PTA 後の可溶性フィブリン (soluble fibrin, SF) の 動態について : SF が上昇した PTA 施行群の 動脈硬化関連因子の検討

朝倉 伸司¹ 佐々木 廉雄¹ 足助 雄二¹ 渡辺 弘規¹
加賀 誠¹ 清水 ひろえ¹ 川田 松江¹ 播磨 晋太郎²
長濱 裕³ 松田 道生³
小山すぎの木クリニック¹ 岸本医科学研究所² 三菱化学メディエンス(株)³

キーワード : PTA, 可溶性フィブリン(SF), thrombin-antithrombin complex(TAT), 血液透析, 血栓形成
〈要旨〉

透析施行に際して動脈-静脈吻合を設置すると、その局所での blood access は高ずり応力の存在する動脈系から中あるいは低ずり応力が働くと考えられる吻合部遠位側(心臓側)へと移行するため、吻合部周辺での血栓形成の機序は必ずしも単純ではないと考えられる。さらに PTA (percutaneous transluminal angioplasty) による圧ストレスが血管内壁上で血液凝固線溶機構にどのように関連しているか、あるいは動脈硬化病変が血栓形成にどのように影響するか等については、十分に検討されてきていないのが現状である。今回、われわれは PTA 施行前後の当該シャント部位での血液凝固線溶関連因子の変動を検討し、血栓形成の初期に形成される可溶性フィブリン(soluble fibrin, SF) が 15 例中 4 例が著明に上昇していることを見出した。また、SF とともにトロンビン-アンチトロンビン複合体(thrombin-antithrombin complex, TAT) も上昇していたが、SF とは相関を示さず、両者の上昇は異なる反応によるものと推定された。SF はフィブリンモノマー 1 分子に対しフィブリノゲン 2 分子が結合した 3 分子複合体であることが示されており、そのフィブリンモノマーの中央に位置する E 領域に接合している 1 対の alpha C globule がトロンビンにより切断、遊離されることにより、alpha 鎖(96-97)に存在する RGD ドメインがフィブリンモノマーの E 領域表面に露呈されること、また、これが細胞膜に存在し、フィブリノゲン受容体(fibrinogen receptor)として働く $\alpha_5\beta_1$ インテグリンおよびビトロネクチン受容体(vitronectin receptor)である $\alpha v\beta_3$ をも巻き込みながら細胞伸展を促進することをわれわれはすでに報告しており、SF が単に血液凝固亢進を示す分子マーカーであるだけでなく、血管壁への血小板の強力な接着に貢献することが明らかになった。SF が著明に上昇していた 4 例(SF 著明上昇群)では動脈硬化の指標である pulse wave velocity (PWV) が SF 非上昇群に比し有意に上昇していた。また SF 上昇群は非上昇群に対しシャントトラブルの年間発生率が高いことから、SF の上昇は PTA 後の血行動態、ことに血栓形成機序の解明ならびにシャントトラブル発生とその予後の予想に有用な分子マーカーとなることが期待される。

The behavior of blood coagulation and fibrinolysis-related parameters in patients after PTA treatment with special reference to the soluble fibrin (SF)

Shinji Asakura¹, Yasuo Sasaki¹, Yu-ji Asuke¹, Hironori Watanabe¹, Makoto Kaga¹, Hiroe Shimizu¹,
Matsue Kawada¹, Shintaro Harima², Yutaka Nagahama³ and Michio Matsuda³
Oyama Suginoki Clinic¹; Kishimoto Clinical Laboratory Group²; Mitsubishi Chemical Medience Corporation³

Key words : percutaneous transluminal angioplasty (PTA), soluble fibrin (SF), thrombin-antithrombin complex (TAT), hemodialysis, thrombus

朝倉 伸司 小山すぎの木クリニック 〒323-0806 栃木県小山市中久喜 1113-1

Shinji Asakura Tel : 0285-30-3456 Fax : 0285-24-7777

〔受付日 : 2009 年 3 月 27 日, 受理日 : 2009 年 8 月 5 日〕

〈Abstract〉

The mechanisms involved in thrombus formation at or near the arterio-venous shunt (a-v shunt) prepared for hemodialysis are necessarily rather complicated because blood access is quickly shifted from the high shear stress on the arterial side to medium or low shear stress on the venous side. However, the mechanisms involving shear stress and arterial sclerotic lesions at the a-v shunt in thrombus formation are not yet fully understood. In this study, we analyzed the behavior of blood coagulation and fibrinolysis-related molecular markers in blood samples obtained at the locus of a-v shunt in patients with PTA-treatment and found that SF specifically related to the early stage of thrombus formation was extremely elevated in 4 of 15 patients. The thrombin-antithrombin complex (TAT), an established molecular marker appearing at the early stage of thrombus formation was also elevated, but did not correlate with the level of SF, suggesting that the mechanisms by which these two molecular markers formed were not necessarily interrelated with each other even at the early stage of thrombus formation at or near the a-v shunt. SF is proposed to be a tri-molecular complex composed of 1 molecule of fibrin monomer (formed when a pair of fibrinopeptide A is cleaved from fibrinogen by thrombin) and 2 molecules of native fibrinogen. We previously reported that thrombin further cleaved the paired alpha C domain attached to the central E domain of the fibrin monomer, and exposed the RGD domain present at the alpha(95-97) segment on the molecular surface. Thus, the exposed RGD domain is allowed to interact with $\alpha_5\beta_1$ integrin that functions as a fibrinogen receptor and $\alpha v\beta_3$ integrin that functions as vitronectin receptor on the cell surface, and thus promotes cell attachment and extension. In this regards, SF must be considered to contribute to the attachment of platelets to the endothelial cell surface of blood vessels as well as functioning as a molecular marker of accelerated blood coagulation. In 4 patients with elevated SF in the local blood (SF-elevated group), the pulse wave velocity (PWV), a marker of arteriosclerosis, was significantly increased as compared with that in the group without SF elevation. Furthermore, the annual incidence of shunt occlusion was also high in the group with SF elevation compared with that in the group without such elevation. Thus, SF is expected to function as a molecular marker not only for accelerated blood coagulation but also for early recognition of shunt occlusion and its prognosis.

はじめに

慢性腎不全による透析導入人口の増加は、ますます上昇している。透析患者の高齢化および糖尿病、高血圧の合併による血管障害が増大し、シャント部血栓、血管の狭窄等のシャントトラブルが増大している。それに伴い、治療法の第一選択であるPTA (percutaneous transluminal angioplasty) は、その重要度がますます増大している¹⁾。

また血管内血栓の作用機作については、動脈系血栓は von Willebrand factor (vWF) 関連因子群と血小板との関係であり、静脈系は fibrinogen—血小板との関係が重要であることは周知の通りであり²⁻⁴⁾、従って動脈、静脈を直接つないだ blood access は高ずり応力の存在する吻合部から中あるいは低ずり応力である吻合部遠位側にかけて、その血栓形成作用機作は単純ではない。

また臨床的にみると、PTA を頻回に施行した例では、回数を増すごとに狭窄の度合が減少する症例や、逆に増加する症例もあり、どのようなメカニズムで種々の変化が進行するか、臨床的なパラメーターを検討した報告はなく、PTA による圧ストレスによる血管内壁の凝固線溶系および動脈硬化病変への影響につ

いてはさらに検討がなされていない。今回われわれはPTA 施行前後の同シャント部位での血液凝固因子について検討し、SF が著明に上昇している例が15例中4例存在しており、その臨床的意義について、われわれが以前報告した、SF が有する細胞接着機能の基礎データ⁷⁾をもとに検討した。

I. 方 法

1. 採血について

当院にて透析している患者でシャント血管内狭窄および閉塞により、PTA を施行した15症例について以下の検討を行った。表1に15症例の臨床的背景を示した。女性5例、男性10例であり、透析歴は29.5月(2.46年)から115.3月(9.58年)であった。原疾患では慢性腎炎7例、糖尿病性腎症6例、全身性エリテマトーデス(SLE)1例、多嚢胞腎1例であった。

PTA 施行前後において、同一シャント部位カテーテルより血小板(Plt)、WBC、血液凝固関連因子(fibrinogen, AT III, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI), α_2 plasmin inhibitor-plasmin complex (PPI), FDP, D-dimer, E-XDP) および soluble fibrin (SF) を測定した。

2. 採取方法

PTA 施行し、シャント血管内に 5~6 F シースを挿入し、血液を採取。その後、血圧 180 mmHg の圧をカフにて加えた後、1,000 単位のヘパリンを静脈注射し、正確に 30 秒間、圧を持続させた⁶⁾。減圧後 PTA 施行し、狭窄部位を拡張した後、正確に 10 分後に再び採血し、上記凝固関連因子を測定した。

血液凝固関連因子は、保存・採取にて値が変動するため、全て一人の医師により採取し、遠心後 (3,000 rpm, 15 分)、全てドライアイスエタノールにて急速冷凍を行い、-70℃の保存後、検体を測定した。

3. 各種凝固関連因子の測定方法

血算は SYSMEX 社製にて当院での測定を施行した。

血漿 TAT は田中ら⁷⁾の方法により測定した。

血清 FDP はスベリオル FDP の方法により測定した⁸⁾。

D-dimer 測定は、モノクローナル抗体 JIF-23 を用いたラテックス凝集法にて測定した^{9,10)}。

血漿 FDP 測定は、モノクローナル抗体 FDP1-1H10 と FDP2-4B3 を用いたラテックス凝集法にて測定した¹¹⁾。

可溶性フィブリン (SF) の測定は、SF を特異的に認識するモノクローナル抗体 (IF-43) を用い、ラテックス凝集法により測定した¹²⁾。

E-XDP は、ヒトフィブリノゲンおよびそのプラス

ミン分解産物とは反応しない e-D にのみ反応するモノクローナル抗体 IF-123 を用いたラテックス凝集法にて測定した¹³⁾。

数値は、平均値±標準偏差で示し、PTA 前後の比較は、paired t-test、場合により ANOVA 検定を用い、 $p<0.05$ を統計学的に有意とした。これらの検査に関し、患者全例より文書による同意を得た後、PTA を施行した。

II. 結 果

1. 対 象

表 2 に PTA 前後での各種凝固パラメーターの測定値を示した。白血球数 (PTA 前値 $5,413.3 \pm 481.7/\mu\text{L}$ vs. PTA 後 $5,433.3 \pm 504.7/\mu\text{L}$) と血小板数 (PTA 前値 $16.78 \pm 0.68 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. PTA 後 $16.31 \pm 0.74 \times 10^3/\mu\text{L}$) は、PTA 前後での有意差は認めなかった。凝固亢進のマーカーである TAT は PTA 前値 $7.53 \pm 1.36 \text{ ng/mL}$ vs. PTA 後値 $19.68 \pm 4.53 \text{ ng/mL}$ と有意差をもって上昇していた (表 2 : $p<0.05$)。線溶系活性化の指標である PPI は PTA 前後での有意差は認めなかった (PTA 前値 vs. PTA 後値 = $2.03 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ vs. $2.06 \pm 0.70 \mu\text{g/mL}$)。

FDP は血漿 FDP および elastase よりの FDP (E-XDP) とともに PTA 前後での有意差は認めなかった (data not shown)。

SF では、PTA 前値 $10.59 \pm 1.36 \mu\text{g/mL}$ 、PTA 後値 $29.19 \pm 8.85 \mu\text{g/mL}$ であった (表 2 : $p=0.063$)。

さらに 4 例が PTA 後に著明な上昇を認めた (SF 著明上昇群 : A 群) (図 1)。SF 著明上昇群とその他の群 (Non-A 群) では、疾病間での差異は認めなかった。かつ透析歴との相関は認めなかった (表 3)。さらに同一症例で PTA 前後での TAT ならびに SF の上昇率 ((PTA 後/PTA 前) $\times 100$) について検討した。Y (SF 上昇率) = $0.742X$ (TAT 上昇率) + 1.071 , $p=0.0919$ であり、SF 上昇率と TAT 上昇率との間には相関は

表 1 Patient characteristics

Number of patients	15
Age (years)	71.87 ± 10.26
Sex (male/female)	10/5
Duration of dialysis (months)	72.40 ± 42.86
Original kidney disease CGN/DM/SLE/PCK	7/6/1/1

Age and duration of dialysis are expressed as mean $\pm$ SD.
CGN : chronic glomerulonephritis, DM : diabetic nephropathy, SLE : systemic lupus erythematoses, PCK : polycystic kidney

表 2 Coagulation parameter of pre and post PTA

	Pre	Post	p (paired t-test)
WBC ($/\mu\text{L}$)	$5,413.3 \pm 481.7$	$5,433.3 \pm 504.7$	NS
Plt ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	16.78 ± 0.68	16.31 ± 0.74	NS
plasmaFDP ($\mu\text{g/mL}$)	4.76 ± 0.62	5.77 ± 1.14	NS
E-XDP (U/mL)	8.64 ± 1.12	8.81 ± 1.11	NS
TAT (ng/mL)	7.53 ± 1.36	19.68 ± 4.53	$p<0.05$
SF ($\mu\text{g/mL}$)	10.59 ± 1.36	29.19 ± 8.85	NS ($p=0.063$)
PPI ($\mu\text{g/mL}$)	2.03 ± 0.71	2.06 ± 0.70	NS

Mean $\pm$ SD

図 1 PTA 前後での SF の動態
 左：PTA 施行 15 例についての動態
 右：SF 上昇群 (A 群) (N=4) についての動態

表 3 SF 上昇群・SF 非上昇群およびコントロール群との比較

	SF 上昇群 (A 群)	Non-A 群	Control	p
Number of patients	4	11	10	
Age (years)	70.8±13.9	68.6±10.6	65.2±7.8	NS*
Sex (male/female)	3/1	7/4	8/2	NS†
Duration of dialysis (years)	6.75±5.38	4.91±3.96	6.10±2.69	NS*
Original kidney disease	CGN : 2 DM : 2	CGN : 5, DM : 4 SLE : 1, PCK : 1	CGN : 5, DM : 2 PCK : 1, RS : 1 Unknown : 1	NS†

Control : 透析歴が 3 年以上で今までにシャントトラブルを併発していない症例 Mean ± SD

* : Unpaired t-test † : χ^2 -test

認めなかった (図 2)。

A 群, Non-A 群ならびコントロール (C 群: 透析歴が 3 年以上あり, かつ今までシャントトラブルを併発していない 10 症例) の 3 群間での, 動脈硬化の比較を, pulse wave velocity (PWV), ankle brachial index (ABI) を用いて検討した (表 4)。PWV については A 群, Non-A 群ならび C 群は各々 $2,429.63 \pm 849.67$ cm/sec, $2,162.71 \pm 690.12$ cm/sec, $1,954.92 \pm 410.92$ cm/sec であった。A 群, Non-A 群の間には有意差は認めなかった。A 群と C 群間では明らかな有意差を認めた ($p=0.032$)。また Non-A 群と C 群の間では有意差は認めなかった。

同様に ABI の検討では A 群, Non-A 群ならび C 群は各々 1.023 ± 0.233 , 1.159 ± 0.169 , 1.191 ± 0.178 であった。有意差の検定では, PWV と同様であった。すなわち A 群 Non-A 群の間には有意差は認めなかつ

図 2 PTA 施行 15 例の SF (X-axis) および TAT (Y-axis) に関する PTA 前後での上昇率の相関

$$Y = 0.742X + 1.071, p = 0.0919$$

表 4 各群間の動脈硬化関連因子 (ABI・baPWV) の比較検討

	SF 上昇群 (A 群) (N = 4)	Non-A 群 (N = 11)	Control (N = 10)
ABI	1.023 ± 0.233	1.159 ± 0.169	1.191 ± 0.178
	p < 0.05※		
	NS		
	p < 0.05		※※
baPWV	2,429.63 ± 849.67	2,126.71 ± 690.12	1,954.92 ± 410.92
	p < 0.05※		
	NS		
	p < 0.05		※※
		NS	
※ : Result of non-repeated measures ANOVA			Mean ± SD
※※ : Student-Newman-Keuls test			

表 5 SF 採取時以降の PTA 再施行回数

症例	SF 上昇群 (A 群)	症例	Non-A 群
1	4	5	0
2	2	6	2
3	1	7	0
4	0	8	1
		9	1
		10	1
		11	0
		12	0
		13	0
		14	0
		15	0
Mean ± SD	1.75 ± 1.71	Mean ± SD	0.45 ± 0.69

た。A 群および C 群では明らかな有意差を認めた (p=0.037)。また Non-A 群と C 群の間では、PWV の結果と同様、有意差は認めなかった。

さらに 15 症例の 1 年前後の経過をみると、A 群では明らかに PTA 後のシャント回数が上昇していた (表 5)。

Ⅲ. 考 察

生体内での血管壁の性状は、本来抗血栓性である。この正常血管は、感染症や慢性炎症などの直接的な血管損傷や、高血圧の持続、糖尿病、高脂血症等の間接的血管損傷により、易血栓性へと変貌し、血栓形成が始まる。動脈では、高ずり応力下で血管壁に存在する vWF と血小板の結合が、血栓形成への重要なステップであることは周知の事実である^{14,15)}。

しかし、静脈血管壁に関しては静脈弁周辺での血流のよどみ、全身の過凝固状態、血管壁の損傷により、血栓形成が進行する。低ずり応力の状況下、血小板関連因子群や組織因子等により血液凝固因子の活性化が進展し、組織に沈着した fibrin 上で血小板が粘着進展することが、静脈壁での血栓および静脈硬化 (静脈の動脈硬化様の病変) 硬化の主要なステップと考えられている¹⁶⁾。

Blood access は動脈に静脈を人工的に結合させたものであり、その血管の硬化に関しては、生来の blood vessels の凝固血栓の過程とは若干異なると推定される。その血栓の作用機作は吻合部に関しては乱流を含む高ずり応力を介した vWF と血小板との作用が主と推定されるも中間部の中および低ずり応力の状況では vWF、fibrin 分子がどのような割合で関与しているのか不明であり、したがって blood access に関して、血栓形成、動脈硬化形成の詳細なメカニズムに関しては未知な部分が多く残されている。

さらに blood access 内の血栓形成あるいは血管壁の著明な狭窄に対して、PTA で圧ストレスをかけることが、実際の血管壁の凝固線溶系にどのような影響を及ぼすかを検討した報告はない。

今回の検討では、TAT が 15 例中 13 例に PTA 後上昇しており、その原因として、カテーテル操作やバルーン操作による血管壁への刺激が凝固活性化のひきがねとなり TAT の上昇を招いたのか、あるいは、血栓内の TAT が PTA の圧ストレスによって遊離したものであるのかの二つが主に考えられた。

今回興味あることには、この TAT の上昇した症例

図 3 SF の構造

われわれの基礎実験より考えられる SF の構造。

SF は desAA, desBB fibrin monomer と native fibrinogen 2 分子が “A”-“a” polymerization sites を介して結合し、 $\alpha\alpha 95-97$ (RGD domain) が open up している構造と考えられる。

群では FDP の上昇はなく、かつ α_2 plasmin inhibitor-plasmin complex (PPI) の上昇も認めず、PTA 後の血管壁での線溶系の活性化は認めていない。この事実は TAT の上昇は、血管壁の過凝固亢進と考えるよりも、むしろ血栓内 TAT が圧ストレスにより遊離したと考えるべき結果とも考えられる。さらに今回、全身ヘパリン化の代わりにヘパリン 1,000 単位を局所に 30 秒間血流を遮断した状況で、シャント狭窄部に向かい静注した。このヘパリン局所投与が TAT の上昇の原因である可能性も否定できない。

今回、上記手技を採用した理由は、下記 1) および 2) のためである。

- 1) 全身ヘパリン投与では 3,000~4,000 単位を投与し、PTA 手技中の出血の危険性があること。
- 2) PTA 終了後プロタミン投与による副作用の出現等の可能性も否定できないこと。

症例が 15 例と少ないが、上記手技での施行では、全例とも、PTA 施行中の出血ならびに PTA 終了直後の再閉塞等の合併症は認めていない。

今回われわれは、静脈の凝固に強く関与している fibrinogen-fibrin conversion の指標である、soluble fibrin monomer (SF) に関して検討した。PTA 後 4 例で SF が著明に上昇していた。

興味あることには、この 4 例の約 1 年の経過フォローでは、他の PTA 施行例にくらべ、明らかに再狭窄あるいは再血栓の頻度が増加していた (表 5)。そして SF 著明上昇群 (A 群) はコントロール群 (C 群) にくらべ、PWV の上昇および ABI の低下が有意差をもって示されたことである (表 4)。すなわち、PTA 前は SF 正常であっても PTA 後、著明に上昇する例では、明らかに血栓傾向が認められたことである。今回、SF 著明上昇群 (A 群)、その他の PTA 施行例

(Non-A 群) との間には、PWV、ABI とともに明らかな有意差は認められなかった。今回は 15 症例であり、かつ Non-A 群の症例とはいえ、シャントトラブル併発症例であり、コントロール群に比し、明らかに血管狭窄が多く認められていた。そして、その原因としては、高血圧、高脂血症、糖尿病、尿酸等の重症度の影響も考えられる。

従って、SF 単独での解析には限界があり、今後検討すべき課題と思われる。

SF は TAT と同様、過凝固状態の指標であるとされている¹⁷⁾。しかし PTA 後の SF の上昇と TAT の上昇は明らかに相関していない。また SF、D-dimer、TAT の 3 者は各々独立した凝固血栓の指標との報告¹⁸⁾もあり、今回のデータと矛盾しない。われわれの検討では SF は単に過凝固状態の指標であるのみではなく、SF 自身に細胞接着の機能が存在することが判明している⁵⁾。すなわち fibrin monomer を plates に coating した場合、native fibrinogen に比し、細胞接着活性が著明に増大していることを報告した。SF は図 3 に示すように、fibrin monomer 一分子に対し fibrinogen 2 分子が結合した構造であることが判明している。Fibrin への接着はわれわれの検討では、alpha C globule が E-domain より thrombin により切断、遊離することにより、alpha 鎖 95-97 に存在する RGD domain が分子表面に露呈され、細胞膜に存在する $\alpha_5\beta_1$ integrin (fibronectin receptor) のみならず $\alpha_v\beta_3$ (vitronectin receptor) をも巻き込み、細胞伸張が進行することは報告した⁷⁾。興味あることは血小板膜の 80% 以上を占めている GP IIb/IIIa は β_3 integrin に属しており、fibrin への血小板の接着は γ 鎖末端に存在する dodecapeptides¹⁹⁾と同時にこの RGD domain が重要な働きをしていると推定される。以上の検討から、vas-

cular access の PTA 施行時での圧ストレスへの血管壁の変化として、SF が血管壁より放出され、血小板や種々の細胞を介した、*in situ* での細胞の接着伸展が重要なステップの一つと考えられる。

最後に、PTA 後の血管内凝固の発症機序の検討に関しては、vWF 関連因子群は今回、未検討であり、さらに、PTA 施行時に上昇する SF が、長期的シャントの予後とどのように関連するかについては不明であり、今後の課題と考えられる。さらに症例を積み、上記の確認が必要と考えられた。

結 語

PTA 後の凝固関連因子について検討し、PTA 後 SF が上昇する例が存在し、SF 上昇群では PTA 再狭窄率の上昇が高く、かつ動脈硬化の進展がコントロール群に比し進行していた。SF は PTA 後の予後を検討する際の有用なマーカーと考えられる。さらに vascular access の血栓形成、動脈硬化進展への重要な機能を有する分子と考えられる。

文献

- 1) 大平整爾, 天野 泉: 慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン. 透析会誌 38: 1491-1551, 2005
- 2) Ageno W, Dentali F: Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se. *Thromb Haemost* 100: 181-183, 2008
- 3) Agnelli G, Becattini C: Venous thromboembolism and atherosclerosis: common dominators or different diseases? *Thromb Haemost* 4: 1886-1890, 2006
- 4) Gawaz M, Langer H, May AE: Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 115: 1410-1421, 2005
- 5) Asakura S, Niwa K, Tomozawa T, Yong-ming Jin, Funayama J, Soe G, Forgety F, Madoiwa S, Sakata Y, Hirata H, Matsuda M: Fibroblasts spread on immobilized fibrin monomer by mobilizing fibronectin alpha 5beta1 receptors, together with vitronectin receptors, alpha beta3 on their surface. *J Biol Chem* 272: 8824-8829, 1997
- 6) 水口 潤: Balloon angioplasty 無効例とその対応—失敗例とその評価・対応など—. プラッドアクセスインターベンション治療の実例 1999 (阿岸鉄三, 天野 泉編), p111-114, 秀潤社, 東京, 1999
- 7) 田中朝志, 天野影有裕, 磯貝直朔, 山岸哲也, 福武勝幸: トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT) SRL による TAT の測定の検討. 医学と薬学 31: 203-208, 1994
- 8) 稲井和子, 藤巻道男: フィブリン/フィブリノゲン分解産物 (FDP). 日本臨牀 47: 892-895, 1989
- 9) 松田道生: フィブリノゲンの誘導体, とくに可溶性フィブリンと D-ダイマーについて. その 2. D-ダイマーについて. 血栓止血誌 8: 204-211, 1997
- 10) 古崎文緒: エルピアエース D-D ダイマー II の臨床的有用性. 生物試料分析 29: 301-308, 2006
- 11) 田辺弘之: 血漿 FDP 試薬に用いているモノクローナル抗体 (FDP1-1H10 および FDP2-4B3) の反応性. 医学と薬学 57: 245-252, 2007
- 12) Soe G, Kohno I, Itoh Y, Matsuda M: A monoclonal antibody that recognizes a Neo-antigen exposed in the E domain of fibrin monomer complexed with fibrinogen or its derivatives: Its application to the measurement of soluble fibrin in plasma. *Blood* 88: 2109-2117, 1996
- 13) Kohno I, Inuzuka K, Itoh Y, Nakahara K, Eguchi Y, Sugo T, Soe G, Sakata Y, Murayama H, Matsuda M: A monoclonal antibody specific to the granulocyte-derived elastase-fragment D specific to human fibrinogen and fibrin: An application to the measurement of granulocyte-derived elastase digests in plasma. *Blood* 95: 1721-1728, 2000
- 14) Ruggeri ZM: Platelets and atherothrombosis. *Nat Med* 8: 1227-1234, 2002
- 15) Kuwahara M, Sugimoto M, Tsuji S, Matsui H, Miyata S, Yoshioka A: Platelet shape changes and adhesion under high shear flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 329-334, 2002
- 16) Johnston GI, Kurosky A, McEver RP: Structural and biosynthetic studies of the granule membrane protein, GMP-140, from human platelets and endothelial cells. *J Biol Chem* 264: 1816-1823, 1989
- 17) 松田道生: フィブリノゲンの誘導体, とくに可溶性フィブリン (soluble fibrin) と D-ダイマー (D dimer) について: その生成と存在様式についての考察. その 1. 可溶性フィブリン. 血栓止血誌 8: 24-32, 1997
- 18) 桜井錠治, 中原邦彦: 可溶性フィブリン (SF) 測定の実際とテクニカルな問題点. 日本検査血液学会雑誌 5: 97-107, 2004
- 19) Rand ML, Packham MA, Taylor DM, Yeo EL, Gemmell CH, Patil S, Lam SC: The fibrinogen gamma chain dodecapeptide inhibits agonist-induced aggregation of rabbit platelets and fibrinogen binding to rabbit glycoprotein IIb-IIIa. *Thromb Haemost* 82: 1680-1686, 1999