◆原 著◆

フィブリノゲン分解産物およびフィブリン分解産物の 分別定量による線溶動態の解析

—血液腫瘍性疾患，糖尿病，血栓性疾患，
肝疾患および DIC での検討—

高 橋 芳 右* 帯 刀 亘* 和 田 研*
庭 野 裕 恵* 高 桑 悦 子* 柴 田 昭*

Analysis of Fibrinolytic States by Differential Quantification of Fibrinogen Degradation Products and Fibrin Degradation Products

Studies in Hematological Malignancies, Diabetes Mellitus,
Thrombotic Disease, Liver Disease and Disseminated
Intravascular Coagulation (DIC)

Hoyu TAKAHASHI*, Wataru TATEWAKI*, Ken WADA*,
Hiroe NIWANO*, Etsuko TAKAKUWA* and
Akira SHIBATA*

Key words: fibrin degradation products, fibrinogen degradation products,
fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation

In order to evaluate precisely the fibrinolytic state in clinical disorders, plasma levels of fibrinogenolysis products (FgDP), fibrinolysis products (FbDP) and fibrinogenolysis plus fibrinolysis products (TDP) were measured by newly developed sandwich ELISA in patients with hematological malignancies, diabetes mellitus, thrombotic disease, liver disease and disseminated intravascular coagulation (DIC). The mean plasma levels of FgDP, FbDP and TDP in 27 healthy subjects were $389 \pm \text{SD } 127$, 246 ± 98 and 685 ± 205 ng/ml, respectively. Not only FbDP but also FgDP were elevated in a variety of diseases except for liver disease and diabetes. Marked elevations in both FbDP and FgDP were found in DIC followed by hematological malignancies and thrombotic disease. Among several disease categories underlying DIC, patients with acute promyelocytic leukemia and vascular disease had a high FgDP/TDP ratio and patients with sepsis had the lowest. On the whole, FgDP and FbDP values were positively correlated with plasmin- α_2 -plasmin

* 新潟大学医学部第一内科〔〒951 新潟市旭町通1番町754番地〕; The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan. 受付 1990.1.13, 受理 1990.2.13.

inhibitor complex and thrombin-antithrombin III complex, and negatively correlated with α_2 -plasmin inhibitor. These findings indicate that primary fibrinogenolysis is rare in liver disease, but fibrinolysis is usually accompanied by fibrinogenolysis in DIC, thrombotic disease and hematological malignancies. Thus measurements of FgDP, FbDP and TDP would be valuable for the precise assessment of fibrinolysis in selected disease states.

緒 言

凝固系が亢進しフィブリン血栓が生成されると、線溶系が活性化されプラスミン生成に至る。生成されたプラスミンの一部は直ちに生理的阻止因子の α_2 -プラスミンインヒビターと複合体、すなわちプラスミン- α_2 -プラスミンインヒビター複合体 (PAP) を形成し不活化されるが、一部はフィブリンあるいはフィブリノゲンを分解する¹⁾²⁾。このためフィブリノゲン/フィブリン分解産物 (FDP) の測定は線溶亢進状態の把握に必要であり、特に播種性血管内凝固症候群 (DIC) においては、その診断あるいは治療効果判定上重要な指標とされている。しかし従来のラテックス凝集法に基づく血清 FDP 測定法はフィブリノゲンに強い交差反応性を示すポリクローナル抗体を用いているため、フィブリノゲンを除去した血清を検体とする必要がある、血清作製時凝血塊への FDP の取り込みによるみかけ上の低値³⁾⁴⁾、非凝固性フィブリノゲンや可溶性フィブリンモノマーの存在に起因するみかけ上の高値⁴⁾⁵⁾ など、いくつかの問題点があった。また生成された FDP がフィブリン由来であるかフィブリノゲン由来であるか全く鑑別できなかった。近年フィブリノゲンと交差反応性のないモノクローナル抗体を用い血漿を検体とする種々の FDP 測定法とくに D ダイマー測定法が開発されてきた^{6)~9)}。しかしフィブリノゲン分解産物 (FgDP) に関してはほとんど報告もなく、その実態は不明であった。今回、新しく開発された ELISA 法により血漿中 FDP 濃度をフィブリン分解産物 (FbDP) および FgDP として別個にかつ正確に定量することにより、各種臨床病態における線溶動態を解析したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

健常人血漿 27 検体、患者血漿 378 検体を対象とした。後者は血液疾患 104 検体 (急性骨髄性白血病 22 検体、急性リンパ性白血病 23 検体、慢性骨髄性白血病 23 検体、その他の慢性骨髄増殖性疾患 11 検体、悪性リンパ腫 16 検体、骨髄腫 7 検体、その他 2 検体)、糖尿病 12 検体、血栓性疾患 85 検体 (深部静脈血栓症または肺塞栓症 29 検体、血管腫、静脈瘤または血栓性静脈炎 13 検体、大動脈疾患 14 検体、冠動脈疾患 15 検体、脳血管障害 7 検体、網膜動脈血栓症 7 検体)、肝疾患 35 検体 (急性肝炎 6 検体、慢性肝炎 7 検体、肝硬変 9 検体、肝細胞癌 11 検体、肝内胆汁うっ滞症 2 検体)、DIC 108 検体 (基礎疾患は急性前骨髄球性白血病 15 検体、その他の白血病 43 検体、悪性リンパ腫 9 検体、固形癌 17 検体、敗血症 8 検体、血管性疾患 12 検体、その他 4 検体)、その他 34 検体からなる。

2. 採血および血漿・血清の作製

対象患者および健常人より静脈採血し、ただちに 1/10 容の 0.129 M クエン酸ナトリウムを含んだシリコン処理試験管に移し、十分混和後 4°C にて 2,000 g で 20 分間遠心し、上清の血漿を得た。従来の FDP 測定用血清はアプロチニン、レプチラーゼ、トロンビン、カルシウム含有試験管に全血 2 ml を加え、30 分以上放置した後遠心し、上清を分離して作製した。

3. 測定法

血漿 FgDP は sandwich ELISA (Fibrinostika FgDP; Organon Teknika) により定量した¹⁰⁾。モノクローナル抗体 FDP-14 (フィブリノゲンおよびフィブリンのプラスミン分解後に

出現する E 分画の neoantigen に反応し、フィブリノゲンまたはフィブリンそのものとは反応しない¹¹⁾ をコートした各ウェルに希釈血漿検体 (通常 20 倍またはそれ以上) あるいは標準 FgDP 溶液 (900, 300, 100, 33, 11, 3.7, 1.2 ng/ml) 100 μ l を加え, 37°C にて 15 分間反応させた後, 各ウェルを燐酸緩衝液で 4 回洗浄した。次いでペルオキシダーゼ標識モノクローナル抗体 FDP-Y18 (フィブリノペプチド A 領域に反応)¹²⁾ 100 μ l を加え, 37°C にて 15 分間反応させた。洗浄後過酸化水素・尿素を含んだ基質液 (tetramethylbenzidine) を 100 μ l 加え 37°C で反応させ, 10 分後に硫酸溶液 100 μ l を加え反応を停止させ, 分光光度計 (micro-EIA reader) にて波長 450 nm で吸光度を測定した。各標準物質の吸光度から作成した検量線に当てはめ, 検体中の FgDP 濃度を求めた。

FbDP はモノクローナル抗体 FDP-14 をコーティング抗体とし, フィブリン分解産物のみに反応するモノクローナル抗体 FDP-DD13¹³⁾ を酵素標識抗体として用いた ELISA (Fibrinostika FbDP; Organon Teknika) にて同様な手技で測定した。フィブリノゲン分解産物およびフィブリン分解産物の総量 (TDP) はモノクローナル抗体 FDP-14 をコーティング抗体とし, FDP-Y18 と FDP-DD13 を酵素標識抗体として用いた ELISA (Fibrinostika TDP; Organon Teknika) にて測定した⁴⁾。これらの測定結果はフィブリノゲン量換算で示した。

従来の血清 FDP はラテックス凝集法 (FDP テスト; ベーリンガー・マンハイム山之内) にて測定した。D ダイマーを含む安定化フィブリン分解産物 (XDP) は定量法 Dimertest-EIA および半定量法ラピディア-D dimer (ともに Agen Biomedical, 富士レビオ) にて測定し⁶⁾⁷⁾, それぞれ XDP-EIA, XDP-Latex として D ダイマー蛋白量で表示した。PAP は ELISA (PIC テスト; 帝人) にて, トロンビン-アンチトロンビン III 複合体 (TAT) は ELISA (Enzygnost-TAT; Behringwerke AG または TDC-86; 帝人) にて定量した。フィブリノゲンはトロンビン時間法またはチロジン法にて測定した。アンチトロンビン III, α_2 -プラスミン

インヒビター, プラスミノゲンは合成基質法にて測定した。プロテイン C は ELISA (Asserachrom protein C; ベーリンガー・マンハイム山之内) にて, 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) は ELISA (イムザイン tPA; 富士レビオ) にて定量した¹⁴⁾。

4. 統計学的解析法

結果は平均 $\pm$ 標準偏差 (SD) にて示した。平均値の群間差は分散分析および Welch の変法による t テストにて検定した。回帰分析は最小二乗法にて行い, 相関係数 (r) を算出した。

II. 成 績

1. 定量性および正常値

本法での FgDP, FbDP, TDP 測定時の検量線の一例を図 1 に示したが, かなり低濃度まで定量可能であった。同時再現性も良好で, たとえば FbDP 標準物質 (900, 300, 100, 33, 11 ng/ml) を用いて検討した場合, 変動係数 (CV) はそれぞれ 6.6, 3.4, 2.9, 3.8, 7.4% であった。また FbDP 測定系は FgDP 標準物質にほとんど反応せず (900 ng/ml 添加で 5% のみ反応), FgDP 測定系は FbDP 標準物質に全く反応しなかった (0.1% 以下の反応)。

健常人 27 例における血漿 FgDP 濃度は 389 ± 127 ng/ml (範囲 190-744 ng/ml), FbDP 濃度は 246 ± 98 ng/ml (範囲 76-450 ng/ml), TDP 濃度は 685 ± 205 ng/ml (範囲 306-1180 ng/ml) であった。

2. 従来法との比較

従来の血清 FDP と本法による TDP は全体として $r=0.641$ ($p<0.00001$) と正相関したが, 一部の例で血清 FDP の方が高値であった (図 2)。本法による FbDP と XDP-EIA との相関は $r=0.963$ ($p<0.00001$) と極めて良好であったが, XDP-Latex との相関ではバラツキが大であった (図 2)。

3. 各種疾患における FgDP, FbDP, TDP 値

患者群 378 検体全体の FgDP 濃度は平均 3,616 ng/ml (範囲 50-62,000 ng/ml), FbDP は平均 7,522 ng/ml (範囲 50-125,600 ng/ml), TDP は平均 11,446 ng/ml (範囲 200-

188,000 ng/ml) と上昇していた。疾患別にみると、FgDP, FbDP, TDP とともに DIC で著増 (それぞれ $10,683 \pm 11,610$, $22,737 \pm 25,076$, $35,285 \pm 39,597$ ng/ml), 次いで血液腫瘍性疾患 (それぞれ $922 \pm 1,210$, $1,768 \pm 2,657$, $3,105 \pm 3,587$ ng/ml), 血栓性疾患 (それぞれ 825 ± 942 , $1,312 \pm 3,348$, $2,165 \pm 2,632$ ng/ml) で高かった (図3)。肝疾患ではそれぞれ 392 ± 205 , $1,107 \pm 1,264$, $1,804 \pm 1,831$ ng/ml, 糖尿病でそれぞれ 563 ± 403 , 444 ± 355 ,

$1,179 \pm 868$ ng/ml と、FbDP および TDP のみ健常人に比し有意に上昇していた (図3)。また糖尿病群を除き FgDP/TDP 比は健常人に比し低下, 逆に FbDP/TDP 比は上昇していた (図4)。

各種血液腫瘍性疾患の中では FgDP, FbDP, TDP とともに急性骨髄性白血病, 慢性骨髄性白血病, 悪性リンパ腫および急性リンパ性白血病で有意に高値であったが, その他の慢性骨髄増殖性疾患および骨髄腫では増加を認めなかった (図5)。血栓性疾患では脳血管障害を除き種々の病態で全体的に FbDP および TDP が高値であり, 特に深部静脈血栓症, 肺塞栓症および静脈瘤で増加していた (図6)。肝疾患では慢性肝炎を除き FbDP が増加していたが, 各群とも FgDP の上昇は見られなかった。TDP および FbDP の上昇は急性肝炎および肝細胞癌で比較的高度であった (図7)。DIC 症例を基礎疾患別に解析すると, 各群とも FgDP, FbDP, TDP とともに著増していたが, FgDP は各群間に有意差を認め, 急性前骨髄球性白血病で最も高値, 敗血症で最も低値であった。また FbDP および TDP は悪性リンパ腫および敗血症で比較的低目であった (図8)。FgDP/TDP 比は急性前骨髄球性白血病と血管性疾患で比較的高値, 敗血症で最も低値であった (図9)。

4. FgDP, FbDP, TDP 間の相関

患者検体全体で FgDP, FbDP, TDP 間の相関を解析すると, FbDP と TDP は強い正相関 ($r=0.979$, $p<0.00001$) を示した。FgDP と TDP 間および FgDP と FbDP 間でも $r=0.7$ 程度の相関関係が認められたが, 同時に検体に

Fig. 1 Standard reference curves for FgDP, FbDP and TDP assays by ELISA.

Fig. 2 Correlations between TDP and conventionally assayed serum FDP, and between FbDP and either XDP-EIA or XDP-Latex in the patients.

Fig. 3 Plasma levels of FgDP, FbDP and TDP in healthy subjects and patients with various diseases. DM denotes diabetes mellitus. The bars for each group indicate the mean values and SD.
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (as compared with healthy subjects).

よりかなりのバラツキも見られた (図 10)。

5. 他の指標との相関

今回検討した FgDP, FbDP, TDP 量は全体としては同時に測定した PAP, TAT, PAP/TAT 比と正相関し, フィブリノゲン, α_2 -プラスミンインヒビター, プロテイン C と逆相関したが, t-PA, プラスミノゲン, アンチトロンビン III とは全く関係なかった (表 1)。 α_2 -プラスミンインヒビターおよび PAP との相関図を図 11 に示した。

III. 考 案

今回用いた FgDP, FbDP, TDP 測定法は比較的測定時間の短い ELISA 法で, 定量法も良

好であった。正常値は FgDP で 389 ± 127 ng/ml, FbDP 246 ± 98 ng/ml, TDP 685 ± 205 ng/ml であり, 健康人では FbDP より FgDP がやや優位であった。従来法との比較では, FbDP は XDP-EIA と極めて良く相関したが, XDP-Latex との間にはかなりのバラツキがみられた (図 2)。これはラテックス法が肉眼的凝集観察による半定量法であるため, ある程度の主観が入りやすいことと関係あるものと思われる。XDP-EIA と XDP-Latex 間でもかなりのバラツキが生ずることが既に報告されている⁷⁾¹⁵⁾。TDP と従来の血清 FDP との間にも不一致例がみられ (図 2), これは同様のラテックス凝集法の限界とともに, 血清 FDP が TDP よりかなり高値を示す例がみられることから, 血清検体中の非凝固性フィブリノゲンの存在あるいは可溶性フィブリンモノマー (またはポリマー) の混在に由来するものと推定される⁴⁾⁵⁾。これらはラテックス凝集法のみで臨床例を評価すると危険であることを示す所見と考えられる。

種々の疾患で測定してみると, ほとんどの疾患で FbDP および TDP が上昇し, FgDP は肝疾患および糖尿病以外で上昇していた (図 3)。このことより程度の差こそあれ, プラスミン生成に基づく線溶発現は DIC 以外でも極めて高頻度起こっているものと考えられ, 先に PAP により各種疾患でのプラスミン生成を検討した場合と類似した結論であった^{16)~19)}。FgDP, FbDP, TDP とともに DIC, 次いで血液腫瘍性疾患, 血栓性疾患での上昇が高度であった (図 3)。FgDP/TDP 比および FbDP/TDP 比を計算してみると, 糖尿病以外の疾患で FgDP/TDP 比は低下, FbDP/TDP 比は上昇し (図 4), TDP 増加時には FbDP がより増加しやすいことが確かめられた。

各疾患群を細分して解析すると, 各疾患間に大きな差異がみられた (図 5-7)。また各種肝疾患ではたとえ FbDP が上昇しても FgDP は上昇していないことが分かった (図 7)。このことは肝疾患での t-PA 上昇は必ずしもフィブリノゲンの分解までには至らず, 一次性および二次性フィブリノゲン分解とも極めて稀である

Fig. 4 FgDP/TDP and FbDP/TDP ratios in healthy subjects and patients with various diseases. DM denotes diabetes mellitus; DIC, disseminated intravascular coagulation. Symbols as in Fig. 3.

Fig. 5 Plasma levels of FgDP, FbDP and TDP in patients with hematological malignancies. AML denotes acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; CMPD, chronic myeloproliferative disorders. Symbols as in Fig. 3.

ことを示し、従来慢性肝疾患では一次線溶亢進が起こりやすい²⁰⁾と推定されていたことと対照的な所見であった。DICではFbDP、TDP著増とともにFgDPも著増し(図8)、多くのDIC症例ではフィブリノゲン分解も実際にかなり起こっていることが明らかにされた。

FgDPとFgDP/TDP比は基礎疾患により大きく異なり、後者は急性前骨髄球性白血病および血管性疾患で高値であった(図9)。これらの疾患ではPAPも著増し、 α_2 -プラスミンインヒビターも著減しやすく¹⁶⁾、互いに関連した所見と考えられる。逆に敗血症ではFgDPと

Fig. 6 Plasma levels of FgDP, FbDP and TDP in patients with thrombotic diseases. DVT denotes deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism. Symbols as in Fig. 3.

Fig. 7 Plasma levels of FgDP, FbDP and TDP in patients with liver diseases. Symbols as in Fig. 3.

FgDP/TDP 比は最も低値であり、敗血症患者では α_2 -プラスミンインヒビターは正常, PAP も比較的低値のことが多く¹⁰⁾, 基礎疾患により線溶発現様式がかなり異なることを示す所見として興味深い。

全体としては FgDP, FbDP, TDP とも PAP および TAT と正相関し, α_2 -プラスミンインヒビターと逆相関し (表 1, 図 11), ある程度バラツキはあるものの FgDP は FbDP とともに α_2 -プラスミンインヒビター低下状態あるいは PAP 著増時に出現しやすいものと思われる。

た。

以上, 今回の検討で多くの臨床病態で FbDP のみならず FgDP の増加がみられることが確認された。また本法はラテックス凝集法に比しより正確な FDP 定量法として有用と考えられた。

結 語

最近開発されたモノクローナル抗体を用いた ELISA 法により, 血漿 FgDP, FbDP, TDP を健常人および各種疾患患者で測定し, 生体内フ

Fig. 8 Plasma levels of FgDP, FbDP and TDP in various disease states underlying DIC. APL denotes acute promyelocytic leukemia. The bars for each group indicate the mean values and SD.

Fig. 9 FgDP/TDP and FbDP/TDP ratios in various disease states underlying DIC. Symbols as in Fig. 8.

Fig. 10 Correlations between FgDP, FbDP and TDP in the patients.

Fig. 11 Correlations of FgDP, FbDP and TDP with α_2 -plasmin inhibitor and plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PAP) in the patients.

Table 1 Correlations of FgDP, FbDP and TDP with other parameters in the patients.

Variable	Plasma level (mean $\pm$ SD)	Correlation with		
		FgDP	FbDP	TDP
Fibrinogen	312 $\pm$ 167mg/dl	-0.309****	-0.309****	-0.284****
Antithrombin III	87.3 $\pm$ 26.6%	0.054	0.012	0.029
α_2 -plasmin inhibitor	84.3 $\pm$ 30.5%	-0.437****	-0.420****	-0.410****
Plasminogen	78.5 $\pm$ 23.1%	-0.034	-0.039	-0.028
Protein C	84.5 $\pm$ 42.7%	-0.256***	-0.306***	-0.321****
t-PA	17.9 $\pm$ 15.3ng/ml	0.082	0.122	0.072
TAT	11.2 $\pm$ 14.7ng/ml	0.399****	0.586****	0.533****
PAP	2.92 $\pm$ 3.96 $\mu\text{g/ml}$	0.707****	0.717****	0.740****
PAP/TAT	393 $\pm$ 419	0.311****	0.162**	0.224***

Correlation coefficients are given.

** $p<0.01$. *** $p<0.001$. **** $p<0.0001$.

フィブリン分解およびフィブリノゲン分解の有無と程度を解析した。

健常人の FgDP は $389\pm127\text{ ng/ml}$, FbDP は $246\pm98\text{ ng/ml}$, TDP は $685\pm205\text{ ng/ml}$ であった。多くの疾患で FbDP および TDP が上昇していたが, DIC, 次いで血液腫瘍性疾患, 血栓性疾患でその上昇が著明であった。FgDP は概して FbDP あるいは TDP と平行して上昇し, 多くの臨床病態でフィブリン分解とともにフィブリノゲン分解が起こっていることが認められた。一方, 肝疾患では FgDP 濃度は正常であり, その TDP 上昇はほとんど FbDP に由

来することが明らかになった。血漿 FgDP, FbDP, TDP は PAP, TAT と正相関し, α_2 -プラスミンインヒビターと逆相関し, FgDP は FbDP とともに α_2 -プラスミンインヒビター低下状態で出現しやすい傾向にあった。また本法は従来のラテックス凝集法に比しより正確な FDP 分別定量法と考えられた。

謝辞: 本研究の一部は厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究費の助成を受けた。また Fibrinostika FgDP, FbDP, TDP を提供して頂いた Organon Teknika に感謝する。

文 献

- 1) Collen, D.: On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb. Haemostas.*, **43**: 77~89, 1980.
- 2) 高橋芳右: DIC と一次線溶亢進症との鑑別. *Prog. Med.*, **7**: 2319~2326, 1987.
- 3) Gaffney, P. J. and Perry, M. J.: Unreliability of current serum fibrin degradation products (FDP) assays. *Thromb. Haemostas.*, **53**: 301~302, 1985.
- 4) Koopman, J., Haverkate, F., Koppert, P., Nieuwenhuizen, W., Brommer, E. J. P. and Van Der Werf, W. G. C.: New enzyme immunoassay of fibrin-fibrinogen degradation products in plasma using a monoclonal antibody. *J. Lab. Clin. Med.*, **109**: 75~84, 1987.
- 5) VanDeWater, L., Carr, J. M., Aronson, D. and McDonagh, J.: Analysis of elevated fibrin (ogen) degradation product levels in patients with liver disease. *Blood*, **67**: 1468~1473, 1986.
- 6) Whitaker, A. N., Elms, M. J., Masci, P. P., Bundesen, P. G., Rylatt, D. B., Webber, A. J. and Bunce, I. H.: Measurement of cross linked fibrin derivatives in plasma: An immunoassay using monoclonal antibodies. *J. Clin. Pathol.*, **37**: 882~887, 1984.
- 7) Elms, M. J., Bunce, I. H., Bundesen, P. G., Rylatt, D. B., Webber, A. J., Masci, P. P. and Whitaker, A. N.: Rapid detection of cross-linked fibrin degradation products in plasma using monoclonal antibody-coated latex particles. *Am. J. Clin. Pathol.*, **85**: 360~364, 1986.
- 8) Amiral, J., Grosley, B. and Mimilla, F.: Measurement of D. dimer with a monoclonal enzyme immuno assay. (Ultin, O. N. and Vinazzer, H.: *Thrombosis and Hemorrhagic Diseases*), Gozlem Matbaacilik Koll. Sti., Istanbul, 1986, p.363~369.
- 9) Gaffney, P. J., Creighton, L. J., Perry, M. J., Callus, M., Thorpe, R. and Spitz, M.: Monoclonal antibodies to crosslinked fibrin degradation products (XL-FDP). I. Characterization and preliminary evaluation in plasma. *Br. J. Haematol.*, **68**: 83~90, 1988.
- 10) Koppert, P. W., Kuipers, W., Hoegee-de Nobel, B., Brommer, E. J. P., Koopman, J. and Nieuwenhuizen, W.: A quantitative enzyme immunoassay for fibrinogenolysis products in plasma. *Thromb. Haemostas.*, **57**: 25~28, 1987.
- 11) Koppert, P. W., Koopman, J., Haverkate, F. and Nieuwenhuizen, W.: Production and characterization of a monoclonal antibody reactive with a specific neoantigenic determinant (comprising B β ₅₄₋₁₁₈) in degradation products of fibrin and of fibrinogen. *Blood*, **68**: 437~441, 1986.
- 12) Koppert, P. W., Huijsmans, C. M. G. and Nieuwenhuizen, W.: A monoclonal antibody, specific for human fibrinogen, fibrinopeptide A-containing fragments and not reacting with free fibrinopeptide A. *Blood*, **66**: 503~507, 1985.
- 13) Koppert, P. W., Hoegee-de Nobel, E. and Nieuwenhuizen, W.: A monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for fibrin degradation products in plasma. *Thromb. Haemostas.*, **59**: 310~315, 1988.
- 14) 高橋芳右, 高桑悦子, 帯刀 亘, 和田 研, 花野政晴, 庭野裕恵, 吉野紀子, 林 千治, 柴田 昭: 各種血液疾患, 肝疾患, 糖尿病, 膠原病, 血栓性疾患および DIC における組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) の動態: one-step ELISA による血漿 t-PA の定量. *血液と脈管*, **20**: 240~249, 1989.
- 15) Hillyard, C.J., Blake, A. S., Wilson, K., Rylatt, D. B., Miles, S., Bunch, R., Elms, M. J., Barnes, A. and Bundesen, P. G.: A latex agglutination assay for D dimer: Evaluation and application to the diagnosis of thrombotic disease. *Clin. Chem.*, **33**: 1837~1840, 1987.
- 16) Takahashi, H., Hanano, M., Takizawa, S., Tatewaki, W. and Shibata, A.: Plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Hematol.*, **28**: 162~166, 1988.
- 17) Takahashi, H., Tatewaki, W., Wada, K., Yoshikawa, A. and Shibata, A.: Thrombin and plasmin generation in patients with liver disease. *Am. J. Hematol.*, **32**: 30~35, 1989.
- 18) Takahashi, H., Tsuda, A., Tatewaki, W., Wada, K., Niwano, H. and Shibata, A.: Activation of blood coagulation and fibrinolysis in diabetes mellitus: Evaluation by plasma levels of thrombin-antithrombin III complex and plasmin-

-
- alpha 2-plasmin inhibitor complex. Thromb. Res., **55**: 727~735, 1989.
- 19) Wada, K., Takahashi, H., Tatewaki, W., Takizawa, S. and Shibata, A.: Plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex in plasma of patients with thrombotic diseases. Thromb. Res., **56**: 661~665, 1989.
- 20) Francis, R. B. and Feinstein, D. I.: Clinical significance of accelerated fibrinolysis in liver disease. Haemostasis, **14**: 460~465, 1984.
-