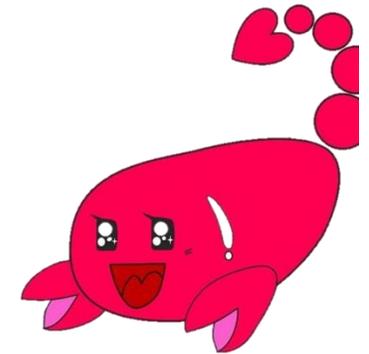


過去に心筋梗塞を起こした患者のβ遮断薬は 駆出率が保たれていても続けるべきか？

Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial infarction
N Engl J Med 2024;391:1277-1286

作成：樟 莉子 明石医療センター 総合内科専攻医
監修：小野雅敬 明石医療センター 総合内科



症例 80歳女性

【主訴】 酸素化低下

【現病歴】

心筋梗塞、脳梗塞の既往のある車椅子ADLの施設入所中の80歳女性。
入院3日前からの38℃を超える発熱、咳嗽、食事摂取量低下があり
経過観察していたが、受診当日にSpO₂ 80%台と酸素化低下を
認めため救急要請された。

【内服歴】

▽当院循環器内科

カルベジロール2.5mg

▽他院

クロピドグレル75mg、ボノプラザン10mg、レンボレキサント2.5mg

症例 80歳女性

【身体所見】

BMI 14.8 体温 37.1°C, 血圧 108/60 mmHg, 脈拍 76 回/分 整,
呼吸数 18 回/分, SpO₂ 97%(室内気)

【胸部X線/胸部CT】

明らかな肺炎像はなし

【入院後経過】

嚥下機能低下を背景とした化学性肺臓炎と考え、抗菌薬を投与せずに経過観察したところ解熱し酸素需要は消失した。

嚥下機能評価を行いペースト食に変更した。

現在の内服薬は本当に必要か検討することとした。

症例 80歳女性

陳旧性心筋梗塞

X-3年 他院を受診時の採血でCK3000と上昇を認めた。
心電図でV1-4にかけてST上昇を認め当院の
救急外来へ紹介された。

【検査】 心エコー：EF54.7%、心尖部にasynergy

【治療】 冠動脈造影検査を行い左前下行枝に90%狭窄を認め、PCI施行。
バイアスピリン、クロピドグレル、ロスバスタチン、
スピロノラクトン、カルベジロール、エナラプリルが開始された。
その後外来で薬剤調整が行われ、現在は当院循環器内科からの処方
はカルベジロール2.5mgのみとなっていた。

症例 80歳女性

- 嚥下機能低下、食事摂取量低下を認める高齢者
- 複数の病院に通院している(ポリドクター)
- 3年前にrecent MIの診断でカルベジロールを内服開始
- EF 54.7%

虚血やHFrEFへのβ遮断薬は有用であると知っていたが、EFが保たれた陳旧性心筋梗塞でも継続が必要なのか疑問を持った。



本症例で食事摂取量低下の被疑薬と考えると中止できないか？
中止することでポリドクターを解消し通院負担を減らせないか？

Clinical Question

EFが保たれた心筋梗塞後の患者において
β遮断薬は中止できるか？

EBMの実践 5steps

- STEP1 疑問の定式化
- STEP2 論文の検索
- STEP3 論文の批判的吟味
- STEP4 症例への適応
- STEP5 STEP1-4の見直し

EBMの実践 5steps

- STEP1 疑問の定式化
- STEP2 論文の検索
- STEP3 論文の批判的吟味
- STEP4 症例への適応
- STEP5 STEP1-4の見直し

疑問の定式化

P	EFが保たれている陳旧性心筋梗塞で カルベジロールを内服中の患者
I	カルベジロールの中止
C	カルベジロールの継続
O	心筋梗塞の再発、死亡率

EBMの実践 5steps

STEP1 疑問の定式化

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

論文の検索

("Myocardial Infarction"[Mesh]) AND "Carvedilol"[Mesh]で検索
RCT、7年以内で絞り込むと3件ヒット

日本循環器学会の急性冠症候群ガイドラインが
2018年に発行されているため

Randomized Controlled Trial > Am J Cardiol. 2023 Jul 15;199:50-58.

doi: 10.1016/j.amjcard.2023.04.042. Epub 2023 May 26.

**Effects of Long-Term Carvedilol Therapy in Patients
With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
and Mildly Reduced Left Ventricular Ejection Fraction**

ST上昇型心筋梗塞で左室駆出率が軽度低下した
患者におけるカルベジロール長期投与の効果

P：発症から24時間以内にPCIを行い、EFが40%以上の急性心筋梗塞患者

I：カルベジロール投与群

C：β遮断薬非投与群

O：死亡、心筋梗塞、ACSによる入院、心不全による入院の複合エンドポイント

→カルベジロールの中止を検討している本症例とは合わない

論文の検索

("Myocardial Infarction"[Mesh]) AND
"Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]で検索
RCT、7年以内で絞り込むと23件ヒット

PubMed® ("Myocardial Infarction"[Mesh]) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Most recent Display options

MY CUSTOM FILTERS 23 results 23件

RESULTS BY YEAR

Filters applied: Randomized Controlled Trial. [Clear all](#)

1 [Beta-blocker interruption effects on blood pressure and heart rate after myocardial infarction: the AβYSS trial.](#)
Cite Procopi N, Zeitouni M, Kerneis M, Cayla G, Ferrari E, Range G, Puymirat E, Delarche N, Guedeney P, Beygui F, Desprets L, Georges JL, Bochaton T, Schiele F, Ducrocq G, Hauguel-Moreau M, Dumaine R, Slama MS, Payot L, El Kasty M, Aacha K, Diallo A, Girerd X, Vicaud E, Silvain J, Montalescot G. Eur Heart J. 2025 Aug 1;46(29):2894-2902. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf170. PMID: 40401436 Clinical Trial.

2 [A randomized controlled trial of beta-blockers effects on cardiac anxiety.](#)
Cite Leissner P, Mars K, Humphries S, Jernberg T, Held C, Hofmann R, Olsson EMG. Gen Hosp Psychiatry. 2025 May-Jun;94:26-32. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2025.02.010. Epub 2025 Feb 16. PMID: 39983429 Free article. Clinical Trial.

PUBLICATION DATE

1 year
5 years
10 years
Custom Range

TEXT AVAILABILITY

論文の検索

①心筋梗塞後のβ遮断薬の中止または継続



Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction.

7

Cite

Silvain J, Cayla G, Ferrari E, Range G, Puymirat E, Delarche N, Guedeney P, Cuisset T, Ivanes F, Lhermusier T, Petroni T, Lemesle G, Bresoles F, Labeque JN, Pommier T, Dillinger JG, Leclercq F, Boccara F, Lim P, Besseyre des Horts T, Fourme T, Jourda F, Furber A, Lattuca B, Redjimi N, Thuairé C, Deharo P, Procopi N, Dumaine R, Slama M, Payot L, El Kasty M, Aacha K, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G: ABYSS Investigators of the ACTION Study Group.

N Engl J Med. 2024 Oct 10;391(14):1277-1286. doi: 10.1056/NEJMoa2404204. Epub 2024 Aug 30.

PMID: 39213187 Clinical Trial.

②駆出率が保たれた心筋梗塞後のβ遮断薬



Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction.

8

Cite

Yndigeegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, Erlinge D, Hallen O, Held C, Hjalmarsson P, Johansson P, Karlström P, Kellerth T, Marandi T, Ravn-Fischer A, Sundström J, Östlund O, Hofmann R, Jernberg T: REDUCE-AMI Investigators.

N Engl J Med. 2024 Apr 18;390(15):1372-1381. doi: 10.1056/NEJMoa2401479. Epub 2024 Apr 7.

PMID: 38587241 Clinical Trial.

気になる2つの論文を発見！2024年の同時期にメジャージャーナルから、似たテーマの論文が出ている。ホットな話題なのでは・・・

ORIGINAL ARTICLE

心筋梗塞後のβ遮断薬の中止または継続



① Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction

Authors: Johanne Silvain, M.D., Ph.D. , Guillaume Cayla, M.D., Ph.D., Emile Ferrari, M.D., Ph.D., Grégoire Range, M.D., Etienne Puymirat, M.D., Ph.D., Nicolas Delarche, M.D., Paul Guedeney, M.D., Ph.D., , for the ABYSS Investigators of the ACTION Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published August 30, 2024 | N Engl J Med 2024;391:1277-1286 | DOI: 10.1056/NEJMoa2404204

VOL. 391 NO. 14 | Copyright © 2024

P : 左室駆出率が40%以上の心筋梗塞の既往を有する患者

I : β遮断薬投与を中断する群

C : β遮断薬投与を継続する群

O : 死亡、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、心血管系の原因による入院の複合

→すでに内服している患者での中断と継続が比較されており合っていそう

ORIGINAL ARTICLE

駆出率が保たれた心筋梗塞後のβ遮断薬



② Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction

Authors: Troels Yndigejn, M.D., Bertil Lindahl, Ph.D., Katarina Mars, M.D., Joakim Alfredsson, Ph.D., Jocelyne Benatar, Ph.D., Lisa Brandin, Ph.D., David Erlinge, Ph.D., [+12](#), for the REDUCE-AMI Investigators* [Author Info](#)
[& Affiliations](#)

Published April 7, 2024 | N Engl J Med 2024;390:1372-1381 | DOI: 10.1056/NEJMoa2401479

VOL. 390 NO. 15 | Copyright © 2024

P : 冠動脈造影を受け左室駆出率50%以上の急性心筋梗塞患者

I : β遮断薬(メトプロロールまたはビソプロロール)の長期投与を行う群

C : 行わない群

O : 全死因死亡および新規心筋梗塞の複合

→カルベジロールの中止を検討している本症例とは合わない

ORIGINAL ARTICLE

Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction

ABYSS

雑誌：N Engl J Med 2024;391:1277-1286

発行年月日：2024年10月30日

治療：非盲検、ランダム化非劣性試験

登録期間：2018/8/28-2022/9/12

施設：フランスの49施設

解析方法：ITT解析

β遮断薬

- β1受容体→cAMPの合成→プロテインキナーゼAの活性化→細胞膜からCa²⁺の取り込み、筋小胞体からCa²⁺の放出を増加→心筋収縮、心拍数が上昇→心血管系のリモデリングが起こる
- β遮断薬はアドレナリンβ1受容体を遮断することで心筋細胞への交感神経刺激を抑制する
- したがって、心筋虚血が進行する非ST上昇型急性冠症候群(NSTE-ACS)やSTEMIで発症早期にβ遮断薬を投与することは、心筋壊死の進展を抑え、予後を改善することが期待される

先行研究 心筋梗塞後のβ遮断薬のエビデンスはどこから？

多施設ランダム化二重盲検試験

P 急性心筋梗塞を発症後7-28日以内の患者

I チモロール(10mg1日2回)投与

C プラセボ投与

O 死亡率、再梗塞率

33ヶ月間の死亡率プラセボ群vsチモロール群 13.9%vs7.7%(P=0.0001)

再梗塞率 プラセボ群vsチモロール群 20.1%vs14.4%(P=0.0006)

N Engl J Med 1981;304:801-807

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1981, by the Massachusetts Medical Society

Volume 304

APRIL 2, 1981

Number 14

TIMOLOL-INDUCED REDUCTION IN MORTALITY AND REINFARCTION IN PATIENTS
SURVIVING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

THE NORWEGIAN MULTICENTER STUDY GROUP

EFFECT ON MORTALITY OF METOPROLOL IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A Double-blind Randomised Trial

Å. HJALMARSON	D. ELMFELDT
J. HERLITZ	S. HOLMBERG
I. MÁLEK	G. NYBERG
L. RYDÉN	K. SWEDBERG
A. VEDIN	F. WAAGSTEIN
A. WALDENSTRÖM	J. WALDENSTRÖM
H. WEDEL	L. WILHELMSEN
	C. WILHELMSSON

Departments of Medicine, Sahlgren's Hospital and Östra Hospital,
University of Göteborg, Sweden

ランダム化二重盲検試験

P 急性心筋梗塞の確定または疑いの患者

I メトプロロール15mg静注し90日間継続

C プラセボ投与

O 死亡率

90日後死亡率プラセボ群vsメトプロロール群 8.9%vs5.7%(P<0.03)

Lancet.1981 Oct 17;2(8251):823-7

先行研究 心筋梗塞後のβ遮断薬のエビデンスはどこから？

多施設ランダム化二重盲検試験：BHAT

P 急性心筋梗塞を発症後5-21日以内の患者

I プロプラノロール180mg or 240mg投与

C プラセボ投与

O 25ヶ月総死亡率

プラセボ群vsプロプラノロール群 9.8%vs7.2%(<0.005)

BHATを基に、β遮断薬に禁忌のないrecent MIでは最短3年間のプロプラノロールの使用が推奨

A Randomized Trial of Propranolol in
Patients With Acute Myocardial Infarction

I. Mortality Results
β-Blocker Heart Attack Trial Research Group

JAMA

THE JOURNAL of the
American Medical Association
March 26, 1982 Vol 247, No. 12

JAMA. 1982 Mar 26;247(12):1707-14

いずれも1980年代、primary PCI時代前のSTEMIに対して行われたRCT

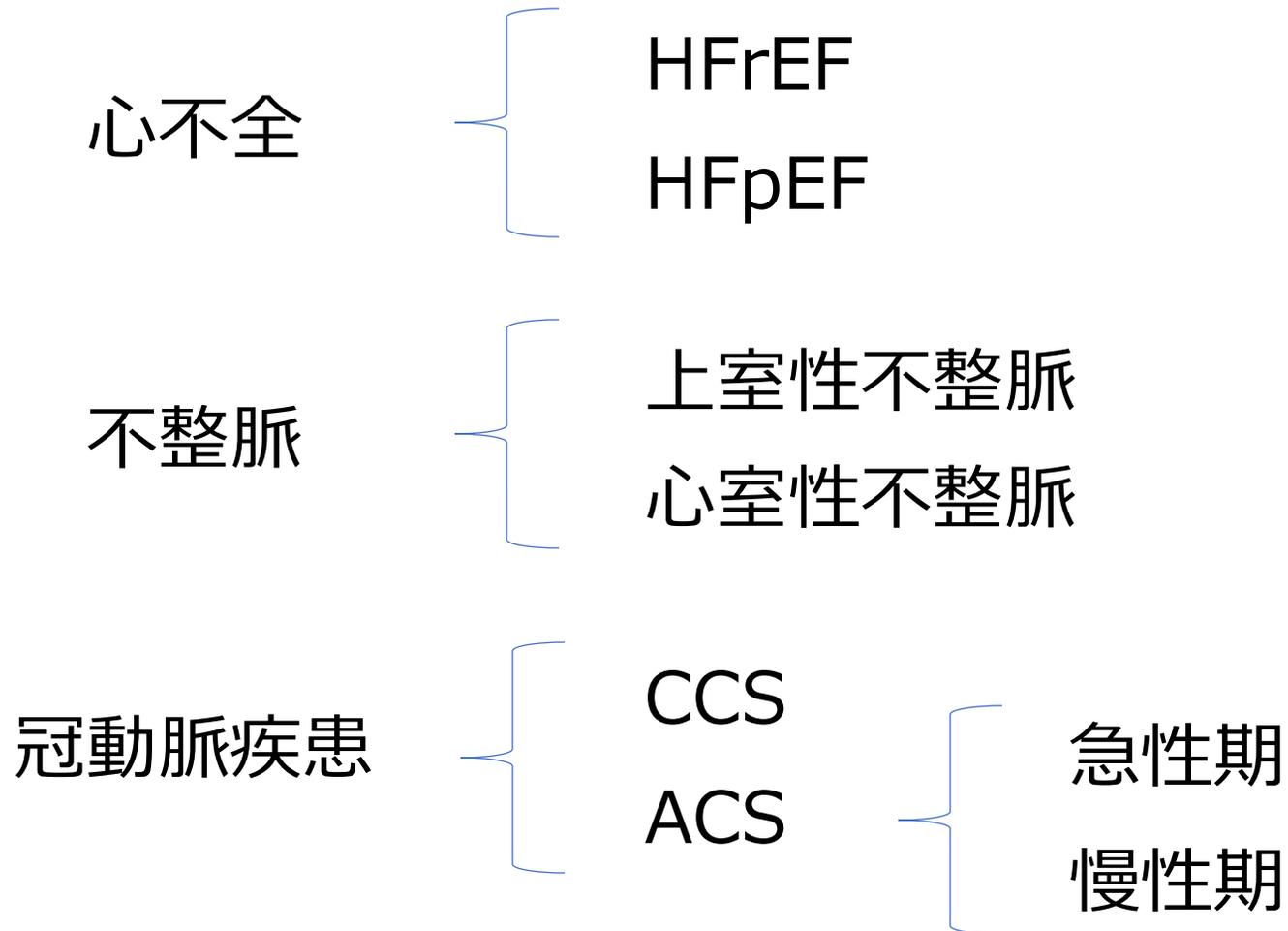


再灌流療法や抗血栓薬、ストロングスタチン、レニン-アンジオテンシン系阻害薬などの現在標準とされている医療行為が開発される以前の研究

→急性心筋梗塞に対するβ遮断薬について改めて評価し直す必要がある！

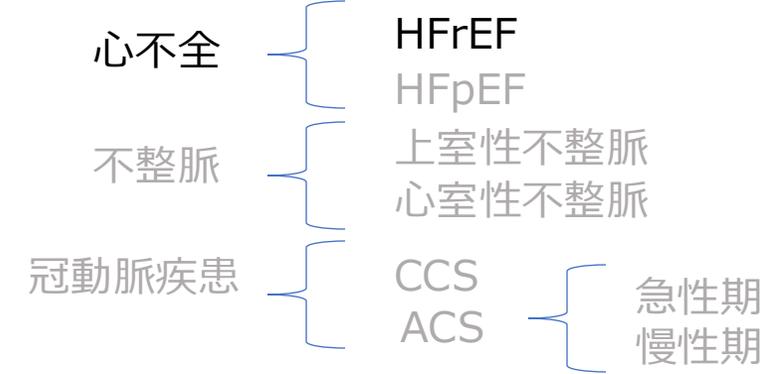
先行研究

β遮断薬に関する既存のエビデンスは以下のように分けられる。



先行研究

◆ HFrEFにおけるβ遮断薬のエビデンス



カルベジロールでは1996年にUS-Carvedilol試験(左室駆出率<35%)

ビソプロロールでは1999年にCIBIS II試験(左室駆出率<35%)

メトプロロールでは1999年にMERIT-HF試験(左室駆出率<40%)

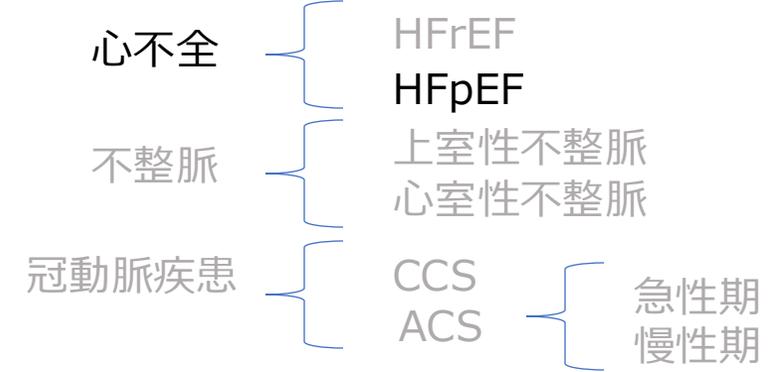
において、生命予後の改善が示されている。

Circulation 1996;94:2807-2816
Lancet 1999;353:9-13
Lancet 1999;353:2001-2007

心房細動合併症例に対しては予後を改善する効果が見られないという報告もある。

Lancet 2014;384(9961);2235-43

先行研究



◆HFpEFでのエビデンス

PRESERVE-HR試験：他施設RCT(n=52), LVEF>50%, NYHA2-3で、β遮断薬を中止すると運動耐容能が改善することが示唆された。

J Am Coll Cardiol 2021;78:2042-2056.

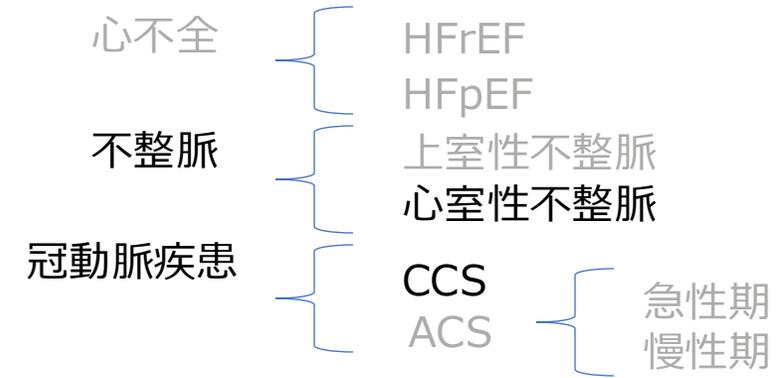
PINNACLE registry：後ろ向き観察研究(n=435897), LVEF \geq 40%
β遮断薬はLVEF<59%では心不全入院のハザード比を低下。

LVEF \geq 60%で心不全入院のハザード比は有意に増加。

ただしLVEF \geq 70%の集団では有意差がつかなかったものの、死亡率に
関しては有意にハザード比低下を示した。JACC Heart Fail 2023;11;893-900.

→HFpEFでは中止によってQOLが向上するなど、必ずしもβ遮断薬が良い
影響を及ぼすわけではない

先行研究



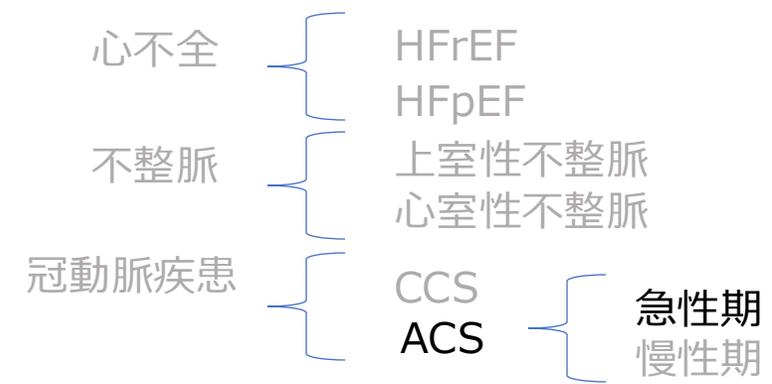
◆不整脈でのエビデンス

心室性不整脈はβ遮断薬の用量依存性に減少する。Europace 2018;20(F12):f217-f224.

◆慢性冠動脈疾患でのエビデンス

REACH試験：慢性冠動脈疾患へのβ遮断薬の前向きコホート(n=44708)
心血管死・心筋梗塞・脳卒中をみてみると、β遮断薬によるイベントリスク低下は示せず。JAMA 2012;308(13):1340-9

先行研究



◆ACS急性期でのエビデンス

EARLY-BAMI試験：STEMI患者にβ遮断薬いれても梗塞巣は縮小せず

J Am Coll Cardiol 2016;67(23):2705-2715

METOCARD-CNIC試験：前壁STEMI患者ではβ遮断薬投与で梗塞巣縮小

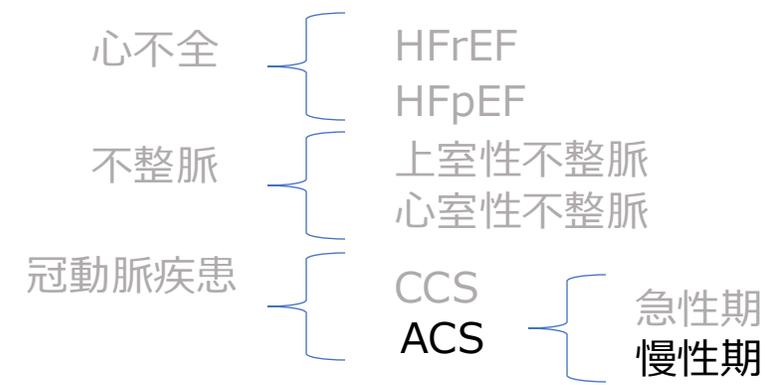
Circulation 2013;128(14):1495-503

→梗塞巣が大きいMIにおいてはβ遮断薬の恩恵も大きくなる可能性

COMMIT trialを含むメタ解析でもAMI後早期のβ遮断薬投与は再梗塞・心停止のリスク低減が示された Lancet 2005;366(9497):1622-32

REDUCE-AMI試験：収縮能の保たれたAMI後のルーチンのβ遮断薬投与の有効性は示されず N Engl J Med 2024;390(15):1372-1381

先行研究



◆ACS慢性期でのエビデンス

FAST-MI：多施設前向きコホート(n=2679)でAMI発症後・EF低下や心不全がない場合にβ遮断薬を1年で中止 vs 1年以降も継続 を比べると、5年死亡率は有意差なし。 BMJ 2016;354:i4801

EBMの実践 5steps

STEP1 疑問の定式化

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

各ガイドラインの推奨

日本のガイドラインでは、慢性期の β 遮断薬投与について

LVEF 40%以下→推奨クラス I /エビデンスレベルA

左室機能が正常な患者→推奨クラス II b/エビデンスレベルC

2.2

β 遮断薬

表 85 二次予防における β 遮断薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
心不全徴候を有する、または LVEF 40% 以下の患者に対して、 β 遮断薬を長期経口投与する ⁵³⁰⁻⁵³²⁾	I	A
心不全徴候がなく左室機能が正常な患者に対して β 遮断薬投与を考慮してもよい ^{556, 945)}	IIb	C
低血圧、急性心不全、房室ブロックなど重篤な徐脈を合併する患者に対して β 遮断薬を投与すべきではない ⁵³²⁾	III Harm	B

各ガイドラインの推奨

ESC2023

Beta-blockers		
Beta-blockers are recommended in ACS patients with LVEF $\leq 40\%$ regardless of HF symptoms. ^{801,870-872}	I	A
Routine beta-blockers for all ACS patients regardless of LVEF should be considered. ^{798,873-878}	IIa	B

ACC/AHA2025

COR	LOE	Recommendations
1	A	1. In patients with CCD and LVEF $\leq 40\%$ with or without previous MI, the use of beta-blocker therapy is recommended to reduce the risk of future MACE, including cardiovascular death. ¹⁻³
1	A	2. In patients with CCD and LVEF $< 50\%$, the use of sustained release metoprolol succinate, carvedilol, or bisoprolol with titration to target doses is recommended in preference to other beta blockers. ^{*1,3-8}
2b	B-NR	3. In patients with CCD who were initiated on beta-blocker therapy for previous MI without a history of or current LVEF $\leq 50\%$, angina, arrhythmias, or uncontrolled hypertension, it may be reasonable to reassess the indication for long-term (> 1 year) use of beta-blocker therapy for reducing MACE. ⁹⁻¹⁵
3: No Benefit	B-NR	4. In patients with CCD without previous MI or LVEF $\leq 50\%$, the use of beta-blocker therapy is not beneficial in reducing MACE, in the absence of another primary indication for beta-blocker therapy. ^{†16-19}

LVEFに関係なくACS患者全てに
β遮断薬をClass II aで推奨

Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.

MI既往のあるLVEF $\geq 50\%$ で狭心症・不整脈、未治療の高血圧がない患者ではMACE(主要心血管イベント)抑制目的の長期β遮断薬は推奨度 II b

circulation. 2025 Apr;151(13):e771-e862.

論文のPICO

P : 6ヶ月以上前に心筋梗塞の既往がありβ遮断薬による治療を受けている患者

I : β遮断薬を中断

C : β遮断薬を継続

O : 死亡、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、その他の心血管系理由による入院の複合

Inclusion Criteria

- 18歳以上の男女
- 現在、 β 遮断薬による治療を受けている（使用薬剤や用量は問わない）。
- 無作為化の6ヵ月以上前に急性心筋梗塞の既往がある。
- 心筋梗塞の既往は下記に定義される：
 - ① ST上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）および／またはQ波の存在
 - ② 非ST上昇型心筋梗塞（NSTEMI）のエピソードで好ましくは以下の少なくとも1つを伴うもの：
 - i) エコーまたはその他の画像検査で低動脈性セグメントまたは無動脈性セグメントが記録されている。
 - ii) タリウムまたはその他の画像検査による分節性低灌流。
 - iii) MRIで壊死が分節的に認められる。
 - ③ 心電図または心臓画像で発見された無症候性心筋梗塞のエピソード。

Inclusion Criteria

- 重要：報告書に心筋梗塞の記載があるだけで、心筋梗塞の既往とみなすことができ、この心筋梗塞の原資料および文書を検索する必要はない。
- 社会保障制度に加入している患者
- 試験登録時に文書によるインフォームドコンセントが得られている患者

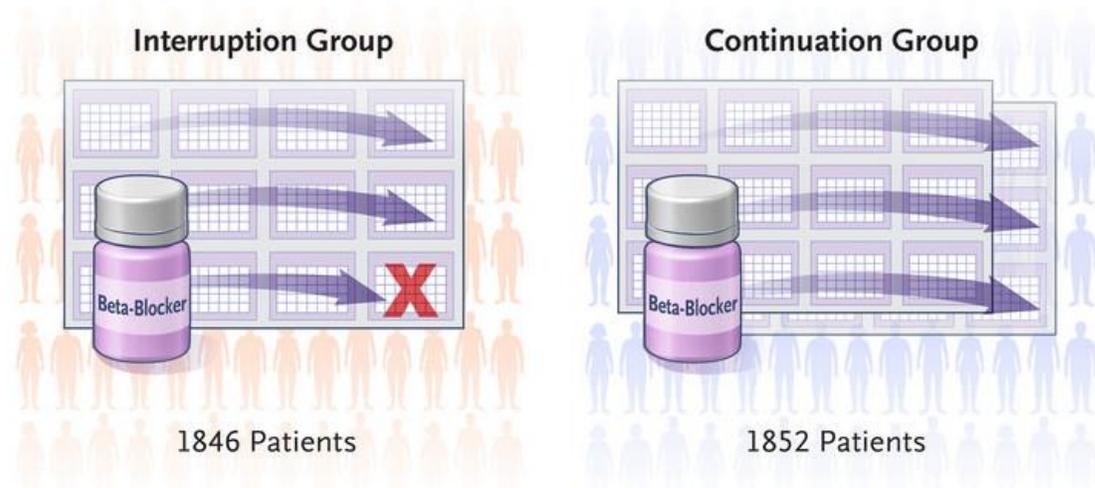
Exclusion Criteria

- 治療責任医師の判断によるコントロールされていない高血圧
- 過去2年間の追跡期間中に心不全の既往があり、かつ/または左室駆出率が40%未満でβ遮断薬が必要な場合
- 6ヶ月以内のUAP/NSTEMIおよびSTEMIを含む新規ACS
- 未治療の狭心症or10%の虚血でβ遮断薬の使用が必要なもの
- 過去1年間の追跡期間中にβ遮断薬を必要とする心室性不整脈または上室性不整脈の既往がある。

Exclusion Criteria

- 過去30日以内に他の治験薬または治験機器による治療を受けたことがある
- 妊娠中または授乳中の女性
- 法的保護下にある患者

Intervention/Comparison



1:1

B遮断薬の中断は患者が高用量のβ遮断薬を投与されている場合、
医師の裁量によって漸減された

すべての患者は無作為化後、6カ月後と12カ月後に評価され、
その後、最後の試験参加者が最低1年間の追跡を終えるまで毎年
評価された

Outcome

◆ Primary Outcome

死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、その他の**心血管系理由**による入院の複合

◆ Secondary Outcome

European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) 質問票の
ベースラインから6カ月後および12カ月後におけるスコアの変化
(スコアは0~1の範囲で、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す)

死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中の複合および死亡、
非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、**心不全**による入院の複合

EQ-5D日本語版

- 移動の程度
 - 私は歩き回るのに問題はない ...1
 - 私は歩き回るのにいくらか問題がある ...2
 - 私はベッド(床)に寝たきりである ...3
- 身の回りの管理
 - 私は身の回りの管理に問題はない ...1
 - 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある ...2
 - 私は洗面や着替えを自分でできない ...3
- ふだんの活動(例:仕事、勉強、家族・余暇活動)
 - 私はふだんの活動を行うのに問題はない ...1
 - 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある ...2
 - 私はふだんの活動を行うことができない ...3
- 痛み／不快感
 - 私は痛みや不快感はない ...1
 - 私は中程度の痛みや不快感がある ...2
 - 私はひどい痛みや不快感がある ...3
- 不安／ふさぎ込み
 - 私は不安でもふさぎ込んでもない ...1
 - 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる ...2
 - 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる ...3

回答結果をもとに
「完全な健康=1」「死亡=0」と基準化
された健康状態のスコアが算出可能。

Statistical Analysis

◆ サンプルサイズの決定

想定アウトカム：追跡期間中央値3年における継続群の主要
エンドポイントが12%

非劣性マージン：絶対リスク差で3%

(循環器試験で一般的に用いられる相対リスク差25%に対応)

必要サンプルサイズ： α level 5%、検出率80%以上を確保
→3700人

Statistical Analysis

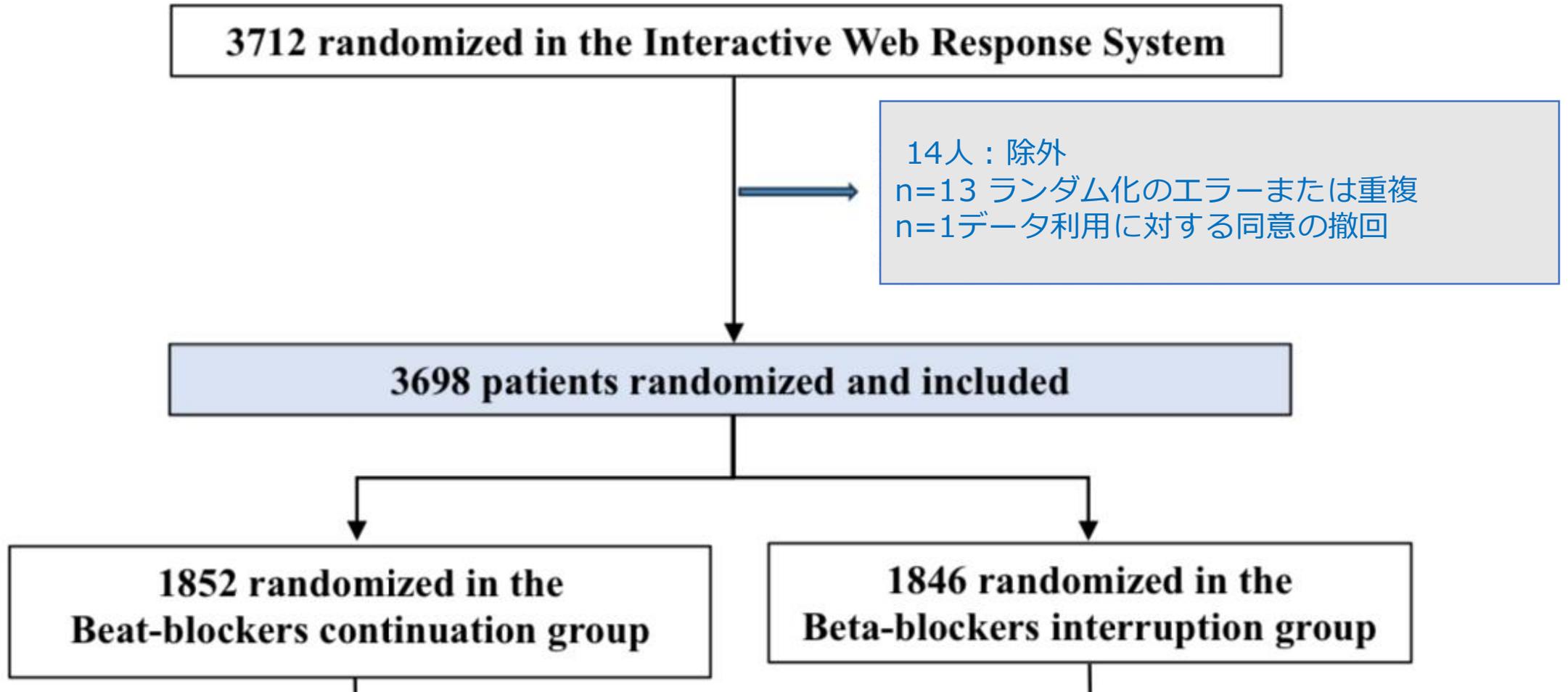
◆解析方法

ITT(intention-to-treat)解析：主要な非劣性解析

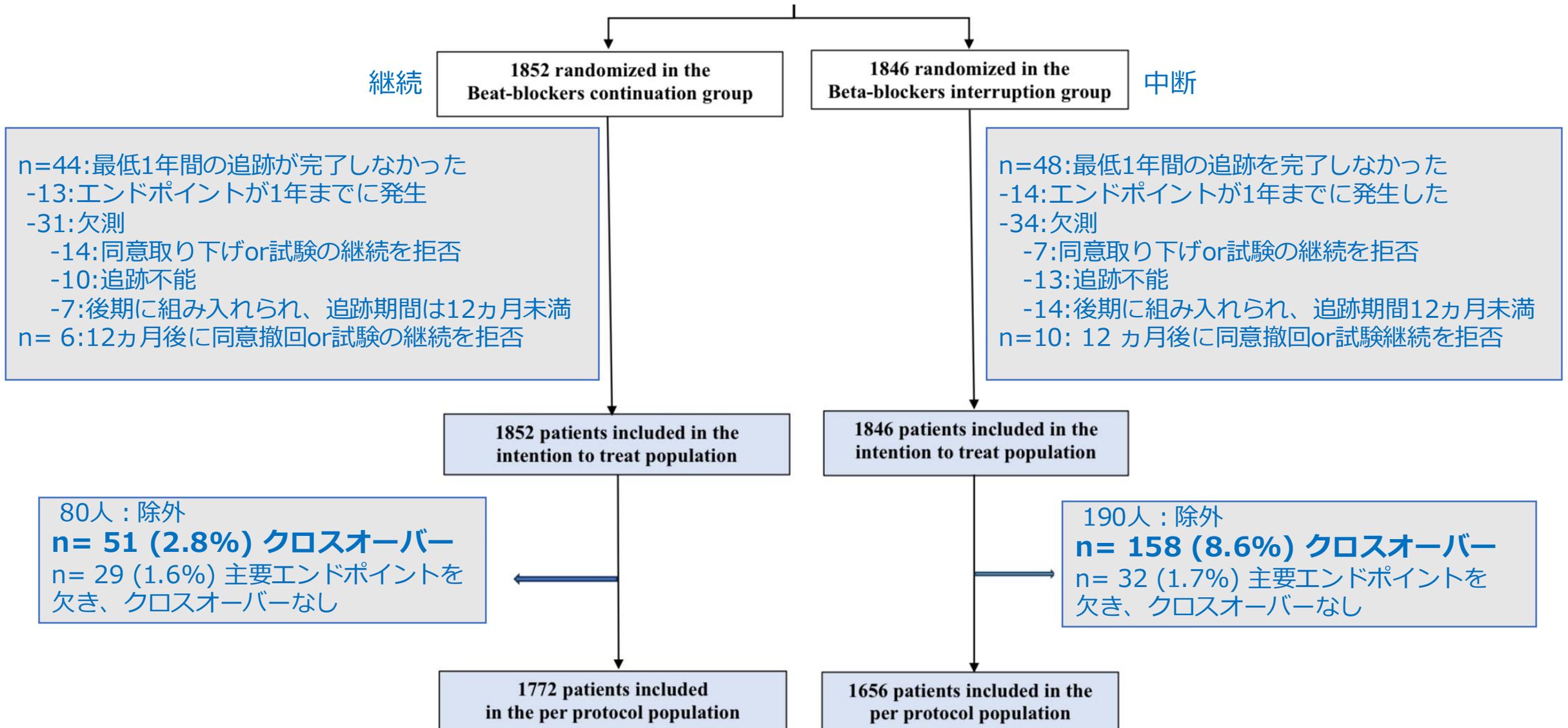
PP(per-protocol)解析：割り付けられたすべての患者を含み、重大なプロトコル違反があった患者を除外した。

Kaplan-Meier解析：4年間の追跡調査におけるすべてのデータ
Cox生存モデルを用いてハザード比と95%信頼区間を算出

結果：ランダム化 FigureS2



結果：ランダム化



結果：患者背景 Table1

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Beta-Blocker Interruption (N = 1846)	Beta-Blocker Continuation (N = 1852)
Demographic and cardiovascular risk		
Age — yr	63.5±11.2	63.5±10.9
Male sex — no. (%)	1530 (82.9)	1531 (82.7)
Median body-mass index (IQR)†	26.3 (23.9–29.4)	26.5 (24.1–29.6)
Current smoker — no. (%)	385 (20.9)	342 (18.5)
Hypertension — no. (%)	786 (42.6)	805 (43.5)
Diabetes — no. (%)	372 (20.2)	375 (20.2)
Dyslipidemia — no. (%)	948 (51.4)	994 (53.7)
Medical history		
ST-segment elevation myocardial infarction — no. (%)	1168 (63.3)	1162 (62.7)
Non-ST-segment elevation myocardial infarction — no. (%)	678 (36.7)	690 (37.3)
Median time from index myocardial infarction to randomization (IQR) — yr	2.9 (1.2–6.2)	2.8 (1.1–6.6)
Multivessel disease — no. (%)	955 (51.7)	979 (52.9)

年齢平均値は63.5歳

STEMIは63%
NSTEMIは37%
心筋梗塞発症からの
期間中央値2.9年

結果：患者背景 Table1

Revascularization for index myocardial infarction — no./total no. (%)	1755/1846 (95.1)	1757/1852 (94.9)
Completeness‡	1601/1753 (91.2)	1619/1755 (92.1)
Percutaneous coronary intervention	1709/1755 (97.4)	1693/1757 (96.4)
Fibrinolysis	29/1755 (1.7)	46/1757 (2.6)
Coronary-artery bypass grafting	62/1755 (3.5)	83/1757 (4.7)
Peripheral vascular disease — no. (%)	104 (5.6)	83 (4.5)
Stroke or transient ischemic attack — no. (%)	56 (3.0)	67 (3.6)
Episode of heart failure — no. (%)§	34 (1.8)	26 (1.4)
Arrhythmia — no. (%)	7 (0.4)	5 (0.3)
Health status		
Left ventricular ejection fraction		
Median (IQR) — %	60 (52–60)	60 (52–60)
Patients with value of 40 to 50% — no. (%)	430 (23.3)	435 (23.5)
Residual angina — no. (%)	21 (1.1)	30 (1.6)
Median blood pressure (IQR) — mm Hg		
Systolic	132 (121–144)	131 (121–144)
Diastolic	77 (70–83)	77 (70–83)
Median resting heart rate (IQR) — beats/min	63 (57–71)	63 (57–71)

再灌流 95%

PCI 97%

心不全歴は1.6%

EF 60%

40-50%の割合23%

血圧 収縮期130mmHg

心拍数 63/分

結果：患者背景 TableS1

	Beta-Blocker Interruption N = 1846	Beta-Blocker Continuation N = 1852
Median lipid level (IQR) - mg/dl		
LDL cholesterol	70 (56—91)	73 (56—95)
HDL cholesterol	44 (37—52)	44 (37—53)
Triglycerides	107 (0.80—1.58)	112 (81—154)
Other cardiovascular drug treatment at randomization		
Statin — no. (%)	1755 (95.1)	1775 (95.8)
Ezetimibe — no. (%)	527 (28.5)	533 (28.8)
Any lipid-lowering therapy — no. (%)	1787 (96.8)	1797 (97.0)
ACEI or ARB — no. (%)	1365 (73.9)	1363 (73.6)
Calcium channel blockers — no. (%)	238 (12.9)	206 (11.1)
Diuretics — no. (%)	206 (11.2)	180 (9.7)
Mineralocorticoid antagonists— no. (%)	58 (3.1)	41 (2.2)
Other antihypertensive drugs — no. (%)	38 (2.1)	35 (1.9)
Any antiplatelet therapy — no. (%)	1819 (98.5)	1831 (98.9)
Aspirin — no. (%)	1746 (94.6)	1756 (94.8)
Clopidogrel — no. (%)	337 (18.3)	377 (20.3)
Ticagrelor or prasugrel — no. (%)	412 (22.3)	430 (23.2)

Ca拮抗薬、利尿薬、MRAは中断群が多い

クロピドグレルは継続群が多い

結果：患者背景 TableS4

Beta-blocker used — no. (%)	Beta-blocker Interruption N = 1846	Beta-blocker Average Dose (± SD) in mg N = 3 698	Beta-blocker Continuation N = 1852	Beta-blocker Average Dose (± SD) in mg N = 3698
Bisoprolol	1320 (71.5)	3.4 ± 2.3	1324 (71.5)	3.6 ± 2.7
Acebutolol	202 (10.9)	195.3 ± 100.4	199 (10.7)	200.3 ± 97.4
Atenolol	154 (8.3)	53.8 ± 26.4	168 (9.1)	54.1 ± 25.1
Nebivolol	110 (6.0)	4.4 ± 2.0	107 (5.8)	4.1 ± 2.1
Carvedilol	21 (1.1)	17.9 ± 13.9	19 (1.0)	22.2 ± 15.9
Metoprolol	19 (1.0)	85.5 ± 49.4	25 (1.3)	
Celiprolol	5 (0.3)	140.0 ± 54.8	2 (0.1)	150.0 ± 70.7
Sotalol	6 (0.3)	84.2 ± 66.2	2 (0.1)	100.0 ± 84.9
Celectol	4 (0.2)	250.0 ± 100.0	2 (0.1)	125.0 ± 106.1
Betaxolol	1 (0.1)	10.0	0 (0.0)	-
Propranolol	0 (0.0)	-	3 (0.2)	
Nadolol	0 (0.0)	-	1 (0.1)	80.0
Not available	4 (0.2)		0 (0.0)	
All	1846 (100.0)		1852 (100.0)	

ビソプロロールが71.5%
用量は3.4±2.3mg

カルベジロールは1.1%
用量は17.9±13.9mg

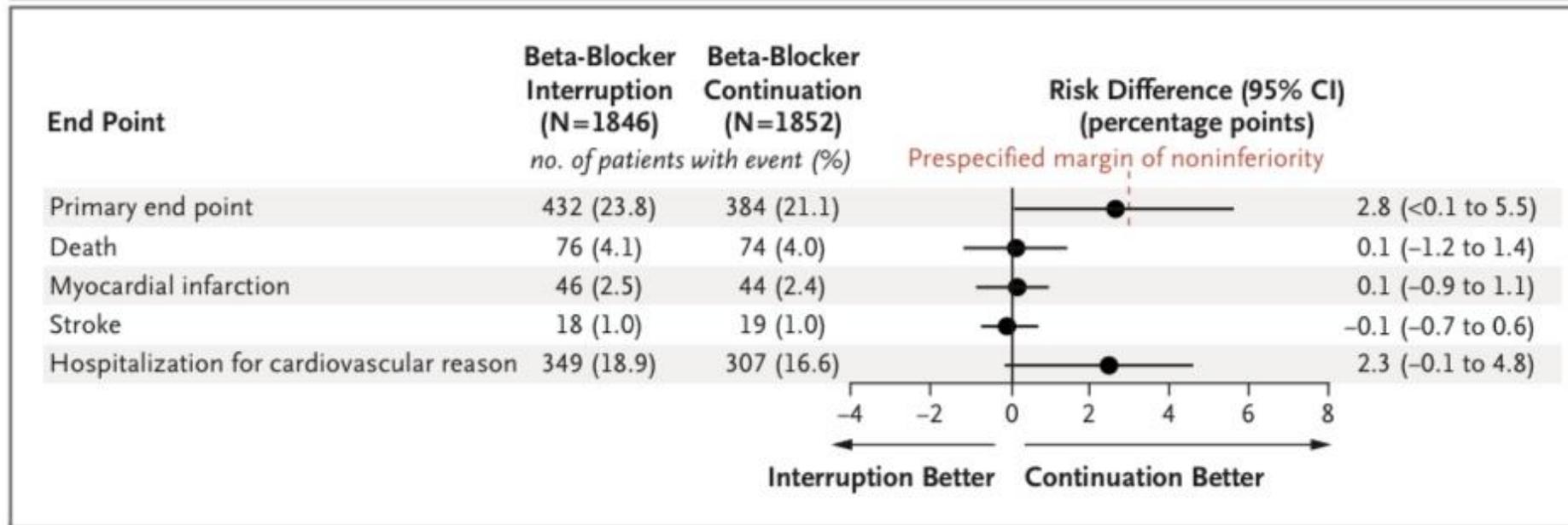
批判的吟味

- 患者の割り付けはランダム化されているか？
→○ ランダム化システムを用いている
- ランダム割り付けが隠蔽化されているか？
→○ ランダム化システムを用いているため、されている
- 患者背景(予後因子)は実際両群で等しいか？
→等しい
- 盲検化はされているか？
→PROBE法 患者× 医師× 解析者○ 評価者○
- サンプルサイズを超えているか？
→3698人<3700人 ×

批判的吟味

- 解析時に最初のランダム化は守られているか？
→守られている(主要評価項目の表と割り付けのn数が等しく
真のITT解析)
- 追跡率や追跡期間は十分か？
→十分(追跡率98.2%、追跡期間4年)
- スタディの対象になっている治療以外は等しく治療されているか？
→一部等しくない。Ca拮抗薬、利尿薬、MRAは中断群で多く、
クロピドグレルは継続群で多い

結果：Primary outcome



Primary end pointの95%信頼区間が非劣性マージンを超えた
→primary end pointで非劣性は示せず

結果：Primary and secondary outcome

Table 2. Primary and Secondary End Points (Intention-to-Treat Population).

End Point	Beta-Blocker Interruption (N=1846)	Beta-Blocker Continuation (N=1852)	Risk Difference (95% CI)*	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value†
Primary end point					
Composite of death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for cardiovascular reason — no./total no. (%)	432/1812 (23.8)	384/1821 (21.1)	2.8 (<0.1 to 5.5)	1.16 (1.01 to 1.33)	0.44
Secondary end points					
Composite of death, myocardial infarction, or stroke — no. (%)	132 (7.2)	126 (6.8)	0.4 (-1.3 to 2.0)	1.05 (0.82 to 1.34)	
Composite of death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure — no. (%)	155 (8.4)	141 (7.6)	0.8 (-1.0 to 2.5)	1.11 (0.88 to 1.39)	
Death — no. (%)	76 (4.1)	74 (4.0)			
Cardiovascular cause	28 (1.5)	21 (1.1)			
Noncardiovascular cause	44 (2.4)	48 (2.6)			
Undetermined cause	4 (0.2)	5 (0.3)			
Myocardial infarction — no. (%)	46 (2.5)	44 (2.4)			
Type 1: spontaneous	36 (2.0)	32 (1.7)			
Type 2: related to ischemic imbalance	1 (0.1)	0 (0.0)			
Type 4a: related to percutaneous coronary intervention	2 (0.1)	1 (0.1)			
Type 4b: related to stent thrombosis	8 (0.4)	11 (0.6)			

死亡率、心筋梗塞率、脳梗塞率の複合では差なし
 死亡率、心筋梗塞率、脳梗塞率、心不全での入院率の複合では差なし

結果：Primary and secondary outcome

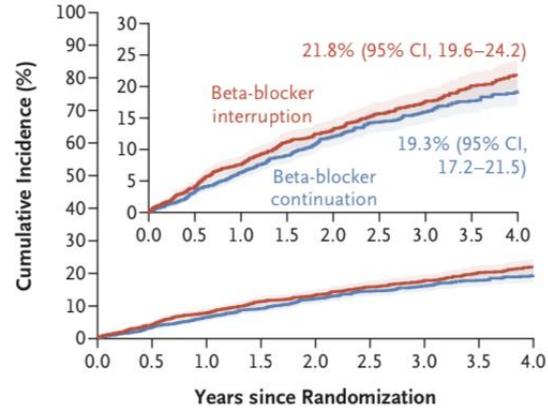
Stroke — no. (%)	18 (1.0)	19 (1.0)
Ischemic	14 (0.8)	14 (0.8)
Hemorrhagic	1 (0.1)	1 (0.1)
Transient ischemic attack	3 (0.2)	4 (0.2)
Hospitalization for cardiovascular reason — no. (%)	349 (18.9)	307 (16.6)
Coronary-related reason	263 (14.2)	221 (11.9)
Angina or ischemia	67 (3.6)	55 (3.0)
Angiography	146 (7.9)	117 (6.3)
Percutaneous coronary intervention	90 (4.9)	84 (4.5)
Coronary-artery bypass grafting	4 (0.2)	4 (0.2)
Heart failure	34 (1.8)	23 (1.2)
Tachycardia		
Supraventricular	28 (1.5)	28 (1.5)
Ventricular	6 (0.3)	7 (0.4)
Syncope or dizziness	28 (1.5)	25 (1.3)
Invasive procedure aside from pacemaker implantation	31 (1.7)	24 (1.3)
Pacemaker or equivalent implantation	11 (0.6)	11 (0.6)
Conduction disorder	2 (0.1)	2 (0.1)
High blood pressure	5 (0.3)	3 (0.2)
Peripheral artery disease or limb ischemia	34 (1.8)	23 (1.2)
Aortic dissection or aneurysm	4 (0.2)	8 (0.4)
Valvular reason	4 (0.2)	4 (0.2)
Bleeding event	18 (1.0)	15 (0.8)
Other cardiovascular event	18 (1.0)	11 (0.6)

心血管系理由による入院率は中断群349人(18.9%)
継続群307人(16.6%)
中断群で増加した

心血管系理由での入院の内訳
狭心症or虚血→差あり
血管造影→差あり
PCI→差なし
冠動脈バイパス術→差なし

結果：Primary and secondary outcome

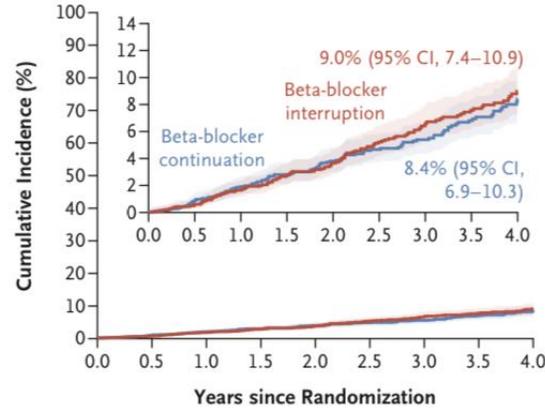
A Death, Myocardial Infarction, Stroke, or Hospitalization for Cardiovascular Cause (primary cardiovascular composite end point)



No. at Risk

— Interruption	1846	1756	1624	1412	1237	1031	818	653	436
— Continuation	1852	1772	1648	1449	1239	1033	836	679	426

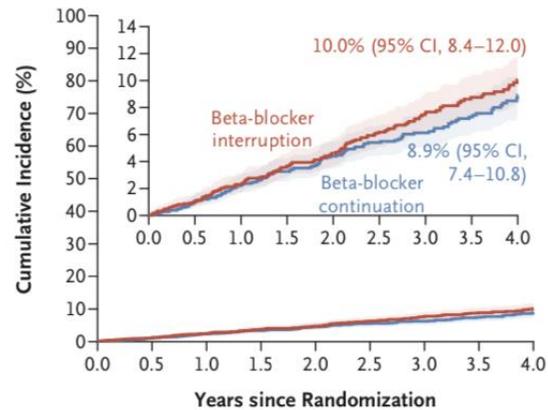
B Death, Myocardial Infarction, or Stroke



No. at Risk

— Interruption	1846	1821	1729	1545	1360	1141	899	715	441
— Continuation	1852	1817	1724	1541	1344	1127	909	723	429

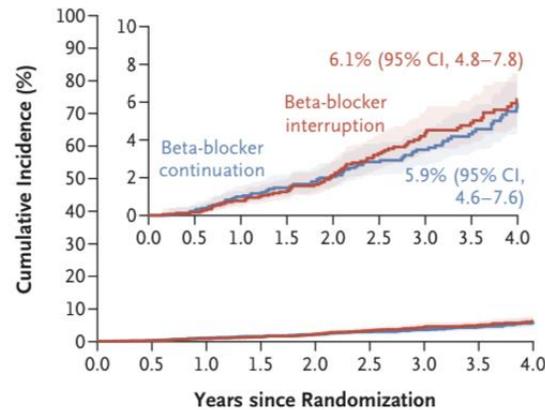
C Death, Myocardial Infarction, Stroke, or Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

— Interruption	1846	1813	1717	1530	1344	1125	888	706	440
— Continuation	1852	1814	1718	1533	1334	1117	902	720	429

D Death from Any Cause

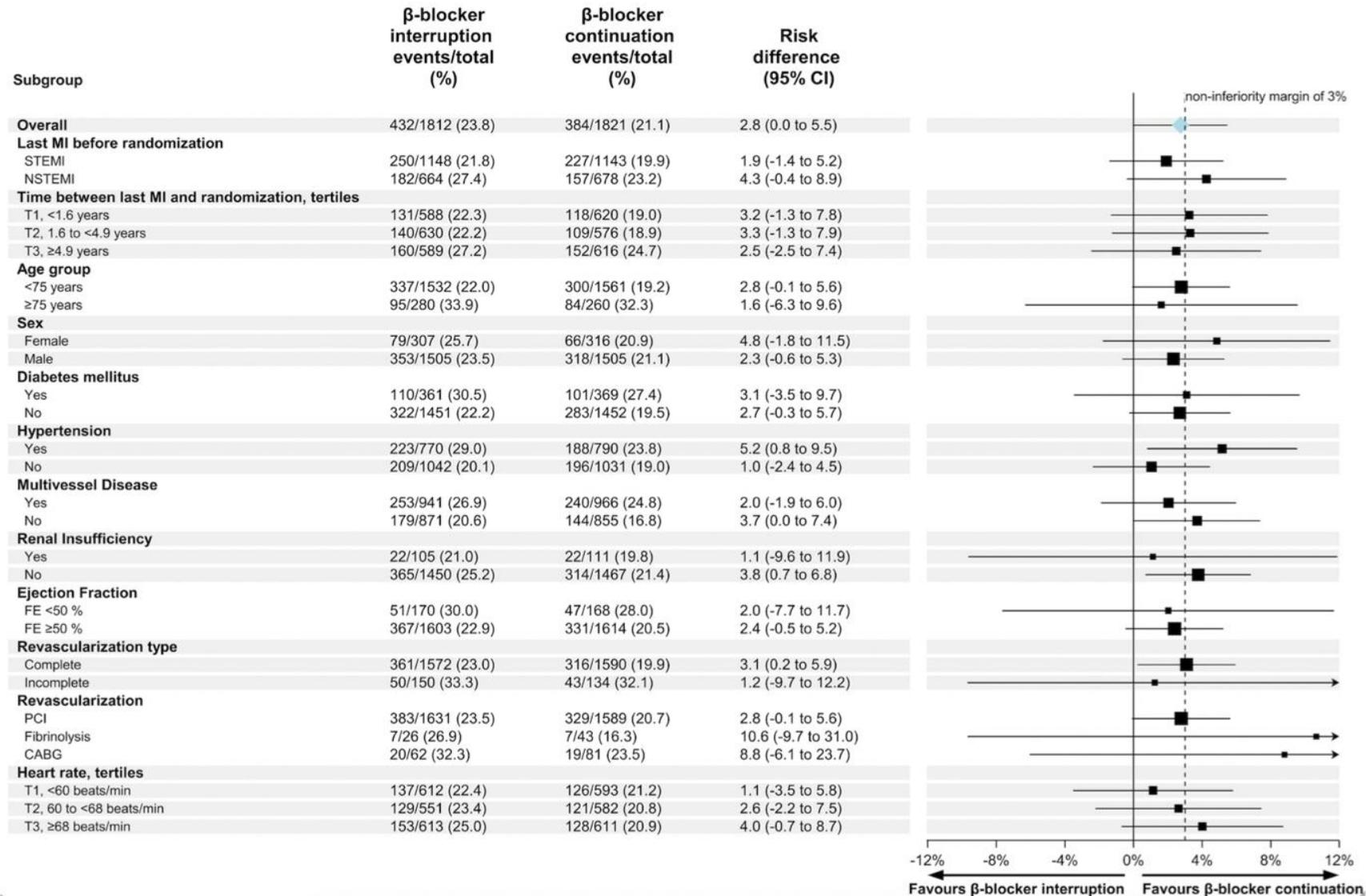


No. at Risk

— Interruption	1846	1829	1743	1567	1377	1158	913	724	441
— Continuation	1852	1829	1740	1563	1369	1148	926	738	430

結果：サブグループ解析

Figure S3. Risk Difference for the Primary Outcome in the Different Prespecified Subgroups.



いずれも差はなかった

結果：Secondary outcome

Table 3. Scores on European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D) Questionnaire.*

Variable	Beta-Blocker Interruption (N = 1846)	Beta-Blocker Continuation (N = 1852)	Difference (95% CI)
EQ-5D score at baseline			
No. of patients with data	1804	1821	
Mean score	0.866±0.181	0.866±0.182	
Median score (IQR)	0.910 (0.817–1.000)	0.910 (0.817–1.000)	
Peak EQ-5D score at 6 or 12 mo			
No. of patients with data	1674	1657	
Mean score	0.901±0.168	0.897±0.176	
Median score (IQR)	1.000 (0.872–1.000)	1.000 (0.872–1.000)	
Absolute change in EQ-5D score from baseline to last follow-up			
No. of patients with data	1639	1631	
Mean difference	0.033±0.150	0.032±0.164	0.002 (–0.008 to 0.012)†
Median difference (IQR)	0.000 (0.000–0.090)	0.000 (0.000–0.090)	

3698例の内3625例（98.0%）がベースラインのアンケートに回答
3331例（90.1%）が追跡アンケートに回答した

ベースライン時と最終フォローアップ時のスコアの絶対変化は、差はなかった

Discussion

- 心筋梗塞の既往のある患者において、3年間の追跡期間中にβ遮断薬を中断することで、死亡、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、心血管系の理由による入院(複合主要アウトカム)のリスクに関して非劣性は示されなかった。
- さらにβ遮断薬中断は患者報告によるQOLの改善をもたらさなかった。
- β遮断薬の中断によって心血管系の理由による入院が増加した。

論文著者らが考えるLimitation

- 非盲検である
- 予想より β 遮断薬の用量が少なかったが、本研究の患者のベースラインの心拍数からは十分な量であることを示している。
- 1か国のみで行われている。
- ハードエンドポイントだけでなく心血管イベントによる入院も評価している。PROBE試験のデザインによりバイアスの可能性があるが、すべてのイベントは盲検化された方法で判定された。

JC作成者が考えるLimitation 内的妥当性

- 非盲検で、Primary Outcomeに心血管理由による入院というソフトアウトカムが含まれている。中断群の患者が不安になり狭心痛を訴え医療者が血管造影に踏み切るなどの情報バイアスの影響を受けそう。(冠動脈造影は増えているが、PCI、冠動脈バイパス術は件数は増えていない)イベントの判定は盲検化された状態で行われていたと記載があるが、CAG入院は流石に患者、医療者のバイアスを受けるであろう。
- アンケートも中断群のうち症状があった患者群が記載しやすく選択バイアスに影響を与えそう。
- Crossoverとなった理由が示されていない。中断群で不整脈、狭心痛が出現し、内服継続群に変更した症例があったかもしれない。

JC作成者が考えるLimitation 内的妥当性

- 高用量使用群では医師の裁量で漸減されている。β遮断薬は突然休薬するとリバウンド現象で、血圧上昇・頻脈・心不全増悪・狭心症症状や心筋梗塞リスクにもなることが知られており、特に高用量なほどリスクは上がる(Hypertens Res 2020;43(7):591-6.)
そのため緩徐に中止した群では非劣性が示せた可能性あり。
- 除外人数が14人と極めて少ないこと、実際にフランスのレジストリ研究であるFAST-MIの集団と患者背景が等しいこと(Table S2)から代表性が高い。
- 本症例ではEF>50%だがHFmrEFが23%程度含まれており、HFrEF寄りのβ遮断薬の有効性を示した結果になっている可能性。→サブグループでは差なし
- 高血圧がある場合、脈拍は68以上の場合は継続群で良い成績だったため、そのような状況ではβ遮断薬は有用性がある可能性も。

JC作成者が考えるLimitation 外的妥当性

- 実施国に日本は含まれておらず、アジア人への同じように適応できるかは不明。
- β 遮断薬の種類や用量は問われていない。日本でも使用されているビソプロロールが71.5%と大半を占めており用量も適切。カルベジロールの用量が本邦で使われているより多い。

指導医コメント

- QOL質問紙票では差がなかったが、運動耐容能(peakVO₂)をはかってみると、よいことをしているかも。患者報告アウトカムは、最近本邦の冠疾患のガイドラインでも強調されるなど重視されている。
- 完全血行再建が92%で残枝病変がない。最近のstudyなのでステントの性能はよく再狭窄は少なさそう。
- 大きな血管は再建されていても、マイクロサーキュレーションが障害されている可能性があり、βBが微小血管狭心症のようなものに効いている可能性はある。

指導医コメント

- 日本レジストリベースのコホート
急性心筋梗塞primary PCI施行後 EF \geq 40%だった1929例
解析70.4%で退院時に β 遮断薬処方群は非処方群に比べ
[全死因死亡・心筋梗塞・脳卒中]発生率は有意に低かった (7.3 vs. 11.9%)

J Cardiol 2023;81(1):83-90.

→処方に選択バイアスがある(不整脈等)
「なぜ入れたのか？」ということを振り返る必要があるのでは。

EBMの実践 5steps

STEP1 疑問の定式化

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

症例への適応

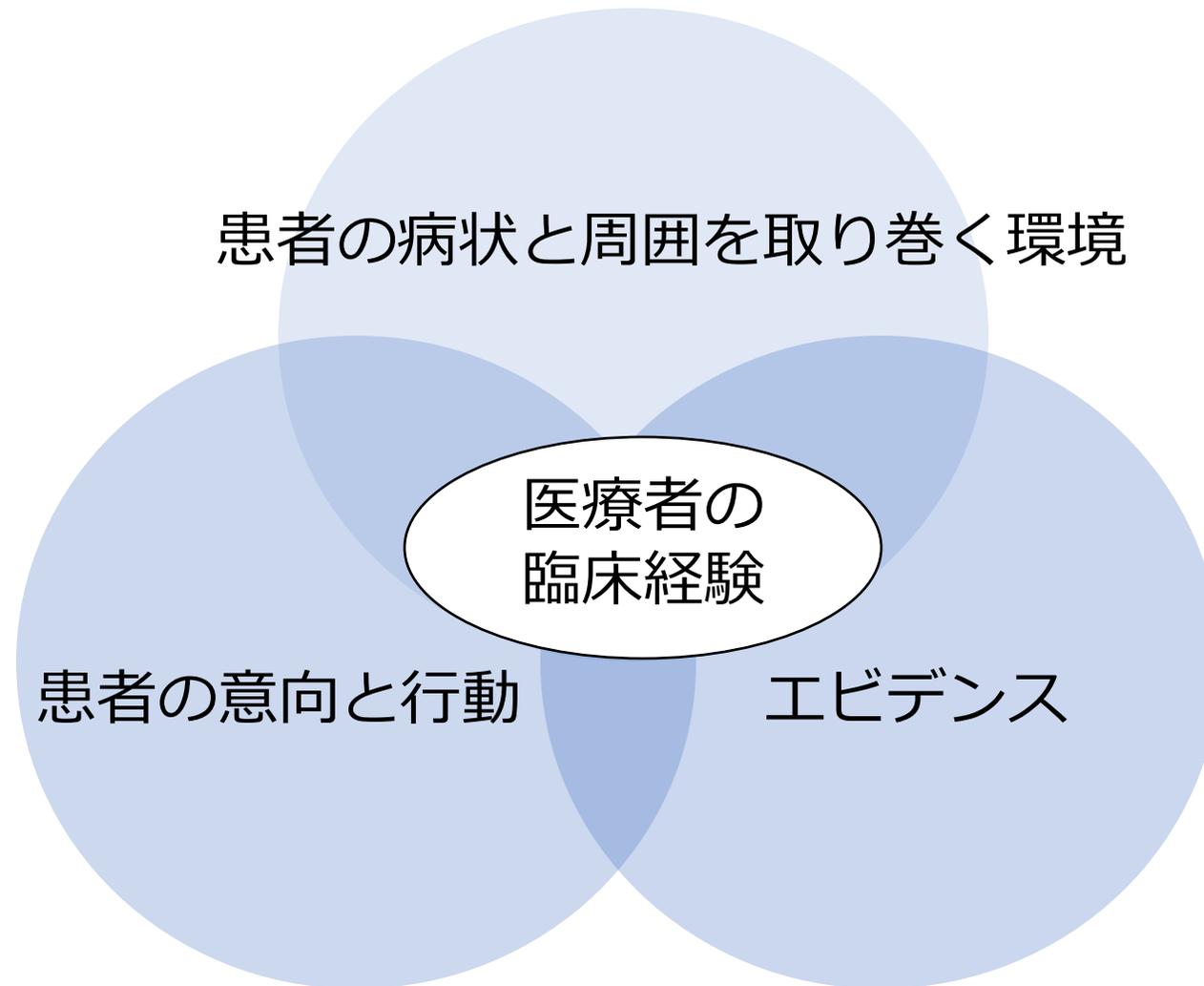
◆ Inclusion criteria

18歳以上、3年前に心筋梗塞の既往がありβ遮断薬を内服中
心電図で発見された無症候性心筋梗塞のエピソード
→満たす

◆ Exclusion criteria

→いずれも満たさない

症例への適応 EBM実践の4要素



症例への適応



β遮断薬中断群は継続群と比較して非劣性を証明できなかった。

現時点でβ遮断薬内服による徐脈や低血圧などの副作用は起こっていない。

先行研究との比較とまとめ

➤FAST-AMI

観察研究ではあるが中断群と継続群で死亡率で差がつかなかった結果は一致している。

➤REDUCE-AMI

死亡率や心筋梗塞で差がつかなかった結果は一致している。

→今回非劣性が示せなかったのは単にこれまで評価していない心血管系理由による入院を評価したからか

- ・β遮断薬を内服している患者群での中断は死亡率を上げない
- ・EFが保たれていれば新規にルーチンで必要ない…とは言えそう



症例への適応

患者の病状と周囲を取り巻く環境

医療者の
臨床経験

患者の意向と行動 エビデンス

◆比較

	論文の患者	自分の患者
年齢	63歳	80歳
性別	男性82.7% 女性17.3%	女性
EF	60%	54%
β遮断薬の種類	カルベジロール1.1% 17.9±13.9	カルベジロール2.5mg
心筋梗塞発症からの年数	2.9年	2.8年
血圧	130mmHg	100-110mmHg
脈拍	63回/分	70-80回/分
PCI	97%	90%

症例への適応



◆治療利益が治療による害を上回るか？

複数病院へ通院しており、それぞれから処方されているため
ポリドクター、ポリファーマシーでもある。

当院への通院はカルベジロールの処方のみであり、中止することで
通院の負担は軽減し、かかりつけを1箇所にとまとめることができる

カルベジロール錠2.5mg 10.4円

→12ヶ月で3,744円、4年間で14,976円

→中止すると実際の支払額で1,497円安くなる

症例への適応



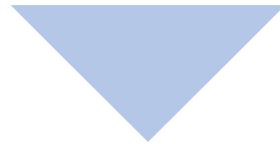
◆自分の患者にとって本当に大事なアウトカムが吟味されているか？
Primary outcomeは死亡、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、
その他の心血管系理由による入院の複合であり重要と考える。

家族は施設に入所している母親の通院を息抜きや気分転換と捉えて
おり受診継続の希望あり。

症例への適応



循環器内科で始まった β 遮断薬はこれまでは深く考えず継続し、不要ではないか？と考えたことがなかった。



循環器内科医師と相談

もともと外来主治医は終診を提案していたが家族の希望により処方、通院継続（“患者の意向と行動”を尊重）していたとのこと。相談の上、内服可能な間は継続する方針となった。

症例への適応

患者の病状と周囲を取り巻く環境

医療者の
臨床経験

患者の意向と行動 エビデンス

～その後～

退院2ヶ月後の循環器内科外来で、他医療機関への通院が滞りクロピドグレルの処方切れが起きていることが判明した。



ポリドクターの弊害と考えられ、外来主治医より説明の上カルベジロールは中止、終診となった。

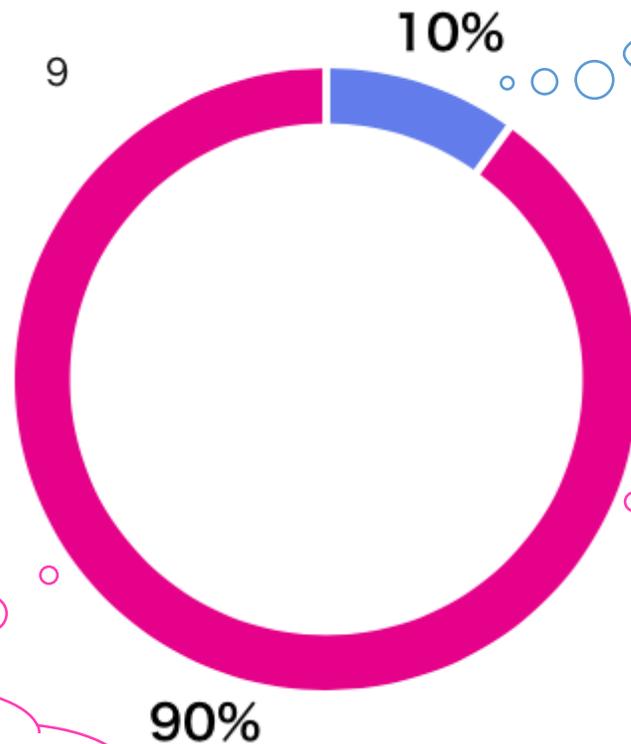
科内のJournal clubで出た意見

- 社会保障制度のある患者がinclusionされているため
コンプライアンスの悪い患者は入っておらずチャンピオンデータ
と考えられる。
- Supplemental dataより
TableS8でIIEF5(勃起不全問診票)の結果が記載されているのは
β遮断薬の副作用を評価しているとわかる。
TableS9で性欲のレベルを評価しているのはフランスならではか。

科内のJournal clubで出た意見

- 本患者さんにおいてカルベジロールは中止しますか？

● 中止する 1
● 中止しない 9



今回のRCTの母集団は
本症例のようなフレイル
患者ではないから。

心疾患よりも誤嚥など廃用の
要素が予後を規定するのでは。

比較的元気そうな集団でも
非劣性が証明できなかったの
で積極的に中止する妥当性は
ないのでは。

中断によりQOL改善が
見込めないから。
内服によるデメリットが
ないなら継続する。

EBMの実践 5steps

- STEP1 疑問の定式化
- STEP2 論文の検索
- STEP3 論文の批判的吟味
- STEP4 症例への適応
- STEP5 STEP1-4の見直し**

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化

PICOを用いて疑問を定式化した

STEP2 論文の検索

Pubmedから論文を選択した

STEP3 論文の批判的吟味

形式に沿って批判的吟味を行った

STEP4 症例への適応

症例と論文の比較を行い、患者を取り巻く環境も踏まえてカルベジロール継続が妥当と判断した