

Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction

急性心筋梗塞におけるエンパグリフロジンの効果: EMPACT-MI trial

— 心不全リスクのある AMI への早期からのエンパグリフロジン導入は臨床転帰を改善させるのか? —

J.Butler, W.S. Jones, J.A. Udell, et al. New Engl J Med 2024 Apr 6. doi: 10.1056/NEJMoa2314051.

背景: エンパグリフロジンは心不全、高心血管リスクの 2 型糖尿病、慢性腎臓病の患者の心血管転帰を改善するが、急性心筋梗塞(AMI)患者ではその安全性と有効性は不明である。本研究ではそのような患者におけるエンパグリフロジンの臨床効果を検討した。

方法: 本研究は日本を含む 22 カ国が参加した国際的多施設共同の二重盲検無作為化プラセボ対照試験である。AMI で入院し心不全リスクのある患者を対象に、標準治療に加えエンパグリフロジン 10mg/日を投与する介入群(E 群)とプラセボ投与群(P 群)に割り付けた。心不全リスクの要件は①かつ②である: ①左室駆出率<45% and/or 入院中に治療を要する鬱血あり, ②一つ以上の心不全・死亡関連リスクあり (65 歳以上、EF が 35%へ低下、OMI、AF、T2DM、eGFR<60、NT-proBNP \geq 1400、UA \geq 7.5、SPAP \geq 40、冠動脈三枝病変、末梢動脈疾患、今回の AMI に対し血行再建未施行)。既知の慢性心不全、CABG 予定、心原性ショック、eGFR<20、SGLT2 阻害薬使用中または使用予定等の患者は除外された。一次評価項目は全死亡または心不全入院の複合であり、イベント発生までの時間を COX 解析した。

結果: 世界中から合計 6522 名が参加し、AMI 発症 5 日後に割付を行った。患者は平均 64 歳で、男性 75%、アジア人 13%であった。心筋梗塞は STEMI が 75%で、全体の 90%が PCI を受けた。LVEF は 35-45%が半数強を占め、35%未満が約 25%、45%以上が 20%強であった。全体の 60%弱で治療を要する鬱血を生じた。約 18 ヶ月間の観察期間中に、継続服用拒否や副作用のため両群とも 2 割強で投薬が中断された。オープンラベルに移行したのは両群とも 6%程度で、ドロップアウトは 3%未満であった。一次評価項目には両群で差を認めなかったが(E 群 5.9%/y, P 群 6.6%/y; HR 0.90 (CI 0.76–1.06))、初回心不全入院はエンパグリフロジン群で有意に低下した (E 群 2.6%/y, P 群 3.4%/y; HR 0.77 (CI 0.6–0.98))。全死亡には両群で差を認めなかった (E 群 3.6%, P 群 3.8%; HR 0.96 (CI 0.78–1.19))。

結論：AMI後の心不全リスクが高い患者において、エンパグリフロジンは心不全初回入院または死亡リスクを有意に低下させなかった。

コメント：SGLT2阻害薬は糖尿病・虚血・低心機能の有無に関わらず心不全の再入院を抑制させ、今や心不全治療には欠かせない薬である。本薬はまた虚血性心疾患における有効性も期待されてきた。実際EMPAREG-Outcome studyでは心血管死が低下し、CANVAS study・DECLARE-TIMI studyとのプール解析(Lancet2019)ではMI発症抑制効果も示された。以後も冠動脈疾患患者における左室重量低下(EMPA-HEART trial)、AMI患者におけるNT-proBNPや左室容積の改善(EMMY trial)などが報告されている。その集大成として、AHA2023ではdapagliflozin、そして今回のACC2024ではempagliflozinによる予後改善効果を検討したRCTが発表された(DAPA-MI, EMPACT-MI)。

両者にはデザインの差異があるものの、共に心血管を含めた死亡率を改善させず、empagliflozinで心不全入院予防効果を認めるのみであった。これはDAPA-HFやPARADIASE-MIにおける問題点と同様に、近年の医療技術進展に伴うイベント率低下が影響した可能性はある。とはいえ、AMIに際してはステント血栓症・梗塞反復・機械的合併症・瘢痕関連不整脈・気絶心筋など、SGLT2阻害薬の薬効のみでは制御困難な機序が複数関与しているためと解釈するのが妥当であろう。心不全に関しては、同時発表されたサブスタディで鬱血の有無やEFによらず効果が一貫しており、その後の利尿薬やRAS阻害薬の新規導入も少なく済んだと報告されている。つまるところ、SGLT2阻害薬はRAS阻害薬に代表される「心血管病の予後改善薬」というよりは「心不全安定化をもたらす薬」であり、残念ではあるがAMI後のOMTに関するガイドラインを刷新するほどのインパクトは乏しかった。気になるのは効果発現が約45日後からであり、既知の慢性効果ではなく急性効果が真に寄与しているか判然としない点である。またそもそも絶対リスク自体が低く、リスク低減の臨床的意義がどれほどあるかも不明である。これらの疑問は残るものの、本研究で安全性への懸念はないことも明らかになっており、心不全非代償化抑制を目的としてAMI発症早期からSGLT2阻害薬を導入することは許容可能と考えられる。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

岡田 将