Filter Bleeding Time (FBT) による血小板機能の評価

内山真一郎* 小林 逸郎* 丸山 勝一*

Evaluation of platelet function by filter bleeding time

Shinichiro UCHIYAMA*, Itsuro KOBAYASHI* and Shoichi MARUYAMA*

Key words: bleeding time, hemostasis, platelet activation, antiplatelet agents, platelet disorders

Currently we developed a new in vitro test of hemostasis, the filter-bleeding time (FBT), which is based on progressive decrease of flow rate of citrated blood through a disk filter of Woven Dacron under controlled pressure as platelet aggregates occlude the filter. FBT is defined as the time when the blood drop rate has fallen to less than 1/30 sec. There was a high correlation ($r = -0.91$) between FBT and platelet count below $10^5/\mu l$ in dogs made thrombocytopenia by estradiol. There was a significant correlation ($r = 0.65$) between FBT and Ivy Bleeding Time (IBT) in 59 patients referred because of a suspected bleeding disorder. FBT was prolonged in 3 of 3 patients with Glanzmann's thrombasthenia, 5 of 6 with von Willebrand disease and normal in 6 of 6 with hemophilia. FBT was more sensitive than IBT in detecting abnormal platelet aggregation in response to collagen, epinephrine or arachidonate. A monoclonal platelet antibody (HP1-1D), which is a specific antibody for platelet membrane glycoprotein IIb and IIIa, increased FBT in a dose dependent manner. FBT was prolonged by adding $0.1 \mu M$ prostaglandin I_2 and an ADP scavenge system, CP/CPK/ATP but not by adding thromboxane synthetase inhibitor, UK-37, 248 or UK-38, 485. Thromboxane synthetase inhibitors had, however, a synergistic effect on FBT when added with CP/CPK/ATP. Oral ticlopidine 250 mg b. i. d. for 7 days increased FBT as well as IBT and Template bleeding time. Additional increase in FBT and skin bleeding times was produced by simultaneous taking of 650 mg aspirin b. i. d. for 7 days.

FBT was significantly shorter in smokers than in non-smokers. It is suggested from these observations that FBT is a useful test of platelet function and has certain advantages over skin bleeding time methods.

* 東京女子医科大学脳神経センター神経内科〔〒162 東京都新宿区市谷河田町 10〕, Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan.

はじめに

従来、止血のスクリーニング検査としては Duke, Ivy, Mielke らの皮膚刺切による出血時間測定法が広く用いられてきた¹⁾。しかし、これらの皮膚出血時間測定法は再現性の乏しさ、頻回反復の困難、患者の苦痛および皮膚瘢痕形成、抗血小板剤に対する感受性の低さ等種々の欠点があった。

今回、われわれはこれらの欠点を改善した新しい *in vitro* の出血時間測定法である Filter Bleeding Time (FBT)^{2,3)} の量的、質的血小板異常に対する感受性を検討したので報告する。

I. 方 法

1. FBT 法 (図 1)²⁾³⁾

19G の注射針を用いて肘静脈より終濃度 10 mM のクエン酸ナトリウム 0.5 ml を入れたプラスチック注射筒に採血した全血 5 ml を注射針をはずして静かにシリコン処理したガラス管 (Venoject; Terumo) に移し換え、シリコン処理したゴムキャップをして、37°C 1 時間 incubate 後、静かに混和して手製の Lucite 製円筒型容器に注入し、150 mmHg の一定加圧下にてダクロン (Cooley Woven Low Porosity Dacron; Meadox) のフィルターを通過させる。フィルターを通過して落下する血流滴は photodetector によって感知され、接続した記録計の flow chart 上に記録される。血液がフィルターを通過する際血小板が活性化し、フィルター上に凝集塊を形成するため血流速度は徐々に低下する。FBT は血流開始より血流速度が 1 滴/30 秒以下になるまでの時間と定義した。

血流低下が血小板凝集塊形成に依存することはフィルター標本の走査電顕による観察(図 2)と ¹¹¹Indium-tropolone 標識血小板のフィルターへの経時的集積量増加(表 1)により確認されている²⁾⁴⁻⁵⁾。FBT は健康成人において対数正規分布を示し、高い再現性を有している(図 3)²⁾。

2. 血小板数との相関

4 匹の犬に 1 mg/kg の estradiol valerate (Delastrogen; Squibb) を筋注して選択的血小

Fig. 1 Diagram of apparatus for the filter bleeding time (FBT). Venous blood is collected in sodium citrate, preincubated capped in a siliconized glass tube at 37°C for an hour, and made to flow under constant pressure through a filter of Woven Dacron. Flow rate progressively falls as platelet aggregates occlude the filter, displayed on a chart recorder connected to the photodetector. FBT is defined as the time until the blood drop rate has fallen to less than 1/30 seconds.

板減少症を誘発した⁶⁾。Estradiol 筋注 10~16 日後血小板数は著明に減少した。この期間に 4 匹の犬の頸静脈より採取した 12 検体において血小板数は 4,000~107,000/ μ l であった。これらの 12 検体を用いて FBT を測定した。

3. 臨床検討

出血を主訴に Mayo Clinic の Coagulation Clinic に来院した 59 例の患者に FBT と Ivy 出血時間 Mayo 変法 (IBT)¹⁾を同時に測定した。また、この中 24 例では血小板凝集能 (PA) も同時に測定した。惹起剤は終濃度 5 μ M の ADP, 2 mg/dl の collagen, 5 μ M の epinephrine, 1.7 mM のアラキドン酸 (AA) を用いた。

4. モノクローナル抗血小板抗体 HP1-1D

HD1-1D は Nichols らにより作成されたモノクローナル抗血小板抗体で、血小板無力症に欠如する血小板膜抗原、おそらく糖蛋白 IIb および IIIa に対する特異抗体である⁷⁾。HP1-1D を含む腹水液 1~10 μ l を 5 名の正常人血 5 ml に添加して 5 分間静置後 FBT を測定した。HP1-1D を含まない腹水液を対照として同様に添加して FBT を測定した。

Table 1 Time course of ¹¹¹Indium-labeled platelet accumulation on the filter exposed to a human or canine citrated or EDTA blood sample. Platelet accumulation on the filter exposed to citrated blood was increased with increasing exposure time, while it was much less on the filter exposed to the same volume of EDTA blood as citrated blood passing through the filter for 5 minutes.

Specimen		Platelets×10 ⁶ /filter	
		Human	Dog
Exposure to Citrated blood	1 min	10.5	8.8
	2 min		8.9
	3 min	18.3	13.9
	4 min		15.2
	5 min	21.7	
Exposure to EDTA blood		2.5	3.3

Fig. 2 SEM observation of filters exposed to human citrate or EDTA blood: A. 1 min exposure to citrated blood. Adherent platelets and a few small aggregates of platelets are observed. B. 3 min exposure to citrated blood. Moderate number of medium-sized platelet aggregates are shown. C. 5 min exposure to citrated blood. Many large platelet aggregates and small number of fibrin strands are seen. D. A platelet aggregate from c; higher magnification. E. Exposure to the same volume EDTA blood as citrated blood in C. Only a small number of isolated platelets adherent to the disk surface are seen. F. Isolated adherent platelets from E; higher magnification.

Fig. 3 A. Distribution of filter bleeding time (FBT) in 30 normal human subjects. FBT showed a log-normal distribution (Wilk-shapiro test; $W=0.97$, $p>0.05$). B. Distribution of difference between duplicate determinations of FBT in 30 normal human subjects. The difference in duplicate determinations was 0.9 ± 0.6 (0.04 to 2.04) min. There was no significant difference between the first (2.9 ± 1.6 min) and second (2.7 ± 1.6 min) determination.

5. Prostaglandin (PG) I₂

PGI₂ 粉末 (Upjohn) を Sorenson's buffer (Glycine 63 mM, NaCl 63 mM, NaOH 37 mM; pH 9.8) に溶解し、終濃度 0.1 μ M 溶液 0.1 ml を 4 名の正常人血 5 ml に添加し FBT を測定した。また、対照として生理食塩水 (生食) を添加して FBT を測定した。

6. ADP 阻害剤と thromboxane 合成酵素阻害剤 (TXI)

終濃度 5 mM の creatine phosphate (CP), 10 U/ml の creatine phosphokinase (CPK), 0.1 mM の adenosine triphosphate (ATP), 0.1 % 人血清アルブミン (Sigma) を含む 0.5 ml 溶液または生食 0.5 ml (対照) を 5 名の正常人血 4.5 ml に加えて 5 分間静置後 FBT を施行した。

次に 2 種の TXI, UK-37, 248 (Dazoxiben)⁸⁾ と UK-38, 485⁹⁾ の FBT に対する効果を検討した。終濃度 50 μ M の UK-37, 248 または生食 (対照) 50 μ l を 4 名の正常人血 5 ml に、UK-38, 485 または生食 50 μ l を 6 名の正常人血 5 ml に添加し 5 分間静置後 FBT を施行した。

さらに、前述した同一濃度の CP・CPK・ATP と 50 μ M の UK-37, 248 または UK-38, 485 を含む溶液または生食 0.5 ml を 5 名の正常人血 4.5 ml に加え 5 分間静置後 FBT を測定した。

7. アスピリンと ticlopidine

対象は出血傾向、アスピリンアレルギー・不耐症、消化管潰瘍・出血、心血管系疾患がない 9 例の健康白人男性で、年齢は 25~40 歳である。開始前 2 週間は一切の薬剤を禁じ、期間中は試験薬以外の服用、中華料理、タバコ、アルコールの摂取を禁じた。第 1 週は ticlopidine 500 mg 分 2/日、第 2 週は ticlopidine およびアスピリン 1300 mg 分 2/日を投与した。

検査は IBT, Simplate I 法による Template 出血時間 (TBT)¹⁾、FBT, PA を施行した、IBT は右上肢で駆血帯を用い (IBTa)、左上肢で駆血帯を用いずに (IBTb) 施行した、TBT も同様に駆血帯を用いた場合 (TBTa) と用いない場合 (TBTb) の両者を求めた。PA は各個

Fig. 4 Correlation of filter bleeding time with platelet count in dogs made thrombocytopenia induced by estradiol ($r = -0.91$).

人において二次凝集を生じる最小濃度の ADP と AA を用いて測定した。

8. 喫煙の影響

少なくとも10日間いかなる薬剤も服用していない28名の正常健康人において FBT を施行した。28例中6例は喫煙者であった。喫煙本数は1日3~30本、期間は5~33年であった。性別は喫煙者が男女3名ずつ、非喫煙者が男女11名ずつで、年齢は喫煙者が25~50歳、平均33歳で、非喫煙者が16~55歳、平均32歳であった。

II. 結 果

1. 血小板数との相関 (図4)

FBT は得られた血小板減少血において相関係数 -0.91 と血小板数と高い負相関を示した。

2. 臨床検討

59例の患者において FBT と IBT は相関を認めた (図5)。37例では FBT と IBT は共に正常であり、13例では共に延長 (6分以上) していた ($\chi^2 = 25.4$, $p < 0.001$)。13例の内訳は血小板無力症全3例、von Willebrand (vW) 病4例中の3例、慢性リンパ球性白血病1例、DIC 2例、骨髓線維症1例、アスピリン内服1例、不明2例であった。6例 (アスピリン内服4例、真性多血症2例) では FBT は延長していたが、IBT は正常であった。これら6例では全て PA 異常 (最大凝集が対照の25%以下) を認めた (epinephrine 凝集低下4例、AA 凝

Fig. 5 Correlation between filter bleeding time (FBT) and Ivy bleeding time (IBT) in 59 patients referred because of a suspected bleeding disorder ($r=0.65$). The normal range is less than 6 min in both FBT and IBT,

Fig. 6 Dose response of filter bleeding time to monoclonal platelet antibody HP1-1D.

Table 2 Filter bleeding time in patients with various bleeding disorders.

Disease	Numbers	FBT	
		$\bar{x} \pm SD$	Range
Glanzmann's thrombasthenia	3	16.4 ± 7.0	1.3-24.0
von Willebrand's disease			
Severe homozygous	2	—	17.1, 25.7
Type I	2	—	5.9, 7.8
Unclassified	2	—	8.5, 13.9
Myeloproliferative disorders	8	9.0 ± 7.3	1.4-24.9
Disseminated intravascular coagulation	7	5.0 ± 1.6	2.4-7.4
Aspirin treated	5	12.0 ± 5.6	7.0-21.3
Hemophilia	6	2.1 ± 0.8	1.3-3.3

集低下4例, collagen 凝集低下2例). 3例(DIC 1例, 不明2例)では FBT は正常で, IBT は延長していた. この中1例のみで PA 異常(epinephrine と AA)を認めた. vW 病 (Type I) 1例では IBT は正常で, FBT は borderline (5.9分)であった. vW 病幼児2例では IBT は施行できなかったが, FBT は2例とも延長していた. 血友病6例では全例 FBT は正常であった(表2).

PA を同時に施行した24症例において ADP 凝集が低下していた3例ではいずれも FBT と IBT の両者が延長していた. Collagen 凝集が低下していた5例では FBT は全例延長していたが, IBT は3例のみで延長していた. Epinephrine 凝集低下10例および AA 凝集低下13例では FBT は8例, IBT は5例で延長してい

た. PA が3つまたは4つ全部の惹起剤で低下している5例では FBT と IBT は両者とも延長していたが, 1つまたは2つの惹起剤のみの低下10例では FBT は6例で延長していたのに対して IBT の延長例はなかった.

3. モノクローナル抗体

HP1-1Dを含む腹水液5 μ l 添加後の FBT は 10.4 ± 2.7 分で, HP1-1D を含まない腹水液5 μ l 添加後の FBT 2.0 ± 1.0 分に比し著明に延長した ($p < 0.002$). この HP1-1D の FBT 延長効果は dose dependent で, dose response curve は抗原抗体反応に特徴的な sigmoid を示した(図6).

4. PGI₂

PGI₂ 添加後 FBT は 4.8 ± 1.2 分から 14.4 ± 1.7 分へと著明に延長した ($p < 0.01$).

Table 3 Effects of ticlopidine and aspirin on Ivy and Template bleeding times with or without cuff, filter bleeding time, and platelet aggregation to ADP and arachidonate.

Test	Control	Ticlopidine	Ticlopidine/ Aspirin
Ivy bleeding time with cuff (min)	4.1±0.4 p<0.01	5.9±0.1 p<0.05	9.8±1.2
Ivy bleeding time without cuff (min)	2.2±0.4 NS	3.4±0.6 NS	3.8±0.8
Template bleeding time with cuff (min)	7.7±0.5 p<0.001	13.6±0.7 	>15.0±0
Template bleeding time without cuff (min)	6.8±0.7 p<0.001	11.1±0.8 p<0.05	13.3±1.0
Filter bleeding time (min)	4.1±0.4 p<0.0001	14.3±0.6 	>15.0±0
Platelet aggregation to ADP (%)	69.0±3.6 p<0.0001	8.6±0.8 NS	5.3±1.0
Platelet aggregation to arachidonate (%)	76.3±1.4 p<0.001	35.4±7.2 p<0.05	5.6±1.5

5. ADP 阻害剤と TXI (図 7)

CP・CPK・ATP 添加後 FBT は対照の 213±103% と有意に延長したが, 2 種の TXI 添加後 FBT は変化しなかった. しかし, TXI は CP・CPK・ATP と併用すると相乗効果を発揮した (UK-37,248 の併用により対照の 482±192%, UK-38,485 の併用により対照の 445±123% に増加).

6. アスピリンと ticlopidine (表 3)

IBTa は ticlopidine 7 日間内服後延長し, ticlopidine アスピリン 7 日間併用投与後さらに延長した. IBTb は ticlopidine 単独でも ticlopidine・アスピリン併用でも変化しなかった. TBTa は ticlopidine により全例 15 分以上と著明に延長した. 出血時間は 15 分までしか観察しなかったのでアスピリンの相乗効果は不明であった. TBTb は ticlopidine により延長し, ticlopidine・アスピリン併用によりさらに延長した. FBT は ticlopidine により著明に延長し, ticlopidine・アスピリン併用により全例 15 分以上となった.

Ticlopidine により ADP 凝集は著明に抑制され, アスピリンの併用によりそれ以上には抑制されなかった. AA 凝集も ticlopidine により抑制されたが, ADP 凝集ほどではなく, アス

Fig. 7 Percent change in FBT by CP, CPK, ATP and thromboxane synthetase inhibitors. Results are expressed as percent of control value (FBT with saline).

ピリンの併用によりさらに抑制された.

7. 喫煙の影響

FBT は喫煙者では 2.0±1.0 分で, 非喫煙者 3.3±1.5 分に比し有意 (p<0.03) に短縮していた. FBT は喫煙期間, 喫煙本数および最後の喫煙から検査までの時間のいずれとも相関しなかった.

III. 考 察

FBT は Mayo Clinic において内山と Didi-sheim により開発された新しい in vitro の出血時間測定法で, 従来用いられてきた皮切による出血時間測定法における種々の欠点が改善されている²⁻³⁾. この測定法で用いられる Woven

Dacron フィルターは血小板を活性化する血流動態変化を生じやすい構築をしており²⁾, vW 因子をはじめとする血小板粘着に関与する血漿蛋白を吸着しやすい特性を有している¹⁰⁾.

FBT 法における止血機序はいくつかの点で皮膚出血時間測定法におけるものとは異なっている. FBT 法では血管収縮, collagen や tissue thromboplastin との接触, 血管内皮細胞から遊離される化学物質といった血管性因子¹⁾は血小板を活性化する要因としては存在しない. FBT 系において, 血小板凝集を誘発するのは主に shear stress, eddie, recirculation といった rheological な現象であると考えられる^{10,13)}.

FBT は犬に誘発された血小板減少症において血小板数と高い相関を示し, 血小板の量的異常に高い感受性を有することが確認された.

また, 一連の臨床的, 実験的検討により FBT は血小板の質的異常に対しても高い感受性のあることが明らかとなった. 出血性素因患者において FBT は血小板無力症や vW 病では延長しており, 血友病では正常であったことより, FBT 法は一次止血における血小板機能の screening test として有用であることが証明された. これらの患者における PA 異常に対しては FBT は IBT を上回る感受性を示した. また, IBT が施行できなかった乳幼児, 人工透析患者, 膠原病で皮膚病変の高度な症例や高齢者で皮膚が弛緩しているため IBT 施行により皮下出血を形成してしまい出血時間が測定できなかった症例でも FBT による測定が可能であった. このように皮膚出血時間測定が不可能な症例における全血中の血小板機能評価に FBT 法は極めて有効であると考えられる.

血小板無力症に類似した血小板機能異常をもたらしモノクローナル血小板抗体 HP1-1D により FBT は量依存的に延長し, しかも量反応曲線は抗原抗体反応に特有の S 状を描いたことは FBT が screening test として有用であるのみでなく, 皮膚出血時間に比しより定量的な評価が可能であることを示唆している.

皮膚出血時間では評価の困難であった抗血小板剤の効果を FBT により検討したが, FBT は PGI_2 に対して極めて高い感受性を示した. こ

れに対し, TXI は FBT を変化させなかった. これは TXA_2 が FBT における血小板活性化の chemical mediator として働いていないことを示すものかもしれない. あるいは, TXI により TXA_2 の前駆物質である PGG_2 , PGH_2 が蓄積増加するため, これらによる血小板凝集促進作用が TXA_2 産生阻止による血小板凝集抑制作用を相殺してしまうためとも考えられる¹⁴⁾.

一方, ADP scavenge system である CP・CPK と, 血小板膜 ADP 凝集を競合的に障害し, 血小板膜と ADP との binding を阻止する ATP との併用により FBT は有意に延長したが, これは ADP が FBT 系における血小板活性化の chemical mediator として重要であることを示している¹⁵⁾. TXI も単独では無効であったが, ADP scavenger と併用すると相乗効果を発揮した. 血小板凝集には現在までに少なくとも 3 つの独立した経路のあることが知られている¹⁶⁾. これらの経路の mediator はおのおの ADP, AA, PAF (platelet activating factor) である. FBT における ADP 阻害剤と TXI との相乗効果は, 血小板凝集に至る multipathway の block が血小板血栓形成阻止により有効であることを示している.

Ticlopidine とアスピリンの相乗効果も同様なことがいえるであろう. ticlopidine は ADP の一次, 二次凝集の両者を抑制する¹⁷⁾が, AA 凝集抑制効果は著明でない. 一方, アスピリンは ADP の二次凝集を抑制する¹⁸⁾が, 一次凝集は抑制せず, また AA 凝集を強力に抑制する. したがって, この両者を併用すると ADP pathway と AA pathway が同時に block されるため著明な出血時間の延長が起こるものと予想された. 事実, 今回の検索で TBT, FBT は著明に延長した. ただし, この併用療法を抗血栓療法として用いる際には出血合併症が問題となろう. 実際, 今回 ticlopidine とアスピリンの併用中手掌に著明な皮下出血を呈した 1 例が存在した.

喫煙者における測定結果を考慮すると FBT は血小板機能低下のみならず血小板機能亢進に対しても感受性を有することが示唆された. 以前, われわれの行なった研究 (未発表) では,

急性喫煙実験ではPAは変化しなかったが、慢性喫煙者ではPAが有意に亢進していた。これはニコチンやタールなどタバコに含まれる物質の直接的な作用でなく、慢性喫煙による血管病変が血小板機能亢進をもたらす¹⁹⁾ことを示唆すると考えられ、全血中でのこのような血小板機能亢進をFBTが把えたものと思われる。今後、FBTは血栓性疾患における血小板機能の評価¹⁸⁾²⁰⁾にも応用しようと考えられる。

IV. 結 論

FBT法は血小板の質的、量的異常に対して高い感受性を示し、PA異常、抗血小板剤の効果に対してはIBTを上回る感受性があり、皮膚出血時間測定ができない症例でも施行可能であり、臨床的・実験的に有用な血小板機能検査法であると考えられる。

謝 辞

本研究の御指導を頂いた Mayo Clinic, Thrombosis Research の P. Didisheim 教授, Hematology Research の E.J.W. Bowie 教授, HD1-1D を提供して頂いた Hematology Research の W.L. Nichols 博士に深謝致します。

文 献

- 1) Bowie, E.J.W. and Owen, C.A., Jr.: The bleeding time. In: Progress in Hemostasis and Thrombosis. Edited by Spaet, T.H., New York, Grune and Stratton, 1974, pp. 249~271.
- 2) Uchiyama, S., Stropp, J.Q., Claypool, D.A., Didisheim, P. and Dewanjee, M.K.: Filter bleeding time: A new in vitro test of hemostasis. I. Evaluation in normal and thrombocytopenic subjects. *Thrombos. Res.*, **31**; 99~116, 1983.
- 3) Uchiyama, S., Stropp, J.Q., Claypool, D.A., and Didisheim, P.: Filter bleeding time: A new in vitro test of hemostasis. II. Application to the study of von Willebrand disease and platelet function inhibitors. *Thrombos. Res.*, **31**; 117~125, 1983.
- 4) Uchiyama, S., Stropp, J.Q., Didisheim, P. and Dewanjee, M.K.: Platelet function assessment by filter bleeding time. *Clin. Res.*, **30**; 732A, 1982.
- 5) Uchiyama, S., Stropp, J.Q., Claypool, D.A. and Didisheim, P.: Filter bleeding time: A new in vitro platelet-sensitive technique. *Circulation Part III*, **66**; II~193, 1982.
- 6) From, A.H.L., Fong, J.S.C., Chin, T. and Good, R.A.: Role of platelets in the pathogenesis of canine endotoxin shock. *Infect. Immun.*, **13**; 1591~1594, 1976.
- 7) Nichols, W.L., Young, J-H, Ulku, B.Y., Katzman, J.A. and Mann, K.G.: A monoclonal antibody (HP1-1D) which induces thromboasthenic defects in human platelets. *Thrombos. Haemostas.* **50**; 317, 1983.
- 8) Randall, M.J., Parry, M.J., Hakeswood, E., Cross, P.E. and Dickinson, R.P.: UK-37, 248, a novel, selective thromboxane synthetase inhibitor with platelet antiaggregatory and antithrombotic activity. *Thrombos. Res.*, **23**; 145~162, 1981.
- 9) Parry, M.J., Randall, M.J., Hakeswood, E., Cross, P.E. and Dickinson, R.P.: Enhanced production of prostacyclin in blood after treatment with selective thromboxane synthetase inhibitors, UK-38, 485. *Br. J. Pharmacol.*, **77**; 547, 1982.
- 10) Didisheim, P., Kaye, M.P., Dewanjee, M.K., Fass, D.N. and Fuster, V.: Rheological factors in cardiovascular prosthesis and extracorporeal circuits. Proc. Meeting, Rheologic Contributions for Thrombosis and Hemostasis, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, June 4~5, 1981.
- 11) Schmid-Schönbein, H., Born, G.V.R., Richardson, P.D., Cusack, N., Riegar, H., Forst, R., Rohling-Winkel, I., Blasberg, P. and Wehmeyer, A.: Rheology of thrombotic process in flow: The interaction of erythrocytes and thrombocytes subjected to high flow forces. *Biorheology*, **18**; 415~444, 1981.
- 12) Goldsmith, H.L. and Karino, T.: Mechanically induced thromboemboli. In: Quantitative Cardiovascular Studies: Clinical and Research Applications of Engineering Principles, Chap-

- ter 7. Edited by Hwang, N.H.C., Gross, D.R. and Patel, D.J., Baltimore, University Park Press, 1979, pp.289~351.
- 13) Uchiyama, S., Bach, M.L., Didisheim, P., Dewanjee, M.K. and Nichols, W.L.: Filter bleeding time: A new in vitro test of hemostasis. III. Investigation of mechanisms of hemostasis. *Thrombos. Res. in Substitute*, 1985.
- 14) Bertele, V., Cerletti, C., Schieppati, A., Minno, G.D. and de Gaetano, G.: Inhibition of thromboxane synthetase does not necessarily prevent platelet aggregation. *Lancet*, **I**; 1057~1058, 1981.
- 15) Moritz, N.W., Reimers, R.C., Baker, R.K., Sutura, S.P. and Joist, J. H.: Role of cytoplasmic and releasable ADP in platelet aggregation induced by laminar shear stress. *J. Lab. Clin. Med.*, **101**; 537~544, 1983.
- 16) Vargaftig, B.B., Chinard, M. and Benveniste, J.: Present concepts on the mechanisms of platelet aggregation. *Biochem. Pharmacol.*, **30**; 263~271, 1981.
- 17) 内山真一郎, 大澤美貴雄, 丸山勝一: TIA・RIND における Ticlopidine 療法. 現代の診療, **22**; 1325~1330, 1980.
- 18) Uchiyama, S., Takeuchi, M., Osawa, M., Kobayashi, I., Maruyama, S., Aosaki, M. and Hirose, K.: Platelet function tests in thrombotic cerebrovascular disorders. *Stroke*, **14**; 511~517, 1983.
- 19) Mehta, P. and Mehta, J.: Effect of smoking and nicotine on platelet-endothelial cell activity. In: *Platelets and Prostaglandins in Cardiovascular Disease*. Edited by Mehta, J. and Mehta, P., New York, Futura Publishing Company, 1981, pp.289~294.
- 20) Uchiyama, S., Osawa, M. and Maruyama, S.: The role of platelets in ischemic cerebrovascular disorders. *Excerpta Medica International Congress Series*, **548**; 186, 1981.

●新しい知識の導入と方法の実際！

臨床免疫検査法

月刊「臨床免疫」第13巻秋季特別増刊号

編集 臨床免疫編集委員会 専門医66氏分担執筆

B5判 443頁 定価7,500円(〒300円)

今や免疫学の知識なくして、疾病の診断や治療を行うことはできない。本書は現在臨床上必要とされる臨床免疫検査法のすべてを網羅して体系化し、その検査の進め方、方法の実際について具体的に詳細に記述し、日常診療に多忙な医師や臨床検査技師に便ならしめた。

●内容：第I篇 検査の進め方；第1章 免疫不全症の検査の進め方，第2章 自己免疫病の検査の進め方，第3章 アレルギー（I型）疾患の検査の進め方，第4章 組織適合性の検査の進め方，第5章 感染症の検査の進め方，第6章 異常たんぱく血症の検査の進め方，第7章 がん患者の免疫学的パラメーター，第II篇 方法の実際；第1章 組織細胞抗原の検出法，第2章 抗原抗体反応，第3章 血清成分の測定，第4章 補体系の測定，第5章 Immune Complexの測定，第6章 自己抗体の測定，第7章 微生物血清診断，第8章 免疫抑制物質の測定，第9章 in vitro抗体産生の測定，第10章 モノクロナル抗体，第11章 リンパ球機能，第12章 好中球機能，第13章 マクロファージ機能，第14章 組織適合性，第15章 in vivoの検査。