

血栓溶解療法早期における再灌流予測因子としてのCKMBの有用性に関する検討

Usefulness of CKMB as a Reperfusion Marker after Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction

小野 広一^{1,2,*} 山辺 高司¹ 山本 秀也¹ 上田 浩徳¹ 服部 好浩¹ 林 康彦³ 関口 善孝⁴ 今津 通教¹

Koichi ONO, MD, FACC, FJCC^{1,2,*}, Takashi YAMABE, MD¹, Hideya YAMAMOTO, MD, FACC, FJCC¹, Hironori UEDA, MD¹, Yoshihiro HATTORI, MD¹, Yasuhiko HAYASHI, MD³, Yoshitaka SEKIGUCHI, MD⁴, Michinori IMAZU, MD, FJCC¹

¹ 広島大学大学院分子内科学, ² 因島医師会病院内科, ³ あかね会土谷総合病院循環器内科, ⁴ 厚生連広島総合病院循環器科

要 約

目的 血栓溶解療法早期における再灌流予測因子として Creatine kinase, MB isoenzyme (CKMB) が有用視されている。今回, 3施設の共同研究においてその有用性を評価した。

方法 対象は, 発症後6時間以内に来院した急性心筋梗塞患者39例。血栓溶解療法はアルテプラーゼ2,400万単位の末梢投与とし, 初期量静注に引き続いて60分間の点滴投与とした。投与前, 30分後, 60分後の血清より各CKMB活性を測定し, デルタ(Δ)30(30分値-前値), Δ60(60分値-前値), Δ60-30(60分値-30分値)を算出した。また60分後の冠動脈造影所見より, TIMI grade II, IIIを再灌流(+群), TIMI grade 0, Iを再灌流(-群)とした。

結果 再灌流(+群)19例, 再灌流(-群)20例であった。両群の間に病変枝, 臨床背景の差を認めず, CKMB前値にも有意差を認めなかった(20±29 vs 32±62 IU/l)。両群における変化量 [IU/l] は, Δ30(33±58 vs 19±33, *p*=ns), Δ60(110±180 vs 41±65, *p*<0.05), Δ60-30(78±127 vs 22±36, *p*<0.01)であった。再灌流予測のため, Δ30=18 IU/l, Δ60=30 IU/l, Δ60-30=12 IU/lを各々 Cut off値とすると再灌流の検出率はΔ30, Δ60, Δ60-30の順に以下の通りであった。感度47.4%, 68.4%, 78.9%, 特異度75.0%, 70.0%, 75.0%, 正確度61.5%, 69.2%, 76.9%, (+) 予測率64.3%, 68.4%, 75.0%, (-) 予測率60.0%, 70.0%, 78.9%。

結語 血栓溶解療法早期におけるCKMB活性の測定は再灌流予測に有用であった。特に治療開始後30-60分の上昇程度を求めることが予測率の向上に有用と考えられた。

<Keywords> 血栓溶解
再灌流
心筋梗塞, 治療

クレアチンキナーゼ
診断技術

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 26-32

はじめに

急性心筋梗塞に対するtissue plasminogen activator (tPA) の静脈内投与による再灌流治療は, 1990年代に盛んに行われたが, 緊急冠動脈造影が可能な施設も増加し, direct PTCAがより有効であるという報告が相次ぎ^{1,2)}, その禁忌例も少ないために盛んに行われるようになるに従い, その適応は限られたものになってきた。特に心原性ショックなどの重症例においては, direct PTCAによる速やかな再灌流の成功により, 大幅な予後の改善が期待できる。しかしながら, 心筋梗塞急性期にPTCAを施行するので, 心カ

テーテル設備のほか, 熟練したスタッフや心臓外科医のスタンバイ(院内待機もしくは近隣に紹介できる病院)が必要である。近年, コメディカルスタッフも含めた人員の確保は, 夜間の収容例に対して特に重要な問題であり, 現実問題として困難な場合もある。結局, 施設と症例と時間帯などにより, 適用と選択の幅が異なるので, 症例ごとにその時の状況で判定すべきものと考えられる。

社団法人日本循環器学会学術委員会の2006年循環器疾患診療実態調査結果報告書³⁾の統計によると, 急性心筋梗塞に対するtPA静脈内投与による再灌流治療は, 2004年1月1日から12月31日の1年間に171施設で1,735例, 2006年1月1日から12月31日の1年間では254施設で1,384例なされている。恐らくこれらの施設では, その時緊急冠動脈造影が何らかの理由で不可能であったり, 緊急冠動脈造影が可

* 因島医師会病院内科

722-2211 尾道市因島中庄町 1962

E-mail: ishikai@beach.ocn.ne.jp

2008年2月27日受付, 2008年4月23日改訂, 2008年4月28日受理

能な施設に搬送するのに時間がかかるため、tPA 静脈内投与による再灌流治療が開始されたものと推測される。MITI trial⁴⁾では血栓溶解療法の開始が病院到着の前か後かにかかわらず、tPA 静脈内投与を発症70分以内に開始することが有用であると結論し、FAST-3 trialでは病院に到着して55分以内にTIMI-3 flowが得られれば心筋のダメージを最小限に止められるとしている⁵⁾。一般にtPA 静脈内投与による再灌流率は60%-80%と報告されているが、不成功例の20%-40%に対して引き続きrescue PTCAを施行するかどうか、治療のポイントとなる。この際に、必ずしも冠動脈カテーテル法を必要としないため、血流再開の効果判定の指標が必要となってくる。再開成功の可否は、冠動脈造影やCTアンジオグラフィー⁶⁾をすればすぐに明らかにはなるが、大掛かりな設備を持たない施設でも時間をかけずに効果判定の指標があれば望ましいと思われる。指標としての心筋マーカーには、心筋特異性はないが簡便なクレアチンキナーゼCreatine kinase (CK)、CKの心筋特異性アイソザイムCreatine kinase, MB isoenzyme (CKMB)、鋭敏なミオグロビンmyoglobin、心筋特異的なtroponinなどがある。

Garabedianら⁷⁾が、前壁梗塞ではCKMB比 ≥ 2.5 を、下壁梗塞ではCKMB比 ≥ 2.2 を再灌流の基準とした場合、血栓溶解療法治療開始後90分で治療効果の判定ができたことを報告してから、再灌流判定の指標としてのCKMBの有用性について注目されてきた。今回我々は、夜間などに緊急冠動脈造影ができにくい施設でも使用できて、ある程度心筋特異性もあり、簡便で安価な指標としてCKMBを選択し、その有用性について検討した。

対象と方法

1991年11月から1994年3月までの2年5カ月の期間に、臨床症状と心電図所見で心筋梗塞と診断された発症6時間以内の75歳以下の急性心筋梗塞患者で、1990年ACC/AHAガイドライン⁸⁾の「血栓溶解療法に対する禁忌のない患者」に相当する39例である。39症例の内訳は、あかね会土谷総合病院が11例、厚生連広島総合病院が28例であった。

患者が各施設に来院後、急性心筋梗塞と診断され、患者および家族に研究参加のinformed consentを口頭でとり、主治医がそのことをカルテに記載した後に、アルテプラザー2,400万単位を経静脈的に投与する。最初に全体の10分の1に当たる240万単位を1、2分で急速静注し、残りを約1時

間かけて点滴静注した。投与前、30分後、60分後に採血をして、免疫阻止-UV法で血清CKMB活性を測定した。

CKMB活性の治療開始前値に対する治療開始30分後の変化量をデルタ(Δ)30、60分後の変化量を $\Delta 60$ 、治療開始後60分値と30分値の差を $\Delta 60-30$ と定義した。再灌流の有無は、60分後に冠動脈造影を施行し、TIMI分類⁹⁾ grade 2および3を再灌流(+)群とし、TIMI分類 grade 0および1を再灌流(-)群として2群に分けた。

再灌流(+)群は20例であかね会土谷総合病院が5例、厚生連広島総合病院が15例、再灌流(-)群は19例であかね会土谷総合病院が6例、厚生連広島総合病院が13例であった。 $\Delta 30$ 、 $\Delta 60$ 、 $\Delta 60-30$ の感度sensitivity、特異度specificity、正確度accuracyを以下のごとく計算し評価した。すなわち、感度sensitivityは、再灌流成功例をCKMB変化量で再灌流していると予測できたもので割ったもの{ $\text{sensitivity} = \text{検査で (+)}/\text{再灌流で (+)}$ }で表した。特異度specificityは、再灌流不成功例をCKMB変化量で再灌流してないと予測したもので割ったもの{ $\text{specificity} = \text{検査で (-)}/\text{再灌流で (-)}$ }で示した。正確度accuracyは、再灌流成功例のうちCKMB変化量で再灌流していると予測できたものと、再灌流不成功例をCKMB変化量で再灌流してないと予測できたものを合わせたものを、全体で割ったもの{ $\text{accuracy} = [\text{検査 (+)で再灌流 (+)} + \text{検査 (-)で再灌流 (-)}]/\text{全部}$ }で示した。また、CKMB変化量で再灌流していると予測できたもののうち、実際の再灌流成功例をCKMB変化量で再灌流していると予測できたもので割ったものを、Positive Predictive Value { $= \text{検査 (+)で再灌流 (+)}/\text{検査で (+)}$ }とし、CKMB変化量で再灌流していないと予測できたもののうち、実際の再灌流不成功例をCKMB変化量で再灌流していないと予測できたもので割ったものを、Negative Predictive Value { $= \text{検査 (-)で再灌流 (-)}/\text{検査で (-)}$ }として示した。

統計解析の手法は、Abacus Concepts社統計解析ソフトStatview4.0を使用してデータ分析をした。Student's t-検定を用いて、再灌流(+)群と再灌流(-)群を比較検討した。数値はmean \pm SDで表記した。

結果

Table 1は、再灌流(+)群と再灌流(-)群の患者背景で、両群間に有意差はなかった。発症から診断まで($p = 0.55$)、

Table 1 Baseline Characteristics of Patients.

	Recanalization (+) <i>n</i> = 19	Recanalization (-) <i>n</i> = 20	<i>p</i> value
Age (years)	59.7 ± 11.2	67.9 ± 10.0	N.S.
Gender (male : female)	16 : 3	17 : 3	N.S.
Previous heart disease			
Old myocardial infarction	10.5%	5.0%	N.S.
Previous angina pectoris	26.3%	30.0%	N.S.
Coronary risk factors			
Hypertension	52.6%	47.4%	N.S.
Dyslipidemia	42.1%	26.3%	N.S.
Diabetes mellitus	36.8%	42.1%	N.S.
Smoking	42.1%	52.6%	N.S.
Duration time from onset until thrombolysis (min)	209 ± 123	209 ± 120	N.S.

Table 2 Baseline Characteristics of Patients 2.

	Recanalization (+) <i>n</i> = 19	Recanalization (-) <i>n</i> = 20	<i>p</i> value
Infarct-related lesion			
Antero-septal	47.3%	40.0%	N.S.
Inferior	47.3%	55.0%	N.S.
Posterior	5.4%	5.0%	N.S.
Vessel numbers			
one	63.0%	75.0%	N.S.
two	37.0%	25.0%	N.S.
three	0.0%	0.0%	N.S.
peak CK (IU/ℓ)	2,513 ± 1,874	3,101 ± 1,525	N.S.

診断から治療開始まで ($p=0.60$), 発症から治療開始まで ($p=0.79$) の時間でも, 両群間に有意差は認めなかった.

Table 2 は, 再灌流 (+) 群と再灌流 (-) 群の病変部位別患者背景を示すが, いずれの項目にも有意差は認めなかった. 入院時の合併症は, 再灌流 (+) 群で下壁梗塞の男性 2 例に心室細動 1 例, 洞房ブロック 1 例を認め, 再灌流 (-) 群で前壁梗塞の女性 1 例に低血圧を認めた. 後療法が必要であったのは, 再灌流 (+) 群 3 例と再灌流 (-) 群 13 例. 死亡は, 再灌流 (+) 群 0 例, 再灌流 (-) 群で再梗塞 1 例と心破裂 1 例の合計 2 例であった.

Fig. 1 は, CKMB の時間的推移を示す. 両群それぞれの時間における CKMB 活性に有意差は認めなかった. そこで両群における $\Delta 30$, $\Delta 60$, $\Delta 60-30$ を検討したところ以下の結果を得た.

[IU/ℓ]	$\Delta 30$	$\Delta 60$	$\Delta 60-30$
再灌流 (+) 群	33 ± 58	110 ± 180	78 ± 127
再灌流 (-) 群	19 ± 33	41 ± 65	22 ± 36

60 分で再灌流していなければ rescue PTCA となった例があり, 全体の 87% 34 例が 90 分まで観察できたが, デルタ値や比を検討した結果, 再灌流 (+) 群の $\Delta 60$ が最大であり, 治療開始後 60 分後の変化量 $\Delta 60$ ($p < 0.05$) と治療開始後 60 分値と 30 分値の差の $\Delta 60-30$ ($p < 0.01$) に有意差を認めた.

Fig. 2 は, $\Delta 30$, $\Delta 60$, $\Delta 60-30$ の再灌流の有無による比較を示す. $\Delta 30$ では両群間で有意差は認めなかったが, $\Delta 60$ と $\Delta 60-30$ は再灌流 (+) 群のほうが有意に高値だった.

そこで我々は, CKMB 変化量のカットオフ値を各々の Accuracy が最大となるようにとり, $\Delta 30$ では 18 IU/ℓ, $\Delta 60$ では 30 IU/ℓ, $\Delta 60-30$ では 12 IU/ℓ として再灌流の検出率と予測率を算出した.

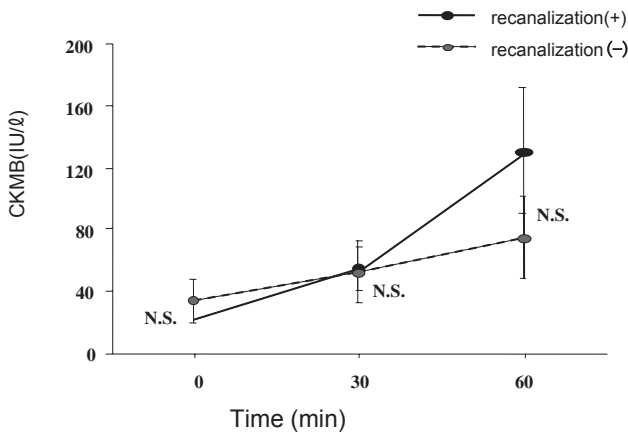


Fig. 1 Time course of CKMB activity. Values are expressed as means \pm SD.

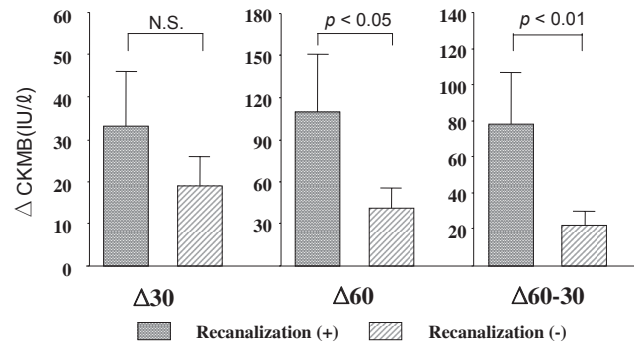


Fig. 2 Comparison among $\Delta 30$, $\Delta 60$ and $\Delta 60-30$ with or without recanalization. Values are expressed as means \pm SD.

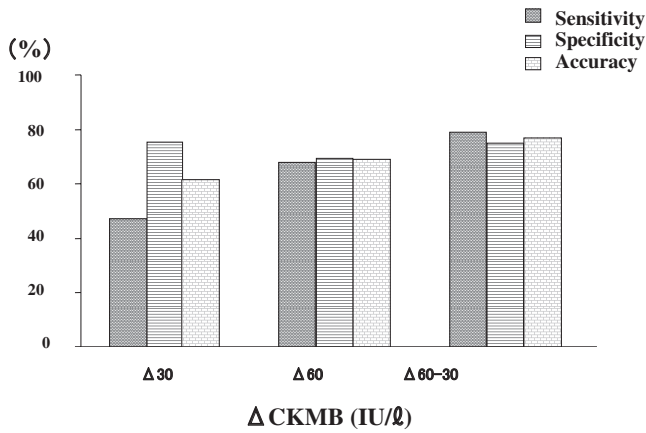


Fig. 3 Sensitivity, specificity, accuracy for recanalization by CKMB.

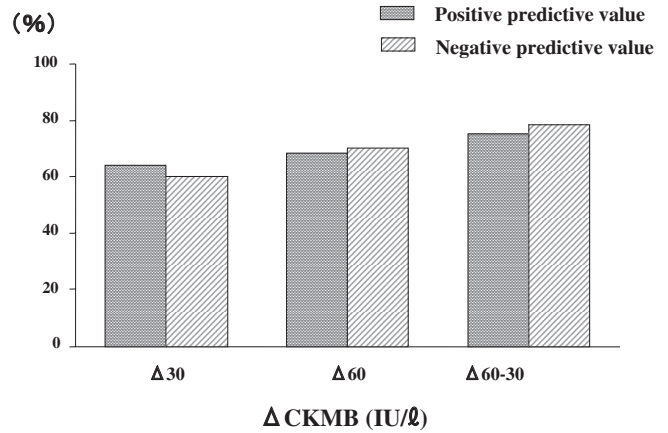


Fig. 4 Positive and negative predictive value for recanalization by CKMB.

Fig. 3はCKMBによる再灌流の検出率を示す。再灌流のSensitivityは $\Delta 30$ で47.4%, $\Delta 60$ で68.4%, $\Delta 60-30$ で78.9%と高くなっていき、再灌流のSpecificityには $\Delta 30$ で75.0%, $\Delta 60$ で70.0%, $\Delta 60-30$ で75.0%と両群間で差がなかったものの、Accuracyは $\Delta 30$ で61.5%, $\Delta 60$ で69.2%, $\Delta 60-30$ で76.9%の順に高くなっていった。

Fig. 4はCKMBによる再灌流の予測率を示す。Positive predictive valueとNegative predictive valueは、 $\Delta 30$ はそれぞれ64.3%と60.0%, $\Delta 60$ はそれぞれ68.4%と70.0%であり、 $\Delta 60-30$ がそれぞれ75.0%と78.9%で一番高値であった。

考 察

心筋逸脱酵素であるクレアチンキナーゼ (CK) やCKMB

の最高値は心筋壊死巣の大きさを反映するが、早期に再灌流したときに、wash out効果のため、実際の心筋壊死巣に比してpeak CKが大となる。それを利用すれば、CKMB活性の変化の違いで再灌流を予測できると考えられる。現在日本では、CKMB活性の測定は、Mサブユニットを阻害する抗体を用いた免疫阻止-UV法が広く利用され、通常の自動化学分析装置により約10分間で安価に測定することが可能である。CKMBは心筋において45%-50%を占めるが、残りの50%-55%はCKMMである。心筋においてもCKMMの占める割合が高いのだが、骨格筋のCKはほとんどがCKMMであり、その心筋特異性は高いと考えられる。また、CKMBはカウンターショック施行後でもその影響を受けない¹⁰⁾といわれている。

今回の我々の症例では、CKMB活性の治療開始後30分から60分の差を測定し、Sensitivityは78.9%、Specificityは75.0%、Accuracyは76.9%、Positive Predictive Value 75.0%、Negative Predictive Value 78.9%という成績で、治療開始後60分までのデータで評価可能であり、実際に臨床の場で使用する再灌流予測因子として有用であると考えられた。我々の結果ではCKMB活性の変化量が有用であったが、CKMB活性の比が有用との報告もある。Ishiiら¹¹⁾は、治療開始から30分以内の比を用いて再灌流を予測した場合、Sensitivityは83%、Specificityは100%で判定可能であったと報告している。また、Abeら¹²⁾は治療開始から60分後までの比を用いて、再灌流を予測した時のSensitivityは83%、Specificity 100%、Accuracyは92%と報告し、Zabelら¹³⁾は治療開始から90分後までの比が有用で、Sensitivityは85%、Specificityは71%、Positive Predictive Value 96%、Negative Predictive Value 63%としている。CKMB活性を再灌流予測のマーカーとすれば、少なくとも90分以内の数値を用いて2時間以内に判定が可能と考えられる。

心筋の生化学的マーカーには、CKMBの他にクレアチンキナーゼCK、ミオグロビンmyoglobin、トロポニンtropoinなどがある。CKは心筋特異性はないが簡便であり、自動分析装置のある施設であればほとんどの施設で測定可能となっていると思われる。ミオグロビンは、ラテックス凝集比濁法で10分程度で測定でき、著しくwash out効果を受け、CKMB同様有用である。心筋トロポニンは、成人の心筋は骨格筋とは異なるトロポニンアイソフォームをもつため、骨格筋のトロポニンとの交差反応はわずか1%-2%であり、その心筋特異性は極めて高いとされ、血中で検出された場合には心筋傷害によるものと判定できる。wash out効果が少なく、再疎通時も最高値は壊死巣の大きさを反映する。

その他にCKアイソフォーム比でみる方法もあり、普通の自動化学分析装置で組織型Mサブユニットを阻害するモノクローナル抗体を用いた免疫阻害法を用いて10分で測定できる。

ACC/AHAの急性心筋梗塞の早期治療ガイドライン¹⁴⁾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。再疎通療法の死亡率減少効果については欧米で血栓溶解薬と偽薬による無作為二重盲検試験が行われ^{15,16)}、血栓溶解

療法により約20%程度の死亡率減少効果が期待できる。血栓溶解薬の投与時期が、入院前か後かの成績を比較した研究¹⁷⁾では、熟練医師による急性心筋梗塞発症の正診率には差がないが、病院到着までの心室細動、ショックは増加、心死亡は減少するも全死亡には差がないとしている。一方、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ば、正診率、合併症には差がなく、死亡率は減少するという報告もあり⁴⁾、早期投与開始の有効性、安全性が認められている。第一線医療機関における経静脈的血栓溶解療法の可否については、急性心筋梗塞の確定診断がつけば、より早期の再灌流に挑戦して、良好な生命予後や心機能の改善効果を期待すべきであろう。

血栓溶解薬で再灌流が得られなかった場合にはrescue PTCAを追加したほうが良好な臨床経過をとるため、再灌流の判定が重要となる。rescue PTCAの適応については、一般的に低左心機能例、心機能改善が予測される例、重症3枝枝変例、成功率が高いことが予想される例などに有用であると考えられている。RESCUE試験¹⁸⁾では、発症8時間以内の前壁急性心筋梗塞に対するrescue PTCAは、保存療法に比べて死亡率や慢性心不全の発生率を低下させることが示された。

再灌流時に一過性に血圧および心拍数が低下する例があるが、主として下壁梗塞にみられ、Bezold-Jarisch反射と呼ばれており、再灌流の指標として特徴的所見である。血栓溶解療法中に急に血圧低下と洞徐脈がみられ、硫酸アトロピンの静注で速やかに回復する場合は再灌流が得られた可能性が極めて高い。再灌流に伴って生じる不整脈は再灌流不整脈と呼ばれ、心室期外収縮の頻発、心室頻拍、心室細動、促拍型心室調律 (accelerated idioventricular rhythm: AIVR)、洞徐脈などが特徴的である。血栓溶解薬を投与後にこれらの不整脈が出現すれば、その時点で再灌流したことが推測される。一方、急性心筋梗塞におけるこれらの不整脈の出現頻度は再灌流例と非再灌流例を比較して差がないとする報告¹⁹⁾もあり、再灌流の指標とするには問題があるとの意見もある。

研究の限界

症例数がごく少数であったため、解析の統計学的パワーに限界がある。各施設に搬送された発症6時間以内の急性心筋梗塞の症例で、患者本人と家族の了解が得られた例に

対象が限られており、患者選択のバイアスがかかっている可能性がある。本研究では、tPA開始後60分から90分でrescue PTCAの適応について検討しており、早めの追加インターベンションが一般に言われている再開通率60%–80%と比べて低い再開通率(47.5%)に影響しているかもしれない。本研究のCKMBの測定は、免疫阻害法で行われ、本邦では現在でも広く使われて簡便であるのは確かであるが、世界的には抗原量の定量法が主流で、定量法に比べて免疫阻害法は心筋特異性が低いといわれている。

結 論

血栓溶解療法早期の再灌流予測には、60分で評価できるCKMB Δ 60–30が、簡便で安価な指標として有用と考えられた。夜間などに緊急冠動脈造影がにくい施設では、CTアンジオグラフィーと組み合わせて再灌流を確認できるシステムが構築できるかもしれない。

本論文の内容は、第8回中国循環器治療研究会(広島県広島市)にて発表した。

文 献

- 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, 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.
- Zijlstra F, Jan de Boer M, Hoorntje CA, 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.
- 社団法人日本循環器学会 循環器疾患診療実態調査学術委員会. 3. 各検査・治療の実施状況 3.1 各検査・治療の全国での合計数. In: 土井義典, 堀正二, 山口徹, editors. 2006年循環器疾患診療実態調査結果報告書. 京都: 社団法人日本循環器学会; 2008. p. 11–12.
- 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 (MITI). *JAMA* 1993; 270: 1211–1216.
- Watanabe K, Nagao K, Watanabe I, Kannmatsuse K. Relationship between the Door-to-TIMI-3 flow time and the infarct size in patients suffering from acute myocardial infarction. –Analysis based on the fibrinolysis and subsequent transluminal (FAST-3) trial. *Circ J* 2004; 68: 280–285.
- Sablayrolles JL, Gait P. Visualization techniques for contrast-enhanced CT angiography of coronary arteries. In: Schoepf UJ, editor. *Contemporary Cardiology: CT of the Heart: Principles and Applications*, New Jersey: Humana Press; 2005. p.247–258.
- Garabedian, HD, Gold HK, Yasuda T, Johns JA, Finkelstein DM, Gaivin RJ, Cobbaert C, Leinbach RC, Collen D. Detection of coronary artery reperfusion with creatine kinase-MB determinations during thrombolytic therapy: correlation with acute angiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 729–734.
- Gunnar RM, Passamani ER, Bourdillon PD, Pitt B, Dixon DW, Rapaport E, Fuster V, Reeves TJ, Karp RB, Russell RO Jr. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 249–292.
- TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932–936.
- Ehsani A, Ewy GA, Sobel BE. Effects of electrical counter shock on serum creatine phosphokinase (CPK) isozyme activity. *Am J Cardiol* 1976; 37: 12–18.
- Ishii J, Nomura M, Ando T, Hasegawa H, Kimura M, Kurokawa H, Iwase M, Kondo T, Watanabe Y, Hishida H, Sotohata I, Mizuno Y. Early detection of successful coronary reperfusion based on serum myoglobin concentration: Comparison with serum creatine kinase isoenzyme MB activity. *Am Heart J* 1994; 128: 641–648.
- Abe S, Arima S, Yamashita T, Miyata M, Okino H, Toda H, Nomoto K, Ueno M, Tahara M, Kiyonaga K, Nakao S, Tanaka H. Early assessment of reperfusion therapy using cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1382–1389.
- Zabel M, Hohnloser SH, Köster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation*. 1993; 87: 1542–1550.
- ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 664–707.
- Rovelli F, De Vita C, Feruglio GA, Lotto A, Selvini A, Tognoni G. GISSI trial: early results and late follow-up. Gruppo Italiano per la Sperimentazione della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10(Suppl B): 33B–39B.
- Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet*. 1988; 2(8610): 525–530.

-
- 17) The European Myocardial Infarction Project Group. Pre-hospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-389.
- 18) Ellis SG, Van de Werf F, Riberio-daSilva E, Topol EJ. Present status of rescue coronary angioplasty: Current polarization of opinion and randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 681-686.
- 19) Miller FC, Krucoff MW, Satler LF, Green CE, Fletcher RD, Del Negro AA, Pearle DL, Kent KM, Rackley CE. Ventricular arrhythmias during reperfusion. *Am Heart J* 1986; 112: 928-932.