

# 論文要旨

Effects of a fish-based diet and administration of pure eicosapentaenoic acid  
on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with cardiovascular risk factors

福岡 嘉弘

## 【序論および目的】

心血管イベントのサロゲートマーカーとして脈波伝播速度 brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV)がある。また、心血管疾患のリスク因子として血中の多価不飽和脂肪酸(PUFA)濃度やそのバランス(エイコサペンタエン酸とアラキドンサンの比: EPA/AA)が注目されている。

厚生労働省より策定された EPA 及び DHA の推奨 1 日摂取量は健常人において 1g となっている。また、JELIS 試験で高純度 EPA 製剤が冠動脈イベントを抑制することが示され、2 次予防サブ解析では、冠動脈インターベンションを施行した心筋梗塞既往の高リスク例において、再発が 41%有意に抑制され、2012 年日本動脈硬化学会ガイドラインで高リスク脂質異常患者への高純度 EPA 追加が有用とされている。本研究では動脈硬化性疾患患者の baPWV および血中 PUFA 濃度から魚食療法 (fish-based diet)、高純度 EPA 投与の意義を検討した。

## 【材料および方法】

対象は冠動脈危険因子を有する外来患者連続(n=191)。除外基準は、末梢血管疾患、大動脈瘤、大動脈解離、心房細動、喫煙とした。

冠動脈疾患群(CAD 群)と非冠動脈疾患群(non-CAD 群)に分け、更に non-CAD 群を major risk factor (加齢 $\geq$ 45 歳、女性 $\geq$ 55、高血圧症、糖尿病、低 HDL 血症または高 TG 血症)を 3 つ以上もつ high-risk 群と 2 つ以下の low-risk 群に分けた。

baPWV (BP-203RPE II form PWV/ABI; Omron Healthcare Japan 使用)、血中 PUFA 濃度を測定し、栄養士による fish based diet 6 ヶ月後に再検した。

fish based diet による baPWV の変化量( $\Delta$ baPWV)を、increased baPWV 群( $\Delta$ baPWV $>$ 0 cm/s)と decreased baPWV 群( $\Delta$ baPWV $\leq$ 0cm/s)に分け、 $\Delta$ baPWV $>$ 0 と  $\Delta$ baPWV $\leq$ 0 の 2 群間、また low-risk、high-risk、CAD の 3 群間で背景因子を比較検討した。

fish based diet 後、2012 年日本動脈硬化学会ガイドラインに基づき適応を検討した高リスク脂質異常(主に CAD 伴う)患者に高純度 EPA1800mg/day を 6 ヶ月投与し baPWV、血中 PUFA 濃度を測定した。データは平均値 $\pm$ 標準偏差もしくは患者数で表した。2 群のデータの比較には対応のない Student の t 検定もしくは対応のある Student の t 検定を行った。3 群の比較には  $\chi^2$  検定もしくは一元配置分散分析後、Bonferroni の多重比較検定を行った。また、食事療法後の PWV の増加に関するリスク因子を決定するためにステップワイズロジスティック回帰分析を行った。なお、有意水準は両側 5%未満とした。

## 【結果】

fish-based diet により血中 EPA 濃度および EPA/AA は有意に上昇 (EPA; 63.9 $\pm$ 31.2 $\rightarrow$ 89.2 $\pm$ 64.1  $\mu$ g/mL, EPA/AA 比; 0.38 $\pm$ 0.18 $\rightarrow$ 0.53 $\pm$ 0.40,  $p=0.0232$ )、baPWV に有意な変化はなかった (1824 $\pm$ 366 $\rightarrow$ 1815 $\pm$ 354cm/s,  $p=0.4991$ )。  $\Delta$ baPWV $>$ 0(n=92)は  $\Delta$ baPWV $\leq$ 0(n=99)に比し、年齢、baPWV が低く、low-risk 率が低く (年齢; 68.1 $\pm$ 10.6 vs. 72.3 $\pm$ 9.8 years,  $p=0.0050$ , baPWV; 1732 $\pm$ 309 vs. 1909 $\pm$ 395 cm/s,  $p=0.0007$ , low-risk 率; 47.8 vs. 62.6%,  $p=0.0397$ ), HbA1c,

CAD 率が高く (HbA1c;  $5.6 \pm 0.6$  vs.  $5.4 \pm 0.4$  %,  $p=0.0477$ , CAD 率;  $41.3$  vs  $24.2$ %,  $p=0.0119$  ).  
 $\Delta$ baPWV の規定因子は収縮期血圧変化( $\Delta$ SBP), CAD であった( $\Delta$ SBP; Odds ratio= $1.056$ ,  $p=0.0003$ , CAD; Odds ratio= $2.040$ ,  $p=0.0436$ ).

$\Delta$ baPWV は 3 群間で有意差を認めた (low-risk 群  $n=106$  :  $-35 \pm 164$ 、high-risk 群  $n=23$  :  $-14 \pm 190$ , CAD 群  $n=62$  :  $39 \pm 164$ cm/s,  $p=0.0071$  for trend) .

CAD 群で low-risk 群に比して statin 内服率は高く (CAD 群;  $79.0\%$  vs. low-risk 群;  $29.2\%$ ,  $p<0.0001$ ), LDL-C は CAD 群で high-risk 群や low-risk 群に比し低値であった (CAD 群;  $87.2 \pm 20.4$  mg/dL vs. high-risk 群;  $111.0 \pm 22.6$  mg/dL, low-risk 群;  $117.1 \pm 29.4$  mg/dL,  $p<0.0001$ ). HDL-C は CAD, high-risk 群で low-risk 群に比し低値であった (CAD;  $51.0 \pm 12.7$ , high-risk;  $50.8 \pm 18.7$  vs. low-risk 群;  $64.6 \pm 17.1$ mg/dL),  $p<0.0001$ ).

Fish-based diet 後、6 ヶ月間の高純度 EPA 投与 22 例 (CAD 18 名, high risk 4 名) において血中 EPA 濃度 ( $61.2 \pm 22.4 \rightarrow 181.3 \pm 59.1$   $\mu$ g/mL,  $p<0.0001$ ), EPA/AA 比 ( $0.37 \pm 0.13 \rightarrow 1.13 \pm 0.40$ ,  $p<0.0001$ ) は著明に増加し, baPWV は有意に低下した ( $1919 \pm 314 \rightarrow 1791 \pm 290$ cm/s,  $p=0.0063$ ) .

さらなる高純度 EPA 投与の 21 例で血中 EPA/AA 比は有意に増加 (EPA/AA ratio:  $0.65 \pm 0.57$  vs.  $1.19 \pm 0.46$ ,  $p<0.001$ ), baPWV は有意に低下し ( $1968 \pm 344$  cm/s vs.  $1829 \pm 344$  cm/s,  $p=0.0061$ ) , baPWV と血中 EPA/AA 比の変化量に逆相関を認めた ( $r=-0.446$ ,  $p=0.017$ ).

#### 【結論及び考察】

$\Delta$ baPWV の規定因子の 1 つに冠動脈疾患があり, baPWV に対する low risk 患者における fish-based diet の有用性, リスクによる baPWV の進行速度 (冠動脈疾患患者で進行性が顕著) を示した.

JELIS study サブ解析では, 心血管イベントを予防するためには, 血中 EPA 濃度が  $150$   $\mu$ g/mL 以上, EPA/AA 比が  $0.75$  以上になるような EPA の投与量が必要であり, EPA/AA 比  $0.5$  未満では心血管イベントの抑制ができなかったとされる.

本研究では, そのような血中 EPA, EPA/AA レベルに fish-based diet では達せず, 高純度 EPA1800mg/day 内服で達成可能であり, 高リスク脂質異常患者における高純度 EPA1800mg/day 内服の有用性, baPWV と血中 EPA/AA 比の関連性を示した.

本邦の動脈硬化性疾患関連ガイドラインで推奨された fish-based diet や高純度 EPA の有用性をサロゲートマーカーである baPWV より示し得た.