

原著論文

軽度高脂血症，軽度耐糖能障害を伴った狭心症患者のテスト食前後の血管内皮機能，血液流動性および，それに対する EPA (エイコサペントエン酸エチル) の効果の検討

梅本 富士， 安 隆則， 荒尾憲司郎，
石田 岳史， 池田奈保子， 久保 典史，
黒木 昌寿， 斎藤 宗靖， 川上 正舒

食事摂取が血管内皮機能と血液流動性に与える影響と，それらに対するエイコサペントエン酸エチル (EPA) の効果を検討した。対象は労作性狭心症13例と正常対照群の男性6例で，テスト食 (脂肪40g, 680kcal) 摂取前，摂取二時間後に血糖・脂質値，血管内皮機能 (上腕阻血後反応性充血時前腕血流量)，Microchannel array flow analyzer による全血通過時間を測定した。その後疾患群に EPA1800mg/日を投与し，二日後，六ヶ月後に上記測定を再施行した。結果は，血管内皮機能，全血通過時間ともテスト食による影響を受けなかった。疾患群では食前後とも血管内皮機能は有意に低下していたが，全血通過時間は差異を認めなかった。EPA の内服は，血管内皮機能，血液流動性両者に影響を与えなかった。

(血管内皮機能，血液レオロジー，食事負荷，エイコサペントエン酸エチル)

I 背景

糖尿病や高脂血症が動脈硬化の危険因子であることは周知のところであるが，血糖や血清脂質が空腹時には正常でも，食後に著明に増加する食後高血糖，食後高脂血症も，冠動脈疾患の独立した危険因子の一つであることが明らかとなってきた¹⁾⁻⁶⁾。その機序の一つとして血管内皮機能の障害が重要と考えられている。また，血液流動性 (血液レオロジー) に対する影響も関与すると推測されている⁷⁾。

血管内皮細胞機能や血液流動性は脳血管障害や動脈硬化病変の発症・進展に重要な役割を演じていると考えられてきたが，最近まで検査手技が煩雑であったため，臨床的に検証することが困難であった。近年，前者については，ストレーンゲージプレチスモグラフィによる評価方法が確立し，血管内皮機能の低下が心血管事故の独立した危険因子であることが明らかとなってきた⁸⁾⁹⁾。また，後者についても毛細血管 ex vivo モデルとして，Microchannel array

flow analyzer (MC-FAN) が開発され，定量的に測定することが可能となり¹⁰⁾⁻¹²⁾，高血圧や高脂血症等心血管リスクを持つ患者で低下することが明らかとなってきている¹³⁾¹⁴⁾。

一方，n-3系不飽和脂肪酸製剤である EPA (エイコサペントエン酸エチル) には脂肪酸代謝異常の改善作用 (とりわけ中性脂肪)，血管機能改善作用，血液レオロジー改善作用，インスリン抵抗性改善作用，抗酸化作用が報告され，抗動脈硬化性に働くと考えられており，大規模臨床スタディにおいても，EPA を多く含む魚油の摂取が心血管イベントの発生を抑制することを支持する報告がなされている¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。

そこで，われわれは，上記の試験方法を用いて血管内皮機能や血液流動性に対する食事の影響を検証し，さらにそれらに対する EPA の効果を明らかにすることを目的に，狭心症患者を対象に本研究を行なった。

II 方法

A 対象

対象は平成15年3月から平成16年6月までに当院に労作性狭心症(冠動脈狭窄を有し、HbA1c7未満、LDLコレステロール200未満を満たすもの)で入院した13例(年齢 66 ± 7 歳、男性12、女性1)。糖尿病患者(HbA1c >7.0)、腎機能低下者(血清クレアチニン >3.0)、高脂血症患者(LDL-cho >200)、喫煙者、HMG CoA reductase 阻害薬・フィブレート薬・インスリンなどの治療を受けている者は除外した。抗血小板薬は全例服用を許可した。正常対照群として健康ボランティア6例(年齢 53 ± 7 歳、男6、喫煙者3例)を集めた。狭心症患者群、正常対照群ともに、試験の開始に先立ち、被験者となる候補患者本人に対し、同意説明文書等を使用し十分な説明を実施し、試験の参加に関する同意を得た。

B 試験計画

亜硝酸薬を使用しているものは試験開始二日前より中止した。以降は可能な限り服用する薬剤の変更は行なわないようにした。

検査前日より12時間、飲料水以外は絶食とした。検査は午前8:30より開始し、被験者は23°Cに管理された検査室で約10分間の安静の後、以下に記す脂質、糖、血算、脂肪酸等の血液検査、血管内皮機能測定、血液流動性測定を行なった。検査後直ちに、被験者は下記2のテスト食を摂取し、その2時間後に前記の血液、血管内皮機能、血液流動性を再測定した。

その後疾患群はEPA一日1800mgの内服を開始し、薬剤の急性効果、慢性期効果を評価するため二日目、六ヶ月目に前記の検査を繰り返し施行した。

正常対照群にも、疾患群のプロトコールと同様に、テスト食前後の検査を施行し、薬剤を服用することなく、二日目、六ヶ月目に前記の検査を再施行した。また調査期間内には食事、運動習慣、喫煙、飲酒量など何ら生活習慣を変えないよう、指導した。

1 検査

1) 血液検査 血糖、インスリン、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、レムナント様リポ蛋白

(RLP)コレステロール、フィブリノーゲン、高感度CRP(hsCRP)、血算。試験開始前、試験開始六ヶ月後の食前血清脂肪酸分画。

2) 血管内皮機能の測定

ストレイナージプレチスモグラフ(Hokanson社EC5R)を用いて、前腕血流量(FBF: forearm blood flow)を安静時および5分間上腕阻血後の反応性充血時に測定し、内皮依存性血管拡張反応の示標とした。定常状態復帰後、ニトログリセリン0.4mg(ミオコールスプレー、トーアエイヨー)を舌下投与して最大血流となるまで観察し、内皮非依存性血管拡張反応も測定した。データの解析は、NIVP3(Hokanson社)を使用し、熟練者が二回計測したのものを用いた。

3) MC-FAN(コーワ社)による血液流動性測定

血液流動性は、MC-FANを用いて測定した。MC-FANはわが国において菊池らが開発した人工微小流路モデルである¹⁰⁾⁻¹²⁾。一辺1cm強の平坦なシリコン基盤の上に、半導体微細加工技術を用いて径7ミクロンの溝を多数作成し、これにガラス板を密着させることによってヒト毛細血管とほぼ同径の8700本の流路が作成される。これを専用のホルダーに配置し、ホルダー内部とシリンジ、リザーバーを接続することで外部から遮断された流路が作成される。ホルダーはその下部に接続された顕微鏡を通してモニターに映し出され、流動性の視覚的評価を可能にした。また、シリンジ内に一定量の試料を入れてシステムに定圧をかけ、試料が流れきる時間を測定することで、試料の流動性を定量的に、再現性を持って評価することが可能となった。ヒトから採取した血液を当システムを用いて検討することにより、毛細血管レベルでの全血液流動性を観察、評価することが可能になったとされている。

実際の測定は、生理食塩水をチャンネルに満たし、20cm水柱圧をかけて、100 μ lの生理食塩水が流れきる通過時間を測定して(通常は12秒)コントロール値とし、次いで、21ゲージの翼状針を用いて肘静脈から採取した血液100 μ lがチャンネル内を流れきる時間を測定した。これを「全血通過時間=生理食塩水通過時間×実際の全血通

過時間/12)の式を用いて補正したものを全血通過時間とした。さらに、ビデオモニターを用いて、任意の三時点の静止画面上で、接着している白血球数を計測して平均値をとり、白血球の接着や変形能の指標¹⁰⁾⁻¹²⁾とした。

2 テスト食

バター・蜂蜜を塗ったトースト、ヨーグルト、ゆで卵、野菜スープ (680kcal, 炭水化物60g, たんぱく質約20g, 脂質約40g, 飽和脂肪酸20g, 不飽和脂肪酸13g)からなるテスト食は、管理栄養士によって当日朝検査直前に調理された。

C 統計解析

データは平均値±標準偏差で表示した。エントリー時の正常群と疾患群のデータ比較には対

応のないt検定を用いた。テスト食負荷による各パラメーターの変化は、対応のあるt検定を用いて比較した。EPA摂取によるパラメーターの継時変化には、二元配置分散分析法を用いて比較検討した。p値が5%未満をもって有意と判断した。

III 結果

狭心症患者群13例のうち、2例が不安定狭心症となって脱落した。また、6ヶ月のEPA治療中に、残り11例のうち、1例がバイパス手術、1例が内服後の腹部膨満感、1例が服薬を中断し脱落したが、これら3例以外にはEPAによる有害事象は認めなかった。以上より、EPAの

Table 1 Clinical characteristics in control subjects, and angina patients before and after treatment with EPA

	Control subjects		Angina patients	
	baseline	after 6 months	before EPA	after EPA
number	6	6	11	8
age	53±7		66±7††	65±10††
sex (M/F)	6/0	6/0	10/1	7/1
BMI (kg/m ²)	22.7±2.9	21.7±2.2	23.1±3.1	23.1±3.1
HbA _{1c} (mg/dl)	5.0±0.1	5.0±0.1	5.4±0.7	5.4±0.5
HOMA-R	1.6±0.6	1.2±0.6	2.6±1.3	3.0±2.4

BMI : body mass index † P<0.05, †† P<0.01 compared with control data,
HbAlc : Hemoglobin Alc
HOMA-R : homeostasis model assessment-R

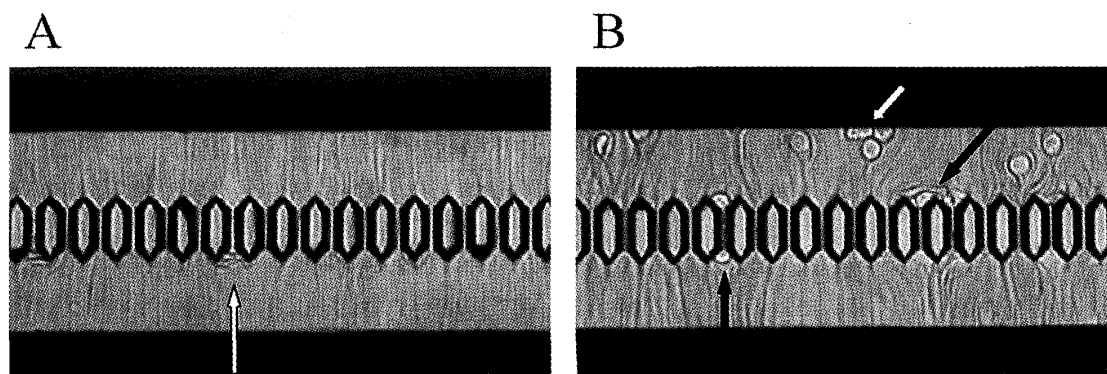


Figure 1 Photographs show blood flows through the microchannels of MC-FAN system from upper to lower compartment. (A) In normal control case, leukocytes (white arrow) transform their shape and smoothly pass through microchannels. Both erythrocytes and platelets flow without aggregation and plugging. (B) Some of angina patients demonstrate hemorheological deterioration. Leukocytes adhere to the pathway of MC-FAN (white arrow), and plug microchannel (black arrow) and disturb the flow of erythrocytes and platelets.

Table 2 Glucose, Insulin, and Lipid measurements of angina patients(AP) and healthy volunteers (Control) before and after test meal, and effects of EPA

		baseline		after 2 days		after 6 month	
		before	after	before	after	before	after
triglyceride (mg/dl)	AP	148±42 ††	215±79 † ‡	135±25	194±56	123±41	183±65
	Control	70±14	134±39	62±11	124±40	75±21	131±50
T-chol (mg/dl)	AP	208±36 ††	209±32 ††	212±35	208±32	211±35	204±34
	Control	176±18	172±22	169±16	182±23	177±33	171±31
HDL-chol (mg/dl)	AP	41±6 ††	42±11 ††	41±6	39±5	45±8	43±8
	Control	55±6	54±7	54±5	54±7	60±5	59±6
LDL-chol (mg/dl)	AP	133±33 ††	146±28 ††	137±31	134±29	128±34	122±34
	Control	97±21	94±21	100±21	93±19	92±29	90±30
RLP-chol (mg/dl)	AP	5.8±1.8 ††	10.4±6.9 ††	5.3±3.8	8.0±3.3	5.2±2.3	7.2±3.3
	Control	3.1±0.8	4.8±2.1	3.4±0.9	5.6±1.9	5.1±1.3	5.6±1.4
Glucose (mg/dl)	AP	107±25	155±33 †† ‡	112±28	149±47 ‡	104±11	139±44 ‡
	Control	101±9	112±24	97±11	96±11	95±9	91±15
insulin (μU/ml)	AP	9.5±4.9	57.0±22.2 ‡	10.7±8.1	49.6±40.3	11.3±8.9	48.7±21.1
	Control	8.7±5.3	31.6±7.3	6.6±4.3	23.5±8.3	5.0±2.5	31.6±7.3

† P<0.05, †† P<0.01 compared with control data,

P<0.05, ‡ P<0.01 compared with preprandial data

‡ P<0.05, ‡‡ P<0.01 compared with pretreatment data

Table 3 hemorheological behaviour related parameters : leukocyte, hematocrit, platelet, and fibrinogen measurements of angina patients(AP) and healthy volunteers (Control) before and after test meal, and effects of EPA

		baseline		after 2 days		after 6 month	
		before	after	before	after	before	after
leukocyte (×10 ³ /μl)	AP	5.8±1.0	5.9±1.2	6.3±1.7	6.5±1.5	5.7±1.3	6.1±1.1
	Control	5.8±1.3	5.9±1.0	5.9±1.0	5.6±1.0	6.5±1.5	6.4±0.9
hematocrit (%)	AP	41±5	41±5	41±6	41±5	41±3	40±3
	Control	43±3	40±3	44±2	41±4	42±4	41±3
platelet (×10 ⁴ /μl)	AP	24.3±9.7	25.1±11.4	25.5±11.0	25.1±11.8	22.7±10.8	21.8±9.7
	Control	27.3±4.2	24.4±5.5	29.1±4.2	25.3±6.5	24.4±3.3	24.4±4.3
fibrinogen (mg/dl)	AP	324±86 †	325±108 †	313±82 †	329±74 †	305±72 †	807±66 †
	Control	252±30	231±34	262±28	229±36	257±37	273±60
hsCRP (mg/dl)	AP	0.6±0.7	0.6±0.8	0.6±0.7	0.6±0.7	0.2±0.2	0.3±0.2
	Control	0.1±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0

† P<0.05, compared with control data,

P<0.05, compared with preprandial data

‡ P<0.05, compared with pretreatment data

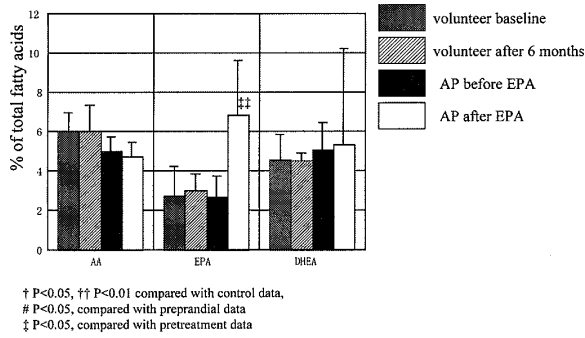


Figure 2 Changes in selected plasma polyunsaturated fatty acids (% of total fatty acids). EPA administration significantly increased EPA concentration in AP patients (# p<0.01, compared with pretreatment data)
AA : arachidonic acid,
EPA : eicosapentaenoic acid,
DHEA : docosahexaenoic acid

効果については、急性効果は11例で、慢性期効果は8例で評価した。

A 血液検査

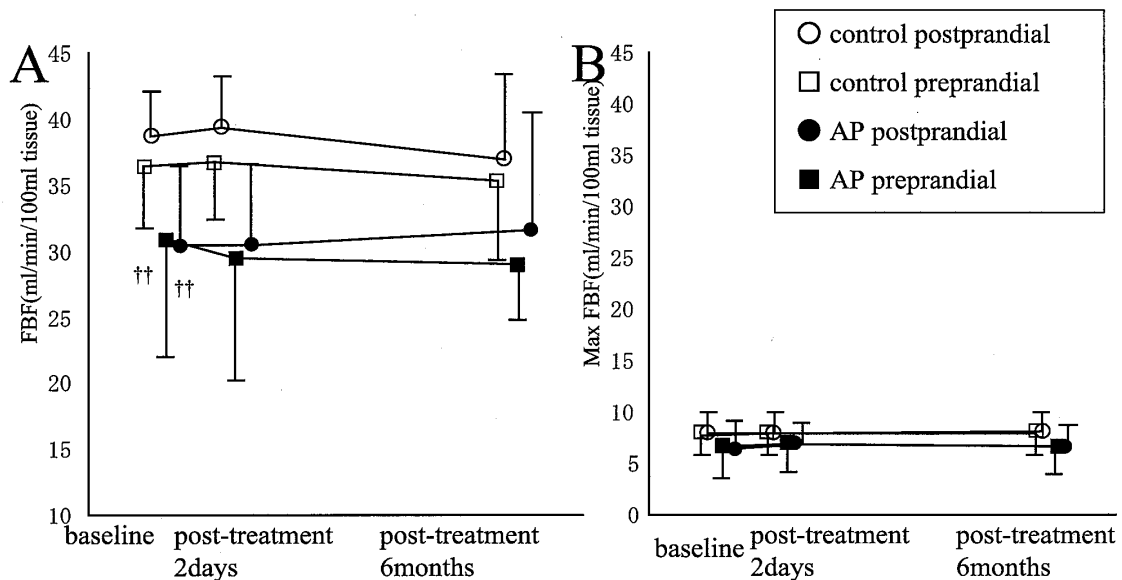
正常対照群は空腹時の検査値に異常を認めなかった。テスト食負荷後には、中性脂肪とインスリン値が上昇したが、それ以外は有意な変化

を示さなかった。疾患群も、空腹時の検査値は正常範囲内であったが、正常群に比べ総コレステロール、LDL コレステロール、レムナントコレステロール、中性脂肪、フィブリノーゲンが有意に高く、HDL コレステロール値が有意に低かった。HsCRP は疾患群に高い傾向が見られたが、正常対照群との差は有意ではなかった。食餌によって正常群と同様に中性脂肪、インスリンが増加したが、それに加え、血糖やレムナントコレステロールが有意に増加した。

正常群では血算、フィブリノーゲン、CRP はいずれも正常範囲で、食餌による影響は受けなかった。疾患群でもこれらの指標は、いずれも正常範囲ではあったが、フィブリノーゲンは正常対照群と比べると有意に高かった。

EPA 服用による効果については、正常群、患者群のいずれにおいても、2日および6ヶ月後ともにコレステロールや中性脂肪、血糖、血算やフィブリノーゲンなど各種検査値に有意な変化を認めなかった。

血清脂肪酸分画を検討したところ、疾患群はEPA 内服により脂肪酸中のEPA 含有量は有



† P<0.05, †† P<0.01 compared with control data
P<0.05, compared with preprandial data
‡ P<0.05, compared with pretreatment data

Figure 3 Forearm blood flow (FBF) during reactive hyperemia (A), and after the sublingual administration of nitroglycerin (B) before and after meal in the two groups.

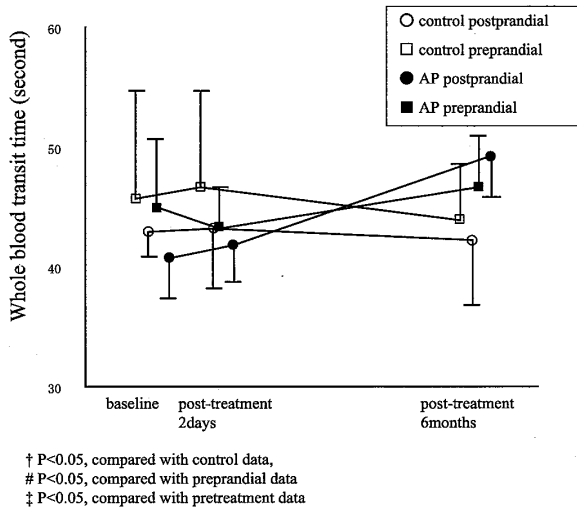


Figure 4 Whole blood transit time before and after meal in the two groups.

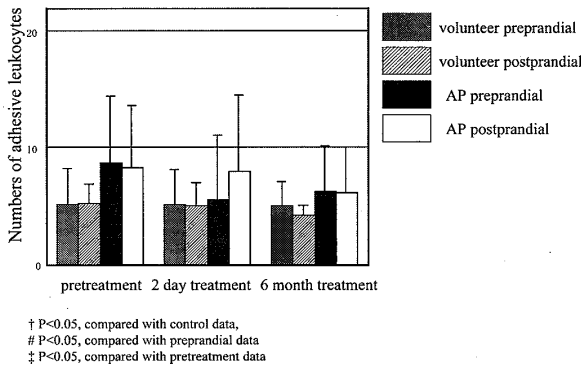


Figure 5 The number of leukocytes those adhere to plug microchannel. They did not show significant difference in the two groups.

意に上昇しており，内服が有効であったと考えられた。

B 血管内皮機能検査

正常群では，FBF は食後やや増加傾向が見られたが，有意の変化ではなかった。また EPA 服用二日後，六ヶ月後も有意な変化を認めなかった。ミオコールによる内皮非依存性血管拡張反応も食餌に影響を受けず，経時変化も認めなかった。疾患群では FBF は正常群に比べ有意に低下していたが，FBF，内皮非依存性血管拡張反応とも，EPA 投与による経時変化を認めなかった。

C 全血通過時間

正常群は食後に全血通過時間がやや短縮する傾向を認めたが，有意ではなかった。また EPA 服用二日後，六ヶ月後も有意の変化を認めな

かった。疾患群は正常群と有意な変化を認めず，経時変化も認めなかった。また白血球の接着数の検討においても，狭心症群では接着数が多い傾向があったが，統計的に有意ではなく，経時変化も認められなかった。

IV 考察

我々は本研究において，食事摂取前後での血液パラメーター，血管内皮機能，血液流動性の変化と，六ヶ月間の EPA 摂取がこれらの指標に及ぼす影響について検討した。結果，本研究で採用したテスト食では，本症例の摂食前後の血管内皮機能と血液流動性に変化を与えなかった。また六ヶ月間の EPA 摂取もこれらに影響を与えなかった。

Vogel ら¹⁹⁾は健常者を対象に高脂質食負荷を実施し，内皮依存性の血管拡張反応が負荷前に比べ負荷後に有意に低下することを報告した。それ以来，脂質含有食やブドウ糖の負荷が血管内皮機能に与える影響について多くの研究が報告されている。しかし，これら血清脂質や血糖と血管内皮機能の関連に関する検討結果に関しては，一定の結論が得られていない。その一因として，負荷食の内容や測定時間に統一した基準がもうけられていない事が挙げられる。負荷食と血清脂質や血糖値，血管内皮機能の関連には諸家により結果は異なる。これまでの報告では，Gudmundsson ら²⁰⁾は若年の健康な男性に脂質を 4 または 50g 含有した 900kcal の負荷食を与えて食後 3 時間の内皮依存性血管拡張反応を比較検討したが相違はみられなかったとし，Raitakari ら²¹⁾も健常者に対する 1030kcal，脂質 60g の食事負荷により，食後 3 時間，食後 6 時間での内皮依存性血管拡張反応は食前に比べ低下を認めなかったとしている。同様に，Gokce ら²²⁾も健常者に 1000kcal で脂質 18g，56g の二種類の負荷食を用いて，食後二時間ごとの内皮依存性血管拡張反応を検討したが，これらの食事による影響や脂質含有量による違いはなかったとしている。一方で，Bae ら²³⁾は健常者に 803 kcal で脂質含有が 3 g，53g の二種類の食事を負荷した二時間後で血管内皮機能を検討し，高脂肪食で食後の血管内皮機能低下が認められたとしている。

有病者に対しても同様の検討が行われている。Anderson ら²⁴⁾は糖尿病患者と正常対照群に1480kcal 脂質80g の負荷を与え、食後4時間で両者とも内皮依存性血管拡張反応が低下したことを報告し、Ceriello ら²⁵⁾は糖尿病患者と正常対照群に高脂肪負荷食、75g ブドウ糖、高脂肪食+75g ブドウ糖を負荷して食後4時間の血管内皮機能を追跡し両群に食後高血糖、食後高中性脂肪血症が血管内皮機能を低下させることを報告している。Zhao ら²⁶⁾は狭心症患者に800 kcal、脂質50g の食事負荷4時間後に内皮依存性血管拡張反応の低下を観察している。しかしながら狭心症患者に脂質負荷食を与えても内皮機能は低下しなかったという報告や²⁷⁾、糖尿病患者に脂質含有食を負荷しても血糖管理のコントロールの良悪に関わらず食後の血管内皮機能に影響を与えなかったという報告も認められる²⁸⁾。

いずれにせよ、これらの中で、食後高脂血症による内皮機能障害が観察されたとするものでは食後二時間目から認められるという報告が多いことと、血清脂質に加えて食後の高血糖の影響も考慮して、我々は食後二時間での評価を行うこととした。また負荷食の内容については、従来の報告では日本人の平均的食事摂取の現状から明らかに乖離していると考えられるため、一日平均摂取カロリーから換算して約700Calとした。また脂質は一日平均脂質摂取量よりやや上乘せして40g程度としてテスト食を作成した。

本研究の正常対照群は、空腹時の血糖や脂質値はすべて当院診断基準の正常範囲内で、テスト食によって中性脂肪値とインスリン値が軽度上昇したのみであった。症例群では、対照群に対して総コレステロールやLDLコレステロール、中性脂肪値は有意に高くHDLコレステロールが有意に低かったが血糖は有意差がなく、各値は正常範囲内であった。テスト食によって中性脂肪やインスリン値が上昇した事に加え食後二時間血糖値が140mg/dl以上の上昇を示したことは、インスリン抵抗性の存在を示唆したが食後の血管内皮機能を低下させるまでにはいたらなかった。

食後高脂血症や食後高血糖で内皮機能の低下

を指摘した過去の報告例では、食後中性脂肪が250mg/dl、血糖値が200mg/dlを超えており²⁴⁾²⁶⁾、本研究の疾患群の値よりも上昇が高度であった。上述したように、本研究で用いた試験食は日本人の日常食に近く、脂肪についてはやや多いものである事から、狭心症患者においても我が国の日常食は血管内皮細胞機能に有意な悪影響を与えないと考えられる。

血液の流動性は、血漿と血球成分、すなわち赤血球の変形能や凝集性、白血球の粘着性や変形能、血小板の凝集性、フィブリノーゲンをはじめとする高分子量血清蛋白が規定する血漿の粘度などに大きな影響を受けることが知られている²⁹⁾³⁰⁾。他にも血糖脂質の代謝、電解質やホルモン、サイトカイン、内皮産生物質などが関与し、複雑に制御されていると考えられている³¹⁾。MC-Fanにおいても、これらの因子が血液レオロジーに関与していることが報告されている²³⁾。

従来の報告において血液流動性に与える影響が大きいと考えられている血清フィブリノーゲンが正常対照群に比べ有意に高値であったが、絶対値自体は正常範囲内であり、かつ経時変化も認めなかった。

血液流動性に対する脂肪含有食負荷の影響を検討した報告は少ない。Cicha ら³³⁾はボランティアに高脂肪食負荷を行ない中性脂肪値を270mg/dlまで上昇させたが、血漿の粘稠性は変化がなかったとしている。栗原ら³⁴⁾は脂肪肝患者群と正常対照群に対してMC-FANを用いて空腹時のリポ蛋白と血液流動性の関連について検討し、疾患群のレムナントは15.6mg/dlもの高値を呈しており(正常群4.8mg/dl)、これが血液流動性を低下させることを報告している。本研究においては、症例群は、空腹時および食後脂質値が前者らの報告ほどの上昇を呈しておらず、血液流動性が障害されていなかった一因と考えられた。

EPAは、グリーンランドのエスキモーに動脈硬化性疾患が少ない理由としてエスキモーではEPA摂取量が多いという疫学研究から注目された不飽和脂肪酸である。実験的にもEPAが内皮細胞の機能を改善することが示されている。例えば、牛の冠動脈内皮細胞や糖尿病ラッ

トにおいて, EPA が内皮由来の一酸化窒素合成を増加させる事が報告されている³⁵⁾³⁶⁾。EPA の人の血管内皮機能に与える影響については, 健康人に対してマグロの油を一日 5 g 八ヶ月間服用させ内皮依存性血管拡張反応が改善した³⁷⁾, 高脂血症患者に EPA 一日 1800mg 三ヶ月間の内服により中性脂肪の低下と内皮依存性血管拡張反応の改善³⁸⁾を認めた等の報告がみられる。一方で虚血性心疾患の家族歴を持つ健康者で血管内皮機能低下者に, 一日 9 g の魚油を二週間投与しても血管内皮機能は変化がなかった³⁹⁾とするものもある。本研究では, 狭心症患者に 1 日 1.8g の EPA を与えたが, 血管内皮機能の改善をみなかった。その理由として, まず第一に, マグロ油についての報告は, 対象が欧米人であり, 魚摂取習慣の少なかったヒトに大量の魚油を投与したため EPA の効果が顕著に現れたが, 我が国においては, もともと魚の摂取量が多く, EPA の追加摂取の効果が見え難いということが考えられる。この報告における被験者の血漿脂肪酸における EPA の含有率は $0.95 \pm 1.06\%$ であり, マグロ油の投与後には $1.90 \pm 1.33\%$ に上昇したが, 本疾患群および正常対照群の検査開始時の 2.69 ± 1.50 , 2.64 ± 1.06 よりも低値であった。高脂血症患者に EPA を一日 1800mg 三ヶ月間投与した効果を見た研究についても, 対象者の試験開始時の中性脂肪値が 200 から 500mg/dl もの高値の症例が含まれており, 脂質値の改善とともに内皮機能が改善した可能性が考えられた。

EPA は生体内でリポ蛋白粒子の脂質成分や血球成分の細胞膜に取り込まれ, 血清や血球の粘稠度血液レオロジーを変化させる可能性が考えられている⁴⁰⁾。MC-fAN を用いた EPA の血液レオロジーに与える効果については栗原ら⁴¹⁾がコリン欠乏食を与えて脂肪肝を作成し, 血液レオロジーも悪化させたラットに EPA を投与し, コントロールラットと同様の血液レオロジーに改善させたという報告がある。また小森ら⁴²⁾が高脂血症患者 29 例に EPA を三ヶ月間投与し投与前後で全血通過時間が改善したと報告している。しかしこの症例を個々に検討すると, もともと全血通過時間が悪くない症例群には EPA 服用前後の変化を認めない例が多く, 本研

究の疾患群には血液流動性が障害されていないケースが多かったため EPA の効果がはっきりしなかったものと考えられる。

本研究では虚血性心疾患で脂質代謝薬を服用していなかった症例が対象となり, 疾患群の EPA 服用例, 非服用例とも十分な数を集められなかったこと, そのため同じ虚血性心疾患の患者で EPA 非服用群をコントロール群にしえなかったこと, 食後二時間以降の遷延性の高脂血症による影響は評価できなかったことが study limitation と考えられる。

上述の Study Limitation はあるが, 本研究の結論としては, 軽度高脂血症と耐糖能障害を合併した虚血性心疾患患者においては, 血管内皮機能がすでに障害されており, 日常食の負荷による食前後の有意な変化を認めなかった。また血液流動性は正常群と有意な差異がなく, 日常食負荷前後の有意な変化を認めなかった。従って EPA 投与による血管内皮機能, 血液流動性への影響が顕著に現れなかったと考えられた。しかしながら, 糖尿病患者やより重症の高脂血症患者においても, 食事負荷や EPA の影響が本研究の結果と同様にほとんど見られないのかどうかについては, 全く不明であり, 今後の検討を待ちたい。

参考文献

- 1) Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, et al : Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation*. 97(25) : 2519-26.
- 2) DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group : Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 317(7155) : 371-5.
- 3) DECODE Study Group : Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *Lancet* ; 354(9179) : 617-21.

- 4) DECODA Study Group ; International Diabetes Epidemiology Group. the DECODA Study : Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerant Asian individuals-an evaluation of the World Health Organization two-step strategy : *Diabet Med.* ; 19(7) : 549-57. 2002
- 5) Nakagami T ; DECODA Study Group. : Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia.* Mar ; 47(3) : 385-94. 2004
- 6) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care.* ; 22(6) : 920-4. 1999
- 7) Gordon L, Ann R, John N, et al : Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease : The west of Scotland coronary prevention study *Thromb Haemost* ; 84 553-8 2000
- 8) Heintzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al : Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104 : 2673-8, 2001
- 9) Peticone F, Ceravolo R, Pujia A et al : Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104 : 191-6, 2001
- 10) Kikuchi Y, Kazuo Sato, Yoshinori Mizuguchi : Optically Accessible Formed in a single-crystal silicon substrate for studies of blood rheology ; *Microvascular research*, 44 : 226-240 1992
- 11) Kikuchi Y, Kazuo Sato, Yoshinori Mizuguchi : Modified cell flow microchannels in a single-crystal silicon substrate and flow behavior of blood cells ; *Microvascular research*, 47 : 126-139 1994
- 12) Kikuchi Y : Effect of leukocytes and platelets on blood flow through a parallel array of microchannels : micro- and macro-flow relation and rheological measures of leukocyte and platelet activities : *Microvascular research*, 50 : 288-300 1995
- 13) Sumino H, Nara M, Seki K, et al : Effect of antihypertensive therapy on blood rheology in patients with essential hypertension ; *J Int Med Res.* 33(2) : 170-7. 2005
- 14) Lee CY, Kim Kie-CM, Park Hong-Wook : Rheological properties of erythrocytes from male hypercholesterolemia. *Microvasc Res.* 67 : 133-8. 2004
- 15) Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. et al : The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. ; *N Engl J Med.* 1985 May 9 ; 312(19) : 1205-9.
- 16) Shekelle RB, Bissell LV, Paul O, et al. : Fish consumption and mortality from coronary heart disease. ; *N Engl J Med.* 1985 Sep 26 ; 313(13) : 820-4.
- 17) Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al : Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction : diet and reinfarction trial (DART). ; *Lancet.* 1989 Sep 30 ; 2(8666) : 757-61.
- 18) GISSI-Prevenzione Investigators : Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. ; *Lancet.* 1999 Aug 7 ; 354(9177) : 447-55.
- 19) Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol.* ; 79(3) : 350-4. 1997
- 20) Gudmundsson GS, Sinkey CA, Chenard CA, et al. Resistance vessel endothelial function in healthy humans during transient postprandial hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* ; 85(3) : 381-5. 2000
- 21) Raitakari OT, Lai N, Griffiths K, McCredie R, et al. Enhanced peripheral vasodilation in humans after a fatty meal. *J Am Coll Cardiol.* ; 36(2) : 417-22. 2000

- 22) Gokce N, Duffy SJ, Hunter LM, et al. Acute hypertriglyceridemia is associated with peripheral vasodilation and increased basal flow in healthy young adults. *m J Cardiol.* ; 88(2) : 153-9. 2001
- 23) Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis.* 155(2) : 517-23. 2001
- 24) Anderson RA, Evans ML, Ellis GR, The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* ; 154(2) : 475-83. 2001
- 25) Ceriello A, Taboga C, Tonutti L et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation : effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation.* ; 106(10) : 1211-8. 2002
- 26) Zhao SP, Liu L, Gao M, et al. Impairment of endothelial function after a high-fat meal in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* Nov ; 12(7) : 561-5. 2001
- 27) Bae JH, Bassenge E, Lee HJ, et al. Impact of postprandial hypertriglyceridemia on vascular responses in patients with coronary artery disease : effects of ACE inhibitors and fibrates. *Atherosclerosis.* ; 158(1) : 165-71. 2001
- 28) Strey CH, Young J, Collier M, The postprandial state does not impair endothelial function in women with type 2 diabetes irrespective of glycaemic control. *Diabetologia.* ; 47(10) : 1838-46. 2004
- 29) 谷口興一 循環器疾患と血液レオロジー 呼吸と循環 ; 41 : 922~931 1993
- 30) 内村 巧 血液レオロジーの異常 日本臨床 ; 55 : 688-693 1997
- 31) Brun JF. Hormones, metabolism and body composition as major determinants of blood rheology : potential pathophysiological meaning. *Clin Hemorheol Microcirc.* ; 26(2) : 63-79. 2002
- 32) 関 耕二, 角野博之, 村上正巳 : MC-FAN を用いて測定した血液流動性について, 臨床病理51号 : 770-775, 2003
- 33) Cicca a, Y Suzuki, N Tateishi et al. Effects of dietary triglycerides on rheological properties of human red blood cells. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 30301(2004)
- 34) T. Kurihara, S. Deguchi, J. Kato, et al : Impaired blood rheology by remnant-like lipoprotein particles : Studies in patients with fatty liver disease, *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 24217-225, 2001
- 35) Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca⁽²⁺⁾-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS* ; 487(3) : 361-6. 2001
- 36) Nishimura M, Nanbu A, Komori T, et al. Eicosapentaenoic acid stimulates nitric oxide production and decreases cardiac noradrenaline in diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 27(8) : 618-24 2000
- 37) Khan F, Elherik K, Bolton-Smith C, et al. The effects of dietary fatty acid supplementation on endothelial function and vascular tone in healthy subjects. *Cardiovasc Res.* ; 59(4) : 955-62. 2003
- 38) Okumura T, Fujioka Y, Morimoto S, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function in hypertriglyceridemic subjects despite increased lipid oxidizability. *Am J Med Sci.* ; 324(5) : 247-53. 2002
- 39) Yosefy C, Khalamizer V, Viskoper JR, et al. Impaired nitric oxide production, brachial artery reactivity and fish oil in offspring of ischaemic heart disease patients. *Br J Biomed Sci.* ; 60(3) : 144-8. 2003
- 40) 五島雄一郎ほか : イコサペント酸エチル製剤の臨床薬理学的検討 臨床医薬8, : 1293-1309

1992

- 41) 栗原 毅, 土谷まり子, 秋本真寿美他: ラット
脂肪肝における血液レオロジー学的検討, 日本
消化器病学会雑誌94巻5号, 328-335, 1998
- 42) 小森昭二, 芳野 原, 佐野将也, 他: エイコサ
ペンタエン酸エチルエステルの全血流動性に
及ぼす効果とそのメカニズムについて, Prog-
ress in Medicine 22: 2459-2463, 2002

Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on hemorheological behavior and endothelial function during postprandial hyperlipidemia and hyperglycemia in patients with stable effort angina pectoris

Tomio Umemoto, Takanori Yasu, Kenshirou Arao,
Takeshi Ishida, Nahoko Ikeda, Norifumi Kubo,
Masatoshi Kuroki, Muneyasu Saitou, Masanobu Kawakami

Abstract

Postprandial hyperlipidemia and hyperglycemia have been reported to lead to coronary atherosclerosis via endothelial dysfunction. Hemorheological deterioration is also an atherogenic factor.

We examined the short-term and long-term effect of EPA on endothelial function and hemorheological behavior before and after a single test meal in patients with stable effort angina pectoris (AP).

Thirteen patients with AP (66 ± 7 years) who met the criteria of fasting plasma glucose < 126 mg/dl, HbA1c $< 6.5\%$, fasting TG < 250 mg/dl, and LDL < 200 mg/dl and six normal control subjects (53 ± 8 years, men) were studied. We measured forearm blood flow (FBF) by strain-gauge plethysmography during reactive hyperemia, whole blood transit time (WBTT) using a microchannel array flow analyzer, and plasma levels of glucose, insulin and lipids before and 2 hours after a single test meal (680 Cal, 40g fat). All the measurement protocol was repeated two days and six months after administration of EPA (1800mg/day).

In the results, four patients dropped out because of onset of unstable angina or coronary artery bypass graft operation or abdominal discomfort, and one patient stopped taking EPA during the treatment. Both groups showed no significant abnormality in fasting glucose and lipids. In the AP group, total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and fibrinogen were higher than in the control, both before and after the meal, whereas blood glucose and insulin were higher in the AP group only after the meal. FBF in the AP group was significantly lower than in the control both before and after the meal. WBTT showed no significant difference between the two groups. EPA treatment did not improve lipid and glucose profiles. EPA did not change FBF or WBTT. In summary, our test meal did not affect endothelial function and hemorheological behavior both in the healthy subjects and the AP patients and EPA did not show any effect on these parameters even after 6 months' administration.

(Key words : Endothelial function, Blood rheology, Fat diet, Eicosapentaenoic acid)