

論文要約

医歯学総合研究科 先進治療科学 専攻

研究分野 心臓血管・高血圧内科学

氏名 福岡 嘉弘

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

脈波伝播速度に対する魚食療法，高純度エイコサペンタエン酸の効果

【序論および目的】

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) が注目されているが，その値には人種差があり，目標値は定まっていない。厚生労働省より 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，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。

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) があり，魚油や EPA 内服による baPWV の改善の報告がある。

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 ≥ 45 歳，女性 ≥ 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 (Δ baPWV) を，increased baPWV 群 (Δ baPWV > 0 cm/s) と decreased baPWV 群 (Δ baPWV ≤ 0 cm/s) に分け， Δ baPWV > 0 と Δ baPWV ≤ 0 の 2 群間，また low-risk, high-risk, CAD の 3 群間で大別し比較検討した。

更に fish based diet 後，2012 年日本動脈硬化学会ガイドラインに基づき EPA 内服適応の高リスク脂質異常 (主に CAD 伴う) 患者に高純度 EPA 1800mg/day を 6 ヶ月投与し baPWV，血中 PUFA 濃度を再検した。

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 χ^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 の増加に関係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 は有意に上昇したが (EPA; 70.3 ± 36.6 vs. $88.2 \pm 50.4 \mu\text{g/mL}$, EPA/AA 比; 0.40 ± 0.18 vs. 0.49 ± 0.27 , $p=0.001$) , baPWV に有意な変化はなかった (1824 ± 366 vs. $1815 \pm 354 \text{cm/s}$, $p=0.4991$) .

baPWV の変化別で大別すると $\Delta\text{baPWV} > 0$ ($n=92$) は $\Delta\text{baPWV} \leq 0$ ($n=99$) に比し、年齢, low-risk 率が低く (年齢; 68.1 ± 10.6 vs. 72.3 ± 9.8 years, $p=0.0050$, low-risk; 47.8 vs. 62.6% , $p=0.0397$), 一方 HbA1c, CAD 率が高かった (HbA1c; 5.6 ± 0.6 vs. $5.4 \pm 0.4\%$, $p=0.0477$, CAD 率; 41.3 vs 24.2% , $p=0.0119$) .

多変量解析では ΔbaPWV の規定因子は収縮期血圧変化 (ΔSBP) , CAD であった (ΔSBP ; Odds ratio=1.056, $p=0.0003$, CAD; Odds ratio=2.040, $p=0.0436$) .

リスク別で大別すると CAD 群は low-risk 群に比し statin 内服率が高く (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; $87.2 \pm 20.4 \text{mg/dL}$ vs. high-risk 群; $111.0 \pm 22.6 \text{mg/dL}$, low-risk 群; $117.1 \pm 29.4 \text{mg/dL}$, $p<0.0001$) . HDL-C は CAD, high-risk 群で low-risk 群に比し低値であった (CAD; 51.0 ± 12.7 , high-risk; 50.8 ± 18.7 vs. low-risk 群; $64.6 \pm 17.1 \text{mg/dL}$), $p<0.0001$) .

ΔbaPWV は 3 群間で有意差を認めた (low-risk 群 $n=106$; -35 ± 164 , high-risk 群 $n=23$; -14 ± 190 , CAD 群 $n=62$; $39 \pm 164 \text{cm/s}$, $p=0.0071$ for trend) . fish-based diet の有用性を low-risk 群で認めた (fish-based diet 前後 EPA ; 71.0 ± 40.9 vs. $88.9 \pm 51.9 \mu\text{g/mL}$, $p<0.001$, EPA/AA ratio ; 0.37 ± 0.19 vs. 0.48 ± 0.27 , $p<0.001$) .

Fish-based diet 後の 6 ヶ月間の高純度 EPA 投与 ($n=21$, CAD $n=18$, high risk $n=3$) において血中 EPA 濃度 (106.9 ± 96.7 vs. $179.9 \pm 65.7 \mu\text{g/mL}$, $p<0.01$) , EPA/AA 比 (0.65 ± 0.57 vs. 1.19 ± 0.46 , $p<0.001$) は著明に増加し, baPWV は有意に低下した (1968 ± 344 vs. $1829 \pm 344 \text{cm/s}$, $p=0.0061$) .

更なる高純度 EPA 投与 ($n=21$) で血中 EPA/AA 比は有意に増加 (EPA/AA ratio: 0.65 ± 0.57 vs. 1.19 ± 0.46 , $p<0.001$) , baPWV は有意に低下した ($1968 \pm 344 \text{cm/s}$ vs. $1829 \pm 344 \text{cm/s}$, $p=0.0061$) . その間の Fish-based diet, 高純度 EPA 投与での 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】

リスクによる baPWV の進行度に差がみられ, low risk で fish-based diet の有用性を示した。

心血管イベントを予防するためには、血中 EPA 濃度が $150 \mu\text{g/mL}$ 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 (JELIS study サブ解析) , 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 内服追加で達成し, 高リスク脂質異常患者での高純度 EPA1800mg/day 内服の有用性を baPWV の推移より示した。

サロゲートマーカーの推移から血中 EPA/AA の目標値としてリスク背景を考慮する必要性, 魚食療法及び薬物療法の果たす役割が示された。