**Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1β, Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy**

動脈硬化関連バイオマーカーに与えるEPAおよび鉱油の影響：REDUCE-IT試験サブ解析

―　EPAは本当に心血管イベントリスクを低下させるのか？　―

Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Tardif JC, Ballantyne CM, Mason RP, Bhatt DL. Circulation. 2022. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410.

**背景：**REDUCE-IT試験では、心血管疾患を有する、もしくは糖尿病と他のリスク因子を合併する患者におけるイコサペント酸エチル（EPA）の使用が、プラセボ（鉱油）と比較して25%の相対的な心血管イベントリスク低下をもたらした。しかしその機序は明確でない。今回の論文では、REDUCE-IT試験におけるグループ割付による、動脈硬化に関連するバイオマーカーへの影響を検討した。

**方法：**ベースライン、12か月、24か月、および試験終了時において、血清中のinterleukin (IL)-1β、IL-6、高感度CRP、酸化LDLコレステロール、ホモシステイン、リポプロテイン(a)、リポタンパク質関連ホスホリパーゼA2などが測定された。REDUCE-IT試験の参加者は、中性脂肪 >135 mg/dlかつ<500 mg/dlを満たす患者であり、EPA 4 g/日もしくはプラセボ（鉱油）群に無作為割付された。

**結果：**ベースラインにおいて、上記のバイオマーカーは2群間でいずれも同等のレベルであった。鉱油群に割り付けられた患者では、動脈硬化に関連する各バイオマーカーが経時的に上昇した。イコサペント酸エチル群では、各バイオマーカーはほとんど変化しなかった。結果として、高感度CRPで38.5%、IL-1βで48.7%など、動脈硬化関連マーカーは（鉱油群での上昇によって）2群間に有意差を生じた。LDLコレステロール値も、EPA群では12か月後に－1.2%であったのに対して、鉱油群では10.9%増加した。

**結論：**REDUCE-IT試験において、EPAは動脈硬化関連バイオマーカーにほとんど影響しなかったのに対し、鉱油群ではその上昇がみられた。REDUCE-IT試験で観察されたEPAによる臨床イベント減少効果は、不確実である。

**コメント：**REDUCE-IT試験はEPAの心血管イベント抑制効果を示した大規模臨床試験であるが [N Engl J Med. 2019;380:11-22]、直後に発表されたSTRENGTH試験では、ほとんど同様の研究デザインであるにも関わらずEPAの有意なベネフィットが示されなかった [JAMA. 2020;324:2268-80]。REDUCE-IT試験のEPA群、STRENGTH試験の介入群（EPA＋DHA）およびプラセボ群（コーン油）のイベント発生率が同等で、REDUCE-IT試験のプラセボ群（鉱油）でのみリスクが高かったことから、REDUCE-IT試験はEPAのイベント低減効果をみているのではなく、鉱油によるリスク上昇を観察しているものであると一部から批判的に評価されていた [Eur Heart J. 2021;42:4807-17]。REDUCE-IT試験の著者らは当初これに反論していたが [Eur Heart J Suppl. 2020;22:J34-48]、今回の論文において自らREDUCE-IT試験の結果（EPAの効果）に疑義を投げかけた。なお今回の論文の筆頭著者が、動脈硬化の炎症仮説を治療介入によって証明したCANTOS試験の主任研究者であるPaul Ridker氏であることも興味深い。Ridker氏はSTRENGTH試験の共著者であったが、REDUCE-IT試験のoriginal paperにおける共著者ではなかった。臨床研究の結果を評価する際には慎重に解釈する必要があるとともに、結果をもたらす機序やその研究を取り巻く状況にも留意されたい。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

齋藤 佑一