

Beta-Blockers after Myocardial Infarction with Normal Ejection Fraction

Kristensen AMD, et al. *N Engl J Med.* 2025 Nov 9. doi: 10.1056/NEJMoa2512686.

左室駆出率が正常な心筋梗塞後の患者に β 遮断薬は有用か?
～5つの臨床試験のメタ解析から～

【背景】

左室駆出率 (LVEF) が保たれている患者における β 遮断薬の有用性は不明である。

【方法】

心筋梗塞を最近 (14 日以内) 発症し、LVEF が 50%以上、かつ β 遮断薬の他の適応がない患者を対象とし、 β 遮断薬投与群および非投与群に無作為に割付けた 5 つのオープンラベル試験のデータを用いて、患者レベルのメタ解析を行った。主要評価項目は、全死亡、心筋梗塞、心不全の複合アウトカムであった。1 段階固定効果 Cox 比例ハザードモデルでイベント発生率を解析した。

【結果】

合計で 17801 人の患者が解析され、REBOOT 試験から 7459 例、REDUCE-AMI 試験から 4967 例、BETAMI 試験から 2441 例、DANBLOCK 試験から 2277 例、CAPITAL-RCT 試験から 657 例が登録された。これらのうち、8831 例 (49.6%) が投与群に、8970 例 (50.4%) が非投与群に割付けられた。追跡期間の中央値 3.6 年の間に、主要評価イベントが発生したのは、投与群で 717 例 (8.1%)、非投与群で 748 例 (8.3%) であった (ハザード比 0.97; 95%信頼区間 0.87–1.07, P = 0.54)。全死亡は投与群で 335 例、非投与群で 326 例 (ハザード比 1.04; 95%信頼区間 0.89–1.21)、心筋梗塞はそれぞれ 360 例と 407 例 (ハザード比 0.89; 95%信頼区間 0.77–1.03)、心不全はそれぞれ 75 例と 87 例 (ハザード比 0.87; 95%信頼区間 0.64–1.19) であった。

【結論】

5 つの無作為化試験の患者データをもとにしたこのメタ解析では、心筋梗塞後の LVEF が 50%以上、かつ β 遮断薬の他の適応がない患者において、 β 遮断薬治療は全死亡、心筋梗塞、心不全の発生を減少させなかった。

【コメント】

急性心筋梗塞後の患者に対して β 遮断薬を投与することは、長きにわたって一般的な治療とされてきたが、近年パラダイムシフトが起きている。必ずしも β 遮断薬の有用性を示せない試験が多く報告されてきたからである。歴史的に β 遮断薬の有用性を示した臨床研究として、BHAT 試験や ISIS-1 試験が挙げられる。BHAT 試験は、発症から 3 週間以内の急性心筋梗塞後の患者 3800 例あまりを対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、経口プロプラノロール投与群では中長期の全死亡、動脈硬化性心疾患死、突然死が減少した (JAMA. 1982;247:1707-14)。ISIS-1 試験は、16000 例あまりを対象とした大規模多施設ランダム化比較試験であり、アテノロールの早期静脈投与およびその後の経口投与により、早期の死亡率低下が示された (Lancet. 1986;2:57-66)。このような臨床試験の結果を背景として、急性心筋梗塞後の β 遮断薬の臨床的意義が確立された。しかしこれらは 1970~1980 年代の研究であり、現代でもそのエビデンスが適用かは不明である。Andreas Gruentzig 氏が世界で初めてバルーンによる冠動脈拡張を行ったのが 1977 年であり、以降は再灌流療法が急速に普及してきた。また強力な抗血栓療法やスタチン等による脂質に対する介入が発展とともに、心筋梗塞患者の予後は改善してきた。

そのような中で、2024 年に REDUCE-AMI 試験の結果が報告された。同研究は非盲検無作為化比較試験であり、5000 人超の LVEF 50%以上の急性心筋梗塞患者が、 β 遮断薬投与群と非投与群に割り付けられた。結果として死亡及び心筋梗塞再発というイベントで有意な群間差はみられず、急性心筋梗塞後のルーチンでの β 遮断薬治療の意義に大きな疑義が投げかけられた。REDUCE-AMI 試験を含む今回のメタ解析において、実に 94.4%の症例で経皮的冠動脈インターベンションが行われており、やはり現代の再灌流療法の普及がうかがわれる。今回のメタ解析において筆者らは、心筋梗塞後で LVEF が保たれているということは、梗塞範囲が小さく心筋瘢痕も少ない可能性があり、そのために心室性不整脈や突然死のリスクが低いため、 β 遮断薬の薬理学的重要性が小さい可能性を示唆している。実際に、LVEF 40~49%とやや低下した心筋梗塞患者に対して β 遮断薬が有用であることを示すメタ解析も近年報告されている (REBOOT 試験、BETAMI 試験、CAPITAL-RCT 試験を解析) (Lancet. 2025;406:1128-37)。また今回の LVEF 50%以上の症例のメタ解析において示された β 遮断薬の安全性にも注目したい。虚血性脳卒中は β 遮断薬投与群で 115 例 (1.3%)、非投与群で 94 例 (1.0%)、また高度房室ブロックは、それぞれ 69 例 (0.8%) および 68 例 (0.8%) であり、 β 遮断薬は安全に使用可能と考えられる。

以上を踏まえると、冠動脈インターベンションなどによって以前よりも心筋障害を防げるようになった現代では、急性心筋梗塞後の β 遮断薬の役割は小さくなっていると考えられる。特に LVEF 50%以上で他に明らかな適応がない場合、心筋梗塞後にルーチンで β 遮断薬を投与する必要はないかもしれない。しかしながら今回のメタ解析の結果は、LVEF 50%未満の症例や β 遮断薬が有効と想定される症例への投与を否定するものではなく、また既に行われている β 遮断治療の中止を支持するものでもない。今後もこの領域では、SMART-DECISION 試験 (NCT04769362) など多くの研究結果が報告される予定であり、知識のアップデートが必要と思われる。