

急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法
兼待機的冠動脈形成術と急性期冠動
脈形成術との対比検討: Dobutamine
負荷心エコー図法の有用性

*Comparison of Effects of Thrombolytic
Therapy Followed by Elective Coro-
nary Intervention and Direct Coronary
Intervention in Acute Myocardial
Infarction: Usefulness of Dobutamine
Stress Echocardiography*

長谷川和生
岩瀬 正嗣
松山 裕宇
木村美由紀
鯉江 伸
加藤 千博
山本 春光
畑田 綾子
石井 潤一
野村 雅則
渡邊 佳彦
菱田 仁

Kazuo HASEGAWA, MD
Masatsugu IWASE, MD, FJCC
Hiroyuki MATSUYAMA, MD
Miyuki KIMURA, MD
Shin KOIE, MD
Chihiro KATO, MD
Harumitsu YAMAMOTO, MD
Ayako HATADA, MD
Junichi ISHII, MD
Masanori NOMURA, MD, FJCC
Yoshihiko WATANABE, MD, FJCC
Hitoshi HISHIDA, MD, FJCC

Abstract

The effects of intravenous administration of tissue plasminogen activator (t-PA) followed by elective percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) were compared to those of direct PTCA (d-PTCA) in patients with acute myocardial infarction using dobutamine stress echocardiography 1 week and 1 month after the acute episode.

There were 12 patients in the t-PA group and nine patients in the d-PTCA group. Dobutamine was infused at incremental doses (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for each 5 min step). Wall motion changes were classified during infusion into four patterns, improvement, biphasic, worsening and no change.

One week after the acute episode, seven of 12 patients in the t-PA group showed biphasic the pattern and five showed the improvement pattern. The biphasic pattern was observed in three patients in the d-PTCA group, worsening in one and improvement in five. One month later, the biphasic pattern in five patients in the t-PA group changed to the improvement pattern. No patients in the d-PTCA group showed changes in the wall motion pattern. There was no difference between the two groups in the frequency of the change of wall motion patterns 1 week and 1 month after infarction, but the improvement pattern was significantly increased from five to 10 patients in the t-PA group after 1 month ($p < 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of the biphasic pattern in the t-PA group for indicating remnant coronary stenosis were 78%, 100% and 83%, respectively.

Evaluation of wall motion pattern by dobutamine stress echocardiography is useful for assessment of reperfusion therapy for acute myocardial infarction. The administration of t-PA followed by elective

藤田保健衛生大学医学部 循環器内科: 〒470-11 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Aichi

Address for reprints: HASEGAWA K, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Dengakugakubo 1-98, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-11

Manuscript received August 25, 1997; revised October 17, 1997; accepted October 20, 1997

PTCA has similar efficacy to d-PTCA.

J Cardiol 1997; 30 (6): 313-320

Key Words

Stress echocardiography (dobutamine), Myocardial infarction (treatment), Thrombolysis, Plasminogen activators, Angioplasty

Selected abbreviations and acronyms

PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty
t-PA = tissue plasminogen activator

はじめに

欧米における近年の各種大規模無作為試験¹⁻⁵⁾の結果から、急性心筋梗塞に対する再灌流療法は本症の急性期および長期予後を改善することが明らかになってきた。それには経静脈的血栓溶解療法とダイレクト経皮的冠動脈形成術 (direct percutaneous transluminal coronary angioplasty: ダイレクト PTCA) とがあり、最近では後者のほうが成績が良く⁶⁻¹¹⁾、より望ましい治療法であるとされている。しかし、本法はどの施設でも容易に施行出来る治療法ではない。一方、組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator: t-PA) などを用いた経静脈的血栓溶解療法は、比較的簡便で高い再灌流率が得られ、プライマリケアという見地からは優れている。しかし、本法は冠動脈に有意の残存狭窄を残し、後に PTCA が必要となることが多い。

本研究では、心筋梗塞急性期に t-PA 経静脈投与により再灌流に成功した後、亜急性期に PTCA を追加した症例と、ダイレクト PTCA により再灌流に成功した症例について、壁運動に対する 1 週間後と 1 ヶ月後の短期的治療効果を dobutamine 負荷心エコー図法により比較検討した。

対象と方法

対象は急性心筋梗塞で入院した以下の 2 群である。第 1 群は、t-PA 経静脈的投与を行った後に緊急冠動脈造影を行い、TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 分類 II および III の再疎通を確認し、更に亜急性期 (発症 1-4 週後) に再度造影を行い、有意残存狭窄があれば待機的 PTCA によって 50% 以下 (平均 14.6%) の狭窄とした 12 例である (t-PA 群)。第 2 群は、入院時の緊急造影で完全閉塞を認め、直後にダイレクト PTCA を施行し、50% 以下の残存狭窄となった 9 例である (d-PTCA 群; 初回ステント症例を含む)。両群とも再梗塞などの合併症を起こした症例はなかった。

全例に発症 1 週間後および 1 ヶ月後に dobutamine 負

荷心エコー図法を施行した。t-PA 群では 1 週間目の検査施行後再度冠動脈造影を行い、有意狭窄を認めた症例 (9 例) に待機的 PTCA を施行し、1 ヶ月後に再び負荷心エコー図検査を行った。d-PTCA 群では 1 ヶ月後の冠動脈造影の前後に負荷心エコー図検査を行った。

心エコー装置には ESAOTE 製 (Italy) ストレスエコー解析装置付 SIM7000 を使用し、探触子には 2.5 MHz の機械走査型を用いた。Dobutamine 投与法は 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ より開始し、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ 5 分ごとに増量した。

終了基準は、1) 新たな壁運動の悪化、2) 多源性不整脈の出現、3) 心悸亢進・胸痛などの自覚症状、4) 目標投与量、5) 目標心拍数とした。目標投与量は 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上としたが、1 週間後の負荷検査時では左室再構築への悪影響を考慮して、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までとし、75% 目標心拍数を超えないこととした。1 ヶ月後は最大 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とし、目標心拍数は 85% を目安とした。安静時、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時、最大用量投与時、負荷 5 分後に傍胸骨左室長軸・短軸・心尖部四腔・二腔断面のシネループ画像を内蔵のパーソナルコンピューターにデジタル画像として記録した。また 12 誘導心電図 (うち V₂-V₄ 誘導を除く) と、マンシット型の自動血圧計による右上肢血圧を各段階の 1, 3, 5 分時に記録した。

検査終了の後、American Society of Echocardiography Recommendations の分類¹²⁾ に従い、16 分割した左室各部心筋の壁運動を視覚的に 5 段階 (normal = 1, hypokinesis = 2, akinesis = 3, dyskinesis = 4, aneurysmal = 5) に分類した。これを内蔵のコンピューターに入力し、16 分画の壁運動スコアの平均値である壁運動スコア指数を算出した。また各段階における心尖部四腔像あるいは二腔像のうち、明確に壁運動異常が描出された画像を用いて断面積-長軸法による左室駆出率を測定した。

安静時から最大負荷時までの梗塞部壁運動の経時的变化をパターン化し、Afridiらの提唱する4段階¹³⁾に分類した(改善:低用量で壁運動スコアが1以上改善し、高用量まで増量しても壁運動の悪化を認めないもの、二相性:低用量で壁運動スコアが1以上改善し、高用量で1以上悪化するもの、悪化:低用量では壁運動スコアが変化せず、高用量で1以上悪化するもの、不変:負荷前より高用量まで増量しても壁運動に変化がないもの)。今回の検討では、不変例以外は心筋の生存可能性(viability)ありとした。

統計学的検討には、*t*検定および χ^2 検定を用い、*p*<0.05をもって有意差の判定とした。なお被験者には検査の内容、目的を口頭により説明し、承諾を得た。

結 果

1. 患者背景

t-PA群とd-PTCA群間において、残存狭窄度以外の年齢、最高 creatine kinase (CK)、最高 CK-MB (muscle bone isozyme)、最高 CK 到達時間、責任冠動脈、病変枝数の値に有意差を認めなかったが、t-PA群で右冠動脈病変が、d-PTCA群で左前下行枝病変が多い傾向にあった(Table 1)。

2. Dobutamine 耐容能

1週間後の平均 dobutamine 投与量は、t-PA群とd-PTCA群でおおの20.1, 20.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であり、有意差を認めなかった。終了理由は、t-PA群では壁運動悪化7例、心悸亢進4例、最大投与量到達1例であった。d-PTCA群では壁運動悪化4例、心悸亢進2例、目標心拍数到達3例であった。

1ヵ月後の平均 dobutamine 投与量は、t-PA群 25.5, d-PTCA群 22.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であった。終了理由は t-PA群では壁運動悪化2例、心悸亢進6例、目標心拍数到達4例であった。d-PTCA群では壁運動悪化4例、心悸亢進2例、目標心拍数到達3例であった。t-PA群では、1週間後二相性パターンを呈し1ヵ月後改善パターンに変化した5例では、1ヵ月後の投与量が1週間後に比し増加していた(平均5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)。1週間後およびとも負荷検査施行中には狭心症状を訴えた症例はなく、心筋梗塞や致死性不整脈などの重篤な合併症も認められなかった。

Table 1 Clinical characteristics of patients

	t-PA group	d-PTCA group	<i>p</i> value
Number of patients	12	9	
Age (yr)	58.0±10.7	57.0±11.9	NS
Peak CK (mU/ml)	451.3±348.8	592.8±301.8	NS
Peak CK-MB (U/l)	256.7±153.2	308.0±137.8	NS
Peak time of CK (hr)	12.7±4.2	15.7±5.0	NS
Left anterior descending artery	3	6	NS
Left circumflex artery	2	1	NS
Right coronary artery	7	2	NS
Residual stenosis (%)	92.0±6.6	16.7±17.7	<0.0001
Multivessel disease	4	3	NS

CK=creatin kinase; MB=muscle bone isozyme.

Table 2 Wall motion patterns 1 week and 1 month after the acute episode of myocardial infarction

	t-PA group		d-PTCA group	
	1 week	1 month	1 week	1 month
Improvement	5	10	5	5
Biphasic	7	2	3	3
Worsening	0	0	1	1
No change	0	0	0	0

Improvement: sustained improvement until maximum dose; Biphasic: improvement at low dose and worsening at high dose; Worsening: no change at low dose and worsening at high dose; No change: no change from baseline to high dose.

3. 壁運動パターンの検討

両群における梗塞部壁運動パターンの推移を示す(Table 2)。両群とも再疎通例が対象となっているためか、不変例は認めなかった。1週間後、t-PA群では二相性7例(58%)、改善5例(42%)、d-PTCA群では二相性3例(33%)、改善5例(56%)、悪化1例(11%)であった。1ヵ月後、t-PA群では二相性2例(17%)、改善10例(83%)となり、1週間後に比し二相性例が有意に減少した(*p*<0.05)。d-PTCA群は二相性3例(33%)、改善5例(56%)、悪化1例(11%)と1週間後と壁運動パターンに変化がなかった。

1週間後、1ヵ月後ともに両群間に有意差を認めなかった。しかし1週間後のt-PA群では、d-PTCA群に比し有意差はないが、二相性例を多く認めた。

4. 冠動脈造影所見との対比

t-PA群において、1週間後に改善パターンを示した

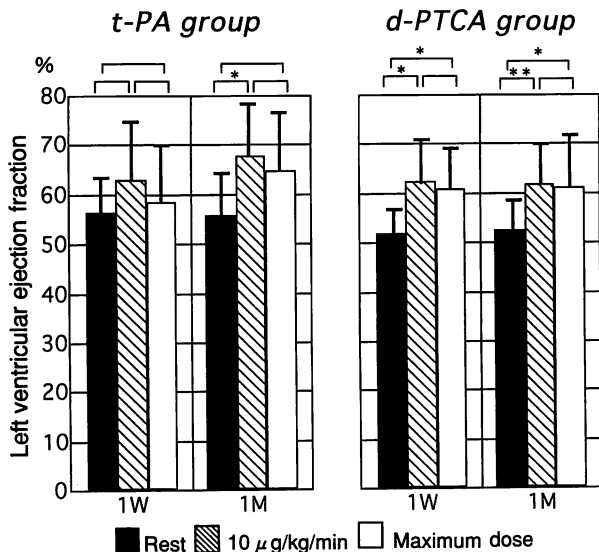


Fig. 1 Changes in left ventricular ejection fraction during dobutamine infusion at 1 week and 1 month after the acute episode in the t-PA group and the d-PTCA group

No significant changes in ejection fraction were observed in the t-PA group at 1 week, but a significant increase was observed between the baseline and 10 µg/kg/min at 1 month. In contrast, significant increases were observed in the d-PTCA group between the baseline and 10 µg/kg/min and between the baseline and maximum dose both at 1 week and 1 month.

No remarks: NS, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.
W=week; M=month.

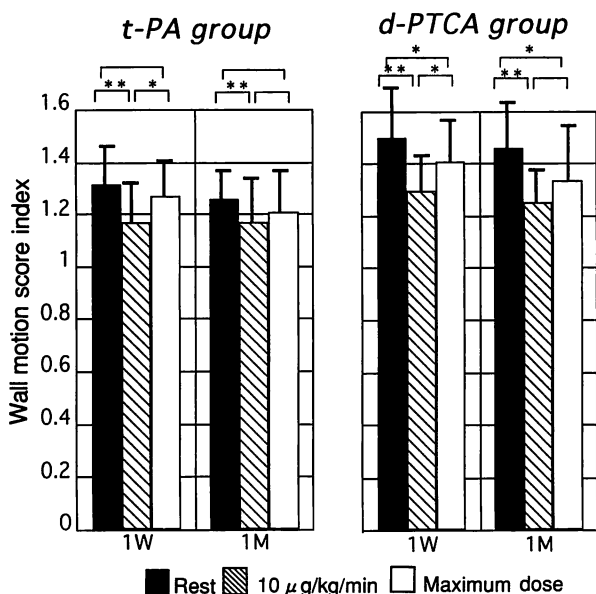


Fig. 2 Changes in wall motion score index during dobutamine infusion at 1 week and 1 month after the acute episode in the t-PA group and the d-PTCA group

At 1 week, wall motion score index improved significantly at 10 µg/kg/min of dobutamine infusion and worsened significantly at maximum dose in both groups. At 1 month, wall motion score index improved significantly at 10 µg/kg/min and at maximum dose compared to the baseline in both groups.

No remarks: NS, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.
Abbreviations as in Fig. 1.

5例のうち3例(60%)では、亜急性期の冠動脈造影で狭窄率が平均50%に退縮していた。またその他の負荷検査でも虚血が証明されなかった。残りの2例は改善パターンであったが、残存狭窄90%であったためPTCAを施行した。t-PA群で有意狭窄残存のため待機的PTCAを施行した9例の壁運動パターンは、二相性7例(78%),改善2例(22%)であった。したがってt-PA群における1週間後の負荷において、二相性パターンの有意残存狭窄に対する感度、特異度、正診率はそれぞれ78%, 100%, 83%であった。

一方、d-PTCA群の中の二相性パターンを示した3例では、いずれも慢性期(1-3ヵ月)に施行した造影上、有意な再狭窄を認めなかった。

5. 左室駆出率および壁運動スコア指数の検討

Figs. 1, 2に1週間後と1ヵ月後における左室駆出率と壁運動スコア指数を示す。安静時駆出率は、1週間後および1ヵ月後のいずれもd-PTCA群においてt-PA群よりやや低値を示した(1週間後58 vs 52%, $p < 0.05$; 1ヵ月後57 vs 52%, NS)。

Dobutamine負荷中の駆出率は、t-PA群、d-PTCA群ともに1週間後および1ヵ月後のいずれにおいても低用量で改善し、最大用量で再び悪化する傾向にあった。各段階における両群の駆出率の間には、1週間後および1ヵ月後のいずれにおいても有意差はなかった。しかし、安静時に比しdobutamine 10 µg/kg/min負荷時の駆出率の増加分は、t-PA群では、1週間後の6.4%から1ヵ月後12.1%に増大した($p < 0.05$)。d-PTCA群では、1週間後と1ヵ月後の10 µg/kg/min負荷時の駆出率の増加分に有意差はなかった。これらの増加分は、1週間後ではd-PTCA群のほうがt-PA群よりも有意に大であったが、1ヵ月後では両群間に有意差はなくなっていた。

安静時壁運動スコア指数は、1週間後、1ヵ月後ともにd-PTCA群でt-PA群よりもやや高い傾向を示した。Dobutamine負荷中の指数は、1週間後、1ヵ月後ともに両群のいずれにおいても低用量で低値となり、最大用量で安静時の値に戻る傾向を示した。各段階の値を1週間後と1ヵ月後で比較すると、両群ともに有意差を認めなかった。

6. 心拍数および収縮期血圧の検討

Figs. 3, 4 に dobutamine 負荷中の収縮期血圧および心拍数の推移を示す。両群間において1週間後と1ヵ月後ともに各段階の値に差はなかった。また同じ群においても、1週間後と1ヵ月後における各段階の値に差はなかった。心筋生存可能性判定のための 10 μg/kg/min 負荷時の値を安静時と比べると、d-PTCA 群の1ヵ月後を除いて、両群ともに1週間後と1ヵ月後の収縮期血圧には有意差がなかったが、心拍数は有意に上昇した。最大用量時における両群の心拍数は、1週間後と1ヵ月後ともに安静時に比し有意に大であった。

考 察

急性心筋梗塞の再灌流療法は、患者の予後を改善するとされている¹⁻⁵⁾。その方法として欧米では経静脈的血栓溶解療法が普及していたが、最近は成功率や合併症の頻度の上から、ダイレクト PTCA への関心が高まり、両者の治療効果が比較されるようになった⁶⁻¹¹⁾。すなわちダイレクト PTCA は急性期の院内死亡率減少に寄与しているとの報告や⁶⁻⁸⁾、短期的には高価であっても長期的には合併症が減少するため、費用の面でも血栓溶解療法と殆ど差がないとする最近の北米の報告 (PAMI Trial)^{9,10)} がある。我が国においてはダイレクト PTCA が第一選択とされているが、どの施設においても施行出来るとは限らない。一方、血栓溶解療法は手技的には容易であるが、かなりの確率で残存狭窄とそれに起因する虚血心筋を残し、梗塞後のリハビリテーションに支障をきたすことがある。

Dobutamine 負荷心エコー図法は運動負荷心エコー図法に比べ、画像の劣化が少ないことや、運動困難な患者にも施行可能な利点がある¹⁴⁾。加えて心筋虚血診断の他に、心筋生存可能性の評価にも役立つ^{13,15-17)}。更に負荷時の新たな壁運動障害の出現から、心事故発生率を予測しうるとも報告されている¹⁸⁻²²⁾。そのため本法は現在広く普及しつつあり、虚血性心疾患に対する臨床的意義は大きいと考えられる。

我々は、急性心筋梗塞に対する t-PA 経静脈的投与に待機的 PTCA を加えた方法とダイレクト PTCA という2つの再灌流療法の治療効果を、心筋梗塞発症1週間後と1ヵ月後の2回にこの負荷方法を施行することにより、壁運動という観点から比較した。

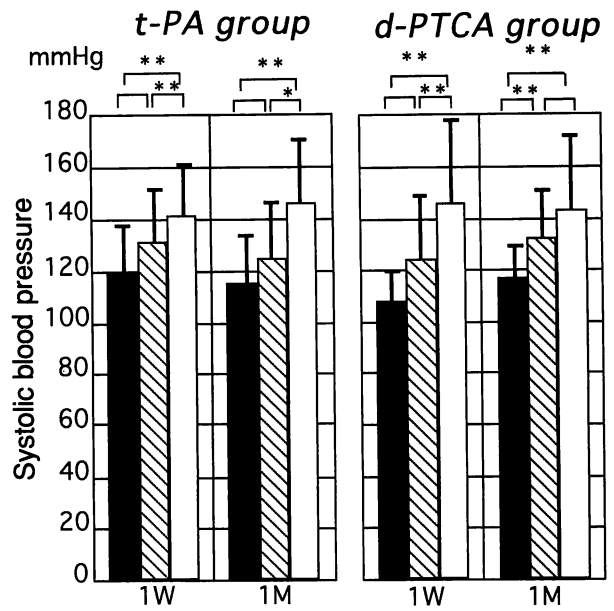


Fig. 3 Changes in systolic blood pressure during dobutamine infusion at 1 week and 1 month after the acute episode in the t-PA group and the d-PTCA group

No significant changes in systolic blood pressure were observed in the t-PA group at 10 μg/kg/min but significant increases in systolic blood pressure were observed at maximum dose both at 1 week and 1 month. Significant increases in systolic blood pressure were observed in the d-PTCA at maximum dose both at 1 week and 1 month. No remarks: NS, *p<0.05, **p<0.01. Abbreviations as in Fig. 1.

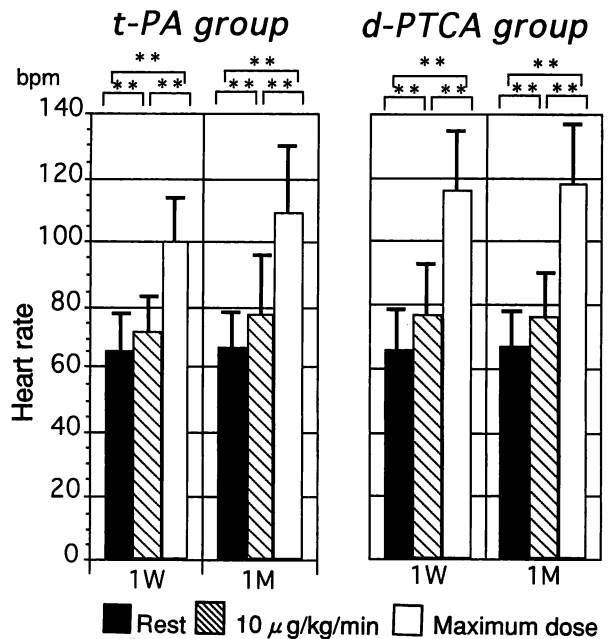


Fig. 4 Changes in heart rate during dobutamine infusion at 1 week and 1 month after the acute episode in the t-PA group and the d-PTCA group. Significant increases in heart rate were observed at 10 μg/kg/min and maximum dose in both groups at 1 week and 1 month. **p<0.01. Abbreviations as in Fig. 1.

1. 梗塞部壁運動および冠動脈所見からみた比較

t-PA 群では、虚血を示す二相性パターンの比率が1週間後に比べ1ヵ月後には有意に減少した。これは亜急性期の待機的PTCAにより残存狭窄が解除され、5例が改善パターンとなったためである。

1週間後の負荷心エコー図所見から亜急性期に行った冠動脈造影上の有意残存狭窄の有無を予測すると、感度78%、特異度100%、正診率83%であった。この成績は、対象の背景が異なるがdobutamine負荷により冠動脈有意狭窄の検出率を検討した従来の報告²³⁻²⁶⁾と同等の結果と考えられた。

またd-PTCA群の二相性パターンを示した3例では、慢性期に行った冠動脈造影で再狭窄を示さなかった。この冠動脈造影所見と負荷心エコー図上の心筋虚血所見との不一致は、より微小な冠循環障害を見ることが出来るか否かによっても考えられるので、今後更に検討する必要があると考えられた。

両群間において1週間後と1ヵ月後の壁運動パターンを比較したが、症例数が少なかったためか有意差を認めなかった。しかし、t-PA群において、1週間後の二相性パターンの頻度が、待機的PTCAを加えることによって1ヵ月後には減少していたことは前述の通りである。いずれにしても、壁運動から評価する心筋の生存可能性と虚血を指標とした場合、両治療法の発症1ヵ月後の治療効果は同等であると考えてよいであろう。

ちなみにdobutamine負荷心エコー図法による心筋虚血の評価から心事故の発生を予測しようとの報告はいくつかあるが¹⁸⁻²²⁾、本研究のように、発症1ヵ月後の結果が長期の予後にどの程度反映されるのかは、今後の検討を要する問題であると考えられた。

2. 心機能からみた比較

1週間後の安静時左室駆出率および壁運動スコア指

数は、むしろt-PA群でd-PTCA群よりも良い傾向にあった。これは罹患冠動脈が左前下行枝病変である例がd-PTCA群にやや多いことが一因と考えられた。t-PA群では安静時から10 μ g/kg/min負荷時への駆出率の増加率は、1週間後に比し1ヵ月後には有意に大となった。これは待機的PTCAにより残存狭窄が解除されたことに原因があると考えられた。

壁運動スコア指数は、1週間後と1ヵ月後に両群とも10 μ g/kg/min負荷により有意に改善した($p < 0.01$)。1週間後と1ヵ月後の各段階の指数を両群間で比べても有意差がなく、これはこの値が全心筋分節の平均値であり、梗塞部の変化のみを反映するものではないためと思われた。

今回の検討では、従来の報告⁶⁻¹⁰⁾のようなd-PTCA群がt-PA群に比し心機能が良好という結果ではなかった。その理由として、1)対象症例数が少なかったこと、2)治療法の選択が無作為ではないため、背景に若干の差があること、3)t-PA群は初回再疎通成功例であること、4)亜急性期に有意な残存狭窄のある例には待機的PTCAを施行したため、2回目のdobutamine負荷時においては残存狭窄度の差が消失していることなどが考えられた。

結 語

1) Dobutamine負荷心エコー図法による壁運動パターンから検討した1ヵ月後の急性心筋梗塞に対する治療効果は、t-PA群においても、待機的PTCAを適切に行えば、d-PTCA群とほぼ同等と考えられた。

2) t-PA群では、1週間後の負荷心エコー図により冠動脈の残存狭窄をある程度予測することが可能であり、したがってこの負荷法は待機的PTCAの適応を決定する上で有用であると思われた。

要 約

心筋梗塞急性期の治療法である待機的PTCAを加えた組織プラスミノゲン活性化因子を用いた血栓溶解療法(t-PA群)と、ダイレクトPTCA(d-PTCA群)の治療効果を、急性心筋梗塞発症1週間後および1ヵ月後にdobutamine負荷心エコー図法を用いて壁運動の変化の面から検討した。

対象はt-PA群12例、d-PTCA群9例であった。Dobutamine投与は5 μ g/kg/minより開始し、5分ごとに増量した。負荷により変化した壁運動パターンを改善、二相性、悪化、不変の4種類

に分類した。

1週間後、t-PA群では二相性7例、改善5例であった。d-PTCA群では二相性3例、悪化1例、改善5例であった。1ヵ月後、t-PA群は5例が二相性から改善のパターンへ転じたが、d-PTCA群では変化がなかった。両群間では1週間後、1ヵ月後ともに壁運動パターンに有意差はなかったが、t-PA群では改善パターンが1ヵ月後には5例から10例へと有意に増加した($p < 0.05$)。t-PA群において、二相性パターンによる残存狭窄予測の感度、特異度、正確度はそれぞれ78%、100%、83%であった。

Dobutamine 負荷心エコー図法による壁運動パターンから検討した1ヵ月後の治療効果は、t-PA群に待機的PTCAを適切に行えば、d-PTCA群とほぼ同等と考えられた。

J Cardiol 1997; 30 (6): 313-320

文 献

- 1) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; **I**: 397-402
- 2) The TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the TIMI Phase II Trial. *N Engl J Med* 1989; **320**: 618-627
- 3) ISIS-2 (Second International Study Group of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; **II**: 349-360
- 4) Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, Von der Lippe G, Jensen G, Hampton JR: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; **II**: 525-530
- 5) AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; **I**: 545-549
- 6) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie PA, Donohue BC, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Pucrowicz-Ochocki S, O'Neill WW, for the PAMI Trial Investigators: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328**: 673-679
- 7) Michels KB, Yusuf S: Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates?: A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; **91**: 476-485
- 8) Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra R, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW: Implications of recurrent ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: A comparison of thrombolytic therapy and primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 66-72
- 9) Stone GW, Grines CL, Rothbaum D, Browne KF, O'Keefe J, Overlie PA, Donohue BC, Chelliah N, Vlietstra R, Catlin T, O'Neill WW, for the PAMI Trial Investigators: Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 901-907
- 10) Zijlstra F, Beukema WP, van't Hof AWJ, Liem A, Reiffers S, Hoorntje JCA, Suryapranata H, de Boer M-J: Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 908-912
- 11) 野口祐一, 山口 巖, 杉下靖郎, TUGMI: 急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法とダイレクト経皮的冠動脈形成術の比較: 茨城県内16施設における多施設協同研究. *J Cardiol* 1996; **27**: 111-120 (in Jpn with Eng abstr)
- 12) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereaux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; **2**: 358-367
- 13) Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA: Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; **91**: 663-670
- 14) Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J, Kulbertus HE: Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986; **58**: 1167-1172
- 15) Armstrong WF: "Hibernating" myocardium: Asleep or part dead? *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 530-535
- 16) Piérard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE: Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: Comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 1021-1031
- 17) Smart SC, Sawada S, Ryan T, Segar D, Atherton L, Berkovitz K, Bourdillon PDV, Feigenbaum H: Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; **88**: 405-415

- 18) Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM : Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with high pretest likelihood of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; **71** : 33-39
- 19) Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, Borst F, Vermeulen EJK, Arnese M, El-Hendy A, Roelandt JRTC : Dobutamine-atropine stress echocardiography and clinical data for predicting late cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med* 1994; **97** : 119-125
- 20) Afridi I, Quinones MA, Zoghbi WA, Cheirif BJ : Dobutamine stress echocardiography : Sensitivity, specificity, and predictive value for future cardiac events. *Am Heart J* 1994; **127** : 1510-1515
- 21) 渡辺慎太郎, 黒田敏男, 西永正典, 清野義胤, 三橋武司, 大谷賢一, 鳥田和幸 : 虚血性心疾患の長期予後推定におけるドブタミン負荷心エコー図法 (DSE) の有用性. *Jpn Circ J* 1996; **60** (Suppl 1) : 160 (abstr)
- 22) Kamaran M, Teague SM, Finkelhor RS, Dawson N, Bahler RC : Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients referred because of suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; **76** : 887-891
- 23) Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM : Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19** : 1203-1211
- 24) Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohau AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H : Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; **83** : 1605-1614
- 25) Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H : Dobutamine stress echocardiography : Correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19** : 1197-1202
- 26) Previtali M, Lanazarini L, Ferrario M, Tortorici M, Mussini A, Montemartini C : Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1991; **83** : III-21-III-31