

血液透析患者における多価不飽和脂肪酸とCAVI、ABI、TBI および心血管病変との関係

能登宏光、能登 舞、加藤 彩、嵯峨まゆ子、佐々木由美、佐藤啓子、佐々木佳奈、
小野真美、三浦真由美、加藤文華、羽賀繁子、金野裕介、岡崎 亨、若松公太郎
医療法人秋田泌尿器科クリニック

N-3 and N-6 Polyunsaturated Fatty Acids Correlated with CAVI, ABI, TBI and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients

Hiromitsu Noto, Mai Noto, Aya Kato, Mayuko Saga, Yumi Sasaki,
Keiko Sato, Kana Sasaki, Mami Ono, Mayumi Miura, Ayaka Kato,
Shigeko Haga, Yusuke Konno, Toru Okazaki, and Koutarou Wakamatsu
Akita Urologic Clinic

＜緒言＞

透析患者では、心血管障害や脳血管障害等の動脈硬化症に関連する疾患で死亡するリスクが、一般住民よりも著しく高いといわれている¹⁾²⁾³⁾。その原因の一つとして、透析導入前にすでに動脈硬化が進展している例が多い⁴⁾⁵⁾ ことが考えられている。日本透析医学会の集計（2013年末）⁶⁾でも、慢性透析患者の死亡原因に占める心血管疾患の割合は38.3%（心不全26.9%、脳血管障害7.2%、心筋梗塞4.3%）であった。

一方、多くの疫学的研究⁷⁾⁸⁾ から、魚油（Fish oil）や ω 3（n-3）系多価不飽和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid, PUFA）の摂取が心血管疾患を抑制することが知られるようになった。また、n-3 PUFAの一つであるエイコサペンタエン酸（Eicosapentaenoic acid : EPA）に冠動脈イベント発症抑制効果があること、EPAと ω 6（n-6）系PUFAであるアラキドン酸（arachidonic acid : AA）との比（EPA/AA比）が低いほど動脈硬化性疾患発症リスクが高くなることなどが報告され⁹⁾¹⁰⁾、透析患者でもEPA/AA比が低いほど、心血管疾患発症リスクが高いことが示された¹¹⁾。

私たちは、当クリニックにおける透析患者の、n-3 および n-6 PUFAを測定すると共に、動脈硬化関連疾患や動脈硬化・閉塞の指標との関係について検討を行ったので報告する。

＜対象と方法＞

対象は、透析患者56名。男性38名、女性18名、年齢47～90歳（66.3±10.1歳、mean±SD）、糖尿病（Diabetes mellitus : DM）25名、脳血管障害（Cerebral Vascular Disease : CVD）11

例、虚血性心疾患 (Ischemic Heart Disease : IHD) 12例であった。

方法は、EPA、ドコサヘキサエン酸 (Docosa hexaenoic acid : DHA)、ジホモ- γ -リノレン酸 (Dihomo-gamma-linolenic acid : DHLA) およびAAの脂肪酸4分画測定を行い、糖尿病、脳血管障害および虚血性心疾患の有無や、動脈硬化・狭窄・閉塞等の指標であるCAVI (Cardio Ankle Vascular Index)、ABI (Ankle Brachial Pressure Index) およびTBI (Toe Brachial Pressure Index)との関係を検討した。また、EPA製剤服用の有無による1年後の変化も調べた。

CAVIは大動脈を含む心臓から足首までの動脈の硬さを反映する指標 (正常値： <0.8 ^{8.0}) で、動脈硬化が進むと高値になる。ABIは足関節と上腕の血圧の比 (正常値： ≥ 1.0) で、 <1.0 では下肢動脈の狭窄・閉塞の可能性を疑う。TBIは足趾と上腕の血圧の比 (正常値：0.7～1.0) で、血管中膜石灰化の影響を受けない指標である。

統計解析はystat2013を使用し、データの正規性の有無によりPaired t-test、Wilcoxon t-test、Unpaired t-test、Mann-Whitney U-test、 2×2 Chi square test (Fisher exact probability)、Correlation、Spearman's correlationで行い、 $p < 0.05$ 以下を統計学的な有意差ありとした。

＜結果＞

(1) 脂質およびPUFA測定

総コレステロール (T-Chol)、LDLコレステロール (LDL-Chol)、中性脂肪 (TG)、n-3およびn-6 PUFAの測定結果を、DM罹患の有無に分けて表1に示した。56例中21例 (非DM31例中7例、DM25例中14例) がstatinを主とする高コレステロール血症治療薬を服用していた。T-Chol、LDL-Chol、TG、EPA、DHA、DHLAおよびAAの値にはDMの有無による差は無く、EPA/AA比もDMの有無で差が無かった。

表1 脂質・脂肪酸、CAVI、ABIおよびTBI測定値

正常値	Total Cases	Non-DM	DM	p値
	n = 56	n = 31	n = 25	
Age	66.3 ± 10.1	66.7 ± 10.6	65.9 ± 9.8	0.5346
T - Chol	130～239 (mg/dl)	151.7 ± 31.3	157.4 ± 33.6	0.1318
LDL- Chol	70～139 (mg/dl)	73.9 ± 27.4	77.0 ± 28.5	0.3558
TG	35～149 (mg/dl)	101.9 ± 50.6	94.4 ± 49.2	0.1196
EPA *	11.6～107.2(g/ml)	69.98 ± 45.77	69.60 ± 38.99	0.5072
DHA *	48.6～152.4(g/ml)	98.18 ± 42.21	102.42 ± 41.10	0.1964
DHLA **	10.9～43.5(g/ml)	19.16 ± 7.34	19.15 ± 8.11	0.5422
AA **	85.1～207.8(g/ml)	118.37 ± 30.22	122.41 ± 31.39	0.269
EPA / AA	0.09～0.75	0.651 ± 0.525	0.643 ± 0.508	0.5399
CAVI	<0.8 8.0	9.30 ± 1.73	8.73 ± 1.17	0.005
ABI	≥ 1.0	0.979 ± 0.191	1.012 ± 0.190	0.1021
TBI	0.7～1.0	0.671 ± 0.191	0.722 ± 0.205	0.0327

* n-3 PUFA～EPA: Eicosapentaenoic acid (エイコサヘキサエン酸), DHA: Docosa hexaenoic acid (ドコサヘキサエン酸).

** n-6 PUFA～DHLA: Dihomo-gamma-linolenic acid (ジホモ- γ -リノレン酸), AA: arachidonic acid (アラキドン酸).

EPA服用がPUFA測定値に影響する可能性が有り、EPAを服用していない49名を対象に、PUFA測定値と年齢との関係を検討した結果を図1に示した。EPAは年齢と正相関する傾向 ($p < 0.1$) があったが、DHAは年齢と関係がなく、AAとDHLAは年齢と負の相関関係 ($p < 0.05$, $p < 0.001$) があった。また、EPA/AA比は年齢と正の相関関係 ($p < 0.05$) があった。

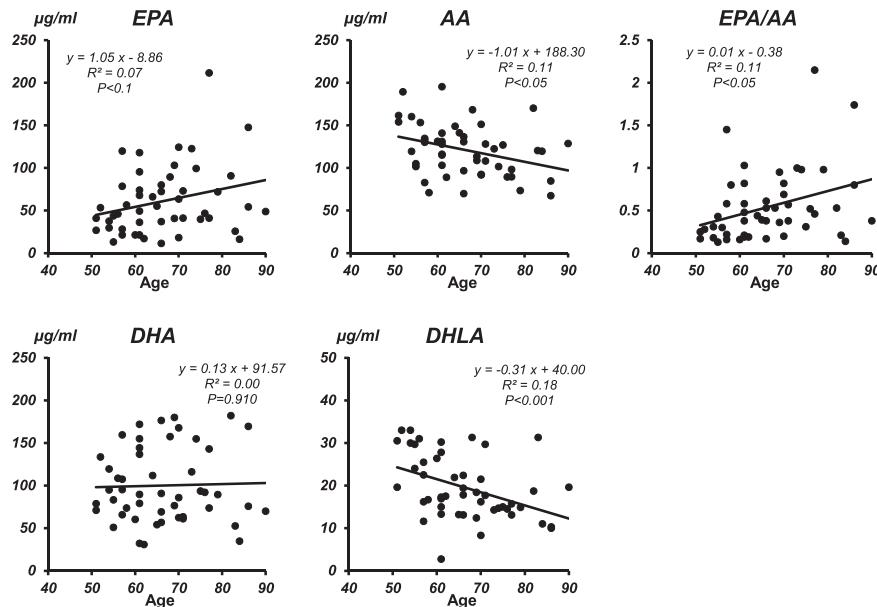


図1 年齢とPUFAおよびEPA/AA比との関係 (EPA非服用群49例)

表2 CVD・IHDと脂質・脂肪酸、CAVI、ABIおよびTBIとの関係

	Total Cases n = 49	CVD (-) n = 39	CVD (+) n = 10	IHD (-) n = 39	IHD (+) n = 10
T - Chol	152.5 ± 29.9	155.4 ± 30.1	141.3 ± 27.9	151.1 ± 29.0	158.1 ± 34.5
LDL- Chol	73.1 ± 26.9	74.9 ± 27.9	65.9 ± 22.0	72.3 ± 26.7	76.1 ± 28.7
TG	101.0 ± 49.8	98.6 ± 46.7	110.2 ± 62.5	104.4 ± 51.9	87.4 ± 40.0
EPA	61.09 ± 40.00	65.22 ± 41.97	44.71 ± 26.88	61.41 ± 40.86	59.55 ± 38.49
DHA	100.07 ± 43.30	103.50 ± 42.97	86.73 ± 44.20	98.75 ± 41.31	105.24 ± 52.52
DHLA	19.53 ± 7.44	19.94 ± 7.80	17.93 ± 5.91	20.12 ± 6.79	17.22 ± 9.66
AA	120.98 ± 30.41	122.05 ± 29.46	116.77 ± 35.26	119.37 ± 29.66	127.24 ± 34.11
EPA / AA	0.541 ± 0.418	0.583 ± 0.448	0.379 ± 0.225	0.548 ± 0.412	0.514 ± 0.464
CAVI	9.44 ± 1.76	9.32 ± 1.88	9.91 ± 1.16	9.23 ± 1.81	10.20 ± 1.40 *
ABI	0.987 ± 0.186	1.010 ± 0.163	0.895 ± 0.245	0.986 ± 0.184	0.988 ± 0.203
TBI	0.654 ± 0.180	0.667 ± 0.184	0.603 ± 0.159	0.656 ± 0.185	0.645 ± 0.165

※ EPA製剤を服用していなかった49例の集計。

* $p < 0.1$

※ CVD: Cerebral Vascular Disease (脳血管疾患)、IHD: Ischemic Heart Disease (虚血性心疾患)

(2)CVD・IHDとPUFA

CVAあるいはIHD罹患の有無別に集計した49名の結果を表2に示した。CVD非罹患（-）群と罹患（+）群のEPAとEPA/AA比を比較すると、CVD（-）が $65.22 \pm 41.97 \mu\text{g}/\text{ml}$ と 0.583 ± 0.448

だったのに対し、CVD (+) は $44.71 \pm 26.88 \mu\text{g}/\text{ml}$ と 0.379 ± 0.225 で、CVD (+) 群が両者とも低値であったが有意な差ではなかった。CVDとIHDのどちらにも罹患していない32例と、一方あるいは両方に罹患している17例に分けると、EPAとEPA/AA比は、前者が $65.52 \pm 41.80 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 0.580 ± 0.424 、後者が $52.59 \pm 36.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 0.468 ± 0.389 で、罹患群が低値であったが有意差はなかった。両方に罹患している3例のEPAとEPA/AA比は、 $49.50 \pm 8.37 \mu\text{g}/\text{ml}$ と 0.327 ± 0.057 でさらに低値であったが、非罹患群と比べて有意差はなかった。

CVD・IHD罹患の有無とEPA/AA比との関係を、EPA/AA比0.4および0.75で分けて検討した結果を図2に示した。EPA/AA比が0.4未満群では、CVD (+) が29.2%、IHD (+) が25.0%だったのに対し、0.4以上群ではCVD (+) が12.0%、IHD (+) が16.0%と両疾患とも0.4未満群の罹患率が高かったが、有意差はなかった。また、EPA/AA比0.75で分けた場合、0.75未満群ではCVD (+) もIHD (+) も24.3%だったのに対し、0.75以上群のCVD (+) とIHD (+) はともに12例中1例(8.3%)のみであった。しかし、これも統計学的な有意差はなかった。

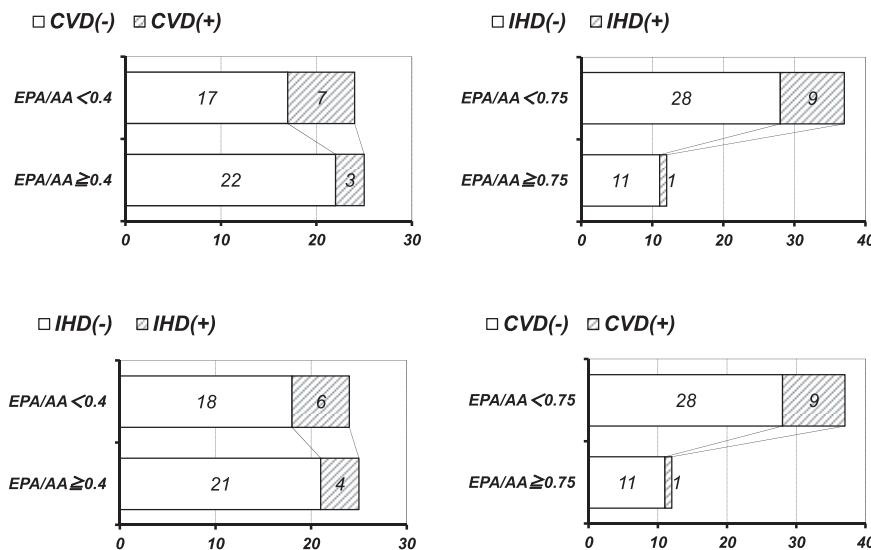


図2 EPA/AA比とCAVI・IHD罹患との関係

(3)DM・CVD・IHDとCAVI、ABIおよびTBI

DM罹患の有無とCAVI、ABIおよびTBIとの関係は、DM罹患群のCAVIが有意 ($p = 0.005$) に高値、ABIが有意差は無いが低値、TBTが有意に ($p < 0.05$) 低値であった(表1)。

CVDあるいはIHD罹患の有無とCAVI、ABIおよびTBIに関しては、CAVIがIHD (-) で 9.23 ± 1.81 、IHD (+) で 10.20 ± 1.40 とIHD (+) 群で高値の傾向 ($p = 0.0977$) があった以外、有意な差はなかった(表2)。

また、CVDとIHDのどちらにも罹患していない32例のCAVI、ABI、TBIは、 9.11 ± 1.95 、 1.011 ± 0.165 、 0.669 ± 0.185 だったのに対し、一方あるいは両方に罹患している17例では、 10.02 ± 1.21 、 0.941 ± 0.217 、 0.625 ± 0.172 であった。CVDやIHD罹患群のCAVIが、両疾患非罹患群よりも有意に高値 ($p < 0.05$) であったが、ABIとTBIは両群間で有意差がなかった。

(4)EPA服用とPUFA

調査時にEPA製剤 (EPA、EPA+DHA) を服用していた患者がいたので、EPA非服用49名とEPA服用7名に分けて集計した結果を図3に示した。EPA服用群のEPAとEPA/AA比は有意 ($p < 0.001$) に高値で、AAは低値傾向 ($p < 0.1$) にあった。DHAとDHLAはEPA服用の有無で差がなかった。

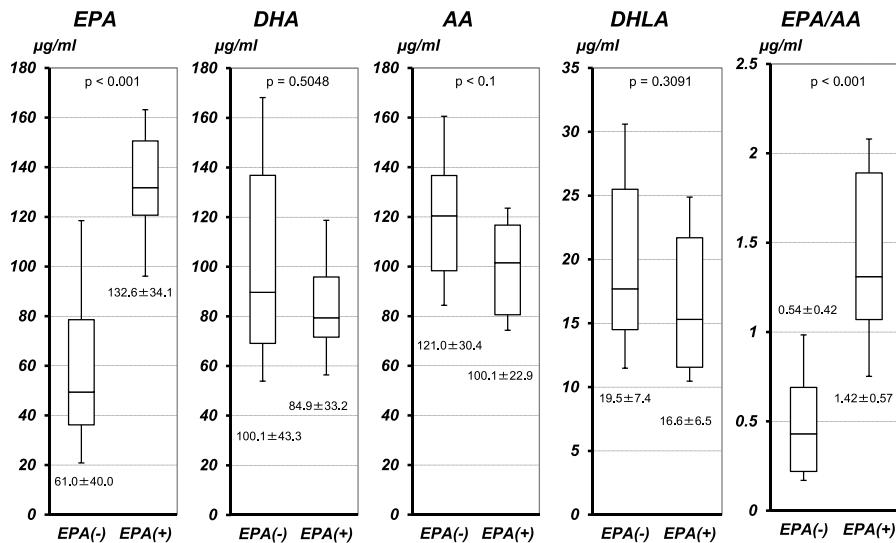


図3 EPA服用とPUFAおよびEPA/AA比との関係

(5)EPA服用とCAVI、ABIおよびTBI

EPA服用の有無とCAVI、ABIおよびTBI測定結果との関係を図4に示す。CAVIは、EPA非服用群が服用群よりも高値であったが有意差がなく ($p = 0.1137$)、ABIも両群間に差がなかった。TBIは、EPA非服用群が服用群よりも低値の傾向 ($p = 0.0609$) があった。

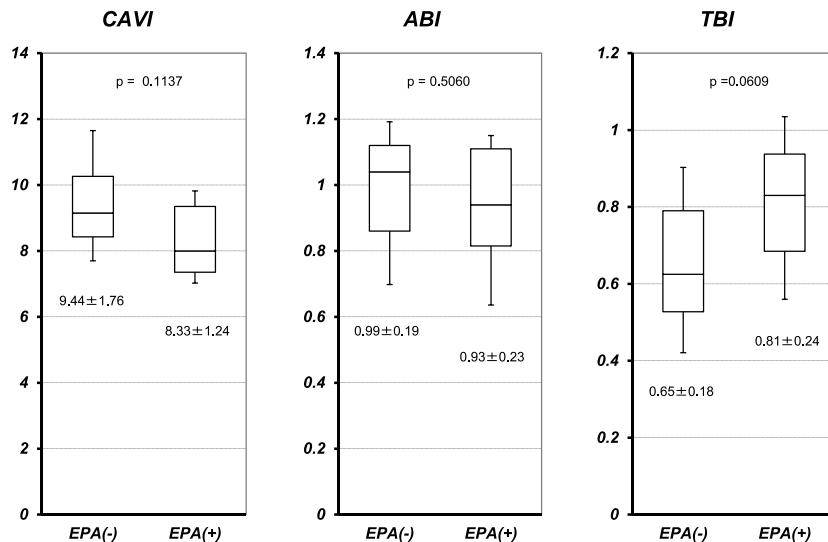


図4 EPA服用とCAVI、ABIおよびTBIとの関係

(6)EPA服用の有無による脂質、PUFA、CAVI、ABIおよびTBIの1年後の変化

初回検査から1年後に脂質検査とCAVI、ABI、TBI測定を再度試行した患者は43名であった。EPA服用の有無別にまとめた結果を表3に示した。43例全例では、EPAが高値になる傾向($p < 0.1$)があり、CAVIが有意($p < 0.05$)に高値になっていた。

表3 EPA服用状況による脂質系、CAVI、ABIおよびTBI測定値の1年間の変化

	Total Cases n = 43	EPA (-) → (-) n = 33	EPA (-) → (+) n = 4	EPA (+) → (+) n = 6
T-Chol	155.1±31.8→150.4±33.5	158.7±30.8→151.9±32.0**	148.8±21.0→133.0±15.1**	139.7±41.7→153.7±49.7
LDL-Chol	76.0±28.1→72.0±28.1	77.6±28.4→72.4±27.5*	66.3±24.8→59.8±21.8	74.0±32.0→77.8±36.3
TG	106.4±54.0→108.0±59.7	107.1±53.1→108.5±51.8	102.5±61.4→77.8±47.8	105.3±64.9→125.7±101.2
EPA	75.6±47.6→90.8±65.4*	67.4±43.4→71.1±49.6	52.4±25.7→144.3±31.4***	136.2±36.0→163.5±91.4
DHA	105.6±41.9→106.9±49.1	110.9±43.4→110.5±47.3	89.5±43.9→82.7±37.3	87.3±35.6→103.6±67.4
DHLA	19.5±7.5→24.8±29.8	20.8±7.3→27.0±33.6	15.4±9.5→17.5±6.3	15.3±6.0→17.2±10.1
AA	121.3±30.6→128.4±42.0	126.3±31.1→131.6±44.1	119.7±20.1→124.3±6.7	94.8±19.7→113.8±44.6
EPA / AA	0.71±0.57→0.80±0.63	0.59±0.48→0.62±0.54	0.44±0.20→1.17±0.29***	1.52±0.56→1.51±0.74
CAVI	9.02±1.32→9.69±2.05 **	9.01±1.32→9.41±1.81 *	9.60±1.51→12.23±3.67	8.65±1.46→9.83±1.50
ABI	0.99±0.18→0.98±0.19	1.02±0.15→1.01±0.18	0.79±0.09→0.79±0.15	0.93±0.25→0.95±0.23
TBI	0.69±0.20→0.66±0.22	0.69±0.17→0.70±0.21	0.43±0.06→0.41±0.11	0.84±0.26→0.64±0.13

* $p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.005$

1年間EPAを服用しなかった33例では、T-Cholが有意($p < 0.05$)に低値となり、LDL-Cholも低値傾向($p < 0.1$)で、CAVIも低値傾向($p < 0.1$)であった。33例中、開始時にstatinを服用していた患者が9例で、1年間に1例が中止し、4例が新たにstatinを開始していた。途中でEPAを開始した4例は、T-Chol、EPAおよびEPA/AA比が有意($p < 0.05$ 、 $p < 0.005$ および $p < 0.005$)に低値になったが、CAVI、ABIおよびTBIには有意な変化はなかった。4例中3例はstatinを服用していたが、2例は1年後も継続していた。一方、当初からEPAを服用しており1年後も継続していた6例は、脂質系、CAVI、ABIおよびTBIに有意な変化がなかった。

<考察>

これまでの臨床研究から、n-3 PUFAは、突然心臓死の原因となる致死的不整脈の防止、血圧低下、TG低下、自律神経機能改善、動脈硬化性plaques増殖抑制、等の作用を有し、心血管病変リスクを軽減することが示されてきた¹²⁾。AdkinsとKelley¹³⁾は基礎研究に基づき、n-3 PUFAの心保護作用は単一の作用様式ではなく、多くの複雑な機序(TG低下、抗炎症作用、炎症回復作用、転写因子と遺伝子発現の制御、膜の流動性、抗不整脈作用、抗血栓効果、等)が強調し合って引き起こされると述べている。また、Mori¹⁴⁾は最近のreview中で、n-3 PUFAは血圧、心機能、血管反応性、脂質代謝など多くの心血管代謝リスクファクターに有益なだけではなく、抗血小板、抗炎症、抗酸化作用なども有していることを記している。

n-3 PUFAの動脈硬化抑制作用に対し、n-6 PUFAはそれに拮抗し、一般にはEPA/AA比が低いほど動脈硬化性疾患発症リスクが高くなると言われている⁹⁾¹⁰⁾。また、EPA/AA比は年齢と正相関すると報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾、松村¹⁶⁾は、EPAは年齢と有意な関係がなく、AAが加齢に伴い有意に低下したと報告している。今回の透析患者での検討では、EPAが年齢と正の相関傾向を示したのに対し、AAとDHLAは年齢と有意に逆相関を、EPA/EE比は年齢と正の相関関係を示した。

Nakamuraら¹⁷⁾は、透析患者とeGFR 60ml/min/1.73m²未満の慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者を比較し、 α リノレン酸、EPA、DHA、EPA/AA比およびn-3 PUFA/n-6 PUFA比は、透析患者で有意に低かったと報告している。また、Madsenら¹⁸⁾は、透析患者群と腎病変の無い群とを比較し、透析患者のEPAとDHAが低値でAA/EPA比が高かったと報告しており、Shojiら¹¹⁾は、透析患者517名と健常対照122名を比較し、透析患者の (EPA+DHA) : AA、EPA : AA、DHA : AA比が低かったと報告しており、5年の経過観察中に190例に心血管イベントがあったが、年齢調節Coxモデルで、これらの比は心血管イベントと有意に逆相関したが、EPA、DHAおよびAA値はイベントの予測因子とはならないと報告している。また、Friedmanら¹⁹⁾は、透析開始1年以内の突然心臓死100例と生存300例を比較したところ、n-3 PUFAの数値が透析開始1年以内に起こる突然の心臓死と逆相関したと報告している。

透析患者に動脈硬化が多いことはこれまで述べてきたが、透析導入前にすでに進行している例が多く、導入時には約半数の患者に有意な冠動脈狭窄が認められたとの報告もある²⁰⁾²¹⁾。私たちも透析患者の動脈硬化に関しては、CAVI、ABI、TBIの測定や頸動脈内中膜 (IMT) 測定結果をもとに報告してきた²²⁾²³⁾。Gohdaら²⁴⁾は透析患者でCAVI、ABIおよびIMTを測定しその有用性を報告している。2型DM患者は非DM患者よりもIMTとCAVIが有意 ($p < 0.001$) に高値で、ABIが有意 ($p = 0.002$) に低値であり、心血管病罹患の有無では罹患者のIMTが有意 ($p = 0.01$) に高値でABIが有意 ($p = 0.001$) に低値であったが、CAVIには差が無かった ($p = 0.59$) という。私たちの透析患者での検討²³⁾でも、DM群のIMTは非DM群よりも有意 ($p < 0.05$) に高値であり、今回の検討では、DM群のCAVIは有意 ($p = 0.005$) に高値であったが、ABIには有意差がなく ($p = 0.1021$)、TBIは有意 ($p = 0.0327$) に低値であった。

透析患者でn-3 PUFA補充が脂質系に及ぼす影響に関し、Svenssonら²⁵⁾は、n-3 PUFA投与によりn-3 PUFAが増加してTGが減少したが、他の脂質やリポ蛋白には変化がなかったと報告しており、Kooshkiら²⁶⁾も、TGは減少したがLDL-Chol、HDLコレステロール (HDL-Chol) およびLp(a)に変化はなかったと報告している。最近、Chiら²⁷⁾は14論文678例のメタ解析で、n-3 PUFAの補充によりTGとLDL-Cholが有意に低下 (MD、-34.8mg/dl; 95%CI、-62.32 to -7.28とMD、-7.15mg/dl; 95%CI、-610.11 to -4.2) したのに対し、T-CholとHDL-Cholには有意な変化がなかったと報告している。今回に検討では、EPA投与後にTGが24.7mg/dl、LDL-Cholが6.5mg/dl低下したが、症例が少なく有意差はなかった。

透析患者でのn-3 PUFA補充が心血管系に対する影響に関しては、FriedmanとMoe²⁸⁾が2006年のReviewの中で、omega-3 fatty acidsの心保護効果はまだ探求されていない領域だと述べている。その後、Svenssonら²⁹⁾は、心筋梗塞、狭心症、冠動脈硬化症、脳卒中、一過性脳虚血発作、

末梢血管病変等の既往のある透析患者を対象とした、206例の無作為化プラセボ対照比較試験で、n=3 PUFA (EPA45%、DHA37.5%) 1.7g/day投与の心血管病二次予防の可能性を検討している。一次エンドポイントの心血管病発症総数と心血管病死亡に関しては有意差がなかったが、心筋梗塞発症はn=3 PUFA服用群が有意に少なかったと報告している。また、Lokら³⁰⁾は201例の無作為化プラセボ対照比較試験で、Fish oil補給（最低でもEPA1.6g、DHA0.8g）の有無は、arteriovenous graft作製1年以内におけるgraft lossの一次エンドポイントには差が無かったが、二次エンドポイントの血栓形成率とインターベンション試行率は、Fish oil補給群が有意（p<0.001）に低く、心血管イベントの発生率や収縮期血圧もFish oil群が有意（p<0.05）に低かったと報告している。

Fukuokaら³¹⁾は、心血管病患者21例に6ヶ月間fish based dietの後、EPA (1800mg/day) 6ヶ月間投与を行ったところ、EPA/AA比が0.65±0.57から1.19±0.46と有意（p<0.001）に上昇し、上腕一足首脈波伝播速度 (Brachial-ankle pulse wave velocity : baPWV) が有意（p = 0.0061）に低下したと報告している。田中ら³²⁾は、透析患者で上baPWVを測定し、EPA非投与群では1年後に有意差はないが3%上昇したのに対し、投与群では有意差はないがむしろ下降したことから、EPAが動脈硬化の進行を抑制する可能性を示唆している。今回の検討でEPA投与前後を比較できたのは4例と少なかったが、EPA/AA比は0.44±0.20から1.17±0.29と有意（p<0.005）に上昇した。また、EPA非投与群はCAVI上昇傾向（p<0.1）を示したが、EPA開始群とEPA継続群ではCAVI平均値の上昇はあったが有意ではなかった。

＜結語＞

透析患者でn=3およびn=6 PUFA測定を行い、CAVI、ABI、TBIおよび心血管病変との関係を検討した。

PUFAと年齢との関係は、EPAが正の相関傾向、AAとDHLAは負の相関、EPA/AA比は正の相関があった。

PUFAとDMおよび心血管病変に有意な関係はなかったが、EPA/AA比を0.75以上と未満に分けると、脳血管障害も虚血性心疾患も0.75以上の群では、罹患者が12例中1例と少なかった。

EPA服用群は非服用群よりも、EPAおよびEPA/AA比が有意に高値で、AAが低値傾向にあった。CAVIは有意差無し（P=0.1137）ではあったが非服用群が高値で、TBIは非服用群が低値傾向を示した。

1年経過後、CAVIは全例集計では有意に高値となった。EPA非服用群ではCAVIは高値傾向を示したが、EPA服用群では有意な変化がなかった。

透析患者でも、EPA/AA比は心血管病変との関係が示唆され、EPA服用は動脈硬化の進行を抑制する可能性があると考えられた。

文 献

- 1) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9: S16–S23, 1998.
- 2) 福本真也、庄司哲雄、小山秀則、他：透析患者の動脈硬化、透析患者の合併症とその対策、日本透析医会・合併症対策委員会編、P 1–12、日本透析医会、東京、2005.
- 3) 日本透析医学会：「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」第1章 脂質異常症・動脈硬化、透析会誌 44: 347–357、2011.
- 4) Shoji T, Emoto M, Tabata T et al.: Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney International* 61: 2187–2192, 2002.
- 5) Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, et al.: Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 65: 936–43, 2004.
- 6) 日本透析医学会：図説わが国の慢性透析療法の現況（2013年12月31日現在）、P 25、日本透析医学会、東京、2014.
- 7) Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E., et al.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 2: 117–119, 1978.
- 8) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al: 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* 113: 195–202, 2006.
- 9) 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.
- 10) 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* 18: 99–107, 2011.
- 11) Shoji T, Kakiya R, Hayashi T, et al.: Serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profile as an independent predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 62: 568–576, 2013.
- 12) Lee AH and Hiramatsu N: Role of n-3 series polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease prevention. *Nutrition and Dietary Supplements* 3: 93–100, 2011.
- 13) Adkins Y and Kelley DS: Mechanisms underlying the cardioprotective effects of

- omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 21: 781-792, 2010.
- 14) Mori TA: Dietary n-3 PUFA and CVD: a review of the evidence. Proceeding of the Nutrition Society 73 : 57-64, 2014.
- 15) 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、日赤病システム会誌 16 : 407-409, 2010.
- 16) 松村憲太郎：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、冠疾患誌 19 : 209-215, 2013.
- 17) Nakamura N, Fujita T, Kumasaki R, et al.: Serum lipid profile and plasma fatty acid composition in hemodialysis patients – comparison with chronic kidney disease patients. *in vivo* 22 : 609-612, 2008.
- 18) Madsen T, Christensen JH, Svenson M, et al.: Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with end-stage renal failure and in subjects without kidney disease – a comparative study. *J Ren Nutr* 21 : 169-175, 2011.
- 19) Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, et al.: Inverse relationship between long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden cardiac death in patients starting hemodialysis. *Kidney Int* 83 : 1130-1135, 2013.
- 20) Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 718-723, 1997.
- 21) Otake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, Saito S : High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1141-1148, 2005.
- 22) 金野裕介、能登宏光、大谷 匠、他：当院維持透析患者におけるCardio Ankle Vascular Index (CAVI) の経時的变化、秋田腎不全研究会誌 10 : 125-129, 2007.
- 23) 能登宏光、嵯峨まゆ子、佐々木由美、他：「CardioHealth Station」による透析患者の頸動脈内中膜 (IMT) 自動測定、秋田腎不全研究会誌 16 : 119-126, 2013.
- 24) Gohda T, Gotoh H, Gotoh Y, et al.: Association of the Cardioankle Vascular Index and Ankle-Brachial Index with Carotid Artery Intima Media Thickness in Hemodialysis Patients. *Int J Nephrol.* 2013 : 401525, 1-5. doi : 10.1155/2013/401525. Epub 2013 Jun 24.
- 25) Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, et al.: The effect of n-3 fatty acids on lipids and lipoproteins in patients treated with chronic haemodialysis: a randomized placebo-controlled intervention study. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 2918-2924, 2008.
- 26) Kooshki A, Taleban FA, Tabibi H, et al.: Effects of omega-3 fatty acids on serum lipids, lipoprotein (a), and hematologic factors in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 33

-
- : 892–898, 2011.
- 27) Chi H, Lin X, Huang H, et al.: Omega-3 fatty acid supplementation on lipid profiles in dialysis patients: meta-analysis. *Arch Med Res* 45 : 469–477, 2014.
- 28) Friedman A and Moe S: Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 : 182–192, 2006.
- 29) Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, et al.: 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.
- 30) Lok CE, Moist L, Hemmelgarn BR, et al.: Effect of fish oil supplementation on graft patency and cardiovascular events among patients with new synthetic arteriovenous hemodialysis grafts: A randomized trial. *JAMA* 307 : 1809–1816, 2012.
- 31) Fukuoka Y, Nuruki N, Amiya S, et al.: Effect of a fish-based diet and administration of pure eicosapentaenoic acid on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with cardiovascular risk factors. *J Cardiol* 63 : 211–217, 2014.
- 32) 田中力男、山本雅俊、平山順朗、他：透析患者における上腕—足首脈波伝播速度の経年変化に及ぼすエイコサペンタエン酸の影響、透析会誌 45 : 627–633、2012。