

◎原 著

気管支喘息に対する食事療法。N-3系脂肪酸（エゴマ油）によるロイコトリエン産生抑制

芦田 耕三, 光延 文裕, 御船 尚志, 保崎 泰弘, 柘野 浩史,
岡本 誠, 岩垣 尚史, 谷崎 勝朗, 辻 孝夫¹⁾, 山本 純子²⁾,
沖田美佐子³⁾

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

¹⁾同医学部第一内科

²⁾中国短期大学生生活学科

³⁾岡山県立大学保健福祉学部栄養学科

要約：N-3系脂肪酸の気管支喘息に対する有用性が示唆されているが、その評価は定まっていない。今回、5人の気管支喘息患者に対しN-3系脂肪酸であるαリノレン酸を豊富に含有するエゴマ油を用いた食事療法を行い、臨床症状、ピークフロー値、末梢白血球からのロイコトリエン産生能、血漿リン脂質中の脂肪酸組成につき検討を行った。

2週間の食事療法の前後でピークフロー値は有意な改善を示し ($p < 0.05$)、カルシウムイオノファー刺激によるロイコトリエン (LT) 産生能は治療前後でLTB4が77.6ng/ 5×10^6 cellsから41.6ng/ 5×10^6 cells ($p < 0.05$) に、LTC4は64.0ng/ 5×10^6 cellsから38.8ng/ 5×10^6 cells ($p < 0.05$) とともに有意な改善を認めた。また血漿リン脂質中のN-3系脂肪酸 (αリノレン酸, エイコサペンタエン酸, ドコサヘキサエン酸) も有意な上昇を認めた。

以上よりN-3系脂肪酸 (エゴマ油) を用いた食事療法の有用性が示唆された。

索引用語：シソ油, 気管支喘息, ロイコトリエンB4, ロイコトリエンC4, 脂肪酸

Key words : perilla seed oil, bronchial asthma, LTB4, LTC4, fatty acids.

目 的

内科領域における慢性疾患に対しては、薬物療法、理学療法、運動療法とともに食事療法が重要な治療法の1つと考えられている。特に、今後高齢化社会を迎えて、食事療法の重要性はさらに増すものと考えられる。そして、疾患の病態解明がすすめば、それに対応して食事療法も同時に改良が加えられてきている。しかしながら、気管支喘息に対する食事療法の試みはほとんどなく、またその成績に対しても一定の評価はなされていない¹⁻³⁾。

い¹⁻³⁾。

気管支喘息は、近年気道の炎症性疾患と理解されており、種々の炎症細胞およびそこから遊離される化学伝達物質やサイトカインなどの発症病態への関与が徐々に明らかにされつつある。そして、発作時病態に対する治療としては、ヒスタミンやロイコトリエンなどの気管支攣縮性化学伝達物質の作用の抑制が注目されている。

本論文では、n-3系脂肪酸を中心とした食事療法を試み、ロイコトリエンB4 (LTB4), C4 (LTC4) などのアラキドン酸代謝産物に対する影

響を検討した。

対象および方法

対象は、当院へ入院中の気管支喘息5例（平均年齢60.2才，平均血清IgE値70.4 IU/ml）である。入院後喘息発作が比較的安定し，薬物療法の変更を必要としない時期を選んで，2週間の食事療法を行い，臨床症状，朝，夕のピークフロー値の観察を行うとともに，食事療法前後で白血球によるロイコトリエンB4，C4産生，血中脂肪酸濃度を測定した。

食事療法としては，他の植物油を使用する代わりに，毎日15gのエゴマ油（ α -リノレン酸）を，サラダドレッシングまたはマヨネーズとして摂取してもらい，その他の食事は全例同じとした。

白血球分離用遠心器¹⁾により白血球を分離し，その白血球浮遊液（ 5×10^6 /ml）に，Caionophore A23187（ $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）を添加し，37°C，15分間incubateした後，4°Cで，300g，10分間遠心し，その上清中のLTB4，C4濃度を測定した。なお，ロイコトリエン濃度は，HPLCにより測定した⁵⁾。血中脂肪酸については，N-6系脂肪酸としてリノール酸，アラキドン酸を，またN-3系脂肪酸として α -リノレン酸，エイコサペンタエン酸，ドコサヘキサエン酸濃度を，食事療法前後で比較検討した。血中脂肪酸濃度は，ガスクロマトグラフにより測定した⁶⁾。

結 果

臨床的観察では，2週間の食事療法により，5例中3例に明らかな症状の改善が見られた。

また，治療中のピークフロー（PEF）の観察では，朝，夕のピークフロー値とも食事療法により増加傾向を示し，平均ピークフロー値は，食事療法開始1週間後および2週間後いずれも開始時に比べ有意の増加（2週間後の増加率；朝15%，夕9%）を示した（図1）。

白血球によるロイコトリエン産生は，2週間のエゴマ油投与により抑制される傾向が見られた。すなわち，食事療法前の白血球（ 5×10^6 cells）によるLTB4産生は 77.6 ± 24.4 ngであり，2週間

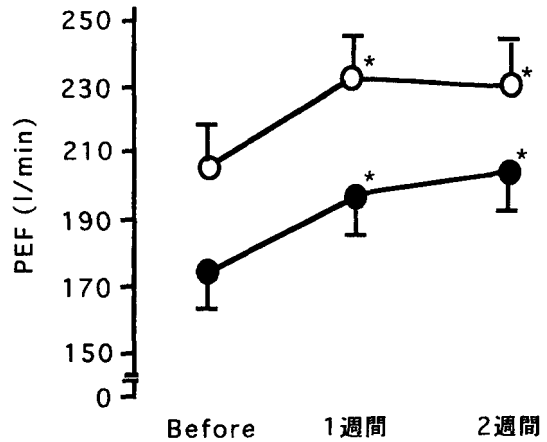


図1. エゴマ油投与後のMorning PEF (●)およびEvening PEF (○)の変化。* $p < 0.05$

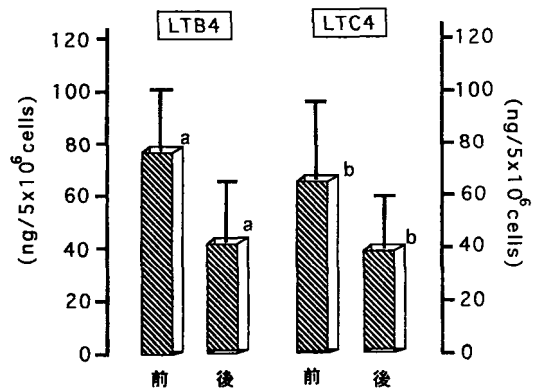


図2. エゴマ油投与と2週間後の白血球によるLTB4，LTC4産生能の抑制。a, b < 0.05

後には 41.6 ± 24.9 ngへと有意の抑制が見られた ($P < 0.05$)。同様に，LTC4産生は，食事療法前 64.0 ± 33.5 ngから療法後 38.8 ± 23.2 ngへと有意に抑制された ($P < 0.05$) (図2)。

食事療法前後の血中脂肪酸濃度では，n-6系脂肪酸であるリノール酸およびアラキドン酸は有意の変動は示さなかったが，n-3系脂肪酸の α -リノレン酸 (α -LNA) は 8.6 ± 5.9 nmol/mlから 46.0 ± 18.0 nmol/ml ($p < 0.001$)，エイコサペンタエン酸 (ERA) は 113 ± 15.5 nmol/mlから 145.0 ± 24.0 nmol/ml ($p < 0.02$)，ドコサヘキサエン酸 (DHA) は 285.0 ± 54.1 nmol/mlから 400 ± 45

nmol/ml ($p < 0.02$) へと、いずれの脂肪酸も食事療法により有意の増加傾向を示した。

考 察

気管支喘息の発作時病態に関与する主要な活性物質として、アラキドン酸代謝産物であるロイコトリエンB₄やC₄、トロンボキサンA₂などが注目されている。そして、これらの物質の作用を抑制する薬剤が、抗アレルギー薬として開発されてきている。しかしながら、これらの物質の産生を抑制する薬剤はなお見当たらないし、さらに薬剤ではなく、食事療法によりごく自然の生活のなかでその病態の改善がはかられることがより望ましいことは言うまでもない。

通常の植物油や獣肉などに多く含まれるn-6系脂肪酸とは異なり、エゴマ油や魚肉に多く含まれるn-3系脂肪酸は、心血管系疾患の病態改善に有用であると報告されている⁷⁾。すなわち、アラキドン酸からはロイコトリエンB₄やC₄などの“4シリーズ”、トロンボキサンA₂ (TxA₂)などの“2シリーズ”が産生されるが、n-3系脂肪酸はエイコサペンタエン酸を経て、ロイコトリエンの“5シリーズ”(LTB₅やLTC₅)やトロンボキサンの“3シリーズ”(TxA₃)などのより活性の少ない物質を競合的に産生する⁸⁾。実際、LTB₅やTxA₃などはほとんど活性が無い⁹⁾ため、その結果としてのLTB₄やTxA₂などの競合的な産生抑制が喘息の発作病態の改善に役立つものと考えられる。

EPA (3.2g) およびDHA (2.2g) を含有するMax-EPA製剤が、以上のような作用機序のもとに喘息の治療として有用であったとの報告が見られる²⁾。長期的に魚油を摂取した喘息患者では、有意な換気機能の改善が見られたとの報告なども散見される^{3, 10)}。しかしながら、喘息に対する食事療法については、なお明らかな方針は示されていないのが現状である。

本論文では、n-3系脂肪酸である α -リノレン酸を多く含むエゴマ油を、ドレッシングやマヨネーズとして喘息患者に用いた場合の臨床的有用

性について若干の検討を加えた。その結果、エゴマ油の摂取により、自、他覚症状や換気機能の改善、ロイコトリエン“4シリーズ”の産生抑制が見られることが明らかとなった。今後その量的問題や摂取期間など検討すべき課題は多いものの、喘息に対する食事療法の1指針になり得るのではないかと考えられる。

ま と め

エゴマ油摂取により、血中脂肪酸組成の変化、LTB₄やLTC₄産生の抑制などが観察され、気管支喘息に対するエゴマ油での食事療法の有用性が示唆された。

参考文献

1. Arm JP, et al.: Effect of dietary supplementation with fish oil on mild asthma. *Thorax* 43: 82-92, 1988.
2. Arm JP, et al.: The effect of dietary supplementation with fish oil on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 39: 1395-1400, 1989.
3. Dry J, Vincent D.: Effect of a fish diet on asthma: Results of a 1-year double blind study. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 98: 156-157, 1991.
4. Tanizaki Y, et al.: Release of heparinlike substance and histamine from basophilic leucocytes separated by counterflow centrifugation elutriation. *Jpn J Med.* 29: 356-361, 1990.
5. Tanizaki Y, et al.: Histamine and leukotriene C₄ levels in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in patients with bronchial asthma. *Jpn J Clin Immunol.* 116: 99-108, 1993.
6. Okita M, et al.: n-3 and n-6 fatty acid intake and serum phospholipid fatty acid composition in middle-aged women living in rural and urban areas in Okayama

- prefecture. *J Nutr Vitaminol.* 41 : 313-323, 1995.
7. Sanders TAN. : Marine oils ; Metabolic effects and role in human nutrition. *Proc Nutr Soc.* 52 : 457-472, 1993.
8. Ferretti A, et al. : Fish oil supplementation reduces excretion of 2, 3-dinor-oxo-PGF 1 a and 1-dehydro-thromboxane B 2 /2, 3-dinor-oxo-PGF 1 a excretion ratio in adult men. *J Neutr Biochem* 4 : 695-698, 1993.
9. Dahlen SE, Hedqvist MP, Hammmarstrom S. : Contractile activities of several cystein-containing leukotrienes in guinea pig lung strip. *Eur J Pharmacol.* 866 : 207-215, 1983.
10. Thien FC, Meheia-Huerta JM, Lee TH. : Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen-sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis.* 147 : 1138-1143, 1993.

Dietary supplementation in bronchial asthma. Suppression of the generation of leukotrienes by N-3 fatty acids.

Kozo Ashida, Fumihito Mitsunobu, Takashi Mifune, Yasuhiro Hosaki, Hirofumi Tsugeno, Makoto Okamoto, Naofumi Iwagaki, Yoshiro Tanizaki, Takao Tsuji¹⁾, Junko Yamamoto²⁾, Misako Okita³⁾.

Division of Medicine, Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School, First Department of Medicine, Okayama University Medical School¹⁾.

The Food and Nutritional Course, Chugoku Junior College²⁾.

Department of Nutritional Science, Faculty of Health and Welfare Science, Okayama Prefectural University³⁾.

Abstract. The therapeutic trials using N-3 fatty acids such as fish oil have been reported in patients with bronchial asthma, while its effect is still controversial. The effects of dietary supplementation with perilla seed oil rich in alpha-linolenic acid

(α -LNA), parent n-3 fatty acid, were studied in five patients with asthma. The symptoms of asthma and mean peak flow rates (PFR) both early in the morning and in the evening were improved 2 weeks after the dietary supplementation and the increases of peak flow rates were significant ($p < 0.05$). The generation of leukotriene B 4 (LB 4) by peripheral leukocytes stimulated with Ca ionophore A23187 was significantly suppressed from 77.6 ng/ 5×10^6 cells to 41.6 ng/ 5×10^6 cells by the supplementation ($P < 0.05$). The generation of leukotriene C 4 (LTC 4) by leukocytes was also significantly suppressed from 64.0 ng/ 5×10^6 cells to 38.8 ng/ 5×10^6 cells after the manipulation with perilla seed oil ($P < 0.05$). The concentration of N-3 fatty acids (such as α -LNA, eicosapentaenoic, and docosaheksaenoic acids) in plasma phospholipid increased significantly after the dietary supplementation ($P < 0.05$). These results suggest that dietary supplementation with perilla seed oil is beneficial for the treatment of asthma.

Key words : perilla seed oil, bronchial asthma, LTB 4, LTC 4, fatty acids.