

# エイコサペンタエン酸が内臓脂肪蓄積および心拍変動に及ぼす効果: パワースペクトル解析法を用いた検討

# Effects of Eicosapentaenoic Acid on Visceral Fat and Heart Rate Variability: Assessment by Power Spectral Analysis

松村憲太郎

Kentaro MATSUMURA, MD

## Abstract

**Objectives.** Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on visceral fat storage and the autonomic nervous system were evaluated by abdominal computed tomography (measurement of visceral fat area) and power spectral analysis of heart rate variability, respectively.

**Methods.** The parameters of visceral fat area and heart rate variability were compared between the control group ( $n = 74$ ; conventional therapy) and the EPA group ( $n = 91$ ; conventional therapy plus EPA 1,800 mg/day) during a 6-month period. The power spectral analysis of heart rate variability [low frequency component (LF), high frequency component (HF) and LF/HF] was performed on 256 sec taken after a 30-minute rest.

**Results.** Systolic and diastolic blood pressures significantly decreased ( $p < 0.0001$  and  $p = 0.0076$ , respectively) but heart rate remained unchanged in the EPA group during the 6 months. In the control group, these parameters showed no change. The values of visceral fat area did not alter in either group but body weight significantly decreased in the EPA group ( $p = 0.0003$ ). A sex difference was noted in the parameter of visceral fat area; in female patients, the change in the parameter was insignificant, but in male patients this tended to decrease from  $162 \pm 60$  to  $152 \pm 65$  cm<sup>2</sup> ( $p = 0.0586$ ) during the 6 months. Serum triglyceride decreased significantly in the EPA group ( $p = 0.0339$ ) but not in the control group. The ratio of LF/HF in heart rate variability significantly decreased in the EPA group ( $p = 0.0004$ ) and the decrease was especially prominent in male patients. The LF/HF ratio remained unchanged in the control group. This parameter correlates well with visceral fat area, but not with systolic blood pressure.

**Conclusions.** The oral intake of purified EPA significantly reduced blood pressure without altering heart rate during the 6-month treatment. EPA suppressed sympathetic nerve activity without inducing any parasympathetic nerve activity. The direct anti-sympathetic action of EPA was inferred and its action was found unrelated to blood pressure decrease. In male patients, diminished visceral fat area may be associated with depression of sympathetic nerve activity.

—J Cardiol 2007 Oct; 50(4): 243–251

## Key Words

■ Autonomic nervous system    ■ Fish oils    ■ Heart rate  
 ■ Spectrum analysis

## はじめに

日本人を対象にした大規模臨床試験で、高純度のエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid: EPA) 製剤の長期投与が冠危険因子を多数持つ症例で主要冠動脈事故を有意に抑制したことが最近報告され<sup>1)</sup>、脂質低下作用以外にEPAの持つ心血管系への多面的作用が

注目された。従来より魚油に含まれるn-3脂肪酸の摂取が突然死などの重大な心血管事故を抑制し、予後を改善することが報告されている<sup>2-6)</sup>。また、EPAの心室不整脈に対する特異な抗不整脈作用も報告されている<sup>7-9)</sup>、心臓自律神経機能に対する作用の報告は少ない<sup>10-12)</sup>。6ヵ月間の高純度EPA製剤の服用による内臓脂肪蓄積と心拍変動の変化を検討した。

香川井下病院 循環器内科: 〒769-1613 香川県観音寺市大野原町花稲818-1  
 Department of Cardiology, Kagawa Inoshita Hospital, Kagawa

**Address for correspondence:** MATSUMURA K, MD, Department of Cardiology, Kagawa Inoshita Hospital, Hanaina 818-1, Onohara-cho, Kanonji, Kagawa 769-1613; E-mail: inoshita@mail.netwave.or.jp

Manuscript received May 2, 2007; revised June 7, 2007; accepted June 26, 2007

Table 1 Baseline patient characteristics (1)

	Control group (n=74)	EPA group (n=91)	p value
Sex (male/female)	37/37	46/45	0.9440
Mean age (yr, mean±SD)	70±10	72±10	0.1883
Hypertension	71 (96)	85 (93)	0.4750
Ischemic heart disease	19 (26)	34 (38)	0.1098
Diabetes mellitus	20 (27)	19 (21)	0.3553
Hyperlipidemia	44 (59)	78 (86)	<0.0001
Medication			
Ca <sup>2+</sup> antagonists	40 (54)	54 (59)	0.4953
ACE-I or ARB	19 (26)	27 (30)	0.5686
β-blockers	14 (19)	18 (20)	0.8893
α-blockers	12 (16)	12 (13)	0.5839
HMG-CoA inhibitor	24 (32)	31 (34)	0.6821
Digitalis	4 ( 5)	8 ( 9)	0.3993
Diuretics	2 ( 3)	6 ( 7)	0.2341

( ): %.

EPA=eicosapentaenoic acid; ACE-I=angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; HMG-CoA=3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A.

## 対象と方法

### 1. 対 象

高血圧症や糖尿病，虚血性心疾患などで定期的に外来通院している症例の中から，本研究への同意が得られた症例をEPA製剤（エパデル）服用例と非服用例の2群に分け，6ヵ月間観察した。症例の登録は2005年10–12月の期間に行い，6ヵ月後に評価が可能であった症例とした。この6ヵ月間に入院した症例や，心事故発生例，EPA製剤の副作用で中止した症例や投薬内容の変更があった症例，ペースメーカー症例，心房細動などの不整脈多発により心拍変動解析が困難な症例，パーキンソン病などの自律神経疾患合併例などを除く165例を対象とした。この165例を，それまでの内服薬にEPA 1,800mg/dayを追加して6ヵ月間服用した91例（EPA群）と，それまでの内服治療を継続しEPAを服用しなかった74例（対照群）に分けた。EPA群は男性46例，女性45例で，平均年齢はそれぞれ70±11歳，75±9歳であった。対照群は男性37例，女性37例で，平均年齢はそれぞれ70±9歳，71±12歳であった。両群のエントリー時の臨床背景をTables 1, 2に示す。男女比，平均年齢に有意差はなく，高血圧症や虚血性心疾患，糖尿病の合併率も有意差はな

かったが，高脂血症の合併率はEPA群で有意（ $p=0.0001$ ）に高かった。保険診療の制約のため，EPA群で高トリグリセリド血症が多いためであった。エントリー時の2群間の降圧薬やβ遮断薬，3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬（スタチン），ジギタリス，利尿薬などの使用頻度に有意差はなかった。体重や体格指数（body mass index: BMI）も両群で有意差はなかった。全例でエントリー時と6ヵ月後の終了時の2回，午前外来の空腹時に血清脂質の測定と内臓脂肪面積，心拍変動解析を行った。

### 2. 方 法

#### 1) 血圧と心拍数の測定

30分間の安静臥床で心拍変動を測定したときの収縮期および拡張期血圧をカフ法による自動血圧計で測定した。また，心拍変動測定時の心拍数を求めた。

#### 2) 内臓脂肪蓄積

腹部コンピューター断層撮影（computed tomography: CT）の臍部のaxial画像よりN2システム製のFat Scan ver.2を用いて全体脂肪面積，皮下脂肪面積，内臓脂肪面積を求めた。同時に臍部の腹囲（ウエスト径）を測定した。CT検査は午前外来の空腹時に実施した。

Table 2 Baseline patient characteristics (2)

	Control group (n=74)	EPA group (n=91)	p value
Body weight (kg)	62±9	62±11	0.9815
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.2±2.4	25.7±3.0	0.2180
Waist (cm)	94±8	95±8	0.3259
Overall fat (cm <sup>2</sup> )	328±86	340±79	0.4030
Subcutaneous fat (cm <sup>2</sup> )	184±64	183±60	0.9586
Visceral fat (cm <sup>2</sup> )	133±48	149±53	0.0493
Total cholesterol (mg/dl)	197±34	196±35	0.8987
Triglyceride (mg/dl)	135±74	159±85	0.0555
HDL-C (mg/dl)	50.4±13.0	47.5±11.1	0.1244
Systolic blood pressure (mmHg)	139±16	139±16	0.9506
Diastolic blood pressure (mmHg)	82±11	77±10	0.0039
Heart rate (beats/min)	76±10	77±12	0.7512
LF (msec <sup>2</sup> )	447±629	342±413	0.2024
HF (msec <sup>2</sup> )	276±278	212±201	0.0888
LF/HF	1.84±1.98	2.35±2.54	0.1634

Values are mean ± SD.

HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; LF=low frequency component; HF=high frequency component.

Other abbreviation as in Table 1.

### 3) 血清脂質

腹部CTで内臓脂肪面積を測定した日に総コレステロール、中性脂肪、高比重リポ蛋白コレステロールを採血し測定した。

### 4) 心拍変動パワースペクトル解析

心拍変動解析はデジタルホルター記録計FM-150(フクダ電子製)で心拍収集し、サンプル時間256秒間のパワースペクトル解析を行った。心拍変動解析ソフトはHPS-RRR(フクダ電子製)を用い、スペクトル解析法はfast Fourier transformを選択した。256秒間のスペクトル解析を行い、周波数領域帯0.031–0.141 Hzの低周波数成分(low frequency component: LF), 0.141–0.391 Hzの高周波数成分(high frequency component: HF), 0.000–4.000 Hzの全周波数成分(total frequency component: TF)を求め、それぞれの周波数帯内のパワーの積分値をパワー値としてmsec<sup>2</sup>で表した。心臓迷走神経活動の指標としてHFを、心臓交感神経活動の指標としてLFおよびLF/HFを用いた。LFおよびLF/HFが心臓交感神経活動を表すことに関しては異論もあるが<sup>13)</sup>、今回はLF/HFを検討した。その他の指標のTFやLF/TF, HF/TF, R-R間隔変動係数などは検討しなかった。不整脈多発例、ペースメーカー症例、

パーキンソン病などの自律神経疾患例、急性疾患例、記録不良例などは解析対象から除外した。検査は全例外来で行い、暗照明の防音室でデジタルホルター心電計を装着し、30分間の安静臥床中にデータ収集を行った。心拍変動解析は開始時、10分後、20分後、終了時に行い、終了時の256秒間の心電図データを用いた。検査は腹部CTで内臓脂肪面積を求めた日の前後2週間以内実施した。

検査は十分な説明と文書による同意を得たのち施行した。統計処理は線形回帰分析、対応のあるt検定、対応のないt検定、およびχ<sup>2</sup>検定を用い、p<0.05を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 血圧と心拍数

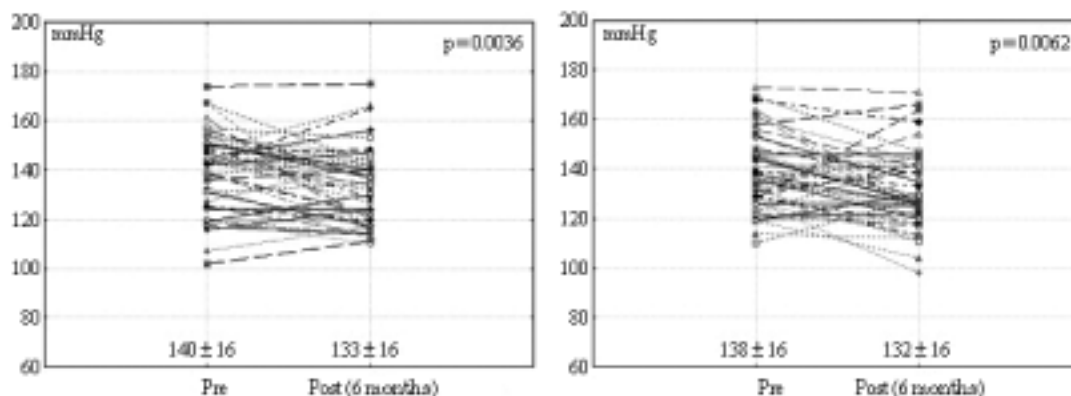
エントリー時の収縮期血圧や心拍数は両群で有意差はなかったが、拡張期血圧はEPA群で有意に低かった(Table 2)。6ヵ月後の血圧と心拍数は対照群で有意な変化は示さなかったが、EPA群では収縮期血圧が139±16から132±16mmHgへ有意(p<0.0001)に低下、拡張期血圧も77±10から74±10mmHgへと有意(p=0.0076)に低下したが、心拍数は有意な変化を示

**Table 3** Changes in parameters during 6 months

	Control group			EPA group		
	Before	After (6M)	<i>p</i> value	Before	After (6M)	<i>p</i> value
Body weight (kg)	62±9	62±10	0.0644	62±11	61±11	0.0003
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.2±2.4	25.0±2.7	0.0328	25.7±3.0	25.3±3.1	<0.0001
Waist (cm)	94±8	94±8	0.3463	95±8	95±9	0.9903
Overall fat (cm <sup>2</sup> )	328±86	330±78	0.7053	340±79	334±95	0.4309
Subcutaneous fat (cm <sup>2</sup> )	184±64	185±62	0.9111	183±60	184±69	0.9641
Visceral fat (cm <sup>2</sup> )	133±48	138±50	0.0802	149±53	144±54	0.2047
Total cholesterol (mg/dl)	197±34	191±34	0.0326	196±35	190±33	0.0664
Triglyceride (mg/dl)	135±74	131±61	0.4774	159±85	143±74	0.0339
HDL-C (mg/dl)	50.4±13.0	49.7±14.9	0.4759	47.5±11.1	48.0±10.4	0.6071
SBP (mmHg)	139±16	138±16	0.3658	139±16	132±16	<0.0001
DBP (mmHg)	82±11	80±10	0.0910	77±10	74±10	0.0076
Heart rate (beats/min)	76±10	77±12	0.7999	77±12	78±11	0.3122
LF (msec <sup>2</sup> )	447±629	381±487	0.2550	342±413	273±337	0.0626
HF (msec <sup>2</sup> )	276±278	291±276	0.4837	212±201	222±217	0.6467
LF/HF	1.84±1.98	1.75±1.61	0.5781	2.35±2.54	1.49±1.27	0.0004

Values are mean ± SD.

M=months; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure. Other abbreviations as in Tables 1, 2.



**Fig. 1** Change in systolic blood pressure during 6 months in the males and females in the EPA group

Left: Female group. Right: Male group.

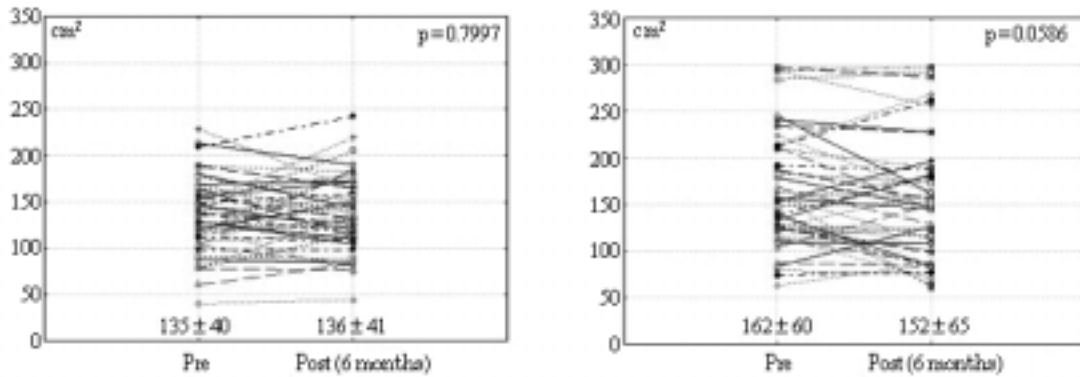
Abbreviation as in Table 1.

さなかった(**Table 3**). EPA群を男女に分けて検討した. 男女とも6ヵ月間で収縮期血圧は有意に低下した(**Fig. 1**).

## 2. 内臓脂肪蓄積

エントリー時の体重, BMI, ウエスト径, 全体脂肪面積, 皮下脂肪面積は対照群とEPA群で有意差がなかったが, 内臓脂肪面積はEPA群で有意( $p = 0.0493$ )に多かった(**Table 2**). 6ヵ月後の体重は対照群で有意

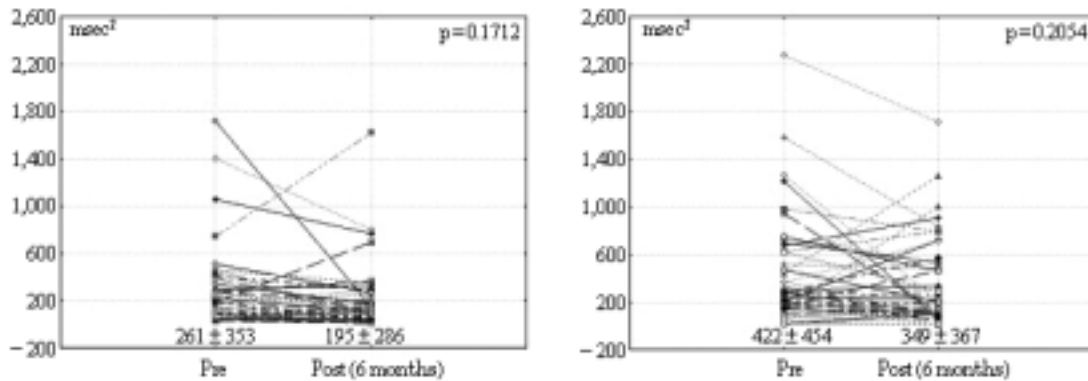
な変化はみられなかったが, EPA群で有意( $p = 0.0003$ )に減少した. BMIは両群とも有意に減少した. しかし, ウエスト径, 全体脂肪面積, 皮下脂肪面積, 内臓脂肪面積は両群とも有意な変化は示さなかった(**Table 3**). EPA群を男女に分けて検討した. 女性群で内臓脂肪面積は6ヵ月間でまったく変化しなかったが, 男性群では $162 \pm 60$ から $152 \pm 65$  cm<sup>2</sup>へと減少する傾向( $p = 0.0586$ )を示した(**Fig. 2**).



**Fig. 2 Change in visceral fat area during 6 months in the males and female in the EPA group**

*Left: Female group. Right: Male group.*

Abbreviation as in Table 1.



**Fig. 3 Change in low frequency component during 6 months in the males and females in the EPA group**

*Left: Female group. Right: Male group.*

Abbreviation as in Table 1.

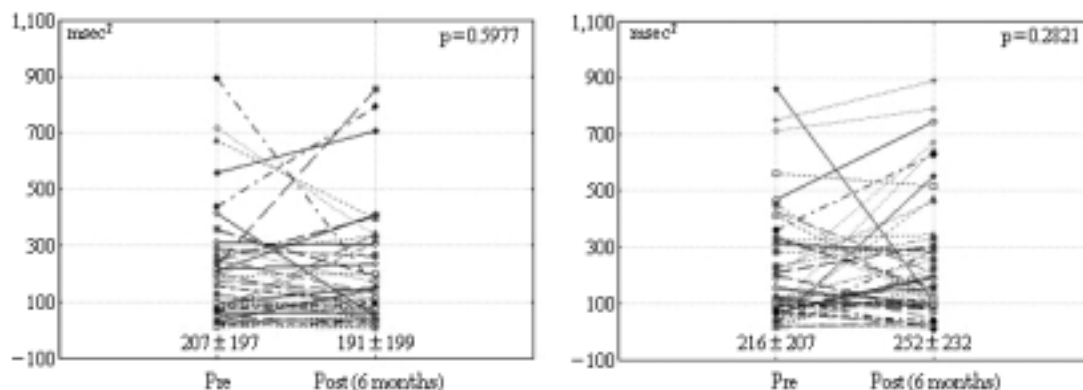
### 3. 血清脂質

エントリー時の総コレステロール、中性脂肪および高比重リポ蛋白コレステロールは両群で有意差はなかった(**Table 2**)。6ヵ月後の総コレステロールは対照群で $197 \pm 34$ から $191 \pm 34$  mg/dlと有意( $p = 0.0326$ )に低下、EPA群で $196 \pm 35$ から $190 \pm 33$  mg/dlへ低下傾向( $p = 0.0664$ )を示した。中性脂肪は対照群では変化がなかったが、EPA群では $159 \pm 85$ から $143 \pm 74$  mg/dlへと有意( $p = 0.0339$ )に低下した(**Table 3**)。

### 4. 心拍変動

エントリー時のLF、HF、LF/HFは両群で有意差はなかった(**Table 2**)。6ヵ月後のLFは対照群では有意な変化を示さなかったが、EPA群で $342 \pm 413$ から

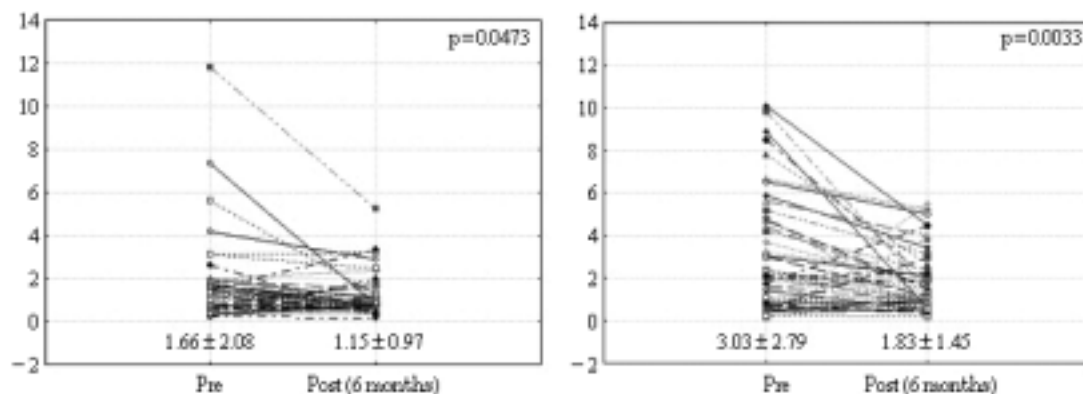
$273 \pm 337$  msec<sup>2</sup>へと減少傾向を示した( $p = 0.0626$ )。HFは両群とも6ヵ月間で有意な変化は示さなかった。LF/HFは対照群では有意な変化はみられなかったが、EPA群では $2.35 \pm 2.54$ から $1.49 \pm 1.27$ と有意( $p = 0.0004$ )に減少した(**Table 3**)。EPA群を男女に分けて検討した。LFは6ヵ月間で男女とも有意な変化を示さず(**Fig. 3**)、またHFも同様に有意な変化を示さなかった(**Fig. 4**)。LF/HFは女性群で $1.66 \pm 2.08$ から $1.15 \pm 0.97$ へ有意( $p = 0.0473$ )に減少、男性群で $3.03 \pm 2.79$ から $1.83 \pm 1.45$ へ有意( $p = 0.0033$ )に減少した(**Fig. 5**)。LF/HFの変化率は男性群で著明であった。



**Fig. 4** Change in high frequency component during 6 months in the males and females in the EPA group

Left: Female group. Right: Male group.

Abbreviation as in Table 1.



**Fig. 5** Change in LF/HF during 6 months in the males and females in the EPA group

Left: Female group. Right: Male group.

Abbreviations as in Tables 1, 2.

### 5. 心拍変動と収縮期血圧および内臓脂肪面積との相関 (Fig. 6)

LF/HFと収縮期血圧との間に有意な相関はみられなかった。LF/HF ( $y$ )と内臓脂肪面積 ( $x$ )の間には  $y = 0.00996x + 0.7114$ ,  $r = 0.2207$  の有意 ( $p < 0.05$ ) な正相関がみられた。

## 考 察

n-3脂肪酸を含む魚油の心血管事故抑制効果は以前から多く報告されている<sup>2-9)</sup>。n-3脂肪酸の中性脂肪低下作用以外にも、その多面的作用は血管内皮機能の改善や抗炎症作用、動脈硬化プラーク安定化、不安やストレスの改善、抗腫瘍効果に至るまで多彩である。メタボリックシンドロームで内臓脂肪蓄積が近年注目さ

れ、さまざまなアプローチで病態が解明されてきている。日本人は欧米人に比べて、魚中心の食生活によって心血管疾患が少ないといわれている。2005年に日本人を対象にした大規模臨床試験で、高純度EPA製剤の長期投与が冠危険因子を多数持つ症例で主要冠動脈事故を有意に抑制したことが報告され<sup>1)</sup>、脂質低下作用以外にEPAの持つ心血管系への多面的作用が注目された。EPAの心臓自律神経機能に対する効果については不明な点が多い。心拍変動は心臓の自律神経活動を反映し<sup>14)</sup>、心疾患の重症度や予後指標として心拍変動の有用性が多数報告されている<sup>15-18)</sup>。EPAの心血管事故抑制効果が心拍変動の改善によってもたらされるか否かは興味あるところである。

今回EPA服用による心拍数の有意な変化はみられ

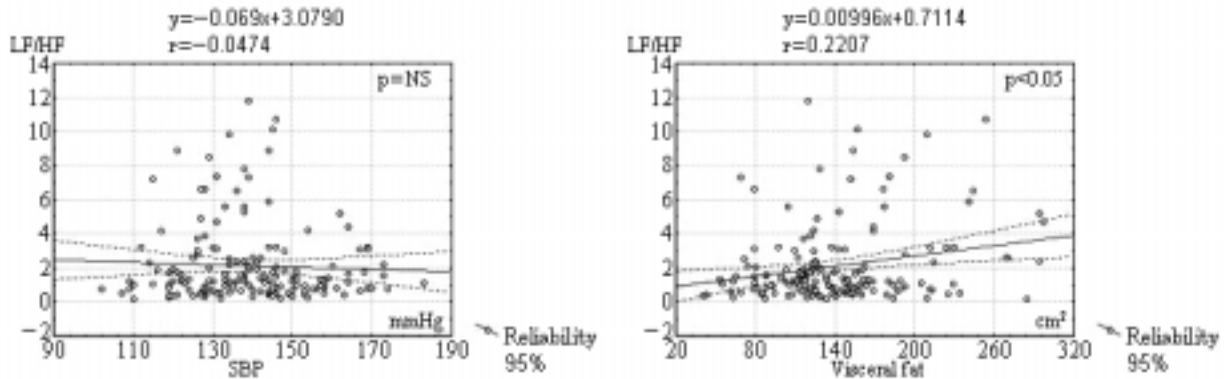


Fig. 6 Correlations between systolic blood pressure and LF/HF (left), visceral fat and LF/HF (right)  
Abbreviations as in Tables 2, 3.

なかったが, n-3 脂肪酸による心拍数減少効果の報告は多い<sup>5,12,14,19,20</sup>。洞結節に対する作用<sup>19</sup> や心筋細胞膜に対する直接作用<sup>20</sup> などが報告されているが, 心拍数に変化がみられないという報告もあり<sup>21,22</sup>。一定しない。心拍数の増加は心血管死のリスクを増加させるため<sup>23</sup>。EPA の心拍数減少作用についてはさらなる検討が必要と思われる。心拍数の減少を伴わない LF および LF/HF の低下の機序は不明であるが, 血圧や体重, 内臓脂肪の変化などによる交感神経活動の抑制も考えられる。

EPA 服用で血圧は収縮期, 拡張期ともに男女とも有意に低下しているが, 魚油摂取による血圧の低下は以前より知られている<sup>24</sup>。6 ヶ月間に降圧薬やスタチンの内服を変更せずに, EPA 投与群に血圧低下がみられたことより, EPA の血管拡張作用に伴う末梢血管抵抗の改善が考えられる<sup>25</sup>。高血圧症では交感神経活動が亢進していることが知られているが<sup>26</sup>。今回の検討で収縮期血圧と LF/HF は EPA 群で相関はみられず, 血圧の低下が LF/HF を低下させたとは考えにくい。血圧を介さない EPA による交感神経機能への直接的な抑制作用が推測される。

肥満が交感神経活動の亢進を惹起し, 心血管疾患の危険因子になることはよく知られている<sup>27</sup>。今回の検討で内臓脂肪面積と交感神経活動を示す LF/HF は正相関した。高純度 EPA 製剤の 6 ヶ月間服用で内臓脂肪蓄積に有意な変化はなかったが, 体重は EPA 群で有意に減少し, また EPA 群の男性で内臓脂肪面積が減少傾向を示している。EPA による体重や内臓脂肪の減少が交感神経活動を抑制している可能性がある。

EPA の心拍変動に対する作用は一定しない。6 ヶ月

間の EPA 摂取で LF/HF は男女ともに著明に低下し, 交感神経活動の抑制がみられ, 一方, 副交感神経活性を表す HF に変化はみられなかった。心拍変動解析には time domain 法と frequency domain 法があり, それぞれ評価法が異なるが, time domain 法を用いた Christensen ら<sup>10</sup> の報告では n-3 脂肪酸の摂取による副交感神経活動の亢進が健康な男性にみられ, 女性にはみられなかったとしている。Frequency domain 法を用いた報告では HF 成分の増加が指摘されているが<sup>28,29</sup>。短期間の n-3 脂肪酸の摂取では心拍変動成分に変化がみられないという報告もある<sup>11</sup>。Radaelli ら<sup>29</sup> の報告は, EPA やドコサヘキサエン酸を含む不飽和脂肪酸の 4 ヶ月間投与による心拍変動を少数の心不全例で検討し, HF 成分の有意な増加とともに LF/HF は有意に低下し, 副交感神経活動の亢進と同時に交感神経活動の抑制を指摘している。我々の検討では高純度 EPA 製剤の 6 ヶ月間の服用で, HF 成分に変化なく, LF 成分の低下に伴って LF/HF が減少しており, EPA の副交感神経機能への影響はみられない。LF/HF の変化率は女性よりも男性で大きく, EPA の交感神経抑制効果は男性に強く現れており, 心拍変動の性差<sup>30</sup>。あるいは EPA の性差による作用機序の違いが考えられる。

心拍変動は年齢や性, 肥満や糖尿病, 高血圧や心不全などさまざまな因子に影響を受ける。今回検討した 2 群間では高脂血症の合併率が EPA 群で高く, 内臓脂肪面積が EPA 群で大きく, 拡張期血圧が EPA 群で低い以外は, 合併疾患の割合や内服薬に違いはみられない。EPA 群で血圧が有意に低下し, 同時に LF/HF が低下していることより両者の関連性が考えられたが, 少なくとも今回対象とした症例で有意な相関はなく, 血

圧とは独立してLF/HFが低下したと考えられる。今回LF/HFと内臓脂肪面積が正相関を示したが、EPA服用で内臓脂肪面積の有意な減少はみられておらず、内臓脂肪蓄積を介さない交感神経活動の抑制が考えられる。しかし、EPA服用の男性群では内臓脂肪面積が減少傾向を示しており、このため男性群にLF/HFの変化率が大きく現れたのかもしれない。

EPAが交感神経活動を抑制している機序は不明である。不安やストレスに対するn-3脂肪酸の改善効果が報告されており<sup>31)</sup>、記憶や情動などにEPAが深く関与し、異常な交感神経活動を抑制している可能性がある。EPAの中樞神経系に対する作用機序について

は、自律神経機能への影響も含めて、今後の解明が待たれる。

## 結 論

高純度EPA製剤の長期服用は心拍数に影響することなく血圧を有意に下げた。また、迷走神経活動に影響することなく交感神経活動を抑制した。EPAの降圧作用とは独立して、EPAによる交感神経に対する直接的な抑制作用が推測された。この抑制作用は男性において強くみられたが、男性ではEPAによる内臓脂肪蓄積の改善による交感神経活動の抑制も関与している可能性がある。

## 要 約

**目 的:** エイコサペンタエン酸(EPA)が内臓脂肪蓄積と心拍変動に及ぼす影響について検討した。

**方 法:** 高純度EPA製剤1,800mg/dayを6ヵ月間服用した群(EPA群; 91例)と非服用群(対照群; 74例)の間で内臓脂肪面積と心拍変動の変化を腹部コンピューター断層撮影とパワースペクトル解析を用いて比較検討した。

**結 果:** EPA群で収縮期血圧および拡張期血圧は6ヵ月間で有意( $p = 0.0001$ ,  $p = 0.0076$ )に低下したが、心拍数の変化はみられなかった。対照群は血圧、心拍数ともに有意な変化はみられなかった。内臓脂肪面積は両群とも有意な変化はなかったが、体重はEPA群で有意( $p = 0.0003$ )に減少した。内臓脂肪面積の変化を性別で検討すると、EPA群で女性はまったく変化しなかったが、男性は $162 \pm 60$ から $152 \pm 65 \text{ cm}^2$ へ減少傾向( $p = 0.0586$ )を示した。中性脂肪は対照群で変化しなかったが、EPA群で有意( $p = 0.0339$ )に減少した。心拍変動パワースペクトル解析による低周波数成分(LF)はEPA群で低下傾向を示したが、高周波数成分(HF)は変化しなかった。交感神経活動を示すLF/HFはEPA群で有意( $p = 0.0004$ )に低下し、とくに男性で強くみられた。対照群ではいずれも有意な変化を示さなかった。LF/HFと収縮期血圧の間に相関はみられなかったが、内臓脂肪面積との間には有意な正相関がみられた。

**結 論:** 高純度EPA製剤の長期服用は心拍数に影響することなく血圧を有意に下げた。また、迷走神経活動に影響することなく交感神経活動を抑制した。EPAによる降圧作用とは独立して、交感神経に対する直接的な抑制作用が推測された。しかし、男性ではEPA服用による内臓脂肪の減少による交感神経機能の抑制も関与している可能性も考えられた。

*J Cardiol 2007 Oct; 50(4): 243-251*

## 文 献

- 1) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomized open-label, blinded end-point analysis. *Lancet* 2007; **369**: 1090-1098
- 2) Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; **II**: 757-761
- 3) Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA; Carey VJ, Willent WC, Ruskin JN, Manson JE: Fish consumption and risk of sudden death. *JAMA* 1998; **279**:



- 23–28
- 4) Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tongnoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; **105**: 1897–1903
  - 5) Leaf A, Kang JX, Xiano YF, Billmann GE: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; **107**: 2646–2652
  - 6) Richter WO: Long-chain omega-3 fatty acids from fish reduce sudden cardiac death in patients with coronary heart disease. *Eur J Med Res* 2003; **8**: 332–336
  - 7) Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz R, Weber PC: Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 974–977
  - 8) Schrepf R, Limmert T, Claus Weber P, Theisen K, Sellmayer A: Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; **363**: 1441–1442
  - 9) Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D, for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators: Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; **112**: 2762–2768
  - 10) Christensen JH, Christensen MS, Dyerberg J, Schmidt EB: Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: A dose-response study with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999; **70**: 331–337
  - 11) Geelen A, Zock PL, Swenne CA, Brouwer IA, Schouten EG, Katan MB: Effect of n-3 fatty acids on heart rate variability and baroreflex sensitivity in middle-aged subjects. *Am Heart J* 2003; **146**: E4
  - 12) Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB: Effect of fish oil on heart rate in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005; **112**: 1945–1952
  - 13) Eckberg DL: Sympathovagal balance: A critical appraisal. *Circulation* 1997; **96**: 3224–3232
  - 14) van Ravenswaaij-Arts CM, Kollée LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Gejin HP: Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; **118**: 436–447
  - 15) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 256–262
  - 16) Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D: Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; **94**: 2850–2855
  - 17) Liao D, Cai J, Rosamond WD, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsel EA, Rautaharju P, Heiss G: Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: A population-based case-cohort study. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol* 1997; **145**: 696–707
  - 18) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama Y, Watanabe Y, Takata K: Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; **81**: 1217–1224
  - 19) McLennan PL: Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models. *Lipids* 2001; **36**: S111–S114
  - 20) Harris WS, Gonzales M, Laney N, Sastre A, Borkon M: Effects of omega-3 fatty acids on heart rate in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 2006; **98**: 1393–1395
  - 21) Miyajima T, Tsujino T, Saito K, Yokoyama M: Effects of eicosapentaenoic acid on blood pressure, cell membrane fatty acids, and intracellular sodium concentration in essential hypertension. *Hypertens Res* 2001; **24**: 537–542
  - 22) Dyeberg J, Eskensen DC, Andersen PW, Astrup A, Buemann B, Christensen JH, Clausen P, Rasmussen BF, Schmidt EB, Tholstrup T, Toft E, Toubro S, Stender S: Effects of trans- and n-3 unsaturated fatty acids on cardiovascular risk markers in healthy males: An 8 weeks dietary intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2004; **58**: 1062–1070
  - 23) Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA: Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; **113**: 1489–1494
  - 24) Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ: Blood pressure response to fish oil supplementation: Metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; **20**: 1493–1499
  - 25) Nestel P, Shinge H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D: The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 326–330
  - 26) Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Sympathetic predominance in essential hypertension: A study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; **6**: 711–717
  - 27) Hurbert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; **67**: 968–977
  - 28) O'Keefe JH Jr, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS: Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1127–1130
  - 29) Radaelli A, Cazzaniga M, Viola A, Balestri G, Janetti MB, Signorini MG, Castiglioni P, Azzellino A, Mancina G, Ferrari AU: Enhanced baroreceptor control of the cardiovascular system by polyunsaturated fatty acids in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1600–1606
  - 30) Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA: Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: Are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 1700–1707
  - 31) Song C, Horrobin D: Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate, but not soybean oil, attenuates memory impairment induced by central IL-1beta administration. *J Lipid Res* 2004; **45**: 1112–1121