

〔総説〕

赤血球増加症の造血機構

米 満 博*

(平成2年5月7日受付, 平成2年5月22日受理)

Key words: エリスロポエチン, 造血幹細胞, 赤血球増加症, 家族性赤血球増加症, 真性赤血球増加症

はじめに

末梢血中を流れる赤血球, 白血球, 血小板の3成分は, 骨髓に存在する共通の母細胞である多能性造血幹細胞が, それぞれの系統に分化増殖したものである。近年, これらの分化増殖過程にある未熟細胞の各々に対応した多くの造血因子が認められるようになった。赤血球系幹細胞を刺激する因子としてバースト促進活性 (burst promoting activity: BPA), エリスロポエチン, 白血球系のうち顆粒球系やマクロファージ系幹細胞に対しては granulocyte colony stimulating factor や granulocyte-macrophage colony stimulating factor が, また巨核球系幹細胞に対しては megakaryocyte colony stimulating factor (Meg-CSF) またはトロンプオエチンが代表的なものである。これらのうちで Meg-CSF, トロンプオエチンは単独の活性物質の同定は行われていない。最近 BPA や Meg-CSF の活性を有する他の造血因子が多く報告されるようになってきており, 今後造血機構との関係が整理されるものと思われる。各血球成分はこれらの造血因子の刺激により, さらに feed back 機構により恒常性が維持され, 一定の量に保たれている。しかし, 一旦この機構に破綻を生ずると種々の病態が生じてくる。赤血球増加症もその一つである。本稿では発生機序のそれぞれ異なる赤血球増加を来す疾患の造血機構について現時点での知見にもとづき概説する。

エリスロポエチン

赤血球造血に体液性因子が関与することを指摘したのは Carnot & Deflandre である (1906年)¹⁾。彼らは貧血ウサギの血清を正常ウサギに注射することにより赤血球増加を惹起させ, この事は貧血ウサギ血清中の骨髓機

能を刺激する物質によるものとし “hémopoïétine” という概念にまとめた。この歴史的実験は追試により疑問が持たれたが, 体液性因子に対する基本的な考え方はその後引き継がれた。1950年になり Reissman²⁾ はラットの併体結合の実験から, 低酸素ラットより正常ラットの赤血球産生を刺激する因子が送られることを証明した。その後 Erslev³⁾ は Carnot & Deflandre の実験を一部変更し, 赤血球産生を促す体液性因子を確実なものにした。この体液性因子はエリスロポエチン (erythropoietin) とよばれ定着するようになった。

エリスロポエチンの純化は最初腎よりの抽出が試みられたが成功せず, やがて貧血ヒツジ血漿について行われるようになった。1972年 Goldwasser ら⁴⁾ は比活性8,250単位/mg 蛋白のエリスロポエチンの純化に成功したが, 回収率はわずかに0.3%であった。従ってこの方法では膨大なヒツジ血漿が必要なため, やがて素材は貧血ヒト尿に移った。1977年に Miyake ら⁵⁾ は再生不良性貧血患者尿より比活性70,400単位/mg 蛋白, 回収率21%の高純度のエリスロポエチンの純化に成功した。このエリスロポエチンを使い Jacobs ら⁶⁾ と Lin F-K ら⁷⁾ はそれぞれ遺伝子のクローニングに成功した。Lin F-K らはこれを遺伝子工学の手法を用い, チャイニーズ・ハムスターの卵巣 (Chinese hamster ovary: CHO) 培養細胞に組み込ませて活性のあるヒト・エリスロポエチンの生成に成功した⁷⁾。1981年より高純度のリコンビナントヒト・エリスロポエチンの大量生産が行われるようになり, 慢性腎不全患者におけるいわゆる腎性貧血に対する治療が可能となり, 臨床においても大きな成果をあげている。このリコンビナントヒト・エリスロポエチンの特異活性は174,000単位/A280±5%, 純度は98%以上である。

* 千葉大学医学部附属病院検査部

Hiroshi YONEMITSU: Mechanism of Hemopoiesis in Polycythemic Disorders.
Division of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital, Chiba 280.
Received May 7, 1990. Accepted May 22, 1990.

エリスロポエチンはシアル酸を含む酸性の糖蛋白である。CHO で産生されたりコンビナント・ヒト・エリスロポエチンの化学的性状はヒト尿から得られたものと同じである。分子量は30,400であり、糖質を39%含有している⁹⁾。ヒト尿由来のエリスロポエチンのペプチド部分のアミノ酸数は166個とされている¹⁰⁾。エリスロポエチンではシアル酸が重要な役割をし、これがないと *in vivo* での活性が失われる。エリスロポエチンの生物学的測定における反応や、マウスの赤芽球バースト形成細胞 (erythroid burst forming unit: BFUE) や赤芽球コロニー形成細胞 (erythroid colony forming unit: CFU-E) に対する生物学的反応はリコンビナント・ヒト・エリスロポエチンとヒト由来エリスロポエチンと区別することは出来ない。エリスロポエチンの多くは腎から産生されており、本物質の刺激により赤血球の産生は調節され、生体内の赤血球量の恒常性が保たれている。

造血幹細胞とエリスロポエチンの関係

多能性造血幹細胞は Till & McCulloch¹¹⁾ により初めて定量的に証明された。次いで顆粒球系幹細胞コロニー形成法が開発されたが、多能性幹細胞から一段赤芽球系へ分化した段階での幹細胞コロニー形成に成功したのは1971年のことであった。即ち Stephenson ら¹²⁾はマウス胎児肝細胞をエリスロポエチンと培養し、赤血球系の前駆細胞である CFU-E を証明した。現在ではヒト骨髓細胞でも作製することが出来る。さらに血漿凝塊（プラスマクロット）法で大量のエリスロポエチンを添加し、1週間以上にわたり培養すると線香花火がはじけるようなコロニー群が形成されることが認められ、BFU-E¹³⁾といわれている。両者の関係は種々の実験から、多能性幹細胞より出発して BFU-E, CFU-E, 次いで前赤芽球へと分化が進んでいくと考えられている。これらの赤血球系幹細胞に作用し、赤芽球への分化を誘導する因子として、CFU-E はエリスロポエチン、BFU-E に対しては BPA¹⁴⁾が必要である。その後 BPA は multi-colony stimulating factor とされるインターロイキン3と同一の物質であることが明らかにされた¹⁵⁾。

エリスロポエチンと赤血球増加症との関係

造血因子としての BPA とエリスロポエチンが赤血球系前駆細胞を刺激してその分化増殖を促すことは既述した。エリスロポエチンの産生は赤血球の減少や組織での低酸素状態により亢進し、その逆の状態で抑制される。血中または尿中のエリスロポエチン値測定は、以前は輸

表 1. 赤血球増加症とエリスロポエチン

分 類	エリスロポエチン
I 絶対的赤血球増加症	
1 真性赤血球増加症	正常, 低下
2 二次性赤血球増加症	増加
A 生理的に適切なエリスロポエチン産生亢進による (動脈血酸素飽和度低下)	
	高地生活, 先天性心疾患, 慢性閉塞性肺疾患, 動脈脈瘻 (右→左)
	Pickwick 症候群
	ある種の異常血色素症
	先天性赤血球 2, 3 DPG 低下
B 非生理的エリスロポエチン産生亢進による腫瘍 (エリスロポエチン産生腫瘍: 肝癌, 腎癌, 小脳血管芽細胞腫, 子宮筋腫など)	
	腎疾患 (腎嚢胞, 水腎症, Bartter 症候群, 腎移植)
3 家族性赤血球増加症	
	劣性遺伝性 増加
	優性遺伝性 正常, 増加
II 相対的赤血球増加症	
ストレス赤血球増加症	正常

血または低酸素状態において多血にしたマウスを用いた生物学的測定法が行われていたが、現在は放射性免疫法が主に行われている。さらに酵素免疫法が開発され実用化されようとしている。表1は赤血球増加をきたす疾患とエリスロポエチンの関係をまとめたものである。真性赤血球増加症と家族性赤血球増加症については後に詳述する。また先天性 2,3-diphosphoglycerate (DPG) 低下, ある種の異常血色素症は家族性赤血球増加症の項で述べる。二次性赤血球増加症の中, 原疾患のために動脈血酸素飽和度の低下を来す疾患は, 低酸素状態のため腎が刺激され, 適切なエリスロポエチン産生亢進が起り赤血球増加を生ずる。一方, 異所的に腫瘍よりエリスロポエチンが自律的に産生され赤血球増加を起すことが知られ, 最近 Hagiwara ら¹⁶⁾はエリスロポエチン産生腫瘍からの細胞株を樹立し, エリスロポエチンの遺伝子のクローニングを行っている。これらの二次性赤血球増加症では原疾患が除去されれば, 赤血球産生は正常化するのとは当然である。

家族性赤血球増加症の造血機構

家族的に赤血球増加を来す疾患の中には, その発生機

序のよく解明された独立疾患と、まだその発生機序が不明のままの病態とが存在する。

その発生機序解明に先鞭をつけたのは、赤血球増加を伴う異常血色素症であり、第1例が1966年に Charache ら¹⁷⁾により Hb Chesapeake として報告された。この異常血色素症はヘモグロビンの $\alpha_1\beta_2$ 接触部の α 鎖に異常のあるもので、 α 鎖の92番目のアルギニンがロイシンに置換されている。このため酸素親和性が強くなり、組織への酸素の放出が減少し、その結果組織の側は常に酸素不足の状態となり、エリスロポエチン産生が亢進し、絶対的な赤血球増加が起る。この他に β 鎖 C 末端に異常のあるものなどがある。いずれも本症は優性遺伝の形式をとるため、家族的発生となる。

次に赤血球2,3 DPG を低下させる因子が酸素解離曲線を左方に移動させ、血色素の酸素運搬能を低下させることにより造血を促すもので、DPG ムターゼ欠損症¹⁸⁾と遺伝性赤血球 ATP 値増加¹⁹⁾があげられる。

以上の疾患はいずれも遺伝性疾患であり家族的に発生するが、現在ではその原因が明らかであるため二次性赤血球増加症として分類されている。

第三は原因が明らかでなく、通常家族性赤血球増加症と云われるものである。1908年に Nichamin²⁰⁾により使われ、pléthole polyglobulique familiale²¹⁾, benign familial polycythemia²²⁾, benign familial erythrocytosis²³⁾, primary familial erythrocytosis²⁴⁾など多くの同義語がある。以前は造血機構の解明がなされておらず、この中に異常血色素症が含まれている可能性もあるが、今となってはその詳細を明らかにすることは出来ない。この家族性赤血球増加症には常染色体性劣性遺伝性家族性赤血球増加症と常染色体性優性遺伝性家族性赤血球増加症が含まれる。共に絶対的赤血球増加症が家族内に発生するものである。常染色体性劣性遺伝性家族性赤血球増加症は1973年に Adamson ら²⁵⁾, Yonemitsu ら²⁶⁾により詳細に報告された。いずれも幼児期から10歳台までに発見されており、異常血色素は認められず、P50, Bohr 効果, Hill's n, 2, 3-DPG の血色素機能、酸素解離曲線も正常であった。ただ生物学的測定法による血漿および尿中エリスロポエチン活性の亢進が著明であり、瀉血によってヘマトクリットを正常範囲まで低下させてもその活性に影響はなかった。従って、本症のエリスロポエチン産生は自律的であり、かつ先天的過剰産生であると云える。しかしエリスロポエチンの産生機構や産生部位についてはまだ不明である。一方、常染色体性優性遺伝性家族性赤血球増加症は1981年 Distelhorst ら²⁷⁾, 1985年 Prchal ら²⁸⁾によって報告された新しい疾

患概念である。優性遺伝形式をとることから、異常血色素症との異同が問題となるが、本症には異常血色素は認められず、酸素解離曲線、P₅₀, Hill's n も正常であった。一方、エリスロポエチンの代謝の面から Distelhorst ら²⁷⁾の家族では放射性免疫測定法による血清エリスロポエチン値は著明に亢進しており、瀉血による影響は認められず、自律的エリスロポエチン産生機構にもとづくものとされた。しかし、Prchal ら²⁸⁾の2家族では放射性免疫測定法で1家系は低値、1家系では正常、生物学的測定法でも活性亢進は認められなかった。また造血幹細胞レベルでの検討から、Distelhorst ら²⁷⁾, Prchal ら²⁸⁾の1家系では BFU-E, CFU-E は共にエリスロポエチン無添加では形成されず、添加によりはじめて正常数のコロニー形成を認め、Prchal ら²⁸⁾の他の1家系ではエリスロポエチン添加により CFU-E コロニー形成は著明となった。彼らは各々の赤血球増加の発生機序は異なると考えているが、今後エリスロポエチン受容体を含めた新しい検討の必要性を認めている。いずれにしてもこれらの症例の造血は自律的ではあるが内因性赤芽球コロニー形成は認められず、真性赤血球増加症とは異なるものである。このような例は、1986年本邦において沖本、米満ら²⁹⁾が12歳女兒を発端者とした母、妹の1家系を報告した。この家系でもエリスロポエチンは放射性免疫測定法でも生物学的測定法でも正常範囲内にあり、BFU-E, CFU-E 共にエリスロポエチン添加によりはじめて正常のコロニー形成が認められ、その造血機構を新しい手段により解明する必要に迫られている。

真性赤血球増加症の造血機構

真性赤血球増加症は慢性骨髄性白血病、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症と共に慢性骨髄増殖性症候群に属する疾患である³⁰⁾。本症はこれらの他の疾患と同様に多能性幹細胞レベルのクローン性増殖を来す疾患である³¹⁾。本症の特徴は赤血球、白血球、血小板3系統の汎血球増多であり、診断後10数年の多血期を経た後、末期には10~20%の症例が骨髄線維化、急性転化を生ずる³²⁾。従って病期によりその造血機構は大いに異なる。まず多血期の造血について述べる。正常骨髄細胞を血漿凝塊法で培養すると形成する赤芽球コロニー数はエリスロポエチン依存性であり、赤芽球コロニー形成数とエリスロポエチン濃度との間に直接の関係がみられる³³⁾。一方、真性赤血球増加症患者の骨髄細胞ではエリスロポエチン無添加でも赤芽球コロニーの形成を認め、さらにエリスロポエチンを添加するとその量に応じて赤芽球コロニーの数が増す^{34, 35)}。寛解中の本症の骨髄細胞を血漿凝塊培養系で

培養するとエリスロポエチンに対する著しい反応を認める³⁶⁾。このことは Prchal ら³⁷⁾が glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6-PD) ヘテロ結合体患者骨髄の培養によりさらに詳細な検討を行い確認している。これらの事実を総合すると本症患者の骨髄にはエリスロポエチンに関係なく増殖可能な異常赤血球系前駆細胞群が優位を占め、これにエリスロポエチン依存性の赤血球系前駆細胞が共存することが考えられる。しかし、血漿凝塊培養系で、培養に使用する前に胎児牛血清やクエン酸加血漿にウサギ抗エリスロポエチン血清の γ グロブリン分割を加えると内因性コロニー形成が著しく低下する³⁵⁾ことから、エリスロポエチン無添加で形成される赤芽球コロニーも胎児牛血清や血漿凝塊培養法に使用するクエン酸加牛血漿に存在する低濃度のエリスロポエチンに反応して分化増殖したもので、赤血球系前駆細胞のエリスロポエチンに対する感受性が高いとも考えられる。

本症では顆粒球系や血小板も増加するのが特徴であるが、骨髄を培養すると BFU-E とともに granulocyte-macrophage colony forming unit (or cell) (CFU-GM) コロニー形成が亢進する³⁷⁾。また G6-PD アイソザイムを用いたコロニーの分析より、異常な顆粒球系前駆細胞と正常な前駆細胞が共存していることがわかっている³⁸⁾。

本症の骨髄線維化の程度は種々であるが、完成された病態は病理組織学的には原発性骨髄線維症と区別できない³²⁾。この病期になるともはや赤血球増加はなくむしろ貧血状態となり、肝、脾等での髄外造血が盛んとなるため、leukoerythroblastosis の状態となる。原発性骨髄線維症も慢性骨髄増殖性症候群に含まれ³⁰⁾、造血幹細胞レベルでのクローン性増殖性疾患である³⁹⁾。本症に特徴とされる線維化は二次性に生ずるもので³⁹⁾、血小板、骨髄巨核球由来の増殖刺激因子により骨髄線維芽細胞が増殖することによる⁴⁰⁾。真性赤血球増加症より移行し完成された線維症が de novo の原発性骨髄線維症と本質的に同一のものであるか否か不明である。しかし、線維化の機序についてはほぼ同一と考えてよいであろう。

急性転化が如何にして生ずるかは本症の自然史か、化学療法剤のもつ白血病惹起作用によるか議論のわかれるところである。急性転化時に出現する芽球は骨髄芽球が多いが、なかには巨核芽球性転化や、terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) 陽性のリンパ芽球性急性転化⁴¹⁾を起した報告もあり多能性幹細胞レベルでの白血病化が考えられる。

おわりに

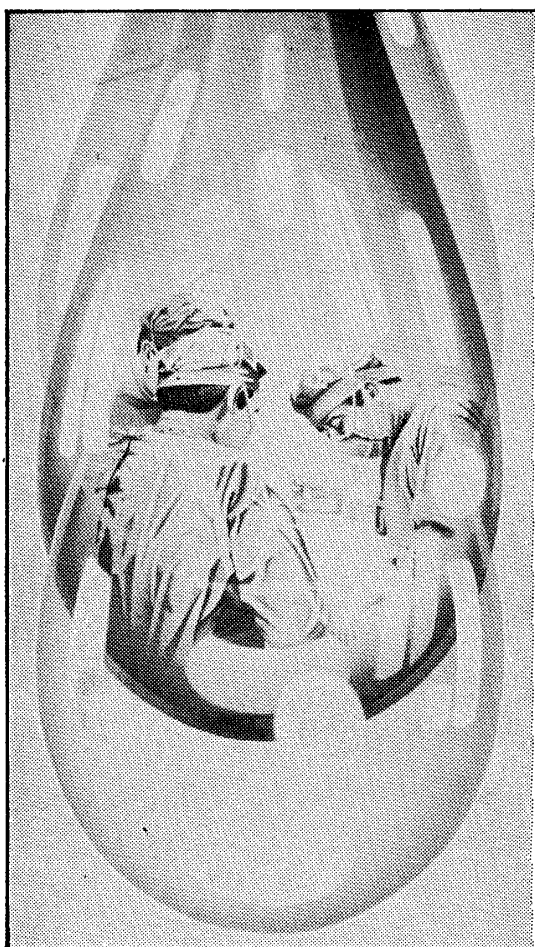
赤血球増加を惹起させる機序は多彩である。その造血機構の中心となる赤血球系造血因子としてのエリスロポエチンならびにそれに反応する赤血球系前駆細胞につき現時点での知見を概説し、個々の赤血球増加症の造血機構について述べた。さらに真性赤血球増加症については他の造血系に関してもつけ加えた。現在エリスロポエチン受容体に関する研究が急速に進んでいる。すなわち Chang ら⁴²⁾によりエリスロポエチンの標的細胞表面に受容体の存在することが間接的に証明され、さらに Krantz & Goldwasser⁴³⁾によりヒト尿由来エリスロポエチンを用いた受容体の直接的証明がなされている。また、リコンビナントヒト・エリスロポエチンを用い、受容体の性状、情報伝達機構等についての研究が精力的に進められている。しかし、対象の多くが動物細胞であり、ヒト赤血球系前駆細胞を用いての研究は困難を伴いあまり進んでいないのが現状である。今後はこの研究がヒトにも充分応用されるようになると、赤血球増加の発生機序がさらに無理なく説明出来るようになる可能性も含まれている。

文 献

- 1) Krantz SB and Jacobson LO: Erythropoietin on the regulation of erythropoiesis. pp. 3-5. The University of Chicago Press, Chicago and London, 1970.
- 2) Reissman KR: Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. *Blood* 5: 372-380, 1950.
- 3) Erslev AJ: Humoral regulation of red cell production. *Blood* 8: 349-357, 1953.
- 4) Goldwasser E and Kung C K-H: Purification of erythropoietin. *Proc Natl Acad Sci USA* 68: 697-698, 1971.
- 5) Miyake T, Kung C K-H and Goldwasser E: Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 252: 5558-5564, 1977.
- 6) Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimizu T and Miyake T: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313: 806-810, 1985.
- 7) Lin F-K, Suggs S, Lin C-H, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z, Badrawi SM, Lai P-H and Goldwasser E: Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 7580-7584, 1985.

- 8) Browne JK, Cohen AM, Egrie JC, Lai PH, Lin F-K, Strickland T, Watson E and Stebbins N: Erythropoietin: Gene cloning, protein structure, and biological properties. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology **51**: 693-702, 1986.
- 9) Davis JM, Arakawa T, Strickland TW and Yphantis DA: Characterization of recombinant human erythropoietin produced in Chinese hamster ovary cells. Biochemistry **26**: 2633-2638, 1987.
- 10) Lai P-H, Everett R, Wang F-F, Arakawa T and Golbwasser E: Structural characterization of human erythropoietin. J Biol Chem **261**: 3116-3121, 1986.
- 11) Till JE and McCulloch EA: A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Rad Res **14**: 213-222, 1961.
- 12) Stephenson JR, Axelrad AA, McLeod DL and Shreeve MM: Induction of colonies of hemoglobin-synthesizing cells by erythropoietin in vitro. Proc Natl Acad Sci USA **68**: 1542-1546, 1971.
- 13) Gregory CJ: Erythropoietin sensitivity as a differentiation marker in the hemopoietic system: Studies of three erythropoietic colony responses in culture. J Cell Physiol **89**: 289-302, 1976.
- 14) Iscove NN: Erythropoietin-dependent stimulation of early erythropoiesis in adult marrow cultures by conditioned media from lectin stimulated mouse spleen cells. Hematopoietic cell differentiation. Golde DW, Cline MJ and Fox CF, eds, pp. 37-52, Academic Press, New York, 1978.
- 15) Goldwasser E, Ihle JN, Prystowsky MB, Rich I and Van Zant G: Normal and neoplastic hematopoiesis. Golde DW and Marks PA, eds, p 301, Alan, R Liss, Inc, New York, 1983.
- 16) Hagiwara M, Chen I-Li, McGonigle R, Beckman B, Kasten FH and Fisher JW: Erythropoietin production in a primary culture of human renal carcinoma cells maintained in nude mice. Blood **63**: 828-836, 1984.
- 17) Charache S, Weatherall DJ and Clegg JB: Polycythemia associated with a hemoglobinopathy. J Clin Invest **45**: 813-822, 1966.
- 18) Cartier F, Labie D, Leroux JP: Déficit familial en diphosphoglycérate-mutase: étude hématologique et biochimique. Nouv Rev Franc Hémat **12**: 269-275, 1972.
- 19) Rosa R, Prehu MO, Beuzard Y and Rosa J: The first case of a complete deficiency of diphosphoglycerate mutase in human erythrocytes. J Clin Invest **62**: 907-915, 1978.
- 20) Adamson JW: Familial polycythemia. Semin Hematol **12**: 383-396, 1975.
- 21) Weil E and Steiffel R: Deux cas de pléthore polyglobulique familiale. Bull Mém Soc Med Hôp de Paris **50**: 1248-1253, 1926.
- 22) Sporado A and Forkner CE: Benign familial polycythemia. Arch Intern Med **52**: 593-602, 1933.
- 23) Cassileth PA and Hyman GA: Benign familial erythrocytosis. Report of three cases and a review of the literature. Am J Med Sci **251**: 692-697, 1966.
- 24) Kontras SB and Romshe C: Primary familial erythrocytosis. Am J Dis Child **113**: 473-476, 1967.
- 25) Adamson JW, Stamatoyannopoulos G, Kontras S, Lascari A and Detter J: Recessive familial erythrocytosis: Aspects of marrow regulation in two families. Blood **41**: 641-652, 1973.
- 26) Yonemitsu H, Yamaguchi K, Shigeta H, Okuda K and Takaku F: Two cases of familial erythrocytosis with increased erythropoietin activity in plasma and urine. Blood **42**: 793-797, 1973.
- 27) Distelhorst CW, Wagner DS, Goldwasser E and Adamson JW: Autosomal dominant familial erythrocytosis due to autonomous erythropoietin production. Blood **58**: 1155-1158, 1981.
- 28) Prchal JT, Crist WM, Goldwasser E, Perrine G and Prchal JF: Autosomal dominant polycythemia. Blood **66**: 1208-1214, 1985.
- 29) 沖本由里, 小田秀明, 佐藤武幸, 大庭雄三, 浦部晶夫, 高久史磨, 米満 博: 良性家族性赤血球増加症の一家系, 臨床血液: 第28回日本臨床血液学会総会抄録集, p. 286, 1986.
- 30) Dameshek W: Some speculation on the myeloproliferative syndromes. Blood **6**: 372-375, 1951.
- 31) Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF and Seimann L: Polycythemia vera: Stem-cell and probable clonal origin of the disease. N Engl J Med **295**: 913-916, 1976.
- 32) 米満 博: 慢性骨髓増殖性症候群・各疾患の自験例にみる臨床経過とその終末像, 臨床血液 **29**: 950-959, 1988.
- 33) McLeod DL, Shreeve MM and Axelrad AA: Improved plasma culture for production of erythrocytic colonies in vitro: Quantitative assay method for CFU-E. Blood **44**: 517-534, 1974.
- 34) Golde DW, Bersch N and Cline MJ: Polycythemia vera: Hormonal modulation of

- erythropoiesis in vitro. Blood **49** : 399-405, 1977.
- 35) Zanjani ED : Hematopoietic factors in polycythemia vera. Polycythemia. Berlin NI, Jaffé ER and Miescher PA eds. pp. 111-122, Grune & Stratton, New York, 1976.
- 36) Prchal JF and Axelrad AA : Bone-marrow response in polycythemia vera. N Engl J Med **289** : 1382, 1974.
- 37) Mladenovic J and Adamson JW : Characteristics of circulating erythroid colony-forming cells in normal and polycythaemic man. Br J Haematol : **51** : 377-384, 1982.
- 38) Prchal JE, Adamson JW, Murphy S, Steinmann L and Fialkow PJ : Polycythemia vera : The in vitro response of normal and abnormal stem cell lines to erythropoietin. J Clin Invest **61** : 1044-1047, 1978.
- 39) Jacobson RJ, Salo A and Fialkow PJ : Agnogenic myeloid metaplasia : Clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. Blood **51** : 189-194, 1978.
- 40) Castro-Malaspina H, Gay RE, Jhanwar SC, Hamilton JA, Chiarieli DR, Meyers PA, Gay S and Moore MAS : Characteristics of bone marrow fibroblast colony-forming cells (CFUF) and their progeny in patients with myeloproliferative disorders. Blood **59** : 1046-1054, 1982.
- 41) Hoffman R, Estren S, Kopel S, Marks SM and McCaffrey RP : Lymphoblastic-like leukemic transformation of polycythemia vera. Ann Int Med **89** : 71, 1978.
- 42) Chang SC-S, Sikkema D and Goldwasser E : Evidence for an erythropoietin receptor protein on rat bone marrow cells. Biochem Biophys Res Commun **57** : 399-405, 1974.
- 43) Krantz SB and Goldwasser E : Specific binding of erythropoietin to spleen cells infected with the anemia strain of Friend virus. Proc Natl Acad Sci USA **81** : 7574-7578, 1984.



手術時の血圧管理に

速効性 確実性 調節性 安全性

にすぐれた——

ニトログリセリン注射液

ミリスロール® 注 新発売

- 特 性**
1. 速やかに血圧を低下させる。
 2. 血圧の調節が容易である。
 3. 過剰な血圧低下がおこらない。
 4. 安全性にすぐれている。
 5. 虚血性心疾患患者の血圧調節に有用である。
 6. 安定な水溶液の注射剤である。

- 効能・効果**
- 手術時の低血圧維持
 - 手術時の異常高血圧の救急処置

- 包 装**
- 2ml : 10、50アンプル
10ml : 10、50アンプル

詳細 : 添付文書参照、または弊社医薬情報担当者面談。

(健保適用)

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見一丁目11番2号(東京富士見ビル)
TEL. 03(237)5111(代)