

原 著

ヘパリン凝固時間(H.C.T.)の臨床的適用に関する研究

—とくに凝固能亢進状態について—

渡 辺 恒 夫

信州大学医学部第二内科学教室(主任:小田正幸教授)

STUDIES ON CLINICAL APPLICATION OF
HEPARIN CLOTTING TIME(H. C. T.)
ESPECIALLY ON THE HYPERCOAGULABLE STATE
Tsuneo WATANABEDepartment of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. M. Oda)key words: ヘパリン凝固時間、血栓形成機序、凝固能亢進状態、
血小板粘着、血小板第4因子

I. 緒 言

脳動脈や冠動脈の硬化に血栓形成がしばしば合併し、直接生命を左右することは日頃よく経験するところである。また粥状硬化巣に形成された血栓が剥かれ、塞栓をおこすことも決してまれなことではない。

これら血栓塞栓性疾患については古くから話題が提供されていて、その臨床、病理ならびに病態生理生化学的検討は枚挙にいとまがないほど報告されている。ことに最近、成人病学の分化が社会の要請となるに及んで、この分野の中で血栓症の対策が重要な課題の一つとしてclose upされているのは、一つには血栓塞栓性疾患の発生が年々増加しているという事実から、もう一つには本症の臨床を解析するなかで、これら疾患の病態がきわめて複雑で、個々の要因が生体を場として、いかようにoverlapping reactionをなしているかを整理する必要に迫られているからであろう。

そもそも血栓とは生体の血管内に異常に生成された血液成分を中心とした凝血塊で、血栓形成がおこること自体が病的現象である。これは、いわば過剰な生体反応であって、元来血管ないし組織の損傷があつて出血をきたすさいには、血液凝固の一連の機序が作動して止血が完了する。血液凝固学といわれる領域での多くの研究成果(後述)が、これら止血機序についての解答を多方面にわたって出しているこ

とは衆知の通りである。この止血現象が破綻部位を修復して出血を阻止して終るといふ限りでは、これは合目的な生体防禦反応であるが、部位により、また発生する臓器によっては損傷部位周辺に惹起される生体反応は、例えば脳血栓にしる心筋硬塞にしる、本来の姿にもどすべき作用が、むしろ結果として生体に不利な状態を招来してしまっている。つまり過剰な生体反応がおこなわれたのである。血栓形成を惹起する要因の一つとして凝固能亢進状態、あるいは血栓準備状態という概念が使われている。これは血管内で血液が流動性をそこない、血栓が作られやすい状態におかれていることを指すことで、概念としては理解できるが、きわめて漠然としていて曖昧であるという非難はまぬかれない。この考え方については後に整理して検討するが、凝固能亢進状態の主役となる成分によって研究者間で多少のずれがみられていて、論議の焦点ともなっている。

一方、血栓症の診断、あるいは血栓症の予知に役立つ検査法については、これまた種々であり、日常の臨床に困難をきたしていることも卒直にみとめなければならぬ。従来検討され、汎用されてきている血液凝固検査法は、例えば、血友病患者の発見とか、肝障害、腎障害による出血を解明するといった、いわば低凝固状態の検出にはきわめてすぐれているが、反対の状態、つまり凝固能亢進の状態を反映するか否かについては甚だしく疑問が残されている。

また、かりに個々の凝固因子の異常な高値が証明されたとしても、直ちにそれが凝固能亢進を意味しているともいいがたく、得られた値が疾病の原因となるのか、結果と解すべきかの判断に苦しむことが多い。

このように血栓症をめぐるの問題は山積している、それだけにこれらに関する研究は莫大なものがあるが実際の臨床について検討を加えた報告は意外と少ない。

著者は臨床例を検討しながら主として血栓症の screeningを試みて、かつてGormsen⁽¹⁾によって完成された Heparin Tolerance Test in vitro⁽¹⁾を一部改変した Heparin Clotting Time を手段とし、日常しばしば遭遇する血栓塞栓性疾患—すなわち脳血栓症、高血圧症、虚血性心臓病、これに血管障害の頻発する糖尿病患者を対象として検討する過程で興味ある 2, 3 の成績をえたので報告し、あわせてこれまでの成績を文献的に検討整理し、凝固能亢進状態の概念について述べる。

II 対象ならびに方法

A. 対象

対象症例は信州大学医学部第 2 内科の入院および外来患者で、比較的臨床診断が明らかな症例を選んだ。症例の内訳は、表 1 のように、虚血性心臓病 21 例（狭心症 11 例：40~60 才台、心筋硬塞 10 例：40~70 才台）、脳血管障害群 24 例（脳血栓症 14 例：40~70 才台、脳出血 10 例：30~70 才台）、高血圧症 33 例（40~70 才台）、糖尿病 48 例（30~70 才台）、心臓弁膜症 12 例（10~40 才台）の計 138 症例である。これら対象として選んだ症例は病因論上、とくに血液凝固能亢進が問題にされる症例である。心筋硬塞、脳血管障害群の大部分の症例は発症 3 ヶ月以内のものである。

表 1 対象として選んだ症例
(当科入院ならびに外来患者)

臨床診断	例数
虚血性心臓病	21
狭心症	11
心筋硬塞	10
脳血管障害	24
脳血栓症	14
脳出血	10
高血圧症	33
糖尿病	48
心臓弁膜症	12
計	138

B. 測定項目ならびにその方法

1. 採血法

被検血液は早朝空腹時に肘静脈より溶血を避け、シリコン処理注射筒で、血液 4.5ml を採血し、これをあらかじめ 3.1% クエン酸ソーダ溶液 0.5ml を入れたシリコン処理遠心管に移し、直ちに混和し、使用直前まで水中 (4℃) に浸し、採血後 4 時間以内に以下の測定を行なった。

2. ヘパリン凝固時間 (以下 HCT と略す)

a. HCT 測定法

ア) シリコン処理遠心管に採った検体を 1,000rpm 5 分間遠沈し、血漿を分離する。この血漿は血小板多血漿である。

イ) あらかじめ 37℃ 恒温槽中に立てておいた内径 8mm、長さ 10cm のシリコン処理小試験管 2 本に、上記の血小板多血漿を 0.2ml ずつ分注し、直ちに 1mg/dl のセライト浮遊液 (後述) 0.1ml を加える。

ウ) 3 分間 incubate 後、4 u/ml のヘパリン—カルシウム試薬 (後述) を 0.1ml ずつ加えて軽く振盪する。同時に秒時計を発動させる。

エ) 以後は、Lee & White の全血凝固時間測定法と同様に、試薬追加後 3 分目から第 1 試験管を 30 秒ごとくに傾け、その凝固をまち、第 2 試験管に移っていく。このようにして第 2 試験管に凝塊ができた時に、秒時計を止める。この所要時間が求めるヘパリン凝固時間となる。

b. 試薬について

ア) ヘパリン—カルシウム試薬は、ノボ社製ヘパリン (1,000u/ml のもの) 1ml に生食水を加えて 500ml としたものを調整し Stock solution として 4℃ に保存する。これと、M/20 CaCl₂ 溶液を使用直前に等量ずつ混和する。

イ) 次に、使用抗凝固剤として、原法⁽¹⁾では 3.8% クエン酸ソーダを使用しているが、著者は 3.1% のものを使用した。これは同一検体にトロンボテストを実施してから HCT 測定を行なうさいの便を考えたものである。

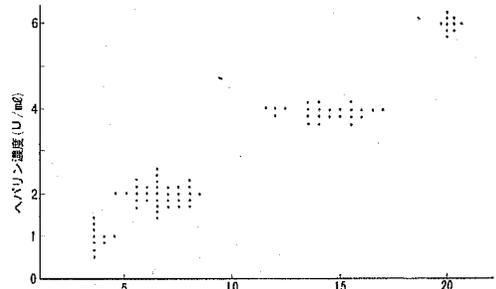


図 1 ヘパリン濃度による H.C.T. の変動

c. 測定方法に対する検討

ア) 4 u/ml のヘパリン溶液を用いた理由

基礎的実験として、まずヘパリン濃度によるH.C.T.の変動について検討した。健康成人血漿で1 u/mlから6 u/ml濃度のヘパリン溶液を用いてH.C.T.を測定してみると、図1のようになり、1 u/ml濃度では全例4分30秒以内であり、また6 u/ml濃度のものでは全例20分以上となり、測定に長時間を要するため使用不相当と考えた。2 u/mlと4 u/mlのヘパリン溶液を用いた場合には、各々5分から8分30秒、および11分30秒から17分までに分布している。元来、本法はその短縮例をとらえることを目的としたことから、4 u/mlヘパリン溶液を用いた場合の方が短縮例をとらえやすく、また短縮例の短縮の程度を知るのに好都合であると判断した。したがって、ここではH.C.T.測定試薬として4 u/ml濃度のヘパリン溶液を用いることにした。

イ) セライト浮遊液を加えた理由

セライト浮遊液をH.C.T.測定系列に加えたのは、セライト浮遊液を加えない場合には、2 u/ml濃度のヘパリン溶液でも30分以上に延長し、長時間を要し、検査法としては不利と考えられた。セライト浮遊液を加えることにより、部分的に活性化されているにすぎない血漿中の接触因子の完全な活性化をはかりH.C.T.の短縮を意図した。

3. プロトロンビン時間

Quickの原法に準じた松岡一段法⁽²⁾によっておこなったが、組織トロンボプラスチンとしてはLyoplastinを使用した。プロトロンビン時間の正常値は10.0~12.0秒である。

4. 部分トロンボプラスチン時間partial thromboplastin time(以下P.T.T.と記す)

Langdellの変法⁽²⁾によった。すなわち、被験血漿CaCl₂液、P.T.T.試薬を37°Cに3分間放置し、次いで、P.T.T.試薬0.1mlと血漿0.1mlを小試験管に入れ、2~3分間放置後M/40CaCl₂ 0.1mlを加え、秒時計を発動し、37°Cで凝固するまでの時間を測定するP.T.T.の正常値は40~80秒である。なお、P.T.T.試薬はPlatelinを使用した。

5. フィブリノゲン量

チロゲン法にもとづいた教室の改良法⁽²⁾によって測定した。正常値は年齢による変動が考慮されるが200~350mg/dlである。

III. 成績

A. 健康成人ならびに各種疾患におけるH.C.T.

1. 健康成人のH.C.T.

健康成人24名(30~40才台)を対象として、H.C.T.を測定してみると、図2のように、11分30秒より17分までに分布し、その平均値および標準偏差は14.4±1.4分であった。したがって、11分30秒より短いものを短縮とし、凝固能亢進状態の疑いがあるものとみなすことにした。

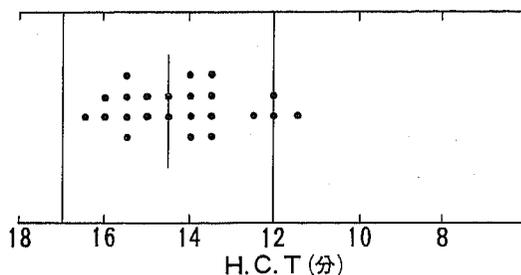


図2 健康者のH.C.T.値

2 虚血性心臓病におけるH.C.T.

ここで対象とした症例は、心筋硬塞10例、狭心症11例の計21例である。これら虚血性心臓病患者のH.C.T.を測定してみると、図3の如く、心筋硬塞群では6分から10分30秒までを示し、狭心症群では6分30秒より14分を示した。心筋硬塞群および狭心症群の各々の平均値をみると共に9分で著明に短縮している。また1例を除く全例が12分以下の短縮値を示し、全症例21例中20例(95.2%)に凝固能亢進状態とみなされる成績をえた。

3. 脳血管障害群におけるH.C.T.

対象とした症例は、表1のように、脳血栓症14例、脳出血10例の計24例である。そのH.C.T.を測定してみると、図3のように、6分30秒より17分までの間に分布し、その平均値は12分で正常の下限値である。しかし、脳血栓症についてのみみると、6分30秒より15分で凝固し、その平均値は11分30秒を示し、H.C.T.の軽度の短縮傾向がみとめられ、さらに、14例中7例は12分以下を示している。脳出血群では8分30秒から17分の間に分布し、その平均値は13分であって、これは正常範囲の値で全体として短縮傾向はみとめられないが、10例中5例では12分以下の値を示した。すなわち、脳血管障害群でのH.C.T.の平均値は12分で正常値の下限を示し、全体として短縮傾向はみとめられなかったが、12分以下の凝固能亢進

状態にあるとみなされる短縮値を示した症例は全例の50%にみとめられた。

4. 高血圧症におけるH. C. T

対象とした高血圧症33例におけるH. C. Tは、図3のように、6分30秒から17分の範囲にあり、その平均値は12分で正常範囲である。また正常の下限值12分以下を示した症例は24例(72.7%)に及んだ。

5. 糖尿病におけるH. C. T.

対象とした糖尿病患者48例におけるH. C. T. は、図3のように、7分から17分30秒の範囲に分布し、平均値は11分30秒で短縮傾向がみとめられた。また12分以下の異常短縮値を示した症例は、全症例中28例(58.3%)にみとめた。

6. 心臓弁膜症におけるH. C. T.

対象症例はリウマチ性心臓弁膜症10例、先天性心臓病(心房中隔欠損)2例の計12例である。

そのH. C. T. は9分30秒から16分30秒までに分布し、平均値は13分30秒であった。これは正常範囲の値で短縮傾向はみられず、また12分以下の値を示した症例は3例(25%)にすぎない。

小括

以上の成績を要約すると、虚血性心臓病の大部分の症例(95.2%)と、脳血管障害群、高血圧症および糖尿病群の50~70%に当る例に凝固能亢進状態とみなされるH. C. T. の著明な短縮がおこっていた。すなわち、心臓弁膜症も含めたわれわれが対象とした全症例の63%にH. C. T. の短縮をみとめた。

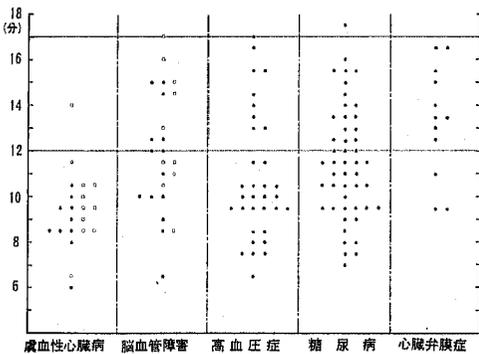


図3 各種疾患におけるH.C.T.

B. 各種疾患におけるプロトロンビン時間

1. 虚血性心臓病におけるプロトロンビン時間

虚血性心臓病21例でプロトロンビン時間を測定してみると、図4のように、9.4秒から12.3秒までに分布しているが、症例の大部分は正常範囲内にあり、正常値以下の短縮値を示したものは3例(14.3%)に

すぎない。また、その平均値は10.8秒で正常範囲で、短縮傾向はみとめられない。

2. 脳血管障害におけるプロトロンビン時間

脳血管障害群24例のプロトロンビン時間は、図4のように、9.4秒から12.1秒までに分布し、全例の2例(8.3%)で正常値以下の短縮値をみたにすぎない。その平均値も10.9秒を示し、これも正常範囲内の値で、全体として短縮傾向はみとめられない。

3. 高血圧症におけるプロトロンビン時間

高血圧症33例でのプロトロンビン時間は、図4のように、9.4秒から12.8秒に分布し、大部分の症例は正常範囲内の値を示し、正常の下限值以下の値を示した症例は4例(12.4%)にすぎなく、また平均値も10.8秒で、正常範囲であった。

4. 糖尿病におけるプロトロンビン時間

糖尿病患者48例でのプロトロンビン時間は、図4のように、9.4秒から12.3秒までに分布し、大部分の症例が正常範囲内にあり、正常値以下の短縮値を示した症例は3例(6.1%)にすぎない。さらにその平均値も11.1秒で短縮傾向はみとめられない。

5. 心臓弁膜症におけるプロトロンビン時間

心臓弁膜症12例でのプロトロンビン時間は、図4のように、10.1秒から12.8秒までに分布し、全例正常値範囲の値を示した。また平均値も11.6秒で正常値であった。

小括

血栓塞栓性疾患で、プロトロンビン時間を測定してみると、正常値以下の異常短縮値を示した症例数は全症例の8.7%にすぎない。

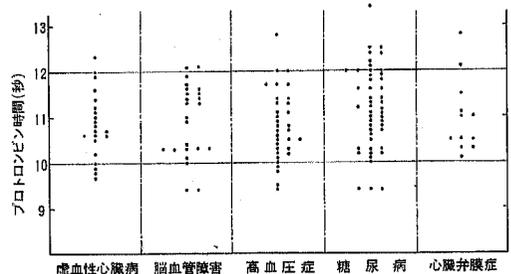


図4 各種疾患におけるプロトロンビン時間

C. 各種疾患におけるP. T. T.

1. 虚血性心臓病におけるP. T. T.

虚血性心臓病21例でのP. T. T. は、図5のように、36.1秒から91.2秒に分布し、大部分が正常範囲内に

あり、正常値以下の異常短縮値を示した症例は1例(4.7%)にすぎない。その平均値も62.5秒で正常値で、短縮傾向はみとめられない。

2. 脳血管障害群におけるP. T. T.

脳血管障害群24例でのP. T. T. は、図5のように、34.6秒から81.1秒に分布し、大部分の症例が正常範囲内にあり、1例(4.1%)のみ正常値以下の短縮値を示したにすぎない。その平均値も62.2秒で、短縮傾向はみとめられない。

3. 高血圧症におけるP. T. T.

高血圧症33例でのP. T. T. は、図5のように、42.7秒から87.1秒までに分布し、1例に延長をみたが、残り全例正常値節間の値を示した。

その平均値も61.1秒で、短縮傾向はみとめられない。

4. 糖尿病におけるP. T. T.

糖尿病患者48例でのP. T. T. は、図5のように、44.2秒から81.8秒に分布し、症例の大部分は正常範囲内にあり、正常値以下の短縮値を示した症例は1例もみられず、その平均値も61.7秒で、短縮傾向はみとめられない。

5. 心臓弁膜症におけるP. T. T.

心臓弁膜症12例でのP. T. T. は、図5のように、42.9秒から93.5秒までに分布し、正常値以下の短縮値を示した症例はみられず、その平均値も58.8秒で、短縮傾向をみとめない。

小括

症例の大部分はP. T. T. が正常範囲内にあり、正常値以下の異常な短縮値を示した症例が虚血性心臓病および脳血管障害群で各1例みられたのみであり全症例の1.4%にすぎない。

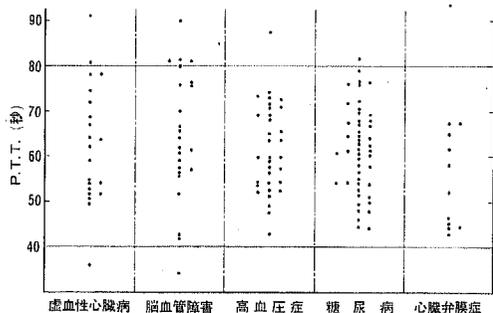


図5 各種疾患におけるP.T.T.

D. 各種疾患におけるフィブリノゲン量

1. 虚血性心臓病におけるフィブリノゲン量

虚血性心臓病21例でのフィブリノゲン量は、図6のように、190.2mg/dlから416.0mg/dlの値を示し、正常域上限(350mg/dl)を上回る高値を示した症例が5例(23.8%)みとめられた。その平均値は303.9mg/dlで、正常範囲内である。

2. 脳血管障害群におけるフィブリノゲン量

脳血管障害群24例でのフィブリノゲン量は、図6のように、184.2mg/dlから391.2mg/dlに分布し、正常値の上限を上回る高値を示した症例数は2例(8.3%)にすぎなく、大部分は正常範囲内であった。その平均値は281.2で、増加傾向はみとめられない。

3. 高血圧症におけるフィブリノゲン量

高血圧症33例でのフィブリノゲン量は、図6のように、148.6mg/dlから422.0mg/dlに分布し、全症例中の4例(12.1%)に正常値上限を上回る高値がみられた。また大部分が正常値範囲で、増加傾向はみとめられない。

4. 糖尿病におけるフィブリノゲン量

糖尿病患者48例でのフィブリノゲン量は、図6のように、153.4mg/dlから422.0mg/dlに分布し、大部分の症例が正常範囲の値を示しているが、正常値上限を上回る高値を示した症例が4例(8.3%)みられた。平均値は247.2mg/dlで、増加傾向はみとめられない。

5. 心臓弁膜症におけるフィブリノゲン量

心臓弁膜症12例でのフィブリノゲン量は、図6のように、190.2mg/dlから386.3mg/dlを示し、症例の大部分は正常範囲内で1例(8.3%)のみ正常値上限を上回る高値がみられた。またその平均値は261.5mg/dlで、正常値範囲である。

小括

血栓塞栓性疾患において、フィブリノゲン量は著しく増加するという報告が多いが、著者の成績では、正常値上限(350mg/dl)を上回る異常高値を示した症例は、全症例の12%にすぎない。

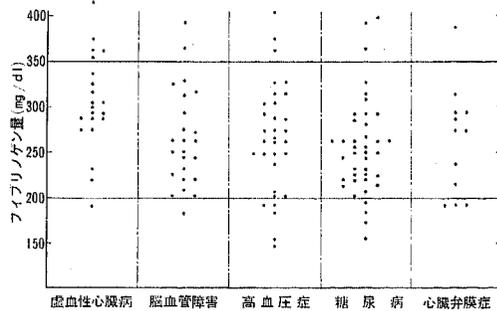


図6 各種疾患におけるフィブリノゲン量

E. 各種疾患におけるH. C. T. と他の凝固学的検査値との関係

1. H. C. T. とプロトロンビン時間との関係

H. C. T. とプロトロンビン時間との間には、図7, 8, 9, 10, 11, のように、H. C. T. 短縮とプロトロンビン時間との相関は、いずれの疾患においてもみとめられない。

2. H. C. T. とP. T. T. との関係

H. C. T. とP. T. T. との間にも、図12, 13, 14, 15, 16に示すように、いずれの疾患においても相関はみとめられない。

3. H. C. T. とフィブリノゲン量との関係

H. C. T. とフィブリノゲン量の間には、図17のように健康成人で相関係数 $\gamma = -0.284$ と逆相関がみとめられている。各種疾患においても、図17, 18, 19, 20, 21に示すように、H. C. T. 短縮とフィブリノゲン増量との間に相関関係がみとめられ、虚血性心臓病(図18)では相関係数 $\gamma = -0.538$ 、脳血管障害群(図19)では $\gamma = -0.781$ 、高血圧症(図20)では $\gamma = -0.551$ 、糖尿病(図21)では $\gamma = -0.904$ 、心臓弁膜症(図22)では $\gamma = -0.400$ といずれの疾患においても有意の逆相関をみとめた。

以上の成績を要約すると、表2、表3のようになる。表2は各種症患における各検査で、凝固能充進

状態にあるとみなされる異常値を示した症例数(%)を、示したものである。

虚血性心臓病の大部分の症例(95.2%)と、脳血管障害群、高血圧症および糖尿病患者群の50~70%に当る症例に凝固能充進状態にあるとみなされるH. C. T. の著明な短縮がみられ、心臓弁膜症例も含めた著者が対象とした全症例の63%に、H. C. T. の短縮をみた。しかるに、その他の検査においては、プロトロンビン時間では全症例の8.7%に、P. T. T. では1.4%に、フィブリノゲン量では12%に異常値をみとめたにすぎない。

表3は各種凝固検査成績の平均値を示したものである。H. C. T. についてみると、心臓弁膜症を除く他の疾患では、その平均値が正常値下限の12分あるいはそれ以下の短縮値を示しており、全体として凝固能充進状態の傾向にあるものと考えられる。

プロトロンビン時間およびP. T. T. では、いずれの疾患においても、その平均値は正常値範囲であり、短縮傾向はみとめられない。フィブリノゲンにおいても、平均値は正常範囲内である。

またH. C. T. と他の血液凝固学的検査値との関連をしらべてみると、フィブリノゲンにおいては、著者が対象とした血栓塞栓疾患の全症例で、相関係数 $\gamma = -0.535$ と有意の相関をみとめた。

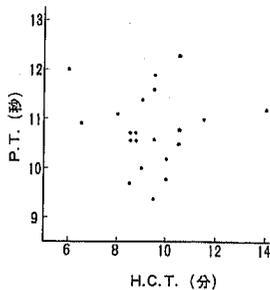


図7 虚血性心臓病におけるH.C.T.とP.T.との関係

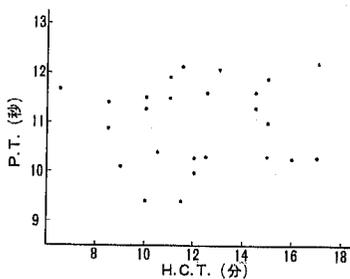


図8 脳血管障害におけるH.C.T.とP.T.との関係

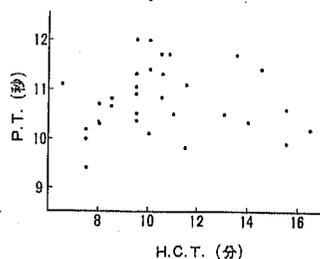


図9 高血圧症におけるH.C.T.とP.T.との関係

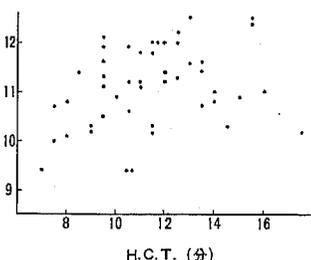


図10 糖尿病におけるH.C.T.とP.T.との関係

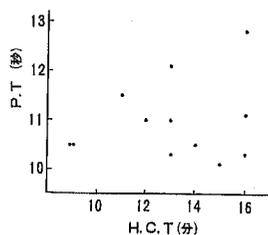


図11 心臓弁膜症におけるH.C.T.とP.T.との関係

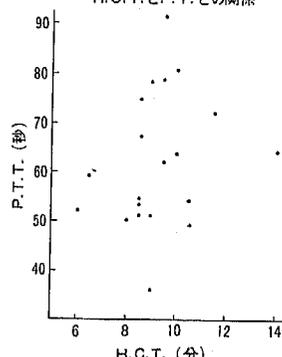


図12 虚血性心臓病におけるH.C.T.とP.T.T.との関係

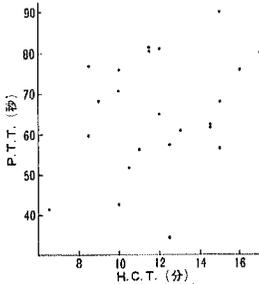


図13 脳血管障害における H.C.T.とP.T.T.との関係

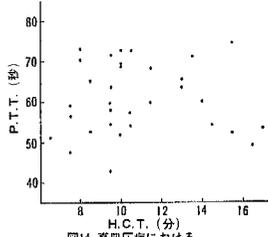


図14 高血圧症における H.C.T.とP.T.T.との関係

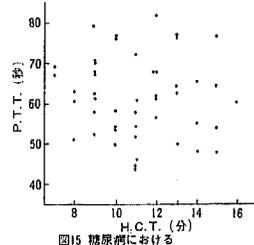


図15 糖尿病における H.C.T.とP.T.T.との関係

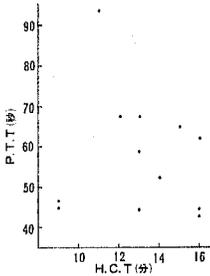


図16 心臓弁膜症における H.C.T.とP.T.T.との関係

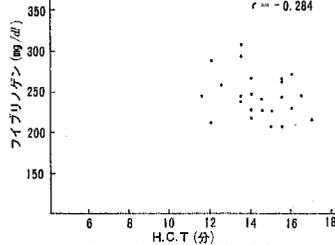


図17 健康成人におけるH.C.T.と P.T.T.との関係

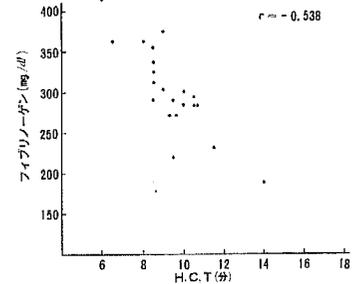


図18 虚血性心臓病における H.C.T.とP.T.T.との関係

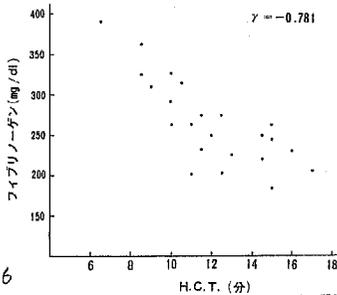


図19 脳血管障害におけるH.C.T.とフィブリノーゲンとの関係

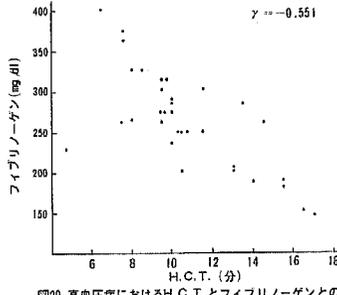


図20 高血圧症におけるH.C.T.とフィブリノーゲンとの関係

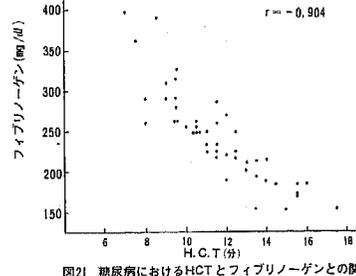


図21 糖尿病におけるH.C.T.とフィブリノーゲンとの関係

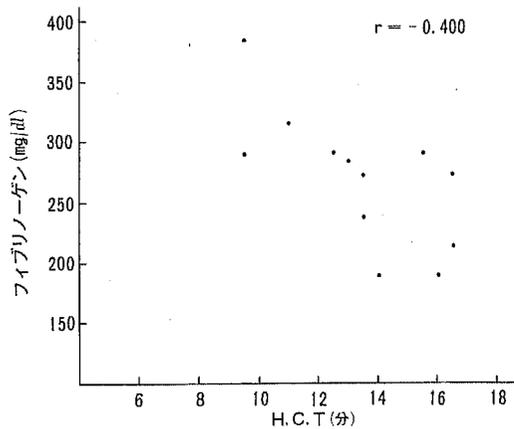


図22 心臓弁膜症におけるH.C.T.とフィブリノーゲンとの関係

表 2 異常値を示した症例数(%)

	H.C.T.	P.T.	P.T.T.	Fbg
虚血性心臓病	95.2	14.3	4.7	23.8
脳血管障害	50.0	8.3	4.1	8.3
高血圧症	72.7	12.4	0	12.1
糖尿病	58.3	6.1	0	8.3
心臓弁膜症	25.0	0	0	8.3
計	63.0	8.7	1.4	12.0

P.T. : プロトロンビン時間

Fbg : フィブリノーゲン

表 3 各種凝固検査成績の平均値

	H.C.T.(分)	P.T.(秒)	P.T.T.(秒)	Fbg (mg/dl)
虚血性心臓病	9.3	10.8	62.5	303.9
脳血管障害	12.0	10.9	62.2	281.2
高血圧症	11.8	10.8	61.1	269.6
糖尿病	11.5	11.1	61.7	247.2
心臓弁膜症	13.4	11.0	58.8	261.5
正常値	12.0~17.0	10.0~12.0	40.0~80.0	200.0~350.0

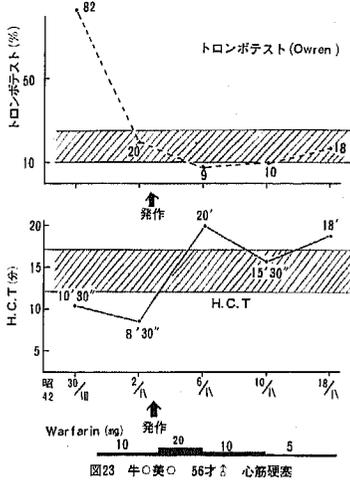


図23 牛の糞 56才 心筋梗塞

F. 抗凝固剤療法時のLaboratory Control MethodとしてのH. C. T.

前項で血栓塞栓性疾患において、H.C.T. の短縮傾向のあることを示したが、さらに抗凝固剤療法におけるLaboratory Control MethodとしてH. C. T. が有用であった症例を例示する。

症例は56才の男性で、前胸部圧迫感を主訴として、狭心症の疑いにて入院した。入院翌日より抗凝固剤療法の適応例として、ワルファリンの投与が開始されたが、入院第4病日に心筋梗塞をおこした。

H. C. T. を中心とした凝固学的検索：

図23に示すように、当初H.C.T.は10分30秒で、正常値以下の異常短縮値を示しており、凝固能亢進を推定させたが、心筋梗塞発作のおこった当日測定したH. C. T. では、さらに8分30秒と著明な短縮を示した。同時に実施したトロンボテストでは、ワルファリン投与後、トロンボテスト値は急激に低下し、治療域内にあった。しかも梗塞発作時に既に治療域内にあり、低凝固能を思わせる値を示していた。このようにH. C. T.は発作と密接な関連を示したのに反

し、トロンボテスト値の変動は、必ずしも発作との関連を明らかにしうるとはいいがたいものであった。

IV 考案

血栓症の発生には Virchow (1856) 以来、血管内の傷害、血流の緩徐、血液凝固性の変化などがその要因にあげられ、これらは互に関連し合って、血栓形成に関与しているといわれている。近時、その各々については多くの事実が明らかにされてきているが、いまだに未解決の分野が多い。これは血液凝固の機序が現在の血液学をもってしても、諸問題の解決を保留しており、反面 in vitro における各凝固因子の測定が in vivo における血液の凝固性を忠実に表現しうるか否かについても多くの疑問があることとも関連している。(2)(4)

以下、血栓形成の機序、ならびに凝固能亢進状態に関する文献的考察をまずおこなって、ついで著者の意図した命題の考按にうつりたい。

1. 血栓形成機序ならびに凝固能亢進状態についての文献的考察

血栓形成の機序を模型的に示すと図24の如くなる。(5) 障害された、あるいは機能的に異常となった血管内皮に血小板が粘着し、血管内皮と血小板からADPが遊出し、すでに粘着していた血小板に新しい血小板が粘着し凝集塊を形成する。(2)(6)

血栓形成の次の段階で凝固因子が関与してくる。すなわち、障害された内皮と凝集した血小板とが、

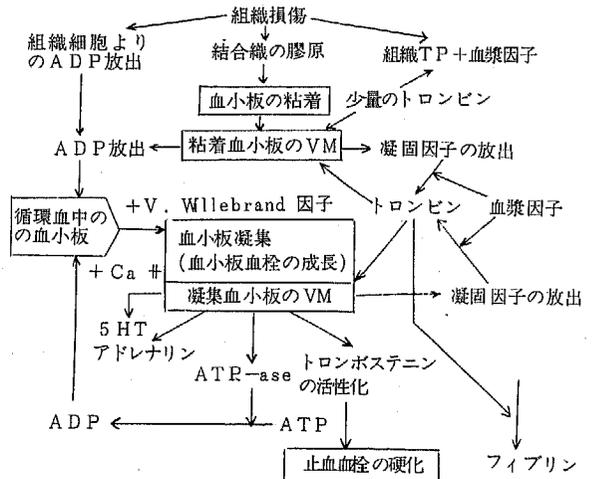


図 24 血小板を中心とした止血血栓形成機序 Luscher(1967) による

inactive の第XII因子を活性化し、Water fall sequence, あるいは cascade theory と名付けられている凝固機序 (図25) が作動し、凝固因子は次々と連鎖的に反応し、inactive or precursor form から active or enzymatic form へ転化し、トロンボプラスチン形成がなされる (内因性トロンボプラスチン形成)。外因性機序は内皮障害によって遊離した組織因子が第VII因子の存在下で直接第X因子を活性化し、上述と同様に反応し、プロトロンビンをトロンピンに転化する。⁽²⁾⁽⁶⁾ 一方、これとは別に微量のトロンピンは血小板に作用して visous metamorphosis をおこし、血小板は非可逆的の形態学的変化をおこし、互に融合し白色血栓が形成される。この間に外因性ならびに内因性機序が進行し、フィブリンが漸次作られて尾部の赤色血栓が形成されるといふものである。

以上の如く、動脈血栓の形成には血管内皮の障害と、血小板の粘着、凝集とが重要な役割を果たすが、静脈血栓の場合には血流の停止とそれに伴う局所における血液凝固能亢進が注目されている。

さて、臨床上、心筋硬塞発現後や、抗凝固薬中止後などでは明らかに血栓発現傾向がみられ、また原則として血管には変化のない悪性腫瘍や、手術、妊娠、出産または心代償不全回復後にしばしば血栓症の合併がみられる⁽³⁾。このような臨床的に血栓をおこし易い状態を示す疾患があることから、一般に凝固能亢進状態という言葉が用いられるようになった。この概念は単に全血凝固時間が正常より短縮を示しているといった状態⁽³⁾から、血栓が形成されつつある状態⁽⁷⁾まで種々の状態に使用されており、その定

義もあいまいである。それ故、著者は凝固能亢進状態とは血栓を異常に形成しやすく、正常では血栓の形成がおこらないような、わずかな誘因によっても容易に血栓が形成されるような状態をさすと定義したい。

この凝固能亢進状態における血液凝固系の異常を発見しようと、これまで多くの研究がなされてきた。凝固能亢進状態でいくつかの凝固因子の増加がみとめられたという報告があるが⁽³⁾⁽⁸⁾ 個々の凝固因子は正常の場合の少なくとも15%以下に減少しなければ凝固遅延はおこらないものであり、ある凝固因子の異常増加があったとしても血栓形成の病的機序を表すとは限らない⁽⁶⁾ 著者が血栓塞栓性疾患で測定したプロトロンビン時間およびフィブリノゲンについてみると、プロトロンビン時間に関しては、多くの報告があるが、それによると短縮する場合、正常値を示す場合、かえって延長する場合などがあり、一定の結論はえがたく⁽²⁾⁽³⁾ 著者の成績でも、対象とした全症例の8.7%に異常短縮値をみとめたにすぎない。フィブリノゲンについては、血栓塞栓性疾患において、フィブリノゲンが著しく増加することが報告されている。とくに心筋硬塞新鮮期ではフィブリノゲンは増加しているが、硬塞のない冠不全では、増加をみないとする報告が多いようである⁽²⁾⁽³⁾ 著者の成績では、心筋硬塞でフィブリノゲンの著しい増加をみとめず、冠不全 (狭心症) との間に有意の差をみいだしえなかった。この成績は心筋硬塞の病期が影響を与えているとも考えられる。また正常上限を上回る異常高値を示した症例数は、対象とした全症例の12%にすぎなかった。

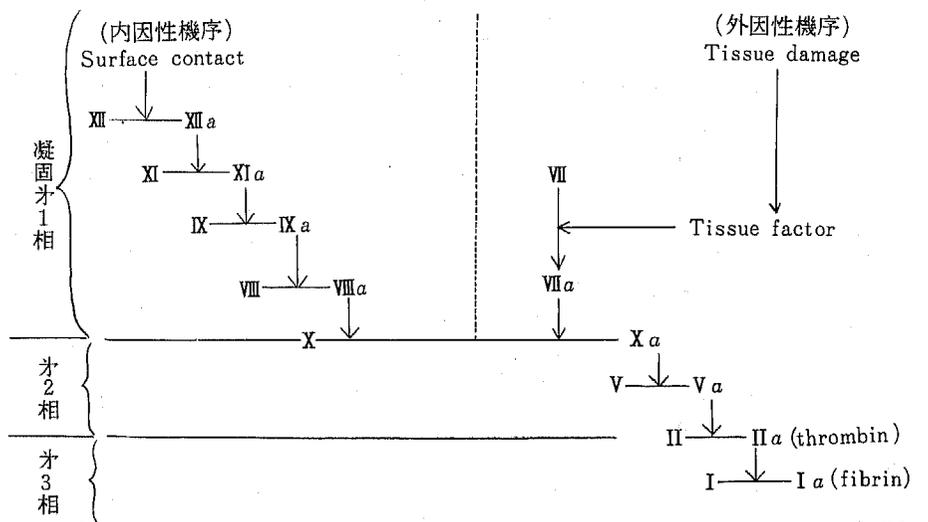


図25 Ablood coagulation schem

一方凝固能亢進状態とは凝固機序の亢進、あるいは線溶活性の低下のいずれかにより惹起された凝固線溶系の平衡関係の乱れとみなされるとし、凝固能亢進を凝固因子のturn-overで解明しようとした。⁽³¹⁹⁾しかしこのような状態（凝固線溶系の inbalance の状態）は一過性であると考えられる。即ち、Wessler⁽⁷⁾は生体内では非活性化第IX因子および第XI因子のような inactive procoagulant は肝で変化をうけないが、Activation Product (AP) および活性第IX因子のような active procoagulant は肝により極く短時間で処理されるという機序、肝の clearance mechanism の存在を示唆し、また Iatridis⁽⁸⁰⁾らは肝の作用よりも血漿中の抑制物質の存在を示唆している。

ひるがえって、凝固能亢進状態における凝固因子の変化として、凝固の初期反応として、内因性凝固の引き金である接触因子が問題になる。Wessler の唱えた S T A (Serum Thrombotic Accelerator) 活性の発現には第XI, XII 因子の活性化が必須であるし、⁽¹¹⁾また接触因子の活性化の結果生ずる Contact Activation Product 自体にも同様の実験的血栓形成能がみとめられ、⁽¹²⁾血栓形成の初期段階で接触因子の活性化が重要な役割を果していると考えられる。このように、最近接触因子の活性化が血栓形成につながることに注目されているが、心筋硬塞、脳血管障害、糖尿病、悪性腫瘍で接触因子の高値を示すものが多いことが報告されている。⁽³¹¹⁰⁾また石川⁽¹³⁾は限られた粗面で接触因子が活性化された程度を Partial Activation、セライトで full に活性化された程度を Maximal Activation として測定し、動脈硬化症、糖尿病では部分活性の亢進している例が多く、総活性が正常域を示すものでも部分活性が高値のものがあり、すなわち活性化されやすい傾向にあると述べている。

このように凝固能亢進状態における接触因子の重要性が考慮されるが、さらに凝固能亢進状態における血液性状の本質的な変化が各凝固因子の絶対量、あるいは活性型の存在で説明しえないことから、血液成分の一つである血小板が注目され、とくに血栓形成の初期反応に血小板の粘着、凝集性が注目されるところとなった。

血小板と血栓形成との関係は以前より注目されており、とくに血小板数より粘着、凝集性が重要視されている。⁽⁸⁶¹⁷⁾しかし血栓塞栓性疾患における血小板の粘着性については、亢進をみとめたとする報告と、亢進をみとめないとする報告とがあり、見解は必ず

しも一致をみていない。⁽⁸⁸⁾しかし後に述べるように血栓塞栓性疾患で、病期による凝固性に時期的変動が存在することが推測されることから、その疾病の病期によって、血小板数、とくに血小板粘着性に、病期により時期的変動があることを考慮すれば、諸家の報告が相反する点は十分に理解できると考える。いずれにしても、血栓塞栓性疾患では、持続的な著明な血小板数、粘着性の増加のある場合に、血栓症が最も頻発するという両者の時間的一致より⁽¹⁷⁾、凝固能亢進状態と血小板とは密接な関係にあるものと考えられる。そして血小板粘着性の亢進が存在する時は、ある条件にあうと容易に血管内で血小板が凝集粘着し易くなるので、血栓形成に促進的な条件であり、また血栓の成長に不可欠の因子でもある。しかし血小板の粘着性亢進があっても、必ずしも血栓症をおこさないことから、凝固因子の変化は血栓形成機序の一面に与るに違いないが、その発生にはむしろ血流の変化とか、とくに血管内膜の変化の存在が重要な因子と考えられる。

血小板の粘着、凝集の機序、また血管壁への血小板粘着の機序もまだ明らかでない。しかし最近、傷害血管壁への血小板の粘着は、単に荷電変化や化学的結合のみでは説明し難いとし、血流阻害をとまなう動的な因子の存在が示唆されている⁽¹⁹⁾、さらに血小板膜の生化学的特質が重要視されている。⁽²⁰⁾

血小板と接触因子との関係については、血小板表面に存在する接触因子が血小板の visous metamorphosis によって活性化され、あるいは活性接触因子が血小板粘着、凝集を促集するという報告があり⁽²¹⁾血栓形成の初期に重要な働きをすると推測されている両者に、密接な関係があることが示唆されている。

以上、述べてきた諸家の業績をふまえて、著者は凝固系の初期の3凝固因子の活性化された状態 (XII a, XI a, IX a)、すなわち血栓形成状態は、生体の clearance mechanism により急速に除去され、極めて、一過性であること、血栓形成の初期反応として血小板の粘着、凝集ならびに接触因子の活性化増大が重要な役割を果していることが推測されることより、凝固能亢進状態とは血小板の粘着、凝集性の亢進ならびに接触因子活性の増大している状態であると想定した。

2. 凝固亢進状態の検査法としての H. C. T. ならびにその本態に関する考察

H. C. T. は血液全体の凝固性を反映するものとされているが、1943年 De Takats の Heparin Tolerance Test. in vivo の報告に始まり、1944年 Wa-

ugh ならびに Rüdduck が *in vitro* で測定し、その後幾多の研究者の手を経て Gormsen により現在の形に集約された。

Gormsen⁽¹⁾ によれば、急性心筋硬塞において発作後24時間以内に測定したH. C. T. は148症例の約50%例で、正常値以下の短縮を示したと述べている。また、狭心症発作時には中等度の短縮がみられ、非発作時にはや、短縮を示すにすぎないが、H. C. T. が著明に短縮していた狭心症患者ではその後心筋硬塞で全例死亡していることから、短縮例には血栓症を起こす可能性が強いとし、H. C. T. の短縮は凝固能亢進状態を示しているものと考えられると述べ、さらに動脈造影で脳血栓がみとめられた42症例ではH. C. T. の有意な短縮がみとめられており、著明な短縮のみられた症例では死亡率が高かったという。また静脈炎患者の全例にH. C. T. の短縮がみられたことも報告している。Rosenthal⁽²⁾ らは発作後3週以内の心筋硬塞患者でH. C. T. を測定して、その74%の症例で対照に比して明らかに異常な短縮をみとめたと報告し、Ogura⁽³⁾ らも心筋硬塞患者27例の77.8%にH. C. T. の異状短縮値をみとめたと述べ、H. C. T. の有用性を主張しているが、佐竹⁽⁴⁾ もその有用性を報告している。

著者の成績では血栓塞栓性疾患において、同時に行なった他の凝固学的検索法では、凝固能亢進状態にあるとみなされうる異常値を示した症例数はプロロンビン時間で8.7%、部分トロンボプラスチン時間では1.4%、フィブリノゲンでは12%にみとめられたにすぎない。しかるにH. C. T. では対象とした症例の63%に凝固能亢進状態とみなされうる短縮をみとめた。この成績は、わが国で報告されている佐竹⁽⁴⁾ 新谷⁽⁵⁾ らの50%よりや、高い成績である。

以上の成績より、本法が他の方法に比べて、凝固能亢進状態をより鋭敏に反映し、凝固能亢進状態の発見に極めて有能な検査法であることを知ったが、H. C. T. が凝固能亢進状態におけるいかなる血液性状の変化を反映しているかは不明である。

H. C. T. を短縮させる血漿成分としては、これまで血漿トロンボプラスチン量、あるいは血小板、さらにはこの両者であろうと考えられているが⁽²⁾ Gormsen⁽²⁾ によればH. C. T. を支配するのは個々の凝固因子レベルに左右されるとするよりも、これら血漿蛋白の総体がH. C. T. を決定するのではないかと推定している。著者はフィブリノゲン増量とH. C. T. 短縮との間に $\gamma = -0.535$ と相関を認めたと、新谷⁽⁵⁾ は各凝固因子増量とH. C. T. 短縮との関連

を検討し、フィブリノゲン量とH. C. T. 短縮との間に僅かに相関を認めたとどまり、個々の凝固因子増量とH. C. T. 短縮との直接の関連は認め難いと述べている。最近では Hageman 因子の活性の有無がH. C. T. に関与するとも報告されている。この他、Heparin Co-factor の存在、またヘパリンを不活性化する酵素、Heparinase の存在なども考慮されていて、未だH. C. T. を短縮させる血漿成分についての解析は成功していない⁽⁶⁾。

これは1つにはヘパリンの作用点の多面性にもとづくものであろう。

ヘパリンの凝固阻止作用としては、目下のところ、(1)内因性トロンボプラスチンの形成を阻害する。(2)ヘパリン Co-factor の存在により強い抗トロンビン作用を有する。(3)血小板粘着能ならびに凝集を阻止する。(4)トロンビン-フィブリノゲンの反応を阻害するなどがあげられていて、ヘパリンは血液凝固機序のあらゆる相に影響を与えていると考えられる⁽²⁾。さらに線溶系に対しては、いろいろと異論のあるところであり、一定の見解は、なおえられていないが、一般に線溶系に対しては抑制的に作用するという報告が多いようである⁽⁷⁾。したがって、H. C. T. では凝固線溶系の各段階にヘパリンの影響が考えられ、その本態は極めて複雑化したものとなる。

血漿の抗ヘパリン作用と血小板との関係は、Conley⁽⁸⁾ らにより、詳細に検討されて、血漿の凝固阻止に必要なヘパリン量はその血漿に含まれる血小板数により左右されることが実証されていて、血漿の血小板濃度が増すにつれてヘパリンの抗凝固活性は減少する。この逆の事実が臨床的に血小板減少症の患者でみとめられ、血小板減少症の患者ではヘパリンの抗凝固性に対し感受性が高く、正常血漿の凝固阻止に必要なヘパリン量の $\frac{1}{10}$ で十分にその凝固が阻止されることが知られている⁽⁸⁾。この血小板の抗ヘパリン作用は、血小板が損傷をうけるとさらに増強し、損傷時に放出される抗ヘパリン作用物質は血小板第4因子と名づけられている。血小板第4因子は、Deutsch⁽⁹⁾ らにより、抗ヘパリン活性をもつ血小板分画より超遠心法で分離された血小板の細胞成分であり、含水炭素成分をもつ高分子ポリペプチドであろうと考えられている。その抗ヘパリン活性の発揮には血小板の損傷があらかじめ必要であるとされている⁽⁹⁾。

臨床的には新鮮な心筋硬塞患者および悪性腫瘍に合併した血栓性静脈炎患者に血小板第4因子の著明な増加をみとめたという報告があり、凝固能亢進状

態の発現には血小板の損傷あるいは血管内血小板凝集の存在することが不可欠ではないかと示唆されている。³²⁾

そして、凝固能亢進状態にあると推定される血栓塞栓性疾患において、必ずしも、常にH. C. T. の短縮がみとめられていないことに関しては、次のような Beaumont³³⁾らの報告を考慮すれば理解できるものと思われる。

すなわち、Beaumont³³⁾らはH. C. T. を用いて心筋硬塞後の血液凝固性の変化を無処理心筋硬塞70例において検査し、次のような3期に分けている。第1期は凝固能亢進状態にあり、急性発作後24~48時間にわたり亢進がみとめられ、第2期は凝固能低下状態を示し、発作後第2病日及至第3病日より第

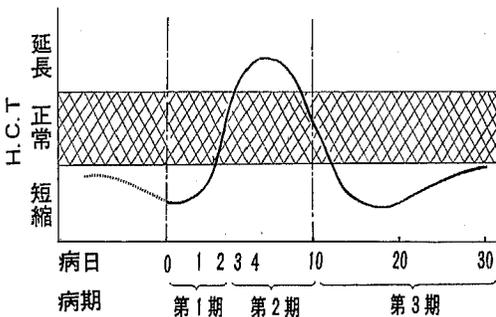


図26 心筋硬塞の病期とHCTの態度を示す模式図(Beaumont et al³³⁾のものを改変)

8乃至第15病日にわたり、第3期は再び凝固能亢進状態となり、その期間は第8乃至第10病日より2~3週、時には数ヶ月にも及ぶことを観察し、心筋硬塞の病期をH. C. T. との関係を図25のようなシエマで説明している。これは本質的には病変の発生と生体のそれに対する反応(特に凝固系の)さらにはH. C. T. への反映と解釈しうる。このように考えれば、Beaumont³³⁾らのシエマはただ心筋硬塞に限定されるものでなく、血栓塞栓性疾患のすべてに適用しうるものと考えられる。

このように血栓塞栓性疾患では病期により凝固性に時期的変動が存在し、これら疾患においては常に凝固能亢進状態がおこっているのではなく、何んらかの機序により、いったん血小板の粘着凝集能の亢進が惹起されると、(寝たまま惹起されるものと推定される)この状態がかなり長期間にわたり継続するものと思われる。この血小板の粘着、凝集能の亢進および血小板第4因子の増加している時期には凝固能亢進状態となり、H. C. T. は異常短縮値を示すもの

と思われる。

3. 抗凝固剤療法時の Laboratory control method としてのH. C. T.

抗凝固剤療法として、現在、凝固学的コントロールとしては、プロトロンビン時間及びトロンボテスト(Owren)が広く用いられている。しかし、これら2つの方法も control method としては完全なものでなく、議論の多いところである。

例えば、プロトロンビン時間で治療域の範囲にコントロールされている患者に血栓が発生することがしばしばみられている。鼻出血、血尿等の出血症状を示している抗凝固剤療法中の患者のプロトロンビン時間は治療域を示しているが、同時にH. C. T. を測定すると、この値が延長していたという報告¹⁾もみられている。このようにプロトロンビン時間あるいはトロンボテストで投与量がよくコントロールされている患者に血栓ができたり反対に出血がおこることはよく知られているところである。これはプロトロンビン時間の測定には過剰のトロンボプラスチンが用いられるので、凝固機構のほんの一部を測定しているにすぎなく、トロンボプラスチン形成因子の異常(内因性凝固能)は発見できないためであろう。この意味で Beaumont³³⁾らは抗凝固剤療法の control method にプロトロンビン時間だけでは不十分であり、同時にH.C.T.も測定すべきであると述べている。新谷²⁵⁾らもH.C.T.は血栓塞栓症の消長と密接した変動を示し、抗凝固剤療法に control method として有用であるとし、従来より用いられているQuick一段法、トロンボテストなどと比較してもH.C.T.は病状の変化をより正確に反映する指標であると述べている。著者も抗凝固剤療法を行っていた狭心症患者で、プロトロンビン時間およびトロンボテストは治療域の範囲によくコントロールされていたのに、H.C.T.だけは逆に著名に短縮を示し、凝固能亢進状態の存在を示唆していたが、この時期に心筋硬塞の発作をおこした症例を経験している。この成績からもH.C.T.が生体内での凝固能亢進状態をよく反映していたものと考えられる。したがって、H.C.T.は抗凝固剤療法の control method として有用であると考えられ、現段階では抗凝固剤療法に際しては、Quick一段法プロトロンビン時間、トロンボテスト(Owren)等の慣用されているものの他に、H.C.T.も加えるべきであると考えられる。

V. 結語

1. H. C. T. に関する Gormsen 法の変法を記し、

その正常値は、 14.4 ± 1.4 分であることを示した。

2. 日常遭遇する臨床例のうち、とくに血液凝固能亢進が問題になりうる虚血性心臓病、脳血管障害、高血圧症、糖尿病および心臓弁膜症等の血栓塞栓性疾患において、H.C.T.を中心とした凝固学的検査を施行し、その結果、次のような結論をえた。
 - a) 凝固能亢進状態にあるとみなされうるような異常値を示したものは、対象とした全症例の中で、プロトロンビン時間では8.7%、P.T.T.では1.4%、フィブリノゲンでは12%にすぎなく、凝固能亢進状態の検出法としては有用でないことを知った。
 - b) しかるに、H. C. T. においては、凝固能亢進状態にあるとみなされうるような異常短縮値を示したものは、対象とした全症例の63%にみとめられた。本法が何故にほかの検査法に比べて、凝固能亢進状態をより鋭敏に反映するかは、今後の検索にまたねばならないが、少なくとも凝固能亢進状態の発見にきわめて有用な検査法であると考えられる。
3. さらに、H. C. T. は血栓症の消長と密接な変動を示し、抗凝固剤療法のLaboratory control methodとしても、きわめて有用な検査法であり、もっと日常臨床において頻用されるべき検査法であると考えられる。

本論文の要旨は第9回日本臨床血液学総会および第30回日本血液学会総会において発表した。

稿を終るに当り、御指導を戴いた小田正幸教授に深甚なる謝意を表します。また終始御教導を戴いた荻原助教、松岡恒美講師に深謝いたします。

文 献

- 1) Gormsen, J. : A technique for the heparin-tolerance test, *Brit. J. Haemat.*, **5** : 257-267, 1959
- 2) 松岡松三 : 出血性素因と血栓症, 医学書院, 東京, 1969
- 3) Sise, H. S. et al. : On the nature of hypercoagulability, *Am. J. Med.*, **33** : 667-678, 1962
- 4) 田中健蔵 : 血栓症, *福岡医学雑誌*, **59** : 337-361, 1968
- 5) Lüscher, E. F. : Report of the subcommittee on current concepts of hemostasis, *Platelets: Their role in homostaasis and thrombosis.*, pp. 323-333, Schattauer, 1967
- 6) Deykin, D. : *Thrombogenesis*, *New Engl. J. Med.*, **267** : 622-628, 1967
- 7) Wessler, S. et al. : A distinction between the role of precursor and activated forms of clotting factors in the genesis of stasis thrombi, *Thromb. Diath. Haem.*, **18** : 12-23, 1967
- 8) Kropatkin, M. L. and Izak, G. : Studies on the hypercoagulable state, The regulation of fibrinogen production in experimental hyper- and hypofibrinogenemia, *Thromb. Diath. Haem.*, **19** : 547-555, 1968
- 9) Izak, G. et al. : Studies on hypercoagulable state II The application of ^{131}I -labelled fibrinogen for the estimation of intravascular coagulation in human subjects, *Thromb. Diath. Haem.*, **18** : 543-551, 1967
- 10) Iatridis, S. G. et al. : Thrombogenic properties of surface factor; Evidence for anti-surface factor activity in canine plasma, *Thromb. Diath. Haem.*, **12** : 35-48, 1964
- 11) Reimer, S. M. et al. : Serum thrombotic accelerator (STA) activity: Its relation to the first phase of clotting, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **105** : 438-442, 1960
- 12) Henderson, E. S. and Rapaport, S. I. : The thrombotic activity of activation product. *J. Clin. Invest.*, **41** : 235-244, 1962
- 13) 伊藤正一 : 接触因子に関する臨床的ならびに実験的研究, *日血誌*, **31** : 1142-1154, 1968
- 14) 梅田俊彦 : 接触因子に関する研究、各種疾患における contact activity, *日血誌*, **31** : 1173-1179, 1968
- 15) 石川喜年 : 内因性凝固因子の血栓形成作用に関する研究、接触因子について, *日血誌*, **30** : 256-266, 1967

- 16) 阿部秀雄：血栓症の成因に関する研究、特に血小板粘着性について、名古屋医学、78：1004—1025, 1959
- 17) Moolten, S. E. et al. : Adhesiveness of blood platelets in thrombolism and hemorrhagic disorders, Am. J. Clin. Path., 19 : 814—826, 1949
- 18) 堀尾洪一：血管外科領域における抗凝固薬の応用、名古屋医学、89：216—244, 1966
- 19) 山中学：凝固血栓、特に粘着凝集機能について、日血誌、32：32—37, 1969
- 20) 齊藤昌信、畔柳武雄：血小板代謝と機能、日血誌、32：23—30, 1969
- 21) Iatridis, P. G. and Ferguson, J. H. : The plasmatc atmosphere of blood platelets. Evidence that only fibrin, AcG, and activated Hageman factor are present on the surface of platelets, Thromb. Diath. Diath. Haem., 13 : 114—125, 1965
- 22) Rosenthal, R. L. and Weaver, J.C. Acceleration of blood coagulation in acute myocardial infarction as demonstrated by the heparin clotting time: effect of dicumarol therapy, Circulation., 6 : 257—261, 1952
- 23) Ogura, J. H. et al. : Changes in blood coagulation following coronary thrombosis measured by the heparin retarded clotting test, J. Clin. Invest., 25 : 586—596, 1946
- 24) 佐竹清人等：血液凝固能亢進状態にかんする臨床的研究、日内会誌、52：545, 1963
- 25) 新谷和夫、伊藤怜子：ヘパリン凝固時間（HCT）に関する研究、特にその短縮を示すものについて、臨床血液、7：369—376, 1966
- 26) Conley, C. L. et al. : The effect of human plasma on the anticoagulant activity of heparin, J. Clin. Invest., 29 : 470—474, 1950
- 27) Gormsen, J. and Holger - Madsen, T. : Heparin tolerance test on platelet - rich and platelet-poor plasma, Acta. Haemat., 23 : 146—149, 1960
- 28) Winterstein, A. : Biochemie und Pharmakologie der Antikoagulantien, Thromb. Diath. Haem., 2 : 428—440, 1958
- 29) Nilsson, I. M. : Antifibrinolytic activity and metabolism of ϵ -aminocaproic acid in man, Lancet., 1 : 1322—1326, 1960
- 30) Deutsch, E. and Kain, W. : Henly Ford Hospital Internal Symposium, Blood Platelets, Studies on platelet factor 4, p337—347, Little & Brown Co. Boston. 1961,
- 31) Hartmann, R. C. : Platelets and Heparin, Henly Ford Hospital International Symposium, Blood platelets, p499—511, Little & Brown Boston 1961,
- 32) Farbiszewski, R. et al. : Release of platelet factor 4 in vivo during intravascular coagulation and in thrombotic states, Thromb. Diath. Haem., 19 : 578—583, 1968
- 33) Beaumont, J. L. et al. : Studies on spontaneous variations in blood coagulability inmediately following myocardial infarction, Am. Heart. J., 45 : 756—768, 1953
(1971. 5. 6 受稿)