綜 説

腎炎発症に凝固・線溶系は関与するか

安 部 英*

Does coagulation/fibrinolysis system participate
in the pathogenesis of glomerulonephritis?

Takeshi ABE*

The participation of coagulation/fibrinolysis system in the pathogenesis of renal disease, particularly glomerulonephritis has drawn much attention among specialists of nephrology as well as of blood coagulation and fibrinolysis. And some evidences have been obtained sofar such as

- 1) Morphologic and immunopathologic studies demonstrating fibrin and F. VIII deposition
- 2) Histochemical changes in renal cortical plasminogen activator activity
- 3) Extraction and isolation of plasminogen activator from renal medullary layer
- 4) Changes in coagulation parameters (fibrinogen, F. VIII, prothrombin, plasminogen and inhibitors)
- 5) Injuries by DIC on kidney (microangiopathic hemolytic anemia, thrombotic thrombocytopenic purpura)
- 6) Changes in platelet functions and kinin-kallikrein system
- 7) Elevation in fibrinogen-fibrin related antigens and FDP in serum and urine
- 8) Deposition of platelet and FDP in kidney
- 9) Radioisotopic kinetic studies on fibrinogen, plasminogen and platelet (survival)
- 10) Analogy to experimental models

However, there are remained still many questions and discrepancies for establishing apparent and concrete causal relationship between these reaction systems and development of glomerulonephritis; for instance, on

- 1) Existence of so many patients in whom pathoclinical signs and changes of coagulation and fibrinolysis do not accord.
- 2) Possibility for coagulation and fibrinolysis system to be secondary subsequent results to immunologic reactions in glomerulonephritis.
- 3) Evaluation of the effects obtained by the administration of anticoagulants and platelet suppressive agents to patients, and their reaction mechanisms inside of body.
- 4) Explanation for changes in coagulation and fibrinolysis system in patients

* 帝京大学医学部第一内科 (〒173 東京都板橋区加賀2-11-1), Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

of renal diseases which are induced by infection, intoxication, malignant tumor and pure hemorheological disorders other than immunological reaction.

I. 腎炎発症における凝固・線溶系の関与することに関する問題点

腎炎の発症に凝固あるいは線溶系が関与することが理論的に想定されるようになったのは比較的最近のことで、Vassalli (1963)⁴⁾, Humair (1969)²⁾ ら以来であるが、(1)これらの反応系がその際に作用する様式や強弱あるいは組合せは、病因や病期、病態の種類によってまちまちである。これはもとより腎炎の発症病理が極めて複雑微妙であることに起因するためであろうが、腎炎患者における組織所見や機能検査あるいは実験腎炎の成績が同じようにみえても、凝固・線溶系の測定値は必ずしも同様でなく、しかもそれが臨床症状などとは無関係に変動することも珍しくない。

(2)腎炎の原因として現在主として免疫学的機序があげられ、その大部分は腎に特有な抗原性を必要とせず、一般的な多種多様の抗原によって引き起こされるもので、腎炎の90%以上がこの型によると考えられているが³⁾、他方実験的な馬杉腎炎にみられるように、糸球体組織の一部、例えば基底膜を抗原としたものもある。その比率は通常5%内外と低く評価されているが³⁾、しかしこれもまた免疫反応を基本としているだけに、上記2つの型の免疫反応のうち何れが主体であるかによって凝固・線溶系の態度に差異があるかを検討してみたが、このような免疫反応型による凝固・線溶系変動の差異は確認されていない。いいかえれば、現在のところでは免疫反応一般として凝固・線溶系への影響を考えるほかはない。

(3)それでは凝固・線溶系は腎炎の発症に原則として、免疫反応に続行する二次的変化であるのか、それとも腎炎の発症ないし進行に何らか牽引的な作用を示すのかということが問題になるが⁴⁾、これもまだ的確な証拠となるべき所見は見出し難い。

(4)しかも確かに腎炎発症の初期に抗凝固剤の

使用が尿蛋白量をへらし、尿量を増すことが認められることがあるが⁵⁾⁶⁾、これは糸球体内の微小循環に直接影響を与えるものとして理解はされるが、腎炎の際の変化は糸球体内の血流の変動だけでなく、間質組織や尿細管系にもそれ相応の変化があるので、この部分に対する病変に対し抗凝固剤がどのように作用し得るのか、と考えると、その解釈ないし理解は必ずしも容易でない。さらにこの際の尿蛋白の減少がどのようにして抗凝固剤の投与と関係しているのか、またこの尿蛋白の減少が果して病態の推移に良い影響を与えるか否かについても、その評価は必ずしも一定しない⁶⁾。

(5)上記のように一般的な免疫反応が腎炎発症の原因であるとすれば、この反応系が直接腎に影響する順路は、いわゆる抗原抗体複合体の糸球体微小循環内沈着とそれに続く血行障害であろう。しかし腎炎では病変はそれよりさらに間質と支持結合組織に進み、この部分の機能もまた障害されている。免疫反応自体およびその結果できた抗原抗体複合体が如何にしてこのような病変を招来するかの機序について知られているところは極めて僅かである。これに比べれば、後に述べるようにこの部分には凝固および線溶系に関係する物質の沈着や代謝が比較的明かになってきて、ここではむしろ凝固・線溶系の意義が把握される。

(6)腎炎には上記の免疫反応のほか、感染あるいは中毒によるものがある⁷⁾⁸⁾。病巣腎炎や薬物による腎障害がその例であるが、これらによる腎炎の場合に凝固・線溶系が如何に関与するかは、発症要因ないし機序が明かであるだけに腎炎研究上重要な役割をするものと思われるが、その詳細についてはほとんど知られていない。

(7)最後に各種疾患で腎不全がおこる場合、腎内血流の乱れが重要な意義を持つことはよく理解されているが³⁾、これらと免疫反応との関係、凝固・線溶系の血流におよぼす影響などは

表 1 Evidence for Participation of Coagulation Mechanisms in Human Renal Diseases

1. Morphologic and immunopathologic studies demonstrating fibrin and F.VIII deposition
2. Histochemical changes in renal cortical plasminogen activator activity
3. Extraction and isolation of plasminogen activator from renal medullary layer
4. Changes in coagulation parameters (fibrinogen, F.VIII, prothrombin, plasminogen and inhibitors)
5. Injuries by DIC on kidney (microangiopathic hemolytic anemia, thrombotic thrombocytopenic purpura)
6. Changes in platelet functions and kinin-kallikrein system
7. Elevation in fibrinogen-fibrin related antigens and FDP in serum and urine
8. Deposition of platelet and FDP in kidney
9. Radio isotopic kinetic studies on fibrinogen, plasminogen and platelet (survival)
10. Analogy to experimental models

ある程度解明が進んできたが、まだ通常の腎炎発症の機序と直接結びつけるところまでには至っていない。

II. 腎炎発症における凝固・線溶系の関与を示唆する根拠

以上腎炎発症と凝固・線溶系との間の因果関係に関する疑問点をあげてきた。確かにこれらの疑問点に的確な解決をつけられていないが、しかし凝固・線溶系が腎炎に何らかの関りあいをもっていることについては、やはりある程度のデータが得られている。表 1 にその大略を示したが、つぎにそれらにつき簡単に説明すると、

(1) 腎組織内におけるフィブリン体および凝固第Ⅷ因子の沈着を証明する形態学的、免疫学的ならびに放射線的（放射性元素によるものを含めて）所見⁹⁾

腎炎の組織標本についての光学的、電顕学的、免疫学的あるいは放射線による検索で、抗原、抗体およびそれらの複合体の沈着が認められる場合、ほとんど例外なく、同時にフィブリン体および第Ⅷその他の凝固因子の沈着が証明される。しかし定量的な相関は必ずしも明かでない。

(2) 腎皮質におけるプラスミノゲンアクチベータ(plasminogen activator)の組織化学的証明
薄層フィブリン膜に冷凍切断による腎の組織薄片を載せて反応させると、腎の皮質ことに静脈内層にプラスミノゲンアクチベータ活性が認

められる。

(3) 腎の髄質抽出物中におけるプラスミノゲンアクチベータの化学的証明¹⁰⁾

腎の皮質、髄質、中間層（皮、髄両質の混合したもの）のホメジネートを 2 モルのロダンカリ溶液で抽出すると、とくに髄質からのものにプラスミノゲンアクチベータ活性が多く認められる。

(4) 腎障害患者の血液中におけるフィブリンゲン、第Ⅷ、第Ⅴ、第Ⅱ因子、プラスミノゲンなどの凝固・線溶因子およびこれらに対する阻害物質の量的、質的变化¹¹⁾

腎障害患者では、疾患の種類や病期、合併症や基礎疾患などにより差異があるが、各種の凝固・線溶因子およびそれらの阻害物質の増減や異常分子の生成、活性化の難易差などがおこり、しかもそれらが障害の程度や病状の変動につれて変化する。

(5) 腎障害時における DIC 所見、例えば微小血管性溶血性貧血や血小板減少症の発症¹²⁾

DIC がおこる場合には、腎は肺と並んで最も早期に、著しく血栓形成や線溶の活性化がおこるが、腎障害ではしばしば DIC におけると同様な凝固・線溶系の変化が現われ、それらの典型的な例としても前述の微小血管性溶血性貧血や血小板減少症がおこる。

(6) 腎障害時における血小板機能、キニン・カリクレイン系の変化¹³⁾

腎障害患者の血小板機能はしばしば異常な亢進あるいは低下が証明され、またキニン・カリ

表 2 Changes in Coagulation & Fibrinolysis Parameters of Blood in Renal Diseases

	Cases	PT ↓ n ↑	PTT ↓ n ↑	Fbg ↓ n ↑	FDP ↓ n ↑	ELT ↓ n ↑	ATⅢ ↓ n ↑	α_1 AT ↓ n ↑	α_2 M ↓ n ↑
Acute Glomerulonephritis	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Chronic Glomerulonephritis									
Proliferative, mild	7	2 5	1 4 2	2 5	3 4 3 2 2	3	2 1	2	
moderate	6	2 4	3 3	3 3	5 1 4 2	1	1 2	3	
severe	4	4	1 4	1 3	1 3 1 1 2	3	3	3	
Membranous	3	3	1 2	3	1 1 1 2	1 2	3		
Mesangiocapillary	1	1	1	1	1 1	1	1	1	
Focal Sclerotic	2	2	1 1	2	2 1 1	1	1 1 1	1 1	
Collagen Disease									
SLE	8	7 1	2 4 1	3 5	6 1 1 3 1	1	1	1	
Others	3	2	1 1	2	2	2 2 1	1	2 1 2	
Diabetic Nephropathy	6	6	5 1	6	3 3 2 1 3	3	2 1	2 1	
Gouty Nephropathy	3	3	2 1	3	3 2 1	2	2	2	
Toxemia of Pregnancy	1	1	1	1	1	1	1	1	
Nephrosclerosis	3	3	2 1	3	1 1	1 1	2 1 1	1 1	
Chronic Renal Failure	18	14 1	5 10	5 10	8 4 4 4 5	3 5 1	6 3	8 1	

クレイン系についても障害が認められるが、このような変化は凝固第Ⅺ因子の活性化に伴ってよく認められるところで、腎炎ではその病態の一面として第Ⅺ因子の活性化およびこれに続く凝固・線溶反応のおこることが想定される。

(7) 腎障害時における尿中フィブリノゲン関連抗原, FDP の増加ないし出現¹⁴⁾

腎障害時には尿蛋白の出現とともに尿中にフィブリノゲン関連抗原やフィブリン体分解産物 (FDP) の証明されることがしばしばあり、その量や質が腎障害の病勢とともに変動することが多い。

(8) 腎組織内における血小板および FDP の沈着¹⁵⁾

障害腎組織内にはしばしば血小板あるいは FDP の沈着, 貯留が証明され、これらがこの障害変化に関係のあることが窺われる。

(9) 腎障害患者におけるフィブリノゲン, プラスミノゲンおよび血小板代謝, 半減期に関する放射性同位元素による研究所見

¹³¹I などを用いて腎障害患者の体内におけるフィブリノゲン, プラスミノゲン, FDP および血小板の代謝や半減期を追跡すると、これらの凝固・線溶関連因子が腎障害につれて変化する

ことが認められる。

(10) 各種実験腎炎における上記と同様な所見の確認⁵⁾⁽⁶⁾⁽¹⁶⁾

上に述べた腎障害時の組織内あるいは血液中, 尿中の変化は, 実験的に免疫反応を主体として起こした各種腎炎動物についても認められ、これらの変化が腎炎の発生および進展の機序に関連をもつことが想像される。

なお、このような凝固・線溶系の変化は必ずしも免疫反応が主体をなす場合だけでなく、免疫の関係しない感染や中毒の場合にも認められるし、ことに血小板の粘着や停留による糸球体内循環障害, あるいは血小板内部より放出されるプロスタグランディン, ヒスタミン, セロトニン, ADP, 磷脂質の作用による糸球体組織の炎症性, 変性性変化の場合にも確認される。さらに血液異常蛋白により腎内の血流に異常がおこり、腎組織の代謝に偏移がおこる場合, 先天性異常や悪性腫瘍などで腎に物理的, 化学的侵襲ないし障害がおこる場合にも、凝固・線溶系は程度の差こそあれ、変動を示す。

以上凝固・線溶系が腎障害時に、質的にも量的にも種々の変動を示し、必ずしも常にではないが、腎の病勢に見合って変動するところか

ら、腎障害ことに腎炎の発症と凝固・線溶系との間には発症病理で、また病勢の進展の上で密接な関係のあることが想定される。ただこれらの変化がおこる際の時間的な前後の関係や物質的な移行の状態、さらに詳しい病因関係については冒頭で述べたように、まだ解明されないところが多く、これらは一に今後の研究に俟つばかりではない。つきに著者らがこれまでに得た2, 3の点を追記して、少しでもその補足としたい。

III. 腎炎における凝固・線溶系の態度

すでに述べたように、腎疾患では血液および尿中の凝固・線溶系関係因子に明かな変化が認められるが、そのうち主な因子についてみるに、表2は昭和46年8月より同54年2月までの間に帝京大学第一内科に入院し、組織所見の確められた糸球体腎炎患者の成績である。急性糸球体腎炎患者ではプロトロンビン時間 (PT), 部分トロンボプラスチン時間 (PTT) は短縮し、フィブリノゲン (Fbg) 量は増加するのに対し、FDP 量およびユーグロブリン溶解時間 (ELT), アンチトロンビンⅢ (ATⅢ), α_2 マクログロブリン (α_2 M), α_1 アンチトリプシン (α_1 AT) はなお正常範囲である。しかし腎炎が慢性化し、膜性や増殖性となり、その病態が進展するにつれて、PT, PTT は漸次正常より延長する方向に進み、一方 ELT の線溶系は活性化の傾向を示し、凝固・線溶系阻害物質、ことに α_1 AT の減少が目される¹¹⁾ (図1)。

これを慢性腎炎症例に限ってみると、図2より5までにみるように、軽症、高窒素血症、ネフローゼ症候群、さらに透析療法を実施するようになるにつれて、PT や PTT (不活性、活性化ともに) の延長はいよいよ著明となるのに対し、フィブリノゲン量はほぼ全例で増加、さもなくば正常高値を示して減少したものはなく、これは蛋白尿や尿中フィブリノゲン FDP および排出とある程度の関連が予測される。

これに対し、血小板数は比較的正常範囲にあるが、凝集能や第3因子 availability は低下する (図4で血漿凝固時間が延長するほか、血小板第3因子 availability の減少は凝固能の低下を示唆する)。一方プラスミノゲンは減少傾向

図1 S.A. 27 y.f. Nephrotic Syndrome

を示すが、アンチプラスミン (AT), α_1 AT, α_2 M などの阻害物質は阻害効果が減弱して標準プラスミン液によるフィブリン平板溶解窓はあまり縮小せず、線溶系は酵素活性の減退と阻害物質の消費が認められる。

このようなヒトの腎炎患者における凝固・線溶系の変化は、実験動物ウサギやイヌなどでおこした馬杉腎炎あるいは抗原抗体複合体による糸球体腎炎の場合にも同様に認められる¹¹⁾。図6は馬杉腎炎犬における主な成績を示したものであるが、血小板 (PLT) 数はネフロトキシン注射後間もなく減少し、5~7日間そのレベルを保った後、次第に前値に回復する。PT にはほとんど変化がないが、活性 (A-)PTT に軽度の延長がおこり、フィブリノゲンは一時減少しながらもやがて増加して前値を大きく凌ぎ、その後もこの高値を長く持続する。阻害物質 ATⅢ は初期にはやや減少するが、次第に旧値に復る。プレカリクレインは血液中、尿中ともに、初め著明に減少し、その後なかなか回復しないが、カリクレイン阻害物質のレベルには有意の差はみられない。

尿量は注射後5~7日より著明に減少し、以

後少しづつ増量してくるが、乏尿は長く続く。一方その少量の尿中に排出される蛋白量は著しく増加するが、この蛋白のなかにはフィブリン体の分解産物(FDP)が漸次多く含まれるようになる。このFDPの量と尿中総蛋白量との間の相関は必ずしも明かではないが、ネフローゼ症候群では尿中FDP排出量が1日にmgさらにはgの単位に達することもある。

FDPは線溶反応の結果できるものである。尿中にこれが証明されることは種々の腎障害で生体内に線溶活性の亢まることを裏付けるが、この場合線溶活性の亢進する機序やその線溶反応のおこる部位、FDPが尿中に出現する由来やその持つ病理学的意義は腎障害の原因とも見做されている免疫反応その他と線溶反応との関連をも含めて、腎炎発症病理解明に重要な示唆を与えるものと思われる。

この数年来凝固・線溶系の機序について多くの新知見が加えられ、図7にその主なものを総括したが、抗原抗体反応あるいはその結果できた複合体の表面で凝固第Ⅻ(Hageman)因子の活性化が起こるとともに、この活性化された第Ⅻ因子(Ⅻa)は補体、なかでもその分画1(C₁)を活性化して免疫反応を助長する。したがって免疫反応と凝固反応とは相互に活性化を強め、腎炎の発症機序を加速し、確実にし、強勢化するものと思われる¹⁴⁾¹⁷⁾。

ⅫaおよびC₁はまた線溶反応(図7の(2))を活性化し、助長し、加速し、強勢化する。かくして凝固および線溶反応は循環しつつある血液中で起こると同時に、糸球体血管の内皮下、メサンギウム組織のなかでも起こり、ここにフィブリン体の

図2 慢性腎炎患者における血液凝固系(1)

図3 慢性腎炎患者における血液凝固系(2)

図4 慢性腎炎患者の血小板第3因子 Availability

図5 慢性腎炎患者における血液線溶系

図6 馬腎炎犬における血液凝固・線溶系の変動 (Exp. 18)

沈着およびこれが溶解してできる FDP の停留が起こり、これらは腎の機能に影響を与えると同時に、腎組織内を移動して尿中にも現われることとなる。

なお図7には示さなかったが、これら凝固・線溶および免疫反応には、それぞれに対する阻害物質があり、これらがまた互いに連絡を保ちながら各反応系を抑制して、生物のホメオステシスを保持している。腎炎の発症にはこれらの阻害物質が関与してその病型や臨床経過に影響を与えるものと考えられる¹⁷⁾。ことに阻害物質は1つのものでこれら3つの反応系に関与するものが多く、同じ物質が生体内における3反応系の強弱や時間的推移、生体反応の様式を刻々と規制して阻害作用の機序を変えていく。

ここに腎炎発症の病理の複雑性が窺われるのであるが、ことに腎にはさらに血管の内皮細胞や髄質の尿細管細胞および結合織に線溶活性化物質(プラスミノゲン・アクチベータPLG Act)

が存在し、これが全身の線溶系発動の原動力となつて、これは腎組織における代謝や蛋白、電解質の排出その他の機能に直接間接影響する。例えば図8はヒトの腎炎における尿中 FDP の排出量を示したものであるが、病態の進行しているほど尿中 FDP は増量する¹⁷⁾。

さらにこの尿中 FDP 排出量と血尿の程度との間にもある程度の相関がみられるのが通常で、この傾向は新鮮な腎炎である場合に明らかである。図9には尿中 FDP 濃度と赤血球数との関係を示したが、排出 FDP 全量でみると血尿との関係はもっと密接となる。

また尿中の FDP も血液中やその他でみられるものと同様に、X, Y, D, E など種々の大きさのものがあるが、腎の障害の程度の強いものほど尿中に排出される FDP の大きさも大きくなり、ここにも腎障害の種類や強さが尿中 FDP と量的だけでなく、質的にもある程度の相関のあることが認められる。

排出される FDP の由来については、一部上述したように、糸球体毛細血管を通して血液中から直接濾過排出される場合と、一度基底膜やメサンギウム組織に沈着したフィブリノゲンまたはそこで凝固したフィブリンが組織内の線溶活性で FDP に分解するか、あるいは血液中でできた FDP が一度メサンギウム組織に沈着した後、時期をずらして再び組織内を移動し、尿中に排出される場合とが考えられるが、この両経路のあることが¹³¹Iを用いた動物実験で確かめられた。すなわち健常犬とネフロトキシンを注射した1週間後蛋白尿が認められた馬腎炎犬に¹³¹I フィブリノゲンを注入してその血中半減期をみると、図10にみるように、健常犬で3日であったものが腎炎犬では2.1日を短縮する¹⁷⁾。

ついで同様にネフロトキシン注射後1週の腎炎犬に¹³¹I FDP を注入して2日および3日後に、血中および尿中の¹³¹I がラベルされた FDP の量と FDP 全量とを測定し、それぞれ a および b としてその比 a/b を求めると、図11にみるように、¹³¹I FDP 注入後第2日、第3日何れの場合もその値は2.34, 2.49と1より大きく、

図 7 血液凝固・線溶反応機作模式 (活性第XII因子の他の作用をも含めて)

図 8 各種ヒトの腎障害における尿中 FDP 排出量

図9 尿中 FDP 排出量と血尿の程度との相関

すなわち尿中に排出される FDP は血液中の FDP が腎で濾過された後そのまま通過したものではなく、一度腎に停留した後に尿中に出るか、あるいはすでに沈着しているフィブリン体が腎組織内で分解されて FDP となり、尿中に現われたものと考えられる。ここでも腎組織内あるいは尿中における凝固・線溶反応の意義が認められる。

ま と め

以上腎炎の発症には凝固・線溶系が、個体別にその様式や程度には差があるが、何らかの形で関係していることが十分想定される。ただこれまで得られた多くの所見は、病変が進行してしまった後のものであったり、定量的な相関をみるというよりはむしろ定性的な所見であったり、しかもこれら反応系の変動と軌を一にして変化する腎の形態学的、機能的範疇を見出すことが現在なお困難であったりして、正確に両者の相関を確立することができない状態である。

しかし本稿でも述べたように、RI やその他

図10 健康犬および腎炎犬における血中 ^{131}I フィブリンゲンの消失曲線

図11 馬杉腎炎犬における血中 ^{131}I FDP の消失曲線および血中と尿中の ^{131}I ラベル FDP と全 FDP の比の比較

で代謝や物質変化の追求が厳しくなり、免疫組織学的検索などでさらに微細な変化が把握できるようになれば、今後これらの大きな障害が切り開かれるかも知れない。

文 献

- 1) Vassalli, P.: Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intraglomerular fibrin formation. *Am. J. Path.*, **43**; 579~618, 1963.
- 2) Humair, L., Kwaan, H. C. and Potter, E. V.: The role of fibrinogen in renal disease. II. Effect of anticoagulants and urokinase on experimental lesions in mice. *J. Lab. Clin. Med.*, **74**; 72~78, 1968.
- 3) Golden, A. and Maher, J.F.: The Kidney Structure and Function in Disease. IInd Ed. pp. 1~30, Williams & Kilkins, Baltimore, 1977.
- 4) Miller, K. and Michael, A.F.: Coagulation and the kidney. In "Kidney Disease, Hematologic and Vascular Problems" (Eds. R. M. McIntosh, S.J. Guggenheim and R.W. Schrier) pp. 3~28, John Wiley, New York, 1977.
- 5) Kincaid-Smith, P., Saker, B.M. and Fairleer, K.F.: Anticoagulants in "irreversible" acute renal failure. *Lancet*, II, 1360~1363, 1968.
- 6) Kincaid-Smith, P.: The treatment of chronic mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis with impaired renal function. *Med. J. Austr.*, **2**; 587~592, 1972.
- 7) Bergstein, J.M., Hoyer, J.R. and Michael, A.F.: Glomerular fibrinolytic activity following endotoxin-induced glomerular fibrin deposition in the pregnant rat. *Am. J. Path.*, **75**; 195~202, 1974.
- 8) Zimmerman, T.S.: The coagulation mechanisms and the inflammatory response, In "Textbook of Immunopathology" (Eds.: P.A. Miescher and H.J. Müller-Eberhard) p. 87, Grune and Stratton, New York, 1976.
- 9) Hoyer, J. R., Michall, A. F., Hoyer, L. W.: Immunofluorescent localization of antihemophilic factor antigen and fibrinogen in human renal diseases. *J. Clin. Invest.*, **53**: 1375~1384, 1974.
- 10) 池森享介: 腎を中心にした線溶系の動態に関する研究. 日本血液学会雑誌, **31**: 288~306, 1968.
- 11) 中村一路, 風間睦美: 生理的凝固線溶阻止物質の臨床. 腎, 臨床血液, **19**: 934~939, 1978.
- 12) Copley, A. L., Witte, S.: On physiological microthromboembolization as the primary platelet function: Elimination of invaded particles from the circulation and its pathogenic significance. *Thromb. Res.*, **8**; 251~262, 1976.
- 13) Coagulation/fibrinolysis in the development of glomerulonephritis. in press.
- 14) 中村一路, 風間睦美, 安部 英: フィブリン体の動態に反映される腎疾患の推移. 日本腎臓学会雑誌, **18**; 110, 1976.
- 15) Koffler, N., Porretto, F.: Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement and fibrinogen in human disease. II. Acute, subacute and chronic glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.*, **44**; 1665~1671, 1965.
- 16) Briggs, J. D., Kwaan, H. C., Potter, E.V., : The role of fibrinogen in renal disease. III. Fibrinolytic and anticoagulant treatment of nephrotoxic serum nephritis in mice. *J. Lab. Clin. Med.*, **74**; 715~724, 1969.
- 17) Hall, C. L.: Fibrinolysis and renal disease, in Gaffney, P. J, Balkuv-Ulutin, S. (eds): Fibrinolysis: Current fundamental and Clinical Concepts. London, New York, San Francisco, Academic Press. 1978. p. 207~231.