

初回急性心筋梗塞剖検心からみた左室リモデリングの臨床的・病理学的検討

Clinicopathological Study of Left Ventricular Remodeling After First Acute Myocardial Infarction

酒井 哲郎
井上 紳
村上 幹高
並木 淳郎
牧嶋 信行
片桐 敬
大塚 敏彦*
太田 秀一*

Tetsuro SAKAI, MD
Shin INOUE, MD
Mikitaka MURAKAMI, MD
Atsuo NAMIKI, MD
Nobuyuki MAKISHIMA, MD
Takashi KATAGIRI, MD, FJCC
Toshihiko OTSUKA, MD*
Hidekazu OTA, MD*

Abstract

The morphological characteristics of post-infarction ventricular remodeling were determined by comparison of infarct location and histological changes of noninfarcted myocardium at autopsy.

A total of 94 cases of first acute myocardial infarction with clinical courses of 0 to 37 days were studied. Hearts were sliced on the short axis at the level of 1/3 of the distance from the atrioventricular ring to the apex. Wall thicknesses of the infarcted and noninfarcted areas, and the endocardial and epicardial perimeter lengths of the left ventricle were measured. Myocyte diameter and number of myocytes in the noninfarcted area were measured. Infarcts were classified into 3 groups based on infarct location (51 anterior, 22 posterior, and 21 nontransmural circumferential) and each group was further divided according to the clinical course of less than 72 hours or longer.

Fifty two patients died within 72 hours. Cardiac rupture was the most common cause of death in the anterior group. Patients in the posterior group chiefly died due to cardiogenic shock and in the circumferential group chiefly died to pump failure. According to the number of stenosed coronary arteries, cardiac rupture was the most common cause of death in single-vessel disease in both anterior and posterior groups (62.1% and 55.6%, respectively). In double-vessel disease, the most common cause of death in the anterior group was still cardiac rupture (50.0%). On the other hand, 50.0% of the posterior group died of cardiogenic shock in double-vessel disease. Patients with triple-vessel disease mainly died due to heart failure in all groups.

Wall thickness of the infarcted myocardium was decreased in the anterior group after 72 hours (11.8 ± 3.5 vs 7.8 ± 2.5 mm). Endocardial perimeter length was increased in the anterior and circumferential groups (83.6 ± 25.6 vs 116.3 ± 29.5 mm, 75.2 ± 12.0 vs 117.6 ± 3.1 mm, respectively). Endocardial/epicardial perimeter length ratio increased with longer clinical course in the anterior group. No specific change in wall thickness or perimeter length was found in the posterior group. Noninfarcted wall thickness was preserved in both the anterior and posterior groups. Myocyte diameter and number of myocytes in the noninfarcted area showed no significant difference after 72 hours.

The nature of ventricular remodeling differs with infarct location. Ventricular dilation occurred during the clinical course in the anterior group. The transmural and adjacent areas are more important than the remote noninfarcted area in post-infarction remodeling within this period.

J Cardiol 2000; 35(5): 325-334

Key Words

■ Myocardial infarction, pathophysiology (acute)
■ Pathology

■ Ventricular remodeling

■ Ventricular function

昭和大学医学部 第三内科, *第二病理: 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

The Third Department of Internal Medicine, *The Second Department of Pathology, Showa University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: SAKAI T, MD, The Third Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Hatanodai 1-5-8, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666

Manuscript received July 16, 1999; revised December 27, 1999; accepted December 28, 1999

はじめに

心筋梗塞後の左室リモデリングとは、一般に梗塞急性期から慢性期にかけて左室内容積が増加する現象を指すが、その成因としては発症後早期に起こる梗塞部位の壁の菲薄化による左室内腔の拡大(infarct expansion)と、亜急性期から慢性期に連続して起こる非梗塞部の拡張性肥大の両者の関与が考えられている¹⁻³⁾。この非梗塞部の拡張性肥大は心拍出量の増大と左室拡張末期圧の低下という利点をもたらすが、同時に左室容量の増大を伴うため、結果的に左室壁のストレスを増加させ、慢性期の心不全へと発展する要因となると考えられている³⁻⁵⁾。しかし、非梗塞部の心筋組織の性状の変化については種々の報告があり、慢性期の左室リモデリングに非梗塞部がどのように関与しているのかはいまだに完全に明らかになっていない⁶⁻¹⁴⁾。また、左室リモデリングは梗塞部位や梗塞量によってその程度に変化があることも報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾が、剖検心を用いて左室リモデリングについて検討した報告は少ない。

そこで我々は、初回発作で死亡した急性心筋梗塞剖検心を用い、死因、梗塞部位、発症から死亡までの経過日数などと左室リモデリングとの関係について検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は1977年12月-1996年9月における当院での急性心筋梗塞剖検例のうち、初回発作で死亡した94例(年齢43-92歳、平均年齢71.4±11.3歳;男性65例、女性29例)である。発症から死亡までの経過日数は0-37日で、冠動脈硬化枝数は一枝病変38例、二枝病変32例、三枝病変24例であった。全症例を梗塞部位により前壁群(前壁中隔、広範前壁梗塞)、後壁群(後壁、後側壁梗塞)、全周性群(全周性心内膜下梗塞)の3群に分類し、臨床的・病理学的に比較検討した。また、病理形態学的に各群の心筋リモデリングを比較するため、心筋梗塞発症より死亡までの経過時間を72時間前後で分けて検討した。

2. 方法

剖検心の心重量を計測後、房室弁輪に対し水平に弁

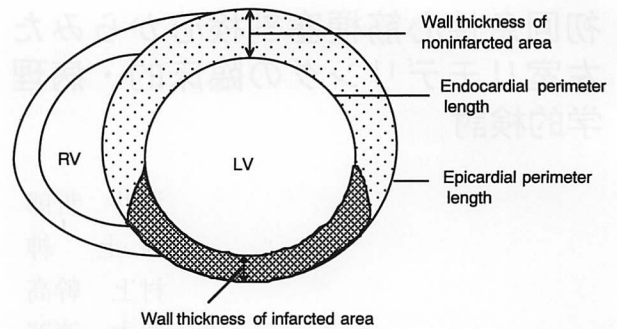


Fig. 1 Schematic representation of an autopsied heart sliced along the short axis

RV = right ventricle; LV = left ventricle.

輪下1/3より5mmごとのスライスを作成し撮影した。弁輪下1/3のスライス像をコンピューター(NEC製PC-9801)に取り込み、自作のプログラムを使用して梗塞・非梗塞部壁厚、左室内周径・外周径を測定した(Fig. 1)。組織学的検討としてはヘマトキシリン-エオシン染色後、非梗塞部位の平均心筋細胞横径1mm当たりの平均心筋細胞数を算定した。平均心筋細胞横径は心内膜側、心外膜側、内膜・外膜中央部付近の3ヵ所の心筋細胞の核を含む部位での横径を測定し、それらを平均して算定した。1mm当たりの平均心筋細胞数は同様の3ヵ所で、心筋細胞横径に垂直な方向での長さ1mmの間を横切る、または接する心筋細胞数を計測し、その平均値を算定した。

結 果

1. 臨床的・病理学的背景

症例数は前壁群51例、後壁群22例、全周性群21例であった。平均年齢、平均心重量では3群とも有意な差は認められなかった(Table 1)。冠動脈硬化枝数では全周性群が他の2群と比較して有意に硬化枝数が多かった。体血圧、Forrester分類には3群間で有意な差はなく、Killip分類でも同様に3群間では差はみられなかった。急性期に血栓溶解療法が行われたのは前壁群の6例のみであり、4例は造影遅延のない再疎通に成功した。また、急性期の経皮的冠動脈形成術は前壁群4例、後壁群2例に行われ、前壁群の1例以外は造影遅延のない再疎通に成功した。大動脈内バルーンポンピングは前壁群7例、後壁群4例、全周性群6例に施行された。病理形態学的に確認された右室梗塞は前壁群3例(5.9%)、後壁群10例(45.5%)、全周性群2例

Table 1 Characteristics of the patients

	Anterior group (n=51)	Posterior group (n=22)	Circumferential group (n=21)
Age (yr)	71.6±11.0	71.6±11.0	70.7±12.6
Heart weight (g)	437.1±88.4	423.9±81.1	430.5±77.9
SBP (mmHg)	122.4±30.9	120.0±38.8	118.8±30.7
DBP (mmHg)	76.5±14.3	77.3±23.5	77.6±13.1
Forrester subset	2.7± 1.2	2.5± 1.2	2.9± 1.3
Killip grade	2.6± 1.1	2.5± 1.3	2.4± 0.8
No. of stenosed coronary vessels	1.55±0.70	1.82±0.80	2.62±0.50
Recanalization therapy			
Thrombolysis (success/failure)	6(4/2)	0	0
PTCA (success/failure)	4(3/1)	2(2/0)	0
IABP	7	4	6
Right ventricular infarction	3(5.9%)	10(45.5%)	2(9.5%)
Cause of death (%)			
Cardiac rupture, VSP	51.0	31.8	4.8
CHF	23.4	18.2	47.6
Cardiogenic shock	13.7	36.4	28.6
Arrhythmia, sudden death	11.8	9.1	19.0
Others	0.0	4.5	0.0
Clinical course (from onset to death)			
Before 72 hours	28	10	14
After 72 hours	23	12	7

S(D)BP=systolic (diastolic) blood pressure; PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty; IABP=intraaortic balloon pumping; VSP=ventricular septal perforation; CHF=congestive heart failure.

(9.5%)と後壁群に有意に右室梗塞の合併が多かった ($p < 0.01$)。死因では前壁群で心破裂・中隔穿孔が51.0%を占め、後壁群では心原性ショックが最も多く、全周性群では心不全・ショックのポンプ失調死が76.2%と大多数であった。発症から死亡までの経過時間では72時間以内の死亡が52例、以降の死亡が42例で、前壁群および全周性群で72時間以内の死亡例が多い傾向にあった (Table 1)。

さらに72時間前後で死因を比較してみると (Fig. 2)、前壁群では72時間前では心破裂が多いが (57.2%)、72時間以降には心不全死が増加しており (7.1%→43.5%)、後壁群では72時間以降で心破裂が減少していた (40.0%→25.0%)。また、心破裂例は72時間以前では前・後壁群とも全例Becker I型 (slit-like tear type)¹⁹⁾の破裂形態を示した。心不全は3群とも72時間以降に増加し、とくに全周性群では72時間以降は全例心不全死であった。

冠動脈硬化枝数別に死因を検討すると (Fig. 3)、一

枝病変では前壁群 (62.1%)・後壁群 (55.6%)とも心破裂が多く、二枝病変は前壁群では心破裂 (50.0%)が多いが、後壁群では右室梗塞を合併した心原性ショックが (50.0%)増加していた。また三枝病変では3群とも心不全、ショック例が主体となっていた。

2. 病理形態学的検討

発症72時間前後での梗塞壁厚、非梗塞壁厚、梗塞/非梗塞壁厚比の変化を示す (Fig. 4)。前壁群では、72時間以降で有意な梗塞壁の菲薄化が認められ (11.8±3.5 vs 7.8±2.5 mm, $p < 0.01$)、梗塞/非梗塞壁厚比 (0.74±0.17 vs 0.54±0.18, $p < 0.05$)も低下していたが、非梗塞壁厚は有意な変動を示さなかった。後壁群では梗塞・非梗塞壁厚ともに有意な変動を示さず、全周性群では壁厚の菲薄化傾向を示すものの、有意差は認められなかった。

Fig. 5に発症72時間前後での左室内周径、外周径、内/外周径比の変動を示す。前壁群 (83.6±25.6 vs

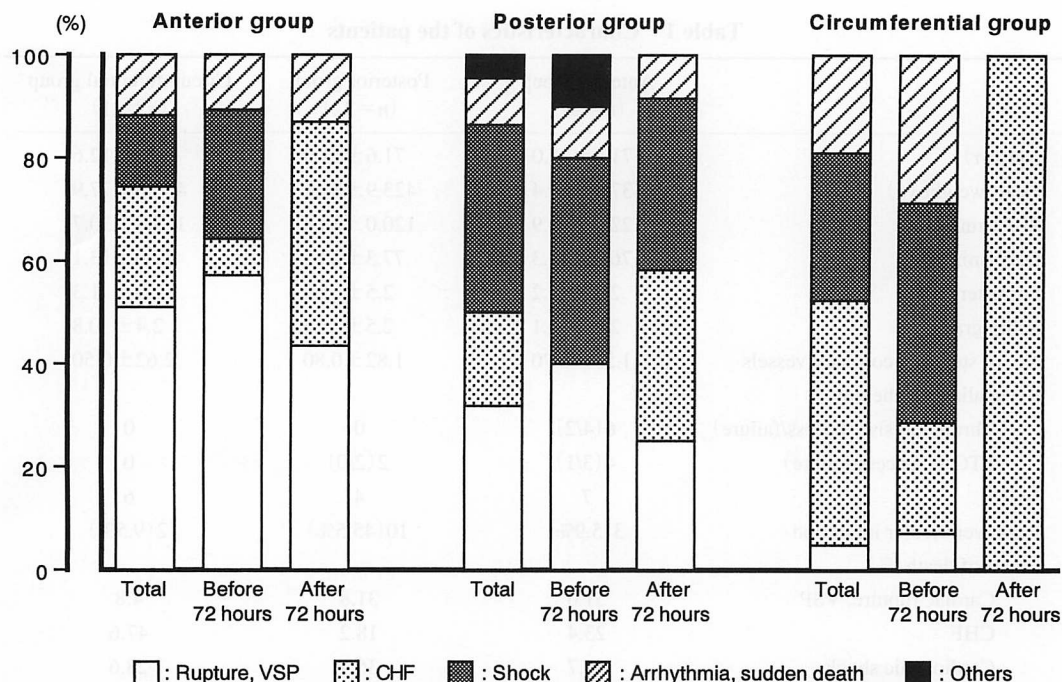


Fig. 2 Cause of death at less than 72 hours and longer after first acute myocardial infarction

Cardiac rupture and VSP were the most common cause of death before 72 hours (57.2%), but deaths due to CHF increased after 72 hours in the anterior group (7.1% to 43.5%). Deaths due to rupture and VSP decreased after 72 hours in the posterior group (40.0% to 25.0%). All deaths were due to CHF after 72 hours in the circumferential group.

Abbreviations as in Table 1.

116.3 ± 29.5 mm, $p < 0.05$)と全周性群 (75.2 ± 12.0 vs 117.6 ± 3.1 mm, $p < 0.01$)では72時間以降に有意な左室内周径の拡大が認められ、全周性群では外周径の拡大も伴っていた (183.8 ± 16.4 vs 213.4 ± 19.6 mm, $p < 0.05$)。前壁群では内/外周径比が増大しており (0.46 ± 0.09 vs 0.61 ± 0.10, $p < 0.01$)、これは左室の拡張性肥大に基づく内腔の拡大を示唆する所見と思われた。

以上より、前壁群において経過日数と内/外周径比の関係を検討してみると、Fig. 6のように両者に $p < 0.001$, $r = 0.64$ の有意な相関を得た。しかし後壁群、全周性群ではこのような相関は認められなかった。

上記のように左室リモデリングの発現形態は梗塞部位により異なり、前壁群において最も顕著に現れていた。

Fig. 7-Aに前壁中隔梗塞発症後第19病日に、うっ血性心不全のため死亡した80歳の女性の剖検心を示す。梗塞部の壁厚は5.9 mmと線維化、菲薄化しており、左室は拡張性心肥大を呈していたが、非梗塞壁厚の菲薄化は認めなかった。前壁群ではこのような梗塞

壁厚の菲薄化、左室内腔の拡大を主体とするリモデリングが多くみられた。一方、後壁群ではFig. 7-Bに示すように72時間以降でも梗塞壁厚の菲薄化も顕著には認められず、内腔の拡大もみられない例が多かった。Fig. 7-Cに全周性群の1例を示すが、心内腔の拡大と軽度の全周性の壁の菲薄化が認められた。

3. 組織学的検討

Fig. 8に非梗塞部の組織学的検討の結果を示す。1 mm当たりの心筋細胞数 (Fig. 8-A)は72時間前後の検討では前壁群で58.8 ± 8.6から54.0 ± 7.0、後壁群で63.2 ± 7.3から59.0 ± 3.3と両群とも減少していたが、有意な差は認められなかった。また心筋細胞横径 (Fig. 8-B)も前壁群で14.7 ± 3.0から16.2 ± 2.9 μm、後壁群で13.3 ± 1.9から14.6 ± 0.9 μmへとともに増大はしたが、有意な変化はみられなかった。

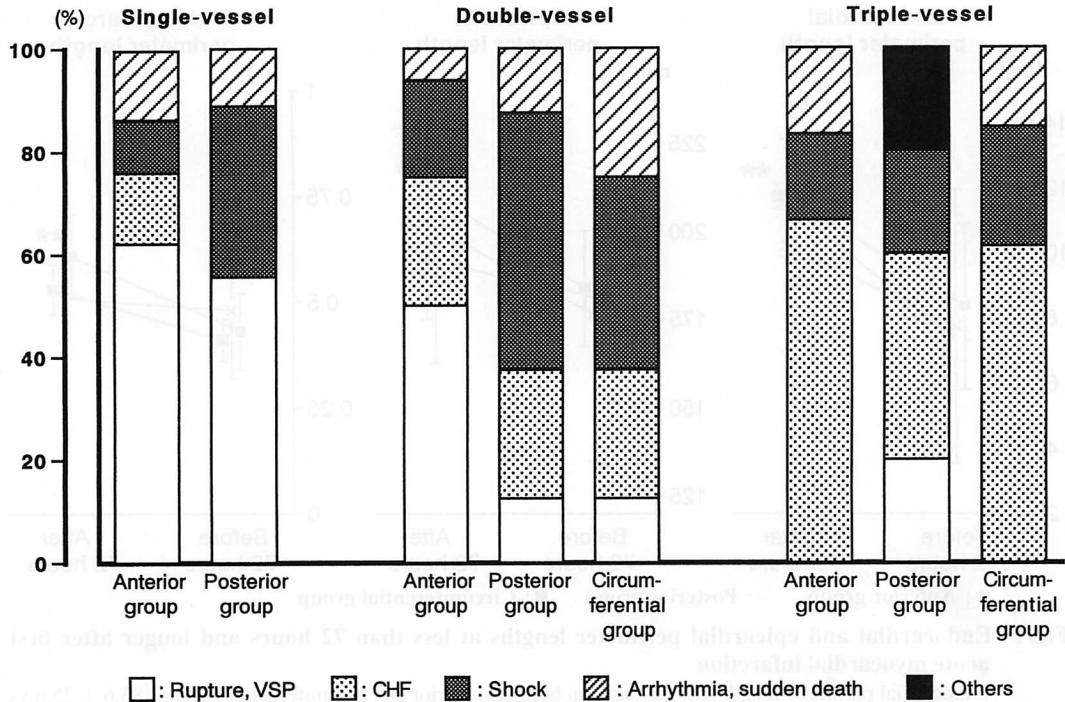


Fig. 3 Cause of death and the number of stenosed coronary arteries
 Cardiac rupture and VSP were most common cause of death in single-vessel disease in both the anterior and posterior groups (62.1% and 55.6%, respectively). Cardiogenic shock was the most common cause of death in double-vessel disease in the posterior group (50.0%). CHF and shock were the most common causes of death in triple-vessel disease in the 3 groups. Abbreviations as in Table 1.

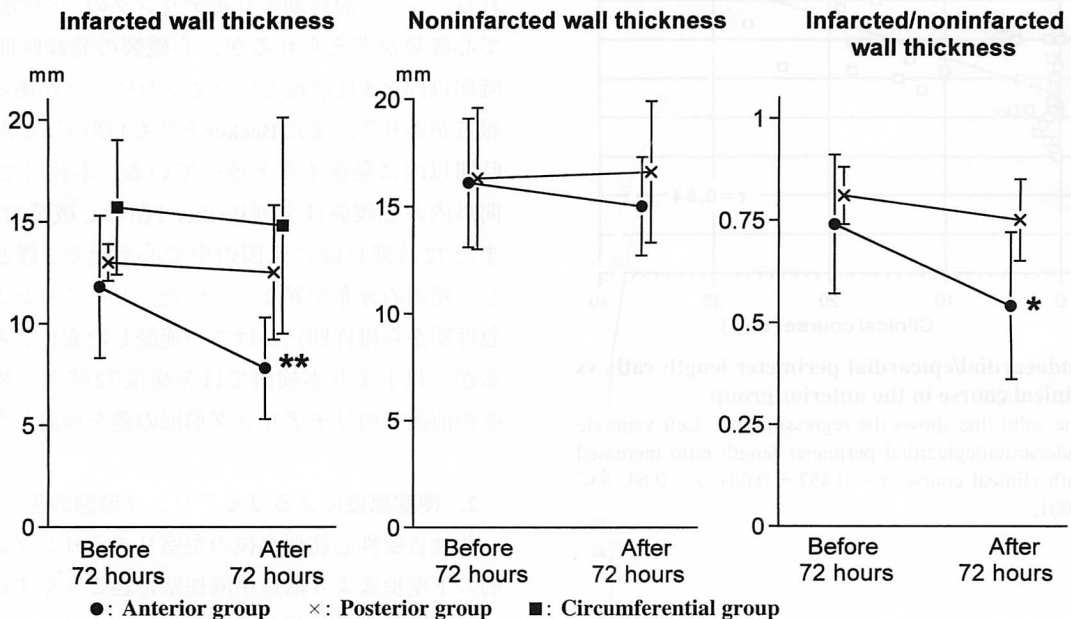


Fig. 4 Infarcted and noninfarcted wall thickness at less than 72 hours and longer after first acute myocardial infarction
 Wall thickness of infarcted myocardium decreased in the anterior group after 72 hours (11.8 ± 3.5 vs 7.8 ± 2.5 mm). No decrease in noninfarcted wall thickness was observed in either the anterior or posterior groups. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

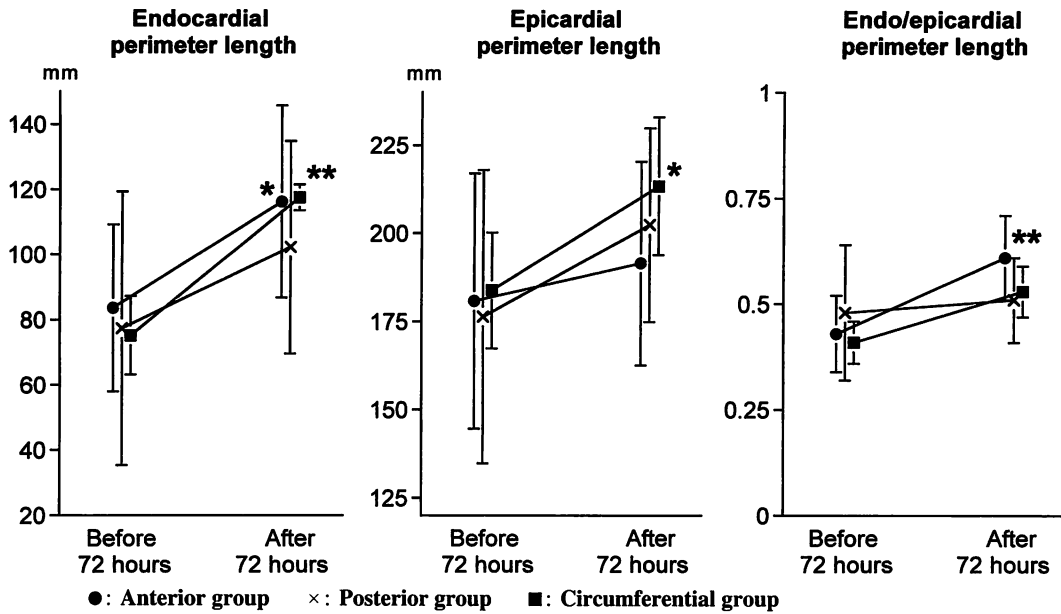


Fig. 5 Endocardial and epicardial perimeter lengths at less than 72 hours and longer after first acute myocardial infarction

Endocardial perimeter length was increased in both the anterior and circumferential groups (83.6 ± 25.6 vs 116.3 ± 29.5 mm, 75.2 ± 12.0 vs 117.6 ± 3.1 mm, respectively). No specific change in endocardial or epicardial perimeter length was found in the posterior group.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

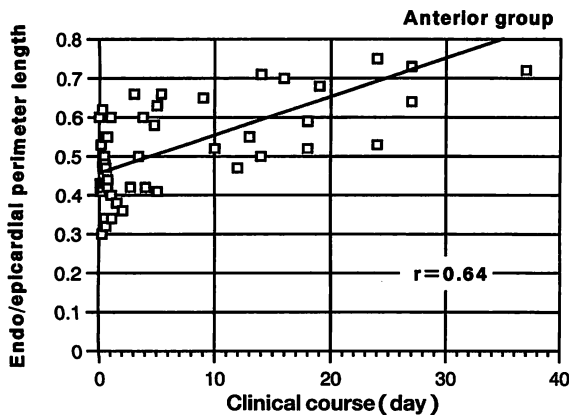


Fig. 6 Endocardial/epicardial perimeter length ratio vs clinical course in the anterior group

The solid line shows the regression line. Left ventricle endocardial/epicardial perimeter length ratio increased with clinical course, $y = 0.457 + 0.08x$, $r = 0.64$, $p < 0.001$.

考 察

1. リモデリングの発現時間

本検討は死亡例での検討であり、発症から数日以内に死亡した例も多く、慢性期の非梗塞部のリモデリン

グよりむしろ急性期の変化を主に反映していると思われる。一方、急性期のリモデリングの一つの結果として心破裂が考えられるが、心破裂の発症時間には24時間以内と5日後という2つのピークがあるという報告があり¹⁹⁾、またBeckerら²⁰⁾もI型のほとんどは24時間以内に発症すると述べている。本検討でも72時間以内の心破裂は全例Becker I型の心破裂であった。また72時間以降に死因の中で心不全が3群とも増加し、死因の分布が異なっていた。リモデリング自体は急性期から慢性期にかけての連続した変化と考えられるが、以上より本検討では発症後72時間を境としてその前後でのリモデリング形態の差を検討した。

2. 梗塞部位によるリモデリング形態の差

急性貫壁性心筋梗塞後の左室リモデリングは、一般的に下壁梗塞より前壁中隔梗塞に起こりやすいとされている¹⁶⁻¹⁸⁾。その機序としてMcKayら⁴⁾やKorupら¹⁸⁾は前壁中隔梗塞のほうが相対的に梗塞量が多く、前下行枝が心尖部を灌流しているため梗塞部位が嚢状となり、Laplaceの法則に基づき圧負荷がかかりやすく、壁の菲薄化、心内腔の拡張が生じやすいためであると

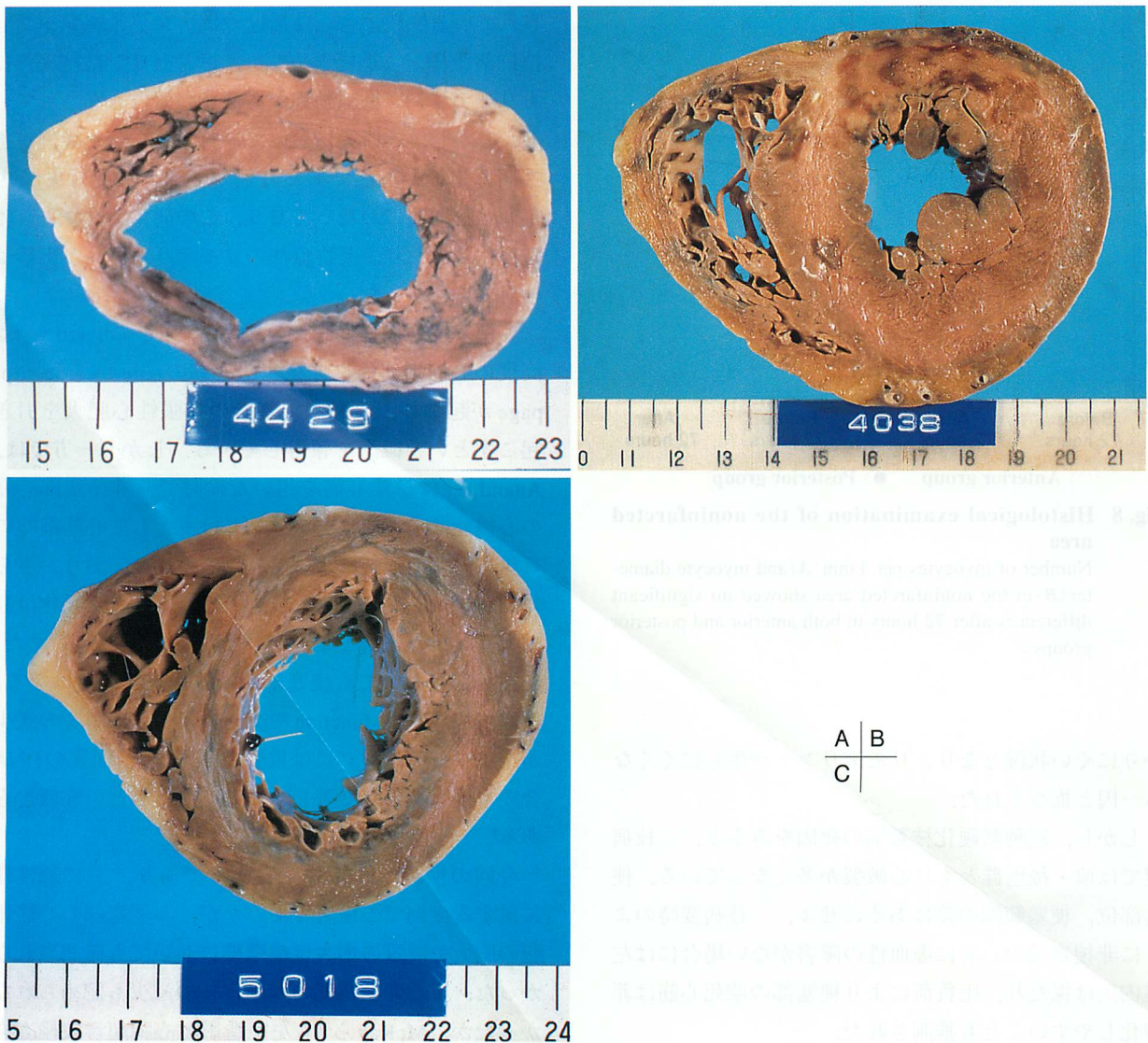


Fig. 7 Photographs of autopsied hearts sliced along the short axis

A: Anterior group. The infarcted area shows wall thinning and fibrotic change. Marked dilated hypertrophy due to elongation of the endocardial perimeter is observed (an 80-year-old woman, clinical course: 19 days).

B: Posterior group. The wall thickness is preserved in the infarcted area of the left ventricle. The infarcted area extends to the right ventricle. Concentric hypertrophy is still observed in the left ventricle (a 59-year-old woman, clinical course: 12 days).

C: Circumferential group. Circumferential wall thinning and dilated hypertrophy of left ventricle are observed (a 73-year-old man, clinical course: 8 days).

述べている。これらの報告は心臓超音波検査や、左室造影に基づく結果であるが、剖検例を用いた我々の結果でも同様に前壁群が後壁群に比べて梗塞壁厚の菲薄化と心内腔の拡大が顕著にみられた。死因においても前壁群で心破裂が有意に多いことは、この結果に合致するものと考えられた。

一方、後壁群では梗塞部位が心基部寄りで心室壁も板状であり、圧負荷がかかりにくいことが考えられた。さらに本検討では後壁群に右室梗塞を合併した例が多くみられた。右室梗塞合併例では、比較的肺うっ血を伴わない右心不全を主体とした心原性ショックになりやすいが²¹⁻²³⁾、その結果として左室壁に圧負荷がか

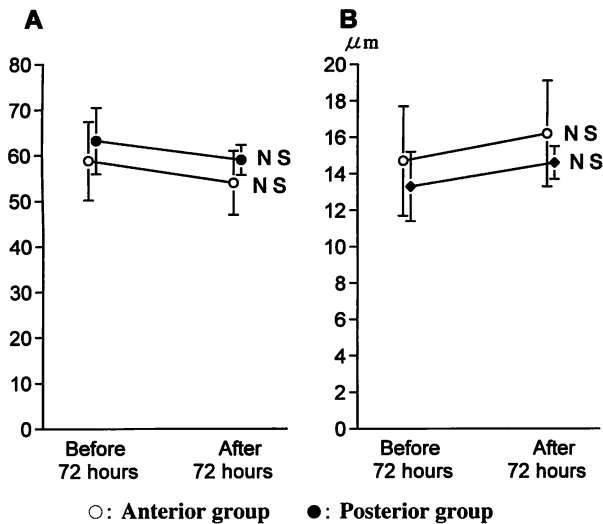


Fig. 8 Histological examination of the noninfarcted area
 Number of myocytes per 1 mm (A) and myocyte diameter (B) in the noninfarcted area showed no significant differences after 72 hours in both anterior and posterior groups.

かりにくい状況となり、リモデリングが生じにくくなる一因と推察された。

しかし、冠動脈硬化枝数別の死因をみると、一枝病変では前・後壁群ともに心破裂が多くなっている。梗塞部位、梗塞範囲の差はあるにせよ、一枝病変時のように非梗塞部の心筋に虚血性の障害がない場合には左室内圧は保たれ、圧負荷により梗塞部の壊死心筋は菲薄化しやすいことも推測された。

3. 非梗塞部の形態的变化

心筋梗塞後の左室リモデリングの成因としては、梗塞部心筋の伸展と非梗塞部の拡張性肥大の両者の関与があり、後者は発症後数週間から年単位で起こると考えられている^{2-4,24}。非梗塞部の組織学的変化としては主として心筋細胞の肥大と間質の線維化が報告されており^{5,6,11}、Pfefferら²はその形態は容量負荷に類似していると述べている。さらに左室の容量負荷とともにアンジオテンシンⅡ^{25,26}、エンドセリン²⁷などや腫瘍壊死因子(TNF)α、形質転換増殖因子(TGF)βなどのサイトカインの関与が報告されている¹³。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は心筋梗塞後の長期予後を改善させることが知られているが、その理由の一つとして慢性期の左室リモデリングも軽減させることが報告

されている²⁸⁻³²。さらに最近ではアンジオテンシンⅡ拮抗薬³⁰⁻³²、β遮断薬^{33,34}、エンドセリン拮抗薬²³にもリモデリング抑制効果があるとの報告もなされている。しかし、本研究においては対象となった症例が急性期に比較的重症であった例が多く、また対象が19年間と長期間にわたっており、この間に薬物療法自体も変化しており、薬物療法のリモデリングへの影響は検討できなかった。

非梗塞部の拡張性肥大の機序として、Olivettiら⁶は高度の心筋梗塞後に非梗塞部心筋のside-to-side slippageが起こり、これが梗塞後の拡張性心肥大を引き起こすという概念を報告している。しかし一方では、Anandら⁷は単離心筋を用いた検討で、非梗塞部心筋の心機能は正常でリモデリングは主として心筋細胞の長軸方向への延長によって起こると述べており、さらにMarijanowskiら⁸は、非梗塞部の間質の線維化はリモデリングの原因とならないとも報告している。また、非梗塞部においても梗塞部から離れた部位ではなく、梗塞周辺部のdysfunctionや交感神経の分布密度の減少が左室リモデリングには重要であり^{10,28}、間質のDNA合成も梗塞境界部で著しく増大しているという報告もある⁹。

今回の検討は最長37病日までであり、主に急性期に属する症例での検討であったが、非梗塞部の心筋細胞の肥大や間質の増大は前壁群においても確認されなかった。また非梗塞部の壁厚自体の減少も認められなかったが、McKayら⁴も左室造影と心臓超音波検査を用いた検討で同様の結果を報告している。しかし一方、前壁群では経過日数と左室内/外周径比に正の相関がみられた。これには主に発症早期からの梗塞部のexpansionが関与していると考えられるが、梗塞部の癒着化が4週間程度で完成するとすれば、この左室内/外周径比の変化には梗塞部位以外の変化もある時期から関与し始めている可能性も推察される。

以上より、この時期における左室リモデリングにも非梗塞部の中でも梗塞部との境界部・梗塞周辺部の変化が関与していると推察され、今後の検討課題と考えられた。

4. 本研究の限界

今回の検討は最長37病日とほぼ急性期における検討であり、慢性期のリモデリングについては今後の検

討課題である。また同一症例を経時的に検討した研究ではないので、おのおのの症例で心筋梗塞発症までの経過、リモデリングに関与する条件はそれぞれ異なっているものと考えられる。また約19年間の剖検例の検討であり、急性心筋梗塞の治療法そのものも著しく変化しているため、死亡までの経過や治療による修飾はかなり変化してきていると思われた。

結 論

剖検例における左室リモデリングの発現は前壁梗塞に最も典型的に認め、左室内腔は経時的な拡張を示した。組織学的には非梗塞部の変化は軽微であり、発症早期のリモデリングには梗塞部および梗塞周辺部の心筋の変化が重要と思われた。

要 約

初回心筋梗塞剖検心を用い、左室リモデリングの発現形態について臨床的・病理学的に検討した。

対象は1977年12月-1996年9月の急性心筋梗塞剖検例中、初回発作で死亡した94例(平均年齢71.4歳、死亡までの臨床経過は0-37日)である。剖検心を弁輪下1/3で水平断面を作成、梗塞・非梗塞壁厚、左室内/外周径比、組織学的には非梗塞部の平均心筋横径1mm当たりの平均心筋細胞数を計測した。前壁群51例、後壁群22例、全周性群21例に分類し、それぞれ発症72時間前後で検討した。

72時間以内の死亡は52例、以降は42例であった。死因は前壁群では心破裂が、全周性群ではポンプ失調が主体で、後壁群では心原性ショックが多かった。冠動脈硬化枝数では一枝病変の主な死因は心破裂で、前壁群の62.1%、後壁群の55.6%を占め、二枝病変でも前壁群は心破裂が50.0%だが、後壁群は心原性ショックが50.0%を占めていた。三枝病変は心不全が主体であった。病理学的検討では、72時間前後の2群で比較すると、前壁群で72時間以降例に梗塞壁厚の菲薄化(72時間以前vs以降で 11.8 ± 3.5 vs 7.8 ± 2.5 mm)がみられたが、非梗塞壁厚は前壁、後壁群とも有意差は認められず、左室内周径は前壁群(83.6 ± 25.6 vs 116.3 ± 29.5 mm)、全周性群(75.2 ± 12.0 vs 117.6 ± 3.1 mm)で拡張がみられた。外周径の拡張は全周性群(183.8 ± 16.4 vs 213.4 ± 19.6 mm)のみに認められた。前壁群では内/外周径比と臨床経過時間の間に有意な相関があった。非梗塞部の組織学的検討では心筋細胞横径、細胞密度に72時間前後では有意な変化は認められなかった。

心筋梗塞後の左室リモデリングの形態は梗塞部位により異なっており、左室内腔の経時的な拡大は前壁群において典型的であった。また、この時期の左室リモデリングの要因としては、梗塞部およびその周辺部の心筋の変化が主体と思われた。

J Cardiol 2000; 35 (5): 325-334

文 献

- 1) Hutchins GM, Bulkley BH: Infarct expansion versus extension: Two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; **41**: 1127-1132
- 2) Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; **81**: 1161-1172
- 3) Zardini P, Marino P, Golia G, Anselmi M, Castelli M: Ventricular remodeling and infarct expansion. *Am J Cardiol* 1993; **72**: 98G-106G
- 4) McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W: Left ventricular remodeling after myocardial infarction: A corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; **74**: 693-702
- 5) Grossman W, Jones D, McLaurin LP: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; **56**: 56-64
- 6) Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH, Anversa P: Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1990; **67**: 23-34
- 7) Anand IS, Liu D, Chugh SS, Prahash AJC, Gupta S, John R, Popescu F, Chandrashekar Y: Isolated myocyte contractile function is normal in postinfarct remodeled rat heart with systolic dysfunction. *Circulation* 1997; **96**: 3974-3984
- 8) Marjjanowski MMH, Teeling P, Becker AE: Remodeling after myocardial infarction in humans is not associated with interstitial fibrosis of noninfarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 76-82

- 9) Lutgens E, Daemen MJAP, de Muinck ED, Debets J, Leenders P, Smits JFM: Chronic myocardial infarction in the mouse: Cardiac structural and functional changes. *Cardiovasc Res* 1999; **41**: 586–593
- 10) Kramer CM, Nicol PD, Rogers WJ, Suzuki MM, Shaffer A, Theobald TM, Reichek N: Reduced sympathetic innervation underlies adjacent noninfarcted region dysfunction during left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1079–1085
- 11) Young RL, Gundlach AL, Louis WJ: Altered cardiac hormone and contractile protein messenger RNA levels following left ventricular myocardial infarction in the rat: An in situ hybridization histochemical study. *Cardiovasc Res* 1998; **37**: 187–201
- 12) Takemura G, Ohno M, Hayakawa Y, Misao J, Kanoh M, Ohno A, Uno Y, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H: Role of apoptosis in the disappearance of infiltrated and proliferated interstitial cells after myocardial infarction. *Circ Res* 1998; **82**: 1130–1138
- 13) Ono K, Matsumori A, Shioi T, Furukawa Y, Sasayama S: Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: Possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation* 1998; **98**: 149–156
- 14) Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Quaini F, Sonnenblick EH, Olivetti G, Anversa P: Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; **89**: 151–163
- 15) Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, Santini A, Santoro GM, Antoniucci D, Fazzini PF: Influence of infarct-zone viability on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; **96**: 3353–3359
- 16) Picard MH, Wilkins GT, Ray PA, Weyman AE: Natural history of left ventricular size and function after acute myocardial infarction: Assessment and prediction by echocardiographic endocardial surface mapping. *Circulation* 1990; **82**: 484–494
- 17) Meizlich JL, Berger HJ, Plankey M, Errico D, Levy W, Zaret BL: Functional left ventricular aneurysm formation after acute anterior transmural myocardial infarction: Incidence, natural history, and prognostic implications. *N Engl J Med* 1984; **311**: 1001–1006
- 18) Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, Jensen TM, Toft E, Berning J: Comparison of degrees of left ventricular dilation within three hours and up to six days after onset of first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 449–453
- 19) 小島喜久子, 藤巻忠夫, 荏原包臣, 篠原文雄, 塩原保彦, 小林正樹, 五十嵐 寛, 新谷博一: 急性心筋梗塞症における心臓破裂. *心臓* 1981; **13**: 16–24
- 20) Becker AE, van Mantgem JP: Cardiac tamponade: A study of 50 hearts. *Eur J Cardiol* 1975; **3**: 349–358
- 21) Coma-Canella I, Lopez-Sendon J, Gamallo C: Low output syndrome in right ventricular infarction. *Am Heart J* 1979; **98**: 613–620
- 22) Ratliff NB, Hackel DB: Combined right and left ventricular infarction: Pathogenesis and clinicopathologic correlations. *Am J Cardiol* 1980; **45**: 217–221
- 23) Shinohara F, Inoue S, Tobita A, Niitani H: Hemodynamic data and pathologic correlation in right ventricular infarction. *Cardioangiography* 1985; **18**: 67–74 (in Jpn with Eng abstr)
- 24) Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA: Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: A quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1136–1144
- 25) Yamagishi H, Kim S, Nishikimi T, Takeuchi K, Takeda T: Contribution of cardiac renin-angiotensin system to ventricular remodeling in myocardial-infarcted rats. *J Mol Cell Cardiol* 1993; **25**: 1369–1380
- 26) Schunkert H, Ingelfinger JR, Hirsch AT, Pinto Y, Remme WJ, Jacob H, Dzau VJ: Feedback regulation of angiotensin converting enzyme activity and mRNA levels by angiotensin II. *Circ Res* 1993; **72**: 312–318
- 27) Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, Gaudron P, Ertl G: Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction: Possible involvement of myocardial endothelin system in ventricular remodeling. *Circulation* 1997; **96**: 3963–3973
- 28) Kramer CM, Ferrari VA, Rogers WJ, Theobald TM, Nance ML, Axel L, Reichek N: Angiotensin-converting enzyme inhibition limits dysfunction in adjacent noninfarcted regions during left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 211–217
- 29) Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E: Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; **319**: 80–86
- 30) Milavetz JJ, Raya TE, Johnson CS, Morkin E, Goldman S: Survival after myocardial infarction in rats: Captopril versus losartan. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 714–719
- 31) Wollert KC, Studer R, Doerfer K, Schieffer E, Holubarsch C, Just H, Drexler H: Differential effects of kinins on cardiomyocyte hypertrophy and interstitial collagen matrix in the surviving myocardium after myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1997; **95**: 1910–1917
- 32) Liu YH, Yang XP, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, Carretero OA: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure: Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997; **99**: 1926–1935
- 33) Oh BH, Ono S, Gilpin E, Ross J Jr: Altered left ventricular remodeling with β -adrenergic blockade and exercise after coronary reperfusion in rats. *Circulation* 1993; **87**: 608–616
- 34) Senior R, Basu S, Kinsey C, Schaeffer S, Lahiri A: Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; **137**: 646–652