
Progress in Cardiology

急性心筋梗塞の再灌流療法: 血栓溶解療法, バルーン血管形成術, ステントの現況

Reperfusion Therapy in Acute Myocardial Infarction Today: Thrombolysis, Balloon Angioplasty and Stenting

本宮 武司

Takeshi MOTOMIYA, MD, FJCC

Abstract

Prompt restoration of coronary flow is the principal mechanism by which reperfusion therapy improves survival and other clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. Thrombolytic therapy has been the standard for care over the past decade. The use of accelerated administration of tissue plasminogen activator (t-PA) and modified or mutant t-PA which can be administered with a single bolus intravenous injection might bring further benefits. Primary balloon angioplasty (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) is safe and effective when it can be performed quickly by experienced operators, resulting in better coronary flow and short-term survival rates than are obtained with thrombolytic therapy.

However, several studies reporting data from more than 5,000 patients, of whom many were treated in low-volume local hospitals showed mortality with primary angioplasty was substantially higher than that reported from high-volume medical centers, and similar to that observed with thrombolysis with accelerated t-PA. The strategy of rapid administration of thrombolytic therapy and subsequent angioplasty only for recurrent ischemia seems to be as effective as primary angioplasty.

Recently several reports have indicated that coronary stenting, when performed for suitable lesions and with good technique by experienced operators, is superior to the results obtained with balloon angioplasty and thrombolysis. However, further studies are required to establish the efficacy of primary stenting compared to PTCA.

—J Cardiol 1998; 31 (1): 37-51

Key Words

Myocardial infarction (treatment), Thrombolysis, Angioplasty, Stent

はじめに

急性心筋梗塞発症における冠動脈血栓の役割に関しては多くの議論があった。しかし、1980年に発表された DeWood らの報告¹⁾は、ST 上昇を伴う急性心筋梗塞では、梗塞責任冠動脈の血管造影上の完全閉塞は発症後 4 時間以内では 87.3%であり、その後時間経過と

もに減少し 12-24 時間後には 65%となること、造影上の血栓像を高い頻度で認めること、また緊急手術を施行した症例では Fogarty カテーテルにより 88%で冠動脈血栓を認めることを明らかにした。更に 1976 年にはソ連で Chazov ら²⁾が、また 1979 年にはドイツで Rentrop ら³⁾が冠動脈内血栓溶解療法により責任冠動脈の再開通を証明したことから、急性冠動脈閉塞にお

東京都立広尾病院 循環器科: 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿 2-34-10

Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital, Tokyo

Address for reprints: MOTOMIYA T, MD, FJCC, Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital, Ebisu 2-34-10, Shibuya-ku, Tokyo 150-0013

Received for publication October 30, 1997

ける冠動脈血栓の役割が明らかとなった。

その後の病理学的研究⁴⁾および血管内視鏡による観察から、傷害を受けやすい粥状硬化性プラークの裂隙形成や破綻が冠動脈閉塞の開始機序となり、冠動脈攣縮やプラーク内出血、内腔血栓などが冠動脈閉塞の起因になるとの仮説に至った。

また、動物モデルや初期の臨床試験において、冠再灌流により心筋救済が起こり、予後は改善するが、これは発症後からの経過時間に依存することも明らかとされた。Reimerら⁵⁾は動物モデルにおいて冠動脈閉塞から心筋梗塞に至る過程を観察し、壊死が心内膜下から心外膜下へと波状(wave-front)に進行することを報告している。この過程は冠動脈閉塞後20分以内に始まり、6時間以内に70%以上の貫壁性梗塞に進展し、更にその後も少量の壊死が発生するとされる。この報告における重要な点は、2時間以内に再灌流されると著しい心筋救済が得られ、虚血心筋の機能回復が認められるが、6時間後の再灌流では救済は心内膜下心筋に限定されることである。

現在臨床の場で用いられている急性心筋梗塞に対する冠動脈再灌流の手段は、線溶酵素を用いた血栓溶解療法とカテーテルを用いたバルーン血管形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)およびステント(stent)などであり、本文ではこれら再灌流療法に関する最近の知見を概説する。

血栓溶解療法

急性心筋梗塞に対する冠動脈血栓溶解療法の大規模な試みは、1950年代後半から始まり数多くの試みが報告されているが、その有効性は確立していなかった。1976年になってChazovら⁶⁾が急性心筋梗塞患者の冠動脈内にfibrinolyticを注入する治療法を報告したが、注目を集めなかった。その後、1979年にRentropら⁷⁾がstreptokinase(SK)を経カテーテル的に梗塞責任冠動脈内に注入し効率的に血栓を溶解する冠動脈内血栓溶解療法(intracoronary thrombolysis: ICTまたはpercutaneous transluminal coronary recanalization: PTCR)を発表して以来、欧米ではSK、日本ではurokinase(UK)による血栓溶解療法が始まった。

しかし、冠動脈内投与では治療開始まで時間がかかること、専門の医師と設備を要することなどの問題があった。フィブリン親和性が高く、静注による全身投

Selected abbreviations and acronyms

AIMS=APSAC Intervention Mortality Study
 APSAC=anisoylated plasminogen streptokinase activator complex
 ASSET=Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis
 ESCG=European Cooperative Study Group
 EMIP=European Myocardial Infarction Project
 FTT=Fibrinolytic Therapy Trialists' study
 GAUS=German Activator Urokinase Study
 GISSI=Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico
 GISSI-2=Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico II
 GUSTO=Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded arteries
 ISIS=International Study of Infarct Survival
 LATE=Late Assessment of Thrombolytic Efficacy
 MITI=Myocardial Infarction Triage and Intervention
 PAMI=Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
 PASTA=Primary Angioplasty versus Stent Implantation in Acute Myocardial Infarction
 PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty
 RAAMI=Rapid Administration of Alteplase in Myocardial Infarction
 RESCUE=Randomized Evaluation of Salvage angioplasty with Combined Utilization of Endpoints
 SK=streptokinase
 SWIFT=Should We Intervene Following Thrombolysis
 TAMI=Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction
 TIMI=Thrombolysis in Myocardial Infarction
 t-PA, TPA=tissue-type plasminogen activator
 UK=urokinase

与でも血栓局所に比較的特異的に作用することが理論的に期待出来る組織プラスミノゲン活性化因子(tissue-type plasminogen activator: t-PA)やpro-urokinase(pro-UKまたはsingle-chain urokinase-type plasminogen activator: scu-PA)、アシル化プラスミノゲン・ストレプトキナーゼ複合体(anisoylated plasminogen streptokinase activator complex: APSAC)などの第二世代のプラスミノゲン活性化因子である血栓溶解薬が開発されたこともあり、現在欧米では静注法血栓溶解療法が冠動脈再灌流療法の主流である。一方、血栓溶解療法の問題点として20-40%の患者において再疎通が不成功であること、また少なくとも45分以上を要すること、疎通に成功しても5-30%に再閉塞が生じること、また出血性合併症が少なくないことが挙げられる。

Neuhaus ら⁶⁾は、1989年に再疎通の改善を目的に t-PA の急速静注法 (accelerated t-PA または front loaded t-PA) を開発した。その後、Neuhaus 法ばかりでなく新しい投与法の工夫として t-PA double bolus 静注法^{7,8)}、t-PA と SK 併用静注法⁹⁾、t-PA と UK の併用静注法¹⁰⁾が試みられている。更に、1回静注投与で迅速かつ高い再疎通率の得られる修飾型 t-PA (modified t-PA または mutant t-PA) が開発され、monteplase¹¹⁾ や reteplase¹²⁾ では良好な成績が報告されている。

1. 梗塞責任冠動脈の再疎通

1985年に米国の National Heart, Lung and Blood Institute の研究グループが報告した TIMI-I (Thrombolysis in Myocardial Infarction)¹³⁾ では、発症6時間以内の急性心筋梗塞 232例に対して SK、あるいは t-PA を投与し、投与90分後の冠動脈造影における梗塞責任冠動脈の再疎通率がおのおの 31%、62%であることを示し、血栓親和性の高い t-PA でより再疎通効果の高いことを証明した。この TIMI-I 試験は対象症例数は少ないが、その後の研究に大きな影響を与えている。

その一つは冠動脈造影上の再灌流に関する TIMI 灌流度分類である。すなわち、灌流度 0: 完全閉塞、灌流度 I 度: 造影剤は狭窄部を通過するが末梢へ到達しない、灌流度 II 度: 造影剤は末梢へ到達するが造影遅延がある、灌流度 III 度: 末梢まで正常に造影される、の4段階の分類であり、灌流度 II 度以上の再灌流を血栓溶解療法成功と定義した。しかし、Anderson らの報告¹⁴⁾ は心機能の改善、心臓予後の改善に関しては TIMI 分類 II 度は非再疎通の 0 度や I 度と同等で、III 度と比較すると明らかに成績は不良との成績を、GUSTO 試験¹⁵⁾ (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded arteries) は生命予後改善に関しては、完全再灌流の TIMI 分類 III 度でなければ効果が得られないとの成績を示している。

冠動脈血栓溶解療法による梗塞責任冠動脈の TIMI 分類 II 度以上の再疎通率は、日本における冠動脈内投与では UK 平均 70% に対して、t-PA 83%、pro-UK 90% である。欧米における静脈内全身投与では SK の 56%、UK の 62% に対して、t-PA では 63-76% (平均 75%)、APSAC 77%、pro-UK 71% であり、いずれの投与方法でも血栓親和性の高い t-PA や APSAC、pro-UK で再疎

通率が高い (Fig. 1)。

Neuhaus らの開発した t-PA の 90 分急速静注法の梗塞責任冠動脈開存率に及ぼす効果の比較試験としては、急速静注法と欧米における標準的 3 時間静注法を比較した 1992 年の RAAMI 試験 (Rapid Administration of Alteplase in Myocardial Infarction)¹⁶⁾ では、60 分開存率は TIMI 分類 II 度以上で 76% vs 63%、TIMI 分類 III 度でも 62% vs 40% で、急速静注法で有意により高い開存性を示している。また、1994 年の TIMI-4 試験¹⁷⁾ では t-PA の 90 分急速静注法、APSAC 静注、t-PA の 3 時間静注と APSAC の併用の 3 群比較が行われ、60 分開存率、90 分開存率ともに t-PA 急速静注法が他の 2 群より高い開存率を得ることが認められている。

1993 年の GUSTO 試験¹⁵⁾ の 41,021 症例のうち 2,431 例は冠動脈造影検査による検討が行われ、SK (heparin 皮下注)、SK (heparin 静注)、t-PA 急速静注法 (heparin 静注)、3 時間静注 t-PA と SK (heparin 静注) 併用の 4 群間で 90 分開存率が比較されている。TIMI 分類 II 度以上ではおのおの 54%、60%、81%、73%、TIMI 分類 III 度ではおのおの 29%、32%、54%、38% であり、t-PA 急速静注法の開存率が他群より有意に高い成績が示された (Fig. 1)。

持続点滴静注投与を要する t-PA と異なり、最近単回静注投与の出来る修飾型 t-PA が開発され臨床成績が報告されているが、TIMI 分類 II 度以上の再疎通率は 79% と高く、かつ再疎通に要する時間が比較的短い利点が認められている¹¹⁾。ただし、投与後 24 時間には梗塞責任冠動脈の開存率は投与した血栓溶解薬の種類に関係なく、ほぼ同等になることが知られており、catch-up 現象と呼ばれている。

2. 死亡率の減少

SK については GISSI-1 試験 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico)²⁰⁾ ではプラセボ群との比較で 18%、GISSI-2 試験 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico II)²¹⁾ では 34% の減少率 (GISSI-1 試験の対照群と比較)、ISIS-2 試験 (Second International Study of Infarct Survival)²²⁾ では 25% の減少率である。発症早期の治療群ではより減少率が高く、特に 1 時間以内の治療開始群では対照群の死亡率 14.7% に対し治療群 8.2% であり、6.5% (減少率 44%) も低下し

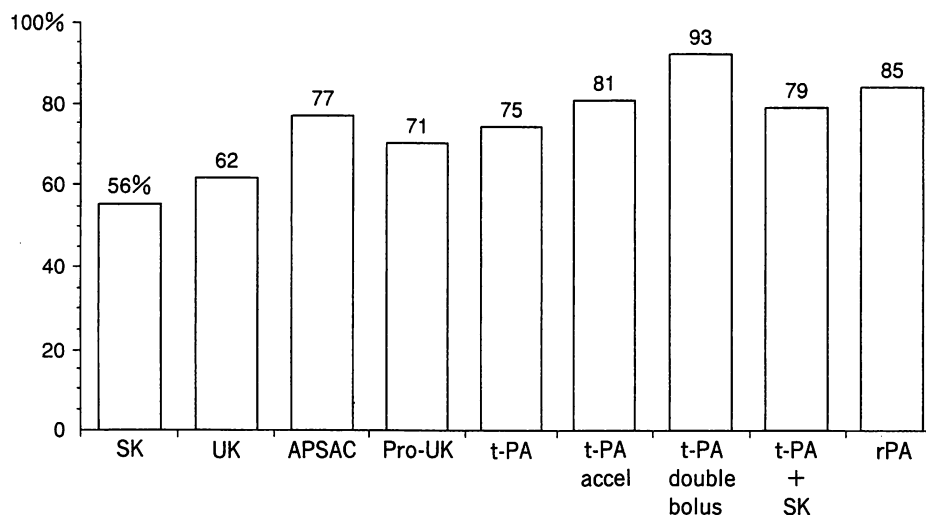


Fig. 1 Comparison of the infarct-related coronary artery patency rate at 90 min after the initiation of intravenous thrombolytic therapy (TIMI perfusion grade II or III)

pro-UK=pro-urokinase; t-PA accel=accelerated administration of t-PA; t-PA double bolus=double bolus administration of t-PA; t-PA+SK=combined administration of t-PA and SK; rPA=recombinant plasminogen activator.

[Based on data from the references 7, 15, 18, 19]

ている。

t-PA については ASSET 試験 (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis)²³⁾での 26%の減少率, GISSI-2 試験²¹⁾での 30%の減少率が示されている。また AIMS 試験 (APSAC Intervention Mortality Study)²⁴⁾では APSAC の効果を検討し, プラセボ群との比較で 47%の死亡率の減少を認めている。ただし, 短期死亡率はプラセボ群の 12-14%, 実薬群の 8-12%と数%の小幅減少にとどまっているのが実情である。なお, SK や t-PA による血栓溶解に加え, 早期の aspirin 投与を併用すると死亡率の減少が更に改善される²²⁾。再疎通率は既に述べたように, SK や UK に比較して t-PA や pro-UK が優れているが, 大規模な SK と t-PA の比較実験の予後に関する成績は両者の有用性に差を認めていない。TIMI 試験²⁵⁾では t-PA と SK の比較で, 短期予後に差を認めていない (Fig. 2)。また, 最大規模のイタリアの GISSI-2 試験²¹⁾でも SK 150 万単位と t-PA 100 mg 静注の間に死亡率, 左心機能の改善, 出血性合併症に差をみていない。t-PA と UK の短期予後改善効果を比較した TAMI-5 試験 (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction)¹⁰⁾, および GAUS 試験 (German Activator Urokinase Study)²⁶⁾では両薬剤間に死亡率減少の差を認めていない。

しかし GUSTO 試験²⁷⁾では, SK 単独投与に比較し

て t-PA の 90 分急速静注では短期死亡が有意に低率であることが示され, 初めて t-PA の優位性が認められた (Fig. 2)。

3. 合併症

血栓溶解療法では出血性合併症が時に問題となるが, その頻度は投与量に依存している。当初フィブリン親和性の高い t-PA においては出血性合併症は少ないことが期待されていたが, GISSI-2 試験²¹⁾および ISIS-3 試験²⁸⁾の成績を併せたデータによれば, 脳出血の頻度は SK 群の 0.3%に対して t-PA では 0.6%であり, 有意に t-PA 群で多かった。GUSTO-I 試験²⁹⁾でも t-PA でより多く発生するのを認めている。

1990 年の Honan ら³⁰⁾のメタ解析は発症 12 時間以降の血栓溶解療法は心破裂の危険性を増加させると警告したが, 1995 年の LATE 試験 (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy)³¹⁾は発症 6 時間以降の late reperfusion が心破裂の危険性を増加させることはないとしている。しかし, 血栓溶解療法は心破裂の発生時期を早め, 特に 24 時間以内に生じやすいとしている。この理由は不明ながら, 再灌流療法により発症 72 時間以降の心破裂が減少していることから, 平均した発生時期が発症早期に移動した可能性が考えられる。

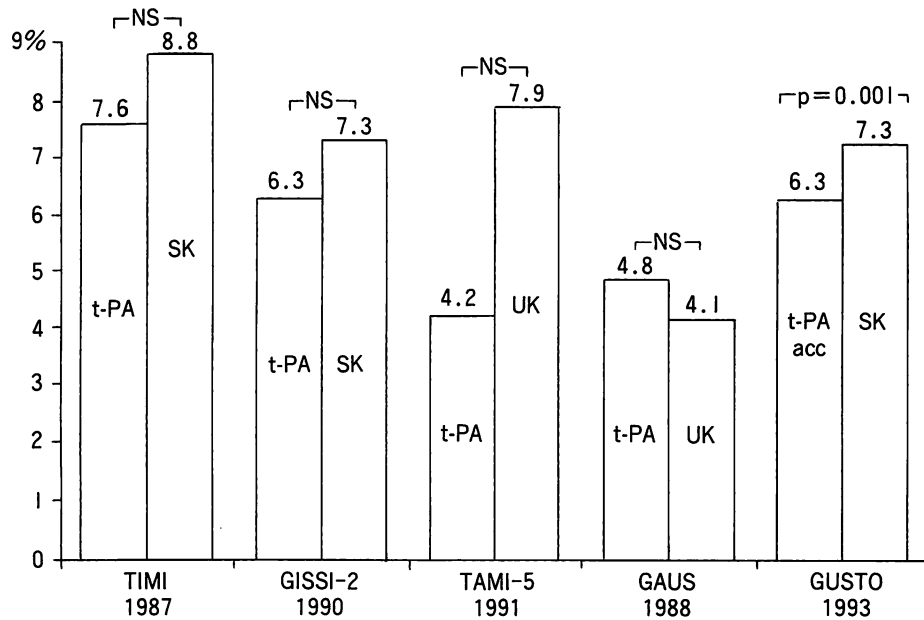


Fig. 2 Comparison of the short-term mortality rate in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy^{10,21,25-27)}

4. 血栓溶解療法の適応範囲の拡大

アメリカでは冠動脈血栓溶解療法の対象となるのは急性心筋梗塞患者のわずかに25%以下といわれている。非適応理由の内訳は、出血の危険性のある病態の合併(19%)、高齢(19%)、発症後6時間以上経過(38%)、診断困難(6%)である。

従来の第一適応は発症6時間以内で70歳までとされていたが、Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group³²⁾は1,000例以上を扱った大規模臨床試験をメタ解析して、合計45,000例の検討を行っている。発症後の治療開始時間と救命数は逆相関の関係にあり、発症1時間以内なら患者1,000人当たり約35人、6時間で25人、12時間で15人と減少し、12時間以上では有意性は消失している(Fig. 3)。一方、年齢に関しては75歳未満で生命予後の改善効果が認められている。

5. 第一線医療機関における経静脈的血栓溶解療法の可否

急性心筋梗塞発症のより早期に再灌流するほど生命予後や心機能の改善効果が良好であることから、第一線の医療機関で血栓溶解療法を経静脈的に開始する試みが欧米で行われている。American College of Cardiology/American Heart Associationの急性心筋梗塞の

早期治療ガイドラインでは、血栓溶解療法は原則としてCCUおよびそれに準じた施設で専門医により施行すべきで、第一線の非専門医療機関での投与は搬送に長時間を要する場合に限定している。血栓溶解薬の投与時期が入院の前か後かの成績を比較したEMIP試験(European Myocardial Infarction Project)³³⁾では、熟練医師による急性心筋梗塞の正診率には差がなく、着院までの心室細動、ショックは増加、心死亡は減少するが、全死亡には差がないとしている。一方、MITI試験(Myocardial Infarction Triage and Intervention)³⁴⁾では、パラメディックスが専門医と相談しながら入院前に線溶解療法を開始するなら、正診率、合併症には差がなく、死亡率は減少するとしており、第一線医療機関での早期投与開始の有効性と安全性が認められている。

6. 併用薬剤と後療法

血栓溶解療法において補助的に用いられる薬物としてaspirinとheparinがある。これら薬物は主に再開塞・再梗塞予防を目的に使用されている。

ISIS-2試験²²⁾によれば、SKとaspirinは急性心筋梗塞症における全死亡や心血管死亡に対してそれぞれ独立かつ相加的な効果を有し、またaspirinは再梗塞を有意に減少させている。Heparinの梗塞責任冠動脈の開

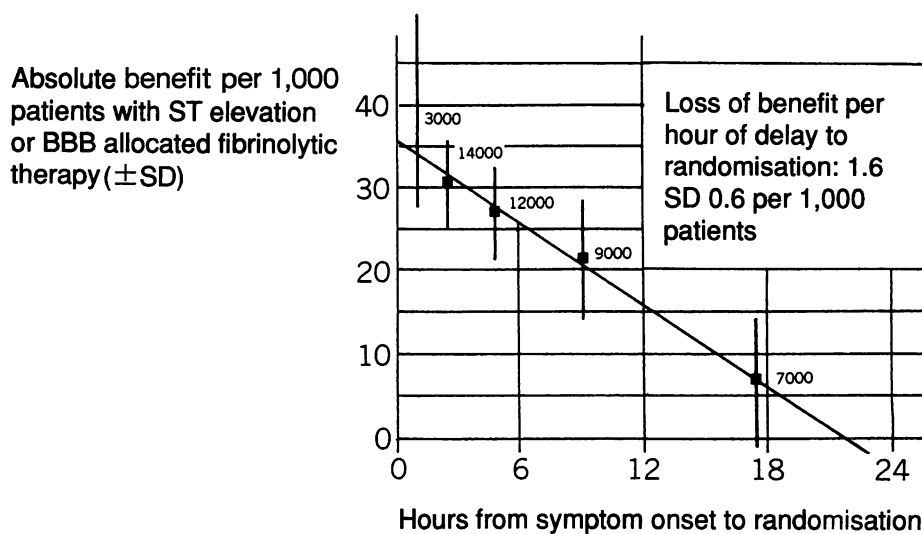


Fig. 3 Absolute reduction in 35-day mortality versus delay from symptom onset to randomization in 45,000 patients with acute myocardial infarction presenting with ST elevation or bundle branch block
[from Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group: Lancet 1994; 343: 316]³²⁾

存性維持効果は証明されている。しかし、GISSI-2試験²¹⁾では aspirin 投与下における後療法としての heparin の生命予後改善効果を検討しているが、heparin 投与による生存率の改善はなく、出血性合併症が有意に増加している。ISIS-3 試験²⁸⁾においても、同様に出血の増加を認めている。

最近、ヒルの唾液腺から抽出した強力な抗トロンビン物質の遺伝子組換え型薬剤の hirudin が試みられている。TIMI-5 試験³⁵⁾では hirudin 投与群と heparin 投与群の比較を行っているが、hirudin 群で梗塞責任冠動脈の開存性がより高いのを認めている。

バルーン冠動脈形成術

1982年 Meyer ら³⁶⁾により、初めて血栓溶解療法後の追加療法として急性心筋梗塞に対する PTCA が報告され、次いで 1983年に Hartzler ら³⁷⁾により血栓溶解療法なしに直接 PTCA を行う primary PTCA (direct PTCA) の有効性が報告された。それ以来、急性心筋梗塞に対する PTCA の有効性と安全性に関する多くの報告が続いている。

1. Direct PTCA の成績

梗塞責任冠動脈の再灌流成功率は 90%以上との報告

が多い³⁸⁾。特に、血栓溶解療法に比較して完全再灌流である TIMI 分類Ⅲ度が高率に得られ、その結果、梗塞後の狭心症などの心事故が少ないことも利点である。また、direct PTCA ではリハビリテーションが順調であり、入院期間の短縮が期待出来るとする報告がみられる³⁹⁾。ただし、direct PTCA と再灌流療法をしない場合とを比較検討した無作為試験はない。

一方、direct PTCA の合併症に関しては待機的な PTCA と同様であり、1) 急性冠閉塞、2) 冠循環末梢への塞栓症、3) 梗塞責任冠動脈以外の冠動脈への塞栓、4) 再灌流障害(出血梗塞、不整脈など)、5) no-reflow 現象、6) 側枝閉塞、7) 機械的合併症(冠動脈解離、ガイドワイヤーによる穿孔など)が挙げられるが、一番の問題点は急性心筋梗塞では冠動脈内の血栓量が多いため、狭心症などに対する待機的 PTCA と比較して、急性冠閉塞の頻度が 2-10% と高いことである。再灌流に伴う障害に関しては、出血梗塞は血栓溶解療法に比較して理論的に発生頻度の低いことが期待出来るが、再灌流不整脈は同等と思われる。

2. Direct PTCA と血栓溶解療法の比較

梗塞責任冠動脈の開存率に関する Zijlstra ら⁴⁰⁾の報告では、direct PTCA 群では 91%、SK による血栓溶解

療法群では68%と、direct PTCA 群で開存率がより優れていること ($p=0.001$)、また残存狭窄も direct PTCA 群で軽度であることが示されている。また、direct PTCA 群のほうが院内の有害事象（非致死的心筋梗塞または死亡）の発生が少なく、追跡期間中の虚血発作や冠動脈血行再建術実施も低い傾向が示された。

Gibbons ら⁴¹⁾も6ヵ月の追跡期間において direct PTCA 群で t-PA による血栓溶解療法群との比較上、開存率は80% vs 58%と良好なこと、虚血発作に対する冠動脈血行再建術の頻度が少ないことを報告している。しかし、この研究では主な観察終点である左室駆出率、再梗塞、生存率には差を認めていない。

PAMI 試験 (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction)⁴²⁾では direct PTCA (195 症例)、t-PA による血栓溶解療法 (200 症例) の比較的大規模な比較検討を行っている⁴³⁾。主な観察終点である死亡または再梗塞の発生頻度は、direct PTCA 群で5.1%、血栓溶解療法群で12.0%と有意差を認められた ($p=0.02$)、死亡率と左室機能には有意差は認められなかった。また、高リスク患者 (年齢70歳以上、前壁梗塞、または病院到着時の頻脈) についての解析では、死亡率は direct PTCA 群で2%であり、血栓溶解療法群の10%と比較して有意に低率だった ($p=0.01$)。ただし、PTCA 群における生存率に関する優位性の一部は、血栓溶解療法群における致死性脳出血の発生率が高いことによると考えられる。事実、心臓関連死亡は両群間に差を認めていない。PAMI 試験の症例中、経済性を検討した358例の結果⁴³⁾は、direct PTCA 群で入院中の臨床経過が血栓溶解療法群との比較で良好なことから在院期間が短縮されている。総医療費は有意差はないが、direct PTCA 群で低い傾向である。PAMI 試験を含む7試験のメタ解析⁴⁴⁾によると、direct PTCA は血栓溶解療法よりもその後の院内死亡、また再梗塞の頻度を有意に減少させている。

しかし、以上の無作為試験は幾つかの問題点を含んでいる。すなわち、1) 比較的少数例での検討であること、2) PTCA に関して豊富な経験を有する専門医による試験であること、3) 熱意ある優れた補助スタッフおよび優れた設備を有する施設での成績であること、4) 日夜を問わず短時間内に PTCA を施行出来る限られた大規模病院での成績であり、一般の地域病院の成績を反映していないことである。したがって、direct

PTCA と血栓溶解療法の優劣を比較するには一般地域病院を含む施設における、より多数例での無作為臨床試験が必要と思われた。

最近終了した GUSTO-IIb 試験⁴⁵⁾では、年間 PTCA 施行数が施設当たり200例以上、専門医当たり50例以上の条件を満たす一般地域病院を含んだ9ヵ国57施設、1,138例の急性心筋梗塞患者を無作為に direct PTCA 群と t-PA 急速静注法を用いた血栓溶解療法群に割り当てて検討している。なお、全体の85%の施設は年間 PTCA 施行数が400件以上の大規模施設、また、85%の専門医も年間75件以上を施行する経験豊かな術者である。主要観察終点である死亡・非致死性再梗塞・脳卒中の30日後の総発生率 (PTCA 群9.6%、t-PA 群13.7%) は direct PTCA 群で有意に低かった ($p=0.033$)。しかし、この direct PTCA の優位性は6ヵ月後には消失している (14.1% vs 16.1%)。また、30日死亡率 (PTCA 群5.7%、t-PA 群7.0%) には差を認めていない。GUSTO-IIb 試験で認められた direct PTCA の30日予後の良好な成績が6ヵ月後に消失する理由は、4ヵ月後には40%もの高率に再閉塞・再狭窄が発生するためと考えられる⁴⁶⁾。この GUSTO-IIb の成績にそれ以前の小規模試験のメタ解析の成績を合わせた集計では、死亡・非致死性心筋梗塞の発生率ばかりでなく、死亡率にも有意の低下が示されている (Fig. 4)⁴⁷⁾。

一方、最近の Every ら⁴⁸⁾による一般地域病院を対象とした大規模な後ろ向き検討では、direct PTCA の優位性に関して更に幾つかの問題点を明らかにしている。それは、1) PTCA による閉塞冠動脈の再灌流成功率が大規模施設で行われた比較的少数例での成績 (98%: PAMI 試験) に比較して、一般地域病院では89%と低いこと、2) 院内死亡率、3年死亡率には両治療群間に差をみないこと、このことは経験豊かな術者を有し、症例の多い大規模施設においても同等の成績であること、3) 高リスク患者 (前壁梗塞、70歳以上、頻脈) に限定しても、血栓溶解療法を受けた患者群と direct PTCA 治療群では短期・長期生命予後に差をみないこと、4) 長期的医療費は血栓溶解療法群との比較上差がないことである。

更に、t-PA 急速静注投与法による血栓溶解療法を扱った Every らの2,095例の成績⁴⁸⁾と、GUSTO 試験の10,344例の成績²⁷⁾を集計し、1,000例以上の direct PTCA を扱った4報告⁴⁸⁻⁵¹⁾の合計5,030例の成績の集

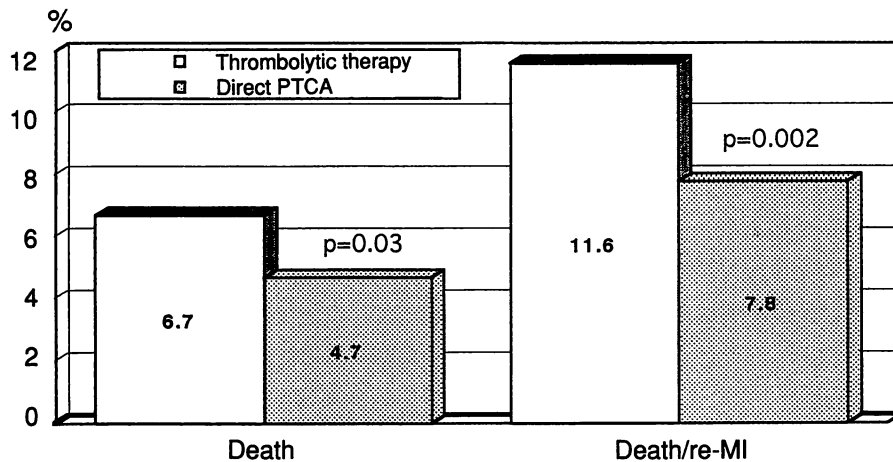


Fig. 4 Pooled analysis of data from randomized trials of primary balloon angioplasty (direct PTCA) compared with thrombolytic therapy
 Re-MI=recurrence of myocardial infarction.
 [Based on data from reference 47]

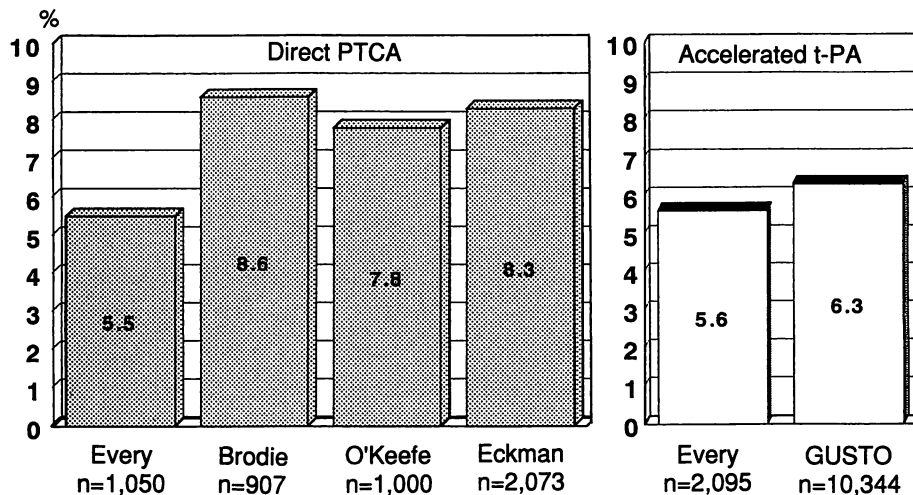


Fig. 5 Comparison of in-hospital mortality rate between primary balloon angioplasty (direct PTCA) and thrombolytic therapy with accelerated tissue plasminogen activator (t-PA)
 GUSTO result is for 30-day mortality.
 [Based on data from the followings; Every=reference 48; Brodie=reference 49; O'Keefe=reference 50; Eckman=reference 51; GUSTO=reference 27]

計結果と比較した観察的検討では、死亡率には差が認められていない (Fig. 5)⁵²⁾。

以上の成績から、1) 心筋梗塞発症から再灌流までの時間は静注法血栓溶解療法でより短い、TIMI 分類Ⅲ度の再灌流率は direct PTCA でより高率に得られる、2) 短期予後は direct PTCA でより良好であるが、t-PA 急速投与法では予後改善効果が向上している。また、現在開発中の修飾型 t-PA 投与でも TIMI 分類Ⅲ度再灌流率が高いことから、より良い予後改善効果の期待が高い、3) direct PTCA 施行には心臓カテーテル検

査室と熟練したチームが必要、4) direct PTCA の成功は技術に依存するため、経験の少ない術者・症例の少ない施設では成績が不良であることから、急性心筋梗塞に対する冠動脈再灌流療法の治療法選択は症例ごとに施設・術者の状況に応じて決定すべきと思われる。

3. 血栓溶解療法後の PTCA

急性心筋梗塞症に対する血栓溶解療法後に行われる PTCA は、血栓溶解療法で再灌流の得られなかった症例、あるいは残存する狭窄病変による再閉塞、梗塞後

狭心症、心不全などを合併した症例に施行される。

1) Rescue PTCA

Rescue PTCA (adjuvant PTCA) は血栓溶解療法無効例において直後に順行性冠動脈血流を回復し、生存している虚血心筋を救済し、長期予後を改善する目的で行う。Rescue PTCA に関してはその予後改善効果は否定されてきたが、1994年に報告された RESCUE 試験 (Randomized Evaluation of Salvage angioplasty with Combined Utilization of End-points)⁵³⁾では、前壁梗塞に限定すれば運動負荷左室駆出率の改善と、死亡と重症心不全を合計した頻度が低下するという効果が認められている。ただし、PTCA 不成功例では死亡率が高く、またこの試験の統計学的検定力が低いことから rescue PTCA の有効性に関してはデータが不十分であり、更に多数例での長期の追跡調査が必要と思われる。

血栓溶解療法が無効であった数時間から2日後の PTCA に関しては、比較的少数例(71例)を無作為に検討した TAMI-6 試験⁵⁴⁾がある。6ヵ月後の開存率は PTCA 非施行群でも高かったこと、PTCA 施行群では再閉塞が高率に認められたことから、開存率は両群間に差のないことが示されている。また、両群の左室駆出率、再梗塞発生率、追跡死亡率には殆ど差を認めていない。

2) Immediate PTCA

血栓溶解療法成功後にも有意狭窄が残り、再閉塞や梗塞後狭心症の原因となりうることを考慮して、血栓溶解療法成功に引き続いて行う PTCA を immediate PTCA と呼ぶ。

Immediate PTCA に関する代表的な検討には TAMI-I 試験⁵⁵⁾、TIMI-II A 試験⁵⁶⁾、ECSG-5 試験 (European Cooperative Study Group)⁵⁷⁾がある。これら試験は t-PA による血栓溶解療法成功後の immediate PTCA 施行群と、後述する deferred PTCA 施行群、あるいは PTCA 非施行群 (内科治療) との心機能、再梗塞、再閉塞、急性期予後などの比較を行ったものである。いずれの試験も心機能、再梗塞、再閉塞、急性期予後に関して immediate PTCA の効果を否定している。むしろ、急性期死亡率は対照群の2-4倍と高率であった。血栓溶解療法により再灌流が得られた症例に対する immediate PTCA は出血、再閉塞の合併症が高率に生じており、現在欧米では immediate PTCA は

施行しない趨勢にある。

3) Deferred PTCA

血栓溶解療法に成功した数時間-数日後に、梗塞責任冠動脈狭窄に対して、再梗塞・狭心症の予防、生存率の改善を目的に行う PTCA を deferred PTCA と呼ぶ。

2つの大規模無作為試験で本治療法の検討が行われている。TIMI-II 試験⁵⁸⁾では t-PA による血栓溶解療法後18-48時間に PTCA を実施した群と従来の保存的治療群の比較を行っているが、6週後死亡率、非致命的再梗塞、左室駆出率には差がなく、1年後、3年後の生存率やバイパス手術施行率にも差を認めていない。英国での SWIFT 試験 (Should We Intervene Following Thrombolysis)⁵⁹⁾の報告では、APSAC 投与後に deferred PTCA を施行した群と血栓溶解療法後保存的に治療した群の比較で、再梗塞、急性期予後、心機能、1年後予後に関して有意の差を認めていない。したがって、血栓溶解療法患者で48時間以内に虚血発作がない場合に行う deferred PTCA の利点はないと考えられる。

4) Late PTCA

血栓溶解療法後残存狭窄が安定する数日から2週間程度経過した段階で PTCA を施行し、生命予後改善を図る目的のものを late PTCA と呼ぶ。Barbush ら⁶⁰⁾は t-PA 投与の201例に関して、72時間以降完全閉塞を含む残存狭窄病変に PTCA を施行した群と虚血再発例にのみ PTCA を施行した群との比較を行っているが、10ヵ月後の左心機能、再梗塞率、死亡率は両群でほぼ同等と報告している。Ellis ら⁶¹⁾も静脈内投与血栓溶解療法後の無症候患者(梗塞後狭心症や虚血誘発患者は除外)を、4-14日後に PTCA を行う群と保存的治療群に無作為に割り付け、1年予後をみている。虚血発生頻度は PTCA 群で少なかったが、生命予後には両群に差は認められていない。以上の成績から、血栓溶解療法後の残存狭窄を有する無症候性患者に対する late PTCA の効果は認められず、有症候性の患者でのみ、その有用性があると思われる。

ステント留置術

急性心筋梗塞に対する PTCA、特に direct PTCA の効果は確立しているが、しかし幾つかの問題点を残している。それらは direct PTCA に成功しても5-10%の

急性冠閉塞を含む虚血の再発が少なくとも10-15%に存在すること、慢性期再狭窄・再閉塞が30-50%の高率に出現すること、更にこれら問題点のために少なくとも当初6ヵ月は定期的かつ慎重な管理と冠動脈造影検査、および再PTCAなどの再度の血行再建が必要なことである。

初期の待機的ステントにおける経験では、ステント内血栓形成が20%もの高頻度に認められたため、冠動脈ステントの急性心筋梗塞に対する適応は当初禁忌であった。その後、血管内エコー検査による検討からステント内血栓の形成の多くは、アンダーサイズのバルーンを用いた低圧拡張によるステントの不十分拡張に起因することが判明した⁶²⁾。最近では、高圧拡張と抗血小板薬の投与により、ステント内血栓による亜急性冠閉塞の発生頻度は以前の3-5%から1-2%以下に減少している⁶³⁾。

1. Direct stent (primary stent)

Stoneら⁶⁴⁾によるPAMI Stent Pilot StudyではTIMI分類Ⅲ度の再灌流は98%で達成され、病院内心事故は死亡率0.7%、再梗塞率1.4%、虚血再発率2.8%、再PTCA施行率1.4%と低率であり、退院後の亜急性ステント内血栓の発生は認めていない。Hoorntjeら⁶⁵⁾によるESCOBAR試験(Emergency Stenting Compared to Conventional Balloon Angioplasty Randomized trial)ではdirect stentとdirect PTCAの無作為割り付けによる比較が行われているが、再灌流成功率はステントで98%、PTCAで91%である。心事故の発生率はステントとPTCAで、おのおの急性冠閉塞は0 vs 6.4%、死亡0 vs 2.1%、再梗塞0 vs 6.4%、再度のインターベンション施行2.2% vs 8.5%であった。死亡、再梗塞、再インターベンション施行の合計ではステント群で有意に低率であることを認めている($p=0.03$)。Saitoら⁶⁶⁾は抗凝固薬なしの抗血小板療法によるPalma-SchatzステントとPTCAの臨床効果の比較を行っているが、再灌流率はおのおの100% vs 93%、急性冠閉塞は0 vs 7% ($p=0.043$)、入院中再狭窄率はおのおの0 vs 13.2% ($p=0.004$)、入院中の心事故発生率は2.8% vs 18.6% ($p=0.005$)、慢性期再狭窄率は16.7% vs 41.4% ($p=0.017$)、再インターベンション(PTCAまたはcoronary artery bypass grafting: CABG)施行率は16.7% vs 37.9% ($p=0.035$)とステントの有用性を示している。

今日まで報告された30を越す非無作為割り付け試験の合計2,000例以上の集計では、手技成功(再灌流成功率)率は96%、亜急性ステント内血栓性閉塞発生率は2.8%である。約600例の冠動脈造影による追跡観察では再狭窄率は23%とPTCAに比較して低率である⁶²⁾。

小規模ながら、無作為割り付けを行った4試験の予備的報告を集計した312例の検討におけるステントとPTCAの成績では、おのおの初期手技成功率は98% vs 87%、入院中の再インターベンション施行率は3% vs 16%、総死亡率は0.6% vs 6.6%である(Fig. 6)⁶²⁾。更に、PASTA試験(Primary Angioplasty versus Stent Implantation in Acute Myocardial Infarction)⁶⁷⁾では3ヵ月の追跡期間中の死亡、非致命的再梗塞、再インターベンションについて検討しており、その発生率はステント11%に対してPTCA 38%である。

2. PTCA不成功・不十分例のステント留置術 (bail-out stent)

現在までの検討は後ろ向き試験が多く、手技成功率は全て95%以上である⁶¹⁾。非致命的心筋梗塞の発生率は0-2.4%、入院中の再インターベンション施行率は0-2.5%、心原性ショック例を含む対象での死亡率は3.3-5.9%であり、亜急性ステント内血栓の発生頻度は0-3%である。

ステント留置治療とPTCA治療の非無作為割り付け比較試験に関しては、全て予備的報告ながら、Takayamaら⁶⁸⁾の報告では再狭窄率は16% vs 56% ($p<0.001$)。再インターベンション施行率は6% vs 38% ($p<0.001$)である。Katzらの報告⁶⁹⁾では、おのおの入院中の再閉塞率は0 vs 2.9%、院内死亡率は2.6% vs 2.4%、6ヵ月追跡では再インターベンション(PTCAまたはCABG)施行率は6.8% vs 20.3%、死亡率は0 vs 3.1%、非致命的心筋梗塞の発生率は0 vs 3.1%である。いずれの試験でもステント群で心事故が少ないことを認めている。

梗塞責任冠動脈に対するPTCA成功後の入院中の再閉塞は5-10%に発生すること、またこの再閉塞の主な原因は冠動脈解離とされている。冠動脈ステントは冠動脈解離の有効な治療法であり、またより大きな血管内腔を確保することで血流を増大し、ひいては亜急性閉塞をも防止すると考えられている。更にステントはPTCA単独より大きな血管内腔をもたらす、急性期

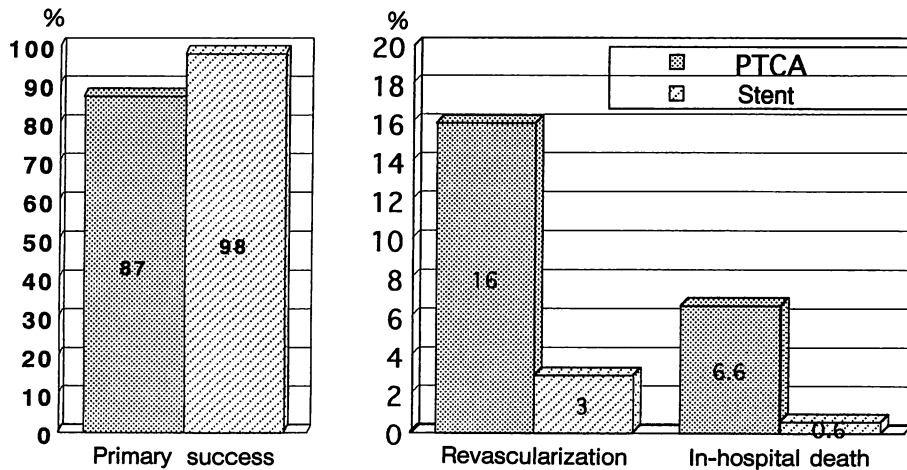


Fig. 6 Pooled analysis of data (312 patients) from small randomized trials of primary balloon angioplasty (PTCA) compared with primary stent implantation (stent) in patients with acute myocardial infarction
[Based on data from reference 62]

のリコイルと慢性期のリモデリングを予防することで再狭窄にもその有効性が期待されている。

おわりに

急性心筋梗塞に対する閉塞冠動脈の急性期血行再建には、線溶酵素を用いた血栓溶解療法、カテーテルを用いたPTCAやステント留置術があり、また血栓溶解療法後にカテーテル・インターベンションを組み合わせる方法など様々な試みがある。生命予後改善効果は

再灌流が発症後早期であればあるほど著しいことが証明されている。本稿では血栓溶解療法の最近の進歩、急性心筋梗塞に対するPTCAの成績、血栓溶解療法とdirect PTCAの臨床効果の優劣に関しては大規模試験の成績を中心に述べた。Direct PTCAとステントの優劣に関しても触れたが、現在得られる成績はいずれも小規模試験のものであり、多くは予備的報告である。今後のより大規模な臨床試験の結果を参考に治療方針を決定すべきと思われる。

要 約

急性心筋梗塞患者に対して発症早期に行われる梗塞責任冠動脈の血行再建は院内死亡率を従前の約20%から10%以下にまで低下させ、併せて心機能の保持に伴う生活の質改善をもたらすと考えられている。冠動脈再灌流療法には線溶酵素を用いた血栓溶解療法、カテーテルを用いたバルーン血管形成術(PTCA)とステント留置術、また血栓溶解療法後にカテーテル・インターベンションを組み合わせる方法が現在行われている。また、生命予後改善効果は再灌流が発症後早期であればあるほど著しいことが証明されている。

血栓溶解療法の現在の進歩は、第二世代の血栓溶解薬であるt-PAの急速静注法や、1回bolus静注の出来る修飾型t-PAの開発による再開通率の向上と死亡率の更なる低下である。PTCAやステント留置術はバルーンカテーテルや金属ステントの改良により初期成功率が向上し、生命予後改善効果も年々向上してきた。

血栓溶解療法とdirect PTCAの優劣に関しては、閉塞冠動脈の再疎通率(特にTIMI灌流度分類Ⅲ度)と残存狭窄度はdirect PTCAでより良好である。生命予後に関してはdirect PTCAで、少なくとも短期予後はより良好との報告があるが、PTCA施行数の比較的少ない一般地域病院を多く含む大規模試験では、短期・長期生命予後ともに両治療法の間有意差を認めていない。左室機能改善効果についても差はないとの報告がある。したがって、現時点ではおのこの施設で、症例ごと

に最善と思われる方法を選択すべきであろう。一方、血栓溶解療法後の PTCA に関しては、残存狭窄による有症候性患者を除けば、明らかな利点は証明されていない。

急性心筋梗塞に対する direct PTCA とステント留置の優劣に関しては、ステント群でより予後良好との報告があるものの、いずれも小規模試験であり、特にステントの長期予後が不明なことから、今後のより大規模な臨床試験の結果を参考に治療方針を決定すべきであると思われる。

— J Cardiol 1998 ; 31 (1) : 37-51 —

文 献

- 1) DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burrough R, Golden MS, Lang HT: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; **303**: 897-902
- 2) Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI: Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction. *Ter Arkh* 1976; **48**: 8-19
- 3) Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Kaiser H, Kosterling H, Leitz K: Acute myocardial infarction: Intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; **5**: 354-363
- 4) Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring: The cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; **53**: 363-373
- 5) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB: The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I: Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; **56**: 786-794
- 6) Neuhaus K-L, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U: Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989; **14**: 1566-1569
- 7) Purvis JA, McNeill AJ, Siddiqui RA, Roberts MJD, McClements BM, McEneaney D, Campbell NPS, Khan MM, Webb SW, Wilson CM, Adgey AAJ: Efficacy of 100 mg of double-bolus alteplase in achieving complete perfusion in the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 6-10
- 8) The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators: A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1124-1130
- 9) Grines CL, Nissen SE, Booth DC, Gurley JC, Chelliah N, Wolf R, Blankenship J, Branco MC, Bennett K, DeMaria AN, the Kentucky Acute Myocardial Infarction Trial (KAMIT) Group: A prospective, randomized trial comparing combination half-dose tissue-type plasminogen activator and streptokinase with full-dose tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1991; **84**: 540-549
- 10) Califf KM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiake DJ, Samaha JK, Worley S, Anderson JL, Harrelson-Woodlief L, Wall TC, Phillips HR, Abottsmith CW, Candela RJ, Flannagan WH, Sasahara AA, Mantell SJ, Lee KL, for the TAMI Study Group: Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction: Results of TAMI-phase 5 randomized trial. *Circulation* 1991; **83**: 1543-1556
- 11) Kawai C, Yui Y, Hosoda S, Nobuyoshi M, Suzuki S, Sato H, Takatsu F, Motomiya T, Kanmatsuse K, Kodama K, Yabe Y, Minamino T, Kimata S, Nakashima M, on behalf of the E6010 Study Group: A prospective, randomized, double-blind multicenter trial of a single bolus injection of the novel modified t-PA E6010 in the treatment of acute myocardial infarction: Comparison with native t-PA. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 1447-1453
- 12) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators: A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1118-1123
- 13) TIMI Study Group: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I results. *N Engl J Med* 1985; **312**: 932-936
- 14) Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL, for the TEAM-3 Investigators: TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation* 1993; **87**: 1829-1839
- 15) The GUSTO Angiographic Investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival, after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1615-1622
- 16) Carney RJ, Murphy GA, Brandt TR, Daley PJ, Pickering E, White HJ, McDonough TJ, Vermilya SK, Teichman SL, for the RAAMI Study Investigators: Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 17-23

- 17) Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, Sequeira RF, Leya FD, Kirshenbaum JM, Magorien RD, Palmeri ST, Davis V, Gibson CM, Poole WK, Braunwald E, the TIMI 4 Investigators: Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 Trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 1602-1610
- 18) Verstraete M: Thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; **82** (Suppl II): II-96-II-109
- 19) Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, Sen S, Limbourg P, Forycki F, Habib G, Feldman R, Hohnloser S, Seals A, the RAPID investigators: More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; **91**: 2725-2732
- 20) 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
- 21) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico: GISSI-2: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; **336**: 65-71
- 22) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; **II**: 349-360
- 23) Wilcox RG, Van Del Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR, for the ASSET Study Group: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; **II**: 525-530
- 24) AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; **I**: 545-549
- 25) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; **76**: 142-154
- 26) Neuhaus K-L, Tebbe U, Gottwik M, Weber MAJ, Feuerer W, Niederer W, Haerer W, Praetorius F, Grosser K-D, Huhmann W, Hoeppe H-W, Alber G, Sheikhzadeh A, 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* 1988; **12**: 581-587
- 27) The GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Arteries) Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**: 673-682
- 28) ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-3: A randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; **339**: 753-770
- 29) Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van de Werf F, Aylward PE, Topol EJ, Califf RM, for the GUSTO-I Investigators: Stroke after thrombolysis: Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I Trial. *Circulation* 1995; **92**: 2811-2818
- 30) Honan MB, Harrell FE Jr, Reimer KA, Califf RM, Mark DB, Pryor DB, Hlatky MA: Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 359-367
- 31) Becker RC, Charlesworth A, Wilcox RG, Hampton J, Skene A, Gore JM, Topol EJ, for the LATE Assessment of Thrombolytic Efficacy Investigators: Cardiac rupture associated with thrombolytic therapy: Impact of time to treatment in the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 1063-1068
- 32) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1,000 patients. *Lancet* 1994; **343**: 311-322
- 33) The European Myocardial Infarction Project Group: Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**: 383-389
- 34) Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Eisenberg M, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project Group: Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial (MITI). *JAMA* 1993; **270**: 1211-1216
- 35) Cannon CP, McCabe CH, Henry TD, Schweiger MJ, Gibson RS, Mueller HS, Becker RC, Kleiman NS,

- Haugland M, Anderson JL, Sharaf BL, Edwards SJ, Rogers WJ, Williams DO, Braunwald E, for the TIMI 5 Investigators: A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 5 Trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 993-1003
- 36) Meyer J, Merx W, Schmitz H, Erbel R, Kiesslich T, Dörr R, Lambertz H, Bethge C, Krebs W, Bardos P, Minale C, Messmer BJ, Effert S: Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation* 1982; **66**: 905-913
- 37) Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, McCallister BD, Gura GM Jr, Conn RC, Crockett JE: Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; **106**: 965-973
- 38) O'Keefe JH Jr, Rutherford BD, McConahay DR, Ligon RW, Johnson WL Jr, Giorgi LV, Crockett JE, McCallister BD, Conn RD, Gura GM Jr, Good TH, Steinhaus DM, Bateman TM, Shimshak TM, Hartzler GO: Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 1221-1230
- 39) 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, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW: Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 370-377
- 40) Zijlstra F, deBoer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H: A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328**: 680-684
- 41) Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ: Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction: The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Groups. *N Engl J Med* 1993; **328**: 685-691
- 42) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe JO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328**: 673-679
- 43) 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
- 44) 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
- 45) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1621-1628
- 46) Nakagawa Y, Iwasaki Y, Kimura T, Tamura T, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M: Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 980-984
- 47) Grines CL: Primary angioplasty: The strategy of choice. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1313-1316
- 48) Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators: A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1253-1260
- 49) Brodic BR: Primary angioplasty in a community hospital in the USA. *Br Heart J* 1995; **73**: 411-412
- 50) O'Keefe JH Jr, Bailey WL, Rutherford BD, Hartzler GO: Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1,000 consecutive patients: Results in an unselected population and high-risk subgroups. *Am J Cardiol* 1993; **72**: 107G-115G
- 51) Eckman MH, Wong JB, Salem DN, Pauker SG: Direct angioplasty for acute myocardial infarction: A review of outcomes in clinical subsets. *Ann Intern Med* 1992; **177**: 667-676
- 52) Lange RA, Hillis LD: Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction?: Rebuttals. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1316-1317
- 53) Ellis SG, Ribeiro da Silva E, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C, Topol EJ, for the RESCUE Investigators: Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients

- with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; **90**: 2280-2284
- 54) Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, Grines CL, George BS, Sanz ML, Wall T, O'Brien M, Schwaiger M, Aguirre FV, Young S, Popma JJ, Sigmon KN, Lee KL, Ellis SG, the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-6 Study Group: A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; **85**: 2090-2099
- 55) Topol EJ, Califf RM, George BG, Kareiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW, The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group: A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; **317**: 581-588
- 56) The TIMI Research Group: Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI-IIA results. *JAMA* 1988; **260**: 2849-2858
- 57) Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, de Bone DP, Col J, Dougherty FC, von Essen R, Lambertz H, Lubsen J, Meier B, Michel PL, Raynaud P, Rutsch W, Sanz GA, Schmidt W, Serruys PW, Thery C, Uebis R, Vahanian A, Van de Werf F, Willems GM, Wood D, Verstraete M, for the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator (ECSG-5): Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; **I**: 197-203
- 58) The TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med* 1989; **320**: 618-627
- 59) SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group: SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1991; **302**: 555-561
- 60) Barbash GI, Roth A, Hod H, Modan M, Miller HI, Rath S, Zahav YH, Keren G, Motro M, Shachar A, Basan S, Agranat O, Rambinowitz B, Laniado S, Kaplinski E: Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 538-545
- 61) Ellis SG, Mooney MR, George BS, Ribeiro da Silva EE, Talley JD, Flanagan WH, Topol EJ, for the Treatment of Post-Thrombolytic Stenoses (TOPS) Study Group: Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction. *Circulation* 1992; **86**: 1400-1406
- 62) Steinhubl SR, Topol EJ: Stenting for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; **350**: 532-533
- 63) Moses J, Moussa I, Stone G: Clinical trials of coronary stenting in acute myocardial infarction. *J Intervent Cardiol* 1997; **10**: 225-229
- 64) Stone GW, Brodie B, Griffin J, Morice M-C, St. Goar FG, Costantini C, Overlie PA, Jones D, Grines CL: A prospective, multicenter trial of primary stenting in acute myocardial infarction: The PAMI Stent Pilot Study. *Circulation* 1996; **94** (Suppl I): I-570 (abstr)
- 65) Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer M-J, Zijlstra F, van't Hof AW, van den Brink L: ESCOBAR: Primary stenting for acute myocardial infarction: Preliminary results of a randomized trial. *Circulation* 1996; **94** (Suppl I): I-570 (abstr)
- 66) Saito S, Hosokawa G, Kim K, Tanaka S, Miyake S: Primary stent implantation without coumadin in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 74-81
- 67) Saito S, Hosokawa G, Suzuki S, Nakamura S, for the Japanese PASTA Trial Study Group: Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: The result of Japanese PASTA (Primary Angioplasty versus Stent Implantation in Acute Myocardial Infarction) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29** (Suppl A): 390A (abstr)
- 68) Takayama M, Imaizumi T, Aoki S, Nejima J, Tomita Y, Kusama Y, Munakata K, Takano T, Hayakawa, H: Favorable progress on coronary stent implantation as an early treatment in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; **94** (Suppl I): I-576 (abstr)
- 69) Katz S, Chepurko L, Ong LY, Green SJ, Rosenband ME: Is stent deployment during acute myocardial infarction superior to balloon angioplasty? *Circulation* 1996; **94** (Suppl I): I-576 (abstr)