

EPAの使い方

神戸学院大学薬学部教授

久米典昭

(聞き手 大西 真)

大西 久米先生、脂質異常症の最新情報の一つとしまして、EPAの使い方についておうかがいしたいと思います。

まず、EPAとはどういうものか、EPAの構造から教えていただけますか。

久米 EPAというのは、eicosapentaenoic acid、エイコサペンタエン酸の略でありまして、これは多価不飽和脂肪酸の一つなのですけれども、いわゆるN3あるいは Ω 3脂肪酸と総称されるものの一つです。N3、 Ω 3という名称の理由は、端から3番目のところの炭素結合に不飽和結合が入っているということで、N3あるいは Ω 3と総称されるというわけです。同様のものに、有名なDHA、ドコサヘキサエン酸というものも含まれます。

大西 よく魚に含まれているといいますけれども、そういったことがだいぶ話題になっていますね。

久米 はい。魚に非常に多く含まれているということです。

大西 EPAの実際の薬理作用を教えてくださいいただけますでしょうか。

久米 EPAは、有名なN6脂肪酸のアラキドン酸と同様に、シクロオキシゲナーゼあるいはサイクロオキシゲナーゼの経路で代謝されまして、プロスタグランジンあるいはロイコトリエンといった活性物質になるわけですが、N3、EPA由来のものはその活性が極めて低い、あるいはほとんどないということで、N6の代謝物で起こるような血栓作用、炎症作用がないということで、それを防ぐという意味で抗血栓あるいは抗炎症作用があるというように理解されています。

大西 そういった特徴があるわけですね。実際の臨床的作用について詳しく教えていただけますでしょうか。

久米 EPAは、かなり大昔の有名な疫学調査がありまして、グリーンランドイヌイットとデンマーク人とを比べたという疫学試験があるのですけれども、魚類しか食べないイヌイットでは心筋梗塞がほとんどないという有名な話があります。もちろん、同時に少し出血傾向があるということにもなるわ

けですけれども、それはどうも魚の脂由来のEPAであろうというふうによく推察されておりました。

日本ではこれが医薬になっていて、高純度のEPAが医薬として処方できます。このEPAはたいへん酸化されやすいものでして、当然不飽和脂肪酸ですから、そこに酸化の攻撃を受けやすいのですけれども、医薬ですから、そのようなことがないように、きっちりとつくられているということです。

数年前のことですけれども、ガイドライン上、日本人の高脂血症の患者さんには全員、スタチンを投与しなければならぬわけですけれども、それに加えて、EPAとプラセボを投与しまして、数年間、経過を追跡したという大規模臨床試験があります。JELISという名前ですけれども。その結果、比較的よく魚を食べているはずの日本人であっても、最近はあまり食べていらないのか、EPAを追加していると、有意差を持って心筋梗塞あるいは脳梗塞の発症が防げたという非常にインパクトの大きな大規模試験が発表されております。

大西 日本人でもいろいろエビデンスが出てきたということですね。

久米 そうです。日本人でもまだまだ魚の脂の摂取が足りないというのが現実のようです。

大西 イタリア等ではいかがですか。

久米 イタリアもご承知のようにけっこう海産物を食べる国民だと思うのですけれども、そちらでEPAと先ほど申し上げたDHAの合剤を使った同様の大規模試験がされて、日本の結果と同じようなことがすでに示されています。

さらに、その解析では、心筋梗塞の後の突然死も有意に少なかったということで、突然死の原因は不整脈が多いものですから、ひよっとしたら抗不整脈作用もあるのではないかということも推察されています。実際、最近ではEPAが心筋のイオンチャンネルに作用するという報告もなされているようです。

大西 様々な作用がまだあるということですね。

久米 まだまだわかっていないこともたくさんあるかもしれませんが、非常に薬理効果の高い自然由来の脂肪酸ということです。

大西 日本の動脈硬化学会のガイドラインでは何か推奨されていることがありますか。

久米 基本的には、LDLコレステロールの管理目標値というのがメインのガイドラインなのですが、その中に参考情報としまして、高リスクの高LDLコレステロール血症においては、スタチン投与に加えてEPAの投与を考慮する。これがかなり高いエビデンスレベル、推奨レベルでもって記載されているということです。これは先ほど

申し上げた日本人での大規模試験の結果を踏まえてこのような記載があるということになります。

参考までに申し上げますと、欧州の動脈硬化学会と心臓病学会が合同で出しているガイドラインでも、EPAに関しては同じような記載がありまして、日本だけではなくて、海外でもEPAを使うことは、特に高リスクの方には非常に有用であるというふうに考えられております。

大西 世界を見渡すと、魚が好きな民族とお肉が好きな民族と、いろいろありますけれども、世界でもガイドラインが、似たような結果が出てきているということですね。

久米 そうですね。魚を食べない国民だったらよけい必要なのだろうと思いますけれども、日本人でもまだEPAは不足しているということなのだろうと思います。

大西 むしろ最近不足してきたのでしょうか。

久米 最近のことかもしれません。

大西 実際、臨床の現場での使い方のコツをおうかがいしたいのですけれども、中性脂肪(TG)が高い方をまず最初検討するのでしょうか。

久米 そうです。先ほど申し上げたJELISのサブ解析でもありますけれども、中性脂肪が多くて、善玉のHDLコレステロールが少ないというグループを抜き出して解析すると、予防効果は

より大きいということがありましたので、中性脂肪が多くて、HDLコレステロールが少ないという方は、投与するのに適した集団だと思います。

それだけではなくて、いわゆるリスクの高い人、二次予防に含まれる人、つまり1回心筋梗塞を起こした方は2回目を起こしやすいのですけれども、そういう方に追加して投与すると、よりメリットが大きいということです。さらには糖尿病も同じでして、糖尿病の患者さんを見ると、EPAのメリットが非常に大きいということです。二次予防の患者さん、あるいは糖尿病のある方、さらには中性脂肪が多くて、HDLコレステロールが少ない方という、いわゆる高リスクの方々にはスタチンに追加してEPAを投与すると、スタチン単独よりももっと効果が出るというふうに考えられています。

大西 ASOなどがある方も適応になりますね。

久米 もちろん、それも含めてですね。ASO、末梢血管動脈硬化のある方、もちろん脳梗塞も同様で、脳梗塞についても同じようにサブ解析されていて、一度脳梗塞を起こされた方のその後の脳梗塞の再発症を防ぐということもありますので、脳梗塞予防ということに対しても、リスクの高い方については非常に有効であるということになるかと思います。

大西 実際、TG高値の目安ですが、

なかなか難しいと思うのですけれども、そういうリスクのある方で、先生ほどのぐらいの範囲の高さの人によく治療されますか。

久米 TGは、ご承知のように、食後か空腹時かによってもかなり違いますので、仮に空腹時とすれば、例えば300mg/dlを超えるような方になると、かなり多いということだろうと思います。もう一つはHDLコレステロールだと思います。HDLコレステロールが少ないという方は恩恵があるだろうと思います。

大西 先ほどスタチンとの併用の話が出ましたが、スタチンで有名な副作用の横紋筋融解症に関してはあまり影響はないのでしょうか。

久米 EPAは、フィブラート系薬剤で少し懸念されるような横紋筋融解のリスクを増大するという事は全くありません。スタチン単独と何ら変わらないということです、さほど注意はいらぬということになると思います。

大西 先ほどDHAとの合剤の話も出しましたが、これから日本でも出てくるわけですか。

久米 日本でも発売されるという話をうかがっていますので、そういう薬が日本で使えるようになれば、それを使ってまた次のエビデンスが日本でも

生み出されるのだらうと思います。

大西 そのEPAとDHAの合剤というのは、より効果があるとか、あるいは認知症にも効くとかいわれているのですが。

久米 試してみないとわからないと思うのですけれども、期待はできるだろうと思います。

大西 よく皆さん、サプリメントを取られますけれども、その辺に関してはいかがですか。

久米 サプリメントでも食品でも全く同じなのですが、ただ、最初に少し申し上げましたが、サプリメントの場合はEPAのクオリティがどうかということがすごく大きな問題かもしれません。ひょっとしてそれが少し酸化とかしていたりすると、おそらくは効果がないというか、むしろひょっとしたら酸化で逆効果になったりするかもしれないということもあろうかと思えます。そういった化合物の純度ということが非常に大きな問題なのだろうと思えます。

大西 EPAをうまく使うと、いろいろなリスクを持っている方もリスクを減らすことができるということですね。

久米 そうです。一言でいえば、リスクの高い人に使えば非常にメリットが大きいということになります。

大西 ありがとうございます。