◆原 著◆

血漿トロンビン-アンチトロンビン III 複合体および プラスミン- α_2 -プラスミンインヒビター複合体から みた各種疾患における凝固線溶活性化

高橋 芳 右*, 和田 研*, 帯 刀 亘*
庭野 裕 恵*, 高桑 悦 子*, 柴田 昭*

Activation of Blood Coagulation and Fibrinolysis in Selected Disease States Assessed by Plasma Levels of Thrombin-Antithrombin III Complex and Plasmin- α_2 - Plasmin Inhibitor Complex

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

Key words: thrombin-antithrombin III complex, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, disseminated intravascular coagulation, hypercoagulable states, hyperfibrinolysis

Plasma levels of thrombin-antithrombin III complex (TAT) and plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PAP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) together with other coagulation parameters in patients with hematological diseases, liver diseases, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, thrombotic diseases and disseminated intravascular coagulation (DIC). The mean plasma levels of TAT and PAP in 28 healthy subjects were $1.26 \pm 0.71 \text{ ng/ml}$ and $0.22 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$, respectively. Both TAT and PAP were elevated in a variety of diseases, especially in DIC ($22.97 \pm 19.66 \text{ ng/ml}$ and $4.33 \pm 3.08 \mu\text{g/ml}$, respectively), followed by liver diseases, thrombotic diseases and hematological malignancies. On the whole, the PAP value was correlated with TAT ($r=0.533$, $p<0.00001$). Plasma concentrations of TAT and PAP were correlated positively with concurrently assayed prothrombin time, FDP and von Willebrand factor antigen/factor VIII activity ratio, and negatively with fibrinogen, α_2 -plasmin inhibitor, plasminogen and ristocetin cofactor/von Willebrand factor antigen ratio. No correlation was found between TAT and antithrombin III. These findings indicate that excessive amounts of thrombin and plasmin are actually generated not only in DIC patients but also

* 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: 1990.4.14, 受理: 1990.6.18.

in patients with a variety of diseases. In addition, measurements of TAT and PAP in plasma would be sensitive parameters for specific detection of activation of blood coagulation and fibrinolysis in selected disease states.

結 言

凝固系の活性化によりトロンビンが生成され、線溶系が活性化されるとプラスミン生成に至る。生成されたトロンビンおよびプラスミンの一部は直ちに生理的阻止因子のアンチトロンビン III (AT III) および α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 PI) と複合体、即ちトロンビン-AT III 複合体 (TAT) およびプラスミン- α_2 PI 複合体 (PAP, PIC) を形成し不活化される^{1)~4)}。このため血漿 TAT および PAP を定量することにより生体内凝固線溶活性化の有無と程度を知ることができるものと期待される^{5)~9)}。今回、新しく開発された sandwich ELISA により血漿 TAT 濃度を PAP とともに定量することより、各種臨床病態における凝固線溶活性化の有無と程度を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象 健常人血漿 28 検体, 患者血漿 354 検体を対象とした。患者検体は血液疾患 115 検体 (急性骨髄性白血病 40 検体, 急性リンパ性白血病 16 検体, 慢性骨髄性白血病 19 検体, その他の慢性骨髄増殖性疾患 8 検体, 悪性リンパ腫 20 検体, 骨髄腫 5 検体, その他 7 検体), 肝疾患 6 検体, 糖尿病 14 検体, 全身性エリテマトーデス (SLE) 10 検体, 血栓性疾患 86 検体 (深部静脈血栓症または肺塞栓症 35 検体, 血管腫, 血栓形成を伴う静脈瘤または血栓性静脈炎 14 検体, 大動脈疾患 13 検体, 冠動脈疾患 13 検体, 脳血管障害 5 検体, 網膜動静脈血栓症 6 検体), DIC 76 検体 (基礎疾患は急性前骨髄球性白血病 7 検体, その他の白血病 41 検体, 悪性リンパ腫 8 検体, 固形癌 9 検体, 血管性疾患 3 検体, その他 8 検体), その他 47 検体からなる。

対象例における従来の凝血的指標の変動を

表 1 に示した。

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、直ちに 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、レプチナーゼ、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 TAT は two-step sandwich ELISA (TDC-86, TAT テスト; 帝人) により定量した。希釈検体あるいは標準 TAT 溶液 (0, 1, 2, 5, 10, 20, 40, 80 ng/ml) 400 μ l を入れた各ポリプロピレンチューブにポリクローナル抗トロンビン抗体固定ポリスチレンボールを 1 個ずつ入れ、37°C で 20 分間反応させた。3 回洗浄後ペルオキシダーゼ標識ポリクローナル抗 AT III 抗体 400 μ l を加え、37°C にて 20 分間反応させた。4 回洗浄後過酸化水素を含んだ発色剤 (TMB) を 400 μ l 加え 37°C で反応させ、20 分後に硫酸溶液 1 ml を加え反応を停止させ、十分混和した後分光光度計にて波長 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 TAT 濃度を求めた。検量線の一例を図 1 に示したが、0~40 ng/ml の範囲でほぼ直線となった。

血漿 PAP はポリクローナル抗プラスミノゲン抗体とペルオキシダーゼ標識モノクローナル抗 α_2 PI 抗体を用いた one-step sandwich ELISA (PIC テスト; 帝人) にて定量した⁷⁾⁸⁾。

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT), プロトロンビン時間 (PT) は標準的方法にて測定した。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。従来の血清 FDP はラテックス凝集法 (FDP テス

Table 1 Basic coagulation findings in the patients (Mean $\pm$ SD).

	All patients (n=354)	Hematological disorders (n=115)	Liver diseases (n=6)	Diabetes mellitus (n=14)	SLE (n=10)	Thrombotic disorders (n=86)	DIC (n=76)	Others (n=47)	Normal values
APTT (sec)	38.3 $\pm$ 17.3	37.2 $\pm$ 9.2	102.0 $\pm$ 77.3	33.0 $\pm$ 6.0	31.8 $\pm$ 3.1	33.9 $\pm$ 6.3	39.4 $\pm$ 17.5	39.9 $\pm$ 10.0	30.5 $\pm$ 2.8
PT (sec)	15.3 $\pm$ 10.9	14.9 $\pm$ 2.2	25.5 $\pm$ 9.9	13.2 $\pm$ 1.2	12.7 $\pm$ 1.8	14.2 $\pm$ 2.4	16.4 $\pm$ 3.3	15.8 $\pm$ 2.7	14.3 $\pm$ 0.6
Fibrinogen (g/l)	3.43 $\pm$ 1.69	3.54 $\pm$ 1.46	2.02 $\pm$ 2.55	3.07 $\pm$ 0.52	4.41 $\pm$ 1.76	3.85 $\pm$ 1.47	2.57 $\pm$ 1.74	3.92 $\pm$ 1.98	2.64 $\pm$ 0.38
Serum FDP (μ g/ml)	19.8 $\pm$ 29.5	5.0 $\pm$ 5.0	8.7 $\pm$ 8.0	2.8 $\pm$ 5.3	8.2 $\pm$ 5.6	9.0 $\pm$ 17.7	54.0 $\pm$ 39.8	12.7 $\pm$ 8.9	<2
TDP (ng/ml)	6114 $\pm$ 11184	2345 $\pm$ 2906	2223 $\pm$ 1801	855 $\pm$ 375	ND*	2906 $\pm$ 3893	17867 $\pm$ 18064	2901 $\pm$ 2340	669 $\pm$ 212
FgDP (ng/ml)	2131 $\pm$ 4439	682 $\pm$ 855	523 $\pm$ 215	413 $\pm$ 222	ND	958 $\pm$ 1030	6027 $\pm$ 7384	871 $\pm$ 867	396 $\pm$ 132
FbDP (ng/ml)	4063 $\pm$ 7528	1502 $\pm$ 2502	1547 $\pm$ 1293	341 $\pm$ 288	ND	1349 $\pm$ 1902	11895 $\pm$ 11361	1566 $\pm$ 1589	236 $\pm$ 100
ATIII (%)	89 $\pm$ 25	86 $\pm$ 26	47 $\pm$ 22	96 $\pm$ 22	113 $\pm$ 24	96 $\pm$ 20	89 $\pm$ 26	80 $\pm$ 21	97 $\pm$ 10
Protein C (%)	92 $\pm$ 42	89 $\pm$ 38	31 $\pm$ 3	112 $\pm$ 24	114 $\pm$ 39	110 $\pm$ 42	84 $\pm$ 47	85 $\pm$ 36	99 $\pm$ 18
α_2 PI (%)	93 $\pm$ 30	91 $\pm$ 26	34 $\pm$ 34	103 $\pm$ 21	129 $\pm$ 20	102 $\pm$ 23	79 $\pm$ 33	100 $\pm$ 26	94 $\pm$ 13
Plasminogen (%)	80 $\pm$ 25	77 $\pm$ 23	39 $\pm$ 35	78 $\pm$ 18	95 $\pm$ 24	96 $\pm$ 18	71 $\pm$ 21	75 $\pm$ 32	96 $\pm$ 10
t-PA (ng/ml)	16.8 $\pm$ 14.1	11.5 $\pm$ 10.7	39.7 $\pm$ 12.4	9.6 $\pm$ 6.6	10.9 $\pm$ 5.5	15.7 $\pm$ 12.6	23.1 $\pm$ 17.8	22.3 $\pm$ 11.8	2.2 $\pm$ 0.7
VIII:C (%)	125 $\pm$ 49	123 $\pm$ 48	111 $\pm$ 60	92 $\pm$ 24	158 $\pm$ 37	117 $\pm$ 36	121 $\pm$ 51	155 $\pm$ 57	99 $\pm$ 27
vWf:Ag (%)	269 $\pm$ 140	230 $\pm$ 111	333 $\pm$ 127	157 $\pm$ 75	291 $\pm$ 138	232 $\pm$ 107	317 $\pm$ 136	377 $\pm$ 194	98 $\pm$ 33
RCof (%)	245 $\pm$ 139	211 $\pm$ 120	337 $\pm$ 78	179 $\pm$ 108	180 $\pm$ 66	253 $\pm$ 123	228 $\pm$ 123	374 $\pm$ 177	96 $\pm$ 22

*ND: not determined

Fig. 1 A standard reference curve for the TAT assay by ELISA.

Fig. 2 Plasma levels of TAT and PAP in healthy subjects and patients with various diseases. DM denotes diabetes mellitus; SLE, systemic lupus erythematosus; DIC, disseminated intravascular coagulation. 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).

ト;ベーリンガー・マンハイム山之内)にて測定した。第VIII因子活性(VIII:C)は一段法にて, von Willebrand 因子抗原(vWf:Ag)およびプロテインCはELISA(Asserachrom;ベーリンガー・マンハイム山之内)に

て¹⁰⁾, リストセチンコファクター(RCof)はホルマリン固定血小板の凝集初速度法にて定量した¹¹⁾。ATIII, α_2 PI, プラスミノゲン活性は合成基質法にて測定した¹⁰⁾。組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)はELISA(イムザイ

Fig. 3 Plasma levels of TAT and PAP 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. 2.

ン tPA;富士レビオ) にて定量した¹²⁾。血漿フィブリノゲン分解産物 (FgDP), フィブリン分解産物 (FbDP) およびフィブリノゲン分解産物とフィブリン分解産物の総量 (TDP) は sandwich ELISA (Fibrinostika FgDP, FbDP, TDP; Organon Teknika) により定量した^{13)~16)}。

4. 統計学的解析法 結果は平均±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. 健常人における血漿 TAT および PAP 値 健常人 28 例における血漿 TAT 濃度は 1.26 ± 0.71 ng/ml (範囲 0.2~2.8 ng/ml), PAP 濃度は 0.22 ± 0.14 μg/ml (範囲 0.0~0.5 μg/ml) であった。

2. 各種疾患における TAT および PAP 値 患者群 354 検体全体の TAT 濃度は 9.53 ± 13.43 ng/ml (範囲 0.1~84.0 ng/ml), PAP は 1.92 ± 2.31 μg/ml (範囲 0.0~12.5 μg/ml) と上昇していた。疾患別にみると, TAT, PAP とも DIC で著増 (それぞれ 22.97 ± 19.66 ng/ml, 4.33 ± 3.08 μg/ml), 次いで肝疾患 (それぞれ 15.52 ± 19.59 ng/ml, 1.68 ± 1.74 μg/ml), 血栓性疾患 (それぞれ 6.62 ± 9.23 ng/ml, 1.47 ± 1.87 μg/ml), 血液疾患 (それぞれ 5.35 ± 7.05 ng/ml, 1.22 ± 1.35 μg/ml), SLE (それぞれ 5.07 ± 4.88 ng/ml, 1.15 ± 0.45 μg/ml) で高かった。また糖尿病でもそれぞれ 1.18 ± 1.11 ng/ml, 0.49 ± 0.36 μg/ml と PAP のみ健常人に比し有意に上昇していた (図 2)。

血液腫瘍性疾患では, 各疾患毎に解析しても TAT, PAP とも高値であった (図 3)。血栓性疾患では脳血管障害の PAP を除き種々の病態

Fig. 4 Plasma levels of TAT and PAP in patients with thrombotic diseases. DVT denotes deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism. Symbols as in Fig. 2.

で全体的に TAT および PAP が高値であり、特に深部静脈血栓症および肺塞栓症で増加していた (図 4)。DIC 症例を基礎疾患別に解析すると、各群とも TAT, PAP とともに著増していたが、TAT は各群間に有意差を認めなかったのに対し、平均 PAP 値は急性前骨髄球性白血病でもっとも高値、悪性リンパ腫で比較的低値であった (図 5)。

3. TAT と PAP 間の相関 患者検体全体では TAT と PAP は正相関 ($r=0.533$, $p<0.00001$) を示した (図 6)。また TAT と PAP の相関は血液疾患のみでは $r=0.307$ ($p=0.002$)、血栓性疾患のみでは $r=0.483$ ($p=0.00006$)、DIC のみでは $r=0.291$ ($p=0.01$) の相関関係が認められた。

4. ほかの指標との相関 今回検討した TAT および PAP は全体としては同時に測定

した PT, 血清 FDP, TDP, FgDP, FbDP および vWf: Ag/VIII: C 比と正相関し、フィブリノゲン, α_2 PI, プラスミノゲンおよび RCoF/vWf: Ag 比と逆相関した。APTT, t-PA, プロテイン C および vWf: Ag は TAT とのみ有意な相関関係を示した。また AT III は TAT とはまったく無関係であった (表 2, 図 7, 8)。

III. 考 案

血漿 TAT および PAP は生体内トロンビンおよびプラスミン生成の直接的指標であると考えられ^{2)5)~9)}、これまで深部静脈血栓症、肺塞栓症、急性前骨髄球性白血病などで高値であることが報告されている^{5)~9)17)~21)}。今回種々の疾患で測定してみると、多くの疾患で両者とも上昇していた (図 2)。このことより程度の差こそあれ、トロンビンおよびプラスミン生成に至

Fig 5 Plasma levels of TAT and PAP in various disease states underlying DIC. APL denotes acute promyelocytic leukemia. Symbols as in Fig. 2.

Fig. 6 Correlation between TAT and PAP in the patients.

る凝固線溶活性化が DIC 以外の各種疾患でもきわめて高頻度で起こっていることが明らかになった。TAT, PAP とも DIC, 次いで肝疾患, 血栓性疾患, 血液腫瘍性疾患での上昇が高度であった (図 2)。また各疾患群を細分して解析し

ても両者の上昇が認められた (図 3, 4)。これらは臨床的に止血障害あるいは血栓傾向が問題となる疾患である。DIC 症例では TAT 著増とともに PAP も著増し、多くの DIC 症例では実際にトロンビンおよびプラスミン生成がきわめて過度に起こっていることが確かめられた。基礎疾患別にみると、平均 TAT 値は比較的近似していたが、PAP は基礎疾患によりかなり異なり (図 5)、TAT と PAP の相関も $r=0.291$ と弱かった。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であり、DIC の病態の多様性¹⁹⁾²¹⁾の一原因になっているものと思われる。

全体としては TAT と PAP は正相関したが、かなりのバラツキもみられた (図 6)。TAT, PAP とも従来の指標の中では血清 FDP および TDP, FbDP, FgDP として測定されたフィブリノゲン/フィブリン分解産物と比

Table 2 Correlations of TAT and PAP with other parameters in the patients.

	TAT	PAP	PAP/TAT
APTT	0.222***	0.033	-0.061
PT	0.304****	0.166**	-0.079
Fibrinogen	-0.210***	-0.271****	0.086
Serum FDP	0.491****	0.496****	-0.121*
TDP	0.553****	0.693****	-0.068
FgDP	0.413****	0.628****	-0.039
FbDP	0.627****	0.695****	-0.093
ATIII	-0.078	-0.019	0.024
Protein C	-0.168*	-0.093	0.049
α_2 PI	-0.296****	-0.435****	0.068
Plasminogen	-0.186**	-0.162**	0.086
t-PA	0.229***	0.046	-0.131*
VIII:C	-0.006	-0.117*	0.024
vWf:Ag	0.197**	0.068	-0.154*
RCof	0.038	-0.142	-0.176*
vWf:Ag/VIII:C	0.299****	0.352****	-0.120
RCof/vWf:Ag	-0.237**	-0.327****	0.072

Correlation coefficients are given.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. **Fig. 7** Correlations of TAT and PAP with TDP in the patients. **Fig. 8** Correlations between TAT and antithrombin III and between PAP and α_2 -plasmin inhibitor in the patients.

較的よく相関し (表2, 図7), 以前から繁用されているフィブリノゲン/フィブリン分解産物が凝固線溶活性化の程度にほぼ平行して出現してくるものと考えられた。これに対し t-PA は TAT と正相関したが, PAP との相関関係は認められなかった。また PAP 上昇は概して α_2 PI の低下を伴うが, TAT 上昇度は血漿 AT III 濃度とまったく無関係であることが注目された (図8)。これには TAT と AT III の血中半減期が大きく異なること, また TAT と AT III の血漿中モル濃度比から見ると, 今回観察された濃度の TAT 形成にはきわめてわずかの AT III のみしか関与しないことなどが, 関係しているものと思われる。またトロンビンにより第 VIII 因子は活性化された後失活するが, von Willebrand 因子は影響を受けないため, かつて凝固亢進状態の指標とされた vWF:Ag/VIII:C 比²¹⁾ は TAT のみならず PAP とも正相関した (表2)。

以上より, DIC のみならず DIC 以外のほかの各種疾患でもトロンビンおよびプラスミン生成が過度に起こっていることが明らかであり, これら疾患の血栓傾向および出血傾向を考える上で重要な所見と考えられる。また TAT および PAP の各症例における実測値は DIC 例とオーバーラップがみられ, DIC 診断の指標として TAT, PAP を用いる際は, DIC を起こしやすい基礎疾患の存在の有無を十分考慮する必要があるものと思われる。DIC 以外では一般に消費による凝固因子の低下を伴わないことから, TAT および PAP はそれぞれ凝固および線溶活性化の鋭敏な指標として有用と考えられる。

結 語

生体内トロンビンおよびプラスミン生成の直接的指標である TAT および PAP を ELISA にて健常人および各種疾患患者で定量し, 各疾患における生体内凝固線溶活性化の有無と程度を解析した。

健常人の TAT 濃度は 1.26 ± 0.71 ng/ml, PAP 濃度は 0.22 ± 0.14 μ g/ml であった。多くの疾患で TAT および PAP が上昇してい

たが, DIC で著増, 次いで肝疾患, 血栓性疾患, 血液腫瘍性疾患でその上昇が著明であった。PAP は概して TAT と平行して上昇していたが, かなりのバラツキもみられた。PAP は α_2 PI と逆相関したが, TAT は AT III とまったく無関係であった。以上, 多くの臨床病態で凝固線溶系のダイナミックな活性化が起こり, トロンビンおよびプラスミン生成に至っていることが明らかとなった。また TAT および PAP は鋭敏な凝固線溶活性化の指標と考えられた。

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, 文部省科学研究費 (No. 01637003, 02219103) および新潟県医師会学術奨励金の助成を受けた。また TDC-86 を提供して頂いた帝人 (株) に感謝する。

文 献

- 1) Owen, W.G.: Evidence for the formation of an ester between thrombin and heparin cofactor. *Biochim. Biophys. Acta*, **405**: 380~387, 1975.
- 2) Rosenberg, R.D.: Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am. J. Med.*, **87** (suppl. 3B): 2S~9S, 1989.
- 3) Collen, D.: On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb. Haemostas.*, **43**: 77~89, 1980.
- 4) Aoki, N.: Fibrinolysis: Its initiation and regulation. *J. Protein Chem.*, **5**: 269~277, 1986.
- 5) Harpel, P.C.: α_2 -plasmin inhibitor and α_2 -macroglobulin-plasmin complexes in plasma. Quantitation by an enzyme-linked differential antibody immunosorbent assay. *J. Clin. Invest.*, **68**: 46~55, 1981.
- 6) Holvoet, P., de Boer, A., Verstreken, M. and Collen, D.: An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the measurement of plasmin- α_2 -antiplasmin complex in human plasma—Application to the detection of *in vivo* activation of the fibrinolytic system. *Thromb. Haemostas.*, **56**: 124~127, 1986.
- 7) 青木延雄, 武永 強, 長谷川淳, 小熊 豊, 小林紀夫,

- 坂田洋一, 藤巻道男, 池松正次郎, 緋荘和子, 松田保, 伊藤恵子, 藤原研司, 富谷智明, 林 茂樹, 中村克己, 飯島憲司, 鷺見芳彦, 小池行也, 鈴木英明, 細田健治: EIA 法による α_2 -PI (TD-80) および α_2 PI プラスミン 複合体 (TD-80 C) 測定キットの基礎的検討. 臨床病理, **35**: 1275~1281, 1987.
- 8) 高橋芳右, 滝沢慎一郎, 花野政晴, 帯刀 亘, 小池正, 笹川康夫, 水戸将郎, 和田 研, 柴田 昭: 血漿プラスミン— α_2 プラスミンインヒビター複合体による線溶亢進状態の評価: 播種性血管内凝固症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病, 一次線溶亢進症および線溶療法での検討. 血液と脈管, **19**: 82~92, 1988.
 - 9) Pelzer, H., Schwarz, A. and Heimbürger, N.: Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. Thromb. Haemostas., **59**: 101~106, 1988.
 - 10) Takahashi, H., Takakuwa, E., Yoshino, N., Hanano, M. and Shibata, A.: Protein C levels in disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura: Its correlation with other coagulation parameters. Thromb. Haemostas., **54**: 445~449, 1985.
 - 11) 高橋芳右: von Willebrand 因子. 臨床病理, 特集 **70**: 129~139, 1987.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 高橋芳右, 帯刀 亘, 和田 研, 庭野裕恵, 高桑悦子, 柴田 昭: 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. 血栓止血, **1**: 123~133, 1990.
 - 17) Bauer, K.A. and Rosenberg, R.D.: Thrombin generation in acute promyelocytic leukemia. Blood, **64**: 791~796, 1984.
 - 18) Blanke, H., Praetorius, G., Leschke, M., Seitz, R., Egbring, R. and Strauer, B.E.: Die Bedeutung des Thrombin-Antithrombin III-Komplexes in der Diagnostik der Lungenembolie und der tiefen Venenthrombose—Vergleich mit Fibrinopeptide A, Plättchenfaktor 4 und β -Thromboglobulin. Klin. Wochenschr., **65**: 757~763, 1987.
 - 19) 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.
 - 20) Avvisati, G., Ten Cate, J.W., Sturk, A., Lamping, R., Petti, M.C. and Mandelli, F.: Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. Br. J. Haematol., **70**: 43~48, 1988.
 - 21) Takahashi, H., Tatewaki, W., Wada, K., Hanano, M. and Shibata, A.: Thrombin vs plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. Am. J. Hematol., **33**: 90~95, 1990.
 - 22) Denson, K.W.E.: The ratio of factor VIII-related antigen and factor VIII biological activity as an index of hypercoagulability and intravascular clotting. Thromb. Res., **10**: 107~119, 1977.