

ムコ多糖体並びに抗凝血薬の血液凝固及び 動脈硬化抑制作用に関する研究

第3編 デキストラン硫酸の血液凝固に及ぼす 影響について

昭和39年1月29日 受付

信州大学医学部松岡内科学教室
(主任: 松岡松三教授)

上 条 信 郎

Studies on the Effect of Mucopolysaccharides and Anticoagulants on Blood Coagulation and Prevention of Arteriosclerosis

Part 3. Effect of Dextran Sulfphate on Blood Coagulation

Nobuo Kamijo

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
Shinshu University
(Director: Prof. M. Matsuoka)

緒 言

近年血栓、栓塞症の増加に対し抗凝血薬療法が広く臨床面に行われ、かなりの成果を治めているが、その際に用いられている抗凝血薬は大別すると、Heparin系、Coumarin系及びIndandione系の三群に分けることができる。その1つであるHeparinはその他の2剤に比べ肺浮腫の抑制、血清脂血清浄作用、治療量と自然出血を起す量の範囲が広いこと及び注目すべきは生理的物質であることと云うこと等より考えれば優れているが、高価であることと作用の持続時間の短いことが欠点とされている。1935年Jorpes^①によりHeparinが多糖の硫酸エステルであることが明らかにされて以来、Heparinに似た構造をもつた物質の合成に研究が向けられる様になつた。これらの物質は構造上又その作用機序がHeparinに似ている点よりHeparinoidと命名されて、合成硫酸多糖体のHeparin代用として多くの試みがなされて来たが、いずれも毒性が強ク臨床的には使用されなかつた。最近に至り比較的毒性の少ないHeparinoidが合成され、その中でも特に興味をもたれ使用される様になつたHeparinoidはコンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、キシラン硫酸、ベクチン硫酸等が知られて居り、その作用機序については多くの報告をみる。デキストラン硫酸についてはGrönwall^②により合成さ

れ、Walton^{③④}により抗凝血剤として実用化された。本邦においては佐々木^⑤、成田^⑥、七野^⑦の報告をみる。著者^⑧は己にコンドロイチン硫酸Cに比較的弱い抗凝固性のあることを報告したが、最近デキストラン硫酸の4種を入手し、その血液凝固に及ぼす作用について研究し、いさゝかの知見を得たので報告する。

実験材料及び方法

試験管内実験はヒト及び家兎を用い、生体内実験は家兎のみを用いた。

(1) デキストラン硫酸(以下デ硫酸)は興和化学薬品より4種の分子量、硫酸基含有量の異なるデ硫酸結晶純末で、分子量は4種で多少異なるが4000~8000で硫酸含有量はNo.1:4.87%, No.2:18.0%, No.3:18.6%, No.4:19.4%であり、これら4種のものの0.005%~1%までの濃度の生理的食塩水溶液を作り使用した。デ硫酸の組成は表1に示した。

表 1 Dextran 硫酸

	平均分子量	S 含量	極限粘度	水分量
No. 1	3500~4000	4.87%	0.0390	9.0%
No. 2	7000~8000	18.0%	0.029	7.2%
No. 3	7000~8000	18.6%	0.0236	7.1%
No. 4	7000~8000	19.4%	0.0236	6.8%

(2) イブシロン (ε-アミノカプロン酸) 及びプロタミン硫酸, イブシロンは第一製薬の5%, 20%の2種を使用。プロタミンは100γ 溶液を用いた。

I 試験管内実験

(1) 全血凝固時間について

1% デ硫酸溶液を母液として生理的食塩水により種々の稀釈系列を作り, この0.1cc にヒト又は家兎の全血0.9cc を分注し, 37°C の恒温槽に入れてその凝固時間を Lee-White 法^⑩にて測定し, 対照としてデ硫酸のかわりに生理的食塩水0.1cc を用いた。

(2) プロトロンビン時間について

1/10M 蓚酸ソーダを用い血液9容に対し1容の割合でヒト及び家兎より採血し, この0.9cc をデ硫酸稀釈系列の0.1cc に加え, よく混和後3000回転10分間遠沈し, 血漿を分離してそのプロトロンビン時間を松岡一段法^⑪にて測定した。対照は矢張り凝固時間と同じくデ硫酸のかわりに生理的食塩水0.1cc を加えた。

(3) 第Ⅶ因子について

プロトロンビン時間測定に用いた血漿0.01cc に正常人血液9容に蓚酸ソーダ1容の割合で採血し, 血漿を分離して37°C 24時間保存し第Ⅶ因子をおとした血漿0.09cc を加える Wolf の教室変法^⑫で測定した。尚, 家兎は第Ⅶ因子が多いので生理的食塩水で10倍に稀釈した血漿を用いた。

(4) 第Ⅷ因子について

凝固時間を測定後の血液を凝固完了後2時間後に遠沈し血清を分離し, この血清を蒸留水にて10倍に稀釈しその0.1cc とアスベスト濾紙にて濾過した血漿0.1cc を加える Koller の法^⑬で測定した。デ硫酸の高濃度のもは凝固が起らずまた, たとえ凝固しても直ちに溶解がみられた1部のもは測定不能であった。

(5) 第Ⅷ因子の消費について

第Ⅷ因子消費試験は Douglas 法^⑭によりデ硫酸の凝固時間の延長のみられた0.05%濃度のものについて行つた。即ち37°C 恒温槽中に5本の小試験管に全血(デ硫酸1容と全血9容)9容ずつ分注し, その1本には直ちに M/10 蓚酸ソーダ1容を加え他の4本には分注後15分, 30分, 45分, 60分と時間毎に順次 M/10 蓚酸ソーダ1容を加えた後1時間以上放置し, 各時間に於ける第Ⅷ因子を松岡・深沢^⑮の方法で測定した。対照は凝固時間と同様にデ硫酸のかわりに生食を用いた。

(6) フィブリノーゲンについて

フィブリノーゲンは Tyrosine 法^⑯にて測定したが, デ硫酸の高濃度で Fibrin colt の生じないもの

については測定不能のものもあつた。

(7) トロンボプラスチン形成試験について

以上で得られた血漿, 血清夫々について, Biggs-Douglas 法^⑰により又対照として生理的食塩水を加えたものを正常として測定した。

II 生体内実験

体重2.0kg~2.5kg の家兎を用いデ硫酸5mg/kg を耳静脈より注射し, 注射前を正常とし, 注射後15分, 30分, 60分及び120分に採血し夫々の血漿, 血清につき試験管内実験と同様の方法により各因子, トロンボプラスチン形成試験を行い更に, 血小板数, 粘着血小板をも測定した。即ち血小板数は Rees-Ecker 直接法^⑱, 粘着血小板は Hellem 氏法^⑲にて行つた。

III プロタミン, イブシロンについて

プロタミン, イブシロンについては全血凝固時間, フィブリノーゲン, プロトロンビンと特に変化の大きかつたものについて測定し, 試験管内実験ではプロタミン100γ, 5% イブシロンの0.1cc, デ硫酸0.1cc, 全血0.8として凝固時間を測定し, 生体内ではデ硫酸5mg/kg と20% イブシロン5cc を同時に静注し, 凝固時間, プロトロンビン時間及びフィブリノーゲンについて行つた。

実験成績

I 試験管内実験

(1) 全血凝固時間

図1, 表2に示す様にヒト, 家兎共にデ硫酸の濃度が増すに従い凝固時間の延長は著明で0.02%~0.05%以上の濃度で延長はみられ, 特に0.05%以上の濃度では5時間を経るも凝固は完全におこらず, これに少量のトロンビンを加えても凝固に30分~50分を要し, 然も完全な clot は形成されなかつた。又硫酸基の異なる4種を比較すると硫酸基, 分子量の最も低い No.1 ではその変化は軽度で, 60分前後であつた。

(2) プロトロンビン時間

図2, 表2, 3に示した如く, 家兎では濃度が増すに従い, プロトロンビン活性度も減少を示したが, 硫酸基の多い No.2~No.4 までに於ても, その減少は最低35%~60%の活性度であつた。ヒトの場合は家兎と異り0.2%以上の濃度では No.1 を除き他は10%以下とかなり低い値を示した。

(3) 第Ⅶ因子

家兎, ヒト共に減少は認められたが, 分子量の差, 硫酸基の含有量の差は特になく, プロトロンビンの如く家兎, ヒトの差は全くみられず, その減少も50%~60%までの活性値を示した。図3及び表4, 5に示

図1 全血凝固時間

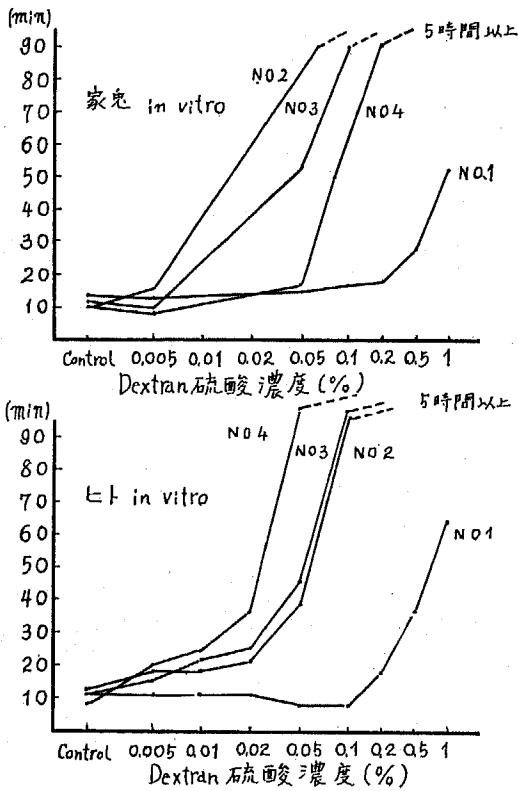


図2 プロトロンビン時間

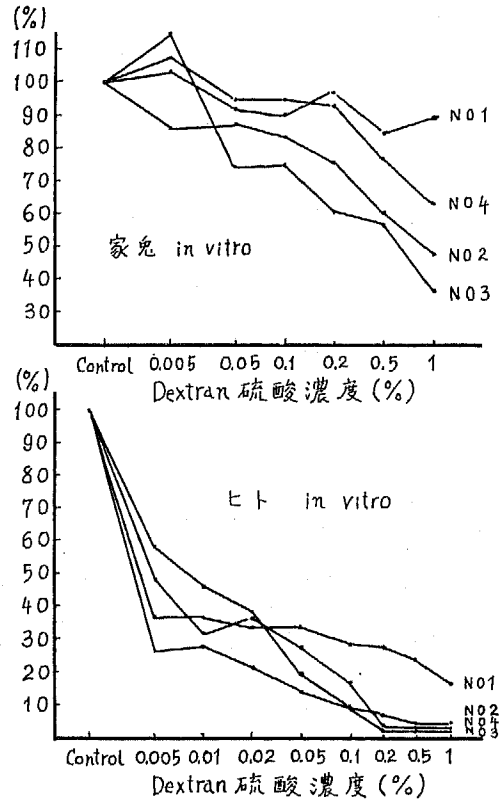


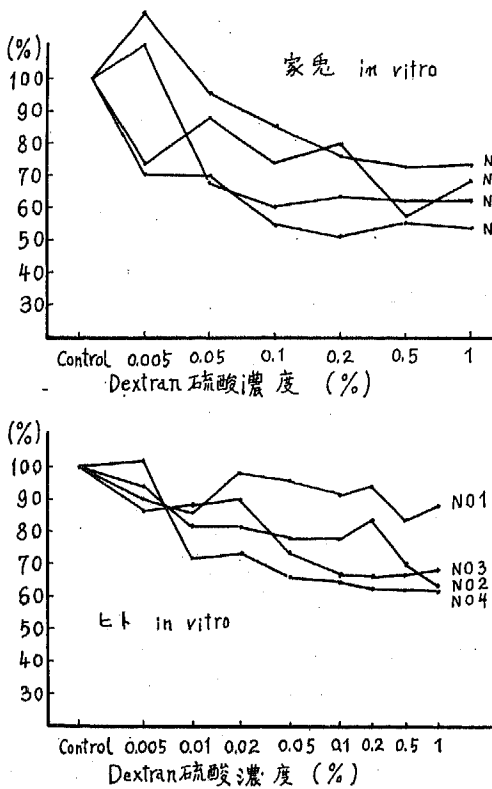
表 2

家 兔	D.S 濃 度 %	D.S 溶 液 0.1cc	全血 もしくは 血漿 0.9cc	全血凝固時間				プロトロンビン時間			
				Dextran 硫酸				Dextran 硫酸			
				No. 1 分	No. 2 分	No. 3 分	No. 4 分	No. 1 %	No. 2 %	No. 3 %	No. 4 %
A	1	0.1	0.9	52.0	>300	>300	>300	98	36	48	72
	0.5	0.1	0.9	27.5	>300	>300	>300	85	57	64	80
	0.2	0.1	0.9	18.0	>300	>300	167.0	100	60	76	102
	0.1	0.1	0.9	17.0	143.0	206.5	49.5	90	75	84	100
	0.05	0.1	0.9	15.0	54.5	107.0	16.0	92	74	88	90
	0.005	0.1	0.9	11.5	7.5	15.0	8.5	105	115	120	100
	対照	NaCl 0.1	0.9	12.5	1 1.5	10.0	10.0	100	100	100	100
B	1	0.1	0.9	30.5	>300	>300	>300	88	68	26	56
	0.5	0.1	0.9	21.0	>300	>300	>300	90	66	56	76
	0.2	0.1	0.9	13.5	189.0	>300	>300	102	74	44	86
	0.1	0.1	0.9	10.5	142.5	142.0	90.0	104	72	62	90
	0.05	0.1	0.9	7.5	68.5	82.0	42.0	104	78	66	100
	0.005	0.1	0.9	7.5	18.5	27.5	9.5	104	88	110	116
	対照	NaCl 0.1	0.9	6.0	10.5	10.0	7.5	100	100	100	100

表 3

	D. S 濃 度	D. S 溶 液	全血 凝 固 時 間	全血凝固時間				プロトロンビン時間			
				Dextran 硫酸				Dextran 硫酸			
				No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
				分	分	分	分	%	%	%	%
ヒ	1	0.1	0.9	66.0	>300	>300	>300	16	0	0	0
	0.5	0.1	0.9	36.5	>300	>300	>300	24	5	0	0
	0.2	0.1	0.9	17.5	>300	>300	>300	28	7	0	0
	0.1	0.1	0.9	8.5	>300	>300	>300	28	9	9	17
	0.05	0.1	0.9	8.0	39.6	45.0	39.0	34	14	19	28
	0.02	0.1	0.9	10.0	22.5	25.0	35.5	34	21	38	36
ト	0.01	0.1	0.9	8.5	18.0	21.0	24.0	36	28	46	31
	0.005	0.1	0.9	8.0	17.5	15.5	19.5	37	26	58	48
	対 照	NaCl	0.9	11.0	11.5	11.0	8.0	100	100	100	100

図 3 第 V 因子



した。

(4) 第Ⅶ因子

家兎、ヒトに於て僅かの減少がみられ、特に兩者共 No.4 で60~70%の活性値を示したが、第Ⅴ因子に比較するとヒトの場合は全く一定の変化がみられなかつた。

デ硫酸の高濃度では凝固が完全に起らなかつたので、その測定値の変動は多かつた。又4種を比較しても硫酸基、分子量の差による変化は得られなかつた。図4、表4、5に示した。

図 4 第Ⅶ因子

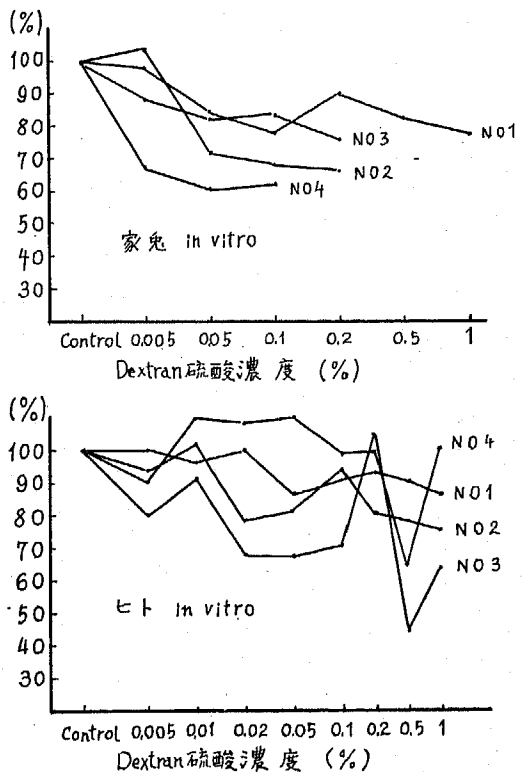


表 4

家 兎	D. S 濃 度	D. S 溶 液	蔞 酸 血 漿	第 V 因 子				第 VII 因 子			
				Dextran 硫酸				Dextran 硫酸			
				No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
	%	0.9cc	0.9cc	%	%	%	%	%	%	%	%
A	1	0.1	0.9	66	52	94	60	80	—	—	—
	0.5	0.1	0.9	64	42	82	70	76	—	—	—
	0.2	0.1	0.9	60	44	78	48	100	64	68	—
	0.1	0.1	0.9	62	80	115	76	68	74	98	72
	0.05	0.1	0.9	70	100	120	85	64	84	92	70
	0.005	0.1	0.9	100	84	130	75	100	100	102	78
	対 照	NaCl 0.1	0.9	100	100	100	100	100	100	100	100
B	1	0.1	0.9	58	74	55	48	94	—	—	—
	0.5	0.1	0.9	60	70	62	42	88	—	—	—
	0.2	0.1	0.9	68	116	74	54	80	68	84	—
	0.1	0.1	0.9	58	68	55	34	88	62	90	52
	0.05	0.1	0.9	66	76	70	55	100	60	72	50
	0.005	0.1	0.9	120	60	110	65	92	108	96	56
	対 照	NaCl 0.1	0.9	100	100	100	100	100	100	100	100

表 5

	D. S 濃 度	D. S 溶 液	蔞 酸 血 漿	第 V 因 子				第 VII 因 子			
				Dextran 硫酸				Dextran 硫酸			
				No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
	%	0.1cc	0.1cc	%	%	%	%	%	%	%	%
ヒ	1	0.1	0.9	88	64	68	62	86	75	64	100
	0.5	0.1	0.9	84	70	66	62	90	78	44	64
	0.2	0.1	0.9	94	84	67	64	94	80	105	100
	0.1	0.1	0.9	92	78	66	65	90	94	70	98
	0.05	0.1	0.9	96	78	74	66	86	82	67	110
	0.02	0.1	0.9	98	82	90	74	100	78	68	108
	0.01	0.1	0.9	86	83	88	72	96	102	92	110
ト	0.005	0.1	0.9	90	94	86	102	100	94	80	90
	対 照	NaCl 0.1	0.9	100	100	100	100	100	100	100	100

(5) 第VIII因子

4種共減少はなく、その消費も家兎、ヒト共に15分後より減少し、60分後では10%以下の活性値を示し消費は良好であつた。図5、6に示した。

(6) フィブリノーゲン

家兎、ヒト共に全血凝固時間とほぼ似た経過が特に高濃度に於てみられた。0.05%以上の濃度、或は0.2%以上の濃度での Fibrin clot は完全に生じなかつ

たが、両者共 No.1 を除きほぼ同様の減少がみられ、3種の間の差も特に認められない。図7にその変動を示した。

II 生体内実験

(1) 全血凝固時間

試験管内実験と同様に分子量、硫酸基含有量の少い No.1 で、その変化は軽度で、注射後30分乃至60分で延長がみられその値は20分前後で、他の3種に比較

図5 第Ⅷ因子活性度

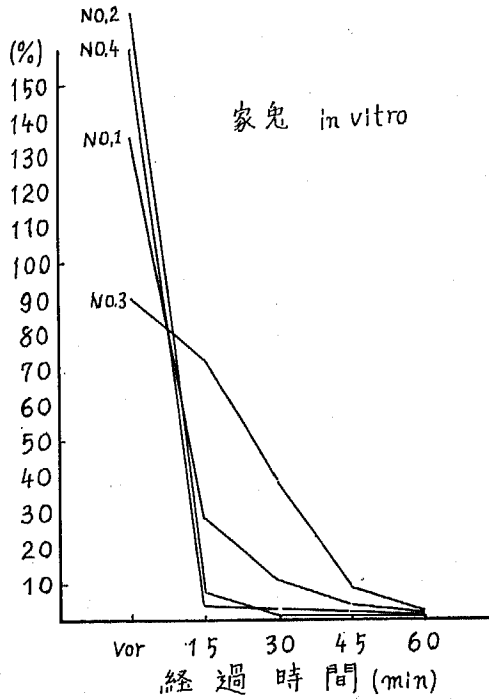
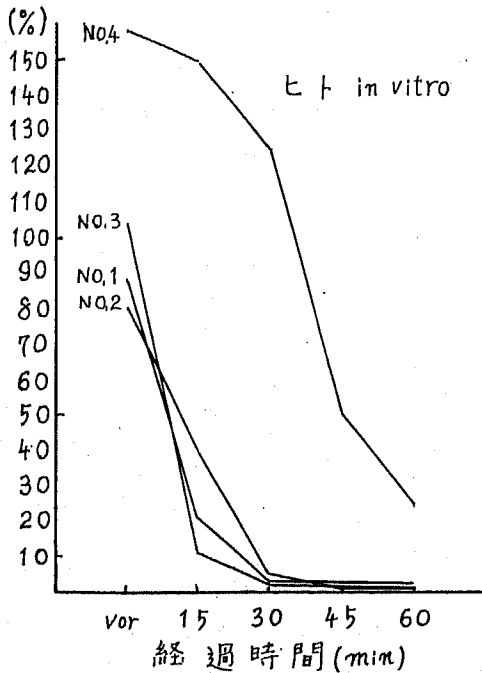
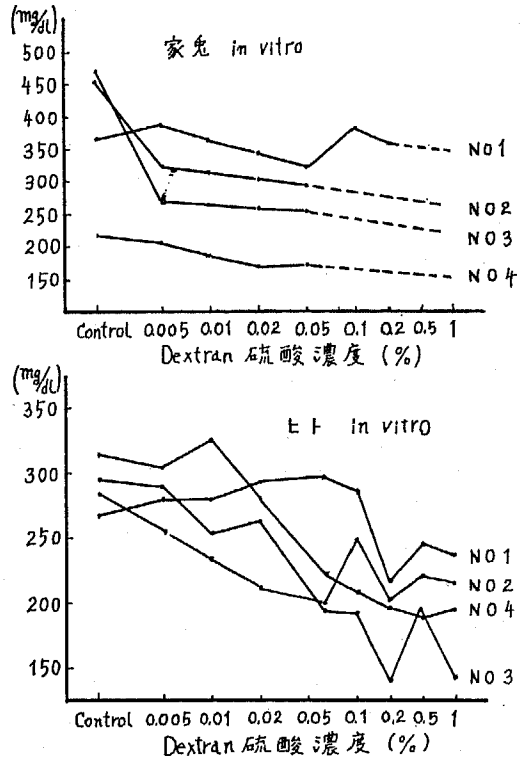


図6 第Ⅷ因子活性度



すれば最も作用は弱かつた。No.1を除く他の3種は注射後15分より著明な延長を示し、120分を経るも尚

図7 ファイブリノーゲン



5時間以上の値を示した。図8、表6に示した。

(2) プロトロンビン時間

試験管内実験とは同様の値を示し、その減少はプロトロンビン活性で50%~70%の値であり、No.1はその変動は最も少なかつた。その変動を図8、表6に示した。

(3) 第Ⅴ因子

図9に示す様に注射後15分より減少がみられ120分で旧値に復する傾向がみられた。又試験管内実験と同様にその減少はデ硫酸の種類の影響は少なく、40%~50%までの活性度であつた。

(4) 第Ⅶ因子

試験管内実験と同様に注射後30分で70%前後の活性値を示し、矢張り第Ⅴ因子に比しその変化は軽度であつた。図9、表7に示した。

(5) 第Ⅷ因子

凝固時間の変化がみられた中の注射後60分のものについて測定し、その消費をみたが、試験管内実験と同様に、直後は100%前後の値を示し時間の経過と共に消費は良好で30分後には10%以下の活性値となつた。図10に示した。

(6) フィブリノーゲン

注射後15分より減少がみられ120分でも旧値に復さなかつた。又 No.1を除いた他の3種のものでFibrin clotは試験管内実験と同様に注射前に比較し形成は悪かつた。この変動を図11に示した。

(7) 血小板数, 粘着血小板

血小板数の減少はみられるが4種のものとの差は特に

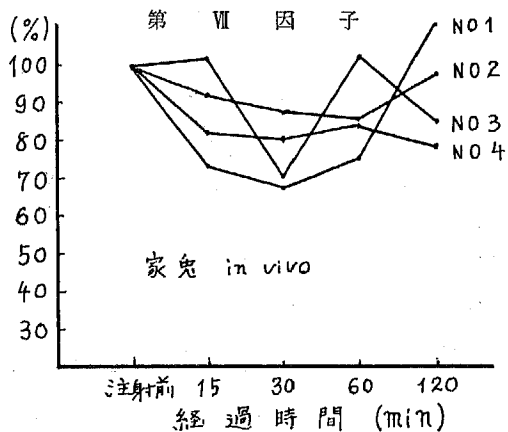
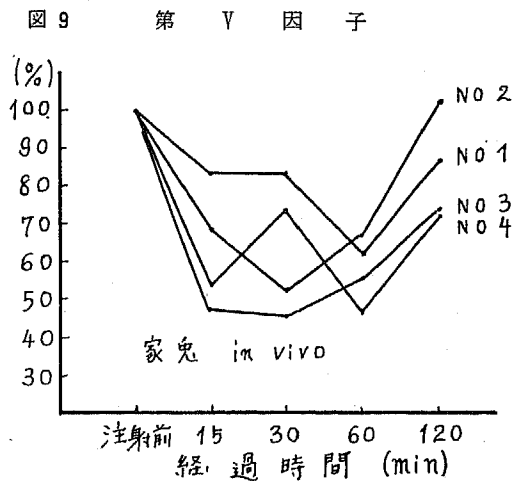
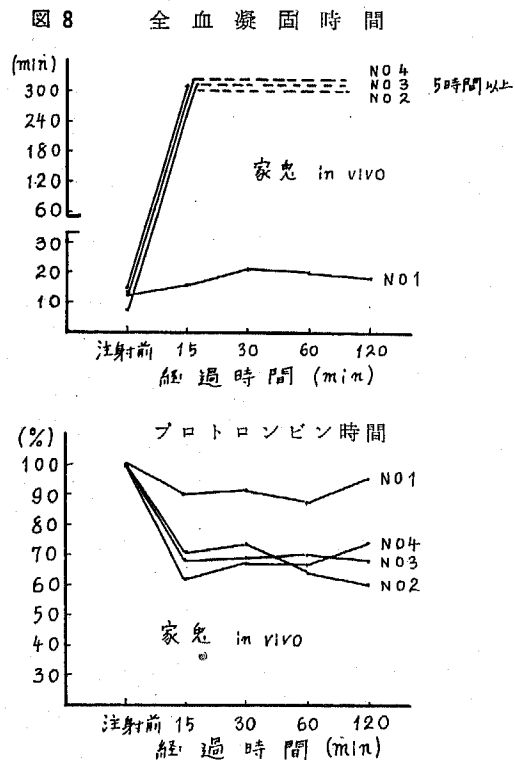


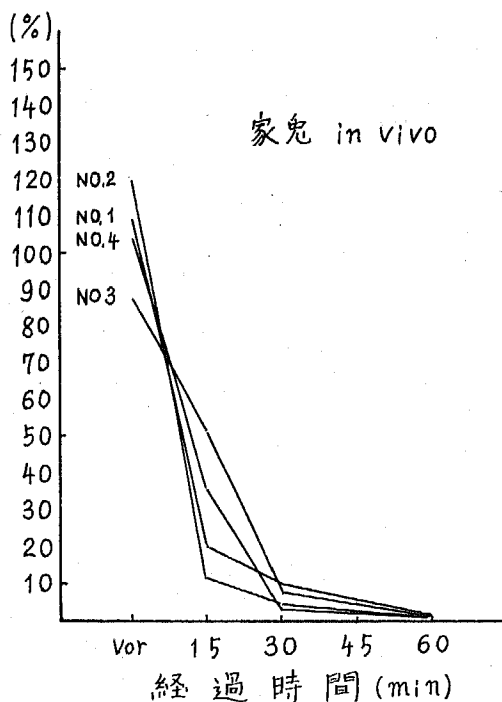
表 6

家 兔	D. S 5mg/kg 注射 分	全血凝固時間				プロトロンビン時間			
		Dextran 硫酸				Dextran 硫酸			
		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
A	注射前	10.5	6.5	12.5	6.5	100	100	100	100
	15	13.0	>300	>300	>300	90	70	66	82
	30	20.0	>300	>300	>300	92	74	72	66
	60	19.5	>300	>300	>300	88	65	74	78
	120	16.5	>300	>300	>300	95	60	68	80
B	注射前	14.5	15.0	15.0	8.0	100	100	100	100
	15	19.0	>300	>300	>300	66	51	68	62
	30	22.0	>300	>300	>300	74	70	68	68
	60	20.5	>300	>300	>300	88	64	70	67
	120	18.5	>300	>300	>300	78	48	68	33

表 7

家 兔	D.S 5mg/kg 注射 分	第 V 因子				第 VI 因子			
		Dextran 硫酸				Dextran 硫酸			
		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
		%	%	%	%	%	%	%	%
A	注射前	100	100	100	100	100	100	100	100
	15	80	68	95	92	90	86	62	58
	30	84	85	52	88	88	60	38	80
	60	88	66	104	94	76	72	46	61
	120	120	102	74	82	72	94	74	66
B	注射前	100	100	100	100	100	100	100	100
	15	68	116	94	72	78	50	32	50
	30	52	91	90	75	80	44	54	58
	60	62	108	100	74	48	60	66	33
	120	100	94	96	74	62	112	74	80

図10 第 VII 因子活性度

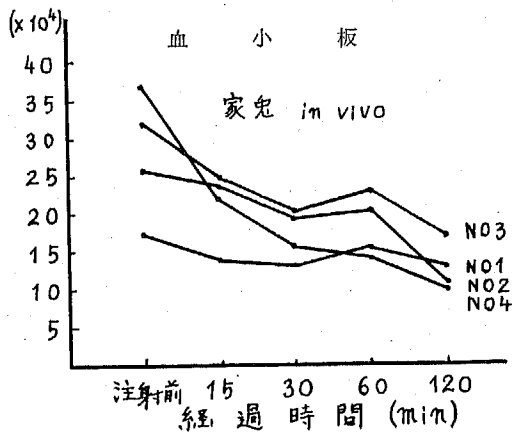
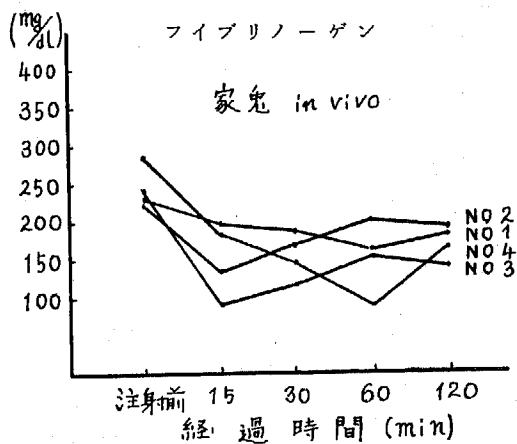


みられなかった。又粘着血小板は79%~88%で減少は認められなかった。図11に示した。

(8) トロンボプラスチン形成試験

試験管内実験, 生体内実験の双方に於てほぼ同様の結果を得たので一括して述べるが, 両実験共に家兔, ヒトに於ても血漿因子, 血清因子に有為の差はなく,

図11



べる。

試験管内実験で高濃度で凝固時間の延長がみとめられたので、更に各凝固因子について検討したところ、プロトロンビンは家兎、ヒトとではかなりの差を認めるが一段法プロトロンビンは他の第Ⅴ因子、第Ⅶ因子等により影響される。松岡²⁰は血漿中のプロトロンビンは時間の経過と共に減少するが、これに BaSO₄ でプロトロンビンを吸着した新鮮血漿を加えるとその改善をみている。又Ⅶ因子についても血清析出と同時にプロトロンビン時間の急激な短縮をみており、今日一般に認められているところである。家兎の第Ⅴ因子がヒトに比較して、はるかに多いことを考えれば第Ⅴ因子の減少が主であるとも考えられるが、ヒトの場合のプロトロンビン時間の延長をみると、矢張りプロトロンビンの減少作用も存在するのではないかと考えられる。デ硫酸の第Ⅴ因子、第Ⅶ因子に及ぼす影響については、Brambel²¹、Hjort²²もその減少を報告している。

Holemans²³も第Ⅴ因子の減少を Heparinoid について報告している。著者の実験でも第Ⅴ因子の減少、第Ⅶ因子の軽度の減少がみられた。ここで注目すべきは硫酸基の異なる4種に特に差のなかつた結果からデキストランそのものの作用と考えられるし、このことは Bergentz²⁴等の報告と一致している。

著者の実験ではトロンボプラスチン活性度について、血漿、血清因子の差は特になかつたし、その減少も軽度であつた。第Ⅴ因子の全くない場合に於ても20%のトロンボプラスチン形成はみられるとの松岡²⁰の報告を参照すると数例に血漿因子の低下が推定された。

又、第Ⅷ因子については殆んど変化なく、血漿トロンボプラスチン活性度の低下も大多数は正常範囲にあることは、先に述べた松岡の報告と一致している。

血小板については高濃度で軽度の減少がみられたがこれは Robert²⁵等の報告と一致している。粘着血小板は全く変化は認められず、川井等²⁷の報告と異なる結果を得たが測定方法が異なるので一概に論ぜられない。

フィブリノーゲン量は、著者の実験では試験管内実験に於て5時間以上の凝固時間を示した高濃度では殆んど clot を形成せず、その場合の値は1定の変化はみられなかつたが、デ硫酸の No.1 を除き何れもが比較的高分子量であることを考慮すれば、Astrup²⁸、Walton²⁹、佐々木³⁰等の報告の様にデ硫酸とフィブリノーゲンの結合も考えられる。デキストランのフィブリノーゲン減少が起ることは古くより Bergentz²⁴等、Fletcher 等³¹の報告があり、硫酸基含有量と抗

凝血作用について富沢³²は Heparin unit に換算して報告していることよりも、著者の得たフィブリノーゲン減少はデ硫酸の分子量の問題と考える方が妥当と思われる。このことは比較的分子量の低い No.1 に於てそれ程の変動のなかつた事実からも推測される。成田⁶、七野⁷も分子量6500前後が抗凝血素として最も適当であると述べている。

以上総括するとフィブリノーゲンの減少を除外して考えれば、著者の用いたデ硫酸には Heparin 類似の Heparin よりも弱い作用となり、プロタミンとの拮抗も認められた。又イブシロンがプロタミン以上にデ硫酸と拮抗する結果が得られたが、イブシロンは強力な Antiplasmin 物質³³³⁴と云われていることからフィブリノーゲン減少の線溶現象との関係も推定され非常に興味のある事実と思われる。

結 論

デキストラン硫酸のそれぞれ組成の異なる4種を用い試験管内及び生体内における、血液凝固に及ぼす影響を検討し次の結果を得た。

I 試験管内実験

- 1) 全血凝固時間は濃度が増すに従い延長した。
- 2) プロトロンビン活性度は家兎に於ては4種の差は特になく35%~60%の活性度を示したが、ヒトではその減少は著明で高濃度では10%以下であつた。
- 3) 第Ⅴ因子は家兎、ヒト共に軽度の減少を認めた。
- 4) 第Ⅶ因子は家兎、ヒト共に軽度の減少を認めた。
- 5) 第Ⅷ因子の消費は良好であつた。
- 6) フィブリノーゲンは高濃度で減少を示した。

II 生体内実験

- 1) 全血凝固時間は注射後15分より延長を示し120分でも旧値に復さなかつた。
- 2) プロトロンビン活性度は注射後15分より減少した。
- 3) 第Ⅴ因子は注射後15分より減少し120分でも旧値に復した。
- 4) 第Ⅶ因子は注射後15分より軽度の減少がみられた。
- 5) 第Ⅷ因子の消費は良好であつた。
- 6) フィブリノーゲンは注射後15分より減少を認めた。
- 7) 血小板数は15分より減少を示した。
- 8) トロンボプラスチン形成試験では一定の変化は試験管内、生体内実験共にみられなかつた。

本論文の要旨は第25回日本血液学会総会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った恩師松岡松三教授に深く感謝の意を表するとともに教室員各位の御援助を深謝します。

文 献

- ①Jorpes, E.: Acta. Med. Scandinav., 88: 427, 1936. ②Grönwall, A. et al.: Upsala Läkarefören. Förhandl. N. F., 50: 397, 1945. ③Walton, K. W.: Proc. Roy. Soc. Med., 44: 563, 1951. ④Walton, K. W.: Brit. J. Pharmacol., 7: 370, 1952. ⑤Sasaki, S. et al.: Compt. Rend. Soc. Biol., 151: 1799, 1957. ⑥成田馨根: 名医学, 80巻, 3号, 1959. ⑦七野史郎: 名医学, 81巻, 3号, 1960. ⑧上条信郎: 信州医誌, 11巻, 4号, 1962. ⑨Lee, R. I. and White, P. D.: Am. T. M. SC., 145: 495, 1913. ⑩松岡松三: 日本医事新報, 1314: 37, 1949. ⑪荻原洋三: 信州医誌, 6: 252, 昭32. ⑫Koller, F., A. Loeliger u. F. Duckert: Acta. haematol. (Basel), 6: 1, 1951. ⑬Douglas, A. S.: Blood., 11: 423, 1956. ⑭松岡松三・深沢 英: 内科, 7: 115, 昭36. ⑮松岡松三・他: 臨床検査, 2: 61, 1958. ⑯Douglas, A. S. & Biggs, R.: J. Clin. Path., 6: 23, 1953. ⑰Rees, H. M. and Ecker, E. E.: J. A. M. A., 80: 1621, 1923. ⑱Hellem, A. J.: Scand. J. Clin. and Labo. Invest., 12: 51, 1960. ⑲Ricketts, C. R.: Biochem. J., 51: 129, 1952. ⑳松岡松三: 臨床と研究, 38巻, 11号, 1479, 1961. ㉑Brambel, C. E., Corwin, A. H. and Capon, V. A.: Am. J. Med. Scie., 230: 276, 1955. ㉒Hjort, P. and H. Stormarken: Scand. J. Lab. Invest., 29: 1956. ㉓Holemans, R. Vermylen, C. and M. Verstaete: Thromb. et Diath. Haem. Vol. 4 No. 3/4, 303, 1960. ㉔Bergentz, S. E. Oddvas, E. and Nilson, I. M.: Thromb. Diath. Haem. Vol. 6, No.1, 15, 1961. ㉕松岡松三: 臨床と研究, 38巻: 11号, 1479, 1961. ㉖Robert, D. et al.: J. Amer. Med. Asso.: 166: 346, 1958. ㉗Kawai, K. et al.: Nagoya, J. Med. Scie: 23: 2, 1960. ㉘Astrup, T. and Piper, J.: Acta. Physiol. Scand.: 9: 351, 1945. ㉙Walton, K. W.: Ibid.: 9: 1, 1954. ㉚佐々木 勸: Compt. Rend. Soc. Biol.: 151: 1799, 1957. ㉛Bergentz, S. E. Oddvas, E. and Nilson, I. M.: Thromb. Diath. Haem. Vol. 6: No.1, 15, 1961. ㉜Fletcher, F. Martin, L. E.: Nature: Vol. 170: No.4321, 319, 1952. ㉝富沢撰夫: 第3回ATP研究会にて報告. ㉞Alkjaersing, N., et al.: J. Biol. Chem.: 234: 832, 1959. ㉟Fukutake, K., et al: Preliminary Report, Blood: 15: 690, 1960.