

Routine Spironolactone in Acute Myocardial Infarction

S.S. Jolly, et al. *N Engl J Med*. 2024 Nov 17. doi: 10.1056/NEJMoa2405923.

心筋梗塞患者において、ルーチンでのスピロラクソンは予後を改善しない

【背景】 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は、駆出率の低下した心不全を伴った心筋梗塞患者の死亡率を低下させることが示されているが、心筋梗塞後のすべての患者に有益かどうかは不明である。本研究（CLEAR試験）では、心筋梗塞後にスピロラクソンのルーチンでの使用が有益かどうかを検証した。

【方法】 CLEAR試験は多施設で行われた2-by-2因子設計の研究であり、経皮的冠動脈インターベンションを受けた心筋梗塞患者を、スピロラクソンまたはプラセボとコルヒチンまたはプラセボのいずれかを投与される群に無作為に割り当てた（この論文はスピロラクソン試験の結果に関して報告している）。主要評価項目は2つ設定され、1つ目は心血管死亡または心不全増悪/新規発症の複合、2つ目は心血管死亡または心不全増悪/新規発症に加え、心筋梗塞、脳卒中の複合と定義された。安全性についても評価された。

【結果】 14か国の104施設で7062人がCLEAR試験に登録した。3537人の患者がスピロラクソン群に、3525人がプラセボ群に割り当てられた。1つめの主要評価項目（心血管死亡+心不全増悪/新規発症）は、中央値3年の追跡期間で、スピロラクソン群では183例（100人/年あたり1.7例）が発生したのに対し、プラセボ群では220例（100人/年あたり2.1例）が発生した（ハザード比, 0.91; 95%信頼区間, 0.69-1.21; P=0.51）。2つ目の主要評価項目（心血管死亡+心不全増悪/新規発症+心筋梗塞+脳卒中）は、スピロラクソン群では3537人の患者のうち280人（7.9%）、プラセボ群では3525人の患者のうち294人（8.3%）にイベントが発生した（ハザード比, 0.96; 95%信頼区間, 0.81-1.13; P=0.60）。重篤な有害事象は、スピロラクソン群の255人の患者（7.2%）、プラセボ群の241人の患者（6.8%）に報告された（p=0.54）。

【結論】 心筋梗塞患者を対象にルーチンでのスピロラクソン投与とプラセボを比較したCLEAR試験では、スピロラクソンは心血管疾患の広範な複合アウトカムの発生率を低下させなかった。

【コメント】近年、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）の有用性は、左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）において複数の大規模臨床試験で確立されてきた。たとえば、RALES試験ならびにEMPHASIS-HF試験では、HFrEF患者においてMRAが有意な予後改善効果を示している（N Engl J Med. 1999;341(10):709-17, N Engl J Med. 2011;364(1):11-21）。さらに、FINEARTS試験では、左室駆出率が保たれた心不全（HFpEF）患者において、MRAが心不全による入院率の減少に寄与する可能性が示唆された（N Engl J Med. 2024;391(16):1475-1485）。

一方で、心筋梗塞後の心不全におけるMRA投与については、HFrEF症例ではEPHESUS試験が有意な心血管イベント減少を示した（N Engl J Med. 2003;348(14):1309-21）が、HFpEF症例での明確な有効性は示されていない。ALBATROSS試験では、左室駆出率や心不全の有無を問わずMRAを投与した結果、主要評価項目で統計学的有意差は得られなかったものの、ST上昇型心筋梗塞患者（STEMI）のサブグループ解析において死亡率低下が観察されている（J Am Coll Cardiol. 2016;67(16):1917-27）。

今回のCLEAR試験では、HFpEFを含む心筋梗塞後患者に対するスピロラク톤のルーチン投与は統計学的に有意な予後改善効果を示せなかった。考察点として、対象患者の多くがKillip分類Iであり、比較的軽症例が主体であったことが結果に影響している可能性がある。また、本試験のon-treatment解析においては、薬剤を継続投与した症例で主要評価項目に有益な傾向が示唆されており、実臨床においては、患者選択および治療継続の有無が予後に影響しうることが示唆された。

従来のエビデンスに基づけば、MRAはHFrEFやSTEMIなどの高リスク症例での有用性が確認されている一方、HFpEFの中でも軽症例、ならびに発症後早期からの一律投与には慎重であるべきである。

さらに、現在は心不全治療薬の選択肢が増加しており、患者毎に治療戦略を選択することの重要性が増している。例えば、近年の研究では、左室収縮能が保たれた心筋梗塞後症例に対する β 遮断薬の予後改善効果が明確でないことも報告されている（N Engl J Med. 2024;391(14):1277-1286, N Engl J Med. 2024;390(15):1372-1381）。これらの知見は、急性期治療における従来の薬物選択が必ずしも最適とは限らないことを示唆している。

MRAを含む薬物治療のルーチン導入は避け、患者個々の病態、重症度、リスクに応じた個別化治療を行う必要がある。今回のCLEAR試験結果は、そのような治療戦略再考の一助となり、日本を含む心不全患者増加が続く昨今の状況下で、より精度の高い個別化治療を検討すべき重要な契機を提供していると考えられる。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科
大北翔吾