

再灌流療法を施行した急性心筋梗塞におけるエナラプリルとロサルタンの低心機能例における効果発現の意義： 左室リモデリングからの検討

鬼倉 基之^{1,2}, 谷 樹昌^{1,2}, 渡辺 郁能^{1,2}, 長尾 建³,
上松瀬勝男¹, 久代登志男^{1,2}, 平山 篤志²

アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitor)とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB: angiotensin II type I receptor blocker)は心筋梗塞後のハイリスク例でより心保護効果が大きいことが示唆されているが、その機序に関しては明らかにされていない。対象は再灌流療法を受けた前壁梗塞66例。以上を無作為にエナラプリル群(n=33)とロサルタン群(n=33)に割り付け、発症1カ月と6カ月後の左室駆出率、左室拡張末期容積係数を算出した。両群ともに発症1カ月に比較して左室駆出率の増加と左室拡張末期容積係数の減少が認められたがその変化率に有意差を認めなかった。しかしながら、両群ともに発症1カ月の左室駆出率、左室拡張末期容積係数とそれぞれの変化率に負の相関関係が認められ、低心機能例ほど左室リモデリング抑制効果が大きいことが示唆された。【総括】ACE-IとARBの梗塞後の左室リモデリング抑制効果はハイリスクの低心機能例でより大きいことが示唆された。

KEY WORDS: angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, remodeling, myocardial infarction

Onikura M, Tani S, Watanabe I, Nagao K, Kanmatsuse K, Kushiro T, Hirayama A: **Possible mechanism of prevention of cardiac events by angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in high-risk patients treated with reperfusion therapy for acute myocardial infarction: assessment based on left ventricular remodeling.** J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 87-93

I. はじめに

現在までに多くのアンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor; ACE-I)の心筋梗塞二次予防効果を検討した大規模臨床試験が行われ、ACE-Iの心保護作用は梗塞後の比較的心機能が保たれている例に比較して広範囲梗塞、前壁梗塞、梗塞既往、心不全合併例などの高リスク患者に対する効果が大きいことが示されている¹⁻³。また、近年、心不全のリスクが高い心筋梗塞症例を対象にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker; ARB)とACE-Iの心事故抑制効果を比較した大規模臨床試験(OPTIMAAL: Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan; VALIANT: Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)が行われARBはACE-Iと同等の心保護作用があることが示され、ARBもACE-Iと同様に低心機能のハイリスク症例でより心保護効果が発揮されることが示唆されている^{4,5}。

心筋梗塞後の左室リモデリングの進展は予後規定因子として重要であり、ACE-I、ARBともにレニン・アンジオテンシン(RA)系を抑制することにより左室リモデリングの進展を抑制することが動物実験を始め多くの臨床報告より明らかになっている⁶⁻⁸。前述したようにACE-IとARBは梗塞後の心機能低下を伴うハイリスク例でより心事故抑制効果の発現が大きいことが示されているが梗塞サイズの大きな低心機能例に対する左室リモデリングの関与に関しては明らかにされていない。そこで今回われわれは梗塞後の低心機能例ほど両薬剤の主なる心保護作用である左室リモデリング抑制効果が大きいという仮説を立てた。

本研究の目的は早期再灌流療法を受けた心筋梗塞患者に対するエナラプリルとロサルタンの左室リモデリングの効果を比較し、両薬剤の心筋梗塞発症後の心機能による左室リモデリングの変化を導き出し、低心機能例に対する左室リモデリングに対する改善効果を明らかにすることである。

II. 方 法

1. 対象およびプロトコール

対象は1997年10月から2003年10月までに当院、救命救急センターに搬入され、血栓溶解療法を施行し下記に記

¹ 駿河台日本大学病院循環器科(〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台1-8-13), ² 日本大学医学部内科学系循環器内科分野,
³ 駿河台日本大学救命救急センター
(2006.9.16 受付, 2006.12.15 受理)

した本研究の除外基準を除いた初回前壁心筋梗塞 70 例。以上をロサルタンとエナラプリル投与の 2 群に無作為に割り付けた。エナラプリル投与群で咳嗽による脱落例が 2 例、ロサルタン投与群では低血圧による中断例が 2 例いた。最終的にはエナラプリル投与 33 例、ロサルタン投与 33 例による解析を行った。

エナラプリル、ロサルタンの投与は再灌流療法後 24 時間以内より開始された。両薬剤とも忍容性があればエナラプリルは 2.5 mg/日より開始し、2 週ごとに漸増し最大 10 mg/日まで、ロサルタンも 12.5 mg/日より漸増し最大 50 mg/日とした。心筋梗塞発症より 1 カ月後と 6 カ月後に施行した左室造影より左室駆出率と左室拡張末期容積係数を算出し、左室リモデリングの指標とした。

本研究の除外基準は心筋梗塞既往例、3 枝病変、左主幹部病変、薬剤投与前(心筋梗塞発症より 3~7 日後)の収縮期血圧が 100 mmHg 以下の例、ACE-I、ARB のアレルギー既往例、クレアチニン 2.5 mg/dl 以上の症例とした。

急性心筋梗塞の診断基準は心筋梗塞に伴う胸部症状が最低 20 分以上持続し、さらに心電図上、肢誘導で少なくとも 2 誘導以上で 0.1 mV の ST 上昇、もしくは胸部誘導で 0.2 mV の ST 上昇が認められること。また、クレアチンフォスフォキナーゼが正常上限以上であること、あるいは左脚ブロックを伴う胸部症状が最低 30 分以上持続している例とした。

2. 再灌流療法

再灌流療法のプロトコール (fibrinolytic and subsequent transluminal; FAST therapy) を図 1 に示す⁹⁾。概説すると急性心筋梗塞の診断がつき次第に救急室で経静脈的に mutant t-PA (monteplase あるいは pamiteplase) の投与を行い、可及的速やかに冠動脈造影を施行する。初回造影で TIMI grade 3 が得られていれば、その後、ウロキナーゼ (500 単位/kg/時間) の全身投与を 12 時間行い、TIMI grade 0, 1, 2 の場合は冠動脈形成術の追加を行った。

FAST therapy の除外基準は 75 歳以上の例、発症より 6

時間以上呈している例、脳血管疾患既往例、活動性出血傾向を有する例、収縮期血圧が 180 mmHg 以上、心肺蘇生例、および本治療に同意が得られなかった例とした。

3. データ収集

データの収集はカルテより行い、心事故発生の有無は当施設の外来通院患者はカルテ、および主治医より、当施設以外での加療中の患者は電話による聞き取り、または手紙によるアンケート調査を行った。有意狭窄は定量的冠動脈造影で 50%以上とした。再灌流成功とは最終的に TIMI grade 3 が得られた例、door-to-TIMI 3 時間とは救急室到着時から TIMI grade 3 が得られるまでの時間と定義した。高血圧は降圧薬を服用中、または収縮期血圧が 140 mmHg あるいは拡張期血圧が 90 mmHg 以上とし、糖尿病は抗糖尿病薬の服用中、または空腹時血糖が 126 mg/dl 以上、随時血糖が 200 mg/dl 以上を有する例、高脂血症とは抗高脂血症薬の服用中または、総コレステロールが 220 mg/dl、あるいは LDL コレステロールが 140 mg/dl 以上、空腹時中性脂肪が 150 mg/dl 以上の例と定義した。

4. インフォームドコンセント

本研究は個人のプライバシー保護に十分配慮した上で行った。本研究で得られた臨床データは本研究以外で用いないことを対象患者に口頭で説明し、文書での同意を得た場合のみ使用した。本研究は当施設の倫理委員会の承認を得ている。

5. 統計解析

統計解析は SPSS software for Windows (version 12.0.1) (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) を用いた。データは平均±標準偏差、およびパーセントで表示した。両群間のカテゴリーの比較には χ^2 検定を用いた。両群間の連続変数の比較には対応のない 2 群間の比較、各群内の心筋梗塞発症 1 カ月後と 6 カ月後の左室駆出率の比較には paired *t* test、また、両群ともに左室拡張末期容積係数は正規分布を示していなかったため中央値 (4 分位範囲) で表記し、発症 1 カ月と 6 カ月後の比較には Wilcoxon signet rank test を用いた。ベースラインの心機能による左室リモデリングの改善度を検討する目的で発症 1 カ月の左室駆出率と左室拡張末期容積係数とそれぞれの変化率との相関関係を算出した。P<0.05 を統計学的有意差ありとした。

III. 結 果

1. 患者背景

患者背景因子を表 1 に示す。年齢、性差、BMI、および、多枝病変の有無、peak CK 値、peak CK-MB 値、Killip class I 分類の頻度、梗塞前狭心症の頻度、再灌流成功率、door-to-TIMI 3 時間、発症より 6 カ月後の梗塞責任冠動脈の開存率に有意差を認めていなかった。また、高血圧、糖尿病、高脂血症の罹患率、喫煙歴の有無、内服薬 (アスピリン、カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬、スタチン、硝酸薬、スピロラクトン) の使用頻度に有意差を認めな

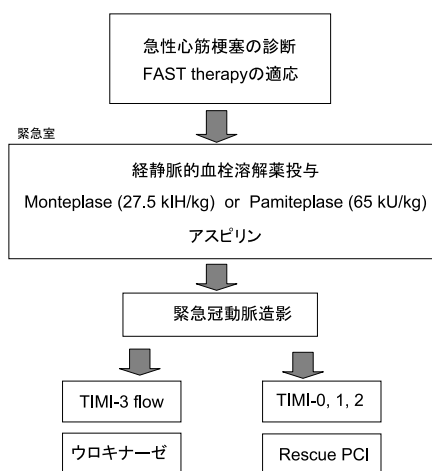


図 1 FAST therapy のプロトコール

表1 患者背景

	エナラプリル投与群 (n=33)	ロサルタン投与群 (n=33)	P
年齢 (歳)	61±6.7	60±7.2	0.41
男性, n (%)	28 (85)	29 (88)	0.72
BMI (kg/m ²)	25±1.9	24±2.0	0.66
多枝病変, n (%)	14 (42)	15 (45)	0.8
Peak CK (IU/L)	3339±1238	3321±1366	0.8
Peak CK-MB (IU/L)	302±135	306±136	0.89
Killip class I, n (%)	24 (73)	26 (79)	0.57
梗塞前狭心症, n (%)	15 (45)	16 (48)	0.8
再灌流成功率, n (%)	33 (100)	33 (100)	—
Door-to-TIMI 3時間(分)	94±67	97±72	0.86
6カ月後梗塞責任冠動脈開存率, n (%)	33 (100)	33 (100)	—
6カ月後再狭窄率, n (%)	7 (21)	6 (18)	0.76
高血圧, n (%)	16 (48)	17 (52)	0.8
糖尿病, n (%)	8 (24)	7 (21)	0.77
高脂血症, n (%)	18 (55)	18 (55)	0.8
喫煙, n (%)	17 (52)	19 (58)	0.8
アスピリン, n (%)	33 (100)	33 (100)	—
β遮断薬, n (%)	9 (27)	10 (30)	0.79
カルシウム拮抗薬, n (%)	7 (21)	8 (24)	0.77
スタチン, n (%)	22 (67)	24 (73)	0.59
硝酸薬, n (%)	5 (15)	6 (18)	0.74
スピロラクトン, n (%)	3 (9)	4 (12)	0.69
血栓溶解薬			
Monteplase/Pamiteplase, n (%)	16 (48)/17 (52)	17 (52)/16 (48)	0.81
Rescue PCI, n (%)	9 (27)	11 (33)	0.59

BMI: body mass index; CK: creatin phosphokinase; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention

かった。

また、エナラプリル、ロサルタンの平均投与量はそれぞれ 8.5±2.3 mg/日、42±12 mg/日であった。

2. 血圧の推移

患者登録時、1カ月、3カ月、6カ月後の血圧は両群間に有意差を認めなかった(エナラプリル投与群 vs ロサルタン投与群:登録時:142±12 mmHg vs 143±11 mmHg, P=0.87; 1カ月後:142±12 mmHg vs 143±11 mmHg, P=0.74; 3カ月後:123±12 mmHg vs 118±11 mmHg, P=0.89; 6カ月後:112±12 mmHg vs 110±11 mmHg, P=0.85)。

3. 左室駆出率、左室拡張末期容積係数の比較

左室駆出率はエナラプリル投与群では発症1カ月では55.5±12.0%、6カ月後では63.8±12.2%で有意に増加していた(P<0.0001)。ロサルタン投与群でも発症1カ月も同様55.0±11.6%、6カ月後では62.2±12.7%で有意に増加していた(P=0.0004)。しかしながら、両群間の左室駆出率の変化率には有意差は認めなかった(エナラプリル投与群 vs ロサルタン投与群:17.4±21.9% vs 14.8±20.2%, P=0.62)。

左室拡張末期容積係数(中央値, 4分位範囲)ではエナラプリル投与群では発症1カ月では88.0(73.0, 127.8)

ml/m²、6カ月後では69.6(60.8, 83.4)で有意に減少していた(P=0.0002)。ロサルタン投与群でも同様に発症1カ月では85.0(67.8, 115.5)ml/m²、6カ月後では72.4(61.2, 84.2)ml/m²で有意に減少を認めていた(P=0.0006)。しかしながら、両群の変化率に有意差は認めなかった(エナラプリル投与群 vs ロサルタン投与群:-15.1±32.4% vs -10.6±29.5%, P=0.55)(図2)。

4. 発症1カ月の心機能(左室駆出率、左室拡張末期容積係数)と6カ月後の心機能の変化率との相関

エナラプリル投与群とロサルタン投与群を含めた全症例において発症1カ月の左室駆出率とその変化率とは負の相関を認めていた(R=-0.487, P<0.0001)。そして両群においても左室駆出率とその変化率とは負の相関関係を認めていた(エナラプリル投与群:R=-0.541, P=0.001;ロサルタン投与群:R=-0.421, P=0.01)(図3)。

ベースラインの左室拡張末期容積係数とその変化率も全症例においても(R=-0.694, P<0.0001)、両群においてもそれぞれの変化率に負の相関関係が認められていた(エナラプリル投与群:R=-0.541, P=0.001;ロサルタン投与群:R=-0.652, P<0.0001)(図4)。

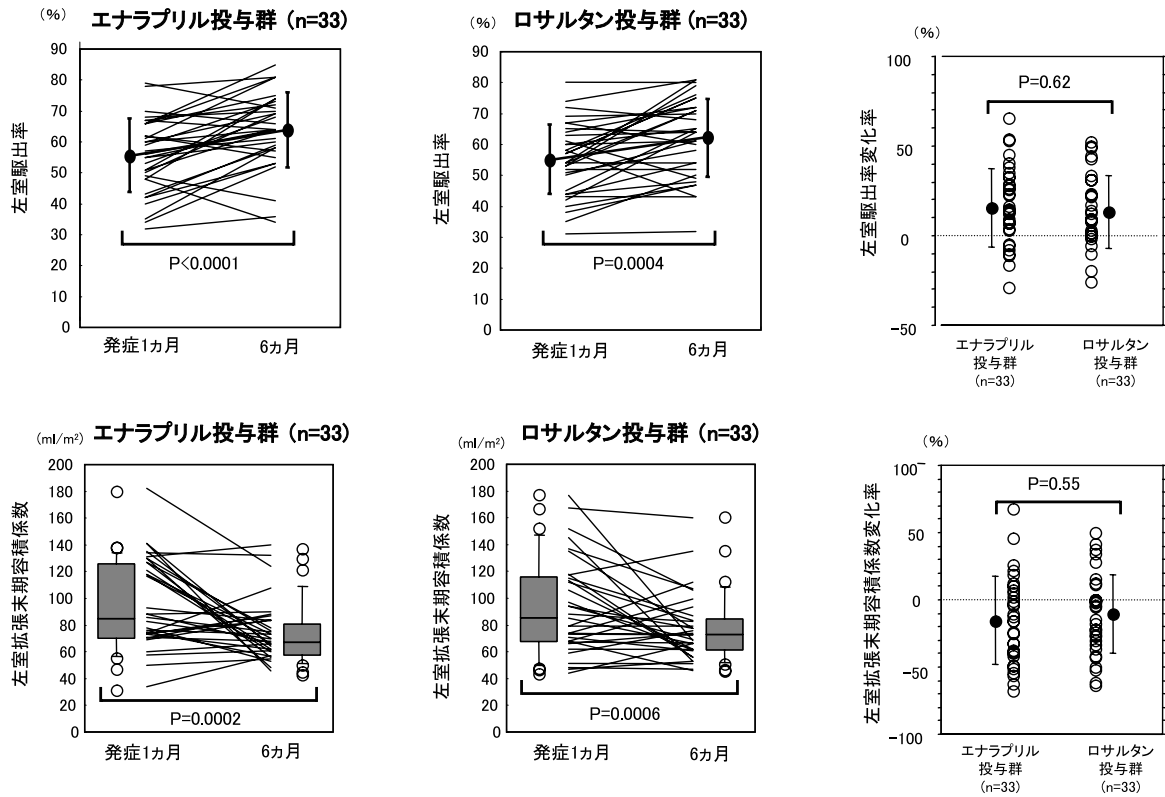


図2 左室駆出率，左室拡張末期容積係数の比較

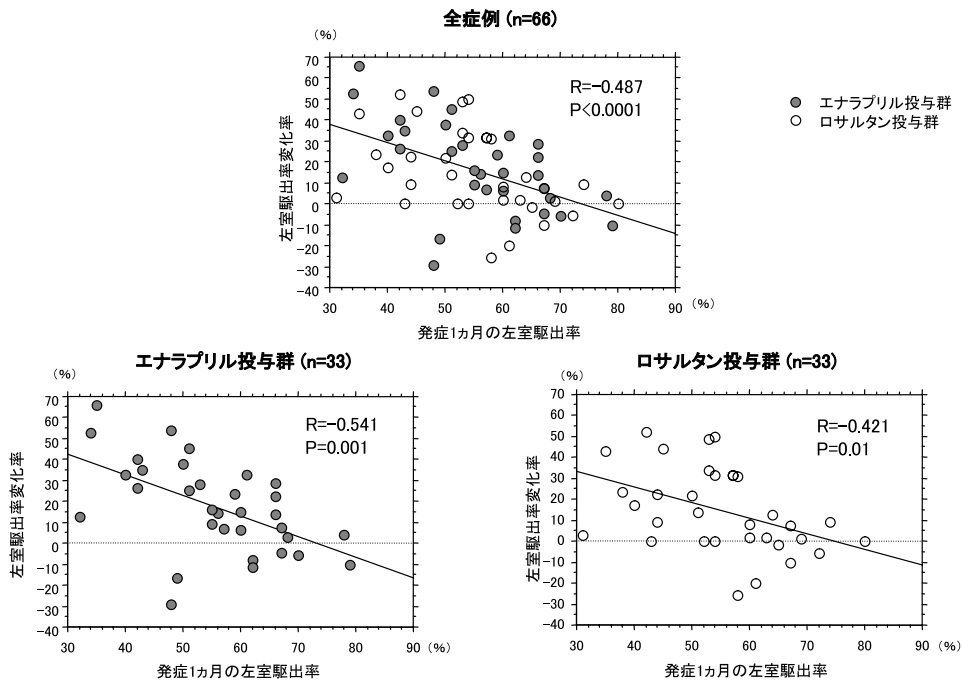


図3 発症1カ月の左室駆出率とその変化率との相関

以上より両薬剤投与群とも発症1カ月の心機能が低下しているほど6カ月後のリモデリングの改善率が大きく、梗塞量が少ない心機能が比較的保たれている例ではリモデリング改善の程度は少なく、梗塞範囲の大きなハイリスク例

ほど両薬剤の恩恵を受けやすいことが示唆された。

5. 心血管事故発生率

6カ月の観察期間で両群の心事故発生率はエナラプリル投与群では再梗塞が1例、ロサルタン投与群では不安定狭

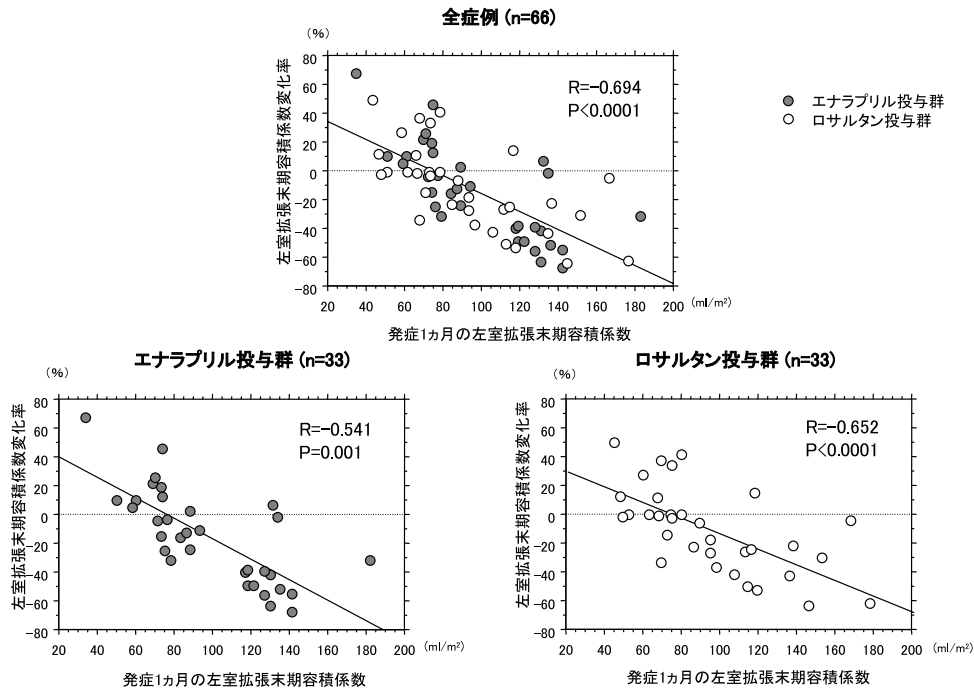


図4 発症1カ月の左室拡張末期容積係数とその変化率との相関

心症が1例認められた。

IV. 考 察

本研究で早期再灌流療法を受けた前壁心筋梗塞患者において、エナラプリルとロサルタンの投与は左室リモデリングの指標としての左室駆出率と左室拡張末期容積係数を改善させたが、両薬剤間ではその変化率には有意差を認めず、左室リモデリングの抑制効果は同等であった。特記すべきはエナラプリルとロサルタンの左室リモデリング改善効果は梗塞量が大きく心機能が低下している例ほど著明であることが示唆されたことである。

現在までに行われた心筋梗塞を対象にした ACE-I と ARB の心筋梗塞二次予防効果を比較検討した大規模臨床試験はカプトリルとロサルタンの比較試験の OPTIMAAL 試験、カプトリルとバルサルタンの比較試験の VALIANT 試験の2つである^{4,5)}。両試験では ACE-I 投与群と ARB 投与群との間に左室リモデリングの進展と密接な関係がある心機能の増悪による心不全死発生率に統計学的な有意差を認められず、両薬剤の効果にいずれの優越性も認められない結果であった。本研究結果で示された両薬剤ともに左室リモデリング改善効果に差を認めなかった点はこの2つの大規模臨床試験の結果を支持するものである。

ACE-I の心血管保護作用は血管系の組織 RA 系の賦活化を抑制することによる血管リモデリング抑制作用、交感神経抑制作用、血管内皮機能改善作用、および不整脈減少作用などが報告されている¹⁰⁻¹³⁾。しかしながら、ACE-I の心筋梗塞二次予防としての主な心保護作用は心筋梗塞後の重要な予後規定因子である左室リモデリングを抑制すること

にある¹⁴⁾。それを示唆するように ACE-I は心機能が低下しているハイリスク例ほど心事故抑制効果が大きいことが大規模臨床試験で示されている^{1,2)}。一方、ARB に関しては心不全発現のリスクの高い心筋梗塞例を対象にして行われた ACE-I との比較試験であるロサルタンを用いた OPTIMAAL 試験⁴⁾、心臓超音波法で平均左室駆出率 35% 以下、心臓核医学法で 40% 以下という低心機能例を対象として行われた VALIANT 試験⁵⁾ のいずれの大規模臨床試験でも対照薬であるカプトリルと心事故抑制効果は同等であることが示された。よって ACE-I が多くの心筋梗塞二次予防効果の検証の目的で行われた大規模臨床試験で既に明らかにされているように、ARB も低心機能例でその効果をより発揮するものと推察される。また、対象は全例が心筋梗塞ではないがカンデサルタンを用いた CHARM 試験でも左室駆出率が低値例ほど心事故抑制効果が大きいことが示されている¹⁵⁾。本研究でエナラプリルとロサルタンの投与で低心機能例ほど左室リモデリング抑制作用を受ける効果が大きい点を示し得たことは上記のリスクの高い梗塞後低心機能例で心事故抑制効果が大きいという大規模臨床試験のエビデンスを支持する結果であると考えられる。

ACE-I の投与時期に関しては ACE-I 阻害薬の心筋梗塞二次予防効果を検証した大規模臨床試験 ISIS-4³⁾、GISSI-3¹⁶⁾、SMILE¹⁷⁾ および、CCS-1¹⁸⁾ の結果より早期投与の有用性が示されている。理想的には発症 24 時間以内に開始すべきで、再灌流療法が終了し血行動態が安定すればすぐに投与を行い、投与法は低用量より開始し漸増させることが望ましいとされている。一方、ARB の効果を検証した大規模臨床試験では試験デザインが心筋梗塞発症早期の

薬剤投与設定にはなっておらず、投与時期がOPTIMAAL試験⁴⁾では発症から10日以内(中央値:3日)、VALIANT試験⁵⁾では12時間から10日以内(平均:5.9日)となっている。しかしながら、本研究ではARBも心筋梗塞発症早期(再灌流療法後24時間以内)の投与によりACE-Iと同程度の左室リモデリング抑制効果が得られており、ARBによる発症早期のレニン・アンジオテンシン系システムの抑制も左室リモデリングを効果的に抑制し得ると推察される。

ACE-IとARBの心不全発生抑制効果に関して行われた比較介入試験は心不全患者を対象としたELITE試験(Evaluation of Losartan in the Elderly Study)¹⁹⁾、ELITE-II(Evaluation of Losartan in the Elderly Study II)²⁰⁾、前述したOPTIMAAL試験⁴⁾、VALIANT試験⁵⁾であるが、いずれも心不全死に関しては両薬剤間に有意差を認めず、ACE-IとARBは心不全の進展に密接な関係がある左室リモデリング抑制効果に差を認めないというのが現時点でのコンセンサスであると思われる。しかし、いずれも小規模の研究であるが、Maiaらは左室リモデリングの評価法として心臓核医学的手法を用いて、われわれと同様にエナラプリルとロサルタンの前壁心筋梗塞に対する左室リモデリングに関する検討を行っており⁷⁾、われわれと同様に両薬剤の同等の効果を示している。Onoderaらは左心室造影を用いて、ロサルタンと比較してエナラプリルの左室リモデリング抑制効果の有用性を報告しており⁸⁾、今後新たな知見が示される可能性がある。何故ならば、ARBに関しては各ARBのAT1受容体に対する親和性、薬剤の半減期、降圧効果などに相違があり²¹⁾、今回われわれが検討したロサルタン以外のARBの左室リモデリングに及ぼす効果に関しては本研究の結果とは異なる可能性があるからである。いずれにせよ、ARBは心筋梗塞二次予防に関するエビデンスの蓄積がACE-Iに比較して少ないため、現在進行中、あるいは今後、発表される大規模臨床試験の結果を待つことが必要である^{22, 23)}。

V. 研究の限界および今後の展望

本研究にはいくつかの限界がある。最大の限界は心筋梗塞発症時の心機能の評価をしていない点である。発症1カ月後では既に両薬剤の左室リモデリングに及ぼす影響が出現していると思われる。また、AHA/ACC、わが国の心筋梗塞二次予防のACE阻害薬に関するガイドラインでもハイリスク患者(広範囲梗塞、左心不全)に対して低血圧のない患者への発症早期のACE阻害薬の投与はclass Iに分類されており^{24, 25)}、予後改善には重要な点であると考えられる。しかし、低心機能を伴う低血圧例は、本研究のプロトコルから除外されており、臨床実地上もこのような症例へのACE-I、ARBを含む降圧薬の投与は制限される。このような症例への治療の解決は急務であると考えられる。次にエナラプリルとロサルタンそれぞれの非投与群を設けていないために心機能改善における両薬剤の左室リモデリング

抑制効果以外の因子(例:stunning²⁶⁾からの回復など)の除外は困難である。また、心機能不全に対する鋭敏なマーカーである体液因子²⁷⁾を用いた検討も考慮すべきであろう。さらに低心機能例に対する両薬剤の改善効果の優劣、ACE-IとARBの併用療法に関する効果に関しては、まだ一定の見解が得られておらず^{5, 28)}、今後は症例数を増やしてさらなるエビデンスの構築が必要である。

VI. 結 論

早期再灌流療法を受けた心筋梗塞症例ではエナラプリルとロサルタンの左室リモデリング抑制効果に関してはいずれの優越性も認められなかった。しかしながら、両薬剤ともに低心機能例ほど左室リモデリングの改善効果が著明に認められ、ACE-IとARBの心筋梗塞二次予防効果の有用性を考える上で重要な根拠を示したと思われる。

文 献

- 1) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; **327**: 669-677
- 2) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; **342**: 821-828
- 3) ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; **345**: 669-685
- 4) Dickstein K, Kjekshus J, the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; **360**: 752-760
- 5) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1893-1906
- 6) Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, Kawano H, Kimoto M, Zhan Y, Iwao H: Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure. *Circulation* 2001; **103**: 148-154
- 7) Maia LN, Nicolau JC, Vitola JV, Santos M, Brandi JM, Joaquim MR, Baggi JM Jr, Cordeiro JA, de Godoy MF: Prospective evaluation comparing the effects of enalapril and

- losartan in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; **145**: E21
- 8) Onodera H, Matsunaga T, Tamura Y, Maeda N, Higuma T, Sasaki S, Mori Y, Yoshimachi F, Ishizaka H, Hanada H, Osanai T, Okumura K: Enalapril suppresses ventricular remodeling more effectively than losartan in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; **150**: 689
 - 9) Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Kikuchi S, Ohuba T, Takahashi H; FAST Trial: An early and complete reperfusion strategy for acute myocardial infarction using fibrinolysis and subsequent transluminal therapy—The FAST trial. *Circ J* 2002; **66**: 576–582
 - 10) Chrysant SG: Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1998; **135**: S21–S30
 - 11) Tang WHW, Vagelos RH, Yee YG, Benedict CR, Willson K, Liss CL, Fowler MB: Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 70–78
 - 12) Napoli C, Sica V, de Nigris F, Pignalosa O, Condorelli M, Ignarro LJ, Liguori A: Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; **148**: e5
 - 13) Belichard P, Savard P, Cardinal R, Nadeau R, Gosselin H, Paradis P, Rouleau JL: Markedly different effects on ventricular remodeling result in a decrease in inducibility of ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 505–513
 - 14) Sonnenblick EH, LeJemtel TH: Pathophysiology of congestive heart failure. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 1989; **87**: 88S–91S
 - 15) Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K; Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees: Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; **110**: 2618–2626
 - 16) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; **343**: 1115–1122
 - 17) Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B: The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; **332**: 80–85
 - 18) Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; **345**: 686–687
 - 19) Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; **349**: 747–752
 - 20) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; **355**: 1582–1587
 - 21) Israili ZH: Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; **14**: S73–S86
 - 22) Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H; ONTARGET/TRANSCEND Investigators: Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; **148**: 52–61
 - 23) Mochizuki S, Shimizu M, Taniguchi I, Kanae K, Yoshida S, Tajima N, Dahlof B; The JIKEI HEART Study Group: JIKEI HEART Study—a morbi-mortality and remodeling study with valsartan in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; **18**: 305–309
 - 24) Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; **104**: 1577–1579
 - 25) 班長・石川欽司：循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2004～2005年度合同研究班報告)心筋梗塞二次予防に関するガイドライン
 - 26) Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, Braunwald E: Post-ischemic myocardial “stunning”: a clinically relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988; **108**: 626–628
 - 27) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; **93**: 1963–1969
 - 28) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; **362**: 759–766