

わが国における急性心筋梗塞症診療の現況と課題

—東京女子医大 HIJC 研究会の取組み—

小川 洋司, 萩原 誠久, 笠貫 宏

Ogawa H, Hagiwara N, Kasanuki H: **The joint effort of the HIJC Study Group.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 142-146

I. はじめに

従来わが国では、久山町研究や端野・壮瞥町研究に代表される地域住民を対象とした質の高いコホート研究が行われてきた^{1,2)}。さらに心不全に関するいくつかの大規模観察研究の結果から、日本人と欧米人の間にはその病態に大きな違いがあることが明らかになった^{3,4)}。

一方、冠動脈疾患においても、日本人と欧米人では環境要因に代表される背景因子が異なっており、そのため冠動脈疾患の発生頻度が異なっていることが知られている。さらに日本人の冠動脈疾患患者は、その生まれた医療保険制度のために施される治療手段が異なるため、その予後も欧米人のそれとは大きく異なっている。しかし現行の冠動脈疾患診療ガイドライン策定の根拠となっているのはその大部分が欧米の臨床研究の結果得られた知見である。したがって昨今日本人の冠動脈疾患を治療するには日本独自のエビデンスが必要であるという機運が盛り上がるのも自然の成り行きである。

本稿では東京女子医大循環器内科(The Heart Institute of Japan, Cardiology division; HIJC)を中心に行われている臨床研究とその研究結果の一部を紹介しながら、日本の冠動脈疾患診療の現況と、そこから得られた知見、明らかになった問題点を述べる。

II. 歴史的背景

二十世紀の半ばに行われた Ni-Hon-San スタディの結果から、心血管病の発症には環境因子の関与が重要であることが認識されている⁵⁾。すなわち多くの部分でその保有する遺伝子が共通であると考えられている日本人が、ハワイやサンフランシスコに移住して日系人となると、その後罹患する心血管病に違いが生じ、死亡原因も大きく変化することが明らかとなったのである。そこから、われわれ日本

人を取り巻く生活環境の変化に伴って日本人が罹患する疾病の罹患率や死亡原因が変化する可能性があることが示唆されたのである。

日本人を対象に行われたコホート研究の結果から、現代の日本人においては保有する冠危険因子の割合に変化が生じ、その結果心血管病の罹患率が従来の日本人とは異なってきていることが明らかとなっている¹⁾。

従来、日本人の心筋梗塞の発症率は欧米人のその約4分の1であることが知られていた。さらに冠動脈疾患による死亡率も、日本人と欧米人とでは異なることも知られている。The Seven Countries Study⁶⁾では、人口1,000人当たりの死亡原因の内訳をみると、日本人の冠動脈疾患による死亡割合が他の先進国と比較すると極端に少ないことがわかる。これには比較的生まれた遺伝素因に加えて、食習慣や国民皆保険制度に代表される環境因子が大きく関与していると考えられてきた。しかし、今われわれ日本人を取り巻く環境は急速に変化している。したがって冠動脈疾患の罹患率や死亡率が今後さらに増加することは容易に想像できる。

近年、本邦においても、数多くの大規模臨床研究が開始され、日本人の冠動脈疾患の臨床像が明らかにされつつある⁷⁻⁹⁾。その多くは観察研究であるが、最近ではよりエビデンス・レベルの高い臨床研究である randomized controlled trial(無作為割付けの手法を用いた比較対照試験: RCT)も活発に行われている¹⁰⁻¹⁵⁾。

III. HIJC 研究会

東京女子医大循環器内科学教室(旧称・東京女子医大附属日本心臓血圧研究所)はその開設以来、循環器病研究の専門施設として診療と研究を行ってきた。そこで臨床医としての研修を修了した医師達が日本全国の循環器専門病院に派遣され、ほぼ一定水準以上の循環器診療を実践してきた(図1)。そこでわれわれは、それら循環器専門施設で行われている医療とそこで得られた結果を収集してデータベースを構築し、それを解析することにより、日本の循環

東京女子医科大学循環器内科(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

(The Heart Institute of Japan, Cardiology Division)

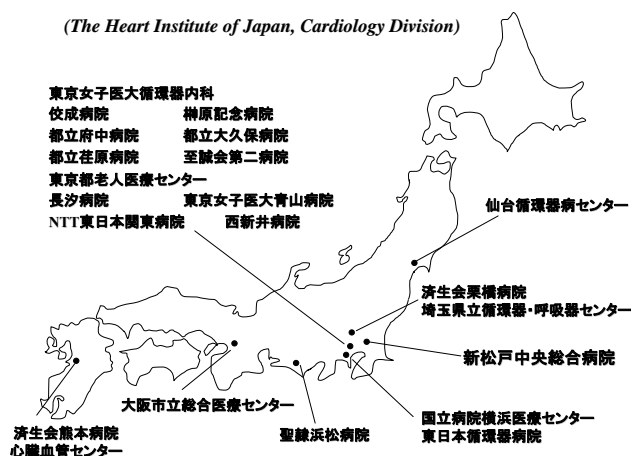


図1 東京女子医大循環器内科とHIJC研究会
東京女子医大循環器内科学教室(旧称・東京女子医大附属日本心臓血圧研究所)で循環器内科医としての研修を修了した医師達が東は仙台から西は熊本まで、日本各地の21施設に派遣され、ほぼ一定水準以上の循環器診療を実践してきた歴史を有する。これらの施設を組織して1999年HIJC研究会が組織された。

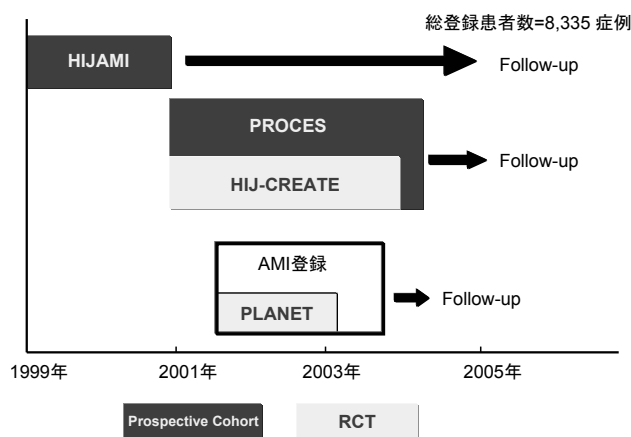


図2 HIJC研究会による臨床研究—冠疾患部門—
HIJC研究会では、中央登録システムを用いて症例の登録を行い、その後長期間にわたってフォローアップを行う2件の prospective cohort (HIJAMI と PROCES) と、2件の無作為割付の手法を用いた比較対照試験 (RCT: HIJ-CREATE と PLANET) を行ってきた。その結果登録症例の総数が8,335症例の冠動脈疾患患者のデータベースが構築できた。

器診療の現状を明らかにできると考えた。またそれらの施設で協力して臨床試験を行うことも可能であると判断した。1999年東京女子医大循環器内科学教室と関連施設が協力して研究会を組織し、母体となった研究機関に因ってHIJC研究会と命名された。そこでは、中央登録システムを用いて症例の登録を行いその後長期間にわたってのフォローアップを行う観察研究 (prospective cohort) と、RCTを行っている。その結果、登録症例の総数が8,335症例の冠動脈疾患患者のデータベースが構築できた(図2)。

IV. HIJAMI 研究

1. 日本人のAMI症例の臨床像

まず手始めにわれわれは日本人の急性心筋梗塞(AMI)患者の診療実態を調査することを目的として、1999年からAMI症例の登録を開始した(The Heart Institute of Japan, Acute Myocardial Infarction Registry: HIJAMI)¹⁶⁾。このHIJAMI研究にはAMI患者連続3,021症例を登録することができた。そこでは、日本人のAMI症例の背景因子の特徴として、糖尿病を合併した症例が多く(36.5%)、また日本人のAMI患者では依然として喫煙者が高率(53.6%)に認められることが明らかになった(表1)。さらに急性期治療の特徴として、血栓溶解療法や冠動脈バイパス術を用いた再灌流療法は少なく、冠動脈形成術による冠血行再建が盛んに行われていることが明らかとなった。

2. AMI患者の予後規定因子

これらの症例を解析することにより、日本人の冠動脈疾患患者の予後に影響を及ぼす因子を明らかにすることを試みた。従来、喫煙、高血圧、糖尿病は冠動脈疾患患者の発症に深く関与し、予後を悪化させる因子であることが知られていた。さらに近年、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) という概念が提唱され、これが心血管病の発症と予後に大きな影響を与える可能性があることが示唆されている。われわれもHIJAMI研究に登録された症例を分析することにより、腎機能とAMI患者の予後の間に関連があるかどうかを検討した。

共同研究者のYamaguchiら¹⁷⁾は、冠血行再建術により急性期再灌流療法に成功したAMI症例を対象に院内予後を観察した。その結果、冠動脈造影所見では遜色のない再灌流が得られ、急性期再灌流療法に成功したと考えられた症例でも、入院時の血清クレアチニン値の多寡によって院

表1 Patient characteristics; HIJAMI registry

Age (yrs)	69
Median [25, 75 percentile]	[59, 77]
Male, n (%)	2136 (70.7)
Clinical history, n (%)	
Hypertension	1661 (55.0)
Hyperlipidemia	1137 (37.6)
Diabetes mellitus	1102 (36.5)
Current smoker	1620 (53.6)
Family history of CAD	407 (13.5)
Chronic hemodialysis	40 (1.3)
Previous myocardial infarction	489 (16.2)
Previous PCI	255 (8.4)
Previous CABG	63 (2.1)

CABG: coronary artery bypass grafting, CAD: coronary artery disease, PCI: percutaneous coronary intervention
文献16より改変

内生命予後が大きく異なることを明確に示した。

さらに Yamaguchi ら¹⁸⁾ は、これらの症例をより長期間にわたって観察した。その結果、急性期再灌流療法に成功して生存退院しえた AMI 症例においても、入院時の血清クレアチニン値が遠隔期生命予後と強い関連を有することを明らかにした。

血清クレアチニン値は、再現性をもってしかも簡便に測定できる極めて有用な指標であるが、心筋梗塞の急性期には様々な因子の影響を受け、大きく変動することが知られている。最近では腎機能をよりの確に表現する新しい指標として、安定した状態で算出した推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) が腎機能をより正確に反映し、しかも心血管病の予後と密接に関連することが明らかとなり、注目を浴びている。そこで共同研究者の Koganei ら¹⁹⁾ は、HIJAMI 研究に登録された AMI 患者を対象に eGFR を算出し、その予後との関連を観察した。すると CKD が高度になるとそれにしがって急性期再灌流療法の成功率が低下することが明らかとなった。すなわち中等度以上の CKD を有する AMI 症例では、たとえ冠血行再建術を試みたとしても手技的に再灌流療法が不成功に終わるか、造影所見上満足いく再灌流が得られない割合が有意に高まることを示した。そしてその結果として、CKD の重症度が高まるに従い AMI 患者の遠隔期予後も不良となることが明らかとなった。

今後、冠動脈疾患患者の腎機能を改善させる治療法の探索や、腎機能障害を有する冠動脈疾患患者の予後を改善する治療手段を確立することが、われわれに与えられた課題である。

3. 薬物療法の評価

a. スタチン

本邦では生活環境の変化に伴って冠動脈疾患の罹患率が増加している。同様に冠危険因子の一つである脂質異常症の有病率も急増している。その結果わが国の急性冠症候群のコホートにおいても、脂質異常症を有する患者の割合が急増し、欧米のコホートの結果と比肩するまでになっている。基礎的研究の結果から HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) のもつ多面的作用が冠動脈疾患の一次予防、二次予防に有効であることが明らかとなった。また、多くの RCT の結果から、急性冠症候群患者にスタチンの大量投与を行うことでその後の心事故を有意に抑制することが示されている。しかし RCT には厳格な適合基準が定められており、RCT の結果を現実の臨床の場で経験するすべての症例に適用できるわけではないということが指摘されている。一方、日本の医療保険制度の下ではスタチンの大量療法は非現実的な治療法である。そこで共同研究者の Nagashima ら²⁰⁾ は、HIJAMI 登録症例を対象に標準的なスタチン投与を行うことが、長期予後の改善に寄与しているかどうかを明らかにすることを試みた。

観察研究に登録された患者集団を解析する際に propen-

sity score (PS) matching という手法を用いることにより、従来の観察研究が陥りがちであった多数の交絡因子の影響を最小限に留めることに成功する一方で、RCT の弱点である普遍性の欠如をも克服することができた。

PS matching を行うことで、患者背景、治療手段等に有意差のない 2 群が形成された。平均観察期間は 4.1 年間で、追跡率は 97.2% であった。その結果スタチン投与と遠隔期の全死亡、心血管死、心筋梗塞の再発、入院を要する心不全の出現、等の低減の間に有意な関連が認められた。

同様の知見は本邦で同時期に行われた RCT でも得られている¹³⁾。したがってわれわれ日本人では、AMI の発症早期に標準的な投与量のスタチンを用いることにより、その後の死亡や心事故の出現を抑制する可能性があることが明らかとなった。

b. 硝酸薬

硝酸薬が臨床の場に登場して一世紀以上が経過した。硝酸薬は、狭心発作の寛解を目的として第一選択薬として用いられる薬剤であり、心不全症例に対する血管拡張薬としては代表的なものである。しかし安易に長期間投与すると耐性を生じ、また離脱に伴う反動から心血管事故を引き起こすことも知られている。さらに二十世紀の終盤には本邦から AMI 症例に硝酸薬を投与することによりその後の心血管事故が増加するという臨床研究結果が発信された^{21,22)}。しかし依然として硝酸薬は半数近くの症例に投与され、心血管事故を増加させるという注意喚起は行われていない。これには近年の冠血行再建術の進歩と耐性を念頭に置いた硝酸薬投与手段の改善が寄与しているものと考えられる。

そこで共同研究者の Yamauchi らは、上述の PS matching という手法を用いて AMI 症例に対する硝酸薬の有用性を評価した²³⁾。そこでは可能な限り交絡因子の影響を排除した結果、現在の標準的治療を施した AMI 患者に硝酸薬を追加投与した場合でも、決してその後の心血管事故を増加させることはないことが明らかとなった。最近になって本邦のいくつかの観察研究の結果からも同様の結論が得られている^{9,24)}。しかし硝酸薬の有用性を明らかにするには今後質の高い RCT の実施が必要であることは論を待たない。

c. アンジオテンシン-II type-1 受容体拮抗薬 (ARB)

二十世紀に登場した薬剤のうち、b 遮断薬、スタチンと並んで循環器診療の場に急速に浸透したものにアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) がある。これには単に体血圧を低下させるだけでなく心血管系の臓器保護作用を有することが確認され、欧米で施行された RCT では冠動脈疾患患者や心不全患者の予後を改善することが示されている²⁵⁻²⁷⁾。一方では、標準的治療を行った症例²⁸⁾ や日本人の冠動脈疾患患者ではその有用性は必ずしも明らかになったわけではない²⁹⁾。また空咳や血管性浮腫などの副作用のためにその忍容性が低下することもよく知られている。

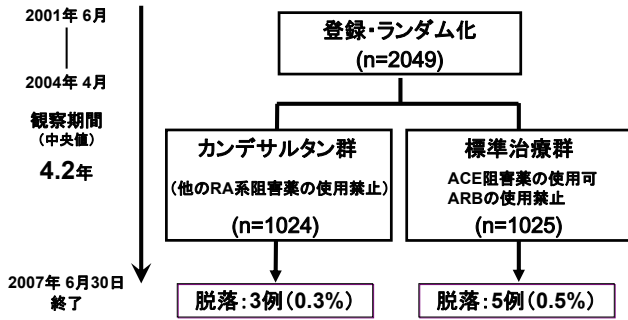


図3 HIJ-CREATE：登録と追跡

HIJ-CREATE 研究では、症例の登録を2001年6月に開始し、2004年4月までの登録期間に2049症例を登録した。これらの症例を、カンデサルタンを中心とした治療群とACE阻害薬を含む従来の標準的治療群(ARBの投与を禁止)との2群に無作為に割り付けた。2007年6月末の試験の観察終了まで平均4.2年間観察を行い、脱落は両群で8例(0.4%)であった。

ARBはアンジオテンシン-IIの受容体への結合を阻害する薬剤として登場した。ACEIと同様に高血圧患者や心不全患者の予後を改善し、ACEI投与に伴う副作用の発現を抑えることができる薬剤として注目されている。しかし冠動脈疾患患者に対する有用性は明らかにはなっていない。

そこでわれわれHIJC研究会では冠動脈疾患患者に対するARBの有用性を検討するためにRCT(HIJ-CREATE)を実施した³⁰⁾。冠動脈造影検査により診断の確定した高血圧を伴う冠動脈疾患患者を、無作為にARB投与群とARB非投与群との2群に割り付けて長期予後を観察した(図3)。その結果、高血圧を合併した冠動脈疾患患者にARBを中心とした治療法は、冠血行再建術やスタチン、ACEIなどを投与する現代の標準的治療と比較して同等以上の有用性を示し、かつ高い忍容性を有することが確認された。

V. まとめ

第二次大戦後しばらくの間、日本人が冠動脈疾患を発症するリスクは低かった。特に脳出血に代表される脳血管障害に比較すると非常に低率であった。しかし生活に代表される生活環境の激変と降圧療法の進歩により、脳血管障害は減少する一方、冠動脈疾患患者は急増している。現在は遺伝素因や手厚い医療保険制度のおかげで、日本人の冠動脈疾患患者の予後は比較的良好であるが、安閑としていられるわけではない。

今後われわれは多くの冠危険因子を克服して、冠動脈疾患の一次予防、二次予防に努めなければならない。それには生活習慣の改善はもちろん、動脈硬化の進展予防に効果があると思われる薬物療法を確立することが重要である。そのためには、質の高い観察研究を遂行することはもちろん、綿密に計画されたRCTを実施することにより、日本人独自のデータに基づいて診療ガイドラインを作成することが求められている。そのためにもいくつかの垣根を取り払って多施設共同で行う臨床研究の遂行が求められてい

る。その際にわれわれの経験が役にたてば幸いである。

文 献

- 1) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003; **34**: 2349-2354
- 2) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K: Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005; **28**: 203-208
- 3) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, Shirato K: Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J* 2004; **68**: 427-434
- 4) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A: Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 2007; **71**: 449-454
- 5) Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, Kagan A, Marmot M, Syme SL, Gordon T, Worth RM, Belsky JL, Dock DS, Miyamishi M, Kawamoto S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977; **39**: 239-243
- 6) Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Nissinen A: Twenty-five-year coronary mortality trends in the seven countries study using the accelerated failure time model. *Eur J Epidemiol* 2003; **18**: 113-122
- 7) Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shinoyama N, Honda T, Ogata Y, Ogawa H: Usefulness of combined white blood cell count and plasma glucose for predicting in-hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1558-1563
- 8) Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Imai K, Nanto S, Naka M, Matsumura Y, Takeda H, Hori M: Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 931-935
- 9) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R: Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J* 2007; **71**: 1835-1840
- 10) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; **369**: 1090-1098
- 11) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA

- Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368**: 1155–1163
- 12) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T, Tamura Y: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 1308–1313
 - 13) Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, Sakaino N, Kitagawa A: Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1165–1171
 - 14) Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; **369**: 1431–1439
 - 15) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, Kitamura S: Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; **370**: 1483–1493
 - 16) Kasanuki H, Honda T, Haze K, Sumiyoshi T, Horie T, Yagi M, Yamaguchi J, Ishii Y, Fujii SY, Nagashima M, Okada H, Koganei H, Koyanagi R, Tsurumi Y, Kimura H, Ogawa H: A large-scale prospective cohort study on the current status of therapeutic modalities for acute myocardial infarction in Japan: rationale and initial results of the HIJAMI Registry. *Am Heart J* 2005; **150**: 411–418
 - 17) Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, Yagi M, Ogawa H, Fujii SY, Koganei H, Okada H, Kimura H, Horie T, Haze K, Sumiyoshi T, Honda T: Prognostic significance of serum creatinine concentration for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] Registry). *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1526–1528
 - 18) Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, Yagi M, Nagashima M, Fujii S, Koyanagi R, Ogawa H, Hagiwara N, Haze K, Sumiyoshi T, Honda T: Serum creatinine on admission predicts long-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing successful primary angioplasty: data from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction (HIJAMI) Registry. *Circ J* 2007; **71**: 1354–1359
 - 19) Koganei H, Kasanuki H, Ogawa H, Tsurumi Y: Association of glomerular filtration rate with unsuccessful primary percutaneous coronary intervention and subsequent mortality in patients with acute myocardial infarction: from the HIJAMI registry. *Circ J* 2008; **72**: 179–185
 - 20) Nagashima M, Koyanagi R, Kasanuki H, Hagiwara N, Yamaguchi J, Atsuchi N, Honda T, Haze K, Sumiyoshi T, Urashima M, Ogawa H: Effect of early statin treatment at standard doses on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (the Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Statin Evaluation Program). *Am J Cardiol* 2007; **99**: 1523–1528
 - 21) Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, Takenaka T, Naito T, Kamata N, Yamamoto T, Nakai S, Hama J, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Aso N, Arai M, Yabushita H, Katori Y: Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Jpn Circ J* 1996; **60**: 779–788
 - 22) Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C: Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: a study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999; **138**: 577–585
 - 23) Yamauchi T, Hagiwara N, Kasanuki H, Koyanagi R, Ogawa H: Long-term nitrate use in acute myocardial infarction (The Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Nitrate Evaluation Program) *Cardiovasc Drugs Ther* 2008
 - 24) Kojima S, Matsui K, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shimoyama N, Honda T, Ogata Y, Ogawa H: Long-term nitrate therapy after acute myocardial infarction does not improve or aggravate prognosis. *Circ J* 2007; **71**: 301–307
 - 25) 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
 - 26) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; **342**: 145–153
 - 27) Fox KM: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; **362**: 782–788
 - 28) Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2058–2068
 - 29) Ueshima K, Fukami K, Hiramori K, Hosoda S, Kishida H, Kato K, Fujita T, Tsutani K, Sakuma A: Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *Am Heart J* 2004; **148**: e8
 - 30) Kasanuki H: Late-breaking clinical trial abstracts. *Circulation* 2007; **116**: 2627–2633