EPA-TG 乳剤静脈投与による家兎への影響

浦風 雅春* 浜崎 智仁* 矢野 三郎* 熊谷 朗**

The effects of EPA-TG
intravenous administration into rabbitsMasaharu URAKAZE*, Tomohito HAMAZAKI*,
Saburo YANO* and Akira KUMAGAI**

Key words: 1, 2, 3-trieicosapentaenoyl-glycerol, EPA-TG emulsion,
platelet aggregation, serum lipids, liver function

Anti-platelet and anti-atherogenic properties of eicosapentaenoic acid (EPA) are being focused. We have reported that platelet aggregation is depressed after intravenous infusion of emulsion of fish oil containing 30% EPA. We, then, manufactured an emulsion of 1,2,3-trieicosapentaenoyl-glycerol (EPA-TG). 90% of fatty acids in EPA-TG were EPA. We examined influences of two intravenous injections of the EPA-TG emulsion on platelet aggregation, serum lipids and liver function in rabbits. Platelet aggregation induced by ADP ($5 \mu\text{M}$) and collagen ($10 \mu\text{g/ml}$) was depressed significantly after injections. No significant changes in serum lipids and liver function were observed after injections. Our results suggest that in those patients, who can not eat anything, such as postoperative patients, EPA-TG emulsion may inhibit the initiation and progression of thrombosis.

はじめに

エイコサペンタエン酸 (EPA) は、魚油に多く含まれている多価不飽和脂肪酸の一種で、抗

血小板、抗動脈硬化作用をもつことが報告されている¹⁻³⁾。われわれは、先に、約30%の EPA を含む魚油を、卵黄リン脂質で乳化し作製した魚油乳剤を家兎に点滴静注し、短期間における

* 富山医科薬科大学医学部第一内科 [〒930-01 富山市杉谷 2630], The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan

** 富山医科薬科大学, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan

Fig. 1 Changes in platelet aggregation induced by a) ADP ($5 \mu\text{M}$) and b) collagen ($10 \mu\text{g/ml}$) after injections

EPA の血小板凝集能抑制効果を報告した⁴⁾。今回、われわれは、1, 2, 3-trieicosapentaenoyl-glycerol (EPA-TG) を用いて乳剤を作製し、家兎に静注し、血小板凝集能ならびに、血清脂質、肝機能に及ぼす影響を検討したので報告する。

I. 方 法

体重約 3 kg の家兎 9 羽を 2 群に分け、一群 ($n=5$) には、EPA-TG 乳剤を、もう一群 ($n=4$) には、対照として大豆油乳剤を投与した。1 日目と 4 日目に、それぞれの乳剤約 33 ml をゆっくりと静注し、0 日目と 7 日目に採血を行った。乳剤 100 ml 中には、TG 10 g, グリセリン 2.5 g, リン脂質 1.2 g が含まれている。EPA-TG 乳剤中の脂肪酸の 90% は EPA であり、約 1 g/kg の EPA が、一回の静注で投与される。血小板凝集能は、PRP を用い、比濁法により測定した。凝集惹起物質として、ADP コラーゲンを用いた。また、血清脂質、肝機能に及ぼす影響を調べるため、TG, T-Ch, PL, FFA, POXL (過酸化脂質), GOT, GPT, γ -GTP を、オートアナライザーで測定した。統計的処理は、paired t-test にて行った。

II. 結 果

体重、血小板数は、両群ともに、有意な変化はみられなかった。ヘマトクリット (Ht) は両群ともに低下していた。

1. 血小板凝集能の変化 (図 1)

EPA-TG 群では、ADP, コラーゲンによる血小板凝集能は、どちらも有意な低下を示したが、大豆油群では、有意な変化はみられなかった。

2. 血清脂質、肝機能に及ぼす影響 (表 1)

EPA-TG 群においては、有意な変化を示したパラメーターはみられなかったが、大豆油群では、FFA が有意な増加を示し、GPT が増加傾向 ($0.05 < p < 0.1$) を示した。

III. 考 察

EPA の投与実験は、これまで数多くなされているが、経口投与によるものがほとんどである⁵⁻⁷⁾。しかし、臨床においては、腹部手術の術後や、脳血管障害の急性期あるいは癌患者の末期など、経口摂取不可能な状態にある患者も多数存在する。そこで、われわれは、EPA-TG 乳剤を作製し、静注実験を行った。投与後、ADP, コラーゲンによる血小板凝集能は、有意

Table 1 Changes of parameters after injections

	Soybean Oil (n=4)		EPA-TG (n=5)	
	Before	After	Before	After
T-Ch	40.5± 6.3	40.0± 5.8	28.0± 2.1	37.8±16.5
TG	58.8±25.4	79.8±27.0	57.0± 9.1	73.0±14.3
PL	73.3±11.1	79.8± 9.8	53.2± 5.6	62.8±10.6
FFA	0.32± 0.1	0.56± 0.1**	0.31± 0.2	0.41± 0.1
POXL	1.6± 0.9	1.5± 0.3	1.8± 1.0	1.6± 0.1
GOT	14.3± 5.6	17.5± 3.4	17.2±14.0	42.2±47.1
GPT	21.0± 5.5	26.8± 8.9	22.8± 5.4	27.0± 9.4
γGTP	7.3± 1.6	7.3± 0.4	8.0± 1.9	7.4± 2.2
Ht	41.6± 2.0	38.5± 1.1*	41.4± 2.1	38.7± 2.1**
Plateletr	28.0± 6.4	24.8± 8.2	31.4± 7.9	31.7± 6.9

* p<0.05 ** p<0.01

な低下を示したが、血清脂質、肝機能に及ぼす悪影響はみられなかった。以上の結果は、血小板凝集能の抑制と高カロリー輸液が、同時に必要な場合における、EPA-TG 乳剤の臨床応用の可能性を示唆するものと思われる。

文 献

- 1) Dyerberg, J., Bang, H.O., Stoffersen, E., Moncada, S. and Vane, J.R.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*, **2**; 117~119, 1978.
- 2) Goodnight, S.H. Jr., Harris, W.S., Conner, W.E. and Illingworth, D.R.: Polyunsaturated fatty acids, hyperlipemia, and thrombosis. *Arteriosclerosis*, **2**; 87~113, 1982.
- 3) Siess, W., Roth, P., Scherer, B., Kurzmann, T., Böhlig, B. and Weber, P.C.: Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet*, **1**; 441~444, 1980.
- 4) 浦風雅春, 浜崎智仁, 矢野三郎, 小林 悟: エイコサペンタエン酸 (EPA) 濃縮魚油乳剤の家兎への点滴静注。動脈硬化, **13**; 1421~1425, 1986.
- 5) Vas Dias, F.W., Gibney, M.J. and Taylor, T.G.: The effect of polyunsaturated fatty acids of the n-3 and n-6 series on platelet and aortic fatty acid composition in rabbits. *Atherosclerosis*, **43**; 245~257, 1982.
- 6) Hamazaki, T., Hirai, A., Terano, T., Sajiki, J., Kondo, S., Fujita, T., Tamura, Y. and Kumagai, A.: Effects of orally administered ethyl ester of eicosapentaenoic acid (EPA; C20:5, ω-3) on PG I₂ like substance production by rat aorta. *Prostaglandins*, **23**; 557~567, 1982.
- 7) Strasser, T., Fischer, S. and Weber, P.C.: Leukotriene B₅ is formed in human neutrophils after dietary supplementation with eicosapentaenoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **82**; 1540~1543, 1985.