

原 著

急性心筋梗塞に対する冠血管形成術における モンテプラーゼ先行投与の長期成績

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

千田 龍二

要 旨 急性心筋梗塞の治療では早期に梗塞責任病変を再灌流させることが、短期及び長期予後に非常に有益である。本研究は急性心筋梗塞における冠血管形成術前の血栓溶解剤であるモンテプラーゼの先行投与の有用性を評価するための単一施設での前向き無作為試験である。対象は1998年1月から2003年12月までに入院した連続372例の急性心筋梗塞のうち、発症12時間以内、75歳以下の140例であり、モンテプラーゼ先行投与(27,500 IU/kg)後に冠血管形成術を行った群(M群 n = 65)と冠血管形成術単独群(P群 n = 75)に無作為に割り付けた。第一のエンドポイントは2年間の臨床的追跡調査である。入院中の出血性合併症(脳出血, 消化管出血, 輸血を必要とした出血)はM群で1例にのみ見られた。死亡率は両群間で有意差を認めなかった(M群3.1% vs P群5.3%, NS)。心血管イベントの発生率はM群で有意に低率であった(M群27.7% vs P群46.7%, P = 0.02)。近年の血栓溶解剤の進歩を考慮すると、血栓溶解剤併用の有益性について再評価すべきであると考えられる。モンテプラーゼ先行投与と冠血管形成術の併用は有効な急性心筋梗塞の治療戦略の一つである。

Key Words : 急性心筋梗塞, 血栓溶解療法, モンテプラーゼ, 冠血管形成術, 長期予後, 心血管イベント

緒 言

急性心筋梗塞の治療の目的は速やかに血行再建を行うことで救命のみならず、予後の改善をも得ることである¹⁾。血行再建の方法としては血栓溶解療法と冠血管形成術がある^{2,3)}。血栓溶解療法は冠動脈造影を施行せず簡便に行えるため、早期に再灌流を得ることができる。しかし従来の血栓溶解剤では再灌流効果が不十分な上、出血性合併症が少なくない⁴⁾。一方、冠血管形成術は血栓溶解療法と比べ確実に再灌流が得られるため、第一選択とされることが多い。しかしながら冠血管形成術を行える施設が増えたとはいえ、すべての急性心筋梗塞患者が発症後直接こうした施設に搬入されるわけではなく、低次医療機関を介して搬入される場合には再灌流までの時間に遅れが生ずる。ところがかつて血栓溶解療法後では冠血管形成術の成績が思わしくなかった時代があり、それ以来この両者は共存することなく、それぞれ別の道

を歩んできた。しかしながらその後あらたな血栓溶解剤が開発され、また冠血管形成術もステントの登場により著しく成績が向上したことから、今一度この両者の併用療法を再検討する時期に来ている⁵⁾。折りしも近年The Plasminogen Activator Angioplasty Compatibility Trial (PACT)で冠血管形成術に先立ち半量のrecombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA)製剤アルテプラーゼを投与した場合の安全性と30日後の死亡率減少効果が立証された⁶⁾。PACTでは血栓溶解剤を投与された患者は、コントロール群に比べTIMI2または3を有する割合がほぼ2倍であり、早期再灌流により心血管イベントを増やすことなく、良好な左室機能を保持できたと報告されている。

一方モンテプラーゼは我が国で開発されたmutant t-PA (mt-PA)製剤であり、rt-PAのアミノ酸配列を遺伝子組み換えにより改変し血中半減期を長くしたため、rt-PA製剤が長時間かけての点滴静注を必要とするのに対し、急速静注による単回投与で十分な血栓溶解効果が期待できる^{7,8)}。

本研究では急性心筋梗塞における冠血管形成術に際し血栓溶解剤、モンテプラーゼの先行投与を行った患者の

平成16年9月22日受付, 平成16年11月22日受理

別刷請求先: 千田龍二

〒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

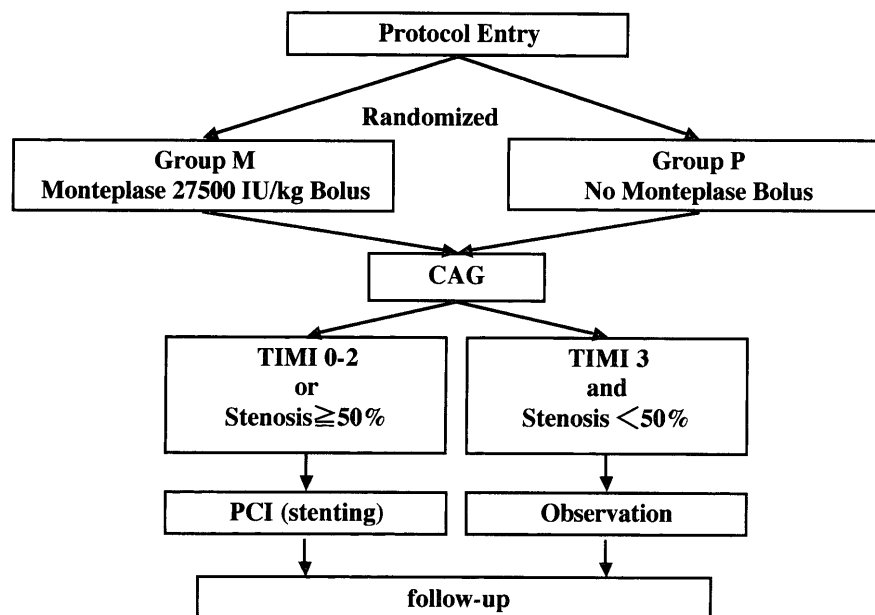


Fig. 1 Scheme of trial design

In the COMA trial, patients were randomly assigned to receive (Group M) or not receive (Group P) a bolus injection of monteplase. All patients underwent emergent CAG. Coronary angioplasty 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.

長期予後について冠血管形成術単独で治療を行った患者と前向きに比較，検討した。

対象と方法

対象は1998年1月から2003年12月までに獨協医科大学越谷病院に急性心筋梗塞で入院した連続372例中，発症12時間以内に来院した75歳未満で研究参加の同意の得られた140例である。心筋梗塞の診断は30分以上継続する胸痛，心電図2誘導以上でのST上昇，CK-MB値の正常上限（25.0 U/l）の2倍以上の上昇とした。除外基準としては①出血性脳梗塞の既往，一年以内の脳梗塞，脳出血，②大動脈解離およびその疑い，③コントロール不良の重症高血圧（180/110以上），④出血性素因，抗凝固療法中，⑤頭部外傷，または大手術など最近の外傷既往，⑥心原性ショック，⑦冠動脈バイパス術の既往，⑧6か月以内の冠動脈形成術とした。

対象患者に対し，入院直後よりヘパリン持続点滴（12,000単位/日）とアスピリン81 mg/日の内服を開始し，無作為にモンテプラゼ投与群（M群）と非投与群（P群）に割り付けし，M群に対してはモンテプラゼ27,500 IU/kgを約2分間かけ緩徐に静注した。P群はそのまま緊急心臓カテーテル検査を施行した。梗塞責任冠動脈の灌流状態をThrombolysis in Myocardial

Infarction (TIMI) study group⁹⁾の方法に従って分類した。責任冠動脈の血流がTIMI 2以下の場合あるいはTIMI 3でも50%以上の狭窄を認めた場合冠血管形成術を引き続きおこなった。冠血管形成術の後，冠動脈解離，リコイル，壁不整を認めた症例に対しては積極的にステントを留置した（Fig. 1）。また，主幹部病変，三枝病変，その他冠血管形成術に不適切な症例に対しては冠動脈バイパス術を施行したがこれらの症例も解析対象から除外した。亜硝酸薬，アンギオテンシン変換酵素阻害薬， β 遮断薬などの内服治療は冠血管形成術終了後より担当医の判断で行われた。総死亡，入院を必要とした心血管イベントの有無について追跡調査を行なった。心血管イベントは，亜急性血栓性冠閉塞，再血行再建術，再心筋梗塞，梗塞後狭心症，心不全，深部静脈血栓症，脳出血，脳梗塞とした。

統計解析

データは平均±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しては対応のないt検定またはMann-WhitneyのU検定を，カテゴリー変数にはカイ二乗検定で行った。総死亡率及び心血管イベント発生率はKaplan-Meier法で検討し，多変量解析は多重ロジスティックモデルを用いた。統計的有意水準は

Table 1 Baseline Characteristics

	Group M (n = 65)	Group P (n = 75)
Age	55.6 ± 10.2	59.2 ± 8.6
Male gender	56 (86.2%)	63 (84.0%)
Ant AMI	32 (49.2%)	43 (57.3%)
Time from symptom to hospital (min)	258.4 ± 178.5	229.9 ± 140.0
Smoking	45 (69.2%)	52 (69.3%)
Family history	9 (13.8%)	12 (16.0%)
Hypertension	34 (52.3%)	38 (50.7%)
Diabetes mellitus	19 (29.2%)	30 (40.9%)
Total cholesterol	193.4 ± 41.3	200.7 ± 39.0
Triglyceride	154.7 ± 85.4	140.2 ± 67.8
HDL-cholesterol	39.7 ± 11.5	42.9 ± 13.7
LDL-cholesterol	124.1 ± 34.3	130.1 ± 35.2
Follow-up terms (month)	27.9 ± 2.2	27.4 ± 2.3

AMI : acute myocardial infarction

Table 2 Results of Acute Phase and 6 months after Percutaneous Coronary Intervention

	Group M (n = 65)	Group P (n = 75)
<i>Acute phase</i>		
PCI		
TIMI 3 flow of IRA prior to angioplasty	22 (33.8%)	6 (8.0%)#
Stenting	47/57 (82.5%)	51/73 (69.9%)
No-reflow phenomenon	3/57 (5.3%)	15/73 (23.3%)#
Overall PCI success	55/57 (96.5%)	66/73 (90.4%)
Re-occlusion	1/65 (1.5%)	3/75 (4.0%)
Major bleeding complication	1/65 (1.5%)	0/75 (0.0%)
<i>6 months after PCI</i>		
EDVI (ml/m ²)	82.2 ± 23.2	77.9 ± 20.7
ESVI (ml/m ²)	37.8 ± 21.8	33.8 ± 14.4
EF (%)	55.8 ± 14.0	58.0 ± 9.2

TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction trial IRA : infarct related artery

EDVI : end-diastolic volume index ESVI : end-systolic volume index

EF : ejection fraction

#P < 0.05

p < 0.05とした。すべての解析システムはMacintoshコンピュータのStat View 5.0 (Abacus concept Inc. Berkely, CA, USA)を用いた。

結 果

対象症例140例はM群65人、P群75人に無作為に割り付けられた。

1. 患者背景

M群とP群の患者背景をTable 1に示す。両群間で年齢、性別、既往歴、冠危険因子、胸痛発現から当院搬入までの時間に有意差はなかった。追跡期間はM群27.9 ± 2.2ヶ月、P群27.4 ± 2.3ヶ月であった。

2. 急性期所見と冠血管形成術後6ヶ月の心機能所見 (Table 2)

初回冠動脈造影時において、TIMI 3の血流が得られていた症例はM群33.8% (22/65)、P群8.0% (6/75)であり、有意にM群で高率であった (P < 0.05)。冠血管形成術成功率、ステント留置率に関しては両群間に有意差はなかった。ステント留置後の造影遅延 (no-reflowまたはslow flow現象)の発生はM群で5.3% (3/57)、P群で23.3% (15/73)と有意にM群で低率であった (P < 0.05)。冠血管形成術後6ヶ月での両群の左室拡張末期容量、収縮末期容量、駆出率に有意差は認められなかった。

Table 3 Results of Survival Analysis

	Group M (n = 65)	Group P (n = 75)	P value
Mortality	2 (3.1%)	4 (5.3%)	NS
MACE	18 (27.7%)	35 (46.7%)	0.02
TLR	7 (10.8%)	16 (21.3%)	0.088
Recurrence of MI	0 (0.0%)	2 (2.7%)	NS
Severe angina	0 (0.0%)	3 (4.0%)	NS
CABG surgery	5 (7.7%)	6 (8.0%)	NS
Heart failure	4 (6.1%)	6 (8.0%)	NS
SAT	0 (0.0%)	1 (1.3%)	NS
Vena cava inferior thrombosis	1 (1.5%)	0 (0.0%)	NS
Cerebral hemorrhage	1 (1.5%)	0 (0.0%)	NS
Cerebral infarction	0 (0%)	1 (1.3%)	NS

MACE : major adverse clinical event TLR : target lesion revascularization

MI : myocardial infarction CABG : coronary artery bypass graft

SAT : sub acute thrombolysis

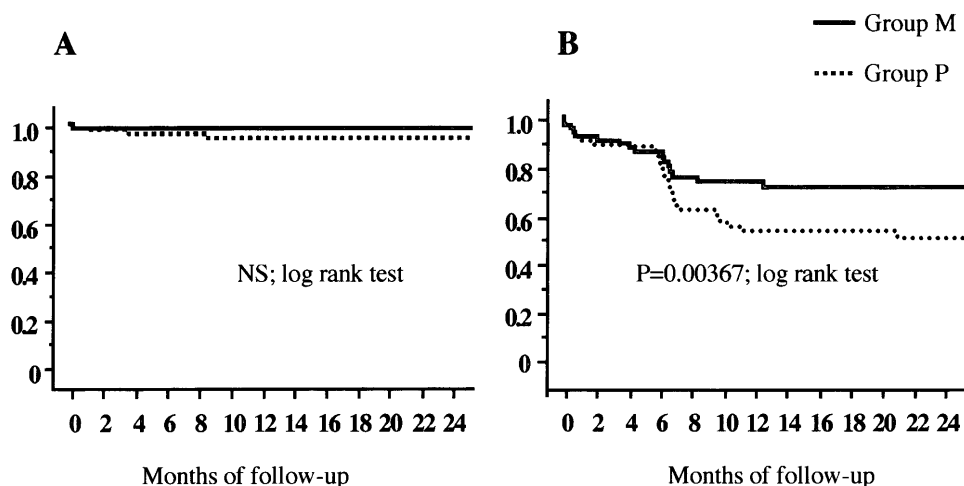


Fig. 2 Kaplan-Meier curves for cumulative survival rates (A) and event free survival rates for major adverse clinical event (B)

Cumulative survival rates were similar between 2 groups. However, event free survival rates for major adverse clinical event in group M (27.7%) was higher than in group P (46.7%).

3. 生存率及び心血管イベント発生率 (Table 3)

両群間で追跡期間中の総死亡率に有意差は認められなかった (M群; 3.1%, 2/65; P群; 5.3%, 4/75). しかしながら入院を必要とした心血管イベント発生率では, M群 27.7% (18/65), P群では 46.7% (35/75) と有意に M群で低率であった. また, 半年後のフォローアップ時において再血行再建術施行率は, M群 10.8% (7/65), P群 21.3% (16/75) であり, M群で低率である傾向を認めた ($p = 0.088$: カイ二乗検定). また重篤な出血性合併症としては M群で 1 例に脳出血を認めるのみであった.

4. Kaplan-Meier による解析 (Fig. 2)

M群とP群で2年累積生存率に差はなかった (M群: 95.3% vs P群: 92.0%) が心血管イベントにおける2年累積発生率はM群で37.9%, P群で55.5%であり, M群で有意に低率であった ($P = 0.037$, Log Rank Test).

5. 心血管イベント発生の危険因子 (Table 4)

多変量解析の結果①6ヶ月後再狭窄 (オッズ比 21.0), ②多枝病変の有無 (2.99), ③no-reflowまたはslow flow現象発生 (2.84), ④高血圧合併 (2.31), ⑤モンテプラゼ非投与 (2.29) が心血管イベント発生の危険因子と考えられた.

Table 4 Logistic Analysis of Risk Factors of Major Adverse Clinical Event

	Odds ratio	p value
<i>Method</i>		
No use Montepulse (PCI)	2.29 (1.13 - 4.64)	0.02
<i>Risk factor</i>		
Age	1.04 (1.00 - 1.08)	0.05
Hypertension	2.31 (1.14 - 4.66)	0.02
<i>Angiographic findings</i>		
Multi vessel	2.99 (1.43 - 5.87)	0.01
No-reflow phenomenon	2.84 (1.07 - 7.55)	0.04
Restenosis at 6 month	21.0 (6.40 - 68.92)	<0.0001

PCI : percutaneous coronary intervention

考 察

1. 急性心筋梗塞に対する再灌流療法と予後

急性心筋梗塞における再灌流療法として、血栓溶解療法と冠血管形成術の両者を比較した報告はこれまで数多くみられる。

血栓溶解療法は、再灌流効果が不確実なことに加え、出血性合併症の危険性ゆえ我が国では敬遠され、もっぱら冠血管形成術が選択される。しかしながら血栓溶解療法と冠血管形成術とを比較したGUSTO II b angioplasty substudy¹⁰⁾では、30日後の予後に関して死亡、非致命的再梗塞、非致命的障害性脳卒中に関して、冠血管形成術群で低率であったが、6ヶ月後では両者に差が無いとしている。そして層別解析においては、発症から4時間以内は血栓溶解療法のほうが30日以内の死亡率が低率であったという結果も報告されている。またEvery¹¹⁾らの報告では血栓溶解療法2,095例と冠血管形成術1,050例の4年間の追跡調査において、コストに関して、入院期間と3年間のフォローアップともに血栓溶解療法群で少なかった上、生存率については有意差を認めていない。Boersma¹²⁾らは血栓溶解療法開始までの時間の遅れと35日死亡率を検討し、より早期の血栓溶解療法による治療開始の重要性を報告している。さらに早期の再灌流という点に注目し、病院搬入前と搬入後の血栓溶解剤投与についての比較検討した報告もあり、やはり病院搬入前の血栓溶解剤投与で良好な成績を得ている¹³⁻¹⁵⁾。

一方冠血管形成術においてもBerger¹⁶⁾らは冠血管形成術までの時間が短ければ短いほど30日後の生存率が高いと報告している。また病院到着から冠血管形成術開始までの時間が2時間を超える場合には死亡率が高いことも報告されている¹⁷⁾。さらにStone¹⁸⁾らは冠血管形成術前後のTIMI分類で長期予後との関連を検討しており、冠血管形成術前に、十分な再灌流が得られていた症

例では6ヶ月後の生存率が100%であったと報告している。

したがって急性心筋梗塞の予後に関しては血栓溶解療法か、冠血管形成術かの議論ではなく、いかにして早期に再灌流を確実に得るかが重要であると考えられる。

2. 併用療法と予後

早期再灌流の重要性に注目した場合、必然的に血栓溶解療法と冠血管形成術の両者の長所を生かした両者の併用療法という発想が生まれ、SWIFT¹⁹⁾に代表されるようにいくつかの試験が行われてきたが、いずれも併用療法を積極的に支持するものではなかった。しかしながらこれらはいずれも10年前の試験であり、使用する血栓溶解剤もウロキナーゼやrt-PAなど大量投与あるいは長時間投与を必要とする薬剤であったため、出血性合併症の頻度が高かったと思われる。また当時は冠血管形成術自体の手技もさることながらステントのなかった時代であることを考えあわせるとデバイスそのものに関しても現在とは比較にならぬほど劣っていたと推測される。

近年PACT trialでその安全性と30日後の死亡率減少効果が報告されて以来血栓溶解療法と冠血管形成術の併用療法が再び注目されるようになった。PACTでは血栓溶解剤にrt-PAであるアルテプララーゼを使用しているが、アルテプララーゼ投与群で初回冠動脈造影におけるTIMI 3血流獲得率が有意に高い結果を示した。我々の研究でもモンテプララーゼ投与群で有意にTIMI 3獲得率は高かった。我々の研究では2年間の長期予後を検討しているが、生存率に関しては差がなかったが、入院を必要とした心血管イベントの発生に関してはモンテプララーゼ投与群で有意に低率であった。また多変量解析においても、モンテプララーゼ先行投与が心血管イベントの発生抑制因子となった。その理由としてモンテプララーゼ先行投与による早期再灌流、no-reflow現象抑制による冠微小循環の改善、壁血栓減少の可能性が示唆された。

3. 予後を左右する因子—再狭窄について—

多変量解析の結果心血管イベント発生の最も高い危険因子は、6ヶ月後再狭窄であった。再狭窄を減少させることは心血管イベントを減らし、長期予後の改善に重要である。我々のグループはすでにモンテプララーゼが冠血管形成術後の再狭窄率を減少させることを報告している²⁰⁾。モンテプララーゼの再狭窄抑制機序については詳細は不明であるが、モンテプララーゼはrt-PAと異なりPAI-1活性亢進を抑制する²¹⁾。冠血管形成術により血管内皮細胞から放出されるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 (PAI-1) の活性亢進が再狭窄機序に

一役を担うことが知られており，PAI-1抑制がモンテプラーゼの再狭窄抑制機序の一つと考えられる²²⁾。

4. 今後の併用療法の将来性について— Facilitated PCI—

冠血管形成術は確実に再灌流が得られ，また出血性合併症も少ない。しかし急性心筋梗塞発症から再灌流が得られるまでの時間的ロスが問題である。我々の研究からモンテプラーゼ先行投与により早期に再灌流を得た後，冠血管形成術を追加し，より確実に冠血管径を維持することで長期予後の改善が期待できると考えられる。

欧米では抗血小板薬であるGlycoprotein (GP) II b/III a阻害薬が臨床の現場で広く用いられているが，GUSTO²³⁾では16,586人の心筋梗塞の患者に血栓溶解剤投与群と半量の血栓溶解剤とGP II b/III a阻害薬を併用した群とで比較し，再梗塞，虚血発作に関してはGP II b/III a併用群で有意に低率であったと報告している。

本邦ではGP II b/III a阻害薬の使用は認められていないが，将来モンテプラーゼ先行投与と冠血管形成術併用，さらにGP II b/III a阻害薬を加えたfacilitated PCIによりさらなる長期予後改善効果が期待される。

結 論

モンテプラーゼ投与後の冠血管形成術は出血性合併症の危険性が少なく冠血管形成術単独と比べ長期予後の改善という点ですぐれた治療法であると考えられた。

謝 辞 稿を終えるにあたり，本研究の御指導と御校閲を賜りました恩師高柳 寛教授に甚大なる誠意を表するとともに，終始御指導いただいた佐賀大学医学部循環器内科井上晃男助教授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モンテプラーゼに関する情報を御提供頂いたエーザイ株式会社の西木良一，陰山 学両氏に深謝いたします。なお，本論文の論旨の一部は第68回日本循環器総会Future Research Sessionにて発表した。

引用文献

- 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) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin or both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. :

ISIS-2. Lancet, **2** : 349-360, 1988.

- 3) White HD, Norris RM, Brown MA et al. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med, **317** : 850-855, 1987.
- 4) 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.
- 5) Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. : Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. The Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med, **341** : 1949-1956, 1999.
- 6) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al. : A randomized trial comparing primary angioplasty with 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.
- 7) Suzuki S, Saito M, Suzuki N et al. : Thrombolytic properties of a novel modified human tissue-type plasminogen activator (E6010) : a bolus injection of E6010 has equivalent potency of lysing young and aged canine coronary thrombi. J Cardiovasc Pharmacol, **17** : 738-746, 1991.
- 8) 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 E6010 in the treatment of acute myocardial infarction : comparison with native t-PA. J Am Coll Cardiol, **29** : 1447-1453, 1997.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Every NR, Parsons LS, Hlatky M et al, The myocardial infarction triage and intervention investigators : A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. N Engl J Med, **335** : 1253-1260, 1996.
- 12) Boersma E, Maas AC, Deckers JW. : Early thrombolytic

- treatment in acute myocardial infarction : reappraisal of the golden hour. *Lancet*, **348** : 771-775, 1996.
- 13) GREAT group : Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. *Br. Med. J.*, **305** : 548-553, 1992.
 - 14) Rawles, M. on behalf of the GREAT group : Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian region early anistreplase trial (GREAT). *J. Am. Coll. Cardiol.*, **23** : 1-5, 1994.
 - 15) Weaver WD, Cerquera M, Hallstrom AP et al : Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*, **270** : 1211-1216, 1993.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 谷口 勲 : 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 Alteplase with Angioplasty trial, COMA trial.—*獨協医学雑誌*, **30** : 163-171, 2003.
 - 21) Inoue T, 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.
 - 22) Sane DC, Stump DC, Topol EJ et al : Correlation between baseline plasminogen activator inhibitor levels and clinical outcome during therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*, **65** : 275-279, 1991.
 - 23) GUSTO Investigators : Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein II b/III a inhibition. *Lancet*, **357** : 1905-1914, 2001.

Long Term Outcome of Montepase prior to Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction

Ryuji Chida

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

The patency of the infarct-related artery, which is achieved mainly with thrombolysis or percutaneous coronary intervention (PCI), has strong beneficial influence on short- and long-term outcome in patients with acute myocardial infarction (AMI). The combining monteplase with angioplasty (COMA) trial is a prospective randomized, and single-center trial for evaluating the effectiveness of monteplase administration prior to emergent PCI in AMI. Out of 372 consecutive acute myocardial infarction from January 1988 to December 2003, we enrolled into the COMA trial 140 patients who were under 75 years of age and had been admitted within 12 hours after the onset of AMI. Patients were randomly assigned to receive direct PCI (group P, n = 65) or PCI followed by pre-treatment with intravenous monteplase (group M, n = 75). The primary endpoint was clinical outcome during 2 years of follow-up. In-hospital, major bleeding including cerebral hemorrhage and gastrointestinal bleeding or other bleeding

requiring blood transfusion, were observed in no patients in Group P and in one patient in group M. Mortality was no significant difference between two groups (group M 3.1% vs group 5.3% NS). However, total incidence rate of the major adverse clinical event (MACE) with group M were lower than group P (27.7% vs 46.7%, P = 0.004). Considering the development of the modern thrombolytic agent as well as the progression of PCI procedure itself, we should now re-evaluate the theoretical advantage of combining the administration of thrombolysis agents. We recommend a combination therapy of PCI with monteplase injection as a sound strategy for AMI.

Key Words : acute myocardial infarction (AMI), thrombolytic therapy, monteplase, percutaneous coronary intervention (PCI), long term outcome, major adverse clinical event (MACE)