

線溶系マーカー

窓岩清治*

Molecular markers for fibrinolysis

Seiji MADOIWA

要約：線溶検査は、フィブリン分解というダイナミックに変化する動態を把握するための生体情報ツールである。多くの血栓性疾患において線溶系マーカーであるプラスミンと α_2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex: PIC) は、凝固系マーカーのトロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex: TAT) と比較的良好な相関を示す。D-dimer は、架橋化フィブリンが形成され主にプラスミンにより分解されたことを示す凝固線溶系マーカーである。フィブリノゲン・フィブリン分解産物 (fibrinogen and fibrin degradation products: FDP) は、プラスミンなどがフィブリノゲンや架橋化フィブリンを分解することにより生じる。いずれも特異抗体を用いて免疫学的に定量されるため、異なる測定試薬間で測定結果を評価することが困難であるが、PIC と TAT を経時的に比較することや、FDP と D-dimer の乖離の有無を知ることにより線溶系の動態を詳細に知り得る。関連学会や測定試薬に関わる企業の横断的かつ精力的な作業により線溶系マーカーの標準化へと結実することを期待したい。

Key words: clinical laboratory, fibrinolysis, fibrinogen and fibrin, D-dimer, plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex

1. はじめに

線維素溶解（線溶）機構は、フィブリンを適切に分解することにより止血を維持しながら臓器虚血を防ぎ、創傷治癒に繋げる生体防御機構のひとつである。生体が受けるさまざまな侵襲は、血液凝固系を活性化しフィブリンを生成させる。生じたフィブリンがもたらす虚血刺激は、血管内皮細胞から組織型プラスミノゲンアクチベーター (tissue-type plasminogen activator: tPA) の分泌を促す。その結果、tPA と循環血液中のプラスミンゲンはともに、フィブリン分子内の側鎖リジン残基に結合しフィブリン上に濃縮され、tPA によるプラスミノゲンの活性化反応が進行する。生じたプラスミンがフィブリンを分解するが、分解されたフィブリン分子のカルボキ

シル末端部にはリジン残基が表出する。tPA とプラスミノゲンはこの部位に高い親和性を持つため、両者は分解をうけたフィブリン分子に次々と結合する。その結果、tPA によるプラスミノゲンの活性化反応が促進され、フィブリン分解は加速度的に進行する。このようにプラスミンによるフィブリン分解は同時に線溶反応の「場」を提供することから、当初ゆっくりとした反応はフィブリン分解が進むにつれて加速されるというユニークな特徴をもつ。一方、線溶反応には tPA を中和しプラスミノゲン活性化反応を阻害するプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) と、プラスミンによるフィブリン分解反応を阻害する α_2 プラスミンインヒビター (α_2 plasmin inhibitor: α_2 PI) の2つの生理的中和因子が存在し、フィブリンが過不足なく分解されるよう巧みに制御されている。

線溶検査は、フィブリン分解というダイナミックに変化する動態を把握し凝血学的な治療戦略を立案するための生体情報ツールである。本稿では、線溶系分子マーカーであるプラスミン- α_2 PI 複合体

*責任者連絡先：

東京都済生会中央病院臨床検査医学科
〒108-0073 東京都港区三田1-4-17
Tel: 03-3451-8211, Fax: 03-3451-6102
E-mail: smadoiwa@saichu.jp

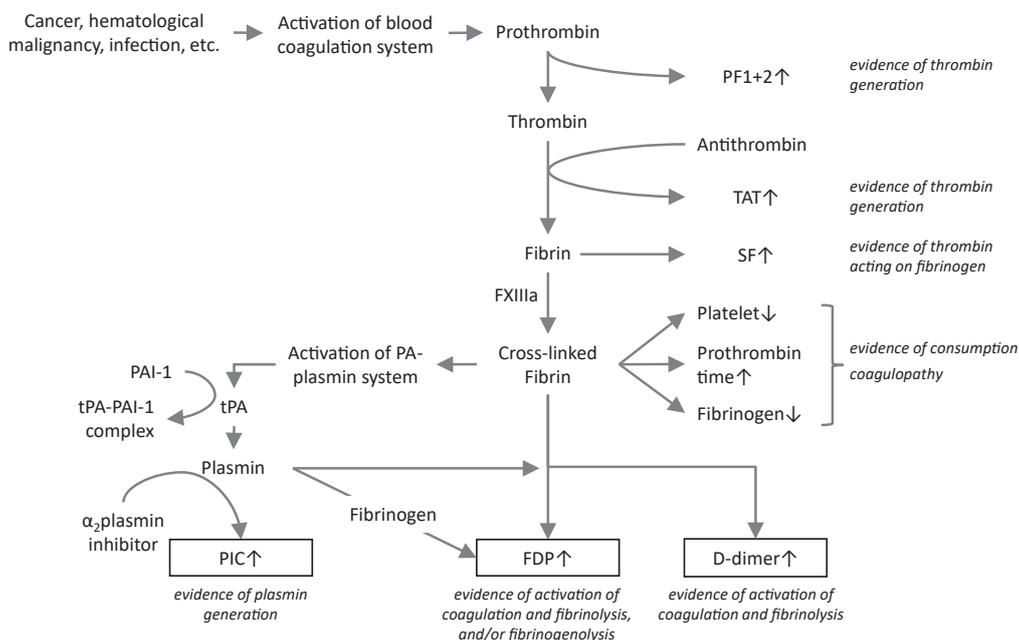


図1 凝固線溶系の活性化と線溶系分子マーカー (文献12より引用, 改変)

PF1+2: prothrombin fragment 1+2, TAT: thrombin antithrombin complex, SF: soluble fibrin, FDP: fibrinogen and fibrin degradation products, tPA: tissue-type plasminogen activator, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, PIC: plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex

(plasmin- α_2 PI: PIC) とともに, 主に凝固線溶系分子マーカーとして位置づけられる D-dimer およびフィブリノゲン フィブリン分解産物 (fibrinogen and fibrin degradation products: FDP) について概説する。

2. PIC

1) 測定物質について

α_2 PI はプラスミンの特異的な阻害因子であり, プラスミンによるフィブリン分解反応を多面的に調節する。 α_2 PI は, そのカルボキシル末端部寄りにあるリジン残基を介して, プラスミノゲンがフィブリンに結合する反応を競合的に阻害する。また α_2 PI は, 活性化第 XIII 因子の作用によりフィブリン分子上に架橋結合することで, フィブリン分子をプラスミンによる分解から保護する。さらに α_2 PI の反応中心とプラスミンの活性中心とが即時的に共有結合し, 1:1 の複合体である PIC を形成することで, プラスミン活性を不可逆的に中和する (図1)。この PIC の生体内での半減期は, およそ 6~12 時間とされる。生

体内で新規に生成されるプラスミン活性を正確に定量することは困難であるが, α_2 PI との安定的な複合体である PIC を測定することにより, プラスミン生成量を間接的に把握することができる。

2) 測定方法・原理

PIC は, プラスミノゲンに対するマウスモノクローナル抗体と α_2 PI に対するマウスモノクローナル抗体の組み合わせ, あるいは抗プラスミノゲンウサギポリクローナル抗体と抗 α_2 PI マウスモノクローナル抗体の組み合わせによるサンドイッチ法を利用した enzyme immunoassay (EIA) 法や, 抗ヒト PIC に対するマウスモノクローナル抗体を用いたラテックス凝集法により測定される。

3) 結果の解釈

PIC はプラスミン生成量を反映するため, 線溶系活性化の重要な指標となる。臨床的には, トロンビン生成量を反映し凝固活性化の指標であるトロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex: TAT) と併用して用いられることが多い¹⁾。前述のように線溶系は, 凝固系の活性化により生じ

たフィブリンを起点として活性化されることから、血栓症を来す多くの疾患ではTATとPICとが比較的良好な正相関を示す。しかし治療前の急性前骨髄性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) や特殊な固形がんでは、腫瘍表面に高発現するアネキシン2にtPAとプラスミノゲンが結合し、フィブリン形成に依存しないプラスミノゲンの活性化が起こる^{2,3)}。これらの疾患では、TATに比してPICが異常高値となる。また機序は必ずしも明らかではないが、大動脈瘤や膠原病などの血流異常や血管壁の異常を来す疾患でもPICが高値となることが報告されている⁴⁾。さらに血栓溶解療法などでtPAが大量に投与される場合にも、循環血液中のプラスミノゲンが活性化されPICが著増することがある。一方、臓器障害を伴う重症感染症に合併する播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) では、炎症性サイトカインにより産生が誘導されたプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) がtPAを中和しプラスミン生成が強く抑制されるために、TATが増加するにもかかわらずPICは低値に留まる場合がある⁵⁾。

4) ピットフォールと限界

採血に時間を要したりクエン酸ナトリウムとの混和が不十分な場合には、採血管内で凝固反応が活性化されフィブリンが生じ線溶反応が活性化され、PICが高値を示すことがある。またTATの半減期が10～15分とPICに比して明らかに短く、両者は性質の異なるものを測定対象とした検査指標であることにも留意すべきである。したがって、これらを単回採血の結果のみから単純に比較し「線溶亢進」と判断することは避けるべきであり、経時的な測定や後述するD-dimerおよびFDPなど他の凝固線溶系検査を踏まえて総合的に判断する必要がある。

3. D-dimer

1) 測定物質について

凝固反応の活性化により生じたトロンビンは、フィブリンゲンのE領域を構成するA α 鎖およびB β 鎖のアミノ末端部分からフィブリンペプチドAおよびBを切断することにより、フィブリンゲンをフィブリ

ン単量体に変換する。このフィブリン単量体は、互いに重合することにより多量体を形成する。重合化フィブリンは、活性化第XIII因子によりD領域の両端に位置し互いに近接する γ 鎖のリジン残基とグルタミン残基との間にイソペプチド結合による架橋が施され γ - γ ダイマーが形成される。さらに α 鎖間でも同様の架橋が形成され α ポリマーとなり、いわゆる「架橋化」フィブリンが生じる。一方、フィブリン形成に伴い線溶系が活性化されて生じるプラスミンは、架橋化フィブリンのD領域とE領域との間を切断する。この場合、近接するD領域同士は架橋形成により結合しているために酵素学的な切断を受けず、ポリマー構造を有する分解産物の集合体であるX-オリゴマーが生じる。さらに分解が進むとDD/E複合体やDD複合体およびE分画が生じる (図2)。このようにプラスミンによる架橋化フィブリンの分解は、DD/Eと呼ばれる複合体を基本的な構造単位とする分解産物 (cross-linked fibrin degradation products: XDP)、いわゆるD-dimerを生じさせる。臨床的にD-dimerは、DD/Eの基本構造単位を1～5個含んだ不均質な集合体として取り扱われる⁶⁾。

2) 測定方法・原理

D-dimerは、D分画やDD分画を認識するモノクローナル抗体 (必ずしもDD/Eの分子構造を立体的に認識するものではない) などを用いたラテックス凝集法やEIA法などにより免疫化学的に測定される。また、各測定試薬メーカーが独自に作成したD-dimerやフィブリン分解産物などを標準物質として定量的な値付けが行われる (表1)。一方、テストストリップ上に微量の全血検体を添加し、抗原抗体反応と免疫クロマトグラフィー法を組み合わせるD-dimerを定量するポイントオブケア測定系 (point of care testing: POCT) は、救急医療の現場や大規模災害で血栓性疾患のスクリーニング検査として活用されている。

3) 結果の解釈

D-dimerは、血管内で凝固系が活性化し架橋化フィブリンが形成されるという必要条件と、それらが線溶系の活性化により生じたプラスミンの作用により分解されるという十分条件が揃うことで初めて検出される。D-dimerはさまざまな血栓形成病態で増加

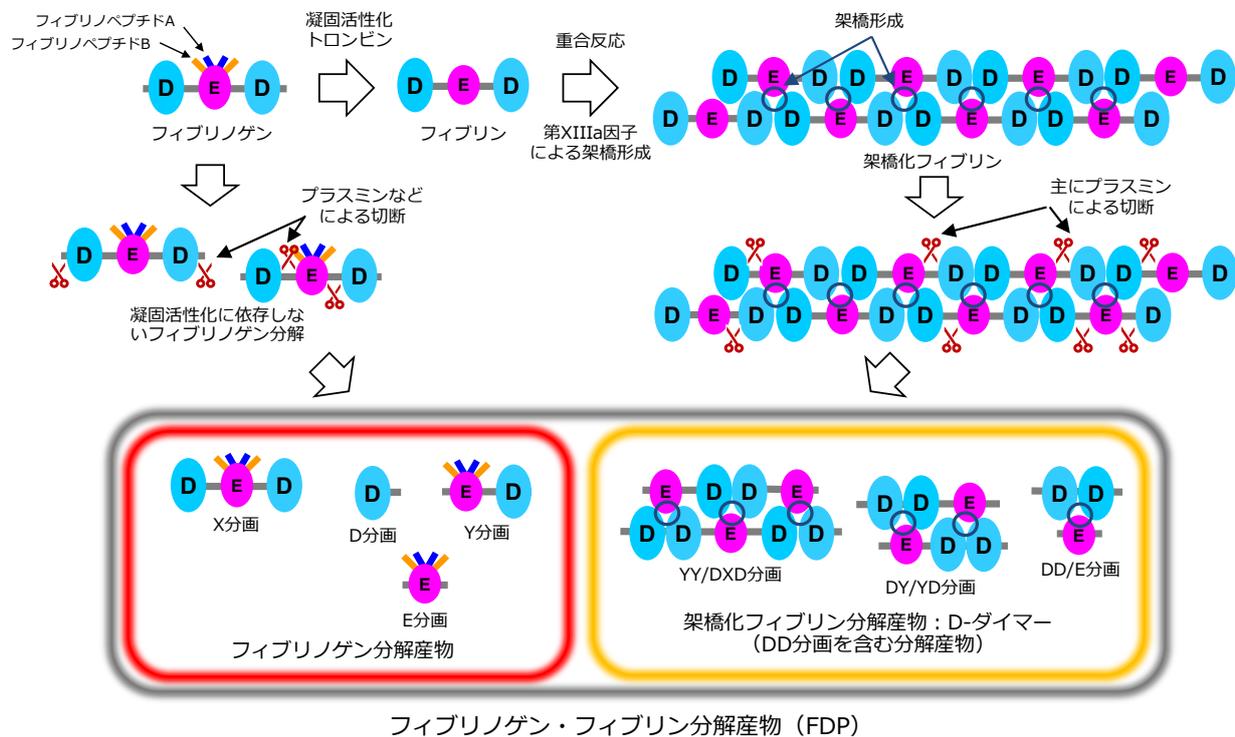


図2 FDPとD-dimerの概略(著者により作成)

し得る非特異的なマーカーであるが、D-dimerが基準範囲未満であることは血管内に治療対象となる量のフィブリンが生じていないことを示す根拠のひとつでもある。DICでは、後述するFDPと同様に「 $\mu\text{g/mL}$ 」の濃度領域を対象とする測定系が用いられるが、静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)などでは「数百 ng/mL 」領域を測定対象とし欧米では「高感度」D-dimer測定系とも呼ばれる。

D-dimerは主にプラスミンによるXDPを測定対象とするが、白血球エラスターゼによるXDP(cross-linked fibrin degradation products by leukocyte elastase: e-XDP)を特異的に認識する測定系が開発され、敗血症に併発するDICにおいてe-XDPが増加していることが明らかにされている⁷⁾。白血球エラスターゼによるフィブリン分解の補填機構を把握できる可能性が示されたが、本測定系は開発休止となっている。

4) ピットフォールと限界

D-dimer値の多寡を異なる測定系間で厳密に比較

することは困難である。これは各測定系に用いられているモノクローナル抗体が様々であり、その抗原認識部位がそれぞれ異なること(必ずしも公表されていない)やXDPのサイズにより親和性が異なること、さらに値付けを行うための標準物質が測定系ごとに異なることなどに起因する⁸⁾。国内で用いられているD-dimerの表示値の多くは純化したD-dimerに換算したもの(D-dimer unit: DDU)である。欧米で主に用いられているフィブリノゲン濃度に換算した測定値(fibrinogen equivalent unit: FEU)とは2倍程度の差が生じる。

D-dimerの増加がすべて治療対象となる血栓性疾患であるとは限らない。病歴や身体所見、血栓症の危険因子などから、「検査前臨床的確率」を推定し超音波検査やCT検査などの画像検査を組み合わせる必要がある⁹⁾。

表1 主な D-dimer 測定試薬 (著者により作成)

測定検体	測定法	使用抗体	標準物質	試薬名	参考基準範囲				
血清, 血漿	ラテックス凝集法	抗 D-dimer MCA	D-dimer	FT メイトラテックス D ダイマー	< 1.0 µg/mL				
				LATECLE D ダイマー	≤ 1.0 µg/mL				
				LPIA ジェネシス D ダイマー	< 1.0 µg/mL				
				NS オート D ダイマー	≤ 1.0 µg/mL				
				エルピアエース D-D ダイマー II	< 1.0 µg/mL				
				メジャー D-ダイマー	≤ 1.0 µg/mL				
				リアスオート・D ダイマーネオ	≤ 1 µg/mL				
				フィブリン	ナノピア D ダイマー	≤ 1.0 µg/mL			
				分解産物	ヘキサメイト D-ダイマー	< 0.5 µg/mL FEU			
				NA	クイックターボ D-D ダイマー	NA			
	酵素免疫法	抗フィブリン分解産物 MCA+抗 FDP PCA	D-dimer	D ダイマーテスト「コクサイ」・F	≤ 0.5 µg/mL				
	エバネセント波蛍光 免疫法	抗フィブリノゲン PCA+抗 D-dimer MCA	D-dimer	エバテスト D ダイマー	≤ 1 µg/mL				
血漿	ラテックス凝集法	抗 D-dimer MCA	D-dimer	ヒーモスアイエル D-ダイマー	≤ 1.17 µg/mL				
				ファクターオート D-ダイマー	≤ 1 µg/mL				
				ティナクアント D ダイマー (I)	< 0.5 µg/mL FEU				
				NA	STA ライアテスト D ダイマー	< 0.5 µg/mL			
					抗 FDP DD 分画 MCA	NA	D ダイマー測定用試薬「FR」	< 0.5 µg/mL	
					蛍光酵素免疫法	抗 D-dimer MCA	D-dimer	ストラタス CS D-ダイマー	< 0.552 µg/mL (クエン酸加血漿) < 0.682 µg/mL (ヘパリン加血漿)
					NA	バイダス アッセイキット D-ダイマー	< 0.5 µg/mL FEU		
					化学発光酵素免疫法	抗 D-dimer MCA	D-dimer	AIA-バック CL D ダイマー	< 0.5 µg/mL
					酵素免疫法	抗 D-dimer MCA	D-dimer	E テスト「TOSOH」II (D ダイマー)	< 0.5 µg/mL
				血漿, 全血	化学発光酵素免疫法	抗 D-dimer MCA	NA	バスファースト D ダイマー H	≤ 0.5 µg/mL FEU
イムノクロマト法	抗 D-dimer MCA	フィブリン 分解産物	ラピッドチップ D ダイマー		< 1.0 µg/mL				
		NA	トリアージテスト D ダイマー		≤ 0.6 µg/mL (95パーセントイル値)				
		NA	D-ダイマー AQT テストキット		≤ 0.62 µg/mL (95パーセントイル値)				
全血	蛍光免疫法	抗 D-dimer MCA	NA	D-ダイマー AQT テストキット	≤ 0.62 µg/mL (95パーセントイル値)				
	イムノクロマト法	抗 D-dimer MCA	NA	カーディアック試薬 D-ダイマー	< 0.5 µg/mL FEU				

D-dimer の測定濃度の表示には、その含有量を各試薬メーカーが作成した D-dimer 標準品で換算 (D-dimer unit: DDU, 本表では省略) する場合と、フィブリンゲンで換算 (fibrinogen equivalent unit: FEU) する場合があります。概ね 1 DD = 2FEU の関係式が用いられる。MCA: モノクローナル抗体, PCA: ポリクローナル抗体, NA: 記載なし

表2 主な FDP 測定試薬 (著者により作成)

検体	測定法	使用抗体	標準物質	試薬名	参考基準範囲			
血漿, 血清	ラテックス凝集法	抗 FDP MCA	FDP	エルビア FDP-P	< 5 µg/mL			
				ファクターオート P-FDP	≤ 5 µg/mL			
				ランピアラテックス FDPⅢ(P)	< 5 µg/mL			
			フィブリノゲン	ナノビア P-FDP	< 5 µg/mL			
				NA	ヘキサメイト P-FDP	< 5 µg/mL		
					クイックターボ P-FDP	NA		
血漿	ラテックス凝集法	抗 FDP MCA	FDP	FT メイトラテックス P-FDP	< 5 µg/mL			
				NS オート P-FDP	< 5 µg/mL			
				ヒーモスアイエル FDP	≤ 5 µg/mL			
			NA	FDP プラズマ FR	< 5 µg/mL			
				エバネセント波蛍光 免疫法	抗フィブリノゲン PCA + 抗 FDP MCA	FDP	エバテスト P-FDP	≤ 3 µg/mL
血清	ラテックス凝集法 (用手法)	抗ヒトフィブリノゲン PCA	NA	FDP (ND) コクサイ	< 10 µg/mL			
血清, 尿	ラテックス凝集法	抗ヒトフィブリノゲン PCA	FDP	NS-オート FDP	血清: ≤ 5.0 µg/mL 尿: ≤ 0.1 µg/mL			
				ラテックステスト BL-2 血・尿 FDP	血清: < 5.0 µg/mL 尿: < 0.1 µg/mL			
尿	ラテックス凝集法	抗ヒトフィブリノゲン PCA	FDP	エルビア FDP-U	尿: < 60 ng/mL			

MCA:モノクローナル抗体, PCA:ポリクローナル抗体, NA:記載なし

4. FDP

1) 測定物質について

FDP は、プラスミンを主とするプロテアーゼがフィブリノゲンおよび架橋化フィブリンを分解することにより生じる多様な分子種の集合体である (図 2)。このうちフィブリノゲンにプラスミンが作用すると、A α 鎖およびB β 鎖のカルボキシ末端部が順次分解されてX分画が生じる。X分画はB β 鎖のアミノ末端部や分子中央部の切断によりY分画とD分画へと分解され、さらにY分画はD分画とE分画に分解される。またプラスミンによる架橋化フィブリン分解は前述したとおりである。精製系でのプラスミンによるフィブリノゲン分解速度がフィブリン分解速度に比して遥かに緩やかであることから推測すると、特殊な病態を除いて血液中のFDPの多くはプラスミンによる架橋化フィブリン分解産物を反映しているものと考えられる¹⁰⁾。

2) 測定方法・原理

FDP は、フィブリノゲンと交差しない抗 FDP モノクローナル抗体を用いてラテックス凝集法などにより、血漿検体を対象に測定される (表 2)。一方、フィブリノゲンに対するポリクローナル抗体を用いたラテックス凝集法は、フィブリノゲンとの交差反応を防ぐために血清検体を用いる必要があるものの、原理的にフィブリノゲン分解産物やフィブリン分解産物にみられる存在様式の多様性の影響を受けにくい。

3) 結果の解釈

VTE などの血栓性疾患では、多くの場合凝固反応と線溶反応がともに活性化するため、FDP は D-dimer と同様に増加する。前述したように APL や一部の固形がん、tPA などを用いた血栓溶解療法では、フィブリン生成を必ずしも起点とせずプラスミンが大量に生成され、プラスミンによりフィブリノゲンの分解が生じることがある。これらの病態では TAT に比して PIC が増加を示すとともに、FDP の著増にもか

かわらず D-dimer が低値に留まるような「FDP と D-dimer との乖離」がみられ、FDP の多くをフィブリノゲンの分解産物が占めると考えられる。

4) ピットフォールと限界

血漿 FDP 測定系には、D-dimer 測定系と同様の問題が存在する。測定試薬キットで用いられているモノクローナル抗体の抗原認識部位の違いや、FDP を構成する多様な分子種に対してそれぞれ親和性が異なることに加え、測定試薬に用いられる標準物質が標準化されておらず、得られた数値を測定試薬間で厳密に比較することは困難である。また、ポリクローナル抗体を用いた血清 FDP 測定法は、検体作製時の処理が適切でない場合やヘパリンなどの抗凝固療法中の患者では、検体中にフィブリノゲンが残存し「偽高値」となることがある。一方でフィブリン形成能をもたない先天性フィブリノゲン異常症では、血清 FDP の高値が診断に到る糸口となることにも注目すべきである。

重症感染症などでは、PAI-1 によるプラスミン生成が強く抑制されるためにフィブリン生成に見合うようなフィブリンの分解が進行せず、FDP や D-dimer の変動が軽度に留まることもあり、これらが血栓病態を反映する指標となりにくいことにも注意する⁵⁾。また腹水や胸水が貯留する患者で FDP や D-dimer が上昇することがあるが、その機序は複雑で十分に明らかにされていない¹¹⁾。FDP のみならず TAT など増加するような場合には、凝固亢進病態が存在する可能性がある。さらにヒト抗マウス抗体 (human anti-mouse antibody: HAMA) などが測定試薬中の抗体と反応する場合や、マクログロブリンなどがラテックス凝集反応に非特異的な影響を及ぼすことにより、FDP より D-dimer が数値的に高くなる「FDP と D-dimer の逆転乖離」を来すこともある。

6. おわりに

線溶系マーカーを用いて線溶動態を把握することは、止血機能を維持しながら臓器血流を確保し創傷治癒に繋げるといった線溶機構が担う生体防御機構が正常に機能しているか否かを判断し、適切な治療介入を行う上で不可欠である。しかしながら D-dimer

や FDP は多様性に富む構造体の集合であることから、すべての臨床病態を反映するような標準物質を得ることは難しく、測定系の標準化やカットオフ値の設定は容易ではない。関連学会および測定試薬に関わる企業の横断的かつ精力的な作業を経て、論理的で客観性のある標準化へと結実することを期待したい。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

本論文の発表内容に関連して、開示すべき企業との利益相反なし。

文献

- 1) Wada H, Yamamuro M, Inoue A, et al.: Comparison of the responses of global tests of coagulation with molecular markers of neutrophil, endothelial, and hemostatic system perturbation in the baboon model of E. coli sepsis—toward a distinction between uncompensated overt DIC and compensated non-overt DIC. *Thromb Haemost* **86**: 1489–1494, 2001.
- 2) Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al.: Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* **340**: 994–1004, 1999.
- 3) Madoiwa S, Someya T, Hironaka M, et al.: Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb Res* **119**: 229–240, 2007. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.01.017.
- 4) Yamada S, Asakura H: Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol* **113**: 15–23, 2021. DOI: 10.1007/s12185-020-03028-z.
- 5) Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, et al.: Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* **84**: 398–405, 2006. DOI: 10.1532/IJH97.05190.
- 6) Francis CW, Marder VJ, Barlow GH: Plasmin degradation of crosslinked fibrin. Characterization of new macromolecular soluble complexes and a model of their structure. *J Clin Invest* **66**: 1033–1043, 1980.
- 7) Madoiwa S, Tanaka H, Nagahama Y, et al.: Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **127**: 349–355, 2011. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.12.008.
- 8) Madoiwa S, Kitajima I, Ohmori T, et al.: Distinct reactivity of the commercially available monoclonal antibodies of D-dimer and plasma FDP testing to the molecular variants of fibrin degradation products. *Thromb Res* **132**: 457–464, 2013. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.08.006.
- 9) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 日本血栓止血学会, 日本呼吸器学会, 日本静脈学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本肺高血圧・肺循環学会: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドラ

- イン (2017年改訂版). https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf [2022620].
- 10) 窓岩清治: 線溶系分子マーカーと線溶能の診断. 日本血栓止血学会誌 **18**: 317–329, 2007.
 - 11) Thaler J, Lisman T, Quehenberger P, et al.: Intraperitoneal activation of coagulation and fibrinolysis in patients with cirrhosis and ascites. *Thromb Haemost* **122**: 353–362, 2022. DOI: 10.1055/a-1515-9529.
 - 12) 窓岩清治: COVID-19 関連血栓症の病態を理解するための検査学. 日本臨床検査医学会誌 **71**: 206–216, 2023.