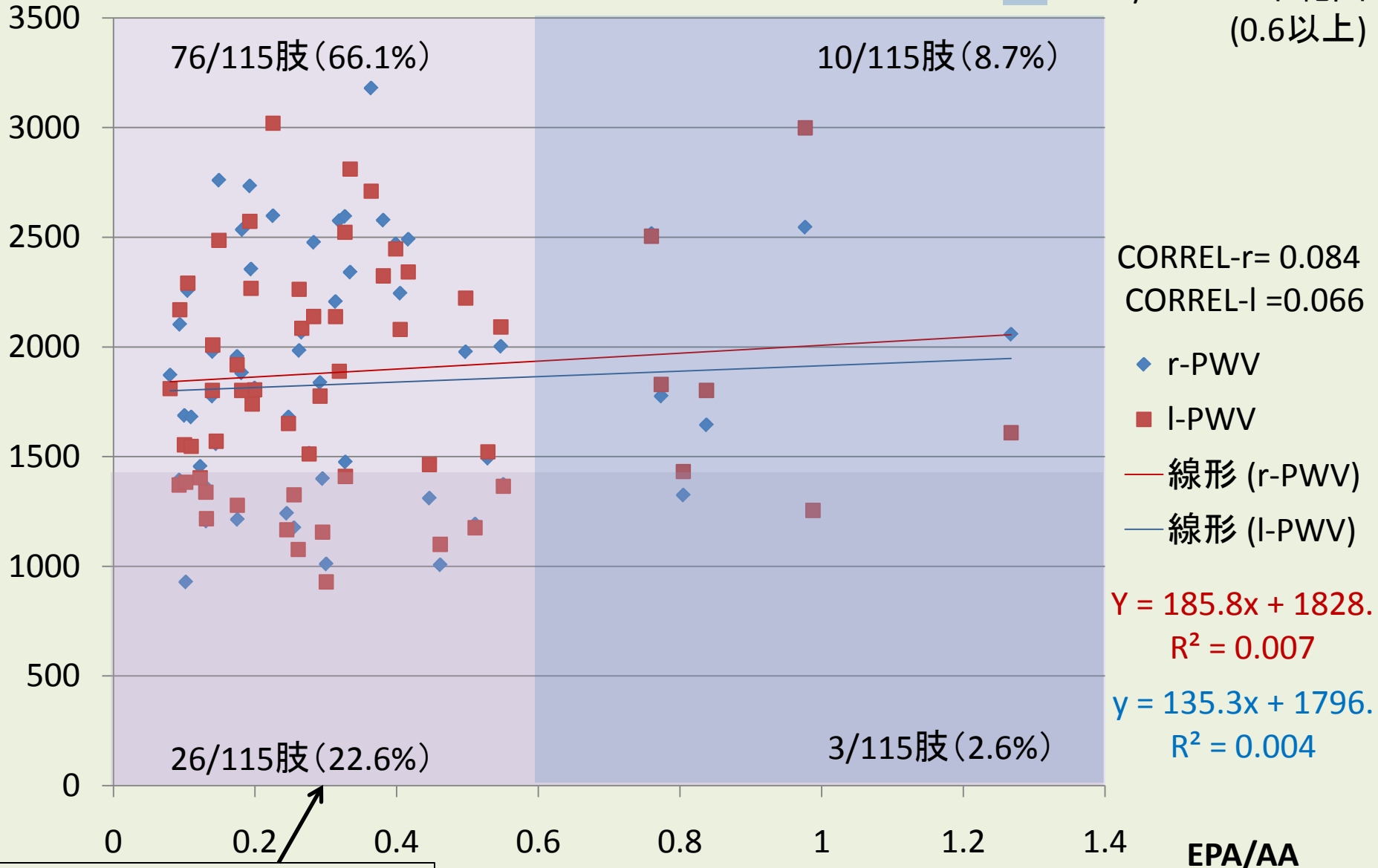


EPA/AAとPWVの関係(図1)

EPA内服(-)

- PWVの正常範囲 (1400未満)
- EPA/AAの正常範囲 (0.6以上)



EPA/AAの平均0.348±0.250

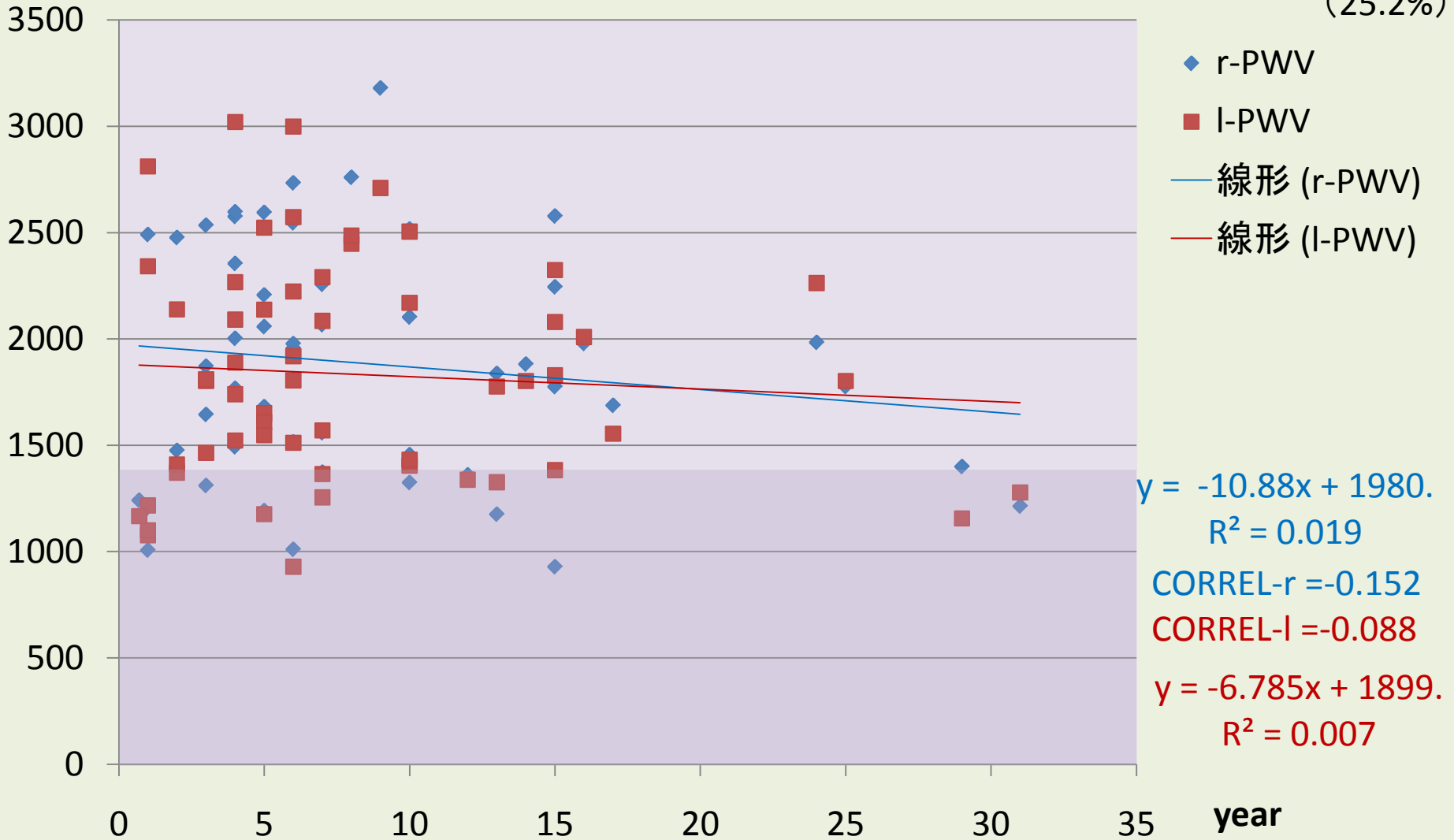
透析歴とPWVの関係(図2)

EPA内服(一)

PWVの正常範囲

PWV

PWV正常値(1400未満): 29/115肢
(25.2%)



年齢とPWVの関係(図3)

EPA内服(一)

PWVの正常範囲

PWV

3500

3000

2500

2000

1500

1000

500

0

◆ r-PWV

■ l-PWV

— 線形 (r-PWV)

— 線形 (l-PWV)

$$y = 18.17x + 761.8$$

$$R^2 = 0.249$$

$$\text{CORREL-r} = 0.499^{**}$$

$$\text{CORREL-l} = 0.567^{**}$$

$$y = 20.23x + 593.7$$

$$R^2 = 0.321$$

年齢

0

20

40

60

80

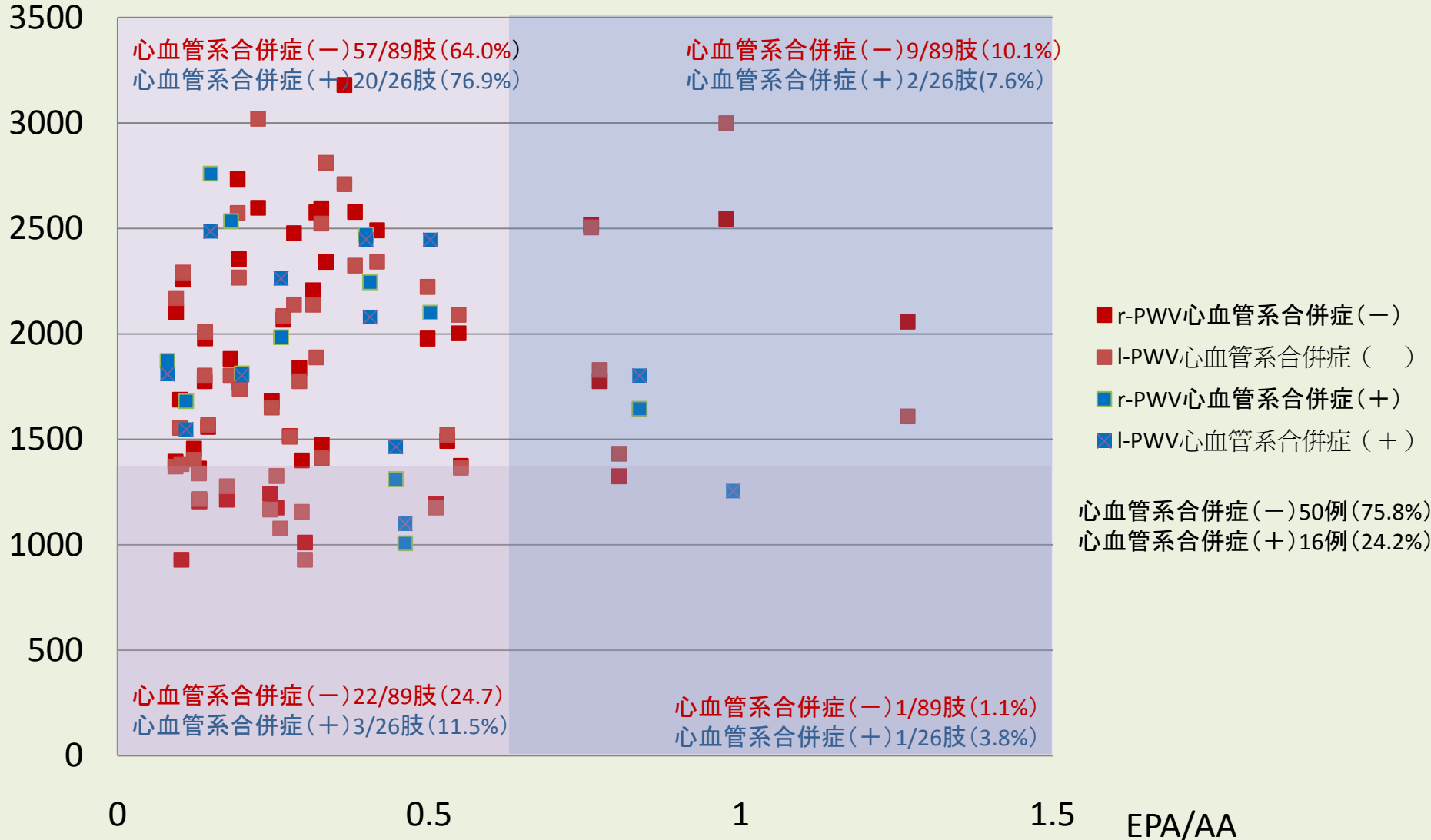
100

心血管合併症の有無によるEPA/AAとPWVの関係(図4)

EPA内服(一)

PWV

- PWVの正常範囲
- EPA/AAの正常範囲



EPA/AA とABIの関係 (図5)

EPA内服(一) 8/59症例 (13.6%)

ABIの正常範囲
EPA/AAの正常範囲

ABI

2

1.8

1.6

1.4

1.2

1.0

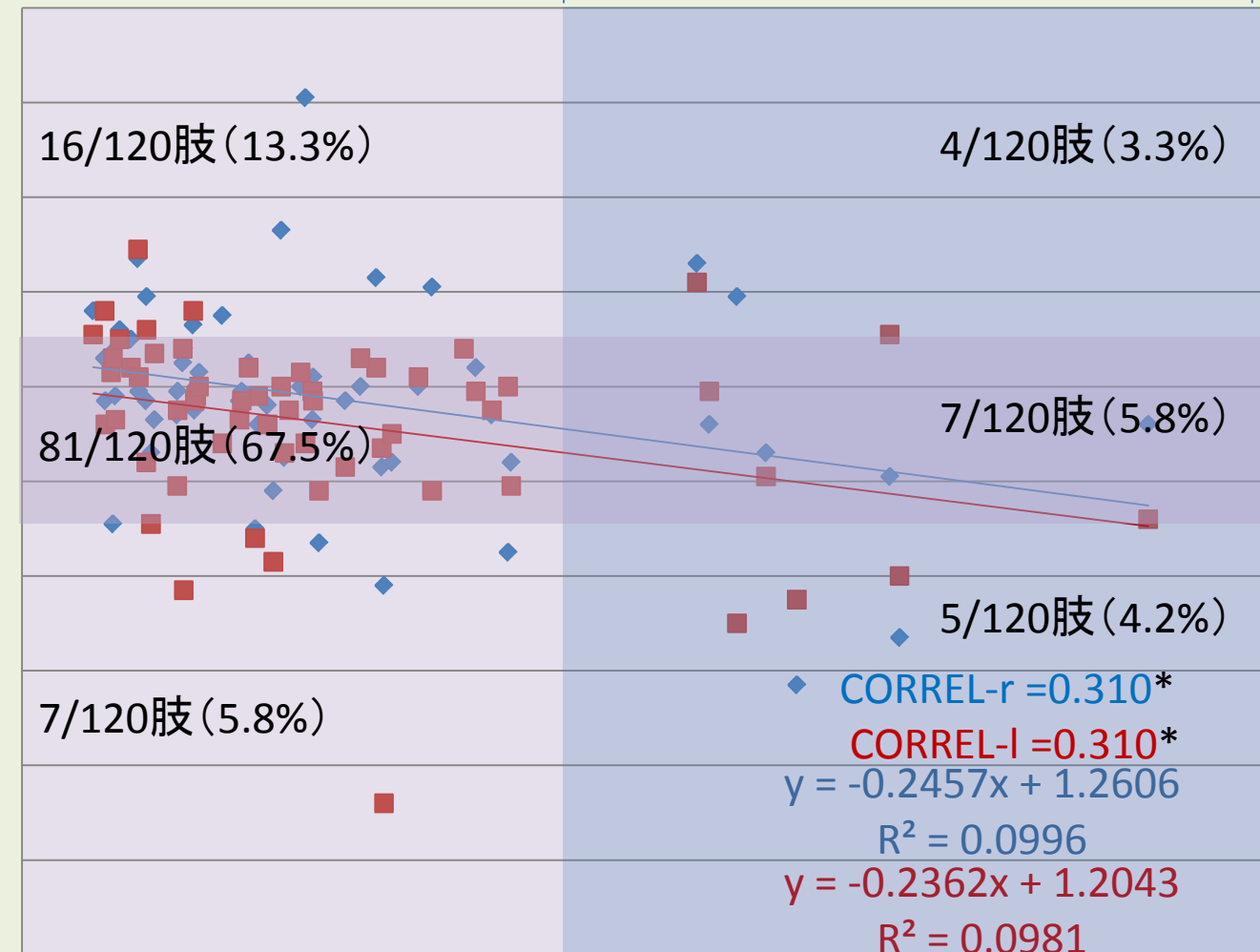
0.8

0.6

0.4

0.2

0



0

0.2

0.4

0.6

0.8

1

1.2

1.4

EPA/AA

— 線形 (r-ABI)

— 線形 (l-ABI)

◆ r-ABI

■ l-ABI

9/58 症例 (15.5%)

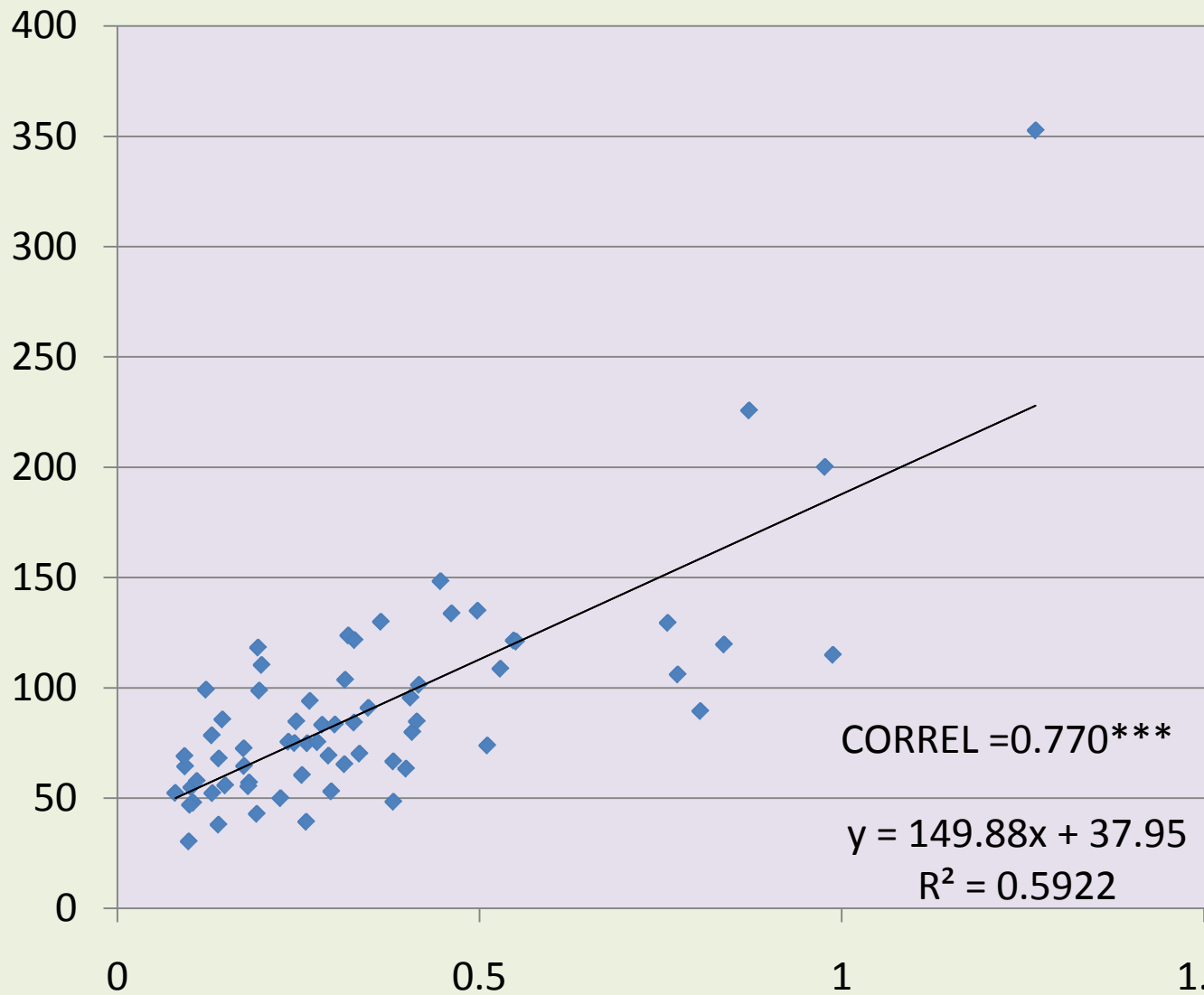
12/58 症例 (20.7%)

12/58 症例 (20.7%)

EPA/AAとDHAの関係(図6)

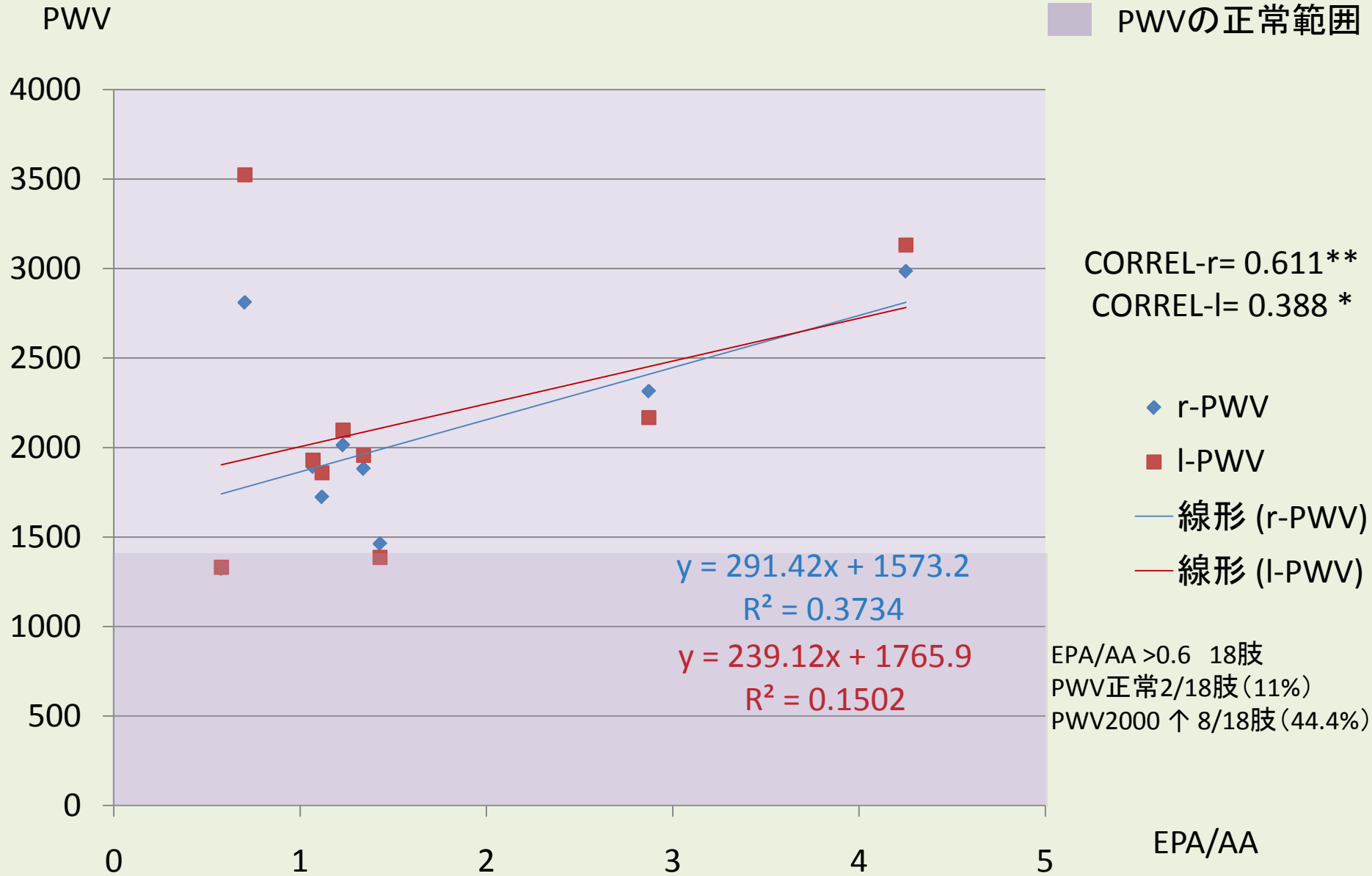
EPA内服(一)

DHA

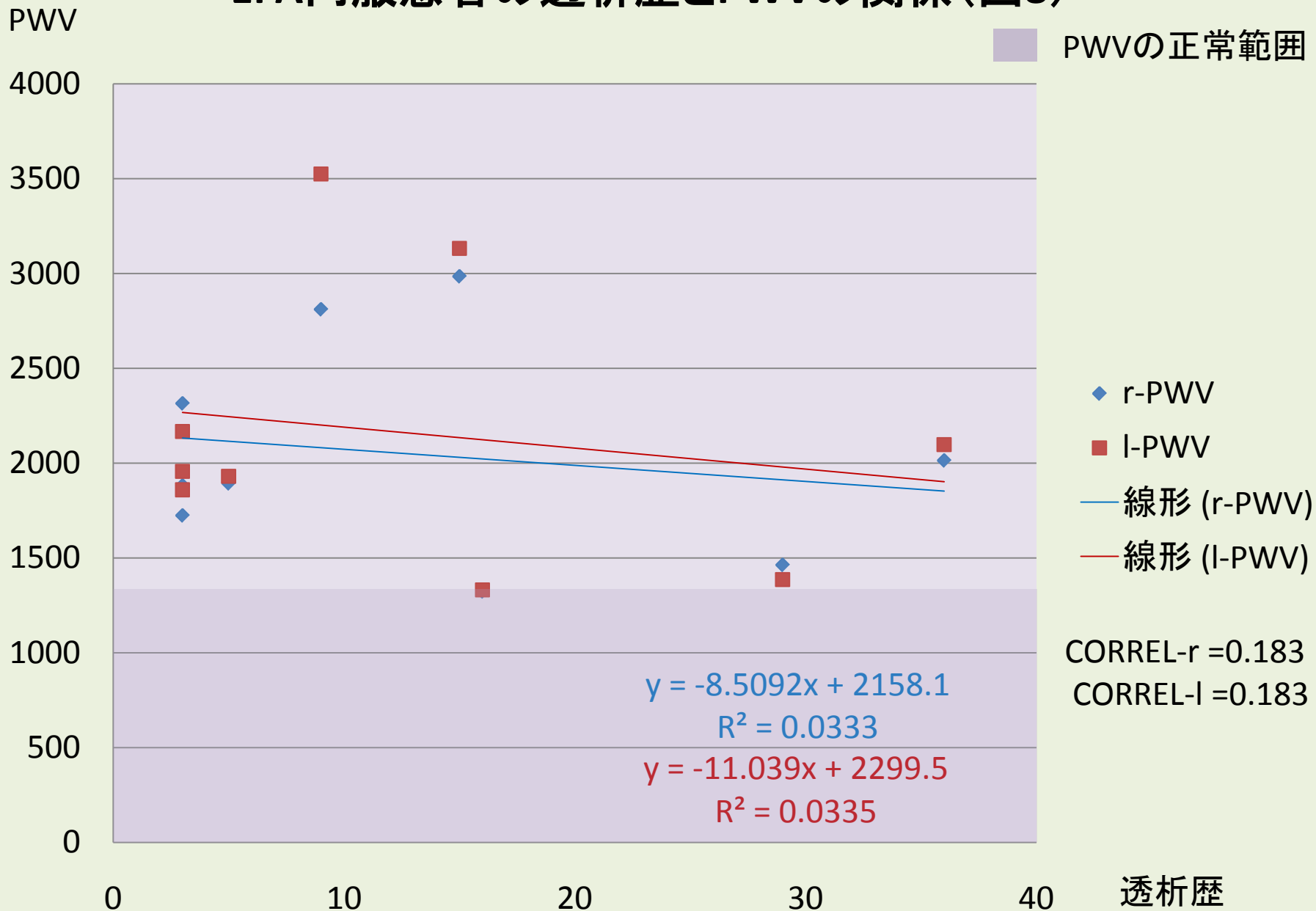


◆ DHAトコサヘキサエン酸
— 線形 (DHAトコサヘキサエン酸)

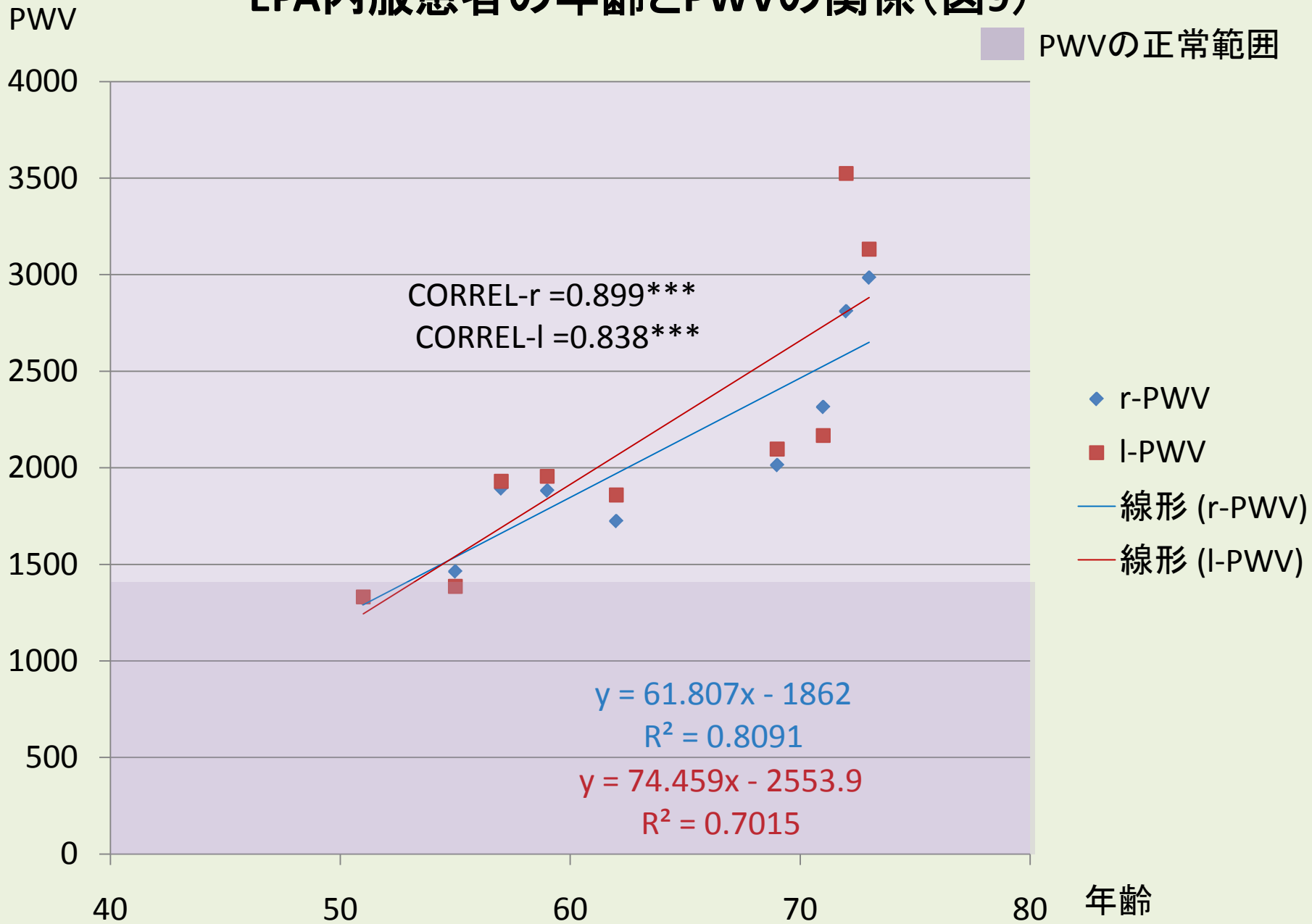
EPA内服患者のEPA/AAとPWVの関係(図7)



EPA内服患者の透析歴とPWVの関係(図8)

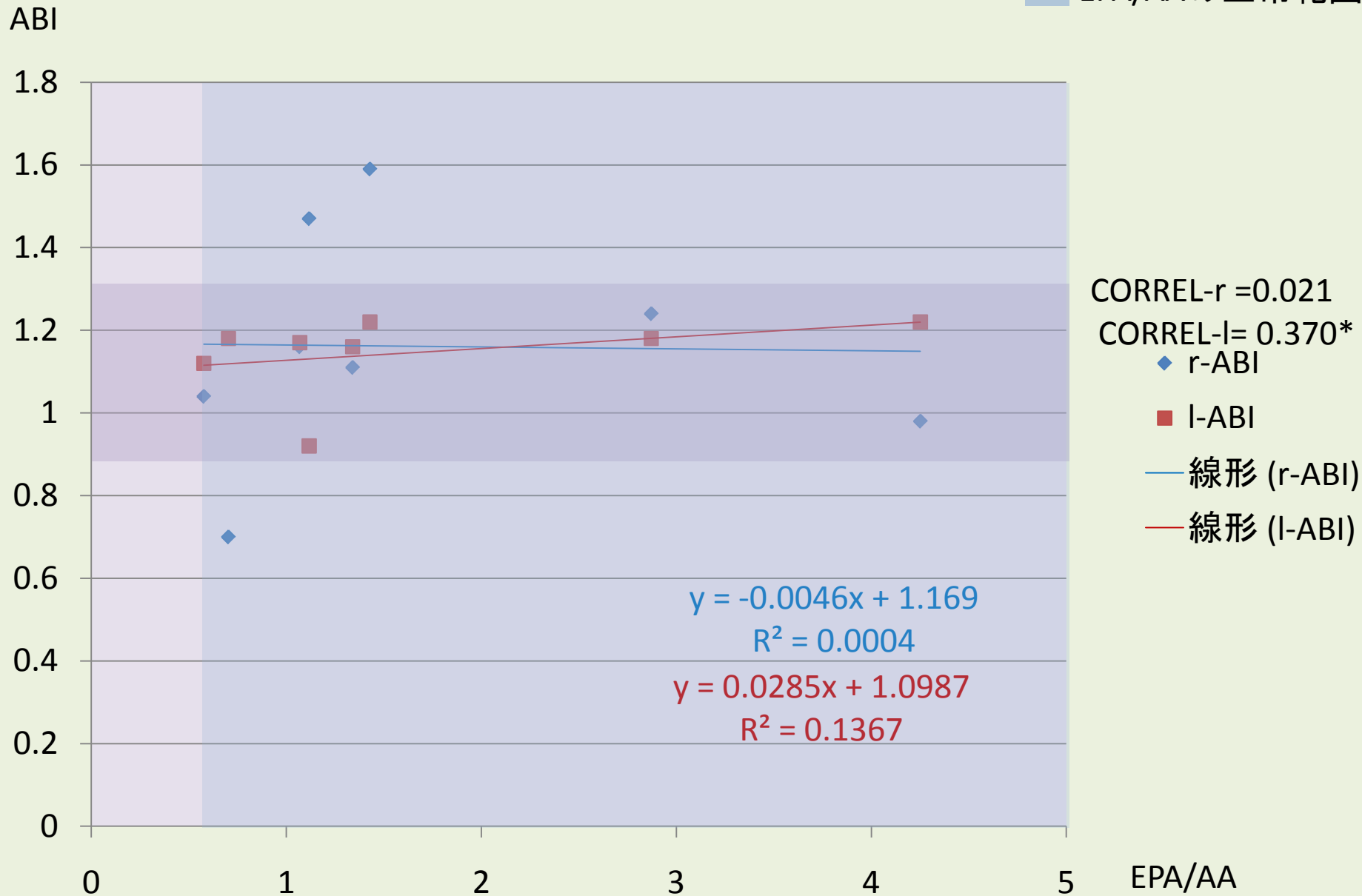


EPA内服患者の年齢とPWVの関係(図9)



EPA内服患者のEPA/AAAとABIの関係(図10)

ABIの正常範囲
EPA/AAの正常範囲



【目的】動脈硬化の進展予防効果があると言われているエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)の透析患者の摂取量について、又動脈硬化との関係について調べる。

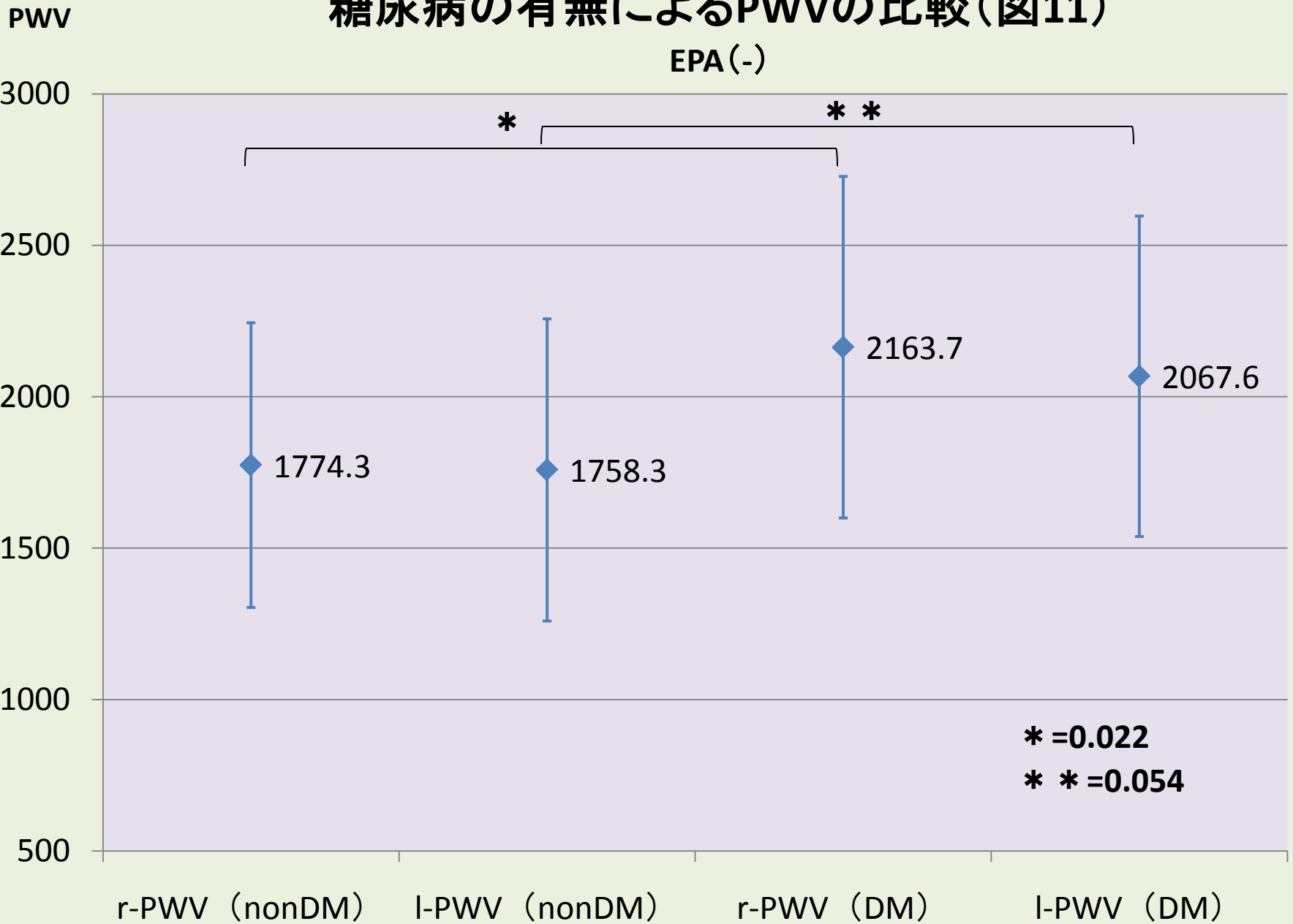
【方法】対象は当院にて透析を行っている75名(EPA内服未症例66例、内服症例9例)、男性57人、女性18人、平均年齢 61.5 ± 14.4 年、透析歴 9.0 ± 7.8 年である。透析導入疾患は慢性腎不全31例、糖尿病性腎症21例、IgA腎症7例、腎硬化症4例、先天性低形成腎1例、Alport症候群1例、多発性嚢胞腎1例であった。その脂肪酸4分画[EPA、DHA、アラキドン酸(AA)、ジホモ- γ -リノレン酸]を測定。動脈硬化の指標としてPWV、ABIを測定した。EPA/AAとPWV、透析歴とPWV、年齢とPWV、心血管系合併症の有無によるEPA/AAとPWV、EPA/AAとABIの関係についてEPA内服症例と未症例に分けてそれぞれ調べた。またEPA内服未症例のEPA/AAとDHAの関係について調べた。相関の強さをCORRELを用いて調べた。(CORREL:0~0.2相関なし、0.2~0.4やや相関あり*、0.4~0.7かなり相関あり**、0.7~1強い相関あり***)

【結果】EPA内服未症例の平均EPA/AAは 0.348 ± 0.250 であった。図1: EPA内服未症例のEPA/AAとPWVには相関はなく、EPA/AA <0.6 の低値群が88.7%と低値であった。PWV >1400 の動脈硬化群は74.8%、EPA/AA <0.6 + PWV >1400 は66.1%と多かった。図2: EPA内服未症例の透析歴とPWVに相関はなかった。最長期透析患者ではPWVが低く、PWVを低く保ったからこそ長生きしたものと考えられた。図3: 内服未症例での年齢とPWVにはかなり相関があった。図4: 心血管系合併症の有無によるEPA/AAとPWVとの相関関係は無かったが、心血管系合併症有はEPA/AA <0.6 +PWV >1400 に76.9%と集中していた。図5: EPA内服未症例のEPA/AAとABIにはやや相関があった。ABI正常例は73.3%であった。図6: EPA内服未症例のEPA/AAとDHAには強い相関があり食生活における魚の摂取量と関係があると思われた。EPA内服例は9例と少なかったが同様に調査した。EPA/AAの平均は 1.621 ± 1.185 で全例EPA/AA >0.6 であった。図7: EPA/AAとPWV、図8: 透析歴とPWV、図9: 年齢とPWV、図10: EPA/AAとABIの関係についてはEPA内服未症例と同様の傾向であった。EPA内服にもかかわらずPWV正常値は11.1%と低く、PWV >1400 は83.3%と多かった。

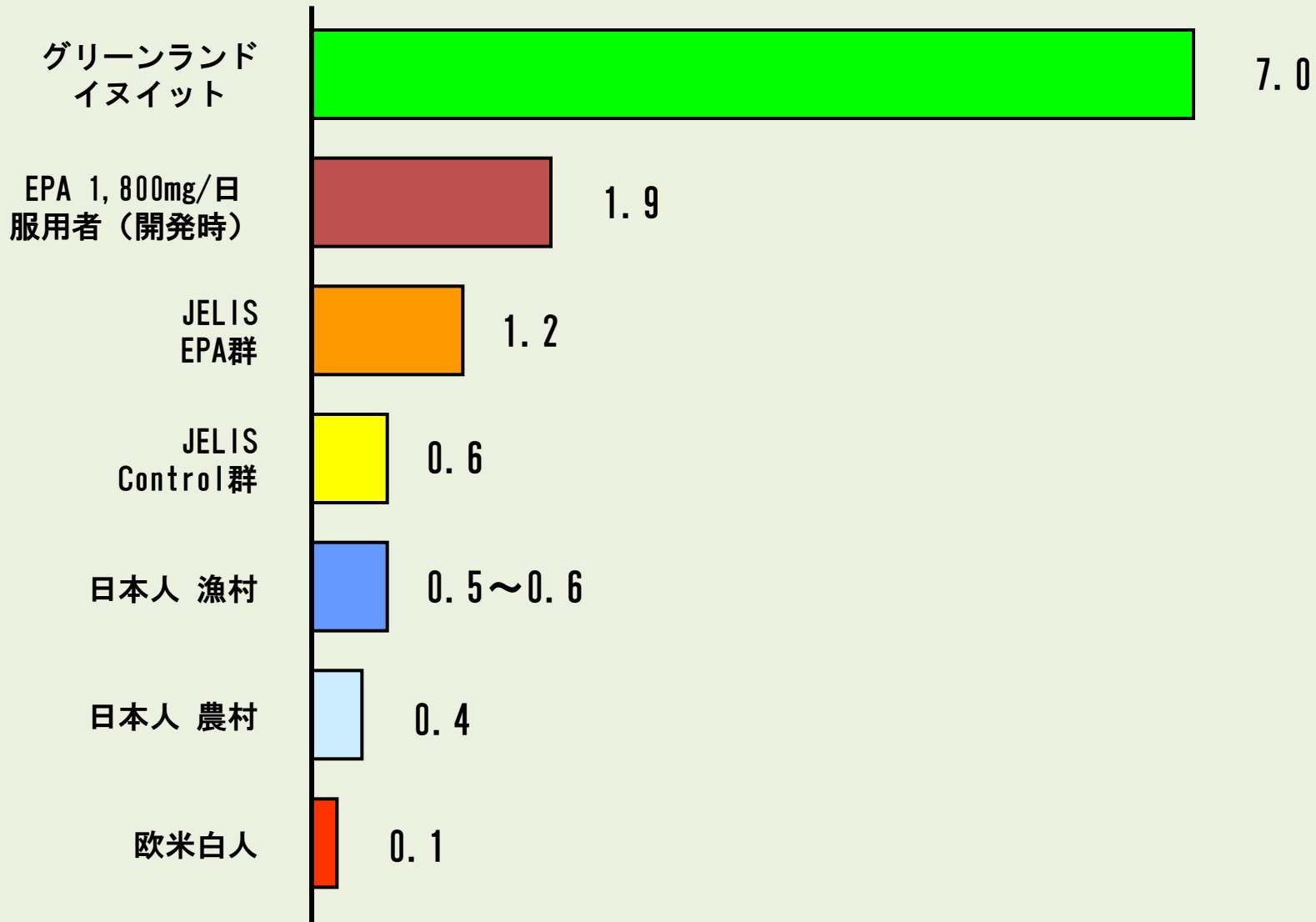
【考察】図11: 透析患者のEPA/AA (0.348 ± 0.250) はJELIS control群より低値で日本人農村よりもさらに低値でありJELISの結果等を考えるともっと積極的にEPA接種を啓蒙すべきであると考えられた。透析患者の動脈硬化は一般的危険因子である高血圧、喫煙、高脂血症以外に尿毒素、Ca・P代謝異常、体液量の増加など、より複雑でより進展していると思われるが、今回EPA/AAと年齢で相関が明らかで、透析歴では相関が無かったことから、加齢による動脈硬化の進行は明らかであるが、透析開始以降の動脈硬化の進展は明らかではなかった。透析は動脈硬化の伸展因子ではないと考えられるのか、むしろ最長期透析患者のPWVが低いことから腎不全により飛び抜けたPWV高値症例は何らかの脳、心臓血管径合併症にて長期生存していないということかもしれない。

【まとめ】以上の結果とJELISを踏まえ透析患者のEPA内服による心・脳血管障害に対する1次予防の有効性について調査する必要があると考えられる。

糖尿病の有無によるPWVの比較(図11)

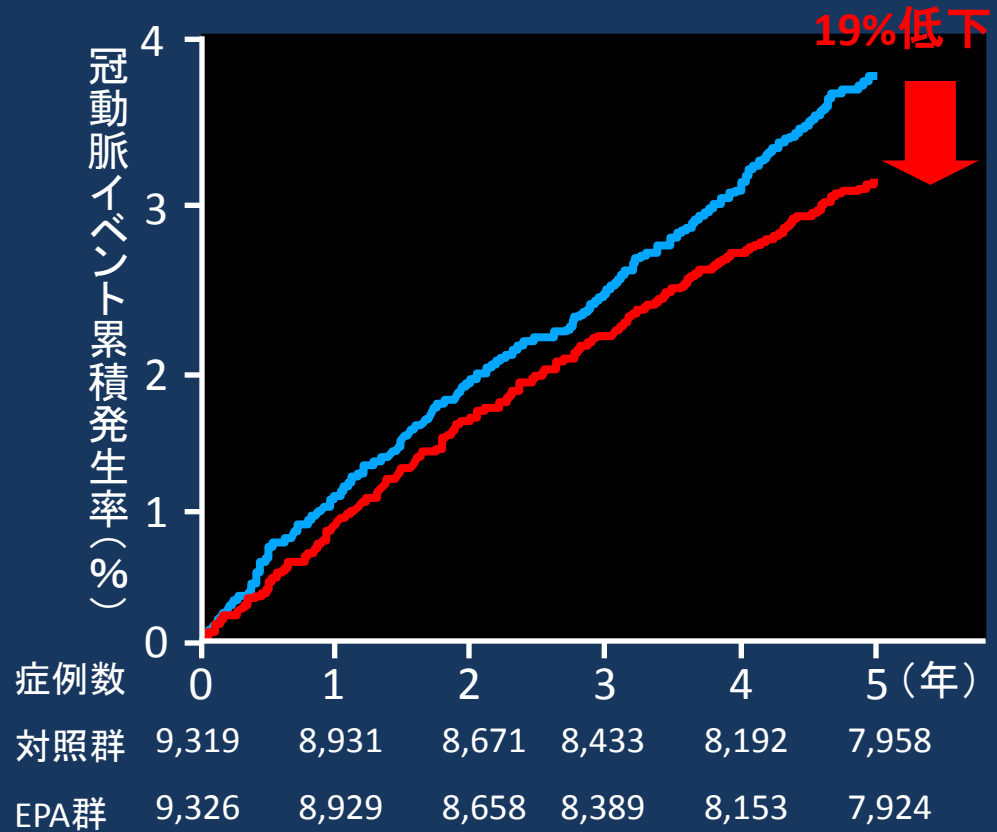


血中EPA/AA比の比較 (図11)

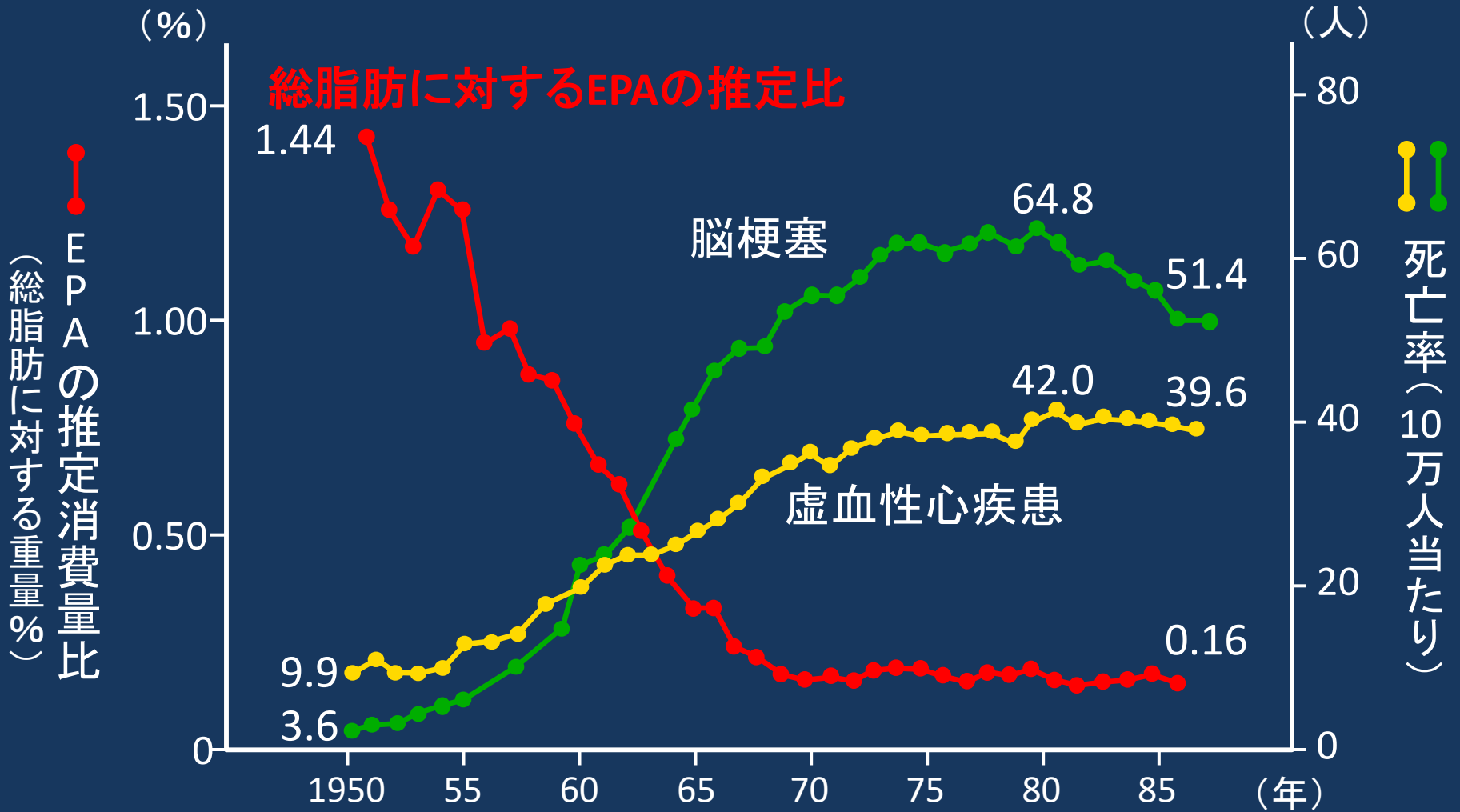


冠動脈イベント累積発生率

JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) は、日本人男女の高脂血症患者 (TC \geq 250mg/dL) をHMG-CoA還元酵素阻害剤投与群とHMG-CoA還元酵素阻害剤+高純度 (>98%) EPA製剤投与群の2群に分け、冠動脈イベントの発症について検討し、EPAが冠動脈イベント発症予防に有用であることが明らかになった大規模臨床試験である。



EPA消費量と動脈硬化性疾患死亡率



秦葭哉, 他. わが国の栄養におけるEPAとEPAエチルエステルの血清脂質に対する効果. 動脈硬化の発症と多価不飽和脂肪酸
-第3回心臓血管薬物療法国際会議サテライト・シンポジウム講演記録集-. メディカルトリビューン; 1990. p.48より改変

対象患者

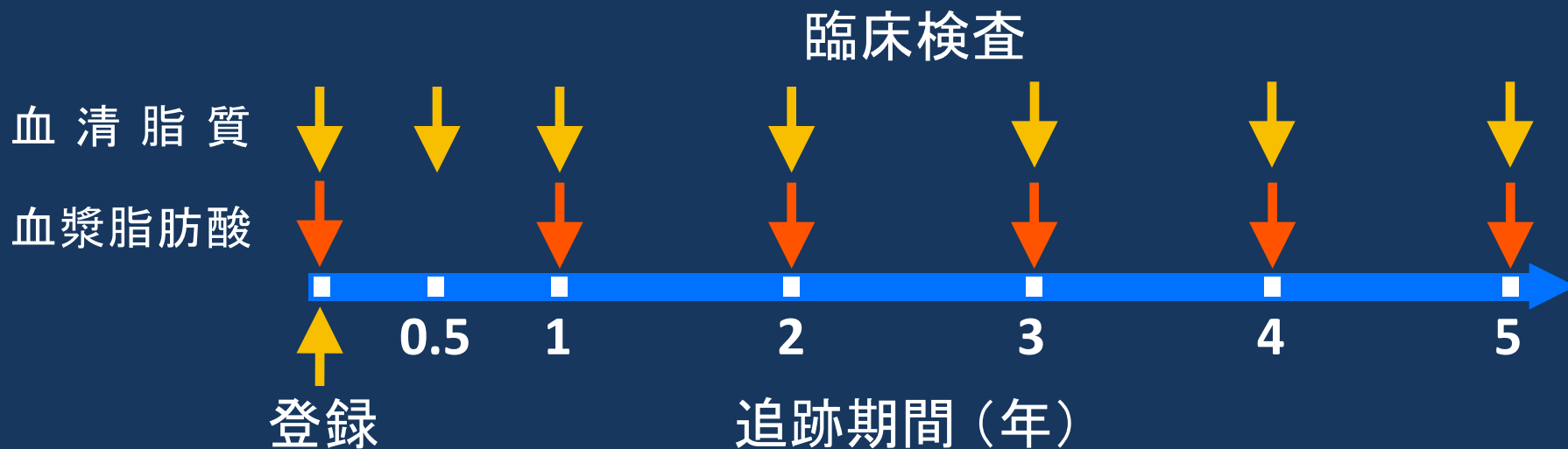
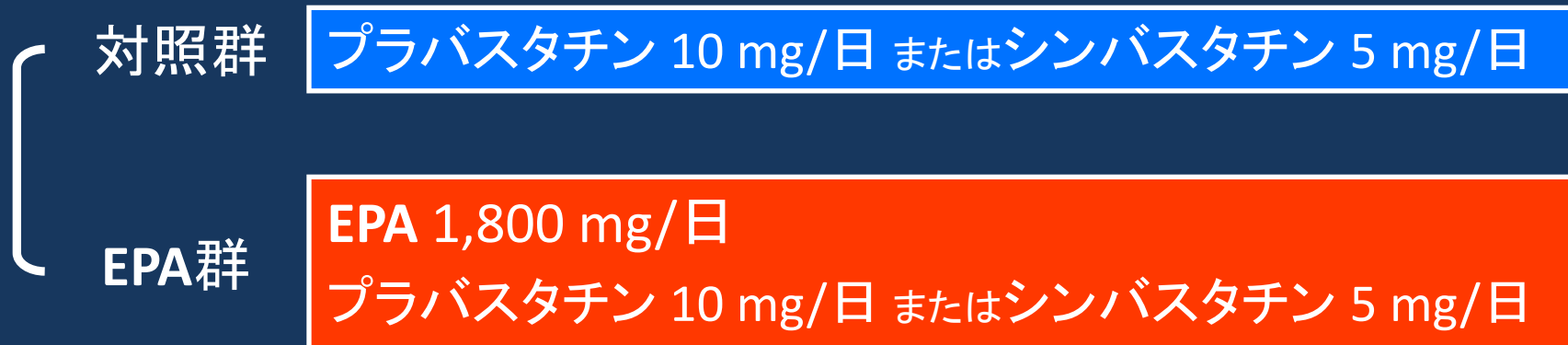
- 高脂血症患者
血清総コレステロール値 250 mg/dL以上
- 男性 40歳～75歳
- 女性 閉経後～75歳

試験デザイン

- PROBE法
(前向き、ランダム、オープン、エンドポイント盲検化比較試験)
- 観察期間 5年間

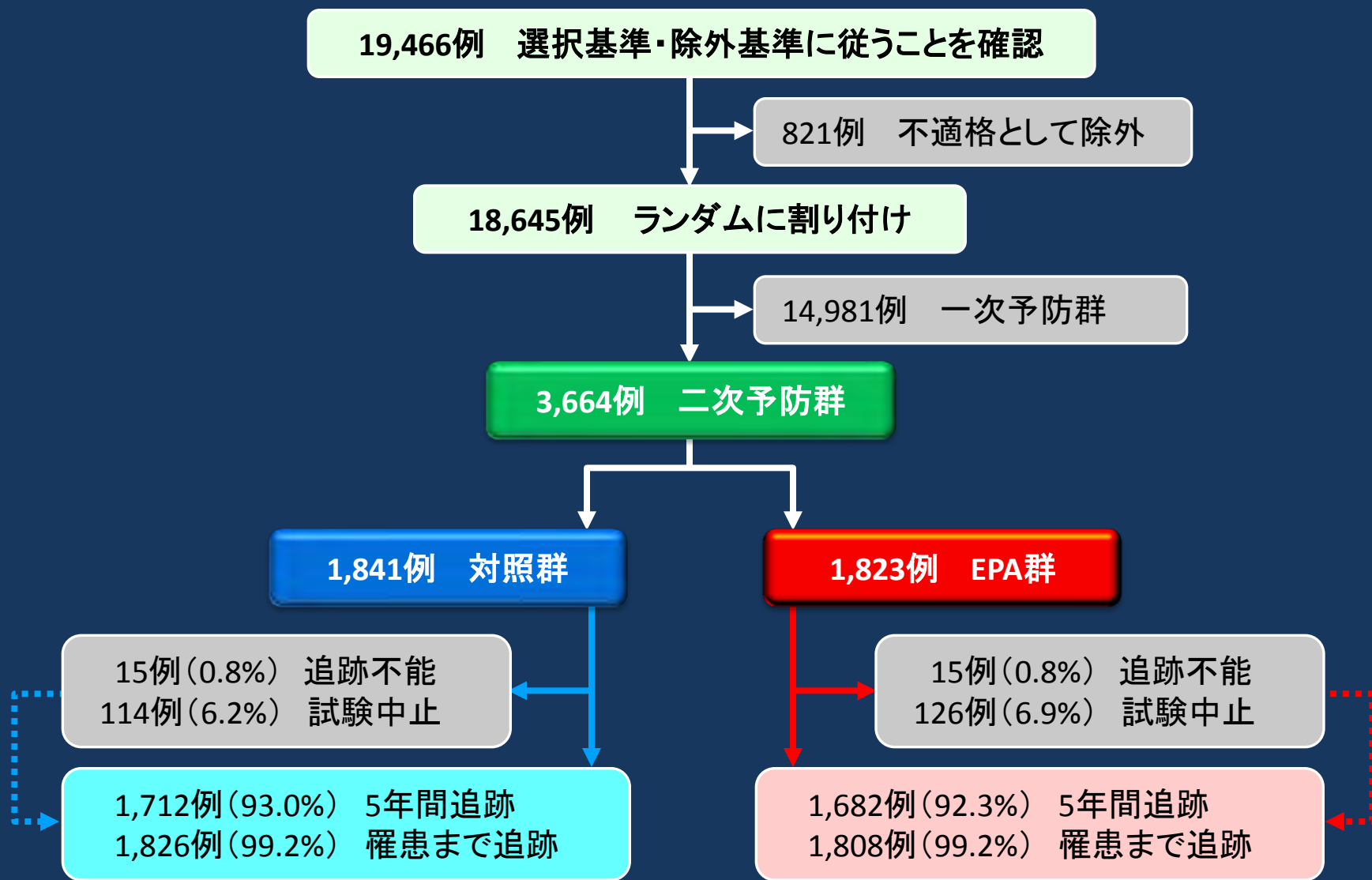
試験スケジュール

JELIS試験



症例構成

JELIS試験



AHA Scientific Statement

n-3系脂肪酸摂取の推奨

グループ	推奨内容
CHD(冠動脈疾患) 非合併患者	様々な種類の魚(なるべく脂肪分が多い魚)を少なくとも週2回食べる。 α-リノレン酸が豊富な油(亜麻仁油、菜種油、大豆油)や食物(亜麻仁、クルミ)も含む。
CHD既往患者	1日に約1gのEPA+DHAを、なるべく脂肪分が多い魚から摂取する。医師と相談の上、EPA+DHAのサプリメント摂取でも良い。
要TG低下治療患者 (高TG血症患者)	1日あたり2~4gのEPA+DHAを医師の指導のもとでカプセルとして摂取する。

EPAは細胞膜に取り込まれ多彩な作用を示す



EPAを含まない
リン脂質



EPAを含む
リン脂質

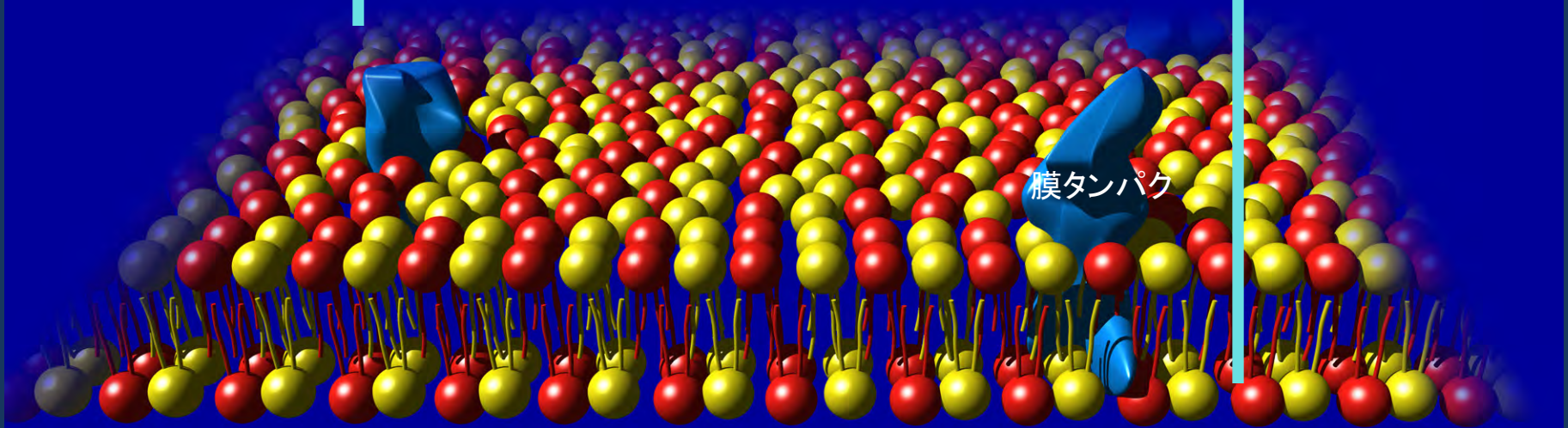
生理活性物質
(TXA₃・PGI₃など)
を産生する



EPAが細胞膜に
取り込まれる



情報伝達物質
(サイトカインなど)
を制御する



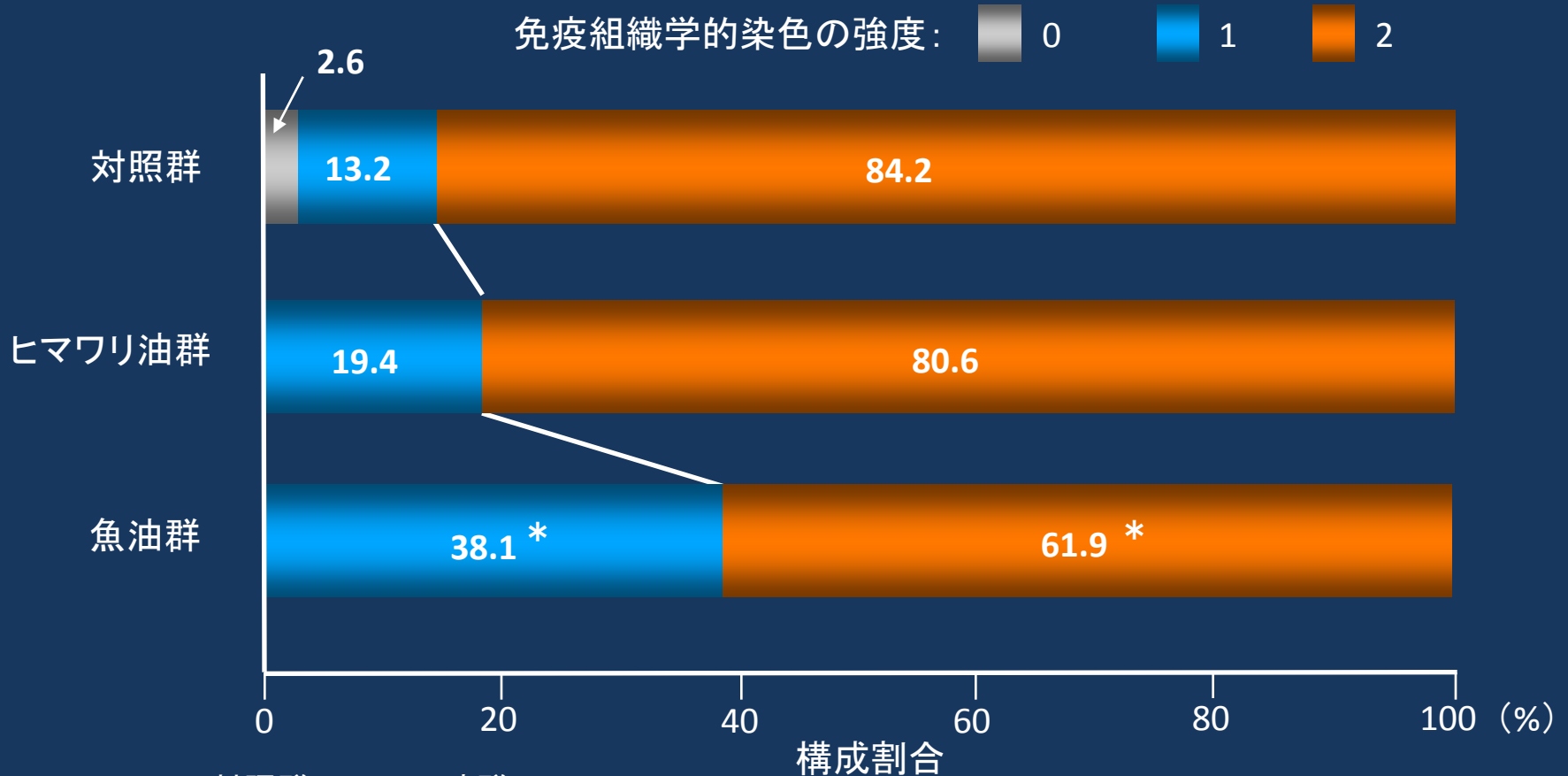
膜タンパク

魚油はプラークにおけるマクロファージの集積を抑制する

【対象】頸動脈血管内膜切除術の待機患者188例

【方法】対照群(パーム油:大豆油=80:20)、ヒマワリ油群(リノール酸 3.6g/日)、魚油群(n-3系脂肪酸 1.4g/日)へ無作為に割り付け、手術施行前まで投与。

手術後、頸動脈プラーク中のマクロファージ集積を免疫組織学的染色で検討



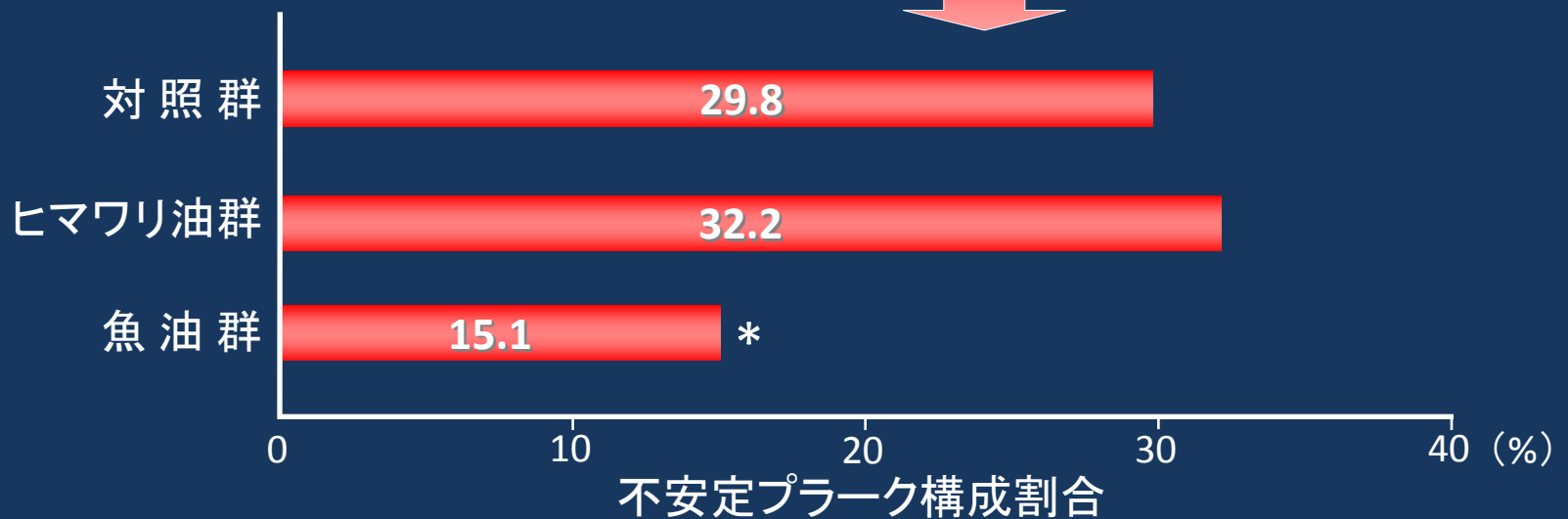
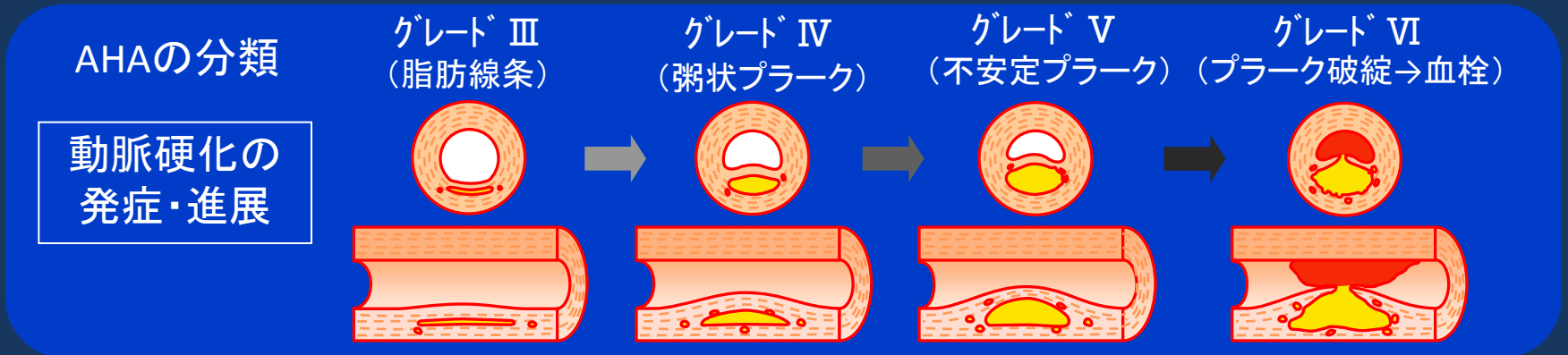
* $p < 0.05$ vs. 対照群、ヒマワリ油群

Thies F, et al. Lancet 2003; 361: 477-85より

魚油はプラークを安定化させる

【対象】頸動脈血管内膜切除術の待機患者188例

【方法】対照群（パーム油：大豆油＝80：20）、ヒマワリ油群（リノール酸 3.6g/日）、魚油群（n-3系脂肪酸 1.4g/日）へ無作為に割り付け、手術施行前まで投与。手術後、AHA分類に基づき、頸動脈プラークのグレードを評価



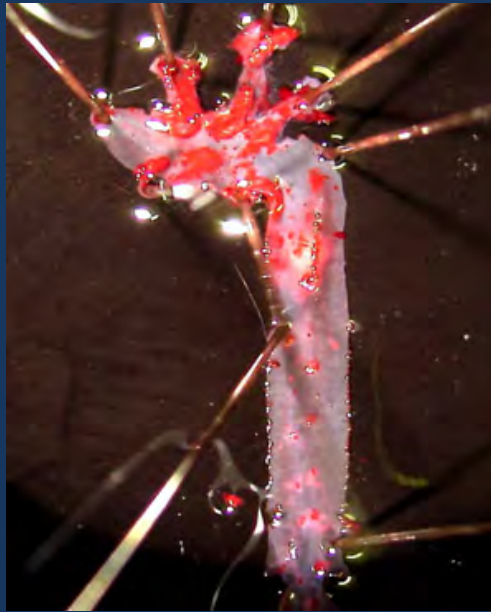
* $p < 0.05$ (オッズ比) vs. 対照群、ヒマワリ油群

Thies F, et al. Lancet 2003; 361: 477-85より作成

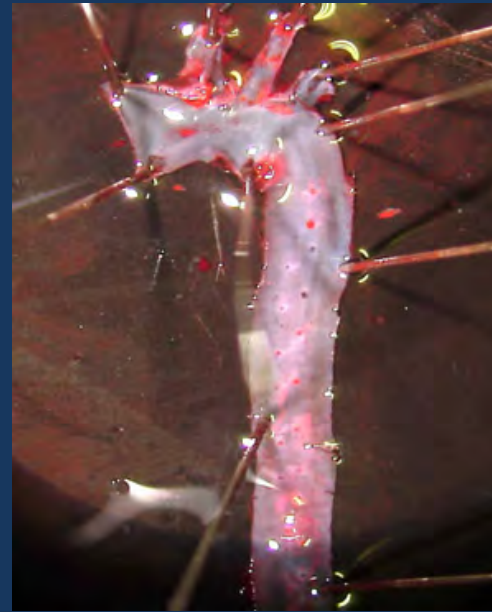
EPA投与により動脈硬化が抑制される

【方法】 ApoE欠損マウスに西洋食(0.15%コレステロール+15%無塩バター)または西洋食+5%EPA-Eを投与し、動脈硬化病変を観察

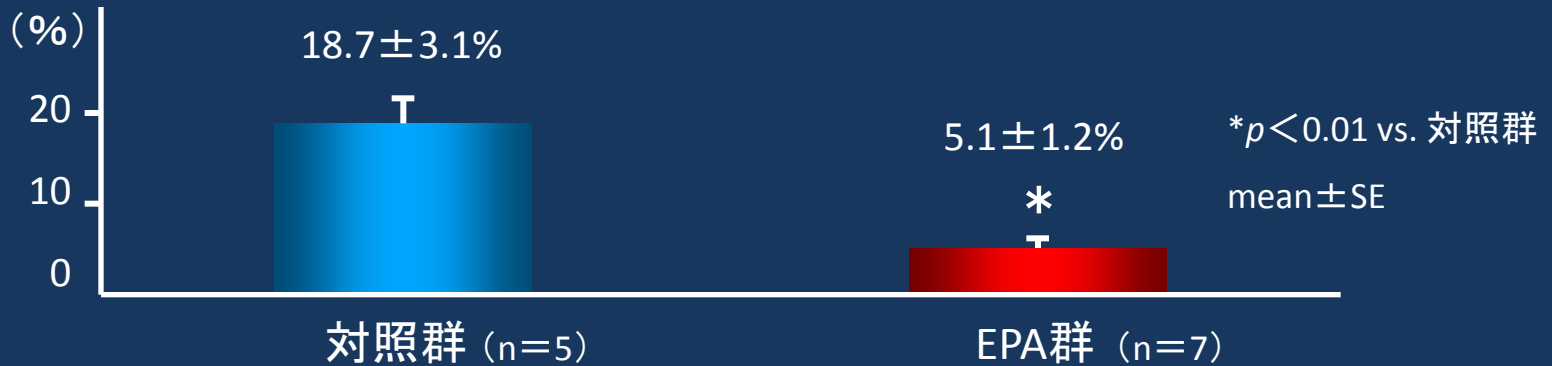
対照群



EPA群



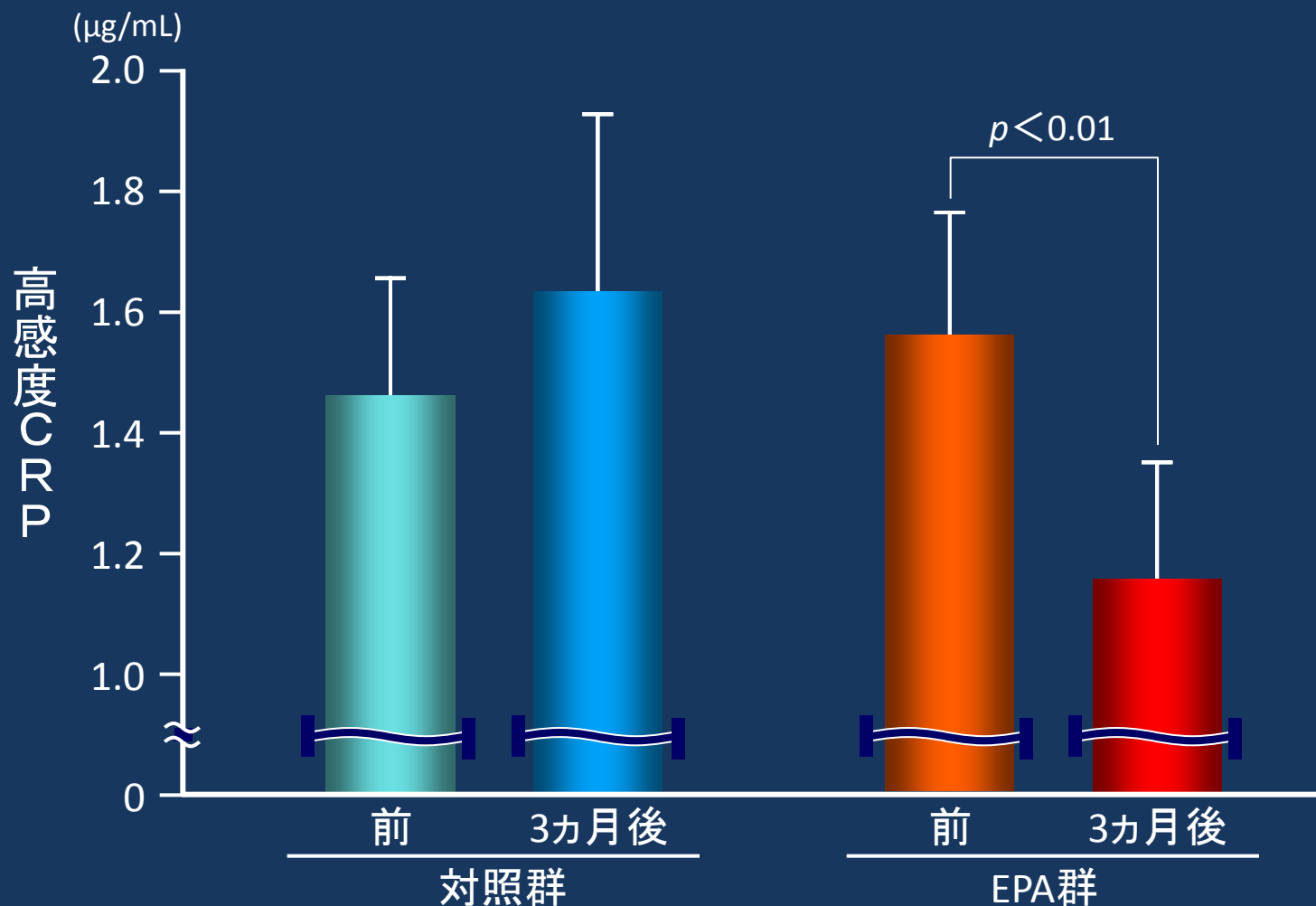
動脈硬化領域



EPAは炎症マーカー高感度CRPを抑制する

【対象】高脂血症合併のメタボリックシンドロームの日本人92例

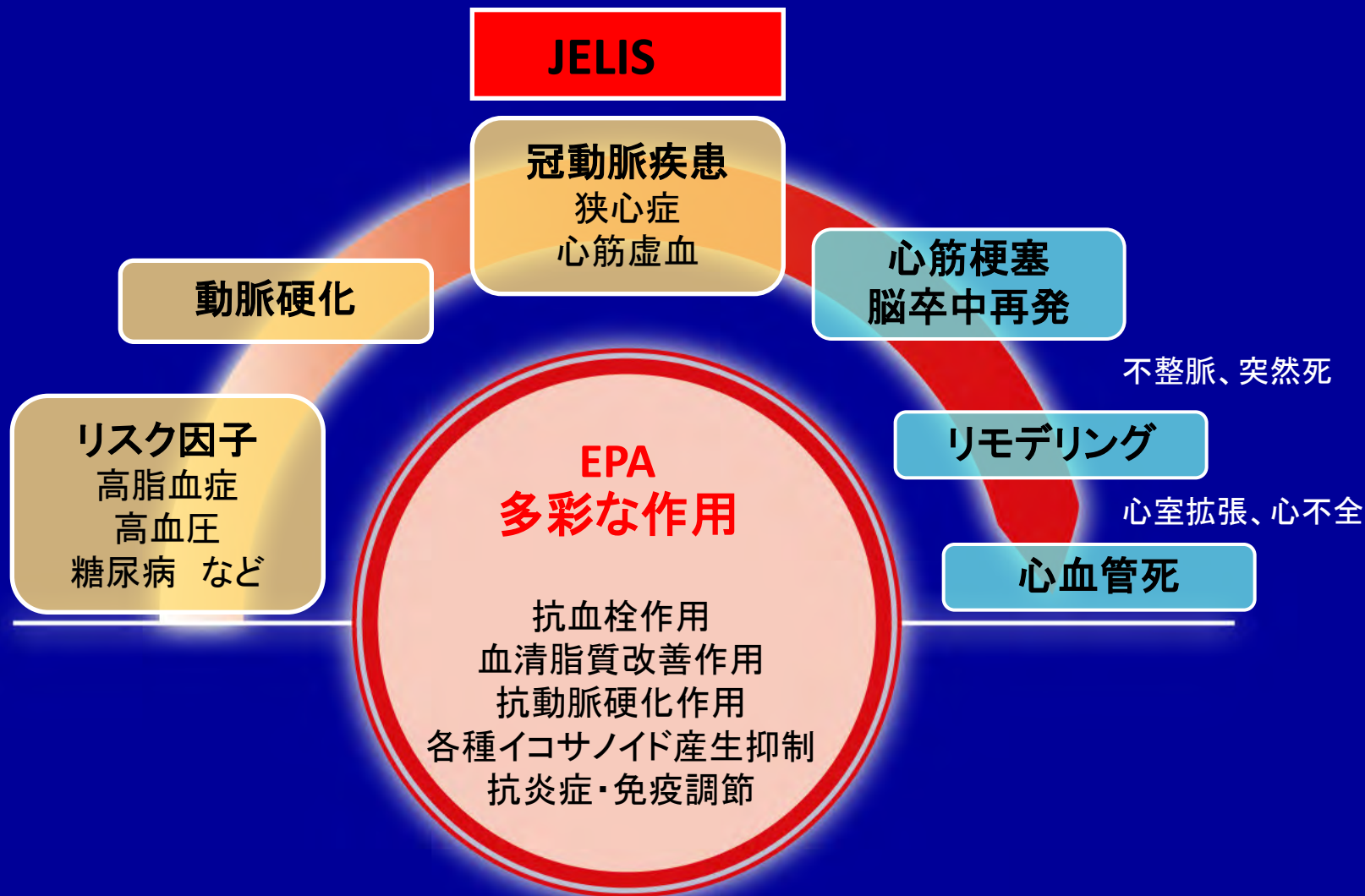
【方法】対照群(n=46)とEPA群(EPA 1,800mg/日投与)(n=46)に割り付け、3ヵ月後の高感度CRPの変化量を検討



mean ± SE

Satoh N, et al. Hypertens Res 2009; 32:

EPAの多彩な作用



動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版

EPAの位置付け

[推奨レベル I、エビデンスレベルA]

高リスクの脂質異常症においては、**イコサペント酸エチル(EPA)**の投与を考慮することは妥当である。

推奨レベル I : その処置や治療に有用性、効果がある。

エビデンスレベルA: 多くのランダム化試験やメタ解析に基づくデータがある。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版

高リスクとは

冠動脈疾患なし
主要危険因子 3つ以上

- ・加齢(男性 \geq 45歳、女性 \geq 55歳)
- ・高血圧
- ・糖尿病(耐糖能異常を含む)
- ・喫煙
- ・冠動脈疾患の家族歴
- ・低HDL-C血症($<$ 40mg/dL)

冠動脈疾患あり

糖尿病

脳梗塞

閉塞性動脈硬化症

脳卒中治療ガイドライン2009

脳梗塞慢性期

脳梗塞再発予防（脂質異常症）

1. 脳梗塞の再発予防に脂質異常症のコントロールが推奨される(グレードC1)。
2. 高用量のスタチン系薬剤は脳梗塞の再発予防に有効である(グレードB)。
3. 低用量スタチン系薬剤で脂質異常症を治療中の患者において、EPA製剤の併用が脳卒中再発予防に有効である(グレードB)。

グレードB : 行うよう勧められる(良くデザインされた比較研究または準実験的研究以上)

グレードC1: 行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない