

〈総説〉

凝固検査標準化の現状

松野 一彦

Current status of standardization of coagulation testing

Kazuhiko Matsuno

Summary Laboratory testing is necessary for the diagnosis and treatment of patients with certain hemostasis disorders. Quality control is important in both coagulation testing and chemical testing, but standardization alone is insufficient for coagulation tests compared to other laboratory tests. I presented an outline of the standardization of some coagulation tests including platelet counts, platelet function tests, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen assay, fibrinogen/fibrin degradation products (FDP), and D dimer assay.

Key words: Standardization, Platelet counts, Platelet function tests, Coagulation tests

I. はじめに

臨床検査標準化の最終的な目的は、いつでも測定しても同一の結果が得られ、しかもそれが真値に近いことであり、その重要性は近年広く認識されてきている。これは臨床検査の世界では当然のことであるが、国民一般にも理解されるようになってきたのは、メタボリックシンドロームを対象とした特定検診が開始されたこともその契機として大きく関わっていると思われる。血糖、HDL-コレステロール、中性脂肪などの値によってランク付けされるため、検査施設毎に測定値が異なるようであれば、この検診そのものが成り立たないからである。

さて、凝固検査の標準化であるが、血糖値やコレステロール値などの生化学検査分野に比べると²⁾、後述するような理由により著しく遅れていると言わざるを得ない。本特集では、プロトロンビン時間 (PT)、フィブリノゲン、FDP/Dダイマーなどの各分野の専門の先生方がその領域の検査標準化の現状を述べているので、本稿では血小板を含めた血小板・凝固分野の検査標準化の現状と問題点を概説したい。

II. 血小板計数

現在、血小板計数のほとんどは自動血球計数装置を用いた自動化法によって行われているが、

北海道大学大学院保健科学研究所
北海道大学病院検査・輸血部
〒060-0812 札幌市北区北12条西5丁目

Department of Health Sciences, Hokkaido University,
Division of Laboratory and Transfusion Medicine,
Hokkaido University Hospital,
Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0812, Japan

偽性血小板減少が疑われる時、あるいはBernard-Soulier症候群を代表とする巨大血小板が出現する病態あるいは著しい鉄欠乏性貧血や血栓性血小板減少性紫斑病等の小赤血球が出現する病態での血小板計数ではBrecher-Cronkite法などの目視法が用いられる。自動化法は、電気抵抗方式が最も広く用いられており、一部の機種では光学的方式あるいは両方式が採用されている。小赤血球が出現するような検体では、容積以外に構造の違いも併せて血小板と赤血球を鑑別する光学的方式の方が精度が高いと考えられるが、電気抵抗方式ではより多数の血球を分析するという利点があり、血小板数が $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以上の検体での正確度・精密度はほぼ同等の成績とされている³⁾。しかし、血小板数が $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下の血小板減少検体では、血小板特異抗原であるCD41およびCD61に対するモノクローナル抗体を用いた国際的レファレンス法^{4),5)}に類似した免疫学的方式が、正確度および精密度の点で最も優れている⁵⁾。

Segalら⁶⁾は英国の多施設研究で、化学療法後の $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下の血小板減少検体を用いて電気抵抗方式、光学的方式、免疫学的方式による血小板計数結果をレファレンス法と比較検討した。同じ方式でも機種によって結果が異なり、

複数の方式を採用している機種では方式間で結果は異なっていた。最もレファレンス法による真値に近い結果を出したのはCell-Dyn (Abbott)による免疫学的方式とSysmex XE2100による電気抵抗方式で、最もバラツキが少なかったのはCell-Dyn (Abbott)による免疫学的方式とBayer H3による光学的方式であった(図1³⁾)。すなわち、免疫学的方式は正確度、精密度とも他の方式に比べ優れているとした。我々のレファレンス法と3方式の比較検討(図2)でも、セルダインスファイアによる免疫学的方式が最も優れていた⁷⁾が、専用試薬を用いた血小板計数では我が国での保険点数と比較して著しく高価であり、このままではルーチン検査として普及させるのは難しい。最近、我々は同機種を用いて市販の抗CD61モノクローナル抗体による血小板数の免疫学的測定を試み、専用試薬と同等の精度で、保険点数近く of 経費で測定が可能なることを認めている⁸⁾。

Ⅲ. 血小板機能検査

出血時間の測定は、理論的には*in vivo*の血小板機能をスクリーニングする検査として評価すべきであるが、平成13年度の段階での我々の調

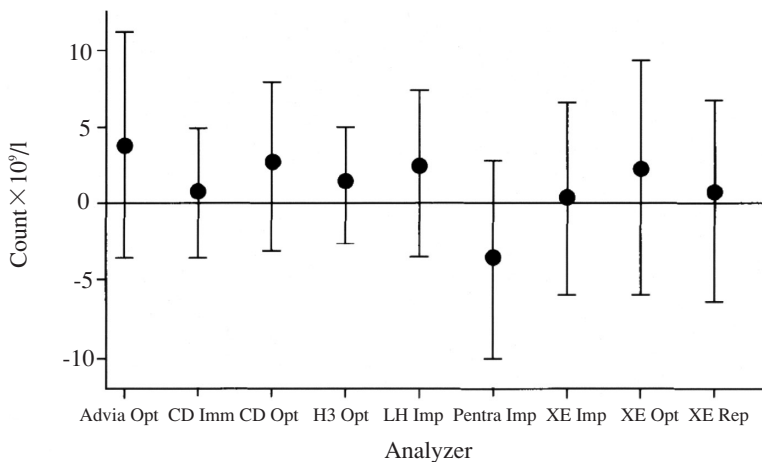


図1 20×10³/μl以下の血小板減少検体における各社自動血球計数装置によって測定された血小板数の国際レファレンス法との比較

Opt：光学的方式、Imm：免疫学的方式、Imp：電気抵抗方式、Rep：血小板減少検体の場合、電気抵抗方式と光学的方式の結果を統合して結果を報告する方式、Advia：Advia 120 (Bayer)、CD：Cell-Dyn 4000 (Abbott)、H3：Bayer H3 (Bayer)、LH：LH750 (Beckman Coulter)、Pentra：Pentra 120 ABX)、XE：XE 2100 (Sysmex) (Segalらの文献⁵⁾を一部改変)

査では94.1%の施設で未だDuke法が用いられている。Duke法は簡便な検査ではあるが、精度に難があり、手術前のスクリーニング検査あるいは抗血小板療法のモニタリング検査としては不適と考えられる。template Ivy法は精度の点でDuke法よりは優れていると思われるが、我が国で採用しているのは3.4%の施設にとどまっており、より簡便で精度の高い出血時間測定法が求められる⁹⁾。

現在、血小板機能検査として最も普及しているのは血小板凝集能の測定であるが、標準化はほとんど手つかずの状態である。最近、佐藤ら¹⁰⁾は血小板凝集能測定の標準化に向けてアンケート調査を行った結果を報告している。ある企業の血小板凝集能測定装置を使っている施設を対象とした成績であるが、採血にシリンジを使うか真空採血管を使うかあるいは採血針の違いなどの採血条件、多血小板血漿 (PRP) 作成のための遠心条件、凝集惹起物質およびその濃度、希釈液の種類など多岐にわたって施設による差が

大きいことが明らかにされている。その他、PRP中の血小板数、乳糜の影響、採血から測定までの時間、スタラバーの質などが関わってくると考えられる。各種惹起物質の濃度毎の基準範囲は、使用する凝集能測定装置により異なると考えられる¹¹⁾が、まず、これら採血から測定までの条件の標準化を進めていくことが必要と思われる。

国際的には、血小板機能検査の標準化は血小板凝集能検査を中心に進められており、血小板機能検査に関するいくつかの国際的ガイドラインが出されている^{12), 13)}。最近、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) からガイドラインがオンラインで公表され、採血条件から測定に至るまでのガイドラインが明らかにされたが、検査結果の評価ならびに血小板機能異常に至るプロセスなどは含まれていない。表1にCLSIガイドラインに掲載された血小板凝集能検査に用いられる凝集惹起物質と標準的な濃度を掲げる^{14), 15)}が、凝集能の測定法、用いる機種、

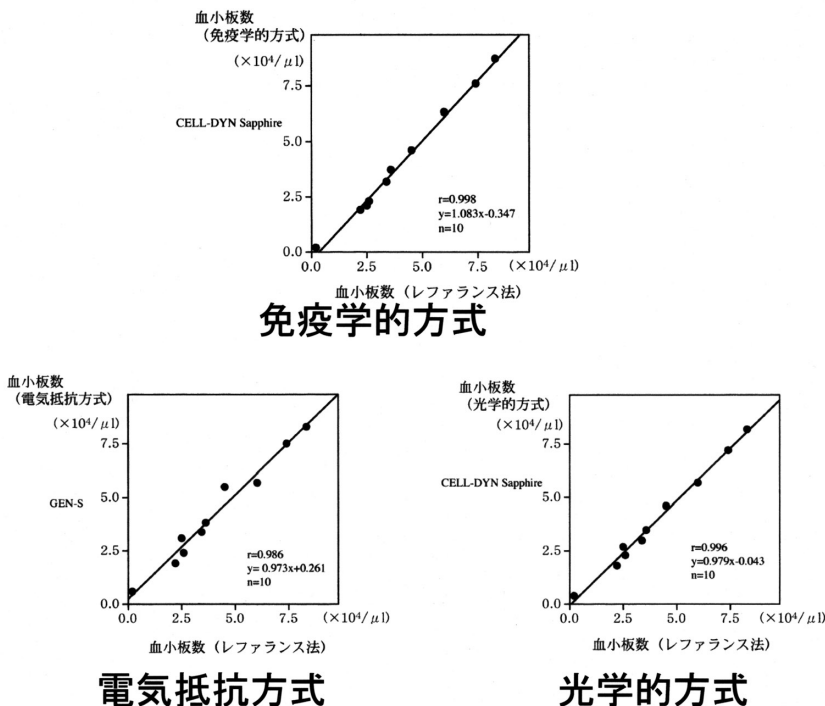


図2 血小板計数のレファレンス法と免疫学的方式、電気抵抗方式、光学的方式の比較

生 物 試 料 分 析

表1 一般に用いられる血小板凝集惹起物質と測定法ごとの使用濃度（CLSIガイドラインによる¹⁴⁾）

凝集惹起物質	透光度法	インピーダンス法（全血）
ADP	0.5～10 μ M 標準的には5 μ Mからスタート	5.0～20 μ M
Collagen (Tyoe I)	1～5 μ g/mL 標準的には2 μ g/mLからスタート	1～5 μ g/mL
Epinephrine	0.5～10 μ M 標準的には5 μ Mからスタート	非推奨
Ristocetin		
Low dose	<0.6 mg/mL	0.25 mg/nL
High dose	0.8～1.5 mg/mL	1.0 mg/mL
Arachidonic acid	0.5と1.6 mMの間の 単一濃度	0.5～1.0 mM
Thromboxane analogue U46619	1～2 μ M	実施せず

スタラバーの種類の違いなどによって結果が変わってくるため、検査室毎の基準範囲設定が必要となってくる。

IV. 凝固検査標準化の問題点

凝固検査は、生化学検査に比べて標準化の遅れている血液検査の中でも、最も標準化が期待される項目である¹⁶⁾。標準化が遅れている原因としては、多くが凝固時間の測定を基礎としており、まず凝固の捉え方が異なることである。すなわち、フィブリノゲンからフィブリンへの変換を透光度法により濁度の増加で捉える光学的方式と、粘度の増加などで捉える物理的方式とに大別されるが、前者の方が比較的凝固時間は短く測定される。また凝固反応の開始に用いられる試薬も多種存在し、例えば、プロトロンビン時間（PT）の測定で用いられる組織トロンボプラスチンは、ヒト由来、ウサギ由来、ウシ由来などと動物種が異なり、さらに、脳由来あるいは肺由来と臓器も異なる。また、最近ではリコンビナント製剤も登場しており、それぞれ使用する組織トロンボプラスチン試薬の種類によってPTの測定結果は大きく異なってくる。また、PT比あるいはPT-INR表示の時に問題になる標準血漿も、正常人血漿プールを用いる方法と市販標準血漿を用いる方法があるが、いずれにしても施設間差を生じる要因となる。さらに、

凝固・線溶検査では、フィブリノゲン・フィブリン分解産物（FDP）あるいはDダイマーなどは単一物質ではなく、フィブリノゲンあるいはフィブリンがプラスミンによって分解される過程での高分子から低分子に至る分解産物の混合物であるので、モノクローナル抗体のそれぞれに対する反応性の差、および、標準物質の組成などによって測定値に差がみられることになり、標準化の点では難しい問題である。

V. プロトロンビン時間（PT）

PTは凝固外因系および共通経路のスクリーニング検査として、肝疾患やDICの診断に用いられる他、ワルファリンなどの抗凝固療法のモニタリング検査として広く用いられている。前述したように変動要因が多いため、施設間差が大きいことが問題である。

特に抗凝固療法のモニタリング検査に用いる場合、施設間差の問題は重大で、この問題の解消のために1983年に国際血液学標準化委員会（ICSH）と国際血栓止血学会（ICTH）は、経口抗凝固療法のモニタリングとしてPTのINR表示を推奨法とした¹⁷⁾。PT測定結果を秒表示あるいは比（ratio）表示ではなくてINRに換算して表示することで、測定試薬が異なってもほぼ一致した結果が得られることが期待された。実際、秒表示に比較して、INR表示によりバラツキが

小さく施設間差も小さくなったが、日常のPT測定で測定方法、機種などが多様であることから、INRの導入によっても施設間差は完全には解消しないことが明らかになった。原因としては、試薬のinternational sensitivity index (ISI) が大きい場合、対照血漿として市販の管理血漿を用いるか健常人のプール血漿を用いるか、トロンボプラスチン試薬の由来などが関与している¹⁸⁾。ISI/INRシステムでの施設間差を収束させるために、正常血漿とワルファリン服用患者血漿について、WHO標準試薬と対象試薬を用いて各施設の機器・試薬によりPTを測定し、回帰式から各施設ごとの測定法を較正する補正SIを設定するLocal SI方式、WHO標準試薬と正常・患者血漿の代わりにINR表示血漿のPTを測定して得られた回帰式の傾きから補正SIを設定する方式、INR表示血漿のINRから各施設の機器・試薬で検量線を作成し、PTの実測値をプロットして検体のINRを直接求めるLocal calibration (L-C) 方式の3つの方法が提唱されている^{19), 20)}。島津らは、L-C方式は従来法のISI/INRシステムの問題点である測定機器や正常血漿に影響を受けないため、施設間差の軽減に有効な方法であるが、INR表示値の正確性を評価する国際的基準の確立が必要であるとした²¹⁾。

今後、さらにワルファリンのモニタリング以外のDICや肝不全等の診断にたいしてもINR表示が有効かどうか、トロンボプラスチンの由来の差は考慮しなくてもいいかなどの検証が必要と思われる。

VI. 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

APTTは、凝固内因系および共通経路のスクリーニング検査として用いられる他、抗リン脂質抗体症候群の診断やヘパリン療法のモニタリングに用いられている。APTTの標準化の現状はPTよりもさらに遅れている。Cunninghamら²²⁾は、1960年から1973年のCollege of American Pathologists (CAP) によるサーベイの成績をまとめて報告しているが、APTTの方法を限定した場合のCVは13.3~49.9%と、ほぼ同時代のPTの5.7~18.6%に比べてはるかに悪い。この理由としては、PT測定でも同様であるが従来の用手法

から自動測定装置に移行したため、前述したように光学的方式と物理学的方式など測定方式が多様化したこと、特異性が異なる多数の試薬が普及していること、PT試薬のように国際的標準物質がないこと、凝固時間による表示であることなどによると考えられる²³⁾。

特に、わが国では現在10数種類ものAPTT試薬が使われており、それぞれの試薬はリン脂質、活性化剤および塩化カルシウムから構成されている。このうち、リン脂質は、ウサギ脳由来、ヒト胎盤由来、大豆由来、卵黄由来など様々で、リン脂質組成が一定ではなく、また、活性化剤との組み合わせによっても試薬の特異性と感度が異なってくる²⁴⁾。

抗リン脂質症候群で認められるループスアンチコアグulant (LA) のスクリーニング検査としてAPTTが用いられるが、APTT試薬の各種リン脂質の含有量、特に、ホスファチジルセリン (PS) 濃度に依存してLAに対する感受性は異なってくる²⁵⁾。したがって各種APTT試薬のLA感受性は異なるし、さらに、LAに対する感受性が高い試薬が、必ずしも内因系凝固のスクリーニング検査としてあるいはヘパリン療法のモニタリング検査として優れているわけではない。すなわち、APTT測定では目的ごとに適した試薬が異なっているわけで、標準化作業の妨げになっている。また、国際的にも結果は未だ秒表示でなされており、一部で標準血漿を用いた比の表示や、PTと同様なINR表示などが試みられているが、これによる標準化は難しいようである。

VII. フィブリノゲン

フィブリノゲン活性の測定は、先天性無フィブリノゲン血症、異常フィブリノゲン血症、DIC、肝不全および線溶亢進状態の診断に重要である。血漿フィブリノゲンの定量測定法は、歴史的には凝固性タンパクとしての測定に始まり、窒素量の測定²⁶⁾や重量法²⁷⁾が用いられ、その後フェノール試薬を利用してタンパク量を測定する方法²⁸⁾が開発され、我が国でもチロシン法として導入された²⁹⁾。国際的には、1960年以降のCAPサーベイの結果をまとめた報告によると、1967年の時点では多様な測定法により測られており、検査法別のCVも27%~33%と悪いが、そ

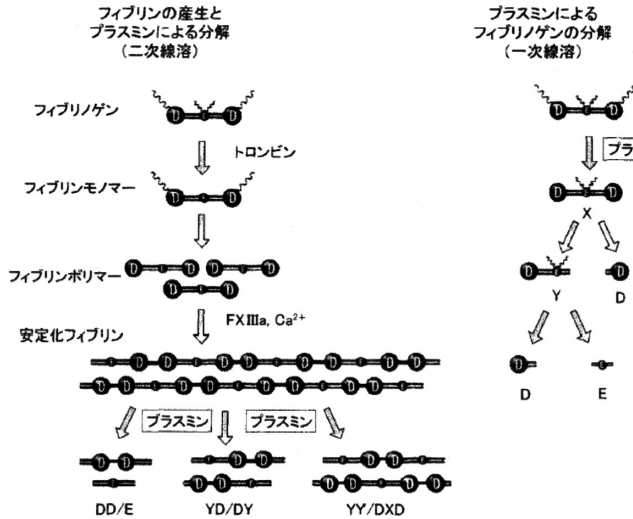


図3 プラスミンによるフィブリンとフィブリノゲンの分解過程³⁷⁾

の後1988年から1991年のサーベイではトロンビン時間法に基づいたClauss法³⁰⁾の導入によりCVが7.4%~21.6%と改善傾向が認められている²²⁾。我が国でも最近の日本医師会の臨床検査精度管理調査でのCVは6~8%と比較的良好である³¹⁾。

このようにClauss法が国際的な標準法として採用された³²⁾ために、以前よりも施設間差は小さくなったが、これについても以前基準法とされていたJacobsson法³³⁾と比べて測定値が高くなるなどの指摘もある²⁹⁾。現時点でフィブリノゲンの標準化の最大の問題点は、フィブリノゲン標準物質の作製と国際的な認知と考えられる³¹⁾。現在WHO標準物質が、National Institute for Biological Standards and Control (英国) から出されている³⁵⁾が、日本臨床検査医学会標準委員会・血液小委員会のFbgワーキンググループ(委員長: 巽 典之)による検討では値付けのずれなどの問題点が指摘されている³⁶⁾。

VIII. FDP・Dダイマー

FDP・Dダイマーは、DICの診断に必須の検査である他、深部静脈血栓症(DVT)や肺血栓塞栓症(PTE)のスクリーニング検査として重要である。FDPは、以前は血清を検体として抗フィブリノゲンポリクローナル抗体を用いて測定

されてきた(血清FDPとも呼ばれる)が、最近ではFDP各分画に対するモノクローナル抗体を用いて血漿検体で測定する方法(血漿FDP)が主流となっている。他の凝固検査と同様にクエン酸血漿にて測定できるために特別な採血管が不要で採血量を少なくできるなどの利点があるものの、用いられるモノクローナル抗体の特性により、捉えられるFDP分画に差がでるために、試薬間差が大きい点が問題である。二次線溶亢進の代表的病態であるDICでは、増えてくるFDPはDダイマーを主体としたフィブリン分解産物(狭義のFDP)であり、一方一次線溶の亢進で増えてくるFDPはフィブリノゲン分解産物(FgDP)である(図3)³⁷⁾。血漿FDP測定で用いられるFDP分画に対するモノクローナル抗体の特性によってFgDPをかなり測り込むものから、Dダイマーとの反応性が強いものまで様々であるため、当然試薬間差が大きいことになる³⁸⁾。すなわち、FDPそのものが均質なものではないため、生化学検査のような標準物質の作製も困難であり、同様な標準化も困難である。Dダイマーも同じようにDDEのような低分子のものからこれが2~8個連なった高分子のものまで多様であり、測定に用いられるDダイマーに対するモノクローナル抗体によって、低分子Dダイマーと強く反応するものから、高分子Dダイマ

ーと強く反応するものまで多彩で、これが試薬間差につながる。これでは生化学検査と同様な手法での標準化は難しく、日本検査血液学会標準化委員会(福武勝幸委員長)はハーモナイゼーションという手法での解決策を提唱している。

もう一つDダイマー測定での問題点は、DVTなどの静脈血栓塞栓症(VTE)診断のためのカットオフ値の問題で、欧州を中心に用いられているDダイマー試薬では $0.5\mu\text{g/ml}$ をカットオフ値としており、この値が国際的に認知される傾向にある。しかし、わが国で用いられているDダイマー試薬の多くは、基準範囲の上限が $1.0\mu\text{g/ml}$ 前後であり、これが混乱の原因となっていると思われる。試薬の標準化が難しい現在、用いる試薬ごとにVTE診断のためのカットオフ値の設定が必要である。

文献

- 1) 松野一彦: 血液検査の標準化. 臨床病理レビュー, 特集142: 7-13, 2009.
- 2) 松野一彦: 血液検査の標準化の問題点. 日本検査血液学会雑誌, 4: 322-330, 2003.
- 3) 松野一彦, 安土孝則: 血小板計数の高精度測定—その臨床的意義—. 生物試料分析, 30: 219-224, 2007.
- 4) Harrison P, Horton A, Grant D, Briggs C and Machin SJ: Immunoplatelet counting: a proposed new reference procedure. *Brit. J. Haematol.*, 108: 228-235, 2000.
- 5) ICSH: Platelet counting by the RBC/platelet ratio method: a reference method. *Am. J. Clin. Pathol.*, 115: 460-464, 2001.
- 6) Segal E, Briggs C, Kunka S, Casbard A, Harrison P, Machin SJ and Marphy M: Accuracy of platelet counting haematology analysers in severe thrombocytopenia and potential impact on platelet transfusion. *Brit. J. Haematol.*, 128: 520-525, 2005.
- 7) 松野一彦, 山下裕美子, 岩谷華奈, 安土孝則: 血小板数. 日本臨床検査自動化学会雑誌, 33: 172-177, 2008.
- 8) 松野一彦, 野澤圭祐, 早坂光司, 岩谷華奈, 安土孝則, 大沼麗子, 岩崎澄央, 重村雅彦, 相馬亜妃子: 市販のモノクローナル抗体を用いたセルダインサファリアによる血小板数の免疫学的測定. 日本検査血液学会雑誌, (投稿中)
- 9) 松野一彦, 安土孝則: 出血時間測定の臨床的意義と問題点. 日本検査血液学会雑誌, 3: 7-12, 2002.
- 10) 佐藤金夫, 清水美衣, 小原さおり, 後藤秀之, 佐野将也, 山崎昌子, 豊島裕子, 山本正博: アンケートに見る血小板凝集能検査測定法の現状—血小板凝集能検査の標準化に向けて—. 日本検査血液学会雑誌, 9: 167-177, 2008.
- 11) Kazuhiko Matsuno: Quality control of platelet function tests. In *Quality Control in the Clinical Laboratory '91*, ed by Kawai T, Ohba Y, Kanno T, Kawano K, Ueda K and Tatsumi E: Excerpta Medica, Tokyo, p64-73, (1992.)
- 12) Christie DJ, Avari T, Carrington LR, et al.: Platelet function Testing by Aggregometry; Approved Guideline. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008; 28: 1-45 Available at: www.clsi.org. Accessed March 30, 2009.
- 13) Guideline on platelet function testing: The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J. Clin. Pathol.*, 41: 1322-1330, 1988.
- 14) Pai Mand Hayward CPM: Diagnostic Assessment of platelet disorders: What are the challenges to standardization?. *Semin. Thromb. Hemost.*, 35: 131-137, 2009.
- 15) Israels SJ: diagnostic evaluation of platelet disorders in neonates and children: an update. *Semin. Thrombos. Hemost.*, 35:168-180, 2009.
- 16) 渡辺清明, 川合陽子, 武内 恵: 我が国における血液検査の標準化. 日本検査血液学会雑誌, 4: 1-17, 2003.
- 17) ICSH/ICTH recommendation for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control: *Thromb. Haemost.* 53: 155-156, 1985.
- 18) 香川和彦: INRの問題点と解決策, 将来の展望. 日本検査血液学会雑誌, 1: 131-136, 2000.
- 19) WHO Expert Committee on biological standardization, forty-eight report: Guidelines for thromboplastins and plasma used to controls oral anticoagulant therapy requirements for biological standardization No 30. Geneva, World Health Organization, 1997.
- 20) WHO Expert Committee on biological standardization. Guidelines for thromboplastins and plasma used to controls oral anticoagulant therapy. Technical Report Series No.889. Geneva, World Health Organization, 1999.
- 21) 島津千里, 鈴木節子, 風間睦美, 宮澤幸久: WHO標準トロンボプラスチンによるINR表示血漿の評価. 日本検査血液学会雑誌, 1: 145-153, 2000.
- 22) Cunningham MT, Brandt JT, Chandler WL, et al: Quality assurance in hemostasis: The perspective from the College of American Pathologists proficiency testing program. *Sem. Thrombos. Hemostas.*, 33: 250-258, 2007.
- 23) 鈴木節子, 島津千里, 安室洋子, 桜井典子, 風間睦

- 美: PT, APTTの標準化の現状と将来. 日本検査血液学会雑誌, 3: 13-22, 2002.
- 24) 鈴木典子, 山崎 哲, 井本清美, 安室洋子, 瀧 正志: 合成リン脂質を用いたAPTT試薬の評価. 日本検査血液学会雑誌, 4: 136-141, 2003.
- 25) Kelsey PR, et al.: The diagnosis of lupus anticoagulants by the activated partial thromboplastin time-the central role of phosphatidyl serine. *Thromb. Haemost.*, 52: 172-175, 1984.
- 26) Kossler A and Pfeiffer T: Eine neue Methode derquantitativen Fibrinbestimmung. *Centralbl f Innere Med*, 17: 1-8, 1896.
- 27) Baumann J: Methodisches zur Fibrinogenbestimmung. *Zischr Ges Exper Med*, 68: 707-719, 1929.
- 28) Wu H: A new colorimetric method for the determination of plasma proteins. *J. Biol. Chem.*, 51: 33-39, 1922.
- 29) 松岡松三, 他: Tyrosine法による血漿Fbgの定量法. *臨床検査*, 2: 61-63, 1958.
- 30) Clauss vA: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haemat.*, 17: 237-246, 1957.
- 31) 高宮 脩, 手登根稔, 坂東史郎, 大沼沖雄, 巽 典之: フィブリノゲン測定の実態と解決法の試み. 日本検査血液学会雑誌, 7: 401-408, 2006.
- 32) NCCLS H30-A2: Procedure for the determination of fibrinogen in plasma; approved guideline second edition, 2001, Wayne, Pennsylvania.
- 33) Jacobsson K: Studies on the determination of fibrinogen in human blood plasma. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 7: 1-54, 1955.
- 34) Jensen T et al.: Discrepancy between fibrinogen concentration determined by clotting rate and clottability assays during the aute-phase reaction. *Thromb. Res.* 100: 397-403, 2000.
- 35) Gaffney PJ, Wong MY: Collaborative study of a proposed international standard for plasma fibrinogen measurement. *Thromb. Haemost.*, 68: 428-432, 1992.
- 36) 中 恵一, 巽 典之: フィブリノゲンの標準化. 日本検査血液学会雑誌, 3: 23-28, 2002.
- 37) 雨宮憲彦: Dダイマー/FDP. 日本検査血液学会雑誌, 7: 460-469, 2006.
- 38) 川合陽子, 猪瀬芳子, 片桐尚子, 渡辺清明: Dダイマーの標準化を目指して. 日本検査血液学会雑誌, 3: 29-35, 2002.