

D-dimer と H-FABP のダブルマーカーによる AMI と 大動脈解離の鑑別診断の試み

1) 大阪府三島救命救急センター検査科

2) 大阪府三島救命救急センター救急科

竹下 仁¹⁾, 堀之内圭三¹⁾, 濱田宏輝¹⁾, 木村仁美¹⁾, 山口桂司^{1,2)}, 西本昌義²⁾

キーワード

AMI (急性心筋梗塞), AAD (急性大動脈解離), 鑑別診断, D-dimer, H-FABP

連絡先

竹下 仁

56-1124 大阪府 高槻市 南芥川町11-1

TEL : 072-683-9911

FAX : 072-683-9921

和文抄録

急性大動脈解離 (AAD) と急性心筋梗塞 (AMI) は, 食生活の欧米化や運動不足などの生活習慣の悪化に伴い増加している。また, AAD および AMI はいずれも突然発症する致死性の高い, 可及的速やかな診断治療を必要とする疾患である。これらの疾患は, 類似の症状を呈するものの, 治療方法はまったく異なるため両疾患の鑑別は非常に重要である。現在, 両疾患の鑑別には心電図, 心エコー, CT, MRI などの画像検査が主として使われており, 血液生化学的マーカーを用いた鑑別方法は確立されていない。

われわれは二次線溶マーカーである D-dimer と心筋傷害マーカーである心臓由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) を用いた A 型 AAD, B 型 AAD および AMI の鑑別の可能性について検討した。AMI 43 例, A 型 AAD 33 例および B 型 AAD 27 例を対象に, 両マーカーの疾患別陽性率, 疾患別濃度分布および診断精度を指標に検討した。

AMI での陽性率は H-FABP 81.4 %, D-dimer 30.2 %, A 型 AAD では, H-FABP

78.8 %, D ダイマー 97.0 %, B 型 AAD では, H-FABP 40.7 %, D-dimer 88.9 % であった。両マーカー併用時の診断特異度および診断効率は, AMI 96.7 %, 77.7 %, A 型 AAD 67.1 %, 69.9 %, B 型 AAD 90.8 %, 80.6 % と単独マーカーに比し向上を認めた。以上より, D-dimer/H-FABP は, AMI : (-/+), A 型 AAD : (+/+), B 型 AAD : (+/-) として, 迅速・簡便に行える AMI・AAD の鑑別診断のスクリーニングマーカーとして有用であることが示唆された。

【はじめに】

激しい胸痛を主訴とする代表的疾患である急性大動脈解離 Acute Aortic Dissection (AAD) と急性心筋梗塞 Acute Myocardial Infarction (AMI) の患者数は, 食生活の欧米化や運動不足などの生活習慣の悪化に伴い急激に増加している。また, これらの疾患は突然発症し致死性が高いため, 可及的速やかな診断・治療が必要とされている。

AAD は解離の発生部位により Stanford 分類で A 型, B 型に分けられるが, いずれも

初期診断率は低く60~70%といわれている^{1, 2)}。その原因としてAADが非常に多彩な臨床症状を呈することが挙げられる。当センター搬入例においても胸痛、背部痛以外に腹痛、頭痛、意識障害、吐き気、呼吸困難などさまざまな症状が認められた。これらの多彩な症状により、AADは虚血性心疾患をはじめ急性腹症、肺塞栓症、脳血管障害、整形外科的疾患と診断されることもある。一方、AMIの臨床症状はAADほど多彩ではないが、胸痛以外に呼吸困難、背部痛、肩痛などの症状を伴うこともある。

このようにAADとAMIは類似の症状を呈するが、治療方法はまったく異なるため両疾患の鑑別は非常に重要である。現在、両疾患の鑑別には心電図、心エコー、CT、MRIなどの画像検査が主として使われており³⁾、血液生化学的マーカーを用いた鑑別方法は確立されていない。

このような状況から、われわれは二次線溶マーカーであるD-dimerと心筋傷害マーカーである心臓由来脂肪酸結合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein; H-FABP)を用いたA型AAD、B型AADおよびAMIの鑑別の可能性について検討した。本研究で両マーカーを用いた理由として、D-dimerについてはAADが解離腔に血栓を認める病態であることから上昇が推測され、当センターに搬入されたAAD症例において多数の上昇例を経験していたこと、H-FABPが心筋傷害以外にAADにおいても上昇すること⁴⁾に基づいている。

本稿では、D-dimerおよびH-FABPの特徴を交えてわれわれの検討成績を紹介する。なお、検討は2004年に行ったものである。

【D-dimer について】

D-dimerはフィブリノゲン・フィブリン分解産物(FDP)のうち、安定化フィブリンがプラスミンにより分解された産物の総称であり、二次線溶マーカーとして汎用されている。しかしD-dimerは単一分子ではなく、様々な分解過程で生成された混合物であり、分子量も構成要素も多様性を持つ物質である。一

方、D-dimerの測定系はモノクロナール抗体の利用により精度良く測定できるようになったものの、各メーカーが開発した抗体はエпитープや反応性の違いにより、同じD-dimerでありながら測定結果にはメーカー間差が生じている。概して、基準範囲ではヨーロッパ系メーカーの試薬では0.5 μ g/mL、国内メーカーの試薬では1.0 μ g/mLが使われていることが多いようである。そのため、急性期DIC診断基準においてもD-dimer/FDP換算表のFDP値が10あるいは25 μ g/mLに相当するD-dimerの値や播種性血管内凝固症候群(DIC)、深部静脈血栓症(DVT)や肺塞栓症(PE)を診断するためのカットオフ値もメーカーにより大きく異なるなど臨床現場での混乱を招く可能性が存在している⁵⁾。

このようなメーカー間差を解消すべく、国際血栓止血学会/科学的標準化委員会(ISTH/SSC)がフィブリン塊をプラスミンで分解させて作成した純化FDP-D-dimerを一次標準物質として標準化を行ったが是正できなかった⁶⁾。このような標準化の失敗から、近年は高分子分解産物を含む種々の病態患者から得られたプール血漿を代用標準液として用いるハーモナイゼーション(調和化)が注目されているが⁷⁾、代用標準液の調整の難しさなどの問題により現段階ではこちらも日常的に使われるところまで至っていない。

D-dimerがAADの診断マーカーとして注目されるようになったのは、2003年のWeberら報告⁸⁾以降である。それ以前のAADにおける血液検査は全身状態の把握を主たる目的として行われており、診断マーカーとして位置づけられたものはなかった。わが国においても大動脈瘤・大動脈解離診断ガイドライン2006年改訂版³⁾からD-dimerが診断マーカーに加えられた。AMIにおいてもD-dimerの上昇は認められるが、AADに比べ陽性率も上昇の程度も低いため日常診療ではあまり使われていない。

【H-FABP について】

心臓由来脂肪酸結合蛋白(H-FABP)は、心筋細胞内に豊富に存在する分子量14.9kDa

表1 疾患別陽性率 (%)

疾患分類	合併症	n	H-FABP (+)	Mb	CKMB	cTnT
A型AAD	心タンポナーデ (-)	10	80.0	60.0	0	0
	心タンポナーデ (+)	5	100.0	100.0	0	40.0
B型AAD		18	38.9	55.6	0	0
RAAA	ショック (-)	4	50.0	50.0	0	0
	ショック (+)	7	100.0	100.0	0	0
AMI		44	93.2	77.3	34.1	50.0

AAD：急性大動脈解離，RAAA：破裂性腹部大動脈瘤，Mb：ミオグロビン，cTnT：心筋トロポニンT

の低分子細胞質内可溶性蛋白であり，心筋細胞が傷害を受けると速やかに血液中に逸脱し，発症早期から高い診断感度を呈し，陰性予測値も高いことから急性冠症候群（acute coronary syndrome;ACS）の診断マーカーとして活用されている⁹⁻¹¹⁾。しかし，一方でH-FABPは腎排泄型蛋白であることや，微量ではあるが骨格筋にも存在するため腎不全，広範囲骨格筋傷害，大動脈疾患などで陽性を呈することが知られている^{12,13)}。以下にわれわれが行った大動脈血管病変におけるH-FABPの挙動について紹介する⁴⁾。2002年1月から2003年2月の14ヶ月間に当センターに搬入されたAAD33例（A型15例，B型18例），破裂性腹部大動脈瘤（ruptured abdominal aortic aneurysm；RAAA）11例を対象として，H-FABP，ミオグロビン（Mb），トロポニンT（cTnT），CKMBを用いて検討した（表1，図1，2）。

結果を概説すると，A型AADではB型AADに比べMbよりH-FABPの陽性率，血液中濃度分布が高く，特に心タンポナーデを併発している症例でその傾向が強いこと，

2例ではあるがcTnTが陽性を示したこと，Mb/H-FABP比がA型AADで顕著に低くAMIの比に近いことから心筋傷害を伴っている可能性が示唆された。一方，RAAAではショック症例において陽性率，血液中濃度分布ともにH-FABP，Mb両マーカーともに上昇がみられたが，上昇の程度に差はみられずMb/H-FABP比も大きいことから，骨格筋からの逸脱が示唆された。これらのことから，大動脈血管病変におけるH-FABPの上昇機序として，A型AADは心筋傷害が，B型AADやRAAAでは当該大動脈支配領域の骨格筋傷害によるものと考えられた。

【D-dimerとH-FABPの併用によるAMIと急性大動脈解離の鑑別診断の試み】

I 対象および方法

1. 対象

2002年1月から2004年3月までに当センターに搬入された症例のうち，発症から48時間以内のAMI 43例（男性36例，女性7例，64.4±12.5歳）とAAD 60例を対象とした。AADの内訳はA型AAD 33例（男性19例，

図1 疾患別濃度分布

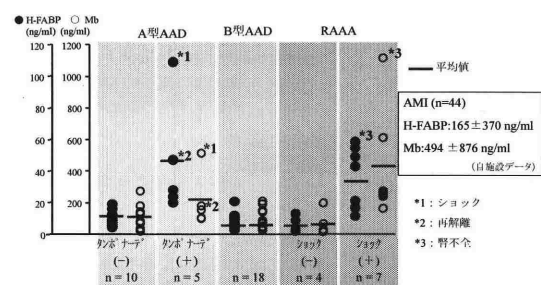


図2 疾患別Mb/H-FABP比

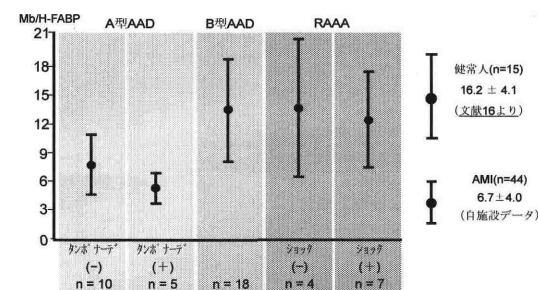


表2 疾患別陽性率および濃度

疾患名	n		D-dimer		H-FABP	
AMI	43	11.60%	0.5 ± 0.66 μg/mL	*	81.4%	63.7 ± 98.8 ng/mL
A型AAD	33	87.90%	45.6 ± 67.8 μg/mL	**	78.8%	18.7 ± 21.1 ng/mL
B型AAD	27	85.20%	19.9 ± 41.7 μg/mL	**	40.7%	7.0 ± 5.5 ng/mL

*: p<0.01 **: p<0.05

女性14例, 71.0 ± 11.2歳)とB型 AAD 27例(男性19例, 女性 8例, 66.1 ± 10.8歳)であった。

AMI の確定診断は, WHO 基準 (2004年当時) に従い心電図異常 (ST 変化, 冠性T波, 異常Q波), 搬入後の経時的 CK-MB の上昇, および心臓カテーテル検査により行い, AAD の確定診断は造影 CT を用いて行った。

2. 方法

対象症例患者の H-FABP, D-dimer の測定には, 当センター搬入時に採取した血液を用いた。H-FABP 定量は, -20℃で保存した血清を検体として「マーケットM

H-FABP」(大日本製薬株式会社; 現 DSファーマバイオメディカル社) ELISA 法^{14,15)}を用いて行った。D-dimer は, 3.13%クエン酸加血漿を検体として「STA ライアテスト D ダイマー」(Roche Diagnostics 社)と自動分析装置 STA (Roche Diagnostics 社)を用いて採取後ただちに測定した。なお, 測定は各試薬の添付文書に従って実施した。

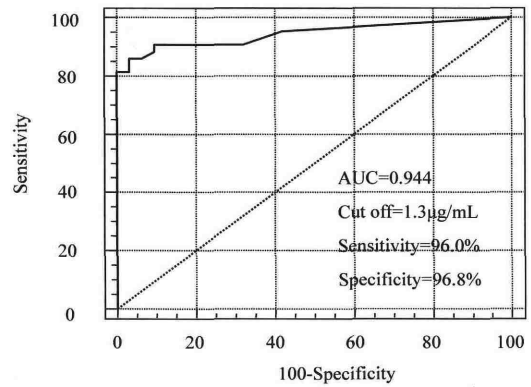
臨床的評価は, AMI と AAD における H-FABP と D-dimer の陽性率, 濃度分布, 両マーカーの単独および併用時の診断精度を指標として行った。診断精度には診断感度, 診断特異度および診断効率を用いた。各疾患群の濃度比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。カットオフ値は, H-FABP 6.2ng/mL⁶⁾を, D-dimer は今回の対象群の ROC 曲線解析より求めた 1.3 μg/mL を用いた(図 3)。

II 結果

1. 疾患別陽性率および濃度

表2に両マーカーの疾患別陽性率および濃度を示した。疾患別陽性率について D-dimer は, AMI で11.6%であったのに対し, A

図3 D-dimerのROC曲線

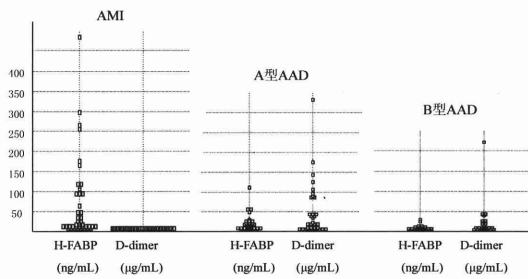


型 AAD では87.9%, B型 AAD では85.2%であった。一方, H-FABP の陽性率では, AMI で81.4%, A型 AAD で78.8%, B型 AAD で40.7%であった。次に疾患別濃度では, D-dimer の各疾患の濃度平均値の比較では, A型 AAD (45.6 μg/mL)・B型 AAD (19.9 μg/mL) とともに, AMI (0.5 μg/mL) より有意に高値を示した (p<0.01)。一方, H-FABP の濃度平均値の比較では D-dimer と逆の傾向を示し, AMI (63.7ng/mL) は, A型 AAD (18.7ng/mL) より高値を示し, B型 AAD (7.0ng/mL) より有意に高値を示した (p<0.01)。

2. 疾患別濃度分布

図4に各疾患の D-dimer と H-FABP との濃度分布を示した。AMI では D-dimer はカットオフ値付近の狭い範囲に分布したのに対し, H-FABP は 500ng/mL 付近の高濃度域まで分布した。A型 AAD では D-dimer は 300 μg/mL の高濃度域まで分布したのに対し, H-FABP は 100ng/mL 以下の分布であった。また, B型 AAD では偽腔開存型の1例を除き D-dimer, H-FABP とともにA型 AAD に比べ低濃度域に分布した。

図4 疾患別濃度比較



3. D-dimerとH-FABP併用による診断精度

表3～5に各マーカー単独および併用時の各疾患別の診断精度を示した。結果1, 2より疾患別診断指標として, AMI では D-dimer < 1.3 µg/mL かつ H-FABP ≥ 6.2 ng/mL を, A 型 AAD では D-dimer ≥ 1.3 µg/mL かつ H-FABP ≥ 6.2 ng/mL を, B 型 AAD では D-dimer ≥ 1.3 µg/mL かつ H-FABP < 6.2 ng/mL を設定し, D-dimer および H-FABP をそれぞれ単独で用いた場合と比較した。

診断感度は D-dimer あるいは H-FABP を単独で用いた場合が高かったが, 両マーカーの併用により診断特異度は AMI で91.7%, A 型 AAD で78.6%, B 型 AAD で90.8%といずれの疾患においても単独マーカーより高値を示した。また, 診断効率においても AMI で82.5%, A 型 AAD で74.8%, B 型 AAD で 79.6%と良好な結果であった。

III 考察

AAD は前駆症状を伴わず突然発症し, 心タンポナーデ, 胸腔内破裂, 大動脈弁閉鎖不全, AMI, 臓器虚血 (脳・腎・腸管など) など重篤な合併症を併発する致死性の高い疾患である。大動脈壁は組織学的に血管内腔側から内膜, 中膜, 外膜の順に構成されているが, AAD は中膜レベルで二層に剥離し, 本来の動脈腔 (真腔) のほかに血管壁に内腔 (偽腔) を形成する動的病態を特徴とする疾患である。解離の大部分は大動脈弁から数センチ

表3 AMIに対する診断精度

	D-dimer (-) H-FABP (+)	D-dimer (-)	H-FABP (+)
感度 (%)	69.8 (30/43)	88.4 (38/43)	81.4 (35/43)
特異度 (%)	91.7 (55/60)	86.7 (52/60)	38.3 (23/60)
診断効率 (%)	82.5(85/103)	83.5(86/103)	57.3(59/103)

表4 A型AADに対する診断精度

	D-dimer (+) H-FABP (+)	D-dimer (+)	H-FABP (+)
感度 (%)	66.7 (22/33)	87.9 (29/33)	78.8 (26/33)
特異度 (%)	78.6 (55/70)	60.0 (42/70)	34.3 (24/70)
診断効率 (%)	74.8(77/103)	68.9(71/103)	48.5(50/103)

表5 B型AADに対する診断精度

	D-dimer (+) H-FABP (-)	D-dimer (+)	H-FABP (-)
感度 (%)	48.1 (13/27)	85.2 (23/27)	59.3 (16/27)
特異度 (%)	90.8 (69/76)	55.3 (42/76)	80.3 (61/76)
診断効率 (%)	79.6(82/103)	63.1(65/103)	74.8(77/103)

以内の上行大動脈か左鎖骨下動脈分岐部の遠位側下行大動脈のいずれかから発生し、形態的分類法として Stanford 分類が広く用いられている。上行大動脈に解離があるものがA型、上行大動脈に解離のないものがB型と分類されている。一方、AMIも激しい胸痛を主訴に突然発症し、発症と同時に心停止に至ることもある極めて経過の早い急性疾患である。病院到着前死亡率が約30%、病院到着後死亡率も約10%といわれており、発症後1～2時間で死亡することも多く、救命のためには迅速かつ的確な診断と治療が必要である¹⁷⁾。このように両疾患は類似の臨床症状を呈するが、治療法がまったく異なるため鑑別は重要である。特に、病態的にはAMIであっても解離が冠動脈にまで進展したA型AADの場合、AMIに対する治療である血栓溶解療法が行われると、高率に心タンポナーデを来し予後不良となると予測される。しかし、すべてのAMI症例に対し造影CTを行うことは、被爆放射線量の問題や時間・労力・経済性の面からも現実的ではない。

D-dimerあるいはH-FABPの疾患別挙動に基づいた併用時の診断基準を設定した結果、診断特異度と診断効率は単独マーカーに比べ大幅に向上した。H-FABPのA型AADとB型AADでの挙動の違いとして、合併症の有無による影響が考えられた。A型AADにおける上昇は心タンポナーデ、胸腔内破裂、大動脈弁閉鎖不全、AMIなどの合併症に起因する心筋傷害によるものと考えられた。B型AADでは、A型AADのような合併症は少なく、心筋傷害は軽度であったため陽性率、濃度ともに低かったものと考えられた。一方、AADにおけるD-dimerの上昇機序は、解離腔にできた血栓の溶解に伴う産生を主体とし、心タンポナーデや胸腔内破裂に起因する血腫形成に伴う産生も考えられた。AADが大動脈の解離腔血栓であるのに対し、AMIは冠動脈の局所的血栓であるためD-dimerの陽性率、濃度が低値であったと考えられた。AADにおけるD-dimer濃度についてWeberらはA型AADで $8.8 \pm 14.5 \mu\text{g/mL}$ 、B型AADで $10.1 \pm 14.8 \mu\text{g/mL}$ と

報告し、D-dimer陰性時にはAADが否定される可能性を示唆した⁵⁾。本検討以降の報告では、Sodeckらは2007年1月までに発表された18の論文について調査し、カットオフ値は $0.1 \mu\text{g/mL} \sim 0.9 \mu\text{g/mL}$ であったこと、 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 未満でAADの全症例を除外できたこと、 $0.9 \mu\text{g/mL}$ まで引き上げても陰性予測値は92%であったことを報告している¹⁸⁾。また、HazuiらはD-dimerに胸部レントゲンにおける最大胸郭径に対する最大上縦隔径の比を組み合わせにより、急性上行大動脈解離とAMIの鑑別が簡便に行えることを報告している¹⁹⁾。

今回の検討では解析ファクターとして発症後時間を加えなかったが、H-FABPの血中への逸脱は発症後早期にピークに達し、24時間でほぼ基準値内に戻ることが明らかとなっている。また、D-dimerについても血中動態は速やかで、AMIにおける血栓溶解療法施行後5～6時間以内にピークに達し、以後24時間以内にベース濃度まで低下すると報告されている²⁰⁻²²⁾。つまり、D-dimerは凝固線溶異常が発生した時に、AMIにおけるH-FABP同様に比較的速やかに血中濃度が上昇し、速やかに基準値内に戻るものと思われる。そのため、両マーカーを併用して胸痛疾患を鑑別する場合、発症からの時間により両マーカーの挙動にズレが生じることは少なく、有病誤診や無病誤診に繋がる可能性は低いと考えられる。

今回の検討では、もうひとつの胸痛疾患である肺血栓塞栓症が含まれていないため、いわゆる3大胸痛疾患における両マーカー併用による鑑別診断の可能性については追加検討が必要である。

【おわりに】

急性心筋梗塞と急性大動脈解離の鑑別方法として、D-dimerとH-FABPの併用による検討結果を紹介した。AMIとAADは類似の症状を呈するも全く異なる治療法を要する疾患であり、鑑別診断は非常に重要な意義を持つ。D-dimerとH-FABPの併用は、迅速・簡便に行える鑑別診断のスクリーニングマ-

カーとして有用と考えている。

このような緊急性の高い疾患において、「臨床に役立つ検査情報を迅速に提供すること」が救急医療に関わる臨床検査技師の命題と考える。

文献

- 1) 福本仁志：ERにおける急性大動脈解離の管理. 救急医学, 26:1462-7, 2002
- 2) 田辺正樹, 中野赳：疫学 総説 特集：大動脈解離の論点－大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2006年）を踏まえて. 脈管学, 48:13-8, 2008
- 3) 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2006年改訂版）. Cir J, 70:1569-646, 2006
- 4) 竹下仁, 堀之内圭三, 中岡 昇, ほか：大動脈血管病変において H-FABP は上昇するか？ 日本臨床救急医学会雑誌, 7:11-5, 2004
- 5) 丸藤哲：救急領域における DIC の診断と治療. 血栓止血誌, 19:353-7, 2008
- 6) Nieuwenhuizen W:A reference material for harmonization of D-dimer assays. Fibrinogen Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, Thromb Haemost,77:1031-3,1997
- 7) 福武勝幸：FDP のハーモニゼーションについて. 日本検査血液学会雑誌, 11:96-102, 2010
- 8) Weber T, Hogler S, Auer J, et al: D-dimer in acute aortic dissection. Chest,123: 1375-8,2003
- 9) Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. Clin Biochem, 24: 195-201,1991
- 10) 竹下仁, 西田尋美, 堀之内圭三, ほか：心筋傷害マーカーとしての心臓由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) 迅速検出試薬の臨床的評価. 日本臨床救急医学会雑誌, 4:12-7, 2001
- 11) Seino Y, Ogata K, Takano T, et al: Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. Am J Med,115:185-90,2003
- 12) Furuhashi M, Ura N, Hasegawa K, et al: Serum ratio of heart-type fatty acid-binding protein to myoglobin. A novel marker of cardiac damage and volume overload in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract 2003; 93: c69-c74.
- 13) 竹下仁, 西本昌義, 森田大, ほか：大動脈血管病変における H-FABP の挙動. 日本臨床救急医学会雑誌, 6:226, 2003
- 14) Ohkaru Y, Asayama K, Ishii H, et al: Development of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of human heart-type fatty acid-binding protein in plasma and urine by using two different monoclonal antibodies specific for human heart fatty acid-binding protein. J Immunol Methods, 178: 99-111,1995
- 15) 宗宮浩一, 大軽靖彦, 田中孝生, ほか：心臓由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) の定量法開発と臨床的意義. 検査と技術, 32:719-5, 2004
- 16) Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. Clin Chem Lab Med, 38: 231-8, 2000
- 17) 森田大：わが国の循環器救急医療体制と急性冠症候群患者のトリアージ. 心血管傷害と心筋/血管マーカー 心筋梗塞再定義 (ESC/ACC) に基づく迅速生化学診断. 清野精彦編, (株)メジカルレビュー社, 東京, 2002年, 38-45

- 18) Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study. *Eur Heart J*, 28:3067-75,2007
- 19) Hazui H, Fukumoto H, Negoro N, et al. Simple and Useful Tests for Discriminating Between Acute Aortic Dissection of the Ascending Aorta and Acute Myocardial Infarction in the Emergency Setting. *Circ J*,69:677-82,2005
- 20) Salvioni A, Marenzi GC, Agostoni P, et al. Influence of heparin on fibrinogen and D-dimer plasma levels in acute myocardial infarction treated with streptokinase. *Eur Heart J*, 15: 654-9, 1994
- 21) Salvioni A, Perego GB, Marenzi G, et al. Late activation of the fibrinolytic system in myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. Influence of the coronary anatomical substrate. *Eur Heart J*, 17: 230-6,1996
- 22) Ioannidou-Papayannaki E, Lefkos N, Boudonas G, Efthimiadis A, et al. Alterations in the fibrinolytic system components during acute myocardial infarction. *Acta Cardiolo*, 55: 247-53, 2000