

小児微小変化型ネフローゼ症候群における 血液凝固・線溶動態

第1報 thrombin-antithrombin III complex (TAT), D-dimer
および plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex (PIC) の動態

奈良県立医科大学小児科学教室

宮里 馨

HEMODYNAMICS OF COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN CHILDREN WITH MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME

I. CHANGES IN PLASMA LEVELS OF THROMBIN-ANTITHROMBIN III COMPLEX (TAT), D-DIMER AND PLASMIN- α_2 PLASMIN INHIBITOR COMPLEX (PIC)

KAORU MIYAZATO

Department of Pediatrics, Nara Medical University

Received October 18, 1996

Abstract: Thrombin-antithrombin III complex (TAT), D-dimer and plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex (PIC) were investigated in 35 children with minimal change nephrotic syndrome (MCNS); 25 cases during the initial episode and 26 cases during the course of relapse, including 16 overlapping cases. Plasma TAT levels were 7.6 ± 8.0 ng/ml (mean \pm SD) at initial onset and 1.7 ± 1.9 ng/ml at relapse. Both were higher than those of normal control (≤ 2.0 ng/ml). Plasma levels of D-dimer were 154 ± 102 ng/ml at initial onset, which were higher than those of normal control (31 ± 15 ng/ml), and 27 ± 24 ng/ml at relapse which were within the normal range. Plasma PIC levels were 0.95 ± 1.25 μ g/ml at initial onset and 0.40 ± 0.26 μ g/ml at relapse. Both were not significantly different from those of normal control (0.27 ± 0.18 μ g/ml). High levels of TAT and D-dimer in the patients with nephrotic syndrome were evidence of thrombin synthesis, and normal PIC levels showed relative hypofibrinolysis and thrombotic risk. There have been no thrombotic events in all cases, so our cases seem to have been under the subtle balance of hemostasis.

Index Terms

thrombin-antithrombin III complex (TAT), D-dimer, plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex (PIC), minimal change nephrotic syndrome

緒 言

小児特発性ネフローゼ症候群の約80%を占める微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome, 以下MCNS)¹⁾における蛋白尿出現は腎糸球

体基底膜の内外透明層の陰性荷電消失~減少による charge barrier の破壊と考えられている。その成因としてTリンパ球の機能異常に基づくサイトカインの産生が深く関与することが推定されている²⁾。小児のMCNSはステロイド剤投与による速やかな寛解状態が期待出来

得るが、増悪基にはまれに肺静脈血栓症や腎静脈血栓症などの合併症をきたすことが報告され^{3,4)}、MCNSの病態に関わる因子として血液凝固・線溶動態が注目されてきている^{5,6)}。

小児期のMCNS増悪期の凝固系・線溶系因子の動態については、教室の報告^{7,8,9)}を含めて以下のごとくである。凝固系因子では第IX因子、第XI因子、第XII因子は減少、fibrinogen、第VII因子、第VIII因子(以下FVIII)、第X因子(以下FX)、第V因子(以下FV)、第XIII因子は増加する。線溶系では促進因子であるplasminogenは減少し、抑制因子である α_2 macroglobulin(以下 α_2 MG)は増加するが、 α_2 plasmin inhibitor(以下 α_2 PI)は減少すると報告されている^{6,10,11)}。しかし、このような変化にはMCNSを含むネフローゼ症候群に特有の血中蛋白の尿中漏出と低蛋白血症に由来した肝臓での蛋白合成亢進が影響しており、凝固・線溶因子の個々の増減からは必ずしも凝固亢進を示唆すると断定しうるものではなかった。

近年、monoclonal抗体(以下mAb)をはじめとする分子生物学的手法の導入により、凝固・線溶の進展過程で産生される各種分子マーカーの測定が可能となり、従来検出困難であった凝固・線溶系の分子間相互反応の早期診断が可能となってきた^{12,13)}。

Thrombin-AT III複合体(以下TAT)はこのような分子マーカーの一つである。血中に生成されたthrombinは、即時的にAT IIIと1:1の割合で複合体すなわちTATを形成し、失活する。これは抗血栓性の生体防御反応であるが、TATは凝固反応で生じるthrombin生成を反映し、凝固亢進の直接的指標となる。

他方、凝固反応の完成の結果形成されたfibrinはplasminで分解されるが、同時にこのplasminは血中plasmin inhibitorと複合体を形成して失活する。すなわち、plasmin- α_2 plasmin inhibitor複合体(以下PIC)はこのような複合体の一つで、線溶反応で生じるplasmin生成を反映する直接的指標となる。また、fibrinのplasminによる線溶分解の結果生じるfibrin degradation products(以下FDP)のD-dimer分画(以下D-dimer)はfibrin形成とplasmin生成の両者の存在の指標となる。

著者は、小児MCNSにおける凝固線溶能の動態をこれら分子マーカーの推移により検討し、その病態との関連について検討した。

対 象

対象は、1988年11月から1996年2月までに奈良県立医科大学付属病院、奈良県立奈良病院、天理市立病院および星ヶ丘厚生年金病院に入院した11か月から15歳ま

で(平均 6.8 ± 3.7 歳)のMCNS患児35例であった。このうち初発例は25例、再発例は26例で、重複例16例を含んでいた。性別は、男児23例、女児12例であった。ネフローゼ症候群の診断は1974年の厚生省研究班の診断基準によった¹⁾。また、MCNSの診断は臨床経過により、通常のステロイド剤(以下ス剤)治療[初発例ではプレドニン換算で 60 mg/m^2 を4週間投与する。再発例では約1週間の内服投与およびパルス療法施行例を含む]で速やかに寛解状態を得られ、その後の漸減投与を含む1クルールの治療の後、6か月以内の再発を認めないものとした。寛解期はネフローゼ症候群の診断基準を1項目も満たさない時期とした。再発は有意の蛋白尿[40 mg/hr/m^2 以上、またはウロラプスティック[®](バイエル・三共、東京)で+++以上]が3日以上続くものとした。

検体の採取時期は、初発例ではス剤投与前に、再発例ではス剤再投与前または増量前に行った。以後1週間毎に約8週目まで採取した。正常対照として健康児(4歳~15歳)19名の血漿の測定値を用いた。

方 法

1) 血漿採取

静脈より採血した全血9容に対し、3.8%クエン酸ナトリウム1容を混和後、3,000 rpmで10分間遠心分離し、乏血小板血漿を得た。分離した血漿は分注後速やかに -80°C で凍結保存した。測定の際は 37°C で速やかに解凍した。

2) TAT量

一次抗体に抗ヒトthrombin抗体、二次抗体にペルオキシダーゼ標識抗ヒトAT III抗体を用いたELISA法により測定した(エンザイグノストTAT[®], Behringwerke, Marburg, ドイツ)。すなわち、ヒトthrombinに特異的に反応する抗ヒトthrombin抗体を結合させた試験管に、2倍に希釈した検体を $200 \mu\text{l}$ ずつ加え、 37°C で30分間反応させ、洗浄後、二次抗体としてペルオキシダーゼ標識抗ヒトAT III抗体 $200 \mu\text{l}$ を添加し、 37°C で30分間反応させた。洗浄後、発色基質液を $200 \mu\text{l}$ ずつ添加し、室温で30分間反応させ、反応停止液を 1 ml ずつ加え、 492 nm で吸光度を測定した。また、TAT標準物質として $2.0 \sim 60 \text{ ng/ml}$ の希釈系列を作成し、検体の測定に際し同時に測定した。

3) D-dimer量

2種のmAbを用いたELISA法により測定した(フレライザD-dimer[®], AGEN, Queensland, オーストラリア)。すなわち、D-dimer等 γ - γ chainを有する安定化fibrin分解産物に特異的に反応する抗D-dimer抗体を

結合させたウェルに、緩衝液を 100 μ l ずつに加え、さら抗体を 25 μ l ずつ添加、振とう後、1 時間室温で反応させた。これらを緩衝剤で洗浄後、二次抗体としてペルオキシダーゼ標識抗ヒト FDP 抗体液 50 μ l を添加し、1 時間室温で反応させた。次に発色液を 100 μ l ずつ各ウェルに添加した後室温で 20 分間反応させ、反応停止液を 50 μ l ずつ添加し、主波長 415 nm、副波長 492 nm で吸光度を測定した。また、D-dimer 標準物質として 16~1000 ng/ml の希釈系列を作成し、検体の測定に際し同時に測定した。

4) PIC 量

ポリスチレンボール固定抗ヒト plasminogen 抗体と酵素標識抗ヒト α_2 plasmin inhibitor mAb を用いた ELISA 法により測定した(PIC テスト「テイジン」[®], Teijin Inc. 東京)。すなわち、検体を生理食塩水で 800 倍に希釈し、その 200 μ l ずつを各試験管に添加した。さらに酵素標識抗ヒト α_2 Pi mAb 液を 200 μ l ずつに加え、軽く

振とうした。次いで抗ヒト plasminogen 抗体固定ボールを各試験管に加え、振とう後、37°C で 1 時間反応させた。反応液を吸引除去後、生理食塩水でボールを洗浄し、新しい試験管に移した。そこへ発色基質(o-phenylene diamine; OPD)液を 400 μ l ずつ添加し、振とう後 37°C で 1 時間反応させた。さらに反応停止液を加えて反応を停止させ、吸光度を 420 nm で測定した。PIC 標準物質として 2~40 μ g/ml の希釈系列を作成し、検体の測定に際し同時に測定した。

5) prothrombin time(以下 PT)および activated partial thromboplastin time(以下 aPTT)

既に報告された方法で以下のよう測定した。PT は Simplastin[®](Organon Teknika, Durham, NC)を用いて Quick の一段法により測定した¹⁴⁾。aPTT は kaolin, Platelin[®](Organon Teknika, Durham, NC)および 0.025 M 塩化カルシウムを用いて測定した¹⁴⁾。

7) 各種凝固因子の測定

Table 1. Changes of variables of blood chemistry and urinary protein in the patients with minimal change nephrotic syndrome

Variable		Initial episode				Relapse course			
		At onset		8 weeks after		At relapse		8 weeks after	
		M \pm SD	n	M \pm SD	n	M \pm SD	n	M \pm SD	n
Total protein	(g/dl)	4.1 \pm 0.8	25	6.8 \pm 0.5	16	5.9 \pm 0.7	25	6.7 \pm 0.5	9
Albumin	(g/dl)	1.7 \pm 0.8	25	4.5 \pm 0.3	15	3.5 \pm 0.6	23	4.5 \pm 0.2	9
Total chlesterol	(mg/dl)	427 \pm 88	24	186 \pm 45	16	239 \pm 66	24	178 \pm 28	8
Triglyceride	(mg/dl)	244 \pm 144	15	135 \pm 84	9	187 \pm 108	16	140 \pm 90	7
Urinary protein	(g/day)	6.1 \pm 6.0	24	<0.15	16	3.2 \pm 2.3	25	<0.15	9

Table 2. Changes in plasma levels of coagulation factors and coagulation/fibrinolytic parameters in the patients with minimal change nephrotic syndrome

Variable		At onset			At relapse				Control	
		M \pm SD	n	vs	M \pm SD	n	vs		M \pm SD	n
				Control			At onset	Control		
PT	(sec)	12.0 \pm 1.6	19	0.1152	12.8 \pm 1.1	17	0.0998	0.5720	13.1 \pm 0.8	7
aPTT	(sec)	43.9 \pm 7.3	20	0.0055**	45.5 \pm 7.5	17	0.5297	0.0235*	52.8 \pm 4.1	7
Fibrinogen	(mg/dl)	459 \pm 167	18	0.0002**	239 \pm 62	14	<0.0001***	0.0041**	151 \pm 31	6
Factor II	(%)	101 \pm 23	11	0.3558	106 \pm 16	15	0.5832	0.0908	92 \pm 20	7
Factor V	(%)	154 \pm 48	13	0.0018**	101 \pm 20	16	0.0036*	0.2575	85 \pm 14	7
Factor VIII	(%)	147 \pm 45	10	0.0119*	113 \pm 54	15	0.1190	0.2655	87 \pm 37	7
Factor X	(%)	85 \pm 23	17	0.9857	90 \pm 4	16	0.4770	0.5693	85 \pm 19	6
TAT	(ng/ml)	7.3 \pm 9.3	22	0.0034**	2.6 \pm 4.6	23	0.0355*	0.0470*	<0.2	14
D-Dimer	(ng/ml)	154 \pm 102	21	0.0013**	26.7 \pm 24	14	<0.0001***	0.6215	33.9 \pm 16.5	16
PIC	(μ g/ml)	0.95 \pm 1.20	25	0.0705	0.40 \pm 0.26	14	0.1163	0.1511	0.27 \pm 0.18	12

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.0001

既に報告された方法で以下のごとく測定した。fibrinogen 量は thrombin time 法¹⁵⁾で測定した。F II¹⁶⁾、F V および F X¹⁷⁾ 活性は各々の欠乏血漿(データファイ・ファクターII[®]、同V[®]、同X[®]、Baxter, Miami, FL)と Simplastin[®]を用いて Quick の一段法¹⁶⁾で測定した。F VIII 活性は F VIII 欠乏血漿(データファイ・ファクター VIII[®]、Baxter, Miami, FL)に kaolin 液(5 mg/ml 生食)、Platelin[®] および 0.025 M 塩化カルシウムを用いて測定した¹⁸⁾。

8) 統計学的検討

得られた成績の統計学的処理法は、有意差は t 検定により、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。また TAT では 2.0 ng/ml 以下は 0.2 ng/ml として、PIC では 0.2 μ g/ml 以下は 0.02 μ g/ml として計算した。

成 績

1. 臨床検査所見

MCNS の発症時および再発時は、低蛋白血症、低アルブミン(以下 Alb)血症であったが、8 週目にはすべて回復した(表 1)。

2. 各凝固因子の推移

PT は初発例および再発例とも正常対照に比して短縮傾向にあったが、有意差はなかった(表 2)。aPTT は初発例および再発例ともス剤投与前は正常対照に比して有意に短縮していた。fibrinogen 量は初発例および再発例とも正常対照に比して有意に高かった。F II 活性は初発例および再発例とも正常対照と有意な差はなかった。F V 活性および F VIII 活性はいずれも初発例ではス剤投与前は正常対照に比して有意に増加していた。再発例では両者とも正常対照よりも高い傾向にあった。F X 活性は初発例および再発例ともス剤投与前は正常対照と有意差

はなかった。

3. TAT 量の推移(図 1)

TAT 量は、初発例ではス剤投与前の分布は ≤ 2.0 ng/ml ~ 27 ng/ml、平均 \pm SD は 7.6 ± 8.0 ng/ml で、正常対照(≤ 2.0 ng/ml)に比して有意に高値であった($p < 0.01$)。その後、1 週目は ≤ 2.0 ng/ml ~ 9.2 ng/ml(2.4 ± 3.3 ng/ml)とやや高値で、2 週目から 7 週目までは ≤ 2.0 ng/ml ~ 20.0 ng/ml(3.2 ± 3.3 ng/ml)とやや高値が続き、8 週目には ≤ 2 ng/ml ~ 4.5 ng/ml(1.3 ± 1.6 ng/ml)とほぼ正常域に復した。再発例はス剤投与前(または増量前、以下同様)は ≤ 2.0 ng/ml ~ 22 ng/ml(2.6 ± 4.6 ng/ml)と正常対照(≤ 2.0 ng/ml)よりも高値($p < 0.05$)であったが、初発例よりは低値($p < 0.05$)であった。その後、1 週目から 4 週目までも ≤ 2.0 ng/ml ~ 5.7 ng/ml(1.5 ± 1.5 ng/ml)とやや高値が続き、5 週目以降は ≤ 2.0 ng/ml ~ 2.7 ng/ml(0.5 ± 0.8 ng/ml)とほぼ正常域に復した。

4. D-dimer 量の推移(図 1)

D-dimer 量は、初発例のス剤投与前は 30 ~ 450 ng/ml(161 ± 104 ng/ml)と、正常対照 15 ~ 62 ng/ml(31 ± 15 ng/ml)に比して高値であった($p < 0.01$)。その後、1 週目には 15 ~ 200 ng/ml(79 ± 55 ng/ml)と正常対照に比しやや高値($p < 0.05$)で、2 週目 ~ 8 週目には 15 ~ 189 ng/ml(31 ± 29 ng/ml)と、発症 ~ 1 週目に増加し、ス剤投与後 2 週目以降にはほぼ正常値に復する傾向にあった。再発例ではス剤投与前は $\leq 15 \sim 102$ ng/ml(27 ± 24 ng/ml)と初発時よりも低値で($p < 0.001$)、正常対照とは有意差はなかった。

5. PIC の推移(図 1)

PIC 量は、初発例のス剤投与前は $\leq 0.2 \sim 5.75$ μ g/ml(0.95 ± 1.25 μ g/ml)と正常対照 $\leq 0.2 \sim 0.5$ μ g/ml

Table 3. Comparison of thrombin-antithrombin III complex (TAT), fibrin degradation product D-dimer (D-dimer) and plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex (PIC) levels between the patients with normal and low level of serum albumin in the patients with minimal change nephrotic syndrome

Variable	Serum albumin				p
	<3.0 g/dl		≥ 3.0 g/dl		
	M \pm SD	n	M \pm SD	n	
TAT (ng/ml)	4.5 \pm 6.7	45	2.5 \pm 3.8	147	0.0159*
D-dimer (ng/ml)	111 \pm 83	38	44 \pm 60	78	<0.0001***
PIC (μ g/ml)	0.70 \pm 0.98	47	0.42 \pm 0.41	99	0.0168*

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.0001$

($0.27 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$)に比して高い傾向にあったが、有意差はなかった($p=0.07$)。その後、1週目 $\leq 0.2 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ ($0.54 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$)と正常範囲、2週目～8週目も

$\leq 0.2 \sim 2.08 \mu\text{g/ml}$ ($0.38 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$)で正常対照とは有意な差はなかった。再発例ではス剤投与前は $\leq 0.2 \sim 0.85 \mu\text{g/ml}$ ($0.4 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$)と初発例とも正常対照と

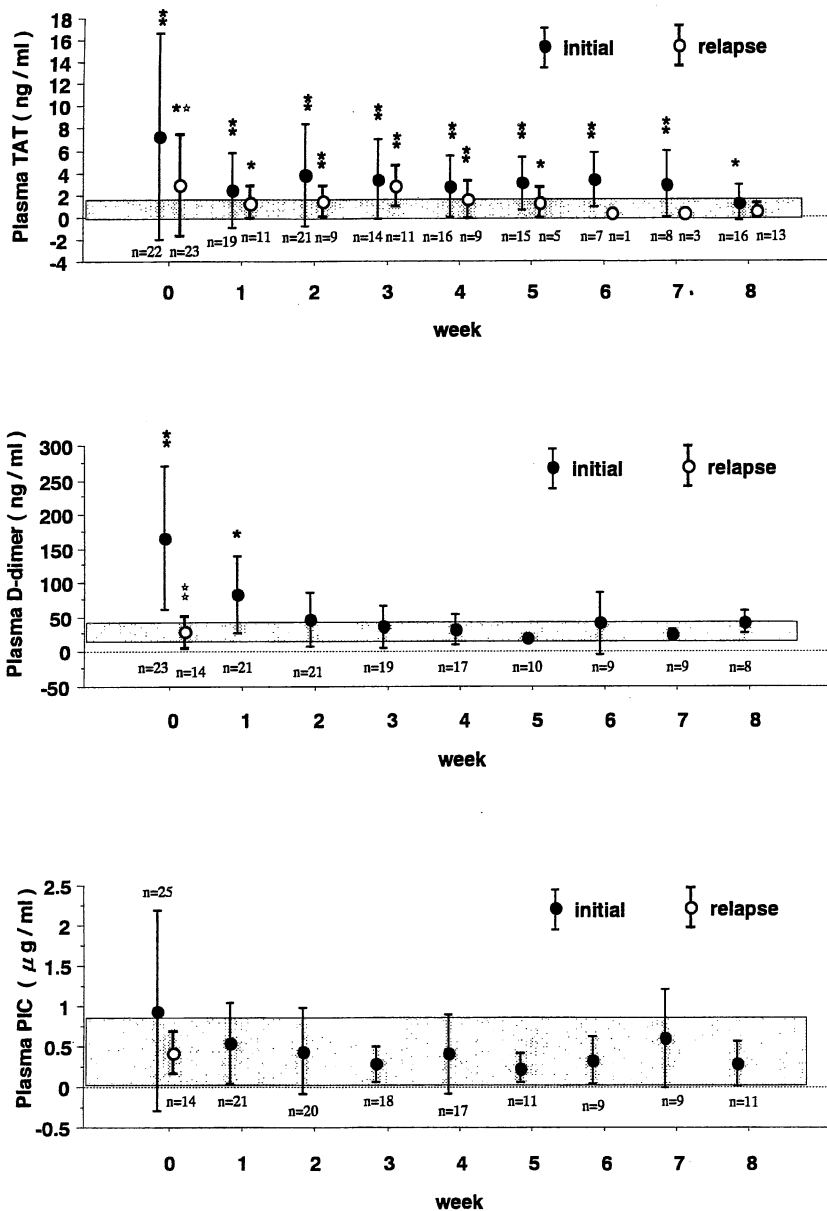


Fig. 1. Changes of thrombin-antithrombin III complex (TAT), fibrin degradation product D-dimer (D-dimer) and plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex (PIC) in patients with minimal change nephrotic syndrome.

- ▨ : normal range
- * : $p < 0.05$ as compared with control subjects
- ** : $p < 0.01$ as compared with control subjects
- ☆ : $p < 0.05$ as compared with subjects of initial episode
- ☆☆ : $p < 0.01$ as compared with subjects of initial episode

も有意な差はなかった。

6. 血清 Alb 値別にみた TAT, D-dimer および PIC 値

MCNS の初発時および増悪期は低蛋白血症, すなわち低 Alb 血症の状態である。低 Alb の TAT, D-dimer および PIC への影響をみるために Alb 値をネフローゼ群候群の厚生省の診断基準に準じて 2 群に分け, 分子マーカーを比較した(表 3)。TAT 量は Alb が 3.0 g/dl 未満の群では 4.5 ± 6.7 ng/ml と 3.0 g/dl 以上の群の 2.5 ± 3.8 ng/ml に比して有意に高かった。また, D-dimer および PIC 量も, Alb 量が 3.0 g/dl 未満の群では 3.0 g/dl 以上の群よりも高値であった。

考 察

著者は今回, 小児の MCNS の凝固・線溶能を明らかにする目的で, 血中 fibrinogen, F II, F V, F VIII および F X の活性と, thrombin 生成すなわち凝固カスケードの活性化を示す TAT, 線溶系の活性化を示す PIC および両者を反映する D-dimer の抗原量を測定した。

MCNS 初発時の血漿 fibrinogen, F V および F VIII は有意に高値を呈し, 再発例においては fibrinogen が有意に高値を示した。これらの成績はこれまでの諸家の報告と一致しており, 小児期 MCNS の増悪期は過凝固準備状態にあることを示していた。この成因としては MCNS 増悪期の低蛋白血症に由来する肝臓での蛋白合成亢進によるとする説が有力であるが, 血中 Alb の変動と深い関係があったことはこの説を支持するものと思われた。

Thrombin 活性を示す TAT 量は増悪期には著しく上昇し, ス剤投与による病勢の改善と共に 8 週目には正常値に復した。

また, D-dimer は TAT 量に呼応して増加傾向を示し, 形成された fibrin への plasmin 分解が実際に生じていることを証明した。

PIC についても初発時には高い傾向を認めた。

これら 3 者の増加傾向は初発例の増悪期に顕著であったが, 臨床検査所見との関係では, 血清 Alb 値を 3.0 g/dl 未満群と 3.0 g/dl 以上群の 2 群に分けて, TAT, D-dimer および PIC の変化を検討した結果, Alb 値が 3.0 g/dl 未満群では 3.0 g/dl 以上群よりもこれら 3 者は高値であった。この結果は, MCNS 増悪期において低 Alb 血症が存在するときは凝固因子の増加とともに過凝固状態を示す thrombin 合成が亢進することを示すものであった。すなわち, ネフローゼ症候群の低蛋白血症に由来する肝臓での蛋白合成亢進と凝固反応の亢進が考えられた。

PIC は MCNS の増悪期と寛解期で明かな差異は認め

なかったが, 凝固亢進の程度に比較すると相対的な線溶低下傾向を示す所見であった。その原因が plasminogen の低下や plasmin inhibitor である α_2 MG の増加による否かは今後さらに検討する必要がある。

MCNS における thrombin 活性上昇の直接的原因は明らかではない。このような凝固亢進と相対的線溶低下所見にもかかわらず小児 MCNS での血栓症発症の報告は極めて少ない^{3,4)}。MCNS では水痘等の重症感染症の合併や血管障害等に対する処理能力の未熟性がしばしば血栓症の原因とされるが, 今回の 35 症例では血栓症の発症はなく, MCNS の凝固・線溶系が増悪期においても総体としては一定の良好なバランスを維持しえた状態であったことを観察したものと考えられる。

過凝固・低線溶にもかかわらず, 今回の症例では血栓症が見られなかったことによりこれらの病態における抗血栓因子の関与が注目されるので, 第 2 報ではこれについて検討したい。

謝辞 稿を終わるにあたり, 御指導, 御校閲を賜った吉岡 章教授に深甚なる謝意を捧げるとともに, 御校閲, 御助言を賜りました本学第一内科土肥和紘教授並びに泌尿器科学平尾佳彦教授に深く感謝いたします。さらに, 本研究の遂行にあたって終始御指導いただきました県立奈良病院小児科部長上辻秀和先生, 本学附属病院新生児集中治療部高橋幸博助教授に感謝いたします。また, 終始御助力をいただきました小児科学教室の諸兄弟に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 山中文雄, 中野光郎: ネフローゼ症候群. 新小児医学体系第 12 巻 B 小児泌尿器病学 II (小林 登, 多田 啓也, 藪内百治編). 中山書店, 東京, p 111-p 138, 1987.
- 2) 木下栄一, 江上純一, 石崎孝嗣, 野村岳而: 糸球体基底膜の荷電. 腎と透析 30: 521-525, 1991.
- 3) Andrassy, K., Ritz, E. and Bommer, J.: Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. Klin. Wochenschr. 58: 1026-1036, 1980.
- 4) Llach, F.: Hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. Kidney Int. 28: 429-439, 1985.
- 5) Barnett, H. L., Schoeneman, M. Bernstein, J. and Edelman, C. M. Jr: The Nephrotic Syndrome in Pediatric Kidney Disease. Volume II

- (Edelmann, C. M. ed.), Little, Brown and Company, Boston p679-p695, 1978.
- 6) 上辻秀和：ネフローゼ症候群の凝固～線溶能～微小変化型ネフローゼ症候群を中心に。腎と透析 **30** : 527-531, 1991.
 - 7) 上辻秀和：小児腎疾患における線維素溶解能, 第1報：小児急性糸球体腎炎及びネフローゼ症候群における血中並びに尿中線維素溶解能。奈医誌. **29** : 148-159, 1978.
 - 8) 武内吉彦：小児腎疾患における線溶阻止物質に関する研究, 第1報：小児急性糸球体腎炎の急性期及びネフローゼ症候群の増悪期における線溶阻止物質について。奈医誌. **30** : 113-124, 1979.
 - 9) 飯田泰子：小児各種腎疾患における α_2 -プラスミンインヒビターの動態に関する研究. 第1報 血漿および尿中の α_2 -プラスミンインヒビター活性及び抗原性の動態について。奈医誌. **32** : 508-517, 1981.
 - 10) Alain, K. : Coagulation factors in nephrotic syndrome. Am. J. Nephrol. **10** (suppl 1) : 63-68, 1990.
 - 11) De Mattia, D., Penza, R., Giordano, P., Di Bitonto, G., Altomare, M., Del Vecchio, G. C. and Schettini, F. : Thromboembolic risk in children with nephrotic syndrome. Haemostasis **21** : 300-304, 1991.
 - 12) Pelzer, H., Schwarz, A. and Heimburger, N. : Determination of thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbant assay. Thromb. Haemostas. **59** : 101-105, 1988.
 - 13) 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, 細荘和子, 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.
 - 14) 鈴木弘文：血液凝固スクリーニングテスト. 実践止血凝固学—血小板・血液凝固・線溶検査法—(藤巻道男, 寺田秀夫, 桑島 実編)医歯薬出版, 東京, p 101-p 103, 1980.
 - 15) 藤巻道男：フィブリノゲン. 実践止血凝固学—血小板・血液凝固・線溶検査法—(藤巻道男, 寺田秀夫, 桑島 実編)医歯薬出版, 東京, p 109-p 110, 1980.
 - 16) 浅井紀一：プロトロンビンの測定. 実践止血凝固学—血小板・血液凝固・線溶検査法—(藤巻道男, 寺田秀夫, 桑島 実編)医歯薬出版, 東京, p 120-p 121, 1980.
 - 17) 桜川信男：第V因子, 第VII因子, 第X因子. 実践止血凝固学—血小板・血液凝固・線溶検査法—(藤巻道男, 寺田秀夫, 桑島 実編)医歯薬出版, 東京, p 128-p 131, 1980.
 - 18) 吉岡 章：第VIII因子, von Willebrand 因子, 第IX因子. 実践止血凝固学—血小板・血液凝固・線溶検査法—(藤巻道男, 寺田秀夫, 桑島 実編)医歯薬出版, 東京, p 138-p 141, 1980.