

イコサペント酸エチルの長期投与が冠動脈疾患患者の上腕動脈内皮機能に及ぼす効果について

Effects of Long Time Intake Eicosapentaenoic Acid (EPA) on Brachial Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease

松村 憲太郎

Kentaro MATSUMURA, MD

香川井下病院循環器内科

要 約

目的 高純度イコサペント酸エチル (Eicosapentaenoic acid; EPA) 製剤の長期服用が血管内皮機能に及ぼす影響について血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation; FMD) を用いて、冠動脈疾患患者で検討した。

方法 FMDが低下し (FMD \leq 6%)、かつ主要冠動脈近位部に75%以上の器質的狭窄を有す冠動脈疾患症例127例を、従来の治療を継続した群 (コントロール群: $n=71$, 男39例, 女32例, 平均75 \pm 11歳) と従来の治療に高純度EPA製剤1,800 mg/日を追加投与した群 (EPA群: $n=56$, 男31例, 女25例, 平均76 \pm 8歳) に分けて12カ月間観察し、前後の諸指標とFMDの変化を検討した。FMDはユネクス製UNEXEF18Gを用い、防音の検査室で15分間の安静臥床後に測定した。前腕に血圧測定用のカフを巻き、収縮期血圧より50 mmHg高く加圧して5分間駆血を続け、駆血解除後5分間上腕動脈の拡張反応を半自動でリニア型超音波プローブ (10MHz) を用いて追尾し、血管径増加率を求めてFMDとした。

結果 12カ月間で総コレステロールとLDL (low density lipoprotein) コレステロールはコントロール群、EPA群共に有意に減少したが、トリグリセリドはEPA群でのみ有意に減少した。血清尿酸値、高感度CRP (C-reactive protein) 値は両群で有意な変化を示さなかった。心拍数と収縮期血圧は両群で有意な変化を示さなかったが、拡張期血圧はEPA群でのみ有意に低下した。上腕動脈内径や最大拡張到達時間は両群で有意な変化を示さなかった。FMDはコントロール群で3.29 \pm 1.45% から3.27 \pm 1.49% へと有意な変化を示さなかったが、EPA群では3.04 \pm 1.50% から5.54 \pm 2.55% へと有意 ($p < 0.0001$) に増加した。

結論 FMDの低下した冠動脈疾患患者において高純度EPA製剤の12カ月間の服用でFMDの有意な増加が見られ、EPAの血管内皮機能改善作用が推測された。

<Keywords> 魚油 (イコサペント酸エチル: EPA) 内皮機能
血流依存性血管拡張反応 (FMD) 冠動脈疾患

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 102 – 110

はじめに

イコサペント酸エチル (Eicosapentaenoic acid; EPA) には高トリグリセリド (TG) 血症の改善作用¹⁾以外に、血管内皮障害の改善²⁾や内膜肥厚の抑制³⁾、血管弾性保持作用⁴⁾、抗炎症作用⁵⁾、抗血小板作用⁶⁾などによる動脈硬化進展抑制作用があることが知られている。また大規模臨床試験で

冠動脈イベント抑制作用が報告され⁷⁾、EPAの冠動脈疾患に対する効果に注目が集まっている。近年、動脈硬化の評価や心血管疾患の予後指標としての血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilatation; FMD) の有用性が報告され⁸⁻¹⁰⁾、2002年にはFMDの暫定的なガイドラインも示されて¹¹⁾、FMDの臨床応用が広がってきている。FMDの低下した、主に高齢の冠動脈疾患患者において、高純度EPA製剤の長期服用が血管内皮機能に及ぼす影響についてFMDを用いて検討した。

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

2009年10月22日受付, 2009年11月13日改訂, 2009年11月27日受理

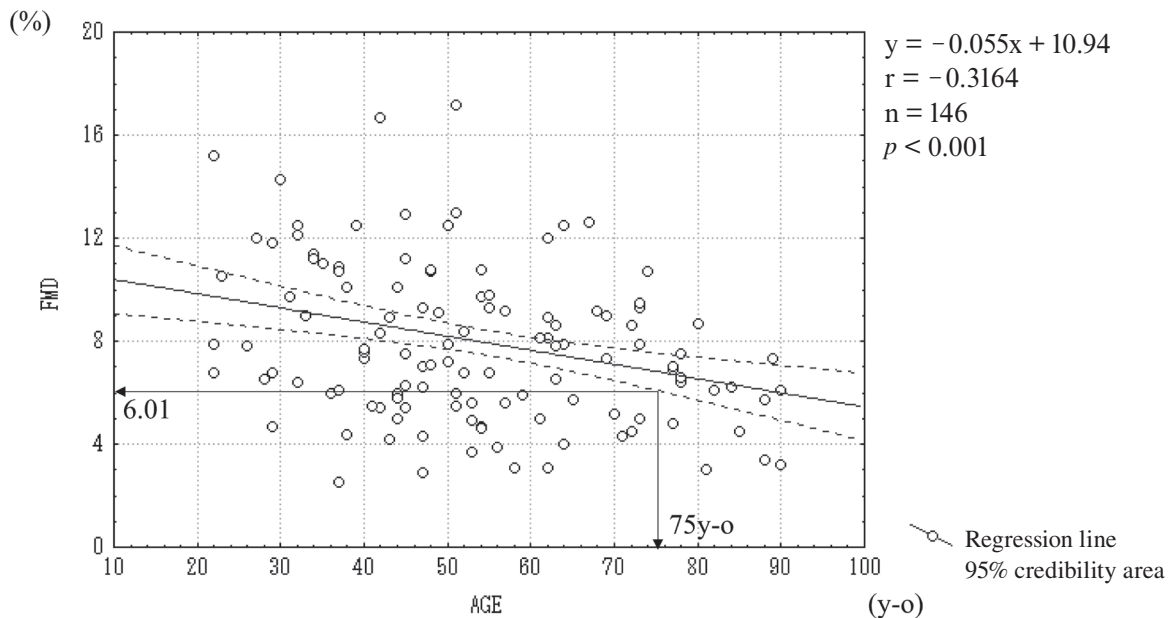


図1 Correlations between age and flow mediated vasodilatation (FMD) in normal controls.

対象と方法

1. 対象

1) 正常対象

当院職員および健康診断や慢性胃炎などの消化器疾患で午前の外来を受診した症例で中から、脂質異常症や高血圧、糖尿病、心電図異常、心拡大、腎機能低下などの心血管疾患のない146例を抽出し、口頭による了解を得た後FMDを測定した。隔離された静かな検査室（聴力測定室）で15分間の安静臥床後にFMDを測定した。FMD測定費用はすべて病院負担とした。FMD (y) は年齢 (x) と $y = -0.055x + 10.94$, $r = -0.3164$, $p < 0.05$ の有意な負相関を示した(図1)。今回の疾患対象群の平均年齢が75歳であるため、75歳のFMDの正常平均値の95%信頼下限値6.01%を参考に、FMD6.0%以下をFMD低下症例として、今回のエントリー基準とした。

2) 冠動脈疾患群

エントリー前1年以内に胸痛や心電図異常などで虚血性心疾患が疑われて選択的冠動脈造影を行った症例の中から、冠動脈近位部にAHA (American Heart Association) 分類で75%以上の器質的狭窄を有す症例で、FMD6.0%以下の症例を冠動脈疾患群として登録対象とした。NYHA Ⅲ度以上の心不全例、慢性腎不全例、慢性炎症性疾患合併例、

認知症例、パーキンソン病などの自律神経障害例、FMD測定時に収縮期血圧が180 mmHg以上の症例、不整脈の多発例、胸部症状のある症例、熱発例、その他の急性期疾患のある症例は登録対象から除外した。従来治療薬に高純度EPA製剤（エパデールS600®）を投与しなかった群（コントロール群）と従来治療薬に高純度EPAを1日1,800 mg投与した群（EPA群）の2群に割り付け、12カ月間観察した。対象の割り付けは2007年1月、3月、5月をコントロール群の登録月として101例を登録、2007年2月、4月、6月をEPA群の登録月として74例を登録した。登録日の午前中にFMDを測定し、続けて空腹時採血を行った。登録前1カ月以内および登録後12カ月間で、急性冠症候群や脳血管障害などの心血管イベントなどで入院した症例はコントロール群で6例、EPA群で2例、重症感染症やショック、外傷、手術などで入院した症例はコントロール群で3例、EPA群で1例、経皮的冠動脈形成術を受けた症例はコントロール群で9例、EPA群で5例、脂質異常症の治療薬に変更があったか治療中断した症例はコントロール群で12例、EPA群で7例であった。またEPA製剤の副作用で内服を中止した症例はEPA群の3例であった。高純度EPA製剤による肝障害は見られなかったが、嘔気や下痢による投与中止が2例、消化管出血よるとおもわれる貧血のために中止したのが1例であった。最終的に127例の冠動脈疾患症例を今回の対象と

表 1 Baseline patient characteristics.

	Control group (n = 71)	EPA group (n = 56)	p value
Sex (male/female)	39/32	31/25	0.8782
Mean age (yr, mean \pm SD)	75 \pm 11	76 \pm 8	0.4645
BMI	25.1 \pm 3.01	25.6 \pm 2.39	0.4883
Present smoking	14(19.7)	9(16.1)	0.5962
Hypertension	52(73.2)	47(83.9)	0.1491
Diabetes mellitus (DM)	15(21.1)	15(26.8)	0.4560
Dyslipidemia	48(67.6)	32(57.1)	0.2253
Medication			
Ca ²⁺ antagonists	39(54.9)	36(64.3)	0.2871
ACE-I or ARB	42(59.2)	23(41.1)	0.0429
β -blockers	10(14.1)	8(14.3)	0.8916
α -blockers	6(8.5)	9(16.1)	0.0622
HMG-CoA reductase inhibitor	20(28.2)	15(26.8)	0.8625
Aspirin	42(59.2)	26(46.4)	0.1534
Ticlopidine or Clopidogrel	30(42.3)	24(42.9)	0.9455
PCI	50(70.4)	36(64.3)	0.4627
CABG	4(5.6)	1(1.8)	0.2682
Single vessel dis.	24(33.8)	21(37.5)	0.6012
Multiple vessel dis.	47(66.2)	35(62.5)	0.7127

(): %

EPA: eicosapentaenoic acid, BMI: body mass index, ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker, HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass grafting.

した (最終登録率73%)。男性70例, 女性57例で, 対象年齢は51歳から92歳まで, 平均75 \pm 10歳であった。従来の内服治療を12カ月間継続しEPAを投与しなかったコントロール群は71例 (最終登録率70%), 従来の内服薬にEPA 1,800 mg/日を12カ月間服用したEPA群は56例 (最終登録率76%)であった。患者背景を表1に示す。男女比, 平均年齢, BMI (body mass index), 現在喫煙の頻度に, 両群で有意差はなかった。また高血圧症や糖尿病, 脂質異常症の合併頻度も両群で有意差はなかった。内服薬ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) がコントロール群で有意 ($p = 0.0429$) に多かったが, カルシウム拮抗薬や β 遮断薬, α 遮断薬, HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン), アスピ

リン, チクロピジン, クロピドグレルの服用率は両群に有意差はなかった。また経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) はコントロール群50例 (70.4%), EPA群36例 (64.3%) で両群に有意差はなく, また冠動脈バイパス術 (CABG) も両群で有意差はなかった。冠動脈病変枝数も両群で有意差はなかった。

本研究は当法人理事会において承認を得たのちに実施された。本研究開始時に十分な説明と同意を文書で交わし, 原本を病院側で, 控えを患者側で保管した。

2. 方法

1) 血圧, 心拍数と血液生化学検査

全例でエントリー時と12カ月後の午前外来空腹時に血圧,

表2 Baseline patient characteristics.

	Control group (n = 71)	EPA group (n = 56)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	204 ± 33	200 ± 34	0.5575
Triglyceride (mg/dl)	139 ± 75	157 ± 95	0.2273
LDL-C (mg/dl)	120 ± 26	113 ± 34	0.1878
HDL-C (mg/dl)	50 ± 14	51 ± 12	0.5869
Uric acid (mg/dl)	5.4 ± 1.3	5.2 ± 1.4	0.5353
hs-CRP (mg/dl)	0.197 ± 0.224	0.184 ± 0.185	0.7387
Hematocrit (%)	37 ± 5	36 ± 5	0.3920
Platelet (10 ⁴ /mm ³)	18.8 ± 5.0	19.7 ± 3.9	0.3064
Systolic blood pressure (mmHg)	138 ± 22	133 ± 20	0.1921
Diastolic blood pressure (mmHg)	77 ± 13	78 ± 10	0.8901
Heart rate (beats/min)	67 ± 8	71 ± 9	0.0328
BA diameter (mm)	4.29 ± 0.74	4.16 ± 0.64	0.2876
Time to peak diameter (sec)	61 ± 23	65 ± 24	0.1125
FMD (%)	3.29 ± 1.45	3.04 ± 1.50	0.3300
LV-EF (%)	71 ± 8	70 ± 7	0.5368

LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, BA: brachial artery, FMD: flow-mediated vasodilation, LV-EF: left ventricular-ejection fraction.

心拍数, BMI, 血清脂質 (Total cholesterol; TC, Triglyceride; TG, Low density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, High density lipoprotein-cholesterol; HDL-C), 血清尿酸値, 高感度C-reactive protein (hs-CRP), hematocrit (Ht) 値, 血小板数を測定した。採血はFMD測定直後とした。

2) FMDの測定

FMDの測定はユネクス製UNEXEF18Gを用いた。午前の外来において、静かな検査室（聴力測定室）で15分間の安静臥床後にFMDを測定した。前腕に血圧測定用のカフを巻いて血圧と脈拍を測定し、続いて収縮期血圧より50 mmHg高く加圧して5分間駆血を続け、駆血解除後5分間上腕動脈の拡張反応を半自動でリニア型超音波プローブ（10 MHz）を用いて追尾し、血管径増加率を求めた。この装置はプローブが固定されており、手動によるブレがないという利点があり、リアルタイムに血管径の連続的変化を可視出来て再現性も高い²⁾。FMD (%)は最大拡張血管径 (mm)

から安静時血管径 (mm)を引いた血管径変化分 (mm)を安静時血管径で除して求めた。空腹状態でFMDを測定しているが、水分摂取や服薬は問わなかった。習慣性喫煙者に対しては、午前の外来受診後FMD測定終了時までには禁煙するように指導した。測定条件が守れなかった症例、体動のために血管径変化曲線が不良であった症例はエントリー開始時に登録対象から除外した。

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. エントリー時の血圧、心拍数、血液生化学検査と心機能

エントリー時の検査所見を表2に示す。血中TC, TG, HDL-C, LDL-C, 尿酸値, hs-CRP, Ht, 血小板数は両群で有意差はなかった。収縮期血圧, 拡張期血圧は両群で

表3 Changes in parameters during 12 months between Control group and EPA group.

	Control group (n = 71)			EPA group (n = 56)		
	Before	After(12M)	p value	Before	After(12M)	p value
TC (mg/dl)	204 ± 33	198 ± 30	0.0139	200 ± 34	195 ± 28	0.0266
TG (mg/dl)	139 ± 75	135 ± 64	0.3925	157 ± 95	128 ± 73	0.0004
LDL-C (mg/dl)	120 ± 26	116 ± 26	0.0008	113 ± 34	104 ± 26	0.0007
HDL-C (mg/dl)	50 ± 14	48 ± 14	0.0188	51 ± 12	50 ± 11	0.2339
Uric acid (mg/dl)	5.4 ± 1.3	5.3 ± 1.2	0.9591	5.2 ± 1.4	5.4 ± 1.4	0.2600
hs-CRP (mg/dl)	0.159 ± 0.182	0.156 ± 0.158	0.8559	0.185 ± 0.189	0.167 ± 0.154	0.5162
Hematocrit (%)	37 ± 4	36 ± 5	0.0076	36 ± 5	35 ± 5	0.0021
Platelet (10 ⁴ /mm ³)	18.2 ± 5.4	18.1 ± 5.4	0.8126	19.9 ± 3.6	19.8 ± 4.5	0.7911
SBP (mmHg)	139 ± 22	138 ± 20	0.5277	137 ± 20	133 ± 19	0.0929
DBP (mmHg)	77 ± 13	77 ± 12	0.8435	78 ± 10	74 ± 11	0.0068
HR (beats/min)	67 ± 8	68 ± 9	0.5774	71 ± 9	71 ± 10	0.9747
BA diameter (mm)	4.32 ± 0.73	4.33 ± 0.66	0.8765	4.15 ± 0.64	4.15 ± 0.67	0.9774
Time to PD (sec)	64 ± 23	65 ± 23	0.7643	66 ± 24	67 ± 22	0.8485
FMD (%)	3.29 ± 1.45	3.27 ± 1.49	0.8885	3.04 ± 1.50	5.54 ± 2.55	< 0.0001

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, hs-CRP: high sensitive C-reactive protein, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BA: brachial artery, PD: peak diameter, FMD: flow-mediated dilatation.

有意差はなかったが、心拍数はEPA群で有意 ($p = 0.0328$) に多かった。上腕動脈径およびカフ開放後の上腕動脈最大拡張到達時間は両群で有意差はなかった。FMDはコントロール群 $3.29 \pm 1.45\%$ 、EPA群 $3.04 \pm 1.50\%$ で有意差はなかった。エントリー前1年以内に施行した左室造影より single plane Simpson法で求めた左室駆出分画 (LV-EF) はコントロール群 $71 \pm 8\%$ 、EPA群 $70 \pm 7\%$ で有意差はなかった。

2. 12カ月後の血液生化学、血圧、心拍数、FMDの変化

表3に血清脂質、尿酸値、hs-CRP、血圧、心拍数、FMD諸指標の変化を示す。TC、LDL-Cは両群とも有意に低下したが、TGはEPA群でのみ有意に低下した。尿酸値、hs-CRPは両群ともに有意な変化は示さなかった。Htは両群とも有意に低下したが、血小板数は両群とも変化しなかった。収縮期血圧はコントロール群では変化しなかったが、EPA

群では低下傾向を示した ($p = 0.0929$)。拡張期血圧はコントロール群では変化しなかったが、EPA群では有意 ($p = 0.0068$) に低下した。心拍数は両群とも有意な変化は示さなかった。上腕動脈径や最大拡張到達時間は両群とも有意な変化は示さなかった。FMDの変化を図2に示す。コントロール群では $3.29 \pm 1.45\%$ から $3.27 \pm 1.49\%$ へと有意な変化は見られなかったが、EPA群では $3.04 \pm 1.50\%$ から $5.54 \pm 2.44\%$ へと有意 ($p < 0.001$) に増加した。

3. スタチンの有無による12カ月後のFMDの変化

コントロール群でスタチン非投与の51例のFMDは $3.28 \pm 1.59\%$ から $3.19 \pm 1.53\%$ へと有意な変化を示さなかった ($p = 0.6812$)。またスタチン投与の20例のFMDも $3.34 \pm 1.04\%$ から $3.45 \pm 1.31\%$ へと有意な変化を示さなかった ($p = 0.7198$)。EPA群でのスタチンの有無によるFMDの変化を図3に示す。スタチン非投与の41例のFMDは $3.24 \pm 1.56\%$ から $5.27 \pm 2.50\%$ へ有意 ($p < 0.0001$) に増加、スタ

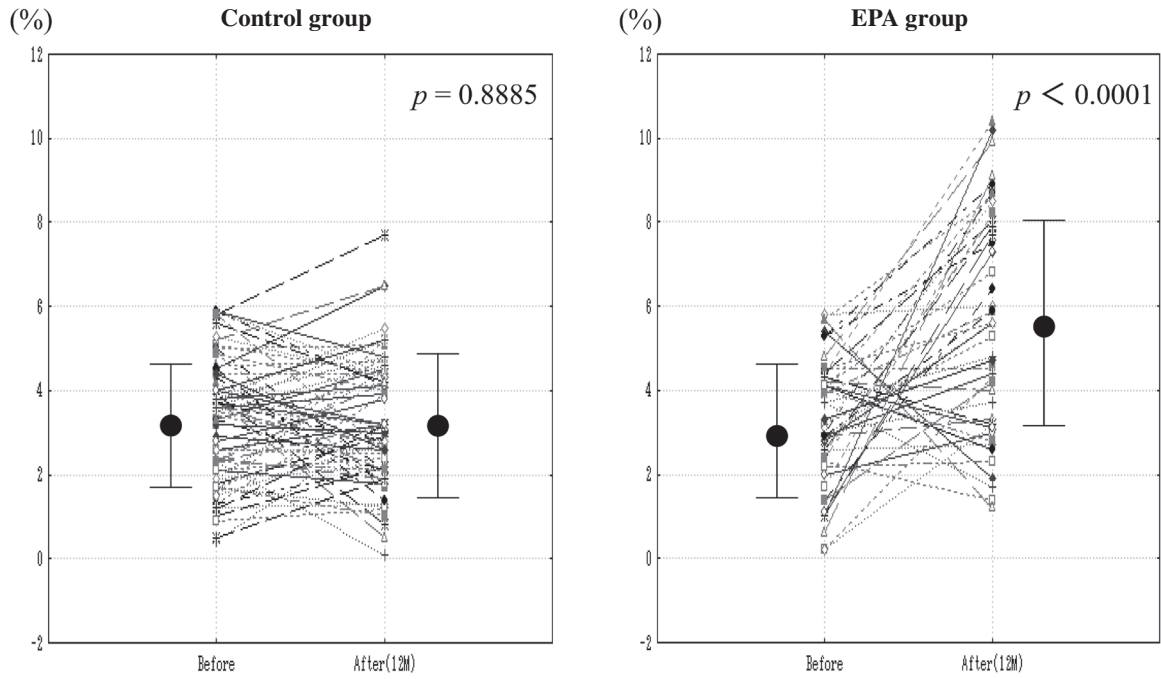


図 2 Change in FMD during 12 months between Control group and EPA group.

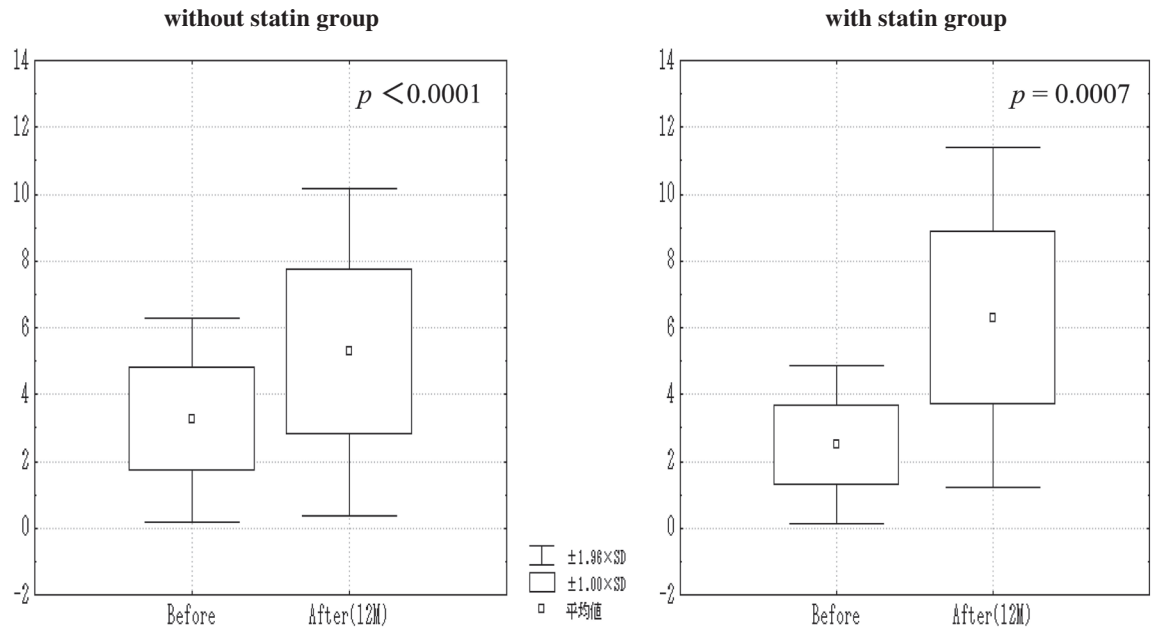


図 3 Change in FMD during 12 months between without-statin and with-statin patients in EPA group.

チン投与の15例のFMDは $2.49 \pm 1.21\%$ から $6.30 \pm 2.60\%$ へ有意 ($p = 0.0007$) に増加した。FMDの増加率はスタチン非投与群で平均2.03%, 投与群で平均3.81%と、スタチン投与群で大きい傾向を示した。

考 察

EPAには脂質低下作用以外に、血管内皮障害改善作用²⁾や動脈内膜肥厚抑制作用³⁾、血管弾性保持作用⁴⁾、抗炎症作用⁵⁾などによる動脈硬化の進展抑制が報告されている。またプラークの安定化作用^{12,13)}や抗血小板作用⁶⁾、Rhoキナーゼ活性化抑制による冠動脈攣縮抑制作用¹⁴⁾、抗不整脈作用^{15,16)}などが報告されている。このようなEPAを含めた ω -3多価不飽和脂肪酸の持つ多面的な作用が冠動脈イベントの発生を抑えていると思われる^{7,17-20)}。今回上腕動脈FMDを用いてEPA長期投与によるFMDの変化を検討した。対象とした症例の平均年齢が 75 ± 10 歳であるため、心血管疾患の無いと思われる正常例より求めた回帰直線から75歳の95%信頼境界下限値のFMD6.01%を求め、FMD6.0%以下をFMD低下症例として抽出した。平均年齢75歳の高齢者を多く含む冠動脈疾患に高純度EPAを1年間投与してFMDの変化を検討した報告は見られない。高齢者においても上腕動脈FMDが心血管イベントの予測因子になることが報告されており²¹⁾、FMD測定の意義は大きい。FMDの低下した冠動脈疾患で高純度EPAを追加しなかった群と追加した群で12か月間追跡し、FMDの変化を検討した。高純度EPAを追加せずに従来治療を継続した群では総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下したが、FMDは変化しなかった。一方従来治療に高純度EPAを追加した群では総コレステロール、LDL-コレステロールの有意な低下とともにトリグリセリドも有意に低下し、拡張期血圧の低下とともにFMDの有意な増加が見られた。EPAによるFMD増加の機序の詳細は不明であるが、EPA投与による急性効果としての血管拡張作用と、慢性効果としての血管弾性保持作用や内膜肥厚抑制作用、血管壁での抗炎症作用による血管拡張作用などが考えられている²⁻⁵⁾。EPA投与群における収縮期血圧の低下傾向と拡張期血圧の有意な低下は、EPAの急性および慢性効果としての血管拡張作用の寄与が大きいと思われる。 ω -3多価不飽和脂肪酸によるFMDの改善は糖尿病例²²⁾、脂質異常症例^{10,23)}、慢性心不全例²⁴⁾で報告されている。EPAが細胞膜内で内皮細胞のeNOS

(endothelial NO synthetase) 産生を促進してFMDを増加させたり²³⁾、EPAが直接内皮細胞のeNOSを増加させることで、FMDが改善すると推測されているが²⁵⁻²⁷⁾、eNOSは増加しないという報告²⁸⁾もあり、作用機序の詳細は現在でも明らかにされていない。以前よりスタチンの多面的作用として、コレステロール低下作用以外に血管内皮機能の改善や²⁹⁾、内皮細胞内のeNOS遺伝子発現の増加作用が報告されており³⁰⁾、EPAにも同様の機序が推測され、スタチンとの相乗効果にも期待がもたれている³¹⁾。今回の対象では、コントロール群の28%、EPA群の27%にスタチンが投与されており、EPA群での相乗効果を検討したが、相乗効果をうかがわせる傾向が見られなかったが、症例数が少なく結論は出せなかった。冠動脈疾患を合併する症例の脂質異常症のLDL-コレステロールのコントロール値は100 mg/dl未満が推奨されているが、本研究におけるLDL-コレステロール100 mg/dl未満達成率は26%と低く、スタチン投与例でも41%しか達成しておらず、脂質異常症の治療が不十分であった。スタチン投与にて脂質異常を十分改善したうえでEPAの相乗効果を見るべきであるが、今回はスタチンの症例数が少なく、今後の課題とされた。

FMDは動脈硬化性疾患の病態の解明や、治療法の評価、予後指標に有用性が報告されている^{8,32)}。血管内皮は血管拡張因子として一酸化窒素 (NO)、プロスタグランジン I_2 、内皮由来血管過分極因子、C型ナトリウム利尿ペプチドなどを分泌する一方で、血管収縮因子としてエンドセリン、アンジオテンシンII、トロンボキサン A_2 などを分泌する内分泌器官と考えられている。FMDに最も影響する物質は内皮細胞から分泌される一酸化窒素 (NO) である。現在FMDの測定方法は各国、各施設によって異なる。そのため2002年にCorrettiらを中心としてFMD測定の暫定ガイドラインが出された¹¹⁾。12時間以上の絶食、禁煙、検査室を一定の室温に保つこと、30分以上の安静臥床後に測定することなどが推奨されているが、今回の検討ではこのガイドラインに沿ってFMDを測定した症例は少なかった。午前外来の空腹時に、隔離された静かな検査室 (聴力測定室) で15分の安静臥床後にFMDを測定しているが、水分摂取や服薬は問わなかった。また習慣性喫煙者に対しては外来受診後検査終了までは禁煙するように指導したが、確認は不十分であった。それ故FMDの信頼性に若干問題が残るが、今回の対象は同一症例でFMDの経時的変化を比較しており、測定条件

は比較的均一と思われる。ガイドラインでは測定精度を上げるために検査者の長時間の訓練が提唱されている。しかし、今回使用した測定機器は超音波プローブを上腕動脈に平行に当てて、最大内径を正確に追尾することが可能であり、熟練を必要とせず、再現性も高い。超音波プローブと血管とのズレが駆血解除後に見られても、すぐに微調節可能な場合がほとんどである。当院でのFMDの測定は可能な限り一人の生理検査技師によって行われた。今回の検討でFMDのピーク値を認識できる割合は非常に高く、十分臨床使用可能と思われる。

以前より冠動脈の内皮依存性血管拡張反応が冠動脈疾患や冠危険因子と密接に関連し、上腕動脈FMDと相関することが知られている^{33,34)}。高純度EPAによるFMDの増加が冠動脈拡張反応を惹起し、冠血流の増加と心血管イベントの回避をもたらしていると推測される。EPAによるRhoキナーゼ活性抑制を介した冠スパスムの改善とともに¹⁴⁾、冠血流の低下した冠動脈疾患に高純度EPAを投与する意義は大きい。今回の対象は平均年齢が75歳と高齢であるにもかかわらず、高純度EPAの長期投与で低下していたFMDが増加しており、内皮細胞機能を含めた血管機能の改善は高齢者でも十分可能であることを示している。FMDは高齢者においても心血管イベントの予測因子になっており²¹⁾、FMDの増加が予後を改善する可能性がある。冠動脈疾患を持つ高齢者において、低下したFMDが改善しており、高純度EPAを長期投与する意義は大きい。

スタチンを含めた従来の心血管疾患治療薬に高純度EPA製剤を追加することで、重大な心血管イベントの抑制が明らかにされたことより⁷⁾、EPAを含めた ω -3多価不飽和脂肪酸の持つ多面的作用の更なる解明と冠動脈疾患の進展防止に関する多角的臨床研究が必要とされる。

結 論

上腕動脈FMDの低下した冠動脈疾患患者において、高純度EPA製剤の12カ月間の服用でFMDの有意な増加が見られ、EPAの脂質改善作用以外に血管内皮機能改善作用が推測された。

文 献

1) Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoprotein: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl): 1645S-1654S.

- 2) Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 633-640.
- 3) Yano T, Kawano H, Yamashita M, Mizuguchi K, Mochizuki H, Iwamoto T. Effects of ethyl-all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate (EPA-E), pravastatin and their combination serum lipids and intimal thickening of cuff-sheathed carotid artery in rabbits. *Life Sci* 1997; 61: 2007-2015.
- 4) Sato M, Katsuki Y, Kanehiro H, Imura M, Akada Y, Mizota M, Kunihiro Y. Effects of ethyl all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate on the physical properties of arterial walls in high cholesterol diet-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 1-9.
- 5) Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001; 36: 1007-1024.
- 6) Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(suppl): 1687S-1698S.
- 7) 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.
- 8) Widlansky ME, Gokee N, Keaney JF Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1139-1160.
- 9) Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.
- 10) Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJH, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 265-270.
- 11) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery; A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
- 12) Kawano H, Yano T, Mizuguchi K, Mochizuki H, Saito Y. Changes in aspects such as the collagenous fiber density and foam cell size of atherosclerotic lesions composed of foam cells, smooth muscle cells and fibrous components in rabbits caused by all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoic acid. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 170-177.
- 13) Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams, Shearman CP, Gallagher PJ, Calder PC, Grimble RF. Association

- of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerosis plaques: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-485.
- 14) Nakao F, Kobayashi S, Mogami K, Mizukami Y, Shirao S, Miwa S, Todoroki-Ikeda N, Ito M, Matsuzaki M. Involvement of Src family protein tyrosine kinases in Ca²⁺ sensitization of coronary artery contraction mediated by a sphingosylphosphorylcholine-Rho-kinase pathway. *Circ Res* 2002; 91: 953-960.
 - 15) Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz R, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; 76: 974-977.
 - 16) 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* 2005; 363: 1441-1442.
 - 17) 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; 2: 757-761.
 - 18) Albert CM, Hennekens CH, O'Donnel CJ, Ajani UACarey VJ, Willentt WC, Ruskin JN, Manson JE. Fish consumption and risk of sudden death. *JAMA* 1998; 279: 23-28.
 - 19) 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, Tognoni 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.
 - 20) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S, for the JPHC study group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese. The Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; 113: 195-202.
 - 21) Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults. *Circulation* 2007; 115: 2390-2397.
 - 22) McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. Dietary fish oil augments nitric oxide production or release in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 33-38.
 - 23) Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802-2807.
 - 24) Morgan DR, Dixon LJ, Hanratty CG, El-Sherbeeney N, Hamilton PB, McGrath LT, Leahey WJ, Johnston D, McVeigh GE. Effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 547-551.
 - 25) Nishimura M, Nanbu A, Komori T, Ohtsuka K, Takahashi H, Yoshimura M. Eicosapentaenoic acid stimulates nitric oxide production and decreases cardiac noradrenaline in diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 618-624.
 - 26) Okumura T, Fujioka Y, Morimoto S, Tsuboi S, Masai M, Tsujino T, Ohyanagi M, Iwasaki T. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function in hyperglyceridemic subjects despite increased lipid oxidizability. *Am J Med Sci* 2002; 324: 247-253.
 - 27) Khan F, Elherik K, Bolton-Smith C, Barr R, Hill A, Murrice I, Belch JFF. The effects of dietary fatty acid supplementation on endothelial function and vascular tone in healthy subjects. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 955-962.
 - 28) Yosefy C, Khamalizer V, Viskoper JR, Manevich I, London D, Jafari J, Magen E, Wollman Y, Reisin L. Impaired nitric oxide production, brachial artery reactivity and fish oil in offspring of ischaemic heart disease patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 144-148.
 - 29) Strey CH, Young JM, Lainchbury JH, Frampton CM, Nicholls MG, Richards AM, Scott RA. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischemic heart failure. *Heart* 2006; 92: 1603-1609.
 - 30) Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 234-241.
 - 31) Nomura S, Inami N, Shouzu A, Omoto S, Kimura Y, Takahashi N, Tanaka A, Urase F, Maeda Y, Ohtani H, Iwasaka T. The effects of pitavastatin, eicosapentaenoic acid and combined therapy on platelet-derived microparticles and adiponectin in hyperlipidemic, diabetic patients. *Platelets* 2009; 20: 16-22.
 - 32) Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF Jr, Lehman BT, Osypuk E, Vita JA. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 613-619.
 - 33) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-1241.
 - 34) Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, Karas RH. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1843-1849.