

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「高齢者におけるエイコサペンタエン酸に関する研究」

学位申請者 裏木 喜久江

本論文は、心疾患の二次的予防や不整脈の改善などに効果が知られている、魚油に多く含まれている n-3 系多価不飽和脂肪酸である血中エイコサペンタエン酸(EAP)の摂取量が食事と関係し、EPA の摂取量と上室性不整脈の重症度に相関関係が見られることを、循環器外来患者とグループホームおよび特別養護老人ホームの入居者の比較調査から示したものである。本論文は2つの論文から構成され：

第1の論文はグループホーム入居者の EPA 低値の原因を探るために、循環器外来患者とグループホームおよび特別養護老人ホームの入居者の魚の摂取頻度と EPA などの血液検査結果を比較、また EPA 製剤の経口投与による栄養状態や心機能の経時的変化を検討した。結果は、EPA の血中濃度が循環器外来患者よりもグループホームや特別養護老人ホームの入居者の方が低い傾向があり、特にグループホームの入居者で低く、その原因が魚の摂取量にあることを見出した。EPA 製剤の投与は血中の EPA 濃度を上昇させ、上室性不整脈の重症度が EPA 投与後2回目で有意に改善された。

第2の論文は、グループホームの入居者の特徴を循環器外来患者と比較することで、生命予後の規定因子を検証した。結果は、グループホームの入居者の方が循環器外来患者よりも死亡率が高く、EPA 製剤非投与では EPA/アラキドン酸比が低く、BMI も低いという栄養パラメーターの低値を示した。グループホームの入居者と循環器外来患者との生存率と死亡群の比較で有意な差を示したのは栄養と心機能因子であった。グループホームの入居者に EPA 製剤を投与すると死亡率は非投与群に比べて相対的死亡率が 82%も減少したが、一方で循環器外来患者への EPA の投与は死亡率に有意な差は見られなかった。

以上の研究から、高齢者における心疾患、特に上室性不整脈の重症化の抑制や、死亡率の低下に EPA が有効であることを示唆された。

自ら栄養管理をする必要がある循環器外来患者と、栄養管理が施設によりなされている特別養護老人ホームとの比較のみならず、最近注目されているグループホームとの比較という発想は斬新で、貴重な研究である。少ない被験者での研究であったが、3つのグループで大きな差が出たことは驚きであり、栄養管理がされているはずのグループホームや特別養護老人ホームで栄養のアンバランスが起こっていることを示した貴重なデータであり、今後の施設運営の栄養管理の指針としての活用が期待される。

審査委員から学位申請者に以下の質問があった。

- 1) 高齢者施設入居者と一言で言っても、施設の種類やその地域性によって、EPA 摂取を含めた食生活に違いがある。従って、今回対象とした施設における限定的な成績では。
- 2) 外来患者と施設入居者では身体活動性に大きな差があり、身体活動性の低下が全身炎症を惹起し心血管イベントを増加する可能性がある。よって身体活動性という背景因子を慎重に判定する必要があるのでは。
- 3) EPA は吸収が不安定であり、グループホームの入居者が食後迅速に服用することは困難と考えられるが、どのような方法で投与したか。
- 4) EPA が高いことは「栄養状態が良い事」を単に表す結果であり、不健康と表裏一体であることも考

えて推奨する必要があるのでは。

- 5) EPA は同じ n-3 脂肪酸で脳の活性化と関与する DHA を低下させることが判っており、単に EPA だけを高齢者に推奨することの是非。
- 6) 高脂血症の有無による EPA 投与効果の差はあったのか。
- 7) 本研究における他の循環動態に影響を与える製剤などの服薬状況の追跡をおこなったか。
- 8) 表に示されたデータには欠損データがいくつか存在するが、生命予後比較のための多変量解析である Cox 比例ハザードモデルに投入したパラメーターの選択方法と選択されたパラメーターの個数の説明。
- 9) 死亡率低下に直接寄与したと考えられる因子について。
- 10) EPA、AA の生物学的意義、EPA/AA 比の臨床的意義、EPA 投与が予後改善につながったとする理由の関連付けは。
- 11) EPA 服用者で生命予後が良かったが、循環系の死因であったのか。
- 12) 心電図の解析方法、Holter 心電図の再現性についても方法論的妥当性はあるか。
- 13) 高齢者における EPA 製剤が上室不整脈を抑制する機序について。
- 14) 上室不整脈の重症度評価として用いた重症度指標の有用性と限界について。高脂血症の有無による EPA 投与効果の差について。

学位申請者は、本研究の弱点と今後の検証が必要であることを認識した上で、これらの質問に対して、自らの最近のデータに加えて、幅広い研究情報をもとに、的確に、かつ十分に回答し、豊富な知識と理解力を有していると、審査委員から高い評価を得た。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 梶木 喜久江 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	石井	直明	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	西崎	泰弘	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	吉岡	公一郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	桑平	一郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	上田	敏彦	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）