

令和元年6月28日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09633

研究課題名(和文) RCTを用いたイコサペンタ酸(EPA)による腎保護戦略の確立と作用機序の解明

研究課題名(英文) Establishment of renal protection strategy by icosapentaic acid (EPA) and elucidation of mechanism of action

研究代表者

林 宏樹 (Hayashi, Hiroki)

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：10378086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：イコサペンタ酸(EPA)の摂取不足と心血管病発症の関連を示す疫学データは豊富だが、介入研究は限られている。本研究では、stage G3-G4のCKD症例に、EPA投与、非投与の並行群間比較を行い、CKD進展抑制効果を検討した。2年間の観察で、尿蛋白0.5g/gCrの進行が速い一群において、GFR低下抑制効果がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CKDでは腎機能低下を抑制するため、血圧管理、血糖管理、貧血管理などの集学的治療を行う。無論、脂質管理も含まれるが、心血管病に十分なエビデンスを有するスタチンでさえも、腎に対する効果は明らかでなく、早急にCKDに対する脂質管理の在り方を確立する必要がある。

本研究は、脂質管理に明確なエビデンスの乏しいCKD診療に新規治療を提示するのみならず、ひいては心血管病の抑制に貢献する可能性をひめている。加えて、魚を中心とした日本の食文化を医学的な見地から見直し、世界に発信する契機となる。

研究成果の概要(英文)：Although epidemiological data showing the association between inadequate intake of Eicosapentaenoic acid (EPA) and the risk of cardiovascular disease are abundant, interventional studies are limited. The aim of present study was to determine the effect of EPA supplementation on renal function in patients with stage G3 and G4 CKD. In patients with >0.5g/gCr proteinuria, two years supplementation with EPA led to significant protection in eGFR ($p<0.05$) compared with the controls.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：CKD n-3不飽和脂肪酸 EPA

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心血管病に対するスタチンの大規模介入試験データの集積から、LDL-C低下により30%のイベント抑制効果が得られるが、70%のリスクが残余することが明らかにされ(Am J Manag Care 2009; 15: S65-73), R3i (Residual Risk Reduction Initiative) が発足するなど、世界的にスタチン残余リスクへのアプローチに注目が集まっている。欧米人と比較し日本人の心血管病の発症頻度は極端に低く (Circulation. 2008;118:2702-2709), 魚油やEPAに代表されるn-3不飽和多価脂肪酸(PUFA)の摂取が多いことと、冠動脈疾患の低い発症率が関連するとの報告 (Circulation. 2006;113:195-202) などから、スタチン残余リスク因子の一つとして、n-3不飽和脂肪酸摂取不足があげられている。実際に、本邦で行われたJELIS study (Lancet.2007;369:1090-98) では、EPAによる介入が、スタチン服用高コレステロール血症患者の主要冠動脈イベントを抑制した。

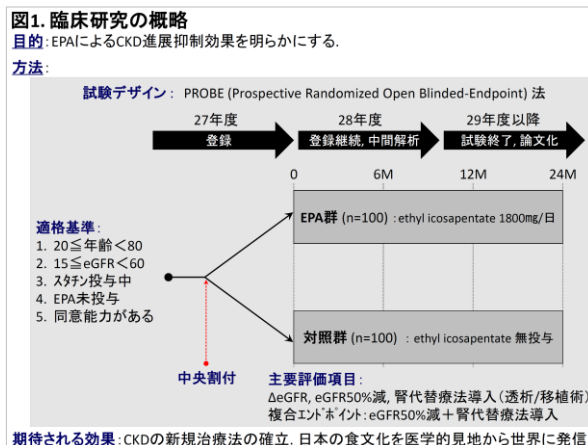
JELIS study サブ解析では、試験終了時に四分位値で最も低いEPA濃度群 (<2.36mol%)と比較し、最も高い濃度群 (≥5.60mol%) では、GFRが試験開始時50ml/min/1.73m²以上から終了時50ml/min/1.73m²未満へ低下するオッズ比が0.65である(42nd annual meeting, ASN renal week 2009)ことが示されてはいるが、n-3 PUFAと腎の関係を解析した報告は限られている。

2. 研究の目的

EPA製剤投与群、非投与群の並行群間比較を行い、 Δ eGFR、eGFR50%減およびeGFR30%減への到達、腎代替療法導入について検討し、EPAによるCKD進展抑制効果を明らかにする。さらに、脂質に着目しEPAが腎保護に働く機序を明らかにする。

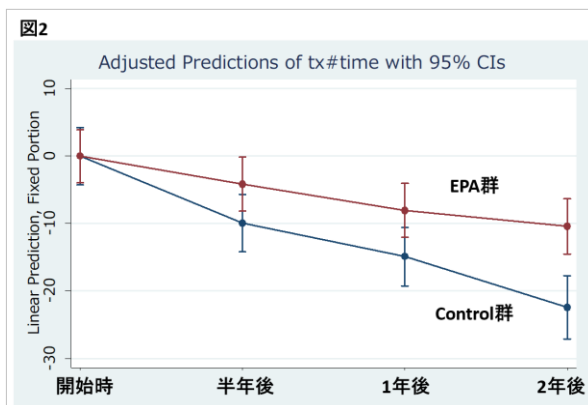
3. 研究の方法

高純度EPA製剤の腎保護効果に関するオープンラベル多施設共同ランダム化並行群間比較試験(図1)を行う。藤田医科大学を中心とした6施設で、stage G3~G4のCKD300症例を、EPA群、非投与群に動的割付後、2年間並行群間比較を行い、EPA群の優越性を検証する。研究代表者統括の下、事務局責任者、エンドポイント評価者、解析責任者、割付責任者を加えた体制で、PROBE法を用いる。割付責任者により構築されたランダム化システムにより、中央割付を行う。エンドポイント評価は、被験者が割付けられた群を知らない第三者が行うことにより盲検化する。統計解析を行う解析責任者は生物統計家が行う。



4. 研究成果

本研究では、stage G3~G4のCKD症例に、EPA投与、非投与の並行群間比較を行い、CKD進展抑制効果を検討した。最終的に287例のCKD患者が登録された。EPA群 vs 対象群の順に、年齢66 vs 66歳、糖尿病性腎症16 vs 16%、eGFR37.5 vs 36.7ml/min/1.73m²、尿蛋白0.92 vs 1.14、EPA/AA比0.29 vs 0.33、TG144 vs 148、sBP137 vs 137、dBp80 vs 81と偏りなく割り付けられ、2年間の観察を終えた。260例が観察終了時時点の解析では、 Δ eGFRはEPA群 vs 対象群で-2.4 vs -2.3 ml/min/1.73m²と有意差がないが、蛋白尿区分の層別解析ではA3群(尿蛋白≥0.5g/gCr)において有意な治療効果を認めた(図2)。またeGFR30%減到達はEPA群 vs 対象群の順に、A1 stageで7.1% vs 1.7%, p=0.203, A2 stageで11.1 vs 5.6%, p=0.643, A3 stageで16.9% vs 39.2%, p=0.011であった。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

1. 林 宏樹, 湯澤 由紀夫, 【腎保護薬 update】 腎保護が期待される薬剤 イコサペント

酸エチル(EPA), 腎と透析, 査読無, 80 巻 4 号 Page493-498, 2016

2. Hasegawa M, Ishii J, Kitagawa F, Takahashi H, Sugiyama K, Tada M, Kanayama K, Takahashi K, Hayashi H, Koide S, Nakai S, Ozaki Y, Yuzawa Y. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int.* 8761475, 2016, 査読有
3. Inaguma D, Koide S, Takahashi K, Hayashi H, Hasegawa M, Yuzawa Y. Relationship between history of coronary heart disease at dialysis initiation and onset of events associated with heart disease: a propensity-matched analysis of a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 18(1):79, 2017, 査読有
4. Inaguma D, Sasakawa Y, Suzuki N, Ito E, Takahashi K, Hayashi H, Koide S, Hasegawa M, Yuzawa Y; Tokai Aortic Stenosis in Dialysis Patients Cohort Study Group. Aortic stenosis is a risk factor for all-cause mortality in patients on dialysis: a multicenter prospective cohort analysis. *BMC Nephrol.* 19(1):80, 2018, 査読有
5. Inaguma D, Ito E, Takahashi K, Hayashi H, Koide S, Hasegawa M, Yuzawa Y; AICOPP Group. Impact of high mortality in incident dialysis patients due to hypertensive nephrosclerosis: a multicenter prospective cohort study in Aichi, Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Jun 7.[Epub ahead of print], 査読有

〔学会発表〕 (計 1 件)

稲熊 大城, 林 宏樹ほか. 透析導入時の HDL コレステロール値は導入後の予後と関連する, 日本透析医学会 学術集会・総会, 2017

〔図書〕 (計 3 件)

1. 今井圓裕, 林宏樹, 他. 腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第 8 版, 今井圓裕 編著, p188-193, 297-301, 診断と治療社, 2018 年
2. 岡田浩一, 林宏樹, 他. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018, p122-123, 東京医学社, 2018 年
3. 今井圓裕, 林宏樹, 他. 腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第 7 版, 今井圓裕 編著, p175-180, 診断と治療社, 2015 年

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：湯澤 由紀夫

ローマ字氏名：Yuzawa Yukio

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部腎臓内科学

職名：教授
研究者番号（8桁）：00191479

研究分担者氏名：西村 邦宏
ローマ字氏名：Nishimura Kunihiro
所属研究機関名：国立研究開発法人国立循環器病研究センター
部局名：，研究開発基盤センター
職名：部長
研究者番号（8桁）：70397834

研究分担者氏名：小杉 智規
ローマ字氏名：Kosugi Tomoki
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：大学院医学系研究科 病態内科学 腎臓内科
職名：講師
研究者番号（8桁）：90584681

(2)研究協力者

研究協力者氏名：丸山 彰一
ローマ字氏名：Maruyama Shoichi

研究協力者氏名：杉山 大典
ローマ字氏名：Sugiyama Daisuke

※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。