

イコサペント酸エチルによる 腹部内臓脂肪減少効果— 性差による治療効果の相違について

Effects of Eicosapentaenoic Acid (EPA) on Visceral Fat — Gender-Related Difference in Therapeutic Effects of EPA

松村 憲太郎

Kentaro MATSUMURA, MD

香川井下病院循環器内科

要約

目的 腹部脂肪分布に性差があることはよく知られているが、イコサペント酸エチル (EPA) の内臓脂肪減少作用に関する臨床報告はない。EPAの腹部内臓脂肪分布に対する効果の性差について検討した。

方法 高純度EPA製剤1,800 mg/日を6カ月間服用した群 (EPA群: $n = 121$, 男57例, 女64例, 平均 72 ± 10 歳) と服用しなかった群 (コントロール群: $n = 106$, 男51例, 女55例, 平均 69 ± 12 歳) で体重, BMI (body mass index), 血圧, 心拍数, 血中脂質, waist周囲径, 腹部脂肪分布 (皮下脂肪面積, 内臓脂肪面積, 両者を加算した全体脂肪面積) を前後で測定した。

結果 体重, BMIはEPA群で男女とも有意に減少したが, コントロール群では変化しなかった。Waist周囲径は両群で男女とも有意な変化を示さなかった。全体脂肪面積と内臓脂肪面積はEPA群の男性で有意 ($p = 0.0059$, $p = 0.0171$) に減少したが, 女性では腹部脂肪面積に有意な変化はみられなかった。コントロール群では腹部脂肪面積に変化なく, 性差もみられなかった。総コレステロールはEPA群で有意 ($p = 0.0069$) に低下したが, EPA群の男性では有意差なく, 女性で有意 ($p = 0.0037$) に低下した。トリグリセライドもEPA群で有意 ($p = 0.0433$) に低下したが, EPA群の男性で有意 ($p = 0.0312$) に低下し, 女性では有意差がなかった。高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロールは両群で変化はみられなかった。収縮期血圧はEPA群で有意 ($p = 0.0051$) に低下したが, 男性で有意 ($p = 0.0093$) に低下し, 女性では有意な変化を示さなかった。コントロール群では総コレステロール, トリグリセライド, HDLコレステロール, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数に変化はみられず, 性差もみられなかった。

結論 EPAによる腹部内臓脂肪減少効果は男性においてのみ認められ, EPA作用の性差が推測される。

<Keywords> イコサペント酸エチル
性差

魚油
内臓脂肪

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 21–30

はじめに

腹部脂肪分布に性差があることはよく知られており, 女性では皮下脂肪蓄積が, 男性では内臓脂肪蓄積が優位である。内臓脂肪蓄積量に基づいた日本のメタボリックシンドロームの診断基準は諸外国と比べて, 女性でwaist周囲径を大きく設定している¹⁾。内臓脂肪は運動療法や食事療法, 薬

物療法で改善するが, 内臓脂肪減少効果の性差についてはあまり知られていない。高純度イコサペント酸エチル (eicosapentaenoic acid: EPA) 製剤の長期服用による心血管イベントの抑制効果が報告されたが²⁾, EPAの腹部脂肪分布に対する臨床効果や, その効果の性差については報告されていない。以前われわれは高純度EPA製剤の6カ月間服用による内臓脂肪蓄積改善効果を検討し, 男性において内臓脂肪面積の減少傾向がみられることを報告した³⁾。動物実験では魚油がPPAR (peroxisome proliferators-activated receptor) α の発現を介して脂肪組織量を減少させることや, 脂

香川井下病院循環器内科

769-1613 観音寺市大野原町花稲 818-1

E-mail: inoshita@mail.netwave.or.jp

2008年9月17日受付, 2008年10月6日改訂, 2008年10月8日受理

脂肪酸合成転写因子SREBP (sterol regulatory element binding protein) -1cの抑制を介して脂肪産生を抑えることが報告されているが⁴⁾、臨床での報告がみられない。6カ月間の高純度EPA製剤の服用による腹部脂肪分布の変化と臨床効果の性差について、高齢者を中心に検討した。

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高純度EPA製剤（エパデールS600[®]）を1日1,800 mg服用例（EPA群）と非服用例（コントロール群）の2群に割り付け、6カ月間観察した。対象の割り付けは2005年10月、12月、2006年2月をEPA群の登録月、2005年11月、2006年1月、3月をコントロール群の登録月とした。EPA群の登録数は155例、コントロール群の登録数は124例であった。この6カ月間に心血管イベントなどで入院した11症例（EPA群6例、コントロール群5例）や、EPA製剤の副作用で中止した12症例、EPA投与量を期間中に減量した6症例、脂質異常症に対する投薬内容の変更があった17症例（EPA群6例、コントロール群11例）、治療を中断した6症例（EPA群4例、コントロール群2例）を除く227例を今回の研究対象とした。従来の内服薬にEPA 1,800 mg/日を追加して6カ月間服用したEPA群は121例、それまでの内服治療を継続しEPAを服用しなかったコントロール群は106例であった。最終的なエントリー率はEPA群78%、コントロール群85%であった。EPA群は男性57例、女性64例で、平均年齢は72 ± 10歳（男性70 ± 11歳、女性75 ± 8歳）であった。コントロール群は男性51例、女性55例で、平均年齢は69 ± 12歳（男性69 ± 11歳、女性69 ± 13歳）であった。全例でエントリー時と6カ月後の午前外来空腹時に血圧、心拍数、体重、BMI (body mass index)、waist周囲径および血清脂質を測定した。また腹部X線CT (computed tomography) にて腹部脂肪面積を求めた。両群のエントリー時の患者背景をTable 1に示す。男女比に有意差はなかったが、平均年齢はEPA群で有意 ($p = 0.0088$) に高かった。高血圧症や糖尿病の合併率に有意差はなかったが、虚血性心疾患と高脂血症の合併率はEPA群で有意 ($p = 0.0294$, $p < 0.0001$) に高かった。高脂血症がEPA群で多いのは保険診療上の制約が大きいと思われる。カルシウム拮抗薬やア

ンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)、 β 遮断薬、 α 遮断薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン) の使用頻度は2群間で有意差はなかった。体重やbody mass index (BMI) も両群で有意差はなかった。Waist周囲径、waist部皮下脂肪面積、waist部内臓脂肪面積、皮下脂肪面積と内臓脂肪面積を加算した全体脂肪面積は、いずれも両群で有意差はなかった。血清総コレステロール (total cholesterol: TC)、トリグリセライド (triglyceride: TG)、高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein) -コレステロール (HDL-C) も両群で有意差はなかった。収縮期血圧は両群とも有意差はなかったが、拡張期血圧はEPA群で有意 ($p = 0.0093$) に低かった。EPA群における拡張期血圧の低下は、EPA群の平均年齢が高いことに起因すると思われる。心拍数は両群とも有意差はなかった。Table 2にエントリー時の臨床指標の性差を示す。体重は両群とも男性に有意に重かったが、BMIに男女差はなかった。Waist周囲径は両群とも男女差はなかった。腹部全体脂肪は両群とも男女差がみられなかったが、皮下脂肪は両群とも女性で有意に多く、内臓脂肪は両群とも男性で有意に多かった。血中TC、TGは両群で男女差はみられなかった。HDL-Cはコントロール群の女性で有意に高かったが、EPA群で男女差はみられなかった。収縮期血圧は両群とも男女差はなかったが、拡張期血圧は両群とも女性で有意に低かった。心拍数は両群で男女差はみられなかった。

2. 方法

1) 血圧、脈拍、体重、BMI、waist周囲径の測定

腹部X線CT検査実施日の午前外来に、座位にて両側上腕血圧を自動血圧計 (PS-510 nico Parama-Tech) を用いてコロトコフ法で同時測定し、左右の収縮期血圧の高い方を採用した。同時に心拍数を自動的に求めた。またCT検査時に体重、BMIおよび臍部のwaist周囲径をガイドライン⁵⁾に従って測定した。

2) 血清脂質

腹部X線CT検査を実施した日に空腹時の血中TC、TG、HDL-Cを測定した。

3) 腹部脂肪分布の測定

腹部X線CTの臍部axial画像よりN2システム社製のFat Scan ver.2を用いて全体脂肪面積 (overall fat area)、皮下

Table 1 Baseline patient characteristics (1).

	Control group (n = 106)	EPA group (n = 121)	p value
Sex (male/female)	51/55	57/64	0.8797
Mean age (yr, mean ± SD)	68.6 ± 11.6	72.4 ± 9.8	0.0088
Hypertension	97 (91.5)	110 (90.9)	0.8734
Ischemic heart disease	23 (21.7)	42 (34.7)	0.0294
Diabetes mellitus	26 (24.5)	29 (24.0)	0.9216
Hyperlipidemia	60 (56.6)	107 (88.4)	< 0.0001
Medication			
Ca ²⁺ antagonists	58 (55)	73 (60)	0.4944
ACE-I or ARB	29 (27)	39 (32)	0.5182
β-blockers	19 (18)	24 (20)	0.8812
α-blockers	17 (16)	17 (14)	0.5842
HMG-CoA reductase inhibitor	35 (33)	33 (36)	0.5912
Body weight (kg)	62.4 ± 9.8	62.0 ± 10.4	0.7851
Body mass index (kg/m ²)	25.4 ± 2.7	25.8 ± 2.8	0.2317
Waist (cm)	95.4 ± 9.1	95.5 ± 7.8	0.9520
Overall fat (cm ²)	340 ± 98	339 ± 79	0.9366
Subcutaneous fat (cm ²)	201 ± 77	186 ± 57	0.1102
Visceral fat (cm ²)	137 ± 50	150 ± 52	0.0574
Total cholesterol (mg/dl)	199 ± 36	199 ± 37	0.9169
Triglyceride (mg/dl)	136 ± 73	153 ± 82	0.1058
HDL-C (mg/dl)	51 ± 14	49 ± 11	0.1663
Systolic blood pressure (mmHg)	137 ± 17	137 ± 17	0.9173
Diastolic blood pressure (mmHg)	81 ± 11	77 ± 10	0.0093
Heart rate (beats/min)	75 ± 11	75 ± 12	0.7197

() : %, EPA: eicosapentaenoic acid, AC-I: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, DL-C: high density lipoprotein-cholesterol, EPA: eicosapentaenoic acid.

脂肪面積 (subcutaneous fat area), 内臓脂肪面積 (visceral fat area) を求めた. 全体脂肪面積は皮下脂肪面積と内臓脂肪面積を加算して求めた. CT検査は午前外来の空腹時に実施した.

本研究に基づく諸検査は十分な説明と文書による同意を得たのち施行し, 結果のすべてを登録対象に開示し提供した. 統計処理はlinear regression analysis, paired *t*-test, unpaired *t*-test, および χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ を統計的有意とした.

結 果

1. 血圧と心拍数の変化

コントロール群では収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数いずれもエントリー時と6カ月後で有意な変化を示さず, また男女別でも有意な変化はみられなかった. EPA群では6カ月間で収縮期血圧が 137 ± 17 mmHgから 133 ± 16 mmHgへ有意 ($p = 0.0051$) に低下したが, 拡張期血圧および心拍数に有意な変化はみられなかった. 収縮期血圧の低下は男性において有意 ($p = 0.0093$) であったが, 女性では有

Table 2 Baseline patient characteristics (2).

	Control group			EPA group		
	Male (n = 51)	Female (n = 55)	p value	Male (n = 57)	Female (n = 64)	p value
Body weight (kg)	67.9 ± 8.0	57.2 ± 8.5	< 0.0001	68.3 ± 9.9	56.4 ± 7.0	< 0.0001
Body mass index (kg/m ²)	25.6 ± 2.6	25.2 ± 2.9	0.4261	25.9 ± 2.8	25.7 ± 2.8	0.6180
Waist (cm)	95.0 ± 8.8	95.8 ± 9.4	0.6307	96.2 ± 7.8	94.9 ± 7.8	0.3668
Overall fat (cm ²)	323 ± 86	355 ± 107	0.0931	330 ± 84	347 ± 73	0.2345
Subcutaneous fat (cm ²)	171 ± 48	228 ± 88	< 0.0001	163 ± 42	208 ± 61	< 0.0001
Visceral fat (cm ²)	153 ± 53	122 ± 42	0.0014	164 ± 60	138 ± 40	0.0048
Total cholesterol (mg/dl)	194 ± 33	203 ± 39	0.2261	194 ± 36	204 ± 37	0.1174
Triglyceride (mg/dl)	150 ± 88	123 ± 52	0.0527	160 ± 78	147 ± 87	0.3845
HDL-C (mg/dl)	46 ± 11	56 ± 14	< 0.0001	48 ± 11	50 ± 11	0.1795
SBP (mmHg)	136 ± 16	138 ± 18	0.6121	137 ± 17	138 ± 16	0.7180
DBP (mmHg)	83 ± 11	78 ± 11	0.0091	79 ± 11	75 ± 10	0.0322
Heart rate (beats/min)	76 ± 12	73 ± 10	0.0899	76 ± 13	74 ± 10	0.4498

HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

Table 3 Changes in blood pressure and heart rate during 6 months in control and EPA groups.

	Control group			Male (n = 57)			Female (n = 55)		
	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value
SBP (mmHg)	137 ± 17	138 ± 16	0.3485	133 ± 16	139 ± 17	0.1475	138 ± 18	138 ± 15	0.9334
DBP (mmHg)	81 ± 11	80 ± 10	0.2931	83 ± 11	82 ± 10	0.3351	78 ± 11	77 ± 10	0.6357
Heart rate (beats/min)	75 ± 11	74 ± 11	0.7973	76 ± 12	76 ± 11	0.7137	73 ± 10	73 ± 11	0.9263
	EPA group			Male (n = 57)			Female (n = 64)		
	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value
SBP (mmHg)	137 ± 17	133 ± 16	0.0051	137 ± 17	131 ± 16	0.0093	138 ± 16	134 ± 16	0.1309
DBP (mmHg)	77 ± 10	75 ± 10	0.1250	79 ± 11	76 ± 11	0.0618	75 ± 10	74 ± 10	0.6874
Heart rate (beats/min)	75 ± 12	76 ± 10	0.1363	76 ± 13	78 ± 13	0.1681	74 ± 10	75 ± 8	0.5122

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

意な変化はみられなかった。拡張期血圧および心拍数は男女とも有意な変化はみられなかった (Table 3)。

2. 体重, BMI, waist周囲径の変化

コントロール群ではエントリー時と6カ月後の体重, BMI, waist周囲径に有意な変化はみられず, また男女別でも体重, BMIに有意な変化はみられなかったが, 男性で waist

周囲径が有意 ($p = 0.0455$) に増加した。EPA群では体重, BMIが有意 ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$) に減少し, 男女とも有意に減少した。Waist周囲径に有意な変化はみられず, 男女別でも有意な変化はみられなかった (Table 4)。

3. 血清脂質の変化

コントロール群ではエントリー時と6カ月後の血中TC,

Table 4 Changes in body weight, body mass index and waist circumference during 6 months in control and EPA groups.

	Control group			Male (n = 51)			Female (n = 55)		
	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value
Body weight (kg)	62.4 ± 9.8	62.2 ± 10.0	0.4573	67.9 ± 8.0	68.1 ± 7.7	0.6592	57.2 ± 8.5	56.8 ± 8.8	0.1159
BMI (kg/m ²)	25.4 ± 2.7	25.3 ± 2.9	0.2538	25.6 ± 2.6	25.6 ± 2.6	0.9861	25.2 ± 2.9	25.0 ± 3.1	0.1219
Waist (cm)	95.4 ± 9.1	95.8 ± 9.1	0.2320	95.0 ± 8.8	95.9 ± 8.8	0.0455	95.8 ± 9.4	95.7 ± 9.5	0.8684
	EPA group			Male (n = 57)			Female (n = 64)		
	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value
Body weight (kg)	62.0 ± 10.4	60.9 ± 10.4	< 0.0001	68.3 ± 9.9	66.9 ± 10.0	< 0.0001	56.4 ± 7.0	55.4 ± 7.2	0.0010
BMI (kg/m ²)	25.8 ± 2.8	25.3 ± 2.9	< 0.0001	25.9 ± 2.8	25.5 ± 2.9	< 0.0001	25.7 ± 2.8	25.2 ± 3.0	< 0.0001
Waist (cm)	95.5 ± 7.8	95.3 ± 8.5	0.7029	96.2 ± 7.8	95.5 ± 8.4	0.3184	94.9 ± 7.8	95.3 ± 8.6	0.5800

BMI: body mass index.

Table 5 Changes in serum total cholesterol, triglyceride and HDL-C during 6 months in control and EPA groups.

	Control group			Male (n = 57)			Female (n = 55)		
	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	199 ± 36	196 ± 35	0.3643	194 ± 33	191 ± 35	0.1905	203 ± 39	201 ± 36	0.7343
Triglyceride (mg/dl)	136 ± 73	134 ± 66	0.7094	150 ± 88	148 ± 80	0.7435	123 ± 52	122 ± 47	0.8627
HDL-C (mg/dl)	51 ± 14	51 ± 15	0.5829	46 ± 11	46 ± 14	0.9217	56 ± 14	55 ± 14	0.4248
	EPA group			Male (n = 57)			Female (n = 64)		
	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value	Before	After (6M)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	199 ± 37	192 ± 32	0.0069	194 ± 36	191 ± 34	0.4725	204 ± 37	193 ± 31	0.0037
Triglyceride (mg/dl)	153 ± 83	140 ± 73	0.0433	160 ± 78	141 ± 74	0.0312	147 ± 87	139 ± 73	0.4100
HDL-C (mg/dl)	49 ± 11	50 ± 11	0.4123	48 ± 11	49 ± 11	0.4213	50 ± 11	51 ± 10	0.7380

HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol.

TG, HDL-Cに有意な変化はみられず、また男女別でも有意な変化はみられなかった。EPA群ではTCおよびTGは有意 ($p = 0.0069$, $p = 0.0433$) に減少したが、HDL-Cに有意な変化はみられなかった。EPA群の男性ではTCやHDL-Cに変化はみられなかったが、TGは有意 ($p = 0.0312$) に低下した。女性ではTGやHDL-Cに変化はみられなかったが、TCは有意 ($p = 0.0037$) に低下した (Table 5)。

4. 内臓脂肪面積とwaist周囲径の相関

内臓脂肪面積 (x) とwaist周囲径 (y) との間には男性で $y = 0.1157x + 77.3$, $r = 0.7966$, 女性で $y = 0.0868x + 84.0$, $r = 0.4240$ の有意 ($p < 0.0001$, $p < 0.0011$) な正相

関がみられたが、女性で相関係数がやや劣った。この回帰式より求めた内臓脂肪面積 100 cm^2 に相当するwaist周囲径は男性 88.9 cm , 女性 92.7 cm であった (Fig. 1)。

5. 腹部脂肪面積の変化

コントロール群における全体脂肪面積、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積の変化の性差を Fig. 2 に示す。全体脂肪面積、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積はいずれも6カ月間で男女とも有意な変化を示さなかった。EPA群における全体脂肪面積、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積の変化の性差を Fig. 3 に示す。全体脂肪面積は男性で $330 \pm 84 \text{ cm}^2$ から $312 \pm 87 \text{ cm}^2$ と有意 ($p = 0.0039$) に減少したが、女性では変化

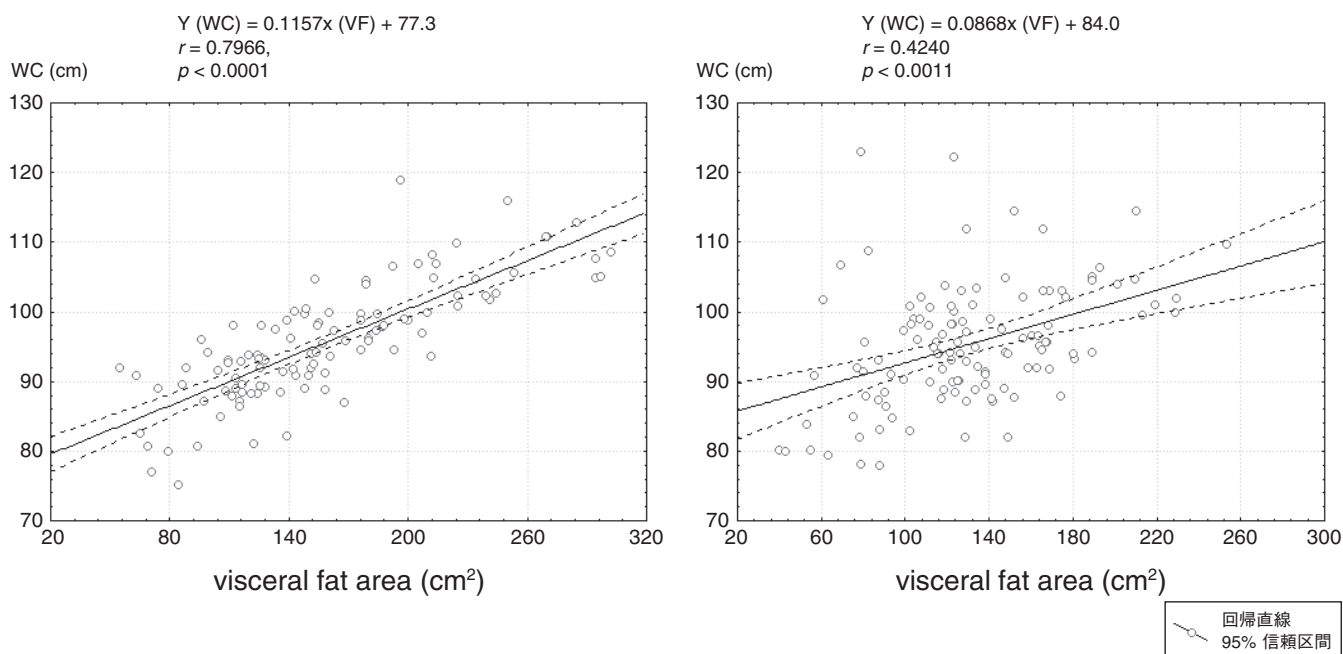


Fig. 1 Correlations between visceral fat area and waist circumference in males and females.

Left panel: male group, Right panel: female group.

WC: waist circumference, VF: visceral fat area.

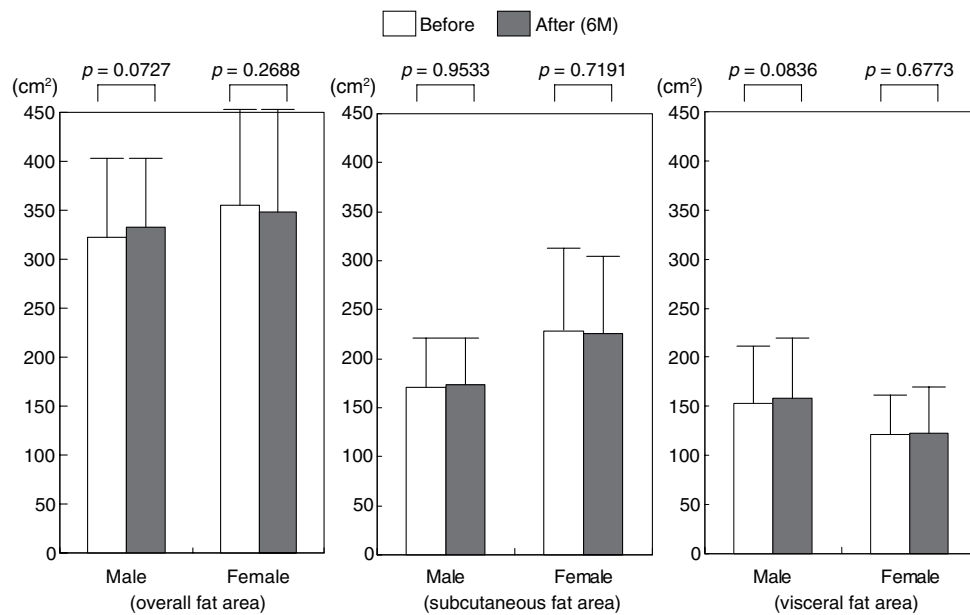


Fig. 2 Changes in abdominal fat areas during 6 months between male and female in control group.

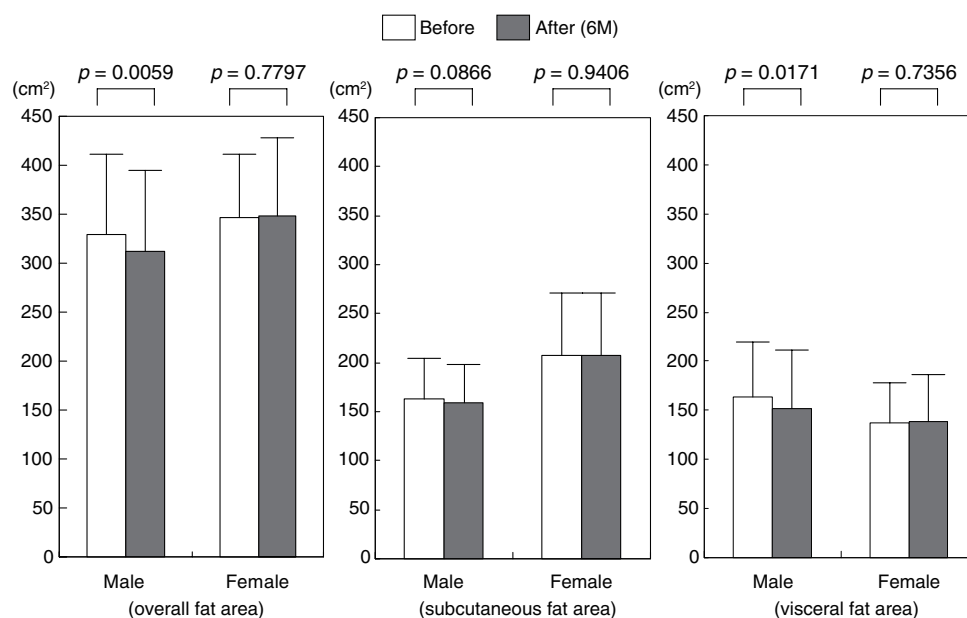


Fig. 3 Changes in abdominal fat areas during 6 months between male and female in EPA group.

がみられなかった。皮下脂肪面積は男女ともに有意な変化はみられなかった。内臓脂肪面積は男性で $164 \pm 60 \text{ cm}^2$ から $152 \pm 61 \text{ cm}^2$ と有意 ($p = 0.0171$) に減少したが、女性では変化がみられなかった。

EPA群において、内臓脂肪面積 (x) と皮下脂肪面積 (y) との相関を男女別にエントリー時と6カ月後で検討した (Fig. 4)。女性では前後で相関は全くみられなかったが、男性では前後で回帰式が $y = 0.192x + 131$ から $y = 0.251x + 118$ へ、相関係数 (r) が 0.2758 ($p = 0.038$) から 0.3443 ($p = 0.009$) へと改善し、皮下脂肪よりも内臓脂肪の減少効果が大きいことが推測された。

考 察

日本におけるメタボリックシンドロームの発生頻度に性差が大きく関与していることはよく知られている。平成16年の国民健康・栄養調査でBMI (25以上) とwaist周囲径 (男性85 cm以上, 女性90 cm以上) より上半身肥満が疑われる人の割合は20歳以上で男性の29.3%, 女性の14.2%にみられている。またメタボリックシンドロームの強く疑われる人の割合は20歳以上で男性の23.0%, 女性の8.9%で、メタボリックシンドロームに性差が大きく関与している⁶⁾。性ホルモンの影響で、男性では内臓脂肪型肥満、女性では皮下脂肪

型肥満が多いとされている。内臓脂肪面積 100 cm^2 をメタボリックシンドロームの基準にする限り女性のwaist周囲径が大きくなる。今回の検討でもコントロール群, EPA群ともにBMIやwaist周囲径および腹部の全体脂肪面積に男女差は認めていないが、腹部皮下脂肪面積は女性に有意に大きく、内臓脂肪面積は男性に有意に大きい。回帰式から求めた内臓脂肪面積 100 cm^2 に相当するwaist周囲径は男性で88.9 cm, 女性で92.7 cmと、女性で約4 cm大きい。女性のwaist周囲径を大きく設定することの意義については今でも議論が多い。米国で行われたARIC試験では、NCEP-ATP III基準⁷⁾でメタボリックシンドロームと診断された人で冠動脈疾患の発症の割合が有意に高かったが、waist周囲径は単独では有意な冠動脈疾患の予測因子にはならなかったと報告されている⁸⁾。Waist周囲径の設定、特に女性に対する日米の基準の違いが背景にあると思われる。最近のFramingham Heart Study⁹⁾では、高感度CRP (C-reactive protein) やICAM (intercellular adhesion molecule) -1, IL (interleukin) -6などの接着分子やサイトカインは内臓脂肪蓄積と同程度に皮下脂肪蓄積とも有意に正相関しており、この相関に性差を認めていない。メタボリックシンドロームの病態として内臓脂肪蓄積に重心を置くことへの問題性を指摘している。近年、女性に対する内臓脂肪面積の基準を 100 cm^2 よ

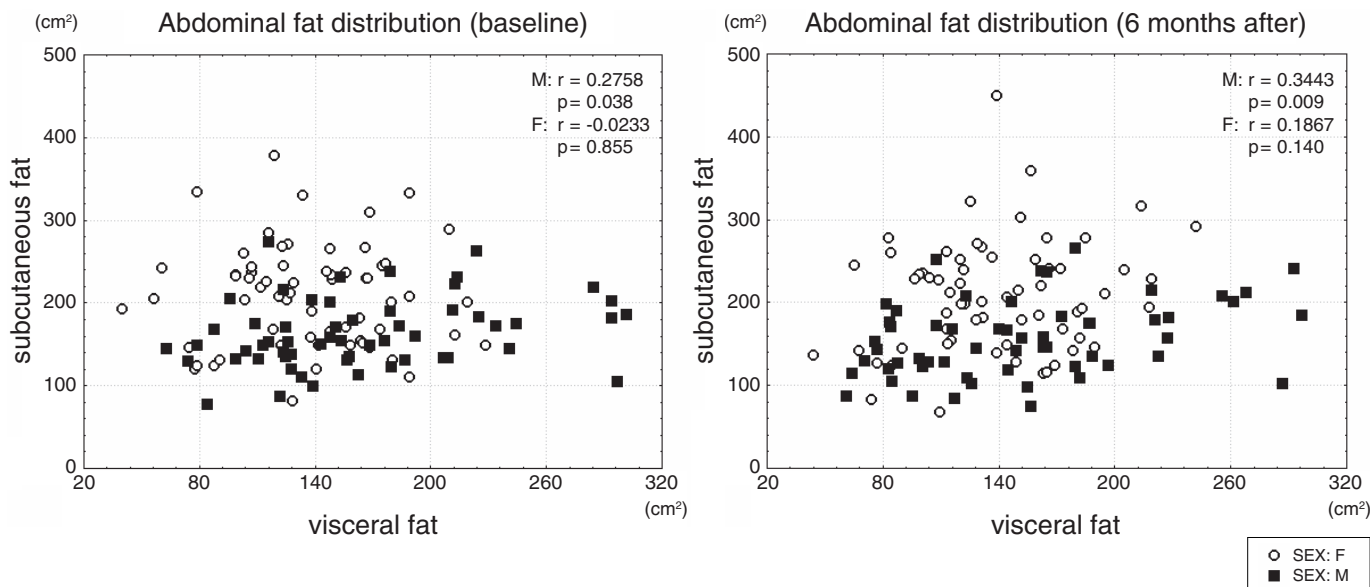


Fig. 4 Correlations between visceral fat area and subcutaneous fat area in EPA group. Left panel: baseline, Right panel: after 6 months. M: male, F: female.

り小さく設定することがメタボリックシンドロームの予防になるとの提言もある¹⁰⁾。

EPAには脂質低下作用¹¹⁾以外にも、抗炎症作用¹²⁾、抗血小板作用¹³⁾、抗不整脈作用¹⁴⁾、中枢神経系に対する作用¹⁵⁾などの多面的作用があることが知られている。今回の検討でEPAの長期服用でトリグリセライドや総コレステロールは有意に低下したが、脂質低下作用に性差がみられている。トリグリセライドは男性で有意に減少したが、女性では有意な変化がみられず、また総コレステロールは男性では有意な変化がみられず、女性で有意に減少している。これまでの報告では男女ともEPA服用によってトリグリセライドや総コレステロールは減少するが¹¹⁾、EPAの脂質異常症に対する効果に性差がみられるとする報告はない。脂質改善に性差がみられた原因は不明であるが、エントリー時の脂質レベルの違いが有意ではないが影響していることも考えられる。男性においてトリグリセライドが有意に減少したことは腹部内臓脂肪の減少と関連していることが考えられる。

今回の検討では、EAP服用によって収縮期血圧は男性においてのみ有意に低下したが、女性では変化がみられなかった。魚油による血圧低下作用はよく知られており^{16,17)}、血管拡張作用に伴う末梢血管抵抗の改善が知られている¹⁸⁾。しかし、EPAなどn-3不飽和脂肪酸の降圧作用の性差に関す

る報告はみられない。EPAの交感神経活動に対する抑制効果が男性により強く働くのかもしれない³⁾。

EPAによる内臓脂肪蓄積改善効果とその性差についてはこれまで報告されていない。われわれは以前に高純度EPA製剤の長期服用による内臓脂肪蓄積改善効果を検討したが、男性において内臓脂肪面積の減少傾向がうかがわれた³⁾。今回の検討ではEPAを6カ月間服用することで男女とも体重、BMIは有意に減少したが、waist周囲径は男女とも変化しなかった。しかし、全体脂肪面積は男性で有意に減少している。男性での腹部脂肪分布はEPA服用で皮下脂肪面積を変えずに内臓脂肪面積を有意に減少させたために全体脂肪面積が減少している。男性において腹部全体脂肪面積が有意に減少しているにもかかわらず、waist周囲径の減少に反映されていないのは、waist周囲径の測定感度が劣るためと思われる。女性には男性にみられるような腹部脂肪分布の変化はEPA服用後にもみられなかった。男性においてのみEPAが内臓脂肪蓄積を改善しているが、そのメカニズムは不明である。EPAが脂肪組織に作用してPPAR γ のmRNAの発現を誘導することが動物実験で報告されている¹⁹⁾。PPAR γ は脂肪細胞による遊離脂肪酸の取り込みと脂肪合成に関与するさまざまな遺伝子の活性化に関与し、脂肪細胞の分化と脂肪細胞内のトリグリセライドの蓄積に重要な働

きをする^{20,21)}。EPAがPPAR γ 活性を高めて脂肪細胞の分化を促進し、内臓脂肪を減少させることが考えられる。われわれの臨床での検討では、EPAの長期服用でwaist周囲径に影響せず、体重が男女とも減少しているが、この傾向は女性で強くみられている。EPAが腹部脂肪組織以外の体脂肪組織に作用している可能性がある。最近のラットを用いた検討ではPPAR γ の発現は皮下脂肪組織では雄ラットが有意に高く、一方生殖器周囲脂肪組織では雌ラットで高いと報告されている²²⁾。動物実験ではEPAがPPAR α の発現を誘導し、脂肪細胞の分化を促進し、脂肪組織量を減少させることや、脂肪酸合成転写因子SREBP-1cの抑制による脂肪産生の減少が考えられるが⁴⁾、臨床での報告がみられない。EPAの脂肪組織に対する作用の性差が存在する可能性が高いが、特に腹部内臓脂肪に対する作用が、男性にのみみられることに関しては今後の更なる検討が必要とされる。

エネルギー源としての脂肪組織は、短時間のエネルギー供給に適した内臓脂肪と、長期にわたる持続的なエネルギー供給源としての皮下脂肪があり、男性では内臓脂肪蓄積に傾き、女性では皮下脂肪蓄積に傾くとされている。体脂肪分布は性ホルモンに強く支配され、女性では更年期まで続く。性ホルモンのテストステロンは皮下脂肪に、エストロゲンは内臓脂肪に対して抗肥満作用を発揮すると考えられるが、皮下脂肪よりも内臓脂肪にアンドロゲン受容体が多いことが報告されており、これが男性に内臓脂肪蓄積に傾く原因の一つになっている²³⁾。テストステロンは脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌を抑制することが知られている²⁴⁾。思春期以降の男性では血中アンドロゲン濃度が上昇し、アディポネクチン濃度は低下する。アディポネクチンは男性よりも女性で血中濃度が高く²⁵⁾、また閉経前後でアディポネクチンの血中濃度は変わらない²⁶⁾。アディポネクチンによって閉経後も女性は内臓脂肪蓄積に対して有利に働いていると思われる。エストロゲンやアディポネクチンには抗動脈硬化作用があり、女性における動脈硬化の進行を抑制している。このように内臓脂肪蓄積には性ホルモンが深く関与しているが、EPAと性ホルモンに関連性があるか否かは検討されていない。最近ヒトにおいてEPAがアディポネクチンを増加させたとする報告が出され、EPAによるPPARの活性化が推測されている²⁷⁾。男性は女性に比して血中アディポネクチン濃度が低いために、EPAによるPPARの活

性化が女性に比して、より強く働くのかもしれない。EPAの長期服用による内臓脂肪減少効果が男性においてのみみられることを指摘した報告はみられない。性ホルモン以外にEPAの脂質代謝に対する性差の違いや、自律神経系に対する性差の違いなど、EPAには不明な点も多く、今後解明されることが望まれる。

結 論

高純度EPA製剤の長期服用による腹部内臓脂肪減少効果は男性にのみ認められ、EPA作用の性差が推測される。

文 献

- 1) Matsuzawa Y. Metabolic syndrome-definition and diagnostic criteria in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 301.
- 2) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa 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.
- 3) 松村憲太郎. 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. *J Cardiol* 2007; 50: 243-251.
- 4) Nakatani T, Kim HJ, Kaburagi Y, Yasuda K, Ezaki O. A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: relationship to anti-obesity. *J Lipid Res* 2003; 44: 369-379.
- 5) 肥満症治療ガイドライン作成委員会 (委員長 坂田利家) 編: 肥満治療ガイドライン2006. 肥満研究2006; 12: 10-15.
- 6) 厚生労働省. 初のメタボリックシンドローム状況調査 平成16年国民・栄養調査結果の概要. 予防医学ジャーナル. 2006; 417: 10-20.
- 7) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
- 8) McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-390.
- 9) Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan R, Maurovich-Horvat P, Larson MG, Keaney JF, Meigs JB, Lipinska I, Kathiresan S, Murabito JM, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, Fox CS. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation

- and oxidative stress. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 1234-1241.
- 10) 門脇孝. メタボリックシンドロームの診断基準に関する提言. *Diabetes Journal* 2006; 34: 31-34.
 - 11) Nozaki S, Matsuzawa Y, Hirano K, Sakai N, Kubo M, Tarui S. Effects of purified eicosapentaenoic acid ethyl ester on plasma lipoproteins in primary hypercholesterolemia. *Int J Vitam Nur Res.* 1992; 62: 256-260.
 - 12) Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Sakane N, Yamada K, Suganami T, Kuzuya H, Ogawa Y. Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 144-146.
 - 13) Kramer HJ, Stevens J, Grimminger F, Seeger W. Fish oil fatty acids and human platelets: Dose-dependent decrease in dienoic and increase in trienoic thromboxane generation. *Biochem Pharmacol.* 1996; 52: 1211-1217.
 - 14) Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acid. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14: 9-14.
 - 15) Song C, Horrobin D. Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate, but not soybean oil, attenuates memory impairment induced by central IL-1beta admission. *J Lipi Res.* 2004; 45: 1112-1121.
 - 16) 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.
 - 17) Ueshima H, Stamler J, Elliot P, Chan Q, Brown IJ, Carnethon MR, Daviglus ML, He K, Moag-Stahlberg A, Rodriguez BL, Steffen LM, Van Horn L, Yarnell J, Zhou B; for the INTERMAP Research Group. Food omega-3 fatty acid intake of individual (Total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure INTERMAP study. *Hypertension* 2007; 50: 1-7.
 - 18) Nestel P, Shinge H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstoff 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.
 - 19) Chambrier C, Bastard JP, Rieusset J, Chevillotte E, Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Hainque B, Riou JP, Laville M, Vidal H. Eicosapentaenoic acid induces mRNA expression of peroxisome proliferators-activated receptor γ . *Obesity Research* 2002; 10: 518-525.
 - 20) Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 331-336.
 - 21) Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-1118.
 - 22) Kadowaki K, Fukino K, Negishi E, Ueno K. Sex differences in PPAR γ expressions in rat adipose tissues. *Biol Pharma Bull* 2007; 30: 818-820.
 - 23) Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes.* 2000; 49: 883-888.
 - 24) Xu A, Chan KW, Hoo RLC, Wang Y, Tan KCB, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJS, Lam KSL. Testosterone selectivity reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 18073-18080.
 - 25) Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-981.
 - 26) Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
 - 27) Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M, Kawano H, Yano T, Aoe S, Takeya M, Shimatsu A, Kuzuya H, Kamei Y, Ogawa Y. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1918-1925.