

琉球大学学術リポジトリ

[原著]蛇咬症の血液学的研究：第一報
中国南部地域の蛇咬症の血液学的研究

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): snakebite, antivenom, platelet function, coagulation-fibrinolysis system 作成者: 李, 其斌, 余, 奇松, 黄, 光武, 渡慶次, 賀博, 中村, 真理子, 金城, 紀代彦, 小杉忠誠, Li, Qi-Bin, Yu, Q.-S., Huang, G.-W., Tokeshi, yoshihiro, Nakamura, Mariko, Kinjoh, Kiyohiko, Kosugi, Tadayoshi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016085

蛇咬症の血液学的研究 第一報 中国南部地域の蛇咬症の血液学的研究

李 其斌¹⁾, 余 奇松²⁾, 黄 光武²⁾
渡慶次賀博³⁾, 中村真理子³⁾, 金城紀代彦³⁾, 小杉忠誠³⁾

¹⁾ 中国広西医科大学第一附属病院救急部, ²⁾ 同耳鼻咽喉科

³⁾ 琉球大学医学部生理学第一講座

(1998年5月8日受付, 1998年7月28日受理)

Hematological studies on the snakebites I. Hemostatic disturbances in snakebites in South China

Li Qi-Bin¹⁾, Q.-S. Yu²⁾, G.-W. Huang²⁾, Yoshihiro Tokeshi³⁾,
Mariko Nakamura³⁾, Kiyohiko Kinjoh³⁾ and Tadayoshi Kosugi³⁾

¹⁾ Section of Snakebite Research, Department of Emergency and

²⁾ Department of Otorhinolaryngology, First Affiliated Hospital of
Guangxi Medical University, Nanning, P. R. China

³⁾ 1st Department of Physiology, Faculty of Medicine, University
of the Ryukyus, Okinawa, Japan

ABSTRACT

To study the hemostatic disturbances after snakebite, we measured the maximum platelet aggregation rate (MAR), antithrombin III (AT-III) activity, α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) activity, fibrinogen concentration (Fg) and fibrin degradation products (FDP) in 17 patients with snakebite in South China from June 1996 to May 1997. The results obtained were as follows: 1) the mean MAR values in 15 samples from 13 patients before and without application of antivenom were markedly decreased in the case of snakebites from *Vipera russelli* (Vr.), *Trimeresurus mucrosquamatus* (Tm.) and *Agkistrodon halys* (Ah.); 2) the mean activities of AT-III were decreased in patients bitten by *Deinagkistrodon acutus* (Da.), Ah., Vr., Tm. and *Naja naja atra* (Nn.) but were not decreased in patients bitten by *Trimeresurus stejnegeri* (Ts.); 3) the mean activity of α_2 -PI was decreased in all patients in the present study; 4) the mean concentration of fibrinogen (Fg) was markedly decreased in patients bitten by Da., Ah. and Vr., but was not decreased in the case of Nn. bite; and 5) the mean levels of FDP were increased in cases of Da., Vr. and Ts. bite but not in Ah. and Tm. bite. After treatment using antivenom, the MAR, AT-III activity, α_2 -PI activity and concentration of Fg in the patients with Nn. and Ah. bite were increased, but the FDP was not increased. In the case of patients who had been bitten by Vr. without treatment using antivenom, the hematological changes except for the AT-III activity did not return to normal levels within 45 hrs. The results of the present study indicate that disorders of platelet aggregation and the coagulation-fibrinolysis system are liable to occur in patients with snakebite from Da., Ah., Vr., Ts., Tm. and Nn. Furthermore, it appeared that DIC was evoked in some patients with these snakebites. Antivenom was found to be useful for improving the hemostatic disturbances after snakebite from Ah. and Nn. *Ryukyu Med. J.*, 18(1, 2)27~32, 1998

Key words: snakebite, antivenom, platelet function, coagulation-fibrinolysis system

緒 言

中国南部に位置する広西省は亜熱帯地域であり、蛇咬症の多発地域でもあり治療学的には非常に大きい難問題をかかえている。最近の調査結果を見ると、7科42属95種類の蛇族が広西省に生息している¹⁾。疫学的調査では、広西省では毎年約37,600人が蛇咬症を発症し、そのうち1019例は死亡していると報告されている²⁾。これらの患者では、蛇の血液毒による自発性出血または非凝固性血液等、血液凝固線溶系の破綻が認められ、一部の患者には播種性血管内凝固症候群(DIC)の発症がみられている³⁾。発色性合成基質の血液学への導入以来、トロンビンとトロンビン様酵素の活性測定が可能となり、血液凝固線溶系の機序解明を容易にし、臨床研究や診断を飛躍的に発展させている⁴⁾。蛇咬症患者の血液凝固線溶系の破綻を的確に診断し、合目的治療方法の確立を目的として、本研究では蛇咬症患者の血小板機能の検討と合成基質を用いた血液凝固線溶系の研究を行った。

対象および方法

I) 患者

1996年6月から1997年5月の間に中国広西医科大学第一附属病院救急部蛇咬症研究室で治療した91例の蛇咬症中、17例の患者から採血し得た25検体を用いて、血小板機能と血液凝固線溶系因子を測定した。これら17例の患者の臨床所見、受傷時期等を記録するとともに、患者の持参した蛇の観察調査により蛇咬症原因蛇を鑑定、記録した。本研究での蛇咬症原因蛇は、*Deinagkistrodon acutus* (*Da.*) 1例、*Agkistrodon halys* (*Ah.*) 1例、*Naja naja atra* (*Nn.*) 4例、*Ophiophagus hannah* (*Oh.*) 2例、*Vipera russelli* (*Vr.*) 5例、*Trimeresurus mucrosquamatus* (*Tm.*) 1例、および *Trimeresurus stejnegeri* (*Ts.*) 3例であった。さらに、各蛇咬症に特徴的な臨床症状を原因蛇鑑定の参考にした。すなわち、*Da.*蛇咬症の特徴的徴候としては、非凝固性の血液と局所の壊死がある。*Vr.*蛇咬症の特徴は非凝固性の血液と局所の壊死がないことである。血液凝固時間の延長、局所の疼痛と腫脹は*Ts.*蛇咬症にみられる。局所の壊死と全身麻痺は*Oh.*蛇咬症にみられる。局所の壊死を認めるが、全身に麻痺を認めないのは*Nn.*蛇咬症である。なお、これらの患者のうち、1症例(*Vr.*咬症, Pt. 8)のみ死亡したが、他の患者は救命し得た。しかし、*Da.*咬症患者(Pt. 1)および *Nn.*咬症患者(Pt. 2, 9, 10, 11)では、創部の壊死が退院時にもなお残存していた。

II) 採血

3.8%クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として用いた。抗凝固剤と血液の比率を1:9とし、肘静脈より採血した。採血後直ちに血液を室温で1600rpm、10分間遠心した後に、多血小板血漿を採取しmaximum platelet aggregation rate (MAR)を測定した。さらに、血漿を3000rpm、15分間遠心し、乏血小板血漿を採取した。この血漿は-20℃凍結、または凍結乾燥とし、antithrombin III (AT-III) 活性、 α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) 活性、フィブリノーゲン(Fg)量、フィブリン分解産物(FDP)量の測定時まで保存した。

III) 試料と器械

血小板凝集惹起物、ADPはSigma社より購入した。テストチーム AT-III 2 キット[®] (AT-III 活性測定用キット) とテストチーム APL 2 キット[®] (α_2 -PI 活性測定用キット) は、第一化学薬品株式会社より購入した。FDP 測定用キット、FDPLテスト[®]は、帝国臓器製薬株式会社より購入した。Fg測定の際に使用した L-Tyrosineおよびトラネキサム酸 (tAMCHA; Transamin[®])は各々、ナカライテスク株式会社および第一製薬株式会社より購入した。NKK 1 型血小板凝集計は二光バイオサイエンス株式会社製を用いた。U-2001 型分光光度計は日立株式会社製を用いた。

IV) 測定方法

(1) Maximum Platelet Aggregation Rate(MAR)の測定法

Born と Cross (1963) の方法に従い、MARをNKK 1 型凝集計を用いて測定した^{5,6)}。250 μ lの多血小板血漿をキュベットに入れ、37℃に加温し、2分後に25 μ lのADP(最終濃度4.5 μ M)を添加した。MARはX-Y記録計の値から算出した。

(2) AT-III 活性の測定法

AT-III 活性は合成基質 S-2238 を用いて測定した⁷⁾。プラスチック製試験管に希釈した患者血漿(1:40)50 μ lを入れ、ヘパリン加トロンビン液 200 μ lを加え、37℃で5分間加温した。次に200 μ lのS-2238を加え、37℃、5分間加温し2 μ lの0.1%クエン酸を加えて反応を停止させ、波長405nmの吸光度を測定した。

(3) α_2 -PI 活性の測定法

α_2 -PI 活性は合成基質 S-2251を用いて測定した⁸⁾。プラスチック製試験管に患者の希釈血漿(1:40)400 μ lを入れ、100 μ lのS-2251を加え37℃、5分間加温した。次に100 μ lのplasmin液を加え、37℃で10分間加温した後に2 μ lの0.1%クエン酸を加えて反応を停止させ、波長405nmの吸光度を測定した。

(4) Fg の測定法

Fg 量の測定法はQuick法(チロシン法)に従った⁹⁾。

(5) FDPの測定法

FDP 量の測定法はKosugiらの方法に準じた^{10,11)}。

結 果

17例の蛇咬症患者の臨床所見、および各患者の血液学的変化をTable 1に総括した。10例の患者(Pt. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 13, 14, 15)では採血は1回だけであったが、他の7例(Pt. 7, 8, 9, 11, 12, 16, 17)では2回以上の採血を行い、総数25の検体を得た。このうち、抗血清非投与の8症例(Pt. 1-8)から得た10検体および抗血清投与前の5症例(Pt. 9, 11, 12, 16, 17)から得た5検体、合わせて総数15検体の血液学的変化を原因蛇種別にFig. 1からFig. 5に示した。*Vr.*、*Tm.*および*Ah.*咬症の患者の平均MARは、健常者(51.3 \pm 16%)に比べて著しく減少していた。しかしながら、*Da.*、*Ts.*、*Nn.*咬症では減少していなかった(Fig. 1)。平均AT-III活性は、健常者(105.1 \pm 4.3%)に比較して、*Da.*、*Ah.*、*Vr.*、*Ts.*、*Tm.*、*Nn.*の全ての蛇咬症で減少していた(Fig. 2)。患者の平均 α_2 -PI活性は健常者(119.8 \pm 3.6%)と比較すると、*Da.*、*Vr.*、および*Ah.*咬症で著しい減少が認められ、他の蛇咬症、

Table 1 Summary of data for patients with snakebite

Patient No.	Name	Sex	Age	Date of emergency	Species of biting snake	Time interval	Time interval	Maximum	AT-III activity (%)	α_2 -PI activity (%)	Fibrinogen (mg/dl)	FDP (μ g/ml)	Clinical symptoms*
						between snakebite and blood sampling	between snakebite and application of antivenom	platelet aggregation rate (%)					
Patients treated without antivenoms													
Pt. 1	Chen G.X.	M	28	06-28-1996	<i>Deinaghistrodon acutus</i>	22 hr		54	70	8	0	160	Bd, Ln, Ls
Pt. 2	Yi F.Y.	M	17	07-08-1996	<i>Naja naja atra</i>	2 hr		90	62	71	225.9	<2.5	Ln, Ls
Pt. 3	Wang X.Y.	M	20	07-30-1996	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	7 hr 30 min		60	78	46	162.9	40	Ls, Ln, Purpura
Pt. 4	Li Y.M.	M	60	08-18-1996	<i>Vipera russelli</i>	6 days		21	55	57	168.8	<2.5	ARF, Ls, Purpura
Pt. 5	Wu W.	M	8	08-23-1996	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	17 hr		76	88	64	162.9	80	Ls, Purpura
Pt. 6	Lian Z.N.	M	30	10-21-1996	<i>Vipera russelli</i>	4 hr		12	77	84	219.9	<2.5	Ls, Purpura
Pt. 7	Chen Y.G.	M	40	04-07-1997	<i>Vipera russelli</i>	3 hr		9	53	5.5	0	320	Bd
						45 hr		20	88	8	0	80	Bd
Pt. 8	Mo X.D.	M	45	05-16-1997	<i>Vipera russelli</i>	13 hr		10	62	8	0	320	Bd
						24 hr		14	68.5	8.5	0	160	Bd
Patients treated with monospesific antivenom against the biting snake													
Pt. 9	Qi Y.F.	M	38	07-17-1996	<i>Naja naja atra</i>	2 hr	2 hr 10 min	6	50	41	154.6	10	Shock, Ls
						18 hr		73	52	54	174.8	10	Ln, Ls
Pt. 10	Fang X.L.	M	42	07-21-1996	<i>Naja naja atra</i>	24 hr	30 min	73	70	70	208.1	<2.5	Ln, Ls
Pt. 11	Wang Z.N.	M	33	08-30-1996	<i>Naja naja atra</i>	5 hr 15 min	5 hr 30 min	75	91	85	291.3	<2.5	Ln, Ls
						4 days		74	111	134	433.9	<2.5	Ln, Ls
Pt. 12	Lu G.	M	27	05-25-1997	<i>Aghistrodon halys</i>	3 hr	5 hr 10 min	37	56	30	0	<2.5	Bd
						13 hr		45	83	49	125	<2.5	Ls
						24 hr		52	84	44	131	<2.5	None
Patients treated with antivenoms against unrelated snakes													
Pt. 13	Lu D.Z.	M	26	10-09-1996	<i>Ophiophagus hannah</i>	18 hr 45 min	4 hr 30 min	73	89	97	249.7	<2.5	Ls, Paralysis
Pt. 14	Wu K.Q.	M	42	10-30-1996	<i>Ophiophagus hannah</i>	21 hr	6 hr 10 min	15	81	113	285.3	<2.5	Ls, Paralysis
Pt. 15	Den P.X.	M	45	11-28-1996	<i>Vipera russelli</i>	2 hr	30 min	33	79	48	0	80	Bd
Pt. 16	Qin X.D.	F	25	04-08-1997	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	3 hr	3 hr 10 min	43	81	56	142.7	20	Ls, Purpura
						13 hr 30 min		31	107	36.5	140.3	40	Ls, Purpura
Pt. 17	Wang L.Q.	F	35	05-30-1997	<i>T. mucrosquamatus</i>	3 hr	5 hr	26	67	49.5	142.7	<2.5	Ls, Purpura
						21 hr		41	76.5	68	130.8	<2.5	Ls, purpura

*: Bd = Bleeding. Ln = Local necrosis. Ls = local swelling. ARF = Acute renal failure.

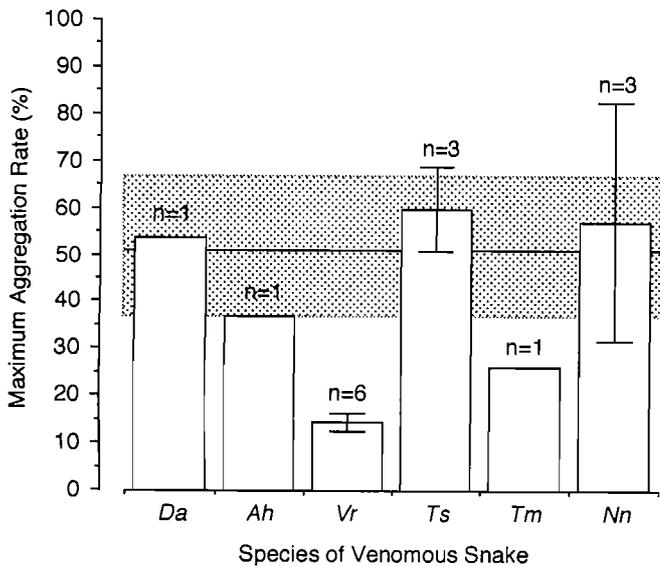


Fig. 1 Platelet aggregation in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes are Da.: *Deinaghistrodon acutus*, Ah.: *Aghistrodon halys*, Vr.: *Vipera russelli*, Ts.: *Trimeresurus stejnegeri*, Tm.: *Trimeresurus mucrosquamatus*, and Nn.: *Naja naja atra*. Results are expressed as means \pm S.E. [shaded area]: Normal range (mean value \pm S.E., n=5).

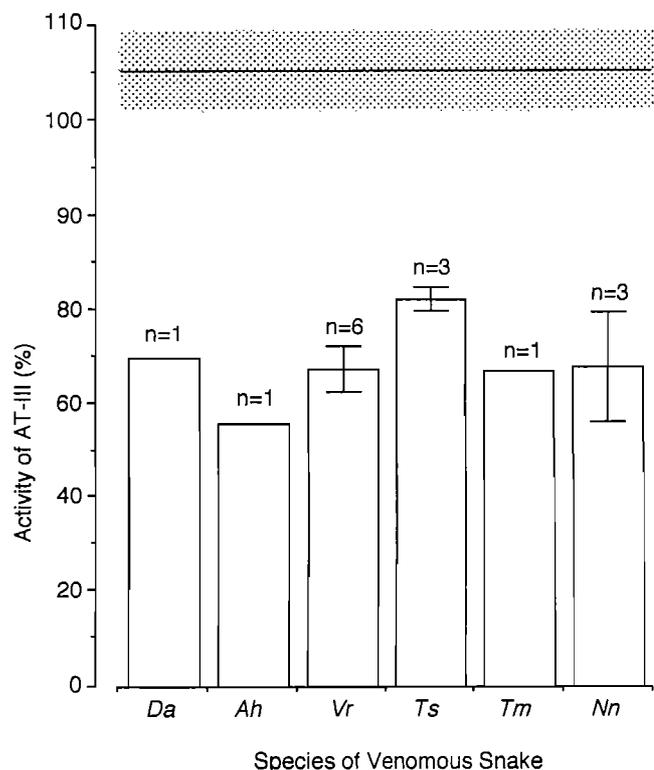


Fig. 2 AT-III activity in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes, as indicated in Fig. 1. Results are expressed as means \pm S.E. [shaded area]: Normal range (mean value \pm S.E., n=5).

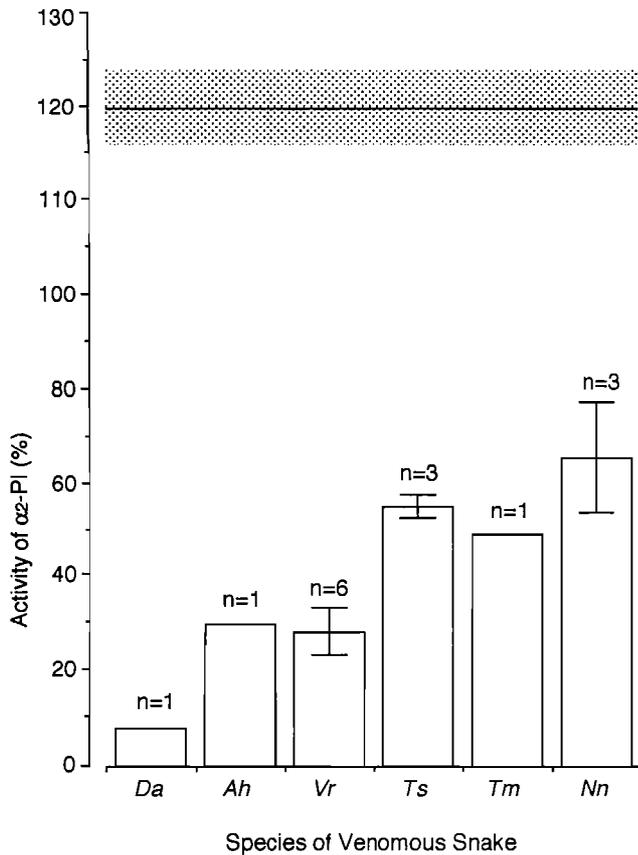


Fig. 3 Activity of α_2 -PI in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes, as indicated in Fig. 1. Results are expressed as means \pm S.E. [shaded box]: Normal range (mean value \pm S.E., n=5).

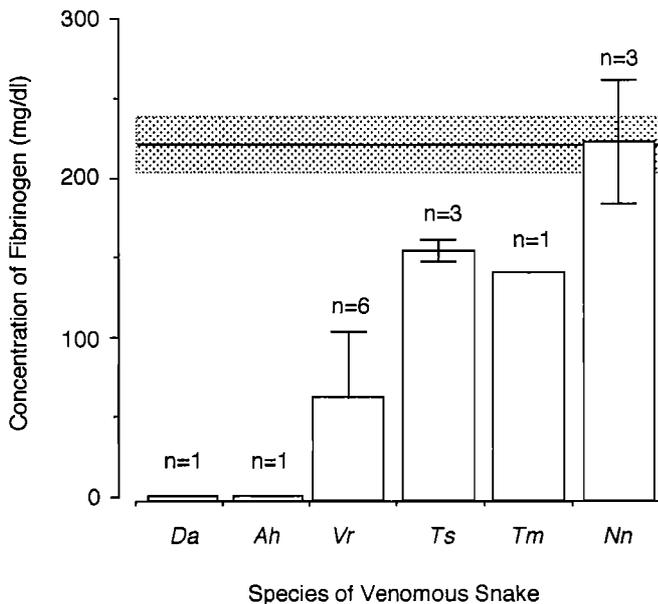


Fig. 4 The concentration of fibrinogen in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes, as indicated in Fig. 1. Results are expressed as means \pm S.E. [shaded box]: Normal range (mean value \pm S.E., n=5).

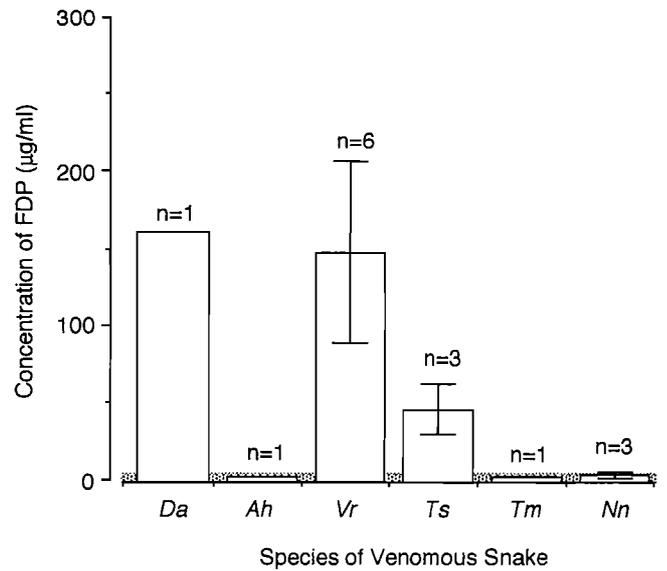


Fig. 5 The concentration of FDP in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes, as indicated in Fig. 1. Results are expressed as means \pm S.E. [shaded box]: Normal range (n=5).

Ts., Tm., Nn. 咬症でも減少が認められた (Fig. 3). 患者のFg量は健常者(222.1 \pm 17.3mg/dl)と比較すると, Da.およびAh.咬症ではFg量が著しく減少し, 検出不可能であった. Vr.咬症でもFg量の著しい減少が認められ, またTs.とTm.でも軽度の減少が認められた. しかしながら, Nn.咬症ではFg量の減少は認められなかった (Fig. 4). FDP量はDa., Vr., Ts.で著明な増加が認められ, またNn.咬症で軽度の増加が認められた (Fig. 5).

抗血清非投与患者のうち, Vr.咬症患者 (Pt. 7 およびPt. 8) の血液学所見の経時的推移を Table 1よりみると, MAR, α_2 -PI 活性, Fg と FDP 値は, 咬症発生後24時間 (Pt. 8) および45時間 (Pt. 7) の時点では, まだ正常レベルまで回復していなかったが, AT-III 活性は回復するのが認められた. これに対し, 抗血清を投与した5例の患者 (Pt. 9, 11, 12, 16 および 17) で, 投与前後の血液学的所見の変化を Table 1よりみると, 蛇咬症原因蛇の粗毒に対する特異的抗血清を投与された症例, すなわち Pt. 9, Pt.11 (Nn.咬症) および Pt. 12 (Ah.咬症) の3症例ではMARの増加, AT-III 活性および α_2 -PI 活性の上昇, Fg濃度の上昇とFDP濃度の低下が認められた.

考 察

血液毒を持っている毒蛇に咬まれた患者に, 著明な出血傾向が出現することはよく知られている. 臨床症例報告からは, Da., Vr., Ah., Ts., Tm., Nn., Oh., ウミヘビに咬まれた後にDIC発生の可能性が示唆されている. ビルマでのVr.咬症患者では, Fg量, V因子, X因子, plasminogen, antiplasmin の低下が認められたが, AT-III 活性は正常レベルであったと報告されている. さらに, DICの進展に伴い, 脱線維素化, FDP量の著増がみられ, 血小板の凝集能が低下した症例も報告されている^{12, 13)}. ELISA法を用いて, 沖縄

本島産ハブ *Trimeresurus flavoviridis* 粗毒の循環血中濃度とDIC発生との関係を調べた研究では、 α_2 -PI活性、AT-III活性、Fg量と血中蛇毒濃度は逆相関すると報告されている。すなわち、高濃度の蛇毒はDIC発現を早めるとの結果が得られている¹⁴⁾。本研究では、*Da.*と*Vr.*咬症の患者では、Fg量は著しく減少し、FDP量の増加、MARと α_2 -PI活性の低下を認め、止血機構の高度の破綻が惹起されていることが示唆された。*Nn.*、*Tm.*、*Ah.*、*Ts.*咬症でも、*Da.*と*Vr.*咬症患者に比べると著明ではないが、止血機構の破綻が惹起されていることが明らかとなった。

蛇毒中に血小板の機能に影響する物質が含まれていることは、多くの研究により明かにされている。しかしながら、蛇咬症患者の血液を用いた研究は少ない。血小板凝集抑制物質は*Tm.*¹⁵⁾、*Ah.*¹⁶⁾、*Vr.*¹⁷⁾ 蛇毒から精製し純化されている。これらの血小板凝集抑制物質は、蛇咬症患者にみられる血小板機能低下に重要な役割を演じていると予想される。さらに蛇咬症では、脱線維素現象に伴う血小板凝集低下¹²⁾、Fgおよびfibrin分解産物による血小板凝集抑制も報告されている¹⁸⁾。一方、*Vr.*¹⁹⁾、*Tm.*、*Nn.*²⁰⁾、および*T. flavoviridis*²¹⁾の粗毒からは、血小板凝集惹起物質が分離されており、その病態生理学的意義として、DIC類似症状発現に関係している可能性が示唆されている²¹⁾。また、*Nn.*毒の心臓毒素は蛇毒中のphospholipase A₂により間接的に血小板凝集を誘発し、亢進することが報告されている²²⁾。この*Nn.*毒の血小板凝集亢進作用により、本研究の*Nn.*咬症患者は、ショック状態にもかかわらず、MARが減少しなかったものと推察される。

*Vr.*毒のX因子活性化因子によって、DICが惹起されるのはよく知られている¹⁰⁾。本研究の*Vr.*咬症患者では、咬症発症3時間後に顕著な止血機構の破綻が発生した。これは、徐々に回復したが、24~45時間後でも正常レベルには戻らなかった。この結果より、*Vr.*の蛇毒の作用は長時間持続し、Fg、AT-III活性、 α_2 -PI活性の減少および血小板機能抑制をもたらすと考えられる。さらに、種々の蛇毒、特に*Ah.*蛇毒にはトロンビン様酵素が存在するため、臨床的にDIC様症状を発症するものと思われる²³⁾。*Ah.*毒や*Da.*毒からのトロンビン様酵素は、トロンビンとは全く異なる様式でヒトの血漿を凝固させることが解明されている^{24, 25)}。本研究の12番の患者(*Ah.*蛇咬症患者)では、発症3時間の時点でFgは検出されなかった。このとき、FDPも検出されなかったことからDIC様症状を既に発生し、DIC進展中に α_2 -PI、AT-III、Fgが更に消費されたものと推察された。

本研究で、*Ah.*と*Nn.*の蛇咬症患者に投与された特異的抗血清は、止血機構の破綻を生理的状态に回復するのに有効であるとの示唆が得られた。しかし、他種蛇毒に対する抗血清、たとえば抗*Ah.*抗血清を*Ts.*、*Tm.*、*Vr.*咬症の治療に用いた場合、止血機構の破綻に対する回復効果は著明でなかった。一方、*Vr.*咬症の患者で、例えば血漿中のFDP測定を行った後に抗血清の治療を計画するということは大きな問題がある。FDPの測定結果を得るまでに1時間を要するので、その間に腎臓の障害、脱線維素症が発生、進行する可能性があるためである。*Vr.*咬症でDICが発現すると抗血清を大量に投与しても、急性腎不全の発現、進展の防止は難しく、いったん凝固異常が発現した際は、即座に抗血清の投与を行うべきとの主張もある¹⁰⁾。また、DIC発現時あるいは抗血清投与前に、ヘパリン投与などの補助療法を併用すべきとの主張もある¹⁰⁾。他方、我々は、*Vr.*咬症患者の

DICによる急性腎不全の発症に対し、微小循環改善薬として使用されているanisodamin(中国名:山莨菪碱;薬草*Anisodus tanguticus*の抽出物)が予防効果を示すことをすでに明かにしている²⁶⁾。

文 献

- 1) Wang N.-P. and Li Q.-B.: Snakebite in Guangxi of China. International Conference on Environment of Occurrence of Snakebite, and Their Medical Treatment and Prophylaxis (Maebashi, Japan, 1997. 9), pp.13, 1997.
- 2) Wang N.-P., Li Q.-B., Li Z.-Y., Li H.-P., Tang S.-X., Sawai Y., Kawamura Y., Toriba M. and Kobayashi T.: An epidemiological study on the snake bite in Guangxi province, China, in 1990. Journal Snake 5:10-17, 1993 (in Chinese).
- 3) Li Q.-B.: The mechanism and treatment of DIC caused by snakebite. Journal Snake 4: 18-22, 1992 (in Chinese).
- 4) Svendsen L., Blombäck B., Blombäck M. and Olsson P.: Synthetic chromogenic substrates for determination of trypsin, thrombin and thrombin-like enzymes. Thromb. Res. 1: 267-278, 1972.
- 5) Born G.V.R. and Cross M.J.: Aggregation of blood platelets. Am. J. Physiol. 168: 178-195, 1963.
- 6) Huang G.-W., Nong H.-T., Yu Q.-S., Kinjoh K., Nakamura M. and Kosugi T.: Platelet aggregation in head neck tumors in China. Laryngoscope 107: 1142-1145, 1997.
- 7) Gaffney, P.J., Lord K., Bransher M. and Kirkwood T.B.L.: Problems in the assay of thrombin using synthetic peptides as substrates. Thromb. Res. 10: 549-556, 1977.
- 8) Friberger P., Knos M., Gustavsson S., Aurell L. and Claesson G.: Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S-2251. Haemostasis 7: 138-145, 1979.
- 9) Quick A.J.: The Physiology and Pathology of Hemostasis. pp.156-158, Penna Lea and Febiger, Philadelphia, 1969.
- 10) Kosugi T., Takagi I, Ariga Y, et al.: Fibrinolysis-coagulation system in patients with cancer of the head and neck. Arch. Otorhinolaryngol. 236:211-215, 1982.
- 11) Kosugi T., Nakamura M., Kinjo K., Sasaki M. and Okuda Y.: Study on quantitation of plasma FDP with testzym FDP kit. Prog. Med. 6: 400-419, 1986 (in Japanese).
- 12) Than T., Han K.E., Hutton R.A., Lwin M., Swe T.N., Phillips R.E. and Warrell D.A.: Evolution of coagulation abnormalities following Russell's viper bite in Burma. Br. J. Haematol. 65: 193-198, 1987.
- 13) Than-Than., Hutton R.A., Myint-Lwin, Khin-Ei-Han, Soe-Soe, Tin-Nu-Swe, Phillips R.E. and Warrell D.A.: Haemostatic disturbances in patients bitten by

- Russell's viper (*Vipera russelli siamensis*) in Burma. Br. J. Haematol. 69: 513-520, 1988.
- 14) Huang G.-W., Nakamura M. and Kosugi T.: Relationship between concentration of crude venom from *Trimeresurus flavoviridis* in the circulating blood and the appearance of DIC in rabbits. The Snake 27: 31-41, 1995.
 - 15) Ouyang C., Teng C.M. and Chen Y.C.: A potent platelet aggregation inhibitor purified from *Trimeresurus mucrosquamatus* snake venom. Thromb. Haemost. 41:475-490, 1979.
 - 16) Ouyang C., Yen H.I. and Huang T.F.: A potent platelet aggregation inhibitor purified from *Aghkistrodon halys* (mamushi) snake venom. Toxicon 21: 797-804, 1983.
 - 17) Teng C.M., Chen Y.H. and Ouyang C.: Biphasic effect on platelet aggregation by phospholipase A purified from *Vipera Russelli* snake venom. Biochim. Biophys. Acta 772: 393-402, 1984.
 - 18) Seegers W.H. and Ouyang C.: Snake venoms and blood coagulation. In: Snake Venoms (Lee C. Y. ed), pp. 648-750, Springer-Verlag, New York, 1979.
 - 19) Davie M.G. and Luscher E.F.: Action of some coagulant snake venoms on blood platelets. Nature 207: 730-732, 1965.
 - 20) Ouyang C. and Huang T.F.: Effect of the purified phospholipase A2 from snake and bee venoms on rabbit platelet function. Toxicon 22: 705-718, 1984.
 - 21) Kosugi T., Ariga Y., Nakamura M., Kinjo K. and Inoue F.: Isolation of a potent platelet-aggregation substance from the venom of *Trimeresurus flavoviridis*. The Snake 18: 77-83, 1986.
 - 22) Teng C.-M., Jy W. and Ouyang C.: Cardiotoxin from *Naja naja atra* snake venom: a potentiator of platelet aggregation. Toxicon 22: 463-470, 1984.
 - 23) Zhou S.-F., Zhong M.-S., Yu Q.-S. and Guan J.-X.: A study of enhancing blood coagulation effect of thrombin-like enzyme from *Deinagkistrodon acutus* venom. Journal Snake 9: 1-5, 1997 (in Chinese).
 - 24) Guan L.-F., Zhang X. and Chi C.-W.: Differences in fibrin polymerization and fibrinopeptide A and B release induced by human thrombin and by the thrombin-like enzyme from the venom of *Aghkistrodon halys pallas*. In: Hemostasis and Animal Venoms (Pirkle H. and Markland FS., Jr. ed), pp93-106, Dekker Press, New York, 1988.
 - 25) Li C.-B., Lin K.-G., Huang Y.-Z. and Fang Y.-Q.: Application of anisodamine and dexamethason for the treatment of Russell's viper bite. Journal of Toxicology. Toxin reviews 9: 147, 1990.