

急性心筋梗塞における至適再疎通療法：再疎通時間, 再疎通率からの検討

Optimal Reperfusion Therapy in Acute Myocardial Infarction: Time to Reperfusion and Recanalization Rate

持田 泰行
木村 一雄
小菅 雅美
吉田 圭子
岩沢 祐二
本郷洋一郎
杉山 貢
石川 利之*
久慈 直光*
栃久保 修*
石井 當男*

Yasuyuki MOCHIDA, MD
Kazuo KIMURA, MD
Masami KOSUGE, MD
Keiko YOSHIDA, MD
Yuji IWASAWA, MD
Yoichiro HONGO, MD
Mitsugu SUGIYAMA, MD
Toshiyuki ISHIKAWA, MD*
Naomitsu KUJI, MD*
Osamu TOCHIKUBO, MD*
Masao ISHII, MD, FJCC*

Abstract

Rapid and complete reperfusion is important for the reduction of infarct size and mortality in acute myocardial infarction. The optimum reperfusion therapy with regard to the recanalization rate and the time elapsing between onset and complete reperfusion was evaluated.

One hundred fifty-four patients with total occlusion of the infarct-related artery within 6 hours of the onset were classified into four therapy groups: PTCA group ($n=58$) undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), t-PA-IC group ($n=44$) receiving tissue plasminogen activator (t-PA) intracoronary infusion, t-PA-IV group ($n=14$) receiving intravenous t-PA infusion, and mt-PA-IV group ($n=38$) receiving intravenous mutant t-PA infusion. Although the recanalization rate was high in the PTCA group, there were no differences between the four groups as a supplement to immediate or rescue PTCA. The time elapsing between initiation of thrombolysis and complete reperfusion was shorter in the mt-PA-IV group than in the t-PA-IV group. Assuming the time from hospital arrival to initiation of intravenous thrombolysis was 20 min, the recanalization rate at 60 min after arrival in hospital was higher in the mt-PA-IV group than the PTCA and t-PA-IC groups.

Although additional coronary angiography and PTCA may be required to improve the low recanalization rate compared with primary PTCA, intravenous infusion of mutant t-PA was the most promising therapy to achieve early reperfusion.

—J Cardiol 1998; 31 (5): 255-262

Key Words

Myocardial infarction (acute), Plasminogen activators (mutant type tissue),
Thrombolysis

横浜市立大学医学部附属浦舟病院 救急救命センター, *第二内科: 〒233-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 3-46
The Critical Care and Emergency Center, the Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama

Address for reprints: MOCHIDA Y, MD, The Critical Care and Emergency Center, Yokohama City University School of Medicine, Urafune-cho 3-46, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa 233-0024

Manuscript received July 23, 1997; revised December 11, 1997; accepted February 27, 1998

はじめに

今日、急性心筋梗塞における発症 12 時間以内の再疎通療法の有効性は確立されたものとなっている¹⁾。しかし最近、再疎通療法はより早期に行うほど有効性が高いこと²⁻⁴⁾が再認識され、更に Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 分類 III 度の確実な再疎通が重要であると報告されている⁵⁾。現在一般に行われる再疎通療法のうち、血栓溶解療法を施行せずに経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)を行う primary PTCA は、高い再疎通率を期待出来る反面、来院から再疎通までの時間に施設間の差が大きく、常に迅速な再疎通を得られる手段ではないと思われる。一方、経静脈的血栓溶解療法はより普遍的な治療法であり、来院から治療開始までの時間は短い、再疎通率の低いことが問題となる。このため発症早期の急性心筋梗塞においては、より短時間に再疎通が得られる可能性の高い治療法を状況に応じて選択する必要がある。最近の報告では組織プラスミノゲン活性化因子(tissue-plasminogen activator: t-PA)に改良を加えた次世代型 t-PA は、従来の t-PA と比べてより簡便な投与方法で、早期に TIMI 分類 III 度の再疎通が得られるとされている^{6,7)}。

本研究の目的は我が国で開発された mutant t-PA の自験例を含め、急性心筋梗塞における各種の再疎通療法を、TIMI 分類 III 度の再疎通率と来院後再疎通までの時間に基いて比較することにより、時間因子からみた至適再疎通療法を検討することである。

対象と方法

1. 対象

1991 年 5 月-1996 年 2 月に当施設を受診した急性心筋梗塞連続 570 例中、発症 6 時間以内に冠動脈造影で責任病変の完全閉塞(TIMI 分類 0 度)を認めた Killip 分類 I-III 度の急性心筋梗塞連続 154 例(男性 122 例、女性 32 例、平均年齢 62.2±11.2 歳)を対象とした。

2. 方法

対象を以下の 4 群に分類し、後ろ向きに検討を行った。1) PTCA 群: primary PTCA を施行した 58 例、2) t-PA-IC 群: t-PA 冠動脈内投与を行った 44 例、3) t-PA-IV 群: t-PA 静脈内投与を行った 14 例、4) mt-

Selected abbreviations and acronyms

(m)t-PA = (mutant) tissue plasminogen activator
PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty
TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction

PA-IV 群: mutant t-PA 静脈内投与を行った 38 例。なお本研究対象期間中、直接ステント留置を行った症例はなかった。

全対象例に来院直後より病歴の聴取、心電図検査、心エコー図検査、胸部 X 線写真撮影を行い、急性心筋梗塞の診断後 heparin 5×10³単位を静脈内投与した。可能な限り速やかに救急治療室と同じ 1 階の心臓カテーテル検査室へ搬送し、冠動脈造影検査を施行した。なお、当施設では循環器内科医、心臓カテーテル検査技師、看護婦が 24 時間体制で勤務しており、夜間でもただちに PTCA が施行可能である。

冠動脈造影検査で閉塞冠動脈を確認した後、各種の再疎通療法を開始した。なお血栓溶解療法の適用は 1990 年の American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) のガイドライン⁸⁾における機能分類 IIa 度までとした。血栓溶解薬の静脈内投与は E6010, YM866, SUN9216, FKK138 の各社の臨床治験計画に従い、E6010: 0.12-0.32 mg/kg, YM866: 0.05-0.3 mg/kg, SUN9216: 2.5-10×10⁴U/kg, FKK138: 0.2 mg/kg のいずれかの mutant t-PA の単回静脈内投与、または tisokinase 144×10³IU もしくは alteplase 42-43.5×10⁴IU/kg の t-PA を、全量の 1 割を単回静脈内投与後に 60 分で点滴静注した。血栓溶解薬の冠動脈内投与方法は、まず tisokinase 16×10³IU を 10 分間で投与し、TIMI 分類 III 度の再疎通が得られるまで最大 4 回投与を繰り返した。投与開始後 60 分まで 15 分ごとに冠動脈造影を行い、症状と心電図から再疎通が疑われた時にはそのつど冠動脈造影を施行して、TIMI 分類 III 度の再疎通が持続して得られた時を再疎通とした。投与開始 60 分後に TIMI 分類 II 度以下であった場合は PTCA を追加し、この場合は再疎通時間の検討から除外した。PTCA においても TIMI 分類 III 度の再疎通が持続して得られた時を再疎通とした。

時間因子に関して、血栓溶解薬静脈内投与例での来院から薬剤投与までの時間は以下のとおりと仮定した。すなわち、当施設での来院後カテーテル検査室へ

Table 1 Patient characteristics

	PTCA (n=58)	t-PA-IC (n=44)	t-PA-IV (n=14)	mt-PA-IV (n=38)	p value
Age(yr)	65.5±11.8	61.3±10.5	57.6±10.1	59.4±10.2	0.017
Male/female	44/14	37/7	12/2	29/9	NS
Infarct-related artery (LAD/LCX/RCA)	42/4/12	13/5/26	5/0/9	18/1/19	0.0004
Interval between onset and arrival in hospital(min)	174±78	147±71	124±73	128±78	0.0148

Data presented are mean value±SD or number of patients.

PTCA group: patients undergoing direct percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), t-PA-IC group: patients receiving intracoronary tissue plasminogen activator (t-PA) infusion, t-PA-IV group: patients receiving intravenous t-PA infusion, mt-PA-IV group: patients receiving intravenous mutant t-PA infusion.

LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery; RCA=right coronary artery.

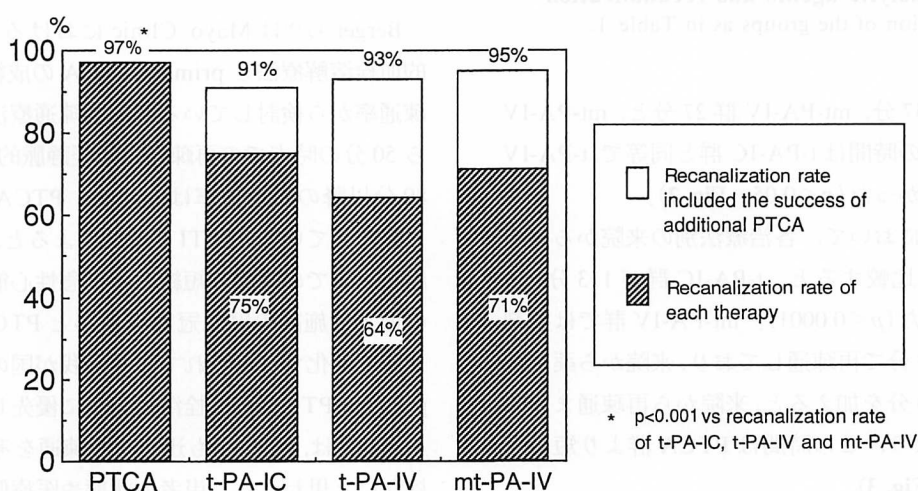


Fig. 1 Recanalization rate of each therapy (Thrombolysis in Myocardial Infarction class III)
Explanation of the groups as in Table 1.

の入室までに要した時間は平均 32 分であり、このうち剃毛、患者移動など心臓カテーテル検査の準備に要した時間は平均 12 分であった。このため、実際の診療の場においては、来院から 20 分後には血栓溶解薬の静脈内投与開始が可能であると考え、来院から再疎通までの時間は、静脈内投与開始から再疎通までの時間に 20 分を加えたものとした。

補充療法として、全対象例に 1 日当たり aspirin 81 mg を経口投与するとともに、heparin を毎時 750-1,000 U で 4 日間持続静注し、活性化部分トロンボプラスチン時間を正常値の 1.5-2 倍に維持した。

計測値はいずれも平均±標準偏差で示した。2 群間の比較には χ^2 検定を、多群間の比較には一元配置分散分析の後、Fisher の最小有意差判定法を用いて検定した。 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

Table 1 に患者背景を示す。PTCA 群は高齢で、前壁梗塞例が多く、発症から来院までの時間が長かった。院内死亡例は t-PA-IC 群の肺炎による 1 例であった。責任冠動脈の再閉塞および再梗塞例は PTCA 群 1 例 (1.7%)、t-PA-IC 群 2 例 (4.5%)、t-PA-IV 群 0 例、mt-PA-IV 群 2 例 (5.3%) と 4 群で差を認めなかった。

各治療法単独の再疎通率は、PTCA 群で 97% と他の 3 群より高率であったが ($p < 0.001$)、PTCA を追加し成功した例を含めた再疎通率は、t-PA-IC 群 91%、t-PA-IV 群 93%、mt-PA-IV 群 95% であり、PTCA 群と差がなかった (Fig. 1)。

血栓溶解薬を用いた再疎通成功例における薬剤投与開始から再疎通までの時間をみると、t-PA-IC 群 26

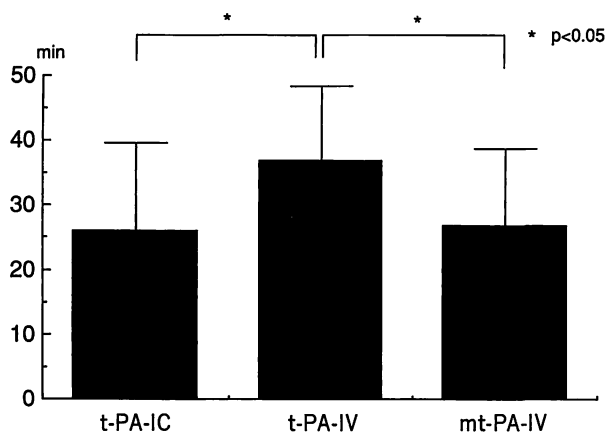


Fig. 2 Interval between the start of administration of thromolytic agents and recanalization
Explanation of the groups as in Table 1.

分, t-PA-IV 群 37 分, mt-PA-IV 群 27 分と, mt-PA-IV 群の再疎通までの時間は t-PA-IC 群と同等で, t-PA-IV 群より有意に短かった ($p < 0.05$; Fig. 2).

再疎通成功例において, 各治療別の来院から再疎通までの時間を比較すると, t-PA-IC 群が 113 分と 4 群中最も長かった ($p < 0.0001$). mt-PA-IV 群では薬剤投与開始から 27 分で再疎通しており, 来院から薬剤投与開始までの 20 分を加えると, 来院から再疎通までの時間は 47 分となり, この時間は PTCA 群より短かった ($p < 0.0001$; Fig. 3).

来院からの時間経過と再疎通率の関係をみると, mt-PA-IV 群の再疎通率が最も早期から上昇した. 来院 60 分後の再疎通率は mt-PA-IV 群 61%, PTCA 群 38%, t-PA-IV 群 36%, t-PA-IC 群 2% であり, mt-PA-IV 群において PTCA 群, t-PA-IC 群より高率で ($p < 0.05$), t-PA-IV 群より高い傾向にあった ($p = 0.11$). しかし, 来院 80 分後では PTCA 群 76%, mt-PA-IV 群 71%, t-PA-IV 群 64%, t-PA-IC 群 14% と, mt-PA-IV 群と PTCA 群との差は消失した (Fig. 4).

輸血を必要とした出血性合併症の頻度は, PTCA 群 58 例中 2 例 (3.4%), t-PA-IC 群 44 例中 3 例 (6.8%), t-PA-IV 群 14 例中 0 例, mt-PA-IV 群 38 例中 2 例 (5.3%) と 4 群で差がなく, その内訳は全て穿刺部からの出血であり, 脳出血の発生はみられなかった.

考 察

急性心筋梗塞の発症早期における再疎通療法の有効性は確立されているが, その治療法の選択に関しては

一定の見解が得られていない. 近年, 血栓溶解療法を施行せずに PTCA を行う, primary PTCA が経静脈的血栓溶解療法に比べてより有効であるという報告⁹⁻¹⁵⁾が多くみられたが, 最近の MITI¹⁶⁾, GUSTO IIb の報告¹⁷⁾では死亡率に差はないとされている.

急性心筋梗塞に対する再疎通療法は, 発症早期に行うほど効果が高く, その死亡率減少効果は発症 2-3 時間を境に急速に低下するといわれている²⁻⁴⁾. したがって発症早期の再疎通療法対象例ほど, 分単位の時間を惜しんで再疎通を迅速に行うことが必要であるが, この時間因子に注目し, 再疎通療法を比較検討した報告は少ない.

Berger ら¹⁸⁾は Mayo Clinic における t-PA の経静脈的血栓溶解療法と primary PTCA の成績を, 時間と再疎通率から検討しているが, 再疎通療法開始の決定から 50 分の時点での再疎通率は経静脈的血栓溶解療法, 80 分以降の再疎通率は primary PTCA が優位だったと報告している. MITI 試験¹⁶⁾によると, 来院から冠動脈造影までの時間の短縮および急性心筋梗塞の死亡率の低下は施設の緊急冠動脈造影と PTCA の習熟度によって変化するとされており, 我が国の多くの施設で primary PTCA が血栓溶解療法に優先して行われている現状¹⁹⁾は, 必ずしも迅速な再疎通を考慮した結果ではないと思われる. 患者の状態や医療側の状況によっては経静脈的血栓溶解療法を開始し, 迅速な再疎通を得ることが大切であり, 再疎通を急ぐあまり, 不十分な説明, 同意のもとに心臓カテーテル検査を行うことや, 不十分な体制で primary PTCA に固執して再疎通を遅らせることは好ましいことではないと考えられる.

最近我が国で, 迅速な再疎通を達成しうる血栓溶解薬として 4 種類の mutant t-PA が開発されたが, 投与法は単回静注と簡便であり, 再疎通療法の選択に新たな展開をもたらす可能性がある. このうち E6010 においては, 市販の t-PA に比べ出血性合併症の頻度に差はなく, 投与 60 分後の TIMI 分類 III 度の再疎通率は 53% と, t-PA の 36% に比べて高率であると報告されており²⁰⁾, 他の薬剤においても t-PA と比較して同等またはそれ以上の有用性が報告されている^{20,21)}.

本研究において mutant t-PA 静脈内投与群の TIMI 分類 III 度の再疎通率は t-PA の静脈内, 冠動脈内投与と比べて有意差は認めなかったが (Fig. 1), 薬剤投与開

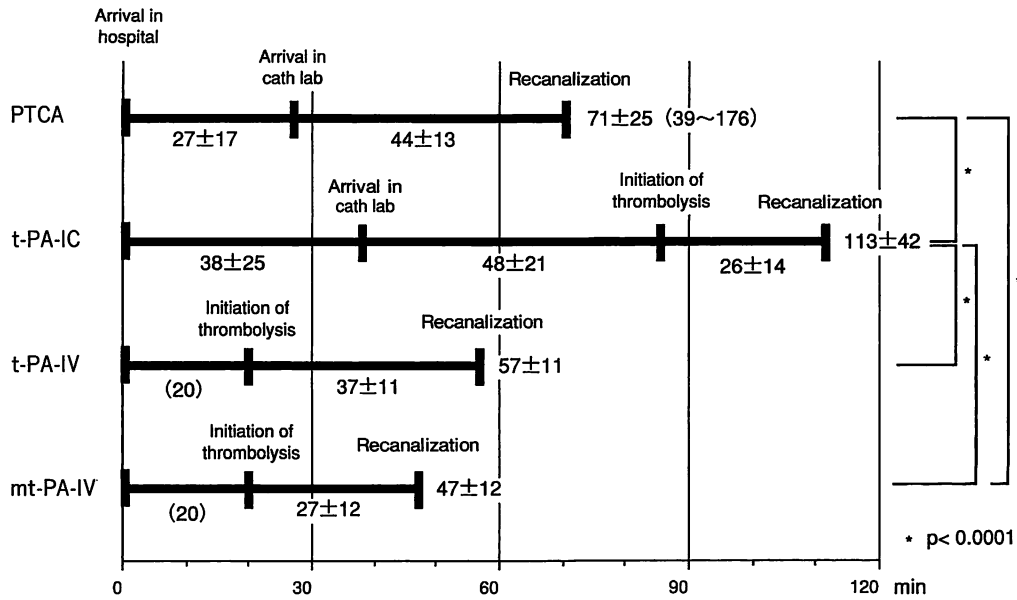


Fig. 3 Interval between the arrival in hospital and recanalization
Explanation of the groups as in Table 1.

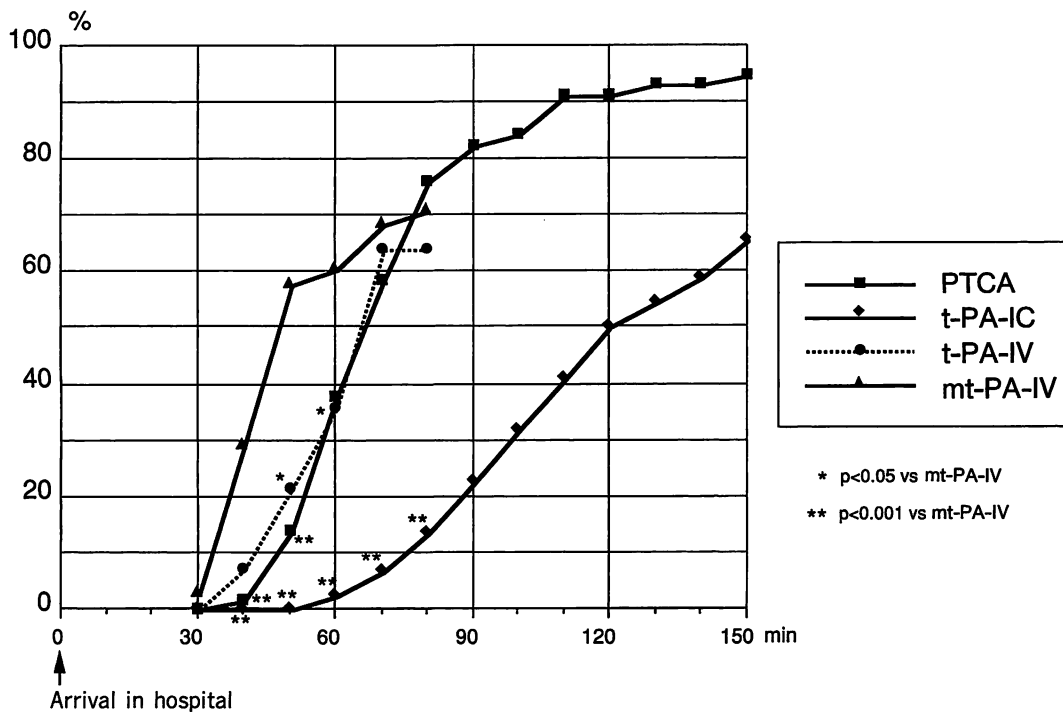


Fig. 4 Changes in recanalization rate during hospitalization
Explanation of the groups as in Table 1.

始から再疎通までの時間は，mutant t-PA 静脈内投与群で27分と，t-PA 静脈内投与群の37分より有意に短かった ($p < 0.05$; Fig. 2). Mutant t-PA 静脈内投与を速やかに行えば，来院60分後の再疎通率は primary PTCA よりも高率となり (Fig. 4)，mutant t-PA 静脈内

投与に伴う出血性合併症の増加はみられなかった。この結果は mutant t-PA が従来の t-PA と比べ簡便に，より早く，高い再疎通が得られる再疎通手段として期待出来ることを示したものと考えられる。

血栓溶解療法の最大の欠点は，primary PTCA に比

べて再疎通率が低いことであるが、PTCA を追加することにより最終的には高率に再疎通を得ることが可能である。現在、経静脈的血栓溶解療法後に、非侵襲的に、的確に再疎通を判定する方法がないため、特に虚血範囲が大きいと考えられる症例においては、冠動脈造影を行うことが望ましく、再疎通不成功例での rescue PTCA も、TAMI-5 試験²²⁾、RESCUE 試験²³⁾より有効であると考えられる。一方、血栓溶解療法後の高度残存狭窄に対して PTCA を行う、いわゆる immediate PTCA は、TIMI II-A²⁴⁾、TAMI-1²⁵⁾、ECSG²⁶⁾の報告では有効性が否定されたが、TIMI 分類 II 度と III 度を区別して検討していないこと、比較的小規模の検討であること、1980 年代後半の検討で現在のインターベンション技術とは開きがあることを考慮すべきであり、最近ではインターベンションの追加が有効であるとする報告もみられる²⁷⁾。経静脈的血栓溶解療法後の低い再疎通率、再閉塞、再虚血発作の問題も、インターベンションの追加によって解決されることが期待出来る。

血栓溶解療法の再疎通率は発症早期に行うほど高率であるといわれており²⁸⁾、今後第一線の施設や mobile CCU での mutant t-PA 投与が可能となれば、更に迅速かつ良好な再疎通が期待出来る。急性心筋梗塞の発症後 2-3 時間以内に再疎通する例が増加すれば予後の改善度も大きく²⁻⁴⁾、mutant t-PA 静注は有用な再疎通療法として期待出来ると思われる。ただし primary PTCA と比較すると、mutant t-PA 静注のみによる再疎通率は低く、この点を補うためには冠動脈造影の準備を併行して行い、冠動脈造影上再疎通が不十分であれば PTCA を追加することが必要と考えられた。

本研究の限界としては、以下の事項が挙げられる。

第 1 に、本研究は後ろ向き研究のため、症例の選択をランダム化出来ておらず、PTCA 群で高齢、前壁梗塞例が多く、発症から来院までの時間が長かった

(Table 1)。このため 4 群間で再灌流障害、左室機能の改善、予後を比較することは出来なかった。また t-PA-IC 群で、来院から再疎通療法開始までの時間が PTCA 群より長いことは、t-PA-IC 群に当施設開設当初の症例が多く、治療の習熟度が低かったためと考えられた。

第 2 に、経静脈的血栓溶解療法例において来院から治療開始までの時間を 20 分と仮定したことである。経静脈的血栓溶解療法においては薬剤投与開始前にカテーテル検査の準備と検査室への移動が必要ないことから、対象例の来院からカテーテル検査室に到着するまでの平均時間と、剃毛および患者移動に伴う平均時間との差より、20 分で治療開始が可能であると考えた。1996 年の ACC/AHA のガイドライン²⁹⁾においては患者到着から初期診断までは 10 分が理想であり、20 分以上経過すべきではないとされており、本研究において来院から経静脈的血栓溶解療法開始までの時間を 20 分と仮定したことは、これからの急性心筋梗塞治療を考える上で妥当であると考えられる。

第 3 に、mutant t-PA は 4 社で開発中のものを併せて検討したため、その種類、投与量は様々であり、単一の薬剤、投与量の成績ではない。Mutant t-PA の平均的な成績であると思われるが、症例数が少ないため、更に今後の多数例における検討が必要と考えられた。

結 論

1) 急性心筋梗塞の診断後 mutant t-PA 静注を速やかに行えば、来院 60 分後までの再疎通率は primary PTCA よりも高率となり、mutant t-PA 静注は有用な再疎通療法として期待出来ると思われる。

2) Mutant t-PA 静注は primary PTCA と比べて再疎通率に限界があり、再疎通率の観点からは冠動脈造影の準備を併行して行い、非再疎通例では PTCA を追加することが必要と考えられる。

要 約

急性心筋梗塞の再疎通療法は早期に行うほど有効性が高い。本研究では各種の再疎通療法を、再疎通率と来院から再疎通までの時間に基づいて比較し、時間因子からみた至適再疎通療法を検討した。

発症 6 時間以内に冠動脈造影で責任病変の完全閉塞 (TIMI 分類 0 度) を認めた Killip 分類 I-III 度の急性心筋梗塞症例連続 154 例を、1) PTCA 群 (58 例) : primary PTCA 施行例、2) t-PA-IC 群

(44例)：t-PA冠動脈内投与例，3) t-PA-IV群(14例)：t-PA静脈内投与例，4) mt-PA-IV群(38例)：mutant t-PA静脈内投与例の4群に分類した。再疎通率はPTCA群で高率であったが，血栓溶解療法例ではPTCAを追加することにより，4群での再疎通率の差は消失した。

血栓溶解薬投与開始から再疎通までの時間は，mt-PA-IV群でt-PA-IV群より短かった。経静脈的血栓溶解療法施行例で，来院から薬剤投与開始までの時間を20分と仮定すると，来院60分後の再疎通率はmt-PA-IV群においてPTCA群およびt-PA-IC群よりも高率であった。

非再疎通例にはPTCAの追加が必要となるが，mutant t-PA静注は早期再疎通の観点から，現時点で最も有用な再疎通療法として期待出来る。

J Cardiol 1998; 31 (5) : 255-262

文 献

- 1) 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 1000 patients. *Lancet* 1994; **343**: 311-322
- 2) Topol EJ: Thrombolytic intervention. *in* Textbook of Interventional Cardiology (ed by Topol EJ), 2nd Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1993; pp 68-111
- 3) 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
- 4) Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F, the GUSTO-I investigators: Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1646-1655
- 5) Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL, 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
- 6) Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD, the RAPID II investigators: Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; **94**: 891-898
- 7) Kawai C, Yui Y, Hosoda S, Nobuyoshi M, Suzuki S, Sato H, Takatsu F, Motomiya T, Kanmatsuse K, Kodama K, Yabe Y, Minamoto T, Kimata S, Nakashima M, 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
- 8) Gunner RM, Bourdillon PDV, Dixon DW, Fuster V, Karp RB, Kennedy JW, Klocke FJ, Passamani ER, Pitt B, Rapaport E, Reeves TJ, Russel ROJ, Sobel BE, Winters WLJ, Fisch C, Beller GA, DeSanctis RW, Dodge HT, Reeves TJ, Weinberg SL: ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; **82**: 664-707
- 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, Ochocki SP, O'Neill WW: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med* 1993; **328**: 673-679
- 10) Zijlstra F, Boer 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
- 11) 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 laboratory groups. *N Engl J Med* 1993; **328**: 685-691
- 12) Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveira LG, Gasquez A, Amino JG, Tavares JR, Petrizzo A, Torosian S, Duprat RF, Buffolo E, Ellis SG: Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 376-380
- 13) Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JCA, Reiffers S, Liem AL, Miedema K, Hermens WT, van den Brand MJB, Zijlstra F: Limitation of infarct size and preservation of left ventricular function after primary coronary angioplasty compared with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; **90**: 753-761
- 14) 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
- 15) Nunn C, O'Neill W, Rothbaum D, O'Keefe J Jr, Overlie P, Donohue B, Mason D, Catlin T, Grines C: Primary angioplasty for myocardial infarction improves long-term survival: PAMI-1 follow up. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**(Suppl A): 153A-154A (abstr)
 - 16) Every NR, Persons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD: A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1253-1260
 - 17) The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndrome(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
 - 18) Berger PB, Bell MR, Holmes DR, Gersh BJ, Hopfenspirger M, Gibbons R: Time to reperfusion with direct coronary angioplasty and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; **73**: 231-236
 - 19) 日本心血管インターベンション学会学術委員会: 第5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について. *心血管インターベンション* 1996; **11**: 317-320
 - 20) 由井芳樹, 河合忠一, 細田瑛一, 青木延雄, 上松瀬勝男, 高野照夫, 岩出和徳, 本宮武司, 矢部喜正, 鷹津文麿, 土師一夫, 南野隆三, 児玉和久, 佐藤 光, 日浅芳一, 早崎和也, 中島光好: 急性心筋梗塞に対するSUN9216(改変型組織プラスミノゲンアクチベーター)の臨床的有用性に関する検討: アルテプラゼを対照薬とした二重盲検群間比較試験. *薬理と治療* 1997; **25**: 269-299
 - 21) 由井芳樹, 河合忠一, 細田瑛一, 青木延雄, 高野照夫, 上松瀬勝男, 本宮武司, 住吉徹哉, 南野隆三, 児玉和久, 土師一夫, 佐藤 光, 延吉正清, 折笠秀樹: 急性心筋梗塞に対するYM866(改変型t-PA)の単回静脈内投与における有用性に関する検討: チソキナーゼ(天然型t-PA)を対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. *新薬と臨床* 1996; **45**: 2175-2210
 - 22) Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Smaha JK, Worley SJ, Anderson JL, Harrelson-Woodlief L, Wall TC, Phillips HR, Abbott-smith CW, Candela RJ, Flanagan WH, Sasahara AA, Mantell SJ, Lee KL, the TAMI study group: Evaluation of combining thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; **83**: 1543-1556
 - 23) Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C, Topol EJ, 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
 - 24) Rogers WJ, Baim DS, Gore JM, Brown BG, Roberts R, Williams DO, Chesebro JH, Babb JD, Sheehan FH, Wackers FJT, Zaret BJ, Robertson TL, Passamani ER, Ross R, Knatterud GL, Braunwald E, the TIMI II-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 II-A trial. *Circulation* 1990; **81**: 1457-1476
 - 25) Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DL, Abbott-smith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW, 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
 - 26) Arnold AER, Simoons ML, Van de Werf F, de Bono DP, Lubsen J, Tijssen JGP, Serruys PW, Verstraete M, 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
 - 27) 西村重敬, 加藤健一, 玉木利幸, 柚本和彦: 急性心筋梗塞に対する静注血栓溶解療法およびPTCAによる治療. *J Cardiol* 1996; **28**(Suppl I): 36(abstr)
 - 28) 上松瀬勝男, 梶原長雄, 鬼倉俊一郎, 岩崎昌之: 冠動脈内血栓溶解療法(PTCR). *日本臨床* 1987; **45**: 886-897
 - 29) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith EE III, Weaver WD: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary. *Circulation* 1996; **94**: 2341-2350