

スポーツ活動時における脱水の程度が 血栓形成に及ぼす影響

奈良県立医科大学 石 指 宏 通
(共同研究者) 大阪国際大学 小 倉 幸 雄
短期大学部 大阪国際大学 井 上 芳 光

Potential Role of Dehydration on Thrombogenic Processes during Exercise

by

Hiromichi Ishizashi

Department of Health and Sports Science

Nara Medical University

Yukio Ogura

Osaka International College

Yoshimitsu Inoue

Laboratory for Human Performance Research

Osaka International University

ABSTRACT

von Willebrand factor (VWF) is synthesized in vascular endothelial cells and released into the plasma as “unusually large” VWF multimers (UL-VWFM), which are degraded by VWF-CPase. Deficiency of VWF-CPase increases the plasma levels of UL-VWFM, which causes platelet clumping and finally leads to thrombus formation. Plasma VWF antigen (VWF:Ag) has been reported to increase during exercise, but the mechanism underlying this increase remains to be clarified. In this study, we have investigated the relationship between the severity of dehydration induced by sweating during exercise and the changes in plasma VWF levels after exercise. Plasma VWF:Ag

was significantly higher immediately ($160 \pm 15\%$, $p < 0.01$) and 2 h after exercise ($146 \pm 15\%$, $p < 0.01$) than the basal value before exercise ($101 \pm 8\%$). Ristocetin cofactor (Rcof) was also higher immediately ($174 \pm 11\%$, $p < 0.001$) and 2 h ($154 \pm 12\%$, $p < 0.01$) after exercise than the basal value ($117 \pm 8\%$). Plasma VWF-CPase activity was unchanged immediately after exercise ($91 \pm 3\%$) compared to the basal value ($91 \pm 4\%$), but significantly decreased 2 h after exercise ($79 \pm 7\%$). These findings indicate that the imbalance between the early increase in VWF:Ag after exercise and the subsequent decrease in VWF-CPase activity may reflect a predisposing state for the development of cardiovascular events, but conversely the decrease in VWF-CPase activity may play an important role in degrading large amounts of VWF produced and preventing the occurrence of cardiovascular events early after exercise. In addition, no significant correlation was found between various parameters including dehydration rate, heart rate, and maximal oxygen uptake to VWF:Ag and VWF-CPase activity immediately and 2 h after exercise. However, Rcof 2 hour after exercise tended to be positively correlated with the dehydration rate during exercise ($p < 0.07$), suggesting that severe dehydration might be related to the tendency toward thrombus formation.

要 旨

von Willebrand factor (VWF) は血栓形成において「分子糊」として作用し、運動時には増加するが、その機序は未だ十分解明されていない。本研究では、夏季の陸上中長距離練習(3時間)に参加した12名を対象にして、スポーツ時の脱水状態がVWF産生に及ぼす影響を検討した。VWF抗原量は、運動開始直前 106 ± 8 (SEM) %に比し、運動終了直後 $160 \pm 15\%$ 、2時間後 $146 \pm 15\%$ と有意に増加した。VWF凝集能(Rcof)も、運動前 $117 \pm 8\%$ に比し、運動直後 $174 \pm 11\%$ 、2時間後 $154 \pm 12\%$ と増加した。VWFを分解する酵素(VWF-CPase)活性は、運動直後 $90.6 \pm 3.4\%$ と運動前 $91.0 \pm 3.9\%$ と変化なかったが、2時間後には $78.5 \pm 6.8\%$ と有意に低下した。これらの結果は、運動後早期には生体内は血栓を形成し易い傾向にあるが、その後に見られるVWF-CPase活性の低下はこの向血栓性を回避するため

の生体の防御機構が作動した結果と推察される。練習時の発汗量と水分補給量から求めた体重あたりの脱水率には大きな個人差(0.33~2.61%)が観察された。また、運動直後、2時間後のVWF抗原量およびVWF-CPaseと練習時の体重あたりの脱水率を含めた各種パラメーター(練習時心拍数、最大酸素摂取量)との間には関連はみられなかった。しかし、運動2時間後のVWF凝集能は脱水率と正の相関傾向($p = 0.07$)にあったことから、脱水が進行した者ほど、VWF凝集能が亢進し向血栓に傾くことが示唆された。

緒 言

スポーツ中の突然死は、冠状動脈の閉塞に起因する循環器系疾患が最も多いことが指摘され¹⁻³⁾、その増悪因子として血栓形成の関与は極めて重大である。血栓には、出血を止めるための止血血栓と臓器障害を引き起こす病的血栓があり、循環器系疾患を起こす病的血栓はフォンビルブランド因

子 (von Willbrand factor : VWF) が接着因子として関連することが明らかにされている⁴⁾。VWFは主として血管内皮細胞で産生され、血小板を粘着・凝集する血栓形成において働く血漿タンパク質であり、高分子量のものほど血小板凝集能が高く、過剰な産生が血栓症を誘発しやすいことが報告されている⁵⁾。一方、VWFは血中に放出された後、特定の分解酵素 (VWF-Cleaving protease : VWF-CPase) で切断され、凝集能が減弱されることも明らかにされている⁵⁾。

これまでわれわれは、低・高強度運動時におけるVWF産生やVWF-CPase活性を実験室的に検討している⁶⁾。その結果、低強度 ($40\% \dot{V}O_{2max}$) 運動時にはVWFおよびVWF-CPase活性が変化しなかったものの、高強度 ($70\% \dot{V}O_{2max}$) 運動負荷後にVWFの量的増加、とくに凝集能の強い高分子量のVWF重合体の増加を認めている。しかし、VWFの産生が運動強度に影響された機序は明確ではない。長時間飛行時において水分損失が大きいものほど足の血液粘度が高いことが報告され、肺塞栓症 (エコノミークラス症候群) の予防には、脱水の抑制が重要であることが示唆されている⁷⁾。この結果⁷⁾と低強度運動時にVWFの量的・質的变化が観察されなかったわれわれの結果⁶⁾を考え合わせると、高強度運動時の脱水による循環血漿量の低下が血液粘度を高め、それがVWF産生の促進に関与したのかもしれない。しかし、スポーツ活動時の脱水状態とVWF産生およびVWF-CPase活性との関連性を検討した例はみあたらない。

そこで本研究では、夏季の陸上中長距離練習時における脱水状態とVWF産生およびVWF-CPase活性の関連性を検討した。

1. 方法

1.1 被験者

本実験では、大学陸上競技部に所属する20歳

前後の中長距離選手12名 (男子3名, 女子9名) を対象とした。なお、この実験は夏季における約3時間の練習時に行われた。被験者には、事前に実験の目的・測定項目・危険性を説明した上で、書面にて実験参加の承諾を得た。なお、本研究は大阪国際大学研究倫理委員会において、倫理面の審査を受け、承諾されている。

1.2 測定項目

VWF抗原量・高分子量のVWF重合体量 (VWF凝集能) およびVWF特異的分解酵素 (VWF-CPase) 活性 : 練習直前, 練習終了直後および2時間後に血液を2cc採取し, 血漿中のVWF抗原量, 高分子量のVWF重合体量 (VWF凝集能) およびVWF特異的分解酵素 (VWF-CPase) 活性を測定した。血液は速やかに遠心分離され, 血漿を -80°C で保存した。採血は肘静脈より行われた。

VWF抗原量 (VWF antigen: VWF: Ag) の測定はモノクロナール抗体を用いたサンドイッチ式酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) で行なった。抗原量は吸光光度計 (コロナモデルMTP-32, コロナ電気, 東京) を用い, OD492nmで測定し, 正常標準血漿の希釈列から, %換算することによって定量化した⁸⁾。

VWF凝集能 (Ristocetin cofactor: Rcof) はホルマリン固定血小板に一定量のリストセチン溶液を添加し, 血小板凝集能測定装置 (メバニクス Model PAT-2A, SSRエンジニアリング, 茨城) を用い, 凝集曲線のスロープの角度を測定した。正常標準血漿の希釈列から標準曲線を求め, %換算し定量化した⁸⁾。

VWF-CPase活性はFurlanの方法⁹⁾を改変して用いた。被検血漿に精製したVWFを直接混和し, VWF multimer (VWFM) の破壊の程度をSDS-アガロースゲル電気泳動法およびウエスタンブロット法を用い測定した。正常標準血漿の希釈列か

ら標準曲線を求め、%換算し定量化した¹⁰⁾。

総発汗量および体重あたりの発汗量：練習時における総発汗量を練習前後の体重(50g感度)と水分補給量から求め、それに基づき体重あたりの発汗率を算出した。

総発汗量 (kg)

$$= (\text{練習前体重} + \text{水分補給量}) - \text{練習後体重}$$

体重あたりの発汗量 (%)

$$= \text{総発汗量} / \text{練習前の体重} \times 100$$

水分補給量および水分補給率：練習時における飲水は、スポーツ飲料を被験者毎に準備した個人ボトルで自由摂取させ、飲水前後におけるボトルの重量差から水分補給量(g)を求めた。さらに、水分補給率と体重あたりの脱水率を下記の式で算出した。

水分補給率 (%)

$$= \text{水分補給量} / \text{総発汗量} \times 100$$

体重あたりの脱水率 (%)

$$= (\text{総発汗量} - \text{水分補給量}) / \text{体重} \times 100$$

練習時の心拍数・環境温度および被験者の身体的特性：練習時における心拍数は、心拍メモリー装置を用いて1分毎に連続測定した。さらに、練習時の乾球温度(DT)・湿球(WT)・黒球温度(GT)をグラウンドで30分毎に測定し、温熱環

境の総合的指標であるWBGTを算出した¹¹⁾。

フィールド実験とは異なる日に各被験者の最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)および皮下脂肪厚を測定した。 $\dot{V}O_{2max}$ は自転車エルゴメーターを用いた最大下負荷漸増法で推定した。皮下脂肪厚はキャリパーを用いて6部位(肩甲骨下・脇腹・上腕後面・前腕前面・大腿前面・下腿後面)で測定し、それらの平均値を算出した。

1.3 統計処理

身体的特性および各種データは、平均値±標準誤差(SEM)で表示し、一要因の分散分析で統計処理した。練習時におけるVWF抗原量、VWF凝集能、VWF-CPase活性の変化と体重あたりの脱水率・平均心拍数・ $\dot{V}O_{2max}$ ・平均皮下脂肪厚との相関関係を検討した。全ての検定は、有意水準を $p < 0.05$ に設定した。

2. 結果

本実験に参加した被験者の身長、体重、平均皮下脂肪厚、 $\dot{V}O_{2max}$ は、それぞれ 159 ± 2 (SEM) cm、 50.7 ± 1.3 kg、 17 ± 2 mm、 50.4 ± 1.0 ml/kg/minだった。

図1は、練習時におけるHR変化の一例(Subj.

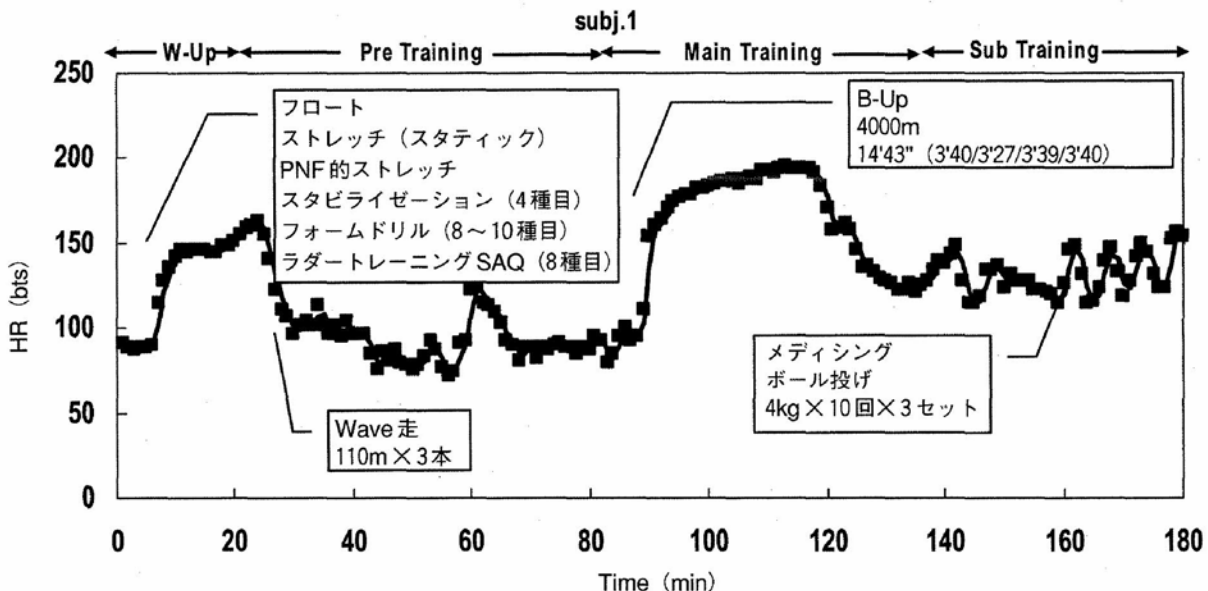


図1 練習時における subj.1のHR経時的变化と練習メニューの概要

No 1) と練習メニューの概要を示したものである。なお、練習時の WBGT は $29.5 \pm 0.9^\circ\text{C}$ であった。いずれの被験者もウォーミングアップ、プレトレーニング、メイントレーニング、サブトレーニングからなる3時間の同一練習メニューを遂行した。メイントレーニングで実施した30分間の4000mのビルドアップランニング時のHRは、170拍/分に達していた。このSubj. No 1における練習時の平均HRは131拍/分であり、同様に求めた全被験者の平均HRは 128.5 ± 2.0 拍/分だった。全被験者から求めた練習時における総発汗量、体重当たりの発汗率、水分補給量、水分補給率の平均値は、それぞれ、 $1698 \pm 93\text{g}$ 、 $3.26 \pm 0.16\%$ 、 $931 \pm 129\text{g}$ 、 $54.9 \pm 6.4\%$ だった。発汗量と水分補給量から求めた体重あたりの脱水率には大きな個人差が観察され ($0.33 \sim 2.61\%$)、その平均値は $1.46 \pm 0.18\%$ であった。

図2-A, B, Cは、練習前後におけるVWF抗原量(%), VWF凝集能(%), およびVWF-CPase活性(%)の変化を示したものである。VWF産生を量的にみたVWF抗原量(図2-A)は、練

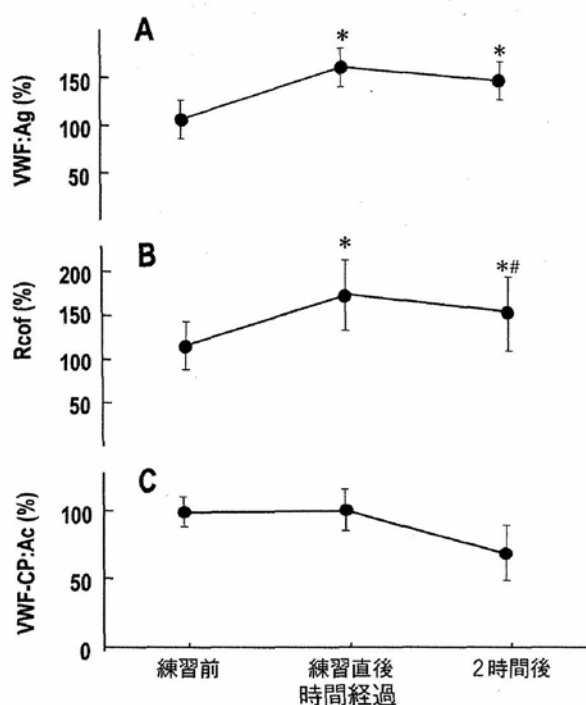


図2 練習前後におけるVWF:Ag (A), Rcof (B), およびVWF-CPase:Ac (C) の経時的変化

習前値の $106.0 \pm 7.6\%$ から、練習直後の $160.1 \pm 15.0\%$ 、練習終了2時間後の $146.0 \pm 14.8\%$ と有意に増加した。なお、練習直後から練習終了2時間後に減少する傾向を示したものの、統計的には有意差は認められなかった。VWFの比活性を質的にみたVWF凝集能(図2-B)は、練習前値の $116.6 \pm 8.1\%$ から、練習直後の $174.0 \pm 11.4\%$ 、2時間後の $154.3 \pm 11.9\%$ と抗原量と同様に有意に増加した。また、VWF凝集能は練習直後からその回復過程(2時間後)で有意な低下傾向がみられた。一方、VWFを分解する酵素活性(VWF-CPase活性)は、練習前値の $91.0 \pm 3.9\%$ に対し、練習直後が $90.6 \pm 3.4\%$ 、練習終了2時間後には $78.5 \pm 6.8\%$ とVWF抗原量、凝集能の変化とは異なり、練習前から練習直後にかけての変化はみられず、直後から終了2時間後に活性が低下する傾向だった。しかし、その低下には統計的有意差はみられなかった。

図3は、VWF抗原量(A, B), VWF凝集能(C, D), VWF-CPase活性(E, F)について練習前から練習直後ならびに練習前から練習終了2時間後の変化量と体重あたりの脱水率との対応関係を示したものである。VWF抗原量およびVWF-CPase活性には体重あたりの脱水率との間に有意な相関関係は認められなかった。しかし、図3-Dに示すように練習前から練習終了2時間後のVWF凝集能の変化と体重当たりの脱水率との間に正の相関傾向が認められた ($p = 0.07$)。なお、VWF抗原量、VWF凝集能、VWF-CPase活性と心拍数、 $\dot{V}O_{2\max}$ 、皮下脂肪厚との間には、いずれの場合も有意な相関関係は認められなかった。

3. 考察

本研究では、夏季の陸上中長距離練習(3時間)に参加した12名のVWF抗原量、VWF凝集能、VWF-CPase活性を、練習開始前、終了直後および終了2時間後に測定した。その結果、VWF抗

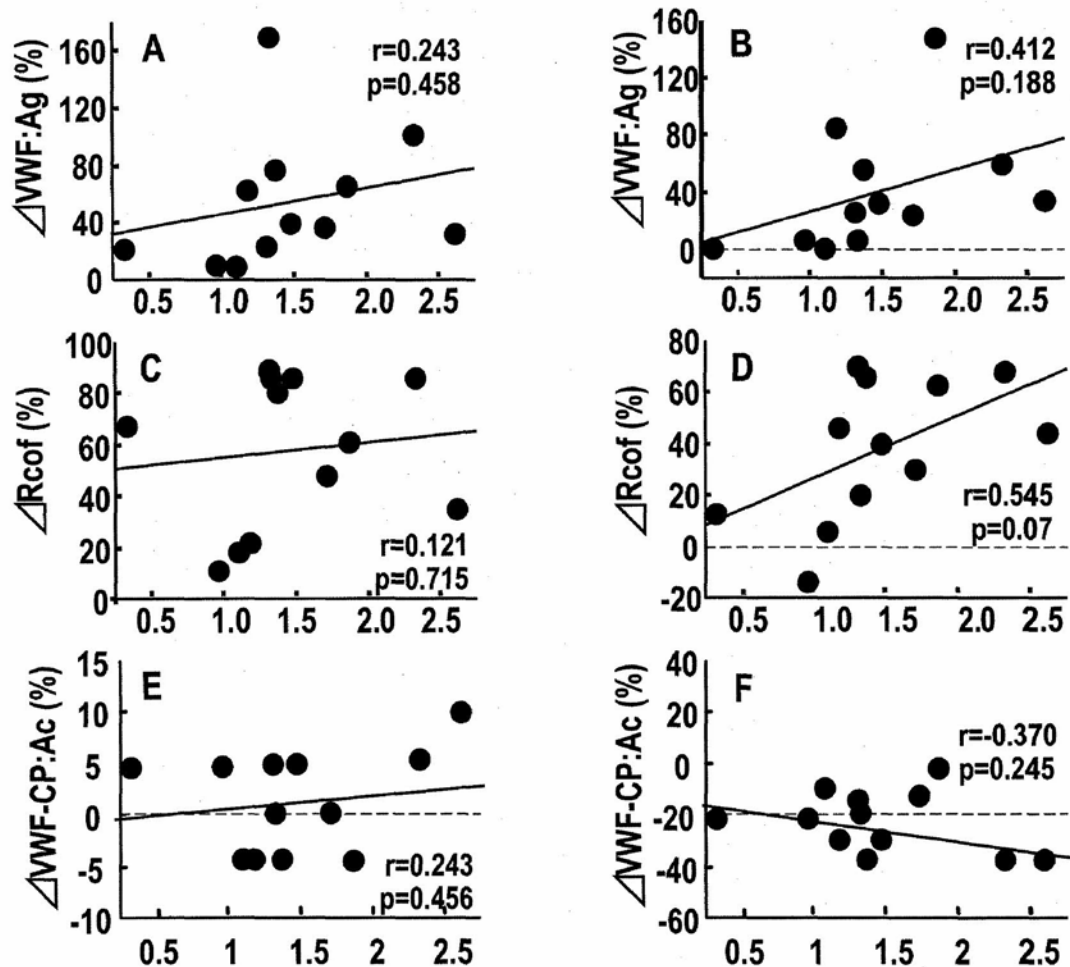


図3 体重当たりの脱水率とVWF:Ag, Rcof, VWF-CP:Acにおける練習前から練習終了直後の変化量 (A, C, E) および練習前から練習終了2時間後の変化量 (B, D, F) との相関関係

原量とVWF凝集能は練習開始前値から練習終了直後に増加した。この結果は、運動に伴いVWF産生が促進し、生体は「向」血栓性に大きく傾いていることを示唆している。さらに、この結果は、約60分間の高強度(70% $\dot{V}O_{2max}$)運動負荷後に血小板数の増加とともにVWFの量的増加、とくに凝集能の強い高分子量のVWF重合体が増加することを明らかにしてきたわれわれの先行研究結果⁶⁾と一致する。なお、この先行研究において、低強度(40% $\dot{V}O_{2max}$)運動負荷後にはVWFの産生に変化はみられていない。今回の実験はフィールド実験であったため、運動強度は一定にできなかったものの、全被験者の平均HRは比較的類似し(128.5 ± 2.0拍/分)、平均50-60% $\dot{V}O_{2max}$ に相当する負荷であり、30分間のメイン練習時に

はHRは170拍/分に達していた者がほとんどであった。一般に血管の中を流れる血液の速さは血管の中央部では速く、血管壁付近では流れが遅い傾向にあり、速度差が生じる。この速度差が「ずり応力」(血球や血漿蛋白を歪ませ、血管壁をこするような力)を生み、VWF産生を亢進する^{12,13)}。これらの結果に基づくと、本研究において運動後に観察されたVWF抗原量およびVWF凝集能の増加は、中・高強度運動に伴う血流速度の増大が「ずり応力」を大きくしたことに起因するものと考えられる。

本研究の練習後の回復過程において、VWF抗原量とVWF凝集能は低下傾向を示した。VWF分解酵素であるVWF-CPase活性の変化についてみると、VWF抗原量、VWF凝集能が練習終了直後

から増加したのに対し、VWF-CPase 活性の変化は直後にはみられず、運動終了2時間後に活性を12%低下させる傾向がみられた。回復過程にみられたVWF抗原量とVWF凝集能の低下にはVWF-CPaseの働きが作用した可能性が考えられる。

「ずり応力」は、血流速度のみならず血液粘度の増加に伴い増大することが知られている^{14, 15)}。また、長時間飛行時において水分損失が大きい者ほど足の血液粘度が高いことが報告され、肺塞栓症（エコノミークラス症候群）の予防には、脱水の抑制が重要であることが示唆されている⁷⁾。これらの結果を考え合わせると、運動時の脱水による循環血漿量の低下が、VWFの産生を促進させる要因の一つとして関与している可能性が考えられる。そこで本研究では、各被験者の発汗量と水分補給率から体重当たりの脱水率を求め、練習終了直後、2時間後のVWFパラメーターとの相関対応関係について検討した。VWF抗原量と練習時の体重当たりの脱水率との間には、いずれの場合も相関関係は認められなかった（図3-AB）。しかし、2時間後のVWF凝集能と体重当たりの脱水率との間には正の相関傾向（ $p = 0.07$ ；図3-D）がみられた。これらの結果は、本実験範囲内の脱水の程度では運動直後のVWFの量的・質的增加を修飾しなかったが、回復過程における脱水の程度の軽い者ほどVWFの質的低下を早期に出現させる可能性を示唆している。

脱水の軽い者に回復過程で凝集能が低下した要因にはVWF-CPaseの調節により、練習時に産生された凝集能の強い高分子量のVWFを質的に弱める調節が第一段階として働いたことを予想させる。しかしながら、VWF-CPase活性と体重当たりの脱水率との間には有意な関係は認められなかった（図3-EF）。これらの結果は、被験者が12名と少なかったことも起因したと思われるが、脱水の軽かった者にVWF-CPase以外の制御機構が働いた可能性も推察される。産生直後のVWFは超高

分子量で、血小板凝集を起こしやすい構造を有している。しかし、血中に放出されるとVWF-CPaseの働きにより低分子に分解される⁵⁾。その作用により血小板凝集能が弱められ、血管内の凝固・線溶のバランスが保たれている。しかし、運動時にはVWFの産生量がVWF-CPaseの働きを大きく上回るため、そのバランスが崩れる。その結果として、運動終了直後にはVWF抗原量、VWF凝集能の増大をもたらすものと考えられる。その後、運動終了とともにVWFの産生量は徐々に低下し、6時間後には、またバランスの保たれた状態に戻る。今回、脱水の程度が軽かった者に凝集能の低下が早期に出現したことは、運動終了後のVWF産生量を弱める調節が働いた可能性を推察させる。

以上の結果から、夏季の陸上中長距離練習（3時間）において、VWF産生は亢進し、生体が向血栓性に傾くことが推察された。しかし、このVWF産生には本研究範囲の脱水の程度は影響しないことが示されたものの、運動時における脱水の程度が軽い者ほど、回復過程におけるVWF凝集能の低下が早期に出現する可能性が示唆された。すなわち、夏季スポーツ活動時における十分な水分補給がVWFによる血栓形成を質的に弱める可能性を示唆するものであり、スポーツ活動時における水分補給の指導は熱中症の予防のみならず、血栓予防のためにも重要である。本研究では、血栓症のリスクが低いと考えられる若年成人を対象とした。このような日ごろからトレーニングを積んだ中長距離選手でさえもVWF産生に亢進がみられていることを考えると、血栓症のリスクが高く、口渴感の鈍化する高齢者ではVWF産生がさらに亢進することも予想され、今後更なる検討が必要である。また、本研究で用いた脱水率は総発汗量と水分補給の関係のみから算出したもので、循環血漿量そのものを測定していない。今後、血中のヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および血漿浸透圧の変化から脱水状態を推定し、VWF

産生量との関係を検討する必要性もある。

要 約

本研究では血栓形成において「分子糊」として作用するフォンビルブランド因子 (von Willebrand factor: VWF) をとりあげ、夏季スポーツ活動時の自発的脱水状態の相違がVWF産生ならびに回復過程にどのように影響するのか検討した。得られた結果は以下の通りである。

(1) 12名の選手の練習時における水分補給量・発汗量・心拍数は、それぞれ $931 \pm 129\text{g}$, $1698 \pm 93\text{g}$, 129 ± 2 拍/分であった。

(2) 選手の発汗量と水分補給量から求めた練習終了直後の体重当りの脱水率には大きな個人差みられ (0.96~2.33%), 平均値 \pm SEMは $1.46 \pm 0.18\%$ であった。

(3) VWF抗原量は、練習前値 $106.0 \pm 7.6\%$ に比し、練習直後の $160.1 \pm 15.0\%$, 2時間後の $146.0 \pm 14.8\%$ と有意に増加した。

(4) VWF凝集能も、練習前値の $116.6 \pm 8.1\%$ に比し、練習直後の $174.0 \pm 11.4\%$, 2時間後の $154.3 \pm 11.9\%$ と抗原量と同様に有意に増加することが認められた。またVWF凝集能は練習直後からその2時間後に低下傾向を示した。

(5) VWF-CPase活性は練習直後には変化はみられず、終了2時間後に12%の活性低下がみられた。しかしながら、その低下は統計的有意なものではなかった。

(6) VWF抗原量, VWF凝集能, VWF-CPase活性の練習前から練習直後ならびに練習前から練習終了2時間後の変化量と練習時の体重当りの脱水率, 心拍数, 最大酸素摂取量との間には、いずれの場合も有意な相関関係は認められなかった。しかし、2時間後のVWF凝集能と体重当りの脱水率との間には正の相関傾向 ($p = 0.07$) がみられた。

(7) 以上の結果からスポーツ活動時には血栓

形成に関連するVWF産生が増大し、その後の休息期に凝集能の高い高分子量のVWFが減少することが示唆された。この減少は運動中の脱水状態で修飾される可能性が推察された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に対し助成いただいた(財)石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また、実験に参加いただいた大阪国際大学陸上部中長距離選手、データの収集・解析に協力頂いた笠井邦子さん(元大阪国際女子大学)に深謝いたします。

文 献

- 1) Moron B.J. et al.: Sudden death in young athletes. *Circulation*, 62, 218-229 (1980)
- 2) Northcote R.J., Ballantyne D.: Sudden death and sport. *Sports. Med.*, 1, 181-186 (1984)
- 3) Rowe W.J.: Extraordinary unremitting endurance exercise and permanent injury to normal heart. *Lancet*, 340, 712-714 (1992)
- 4) Fuster W. et al.: Resistance to arteriosclerosis in pigs with von Willebrand's disease. Spontaneous and high cholesterol diet-induced arteriosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 61 (3) 722-30 (1978)
- 5) 藤村吉博: VWF研究の歴史と将来への展望. 血小板血栓形成の分子機構 (藤村吉博編) 関西血栓フォーラム, pp127-133 (1997)
- 6) 石指宏通: 運動負荷時のVWFとVWF-CPaseの変化. 血小板血栓形成の分子機構 (藤村吉博編) 関西血栓フォーラム2002, pp164-166 (2002)
- 7) 銭谷幹男: 長時間の航空機旅行時に有益な水分補給: 水分バランスを保ち、下肢の血液粘度上昇を防止するために. *JAMA* <日本語版> 287, 844-845 (2002)
- 8) 藤村吉博ら: von Willebrand 因子測定法. 検査と技術, 27, 981-989 (1999)
- 9) Furlan M.: Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 89, 3097-3103 (1997)
- 10) 松本雅則ら: VWF-CPase活性の測定法. 血小板血栓形成の分子機構 (藤村吉博編) 関西血栓フォー

- ラム 2002, pp122-128 (2002)
- 11) 日本体育協会・スポーツ活動時の熱中症事故予防に関する研究班, 川原 貴, 森本武利編 スポーツ活動中の熱中症予防ガイド (1994・1996)
 - 12) Ikeda Y. et al. : The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J. Clin. Invest.*, 87, 1234-1240 (1991)
 - 13) Pareti F.I.: Evaluation of the abnormal platelet function in von Willebrand disease by the blood filtration test. *Thromb Haemost*, 76, 460-468 (1996)
 - 14) 池田康夫: ずり応力惹起血小板凝集発現の分子機構. 血小板受容体 (大熊 稔編) 金芳堂, pp147-158 (1992)
 - 15) Kroll M.H. : Platelets and shear stress. *Blood*, 88 (5) 1525-1541 (1996)