

論 文 内 容 要 旨

題目 Effects of the Addition of Eicosapentaenoic Acid to Strong Statin Therapy on Inflammatory Cytokines and Coronary Plaque Components Assessed by Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound

(ストロングスタチン療法へのエイコサペンタエン酸追加投与による炎症性サイトカイン及び血管内超音波 Integrated Backscatter 法を用いた冠動脈プラーク組織性状への効果の検討)

著者 Toshiyuki Niki, Tetsuzo Wakatsuki, Koji Yamaguchi, Yoshio Taketani, Hiroyasu Oeduka, Kenya Kusunose, Takayuki Ise, Takashi Iwase, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Masataka Sata

平成 28 年発行 Circulation Journal に掲載予定

内容要旨

【背景】魚油に多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸である eicosapentaenoic acid (EPA) は抗動脈硬化作用を持つことが知られており、多くの臨床研究でも EPA の低摂取と冠動脈疾患死との関連が示されている。本邦で行われた大規模臨床試験 (Japan EPA Lipid Intervention Study: JELIS) においては、脂質異常症患者に対しスタチン治療に EPA を追加することで冠動脈イベントの発生を抑制することが示された。機序として EPA の中性脂肪低下、抗不整脈、血小板凝集抑制、血管内皮機能改善、抗炎症、血圧低下などの作用が想定されているが、冠動脈プラークの組織性状変化や冠動脈硬化局所の炎症反応に与える影響は知られていない。本研究では、強力スタチン療法に追加投与した EPA の冠動脈硬化に対する効果を血管内超音波 Integrated Backscatter 法 (IB-IVUS) 及び局所の炎症性サイトカインの測定により評価した。

【方法・結果】2009 年 5 月から 2014 年 11 月までに当院を受診した患者で、脂質異常症に対し strong スタチンを 6 カ月以上内服しており、かつベアメタルステントを植え込み予定の安定狭心症患者 95 例を EPA 1800mg/day 投与群 (EPA 群: 48 例) と非投与群 (対照群: 47 例) に無作為に割り付けし、ベアメタルステント植え込み術施行時に、冠静脈洞・末梢静脈からの採血、及び治療対象外の冠動脈プラークの IB-IVUS 観察を行い、局所の炎症性サイトカイン、冠動脈プラークの組織性状を評価した。6 カ月後の慢性期造影時にも同様の観察を行

様式 (8)

い EPA 追加投与前後で比較検討した。両群で EPA 投与前における患者背景因子には有意差を認めなかった。6 カ月後において、EPA 群では冠動脈プラーク脂質成分の有意な減少 ($18.5 \pm 1.3 \rightarrow 15.0 \pm 1.5 \text{mm}^3$, $P=0.007$) および線維成分の有意な増加 ($22.9 \pm 0.8 \rightarrow 25.6 \pm 1.1 \text{mm}^3$, $P=0.01$) を認めた。

炎症性サイトカインは、EPA 投与群において pentraxin3 (PTX3) ($3.3 \pm 2.1 \rightarrow 2.6 \pm 1.2 \text{ng/ml}$, $P=0.015$) と monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ($120.4 \pm 26.2 \rightarrow 110.2 \pm 26.8 \text{pg/ml}$, $P=0.008$) の有意な減少を認めた。また EPA 群においては、これらの炎症性サイトカイン変化量と冠動脈プラーク内の脂質成分変化量の間有意な正の相関を認めた (PTX3; $r=0.366$, $p=0.04$, MCP-1; $r=0.459$, $p=0.01$)。

【結論】 Strong スタチンを内服中の脂質異常患者において、EPA の追加投与による有意な冠動脈プラーク内脂質成分の減少、線維成分の増加、及び局所の炎症性サイトカインの減少が示された。Strong スタチン療法への更なる EPA の追加投与は冠動脈プラークの安定化ならびに冠動脈局所炎症反応の改善と関連があることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1269 号	氏 名	仁木 敏之
審査委員	主査 北川 哲也 副査 赤池 雅史 副査 阪上 浩		

題目 Effects of the Addition of Eicosapentaenoic Acid to Strong Statin Therapy on Inflammatory Cytokines and Coronary Plaque Components Assessed by Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound
 (ストロングスタチン療法へのエイコサペンタエン酸追加投与による炎症性サイトカイン及び血管内超音波 Integrated Backscatter 法を用いた冠動脈プラーク組織性状への効果の検討)

著者 Toshiyuki Niki, Tetsuzo Wakatsuki, Koji Yamaguchi, Yoshio Taketani, Hiroyasu Oeduka, Kenya Kusunose, Takayuki Ise, Takashi Iwase, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Masataka Sata
 平成 28 年 1 月 25 日発行 Circulation Journal 第 80 巻第 2 号
 450 ページから 460 ページに掲載予定
 (主任教授 佐田 政隆)

要旨 魚油に多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸である eicosapentaenoic acid (EPA) は抗動脈硬化作用を持つことが知られており、多くの臨床研究でも EPA の低摂取と冠動脈疾患死との関連が示されている。機序として EPA の中性脂肪低下、抗不整脈、血小板凝集抑制、血管内皮機能改善、抗炎症、血圧低下などの作用が想定されているが、冠動脈プラークの組織性状変化や冠動脈硬化局所の炎症反応に与える影響は知られていない。

そこで本研究では、ストロングスタチン療法に追加投与した

EPA の冠動脈硬化に対する効果を血管内超音波 Integrated Backscatter 法 (IB-IVUS) 及び局所の炎症性サイトカインの測定により評価した。

2009年5月から2014年11月までに徳島大学病院を受診した患者で、脂質異常症に対しストロングスタチンを6カ月以上内服しており、かつベアメタルステントを植え込み予定の安定狭心症患者95例をEPA 1800mg/day 投与群 (EPA 群: 48例) と非投与群 (対照群: 47例) に無作為に割り付けし、ベアメタルステント植え込み術施行時に、冠静脈洞と末梢静脈から採血して、局所の炎症性サイトカインを測定した。また、治療対象外の冠動脈プラークのIB-IVUS観察を行い、冠動脈プラークの組織性状を評価した。6カ月後の造影時にも同様の観察を行いEPA追加投与前後で比較検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 両群でEPA投与前における患者背景因子には有意差を認めなかった。
- 2) 6カ月後において、EPA群では冠動脈プラーク脂質成分の有意な減少および線維成分の有意な増加を認めた。
- 3) 炎症性サイトカインは、EPA投与群において pentraxin 3 と monocyte chemoattractant protein-1 の有意な減少を認めた。
- 4) EPA群においては、これらの炎症性サイトカイン変化量と冠動脈プラーク内の脂質成分変化量の間には有意な正の相関を認めた。

以上より、ストロングスタチン療法へのEPAの追加投与は更なる冠動脈プラークの安定化ならびに冠動脈局所炎症反応の改善と関連があることが示唆され、臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。