

魚油(フィッシュオイル)は補助人工心臓治療中の消化管出血を予防できるか?

シカゴ大学循環器内科

今村 輝彦

Teruhiko IMAMURA



1. 目的

補助人工心臓治療中の消化管出血は、いまだ克服されていない治療抵抗性の合併症である。当初は抗凝固薬による易出血性が主な原因であると考えられていたが、近年、アンジオポエチン2をはじめとする血管新生関連因子の活性化による消化管壁における動静脈奇形の形成や、腸内細菌叢の変化などが複雑に絡み合った病態であることが判明してきた¹⁾。

一方、魚油は健康食としてだけでなく医療用薬品としても着目されており、近年は血管新生関連因子を抑制して発癌を予防するという研究や、腸内細菌叢に働いて消化管環境の安定化に寄与するという報告がある²⁾。

我々は、魚油から精製されたオメガ-3を投与した患者を、投与していない患者と後ろ向きに比較することで、消化管出血の発生やその頻度に関してオメガ-3が高い有効性をもつことを示した(後述)³⁾。

本研究ではこれらの結果を踏まえて、前向き研究として、補助人工心臓治療中の患者をオメガ-3投与群とコントロール群とに割り付け、血管新生関連因子、腸内細菌叢の組成、消化管出血の程度と頻度を比較することで、オメガ-3の消化管出血抑制効果を検討した。

2. 方法

統計的妥当性と実現可能性から算出された値として、2年間で120人の補助人工心臓治療患者を対象とする。術後3ヶ月間の観察期に、消化管出血を1度でも認めた群を2次

予防群、認めない群を1次予防群とする(図1)。両群ともに非盲見ランダム化割り付けを行い、4 g/dayのオメガ-3を投与する群と非投与群とに割り付ける。

エントリー時、3ヶ月、6ヶ月時にBio-Plexを用いて患者の血漿から血管新生関連因子を、同時期に患者の便検査をstool sampling kit (UBioCollective, Denver, CO, USA)を用いて行い、腸内細菌叢組成を解析する。6ヶ月間の観察期間中の死亡、消化管出血の発生を調べて、両群で比較する。

3. 結果

先行研究として、後ろ向きにオメガ-3を投与した患者30人と非投与患者136人の臨床結果を比較した(図2)³⁾。消化管出血回避率、消化管出血発生率、いずれもオメガ-3の有効性を支持する結果であり、患者背景を一致させたサブ解析でも同様の結果が得られた。前向き研究に対する倫理委員会の承認は得られ、現在、患者エントリーが開始されたところである。

4. まとめ

補助人工心臓治療中の消化管出血に対して、オメガ-3の予防効果を後ろ向きに証明した。前向きランダム化研究を計画し、現在(2019年5月)遂行中である。

5. 独創性

オメガ-3を消化管出血の予防薬として着目している研究は、いかなる分野においても皆無である。後ろ向き研究ではすでにオメガ-3の効果を立証しており、この前向き研究では血管新生関連因子や腸内細菌叢との関連に関しても研究する点に大きな意義がある。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

■ 著者連絡先

シカゴ大学循環器内科

(5841 S Maryland Avenue Chicago IL 60637, USA)

E-mail. te.imamu@gmail.com

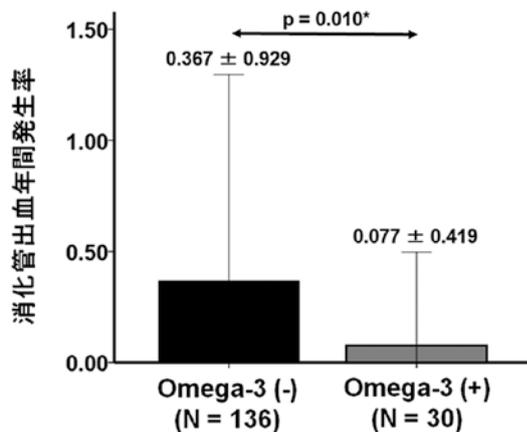


図1 補助人工心臓治療中の消化管出血年間発生率の比較
オメガ-3投与群で有意に消化管出血発生率が低下している（文献3から許可を得て転載）。
* $p < 0.05$ Mann-Whitney U test

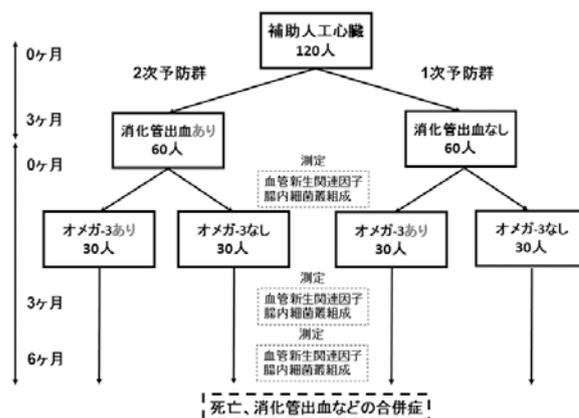


図2 前向きランダム化割り付け試験の概要
補助人工心臓植込み患者を観察期間中の消化管出血の有無で1次予防群と2次予防群とに分けて、さらにそれぞれに対してオメガ-3投与群と非投与群にランダム化割り付けを行い、6ヶ月間観察を行う。

文 献

- 1) Tabit CE, Chen P, Kim GH, et al: Elevated angiopoietin-2 level in patients with continuous-flow left ventricular assist devices leads to altered angiogenesis and is associated with higher nonsurgical bleeding. *Circulation* **134**: 141-52, 2016
- 2) Wang W, Zhu J, Lyu F, et al: ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and

cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* **113-115**: 13-20, 2014

- 3) Imamura T, Nguyen A, Rodgers D, et al: Omega-3 therapy is associated with reduced gastrointestinal bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* **11**: e005082, 2018