

# 急性心筋梗塞症における経皮的冠動脈形成術バックアップ下での低用量改変型組織型プラスミノゲン活性化因子先行投与の有用性

# Efficacy of Low-Dose Mutant Tissue-Type Plasminogen Activator Followed by Planned Rescue Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty as Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction

塚原 健吾  
 木村 一雄<sup>\*1</sup>  
 臼井 孝<sup>\*2</sup>  
 奥田 純<sup>\*1</sup>  
 北村 豊<sup>\*3</sup>  
 小菅 雅美<sup>\*1</sup>  
 佐野 敏男<sup>\*4</sup>  
 遠山 慎一<sup>\*5</sup>  
 根本 豊治<sup>\*3</sup>  
 山中 修<sup>\*6</sup>  
 義井 譲<sup>\*7</sup>  
 朽久保 修  
 梅村 敏

Kengo TSUKAHARA, MD  
 Kazuo KIMURA, MD<sup>\*1</sup>  
 Takashi USUI, MD<sup>\*2</sup>  
 Jun OKUDA, MD<sup>\*1</sup>  
 Yutaka KITAMURA, MD<sup>\*3</sup>  
 Masami KOSUGE, MD<sup>\*1</sup>  
 Toshio SANO, MD<sup>\*4</sup>  
 Shinichi TOHYAMA, MD<sup>\*5</sup>  
 Toyoji NEMOTO, MD<sup>\*3</sup>  
 Osamu YAMANAKA, MD<sup>\*6</sup>  
 Yuzuru YOSHII, MD<sup>\*7</sup>  
 Osamu TOCHIKUBO, MD  
 Satoshi UMEMURA, MD

## Abstract

**Objectives.** The efficacy of injection of a low-dose mutant tissue-type plasminogen activator (mt-PA), alteplase, followed by planned rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) was compared with that of primary PTCA.

**Methods.** A total of 164 patients with acute myocardial infarction within 12 hr from onset were randomly assigned to a treatment with  $80 \times 10^4$  U bolus of alteplase (Group M) or no administration (Group P) by the envelope method, followed by immediate angiography with angioplasty in patients with Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade 0, 1 or 2.

**Results.** There were no differences in baseline characteristics between the two groups. Initial angiography showed a higher reperfusion rate (TIMI 2 + 3: 21% + 38% vs 13% + 9%,  $p < 0.001$ ) and the median time to TIMI 3 was shorter (63 vs 78 min,  $p < 0.005$ ) in Group M than in Group P, but the final TIMI 3

横浜市立大学医学部 第二内科: 〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9; <sup>\*1</sup>横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 循環器内科: 〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-57; <sup>\*2</sup>藤沢市民病院 循環器科, 神奈川; <sup>\*3</sup>横須賀市立市民病院 循環器科, 神奈川; <sup>\*4</sup>横浜南共済病院 循環器科, 横浜; <sup>\*5</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター 循環器科, 横浜; <sup>\*6</sup>国際親善総合病院 循環器内科, 横浜; <sup>\*7</sup>済生会横浜市南部病院 循環器科, 横浜

The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University Medical School, Yokohama; <sup>\*1</sup>Department of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama; <sup>\*2</sup>Department of Cardiology, Fujisawa Municipal Hospital, Kanagawa; <sup>\*3</sup>Department of Cardiology, Yokosuka Municipal Hospital, Kanagawa; <sup>\*4</sup>Department of Cardiology, Yokohama Minami Kyosai Hospital, Yokohama; <sup>\*5</sup>Department of Cardiology, Kanagawa Circulatory and Respiratory Center, Yokohama; <sup>\*6</sup>Department of Cardiology, International Goodwill Hospital, Yokohama; <sup>\*7</sup>Department of Cardiology, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital, Yokohama

**Address for correspondence:** KIMURA K, MD, Department of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, Urafune-cho 4-57, Minami-ku, Yokohama 232-0024

Manuscript received October 4, 2000; revised December 18, 2000; accepted December 19, 2000

rate was similar (93% vs 96%). Peak creatine kinase was lower, and predischARGE left ventricular ejection fraction measured in 70% of all patients was higher ( $59 \pm 9\%$  vs  $54 \pm 14\%$ ,  $p = 0.02$ ) in Group M than in Group P. Recurrent ischemia with ST elevation occurred in three patients in Group M, but death, re-acute myocardial infarction or stroke did not occur in either group and the rate of bleeding complication was similar (4.9% vs 3.7%). PTCA was performed less frequently in Group M, but medical expenses were comparable in both groups.

**Conclusions.** Low-dose mt-PA followed by rescue PTCA is effective for early recanalization and preservation of left ventricular function without increases in bleeding complications or medical expenses. These results suggest that low-dose mt-PA should be given to all patients with acute myocardial infarction who are scheduled to undergo primary PTCA.

*J Cardiol 2001; 37(3): 143-150*

## Key Words

Myocardial infarction, treatment      Reperfusion      Thrombolysis  
Angioplasty( percutaneous transluminal coronary )

## はじめに

急性心筋梗塞症における再疎通療法は、発症早期<sup>1-3)</sup>および来院早期<sup>4)</sup>に行われるほどより有効であると報告されている。再疎通療法には経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)と血栓溶解療法があるが、両治療法とも長所と短所があり、いずれの治療法が普遍的により有効であるかについては結論が得られていない。しかしながら、これらの長所と短所の多くは相補的なものであり、2つを組み合わせることでより有効な再疎通療法になりうる可能性がある。最近、PACT試験<sup>5)</sup>ではPTCAのバックアップ下に低用量組織型プラスミノゲン活性化因子(tissue-type plasminogen activator: t-PA)を先行投与することの有用性が報告され、新たな治療法として注目を集めている。一方、我が国においてはprimary PTCAの割合が経年的に増加しているにもかかわらず、死亡率が減少していないのが現状であり、必ずしも最適な再疎通療法が選択されていない可能性がある。

本研究の目的は、ST上昇型の急性心筋梗塞症において、PTCAバックアップ下に単回投与が可能で従来のt-PAに比べて投与から再疎通までの時間が短いとされる改変型(mutant)-PA(mt-PA)のモンテプラゼ<sup>6)</sup>を低用量先行投与する治療法の有用性をprimary PTCAと比較検討することである。

## 対象と方法

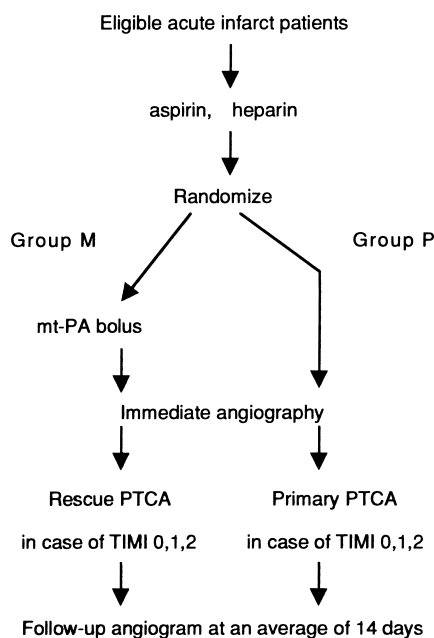
### 1. 対象

対象は発症12時間以内に来院した70歳以下の初回

ST上昇型急性心筋梗塞症の164例(男性137例, 女性27例, 平均年齢60歳)である。本症の診断基準は、来院時に虚血発作に典型的な胸痛を有し、肢誘導では2誘導以上で基線より1mm以上、胸部誘導では連続した2誘導以上で2mm以上のST上昇を認めた例とした。脳血管障害の既往や活動性の出血性病変を有する患者など、血栓溶解療法に対する禁忌例とショック例は除外した。これらの対象基準に適し、横浜市立大学第二内科関連の7施設に来院した患者について以下の検討を行った。研究期間は施設により異なり、2000年7月までの6-22ヵ月間である。なお、本研究は患者本人による文書同意を取得して行われた。

### 2. 方法

Fig. 1に示したように、基準を満たした患者は来院後ただちに封筒法によりヘパリン5,000Uの静脈内投与と、アスピリン182mgを経口投与するP群と、これに加え通常投与量の約半量に相当するモンテプラゼ $80 \times 10^4$ Uを静脈内投与するM群に分けられ、薬剤投与後心臓カテーテル検査が施行された。薬剤投与30分以降の最初の冠動脈造影で梗塞関連冠動脈がThrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI)血流分類0, 1, 2度の場合には、ステント植え込み術を含むPTCAを施行した(すなわちP群であればprimary PTCA, M群であればrescue PTCAとなる)。梗塞関連冠動脈がTIMI血流分類3度(TIMI 3)であれば、原則としてPTCAを行わなかった。なお、冠動脈造影所見よりPTCAが不適と考えられた症例(10例)での対応は、術者の裁量に任された。梗塞関連血管の血流に関しては、最初の冠動脈造影所見を評価するとともに、TIMI 3



**Fig. 1** Scheme of trial design

Group M: Patients receiving mt-PA bolus injection followed by planned rescue PTCA. Group P: Patients without thrombolysis procedure before primary PTCA. mt-PA = mutant tissue-type plasminogen activator; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction trial.

を確認した時間を再疎通時間とした。一方、最初の冠動脈造影前に自覚症状が軽減し、心電図上ST偏位が改善、かつ初回造影時にTIMI 3を確認した症例においては、このような臨床所見がみられた時点が再疎通時と定義した。

再疎通後の補充療法は1日当たり81mgのアスピリンを入院期間中は継続し、ヘパリンは活性化トロンボプラスチン時間を50-70秒程度に保ち48-72時間持続投与した。

梗塞サイズの指標は原則として発症後24時間までは3時間ごとに測定した血清クレアチンキナーゼ(creatinine kinase: CK)の最高値とした。また、平均第14病日に心臓カテーテル検査を施行し、梗塞関連冠動脈の再閉塞の有無を確認し必要に応じてPTCAを施行するとともに、回復期の左室機能を面積・長さ法を用いて左室駆出率で評価した。

有害事象としては入院中の死亡、脳出血、輸血、輸血を要さない出血性合併症、ST上昇再発作、緊急PTCA、再梗塞とした。出血性合併症は入院後3日以

**Table 1** Baseline characteristics

	Group M (n = 82)	Group P (n = 82)
Age( yr )	60 ± 10	60 ± 12
Male( % )	87	80
Weight( kg )	66 ± 10	66 ± 10
Infarct location( % )		
Anterior	43	46
Inferior	49	44
Lateral	8	10
Killip class on admission( % )		
1	95	96
2	4	4
3	1	0
Diseased vessels( % )		
1	70	74
2	23	21
3	7	5
Time from onset to admission( min )	149 ± 125	159 ± 133

Continuous values are mean ± SD.

Explanation of the groups as in Fig. 1.

内に血中ヘモグロビン値が3g/dl以上低下したものと定義した。再梗塞は入院中の再発作によりCKとMB分画が再上昇したものとした。

医療経費の検討は梗塞関連血管のみの治療に関する薬剤費、バルーンやステントを含む医療機器費、手技料とした。

計測値はいずれも平均 ± 標準偏差で示した。連続変数の2群間の比較にはStudentのunpaired *t*検定を、多群間の比較には一元配置分散分析法を用いた。また比率の比較には<sup>2</sup>検定を用いた。*p* < 0.05を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

両治療法群ともに82例が登録され、その患者背景には群間差を認めなかった( Table 1 )。

### 2. 冠動脈造影所見とインターベンション施行率

初回造影時すでにTIMI 3を呈していた割合はM群、P群おのおの38%、9%であり、TIMI 2も含めると59%、22%であった(*p* < 0.001; Fig. 2)。最終的に薬物療法のみでのTIMI 3達成は44%、9%、TIMI 2も含め

Table 2 Clinical outcomes

	Group M (n = 82)	Group P (n = 82)	p value
TIMI 3 flow after PTCA( % )	93	96	0.52
Rescue or primary PTCA( % )	55	91	0.001
PTCA during hospitalization( % )	77	94	0.001
Enzymatic infarct size : Peak creatine kinase( IU/ml )	2,789 ± 2,230	3,517 ± 2,721	0.07
Global ejection fraction( % )	59 ± 9	54 ± 14	0.02

Continuous values are mean ± SD.

Global ejection fraction measured by pre-discharge left ventriculography was obtained in 55 patients of Group M and in 59 patients of Group P.

Explanation of the groups and abbreviations as in Fig.1.

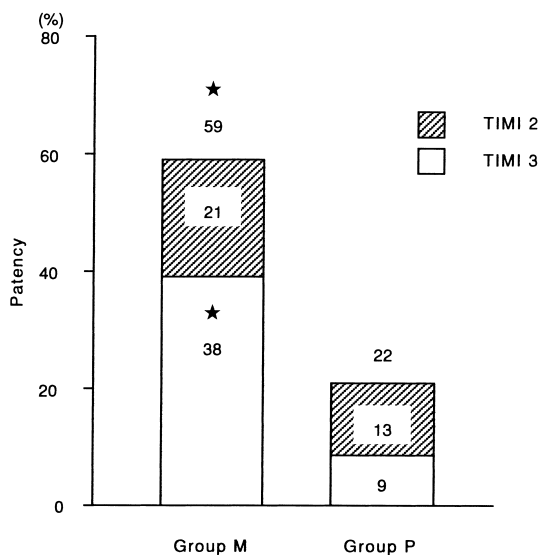


Fig. 2 Infarct related artery patency at initial coronary angiography

$p < 0.001$  vs Group P.

Explanation of the groups and abbreviation as in Fig.1.

ると62%、22%であり、いずれもM群においてより早期に再疎通が得られる例が多かった。急性期におけるステント留置を含むPTCA施行率はM群55%、P群91%とM群で少なく、再疎通療法によっておのの93%、96%と差がなくTIMI 3を達成することができた。急性期PTCA施行例のうちM群23例(51%)、P群36例(48%)にステントが留置され、PTCA成功率(TIMI 3)はrescue PTCA, primary PTCAともに96%と差は認めなかった。M群の2例では末梢病変のTIMI 0のためrescue PTCAは施行されなかった。

待機的施行も含めた入院中の全PTCA施行例はM群63例(77%)、P群77例(94%)とM群で少なかった( $p <$

0.001; Table 2)。このうちステント留置はM群37例(59%)、P群38例(49%)と有意差を認めなかった。

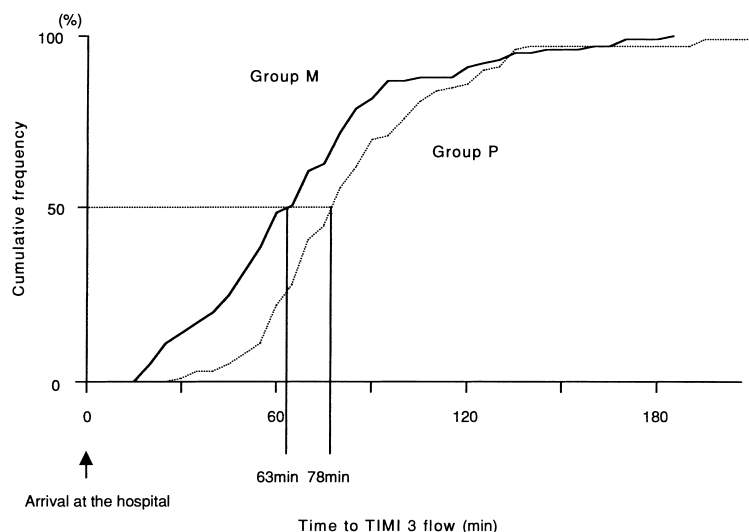
なお、急性期に薬物療法のみでTIMI 3を達成し、かつ回復期に冠動脈造影を施行しえた38例のうち、17例(45%)で梗塞関連病変がAmerican Heart Association(AHA)の狭窄度分類で50%以下に退縮していた。

### 3. 再疎通までの時間因子

発症から来院までの時間はM群、P群で差はなく、来院から心臓カテーテル検査開始までの時間もおのの平均 $57 \pm 30$ 、 $58 \pm 30$ 分、中央値で44、47分と差はなかった。M群において来院からモンテプラゼ投与までの時間は $24 \pm 23$ 分、中央値は17分であった。来院から60分以内に再疎通(TIMI 3)が得られた割合はM群49%、P群22%( $p < 0.001$ )、90分以内は82%、70%( $p = 0.08$ )とM群で高率であったが、120分ではおのの91%、86%となり、この時点以後は両群での再疎通率に差は認められなかった。なお、TIMI 3達成の中央時間はM群で63分、P群で78分と15分の差を認めた( $p < 0.005$ ; Fig. 3)。

### 4. 左室機能

梗塞サイズの指標としてのCK最高値はM群76例(93%)、P群79例(96%)で測定可能であり、測定不可能であった例との間には患者背景に差はなかった。測定可能例におけるCK最高値はM群で $2,789 \pm 2,230$  mU/mlと、P群の $3,517 \pm 2,721$  mU/mlに比べて低い傾向にあった( $p = 0.07$ ; Table 2)。さらに発症から来院までの時間を区分して検討すると、2時間以内の



**Fig. 3** Cumulative frequency distribution of time to TIMI 3 flow in Group M ( $n = 76$ ) and Group P ( $n = 79$ )

Patients with less than TIMI 3 flow ( $n = 9$ ) are not included in the frequency distributions.

$p < 0.005$  vs Group P.

Explanation of the groups and abbreviation as in Fig. 1.

**Table 3** Adverse outcomes

	Group M ( $n = 82$ )	Group P ( $n = 82$ )	$p$ value
Recurrent ischemia with ST elevation(%)	3.7	0	0.11
Emergent PTCA(%)	3.7	0	0.11
Reinfarction(%)	0	0	1.0
Hemorrhage( no transfusion; %)	4.9	3.7	0.69
Transfusion(%)	0	1.2	0.31
Intracranial hemorrhagic stroke(%)	0	0	1.0
In-hospital mortality(%)	0	0	1.0

Emergent PTCA is defined as unplanned and immediately performed PTCA for recurrent ischemic attack. Reinfarction is defined as recurrent chest pain with or without electrocardiographic ST changes associated with secondary increases in creatine kinase and MB fraction. Hemorrhage( no transfusion) is defined as the decrease of hemoglobin by  $> 3$  g/dl during the first 3 days after admission.

Explanation of the groups and abbreviation as in Fig. 1.

症例ではM群で  $2,480 \pm 2,023$  mU/ml と、P群  $3,344 \pm 2,849$  mU/ml に比べCK最高値は低い傾向があるものの ( $p = 0.11$ ), 2時間以後の群ではM群  $3,224 \pm 2,047$  mU/ml, P群  $3,730 \pm 2,578$  mU/ml と両群に有意差はなかった。平均第14病日の退院前の心臓カテーテル検査はM群55例(67%), P群59例(72%)で施行され、梗塞関連血管が再閉塞した症例はみられなかった。これらの症例では両群の患者背景に差がないものの、左室駆出率はM群で  $59 \pm 9\%$  と、P群の  $54 \pm 14\%$  に比べて

良好であった( $p = 0.02$ ; Table 2)。

#### 5. 有害事象

今回の検討症例では入院中の死亡、脳内出血はなかった。輸血を要さない出血性合併症はM群、P群でおのこの4.9%, 3.7%と差はなく、さらにP群の1例のみで輸血を要した。M群で急性期に薬物療法でTIMI 3が得られPTCAを施行しなかった3例に入院中ST上昇再発作を認め、緊急PTCAが行われたが、全例再梗塞には至らなかった(Table 3)。

#### 6. 医療経費

入院中の梗塞関連部位に対する1人当たりの治療費はM群で79万円、P群で80万円と差はなかった。入院中の梗塞関連部位に対して使用したバルーンの数是对象全患者1人当たりでM群0.9本、P群1.3本とM群で少なく( $p < 0.001$ ), PTCA施行例のみに限って検討してもM群1.2本、P群1.4本とM群で少ない傾向にあった( $p = 0.06$ )。しかしながら、ステントも含めてバルーン数を検討すると、患者1人当たりではM群1.4本、P群1.7本とM群で少ないものの( $p < 0.01$ ), PTCA施行例のみの検討ではM群1.7本、P群1.8本と差がなかった。

#### 考 察

急性心筋梗塞症の再疎通療法は、梗塞関連血管の血流をより早く確実に再開および持続することで予後

改善しうる確立された治療法である<sup>1,4,7,8)</sup>。この治療法のうち血栓溶解療法は、TIMI血流分類3度(TIMI 3)の再疎通成功率が低く、再疎通後の虚血発作が多いことや出血性合併症が問題となるが、なにより簡便であることが最大の長所である。一方、primary PTCAはこれらの短所の多くは解決されるが、PTCAが施行可能な施設と十分な技量を有する医師が必須であるなどPTCAに付随した問題も多い。欧米の無作為試験ではprimary PTCAが経静脈的血栓溶解療法に比べて有効であるという報告<sup>9,10)</sup>が多いが、一般地域病院を含む観察的研究では死亡率に差はないとの報告<sup>11,12)</sup>もあり、どちらの治療法が普遍的により有効であるかという結論は得られていない。また1980年代後半に行われた血栓溶解療法とimmediate PTCAを組み合わせた治療法についての検討では、結果は無効かむしろ有害であり<sup>13-15)</sup>、これ以後一般的にはこの2つの治療法は相容れないものとみなされていた。しかしながら、両治療法の短所、長所はおおの相補的と考えられ、最近t-PA投与量の変更、PTCAの器材、技術、管理法の進歩を考慮し、rescue PTCA施行を前提とした血栓溶解薬先行投与の有用性がprimary PTCAと比較検討された<sup>5)</sup>。この結果は低用量のt-PAを先行投与することによりPTCA前にTIMI 3が達成される率は増加し、このような例での心機能はより良好であった。また、PTCAの成功率や出血性合併症の発生もt-PAの術前投与の有無で差はなく、この治療法の有効性が明らかとなった。

我が国においては再疎通療法としてprimary PTCAが選択される割合が経年的に増加しているにもかかわらず、心筋梗塞症の死亡率が減少していないのが現状であり<sup>16)</sup>、上述の欧米の報告も考慮すると新たな再疎通療法を検討する必要があると考えられる。このため我々は単回静注が可能で、より早い再疎通が得られるmt-PAのモンテプラゼを用いてPACT試験に準じて本研究を行った。低用量のモンテプラゼ投与例では非投与例と比べて、初回造影時すでにTIMI 2またはTIMI 3である割合が高率で、来院後60分では有意に、また90分まではモンテプラゼ投与例で高い傾向にあった。モンテプラゼ投与例では梗塞サイズの指標となるCK最高値は低い傾向にあり、さらに70%の症例で測定した回復期の左室駆出率も高く、この治療法における梗塞サイズ縮小効果が明らかとなった。一方、

モンテプラゼ投与例における出血性合併症は非投与例と同等であり、脳出血や輸血を要する合併症は投与例においてはみられず、この数値は我々が以前報告した血栓溶解療法での輸血を要する出血性合併症発生率(5.2%)よりも低いものであった<sup>17)</sup>。また梗塞部ST上昇再発作はモンテプラゼ投与例においてのみ3例みられたが、全例緊急PTCAに成功し、再梗塞を生じた症例はなかった。血栓溶解薬を投与することで医療費の増大が懸念されるが、PTCAに用いたバルーン使用数はモンテプラゼ投与例で少なく、さらに両治療法においてPTCAが施行された例にのみ限って検討しても、この傾向がみられた。この理由として、急性期、回復期を問わず梗塞関連血管でTIMI 2以上の血流が得られることにより末梢側の情報が得られ、PTCAの手技のみならずバルーンサイズの決定が容易になるためと考えられた<sup>18)</sup>。しかしながら、ステント留置を含めて検討すると、M群で少ないものの有意差はなく、ステント留置に一定の基準がなかったことや症例数が少なかったことに起因すると思われた。

最近、再疎通療法において発症から治療までの時間短縮の重要性が強調されており<sup>19)</sup>、さらには来院から治療までの時間がより重要であると認識されている<sup>4)</sup>。Primary PTCAを選択された急性心筋梗塞患者のうち、PTCAを施行できない施設からの転送例は直接来院例に比べて治療開始が遅れ、梗塞サイズが大きくなるという報告がある<sup>20)</sup>。また救急の現場においてはprimary PTCAか血栓溶解療法かの選択に迷う例があり、このことがかえって予後を悪くするとの報告もある<sup>21)</sup>。今回の結果からは、少なくとも血栓溶解療法が禁忌でないST上昇型の急性心筋梗塞症例においては、迅速にPTCAを施行できない状況ではもちろんのこと、primary PTCAを予定する例においてさえも、診断後ただちに低用量の血栓溶解薬を投与することが望ましく、このことはとくに発症早期の来院例においてより重要であると考えられた。また血栓溶解療法単独例での梗塞部ST上昇再発作に関しては、PACT試験の層別解析でTIMI 3が得られた例に対しても急性期にimmediate PTCAを追加することで、その後の心事故はむしろ減少すると報告されており<sup>22)</sup>、血栓溶解療法後に高度残存狭窄を有する例では急性期のPTCAが有効である可能性がある。この点が確立すれば、この低用量血栓溶解療法とPTCAの併用治療の有益性はよ

り増すと考えられる。

本研究の限界としては、以下の事項が挙げられる。第1は通常多くの割合を占める71歳以上の高齢者は本研究の対象基準から除外されたため、この治療法の有効性が検討されていないことが問題となる。また、当然のことながら血栓溶解療法が禁忌の例では施行できず、すべての患者にこの治療法を適応できないことも挙げられる。第2として本研究の無作為化が封筒法で行われたことであるが、両治療法において患者数、患者背景に差がなく適切に割り付けられたと考える。第3としては今回は簡便性を考慮し、体重58kgの患者で半量となる $80 \times 10^4$ Uのモンテプラゼを体重にかかわらず一律投与したが、今後はより適切な投与量を検討していく必要がある。第4としては再疎通療法による最終的なTIMI 3達成率が従来の報告と比べて高いことである。この点に関しては血栓溶解薬投与時

に造影上でTIMI 0を確認していないことと、TIMI血流分類は主観的な評価であるためと推測されるが、両治療法は同数施行されており、全症例での再疎通率の差は受け入れられるものと考えられる。

## 結 論

急性心筋梗塞症においてPTCAバックアップ下に低用量mt-PAを先行投与する治療法は、mt-PAを投与せずにPTCAを施行する従来の治療法と比べて来院早期の再疎通率が高く、梗塞サイズも小さい傾向にあり、さらに退院時左室機能は保たれており、出血性合併症や医療経費などは増加することはなかった。本研究の結果からは血栓溶解療法が禁忌でない例においては、primary PTCAを予定する場合においても低用量のmt-PA先行投与は望ましい治療法であると考えられた。

## 要 約

目 的: 急性心筋梗塞症患者の再疎通療法について経皮的冠動脈形成術(PTCA)バックアップ下に低用量の改変型組織型プラスミノゲン活性化因子(mt-PA)であるモンテプラゼを先行投与する治療法の有用性を、投与しないprimary PTCAと比較検討した。

方 法: 発症12時間以内の急性心筋梗塞症患者164例を、封筒法により $80 \times 10^4$ Uのモンテプラゼを先行投与するM群82例と投与しないP群82例に割り当て、緊急冠動脈造影で梗塞関連冠動脈の血流を評価し、Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI)血流分類0,1,2度の場合にのみPTCAを施行した。

結 果: 患者背景には2群間で差はなかった。M群ではP群と比べて初回造影時におけるTIMI 2+3の達成率は高く( $21\% + 38\%$  vs  $13\% + 9\%$ ,  $p < 0.001$ )、TIMI 3達成までの時間中央値は短かった( $63$  vs  $78$ 分,  $p < 0.005$ )が、最終TIMI 3達成率は治療法で差はなかった( $93\%$  vs  $96\%$ )。M群で血清クレアチンキナーゼ最高値は低い傾向にあり、退院前に70%の症例で測定した左室駆出率は高かった( $59 \pm 9\%$  vs  $54 \pm 14\%$ ,  $p = 0.02$ )。入院中にST上昇再発作がM群の3例に生じたが、死亡、再梗塞、脳卒中は両治療法でみられず、出血性合併症の発生率は同等であった( $4.9\%$  vs  $3.7\%$ )。入院中のPTCA施行はM群で少なく、梗塞関連血管に関する医療経費の検討では治療法による差はなかった。

結 論: PTCAバックアップ下での低用量mt-PA先行投与は出血性合併症や医療経費の増加を伴うことなく、早期再疎通や左室機能の保持に有効であった。本研究の結果からは、primary PTCAを予定された患者においても低用量のmt-PAを先行投与することが望ましいと考えられる。

J Cardiol 2001; 37(3): 143 - 150

## 文 献

- 1) Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; **348**: 771 -

775

- 2) Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Gibbons RJ: Time to therapy and salvage in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; **31**: 1246 - 1251

- 3) Raitt MH, Maynard C, Wagner GS, Cerqueira MD, Selvester RH, Weaver WD: Relation between symptom duration before thrombolytic therapy and final myocardial infarct size. *Circulation* 1996; **93**: 48 - 53
- 4) Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, Gore JM, Weaver WD, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ: Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; **283**: 2941 - 2947
- 5) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S, Lundergan CF, for the PACT Investigators: A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: The PACT trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1954 - 1962
- 6) 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, 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
- 7) 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
- 8) Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S, Sigmon KN, Kereiakes D, George B, Stack R, and the TAMI Study Group: Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; **82**: 781 - 791
- 9) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Ochogki SP, 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
- 10) Zijlstra F, de Boer MJ, de Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H: A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328**: 680 - 684
- 11) 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
- 12) Danchin N, Vaur L, Genes N, Etienne S, Angioi M, Ferrieres J, Cambou JP: Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": One-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; **99**: 2639 - 2644
- 13) Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW, and the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction 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
- 14) Rogers WJ, Baim DS, Gore JM, Brown BG, Roberts R, Williams DO, Chesebro JH, Babb JD, Sheehan FH, Wackers FJT, Zaret BL, Robertson TL, Passamani ER, Ross R, Knatterud GL, Braunwald E, for the TIMI -A Investigators: Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase -A trial. *Circulation* 1990; **81**: 1457 - 1476
- 15) Arnold AER, Simoons ML, Van de Werf F, de Bono DP, Lubsen J, Tijssen JGP, Serruys PW, Verstraete M, for the European Cooperative Study Group: Recombinant tissue-type plasminogen activator and immediate angioplasty in acute myocardial infarction: One-year follow-up. *Circulation* 1992; **86**: 111 - 120
- 16) 日本心血管インターベンション学会学術委員会: 第8回日本心血管インターベンション学会学術委員会アンケート結果. *心血管インターベンション* 2000; **15**: 15 - 18
- 17) Mochida Y, Kimura K, Kosuge M, Yoshida K, Iwasawa Y, Hongo Y, Sugiyama M, Ishikawa T, Kuji N, Tochikubo O, Ishii M: Optimal reperfusion therapy in acute myocardial infarction: Time to reperfusion and recanalization rate. *J Cardiol* 1998; **31**: 255 - 262 (in Jpn with Eng abstr)
- 18) Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D: Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 13 - 18
- 19) Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F, for the GUSTO-I Investigators: Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1646 - 1655
- 20) Liem AL, van't Hof AW, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F: Influence of treatment delay on infarct size and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 629 - 633
- 21) Doorey A, Patel S, Reese C, O'Connor R, Geloo N, Sutherland S, Price N, Gleasner E, Rodrigue R: Dangers of delay of initiation of either thrombolysis or primary angioplasty in acute myocardial infarction with increasing use of primary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; **81**: 1173 - 1177
- 22) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Traboulsi M, Fung A, Thompson C, Boyle D, Lundergan CF: Very early PTCA of infarct arteries with TIMI 3 flow is associated with improved clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35** (Suppl A): 403A (abstr)