

学位申請論文

冠動脈疾患患者における血漿エイコサペンタエン酸/ アラキドン酸比の男女差の検討

獨協医科大学 内科学 (心臓・血管)

北川 善之

要 旨 近年冠動脈疾患の新しいリスクマーカーとして血漿エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比 (EPA/AA) が注目されている。また冠動脈疾患の発症頻度には男女差が存在していることは知られている。今回我々は、栃木県周辺に在住で平成22年2月から6月までに当科に冠動脈造影検査目的に入院した患者のEPA/AAを測定し、男女差について比較検討した。両群間の比較では女性が男性に比べ有意に低値であり、10歳ごとの年代にわけて男女間を比較すると、若年では女性で高い傾向にあり、30歳代では差がなく、50歳代 (P=0.001)、60歳代 (P=0.034) では女性が有意に低値であった。ヘモグロビンA1c値や脂質プロファイルは各年代とも男女差はなかった。

栃木県周辺住民のEPA/AAは男性に比べ女性で有意に低値であり、特に更年期女性で低値であった。エイコサペンタエン酸 (EPA) は必須脂肪酸であり、食餌摂取でしか血漿中の濃度を上昇させることが叶わず、栃木県周辺住民のEPA摂取不足が明らかとなった。また栃木県は心筋梗塞死亡率が高値であるため、今後特に女性において積極的なエイコサペンタエン酸による介入が心血管イベント抑制に有効であると思われる。

Key Words : 冠動脈疾患, エイコサペンタエン酸, EPA/AA, 男女差, 更年期

緒 言

これまで冠危険因子への介入による心血管イベント抑制効果が明らかとなるにつれ様々な創薬が進んできた。殊にスタチン系薬剤やレニン-アンジオテンシン系 (renin angiotensin system : RAS) 抑制薬の多面的効果が脚光を浴び、様々な大規模介入試験においてスタチンによるLDLコレステロール (low density lipoprotein cholesterol : LDL) 低下療法やRAS抑制薬による降圧療法が心血管イベント抑制効果を示しており、これら多面的効果を持つ薬剤による治療が今日の冠動脈疾患の薬物療法の主役を担っている。しかしながら強力な降圧療法、脂質低下療法、さらには糖尿病治療を行ったとしても心血管イベントの抑制効果は30~40%程度であり^{1~3)}、満足のいく心血管イベント抑制は達成しきれていないのが現状であるため、新たなリスクマーカーの発見と

それに対する介入によるさらなる心血管イベント抑制を図る努力が必要である。

1970年代にデンマークにおける白人とイヌイットの疫学調査では、魚食中心の食生活を送るイヌイットが、乳製品を多く摂取する白人に比べ心筋梗塞の発生率が有意に低値であることが報告された⁴⁾。これはイヌイットが主食として摂取しているアザラシに、アザラシが餌としている魚に由来するn-3系脂肪酸の濃度が高いことによると考えられた。以来魚食の有用性を指摘する様々な報告がなされている^{5~6)}。特にn-3系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA) とn-6系脂肪酸であるアラキドン酸 (arachidonic acid : AA) との比率が重要であることが明らかになり⁷⁾、近年血漿エイコサペンタエン酸/アラキドン酸 (EPA/AA) が新たな冠動脈疾患のリスクマーカーとして注目されている。他方冠動脈疾患には男女差が存在し^{8~9)}、男性に発症しやすいことはよく知られている。今回我々は冠動脈疾患が疑われる症例のEPA/AAを測定し、リスクマーカーとしてのEPA/AAの男女における差異を比較検討した。

平成23年12月2日受付, 平成23年12月9日受理
別刷請求先: 北川善之

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学 (心臓・血管)

方 法

本研究は獨協医科大学の研究倫理指針に基づいて、平成22年2月から6月まで冠動脈疾患あるいはその疑いで冠動脈造影検査を行ったイコサペント酸エチルを服用していない患者428人（男性327人，女性101人，平均 66.2 ± 10.8 歳）の血漿EPA濃度，血漿AA濃度を測定しEPA/AAを算出した。男女2群に分類し10歳毎の各年代に分けて比較検討した。また各群でのヘモグロビンA1c（HbA1c），LDL，HDLコレステロール（high density lipoprotein cholesterol：HDL）および中性脂肪（triglyceride：TG），尿酸値（uric acid：UA）も比較した。2群間の比較は統計ソフトウェア，スタットメイトIV[®]（アトムズ）を用いてステューデントt検定により行った。各数値は平均値±標準偏差で示した。また2群間における糖尿病，高血圧，脂質異常症，および喫煙の有無についてはスタットメイトIVを用いて χ^2 乗検定にて比較検討した。

結 果

全428例の患者背景を表1に示す。高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙はそれぞれ73%，43%，65%，33%にみられ，EPA/AAは 0.49 ± 0.39 であった。男女間で比較すると糖尿病有病率（ $P=0.041$ ），喫煙率（ $P<0.001$ ）が男性で多かったがHbA1c，LDL，HDL，TG，およびUAの値に有意差はなかった。EPA/AAは男性 0.51 ± 0.40 ，女性 0.48 ± 0.36 と有意に女性で低値であった（ $P=0.043$ ）（表2）。各年代別の男女間の比較では，30歳代では女性が高い傾向があり，40歳代で同等であり，50歳代から70歳代までは女性が低値であった。特に50歳代（男性 0.37 ± 0.33 ，女性 0.17 ± 0.10 ， $P=0.001$ ）と60歳代（男性 0.58 ± 0.42 ，女性 0.44 ± 0.29 ， $P=0.034$ ）では有意に女性が低値であった（図1）。冠危険因子の有無で2群間に分類しEPA/AA比を比較すると，高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙の有無に差はなかった（表3）。

考 察

冠動脈疾患発症の男女差が性ホルモンの違いによるものか，あるいは生活環境の違いが影響しているのかについては明らかではない。Framingham studyにおける検討では，閉経と心血管イベントとの関連を調べた結果，冠動脈疾患は年齢を補正しても閉経前の女性に比べ閉経後の女性における発症率が有意に高かった¹⁰。そこで閉経後のエストロゲン補充療法による大規模介入が試みられたが¹¹⁻¹⁴，一次予防，二次予防を含めて冠動脈イベ

表1 患者背景

年齢；歳	66.2 ± 10.8
高血圧；n（%）	311（73）
糖尿病；n（%）	186（43）
脂質異常症；（%）	280（65）
喫煙；n（%）	142（33）
ヘモグロビンA1c；%	5.87 ± 1.23
中性脂肪；mg/dl	111.1 ± 77.5
HDL-コレステロール；mg/dl	49.0 ± 13.6
LDL-コレステロール；mg/dl	89.8 ± 28.1
尿酸；mg/dl	5.62 ± 1.45
EPA； $\mu\text{g}/\text{dl}$	64.8 ± 43.3
AA； $\mu\text{g}/\text{dl}$	146.1 ± 40.6
EPA/AA	0.49 ± 0.39

ント発生には無効とされている。

心血管イベント発症とn-3系脂肪酸摂取との関連は海外において数多く報告されているが，日本人のデータとしては高純度EPA製剤による大規模介入試験であるJapan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study（JELIS）がある¹⁵。JELISでは高純度EPA製剤の介入によって心血管イベント発症が有意に抑制された。さらにJELISのサブ解析ではEPA/AA低値群が有意にイベント発症リスクを上昇させるという結果であった¹⁶。またJELISのEPA製剤介入前のEPA/AA値は0.6であり，これに対して本研究の対象者全体のEPA/AAは0.49と著しく低値であった。

本研究での対象は冠動脈造影目的に入院した患者であるため，過去に冠動脈疾患と診断され，高血圧，糖尿病，脂質異常症などの厳格な治療が行われている患者も含まれており，男女各群ともHbA1cやLDLなどの脂質のプロファイルは比較的良好に管理されていた。にもかかわらず冠動脈疾患が疑われる患者でEPA/AAが低値であり，高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙の有無で差がなかったことからEPA/AAがこれまで報告されているように¹⁷，従来の冠危険因子とは独立した新たなリスクマーカーの可能性もある。また多価不飽和脂肪酸であるEPAおよびAAはともに必須脂肪酸であり，体内では合成されないため食物から摂取する他は血漿濃度を左右できない。本研究の対象は当院の外來患者であり全例が栃木県内あるいは他県境在住の患者である。宇都宮市は総務省統計局の「都道府県庁所在地および政令指定都市における家計調査品目別購入数ランキング」で魚介類の購入数において全国平均を大きく下回っている。JELIS研究に比べ本研究の対象者全体のEPA/AAが低値であることは栃木県民の魚食が少ない特徴を表している。また厚労省の調査によれば栃木県は県別の比較で虚

表2 各パラメーターの男女比較

	男性 (n=327)	女性 (n=101)	Value
年齢；歳	66.1±10.5	68.1±11.3	NS
高血圧；n (%)	238 (73)	73 (72)	NS
糖尿病；n (%)	151 (46)	35 (35)	P=0.041
脂質異常症；(%)	216 (66)	64 (63)	NS
喫煙；n (%)	131 (40)	11 (11)	P<0.001
ヘモグロビン A1c；%	5.9±6.0	5.7±1.5	NS
中性脂肪；mg/dl	108.8±129.4	106.4±101.9	NS
HDL-コレステロール；mg/dl	48.4±50.5	52.4±12.7	NS
LDL-コレステロール；mg/dl	91.3±95.6	91.1±31.0	NS
尿酸；mg/dl	5.9±6.1	5.0±1.3	NS
EPA/AA	0.51±0.40	0.42±0.34	P=0.043

EPA/AA

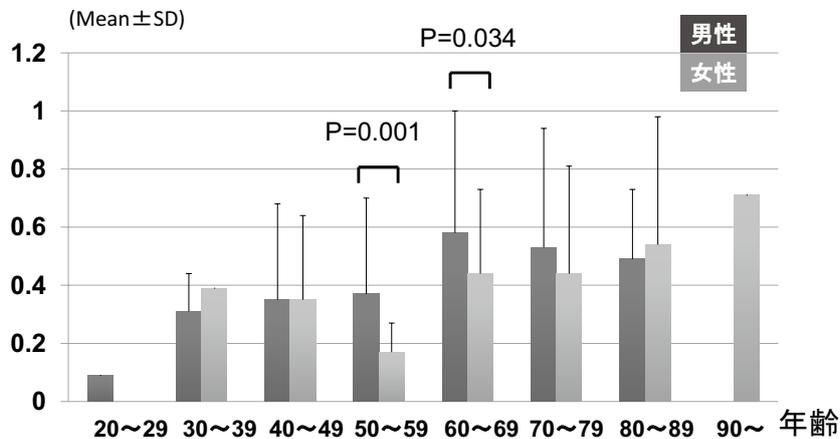


図1 各年代別にみたEPA/AAの男女間比較

EPA/AAは30歳代では女性で高い傾向があり、40歳代では同等であり、50歳代から70歳代までは女性が低値であった。特に50歳代と60歳代においては有意に女性が低値であった。

血性心疾患死亡率が高く、2006年は女性の心筋梗塞死亡率が全国1位となっている。

本研究での男女比較ではEPA/AAは男性に比べ女性が有意に低値であり、年代の比較ではとりわけ50歳代と60歳代において有意に女性のほうが低値であった。これはこの年代で摂取が少なかった可能性を示しているが、閉経時期における女性特有の変化ととらえることもできる。エストロゲンにはLDLを低下させHDLを上昇させる作用が知られており、高コレステロール血症の頻度は40歳代まで男性が女性より高いが、エストロゲン産生が低下する更年期以降で逆転して女性が高くなる。冠動脈疾患の死亡率も更年期で男女差が詰まり、80歳代でほぼ同じになることから、女性の体内環境が変化する時期に脂肪酸代謝も何らかの影響を受ける可能性も

表3 冠危険因子の有無で2群に分けた場合のEPA/AAの比較

	有	無	Value
高血圧	0.51±0.40	0.43±0.35	NS
(n)	(311)	(117)	
糖尿病	0.48±0.36	0.49±0.41	NS
(n)	(186)	(242)	
脂質異常症	0.50±0.40	0.46±0.38	NS
(n)	(280)	(148)	
喫煙	0.48±0.36	0.49±0.41	NS
(n)	(142)	(286)	

あり、本研究での年代別男女比較とも一致する所見である。

本研究において50歳から60歳代が特に低値である

ことがn-3系脂肪酸摂取の問題であるとすれば、心筋梗塞死亡の高率な栃木県に在住する女性、特に更年期女性に対しては積極的にEPA摂取を促す必要があり、今後閉経後の女性、特にEPA/AA低値症例に対してEPA製剤で介入することにより冠動脈疾患発症にエストロゲン補充療法で得られなかった改善効果が得られる可能性がある。

結 論

本研究において冠動脈疾患患者のEPA/AAの男女差を比較検討した。EPA/AAは男性に比べ女性において有意に低値であった。EPA/AAは新たな冠動脈疾患のリスクマーカーとして期待されると思われた。

参考文献

- 1) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al : Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* **352** : 1425-1435, 2005.
- 2) Baigent C, Keech A, Kerney PM, et al : Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 patients in 14 randomized trials of statins. *Lancet* **366** : 1267-1278, 2005.
- 3) Law MR, Morris JK, Wald NJ, et al : Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease : meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* **338** (b1665), 2009.
- 4) Dyberg J, Bang HO, Hjorne N : Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* **28** : 958, 1975.
- 5) Frank BH, Leslie B, Walter CW, et al : Fish and Omega-3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *JAMA* **287** : 1815, 2002.
- 6) Christine MA, Hannia C, Meir JS : Blood Levels of Long-Chain n-3 Fatty Acids and Risk of Sudden Death. *N Engl J Med* **346** : 1113-1118, 2002.
- 7) Bang HO, Dyberg J, Sinclair HM, et al : The Composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* **33** : 2657-2661, 1980.
- 8) Kannel WB, Thomas RD, Friedman GD, et al : Risk factors in coronary artery heart disease An Evaluation of Several Serum Lipids as Predictors of Coronary Heart Disease The Framingham Study. *Ann Intern Med* **61** : 888, 1964.
- 9) Cassel J, Heyden S, Bartel AG, et al : Incidence of coronary heart disease by ethnic group, social class and sex. *Arch Intern Med* **128** : 901, 1971.
- 10) Kannel WB, Hjoltland MC, McNamara PM, et al : Menopause and risk of cardiovascular disease : The Framingham Study. *Ann Intern Med* **85** : 447, 1976.
- 11) Hulley S, Grady D, Bush T, et al : Randomized trial of estrogen plus progesterone for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progesterone study (HEARS) Research Group. *JAMA* **288** : 605-613, 1998.
- 12) Grandy D, Herrington D, Bittner V, et al : Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/progesterone Replacement Study follow-up (HEARS II). *JAMA* **288** : 49-57, 2002.
- 13) Rossouw JE, Anderson GI, Prentice RI, et al : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **288** : 321-333, 2002.
- 14) Anderson GI, Limacher M, Assaf AR, et al : Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **291** : 1701-1712, 2004.
- 15) Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al : Incremental Effects of Eicosapentaenoic Acid on Cardiovascular Events in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease Prevention Analysis From JELIS. *Circ J* **73** : 1283-1290, 2009.
- 16) Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al : Relationship between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* **18** : 99-107, 2011.
- 17) 小林泰男, 梅原栄太郎, 木村朋生ほか : 危険因子の重責と血漿中イコサペンタ酸/アラキドン酸比との関連 心臓 **43** : 345-353, 2011.