

## 【12】

氏 名	にし だ ひろ あき 西 田 裕 明
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第672号
学位授与の日付	平成28年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	<b>Anti-atherosclerotic effects of eicosapentaenoic acid in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI施行後のEPA投与による抗動脈硬化作用)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 石 光 俊 彦 (副査) 教授 田 口 功 教授 麻 生 好 正

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は脂質異常症のみならず冠動脈疾患の標準的治療薬としての地位を確立したが、スタチンを投与してもなお心血管イベント抑制は十分とはいえない。1970年代の疫学調査で海棲哺乳類を主食としていたデンマーク領グリーンランドの先住民民族イヌイットは、心血管系疾患による死亡率がデンマーク本国に住む白人に比べて非常に低いことがわかった。イヌイットでは魚やアザラシの脂肪に多く含まれるイコサペントエン酸（EPA）が血中に多く含まれていることがわかり、これらの疫学調査からEPAを多く摂取することにより心血管系疾患を予防できる可能性が示唆された。また日本人の冠動脈疾患に対するEPA製剤長期投与の一次および二次予防効果を検討したJapan EPA Lipid Intervention Study（JELIS）研究では、スタチン投与下の冠動脈疾患患者においてEPA製剤が心血管イベントを有意に抑制することが示された。最近、血中EPA/アラキドン酸（AA）比が新たな冠動脈疾患の予後予測マーカーとして注目されている。一方動脈硬化検査として確立されている血流依存性拡張反応（FMD）、頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）および心臓足首血管指数（CAVI）はそれぞれ冠動脈疾患との関連が報告されている。

#### 【目 的】

本研究の目的は、EPA/AA比が0.4以下の低値を示す冠動脈疾患患者に対し、EPA製剤を投与することにより、血管内皮機能を反映するFMD、早期動脈硬化の指標IMT、血管硬度の指標CAVIがそ

れぞれどのような変化を辿るか観察し、冠動脈疾患患者の動脈硬化進展を抑制しうるかどうかを検討することである。

#### 【対象と方法】

本研究を行うにあたり学内の生命倫理委員会の承認を受けた。また患者本人のインフォームド・コンセントを取得し、血中EPA/AA比0.4以下の経皮的冠動脈インターベンション（PCI）治療歴のある冠動脈疾患患者30例を、EPA製剤投与群（n=19）と非投与群（対照群：n=11）とに分けて、投与前の観察開始時、6か月後および12か月後にFMD、IMTおよびCAVIを計測し、両群間で比較した。なお30例における基礎疾患の内訳は急性冠症候群6例、安定狭心症6例、陳旧性心筋梗塞18例である。

#### 【結 果】

EPA投与群、対照群の2群間において、年齢、性別、基礎疾患、危険因子プロフィール、観察開始時の投与薬剤、PCI手技、定量的冠動脈造影所見に差はなかった。また総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪の各値は両群とも観察開始時と比べ、6か月後、12か月後で変化はなかった。HDLコレステロール値およびEPA/AA比は、EPA投与群において観察開始時と比較し、6か月、12か月後に増加した（いずれも $P<0.05$ ）。6か月後、12か月後のEPA/AA比はEPA投与群で、対照群と比較し高値であった（いずれも $P<0.05$ ）。

FMDは観察開始時、EPA投与群、対照群の間で差はなかった（ $4.5 \pm 1.6\%$  vs  $5.3 \pm 3.6\%$ ）。対照群では観察期間中変化がなかったが（6か月後 $6.0 \pm 2.7\%$ 、12か月後 $5.6 \pm 2.0\%$ ）、EPA投与群では有意に増加した（6か月後 $5.5 \pm 2.1\%$ 、12か月後 $5.9 \pm 2.0\%$ 、 $P<0.01$ ）。IMTは観察開始時、対照群に比べEPA投与群でやや低い傾向があった（ $1.8 \pm 0.8$  vs  $2.3 \pm 1.1$  mm、 $P=0.06$ ）。対照群では観察期間中増加傾向を示したが（6か月後 $2.5 \pm 1.4$  mm、12か月後 $2.6 \pm 1.2$  mm、 $P=0.05$ ）、EPA投与群では変化がなかった（6か月後 $1.6 \pm 0.6$  mm、12か月後 $1.7 \pm 0.5$  mm）。CAVIは観察開始時、対照群に比べEPA投与群で低値であった（ $8.6 \pm 1.6$  vs  $9.4 \pm 1.8$ 、 $P<0.05$ ）が、両群とも観察期間中有意な変化を示さなかった（対照群：6か月後 $9.3 \pm 1.1$ 、12か月後 $9.6 \pm 0.9$ 、EPA群：12か月後 $8.1 \pm 1.8$ 、12か月後 $9.1 \pm 1.8$ ）。

#### 【考 察】

本研究では血中EPA/AA比が低値を示すPCI施行後の冠動脈疾患患者において、EPA投与群では6か月後、12か月後に有意にFMDの上昇を認めたとことから、EPA製剤がハイリスク冠動脈疾患患者の血管内皮機能を改善することが示された。

EPA製剤はPCI施行後の冠動脈疾患患者における二次予防効果が明らかとなっており、LDLコレステロール値にかかわらず、EPA/AA比が低値である場合に特に効果的と考えられている。しかしEPA製剤が心血管イベントを抑制する明確なメカニズムは解明されておらず、抗炎症作用、抗血栓作用、脂質低下作用などが複合的に関与していると思われる。冠動脈疾患患者において血管内皮機能が心血管イベント発症の予測因子であることから、EPA製剤の血管内皮機能改善作用もイベント抑制に一役を担っている可能性が考えられる。本研究ではROC解析の結果、6か月後にFMDを1%上

昇させるEPA/AA比のカットオフ値は1.04であった。したがって6か月後にEPA/AA比を1以上に上昇させることが重要と考えられた。

IMTに関してはEPA投与群において明らかな変化はみられなかったが、対照群でIMTの増加傾向を認めており、EPA製剤投与によってIMT増加が抑えられる傾向があると考えられた。本研究ではIMTを総頸動脈分岐部より1.5cm近位部の左右どちらかの最大値を測定結果としているが、詳細な評価には左右それぞれの総頸動脈、内頸動脈、分岐部それぞれでIMTを計測し、分析する必要があると考えられる。

CAVIはEPA投与群で6か月後で低下傾向を認めたが、12か月後では上昇する結果となった。CAVIは大動脈の動脈硬化も反映しており、中小動脈と大動脈では動脈硬化の進展方法が異なるので、EPAの効果も認められなかった可能性も考えられる。

## 【結 論】

EPA製剤投与はPCI後の冠動脈疾患患者の血管内皮機能を改善し動脈硬化進展を抑制することで二次予防に有用な可能性が考えられた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

近年スタチン投与下の冠動脈疾患患者においてイコサペンタエン酸（EPA）製剤が心血管イベントを有意に抑制することが示され、血中EPA/アラキドン酸（AA）比が新たな冠動脈疾患の予後予測マーカーとして注目されている。一方動脈硬化検査として確立されている血流依存性拡張反応（FMD）、頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）および心臓足首血管指数（CAVI）はそれぞれ冠動脈疾患との関連が報告されている。

申請論文では、EPA/AA比が0.4以下の低値を示す冠血管形成術（PCI）施行後の冠動脈疾患患者30例（男性25例、平均年齢67歳）をEPA製剤投与群（n=19）と非投与群（対照群：n=11）に分け、12か月間の経過観察をおこなっている。投与群のEPA製剤投与量は1,800 mg/dayとし、観察開始時、6か月後、12か月後に血管内皮機能を反映するFMD、早期動脈硬化の指標IMT、および血管硬度の指標であるCAVIを観察した。その結果として、まずFMDは観察開始時EPA投与群（ $4.5 \pm 1.6\%$ ）、対照群（ $5.3 \pm 3.6\%$ ）間で差はなかった。EPA投与群では経過とともに有意に増加した（6か月後 $5.5 \pm 2.1\%$ 、12か月後 $5.9 \pm 2.0\%$ 、 $P<0.01$ ）が対照群では変化がなかった（6か月後 $6.0 \pm 2.7\%$ 、12か月後 $5.6 \pm 2.0\%$ ）。次いでIMTは観察開始時EPA投与群では対照群に比べ低値傾向であった（ $1.8 \pm 0.8$  vs.  $2.3 \pm 1.1$  mm、 $P=0.06$ ）。EPA投与群では変化がなかったが（6か月 $1.6 \pm 0.6$  mm、12か月 $1.7 \pm 0.5$  mm）、対照群では増加傾向（6か月 $2.5 \pm 1.4$  mm、12か月 $2.6 \pm 1.2$  mm、 $P=0.05$ ）を認めた。最後にCAVIは観察開始時EPA投与群は対照群に比べ有意に低値を示した（ $8.6 \pm 1.6$  vs.  $9.4 \pm 1.8$ 、 $P<0.05$ ）が、両群とも経過観察中有意な変化はみられなかった（EPA投与群：6か月 $8.1 \pm 1.8$ 、12か月 $9.1 \pm 1.8$ 、対照群：6か月 $9.3 \pm 1.1$ 、12か月 $9.6 \pm 0.9$ ）。以上のようにEPA投与群では6か月後、12か月後に有意にFMDの上昇を認めたとことから、EPA製剤がハイリスク冠動脈疾患患者の血

管内皮機能を改善することが示された。冠動脈疾患患者において血管内皮機能が心血管イベント発症の予測因子であることから、血管内皮機能改善作用もEPA製剤のイベント抑制に一役を担っている可能性が考えられた。以上より申請者らはEPA製剤投与はPCI後の冠動脈疾患患者の血管内皮機能を改善し動脈硬化進展を抑制することで二次予防に有用な可能性が考えられると結論づけた。

#### **【研究方法の妥当性】**

本研究はEPAを投与された冠動脈疾患患者の二次予防効果を血管内皮機能に着目し検討した研究である。本研究は日常保険診療内での検査において特に被検者に負担なく行い得た研究であることから、研究方法は妥当といえる。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

本研究はPCIを施行した冠動脈疾患患者にEPAを投与することにより、血管内皮機能の指標であるFMDが有意に上昇するという結果を得た。EPAの二次予防効果を検討する独創性に優れた結果であるといえる。

#### **【結論の妥当性】**

本研究の結論は、EPA投与によりPCI施行後の冠動脈疾患患者の血管内皮機能を改善し動脈硬化進展を抑制することを示しており、これまで報告されてきた研究の結果から予測される結論に矛盾しない。

#### **【当該分野における位置付け】**

本研究は当該分野において治療指針の新たな目標となる可能性があると考えられる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は得られたデータ解析から統計処理および考察にいたるまで本研究を導きだしており、優秀な研究能力を有する。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

日本臨床生理学会雑誌

46 : 21-29, 2016