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治療に関する研究¹⁾

—Daunorubicin の卓効性ならびにヘパリン併用の意義について—

野村 武夫²⁾ 小宮 正文³⁾ 柏木 平八郎³⁾
 阿部 帥³⁾ 古沢 新平⁴⁾ 足立 山夫⁵⁾
 小野沢 康輔⁶⁾ 川田 健一²⁾ 田上 憲次郎²⁾
 長沢 俊郎²⁾

Key words: acute promyelocytic leukemia, daunorubicin, heparin, DIC.

緒言

急性前骨髄球性白血病 (APL) は従来, 治療がきわめて困難な白血病とされていたが^{1)~3)}, ごく最近になって APL の白血病細胞が daunorubicin (DNR) に著しい感受性を示すことが明らかとなり^{4)~8)}, APL に対しては DNR を第一選択の化学療法剤とすべきであるとの見解が次第に広く支持されようとしている。一方, APL は一般の急性白血病に比しいっそう激烈な出血素因を伴うことが知られており⁹⁾, APL の治療成績の向上をはかるためには, 十分な出血対策を講じ早期死亡を防止する必要があるが, この問題に関してはまだ満足すべき解答が得られていない。

著者らは昭和 46 年以来, APL の寛解導入療

法に DNR を用い, さらに広範性血管内凝血 (DIC) を抑制するためヘパリン投与を併用し, かなりの成果をおさめてきた。本療法についてはすでに, 開発の過程¹⁰⁾, 治療成績¹¹⁾, 凝血学的観察¹²⁾および今後の問題¹³⁾をそれぞれ中心に発表した。今回はその後の知見を加え以上の諸点をまとめて報告する。

I. 観察対象ならびに方法

対象は昭和 41 年 4 月から同 49 年 5 月に APL の診断で東京医科歯科大学第一内科に入院した 20 例である。APL の診断は, 臨床像ならびに血液学的所見が急性白血病の特徴を示し, 末梢血液および骨髄に高度の異型性を呈する前骨髄球様細胞¹⁰⁾が高率を占める症例において下した。その際, 本症の診断を確認するため凝血学

- 1) Treatment of acute promyelocytic leukemia: A potent antileukemic action of daunorubicin and the significance of heparin administration.
- 2) 東京医科歯科大学医学部第一内科 [〒 113 東京都文京区湯島 1-5-45]; Takeo NOMURA, Kenichi KAWADA, Kenjiro TANOUE and Toshiro NAGASAWA: The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.
- 3) 筑波大学臨床医学系内科, Masafumi KOMIYA, Heihachiro KASHIWAGI and Tsukasa ABE: Department of Internal Medicine, University of Tsukuba, Ibaragi, Japan.
- 4) 独協医科大学第三内科, Shinpei FURUSAWA: The Third Department of Internal Medicine, Dokkyo Medical School, Tochigi Japan.
- 5) 東京都立墨東病院内科, Yamao ADACHI: Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital, Tokyo, Japan.
- 6) 東京都立駒込病院内科, Yasusuke ONOZAWA: Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan.

表 1 旧療法群（1966～1970）と現療法群（1971～1974）の臨床像の比較

	1966～1970	1971～1974
No. of cases	11 (7 males)	9 (5 males)
Age in years	35 (20～62)*	40 (22～45)
Peripheral blood :		
Hemoglobin (g/dl)	7.7 (5.0～13.1)	6.8 (4.7～9.6)
Leukocytes ($\times 10^3/c\mu$)	3.6 (0.6～42.4)	3.1 (0.7～105.2)
Promyelocytes (%)	47 (3～92)	64 (20～98)
Platelets ($\times 10^4/c\mu$)	1.4 (0.4～4.0)	0.8 (0.2～3.3)
Bone marrow :		
Promyelocytes (%)	85 (51～96)	95 (86～96)
Plasma fibrinogen (mg/dl)	132 (7～235)	123 (43～208)
Prothrombin time (seconds)	14.0 (11.8～18.2)	14.4 (12.8～17.3)

* Median (range)

表 2 旧療法群の治療，生存期間ならびに死因

Case No.	Antileukemic agents	Use of heparin	Days from diagnosis to death	Cause of death*
1	6 MP, Pred	no	9	CH
2	VCR, MTX, 6 MP, Pred	no	8	CH
3	VCR, MTX, 6 MP, Pred	yes	26	CH
4	MTX, 6 MP, Pred	yes	12	CH
5	Pred	no	11	CH
6		no	32	PE
7	VCR, Pred	no	6	CH
8	araC	yes	20	CH
9	VCR, 6 MP, Pred, araC L-Aase	yes	45	PH
10		no	8	CH
11	6 MP, Pred, araC	no	5	CH

* CH : intracranial hemorrhage, PE : pulmonary edema, PH : pulmonary hemorrhage

的検査所見を参照したが，これはあくまでも参考資料とするにとどめた。

これらの20例は治療法の相異から，昭和45年以前の11例（旧療法群）および昭和46年以降の9例（現療法群）の2群に分けることができる。すなわち，前者はDNR非使用群，後者はDNR使用群である。両群を比較すると，年齢は旧療法群20～62歳（中央値35歳），現療法群22～45歳（中央値40歳），性別は前群では男子7例，女子4例，後群では男子5例，女子4例となっており，血液像，骨髓像，凝血学的検査所見に関しても，表1のごとく両群は相

互に comparable とみなしうる。なお，症状初発から入院までの期間は，旧療法群4～28日（中央値9日），現療法群6～30日（中央値10日）であり，前群で入院前に prednisolone と6 MP の投与を受けた1例があった他はすべて未治療例である。

両群の治療法については成績の項で述べるが，効果判定基準として，骨髓の骨髓芽球＋前骨髓球5％以下（異型前骨髓球0％），末梢血液では異型前骨髓球が消失し，血色素濃度12g/dl（女子11g/dl）以上，好中球数1,500/cμ以上，血小板数10万/cμ以上に回復した場合を完

図 1 急性前骨髄球性白血病の化学療法プロトコール.

図 2 DNR 投与開始後における骨髄異型前骨髄球減少経過. ○……○ 初回寛解導入時; ●——● 寛解再導入時.

全寛解とした.

II. 成績

1. 旧療法群

11 例中 9 例に表 2 のごとく, 6 MP, cytosine arabinoside, methotrexate, vincristine, L-asparaginase, prednisolone の単独もしくは 2~5 剤併用を試みたが, いずれも無効であり, 診断確定後 6~45 日 (中央値 11 日) で死亡した. 死因は頭蓋内出血 8 例, 肺出血 1 例であった. 残り 2 例には抗白血病化学療法を施行せず対症療法のみで終始したが, 診断後の生存期間はそれぞれ 8 日および 32 日で, 脳出血および肺水腫のため死亡した.

本群の 4 例にヘパリン 1 日 50~150 mg を 1~22 日間投与したが, この 4 例の診断後生存期間は 12~45 日 (中央値 23 日) であり, ヘパリン非使用群 7 例の 5~32 日 (中央値 8 日) に比し幾分延長する傾向が認められた.

2. 現療法群

a. 治療プロトコール (図 1)

原則として DNR 1 mg/kg を連日 7 日間静注, その直前よりヘパリン投与を開始した. ヘパリンは 1 日 150 mg を持続点滴もしくは分 3 毎 8 時間静注し, DNR 投与終了後は漸減して数日以内に中止した. なお, この期間中 allopurinol 1 日 300 mg を投与したが, 他の抗白血病剤の併用は, 3 例に prednisolone 1 日 30~60 mg を用いたのを除き, いっさい行わなかった.

寛解導入後は, DNR を原則としてやはり 1 mg/kg 週 1 回, 計 6~9 回静注し, この期間中もしくは終了後に 6 MP 1 日 100 mg の経口投与を開始, 以後再発をみるまで継続した. 寛解導入後の DNR 注射に際してはヘパリン投与は行わなかった.

b. 治療成績

[初回寛解導入療法]; 表 3 のごとく, 9 例中 5

表 3 現療法群の治療成績

Case No.	Age (years)	Sex	Response	Duration of remission (weeks)	Survival from diagnosis
12	40	M	Failure	—	10 days
13	22	F	Remission	275 +	—
14	41	M	Failure	—	5 days
15	40	F	Remission	212 +	—
16	45	M	Remission	29	62 weeks
17	41	M	Remission	33	56 weeks
18	30	F	Failure	—	9 days
19	37	M	Remission	23	28 weeks
20	43	F	Failure	—	5 days

図 3 寛解再導入療法の経過 (症例 17)。

表 4 骨髓抑制の程度と経過。寛解例における観察

Granulopoiesis :

Case No.	Neutrophils per $c\mu$		Days to nadir from start of therapy	Duration in days of neutropenia less than $100/c\mu$	Days from start of therapy required for recovery to $1,500/c\mu$
	Initial	Nadir			
13	30	0	11	13	32
15	130	0	13	18	39
16	250	0	8	11	25
17	810	0	12	21	33
19	700	0	11	13	20

Thrombopoiesis :

Case No.	Platelets per $c\mu$		Days to nadir from start of therapy	Duration in days of thrombocytopenia less than $10,000/c\mu$	Days from start of therapy required for recovery to $100,000/c\mu$
	Initial	Nadir			
13	14,000	0	13	13	29
15	24,000	0	5	19	30
16	2,000	0	12	15	20
17	33,000	2,000	11	26	35
19	5,000	4,000	4	19	22

例において寛解導入に成功した。残り 4 例は治療を開始してから 1~9 日後にいずれも頭蓋内出血のため死亡、DNR は 1~5 日間投与し得たとどまった。

寛解持続期間は、3 例ではそれぞれ 23、29 および 33 週間と比較的短かったが、残りの 2 例はそれぞれ 5 年 3 か月および 4 年 1 か月を経

過した現在似然として再発のきざしはまったく認められていない。

〔寛解再導入療法〕；初回寛解導入療法に準じ DNR 1 mg/kg を連日 7 日間投与する方式を採用した。ただし、3 例中 1 例ではヘパリンの併用を行わなかった。骨髓の異型前骨髓球比率が低く、末梢血液には異型前骨髓球がまったく認

められず、全身の異型前骨髄球 mass がまださほど多くないと判断したからである。

再導入療法時の骨髄よりの異型前骨髄球減少過程は、図2のごとく、初回と大差はなく、一見して、異型前骨髄球のDNR感受性はよく保たれているとの印象を受けた。しかし、1例は7日間のDNR療法終了3日後に口腔内出血のため死亡（診断後の全経過28週）、残り2例では末梢血液像の著明な改善を見たが、骨髄の異型前骨髄球が低率ながら残存し（図3）、あるいはまもなく増加に転じたため、1例にはDNR単独、他の1例にはcytosine arabinoside, vincristine およびDNR 3者併用療法を追加した。しかし寛解導入は不成功に終わり、再発後16週および29週間後、診断からの全経過それぞれ56週間および62週間で死亡した。

c. 副作用ならびに補助療法

DNR 1mg/kg, 7日間の連用は高度の骨髄抑制をもたらした。上述のごとく、DNRをプロトコールに従って7日間投与し得たのは5例であり、その全例が寛解に入ったわけであるが、これらの症例について末梢血液好中球数および血小板数を示標に骨髄抑制の程度を検討した結果を表4に示す。

まず好中球数の治療開始後の変動をみると、もともと減少していた好中球はDNRによりさらに減少し、DNR投与中止直後から数日以内に、全例において完全に消失するにいった。この状態が1週間前後（4～9日）続いたのち、ようやく好中球が再び出現し、以後は比較的急速に増加して、治療開始日からかぞえて平均約4週間（20～39日）で1,500/cμ以上にまで回復した。この間において、好中球数が100/cμ

図4 寛解導入までの高度の好中球減少と発熱（症例19）。

図5 寛解導入までの高度の血小板減少と出血症状（症例19）。

以下を呈した期間は2～3週間（11～21日）であった。

5例中4例は寛解導入療法施行中、そして1例は入院時から39～40°Cを超える弛張熱もしくは稽留熱を発し、詳細な身体的所見、胸部X線撮影、血液、尿、喀痰、咽頭分泌物などの細菌培養の成績から感染巣の検索に努めたが、1例に大腸菌敗血症の合併を証明しえたにとどまった。しかし、感染症合併の積極的証拠を欠いた4例においても、好中球減少が極めて高度であったため、主としてグラム陰性桿菌を目標として、gentamicin, kanamycin, carbenicillin および cephalothin のなかから2～3剤を選び、

表 5 現療法群の凝血学的所見

Case No.	Plasma fibrinogen (mg/dl)	Prothrombin time (seconds)	P. T. T. (seconds)	FDP
12	107 (107)*	16.0	57	
13	208 (146)	14.4	62	
14	43 (43)	15.6	162	+
15	192 (192)	13.4	69	+
16	204 (80)	11.6	60	+
17	123 (123)	12.8	67	+
18	192 (96)	13.6	94	-
19	69 (69)	17.3	83	+
20	119 (119)	14.8	68	

* Initial value (nadir)

図 6 末梢血液異型前骨髓球数と血漿フィブリノーゲン値の逆相関。
 $r = -0.72$ $p < 0.05$

強力な抗生物質療法を試みた。ところが、いずれの症例においても高熱が続き、末梢血液に好中球が出現しはじめた時期と相前後して、ようやく渙散状に解熱した。この発熱と好中球数の経時的変動の関係を、代表的な 1 例について示すと図 4 のごとくである。

次に血小板数についてであるが、概略上述の好中球と類似の経時的変動を示した。すなわち、APL の特徴としてもともと著減を呈していた血小板数は、DNR 投与開始後さらに減少し、DNR 投与中ないし投与終了後数日以内に、3 例では 0、残り 2 例ではそれぞれ 0.2 および 0.4 万/ $c\mu$ の最低値に達し、再出現もしくは増多のきざしがみえるのにその後 3~20 日を要し

た。以後の回復はやはり比較적すみやかであり、治療開始日からかぞえて平均約 4 週間 (20~35 日) で 10 万/ $c\mu$ 以上のレベルに達した。結局、血小板数が 1 万/ $c\mu$ 以下の著減期はおよそ 2~4 週間 (13~26 日) であった。

寛解 5 例は初診時 いずれも著明な出血症状を伴い、なかんずく歯肉出血が全例に認められたほか、女子 2 例の性器出血と、

図 5 に示した症例の血尿および下血が目だった。出血症状に対

しては供血者の確保に努め、可能な限り血小板輸血を実施した。治療開始後、出血素因は改善 (図 5)、もしくは改善しないまでも増強は少なくとも認めなかったが、いずれにせよ、完全に消失したのは血小板数が自然に上昇しはじめてからであった。治療開始後の出血素因の消長に関しては、ヘパリンとの関連において後述する。

大量の出血および高度の骨髓抑制に基づいた貧血の進行を阻止するため、血小板輸血のほか、全血輸血を全例において反復施行する必要があった。輸血総量は 3,000~4,400 ml に達したが、治療開始日から数えて 11~23 日以降には、輸血を実施しなくても貧血の進行は起きず、ついで自然に血色素濃度が上昇に転じた。

骨髓抑制以外の副作用で目だったのは脱毛であり、寛解 5 例中 3 例では頭髮の完全な脱落をきたし、残り 2 例でも高度の脱毛症を生じた。毛髪再生はすみやかで、DNR の間歇投与期間中にすでに再生がはじまり、数か月以内に旧に復した。

寛解例の初回寛解導入時における DNR 使用量は、いわゆる地固め療法に使用した量を含め、13~16 mg/kg であり、心電図上明らかな心毒性を認めた症例は皆無であった。再導入療法にも DNR を使用した 3 例における累計は、22、29 および 30 mg/kg であったが、やはり心電図に異常所見は出現しなかった。

そのほか、DNR 療法に際し、悪心、嘔吐、

食欲不振などを訴えた症例があったが、DNR以外の薬剤 (allopurinol, 抗生物質) や原疾患にもとづいた可能性もあり、いずれにせよ、治療の継続に支障を生じるほどのことはなかった。

d. 凝血学的検査成績

現療法群 9 例の初診時における凝血学的検査所見は表 5 のごとく、血漿フィブリノーゲンは低下 5 例、正常下界 4 例であり、プロトロンビン時間は 5 例、部分トロンボプラスチン時間は 1 例にのみ延長を認め、フィブリン分解産物 (FDP) は検査した 6 例中 5 例に陽性の成績であった。

図 6 は初診時の血漿フィブリノーゲン値と末梢血液中異型前骨髄球数の関係を示し、両者間に逆相関が認められた ($r = -0.72$)。すなわち、末梢血液中異型前骨髄球数が増加するにつれて、血漿フィブリノーゲン値の低下が著しくなる傾向がうかがわれた。

治療開始後の血漿フィブリノーゲン値の変動を各症例について追究したところ (図 7)、寛解例のうち 3 例では上昇を示したが、2 例ではヘパリン投与開始直後にいったんわずかに上昇したのち、一過性に著減を呈しふたたび上昇に転じた。この 5 例で共通してみられた所見は、血漿フィブリノーゲン値が 10 日前後にわたるヘパリン投与を中止したのちには正常域に維持された点である。なお、ヘパリン投与に際しての出血素因に関してであるが、フィブリノーゲンが一過性に著減を呈した時期を含め、5 例いずれにおいても、とくに増強したとの印象は受けておらず、上述のごとく、なかにはむしろ明らかに改善を示した症例もあった。しかし、ヘパリン療法期間中に出血素因が消失した症例はなく、完全に消失するにいたったのは血小板数が急速に回復に転じてからであった。一方、寛解導入不成功例については、ヘパリン投与開始後の血漿フィブリノーゲン値は 2 例では上昇を呈したが、1 例では減少の一途をたどった。残り 1 例は治療開始後およそ 10 時間で死亡したためフィブリノーゲン値の変動は追究できなかった。

図 7 ヘパリン投与開始後の血漿フィブリノーゲン値の変動。

なお、現療法群では抗プラスミン剤の投与やフィブリノーゲン製剤の補充はいっさい行わなかった。

III. 考 案

APL は著しい治療抵抗性を示し、最近まで、寛解例は散発的に報告されていたにすぎなかった¹⁾²⁾。著者らも昭和 41 年～45 年に経験した APL 11 例中 9 例に、当時入手可能であった抗白血病剤を単独もしくは種々の組み合わせで投与したが、まったく効果が認められず、診断後平均 11 日 (6～45 日) で死亡した。

APL は高度の出血素因を伴い、なかんずく頭蓋内出血のため早期に死亡する症例が多い。APL の出血素因には、一般の急性白血病に共通の血小板減少に加えて、凝血異常が関与するのであるが³⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁴⁻¹⁶⁾、この凝血異常の原因は APL に特徴的な異型前骨髄球にあると考えられるにいたった¹⁷⁾。したがって、出血死を防止して治療成績の向上を達成するためには、強力な抗白血病療法を施し異型前骨髄球をできる限りすみやかに根絶する必要がある。

そこで著者らは、昭和46年に当時ようやく入手可能となったDNRが強力かつ即効性を示すことに注目し¹⁸⁾、本剤をAPLの寛解導入療法に採用し、他種抗白血病剤との併用は行わないが、7日間連用するという強力な治療方式を試みることにした。

現在まで、DNR療法を実施したAPL症例は9例であるが、その5例では寛解導入に成功しており、本療法採用以前の症例がすべて早期に死亡したのに比べ、著明な進歩とみなしてよさそうである。Bernardら⁹⁾はAPLの治療にDNRを単独で使用して55%という高い寛解率を得ており、本邦でも最近、DNRの単独もしくは他剤との併用により寛解導入に成功した報告^{5)~8)}が相ついでいる。

著者らは、APLに対してはDNRを第一選択の化学療法剤と考えているが、投与法に関してはなお多分に検討の余地が残されているように思われる。たとえば、計7mg/kgを使用するの、現在のように7日間にわたり分割投与しないで1回で投与すれば、異型前骨髄球の根絶がいっそう促進され、出血の危険期を短縮できる可能性があるかもしれない。また、投与総量に関しても、さらに大量を用いれば寛解の質が改善され、あるいは少量でも同程度の治療効果が得られ骨髄抑制が軽減されるのではないかなど、解決すべき問題が少なくない。

著者らは、APLの寛解導入にDNR療法を施すに当ってヘパリンを投与することにしている。ヘパリン併用は以下の理由にもとづく。すなわち、現療法を採用した昭和46年までにはAPLの凝血異常の本態として、一次線溶亢進よりもDICが主役を演じるとの見解が有力となっており^{1)~3), 14)~16)}、著者らの観察でも¹⁰⁾DIC機転の存在を裏づける資料が得られたからである。ちなみに、旧療法群の一部にヘパリンを使用した結果では、多少の延命効果がうかがわれた。

ごく最近、APLのDICが、異型前骨髄球のprocoagulant activityにもとづくことが証明されており^{19) 20)}、したがって、DICの重篤度は異型前骨髄球の多寡と関連があることが予測さ

れる。APL症例で初診時の血漿フィブリノーゲン値と末梢血液異型前骨髄球数の間に逆相関が証明された事実、および、DNR療法終了後に異型前骨髄球が著減すると、ヘパリン投与を中止しても血漿フィブリノーゲンが正常域に維持されたとの観察成績は、異型前骨髄球がprocoagulant activityをもつという学説に符合する。

Bernardら⁹⁾はAPLのDNR療法に際してのヘパリンの併用には消極的態度を示し、血漿フィブリノーゲンが著減する症例に使用を限定すべきであろうと述べている。しかし、治療前にはDICが明らかでなくても、有効な化学療法に際し異型前骨髄球が大量に崩壊すれば、procoagulantが血中に大量に放出されてDICを促進する理屈であり、やはりヘパリンの併用が合理的である。とくに、血小板輸血、フィブリノーゲン補充などに際してはDICの材料を供給することになるので、ヘパリン投与が不可欠と考察される。

現療法群9例中4例はヘパリン投与中に頭蓋内出血をきたし、プロタミンでヘパリンの中和をはかったが、早い例は数時間後、遅くとも数日後には死亡した。この致命的な出血がヘパリンにもとづいた可能性を全面的に否定することはできないが、旧療法群中ヘパリン非使用7例中6例もやはり頭蓋内出血のため早期に死亡した事実を想起する必要がある。出血素因が高度な症例にヘパリンの使用は相当な決断を必要とするが、少なくともヘパリン投与によって出血症状がいっそう増強したとの印象はなかった。

DNRによるAPLの寛解期間が長いことはBernardら⁹⁾がすでに指摘しており、著者らのシリーズでも5例中2例はそれぞれ5年3か月および4年1か月寛解が維持されている。しかし、一方では、比較的早期に再発した3例が経験された。これらの症例については、初診時の臨床像、諸検査成績、症状初発後治療開始までの期間、寛解導入所要日数などを対比しても、寛解期間に影響を及ぼす要因は不明であった。現在の地固め療法と維持療法が果たして有効か否か、そして、これまでは施行しなかった強化

療法を採用していれば短期寛解3例も依然として生存したか否かは、今後の検討を必要とする課題である。

再発3例についての経験では、初回寛解導入に有効なDNR療法にも多くは期待できないようである。DNRを使用するのであれば投与法を改善する必要があり、あるいは、Neocarzinostatin²¹⁾など他の化学療法剤を試みるべきであるかもしれない。

一般の急性骨髄性白血病と同様に、およそ半数の症例に寛解導入が可能となったAPLに対しても、ようやく、維持療法ならびに寛解再導入療法について検討を積極的に加える段階に入ったのである。

結 語

急性前骨髄球性白血病の治療にdaunorubicin 1日1mg/kgを7日間連用、その期間中DIC抑制の目的でヘパリン1日150mgを併用する方式を採用し、9例中5例に完全寛解の成績を得た。この成績は、本療法開発前に経験した11例がすべて早期に死亡したのときわめて対照的である。

しかし、daunorubicinとヘパリンの併用療法を適用しても9例中4例は早期に頭蓋内出血のため死亡しており、寛解率をいっそう上昇させるには、両剤の使用法にさらに検討を加える必要がある。また、寛解例中2例はそれぞれ5年3か月および4年1か月と長期にわたり寛解持続中であるが、残り3例は比較的早期に再発をみており、daunorubicinによる寛解再導入は不成功に終わったところから、今後、寛解維持療法ならびに寛解再導入療法に関しても、あわせて検討を進めねばならない。

文 献

- 1) Rosenthal, R. L.: Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia. *Blood*, **21**; 495~508, 1963.
- 2) Didisheim, P., et al.: Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencies. *Blood*, **23**; 717~728, 1964.
- 3) Straub, P. W. and Frick, P. G.: The coagulation disorder in promyelocytic leukemia. *Helv. Med. Acta*, **34**; 44~53, 1968.
- 4) Bernard, J., et al.: Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment by daunorubicin. *Blood*, **41**; 489~496, 1973.
- 5) 辻 勝弘, 他: いわゆる前骨髄球性白血病のDaunomycin 単独寛解導入療法について. *日血会誌*, **36**; 319, 1973. (抄録).
- 6) 伊藤健次郎, 他: 急性前骨髄球性白血病の治療経験. *臨床血液*, **16**; 136, 1975 (抄録).
- 7) 柴田弘俊, 他: 急性前骨髄球性白血病の完全寛解5例について. *日血会誌*, **38**; 400, 1975 (抄録).
- 8) 西 正与, 他: DCMP療法と骨髄輸血により、完全寛解を得た急性前骨髄性白血病の1例. *臨床血液*, **16**; 881~886, 1975.
- 9) Hillestad, L. K.: Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med. Scand.*, **159**; 189~194, 1957.
- 10) 野村武夫, 他: 急性前骨髄球性白血病の臨床研究. *日医新報*, **2471**; 16~21, 1971.
- 11) 野村武夫, 他: 急性前骨髄球性白血病の治療に関する研究—daunorubicin・ヘパリン併用療法の効果. *臨床血液*, **15**; 112~119, 1974.
- 12) Nomura, T., et al.: The use of heparin in the therapy of acute promyelocytic leukemia with daunorubicin. *Thromb. Diath. Hemorrh. suppl.*, **60**; 271~279, 1974.
- 13) 野村武夫: 急性前骨髄球性白血病の治療. *臨床血液*, **17**; 396~401, 1976.
- 14) Baker, W. G., et al.: Hypofibrinogenemic hemorrhage in acute myelogenous leukemia treated with heparin. *Ann. Intern. Med.*, **61**; 116~123, 1964.
- 15) Ryder, R. J. W.: Promyelocytic leukaemia and hypofibrinogenemia. *Acta Haemat.*, **5**; 181~191, 1966.
- 16) Rand, J. J., Moloney, W. C. and Sise, H. S.: Coagulation defects in acute promyelocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.*, **123**; 39~47, 1969.
- 17) Quigley, H. J.: Peripheral leukocyte thromboplastin in promyelocytic leukemia (abstract). *Fed. Proc.*, **26**; 648, 1967.
- 18) Boiron, M., et al.: Daunorubicin in the

- treatment of acute myelocytic leukaemia. Lancet, **1**; 330~333, 1969.
- 19) Gralnick, H. R. and Abrell, E.: Studies of procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. Brit. J. Haemat., **24**; 89~99, 1973.
- 20) 安藤泰彦, 渡辺清明: 急性前骨髄球性白血病における DIC の原因と病態生理. 臨床血液, **17**; 389~395, 1976.
- 21) 長尾忠美, 他: 急性前骨髄球性白血病の治療—Neocarzinostatin 単独又は他剤との併用療法. 臨床血液, **15**; 1021~1027, 1974.

 「血液と脈管」バックナンバー

2 巻	6 号	糖尿病と血管病変	(600円)	5 巻	12 号	慢性硬膜下血腫	(980円)
	7 号	動脈瘤	(600円)		1 号	冠血行障害の治療	(980円)
	8 号	造血の調節	(600円)		2 号	ホジキン病	(980円)
	1 号	抗凝血薬療法	(600円)		3 号	不整脈	(980円)
	2 号	白血病	(600円)		4 号	血管透過性とショック	(980円)
	3 号	妊娠	(700円)		5 号	急性腎不全	(980円)
	4 号	溶血	(700円)		6 号	脳浮腫	(980円)
	5 号	冠循環	(700円)		7 号	Sudden Death	(980円)
	6 号	門脈高圧症	(700円)		8 号	薬物による血液障害	(980円)
	7 号	免疫血液	(700円)		9 号	S L E (1,	960円)
	9 号	ショック	(700円)		10 号	P T T	(980円)
	11 号	巨赤芽球性貧血	(700円)		11 号	髄液	(980円)
3 巻	12 号	動脈硬化	(700円)	6 巻	12 号	腎血行不全	(980円)
	1 号	膠原病	(700円)		1 号	多血症	(980円)
	2 号	血友病とその周辺	(700円)		2 号	血管透過の解析	(980円)
	3 号	脾腫	(700円)		3 号	肝胆脾の凝固異常	(980円)
	4 号	輸血	(700円)		4 号	心不全	(980円)
	5 号	血管内皮	(700円)		5 号	脳出血の治療	(980円)
	6 号	悪性リンパ腫	(700円)		6 号	血液検査の精度管理	(980円)
	7 号	輸液	(700円)		7 号	眼底出血	(980円)
	8 号	自働調節	(700円)		8 号	腎性高血圧	(980円)
	10 号	アミロイドーシス	(700円)		9 号	I T P	(980円)
	11 号	手術と出血・血栓	(700円)		10 号	高脂質血症	(980円)
	12 号	F D P	(700円)		11 号	Rapidly Progressive Glomerulo Nephritis	(980円)
4 巻	1 号	悪性高血圧	(700円)	7 巻	12 号	Moyamoya 病	(980円)
	2 号	血管奇形	(700円)		1 号	第 XIII 因子	(980円)
	3 号	移植	(700円)		2 号	末梢動脈閉塞症の 血栓溶解療法	(980円)
	4 号	外傷	(700円)		3 号	内分泌性高血圧	(980円)
	5 号	クモ膜下出血	(700円)		4 号	脊髄血管障害	(980円)
	6 号	肺血管病変を めぐる諸問題	(700円)		5 号	脈管障害と心	(980円)
	7 号	再生不良性貧血	(700円)				
	8 号	Primary Myocardial Disease	(700円)				
	9 号	脈管造影 「手技と合併症」	(700円)				