

冠血栓溶解療法後の凝固・線溶動態

Serial changes in hemostatic and fibrinolytic states induced by coronary thrombolytic therapy

後藤 信哉
半田俊之介
阿部 純久
高橋 栄一
川合 陽子*
渡辺 清明*
吉川 勉*
堀 進悟**
池田 康夫***

Shinya GOTO
Shunnosuke HANDA
Sumihisa ABE
Eiichi TAKAHASHI
Yohko KAWAI*
Kiyooki WATANABE*
Tsutomu YOSHIKAWA*
Shingo HORI**
Yasuo IKEDA***

Summary

The effects of coronary thrombolytic therapy with urokinase on the intrinsic hemostatic and fibrinolytic states were investigated by determining several markers for hemostatic and fibrinolytic activities in 6 patients with acute myocardial infarction who underwent coronary thrombolysis with urokinase. The markers for hemostasis and fibrinolysis were : markers for plasmin generation [α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI), plasminogen, plasmin α_2 -PI complex (PIC)] ; markers for fibrinolysis [fibrin/fibrinogen degradation products-E fragment (FDP-E), FDP D-D dimer (D dimer), fibrinogen]; markers for hemostatic activity (prothrombin time (PT), antithrombin III (AT-III), protein C); markers for thrombin generation [thrombin antithrombin III complex (TAT)]; markers for intrinsic fibrinolytic activity [tissue plasminogen activator plasminogen activator inhibitor complex (TPA PAI complex)]. These markers were measured before, at 1 to 2 hours intervals during first 6 hours, daily during the next 3 days, and subsequently on the 7th and the 14th day after urokinase therapy. Fibrinolysis (determined by increased D dimer) occurred only when α_2 -PI became unmeasurable with 96×10^4 or more units of urokinase administration, then persisted for more than 2 hours. TAT increased from 13.1 ± 15.4 to 70.8 ± 65.8 ng/ml soon after fibrinolysis occurred, indicating that thrombin generation occurred at the same time as fibrinolysis. The TPA PAI complex level before urokinase administration (26.4 ± 6.4 ng/ml) was greater than the normal upper limit, indicating increased intrinsic fibrinolytic activity, then decreased after urokinase administration. These findings suggested that urokinase administration might affect the intrinsic fibrinolytic activity. Our present results indicate that coronary thrombolytic therapy with urokinase operates as an extrinsic fibrinolytic agent and affects the intrinsic he-

慶應義塾大学医学部 内科学教室(呼吸循環, ***血液感
染リウマチ)

*同 中央検査部
**同 救急部
東京都新宿区信濃町 35 (〒160)

Cardiopulmonary Division and ***Division of Hematology,
Departments of Medicine, *Laboratory Medicine, and
**Emergency Medicine, Keio University School of Medicine,
Shinano-machi 35, Shinjuku-ku, Tokyo 160

Received for publication February 18, 1992; accepted January 15, 1993 (Ref. No. 39-PS51)

mostatic and fibrinolytic states.

Key words

Coronary thrombolysis

Hemostasis

Fibrinolysis

Hemostatic markers

はじめに

冠血栓溶解療法により急性心筋梗塞症の急性期死亡率を減少させ^{1,2)}, 慢性期左室収縮機能を改善させ³⁾ることが報告されている. 適切な併用療法により冠血栓溶解療法後の再開塞⁴⁾, 出血性合併症⁵⁾を予防することができれば, 本療法による治療効果をより高めることが期待できる. 凝固・線溶系はおおのの進行を促進する因子と抑制する因子の共存により複雑なバランスを維持している⁶⁾. 外因性の線溶薬による冠血栓溶解療法は凝固・線溶の動的バランスに影響を与え, 単純な薬理作用からは予想できない効果を発揮する可能性がある⁷⁾. 本研究では冠血栓溶解療法が内因性の線溶活性, 凝固活性に及ぼす影響を検討した.

血栓性に閉塞した冠動脈でも自然に再開通する場合があることが知られている⁸⁾. 血管内皮細胞から分泌される内因性の組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator: TPA) が自然再開通に関与していると想定される. 外因性の線溶薬による冠血栓溶解療法は内因性の線溶活性に影響を与える可能性がある. その影響はいまだ明らかにされていない. また血栓溶解療法後の早期再開塞の原因として, 血小板凝集能の亢進とともに一過性の凝固活性の亢進の関与が指摘されている⁹⁾. 冠血栓溶解療法に抗凝固療法を併用する必要があるか, あるとすればどの時期に併用するべきかを明らかにするためには, 冠血栓溶解療法が凝固活性に及ぼす影響を経時的に検討する必要がある.

本研究では urokinase による冠血栓溶解療法が線溶系, 凝固系の動態に及ぼす影響を複数の凝固・線溶マーカーを指標として経時的に検討した. 内因性の線溶活性, 凝固活性に及ぼす冠血栓溶解療法の効果を明らかにすることを目的とした.

対象と方法

対 象

1990年6月-1991年5月に当院で冠血栓溶解療法を施行した急性心筋梗塞6例を対象とした. 対象は全例が男で, 年齢は58-76歳 (平均 60 ± 10 歳)であった. 原則として胸痛発症後6時間以内に来院した急性心筋梗塞症患者のうち, 来院時胸痛が継続していた症例を冠血栓溶解療法の適応とした. 最近の脳血管障害, 手術の既往, 管理不能の高血圧, 活動性の消化管出血などを有する症例は適応から除外した. 救急外来では, 1) 典型的胸痛, 2) 典型的な心電図変化, 3) 心筋逸脱酵素の上昇のうち, 2項目以上を満たすものを急性心筋梗塞とし, 診断確定に至らなかった症例に対しては, 緊急冠動脈造影所見も参考にした.

冠血栓溶解療法

冠血栓溶解療法の適応と判断した急性心筋梗塞症例に対して 48×10^4 IU の urokinase (ウロナーゼ 24×10^4 IU, 持田) を30分かけて点滴静注した. 引き続き Judkins 法により冠動脈造影を行い, 梗塞責任冠動脈を特定した. 梗塞責任冠動脈にTIMIで用いられた分類で3度以上の血流の回復¹⁰⁾を認めなかった場合には, 右または左冠動脈に選択的に urokinase を冠動脈内投与した. 24×10^4 IU 投与ごとに造影を行い効果を確認した.

TIMI 3度以上の血流の回復を認めた時点, または urokinase の冠動脈内投与量が 96×10^4 IU に達した時点を終了点とした. 院内発症の1例, 外来で急性心筋梗塞の確定診断に至らなかった症例に対しては静脈内投与を施行せず, 緊急冠動脈造影の後に urokinase を冠動脈内投与した. Urokinase により十分な冠血流の回復を認めなかった症例に対しては rescue PTCA を施行した.

抗凝固・抗血小板療法

Urokinase 投与終了直後から 81 mg/日の経口 aspirin による抗血小板療法を施行した。原則として heparin による後療法を併用しなかった。冠動脈造影にさいしても heparin を使用しなかった。ただし rescue PTCA を施行した 1 例では PTCA に先立ち 5,000 U の heparin を静注した。さらに、その後 24 時間にわたって 300–500 U/時間の heparin 持続投与により Lee-White 法による全血凝固時間を 200 秒以上に保った。

計測項目と計測時期

凝固・線溶動態を評価するために診断確定時、urokinase 経静脈的投与終了直後、urokinase 冠動脈内投与終了直後、その 1, 2, 4, 6 時間後、第 2, 3, 4, 7, 14 病日に、以下の指標を計測した。プラスミン産生の指標として α_2 -プラスミン抑制因子 (α_2 -plasmin inhibitor: α_2 -PI, 合成基質法: %), プラスミノゲン(ラテックス凝集反応: mg/ml), plasmin α_2 -PI complex (PIC) (EIA 法: ng/ml) を計測した。線溶の指標として fibrin/fibrinogen degradation products-E fragment (FDP-E) (ラテックス凝集反応: ng/ml), FDP D-D dimer (D dimer) (ラテックス凝集反応: μ g/ml), フィブリノゲン(トロンビン時間法: mg/ml) を計測した。古典的な凝固能の指標であるプロトロンビン時間 (prothrombin time: PT, %) を計測した。流血中の凝固阻止因子である抗トロンビン III (AT-III) (合成基質法: %), およびトロンビン産生の指標である thrombin anti-thrombin III complex (TAT) (EIA 法: ng/ml) を計測した。流血中のプラスミノゲン活性化抑制因子 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI) と TPA との複合体で、内因性の TPA 量の指標となりうる TPA PAI complex (EIA 法: ng/ml) を計測した。凝固調節たんぱくであるプロテイン C の活性 (発色基質法: %) を計測した。

結 果

冠動脈造影所見

対象例のうち 3 例には urokinase 48×10^4 IU を経

静脈的に投与したが、投与終了後の冠動脈造影では梗塞責任冠動脈は全例完全閉塞であった。いずれも $48-96 \times 10^4$ IU の urokinase を冠動脈内に追加投与することにより TIMI 分類で 3 度以上の血流の回復を認めた。残りの 3 例では経静脈的投与を併用せず、 96×10^4 IU の urokinase を冠動脈内に投与した。2 例では TIMI 分類で 3 度以上の再灌流を認めたが、1 例では血流回復が TIMI 分類の 1 度にとどまったため rescue PTCA を施行した。臨床明らかな出血性合併症を認めた症例はなかった。

症例呈示

典型的な推移を示した症例の凝固線溶マーカーの動態を Fig. 1 に示した。本例では経静脈的に 48×10^4 IU の、経冠動脈的には 96×10^4 IU の urokinase を投与した。完全閉塞を呈していた左冠動脈前下行枝 (#6) は urokinase 冠動脈内投与後に 75% 狭窄を残して再開通した。

Urokinase を 48×10^4 IU 静注した後に PIC が上昇し、プラスミンが産生されたことが示唆された。FDP-E, または D dimer の上昇を認めなかった。流血中の線溶阻止因子である α_2 -PI が残存し流血中に free plasmin を生じなかったためと考えられた。 96×10^4 IU の urokinase を冠動脈内に追加投与することにより α_2 -PI は測定限界 (20%) 付近の極端な低値となった。FDP-E, D dimer は上昇し線溶が起こった。フィブリノゲンは減少した。Free plasmin による線溶がフィブリノゲンの分解を伴うことが示唆された。抗凝固療法を併用していないにもかかわらず PT が延長した。線溶開始と同時に TAT が上昇しトロンビンの産生を示唆した。このときプロテイン C の活性も増加した。TPA PAI complex は urokinase 投与前には正常上限を超えた高値であったが、urokinase 投与後に一度低値となり、投与終了 2 時間後から第 2 病日にかけて再度上昇した。

凝固線溶マーカーの経時的変動

α_2 -PI は急性心筋梗塞の診断確定時には $99.6 \pm 13.4\%$ と正常範囲内であった。Urokinase 冠動脈内投与終了後には $19 \pm 4.5\%$ に著減した ($p < 0.05$)。以

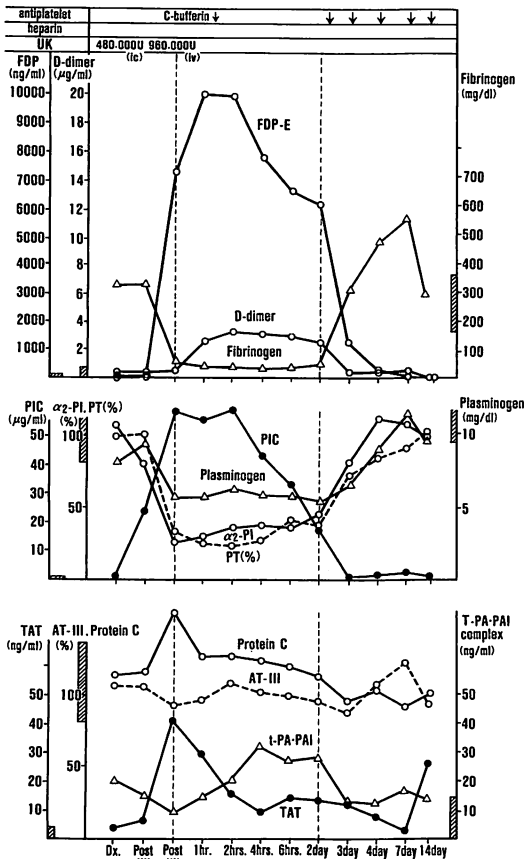


Fig. 1. Serial changes in hemostatic markers before and after urokinase administration in a representative case.

Plasmin generation occurred after intravenous administration of UK, but fibrinolysis did not occur until the level of plasma (α_2 -PI) became unmeasurable. Fibrinolytic activity then persisted for hours. TAT level increased soon after UK administration, indicating thrombin generation. Plasma level of TPA PAI complex, which indicates the intrinsic fibrinolytic activity, decreased after UK administration, suggesting that extrinsic UK administration affected intrinsic fibrinolytic activity.

TAT=thrombin antithrombin III complex; UK=urokinase; PAI=plasminogen activator inhibitor-1; FDP-E=fibrinogen/fibrin degradation products E fragment; D-dimer=FDP D-D dimer; PIC=plasmin α_2 -PI complex; PT=prothrombin time; AT-III=antithrombin III; Dx=at the time of diagnosis.

後時間経過とともに増加したが, urokinase 投与終了6時間後には $33.1 \pm 4.6\%$, 第2病日においても $53.8 \pm 11.3\%$ と低値が遷延した. 第3病日以後には urokinase 投与前値に復し, プラスミノゲンも同様の経時的変動を示した. D dimer は診断確定時 $1.7 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ と正常上限 ($1.5 \mu\text{g/ml}$) をわずかに超える程度であった. Urokinase 冠動脈内投与終了直後には $3.3 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ に増加した. 以後増加を継続し, 投与終了2時間後に最大となった ($5.4 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$). 以後, 徐々に減少し, 第3病日以後正常化した. FDP も同様の経時的変動を呈した. フィブリノゲンは診断確定時には $393 \pm 148 \text{ mg/ml}$ と正常範囲内であった. Urokinase 冠動脈内投与終了後には $113 \pm 71 \text{ mg/ml}$ に減少した. 第2病日まで低値が遷延し第3病日以後正常化した. PTの動態はフィブリノゲンの動態と類似した. AT-III は計測期間中有意の変動を呈さなかった. TATとプロテインCの経時的変動を Table 1 に示した. 診断確定時 TAT は正常上限 (3 ng/ml) よりも高値であったが, urokinase 投与後に増加した. プロテインCも同様の経時的変動を呈した. Fig. 2 に TPA PAI complex の経時的変動を示した. 診断確定時 $26.4 \pm 6.4 \text{ ng/ml}$ と正常上限を超えた高値であった. Urokinase 投与終了直後一過性に低下したが, その後再上昇し, 第4病日以後正常化した.

考 按

血栓溶解療法に伴う出血性合併症と再開通後の冠動脈の再開塞は, 出血と凝固という相反する機序により起こり, いずれも完全に予防することができない. このような合併症の発症には線溶薬により惹起された全身の凝固・線溶動態のバランスの異常が関与すると想定される. 本研究では urokinase による血栓溶解療法に伴う体内の凝固・線溶動態の変動様式を, 新しく開発された分子マーカーを含む複数の凝固線溶マーカーにより検討し, urokinase が全身の凝固・線溶動態に複雑な影響を与えることが示唆された. すなわち urokinase は流血中の α_2 -PI を中心とした線溶阻止因子を

Table 1. Serial changes in TAT and protein C

	TAT (ng/ml)	Protein C (%)
Dx	12.8±15.7	106.4±25.1
Soon after UK iv	18.7±25.6*	116.4±22.4*
Soon after UK ic	62.6±71.0*	138.0±28.6*
1 hr after	25.3±14.9*	119.4±20.2*
2 hrs after	16.2±9.7	113.2±23.8*
4 hrs after	11.8±4.7	117.8±7.9
6 hrs after	11.8±4.2	116.8±6.4
The 2nd day	8.7±7.1	111.8±9.2
The 3rd day	3.6±3.7	101.6±13.2
The 4th day	5.8±2.4	102.6±14.7
The 7th day	4.6±3.1	108.8±17.9
The 14th day	2.0±1.1	106.2±14.6

Plasma level of TAT (thrombin antithrombin III complex) and protein C activities were serially determined after urokinase therapy for acute myocardial infarction, suggesting that thrombin generation occurred during thrombolytic therapy.

* $p < 0.05$.

Dx = at the time of diagnosis. Other abbreviations as in Fig. 1.

完全に飽和した後に線溶を惹起すること、生じた線溶活性は2時間以上遷延すること、 α_2 -PIの回復には投与終了後2日以上かかることが示唆された。また urokinase 投与終了直後に TAT の上昇に示唆されるトロンビン産生が起ること、その後抗凝固薬を併用しなくても、PTの延長に示唆される凝固活性の低下が起り、第2病日まで遷延することを示唆した。さらに urokinase により内因性の線溶活性も影響を受けることが示唆された。

TPA, streptokinase による血栓溶解療法後に TAT の上昇に示唆されるトロンビン産生が起ることはすでに報告されている^{9,11)}。本研究では urokinase 投与直後に TAT が上昇し、以後漸減して投与後2時間で前値に戻ることから、トロンビンの産生は血栓溶解療法と同時に起ることを示した。TAT の上昇として捉えられるトロンビンの一部は溶解した血栓中から放出され¹²⁾、多くはプラスミンによる第V因子の活性化¹³⁾を介して産生されたと推測される。トロンピンは直接フィブリンを産生し、あるいは血小板の活性化を介して¹⁴⁾再

TPA PAI complex

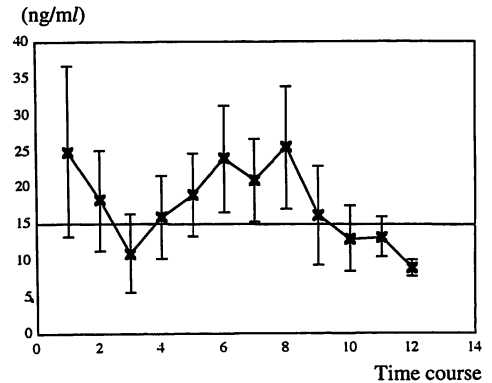


Fig. 2. Serial changes in TPA PAI complex before and after urokinase administration.

Plasma TPA PAI complex level, which indicates the intrinsic fibrinolytic activity, was higher than the normal upper limit before urokinase administration, but rapidly decreased and re-increased 2 to 4 hours after UK administration. Extrinsic UK administration might affect the intrinsic fibrinolytic activity induced after myocardial infarction.

開通した冠動脈の再開塞を促す。Urokinase はフィブリン選択性の高い線溶薬である TPA, scu-PA などと異なり線溶活性が継続し、またフィブリノゲンなどの凝固因子の消費により投与後6時間以上凝固活性が低下するとの性質を有するため、urokinase による冠血栓溶解療法終了後の抗凝固療法の併用は必要ないとされる⁷⁾。むしろ urokinase 投与前から投与終了までの抗トロンビン薬の投与による再開塞予防効果が期待される。最も一般的な抗トロンビン薬である heparin では効果は不十分であるとされているが¹⁵⁾、hirudin¹⁶⁾などの新しいより強力な抗トロンビン薬を血栓溶解療法施行前から施行直後まで継続投与すれば再開塞予防効果を期待することができる¹⁷⁾。

血栓の生成に対して内因性の線溶系が活性化され血栓の溶解が起る。内因性の線溶機構には XII 因子依存性経路¹⁸⁾、urokinase 型プラスミノゲン活性化因子の関与¹⁹⁾、TPA の関与の3通りが知られるが、前2者の果たす役割には不明の点が多い。本研究では TPA 活性と相関する血液中の TPA PAI

complex を計測した²⁰⁾。Urokinase 投与終了直後に TPA PAI complex が減少したことから, urokinase 投与が内因性の TPA の動態に影響を与えたと考えた。TPA は血液の中では速やかに PAI-1 と結合し TPA PAI complex の形で存在するため²¹⁾, PAI の動態が一定であれば TPA PAI complex の量は TPA 量を反映する。ただし投与した urokinase が TPA と競合し PAI との結合を抑制した結果, TPA PAI complex が低下した可能性は否定できない。前者であれば urokinase は内因性線溶機序を抑制したことになり, 後者であれば逆に free TPA を増加させて内因性線溶を亢進させたことになる。本研究の範囲ではそのいずれであるかを明確にすることはできなかった。

フィブリン選択性の高い線溶薬である TPA, scu-PA などの第 2 世代の線溶薬が開発され, 急性心筋梗塞の血栓溶解療法にも臨床応用されている。これらは局所に選択的に働くため出血性合併症が少ないことが期待された。しかし, これらの薬物では再開通後の再閉塞の頻度が高いとされる。最近臨床的な効果とコストの面から TPA より streptokinase のほうが優れているとの報告もある²²⁾。出血性合併症と再閉塞をより少なくするためには, 個々の薬物が凝固・線溶動態に及ぼす影響を再評価し, 好ましくない影響を補充療法により補正する必要がある。Urokinase による血栓溶解療法では, 投与前から投与終了までの抗トロンビン薬の併用により, 早期の再閉塞を予防することが期待され, それ以後の抗凝固療法の併用は必要ないことが示唆された。血小板機能も同様に影響を受けることが想定されるため, 抗血小板薬との厳密な併用様式については, 血小板機能に関する同様の検討のうえ考慮されることが必要と考えられた。

結 論

Urokinase による血栓溶解療法により全身の凝固・線溶動態に影響を受けた。

1. Urokinase による線溶活性は α_2 -PI 飽和後に出現し, 数時間以上遷延した。

2. Urokinase 投与中にトロンビンが産生され, 早期再閉塞に関与すると考えられた。その後凝固活性は数時間にわたって低下した。

3. 内因性の TPA による線溶活性が影響を受けた。

要 約

Urokinase による冠血栓溶解療法が内因性の凝固・線溶動態に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。急性心筋梗塞患者 6 例を対象として, 冠血栓溶解療法後の凝固・線溶動態を以下の指標を用いて経時的に検討した。

プラスミン産生の指標として,

α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI)

プラスミノゲン

plasmin α_2 -PI complex (PIC)

線溶の指標として,

fibrin/fibrinogen degradation products-E (FDP-E)

FDP D-D dimer (D dimer)

フィブリノゲン

凝固能の指標として,

プロトロンビン時間 (PT)

抗トロンビン III (AT-III)

プロテイン C, トロンビン産生の指標として,

thrombin antithrombin III complex (TAT)

内因性線溶活性の指標として,

tissue plasminogen activator plasminogen activator inhibitor complex (TPA PAI complex)

を用いた。計測は urokinase 投与前, 1, 2, 4, 6 時間後, 第 2, 3, 4, 7, 14 病日に行った。

Urokinase を 96×10^4 IU 以上投与すると, α_2 -PI が測定限界付近の低値となり線溶が起こった。D-dimer の上昇から推定される線溶活性は 2 時間以上遷延した。線溶活性発現と同時に TAT が 13.1 ± 15.4 から 70.8 ± 65.8 ng/ml に増加し, 以後漸減した。線溶活性発現と同時にトロンビンが生成され, 凝固準備状態となることが示唆された。TPA PAI complex は診断確定時には 26.4 ± 6.4 ng/ml と正常上限 (15 ng/ml) を超えて高値であった。この時点

で内因性線溶機構が働いていたことが示唆された。TPA PAI complex は urokinase 投与終了後一過性に低下した。投与終了2時間後から再度上昇し、第4病日以後正常化した。Urokinaseの投与により内因性の線溶動態が影響を受けたと考えられた。

Urokinaseによる冠血栓溶解療法により単に線溶が惹起されるのみでなく、凝固系および内因性の線溶系が影響を受けることが示唆された。

文 献

- 1) GISSI group : Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet I* : 397-402, 1986
- 2) ISIS-2 group : Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet II* : 349-360, 1988
- 3) Voth E, Tebbe U, Schicha H, Neuhaus K-L, Schröder R, the ISAM study group: Intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM) trial : Serial evaluation of left ventricular function up to 3 years after infarction estimated by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* **18** : 1610-1616, 1991
- 4) Neuhaus K-L, Tebbe U, Gottwik M, Weber MAJ, Feuerer W, Niederer W, Haerer W, Praetorius F, Grosser K-D, Huhmann W, Hoepf H-W, Alber G, Sheikhzadeh, Schneider B : Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) and urokinase in acute myocardial infarction : Results of the German Activator Urokinase Study (GAUS). *J Am Coll Cardiol* **12** : 581-587, 1988
- 5) GISSI group : Cerebrovascular events after myocardial infarction : Analysis of the GISSI trial. *Br Med J* **302** : 1428-1431, 1991
- 6) Harker LA, Mann KG : Thrombosis and fibrinolysis. in *Thrombosis in Cardiovascular Disorders* (ed by Fuster V). WB Saunders, Philadelphia, 1991, pp1-16
- 7) 後藤真哉, 川合陽子, 渡辺清明, 堀 進悟, 阿部純久, 半田俊之介, 池田康夫 : Urokinase による冠血栓溶解療法後の凝固, 線溶動態の経時的検討. *呼吸と循環* **40** : 89-95, 1992
- 8) Ong L, Reiser P, Coromilas J, Scherr L, Morrison J : Left ventricular function and rapid release of creatine kinase MB in acute myocardial infarction : Evidence for spontaneous reperfusion. *N Engl J Med* **309** : 1-6, 1993
- 9) Gulba DC, Barthels M, Westhoff-Bleck M, Jost S, Rafflenbeul W, Daniel WG, Hecker H, Lichtlen PR : Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Relevance for the success of therapy. *Circulation* **83** : 937-944, 1991
- 10) The TIMI study group : The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* **312** : 932-936, 1985
- 11) Seiz R, Blanke H, Praetorius G, Strauer BE, Egbring R : Increased thrombin activity during thrombolysis. *Thromb Haemost* **59** : 541-542, 1988
- 12) Francis CW, Markham RE, Barlow GH, Florack TM, Dobrzynski DM, Marder VJ : Thrombin activity of fibrin thrombi and soluble plasmin derivatives. *J Lab Clin Med* **102** : 220-230, 1983
- 13) Lee CD, Mann KD : Activation/inactivation of human factor V by plasmin. *Blood* **73** : 185-190, 1989
- 14) Winters KJ, Santoro SA, Miletich JP, Eisenberg PR : Relative importance of thrombin compared with plasmin-mediated platelet activation in response to plasminogen activation with streptokinase. *Circulation* **84** : 1552-1560, 1991
- 15) Rapold HJ, Kuemmerli H, Weiss M, Baur H, Haerberli A : Monitoring of fibrin generation during thrombolytic therapy of acute myocardial infarction with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* **79** : 980-989, 1989
- 16) Development of hirudin as an antithrombotic agent. *Semin Thromb Hemost* **15** : 269-282, 1989
- 17) Heras M, Chesebro JH, Penny WJ, Bailey KR, Badimon L, Fuster V : Effects of thrombin inhibition on the development of acute platelet-thrombus deposition during angioplasty in pigs : Heparin versus recombinant hirudin, a specific thrombin inhibitor. *Circulation* **79** : 657-665, 1989
- 18) Kluft C, Wijngaards G, Jie AFH : Intrinsic plasma fibrinolysis : Involvement of urokinase related activity in the FXII-independent plasminogen proactivator pathway. *J Lab Clin Med* **103** : 408-419, 1984
- 19) Giddings JC : *Molecular Genetics and Immunoanalysis in Blood Coagulation*. Ellis Horwood Ltd, Chichester, 1988, p19
- 20) 片桐尚子, 石井啓子, 佐賀和子, 小野文子, 山本美保子, 川合陽子, 渡辺清明, 入久 巳, 後藤信哉, 半田俊之介 : 血栓溶解療法時における凝固線溶分子マーカーの変動 : t-PA PAI 複合体を中心として. *臨床病理* **39**(Suppl) : 152, 1991(abstr)
- 21) 松田 保 : 線維素溶解とその検査に関連する因子. *日内会誌* **80** : 834-838, 1990
- 22) GISSI group : GISSI-2 : A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet II* : 65-71, 1990