

主論文の要旨

**Association of Plasma Omega-3 to Omega-6
Polyunsaturated Fatty Acid Ratio with Complexity of
Coronary Artery Lesion**

〔 血漿中 ω -3系/ ω -6系多価不飽和脂肪酸比と複雑冠動脈
病変の関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

早川 誠一

【緒言】

大規模ランダム化比較試験 JELIS (Japan EPA lipid intervention study)では、スタチンへのエイコサペンタエン酸(eicosapentaenoic acid: EPA)追加投与が、主要心血管疾患(cardiovascular disease: CVD)のイベント発症をスタチン単剤より 19%減少させたと報告されている。さらには、冠動脈疾患(coronary artery disease: CAD)の既往がある患者において、血漿中の EPA 濃度とアラキドン酸(Arachidonic acid: AA)濃度の比である EPA/AA 比低値が CVD の独立した予測因子であることを示している。

また、急性冠症候群(acute coronary syndrome: ACS)は重篤な CVD の一つであり、しばしば脆弱プラークによって ACS はもたらされる。病理学的検討では、プラークの破綻、プラーク内出血、血栓形成などの脆弱プラークの所見は、血管造影での複雑冠動脈病変像より得られていることが報告されている。これらの知見から、我々は血漿中の EPA/AA 比低値が血管造影での複雑冠動脈病変像と関連していると仮説を立て検討を行った。

【対象及び方法】

2009 年 12 月から 2010 年 7 月まで名古屋大学附属病院で安定狭心症を疑い待機的冠動脈造影を行った連続 248 例を対象に前向きにスクリーニングを行った。EPA を服用している患者、定量的冠動脈解析(quantitative coronary analysis: QCA)で 50%以上の狭窄を認められない患者は除外した。

冠動脈造影は、経験を積んだ循環器医が施行し、QCA によって 50%以上の冠動脈狭窄が認められた場合、Ambrose 分類によって単純病変か複雑病変に分類された。血液検査は、冠動脈造影当日の朝、空腹時に行われた。

連続変数は平均±標準偏差で示し、群間比較は、one way ANOVA、または Kruskal-Wyallis 検定を行い、多重比較は、Tukey、Games-Howell 法を使用した。カテゴリ変数は、数値(%)で示し、カイ二乗検定、Fisher の正確検定によって関連性を解析した。また、複雑冠動脈病変と、それに影響を及ぼすと思われる交絡因子を単変量回帰分析によって評価し、その後、複雑冠動脈病変の独立した予測因子を同定するため、多変量回帰分析によって評価した。

【結果】

除外基準を満たす 42 症例を除く、206 症例が解析対象となった。血漿 EPA/AA 比に応じて高 EPA/AA 比(>0.49)群(n=67)、中間 EPA/AA 比(0.48-0.30)比群(n=70)、低 EPA/AA 比(<0.29)群(n=69)の 3 群に振り分けた。(Table1)に患者背景を示す。年齢、性別、BMI、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、心筋梗塞の既往、血行再建の既往は 3 群間で有意差がなかった。高 EPA/AA 比群は、低 EPA/AA 比群より高感度 CRP が有意に減少しており、さらに、中間 EPA/AA 比群、低 EPA/AA 比群と比較して、血漿 EPA 値、EPA/AA 比が有意に上昇していた。また、高 EPA/AA 比群では、血漿 AA 値が低 EPA/AA 比群と比較して有意に低下していた。

99 症例(48%)で複雑病変を認め、低 EPA/AA 比が低いほど、より複雑冠動脈病変が認められ、低 EPA/AA 比群では、中間 EPA/AA 比群、高 EPA/AA 比群と比較して、有意に複雑冠動脈病変を有していた。(Figure1)

多変量解析では、高感度 CRP、最も低い EPA/AA 比三分位が、複雑冠動脈病変保有率の独立した予測因子であることが明らかにされた。(Table2)

【考察】

安定狭心症患者を対象とした本研究において、1) EPA/AA 比が低いほど、脆弱プラーク反映する複雑冠動脈病変保有率が高く、2) 低 EPA/AA 比と高感度 CRP が複雑冠動脈病変の独立した予測因子であった。プラークの不安定性は、冠動脈の局所の血管障害ではなく、冠動脈全体の状態を表すものであるため、低 EPA/AA 比が、安定狭心症の冠動脈全体の脆弱性に関する情報となる可能性を示唆している。実際に、JELIS のサブ解析では、スタチンへの高純度 EPA 製剤追加が CAD の二次予防に有用であり、低 EPA/AA 比は、突然死、致死性／非致死性心筋梗塞の独立した予測因子であったことが示されている。

また、炎症は全身の動脈硬化において重要な役割を果たしており、脆弱な冠動脈プラークは、炎症を伴い、脂質コアを有している。我々は、 ω 3 系不飽和脂肪酸の低濃度と、脂質に富む冠動脈プラークとの関連を、血管内超音波の後方散乱解析(IVUS)によって報告している。

本研究では、EPA/AA 比が低いほど、将来の CVD の有力な予測因子である高感度 CRP が高い傾向にあった。そして、高感度 CRP と低 EPA/AA 比は、お互いに独立した複雑冠動脈病変の予測因子であった。この結果は、炎症と脆弱プラークの関連性を強調するものであると同時に、血漿中の EPA/AA 比は、炎症とは別の動脈硬化のリスクを反映していることも示唆している。

DART、GISSI-Prevenzione、JELIS は、 ω 3 系不飽和脂肪酸の摂取が、一次予防、二次予防両方において CVD のリスクを減少させることを明らかにしている。そして、本試験は EPA/AA 比の低い安定狭心症患者における脆弱冠動脈プラークと関連が示唆された。それゆえに、 ω 3 系、 ω 6 系不飽和脂肪酸を含む食事バランスの修正や EPA 製剤による追加治療を考慮に入れる必要がある。そして、EPA 製剤による治療の意味、適切な EPA/AA 比の指標を明らかにすることが、予後改善につながると思われる。

【結論】

EPA/AA 比の低い安定狭心症患者において、血管造影における複雑病変は、有意に高頻度に認められた。血漿 EPA/AA 比は、複雑冠動脈病変の有意の独立した予測因子であった。