

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

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)- α 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す。また血管内皮機能マーカーとして知られる Asymmetric dimethylarginine (ADMA) は一酸化窒素産生を阻害し、心不全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 ω -3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は抗炎症作用を有し、CHF 患者において心臓死のリスクを軽減することが報告されているが、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。そこで本研究では、EPA が脂質異常症を有する CHF 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を検討した。

対象は、2007年1月から2010年12月までに外来通院した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 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%) である。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。

12 ヶ月後、EPA 群において LVEF は有意に改善し、TNF- α 、MCP-1 値、ADMA 値は有意に減少した (それぞれ $p < 0.001$)。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- α 、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, $p=0.031$)。

第二次審査では、EPA が LVEF を改善した機序、EPA が独自に持つ抗炎症作用、近年の大規模臨床試験で心血管イベントに影響を与えないとする結果と本試験の結果との相違の理由などについての質問があったが、いずれも過去の報告より考察がなされ、的確な回答を得た。

本論文は脂質異常症を伴った慢性心不全患者の長期予後を観察し EPA による心機能改善が炎症性マーカー、内皮機能改善と関係することを明らかにした初めての論文である。今後の臨床診療に大きく寄与する可能性のある研究である。よって学位論文として価値あるものと認定した。