赤血球変形能の低下から循環不全に至る過程について

作田 茂* 高松 滋* 佐藤 敬*
逸見 一穂* 水野 成徳* 高松 むつ**

Impaired erythrocyte deformability could contribute to circulatory failure

Shigeru SAKUTA*, Shigeru TAKAMATSU*, Kei SATOH*,
Kazuho HENMI*, Seitoku MIZUNO* and Mutsu TAKAMATSU**

Key words : erythrocyte deformability, deformability index,
fibrinogen, ATP, circulatory failure

Although the importance of local microcirculatory disturbances in ischemic disorders has been generally recognized, clinical observations from the view point of hemorheology have not been intensively made because of difficulties in the detection of changes occurring in microcirculation. Decreased erythrocyte deformability in capillaries results gradually in the stagnation of blood, thrombus formation and ischemic lesion in the perfused tissues. Clinical hemorheological observations can be of benefit for a better understanding and the establishment of preventive and therapeutic measures against the ischemic disorders. Useful informations about the hemorheology of the diseases will be offered by measurement of deformability index (DI).

In this study, the fasting antecubital venous blood specimens of 116 healthy adults were investigated for DI developed by Reid, et al. and some blood constituents which can affect the microcirculation by changes in erythrocyte deformability and blood viscosity.

DI decreased with advancing age. In the twenties, DI was significantly higher than those in all other age groups.

The level of ATP, which influences the erythrocyte deformability modifying rigidity of membrane, was significantly low in subjects aged over 60 compared with those in the other age groups.

Fibrinogen and lipid peroxide levels in subjects aged over 60 were significantly higher than those in subjects aged 20 to 39.

As a whole, DI was directly proportional to ATP content, and inversely to

* 弘前大学医学部附属脳卒中研究施設病態生理部門 (〒036 弘前市在府町5), Department of Pathologic Physiology, Institute of Cerebrovascular Diseases, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan.

** 弘前大学教育学部, Faculty of Education, Hirosaki University, Hirosaki, Japan.

hematocrit, hemoglobin, lactate and fibrinogen levels in subjects examined. This fact might reflect the changes in the blood flow with increasing age, being affected by the peculiarity of vessel wall, blood pressure and blood filtrability.

No relation between DI and platelet adhesiveness may suggest that platelet adhesiveness is less responsible for the blood filtrability than fibrinogen level.

As mentioned above, deteriorative factors in the tissue microcirculation including decreased erythrocyte deformability, ATP, lactate and fibrinogen levels can be detected in antecubital venous blood. More valuable informations can be obtained by simultaneous measurements of these factors.

はじめに

脳や四肢の虚血性疾患の病態に、微小循環系における血流の低下が大きな意義を持つことは広く知られている。これまでの研究では、赤血球がその通過に際し変形を強いられるような口径の小さい血管系では、ずり速度は小さくなっており、血漿と赤血球の双方が相互に作用しながら血流に影響をおよぼしていることが示されている^{1)~3)}。われわれはこの領域での血流を *in vitro* で再現するために、すでに Reid らの方法により deformability index (DI) の測定を試みてきた⁴⁾が、その成績から、全血を用いて測定した DI の値は赤血球自体の変形能だけでなく、血球・血漿両成分を含めた血液全体としての血管内を通過する能力を表わしているとみなすのが妥当であると考えた。また、この際われわれは、虚血性疾患の出現頻度が高い高齢者で DI が低下することをも明らかにし、加齢が危険因子の一つになっている虚血性疾患の病態解明の手段として血液流動学的観察が有用であろうと考えた。赤血球変形能の低下は赤血球の毛細血管内での停滞や血流低下による赤血球凝集の亢進によって血液の通過性の低下を生じ、虚血巣を発生させる可能性が大きい。したがって、この複雑な一連の過程の各部分を適確に把握できれば虚血性疾患の予防や治療上きわめて有意義といえるが、現在までのところ、これらの異常検出に何を指標とするべきかを示した報告はまだないといってよい。われわれは今回、虚血巣形成時に生ずる病巣局所の浸透圧の変化や血管内皮の損傷から血栓が形成される際の血小板や fibrinogen の重要な関与に注目し、肘静

脈血の lactase, pyruvate, fibrinogen, 血小板粘着能などの測定を行ない、これらの成績と血液の通過性との関係を調べ、赤血球変形能の低下にもとづく血液の通過性の低下から循環不全に至る過程の一部を明らかにし、虚血性疾患の血液流動学的検査が臨床的にはいかに行なわれるべきかに考察を加えた。

I. 対象および方法

1. 対象と採血

弘前市の循環器疾患の集団検診受診者の中から健康人 116 例を選び出し、早朝空腹時、肘静脈から 3.8% クエン酸ナトリウム 1 容、血液 9 容の割合となるように混合採血した。

2. 血液の通過性の測定

指標に赤血球変形能を取り上げ、Reid ら⁵⁾の方法を一部改変したわれわれの既報⁴⁾の方法にしたがい、20cm 水柱の陰圧下で血液が直径 5 μm の小孔を持つ polycarbonate 膜を 1 分間に通過する量を測定し、その値を ml/min で表わし、これを deformability index (DI) とした。

3. 血液成分の測定

(1) 赤血球に関連して: ATP, 2, 3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) をそれぞれ Bücher の方法⁶⁾, Ericson らの方法⁷⁾により測定した。

(2) 赤血球変形能の低下をもたらすと考えられる因子についての測定: Lactate, pyruvate, LDH 活性の測定を取り上げ、それぞれ Gutmann ら⁸⁾, Czok ら⁹⁾および Wróblewski ら¹⁰⁾の方法により測定した。

(3) 血栓形成に関連する因子の測定: 血小板粘着能を Salzman 変法¹¹⁾により測定し、fibrinogen, α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin, anti-

Table 1 DI (ml/min) in six age groups

Age	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—
Cases	9	23	34	24	17	9
M	1.16	0.98	0.93	0.97	0.85	0.65
S D	0.21	0.12	0.19	0.19	0.15	0.20

thrombin III をいずれも Behring-werke 社製の抗血清を用い、一元平板免疫拡散法により測定した。

(4) その他の測定項目: Total protein, albumin の測定を行ない A/G を算出し、また、総cholesterol, triglyceride, VLDL, LDL, HDL-cholesterol, lipid peroxide の測定を合わせて行なった。

II. 結 果

1. DI について

116 例の対象を年齢別に分け、各群の平均値と標準偏差を表 1 に示した。20~29歳, 70歳以上の値はそれぞれ $1.16 \pm 0.21 \text{ ml/min}$, $0.65 \pm 0.20 \text{ ml/min}$ で DI は加齢とともに低値となり、70歳以上の値は他のいずれの年代の値に比べても推計学的に有意に低値 (いずれも $p < 0.01$) であった。また、20歳代では他のいずれの年代に比べても高値を示していた (いずれも $p < 0.01$)。

2. 血液成分について

(1) 赤血球に関連して: RBC, hemoglobin には年代間に有意差はなく、ATP は20~39歳が最も高値で加齢とともに低値となり、20~39歳に比べて40~59歳, 60歳以上のいずれもが有意に低値を示していた (いずれも $p < 0.01$)。2, 3-DPG については測定した全対象について DI との関係調べたが、両者の間には一定の関係はみられなかった ($N=13$, $r = +0.231$, $p < 0.05$)。

(2) 赤血球変形能の低下をもたらしと考えられる因子について: Lactate, pyruvate, LDH 活性のいずれも年齢による差はみられなかった。

(3) 血栓形成に関連する因子について: Fibrinogen は加齢とともに高値を示し、60歳以上では20~39歳, 40~59歳に比べていずれも有意に高値を示していた (それぞれ $p < 0.02$, $p <$

0.05)。また血小板粘着能も加齢とともに高値となり、60歳以上の値は20~39歳に比べて有意に高値であった ($p < 0.05$)。 α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin, antithrombin III にはいずれも年齢による差はみられなかった。

3. DI と血液成分の関係

対象を全例および年齢別に調べ、その結果を表 3 に示した。年齢別にみると、DI は20~39歳では ATP, antithrombin III との間にいずれも有意の正の相関関係 ($p < 0.01$, $p < 0.02$) がみられた。40~59歳では、ATP との間に有意の正の相関関係 ($p < 0.01$), albumin, A/G, RBC, hematocrit, hemoglobin との間にいずれも有意の負の相関関係 ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.02$) がみられた。60歳以上では、ATP, total protein との間に有意の正の相関関係 ($p < 0.05$, $p < 0.02$) が、lactate, fibrinogen との間に有意の負の相関関係が ($p < 0.02$, $p < 0.01$) がみられた。

III. 考 察

局所の血流を規定する因子としては血管の性状、血圧および血液の状態があげられるが、これらの因子の血流への係わり方は複雑である。とくに微小循環系では赤血球が、その直径より小さい口径の血管を通過するために変形¹²⁾、また、fibrinogen による bridging を介して凝集する¹³⁾など太い血管ではみられない現象が存在する。さらに毛細血管では正常でも一時的に血流が停止する部分が存在している³⁾。この領域の血流状態を臨床的に把握することは難しいことであるが、われわれが取り上げている DI の測定は赤血球の直径と毛細血管の口径との関係や圧勾配を考慮しており、臨床的に有用と考えられる。

加齢に伴う DI の低下は例数を増した今回の観察でも前報⁴⁾と同様であり、赤血球変形能の

Table 2 Laboratory values in three age groups

Age	20-39			40-59			60-			Total	
	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD	N
RBC ($\times 10^4$)	19	487±44	23	481±66	19	475±42	61	481±52	61	481±52	61
Hematocrit (%)	19	42.3±4.3	23	42.2±7.3	19	42.2±3.9	61	42.2±5.5	61	42.2±5.5	61
Hemoglobin (mg/dl)	19	13.8±1.5	23	13.7±2.6	19	13.6±1.4	61	13.7±1.9	61	13.7±1.9	61
ATP (mg/dl)	32	29.2±3.9*	58	26.6±5.1*	26	24.7±6.0*	116	26.9±5.2	116	26.9±5.2	116
Lactate (mg/dl)	13	7.6±1.5	35	9.0±2.9	7	8.6±5.0	55	8.6±3.0	55	8.6±3.0	55
Pyruvate (mg/dl)	13	0.58±0.15	35	0.55±0.20	7	0.56±0.15	55	0.56±0.18	55	0.56±0.18	55
LDH activity (U/l)	13	147±47	35	163±71	7	125±45	55	155±66	55	155±66	55
Fibrinogen (mg/dl)	19	256±60**	23	267±51***	19	310±80***	61	278±67	61	278±67	61
α_1 -Antitrypsin (mg/dl)	19	239±55	23	236±30	19	239±99	61	238±46	61	238±46	61
α_2 -Macroglobulin (mg/dl)	19	231±49	23	218±44	19	251±66	61	233±54	61	233±54	61
Antithrombin III (mg/dl)	19	35.2±5.5	23	34.5±5.9	19	31.7±6.3	61	30.8±6.1	61	30.8±6.1	61
Platelet adhesiveness (%)	5	50.1±19.1***	17	59.8±19.5	6	69.5±12.8***	28	60.1±8.3	28	60.1±8.3	28
Total protein (g/dl)	19	7.7±0.6	23	7.6±0.5	19	7.5±0.5	61	7.6±0.5	61	7.6±0.5	61
Albumin (g/dl)	19	4.6±0.3	23	4.5±0.4	19	4.5±0.3	61	4.5±0.3	61	4.5±0.3	61
A/G	19	1.53±0.33	23	1.52±0.26	19	1.53±0.38	61	1.52±0.33	61	1.52±0.33	61
Total cholesterol (mg/dl)	19	175±25	23	182±24	19	181±31	61	179±26	61	179±26	61
Triglyceride (mg/dl)	19	142±126	23	116±58	19	123±61	61	128±95	61	128±95	61
VLDL (mg/dl)	19	92±74	23	84±74	19	77±63	61	84±70	61	84±70	61
LDL (mg/dl)	19	475±159	23	510±141	19	520±190	61	502±161	61	502±161	61
HDL-cholesterol (mg/dl)	19	67±29	23	61±19	19	75±26	61	67±26	61	67±26	61
Lipid peroxide (n mol/ml)	8	0.84±0.25***	24	1.15±0.40	6	1.29±0.45***	38	1.10±0.40	38	1.10±0.40	38

* p<0.01, ** p<0.02, *** p<0.05

Table 3 Coefficients of correlations between DI and laboratory values in three age groups

Age	20-39		40-59		60-		Total	
	N	r	N	r	N	r	N	r
RBC	19	-0.169	23	-0.466***	19	+0.051	61	-0.178
Hematocrit	19	-0.363	23	-0.566*	19	-0.018	61	-0.335*
Hemoglobin	19	-0.369	23	-0.523**	19	-0.059	61	-0.289**
ATP	32	+0.504*	58	+0.389*	26	+0.411***	116	+0.484*
Lactate	13	-0.046	35	+0.062	7	-0.847**	55	-0.224***
Pyruvate	13	+0.143	35	+0.197	7	-0.204	55	-0.122
LDH activity	13	+0.235	35	-0.201	7	+0.547	55	-0.114
Fibrinogen	19	-0.087	23	+0.248	19	-0.662*	61	-0.347*
α_1 -Antitrypsin	19	-0.341	23	-0.220	19	-0.331	61	-0.134
α_2 -Macroglobulin	19	+0.031	23	+0.287	19	-0.132	61	-0.085
Antithrombin III	19	+0.552**	23	-0.325	19	+0.647*	61	+0.012
Platelet adhesiveness	5	+0.787	17	-0.290	6	-0.633	28	-0.203
Total protein	19	-0.201	23	+0.078	19	+0.540**	61	+0.181
Albumin	19	-0.034	23	-0.444*	19	+0.427	61	-0.014
A/G	19	+0.054	23	-0.645*	19	-0.088	61	-0.210
Total cholesterol	19	+0.157	23	-0.002	19	-0.072	61	-0.151
Triglyceride	19	-0.067	23	+0.061	19	-0.198	61	-0.115
VLDL	19	-0.045	23	-0.054	19	+0.058	61	+0.080
LDL	19	+0.070	23	+0.387	19	-0.006	61	-0.127
HDL-cholesterol	19	+0.124	23	-0.019	19	+0.225	61	-0.074
Lipid peroxide	8	+0.182	24	-0.084	6	+0.204	38	-0.059

* $p < 0.01$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.05$

低下から循環不全に至る過程の観察は年齢別に行なわなければならないことが知られる。高齢者では一見健康にみえても動脈の硬化は若年者に比べて著しい。血流を規定する3因子のうち、動脈壁の性状の変化だけについてみた場合でも高齢者では若年者に比べて個々の臓器の血流は減少し、虚血性疾患の出現頻度が高いことは容易に理解される。動脈の内腔が狭小化しても血液の通過性が良好であれば血流は保たれ、虚血巣は形成されずにすむ。しかし、今回の成績では60歳以上の高齢者のDIは若年者に比べて著しく低下し、しかもこの年代では血漿粘度への影響が大きいfibrinogenの増加がみられているので、高齢者における臓器内の血流低下は動脈の硬化と血液の通過性の低下の両面から大きな影響を受けているといえる。したがって、高齢者における虚血性疾患の発生防止には、現在これらの疾患の対策として一般に知られている動脈硬化への配慮の他に、血液の通過性の維持・改善への努力も忘れるべきではないといえよう。

DIと血液成分との関係をみた成績では、これまで血液粘度に影響をおよぼすことが明らかにされているhematocrit³⁾, hemoglobin¹³⁾, fibrinogen¹⁴⁾が有意の相関関係を示し、DIと血液粘度の密接な関係が知られた。DIへの個々の血液成分の関与は、全例についての検討では有意の関係がみられながら年代によって異なる成績を示すものがみられたが、この理由として高齢者の動脈では若年者に比べ硬化が著しいことをあげねばならない。これは臨床的にも、Bürger病の主病変がむしろ太い動脈にありながらDIが低値を示している報告¹⁵⁾から明らかのように、DI値は血管系全体の影響を受けていることから考えられる。しかし、DIと血液成分との関係をみた成績の中でATPはどの年代でもDIとの間に有意の正の相関関係がみられていたので、血液の諸成分の中でATPは血液の通過性に最も大きな影響をおよぼしているといえることができる。全血を用いて測定したATPの値はほぼ赤血球中の量を反映している¹⁶⁾とみてよい。したがってこの成績は、赤血球中のATPの減少が赤血球膜の硬化をもたら

し、赤血球変形能を低下させることを示したWeedら¹⁷⁾の基礎的な研究を臨床的に支持したものであり、またこの成績から循環不全の病態の一部は血液中のATP測定によって臨床化学的にも把握が可能であることが知られる。

赤血球の変形能低下の出現機序は複雑である。これまで虚血巣では、浸透圧の上昇をきたすlactate, pyruvate, K⁺イオンが蓄積するため赤血球変形能が低下する¹⁸⁾ことが示されている。したがって60歳以上の高齢者にみられたDIとlactateとの間の有意の負の相関関係は、赤血球変形能低下の初期段階を臨床的に捉え得ることを示したものとして意義深いと思われる。

組織の低酸素状態は2,3-DPGレベルを上昇させ、また、2,3-DPGはATPとともに赤血球内の重要な成分であることからDIと2,3-DPGとの関係を観察したが、有意の関係はみられなかった。赤血球外ではpHの変化はごく短時間でおこるが、この影響によって赤血球内の2,3-DPGに変化が生ずるには数時間を要する¹⁹⁾といわれているので、これがDIと2,3-DPGとの間に一定の関係がみられなかった一因として考えられる。

静脈血における血液凝固の引き金は血小板の粘着・凝集にあるといわれている。血流の低下は血栓形成を助長するのでDIと血小板粘着能との関係を観察したが、両者の間には一定の関係はみられなかった。この理由として第一に、凝固を阻止した血液を用いた今回のDIの測定方法が生体内における赤血球と血小板との関係を正しく反映しているかどうかの問題があること、第二にはこれまでの報告²⁰⁾に示されているように血流中で赤血球と血小板が互いに衝突しあっていること。そして第三には赤血球と血小板がその表面荷電によって反発しあい、流れ方や分布を異にすることなどがあげられよう。

このように血液凝固に関連する因子との関係をいわゆる健康人について観察した今回の成績だけからみると、赤血球変形能の低下から循環不全に至る過程には血小板よりfibrinogenの関与の方が大きいといえるが、詳細は今後の検討にまたなければならない。

以上から、虚血巣の形成に重要な意義があることが知られながら、これまで主として基礎的な研究の域を出なかった血液の通過性の把握が、静脈血の DI 測定により臨床的にも可能であることが明らかになったと思われる。DI の低下は病巣局所の浸透圧の上昇、pH の低下、赤血球変形能の低下に伴って認められる所見と思われるが、これらの病的所見は共存することが多く、しかも、一つの病変は他の病変をよぶ悪循環を形成して虚血巣の発生を促進する可能性がある。したがって、虚血巣の発生防止には何が主病変であるかを正しく把握し、病変に応じた対策を講ずる必要がある。このためには、DI の測定と同時に血液中の lactate, ATP, fibrinogen などの測定を行なうべきであると思われる。

ま と め

健康人 116 例について虚血性疾患の発生に大きな影響を与えている血液の通過性を反映する deformability index (DI) の測定を行ない、その成績を年齢別に観察し、さらに DI に対する血液成分の関与に検討を加えた。これらの成績から高齢者に虚血性疾患が多発する原因として、高度の動脈硬化の存在とともに血液の通過性の低下が大きな役割をはたしていることが推察され、その予防や治療効果の判定における DI 測定の有用性が知られた。また、これらの成績は、血液の通過性の低下から循環不全に至る過程を臨床的に把握するためには、DI の測定とともに血液の浸透圧や粘度に影響をおよぼす因子の測定が重要であることを示していると考えられた。

文 献

- 1) Wells, R.E., Jr., et al.: Shear-rate dependence of viscosity of blood: Interaction of red cells and plasma proteins. *Trans. Soc. Rheol.*, **6**; 19~24, 1962.
- 2) Wells, R. E., Jr.: The effects of plasma proteins upon the rheology of blood in the microcirculation. *Proceeding IV International Congress on Rheology*, Brown University, Providence, Aug. 1963.
- 3) Chien, S., et al.: Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *J. Appl. Physiol.*, **21**; 81~87, 1965.
- 4) 作田 茂, 他: 赤血球の変形能と血液成分. 血液と脈管, **10**; 610~615, 1979.
- 5) Reid, H.L., et al.: A simple method for measuring erythrocyte deformability. *Clin. Pathol.*, **29**; 855~858, 1976.
- 6) Bücher, T.: Über ein Phosphatübertragen-des Gärungsferment. *Biochem. Biophys. Acta*, **1**; 292~314, 1947.
- 7) Ericson, A., et al.: A modified method for the determination of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocyte. *Scand. J. Clin. Lab. Inv.*, **29**; 85~90, 1972.
- 8) Gutmann, I., et al.: Lactate level in blood. In Bergmeyer, H.U. (ed.): *Methods of enzymatic analysis*: 2nd English ed., vol. 3, Weinheim, Verlag Chemie, 1974, p. 1464.
- 9) Czok, R., et al.: Pyruvate, phosphoenolpyruvate and D-glycerate-2-phosphate. In Bergmeyer, H.U.(ed.): *Methods of enzymatic analysis*: 2nd English ed. Weinheim, Verlag Chemie, 1974, p. 1445.
- 10) Wróblewski, F., et al.: Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **90**; 210~213, 1955.
- 11) Salzman, E. W., et al.: Measurement of platelet adhesiveness. A simple in vitro technique demonstrating an abnormality in von Willebrand's disease. *J. Clin. Lab. Med.*, **62**; 724~735, 1963.
- 12) Brånemark, P.I., et al.: Capillary circulation in the joint capsule of the rabbit's knee: a vital microscopic study. *Arthritis Rheum.*, **5**; 226~236, 1962.
- 13) Chien, S.: Principles and techniques for assessing erythrocyte deformability. *Blood Cells*, **3**; 71~95, 1977.
- 14) Dupont, P.A., et al.: The relationship of plasma fibrinogen, erythrocyte flexibility and blood viscosity. *Thromb. Haemostas. (Stutt.)*, **38** (3); 660~667, 1977.
- 15) Reid, H.L., et al.: Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease.

Lancet, I; 666~667, 1976.

- 16) 作田 茂, 他: 静脈血 Adenine nucleotides 測定法の検討. 臨床病理, Vol. 26 (補冊); 142, 1978.
- 17) Weed, R.I., et al.: Metabolic dependence of red cell deformability. J. Clin. Invest., 48; 795~809, 1969.
- 18) Müller, R., et al.: Zum Wirkungsmechanismus von Pentoxifyllin. Med. Monatsschr., 29 (11); 487~491, 1975.
- 19) 濱崎直孝: 赤血球中 2,3-Diphosphoglycerate (2,3-DPG) レベル調節とその生理的意義. 呼吸と循環, 23 (5); 21~26, 1975.
- 20) Chien, S.: Significance of macro-rheology and micro-rheology in atherosclerosis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1977, pp. 10~27.

●白血病治療の理論と実際!

白血病の化学療法—基礎と臨床—

編集 滋賀医科大学学長 脇坂行一 専門医28名分担執筆
A 5 判 292頁 図60 表42 定価5,800円(千200円)

白血病, とくに急性白血病といえば, 輸血以外になすすべもなく手をこまねいて見ているのが実情であった。しかし近年, 白血病の化学療法が進歩し, 白血病の治癒についても一縷の光明が顕われてきた。本書は白血病の化学療法の理論と実際に焦点をしぼり, 第一線の研究者による熱心な討議をまとめたものである。我国の白血病の治療指針書である。

●内容: [白血病細胞の増殖異常と核酸代謝] 1. Leukemogenesisと白血病細胞のRNA dependent DNA polymerase 活性, 2. 白血病細胞のDNA合成系酵素活性と代謝調節, 3. ヒトリンパ球におけるpyrimidine合成の調節, 4. 急性白血病経過中の芽球動態とDNA合成能, 5. ヒトリンパ性白血病細胞のgenetic transcription, 6. 白血病細胞におけるRNA合成, 7. Radioautographyによる白血病細胞増殖異常の解析, 8. Non-dividing compartmentに属する白血病細胞の意義, [抗白血病剤の作用機序と臨床効果] 1. 抗白血病剤の投与経路による効果の差異とその機序, 2. 白血病細胞におけるcytosine arabinosideとcyclophosphamideの作用機序, 3. 抗白血病剤の殺細胞作用に及ぼす濃度因子と作用時間, 4. 急性白血病の寛解導入, 維持ならびに寛解強化療法について, 5. 骨髓内白血病細胞の動態の解析による白血病化学療法, 6. 慢性骨髄性白血病の治療と予後, 7. 白血病治療中の白血病細胞減少曲線について。

101 東京都千代田区神田多町2-11

科学評論社

振替口座東京 7-102026
電話 03-252-7768