

AUTOPSY STUDY OF BLAST CRISIS IN PATIENTS WITH
CHRONIC GRANULOCYtic LEUKEMIA, HIROSHIMA AND NAGASAKI
1949-69

慢性骨髄性白血病患者における急性転化の剖検的研究，広島および長崎
1949 - 69年

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助

DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory groups, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

AUTOPSY STUDY OF BLAST CRISIS IN PATIENTS WITH
CHRONIC GRANULOCYtic LEUKEMIA, HIROSHIMA AND NAGASAKI
1949-69

慢性骨髄性白血病患者における急性転化の剖検的研究，広島および長崎
1949 - 69年

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助

DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with Funds Provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
U.S.A. NATIONAL CANCER INSTITUTE
U.S.A. NATIONAL HEART AND LUNG INSTITUTE
U.S.A. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米国学士院一学会議と日本国厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会，米国癌研究所，米国心臓・肺臓研究所
米国環境保護庁および日本国厚生省国立予防衛生研究所
の研究費による

CONTENTS

目次

Summary 要約 1

Introduction 緒言 1

Materials and Methods 材料および方法 2

Results 結果 3

Discussion 考察 7

References 参考文献 9

Table Chronic granulocytic leukemia with and without blast crisis, Hiroshima & Nagasaki, 1949-69
 表 慢性骨髄性白血病患者中の急性転化を伴う例および伴わない例, 広島・長崎, 1949-69年

1. by sample classification and radiation dose 調査群および放射線量別 4

2. grouped by year of death 死亡年度別分類 5

3. by age at onset and age at death 発病時年齢および死亡時年齢別 5

4. by sex 性別 5

5. Hemorrhage manifestations in chronic granulocytic leukemia with and without blast crisis, Hiroshima & Nagasaki, 1949-69
 慢性骨髄性白血病患者中の急性転化を伴う例および伴わない例における出血性発症: 広島・長崎, 1949-69年 6

6. Leukemia cell infiltration in chronic granulocytic leukemia with and without blast crisis, Hiroshima & Nagasaki, 1949-69
 慢性骨髄性白血病患者中の急性転化を伴う例および伴わない例における白血細胞浸潤: 広島・長崎, 1949-69年 6

7. Average duration of disease (month) in chronic granulocytic leukemia with and without blast crisis, by age at death, Hiroshima & Nagasaki, 1949-69
 慢性骨髄性白血病患者中の急性転化を伴う例および伴わない例における平均持続期間(月数): 死亡時年齢別, 広島・長崎, 1949-69年 7

8. Average duration of disease (month) in chronic granulocytic leukemia with and without blast crisis, by year of death, Hiroshima & Nagasaki, 1949-69
 慢性骨髄性白血病患者中の急性転化を伴う例および伴わない例における平均持続期間(月数): 死亡時年度別, 広島・長崎, 1949-69年 7

Approved 承認 25 January 1973

AUTOPSY STUDY OF BLAST CRISIS IN PATIENTS WITH CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA, HIROSHIMA AND NAGASAKI 1949-69

慢性骨髄性白血病患者における急性転化の剖検的研究，広島および長崎
1949 - 69年

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.¹; TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. (石丸寅之助)^{2*};
DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.^{1**}

Departments of Pathology¹ and Statistics²

病理部¹ および統計部²

SUMMARY

A study was made of 23 instances of terminal blast crisis which occurred in 101 chronic granulocytic leukemias who came to autopsy in Hiroshima and Nagasaki during the period 1949-69. There was no evidence that the occurrence of blast crisis was related to prior radiation exposure at the time of the A-bomb. Blast crisis was found more frequently in recent years, but the increase was not statistically significant. Hemorrhage into the gastrointestinal tract and lungs and leukemic cell infiltrates in the kidneys, gastrointestinal tract, and adrenals were found more frequently in leukemias with terminal blast crisis.

INTRODUCTION

A large increase in the occurrence of leukemia in the heavily irradiated group of survivors in Hiroshima and Nagasaki was one of the earliest documented effects of irradiation from the A-bomb.^{1,2} However, no individual case could be specifically recognized and designated as being radiation-induced rather than of the 'usual spontaneous' type.³ Continuous and repeated study and comparison of many features of leukemia have uncovered no clinical, hematologic, chromosomal or pathological differences between irradiated leukemic survivors and controls.^{4,5} The

要約

1949年から1969年の間に広島および長崎において剖検を行なった慢性骨髄性白血病101例のうち、末期に急性転化がみられた23例について調査を行なった。急性転化の発生が原爆放射線被曝と関係があるという証拠は認められなかった。急性転化は近年に至りその頻度が増加しているが、統計的に有意な差は認められなかった。末期に急性転化がみられた白血病例には、胃腸管および両肺への出血ならびに両腎、胃腸および副腎皮質における白血病細胞浸潤の頻度が高かった。

緒言

広島および長崎の強度放射線被曝群における白血病の大幅な増加は、原爆被曝の影響として最初に報告されたものの一つであった。^{1,2} しかし、個々の例について、それが「通常の自然発生」のものではなく、放射線誘発性のものであるとして具体的に確認して分類することはできなかった。³ その後も白血病について調査が継続され、何回も再検討が行なわれており、また白血病の多くの面についての比較調査も実施されているが、被爆者およびその対照者における白血病例の間に臨床所見、血液学的所見、染色体所見または病理学的所見に差は認められていない。^{4,5} 白血病の別の面、すなわち、慢性骨髄性白

*Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare

厚生省国立予防衛生研究所広島支所

**Surgeon, U.S. Public Health Service, Environmental Protection Agency, Office of Research and Monitoring Radiation Research, assigned to ABCC
米国公衆衛生局および環境保護庁人体影響研究所所属医師、ABCCへ派遣

study of another feature of leukemia, the occurrence of blast crisis in patients with chronic granulocytic leukemia (CGL), provides still another opportunity to search for a distinguishing characteristic of radiation-induced leukemia.

Blast crisis is a transformation of CGL into a leukemia with cytologically immature blast forms in the bone marrow and peripheral blood and the development of a picture closely resembling that of acute granulocytic leukemia. At this time, the prognosis becomes that of the acute fulminating form of leukemia. The reported frequency of conversion from CGL to the acute blastic form varies from 18% to 95%.²⁰ Often in the blast crisis, the "total immaturity count," that is the summation of myeloblasts and promyelocytes in the bone marrow and peripheral blood is in excess of 30%. Blast crisis may be recognized at autopsy when a patient who previously had well-documented CGL is found to have unequivocal evidence of myeloblastic infiltration in bone marrow, spleen and other tissues. There appears to be no correlation between preceding antileukemic therapy and the appearance of blast crisis,^{7,8} but the possibility of myelotoxic effects of a new mutation induced by X-rays, radioactive isotopes or chemotherapy can not be entirely excluded. Many studies have been published on blast crisis in CGL, especially with regard to cytogenetic,^{9,10} cytochemical,⁹ autoradiographic,¹⁰ kinetic^{11,12} and clinical¹³⁻¹⁵ aspects. This report examines the relation of blast crisis to whole-body irradiation at the time of the bomb (ATB) and describes the autopsy findings in 23 cases of CGL with terminal blast crisis found among 101 CGL cases autopsied in Hiroshima and Nagasaki, Japan, during the period 1949-69.

MATERIALS AND METHODS

In both Hiroshima and Nagasaki, a concerted and vigorous special hematologic (HE39) leukemia surveillance program¹⁶ has been maintained by the University Medical Schools, the Medical Societies and ABCC. Doctors are offered hematologic consultation and laboratory service for any patient who has any indication of a hematologic disorder in an effort to arrive at a correct diagnosis and to document all cases of leukemia occurring in the two cities. Peripheral blood and bone marrow smears are retained in files and are available for subsequent reevaluation during the patient's clinical course as well as for comparison with autopsy findings. It is believed that since 1949 almost all patients with leukemia in the two cities have been recognized and have come under observation. Therefore all persons in the two cities diagnosed as having leukemia including members of the fixed population described

血病患者における急性転化の発生を調査することにより、放射線誘発性白血病の区別を可能とする特性の有無についてあらためて探索を試みる機会が得られた。

急性転化とは、慢性骨髄性白血病の骨髄および末梢血液に細胞学的に未熟な芽球が出現し、急性骨髄性白血病に類似した病像へ変化することをいう。現在では、その予後は急性電撃性白血病と同じである。慢性骨髄性白血病の急性転化の頻度は18%—95%であると報告されている。²⁰ 急性転化においては、骨髄および末梢血液における骨髄芽球および前骨髄球の和である「未熟細胞総数」は30%以上になることがしばしばある。以前に慢性骨髄性白血病を示す資料が詳細に記録されている患者において剖検で骨髄、脾臓およびその他の組織に骨髄芽球浸潤の明白な徴候があつて急性転化と認められる場合がある。以前に受けた抗白血病治療と急性転化の発生とは相関がないように思われるが、^{7,8} X線、放射性同位元素または化学療法によって誘発された新たな突然変異が骨髄毒性効果を有する可能性は完全には否定できない。慢性骨髄性白血病における急性転化、特にその細胞遺伝学、^{9,10} 細胞化学、⁹ オートラジオグラフィ、¹⁰ 動力学、^{11,12} および臨床¹³⁻¹⁵の面については、多くの研究報告がある。本報告書では、1949—69年の期間に広島および長崎で剖検された慢性骨髄性白血病101例中、末期に急性転化を示した23例について急性転化と原爆時の全身放射線被曝との関連を検討し、また、その剖検所見について述べる。

材料および方法

広島・長崎両市においては、大学医学部、医師会およびABCCが共同して特別の血液学的白血病調査プログラム(HE39)¹⁶を集中的かつ強力に継続している。それによって、両市で血液疾患の疑いのある例について正しい診断を確立し、また両市に発生する白血病の全例を記録するため、地元の医師に血液学的な助言および臨床検査のサービスを行なっている。末梢血液および骨髄塗抹標本は保管され、患者のその後の経過の評価に利用されるのみならず、剖検所見との比較に利用される。1949年以来、両市における白血病患者のほとんど全例が探知され、観察されているものと考えられる。したがって、下記の固定集団中の対象者をも含めて両市で白血病の診断を受けた者はことごとくHE39調査に登録されている。しかし、

below are included in the HE39 sample. However, because the population from which this sample is drawn is open-ended and constantly varies, it cannot be used for prevalence studies.

The JNIIH-ABCC Life Span Study (LSS) sample, the usual basis for study of prevalence and of radiation effects at ABCC, consists of a fixed population of approximately 100,000 irradiated and non-irradiated persons selected from census listings of persons resident in Hiroshima and Nagasaki on 1 October 1950. The control subjects were matched by age and sex to the proximally exposed survivors. The radiation dose estimate in rad for each survivor was determined after personal interview by trained investigators and corrected for shielding.¹⁷ No radiation dose estimate could be made for a small group of these survivors because of peculiar and unusual shielding configurations. A radiation dose estimate was made in a similar manner for all survivors in the HE39 program including those discovered to have leukemia but who had not been selected for the LSS sample. Appropriate cases from both samples were used in this study of the relation between the occurrence of blast crisis in CGL and radiation exposure ATB. Clinical data, gross tissues, autopsy protocols, histologic sections and available peripheral and bone marrow smears of all patients with an autopsy diagnosis of CGL were reviewed and the findings were recorded without knowledge of radiation exposure data. The presence of gross hemorrhage and microscopic leukemic cell infiltration in selected tissues and organs was recorded. Duration of disease was calculated as accurately as the clinical history would permit.

RESULTS

There were 101 cases of CGL among the 474 cases of leukemias of all types in the HE39 sample that were autopsied from 1949 through 1969. Twenty-three of the patients with CGL had terminal blast crisis. Table 1 shows the incidence of blast crisis in CGL in the HE39 and LSS samples and the estimated exposure dose ATB in rad. In the larger HE39 series only 1 of 15 persons with CGL exposed to 100 rad or more ATB had blast crisis while 14 of 62 persons exposed to less than 1 rad ATB had blast crisis. In the LSS sample 4 of 8 persons with CGL exposed to from 1 to 99 rad developed blast crisis but of 9 persons with CGL who were exposed to 100 rad or more ATB and 5 who were exposed to less than 1 rad ATB none developed blast crisis. There was no significant evidence of a relation between radiation ATB and the development of blast crisis.

これらの症例の出所となる集団は固定されたものではなく、たえず変動しているため、有病率調査には利用できない。

普通、ABCCで有病率および放射線影響の調査の基礎として用いられる予研—ABCC寿命調査の対象者は、1950年10月1日現在広島または長崎市に居住していた者を記録した人口調査名簿から選定された被爆者および非被爆者約100,000人で構成される固定集団である。対照群は、近距離被爆者と年齢別および性別構成が一致するように組み合わせられた。熟練した調査員が個人面接によって求めた資料を用いて遮蔽状態について補正したrad単位の放射線量推定値が各被爆者について決定されている。¹⁷ 被爆者の一部については、特別の遮蔽状態下にあったため、放射線量の推定が不可能である。寿命調査群に選定されていない者でもHE39調査プログラムで白血病と認められた被爆者全員については同様の方法で放射線量推定が行なわれている。本調査では、この両群から適当な例を選んで慢性骨髄性白血病における急性転化の発生と原爆時の放射線被曝との関係を調べた。放射線被曝に関する資料を伏せて、慢性骨髄性白血病の剖検診断を有する者全員の臨床資料、肉眼的組織、剖検記録、組織切片ならびに入手されている末梢血液および骨髄塗抹標本を再検討し、所見の記入を行なった。特定の組織および臓器における肉眼的出血や顕微鏡的白血病細胞浸潤の有無を調べて記録した。持続期間は臨床病歴に基づいてできうるかぎり正確に計算した。

結果

HE39調査群では、1949—69年の間に剖検されたすべての病型の白血病474例のうち、101例は慢性骨髄性白血病であった。その中で23例に、末期に急性転化が認められた。表1は、HE39および寿命調査群中の急性転化の頻度とrad単位の推定原爆時被曝線量を示す。大規模なHE39調査に含まれている慢性骨髄性白血病例の中で原爆時100rad以上に被曝した者15例のうち急性転化が認められたのはわずか1例にすぎなかったが、原爆時1rad未満に被曝した者62例のうちには14例あった。寿命調査群においては、慢性骨髄性白血病例の中で1—99radに被曝した8例のうち4例に急性転化が発生したが、原爆時100rad以上に被曝している慢性骨髄性白血病9例および原爆時1rad未満に被曝している者5例のうちでは、急性転化を発生した者は1例もなかった。原爆被曝と急性転化の発生との関連を示す有意な徴候は認められなかった。

Blast crisis in the HE39 autopsy series occurred more frequently in recent years, but the increase was not statistically significant (Table 2). It was found in 12.5% of CGL autopsies performed in 1949-55 and progressively increased to 39% in 1966-69. Examination of the distribution of these cases by age (Table 3) showed that blast crisis occurred in 20% to 25% of each group regardless of age. The male-female ratio (Table 4) for all cases of CGL was 2:1 and this was not significantly different for the patients with blast crisis.

Gross hemorrhage was more frequent in the lungs and gastro-intestinal tract (Table 5) in patients with blast crisis, the difference was statistically significant or suggestive. Leukemic cell infiltration in histologic sections of various tissues (Table 6) was more frequent in patients with blast crisis. This was statistically suggestive or significant for the kidneys, gastro-intestinal tract, and adrenals. In blast crisis the infiltrates consisted of myeloblasts and mature cells and in CGL without blast crisis they were almost entirely of mature cells.

The average duration of disease for CGL with and without blast crisis was 41.3 and 29.4 months respectively, and this difference in duration of disease remained statistically significant when examined by age at death (Table 7). Table 8 gives the duration of CGL with and without blast crisis in four different periods. In recent years the disease was of larger duration in CGL patients with and without blast crisis. Apparently this reflected response to the increased use of chemotherapy and possibly was related to the increased frequency of occurrence of blast crisis (Table 2).

近年は、HE39剖検例中に急性転化が以前より多く認められているが、統計的に有意の差は認められなかった(表2)。1949-55年には剖検の行なわれた慢性骨髄性白血病の12.5%に認められたが、その後しだいに増加して1966-69年には39%に認められている。これらの例の年齢別分布を調べると(表3)、急性転化は年齢に関係なく各群の20%-25%に発生していることが認められた。慢性骨髄性白血病の全例における男女比(表4)は2:1であったが、急性転化のみられる例における比もこれと有意な差を示さなかった。

急性転化のみられる例では、肺と胃腸管に肉眼的出血が多い傾向が認められた(表5)。各種組織の組織切片における白血病細胞浸潤(表6)は、急性転化のみられる例により多く認められた。これは、腎、胃腸管および副腎において統計的に有意または示唆的であった。急性転化では骨髄芽球および成熟細胞による浸潤があり、急性転化を伴わない慢性骨髄性白血病ではほとんどすべてが成熟細胞による浸潤であった。

急性転化を伴う場合と伴わない場合の慢性骨髄性白血病の平均持続期間はそれぞれ41.3および29.4か月であり、死亡時年齢別にみても持続期間におけるこの差は統計的に有意であった(表7)。表8には、急性転化を伴う場合と伴わない場合の慢性骨髄性白血病の持続期間を四つの時期別に示した。近年では、急性転化を伴う場合も伴わない場合も、慢性骨髄性白血病患者の持続期間は延長している。これは化学療法の普及を反映したものと思われ、このことがあるいは急性転化の発生頻度の増加と関連があるかもしれない(表2)。

TABLE 1 CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WITH AND WITHOUT BLAST CRISIS BY SAMPLE CLASSIFICATION AND RADIATION DOSE, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

表1 慢性骨髄性白血病例中の急性転化を伴う例および伴わない例：調査群および放射線量別、広島・長崎、1949-69年

Sample Classification	T65 Radiation Dose (rad)				Total
	No Estimate	≥100	99-1	<1	
HE39*					
CGL with blast crisis	2	1	6	14	23
CGL without blast crisis	4	14	12	48	78
Total	6	15	18	62	101
LSS**					
CGL with blast crisis	1	-	4	-	5
CGL without blast crisis	2	9	4	5	20
Total	3	9	8	5	25

* HE39 - All autopsy cases with CGL including LSS cases. There were 4 persons (1 with and 3 without blast crisis) who were born after 1945.

** LSS - The fixed Life Span Study sample selected from - 1950 census listings consisting of radiation exposed survivors and controls.

TABLE 2 CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WITH AND WITHOUT BLAST CRISIS, GROUPED BY YEAR OF DEATH, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

表2 慢性骨髄性白血病例中の急性転化を伴う例および伴わない例：死亡年度別分類，広島・長崎，1949—69年

Year of death	With Blast crisis		Without Blast crisis		Test of Significance
	No.	%	No.	%	
1949-55	2	12.5	14	87.5	$\chi^2=3.843$ df=3 P>.10
1956-60	10	20.0	40	80.0	
1961-65	4	23.5	13	76.5	
1966-69	7	38.9	11	61.1	
Total	23	22.8	78	77.2	

TABLE 3 CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WITH AND WITHOUT BLAST CRISIS, BY AGE AT ONSET AND AGE AT DEATH, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

表3 慢性骨髄性白血病例中の急性転化を伴う例および伴わない例：発病時年齢および死亡時年齢別，広島・長崎，1949—69年

	With Blast crisis		Without Blast crisis		Test of Significance
	No.	%	No.	%	
Age at onset					
<15	2	20.0	8	80.0	$\chi^2=.218$ df=2 P>.10
15-39	12	25.0	36	75.0	
40+	9	21.4	33	78.6	
Unknown	0		1	100.0	
Total	23	22.8	78	77.2	
Age at death					
<15	0	0.	4	100.0	$\chi^2=1.233$ df=2 P>.10
15-39	11	23.4	36	76.6	
40+	12	22.8	38	76.0	
Total	23	22.8	78	77.2	

TABLE 4 CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WITH AND WITHOUT BLAST CRISIS, BY SEX, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

表4 慢性骨髄性白血病例中の急性転化を伴う例および伴わない例：性別，広島・長崎，1949—69年

Sex	With Blast crisis		Without Blast crisis		Test of Significance
	No.	%	No.	%	
Male	16	23.5	52	76.5	$\chi^2=.068$ P>.10
Female	7	21.2	26	78.8	
M/F Ratio	2.3		2.0		

TABLE 5 HEMORRHAGE MANIFESTATIONS IN CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WITH AND WITHOUT BLAST CRISIS, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

表5 慢性骨髄性白血病例中の急性転化を伴う例および伴わない例における出血性発症：
広島・長崎，1949—69年

Organ	With Blast crisis				Without Blast crisis				Test of Significance df = 1
	Hemorrhage				Hemorrhage				
	Present		Absent		Present		Absent		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Brain	6	30.0	14	70.0	15	27.3	40	72.7	$\chi^2 = .054$ P > .10
Lung	14	60.9	9	39.1	25	32.0	53	68.0	$\chi^2 = 5.067$ P < .05
G-I	13	56.5	10	43.5	25	32.0	53	68.0	$\chi^2 = 3.549$ 10 > P > .05
Kidney	8	34.8	15	65.2	19	24.4	59	75.6	$\chi^2 = .525$ P > .10
Skin	7	30.4	16	69.6	13	16.7	65	83.3	$\chi^2 = 1.342$ P > .10

TABLE 6 LEUKEMIC CELL INFILTRATION IN CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WITH AND WITHOUT BLAST CRISIS, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

表6 慢性骨髄性白血病例中の急性転化を伴う例および伴わない例における白血病細胞浸潤：
広島・長崎，1949—69年

Organ*	With blast crisis				Without blast crisis				Test of significance df = 1
	Leukemic infiltration				Leukemic infiltration				
	Present		Absent		Present		Absent		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Brain	7	35.0	13	65.0	11	20.8	42	79.2	P > .10
Liver	22	95.6	1	4.4	62	79.5	16	20.5	P > .10
Kidney	18	78.3	5	21.7	43	55.1	35	44.9	$\chi^2 = 3.066$.10 > P > .05
Lung	15	65.2	8	34.8	35	44.9	43	55.1	P > .10
G-I	13	56.5	10	43.5	25	32.1	53	67.9	$\chi^2 = 3.549$.10 > P > .05
Heart	9	39.2	14	60.8	27	34.5	51	65.4	P > .10
Bone marrow	23	100.0	0	0.0	68	87.2	10	12.8	P > .10
Spleen	23	100.0	0	0.0	68	87.2	10	12.8	P > .10
Lymph nodes	21	91.3	2	8.7	68	87.2	10	12.8	P > .10
Pituitary	6	30.0	14	70.0	8	15.1	45	84.9	P > .10
Adrenal	11	47.8	12	52.2	20	25.6	58	74.4	$\chi^2 = 3.133$ P < .05
Testis (M)	8	50.0	8	50.0	16	30.8	36	69.2	P > .10
Uterus (F)	3	42.9	4	57.1	4	15.4	22	84.6	P > .10

* The brain and pituitary gland was available for examination in 73 autopsies; all other organs and tissues in 101 autopsies.

TABLE 7 AVERAGE DURATION OF DISEASE (MONTH) IN CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WITH AND WITHOUT BLAST CRISIS, BY AGE AT DEATH, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

表7 慢性骨髄性白血病例中の急性転化を伴う例および伴わない例における平均持続期間(月数): 死亡時年齢別, 広島・長崎, 1949-69年

Age at death	With Blast crisis		Without Blast crisis	
	Duration	No.	Duration	No.
<15	0	0	18.3	4
15-39	46.1	11	34.8	35*
40-59	40.7	10	26.7	27
60+	18.0	2	23.1	11
Total	41.3	23	29.4	77

Note: 1. *One case excluded because age at onset was unknown.
2. U-test for survival month between cases with and without blast crisis. P<.05:Z score 2.098

TABLE 8 AVERAGE DURATION OF DISEASE (MONTH) IN CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WITH AND WITHOUT BLAST CRISIS, BY YEAR OF DEATH, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

表8 慢性骨髄性白血病例中の急性転化を伴う例および伴わない例における平均持続期間(月数): 死亡時年度別, 広島・長崎, 1949-69年

Year of death	With blast crisis		Without Blast crisis		Total	
	Duration	No.	Duration	No.	Duration	No.
1949-55	31.5	2	22.9	14	24.0	16
1956-60	41.2	10	25.8	40	28.9	50
1961-65	40.7	4	31.0	13	33.3	17
1965-69	44.5	7	50.6	10*	48.1	17
Total	41.3	23	29.4	77	32.1	100

*One case was excluded because onset of disease was unknown.

DISCUSSION

Blast crisis was clearly defined as early as 1938 by Forkner.¹⁸ Death generally occurred within 6 months after the onset of blast crisis and it was frequently seen in the terminal stages of CGL. Kirshbaum et al¹⁹ found blast crisis present in 3 of 17 (18%) patients with CGL. Shimkin et al¹⁴ diagnosed it in approximately 25% of 212 patients with CGL. Morrow et al,¹³ Ghose et al,¹⁵ Moloney⁸ and Gardikas et al²⁰ all indicated that blast crisis occurred in more than 60% of their cases. Lawrence et al⁷ found that blast crisis developed in at least one-third of their 129 CGL patients treated with 32p alone or combined with roentgen rays.

考 察

急性転化は1938年ごろにすでに Forkner¹⁸ によって明確に定義されていた。急性転化の発生から6か月以内に死亡することが多く、慢性骨髄性白血病の末期にその発生が多く認められた。Kirshbaumら¹⁹は慢性骨髄性白血病患者17例中3例(18%)に急性転化を認めている。Shimkinら¹⁴は、慢性骨髄性白血病患者212例の約25%にそれを診断している。Morrowら、¹³ Ghoseら、¹⁵ Moloney⁸ および Gardikasら²⁰は、患者の60%以上に急性転化が発生したことを指摘している。Lawrenceら⁷は、32pの単独投与またはX線療法との併用投与を受けた慢性骨髄性白血病患者129例のうち、少なくともその3分の1に急性転化が発生したことを認めた。

The incidence of blast crisis in our series was studied by age at onset, year of onset and relation to total duration of disease. Except for the most recent 4-year period patients with terminal blast crisis had CGL of significantly longer duration and this was true for all age groups. This is in accord with the general opinion that CGL will terminate in blast crisis if death does not occur from some prior complication of the disease.

Hemorrhagic diathesis was found more frequently at autopsy in CGL patients with than without blast crisis. This may have been a result of thrombocytopenia and leukemic thrombotic phenomenon associated with the rapid proliferation of blast cells. The occurrence of blast crisis suggests the transformation of a relatively less malignant to a more malignant form of leukemia. Some investigators have suggested that this represents an actual transformation to acute granulocytic leukemia. Others have described the difficulty in reaching an accurate diagnosis if the patient is first seen in blast crisis. Cytogenetic studies however show that the Philadelphia chromosome is still found in cells during blast crisis. In our cases the finding of more numerous infiltrations of leukemic cells in various tissues of patients with blast crisis indicates a more active and proliferative stage of CGL. In one patient, multiple nodules up to 2 cm in diameter were formed which were typical of granulocytic sarcoma (chloroma).

Most important for our purpose, no evidence was found that blast crisis was more frequent in A-bomb survivors who were exposed to ionizing radiation ATB than in nonexposed persons. Consequently, in still another way, we have been unable to distinguish post-irradiation leukemia from 'spontaneous' leukemia.

今回の調査で急性転化の頻度を、発病時年齢、発病年度および総持続期間別に検討した。最近の4年間を除けば、末期に急性転化を示した慢性骨髄性白血病における持続期間は有意に長いと認められたが、これはすべての年齢群に言えることであった。このことは、合併症で早期に死亡しない場合には、慢性骨髄性白血病の末期に急性転化が発生するという一般的な意見と一致する。

急性転化を伴う慢性骨髄性白血病例では、伴わない場合よりも剖検で出血素質が多く認められた。これは、芽球の急速な増殖に関連する血小板減少症ならびに白血病性血栓現象の結果であるかもしれない。急性転化の発生は、比較的悪性度の低い型の白血病から悪性度の高い白血病への転換を示唆する。急性転化は実は急性骨髄性白血病への転換であるという研究者もいる。その他、急性転化の発生した時に初診を行なった場合は、正確な診断を確立することが困難であると述べている者もある。しかし、細胞遺伝学的検査では、急性転化の発生後においても細胞に Philadelphia 染色体が認められる。今回の調査では、急性転化のみられる例の各組織に白血病細胞浸潤を多く認めたという所見は、慢性骨髄性白血病がより活動的かつ増殖の著しい段階にあることを示す。1例においては、直径2 cmにも達する多発性結節が認められたが、それは顆粒球性肉腫(緑色腫)の典型的なものであった。

今回の調査で最も重要な所見は、原爆時に電離放射線を受けた被爆者には非被爆者よりも急性転化が多いという徴候が認められなかったことである。したがって、別の方法を用いても放射線被曝後の白血病と「自然発生」白血病とを区別することができなかった。

REFERENCES

参考文献

1. FOLLEY JN, BORGES W, YAMAWAKI T: Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 13:311-21, 1952
2. HEYSSEL R, BRILL AB, WOODBURY LA, NISHIMURA ET, GHOSE T, HOSHINO T, YAMASAKI M: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 15:313-31, 1960
3. MOLONEY WC, LANGE RD: Cytologic and biochemical studies on granulocytes in early leukemia among atomic bomb survivors. *Texas Rep Biol Med* 12:887-97, 1954
4. ANDERSON RE, YAMAMOTO T, YAMADA A, WILL DW: Autopsy study of leukemia in Hiroshima. *Arch Pathol* 78:618-25, 1964
5. LIU PI, ISHIMARU T, MCGREGOR DH, OKADA H, STEER A: Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki. 1949-69. *Cancer* 31:948-55, 1973
6. LIU PI, ISHIMARU T, MCGREGOR DH, STEER A: Autopsy study of leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1949-69. *ABCC TR* 31-71
7. LAWRENCE JH, DOBSON RL, LOW-BEER BVA, BROWN BR: Chronic myelogenous leukemia. A study of 129 cases in which treatment was with radioactive phosphorus. *JAMA* 136:672-7, 1948
8. MOLONEY WC: Treatment of chronic leukemia. *Proc Internat Conf on Leukemia-Lymphoma*. Ed by Zarafonitis Chris JD. Philadelphia, Lea and Febiger, 1968. pp 447-50
9. HAMMOUDA F, OUAGLINO D, HAYHOE FGJ: Blastic crisis in chronic granulocytic leukemia, cytochemical, cytogenetic, and autoradiographic studies in four cases. *Br Med J* 1:1275-81, 1964
10. EZDINLI EZ, SOKAL JE, CROSSWHITE L, SANDBERG AA: Philadelphia-chromosome-positive and -negative chronic myelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 72:175-82, 1970
11. GODWIN HA, ZIMMERMAN TS, PERRY S: Peripheral leukocyte kinetic studies of acute leukemia in relapse and remission and chronic myelocytic leukemia in blast crisis. *Blood* 31-6:686-98, 1968
12. PERRY S, GODWIN H, ZIMMERMAN T: Leukocyte dynamics in acute leukemia and blast crisis. *Blood* 30:892, 1967
13. MORROW GW Jr, PEASE GL, STROEBEL CF, BENNETT WA: Terminal phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 18:369-74, 1965
14. SHIMKIN MB, METTIER SR, BIERMAN HR: Myelocytic leukemia: an analysis of incidence, distribution and fatality, 1910-48. *Ann Intern Med* 35:194-212, 1951
15. GHOSE S, RAY RN, CHATTERJEA JB: Observations on blast crisis in chronic myeloid leukaemia. *J Indian Med Assoc* 45:525-32, 1965
16. FINCH SC, HRUBEC Z, NEFZGER MD, HOSHINO T, ITOGA T: Detection of leukemia and related disorders, Hiroshima and Nagasaki, Research Plan. *ABCC TR* 5-65
17. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 1-68
18. FORKNER CE: Leukemia and allied disorders. New York, Macmillan 1938. p 333
19. KIRSHBAUM JD, PREUSS FS: Leukemia: A clinical and pathologic study of one hundred and twenty-three fatal cases in a series of 14,400 necropsies. *Arch Intern Med* 71:777-92, 1943
20. GARDIKAS C, THOMOPOULOS D, HATZIOANNOU J, KANAGHINIS HT, JORDANOGLU J, LYBERATOS R: Some data concerning the onset of the acute myeloblastic crisis in chronic myeloid leukemia. *Acta Hematol* 46:201-6, 1971
21. CANELLOS GP, DEVITA VT, WHANG-PENG J, CARBONE PP: Hematologic and cytogenetic remission of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia. *Blood* 38:671-9, 1971
22. KARANAS A, SILVER RT: Characteristics of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia. *Blood* 32:445-59, 1968