透析患者における上腕—足首脈波伝播速度の 経年的変化に及ぼすエイコサペンタエン酸の影響

田中 力男 山本 雅俊 平山 順朗 中西 努
翡翠会つるまエキチカじんクリニック

キーワード：透析，脈波速度，baPWV，EPA，エイコサペンタエン酸

〈要旨〉

【目的】血液透析患者に対する高純度エイコサペンタエン酸エチル（ethyl-eicosapentaenoic acid：EPA-E）製剤の動脈硬化進展抑制作用を上腕—足首の脈波伝播速度（baPWV）により検討した。【方法】平成16年から平成22年までに当院を受診した血液透析患者173例を対象に，（1）平成22年度の患者背景別baPWV値，（2）EPA-E投与群と非投与群のbaPWV値の比較（1年間および最長6年間の経年的推移）をレトロスペクティブに検討した。【結果】患者背景別のbaPWV値は，糖尿病または高血圧合併例，脳血管疾患合併例において統計学的に差は認められなかったが高値であり，虚血性心疾患合併例においては有意に高かった。1年間におけるbaPWVの平均値の変化は，EPA-E非投与群では統計学的に差は認められなかったが上昇した一方（+3.0%），EPA-E投与群では変化がみられなかった（+0.2%）。baPWVの経年的な平均変化率は，EPA-E非投与群では有意な上昇（ $p<0.05$ ）がみられたが，EPA-E投与群では変化がみられなかった。【結論】EPA-Eの投与によって血液透析患者の経年的なbaPWVの上昇が抑制される可能性が示唆され，EPA-Eは透析患者の心血管イベント発症抑制に有益である可能性があると考えられた。

Effects of eicosapentaenoic acid on yearly brachial-ankle pulse wave velocity changes in dialysis patients

Rikio Tanaka, Masatoshi Yamamoto, Nobuaki Hirayama and Tsutomu Nakanishi
Hisuikai Tsurumaekichikajinclinic

Key words : dialysis, pulse wave velocity, brachial-ankle pulse wave velocity, eicosapentaenoic acid

〈Abstract〉

【Objectives】The inhibitory action of a high-purity eicosapentaenoic acid ethyl ester (EPA-E) preparation on the progression of arterial sclerosis in hemodialysis patients was investigated employing brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) data. 【Methods】Among 173 hemodialysis patients consulting our institution between 2004 and 2010, (1) baPWV values in 2010 as classified by patient backgrounds and (2) comparison of baPWV values in groups with and without EPA-E treatment (change in one year and yearly changes for up to six years) were examined retrospectively. 【Results】The baPWV values as classified by patient backgrounds were high in cases complicated by diabetes mellitus or hypertension and those with cerebrovascular disease (not significant), and the values were significantly higher in cases with ischemic heart disease. Regarding changes in the mean baPWV in one year, an increased value (+3.0%) was seen in the group without EPA-E treatment (not significant), while there was no change in the group with EPA-E treatment (+0.2%). The mean yearly change rate of baPWV exhibited a significant increase ($p<0.05$) in the group without EPA-E treatment, while there was no change in the group with EPA-E treatment. 【Conclusions】The possibility that yearly baPWV increases in hemodialysis patients can be inhibited by the administration of EPA-E was revealed, and EPA-E was also suggested to be beneficial for inhibiting the onset of cardiovascular events in dialysis patients.

緒 言

血液透析患者の数は年々増加しており、心血管病による死亡が問題になっている。日本透析医学会の2009年末のデータによると、慢性透析患者は290,675例であり、人口100万人あたりの透析患者数は2,279.6人である。また透析患者の死亡原因の上位は心不全や脳血管障害、心筋梗塞といった心血管病である。

この心血管病による死亡は透析患者においては健常人よりも高率にみられるといわれている。海外の前向きコホート試験の結果によると、透析患者の心血管病死亡率は健常人の約10倍であり、透析患者の心血管病による死亡率は全死亡の内の約40%であるという¹⁻³⁾。

このような心血管死に至る原因として、透析患者において動脈硬化が高度に認められることがあげられている⁴⁾。動脈硬化の指標である大動脈の脈波伝播速度(pulse wave velocity : PWV)は透析患者では健常者に比較し有意に大きいとの報告もある⁵⁻⁷⁾。そのため、動脈硬化の状態を把握し、進展を抑制することが透析患者における心血管死の予防につながると考えられる。

動脈硬化の進展を抑制し心血管イベント発症を抑制する薬剤の一つとして、eicosapentaenoic acid (EPA)が注目されている。EPAは魚類に多く含まれる ω 3系多価不飽和脂肪酸の一つであり、魚食頻度の高い日本人においても食事による魚類の摂取や ω 3系多価不飽和脂肪酸の摂取が多いほど、心血管イベント発症が少ないという前向きコホート試験が発表されている⁸⁾。

また、 ω 3系多価不飽和脂肪酸による心血管イベント抑制効果を検討した介入試験も行われている。イタリアで行われたGruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico Prevenzione (GISSI-P)試験では、急性心筋梗塞患者に対する ω 3系多価不飽和脂肪酸の心血管イベント抑制効果が示され⁹⁾、GISSI-Heart Failure試験においては慢性心不全患者に対する ω 3系多価不飽和脂肪酸の予後改善効果が示されている¹⁰⁾。また、日本人の高コレステロール血症患者約19,000例を対象とし、ethyl-eicosapentaenoic acid : EPA-E (エパデール[®])の冠動脈イベント抑制効果を検討したJapan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)試験においては、EPA-E投与群では冠動脈イベント発症リスクが19%低下したと報告さ

れている¹¹⁾。さらに、閉塞性動脈硬化症患者を対象としたJELISサブ解析ではEPA-E投与群において冠動脈イベント発症が有意に低下していたことも報告されている¹²⁾。

このように、EPA等の ω 3系多価不飽和脂肪酸は心血管イベントの発症を抑制することが報告されているが、 ω 3系多価不飽和脂肪酸の摂取量が多く血中濃度が高いと、動脈硬化の進展が軽度であるとする疫学調査¹³⁾が報告されており、 ω 3系多価不飽和脂肪酸は動脈硬化の進展とも関連が深いと考えられている。透析患者では血中あるいは赤血球膜の ω 3系多価不飽和脂肪酸濃度が低いとする報告もある¹⁴⁾ことから、透析患者に対してEPAを投与することは動脈硬化抑制の観点から合理的であると考えられる。実際に、EPA-Eの投与により頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(intima-media thickness : IMT)やPWVが透析患者において低下したとの報告もあり^{15,16)}、EPAの投与によって透析患者の動脈硬化進展抑制、ひいては心血管病の発症抑制効果が期待される。

これらの背景から今回、透析患者における長期的な動脈硬化の進展に対するEPA-Eの抑制効果を、非侵襲的かつ簡便に測定可能な指標であるbaPWVを指標としてレトロスペクティブに検討した。

I. 対象と方法

当院に通院している血液透析患者173例を対象とし、baPWV値のレトロスペクティブな検討を行った。論文へのデータの使用にあたっては、各症例に個人情報保護について口頭で説明し、同意を得た。

対象患者の背景を表1に、方法を以下に示す。

- i) 平成22年に測定された背景別baPWV値
- ii) EPA-E投与群と非投与群のbaPWV値の比較(1年間)
- iii) EPA-E投与群と非投与群のbaPWV値の比較(経年的推移)

EPA-E (エパデール[®])は原則として1,800 mg/日を継続的に投与した。なお、ii)は調査期間である平成16年から平成22年までにbaPWV測定前後1年の値が得られた患者を対象とし、iii)は調査期間中に測定されたbaPWVの変化について検討した。

baPWVはオムロンコーリン社製モデルBP-203RPE IIを用いて測定した。

データは平均値 $\pm$ 標準誤差で表記し、統計解析は背景因子についてはカイ二乗検定、フィッシャーの正確確率検定、スチューデントの t 検定を用いて行った。

表 1 背景

	全症例	EPA-E 投与	EPA-E 非投与	P ^b
例数	173	77	96	
年齢 (歳)	67.3±0.99	68.0±1.23	66.8±1.50	N.S.
性別 (男/女)	104/69	47/30	57/39	N.S.
透析歴 (年)	6.42±0.46	7.69±0.71	5.44±0.59	<0.05
糖尿病	75	33	42	N.S.
脳血管疾患	18	6	12	N.S.
虚血性心疾患	29	10	19	N.S.
高血圧	82	42	40	N.S.
喫煙	26	17	9	<0.05
併用薬				
抗血小板薬	47	21	26	N.S.
スタチン	9	3	6	N.S.
スタチン・EPA-E 以外の高脂血症治療薬	1	1	0	N.S.
Ca 拮抗薬	60	21	39	N.S.
ARB	92	39	53	N.S.
ACE 阻害薬	3	1	2	N.S.
α 遮断薬	31	13	18	N.S.
β 遮断薬	26	13	13	N.S.
利尿薬	28	16	12	N.S.
LDL-c (mg/dL) ^a	85.5±2.27	82.8±3.17	87.4±3.17	N.S.
baPWV (cm/sec) ^a	1,862.7±36.3	1,901.2±55.1	1,831.8±48.2	N.S.

a：試験開始時の値。b：EPA-E 投与群と EPA-E 非投与群の間で検定。N.S.：Not Significant

図 1 背景別の baPWV 値

図 2 a：1 年間の baPWV 値の推移
b：1 年間の baPWV 値の変化率

背景別の baPWV 値の比較についてはスチューデントの *t* 検定を、経年的な baPWV 値の変化については、対応のある *t* 検定および分散分析を用いて行った。統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

II. 結 果

対象患者の平均年齢は 67.3 ± 0.99 歳、男女比は 104:69 であった。透析歴は平均 6.42 ± 0.46 年、各疾患の合併率は糖尿病 43.4%、脳血管疾患 10.4%、虚血性心疾患 16.8%、高血圧 47.4% であり、喫煙率は 15.0% であった。EPA-E 投与群と EPA-E 非投与群

の間での対象患者の背景の比較では、EPA-E 群で透析歴が有意に長く、喫煙例が有意に多かったが、その他の項目において有意差はみられず、また試験開始時の baPWV 値にも有意差はみられなかった (表 1)。

平成 22 年の測定データのある、血液透析患者 144 例の背景別の baPWV 値を図 1 に示した。糖尿病非合併例では $1,838 \pm 76$ cm/s、糖尿病合併例では $2,039 \pm 69$ cm/s、高血圧非合併例では $1,835 \pm 49$ cm/s、高血圧合併例では $2,010 \pm 88$ cm/s、脳血管疾患非合併例では $1,922 \pm 58$ cm/s、脳血管疾患合併例では $1,979 \pm 77$ cm/s であり、背景として心血管疾患リスクを有するグループにおいては、有さないグループよりも高

図3 a: 6年間のbaPWV値の推移
b: 6年間のbaPWV値の変化率の推移

かったが、統計学的に差は認められなかった。虚血性心疾患合併例のbaPWV値は $2,170 \pm 194$ cm/sであり、非合併例の $1,873 \pm 46$ cm/sよりも有意に高かった。喫煙例では $1,822 \pm 85$ cm/s、非喫煙例では $1,951 \pm 61$ cm/sであり、非喫煙例の方が高かったが、統計学的に差は認められなかった。

baPWV測定前後1年間のデータが得られた患者はEPA-E投与群(70例)、非投与群(76例)であり、baPWV値の変化を図2aに示した。baPWV値はEPA-E非投与群において、 $1,818 \pm 56$ cm/sから $1,861 \pm 64$ cm/sへと上昇したが統計学的に差は認められなかった。EPA-E投与群においては $1,937 \pm 56$ cm/sから $1,906 \pm 46$ cm/sへと低下したが統計学的に差は認められなかった。1年間のbaPWV値の変化率で比較したところ、有意差はみられなかったがEPA-E非投与群では約3%の増加がみられた一方、EPA-E投与群ではほとんど変化がみられなかった(図2b)。

baPWV値の経年的推移は最長6年間評価可能であった。経年的推移においてもEPA-E非投与群では統計学的に差は認められなかったが上昇し、EPA-E投与群では変化がみられなかった(図3a)。baPWV値の変化率の推移においては、EPA-E非投与群では有意な上昇がみられた($p < 0.05$)が、EPA-E投与群では有意な変化はみられなかった(図3b)。

Ⅲ. 考 察

透析患者における大動脈PWVは、健常者よりも高いことが報告されている。Londonら⁵⁾は透析患者92例と健常対照者90例の大動脈PWVを測定し、透析

患者ではPWVが有意に高いことを示した。またShojiら⁷⁾は非糖尿病血液透析患者205名と健常対照群184名の大動脈PWVを測定し、各年代で透析患者の大動脈PWVが有意に高いことを示した。

透析患者のPWVに影響を与える因子としては糖尿病¹⁷⁾、高血圧¹⁸⁾などが報告されており、脳血管障害や虚血性心疾患の患者ではPWV値が高いとされている¹⁹⁾。今回の検討においてもこれらの背景をもつ患者においてはbaPWVが高値であり、特に虚血性心疾患を合併した症例ではbaPWVが有意に高値であり、先の報告に矛盾しない結果が得られた。

今回の検討で喫煙の有無ではbaPWV値の平均値に統計学的な有意差は認められなかったが、非喫煙例の方が喫煙例よりも高かった。日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007」において、喫煙は動脈硬化性疾患の危険因子とされている一方、喫煙歴は糖尿病非合併透析患者の大動脈PWVに有意な影響を及ぼす因子ではないとする報告もある⁷⁾。今回の検討では喫煙期間を加味していないので、今回の結果から喫煙のbaPWVに与える影響を評価することは不可能であると考えられる。

今回の対象患者の背景において、EPA-E群では有意に喫煙例が多く、透析歴が長かったが、baPWV値に有意差はなかったことから、その後のbaPWVの変化を検討する際に影響は少ないと考えられた。

今回の検討において、経年的なbaPWVの変化に対するEPA-E投与の影響をレトロスペクティブに評価したが、1年間のbaPWV値の変化率において、EPA-E非投与群では統計学的に差は認められなかったが上昇した一方、投与群では変化がみられなかった。また最長6年間のbaPWVの変化率の推移において、

EPA-E 非投与群では有意な上昇がみられたが投与群では変化がみられなかった。これらの結果より、EPAは透析患者の動脈硬化の進展を抑制する可能性が示唆され、その効果は1年間という短期的な投与においてもある程度みられるが、数年間にわたる長期的な投与においてさらに顕著になると考えられた。大動脈PWVを指標とした透析患者におけるEPA-Eの動脈硬化の抑制作用については、河野ら¹⁵⁾がEPA-Eの2年間の投与により、EPA-E非投与群と比較してPWVの上昇が抑制されたと報告している。今回の検討はbaPWVを指標とするレトロスペクティブな検討であるが、河野らの報告と矛盾しない結果が得られたと考えられる。

今回の結果にみられるEPAの抗動脈硬化作用の機序としては、まず抗血小板作用および抗炎症作用が考えられる。

EPAは炭素数20の ω 3系多価不飽和脂肪酸である。そのためEPAと同じ炭素数20の ω 6系多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸と、アラキドン酸カスケードにおいてシクロオキシゲナーゼやリポキシゲナーゼを競合する作用を持っている。その結果アラキドン酸から産生される血小板凝集作用の強いトロンボキサンA2や白血球活性化能の強いロイコトリエンB4といったエイコサノイドの産生が抑制され、血小板凝集作用の弱いトロンボキサンA3や白血球活性化能の弱いロイコトリエンB5の産生が亢進し、抗血小板作用や抗炎症作用を発揮すると考えられている²⁰⁾。近年、アラキドン酸カスケードにおける競合以外の抗炎症機序も解明されつつある。EPAは強力な抗炎症物質であるレゾルビンE1の供給源となることが見出され、注目されている。レゾルビンE1はnmol/Lオーダーで皮膚の炎症、腹膜炎、樹状細胞の遊走、IL12の産生を抑制したと報告されている²¹⁾。また、マクロファージやクッパー細胞で発現しており肥満によって誘導されるG蛋白結合型受容体GPR120が、EPA等の ω 3系多価不飽和脂肪酸のレセプターとして作用することが発見され、このレセプターを介して抗炎症作用やインスリン感受性亢進作用を発揮する可能性が示唆されている²²⁾。

また、EPAの血清脂質の改善作用も抗動脈硬化作用の機序であると考えられる。EPAは肝臓においてSREBP-1の発現抑制により、脂質合成関連酵素の発現を抑制させ、脂質合成を抑制する。また、PPAR α の発現亢進や活性化により、リポ蛋白リパーゼや β 酸化関連酵素の発現を促進させ、脂質消費を亢進する。さらに、構成成分としてEPAを取り込んだVLDLや

LDLは、血中からの消失が速くなり、リポ蛋白のクリアランスが亢進することも報告されている。

その他、腸管からのトリグリセリドの吸収抑制作用、リポ蛋白リパーゼ活性亢進作用²³⁾、血管内皮細胞における接着分子の発現の抑制、血管平滑筋の遊走の抑制等多様な作用が報告されている²⁰⁾。

臨床的には、透析患者に対する ω 3系多価不飽和脂肪酸の投与により、トリグリセリドの低下、レムナントリボ蛋白や酸化LDLの低下²⁴⁾、IL-6やTNF- α の低下²⁵⁾、酸化ストレスの低下²⁶⁾、CRPの低下¹⁴⁾、ロイコトリエンB4の産生抑制²⁶⁾がみられたと報告されている。EPAはその多彩な作用により、動脈硬化の進展を抑制し、透析患者の心血管イベント増加抑制に貢献できると期待される。

今回の検討においては心血管疾患の発症および死亡に対するEPA-Eの影響については検討していないが、過去の報告においては、 ω 3系多価不飽和脂肪酸の投与が透析患者の心血管イベントを抑制する可能性が示唆されている。Svenssonら²⁷⁾は心血管病既往のある透析患者を対象に ω 3系多価不飽和脂肪酸を投与して二次予防効果を検討したところ、心血管イベントおよび死亡は抑制されなかったものの、心筋梗塞の発症は抑制されたと報告している。またJELISにおいて対象は透析患者ではないもののEPA-Eの投与により冠動脈イベントの発症が抑制されたことが報告されている¹¹⁾。

透析患者において心血管死亡が多い点については、3,025名の透析患者を透析開始から5年間追跡したVillarら¹⁾の報告によると、心血管死亡率は38.4%であったとされており、1,846名の透析患者を平均2.84年追跡したCheungら²⁾の報告では心臓死が全死亡の39.4%で、内61.5%が虚血性心疾患であったとされている。透析患者の心血管死亡率は年齢、性別、人種、糖尿病の有無で補正しても、一般住民よりも10~20倍であるとの報告もある³⁾。最近では、全死亡に占める心血管死亡の割合は健常人と変わらないとのde Jagerら²⁸⁾の報告もあるが、全死亡が健常人より10倍以上多いためやはり透析患者の心血管死亡は多いと考えられる。

この透析患者の心血管死亡と動脈硬化には関連がみられると考えられ、慢性透析患者では動脈硬化性の心血管病変による年間死亡率が高いと報告されている⁴⁾。心血管イベントと動脈硬化の指標であるPWVとの関連について、透析患者を対象としたものとしては以下のような報告がなされている。241名の透析患者を平均72か月追跡したBlacherら²⁹⁾の報告におい

では、大動脈PWVの三分位の最大群は最小群と比較して全死亡が5.4倍、心血管死が5.9倍であった。

Londonら³⁰⁾は180名の透析患者を平均52か月追跡し、大動脈PWVが1m/s上がると心血管死が14%増加すると報告している。Pannierら³¹⁾も305名の透析患者を平均70か月追跡した結果、大動脈PWVが1m/s上がると12%有意に心血管死が増加したと報告しており、大動脈PWVが透析患者における心血管イベントの発症と関連が深いことが示されている。

今回、われわれが動脈硬化の指標として用いたbaPWVは、大動脈PWVと異なり、上腕や下肢の末梢動脈の脈波伝播速度も含めて測定されている。上腕動脈のPWVおよび大腿動脈のPWVと心血管イベントとの関連について前述のPannierらは、上腕動脈PWV単独または大腿動脈PWV単独では心血管イベントを予測できないと報告している。一方Londonら⁵⁾の報告では、年齢および血圧をマッチさせた透析患者と高血圧患者を比較したところ、透析患者における上腕動脈PWVおよび大腿動脈PWVは高血圧患者よりも有意に高値であったとされており、baPWVも心血管イベントの発症と関連があると考えられる。

また、今回の検討はレトロスペクティブな検討であり、合併症の罹病期間などの影響については十分な情報が得られず、解析を行っていない。また、投与対象についても、主にbaPWVが高値の患者にEPA-Eが投与されていたが、baPWV値が高値であっても抗血小板薬や抗凝固薬が投与されている患者ではEPA-Eが投与されなかった患者もいた。今後は対象患者を限定して、長期的かつ前向きにEPA-EのbaPWVに対する影響を検討する必要があると考えられる。

結 語

年次的にbaPWVを測定している血液透析患者173例を対象に、患者背景別のbaPWV値およびEPA投与有無別の経年的なbaPWV値の推移を最長6年間にわたり検討した。

患者背景別のbaPWV値は、糖尿病または高血圧合併例、脳血管疾患合併例において統計学的に差は認められなかったが高値であり、虚血性心疾患合併例においては有意に高かった。

最長6年間のbaPWVの平均値の変化率は、EPA-E非投与群では有意な上昇がみられたが、EPA-E投与群では変化がみられなかった。

長期的なEPA-Eの投与は、血液透析患者のbaPWVの上昇を抑制し、透析患者の動脈硬化性疾患

の進展抑制および心血管イベント発症抑制に有益であると期待される。

文献

- 1) Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R : Effect of age, gender, and diabetes on excess death in end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2125-2134, 2007
- 2) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS ; HEMO Study Group : Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients : Results of the HEMO Study. *Kidney Int* 65 : 2380-2389, 2004
- 3) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9 : S16-S23, 1998
- 4) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH : Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290 : 697-701, 1974
- 5) London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM : Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 37 : 137-142, 1990
- 6) Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y : Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 65 : 936-943, 2004
- 7) Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, Inoue T, Morii H : Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9 : 1277-1284, 1998
- 8) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S ; JPHC Study Group : Intake of fish and n-3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese : the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 113 : 195-202, 2006
- 9) GISSI-Prevenzione Investigators : Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354 : 447-455, 1999
- 10) Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G : Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372 : 1223-1230, 2008
- 11) 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* 369 : 1090-1098, 2007
- 12) Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, Matsuzaki M, Origasa H, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y : JELIS Investigators : Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Circ J* 74 : 1451-1457, 2010
- 13) Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, El-Saed A, Kadowaki T, Abbott RD, Evans RW, Rodriguez BL, Okamura T, Sutton-Tyrrell K, Nakamura Y, Masaki K, Edmundowicz D, Kashiwagi A, Willcox BJ, Takamiya T, Mitsunami K, Seto TB, Murata K, White RL, Kuller LH : ERA JUMP (Electron-Beam Tomography, Risk Factor Assessment Among Japanese and U.S. Men in the Post-World War II Birth Cohort) Study Group : Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men : a cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol* 52 : 417-424, 2008
- 14) Saifullah A, Watkins BA, Saha C, Li Y, Moe SM, Friedman AN : Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients--a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 3561-3567, 2007
- 15) 河野孝史, 内野順司, 武田稔男, 服部義博, 吉田豊彦, 白井厚治, 齊藤 康 : 慢性透析患者の大動脈脈波速度に及ぼすエイコサペンタエン酸エチル (エパデール) の影響. *臨床と研究* 72 : 1817-1821, 1995
- 16) 福田祐幹, 庭山 淳, 松沢 史, 西田英一, 児玉裕子, 池田容子, 代田さつき, 小倉三津雄, 水橋義和 : 慢性透析患者の頸動脈内膜中膜複合体の肥厚度 (IMT) に及ぼすEE-dialyzersとEpadel (EPA) の影響. *東京都衛生局臨床研究報告書* 1997 : 99-102, 1999
- 17) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y : Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2117-2124, 2001
- 18) Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM : Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 : 535-541, 1998
- 19) 長谷川元治 : 脈波速度法 (PWV) による動脈硬化度の評価. *日本臨牀* 55 : 688-690, 1997
- 20) 金 秀植, 横山光宏 : 薬物療法としての多価不飽和脂肪酸. *治療学* 43 : 871-873, 2009
- 21) Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, Petasis NA, Serhan CN : Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 201 : 713-722, 2005
- 22) Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM : GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 142 : 687-698, 2010
- 23) 山崎眞利, 長南安浩 : イコサペンタエン酸エチル (エパデール®) と中性脂肪代謝. *細胞* 33 : 314-318, 2001
- 24) Ando M, Sanaka T, Nihei H : Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10 : 2177-2184, 1999
- 25) Rasic-Milutinovic Z, Perunicic G, Pljesa S, Gluvic Z, Sobajic S, Djuric I, Ristic D : Effects of N-3 PUFAs supplementation on insulin resistance and inflammatory biomarkers in hemodialysis patients. *Renal Failure* 29 : 321-329, 2007
- 26) Taccone-Gallucci M, Manca-di-Villahermosa S, Battistini L, Stuffer RG, Tedesco M, Maccarrone M : N-3 PUFAs reduce oxidative stress in ESRD patients on maintenance HD by inhibiting 5-lipoxygenase activity. *Kidney Int* 69 : 1450-1454, 2006
- 27) Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, Christensen JH : OPACH Study Group : N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis : a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 : 780-786, 2006
- 28) de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW : Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 302 : 1782-1789, 2009
- 29) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM : Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 11 : 2434-2439, 1999
- 30) London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME : Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 38 : 434-438, 2001
- 31) Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM : Stiffness of capacitive and conduit arteries : prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 45 : 592-596, 2005