

令和元年6月7日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00889

研究課題名(和文)慢性心不全に対する ω -3多価不飽和脂肪酸の効果

研究課題名(英文)Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Chronic Heart Failure

研究代表者

荒木 優 (Araki, Masaru)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：20620553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は慢性心不全患者における ω -3不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)の有効性を心エコーやバイオマーカーなどの指標を用いて評価することである。介入試験は解析症例数に達せず数を増やしている途中であるが、後ろ向き試験で血中EPAやEPA/AA比と心エコー、BNP(心不全の指標となる)との関係を調べたところ、 ω -3不飽和脂肪酸と心エコーパラメータまたBNPとの相関を認めなかった。これらはわれわれの「日本人において慢性心不全の治療として ω -3不飽和脂肪酸の補充療法が左心機能を改善する。」という仮説と相いれない結果であった。今後介入試験の症例数を積み重ねて仮説を検証する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では日本人において虚血性心疾患に対しては評価されているが、心不全に関しての評価は確立していない ω -3不飽和脂肪酸の慢性心不全に対する効果を検討した。欧米人と同様に心不全に対する ω -3不飽和脂肪酸の良い効果が認められた場合は本邦で今後増加することが予想されている慢性心不全に対する有力な治療法の一つに加えられる可能性があった。しかしながら現在までのわれわれのデータではその効果は明らかでない。今後症例数を増やすことで日本人の心不全に対しても ω -3不飽和脂肪酸の効果を確認することが証明されると、欧米だけではなく本邦のガイドラインにも影響を与えるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the effect of eicosapentaenoic acid (EPA), an omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), in patients with chronic heart failure. We retrospectively evaluated 367 consecutive patients with cardiac disease. No significant association was found between the serum levels of omega-3 PUFAs (EPA and EPA/arachidonic acid [AA] ratio) and the echocardiographic parameters (left atrial volume index, left ventricular ejection fraction and E/e'). and between the serum levels of omega-3 PUFAs and B-type natriuretic peptide (BNP). Furthermore, there were no significant differences in the echocardiographic parameters and BNP levels between the two groups (with or without EPA supplement). The results of our retrospective study do not confirm our hypothesis that omega-3 PUFAs have a favorable effect on cardiac function in Japanese patients with chronic heart failure. However, we are conducting a prospective study to investigate our hypothesis.

研究分野：循環器内科学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 慢性心不全 運動耐容能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における慢性心不全患者は増加の一途をたどっている。その原因として虚血性心疾患の増加と同時に治療の進歩による急性期死亡率の低下が結果として心収縮能が低下した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) 患者を増やしていることや、高齢化による心収縮能の保たれた心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) 患者が増加していることが挙げられる。高齢化と急性期心疾患治療の進歩が長期にわたる心不全症状、心不全増悪で入退院を繰り返す慢性心不全患者を増やしていると言える。人口構成が急激に高齢化していく日本において、心不全患者の自覚症状を軽減させ、心不全増悪による入退院を減少させる有効な治療法の発見は社会経済的面からも喫緊の課題といえる。現在慢性心不全に対する非薬物療法としては各種デバイスや運動療法、また薬物療法としては 遮断薬やレニン-アンジオテンシン阻害薬、アルドステロン拮抗薬の有効性が示されているが、欧米の研究ではエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などの ω -3 不飽和脂肪酸の投与が心不全患者の心機能 (左室駆出率: LVEF, Left ventricular ejection fraction) を改善し、ひいては総死亡率+心血管系イベントによる入院を減少させたという大規模研究 (GISSI-HF) が報告された。これら ω -3 不飽和脂肪酸の慢性心不全に対する有効性が相次いだことから、2013 年には米国心臓協会のガイドラインにおいて NYHA Ⅱ～Ⅲ 度の慢性心不全患者への ω -3 脂肪酸投与は Class a で推奨された。しかしながら本邦における心不全診療の現場においてこのことはよく知られておらず、少なくとも心不全治療目的で ω -3 不飽和脂肪酸が使用されることはほとんどない。その理由は人種間の違いや食生活の違いなどが考えられるが、いずれにせよ本邦における慢性心不全患者への ω -3 多価不飽和脂肪酸の効果は今のところ不明である。

我々は「日本人において慢性心不全の治療として ω -3 多価不飽和脂肪酸の補充療法が左心機能を改善し自覚症状を軽減し心不全の予後を改善する。」という仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は慢性心不全患者におけるエイコサペンタエン酸 (EPA) の有効性を自覚症状、心エコー図、心肺機能検査、バイオマーカーなどの指標を用いて多面的に評価することである。

3. 研究の方法

収縮機能が低下している心不全患者について、通常非薬物治療や薬物治療のみを行い、無作為に振り分けられた一群ではエイコサペンタエン酸 (EPA) 製剤を開始、もう一群では従来の治療のみを行い、振り分け開始時と慢性期 3-6 ヶ月後に自覚症状・QOL の評価を行い、心エコー図検査 (左室駆出率: LVEF、左房容量係数: LAVI、E/e' : イーオーバーイープライム、左室流入速波形の成分の E 波 (拡張早期波) と組織ドップラーを用いた弁輪速度 e' の比。高値は心不全が疑われる。) で心機能の評価を、また心肺運動負荷試験 (CPX: Cardiopulmonary test)、運動負荷エコーで運動耐容能を評価する。

4. 研究成果

介入試験は現時点では解析を行う症例数に達していないが、心疾患入院患者 367 症例において、多価不飽和脂肪酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、EPA/AA (エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比) と心エコー図検査の相関を調べた。

(1) EPA、DHA、EPA/AA 比などの多価不飽和脂肪酸と心エコー心不全評価指標 (LAVI、左室心筋重量指数 [LVMI]、LVEF、E/e') の間には有意な相関を認めなかった (図 1)。

(2) 動脈硬化の指標として注目されている EPA/AA 比と心エコー指標の相関係数はそれぞれ対 LAVI -0.03、対 LVMI 0.11、対 LVEF 0.02、対 E/e' -0.03 であった。同様に EPA についても対 LAVI -0.09、対 LVMI -0.12、対 LVEF 0.04、対 E/e' -0.04 であった(図 1)。

多価不飽和脂肪酸	vs.	心エコーパラメーター	相関係数
EPA		LAVI	-0.09
		LVMI	-0.12
		LVEF	0.04
		E/e'	-0.04
DHA		LAVI	-0.10
		LVMI	-0.14
		LVEF	0.10
		E/e'	0.01
EPA/AA		LAVI	-0.03
		LVMI	-0.11
		LVEF	0.02
		E/e'	-0.03

図1 血中多価不飽和脂肪酸と心エコーパラメーターの間に有意な相関はなかった。略語は本文参照。

(3) また EPA 製剤内服群 (n=45、血中 EPA 187.5±60.9 µg/ml) と非内服群 (n=322、血中 EPA 66.6±38.6 µg/ml) との心エコー指標の差についても EPA 内服群と非内服群でそれぞれ LAVI 30.8±2.1 vs 34.9±0.8 (p=0.07)、LVMI 94.8±27.0 vs 102.3±31.2 (p=0.13)、LVEF 52.0±5.1 vs 51.6±7.1 (p=0.70)、E/e' 13.5±5.9 vs 14.4±6.0 (p=0.36) といずれも有意差を認めなかった(図 2)。

	EPA内服群 n=45	EPA非内服群 n=322	p値
DGLA (µg/mL)	25.3±8.5	34.6±11.3	<0.0001
AA (µg/mL)	160.1±41.0	176.5±47.0	0.0269
EPA (µg/mL)	187.5±60.9	66.6±38.6	<0.0001
DHA (µg/mL)	112.1±46.9	124.0±44.6	0.0990
EPA/AA	1.2±0.0	0.4±0.0	<0.0001
LAVI	30.8±2.1	34.9±0.8	0.0719
LVMI	94.8±27.0	102.3±31.2	0.1346
E/e'	13.5±5.9	14.4±6.0	0.3646
LVEF (%)	52.0±5.1	51.6±7.1	0.7041

図2 EPA非内服群と内服群の比較。数値は平均±標準偏差。DGLA、ジホモガンマリノレン酸。他の略語は本文参照。

(4) BNP と多価不飽和脂肪酸についても相関係数がそれぞれ BNP 対 EPA 0.18、対 DHA 0.21、対 EPA/AA 0.16 といずれも相関は弱いものであった。

(5) EPA 製剤内服群と非内服群との BNP 値も有意な差を認めなかった。

(6) BNP と心エコー指標については相関係数がそれぞれ BNP 対 LAVI 0.42、対 LVMI 0.52、対 LVEF 0.38、対 E/e' 0.41 と、それぞれ相関を認めた(図 3)。

BNP	vs.	心エコーパラメーター	相関係数
BNP		LAVI	0.42
		LVMI	0.52
		LVEF	0.38
		E/e'	0.41

図3 BNPと心エコーパラメーターとの比較。略語は本文参照。

(7) これらはわれわれの「日本人において慢性心不全の治療として -3 多価不飽和脂肪酸の補充療法が左心機能を改善し自覚症状を軽減し心不全の予後を改善する。」という仮説と相いれない結果であった。この原因

として考えられることは、過去の報告との人種差、統計的なパワー不足、あるいはこの作用が明らかになるための EPA 血中濃度が十分でなかった可能性などが挙げられる。

今後介入試験の n を増やすことと並行して、この後ろ向き試験の結果や考察について現在論文投稿準備中である。

(8) この研究過程で得られたデータをもとに、心臓リハビリテーションを継続した急性冠症候群患者における多価不飽和脂肪酸、EPA/AA 比を後ろ向きに検討した結果、心臓リハビリテーションの継続が EPA/AA 比に好影響を及ぼすという知見が得られ、論文発表や学会報告を行った。

<引用文献>

- Shiba N, et al. Circ J. 2011; 75: 823-33.
- GISSI-HF Investigators, et al. Lancet. 2008; 372: 1223-30.
- Moertl D et al. Am Heart J. 2011; 161: 915.
- Yancy CW et al. Circulation. 2013; 128: 1810-1852.

5 . 主な発表論文等

[学会発表](計 3 件)

Araki M, Setoyama K, Inoue K, Miura T, Shimizu A, Anai R, Sanuki Y, Muraoka Y, Tsuda Y, Sonoda S, Otsuji Y. Association between N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Level and

Cardiac Function

第 83 回日本循環器学会学術集会

2019 年

Araki M, Takami H, Anai R, Muraoka Y, Sanuki Y, Tsuda Y, Sonoda S, Otsuji Y. The Effect of Supervised Exercise Training on the Serum Eicosapentaenoic Acid to Arachidonic Acid Ratio in Patients with Acute Coronary Syndrome

第 81 回日本循環器学会学術集会

2017 年

Araki M, Kuhara S, Kitagawa M, Takami H, Kashiyama K, Muraoka Y, Sanuki Y, Tsuda Y, Sonoda S, Otsuji Y. Supervised Exercise Training Increases the Eicosapentaenoic Acid-to-Arachidonic Acid Ratio in Patients with Acute Coronary Syndrome

ESC 2016 欧州心臓病学会学術集会 (国際学会)

2016年

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：福田 祥大

ローマ字氏名：(FUKUDA, Shota)

所属研究機関名：産業医科大学

部局名：医学部

職名：非常勤医師

研究者番号 (8 桁)：00464610

(2)研究分担者

研究分担者氏名：荻ノ沢 泰司

ローマ字氏名：(OGINOSAWA, Yasushi)

所属研究機関名：産業医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：20596720

(3)研究分担者

研究分担者氏名：尾辻 豊

ローマ字氏名：(OTSUJI, Yutaka)

所属研究機関名：産業医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：30264427

(4)研究分担者

研究分担者氏名：宮本 哲

ローマ字氏名：(MIYAMOTO, Tetsu)

所属研究機関名：産業医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 (8桁): 40644018

(5)研究分担者

研究分担者氏名: 津田 有輝

ローマ字氏名: (TSUDA, Yuki)

所属研究機関名: 産業医科大学

部局名: 医学部

職名: 助教

研究者番号 (8桁): 50525491

(6)研究分担者

研究分担者氏名: 村岡 秀崇

ローマ字氏名: (MURAOKA, Yoshitaka)

所属研究機関名: 産業医科大学

部局名: 医学部

職名: 助教

研究者番号 (8桁): 80749317

(7)研究分担者

研究分担者氏名: 園田 信成

ローマ字氏名: (SONODA, Shinjo)

所属研究機関名: 産業医科大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号 (8桁): 90299610

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。