

慢性骨髓性白血病 (CML) に対する薬物療法の
可能性——血液幹細胞培養法を応用した
薬剤感受性試験と臨床
(α 型と γ 型インターフェロン)

済生会新潟第二病院血液化療科

小 山 覚

In Vitro Inhibitory Effect of Interferon- α and Interferon- γ
on Granulocyte-Macrophage Colony Forming Units
(CFU-GM) in CML and Healthy Donor. —Application
of In Vitro Sensitivity Test for CML

Satoru KOYAMA

*The Division of Hematology and Oncology,
Saiseikai Niigata Second Hospital*

The inhibitory effect of human interferon-alpha and interferon-gamma on the colony formation of CFU-GM was studied using peripheral blood and bone marrow cells in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) and healthy donors. Both types of interferon inhibited colony growth of CFU-GM in CML and healthy donors. Interferon-alpha suppressed CFU-GM in some patients with CML more strongly than that in healthy donors. Whereas interferon-gamma suppressed CFU-GM in healthy donors more strongly than that in patients with CML. The CFU-GM in peripheral blood mononuclear cells with CML had significantly lower sensitivity to interferon-gamma than that in bone marrow mononuclear cells with CML. These findings indicate that the inhibitory effect of interferon, at least in part, is mediated by hematopoietic accessory cells in blood and bone marrow. From this study, it was suggested that interferon-alpha is a more active therapeutic agent than interferon-gamma for patients with CML. There were some co-relationship between the clinical effect of interferon-alpha and the sensitivity of CFU-GM in patients with CML. In conclusion, the sensi-

Reprint requests to: Satoru KOYAMA,
The Division of Hematology and Oncology,
Saiseikai Niigata Second Hospital

別刷請求先: 〒950-11
新潟県西蒲原郡黒埼町寺地字浦郷280-7
済生会新潟第二病院血液化療科

小 山 覚

tivity test of CFU-GM is beneficial to screening of therapeutic agents in CML.

Key words: chronic myelogenous leukemia (CML), interferon- α (IFN- α) interferon- γ (IFN- γ), CFU-GM

はじめに

慢性骨髄性白血病 (CML) は、血液幹細胞の腫瘍化であることが明かとなっている。3 血球系の造血前駆細胞の分化増殖がみとめられるが、顆粒球系の増殖が優位となる疾患である。一方、培養技術の進歩により各血球系の前駆細胞の増殖を *in vitro* で観察することが可能であるため、治療薬に対する感受性試験が CML では容易に行うことができる。著者は α 型と γ 型インターフェロン (IFN) の顆粒球マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) の増殖に及ぼす影響を正常骨髄と CML 患者で比較検討し、IFN の臨床応用の基礎検討を行ってきたので、臨床成績と比較しその成績を報告する。

対象と方法

1. 細胞分離

健康人の骨髄血と慢性骨髄性白血病患者の骨髄血および末梢血を材料とした。骨髄および末梢血より Ficoll-Hypaque 比重遠心法により単核球を分離した。

2. ヒト・インターフェロン

天然 α 型のヒトリンパ芽球インターフェロン (human lymphoblastoid interferon: HLBI, spesific activity of $>1 \times 10^8$ IU/mg protein: SUMITOMO, Tokyo) と recombinant γ 型の TRP-2 (spesific activity of $>1 \times 10^7$ Japan reference units/mg protein: TAKEDA, Tokyo) を用いた。

3. CFU-GM assay

CFU-GM assay は軟寒天単層法を用いた。コロニー刺激因子 (colony stimulating factor: CSF) の source としては、ヒト胎盤培養上清または CSF 産生腫瘍 (SPT-2) 培養上清を使用した。1-2 $\times 10^5$ 個の target cell を 0.3 % Agar, enriched McCoy's 5A medium, 15% fetal bovine serum (FBS), 10% conditioned medium (CSF source) で総量 1 ml とし培養皿 (35 mm, Falcon) にて 37°C, 5% CO₂ 下で 7 日間培養した。倒立顕微鏡下で観察し 40 個以上の細胞集塊をコロニー、それ以下をクラスターとして算定した。インターフェロンは培養液で希釈し終濃度が 10, 10², 10³, 10⁴ U/ml となるように培養系に添加した。培養液のみの添加群を対照とし、

そのコロニー形成を 100 % として添加群のコロニー形成を比較検討した。

IFN- α と IFN- γ の同時添加は、各々等量の単位数を加え合計の単位が 10², 10³, 10⁴ U/ml となるように添加した。

4. 臨床成績の評価

Philadelphia 染色体陽性慢性骨髄性白血病慢性期患者に対し *in vitro* で CFU-GM の増殖に対する IFN- α の影響を検討後に IFN- α 療法を行い臨床効果と *in vitro* 感受性を比較検討した。治療法は原則として HLBI 600 $\times 10^4$ IU を連日皮下注を行った。臨床効果は、Talpoz らの報告した基準に従って評価した。すなわち、白血球数と血小板数の正常化・末梢血よりの幼若顆粒球の消失・脾腫および臨床症状の消失のすべてを満たした場合を血液学的完全寛解、白血球数または血小板数が前値より 50% 以上減少した場合を血液学的部分寛解、それ以外を無効とした。

今回の検討では、血液学的完全寛解例のみを good response group, 部分寛解例と無効例を poor response group として臨床効果により 2 群に分けて HLBI に対する CFU-GM の *in vitro* の感受性を比較した。

5. 有意差検定

Student's *t* test を用いた。

結 果

1. 健康者骨髄 CFU-GM の増殖に及ぼすインターフェロンの影響

健康者 10 名より採取した骨髄単核球に対し IFN- α (HLBI) を 10, 10², 10³, 10⁴ U/ml 添加培養すると CFU-GM コロニー形成は 100 \pm 5.89, 82.3 \pm 13.7, 55.9 \pm 20.2, 22.1 \pm 18.5 と IFN- α の濃度依存性に抑制された。コロニーとクラスターの合計 (plating efficiency) は、105 \pm 3.27, 103 \pm 8.91, 80.0 \pm 19.8, 41.4 \pm 15.7 と低濃度 (10² IU/ml) では、コロニーの減少に従ってクラスターが増加し plating efficiency に変化は無く高濃度 (10⁴ IU/ml) ではコロニー・クラスターともに減少した (表 1)。

表 2 に、IFN- α と IFN- γ の感受性を同時に検討した健康者 3 例の成績を示したが、IFN- γ (TRP-2) に

表 1 健常者 CFU-GM の増殖に及ぼす IFN- α (HLBI) の抑制効果

IFN- α 添加濃度 (IU/ml)	10	10^2	10^3	10^4
コロニー形成率 (%)	100 ± 5.89	82.3 ± 13.7	55.9 ± 20.2	22.1 ± 18.2
plating efficiency (%) (コロニー+クラスター)	105 ± 3.27	103 ± 8.91	80.0 ± 19.8	41.4 ± 15.7

(n=10, mean \pm SD)

表 2 健常者 CFU-GM の増殖に及ぼす IFN- α (HLBI) と IFN- γ (TRP-2) の抑制効果

IFN 添加濃度 (U/ml)	10^2	10^3	10^4
IFN- α (HLBI) 添加 コロニー形成率 (%)	80 ± 15	57 ± 6.1	42 ± 9.0
IFN- γ (TRP-2) 添加 コロニー形成率 (%)	48 ± 11	10 ± 7.1	0.4 ± 0.8
同時添加 (HLBI+TRP-2) コロニー形成率 (%)	43 ± 23	0.8 ± 1.3	0.0 ± 0.0

(n=3, mean \pm SD)

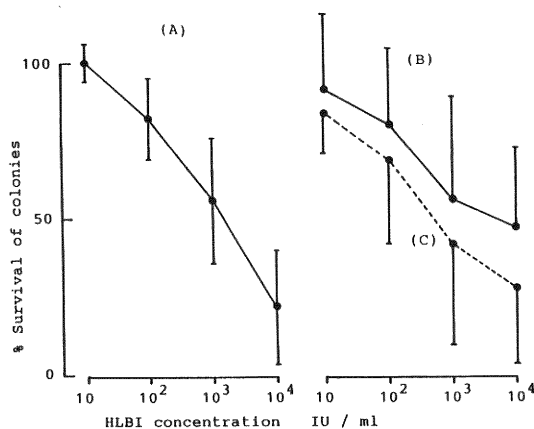


図 1 CFU-GM のコロニー形成に対する IFN- α (HLBI) の抑制効果

- (A); 健常者骨髄単核球を target cell とした場合 (n=10)
(B); CML 骨髄単核球を target cell とした場合 (n=14)
(C); CML 末梢血単核球を target cell とした場合 (n=14)

(mean \pm SD にて表示)

においても IFN- α と同様な濃度依存性の抑制が認められたが、各濃度とも IFN- α に比較し抑制は強く、 10^4 U/ml ではコロニー形成はほとんど認められなかった (表 2)。

2. CML 患者 CFU-GM に対するインターフェロンの影響—骨髄と末梢血 CFU-GM での

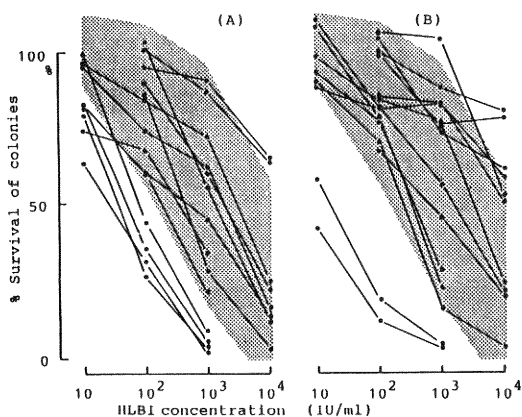


図 2 CML 患者 CFU-GM のコロニー形成に対する IFN- α の抑制効果

- (A); CML 骨髄単核球を target cell とした場合
(B); CML 末梢血単核球を target cell とした場合
(shadow は健常者10例の mean \pm 2SD を表示)

感受性の差

CML 患者では CFU-GM のコロニー形成は添加 IFN- α の濃度依存性に抑制されたが、健常者と比較し抑制の程度 (感受性) は個々の症例でかなりのばらつきが認められた (図 1, 2)。IFN- α 添加では、コロニー形成は末梢血単核球を target とした場合が骨髄単核球を target とした場合よりも強く抑制される傾向があった (図 1, 3)。

表3 CML 患者 CFU-GM の増殖に及ぼす IFN- α と IFN- γ の抑制効果

A. 骨髄単核球 (BMMNC) を target とした場合

IFN 添加濃度 (U/ml)	10 ²	10 ³	10 ⁴
IFN- α (HLBI) 添加 コロニー形成率 (%)	98 \pm 5.1	66 \pm 11	46 \pm 19
IFN- γ (TRP-2) 添加 コロニー形成率 (%)	59 \pm 16	30 \pm 18	6.6 \pm 1.3
同時添加 (HLBI+TRP-2) コロニー形成率 (%)	54 \pm 24	15 \pm 12	0.0 \pm 0.0

B. 末梢血単核球 (PBMNC) を target とした場合

IFN 添加濃度 (U/ml)	10 ²	10 ³	10 ⁴
IFN- α (HLBI) 添加 コロニー形成率 (%)	68 \pm 16	34 \pm 9.5	8.1 \pm 4.9
IFN- γ (TRP-2) 添加 コロニー形成率 (%)	78 \pm 14	56 \pm 3.5	28 \pm 12
同時添加 (HLBI+TRP-2) コロニー形成率 (%)	49 \pm 18	12 \pm 6.1	0.0 \pm 0.0

(n=6, mean \pm SD)表4 治療効果と CML CFU-GM の IFN- α (HLB) 感受性の比較

A. 骨髄単核球 (BMMNC) を target とした場合

IFN- α 添加濃度 (IU/ml)	10 ²	10 ³	10 ⁴
good response group (n=5) コロニー形成率 (%)	87 \pm 15	56 \pm 32	42 \pm 35
poor response group (n=5) コロニー形成率 (%)	91 \pm 11	81 \pm 17	52 \pm 20
両群間の差 (p)	>0.50	<0.25	>0.50

B. 末梢血単核球 (PBMNC) を target とした場合

IFN- α 添加濃度 (IU/ml)	10 ²	10 ³	10 ⁴
good response group (n=5) コロニー形成率 (%)	69 \pm 34	33 \pm 23	9.4 \pm 5.3
poor response group (n=5) コロニー形成率 (%)	89 \pm 10	74 \pm 14	38 \pm 24
両群間の差 (p)	<0.25	<0.025	<0.10

(mean \pm SD)

IFN- γ を添加した場合も、健常者と同様に濃度依存性の抑制が認められたが、IFN- α の場合とは逆に末梢血単核球を target とした場合は、骨髄単核球を target した場合に比べて抑制の程度は有意に弱かった (表 3, 図 4)。

3. 健常者 CFU-GM と CML 患者 CFU-GM のインターフェロンに対する感受性の差

多数例の平均値の比較 (図 1-A, B, C) では IFN- α に対する感受性に健常者と CML で有意差はなかった。CML 患者では、感受性の高い例と感受性の低い例など多様であった (図 2)。

IFN- γ によるコロニー形成の抑制は CML の骨髄 CFU-GM および末梢血 CFU-GM の両者とも健常者骨髄 CFU-GM の感受性よりも有意に低値であった (図 5)。

4. IFN- α と IFN- γ の併用による健常者および CML 患者 CFU-GM の抑制効果

IFN- α と IFN- γ を同時添加すると単独添加の場合よりも健常者と CML の両者ともコロニー形成が強く抑制された (表 2, 3, 図 6)。

5. CML 患者 CFU-GM の IFN- α に対する感受性試験と臨床効果の比較

good response group 5 例と poor response group

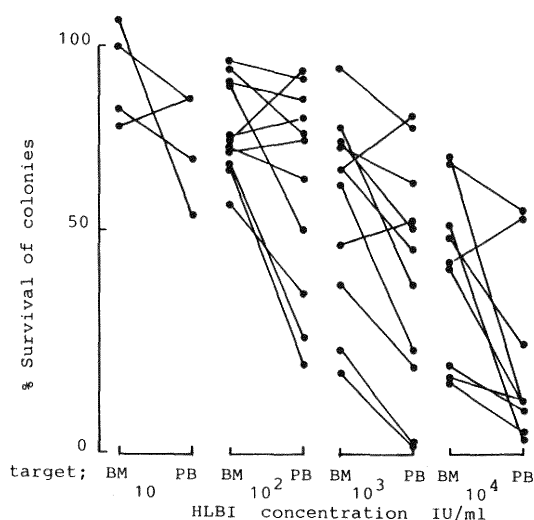


図 3 CML 患者 CFU-GM のコロニー形成に対する IFN- α の抑制効果
(個々の症例での骨髄単核球と末梢血単核球での感受性の差)

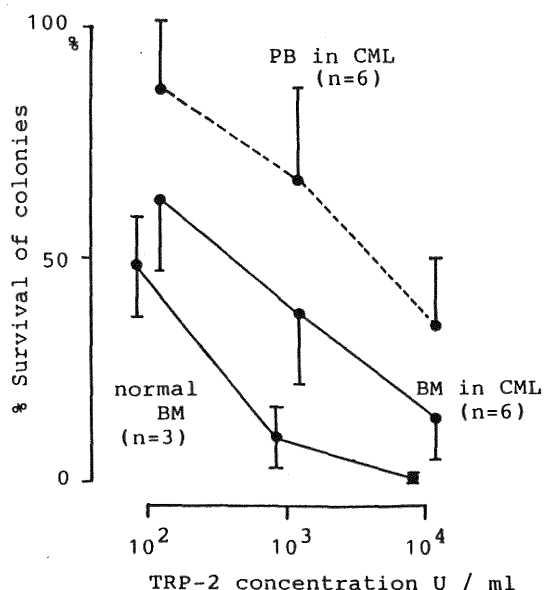


図 5 健常者 (n=3) と CML (n=6) での CFU-GM に対する IFN- γ の抑制効果
(健常者骨髄単核球, CML 骨髄単核球, CML 末梢血単核球での感受性の差)

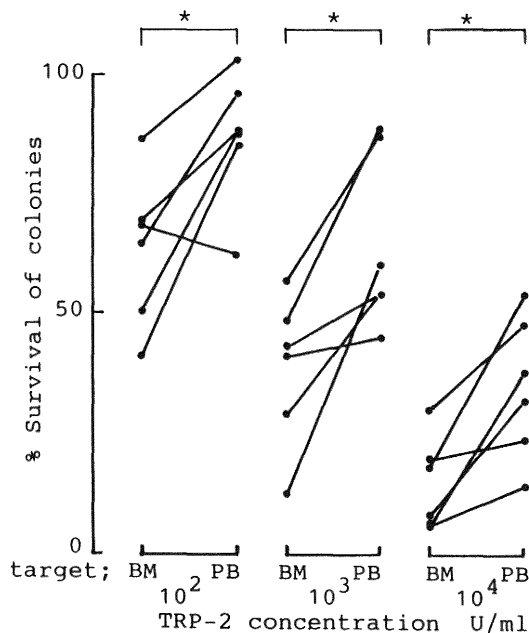


図 4 CML 患者 CFU-GM のコロニー形成に対する IFN- γ の抑制効果
(個々の症例での骨髄単核球と末梢血単核球での感受性の差)
(* $p < 0.025$)

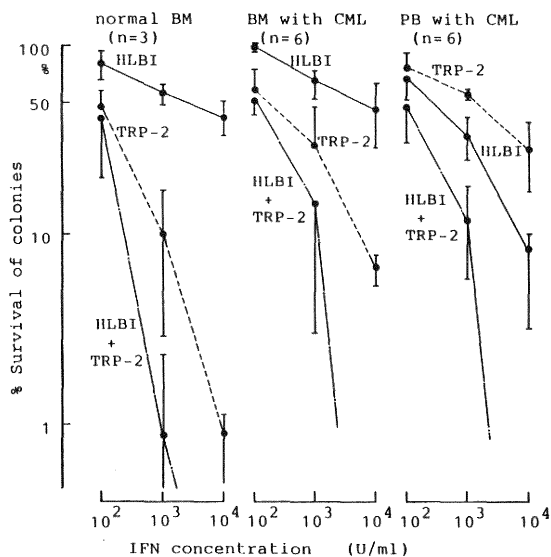


図 6 健常者と CML 患者における IFN- α と IFN- γ に対する感受性の差と, IFN- α と IFN- γ 同時添加時のコロニー形成抑制の増強

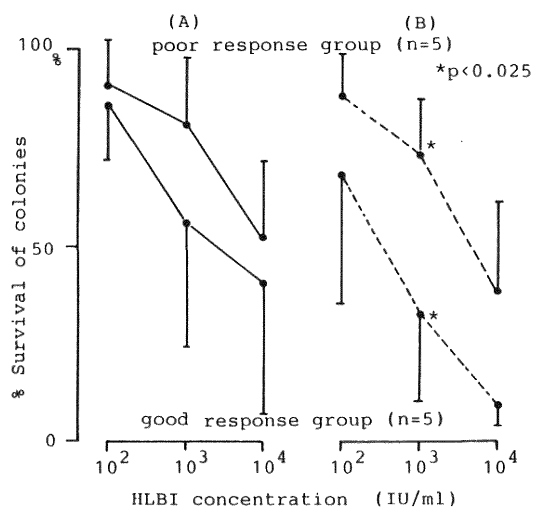


図7 IFN- α 投与反応性 good response group (n=5) と poor response group (n=5) の、IFN- α に対する CFU-GM の感受性の差

(A); CML 骨髄単核球を target cell とした場合

(B); CML 末梢血単核球を target cell とした場合

5例の両群間の IFN- α に対する感受性は平均値では骨髄・末梢血ともに good response group で高かった。統計学的には末梢血単核球を target とし IFN- α を 10² IU/ml 添加した場合には、有意差 ($p < 0.025$) が認められた (図7)。

考 案

1983年に Talpaz らによって、CML 患者に対する IFN- α 投与により血球数や脾腫 (腫瘍量) のコントロールのみならず骨髄染色体分析によって Ph1 染色体陽性率の減少が認められるとの報告¹⁾以来、CML に対する IFN- α の臨床応用が注目されてきた²⁾³⁾。その後、IFN- α 療法により Ph1 染色体が完全に消失する症例が存在することが複数の報告^{4)~7)}で明らかとなり、これまで腫瘍量のコントロールに終始していた CML 薬物療法に画期的な進歩となった。本邦においても、厚生省の認可のための多施設共同研究⁸⁾が行われ、その結果 1991 年には IFN- α に CML の健保適応症が追加され実地臨床に応用が開始された。しかし、IFN- α 単独投与により Ph1 染色体が消失する著効例は全体の 10~20% 程度⁷⁾と推測されていることや、最初から IFN- α に抵抗性を

示す症例が存在する例なども存在する。したがって、治療前に IFN- α の臨床的有効性を予測する方法の開発が一つの課題である。また、サイトカインの一種である IFN- α が Ph1 クローンを選択的に抑制し CML を細胞遺伝学的にも完全寛解に導く機序の解明は生体防御機構を理解する上で重要であるし、有効な IFN- α の投与法の決定にも必須である。このように CML の IFN- α 療法には種々の課題が残されている⁹⁾。

造血前駆細胞の in vitro 培養法の進歩は、造血器疾患の病態解明に多大な貢献を果たしてきた。CML では、顆粒球・マクロファージ系、巨核球系、赤芽球系の 3 血球系統が増加し、診断時すでに in vitro で検出されるコロニーのほとんどが CML クローンであることが明かにされている。さらに、病勢の進展とともに顆粒球・マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) の増加が優勢となってくる。また CFU-GM の late progenitor と考えられる in vitro で 7 日目に形成されるコロニーの前駆細胞が骨髄のみならず末梢血でも増加している。健常者の末梢血中には late progenitor は非常に少ない。著者らは、CML 患者では末梢血中のこの CFU-GM が増加し、骨髄中の密度よりも優位になると予後が不良であることを報告している¹⁰⁾。このようなことから本研究では、CML の病勢に密接に関係している CFU-GM の late progenitor に対する IFN- α と IFN- γ の感受性を検討するとともに、正常造血前駆細胞の感受性と比較し臨床的な意義が得られないか多数例で検討を行った。

健常者 CFU-GM のコロニー形成は、IFN- α の濃度依存性に抑制されたが、低濃度ではコロニーの減少とともにクラスターが増加することより plating efficiency に変化はなく主に cytostatic な作用と推測される。target cell を IFN- α と 1 時間ほど preincubation を行い洗浄後にコロニー形成を検討する pulse exposure 法では健常者、CML の両者においてコロニー形成はまったく抑制されなかったこと³⁾も同様な作用を支持する所見である。

IFN- γ での健常者のコロニー形成の抑制は、IFN- α に比較し強いという結果 (表 2) であったがインターフェロンの単位数は抗ウイルス活性で表現されているため単純な比較は困難である。しかし、高単位の添加ではコロニーの形成のみならずクラスターもほとんど消失してしまい、IFN- α と作用の違いが推測された。著者はすでに、IFN- γ によって刺激された target cell に含まれるマクロファージが液性因子を産生しコロニー形成を抑

制することを報告¹¹⁾している。このように IFN- γ の場合は直接作用のほかにマクロファージの作用が強く反映された結果であり、複数のサイトカインによる効果と思われる。

CML 患者の場合、IFN- α に対する感受性は多様であり、症例全体としてみた場合健常者の感受性と有意差は認められなかった。IFN- α 臨床応用時の反応性の多様性を反映している結果とも考えられる。興味ある所見の一つは target cell の違いによる感受性の差である。図 3 に示すごとく、個々の症例ではほとんどが骨髄単核球での感受性よりも末梢血単核球での感受性が勝っていた。CFU-GM は骨髄より末梢血へ供給されてることから、CFU-GM に感受性の差があると考ええるよりもむしろ、この差は骨髄と末梢の構成細胞の違いによるのではないと思われる。IFN- α では、IFN- γ で認められたマクロファージを介する抑制機構の存在は明かでなかったが¹¹⁾、その他の accessory cell を介する抑制機構の存在もこのような結果から推測される。

IFN- γ では、図 5 に示したように CML での感受性は健常者に比較し明かに低かった。一つの仮説として、CML でのマクロファージの機能不全の存在を考えている。健常者の末梢血単核球や末梢単核球より分離した付着細胞をマクロファージの source として IFN- γ と共に加えて培養することによりコロニー形成の抑制が増強することを認めている（data not shown）。CML のマクロファージの機能についての詳細な報告はないが、マクロファージが CML クローンに置き換わったためにマクロファージ自体の機能が低下している可能性や、CML では顆粒球の増加が著しくマクロファージの密度が減少しているための相対的なマクロファージ機能の低下の可能性などが想像される。マクロファージの機能については、安定した検査法がなく今後の課題であろう。さらに、骨髄と末梢血では、末梢血での感受性が明かに低く、IFN- α とは全く逆の結果であった。このことから、IFN- α と IFN- γ では作用機序がかなり異なっていることが推定される。実際の臨床では IFN- α 無効例に対しても、IFN- γ 投与が有効な例が存在することが報告されている¹²⁾。しかし、IFN- γ の CML に対する有効性は IFN- α に比較して明かに低く¹³⁾、第一選択薬としての意義は低いと考えられている¹⁴⁾。

IFN- α と IFN- γ の同時添加の結果では、コロニー形成の抑制の増強が観察され、CML の臨床においても併用療法の可能性が推測された。

臨床成績と感受性試験の結果は表 4 と図 7 で示した

が、有意差が認められる箇所もあり相関があると思われる。しかし、症例間でばらつきがあること、著しい差となつて表れていないことから実地臨床にすぐに応用するには不十分と考えられた。

以上、in vitro 感受性試験の結果と臨床との関係を考案してきたが、実際にインターフェロンがいかにして CML クローンを選択的に抑制するのか最も大切な作用機序については全く解明されていないというのが現実である。最近の研究ではインターフェロンによって誘導される遺伝子レベルでの変化や情報伝達が研究されて興味ある成績が示されており、今後の発展が期待される分野である。さらに、CML や慢性骨髄増殖症候群に関しては簡便に行うことが可能である in vitro 造血前駆細胞培養法を応用した薬剤感受性試験は正常細胞の反応性と比較することで、種々の情報が得られ、病態の解明や薬剤の選択に有用な手法と考えられた¹⁵⁾¹⁶⁾。

ま と め

1. target cell によって IFN- α と IFN- γ の CFU-GM コロニー形成抑制作用が影響され、accessory cell を介する抑制機構の存在が推測された。
2. CFU-GM コロニー形成抑制試験では、CML で健常者に比較し IFN- α に対して高い感受性を示す症例が存在することが示唆された。一方、IFN- γ では CML 患者の感受性は、健常者よりも低かった。
3. IFN- α 臨床投与での反応性と、in vitro コロニー形成法による IFN- α 感受性試験の成績に相関が認められた。
4. in vitro コロニー形成法による薬剤感受性試験（Ph1 クローンと正常クローンとの感受性の比較）が CML の治療薬の選択に有用な可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり、終始懇切なる御指導、御校閲を賜り、また慢性骨髄性白血病の奥深さを御教授頂きました新潟大学第一内科学教室教授柴田 昭先生に深謝致します。さらに培養技術の直接の御指導を賜りました新潟大学無菌治療部助教授森山美昭先生に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Talpaz, M., Kantarjian, H.M., McCredie, K.B., Mavligit, G.M. and Gutterman, J.U.: Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. Blood, 62:

- 689~692, 1983.
- 2) 小山 覚, 柴田 昭: 慢性骨髄白血病 (CML) に対するインターフェロン療法. 血液科学シリーズ1, 慢性骨髄性白血病 (柴田 昭編) 西村書店, p. 108~118, 1986.
- 3) 小山 覚, 大西昌之, 漆山 勝, 広沢秀夫, 岸 賢治, 高橋益広, 森山美昭, 柴田 昭: 慢性骨髄性白血病に対するインターフェロン療法—基礎的および臨床的検討. 医学のあゆみ, 132(12): 880~884, 1985.
- 4) Talpaz, M., Kantarjian, H.M., McCredie, K.B., Keating, M.J., Trujillo, J. and Guterman, J.: Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 69: 1280~1288, 1987.
- 5) Alimena, G., Morra, E., Lazzarino, M., Liberati, A.M., Montefusco, E., Inverardi, D., Bernasconi, P., Mancini, M., Donti, E., Grignani, F., Bernasconi, C., Dianzani, F. and Mandelli, F.: Interferon alpha-2b as therapy for Ph⁺-positive chronic myelogenous leukemia: A study of 82 patients treated with intermittent or daily administration. *Blood*, 72: 642~647, 1988.
- 6) Freund, M., Wussow, P., Diedrich, H., Eisert, R., Link, H., Wilke, H., Buchholz, F., LeBlanc, S., Fonatsch, C., Deicher, H. and Poliwoda, H.: Recombinant human interferon (IFN) alpha-2b in chronic myelogenous leukemia: dose dependency of response and frequency of neutralizing anti-interferon antibodies. *Br J Haematol*, 72: 350~356, 1989.
- 7) Koyama, S. and Shibata, A.: Interferon-alpha is an active therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol JPN*, 53: 1602~1610, 1990.
- 8) 小山 覚, 森山美昭, 柴田 昭, 三浦恭定, 阿部達生, 浅野茂隆, 宮崎 保, 三浦 亮, 刈米重夫, 外山圭助, 下山正徳, 荒川正昭, 平野正美, 古田精市, 大戸隆明, 瀧野辰郎, 前川 平, 林 英夫, 春山春枝, 細田四郎, 正岡 徹, 蔵本 淳, 鎌田七男, 小
- 熊信夫, 市丸道人: 多施設共同研究による天然型インターフェロン α (HLBI) の慢性骨髄性白血病に対する臨床試験. 癌と化学療法, 15: 2959~2966, 1988.
- 9) 小山 覚, 成田美和子, 青木定夫, 古川達雄, 高橋益広, 岸 賢治, 小池 正, 森山美明, 服部 見, 柴田 昭: インターフェロン (IFN) の臨床応用. 血液疾患のバイオセラピー (柴田 昭・青木延雄編) 医歯薬出版, 東京, p. 125~133, 1991.
- 10) 小山 覚, 広沢秀夫, 藤原正博, 岸 賢治, 高橋益広, 酒井 力, 真田雅好, 森山美昭, 柴田 昭: コロニー形成 (CFU-C) からみた慢性骨髄性白血病の予後—末梢 CFU-C/骨髄 CFU-C 測定の意義. 医学のあゆみ, 132(8): 529~530, 1985.
- 11) Koyama, S. and Narita, M.: In vitro effect of interferon-alpha and interferon-gamma on hematopoietic progenitor cells in bone marrow. *Acta Haematol JPN*, 51: 1540~1549, 1988.
- 12) Kurzrock, R., Talpaz, M., Kantarjian, H.M., Walters, R., Saks, S., Turjillo, J.M. and Guterman, J.U.: Therapy of chronic myelogenous leukemia with recombinant interferon-gamma. *Blood*, 70: 943~947, 1987.
- 13) Kurzrock, R., Guterman, J.U., Kantarjian, H. and Talpaz, M.: Therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon. *Cancer Investigation*, 7: 83~91, 1989.
- 14) 小山 覚, 柴田 昭: 慢性白血病, 病期・病型分類と治療法の選択. 日本臨床 第46巻・1988年増刊号 癌治療学 (上), p. 855~860, 1988.
- 15) 小山 覚: 天然 α 型インターフェロンの造血細胞に及ぼす影響—慢性骨髄性白血病を中心とする慢性骨髄増殖症候群への臨床応用に関する基礎的検討. 薬の知識, 41: 3~11, 1990.
- 16) 漆山 勝, 竹重富雄, 広沢秀夫, 小山 覚, 藤原正博, 岸 賢治, 小池 正, 森山美昭, 服部 見, 柴田 昭: 本態性血小板血症に対する α -インターフェロンの試み—骨髄 CFU-M に及ぼす影響. 医学のあゆみ, 131: 739~740, 1984.

(平成3年10月28日受付)