実臨床における凝固線溶検査のピット フォール

内場光浩*

内場光浩

Pitfall of laboratory test for coagulation and fibrinolysis

Mitsuhiro UCHIBA

要約：血栓性疾患や出血性疾患の診断および治療には臨床検査が重要な役割を果たしている。多くはクエン酸 Na を用いた血漿を用いた測定であるが、様々な要因によって検査結果は偽値を示す。影響を与える原因として、抗凝固剤など使用されている薬剤の影響があるとともに、採血法や検体処理など臨床現場や検査部門に起因する場合がある。さらに患者のヘマトクリットや免疫グロブリンなど、一見凝固系検査に関連がないように思われるものが影響を与える場合もある。検査部門のみならず臨床現場の医師なども検査に影響を与え得る因子について理解を深めることが、正確な診断および治療につながり、患者予後の改善に寄与するものと思われる。

1988年3月
熊本大学医学部卒業
1996年3月
熊本大学大学院医学研究科
修了
1996年6月～
ウィーン大学生理学教室
研究員
1999年4月～
熊本大学医学部臨床検査医学
助手
1999年11月
熊本大学医学部附属病院
中央検査部助手
2007年4月～
熊本大学医学部附属病院
輸血・細胞治療助教

Key words: false value, hematocrit, immunoglobulin, prozone

はじめに

血栓性疾患および出血性疾患の診断と治療において、臨床所見とともに臨床検査は重要であり、正しい検査が行われて初めて適切な診断と治療が行われる。しかしながら、採血から検体処理、測定、報告までの間には、結果に影響を与える様々な要因が存在しており、そのいずれかに問題が生じても偽値を示す可能性がある。本稿では、採血から検査までの間に起こり得る問題点について考察し、注意点や解決法などについて述べる。

1. 採血時に起こり得る問題

a. 留置針等からの採血

末梢の留置針、ならびに中心静脈(CV)ラインや

動脈(A)ラインなどの留置カテーテルから血液を逆流させ、検体を採取する行為は、臨床現場ではしばしば行われている。本誌の読者、とくに臨床の現場から離れている基礎系の研究者の方々からは信じられないかもしれないが、ヘパリンでロックされたラインから採血されたヘパリン混入検体が提出されることも決して稀なことではない。当然のことながら、このような検体の凝固時間は延長する。ヘパリン混入検体でなくても、留置針から採血され、一部凝固した検体が提出されることもある。多くの臨床スタッフは、留置針からの採血が検査に与える影響について、必ずしも認知しているわけではない。また、影響があることを知っていたとしても「初流血を廃棄すればよい」と思っている場合もある。ヘパリンでロックされた留置針の場合、少々血液を吸引廃棄してもヘパリンの混入は起こり得る。またヘパリン混入がなくても、逆流血は後述のシリンジ採血同様、試験管内での凝固活性化が起こりやすい。一方、ICU などのように1日に数回、時に十数回採血を行わなければならない場合は、通常の血管穿刺を毎回行くと「刺す所がなくなってしまう」という現実に直

*責任者連絡先：
熊本大学医学部附属病院輸血・細胞治療部
〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
Tel: 096-373-5811, Fax: 096-373-5813
E-mail: mituhiro-uchiba@kuh.kumamoto-u.ac.jp

面する。患者負担軽減のため、また業務軽減のため、CVラインなどを含めた留置針からの採血を施行せざるを得ないのが臨床現場である。すべての検体採取は無理としても、血小板輸血の判断を行うヘモグラムや、DICの診断に重要な凝固系検査の採血では、留置針などからの採血は極力避けるべきであり、検査部門からは日々、情報提供を行う必要がある。

b. シリンジ採血

シリンジ採血もまた臨床現場ではしばしば行われている行為である。留置針からの採血のほか、末梢血管穿刺の場合でも行われている。採血後に凝固検査のみならず、生化学系などの検査用に複数の採血管に分注されることが多く、このため、抗凝固剤がシリンジ内に初めから充填されていることは稀である。抗凝固剤が入っていないため、採血管内で血小板の活性化や凝集が起こり、見かけ上の血小板数は低下する場合がある。また凝固系の活性化も惹起され、トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)やFDPなどが上昇し、凝固因子/凝固制御因子の低下などが起こり得る。

シリンジ採血の場合、強い炎症や貧血が存在する場合には血液沈降速度が亢進し、採血後1分程度の放置でも、視認できるほどシリンジ内の血球濃度の差が生じる場合がある。シリンジ採血で十分な転倒混和なしに分注すると、検体ごとにヘマトクリット値が異なることになり(図1)、後述のように測定値に影響を与えることになる。一方で過剰な転倒混和は血小板凝集や凝固活性化を惹起する可能性がある。

検査血液学会などの推奨^{1,2)}では、凝固系検査の採血法としてシリンジ採血は禁止されているわけではないが、前述のように問題も多く、できれば避けるべき採血法と著者は考える。

c. 採血針、採血部位および採血順

静脈穿刺に使用される針は一般に21~23Gが用いられており、通常の凝固検査では大きな問題は少ない。しかし25Gなどの針を用いる採血は、検体採取に時間がかかったり、血小板の活性化が惹起されたりする可能性が高い。25Gの針は小児や血管が極めて細い成人の採血困難者に限るべきであり、可能な限り太い針を用いるべきである。またPF4などの血小板活性化マーカーを測定する場合は、可能な限り太い針(21Gより太い針)がよい。

図1 シリンジ採血による検体間の血球成分の不均一化
シリンジ採血後に適切な混和を行わず分注すると血球成分の不均一化が起こり得る。その結果、凝固系の検査ではクエン酸Naとの比率が異なり、またヘモグラムでは血小板数が偽値を示す可能性がある。

凝固検査用採血は直針でも翼状針でも大きな問題はないとされているが、翼状針の場合、採血管までの間のチューブに空気が入っているため、クエン酸Naの採血は、2本目に行う必要がある。もし1本しか採血しない場合には、ダミー採血管使用後に行う。また血小板活性化が惹起される可能性については考慮しておく必要はある。

採血部位による影響はほとんどないが、極端に細い血管からの採血は組織因子の混入などの可能性があり避けるべきである。検査に影響を与えるわけではないが、肘窩部内側の尺側皮静脈や手関節部の橈骨皮静脈からの採血は神経損傷などの問題があり推奨されていない(禁忌ではない)。当然、点滴等が施

行されている部位より中枢側の血管から採血を行ってはいけない。

採血順も時に検査結果に影響を与えると考えられている。1本目に凝固系の採血を行うと、血管外の組織因子を吸引する可能性が指摘されている。一方、鬱血の影響も考慮され、通常、凝固系の採血は2本目に行うことが推奨されている¹⁾。最も重要な点は、正確な凝固系の検査を行うためには、滞りのない採血を行うことであり、血管外に漏れた可能性がある場合には再採血を行うべきである。

d. 採血量

一般に施行されている凝固系の検査は、3.13～3.2%クエン酸Na；1容量に対して、血液(全血)：9容量で採血し、転倒混和の後、遠心分離された検体から得られる血漿が用いられる(図2)。この比率の採血ができるよう、凝固検査用クエン酸Naの採血管は陰圧が調整されている。採血量の目安となる印が付いているものも多い。検査部門では採血量の確認の後に測定に回しており、採血量が不適切な場合は再採血を依頼している。しかし不適切な採血量しか取れない場合は、血管が細いなどの何らかの理由がある場合が多い。このため採血量をあまり厳しく管理すると、臨床現場では再採血などの行為を避ける(避けたい)ため、また検査部から「うるさく言われるのが嫌」であるため、他の採血管の検体を移し検査部に提出するという行為が行われる場合がある。血清用採血管から移された場合は、TATやFDPなどが上昇することになる。また、同じ抗凝固剤入りの検体という理由で、EDTA採血の検体に移される場合もある。この場合は、カルシウム再付加による、カルシウム濃度が適切な値まで上昇せず、凝固時間が延長することになり、また免疫学的検査法にも影響が出る可能性がある。

表1に採血量とそれに伴う変動を示すが、10%程度の採血量の不足であっても、測定値に与える誤差としての影響は数パーセントである。試薬や測定機器などに起因する測定上の誤差や、後述のヘマトクリットなどの患者に起因する誤差を考慮すると、10%程度の採血量の過不足は臨床的には許容範囲と考えられている¹⁾。

問題になるのは「なぜ規定量の採血ができなかったのか」という点である。採血量が少ない場合は、

図2 クエン酸Na採血時の検体の希釈

A：臨床検査で用いられているクエン酸Na採血では、クエン酸Na 1 vol. に対して全血 9 vol. を採取し、十分な混和後に遠心分離を行っている。

B：遠心分離後の血漿成分は、0.1 vol. のクエン酸Naと $0.9 \times (1-Ht)$ vol. の「真の血漿」成分から成り立っている。このため、血漿中の凝固因子等の値は「真の血漿」中の値の $[0.1 + 0.9 \times (1-Ht)] / 0.9 \times (1-Ht)$ 倍に希釈されている。

表1 採血量による測定値の変動

採血量 (%)	測定値 (%)
50	115.6
80	103.9
90	101.7
100	100.0
110	98.6
120	97.4
150	94.8

ヘマトクリット値40%の検体で100%を示した場合の、各採血量における測定理論値。クエン酸Naによる希釈前の「真の血漿」中の値が同じとしても、採血量が異なれば血漿成分量が異なり、その結果希釈倍率が異なるため、測定値は異なる値を示す。

血管が細く採血に時間がかかった可能性や、血管外に針が漏れた可能性などが考えられる。後者の場合、血管外の組織因子の混入が否定できない。量が多くなるのはシリンジ採血の可能性が高く、前述のシ

リング採血の問題についての注意が必要となる。不適切な採血量の場合は、臨床現場に採血状態(滞りなく採血できたか、シリング採血ではないか、など)を確認し、再採血を現場に依頼することになる。再採血の可能性については、日常的に臨床側の採血者に周知し事前に理解してもらうことが重要である。

e. その他

クエン酸 Na の採血管は徐々にではあるが陰圧が低下する。その結果、採取検体量が低下する場合がある。このため採血管は保存法や使用期限が設定されており、生化学系などの血清用採血管(茶の採血管)などに比べ、厳格な遵守が求められる。採血直後の転倒混和が不十分であると、試験管内凝固が進行する場合もあるが、過剰な混和は溶血や血小板活性化などを引き起こす場合もある。また、採血管を冷所保存している場合には試験管内圧が低下し採血量が多くなる場合がある。このため、採血管は室温に戻して使用することも必要である。医療施設の標高や気圧、患者静脈圧の影響(駆血帯の使用など)により採血量が変化する場合もあり得る。

2. 検体処理に起因する問題

a. 検体の搬送・保管

凝固系検査用の血漿は、採血後 1 時間以内に遠心処理するよう推奨されている¹⁾。しかし現実にこの通りに運用するのはかなりの困難を伴う。緊急時を除き、患者から採血した検体を個別にすぐに検査室に搬送することは稀である。入院患者の場合、複数の病室の複数の患者から採血した検体を各病棟で検体量や本数の確認等の後、検査室に搬送されることが多い。大病院では月曜日や金曜日の朝には生化学系の検体を含めると、千本単位の検体が一度に搬入されることもあり、遠心待ちの検体が並ぶことになる。すべての検体を推奨通り行うことは実質上不可能であるので、優先すべき検体(重症症例の検体、正確な測定が必要な検体等)を各施設で取り決めておく必要がある。

b. 遠心条件

遠心条件として 18~25℃で 1,500 × g 15 分以上、もしくは 2,000 × g 10 分以上が推奨されている¹⁾。これらの条件は主に残存血小板数が 10,000/μL 未満に

なるよう考えられたものである。血小板が舞い上がる可能性が低いいためスイングロータ方式が推奨されている¹⁾。遠心角度が固定されているアングルロータ方式は、各施設で残存血小板数の検証を行うよう推奨されている¹⁾。遠心終了時のブレーキも血小板が舞い上がるほど急速なものでなければ許容される。採血管のどの部位を半径として用いるかということが問題となるが、必ずしもコンセンサスが得られているわけではない。検体最上面もしくはバッフィーコート付近が適切と思われるが、回転半径が小さい遠心機では、どこに基準を置くかによって遠心力が大きく変わり、遠心条件に対する影響がとくに大きい。過剰な遠心力は細胞のダメージにつながり検査に影響を与える可能性がある。遠心力を上げるかわりに遠心時間を短くする施設もあるようだが、血小板のみならず、少量の析出したフィブリンなどの除去が十分とはいえず、推奨されるようなものではない。

遠心時の摩擦熱の影響を避けるため、温度管理ができる冷却機能付きの遠心機の使用が推奨されている¹⁾。複数の遠心機を持っている施設では凝固検体専用として用いることができるであろうが、小規模の施設で遠心機を一部冷却遠心分離が必要な検体と共用している施設では、温度設定の変更を頻繁に行う必要が出てくることになり、設定変更直後は推奨条件での遠心が困難な場合もある。この点も検査部門に周知しておく必要がある。

c. 検体保存

測定は血漿分離後、可及的速やかに行うよう推奨されている¹⁾。保存する場合は数時間であれば 4℃で、長期に保存する場合はスクリュウキャップのついたチューブに移し、-80℃で保存するよう推奨されている¹⁾。一部の凝固因子は不安定なために長期の保存で劣化する場合があるためである。

交差混合試験では検体を 37℃でインキュベーションするが、この際、キャップもしくはシールなどを用いていないと、検体が蒸発し、検査結果に影響を与えることになる。

d. 溶血検体、高ビリルビン検体

ヘモグロビンおよびビリルビンなどの色素はその程度が高度の場合は検査に影響を与える場合がある。軽度の場合は測定系そのものに対する影響はほ

30 歳代 男性

単心室症例

抜歯予定であるが、心疾患等のため、全身麻酔下での手術予定

血小板減少等があるため血液内科紹介

WBC 5,100 / μ L
Hb 27.3 g/dL
Ht 78.6 %
Plt 2.6×10^4 / μ L

PT 12.2 秒
APTT 47.5 秒

図3 APTT 延長の精査依頼を受けた症例

単心室のために著しい二次性多血症を合併している症例でクエン酸 Na による希釈の影響と考えられる凝固時間延長が認められた。

とんどないが、溶血検体の場合、採血時に問題があった可能性があるため、採血状態の確認や場合によっては再採血を行う必要がある。

3. 患者に起因する問題

a. ヘマトクリットの影響

通常凝固系の検査にはクエン酸 Na；1 に対して血液；9 の容量比率で採血する。このため、「真の血漿」に対するクエン酸 Na の比率はヘマトクリット値に応じて変化する。すなわちヘマトクリットが高い場合には、「真の血漿」成分量が低下しクエン酸 Na による希釈が起こり、因子活性等の測定値は低い方向にぶれる。逆にヘマトクリット値が低い場合には測定値は高い方にバイアスがかかる。このため凝固時間は高いヘマトクリット値では延長し低いヘマトクリット値では短縮するほうに向かう。また、とくに高いヘマトクリット値の検体では、血漿中のクエン酸 Na 濃度が上昇し、カルシウム添加後のカルシウム濃度は低い値となり、凝固時間に影響を与えることになる。図3の症例は、単心室のために二次性の多血症を合併しヘマトクリット値が78%と異常高値を示した症例である。術前検査でAPTTが延長しており、補正試験でも判定に困難なパターンを示していた。ともにヘマトクリット異常上昇の影響と考えられる。

表2 ヘマトクリット値による測定値の変動

ヘマトクリット (%)	測定値
10	105.0
25	102.9
40	100.0
55	95.5
70	87.5

ヘマトクリット値40%の検体で100%を示した検体が、異なるヘマトクリット値の場合の測定理論値。クエン酸 Na による希釈前の「真の血漿」中の値が同じとしても、ヘマトクリット値により希釈倍率が異なるため、測定値は異なる値を示す。

検査血液学会ではヘマトクリット値が55%を超えた場合には、クエン酸 Na 量を調整するよう推奨している¹⁾。しかし推奨通りの採血のためには、まずヘモグラムを採血・検査したのちに、凝固用のクエン酸 Na 採血を行わなければならない。また、クエン酸 Na 量と採血量を調整するため、既成の真空採血管は使用できず、アンプル等のクエン酸 Na を用いてシリンジ採血を行うことになる。輸血や輸液を行っている場合や、大量出血が進行している場合で凝固系の採血を行う場合はすでにヘマトクリットが変動している場合もある。

真の値が同じだとしてもヘマトクリットが55%の場合に比べ20%の検体では、血漿成分は計算上、7%以上高い値を示す(表2)。アンチトロンビン欠損症などの診断や血友病などの診断や重症度分類、治療効果判定においては考慮すべき点である。しかし最も問題になるのはDIC診断時である。旧厚生省のDIC診断基準および救命救急学会のSIRS関連凝固異常症の診断基準では最大2点の差が、血栓止血学会DIC診断基準を用いた場合では最大3点もの差が出る可能性がある。このため、本当はDICであるのに、DICではないと診断されたり、逆にDICでないのにDICであると診断されてしまう可能性がある(表3)。構造的に多くの問題点を含む血栓止血学会のDIC診断基準であるが、この点も、数多くの検査項目を採用してしまっているがゆえの、他の診断基準以上に脆弱な点である。

b. 抗凝固剤の影響

抗凝固剤の中で、昨今多く使用されている NOAC/

DOAC の影響に関しては別稿にて述べられている。詳細は別稿を参照していただきたい。外来で用いる経口薬であるので薬剤服用の時間と採血時間を把握し、その上で評価する必要がある。しかし忙しい臨床現場では、採血者にとっても、担当医にとっても実際に運用し結果を活用するとなると、かなり難しい作業となる。

NOAC/DOAC 以外にも合成セリンプロテアーゼインヒビターは臨床で使用されている。この中で argatroban はトロンビン特異的なインヒビターであり、濃度依存的に PT や APTT などの凝固時間が延長するとともに、トロンビンを用いたアンチトロンビン活性測定系を用いると、アンチトロンビン値は偽高値を示す場合がある³⁾。

Nafamostat mesilate は DIC や CHDF などに使用される合成セリンプロテアーゼインヒビターであるが、酵素特異性は低く、臨床使用量でも複数のセリンプロテアーゼを阻害し得る。凝固因子のうち第 VII 因子や第 XII 因子、およびカリクレインを抑制することが知られており⁴⁾、このため凝固時間は延長する。またプラスミンを阻害する⁵⁾ため、残存プラスミンの活性をその測定に用いる α_2 -アンチプラスミンは偽高値を示す。一方プラスミノゲン活性はストレプトキナーゼの複合体を形成させた後に出現するプラスミノゲン様活性を測定しているが、nafamostat mesilate では偽低値を示す⁶⁾。

ヘパリン類の使用時には凝固時間が延長する。またヘパリン類の混入によっても凝固時間は延長する。APTT 試薬は多様性がありヘパリンによる APTT 延長は試薬によって大きく異なる。また同一試薬を用いても、個体ごとにその延長程度も大きい。実質上、APTT で血中ヘパリン濃度を至適量に調整することはできない⁷⁾。

c. 免疫グロブリンの影響

ラテックス凝集反応を利用している場合には免疫グロブリンが非特異的に凝集反応を促進する場合がある。とくに IgM は十価抗体のために非特異的な凝集反応が惹起されやすい⁸⁾。ある閾値以上に免疫グロブリンが上昇した場合に認められることが多く、このため検体の希釈直線性が得られない。また免疫グロブリンを吸着処理等行った後に測定すると大きく値が変動(低下)する。表 4 に示す症例は、C4 欠

表 3 凝固異常症のモデル症例

検査項目	ヘマトクリット(%)		
	40	25	55
血小板数($\times 10^3/\mu\text{L}$)	100	100	100
FDP($\mu\text{g/mL}$)	39.0	40.1	37.2
フィブリノゲン(mg/dL)	101	104	96
PT 比	1.24	1.23	1.25
アンチトロンビン(%)	71	73	68
TAT(ng/mL)	5.9	6.1	5.6
DIC スコア	4	6	7

表のような値を示し、いわゆる「基本型」を適応した場合、DIC とは診断されないヘマトクリット値が 40% の症例も、「真の血漿」中の値が同じだとすれば、ヘマトクリット値が 25% もしくは 55% では DIC と診断されてしまう。

損症に伴い IgM がポリクローナルに増加している症例で、PAP が異常高値を示した例である。FDP 上昇が認められない状態で PAP 上昇が認められるため、一次線溶が惹起されている病態を疑ったが、希釈再検を行ったところ希釈直線性が得られなかったため、偽高値が判明した。同じラテックス凝集反応でも一部の検査のみに異常が認められる場合もある(本症例ではラテックス凝集反応を用いている FDP や D-ダイマーは影響されていない)。免疫吸着や SDS-page/Western blotting などでの確認が可能であるものの(表 4)、日常臨床で行えるのは希釈直線性の確認である。異常値を示す閾値が不明な場合が多いため、希釈直線性の確認のためには複数の希釈を行うべきである(一回希釈では偶然、直線的に見える場合もある)。

免疫グロブリンは凝固反応にも影響を与える場合があり、多発性骨髄腫などでは APTT の延長を認める場合も多い。非特異的な反応のため各凝固因子活性は正常であり、また LAC も陰性のことが多い。

凝固系検査に限らず、免疫学的測定法一般に内在する検査の問題として、プロゾーン現象(フック現象もしくはポストゾーン現象とも呼ばれる)がある。これは、例えば凝集反応を利用して抗原量を測定する場合、抗原大過剰の状態では凝集反応がうまく起こらず、偽低値を示す場合がある。抗体測定でも同様の現象が起こり、また ELISA 系の測定でも起こる場合がある。市販されている多くの試薬はプロ

表4 免疫グロブリンにより PAP 偽値を示した症例
凝固線溶系検査結果(原血漿)

検査項目	測定値
Fib	282 mg/dL
FDP	2.8 µg/mL
D-dimer	0.6 µg/mL
PLG	105%
α ₂ -AP	107%
TAT	1.02 ng/mL
SFMC	36.6 µg/mL
PAP	13.74 µg/mL

希釈再検(PAP; µg/mL)

希釈倍率	測定値	換算値
×1	13.74	13.74
×2	8.72	17.44
×4	0.80	3.20
×8	0.05	0.40

免疫吸着(PAP; µg/mL)

吸着条件	測定値	換算値
Buffer	7.67	15.34
Anti-IgG Ab	8.03	16.06
Anti-IgA Ab	7.74	15.48
Anti-IgM Ab	0.08	0.24

30歳代、女性。C4欠損症疑い。IgMのポリクローナルな上昇が認められた。原血漿で異常高値を示した plasmin-anti-plasmin complex (PAP) は希釈により低下したが、希釈直線性は認められなかった。また原血漿を抗 IgM を用いて免疫吸着を行った後の PAP は基準範囲の値を示した。

ゾーン現象に対する影響は評価されており、日常臨床で認められる抗原量/抗体量では対策も行われている。しかし、臨床側も検査室側も気がつきにくい異常の一つであり、複数の検査結果で解釈が困難な場合(例えば TAT や PAP が異常高値であるのに FDP が基準値内であるなど)にはプロゾーン現象を考える必要がある。多くの場合、希釈再検によりプロゾーン現象は認識できるが、一点のみの希釈では判断に迷う場合も多いため、やはり複数の希釈点で検討する必要がある。

近年使用されている抗体製剤も免疫学的測定法に影響を与えることがあり、臨床現場と検査部門との情報の共有が重要になってくる。

4. その他の問題

本人確認のミスや、採血ラベルのミス、患者検体の取り違い、検体ラベルの後貼り、報告書作成時の患者氏名ミス、紙カルテでは検体伝票の貼り間違いなど、一般的ナリスクは常に存在するとして常に頭の片隅に留めておかなければならない。

おわりに

凝固線溶系検査のピットフォールについて述べた。小さな点が多いものの、検査値に大きく影響する場合もあり、診断および治療にも影響することもあり得る。適切な診断ならびに治療のためには、このような点にまで注意を払いながら日常診療に臨むように心がける必要があると思われる。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) 家子正裕, 小宮山豊, 山崎哲, 片桐尚子, 凝固検査用サンプル取扱い標準化ワーキンググループ: 凝固検査用サンプル取扱い標準化に関する提言. 日検血会誌 **17**: 85-92, 2016.
- 2) 小宮山豊: 凝固検査用サンプル取扱いの標準化. 日血栓止血会誌 **27**: 623-630, 2016.
- 3) Ota K, Akizawa T, Hirasawa Y, Agishi T, Matsui N: Effects of argatroban as an anticoagulant for haemodialysis in patients with antithrombin III deficiency. Nephrol Dial Transplant **18**: 1623-1630, 2003.
- 4) Pâques EP, Römisch J: Comparative study on the in vitro effectiveness of antithrombotic agents. Thromb Res **64**: 11-21, 1991.
- 5) Uchiba M, Okajima K, Abe H, Okabe H, Takatsuki K: Effect of nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, on tissue factor-factor VIIa complex activity. Thromb Res **74**: 155-161, 1994.
- 6) 井出俊明, 山本紀子, 山下昭一郎, 池田勝義, 内場光浩, 大林光念, 安東由喜雄: 凝固線溶検査へのナファモスタットメシル塩酸による影響. 臨化 **43**(Suppl): 217, 2014.
- 7) 田中紀子, 眞部正弘, 山下昭一郎, 池田勝義, 大林光念, 内場光浩, 安東由喜雄: APTT 検査における検査試薬による実測値の違い. 臨病理 **61**: 576-582, 2013.
- 8) 下山治香, 永田四郎, 西村仁志, 久原春代, 内場光浩, 安東由喜雄: 悪性リンパ腫患者において偽高値を認めた血漿 FDP の解析. 臨病理 **55**(Suppl): 243, 2007.