

A. 研究の目的

急性心筋梗塞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変遷してきている。しかし実際の臨床では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を経験することは稀ではない。このことだけでもprimary PTCA/ステントが再灌流法として決して完成された治療法でないことを物語っている。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、その成功率は50-60%と必ずしも高くなく、たとえ再疎通を得られても10%程度の再閉塞が生じる。さらに出血性合併症が一定頻度でおこり、高齢者、高血圧患者などではその頻度が上昇する。一方PTCAは確実に高い再疎通成功率を得ることができるものの、準備までの時間的損失や、術者の確保の問題があり、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、その後緊急カテーテルを施行し、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。

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。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し、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、専門病院搬送前の初期治療としての第2世代tPA静脈投与の是非を判断する貴重な基礎資料となることが期待される。

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、主治医が不適当と判断した患者

2. 試験方法（添付資料一図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

・t-PA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：t-PA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。t-PA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、左室造影を全患者に施行する。

③冠動脈造影後

1) ヘパリンを最低24時間継続し、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tent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初回造影時の梗塞責任血管TIMI flow grade

④経皮的冠動脈形成術終了時の梗塞責任血管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の投与量を通常量の2/3量以下に抑えている。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、平成15年9月までに試験参加14施設に1993例の急性心筋梗塞患者が入院し、うち596例が、当該研究の対象として登録された。これは最終目標症例数の119%にあたる。これらのうち、平成16年3月までに、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545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1993例中、当該研究の適格基準を満たすものは694例であった。このうち596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119%となる。

除外基準には抵触しなかったが、医師の判断により97例が登録されなかった。また、患者の試験参加拒否によるものは45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）。平均年齢は両群60±10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、梗塞責任血管の分布、多枝病変症例の割合等について両群に差はなかった。冠動脈形成術施行率はA群91%B群90%、ステント使用頻度は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や重篤なもの（脳出血）に関しては、どちらもA群2例（0.7%）、B群3例（1.6%）で有意差はなかった。（表3）。

③追跡調査の進行状況

これまで、95例について6ヵ月後の追跡調査が完了しており、主要観察項目である6ヵ月後の左室造影所見を、解析可能なA群56例、B群39例について行った。平均の左室駆出分画(LVEF)はA群53.1%、B群51.8%であった（表4）。

D. 考察

平成13年4月1日より平成15年9月までの約3年間に当初の目標数を上回る596例の症例が登録されており、無作為割付による治療を受けた。すなわち、登録率は119%となる。

概算では最終年度の平成15年7月頃には目標症例数に到達し、追跡調査を含め平成16年1月頃には全ての結果が出揃うものと予想される。

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86%と極めて高い

水準を維持しており、患者拒否は2.3%、正当な理由のない除外症例は僅か0.4%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、輸血を要する中等度以上のものや重篤なもの（脳出血）に関しては、どちらもA群2例（0.7%）、B群3例（1.6%）で有意差はなかった。

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原因としては、血小板IIb-IIIa阻害剤の使用などが考えられるが、いずれにせよ、本研究の試験治療の安全性は高いレベルにあるといえよう。

血栓溶解療法と心破裂との因果関係について

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。

院内予後に関しては両群に有意な差はなかったが、t P Aの慢性期における効果に関しては、6ヵ月後左室駆出率解析により明らかとなる。

E. 結論

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。

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」

②学会発表

1. 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 pres

s)

2. 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
3. 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)
4. 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)
5. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of non-ST-segment elevation MI (NSTEMI)? Multicenter study of HIJC (日本循環器学会、2001年3月、京都)
6. Clinical characteristics of acute myocardial infarction in young adults: Analysis of 1320 patients in 1999 of HIJC Investigators (日本循環器学会、2001年3月、京都)
7. Clinical features of cases of non-Q-myocardial infarction with poor prognosis pump dysfunction. HIJC group multi-center study (日本循環器学会、2001年3月、京都)
8. Gender Difference in Clinical Presentation and In-hospital Mortality aft

- er Acute Myocardial Infarction in Japan (日本循環器学会、2001年3月、京都)
9. Short and long term prognosis of non-ST-segment elevation MI (NSTEMI) -Multicenter study of HIJC group- (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
 10. Prognostic risk stratification of in-hospital complications associated with acute myocardial infarction - HIJC group prospective cohort multicenter study - (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
 11. Comparison of long-term clinical outcome of coronary stenting versus balloon angioplasty in acute myocardial infarction -Multicenter study of HIJC group. (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
 12. 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)
 13. Use of Beta-blockers at Discharge in Patients with Acute Myocardial Infarction Data from the HIJC AMI database. (日本循環器学会、2002年4月、札幌)
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
- 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

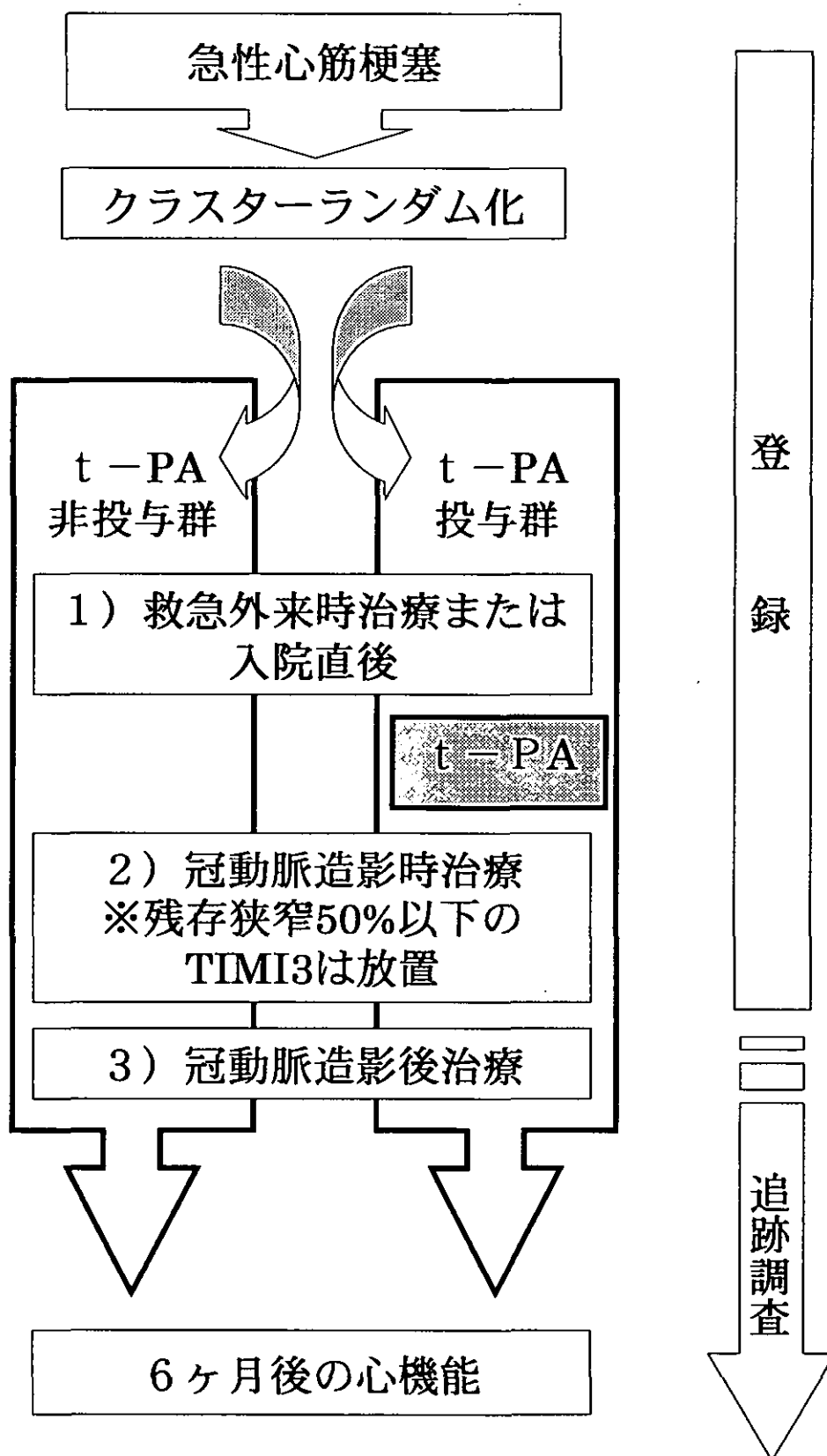


図2 登録状況 2002.2~2003.9

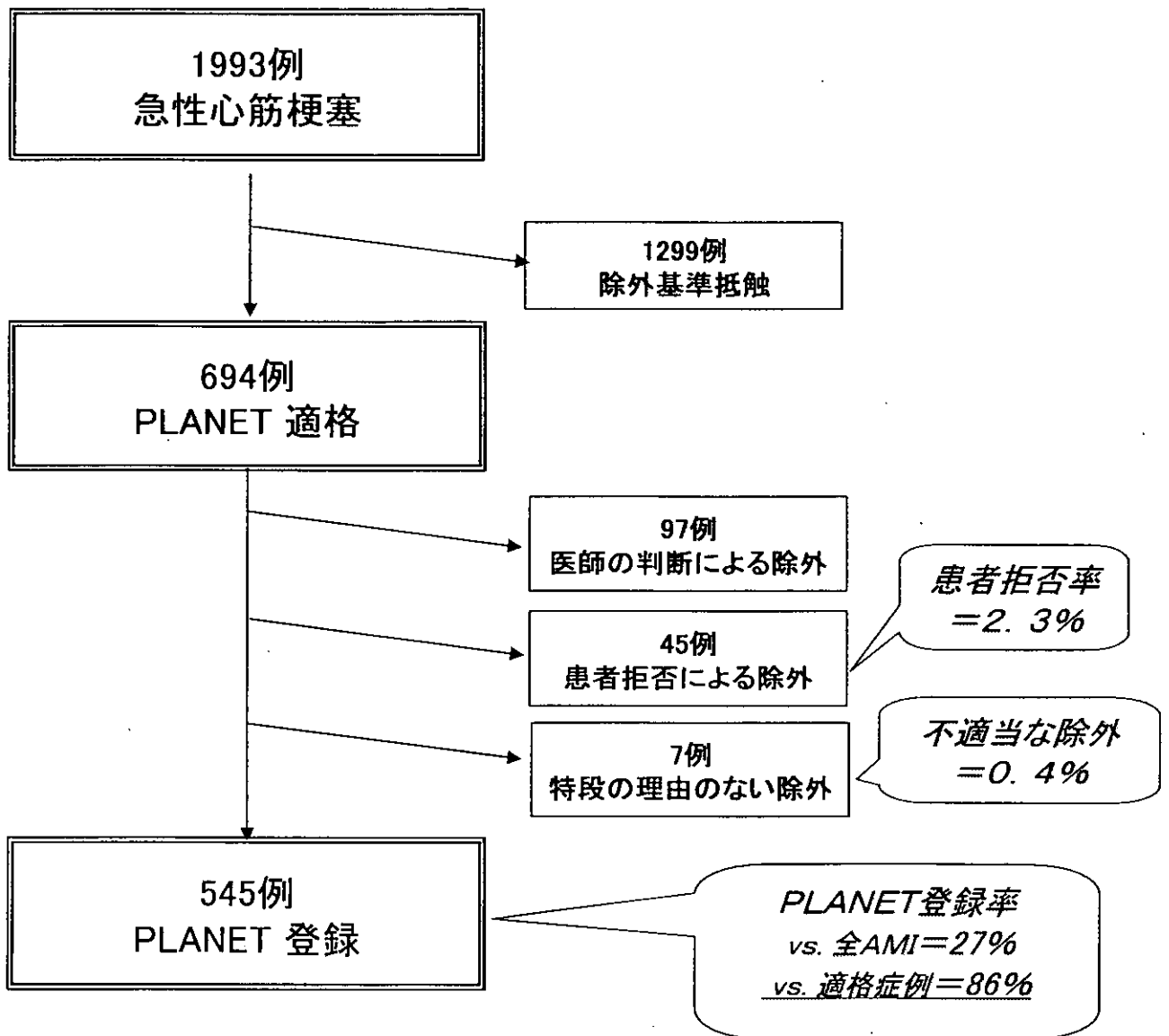


表1 患者背景 (中間解析) 2004.2.10現在

			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	压	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%	
左回旋枝部	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 - T I M I - 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)