

閉塞性肺疾患と栄養：喫煙による呼吸パターン変化におよぼす蛋白摂取の影響

丸山良子、竹本由香里、高橋方子、石原陽子*

宮城大学看護学部

キーワード

喫煙、COPD、蛋白栄養、呼吸パターン

smoking, COPD, protein nutrition, respiratory pattern

要 旨

これまでに肺気腫の成因と進展に対する栄養状態について検討し、低蛋白食がマウス肺に及ぼす喫煙影響を憎悪させ、肺組織に顕著な変化をもたらさないものの、長期喫煙による呼吸刺激作用をさらに増加させることを報告した。今回は長期喫煙マウスの呼吸パターンと肺構築に及ぼす低蛋白と高蛋白食の影響について検討した。平均体重は普通食、低蛋白、高蛋白群のいずれも喫煙による体重増加抑制を示した。肺重量とヒドロキシプロリンの減少は低蛋白・喫煙群が顕著であった。呼吸パターンについては低蛋白で呼吸数の増加が見られた。以上より低蛋白は長期喫煙マウスに生じる肺コラーゲン量の減少を増強させ、これらが呼吸刺激作用を増強させたものと考えられる。高蛋白は喫煙による呼吸刺激効果、肺構築変化に抵抗性を示すことが示唆された。

Nutritional Status and Chronic Obstructive Pulmonary Disease:
Long Term Effect of Cigarette Smoke-Induced Respiratory Changes with High Protein Nutrition.

Ryoko Maruyama, Yukari Takemoto, Masako Takahashi, Yoko Ishihara

Miyagi University School of Nursing

Abstract

Previous studies have demonstrated that low protein facilitates cigarette smoke induced ventilatory stimulation without morphological changes in broncho-pulmonary architecture. The present study was long term effect of cigarette smoking with high protein nutrition on physiological function of respiratory system, we examined ventilatory parameters of mice exposed to cigarette smoke and fed with high protein diet using whole-body plethysmograph.

BDF1 (female, 5weeks old) mice were exposed to non filter cigarette smoke in exposing chamber (0.04m^3) on 5 days/week for 7 months were simultaneously given normal diet. Following a total 7 months exposure to cigarette smoke with without high protein nutrition. Tidal volume (V_T), respiratory frequency (f) and minute ventilation (\dot{V}_E) were measured by precision whole-body plethysmograph in unrestrained-awake condition. Control mice were inhaled clean air and were fed by normal diet.

The body weight gain was inhibited in cigarette smoke exposed with high protein group. Furthermore, f and \dot{V}_E were increased by smoking in the high protein nutrition. However, respiratory stimulation was suppressed by the high protein ingestion.

We suggest that high protein nutrition inhibited cigarette smoke induced ventilatory changes.

* 東京女子医科大学衛生学、公衆衛生学

はじめに

慢性呼吸不全患者に「やせ」型の体格が認められることは、19世紀末から知られていたが、臨床的には末期の避けがたい症状のひとつと考えられていた。1960年代に慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の体重減少と臨床経過が報告されたが、注目されることはなかった。近年、ようやく体重減少と関連した呼吸器障害などの対策として栄養に関心がもたれ始めたが、その解明が十分になされているとは言えない。疫学調査においてもCOPD患者の中でも特に肺気腫を伴う慢性気管支炎患者の3分の1に体重減少があることが報告されている。¹⁾ 肺気腫患者の多くは、長期間の喫煙習慣を有しており肺気腫患者の病態の進展が喫煙、さらに低体重と関連している可能性がある。

われわれはこれまでに肺気腫の成因と進展に栄養摂取がどのような影響をおよぼすのかを解明するために、肺気腫のモデルとして長期喫煙マウスに対して栄養成分を変えて病態の進展等を検討した結果、低蛋白食が低ビタミンや低脂肪食に比べて、マウス肺におよぼす喫煙影響を憎悪させ、肺組織に顕著な変化をもたらさないものの、長期喫煙による呼吸刺激作用をさらに増強させることを見いだした。²⁾³⁾

今回は長期喫煙マウスの呼吸パターンと肺構築変化におよぼす低蛋白と高蛋白食について比較検討した。

対象と方法

4週令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週令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C群：普通栄養・清浄空気、CS群：普通栄養・喫煙暴露、L群：低蛋白栄養・清浄空気、LS群：低蛋白栄養・喫煙暴露、H群：高蛋白栄養・清浄空気、HS群：高蛋白栄養・喫煙暴露に無作為に一群8匹の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、低蛋白は蛋白成分のみ普通食の30%に、高蛋白食は200%に調整した。蛋白質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）を一日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3-4ppmであった。

マウスの呼吸パターンは、Whole-body plethysmograph（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（ \dot{V}_E ）を測定した。

呼吸流速はチャンバー内の圧変化をトランスデューサ（TP603T、日本光電）を介して記録し、計算を行った。V_Tの測定ならびに計算式はBartlettとTenny,⁴⁾ Pappenheimer⁵⁾らの方法に準じて行い、BTPSで表記した。

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

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。

暴露終了3時間後に屠殺し、肺重量の測定、さらに6規定の塩酸で加水分解した後、肺コラーゲン量を示すヒドロキシプロリン（HOP）を液体クロマトグラフィーで測定した。

実験は、日本生理学会のGuiding Principal 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<0.05を有意差ありとした。また結果は、いずれも平均±標準偏差で示した。

結 果

図1に屠殺時のマウスの平均体重を示した。C群が37.4±0.5gに対してCS群は32.2±2.0gで喫煙による明らかな体重増加抑制が認められた。低蛋白食のL群33.6±2.9gとLS群30.6±1.4g、高蛋白食H群39.0±1.6gとHS群34.5±1.9gも同様に喫煙群が清浄空気群に比べ3-5gの明らかな体重増加抑制があった。

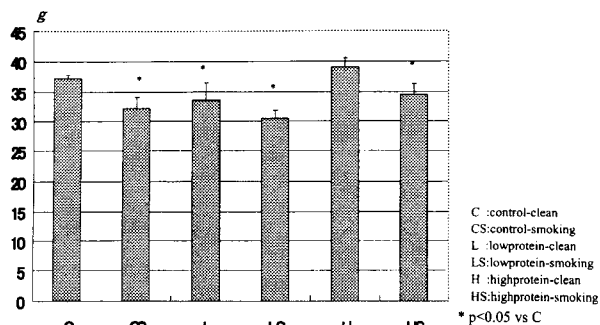


図1 Body Weight

肺重量 (wet lung) の減少は低蛋白で喫煙暴露のLS群が他群に比べて明らかなで、喫煙の影響を最も顕著に受けた。それに対して高蛋白は喫煙による肺重量の減少を認めなかった。(図2)

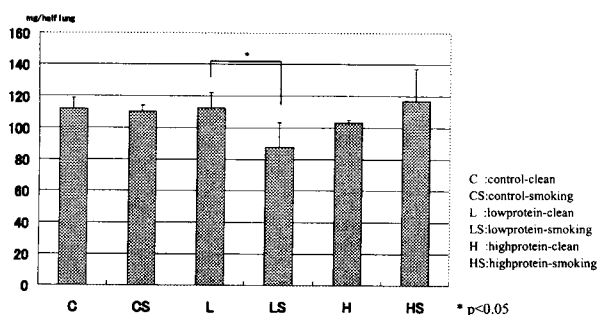


図2 Lung Weight

肺コラーゲンの指標であるHDPは、LS群が $172 \pm 20.4 \mu\text{g}$ でL群の $197.7 \pm 18.8 \mu\text{g}$ に比べ明らかな減少を示した。一方、普通食と高蛋白食群では喫煙による肺重量の明らかな減少は見られなかった。(図3)

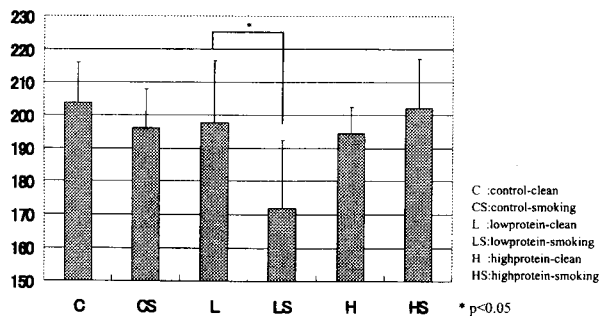


図3 HOP

呼吸パターンについてみると、マウス体重100 gあたりの \dot{V}_T は、C群 $0.632 \pm 0.05 \text{ ml}/100 \text{ g}$ に対してCS

群は $0.708 \pm 0.09 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 、H群は $0.614 \pm 0.07 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 、HS群 $0.676 \pm 0.08 \text{ ml}/100 \text{ g}$ といずれも喫煙による刺激効果があることが観察された。 \dot{V}_E はC群 $182.8 \pm 23.0 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ に対して、CS群 $226.5 \pm 70.3 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ と増加した。L群とLS群は $196 \pm 35 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ が $211.1 \pm 15.3 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、H群とHS群は $190 \pm 28.5 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ が $223.2 \pm 23.6 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ といずれも喫煙によりわずかに増加した。低蛋白食の喫煙群が清浄空気群に比べ明らかな呼吸数の増加が認められたが、高蛋白食では喫煙による呼吸数増加に有意差はなかった。(図4)

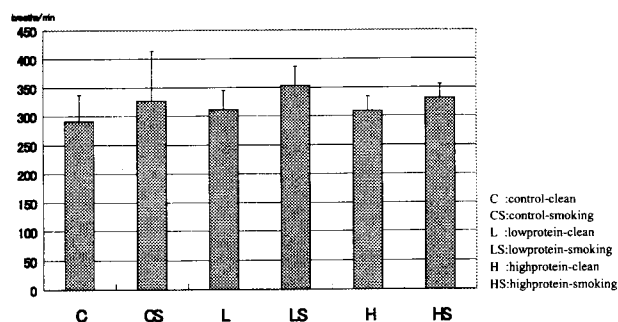


図4 呼吸数

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、脂肪組織中のリポ蛋白リパーゼ活性の上昇、さらにホルモンや神経調節物質の変動などがその理由として報告されているが⁶⁾その解明が十分に行われているとは言えない。われわれはこれまでに今回とほぼ同一の条件下で、ラットを用いて実験を行った結果から、ラットの喫煙暴露開始後4週目より体重当たりの飼料摂取量の低下を伴わない体重抑制が生じることを報告し、この体重抑制効果はタバコフィルターの有無とも関係が無く、体重に対する効果はフィルターで除去することのできない物質の関与する可能性があることを示唆した。²⁾ また、喫煙群の総蛋白量が有意に低下するにもかかわらず、アルブミン値に有意差が認められないことから、喫煙に伴う体重増加抑制は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可能性を示唆するものと考えられる。喫煙による肺気腫の成因にひとつとして protease-antiprotease 不均衡が引き起こされていることが予想される。また今回の結果から、肺重量の減少は低蛋白、喫煙群が最も顕著で、少なくとも高蛋白栄養によりこの肺重量の減少を防ぐことができる可能性が見いだされたものと考えられる。肺コラーゲンの指標であるHOP量は低蛋白・喫煙群で明らかに低下したが、肺重量の減少が起こったことからおそらく肺間質細胞数の減少により引き起こされたものであると思われる。

低体重の肺気腫患者を対象にしたこれまでの研究から、これらの患者は基礎代謝の増加、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が生じていることが予想されている。⁷⁾ 今回の結果より、いずれの栄養状態においても長期喫煙の呼吸パターンへの影響として呼吸刺激作用が認められたことより、呼吸量の増加に伴う基礎代謝量の増大が体重抑制を増強させている可能性もある。いずれの栄養状態においても喫煙群で呼吸数を増加させる傾向を示したことは、タバコ煙に含まれる物質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作用の結果とも考えられる。⁸⁾ さらに高蛋白栄養においても喫煙群の一回換気量が増加する傾向があり、また低蛋白栄養で喫煙群の一回換気量を減少させたのは、低蛋白食の肺間質細胞数の低下など肺胞域での変化が生じた結果かもしれない。低蛋白食が肺表面のサーファクタントの減少や肺細胞数減少を引き起こすことも報告されており、⁹⁾ 今回の呼吸刺激効果も肺胞細胞数を反映した可能性はある。また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も考えられている。喫煙による体重減少が肺機能の低下を将来していることが示唆される。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ことも考えられておりさらに検討が必要である。

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因子であることが報告された。¹⁰⁾ またCOPD患者の予後調査において%標準体重(%IBM: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。¹¹⁾ 体重の低下が生体防御反応の低下を引き起こし、健康障害因子として生体の恒常性維持においても重要な役割を果たしていることは言うまでもない。

COPDは急性憎悪を繰り返しながら、しだいに呼吸機能が低下し、同時に体重や栄養状態の悪化を伴う場合が多い。また逆に栄養状態悪化が急性憎悪の一要因となる。臨床的にも急性憎悪例で血清アルブミン値、トランスフェリン値など内臓蛋白の低下を示すことが知られており、低蛋白が急性憎悪に関連していることは今回のわれわれの結果で低蛋白群が喫煙の影響を受けやすく、さらに肺の間質細胞数が減少している可能性があること一致している。

COPD患者は、安静時のみならず換気量増加に伴う O_2 costが増大しているため、運動、食事、日常活動によってもエネルギー消費が高まり、エネルギー消費に見合ったエネルギー供給がない場合には低体重が起きるものと考えられる。低蛋白・喫煙群において呼吸数の増加がみられたが、これはエネルギー消費の増加につながる可能性もあり呼吸パターンの変化が低体重を増強する可能性を示す結果とも考えられた。

これらの事実は、低体重が単に呼吸不全を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ことの必要性を求めるものである。

オランダでのCOPD患者に行なわれた大規模な調査では、flavonoids摂取の必要性などが指摘されており、¹²⁾ 今後呼吸器疾患における栄養摂取のあり方が検討されるものと考えられる。

この研究の一部は2001年第22回ICN大会(デンマーク)において発表したものである。

文 献

- 1) 米田尚弘、吉川雅則、夫彰啓、塚口勝彦、竹中英昭、成田亘啓 呼吸不全の治療、栄養管理、日本内科学会誌 88(1) 94-99. 1999
- 2) 石原陽子、香川順 喫煙と栄養障害—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
- 3) 丸山良子、吾妻知美、高橋方子、石原陽子、福

- 田康一郎 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 宮城大学看護学部紀要 2(1)36-39 1999
- 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. (London)* 2 66. 191-207. 1977.
- 6) Rigotti. NA: Cigarette smoking and body weight. 320. 931-933. 1989
- 7) 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.
- 8) Maruyama R. Kyono H. Ishihara Y. Serita F. Kagawa J. Fukuda Y.: Comparison of respiratory changes in adult and aged rat exposed nickel chloride aerosol as an athematic animal model. *Occupational Athema: In and out of the workplace.* National Institute for Occupational Safety and Health.ed. 6 1998.
- 9) Arora NS, Rochester DF: Respiratory muscle strength and maximal voluntary emphysema. *J. Appl. Physiol.* 52. 64-70. 1982.
- 10) Wilson DO, Roger RM: Body weight in chronic obstruction pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139. 1435-1440. 1989.
- 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) Tabak. C, Arts. Ilja. CW, Smit. H.A. Hederik. D, Kromhout D.: Chronic obstructive pulmonary disease and intake Catechins, Flavonol, and Flavones. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 64(1) 2001.