

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010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 (2011年改訂版)

Guidelines for Secondary Prevention of Myocardial Infarction (JCS 2011)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本冠疾患学会，日本救急医学会，日本集中治療医学会，
日本心血管インターベンション学会，日本心臓血管内視鏡学会，日本心臓病学会，
日本心臓リハビリテーション学会，日本心不全学会，日本動脈硬化学会，日本不整脈学会，
日本脈管学会

班 長	小 川 久 雄	熊本大学大学院生命科学研究部循環器病態学 国立循環器病研究センター	協力員	阿 部 七 郎	獨協医科大学心臓・血管内科
班 員	安 達 仁	群馬県立心臓血管センター循環器内科		岩 田 敦	福岡大学病院第二内科
	石 井 秀 樹	名古屋大学医学部循環器内科		小 島 淳	熊本大学医学部附属病院高度医療開 発センター心不全先端医療寄附講座
	石 原 正 治	広島市立広島市民病院循環器内科		小 菅 雅 美	横浜市立大学附属市民総合医療セン ター心臓血管センター内科
	磯 博 康	大阪大学大学院医学系研究科社会環 境医学講座公衆衛生学		榊 原 守	北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
	伊 藤 正 明	三重大学大学院医学系研究科循環器・腎臓内科学		菅 竜 也	近畿大学医学部循環器内科
	井 上 晃 男	獨協医科大学心臓・血管内科		角 田 等	熊本中央病院循環器科
	奥 村 謙	弘前大学医学部循環器内科		高 野 仁 司	日本医科大学第一内科
	金 政 健	済生会富田林病院循環器内科		谷 樹 昌	駿河台日本大学病院循環器科
	木 村 一 雄	横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター		辻 田 賢 一	熊本大学医学部附属病院循環器内科
	斎 藤 能 彦	奈良県立医科大学第一内科		中 村 真 潮	三重大学大学院医学系研究科循環器内科学
	坂 本 知 浩	済生会熊本病院循環器内科		林 明 聡	日本医科大学内科学講座 (循環器・肝臓・ 老年総合病態部門)
	朔 啓二郎	福岡大学医学部心臓・血管内科学		樋 熊 拓 未	弘前大学医学部第二内科学
	佐々木 淳	国際医療福祉大学大学院保健医療学		掃 本 誠 治	熊本大学医学部附属病院高度医療開 発センター心血管治療先端医療寄附講座
	田 中 啓 治	日本医科大学附属病院集中治療室		堀 井 学	奈良県立医科大学第一内科
	筒 井 裕 之	北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学			
	長 尾 建	駿河台日本大学病院循環器科蘇生・救急心血管治療			
	中 村 保 幸	京都女子大学家政学部生活福祉学科			
	野 原 隆 司	(財)田興風会医学研究所北野病院心臓センター			
	林 孝 浩	はやし内科クリニック			
	水 野 杏 一	日本医科大学内科学講座 (循環器・ 肝臓・老年総合病態部門)			
	宮 崎 俊 一	近畿大学医学部循環器内科			

外部評価委員

赤 阪 隆 史	和歌山県立医科大学医学部循環器内科	山 岸 正 和	金沢大学医薬保健研究域医学系臓器 機能制御学・循環器内科
下 川 宏 明	東北大学大学院医学系研究科循環器病態学	吉 村 道 博	東京慈恵会医科大学循環器内科
代 田 浩 之	順天堂大学医学部循環器内科学		

(構成員の所属は2011年7月現在)

目 次

改訂にあたって	2	6. うつ、不安症、不眠症への対策	19
はじめに	3	7. 患者教育	20
1. ガイドラインの目的	3	II. 薬物療法	20
2. 心筋梗塞二次予防の定義	3	1. 抗血小板・抗凝血薬	20
3. 二次予防対象時期および本ガイドラインの網羅する範囲	3	2. β 遮断薬	22
4. 本ガイドラインの構成	5	3. 脂質代謝異常改善薬	25
5. 我が国のエビデンス	6	4. 糖尿病治療薬	28
6. 主な改訂部分	6	5. 硝酸薬	29
7. クラス分類とエビデンスレベル	6	6. ニコランジル	31
8. 注意事項	7	7. カルシウム拮抗薬	33
日本人の心筋梗塞の特徴	7	8. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬	34
1. 危険因子	7	9. 抗不整脈療法	43
2. 疫学調査	11	10. ジギタリス	47
I. 一般療法	12	11. フォスフォジエステラーゼ（PDE）阻害薬	49
1. 食餌療法	12	12. インフルエンザワクチン	49
2. 運動療法（心臓リハビリテーション）	15	III. 侵襲的治療法	50
3. 禁煙指導	17	1. 冠血行再建術	50
4. 陽圧呼吸療法	18	2. 不整脈の非薬物治療	52
5. 飲酒管理	19	文 献	58

（無断転載を禁ずる）

改訂にあたって

我が国における心筋梗塞二次予防のガイドラインは日本循環器学会や日本心臓学会等複数の学会の合同で作成し、2000年に初めて循環器病の診断と治療に関するガイドライン（1998－1999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」（班長 木之下正彦）として誌上発表された¹⁾。その後1回目の改訂版である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」（2006年改訂版）（班長 石川欽司）が発表された²⁾。今回は2回目の改訂（2011年改訂版）となる。本ガイドライン改訂版のために新たに作成班が構成され、これまでに発表されたガイドラインエビデンスを収集するとともに、薬剤等二次予防手段の心筋梗塞二次予

防効果を判定し直した。また、2006年改訂版が発表された後に、日本人を対象とした心筋梗塞に関する新たな大規模臨床試験がいくつか発表されたため、新たに登場した薬剤や二次予防手段とともに評価を加え、ガイドライン改訂版として完成した。特に新薬については、現時点では心筋梗塞二次予防としてのエビデンスが海外も含めて皆無のものもあるが、今回のガイドライン改訂の橋渡しになればという思いもあってあえて取り上げた。今回の改訂では、日本から発信されたエビデンスを多く含むように心がけ、冠動脈インターベンション時代である日本の現状に即して作成しており、日本人の心筋梗塞予後改善のために本ガイドラインが臨床の現場で広く活用されることを望む。

はじめに

1 ガイドラインの目的

このガイドラインは我が国の心筋梗塞二次予防 (secondary prevention) に寄与するため、この領域のエビデンスを広く収集し、二次予防の方策を示すものである。

2 心筋梗塞二次予防の定義

心筋梗塞二次予防とは一般的に心筋梗塞後の症例を心血管系事故 (cardiovascular events) から予防することをいう。心事故 (cardiac events) とは心臓死 (致死性心筋梗塞, 心臓突然死, 心不全死) および非致死性心筋梗塞を、心血管事故とは薬剤抵抗性狭心症, 心不全による入院, 脳卒中等を指す。全死亡 (total mortality: 心臓死と非心臓死) や冠血管再建術をエンドポイントとして調査を行うこともある。二次予防の効果はこれらの何をエンドポイントにしたかにより異なることがあるが、本ガイドラインは種々のエンドポイントにより判定された治療効果を総合的に考えて作成した。

3 二次予防対象時期および本ガイドラインの網羅する範囲

心筋梗塞による死亡は発症時に最も高く、時間の経過

とともに死亡する危険性は減少する。また、発症直後の血行動態は不安定で種々の合併症が生じやすく、特に経口薬剤は固定しないことが多い。急性期の特殊な病態からより安定した陳旧性心筋梗塞に移行する中で、心筋梗塞二次予防は発症後、どの時点からの心事故予防を対象とするか明確に規定されていない。Yusufら³⁾は1985年に心筋梗塞に対するβ遮断薬の効果をメタアナリシスしている。この中で彼らは心筋梗塞発症時のβ遮断薬の静脈内注射等の短期効果をみたものと発症8日目以降から退院後長期効果をみたものに区分して評価している。Sorianoら⁴⁾も発症8日目以降を一括している。我が国で施行された無作為割付多施設共同試験であるJAMIS (Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study) では発症から平均29.9日を入院中のアスピリン効果判定⁵⁾、発症後約1か月後から平均475日間経過観察したものを抗血小板薬の長期判定用としている⁶⁾。MUSASHI-AMI (Multicenter Study for Aggressive Lipid-Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction) では致死的合併症が多い心筋梗塞発症7日以内の症例は解析から除外している⁷⁾。米国のST上昇型心筋梗塞ガイドライン⁸⁾では急性心筋梗塞発症前、発症時、病院内到着前、救急外来治療室、病棟 (CCUと一般病棟) および長期管理の7つに区分している。この中で一般病棟に移った患者が退院を目前にして医師が知るべきもの、患者に与えるべきものとして“secondary prevention”の項目があげられている。本ガイドラインでは、急性心筋梗塞発症直後の医療は急性心筋梗塞 (ST上昇型) の診療に関するガイドライン⁹⁾に譲り、心筋梗塞に罹患した症例の二次予防を主体にガイドライン改訂版を作成することとした。

表1 心筋梗塞二次予防要約表 (クラスIおよびこれのない場合II aを用い [II a] と示した)

一般療法	
食餌療法	
① 血圧管理	減塩 1日6g未満とする 1日純アルコール摂取量を30mL未満とする 毎日30分以上の定期的な中等度の運動が高血圧の治療と予防に有用である
② 脂質管理	体重を適正 (標準体重=身長(m)×身長(m)×22) に保つ 脂肪の摂取量を総エネルギーの25%以下に制限する 飽和脂肪酸の摂取量を総エネルギーの7%以下に制限する 多価不飽和脂肪酸, 特にn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量を増やす コレステロール摂取量を1日300mg以下に制限する
③ 体重管理	Body Mass Index*1を18.5~24.9kg/m ² の範囲に保つようにカロリー摂取とエネルギー消費のバランスを考慮し, 指導する [II a]
④ 糖尿病管理	糖尿病を合併する患者では, ヘモグロビンA1c (HbA1c) 7.0% (国際標準値, JDS値では6.6%) 未満を目標に, 体格や身体活動量等を考慮して適切なエネルギー摂取量を決定し, 管理する [II a]

運動療法 (心臓リハビリテーション)	運動負荷試験に基づき、1回最低30分、週3～4回（できれば毎日）歩行・走行・サイクリング等の有酸素運動を行う 日常生活の中の身体活動（通勤時の歩行、家庭内外の仕事等）を増す 10～15RM* ² 程度のリズミカルな抵抗運動と有酸素運動とほぼ同頻度に行う 中等度ないし高リスク患者は施設における運動療法が推奨される
禁煙指導	喫煙歴を把握する 喫煙歴があれば、弊害を説明し、禁煙指導、支援を図る。受動喫煙の弊害も説明し、生活、行動療法も指導する
陽圧呼吸療法	心筋梗塞後の睡眠時無呼吸症候群に持続陽圧呼吸療法（CPAP）が有効である
飲酒管理	多量飲酒を控える
うつ、不安症、不眠症	心筋梗塞後の患者のうつ、不安症、不眠症へのカウンセリング、社会・家庭環境等の評価を行う
患者教育	心筋梗塞患者は、退院までに生活習慣の修正、服薬方法、等の再発予防のための知識についての教育をしっかりと受ける必要がある 患者本人およびその家族は、心筋梗塞・狭心症等の急性症状について理解し、それに対する適切な対処を取れるように教育を受ける必要がある
薬物療法	
抗血小板薬・抗凝血薬	禁忌がない場合のアスピリン（81～162mg）を永続的に投与する アスピリンが禁忌の場合のトラピジル（300mg）を投与する 左室、左房内血栓を有する心筋梗塞、重症心不全、左室瘤、発作性および慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対しワルファリンを併用する 冠動脈ステントを留置された場合に低用量アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬を併用する
β遮断薬	低リスク（再灌流療法に成功し、左心機能が正常かほぼ正常で、重篤な心室性不整脈のないもの）以外で禁忌のない患者にβ遮断薬を投与する 中等度ないし高度の左心機能低下のある患者に、徐々に増量しながらβ遮断薬を投与する
脂質代謝異常改善薬	高LDLコレステロール血症にスタチンを投与する 高LDLコレステロール血症にはスタチンに加え高純度EPA製剤も考慮する
糖尿病治療薬	糖尿病治療に際して高血圧、脂質異常を包括的に改善することを目指す
硝酸薬	狭心症発作寛解のために、速効性ニトログリセリンや硝酸薬の舌下投与（スプレー式の場合は噴霧、注射の場合はone-shot静注等）を行う
ニコランジル	安定狭心症を伴う陳旧性心筋梗塞患者に対して長期間投与する 梗塞後狭心症の症状改善、心筋虚血の改善目的に投与する
カルシウム拮抗薬	冠攣縮性狭心症を合併、あるいは冠攣縮が原因で発症したことが明確な心筋梗塞患者に対し、虚血発作予防目的で長時間作用型カルシウム拮抗薬を投与する
レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬	
①ACE* ³ 阻害薬	左心機能低下（左室駆出率が40%未満）や心不全を有するリスクの高い急性心筋梗塞患者に対し発症24時間以内に投与する 心筋梗塞後の左心機能低下例に対し投与する 左心機能低下はないが、高血圧や糖尿病の合併、あるいは心血管事故の発生リスクが中等度から高い心筋梗塞患者に投与する
②ARB* ⁴	ACE阻害薬に不耐例で、心不全徴候を有するか左心室駆出分画が40%以下の心筋梗塞例に急性期から投与する
③アルドステロン阻害薬	中等度～高度の心不全、低用量で腎機能障害や高カリウム血症がない [II a]
④直接的レニン阻害薬	なし
抗不整脈療法	
①上室性不整脈	心不全合併のない心房細動症例に対するβ遮断薬、非ジドロピリジン系カルシウム拮抗薬、ジゴキシンの単独または併用により心拍数をコントロールする 収縮不全による心不全を合併した心房細動症例に対しβ遮断薬単独またはジゴキシンの併用し心拍数をコントロールする 収縮不全による心不全を合併した心房細動症例でβ遮断薬が使用できない場合にアミオダロンを用いて心拍数をコントロールする
②心室性不整脈	心室期外収縮、非持続性心室頻拍、持続性心室頻拍、心室細動に対しβ遮断薬を投与する（禁忌例を除いてできる限り積極的に投与する）
ジギタリス	頻脈性心房細動を伴う心不全を有する例に対してジギタリスを投与する
PDE阻害薬* ⁵	なし
インフルエンザワクチン	心筋梗塞後の患者に対し、インフルエンザ不活化ワクチン接種を行う [II a]

侵襲的治療法	
冠動脈インターベンション (発症後24時間以降退院までの期間)	
①急性心筋梗塞責任病変に対する冠動脈インターベンションの適応	薬物療法に抵抗性の心筋虚血がある場合 (無症候性心筋虚血を含む)
②心筋梗塞非責任冠動脈に対する冠動脈インターベンションの適応	薬物療法に抵抗性の心筋虚血がある場合 心筋虚血により心機能低下が著しい場合
不整脈の非薬物治療	
①カテーテルアブレーション (心室期外収縮/心室頻拍)	心室頻拍あるいは心室細動の契機となる薬物治療が無効または副作用のため使用不能な単源性心室期外収縮がある場合 QOLの著しい低下または心不全を有する頻発性心室期外収縮で、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合 頻発性心室期外収縮が原因で心室再同期治療のペースング率が低下して十分な効果が得られず、薬物治療が無効または副作用のために使用不能な頻発性心室期外収縮がある場合 心機能低下または心不全に伴う単形性心室頻拍で、薬物治療が無効または副作用のために使用不能な心室頻拍がある場合 植込み型除細動器植込み後に治療が頻回に作動し、薬物治療が無効または副作用のために使用不能な心室頻拍がある場合 単形性心室頻拍が原因で心臓再同期治療のペースング率が低下して十分な効果が得られず、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合
②植込み型除細動器	心室細動が臨床的に確認されている 血行動態の破綻を来す持続性心室頻拍を有し、以下の条件を満たすもの 心室頻拍中に失神を伴う場合 頻拍中の血圧が80mmHg以下、あるいは脳虚血症状や胸痛を訴える場合 多形性心室頻拍である場合 血行動態的に安定している単形成心室頻拍であっても薬物治療が無効または副作用のため使用できなくなった場合や薬効評価が不可能な場合、あるいはカテーテルアブレーションが無効あるいは不可能な場合 左室機能不全 (左室駆出率 \leq 35%以下) を伴う非持続性心室頻拍で、電気生理学的検査により血行動態の破綻する持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合 慢性心不全で、十分な薬物治療を行ってもNYHAクラスIIまたはIIIの心不全症状を有し、かつ左室駆出率35%以下で、非持続性心室頻拍を有する場合 慢性心不全で、十分な薬物治療を行ってもNYHAクラスIIまたはIIIの心不全症状を有し、かつ左室駆出率35%以下で、原因不明の失神を有する場合
③心臓再同期療法 CRT-P ^{*6}	最適の薬物治療でもNYHAクラスIIIまたは通院可能な程度のクラスIVの慢性心不全を呈し、左室駆出率35%以下、QRS幅120msec以上で、洞調律を有する場合
CRT-D ^{*7}	最適の薬物治療でもNYHAクラスIIIまたは通院可能な程度のクラスIVの慢性心不全を呈し、左室駆出率35%以下、QRS幅120msec以上、洞調律を有し、かつ植込み型除細動器の適応となる場合

*1 Body Mass Index 体重 (kg) \div 身長 (m) \div 身長 (m)

*2 RM Repetition Maximum (最大反復回数) 10RMとは10回繰り返せる強さのこと

*3 ACE アンジオテンシン変換酵素

*4 ARB アンジオテンシンII受容体拮抗薬

*5 PDE フォスフォジエステラーゼ

*6 CRT-P 心臓再同期療法 (ペースングのみ)

*7 CRT-D 両室ペースング機能付き植込み型除細動器

4 本ガイドラインの構成

心筋梗塞二次予防を達成するには数々の手段がある。これを分類すれば一般療法、薬物療法および侵襲的治療法に分類することができよう。一般療法は、生活スタイルを是正して冠危険因子を除去することおよび高血圧や

糖尿病等合併症を治療することである。この手段はすべての心筋梗塞患者に励行すべきものである。

薬物療法は心筋梗塞再発、突然死、心不全死の予防に効果がある薬剤と狭心症発作時にこれを緩解するものや発作を予防する薬剤に分類される。前者に属する薬剤はスタチン、アスピリン、 β 遮断薬、ニコランジル、アンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジオテンシンII受容

拮抗薬等で、これらは長期生命予後を改善する効果をもたらす。心筋梗塞症例には上記薬剤の中で必要なものを投与する必要がある。後者は心筋虚血治療薬であり、発作時のニトログリセリン舌下、噴霧や硝酸薬、ニコランジル、カルシウム拮抗薬、β遮断薬等である。この治療は発作の心配から逃れ、安心して日常生活を送るために必要な薬剤である。

侵襲的治療法として冠血行再建術と不整脈の非薬物治療を取り上げた。冠血行再建術には冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention；PCI）と冠動脈バイパス術（coronary artery bypass grafting；CABG）の2種類がある。心筋梗塞で入院加療中に施行した冠動脈造影がある場合にはその所見に従ってCABGかPCIか適応を考える。特に狭心症発作（無症候性心筋虚血を含む）のある症例では冠血行再建術の適応をふまえ、冠動脈造影の施行が望まれる。陳旧性心筋梗塞で狭心症発作が持続する症例では、冠動脈造影を早期に実施して薬物療法を漫然と続けることなく、必要に応じて冠血行再建術を施行する。また難治性心室性不整脈や心不全が見られる場合には、症例に応じてカテーテルアブレーションや植込み型除細動器、心臓再同期療法を考慮する。

表1には治療法それぞれの概要を記した。詳細はガイドライン全文を参照していただきたい。

5 我が国のエビデンス

欧米ではメタアナリシスが可能となるほどの多数の大規模無作為割付臨床試験が施行され、我が国のガイドラインでもそれらが多く反映されてきた。しかし、日本人は冠攣縮が欧米の3倍多く存在する等^{10,11}、欧米のエビデンスをそのまま流用できない可能性があることも問題視されていた。我が国でも、JAMIS^{5,6}等を皮切りに数多くの臨床試験が施行されるようになってきたが、中でもJBCMI（Japanese Beta-blockers, Calcium Antagonists Myocardial Infarction）では、日本人は心筋梗塞後のカルシウム拮抗薬はβ遮断薬と同等の有用性を示し、β遮断薬投与により冠攣縮の発症が多くなることを明らかにしたことで、我が国独自のエビデンスとして確立された¹²。その後、日本人の心筋梗塞患者を対象としたJACSS（The Japanese Acute Coronary Syndrome Study）¹³、JCAD（The Japanese Coronary Artery Disease）¹⁴、HIJAMI（The Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction）¹⁵等の臨床研究が次々に発表された。これらによると、日本では心筋梗塞急性期にPCIが施行され、再灌流に成功し

ている現状がある。また日本人は一枝病変や冠攣縮の合併が多い等欧米との違いが明らかにされつつある。

6 主な改訂部分

これまでのガイドラインでは主に欧米のエビデンスに基づくものが多かったため、本ガイドラインでは、前回の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」（2006年改訂版）（班長 石川欽司）²が発表された後の、2006～2010年までの5年間で、特に日本から生まれた心筋梗塞に関する新たな臨床データを積極的に盛り込むこととした。

はじめに日本人の心筋梗塞の特徴として、危険因子に関する欧米人との違いや、日本の心筋梗塞の現状をJACSS、JCAD、HIJAMI等日本から発信された心筋梗塞に関する臨床試験に基づいて概要を述べた。

一般療法では、これまでの食餌療法や運動療法（心臓リハビリテーション）、禁煙指導や飲酒管理、うつ・不安症・不眠症への対策や患者教育に加え、新たに陽圧呼吸療法の項目を追加し、一般療法の重要性を示した。

薬物療法では、糖尿病治療薬、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に加え、アルドステロン阻害薬と直接的レニン阻害薬を追加した。また強心薬の位置づけを確認し、今回新たにインフルエンザワクチンという項目を設けた。これらの項目はガイドラインに取り上げるのにデータ不足の感も否めないが、次回の改訂版への橋渡しとなればという思いも込めてあえて取り上げることとした。

侵襲的治療法については、2006年改訂版ガイドラインと同様に発症24時間以降退院までの冠血行再建術（待機の冠動脈インターベンションまたは冠動脈バイパス術）に加え、本ガイドラインでは不整脈の非薬物治療としてカテーテルアブレーション、植込み型除細動器および心臓再同期療法の項目を新たに追加した。

なお、本ガイドラインは2011年4月までに発表されている海外のみならず、冠動脈インターベンション時代である我が国において施行された臨床試験を参照して作成した。

7 クラス分類とエビデンスレベル

クラス分類

クラスⅠ：手技・治療が有用・有効であることにつ



いて証明されているか、あるいは見解が広く一致している。

- クラスⅡ : 手技・治療の有用性・有効性に関するエビデンスまたは見解が一致していない場合がある。
- クラスⅡa : エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。
- クラスⅡb : エビデンス・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない。
- クラスⅢ : 手技・治療が有用・有効ではなく、ときに有害となる可能性が証明されているか、あるいはその見解が広く一致している。

エビデンスレベル

- レベルA : 数多くの大規模無作為割付臨床試験により得られたデータである。
- レベルB : 少数の患者を対象とした無作為割付臨床試験あるいは非無作為割付試験または観察研究の綿密な分析から得られたデータである。
- レベルC : 専門家の合意が勧告の主要な根拠となっている。

8 注意事項

ここに記されたガイドラインは多くのエビデンスを収集し、それらに基づいて作成したいわば標準的なものである。個々の症例にはそれなりの特殊性があるため、ガイドラインを活用するにあたってはその点を十分配慮して適用すべきである。本症の診療では主治医の判断が優先されること、決して訴追されるべきではなく論文として提供するものではないことを付記する。今後心筋梗塞二次予防に関する新たなデータが生みだされることにより、将来本ガイドラインはよりよきものに改訂されていくことを期待する。

日本人の心筋梗塞の特徴

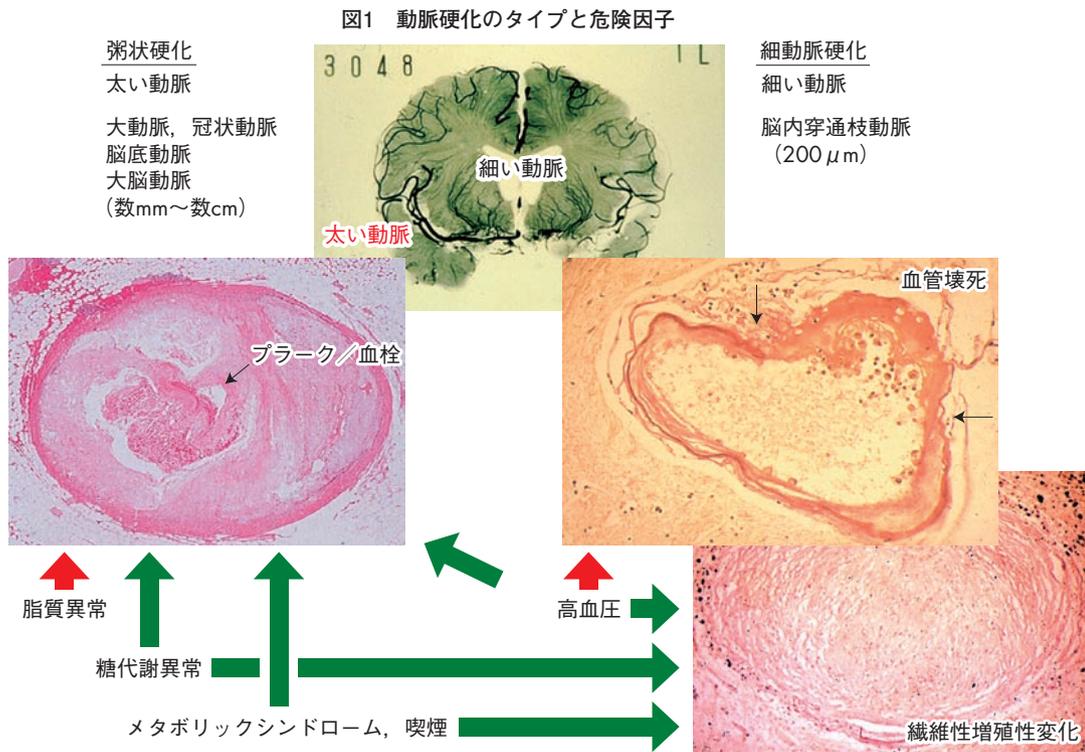
1 危険因子

1 はじめに

日本人の動脈硬化性疾患の特徴は、日本人では過去から現在にかけて、直径が数百 μ レベルの細小動脈における細動脈硬化 (arteriosclerosis あるいは arteriolosclerosis) の影響が大きく、これによる脳出血やラクナ梗塞の多発をもたらしてきたのに対し、直径が数mmから数cmの太い動脈の粥状硬化 (atherosclerosis) の影響が欧米人に比べて小さく、そのため心筋梗塞の発症・死亡が低く推移してきたことである。そのため、細動脈硬化症は高齢者を中心にその影響はいまだに大きい。一方で、都市部の若年・中年層の男性を中心に、従来少なかった粥状硬化の増加が懸念されており、後述するように、一部の地域においてその兆候が認められている。さらに、粥状硬化を主な基盤とする心筋梗塞においても、都市と農村で危険因子や病巣に相違が認められている。すなわち、心筋梗塞の一次・二次予防を行う上で、日本人の動脈硬化のタイプは欧米と大きく異なる点と、時代とともに欧米タイプの動脈硬化が混在する傾向がある点を理解することが大切である (図1)¹⁶⁾。また、日本人では、欧米人と比較して冠攣縮性狭心症の頻度が高く、冠攣縮が心筋梗塞の発症により多く関与している可能性がある¹¹⁾。

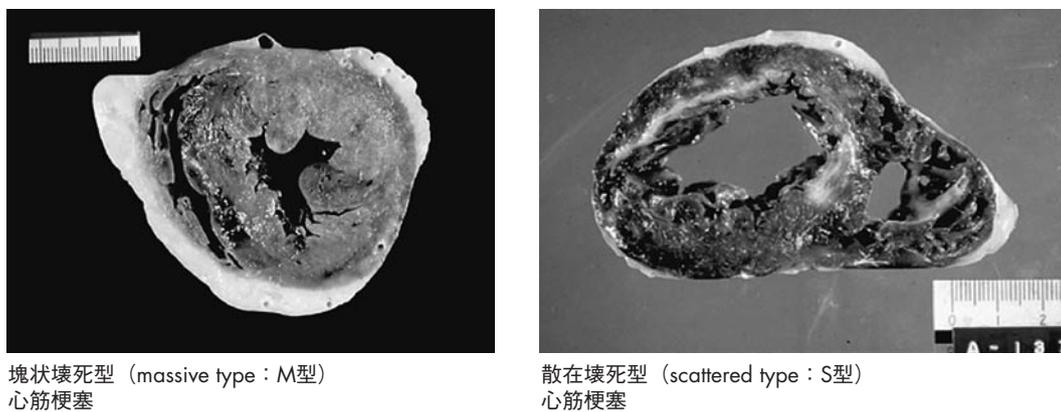
2 日本人の心筋梗塞の病理学的特徴

日本人の心筋梗塞は心筋層が広範囲にわたって一様に壊死に陥る「塊状壊死型」と、比較的小さい虚血性病巣の新旧入り交じった集簇からなる「散在壊死型」とに分かれることが、1960～1980年代の大阪と秋田での心筋梗塞患者の剖検例を比較した研究¹⁷⁾で明らかにされている (図2)。大阪の心筋梗塞剖検例では生前、高血圧 (41%) よりも高コレステロール血症 (59%) の占める割合が高かったのに対し、秋田では高コレステロール血症の割合は14%と少なく、高血圧が92%と大部分を占めた。そして心筋梗塞の病型は、大阪では「塊状壊死型」の占める割合が91%であったのに対し、秋田では逆に「散在壊死型」が73%であった。さらに、冠動脈硬化の特徴



文献16より引用

図2 心筋梗塞の肉眼病理像



文献17より引用

として、大阪では冠状動脈の比較的起始部に石灰化を伴わないsoft plaqueからなる粥状硬化が多かったのに対して、秋田では冠状動脈の起始部から末梢部かけての石灰化を伴う粥状硬化が多く、脳底部動脈にも強い粥状硬化がみられ、臨床的に脳梗塞の既往を有する者が多かった。

以上の所見より、「塊状壊死型」の心筋梗塞は、高コレステロール血症を中心に、さらに高血圧、高血糖、喫

煙といった欧米と同様の危険因子が原因と考えられる。一方、「散在壊死型」の心筋梗塞は高血圧の関与を主体とし、高コレステロール血症の関与が比較的少ない病型である。日本人において冠攣縮の合併率が欧米人に比べて高く¹¹⁾、「散在壊死型」の病型との関連性が考えられる。地域における長期の疫学研究において、心筋梗塞の発症率の増加が大阪の中年男性で観察されているのに対し、

秋田ではその傾向がみられていない¹⁸⁾ことから、今後我が国において「塊状壊死型」の心筋梗塞が増加する可能性が示唆される。

3 日本人の心筋梗塞の危険因子

①危険因子の特徴

心筋梗塞をはじめとする冠動脈疾患は、主に粥状動脈硬化を基盤としているため、主な危険因子として、血清脂質異常（総コレステロール高値、LDLコレステロール高値、HDLコレステロール低値、トリグリセライド高値¹⁷⁾、¹⁹⁾、高血圧、糖尿病、肥満等の身体的因子に加え、喫煙、運動、飲酒等の生活習慣があげられ、日本人の心筋梗塞の危険因子は、米国人と共通しているものが多い。

しかしながら、日本人は米国人に比べて、高血圧者および男性の喫煙者の割合が高いが、総コレステロール値、LDLコレステロール値や中性脂肪値が低く、HDLコレステロール値が高く²⁰⁾、糖尿病の有病率が低い¹⁹⁾という特徴がある。日本人の冠動脈疾患死亡率は、米国人の1/3から1/5と低い。日本人の冠動脈疾患は、喫煙および高血圧の寄与が大きいことが特徴で、男性では、冠動脈疾患の発症・死亡の45%が喫煙、34%が高血圧、5%が糖尿病、5%が高コレステロール血症（総コレステロール値260mg/dL以上）によるものと推定され、女性では、それぞれ18%、17%、9%、8%と推定されている¹⁹⁾。

②喫煙

心筋梗塞等の冠動脈疾患の発症率・死亡率は、喫煙者では非喫煙者・過去喫煙者と比べて、男女とも2～3倍高い²¹⁾～²³⁾。1日1箱以上の喫煙者の冠動脈疾患死亡リスクは、非喫煙者と比べ、男性では2～4倍²⁴⁾、²⁵⁾、女性では7倍である²⁵⁾。また、受動喫煙は冠動脈疾患の死亡リスクを増加させる²⁶⁾。禁煙により2年未満で冠動脈疾患の発症リスクは低下し、それ以降非喫煙者と同じレベルになる²¹⁾。

また、冠動脈疾患の死亡リスクは禁煙により10～14年目で低下し、15年目以降で非喫煙者と同レベルになる²³⁾。

③高血圧

冠動脈疾患の発症リスクは、血圧高値群（収縮期血圧135mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上または降圧剤服用者）で、血圧正常群に比べ男性で2.1～2.3倍、女性で1.3～2.8倍高い²⁷⁾、²⁸⁾。また、心筋梗塞の発症リスクは、至適血圧群に比べて男女それぞれ、血圧正常高

値群で2.7倍、2.3倍、高血圧Stage1群で2.7倍、1.7倍、高血圧Stage2群で3.9倍、5.2倍高い²⁹⁾。また、収縮期血圧値1標準偏差（19mmHg）の増加に対する心筋梗塞の発症リスクは、男性で1.2倍、女性で1.3倍と高い³⁰⁾。

④糖尿病

冠動脈疾患の発症リスクは、糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて2.6倍高く³¹⁾、空腹時血糖値100mg/dL以上または非空腹時血糖値140mg/dL以上または糖尿病治療中の場合、それらのいずれにも該当しない者に比べて、男性で1.8倍、女性で1.3倍高い²⁸⁾。また、冠動脈疾患の死亡リスクは、随時血糖値200mg/dL以上または糖尿病の現病歴を有する場合、それらに該当しない場合に比べて、男性で1.6倍、女性で2.7倍高く³²⁾、空腹時血糖値140mg/dL以上または随時血糖値200mg/dL以上または糖尿病治療中の場合、空腹時血糖値110mg/dL未満または随時血糖値140mg/dL未満の場合に比べて、男性で1.7倍、女性で3.5倍高い²⁵⁾。

⑤脂質異常症

心筋梗塞の発症リスクは、総コレステロール値224mg/dL以上の群では、175mg/dL以下の群に比べて男性で3.3倍高い³³⁾。また、冠動脈疾患の死亡リスクは、総コレステロール値が220mg/dL以上の群では、180mg/dL未満の群に比べて男性で1.6倍、女性で1.9倍高く²³⁾、別の研究では260mg/dL以上の群では、160mg/dL未満の群に比べて男女合計で3.7倍³⁴⁾、男性で3.8倍、女性で3.3倍高い³⁵⁾。

Friedewaldの式によるLDLコレステロール推定値が151mg/dL以上の群は、98mg/dL未満の群に比べて、冠動脈疾患の発症リスクは男性で3.7倍高く³⁶⁾、140mg/dL以上の群は、80mg/dL未満の群に比べて、冠動脈疾患の死亡リスクは男性で2.1倍高い³⁷⁾。また、LDLコレステロール推定値が150mg/dL以上の群は、102mg/dL未満の群に比べて冠動脈疾患の発症率が2倍高い³⁸⁾。

HDLコレステロール値40mg/dL未満の男性はそれ以上の男性に比べて、冠動脈疾患の発症リスクが2.5倍高く²⁷⁾、冠動脈疾患の死亡リスクが2.0～2.5倍高い²⁵⁾、²⁸⁾。また、HDLコレステロール値48mg/dL未満の群は、64mg/dL以上の群に比べて、冠動脈疾患の発症リスクが男性で4.2倍高い³⁹⁾。トリグリセライド値167mg/dL以上の群は、84mg/dL未満の群に比べて、冠動脈疾患の発症リスクが男女とも2.8倍高く、心筋梗塞の発症リスクが男性で3.4倍高い⁴⁰⁾。また、トリグリセライド値150mg/dL以上の男性は、それ未満の男性に比べて、冠

動脈疾患の死亡リスクが1.8倍高い²⁸⁾。

⑥メタボリックシンドローム

The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel-Ⅲ（NCEP-ATPⅢ）の診断基準，すなわち

- (1) 腹部肥満（男性：腹囲 \geq 90cm，女性：腹囲 \geq 80cm）
- (2) 血圧高値（ \geq 130/85mmHg）
- (3) 血糖高値（空腹時血糖値 \geq 110mg/dL）
- (4) 低HDLコレステロール血症（男性 $<$ 40mg/dL，女性 $<$ 50mg/dL）
- (5) 高トリグリセライド血症（ \geq 150mg/dL）

の項目のうち，3つ以上あるものをメタボリックシンドロームと定義した場合，メタボリックシンドロームに該当する者は，そうでない者に比べて，男性では2.0倍，女性では3.1倍，冠動脈疾患の発症リスクが高い⁴¹⁾。同様に，腹部肥満をBMI 25.0kg/m²以上にして，他の基準はNCEPに準じた場合でも，メタボリックシンドロームに該当する者はそうでない者に比べて，男性では2.4倍，女性で2.3倍冠動脈疾患の発症リスクが高い²⁷⁾。また，上記基準のうち空腹時血糖値を100mg/dL以上とした他の報告による冠動脈疾患の発症リスクは，男性では2.3倍と同様であったが，女性では関連がみられなかった²⁸⁾。一方，腹部肥満を必須とする日本内科学会を中心とする関連8学会の基準を用いた場合，メタボリックシンドロームに該当する者は，そうでない者に比べて，冠動脈疾患の発症リスクは男性では1.5倍，女性では2.7倍であった。同じデータでNCEP-ATPⅢの診断基準を用いた場合は，男性では2.2倍，女性では2.8倍であった⁴²⁾。他の研究においても，我が国の基準を用いた場合は冠動脈疾患の発症リスクは1.1に対し，NCEP-ATPⅢの診断基準を用いた場合は，2.1であった⁴³⁾。これは，日本の基準では非肥満で血圧高値等のハイリスクグループがメタボリックシンドロームを有しない群に分類されるからである。日本の基準によるメタボリックシンドロームは，内臓肥満による病態をより明確に定義し，その予防や管理を重点化する上で有用であるが，一方で非肥満のハイリスクグループも「非メタボリックシンドローム」の中に存在することに留意する必要がある。

⑦肥満

肥満と冠動脈疾患との関連については，男性ではBMI 30.0kg/m²以上が，BMI 23.0～24.9kg/m²に比べて冠動脈疾患の発症リスクが1.8倍と高い⁴⁴⁾。また，冠動

脈疾患の死亡リスクについても，男性ではBMI 27.0kg/m²以上が，BMI 23.0～24.9kg/m²に比べて2.0倍高い⁴⁵⁾。しかし，いずれも女性では肥満とは有意な関連がみられない。体重増加の影響に関しては，20歳の頃のBMIが21.7kg/m²未満の男性で，体重が10kg以上増加した群は \pm 5kgの群に比べて冠動脈疾患の発症リスクは2倍と高い⁴⁴⁾。

⑧慢性腎臓病（CKD）

軽度腎機能低下やアルブミン尿・蛋白尿等の検尿異常は，腎不全への進行のみならず，脳卒中や虚血性心疾患，心不全等の心血管病発症と強く関連していることが明らかとなった⁴⁶⁾。成因を問わず腎障害を慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）という概念でとらえる必要がある。腎障害が生じると，長い年月を経て末期腎不全に至ることがあるが，それ以前に高い頻度で心筋梗塞等の心血管病を合併する。

⑨飲酒

都市勤務者40～59歳男性では，冠動脈疾患の発症リスクは，非飲酒者に比べ，1日2合（エタノール46～68g/日）で約60%低い⁴⁷⁾。同様に，地域住民のコホート研究においても，男性飲酒者は男性非飲酒者と比べて冠動脈疾患の発症リスクが低い⁴⁸⁾。一方，女性では1日あたり2合以上の飲酒者でもともと飲酒しない者に比べて冠動脈疾患の死亡リスクが4.1倍高い⁵⁰⁾。

⑩身体活動

スポーツ参加時間が週1～2時間の人に比べ，歩行時間が週5時間以上の人では冠動脈疾患の死亡リスクが50%低い⁵¹⁾。また，身体活動量の最小群（第1四分位）と比較した場合，最大群（第4四分位）の心疾患の死亡リスクは，男性で0.72倍，女性で0.69倍と低い⁵²⁾。

⑪食習慣

冠動脈疾患の発症リスクは，魚摂取量が最も少ない1日約20gの群に比べ，それ以上の群では発症リスクが低くなり，最も多い群（1日約180g）では40%低い⁵³⁾。また，n-3系不飽和脂肪酸（EPA，DHA）の最も摂取量が少ない群（1日約0.3g）に比べ，摂取量が最も多い群（1日約2.1g）の冠動脈疾患の発症リスクも約40%低い⁵³⁾。

果物の摂取量が多い群ほど，循環器疾患（冠動脈疾患+脳卒中）の発症リスクが低くなり，果物の摂取量が最大群（第4四分位）では，最少群（第1四分位）に比べ，そのリスクが19%低い⁵⁴⁾。また，女性においてカリウムの摂取量が最大群（第5五分位）では，最少群（第1

五分位)に比べ、冠動脈疾患の死亡リスクが約60%低い⁵⁵⁾。

⑫心理的因子

うつ症状が多い群(第3三分位)は少ない群(第1三分位)に比べ、冠動脈疾患の発症リスクが約7倍高く⁵⁶⁾、また、心筋梗塞後の患者においてうつ症状を有する者はそうでない者に比べて、1年以内に心血管イベントを起こすリスクが約40%高い⁵⁷⁾。自覚的ストレスに関しては、多いと答えた群は少ないと答えた群に比べて、心筋梗塞による死亡リスクは、男性で1.4倍、女性で2.3倍高い⁵⁸⁾。症例対照研究において、タイプA行動パターンの者はそうでない者に比べて、非致死性心筋梗塞の発症リスクが男性で1.9倍、女性で2.8倍高いが⁵⁹⁾、前向きコホート研究においては、タイプB行動パターンの男性が、タイプA行動パターンの男性に比べて、冠動脈疾患の死亡リスクが1.3倍高く⁶⁰⁾、その結果は一致していない。また、ポジティブな感情の影響として、男性の冠動脈疾患の死亡リスクは、生活を楽しんでいる意識が高い群に比べて、中程度の群は1.2倍、低い群は1.9倍高い⁶¹⁾。

⑬社会的因子

社会的支援が少ないことは脳卒中の死亡リスク約50%の増加と関連するが、冠動脈疾患の発症・死亡との関連はみられていない⁶²⁾。教育歴と冠動脈疾患の発症・死亡との関連についても一定の傾向はみられていない⁶³⁾。一方、冠動脈疾患の発症リスクは、夫婦のみで暮らしている女性と比べて、夫婦に加えて親と同居している女性では3.0倍、夫婦に加えて子どもと同居している女性では2.1倍、夫婦に加えて親および子どもと同居している女性では2.0倍である⁶⁴⁾。勤務形態については、男性で「夜昼決まっていない」交代勤務者は、「主に昼間」働く人と比べて、冠動脈疾患の死亡リスクが2.3倍高い⁶⁵⁾。

4 | おわりに

我が国における心筋梗塞の危険因子に関して、高血圧、脂質異常、喫煙、糖尿病等の古典的危険因子は、欧米人と共通しているが、それらの危険因子を有する者の割合は欧米人とは異なる。そのため心筋梗塞の病型(塊状壊死型と散在壊死型)も、日本人の都市と農村部異なるように、人種間でも異なる可能性がある。また、日本人における生活習慣、社会心理的因子の心筋梗塞への関与も、欧米人とは異なる場合がある。そのため、心筋梗塞の一次、二次予防のための危険因子の予防、管理においては、欧米人と共通のアプローチもあるが、日本人独自のアプ

ローチも考慮してゆく必要がある。

2 疫学調査

心筋梗塞の既往のある患者の心血管イベント発生率は、既往のない患者に比し高いことが知られている^{(66)–(68)}。再灌流療法・抗血小板療法時代以前の検討では、我が国の心筋梗塞症の短期・長期予後は、欧米に比し良好であると報告されている⁶⁹⁾。再灌流療法時代になり、心筋梗塞症の短期・長期予後とも予後が改善している。また、欧米では2000年以降、心筋梗塞症の発症・死亡率の減少が報告されている⁷⁰⁾。

欧米では冠動脈インターベンション(PCI)を行える施設が日本ほど多くなく、急性期にPCIによる再灌流療法が可能な施設に搬送できないことがある⁹⁾。我が国では、ほとんどの患者はPCI施行施設に収容可能であり、時間外や週末であっても、通常時間内と同等の急性期治療が施行される医療環境で^{71),72)}、退院後も綿密な外来観察や薬物治療が可能な保険制度下にあることを考慮すると、欧米に比し予後は良好である状況は継続していると予想される。

我が国における急性心筋梗塞長期予後に関して、2000年以降に施行された観察研究について紹介する。Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Studyは、2000年から2001年の間に冠動脈造影を施行し、主要冠動脈に75%以上の狭窄を有する虚血性心疾患13,812例を平均2.7年追跡解析したものである。ここでは心筋梗塞症例が49.7%(急性心筋梗塞:21.4%、陳旧性心筋梗塞:28.3%)含まれており、心筋梗塞例は非心筋梗塞例に比し、総死亡(20.4vs.14.6/1,000患者・年、 $p < 0.0001$)、心死亡(10.1vs.5.2/1,000患者・年、 $p < 0.0001$)、心筋梗塞発症(9.4vs.5.7/1,000患者・年、 $p < 0.0001$)、心不全発症(14.7vs.6.7/1,000患者・年、 $p < 0.0001$)とも有意に予後が悪いことが示された¹⁴⁾。Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS)は、2001年から2003年の間に参加施設に急性心筋梗塞の診断で入院した連続5,325例が登録されている。急性期の院内総死亡が8%、心血管死亡が7%であり、長期予後に関しては平均観察期間 412 ± 219 日で、心血管系死亡が9%、心血管イベントが17%であったと報告している。多変量解析では、内服薬を含まない場合、高齢・女性・腎機能障害・来院時心不全・発症から受診までの経過時間が長期死亡に寄与する独立した因子であり、内服薬を含めた場合、女性・腎機能障害・来院時心不全・受診までの経過時間に加えて、アスピリンと β 遮断薬使用が長期生存

泄量は、1980年代後半のINTERSALTや1990年代後半のINTERMAPでは12g程度である^{83)–85)}。2009年の高血圧治療ガイドラインでは、食塩目標量を1日6g未満としている⁷⁶⁾。米国における最近の食餌による高血圧低下研究では野菜果物に富みかつ低脂肪・減塩食（DASH食）が、降圧薬に匹敵するぐらいの血圧低下をもたらすことが示された⁸⁶⁾。しかし、食塩摂取量は米国民の中年期男女の食塩摂取量が8g程度であるのに対して^{83), 84)}、我が国では11～12g程度あり^{83)–85), 87)}、1日6g未満の減塩はかなりの努力と工夫を必要とする。

腎障害、糖尿病がない場合、果物野菜からのカリウム摂取は降圧効果に有効である。また、INTERSALTにおいても、他の血圧と関連する要因を考慮に入れても、カリウム摂取量の多い人は血圧が低くなることが認められている^{88), 89)}。Mg摂取に関しては、我が国でMgの補給により血圧低下効果がみられたという報告がある⁹⁰⁾。しかし、この補給量は通常の摂取の200%増しであり、食事からの推奨を図るにはさらなる検証が必要である。

肥満があれば、高血圧のみならず、高コレステロール血症・低HDL血症・高中性脂肪血症等の脂質代謝異常、高尿酸血症、耐糖能異常・糖尿病等を伴い、メタボリックシンドロームを呈することが多い^{76)–79)}。日本肥満学会の基準においても、Body Mass Index (BMI, kg/m²) 25以上は肥満と定義しており、BMIは25未満に保つのが望ましい^{91), 92)}。BMIは18.5～24.9kg/m²に維持することがすすめられる。減量により1kgの低下で0.5～2mmHg程度の血圧低下が期待できる⁷⁹⁾。

アルコール摂取量が増加するに伴い、血圧水準は上昇し、高血圧を来す。高血圧患者が節酒すると、速やかに血圧値は低下する^{76)–79), 93)}。高血圧予防と治療の観点からは、アルコール飲用量は、1日30mL未満にすることが望ましい^{76), 78), 79)}。30mLを超えると脳卒中発症リスクが増すため、1日30mL未満とするのがよい⁹⁴⁾。

1日30分程度、いわゆる早歩き程度の軽い運動量が血圧低下に有効である。少なくとも10分以上の運動であれば合計して1日30分以上で目標を達成できたととしてよい^{76), 78), 79)}。

2 脂質管理

クラス I

1. 体重を適正（標準体重＝身長（m）×身長（m）×22）に保つ。（エビデンス A）
2. 脂肪の摂取量を総エネルギーの25%以下に制限する。（エビデンス A）
3. 飽和脂肪酸の摂取量を総エネルギーの7%以下に

制限する。（エビデンス A）

4. 多価不飽和脂肪酸、特にn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量を増やす。（エビデンス A）

5. コレステロール摂取量を1日300mg以下に制限する。（エビデンス A）

【ガイドラインの根拠】

血清総コレステロール値あるいはLDLコレステロール値が高いと心筋梗塞発症・死亡リスクが高くなり、再発率も高い^{95)–97)}。飽和脂肪酸およびコレステロール摂取量が多いほどLDLコレステロール値が上昇する。また、飽和脂肪酸およびコレステロールの摂取量を減らしLDLコレステロール値を低下させることにより、心筋梗塞の発症を減らせることがメタ解析で示されている^{98), 99)}。したがって、心筋梗塞後の患者の脂質管理は、LDLコレステロール値を低下させる食生活が中心となる^{100)–102)}。また、HDLコレステロール値が低いと心筋梗塞発症率が高くなりHDLコレステロール値を高くする食生活も考慮する^{100)–102)}。

国民栄養調査、および、国際共同研究INTERMAPによると、国民の平均脂肪摂取量は、40、50歳代男女では25%程度であり^{84), 87), 103)}、平均飽和脂肪酸摂取量は7%程度である。また、n-3系の多価不飽和脂肪酸の摂取量はエネルギー比率にして英米人よりも2倍近く摂取している¹⁰³⁾。コレステロール摂取量は、欧米人よりも平均摂取量は多く、男性では1日約450mg、女性においても350mgを超えている^{84), 103)}。したがって、国民の平均摂取量を基準に、脂肪摂取量を総エネルギーの25%以下、飽和脂肪酸7%以下を目標値とする。飽和脂肪酸の摂取量を減らし、オリーブ油等に含まれる一価不飽和脂肪酸の摂取を増やすことにより、心筋梗塞の発症リスクを低減できる¹⁰⁴⁾。また、コレステロール摂取量は1日300mg以下を目標にする^{100), 101)}。n-3系多価不飽和脂肪酸の適切な摂取はトリグリセライド値の低下、HDLコレステロール値の上昇に加え、血圧低下、抗凝固作用、内皮機能の改善があり、心筋梗塞や脳梗塞の予防効果が示されている。また、魚類の消費量が多いほど冠動脈疾患死亡率が低いことが示されていることから魚介類の摂取がすすめられる⁵³⁾。

肥満の患者では、エネルギー摂取量および炭水化物を減らすことにより、内臓脂肪および皮下脂肪が減少し、インスリン抵抗性が改善する。その結果、トリグリセライド値が低下し、HDLコレステロール値が上昇する¹⁰⁵⁾。減量中は筋肉量を減らさないように有酸素運動を併用す

る。

LDLコレステロール値の高い患者では、飽和脂肪酸・コレステロールの摂取量を減らし、多価不飽和脂肪酸摂取を増やす。飽和脂肪酸は、脂肪の多い牛・豚肉類、ミルク、チーズ、バター、ココナツ油、ショートニング等に多く含まれる。多価不飽和脂肪酸は植物油、青魚に多く含まれる。卵黄には、1個約250mgのコレステロールが含まれており、摂取量が多くならないような注意が必要である。野菜・果物、こんにゃく、茸類等の粗繊維の多いものは、コレステロールの腸管での吸収を阻害し、LDLコレステロール値を低下させる^{100), 101)}。

HDLコレステロール値の低い患者では、体重が多い場合はエネルギー摂取量を減らすことによりHDLコレステロール値が上昇する。INTERMAPの日本人と日系ハワイ在住米国人を対象としたINTERLIPID研究において、n-3系の多価不飽和脂肪酸摂取量の多い人では、HDLコレステロール値が高くなる¹⁰⁶⁾。魚介類や豆類からのn-3系の多価不飽和脂肪酸摂取を増やすことにより、HDLコレステロール値上昇が期待できる。

トリグリセライド値が高い患者では、体重が多い場合は減量し、飲酒量が多い場合は節酒、ないしは禁酒が必要である^{100), 101)}。

薬物代謝酵素(CYP)3A4で代謝される薬剤を投与している場合はグレープフルーツの摂取を制限する^{100), 101)}。陰イオン交換樹脂服用時は併用薬剤の吸収減少や脂溶性ビタミンの欠乏に留意する。ワルファリン服用時は納豆、クロレラ、ビタミンK高含有野菜（ほうれん草、ブロッコリー等）の摂取を控える^{100), 101)}。マーガリン、ショートニング、菓子類等に含まれるトランス型脂肪酸の過剰摂取はLDLコレステロール値の上昇、HDLコレステロール値の低下を来し、心筋梗塞発症を増やすことから控える¹⁰⁷⁾。

3 体重の管理

クラスII α

Body Mass Index (BMI, kg/m²) を18.5～24.9kg/m²の範囲に保つようにカロリー摂取とエネルギー消費のバランスを考慮し、指導する。(エビデンスB)

肥満・過体重は高血圧症、脂質異常症、糖尿病等を含む疾患群を集積しやすく、動脈硬化性疾患を惹起しやすい。この病態はメタボリックシンドロームと同一線上にあり^{108), 109)}、体重管理は重要な治療的になる。

また、肥満・過体重は冠動脈疾患発症と関連があり、BMI25以上ではBMIが増加するほど心血管死が増加し^{110), 111)}、

冠動脈疾患の一次予防では肥満・過体重は予後予測因子となる。

しかし冠動脈疾患二次予防においては、冠動脈インターベンション治療を施行したBMI25以上のメタボリックシンドローム症例で心臓死が有意に多いとする報告¹¹²⁾がある一方、BMIと死亡率が逆相関する“obesity paradox”と呼ばれている現象も報告され^{113), 114)}、肥満・体重過多症例の減量効果も含め^{115), 116)}、冠動脈疾患罹患後の全死亡や心血管死の改善効果に関しては一定の見解が得られていない。この原因として、大規模疫学調査では肥満・体重過多のための体重減少と代謝疾患の病態悪化や悪性新生物等による体重減少を峻別できていないことも一因と考えられている¹⁰⁸⁾。

一方、35歳以上でBMI25以上の症例を8年間追跡調査した報告によると、減量を意識的に試みた群では体重変化がなくても有意に死亡率が減少した¹¹⁷⁾。肥満・体重過多の症例に対しては、運動不足と過剰な栄養摂取を是正し、減量への意欲を支援し、維持させることが重要である。

体重管理の指標としてのウエスト周囲径の基準や有用性についても十分な見解が得られていない。

我が国では内臓脂肪蓄積をより正確に反映させるため、メタボリックシンドロームの重要な構成要素である肥満の指標にウエスト周囲径が取り上げられている¹⁰⁹⁾。一方、肥満の指標としてはBMIも汎用され、2008年4月から始まったメタボリックシンドロームに着目した特定検診・保健指導ではウエスト周囲径とBMIの両方が用いられている。

その中で我が国においては、ウエスト周囲径に比べBMI、すなわち体重の変化の方がよりメタボリックシンドロームの構成要素の変化に連動していることが示された¹¹⁸⁾。メタボリックシンドロームの概念には異論はないものの、国内外で診断基準に差異があり、ウエスト周囲径の基準値等には検討の余地が残されている¹¹⁹⁾。

4 糖尿病管理

クラスII α

糖尿病を合併する患者では、ヘモグロビンA1c (HbA1c) 7.0% (国際標準値, JDS値では6.6%) 未満を目標に、体格や身体活動量等を考慮して適切なエネルギー摂取量を決定し、管理する。(エビデンスB)

Japan Diabetes Complication Study (JDACS) によると、我が国の2型糖尿病患者の冠動脈心疾患発症率は8.9人/1,000人・年で、脳卒中発症率の7.8人/1,000人・年よ

りも高く、糖尿病患者の心血管疾患発症リスクが、一般住民を対象とした検討結果と異なり、脳卒中優位型から欧米的な冠動脈疾患優位型に移行していることが明らかとなった¹²⁰⁾。

また、心筋梗塞の既往のある糖尿病患者を7年間追跡したFinnish Studyでは、心筋梗塞再発率が45.0%で非糖尿病患者の18.8%と比べ高値であり、心筋梗塞罹患患者でも糖尿病が心筋梗塞再発の大きな危険因子であることを明らかにしている⁶⁷⁾。

一方、2007年の国民健康・栄養調査によれば、「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性が否定できない人」を合わせると2,210万人に達すると推測されていることから¹²¹⁾、我が国において冠動脈疾患発症予防でも、心筋梗塞再発予防（二次予防）でも糖尿病管理は重要であると考えられる。

しかし、微小血管障害予防と異なり、大血管障害予防である心筋梗塞二次予防に関して、糖尿病管理をいかにすべきかについては未だ十分に解明されていない。

初期に施行された食餌制限も含めた大規模臨床試験であるUKPDS¹²²⁾では、介入期間中は強化療法群（HbA1cの中央値が7.0%）と従来療法群（HbA1cの中央値が7.9%）で全死亡と心筋梗塞発症に差はなかったものの、10年間の追跡研究では強化療法群に割り付けられた患者が従来療法に割り付けられた患者と比べ、心筋梗塞のリスクが15%低下し、総死亡のリスクが13%低下していたと報告された¹²³⁾。

一方、薬物を介入して厳格な血糖コントロールを行うことを目標としたPROactive¹²⁴⁾、ACCORD¹²⁵⁾、ADVANCE¹²⁶⁾、VADT¹²⁷⁾といった近年の大規模臨床研究では、二次評価項目やサブグループ分析においては糖尿病治療における厳格な血糖コントロールを目標とした治療が有効であるとの報告もあるが^{124)、125)}、全死亡の予防効果はないことが示されている¹²⁸⁾。

また、薬物を介入した糖尿病治療を行った場合、HbA1cが高くても低くても全死亡率と心事故率が高くなり、平均HbA1c値が7.5%前後にコントロールされていた症例群が最も危険率が低かったとする報告もある¹²⁹⁾。

これらの結果が食餌療法も含めた普遍的なものなのか、薬物介入に影響を受けたものなのか等、今後解明していく必要があると考えられるが、糖尿病患者では耐糖能正常者と比べ心血管事故リスクが高いことは明白であることから、現状ではHbA1c 7.0%（国際標準値、JDS値では6.6%）未満を管理目標にするのが妥当ではないかと思われる。

糖尿病管理において食餌療法が重要であり、薬物療法

を決定していく上でも必須であることはいうまでもない。食餌指導は適切なエネルギー摂取量の指示とバランスのとれた食品構成の指導が基本となる¹³⁰⁾。UKPDSでは、飽和脂肪酸の摂取量を少なくし、食物繊維が豊富な食物を選択し、50%程度のエネルギーを炭水化物から摂取するよう指導し、過体重の患者に対しては理想体重を目指したエネルギー摂取量の制限をすすめている¹³¹⁾。

2 運動療法（心臓リハビリテーション）

クラス I

1. 運動負荷試験に基づき、1回最低30分、週3～4回（できれば毎日）、歩行・走行・サイクリング等の有酸素運動を行う。（エビデンス A）
2. 日常生活の中の身体活動（通勤時の歩行、家庭内外の仕事等）を増す。（エビデンス B）
3. 10～15RM^{*1}程度のリズムカルな抵抗運動を有酸素運動とほぼ同頻度に行う。（エビデンス A）
4. 中等度ないし高リスク患者^{**}は施設における運動療法が推奨される。（エビデンス B）

クラス II a

- 軽度リスク^{*2}の患者および施設における運動療法を終了した患者は、非監視型在宅運動療法が推奨される。（エビデンス C）

【ガイドラインの根拠】

規則的な運動、日常生活・職業上の活発な身体活動が、高血圧、糖代謝異常、肥満、脂質異常症等の動脈硬化の危険因子、およびプラーク破綻・血栓形成率を軽減し、冠動脈疾患の発生ないし再発を予防し、冠動脈疾患による死亡を減少させることに関して、多くの疫学的・臨床的研究が行われ、運動の一次予防・二次予防における有効性は確立されている^{132)、133)}。心筋梗塞の二次予防手段としての運動療法は、とりまなおさず心臓リハビリテーションである。近年、包括的心臓リハビリテーションとして、運動療法のみならずライフスタイル是正、冠危険因子の是正等、いわゆる一般療法すべてを含めるようになっていく。

*1 RM：Repetition Maximum（最大反復回数）、10RMとは10回繰り返せる強さのこと

*2 表2を参照のこと

表2 冠動脈疾患患者の運動療法におけるリスク

リスクのレベル	病態
軽度	<ul style="list-style-type: none"> ・左室機能不全が著しくない（EF\geq50%） ・安静時・運動療法時ともに心筋虚血所見が認められない ・安静時あるいは運動誘発性の危険な不整脈が認められない ・合併症のない心筋梗塞，冠動脈バイパス術後，冠動脈インターベンション術後 ・発症3週間以降に行った運動負荷試験で6METs以上の運動能力を有する
中等度	<ul style="list-style-type: none"> ・軽度～中等度の左室機能不全（EF=31－49%） ・発症3週間以降に行った運動負荷試験で運動能力5～6METs以下 ・処方された運動強度が施行困難 ・運動により心筋虚血が誘発される（0.1～0.2 mVのST低下，心エコー，シンチグラム）
高度	<ul style="list-style-type: none"> ・著しい左室機能不全（EF\leq30%） ・安静時ないし運動誘発性の危険な心室性不整脈 ・運動中の15mmHg以上の収縮期血圧低下，負荷量を増加しても血圧が上昇しない ・心肺蘇生からの生還者 ・うっ血性心不全，心原性ショック，危険な心室性不整脈を合併した心筋梗塞 ・重篤な冠動脈病変および運動療法誘発の著しい心筋虚血（0.2 mV以上のST低下）

1. 運動療法の二次予防効果

運動療法を中心とする心臓リハビリテーションが、虚血性心疾患の二次予防に有効であることに関しては多くの報告がある。1982年Mayら¹³⁴⁾は6つの大規模無作為試験をメタアナリシスし、21～32%の死亡率の減少が期待できることを報告した。さらにOldridgeら¹³⁵⁾、O'Connorら¹³⁶⁾は、4,000人以上を対象とする無作為試験のメタアナリシスの結果、運動療法により20～25%の死亡率の低下を認め、運動療法が虚血性心疾患の予後を改善することを明らかにした。最近Taylorら¹³⁷⁾は、Cochrane Libraryより得た48の無作為化試験（対象数8,940人）をメタアナリシスし、心臓リハビリテーション運動療法は全死亡を20%、心疾患による死亡を26%減少させたが、非致死的心筋梗塞の発生、冠血行再建の減少は有意ではなかったとしている。

長期にわたる運動療法が冠動脈病変の退縮をもたらすとする報告がある^{104),138)}。これらの報告は、運動療法のみならずライフスタイルの是正を同時に行っているため、運動療法単独の効果か否かは明らかでないが、Niebauerらの報告¹³⁸⁾では、総コレステロールと中性脂肪値は運動群と対象群間で有意差がなかったにもかかわらず、冠動脈病変の進行が抑制されたことから、運動独自の冠動脈病変退縮機序が存在する可能性も示唆され

る。

運動療法が動脈硬化の危険因子を是正することが多くの研究で確認されている。規則的な運動が血圧を低下させることは、古くから報告されている¹³⁹⁾。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインにおいても、1日30分の早歩き程度の軽い運動を推奨している⁷⁶⁾。また運動療法により総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪が減少し、HDLコレステロールが増加することが古くから報告されている^{140),141)}。Taylorらのメタアナリシス¹³⁷⁾によれば、総コレステロール14.3mg/dL、中性脂肪20.4mg/dLの減少がみられた。運動療法は、LDL粒子サイズも改善させる。運動療法によるフィットネスの改善度とLDL粒子サイズは相関する¹⁴²⁾。

糖尿病に対する強力な食餌・運動療法により、インスリン依存性（1型）糖尿病患者の心血管イベントが半分に減少したことが報告されている¹⁴³⁾。2型糖尿病患者の二次予防には、各種リスクファクターの改善を含めた包括的心臓リハビリテーションが有効である。運動療法はインスリン抵抗性を減らし、耐糖能異常、食後高血糖を改善する^{144)–146)}。また、運動はATP kinaseを活性化させてGLUT-4を細胞膜表面に移動させ、インスリン非依存的にも血糖値を低下させる¹⁴⁷⁾。

肥満は虚血性心疾患の独立した危険因子であり、運動療法は体重減少・維持に有効である。米国のThe National Weight Control Registry¹⁴⁸⁾によれば、運動療法により体重は10%以上減少し1年以上にわたってそれを維持した。心筋梗塞後のリハビリテーションでは、食餌療法の併用により体重は減少するが、回復期以後の肥満に対する運動の直接効果は補助的である¹⁴⁹⁾。ただし、抵抗運動によるリポ蛋白質パーゼ活性の亢進¹⁵⁰⁾と骨格筋量増加に伴う基礎代謝の亢進は、体脂肪の低下を促進させるものと思われる。

規則的な運動による虚血性心疾患の予後改善効果の機序として、これらの動脈硬化危険因子の是正他に交感神経活動の抑制と副交感神経トーンの亢進、血管内皮機能の改善、血管炎症反応の抑制等が考えられている。規則的な運動は副交感神経トーンを高め、安静時の交感神経活動や心拍数を減少させる。これらは心室細動閾値を低下させ、突然死のリスクを軽減することが予想される^{151)–153)}。運動療法は血管内皮機能を改善し、冠灌流を改善することによって心筋虚血を改善することが報告されている¹⁵⁴⁾。

さらに運動療法は高感度CRPを減少させる¹⁵⁵⁾ことから炎症である動脈硬化の進展を抑制し、冠動脈イベントの発生を抑制することが示唆されている。運動によって、

プラーク不安定化を誘発する Ang II 受容体の発現も抑制される¹⁵⁶⁾。これも、不安定プラークを改善させる機序の1つと思われる。

運動療法は、抗加齢効果も有する。運動療法によってテロメラーゼ活性およびテロメアを安定させる蛋白活性を亢進させる¹⁵⁷⁾。このことは、心機能および動脈硬化改善に寄与する。

2. 運動療法の実際

運動療法には運動処方が必要である。運動処方には運動の種類・強度・持続時間・頻度等が含まれていなければならない。運動処方に関して、ACC/AHAのガイドライン⁸⁾では、運動処方決定のための運動負荷試験を行った上で、最低1回30分、週3～4回（できれば毎日）、歩行・走行・サイクリング等の有酸素運動を推奨している。運動処方の決定には、トレッドミルや自転車エルゴメータを用いた多段階漸増負荷試験が用いられるが、心電図、心拍数・血圧反応以外に呼気ガス分析による最高酸素摂取量や嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold；AT）の測定も有用である。運動強度としてはATレベル以下の有酸素運動で、最大酸素摂取量の50～70%（最大心拍数の40～60%に相当）、心拍数予備能（HRR）^{*3}の40～60%が用いられる¹⁵⁸⁾。我が国では呼気ガス分析併用運動負荷試験（心肺運動負荷試験）が多用されており、AT到達時の心拍数が処方される（AT処方）ことが多い¹⁵⁹⁾。また心拍数によらない運動強度の処方としてBorg指数11～13相当の運動が推奨される¹⁶⁰⁾（表3）¹⁶¹⁾。これらはいずれも大規模臨床試験においてその有効性や安全性が確認されたわけではないが、ATの持つ生理学的意義やBorg指数の使用経験から実用に供されている側面がある。

また最近レジスタンス・トレーニングの有効性が注目されている。1RMの60～80%で繰り返し行う筋力トレーニングは安全で効果的である^{162),163)}。有酸素運動にレジスタンス・トレーニングを加えた運動療法が推奨されている。

包括的心臓リハビリテーションの一部として行われる運動療法は、生活習慣の是正と組み合わせて行うのが効果的である。集団で行う監視型リハビリテーションは、患者同士の情報交換や精神的な支援が得られる等の利点

* 3 HRR = (最大心拍数 - 安静時心拍数) × k + 安静時心拍数, 最大心拍数 = 220 - 年齢
k = 0.4 - 0.6 が用いられる

があり、教育的なメリットとコンプライアンスの向上に有用である。監視型運動療法施設が普及していない我が国の現状では、軽度～中等度のリスクの患者を対象に、適切な指導と連絡の下に行う在宅運動療法の有用性が報告されている^{164),165)}。この場合は、運動療法の適応と運動処方に細心の注意を払って安全に行う必要がある。

表2に心筋梗塞患者の運動療法を行う上でのリスクを軽度、中等度、高度に分けて示した¹⁴⁹⁾。左室機能、心筋虚血、危険な心室性不整脈、運動耐容能等に基づいて分類されている。

3. 心臓リハビリテーションへの参加

心臓リハビリテーションが、冠動脈疾患患者の予後の改善、QOLの向上に有用であることは証明されているが、問題は心臓リハビリテーションへの参加者が少ないことである。米国においても参加者は参加適格者の11～38%であり¹⁴⁹⁾、また我が国の現状ではさらに少ない¹⁶⁶⁾。医療関係者のみならず患者・国民に心臓リハビリテーションを啓発すること、健康保険への適用基準を緩和すること、等を通して参加者を増やす必要がある¹⁶⁷⁾。

3 禁煙指導

クラス I

1. 喫煙歴を把握する。
2. 喫煙歴があれば、弊害を説明し、禁煙指導、支援を図る。受動喫煙の弊害も説明し、生活、行動療

表3 Borgの自覚的運動強度

指数 (Scale)	自覚的運動強度	運動強度 (%)
20		100
19	非常にきつい very very hard	95
18		
17	かなりきつい very hard	85
16		
15	きつい hard	70
14		
13	ややきつい fairy hard	55 (ATに相当)
12		
11	楽である light	40
10		
9	かなり楽である very light	20
8		
7	非常に楽である very very light	5
6		

AT：嫌気性代謝閾値
文献161より引用

法も指導する。 (エビデンス B)

喫煙の害については主流煙、副流煙、さらには呼出煙があるが、副流煙は主流煙より多くの有害成分を含むことより、受動喫煙を含めた禁煙対策が必要になっている。実際、受動喫煙でも冠疾患リスクは増加する²⁶⁾。粒子成分としては、タール、ニコチン、カドミウム、また気相成分としては、ベンゼン、ニトロサミン、CO、NO、アンモニア、ホルムアルデヒド、さらにはシアン化水素等が含まれる。有害性では、ニコチン、タール、CO、活性酸素である。ニコチンはドパミン伝達系路（脳内報酬系）に働き、精神依存を来す。COは組織酸素欠乏を生じ、また動脈硬化の促進因子でもある。活性酸素は細胞の酸化過程や炎症に関与し、虚血性心疾患を進行させる。

喫煙は、悪性新生物を含め、動脈硬化、脂質異常症、糖尿病、さらには突然死を含めた心疾患、脳梗塞のリスクを明らかに増加させる。冠動脈の攣縮にも大きく関係する¹⁶⁸⁾。

厚生労働省の国民健康栄養調査（平成20年）では日本人の喫煙率は21.8%で年々減少してきている。男性は36.8%、女性は9.1%であるが、若年層で高く（20代：14.3%、30代：18%）、さらに女性で漸増していることが問題である。

欧米各国のデータでは、喫煙者の心筋梗塞発症危険度は非喫煙者よりもほぼ3倍に増加、冠動脈性心疾患死のリスクはほぼ2倍に増加することが明らかである。喫煙と合併する主要危険因子（高血圧、脂質異常症、糖尿病）が重なると、死亡、心筋梗塞のリスクを20倍高くする^{169)–175)}。これは日本の大規模調査でも明らかであり、喫煙は男女いずれも冠疾患発症、死亡率の2～3倍の増加につながっている^{21)、22)}。受動喫煙で冠動脈疾患死は20～25%増加する¹⁷³⁾。禁煙することで発症リスクは速やかに低下する¹⁷⁰⁾。大阪で行われた1998年から2003年の2,579人の心筋梗塞患者を対象とした患者の喫煙アンケート調査では、発症時には55.2%が喫煙していたが、発症後に74.2%が禁煙し、25.8%は喫煙を続けた。禁煙群の予後が明らかに喫煙群に比して長期予後改善を示し、元来吸わない患者と差はなくなった¹⁷⁶⁾。梗塞後の二次予防としての禁煙指導は重要な問題である。

日常診療の場で簡便に実施できる指導法として“5Aアプローチ¹⁷⁷⁾”という5ステップの手順が世界各国で採用されている。

ステップ1 Ask：禁煙状況、禁煙の意思を尋ねる。

ステップ2 Advise：禁煙の必要性をアドバイスする。

ステップ3 Assess：禁煙の関心度、意思のありなしを評価する。

ステップ4 Assist：禁煙希望者に禁煙の支援。ニコチン代替薬や治療薬導入も含む。

ステップ5 Arrange：フォローアップ計画を立てる。

薬物療法としてはニコチン代替療法剤として、ニコチンガム、ニコチンパッチが在る。いずれもニコチンのみが含まれ、口腔粘膜、皮膚粘膜から各々吸収され、禁断症状を和らげる。現在では一定の条件が揃えば保険適用がある禁煙補助薬（バレニクリンサ酒石酸縁）がある。これはニコチンが脳内受容体に結合するのを阻害し、少量ドパミン放出作用により離脱症状を軽減する。また喫煙の心理的依存に対処するためにも行動療法は必要である。生活形態、運動、さらには環境改善等を実行する。

4 陽圧呼吸療法

クラス I

心筋梗塞後の睡眠時無呼吸症候群には持続陽圧呼吸療法（CPAP）が有効である。 (エビデンス B)

クラス II α

1. 心不全を伴う睡眠時無呼吸症候群には在宅酸素療法（HOT）を行う。 (エビデンス B)
2. 睡眠時無呼吸症候群の有無にかかわらず、心不全状態の心筋梗塞患者にはadaptive servo ventilatorが有用である。 (エビデンス B)

【ガイドラインの根拠】

心筋梗塞後の心不全あるいは睡眠時無呼吸の合併は、患者の予後を大きく左右する。陽圧呼吸療法は睡眠時無呼吸を治療するのみでなく、心機能・自律神経機能・運動耐容能等を改善させて予後に良好な影響を及ぼす。心筋梗塞後患者において、陽圧呼吸療法は、必要時には基本的な治療オプションとして考えられるべきである。

1. 心筋梗塞後の心不全

心筋梗塞後の25%が心不全を発症し、その予後は悪い¹⁷⁸⁾。心不全の予後にはポンプ失調、不整脈、運動耐容能等が関与する。陽圧呼吸による肺の膨張は心拍出量を増加させ¹⁷⁹⁾、自律神経活性を安定化させ¹⁷⁹⁾、不整脈を減じる¹⁸⁰⁾。心拍出量の増加は陽圧に伴うtransmural pressureの減少によるものである¹⁸¹⁾。陽圧呼吸のうち、adaptive servo ventilatorというBilevel PAP作動様式は運動耐容能も改善させ¹⁸²⁾、コンプライアンスもよく¹⁸³⁾、

予後改善効果が最も強く期待される。これらの効果は睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome；SAS）の有無にかかわらず得られるため、SASの検査は必須ではない。

2. 心筋梗塞後の睡眠時無呼吸症候群

閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の虚血性心疾患発症リスクは健常人の1.2～6.9倍で^{184）-186）}、無呼吸低呼吸指数（AHI）が20以上であると急性冠症候群を発症しやすくなることが報告されている^{187）}。これは、低酸素による交感神経の活性化が、血小板凝集能の亢進、血圧変動、血管トーンスの緊張等が関与していると考えられている。そして、最終的には、OSASは虚血性心疾患患者の予後を悪化させる^{188）}。

そのため、心筋梗塞後患者にはpolysomnography等を用いてSASの有無を調べる必要が有る。無呼吸指数あるいはAHIが20以上の場合にはCPAP（continuous positive airway pressure）を開始する^{189）}。心不全が合併している場合には在宅酸素療法も有効である^{190）}。

5 飲酒管理

クラス I

多量飲酒を控える。 (エビデンス B)

飲酒の功罪については飲酒量が重要である。20、40gまでは各々軽度、中程度、さらに60g以上の多量飲酒である。日本酒1合は20gに相当する。血管系への好影響因子としては、HDLの上昇や、LDLの酸化抑制、血小板の凝集、凝固抑制、線溶系の亢進等が挙げられる。冠危険因子の強い患者群では、全体的なアルコール消費量と総死亡、冠血管死との関係は欧米ではJ曲線を描く。アルコールの種類よりは、遺伝的なアルコール代謝の遅延がHDLの上昇や心筋梗塞の抑制と関係するとも報告される。欧米の中でも、フランスでの虚血性心疾患が低いことで知られるフレンチパラドックスは、赤ワイン摂取による効果が指摘される。この赤ワイン効果は特殊と考えられる。HDL増加作用よりはLDLの酸化抑制、血小板凝集抑制に影響があると報告される^{191）}。

多量飲酒は、高血圧を来とし、さらにはあらゆるタイプの脳梗塞の危険因子となる^{94）}。高血圧の治療としての生活習慣上の規制は世界各国のガイドラインで指摘されている。若年者の冠危険因子の少ない層については、多量の飲酒は冠動脈疾患死亡を増加する危険因子となる^{192）}。Physical Health Studyによると、軽度あるいは中等度の

飲酒の補正相対リスクは各々、0.79、0.84であった^{193）}。職業人38,000人の健常男性では、一週間に3～4日の飲酒は心筋梗塞の発症を30%減少させている^{194）}。閉経後の女性や45歳以上の男性については、中等度までの飲酒は、冠動脈疾患の危険性を減少する^{195）}。大阪の勤務者（40～59歳、男性）で1日2合の飲酒は冠動脈疾患発症リスクが非飲酒者に比して60%低いとされる^{47）}。また女性が2合以上飲酒することで、冠動脈疾患死亡リスクは4.1倍高くなることが報告されている^{196）}。一般的には、アルコールの至適摂取量は、年齢や性、さらには他の危険因子、病気の合併によるとされる^{197）}。男性で中等度以下、女性で軽度までにとどめることが推奨される^{198）}（20gの目安はビール中瓶1本、日本酒1合、焼酎コップ半分、ワイングラス2杯、ウイスキーダブル1杯）。

6 うつ、不安症、不眠症への対策

クラス I

心筋梗塞後の患者のうつ、不安症、不眠症へのカウンセリング、社会・家庭環境等の評価を行う。

(エビデンス B)

心筋梗塞後の患者は、うつ症状や不安感が生じやすく、不眠症にも陥りやすい。心筋梗塞後の患者では、高頻度にうつ症状が観察され、軽度以上のうつ状態は40～65%に見られるとの報告がある^{199）-201）}。多くの研究で、心筋梗塞後のうつ症状のある患者は、その予後が他のリスクとは独立して悪いことが観察されている^{202）,203）}。その機序として

- (1) うつ状態であると服薬やリハビリテーションに対するコンプライアンスが低下する^{204）}
- (2) うつ状態であると交感神経系が賦活され心室性不整脈が出現しやすくなり、心拍数変動が低下し、さらに血小板凝集能が更新する

こと等が挙げられている^{205）,206）}。患者がこれらのうつ症状や不安感を抱いていないかを評価することが大切である。その上で、患者に対する必要なカウンセリングを行う。うつ症状の改善によってもその後の予後に大きな差がなかったとの報告もあるが^{207）,208）}、最近個別の心理療法に加えてグループ化した認知行動療法によってうつ状態がよりよく改善し、予後が改善したとの報告がある^{209）}。今後より大規模な無作為割付け研究の結果が待たれる。

7 患者教育

クラス I

1. 心筋梗塞患者は、退院までに生活習慣の修正、服薬方法、等の再発予防のための知識についての教育をしっかりと受ける必要がある。（エビデンス B）
2. 患者本人およびその家族は、心筋梗塞・狭心症等の急性症状について理解し、それに対する適切な対処を取れるように教育を受ける必要がある。（エビデンス C）

患者教育の目的は、自身の病状認識を高め、心筋梗塞再発防止のための生活習慣修正の知識とその方法を学ぶ機会を与え、かつ、適切な医療継続の必要性を認識させるためにある。そのためには、患者家族を含む教育が必要である。優れたプログラムによる患者教育が、患者の知識を増し行動を変えることが認められている^{210) - 215)}。患者教育の開始は患者の動機づけが高く、さらに知識不足や誤解の頻度が高い回復期初期から行うことが重要である。食生活をはじめとして、生活習慣の修正には家族の協力と支えが必要である。患者が独居生活の場合、家族の電話による患者との接触、専門家による訪問、電話等による追跡、地域におけるボランティアによる支援等が望まれる。

二次予防プログラムは監視下の運動療法だけではなく、スケジュールに基づいて広範なリスクファクターの是正を患者教育により行う必要がある。プログラムの効果をメタ解析で検討した研究の結果により患者の健康回復の有効性が証明されている²¹⁶⁾。危険因子や身体活動の管理は、75歳以上の高齢者にも有用であり、その効果が期待できる。高齢患者の生活の質を考慮に入れつつも、若年者と同様の生活習慣の修正は推奨される²¹⁷⁾。

II 薬物療法

1 抗血小板・抗凝血薬

クラス I

1. 禁忌がない場合のアスピリン（81～162 mg）の継続的投与。（エビデンス A）
2. アスピリンが禁忌の場合のトラピジル

（300mg）の投与。（エビデンス B）

3. 左室、左房内血栓を有する心筋梗塞、重症心不全、左室瘤、発作性および慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対するワルファリンの併用。（エビデンス A）
4. 冠動脈ステントを留置された場合の低用量アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬との併用。（エビデンス A）

クラス II a

1. 低用量アスピリン（81mg）とジピリダモール（150 mg）またはチクロピジン（200mg）との併用。（エビデンス B）
2. 閉塞性動脈硬化症または脳梗塞を合併する場合のクロピドグレルの単独投与。（エビデンス B）
3. 閉塞性動脈硬化症を合併する場合のシロスタゾールとの併用。（エビデンス B）
4. アスピリンが禁忌の場合のクロピドグレルの投与。（エビデンス B）

クラス II b

1. アスピリンが禁忌の場合のチクロピジンの投与。（エビデンス C）
2. アスピリンおよびチクロピジン禁忌例でのシロスタゾール、サルボグレラートの投与。（エビデンス B）
3. アスピリン投与が禁忌あるいは困難である症例におけるPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン投与。（エビデンス B）

クラス III

ジピリダモールの単独投与。（エビデンス B）

【ガイドラインの根拠】

本項の策定にあたり、前回（2006年版）の心筋梗塞二次予防に関するガイドライン²⁾と2009年改訂の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」²¹⁸⁾を参考とした。

アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼ（COX）の活性を不可逆的に阻害（アセチル化）する。これによりアラキドン酸からCOX-1の働きで合成されるトロンボキサンA2（TxA2）の生成が抑制され、血小板凝集が阻害される。COX抑制の効果は血小板の寿命（8ないし10日とされる）が消えるまで続くため、少量のアスピリンの投与でも効果は持続し、1日30～50mgの少量投与で7～10日後においてもTxA2合成を完全に抑制して

いるとされる。2009年版のATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) の二次予防試験において、心筋梗塞既往の他に脳卒中、一過性脳虚血発作の既往患者も対象に含めて、主要冠動脈イベントは、アスピリン群で低率であった (アスピリン群4.30%/年、対照群5.30%/年、RR0.80, 95% CI0.73~0.88, $p < 0.00001$)²¹⁹。ATTにおけるこれらのアスピリンの使用は、「低用量アスピリン」として75~150mg/日が想定されている。我が国において使用可能なアスピリン製剤の規格とアスピリン使用量の実態を考慮すれば、これを81~162mg/日と読み替えることが現実的であると思われる。我が国での多施設無作為化臨床試験であるJapanese Antiplatelets in Myocardial Infarction Study (JAMIS)⁶⁾では心筋梗塞既往患者において、アスピリン81mg/日の投与が心筋梗塞の再発を有意に抑制することが示された。またこの試験ではトラピジル300mg/日の投与によって心血管イベントの発生率が有意に低下し、この効果はアスピリンの効果を上回る可能性があることが示された。同様に Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida (JMIC-M)²²⁰⁾では、冠動脈造影にて確認された冠動脈疾患患者においてトラピジル300mg/日の投与が、心血管イベントの発生を抑制し予後を改善することが示された。トラピジルの効果はエントリー患者のおよそ半数の心筋梗塞既往の患者群でより顕著であった。

その他、単一施設での臨床試験ではあるが、我が国の心筋梗塞既往患者1,083例を対象にした試験²²¹⁾の結果では、低用量アスピリン (50mg) とジピリダモール (150mg) またはチクロピジン (200mg) との併用群は、無治療群や各抗血小板剤の単独使用群に比し、有意に心血管イベントを抑制した。この研究において症例数は少ないもののアスピリンとチクロピジンの効果の比較が行われ、チクロピジン群でイベント発生率が低かったが有意差はみられなかった。欧米で行われた血栓溶解療法後の心筋梗塞症例での同様の検討²²²⁾では、総心血管イベントは両群間で差がなかった (アスピリン群736例中59例、チクロピジン群734例中59例) もの、非致死性心筋梗塞の発症はアスピリン群で18例 (2.4%)、チクロピジン群で8例 (1.1%) とチクロピジン群で有意に低かった。CAPRIE (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events) 試験²²³⁾では、19,815例の動脈硬化性疾患患者において、クロピドグレル75mgはアスピリン325mgに比較して有意に心血管イベントの発生を抑制し、末梢動脈病変や脳卒中を有する心筋梗塞既往の患者で特に有用であった。両者の併用療法について CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic

Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) 試験の結果から、一次予防においてはアスピリン単独の効果を上回らなかった²²⁴⁾ものの、心筋梗塞、脳梗塞既往例、症候性末梢動脈疾患症例では有意に併用が優れていた²²⁵⁾。

The Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS)¹³⁾、The Heart Institute of Japan, Acute Myocardial Infarction (HIJAMI)²²⁶⁾は我が国での多施設共同研究で、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) は各々80%、74%の患者に施行された。このように急性心筋梗塞に対しPCIが広く適応となった現在では、冠動脈ステント留置術後の抗血栓療法が重要である。アスピリン、チクロピジン併用による抗血小板療法はワルファリンによる抗凝固療法よりも有効であり²²⁷⁾、今日ではアスピリン81~330mg/日とチエノピリジン系抗血小板薬 (チクロピジン200mg/日もしくはクロピドグレル75mg/日) の併用が一般的となっている。クロピドグレルは第二世代のチエノピリジン系抗血小板薬で、2007年11月より、PCIが適応予定の急性冠症候群 (不安定狭心症、非ST上昇型心筋梗塞) 患者に対して適応となった²²⁸⁾。即効性があり、その副作用発現率はチクロピジンの約半分といわれている^{229), 230)}。我が国では、脳梗塞患者における2件のランダム化比較試験を統合解析したUchiyamaらの報告において、クロピドグレル投与群とチクロピジン投与群では脳梗塞、心筋梗塞、血管死亡の複合エンドポイント発生率には差は認めなかったが、随伴症状や検査値異常等の安全性においてクロピドグレルがチクロピジンに優ることが示された^{231), 232)}。

二剤併用抗血小板療法による血小板機能抑制を、ステント留置術後慢性期、あるいは心筋梗塞慢性期にどの時期まで、どの程度まで抑制させる必要があるのか、エビデンスはほとんどない。ステント血栓症に関して、我が国では薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stent ; DES) 留置術後のj-Cypherレジストリーにおいてステント血栓症の頻度は欧米と比べ低く、出血リスクが高い症例では6か月でチエノピリジン系を中止してもよい可能性が示されている²³³⁾。6か月以内のチエノピリジン系抗血小板薬の中止は大きなリスクだが、6か月以降は明らかではなく、発症機序が早期、遅発性、超遅発性で異なる可能性が指摘されている²³⁴⁾。また、1年以降の二剤併用療法継続の有益性はなく、糖尿病合併、心筋梗塞既往、タイプC病変のハイリスク群で分けてみても有益性はないとの報告や²³⁵⁾、他にDES留置1年後の、二剤併用療法群とアスピリン単剤群では、死亡、心筋梗塞、ステント血栓症に有意差はなかったと報告されている²³⁶⁾。ステン

ト血栓症だけでなく出血リスク、心血管イベントリスク等も含めて二剤併用療法の期間を検討する必要がある。

プロドラッグであるクロピドグレルの活性体産生には、薬物代謝酵素のチトクロームP450が関与するが、特にCYP2C19機能喪失対立遺伝子を有する症例では、クロピドグレルによるADP惹起血小板凝集抑制の減弱が観察されており²³⁷⁾、また同多型を有する頻度は欧米人に比較して日本人等アジア人では高いことが示されている^{238), 239)}。海外では、CYP2C19機能喪失対立遺伝子を少なくとも1つ有する患者はクロピドグレル内服中の残存血小板凝集能が高く、ステント血栓症をはじめ心血管イベントの発生と関連があると報告されている^{240), 241)}。しかし、ACSが対象のCUREトライアル²⁴²⁾、心房細動が対象のACTIVE A試験²⁴³⁾をあわせたサブ解析では、アスピリンとクロピドグレルの二剤併用療法はCYP2C19遺伝子多型に無関係に心血管イベント抑制に対し有効であると報告されている²⁴⁴⁾。

シロスタゾールは我が国で開発された抗血小板薬で、PDE IIIを阻害し、血小板内のcAMP濃度を増加させることにより抗血小板作用を発揮する。欧米ではシロスタゾールは末梢血管疾患の下肢症状を改善する薬物とされているが、日本では脳梗塞予防効果やステント後の再狭窄、血栓症予防から抗血小板薬との考えが強い。シロスタゾールとアスピリンの併用は、チクロピジンとアスピリンの併用と同等であるとするメタアナリシス²⁴⁵⁾の結果と、シロスタゾール併用で有意にsubacute thrombosis (SAT)が増加したとする報告²⁴⁶⁾がある。シロスタゾールは心拍数を上昇させ、心不全患者には慎重投与が必要である。

サルボグレラートは、セロトニン2型受容体(5-HT₂受容体)に対する拮抗作用により血小板凝集抑制作用、血管収縮抑制作用等を示すユニークな抗血小板薬である。冠動脈ステント留置症例において、チクロピジンとの無作為化比較試験において、サルボグレラートはより安全にステント血栓症の発症を予防した²⁴⁷⁾。

ジピリダモールは抗血小板効果を有する薬剤であるものの、冠抵抗血管に対して拡張作用を有しており安定狭心症患者において経口常用量においても運動誘発性心筋虚血を引き起こす可能性があり、少なくとも有意な器質的病変を有する冠動脈疾患患者に抗血小板剤として単独で使用すべきでない²⁴⁸⁾。

二次予防におけるワルファリンとアスピリンとの併用は、2009年改訂の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」²¹⁸⁾にも記載されており、中～高用量ワルファリンの併用は、アスピリン単独

に比べ心筋梗塞、脳梗塞、再血行再建術の心血管イベントを抑制したが、死亡率は変わらず、出血合併症を2.5倍増加した²⁴⁹⁾。アスピリン投与が困難な場合の、ワルファリン単独投与に関しては、海外においてPT-INR 2.8～4.2でのワルファリン単独投与はアスピリン単独投与に比較し有意に心筋梗塞再発を抑制することが示されているが²⁵⁰⁾、我が国では検討はなく、アスピリン禁忌例でのワルファリン使用に際して2.8～4.2の高強度PT-INRを目標とすべきか不明である。The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)試験のサブ解析で急性冠症候群に対するステント留置術後に、ワルファリン+抗血小板薬の二剤併用群とワルファリン+抗血小板薬単剤群を比較した場合、6か月以内の死亡、心筋梗塞に有意差は認められなかった²⁵¹⁾。また、デンマークで行われた心筋梗塞後に対し(PCI施行率37%)アスピリンとクロピドグレルの二剤併用療法にビタミンK拮抗薬を加えた3剤併用療法試験では、出血合併症が増加した²⁵²⁾。急性冠症候群後の心房細動患者におけるワルファリン使用と臨床転帰を検討したメタ解析では6か月後の死亡または心筋梗塞再発を抑制した²⁵³⁾。一般に心房細動や左心室瘤の合併症例では高頻度に血栓塞栓症のリスクを有するため、ワルファリン投与が推奨されるが、抗血小板薬二剤併用にワルファリンを加えることは出血のリスクを増加させることであり、リスクとベネフィットを十分考慮した上で投与を考慮し、注意深い観察が必要となる。

最終的に、日本人のエビデンスの少なさと出血性リスクを考慮し、アスピリン投与が禁忌あるいは困難な場合、PT-INR 2.0～3.0でのワルファリン単独投与をクラスII b 適応とした。

2 β遮断薬

クラス I

1. 低リスク*以外で禁忌のない患者にβ遮断薬を投与する。(エビデンス A)
2. 中等度ないし高度の左心機能低下のある患者に、徐々に増量しながらβ遮断薬を投与する。(エビデンス B)

クラス II a

- 低リスクの患者にβ遮断薬を投与する。(エビデンス A)

クラス III

- 冠縮の関与が明らかな患者に対しβ遮断薬を単独投与する。(エビデンス B)

*：再灌流療法に成功し、左心機能が正常かほぼ正常で、重篤な心室性不整脈のないもの

心筋梗塞における β 遮断薬の有用性については既に1965年Snow²⁵⁴が、プロプラノールによって28日死亡率が対照群の35%から16%へと減少し、 β 遮断薬により生命予後が改善することを示している。1980年代に入るとNorwegian Multicenter Study²⁵⁵やBeta Blocker Heart Attack Trial (BHAT)²⁵⁶等大規模多施設無作為割付試験の結果が報告されるようになった。1985年にはYusufら²⁵⁷が、約50,000例65試験のメタ解析を行い、 β 遮断薬の長期使用が心筋梗塞からの退院後の死亡率を約25%減少させることを示し、 β 遮断薬が心筋梗塞の急性期治療としてだけでなく、長期の二次予防にも有効であることが明らかとなった。

β 遮断薬による二次予防効果は死亡率の高い症例（高リスク群）、すなわち心不全や心機能低下のあるもの、心室性不整脈のあるものや再灌流療法が行われていないもの等でより著明である。13,679例9試験をメタ解析したBeta-blocker Pooling Project Research Group (BBPP)²⁵⁸では、 β 遮断薬は心筋梗塞後の死亡を24%減少させた。その効果は高リスク群で大きく、低リスク群での効果は小さかった。しかし、これら過去の報告の多くは再灌流療法以前あるいは血栓溶解療法を施行されたものであり、primary percutaneous coronary intervention (PCI)に成功し心機能が良好な低リスク群における β 遮断薬の意義についての十分なエビデンスはない。この問題に関しては現在、我が国でCarvedilol Post-Intervention long-Term Administration in Large-scale Randomized Controlled Trial (CAPITAL-RCT)²⁵⁹が進行中である。

心筋梗塞の長期予後は、虚血イベント、心臓突然死を含む致死性不整脈、左室機能不全による心不全といった因子によって規定されるが、 β 遮断薬はこれらすべての因子に対して有効であり、二次予防において重要な位置を占めている。

1 虚血イベントの予防

β 遮断薬は陰性変時作用による心拍数の減少と、陰性変力作用による心筋収縮力の抑制によって心筋酸素消費を軽減させて抗狭心症効果を発揮する。さらに β 遮断薬は心筋梗塞の再発も抑制する。Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN)²⁶⁰では左室駆出率40%以下の心機能低下を有する急性心筋梗塞において、カルベジロールは非致死性心筋梗塞を41%、心血管死亡+非致死性心筋梗塞を29%抑制した。

同様の結果はNorwegian Multicenter Study²⁵⁵やBHAT²⁶¹でも示されている。

我が国からは、急性心筋梗塞に β 遮断薬とCa拮抗薬を無作為割付したJapanese β -blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI)²⁶²が2004年に報告された。我が国の実情を反映して、PCIを主体とする再灌流療法が80%以上で行われていた。平均455日の観察期間に発生した心血管死亡と再梗塞の発生率はいずれも2%未満と欧米の報告に比べ予後は良好であり、 β 遮断薬とCa拮抗薬で差を認めなかった。薬剤抵抗性の不安定狭心症にも差はなかったが、ST上昇を伴う冠攣縮性狭心症は β 遮断薬で有意に多かった(1.2% vs. 0.2%, $p=0.027$)。冠攣縮性狭心症は欧米人に比べ日本人の発症率が高く、Pristipinoら¹¹)は血栓溶解療法が施行された急性心筋梗塞の梗塞責任枝と梗塞非責任枝にアセチルコリン負荷試験を行い、日本人ではイタリア人に比べ約3倍の頻度で冠攣縮を生じたと報告している。従来の β 遮断薬は、相対的に α 受容体優位となり血管収縮を助長し冠攣縮性狭心症を増悪させる可能性があるため、我が国の「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」²⁶³)でも、冠動脈の器質的狭窄が併存するため β 遮断薬を使う必要がある場合はカルシウム拮抗薬や硝酸薬を併用することを推奨している。

2 致死性不整脈の予防

心筋梗塞後の心室性不整脈に対する抗不整脈薬物療法に関しては、1989年にCardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)²⁶⁴が心筋梗塞後の心室性期外収縮に対するIc群の抗不整脈薬が、むしろ不整脈死亡を増加させることを示した。それに対し、 β 遮断薬は不整脈に対するup-stream therapyとして、心筋梗塞後の心室性頻拍/心室細動や突然死を減少させる。BHAT²⁶¹ではプロプラノールにより心不全の既往のあるもので47%、心不全の既往のないものでも13%の突然死を減少させた。CAPRICORN²⁶⁵でもカルベジロールは突然死を26%、心室性頻拍/心室粗動/心室細動を76%抑制した。

心房細動も心筋梗塞の予後を規定する因子である。心房細動では洞調律に比べ心拍出量が減少し、心拍数の増加による心筋酸素消費量の増加と拡張期時間の短縮による冠血流量の減少によって心筋虚血を増悪させ、狭心症発作の誘発や心不全悪化を来しやすい。陰性変時作用をもつ β 遮断薬は心房細動のレートコントロールに有効である。さらにCAPRICORN²⁶⁵でカルベジロールは心房細動/心房粗動の発生も69%抑制した。

3 心不全の予防

β 遮断薬は陰性変力作用のため心不全には禁忌とされていたが、1975年にWaagsteinら²⁶⁶⁾が初めて頸脈を伴う拡張型心筋症7例に β 遮断薬を投与し身体所見の改善と心陰影が縮小することを報告した。1990年代から2000年代には大規模多施設無作為割付試験の結果が報告され、軽症から重症までの心不全において β 遮断薬が生命予後の改善と心機能の回復をもたらすことが明らかとなった^{267) - 269)}。我が国でも2004年に軽症から中等症の心不全を対象にカルベジロール5mg/日ないし20mg/日をプラセボと比較したMulticenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA)²⁷⁰⁾が報告された。カルベジロールは心不全の症状・徴候とともに左室駆出率を改善し、イベントを回避した。その効果は用量依存的であったが、カルベジロール5mg/日でもプラセボに比し有効性が認められた。慢性心不全治療としては、使用可能な症例では可能な限り β 遮断薬を増量することが望ましいが、忍容性の低い症例では低用量の β 遮断薬でもある程度の効果は期待できる。

これらの試験は心不全に対するangiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬の有用性が確立された後に行われたため、ACE阻害薬への追加療法として検討されている。ACE阻害薬と β 遮断薬のいずれを先行投与すべきかについて、Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III²⁷¹⁾ではビソプロロールとエナラプリルのいずれを先行投与しても予後に差を認めなかった。しかし有意差はないものの、ビソプロロールを先行したものでエナラプリルの併用開始までの早期に心不全が多く、突然死を含む死亡が少ない傾向にあった。ACE阻害薬/ARBの初期投与とともに β 遮断薬を導入するのが実際的であると考えられる。

心筋梗塞においてもCAPRICORN²⁶⁰⁾が心機能低下のある心筋梗塞でカルベジロールが死亡と非致死性再梗塞を抑制することを示している。BHATのサブ解析²⁶¹⁾でも心不全の既往のあるものでプロプラノロールにより心血管死亡や突然死が著明に減少していたが、30日以内の早期に心不全を2.6倍多く生じていた。JBCMI²⁶²⁾でも心筋梗塞後の心不全の発生頻度はCa拮抗薬の1.1%に対し β 遮断薬で4.2%と高率で、その多くは β 遮断薬の開始後早期に生じていた。これらの試験では β 遮断薬は初めから通常用量が用いられていた。心不全の既往のあるものや心機能の低下しているものでは、少量の β 遮断薬から開始し、徐々に増量する必要がある。

4 β 遮断薬の種類による違い

一般に β 遮断薬の有効性はクラス・エフェクトとして評価されるが、 β 1選択性、 α 遮断作用の有無、intrinsic sympatho-mimetic activity (ISA)の有無、脂溶性か水溶性か、さらに抗酸化作用の有無等によって虚血性心疾患や心不全における臓器保護作用が異なると考えられる。現在、心不全における大規模試験のエビデンスがある β 遮断薬は、 β 1選択性のメトプロロールとビソプロロール、 β 非選択性で α 遮断作用と抗酸化作用を持つカルベジロールの3種類である（このうちカルベジロールとビソプロロールが我が国では心不全に対し保険適用となっている）。これらの β 遮断薬はいずれもISA(-)の脂溶性であるが、我が国における冠動脈疾患（うち心筋梗塞が44%）の登録研究であるJapanese Coronary Artery Disease (JCAD)²⁷²⁾は、脂溶性 β 遮断薬を処方されているものの予後が水溶性のそれに比べ有意に良好であったと報告している。さらに上記3種類の β 遮断薬のうち心不全に対するメトプロロールとカルベジロールを比較したCarvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)²⁷³⁾では、カルベジロールにより死亡が34%減少していた。しかしCOMETではMetoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)²⁷⁴⁾で心不全に対する有効性の証明されたメトプロロール徐放剤ではなく短時間作用型メトプロロールが用いられたこと等の問題点もあり、実際に β 遮断薬の種類により効果に差があるかは明らかでない部分も多い。

β 遮断薬は β 2遮断作用により膵臓からのインスリン分泌を抑制し、相対的な α 受容体優位は血管収縮により骨格筋血流の低下によりインスリン抵抗を悪化させ、糖代謝に悪影響を与える可能性がある。しかし、糖尿病のある心筋梗塞に対しても β 遮断薬の有効性は明らかであり、積極的に使用すべきである。Glycemic Effects in Diabetes Mellitus; Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI)²⁷⁵⁾はカルベジロールとメトプロロールと無作為割付し、メトプロロールでは経時的にHbA1cが上昇するのに対してカルベジロールではHbA1cは変化せず、カルベジロールによりインスリン抵抗性が改善していた。またCOMET²⁷⁶⁾でもメトプロロールに比べカルベジロールで新規糖尿病の発症が少なかった。

5 禁忌

β 遮断薬は陰性変時作用に心拍数を減少させるため、

ペースメーカーが入っていない高度徐脈やⅡ～Ⅲ度房室ブロックは禁忌となる。Ⅰ度房室ブロックも房室伝導をさらに延長させる可能性があり注意が必要である。また低血圧に対しても注意を要する。

β 遮断薬は β 2遮断作用と相対的な α 受容体優位のため末梢動脈収縮作用が増強する。そのため重度の末梢循環不全での使用は禁忌となる。軽度の末梢循環不全で β 遮断薬が必要な場合は、 β 1選択性か α 遮断作用をもつ β 遮断薬を慎重に使用する。冠攣縮性狭心症では増悪・誘発の可能性があるため単独では使用せず、 β 遮断薬が必要な場合にはCa拮抗薬や硝酸薬を併用する。

β 2遮断作用は気管支攣縮を誘発するため、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患も原則禁忌である。 β 遮断薬が必要な場合には β 1選択性のものを用いるが、可能な限り使用を避ける。

β 遮断薬は陰性変力作用、陰性変時作用により、心不全を増悪させる危険性があるため、急性心不全および慢性心不全の急性増悪には禁忌となる。肺高血圧を伴う右心不全も禁忌である。しかし、 β 遮断薬はNew York Heart Association (NYHA) 分類Ⅳ度の心不全でも予後を改善することが示されており²⁷⁷⁾、重症心不全であっても積極的に使用すべきである。心不全の既往のあるものや心機能の低下しているものでは、通常用量の1/8から1/4程度のごく少量の β 遮断薬から導入し、慎重に増量する。

3 脂質代謝異常改善薬

クラスⅠ

1. 高LDLコレステロール血症にはスタチンを投与する。(エビデンスA)
2. 高LDLコレステロール血症にはスタチンに加え高純度EPA製剤も考慮する。(エビデンスB)

クラスⅡ α

1. 平均的なLDLコレステロール値の患者にスタチンを投与する。(エビデンスA)
2. 高中性脂肪血症特に低HDLコレステロール血症を伴う場合はフィブラートも考慮する。(エビデンスB)

【ガイドラインの根拠】

国内外の疫学調査からも、高LDLコレステロール(LDL-C)血症は冠動脈疾患の主要な危険因子として確立されている。多くの主に国外の大規模臨床試験結果か

ら、薬物によるLDL-C低下治療により心筋梗塞の再発および生命予後を改善することも確かめられている。主な脂質代謝異常改善薬にはHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)、陰イオン交換樹脂(レジン)、フィブラート、ニコチン酸製剤、高純度イコサペント酸エチル(EPA)製剤、コレステロールトランスポーター阻害薬(エゼチミブ)等がある。海外における冠動脈疾患を対象にした多くの大規模臨床試験の結果、スタチンはLDL-C値、性別、年齢、糖尿病の有無、心筋梗塞急性期、慢性期にかかわらず冠動脈疾患の再発を抑制することが確認されている。近年、我が国でも心筋梗塞二次予防の介入試験が行われ、スタチンによる心血管イベント抑制効果が証明された。心筋梗塞後の高LDL-C血症患者にはスタチンを投与すべきである。フィブラートと高純度EPA製剤にも二次予防効果があることが報告されている。

1. スタチンのエビデンス

■海外のデータ

LDL-C値は100mg/dL未満を目標とすることが示されている¹⁰⁰⁾。欧米で実施された冠動脈プラーク退縮試験でLDL-C値を100mg/dL以下に低下させた結果、冠動脈プラークの退縮効果が認められたことが目標値の1つの根拠となっている⁶⁸⁾。The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)試験では高コレステロール血症患者を対象にシンバスタチンを投与し、総死亡の有意な減少を初めて報告した²⁷⁸⁾。Cholesterol and Recurrent Events (CARE)試験では心筋梗塞の既往があり、総コレステロール値240mg/dL以下の患者にプラバスタチンを投与し、再発予防効果があることが示された²⁷⁹⁾。The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)試験では心筋梗塞の既往または不安定狭心症による入院歴を持ち平均総コレステロール値218mg/dLの患者にプラバスタチンを投与し、総死亡の有意な減少が示された²⁸⁰⁾。Heart Protection Study (HPS)は冠動脈疾患の既往や高リスク患者を対象にシンバスタチンを投与した結果、心血管イベントが有意に抑制された²⁸¹⁾。これらの海外の大規模臨床試験結果から欧米においては心筋梗塞後のLDL-C目標値100mg/dL未満は確立されている。

最近、欧米においては超高リスク者ではLDL-C目標値70mg/dL以下が提唱されている²⁸²⁾。Treating to New Targets (TNT)試験では冠動脈疾患患者において、スタチンによりLDL-Cを100mg/dLよりもさらに低下させた場合の有効性が検討された²⁸³⁾。アトルバスタチン80mg/日投与群(LDL-C:77mg/dL)では10mg/日投与群

(LDL-C: 101mg/dL)と比較して総死亡には両群間に差がなかったが、冠動脈イベント+脳卒中発症率が有意に抑制された。REVERSAL試験²⁸⁴では、プラバスタチン40mgによる通常療法(LDL-C: 110mg/dL)とアトルバスタチン80mgによる強化療法(LDL-C: 79mg/dL)を比較した結果、強化療法群でアテローム進展が有意に抑制された。さらに、ASTEROID試験²⁸⁵では冠動脈疾患患者にロスバスタチン40mgを投与し、LDL-Cを61.1mg/dLまで強力に低下させた結果、冠動脈プラークが退縮することが初めて報告された。急性冠症候群を対象としたPROVE IT-TIMI 22試験²⁸⁶では、プラバスタチン40mgによる標準的治療(LDL-C: 95mg/dL)とアトルバスタチン80mgによる強化療法(LDL-C: 62mg/dL)を比較したところ、強化療法群で死亡および主要心血管イベントの相対リスクが16%低下した。さらに、PROVE IT-TIMI 22試験において冠動脈形成術(PCI)を受けた患者に限定したサブ解析であるPCI-PROVE IT試験²⁸⁷では、同様に積極的脂質低下療法は標準的治療法に比べ総死亡および主要心血管イベントの相対リスクを22%低下させることが示された。また最近、スタチンによる急性冠症候群発症早期からの積極的脂質低下療法に関するランダム化試験のメタ解析²⁸⁸が行われた。スタチン開始4か月以降より心血管イベント抑制効果がみられ、その効果は開始1年以降で確実となり、19%の心血管イベント抑制効果を認めた。急性冠症候群および安定冠動脈疾患を対象にして、スタチンによる標準的治療(目標LDL-C値: 100mg/dL)と積極的脂質低下療法(目標LDL-C値: 80mg/dL未満)を比較したランダム化試験のメタ解析²⁸⁹では、積極的脂質低下療法は標準的治療と比べて総死亡に差はなかったが、主要心血管イベントや脳血管障害が有意に抑制された。

■我が国のデータ

心筋梗塞患者の後ろ向き研究では、プラバスタチン投与群(17.1/1,000人・年)の心血管イベント発症率はコレステロール低下薬非投与群(54.3/1,000人・年)より低かった²⁹⁰。さらに死亡率もプラバスタチン群が有意に低かった。冠動脈疾患患者にシンバスタチンを2年間投与したJapanese Utilization of Simvastatin Therapy (JUST)試験で、冠動脈造影における冠動脈硬化の進展抑制効果が認められている²⁹¹。冠動脈疾患患者にプラバスタチンを用いた試験、Coronary Artery Regression Study (CARS)²⁹²、Prevention of Coronary Sclerosis (PCS)試験²⁹³、Atheroma (ATHEROMA)試験²⁹⁴においても冠動脈硬化の進展抑制効果が示されている。また冠動脈

バイパス術後患者にプラバスタチンを5年間投与したThe Pravastatin Coronary Artery Bypass試験では、冠動脈と脳血管イベントの抑制効果が認められている²⁹⁵。MUSASHI-AMI試験²⁹⁶では、急性心筋梗塞を対象に発症早期からのスタチン投与の意義が検討された。その結果、心筋梗塞早期よりスタチンを投与することにより、プラセボと比較して心血管イベントが有意に抑制されることが示された。MUSASHIは日本人を対象に行われた試験であり、エントリー基準は総コレステロール値が180~240mg/dLと欧米と比較すると高値ではなくむしろ平均的な値であり、日本人においてもスタチン投与の意義があることを明らかにしたものである²⁹⁷。

最近、我が国でもLDL-C値を100mg/dLよりも強力に低下させることの意義についての報告がある。ESTABLISH試験²⁹⁸は日本人の急性冠症候群を対象とした試験で血管内超音波法(IVUS)でのプラーク容積を評価項目としている。LDL-Cは120mg/dL台と平均的な値であり、対照群ではプラークの進展がみられたのに対し、アトルバスタチン投与によりLDL-Cを70mg/dLまで低下させることでプラーク進展を抑制することが示された。JAPAN-ACS試験²⁹⁹では、急性冠症候群を対象としてアトルバスタチン20mg(到達LDL-C値: 84.1mg/dL)投与群とピタバスタチン4mg(到達LDL-C値: 81.1mg/dL)投与群において、IVUSによる冠動脈プラーク容積の変化が評価された。その結果、両群ともに同等の冠動脈プラーク退縮効果が認められた。ESTABLISH試験と同じ背景の患者を対象として、積極的脂質低下療法の長期予後改善効果を検討したExtended-ESTABLISH試験³⁰⁰では、早期にスタチン強化療法で介入した群(LDL-C: 72.2mg/dL)は通常治療群(LDL-C: 111.2mg/dL)と比較して長期でのイベント発症が少ないことが分かった。急性心筋梗塞患者での前向き観察研究³⁰¹では、スタチンによりLDL-Cを80mg/dL以下に強力に低下させることにより、PCI後の再狭窄が抑制されることが示された。二次予防ではないが、心血管疾患の既往がなく、LDL-C < 130mg/dL、高感度CRP \geq 2.0mg/Lを対象に行われたJUPITORがある³⁰²。これは脂質異常を来たさない高感度CRP高値例にロスバスタチンを投与することで主要心血管イベントを低下させたものであり、スタチンの多面的作用も考慮されている。

■二次予防におけるLDL-コレステロール管理目標値

欧米の大規模予防試験から、LDL-C値の管理目標値は100mg/dL未満である。ただし、管理目標値よりも強

力に低下させることにより、さらなるイベント抑制効果が期待できるエビデンスが海外だけでなく我が国でも確立されつつある。海外で得られた結果の大部分は、日本人と比較して冠動脈疾患リスクおよび薬物投与量がおおよそ4倍以上高く、スタチンの投与量が多いほど副作用が多いことに留意するべきであるが、リスクが高い二次予防例ではより積極的な脂質管理を考慮するべきである。

2. 高純度EPA（イコサペント酸エチル）製剤のエビデンス

魚や魚油の摂取量と冠動脈疾患発症が関連することや、n-3多価不飽和脂肪酸の摂取により心血管イベントが低下することは、これまでいくつもの疫学調査や臨床試験で報告されている。DART試験³⁰³では、心筋梗塞患者を対象に、患者が受けた食事指導の内容を魚、脂肪、食物繊維の3つの因子に分類し、それぞれのイベント発症率を検討した。その結果、脂肪や食物繊維を多く摂取した群の予後は改善しなかったが、魚を多く摂取した群では2年間の全死亡率が29%有意に低下した。さらに、心筋梗塞患者を対象にn-3多価不飽和脂肪酸の心血管イベント抑制効果をみたGISSI-Prevenzione trial³⁰⁴では、n-3多価不飽和脂肪酸を投与された群では、非投与群と比較して死亡+非致死性心筋梗塞+非致死性脳卒中が有意に低下した。n-3多価不飽和脂肪酸であるEPA（イコサペント酸エチル）は肝でのVLDL合成を抑制し、TG値を低下させ、わずかにHDL-Cを上昇させる。さらに、脂質に対する作用以外にも抗炎症作用、抗血小板作用を有する¹⁰⁰。急性心筋梗塞患者において、血中EPA濃度が高いほど冠動脈CTで評価したプラーク量が少ないことが報告されている³⁰⁵。スタチン治療を受けている高コレステロール血症患者を対象としたJELIS試験⁶⁶では、高純度EPA製剤の冠動脈イベント抑制効果が検討された。EPA投与群における冠動脈イベントの発症率は対照群に比べて19%有意に減少し、さらに冠動脈疾患二次予防サブ解析³⁰⁶では、EPA投与群では対照群と比較して累積冠動脈イベントが23%低く、特に心筋梗塞とPCIの既往がある患者ではEPA投与群で41%も低かった。脂質低下療法に関する97ランダム化大規模臨床試験のメタ解析³⁰⁷では、心臓死と総死亡の両イベントを低下させるのはn-3多価不飽和脂肪酸とスタチンのみであることが示された。AHA（アメリカ心臓協会）/ACC（アメリカ心臓学会）心筋梗塞2次予防ガイドライン改訂版2001³⁰⁸では、n-3脂肪酸に富む食品を摂るよう勧告されている。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版¹⁰⁰では、高リスクの脂質異常症においては、

EPA製剤の投与を考慮することは妥当である（推奨レベルI，エビデンスレベルA）とされている。高純度EPA製剤をスタチンに追加投与することにより、さらなる心血管イベント抑制が期待できる。

3. その他の脂質代謝異常改善薬

心筋梗塞症例ではスタチンが第一選択薬になるが、目標値に達成できない場合は腸管内で胆汁酸を吸着、腸肝循環を阻害し血中コレステロール値を低下させる陰イオン交換樹脂（レジン）の併用が作用機序、効果、安全性の面から適応になる。レジンを投与することによりLDLコレステロールは低下し、心イベントも減少した^{309,310}。食事および胆汁由来のコレステロール吸収を阻害するコレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）とスタチンの併用は効果的にLDL-Cを低下させるが、現時点では心血管イベント抑制に関するエビデンスはない。フィブラートにも二次予防効果が示されている。低HDLコレステロール（HDL-C）血症を伴う心筋梗塞、安定狭心症患者を対象にベザフィブラートを用いたThe Bezafibrate Infarction Prevention（BIP）試験では全症例の解析では有意な差はなかったが、中性脂肪200mg/dL以上の群ではベザフィブラート投与群で心筋梗塞の再発および突然死が有意に減少した³¹¹。またサブ解析では実薬群でメタボリックシンドローム合併患者において有意な心筋梗塞再発抑制効果が示されている³¹²。低HDL-C血症を伴う冠動脈疾患患者を対象にゲムフィプロジルを投与したVeterans Administration-HDL Intervention Trial（VA-HIT）では非致死的心筋梗塞および冠動脈疾患死が22%有意に減少した³¹³。ハイリスクの糖尿病患者を対象としてスタチンとフィブラートの併用効果をみたACCORD Lipid Study³¹⁴では、全患者におけるスタチンとフィブラート併用の意義は否定されたが、高中性脂肪を合併した低HDL-C血症のサブ解析では併用によるイベント抑制効果を認めた。フェノフィブラートを用いたFIELD試験³¹⁵においても、高中性脂肪を合併した低HDL-C血症のサブ解析では心血管イベントが抑制された。さらにフィブラートと心血管リスクに関するメタ解析³¹⁶の結果、フィブラートの心血管イベント抑制効果が証明されたため、低HDL-C血症やメタボリックシンドロームを伴う高中性脂肪血症にはフィブラートを考慮する。また、スタチンとフィブラートを併用する効果は確立されていないが、FIELD試験、ACCORD Lipid Studyからは安全面に問題はない。

4 糖尿病治療薬

クラス I

糖尿病治療に際して高血圧、脂質異常を包括的に改善することを目指す。（エビデンス A）

クラス II a

1. 早期から確実にヘモグロビン A1c（HbA1c）7.0%（国際標準値，JDS 値では6.6%）未満を目標に低下させて維持する。（エビデンス B）
2. 耐糖能障害に対し α グルコシダーゼ阻害薬を投与する。（エビデンス B）
3. 心不全を合併しない患者に対し積極的なピオグリタゾン投与する。（エビデンス B）

クラス II b

肥満を合併する糖尿病患者に対しメトホルミンを投与する。（エビデンス B）

【ガイドラインの根拠】

日本人2型糖尿病患者の前向き大規模臨床試験である Japan Diabetes Complications Study（JDCS）では、冠動脈疾患の発症が患者1,000人あたり8.9人と一般住民と比較して約3倍高率であった³¹⁷。また久山町研究において糖尿病を合併した心筋梗塞患者では心血管二次イベント発症が増加することが明らかである³¹⁸。にもかかわらず現段階においては糖尿病を合併した心筋梗塞患者のみを対象とした二次予防のための介入試験は少ない。しかしながら糖尿病は心血管イベント発症の重要な危険因子であるため、近年明らかになってきた糖尿病患者への治療介入による心筋梗塞をはじめとする大血管疾患イベント発症抑制をみた大規模臨床試験の結果は一次予防のみならず二次予防に対しても重要な根拠となる。さらにこれらの大規模臨床試験のサブ解析において心筋梗塞二次予防のためのエビデンスが存在する。

新規発症2型糖尿病を対象にした大規模臨床試験 UKPDS（United Kingdom Prospective Diabetes Study）33では、食事療法を中心とした治療群とSU剤およびインスリン投与（過体重者にはメトホルミン投与）による厳格な血糖管理を目指す強化療法群とを比較した結果、厳格治療により心筋梗塞発症の抑制傾向はみられたものの有意差を得るには至らなかった³¹⁹。既に心血管疾患を有しているか、または他に2つ以上の危険因子を持っているハイリスク糖尿病患者を対象に、HbA1c値をガ

イドに強化療法を行うことによる大血管障害発症抑制効果を検討した ACCORD（Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes）試験では、標準治療群に比べHbA1c6.5%を目標とした強化療法群でむしろ有意な死亡率上昇を認めたため試験が途中で中止された³²⁰。ADVANCE（Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation）試験では、ハイリスク糖尿病患者に積極的な降圧と血糖管理による予後改善効果が2×2方式で検討された。その結果血糖管理アームでは強化療法によって大血管障害と細小血管障害を合わせた1次エンドポイントでは有意に抑制されたものの、大血管障害および総死亡はそれぞれ6%、7%と有意な抑制は認められなかった。しかしながら降圧管理のアームでは厳格な降圧目標を達成した群で血管合併症・死亡の有意な抑制が報告され³²¹、またSteno-2研究では血糖・血圧・脂質に総合的に介入することによって2型糖尿病の大血管病変発症を50%以上抑制できることが示されている³²²。これらの結果から糖尿病患者の心筋梗塞予防という観点からは血糖のみを厳密に管理するのではなく、合併する高血圧および脂質異常を包括的に管理することが重要といえる。UKPDS33では細小血管障害を有意に抑制するものの、大血管障害は有意に抑制されないという結果に終わったが、観察期間終了後10年間追跡したUKPDS80では、HbA1c値の群間差は1年以内に消失したがSU剤・インスリン投与による強化療法群における細小血管障害（23%、 $p=0.001$ ）の相対リスク減少は10年の時点でも持続しており、さらに心筋梗塞（15%、 $p=0.01$ ）と全死因死亡（13%、 $p=0.007$ ）のリスク低下も認められ、過体重者のメトホルミン投与群で心筋梗塞（33% $p=0.005$ ）、全死因死亡（21%、 $p=0.002$ ）のリスクについての有意な低下が持続していた¹²³。血糖値の差は強化療法終了後早期に消失するにもかかわらず細小血管のみならず心筋梗塞や全死因死亡のリスクが試験後10年にわたって持続したことから、早期からHbA1cを低下させ維持することが最終的に心血管イベントの抑制につながるものと考えられる。

2型糖尿病において α グルコシダーゼ阻害薬（アカルボース）の効果をメタ解析したMeRIA（Meta-analysis of Risk Improvement with Acarbose）では³²³アカルボース群は対象群に比べ総心血管イベント発症の相対リスクが35%低く、特に心筋梗塞発症の相対リスクが64%有意に低下していた。STOP-NIDDM Studyはimpaired glucose tolerance（IGT）の対象者1,368人において、（アカルボース）による食後高血糖抑制が糖尿病や心血管イ

イベント発症阻止に有効であることを示したランダム化プラセボ対象二重盲検試験である。本試験では追跡期間平均3.3年で、アカルボース投与が糖尿病発症を36%軽減するだけでなく³²⁴⁾心血管イベント発症の相対リスクを46%、絶対リスクは2.5%減少せしめることが示された。特に心血管イベントで最もリスク減少が大きかったのが心筋梗塞であった³²⁵⁾。これらの成績からαグルコシターゼ阻害薬はIGTの段階から心筋梗塞発症のリスクを低減することが期待される。

PROactive (PROactive pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Event) 試験は2型糖尿病患者におけるチアゾリジン誘導体ピオグリタゾンの大血管障害進展や心血管イベント発症の抑制効果を検討した大規模研究である。エントリー症例は5,602例で、対象は食事療法や経口糖尿病薬、さらにインスリン療法も併せた糖尿病治療を実践しているにもかかわらずHbA1cが6.5%以上である2型糖尿病患者で、特筆すべきは対象群の半数が心筋梗塞既往例、2割が脳卒中既往例、その他の大血管障害既往例が6割であったこと、大半にスタチン系薬剤、ACE阻害薬等の降圧薬、アスピリン等心血管病変進展抑制にエビデンスのある薬剤が投与されていた点があげられる。一次エンドポイントである大血管障害(総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中、急性冠症候群、冠動脈バイパス手術あるいは冠血管形成術、下肢バイパス術、下肢切断)に関しては、ピオグリタゾン群で10%のリスク低下を認めたが有意ではなかった($p=0.95$)³²⁶⁾。しかしながらハードエンドポイントである総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中のいずれかが最初に発症するまでの期間を検討したところ、ピオグリタゾン群で16%と有意に低下した。さらに心筋梗塞の既往のある2型糖尿病患者2,445例を対象としたサブグループ解析ではピオグリタゾン投与にて、致死性・非致死性心筋梗塞発症が28% (95% CI: 1~48%, $p=0.045$)、心血管複合イベント(心臓死、非致死性心筋梗塞、PCI、CABG、急性冠症候群)発症は19% (95% CI: 2~48%, $p=0.033$)抑制され³²⁷⁾、糖尿病患者の心筋梗塞二次予防に有効であった。PROactive試験でピオグリタゾンが二次予防に有効であった機序を説明するのがPERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) 試験である。これは血管内超音波法(intravascular ultrasound; IVUS)を用いて2型糖尿病患者の冠動脈プラーク進展に対してピオグリタゾンの効果を検討したものである。冠動脈狭窄を有する2型糖尿病患者543例をピオグリタゾン投与群とグリメピリド投与群とに無作為に割り付

け、18か月間治療し、主要評価項目として冠動脈狭窄部位をIVUSにて観察した際の%プラーク体積(percent atheroma volume; PAV)の変化を治療前後で比較検討した。PAVはピオグリタゾン群で0.16%減少、グリメピリド群では0.73%増加し、両群間で有意差が認められた($p=0.002$)³²⁸⁾。さらにLDLコレステロール値の変化に差は認められなかったが、HDLコレステロール上昇率、トリグリセライドおよび高感度CRP値の低下率はピオグリタゾン群で有意に大きく、プラーク進展抑制効果と考え合わせ、ピオグリタゾンの糖尿病治療効果以外の多面的作用の可能性が期待される結果となった。しかし有害事象として浮腫、体重増加や骨折が多かった。我が国では20,000例を超える症例を対象にピオグリタゾン市販後多数例調査PRACTICAL (Prospective ACTos practical experience)が実施され安全性と有効性が証明された³²⁹⁾。なおピオグリタゾンは開発段階のがん原性試験において雄ラット特有と考えられる膀胱腫瘍の報告があり、アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)の要請を受けた武田薬品工業が、米国で実施しているピオグリタゾンと膀胱癌との疫学研究であるKPNC (Kaiser Permanente Northern California)試験中間報告では³³⁰⁾ピオグリタゾンによる膀胱癌のリスク増加を結論付けてはいないが今後も継続して検討が行われる。

UKPDS34では2型糖尿病肥満患者を対象としたメトホルミン投与群とSU剤・インスリン治療群との比較検討で、HbA1c値に両群間で差はなかったものの、メトホルミン群で心血管イベント発症を抑制したと報告されている³³¹⁾。

5 硝酸薬

クラス I

狭心症発作寛解のために、速効性のニトログリセリンや硝酸薬の舌下投与(スプレー式の場合は噴霧、注射の場合はone-shot静注等)を行う。(エビデンス C)

クラス II a

1. うっ血性心不全を合併した広範囲梗塞の患者に対して心不全治療目的で硝酸薬を投与する。(エビデンス B)

2. 心筋虚血が認められる患者に対して、発作予防のために持続性硝酸薬を投与する。(エビデンス C)

クラス III

1. 重篤な低血圧や心原性ショック患者に対して硝酸薬を投与する。(エビデンス C)

2. PDE (phosphodiesterase) 5阻害薬内服中の患者に対して硝酸薬を投与する。(エビデンスC)

1 心筋虚血，心不全への効果と二次予防の成績

硝酸薬は舌下錠，噴霧薬，経口薬，経皮吸収薬，静注薬等様々な剤型があり用途によって使い分けられており，現在でも狭心症の治療薬として広く使用されている。基本的に速効性のもは発作の寛解に，持続性のもは発作の予防に使用する。急性心筋梗塞に対しては，急性期のポンプ失調に対して有効であり，また梗塞巣の縮小，左室心筋リモデリングの予防・死亡率減少に対して効果が期待され用いられている。心筋梗塞慢性期の2次予防としての硝酸薬の投与の有効性については，以前のいくつかの報告では硝酸薬投与により予後をかえって悪化させるという成績が示された。しかし現在の冠動脈インターベンション時代では，硝酸薬投与により予後は変わらないという成績に加え，むしろ予後を改善するという報告もある。

2 硝酸薬の効果と成績

現在，我が国ではニトログリセリン (NTG)，硝酸イソソルビド (ISDN)，一硝酸イソソルビド (ISMN) の3種類が臨床使用できる。硝酸薬は，末梢静脈を拡張し前負荷を軽減すると同時に，末梢動脈も拡張し，後負荷も軽減する。また，これ以外にも本薬は，比較的太い冠動脈や側副血行路を拡張するとともに血小板凝集を抑制して，血小板血栓の融解を助長する作用も有している。再灌流療法以前のいくつかの臨床試験では硝酸薬の早期静脈内投与による梗塞サイズ縮小や死亡率減少効果が示された。しかし，GISSI-3³³²⁾やISIS-4³³³⁾等の血栓溶解療法時代における無作為大規模試験で各々19,394例，58,050例の急性心筋梗塞患者を対象に硝酸薬の効果が検討され，死亡率の有意な改善はみられなかった。このためすべての急性心筋梗塞患者に対する硝酸薬のルーチンの持続投与は推奨されていない。急性心筋梗塞に，うっ血性心不全，広範囲の前壁梗塞，持続性虚血あるいは高血圧を合併する患者に対して，初期の24～48時間，および狭心症再発または持続性肺うっ血のある患者では48時間以降も硝酸薬の静脈投与が推奨されている⁹⁾。心不全のある患者において硝酸薬とACE阻害薬との併用が心機能を改善するという報告もある^{334)～336)}。慢性心不全患者を対象としたV-HeFT 1³³⁷⁾やA-HeFT³³⁸⁾では，硝酸薬とヒドララジンの併用により生命予後が改善することが示されている。しかし，硝酸薬は低血圧や徐脈を

起こすこともあり³³⁹⁾，急性心筋梗塞患者で収縮期血圧が90mmHg未満，または高度徐脈(50bpm未満)や頻脈がある場合には投与を避ける。発症早期に静脈投与が推奨される理由は，確実に投与でき，効果発現時間が速く，用量調節が容易で，副作用が出現すればただちに中止できる利点があるためと考えられる。我が国でも急性心筋梗塞発症早期にはほぼ同様の使われ方がされている⁹⁾。

一方，心筋梗塞慢性期の2次予防としての硝酸薬長期投与の有効性については，十分な根拠となる大規模無作為化比較試験がない。2006年改訂版ガイドライン²⁾では，虚血発作や心不全のない心筋梗塞患者に対する硝酸薬(長時間作用型)の長時間持続投与はクラスⅢとされている。硝酸薬投与が予後をかえって悪化させるという成績を示したいくつかの報告^{81), 340)～345)}を根拠としているが，特に大きな影響を与えたのがIshikawaらの報告³⁴⁰⁾である。陳旧性心筋梗塞1,002例を対象に無作為化割付を試み硝酸薬服用の有無で平均1.5年間にわたって予後を観察したもので，心事故発生は硝酸薬非服用群の3.1%に対して服用群では6.6%と有意に高かったことが報告されている。しかし，この研究では硝酸薬服用群621例，非服用群381例と無作為化が十分に行われておらず，前者の39.5%，後者の26.8%がプロトコールに反して治療されていた。硝酸薬服用群では有意に病変枝数が多く，狭心症，運動負荷陽性率，抗不整脈薬の使用率も高く，より重症例に硝酸薬が投与されており，単にこの成績を硝酸薬の効果と結論づけることは難しい。また，この当時は急性期の再灌流療法がまだ十分には普及しておらず，薬物療法等の標準的な治療も現在とは異なっていた。最近では，心筋梗塞の急性期治療として冠動脈インターベンションが普及し，さらに複数の薬剤が併用される濃厚な標準的治療が一般的となっており，硝酸薬の有効性について再検証する必要がある。薬物治療の評価を行うには無作為化比較試験が望ましいが，観察研究でも無作為化比較試験により近い結果を得ることを目的として患者背景や治療選択のバイアスを調整したpropensity score analysisという解析手法を用いることがある³⁴⁶⁾。最近，この手法を用いて多施設による観察研究から硝酸薬長期投与の有効性について検討したいくつかの報告がある。我が国の虚血性心疾患に関する大規模前向きコホート研究であるJapanese Coronary Artery Disease (JCAD)研究では，全国202施設で冠動脈疾患患者13,812例の予後が2000年から平均2.7年間追跡調査された。登録時に急性心筋梗塞の患者2,955例(321例がデータ欠損で除外)についてpropensity score analysisで解析すると，硝酸薬は有意にイベント(全死亡および心血

管系イベントの複合イベント)の発生を減少させた⁷⁵⁾。東京女子医科大学とその関連17施設で行われた前向きコホート研究であるthe Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction (HIJAMI)研究では、急性心筋梗塞患者2,736例の平均4年間の予後が追跡調査された^{226),347)}。Propensity score matching法を用いて交絡因子の影響を排除した硝酸薬投与群883例と非投与群883例で全死亡、主要心イベントともに差はなかった。いずれの報告でも、交絡因子の影響を排除しない場合、硝酸薬投与群と非投与群で硝酸薬投与群のほうが予後は不良であった。全国35施設による多施設共同後ろ向き観察研究であるJapanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS)では2001～2003年に発症48時間以内に入院した急性心筋梗塞患者が登録された。硝酸薬投与群312例と非投与群924例から硝酸薬投与に関するpropensity scoreを算出し1:1でスコアがマッチした例を描出し患者背景を合わせると症例数は各々172例と少なくなるが、2年間で全死亡および心血管イベントともに両群でいずれも差はなかった³⁴⁸⁾。いずれの試験も硝酸薬の具体的な投与方法等について言及されていないが、最近では硝酸薬の長期投与が予後を悪化させるという成績は示されていない。国際的な急性冠症候群の大規模観察研究であるGRACE研究から硝酸薬が長期投与されていた10,555例と投与されていなかった42,138例では急性冠症候群を発症した時の臨床像が異なることが報告された³⁴⁹⁾。ST上昇型急性心筋梗塞症と非ST上昇型急性冠症候群の発症率は、硝酸薬投与群では各々18%、82%であるのに対し、非投与群では各々41%、59%であり、硝酸薬投与は多変量解析で非ST上昇型急性冠症候群発症の有意な独立した因子であった。また硝酸薬投与により心筋傷害マーカーの上昇も抑えられることが示されており、硝酸薬の薬理的プレコンディショニング効果との関連が示唆されている。硝酸薬投与の有効性について厳密に検証するには、今後、大規模な無作為化比較試験を行う必要がある。しかし、濃厚な標準的治療が行われイベント発症率が低い日本人を対象として1剤の薬物治療の効果を見出すためには多数例での検討が必要と思われる。

3 硝酸薬の投与方法

硝酸薬の投与方法には、持続(連続)投与(continuous dosing)と間欠投与(eccentric dosing)がある。持続投与法は貼付型の硝酸薬を1日中貼付したり、長時間作用型(徐放型)経口薬を1日3回、あるいは朝・夕に2分服用する等して硝酸薬血中濃度を24時間上昇させる方法である。この服用方法では硝酸耐性が生じ、薬効が消失

するとの報告が多い。硝酸薬を長期間使用しても耐性を生じないようにするために考案された服用方法が間欠投与法である。間欠投与は、硝酸薬血中濃度が消失する時間帯を設定し、硝酸耐性発現を防ぐものである。具体的には経皮吸収薬であれば昼に12時間貼付して夜は12時間除去する、経口薬であれば不均等に1日3回投与する等、漫然と使うのではなく短時間にかつ不均等に用いることが重要であるが、休薬時間は患者の病態に合わせて設ける必要がある。しかし、狭心症の患者で発作回数の増加や運動耐容能の低下等病態の進展が考えられる患者、不安定狭心症または梗塞後狭心症の患者で持続静注療法を受けている患者、うっ血性心不全を合併している患者では間欠投与は推奨できない³⁵⁰⁾。我が国では長時間作用型の経口薬あるいは貼付薬が広く使用されているが、欧米では間欠投与が一般的である。心筋梗塞後の安定した労作性狭心症では夜間に貼付剤をはがし、また心筋梗塞後の夜間や早朝に発作を起こす冠攣縮性狭心症では日中に貼付剤をはがす等、硝酸薬フリーの時間帯を設けることが望まれるが、狭心症の性状を十分に把握した上で硝酸薬の投与方法を考慮すべきである。

6 ニコランジル

クラス I

1. 安定狭心症を伴う陳旧性心筋梗塞患者に対して長期間投与する。(エビデンス B)
2. 梗塞後狭心症の症状改善、心筋虚血の改善目的に投与する。(エビデンス B)

1 薬理作用

ニコランジルは我が国で開発された、ATP感受性カリウム(KATP)チャネル開口薬である。ジアゾキサイドをはじめとする他のKATPチャネル開口薬と異なり、硝酸薬様の作用を併せ持つ特徴があり、冠血管拡張作用による心筋虚血の改善効果に加え、心筋保護作用を有することが知られている。ニコランジルの主な作用機序として、心筋細胞内のミトコンドリアKATPチャネルの活性化が重要な役割を果たしていると考えられている³⁵¹⁾。ミトコンドリアKATPチャネルは心筋の虚血耐性を亢進する虚血プレコンディショニングの最終作用部位の1つであると考えられており、同チャネルに直接作用するニコランジルは心筋保護効果を発揮あるいは高める³⁵¹⁾。また、硝酸薬と同様に比較的太い冠動脈の拡張作用を有することに加え、血管平滑筋細胞の細胞膜KATPチャネルを開口することで冠抵抗血管(<100 μm)を拡張させ、

冠血流量の増加、冠微小循環の改善作用をもつことが知られている^{352), 353)}。ニコランジルは硝酸薬と比較し血圧低下や反射性頻脈が起こりにくく、硝酸薬にみられる薬剤耐性が生じにくい点も特徴である³⁵⁴⁾。心筋梗塞を起こした患者は、糖尿病、高齢者であることも多いが、そのような患者では虚血プレコンディショニング効果が減弱することが知られており^{355), 356)}、この点からも陳旧性心筋梗塞患者に有効な可能性があるものと考えられる。

ニコランジルはNOドナーであるため、日本循環器学会ガイドライン2006年改訂版²⁾では硝酸薬の項に含んでいたが、今回から独立して項目を作成することになった。

2 | ニコランジルの効果と成績

安定狭心症患者において、ニコランジルの有用性を示す報告が数多く存在する。

ヨーロッパで行われた安定狭心症患者を対象とした大規模試験（IONA Study）では、ニコランジル20mg 1日2回投与群2,565例と、プラセボ投与群2,561例を比較し、ニコランジル投与群で、冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞、または胸痛による予定外入院を組み合わせた一次評価項目の相対リスク、並びに急性冠症候群や全心血管イベント発生率が検討された。結果、平均1.6年間の観察期間での一次評価項目に対するイベント発生率は、ニコランジル群13.1%に対して、プラセボ群15.5%であり、有意に低値であった（hazard ratio 0.83, 95% CI: 0.72~0.97; p=0.014）。このような結果の元、2006年European Society of Cardiologyの狭心症ガイドライン³⁵⁷⁾でも狭心症の症状改善、虚血の減弱に対してβ遮断薬の忍容性がない場合、または効果不十分な場合にニコランジルの投与はクラス I に挙げられている。

我が国で行われた試験としては、有意な冠動脈狭窄を有する13,812例を対象に行われた観察研究JCAD Studyがある³⁵⁸⁾。プロペンシティー・スコア・マッチングを行い患者背景を合わせたニコランジル投与群（平均15mg/日）2,558例と同数のコントロール群を比較すると、平均2.7年の観察期間で、ニコランジル投与が、全死亡（35%のリスク低下、p=0.0008）、心臓死（56%のリスク低下、p=0.0001）、致死性心筋梗塞発症（56%のリスク低下、p=0.0022）等のリスク低下に関して有用であることが示された。興味深いことに、うっ血性心不全の発症も33%（p=0.014）減らしており、ニコランジルの投与が冠動脈の内皮機能改善や、心臓交感神経活性改善効果等をもたらした結果ではないかと示唆されている。また、心血管イベントのハイリスク群である透析症

例において、冠動脈形成術後の二次予防に対してもその有用性が報告されている^{359), 360)}。Ishiiらは356例（平均観察期間2.6年）を対象とした後ろ向き研究で、ニコランジル投与が心血管イベントを減少することを報告した³⁵⁹⁾。また、Nishimuraらは129例（平均観察期間2.7年）を対象とした前向き無作為研究にてニコランジル投与群の心臓死発生率（10.9%）はコントロール群（29.2%）と比較し有意に減少することを報告した（p=0.02）³⁶⁰⁾。

ニコランジルは多面的な効果が期待され、冠動脈プラークの不安定化や動脈硬化病変の進展を抑制する可能性³⁶¹⁾、心室頻拍等を抑制するという抗不整脈効果³⁶²⁾、線溶系が活性化されて冠動脈内血栓形成のリスクも低下する可能性³⁶³⁾等が報告されている。また、血管内皮機能に対する作用は硝酸薬とは違うと考えられ、ニコランジル長期投与により血管内皮機能が改善することが示されている^{364), 365)}。

心筋梗塞二次予防に関する研究として、先に述べたIONA studyの陳旧性心筋梗塞患者3,378名のみを対象としたサブ解析において、イベント発生率はニコランジル群14.9%に対して、プラセボ群17.8%であり、有意に低値であった³⁶⁶⁾。国内ではKasamaらが、ST上昇型心筋梗塞213例を対象に行われた前向き観察研究（ニコランジル経口投与例100例、非投与例113例）において、心イベントに対する多変量Cox回帰分析にてニコランジル経口投与は有意な負の予測因子（Hazard ratio 0.32, 95% CI: 0.13~0.81; p=0.016）の1つであることを示した³⁶⁷⁾。我が国で行われたJ-WIND trialのサブ解析では、急性心筋梗塞に対する再灌流療法を受けた後にニコランジルを経口投与された群（61名）では、投与を受けていない群（241名）と比較し、慢性期と急性期の左室駆出率の差において有意な改善がみられた（ニコランジル群3.66%、コントロール群1.47%、p=0.0338）³⁶⁸⁾。また、低機能の陳旧性心筋梗塞患者に対するニコランジル長期投与は、左室駆出率と心臓交感神経活性の改善効果があることも報告されている³⁶⁹⁾。

上述のように、ニコランジルの効果を示す研究は我が国を中心に数多く発表され、有用性は一定の見解が示されたと思われるため、クラス分類はIとしたが、現在までのところ、二次予防効果を前向きに見た大規模試験がないため、エビデンスレベルはBとした。

冠攣縮性狭心症は欧米人と比較し、日本人で頻度が高く、心筋梗塞の発症にも関与しているとされる¹¹⁾が、ニコランジルは冠動脈スパズムの予防にも有用であるとの報告も散見される³⁷⁰⁾。長時間作用型の硝酸薬同様に血圧低下を招くことが少なく、血圧が変動しやすい症例に

も使用しやすいというメリットがあり、腎障害患者や、透析患者でも一般的には投与量を減量する必要はない。ただし、原則毎食後5mgを服用のためコンプライアンスに問題が生じやすい点に注意が必要である。

7 カルシウム拮抗薬

クラス I

冠攣縮性狭心症を合併、あるいは冠攣縮が原因で発症したことが明確な心筋梗塞患者に対し、虚血発作予防目的で長時間作用型カルシウム拮抗薬の投与。

(エビデンス C)

クラス II a

1. 他の薬剤にてコントロールが不十分な高血圧あるいは狭心症を合併する心筋梗塞患者に対し、長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を投与。(エビデンス B)
2. β 遮断薬が禁忌または忍容性が不良で、左室機能不全やうっ血性心不全あるいは房室ブロックがない患者に、心筋梗塞後の心筋虚血の軽減、または頻脈性心房細動の脈拍コントロール目的で、ベラパミルまたはジルチアゼムを投与。(エビデンス B)

クラス III

1. 短時間作用型ニフェジピンの梗塞発症後の早期投与および心筋梗塞患者のルーチン治療。(エビデンス A)
2. ジルチアゼムないしベラパミルを左室機能不全やうっ血性心不全または房室ブロック伴う急性心筋梗塞患者に投与。(エビデンス B)

【ガイドラインの根拠】

カルシウム拮抗薬はアムロジピン・ニフェジピンに代表されるジヒドロピリジン系とベラパミル・ジルチアゼムでは使用される目的が異なることが多い。ともに血管拡張作用をもたらす心筋虚血軽減効果を持つことは相違なく、前者は特に高血圧治療薬として使用されることが多いが、後者はその陰性変時作用による頻脈の是正目的で β 遮断薬の代替えとして用いられることが多く、それぞれを分けて有効性を検討する必要がある。

1990年前半まで高血圧治療薬の雄として心筋梗塞患者に対しても多くの割合で使用されてきた短時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、交感神経の反射活性化、頻脈、低血圧の発現から心筋虚血を誘発する可能性があり、メタアナリシスにおいても心筋梗塞患者

の予後を悪化させることが発表された^{371)–373)}。心筋梗塞患者に対し本剤の投与が通常禁忌ということは、その後反証がないまま定説化されている^{374)–376)}。その一方で、長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の有効性を検証する臨床試験に関しては、有効性が確認されている薬剤との同等性や、他剤との併用における有効性の報告が増加している^{377)–380)}。2008年に発表されたACCOMPLISH試験は心血管病に対するハイリスク高血圧患者11,506名を対象に、ベナザプリルとアムロジピンの併用がベナザプリルとヒドロクロロチアジドの併用に比し、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、狭心症による入院、突然の心停止からの蘇生、冠血行再建等の心事故予防に有用かを検証した二重盲検試験である³⁸¹⁾。36か月間の追跡期間中、アムロジピン併用群がヒドロクロロチアジド併用群に比し上記心事故の総発生率が有意に低く、個々の心事故で比較した場合においても、非致死性心筋梗塞再発率で有意差を認め³⁸¹⁾。本試験は、心筋梗塞既往患者は約24%であり、他は狭心症患者あるいは冠危険因子を有する患者であるため直接心筋梗塞二次予防を検討したとはいえず、アンジオテンシン変換酵素阻害薬と長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬併用の心筋梗塞既往例を含むハイリスク高血圧患者に対する高血圧治療としての優位性を示したデータである³⁸¹⁾。旧版のガイドラインでは、コントロールが不十分な高血圧あるいは狭心症を合併する心筋梗塞患者への長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬投与はクラス II bとなっていたが²⁾、その時点では、ほとんどの臨床試験がカルシウム拮抗薬の他剤あるいはプラセボとの同等性を示しているに過ぎなかった。今回、アンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用において利尿剤に対する優位性が示されたことから、クラス II aに格上げした。しかし、クラス II aとしてのエビデンスは十分でないことからエビデンスレベルに関してはBとしている。

今回のガイドラインでは、冠攣縮を原因とする心筋梗塞例と冠攣縮性狭心症を合併する心筋梗塞例に関し新たに追記し、カルシウム拮抗薬投与をクラス I とした²⁶³⁾。明らかに冠攣縮が原因と考えられる心筋梗塞を日常臨床で散見するが、狭心症発作抑制では予防できない冠動脈プラーク破綻を機序とする心筋梗塞とは異なり、このような患者では狭心症発作の延長に心筋梗塞発症があると考えられることから、カルシウム拮抗薬による冠攣縮性虚血発作予防が二次予防につながると推測される。ただし、ここで取り上げた対象は、臨床的に明確な冠攣縮性狭心症あるいは冠攣縮に起因した心筋梗塞と診断された患

者であることに留意すべきである。過去の報告にて、日本人では急性心筋梗塞後の回復期に薬物負荷試験にて冠攣縮が誘発されやすいことが示されているが^{11), 382)}、現時点において、そういった潜在的に冠攣縮が誘発されやすい患者に対しカルシウム拮抗薬が有用とは判断していない。ジルチアゼム・ベラパミルの頻脈性心房細動に対する心拍数適正化や心筋虚血軽減を目的とした投与に関する研究は、旧版のガイドライン以降に発表された大規模な試験はなく、旧版項目を踏襲した、 β 遮断薬が禁忌または忍容性が不良時の代替えとしての心拍数低下型のカルシウム拮抗薬（ベラパミルとジルチアゼム）の二次予防としての有用性に関しては、冠動脈疾患合併の高血圧患者を対象にベラパミルの有用性を検討したINVEST試験の、対象を心筋梗塞既往患者に限定したサブ解析が報告され、二次予防に関しアテノロールと同等の効果があると報告されている³⁸³⁾。

我が国における研究

CASE-J研究は、我が国の冠危険因子最低1つを有する高血圧患者を対象に、アンジオテンシン受容体拮抗薬カンデサルタンと長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬アムロジピンの心血管系イベント抑制効果を比較したもので、心筋梗塞既往例は6%以下しか含まれていないため参考程度であるが、両者同等という結果が報告されている³⁸⁴⁾。

旧版では、我が国のデータとして β 遮断薬とカルシウム拮抗薬の二次予防効果が同等であることを示したJBCMI（Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction）試験や¹²⁾、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬ニフェジピン持効剤とACE阻害薬エナラプリルの心筋梗塞二次予防効果の同等性を証明したJMIC-B（Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B）³⁸⁵⁾が引用されていた²⁾。最近の他施設共同研究において、虚血性心疾患患者に対するベニジピンによるカルシウム拮抗薬治療はアテノロールによる β 遮断薬治療と同等の二次予防効果を有するというJBCMI研究と同様の結果が報告されている³⁸⁶⁾。

心不全悪化の懸念

旧版において、カルシウム拮抗薬の心不全悪化に対する懸念が論じられていたが²⁾、その多くの根拠は、レニン・アンジオテンシン系阻害薬や β 遮断薬、利尿薬といった通常心不全患者に効果があるとされる薬剤の対照薬としてカルシウム拮抗薬が使用された試験に基づいており^{387), 388)}、プラセボとの比較において長時間作用型ジヒ

ドロピリジン系カルシウム拮抗薬が心不全悪化を示した試験はない。使用に関し左室機能が保持されていない心筋梗塞患者や心不全例で注意を要することは間違いないが、心不全治療薬が十分に投与された状態においての血圧コントロール目的の使用は、禁忌とすべきデータは現時点では報告されていない。

その他の有害事象に対する懸念

CONVINCE研究においてベラパミルの消化管出血に対するリスク増大の可能性が示唆され³⁸⁰⁾、注意すべき事項であるが、これに対し明確な解答を示すデータはなく、今後も留意すべきである。ベラパミル以外の他のカルシウム拮抗薬に関し、消化管出血を引き起こし悪化させた結果を示す報告はない。CYP3A4を阻害する一部のカルシウム拮抗薬がクロピドグレルの抗血小板作用を減弱する可能性があることが示唆されている^{389), 390)}。クロピドグレルの抗血小板作用に対する他の薬剤の影響に関しては、プロトンポンプ阻害薬を代表としてさまざまな報告がなされているが、一定した見解が得られていない。本ガイドラインでも、留意すべき問題であることは認識しているが、現時点では判断材料が不足しているため今後の動向に注目したい。

8 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬（図3）

1 アンジオテンシン変換酵素阻害薬

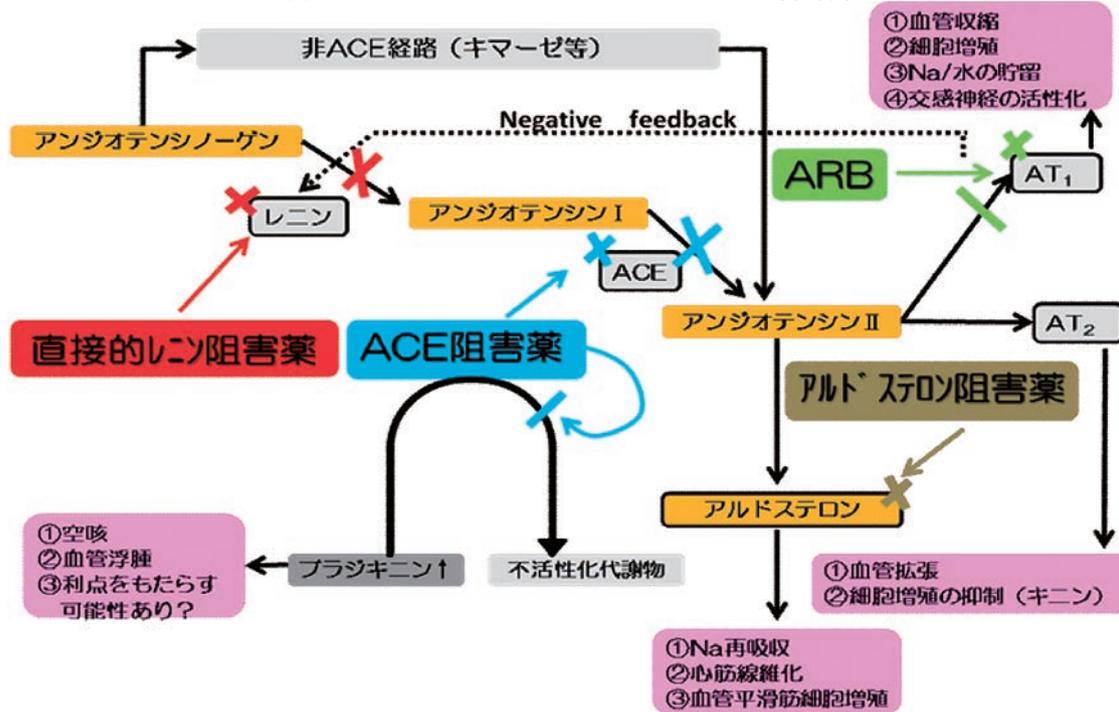
クラス I

1. 左心機能低下（左室駆出率が40%未満）や心不全を有するリスクの高い急性心筋梗塞患者に対する発症24時間以内の投与。（エビデンス A）
2. 心筋梗塞後の左心機能低下例に対する投与。（エビデンス A）
3. 左心機能低下はないが、高血圧や糖尿病の合併、あるいは心血管事故の発生リスクが中等度から高度である心筋梗塞患者への投与。（エビデンス A）

クラス II a

1. すべての急性心筋梗塞患者に対する発症後24時間以内の投与。（エビデンス A）
2. 心機能低下がなく心血管事故のリスクの低い心筋梗塞患者への投与。（エビデンス B）

図3 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬



文献391より引用

【ガイドラインの根拠】

多くの大規模臨床試験あるいはメタアナリシスよりアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬は心筋梗塞後の心血管合併症を減少させ生命予後を改善することが示され、心筋梗塞二次予防に対する効果は明らかである。

一方、我が国ではACE阻害薬の適応はほとんどが高血圧に対するものであり、エナラプリルとリシノプリルが慢性心不全に対して取得しているのみである。日本人を対象としたレベルの高い臨床試験が存在せず、欧米の結果をそのまま日本人に適用するには十分な根拠がない。よって、日本人の心筋梗塞例に対するACE阻害薬の投与は、欧米の大規模無作為比較試験の成績から二次予防効果を有する可能性が高いとする見解にとどまる。

1. 心筋梗塞発症早期投与の効果

Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS-II: n = 6,090)³⁹¹⁾では急性心筋梗塞発症24時間以内の症例をエナラプリル静脈内投与群とプラセボ群に割り付け、その後に経口投与へ切り替えた。総死亡率は試験開始1か月後ではプラセボ群6.3%、エナラプリル群7.2%、6か月後ではプラセボ群10.2%、エナラプリル群11.0%と有意差を認めず、試験は途中で中

止となった。初期に低血圧となった症例はプラセボ群3%、エナラプリル群12%であった (p < 0.001)。このように発症24時間以内にレニン・アンジオテンシン系を過度に抑制することは低血圧を来し、予後を改善しないことが明らかとなった。

しかし、急性心筋梗塞発症24時間以内にACE阻害薬を経口投与した研究では、いずれも死亡率が改善している。Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4: n = 58,050)³³³⁾では、急性心筋梗塞が疑われた患者を発症24時間以内にカプトプリルまたはプラセボを経口投与する群に無作為に割り付けて検討された。5週死亡率はプラセボ群7.69%に対してカプトプリル群7.19%であり、カプトプリル群で7 ± 3%の相対リスク低下を認めた。層別解析によるとカプトプリルの治療効果は心筋梗塞既往例や症候性心不全合併例等の高リスク例で大きく、カプトプリル群での死亡率低下は発症1年後まで維持されていた。Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico-3 (GISSI-3: n = 19,394)³³²⁾では、急性心筋梗塞患者を非盲検法によりリシノプリル群または対照群に無作為に割り付けした。発症24時間以内のリシノプリル投与により6週死亡率の有意な低下が認められた (相対リスク0.88)。死亡率の減少は入院4日までの心破裂抑制で最も顕著に表れており

（相対リスク減少51%），死亡率の有意差は5年後まで続いていた³⁹²⁾。発症24時間以内の前壁梗塞患者を対象にゾフェノプリル群（開始時7.5 mg，目標60mg/日）またはプラセボ群に割り付けたSurvival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation（SMILE：n = 1,556）³⁹³⁾では，最初の6週間により多くの患者を救命できるといいう傾向が示され，1年後の死亡率がゾフェノプリル群10%でプラセボ群14%より明らかに低下していた。Chinese Cardiac Study（CCS-1：n = 13,634）³⁹⁴⁾では，心筋梗塞発症36時間以内にカプトプリルを投与開始した群（6.25mgより漸増し37.5mg/日まで）で投与初期の低血圧の頻度がプラセボ群より高かったが，4週間後の死亡率は0.5%低下していた。

メタ解析³⁹⁵⁾においても急性心筋梗塞に対するACE阻害薬の早期投与の有用性が示されている。すべての急性心筋梗塞患者にACE阻害薬の早期投与を考慮すべきであり，特に心機能障害を有する患者では，低血圧等の禁忌がない限り積極的に早期投与を検討すべきである。

2. 心筋梗塞後の心機能低下例に対する効果

心筋梗塞後の心機能低下例に対する最初のACE阻害薬の大規模臨床試験はThe Survival and Ventricular Enlargement（SAVE：n = 2,231）³⁹⁶⁾である。対象は左室駆出率が40%以下で，発症3～16日からカプトプリル（漸増し150 mg/日）またはプラセボを投与し，心機能増悪防止効果，臨床的予後の改善効果を検討した。平均42か月の観察でカプトプリルは相対的に20%の死亡率低下，37%の重症心不全による入院率減少，25%の再梗塞発生率減少をもたらした。さらに，降圧作用による左室後負荷軽減作用だけではなく，左室リモデリングの進展抑制が予後改善につながることを示した。Acute Infarction Ramipril Efficacy Trial（AIRE：n = 2,006）³⁹⁷⁾では，対象を急性心筋梗塞発症3～10日後で心不全症状の合併例とした。平均15か月の観察でラミプリル投与（5mg/日より開始し10mgまで漸増）により死亡率が23%から17%に低下した。Trandolapril Cardiac Evaluation（TRACE：n = 1,749）³⁹⁸⁾では，発症3～7日の急性心筋梗塞患者のうち左室駆出率が35%以下を対象に，トランドラプリル群（1mg/日より開始し4週で4mg/日まで漸増）とプラセボ群に割り付けた。24～50か月の観察でトランドラプリル投与により25～30%の相対死亡率の低下，突然死減少，および心不全発症率の低下が認められた。

複数のメタ解析^{399) - 402)}においても，心機能低下を有する心筋梗塞患者に対するACE阻害薬の二次予防効果

が十分に示されており，積極的に投与を検討すべきである。

3. 心機能障害のない心筋梗塞に対する効果

左心機能障害や心不全合併がなくとも冠動脈疾患，脳血管障害，末梢動脈疾患，冠危険因子およびアルブミン尿を有する例は，心血管事故発生の高リスク群となる。このような55歳以上の高リスク群9,297例（平均年齢66歳，心筋梗塞既往例51.9%）を対象に，ラミプリル10mg/日の効果を検討するThe Heart Outcomes Prevention Evaluation Study（HOPE）⁴⁰³⁾が行われた。予後に対する効果は開始1年以内に認められ，4.5年の追跡でプラセボ群では17.8%が，ラミプリル群では14.0%が一次エンドポイントに達した（相対リスク0.78， $p < 0.001$ ）。同様に心機能障害のない冠動脈疾患患者を対象（心筋梗塞既往例65%）にペリンドプリル8mg/日またはプラセボを投与して長期予後を検証したEuropean trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease（EUROPA：n = 13,655）⁴⁰⁴⁾では，平均4.2年の観察期間でペリンドプリル群8%，プラセボ群10%が一次エンドポイントに達し，相対リスク減少は20%であった。一方，心機能障害のない安定した冠動脈疾患を対象として従来治療にトランドラプリル4mgあるいはプレラセボを加えたPrevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial（PEACE：n = 8,290）⁴⁰⁵⁾では，トランドラプリルの優位性を示せなかった。対象は7割以上が血行再建術や脂質低下療法を受けているリスクのより少ない集団であり，平均4.8年観察されたが一次エンドポイント到達はトランドラプリル群21.9%，プラセボ群22.5%で有意差はなかった。

しかし，上記の試験を含んだメタ解析^{406) - 408)}ではいずれも心機能障害のない虚血性心疾患に対するACE阻害薬の予後改善効果が示されている。さらに，前向きメタ解析試験であるBlood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration（BPLTTC）⁴⁰⁹⁾においては，中等度から高度の心血管リスクを有する集団においてACE阻害薬の降圧を超えた冠動脈疾患予防効果が示されている。したがって，心機能障害のない心筋梗塞患者においても，高血圧の有無にかかわらず二次予防のためにACE阻害薬の投与がすすめられる。

4. ACE阻害薬と他の降圧薬との併用効果

Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

(ACCOMPLISH)⁴¹⁰は11,506例の心血管リスクの高い高血圧患者(冠動脈疾患例46%)にベナゼプリル+アムロジピンあるいはベナゼプリル+ヒドロクロチアジドを投与して行われ、複合一次エンドポイントにはベナゼプリル+アムロジピン9.6%、ベナゼプリル+ヒドロクロチアジド11.8%が到達し、有意な差が認められた(ハザード比0.80)。また、EUROPAの事後解析⁴¹¹において、ペリンドプリルにカルシウム拮抗薬を上乗せした群ではプラセボ群と比較して総死亡を46%、複合一次エンドポイントを35%減少させており、これらはペリンドプリルとカルシウム拮抗薬のそれぞれの効果を併せたものを上回っていた。安定した冠動脈疾患に対するACE阻害薬とジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の併用は効果的である可能性が推察される。

Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT : n = 14,703)⁴¹²では、左室収縮機能障害あるいは心不全を合併した急性心筋梗塞患者において、カプトプリル単独、バルサルタン単独、カプトルリル+バルサルタン併用の死亡抑制効果が比較された。総死亡は平均24.7か月の観察においてカプトルリル群19.5%、バルサルタン群19.9%、カプトルリル+バルサルタン併用群19.3%であり有意差は認めなかった。一方、薬剤関連有害事象による投与中止率はカプトルリル+バルサルタン併用で有意に高く、低血圧や腎障害が多かった。また、Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET : n = 25,620)⁴¹³では、心不全を含まない正常血圧で心血管リスクの高い患者(安定冠動脈疾患例74%、陳旧性心筋梗塞例49%)でラミプリル単独、テルミサルタン単独、ラミプリル+テルミサルタン併用の効果が比較された。平均56か月間の追跡で一次エンドポイントはそれぞれ16.5%、16.7%、16.3%であり有意差はなかったが、併用群において低血圧、失神、腎不全が有意に多く認められた。以上より、Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)⁴¹⁴やCandesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)⁴¹⁵ではACE阻害薬とARBの併用により心不全の入院が抑制されているが、心機能障害が存在しない心筋梗塞例の場合、両薬剤の併用は有害事象が多くなるため慎重であるべきと考えられる。

5. 我が国における報告

日本人を対象としたコホート研究(n = 283)¹⁷⁸は、ACE阻害薬の投与が心筋梗塞後の慢性心不全患者の予後を改善することを示している。一方、多施設共同無作為比較試験 Japanese Angina and Myocardial Infarction Prospective study

(JAMP : n = 888, 平均観察期間 : 5.8年)⁴¹⁶では、急性心筋梗塞に対してACE阻害薬を投与した群の心事故発生率は非投与群と比較して有意差がなく、その有効性は証明されなかった。低リスク患者が多く、症例数も少なかったこと等が差を認めなかった要因と推定されている。一方、高血圧症を伴う虚血性心疾患を対象(心筋梗塞既往例42%)としてカルシウム拮抗薬との心事故発生率を比較したJapan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B : n = 1,650)^{385,417}では、3年間の観察でACE阻害薬は血圧降下が小さかったにもかかわらず心事故発生率では同等の効果を示した。

心筋梗塞患者におけるACE阻害薬の心機能改善効果が、小規模ではあるが臨床研究^{418,419}でいくつか報告されている。急性心筋梗塞後の左室リモデリング抑制効果をACE阻害薬とARBで比較した前向き試験⁴²⁰⁻⁴²³も複数行われているが、結果は一定していない。一方、ACE阻害薬とACE阻害薬+ARBを比較した試験⁴²⁴では、ACE阻害薬+ARBの方が左室リモデリングをより抑制したと報告している。

2 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

クラスⅠ

ACE阻害剤に不耐例で、心不全徴候を有するか左心室駆出分画が40%以下の心筋梗塞例に急性期から投与する。(エビデンスA)

クラスⅡb

- 腎機能悪化の懸念の少ない左室収縮不全を有する心筋梗塞症例にACE阻害剤と組み合わせて投与する。(エビデンスB)
- 心筋梗塞症例に対し、心不全症候の有無にかかわらず投与を考慮する。(エビデンスB)

①はじめに

レニン・アンジオテンシン(RA)系は、心機能および腎機能を制御する主なシステムである。ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、アルドステロン阻害薬、直接的レニン阻害薬は、異なるレベルにおいてRA系を抑制することから、いずれも同様の効果を有する薬剤であると考えられてきた。実際、それらの薬剤は主に高血圧治療薬として開発され、いずれも優れた降圧作用を有する。このことから2006年版のガイドラインでは、当時、主に使用されていた2種類のRA系抑制薬を「ACE阻害薬・アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬」として、同じカテゴリーの薬剤として取り扱った²⁾。しかしながらその後に発表された種々のメタアナリシスの

結果から、両者は似て非なる薬剤であり、特に心筋梗塞の発症予防に関して正反対の作用を有する可能性もあることが示された。このため今回の改訂に関し、ARBは「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬」として、「ACE阻害薬」とは別項目で記載された。

② ARBの心筋梗塞予防効果

現在まで心筋梗塞を対象にARBの心筋梗塞二次予防効果を検証した大規模臨床試験はOptimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)⁴²⁵⁾、Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT)⁴¹²⁾の2つのみであり、いずれも左心機能低下症例に対し、ARBとACE阻害剤の効果を比較する試験であった。ガイドライン執筆時点で、心機能が保たれた心筋梗塞症例に対する同様の試験は存在しない。

OPTIMAALは心不全のリスクの高い急性心筋梗塞患者例を対象にしたロサルタン（12.5mg/日から開始し、可能であれば50mg/日まで漸増）とカプトプリル（37.5mg/日、分3から開始し、可能であれば150mg/日）の比較試験である。2.7年の観察期間で全死亡率はロサルタン群18%、カプトプリル群16%で、RRは1.13（95%CI：0.99～1.28、 $p=0.07$ ）となり、カプトプリル群の方が低い傾向であったが有意差は認められなかった。しかし空咳、低血圧等の副作用に起因した脱落率はカプトプリル群で有意に高かったために、カプトプリルに忍容性のない患者ではロサルタンがその代替薬になる可能性が示唆された。しかし、この結果はその後、ロサルタンの用量が少なかった（平均45mg/日）こと等の試験デザインの問題点が指摘されている。

2003年に報告のあったVALIANTはバルサルタンと既に心筋梗塞予後改善の有効性が確立されているカプトプリルとの非劣性試験である。心不全あるいは左心機能障害を伴うハイリスクの心筋梗塞患者を対象にバルサルタン320mg/日とカプトプリル150mg/日および両剤併用（バルサルタン180mg/日、カプトプリル150mg/日）の予後改善作用が二重盲検法で評価された。1次エンドポイント（総死亡）、二次エンドポイント（心血管死、再梗塞、心不全による入院）ともにカプトプリルに対するバルサルタンの優位性を示すことはできなかったものの、カプトプリルに対する非劣性を有意に示した。すなわちバルサルタンの有効性はカプトプリルと同等であることを示すことができた最初の試験となった。また、特に効果が期待された併用群ではカプトプリル単独を上回る予後改善効果は示されずに低血圧、服薬中止が有意に

多い結果であった。しかしながらVALIANTのpost hoc解析では、左室収縮能が低下した急性心筋梗塞にACE阻害薬とARBを併用すると、それぞれ単独で用いるよりも心筋梗塞再発または心不全悪化による入院を減少させることが明らかとなった⁴¹²⁾。

2010年8月末の時点において、急性心筋梗塞におけるARBの効果をプラセボと比較した試験は存在しない。非盲検の比較的小規模の試験ではあるが69%の心筋梗塞既往症例を含む冠動脈形成術後に再狭窄を来たさなかった患者群で、カンデサルタン4mg/日の使用は再血行再建術、非致死性心筋梗塞発症、心臓血管死の発症を有意に抑制した（Ohgaki研究⁴²⁶⁾。また症候性心不全に対するARBの効果を検証した大規模臨床試験であるCandesartan in Heart Failure：Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)⁴²⁷⁾では、対象患者の53%に心筋梗塞の既往を有していた。同試験のpost hoc解析においてカンデサルタン使用群は775例（20.4%）に心血管死、非致死性心筋梗塞が発生したのに対して、プラセボ群では868例（22.9%）であった（ハザード比0.87；95%信頼区間0.79～0.96； $p=0.004$ ）⁴²⁸⁾。

2008年に報告されたOngoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)⁴²⁹⁾は、ハイリスクの正常血圧症例を対象に、心血管イベント抑制におけるARBテルミサルタンのACE阻害剤ラミプリルへの非劣性が検証された大規模臨床試験である。対象患者の49%に心筋梗塞既往を含んでいた。その結果、テルミサルタンは単独使用およびACE阻害薬との併用においても、ACE阻害薬の効果を上回ることではできなかった（有効性は同等であった）。本試験ではACE阻害薬とARBとの併用で有意に腎障害の発症が増加したため、両薬の併用は効果がないばかりか有害となり得る可能性が示唆された。

VALIANTやONTARGETの結果から、ACE阻害薬とARBと併用することは一定の条件下では有益である場合が存在するものの、総じて有害事象の増加が懸念される。したがって少なくとも心機能障害の存在する心筋梗塞以外での両剤の併用は慎重であるべきであると考えられる。

③ ARBにまつわる諸問題

StraussらはBMJ誌に「ARBの使用は心筋梗塞発症のリスクを増大する」とするreviewを発表した⁴³⁰⁾。いわゆるARB paradoxと呼ばれる論点である。その後、ARBが心筋梗塞に対し有害か無害かの論争はCirculation誌でのディベート⁴³¹⁾に発展し、続いて大規

模臨床試験が発表されるたびに種々のreviewが発表された。これらはいずれもメタアナリシスと呼ばれる統計手法を用いた解析結果の発表である。一般的にメタアナリシスは単独の大規模臨床試験に比べ、より重みのあるエビデンスを提供するが、解析の元となる大規模臨床試験（特に症例数の多いものに左右されやすい）の選択バイアスが存在する。BPLTTCは1995年にWHOとISH(国際高血圧学会)によって設立された共同研究で、「降圧薬の種類や到達血圧の差によってイベント抑制に差があるか否か」を検証することを目的としている。既に2000年、2003年に解析結果が発表されており、直近では2007年5月にJournal of Hypertensionに第3報が発表された⁴⁰⁹⁾。CHARM試験⁴²⁷⁾、SCOPE試験⁴³²⁾、VALUE試験⁴³³⁾等のARBに関する臨床試験の結果が集積したことを受け、今回の解析ではRA系抑制薬であるACE阻害薬とARBの降圧を超えた臓器保護効果に関する分析に焦点が置かれた。その結果、「ARBは心筋梗塞発症を増やすことはないかも知れないが、予防する効果も確認できない」との結論が導かれ、少なくともARB paradoxに関しては1つの決着をみたといえる。

さらに降圧レベルを超えた臓器保護効果の有無に関して、脳卒中、心不全に関しては、ACE阻害剤もARBもともに降圧に依存した予防効果を示したが、冠動脈疾患に関しては、特にACE阻害薬がARBに比較して有意に降圧を超えた予防効果を示した(HR 0.91, 95% CI 1.03

~1.14, p=0.002) (図4)⁴⁰⁹⁾。

以上の結果から、心筋梗塞の二次予防においてRA系抑制の目的では、やはりACE阻害薬が主たる手段であり、ARBが積極的に使用されるべきは、咳等の副作用のためACE阻害薬に不耐の症例に対してのみと考えるのが妥当と思われる。

④我が国におけるARBのエビデンス

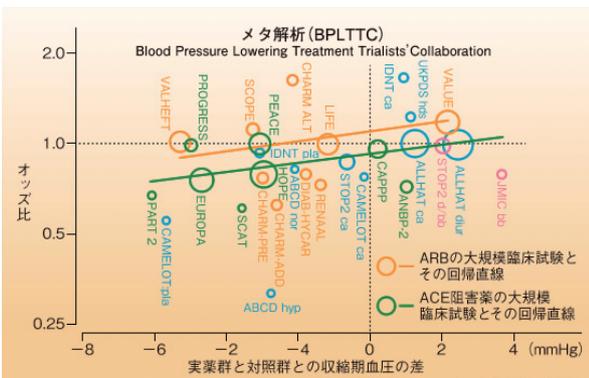
近年、我が国からARBを用いたいくつかの大規模臨床試験が発表になった。主なものは発表順にCASE-J(カンデサルタンvs.アムロジピン)³⁸⁴⁾、HIJ-CREATE(カンデサルタンvs.標準治療)⁴³⁴⁾である。それぞれ34%の冠動脈疾患、43%の心血管イベント既往、38%の心筋梗塞既往症例を含んでいる。エンドポイントの中で心筋梗塞の発症状況を表4に示す。このようにARBを用いたハイリスクの高血圧患者を対象とした我が国での大規模臨床試験では、ARBの使用はいずれも心筋梗塞の発症を抑制しなかった(心筋梗塞発症が増加することもなかった)。

⑤まとめ

2010年8月末時点で、心筋梗塞発症予防における確立したエビデンスを有し、かつ「降圧を超えた心保護効果を有する」ACE阻害薬に対し、優先して積極的にARBを使用する根拠は乏しい。このことから日本人におけるACE阻害薬での比較的高い副作用発現率を考慮したとしても、心筋梗塞の二次予防目的におけるRA系阻害薬の第一選択はACE阻害薬であると考えられる。したがって本ガイドラインでは、前回とは異なり心筋梗塞における二次予防ではクラスIの適応として、「ARBの使用はACE阻害剤に対する認容性がない場合に限られる」とした。またARBとACE阻害薬との併用は腎機能に及ぼす影響を考え、慎重に行うべきではあるが、左心室収縮機能不全例では予後を改善する可能性がありガイドラインに採用した。

繰り返しになるが、ACE阻害薬とARBは似て非なる薬剤である。ともすればARBは「咳の少ないACE阻害薬」とも考えられがちであるが、心血管イベント予防においてそれは明らかに誤りである。それぞれの薬剤の薬

図4 BPLTTCにおけるARBとACE阻害薬との降圧レベルと心筋梗塞発症抑制に関するオッズ比



文献409より引用

表4 我が国で行われたARBを用いた主な大規模臨床試験における心筋梗塞発症率

CRTの名称	試験薬	CAD既往の割合	心筋梗塞発症率 (治療群 vs. 対照群)	HR	95% CI	p値
CASE-J	カンデサルタン	43%	0.7% vs. 0.8%	0.95	0.49~1.84	0.870
HIJ-CREATE	カンデサルタン	38%	2.8% vs. 2.5%	1.12	0.66~1.88	0.679

文献384, 434より引用

理作用，大規模臨床試験の結果，使用予定症例の病態を正確に把握し，両薬剤の使い分けを行うことが重要である。

3 | アルドステロン阻害薬

クラス I

なし。

クラス II a

中等度～高度の心不全，低用量で腎機能障害や高カリウム血症がない例。
(エビデンス A)

クラス II b

なし。

クラス III

なし。

はじめに

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系は，慢性心不全例で賦活化されていることが知られている。RAA系の最も下流にあるアルドステロンはミネラルコルチコイド受容体 (MR) に結合して， Na^+ 貯留， K^+ 喪失，交感神経の活性化，内皮細胞機能障害，心筋線維化，心筋肥大化等を来たすと考えられている。また，心不全では心臓局所でのRAA系の賦活化が証明されている。これらのことより，慢性心不全例での心機能改善，心不全死の予防，心臓突然死の予防，心筋梗塞の二次予防等目的にRAA系阻害薬が広く用いられている。RAA系の阻害薬として，その最も上流にあるアンジオテンシノーゲンからアンジオテンシン I へ変換させるレニンを阻害する直接的レニン阻害薬，アンジオテンシン I からアンジオテンシン II へ変換させるアンジオテンシン変換酵素を阻害するACE阻害薬，アンジオテンシン II の受容体をブロックするアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)，およびアンジオテンシン II により産生刺激を受けたアルドステロンとMRとの結合を阻害するアルドステロン阻害薬が臨床使用されている。しかし，アルドステロンの産生にはアンジオテンシン II 以外にも副腎皮質刺激ホルモン，血中カリウム濃度，ナトリウム利尿ペプチド等にも制御されており，ACE阻害薬やARBを投与してもアルドステロンがいったん低下したのち再び上昇する現象 (アルドステロン・エスケープ現象) がみられ，これらの薬剤のみではRAA系を完全にブロックすることができない可能性が示唆されている。

我が国では，抗アルドステロン薬として，アルドステロンのMRへの結合を阻害する作用をもつスピロノラクトンとエプレレノンが内服薬として市販されている。抗

アルドステロン薬の心筋梗塞二次予防効果に関する大規模臨床試験はACE阻害薬やARBに比して少ない。本稿では，抗アルドステロン薬の心筋梗塞二次予防に対する臨床試験の結果を示し，ガイドライン作成の根拠を示す。

【ガイドラインの根拠】

慢性心不全に対しての抗アルドステロン薬の効果を検証した最初の大規模臨床試験は，1999年にPittらが報告したRALES試験 (the Randomized Aldactone Evaluation Study)⁴³⁵⁾がある。本試験は，左室駆出率35%未満でNYHA III～IV度の中等度～高度慢性心不全1,663例 (虚血性心疾患が55%) に対して，利尿剤 (100%)，ACE阻害薬 (95%)，ジギタリス (74%) 等の標準治療に加え，スピロノラクトンを加える群とプラセボ群を比較した。血清カリウムが 5.0mmol/L 以上および血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の例は除外された。スピロノラクトンは 25mg/日 から開始され，8週間後に心不全や高カリウム血症を認めない例では 50mg/日 まで増量された。結果は，スピロノラクトン群がプラセボ群に比して30%の死亡率の減少が得られ，死亡率の減少は心不全死と心臓突然死を減少させたものであった。一方，急性心筋梗塞による死亡は両群間で差がなかった。

スピロノラクトンは抗アンドロゲン作用を有するため男性の女性化乳房や乳頭痛，女性の生理不順等の副作用が存在するが，これらの副作用を改善し，より選択的にMRを阻害する薬としてエプレレノンが開発された。EPHESUS試験 (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study)⁴³⁶⁾は，2003年にPittらにより発表されたエプレレノンの急性心筋梗塞患者の予後改善効果を検証した大規模臨床試験である。本試験の対象は，発症14日以内の急性心筋梗塞例で，糖尿病を有する例では左室駆出率40%以下もしくは心不全合併，または糖尿病を有さない例では左室駆出率40%以下かつ心不全合併例とされた。腎機能低下例 (血清クレアチニン値 $>2.5\text{mg/dL}$) と高カリウム血症例 (血清カリウム $>5.0\text{mmol/L}$) は除外された。6,642例が登録された。結果は，エプレレノン投与群 ($25\sim50\text{mg/日}$) がプラセボ群に比して，総死亡 (15%)，心血管イベント死 (13%)，心臓突然死 (21%) の有意な減少が得られた。本試験でもRALES同様に，エプレレノンによる急性心筋梗塞による死亡および入院の有意な減少は得られなかったが，心不全での死亡や入院は大きく減少させた。さらに，2010年にEMPHASIS-HF試験 (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and

Survival Study in Heart Failure)⁴³⁷⁾が発表された。本試験は、左室駆出率30%以下もしくはQRS幅が130msec以上の左室駆出率35%以下の心不全例（NYHA II度）を対象とし、心血管死亡と心不全入院を複合一次エンドポイントとした、エプレレノンのplacebo-control試験である。両群合わせて2,737例がエントリーされ、対象の背景としては虚血性心疾患による心不全例が全体の68.9%であり、心筋梗塞既往例が全体の50.5%であった。結果は、実薬群で一次エンドポイントは有意に減少させたが、致死性・非致死性の心筋梗塞の発症および心臓突然死は有意な減少が得られなかった。しかし、総死亡、心血管死亡、心不全入院等は有意に減少させた。

また、少数例での検討であるが、急性心筋梗塞を対象としてエプレレノンのプラセボに対してMRIでの心機能指標の改善をみた試験⁴³⁸⁾等が報告されている。

以上のエビデンスより、心筋梗塞例に対する抗アルドステロン薬の直接の二次予防効果は示されなかったが、抗アルドステロン薬は急性心筋梗塞による死亡や入院よりもイベント発生率の高い総死亡や入院等を有意に抑制しており、腎機能低下や高カリウム血症がなければ心不全を伴った心筋梗塞例への抗アルドステロン薬の投与は推奨されるべきものと考えられる。

我が国での報告と保険医療

我が国での抗アルドステロン薬に対する心筋梗塞の大規模臨床試験の報告は現在のところない。

スピロラクトンおよびエプレレノンはいずれも心筋梗塞に保険適用はなく、高血圧が適応となっている。スピロラクトンは高血圧に加えて、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善に適応がある。

まとめ

現時点では、アルドステロン拮抗薬の心筋梗塞への投与は生命予後改善の観点から投与を推奨されると考えられる。我が国で抗アルドステロン薬として使用可能なスピロラクトンおよびエプレレノンは、心不全例または急性心筋梗塞例の長期予後改善（総死亡の減少）および心不全入院の減少をもたらすと考えられる。ただし、両者とも血清カリウム濃度を上昇させるため、高カリウム血症や腎機能障害例に対しての使用はエビデンスがないとともに十分な注意が必要である。さらに、RAA系阻害薬であるACE阻害薬、ARB等との併用も予後改善に対して有効と考えられるが、血清カリウム値には注意が

必要と考えられる。また、比較的心機能の保たれた急性心筋梗塞例へのアルドステロン拮抗薬の心エビデンスはなく、今後の研究の進展が期待される。

4 直接的レニン阻害薬

クラス I

なし。

クラス II a

なし。

クラス II b

1. すべての急性心筋梗塞患者に対して、急性期からのACE阻害剤またはARBとの併用。
(エビデンス B)
2. すべての急性心筋梗塞患者に対して、急性期からACE阻害剤およびARBの代替薬としての単独使用。
(エビデンス B)

直接的レニン阻害薬（DRI）の心血管病における有効性を検討する大規模介入試験は、現在進行している状況であり心筋梗塞の二次予防効果に関してのエビデンスは非常に乏しい。今回、DRIが本ガイドラインへ新しく追加された理由は、ACE阻害薬やアンジオテンシン II受容体拮抗薬（ARB）と同様、心筋リモデリング抑制効果を主体とした心筋梗塞の二次予防として長期予後の改善効果が期待されるからであろう。しかし、ACE阻害薬やARBの代替薬として誤った使い方をすれば有効性を得られないだけでなく有害事象をも生じさせる可能性が否定できず、本薬剤のメカニズムや副作用を十分に理解しておく必要がある。クラス分類は、論文掲載されていない国際学会で発表されたものを含む海外の大規模介入試験の結果を参考に判断した。

はじめに

ACE阻害薬は、アンジオテンシン I をアンジオテンシン II に変換する酵素のACEを阻害することで、またARBはアンジオテンシン II の受容体への作用を選択的に阻害することで血圧を低下させる。しかし、ACE阻害薬は、キマーゼやその他の非ACE経路由来によりアンジオテンシン II の産生は完全に抑制できず、またARBもアンジオテンシン II の受容体への作用は遮断するもののアンジオテンシン II の増加を来すため、ともにRA系を完全に阻害できない。さらに、ACE阻害薬やARBのRA系下流側の抑制は、腎臓からのレニンの分泌を制御する負のフィードバック作用が抑制され、代償的にRA系サイクルの起点である血漿レニン濃度および血

漿レニン活性を上昇させるため、結果的にアンジオテンシンⅡの産生を促す方向に傾いてしまう（図3）⁴³⁹。

一方、DRIは、そのRA系サイクルの起点であるレニンを直接阻害することで、アンジオテンシンⅠ、アンジオテンシンⅡを含むすべてのアンジオテンシンペプチドの生成を抑制し、RA系サイクル全体を抑制し降圧を図ることができる。また、ACE阻害剤のようにブラジキニンの分解は阻害しないために空咳等の副作用もない。また、心臓、血管、脳、腎等でも独立した組織RA系が確認され、特に、心血管系においては細胞の肥大・増殖の促進等リモデリングに関与することも知られている。アンジオテンシンⅡは、それら組織RA系に作用し、炎症および線維化を促進させ、心血管リモデリングや臓器障害をもたらすといわれている。

そこで、アンジオテンシンⅡを含むRA系サイクル全体を抑制できるDRIは、降圧効果はもちろんのこと、心血管リモデリングや臓器障害を抑制し、心筋梗塞後の二次予防効果も期待されている。

DRIの臨床試験に関しては、海外を中心に大規模介入試験が進行している状況であり心筋梗塞の二次予防効果に関してのエビデンスは確立していない。

ここでは、現在進行中の大規模介入臨床試験において一部成績が明らかになったものを提示しつつ、心筋梗塞二次予防のガイドライン作成の根拠を概説する。

【ガイドラインの根拠】

1. 慢性心不全に対する効果

現在のところ、ASPIRE HIGHER臨床試験プログラム^{440, 441}での成績が明らかになっている臨床試験は、ALOFT（Aliskilen Observation of Heart Failure Treatment）である^{442, 443}。

この試験の対象は、高血圧の既往があり、BNPが100pg/mL以上でかつNYHAⅡ～Ⅳの慢性心不全患者である。既にACE阻害薬またはARB（両者併用はなし）およびβ遮断薬・アルドステロン阻害薬の標準的治療を行い、その後DRI（アリスキレン150mg）（n=156）またはプラセボ（n=146）を3か月間投与し、主要評価項目として血漿NT-proBNPの変化を比較検討した試験である。その結果、血漿NT-proBNPは、プラセボ投与群は762±6123pg/mL増加を認めたものの、DRI投与群では244±2025pg/mLまで減少させた（p=0.016）。また、DRI投与群では、血漿BNPや尿中アルドステロン値も有意な低下を認めた。一方、血圧、その他の生化学検査においては有意差を認めなかった。さらに、DRI投与群

においては、プラセボ投与群と比較し腎機能障害、高カリウム血症および、症候性低血圧の副作用の発現においても有意差を認めなかった。つまり、慢性心不全患者における安全性、忍容性においても確認でき、さらに、心不全の状態を示すバイオマーカーであるNT-proBNPの減少をもたらすことのできたDRIの有用性を証明できた臨床試験である。この試験をもとに、現在、慢性心不全患者に対して、ACE阻害薬投与群、DRI（アリスキレン150mg投与）群、併用群の3つの群に割り付けし“心血管死”および“心不全における入院”を主体とした長期予後を評価する大規模試験ATOMOSPHERE（Aliskilen Trial to Minimize OutcomeS in Patients with Heart FailuRE）が行われている。この結果により今後慢性心不全に対するDRIの位置づけがより明らかになることが期待される。

2. 急性心筋梗塞に対する二次予防効果

急性心筋梗塞に対する二次予防効果に関する臨床試験は、さらにエビデンスが少ない。ASPIRE HIGHERプログラムの1つであるASPIRE（Aliskiren Study In Post-MI Patients to Reduce REmodeling）試験⁴⁴⁰が、2010年ACCにてScott D.Solomonらによって発表された。これは、左室機能が低下した（左室収縮能45%未満、梗塞サイズが20%以上）急性心筋梗塞患者を対象とし、最低2週間抗血小板薬、スタチン、およびACE阻害薬またはARBを含む標準的心筋梗塞治療を行い、無作為にプラセボ投与群（n=329）とDRI群（アリスキレン300mg投与；n=343）に分け、それぞれを36週間追加投与し、“左室収縮期末容量の変化を主要評価項目としたものである。その結果、プラセボ群と比較し、DRI群では左室収縮期末容量の変化率において有意差を認めなかった。また、副次評価項目である3年間における心血管イベントによる死亡、心不全入院回数および左室駆出率6%以上の抑制に関する両群の比較も有意差を認めず、本試験ではDRIの有用性を証明することができなかった。さらに副作用の発現においては、重篤な副作用の発現は両群で変わらないものの、症候性低血圧（p=0.02）、高カリウム血症（p=0.001）およびすべての副作用の発現（p=0.02）においてDRI群の方が有意に高かったことが示された。つまり、有用性、安全性において標準治療と比較し、DRI追加における有用性がこの試験では証明できなかった。しかし、サブ解析において糖尿病を有する急性心筋梗塞患者においては左室収縮期末容量の変化率を両群で検討したところ有意差は認めないものの改善傾向を認めたことから、今後さらなる研究が期待される。

また、2010年春に試験が終了したAVENT-GARDE (Aliskiren and ValSartan to Reduce NT-Pro BNP via Renin-AnGiotensin-ALdosteron System BlockaDE) は、LVEFが保たれた急性冠症候群 (ACS) 発症後に安定した入院患者 (n = 1100) でかつACSイベント3~10日後にBNPが上昇したものを対象とした試験である⁴⁴⁾。方法として、対象患者をDRI (アリスキレン: 300mg) 単独群、ARB (バルサルタン: 320mg) 単独群、両者併用群およびプラセボ群を無作為に4群に割り付けしNT-pro BNPの変化を主体とした心室における血行力学的改善に関して検討した。その結果、主要評価項目とした8週間後のNT-pro BNPの変化をそれぞれの群間で比較評価したところ、どの群においてもプラセボ群との間に有意差を認めなかった。また、8週間における心血管イベントの発症率に関しても、どの群ともプラセボ群と比較し有意差を認めなかった。しかし、腎機能障害、高カリウム血症および低血圧等の有害事象の発現率においては、いずれも群間に有意差を認めなかった。本試験では、安全性は確認できたものの8週間という短期間での評価では、DRI単独およびDRI併用の有用性をARBだけでなくプラセボとの比較においても証明することはできなかった。これは、観察期間が非常に短いこと、並びにどの群もベースラインのBNP値 (平均180~230pg/mL前後) およびpro-BNP値 (平均1,200~1,600pg/mL) が比較的低値を示す軽度の心不全患者を対象としており、総合的な試験デザインにも疑問が残る試験であった。今後、さらなるサブ解析や長期データの結果が期待されることである。

また、虚血性心疾患における動脈硬化性プラークに関して、動物実験ではDRI (アリスキレン) を投与すると、プラーク退縮効果があることが証明されている。これをもとに、現在、虚血性心疾患を有する患者にDRI (アリスキレン) を投与し、血管内超音波での動脈硬化性プラーク退縮効果をプラセボと比較検討する試験AQUARIUS (Aliskiren Quantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study) が進行中である⁴⁴⁵⁾。

まとめ

このようにアリスキレンの大規模介入臨床試験は、ASPIRE HIGHER プログラムとして現在進行中である。特に、慢性心不全および心筋梗塞2次予防における長期予後に関する試験は進行中のものが多い。しかし、現時点で心筋梗塞2次予防における成績が示されているASPIRE試験の結果では、リモデリング抑制効果に関し

ては標準治療と比較しアリスキレン追加治療の有用性は同等で、むしろ、アリスキレン300mg追加投与では、高カリウム血症や症候性低血圧による副作用の発現が大きく、全体として有用性、安全性はControversialである。そのため、ACE阻害薬やARBと同等の作用を期待して、急性心筋梗塞急性期からのDRIの投与は、現在のところ控えた方がよいと思われる。しかし、今後の大規模臨床試験で、ACE阻害薬またはARBにDRIを追加して、さらなる心筋梗塞の2次予防の長期予後につながる試験結果が得られる可能性がある。特に糖尿病を有する急性心筋梗塞患者は標準治療でも予後不良であり、DRI併用療法の有効性に非常に関心がもたれるところである。また、安全性に関しては、ACE阻害薬またはARBへのアリスキレン300mgの追加投与は、高カリウム血症や症候性低血圧の発症等の副作用の発現は多いと思われるが、その他の試験でのアリスキレン150mg追加治療においては副作用の発現はプラセボと同等を示しているものが多い。我が国においては、高血圧で保険適応が認められているアリスキレンの投与量は150mgであり今後、用量も含めてさらなる検討が必要である。

9 抗不整脈療法

1 上室性不整脈

クラス I

1. 心不全合併のない心房細動症例に対する β 遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、ジゴキシンの単独または併用による心拍数コントロール。 (エビデンス B)
2. 収縮不全による心不全を合併した心房細動症例に対する β 遮断薬単独またはジゴキシンの併用による心拍数コントロール。 (エビデンス B)
3. 収縮不全による心不全を合併した心房細動症例で β 遮断薬が使用できない場合のアミオダロンを用いた心拍数コントロール。 (エビデンス C)

クラス II a

1. 心房細動発作により血行動態が不安定となるか、レートコントロールが困難な例に対する洞調律維持のためのアミオダロン投与。 (エビデンス C)
2. 左室駆出率 $\leq 35\%$ かつ半年以内に心不全の症状または心不全による入院の既往を有する患者で、心房細動発生時の症状が強い場合の洞調律維持のためのアミオダロン投与。 (エビデンス C)

クラス II b

心房細動症例に対する洞調律維持のためのアミオダロン投与。
（エビデンス B）
クラス III

心房細動症例に対する洞調律維持のための I 群薬投与。
（エビデンス B）

【ガイドラインの根拠】

上室性不整脈には心房期外収縮、心房頻拍、発作性上室頻拍、心房粗動、心房細動がある。心筋梗塞後の患者を対象としてこれら不整脈の治療を客観的に検討した大規模研究は少なく、心房細動以外でガイドラインを構築することは困難である。しかし心筋梗塞既往という特殊な状況を考えれば（1）心房期外収縮に対しては薬物投与を行わないか、抗不整脈薬ではなくβ遮断薬を第一選択として用い、（2）発作性上室頻拍や通常型心房粗動にはカテーテルアブレーションを第一選択とするのが一般的であろう。

日常診療で最もよく遭遇する上室性不整脈は心房細動であるが、心房細動を合併した心筋梗塞例は、短期的にも長期的にも生命予後が悪いと報告されている^{446) - 451)}。虚血性心疾患症例における頻脈性心房細動は、心筋酸素消費量を増して心筋虚血を増悪させる。また頻脈に加えて心房収縮の欠如や心拍の不規則性が左室充満を妨げるために、心機能低下症例では心房細動の発生に伴って心拍出量、労作時最大酸素消費量、NYHA機能分類が低下する⁴⁵²⁾。さらに心房細動例は血栓塞栓症の発生率が高く、心機能低下例ではさらにその危険性が高まる⁴⁵³⁾。これらのことから当初は抗不整脈薬による洞調律の維持が生命予後の改善につながると期待された。

心房細動症例を対象として、洞調律維持を目指すリズムコントロール群と心拍数コントロールを行うレートコントロール群で予後を比較した無作為割付試験にはAFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation on Rhythm Management)⁴⁵⁴⁾、RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation)⁴⁵⁵⁾、STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation)⁴⁵⁶⁾、HOT CAFÉ (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation)⁴⁵⁷⁾、AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure)⁴⁵⁸⁾ さらに我が国で行われたJ-RHYTHM (the Japanese RHYTHM management trial for atrial fibrillation)⁴⁵⁹⁾がある。この中でRACE、STAF、HOT CAFÉは持続性心房細動が対象で、AFFIRMとAF-CHFは対象患者の2/3強が持続性心房細動、J-RHYTHMは大多数が発作性心房細動である。対象患者における冠動脈疾患症例の割合は

J-RHYTHMでは7.4%と少ない一方、AFFIRMで38%、RACEで27%であり、心筋梗塞既往例の割合はAFFIRM 17%⁴⁶⁰⁾、RACE 15%であった。これらの研究とは対象が異なり、左室駆出率35%以下で半年以内に心不全の症状または心不全による入院の既往を有する心房細動症例を組み入れたAF-CHFでは冠動脈疾患を持つ症例が全体の48%であり、したがって心筋梗塞既往例も多く含まれていると考えられる。

上記のうち、J-RHYTHM⁴⁵⁹⁾以外でリズムコントロール群とレートコントロール群間に主要エンドポイントのイベント発生率で有意差を認めたものはない。J-RHYTHMでも、治療法に対する忍容性を除外した複合ハードエンドポイントのイベント発生率は両群で差を認めなかった。またこれらの研究の多くで、リズムコントロール群において経過観察中の入院率が高かった^{454), 456) - 458)}。いずれの研究においても心筋梗塞既往例でのサブグループ解析がないことから、2つの治療戦略の違いが本ガイドラインで定義する心筋梗塞二次予防における差につながるか否か、厳密には不明である。むしろ、心筋梗塞既往例に抗不整脈薬療法を考える場合には、使用薬剤が予後に与える影響に注意すべきである。

心房細動患者の洞調律維持に I 群抗不整脈薬がしばしば用いられるが、心筋梗塞既往例には使用すべきではない（クラス III）。この根拠としては、心筋梗塞後の心室性不整脈に対して投与された I c 群抗不整脈薬が偽薬に対して予後を悪化させた CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)⁴⁶¹⁾ や、51 の試験をまとめて解析し、心筋梗塞後の I 群抗不整脈薬投与が有意な死亡率増加と関連していることを示した報告⁴⁶²⁾、さらに心不全の既往のある患者では心房細動に対して投与された I 群薬が心死亡率を有意に増加させることを示した SPAF I (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) の解析⁴⁶³⁾ 等があげられる。CAST のサブ解析⁴⁶⁴⁾ において、経過観察中の非致死性心筋虚血イベントと突然死を併せたイベント発生率は I c 群抗不整脈薬投与群と偽薬群で差を認めなかったものの、突然死発生率は前者に有意に多かったことから、心筋虚血発生時に I c 群抗不整脈薬を服用していると致死性不整脈が出現しやすくなる可能性も示唆されている。一方アミオダロンは心筋梗塞後の患者予後を悪化させないことが各種研究で示されている^{462), 465), 466)}。また Torsades de pointes を起こすことが少なく⁴⁶⁷⁾、陰性変力作用を示さない⁴⁶⁸⁾ ことから心肥大や心不全合併症例においても使用しやすい。心房細動再発抑制効果も I 群抗不整脈薬や d,l-ソタロールに比し高いことが報告されている^{469), 470)}。

4,060人を組み入れたAFFIRM⁴⁵⁴では、前述のごとく主要エンドポイントに差は認めなかったものの、死亡率はリズムコントロール群で多い傾向を認め、サブグループ解析では冠動脈疾患を有する患者でリズムコントロール群に有意に高いハザード比が示された。AFFIRMのリズムコントロール群では63%の症例が一度はアミオダロンを投与される一方で、45%の症例で一度はI群抗不整脈薬が投与されていた。これがリズムコントロールに不利な結果につながった可能性はある。しかしAFFIRMの研究プロトコル⁴⁶⁰において、基礎心疾患を持つ症例ではI群抗不整脈薬を避けるよう規制されたにもかかわらず上記のような結果が示されたこと、およびアミオダロンが持つ重篤な心外副作用の可能性を鑑み、本ガイドラインでは心筋梗塞後の心房細動症例にはレートコントロールを第一選択（クラスI）とした。なお、収縮不全による心不全を合併した症例に対しては β 遮断薬を単独またはジギタリスと併用で用い、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は使用しない。かような心不全合併症例において β 遮断薬が何らかの理由で使用できない場合にはアミオダロンを用いて心拍数コントロールを行うことができる^{471, 472}。心房細動自然停止後や除細動後の、アミオダロンを用いた洞調律の維持はクラスII bとしたが、血行動態が不安定となるかレートコントロールが困難で洞調律維持が必要な症例におけるアミオダロン投与はクラスII aとした。

一方で、1,376人を組み入れたAF-CHF⁴⁵⁸では試験開始1年後の時点でリズムコントロール群の82%にアミオダロンが用いられていた。症候性心不全を合併した心房細動症例において抗不整脈薬を用いたリズムコントロールの有効性は認められなかったが^{458, 473}、総死亡、心血管死、脳卒中、心不全増悪ともに発生率は両群でほぼ同様であり、少なくともこの患者群においてはアミオダロンの投与が β 遮断薬とジギタリスを用いたレートコントロールに比べて予後を悪化させないことが示された。抗不整脈薬群で入院や電氣的除細動施行例が多かったことから、基本的にはこのような患者群においてもレートコントロールが第一選択と考えられるが、心房細動発生に伴って強い症状を訴える場合にはアミオダロンによる洞調律維持療法は容認できると思われ、クラスII aとした。なお、レートコントロールを選択した場合はもちろんのこと、リズムコントロールを行う場合であっても、心房細動の患者にはそれぞれのリスクに応じた抗凝固療法が必須である。詳細は日本循環器学会の「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）⁴⁷⁴」に記されている。

dl-ソタロールは心筋梗塞後1年間の投与で、プラセ

ボと比し死亡率を増加させなかったとする古い研究⁴⁷⁵がある。また左室駆出率が50%程度で重篤な心不全症状のない持続性心房細動患者を対象にしたSAFE-T（Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial）⁴⁷⁶では全体での有効性はアミオダロンに及ばなかったものの、虚血性心疾患を有する患者のサブグループ解析で心房細動の再発抑制においてアミオダロンと同等の有効性が示された。ただし、Torsades de pointesの発生が約2%と多く、うっ血性心不全の既往例ではさらにその危険性が増加する⁴⁷⁷こと、および陰性変力作用を有することから、基礎心疾患を持つ患者での使用には慎重さが求められる。したがって本ガイドラインでは、心筋梗塞既往例に対するdl-ソタロールの推奨にはさらなるデータの蓄積が必要と考え記載を見送った。ベプリジルは心筋梗塞既往の米国高齢者での後ろ向きコホート研究⁴⁷⁸で、症例数が少なく投与量も不明ながら、予後悪化と関連していたと報告されている。また我が国で行われ、持続性心房細動患者を対象にベプリジルの有用性と安全性を検討したJ-BAF研究⁴⁷⁹では、虚血性心疾患合併例8例（9%）のうちベプリジル200mg/日服用の一例で突然死を認めた。これらの懸念はあるものの、全体として推奨を検討すべきデータが十分ではなく、同薬剤についても記載を見送ることとした。

2 心室性不整脈

クラスI

心室期外収縮、非持続性心室頻拍、持続性心室頻拍、心室細動に対する β 遮断薬（禁忌例を除いてできる限り積極的に投与する）。（エビデンスA）

クラスII a

1. 症候性の心室期外収縮（10個/時間以上、連発性は2回/日以上）および非持続性心室頻拍（左室駆出率 $\geq 40\%$ ）に対するアミオダロン。（エビデンスB）
2. 安定した血行動態の持続性心室頻拍に対するアミオダロンあるいはdl-ソタロール。（エビデンスB）
3. 植込み型除細動器が使用できない例で心室細動あるいは血行動態の破綻を来す持続性心室頻拍に対するアミオダロン。（エビデンスC）

クラスII b

心室細動あるいは血行動態の破綻を来す持続性心室頻拍に対するアミオダロンあるいはdl-ソタロール。（エビデンスB）

クラスIII

心室期外収縮、非持続性心室頻拍に対するI群薬（ただしI b群についてはそのかぎりではない）、III群薬（ア

ミオダロン，dl-ソタロールを除く）。（エビデンスA）

【ガイドラインの根拠】

心室期外収縮が心筋梗塞後の生命予後に影響があるかどうかは、必ずしも一致した結果が得られていないが^{480) - 483)}、おそらく2連発以上の連発性心室期外収縮や頻発性心室期外収縮（10個/時間以上）は心筋梗塞後の生命予後を悪化させる可能性が高い。よって抗不整脈薬によりこれら心室性不整脈を抑制することが生命予後の改善につながることを期待された。しかし、予期に反してCASTではI群薬投与群で死亡率（心臓死，不整脈死）が高くなった^{484), 485)}。I群薬による生命予後の悪化は我が国の研究を含む他の試験やメタアナリシスにおいても証明され^{462), 486) - 488)}、心筋梗塞後の心室性不整脈に対するI群薬抗不整脈薬投与は適応とはならない。

アミオダロンについては、BASIS^{489), 490)}と小規模試験を集めたメタアナリシス⁴⁶²⁾において、心筋梗塞後の心室性不整脈を減少させ生命予後を改善させる見込みが得られたことから、CAMIAT⁴⁶⁶⁾が実施された。1,202例の頻発（10個/1時間）あるいは3連発以上の心室期外収縮を認めた心筋梗塞例を、プラセボ投与群とアミオダロン投与群に割り付けた試験である。その結果、全死亡率には有意な差を認めなかったが、不整脈による死亡、蘇生を要する心室細動の発生は有意に抑制された。左室駆出分画40%以下の心機能低下例を対象としたEMIAT⁴⁶⁵⁾においても同様の結果が得られた。全死亡率については、有意な低下を認めるとするメタアナリシスの報告^{491), 492)}と認められないとする報告⁴⁹³⁾があり一致をみないが、少なくとも増加させることはなく、低下する傾向であることに違いない。ただし、EMIATがそうであるようにこれら試験のすべてが心室性不整脈合併例を対象にしたものではないことに注意が必要である。

心筋梗塞発症1週間以降に非持続性心室頻拍を認める例では、有意に心臓突然死の発症が多く、左室駆出分画が40%以下では5倍以上となる⁴⁹⁴⁾。したがって、左室駆出分画が40%以下で非持続性心室頻拍を認める例では、除細動器植込みを考慮する（植込み型除細動器の項参照）。左室駆出分画が40%以上の症候性非持続性心室頻拍では、CAMIAT⁴⁶⁶⁾の結果から、アミオダロン投与が推奨される。倫理的側面から心筋梗塞後の持続性心室頻拍例に対して実薬とプラセボを比較した試験はないが、I群薬と比較してアミオダロン，dl-ソタロールは有効である^{491), 495), 496)}。薬効評価に対する電気生理学的検査やホルター心電図の意義については、報告により結

果が一致しない^{495) - 500)}。したがって、持続性心室頻拍例に対する抗不整脈薬投与は植込み型除細動器への併用療法あるいは除細動器植込みに同意されない例への代替療法としての選択と考えられる。CASCADE⁴⁹⁵⁾では、心室細動からの蘇生例においてI群薬投与群と比較してアミオダロン投与群で、心臓死，突然死の有意な抑制が示されたが、その後の植込み型除細動器との比較においてアミオダロンが明らかに劣っていたことを考慮すべきである（植込み型除細動器の項参照）。

β遮断薬の心筋梗塞二次予防効果については、数多くの確固たるエビデンスがある。一方、心室性不整脈合併例において、II群抗不整脈薬としての抗不整脈作用がどれほど生命予後改善に寄与しているかを直接的に示すことは困難であり、未だ確たる成績はない。β遮断薬は心筋梗塞後の突然死予防に対してクラスIと考えられ⁵⁰¹⁾、致死的不整脈予防効果も報告されているが^{502), 503)}、高リスク群を対象としたMUSTT（後述）のサブ解析⁵⁰⁴⁾では、抗不整脈作用による予後改善に否定的な結果が示された。不整脈合併の有無にかかわらず、多数の心筋梗塞例においてβ遮断薬投与がクラスIであり、本項でもβ遮断薬投与をクラスIにしているが、投与されている率が低いことに留意すべきである。

心室細動（VF）；自動体外式除細動器（AED）

我が国では、院外で心停止に陥る患者の約40%は、急性心筋虚血が原因である。この急性心筋虚血による心停止の大多数はVFである。そして、この急性心筋虚血性心停止の1/4に、虚血性心疾患の既往症、多くは心筋梗塞の既往症を有する患者である^{505) - 510)}。このことは、心筋梗塞2次予防対策の中に、VF併発時の緊急対応が要求される^{508) - 510)}。

AEDを含む心肺蘇生法の詳細は、「循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン」⁵¹⁰⁾に委ねる。図5に救命の連鎖を、図6に市民による心肺蘇生の有無別AED施行までの時間と生存率の関係を示す^{507), 509)}。

保健医療との関係

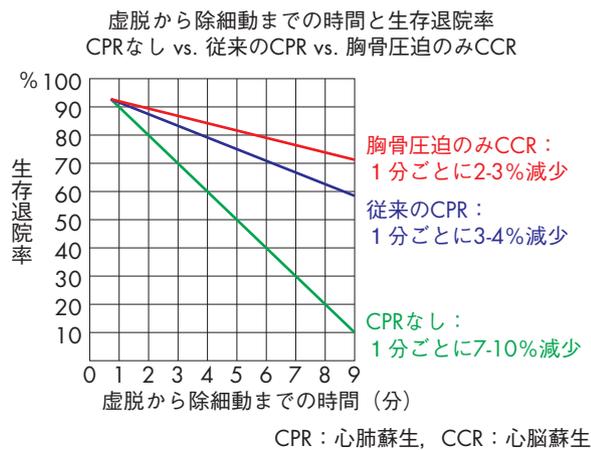
我が国でのアミオダロン保険適応は、生命に危険のある（心室頻拍，心室細動）再発性不整脈で、他の抗不整脈薬が無効の場合である。このことから、不整脈を認めない心筋梗塞例への予防的投与は適応とならないが、心室性不整脈例への投与においても致死的な副作用等を考慮して各症例毎に慎重な検討が必要である。

図5 救命の連鎖
救命の連鎖



文献509より引用

図6 虚脱から除細動までの時間と生存退院率



文献499より引用

あとがき

心筋梗塞後の心室性不整脈の薬物療法に関しては前ガイドラインが出された以降の特筆すべきエビデンスはない。心筋梗塞の発症1か月以降の慢性期に心室性期外収縮や非持続性心室頻拍の出現の際にはup-streamにある心筋虚血の関与の有無と心機能の低下があるかどうかの評価を行うことが大切である。冠血行再建術による虚血の解除と心機能の改善を積極的に進める。日本循環器学会による「不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年改訂版)」^{510,511}でも示されたSicilian Gambitの概念⁵¹⁰が心筋梗塞後の心室性不整脈治療の薬物療法のベースになるもとと考える(図7)。非持続性/単形性心室頻拍もしくは心室性期外収縮の治療においては第一に

心機能を評価し、これが正常もしくは軽度異常の場合には心筋梗塞の既往の有無を評価すべきとしている。心筋梗塞の既往を有する場合には第一選択薬としてI b群抗不整脈薬が、第二選択薬としてIII群抗不整脈薬のソタロール等を推奨している。なお、心機能がさらに悪化した病態に関してはアミオダロンの使用がすすめられている。アミオダロンは肝代謝、ソタロールは腎代謝である。肝機能障害患者にアミオダロン、腎機能障害患者にソタロールを投与すれば副作用の発現は必須である。他にアミオダロンでは間質性肺炎、甲状腺機能異常、視力障害、ソタロールではQT時間延長によるtorsade de pointesの発現と心機能の抑制に注意をする。

10 ジギタリス

クラス I

頻脈性心房細動を伴う心不全を有する例に対してジギタリスを投与する。(エビデンス B)

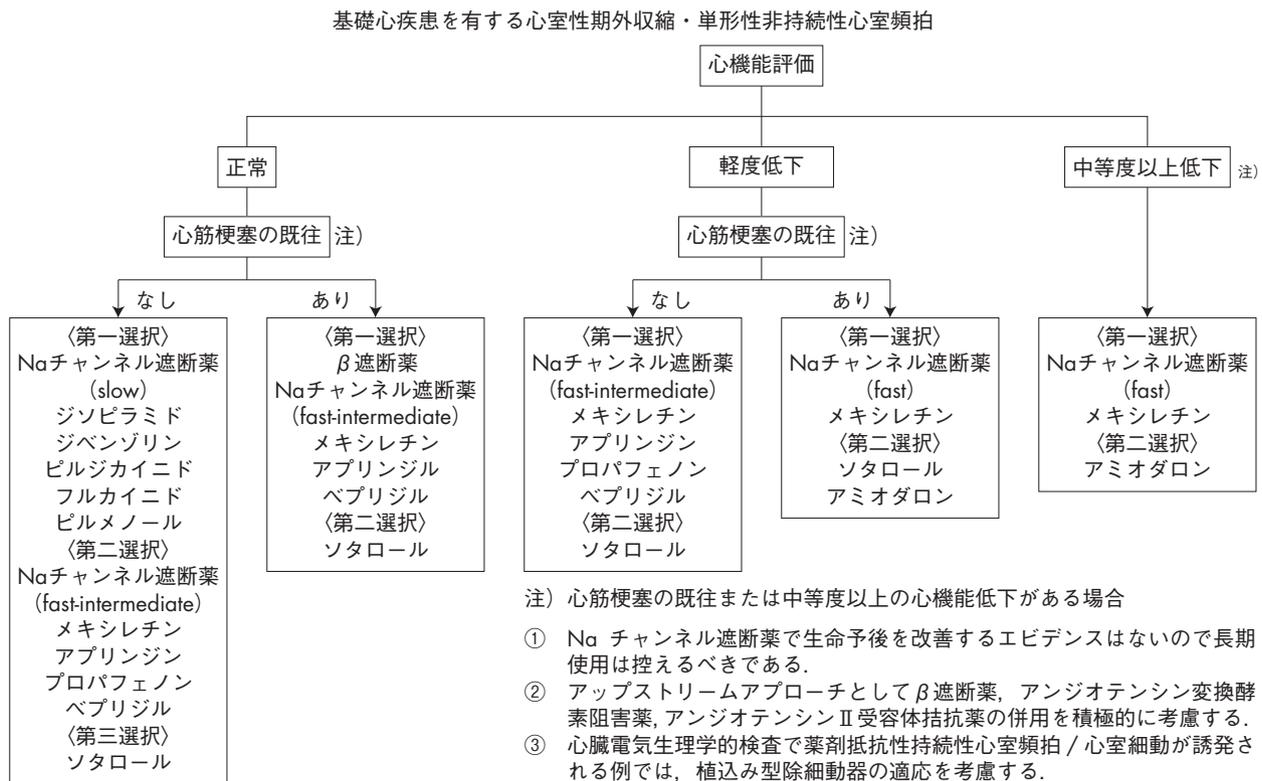
クラス II α

洞調律の心不全を有する例に対してジギタリスを投与する。(血中濃度0.8 ng/mL以下で維持)(エビデンス B)

【ガイドラインの根拠】

慢性心不全患者の治療に関して虚血性心不全患者に限定した臨床試験がないため本稿では一般的に考えられている慢性心不全患者を対象とした治療について記載する。近年、慢性心不全の薬物治療は大きく変化してきた。

図7 基礎心疾患を有する心室性期外収縮・単形性非持続性心室頻拍



文献511より引用

従来はジギタリス等の強心薬と利尿薬が第一選択薬であったが、最近では心保護作用を有し生命予後を改善するACE阻害薬、ARB、β遮断薬、アルドステロン阻害薬を優先的に用いることが推奨されている。これらの薬剤の投与が難しい場合や、これらの薬剤投与下でも症状や病状の改善が得られない場合に、強心薬の併用を考慮する。慢性心不全の治療目標として、生命予後の改善だけでなくquality of life (QOL) の改善も重要である。強心薬は、限られた症例に少量を投与することでその効果が期待できる。

ジギタリスは経口心不全治療薬としては最も歴史のある薬剤であるが、最近ではその位置づけは以前に比べかなり低くなってきたことは否めない。心房細動を伴う心不全患者においては心室レートをコントロールし十分な左室充満時間を得るためにジギタリスが用いられる。慢性心不全ガイドラインでは、頻脈性心房細動を有する患者に対するレートコントロールを目的としたジゴキシン投与はクラスIである⁵¹²⁾。一方、洞調律の患者に対するジギタリスはクラスIIとなっている。洞調律の慢性心不全患者を対象としたジギタリスの代表的な臨床試験と

しては、PROVED試験⁵¹³⁾、RADIANCE試験⁵¹⁴⁾、DIG試験⁵¹⁵⁾の3つがあげられる。このうちPROVED試験(虚血性心不全が64%)とRADIANCE試験(冠動脈疾患患者が60%)は、ジギタリス継続投与の是非を検討した無作為割付離脱試験である。前者はACE阻害薬が投与されていない左室駆出率35%以下の慢性心不全患者が対象で、ジゴキシン中止群では左室駆出率と運動耐容能が低下した⁵¹³⁾。後者はジゴキシン、利尿薬、ACE阻害薬が投与されている左室駆出率35%以下かつ左室拡張末期径60mm以上の慢性心不全患者が対象で、ジゴキシン中止群では左室駆出率と運動耐容能が低下し、心不全増悪が増加した⁵¹⁴⁾。このように既にジギタリスを投与されている左室収縮機能不全の患者ではジギタリス投与を中止すると心不全の増悪を招くためジギタリス投与を中断することは推奨されない。一方、DIG試験(虚血性心不全患者は約7割)は、ACE阻害薬および利尿薬が投与され左室駆出率45%以下の洞調律の慢性心不全患者をジゴキシン投与群3,397例とプラセボ投与群3,403例に無作為に割付した大規模臨床試験である⁵¹⁵⁾。平均37か月の観察期間でジゴキシン投与群はプラセボ群に

比べ、心不全増悪による入院 ($p < 0.001$) や心不全死 ($p = 0.06$) は少なかったが、両群で総死亡率に差はなかった ($p=0.80$)。PROVED試験やRADIANCE試験のジギタリス中止試験の結果からジギタリスが生命予後を改善させることが期待されたが、総死亡の観点からはその有効性は示されなかったのである。しかし、DIG試験のサブ解析から血中濃度を低く抑えたジギタリス治療の有効性が示されている⁵¹⁶⁾。ジゴキシン投与群をその血中濃度により $\geq 1.0\text{ng/mL}$ 群と $0.5 \sim 0.9\text{ng/mL}$ 群に分けると、両群ともにプラセボ投与群に比べ心不全入院は少なかったが、総死亡率に関しては $\geq 1.0\text{ng/mL}$ 群はむしろ高い傾向にあったのに対し $0.5 \sim 0.9\text{ng/mL}$ 群では有意に低かった。また、ジギタリスは非虚血性心疾患患者と比べ虚血性心疾患患者での効果が低いことが指摘されているが、サブ解析の結果では血中濃度 $0.5 \sim 0.9\text{ng/mL}$ の低用量のジゴキシン投与は虚血性心不全患者において有意に総死亡率を減少させた。ジギタリスの神経液性因子抑制効果は低用量でも期待できることから、洞調律の心不全患者に対しては比較的低用量の投与が安全性も高く推奨される。

11 フォスフォジエステラーゼ (PDE) 阻害薬

クラス I

なし。

クラス II a

なし。

クラス II b

なし。

クラス III

無症状の患者に対しフォスフォジエステラーゼ (PDE) 阻害薬を長期投与する。 (エビデンス C)

【ガイドラインの根拠】

PDE 阻害薬は、心筋細胞内の III 型 PDE を選択的に阻害することにより cAMP から 5' AMP への分解を抑制し cAMP の細胞内濃度を上昇させることで、細胞内への Ca^{2+} 流入量を増し収縮力を増加させる。また血管平滑筋を弛緩させ末梢血管抵抗を低下させるので心筋酸素消費量を増加させにくい。我が国で用いられる経口の PDE 阻害薬としては、ベスナリノンとピモペンダンがある。ベスナリノンは無顆粒球症を発現する可能性が高く、長期投与臨床試験で催不整脈作用と考えられる突然死を含

む死亡率の増加が認められた。このため副作用により他の薬剤が使用できず予後不良が予測される場合のみに使用する。ピモペンダンは心筋収縮蛋白のカルシウム感受性を増強する作用を有し、また抗サイトカイン作用もあわせもつことが報告されている^{517), 518)}。欧州で行われた PICO 試験⁵¹⁹⁾ (虚血性心不全患者は 69%) ではピモペンダン 2.5, 5.0mg / 日投与により運動持続時間の延長することが示された。しかしその一方で、プラセボ投与群と比べたピモペンダン投与群の総死亡のハザード比は 1.8 であった。我が国では EPOCH 試験⁵²⁰⁾ (虚血性心不全患者は 33%) で、心不全の標準薬物治療下で左室駆出率 45% 未満の NYHA 分類 II ~ III 度の慢性心不全患者 276 例を対象に、ピモペンダン投与の長期予後効果が検証された。52 週間の観察期間で、死亡はピモペンダン投与群 (8割の患者が 1.25mg, 1日2回投与) とプラセボ投与群で各々 1例のみであった。身体活動能力指数や抗心不全薬の追加等 2 次エンドポイントも加えた複合エンドポイントはピモペンダン投与群で 45% 低下した ($p=0.035$)。生命予後の改善だけが慢性心不全治療の最終目標ではないとの見解に立てば、標準治療下でも病状の改善が得られない場合に生命予後に影響せず運動耐容能や QOL を改善するという点でピモペンダンを併用することの有益性が示唆される。しかし、重篤な不整脈を引き起こす副作用もあり、その投与には細心の注意を払い少量投与から行うことが望まれる。

12 インフルエンザワクチン

クラス II a

心筋梗塞後の患者に対し、インフルエンザ不活化ワクチン接種を行う。 (エビデンス B)

【ガイドラインの根拠】

Naghavi らは、インフルエンザワクチンによるインフルエンザ感染予防が心筋梗塞二次予防に有効か否かを明らかにするため、ケースコントロール研究を行った⁵²¹⁾。心筋梗塞の既往があり 1997 年 10 月から 1998 年 3 月までの 6 か月間に新規の心筋梗塞を発症した心筋梗塞再発群 109 例と心筋梗塞既往がありこの期間中新規の心筋梗塞を発症しなかった心筋梗塞非再発群 (コントロール群) 109 例の計 218 例を対象とし、調査期間中のインフルエンザワクチン接種率を比較したところ、心筋梗塞再発群では 50 例 (46%) が、心筋梗塞非再発群では 73 例 (67%) が調査対象期間中にインフルエンザワクチン接種を受け

ていた ($p < 0.001$)。多変量解析の結果、高血圧、高脂血症、喫煙に加え、そのシーズンのインフルエンザワクチン非接種も新規心筋梗塞再発の有意な予測因子であると結論している。インフルエンザ感染が心血管イベントを引き起こすメカニズムは解明されていないが、Naghaviらはインフルエンザ感染が直接プラーク不安定化を来したりあるいはクラミジア等プラーク不安定化を来す他の感染を誘導したり、炎症性サイトカイン発現誘導を介しプラークを不安定化させる等多因子説を提唱している。また、Gurfinkelらは、心筋梗塞患者において、冬季のインフルエンザ予防接種の虚血イベント抑制効果を検討した唯一の無作為化試験FLUVACS研究を実施した⁵²²。発症から72時間以内の急性ST上昇または非ST上昇MI群（200例）、またはステント植込み予定群（101例）の入院患者計301例を対象とし、ワクチン群（151例）あるいは対照群（150例）に割り付け、一次エンドポイント（心血管死）、二次エンドポイント（心血管死 + MI + 重度の虚血再発による再入院）を電話にて追跡した。一次エンドポイントは、ワクチン群で9例（6%）、対照群で26例（17%）[ハザード比（HR）0.34, 95% CI 0.17 - 0.71, $p = 0.002$]と、ワクチン群で有意に低く、二次エンドポイントも、ワクチン群で32例（22%）、対照群で54例（37%）(HR 0.59, 95% CI 0.4 - 0.86, $p = 0.004$)とワクチン群で有意に低かった。これら心血管疾患患者の心血管死に対する季節性インフルエンザワクチン接種の有用性を示したいくつかのコホート研究や無作為化試験の結果をもとに、2006年ACC/AHAの冠疾患およびアテローム性血管疾患患者の二次予防に関するガイドライン⁵²³では、心血管疾患患者に対するインフルエンザワクチン接種を推奨している。

心筋梗塞後の患者がインフルエンザに罹患すると、特に心機能低下症例においては病態が悪化することを臨床的には経験するところであり、現段階では上記の海外データを外挿するのが妥当と考えられるが、我が国から心筋梗塞二次予防を示したデータはなく、我が国では心筋梗塞後症例を対象にインフルエンザの有効性を検討した試験はないため、今回のガイドラインではクラスIIaとした。厚生労働省が公表した第13回インフルエンザワクチン需要検討会のデータでは⁵²⁴、インフルエンザワクチン接種率は平成21年度65歳以上の高齢者において、51.3%に留まっており、米国における高齢者接種率65%前後を下回っている。

III 侵襲的治療法

1 冠血行再建術

1 急性心筋梗塞症例における急性期冠動脈インターベンション

「急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2007年改訂版）」、「急性心筋梗塞（ST上昇型）の診療に関するガイドライン」を参照。

【ガイドラインの根拠】

I 急性心筋梗塞症例における急性期冠動脈インターベンション

急性心筋梗塞（AMI）の急性期に経皮的冠動脈形成術（PCI）により早期再灌流を行うことの有用性については数多くの報告が出されている^{525）-530）}。急性期に適切な再灌流を図ることは慢性期の心事故を予防する意味も併せ持つと考えられるが、AMI急性期治療におけるPCIの適応については、「急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2007年改訂版）」、「急性心筋梗塞（ST上昇型）の診療に関するガイドライン」において詳細に記載されていることから本稿では取り上げない。

2 発症後24時間以降退院までの期間における急性心筋梗塞責任病変に対する冠動脈インターベンション

クラス I

薬物療法に抵抗性の心筋虚血がある場合（無症候性心筋虚血を含む）。（エビデンス A）

クラス II a

実測70%以上の有意狭窄があり、梗塞領域の残存心筋に心筋虚血が証明される場合。（エビデンス A）

クラス II b

実測70%を超える有意狭窄があるが、梗塞領域の残存心筋がなく、心筋虚血がないと証明される場合。（エビデンス C）

クラス III

実測70%未満の中等度狭窄で心筋虚血がないと証明される場合。（エビデンス C）

【ガイドラインの根拠】

我が国においてはAMI症例の多くがPCIによる急性期治療を受けていると考えられる。しかし、ゴールデンタイムを過ぎているために急性期PCIを施行していない症例、緊急冠動脈造影においてTIMI-3の自然再灌流が得られているためにPCIを施行していない症例、あるいは、血栓量が多いため急性期には血栓溶解療法のみを施行している症例も少なからず存在している。このような症例においては入院期間中に梗塞責任冠動脈病変に対する血行再建を施行すべきかどうか問われる状況が生じ得る。

DANAMI studyでは、急性期に血栓溶解療法を受けた急性心筋梗塞症例の中で、梗塞後狭心症発作が心電図で確認された症例、あるいは、運動負荷試験で有意なST変化が記録された症例を、血行再建群と薬物療法群に無作為に分け、その後の急性心筋梗塞（再梗塞）、不安定狭心症による入院、心臓死について4年間のフォローアップを行っている。その結果、経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術を受けた血行再建群においては、急性心筋梗塞の発症や狭心症不安定化による再入院が、薬物療法群に比較して有意に少ないことが示されている⁵³¹⁾。

GRACIA-1 studyでは、血栓溶解療法を受けたST上昇型急性心筋梗塞症例500例を、血栓溶解療法終了後24時間以内に冠動脈造影を施行し有意狭窄に対する経皮的冠動脈形成術を施行するRoutine-invasive群と、狭心症症状が続く場合にのみ血行再建を行うIschemia-guided conservative群とに無作為に割り振り、遠隔期の心事故（心臓死、再梗塞、12か月までの再血行再建）の発生率を比較検討している。1年間フォローアップの結果ではRoutine-invasive群では心事故発生率が9%であり、Ischemia-guided conservative群の21%と比較して有意に抑制されることが示された⁵³²⁾。GRACIA-1 studyの結果で重要な点は、Routine-invasive群において、残存心筋（Viability）や心筋虚血の有無にかかわらず、冠動脈造影で有意狭窄がある場合にPCIを施行している点にある。上記の臨床試験の他にも、梗塞責任病変に対する積極的な再灌流療法が遠隔期の心事故抑制に有効であることを示す報告は多い^{533)–537)}。

ただし、梗塞責任冠動脈に対するPCIに際しては、病変部に残存する壁血栓やプラーク内容物による塞栓（Distal embolism）に対する十分な注意が必要である。血管内超音波診断装置を用いて標的動脈硬化巣の組織形態を注意深く観察することや、状況によってはPCIに際

してのDistal Protection Deviceの併用が望まれる^{538), 539)}。しかし、ST上昇型心筋梗塞に対するprimaryPCIにおけるDistal Protectionの有用性は明らかではないとする報告もあり⁵⁴⁰⁾、急性心筋梗塞患者におけるDistal Protectionの有用性についてはさらなる評価が必要である。

一方で、OAT studyでは、急性心筋梗塞発症後3日から28日の安定した完全閉塞病変を有する症例2,166例を、経皮的冠動脈形成術群と薬物療法群とに無作為に割り付け、その後の死亡、再梗塞、NYHA class IVの心不全の発生率を検討している。4年間のフォローアップの結果では上記イベントの発生率は経皮的冠動脈形成術群で17.2%であり有意差は認めなかったものの薬物療法群の15.6%と比べ高い数字であり、再梗塞は経皮的冠動脈形成術群で高い傾向にあった⁵⁴¹⁾。TOSCA-2 studyではOATと同様の基準で381症例を無作為に割り付けしている。1年後のフォローアップでは責任血管の開存率は経皮的冠動脈形成術群で83%と薬物療法群の25%と比べ有意に高かったが、左室収縮率に有意差は認められなかった⁵⁴²⁾。

我が国におけるAMI症例においても同様の結果が得られるか否かについてはエビデンスが存在せず、今後、このような患者群を対象とした臨床試験の結果が待たれる。

3

発症後24時間以降退院までの期間における非責任病変に対する冠動脈インターベンション

クラス I

1. 薬物療法に抵抗性の心筋虚血がある場合。
(エビデンス A)
2. 心筋虚血により心機能低下が著しい場合。
(エビデンス A)

クラス II a

1. 冠動脈造影上で実測 70%を超える有意狭窄があり、心筋虚血が証明された場合。
(エビデンス B)
2. 3枝病変もしくは左冠動脈主幹部の有意狭窄。
(エビデンス C)*

クラス II b

冠動脈造影上で実測 70%を超える有意狭窄があるが心筋虚血がないと証明される場合。(エビデンス C)

クラス III

* 冠動脈バイパス術による血行再建術も考慮する。

実測 70%未満の中等度狭窄で心筋虚血がないと証明される場合。（エビデンス C）

【ガイドラインの根拠】

AMI 症例は多枝病変を有している場合も多く、梗塞責任冠動脈が他の冠動脈枝への側副血行の供給源となっているような症例においては、状況に応じて他枝の治療を先行させる必要が生じる。また、多枝病変の存在の為に心機能低下が著しく、梗塞責任病変の治療のみでは血行動態を安定化させることが困難である状況にもしばしば遭遇する。この様な症例においては、大動脈内バルーンポンプや経皮的な心肺補助装置等を用いつつ、救命のために多枝疾患を一期的に治療する場合もある^{543) - 546)}。

上記のような制約が存在しない状況においては、梗塞非責任冠動脈病変に対する PCI の適応は、一般的な狭心症に対する PCI の適応と同様と考えられるが AMI 後早期の他枝への PCI には、通常の PCI には無いリスクを伴う可能性があり、注意が必要である。

心筋梗塞発症早期に行われる緊急冠動脈バイパス術の成績は不良であり、可能であるなら数日間の内科的治療の後に行ったほうが良いという報告が多い^{547) - 549)}。一方で非 ST 上昇型心筋梗塞においては冠動脈バイパス術の施行時期と予後には関連がないとする報告もある⁵⁵⁰⁾。

4

退院後から慢性期における冠動脈インターベンション

「冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン（冠動脈バイパス術の適応を含む）－待機的インターベンション－」を参照。

【ガイドラインの根拠】

慢性期における冠動脈バイパス術も含めた侵襲的治療法の適応については「冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン（冠動脈バイパス術の適応を含む）－待機的インターベンション－」に記載されているため本稿では取り上げない。

2

不整脈の非薬物治療

1

カテーテルアブレーション

上室頻拍

「不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011年改訂版）」

に記載。

心室期外収縮/心室頻拍

クラス I

1. 心室頻拍あるいは心室細動の契機となる薬物治療が無効または副作用のため使用不能な単源性心室期外収縮。（エビデンス C）
2. QOL の著しい低下または心不全を有する頻発性心室期外収縮で、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合。（エビデンス C）
3. 頻発性心室期外収縮が原因で心室再同期治療のペーシング率が低下して十分な効果が得られず、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な頻発性心室期外収縮。（エビデンス C）
4. 心機能低下または心不全に伴う単形性心室頻拍で、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な心室頻拍。（エビデンス C）
5. 植込み型除細動器植込み後に治療が頻回に作動し、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な心室頻拍。（エビデンス C）
6. 単形性心室頻拍が原因で心臓再同期治療のペーシング率が低下して十分な効果が得られず、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合。（エビデンス C）

クラス II a

心機能低下を伴うか、または器質的心疾患に伴う流出路起源の頻発性心室期外収縮。（エビデンス C）

経静脈的ないし経動脈的に電極カテーテルを導入し、高周波通電で不整脈源となる心筋組織を焼灼・破壊する頻脈性不整脈の根治療法である。その臨床応用は1982年⁵⁵¹⁾、難治性上室性頻拍に対し直流通電により開始され、1987年⁵⁵²⁾、高周波通電により房室接合部、心室頻拍、WPW 症候群に対して開始された。1990年には先端の曲がり操作可能な large tip カテーテルの開発により、高周波通電法の成功率は飛躍的に向上した⁵⁵³⁾。現在までに高周波カテーテルアブレーションは WPW 症候群、房室結節リエントリー性頻拍、通常型心房粗動、心房頻拍、特発性心室頻拍（右室流出路起源心室頻拍、ベラパミル感受性左室起源心室頻拍）に対する根治療法として確立されている。また頻発する心室期外収縮に対しても高率に根治が得られることが示されている。

我が国では1990年、日本心臓ペーシング・電気生理学学会（現・日本不整脈学会）により適応ガイドライン、施設基準および登録制度が作成され、1994年に保険償

還が承認され、高周波通電によるアブレーションは急速に普及した⁵⁵⁴⁾。上記不整脈に対する成功率は、症例数の多い施設では90%を超えるが、重篤な合併症（心タンポナーデ、完全房室ブロック、一過性脳虚血、大動脈弁閉鎖不全等）の頻度が0.5～0.7%であることに留意すべきである⁵⁵⁵⁾。最近CARTOシステムやEnSite (NAVX) システムの発展と普及により、以前は治療困難であった不整脈も治療対象となっている。心房細動や器質的心疾患（特に心筋梗塞や拡張型心筋症）に合併する持続性心室頻拍に対するカテーテルアブレーションが注目され、特に発作性心房細動に関しては70～80%以上の有効性が得られている。しかしながら、持続性、慢性心房細動や心室頻拍アブレーションはまだ手技的に確立されたわけではない。症例数の多い施設において実施されるべき治療である。なおアブレーションの適応の詳細に関しては、「不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011年改訂版）」を参照されたい。

心筋梗塞既往例におけるアブレーションでは、通常の適応に加え、頻脈や頻拍発作が心機能に及ぼす影響、心筋虚血増悪の有無、予防策としての薬物治療の適否等を考慮し、適応を決定すべきであろう。上室頻拍を繰り返す場合、β遮断薬とアミオダロン以外の抗不整脈薬は使用困難であり、特に発作性上室頻拍はアブレーションによる根治が適応となる。心房粗動、心房頻拍も同様である。心房細動が問題となるが、薬物治療抵抗性の発作性心房細動で、症状が強い場合は考慮してよい。ただし心筋梗塞後の心機能低下を伴う例の持続性・慢性心房細動は、心房自体の構造的変化が不整脈の基質となり生じている可能性があり、発作性心房細動と同じアブレーション法では効果が低いと考えられる。心筋梗塞後の心室頻拍は生命予後を悪化させるため、特に心機能低下例は突然死予防目的に植込み型除細動器（ICD）治療の適応となる。β遮断薬やアミオダロンによる予防治療にもかかわらず心室頻拍を繰り返し、ICDが頻回に作動すると患者のQOLは著しく低下し、さらに生命予後も悪化する。カテーテルアブレーションや外科手術による治療が必要となるが、手技的に容易ではなく、マッピングシステム等の設備が整い、症例数が多い施設で実施すべきである。

2 植込み型除細動器（ICD）

クラス I

1. 心室細動が臨床的に確認されている。
(エビデンス A)
2. 血行動態の破綻を来す持続性心室頻拍を有し、以

下の条件を満たすもの。 (エビデンス A)

- (1) 心室頻拍中に失神を伴う場合。
 - (2) 頻拍中の血圧が80mmHg以下、あるいは脳虚血症状や胸痛を訴える場合。
 - (3) 多形性心室頻拍。
 - (4) 血行動態的に安定している単形性心室頻拍であっても薬物療法が無効または副作用のため使用できなくなった場合や薬効評価が不可能な場合、あるいはカテーテルアブレーションが無効あるいは不可能な場合。
3. 左室機能不全（左室駆出率≤35%以下）を伴う非持続性心室頻拍で、電気生理学的検査により血行動態の破綻する持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合。
(エビデンス B)
 4. 慢性心不全で、十分な薬物治療を行ってもNYHAクラスⅡまたはⅢの心不全症状を有し、かつ左室駆出率35%以下で、非持続性心室頻拍を有する場合。
(エビデンス B)
 5. 慢性心不全で、十分な薬物治療を行ってもNYHAクラスⅡまたはⅢの心不全症状を有し、かつ左室駆出率35%以下で、原因不明の失神を有する場合。
(エビデンス B)

クラスⅡ a

1. 持続性心室頻拍がカテーテルアブレーションにより誘発されなくなった場合。
(エビデンス C)
2. 持続性心室頻拍を有し、臨床経過や薬効評価にて有効な薬剤が見つかった場合。(エビデンス B)
3. 心筋梗塞後40日以上を経過した慢性心不全で、十分な薬物治療を行ってもNYHAクラスⅡまたはⅢの心不全症状を有し、左室駆出率35%以下の場合。
(エビデンス A)
4. 原因不明の失神を有し、中等度の心機能低下（左室駆出率36～50%かつNYHAクラスⅠ）があり、電気生理検査にて心室頻拍または心室細動が誘発される場合。
(エビデンス B)

クラスⅡ b

1. NYHAクラスⅠであるが、高度の左室機能不全（左室駆出率30%以下）で、心筋梗塞発症から1か月以上または冠動脈血行再建術から3か月以上経過した場合。
(エビデンス A)
2. 可逆的な原因（急性虚血、電解質異常、薬剤等）による心室頻拍、心室細動の可能性が高く、十分な治療にもかかわらず再度その原因に暴露されるリスクが高いと考えられる場合（例えば薬物抵抗性の冠攣縮による心室細動）。
(エビデンス C)

クラスⅢ

1. 可逆的な原因（急性虚血，電解質異常，薬剤等）による心室頻拍または心室細動で，その原因を除去することで，心室頻拍・心室細動の再発が抑制できる場合．（エビデンス C）
2. 抗不整脈薬やカテーテルアブレーションでコントロールできない頻回に繰り返す心室頻拍・心室細動．（エビデンス C）
3. 12か月以上の余命が期待できない場合．（エビデンス C）
4. 精神障害等で治療法に患者の同意や協力が得られない場合．（エビデンス C）
5. 心移植や心臓再同期療法に適応とならないNYHAクラスⅣの薬剤抵抗性の重度うっ血性心不全患者．（エビデンス C）

近年，多くの臨床試験により心臓突然死の二次予防においてICD治療が薬物療法よりも優れていることが示された^{556)～564)}．さらICD治療は心停止既往や心室頻拍（VT）のない患者集団においても生命予後を改善することが確認された（心臓突然死一次予防）^{562)～566)}．2000年に発表されたMADIT-Ⅱ試験⁵⁶⁷⁾では，心筋梗塞後の低心機能例においては非持続性VTの有無や電気生理検査（EPS）の結果にかかわらずICD治療群の生命予後が良好であった．慢性心不全を対象としたSCD-HeFT⁵⁶⁸⁾では虚血性/非虚血性を問わず，低心機能例〔左室駆出率（LVEF）35%以下〕において同様の結果が報告された．

1. 二次予防としてのICD治療

突然の心停止からの蘇生例や持続性VTの既往を有する患者の再発率，心臓突然死の割合は高く，二次予防は極めて重要である．多くの大規模比較対象試験の結果により，器質的心疾患の種類を問わず，ICDは突然死の二次予防に有用である．心停止蘇生例を対象とした前向き無作為化対照試験において，ICDは抗不整脈薬治療と比較し，突然死と総死亡率を有意に減少させた^{556),563)～566)}．心停止から蘇生された患者において，EPSガイドのⅠ群薬，ソタロール，そしてアミオダロンの各薬物治療と比較し，ICD治療は生命予後を改善することが証明された^{558),561)}．

陳旧性心筋梗塞患者においては，長期にわたり心室不整脈の基盤を有すると考えられ，長期的に立った治療戦略を立てる必要がある．また活動性のある心筋虚血は不整脈基盤を修飾し，より高い不整脈源性を招来するため，冠血行再建術による虚血の解除が重要であることはいうまでもない⁵⁶⁰⁾．急性冠症候群の急性期（発症48時間以内）

に出現する持続性VTや心室細動（VF）は虚血の解除やその後の不整脈基盤の安定化によって再発の可能性は低く，必ずしもICDの適応とならない⁵⁶⁶⁾．

心筋梗塞発症48時間以降にVFあるいは血行動態が破綻する持続性VTを認める例の生命予後は不良である^{569),570)}．AVID試験⁵⁵⁷⁾では，VFからの蘇生例，失神を伴う持続性VT例，LVEF40%以下の持続性VT例，そして不整脈が原因と考えられる血行動態破綻状態例を対象に，ICD治療群と薬物療法群（主にアミオダロン）に振り分け比較検討した．平均18.2か月間での死亡率はICD治療群が15.8%，薬物治療群が24.0%で，ICD治療群が優れていた．サブ解析では，LVEF>34%の症例では，ICD治療群と薬物治療群とで予後改善効果は認めなかったが，LVEF20～34%の症例で予後改善効果が，LVEF<20%の症例では予後改善傾向を認めた⁵⁷¹⁾．同様の無作為化比較試験であるCIDS試験，CASH試験^{560),561)}では薬物治療群と有意差は認められなかったが，メタ解析では明確な差が示された⁵⁶²⁾．AVID試験，CASH試験，そしてCIDS試験の73～83%の患者は冠動脈疾患患者であった．対象患者の平均のLVEFは32～45%であり，大多数の患者に心筋梗塞の既往を認めた^{557),560),561)}．心筋梗塞後の左室機能低下例は，薬物療法よりもICD治療の恩恵をうける可能性がある^{558),571)～574)}．Connollyらは⁵⁶²⁾，AVID試験，CIDS試験，CASH試験の3つの試験のメタ解析を行い，ICD治療群はアミオダロン群と比較し総死亡で28%，不整脈死で50%有意に低下させることを示した．このメタ解析でもLVEF35%以下症例でのICD治療の有用性が示された．

2. 一次予防としてのICD治療

心臓突然死一次予防策としてのICD植込みについては，心筋梗塞後に左室機能低下（LVEF≤35%）があり，非持続性心室頻拍を認め，電気生理検査（EPS）において心室性不整脈の抑制にプロカインアミドが無効な例を対象にしたMADIT試験⁵⁶⁵⁾において，ICD治療が薬物治療に比べて全死亡率を有意に低下させることが示された．MUSTT試験^{566),575)～577)}では，左室機能が低下（LVEF≤40%）し，非持続性VTを認め，EPSにおいて持続性VTが誘発される例を対象とし，同様の結果が示された．MADIT-Ⅱ試験⁵⁶⁷⁾では，高度の左室機能低下（LVEF≤30%）を有する心筋梗塞例を対象とし，予防的ICD植込みを行った群が従来治療群よりも平均20か月の経過において死亡率が31%低下した．さらに1,252例中半数以上の心筋梗塞例を含む左室機能低下（LVEF≤35%）を伴う心不全例（NYHAクラスⅡ～Ⅲ）を対象とした

SCD-HeFT 試験⁵⁶⁸⁾では、従来治療群、従来治療+アミオダロン投与群、従来治療+ICD植込み群の3群を比較し、ICD群で他の2群と比較して全死亡率の有意な低下が認められた。従来治療群とアミオダロン群に差は認められなかった。一方、CABG-patch 試験⁵⁷⁸⁾では、同様の心臓突然死に対する一次予防としてのICD植込みによる死亡率の有意な低下は見い出せなかった。DINAMIT 試験⁵⁷⁹⁾は、心筋梗塞発症早期(6~40日)に左室機能低下(LVEF \leq 35%)と心臓自律神経機能障害を有する332例を予防的ICD植込み群と従来治療群に無作為に割付けたが、平均20か月の生命予後に両群に差を認めなかった。欧米では、心筋梗塞後の低左心機能例に対するICDの予防的植込みは容認されつつある⁵⁸⁰⁾。しかし、冠動脈疾患における突然死の頻度が欧米よりも少ないと考えられる我が国において、LVEFが低いことのみで植込みの適応とするエビデンスはない。Tannoらは⁵⁸¹⁾3,258例の心筋梗塞患者のうち、MADIT-IIの基準に合致する90例を抽出し、平均37か月の追跡調査を行った。患者背景ではMADIT-II例と比較し、NYHA I度が79例(88%)と有意に多く、また心電図のQRS幅が0.12秒以上の例も21%(MADIT-IIでは約50%)であった。総死亡を15例(16%)に認めたが、心不全死が9例、突然死は2例であり、MADIT-IIの通常治療群より生命予後に影響する指標である左室機能を基準とした高リスク群への予防的ICD植込みの有用性はほぼ確立されているが、今後はICDによる突然死予防の利益を最も受けることができる患者をいかに選別するかが課題と思われる。さらなるリスク層別化の指標として、EPSによる誘発試験がこれまでのところ最も信頼性が高いと考えられる⁵⁷⁷⁾。非侵襲的な方法として、長時間心電図記録による心拍変動の解析、平均加算心電図による遅延電位の検出、T波オルタナンス計測等の候補があるがまだ層別化に関してのエビデンスは不足している。

器質的心疾患、特に左室機能低下を伴う原因不明の失神発作患者で、EPSによって臨床的に意義のある持続性VT・VFが誘発される場合には、心機能低下の程度が中等度ないし軽度(LVEF 36~50%かつNYHAクラスI)であっても失神再発と突然死のハイリスク例となることが示されている⁵⁸²⁾⁻⁵⁹⁰⁾。このような患者は、持続性VT・VFの自然発作を有し、EPSで持続性心室頻拍の誘発される群と同等のリスクを有する⁵⁹¹⁾。基礎心疾患を伴う原因不明の失神に対してICD療法が積極的に用いられ、持続性VT例と同等の予後改善効果が得られており⁵⁹²⁾、原因不明の失神発作患者で基礎心疾患、特に心

機能低下を認め、血行動態悪化を来す持続性VT・VFがEPSで誘発される場合にはICDが第一選択の治療法となり得る⁵⁹³⁾⁻⁶⁰³⁾。

3. 欧米のガイドラインとの違い

虚血性心疾患を対象とした我が国のICDの適応は、欧米のガイドラインと比較し、基準が高くなっている。2008年のACC/AHA/HRSのガイドラインでは⁵⁸⁰⁾、虚血性、非虚血性にかかわらず、器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍例は、血行動態の安定、不安定にかかわらず、すべてクラスI適応である。虚血性では、NYHAクラスIでLVEF30%未満の症例、NYHAクラスII、IIIでLVEF35%未満の症例、非持続性心室頻拍でLVEFが40%未満かつEPSで心室細動/心室頻拍が誘発される症例は、クラスI適応となっている。

3 | 心臓再同期療法 (CRT)

心不全においては心室内伝導障害、心房心室間同期不全、心室内同期不全、心室間同期不全が生じやすく⁶⁰⁴⁾、しばしばQRS幅が延長する。これらの病態を改善する目的で右心室と左心室をペースングする両室ペースング、すなわち心臓再同期療法(Cardiac Resynchronization Therapy; CRT)が行われる。比較的新しい治療法であるが、十分な薬剤治療例においても心不全をさらに改善し⁶⁰⁵⁾、運動耐容能、QOL、入院回数、死亡率の改善効果が示されている⁶⁰⁴⁾⁻⁶⁰⁶⁾。我が国では2004年にCRT-P[心臓再同期療法(ペースングのみ)]が、2006年にCRT-D(両室ペースング機能付き植込み型除細動器)が保険償還された。

CRTの有効性を最大限とするためには、植込みの基準を検討する必要がある。現状は心不全の存在以外にQRS幅の延長、心収縮非同期性の確認が重要とされている。心不全症例においては、従来の右室ペースングは心機能をさらに低下させるため、心不全症状とペースメーカー植込み適応を併せ持つ症例に対しても両室ペースメーカー植込みを考慮することがある⁶⁰⁷⁾。心機能低下例は心臓突然死のハイリスク例でもあり、除細動機能を必要とすることが多い。このような症例にはCRT-Dを用いることによって生命予後が改善されることが示されている⁶⁰⁸⁾。

1. CRT-P [心臓再同期療法 (ペースングのみ)]

クラス I

最適の薬物治療でもNYHAクラスIIIまたは通院可能な程度のクラスIVの慢性心不全を呈し、左室駆出率

35%以下，QRS幅120msec以上で，洞調律を有する場合。（エビデンス A）

クラス II α

1. 最適の薬物治療でも NYHA クラス III または通院可能な程度のクラス IV の慢性心不全を呈し，左室駆出率35%以下，QRS幅120msec以上で，心房細動を有する場合。（エビデンス B）
2. 最適の薬物治療でも NYHA クラス III または通院可能な程度のクラス IV の慢性心不全を呈し，左室駆出率35%以下で，ペースメーカーが植込まれ，または予定され，高頻度に心室ペースングに依存するかまたはそれが予想される場合。（エビデンス C）

クラス II b

最適の薬物治療で NYHA クラス II の慢性心不全を呈し，左室駆出率35%以下で，ペースメーカーの植込みが予定され，高頻度に心室ペースングに依存することが予想される場合。（エビデンス C）

クラス III

1. 左室駆出率は低下しているが無症状で，ペースングやICDの適応がない場合。（エビデンス C）
2. 心不全以外の慢性疾患により身体機能が制限されたり，余命が12か月以上期待できない場合。（エビデンス C）

MIRACLE 試験⁶⁰⁹⁾では，QRS幅130msec以上の重症心不全患者453例をCRT群と通常治療（薬物療法）群に振り分け，有効性を6か月間で検討した。CRT群では，通常治療群と比較し，6分間歩行距離の延長，NYHAクラス分類の改善，左室駆出率（LVEF）の改善，心不全入院の減少等を認めた。その後も2004年にCOMPANION 試験⁶⁰⁸⁾，2005年にCARE-HF 試験⁶⁰⁵⁾等の報告があるが，いずれもCRT群において，運動耐容能や心不全症状の改善を認めた。CARE-HF 試験⁶⁰⁵⁾では，NYHAクラス分類 III～IV，LVEF35%以下，QRS幅120msec以上の標準的な適応基準を満たす813例がCRT-P群と通常治療群に無作為に振り分けられた。本試験では，MIRACLE 試験と同様の適応基準であったが，CRT-P群はQOLや心不全入院率を改善するのみならず，生命予後も改善（20% vs. 30%，HR0.64， $p < 0.002$ ）させることが初めて示された。サブ解析では突然死の発症率も減少させたことが示され，CRT-Pは心室性不整脈の抑制効果が示唆された⁶¹⁰⁾。これはCRTによって心機能が改善し，心室にリバースリモデリングが働き，心臓突然死につながる不整脈の器質が是正されたためと考えられる。

これまでCRTの臨床試験の多くは心不全症状，QOL，

心機能の評価を目的としたものが多く，生命予後を改善したとするデータは少ない。観察期間が長いCARE-CHF 試験⁶⁰⁵⁾では，生命予後改善効果が示されている。

2. CRT-D(両室ペースング機能付き植込み型除細動器)

クラス I

最適の薬物治療でも NYHA クラス III または通院可能な程度のクラス IV の慢性心不全を呈し，左室駆出率35%以下，QRS幅120msec以上，洞調律を有し，かつ植込型除細動器の適応となる場合。（エビデンス A）

クラス II α

1. 最適の薬物治療でも NYHA クラス III または通院可能な程度のクラス IV の慢性心不全を呈し，左室駆出率35%以下，QRS幅120msec以上で，心房細動を有し，植込型除細動器の適応となる場合。（エビデンス B）
2. 最適の薬物療法でも NYHA クラス II の慢性心不全を呈し，左室駆出率30%以下，QRS幅150msec以上で，洞調律であり，かつ植込型除細動器の適応となる場合。（エビデンス B）
3. 最適の薬物治療でも NYHA クラス III または通院可能な程度のクラス IV の慢性心不全を呈し，左室駆出率35%以下で，既に植込型除細動器が植込まれていて，または予定され，高頻度に心室ペースングに依存するかまたはそれが予想される場合。（エビデンス B）

クラス II b

最適の薬物療法でも NYHA クラス II の慢性心不全を呈し，左室駆出率35%以下で，植込型除細動器の植込みが予定され，高頻度に心室ペースングに依存することが予想される場合。（エビデンス B）

クラス III

1. 左室駆出率は低下しているが無症状で，植込型除細動器の適応がない場合。（エビデンス C）
2. 心不全以外の慢性疾患により身体機能が制限されたり，余命が12か月以上期待できない場合。（エビデンス C）

2003年のCONTAK-CD⁶¹¹⁾，MIRACLE-ICD⁶¹²⁾，MIRACLE-ICD II⁶¹³⁾の各試験において，CRT-D植込み後にCRT機能をon，offとしてCRTの効果が検討された。CRTにより運動耐容能の改善，心不全症状の改善を認めたものの生命予後改善には至らなかった。2004年のCOMPANION 試験⁶⁰⁸⁾では，NYHAクラス分類 III～IV，LVEF35%以下，QRS幅120msec以上の患者1,520例を

対象とし、至適薬物療法群、至適薬物療法+CRT-P群 (+CRT-P群)、至適薬物療法+CRT-D群 (+CRT-D群) にランダムに振り分け、予後が比較検討された。至適薬物療法群と比較し+CRT-P群 (HR 0.81, $p < 0.014$), +CRT-D群 (HR 0.80, $p < 0.01$) は全死亡と入院を有意に減少させた。全死亡を見ると+CRT-P群は24% ($p=0.059$), +CRT-D群は36% ($p=0.003$) 減少させた。CRT-D群はCRT-P群に比して有意ではないが全死亡を減少させた。

CRTが適応となる患者は致死的不整脈による突然死のリスクが高いが、COMPANION試験の死因を検討したサブ解析⁶¹⁴)では44.4%はポンプ不全であり、次いで26.5%は突然死であった。至適薬物療法群と比較すると+CRT-D群は心臓死を38%減らしたが ($p=0.006$), +CRT-P群では14.5%にとどまった ($p=0.33$)。+CRT-P群、+CRT-D群ともにポンプ不全死を減少させたが、+CRT-D群のみが突然死を減少させた (56%, $p=0.02$)。COMPANION試験で心臓突然死と除細動器の適切作動を検討したサブ解析⁶¹⁵)では、CRT-D使用 (HR 0.47, $p=0.02$), LVEF $> 20\%$ (HR 0.55, $p=0.01$), そしてQRS幅 $> 160\text{ms}$ (HR 0.63, $p=0.05$), 女性 (HR 0.47, $p < 0.01$) が突然死のリスクを減少させた。NYHAクラスIV (HR 2.62, $p < 0.05$) と腎機能障害 (HR 1.69, $p=0.03$) は突然死のリスクを上昇させた。

文 献

1. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 筋梗塞二次予防に関するガイドライン. *Jpn Circ J* 2000; 64, Suppl IV: 1081-1127.
2. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2006年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_ishikawa_h.pdf (2011年1月閲覧).
3. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
4. Soriano JB, Hoes AW, Meems L, et al. Increased survival with β -blockers: Importance of ancillary properties. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 445-456.
5. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. Comparison of the effects of alternate-day aspirin 81 mg and daily aspirin 162 mg on in-hospital cardiovascular events after myocardial infarction: An open-label, controlled, randomized clinical trial. *Am Heart J* 2000; 139: 930-938.
6. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al. 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.
7. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, et al. 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.
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
9. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性心筋梗塞 (ST上昇型) の診療に関するガイドライン. *Circ J* 2008; 72, Suppl. IV: 1347-1442.
10. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: Differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1442-1452.
11. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1102-1108.
12. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004; 93: 969-973.
13. Ogawa H, Kojima S. Modern state of acute myocardial infarction in the interventional era: Observational case-control study-Japanese acute coronary syndrome study (JACSS). *J Cardiol* 2009; 54: 1-9.
14. The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current Status of the Background of Patients With Coronary Artery Disease in Japan. *Circ J* 2006; 70: 1256-1262.
15. Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, et al. 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.
16. Iso, H. Lifestyle and Cardiovascular disease in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 83-88.
17. 小西正光. 日本人の循環器疾患の原点とその後の変遷 (後編): 秋田における病理・疫学的研究を中心にして. *日本医事新報* 2009; 4443: 53-59.
18. Kitamura A. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: The Akita-Osaka Study. *JACC* 2008; 52: 71-79.
19. Iso, H. Changes in coronary heart disease risk among Japanese. *Circulation* 2008; 118: 2725-2729.
20. Sekikawa A, Ueshima H, Sutton-Tyrrell K, et al. Intima-media thickness of the carotid artery and the distribution of lipoprotein subclasses in men aged 40 to 49 years between whites in the United States and the Japanese in Japan for the ERA JUMP study. *Metabolism* 2008; 57: 177-182.
21. Baba S, Iso H, Mannami T, et al. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 207-213.
22. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 170-179.
23. Honjo K, Iso H, Tsugane S, et al. Tobacco Control. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control* 2010; 19: 50-57.
24. Ueshima H, Choudhury S R, Okayama A, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004; 5: 1836-1841.
25. 入江ふじこ, 西連地利己, 磯博康, 他. 健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討. *日本公衛誌* 2001; 48: 95-108.
26. Hirayama T. Passive smoking. *N Z Med J* 1990; 103: 54.
27. Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese

- men and women. *Stroke* 2007; 38: 1744-1751.
28. Noda H, Iso H, Saito I, et al. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009; 32: 289-298.
 29. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease in a Japanese Urban Cohort. The Suita Study. *Hypertension* 2008; 52: 652-659.
 30. Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, et al. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* 2009; 119: 1892-1898.
 31. Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 1996; 45, Suppl. III: S14-S16.
 32. Tamaki J, Ueshima H, Hayakawa T, et al. the NIPPON DATA80 Research Group. Effect of conventional risk factors for excess cardiovascular death in men: NIPPON DATA80. *Circ J* 2006; 70: 370-375.
 33. Tanabe N, Iso H, Okada K, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC -. *Circ J* 2010; 74: 1346-1356.
 34. Cui R, Iso H, Toyoshima H, et al. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis* 2007; 194: 415-420.
 35. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. the NIPPON DATA80 Research Group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190: 216-223.
 36. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis* 2009; 203: 587-592.
 37. Noda H, Iso H, Irie F, et al. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010; 267: 576-587.
 38. Imamura T, Doi Y, Arima H, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009; 40: 382-388.
 39. Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; 89: 2533-2539.
 40. Iso H, Naito Y, Sato S, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 490-499.
 41. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2007; 38: 2063-2069.
 42. Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, et al. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the suita study. *Hypertens Res* 2008; 31: 2027-2035.
 43. Chei CL, Yamagishi K, Tanigawa T, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke among Middle-Aged Japanese. *Hypertens Res* 2008; 31: 1887-1894.
 44. Chei CL, Iso H, Yamagishi K, et al. Body mass index and weight change since 20 years of age and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based Study. *Int J Obes* 2008; 32: 144-151.
 45. Cui R, Iso H, Toyoshima H, et al. JACC Study Group. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke* 2005; 36: 1377-1382.
 46. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
 47. Kitamura A, Iso H, Sankai T, et al. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 59-65.
 48. Okumiya N, Tanaka K, Ueda K, et al. Coronary atherosclerosis and antecedent risk factors: pathologic and epidemiologic study in Hisayama, Japan. *Am J Cardiol* 1985; 56: 62-66.
 49. Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke* 1995; 26: 767-773.
 50. Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, et al. Japan Collaborative Cohort Study Group. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2008; 39: 2936-2942.
 51. Noda H, Iso H, Toyoshima H, et al. JACC Study Group. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1761-1767.
 52. Inoue M, Iso H, Yamamoto S, et al. Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Daily total physical activity level and premature death in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Ann Epidemiol* 2008; 18: 522-530.
 53. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al. JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-

- Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; 113: 195-202.
54. Takachi R, Inoue M, Ishihara J, et al. JPHC Study Group. Fruit and vegetable intake and risk of total cancer and cardiovascular disease: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 59-70.
 55. Umesawa M, Iso H, Date C, et al. JACC Study Group. Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 195-202.
 56. Ohira T. Psychological distress and cardiovascular disease: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Epidemiol* 2010; 20: 185-191.
 57. Shiotani I, Sato H, Kinjo K, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Depressive symptoms predict 12-month prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 153-160.
 58. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation* 2002; 106: 1229-1236.
 59. Yoshimasu K. Fukuoka Heart Study Group. Relation of type A behavior pattern and job-related psychosocial factors to nonfatal myocardial infarction: a case-control study of Japanese male workers and women. *Psychosom Med* 2001; 63: 797-804.
 60. Ikeda A, Iso H, Kawachi I, et al. JPHC Study Group. Type A behaviour and risk of coronary heart disease: the JPHC Study. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 1395-1405.
 61. Ikeda A, Iso H, Kawachi I, et al. JPHC Study Group. Social support and stroke and coronary heart disease: the JPHC study cohorts II. *Stroke* 2008; 39: 768-775.
 62. Shirai K, Iso H, Ohira T, et al. Japan Public Health Center-Based Study Group. Perceived level of life enjoyment and risks of cardiovascular disease incidence and mortality: the Japan public health center-based study. *Circulation* 2009; 120: 956-963.
 63. Honjo K, Iso H, Inoue M, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Education, social roles, and the risk of cardiovascular disease among middle-aged Japanese women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2008; 39: 2886-2890.
 64. Ikeda A, Iso H, Kawachi I, et al. JPHC Study Group. Living arrangement and coronary heart disease: the JPHC study. *Heart* 2009; 95: 577-583.
 65. Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, et al. the Japanese Collaborative Cohort Study Group. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 128-135.
 66. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.
 67. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
 68. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
 69. Saito M, Fukami K, Hiramori K, et al. Long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction: Is mortality and morbidity as low as the incidence of ischemic heart disease in Japan? *Am Heart J* 1987; 113: 891-897.
 70. Yeh R.W, Sidney S, Chandra M, et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-2165.
 71. Kostis WJ, Demissie K, Marcella SW, et al. for the Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 10) Study Group. Weekend versus Weekday Admission and Mortality from Myocardial Infarction *N Engl J Med* 2007; 356: 1099-1109.
 72. Matsui K, Kojima S, Sakamoto T, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Weekend onset of acute myocardial infarction does not have a negative impact on outcome in Japan. *Circ J* 2007; 71: 1841-1844.
 73. Nakatani D, Sakata Y, Mizuno H, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Impact of Diabetes Mellitus on Rehospitalization for Heart Failure Among Survivors of Acute Myocardial Infarction in the Percutaneous Coronary Intervention Era *Circ J* 2009; 73: 662-666.
 74. Kinoshita N, Imai K, Kinjo K, et al. Longitudinal study of acute myocardial infarction in the southeast Osaka district from 1988 to 2002. *Circ J* 2005; 69: 1170-1175.
 75. Kohro T, Hayashi D, Okada Y, et al. JCAD Investigators. Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J* 2007; 71: 1835-1840.
 76. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009. 日本高血圧学会, 東京 2009.
 77. Mancia G, Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
 78. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension

- (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992.
79. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
 80. Wufuer M, Ishikawa K, Takenaka T, et al. Relationship between blood pressure and cardiac events in patients with a healed myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65: 879-886.
 81. 石川欽司, 金政健, 林孝浩, 他. 心筋梗塞二次予防に有効な薬剤. *J Cardiol* 2000 ; 35 : 397-408.
 82. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revisethe 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
 83. The INTERSALT Co-operative Research Group. The INTERSALT Study. An international co-operative study of electrolyte excretion and blood pressure: Further results. Appendix tables. Centre-specific results by age and sex. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 331-407.
 84. Stamler J, Elliott P, Appel L, et al. the INTERMAP Research Group. Higher blood pressure in middle-aged American adults with less education-role of multiple dietary factors: the INTERMAP study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 655-775.
 85. Nakagawa H, Morikawa Y, Okayama A, et al. Trends in blood pressure and urinary sodium and potassium excretion in Japan: reinvestigation in the 8th year after the Intersalt Study. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 735-741.
 86. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
 87. 健康・栄養情報研究会編. 国民栄養の現状 平成14年度厚生労働省国民栄養調査結果. 第一出版, 東京 2004.
 88. Stamler J, Rose G, Stamler R, et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension* 1989; 14: 570-577.
 89. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
 90. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, et al. Effects of Magnesium Supplementation in Hypertensive Patients. Assessment by Office, Home, and Ambulatory Blood Pressures. *Hypertension* 1998; 32: 260-265.
 91. 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 他. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* 2000 ; 6 : 18-28.
 92. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Horn LV, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction. The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586-613.
 93. Ueshima H, Mikawa K, Baba S, et al. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993; 21: 248-252.
 94. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995; 26: 368-372.
 95. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190: 216-236.
 96. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia: primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial(J-LIT). *Circ J* 2002; 66: 1087-1095.
 97. Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002; 66: 1096-1100.
 98. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM, ed. Lowering cholesterol in high-risk individuals and populations. New York, Marcel Dekker 1995: 333-348.
 99. Gordon DJ. Cholesterol and mortality: what can meta-analysis tell us? In: Gallo LL, ed. Cardiovascular disease 2: cellular and molecular mechanisms, prevention, and treatment. New York, Plenum Press 1995: 333-340.
 100. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版. 日本動脈硬化学会 2007.
 101. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2008年版. 協和企画 2008.
 102. Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
 103. Ueshima H, Okayama A, Saitoh S, et al. Differences in cardiovascular disease risk factors between Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii: the INTERLIPID study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 631-639.
 104. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*

- 1998; 280: 2001-2007.
105. Katznel LI, Bleecker ER, Colman EG, et al. Effect of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial. *JAMA* 1995; 274: 1915-1921.
 106. Okuda N, Ueshima H, Okayama A, et al. Relation of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake to serum high density lipoprotein cholesterol among Japanese men in Japan and Japanese-American men in Hawaii: the INTERLIPID study. *Atherosclerosis* 2005; 178: 371-379.
 107. Hu FB, Willett WC. Optimal Diets for Prevention of Coronary Heart Disease. *JAMA* 2002; 288: 2569-2578.
 108. 日本肥満学会. 肥満治療ガイドライン作成委員会. 肥満治療ガイドライン2006. VI. メタボリックシンドロームの診断基準と治療の実際. *肥満研究* 2006; 12: 42-48.
 109. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内誌* 2005; 94: 794-809.
 110. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001; 142: 1102-1107.
 111. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1110.
 112. Kasai T, Miyauchi K, Kurata T, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2006; 70: 1531-1537.
 113. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on short-term and long-term outcomes after coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 578-584.
 114. Barba R, Bisbe J, Pedrajas JNA, et al. the FRENA investigators. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 457-463.
 115. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med* 1991; 324: 1839-1844.
 116. Blair SN, Shaten J, Brownell K, et al. Body weight change, all-cause mortality, and cause-specific mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 749-757.
 117. Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, et al. Intentional weight loss and death in overweight and obese U.S. adults 35 years of age and older. *Ann Intern Med* 2003; 138: 383-389.
 118. Ishizaka N, Ishizaka Y, Sakamoto A, et al. Reduction of waist circumference more effective than weight loss in terms of controlling atherogenic risk factor? Symposium 3; Obesity and atherosclerosis: Re-evaluation of metabolic syndrome. 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会. プログラム・抄録集 2010: 161.
 119. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414.
 120. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博. わが国の糖尿病血管合併症の実態: Japan Diabetes Complication Study (JDACS)の結果より. *日内会誌* 2009; 98: 2209-2215.
 121. 厚生統計協会編. 国民衛生の動向・厚生指針・増刊. 第3編 保健と医療の動向: 第1章 生活習慣病と健康増進対策: I. 生活習慣病 2009; 56: 81-86.
 122. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
 123. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
 124. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, et al. the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
 125. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
 126. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. the ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
 127. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. the VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
 128. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-1772.
 129. Currie C, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-489.
 130. 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2010.4. 食事療法. 文光堂 2010: 38-41.
 131. Turner RC, Holman RR, Matthews DR, et al. UK prospective diabetes study group. UK prospective diabetes study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877-890.
 132. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs:

- 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007; 115: 2675-2682.
133. Werf FV, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
 134. May GS, Eberlein KA, Furberg CD, et al. Secondary prevention after myocardial infarction: a review of long-term trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 24: 331-352.
 135. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction : Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-950.
 136. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An Overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-244.
 137. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-692.
 138. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997; 96: 2534-2541.
 139. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, et al. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension* 1985; 7: 125-131.
 140. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33, Suppl. VI : S502-S515.
 141. Leon AS, Rice T, Mandel S, et al. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism* 2000; 49: 513-520.
 142. Kawano M, Shono N, Yoshimura T, et al. Improved cardio-respiratory fitness correlates with changes in the number and size of small dense LDL: randomized controlled trial with exercise training and dietary instruction. *Intern Med* 2009; 48: 25-32.
 143. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
 144. Dylewicz P, Bienkowska S, Szczesniak L, et al. Beneficial effect of short-term endurance training on glucose metabolism during rehabilitation after coronary bypass surgery. *Chest* 2000; 117: 47-51.
 145. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891-898.
 146. Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF, et al. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 1800-1810.
 147. Jørgensen SB, Richter EA, Wojtaszewski JF. Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise. *J Physiol* 2006; 574(Pt 1): 17-31.
 148. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 323-341.
 149. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. "Cardiac Rehabilitation", Clinical Practice Guideline No 17. Rockville MD: US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research, and National Heart, Lung, and Blood Institute. AHCPR Publication1995; No.96-0672: 129-130.
 150. Budohoski L. Exercise-induced changes in lipoprotein lipase activity (LPLA) in skeletal muscles of the dog. *Pflügers Arch* 1985; 405: 188-192.
 151. Leitch JW, Newling RP, Basta M, et al. Randomized trial of a hospital-based exercise training program after acute myocardial infarction: cardiac autonomic effects. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1263-1268.
 152. Malfatto G, Facchini M, Sala L, et al. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 834-840.
 153. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
 154. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454-460.
 155. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1056-1061.
 156. Pellegrin M, Alonso F, Aubert JF, et al. Swimming prevents vulnerable atherosclerotic plaque development in hypertensive 2-kidney, 1-clip mice by modulating angiotensin II type 1 receptor expression independently from hemodynamic changes. *Hypertension* 2009; 53: 782-789.
 157. Werner C, Fürster T, Widmann T, et al. Physical Exercise Prevents Cellular Senescence in Circulating Leukocytes and in the Vessel Wall. *Circulation* 2009; 120: 2438-2447.
 158. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694-1740.
 159. 伊東春樹. ATを基準とした運動療法. 呼と循 1992 ;

- 40 : 1173-1182.
160. アメリカスポーツ医学会編. 運動処方指針（運動負荷試験と運動プログラム）（原著第6版）. 南江堂, 東京 2001.
 161. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（2007年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_nohara_h.pdf（2011年6月閲覧）.
 162. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000; 101: 828-833.
 163. Beniamini Y. High-intensity strength training of patients enrolled in an outpatient cardiac rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil* 1999; 19: 8-17.
 164. DeBusk RF, Miller NH, Superko HR, et al. A case-management system for coronary risk factor modification after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1994; 120: 721-729.
 165. 仲田郁子, 大村延博, 勝木孝明, 他. 心筋梗塞後の非監視型運動療法による慢性期運動能力の予測; 退院時身体要因および心理社会的要因からの検討. *日本臨床生理学雑誌* 1994; 24 : 401-409.
 166. Goto Y, Itoh H, Adachi H, et al. Use of exercise cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. : Comparison between health insurance-approved and non-approved hospitals in Japan. *Circ J* 2003; 67: 411-415.
 167. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心疾患における運動療法に関するガイドライン. *Circ J* 2002; 66, Suppl. IV : 1177-1260.
 168. Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med* 1997; 36: 760-765.
 169. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, et al. The risk of MI after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313: 1511-1514.
 170. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303-1309.
 171. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of MI among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 322: 213-217.
 172. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 169-175.
 173. Steenland K, Thun M, Lally C, et al. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the ACS CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94: 622-628.
 174. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2374-2379.
 175. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920-926.
 176. Kinjo K, Sato H, Sakata Y, et al. Osaka Acute Coronary Insufficient Study (OACIS) group. Impact of smoking status on long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 7-12.
 177. US Department of Health and Human Service: Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, 2000.
 178. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure following myocardial infarction : comparison with nonischemic cardiomyopathy. *Circ J* 2005; 69: 143-149.
 179. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-382.
 180. Javaheri S. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Sleep Apnea and Ventricular Irritability in Patients With Heart Failure. *Circulation* 2000; 101: 392-397.
 181. Matthew T, Naughton M, Rahman A, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Intrathoracic and Left Ventricular Transmural Pressures in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation* 1995; 91: 1725-1731.
 182. Oldenburg O, Schmidt A, Lamp B, et al. Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 581-586.
 183. Philippe C, Stoïca-Herman M, Drouot X, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2006; 92: 337-342.
 184. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, et al. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1: 893-895.
 185. Koskenvuo M, Kaprio J, Telvakivi T, et al. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *Brit Med J* 1987; 294: 16-19.
 186. Hillman DR. Sleep apnea and myocardial infarction. *Sleep* 1993; 16: S23-S24.
 187. Schäfer H, Koehler U, Ewig S, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Marker in Coronary Artery Disease. *Cardiology* 1999; 92: 79-84.
 188. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. Respiratory Disturbance Index . An Independent Predictor of Mortality in Coronary Artery Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-86.
 189. Peled N, Abinader EG, Pillar G, et al. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease.Effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1744-1749.
 190. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, et al. CHF-HOT Study Group. Effects of Nocturnal Oxygen Therapy on Outcome

- Measures in Patients With Chronic Heart Failure and Cheyne-Stokes Respiration. *Circ J* 2006; 70: 1-7.
191. Kondo K, Matsumoto A, Kurata H, et al. Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet* 1994; 344: 1152.
 192. Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *BMJ* 1991; 303: 565-568.
 193. Muntwyler J, Hennekens CH, Buring JE, et al. Mortality and light to moderate alcohol consumption after MI. *Lancet* 1998; 352: 1882-1885.
 194. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; 348: 109-118.
 195. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and coronary heart disease: a perspective from the British Regional Heart Study. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 482-494.
 196. Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, et al. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2008; 39: 2936-2942.
 197. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum LDLcholesterol concentration and risk of ischemic heart disease: 6 year follow up in the Copenhagen male study. *BMJ* 1996; 312: 736-741.
 198. Camargo CA. Moderate alcohol consumption and risk of abgina pectoris or MI in U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126: 372-375.
 199. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1785-1789.
 200. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-1825.
 201. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-709.
 202. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 337-341.
 203. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 627-636.
 204. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-2107.
 205. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000; 48: 493-500.
 206. Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS, et al. Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: An open-label study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1006-1008.
 207. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3106-3116.
 208. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, et al. ENRICHD investigators. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study. *Psychosom Med* 2004; 66: 466-474.
 209. Saab PG, Bang H, Williams RB, et al. The impact of cognitive behavioral group training on event-free survival in patients with myocardial infarction: the ENRICHD experience. *J Psychosom Res* 2009; 67: 45-56.
 210. 上島弘嗣, 岡山明 編著. コレステロールを下げる健康教育—新しいプログラムの手引き. 保健同人社, 東京 1994.
 211. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT): a national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1976; 235: 825-827.
 212. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al. JD Study Group. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 2002; 34: 509-515.
 213. Kadowaki T, Watanabe M, Okayama A, et al. Effectiveness of smoking-cessation intervention in all of the smokers at a worksite in Japan. *Ind Health* 2000; 38: 396-403.
 214. 奥田奈賀子, 岡村智教, 門脇崇, 他. 医学部公衆衛生実習で実施した循環器疾患ハイリスク者に対する減量指導の試み. *日本公衆衛生雑誌* 2004; 51: 552-560.
 215. Tamaki J, Kikuchi Y, Yoshita K, et al. HIPOP-OHP Research Group. Stages of change for salt intake and urinary salt excretion: baseline results from the High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. *Hypertens Res* 2004; 27: 157-166.
 216. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659-671.
 217. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients ≥ 75 years of age). an American Heart Association scientific statements from the council on clinical cardiology subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2002; 105: 1735-1743.
 218. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf (2011年1月閲覧).
 219. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
 220. Hirayama A, Kodama K, Yui Y, et al. Effect of trapidil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease (results from the Japan Multicenter Investigation for

- Cardiovascular Diseases-Mochida [JMIC-M]). *Am J Cardiol* 2003; 92: 789-793.
221. Ishikawa K, Kanamasa K, Hama J, et al. Aspirin plus either dipyridamole or ticlopidine is effective in preventing recurrent myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Jpn Circ J* 1997; 61: 38-45.
 222. Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E, et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1259-1265.
 223. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
 224. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
 225. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982-1988.
 226. Kasanuki H, Honda T, Haze K, et al. 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.
 227. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
 228. PMDA医薬品関連情報. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0710.html> (2010年6月閲覧) .
 229. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
 230. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
 231. Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, et al. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 40-49.
 232. Uchiyama S, Fukuuchi Y, Yamaguchi T. The safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese stroke patients: combined results of two Phase III, multicenter, randomized clinical trials. *J Neurol* 2009; 256: 888-897.
 233. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119: 987-995.
 234. Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; 116: 745-754.
 235. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, et al. Dual antiplatelet therapy for more than 12 months after percutaneous coronary intervention: insights from the Guthrie PCI Registry. *Heart* 2009; 95: 1579-1586.
 236. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362: 1374-1382.
 237. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-2247.
 238. Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev* 2003; 35: 99-106.
 239. Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan. *Circ J* 2009; 73: 1498-1503.
 240. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1925-1934.
 241. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.
 242. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial I. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 243. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2078.
 244. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment. *N Engl J Med* 2010; 363: 1704-1714.
 245. Schleinitz MD, Olkin I, Heidenreich PA. Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2004; 148: 990-997.
 246. Takeyasu N, Watanabe S, Noguchi Y, et al. Randomized comparison of cilostazol vs ticlopidine for antiplatelet therapy after coronary stenting. *Circ J* 2005; 69: 780-785.
 247. Tamura A, Watanabe T, Shinozaki K, et al. Comparison of sarpogrelate and ticlopidine in bare metal coronary stent implantation. *Int J Cardiol* 2008; 126: 79-83.
 248. Tsuya T, Okada M, Horie H, et al. Effect of dipyridamole at the usual oral dose on exercise-induced myocardial ischemia in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66: 275-278.
 249. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus

- aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241-250.
250. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-974.
 251. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-1722.
 252. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967-1974.
 253. Lopes RD, Starr A, Pieper CF, et al. Warfarin use and outcomes in patients with atrial fibrillation complicating acute coronary syndromes. *Am J Med* 2010; 123: 134-140.
 254. Snow PJD. Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 1965; 2: 551-553.
 255. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-807.
 256. β -blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
 257. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
 258. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8-16.
 259. Carvedilol Post-Intervention long-Term Administration in Large-scale Randomized Controlled Trial (UMIN000003256).
 260. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
 261. Chadda K, Goldstein S, Byngton R, et al. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503-510.
 262. The Japanese β -blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004; 93: 969-973.
 263. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン。 *Circ J* 2008; 72, Suppl. IV : 1195-1238.
 264. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
 265. McMurry J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 525-530.
 266. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036.
 267. Waggstein F, Hjalmarson A, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.
 268. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. the U.S. Carvedilol Heart Failure Study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
 269. CIBIS-II investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 270. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al on behalf of the MUCHA investigators. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-330.
 271. Willenheimer P, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with Bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-2435.
 272. Kohro T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. the JCAD investigators. Beta-blocker prescription among Japanese cardiologists and its effect on various outcomes. *Circ J* 2010; 74: 962-969.
 273. Poole-Wilson PA, Swdberg K, Cleland JGF, et al. the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
 274. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
 275. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. the GEMINI investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.
 276. Top-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. the

- COMET investigators. Effect of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 968-973.
277. Paker M, Coats AJS, Fowler MB, et al. the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
278. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
279. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events and Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
280. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
281. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
282. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. NCEP Report. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program. Adult Treatment Panel III Guideline. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
283. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
284. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
285. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-1565.
286. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
287. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, et al. TIMI Study Group. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2290-2295.
288. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1814-1821.
289. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-445.
290. Furuta H, Kimura A, Miyataka M, et al. Pravastatin reduces the incidence of cardiac events among patients with myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2003; 44: 873-887.
291. Mizuno K, Nakamura H, Ohashi Y, et al. A randomized, open-label, comparative study of simvastatin plus diet versus diet alone angiographic retardation of coronary atherosclerosis in adult Japanese patients: Japanese Utilization of Simvastatin Therapy (JUST) Study. *Clin Ther* 2004; 26: 878-888.
292. Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M. Effect of pravastatin (10 mg/day) on progression of coronary atherosclerosis in patients with serum total cholesterol levels from 160 to 220 mg/dl and angiographically documented coronary artery disease. Coronary Artery Regression Study (CARS) Group. *Am J Cardiol* 1997; 79: 893-896.
293. Nakagawa T, Kobayashi T, Awata N, et al. Randomized, controlled trial of secondary prevention of coronary sclerosis in normocholesterolemic patients using pravastatin: final 5-year angiographic follow-up of the Prevention of Coronary Sclerosis (PCS) study. *Int J Cardiol* 2004; 97: 107-114.
294. Yokoi H, Nobuyoshi M, Mitsudo K, et al. Three-year follow-up results of angiographic intervention trial using an HMG-CoA reductase inhibitor to evaluate retardation of obstructive multiple atheroma (ATHEROMA) study. *Circ J* 2005; 69: 875-883.
295. Makuuchi H, Furuse A, Endo M, et al. Effect of pravastatin on progression of coronary atherosclerosis in patients after coronary artery bypass surgery. *Circ J* 2005; 69: 636-643.
296. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, et al. MUSASHI-AMI Investigators. Effects of Early Statin Treatment on Symptomatic Heart Failure and Ischemic Events After Acute Myocardial Infarction in Japanese. Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI) Investigators. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1165-1171.
297. Kojima S, Sakamoto T, Ogawa H, et al. Standard-dose statin therapy provides incremental clinical benefits in normocholesterolemic diabetic patients. *Circ J* 2010; 74: 779-785.
298. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event; the ESTABLISH study. *Circulation* 2004; 110: 1061-1068.
299. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. JAPAN-ACS Investigators. Effect of Intensive Statin Therapy on

- Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome. A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293-302.
300. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): A follow-up study. *Atherosclerosis* 2010; 210: 497-502.
301. Iwata A, Miura S, Kawamura A, et al. Lower level of low-density lipoprotein cholesterol by statin prevents progression of coronary restenosis after successful stenting in acute myocardial infarction. *Intern Med* 2006; 45: 885-890.
302. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
303. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction; diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 334: 757-761.
304. GISSI-Prevenzione investigators (gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico) : Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction; results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
305. Ueeda M, Doumei T, Takaya Y, et al. Serum N-3 polyunsaturated fatty acid levels correlate with the extent of coronary plaques and calcifications in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2008; 72: 1836-1843.
306. Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al. JELIS Investigators. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J* 2009; 73: 1283-1290.
307. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725-730.
308. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Scientific Statement: 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.
309. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
310. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-374.
311. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21-27.
312. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154-1160.
313. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
314. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.
315. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
316. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875-1884.
317. 守屋達美, 田中司朗, 飯室聡, 他. 日本人2型糖尿病患者における糖尿病腎症および大血管障害の発症について, 糖尿病における血管合併症予防と進展抑制に関する研究 (JDCStudy) より. *日糖尿病合併症会誌* 2009; 23: 26-30.
318. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in Japanese community ; the Hisayama study. *Stroke* 2003; 34: 2349-2354.
319. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998; 352: 837.
320. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
321. Petel A, MacMahon S, Chaimers, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
322. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 500-591.
323. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients ; meta-analysis of seven lonr-term studies, *Eur Heart J* 2004; 25: 10-16.
324. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus ; the STOP NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
325. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance ; the STOP-NIDDM

- trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494.
326. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROactive pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events) ; a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
327. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction : results from the PROactive (PROactive05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772.
328. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes ; the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561-1573.
329. Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, et al. Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus ; postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 229-235.
330. James DL, Assiama F, Tiffany R, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-922.
331. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998; 352: 854.
332. 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.
333. 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. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
334. Wieshammer S, Hetzel M, Hetzel J, et al. Effects of chronic nitrate therapy on left-ventricular volume in patients with heart failure secondary to coronary disease already treated with captopril: A withdrawal study. *Cardiology* 2001; 95: 61-65.
335. Lewis BS, Rabinowitz B, Schlesinger Z, et al. on behalf of the NICE investigators. Effect of isosorbide-5-mononitrate on exercise performance and clinical status in patients with congestive heart failure. *Cardiology* 1999; 91: 1-7.
336. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 99: 2652-2657.
337. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
338. Taylor AL. The African American Heart Failure Trial: A clinical trial update. *Am J Cardiol* 2005; 96, (Suppl): 44i-48i.
339. Come PC, Pitt B. Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1976; 54: 624-628.
340. Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, et al. Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1996; 60: 779-788.
341. Kanamasa K, Hayashi T, Takenaka T, et al. Chronic use of continuous dosing of long-term nitrates does not prevent cardiac events in patients with severe acute myocardial infarction. *Cardiology* 2000; 94: 139-145.
342. Kanamasa K, Hayashi T, Takenaka T, et al. Continuous long-term dosing with oral slow-release isosorbide dinitrate does not reduce incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2001; 24: 608-614.
343. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, et al. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology* 2002; 53: 399-408.
344. Nagao K, Kanmatsuse K, Ooiwa K, et al. The effects of long-acting nitrates on 5-year cardiac events of patients with coronary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Intern Med* 2000; 39: 877-884.
345. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, et al. 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.
346. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17: 2265-2281.
347. Yamauchi T, Hagiwara N, Kasanuki H, et al. Long-term nitrate use in acute myocardial infarction (the Heart Institute of Japan, Department of Cardiology nitrate evaluation program). *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 177-184.
348. Kojima S, Matsui K, Sakamoto T, et al. Long-term nitrate therapy after acute myocardial infarction does not improve or aggravate prognosis. *Circ J* 2007; 71: 301-307.
349. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, et al. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010; 31: 430-438.
350. Mangione NJ, Glasser SP. Phenomenon of nitrate tolerance. *Am Heart J* 1994; 128: 137-146.
351. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, et al. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP - dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 514-518.
352. Akai K, Wang Y, Sato K, et al. Vasodilatory effect of nicorandil on coronary arterial microvessels: its dependency

- on vessel size and the involvement of the ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 541-547.
353. Okamura A, Rakugi H, Ohishi M, et al. Additive effects of nicorandil on coronary blood flow during continuous administration of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 719-725.
354. Tsutamoto T, Kinoshita M, Nakae I, et al. Absence of hemodynamic tolerance to nicorandil in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1994; 56: 672-679.
355. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1007-1011.
356. Lee TM, Su SF, Chou TF, et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002; 105: 334-340.
357. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
358. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74: 503-509.
359. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, et al. Efficacy of oral nicorandil in end-stage renal failure patients: A retrospective chart review after coronary angioplasty in Japanese patients receiving hemodialysis. *Clin Ther* 2007; 29: 110-122.
360. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, et al. Oral nicorandil to reduce cardiac death after coronary revascularization in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 307-317.
361. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011; 214: 415-421.
362. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina. *Eur Heart J* 1999; 20: 51-57.
363. Sakamoto T, Kaikita K, Miyamoto S, et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2004; 68: 232-235.
364. Sekiya M, Sato M, Funada J, et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 63-67.
365. Ishibashi Y, Takahashi N, Tokumaru A, et al. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 311-316.
366. The IONA study group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analysis. *Heart* 2004; 90: 1427-1430.
367. Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Prognostic value of cardiac sympathetic nerve activity evaluated by 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2011; 97: 20-26.
368. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. 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.
369. Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150: 477.e1-477.e8.
370. Kishida H, Muraio S. Effect of a new coronary vasodilator, nicorandil, on variant angina pectoris. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 166-174.
371. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
372. Opie LH, Messerli FH. Nifedipine and mortality: grave defects in the dossier. *Circulation* 1995; 92: 1068-1073.
373. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-625.
374. Ishikawa K, Nakai S, Takenaka T, et al. Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Circulation* 1997; 95: 2368-2373.
375. Yusuf S. Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension: time for reevaluation? *Circulation* 1995; 92: 1079-1082.
376. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004; 116: 35-43.
377. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. A Coronary disease Trial. Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial) : randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857.
378. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-2225.
379. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.

380. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-2082.
381. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
382. Wakabayashi K, Suzuki H, Honda Y, et al. Provoked coronary spasm predicts adverse outcome in patients with acute myocardial infarction: a novel predictor of prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 528-530.
383. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, et al. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J*. 2008; 156: 241-247.
384. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial group: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks. Candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008; 51: 393-398.
385. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27: 181-191.
386. Nakagomi N, Kodani E, Takano H, et al. Secondary protective effects of Ca-antagonist for ischemic heart attack. Randomized parallel comparison with β -blocker trial. *Circ J* 2010; 74, Suppl 1 : 139.
387. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954.
388. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
389. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, et al. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1557-1563.
390. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al. Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart* 2010; 96: 186-189.
391. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
392. Pedrazzini G, Santoro E, Latini R, et al. GISSI-3 Investigators. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial. *Am Heart J* 2008; 155: 388-394.
393. 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.
394. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. 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.
395. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-2212.
396. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, 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.
397. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
398. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
399. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604.
400. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704.
401. Abdulla J, Barlera S, Latini R, et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 129-135.
402. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme

- inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009; 151: 861-871.
403. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104: 522-526.
404. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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.
405. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-2068.
406. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 787-796.
407. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581-588.
408. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1576-1583.
409. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-958.
410. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
411. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010; 159: 795-802.
412. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. 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.
413. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
414. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675.
415. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771.
416. Ueshima K, Fukami K, Hiramori K, et al. Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective study group. 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.
417. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Nifedipine retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) subgroup analysis. *Hypertens Res* 2004; 27: 449-456.
418. Ooie T, Saikawa T, Hara M, et al. Beneficial effects of long-term treatment with enalapril on cardiac function and heart rate variability in patients with old myocardial infarction. *J Card Fail* 1999; 5: 292-299.
419. Fukuzawa S, Ozawa S, Inagaki M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy affects myocardial fatty acid metabolism after acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 23-28.
420. Onodera H, Matsunaga T, Tamura Y, et al. Enalapril suppresses ventricular remodeling more effectively than losartan in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 689.
421. Suzuki H, Kusuyama T, Omori Y, et al. Inhibitory effect of candesartan cilexetil on left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int Heart J* 2006; 47: 715-725.
422. Suzuki H, Geshi E, Nanjyo S, et al. Inhibitory effect of valsartan against progression of left ventricular dysfunction after myocardial infarction: T-VENTURE study. *Circ J* 2009; 73: 918-924.
423. Tani S, Nagao K, Anazawa T, et al. Effects of enalapril and losartan in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: a possible mechanism of prevention of cardiac events by angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high-risk myocardial infarction. *Intern Med* 2009; 48: 877-882.
424. Miyazaki S, Kasai T, Miyauchi K, et al. Changes of matrix metalloproteinase-9 level is associated with left ventricular remodeling following acute myocardial infarction among patients treated with trandolapril, valsartan or both. *Circ J* 2010; 74: 1158-1164.
425. Dickstein K, Kjekshus J. the OPTIMAAL steering

- committee: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction; the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
426. Kondo J, Sone T, Tsuboi H, et al. *Am Heart J*. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; 146: E20.
427. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. the 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.
428. Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, et al. the CHARM investigators and committees. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. *JAMA* 2005; 294: 1794-1798.
429. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
430. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248.
431. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-BMI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838-854.
432. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. the SCOPE study group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE); principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
433. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine; the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
434. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, et al. the HIJ-CREATE investigators: Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203-1212.
435. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
436. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
437. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
438. Weir RA, Mark PB, Petrie CJ, et al. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Does eplerenone have an effect? *Am Heart J* 2009; 157: 1088-1096.
439. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation* 2004; 110: 3281-3288.
440. Sever PS, Gradman AH, Azizi M. Managing cardiovascular and renal risk: the potential of direct renin inhibition. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2009; 10: 65-76.
441. Lee HY, Oh BH. Cardio-renal protection with aliskiren, a direct renin inhibitor, in the ASPIRE HIGHER program. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 251-257.
442. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
443. Freel EM, Tsorlalis IK, Lewsey JD, et al. Aldosterone status associated with insulin resistance in patients with heart failure--data from the ALOFT study. *Heart* 2009; 95: 1920-1924.
444. Benjamin M.S, David M.M, Cristoph B, et al. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 1993-2005.
445. Clinicaltrials.gov2009. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00853827> (AQUARIUS).
446. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 406-413.
447. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J* 1999; 20: 748-754.
448. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86: 527-532.
449. Wong CK, White HD, Wilcox RG et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J*. 2000; 140: 878-885.
450. Sakata K, Kurihara H, Iwamori K, et al. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1522-1527.
451. Kobayashi Y, Katoh T, Takano T, et al. Paroxysmal atrial fibrillation and flutter associated with acute myocardial infarction: hemodynamic evaluation in relation to the development of arrhythmias and prognosis. *Jpn Circ J* 1992; 56: 1-11.
452. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, et al. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective

- study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 197-204.
453. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
 454. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825-1833.
 455. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA ,et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.
 456. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696.
 457. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476-486.
 458. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677.
 459. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73: 242-248.
 460. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002; 143: 991-1001.
 461. 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.
 462. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-1595.
 463. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-532.
 464. Greenberg HM, Dwyer EM Jr., Hochman JS, et al. Interaction of ischaemia and encainide/flecainide treatment: a proposed mechanism for the increased mortality in CAST I. *Br Heart J* 1995; 74: 631-635.
 465. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 667-674.
 466. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 675-682.
 467. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529-535.
 468. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
 469. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 20-29.
 470. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med* 2000; 342: 913-920.
 471. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Circulation* 1998; 98: 2574-2579.
 472. Shiga T, Wakaumi M, Imai T, et al. Effect of low-dose amiodarone on atrial fibrillation or flutter in Japanese patients with heart failure. *Circ J* 2002; 66: 600-604.
 473. Talajic M, Khairy P, Levesque S, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1796-1802.
 474. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J* 2008; 72, Suppl. IV : 1581-1638.
 475. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, et al. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1: 1142-1147.
 476. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-1872.
 477. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535-2541.
 478. Jollis JG, Simpson RJ Jr., Chowdhury MK, et al. Calcium channel blockers and mortality in elderly patients with myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2341-2348.
 479. Yamashita T, Ogawa S, Sato T, et al. Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study). *Circ J* 2009; 73: 1020-1027.

480. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-322.
481. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993; 88: 416-429.
482. Statters DJ, Malik M, Redwood S, et al. Use of ventricular premature complexes for risk stratification after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am J Cardiol* 1996; 77: 133-138.
483. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1119-1127.
484. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
485. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
486. IMPACT Research Group. International mexiletine and placebo antiarrhythmic coronary trial.I: Report on arrhythmia and other findings. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1148-1163.
487. Gottlieb SH, Achuff SC, Mellits ED, et al. Prophylactic antiarrhythmic therapy of high-risk survivors of myocardial infarction: lower mortality at 1 month but not at 1 year. *Circulation* 1987; 75: 792-799.
488. 木村彰男, 石川欽司, 山本健太郎, 他. 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.
489. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711-1718.
490. Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H, et al. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 309-311.
491. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, et al. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96: 2823-2829.
492. Heidenreich PA, Keeffe B, McDonald KM, et al. Overview of randomized trials of antiarrhythmic drugs and devices for the prevention of sudden cardiac death. *Am Heart J* 2002; 144: 422-430.
493. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
494. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1151-1160.
495. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). The CASCADE Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-287.
496. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 452-458.
497. Mason JW. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 445-451.
498. Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, et al. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 487-495.
499. 土屋素子, 笠貫宏, 大西哲, 他. Amiodaroneの難治性心室頻拍に対する長期薬効予測 電気生理検査とHolter心電図による薬効評価の意義. *J Cardiol* 1996; 28: 267-276.
500. 庭野慎一, 古嶋博司, 藤田聡, 他. 持続性心室頻拍の治療効果判定及び予後予測における電気生理検査とホルター心電図の比較検討. *心臓ペーシング* 1997; 13: 438-444.
501. Lez-Send J, Swedberg K, McMurray J, et al. The Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
502. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 525-530.
503. Brodine WN, Tung RT, Lee JK, et al. MADIT-II Research Group. Effects of beta-blockers on implantable cardioverter defibrillator therapy and survival in the patients with ischemic cardiomyopathy (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II). *Am J Cardiol* 2005; 96: 691-695.
504. Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, et al. Multicenter UnSustained Tachycardia Trial Investigators. *Circulation* 2002; 106: 2694-2699.
505. SOS-KANTO study group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 920-926.
506. SOS-KANTO Committee. Incidence of ventricular

- fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan: survey of survivors after out-of-hospital cardiac arrest in Kanto area (SOS-KANTO). *Circ J* 2005; 69: 1157-1162.
507. Nagao K. Chest compression-only cardiocerebral resuscitation. *Current Opinion in Critical Care* 2009; 15: 189-197.
508. American Heart Association. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005; 112: IV1-IV 205.
509. 長尾建. 心停止患者への対応. *日本循環器学会専門医誌* 2003; 11 (増刊号): 31-38.
510. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 循環器のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン. *Circ J* 2009; 73, Suppl. III: 1361-1456.
511. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf (2011年1月閲覧).
512. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 慢性心不全治療ガイドライン (2005年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_h.pdf (2011年1月閲覧).
513. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962.
514. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
515. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
516. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178-186.
517. Matsumori A, Okada I, Sato Y, et al. Differential modulation of cytokine production by drugs: Implications for therapy in heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2491-2499.
518. Iwasaki A, Matsumori A, Yamada T, et al. Pimobendan inhibits the production of proinflammatory cytokines and gene expression of inducible nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1400-1407.
519. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-231.
520. The EPOCH Study Group. Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; 66: 149-157.
521. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039-3045.
522. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25-31.
523. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
524. 第13回インフルエンザワクチン需要検討会. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000dw7k.html> (2011年1月閲覧).
525. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-742.
526. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al. Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT). Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1943-1951.
527. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-634.
528. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999; 282: 341-348.
529. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-1956.
530. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-1628.
531. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96: 748-755.
532. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica

- Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-1053.
533. Horie H, Takahashi M, Minai K, et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1998; 98: 2377-2382.
534. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, et al. ALKK-Study Group. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003; 108: 1324-1328.
535. Steg PG, Thuaire C, Himbert D, et al. DECOPI Investigators. DECOPI (DESobstruction CORonaire en Post-Infarctus). a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 2187-2194.
536. Piscione F, Galasso G, De Luca G, et al. Late reopening of an occluded infarct related artery improves left ventricular function and long term clinical outcome. *Heart* 2005; 91: 646-651.
537. Silva JC, Rochitte CE, Júnior JS, et al. Late coronary artery recanalization effects on left ventricular remodelling and contractility by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26: 36-43.
538. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003; 108: 548-553.
539. Baim DS, Wahr D, George B, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105: 1285-1290.
540. Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Distal microcirculatory protection during Percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 293: 1063-1072.
541. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-2407.
542. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada(TOSCA)-trial. *Circulation* 2006; 114: 2449-2457.
543. Dauerman HL, Goldberg RJ, Malinski M, et al. Outcomes and early revascularization for patients > or = 65 years of age with cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2001; 87: 844-848.
544. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 340: 1162-1168.
545. Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER, et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (3 Suppl. A): 1123-1129.
546. Dargie H. Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues. *Heart* 2005; 91, Suppl II: ii3-ii6.
547. Voisine P, Mathieu P, Doyle D, et al. Influence of time elapsed between myocardial infarction and coronary artery bypass grafting surgery on operative mortality. *Eur J cardiothorac Surg* 2006; 29: 319-323.
548. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, et al. Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1197-1204.
549. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: A review of california discharge. *J Torac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 503-511.
550. Parikh SV, Lemos JA, Jessen ME, et al. Timing of In-Hospital Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: Results From the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG(Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 419-427.
551. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982; 306: 194-200.
552. Huang SK, Bharati S, Graham AR, et al. OdellIRC: Closed-chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy-A new method of catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 349-358.
553. Langberg JJ, Chin M, Schamp DJ, et al. Ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy using a new electrode catheter. *Am J Cardiol* 1991; 67: 142-147.
554. 笠貫宏, 杉本恒明, 比江嶋一昌, 他. 1994年以降のカテーテル・アブレーションの症例調査に関する報告. *不整脈* 1999; 15: 353-358.
555. Calkins H, Sousa J, el-Atassi R, et al. Diagnosis and cure of the Wolff-Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardia during a single electrophysiologic test. *N Engl J Med* 1991; 324: 1612-1618.
556. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management

- of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-e346.
557. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
558. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995; 91: 2195-2203.
559. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994; 127: 1139-1144.
560. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302.
561. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754.
562. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078.
563. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003; 138: 445-452.
564. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-2587.
565. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
566. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890.
567. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
568. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCDHeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
569. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, et al. for the GUSTO Investigators. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. *Circulation* 1998; 98: 2567-2573.
570. Al-Khatib SM, Stebbins AL, Califf RM, et al. GUSTO-III trial. Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* 2003; 145: 515-521.
571. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1090-1095.
572. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, et al. Efficacy of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 381-386.
573. Powell AC, Fuchs T, Finkelstein DM, et al. Influence of implantable cardioverter-defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 1993; 88: 1083-1092.
574. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000; 101: 1638-1640.
575. Lee KL, Hafley G, Fisher JD, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002; 106: 233-238.
576. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. MUSTT Investigators. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002; 106: 2466-2472.
577. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000; 342: 1937-1945.
578. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-1575.
579. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-2488.
580. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/

- HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-e408.
581. Tanno K, Miyoshi F, Watanabe N, et al. Are the MADIT II Criteria for ICD Implantation Appropriate for Japanese Patients? *Circ J* 2005; 69: 19-22.
582. Krol RB, Morady F, Flaker GC, et al. Electrophysiologic testing in patients with unexplained syncope: clinical and noninvasive predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 358-363.
583. DiMarco JP, Garan H, Harthorne JW, et al. Intracardiac electrophysiologic techniques in recurrent syncope of unknown case. *Ann Intern Med* 1981; 95: 542-548.
584. Akhtar M, Shenasa M, Denker S, et al. Role of cardiac electrophysiologic studies in patients with unexplained recurrent syncope. *PACE* 1983; 6: 192-201.
585. Bass EB, Elson JJ, Fogoros RN, et al. Long-term prognosis of patients undergoing electrophysiologic studies for syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1186-1191.
586. Bachinsky WB, Linzer M, Weld L, et al. Usefulness of clinical characteristics in predicting the outcome of electrophysiologic studies in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1044-1049.
587. Garcia-Moran E, Mont L, Cuesta A, et al. Low recurrence of syncope in patients with inducible sustained ventricular tachyarrhythmias treated with an implantable cardioverterdefibrillator. *Eur Heart J* 2002; 23: 901-907.
588. LeLorier P, Krahn AD, Klein GJ, et al. Comparison of patients with syncope with left ventricular dysfunction and negative electrophysiologic testing to cardiac arrest survivors and patients with syncope and preserved left ventricular function and impact of an implantable defibrillator. *Am J Cardiol* 2002; 90: 77-79.
589. Pezawas T, Stix G, Kastner J, et al. Unexplained syncope in patients with structural heart disease and no documented ventricular arrhythmias: value of electrophysiologically guided implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace* 2003; 5: 305-312.
590. Sanchez JM, Katsiyannis WT, Gage BF, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy improves long-term survival in patients with unexplained syncope, cardiomyopathy, and a negative electrophysiologic study. *Heart Rhythm* 2005; 2: 367-373.
591. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, et al. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. *Am Heart J* 1999; 137: 878-886.
592. Akhtar M, Garan H, Lehmann MH, et al. Sudden cardiac death: management of high-risk patients. *Ann Intern Med* 1991; 114: 499-512.
593. Bocker D, Haverkamp W, Block M, et al. Comparison of d,l-sotalol and implantable defibrillators for treatment of sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 151-157.
594. Mittal S, Iwai S, Stein KM, et al. Long-term outcome of patients with unexplained syncope treated with an electrophysiologic-guided approach in the implantable cardioverter-defibrillator era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1082-1089.
595. Link MS, Costeas XF, Griffith JL, et al. High incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 370-375.
596. Militianu A, Salacata A, Seibert K, et al. Implantable cardioverter defibrillator utilization among device recipients presenting exclusively with syncope or near-syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1087-1097.
597. Saksena S, Breithardt G, Dorian P, et al. Nonpharmacological therapy for malignant ventricular arrhythmias: implantable defibrillator trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 38: 429-444.
598. Nisam S, Kaye SA, Mower MM, et al. AICD automatic cardioverter defibrillator clinical update: 14 years experience in over 34,000 patients. *PACE* 1995; 18: 142-147.
599. Axtell K, Tchou P, Akhtar M. Survival in patients with depressed left ventricular function treated by implantable cardioverter defibrillator. *PACE* 1991; 14: 291-296.
600. Wever EF, Hauer RN, Schrijvers G, et al. Cost-effectiveness of implantable defibrillator as first-choice therapy versus electrophysiologically guided, tiered strategy in postinfarct sudden death survivors. A randomized study. *Circulation* 1996; 93: 489-496.
601. Hook BG, Marchlinski FE. Value of ventricular electrogram recordings in the diagnosis of arrhythmias precipitating electrical device shock therapy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 985-990.
602. Leitch JW, Gillis AM, Wyse DG, et al. Reduction in defibrillator shocks with an implantable device combining antitachycardia pacing and shock therapy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 145-151.
603. Andrews NP, Fogel RI, Pelargonio G, et al. Implantable defibrillator event rates in patients with unexplained syncope and inducible sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison with patients known to have sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2023-2030.
604. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
605. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.

606. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880.
607. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-3123.
608. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators: Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
609. William T. Abraham, M.D., Westby G. Fisher, M.D., Andrew L. Smith, M.D., et al. the MIRACLE Study Group Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
610. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase] . *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-1932.
611. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-1459.
612. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
613. Abraham WT, Young JB, León AR, et al. Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868.
614. Carson P, Anand I, O'Connor C, et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2329-2334.
615. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006; 114: 2766-2772.