

厚生科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（心筋梗塞）

急性心筋梗塞の再灌流における第2世代血栓溶解薬の経静脈的先行投

与の有効性に関する多施設共同研究

平成15年度 研究報告書

主任研究者 細田 瑳一

(財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 循環器内科)

平成16年（2004年）4月

目次

I. 総括研究報告

急性心筋梗塞の再灌流における第2世代血栓溶解薬の経静脈的先行投与の有効性に関する多施設共同研究	-----	1
細田 瑛一		

II. 分担研究報告に関して

----- 9

III. 研究成果の刊行に関して

----- 9

IV. 添付資料 (図)

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（心筋梗塞））

総括研究報告書

急性心筋梗塞の再灌流における第2世代血栓溶解薬の経静脈的先行投与の有効性に関する
多施設共同研究

主任研究者 細田 瑛一

財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院 院長

研究要旨：本研究は、発症12時間以内に来院したST上昇型心筋梗塞患者を対象に、経皮的冠動脈形成術に先立って少量の血栓溶解薬を先行投与することの有用性を検討する、多施設によるランダム化試験である。来院直後の急性心筋梗塞患者に、本邦で開発された血栓溶解薬である第2世代tPAを少量速やかに静脈内投与しその後緊急冠動脈造影検査を行い必要に応じて経皮的冠動脈形成術を加える試験治療を、tPA静注を行わない対照治療と比較して、患者の生命予後、遠隔期心機能などを指標として評価する。それにより、閉塞血管再疎通の早期化および残存血栓量の減少による微小循環改善作用が、慢性期左室機能をより良好に保持するか否かを検討することを目的とする。処置の緊急性と同意の問題から、施設内の月をクラスターとしたクラスターランダム化という新しい方法論を採用する。

本年度は3年計画の最終年度であり、目標症例数を上回る596例（達成率119%）が登録され、平成15年9月末に登録を完了した。中間解析を行い、院内死亡率、重篤な合併症の出現頻度等には両群間に差はなかった。現時点で遠隔期左室造影が施行できた95例においても両群間に差は認めなかった。今後症例を積み重ねることで本法の安全性、有効性を明らかにする予定である。

本研究により、少量の第2世代tPA静注を先行投与することの有用性が明らかとなれば、カテーテル施設を有しない一般診療所において、専門病院搬送前の初期治療としての第2世代tPA静脈内投与を推奨するための、本邦における貴重な基礎資料となる

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名大橋靖男（東京大学大学院医学系研究科生物統計学・教授）、笠貫宏（東京女子医科大学循環器内科・教授）土師一夫（大阪市立総合医療センター 循環器内科・副院長）住吉徹哉（榊原記念病院循環器内科・副院長）、堀江俊伸（埼玉県立循環器呼吸器病センター循環器内科・病院長）、本田喬（済生会熊本病院循環器内科・部長）、大西哲（NTT東日本関東病院循環器内科・部長）、鶴見由起夫（東京女子医科大学循環器内科・講師）、石井康宏（東

京女子医科大学循環器内科・助手）、内田達郎（仙台循環器病センター循環器内科・病院長）、河口正雄（俊成病院循環器科・部長）、岡俊明（聖隷浜松病院循環器内科・部長）、遠藤康弘（済生会栗橋病院循環器科・副院長）、青崎正彦（国立横浜病院循環器科・臨床研究部長）、上田哲郎（都立府中病院循環器科・医長）、藤田直也（都立老人医療センター循環器科・医長）、川越康博（新松戸中央病院循環器科・院長）。

A. 研究の目的

急性心筋梗塞治療における再灌流療法は冠動脈内血栓溶解療法からprimary PTCA（経皮的冠動脈形成術）、さらにはステント留置へと近年急速に変遷している。しかし臨床の間ではPTCA/ステント留置後に、no-reflow、末梢塞栓が生じ、有効な再灌流が得られない例にしばしば遭遇する。この点からもprimary PTCA/ステントが再灌流療法として決して完成された治療法でないと言える。本邦では専らprimary PTCA/ステントが選択される場合が多いが、再灌流（心筋レベルを含めて）までの時間が最も重要である急性心筋梗塞において、新たな治療体系の確立が必要な時期と考えられる。

経静脈的血栓溶解療法は、特別な手技、スタッフを準備する必要なく実施可能であるが、その再灌流達成率は50-60%と必ずしも高くなく、たとえ再疎通を得られても10%程度の症例に再閉塞が生じる。さらに無視できない割合で出血性合併症が認められ、特に高齢者、高血圧患者などではその頻度が上昇する。一方PTCAは高い再開通率を得ることができるものの、準備までの時間的損失や、熟練した術者を確保することの困難さなどの問題があり、その間の不可逆的な心筋壊死の進行と梗塞巣の拡大は無視できない。

本試験は多施設によるランダム化試験で、急性心筋梗塞患者来院後、安全性を考慮して少量の第2世代tPAを速やかに静注し、その後緊急冠動脈造影検査を施行し、必要に応じてカテーテルインターベンションを加えるもので、tPAの先行投与により、閉塞血管再疎通の早期化および残存血栓量の減少による微小循環改善効果の結果、慢性期左室機能がより良好に保持されるか否かを検討することを目的

としている。

本法の優位性は単回ボラス投与可能な第2世代tPAを用いることにより、早期の再灌流を達成することが期待されることにある。更に、tPAの先行投与は、病変部の閉塞性血栓の減少をもたらす、インターベンションに続発する血栓性合併症を減らすことで、より良好な微小循環レベルでの再灌流が達成され、良好な慢性期心機能の改善効果が期待される。このように、本試験は、時間因子のみならず、従来のインターベンションのみでは必ずしも満足できるものではなかった、心筋（微小循環）再灌流にtPAの先行投与が心機能保持に有効であるかを明らかにする側面も持っている。また本試験の有効性・安全性に関する結果が明らかとなれば、カテーテル施設を有しない一般診療所において急性心筋梗塞患者の初期治療を行うにあたり、循環器専門病院搬送前に第2世代tPA静脈内投与を推奨するための、本邦における貴重な基礎資料となる。

B. 研究の方法

1. 対象

下記基準を満たす急性心筋梗塞の患者を対象とする。なお、急性心筋梗塞全体の母集団を把握するため、除外基準にあたる患者についても別途登録のみ行う。

1) 選択基準

- ①年齢：20歳～75歳
- ②発症から12時間以内の来院患者
- ③20分以上持続する胸痛を有する患者
- ④来院時心電図でST上昇型または新たに出現した脚ブロックを有する患者

2) 除外基準

- ①来院前に血栓溶解療法が行われている患者

- ②活動性の出血もしくは出血性素因のある患者
- ③来院時コントロールされていない高血圧患者（収縮期180mmHgあるいは拡張期110mmHg以上）
- ④2ヶ月以内の頭蓋内または脊髄の手術または傷害を受けた患者
- ⑤2週間以内の主要外科手術あるいは外傷のあった患者
- ⑥脳血管障害の既往のある患者
- ⑦血清クレアチニン2.0mg/dl以上の腎障害患者
- ⑧重篤な肝障害を有する患者
- ⑨薬物アレルギーの既往のある患者
- ⑩妊婦・授乳中の患者または妊娠している可能性のある患者
- ⑪大動脈解離が疑われる患者
- ⑫冠動脈バイパス術の既往がある患者
- ⑬6ヶ月以内に経皮的冠動脈形成術を受けている患者
- ⑭その他、主治医が不相当と判断した患者

2. 試験方法（添付資料-図1参照）

①試験デザイン

多施設ランダム化オープン、エンドポイントブラインド試験

②割付方法

施設を層とし月別来院患者クラスターを割付ユニットとしてtPA投与群と冠動脈血行再建術単独施行群にランダムに割り付ける。（クラスターランダム化）

3. 治療方法

①緊急外来時

- 1) アスピリン製剤を経口投与（バファリン81～333mg、バイアスピリン100～300mg等）

2) ヘパリン50IU/Kgあるいは3,000単位を静注投与

3) 血栓溶解剤

- ・tPA投与群：モンテプラゼは標準量の1/2量（13,750IU/kg）、パミテプラゼは標準量の2/3量（43,300IU/kg）を静注。
- ・動脈血行再建術単独施行：tPAを静注しない。

②冠動脈造影時

必要に応じヘパリン*を静脈内に適量追加投与。tPAの使用・未使用にかかわらず、初回造影で梗塞責任血管がTIMI flow grade 0-2、TIMI flow grade 3で、かつ残存狭窄度50%以上の場合は、引き続き標準的方法によりカテーテル冠動脈血行再建術を行う。原則として左室造影を全患者に施行する。

③冠動脈造影後

1) 術後はヘパリンを原則として、最低24時間継続する。ヘパリン持続静注時には、APTTのモニタリングを行い、コントロールの1.5～2.0倍（50～70秒）を目標にコントロールする。ACTを用いる場合は250秒を超えないよう留意する。（APTTコントロールの2倍以上もしくはACT200秒以上から、上記に変更。）

2) アスピリンを第2病日以降バファリン81～162mg/日、またはバイアスピリン100～200mg/日で継続する。

3) ステントを留置した患者にはチクロピジン200mg/日を最低2週間継続する。

4) 他の抗血小板薬投与は主治医に一任するが出血性合併症に十分留意して使用すること。(追加)

4. エンドポイント

i) 第1エンドポイント

6ヶ月後の左室駆出率 (EF)

ii) 第2エンドポイント

①6ヶ月後の局所心機能 (SD/Code, 異常壁運動Code数)

②6ヶ月後の左室容量 (EDVI/ESVI)

③初回造影時における梗塞部灌流血管TIMI flow grade

④経皮的冠動脈形成術終了時の梗塞部灌流血管のTIMI flow grade (追加)

⑤最終的にTIMI 3 flow gradeが達成されるまでの時間 (入院時からTIMI 3 達成)

⑥冠動脈血行再建術成功率

⑦梗塞サイズ (心筋逸脱酵素)

⑧CCU帰室時のST改善度

⑨再灌流傷害の出現頻度 (再灌流性不整脈, ST再上昇, 胸痛増悪)

⑩No reflow 現象出現の頻度、側枝閉塞の頻度

⑪6ヶ月後の冠動脈所見 (梗塞責任病変の定量的冠動脈造影所見)

出血性合併症

⑫心血管事故

⑬経済効果

5. イベントの評価判定

患者記録に基づき独立したエンドポイント判定委員会において割付結果をマスクして判定する。

6. 問題データの取り扱い

解析対象集団を定義し、計画段階で規定されていない問題や不完全症例については、その取り扱いを症例評価委員会で検討する。

7. データ解析

中央解析センターおよび画像解析センターにて集計を行う。

①プライマリーエンドポイント

割り付けられた全患者を対象とするintention-to-treat解析を基本とする。

2群間比較にはクラスターランダム化を考慮した並び替え検定を用い、従来法と比較する。なお、心血管イベントを発症し、慢性期左室造影未施行の患者には代替測定値を用いて処理する。

②セカンダリーエンドポイント

主要エンドポイント同様、クラスターランダム化を考慮した並び替え検定を用いて検討する。生存時間解析におけるイベント発生率は発生数/観察人-年 [Person-Year] を用いる。累積イベント回避率の算出にはKaplan-Meier Methodを用い、その区間推定はGreenwoodの式から計算する。)

8. 中間解析

試験の進捗、イベント・有害事象の発現、中止・脱落数について毎年集計を行い、データ安全性監視委員会に提出する。

9. 目標患者数

500例 (各群250例) を目標とする。目標患者数は以下の仮定に基づき計算した。

①単独群6ヶ月後心機能 (EF) : 50 ± 15 [平均値±標準偏差]

②併用群6ヶ月後心機能 (EF) : 55 ± 15 [平均値±標準偏差]

③有意水準: 5% (両側検定)

④統計学的検出力 ($1 - \beta$): 90%

10. 症例は2年間で登録し、追跡は平均6ヶ月とする。

11. 倫理面への配慮

再灌流療法におけるIPAの投与および未投与にてPTCAを行うことは共に標準的治療であり、本試験により患者が特別なリスクを負う可能性は極めて低いと考えられる。特に本試験では安全性に考慮して、出血性合併症を最小限とするためIPAの投与量を通常投与量の2/3以下に抑えている。試験の実施にあたっては各施設のIRBによる審査を得ることを必須とし、特に月別ランダム化の許可を得ることとする。

1. 患者の同意

①同意取得時期

緊急冠動脈造影・PTCAに関する同意を取得する際、説明文書を用いて十分に説明し同意を取得する。

②同意取得方法

試験に関する内容を、説明文書を用いて説明し、患者の自由意志による同意書を得ることとする。

2. 重篤な有害事象が発現した場合の処置

重篤な有害事象が発現した場合は、適切な医療処置を施し原因究明に努める。因果関係が否定できない重篤な有害事象に対しては、速やかに施設責任者および試験事務局に連絡する。本試験の安全性についてデータ安全性監視委員会が発現内容・状況により検討し、試験継続の可否を運営委員会に勧告する。

3. 患者の機密保護

患者記録の作成、取り扱い等については、患者の機密保護に十分配慮する。

4. GCPおよびヘルシンキ宣言への対応

本試験は市販後薬剤を用いた自主研究であるため、新GCPの対象とはならないが、こ

れを準用する。また、ヘルシンキ宣言を遵守し実施するものとする。

C. 研究結果

初年度は、急性心筋梗塞3000例のコホート研究（JAMI study）をとおして、本研究の基礎データを作成するとともに、症例登録、追跡調査、およびエラーチェックのシステムを確立した。平成13年12月、同月を血栓溶解療法先行月と想定して1ヶ月間のパイロット試験を行ったのち、平成14年2月1日より本試験登録を開始した。

本年度も引き続き登録を継続し、その結果、本年度は平成15年9月までに試験参加14施設に約545例の急性心筋梗塞患者が入院し、うち約167例が、当該研究の対象として登録された。これにより総登録数は596例となり、目標症例数を上回ったため平成15年9月末日で登録を完了した。これらのうち、平成16年3月31日までに、院内転帰が確定し登録票の回収が終了している急性心筋梗塞1878例、本研究登録548例について、以下の結果を得た。

① 登録状況

全急性心筋梗塞患者1878例中、当該研究の適格基準を満たすものは303例であった。このうち266症例が実際に登録され、無作為割付による治療を受けた。すなわち、登録率は88%となる。

除外された37例のうち医師の判断によるものは17例、患者の試験参加拒否によるものは13例、正当な理由のない除外症例は僅かに7例のみであった（図2）。

② 中間解析結果

現在までに登録が完了している545

例について、割付結果を伏せて中間解析を行った(A群292例、B群253例)。平均年齢はA群60歳、B群61歳、男性がA群83% B群80%、その他心原性ショック、糖尿病、陳旧性心筋梗塞既往等の合併症保有率を含め患者背景に有意差はなかった(表1)。

冠動脈所見においては、梗塞部灌流血管の分布、多枝病変症例の割合等について両群に差はなかった。冠動脈形成術の施行率は90%、ステントの使用頻度は76%、再灌流療法成功率(Thrombolysis In Myocardial Infarction flow grade3 = TIMI3 達成率)は92%で両群同率であった(表2)。

院内死亡はA群3例(1.0%)、B群4例(1.6%)で有意差はなかった。

出血性合併症については、輸血を要する中等度以上のものについてはB群に多いものの、重篤なもの(脳出血)に関しては、A群に2例、B群に4例認められた(表3)。

③ 追跡調査の進行状況

これまで、71例において6ヵ月後の左室造影所見が得られている。左室容積は急性期にはB群で大きい傾向を認めたが、遠隔期にはその差はほとんど消失している。左室駆出分画(LVEF)の改善度も両群で差は認められていない(表4)。

ただし解析を終えた症例が未だ登録症例の一割強にすぎないため、遠隔期心機能に関する評価を下すには時期尚早であると考えられる。

D. 考察

平成14年2月1日より平成15年9月末までの20ヶ月間に約360例の症例が登録された。これは2年間で500症例を集積するという当初の予定を上回るペースであった。

全急性心筋梗塞1993例の調査では、本研究適格症例の登録率は79%と極めて高い水準を維持できた。患者拒否は2.3%、正当な理由のない除外症例は僅か7例にとどまっている。このことは、試験参加医師の本研究に対する高いモチベーションを表わしているとともに、急性心筋梗塞全例登録およびクラスターランダム化という、本研究の試験デザインの高い患者集積力を示すものと思われる。6ヵ月後左室造影施行率に関しても、予想を上回る高い追跡率を維持しており、本研究結果が極めて信頼性の高いものとなることが確信される。

中間解析の結果、両群における患者背景にも偏りはなく、クラスターランダム化採用にあたって懸念された割り付け不均衡は、前述の高い登録率によって回避されているものと考えられた。この点においても本研究デザインの妥当性が証明された。

tPAの使用にあたり最も懸念された出血性合併症の発生率に関しては、重篤なものは合計6例認められたのみであった。中等度以上の出血についてはA群1.4%、B群3.2%と、B群に多かった。しかし、本研究と類似した試験治療が行われたPACT試験においては、tPA投与群、非投与群ともに13%前後の出血性合併症が認められており、さらに、血栓溶解療法が単独で行われたいくつかの臨床試験においても、6-8%程度の出血性合併症が報告されている。これらと比較すると本研究における出血性合併症の発現率は低値であ

る。このように、海外における臨床試験において比較的出血性合併症の発生頻度が高い理由としては、血栓溶解薬、ヘパリンの過量投与、血小板Ⅱb/Ⅲa阻害薬の併用などが考えられる。これらと比較しても、本研究の試験治療の安全性は高いレベルにあると言える。

血栓溶解療法と心破裂との因果関係については議論のわかれるところであるが、本研究においては現時点で両群に有意な差は認められていない。

院内死亡率に関してはA群1.0%、B群1.6%と有意な差はなかった。同時期に本試験に登録されなかった1448例の死亡が、122例(8.4%)であることを考慮すると、本試験の安全性が際だって良好であると言える。血栓溶解薬先行投与による慢性期の効果に関しては、6ヵ月後左室駆出分画の解析を進めることにより明らかにできると考える。

E. 結論

初年度、第二年度に引き続き、本年度も症例の登録は順調であった。遠隔期までの追跡調査を遺漏無く行い、解析を進めることにより、急性心筋梗塞における血栓溶解療法の位置付けが決定されるのみならず、急性疾患に対する前向き割付大規模多施設臨床試験の新たな方法論をも提唱できるものと思わる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

①論文発表

・平成13年度厚生科学研究、21世紀型医療開拓推進研究(生活習慣病・心筋梗塞分野)研究成果発表会報告書「急性心筋梗塞の再灌流における第2世代血栓溶解薬の経静

脈的投与の有効性に関する多施設共同研究」 Yamaguchi J, et al Prognostic significance of serum creatinine concentration for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention :From the Heart Institute of Japan acute myocardial infarction registry. Am J Cardiology (in press)

②学会発表

1. Effect of coronary reperfusion therapy on in-hospital mortality of patients after acute myocardial infarction: A multicenter prospective study in 1999 (日本循環器学会、2001年3月、京都)
2. In-hospital outcome of very elderly patients (>85 years) undergoing PCI for acute myocardial infarction (MI) in stent era (日本循環器学会、2001年3月、京都)
3. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of non-ST-segment elevation MI (NSTEMI)? Multicenter study of HJIC (日本循環器学会、2001年3月、京都)
4. Clinical characteristics of acute myocardial infarction in young adults: Analysis of 1320 patients in 1999 of HJIC Investigators (日本循環器学会、2001年3月、京都)
5. Clinical features of cases of non-Q-myocardial infarction with poor prognosis pump dysfunction. HJIC group multi-center study (日本循環器学会、2001年3月、京都)
6. Gender Difference in Clinical Presentation and In-hospital Mortality after Acute Myocardial Infarction in Japan (日本循環器学会、2001年3月、京都)
7. Short and long term prognosis of

- non-ST-segment elevation MI (NSTEMI) -Multicenter study of HJIC group- (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
8. Prognostic risk stratification of in-hospital complications associated with acute myocardial infarction - HJIC group prospective cohort multicenter study - (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
 9. Comparison of long-term clinical outcome of coronary stenting versus balloon angioplasty in acute myocardial infarction -Multicenter study of HJIC group. (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
 10. In-hospital and One-year Outcome of Patients with Acute Myocardial Infarction after Reperfusion Therapy. (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
 11. Use of Beta-blockers at Discharge in Patients with Acute Myocardial Infarction Data from the HJIC AMI data-base. (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
 12. Baseline Serum Creatinine Level Predicts Risk of Procedural Failure of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction (日本循環器学会、2003年3月、福岡)
 13. Lipid-Lowering Therapy for the Patients with Hypercholesterolemia after Acute Myocardial Infarction (日本循環器学会、2003年3月、福岡)
 14. Incidence of In-Hospital Cardiac Mortality Does Not Correlate with Diseased Vessels' Number in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction (日本循環器学会、2003年3月、福岡)
 15. The Large-scale Prospective Japanese Acute Myocardial Infarction Registry (JAMI Study). Initial Results of Patient's Characteristics, Management and In-hospital Mortality (日本循環器学会、2003年3月、福岡)
 16. Clinical Characteristics and Therapeutic Strategy Associated with Higher Risk of Free Wall Rupture Following Acute Myocardial Infarction (日本循環器学会、2003年3月、福岡)
 17. Serum Creatinine Level Is a Strong Predictor of In-hospital Mortality in Acute Myocardial Infarction Patients with Sufficient Early Revascularization (日本循環器学会、2003年3月、福岡)
 18. Ishii Y, et al Correlation between the extent of diseased vessels and the incidence of in-hospital cardiac mortality in acute myocardial infarction. American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session New Orleans, 2004
 19. Kimura H, et al Management and in-hospital outcome for patients with acute myocardial infarction in contemporary practice. American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session. Chicago, 2003
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

II. 分担研究報告に関して

本研究は、多数の症例を確保することを目的として多施設共同研究としているものであり、分担研究者は各施設において同一のプロトコールをもって研究を遂行する。したがって分担研究報告は総括研究報告に含まれるものである。

III. 研究成果の刊行に関して

該当なし。

図1 試験の流れ

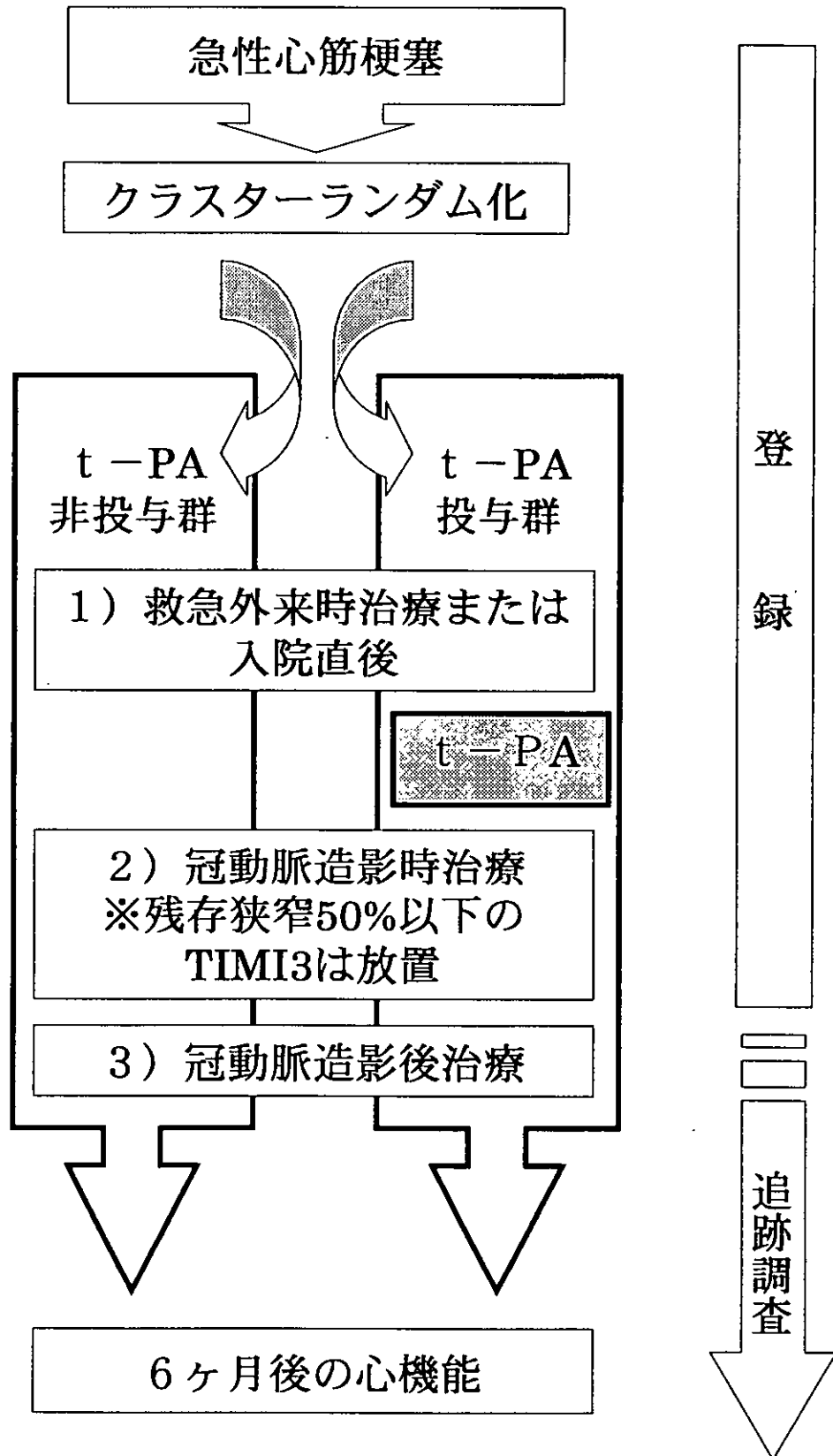


図2 登録状況 2002.2~2003.9

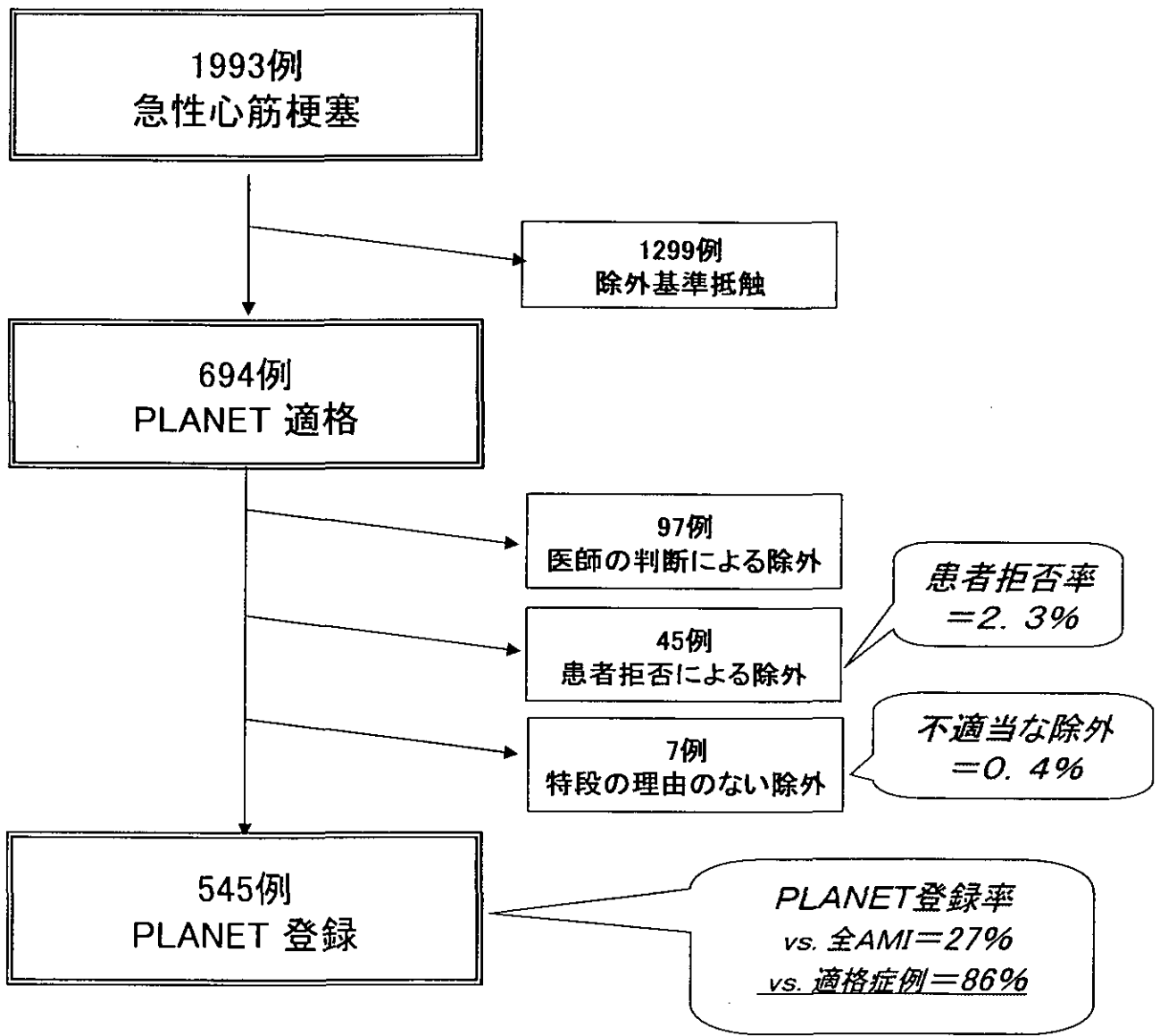


表1 患者背景 (中間解析) 2004.2.10現在

			A群 n=292	B群 n=253	p値
男		性	83.2%	79.8%	NS
年		齡	60±10	61±10	NS
身		長	163±8	163±8	NS
体		重	65±11	64±11	NS
高	血	圧	54%	54%	NS
高	脂 血	症	46%	44%	NS
糖	尿	病	30%	29%	NS
喫		煙	64%	66%	NS
陳	旧 性 梗 塞 既 往		7%	8%	NS
シ	ョ ッ ク 症 例		3%	4%	NS
発	症 - 来 院 時 間		1.9 [1.0-3.5]	1.9 [1.0-3.3]	NS

表2 冠動脈所見・カテーテル治療（中間解析） 2004.2.10現在

	A群 n=292	B群 n=253	p値
梗塞責任血管			NS
左前下行枝	49%	53%	
右冠動脈	41%	36%	
左回旋枝	9%	8%	
左主幹部	0%	2%	
多枝病変	30%	33%	NS
冠動脈形成術施行	90%	90%	NS
使用デバイス			
ステント	76%	76%	NS
血栓吸引	27%	25%	NS
I A B P	9%	11%	NS
P C P S	0%	1%	NS
T I M I - 3 達成	92%	92%	NS
来院-TIMI-3 (分)	96 [78-126]	96 [72-120]	NS

表3 院内転帰（中間解析） 2004.2.10現在

	A群 n=292	B群 n=253
死亡	3 (1.0%)	4 (1.6%)
緊急バイパス術	2 (1.5%)	2 (1.6%)
出血性合併症	0 (0%)	5 (3.9%)
重症（脳出血）	2 (0.7%)	4 (1.6%)
中等症（輸血を要する）	2 (0.7%)	4 (1.6%)
心破裂	3 (1.0%)	0 (0%)

表4

遠隔期左室造影所見

	A群	B群
急性期EDVI (ml/m ²)	82.7 (n=42)	90.2 (n=29)
急性期EF (%)	50.5 (n=42)	49.5 (n=29)
慢性期EDVI (ml/m ²)	89.0 (n=56)	91.3 (n=39)
慢性期EF (%)	53.1 (n=56)	51.8 (n=39)

厚生科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（心筋梗塞）

急性心筋梗塞の再灌流における第2世代血栓溶解薬の経静脈的先行投

与の有効性に関する多施設共同研究

平成13年度～15年度 総合研究報告書

主任研究者 細田 瑛一

(財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 循環器内科)

平成16年（2004年）4月

目次

I. 総括研究報告

急性心筋梗塞の再灌流における第2世代血栓溶解薬の経静脈的先行投与の有効性に関する多施設共同研究	-----	1
細田 瑛一		

II. 分担研究報告に関して	-----	9
----------------	-------	---

III. 研究成果の刊行に関して	-----	9
------------------	-------	---

IV. 添付資料 (図)

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（心筋梗塞））

総括研究報告書

急性心筋梗塞の再灌流における第2世代血栓溶解薬の経静脈的先行投与の有効性に関する
多施設共同研究

主任研究者 細田 瑛一

財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院 院長

研究要旨：本研究は、発症12時間以内に来院したST上昇型心筋梗塞患者を対象に、少量の第2世代tPAを速やかに静注しその後緊急カテーテルを行い、必要に応じてカテーテルインターベンションを加える試験治療を、tPA静注を行わない対照治療と比較して、閉塞血管再疎通の早期化および残存血栓量の減少による微小循環改善効果の結果、慢性期左室機能がより良好に保持されるか否かを検討することを目的とする多施設によるランダム化試験である。処置の緊急性と同意の問題から、施設内の月をクラスターとしたクラスターランダム化という新しい方法論を採用する。本年度は3年計画の第3年度であり、参加14施設に入院した急性心筋梗塞患者数は全部で1878例であった。目標症例数は500例であったが、このうち596例が当試験に登録(登録率32%、最終目標症例達成率119%)され2004年3月現在548症例の登録票が回収できた。心筋梗塞急性期により早期に冠動脈の再灌流を得るために、PTCAに先行させて血栓溶解薬の全身投与を行うことは、安全性に問題ないことが明らかとなった。本法を用いることにより、急性心筋梗塞患者の遠隔期の心機能にどの程度の改善をもたらすかを明らかにすることができると考える。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

大橋靖男（東京大学大学院医学系研究科生物統計学・教授）、笠貫宏（東京女子医科大学循環器内科・教授）、土師一夫（大阪市立総合医療センター 循環器内科・副院長）、住吉徹哉（榊原記念病院循環器内科・副院長）、堀江俊伸（埼玉県立循環器呼吸器病センター循環器内科・病院長）、本田喬（済生会熊本病院循環器内科・部長）、大西哲（NTT東日本関東病院循環器内科・部長）、鶴見由起夫（東京女子医科大学循環器内科・講師）、石井康宏（東京

女子医科大学循環器内科・助手）、内田達郎（仙台循環器病センター循環器内科・病院長）、河口正雄（倭成病院循環器科・部長）、岡俊明（聖隷浜松病院循環器内科・部長）、遠藤康弘（済生会栗橋病院循環器科・副院長）、青崎正彦（国立横浜病院循環器科・臨床研究部長）、上田哲郎（都立府中病院循環器科・医長）、藤田直也（都立老人医療センター循環器科・医長）、川越康博（新松戸中央病院循環器科・院長）。