

原 著

急性心筋梗塞の経皮的冠動脈形成術における mutant t-PA の先行投与の有用性についての無作為比較試験 (Combining Montepase with Angioplasty Trial, COMA Trial)

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

谷口 勲

要 旨 急性心筋梗塞発症後早期に閉塞冠動脈の再灌流により十分な血流 (TIMI 3) を得ることは短期および長期予後を決定する。この治療方法としてCOMA (Combining Montepase with Angioplasty) Trialは冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention, PCI) 実施前に mutant t-PA (montepase) の通常量単回静脈先行投与の有用性を検討する前向き無作為試験である。1998年9月から2002年12月までの急性心筋梗塞 299例中規定に合った126例がPCI前に montepase を投与しない対照群 (P群: n = 68) と montepase (27,500 IU/kg) を先行投与した群 (M群: n = 58) とに無作為に割付けられた。PCI前の初回冠動脈造影でTIMI 3が得られたのはP群で7%, M群で34%であった ($P < 0.0001$)。出血性合併症はM群で1例のみであった。左心機能は1ヶ月、6ヶ月後の追跡調査でM群とP群で有意差はなかった。しかしM群をPCI前に早期再灌流されたTIMI 3群とTIMI 2以下群とに分けて比較すると、6ヶ月後の左室拡張終期容量はTIMI 3群ではTIMI 2以下群に比べ有意に低値であった ($70.1 \pm 3.3 \text{ ml/m}^2$ vs $86.8 \pm 3.5 \text{ ml/m}^2$, $P < 0.01$)。また左室駆出率はTIMI 3群ではP群に比べ有意に高値を示した ($64.4 \pm 2.7\%$ vs $58.1 \pm 1.3\%$, $P < 0.05$)。冠動脈病変については責任病変部の最小血管径 (MLD) はPCI直後よりM群で有意に大きく、6ヶ月後まで持続していた。晩期損失径 (late lumen loss) は、M群 $0.57 \pm 0.10 \text{ mm}$, P群 $0.80 \pm 0.10 \text{ mm}$ とM群で少ない傾向を示した ($P = 0.0611$)。以上の結果より急性心筋梗塞発症時におけるPCI前に mutant t-PA (montepase) の通常量の単回静脈注射先行投与は、より早期の再灌流が可能であり、安全で6ヶ月後の心機能を維持し、再狭窄の予防にも有用である。

Key Words : 急性心筋梗塞 (AMI), 遺伝子変位型組織プラスミノゲンアクチベーター (mutant t-PA), 経皮的冠動脈形成術 (PCI), 併用療法

緒 言

急性心筋梗塞では、責任冠動脈を早期に再灌流をすることが、救命や長期予後に重要である¹⁾。現在、再灌流の方法は経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention, PCI) と血栓溶解療法 (intravenous thrombolysis, IVT) とがあるがいずれが優れているかは未だ議論のあるところである。PCIはIVTより確実に高い再灌流率を得られるが、設備と熟達した医師を必要とするため、対象が限定され処置時間の遅れ

ができる。一方IVTは血栓を溶解できるが、動脈硬化病変は残存し効果は限られる。従来PCIの前にIVTを行うことはPCIの成功率を低下させ、またPCI後の心事故や出血を併発すると考えられてきた^{2,3)}。そのため近年までIVTとPCIは両立し得ない治療法と考えられてきた。しかし、1999年Rossら⁴⁾は急性心筋梗塞症例のPCI前に低用量の組織型プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator, t-PA) を先行投与し有用性と安全性が得られることを報告し、この両者の併用療法が注目された。さらに本邦 (エーザイ株式会社) で半減期の長い mutant t-PA (montepase) が開発され、単回静脈注射で早期再灌流が可能となった。このため急性心筋梗塞発症時に montepase による早期再灌流を行い、引き続いてPCIで十分な灌流を確保する治療法が可能となる。しかし mutant t-PA とPCIの効果と安全性につい

平成15年2月28日受付, 平成15年5月16日受理
別刷請求先: 谷口 勲

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50
獨協医科大学越谷病院 循環器内科

ては確立されていない。

本研究 (Combining Montepulse with Angioplasty Trial, COMA Trail) は急性心筋梗塞患者で責任冠動脈の早期再灌流にPCI前にmontepulseを通常量先行投与する併用療法の有用性と安全性を明らかにすることを目的とした単一施設による前向き無作為試験である。

対象及び方法

1. 対象

1998年9月より2002年12月の4年3ヶ月に獨協医科大学越谷病院循環器内科に急性心筋梗塞で入院した連続299例中、発症12時間以内の来院で、75歳未満で、研究参加の同意が得られた126例が登録された。急性心筋梗塞の診断は30分以上持続する虚血に伴う典型的な胸痛、心電図上隣接2誘導以上で0.2 mVの以上のST上昇、かつCK-MB値の正常上限 (25 U/L) の2倍以上の上昇で行なった。除外された173例の内訳は75歳以上37例、12時間以上79例、他院で血栓溶解剤投与8例、心原性ショック6例、6か月以内のPCI 2例、重症高血圧 (180/110 mmHg以上) 8例、上部消化管出血の既往4例、その他29例でとなっていた。除外規定として1) 1年以内の脳血管障害2) 外傷あるいは大手術3) 出血性疾患4) 大動脈解離5) 病院到着時の重症高血圧 (180 / 110 mmHg以上) 6) 心原性ショック7) 6ヶ月以内のPCI、冠動脈バイパス術の既往とした。なお本研究は獨協医科大学越谷病院倫理委員会の規程に従い、参加同意は患者本人、家族に必要な事項を説明して同意を文章により取得して行われた。

2. 方法

登録された症例は、全例にアスピリン81 mgの内服とヘパリン12,000 U/日持続点滴を開始し急性心筋梗塞の標準的治療をおこなった。その後の研究計画はFigure. 1に示す。登録時に封筒法で無作為オープンにmontepulse投与群 (M群) と投与しない対照群 (P群: placeboを用いない) に割り付けし、投与群では直ちにmontepulse (27,500U/kg) を約2分で静注投与した。その後両群とも全例で可及的速やかに冠動脈造影をSIMENS社製 (COROSCOPE) で通常の方法により施行し、多方向造影から責任冠動脈の血流状態をThrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 分類⁵⁾で評価した。この結果TIMI 2以下の症例又はTIMI 3で50%以上の狭窄残存を認めた症例に対しPCIを引き続き施行した。PCI中に冠動脈解離、リコイル、壁不整残存の認められた症例に対しては積極的にステントを留置した。ただしTIMI評価時に責任冠動脈が再灌流した左

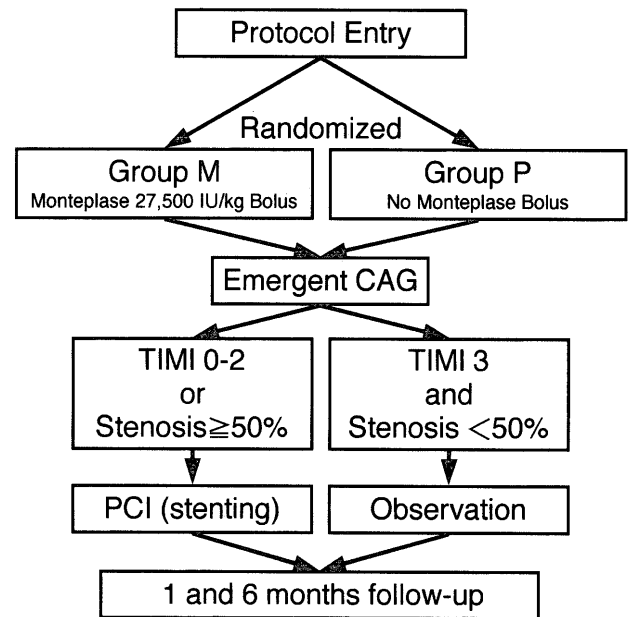


Fig. 1 Scheme of trial design

Patients were randomly assigned to receive (Group M) or not receive (Group P) a bolus injection of montepulse. All patients underwent emergent CAG. PCI was performed in patients who did not obtain TIMI 3 flow or in patients who obtained TIMI 3 flow but with over 50% stenosis in the diameter of the infarct-related artery. Coronary stenting was added, if necessary. In all patients, left ventricular volumes and ejection fraction were calculated at the 1-month and 6-months follow-up. CAG = coronary angiography; PCI = percutaneous coronary intervention; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction trial

主幹冠動脈部狭窄、三枝病変、またはPCIに不適当な病型であった症例には冠動脈バイパス手術を推奨しPCIは施行しなかった。後療法としてPCI後2日間はヘパリンの持続点滴静注 (12,000 U/日) を行い、ステント留置症例は留置直後よりチクロピジン200 mg/日を追加した。冠血管拡張薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は初期より内服投与を推奨し、β遮断薬の使用は患者の状態に応じて適宜行った。

1) 胸痛発症から当院に到着までの搬送時間、2) 到着後よりPCIによる責任冠動脈の初回バルーン拡張までの時間、3) 緊急冠動脈造影終了から初回バルーン拡張までの時間の3つの時間を測定した。さらにPCIの成功率、合併症の頻度を両群で検討した。その後追跡調査を続け急性心筋梗塞発症後1ヶ月後及び6ヶ月後に左室造影及び冠動脈造影を施行し、左室拡張終期容量係数 (end diastolic volume index, EDVI) と左室収縮終期容量係数 (end systolic volume index, ESVI) を計測し左室駆出率

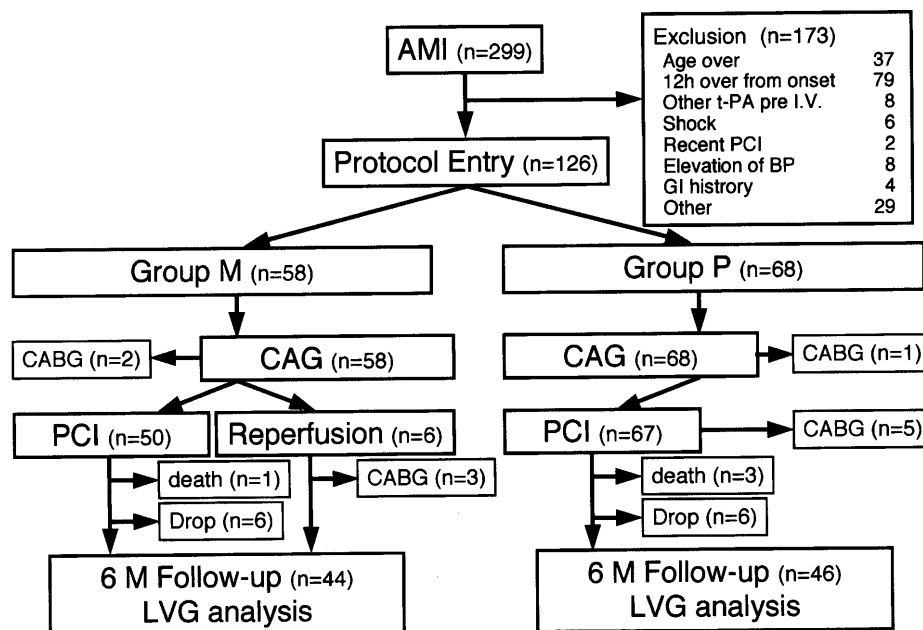


Fig. 2 Flow of participants through the trial
Patients were excluded if there were any contraindications to thrombolytic therapy, cardiac shock and recent PCI.

(ejection fraction, EF) を算出した。定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiography, QCA) の検討は SIMENS 社製 QUANTCOR による自動辺縁描出法を用い、最小血管径の中樞側と末梢側で正常な部位より対照血管径 (reference diameter, RD), 最小血管径 (minimal lumen diameter, MLD) を計測し晚期損失径 (late lumen loss), 狭窄率を算出した。再狭窄の定義は6ヶ月後の造影において内腔径で狭窄率が50%以上ある場合とし、再狭窄率及び再血行再建率 (target lesion revascularization, TLR) を両群で比較した。

統計解析

結果は平均±標準偏差 (Mean ± SD) で表記した。統計的処理は2群間の連続変数に関する解析には対応のないt検定または Mann-Whitney のU検定を、カテゴリー変数には χ^2 検定を用いた。群間内の連続変数の解析には Wilcoxon の符号順位検定を用いた。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての解析システムは Macintosh コンピューターの Stat View 5.0 (Abacus concept Inc. Berkely, CA, USA) を用いた。

結果

登録された126例はM群58例、P群68例に割り付けられた。追跡期間は 31.8 ± 1.4 ヶ月で、1ヶ月造影は117/126 (93%) で施行し、6ヶ月造影は 6.6 ± 0.1 ヶ月で90例に行われた。6ヶ月後の造影を行なった症例は

M群44例 (エントリー時からの脱落14例: 死亡1例, CABG 5例, 追跡不可能6例, 追跡調査中2例) であった。P群では46例 (エントリー時からの脱落22例: 死亡3例, CABG 6例, 追跡不可能6例, 追跡調査中7例) に6ヶ月後の造影を行なった。(Fig. 2).

1. 背景因子

両群間で年齢, 性別, 冠危険因子の頻度, 胸痛出現から当院搬入までの時間, 最高CPK-MB値に有意差はなかった。(Table 1)

2. 初回冠動脈造影における再灌流率及びPCI成功率

初回冠動脈造影での責任冠動脈の再灌流率は, TIMI 3がM群20例34%で, P群5例7%より有意に ($P < 0.0001$) 多く, monteplase投与がPCI前の再灌流率を有意に高めていた (Fig. 3).

PCIはM群58例中51例, P群68例67例に施行され, PCI初期成功率とステント留置率は, それぞれM群96.1%・80.4%, P群92.5%・67.2%と両群間に有意差はなかった。またPCI手技中を含めたNo reflow現象はM群6% (3/51), P群21% (14/67) とM群で有意 ($P < 0.05$) に低率であった。

3. 再灌流までの経過時間 (Table 2)

胸痛発症から当院に到着までの時間, 到着時間よりPCIによる責任冠動脈の初回バルーン拡張開始までの時

Table 1 Baseline Characteristics

	Group M	Group P	p value
Number	58	68	
Age	56.4 ± 1.3	58.9 ± 1.0	N.S.
Sex (F/M)	8/50	12/56	N.S.
<i>Risk Factors</i>			
Hypertension (%)	53	54	N.S.
Diabetes (%)	29	43	N.S.
Hyperlipidemia (%)	46	31	N.S.
Smoking (%)	69	69	N.S.
Family history (%)	15	15	N.S.
Previous AMI	1	1	N.S.
Time to hosp. from onset (min)	254.9 ± 23.4	227 ± 17.4	N.S.
CPK - MB (Max)	323.6 ± 30.4	330.0 ± 27.1	N.S.
<i>Angiographic findings</i>			
LAD/CX/RCA	27/3/28	39/4/25	N.S.
LAD/CX/RCA	34/17/7	35/24/9	N.S.

(Mean ± SD)

abbreviation : M ; montepase P ; control AMI ; acute myocardial infarction
VD ; vessel disease LAD ; left anterior descending CX ; circumflex
RCA ; right coronary artery

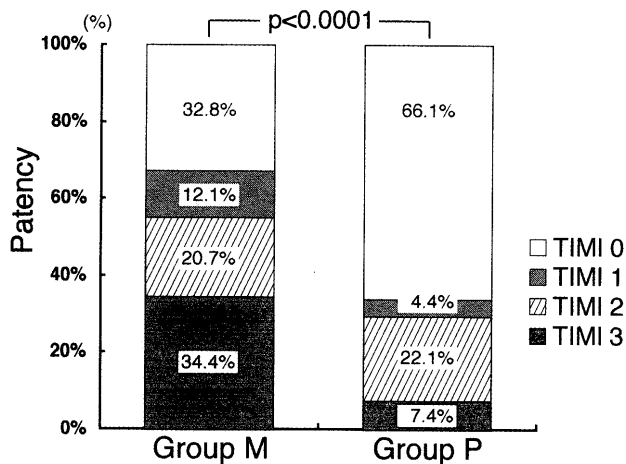


Fig. 3 Patency of the infarct related artery in the initial CAG
TIMI 3 flow was obtained in 34% of Group M, but
in 7% of Group P ($p < 0.0001$).

間は両群に有意差を認めなかった。緊急冠動脈造影終了から初回バルーン拡張開始までの時間ではM群で有意に短かった (10.5 ± 0.8 vs 14.6 ± 1.2 分, $P < 0.01$)。

4. 合併症及び経緯

入院中 (平均入院期間 M 群 : 31.8 ± 13 日, P 群 : 32.3 ± 1.2 日) の合併症は Table 3 に示すが, M 群に死亡

Table 2 Comparison of reperfusion time

Time (min)	Group M	Group P	p value
Hospitalization to Balloon	125.9 ± 10.4	112.8 ± 4.9	NS
Emergent CAG to Balloon	10.5 ± 0.8	14.6 ± 1.2	< 0.01

abbreviation : M ; montepase P ; control Balloon ; PCI treatment
CAG ; coronary angiography

Table 3 Clinical Events in Hospital

	Group M	Group P	p value
Intracerebral bleeding	1/58	0/68	N.S.
Major hemorrhage	0/58	0/68	N.S.
Death in follow-up	1/58	3/68	N.S.
VT of Vf	4/58	13/68	N.S.
Reinfarction	1/58	1/68	N.S.
No-reflow	3/51	14/67	< 0.05
SAT	0/58	1/68	N.S.

abbreviation : VT ; ventricle tachycardia Vf ; ventricular
fibrillation SAT ; sub-acute thrombosis

1例, 脳出血1例, 心室頻拍・心室細動4例, 再心筋梗塞1例, No-reflow現象3例を認め, P群では死亡3例, 心室頻拍・心室細動は13例, 再梗塞1例, No-reflow現象14例, 亜急性冠閉塞1例を認めたが, No-reflow現象頻度の他は両群間で有意差はなかった。

Table 4 Left Ventricular Function Analysis

1 Month after	EDVI	ESVI	EF
Group P	74.2 ± 2.5	32.2 ± 1.7	57.4 ± 1.2
Group M	75.9 ± 2.8	33.8 ± 2.4	57.2 ± 1.8
M 0-2	80.3 ± 3.2	38.3 ± 3.0	54.2 ± 2.4
M 3	65.9 ± 4.9	23.8 ± 2.1	63.9 ± 1.5
6 Month after	EDVI	ESVI	EF
Group P	77.4 ± 3.2	33.4 ± 2.1	58.1 ± 1.4
Group M	81.6 ± 2.3	33.4 ± 2.1	55.7 ± 1.4
M 0-2	86.8 ± 3.5	42.4 ± 3.4	51.9 ± 2.6
M 3	70.1 ± 3.3	25.6 ± 3.2	64.4 ± 2.7

abbreviation : M-0-2 ; TIMI classification 0, 1, 2 M-3 ; TIMI classification 3

M ; monteplase P ; control

* P < 0.05

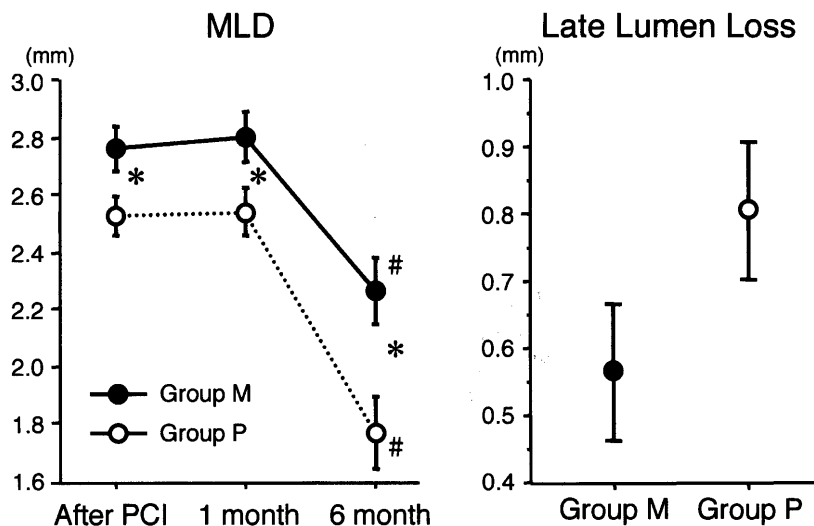


Fig. 4 Quantitative coronary angiographic results

The minimal lumen diameter (MLD) immediately after PCI was larger in the monteplase group, and the difference was even greater at 6 months than in the control group (*p < 0.05 vs Each Group, #p < 0.001 vs Pre). There was slightly less late lumen loss (Late Loss) in the Group M than in Group P.

5. 左室容積と駆出率

1ヶ月後と6ヶ月の追跡時点でEDVI, ESVI, EFはM群, P群の両群間の検討では有意差を認めなかった。しかしM群をPCI前に早期再灌流されたTIMI 3群(M 3群)14例とTIMI 2以下(M 0-2群)群30例, P群46例の3群で比較すると, 6ヶ月後のEDVIは, TIMI 3群でTIMI 2以下群より有意に小さく(70.1 ± 3.3 ml/m² vs 86.8 ± 3.5 ml/m², P < 0.01), EFはTIMI 3群でP群より有意に大きい値(64.4 ± 2.7% vs 58.1 ± 1.3%, P < 0.05)を示した(Table 4)。

6. 冠動脈造影の評価

QCAで正確に計測でき追跡可能であった症例の6ヶ月後の再狭窄率はM群32例中8例(25%), P群36例中15例(35%)とM群で低率であった。再血行再建率はM群15%(6/41), P群20%(9/46)であった。最小血管径(MLD)はPCI直後よりM群で有意に大きく6ヶ月後まで持続していた。晩期損失径(late lumen loss)は, M群0.57 ± 0.10mm, P群0.80 ± 0.10mmとM群が低い傾向(P = 0.0611)を示した(Fig. 4)。

考 察

1. PCIとIVTの比較

これまで急性心筋梗塞発症時の再灌流療法として、PCIとIVTの効果については議論の多いところである。しかしIVTの場合t-PA投与でも再灌流率が約60%に過ぎないことから、より高率に確実な再灌流が得られるPCIが良いとする報告が多い⁶⁾。これに対して1997年のGUSTO-II b⁷⁾ではIVTと比較した場合PCIの利点は他の無作為比較試験で示されたよりも少なく、6ヶ月後の死亡率に有意差はないという結果であった。更にこの試験では、病院到着からPCI開始までの時間が1時間以上のとき死亡率が高いと報告されている⁸⁾。2000年Cannonら⁹⁾はPCI(primary-PTCA)を施行した急性心筋梗塞約27,000例において病院到着から最初のバルーン拡張による再灌流が得られるまでの時間が長い程死亡率が上昇すると報告し、この時間を考慮したうえで再灌流療法を選択すべきとしている。更に2001年Stoneら¹⁰⁾はPAMI trialのメタ解析で、PCI前にTIMI 3の再灌流が得られていた場合6ヶ月後までの死亡が一例もなく、薬剤によるPCI前の早期再灌流が必要で有ると報告している。このように急性心筋梗塞発症直後のIVTの効果が再注目されている。そこで、初回冠動脈造影時にTIMI 3を得られた症例に対してPACT Trialではalteplase 50 mgをsecond bolusしているが、本研究ではdirect PCIの適応に合わせ残存狭窄50%以上の症例にPCI(immediate PCI)を追加施行し併用療法を推進させた。

2. PCIとIVTの組合せ

PCIは設備と熟練した医師を要するため可能な施設が限られる。本邦ではPCIが広く普及しているが、それでも急性心筋梗塞患者のすべての患者がそうした施設に直接搬送され、発症早期にPCIを受けられるわけではない。また病院到着後処置に遅れることもある。このような現状からは、一次及び二次医療機関などでIVTを行った後専門機関に搬送してPCIを行う治療が良い¹¹⁾と思われる。しかし過去にIVTを先行するとPCIの成功率は低下し、出血などの合併症が増し、冠動脈バイパスの追加処置が増加すると報告^{2,3)}されて以来、IVTとPCIとの併用療法は行われなくなった。しかしこれらの報告は、いずれも10年以上前の成績であり、その後器具が改良されPCI手技が向上し、ステントが導入された現在では再考が必要と思われる。さらに近年になり、PACT trial⁴⁾でPCI前の早期再灌流目的での低用量t-PA(alteplase 50 mg)を先行投与の有用性と安全性が報告

されて以来PCIとIVTの両者の併用療法が見直されてきた。

3. monteplase 先行投与の有効性

我々が本研究で用いたmonteplaseは従来のt-PA(recombinant t-PA)異なり、遺伝子組換え技術の応用によってアミノ酸配列を置換(84番目のシステインをセリンに置換)することにより血中半減期が24分(recombinant t-PA:6分)と延長している¹²⁾。これにより従来のt-PAの投与法は点滴静注が必要であったのに対し、monteplaseは単回静注による投与が可能で、高い再灌流率を示し、容易に早期の再灌流が得られると考えられている¹³⁾。monteplaseの投与量はPCI前に早期の再灌流を得ることを考慮して常用量(治験にて60分後再灌流率79%)の27,500 U/kgとした。本研究の結果では初回冠動脈造影時にmonteplase先行投与群はTIMI 3が対照群に比べ有意に高率で、monteplase投与がPCI前の再灌流率を有意に高めていることを明らかにした。M群において緊急冠動脈造影終了から初回バルーン拡張時間までの時間が有意に短いが、これはPCI前の再灌流によりワイヤー操作やカテーテルの選択などが容易であったことが起因すると思われる。本研究では病院到着よりバルーン拡張までの時間に有意差を認めていないが、バルーン拡張に至るまでの各過程で時間を短縮することが必要であると思われる。

かつてIVTの先行処置は後続して行うPCIの成功率を低下させるとされてきたが、本研究におけるPCI成功率はmonteplase先行投与群と対照群の両群で差は認めず、さらにPCI手技開始より最終造影までの期間で手技中に一過性のもも含めたNo reflow現象の出現はmonteplase先行投与群で有意に少なかった。両群でステント留置率に有意差を認めないがP群で低率であり、これはP群でNo reflow現象が多かった事が関与している可能性が考えられた。現在急性心筋梗塞発症時の治療は冠動脈主分枝の早期再灌流と狭窄病変の十分な拡張に重点が置かれている。しかし心筋保護の観点からは早期の心筋内微小循環の改善を促進することが必要であり、このための各種薬剤とPCI(ステントを含む)の併用療法¹⁴⁾が急性心筋梗塞の治療として重要であると思われる。

本研究で1ヶ月後、6ヶ月後の追跡による左室収縮機能はmonteplase先行投与群と対照群で有意差はなかった。これはPACT trialと同じ結果であった。しかし本研究ではmonteplase先行投与群でPCI前の早期に責任冠動脈の血流がTIMI 3と十分に得られた群20例があり、monteplase先行投与でも十分な血流が得られなかったTIMI 2以下群でPCIによってTIMI 3の十分な血流が得

られた38例を比較検討した。TIMI 3群は6ヶ月後で左室拡張期終期容量が有意に小さく、左室駆出率も有意に高値であった。またTIMI 2以下群と対照群ではこれらに差はなかった。これは治療法に関わらず早期再灌流とその後の安定した冠血流保持が左室リモデリングの抑制、慢性期心機能の維持に重要であることを示している。またmonteplase先行投与によるより早期の血流確保が長期経過後の左室機能を保持することを示した。

責任冠動脈病変の経過については、monteplase先行投与群は対照群に比べ病変部の最小血管径(MLD)がPCI直後より大きく、さらに6ヶ月後まで持続されており、晩期損失径(late lumen loss)が少なく、結果的に再狭窄が低率であった。monteplase先行投与による壁在血栓の減少が再狭窄予防に一役を担う可能性が示唆されるが、monteplaseが内膜増殖そのものを抑制する可能性も考えられ今後さらに分子生物学的検討が必要である。

責任冠動脈の再灌流までに要する処置時間については、患者搬送からPCI施行まで地域によってはある程度時間がかかり得ることは止むを得ない。これに対し、完全でなくとも早期血流再開を得るのにmonteplaseの先行投与は搬送からPCIまでの時間の遅れを埋めることが可能であり、急性心筋梗塞の治療戦略として安全かつ有用と思われた。

4. monteplase先行投与の合併症

PACT trialでは出血性合併症を減少させるためt-PAの投与量を低用量とした。しかし本研究ではPCI前の高い再灌流率を得ることを目的にmonteplaseの投与量をあえて常用量(27,500 U/kg)とした。その結果は1例で軽度の脳出血併発があった。しかしこの症例は急性期血圧変動が180 mmHgまで激しく変動し、血圧上昇が誘因になったと思われた。その他、輸血を必要とするような重篤な局所の出血性合併症は認められなかった。本研究ではmonteplase投与群では単回静脈投与から初回冠動脈造影までの時間は平均60.8分でmonteplaseの半減期(約24分)を過ぎており、この事が出血合併症を増加させなかった一因と思われる。

5. 本研究の限界

本研究は単一施設の小規模であること、また血栓溶解療法の適応のない症例では本研究プロトコルを行うことはできず、すべての症例にこの治療法を適応できないことも挙げられる。しかし、個々の施設においてPCI手技の遅れは少なからず存在し、PCI施行まで時間がかかる場合にも早期の再灌流が可能であると思われる。また

monteplase先行投与はPCIのできない一次・二次医療機関でも行う事ができ、更に早期の再灌流を得られる可能性があると思われる。

結 語

急性心筋梗塞発症時に責任冠動脈の早期再灌流を目的に通常量のmutant t-PA(monteplase)を経皮的冠動脈形成術に先行して単回静脈投与することは安全であり、6ヶ月経過後の心機能を維持し、再狭窄の予防にも有用である。

謝 辞 稿を終えるにあたり、本研究のご指導とご校閲を賜りました恩師諸岡成徳教授に甚大なる謝意を表するとともに、終始ご指導いただいた井上晃男講師はじめ本研究に協力してくれた獨協医科大学越谷病院循環器内科教室員各位さらにmonteplaseに関する情報を御提供いただいたエーザイ株式会社の西木良一氏に深謝致します。なお、本論文の論旨の一部を第66回日本循環器学会総会シンポジウム、第10回日本心血管インターベンション学会総会シンポジウム、52nd American College of Cardiologyにて発表した。

文 献

- 1) Grines CL : Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction ? Primary angioplasty - the strategy of choice. *N Engl J Med*, **335** : 1313 - 1316, 1996.
- 2) O'Neill WW, Weintraub R, Grines CL et al. : A prospective, placebo - controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation*, **86** : 1710 - 1717, 1992.
- 3) SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis ?) Trial Study Group : SWIFT trial of delayed elective intervention vs conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *BMJ*, **302** : 555 - 560, 1991.
- 4) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al. : 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*, **34** : 1954 - 1962, 1999.
- 5) The TIMI study group : Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, **320** : 618 - 627, 1989.

- 6) Grines CL, Browne KF, Marco J et al. : A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*, **328** : 673 - 679, 1993.
- 7) 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*, **336** : 1621 - 1628, 1997.
- 8) Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr et al. : Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction : results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO - IIb) trial. *Circulation*, **100** : 14 - 20, 1999.
- 9) Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT et al. : Relationship of symptom - onset - to - balloon time and door - to - balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*, **283** : 2941 - 2947, 2000.
- 10) Stone GW, Cox D, Garcia E et al. : Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction : analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*, **104** : 636 - 641, 2001.
- 11) Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC et al. : Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction : A meta - analysis. *JAMA*, **283** : 2686 - 2692, 2000.
- 12) Suzuki S, Saito M, Suzuki N et al. : Thrombolytic properties of a novel modified human tissue - type plasminogen activator (E 6010) : a bolus injection of E 6010 has equivalent potency of lysing young and aged canine coronary thrombi. *J Cardiovasc Pharmacol*, **17** : 738 - 746, 1991.
- 13) Kawai C, Yui Y, Hosoda S et al. : A prospective, randomized, double - blind multicenter trial of a single bolus injection of the novel modified t - PA E 6010 in the treatment of acute myocardial infarction : comparison with native t - PA. *J Am Coll Cardiol*, **29** : 1447 - 1453, 1997.
- 14) Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM et al. : Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction : results from the SPEED (GUSTO - 4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol*, **36** : 1489 - 96, 2000.

Injection of Montepase Prior to PCI Maintains LV Function and Prevents LV Remodeling in Acute Myocardial Infarction : Combining Montepase with Angioplasty (COMA) Trial

Isao Yaguchi

Department of Cardiology, Koshigaya Hospital. Dokkyo University School of Medicine. Koshigaya Saitama, 343-8555 Japan

INTRODUCTION & HYPOTHESIS : In the treatment of acute myocardial infarction, rapid reperfusion of the infarct-related artery is important to improve mortality and the long-term prognosis. But there is still controversy over whether we should select thrombolysis or PCI (percutaneous coronary intervention) as the method of reperfusion. The Combining Montepase (a mutant t-PA developed in Japan) with Angioplasty (COMA) trial is a prospective, randomized trial for evaluating the effectiveness of montepase administration prior to emergent PCI in acute myocardial infarction. **METHOD :** Out of 299 consecutive acute myocardial infarction from 1998 to 2002, we enrolled into the COMA trial 126 patients who were under 75 years of age and had been admitted within 12 hrs after the onset of AMI. Patients were randomly assigned to receive direct PCI (control, group P, n = 68) or PCI followed by pre-treatment with intravenous montepase (27,500 IU/kg, group M, n = 58). **RESULTS :** Primary end-point of this trial was left ventricular function at 6 months follow-up. In the initial CAG before PCI, TIMI-3 flow was obtained in 34% of group M, but in only 7% of group P ($P < 0.0001$). There was no significant difference in the PCI suc-

cess rate, major cardiac or bleeding complications in both groups. No reflow phenomenon in group P was observed more frequently than group M (21% vs 6%, $P < 0.05$). There was no significant difference in EF between both groups. Thus, we divided the group M into sub-groups according to whether or not TIMI-3 flow was observed at initial CAG. In the group M with TIMI-3 flow, LVEDVI was smaller and the EF was greater than Group P (64.4 ± 2.7 vs 58.1 ± 1.3 , $P < 0.05$). QCA results showed that the minimal lumen diameter was larger in the montepase group M immediately after PCI, and the difference was even greater at 6 months. **CONCLUSION :** Intravenous injection of montepase can promote rapid reperfusion and appears to maintain LV function, to suppress LV remodeling and late restenosis. We propose a combination therapy of PCI with montepase injection in order to achieve reperfusion as early as possible.

Key Words : acute myocardial infarction (AMI), mutant tissue-plasminogen activator (mutant t-PA), percutaneous coronary intervention (PCI), combination therapy