

原 著

# プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) 動態からみた急性心筋梗塞時の冠血管形成術における モンテプラゼ先行投与の影響

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

渡辺淳一郎

**要 旨** 急性心筋梗塞 (AMI) の治療法として遺伝子変異型組織プラスミノゲンアクチベーター (mutant t-PA) であるモンテプラゼ 27,500 IU/kg の単回静脈先行投与と経皮的冠動脈形成術 (PCI) の併用療法の妥当性を血漿プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) 動態から検討した。AMI 患者 126 例を併用療法群 (C 群) 58 例と PCI 単独施行群 (P 群) 68 例とに無作為に割付けし、血漿 PAI-1 抗原量を LPIA 法で経時的に測定した。C 群では初回冠動脈造影時 TIMI II-III が得られた症例は TIMI 0-I だった症例に比べ、搬入時 PAI-1 抗原量が有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。PAI-1 抗原量は両群とも搬入時に正常基準値より高値であり、PCI 後さらに上昇を認め 24 時間後までにピーク (C 群:  $147.6 \pm 16.2\%$ , P 群:  $195.6 \pm 28.5\%$ ) を示した。しかし、その経時変化は両群間で有意差はなかった。ステント非留置症例では、48 時間後の PAI-1 抗原量は P 群では C 群に比べ有意に ( $P < 0.05$ ) 高値であった。以上の結果より、AMI 発症早期に通常量の mutant t-PA であるモンテプラゼの単回静脈投与は血漿 PAI-1 動態に影響を与えず、また本剤の先行投与は PCI との併用療法で PAI-1 動態に影響しないことが明らかとなった。

**Key Words** : 急性心筋梗塞 (AMI), 遺伝子変異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, プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1)

## 緒 言

急性心筋梗塞 (Acute Myocardial Infarction, AMI) の発症にプラーク破綻と血栓形成が関与することが知られている<sup>1)</sup>。

血栓形成過程では線溶能低下が認められ、これは組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue-Plasminogen Activator, t-PA) とプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (Plasminogen Activator Inhibitor - 1, PAI-1) のバランスの破綻、特に PAI-1 活性の上昇によって起こる。従来より使用されてきた recombinant t-PA 製剤は、PAI-1 活性上昇による、線溶能低下が知られている<sup>2,3)</sup>。

近年、単回静脈投与が可能な遺伝子変異型 (mutant) t-PA 製剤が使用可能となり、AMI 急性期の PCI の問題である施行可能な施設が限られている、搬入後再灌流が得られる時間が長いほど予後が悪くなる、等の欠点を補う目的で、我が国でも血栓溶解剤先行投与と PCI との併用療法を積極的に取り入れている施設もみられる。我々の施設では、我が国で開発された mutant t-PA 製剤モンテプラゼと PCI の併用療法の有効性、安全性を検討する COMbining Montepulse with Angioplasty trial (COMA trial) を推進中である<sup>4)</sup>。

急性心筋梗塞における併用療法と凝固系のそれぞれの検討は多いが、併用療法における凝固系の検討は少ない。

本研究は、併用療法における mutant t-PA 製剤が PAI-1 活性に及ぼす影響を明らかにする目的で行われた。

平成 15 年 2 月 28 日受付, 平成 15 年 5 月 28 日受理  
別刷請求先: 渡辺淳一郎

〒 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

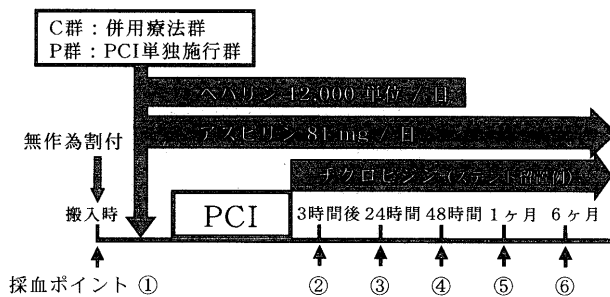


図1 COMA trialのプロトコール

搬入時全例にアスピリン81 mg/日の内服とヘパリン12,000単位/日持続点滴を開始した。登録時無作為に常用量のモンテプララーゼ(27,500 IU/Kg)単回静注投与後にPCIを施行する併用療法群(combination therapy)群(C群)とPCI単独施行群(P群)に割付した。PCI施行前、全例ヘパリンを5,000単位経静脈投与した。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単位/日)を行い、ステント留置症例は留置直後からチクロピジン200 mg/日を追加投与した。採血ポイントは①搬入時、②3時間後、③24時間後、④48時間後、⑤1ヶ月後、⑥6ヶ月後と経時的に行った。

## 対象および方法

### 1. 対象

1998年9月～2002年12月までに当科に入院したAMI連続299症例中、発症12時間以内、75歳以下のCOMA trialに登録された126例を本研究の対象とした。AMIの診断は30分以上持続する胸痛、心電図で0.2 mV以上のST上昇、と血中Creatine phosphokinase-MB(CK-MB)値の正常上限(25 IU/L)の2倍以上上昇を満たす場合とした。又除外規定としてt-PA製剤の投与禁忌である①1年以内の脳血管障害②頭蓋内或いは脊髄の手術又は傷害を2ヶ月以内に受けた患者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⑦6ヶ月以内のPCI、冠動脈バイパス術(Coronary Artery Bypass Grafting, CABG)の施行例とした。

### 2. 方法

#### 1) 対象例の治療と割り付け

AMI診断直後より、全対象例にアスピリン81 mg/日の内服とヘパリン(12,000単位/日)持続点滴を行った。対象例は登録時無作為に常用量(27,500 IU/Kg)のモンテプララーゼ単回静注投与後にPCIを施行する併用療法(Combination therapy)群(C群)、とPCIのみ単独施行する対照群(P群)に割り付けした。両群とも全例で直ちに冠動脈造影を施行した。責任冠動脈の血流は

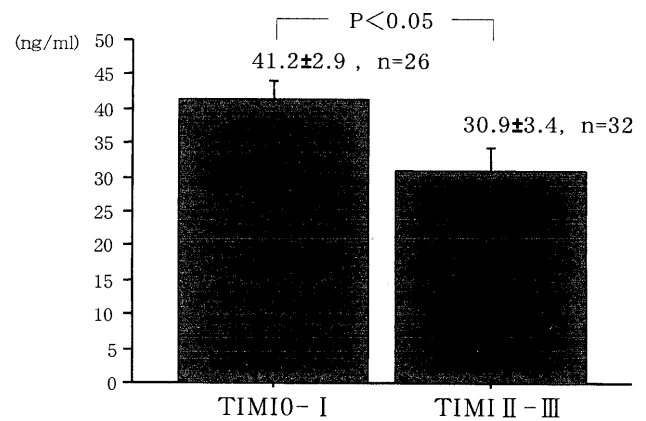


図2 早期再灌流とPAI-1抗原量

Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 分類<sup>5)</sup>で評価し、TIMI IIまでの症例またはTIMI IIIでも50%以上の残存狭窄を認めた症例に対し、PCIを引き続き施行した。PCI施行前、全例にヘパリンを5,000単位単回静脈投与し、さらに冠動脈内に硝酸イソゾルビド5 mgを投与した。左冠動脈主幹部病変あるいは重篤な3枝病変などPCIに不適応な症例は、PCIよりもCABGを推奨した。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単位/日)を行い、ステント留置症例は留置直後からチクロピジン200 mg/日を追加投与した(図1)

#### 2) PAI-1の経時的測定

採血は駆血帯を用いず動脈より経時的に行った。採血ポイントは搬入時、3時間後、24時間後、48時間後、1ヶ月後、6ヶ月後とした(図2)。6ヶ月後の確認冠動脈造影時までに合併症(死亡、心筋梗塞、ステント内血栓、再血行再建、脳血管障害)が生じた場合、外来受診しない等、他の理由でフォローアップ不可能となった場合にはその時点で試験終了とした。

#### 3) 血漿PAI-1測定法

血漿PAI-1はLPIA(Latex Photometric Immunoassay)法<sup>6)</sup>を用いPAI-1抗原量として測定した。本法では血漿中に存在する活性型free PAI-1、潜在型free PAI-1、t-PA・PAI-1複合体、ウロキナーゼ(u-PA)・PAI-1複合体からなる総量のPAI-1抗原量を測定している。PAI-1抗原量の正常基準値は、滋賀医科大学において健康者を対照とした測定結果から得られた $10.8 \pm 8.1$  ng/mlとした。

#### 4) 統計解析

結果は平均±標準偏差(Mean ± SD)で表記した。統計学的処理は、2群間の連続変数に関する解析は対応のないt検定またはMann-WhitneyのU検定を、カテ

表1 対象患者背景

	C群	P群	P
症例数	58	68	
年齢	56.4 ± 1.3	58.9 ± 1.0	NS
性別 (女/男)	8/50	12/56	NS
<b>冠危険因子 (有病患者数)</b>			
高血圧	31	37	NS
糖尿病	17	29	NS
高脂血症	27	31	NS
喫煙	40	47	NS
家族歴	9	10	NS
心筋梗塞の既往	1	1	NS
発症からの搬入までの時間 (分)	254.9 ± 23.4	227.8 ± 17.4	NS
搬入から再灌流までの時間 (分)	125.9 ± 10.4	112.8 ± 4.9	NS
CK-MB最高値 (IU/L)	323.6 ± 30.4	330.0 ± 27.1	NS
<b>冠動脈造影所見</b>			
左前下降枝/回旋枝/右冠動脈	27/3/28	39/4/25	NS
一枝病変/二枝病変/三枝病変	34/17/7	35/24/9	NS
ステント留置/病変	41/51	45/67	NS

(平均 ± 標準偏差)

ゴリー変数には $\chi^2$ 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。統計学的有意水準は $p < 0.05$ 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. Berkeley, CA, USA)を用いた。

## 結 果

### 1. 患者背景

対象126例中、モンテプラーゼを投与したC群は58例、モンテプラーゼを投与しない対照のP群は68例であった。C群とP群で年齢、性別、冠危険因子(高血圧・糖尿病・高脂血症・喫煙・家族歴)、AMI既往歴、発症後搬入時間、搬入から再灌流が得られるまでの時間、最大CK-MB値、冠動脈病変部位・枝数、留置ステント数に両群間で有意差はなかった(表1)。

### 2. 搬入時血漿PAI-1抗原量とモンテプラーゼによる早期再灌流

モンテプラーゼを投与してからCAGまでの時間は $69.8 \pm 5.1$ 分であった。搬入時血漿PAI-1抗原量は、C群は $34.6 \pm 2.6$  ng/ml、P群は $37.5 \pm 4.7$  ng/mlで両群間に有意差はなかった( $P = N.S.$ )。しかし、正常者の $10.8 \pm 8.1$  ng/mlに比べ上昇していた。C群では、搬入時の血漿PAI-1抗原量は初回CAG時再灌流が得られていなかった(TIMI 0-I) 26症例は $41.2 \pm 2.9$  ng/mlで再灌流が得られていた(TIMI II-III) 32症例で $30.9 \pm 3.4$

ng/mlと有意に( $P < 0.05$ )低値を示した(図2)。

### 3. 血漿PAI-1抗原量の経時変化

PAI-1抗原量は搬入時の値との変化率で表わすとPCI後に増加し、24時間後までにC群は $147.6 \pm 16.2\%$ 、P群は $195.6 \pm 28.5\%$ となり両群とも最大となった。その後徐々に減少し、1ヶ月後には搬入時の値以下に低下しC群は $54.8 \pm 5.2\%$  ( $P < 0.05$ )、P群は $69.9 \pm 7.5\%$  ( $P < 0.05$ ) (図3)となった。しかし、血漿PAI-1抗原量変化率は各ポイントにおいてP、C群間に有意差を認めなかった。

### 4. ステント留置例の血漿PAI-1抗原量の変化

ステント留置例の血漿PAI-1抗原量の経時変化率は、24時間後までに両群でピークを認め、C群41例は $160.0 \pm 20.7\%$ 、P群45例は $190.1 \pm 33.4\%$ であった(図4)。

### 5. ステント非留置例の血漿PAI-1抗原量の変化

P群のステント非留置22例では搬入時PAI-1よりPCI24時間後にピークの $209.4 \pm 56.3\%$  ( $P < 0.05$ )となったが、C群のステント非留置10例では搬入時PAI-1よりPCI後有意な上昇を認めず、24時間後 $103.6 \pm 23.5\%$  ( $P = N.S.$ )で48時間後以降にさらに低下した。そしてP群のステント非留置例とC群のステント非留置例で比較すると48時間後C群は $71.4 \pm 14.0\%$ 、P群は $157.8 \pm$

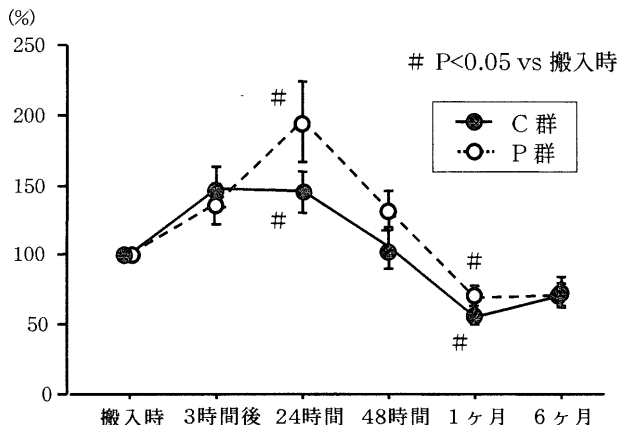


図3 血漿PAI-1抗原量の経時変化  
入院時血漿PAI-1抗原量は両群ともに基準値に比べ高値を示した (C群; 34.6 ± 2.6 ng/ml, P群; 37.5 ± 4.7 ng/ml). 両群とも搬入時と比べ, 血漿PAI-1抗原量変化率の上昇を認め, 24時間までにピークを認めた (C群 145.2 ± 14.2%, P群 195.6 ± 28.5%). 両群とも1ヶ月後は入院時に比べ血漿PAI-1抗原量は有意に低下した (C群 54.8 ± 5.2% P < 0.05, P群 69.9 ± 7.5% P < 0.05). 各ポイントにおける血漿PAI-1抗原量は両群間に有意差を認めない.

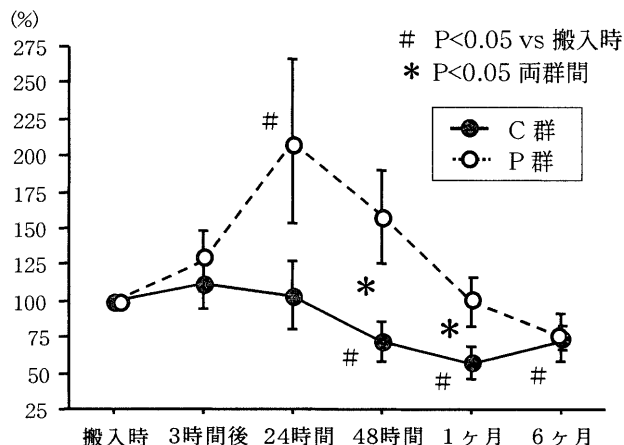


図5 スtent非留置例での血漿PAI-1抗原量変化率の経時的变化  
P群ではstent留置群と同様の血漿PAI-1の動きを認め, 24時間後に有意な上昇を認めた (209.4 ± 56.3%, n = 22, P < 0.05). C群では各ポイントで有意な上昇を認めず, 48時間後以後に低下を認めた (71.9 ± 14.0%, n = 10). 両群の比較では, 48時間後 (C群: 71.4 ± 14.0%, P群: 157.8 ± 32.0%, P < 0.05), 1ヶ月後 (C群: 56.9 ± 11.6%; P群: 99.2 ± 17.5%; P < 0.05) において有意にC群はP群に比べて低値を示した.

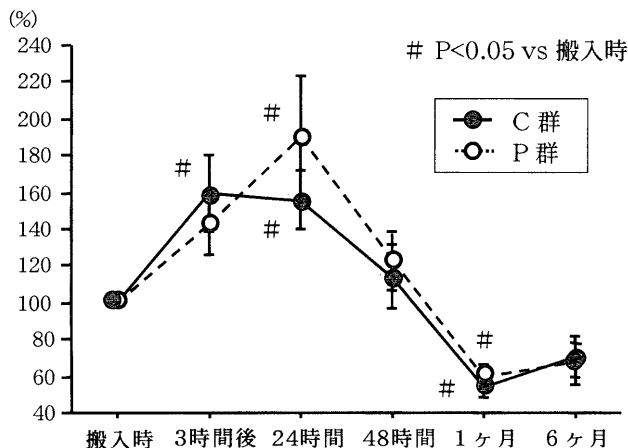


図4 スtent留置例での血漿PAI-1抗原量変化率の経時的变化  
P群ではPCI 24時間後に入院時に比べ有意差を認めた (C群 160.0 ± 20.7% n = 41, P群 190.1 ± 33.4% n = 45)

32.0% (P < 0.05), 1ヶ月後でC群は 56.9 ± 11.6%, P群は 99.2 ± 17.5% (P < 0.05) とP群に比べてC群で有意な低値を示した (図5).

考 察

Recombinant t-PAの効果と副作用:

血栓溶解療法やPCIによる再灌流療法の導入によりAMIの予後は劇的に改善されるようになった. recombi-

nant t-PA製剤はそれまでのウロキナーゼやストレプトキナーゼに比べ血栓親和性に優れ, 高い血栓溶解率と出血性合併症の軽減が期待された. しかしながら, AMIにおける再灌流成功率は満足出来るものではなかった<sup>7)</sup>. 一方, PCIは血栓溶解療法に比べ, 高率に再灌流を得ることが出来, 入院中の予後と長期予後を改善した<sup>8)</sup>. しかし, AMI発症早期にPCIが可能な施設が限定される. このため, かつて早期に血栓溶解療法とこれに引き続きPCIを行なう併用量療法が試みられたが, recombinant t-PAをPCI前に先行投与すると出血性合併症<sup>9)</sup>に加え, 血栓性再閉塞のリスクがあるとされた<sup>10,11)</sup>. Rapoldら<sup>2)</sup>はAMI患者でrecombinant t-PA製剤のアルテプラナーゼを投与すると血中のPAI-1活性が上昇するとした. Neuhausら<sup>11)</sup>もAMI患者でrecombinant t-PA製剤による再灌流成功後に15%で再閉塞を認め, recombinant t-PA製剤はPAI-1活性を増加させ線溶能を低下させることが再血栓の原因とした. 1999年PACT trial<sup>12)</sup>では先行投与するrecombinant t-PA製剤を低用量にすると出血性合併症と心事故発生率が少ないとした.  
t-PA投与と血液凝固系反応:

これまでAMI発症後急性期にPAI-1活性が上昇することが知られているが, 本研究でも搬入時のPAI-1抗原量は正常基準値に比べ高値でこれを裏付けた. 我々の

結果は mutant t-PA のモンテプラーゼ投与後の再灌流は TIMI II - III が得られた例は投与前の PAI-1 値が有意に低く、十分な再灌流の可否は搬入時 PAI-1 抗原量に依存する可能性を示唆した<sup>13)</sup>。一般に、血液凝固反応の結果フィブリン血栓が生じると、フィブリン分子上でプラスミノゲンと内因性の t-PA が結合する。この t-PA の作用によりプラスミノゲンが活性化されプラスミンに変換され、プラスミンがフィブリンを分解する。PAI-1 は血管内皮細胞、血小板などで産生され t-PA を特異的に阻害する。血栓溶解は t-PA と PAI-1、そしてプラスミンが産生された後はその阻害因子である  $\alpha_2$  プラスミンインヒビターにより調節されている。しかしながら、先天性欠乏症や重篤な肝障害が無い限り  $\alpha_2$  プラスミンインヒビターの血中濃度はほぼ一定に保たれているため、血栓溶解の調節は t-PA と PAI-1 のバランスによるところが大きい。従って、PAI-1 活性を増加させる recombinant t-PA 製剤は血栓溶解剤でありながら、同時に血栓増強作用も有する。

PCI, mutant t-PA と血漿 PAI-1 :

一方、PCI 後にも PAI-1 活性が増加する。これは PCI により血管壁が損傷を受けると、血管内皮細胞や血小板が活性化され、これらの細胞で PAI-1 が産生されるためと考えられる<sup>14)</sup>。本研究の結果は PCI 後の血漿 PAI-1 抗原は 24 時間後まで増加しその後漸減、1 ヶ月後には搬入時以下の低値を示した。こうした変化はモンテプラーゼ投与群、非投与群の間で差は見られなかった。すなわちモンテプラーゼ投与によるさらなる PAI-1 増加はなく、モンテプラーゼは recombinant t-PA 製剤と異なり PAI-1 活性を増加させない薬剤であると考えられた。モンテプラーゼと同じく mutant t-PA のひとつである TNK t-PA は PAI-1 活性を増加させないことが立証されている<sup>15)</sup> ことから、PAI-1 活性に影響を与えないのは mutant t-PA に共通の薬理的特徴である可能性が考えられた。

ステント留置と PAI-1 活性 :

ステント留置例と非留置例とを分けた検討では、ステント非留置例ではモンテプラーゼ投与群では非投与群に比べ PCI 後の PAI-1 抗原量の増加が軽度であった。このことから、モンテプラーゼは PAI-1 活性に影響を与えないだけでなく、PCI 後の PAI-1 活性の上昇をむしろ抑制する可能性が示唆された。ステント留置例ではモンテプラーゼ投与の有無で血漿 PAI-1 動態に差がなかったが、ステント留置の場合バルーンのみによる血管形成術に比べ、より血管傷害が強く、内皮細胞、血小板の活性化が著しい<sup>16)</sup> ため、モンテプラーゼでも PAI-1 活性増加を抑制しきれないのではないかと推測される。モン

テプラーゼの PAI-1 活性への影響に関しては、今後基礎薬理的検討が必要である。

## 本研究の問題点

本研究は第一にモンテプラーゼを他の血栓溶解薬、特に recombinant t-PA 製剤と直接比較していない点があげられる。しかしながら、recombinant t-PA 製剤が PAI-1 活性を促進するという過去の報告と<sup>2,3)</sup>、本研究で得られた血漿 PAI-1 抗原量の変化がモンテプラーゼ投与群と非投与群の両群間に差がなかったという結果から、PCI の先行投与薬としてモンテプラーゼはより優れた薬剤であることが期待される。第二に本研究では PAI-1 活性ではなく血漿 PAI-1 抗原量での変化で検討している点があげられる。しかしながら活性型 free PAI-1 の半減期は数分以内と極めて短いため、PAI-1 活性を測定するためには採血から測定までの時間や手技の複雑さなど種々の問題がある。検体の安定性を考えた場合、総 PAI-1 濃度としての PAI-1 抗原量を測定する方がより安定したデータが得られ、かつグローバルにみた PAI-1 動態を評価出来るため、より有用と考えられる。第三に血栓形成の原因を凝固・線溶因子の面からのみで検討していることも問題である。血栓形成に関与する因子としては、凝固・線溶因子のみならず血小板も重要であり、血栓形成を議論する上では凝固・線溶系と血小板活性の両面から検討するべきと考えられる。

## 結 論

急性心筋梗塞時の冠血管形成術におけるモンテプラーゼ先行投与は血漿 PAI-1 動態に影響を及ぼさなかった。

謝 辞 稿を終えるにあたり、本研究のご指導と本論文の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、終始ご指導頂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に感謝申し上げます。また、PAI-1 測定で本研究に多大なる御協力頂いた滋賀医科大学集中治療部江口豊講師及びモンテプラーゼに関する情報を御提供下さったエーザイ株式会社西木良一氏にも深謝致します。なお、本論文の論旨の一部を第 66・67 回日本循環器学会総会、第 50 回日本心臓病学会にて発表した。

## 文 献

- 1) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. : Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant

- plaque morphology. *Circulation*, **89** : 36 - 44, 1994.
- 2) Rapold HJ, Grimaudo V, Declerck PJ, et al. : Plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1,  $\beta$  thromboglobulin, and fibrinopeptide A before, during, and after treatment of acute myocardial infarction with alteplase. *Blood*, **78** : 1490 - 1495, 1991.
  - 3) Genser N, Lechleitner P, Maier J, et al. : Rebound increase of plasminogen activator inhibitor type 1 after cessation of thrombolytic treatment for acute myocardial infarction is independent of type of plasminogen activator used. *Clin Chem*, **44** : 209 - 214, 1998.
  - 4) 谷口 勲, 井上晃男, 諸岡成徳 : 急性心筋梗塞の経皮的冠動脈形成術における mutant t-PA の先行投与の有効性についての無作為比較試験— Combining Alteplase with Angioplasty (COMA) Trial—. *心血管インターベンション*, **16** : 491 - 496, 2001.
  - 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) Kohno H. : High sensitive latex photometric immunoassay in clinical chemistry. In : miyai K, kanno T, Ishikawa E, editors. *Progress in clinical chemistry*. Oxford, UK : Elsevier Science : 225 - 229, 1992.
  - 7) 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.
  - 8) Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. : A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, **328** : 673 - 679, 1993.
  - 9) SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group : SWIFT trial delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *BMJ*, **302** : 555 - 560, 1991.
  - 10) Califf RM, Topol EJ, George BS, et al. : A randomized trial of combination thrombolytic therapy and immediate cardiac catheterization. *Circulation* 80 (supple II) : II - 418, 1989.
  - 11) Neuhaus KL, Tebbe U, Gottwik M, et al. : 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*, **12** : 581 - 587, 1988.
  - 12) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. : A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of shortacting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction : THE PACT trial. *J Am Coll Cardiol*, **34** : 1954 - 1962, 1999.
  - 13) Inoue T, Isao Yaguchi I, Takayanagi K, et al. : A new thrombolytic agent, alteplase, is independent of the plasminogen activator inhibitor in patients with acute myocardial infarction : Initial results of the Combining Alteplase with Angioplasty (COMA) trial. *Am Heart J* 144 : e5, 2002.
  - 14) Hirashima O, Ogawa H, Oshima S, et al. : Serial changes of plasma plasminogen activator inhibitor activity in acute myocardial infarction : difference between thrombolytic therapy and direct coronary angioplasty. *Am Heart J*, **130** : 933 - 939, 1995.
  - 15) Collen D, Stassen JM, Yasuda T, et al. : Comparative thrombolytic properties of tissue - type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor - 1 - resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost*, **72** : 98 - 104, 1994.
  - 16) Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, et al. : Activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation : comparison with balloon angioplasty. *Am J Cardiol*, **86** : 1057 - 1062, 2000.

## The Efficacy of Montelase as a Pretreatment of Myocardial Infarction (AMI) Before Percutaneous Transluminal Coronary Intervention (PCI) in Light of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) kinetics

Junichiro Watanabe

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

We investigated the clinical usefulness of combination therapy of single bolus injection of intravenous mutant t-PA (Montelase : 27500 IU/kg weight) and PCI for treatment of AMI in the light of PAI-1 kinetics. Consecutive 126 patients were randomly assigned to PCI following pre-treatment with intravenous Montelase (group C ; n = 58) or receive direct PCI (group P ; n = 68). The method of plasma PAI-1 antigen was the latex photometric immunoassay (LPIA).

In group C, the PAI-I antigen levels at admission were lower in patients with TIMI II-III flow than in those with TIMI 0-I by first coronary angiography ( $P < 0.05$ ). In both groups, the PAI-I antigen levels at admission were higher than normal value and increased maximally until 24 hrs (Group C :  $147.6 \pm 16.2\%$ , Group P :  $195.6 \pm 28.5\%$ ).

Serial change patterns in the PAI-1 level were similar in both groups.

In patients without stenting, PAI-1 levels after 48 hours were significantly higher Group P than Group C ( $P < 0.05$ ).

These results suggested that Montelase as a pretreatment of AMI before PCI did not influenced in light of PAI-1 kinetics.

**Key Words :** acute myocardial infarction (AMI), mutant tissue-plasminogen activator (mutant t-PA), percutaneous coronary intervention (PCI), combination therapy, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)