

## 心筋梗塞二次予防に有効な薬剤

## Drug Treatment for Secondary Prevention of Myocardial Infarction

石川 欽司  
金 政 健  
林 孝 浩  
竹中 俊彦  
猪 木 達  
片山 克彦  
宮 高 昌  
木村 彰男  
藪下 博史  
谷和 孝昭  
池田 章子

Kinji ISHIKAWA, MD, FJCC  
Ken KANAMASA, MD, FJCC  
Takahiro HAYASHI, MD  
Toshihiko TAKENAKA, MD  
Tatsu INOKI, MD  
Katsuhiko KATAYAMA, MD  
Masaru MIYATAKA, MD  
Akio KIMURA, MD  
Hiroshi YABUSHITA, MD  
Takaaki TANIWA, MD  
Akiko IKEDA, MD

**Abstract**

The effects of drug treatment on cardiac events for 11 years from January 1986 to December 1996 were investigated in 1,483 patients with myocardial infarction, 1,164 men and 319 women (mean age  $60.1 \pm 11.2$  years), followed up for  $17.4 \pm 20.9$  months. Seventy-one patients (4.8%, 33 cases per 1,000 person-year) had cardiac events (recurrent myocardial infarction, sudden death and death by congestive heart failure). Multivariate analysis showed treatment with cholesterol lowering agents and  $\beta$ -blockers reduced cardiac events, whereas administration of antiarrhythmic agents increased cardiac events. Univariate analysis showed that the incidence of cardiac events was 2.2% in patients treated with cholesterol lowering agents but 6.2% in patients without treatment, showing a significant difference ( $p < 0.01$ ). The incidence was 3.2% for patients treated with  $\beta$ -blockers and 6.8% for those without ( $p < 0.01$ ), showing that  $\beta$ -blockers were also effective to reduce cardiac events. Antiplatelet agents were also effective (3.7% vs 7.1%,  $p < 0.01$ ). Calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors and warfarin were not effective. Nitrates (6.0% vs 3.1%,  $p < 0.01$ ) and antiarrhythmic agents (13.7% vs 3.6%,  $p < 0.01$ ) increased the incidence of cardiac events.

A placebo-controlled, double blind, large clinical multicenter study is required to confirm these results.

J Cardiol 2000; 35(6): 397-408

**Key Words**

■ Coronary artery disease    ■ Drug therapy    ■ Myocardial infarction, treatment  
■ Prevention

## はじめに

欧米では心筋梗塞二次予防の臨床治験が数多く行われ、これに基づき、心筋梗塞二次予防についての治療ガイドライン<sup>1,2)</sup>が発表されている。心筋梗塞に罹患

し、急性期を離脱した症例がその後、心筋梗塞を再発する頻度はFramingham Study<sup>3)</sup>によると、1,000人につき年間39人と報告されている。Hosodaら<sup>4)</sup>によれば、心筋梗塞2,733例の退院後における平均2.9年間の経過観察では、再梗塞は172例(6.3%)にみられたという。

近畿大学医学部 第一内科: 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Osaka

Address for reprints: ISHIKAWA K, MD, FJCC, The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Ohnohigashi 377-2, Osakasayama, Osaka 589-8511

Manuscript received August 30, 1999; revised October 26, 1999 and February 9, 2000; accepted February 10, 2000

**Table 1** Effect of various drugs on cardiac events in patients with myocardial infarction

	Calcium antagonists		Nitrates		Antiplatelet agents		ACE inhibitors	
	Yes (n=728) Prospective	No (n=755) Prospective	Yes (n=868) Prospective	No (n=615) Prospective	Yes (n=1,018) Prospective	No (n=465) Prospective	Yes (n=306) Prospective	No (n=644) Prospective
<b>Cardiac events</b>								
Nonfatal reMI	3(0.4)	5(0.7)	4(0.5)	4(0.7)	2(0.2)	6(1.3)*	0	4(0.6)
Fatal reMI	20(2.7)	6(0.8)**	19(2.2)	7(1.1)	16(1.6)	10(2.2)	2(0.7)	8(1.2)
Death by CHF	3(0.4)	8(1.1)	9(1.0)	2(0.3)	4(0.4)	7(1.5)*	0	6(0.9)
Sudden death	15(2.1)	11(1.5)	20(2.3)	6(1.0)	16(1.6)	10(2.2)	3(1.0)	3(0.5)
Total	41(5.6)	30(4.0)	52(6.0)	19(3.1)**	38(3.7)	33(7.1)**	5(1.6)	21(3.3)
Events/1,000 person-year	39	28	43	20**	27	45	16	24
Odds ratio (95% CI)	1.47(0.80-2.52)		2.35(1.23-4.49)		0.59(0.33-1.06)		1.25(0.67-2.35)	
Noncardiac death	41(5.6)	40(5.3)	61(7.0)	20(3.3)	43(4.2)	38(8.2)	4(1.3)	24(3.7)*
Total mortality	79(10.9)	65(8.6)	109(12.6)	35(5.7)	79(7.8)	65(14.0)	9(2.9)	41(6.4)
Lost to follow-up	32(4.4)	37(4.9)	44(5.1)	25(4.1)	51(5.0)	18(3.9)	2(0.7)	5(0.8)
	$\beta$ -blockers		Warfarin		Cholesterol lowering agents		Antiarrhythmic agents	
	Yes (n=833) Retrospective	No (n=650) Retrospective	Yes (n=353) Retrospective	No (n=1,130) Retrospective	Yes (n=535) Retrospective	No (n=948) Retrospective	Yes (n=161) Retrospective	No (n=1,215) Retrospective
<b>Cardiac events</b>								
Nonfatal reMI	5(0.6)	3(0.5)	1(0.3)	7(0.6)	1(0.2)	7(0.7)	1(0.6)	5(0.4)
Fatal reMI	14(1.7)	12(1.8)	7(2.0)	19(1.7)	5(0.9)	21(2.2)	5(3.1)	18(1.5)
Death by CHF	0	11(1.7)**	4(1.1)	7(0.6)	1(0.2)	10(1.1)	7(4.3)	4(0.3)**
Sudden death	8(1.0)	18(2.8)**	2(0.6)	24(2.1)	5(0.9)	21(2.2)	9(5.6)	17(1.4)**
Total	27(3.2)	44(6.8)**	14(4.0)	57(5.0)	12(2.2)	59(6.2)**	22(13.7)	44(3.6)**
Events/1,000 person-year	21	51**	27	35	14	47**	99	24**
Odds ratio (95% CI)	0.40(0.22-0.72)		0.77(0.37-1.57)		0.28(0.13-0.62)		4.44(2.36-8.36)	
Noncardiac death	31(3.7)	50(7.7)	9(2.5)	72(6.4)	20(3.7)	61(6.4)	7(4.3)	71(5.8)
Total mortality	53(6.4)	91(14.0)	22(6.2)	122(10.8)	31(5.8)	113(11.9)	28(17.4)	110(9.1)
Lost to follow-up	37(4.4)	32(4.9)	21(5.9)	48(4.2)	21(3.9)	48(5.1)	7(4.3)	58(4.8)

( ) : %. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

ACE=angiotensin converting enzyme; reMI=recurrent myocardial infarction; CHF=congestive heart failure; CI=confidence interval.

当科の心筋梗塞1,115例を平均18.4ヵ月間観察した成績では、心筋梗塞再発、突然死および心不全の発生頻度は105例(9.4%)<sup>5)</sup>であった。すなわち、我が国における心筋梗塞後の心事故発生率は欧米に比べて低くはなく、我が国においても心筋梗塞二次予防の重要性がうかがわれる。

しかるに我が国では、この目的で実施された大規模臨床試験は極めて少なく、欧米に存在するようなエビデンスに基づいて作成された心筋梗塞二次予防ガイドラインも存在しない。我々は1986年より心筋梗塞二次予防に関係すると思われる薬剤について調査を続けており<sup>6,7)</sup>、1994年6月までの成績についてはすでに報

告<sup>8)</sup>したが、今回はその後の1996年12月までの集計結果を報告する。

## 対象と方法

### 1. 対 象

対象は当科に入院あるいは外来通院した心筋梗塞患者1,483例(男性1,164例、女性319例、平均年齢60.1±11.2歳)である。調査開始時点は1986年1月、終了は1996年12月で、合計11年間である。この間、登録された対象とその内訳を**Tables 1-3**に示す。患者の登録は、急性心筋梗塞では発症直後は病態が不安定で、経口薬も固定化しないことが多いため、発症8

**Table 2 Patient background (1): Baseline characteristics, follow-up period, clinical features during acute phase and other features**

	Calcium antagonists		Nitrates		Antiplatelet agents		ACE inhibitors	
	Yes (n=728)	No (n=755)	Yes (n=868)	No (n=615)	Yes (n=1,018)	No (n=465)	Yes (n=306)	No (n=644)
	Prospective		Prospective		Prospective		Prospective	
Sex (male/female)	570/158	594/161	667/201	497/118	803/215	361/104	238/68	515/129
Age (yr)	61±11	59±11*	61±11	59±11**	60±11	60±12	59±11	60±11
Systolic blood pressure (mmHg)	129±21	124±19**	127±20	126±21	125±19	128±22**	129±22	123±18**
Diastolic blood pressure (mmHg)	75±12	73±12**	74±12	73±12	73±11	75±13**	74±12	72±11**
Heart rate (beats/min)	67±12	66±12	66±12	66±12	66±11	60±12*	67±12	66±12
Atrial fibrillation (%)	5.4	4.6	5.2	4.7	4.8	5.4	4.9	4.0
Inpatient/outpatient	123/605	130/625	163/705	90/525*	181/837	72/393	49/257	104/540
Time from onset to registry (month)	30.4±41.0	32.4±38.3	29.5±38.8	34.2±40.8*	29.0±37.1	37.1±44.4**	35.2±40.5	31.0±38.1
Mean observation period (month)	17.5±21.4	17.4±20.4	16.7±20.3	18.4±21.7	16.7±19.4	19.1±23.8*	12.6±13.5	16.5±17.6**
Clinical features at acute phase								
Infarct site (%)								
Anterior	36.1	41.9*	38.5	39.8	40.7	35.5	38.2	38.8
Inferior	30.9	29.8	28.9	32.4	29.2	32.9	26.8	32.6
Non Q	20.6	17.1	19.7	17.6	18.7	19.1	20.9	18.6
Multiple, others	12.4	11.3	12.9	10.2	11.5	12.5	14.2	9.9
Forrester subset	1.56±0.91	1.68±1.01	1.62±0.96	1.63±0.97	1.67±0.98	1.52±0.93	1.80±1.00	1.60±0.90*
Killip class	1.20±0.61	1.31±0.70*	1.26±0.67	1.26±0.65	1.25±0.64	1.29±0.70	1.30±0.80	1.20±0.60
Number of involved vessels	1.72±0.93	1.64±0.83	1.76±0.90	1.57±0.84**	1.73±0.88	1.53±0.87*	1.70±0.90	1.60±0.90
Peak CK (IU/l)	2,187±1,982	2,945±2,333**	2,411±2,091	2,854±2,344**	2,633±2,206	2,504±2,221	3,042±2,764	2,491±1,898**
Interventional therapy (%)								
Coronary thrombolysis	34.7	40.2*	37.1	38.0	41.1	29.3**	43.8	42.6
PTCA	20.7	27.6**	22.8	26.2	30.9	9.4**	30.1	32.4
CABG	7.9	10.4	8.8	9.8	11.0	5.2**	15.0	10.7
Wall motion index by echocardiogram	6.7±5.5	8.0±5.9**	7.6±5.9	7.2±5.5	7.3±5.6	7.7±6.1	7.4±6.1	6.5±5.2
ECG QRS score	4.9±3.6	5.2±3.6	4.9±3.6	5.2±3.7	4.9±3.5	5.3±4.0	4.6±3.6	4.7±3.3
Angina pectoris (%)	29.6	16.6**	28.5	15.1**	23.3	21.9	19.4	18.8
Variant angina (%)	7.7	2.5	5.0	5.2	3.5	8.4	5.5	4.9

	β-blockers		Warfarin		Cholesterol lowering agents		Antiarrhythmic agents	
	Yes (n=833)	No (n=650)	Yes (n=353)	No (n=1,130)	Yes (n=535)	No (n=948)	Yes (n=161)	No (n=1,215)
	Retrospective		Retrospective		Retrospective		Retrospective	
Sex (male/female)	655/178	509/141	287/66	877/253	422/113	742/206	132/29	940/275
Age (yr)	59±11	61±12**	58±10	61±12**	57±10	62±11*	62±12	60±11*
Systolic blood pressure (mmHg)	126±20	127±21	123±18	127±21**	125±20	127±20*	121±20	127±20**
Diastolic blood pressure (mmHg)	73±11	74±13	73±11	74±12	73±11	74±13	71±13	74±12**
Heart rate (beats/min)	63±10	70±12**	66±11	66±12	65±11	67±12**	70±13	66±11**
Atrial fibrillation (%)	3.7	6.7*	5.1	5.0	3.2	6.0*	17.8	3.3**
Inpatient/outpatient	119/714	134/516**	62/291	191/939	65/470	188/760**	33/128	206/1,009
Time from onset to registry (month)	32.2±40.1	30.3±39.1	25.6±34.6	33.3±41.0**	37.8±41.5	27.7±38.0**	31.7±38.7	29.7±38.9
Mean observation period (month)	18.6±21.1	16.0±20.6*	17.7±21.0	17.3±20.9	19.8±21.5	16.1±20.5**	16.5±20.8	17.9±21.5
Clinical features at acute phase								
Infarct site (%)								
Anterior	39.0	39.1	45.0	37.2**	39.3	38.9	44.7	38.0
Inferior	31.6	28.8	26.3	31.6	32.3	29.2	21.1	31.4**
Non Q	19.1	18.5	17.0	19.4	18.1	19.2	16.1	19.6
Multiple, others	10.3	13.7	11.6	11.9	10.3	12.7	18.0	10.9**
Forrester subset	1.56±0.91	1.73±1.05*	1.62±0.96	1.63±0.97	1.53±0.89	1.69±1.01*	1.84±1.14	1.59±0.94*
Killip class	1.20±0.56	1.36±0.79**	1.28±0.68	1.25±0.65	1.19±0.55	1.31±0.72**	1.47±0.82	1.24±0.64**
Number of involved vessels	1.70±0.80	1.65±1.00	1.70±0.83	1.67±0.90	1.68±0.83	1.68±0.92	1.80±0.91	1.66±0.87
Peak CK (IU/l)	2,726±2,164	2,381±2,271*	2,966±2,419	2,436±2,095**	2,672±2,152	2,548±2,246	2,561±2,317	2,583±2,173
Interventional therapy (%)								
Coronary thrombolysis	41.5	32.1**	52.7	32.3**	41.9	34.9*	36.2	37.9
PTCA	28.9	18.1**	39.3	19.3**	49.4	50.6**	12.2	25.2**
CABG	7.2	11.8**	14.3	7.5**	9.9	8.8	11.5	8.5
Wall motion index by echocardiogram	7.0±4.9	8.1±6.9**	8.6±5.9	7.0±5.6**	7.5±5.5	7.4±5.9	10.0±6.7	7.2±5.6**
ECG QRS score	5.0±3.6	5.1±3.7	5.6±3.4	4.8±3.7*	4.8±3.4	5.2±3.8	6.3±3.9	4.9±3.6**
Angina pectoris (%)	24.3	21.0	23.6	22.7	22.3	23.3	23.9	23.0
Variant angina (%)	2.6	8.1	4.8	5.1	3.9	5.7	1.9	5.3

Continuous values are mean ± SD. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

CK = serum creatine kinase activity; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; CABG = coronary artery bypass grafting; ECG = electrocardiogram. Other abbreviation as in Table 1.

**Table 3 Patient background (2): Laboratory findings, coronary risk factors and combined medications**

	Calcium antagonists		Nitrates		Antiplatelet agents		ACE inhibitors	
	Yes (n=728)	No (n=755)	Yes (n=868)	No (n=615)	Yes (n=1,018)	No (n=465)	Yes (n=306)	No (n=644)
	Prospective		Prospective		Prospective		Prospective	
<b>Coronary risk factors (%)</b>								
Hyperlipidemia	50.1	45.9	47.3	48.8	48.3	47.1	49.8	46.4
Hypertension	55.6	39.1**	48.9	44.4	45.2	51.3*	58.3	41.4**
Smoking	66.9	70.5	68.0	69.9	70.9	63.5*	74.4	68.9
Diabetes mellitus	31.4	27.4	29.6	29.0	31.2	24.7*	34.0	26.4*
Obesity	25.0	23.1	24.4	23.4	23.9	24.2	30.5	24.3
Gout	12.4	15.0	13.2	14.5	13.0	15.6	13.0	12.4
<b>Laboratory findings</b>								
Uric acid (mg/dl)	6.1±1.6	6.1±1.6	6.1±1.6	6.1±1.5	6.0±1.6	6.2±1.7	6.0±1.6	5.9±1.5
Fasting blood sugar (mg/dl)	113±42	110±36	112±38	110±41	111±38	111±41	114±4	109±34
Blood urea nitrogen (mg/dl)	19±10	19±8	20±10	19±7*	19±8	20±10	19±9	19±9
Creatinine (mg/dl)	1.1±0.9	1.1±0.7	1.1±0.9	1.1±0.7	1.1±0.7	1.1±0.9	1.1±1.1	1.1±0.8
White blood cell count (/mm <sup>3</sup> )	6,086±1,527	6,023±1,726	6,039±1,603	6,075±1,671	5,962±1,589	6,257±1,705	6,039±1,481	6,010±1,687
Plasma renin activity (ng/ml/hr)	3.0±3.7	3.1±4.5	3.5±4.8	2.0±1.7	3.3±4.7	2.5±2.4	5.1±6.2	2.4±3.3
Total cholesterol (mg/dl)	200±41	195±37**	198±40	196±37	197±36	199±45	193±34	193±37
Triglycerides (mg/dl)	153±106	146±81	147±87	153±103	148±91	152±100	149±77	144±99
High density lipoprotein (mg/dl)	42.0±12.3	42.7±12.1	42.4±12.0	42.3±12.4	42.5±12.4	41.8±11.6	40.0±11.0	44.0±13.0**
Apoprotein A1 (mg/dl)	115±24	117±26	113±23	120±28	115±25	119±26	113±21	119±26
Apoprotein B (mg/dl)	106±33	108±39	107±38	107±35	106±36	109±39	106±27	106±39
Plasma norepinephrine (ng/ml)	554±692	467±329	550±630	441±311	499±522	531±561	576±648	494±418
Positive exercise ECG test (%)	37.0	35.9	41.0	30.7**	38.3	30.9*	39.5	18.8
<b>Combined medications (%)</b>								
Calcium antagonists			53.9	42.3**	47.3	52.9*	39.9	40.7
Nitrates	64.3	53.0**			59.2	57.0	50.3	57.8*
Antiplatelet agents	66.2	71.0*	69.5	67.5			72.9	77.0
ACE inhibitors	20.1	28.5*	53.2	46.8*	25.2	22.4		
β-blockers	51.6	60.5**	55.1	57.7	59.8	48.2**	59.5	59.6
Cholesterol lowering agents	33.0	39.1*	34.4	38.4	39.3	29.0**	36.3	43.0*
Warfarin	23.2	24.4	25.7	21.1*	19.8	25.6*	27.8	25.5
Antiarrhythmic agents	10.5	12.9	14.0	8.4**	10.5	14.3*	7.8	10.7

	β-blockers		Warfarin		Cholesterol lowering agents		Antiarrhythmic agents	
	Yes (n=833)	No (n=650)	Yes (n=353)	No (n=1,130)	Yes (n=535)	No (n=948)	Yes (n=161)	No (n=1,215)
	Retrospective		Retrospective		Retrospective		Retrospective	
<b>Coronary risk factors (%)</b>								
Hyperlipidemia	52.4	42.0**	54.2	45.9**	72.8	32.5**	43.3	48.9
Hypertension	49.5	43.8*	42.9	48.4	47.5	46.8	43.8	46.9
Smoking	71.9	64.5**	77.6	65.8**	70.7	67.6	72.7	67.8
Diabetes mellitus	27.4	31.9	32.3	28.3	29.6	29.1	27.7	29.7
Obesity	26.5	20.7*	26.1	23.3	31.0	19.8**	19.4	24.3
Gout	14.6	12.6	13.3	13.9	16.3	12.2*	11.7	14.3
<b>Laboratory findings</b>								
Uric acid (mg/dl)	6.1±1.5	6.1±1.6	6.1±1.6	6.1±1.6	6.1±1.4	6.1±1.7	6.3±1.6	6.1±1.6
Fasting blood sugar (mg/dl)	111±38	112±40	110±38	112±39	111±34	111±42	114±44	111±39
Blood urea nitrogen (mg/dl)	19±7	20±11*	19±10	19±8	19±9	20±9	22±14	19±8**
Creatinine (mg/dl)	1.0±0.7	1.1±0.9	1.1±0.7	1.1±0.8	1.1±0.8	1.1±0.8	1.1±0.8	1.1±0.8
White blood cell count (/mm <sup>3</sup> )	6,112±1,604	5,976±1,664	5,954±1,518	6,085±1,664	6,148±1,519	6,000±1,689	6,074±1,477	6,045±1,647
Plasma renin activity (ng/ml/hr)	2.8±4.1	3.2±4.1	3.1±4.1	3.0±4.1	2.7±3.8	3.2±4.2	4.5±5.2	2.8±3.8
Total cholesterol (mg/dl)	199±37	195±41*	203±36	196±40**	206±41	193±37**	199±41	198±39
Triglycerides (mg/dl)	158±102	138±82**	163±93	145±94**	172±104	137±85**	149±97	150±95
High density lipoprotein (mg/dl)	41.6±11.7	43.5±12.7*	43.5±12.4	41.9±12.1	42.1±12.5	42.5±11.9	42.4±12.7	42.3±12.2
Apoprotein A1 (mg/dl)	118±23	114±28	116±24	116±25	121±25	113±25	107±25	117±25
Apoprotein B (mg/dl)	109±42	104±26	106±23	107±40	113±32	102±39	102±26	108±38
Plasma norepinephrine (ng/ml)	474±446	569±655	545±523	494±537	470±484	532±561	680±433	489±532
Positive exercise ECG test (%)	40.4	29.8**	39.5	35.3	35.6	37.0	30.6	36.7
<b>Combined medications (%)</b>								
Calcium antagonists	45.1	54.2**	47.9	49.5	44.9	51.5*	44.7	50.4
Nitrates	57.4	60.0	63.2	57.1*	55.9	60.0	70.2	57.0**
Antiplatelet agents	73.1	62.9**	73.9	67.0*	74.8	65.2**	60.9	68.8*
ACE inhibitors	25.2	23.2	27.8	23.3	23.7	24.7	21.7	23.5
β-blockers			64.9	53.5**	65.6	50.8**	41.0	58.2**
Cholesterol lowering agents	42.1	28.3**	47.0	32.7**			29.8	36.0
Warfarin	27.5	19.1**			31.0	19.7**	24.2	23.7
Antiarrhythmic agents	8.5	15.8**	11.9	11.6	9.9	12.7		

Continuous values are mean ± SD. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

Abbreviations as in Tables 1, 2.

日目を登録日とした。外来に来院した陳旧性心筋梗塞はその時点に登録日とした。

終了点は心事故である。心事故とは致死性あるいは非致死性再梗塞、突然死<sup>9)</sup>および心不全死と定義した。

## 2. 方 法

### 1) 調査薬剤・投薬方法

調査薬剤としてCa拮抗薬、硝酸薬、抗血小板薬は1986年1月の時点で、心筋梗塞二次予防効果は明らかでないとの立場から患者ID番号を用い、無作為割り付けとした。すなわち、患者ID番号が下4桁の数字はCa拮抗薬<sup>5)</sup>、下3桁は硝酸薬<sup>10)</sup>、下2桁は抗血小板薬<sup>11)</sup>とし、それぞれ数字が偶数の場合を服用群、奇数の場合を非服用群とした。アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬は本調査開始後、心筋梗塞の症例に投与されるようになり、かつその二次予防効果が明らかでなかったため、1991年1月より患者ID番号下1桁をその数字とし、これが偶数のときを服用群、奇数のときを非服用群とした。ACE阻害薬の成績は、この割り付け開始以降の症例について集計した。いずれの薬剤も主治医がこの割り付けがその患者に不適当と判断した場合、主治医は割り付けに関係なく処方するとした。

$\beta$ 遮断薬は1986年1月の時点で、欧米の大規模治療の結果から心筋梗塞二次予防効果が明らかである<sup>12)</sup>との立場から、禁忌のない限り使用することとし、後ろ向き調査を実施した。高脂血症治療薬、ワルファリン、抗不整脈薬については服薬規準を設けず、後ろ向き調査を実施した。

抗血小板薬<sup>11)</sup>については、アスピリン50mgとジピリダモール150mgあるいはチクロピジン200mgを併用することとした。その他の薬剤については、例えばCa拮抗薬としてどの薬を使用するかなどは、主治医の考えに従った。

### 2) 観察方法

入院患者は病棟主治医により観察が行われた。外来患者の通院は1ヵ月につき、約1回であった。加療中、Tables 2, 3に示した患者背景を調査した。観察中に調査対象となっている薬剤が変更された場合、あるいは経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術が施行された場合、それ以降の事象を分析した。例えば、ある症例

に薬剤変更があったとき、薬剤Aから薬剤Bに、さらに薬剤Cへ変更したときには、最後の薬剤の事象を分析した。外来患者の心拍数は受診時の安静臥位心電図上の心拍数を採用した。心エコー図の壁運動指数はHegerら<sup>13)</sup>に従った。心電図のQRSスコアはWagnerら<sup>14)</sup>に従った。

### 3) 統計処理方法

すべての数値は平均±標準偏差で示した。平均値の2群間比較はStudentのunpaired *t*検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。心事故発生率の比較は $\chi^2$ 検定により有意差を算出した。さらにオッズ比および95%信頼区間(95% confidence interval: 95% CI)を用いて検定した。患者背景因子の影響を除外する目的でCox-hazard modelによる多変量解析を行い、log-rank法により有意差の判定を行った。

## 結 果

### 1. 登録患者

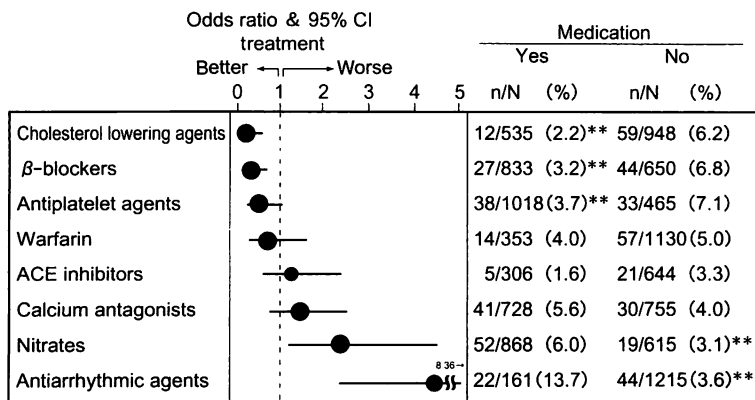
心筋梗塞1,483例が登録された。内訳は男性1,164例、女性319例、発症時平均年齢60.1±11.2歳、発症から登録までの期間31.4±39.6ヵ月、平均観察期間17.4±20.9ヵ月であった。この観察期間中、心事故は71例(4.8%、年間1,000人当たり33人)にみられた。薬剤服用・非服用群間での心事故発生率の比較をTable 1およびFig. 1に、多変量解析による各種薬剤の心事故に及ぼす影響をTable 4に示す。

### 2. 患者ID番号に従う投薬規準を設けた各種薬剤の心事故発生率

Ca拮抗薬、硝酸薬、抗血小板薬、ACE阻害薬の患者ID番号に従った処方率は、それぞれ60.1%、60.7%、60.9%、57.5%であった。

Ca拮抗薬では心事故はむしろ増加の傾向を示したが、有意ではなかった。Ca拮抗薬ニフェジピンの服用を持続型群と短時間作用型群に分けて、非服用群と検討してみると、短時間作用型群は持続型群( $p < 0.05$ , オッズ比0.32, 95% CI 0.12–0.83)およびCa拮抗薬非服用群( $p < 0.01$ , オッズ比3.19, 95% CI 1.71–5.94)に比べて有意に心事故発生率が増大していた。ニフェジピン服用持続型群とCa拮抗薬非服用群では心事故発生率に有意差はなかった(Fig. 2)。

硝酸薬服用群では心事故発生率は非服用群に比べて



**Fig. 1** Effects of drugs on cardiac events in patients with myocardial infarction  
 \*\*  $p < 0.01$ .  
 Abbreviations as in Table 1.

**Table 4** Multivariate analysis using Cox-hazard model

Variables	<i>p</i> value	Hazard ratio	95% CI
<b>Medications</b>			
Cholesterol lowering agents	0.0010	0.2999	0.146–0.614
β-blockers	0.0011	0.4008	0.231–0.694
Antiplatelet agents	0.1661	0.6892	0.407–1.167
ACE inhibitors	0.5115	1.2362	0.656–2.328
Calcium antagonists	0.4044	1.2700	0.724–2.227
Nitrates	0.2684	1.3897	0.775–2.488
Warfarin	0.2724	1.4269	0.756–2.692
Antiarrhythmic agents	0.0003	2.9134	1.627–5.215
<b>Patient background</b>			
CABG	0.0398	0.1151	0.014–0.904
PTCA	0.0532	0.3032	0.090–1.016
Female gender	0.2283	0.6753	0.356–1.279
Smoking	0.2245	0.6813	0.366–1.265
Diabetes mellitus	0.5427	0.8207	0.434–1.550
Coronary thrombolysis	0.9051	0.9643	0.530–1.752
Gout	0.9680	1.0173	0.440–2.349
Forrester subset > I	0.5882	1.2612	0.544–2.921
Killip class > I	0.5589	1.3142	0.525–3.284
ECG QRS score >5	0.5176	1.3264	0.563–3.120
Obesity	0.3766	1.3630	0.686–2.707
Atrial fibrillation	0.4710	1.3934	0.565–3.434
Age greater >70 years	0.2724	1.4196	0.759–2.654
Positive ECG exercise test	0.0191	2.3173	1.147–4.680
Hyperlipidemia	0.0064	2.3463	1.270–4.334
Multivessel disease	0.0182	2.4012	1.160–4.966
Angina pectoris	0.0009	2.7017	1.506–4.844
Wall motion index >7	0.0026	3.0962	1.482–6.467

Abbreviations as in Tables 1, 2.

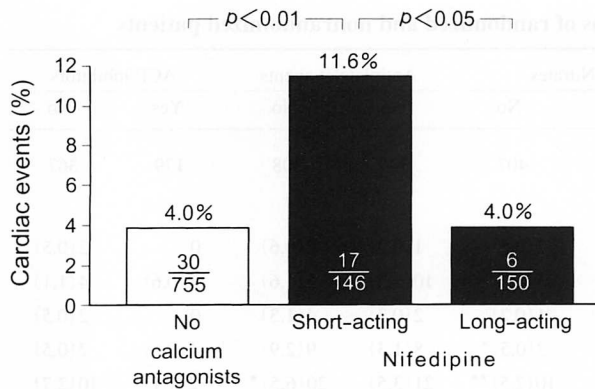


Fig. 2 Effects of short- and long-acting nifedipine on cardiac events in patients with myocardial infarction

有意に増大していた (Fig. 1).

抗血小板薬服用群では心事故発生率は非服用群に比べて有意に抑制されていた。抗血小板薬を種類別にみると、アスピリン 50mg とチクロピジン 200mg を併用した 353 例では心事故は 7 例 (2.0%) にみられ、非服用群の 7.1% に比べて有意に心事故は減少していた ( $p < 0.01$ , オッズ比 0.27, 95% CI 0.12–0.61)。アスピリン 50mg とジピリダモール 150mg を併用した 157 例では心事故は 7 例 (4.5%)、アスピリン 50mg, チクロピジン 200mg, ジピリダモール 150mg のいずれか単剤を服用した 427 例では、心事故は 19 例 (4.4%) にみられ、非服用群に比べて減少していたが、有意差はなかった。

ACE 阻害薬服用・非服用群間で心事故発生率に差はなかった。心筋梗塞重症度分類を Forrester 血行動態分類 I 型と II, III, IV 型の 2 群に分け、ACE 阻害薬の心事故予防効果をみると、I 型では ACE 阻害薬服用群、非服用群の心事故発生率はいずれも 2.0% と差は生じないものの、II, III, IV 型では心事故発生率は服用群 74 例中 2 例 (2.7%) に対し、非服用群の 114 例中 8 例 (7.0%) と服用群で減少していたが、有意差はなかった (オッズ比 0.43, 95% CI 0.10–1.83)。

患者 ID 番号割り付けを行ったこれら 4 薬剤については、この服薬基準に従って処方決定された群と、主治医の判断によりこれに従わず処方された群があった。この 2 つの群について、それぞれ薬剤の心事故予防効果を算出した (Table 5)。症例が分割されるため有意差は  $p < 0.01$  から  $p < 0.05$  へと低下したが、Table 1 で心事故発生率を減少させるとした抗血小板薬は、

2 つの群に分けてもその効果が保たれ (Table 5), Table 1 で心事故発生率をむしろ増加させるとした硝酸薬についても同様の現象がみられた (Table 5)。

### 3. 後ろ向き調査による各種薬剤の心事故発生率

後ろ向き調査の結果、 $\beta$  遮断薬服用群の心事故発生率は非服用群に比べて有意に低かった (Table 1)。 $\beta$  遮断薬のうちメトプロロール服用群における心事故は 432 例中 13 例 (3.0%) にみられ、 $\beta$  遮断薬非服用群 (6.8%) と比べると有意に低下していた ( $p < 0.01$ , オッズ比 0.43, 95% CI 0.23–0.80)。異型狭心症を合併した症例に  $\beta$  遮断薬が処方された場合の心事故に及ぼす影響を知る目的で、異型狭心症合併心筋梗塞 75 例につき調査した。このうち 53 例は  $\beta$  遮断薬が処方されていなかったが、3 例 (5.7%) に心事故が発生していた。一方、 $\beta$  遮断薬が処方された 22 例では 1 例 (4.5%) の心事故発生率であり、 $\beta$  遮断薬服用群で心事故発生率は増加していなかった。ワルファリンでは心事故発生率が減少する傾向がみられたが、この差は有意ではなかった。高脂血症治療薬服用群では心事故発生率は有意に低下した。抗不整脈薬服用群の心事故発生率は非服用群に比べて有意に高かった。

### 4. 多変量解析

多変量解析により心事故発生に関連する因子を算出した結果 (Table 4)、高脂血症治療薬、 $\beta$  遮断薬、冠動脈バイパス術が心事故発生率を減少させる独立した因子であった。一方、抗不整脈薬と、心エコー図上壁運動異常を示す壁運動指数<sup>13)</sup>の高値 (8 以上)、狭心症、冠動脈多枝病変、心電図運動負荷陽性、高脂血症は心事故発生率を増大させる因子であった。

## 考 察

1994 年 6 月までを集計した前回の報告<sup>8)</sup>から 1996 年 12 月まで調査期間が延長されたことにより、症例数が 1,169 例から 1,483 例へと増加した。しかしながら、高脂血症治療薬、 $\beta$  遮断薬、抗血小板薬が心事故予防に有効であり、硝酸薬、抗不整脈薬が心事故を増加させるという結論に変わりはない。これは 1993 年 6 月までを対象とした結果<sup>7)</sup>とも、ほぼ同一であった。患者背景に薬剤服用・非服用群間で差があったことから多変量解析が必須であるといえよう。この解析によ

Table 5 Effects of drugs on cardiac events in groups of randomized and nonrandomized patients

	Calcium antagonists		Nitrates		Antiplatelet agents		ACE inhibitors	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Patients treated by ID number randomization (n)	437	455	493	407	595	308	179	367
Cardiac events								
Nonfatal reMI	1(0.2)	2(0.4)	3(0.6)	2(0.5)	1(0.2)	2(0.6)	0	2(0.5)
Fatal reMI	12(2.7)	4(0.9)	12(2.4)	5(1.2)	10(1.7)	5(1.6)	1(0.6)	4(1.1)
Death by CHF	2(0.5)	3(0.7)	6(1.2)	1(0.2)	2(0.3)	4(1.3)	0	2(0.5)
Sudden death	11(2.5)	6(1.3)	13(2.6)	2(0.5)*	8(1.3)	9(2.9)	1(0.6)	2(0.5)
Total	26(5.9)	15(3.3)	34(6.9)	10(2.5)**	21(3.5)	20(6.5)*	2(1.1)	10(2.7)
Events/1,000 person-year	39	20*	47	15**	24	39	11	20
Odds ratio (95% CI)	1.86(0.97-3.55)		2.44(1.44-6.03)		0.53(0.28-0.99)		0.48(0.12-1.93)	
Noncardiac death	20(4.6)	30(6.6)	30(6.1)	15(3.7)	22(3.7)	19(6.2)	4(2.2)	15(4.1)
Total mortality	45(10.3)	43(9.5)	61(12.4)	23(5.7)**	42(7.1)	37(12.0)*	6(3.4)	23(6.3)
Lost to follow-up	24(5.5)	25(5.5)	28(5.7)	16(3.9)	27(4.5)	14(4.5)	10(5.6)	22(6.0)
Patients not treated by ID number randomization (n)	291	300	375	208	423	157	127	277
Cardiac events								
Nonfatal reMI	2(0.7)	3(1.0)	1(0.3)	2(1.0)	1(0.2)	4(2.5)*	0	2(0.7)
Fatal reMI	8(2.7)	2(0.7)	7(1.9)	2(1.0)	6(1.4)	5(3.2)	1(0.8)	4(1.4)
Death by CHF	1(0.3)	5(1.7)	3(0.8)	1(0.5)	2(0.5)	3(1.9)	0	4(1.4)
Sudden death	4(1.4)	5(1.7)	7(1.9)	4(1.9)	8(1.9)	1(0.6)	2(1.6)	1(0.4)
Total	15(5.2)	15(5.0)	18(4.8)	9(4.3)*	17(4.0)	13(8.3)*	3(2.4)	11(4.0)
Events/1,000 person-year	38	44	38	34	32	58**	22	29
Odds ratio (95% CI)	1.03(0.50-2.15)		1.12(0.49-2.53)		0.46(0.22-0.98)		0.65(0.19-2.20)	
Noncardiac death	21(7.2)	10(3.3)*	31(8.3)	5(2.4)**	21(5.0)	19(12.1)**	0	9(3.2)
Total mortality	34(11.7)	22(7.3)	48(12.8)	12(5.8)**	37(8.7)	28(17.8)**	3(2.4)	18(6.5)
Lost to follow-up	8(2.7)	12(4.0)	16(4.3)	9(4.3)	24(5.7)	4(2.5)	2(1.6)	18(6.5)

( ): %. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

Abbreviations as in Table 1.

れば高脂血症治療薬が心事故予防に最も強く関与する薬剤であり、 $\beta$ 遮断薬も心事故予防に有効であることが示された。抗血小板薬は95%信頼限界がわずかに1.0を超えていたが、hazard ratioは0.6892と有効性を示唆している。これらの成績は単変量解析によるFig. 1の結果と酷似している。

### 1. Ca拮抗薬

短時間作用型のCa拮抗薬が心筋梗塞に投与されると、心事故を増大させることが示されている<sup>5,15)</sup>。最近では長時間作用型のCa拮抗薬が主に用いられるようになり、この剤型であれば心事故予防効果が期待できるとした報告<sup>16)</sup>もあるが、さらなる治験の必要性を説く報告もある<sup>17)</sup>。今回の分析では短時間作用型ニ

フェジピンでは心事故は有意に増加し、既報<sup>5,15)</sup>と類似の成績であったが、長時間作用型ニフェジピンについても有用性は認められなかった。しかし、症例数が不十分であり、症例の積み重ねが必要であろう。

### 2. 硝酸薬

硝酸薬の長期服用が心事故をむしろ増加させるとした今回の成績は、前回までの成績<sup>6-8,10)</sup>と一致する。米国のFood Drug Association(FDA)関連委員会<sup>18)</sup>では経口硝酸薬は長期連用(chronic use)せず、single useに限るべきであると勧告している。その後のGISSI-3<sup>19)</sup>、およびISIS-4<sup>20)</sup>では、急性心筋梗塞後それぞれ6週間、5週間硝酸薬が投与されたが、死亡率の減少は証明されていない。最近、各国の硝酸薬服用群の治療効果を



後ろ向き調査した成績では、我々同様、硝酸薬服用群で心事故発生率が増加することが報告されている<sup>21)</sup>。硝酸薬連用は耐性をもたらし、レニン活性上昇、カテコールアミン上昇や循環血液量増加などにみられる神経体液性変化をもたらし<sup>22,23)</sup>、さらに血管収縮性物質への反応増強(hypervascular response)<sup>24)</sup>などが硝酸薬長期連用に不利な病態を引き起こすと考えられる。

### 3. 抗血小板薬

抗血小板薬(主としてアスピリン)は古くから心筋梗塞二次予防として注目され、Persantine-Aspirin Reinfarction Study<sup>25,26)</sup>など数々の治験が重ねられてきた。欧米の心筋梗塞二次予防<sup>1)</sup>あるいは虚血性心疾患治療ガイドライン<sup>2,27)</sup>ではアスピリンの心事故予防効果を認め、その使用を勧告している。今回の成績でも前回<sup>11,28)</sup>と同様、少量のアスピリン(50mg/day)とチクロピジンの併用で心事故発生率は減少していた。最近、我が国で実施された多施設共同研究(JAMIS-2)<sup>29)</sup>では、小児用バツファリン(1錠アスピリン81mg)が1日1錠で心筋梗塞再発予防に有効であることを示している。ドイツではアスピリン30mgが心事故予防に有効であるとしている<sup>30)</sup>。

### 4. ACE阻害薬

米国およびヨーロッパ合同の勧告ではACE阻害薬は心筋梗塞のうち、とくに心不全のある例、左室駆出率40%以下の左心機能低下例に適応があるとし、全症例への投与を勧めているわけではない<sup>27)</sup>。Yusufら<sup>31)</sup>はそれまでの治験成績をまとめ、発症後では全例にACE阻害薬を投与し、6週後になれば低リスク群では投与を止め、高リスク群ではその後も投与すべきであるとしている。今回の分析でもForrester分類I型と軽症例では有用性がなかったが、II、III、IV型と重症例では心事故が低下する傾向があり、欧米での成績と一致すると思われる。

### 5. $\beta$ 遮断薬

欧米では $\beta$ 遮断薬は最も早くから心筋梗塞二次予防治験が行われ<sup>32)</sup>、有効性が確認された薬剤である。今回の後ろ向き調査でも心事故は有意に減少していた(Table 1, Fig. 1)。多変量解析でも $\beta$ 遮断薬が心事故を抑える有意な因子であった。メトプロロールのみに

ついてみると、心事故発生率は6.8%から3.0%へ減少し、欧米の治験(全死亡率8.9%から5.7%への減少)<sup>32)</sup>と類似の成績と考えられた。我が国では冠攣縮が欧米に比べて多い<sup>33)</sup>ことが特徴とされ、 $\beta$ 遮断薬により冠攣縮が増悪し、心事故増加が懸念されている。Hjalmarsonら<sup>34)</sup>はこの点につき、薬理的には確かにその可能性が懸念されるが、臨床的にはこのことは無視できると述べている。今回の集計でも冠攣縮を合併した心筋梗塞に $\beta$ 遮断薬が偶然投与されている例があり、これらで心事故の増加は示唆されなかった。

### 6. ワルファリン

American College of Chest Physician (ACCP)の抗血栓療法委員会<sup>35)</sup>は、急性心筋梗塞に対するワルファリン療法について、中等量(international normalized ratio: INR 2.0-3.0)では脳卒中、静脈血栓予防に有効で、高用量(INR 3.0-4.5)では再梗塞、脳卒中、死亡率低下に有効であるが、出血性合併症は増えると警告している。今回の成績ではワルファリン(トロンボテスト15-20%)で心事故発生率が低下する傾向があったが、統計的には有意差はなかった。

### 7. 高脂血症治療薬

ヒドロキシメチルグルタリルCoA(hydroxymethylglutaryl-CoA: HMG-CoA)還元酵素阻害薬は心事故を減らす有効な薬剤であることが証明されている<sup>36)</sup>。今回の各種薬剤のうちで、高脂血症治療薬を用いた場合のオッズ比は0.28と最も低く、高い有効性を示している。現在、高脂血症治療薬としてHM-GCoA還元酵素阻害薬が最も多く使用されているので、この成績はScandinavian Simvastatin Survival Study<sup>36)</sup>などで示された有効性を反映していると考えられるが、HMG-CoA還元酵素阻害薬のみを集計して確認する必要がある。

### 8. 抗不整脈薬

我々は心筋梗塞に対する抗不整脈の使用は心事故をむしろ増加させること、重症不整脈の症例に患者背景を補正しても抗不整脈で心事故が増えることを前回報告した<sup>37)</sup>。今回の成績でも、欧米のCardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)の成績と同じく<sup>38)</sup>、抗不整脈薬は心筋梗塞に安易に使用すべきでないことを示している。

### 9. 本研究の問題点

本研究は欧米のようなプラセボ群を対照とした大規模多施設無作為臨床試験ではないため、本結果の解釈には十分な注意が必要である。β遮断薬、高脂血症治療薬、ワルファリン、抗不整脈薬は後ろ向き調査であり、服用・非服用群間で患者背景は同一ではない。抗血小板薬、硝酸薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬は無作為割り付けとした。しかし、主治医がその症例に割り付けが不相当と判断した場合、主治医の薬剤選択を優先したため、無作為割り付け実施率は約60%で、服用・非服用群間で患者背景の不一致がみられている。そこで無作為割り付けに従った症例と従わなかった症例に分けて薬剤の心事故発生率をみたが、結果に相違はなかった(**Table 5**)。さらにこれら患者背景不一致を補正するため、多変量解析を施行した(**Table 4**)。

また、本集計は11年間と長期間の観察であり、調査開始時と終了時を一括して集計すべきか否か疑問もある。これは一施設の集計であるための欠陥である。薬効を正しく評価するには多施設共同調査によるプラセボ群を対照とした大規模無作為割り付け臨床試験が我が国でもぜひとも必要である。

### 結 論

1986年1月-1996年12月の11年間、当院にて加療した心筋梗塞1,483例につき、各種薬剤の心事故予防効果を調査した。心事故は71例(4.8%、年間1,000人当たり33人)に発生した。抗血小板薬、β遮断薬、高脂血症治療薬は心事故予防効果があった。Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ワルファリンは有意な差を生じなかった。硝酸薬、抗不整脈薬は心事故を増加させていた。

### 要 約

1986年1月-1996年12月の11年間、当科で加療した心筋梗塞1,483例(男性1,164例、女性319例、平均年齢60.1±11.2歳、平均観察期間17.4±20.9ヵ月)につき、各種薬剤の心事故発生率に及ぼす影響を調査した。心事故とは致死性および非致死性心筋梗塞、突然死、心不全死とした。

心事故は71例(4.8%、年間1,000人当たり33人)発生した。多変量解析を行った結果、高脂血症治療薬とβ遮断薬は心事故を減少させる因子であり、抗不整脈薬はこれを増加させる因子であることが判明した。単変量解析では高脂血症治療薬服用群の心事故発生率は2.2%、非服用群のそれは6.2%と有意差があった( $p < 0.01$ )。β遮断薬も3.2% vs 6.8%と服用群で心事故発生率が低く( $p < 0.01$ )、抗血小板薬も3.7% vs 7.1%と有効であった( $p < 0.01$ )。Ca拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ワルファリンは有効でなかった。一方、硝酸薬(6.0% vs 3.1%)と抗不整脈薬(13.7% vs 3.6%)は、いずれも服用群で心事故発生率が有意に高値であった( $p < 0.01$ )。

我が国でも大規模無作為割り付け二重盲検試験を実施し、これらの結果を検証する必要がある。

*J Cardiol* 2000; 35 (6): 397-408

### 文 献

- 1) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith EE III, Weaver WD: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1996; **94**: 2341-2350
- 2) Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV and Task Force Members: ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999; **99**: 2829-2848
- 3) Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB: Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; **125**: 863-872
- 4) Hosoda S, Kimata S, Tamura K, Nakamura M, Toshima H, Shibata J, Minamino R, Takano T, Hiramori K, Yaginuma T, Hayasaki K, Komatsu Y, Takahashi S: Factors governing re-infarction in patients with myocardial infarction in Japan. *Jpn Circ J* 1995; **59**: 130-136
- 5) Ishikawa K, Nakai S, Takenaka T, Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, Yamamoto T, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto

- K, Yabushita H, Katori R, on behalf of the Secondary Prevention Group: Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Circulation* 1997; **95**: 2368-2373
- 6) 石川欽司, 金政 健, 濱 純吉, 小川 巖, 山下圭造, 竹中俊彦, 内藤武夫, 宮崎俊夫, 鎌田勲昭, 山本忠彦, 中井章至, 嶋元 徹, 小柳津美樹, 香取 暎: 抗血小板薬の心筋梗塞二次予防効果. *心臓* 1992; **24**: 784-790
  - 7) 石川欽司, 金政 健, 濱 純吉, 小川 巖, 竹中俊彦, 内藤武夫, 鎌田勲昭, 中井章至, 山本忠彦, 小柳津美樹, 木村彰男, 山本健太郎, 香取 暎: 薬剤による心筋梗塞再発予防効果. *Jpn Circ J* 1995; **58**(Suppl IV): 1288-1292
  - 8) 石川欽司: 心筋梗塞の予防と治療: 一次, 二次予防としての薬物療法. *循環器専門医* 1997; **5**(Suppl): 3-7
  - 9) Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. *in Heart Disease Vol 1* (ed by Braunwald E), 4th Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992; pp756-789
  - 10) 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 R, on behalf of the Secondary Prevention Group: Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1996; **60**: 779-788
  - 11) Ishikawa K, Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, Takenaka T, Naito T, Yamamoto T, Nakai S, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Katori R, on behalf of the Secondary Prevention Group: Aspirin plus either dipyridamole or ticlopidine is effective in preventing recurrent myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1997; **61**: 38-45
  - 12) Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P: Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; **27**: 335-371
  - 13) Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H: Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; **61**: 1113-1118
  - 14) Wagner GS, Freye CJ, Palmeri ST, Roark SF, Stack NC, Ideker RE, Harrell FE Jr, Selvester RH: Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size: I. Specificity and observer agreement. *Circulation* 1982; **65**: 342-347
  - 15) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; **92**: 1326-1331
  - 16) Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S: Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; **349**: 594-598
  - 17) Silvestry FE, St John Sutton MG: Sustained-release calcium channel antagonists in cardiovascular disease: Pharmacology and current therapeutic use. *Eur Heart J* 1998; **19**(Suppl I): I8-I14
  - 18) Oral anti-anginal nitrates should be indicated only for single, not chronic, use in absence of long-term data, FDA cardio-renal drugs advisory CMTE. concludes. *FDC Reports [The Pink Sheet]* 1993; 7 June: 16
  - 19) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico: GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; **343**: 1115-1122
  - 20) 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
  - 21) Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C, for the Multicenter Myocardial Ischemia Research Group: Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale post-infarction studies. *Am Heart J* 1999; **138**: 577-585
  - 22) Mangione NJ, Glasser SP: Phenomenon of nitrate tolerance. *Am Heart J* 1994; **128**: 137-146
  - 23) Parker JD, Parker JO: Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; **338**: 520-531
  - 24) Münzel T, Kurz S, Heitzer T, Harrison DG: New insights into mechanisms underlying nitrate tolerance. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 24C-30C
  - 25) The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group: Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980; **62**: 449-461
  - 26) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; **308**: 81-106
  - 27) Wood D: European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998; **19**(Suppl A): A12-A19
  - 28) 石川欽司: 内科疾患と抗血栓療法: 1. 動脈硬化性疾患の抗血栓療法, 2) 虚血性心疾患(抗血小板療法). *日内会誌* 1997; **86**: 1621-1624
  - 29) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T, Tamura Y, on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) investigators: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 1308-1313
  - 30) Hoffmann VW, Förster W: Zweijahresstudie an den Herzinfarkt-Patienten des Bezirkes Cottbus mit 30, 60 und 1000 mg Acetylsalicylsäure (ASS) je Tag-Einfluss auf Reinfarkt-Morbidität und Letalität. *Z Klin Med* 1987; **42**: 2097-2101
  - 31) Yusuf S, Lonn E: Anti-ischaemic effects of ACE inhibitors: Review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. *Eur Heart J* 1998; **19**(Suppl J): J36-J44
  - 32) Hjalmarsen Å, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Málek I, Nyberg G, Rydén L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Waldenström J, Wedel H, Wilhelmsson C: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; **II**: 823-827
  - 33) Prislipino C, Finocchiaro ML, Beltrame JF, Woodville SA,

- Mongiardo R, Sanna T, Cianflone D, Parisi N, Tamaki S, Yoshida A, Hattori R, Fujita M, Maseri A: Differences in coronary vasospastic response after recent myocardial infarction in Japanese and Caucasian patients. *Circulation* 1997; **96**(Suppl I): I-534 (abstr)
- 34) Hjalmarson Å, Olsson G: Myocardial infarction: Effects of  $\beta$ -blockade. *Circulation* 1991; **84**(Suppl VI): VI-101-VI-107
- 35) Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt JT: Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; **114**: 445S-469S
- 36) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389
- 37) 木村彰男, 石川欽司, 山本健太郎, 小柳津美樹, 中井章至, 山本忠彦, 鎌田勲昭, 内藤武夫, 竹中俊彦, 小川巖, 濱純吉, 金政健, 香取瞭: 陳旧性心筋梗塞患者における心臓死に及ぼすI群抗不整脈薬の影響. *心臓* 1996; **28**: 719-725
- 38) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; **321**: 406-412