

慢性閉塞性肺疾患と栄養： 喫煙と低蛋白が体重と呼吸パターンに及ぼす影響

丸山良子、吾妻知美、高橋方子、石原陽子¹⁾、福田康一郎²⁾
宮城大学看護学部

キーワード

喫煙、低蛋白、COPD、体重、呼吸パターン
smoking, low protein, COPD, body weigh, trespriatory pattern

要 旨

肺気腫患者は痩身に低体重であることから、高カロリー栄養も試みられており、本疾患の成因と進展に栄養摂取の関与が示唆されているが、その解明は十分とは言えない。そこでマウスに7ヶ月間、一日6本、週5日間の長期喫煙暴露を行い、同時に低蛋白食を与えて呼吸パターンに及ぼす、喫煙と低蛋白の影響について検討した。呼吸パターンはwhole-body plethysmographを用いて、無麻酔・無拘束で測定した。呼吸測定時のマウスの平均体重は喫煙、低蛋白群とも対照群に比べ、体重増加抑制傾向を示し喫煙に低蛋白が加わるとその傾向が増強された。呼吸パターンについてみると、喫煙群は主として一回換気量の増加に伴う分時換気量の増加を示し、喫煙に低蛋白が加わるとさらに呼吸が刺激された。しかしながら、光学顕微鏡的観察では低蛋白食は長期喫煙マウスの肺構築には明確な所見は認められなかった。したがって低蛋白食は肺構築には顕著な変化をもたらさないものの、呼吸刺激効果をさらに増加させる可能性が示唆され、喫煙習慣を原因とする肺気腫患者の栄養指導に蛋白摂取が重要と考えられた。

Nutritional status and chronic obstructive pulmonary disease :
Effects of low protein nutriment on cigarette smoke-induced respiratory changes.

Ryoko Maruyama, Tomomi Azuma, Masako Takahashi, Yoko Ishihara¹⁾, Yasuichiro Fukuda²⁾

Miyagi University School of Nursing

Abstract

Patients with emphysema experience significant weight loss as compared with the other COPD patients. The true cause of this weight loss has not been clearly identified the relationship between emphysema and smoke-induced weight loss. Also recent epidemical studies suggested that low protein ingestion may facilitate cigarette smoke-induced pulmonary diseases. However, little known of long term effect of cigarette smoking with low protein nutrition on physiological function of respiratory system. We examined lung morphology and ventilatory parameters of mice exposed to cigarette smoke and low protein diet using whole-body plethysmograph.

BDF 1 (female, 5 weeks old) mice were exposed to 6 non filter cigarettes smoke in exposing chamber (0.04m³) on 5days/week for 7 months and were simultaneously given low protein (30% of normal) diet. Following a total of 7 months exposure to cigarette smoke without low protein nutrition, tidal volume (VT), respiratory frequency (f) and minutes ventilation (\dot{V}_E) were measured by precision whole-body plethysmograph in unretained-awake condition.

The body weight gain was inhibited in cigarette-smoke exposed with low protein group. In morphological studies, cigarette smoke exposed mice showed an almost normal appearance of pulmonary and bronchioar structures. However, VT was significantly increased by smoking especially the low protein group.

The results suggest the low protein ingestion facilitates cigarette smoke induced ventilatory stimulation without large morphological changes in broncho-pulmonary architecture.

1) 東京女子医大衛生学・公衆衛生学 I

2) 千葉大学医学部第2生理学

はじめに

体重の低下が生体防御反応等の低下を引き起こすことが知られており^{1) 2)}、健康障害因子として生体の恒常性維持においても特に重要と考えられる。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者のなかで特に肺気腫を伴う慢性気管支炎患者が一般に痩せ形で低体重であることが指摘され、疫学調査でも患者の約3分の1から半数に体重減少があることが報告されている³⁾。しかしながらその病態生理との関連で研究が本格化したのはごく最近のことである。また肺気腫患者の多くは、長期間にわたる喫煙習慣を有しており、肺気腫の成因と進展が喫煙、さらに低体重と関連していることが推測される。こうした知見からベッドサイドでは、高カロリー栄養治療も試みられているが、その説明は十分とはいえない。これまで喫煙影響あるいはそれに関わる呼吸器疾患に関する基礎的研究は、病理組織学的・生化学的検討が中心であり呼吸機能からの詳細な検討はほとんど行われていない。そこで今回は、長期喫煙影響と栄養状態の関連性を明らかにするために、喫煙と低蛋白が体重と呼吸パターンに及ぼす影響について検討した。

対象と方法

4週齢BDF1雌性マウス(日本クレア)を購入し1週間予備飼育した後、5週齢より喫煙暴露を開始した。喫煙暴露実験開始直前にマウスをCN群(n=4):清浄空気・普通栄養CL群(n=4):清浄空気・低蛋白栄養SN群(n=4):喫煙・普通栄養SL群(n=4):喫煙・低蛋白栄養に無作為にグループ分けを行った。マウスは1kg当たり3200kcalに調整された飼料で飼育し、低蛋白群は蛋白成分のみ普通食の30%に調整した。蛋白はミルクカゼインで与え、飲水は自由摂取とした。

喫煙暴露群は、週5日間、6本の両切りタバコ(タール28mg/本,ニコチン2.7mg/本)を1日30分間0.04m³の暴露チャンバー内で7ヶ月間吸入させた。暴露チャンバー内のCO, CO₂, NO, NO₂, O₂はそれぞれ、<0.1%, <0.86±0.08%, <0.1%, <0.1%, 19-19.5%であり、ニコチン濃度は平均3-4ppmであった。

マウスの呼吸パターンは、whole-body pletysmograph(プラスチックチャンバー380ml)を用いて、無麻酔、無拘束で一回換気量(V_T)、呼吸数(f)、分時換気量(Ṁ_E)を測定した。呼吸流速はチャンバー内の

圧変化を圧トランスデューサー(TP603T, 日本光電)で測定し、呼吸アンプ(AR601G, 日本光電)を介して記録し計算した。V_Tの測定ならびに計算式はBartlettとTenney⁴⁾, Pappenheimerら⁵⁾の方法に準じて行い、BTPSで表記した。

$$V_T = V_{cal} \times \frac{\Delta P}{\Delta P_{cal}} \times \frac{1}{1 - \left\{ \frac{(PB - P_{wc})}{(PB - P_{wc})} \times \frac{T_c}{T_b} \right\}}$$

ΔPは呼吸周期ごとの圧変化、ΔP_{cal}はキャリブレーションガス注入による圧変化、PBは気圧、T_{wb}は肺における水蒸気圧、P_{wc}はチャンバー内の水蒸気圧、T_cはチャンバー内の絶対温度、T_bは肺温(絶対温度)を示す。肺温としてマウスの直腸温を呼吸測定直後に測定し計算に用いた。

実験は、日本生理学会のGuiding Principles for the Care and Use of Animal in the Field of physiological Sciencesに従った。

実験成績は、ANOVA解析し、p値が0.05以下を有意差有りとした。また結果は、平均±標準偏差で表した。

結 果

図1に、マウスの平均体重を示した。CN群の平均体重30.8±7.8gに対し、SN群は27.9±4.9gであり喫煙の影響で約3gの平均体重の減少が観察された。また低蛋白食群のCL、SL群はそれぞれ23.9±0.5g, 23.7±0.6gとCN群に比し低体重で、喫煙が加わることでさらに体重増加が抑制される傾向を示した。

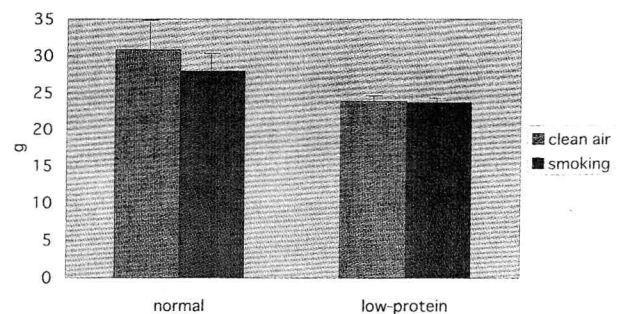


図1 body Weight

呼吸パターンの変化についてみると、マウス体重100g当たりの一回換気量は、CN群0.389±0.110ml/min/100gに対し、SN群は0.485±0.093ml/min/100gと増加し喫煙による呼吸刺激効果が認められた。さらに低蛋白食を与えたCL群のV_Tは0.751±0.010ml/

min/100gとCN群に比べ有意な増加を示した。SL群は 0.770 ± 0.222 ml/min/100gでCN群に比べ約2倍に増加し、喫煙に低蛋白が加わることで明らかな呼吸刺激効果を認めた。(図2)

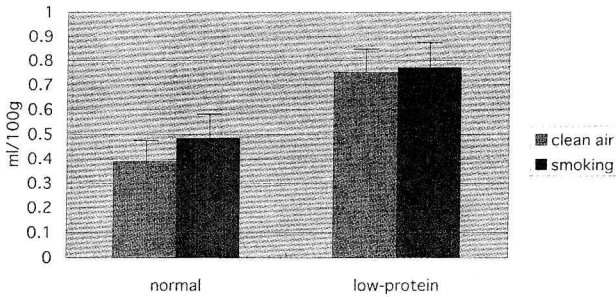


図2 Tidal volume

一方呼吸数はCN群 214 ± 19 breaths/minに対して、SL群は 250 ± 18 breaths/minと増加傾向を示したものの有意な変化は認められなかった。(図3)

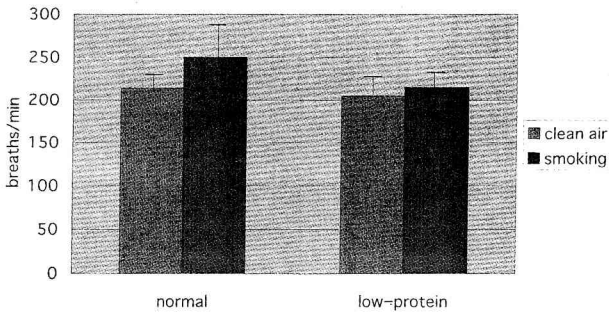


図3 Frequency of respiration

分時換気量は、CN群 153 ± 22 ml/min/100gに比べCL、SN、SL群で V_T の増加に伴う換気量増加が認められた。 \dot{V}_E の増加はSL群が 172 ± 91 ml/min/100gで最も大きかった。(図4)

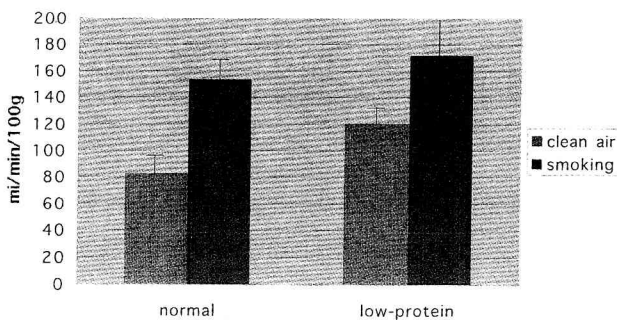


図4 Minute ventilation

なお、グルタルール固定した肺組織の光学顕微鏡的観察では、全ての動物の肺構築に明記すべき異常所見は認めなかった。

考 察

喫煙が体重増加を抑制することは一般的に知られており、喫煙の抗肥満機序として、食物摂取量、代謝、エネルギー消費、味覚の変化、脂肪組織中のlipoprotein lipase活性の上昇、ホルモンや神経調節物質の変動等が報告されているが⁶⁾、その解明が十分にされているとは言えない。われわれのグループはほぼ同一の条件下で、ラットが喫煙吸入開始後3-4週日より体重当たりの飼料摂取量の低下に伴わない体重抑制効果があることをすでに報告し、この体重増加抑制がタバコフィルターの有無とも関係がなく、体重に対するタバコ煙の影響がフィルターで除去されない物質の関与する可能性を示した⁷⁾。また喫煙群の総protein量の有意な低下にもかかわらず、albumin値に差を見なかったことから、喫煙に伴う体重増加の抑制が血漿蛋白合成に必要なアミノ酸素材の供給に支障を来したのではなく、肝臓あるいはその他の組織にアミノ酸として取り込まれた後の蛋白合成、分解の過程に喫煙が関与しているものと判断され、喫煙により肺気腫の成因の一つと考えられるprotease-antiprotease不均衡が引き起こされている可能性があるものと考えられた。

Greenら⁸⁾は低体重の肺気腫患者を対象に検討し、基礎代謝量の増加、脂質酸化・蛋白酸化の上昇、蛋白由来エネルギー蓄積の低下を報告している。今回の結果より、喫煙群・低蛋白群で呼吸刺激効果が確認されたことから、呼吸量の増加に伴う基礎代謝量の増大が体重増加を抑制する可能性も否定できない。また喫煙群のマウスが呼吸数を増加させる傾向を示したことから、タバコ煙が気道上皮細胞間に存在するirritant receptorを刺激し、迷走神経を介した呼吸刺激を引き起こしたものと考えられる⁹⁾。しかしながら、今回の結果は喫煙の影響が呼吸数に対する刺激よりもむしろ V_T を増加させる効果が大きかったことから、irritant receptorを介する呼吸刺激効果は存在するが、それよりも肺胞に何らかの変化が生じた結果、 V_T の増加を引き起こしたものと考えられる。さらに低蛋白食のCL、SL群が普通食のCN、SN群に比較していずれも V_T の増加をみたことから、低蛋白が喫煙の呼吸刺激をさらに増大させたことは明らかである。低蛋白食が肺表面のサーファクタントの減少や肺胞細胞の

減少を引き起こすことも報告されており¹⁰⁾、今回の呼吸刺激効果の成因が肺胞細胞にあるものと考えられる。Aroraら¹¹⁾は体重減少により呼吸筋の強さ、耐久性の低下、横隔膜サイズの減少等を引き起こすことを報告している。喫煙による体重減少が肺機能の低下を招来している可能性がある。またアミノ酸あるいは蛋白質が呼吸中枢に直接作用して呼吸反応を変化させる可能性も示唆されており¹²⁾、呼吸と蛋白質の関与についてはさらに検討が必要と考えられる。米国NIH-IPPB Trialの予後調査において体重減少と肺気腫等の閉塞性換気障害とは独立した予後決定因子であるとの報告がなされた¹³⁾。またCOPD患者の予後調査において%標準体重(%IBW:ideal body weight基準値に対する百分率)が90%未満群は90%以上群に比べて有意に予後不良であるとの報告もある¹⁴⁾。栄養状態が細胞免疫能などの生体防御機構と密接に関連しているという諸研究が示唆するように、感染防止と言う観点からも栄養状態と体重減少については見直されるべきかもしれない。これらの事実は低体重が単に呼吸不全等を引き起こす重要な因子であることを示すとともに、呼吸器疾患における栄養管理の重要性を認識する必要性を求めるものであると考える。

結 語

マウスに7ヶ月間、一日6本、週5日間喫煙させた。同時に飼料中の蛋白成分を低下させ、喫煙と低蛋白が、体重増加と呼吸パターンに及ぼす変化について検討し、喫煙と肺気腫との関連性について考察した。

1. 喫煙群と低蛋白群は対照群に比較し、体重増加が抑制される傾向がみられ、喫煙と低蛋白両者の存在はその効果を増強した。
2. 光学顕微鏡的には明らかな肺構築の変化は認められなかったが、喫煙により特に一回換気量の増加に伴う分時換気量の増加を認めた。喫煙と低蛋白両者の存在は呼吸刺激効果を増強した。

文 献

- 1) Chandra RK: Nutrition, Immunity and infection. *Lancet* 1. 688-691. 1983
- 2) Martin TR, Altman LC, Alrans OF: The effects of severe protein-calorie malnutrition on ant-bacterial defense mechanism in the rat lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128. 1013-1019. 1983.
- 3) 米田尚弘、吉川雅則、夫彰啓、成田亘啓: 慢性閉塞性疾患: 診断と治療の進歩: 栄養管理の意義 日内会誌84 (4), 750-755. 1995
- 4) Bartlett DJ, Tenney SM: Control of breathing in experimental anemia. *Respir Physiol.* 10. 384-395. 1970.
- 5) Pappenheimer JR: Sleep and respiration of rat during hypoxia. *J. Physiol (Lond)* 266. 191-207. 1977.
- 6) Rigotti, NA: Cigarette smoking and body weight. 320. 931-933. 1989.
- 7) 石原陽子、香川順 喫煙と栄養状態-長期喫煙ラットにおける体重増加抑制と栄養摂取、日本臨床生理学会誌 24 (4) 235-243. 1994.
- 8) Green JH, Muers MF: The thematic effect of food in underweight patients with emphysematous chronic obstruction pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 4. 813-819. 1991.
- 9) Maruyama R, Kyono H, Ishihara Y, Serita F, Kagawa J, Fukuda Y.: Comparison of respiratory changes in adult and aged rats exposed nickel chloride aerosol as an athematic animal model. *Occupational Asthma: In and out of the workplace.* National Institute for Occupational Safety and Health ed. 6. 1998.
- 10) Arora NS, Rochester DF: Respiratory muscle strength and maximal voluntary emphysema. *J. Am. Respir. Dis.* 126 25-28. 1982.
- 11) Arora NS, Rochester DF: Effects of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness and area. *J. Appl. Physiol.* 52. 64-70. 1982.
- 12) Zwillich CW, Sahn SA, Weil. JV: effects of hypermetabolism upon respiratory gas exchange in normal man. *J. Clin. Invest.* 66. 900-906. 1977.
- 13) Wilson DO, Roger RM: Body weight in chronic obstruction pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139. 1435-1440. 1989.
- 14) 夫彰啓: 慢性閉塞性肺疾患の予後因子としての体重呼吸 12. 216-219. 1993.