

〈特集：凝固検査の標準化と現状〉

## 血液検査の標準化と現状：フィブリノゲン

高宮 脩

### The present state and standardization of fibrinogen assay

Osamu Takamiya

**Summary** Currently more than 95% of fibrinogen assays are carried out in Japan by the automated Clauss assay. Its measurements are recommended as the international standard method. Recently, several kinds of reagents account for 80-85% of the reagent used in the Clauss method. The between-laboratory variability of the fibrinogen measurements carried out by the external quality assessment (EQA) surveillance conducted by the Japan Medical Association, have gradually tended to improve. However, the automated Clauss assay enables various combinations with measurement reagents and experimental and commercial standard plasma for performing the measurements. The between-laboratory variability of the fibrinogen measurements has decreased when the result measured by the routine method are classified according to the commercial standard plasma used by participants in our 2004 EQA. Moreover, the between-laboratory variability decreased in comparison with a different standard used in the routine method for fibrinogen assay when the participants used the same standard plasma as that in the EQA. It was considered that the major factor of the between-laboratory variability of the fibrinogen measurements using the automated Clauss assay yield is the accurately assigned values of commercial standard plasma compatible with combinations of various measurement reagents and different instruments.

**Key words:** Fibrinogen assay, Standardization, Automated Clauss assay, Commercial standard plasma, EQA

#### I. はじめに

血中フィブリノゲンは急性相反応物質で様々な要因で増減するが、出血性疾患の診断や治療、予後の判定に重要であるばかりではなく、血栓

症のリスク因子としても重要な指標となる<sup>1-3)</sup>。フィブリノゲン測定はトロンビン時間法 (Clauss法)、免疫比濁法、免疫拡散法、塩析法、チロジン法、重量法などがあるが、利便性、測定時間、精度、コストや自動凝固検査装置での

信州大学 医学部保健学科 病因・病態検査学講座  
〒390-8621 松本市旭3-1-1

Department of Biomedical Laboratory Sciences,  
School of Health Sciences, Shinshu University,  
3-1-1 Matsumoto, Asahi 390-8621, Japan

表 1 参加施設の測定装置、文献 7 から引用

	測定装置	機種	検出原理	製造メーカー
1	CA	CA-500, CA-510, CA-530, CA-1000, CA-1500, CA-5000, CA-600, CA-7000	光学的検出	Sysmex
2	COAGREX	COAGREX 700, COAGREX 800	光学的検出	Shimazu
3	STA	STA, STA-C, STA-R	粘稠度検出	Diagnostic Stago
4	MDA	MDA-1800, MDA-2	光学的検出	Biomerieux
5	BCS,	BCS, BCT	光学的検出	Dade Behring
6	ACL	ACL7000, ACL9000, FUTURA	光学的検出	IL
7	COBAS	COBAS-INTEGRA800	光学的検出	Roche
8	AMAX-AMGA	AMAX-AMGA	物理的検出	Amelung
9	COAGUMATE-MTX	COAGMATE-MTX	光学的検出	Biomerieux
10	COAGUMASTER II	COAGMASTER II	光学的検出	SANKYO

適用性などの利点からClauss法<sup>9</sup>が汎用されている。日本では、現在フィブリノゲン測定<sup>9</sup>の95%以上がClauss法で実施されている<sup>9</sup>。Clauss法は試薬トロンビンによって被検血漿中のフィブリノゲンがフィブリンに転化するまでの時間を測定して、基準血漿の凝固時間との相対比によって算出される。PTやAPTTにくらべると比較的単純な反応系であるように思われるが、測定結果は基準血漿、測定試薬や測定器機に影響する<sup>6,7</sup>。

本論文では日本医師会の広域精度管理<sup>9</sup>と私共が2004年に統一標準品を用いて実施した全国規模でのフィブリノゲンサーベイの成績<sup>6,7</sup>を基にフィブリノゲン測定の標準化と現状について述べる。

## II. 材料と方法

長期間にわたる広域精度管理の報告資料は日本医師会臨床検査精度管理調査報告書（1996年から2008年）を用いた<sup>9</sup>。配付された2種類の凍結乾燥血漿の集計の補正後（1回切断）の成績を用いた。

統一標準品を用いて実施した全国規模でのフィブリノゲンサーベイは全都道府県からほぼ均等に参加が得られた183施設に3本の凍結乾燥血漿（試料1、2、3）と、標準品として標準凍結乾燥血漿（HSP）および凍結乾燥精製フィブリノゲンを冷蔵状態で配付した。測定するまで各施設で冷蔵保存し、1週間以内に測定した。凍結乾燥試料は溶解後、4時間以内に測定を終了した。標準品を除いて、全て参加施設の日常

表 2 参加施設の測定試薬、文献 7 から引用

	測定試薬	製造メーカー
1	トロンボチェック	国際試薬
2	フィブリクイック	Biomerieux
3	フィブリプレストA	Roche
4	STAシリーズ フィブリノゲン	Roche
5	ヘモライアンスFIB	IL
6	データファットロンビン試薬	Dade Behring
7	マルチフィブリンU	Dade Behring
8	COBAS FIG	Roche

検査法で行い、次の3つについて検討した。1) 配付した標準凍結乾燥血漿を標準品として3本の試料をそれぞれ2重測定した。2) 配付した凍結乾燥精製フィブリノゲンを標準品として3本の試料をそれぞれ2重測定した。3) サーベイ参加施設の標準品を用いて3本の試料をそれぞれ10回同時測定した。サーベイで使用した測定装置は9メーカー、24機種であった（表1）。測定試薬は5メーカーの8試薬（表2）、標準品は5メーカー、15標準品であった。標準品の内、WHOの標準品に基づき値付けされたものは7製品であった（表3）。不備な報告や記入間違いなどを削除し、174施設の報告について統計処理した<sup>6</sup>。

## III. 成績

フィブリノゲン試薬の使用状況

2000年の日本医師会臨床検査精度管理調査報告書ではClauss法による試薬は40種類、トロン

表3 参加施設の標準血漿、文献7から引用

	標準品	値付け*	製造メーカー
1	SHP	○	Dade Behring
2	コアグトロールN	○	国際試薬
3	ベリハイリファレンス	○	Biomerieux
4	Fig標準血漿	○	国際試薬
5	フィブリノゲンキャリブレーションキット	○	Dade Behring
6	STAユニキャリブレーション	○	Roche
7	サイトロールレベル	○	Date Behring
8	STAプレチクロットプラス I		Roche
9	Assess Calibration Plasma		IL
10	Calibration Plasma		Roche
11	STAシリーズ フィブリノゲン		Roche
12	標準血清S		Roche
13	キット添付標準血漿		
14	フィブリクティックキャリブレーションリファレンス		Dade Behring
15	ヘモライアンスFig標準血漿		IL

\*WHO (98/612) によって値付けを表示されているもの

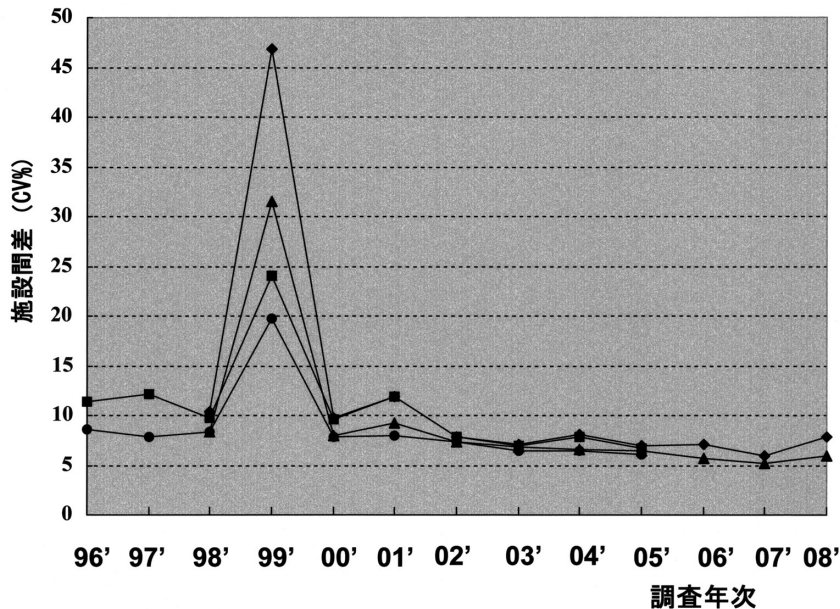


図1 日本医師会臨床検査精度管理調査によるフィブリノゲンの施設間差の推移、  
 ▲：フィブリノゲン測定の全ての成績（試料21）、◆：フィブリノゲン測定の全ての成績（試料22）、  
 ●：claus法によるフィブリノゲン測定の成績（試料21）、■：claus法によるフィブリノゲン測定の成績（試料22）

ビン比濁法は2種類、塩析法1種類、ラテックス凝集法3種類、TIA法1種類、免疫比ろう法1種類、その他としてPT-フィブリノゲン法の参加があった。その内、94%がClaus法であった。2006年の使用試薬は22種類と報告されているが、それまで試薬別に集計されていた成績は試薬ご

とに測定器機別に分類して集計され、Claus法（8種類）が96%を占め、11種の試薬が記載された。2008年の報告書ではClaus法の4試薬〔データファイ・フィブリノゲン、トロンボチェックFib、トロンボチェックFib（L）、STA試薬シリーズフィブリノゲン〕がフィブリノゲン

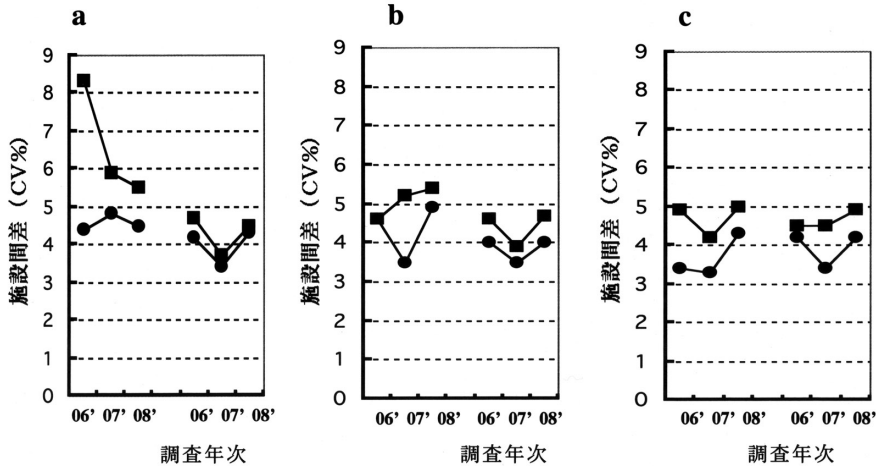


図2 試薬と測定器機との組み合わせによるフィブリノゲンの施設間差  
 a左：データファイ・フィブリノゲン/KAB502、a右：データファイ・フィブリノゲン/KAB503、  
 b左：トロンボチェックフィブリノゲン/KAB502、b右：トロンボチェックフィブリノゲン/KAB503、  
 c左：トロンボチェックフィブリノゲン(L)/KAB502、c右：トロンボチェックフィブリノゲン(L)/KAB503、●；試料21、■；試料22

試薬全体の85%を占めた。さらに、2008年にはこれらの試薬が全体の89%を占めた。PT-フィブリノゲン法は3.6%であった。

Clauss法による施設間差の年度推移

1996年から10年間の日本医師会臨床検査精度管理調査によるClauss法の施設間差の年度推移では1999年の成績を除くとCVが約10%から6~7%にまで漸次改善傾向が見られた。全てのフィブリノゲン測定でも施設間差の年度推移は1999年の成績を除くと漸次改善傾向にある(図1)。2006年から測定試薬ごとに測定器機別に集計され、概ね収束した成績ではあるが、>10%のCVを示す組み合わせも見られた<sup>5)</sup>。過去3年間の集計では試薬〔データファイ・フィブリノゲン、トロンボチェックFib、トロンボチェックFib(L)]と測定器機(KAB502、KAB503)との組み合わせが揃っている成績は、2006年のデータファイ・フィブリノゲン/KAB502を除き、施設間差(CV)は4~6%を示した(図2 a、b、c)。

日常検査法による標準品別の成績

各施設の日常検査法で測定された試料1、2、3の平均値は各々262.4±18.2 mg/dl (m±SD)、189.8±16.2 mg/dl、103.3±11.7 mg/dlであった。

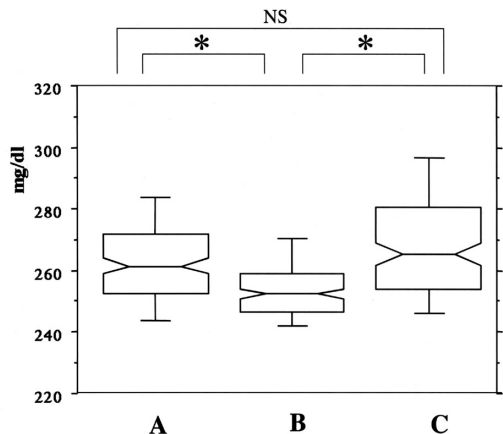


図3a 日常検査法と統一標準品(標準血漿と精製フィブリノゲン)による成績分布の比較(試料1)

A：日常検査法、B：統一標準品(標準血漿)、C：統一標準品(精製フィブリノゲン)、全施設の集計分布から±3SDを棄却した後の施設間の変動を求めた。箱ヒゲの上下バーは90パーセントタイルと10パーセントタイル、箱内の上下は75パーセントタイルと25パーセントタイル、中央は50パーセントタイルを示す。\*印はBonferoni/donn検定により有意差あり(P<0.001)、文献7から引用

全施設の集計分布から3SDを棄却した後の施設間の変動はそれぞれCV=6.5%、7.0%、9.5%であった(図3 a-c)。各施設で用いられている標準品別に分類すると、試料1はSTAユニキャリプレータを標準品とした成績が最も高値(295.9±12.8 mg/dl、CV=4.3%)となり、ベリファイリファレンスを標準品とした成績が最も低値(249.4±14.0 mg/dl、CV=5.6%)となった。試料2と3はフィブリノゲンキャリプレ-

タキットを標準品とした成績が最も高値(225.8±9.2mg/dl、CV=4.1%と135.5±10.3 mg/dl、CV=7.6%)となり、ベリファイリファレンスを標準品とした成績が最も低値(173.7±7.9 mg/dl、CV=4.5%と88.3±11.2 mg/dl、CV=12.7%)となった(図4 a-c)。最高値と最低値には明らかな有意差が認められた。報告された成績は試料1、2、3の順で低値となり、直線性を示したが、標準品によっては直線性を示さ

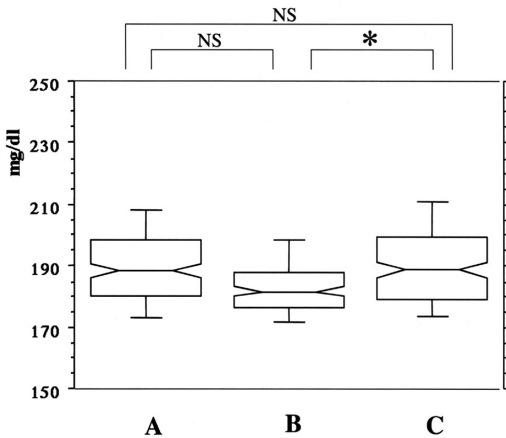


図3b 日常検査法と統一標準品(標準血漿と精製フィブリノゲン)による成績分布の比較(試料2)  
以下3aに準ずる。文献7から引用

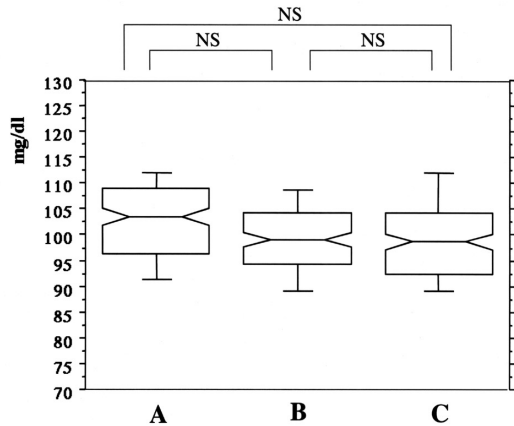


図3c 日常検査法と統一標準品(標準血漿と精製フィブリノゲン)による成績分布の比較(試料3)、  
以下3aに準ずる。文献7から引用

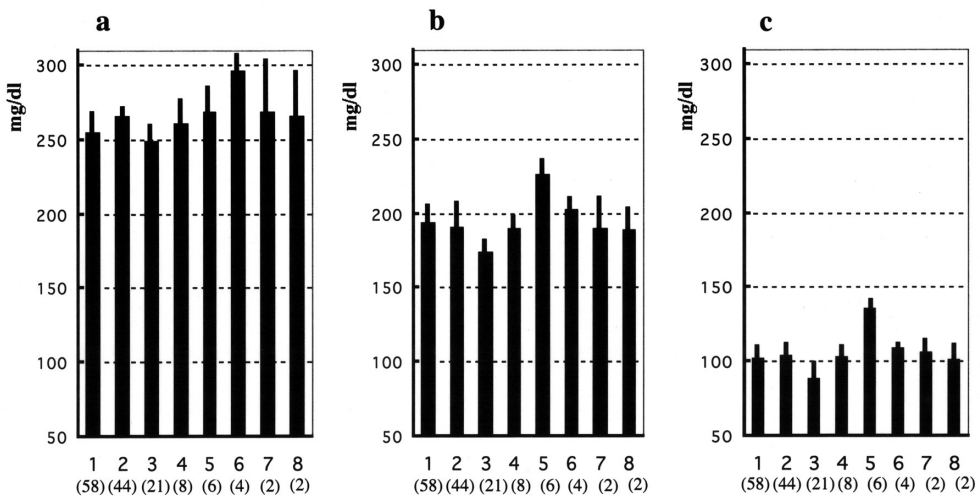


図4 日常検査法による標準血漿別の成績  
a: 試料1、b: 試料2、c: 試料3、フィブリノゲン(mg/dl)は平均値±SDで表した。X軸の番号は表1の標準血漿に準拠する。( )内の数字は参加施設数

ないものがあった。各施設の日常検査法で測定された成績を標準品別に分類すると全施設を集計した成績に比べて、概ね施設間差は収束したが、プレクロットとサイトロールを標準品とした成績は試料1と2で施設間差が見られた。

標準血漿を統一して測定した成績

標準血漿を統一標準品として測定したところ、全施設の試料1、2、3の平均値±SDはそれぞれ254.3±14.5 mg/dl、184.1±17.6 mg/dl、99.6±12.1 mg/dlとなった。全施設を集計分布から3SDを棄却した後の施設間の変動は各々CV=3.6%、4.3%、7.7%となった(図3 a-c)。3試料とも日常検査法で測定された成績による施設間差に比べて著しく改善された。統計学的に有意差はないものの、いずれの試料も日常検査法で測定された成績(平均値)比べて低値であった。

統一標準血漿で測定した成績を測定機器別に成績を分類すると、試料1、2、3ともにBCS/BCTで測定したものが最も高値となった。試料1はCA7000で測定したものは低値となり、試料2と3はMDA-180/MDA-2が低値となった。最高値の平均と最低値の平均の差は35~50 mg/dlになった。施設間の変動は試料1ではCA1000/5000 (n=8) およびCOAGREX800 (n=

32)で測定した成績の施設間差はそれぞれ1.6%と2.9%と全施設の変動幅に比べて収束した成績を示した。低濃度試料3はCOAGREX700とCA500 seriesがそれぞれにCVが3.7%と4.8%に収束した。一方、BCS/BCTは全て同じ試薬(マルチフィブリンU)を使用しているにもかかわらず、3つの試料ともに大きい施設間差を示した。

測定試薬別に分類すると、試料1はマルチフィブリンUを試薬とした成績が最も高値(295.3 mg/dl)となり、フィブリプレストAが低値となった。試料2と3はPT-Fibrinogen Recombinantで測定した成績が最も高値になり、試料1、2、3ともに施設間変動が最も大きくなった。フィブリクイックが最も低値となった。CA seriesで用いられているデータファイトロンビン試薬は試料1と3ともに施設間差が最低値となった(CV=2.8%とCV=6.5%)。

精製フィブリノゲンを統一標準品として測定した成績

精製フィブリノゲンを統一標準品として測定した参加全施設の試料1、2、3の平均値はそれぞれ266.9±21.7 mg/dl (m±SD)、188.9±15.0 mg/dl、99.1±11.0 mg/dlとなった。全施設を集計分布から3SDを棄却した後の施設間の変動は

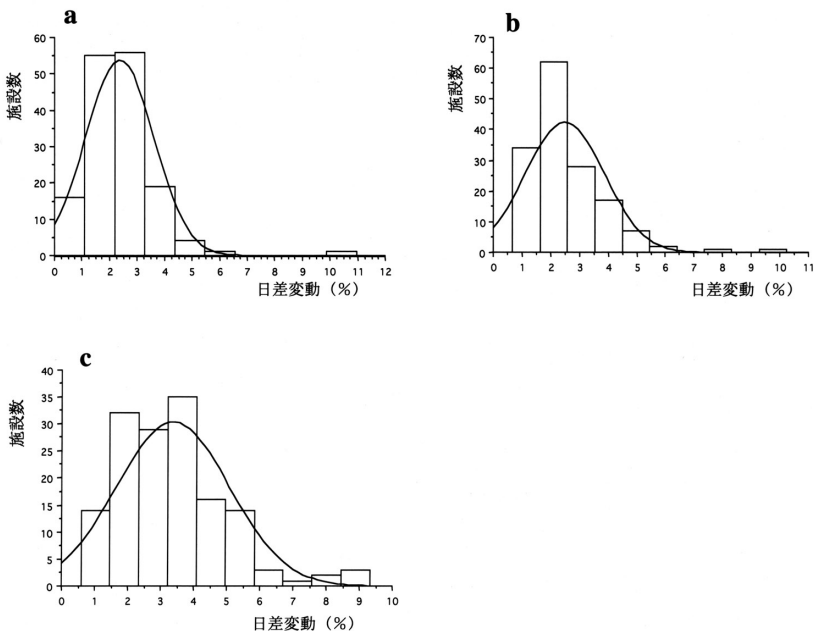


図5 各施設の10回同時測定した時の再現性の分布、a: 試料1、b: 試料2、c: 試料3、文献7から引用

各々CV=7.5%、7.0%、8.5%となり、3試料とも日常検査法で測定された成績による施設間差を改善することはなかった(図3 a-c)。試料2は日常検査法で測定された成績とほぼ同値となったが、試料3は日常検査法および標準血漿を統一標準品として測定した成績に比べて、高値であった。

#### 施設内精度

統一標準品を用いて実施したフィブリノゲンサーベイで、各々の施設が使用している標準品と試薬を用いた日常検査法によって試料1、2、3をそれぞれ10回同時測定した。各施設の同時再現性の平均値はそれぞれCV=2.38%、2.52%、3.37%であった(図5 a-c)。同時再現性のCVを5%越したものは、試料1では4施設、試料2は10施設、試料3は26施設あった。

2つの試料がCV>5%となった施設は5施設あったが、3つの試料の組み合わせは一定しなかった。1つ以上の試料の成績がCV>5%となった測定装置は8種類あった。STAは8試料にCV>5%を示し、MDAとCA1000/1500は6試料、BCSとCA1500/6000は3試料が5%以上を示した。1施設から10回の同時再現性が10%を越す報告があった。

#### Ⅳ. 考察

Clauss法は微量な被検血漿を用いて簡便に短時間で結果が出る利点があり、緊急検査にも対応でき、自動測定装置の適応性、ビリルビン、ヘモグロビン、ヘパリンや中性脂肪の影響をほとんど受けることのない優れた方法<sup>9)</sup>であり、国際的に標準法として推奨されている<sup>9)</sup>。Besselaarらのオランダの調査ではClauss法は83%、PT-フィブリノゲン法は8-17%であった<sup>10)</sup>。日本医師会精度管理調査報告書の付表には2005年から塩析法、ラッセクス比濁法、TIAおよび免疫比濁法による成績は無くなり<sup>9)</sup>、95%以上の施設がClauss法を採用している<sup>9)</sup>。

日本医師会精度管理調査によるフィブリノゲン測定の施設間差の年度推移は1999年の成績を除くと漸次改善傾向にあり、その原因の1つは参加試薬の種類減少が関わっているものと考えられる。Clauss法の参加試薬の種類も年々減少し、

最近では数種類の試薬がClauss法の全体の80-85%を占める<sup>9)</sup>。2006年から試薬ごとに測定器機別の集計が行われるようになり、その成績は試薬別の集計に比べて施設間差が収束傾向にある。しかしながら、測定試薬と測定器機に標準血漿が加わり多様な組み合わせとなる。

著者らが2004年に統一標準品を用いて実施したフィブリノゲンサーベイでは15種類の標準血漿が使用された<sup>6),7)</sup>。それらの標準血漿はWHO(98/612)によって値付けを表示されているものが7種類、国際標準品による値付けのない標準血漿は8種類であった<sup>6),7)</sup>。

1999年の日本医師会臨床検査精度管理調査ではフィブリノゲン測定の施設間差は前年度までの成績に比べ著しく増大して、翌年にはほぼ復帰した。各々の施設で使用している標準血漿の値付けの基となるWHO国際標準品第1ロット(89/644)が第2ロット(98/612)に切り替えられた時期に相当する。WHO国際標準品(89/644)はJacobsson法(紫外部吸収法)によって値付けされたが、第2ロット(98/612)は第1ロットに対してClauss法によって値付けされた<sup>11)</sup>。Jacobsson法による測定結果はclauss法に比べて約20%差が生じる<sup>11)</sup>。1999年の施設間差は市販標準血漿の値付けの基盤となるWHO国際標準品の切り替え時期に生じたものと推測される。また、2007年には日本医師会臨床検査精度管理調査でドライヘマトFig試薬のキャリブレーター<sup>9)</sup>の値付けによる変更が新ロットと旧ロットに測定値の相違があったため評価から外された<sup>9)</sup>。

著者らが2004年に実施したフィブリノゲンサーベイ<sup>6),7)</sup>での各施設の日常検査法で測定された施設間差は変動係数(CV=6.5~9.5%)はこの数年間に実施された日本医師会の臨床検査精度管理調査<sup>9)</sup>の施設間差とほぼ同じ成績であった。ChantarangkulらはClauss法は標準品を統一することにより施設間変動は減少し、試薬間変動も減少すると述べた<sup>12)</sup>。日常検査法で測定された成績を参加施設の使用標準品別に分類すると施設間変動は減少した。しかしながら、標準品別の平均値は最高値のものと最低値との差が46~50 mg/dlであった。さらに、標準血漿を統一標準品として測定した時、施設間変動は種々の標準品が用いられている日常検査法に比べて著しく減少した。しかしながら、標準品が統一され

ているにもかかわらず、測定装置別に成績を分類すると、最も高値となった測定装置の平均値と低値となった測定装置の平均値でとの差は35~50mg/dlとなった<sup>6,7)</sup>。

測定試薬別では平均値の最も高値ものと低値のものとの差は43~48 mg/dlとなった。現在は概ね試薬と測定装置は一体化されて使用されていること多いため、統一標準品を用いて実施したフィブリノゲンサーベイ<sup>6,7)</sup>では測定装置と試薬の組み合わせ別に分類しなかったが、Clauss法で測定されるフィブリノゲンの施設間差は試薬や測定装置の影響はあるものの、標準血漿が最も大きな要因と考えられた。

現在市販されている標準血漿の多くはWHO国際標準品 (98/612) に基づいて値付けされたものであるが、それらの正確性や互換性についてはほとんど明らかにされていない。日本国内では市販標準品が10数種類市販されているが、いくつかはWHO標準品 (98/612) を用いて、第1次、第2次標準品として値付けされたものである。福岡地区での地域コントロールサーベイの報告書では標準血漿の交差測定を行ったが、それぞれの市販標準血漿の表示値は得られなかった<sup>14)</sup>。市販標準血漿の値付けは試薬や測定装置の組み合わせが誤差要因として加わり、表示値に問題が残るものと考えられた。

フィブリノゲンは340KDaの分子量をもつ高分子タンパク質であるが、A $\alpha$ 鎖のC末端の一部が切断され305KDaと270KDaの亜分画が存在することが知られている。これらの亜分画は340KDaのフィブリノゲンに比べて凝固時間が延長する<sup>15)</sup>。統一標準品を用いて実施したフィブリノゲンサーベイで用いた精製フィブリノゲンは血漿中のフィブリノゲンの分画組成と同様のもの<sup>16)</sup>を使用した。また、抜き取り検査で約1年間その成績に変化のないことを確認した。しかしながら、日常検査法で測定された施設間差を改善することはなかった。Mackieらは精製フィブリノゲンは凍結乾燥した後、溶解性、特異活性、分解性、透明性に問題があるため、Fib測定の標準品に使うべきでないと述べた<sup>17)</sup>。

施設間変動には施設内変動の要素も加わることが考えられる。Clauss法の施設内変動は管理血漿の普及と自動凝固測定装置の発達によって改善されてきたが、その実態は明らかではない。

福岡地区で周到に実施された地域コントロールサーベイでは6施設に試料を配付して35日間連続測定したが、その施設内変動係数は1.4~5.3%と報告された<sup>14)</sup>。試薬と測定装置との組み合わせで異なるため、全ての日差変動は明らかではない。私共が行ったフィブリノゲンサーベイでの同時再現性では基準値範囲内のフィブリノゲンは概ね良好な成績を示したが、低濃度になると変動幅が大きくなった<sup>7)</sup>。フィブリノゲンが低濃度の試料はトロンビンによって生成されたフィブリンモノマーのポリメリゼーション速度が遅いためバラツキが大きくなったものと考えられた。和田らは施設内許容誤差限界をCV=5.1%と報告した<sup>18)</sup>。今回の検討は同時測定ではあるが、3試料の内、1試料がCV=5%を越す施設が全施設の10%に見られ、測定装置の適正な維持管理や再調整が望まれる。

フィブリノゲン測定の殆どはclauss法であるが、多様な試薬や測定装置が使用されている現状の中で、それらを基準化することは現実的には困難である。このような状況下でフィブリノゲン測定の精度向上を目指し標準化を推進するにはWHO標準品 (98/612) で値付けされた信頼出来る標準血漿で、測定試薬ならびに測定装置に互換性のあるものを使用することでアプローチすることが出来るものとする。

#### 文献

- 1) Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM; North American Rare Bleeding Disorder Study Group: Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost*, 2: 248-256, 2004.
- 2) Ernst E: Fibrinogen: an important risk factor for atherothrombotic diseases. *Ann Med*, 26: 15-22, 1994
- 3) Di Minno G, Mancini M: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis*, 10: 1-7, 1990.
- 4) Clauss VA: Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematologica*, 17, 237-246, 1957.
- 5) 平成8年度 - 平成20年度 第32回 - 第44回臨床検査精度管理報告書, 日本医師会, 1996-2008.
- 6) Takamiya O, Hando S, Tedokon M, Bando S, Ohkura M, Negoro T, Yoshida T, Higashi K, Ohnuma O, Kubota K, Tatsumi N: The between-laboratory variability of fibrinogen assay dose not improve only by



- use of the common calibrator. Clin Lab Haem, 27: 177-183, 2005.
- 7) 高宮 脩, 手登根稔, 板東史郎, 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.
  - 8) Oosting JD, Hoffmann JJ: Evaluation of an automated photometric fibrinogen assay. Blood Coagul Fibrinolysis, 8: 321-326, 1997.
  - 9) NCCLS: NCCLS H30-A2, procedure for the determination of fibrinogen in plasma; Approved guidelines, Second edition. Wayne, Pennsylvania.
  - 10) van den Besselaar AM, Haas FJ, van der Graaf F, Kuypers AW: Harmonization of fibrinogen assay results: study within the framework of the Dutch project 'Calibration 2000'. Int J Lab Hematol, 31: 513-520, 2009.
  - 11) Whitton CM, et al: A collaborative study to establish the 2nd international standard for fibrinogen, plasma. Thromb Haemost, 84: 258-262, 2000.
  - 12) Chantarangkul V, et al.: Results of a collaborative study for fibrinogen measurement. Evidence that the use of a common calibrator improves interlaboratory agreement. Blood Coagul Fibrinolysis, 5: 761-766, 1994.
  - 13) Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GD: Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology.: Guidelines on fibrinogen assays. Br J Haematol, 121: 396-404, 2003.
  - 14) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会: 血液凝固検査標準化の試行. 臨床化学, 32: 98-123, 2003.
  - 15) 巽 典之: フィブリノゲン定量のための日常的標準測定法 (案). 臨床病理, 49: 1273-1279, 2001.
  - 16) Okuda M, et al.: Preparation of a purified fibrinogen calibration material for Clauss method and turbidimetric immunoassay possessing biological activity and antigenicity. Clin Lab Haematol, 25: 167-172, 2003.
  - 17) Mackie IJ, et al.; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on fibrinogen assays. Br J Haematol, 121: 396-404, 2003.
  - 18) 和田 結, 他: 血液凝固検査・血球計数・生化学的検査の生理的変動は場と許容誤差限界の設定. 臨床化学, 32: 200-209, 2003.