

## EPAとDHA製剤の動脈硬化性疾患への適応

千葉県立保健医療大学長

龍野 一郎

(聞き手 池脇克則)

EPAとDHA製剤の動脈硬化性疾患への適応についてご教示ください。

JELIS試験にてEPA投与群（スタチン投与下）でさらに19%の有意な冠動脈疾患の抑制効果があり、EPA（高純度）製剤は高脂血症やASOに適応があるのは承知しています。一方、DHA製剤をEPAと併用するとEPAの望ましい効果を相殺すると報告されています。87歳女性、糖尿病、慢性腎臓病、高血圧、高脂血症で加療中ですが、自己判断でサプリメント（蜂の子、記憶のイチョウ葉、ユーグレナ、DHA+EPA製剤、アマニとえごま、フコイダンサプリ）を内服中のケースで、EPA/AA比0.41、DHA/AA比1.14、EPA+DHA/AA比1.55でした。どう指導すべきでしょうか（最近、心電図で前壁梗塞後かR波増高不良がありました）。

<京都府開業医>

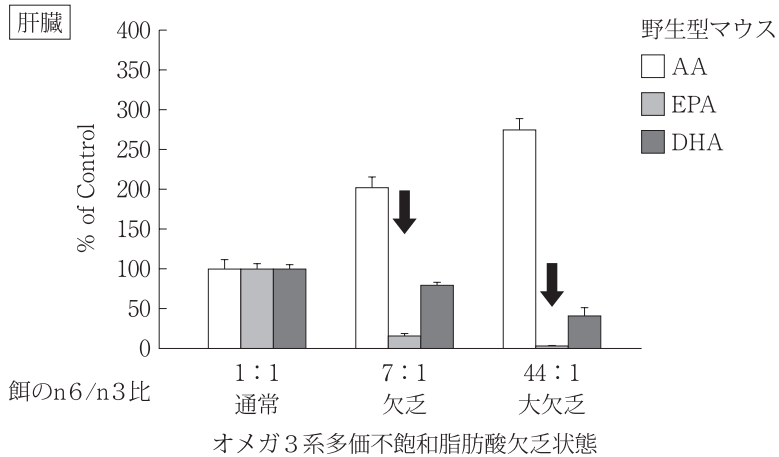
**池脇** オメガ3系多価不飽和脂肪酸のEPAとDHAに関しての質問をいただきました。同じオメガ3系多価不飽和脂肪酸のEPA、DHAですけれども、その性格というのでしょうか、多少異なると聞いていますけれども、具体的にどうということなのでしょうか。

**龍野** ご存じのとおり、オメガ3系多価不飽和脂肪酸は体内での分布が非常に特徴的でして、DHAはいわゆるバリアのあるところの内側、例えば脳

や網膜、精巣などに多いです。特に神経系はDHAがないと機能が維持できないとされていますし、EPAはそれ以外の部分で非常に多いということになっています。

そういう意味では、EPAとDHAの持つ性格は違うのですが、体内ではEPAとDHAは主にどこから供給されるかと申しますと、肝臓で代謝されていて、食べた分以外に、実は肝臓で多価不飽和脂肪酸の合成が行われて、

図 マウスのオメガ3系多価不飽和脂肪酸欠乏状態での  
肝臓の多価不飽和脂肪酸の変化—極端なEPAの低下—



J. Lipid Res. 57: 1995-200, 2016より作図

そこで制御されているのです。動物実験などを見ますと、特にオメガ3系多価不飽和脂肪酸が枯渇状態になってくる、特に脳内のDHAがあまりに下がると、脳に悪影響を及ぼすため、肝臓ではオメガ3系多価不飽和脂肪酸からDHAを一生懸命作ろうとします。つまり、EPAはずどんと落ちてきて、DHAの濃度は比較的維持しようとする結果、肝臓からDHAリッチなかたちでオメガ3系多価不飽和脂肪酸を動員するということが行われています。したがって、そういう現象からEPA/AA比は人間のオメガ3系多価不飽和脂肪酸の摂取量を反映しやすく、オメガ3系多価

不飽和脂肪酸が足りているかどうかの比としてはすごく動きやすい指標で、実はDHA/AA比というのは逆に動きにくいような指標ではないかと思っています。

**池脇** あまり科学的な言い方ではないかもしれませんが、DHAというのは脳も含めた、構成する脂肪酸なのに対して、EPAはどちらかというところいろいろなところに動けるといっていいのでしょうか。

**龍野** そうかもしれませんね。

**池脇** EPAとDHAは、代謝上はリンクしているのですか。

**龍野** 実は我々もヒトに高純度EPA

を投与したり、高純度DHAを投与したときに、体の中の合成の脂肪酸がどう変わるかという実験をしているのですが、EPAを投与すると、その後、EPA、DPAと少しずつ増えてきます。ただ、EPAを投与しても、DHAはあまり動かない。一方、DHAを投与すると、DHAのコンテンツは臓器で非常に増え、EPAも増加します。ですから、そういう意味でDHAだけ、EPAだけを局所的に増やすというのは非常に難しく、体の中では両者がリンクしながら動いているというのが実態だと思います。

**池脇** 日本の場合にはEPA単独とEPA・DHAの2つの製剤がありますけれども、EPAを投与したからEPAだけ増えるのではなくて、多少DHAも動くということなのですね。

**龍野** おっしゃるとおりで、特にオメガ3系多価不飽和脂肪酸が欠乏状態で、DHAが足りないような状況になると、当然DHAを増やそうとして、EPAからどんどん転換されるでしょうし、DHAが満ちていればEPAの部分がずっと増えてくるでしょうし、その辺、実は人間の中はうまく肝臓で制御されていると考えています。

**池脇** 質問ではDHA製剤はEPAの効果と相殺するとあります。何となく代謝上リンクしているもの同士で相殺するというようなことがあるのかなと思うのですが、

**龍野** 相殺するとはどういう意味か、ちょっと私にもわからないのですが、ただ、前々からDHAは、欧米のデータだとLDLを上げやすいというデータがありまして、ひょっとしてそれを言われているのかもしれませんが。ただ、LDLは日本人のデータだとほとんど変わってないし、むしろ動脈硬化に悪いSmall dense LDLが減って安全な大型のLDLが増えているということもありますので、単純には言えないのではないかなという気はしています。

**池脇** EPA、DHAと動脈硬化性疾患という話では、さかのぼりますと、たしか1978年にグリーンランドのエスキモーの心血管疾患が非常に少ない理由として、オメガ3系多価不飽和脂肪酸、特にEPAが高いことが原因ではないかという話があったあたりから、このEPA、DHAの臨床応用が始まっているように思います。今までいろいろな介入試験が行われてきましたけれども、どのように評価されているのでしょうか。

**龍野** 長く介入試験がされてきているのですが、実はうまくいったのは初期の介入試験が多く、あとで行われた介入試験は必ずしもうまくいってないのです。それで実はガイドライン上もオメガ3系多価不飽和脂肪酸の補充というのは心血管予防とか心血管の治療とかいうものにはリコメンデーションになっていないのです。日本で

行われたJELIS試験は素晴らしい試験で、あれは見事に心血管イベントを抑制しました。オメガ-3脂肪酸エチルについても初期の試験では抑制しているのですが、それ以降の大規模介入試験、ほとんどがEPA/DHA製剤（オメガ-3脂肪酸エチル）を使った試験なのですけれども、それは残念ながらうまくいかないのが、それで介入試験がうまくいっていないということになっているのです。最近、ご存じのとおり、REDUCE-IT、高純度EPA製剤を大量に使うことによる心血管予防をきれいに証明しておりまして、今再び非常に注目を集めているのではないかと思います。

**池脇** 初期以降のあまり芳しくない介入試験、これはやはり量が足りないというのも一つの原因だったのでしょうか。

**龍野** これは昔からよく言われていたことで、オメガ3系多価不飽和脂肪酸製剤がどうやって効くのかということなのですけれども、実は1g/day前後ぐらいまでは不整脈を非常に抑制しやすいのですが、中性脂肪を下げるという効果になると、容量依存性の立ち上がりが遅くて、2g/dayとか3g/day、ある程度多い量を使わないと中性脂肪は落ちてこないのです。今わかっていることは、どちらかというとおメガ3系多価不飽和脂肪酸が効きやすい集団というのは、いわゆるメタボリックのよ

うな中性脂肪の高い集団ですから、そういう集団を狙って、高用量使うということが最近の新しい治験の効果につながっているのではないかと思います。

**池脇** 確かに今先生がおっしゃったように、2018年のREDUCE-ITは中性脂肪の低下もたしか20%、30%という結果でした。ただ、炎症のマーカー、CRPがちょっと減っているとはいえ、バイオマーカーの改善だけではあの予防効果を説明できないのではないかという議論があったように思うのですけれども、何が心血管予防に働いたのか、先生はどうお考えでしょうか。

**龍野** あの試験のすごかったところは、中性脂肪が高いハイリスク集団を狙ったことです。ただ、大量の4gを使っても、先生がおっしゃるとおり、中性脂肪は正常化していないわけですから、それにもかかわらず、ハザードレートで約25%、従来考えられなかったぐらいの予防効果が出ていますので、やはり中性脂肪を下げるだけではなくて、多方面での効果が出ていたと思います。その中には最初にお話した、例えば不整脈に対する効果とか、あと抗血小板作用とか、炎症とか、そういう意味で、オメガ3系多価不飽和脂肪酸の多面的な作用があって効いたような気がします。

**池脇** JELIS試験に戻りますと、日本の素晴らしい介入試験で一次予防と二次予防があって、特に二次予防のほ

うでEPAが効果があったということです。よりハイリスクの方でEPAがうまく作用するような何かがあるように思うのですが、どうでしょうか。

**龍野** おっしゃるとおりだと思います。特にJELIS試験は、欧米の試験はオメガ-3脂肪酸エチル1gしか使っていないことが多かったのですが、JELIS試験はあのおときから1.8gでしたから、やはり量が多かったことが成功のかぎになっていると思いますし、普通よりもリスクの高い人はオメガ3系多価不飽和脂肪酸が枯渇しているということも起こりやすい状況で、非常に理にかなったような気がします。

**池脇** REDUCE-ITのEPA 4gとJELIS試験の1.8g、だいぶ差があるなと最初は思ったのですが、案外と血中濃度はこの2つの試験で差がないようなことが論文のディスカッションで触れられていました。日本人の場合には4g、そこまではいなくても、2g程度で効果がありそうだと考えてもよろしいですか。

**龍野** やはり時代もだいぶ変わってきていると思うのです。JELIS試験が

されたのが、1990年代だと思うのですが、あれから20年たっていますので、食事でも欧米化して、EPA/AA比なども悪化してきているのではないかと思います。そういう条件下では今の日本だと実は1.8gよりも高用量のほうがいいという可能性もあり得るのではないかと思います。ちょっとその辺は検討が必要かなと思います。

**池脇** 今日のご質問の後半は、具体的に87歳の女性で、DHA・EPA製剤を摂っています。どう指導すべきでしょうかということですが、指導するようなことはございますでしょうか。

**龍野** データを見させていただきますと、EPA比が0.4というのは比較的低いような気がいたします。そういう意味では、日頃摂っているオメガ3系多価不飽和脂肪酸の量が実はそれほど多くないのではないかという気がします。魚を摂る、オメガ3系多価不飽和脂肪酸のサプリメントを摂ることでよいですし、そういうことをもう少し指導してもいいような気がします。

**池脇** ありがとうございます。