

症例報告

フィラデルフィア染色体陰性骨髄異形成症候群／
骨髄増殖性疾患の3症例

田中芳紀, 松井久末子, 櫻木志津, 三谷紀之, 松田万幸, 篠原健次

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : 骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患, 非定型慢性骨髄性白血病,
慢性骨髄単球性白血病

和文抄録

WHO分類により骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS)/(MPD) に分類されるPhiladelphia (Ph) 染色体陰性の非定型慢性骨髄性白血病atypical CML (aCML) 2例と慢性骨髄単球性白血病chronic myelomonocytic leukemia (CMML) 1例を経験した。aCMLの2症例は白血球増加, 各成熟段階の顆粒球系細胞の増加, 顆粒球の異形成を認めたが染色体異常は認めなかった。CA (cytosine arabinoside, aclacinomycin) 療法, interferon (IFN)- α , hydroxyurea (HU) にて治療を行うも不応性であり脳出血を起こし死亡した。CMMLの症例は当初は骨髄線維化を伴うMDSとして発症したが後に著明な単球増加を伴うCMMLへと病型移行した。CA療法, VP-16を投与するも効果なく肺真菌感染症にて死亡した。形態学のみでこれらの疾患の診断を行うのは完全ではない。将来的には分子生物学的異常が解明され, それに基づく診断と特異的治療法の開発が望まれる。

はじめに

WHO分類による血液腫瘍性疾患の分類は従来の主として形態学的な特徴によるFrench-American-British (FAB) 分類に分子生物学的特徴を加えら

平成17年8月29日受理

れたものである^{1, 2)}。

慢性骨髄増殖性疾患chronic myeloproliferative diseases (CMPDs) の典型例である慢性骨髄性白血病chronic myelogenous leukemia (CML) ではPhiladelphia (Ph) 染色体およびBCR/ABL融合遺伝子が認められる。しかし血液学的には慢性骨髄増殖性疾患であるがPh陰性CMLと呼ばれる疾患が存在する。この病態未だ明らかではなく, したがって疾患の定義も未だ漠然とした点が残されている^{1, 2)}。

また骨髄異形成症候群myelodysplastic syndrome (MDS) の一部は骨髄増殖性疾患の特徴も兼ね備えていると考えられるようになり骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患 (MDS/MPD) と分類された^{1, 2)}。これには慢性骨髄単球性白血病chronic myelomonocytic leukemia (CMML) およびatypical chronic myeloid leukemia (aCML) などが含まれる^{1, 2)}。

我々はWHO分類ではMDS/MPDと診断した3症例を経験したので文献的考案を含めて報告する。

症 例

症例1 74歳 女性

既往歴: メニエール病

現病歴: 平成15年4月, 皮膚紅斑が出現したため近医を受診しその際WBC 3,000/ μ l, Plt 7.3万/ μ lであった。6月に下肢に紫斑が出現し再度受診し, 白血球増加WBC 110,000/ μ l, および血小板減少Plt 3.0

表1 症例1-3, 検査所見.

CBC	Case 1	Case 2	Case 3
RBC($\times 10^4/\mu\text{l}$)	305	339	203
Hb(g/dl)	9.9	10.1	5.4
Plt($\times 10^4/\mu\text{l}$)	2.1	14.4	0.9
WBC($/\mu\text{l}$)	133700	100400	156600
blast(%)	5	1.5	7
promyelo(%)	2	0	5
myelo(%)	18	8	10.5
metamyelo(%)	8.5	7	1.5
band(%)	15.5	8.5	13
seg(%)	43.5	67	22.5
eosino(%)	0	2.5	0
baso(%)	1.5	1	1.5
lymph(%)	2.5	4	8.5
mono(%)	3	0.5	30
atypical lymph(%)	3	0	0.5
Bone Marrow			
cellularity	marked hyper	marked hyper	hyper
blast(%)	2.4	2	2.8
promyelo(%)	6.4	5.2	0.4
myelo(%)	13.8	20.8	9.0
metamyelo(%)	11.4	14.8	1.8
band(%)	13.2	16.4	2.4
seg(%)	38.8	26.4	20.2
eosino(%)	2.8	0.8	0.4
baso(%)	0	0.2	0.4
lymph(%)	0.8	0.4	3.4
mono(%)	7.4	0	48.4
M/E ratio	37	6.8	3.5
Chromosome	46,XX	46,XY	47,XY,+8
BCR/ABL	M-mRNA(-) m-mRNA(-) μ -mRNA(-)	FISH(-)	
NAP score	359	259	
Vitamin B12 (pg/ml)		2000	
Lysozyme ($\mu\text{g/ml}$)			607.5(serum) 6255(urine)

万/ μl を認め当科に紹介され6月下旬に精査のため入院となった。

入院時理学所見：四肢，胸腹部に出血斑を認めた。肝，脾腫は認めなかった。

入院時検査所見(表1)：末梢血では貧血，血小板減少，白血球増加を認め，各成熟段階の顆粒球および過分葉(図1：1-a)および低分葉(図1：1-b)好中球の出現を認めた。骨髓像は著明な過形成であり各成熟段階の骨髓球系細胞の増加を認めた(図1：1-c)。好中球アルカリホスファターゼ(neutrophil alkaline phosphatase, NAP)スコアは正常であった。染色体は正常核型であった。Major (M)-BCR/ABL融合mRNAは陰性であり，広島大学原医研内科に検索を依頼した μ -BCR/ABL融合mRNAも陰性であった。以上より非定型慢性骨髄性白血病(atypical CML：aCML)と診断した。臨床経過(図2)：入院後CA [aclarubicin (ACR), 14mg/m², 1-4日間, cytosine arabinoside

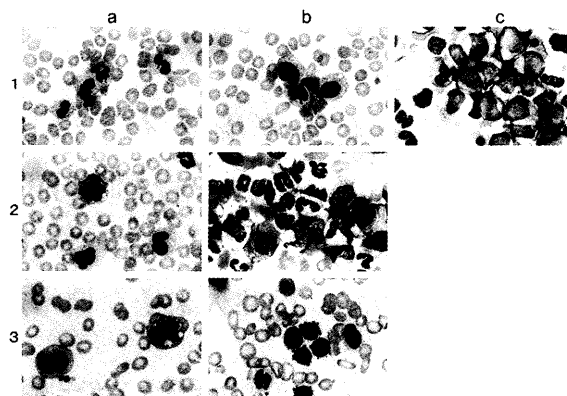


図1 1-a, 症例1, 末梢血, 過分葉好中球。
1-b, 症例1, 末梢血, 低分葉(pseudo-Pelger異常)顆粒球
1-c, 症例1, 骨髓, 各成熟段階の顆粒球
2-a, 症例2, 末梢血, ダンベル様や分葉異常の核を持つ好中球, 細胞質空胞を持つ顆粒球
2-b, 症例2, 骨髓, 各成熟段階の顆粒球
3-a, 症例3, 末梢血, ダンベル様核を持つ顆粒球, 細胞質空胞を持つ単球
3-b, 症例3, 骨髓, 単球の増加

(Ara-C), 10mg/m², 1日2回, 1-14日間]療法を開始したところ白血球数は3000-4000/ μl と安定し, 血小板の増加を認めた。外来通院にて経過観察していたところ9月に白血球は再増加を来したため再度CA療法を行ったが今回は改善は認めなかった。Hydroxyurea (HU) 500-1000mg/日投与にて白血球数のコントロールを計ろうとしたが血小板の著明な減少を来したため, interferon (IFN)- α 300万単位/日の投与に変更し, 白血球60,000/ μl , 血小板1-3万/ μl で推移した。12月に白血球数の更なる増加を認め, 頭部CTにて脳出血を認めた。白血球増加に対してAra-C少量投与(20mg/日)を開始するも, 平成16年1月4日には白血球は231,900/ μl まで上昇し, 脳出血にて死亡した。

症例2 74歳 男性

既往歴：特記事項なし

現病歴：平成15年9月下旬の健康診断にて白血球増多を指摘され当科に紹介され精査加療目的に10月下旬に入院となった。

入院時理学所見：表在リンパ節は触知しなかった。脾腫を認めた。

入院時検査所見(表1)：末梢血では貧血，白血球増加を認めた。末梢血の白血球の分画では各成熟段階の顆粒球の出現およびダンベル様や，分葉異常の

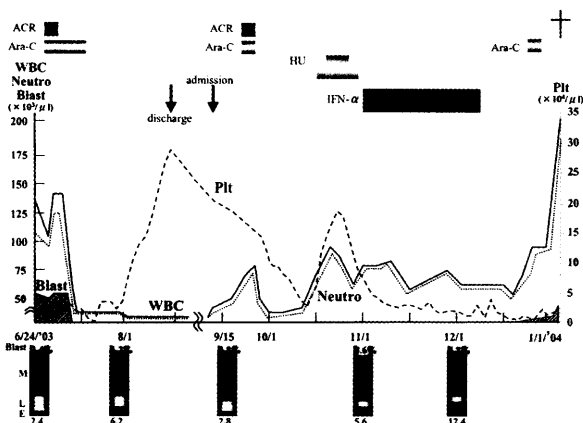


図2 症例1, 臨床経過.

ACR : aclarubicin,
 Ara-c : cytosine arabinoside,
 HU : hydroxyurea,
 IFN : interferon,
 M : 骨髓系, L : リンパ球, E : 赤芽球

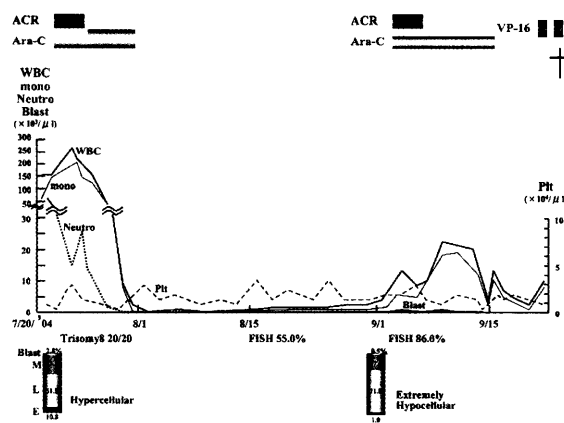


図4 症例3, 臨床経過.

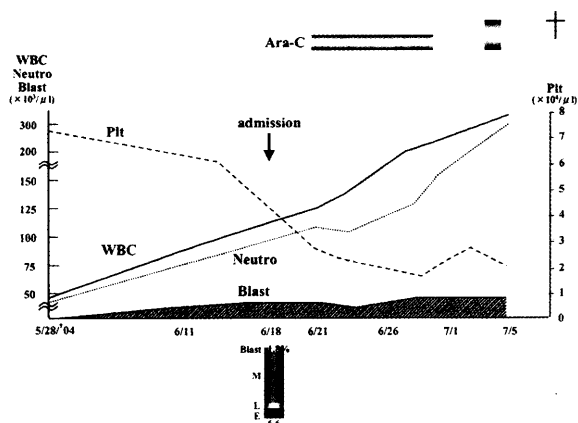


図3 症例2, 臨床経過.

核を持つ異形細胞の出現を認めた (図1 : 2-a). 骨髓像は著明な過形成であり各成熟段階の骨髓系細胞の増加を認めた (図1 : 2-b). NAPスコアは正常であり, vitamin B₁₂は著明高値であった. 染色体は正常核型であり florescence in situ hybridization (FISH) ではBCR/ABL融合シグナルは陰性であり, aCMLと診断した.

臨床経過 : 入院後HU 500mg/日を開始後, 1000mg/日まで増量し, 白血球数は10,000-20,000/ μ lにコントロールされていたが, 平成16年5月よりは白血球は40,000/ μ l台に上昇し, 6月には87,600/ μ lまで上昇したため再入院となった. 再入院時の骨髓は前回入院時と同様に著明な過形成であり, 骨髓細胞では染色体異常は認められなかった.

再入院後の経過 (図3) ではAra-C少量投与 (40mg/日) を開始するも白血球は増加し, 7月上旬には白血球 355,600/ μ lまで上昇した. Ara-Cを200mg/日に増量するも脳出血をおこし, 死亡した.

症例3 73歳 男性

現病歴 : 平成13年10月, 近医にて貧血を指摘され当科に紹介された. 骨髓穿刺検査の結果, 低形成性骨髓ではあったが異常細胞の出現はなかった. その後も貧血の改善なく, 平成15年4月に歯肉腫脹, 肝脾腫, 末梢血にて芽球の出現を認めたため4月下旬に精査加療目的に当科に入院した. 末梢血塗抹標本では低分葉好中球の出現を認めた (図1 : 3-a). 骨髓穿刺はdry tapであり, 生検にて線維化を認めMDS with myelofibrosisと診断した. 入院後は白血球10,000/ μ l台で推移し, 芽球の増加も認めなかったため外来にて経過観察をしていたが, 平成16年6月より白血球は急増し, 血小板は減少を来たしたため, 7月下旬に入院となった.

入院時理学所見 : 歯肉腫脹, 頸部, 鎖骨上窩, 腋窩に直径2cm大の無痛性リンパ節腫大を数珠状に認め, 著明な肝脾腫を認めた. 口腔内にカンジダ感染に伴う白苔, 潰瘍病変を認めた.

入院時検査所見 (表1) : 末梢血では著明な貧血, 血小板減少を認めるとともに, 白血球数は156,600/ μ lと著増し, 前回入院まで認めていなかった, 芽球が7.0%, 単球が30%と増加していた. 骨髓像は過形成であり芽球2.8%, 単球48.4%と増加していた (図1 : 3-b). 染色体検査ではtrisomy 8を20/20認めた. フローサイトメトリーにてCD11c, CD13, CD14, CD33, CD56, HLA-DRが陽性であった.

リゾチーム活性は血清, 尿ともに高値を示した。慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML) に移行したものと診断した。

入院後経過 (図4) : 白血球増多に対してCA療法を開始したが白血球は270,000/ μ lまで増加した。このためAra-C, 200mg/m²に増量したところ白血球減少がみられ, 化学療法開始1ヵ月後の骨髄細胞の分析では, trisomy 8はFISHにて55%に減少した。9月上旬よりは異形成の強い単球増加による白血球増加, FISHによりtrisomy 8の増加がみられたため再度CA療法を行ったが, 白血球は一時的には20,000/ μ l台まで増加した。以後は血球数コントロール目的にetoposide (VP-16) 100mg/週の点滴投与を行ったが, 無顆粒球状態が続き肺真菌感染症にて9月下旬に死亡した。

これらの症例1-3では初診時のみならず経過中にも成熟顆粒球の増加を主徴とし急性白血病にみられるような芽球の著明な増加は認められなかった。

考 察

MDS/MPDは1) chronic myelomonocytic leukemia (CMML), 2) atypical chronic myeloid leukemia (aCML), 3) 若年性骨髄単球性白血病 juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), 4) MDS/MPD, unclassifiable, に分類された^{1, 2)}。

aCML, CMMLは骨髄不全, 骨髄細胞の異形成を認める点ではMDS様であり, 白血球, 芽球の増加など白血病化をみる点ではCML類似の骨髄増殖性疾患 (MPD) と考えられる^{1, 2)}。

WHO分類では詳細は述べられていないが, それ以前にFrench-American-British (FAB) グループよりBCR+CML, aCML, CMMLの鑑別のために末梢血におけるCML類縁疾患鑑別のためのガイドライン5項目 (好塩基球2%以下, 単球3-10%以上, 顆粒球異形成, 幼若顆粒球10-20%, 芽球2%以上) による鑑別のガイドラインの提唱が行われた^{3, 4)}。aCMLにみられる顆粒球異形成として, 一次顆粒の減少または欠如, 低分葉 (Pelger-Huet核異常), 過分葉, クロマチンの凝集異常の5項目をあげた⁴⁾。

症例1, 2に関しては, Ph染色体陰性, BCR/ABL融合遺伝子陰性であり, 各成熟段階の顆粒球を主体とする白血球増加と異形成が認められ,

好酸球, 好塩基球の増加はなく, aCMLと診断した。

aCMLにおける染色体異常はmonosomy 7, trisomy 8, del (11), 複雑核型などがみられるが疾患特異的な異常ではない³⁾。実際に本症例では正常核型であった。

臨床的にCMLと診断される症例のうちPh-, BCR+の症例およびPh-, BCR-の症例が10%程度認められる^{5, 6)}。これらとaCMLとの臨床経過の鑑別も重要である。WHO分類以前のデータであるがPh+CMLとの間には臨床血液学的な相俦はなかった⁵⁾。これらの慢性骨髄増殖性疾患のMedian survivalはPh+BCR+は73ヶ月, Ph-BCR+は60ヶ月, Ph-BCR-は25ヶ月, CMMLは9ヶ月であった⁵⁾。Ph-, BCR-CMLでは60歳以上の高齢および10万以下の血小板の減少は予後不良因子であり, 死因としては, CML晩期に認められる急性転化は8例中1例と少なく, その他の患者は進行性の貧血, 血小板減少, 著明な肝, 脾腫, 白血球増多の合併症を認め, 2例は血小板減少に伴う脳出血, 1例は感染症で死亡した⁵⁾。aCMLの予後, 臨床経過を集積した報告は無いがPh-BCR-CMLに準ずるものと思われる。我々の症例でも治療経過中に白血球の増多を認め, これに伴う易出血傾向により脳出血を起こした。aCMLに対しては現在まで明確な治療指針は無い。我々の症例でも有効な治療法は無く, 併用化学療法, HUやIFN- α の投与にて血球コントロールを行うも根治はできなかった。

骨髄線維症は典型的にはCML, 真性多血症, 急性巨核芽球性白血病などの骨髄増殖性疾患に伴い易い。Sultanらは骨髄線維症を伴うMDSの症例を報告し⁷⁾, 我々も同様な症例を経験した⁸⁾。CMMLに伴う骨髄線維症は従来は化学療法, 放射線照射などに伴う2次性のMDSにおいて報告されているが, 我々の症例3はMDS with myelofibrosisからCMMLへ移行したと診断した。

CMMLの約20%の症例に-5/5q-, -7/7q-, +8, +21, i(17)などのMDSでみられる染色体異常が報告されておりCMMLに特異的な染色体異常はない⁹⁾。我々の症例においても+8を認めた。またN-ras遺伝子のmutationがMDSの約40%にみられ, 白血病細胞の増殖の機序のsecond-hitになる可能性が考えられる⁹⁾。我々の症例においてはN-rasのmutationの検索は行っていない。

CMMLは60-70歳台高年齢層での発症が多い。一般的な治療法としては、他の骨髓増殖性疾患と同様多剤併用療法、Ara-C少量療法やHU、VP-16などの単剤投与が行われているが、一般的には長期予後は不良である。根治的な治療法としては若年者には同種造血幹細胞移植が考えられるが本疾患は高齢者に多いために適応の症例は少ない。我々の症例においても有効な治療法はなかった。

JMMLは好中球および単球の増殖を特徴とし幼児、若年者のみられる稀な疾患であり成人のCML,CMMLとは異なる^{1,2)}。MDS/MPD, unclassifiableという分類があるがこれの説明は困難であり上記カテゴリーのどれにも属さない疾患と考えざるを得ない。

慢性骨髓増殖性疾患のうちCMLに類似し好中球の増加を主徴とする慢性好中球性白血病chronic neutrophilic leukemia (CNL)があるが、これは他の疾患特に多発性骨髄腫に伴ってみられることがあり、今までの報告例でも細胞遺伝学的にclonalityを証明できた症例は少なく腫瘍細胞により、あるいは反応性のサイトカインの異常産生により生じた病態の可能性もあり、本症が本当に独立疾患として存在するかは議論が残る。

近年MPDの一部では特異的な細胞遺伝学的な異常が証明された。aCMLの症例ではt(4;22)(q12;q11)が認められ、BCRと4番染色体上のチロシンキナーゼ型レセプターPDGFR (platelet-derived growth factor receptor) α との間で融合遺伝子が検出された^{10,11)}。また慢性MPDおよびBCR-ABL-CMLにおいてt(5;12)(q33;p13)が認められ、5番染色体上のPDGFR β と12番染色体上のTEL (ETV6)との融合が認められた^{12,13)}。慢性好酸球性白血病 (CEL) /好酸球増加症候群 (HES) 患者の約50-60%の頻度でみられる染色体異常として、第4染色体q12上の一部が欠損しそこにFIP1L1とPDGFR α 両遺伝子が融合することが認められた¹⁰⁾。またCMMLの一部の症例ではt(5;12)(q33;p13)の染色体異常を呈し、PDGFR β と12番染色体のTEL遺伝子との融合がみられた¹⁵⁾。これらの遺伝子の融合の産物として形成された融合タンパク質は恒常的にチロシンキナーゼ活性を発現し白血球の増殖をおこすことが判り、チロシンキナーゼインヒビターであるImatinib mesilate (Glivec[®])

が約7割の患者に有効であった^{12,14)}。

形態学のみでこれらの疾患の診断、分類を行うのは完全ではない。現在白血病の機序に関する研究においては、癌遺伝子、癌抑制遺伝子、レセプター、シグナル伝達、細胞周期、アポトーシスなどの標的に対して、従来の手法に加えて、DNAおよびproteomic microarrayなどを用いたprofilingの解析が行われている。将来的にはそれぞれの疾患における分子生物学的異常が解明され、それらを加えて疾患群の再分類が行なわれ、さらには分子異常に特異的な標的治療法が確立されることが期待される。

文 献

- 1) Harris N L, Jaffe E S, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink H K, Vardiman J, Lister T A, Bloomfield C D. World Health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 3835-3849.
- 2) Vardiman J W, Harris N L, Brunning R D. The world health organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; **100**: 2292-2302.
- 3) Bennett J M, Catovsky D, Daniel M T, Flandrin G, Galton D A G, Gralnick H, Sultan C, Cox C. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British cooperative leukaemia group. *Br J Haematol* 1994; **87**: 746-754.
- 4) Galton D A G. Haematological differences between chronic granulocytic leukaemia, atypical chronic myeloid leukaemia, and chronic myelomonocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 1992; **7**: 343-350.
- 5) Cortes J E, Talpaz M, Beran M, O'Brien S M, Rios M B, Stass S, Kantarjian H M. Philadelphia chromosome-negative chronic

- myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long term follow-up results. *Cancer* 1995 ; **75** : 464-470.
- 6) Kurzrock R, Bueso-Ramos C E, Kantarjian H, Freireich E, Tucker S L, Siciliano M, Pilat S, Talpaz M. BCR rearrangement-negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** : 2915-2926.
- 7) Sultan C, Sigaux F, Imbert M, Reyes F. Acute myelodysplasia associated with myelofibrosis : report of eight cases. *Br J Haematol* 1981 ; **49** : 11-16.
- 8) Kamei S, Shinohara K, Oeda E. Myelodysplastic syndrome associated with myelofibrosis, a report of 3 cases. *Internal Medicine* 1993 ; **32** : 668-671.
- 9) Onida F, Kantarjian H M, Smith T L, Ball G, Keating M J, Estey E H, Glassman A B, Albitar M, Kwari M I, Beran M. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia : a retrospective analysis of 213 patients. *Blood* 2002 ; **99** : 840-849.
- 10) Baxter E J, Hochhaus A, Bolufer P, Reiter A, Fernandez J M, Senent L, Cervera J, Moscardo F, Sanz M A, Cross N C. The t (4 ; 22) (q12 ; q11) in atypical chronic myeloid leukaemia fused BCR to PDGFRA. *Hum Mol Genet* 2002 ; **11** : 1391-1397.
- 11) Safley A M, Sebastian S, Collins T S, Tirado C A, Stenzel T T, Gong J Z, Goodman B K. Molecular and cytogenetic characterization of a novel translocation t (4 ; 22) involving the breakpoint cluster region and platelet-derived growth factor receptor-alpha genes in a patient with atypical chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2004 ; **40** : 44-50.
- 12) Apperley J F, Gardembas M, Melo J V, Russel-Jones R, Bain B J, Baxter E J, Chase A, Chessels J M, Colombat M, Dearden C E, Dimitrijevic S, Mahon F X, Marin D, Nikolova Z, Olavarria E, Silbermann S, Schulthesis B, Cross N C, Goldman J M. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 481-487.
- 13) Baxter E J, Kulkarni S, Vizmanos J-L, Jaju R, Martinelli G, Testoni N, Hughes G, Salamanchuk Z, Calasanz M J, Lahortiga I, Pocock C F, Dang R, Fidler C P, Wainscoat J S, Boulwood J, Cross N C. Novel translocations that disrupt the platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) gene in BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2003 ; **120** : 251-256.
- 14) Cools J, DeAngelo D J, Gotlib J, Stover E H, Legare R D, Cortes J, Kutok J, Clark J, Gailinsky I, Griffin J D, Cross N C, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier S L, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre S E, Stone R, Gilland D G. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; **348** : 1201-1214.
- 15) Golub T R, Barker G F, Lovett M, Gilland D G. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t (5 ; 12) chromosomal translocation. *Cell* 1994 ; **77** : 307-316.

Three Cases of Philadelphia Chromosome Negative Myelodysplastic/Myeloproliferative Diseases

Yoshinori TANAKA, Kumiko MATSUI, Shizu SAKURAGI,
Noriyuki MITANI, Kazuhiro MATSUDA and Kenji SHINOHARA

*Division of Hematology, Department of Medicine, Yamaguchi Prefectural Medical Center,
77 Oosaki, Hofu, Yamaguchi, 747-8511, Japan*

SUMMARY

We reported three cases of myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) which are Philadelphia (Ph) chromosome negative. The two patients had marked leukocytosis with various maturational stages of granulocytes with dysplasia. Philadelphia chromosome and BCR/ABL chimeric m-RNA were negative in these patients. We diagnosed as atypical chronic myeloid leukemia (aCML) for these patients. They were treated with a single agent and the combination chemotherapy, such as interferon (IFN)- α , and hydroxyurea (HU). However, these therapies were ineffective and these patients died of cerebral hemorrhage. The third patient was initially diagnosed with MDS with myelofibrosis. Later it transformed to chronic myelomonocytic leukemia (CMML) with increasing monocytes. The patient was treated with combination chemotherapy and VP-16. However, these therapies were ineffective and the patient died of fungal infection of the respiratory tract.

The classification of these chronic myeloproliferative disorders waits for discussion, since the molecular pathogenesis of each disease has remained unsolved except for typical Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML).

The progress of studies for these myeloproliferative disorders, and the development of the effective treatment modalities including the specifically targeting therapy for the molecular abnormalities, are expected.