Congenital Deficiency of Factor VII in a Canine Family

Michishige NOGUCHI, Takeo FUJII and Akie MICHIZONO

*Safety Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd., 16-89,
Kashima 3-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532 Japan.*

(Received 1 May 1987/Accepted 24 July 1987)

Prolonged prothrombin time in the blood coagulation test was seen in some beagle dogs whose activated partial prothrombin times were distributed within the normal range. This phenomenon suggested possible abnormalities in coagulation factors II, V, VII, and/or X. Therefore, a revised cross-matching test was given and a determination of coagulation factors related to the extrinsic system was performed. We also determined whether or not factor VII inhibitor was present. The results were as follows: 1) In the revised cross-matching test, the prolonged prothrombin times were revised when normal canine serum was added to the plasma that showed prolongation of prothrombin time, but not when pooled normal canine plasma absorbed with BaSO₄ was added to it. 2) The level of factor VII in the plasma with prolonged prothrombin time was 5~10% of the level in normal canine plasma. 3) Factor VII inhibitor was not detected in the plasma with prolonged prothrombin time or in normal plasma. Consequently, the prolongation of prothrombin time was attributed to a deficiency in factor VII. This abnormality was confirmed to be congenital.

イヌの先天性第Ⅶ因子低下症例

野口 通重・藤井 建男・道園 暁恵

田辺製薬株式会社安全性研究所

血漿中凝固因子のうち第Ⅶ因子(安定因子)は哺乳類の外因系の凝固過程において必須のものであり、1952年に Koller ら [14] によって命名された。同年, Alexander ら [1] がヒト先天性 Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA) 低下症を発見し、この因子の存在が再確認された。以来、第Ⅶ因子低下症に関する報告例はいくつか発表されている [7, 16, 20]。この低下症は後天的な疾患、すなわち肝臓疾患、ビタミンK欠乏症、腎臓疾患、血液疾患あるいはクマリン系の薬物投与 [15] 等にもみられるが、これらの場合には第Ⅶ因子の欠乏だけでなく、第Ⅱ、Ⅸ および X 因子活性も同時に低下する

ことが知られている。しかし、血漿中の各凝固因子のうち単一の因子の低下あるいは欠乏が後天的に見られるような症例は報告がなく、先天性の因子欠乏症のみが報告されている。先天性凝固因子低下症のうち、第Ⅶ因子低下症は第Ⅷ因子低下症(血友病A) [9]、第Ⅸ因子低下症(血友病B) [2] あるいは第Ⅺ因子低下症(血友病C) [22] などと比較して、かなり出現頻度の少ない疾患である。我が国におけるヒトの先天性第Ⅶ因子低下症例報告は勝沼ら [13] の1症例以来、1986年までに約20症例の報告 [11, 19] があるが、イヌの報告は我が国では見あたらず、海外では少数例が [5, 8, 17, 21, 23, 24] 報告されている。

今回、我々はイヌのプロトロンビン時間延長個体から血漿中の第Ⅶ因子単一低下症例を見つけ、さらに、この症例に血縁関係があったことなどから、イヌの先天性第Ⅶ因子低下症と診断したのでその結果を以下に報告する。

材料および方法

1. 動物：正常イヌ雌雄各2例およびプロトロンビン時間延長個体雌雄各2例の合計8例（いずれも吉城ファーム由来の Beagle：8～12カ月齢）を検査対象とした。

2. 検体：血液はイヌ前肢正中皮膚静脈から、プラスチック製ディスポーザブル注射筒を用いて採取した。それぞれ3本の遠心沈澱管に分注したのち、1本は氷水中でそのまま凝固させ約1時間放置後、3000rpm、15分間冷却遠心して血清を分離した。残りの2本は3.8%クエン酸ナトリウム溶液と1：9の割合で血液を混合し、1本は、3000rpm、15分間冷却遠心して乏血小板血漿(PPP)を分離し、もう1本は1500rpm、15分間冷却遠心して多血小板血漿 (PRP) を分離した。PPPは各種の凝固検査に使用し、PRPはカルシウム再加時間の測定のみを用いた。以後の表現で被検血漿としたものはすべてPPPをさしている。

3. 凝固検査

(1) 一般凝固検査：血小板(PLT)は、東亜医用電子株式会社製のセルキットCD液を使用する希釈遠心法で分離した多血小板血漿を用いて測定した。プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)およびフィブリノゲン(Fbg)は、いずれも東亜医用電子株式会社製の各測定試薬(シスメックスPT、シスメックスAPTTおよびシスメックスFbg)を用いる方法、また、全血凝固時間(CT)およびカルシウム再加時間(PRT)は常法にしたがって、それぞれ測定した。アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)の定量には、クロモレイトATⅢセット(ヤトロン株式会社製)を用いた。プラスミノゲン(PLG)の定量には、PLGカラーテスト「三共」を用いたが、イヌのPLGの定量は通常のヒト血漿の測定条件では定量できなかったため、被検血漿にヒトの血清を添加した系で測定した。 α_2 -プラスミンインヒビター(α_2 -PI)の定量には、 α_2 -PIカラーテスト「三共」を用いた。

(2) 交叉補正試験：交叉補正試験は以下の方法で実施した。すなわち、被検血漿と生理食塩液との等量混合試料を対照として、被検血漿と正常イヌ硫酸バリウム吸着血漿または正常イヌ血清との等量混合試料のPTを測

定した。なお、正常イヌ硫酸バリウム吸着血漿は正常イヌ血漿の1m/に対して硫酸バリウムを100mgの割合で混合し37℃、5分間攪拌ののち、3000rpm、15分間の遠心によって作製した。

(3) 単独因子の定量：外因系に關与する第Ⅱ、Ⅴ、ⅦおよびⅩ因子の定量には市販の各因子欠乏血漿試薬(国際試薬株式会社製)を使用した。オーレン・ペロナール緩衝液(pH 7.4)で希釈した被検血漿と各因子欠乏血漿とを等量混合したのち、PTを測定した。検量線はヒト標準血漿(シスメックス・コントロール血漿Ⅰ)を使用して作製し、この標準血漿の各因子活性を100%として被検血漿の因子活性を求めた。被検血漿の希釈倍数は、各因子の活性に応じて、10、100または1000倍のいずれかを用いた。

(4) 第Ⅶ因子複合体の定量：第ⅦおよびⅩ因子の複合体は、ベントナイト吸着血漿を用いるHougie法[4]で定量した。検量線は単独因子の定量の場合と同じ方法で作製し、活性値も%で表現した。第Ⅱ、ⅦおよびⅩ因子の複合体は、複合因子測定用試薬(ベーリンガー・マンハイム山之内株式会社製)を使用して測定した。因子活性は測定キットに添付されている換算表から求めたが、凝固時間は自動血液凝固測定装置における5%凝固検出点のPT測定値を利用した。これはヒト標準血漿の異なる凝固検出点でPT測定値を換算表で比較したところ、5%凝固検出点での値から求めた因子活性が100%となったためである。

(5) Stypven時間：Stypven時間[25]測定にはRussell's viper venom(RVV)と1/40M塩化カルシウム溶液を混合して作製した試薬を使用し、この試薬を被検血漿に添加して、凝固時間を測定した。

(6) 抗第Ⅶ因子凝血素の定量：抗第Ⅶ因子凝血素の定量はGarnerら[5]の方法に準じて実施した。第Ⅶ因子の抗原としてオーレン・ペロナール緩衝液で100倍希釈した正常イヌプール血漿を使用し、希釈した被検血漿と混合して、37℃、2時間の加温によって中和反応させた試料を作製した。この試料で正常イヌプール血漿の第Ⅶ因子活性が被検血漿によって阻害されるかどうかを調べた。被検血漿中に含まれる第Ⅶ因子活性は正常イヌとPT延長個体とはかなり異なるため、前者では50倍、後者は2倍に希釈した。試料盲検には、これらの希釈被検血漿単独の第Ⅶ因子活性を使用した。

4. 測定機器：PLTの測定には自動血球計数器コーンターカウンターZBIを用いた。CTの測定にはストップウォッチを、ATⅢ、PLGおよび α_2 -PIの定量には

分光光度計日立 124 を用いた。PT, APTT, Fbg, PRT, 各凝固因子の定量, Stypven 時間および抗第Ⅶ因子凝血素の定量には自動血液凝固測定装置シスメックス CA-100 を用いた。CA-100 の測定データは凝固開始点を 0 %, 凝固終末点を 100% とした時の 5 % 間隔での時間変化をすべて印字し, 同時に凝固曲線も描出させるように設定した。凝固検出点は第Ⅱ, ⅦおよびⅩ因子の複合体以外のものはすべて 50% とした[18]。また, APTT 測定時に血漿と APTT 試薬を混和して活性化させる時間は, 予備検討によって最大反応の見られた 5 分とした。

成 績

1. 一般凝固検査：被検血漿の一般凝固検査所見を Table 1 に示した。PT 延長個体と正常個体との成績を比較すると, PLT, CT, APTT および PRT の各項目のいずれにも差はみられなかったが, PT 延長個体では正常個体より 3 ~ 4 秒の延長がみられた。また, Fbg にも低下のみられる個体があった。
2. 交叉補正試験：交叉補正試験の成績は Table 2 に示した通りである。被検血漿に生理食塩液を等量混合し

Table 1. Values from blood coagulation tests on canine plasma.

		Animal No.	Platlet count	Clotting time	Pro-thrombin time	Activated partial thrombo-plastin time	Fibrinogen	Plasma re-calcification time (min)	
			($\times 10^4/\mu l$)	(min)	(sec)	(sec)	(mg/dl)	PRP	PPP
Abnormal dogs	Male	5079	21.0	16.0	11.1	10.3	151	4.9	4.9
		5096	27.0	15.5	11.2	9.8	181	5.1	6.2
	Female	5568	26.1	15.0	11.3	9.6	298	5.2	6.2
		5579	23.9	17.0	11.1	9.4	207	3.6	4.0
Normal dogs	Male	5057	25.5	13.5	7.1	10.9	309	4.8	4.6
		5088	27.2	14.5	7.4	10.5	286	4.6	4.3
	Female	5559	29.5	14.5	7.8	9.0	273	6.2	6.6
		5565	31.0	16.5	7.3	9.2	270	3.7	3.5

Table 2. Results of the revised cross-matching test on canine plasma, with estimated prothrombin times. (sec)

		Animal No.	Plasma mixture of			Serum mixture of
			0.9% NaCl	Pooled normal canine plasma absorbed with BaSO ₄	Pooled normal canine serum	Pooled normal canine plasma absorbed with BaSO ₄
Abnormal dogs	Male	5079	13.2	13.6	7.1	11.8
		5096	13.0	13.4	7.4	12.3
	Female	5568	12.8	13.3	7.0	12.4
		5579	13.7	13.3	6.9	12.4
Normal dogs	Male	5057	8.7	7.6	7.1	9.3
		5088	7.8	7.6	6.9	9.5
	Female	5559	7.6	7.7	6.5	9.2
		5565	7.7	7.4	6.5	9.9

て PT の測定を行うと、Table 1 に示した被検血漿単独の PT よりも若干延長する傾向が認められた。この傾向は PT 延長個体で著しく、正常個体との差は 4～6 秒であった。正常イヌのバリウム吸着血漿を被検血漿に等量混合した場合、生理食塩液と混合した被検血漿における PT との間にほとんど差はみられなかった。正常イヌの血清を被検血漿に等量添加すると PT 延長個体の測定値は短くなり、正常個体と同じレベルになった。また、各個体の血清と正常イヌの硫酸バリウム吸着血漿とを等量混合した試料で PT を測定すると、PT 延長個体ではやはり延長が認められた。

これらのことから、PT 延長個体の異常は、正常イヌプール血清には含まれているが正常イヌの硫酸バリウム吸着血漿には存在しない因子の欠如または低下が原因で

あることが判明した。

3. 単独因子および複合体：外因系に關与する各種単独因子および複合体因子の定量結果を Table 3 に示した。ヒト標準血漿の活性値を 100% とした時の被検血漿中の第Ⅶ因子活性は、正常個体が 430～1000% であったのに対して、PT 延長個体では 50% 前後の活性となり、正常個体の 1/10～1/20 と著しい低下を示した。第Ⅶおよび X 因子の複合体ならびに第Ⅱ、Ⅶおよび X 因子の複合体の活性も同様に、PT 延長個体では正常イヌの 1/3～1/4 程度に低下していた。なお、第Ⅱ、Ⅴおよび X 因子の各単独因子の活性は、正常個体と PT 延長個体との間で量的な差異が認められなかった。これらの結果から、PT 延長個体には第Ⅶ因子が欠如あるいは低下していることが判った。

Table 3. Levels in canine plasma of coagulation factor activity related to the extrinsic system, calculated by percent on the basis of activity in control human plasma.

		Animal No.	Factor II	Factor V	Factor VII	Factor X	Factor VII, X complex	Factor II, VII, X complex
Abnormal dogs	Male	5079	137	685	51	165	65	38
		5096	134	805	54	155	48	40
	Female	5568	132	690	59	180	40	36
		5579	157	700	49	140	65	37
Normal dogs	Male	5057	161	740	760	150	180	145
		5088	147	690	430	110	122	100
	Female	5559	151	—	450	—	126	100
		5565	154	860	1000	120	147	150

Table 4. Results of stypven test on canine plasma.

(sec)

		Animal No.	Concentration of Russell's viper venom ($\mu\text{g/ml}$)			
			50	25	12.5	6.3
Abnormal dogs	Male	5079	19.8	19.8	20.1	22.7
		5096	22.7	22.4	23.7	25.8
	Female	5568	21.9	22.7	25.0	30.4
		5579	22.9	21.7	22.3	23.9
Normal dogs	Male	5057	22.3	21.9	23.8	27.0
		5088	21.9	22.6	24.5	27.4
	Female	5559	21.6	21.8	22.7	26.1
		5565	28.2	28.5	31.5	38.3

4. Stypven 時間：Stypven 時間の測定結果は Table 4 に示した通り、PT 延長個体と正常個体の間に差がみられなかった。したがって、第Ⅱ、ⅤおよびⅩの各因子活性のレベルは、PT 延長個体と正常個体で違いの無いことが判明した。

5. 抗第Ⅶ因子凝血素：抗第Ⅶ因子凝血素の存在を確認するため実施した第Ⅶ因子の定量結果を Table 5 に示した。イヌプール血漿と中和反応させた血漿の第Ⅶ因子活性から各血漿単独の第Ⅶ因子活性を差し引いたものは、PT 延長個体および正常個体のいずれにおいても、イヌプール血漿の第Ⅶ因子活性との差は認められなかった。このことから、PT 延長個体の血漿中における抗第

Ⅶ因子凝血素（抗体）の存在は否定された。

6. 線溶系検査：線溶系検査の結果を Table 6 に示した。線溶系あるいは線溶阻止物質である PLG、ATⅢおよび α_2 -PI の量的関係については、PT 延長個体と正常個体との間に差が認められなかった。

7. 使用動物の血縁関係：今回の実験に使用したイヌの家系図の一部を Fig. 1 に記した。点線で結んだものは 2 代以上隔たっているものを表しており、PT 延長個体はいずれも 69-54（雄）の子孫であった。なお、点線で結んでいない個体については途中までしか家系の追跡ができなかったものであり、必ずしも 69-54 の子孫でないとは言いきれない。

Table 5. Factor VII activity in canine plasma incubated with normal pooled plasma, calculated by percent on the basis of activity in control human plasma.

		Mixed with			difference (A – B)
		Animal No.	Pooled plasma (A)	Buffer (B)	
		Buffer	307	—	307
Abnormal dogs	Male	5079	335	11	324
		5096	306	8	298
	Female	5568	339	9	330
		5579	356	7	349
Normal dogs	Male	5057	425	108	317
		5088	495	213	282
	Female	5559	436	139	297
		5565	508	213	295

Table 6. Results of blood fibrinolytic examinations on canine plasma, calculated by percent on the basis of activity in control human plasma.

		Animal No.	Antithrombin III	Plasminogen	α_2 -plasmin inhibitor
Abnormal dogs	Male	5079	116	53	105
		5096	125	60	150
	Female	5568	124	50	131
		5579	115	57	140
Normal dogs	Male	5057	109	56	134
		5088	119	60	122
	Female	5559	113	54	108
		5565	121	67	131

Fig. 1. Pedigree chart of the beagle dogs.

考 察

PT の凝固反応に関与する凝固因子は第Ⅰ，Ⅱ，Ⅳ，Ⅴ，ⅦおよびⅩ因子の6因子を数え，このうちのいずれか1つ以上の因子の欠乏または低下があればPTは延長してくる。一般に，肝臓または腎臓の疾患，あるいは人為的な抗凝血薬投与の際に生じる後天性の凝固因子低下症[6, 15]では，肝臓で凝固因子の合成障害が生じるため複数の因子に低下がみられ，単一の因子のみが低下することは非常に稀である。したがって，血漿中に単一の因子の欠乏あるいは低下が認められる場合には，先天性の凝固因子低下症であることがほぼ断定される。今回の症例では APTT に延長が見られなかったことから，内因系の凝固に関与する因子である第Ⅰ，Ⅱ，Ⅳ，Ⅴ，Ⅷ，Ⅸ，Ⅹ，ⅪおよびⅫ因子の低下または欠乏は一応否定できる。

補正試験の結果から，PT 延長の原因と思われる欠乏因子は正常イヌの硫酸バリウム吸着血漿中に含まれず，正常イヌ血清中には含まれている因子，すなわち，第Ⅶ，Ⅸ，ⅩおよびⅪ因子のいずれかであることが判明し

た。この中で第Ⅸ，ⅩおよびⅪの各因子は内因系に関与する因子として否定されるため，残る第Ⅶ因子のみの低下が推測される。このことは，単独因子および複合体の定量結果からみても明白であった。

いわゆる，外因系の凝固反応において，第Ⅹ因子の活性化は組織トロンボプラスチン，第Ⅶ因子およびカルシウムの複合体によって行われるが，*in vitro* で血漿にRVVを直接添加することによってもこの反応は活性化される。したがって，被検血漿にRVVを添加すると，第Ⅶ因子の存在とは関係なく凝固が進行する。この時の凝固時間，すなわち Stypven 時間はPT延長個体でも異常はみられなかった。このことから，第Ⅹ因子の活性化以降に関与する因子の欠如または低下は否定された。

この症例をイヌの先天性第Ⅶ因子欠乏症と診断するためには，さらに，血中第Ⅶ因子インヒビターの存在も否定しておく必要がある。第Ⅶ因子活性は，凝固活性とインヒビターの阻害活性を合算したPTの凝固時間から定量するという生物学的な測定法で実施しているため，第Ⅶ因子活性の低下が，血中の抗第Ⅶ因子活性が高いことによる見かけ上の低下であるか，第Ⅶ因子そのものの低下であるかを確認しておく必要がある。被検血漿に抗第

VII因子抗体が存在するなら、正常イヌプール血漿と反応させるとその第VII因子活性を低下させるはずであるが、いずれの被検血漿にもそのような作用は認められなかった。ヘパリン存在下で抗第VII因子活性をもつATIIIについても、各被検血漿間のレベルに差は認められなかったため、第VII因子に対するインヒビターのレベルは正常であると言える。

正常イヌ血漿中の第VII因子活性は、ヒトの正常血漿中の第VII因子に比べてかなり高活性であることが報告されている[3, 12]が、今回の実験でもほぼ一致した結果が得られた。ヒト血漿中の先天性第VII因子低下症における第VII因子活性は約1/10となっていたことを小田ら[19]は報告している。今回のイヌの場合でもPT延長個体の第VII因子活性の低下率は同程度であった。

PTは使用する組織トロンボプラスチンの質および（または）量的な違いによって差が生じ、特に、ウサギ由来のものを使用すると測定値が短くなることが報告されている[3, 8, 10]。実験に使用したシスメックスPTの組織トロンボプラスチンはウサギ脳由来のものであったため、イヌやヒト由来の組織トロンボプラスチンを使用したイヌ先天性第VII因子欠乏症の報告例[5, 23, 24]に比べPTの実測値は短かった。ヒト先天性第VII因子欠乏症の場合には、PTは健常人よりも15～40秒の延長を示す[11, 13]のに対し、イヌの同症例報告では差の大きいものでも10～20秒の延長[17, 23]であり、ウサギ脳由来の組織トロンボプラスチンを使用したこの実験では3～4秒程度に留まっていた。第VII因子活性の低下率が同程度であるにもかかわらず、イヌでPTの延長がヒトより短い原因としては、第VII因子と相補的に作用し複合体を形成する第VおよびX因子がかなり高活性である[3, 12]ためだと考えられる。

実験に使用したイヌの臨床症状では一例に後肢のごく軽度の腫脹が見られた以外、出血性素因に関しても特記すべきものは認められなかった。第VII因子の相対量が正常イヌ血漿と比較してかなり低下していても出血性素因の発現にまでには直接結びつかなかったのは、他の因子が相補的に作用しているためであると思われる。データには示さなかったが、他の血液学検査、血液生化学検査および尿検査にも変化は認められず、肝臓または腎臓の疾患は全く認められなかった。

今回の実験に使用した異常動物は4例のみであるが、同一家系で他にも数例のPTの延長個体が認められており、本症例をBeagleにおける先天性第VII因子低下症と考えると差し支えないものと思われる。生産者の吉城フ

ームではこれらの異常動物を淘汰したとのことであり、今のところ新しい第VII因子欠乏症が発見される可能性は薄い様である。

要 約

イヌ(Beagle)の血液凝固系検査を実施したところ、活性化部分トロンボプラスチン時間には変化がなく、プロトロンビン時間に延長の認められる個体が数例出現した。この症状は外因系の凝固因子に異常のある可能性が高いため、交叉補正試験および外因系各凝固因子の定量、ならびに血液中の抗第VII因子の存在等について検討した。その結果、1)交叉補正試験において、プロトロンビン時間延長個体の血漿に正常イヌの硫酸バリウム吸着血漿を添加してもプロトロンビン時間の値に変化は認められなかったが、正常イヌプール血清の添加によってその値が補正された。2)第VII因子活性はヒト標準血漿の活性値を100%とした時、正常イヌ個体では430～1000%であったが、プロトロンビン時間延長個体では、約50%となり1/10～1/20程度の低下がみられた。また、第VII因子複合体の活性も1/3～1/4程度低かった。なお、第II, VおよびX因子活性の量的関係では、両者の間に差が認められなかった。3)プロトロンビン時間延長個体と正常個体との間に抗第VII因子および線溶系活性の差異は認められなかった。以上のことから、今回の実験でみられたプロトロンビン時間の延長は第VII因子の単独低下が原因であり、また、この欠乏症例にはいずれも血縁関係が認められたことなどから、イヌの先天性の第VII因子欠乏症であることが確認された。

稿を終えるに臨み、本実験に対し、御助言、および御鞭撻頂いた弊社安全性研究所所長 岡庭梓博士に厚くお礼を申しあげます。また、当研究所の周参見正行氏、南出伸司氏ならびに藤波かよ子氏に謝意を申しあげます。

文 献

- [1] Alexander, B., Goldstein, R., Landweher, G., and Cook, C. G. (1951). Congenital PCA deficiency: A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J. Clin. Invest.*, **30**, 596-608.
- [2] Biggs, R., Douglas, A. S., Macfarlane, R. G., Davie, J. V., Pitney, W. R., Merskey, C., and O'Brien, J. R., (1952). Christmas disease: A condition previously mistaken for haemophilia. *Brit. Med. J.*, **2**, 1378-1382.
- [3] Didisheim, P., Hattori, K., and Lewis, J. H. (1959).

- Hematologic and coagulation studies in various animal species. *J. Lab. Clin. Med.*, **53**, 866-875.
- [4] 福武勝博・鈴木弘文 (1979). 第Ⅶ因子複合体測定法 (Hougie 法). 血液学的検査・正常値, pp. 383-384, 新版日本血液学全書刊行委員会編, 丸善, 東京.
- [5] Garner, R., Hermoso-Perez, C., and Conning, D. M. (1967). Factor VII deficiency in beagle dog plasma and its use in the assay of human factor VII. *Nature*, **216**, 1130-1131.
- [6] Giles, A. R., Tinlin, S., Brossean, L., and Hogendoorn, H. (1985). In vivo studies of the role of factor VII in hemostasis. *Blood*, **65**, 1197-1200.
- [7] Goodnight, S. I. Jr., Freinstein, D. I., Osternd, B., and Rapaport, S. I. (1971). Factor VII antibody-neutralizing material in hereditary and acquired factor VII deficiency. *Blood*, **38**, 1-8.
- [8] Hall, D. E. (1970). Sensitivity of different thromboplastin reagents to factor VII deficiency in the blood of beagle dogs. *Lab. Anim.*, **4**, 55-59.
- [9] Hoyer, L. W., and Rick, M. E. (1975). Implications of immunologic methods for measuring antihemophilic factor (factor VIII). *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **240**, 84-89.
- [10] Hathaway, W. E., Hathaway, H. S., and Belhasen, L. P. (1964). Coagulation factor in newborn animals. *J. Lab. Clin. Med.*, **63**, 784-790.
- [11] 林久智・佐々木雅英・吉岡博夫・新谷憲治・半沢敦正・喜多島康一 (1974). 先天性第Ⅶ因子欠乏の1例, 臨床血液, **15**, 1042-1048.
- [12] Hwang, S. W., and Wosilait, W. D. (1970). Comparative and developmental studies on blood coagulation. *Comp. Biochem. Physiol.*, **37**, 595-599.
- [13] 勝沼英宇・安田 宏・川西正広・福武勝博・浮田 実 (1963). 先天性第Ⅶ因子欠乏症の一例, 臨床血液, **4**, 260-266.
- [14] Koller, F., Foeliger, A., and Duckert, F. (1951). Experiments on a new clotting factor (factor VII). *Acta Haemat.*, **6**, 1-18.
- [15] Levy, G. (1973). Relationship between plasma protein binding, distribution, and anticoagulant action of dicumarol. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **226**, 195-199.
- [16] Mckee, P. A., Anderson, J. C., and Switzer, M. E. (1975). Molecular structural studies of human factor VII. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **240**, 8-33.
- [17] Mustard, J. F., Secord, D., Hoeksema, T. D., Downie, H. D., and Rowsell, H. C. (1962). Canine factor VII deficiency. *Brit. J. Haemat.*, **8**, 43-47.
- [18] 野口通重・南出伸司・藤井建男・道園曉恵・新比恵啓志 (1985). 動物血漿のプロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間の測定—自動血液凝固測定装置 CA-100 を使用した基礎検討—. *Sysmex Journal*, **7**, 208-214.
- [19] 小田正幸・萩原洋三・松岡恒美・高山博臣・越知富夫・中山良子・久野秀男 (1967). 先天性第Ⅶ因子欠乏症の一例. 最新医学, **22**, 537-542.
- [20] Prydz, H. (1965). Studies on proconvertin (factor VII). VI. The production in rabbits of an antiserum against factor VII. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **17**, 66-72.
- [21] Poller, L., Thomson, J. M., Sear, C. H., and Thomas, W. (1971). Identification of congenital defect of factor VII in a colony of beagle dogs. *J. Clin. Pathol.*, **24**, 626-632.
- [22] Rosenthal, R. I., Dreskin, O. H., and Rosenthal, N. (1953). New hemophilia-like disease caused by deficiency of third plasma thromboplastic factor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **82**, 171-174.
- [23] Spuring, N. W., Burton, L. K., Peacock, P., and Pilling, T. (1972). Hereditary factor VII deficiency in the beagle. *Brit. J. Haemat.*, **23**, 59-67.
- [24] Spuring, N. W. and Savory, J. (1978). The influence of residual factor VII on the sensitivity of brain thromboplastin. (1978). *Thrombos. Haemostas.*, **39**, 592-599.
- [25] 桜川信男 (1983). 凝固第Ⅱ相の凝固因子を総合して測定する方法. 血液凝固—止血と血栓 (下) pp. 367-368, 福武勝博・山中 学編. 宇宙堂八木書店, 東京.