特集・急性前骨髄球性白血病の臨床と病理

急性前骨髄球性白血病の出血の原因*

—とくに白血病細胞の役割について—

安藤泰彦** 渡辺清明** 村木宏行***
松田茂義*** 菊池正夫*** 大塩力***
宮入守*** 土屋雅春*** 長谷川弥人***

Key words: APL, bleeding, DIC.

はじめに

急性前骨髄球性白血病 (APL) において、ほとんどの症例に認められる強い出血傾向が、白血病治療が奉効して末梢および骨髄から白血病細胞が消失するとともに軽快することから¹⁾、本疾患において認められる特異な前骨髄球と出血の密接な関係は明らかである。しかし、APLの前骨髄球がいかなる機序によって出血をひき起こすかについての詳細は、いまだ議論の多いところである。この点に関して幾多の報告が認められるが²⁾³⁾、今回は主として著者らの得た成績を中心に、本疾患の出血傾向において、その白血病細胞の果たす役割を考えてみたい。

I. 実験材料および方法

最近2年間に慶大病院に入院した APL 9 例のうち2例と、国立東京第二病院に入院した1例の計3例より得た末梢血および骨髄血を用いた。これら3例の簡単な血液学的所見を表1に示した。対照として、急性前骨髄球性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性リンパ性白血病 (CLL) および正常者より末梢血をとった。

白血球分離は Böyum の方法⁴⁾を一部改変し

表 1 APL cases used for this study

	APL-1	APL-2	APL-3
Periph. Blood			
WBC (/cmm)	29,500	1,200	15,700
RBC ($\times 10^4$ /cmm)	276	274	189
Hb (g/dl)	9.0	8.9	6.5
Ht (%)	27.0	26.2	20.0
Reticu. (%)	9	18	4
Platelet ($\times 10^4$)	5.8	2.3	0.6
Prom. (%)	91	44	92
Bone marrow			
NCC ($\times 10^4$ /cmm)	41.2	30.0	
M/E	47.2	37.9	
Prom. (%)	93.8	85.6	c.a. 100
Coagu. Studies			
APTT (sec)	45.3	31.7	43
Prothrom. T (sec)	30.7	15.0	14
Fibrinogen (mg/dl)	100	111	122
FDP (μ g/ml)	20	20	80
Protamin test	(+)	(+)	

て用いた⁵⁾。すなわち、食塩 0.6%，デキストラン 4%，コンレイ (sodium iothalamate) 11.3% を含む溶液 4 容を試験管に入れ、これにヘパリンまたは ACD を用いて採血した全血 3 容を静かに重畳し、約 1 時間放置して赤血球を沈降させ、上清の白血球および血小板豊富な血漿を

* Pathogenesis of bleeding in patients with acute promyelocytic leukemia.

** 慶応義塾大学医学部中央臨床検査部 [〒160 東京都新宿区信濃町 35], Yasuhiko ANDO: Department of Central Clinical Laboratory, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan.

*** 同 内科, Kiyooki WATANABE, Hiroyuki MURAKI, Shigeyoshi MATSUDA, Masao KIKUCHI, Tikara OOISHI, Mamoru MIYAIRI, Masaharu TSUCHIYA and Mitsuto HASEGAWA: Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan.

図 1 Gel filtration of solubilized tissue factor.

分離した。この血漿を 150 g, 10 分間遠心して血小板豊富血漿を除き, 沈渣の白血球を 1% EDTA 加生食水で 3 回洗浄し, ついで, 沈渣に 3 容の蒸留水を加えて残存する赤血球を溶血させ, 30 秒後に 3.6% 食塩水 1 容を加えて等調に戻し, 遠心して白血球標品を得た。この方法による白血球の回収率は $65.2 \pm 15.4\%$ であり, 赤血球, 血小板の混在は 1% 以下であった。得られた白血球は dye exclusion test によって 90% 以上 viable であった。以後述べる諸種実験には, この白血球標品を生食水に浮遊しそのまま用いるか, あるいは凍結融解後 sonification を加え, lysate として用いた。

〔白血球 lysate 家兎注入実験〕 体重約 2.5 kg の雄性家兎の右頸動脈をネムブタール麻酔下に露出し, カテーテルを心臓方向に約 4 cm 挿入した。このカテーテルを通じて APL または AML 白血球 0.4×10^9 個の lysate を注入し, 注入前後の血小板数, フィブリノーゲン量, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (AP-TT), プロトロンビン時間 (PT), 硫酸プロタミン試験の変動を観察した。対照として, 家兎の肺組織トロンボプラスチン (リオプラスチン 5 mg) および生食水を用いた。さらに家兎を急速注入群 (3 分以内) と緩徐注入群 (15 分) の 2 群に分け, 注入速度の影響も検討した。また実験後, 被検家兎の肺, 肝, 腎をすみやかに取

出し, フォルマリン固定, HE 染色, リンタンゲステン酸染色を行い, 血栓の有無を観察した。

〔白血球 lysate の subfractionation〕

Cohn らの方法に準じて行った⁶⁾。 0.8×10^9 個の洗浄白血球を 1 回 0.34 M 蔗糖溶液で洗浄後 15 ml の氷冷 0.34 M 蔗糖溶液に浮遊し激しくピペット操作を行い, 白血球ホモジネートを得た。このホモジネートに 400 g 10 分, 8,200 g 15 分, 105,000 g 30 分の 3 段階の遠心操作を加え, 各段階における上清および沈渣の凝固活性を測定した。

〔凝固活性測定〕 白血球の凝固活性測定には一段法と二段法⁷⁾を用いた。前者は, 正常血漿 0.1 ml に白血球浮遊液または白血球 lysate 0.1 ml を加え, 37°C 2 分間 incubate 後, Ca 再加時間をみたものであり, 後者は正常血清から第 VII 因子および第 X 因子をクエン酸バリウムに吸着し, これらを 40% 飽和硫酸アンモニウムにより溶出し, 65% 飽和硫酸アンモニウムにより沈殿させ, 得られた第 VII + X 因子を 20~40 倍に濃縮されるように調製し, これと検体を Ca イオン存在下に反応させ (第一段), この反応液を正常血漿に加えて, Ca^{++} 添加後凝固するまでの時間を測定する (第二段) ものである。また, 因子欠乏血漿によっても検討した⁸⁾。

〔ヒト脳組織トロンボプラスチンに対する抗体の作製⁹⁾¹⁰⁾〕 ヒト脳よりアセトンパウダーを作製し, これに 0.25% デオキシコール酸ナトリウムを加え, 上清を 0.05 M イミダゾール緩衝液 pH 7.2 に対して透析後, sephadex G-200 カラムクロマトグラフィーで分画した。図 1 のごとく, void volume に一致して凝固活性を有する蛋白ピークが得られたが, これを Freund の complete adjuvant とともに家兎の皮内に注射し, 抗血清を得た。凝固活性阻止作用をみる際には, この血清を硫酸バリウム吸着後, 56°C 30 分間加熱して用いた。

〔線溶活性の測定〕 標準フィブリン平板は, Astrup の方法¹¹⁾により作製。これに検体 0.03 ml を添加して 37°C 18 時間後に溶解面積を測定した。また各種インヒビターによる活性阻害の態度を標準平板を用いて検討した。

図 2 左 : APL cell infusion experiment, rapid infusion group. 右 : APL cell infusion experiment, slow infusion group.

〔合成基質分解能測定〕 スウェーデン AB Bofors 社製の 2 種の合成基質 (S-2251, H-D-Val-Leu-Lys-pNA-2 HCl および S-2160, BZ-Phe-Val-Arg-pNA-HCl) を 3 mM に調製し、検体として APL 白血球 lysate を加えて 0.15 M トリス緩衝液 pH 7.4 内で反応させ、そのペプチダーゼ活性を日立 201 分光光度計にレコーダーを接続し、405 nm で測定した。対照として、各種蛋白分解酵素を用いた。

〔APL 白血球 lysate の血管に及ぼす影響¹²⁾〕 体重約 200 g の雄性ラットをネムブタールで麻酔し、腹部に正中切開を加え、腹部を軽く圧迫すると回腸が自然に出てくる。これをプラスチックで作ったプレート上に展開せしめ、顕微鏡ステージにのせ、38°C 加温 1% ゼラチン加リンゲル液に浸した綿片で腸管を固定し、同じゼラチンリンゲル液を滴下することにより、腸間膜が冷えたり乾燥したりしないよう留意した。こうして得られた視野内で、腸間膜の微小循環を観察しながら、白血球 lysate を滴下して、微小循環におこる変化を写真に記録し、さらに、あらかじめ設置した頸静脈カテーテルより 4%

図 3 APL 白血球 lysate 注入により家兎の肺動脈に認められた血栓。

pontamine sky blue 6 B を注入し、血管透過性亢進の有無を検討した。

〔ラット腸間膜 mast cell 脱顆粒に及ぼす影響¹²⁾〕 APL 白血球 lysate または正常白血球 lysate を滴下後、ラット腸間膜をエタノール固定し、水洗後 toluidine blue で染色し、細静脈周辺の mast cell 脱顆粒の率を算出した。

II. 結 果

〔APL 白血球 lysate 家兎注入実験〕 APL

図 4 Procoagulant activity of leukemic cells.

白血球 0.4×10^9 個の lysate を頸動脈 カテーテルより急速に注入すると、図 2 にみるごとく、血小板、フィブリノーゲン量の急激な低下、PT, APTT の延長、硫酸プロタミン試験陽性化が認められ、家兎は 10 分以内に死亡した。肺の中小血管には図 3 に示すような血栓形成が認められた。AML 白血球注入家兎では生食注入家兎との間に著差は認められなかった。家兎肺より得た組織トロンボプラスチン製剤 5 mg 急速注入により、APL 白血球注入と全く同様の検査結果が得られ、家兎は死亡した。組織学的にも肺の中小動脈に血栓が認められた。これら

図 5 Tissue factor assay.

の変化はヘパリン 500 単位をあらかじめ投与しておくことで阻止されたが、トラジロール 5,000 単位によってはまったく阻止されなかった。APL 白血球 lysate または組織トロンボプラスチン製剤を緩徐に投与すると、図 2 右にみるごとく、これらの変化は軽微であった。すなわち APL 白血球 lysate 注入によって動物体内に消耗性凝固障害をきたし得ることが明らかとなり、桜川の報告と一致した¹³⁾。これを阻止するためにヘパリンが有効であった。次に、APL 白血球のもつ凝固活性を各種白血病および正常白血球のそれと、in vitro で比較した。

〔APL 白血球の凝固活性〕 一段法を用いて、各種白血病および正常白血球の凝固活性をみると図 4 のごとくであった。縦軸の凝固時間、横軸に白血球数を示してあるが、図で明らかなように、APL 白血球に例外なく著明な凝固促進作用が認められ、白血球数と凝固時間の間に明

らかな dosi s response relationship が認められたのに対し、正常白血球および他種白血病白血球では凝固活性が認められないか、あってもきわめて軽微であり、時には白血球数を増すことによって、逆に凝固時間の延長が認められる例もあった。

次に凝固因子欠乏血漿を用いて、APL 白血球の凝固促進作用を検討した。表 2 に示すよう

表 2 Effect of the lysate of APL leukemic cells on the clotting times of various defective plasmas

	Lysate of leukemic cells			Lysate of normal leukocytes
	APL	AML	AML	
Aged plasma (Factor V deficient)	90<*	90<	90<	90<
Factor VIII deficient plasma	31.7	99.6	133.5	96.0
Factor IX deficient plasma	39.0	69.1	106.5	—
Bentonite adsorbed (Factor VII, X deficient)	90<	90<	90<	90<

* Seconds

図 6 Thermostability of the procoagulant activity of leukemic cells (WBC : 5,000/cmm).

に、第Ⅶ、第Ⅹ、第Ⅴ因子欠乏血漿の凝固時間を全く短縮せず、第Ⅷ、第Ⅸ因子欠乏血漿の凝固時間を短縮したことから、外因系凝固機序に関連した凝固促進物質を APL 白血球はもっているのであることがわかった。

さらに、方法で述べたように、反応系の第Ⅶ + Ⅹ因子の濃度を正常血清の約 30 倍に高め、組織トロンボプラスチンが律速因子となるようにした二段法を用いて、APL 白血球の凝固活性を検定すると、APL 白血球はこの系の凝固時間を著明に短縮し、APL 白血球の添加量と凝固時間の間に直線関係が得られたことから、この凝固活性が組織トロンボプラスチンにほかならないことが強く示唆された。なお図 4 における APL-1 例の APL 白血球 50,000 個が所有する凝固活性はこの二段法でリオプラスチン 0.625 mg に相当することがわかった (図 5)。

〔APL 凝固活性の熱抵抗性¹⁴⁾〕 図 6 は APL 白血球凝固活性の熱による失活をみたものであるが、56℃ および 80℃ 60 分間加熱で凝固活性の著しい失活がみられた。

〔ヒト脳組織 トロンボプラス

表 3 Effect of anti-tissue factor antibody on APL cell procoagulant activity

	Clotting time
APL cell+buffer (1.5×10 ⁴)	13.5"
APL+anti-T. F.	22.3"
APL cell+normal serum	16.6"

チン抗体による APL 白血球凝固活性阻害〕

方法に示したようにヒト脳組織トロンボプラスチンに対する抗血清を作製し、APL 白血球凝固活性の阻止試験を行った。表 3 にみるごとく、この血清添加により凝固活性の低下がみられた。

以上のごとく、APL 白血球 lysate は他種白血球および正常白血球と比較できないほど強い凝固活性を示した。その凝固活性は、二段法による検定、因子欠乏血漿による検定、熱失活性、抗ヒト組織トロンボプラスチン抗体による活性阻害などから、組織トロンボプラスチンであると考えられた。次に、凝固活性が APL 白血球のどの部分にあるかを検討した。

〔APL 白血球 lysate の subfractionation〕

光顕上 400 g 沈渣に核が、8,200 g 沈渣に顆粒が豊富に観察された。凝固活性は各分画にみられたが、このなかで 105,000 g 沈渣に最も強い凝固活性が認められ、ついで 400 g 沈渣、8,200 g 沈渣の順であった (表 4)。

次に APL 白血球の凝固活性が、いかにして発揮されるかについて若干検討を加えた。

まず、洗浄白血球とその lysate の凝固活性の

表 4 Coagulation activity of APL cell fraction

		Normal	APL-1	APL-3
Non-fractionated cells		146.0*	22.0	26.8
400 g	Supernatant			25.8
	Sediment	117.5	30.8	31.5
8,200 g	Supernatant	119.1	24.5	33.2
	Sediment	110.7	33.0	37.8
105,000 g	Supernatant		30.0	156.0
	Sediment		22.4	29.3

* Seconds

図 7 Influence of various reagents.

差を検討したところ、図 4 の APL-3 例において実線が洗浄白血球そのまま点線がその lysate であるが、両者間の活性の差はきわめてわずかであった。また、凝固活性が細胞内から放出される可能性を考え、細胞の放出機序に関係の深い microtubules をブロックする Vinblastin、

表 5 Fibrinolytic activity of leukemic cells
(Standard fibrin plate method)

Material	Case No.	WBC ($\times 10^4$)	Predominant cells		Lysis area (mm^2)
AML	1	10	Myeloblast	93%	0
	2	2.5		80	0
	3	2.5		85	0
	4	5		95	0
APL	5	2.5	Promyelo.	81	80
CML	6	5	Neutro.	80	80
	7	5		86	86
CLL	8	10	Small Lympho.	98	0
	9	5		84	0
Normal		5	Neutro.	67 $\pm$ 5	86
			Lympho.	20 $\pm$ 3	

表 6 Relative activity to synthetic substrates

	Plasmin (Kabi)	Trypsin (BDH)	α -Chymotrypsin (Miles-Seravac)	APL-cell lysate
S-2251 H-D-Val-Leu-Lys-pNA-2 HCL	500	15	50	43
S-2160 BZ-Phe-Val-Arg-pNA-HCl	100	100	100	100

Concanavalin A, Colcemid の種々濃度を添加して凝固活性に対する影響をみたが、図 7 にみるごとく、明らかな変化は認め得なかった。Glutar aldehyde により蛋白が変性すると、当然のことであるが凝固時間の延長がみられた。本白血病治療に有効な daunorubicin は凝固活性には効果を示さなかった。

〔APL 白血球の線溶活性〕 標準 フィブリン平板を用いて APL 白血球の lysate の線溶活性を検討した結果 (表 5), APL 白血球 25,000 個による線溶面積は CML, 白血球 50,000 個, 正常白血球 50,000 個と等しく、また CLL 白血球には線溶活性が認められなかった。このことから APL 白血球はこの測定系では正常および CML 白血球の約 2 倍程度の線溶活性を示すと考えられた。一方、表には示さないが Todd の方法¹⁵⁾を用いた検討で正常顆粒球との間に有意の線溶活性亢進を示さない APL 症例もみられた。

この線溶活性の性格をさらに明らかにするた protease のそれと比較した。めに、2 種の合成基質に対する peptidase 活性の差を市販の各種表 6 のごとく、APL 白血球 lysate の peptidase 活性は plasmin (Kabi), trypsin とは異なり、 α -chymotrypsin と似た態度を示した。

また標準フィブリン平板に各種 protease inhibitor を加えて線溶活性の阻害態度をみると表 7 のごとく α -chymotrypsin と似た態度を示し、合成基質分解性の結果と矛盾しなかった。

表 7 Effect of antiprotease agents on spontaneous fibrinolytic activity of leukocytes

Agents	Conc.	Inhibition (%)					
		Normal leuko-cytes**	Leuko-cytes** of CML	Leuko-cytes*** of A Prom L	Proteases		
					Plasmin (0.25 u/ml)	Trypsin (0.025 mg/ml)	α -Chymotrypsin (0.05 mg/ml)
Soybean trypsin inhibitor	1 mg/ml	70	70	100	100	100	100
PCMB	10 ⁻³ M	0	0	0	0	0	0
Indoacetamid (mono)	10 ⁻³ M	0	0	0	0	0	0
Salivary kallikrein inhibitor	10 ⁵ u/ml	25	25	100	100	100	100
t-AMCHA	1%	10	8	100	100	100	0
Human serum	33%	100	100	100	100	100	100

* Assays were carried out on non-heated fibrin plate.
** Predominant cell was neutrophil and leukocyte count was 5×10^4 per mm³.
*** Predominant cell was leukemic cell of A Prom L and leukocyte count was 2.5×10^4 per mm³.

図 8 ラット腸間脈微小循環. APL 白血球 lysate 滴下により細静脈より色素の漏出が認められる.

〔APL 白血球 lysate の微小循環に及ぼす影響〕 顕微鏡下にラット腸間膜の微小循環を観察しながら APL 白血球 (50,000/mm³) の lysate 50 μ l を滴下すると, 出血, 血小板血栓形成, 血流静止などの変化は認められなかったが, pontamine sky blue の細静脈よりの漏出が認められ, 対照の正常白血球 lysate ではかかる変化は認められなかった (図 8).

〔APL 白血球 lysate の mast cell 脱顆粒現象に及ぼす影響〕 ラット腸間膜細静脈周辺の mast cell は APL 白血球 lysate 滴下により有意の脱顆粒率の上昇を示した (表 8).

表 8 Effect of APL cell lysate on mast cells (Rat mesentery)

Treatment	No. of mast cells (per mm ²)		Statistical evaluation (X ² -test)
	Counted	Degranulated	
Normal WBC lysate	73	39(53.4%)	—
APL cell lysate	71	66 (93.0%)	p<0.001

III. 考 按

APL における出血傾向の原因について, 一次線溶による defibrination が強調された時期もあったが¹⁸⁾¹⁷⁾, 現在では汎血管内凝固症候群 (DIC), すなわち一次凝固, 二次線溶がその主因であるといわれてきている^{18)~20)}. DIC の引き金としては APL にみられる特異な形態学的特徴を有する前骨髓球を考えるのが自然であろう. そこで著者らは, まず APL 患者白血球の凝固促進作用を in vivo および in vitro で検討した.

家兔頸動脈内に APL 白血球 lysate を注入した結果, 家兔に消耗性凝固障害と一致する凝血的所見が得られ, 病理組織学的にも, 肺動脈に血栓形成が認められ, APL 白血球が DIC を惹起する可能性が強く裏づけられた. In vitro

でも APL 白血球の持つ凝固活性は AML, CML, CLL など他種白血病および正常白血球に比類をみないほど高かった。この APL 白血球の凝固活性は、因子欠乏血漿による検討から外因系凝固機序に関係し、熱抵抗性は組織トロンボプラスチンとよく一致しており、ヒト脳組織トロンボプラスチンに対する抗体により活性阻害をみたところから、組織トロンボプラスチンが主体であると考えられた。しかし、その他の凝固因子または凝固阻止物質の関与は否定されていない。

この凝固活性の細胞内所在について、Gralnick は著者らと同様 Cohn の方法によって分画して、顆粒分画に最も強い凝固活性をみている²⁾。著者らの成績では、表4にみるように 105,000 g 沈渣すなわち細胞膜またはマイクロゾームを含む分画に最も強い凝固活性を認めた。この subfractionation の方法では凝固活性が、すべての分画に認められるが、この事実が分離法の不完全さを示しているのか、あるいは凝固活性の細胞内における広い分布を物語っているかについては、さらに検討が必要であろう。一方、図4の症例3において洗浄白血球そのままとその lysate の間に凝固活性の著しい差をみなかったこと。また、microtubular protein の polymerization を阻害する Vinblastin, Concanavalin A, Colcemid など凝固活性の低下をみなかったことから、APL 白血球の凝固活性は細胞の破壊、microtubules に関係した放出などの機序を介することなく、細胞の表面またはその近くに存在し、容易に作用を発揮する可能性も否定できない。このことはきわめて興味深い課題であり、より緻密な研究によって明らかにされなくてはならない。

次に APL 白血球の線溶活性は、正常ないし CML 白血球の2倍程度であった。この差は、凝固活性における APL 白血球と他種白血病または正常白血球の間の相違ほど顕著ではなく、この線溶活性が、APL の出血傾向の発現に主役を演じているとは考えがたかった。この活性は protease inhibitor による阻害のされ方、合成基質分解能から α -chymotrypsin に類似した

性質を有していた。この酵素活性が果たす役割については現在検討中であるが、preliminary な実験で、0.025% という低濃度の α -chymotrypsin で家兎の下肢を灌流することにより、灌流液に有意の凝固活性上昇を認めるという成績を得ており、この酵素が血管に働いて凝固系の賦活化をもたらすという機序も考えられる。

さて、APL の出血傾向の成因として、凝固線溶系のみが強調されているが、出血を考える場合、血管の役割も重要であろう。このような観点から、著者らは APL 白血球 lysate の血管に及ぼす作用をラット腸間膜で観察したところ、細静脈における血管透過性の亢進作用が明瞭に認められた。この血管透過性亢進は、凝固線溶系の変化とともに、本疾患における出血傾向を助長していると考えられ、興味ある所見である。また同時に APL 白血球 lysate の滴下により、ラット腸間膜細静脈周囲の mast cell に脱顆粒率の有意の上昇が認められたが、脱顆粒の結果 mast cell から放出されるセロトニン、ヒスタミンその他の血管作動性物質が、この血管透過性の亢進をもたらす重要な因子となっている¹²⁾、と考えられる。

結 語

1) APL における出血傾向の主な原因は、患者白血球の有する著しい組織トロンボプラスチン活性の結果もたらされた汎血管内凝固症候群であることが強く示唆された。

2) APL 白血球の持つ線溶活性は正常ないし CML 白血球の2倍程度であり、このための一次線溶が、上記の凝固活性と同等の重要性を有するとは考えにくかった。

3) APL 白血球 lysate には血管透過性を亢進させる作用があり、出血傾向を助長する因子となり得ると考えられた。

4) 血管透過性亢進をもたらす重要な原因の一つである mast cell 脱顆粒が、APL 白血球 lysate により有意に増加した。

文 献

- 1) Bernard, J., et al.: Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment by daunoru-

- bicin. Blood, **41**; 489~496, 1973.
- 2) Gralnick, H. R. and Abrell, E. : Studies on the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. Brit. J. Haemat., **24**; 89~99, 1973.
 - 3) Gouault-Heilmann, et al. : The procoagulant factor of leukaemic promyelocytes : Demonstration of immunologic cross reactivity with human brain tissue factor. Brit. J. Haemat., **30**; 151~158, 1975.
 - 4) Böyum, A. : Isolation of leukocytes from human blood, further observation. Scand. J. Clin. Lab. Invest., (Suppl.) **97**; 31~50, 1968.
 - 5) Watanabe, K. : Fibrinolytic activity of leukemic cells. Keio J. Med., **19**; 47~59, 1970.
 - 6) Cohn, Z. A., et al. : The isolation and properties of the specific cytoplasmic granules of rabbit polymorphonuclear leukocytes. J. Exp. Med., **112**; 983~1005, 1964.
 - 7) Nemerson, Y. : The phospholipid requirement of tissue factor in blood coagulation. J. Clin. Invest., **47**; 72~80, 1968.
 - 8) 渡辺清明, 他 : 急性前骨髓球性白血病患者の末梢白血病細胞にみられた組織トロンボプラスチン活性について. 臨床血液, **15**; 405~414, 1974.
 - 9) Nemerson, Y., et al. : Purification and characterization of the protein component of tissue factor. Biochemistry, **9**; 5100~5105, 1970.
 - 10) Zeldis, S. M., et al. : Tissue factor (thromboplastin) : Localization to plasma membranes by peroxidase-conjugated antibodies. Science, **175**; 766~768, 1972.
 - 11) Astrup, T., et al. : The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. Biophys., **40**; 346~351, 1952.
 - 12) Tsuchiya, M., et al. : Influence of mast cell degranulation on venular permeability. Excerpta Medica International Congress Series, **269**; 152~158, 1972.
 - 13) 桜川信男 : 血管内凝固症候群の病態生理. 日内会誌, **64**; 1093~1097, 1975.
 - 14) Jensen, H., et al. : Heat stability studies of clotting factors in "thromboplastic" preparations. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **86**; 387~390, 1954.
 - 15) Todd, A. S. : The histological localization of fibrinolysin activator. J. Path. Bact., **78**; 281~283, 1959.
 - 16) Hillestad, L. K. : Acute promyelocytic leukemia. Acta Med. Scand., **159**; 189~194, 1957.
 - 17) Bernard, J., et al. : A cytological and histological study of acute premyelocytic leukemia. J. Clin. Path., **16**; 319~324, 1964.
 - 18) Didisheim, P., et al. : Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencies. Blood, **23**; 717~728, 1964.
 - 19) Gralnick, H. R., et al. : Heparin treatment for the hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia. Amer. J. Med., **52**; 167~174, 1972.
 - 20) 松岡松三, 他 : 急性前骨髓球性白血病の30例について. 臨床血液, **15**; 1~16, 1974.