

Fish-Oil Supplementation and Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis

血液透析患者における魚油サプリメント補充療法と心血管イベント

Charmaine E. Lok, Michael Farkouh, Brenda R. Hemmelgarn, et al.

N Engl J Med. 2026;394:128-137. doi: 10.1056/NEJMoa2513032.

背景:

心血管疾患は、維持血液透析を受けている患者の主要な死亡原因であるが、有効な予防治療は限られている。n-3 多価不飽和脂肪酸、特にイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)の補充は一般集団では心血管保護効果を有する可能性が示されているが、血液透析患者における有効性は明らかではない。

方法:

カナダおよびオーストラリアの 26 施設で実施された二重盲検・無作為化・プラセボ対照試験において、維持血液透析を受けている成人患者を、魚油群(n-3 多価不飽和脂肪酸 4 g/日[EPA 1.6g、DHA 0.8g を含む])またはコーン油プラセボ群に無作為に割り付けた。

主要評価項目は、以下を含む重篤な心血管イベントの複合エンドポイントとした。突然死および非突然性心臓死/致死性・非致死性心筋梗塞/切断を要する末梢動脈疾患/致死性・非致死性脳卒中 副次評価項目には、主要評価項目に非心血管死を加えた複合エンドポイント、主要評価項目を構成する各イベント、および初回心血管イベントまたは全死亡を含めた。

結果:

2013 年 11 月 28 日から 2019 年 7 月 22 日までに計 1,228 例が無作為化され、610 例が魚油群、618 例がプラセボ群に割り付けられた。3.5 年間の追跡期間中、重篤な心血管イベントの発生率は魚油群で有意に低く(0.31 vs. 0.61/1000 患者日、HR 0.57、95% CI 0.47–0.70、 $P<0.001$)、非心血管死を含めた拡大複合エンドポイントについても魚油群で有意な低下が認められた(HR 0.77、95% CI 0.65–0.90)。各構成イベントについても一貫したリスク低下が認められ、心臓死(HR 0.55、95% CI 0.40–0.75)、致死性・非致死性心筋梗塞(HR 0.56、95% CI 0.40–0.80)、切断を要する末梢動脈疾患(HR 0.57、95% CI 0.38–0.86)、致死性・非致死性脳卒中(HR 0.37、95% CI 0.18–0.76)、ならびに初回心血管イベントまたは全死亡(HR 0.73、95% CI 0.61–0.87)のいずれにおいても魚油群がプラセボ群を上回る成績を示した。また、試験薬の服薬遵守率および有害事象の発生率には両群間で大きな差は認められなかった。

結語:

維持血液透析患者において、n-3 脂肪酸(魚油)補充療法は、プラセボと比較して重篤な心血管イベントの発生率を有意に低下させた。(PISCES Clinical Trials, ISRCTN00691795)

維持血液透析患者は通常の集団よりも心血管イベントの発症率が高く、北米や欧米で年間の発症率は約 15-20%、日本においても約 7.5%程度と報告されている。[Kidney Int Rep. 2019;4:864-872.] スタチン製剤は心血管イベント及び心血管死を低下させることが証明され、高リスクな 1 次予防、2 次予防の患者に対しては Key drug として日常診療で幅広く使用されている。[Lancet. 2010;376:1670-1681.] [JAMA. 2022;328:754-771.] しかし一方で、維持血液透析患者における心血管死低下への寄与は十分に証明されていない。[Ann Intern Med. 2012;157:263-275.]

スタチン製剤ですら有効な効果が見せなかった維持血液透析患者という集団において、魚油サプリメントの一種である n-3 脂肪酸を投与することにより、全死亡を含めた心血管イベントを低下させたという今回の研究結果は非常にインパクトが強いと考える。

以前より n-3 脂肪酸の心血管イベントへの効果は注目されており、REDUCED-IT clinical trials では冠動脈疾患がある High risk な集団において、スタチン投与に追加した EPA 4g の投与はプラセボ群と比較して、複合心血管イベントを有意に低下させる結果(HR 0.75 (95%CI 0.68-0.83), $P < 0.001$)となり残余リスクへの介入という点でも注目を集めた。[N Engl J Med. 2019;380:11-22.] 一方で、類似の集団を対象にして行われた STRENGTH clinical trials では EPA/DHA の混合製剤 4g の投与はプラセボ群と比較して複合心血管イベントを減らす結果とならなかった。(HR 0.99 (95%CI 0.90-1.09), $P = 0.84$) [JAMA. 2020;324:2268-2280.] これら結果の食い違いに関しては、純度の高い EPA が望ましいという意見やプラセボ群の違い(ミネラルオイルの有害性)など様々な理由が推測されているが、n-3 脂肪酸の有効性については十分に確立されたものとはなっていなかった。

これらの背景がある中で行われた PISCES clinical trials では、特にリスクの高い集団であり維持血液透析患者において、n-3 脂肪酸はプラセボ群と比較して心血管イベントのリスクを有意に低減させる結果が示唆されることとなった。PISCES clinical trials が行われる背景ともなった、FISH clinical trials においても維持血液透析患者における心血管イベントを低減させたという報告があり、一貫している結果と考える。しかし、この試験の主要評価項目は人工血管シャントの閉塞の有無であり、心血管イベントは副次評価項目として設定されていた。[JAMA. 2012;307:1809-1816.]

現状において、維持血液透析患者に対して n-3 脂肪酸をルーチンに使用するかに関しては未だ議論が分かれるところであるが、Fish-Oil Supplementation という比較的有害とはなりにくいと考えられる、安価な製剤の投与に関しては許容されうるかもしれない。[N Engl J Med. 2026;394:193-194.] しかし、現状のガイドライン上ではこれら集団に対する積極的な推奨はされていない。今後、さらに独立した RCT によりこれら維持血液透析患者に対する n-3 脂肪酸の有効性が検証され、これら High risk な集団の心血管イベントへの低下に繋がることが期待される。

立石 和也