

## 骨髓線維症の臨床と病理

新潟大学医学部第二病理 根本 啓一・本間 慶一  
大西 義久  
新潟大学医学部第一内科 小池 正・柴田 昭

### Clinicopathologic Studies on Myelofibrosis

Keiichi NEMOTO, Keiichi HOMMA and Yoshihisa OHNISHI

*Second Department of Pathology, Niigata  
University School of Medicine*

Tadashi KOIKE and Akira SHIBATA

*First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine*

Clinical and morphological findings are described in 44 patients with myelofibrosis. Idiopathic myelofibrosis was subclassified into three types: acute, chronic and intermediate type. Acute myelofibrosis (AMF) presented with the following clinical characteristics: pancytopenia, fibrotic bone marrow, absence of a splenomegaly and rapidly fatal course. However, we concluded that it was heterogenous disorder including myelodysplastic syndrome, acute megakaryoblastic leukemia, erythroleukemia, strict case of AMF and so on. Association between megakaryocytic proliferation and myelofibrosis was suggested in several cases.

Key words: Idiopathic myelofibrosis, Acute myelofibrosis, Acute megakaryoblastic leukemia, Panmyelosis.

### I. はじめに

骨髓線維症 (MF) は造血細胞の増殖と骨髓線維化が同一部位あるいは部位を異にして存在する疾患で、その本態について幾多の論議がなされてきている。MF は従来から、原因不明の特発性骨髓線維症 (慢性骨髓線維症, CMF) と悪性リンパ腫, リンパ性白血病, 結核, 骨髓腫, 放射線照射などに伴って発症する続発性骨髓線

維症の二つに大別されてきた。しかし, Lewis ら<sup>1)</sup> は骨髓線維化は認めはするが, CMF とは異なり, 高度の貧血と芽球出現, および経過の短い症例を malignant myelosclerosis として報告した。Bergsmann ら<sup>2)</sup> は malignant の名称を避け, 同様の疾患を急性骨髓線維症 (AMF) と呼んでいる。さらに, Bearman ら<sup>3)</sup> は本疾患の特徴として, 骨髓で汎骨髓症と線維化を認め, 末梢血では汎血球減少を示し, 脾腫を欠き, 臨床経過が

Reprint requests to: Keiichi NEMOTO,  
Second Department of Pathology, Niigata  
University School of Medicine, Niigata  
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第二病理学教室  
根本啓一

急激な点などを上げている。

ここでは CMF, AMF 剖検例を中心に病理組織学的に検索し, MF の臨床病理像の再整理を試みたのでその結果を報告する。

## II. 症例および検索方法

検索症例は CMF 8 剖検例, 病初, 臨床的に AMF と考えられた 12 剖検例, さらに 16 生検例, 種々の血液疾患の経過観察中骨髓線維化を呈した 7 剖検例のほか, 興味ある非定型的白血病の 1 剖検例を対象とした。いずれも生前の末梢血塗沫標本を経過を追って観察したほか, 一部症例ではごく少量採取された骨髓の塗沫標本や捺印標本をも併せて検討した。これら標本については通常のメイギムザ染色のみならず, ペルオキシダーゼ, PAS, naphthol AS-D chloroacetate esterase,  $\alpha$  naphthyl butyrate esterase, および両者の 2 重染色, アミノペプチダーゼ, 鉄染色など各種染色を行った。骨髓切片は EDTA 液 (ethylenediaminetetraacetic acid) を用いることにより, 脱灰標本においても種々の酵素組織化学的検索や電顕的検索が可能であった。増殖細胞の同定には顆粒球についてはペルオキシダーゼ (myeloperoxidase, MPO, 光顕および電顕), ムラミダーゼ, naphthol AS-D chloroacetate esterase のほか, 各種モノクローナル抗体を用いて検討したほか, 赤芽球に対しては HbF, HbA, 骨髓巨核球には第 VIII 因子, モノクローナル抗体 (Gp II b/III a complex) および platelet peroxidase (PPO) の検索を行った。また, 少数例については, 抗体に直接金粒子を結合させる IgG-金コロイド染色法 (Immunoglobuline gold colloid staining) を用いて細胞の同定を行った。さらに, 線維化像をより詳細に立体的に観察する目的で走査電顕により検索した。

## III. 成 績

### 1. 慢性骨髓線維症 (CMF)

8 剖検例を検索した。年齢は 35 才から 67 才, 平均 53.9 才。男女比は 5 : 3 と男性が多い。臨床経過は 6 ケ月と短い症例から, 約 15 年と極めて長い症例までみられた。血液学的には leucoerythroblastosis を示したが, 1 例で異型リンパ球様細胞が著増していた。なお, 循環免疫複合体高値と単クローン性 IgG (K) 血症を伴った症例が 1 例みられた<sup>4)</sup>。骨髓組織像は田中<sup>5)</sup>, 島峰<sup>6)</sup> が詳細に報告している如く, 汎骨髓症を示している部 (写真 1), 疎な結合織の増生部 (写真 2), dense fibrosis 部 (写真 3), 静脈洞の拡張, 骨硬化像 (写真 4) などが同一

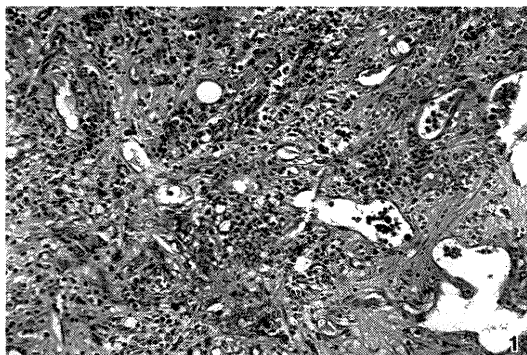


写真 1 CMF の骨髓組織像  
汎骨髓症, 線維化, 洞の拡張を認める (×150)

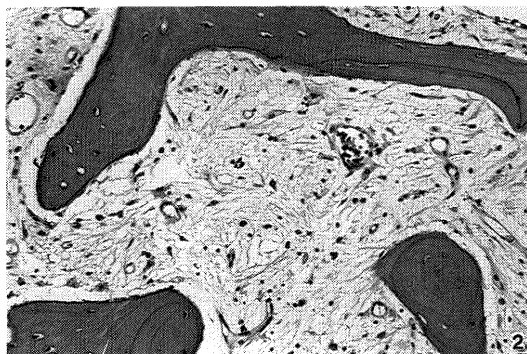


写真 2 疎な結合織の増生 (×150)

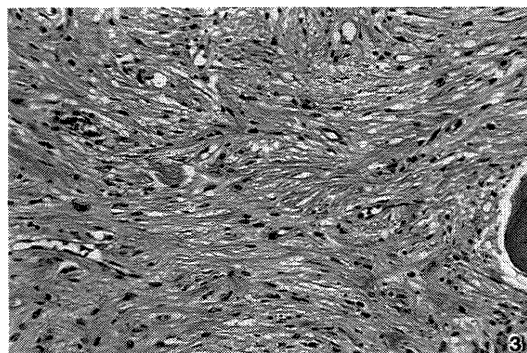


写真 3 dense fibrosis 部の組織像 (×150)

部位, あるいは部位を異にして存在した。線維化は症例により程度に差はみられるものの, 好銀線維のみならず, 膠原線維の増加が認められた (写真 5)。走査電顕で観察すると, 太い線維 (膠原線維) と細かい網目状に錯走する線維 (好銀線維) が増生しており (写真 6), 静脈洞の拡張も確認された (写真 7)。脾は 370g と軽度腫大している症例から 2620g と巨脾を呈している症例ま

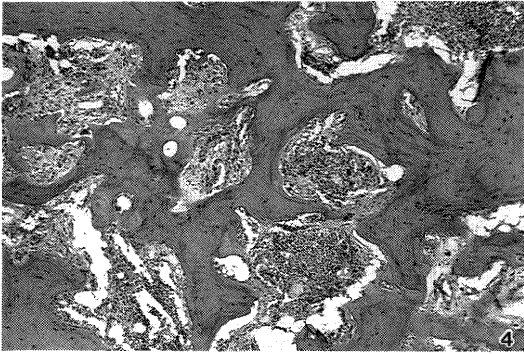


写真 4 骨硬化像を示す (×60)

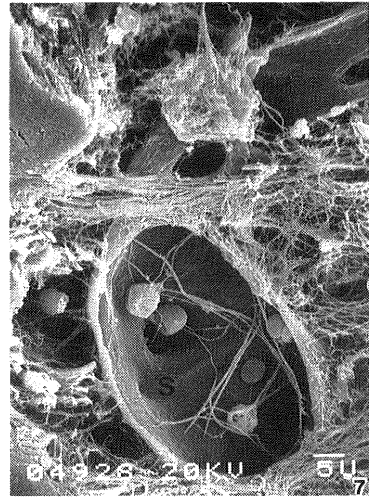


写真 7 線維の増生と静脈洞の拡張 (S)

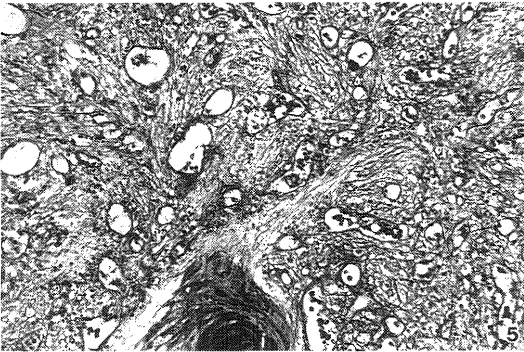


写真 5 骨髄における好銀線維の増加，  
洞の拡張を示す (鍍銀染色，×150)

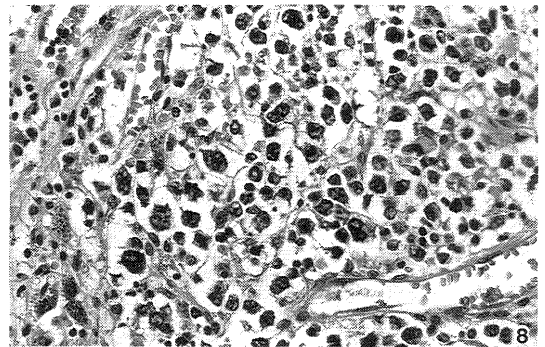


写真 8 CMF の 1 例の剖検時脾組織像  
芽球が小集簇性に増生し，髄外造血というよりは  
白血病様である (×300)。

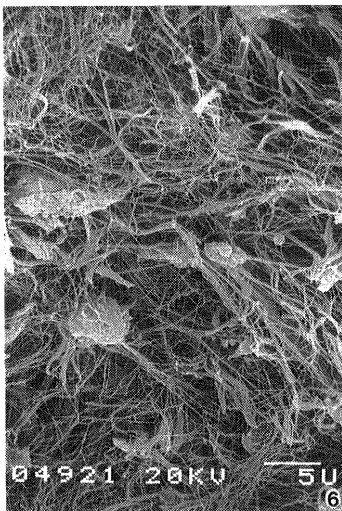


写真 6 骨髄の走査電顕像  
太い線維 (膠原線維) と細い好銀線維の  
高度の増生。

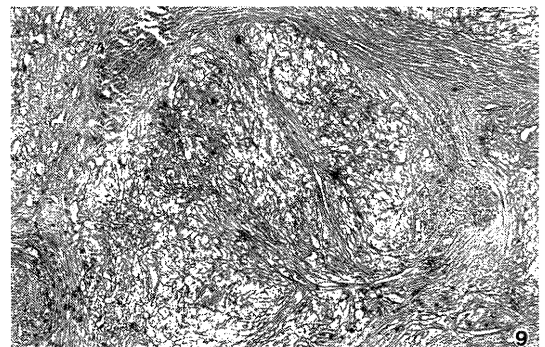


写真 9 CMF の 1 例の脾の組織像  
高度の線維化を認め，結節状となっている (×60)

でみられ、平均 1086.8g、3例で摘脾を受けていた。組織学的に8例中7例でいわゆる髓外造血を認めた。すなわち、三系統の造血細胞が認められ、それぞれ幼若細胞から成熟細胞まで存在し、赤芽球は小集簇を形成していた。しかし、1例では骨髓巨核球と考えたい細胞を主体に芽球様細胞が小結節状に増殖し、髓外造血というよりは白血病様となっていた(写真8)。脾においても線維化がみられ、8例中2例では脾梁と脾梁を結ぶ線維の増生も加わり、小結節状となり、肝における肝硬変に類似した像を呈していた(写真9)。肝は1610~2700g、平均2361.3g。脾に比し軽度であるも8例中4例で髓外造血を認めた。他の症例は顆粒球と骨髓巨核球を認めたが、赤芽球の小集簇は不明瞭であったほか、3例ではグ氏鞘を中心に顆粒球、骨髓巨核球の増生が高度で、グ氏鞘の拡大、小葉の萎縮が著明であった。リンパ節腫脹はほぼ全例に認められ、2例で示指頭大まで、うち1例は腺塊形成を伴っていた。組織学的にはほぼ脾と

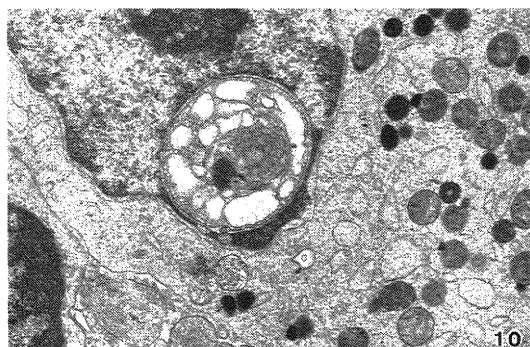


写真10 CMF例の生検リンパ節の電顕像  
前骨髄球に nuclear pocket がみられ、中に特異な結晶様構造を認める(×17,500)。

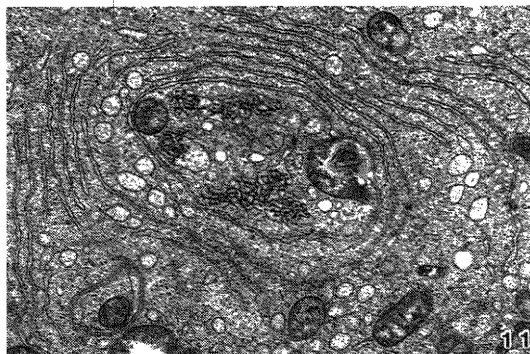


写真11 写真11と同一症例の血管内皮の電顕像  
細胞質に microtubular structure が目立つ(×17,500)。

同様であった。免疫異常を伴い、生検を受けた1例では、電顕的に前骨髄球に nuclear pocket がみられ、中に特異な結晶様構造を認めたほか(写真10)、血管内皮には microtubular structure が観察された(写真11)。臨床経過の長かった3例(3年5ヶ月、5年、15年)では種々の臓器で白血病性に細胞浸潤がみられ、1例では右心房に小腫瘍を形成していた。死因は pneumocystis carinii 肺炎、粟粒結核、術後の腹膜炎、輸血後肝炎、気管支肺炎、肺出血+気管支肺炎、肺胞壁における極めて高度の細胞増生による呼吸障害などとなっていた。

## 2. 急性骨髓線維症 (AMF)

臨床的に AMF が疑われた12剖検例を検索した。年齢は18才から81才に及ぶが、18才の1若年者<sup>7)</sup>を除くと平均年齢は60.1才であった。臨床経過は2年11ヶ月、4年6ヶ月と比較的長かった2例を除くと、3ヶ月~1年2ヶ月、平均8.8ヶ月と短い。芽球が増加し、白血病像を呈した症例は12例中9例あり、白血病期間は経過の長かった前述の2例を除くと、0.5ヶ月~3ヶ月、平均1.7ヶ月と極めて短い。骨髓はいずれも dry tap であったが、12例中5例でごく少量採取され塗抹標本を作製しえた。好中球アルカリフォスターゼ値は検索した7例中6例で高値ないし正常値を示し、低下例は1例であった。骨髓生検組織像は1例を除いて過形成を示し、基本的に三系統の細胞の出現を認めるものの、主体をなす細胞から12例を次の如く大別出来た。すなわち、① Erythroblast Predominance (写真12) 1例、② Granulo-Megakaryocyte Predominance 2例、③ Megakaryocyte Predominance 2例 (写真13)、④ Panmyelosis 4例 (写真14)、⑤ Blastic cell Predominance 3例 (写真15) である。ここで示

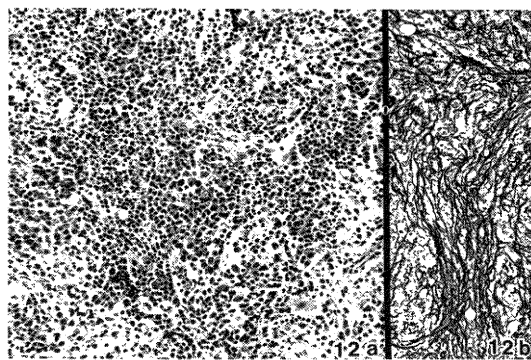


写真12 AMF, Erythroblast Predominance 例の骨生検組織像  
赤芽球の小集簇性増生(12a)と線維化を認める(12b)(×150)。

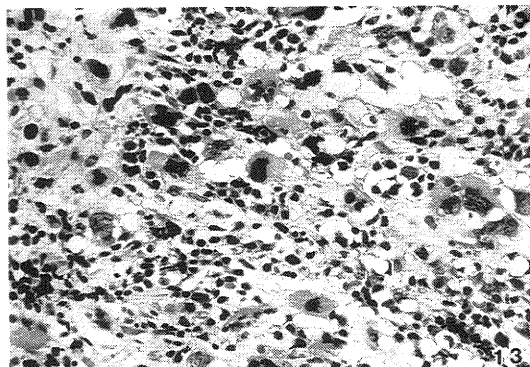


写真13 AMF, Megakaryocyte Predominance 例の生検骨髄組織像

成熟骨髄巨核球が目立ち、この像のみでは CMF や他の骨髄増殖症候群との鑑別困難 (×300)。

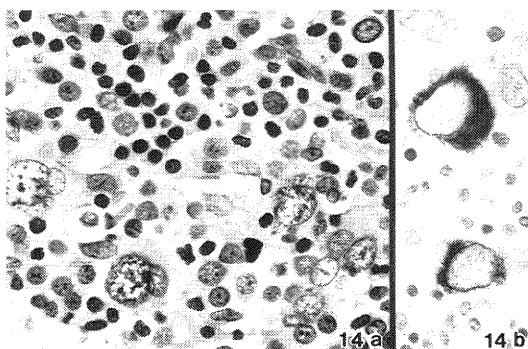


写真14 AMF, Panmyelosis 例の生検骨髄組織像  
三系統の細胞が増生し、幼若骨髄巨核球増殖が目立ち (写真14a)、同細胞は第Ⅷ因子陽性 (写真14b)。  
(×600)。

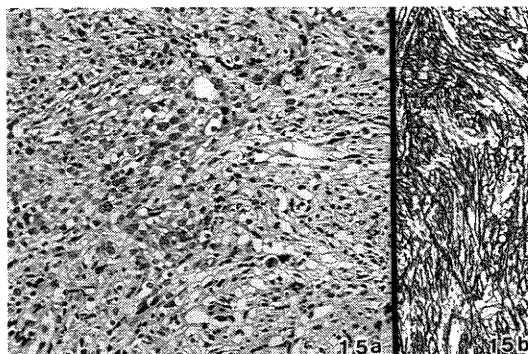


写真15 AMF, Blastic cell Predominance 例の生検骨髄組織像

芽球の集簇性増殖 (15a) と線維化 (15b) (×300)。

す Panmyelosis 型は汎骨髄症を示すものの、CMF とは異なり、幼若な骨髄巨核球の増生が目立つ型である。一方、Megakaryocyte Predominance 型はより成熟骨髄巨核球が増生し、組織像のみでは CMF との鑑別は困難であった。好銀線維の増加は全例に認め、膠原線維増加例は9例であった。また、骨硬化を認めた症例は2例にすぎず、いずれも軽度であった。一方、見方を変え、骨髄塗沫標本、骨髄生検時の捺印標本、および末梢血塗沫標本などの観察から、各種の細胞に dysplastic な変化を認め、基本的に骨髄異形成症候群 (MDS) と考えられた症例は12例中4例であった。また、芽球が PPO 陽性であったことから急性骨髄巨核芽球性白血病 (M7) と考えられた症例が4例あり、うち3例は組織学的にも Blastic cell Predominance 型であった。しかし、病初から PPO 陽性芽球が74%出現していた症例の骨髄組織像は一部で芽球が集簇していたが、検索した骨髄標本全体でみると Granulo-Megakaryocyte Predominance 型であった。このほか、骨髄で大型で、しかも bizarre な骨髄巨核球が目立ち、AMF とするよりは CMF に類似した像を呈したにもかかわらず、汎血球減少が極めて高度であった、いわば AMF と CMF の中間的な症例、幼若赤芽球が目立ち、赤白血病と判断した症例、他のいずれとも判断出来ず、いわば狭義の AMF と言わざるをえない症例などが存在した。狭義の AMF とした2例中1例は後に PPO 陽性芽球が著増し、M7 と判断されたほか、他の1例は PPO 陽性芽球と MPO 陽性芽球がともに増加した。剖検時骨髄は12例中9例で中等度ないし高度の細胞増生を示したが、1系統の細胞が単調に増生していた症例は少なく、各種細胞が混在して増生していた。すなわち、生前 M7 と診断された4例中、剖検時も骨髄巨核球が単調に増生していた症例は2例、他の2例は骨髄巨核球のみならず、顆粒球や赤芽球の増生を伴っていた。表1は生前末梢血中に出現した PPO および MPO 陽性芽球と剖検時骨髄における主な増生細胞を一括して表にしたものである。生前末梢血中に出現していた細胞と剖検時増生細胞は必ずしも一致していなかった。すなわち、症例1, 2では PPO 陽性芽球が著増し、MPO 陽性細胞は0であったが、剖検時には顆粒球の増生も目立ったほか、逆に症例9では生前優位であった MPO 陽性細胞に比し、剖検時は骨髄巨核球増生が目立った。好銀線維の増加は全例で認められたが、膠原線維の増加例は9例であった。なお、同一標本で骨髄芽球様細胞の増生部と幼若骨髄巨核球増生部が混在して認められた1例 (写真16) では、線維化は前者



表1 増生細胞

症 例	生 前			剖 検 時 主 な 増 生 細胞
	芽 球	PPO 陽 性 細胞	MPO 陽 性 細胞	
症例 2 Y. K.	74%	75%	0	顆粒球, 単球, 赤芽球, 巨核球
症例 3 T. T.	42%	80%	0	顆粒球, 巨核球
症例 4 K. M.	6%	17%	/	巨核球, 顆粒球, 赤芽球
症例 6 M. W.	26%	50%	10%	赤芽球, 巨核球, 顆粒球
症例 7 S. M.	18%	68%	4%	顆粒球, 巨核球
症例 8 S. H.	19%	15%	15%	顆粒球, 赤芽球, 巨核球
症例 9 M. H.	22%	16%	48%	巨核球, 顆粒球
症例 12 M. S.	52%	5%	0	巨核球

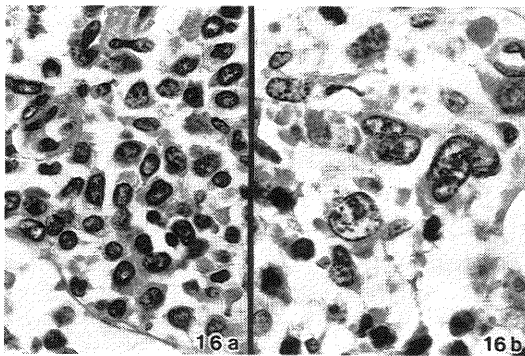


写真16 AMF 例の剖検時骨髄組織像  
骨髄芽球様細胞増生部(16a)と幼若骨髄巨核球増  
生部(16b)が混在(×600)。

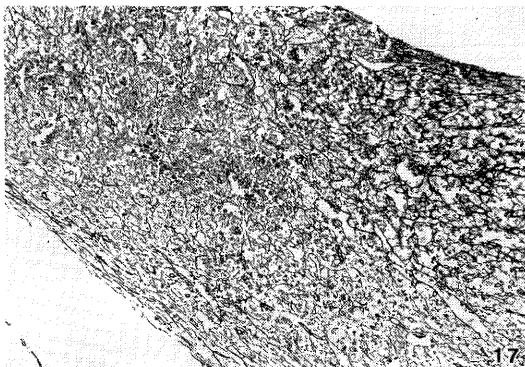


写真17 写真16と同一部位の鍍銀染色  
骨髄巨核球増生部位(右上)に一致して好銀線維  
の増加が目立つ(×60)。

に比し後者でより高度であった(写真17)。生前観察されなかった脾腫は剖検時12例10例でみられ、脾腫大例は280g~2240g, 平均 998.0g であった。組織学的にはほぼ骨髄と同様であったが、3例で軽度ながら髄外造血巣を認めたほか、中等度以上の線維化例は5例であった。肝は1160g~3270g, 平均 2152.5g と腫大していた。組織学的にはグ氏鞘に比し類洞で細胞増生が目立った。死因に結びつく合併症として、各種真菌症(5例)、肺出血(4例)のほか、気管支肺炎、胸膜炎、腎不全などが認められた。

### 3. そのほかの検索症例

上記の剖検例以外の検索症例は24例あり、その内訳は以下の如くである。すなわち、CMF 8例(生検例)のほか、種々の血液疾患の経過観察中線維化をきたした症例が7例存在した。内訳は Refractory anemia (RA) 1例, RA with excess of blasts (RAEB) 2例, RA with ringed sideroblasts 1例(RARS), RAEB in transformation (RAEB in T) 1例, M6 か M7 か判定困難例1例, 血小板血症1例で、この中には、経過中次第に幼若骨髄巨核球が増加するとともに線維化を呈した症例が2例、病初より骨髄巨核球の dysplastic な変化が高度であった症例が3例存在した。また、病初から線維化を認めたが剖検出来なかった8例(RA, RARS, RAEB, RAEB in T, M6 か MDS か判定困難例各々1例, 狭義の AMF 3例)のほか、非定型の白血病の1剖検例は、病初から骨髄線維化と末梢血中に PPO および MPO 陽性細胞, 単球増多を認め、急性骨髄単球性白血病へ移行したが、剖検時の骨髄では線維化が生

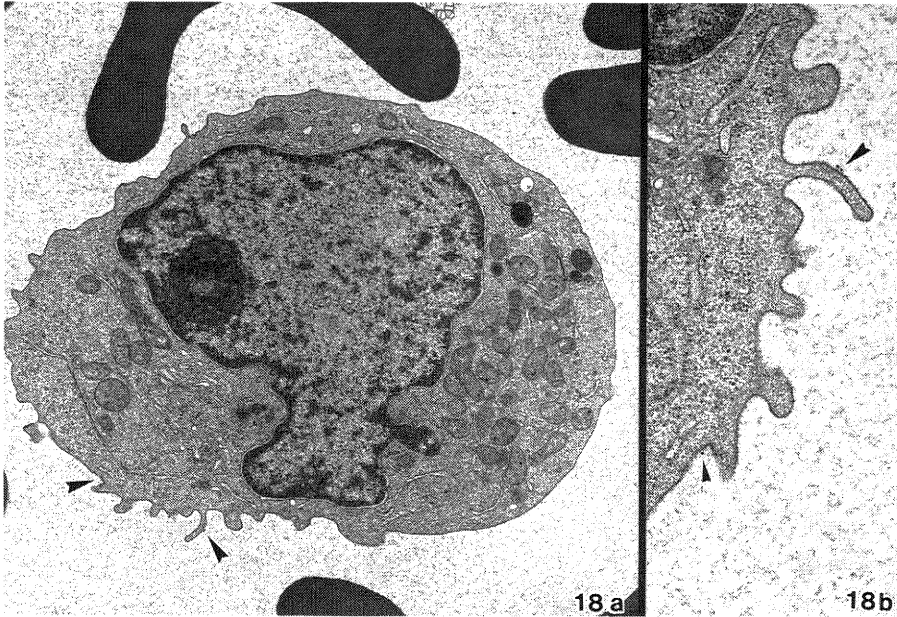


写真18 骨髓生検では幼若骨髓巨核球，赤芽球増生が目立った症例の末梢血の芽球の電顕像 (IgG-金コロイド免疫染色法)。予想に反し芽球は My 7 陽性 (矢印)。(18a:×9,360, 18b:×26,000)。

前の生検時に比し軽減した興味ある症例であった。なお、生検骨髓で幼若骨髓巨核球および赤芽球増生が認められた1例で、末梢血中の芽球を IgG-金コロイド染色法を用いて検索したところ、予想に反し、芽球は My 7 陽性 (写真18) で、顆粒球系細胞と判断された。

#### IV. 総括および考按

いわゆる特発性骨髓線維症は三系統の造血細胞の増殖と骨髓線維化および髄外造血を特徴とする興味ある稀な疾患で、従来からその本態について論議されてきた。Dameshek<sup>8)</sup> は CMF を CML, 真性多血症, 血小板血症とともに骨髓増殖症候群としてまとめた。本邦では田中<sup>5)</sup>, 島峰<sup>6)</sup> らの詳細な病理組織学的報告がみられる。島峰は CMF は本質的に汎骨髄症であり、特に骨髓巨核球の増生が特徴で、一般に異型性を認めること、単なる反応性病変とは考えられず、造血細胞の自律的増殖が主体で、結合組織成分は二次的に増殖するものと報告した。著者らの8剖検例の検索結果においても、臨床的に白血病化は認めなかったが、経過の長い症例は短い症例に比較すると、剖検時白血病様増殖を示し、1例は右心房に小腫瘍を形成していた。すなわち、通常の急性白血病の如き1系統の細胞の単調な増殖とは異なり、詳細に

検索すると多種の細胞が混在しているが、より芽球が目立ち、臓器の基本構造を破壊しており、髄外造血巣とは異なっていた。このような組織像は CML の急性転化例や MDS の overt leukemia に移行した症例の組織像に類似していた。これら疾患はいずれも血液幹細胞の異常とされていることから、前述の組織像は血液幹細胞の異常を base とした疾患の共通の終末像の可能性がある。CMF の白血病化の頻度は報告者により異なり、Silverstein ら<sup>9)</sup> は165例中8例 (4.8%)、島峰<sup>6)</sup> は33例中3例 (9.1%)、Bouroncle ら<sup>10)</sup> は20%と記載している。

一方、AMF は Lewis ら<sup>1)</sup> の malignant myelosclerosis の報告により注目された疾患である。その後、Bearman ら<sup>3)</sup> は同様の症例を集めて検討した結果、5つの診断基準を上げた。すなわち、① 初期に汎血球減少、② 涙滴赤血球がないかあっても軽度、③ 骨髓は dry tap (骨髓線維化) で、3系統の細胞の過形成、④ 脾腫の欠如、⑤ 急激な臨床経過である。今回 AMF として検索した症例は病初から高度な汎血球減少と骨髓線維化を示し、脾腫を認めなかった12剖検例である。AMF の基本的組織像は前述の Panmyelosis 型と Blastic cell Predominance 型の2型である。しかし、この他にも

Erythroblast Predominance, Granulo-Megakaryocyte Predominance および Megakaryocyte Predominance などが混在し、臨床的に AMF 像を呈した症例の組織像は必ずしも単一なものではなかった。一方、血液像を観察すると、各種血球にいろいろな dysplastic な所見がみられ、基本的に MDS と考えられた症例、芽球が PPO, 第Ⅷ因子, Gp II b III a などが陽性で M7 と判断された症例、赤白血病とされた症例、CMF との鑑別が困難な症例、および狭義の AMF (M7 およびその他の疾患がマスクされている状態) と言わざるをえない症例などが包含されていた。CMF との鑑別困難例は以下の如き症例である。すなわち、組織学的に大型の成熟骨髄巨核球の増生が目立ち、CMF に類似しているものの、汎血球減少が高度で臨床経過も短い症例、逆に臨床的に典型的な AMF 像を呈し、末梢血中に PPO 陽性芽球が増加し M7 と判断された症例が、比較的臨床経過が長く、剖検時の脾に髄外造血巣を認めた症例などである。一方、AMF の特徴の1つである脾腫についてみると、病初気づかれなかったにもかかわらず、剖検時には中等度ないし高度の脾腫が多くの症例で観察された。従って骨髄線維症は明らかな続発性骨髄線維症を除外すると、CMF, AMF および両者の中間的症例の3型が存在すると思えたい。さらに AMF は前述の如く、各種疾患から構成される heterogenous な疾患である。柴田<sup>11)</sup> は骨髄線維症を症候群としてとらえ、I. acute myelofibrosis syndrome, II. chronic myelofibrosis syndrome に大別し、前者に MDS, M7, AML, 後者に CMF, 慢性骨髄増殖症候群を含めている。

次に M7 の診断にあたり、PPO, Gp II b III a, 第Ⅷ因子など種々の検索が必要とされている。Breton-Gorius<sup>12)</sup> が PPO 陽性芽球を骨髄巨核芽球と同定して以来、従来分類不能型白血病、あるいは AML とされた白血病が M7 として報告されるようになった。しかし、PPO のみ陽性で、Gp II b III a や第Ⅷ因子が陰性の芽球が出現している症例は M7 のほか、赤芽球の幼若細胞の可能性があり注意が必要である。事実、今回検索した症例の中にも臨床的に PPO 陽性芽球が増加し M7 が疑われた症例で、組織学的に HbF および HbA が強陽性を示し、M6 と考えられた症例が存在した。また、M7 は de novo M7 のほか、MDS や慢性骨髄増殖症候群から移行した症例、前述の如き AMF 像を呈する症例などが含まれる疾患で、その相関を簡単にシェーマにしたものが図1である。さらに M7 は M7 のままとどまる症例と、剖検時には骨髄巨核球のみならず、顆粒球

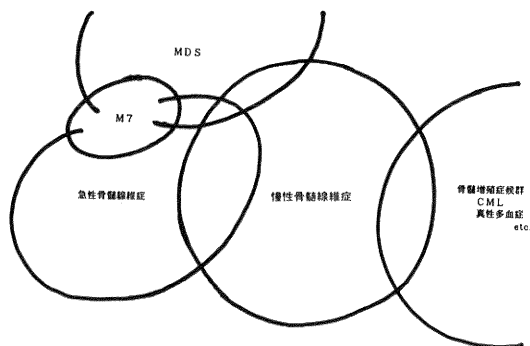


図1

系細胞の増殖を伴っている症例、あるいは汎骨髄症像を呈する症例などが存在した。この点、M7 は単に骨髄巨核球の異常とするよりは、より幼若な細胞の異常が疑われるほか、進行性の骨髄増殖状態である可能性がある。

最後に骨髄線維化に関し、骨髄巨核球との関連が注目されている。すなわち、骨髄巨核球の細胞質内の $\alpha$ 顆粒に含まれる血小板由来成長因子が線維芽細胞の増殖を促進することが報告された<sup>13)</sup>。事実、M7 は高頻度に骨髄線維症を合併するほか、今回の検索でも骨髄巨核球増殖と線維化の関連を示唆する症例が存在した。しかし、すべて骨髄巨核球増殖と結びつけて考えるには無理な症例も存在したほか、骨髄巨核球増殖を特徴とする CML, 血小板血症, ITP などでは骨髄線維化が目立たない点など、骨髄線維化の機序の解明は今後の問題と考える。

## V. 結 語

CMF 8 剖検例、いわゆる AMF 12 剖検例のほか、生検例を含め骨髄線維化を呈した24例を病理組織学的に検索し、以下の結論をえた。

- 1) 特発性骨髄線維症には慢性型、急性型、および両者の中間型が存在した。
- 2) いわゆる AMF の病理組織像は Panmyelosis 型と Blastic cell Predominance 型が基本であるが、その他の組織像を呈する症例も存在した。
- 3) AMF を血液像を加味して検討すると、基本的に MDS と判断された症例のほか、M7, 赤白血病, CMF との中間型、狭義の AMF と言わざるをえない症例などがあり、heterogenous な疾患と判断された。
- 4) M7 には de novo M7 のほか、MDS, 慢性骨髄増殖症候群からの移行例、M6 との鑑別困難例、および AMF 像を呈する症例などが存在した。
- 5) 骨髄線維化と骨髄巨核球増殖の相関を示唆する症



例がみられた。

貴重な症例の検索を許された本学第二内科，長岡日赤病院，県立がんセンター新潟病院，県立新発田病院の諸先生に深謝致します。

また，当教室，長谷川富淑，百崎進，佐藤一正各技官の技術援助に深謝します。

### 参 考 文 献

- 1) Lewis, S.M. and Szur, L.: Malignant myeloid sclerososis. *Br. Med. J.*, **1**: 472~477, 1963.
- 2) Bergsmann, K.L. and Van Slyck, E.J.: Acute myelofibrosis. An accelerated variant of agnogenic myeloid metaplasia. *Ann. Intern. Med.*, **74**: 232~235, 1971.
- 3) Bearman, R.M., Pangalis, G.A. and Rappaport, H.: Acute "malignant" myelosclerosis. *Cancer* **43**: 279~293, 1979.
- 4) 曾我謙臣, 酒井 力, 柴田 昭, 本間慶一, 根本啓一: 循環免疫複合体高値と単クローン性 IgG (k) 血症を呈し, 髄外造血による皮下腫瘍を形成した原発性骨髄線維症の一部検例, *臨床血液*, **23**: 1713~1718, 1982.
- 5) Tanaka, N.: Pathological study on myelofibrosis. *Acta Haem. Jap.* **26**: 301~346, 1963.
- 6) 島峰徹郎: 慢性骨髄不全の病理. *日病会誌*, **65**: 27~60, 1976.
- 7) 高木美樹, 根本啓一, 本間慶一, 大西義久, 大崎直樹, 成田美和子, 小池 正, 柴田 昭: 急性骨髄線維症で発症し, 急性骨髄巨核芽球性白血病像を呈した1小児例. *病理と臨床*, **6**: 963~970, 1988.
- 8) Dameshek, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*, **6**: 372~375, 1951.
- 9) Silverstein, M.N., Brown, A.L.Jr. and Linman, J.W.: Idiopathic myeloid metaplasia: Its evolution into acute leukemia. *Arch. Intern. Med.*, **132**: 709~712, 1973.
- 10) Bouroncle, B.A. and Doan, C.A.: Myelofibrosis: Clinical, hematologic and pathologic study of 110 patients. *Amer. J. Med. Sci.*, **243**: 697~715, 1962.
- 11) 柴田 昭: 再び骨髄線維症(症候群)について. *臨床血液*, **29**: 2394~2395, 1988.
- 12) Breton-Gorius, J. and Guichard, J.: Ultrastructural localization of peroxidase activity in human platelets and megakaryocytes. *Am. J. Pathol.*, **66**: 277~286, 1972.
- 13) Breton-Gorius, J., Bizet, M., Reyes, F., Dupuy, E., Mear, C., Vannier, J-P. and Tron, P.: Myelofibrosis and acute megakaryoblastic leukemia in a child: Topographic relationship between fibroblasts and megakaryocyte with an  $\alpha$ -granule defect. *Leuk. Res.*, **6**: 97~110, 1982.