農業地域に隣接する地方都市住民と冠動脈疾患患者の脂肪酸分画とエイコサペンタエン酸(EPA)/アラキドン酸(AA)比の検討

松村憲太郎

農業地域にある地方都市住民の脂肪酸分画と、冠動脈疾患(CAD)における EPA/AA 比について検討した。EPA 製剤非服用例で血清脂肪酸 24 分画を測定した 640 例(男性 298 例, 女性 342 例, 平均 73 ± 12 歳)のうち循環器疾患のない正常群 134 例(男性 57 例: 女性 77 例, 平均 71 ± 13 歳)を 65 歳未満の若年中年群 39 例と 65 歳以上の高齢群 95 例に分けた。冠動脈近位部に 75%以上の器質的狭窄を持つ CAD 群 153 例(平均 77 ± 10 歳)と CAD のない群(非 CAD) 353 例(平均 72 ± 12 歳)と正常例で脂肪酸分画を比較検討した。正常例で血中 AA 値は年齢と有意な負相関を, EPA/AA 比は年齢と有意な正相関を示した。若年中年群は高齢群に比し脂肪酸分画(net 重量)は EPA 以外全て高値であったが, %重量では全ての脂肪酸分画で有意差はなく, EPA/AA 比も差はなかった。地域別脂肪酸分画(%重量)の分布にも差はなかった。EPA/AA 比は正常群, CAD 群, 非 CAD 群でそれぞれ 0.46 ± 0.23 , 0.48 ± 0.30 , 0.45 ± 0.28 で 3 群間に有意差はなかった。地方住民の EPA/AA 比は加齢にて増加する。CAD の有無で EPA/AA 比に有意差はなく, 高齢者 EPA/AA 比の心血管リスク因子としての意義について更なる検討が必要である。

KEY WORDS: eicosapentaenoic acid (EPA), arachidonic acid (AA), EPA/AA ratio, coronary artery disease, rural area

I. はじめに

魚油などの不飽和脂肪酸(PUFA)が心血管イベントを抑制することが多数報告されている¹⁻⁵⁾。エイコサペンタエン酸(EPA)/アラキドン酸(AA)比が低いほど動脈硬化性疾患の発症リスクが高くなることが知られている^{6,7)}。EPA/AA 比の地域特性や年齢別検討も多く報告されているが⁸⁻¹¹⁾、農業地域をかかえる地方都市住民(香川県観音寺市)の脂肪酸分画と冠動脈疾患患者の EPA/AA 比についてはほとんど報告されていない。当院は香川県西部の人口約 6 万人の観音寺市にあり, 主な産業はレタス栽培を中心とする農業である。また瀬戸内海に面しており漁業も行われている。一般商業地域を含めた地方生活者の脂肪酸分画の特徴と冠動脈疾患における EPA/AA 比の臨床的意義について検討した。

II. 対 象

EPA 製剤を服用していない症例で血清脂肪酸 24 分画を午前空腹時に測定した 640 例(男性 298 例, 女性 342 例, 平均 73 ± 12 歳)のうち高血圧や糖尿病, 心疾患, 脂質異常症, 慢性消耗性疾患, 急性炎症性疾患, 悪性腫瘍, 慢性

肝疾患などのない正常群 134 例(男性 57 例: 女性 77 例, 平均 71 ± 13 歳)を 65 歳未満の若年中年群 39 例と 65 歳以上の高齢群 95 例に分けて脂肪酸分画の特徴を検討した。またより詳細な年齢区分として 59 歳以下 24 例, 60~69 歳 29 例, 70~79 歳 40 例, 80 歳以上 41 例に分けた。正常群の 26 例は当院職員で既往歴, 血液検査, 心電図, 胸部 X 線, 自覚症状より健常例と判断した。正常群の 98 例は胸痛の精査のため冠動脈造影と左室造影を施行し, 冠動脈近位部に 75%以上の器質的狭窄のないこと, エルゴノビン負荷試験陰性であること, および左室壁運動異常や弁膜症のないことを確認した。他の正常群 10 例は運動負荷心電図やホルター心電図で心筋虚血を否定し, 心エコー検査で左室機能が正常であることを確認した。対象者の生活地域は一般商業地域 81 例(平均 68 ± 15 歳), 農業地域 46 例(平均 76 ± 8 歳), 漁業地域 7 例(平均 69 ± 6 歳)であった。

正常群を除く 506 例を冠動脈近位部に 75%以上の器質的狭窄を持つ冠動脈疾患群(CAD) 153 例(男性 97 例, 女性 56 例, 平均 77 ± 10 歳)と冠動脈に有意な器質的狭窄のない群(非 CAD) 353 例(男性 145 例, 女性 208 例, 平均 72 ± 12 歳)に分け, 正常対照と比較検討した。

III. 方 法

午前外来空腹時に血清脂質(total cholesterol; TC, triglyceride; TG, low density lipoprotein-cholesterol; LDL-c, high density lipoprotein-cholesterol; HDL-c)と血清脂肪酸分画を測定した。脂肪酸 24 分画は SRL 社のガスクロマトグラ

医療法人豊南会香川井下病院循環器内科(〒769-1613 香川県観音寺市大野原町花稲 818-1)
(本論文の要旨は第 25 回日本冠疾患学会学術集会, 2011 年 12 月・大阪で発表した)
(2012.10.09 受付, 2012.12.25 受理)
doi: 10.7793/jcoron.19.526

Table 1 Comparison of clinical profiles, fatty acids (net vol.) and serum lipids with young/middle age group and old group in normal controls

Fatty acids net vol. (μg/ml)	Young/middle group (<65y-o, n=39)	Old group (65y-o≤, n=95)	p-value
Gender, male/female	17/22	40/55	0.8746
Age, years	54±9	78±8	<0.0001
BMI, kg/m ²	24.3±2.8	24.1±2.3	0.7122
Systolic blood pressure, mmHg	124±19	125±15	0.8709
Diastolic blood pressure, mmHg	77±12	73±10	0.0678
LV-EF, %	72±11 (n=22)	70±12 (n=76)	0.2568
Smoker, n (%)	8 (20.5)	17 (17.9)	0.1714
Palmitic acid (C16:0 sat.fat)	715±182	602±182	0.0014
Stearic acid (C18:0 sat.fat)	233±47	188±54	<0.0001
Oleic acid (C18:1 ω-9)	598±184	503±201	0.0129
Linoleic acid (C18:2 ω-6)	857±197	675±175	<0.0001
α-linolenic acid (C18:3 ω-3)	27.0±10.6	21.8±10.8	0.0118
Arachidonic acid (C20:4 ω-6)	179±48	137±50	<0.0001
EPA (C20:5 ω-3)	69±31	59±30	0.1173
DHA (C22:6 ω-3)	158±49	128±44	0.0009
LDL-c/HDL-c	2.2±0.7	2.2±0.8	0.9621
Total cholesterol, mg/dl	179±32	154±33	0.0006
Triglyceride, mg/dl	119±66	91±53	0.0126
LDL-cholesterol, mg/dl	91±28	76±25	0.0096
HDL-cholesterol, mg/dl	57±14	50±15	0.0159

フィー法で測定した。脂肪酸 24 分画の中から飽和脂肪酸 (SFA) の大部分を占めるパルミチン酸 (C16:0) とステアリン酸 (C18:0)、一価不飽和脂肪酸 (MUFA) の大部分を占めるオレイン酸 (C18:1, ω-9)、および多価不飽和脂肪酸 (PUFA) のリノール酸 (C18:2, ω-6)、α リノレン酸 (C18:3, ω-3)、アラキドン酸 (AA) (C20:4, ω-6)、エイコサペンタエン酸 (EPA) (C20:5, ω-3)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) (C22:6, ω-3) を検討した。推算糸球体濾過量 (eGFR: ml/min/1.73 m²) は日本腎臓病学会編「CKD 診療ガイド 2012」の数式¹²⁾を用いた。左室駆出分画 (LV-EF) は一方向左室造影から Simpson 法を用いて求めた。

本研究は当院理事会倫理委員会の承認を得て行った。統計処理は linear regression analysis, unpaired t-test, χ^2 検定および LSD 分散分析を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

IV. 結 果

1. 正常群の脂質と脂肪酸分画

65 歳未満の若年中年群と 65 歳以上の高齢群における患者背景と脂肪酸分画 (net 重量) および脂質プロフィールを (Table 1) に示す。Body mass index (BMI)、左室駆出分画、現在喫煙者比率および収縮期血圧は両群で有意差を認めなかったが、拡張期血圧は高齢群で低い傾向を示した。飽和脂肪酸のパルミチン酸とステアリン酸、不飽和脂肪酸のオレイン酸、リノール酸、α リノレン酸、アラキドン酸、DHA の net 重量はいずれも高齢群で有意に低値を示

したが、EPA の net 重量は両群で有意差を示さなかった。血清脂質の TC, TG, LDL-c, HDL-c は高齢群で有意に低値を示したが、LDL-c/HDL-c は両群で有意差はなかった。

全脂肪酸に対する各脂肪酸分画の比率 (% 重量) はパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、α リノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHA の全てで両群に有意差を示さなかった。また EPA/AA 比も両群に有意差はなかった (Table 2)。

生活地域別の患者背景と脂肪酸分画 (% vol.) を (Table 3) に示す。漁業地域住民は 7 例と少ないため対象から除外した。一般商業地域住民 81 例と農業地域住民 46 例の男女比、BMI、左室駆出分画、現在喫煙者比率、収縮期・拡張期血圧に有意差はなかったが、平均年齢は農村住民で有意に高かった。脂肪酸分画 (% 重量) はパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、α リノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHA の全てで有意差を示さなかったが、EPA/AA 比は商業地域住民で低い傾向 ($p = 0.0664$) を示した。血清脂質も両群で有意差はなかったが、総コレステロールは農村住民で低い傾向 ($p = 0.0593$) を示した。

正常群における EPA 値と年齢との相関を (Fig. 1) に示す。EPA 値の net 重量、% 重量ともに年齢との間に有意な相関はみられなかった。AA 値の net 重量 (y) と年齢 (x) との間には $y = -1.499x + 255$, $r = -0.379$, $p = 0.001$ の有意な負相関がみられた (Fig. 2 left)。またアラキドン酸の % 重量 (y) と年齢 (x) との間には $y = -0.0193x + 6.87$, $r = -0.198$, $p = 0.022$ の有意な負相関がみられた (Fig. 2 right)。EPA/AA 比 (y) と

Table 2 Comparison of fatty acids (%vol.) with young/middle age group and old group in normal controls

Fatty acids %vol. (%)	Young/middle group (<65y-o, n=39)	Old group (65y-o≤, n=95)	p-value
Palmitic acid (C16:0 sat.fat)	22.9±2.3	23.5±2.2	0.1444
Stearic acid (C18:0 sat.fat)	7.5±0.6	7.4±0.7	0.2170
Oleic acid (C18:1 ω-9)	19.0±2.3	19.4±3.1	0.4547
Linoleic acid (C18:2 ω-6)	27.7±3.3	26.7±4.0	0.1912
α-linolenic acid (C18:3 ω-3)	0.9±0.3	0.8±0.3	0.7074
Arachidonic acid (C20:4 ω-6)	5.8±1.2	5.4±1.3	0.0735
EPA (C20:5 ω-3)	2.3±1.0	2.3±1.1	0.7004
DHA(C22:6 ω-3)	5.0±1.2	5.0±1.3	0.9283
EPA/AA	0.40±0.21	0.46±0.24	0.1759

Table 3 Comparison of clinical profiles, fatty acids (%vol.) and serum lipids with local urban people and farm hands

Fatty acids, %vol. (%)	Local urban people (n=81)	Farm hands (n=46)	p-value
Gender, male/female	29/52	24/22	0.0721
Age, years	68±15	76±8	0.0043
BMI, kg/m ²	24.2±2.8	24.1±2.1	0.8967
Systolic blood pressure, mmHg	123±16	128±16	0.1617
Diastolic blood pressure, mmHg	73±10	74±11	0.2618
LV-EF, %	72±10 (n=55)	70±14 (n=43)	0.4005
Smoker, n (%)	15 (18.5)	10 (21.7)	0.1742
Palmitic acid (C16:0 sat.fat)	23.0±2.1	23.8±2.3	0.0942
Stearic acid (C18:0 sat.fat)	7.4±0.7	7.4±0.7	0.8576
Oleic acid (C18:1 ω-9)	19.2±2.6	19.0±2.6	0.7526
Linoleic acid (C18:2 ω-6)	27.6±3.6	26.6±3.4	0.1424
α-linolenic acid (C18:3 ω-3)	0.87±0.31	0.84±0.29	0.5867
Arachidonic acid (C20:4 ω-6)	5.64±1.34	5.24±1.16	0.1050
EPA (C20:5 ω-3)	2.23±1.04	2.49±1.22	0.2026
DHA (C22:6 ω-3)	4.94±1.25	5.17±1.23	0.3190
EPA/AA	0.42±0.23	0.50±0.25	0.0664
LDL-c/HDL-c	2.2±0.7	2.3±0.9	0.5680
Total cholesterol, mg/dl	196±39	182±38	0.0593
Triglyceride, mg/dl	111±53	100±55	0.2716
LDL-cholesterol, mg/dl	113±30	105±31	0.2714
HDL-cholesterol, mg/dl	53±15	50±15	0.2714

年齢(x)との間には $y=0.0031x+0.227$, $r=0.1768$, $p=0.041$ の有意な正相関がみられた (Fig. 3). より詳細な年齢区別 EPA/AA 比を (Fig. 4) に示す. 59 歳以下は 0.33 ± 0.12 , 60~69 歳は 0.49 ± 0.26 , 70~79 歳は 0.480 ± 0.24 , 80 歳以上は 0.45 ± 0.24 であった. 60~69 歳と 70~79 歳に比し 59 歳以下で有意に EPA/AA 比が小さかった.

2. CAD 群, 非 CAD 群の患者背景と脂肪酸分画

正常群, CAD 群, 非 CAD 群の患者背景と脂肪酸分画 (%vol.) および血清脂質の比較を (Table 4) に示す. CAD 群は有意に男性が多く, また平均年齢が高かった. eGFR も CAD 群で有意に低下していた. スタチンの服用率は CAD 群, 非 CAD 群で差はなかった. BMI と左室駆出分画は 3 群で有意差はなかった. 収縮期血圧は正常群に比し CAD 群, 非 CAD 群で有意に高かったが, CAD 群と非

CAD 群の間に有意差はみられなかった. 拡張期血圧は CAD 群で低かった. 現在喫煙者比率は正常群 18.7%, CAD 群 22.9%, 非 CAD 群 19.0% であり, CAD 群で有意に高かった. パルミチン酸(%重量)は CAD 群が正常群に比し有意に多かったが, ステアリン酸(%重量)は CAD 群が他の 2 群に比し有意に少なかった. オレイン酸(%重量)は CAD 群が正常群に比し有意に多かった. リノール酸(%重量)は正常群に比し非 CAD 群で少なかった. α リノレン酸, アラキドン酸, EPA, DHA は 3 群で有意差はなく, EPA/AA 比も 3 群で有意差はなかった. 総コレステロール, LDL-c は 3 群間に有意差がなかったが, 中性脂肪は正常群に比し CAD 群で有意に高かった. HDL-c は CAD 群が他の 2 群に比し有意に低下していた.

Fig. 1 Correlations between age and EPA (lt: net/vol., rt: %vol.) in normal controls.

Fig. 2 Correlations between age and arachidonic acid (lt: net/vol., rt: %vol.) in normal controls.

Fig. 3 Correlation between age and EPA/AA [AA(%vol.)] in normal controls.

Fig. 4 Levels of EPA/AA (%vol.) among each generation.

Table 4 Comparison of patient characteristics and fatty acids with normal controls, CAD patients and non-CAD patients

	1. Normal controls (n=134)	2. CAD (n=153)	3. Non-CAD (n=353)	p-value
Gender, male/female	57/77	97/56	145/208	<0.0001 (1vs2), <0.0001 (2vs3)
Age, years	71±13	77±10	72±12	<0.0001 (1vs2), <0.0001 (2vs3)
eGFR, ml/min./1.73 m ²	63±18	56±20	61±18	0.0013 (1vs2), 0.0105 (2vs3)
Statin, n (%)	0 (0)	34 (22)	70 (20)	NS (2vs3)
BMI, kg/m ²	24.5±2.5	25.0±4.4	25.1±3.3	NS
SBP, mmHg	125±16	131±20	132±17	0.0176 (1vs2), 0.0020 (1vs3)
DBP, mmHg	74±11	72±13	77±13	0.0051 (2vs3)
LV-EF, %	71±12 (n=98)	70±14 (n=126)	72±11 (n=273)	NS
Smoker, n (%)	25 (18.7)	35 (22.9)	67 (19.0)	0.0253 (1vs2), 0.0244 (2vs3)
Palmitic acid (%vol.)	23.5±2.2	24.1±2.0	23.8±2.3	0.0324 (1vs2)
Stearic acid (%vol.)	7.5±0.7	7.1±0.7	7.4±0.7	<0.0001 (1vs2), 0.003 (2vs3)
Oleic acid (%vol.)	19.3±2.9	20.2±3.1	19.8±2.5	0.0053 (1vs2)
Linoleic acid (%vol.)	26.8±3.8	25.7±7.8	25.5±4.0	0.0140 (1vs3)
α-linolenic acid (%vol.)	0.84±0.31	0.88±0.36	0.86±0.29	NS
Arachidonic acid (%vol.)	5.42±1.19	5.35±1.37	5.49±1.39	NS
EPA (%vol.)	2.34±1.10	2.36±1.31	2.32±1.29	NS
DHA(%vol.)	5.02±1.22	4.91±1.41	5.15±1.46	NS
EPA/AA	0.46±0.23	0.48±0.30	0.45±0.28	NS
LDL-c/HDL-c	2.2±0.8	2.7±1.0	2.40.9	<0.0001 (1vs2), 0.0002 (2vs3)
Total cholesterol, mg/dl	190±38	189±38	194±41	NS
Triglyceride, mg/dl	110±61	127±75	121±59	0.0302 (1vs2)
LDL-cholesterol, mg/dl	109±29	113±28	115±32	NS
HDL-cholesterol, mg/dl	52±15	45±14	51±14	<0.0001 (1vs2), <0.0001 (2vs3)

V. 考 察

不飽和脂肪酸(PUFA)が動脈硬化に対して抑制的に作用することが報告されているが¹⁻⁵⁾、多くは脂肪酸の net 重量で検討されている。脂肪酸重量(net vol.)は血清脂質濃度に強く影響を受けるため、脂質異常の有無で脂肪酸分画(net vol.)が変動する。正常例でも脂質は生活地域や食生活パターン、年齢などで変化する。今回の検討でも65歳未満の若年中年群が脂質の相対的な増加を反映して高齢群よりも脂肪酸分画(net 重量)はEPA 以外すべて高値を示した。しかし、脂肪酸分画を重量比率(%重量)で見れば、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、αリノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHA の全てで若年中年群と高齢群で有意差を示していない。このことはコレステロール値やトリグリセリド値が異なる母集団で脂肪酸分画を net 重量で比較することに問題があることを示している。脂肪酸分画の各組成を比較する場合は%重量で表現した方が正しいと思われる。一方EPA/AA比はこのような問題を含まない指標になっている。脂質異常症の合併頻度が高い糖尿病や心血管疾患ではアラキドン酸やEPA、DHA の net 重量評価には注意が必要である。生活地域別の正常例脂肪酸分画は、漁業地域症例が少ないため、一般商業地域と農業地域の比較になったが、各脂肪酸分画(%重量)に有意差はみられなかった。

農業地域の平均年齢が高かったが、食生活は一般商業地域と変わらない構成になっていると思われる。これまでもEPA 値やEPA/AA 比の地域特性や年齢・世代別検討が多くなされている⁸⁻¹¹⁾。一般的にEPA/AA 比は年齢と正相関を示す¹⁰⁾。われわれの検討でもEPA/AA 比は年齢と有意な正相関を示したが、80歳を越えると低下する傾向がみられた。しかし、50歳未満の症例数が11例と少なく若年中年群のEPA/AA 比の分布を知ることはできなかった。Yanagisawa ら⁹⁾の都会地域の報告では、35歳未満のEPA/AA 比が最も低い。しかし、この報告では65歳以上の症例数が少ないため、高齢者のEPA/AA 比を明らかにすることができていない。一方、中坊らの報告¹¹⁾は80歳以上の超高齢者に限定したEPA 値やEPA/AA 比を検討しているが、80歳を越えるとこれらの指標は減少傾向になるとしている。われわれの検討でも60~79歳の間でEPA/AA 比が最も大きい傾向を示している。年齢とともにEPA/AA 比が増加する主因はアラキドン酸の加齢による減少であり、EPA 値は加齢の影響を受けていない。加齢によるアラキドン酸の減少は報告されていないが、その原因がわれわれの地域に特異的なものか、高齢者一般の食生活によるものか明確ではない。地方都市、農村高齢者のアラキドン酸摂取に関する更なる検討が必要と思われる。ω-6系のアラキドン酸はω-3系のEPA の抗動脈硬化作用とは反対の作用を持っている¹³⁾。高齢者のアラキド

ン酸の減少は一種の生体防御反応なのかもしれない。若年者においてはEPA摂取の減少よりもアラキドン酸の摂取量が多いことが問題であり、その結果若年者でEPA/AA比が低値を示してくることが推測されるが、Yanagisawaら⁹⁾の都会生活者の若年層ではEPA/AA比の低下は魚油摂取不足によるEPA値(net重量)の低下が主要因とされている。高齢化で過疎が進む地方都市と大都会の年齢構成と食生活の違いがこのようなデータの相違をもたらしていると思われるが、今後脂肪酸分画の評価にはこれらの要因を加味していくことが必要である。

冠動脈疾患における ω -3系不飽和脂肪酸の重要性はよく知られているが、急性心筋梗塞や心不全の2次予防におけるリスク因子としての血中EPA値やEPA/AA比が報告されている^{14, 15)}。多くは血中EPA値の減少が心血管イベントに有意に関与しているとされている。今回の検討では冠動脈疾患では正常に比してパルミチン酸やオレイン酸が有意に多く、一方ステアリン酸は有意に少なかった。トリグリセリドの主成分は飽和脂肪酸と一価の不飽和脂肪酸であり、その過剰は冠動脈疾患のリスク因子になることが知られている¹⁶⁾。しかし、飽和脂肪酸でもパルミチン酸とステアリン酸ではリスク因子としての意義が異なり、特にステアリン酸の減少が冠動脈疾患と関連する可能性が考えられる。この点は大規模試験(JELIS)のサブ解析でも指摘されている⁷⁾。一方、リノール酸や α リノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHA、EPA/AA比には有意差はみられていない。EPA(%重量)値やEPA/AA比が冠動脈疾患群で低くならなかった要因として平均年齢が77 $\pm$ 10歳と非常に高齢であったことが考えられる。EPA/AA比は70歳代までは年齢と共に上昇し、特に高齢者では心血管リスク因子にはならないことが推測される。しかし、若年中年日本人を対象とした ω -3系PUFAの摂取量と心血管イベントの発生に強い逆相関があることも報告されており⁵⁾、地域や全年代を対象にした脂肪酸組成と心血管イベントの関連性を明らかにする必要がある。EPAの抗炎症作用¹⁷⁾や抗不整脈作用¹⁸⁾、血小板凝集抑制作用¹⁹⁾、プラーク安定化作用^{20, 21)}などの多面的作用が心血管イベントを抑制していることが明らかにされているが、冠動脈疾患を含むアテローム性動脈硬化に対する脂肪酸の臨床的効果に関する報告はみられない。冠動脈罹患病変枝数とEPA/AA比との関連性も今後の課題である。高齢化の進む農業地域に隣接する地方都市生活者の脂肪酸分画や心血管リスク因子としてのEPAやEPA/AA比の評価もほとんどされておらず、高齢化社会での臨床的意義については疫学的調査を含めて更なる検討が必要と思われる。

VI. 本研究の限界

本研究では若年正常群と若年患者群がほとんど含まれていないため、若年者でのEPA値やEPA/AA比の特徴を

明らかにすることができなかった。また漁業地域の症例数が少なく、漁民の脂肪酸分画を明らかにすることができなかった。脂肪酸分画以外にアルブミンなどの栄養状態も検討がされておらず、脂質を含めた総合的な栄養評価も必要と思われる。またスタチン服用による脂肪酸分画の変化も検討されておらず、今後の課題である。

VII. 結 論

高齢化する農村地帯に隣接する一地方都市住民の血中アラキドン酸値は年齢と共に低下し、EPA/AA比は増加する。また80歳以上の超高齢者ではEPA/AA比が低下する傾向を示す。冠動脈疾患の有無で血中EPA値やアラキドン酸値、EPA/AA比に有意差はなく、EPA/AA比の心血管リスク因子としての臨床的意義について更なる検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Kromhout D, Bosschier EB, de Lezenne Coulander C: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; **312**: 1205–1209
- 2) 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 reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; **30**: 757–761
- 3) Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; **106**: 2747–2757
- 4) He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P: Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; **109**: 2705–2711
- 5) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S; 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
- 6) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; **369**: 1090–1098
- 7) Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y; JELIS Investigators: Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2011; **18**: 99–107

- 8) Iso H, Sato S, Folsom AR, Shimamoto T, Terao A, Munger RG, Kitamura A, Konishi M, Iida M, Komachi Y: Serum fatty acids and fish intake in rural Japanese, urban Japanese, Japanese American and Caucasian American men. *Int J Epidemiol* 1989; **18**: 374–381
- 9) Yanagisawa N, Shimada K, Miyazaki T, Kume A, Kitamura Y, Ichikawa R, Ohmura H, Kiyonagi T, Hiki M, Fukao K, Sumiyoshi K, Hirose K, Matsumori R, Takizawa H, Fujii K, Mokuno H, Inoue N, Daida H: Polyunsaturated fatty acid levels of serum and red blood cells in apparently healthy Japanese subjects living in an urban area. *J Atheroscler Thromb* 2010; **17**: 285–294
- 10) 佐久間一郎, 岸本憲明, 筒井浩之: わが国における年齢別 EPA・アラキドン酸比の現況: 若年層での低下と動脈硬化性疾患若年発症への懸念. *日未病システム会誌* 2010; **16**: 407–409
- 11) Nakabou M, Kai T, Maeshima T, Kanamasa K: [Relationship between EPA or EPA/AA and arteriosclerosis in elderly patients over 80 years old]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2011; **48**: 672–678 (in Japanese)
- 12) 日本腎臓病学会編: CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社. 2012. pp18
- 13) Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 438–463
- 14) Lee SH, Shin MJ, Kim JS, Ko YG, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N, Shim WH, Cho SY, Manabe I, Ha JW: Blood eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid as predictors of all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction--data from Infarction Prognosis Study (IPS) Registry. *Circ J* 2009; **73**: 2250–2257
- 15) Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Spiegelman D, Sacks FM, Rimm EB, Siscovick DS: Circulating long-chain ω -3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; **155**: 160–170
- 16) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T: Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2006; **13**: 202–208
- 17) James MJ, Gibson RA, Cleland LG: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**: 343S–348S
- 18) Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators: Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; **112**: 2762–2768
- 19) Terano T, Hirai A, Hamazaki T, Kobayashi S, Fujita T, Tamura Y, Kumagai A: Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* 1983; **46**: 321–331
- 20) Matsumoto M, Sata M, Fukuda D, Tanaka K, Soma M, Hirata Y, Nagai R: Orally administered eicosapentaenoic acid reduces and stabilizes atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2008; **197**: 524–533
- 21) Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, Gallagher PJ, Calder PC, Grimble RF: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 477–485

Plasma fatty acid composition and eicosapentaenoic acid (EPA)/arachidonic acid (AA) ratio in healthy people and patients with coronary artery disease living in local urban area surrounding farm villages

Kentarou Matsumura

Department of Cardiology, Kagawa Inoshita Hospital

We assessed composition of plasma fatty acids and eicosapentaenoic acid (EPA)/arachidonic acid (AA) ratio in healthy subjects and patients with coronary artery disease (CAD) living in local urban area surrounding farm villages. We enrolled 134 apparently healthy subjects (males: 57, females: 77, 71 ± 13 y-o) and 506 patients (CAD: 153 pt, non-CAD: 353 pt). Negative correlation was demonstrated between serum AA and age. EPA/AA ratios were significantly elevated as the age increased. Net volumes of serum fatty acid without EPA were higher in normal younger/middle than normal elder people, but percent volumes of all fatty acid showed insignificant correlation with both groups. The values of EPA/AA ratio were not significantly different among normal controls (0.46 ± 0.23), CAD (0.48 ± 0.28) and non-CAD (0.45 ± 0.28). In conclusion, no relationship was identified between EPA/AA ratio and CAD in old subjects.

KEY WORDS: eicosapentaenoic acid (EPA), arachidonic acid (AA), EPA/AA ratio, coronary artery disease, rural area