

論文内容の要旨

Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Levels of Inflammatory  
Markers, Cardiac Function, and the Long-Term Prognosis in  
Chronic Heart Failure Patients with Dyslipidemia

エイコサペンタエン酸が脂質異常症を有する

慢性心不全患者における炎症性マーカー、心機能、

長期予後に与える効果の検討

日本医科大学大学院医学研究科 内科系循環器内科学分野

研究生 小橋 啓一

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 掲載予定

## 背景：

心不全の原因として、炎症や血管内皮機能障害は重要な修飾因子である。Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  や Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 などの炎症性サイトカインは慢性心不全 (CHF) 患者において高値を示し、心不全の重症度、左室機能を反映することが報告されている。また近年、血管内皮機能マーカーとして Asymmetric dimethylarginine (ADMA) が注目されている。ADMA は一酸化窒素産生を阻害し、心不全を含む心血管疾患発症のリスクとなることが示されている。

エイコサペンタエン酸 (EPA) に代表される  $\omega$ -3 脂肪酸は、抗炎症作用を示す。 $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は用量依存的に、中性脂肪値 (TG) を低下させることに加えて、CHF 患者において心臓死および心不全発症のリスクを軽減することが報告されている。しかし、CHF 患者において EPA が炎症性マーカー、心機能、長期予後に与える効果についての検討は極めて少ない。

## 方法：

2007 年 1 月から 2010 年 12 月までに日本医科大学多摩永山病院内科外来に通院されている CHF 患者 139 例 (男性 119 例、女性 20 例、平均年齢 70.2 $\pm$ 9.0 歳、平均左室駆出率 (LVEF) 37.6 $\pm$ 8.0%) を対象とした。対象の CHF 患者とは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、 $\beta$  遮断薬、利尿剤等の標準的な薬物療法が 3 年以上変更されていない安定した患者で、EPA を研究開始前より服用している例は対象より除外した。EPA は脂質異常症を有する患者のみに投与し、EPA 投与 (n=71) 群、EPA 非投与 (n=68) 群の 2 群に分類し、血液生化学的検査および心エコー図を研究開始時および 12 ヶ月後に施行した。心事故は心不全の悪化に伴う再入院または心臓死と定義し、多因子と心事故との関係についてコックス回帰分析を用いて検討した。

## 結果：

12 ヶ月後、EPA 群において LVEF は有意に改善し、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 値、ADMA 値は有意に減少した (それぞれ  $p < 0.001$ )。一方、非投与群において LVEF は有意に低下し、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 値、ADMA 値は有意に上昇した (それぞれ  $p < 0.001$ )。12 ヶ月後、両群間の総コレステロール値 (Total-C)、LDL コレステロール値 (LDL-C) に有意差は認めなかったが TG に関しては EPA 群で有意に高値であった (TG ; 126(120, 135) vs. 121(105, 133),  $p < 0.01$ )。平均観察期間 28 ヶ月において、55 例 (心臓死 15 例、心不全の悪化に伴う再入院 40 例) の心事故が発症した。LVEF 変化率は TNF- $\alpha$ 、MCP-1、ADMA 変化率とそれぞれ有意な負の相関を認め (それぞれ  $p < 0.001$ )、一方 EPA/AA 比変化率と正の相関を認めた ( $r=0.361$ ,  $p=0.002$ )。多変量コックス回帰分析を用いると、EPA 使用は心事故発症の独立した予後改善因子であった (HR 0.21, 95%CI 0.05-0.93,  $p=0.031$ )。

## 考察：

本研究は脂質異常症を有する慢性心不全患者において EPA 投与が、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、ADMA 値を減少させたこと、心機能、長期予後を改善したことを初めて報告した。LVEF 変化率は EPA/AA 比変化率と正の相関を認め、一方 TNF- $\alpha$ 、MCP-1、ADMA 変化率とそれぞれ負の相関を認めた。EPA 投与群で LVEF が改善した機序として、EPA/AA 比の上昇、炎症性マーカー (TNF- $\alpha$ 、MCP-1) の減少に示される炎症反応の抑制、ADMA の低下に示される内皮機能改善が関与したことが示唆された。

本研究における重要な制限は、EPA 投与は脂質異常症を有する群にのみ行われている点である。投与 12 ヶ月後においても、EPA 投与群は非投与群と比較し Total-C、LDL-C に有意差は認めなかったが TG に関しては EPA 群で有意に高値であった。その為、脂質値の差異が結果に影響した可能性は否定できない。また急性非代償性心不全患者は対象外としており、EPA の急性心不全患者に対する効果は検討できていない。対象患者の PUFA および EPA の一日摂取量も検討されておらず不明である。

以上のような制限はあるが、EPA 投与により、脂質異常症を有する CHF において心機能、長期予後を改善したことを報告した点、その機序として炎症反応の抑制、内皮機能障害の改善の関与を示唆した点において本研究は重要であると考えられる。

## 結論：

脂質異常症を有する慢性心不全患者においてエイコサペンタエン酸投与は炎症性マーカー、心機能、長期予後を改善した。その機序には、炎症反応の抑制、内皮機能改善作用の関与が示唆された。