慢性腎不全における血液凝固能の研究

東京医科歯科大学医学部第二内科（主任 武内重五郎教授）

松井 則明

BLOOD COAGULABILITY IN CHRONIC RENAL FAILURE

Noriaki MATSUI, MD

The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University

概要 尿毒症における凝固能異常の機序を明らかにするために、保存期腎不全（N-HD）（ $n=31$ ）および透析期腎不全（HD）（ $n=28$ ）両群において種々の凝固関連示標を測定した。正常対照群と比較し、N-HDではAPTT、トロンボエラストグラフ（TEG）-r、-kが有意に短縮していた。またTEG-ma、フィブリノゲン（Fbg）、第Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ因子活性、第Ⅷ因子様抗原（ⅧAGN）、高分子キニノゲン（HMWK）、FDP、 α_2 マクログロブリン、C1インヒビター（C1 INH）、高分子フィブリノゲン複合体（HMWFC）が有意に増加していた。またエタノールゲル化試験（EG）、連続希釈硫酸プロタミン試験（SDPS）の陽性率が高かった。N-HDにおいてはHDと比較してもTEG-r、-kが短縮しており、Fbg、TEG-ma、ⅧAGN、C1 INH、FDPの増加が認められた。HDでは正常対照群に比しTEG-r、kが短縮し、Fbg、第Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ因子活性、ⅧAGN、C1 INH、FDP、HMWFCの増加が認められた。EG、SDPSの陽性率も高かった。3群間にPT、第Ⅱ、Ⅴ、Ⅹ、Ⅻ因子活性、血漿プレカリクレイン、アンチトロニンⅢに関する有意差は認められなかった。以上のことから尿毒症においては過凝固状態にあり、透析により部分的に改善する。この過凝固状態はHMWK、ⅧAGNの増加から判断し、血管内皮損傷により内因系凝固機序が活性化されたためではないかと考えられる。

はじめに

尿毒症とはホメオスタシスの維持に重要な役割をはたしている腎の機能が廃絶し、そのため多彩な臨床症状を呈する状態である。その原因としては腎の排泄能低下に伴う水・電解質の貯留、代謝性アシドーシス、窒素代謝産物の蓄積などが重要であるが、カルシウム代謝異常、糖代謝異常、赤血球産生低下などにみられる内分泌異常も軽視できない。血液凝固線溶系についてもホメオスタ

シスの異常がみられ、線溶能の低下、血小板機能異常はよく知られているところである。一方、内因系、外因系よりなる凝固能（以下本論文で凝固能といった場合、血小板を除外した液性の凝固能をさす）については系統的研究は少ないし、あつてもあるものは亢進していると述べ¹⁾、また別のものは低下しているといい²⁾、一定の見解が得られていない。また凝固異常のメカニズムを尿毒症の本態と結びつけて論じたものは少ない。そこで著者は今回、凝固能に関して多くのパラメーターを使用して多方面より系統的検討を加えた。その結果若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1) 対象

透析導入直前で尿毒症状態にある慢性腎不全

〔昭和55年1月16日受稿〕

本論文の要旨は第19、20回日本腎臓学会（昭和51年11月7日）、（昭和52年2月2日）、第6回血拴止血に関する討議会（昭和52年11月12日）および第76回日本内科学会講演会（昭和54年4月6日）で発表した。

患者 (non-hemodialyzed chronic renal failure; 以下non-HDCRF) 31名, 透析導入後6ヵ月以上を経過し安定した状態にある患者 (hemodialyzed chronic renal failure; 以下HDCRF) 28名である。透析患者は1回4~6時間の血液透析を週3回うけている。SLE腎症, 糖尿病性腎症など全身性疾患に伴う腎不全は, その疾患自体により凝固能異常をきたすことが多いので, 対象から除外した。また感染症, 肝疾患などの合併症を有する患者も同様の理由で除外した。正常対照として, 健康人36名 (年令18~51才, 平均年令41才; 男17名, 女19名) についても同様の検索をした。採血は早朝空腹時を原則とし, 透析患者については透析による修飾をさけるため, 透析当日の朝に採血した。抗凝固薬として3.8%クエン酸ナトリウム9分の1容を加え, 線溶により強く影響されるパラコアグレーションテストやfibrinogen/fibrin degradation products (FDP), high molecular weight fibrinogen complexes (HMWFC) については, さらに40単位/mlのアプロチニンを加えた。採血器具および保存容器はすべてプラスチック製品を用いた。直ちに測定する必要のないものは-80℃にて冷凍保存した。

2) 測定項目および方法

プロトロンビン時間 (秒) (PT) は Warner-Rambert社製 シンプラスチンを使用し, Quick一段法で測定した。

活性化部分トロンボプラスチン時間 (秒) (APTT) は, Warner-Rambert社製 プラテリンプラスアクチベーターを使用して測定した。

トロンボエラストグラフr, k (分), ma (mm) (TEG-r, k, ma) は, Hellige社トロンボエラストグラフを用い全血法で測定した。

フィブリノゲン (mg/dl) (Fbg) はチロジン法によつた。第II・V・VII・VIII・IX・X・XI・XII因子凝固活性 (%) (FII・FV・FVII・VIII_{AHF}・FIX・FX・FXI・FXII) はDade社製の各因子欠乏血漿を用い, FII・FV・FVII・FXについてはPTを, VIII_{AHF}・FIX・FXI・FXIIについては

APTTを利用し, いずれも一段法にて測定した。Dade社Auto Fiによる自動分析である。

血漿プレカリクレイン (%) (PK) は, Pentapharm社の血漿カリクレイン用合成発色基質クロモザイムPKを用いたアミド分解法である³⁾。すなわち血漿0.5mlに0.2Mイプシロンアミノカプロン酸 (EACA; 東京化成) 0.5ml, トリスイミダゾールバッファ (0.15M, pH 7.9) 0.5mlを加え, 室温にて15分放置後20mg/mlカオリン (Acid Washed; Fisher Scientific社) 0.5mlにてPKを活性化し, そのアミダーゼ活性を測定した。

高分子キニノゲン (%) (high molecular weight kininogen; HMWK) はUchida and Katoriの方法によつた⁴⁾。ただし正常血漿を100%とした。

第VIII因子様抗原 (%) (VIII_{AGN}) およびC1インヒビター (mg/dl) (C1 INH) はそれぞれHoechst社製抗血清を用い, ロケット免疫電気泳動法によつた。

アンチトロンビンIII (mg/dl) (AT III), α_2 マクログロブリン (mg/dl) (α_2 -MG) についてはHoechst社製免疫拡散板M-パルチゲンを用いた。

連続希釈硫酸プロタミン試験 ($\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, ...) (serial dilution protamine sulfate test; SDPS) は, Dade社製SDPSキットを用いた。

エタノールゲル化試験 (+ or -) (EG) はSanfelippo法によつた⁵⁾。

FDP (μ g/ml) はラテックス凝集法を利用したWelleome社製キットを用いた。

HMWFC (μ g/ml) はカラムクロマトグラフィ法によつた⁶⁾。

尿毒症の程度判定のためBUN, クレアチニン, ヘマトクリット, 血液pH, 総CO₂量を測定した。

得られたデータはStudent's t テストによつて統計処理した。

II. 結 果

1) 臨床検査成績

尿毒症の示標としてはHDCRFに比し, non-HDCRFにおけるアシドーシスの強さが顕著であつた。ヘマトクリット値, クレアチニン値には

Table 1. Clinical data of non-HDCRF and HDCRF.

	BUN (mg/dl)	creatinine (mg/dl)	hematocrit (%)	pH	TotalCO ₂ (mM/L)
non HDCRF	105±27 (mean±SD)	12.2±3.9	20.5±4.8	7.28±0.06	14.1±3.6
HDCRF	90±12	14.6±2.7	22.9±5.3	7.37±0.03	21.1±1.9
P value (non HDCRF vs HDCRF)	<0.05	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001

Fig 1. TEG in chronic renal failure.

C: controls

N: non-hemodialyzed chronic renal failure

H: hemodialyzed chronic renal failure

n: number, SEM: standard error of the mean

Fig 2. PT and APTT in chronic renal failure.

NS: not significant

Fig 3. Extrinsic and common pathway of coagulation system in chronic renal failure.

有意差はなかった。BUNは軽度ではあるがnon HDCRFで有意に高値であつた(表1)。

2) 凝固能検査成績

全血法によるTEGでは図1に示すごとく、non-HDCRFではr, k, maいずれも対照群に比し著しい凝固亢進の所見を示した。HDCRFではnon-HDCRFに比しかなりの改善を認めるが、正常にまでは回復しなかつた。

PT, APTTの結果を図2に示す。PTはnon-HDCRF, HDCRFとも対照群との間に有意差はなかつた。APTTはnon-HDCRF, HDCRFとも正常対照群に比し有意に短縮していた。non-HDCRFでより短縮傾向の強いことがうかがわれたが、HDCRFとの差は有意ではなかつた。

Fbg, F II, F V, F VIIの結果を図3に示す。non-HDCRF, HDCRFとも対照群に比しFbgの著明な増加を認め、non-HDCRFではHDCRFと比較しても有意に増加していた。

F IIはnon-HDCRF, HDCRFとも対照群に比し有意の変動は認められなかつた。

F Vについては、non-HDCRFでは対照群に比し増加傾向を認めたが有意ではなかつた。non-HDCRF, HDCRF間にも有意の差は認められなかつた。

F VIIは変動幅が大きかつたが、全体的に高値でnon-HDCRF, HDCRFとも対照群に比し有意の増加を認めた。non-HDCRF, HDCRF間には有意の

Fig. 4. VIIAHF and VIIAGN in chronic renal failure.

Fig. 5. Intrinsic pathway of coagulation system in chronic renal failure.

差は認めなかった。

図4に示すごとく、VIIAHFの増加は著明で特にnon-HDCRFで高値を示すものが多く認められた。non-HDCRFはHDCRFに比較しても有意に高値であつた。その抗原量VIIAGNの増加はさらに顕著で、対照群が比較的狭い範囲内に集中しているのに比較し、きわめて高値のものが多く、non-HDCRFではその平均は実に526%にも達した。これはHDCRFと比較しても有意に高値であつた。またVIIAHFとVIIAGNの比をみると正常値は1であるが、non-HDCRFの方がHDCRFより有意に低く、non-HDCRFの平均は0.56であつた。

F IX, F X, F XI, F XIIの結果を図5に示す。

Fig. 6. PK and HMWK in chronic renal failure.

F IXは正常範囲にあるものも多い反面、著明に高い例も少なくなく、全体的にはnon-HDCRF、HDCRFとも対照群に比し有意の増加を認めた。non-HDCRFとHDCRFの間には有意の差は認められなかった。

F Xはnon-HDCRF、HDCRFとも対照群との間に有意の差を認めなかった。

F XIはF IXと同様の傾向すなわち正常範囲内にあるものも多い反面、著明な高値を示す例も少なからずあり、non-HDCRF、HDCRFとも対照群より有意に高値であつた。non-HDCRF、HDCRF間には有意の差は認めなかった。

F XIIはnon-HDCRF、HDCRFとも対照群との間に有意の差を認めなかった。

図6にPK, HMWKの結果を示す。PKはnon-HDCRFで低い例が何例かみられたが、変動幅が大きく対照群との間に有意差はなかった。HDCRFも対照群との間に有意差は認められなかった。

HMWKはnon-HDCRFで正常対照群、HDCRFに比し有意に増加していた。

3) 凝固阻止物質

AT IIIはnon-HDCRF、HDCRFとも対照群に比し低下傾向が認められたが、有意ではなかった。

α_2 MGはnon-HDCRFで軽度ながら対照群に比し有意の増加を認めた。non-HDCRF、HDCRF間には有意差は認められなかった。

Fig 7. Inhibitors of coagulation system in chronic renal failure.

Fig 9. FDP in chronic renal failure.

Fig 8. Paracoagulation in chronic renal failure.

C1INHはnon-HDCRF, HDCRFとも対照群より著明に増加していたが, non-HDCRFのほうがより顕著な増加を示した(図7)。

4) 凝固産物

SDPS, EGの結果を図8に示す。両者とも高い陽性率を示したが, non-HDCRFでその傾向がより顕著であつた。なお, SDPS, EGの結果は必ずしも一致しなかつた。

図9に示すごとくFDPはnon-HDCRF, HDCRFとも対照群に比し有意の増加を認め, non-HDCRFではHDCRFと比較しても有意の増加を認めた。

HMWFCはnon-HDCRF, HDCRFとも対照群に比し軽度ないし中等度の増加を認めた。non-HDCRFではより高い傾向がうかがわれたが, その差は有意ではなかつた(図10)。

HMWFC

Fig 10. HMWFC in chronic renal failure.

III. 考 案

今回著者は腎原発性疾患による慢性腎不全の血液凝固能を検討した。non-HDCRFとHDCRFの2群について比較検討したが, それは尿毒症そのものの血液凝固能に及ぼす影響と, 透析によるホメオスターシスの部分的改善が凝固能にいかに関与反映されるかを観察するためであつた。凝固, 凝固阻止, 凝固産物の三つの面から分析した。

non-HDCRFにおいてAPTTが短縮していたが,

この反応系では充分量の血小板第3因子代用物質が加えられているため、血小板第3因子能が低下しているといわれる慢性腎不全においては、その評価は慎重でなければならない。その点、全血法によるTEGは血小板第3因子も含めた全血の凝固過程をより生体に近い状態で、またある程度分析的にもとらえることが可能である⁷⁾。non-HDCRFではr, kとも著明に短縮し、maの増加も著明であり、典型的な凝固亢進の所見である。またnon-HDCRFに高頻度にみられた階段現象も凝固亢進時に認められるとのことである⁸⁾。全血での検査であるためヘマトクリットの影響を受け、ヘマトクリット値の低い場合凝固亢進のパターンに似るといわれる。しかしnon-HDCRFとHDCRFの間にはヘマトクリット値には有意の差は認められなかったが、r, k, maにはいずれも有意の差を認めており、non-HDCRFのTEGパターンは凝固亢進状態の反映と考えてよいと思われる。

またnon-HDCRFではFbg, VIII_{VHF}, VIII_{AGN}が対照群より著明に増加し、F VII, F IX, F XI, HMWKについても明らかな有意の増加を認めた。このうちFbg, VIII_{AHF}, VIII_{AGN}はacute phase reactantsといわれ、体たんぱくの崩壊するような病態において産生の増加する糖たんぱくの一群に属する⁹⁾。末期腎不全においては異化亢進のためにたんぱく、窒素平衡が負となり、代謝産物の体内蓄積がみられ全身臓器障害をきたすので、このようなacute phase reactantsの増加は当然といえよう。また文献的にも腎不全においてFbg, VIII_{AHF}, VIII_{AGN}が増加するという報告が散見される¹⁰⁾。もちろん、このような反応性増加だけでなく、たとえばVIII_{AGN}は血管内皮損傷時に著しく増加するといわれ、Fbgに関しても慢性的な血管凝固症候群では消費を上回る産生の増加があるといわれている。尿毒症においてもいろいろな要因が複合して増加していると考えられる。

次にF V, F VII, F IX, F XIの増加についてであるが、これらの因子活性の増加が物質としての濃度増加によつてもたらされたものか、それとも

1分子あたりの活性が増強したためのものかということが問題となる。というのは、1段階法による測定ではF VII, VIII_{AHF}, F IX, F XIは活性化されたF Xの作用をうけると1分子あたりの活性が増強するといわれる^{11)~13)}。また、F V, F VII, VIII_{AHF}はやはり微量のトロンビンの作用をうけると、その活性が増強する^{11)~13)}。さらにF VII, F IXは血漿がガラス面と接触すると、その活性が増強するといわれる¹⁴⁾。F VIIはcold activationといつて一夜4℃で放置するとその活性を増強することが知られているが、この現象はPKが先天的に欠損している患者血漿ではみられないことから、このF VIIの活性増強には血漿カリクレインが関与するといわれている¹⁵⁾。したがって何らかの原因により凝固活性化のひきがねがひかれ、流血中にトロンビン、活性化F X、血漿カリクレインのようなすでに活性化された凝固因子が存在する場合、F V, F VII, VIII_{AHF}, F IX, F XIが一部既に活性化されて存在し、活性測定に際して高値を示す可能性もありうる。採血の過程で活性化される可能性もあるが、同様の採血法で行なつた対照群ではそのような異常値は認められておらず、やはり生体内のできごとを反映していると考えられる。なお、2段階法による測定ではこのような現象はないが、これは測定操作の途中で活性増強をきたした凝固因子が吸着剤に吸着されるためであるといわれる。したがって、2段階法では前駆物質のみを測定するので、むしろ活性低下という結果になることもある。今回は1段階法による測定のみで、抗原量もVIII_{AGM}以外は測定していないので断定的なことはいえないが、ビタミンK依存性の凝固因子であるF II, F VII, F IX, F Xのうちこのような活性増強の現象が認められないF II, F Xが、対照群との間に有意差がないこと、正常範囲にあるものも多い反面、著明な高値を示すものがあることなどから、F VII, F IXの因子活性の増加は流血中に何らかの原因により産生された活性化F X、トロンビンなどが存在するためにおこつた現象と考えるのが自然と思われる。したがって、

F VIIの増加はかならずしも外因系凝固機序の活性化を示すものではなく、血漿カリクレインや活性化FXの作用の結果である可能性が大である。

PK, HMWKは元来、組織のカリクレイン・キニン系に対し、血漿のそれを構成する物質として知られていたが、近年、その先天性欠損患者においてAPTTが著明に延長することから新たに接触相に位置する凝固因子として注目をあびているものである。PKはnon-HDCRFで対照群に比しパラツキが大きく、またHMWKは有意に対照群より増加しており、non-HDCRFにおける接触相の活性化が示唆された。VIIIAGNの著明な高値からも示されるように、non-HDCRFにおいては血管内皮損傷が強く示唆され、その損傷部位で内因系凝固の接触活性化がおこることは十分に考えられることである。

凝固に対し阻止的に働くもので、今回検討したのはAT III, α_2 MG, C1INHであつた。AT IIIはもつとも重要なアンチトロンビンであり、 α_2 MGは非特異的プロテアーゼインヒビターとしてトロンビンを阻害する。non-HDCRFではAT IIIは若干低下傾向を認めるものの有意ではなく、 α_2 MGは軽度増加していた。したがって総合的アンチトロンビン作用としては正常人とほとんど差はないと考えられる。一方、C1INHは主として接触相に働く阻止物質であるが、non-HDCRF, HDCRFとも著明に増加していた。これはFbgなどと同様、この物質がacute phase reactantsの一つであるためであろう。もちろん接触活性化に対する反応として現われた現象であることも否定できない。

さて、以上のような内因系、外因系の凝固因子の活性増加は、最終的にはフィブリンの形成に至らなければ真の凝固亢進とはいいいがたい。このフィブリン形成に関する分析のためにとつた方法は、SDPS, EG, FDP, HMWFCであつた。SDPS, EGは可溶性フィブリンモノマーの硫酸プロタミン、エタノールによるパラコアグレーションを利用したものである。EGはFbgが高値の場合偽陽性を呈するといわれる¹⁶⁾が、SDPSはフィブリン

モノマー、早期FDPにのみ感受性があるといわれ、最近では臨床的にはフィブリンモノマーの検出にはもつばらこのSDPSが使用される。半定量であるため詳細な分析には向かない。FDPは凝固にひきつづきおこる二次線溶によつて出現するもので、一次線溶によつても血中に増加する点、厳密な意味での凝固の示標としては疑問がある。これに対しHMWFCはFbgがフィブリンあるいはその分解産物と結合し、より高分子となつたものをカラムクロマトグラフィーにて分離定量するものである。in vitroでは血漿に微量のトロンビンを加えると増加するが、プラスミンでは増加しない。その出現時間はやく、消失もはやいことからHMWFCは血管内凝固の鋭敏かつ特異的示標として有用と考えられる¹⁷⁾。non-HDCRFではSDPS, EGの陽性率が高く、FDPも増加しており、血管内フィブリン形成の可能性が強く示唆された。そこでより直接的な証明ということでHMWFCを測定したところ、軽度ないし中等度に増加していた。これはnon-HDCRFにおいては、軽度ながらもたえず血管内凝固のおこっていることの一つの証明と考えられる。一方、HDCRFではnon-HDCRFにみられる凝固能の亢進が全般的に改善されていた。症例によつては完全に正常のものもみられた。

さて、non-HDCRF, HDCRFのこのような凝固亢進状態はいかなる機序によりおこるのであろうか。凝固因子がいくら増加しても凝固のひきがねがひかれなければ、フィブリンの形成はおこらない。生体内に生じうる凝固のひきがね因子としては組織の崩壊、血液有形成分の破壊などによるトロンボプラスチンの流血中への出現、免疫複合体、血管内皮損傷による内因系凝固の活性化、血小板第3因子の放出などが考えられる。しかし、尿毒症では著明な血小板機能障害があり、このような血小板が凝固能亢進の原因となるとは考えにくい。また組織の崩壊は機械的な損傷と異なり、血管の断裂はなく、したがって、組織トロンボプラスチンの血中への流入は困難である。赤血球寿

命の短縮も軽度で、これも主たる原因とは考えられない。また尿毒症のこのような凝固亢進所見は多のう胞腎、腎盂腎炎のような免疫学的機序を介さない原疾患による腎不全にも一様に認められるので免疫複合体による可能性も低い。一方、尿毒症における代謝性アシドーシスが、血管内皮の代謝に及ぼす影響には無視しえないものがあると考えられる。また、血管内皮細胞に対して毒性を有する未知の毒素 (toxin) の影響も考えられる。なぜならば、血液pHの低下は細胞内酵素の活性を低下させるであろうし、uremic toxinsのなかには細胞毒性の強い分画もあるといわれる。Yamada and Nakagawa¹⁸⁾はラット肝細胞を透析時の限外濾液で組織培養した結果、比較的低分子量の分画に細胞毒性の強い物質が含まれていることを示した。これらの毒性が血管内皮細胞に働くとすれば、これが内皮細胞の脱落をまねき、組織トロンボプラスチンの放出、内因系凝固の接触活性化をひきおこすことは十分に考えられる。そのほか慢性腎不全では高脂血症、高血圧症、高尿酸血症、二次性副甲状腺機能亢進症などが高頻度にみられるが、これらも血管障害の大きな要因になるものと考えられる。このような血管内皮損傷を裏付ける一つの傍証として、第Ⅷ因子の特異な動態がある。ⅧAGNは血管内皮細胞と骨髄の巨核球内で合成されることが知られている¹⁹⁾。ⅧAHFの産生部位は現在のところ不明である。したがって、血管内皮が損傷を受けた場合、ⅧAGNの増加、ⅧAHF/ⅧAGNの低下がみられ、これらは血管内皮障害の良い示標であるともいわれる²⁰⁾。non-HDCRFではⅧAGNは $526 \pm 285\%$ ときわめて高値であつた。また、ⅧAHF/ⅧAGNも 0.56 ± 0.45 と低下していた。さらにnon-HDCRFにおけるPK値のバラツキ、HMWKの増加、C1INHの著明な増加などは内因系凝固の接触活性化を強く示唆するものである。これらの事実から直ちに尿毒症→血管内皮損傷→凝固活性化のパターンを証明しえたとするのは危険であり、今後血管壁の形態学的面からの検討なども行なわなければならないが、一つの仮説

としては一応矛盾のないものと考えられる。

IV. 結 論

Non-HDCRF, HDCRFの血液凝固能を検討し、次の結論をえた。

1) non-HDCRFにおいてはAPTT, TEG-r, kの短縮, TEG-ma, Fbg, FⅡ, FⅦ, ⅧAHF, ⅧAGN, FⅨ, FⅪ, HMWKの増加, ⅧAHF/ⅧAGNの低下を認めた。それらを反映してフィブリン形成の示標であるパラコアグレーションの高い陽性率, FDPおよびHMWFCの増加を認めた。

2) HDCRFでは凝固能の改善を認めたが、完全な回復はえられなかつた。

3) 凝固能亢進の原因としては、ⅧAGN, ⅧAHF/ⅧAGN, PK, HMWKの動きなどから判断し、代謝性アシドーシス, uremic toxinsの蓄積などにもとづくと思われる血管内皮損傷が示唆された。

謝辞 ご協力いただいた 横須賀共済病院 笹岡拓雄 人工腎臓室長、金山正明内科部長はじめ諸先生、血液検査室 鈴木節子主任、HMWK測定についてご指導下さった 北里大学薬理学教室 内田泰先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Egeberg O: Blood coagulation in renal failure. Scand J Clin Lab Invest 14: 163, 1962.
- 2) 佐竹清人: 腎と血液凝固. 日血会誌 26: 767, 1964.
- 3) Svendsen L, et al: Synthetic chromogenic substrates for determination of trypsin, thrombin and thrombin-like enzymes. Thromb Res 1: 267, 1972.
- 4) Uchida Y and Katori M: Differential assay method for high molecular weight and low molecular weight kininogens. Thromb Res 15: 127, 1979.
- 5) Sanfelippo MJ, et al: Protamine sulfate test for fibrin monomers. Amer J Clin Pathol 56: 166, 1971.
- 6) 鈴木節子, 松井則明: 高分子フィブリノーゲンおよびフィブリンの複合体 (HMWFC) について. I. 測定法の検討. 臨床血液 20: 901, 1979.
- 7) 坪倉篤雄: Thrombelastograph からみた血液凝固異常. 臨床病理 19: 544, 1971.
- 8) 坪倉篤雄: トロンボエラストグラムによる血液凝固異常診断の基礎. 臨床科学 9: 653,

- 1973.
- 9) Brozovic M: Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis. *Brit Med Bull* 33: 231, 1977.
  - 10) Kazatchkine M, et al: Bleeding in renal failure. *Brit Med J* ii: 612, 1976.
  - 11) Niemetz J and Nossel HL: Activated coagulation factors: In vivo and in vitro studies. *Brit J Haematol* 16: 337, 1969.
  - 12) Radcliffe R and Nemerson Y: Activation and control of factor VII by activated factor X and thrombin. *J Biol Chem* 250: 388, 1975.
  - 13) Bennett B: Coagulation pathway: Interrelationships and control mechanisms. *Semin Hematol* 14: 301, 1977.
  - 14) Rapaport SI, et al: The effect of glass upon the activity of the various plasma clotting factors. *J Clin Invest* 34: 9, 1955.
  - 15) Saito H and Ratnoff OD: Alteration of factor VII activity by activated Fletcher factor (a plasma kallikrein): A potential link between the intrinsic and extrinsic blood clotting systems. *J Lab Clin Med* 85: 405, 1975.
  - 16) Gurewich V, et al: A comparative studies of precipitaiton and paracoagulation by protamine sulfate and ethanol gelation tests. *Thromb Res* 2: 539, 1973.
  - 17) Alkjacsig NK, et al: Pathophysiological response of the blood coagulation system in acute glomerulonephritis. *Kidney Int* 10: 319, 1976.
  - 18) Yamada T and Nakagawa S: Analyses of uremic ultrafiltrate: A possible coincidence of highly toxic small molecular fraction with guanidine derivatives. *Trans Amer Soc Artif Int Organs* 22: 155, 1976.
  - 19) Nachman R, et al: Synthesis of factor VIII antigen by cultured guinea pig megakaryocytes. *J Clin Invest* 60: 914, 1977.
  - 20) Boneu B, et al: Factor VIII complex and endothelial damage. *Lancet* 1: 1430, 1975.