体外循環開始後早期にアルカレミア環境で出現する 回路内の血液凝集塊形成

曾山奉教^{1,2)}・高橋幸博²⁾・吉田秀人³⁾
迫田 亨⁴⁾・新妻友和⁴⁾・西久保敏也²⁾

要 旨

目的：ヘパリン化牛血を用いた再循環回路を使用し、体外循環開始後早期に出現する血液凝集塊形成とアルカレミア環境で出現する「いが状赤血球」との関係を検討した。

方法：再循環回路内のアルカレミア環境は充填液に様々な濃度の炭酸水素ナトリウムを添加し作成した。同環境のアルブミンによる血液凝集塊形成抑制効果は充填液にアルブミンを添加し確認した。測定項目は血液 pH、Hold-Up および圧力損失、赤血球数減少率とした。また、血液凝集塊の電子顕微鏡写真も撮影した。

結果：血液 pH はすべての実験条件で上昇したが、回路内の血液凝集塊形成は HCO_3^- 濃度の上昇に伴い増加し、同環境におけるアルブミンの存在は血液凝集塊形成を抑制した。電子顕微鏡所見は血液凝集塊内の「いが状赤血球」を明らかにした。

考察：「いが状赤血球」は赤血球膜内外の pH や HCO_3^- 濃度等で変化する Donnan 平衡比の低下に伴い出現し、アルブミンは Donnan 平衡比の低下を抑制した。よって、充填液へのアルブミンの添加は体外循環開始後早期にアルカレミア環境で出現する血液凝集塊形成を抑制すると考えられる。

索引用語：アルカレミア環境、血液凝集塊形成、いが状赤血球、Donnan 平衡比、アルブミン

Alkalemic conditions result in blood clotting in the circuit soon after initiating cardiopulmonary bypass

Tomonori Soyama^{1,2)}, Yukihiro Takahashi²⁾, Hideto Yoshida³⁾, Tohru Sakoda⁴⁾, Tomokazu Niitsuma⁴⁾, Toshiya Nishikubo²⁾

Abstract

Purpose: This study investigated the relationship between blood clotting in the circuit soon after initiating cardiopulmonary bypass (CPB) and echinocytes that appear with alkalemia, using a recirculation circuit filled with heparinized bovine blood.

Methods: Alkalemic conditions in the recirculation circuit were prepared by adding various concentrations of NaHCO_3 to the priming fluid. Albumin was also added to confirm its inhibitory effect on blood clotting. Blood pH, hold-up, the pressure gradient, and red blood cell (RBC) reduction rate were monitored. Blood clots were examined microscopically.

Results: Although blood pH was elevated under all experimental conditions, clotting in the circuit increased with increased concentrations of HCO_3^- . Albumin inhibited the clotting under the same alkalemic conditions. Microscopic findings revealed echinocytes in the blood clots.

Conclusions: The shape of echinocytes was transformed by a reduction in the Donnan equilibrium ratio because of changes in pH inside and outside the RBC membrane. Blood clotting in the circuit soon after initiating CPB may be caused by echinocytes that appear under alkalemic conditions. This was inhibited by albumin, suggesting that the addition of albumin to the priming fluid may prevent such clotting in the circuit after initiating CPB.

Key words: alkalemic conditions, blood clotting, echinocyte, Donnan equilibrium ratio, albumin

1) 天理医療大学 医療教育研究センター

曾山奉教 (Tomonori Soyama)

〒632-0018 奈良県天理市別所町 80-1

Health Care Education and Research Center, Tenri Health
Care University

80-1, Bessho-cho, Tenri city, Nara, 632-0018, Japan

2) 奈良県立医科大学大学院 医学研究科 発生・発達医学専攻

3) 天理よろづ相談所病院 臨床検査部 CE 部門

4) 株式会社 JMS 中央研究所 第3研究室

I. 緒 言

ヘパリンによる充分な抗凝固管理下にもかかわらず、体外循環開始後早期に回路内に血液凝集塊を形成したとの報告が散見される¹⁻⁷⁾。これらの血液凝集塊が静脈リザーバフィルタや人工肺を閉塞した場合、手術中に体外循環回路内の閉塞部品を交換する必要がある。血液凝集塊形成の原因として、主に血小板凝集・血栓形成起因説^{2,5)}、およびアルカレミア環境で出現する「いが状赤血球」起因説^{6,7)}が報告されているが、その機序の解明には至っていない。

一方、体外循環待機時には回路内の空気抜きや温度低下防止のために回路内に充填液を再循環させる必要がある。その際、充填液への酸素吹送や炭酸水素ナトリウムの添加は極端なアルカリ化を招く可能性がある。

我々は、体外循環開始後早期に出現する血液凝集塊は、再循環時にアルカリに傾いた充填液が血液と接触することで出現する「いが状赤血球」に起因するものと考え、in vitroでアルカレミア環境における「いが状赤血球」の出現頻度、血小板凝集能、血液凝固能を検討してきた^{8,9)}。結果はアルカレミア環境下で「いが状赤血球」の出現頻度は増加したが⁸⁾、血小板凝集能、血液凝固能は亢進しないことを明らかにした⁹⁾。更にアルカレミア環境におけるアルブミンの存在は「いが状赤血球」の出現を抑制することを確認し、体外循環開始後早期にアルカレミア環境で出現する血液凝集塊形成はアルブミンによって抑制できるものと推測した⁸⁾。

本研究ではこれらの既報告の研究結果を確認するため^{8,9)}、ヘパリン化牛血を添加した再循環回路を用い、様々なアルカレミア環境と体外循環中に出現する血液凝集塊形成との関係について検討した。

II. 研究方法

実験回路はJMS社製膜型人工肺オキシアLP、送血ポンプにStockert社製ローラポンプを使用した再循環回路を用いた(図1)。

再循環回路の充填液は、乳酸リンゲル液(ラクテック)、7%炭酸水素ナトリウム溶液(NaHCO_3 ;メイロン静注7%)、25%アルブミン溶液(Alb;ウシ血清由来コンフラクションV pH 7.0を生理食塩水で25%に調整)を使用し、充填液全量1,000mLに対する混合比

率を変化させることで6グループのアルカレミア環境を設定した(表1)。

6グループのアルカレミア環境は、乳酸リンゲル液に NaHCO_3 を添加しないもの(control)、 NaHCO_3 を100mL添加したもの(NaHCO_3 100)、 NaHCO_3 を200mL添加したもの(NaHCO_3 200mL)の3種類の NaHCO_3 充填液と NaHCO_3 を100mL添加した上で、アルブミンを50mL添加したもの(Alb 50)、アルブミンを100mL添加したもの(Alb 100)、アルブミンを200mL添加したもの(Alb 200)の3段階のアルブミン添加 NaHCO_3 充填液で、それぞれ乳酸リンゲル液と合わせて充填液量を1,000mLに調整した(アルブミンの終濃度: Alb 50; 1.6g/dL, Alb 100; 2.6g/dL, Alb 200; 4.1g/dL)。

充填後、送血量2 L/min、液温37°Cで5分間安定させた後、ヘパリン化牛血(ブタ腸粘膜由来ヘパリン15,000 IU/Lで採血後4°Cで一晩経過したもの)400mLを添加した時点で実験開始とした。同時に人工肺へ1 L/minの酸素吹送を開始した。

再循環中は開始時から120分まで(NaHCO_3 200では60分まで)の間、経時的に以下の項目を測定した。

図1 実験回路

表1 充填液

Priming fluid (mL)	Control	NaHCO_3 100	NaHCO_3 200	Alb 50	Alb 100	Alb 200
7% NaHCO_3 solution	0	100	200	100	100	100
25% Albumin solution	0	0	0	50	100	200
Lactated Ringer's solution	1,000	900	800	850	800	700
Total Volume	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

NaHCO_3 : 7% NaHCO_3 ; Alb: 25% albumin solution

図2 静脈リザーバフィルタ内外の液面差 (HU)

1. CPB パラメータ

1) 血液 pH (Blood pH)

NaHCO₃ 添加および人工肺への酸素吹送により血液 pH (Blood pH) がアルカリに傾く状況を計測するため、30 分間隔で Blood pH を測定した。Blood pH 測定は堀場エステック F-55pH メータを使用した。

2) Hold-Up (HU)、圧力損失 (PG)

血液凝集塊形成の程度を評価するため、15 分間隔で静脈リザーバフィルタ内外の液面差 (Hold Up : HU) (図 2) および人工肺前後の圧力損失 (Pressure Gradient : PG) を測定した (図 1)。HU は定規を使用し mm 単位で計測した。PG はキーエンス AP-34A を使用し kPa 単位の表示を mmHg 単位に変換し、1L 当たりの PG (mmHg/L) を算出した。

3) 赤血球数減少率 (RBC reduction rate : RRR)

アルブミンの持つ赤血球形態保護効果を評価するため 30 分間隔で赤血球数を測定し、開始時の赤血球数に対する減少数の割合 (%) を算出した (RBC reduction rate : RRR)。赤血球数の測定はシスメックス XT-1800i を使用した。

2. アルブミン濃度

アルカレミア環境における血液凝集塊形成の程度がアルブミンの存在で抑制することを明らかにするため、開始時のアルブミン濃度 (g/dL) を測定した。アルブミン濃度の測定は Tecan Austria GmbH infinite M200 を使用した。

3. 血液凝固能の評価 (PT、APTT、SFMC)

血液凝集塊形成が「いが状赤血球」に起因することを裏付けるため、開始時、終了時に prothrombin time (PT) (sec)、activated partial thromboplastin time (APTT) (sec)、soluble fibrinmonomer complex (SFMC) ($\mu\text{g/mL}$) を測定した。これらの測定は積水メディカルコアプレスタ 2000 を使用した。

4. 電子顕微鏡写真

アルカレミア環境 (NaHCO₃:100mL、ラクテック:

400mL、ヘパリン化牛血:200mL) で回路内に出現した血液凝集塊形成のため、PG を生じた人工肺の表面を撮影した。人工肺は生理食塩水で洗浄後、2.5% グルタルアルデヒドで 1 時間固定した。人工肺膜表面は日立 SEMEDX Type N scanning electron microscope で撮影した。

5. 統計学的解析

本研究は既報告の研究結果を確認することを目的としている。よって実験は single run としたが、解析は Blood pH、HU、PG、RRR における control、NaHCO₃ 100、NaHCO₃ 200、Alb 50、Alb 100、Alb 200 の 6 グループでの比較として、各グループの時間経過での差 (傾き度) を comparison of two regression slopes 検定を用いて解析した。なお、これらの解析はマイクロソフトエクセルを使用し、P 値<0.05 を有意差ありとした^{10,11)}。

Ⅲ. 研究結果

Blood pH、HU、PG、RRR の結果を図 3 に示す。

アルカレミア環境による 6 グループ (control、NaHCO₃ 100、NaHCO₃ 200、Alb 50、Alb 100、Alb 200) での Blood pH は上昇し、その傾きには有意差がなかった ($p>0.05$)。Control の Blood pH は 8.29 まで上昇したが、他の 5 グループは pH 9.0 を越える結果となった (図 3a)。

HU の上昇の傾きは 6 グループの間で有意差があった ($p<0.05$)。特にアルブミン濃度の増加に伴い、HU の傾きは減少した (図 3b)。なお、NaHCO₃ 200 では HU 拡大に伴い、流量 2 L/min が維持できなくなり 60 分で実験を終了した。

PG の上昇の傾きは Alb 50、Alb 100、Alb 200 の間で有意差はなかった。しかし、他の 3 グループ間 (Alb を添加していないグループとの比較) での傾きは有意差があった ($p<0.05$) (図 3c)。

RRR は NaHCO₃ 100 あるいは NaHCO₃ 200 と他の 5 グループ間に有意差があった ($p<0.05$)。一方、control

と Alb 50、Alb 100 そして Alb 200 の間に有意差はなかった (図 3d)。

アルブミン濃度は control、NaHCO₃ 100、NaHCO₃ 200 は 0.6g/dL、Alb 50 は 1.6g/dL、Alb 100 は 2.6g/dL、Alb 200 は 4.1g/dL であった。

PT、APTT いずれも検出限界以上 (PT:100 秒以上、APTT:300 秒以上) に延長していた。また SFMC はいずれも 0.4 μg/mL 以下であり、血液凝固能が亢進する所見はなかった。

電子顕微鏡写真では人工肺膜の表面に「いが状赤血球」を観察した (図 4)。

Ⅳ. 考 察

体外循環中は持続的な抗凝固療法により、血液は容易に凝固しない状態である。しかし、一旦血液凝集塊を形成すると静脈リザーバフィルタや人工肺に目詰まりが生じ、場合によっては手術中に循環回路内の閉塞部品の交換を余儀なくされることがある^{1, 4)}。一方、体外循環開始後早期に出現する血液凝集塊は経時的に消失する場合がある⁴⁾。

そこで、血液凝集塊は既報告に基づく充填液のアルカリ化で出現する「いが状赤血球」に起因するものと仮定し⁶⁾、我々はアルカレミア環境として 6 グループの充填液を作成し、実際の体外循環装置を用いた再循環回路での実験を行い、体外循環開始後早期に回路内に出現する血液凝集塊について確認した。

Control は NaHCO₃ 添加がなく人工肺への酸素吹送のみで pH 8.29 まで上昇したが、血液凝集塊形成を認めなかった。充填液への NaHCO₃ の添加がなければ人工肺への酸素吹送のみで過度のアルカレミア環境を招くことはなく、「いが状赤血球」の出現に至らないものとする。

一方、過度のアルカレミア環境を示した NaHCO₃ 100 と NaHCO₃ 200 では、いずれも「いが状赤血球」の形成を伴う血液凝集塊形成を認めたが、両条件下では pH の傾きがほぼ等しい状況にもかかわらず、血液凝集塊形成は NaHCO₃ 添加量が多い NaHCO₃ 200 で顕著であった。

赤血球膜貫通蛋白である Band 3 蛋白 (Band 3) の関与が考えられる。すなわち、赤血球膜を裏打ちする細胞骨格はスペクトリン、アクチンなどの構成蛋白間の結合により網目状の平面的な広がりを保ち、赤血球膜貫通蛋白である Band 3 との連結により脂質二重層を細胞質側から裏打ちする^{12, 13)}。この Band 3 の高次構造 (内向き構造、外向き構造) は赤血球膜内外の Cl⁻ 濃度、HCO₃⁻ 濃度、OH⁻ 濃度、H⁺ 濃度の Donnan 平衡比 ($[Cl^-]_i / [Cl^-]_o = [HCO_3^-]_i / [HCO_3^-]_o = [OH^-]_i / [OH^-]_o = [H^+]_o / [H^+]_i$) に依存する^{14, 16)}。赤血球

膜外の pH や HCO₃⁻ の上昇に伴う Donnan 平衡比の低下は Band 3 の内向き構造を増加させ、これに伴い膜骨格が収縮し、「いが状赤血球」を誘発するとの報告がある^{16, 17)}。「いが状赤血球」の変形能は円板赤血球と比べ低下しており^{18, 19)}、静脈リザーバフィルタや人工肺内での「いが状赤血球」の細孔通過障害から血液凝集塊形成を来たしたものと推測する。あるいは、「いが状赤血球」膜表面の静電相互作用に起因する可能性も否定できない²⁰⁾。また、NaHCO₃ 100、NaHCO₃ 200 の PT、APTT は顕著に延長しており SFMC が極めて低値であること、および我々の既報告によりアルカレミア環境で血小板凝集能は亢進しないことを踏まえると、アルカレミア環境で出現する血液凝集塊形成が血液凝固能の亢進および血小板凝集に起因することは考えにくい^{9, 21, 22)}。更に我々の既報告では、「いが状赤血球」の出現頻度がアルカレミア環境で上昇することを形態的に証明しており⁸⁾、本研究の所見と一致する。

よって血液凝集塊形成が NaHCO₃ 200 で顕著であったのは、アルカレミア環境で赤血球膜外の HCO₃⁻ 濃度上昇に伴う Donnan 平衡比の低下により、より多くの「いが状赤血球」が出現したことに起因するものと考えられる^{16, 17)}。

一方、Alb 50、Alb 100、Alb 200 では、NaHCO₃ が 100mL 添加されており、pH 変化はすべてのアルカリ環境において同様であったにもかかわらず、血液凝集塊形成による HU 拡大、PG 上昇は極めて緩やかであった。特に HU 拡大はアルブミン濃度の上昇に伴い低下した。

水溶液中で陰性帯電コロイドとして存在するアルブミンは pH のアルカリ化に伴い低下する Donnan 平衡比を上昇させ Band 3 の高次構造変化を保護し、「いが状赤血球」の出現を阻止するとの報告がある¹⁷⁾。アルブミンの等電点 pH は 4.9 であり、生体内と比べアルカレミア環境における陰性荷電は増強する。アルブミンの存在によりアルカレミア環境で血液凝集塊形成が抑制されたのは、赤血球膜を取り囲むアルブミンの陰性荷電が Donnan 平衡比の低下を招く HCO₃⁻ 等を反発したことに起因するものと推測する¹⁷⁾。また、我々の既報告においてアルカレミア環境におけるアルブミンの存在は「いが状赤血球」の出現を抑制することを形態学的に確認しているが⁸⁾、これは本研究結果と一致する。更に、NaHCO₃ 100、NaHCO₃ 200 に比べ Alb 50、Alb 100、Alb 200 で回路内の RRR の低下が抑制されたのは、アルブミンが溶血や「いが状変形」による静脈リザーバへの細孔通過障害に対する保護効果を有していることを示唆している。

従ってこれらの所見は、アルブミンの添加が赤血球膜内外の Donnan 平衡比を上昇させ、回路内に出現す

a : Blood pH

	Blood pH	Control	NaHCO ₃ 100	NaHCO ₃ 200	Alb 50	Alb 100	Alb 200
◇	Control		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
□	NaHCO ₃ 100			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
△	NaHCO ₃ 200				n.s.	n.s.	n.s.
◆	Alb 50					n.s.	n.s.
■	Alb 100						n.s.
▲	Alb 200						

b : Hold up

	HU	Control	NaHCO ₃ 100	NaHCO ₃ 200	Alb 50	Alb 100	Alb 200
◇	Control		p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
□	NaHCO ₃ 100			p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
△	NaHCO ₃ 200				p<0.05	p<0.05	p<0.05
◆	Alb 50					p<0.05	p<0.05
■	Alb 100						p<0.05
▲	Alb 200						

c : Pressure gradient

	PG	Control	NaHCO ₃ 100	NaHCO ₃ 200	Alb 50	Alb 100	Alb 200
◇	Control		p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
□	NaHCO ₃ 100			p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
△	NaHCO ₃ 200				p<0.05	p<0.05	p<0.05
◆	Alb 50					n.s.	n.s.
■	Alb 100						n.s.
▲	Alb 200						

d : RBC reduction rate

	RRR	Control	NaHCO ₃ 100	NaHCO ₃ 200	Alb 50	Alb 100	Alb 200
◇	Control		p<0.05	p<0.05	n.s.	n.s.	n.s.
□	NaHCO ₃ 100			p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
△	NaHCO ₃ 200				p<0.05	p<0.05	p<0.05
◆	Alb 50					n.s.	n.s.
■	Alb 100						n.s.
▲	Alb 200						

図3 6グループの経時的変化

図4 人工肺膜上の「いが状赤血球」

る「いが状赤血球」の出現を抑制するという既報告を確認する結果となった^{8, 16, 17, 23)}。

V. 結 論

体外循環開始後早期に出現する血液凝集塊形成はアルカレミア環境で出現する「いが状赤血球」に起因する場合があります、充填液へのアルブミンの添加はこれらの血液凝集塊形成を抑制する。

〈COI 開示〉

本研究は奈良県立医科大学、株式会社ジェイ・エム・エス、天理よろづ相談所病院の3施設による共同研究である。著者は株式会社ジェイ・エム・エスの機材提供を受け、同施設・設備を使用して研究を実施した。その他の著者に開示すべきCOIはない。

●参考文献

- 1) Fisher AR : The incidence and cause of emergency oxygenator changeovers. *Perfusion*, 14 (3) : 207-212, 1999.
- 2) Blombäck M, Kronlund P, Carlsson K, et al. : Pathologic fibrin formation and cold-induced clotting of membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 9 (1) : 34-43, 1995.
- 3) Wahba A, Philipp A, Birnbaum DE, et al. : Heparin-coated equipment reduces the risk of oxygenator failure. *Ann Thorac Surg*, 65 (5) : 1310-1312, 1998.
- 4) Fisher AR, Baker M, Whitehorne M, et al. : Normal and abnormal trans-oxygenator pressure gradients during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 18 (1) : 25-30, 2003.
- 5) Ryugo M, Mouri N, Tagaya M, et al. : Rapid rise of trans-oxygenator pressure gradient accompanied by rapid decrease of platelet counts during open-heart surgery. *Jpn J Thorac Surg*, 68 (6) : 439-441, 2015.
- 6) 副島健市, 中江世明, 佐々木彰, ほか : 人工心肺の血液充填と PH—alkalosis と赤血球凝集—。人工臓器, 17 (3) : 1417-1421, 1988.
- 7) 村上厚文, 森保幸治, 伊井義博, ほか : 膜型人工肺の臨床的, 実験的検討—赤血球の変形と膜吸着について—。人工

臓器, 19 (1) : 506-509, 1990.

- 8) 曾山奉教, 吉田秀人, 高橋幸博, ほか : 体外循環管理時のアルカレミア環境下での「いが状赤血球」に関する研究。体外循環技術, 41 (2) : 139-143, 2014.
- 9) 曾山奉教, 吉田秀人, 高橋幸博, ほか : 体外循環時のアルカレミア環境下での血液凝集塊形成に血小板凝集, 血栓形成が関与するのか?。体外循環技術, 40 (1) : 1-6, 2013.
- 10) Andrade JM, Estévez-Pérez MG : Statistical comparison of the slopes of two regression lines : A tutorial. *Anal Chim Acta*, 838 : 1-12, 2014.
- 11) Johnson RA, Bhattacharyya GK : *Statistics- Principles and Methods*. 6th ed. Hoboken, Wiley. 2011. p441-471.
- 12) Mohandas N, Chasis JA : Red blood cell deformability, membrane material properties, and shape : regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol*, 30 (3) : 171-192, 1993.
- 13) 高桑雄一, 萬野純恵 : 赤血球膜の構造と機能 赤血球の細胞骨格。日本臨牀, 54 (9) : 2341-2347, 1996.
- 14) 濱崎直孝 : 細胞 pH 調節系輸送蛋白研究の進歩 陰イオン交換輸送蛋白 (バンド3蛋白質)。日本臨牀, 50 (9) : 2069-2076, 1992.
- 15) Wong P : Mechanism of control of erythrocyte shape : a possible relationship to band 3. *J Theor Biol*, 171 (2) : 197-205, 1994.
- 16) Wong P : A basis of echinocytosis and stomatocytosis in the disc-sphere transformations of the erythrocyte. *J Theor Biol*, 196 (3) : 343-361, 1999.
- 17) Wong P : A hypothesis of the disc-sphere transformation of the erythrocytes between glass surfaces and of related observations. *J Theor Biol*, 233 (1) : 127-135, 2005.
- 18) Reinhart WH, Chien S : Red cell rheology in stomatocyte-echinocyte transformation : roles of cell geometry and cell shape. *Blood*, 67 (4) : 1110-1118, 1986.
- 19) Kuzman D, Svetina S, Zeks B, et al. : Elastic properties of the red blood cell membrane that determine echinocyte deformability. *Eur Biophys J*, 33 (1) : 1-15, 2004.
- 20) Lokar M, Urbanija J, Kralj-Iglic V, et al. : Agglutination of like-charged red blood cells induced by binding of beta2-glycoprotein I to outer cell surface. *Bioelectrochemistry*, 73 (2) : 110-116, 2008.
- 21) Verbruggen B, Novakova I, Mauser-Bunschoten E, et al. : The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII : C inhibitors : improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*, 73 (2) : 247-251, 1995.
- 22) Torita S, Suehisa E, Hidaka Y, et al. : Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors : the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 22 (3) : 185-189, 2011.
- 23) Reinhart SA, Schulzki T, Reinhart WH : Albumin reverses the echinocytic shape transformation of stored erythrocytes. *Clin Hemorheol Microcirc*, 60 (4) : 437-449, 2015.

(本稿は p.339 ~ 345 掲載の「Alkalemic conditions result in blood clotting in the circuit soon after initiating cardiopulmonary bypass」の日本語訳である)