

1) 題：心筋梗塞後に冠動脈血行再建を行った正常駆出率の患者においてβブロッカーの有用性はなし

結論：心筋梗塞後の患者すべてにβブロッカーを投与する時代は終わりつつあるかもしれない

原題：Yndigegn T et al. Beta-blockers after myocardial infarction and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2024 Apr 7; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401479>)

Steg PG. Routine beta-blockers in secondary prevention — On injured reserve. N Engl J Med 2024 Apr 7; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1056/NEJMe2402731>)

本文：

βブロッカーは急性心筋梗塞後の薬物療法の基礎として古くから確立され、ガイドラインでも強く推奨されているが、そのエビデンスはPCIや集中的な抗血小板療法といった治療の進歩以前のものである。

血管造影と冠動脈血行再建を行った心筋梗塞後の（35%がST上昇を伴う）左室駆出率が正常な5020人（スウェーデンの全国登録より年齢中央値65歳、女性23%）を対象とし、βブロッカー投与群（メトプロロールもしくはビソプロロール）とβブロッカー非投与群に無作為化比較試験を行った。βブロッカーは入院中に初めて投与され、多くの患者はアスピリン（97%）、P2Y<sub>12</sub>受容体ブロッカー（96%）、スタチン（98%）、ACEもしくはARBを投与され退院した。追跡中央期間の3.5年で主要複合エンドポイントである総死亡数や心筋梗塞の再発は両群で有意差がなかった。（投与群7.9%、非投与群8.3%）、また副次的なエンドポイント（総死亡数、心血管死、新規心筋梗塞、心房細動または心不全による入院）、安全性アウトカムでも有意差を認めなかった。

コメント：

非盲検試験で、比較的クロスオーバーが多いという制限があるものの、血行再建後のLVEFが正常で、他のエビデンスに基づいた治療を受けている比較的低リスクのAMI患者ではβブロッカーが有用ではないことを示唆する結果である。

担当：園山 隆之

## 2) ガイドライン紹介

### 題：Managing Acute Pancreatitis（急性膵炎の管理）

Tenner S et al. American College of Gastroenterology guidelines: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2024 Mar; 119:419.  
(<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002645>)

要旨：

- ・すべての急性膵炎患者は、胆石性膵炎の評価のために腹部超音波検査を受けるべきである。
- ・最初の臨床検査や画像診断で膵炎の原因が明らかでない場合は、再度の超音波検査や、MRI、超音波内視鏡検査などの追加検査を受けるべきである。
- ・乳酸リンゲル液による積極的な輸液を開始すべきであり（10 mL/kg のボラス投与の後 1.5 mL/kg/時間）、循環血液量減少の所見があれば、追加のボラス投与もできる。
- ・胆管炎を伴わない急性膵炎患者では、最初の 72 時間以内は内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）よりも内科的療法が望ましい。
- ・ERCP 後の膵炎のリスクが高い患者には、インドメタシンの直腸投与を行うべきである（中等度の質のエビデンスによる強い推奨）。
- ・直腸インドメタシンを投与されている ERCP 後膵炎のリスクが高い患者には、膵管ステントを使用すべきである。
- ・感染性膵壊死患者に対する抗生物質の投与は重要であるが、FNA(fine needle aspiration)は行うべきではなく、抗生物質の予防的投与を重症急性膵炎患者すべてに行うべきではない。
- ・軽傷の急性膵炎患者には、早期（24～48 時間以内）に低脂肪固形食（流動食とは異なる）で経口投与を開始すべきである。

（上記は ACG :American College of Gastroenterology の専門家が文献の系統的レビュー

を行い、ガイドラインを作成した。すべての推奨は、特に記載のない限り、エビデンスの質が非常に低いか低いという条件付きである。）

担当：園山 隆之

### 3) 題：Spontaneous Normalization of Subclinical Hypothyroidism

結論：高齢者の潜在性甲状腺機能低下症の観察研究において 1-2 年の経過観察中に約半数で TSH が自然正常化した。

原題：

Spoel E et al. Incidence and Determinants of Spontaneous Normalization of Subclinical Hypothyroidism in Older Adults. J Clin Endocrinol Metab 2024 March

本文：

潜在性甲状腺機能低下症は加齢とともに多く認められる。この研究では高齢(65 歳以上)の潜在性甲状腺機能低下症での TSH が自然正常化する頻度について検討された。TSH の正常上限は 4.6 mIU/L と定義され、対象となった 2335 人 (平均 TSH 5.4 mIU/L) では 1 年後に 61% の症例で TSH は正常化していた。さらに 1 年後の経過を見た 361 人では約 40% の症例で正常化していた。女性、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が陰性の症例、TSH 上昇が軽度な症例で TSH が正常化する頻度が高く、TSH 値が 5 mIU/L では男性女性ともに約 75% で正常化したのに対し、TSH 値 10 mIU/L では女性の 20%、男性の 7% でしか正常化が見られなかった。

訳者コメント：

TSH が 10 mIU/L を超えるまでは経過観察でよいと思われ、日常臨床での手応えと相違ない印象である。一方で TSH が高め(10 mIU/L 近傍)の症例や抗甲状腺抗体が陽性の症例では約半数が甲状腺機能低下症に進展するとも報告もあり、注意が必要である。

担当：古瀬 祥之

#### 4) 題 : SGLT-2 Inhibitors and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

結論 : SGLT-2 阻害薬は他の糖尿病治療薬よりも高い NAFLD 改善効果を示した  
NEJM Journal Watch Feb 13, 2024

原題 : Jang H et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Intern Med 2024 Feb 12

本文 :

糖尿病患者の多くに NAFLD が認められ、その一部は肝線維化、肝硬変、肝細胞癌へと進展するとされている。今回、約 8 万人(平均年齢 59 歳)の NAFLD 合併が疑われる糖尿病患者を対象に、メトホルミンを基礎薬として各種の経口糖尿病薬の肝機能に対する上乗せ効果を検討した。NAFLD の診断は BMI、腹囲、中性脂肪、 $\gamma$ -GTP 値から算出される脂肪肝インデックス(FLI)にて 60 点以上(100 点満点中)を NAFLD の可能性が高いものと判断した。2.6 年の観察期間において 4100 人が NAFLD 改善(FLI<30)を示した。交絡因子調整後の解析にて SGLT-2 阻害薬、チアゾリジン誘導体、DPP-4 阻害薬は SU 剤よりも NAFLD 改善に寄与したと判断され、さらに SGLT-2 阻害薬はチアゾリジン誘導体や DPP-4 阻害薬よりも NAFLD 改善効果が高かった。また SGLT-2 阻害薬のみ、SU 剤に比しての肝関連複合有害事象(肝疾患に関連した入院、死亡、移植、肝癌発症)リスクを低下させていた。

訳者コメント :

現在のところ NAFLD 改善を適用とした抗糖尿病薬はないものの、SGLT-2 阻害薬は有力な候補となり得ると思われる。今研究には含まれなかったが、GLP-1 受容体作動薬も少数例の検討で NASH 改善効果が報告されているようであり、今後の検討が待たれる。

担当 : 古瀬 祥之

## 5) 題 : On The Horizon: Potential New Treatment Options for NASH with Fibrosis

結論 :

線維化を伴った NASH に対して 2 つの新しい治療法が有力視されている

原題 : Harrison SA et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Fibrosis. *N Engl J Med* 2024 Feb 8 and Loomba R et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in NASH. *N Engl J Med* 2023 Sep 14

本文 :

現在のところ NASH に対する適用が承認された治療薬はない。Harrison らは約 1000 人の線維化を伴った NASH 症例を対象に甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  (THR- $\beta$ ) 作動薬である resmetirom の第 3 相臨床試験を行った。NASH の診断は肝生検をもとに行われた。投与 1 年後の再生検にて、プラセボ群に比して resmetirom 投与群では肝線維化進展がより抑制されており(プラセボ群 10% vs resmetirom 群 28%)、さらに線維化ステージが 1 以上改善した症例はプラセボ群 14%、resmetirom 群 25%と、resmetirom 群で有意に多く認められた。最も多い有害事象は下痢と悪心であった。今後はさらに数年経過観察を継続して肝硬変への進展などの臨床転帰についても検討される予定である。

線維芽細胞増殖因子 21(FGF21)は肝細胞代謝に有益な働きを示すホルモンである。192 人の NASH 患者を対象に FGF21 アナログである pegzofermin の第 2b 相臨床試験が行われた。NASH の診断は肝生検をもとになされ、ほぼ全例で線維化ステージは 2 ないし 3 であった。24 週間後に施行された再生検で肝線維化進展抑制の有無が判定され、プラセボ群では 2%、pegzofermin 群では 23-37%(投与用量による)と、pegzofermin の線維化進展抑制作用が確認された。1 ステージ以上の線維化改善例は pegzofermin 群で 22-27%、プラセボ群で 7%と pegzofermin 群で有意に多かった。主な副作用は下痢と悪心であった。

訳者コメント:

米国 FDA はこれら 2 つの薬剤が NASH の有力な治療薬となる可能性があるとして審査上優先的に扱う方針のようである。短期成績は明らかになりつつあることから、今後は長期試験による有効性と安全性の検討が待たれる。

担当 : 古瀬 祥之