

## ◎症 例

n-3系脂肪酸を強化した食事療法が  
有効と考えられた肺気腫の一例

栢野 浩史, 芦田 耕三, 光延 文裕, 御松 尚志, 岡本 誠,  
岩垣 尚史, 保崎 泰弘, 辻 孝夫<sup>1)</sup>, 谷崎 勝朗

岡山大学三朝分院内科

<sup>1)</sup>岡山大学第一内科

要旨：症例は67歳，男性。主訴は労作時呼吸困難。【第一回目入院】平成7年9月から12月まで入院し，薬物療法，複合温泉療法を行なった。自覚症状はやや改善がみられたが，呼吸機能検査所見の改善は得られなかった。【第二回目入院】平成8年8月から12月まで入院。n-3系脂肪酸強化食事療法も併用した。自覚症状および，呼吸機能検査上，FVC，FEV<sub>1.0</sub>，PEFなどに改善を認めた。

n-3系脂肪酸はアラキドン酸代謝を通してロイコトリエン合成に関与すると推定されるが，経過中に白血球のLTB<sub>4</sub>産生能の減少を認めた。この症例は肺気腫に対するn-3系脂肪酸強化食事療法の有用性が示唆され，病態を考える上でも興味深いと考えられたので報告する。

索引用語：肺気腫，n-3系脂肪酸，食事療法，ロイコトリエン合成

Key words：pulmonary emphysema，n-3 fatty acid，leukotriene，diet therapy

## はじめに

進行した慢性閉塞性呼吸器疾患（COPD）に対する治療法は，これまでに根本的なものは確立されていない。これまでに薬物療法<sup>1)</sup>，理学療法<sup>2), 3)</sup>や外科的治療法<sup>4)</sup>などがおこなわれているが，これらはいずれも対症療法であり，進行した症例ではその有効性は十分ではない。さらに，その副作用などの危険<sup>5-7)</sup>も考えると，これらの治療法以外の方法をさらに探究する必要があると考えられる。

今回我々は，肺気腫の症例に対してn-3系脂肪酸を強化した食事療法をおこない，約2ヶ月間という比較的短期間の中に，臨床症状，呼吸機能検査所見ともに速やかに改善を認め，同時に白血球のロイコトリエンB<sub>4</sub>産生能が著明に減少した一

例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：67歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：65歳時から労作時呼吸困難が出現したため近医受診。肺気腫と診断され加療を受けるも，症状は次第に憎悪し，当科を紹介受診。1996年9月に第一回入院となった。

喫煙歴：タバコ30本/日×46年間。飲酒歴：なし。  
入院時現症

身長157cm，体重42kg。血圧130/84mmHg。脈拍88/分，整。体温36.6℃。

皮膚にチアノーゼなく，結膜に貧血，黄疸なく，

頸静脈怒張なし。

呼吸音は全肺野で減弱。心雑音なし。

腹部は平坦、軟。四肢に異常なし。

入院時血液生化学検査 (Table 1) では特に異常を認めず、IgE(RIST) は  $139.4 \text{ IU/ml}$ 、IgE (RAST) はハウスダスト、コナヒョウヒダニ、ヤケヒョウヒダニ、カンジダ、ゴキブリなどでいずれも陰性であった。

Table 1. Laboratory data on first admission

Hematology		IgE(RAST)	House dust (-)
WBC	7700 /mm <sup>3</sup>		Tick (-)
Seg	29 %		Candida (-)
Stab	24 %		
Lym	33 %		
Mo	11 %		
Eo	3 %		
Ba	1 %		
RBC	$545 \times 10^4/\text{mm}^3$		
Hb	16.4 g/dl		
Hct	49.5 %		
PLT	$29.0 \times 10^4/\text{mm}^3$		
		Blood chemistry	
		T-CHO	190 IU/L
		TP	6.7 mg/dl
		AST	24 IU/L
		ALT	5 IU/L
		ALP	74 IU/L
		BUN	15.6 mg/dl
		Cr	1.0 mg/dl
		Arterial blood gas(room air)	
		pH	7.40
		PO <sub>2</sub>	75.0 mmHg
		PCO <sub>2</sub>	39.0 mmHg
		HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.7 mEq/L
		BE	-0.2
		SaO <sub>2</sub>	94.9 %
Serology			
CRP	0.1 mg/dl		
ESR	3 mm/h		
IgG	1036 mg/dl		
IgA	197 mg/dl		
IgM	60 mg/dl		
IgE	139.4 IU/ml		

RAST: radioallergosorben test

胸部単純X線写真 (Figure 1) には肺野の透過性の亢進、横隔膜の平低化、(肺紋理の減少)などを認めた。また副鼻腔はCT上、異常を認めなかった。

入院時呼吸機能 (Table 2) では、一秒率は低下し閉塞性障害を強く認めた。特に $\dot{V}_{25}$ の低下などの末梢気道の閉塞所見を強く認めた。動脈血液ガス分析では酸素分圧の低下を認めた。

入院後、約2ヶ月間の薬物療法、温泉プールを用いた理学療法などをおこなった。自覚症状はやや改善したが、退院時に呼吸機能の改善は得られなかった (Table 2)。

退院後、近医にて加療を継続したが、自覚症状が再び憎悪傾向が認められたため、再び当科を紹介され、1997年8月に第2回入院となった。

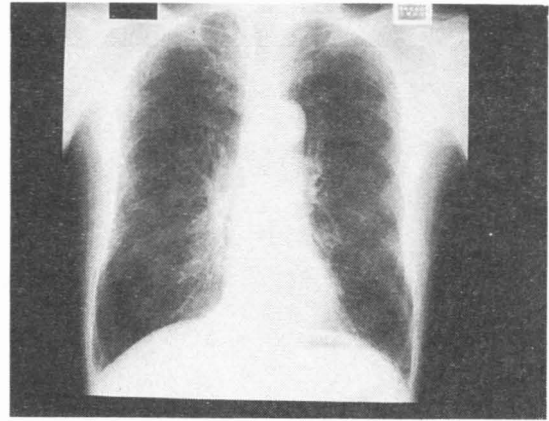


Figure 1. Chest radiograph on admission showing a hyperlucent lung and descent of the diaphragm

Table 2. Pulmonary function tests on first admission

		on admission	at discharge
FVC	L	2.32	2.30
%FVC	%	73.4	72.8
FEV <sub>1</sub>	L	0.82	0.72
FEV <sub>1</sub> /FVC	%	37.6	31.3
MMF	L/S (%)	0.32 (10.6)	0.30 (9.9)
PEFR	L/S (%)	2.86 (38.1)	2.89 (38.5)
$\dot{V}_{50}$	L/S (%)	0.35 (8.0)	0.34 (7.7)
$\dot{V}_{25}$	L/S (%)	0.19 (13.4)	0.17 (12.0)
$\dot{V}_{25}/\text{HT}$	L/S/M	0.18	0.11
PEF	L/M	210	200

MMF: maximal midexpiratory flow

PEFR: peak expiratory flow rate

PEF: peak expiratory flow

HT: height

第2回入院時の血液生化学検査所見は前回と同様、特記事項を認めなかった。入院時呼吸機能検査 (Table 3) 上は、前回入院時と同様に、末梢気道の閉塞所見を認め、動脈血液ガス分析では酸素分圧の低下を認めた。

また、 $\beta$ 刺激剤吸入の前後では一秒率、ピークフローともに改善率は15%未満であった。

胸部CT (Figure 2-a) では、全肺野に気腫性変化を認めた。また、high-resolution com-

puted tomography (HRCT) にて、CT値-950以下をLow attenuation area (LAA) と定義した場合、肺野の大きな気管支、血管を除いた部分にLAAが占める割合は、大動脈弓部レベルで72.6% (Figure 2-b)、気管分岐部レベルで67.5%、横隔膜上2 cmレベルで49.3%であった。これは進行した肺気腫であることを示唆する所見と考えられた。

入院後約1.5ヶ月間にわたり薬物療法、温泉プールを用いた理学療法などをおこなったのちに、約2ヶ月間のn-3系脂肪酸を強化した食事療法を追加した。この食事療法では、動物性脂肪をできるだけ控えたうえで、食事成分に $\alpha$ リノレン酸が豊富に含有されているエゴマ油を約15g/日追加した。 $(\alpha$ リノレン酸としては約8g/日含有)

食事療法の経過中に、起床時のピークフロー値は一週間の平均値で190から290(L/M)へと上昇を認め、夕方のピークフロー値も同様に上昇した。また、食事療法の前後で、患者末梢血白血球にカルシウムイオンファーストで刺激して測定したロイコトリエンB4の産生能は、 $5 \times 10^6$ 個当たり

102ngから21ngへと減少した。(Figure 3) また、ロイコトリエンC4の産生能は食事療法の前後ともに測定感度以下であった。

食事療法後の退院時の呼吸機能検査 (Table 3) では、血液ガス、 $\dot{V}_{25}$ 値などは変化が認められなかったが、FVCは2.24から2.58Lへと増加し、PEFRは2.68から3.18(L/S)へと上昇。一秒量は0.88Lから0.97Lへと増加を認めた。またDLCOは68%であった。

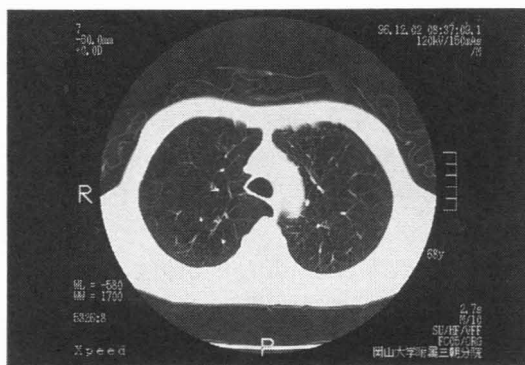


Figure 2-a HRCT scan at the top of the aortic arch showing emphysematous change such as many low attenuation areas (LAAs) in the lung fields

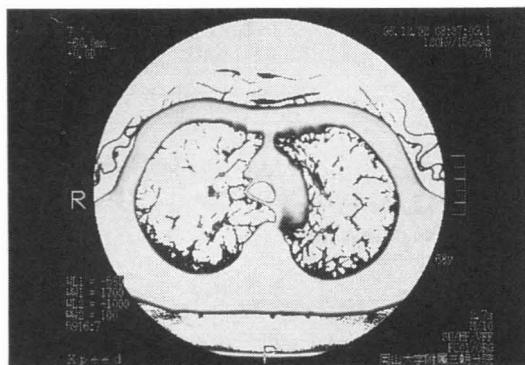


Figure 2-b HRCT findings were also analyzed quantitatively, defining lung areas with CT numbers less than -950 Hounsfield Units (HU) as LAAs. The percentages of LAAs on HRCT were 72.6% at the top of the aortic arch

Table 3. Pulmonary function tests and arterial blood gas analysis on 2nd admission

		on admission	at discharge
<b>Pulmonary function tests</b>			
FVC	L	2.24	2.58
%FVC	%	71.3	82.6
FEV <sub>1</sub>	L	0.88	0.97
FEV <sub>1</sub> /FVC	%	39.3	37.6
MMF	L/S (%)	0.36 (12.1)	0.38 (13.0)
PEFR	L/S (%)	2.68 (35.8)	3.18 (42.6)
$\dot{V}_{50}$	L/S (%)	0.35 (8.0)	0.38 (8.8)
$\dot{V}_{25}$	L/S (%)	0.20 (14.5)	0.20 (14.9)
$\dot{V}_{25}$ /HT	L/S/M	0.38	0.13
PEF	L/M	190	290
%FRC			104.5
%TLC			118.5
%RV			199.4
RV/TLC	%		126.9
%DLCO			68.0
DLCO/VA			1.61
<b>Arterial blood gas(room air)</b>			
pH		7.43	7.45
PO <sub>2</sub>	mmHg	75.0	76.0
PCO <sub>2</sub>	mmHg	33.9	34.3
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mEq/L	23.1	23.9
BE		-1.3	-0.3
SaO <sub>2</sub>	%	95.6	95.7

MMF : maximal midexpiratory flow  
 PEFR : peak expiratory flow rate  
 PEF : peak expiratory flow  
 HT : height

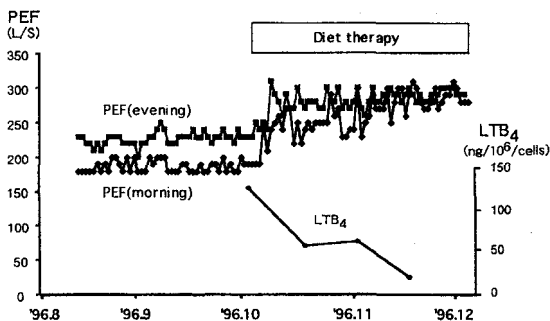


Figure 3. Clinical course of the patient during the second admission. Changes of peak expiratory flow (PEF) in the early mornig(◆) and in the evening (■), and synthesis of LTB<sub>4</sub> (●) by peripheral leukocytes stimulated by Ca<sup>2+</sup> ionophore

## 考 察

慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD), 特に肺気腫に対する治療法は, これまでに薬物療法<sup>1)</sup>, 理学療法<sup>2), 3)</sup>, 外科的治療<sup>4)</sup>などがおこなわれている。

薬物療法<sup>1)</sup>は, 抗コリン剤,  $\beta$ 刺激剤, キサンチン製剤などの気管支拡張剤, 副腎皮質ステロイド, 去痰剤などを使用し, ある程度の効果が認められているが, 全ての患者が十分に気管支拡張剤に反応するわけではなく, 高用量に用いると副作用の発現<sup>5)</sup>も懸念される。

副腎ステロイドは吸入または内服で投与され, 短期間ではある程度の改善が認められる<sup>6)</sup>が, 気管支喘息に比べてその役割は明らかではなく<sup>9)</sup>, 長時間に使用することでその副作用の発現<sup>7)</sup>も問題となる。

理学療法<sup>2), 3)</sup>は排痰訓練, 呼吸運動練習, 呼吸筋訓練などがあり, 患者の症状のコントロールや緩和などに, 一定の効果が明らかにされているが, この効果は患者の残存する肺機能をできる限り良い状態にするもので, 呼吸機能そのものを改善するわけではない。

外科的治療<sup>4)</sup>, 適応を選べば有効な方法とされる<sup>10, 11)</sup>が, 一部には逆に呼吸不全を起こし死に至る症例も存在する<sup>5, 10)</sup>。

これらは, いずれも根本的な十分な治療法とはいえず, しかも副作用や危険を伴う可能性がある。よって, さらにこれら以外の安全な治療法も検討する必要がある。

n-3系脂肪酸を強化した食事療法は, これまでもクローン病<sup>12)</sup>や慢性関節リウマチ<sup>13)</sup>などで有用性が報告されている。呼吸器領域においても, 我々は気管支喘息に対するn-3系脂肪酸( $\alpha$ -LNA)を強化した食事療法の有用性について報告<sup>14, 15)</sup>してきた。

ミネソタ大学のShaharら<sup>16)</sup>は, 約3年間のretrospectiveな食事調査によって, 魚油を中心としたn-3系脂肪酸を強化した食事が, 喫煙者の慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD) への進展を有意に抑制していたと報告した。この機序については, 喫煙者, 慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD) 患

者で亢進している炎症伝達物質のロイコトリエンB4<sup>17)</sup>の産生が、n-3系脂肪酸によりアラキドン酸代謝を介して抑制され、その結果、炎症の持続による気道のリモデリングの進展も抑制されたのではないかと推測した。

このn-3系脂肪酸が慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)に有効である機序については、これ以外に実験レベルなどで、微小肺循環の改善<sup>18,19)</sup>、細菌叢への影響<sup>20-22)</sup>、白血球からのフリーラジカルの産生の抑制<sup>23,24)</sup>、白血球からのIL-1やTNF- $\alpha$ などのサイトカイン<sup>25-27)</sup>の産生の抑制や、白血球からのPAFなどの化学伝達物質<sup>28)</sup>の産生を抑制することなどが考えられている。

この慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)に対するn-3系脂肪酸を強化した食事療法は、prospectiveな研究報告は未だになく、どのような時間的経過で効果が現れるのかはこれまで不明であった。この症例では、約2ヶ月間の食事療法の間に白血球のロイコトリエンB4産生能は著明に減少し、PEF、FVC、FEV1.0などの呼吸機能検査所見も速やかに改善を認めた。この速やかな改善の機序については、ロイコトリエンB4産生の抑制だけでは説明が十分できないかも知れない。前述の他の機序の関与もあるのかもしれない。

食事によって摂取可能なn-3系脂肪酸としては、魚油などに含まれるeicosapentaenoic acid (EPA)やdocosahexaenoic acid (DHA)と、エゴマ油など植物油に含まれる $\alpha$ -LNAなどがある。脂肪酸代謝においては、 $\alpha$ -LNAはEPA、DHAなどの上流に位置し、生体組織中で変換される。食事療法において、 $\alpha$ -LNA主体の植物油摂取、EPA主体の魚油摂取はいずれも組織中のEPAは同等に上昇する<sup>29)</sup>という報告、 $\alpha$ -LNA主体の植物油摂取がEPA主体の魚油摂取に比べてロイコトリエンB4産生の抑制に有利とする意見<sup>30)</sup>や、EPA主体に摂取する方が $\alpha$ -LNA摂取に比べてロイコトリエン産生の抑制に有利とする意見<sup>31)</sup>などがあり、いまなお意見が分かれている。我々は既に $\alpha$ -LNAを強化した食事療法で、2週間の経過中に血中脂肪酸分画の $\alpha$ -LNA、EPA、DHAともに速やかに上昇し、脂肪酸代謝

を介して白血球のLTB4、LTC4の産生を速やかに抑制することを示して<sup>16)</sup>きた。今後、 $\alpha$ -LNAとEPAの両者を併用した治療法<sup>29)</sup>なども含め、さらに検討する必要があるであろう。

慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)の病態生理についてはいまなお不明な点が多い。この食事療法の有効である機序についても、さらに検討することで慢性閉塞性呼吸器疾患の病態の一部の解明につながる可能性があり、その意味からも興味深いと考えられた。

今後、症例数を増やし、ロイコトリエンB4以外の機序についても検討し、この食事療法の有用性とその機序についてさらに検討を重ねていきたい。

## 結 語

1. n-3系脂肪酸強化食事療法の有用性が示唆された肺気腫の一例を報告した。
2. 食事療法により、n-3系脂肪酸が脂肪酸代謝を通じて速やかに白血球のロイコトリエンB4産生の抑制に関与することが示唆された。
3. 経過中に呼吸機能検査上も改善を認め、肺気腫の病態を考える上でも興味深いと考えられた。

## References

1. The statement of the American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152: S44-S120, 1995.
2. American Thoracic Society: Pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 124: 663, 1981.
3. Position Paper of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation: Scientific basis of pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 10: 418, 1990.
4. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al: Bilateral pneumectomy (Volume reduction) for chronic obstructive

- pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109 : 106-16 ; discussion 116-9, 1995.
5. Bagley PH, Davis SM, O'Shea M, Coleman AM : Lung volume reduction surgery at community hospital : program development and outcomes. *Chest* 111 : 1552-9, 1997.
  6. Howell RE, Muehsam WT, Kinnier WJ : Mechanism for the emetic side effect of xanthine bronchodilators. *Life Sci* 46 : 563-8, 1990.
  7. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, et al : Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 101 : 262-9, 1996.
  8. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ : Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 407-12, 1996.
  9. Watson PB, Town GI, Holbrook N, et al : Evaluation of a self-management plan for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 10 : 1267-71, 1997.
  10. Szekely LA, Oelberg DA, Wright C, et al : Preoperative predictors of operative morbidity in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 111 : 550-8, 1997.
  11. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, et al : Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1984-90, 1997.
  12. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al : Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 334 : 1557-60, 1996.
  13. Belch JJ, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock RD : Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis : a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 47 : 96-104, 1988.
  14. Ashida K, Mifune T, Mitunobu F, et al : Dietary supplementation with n-3 fatty acids in bronchial asthma correlated with the generation of LTB<sub>4</sub> and LTC<sub>4</sub>. *Ann Rep Misasa Med Br, Okayama Univ Med Sch* 67 : 35-42, 1996.
  15. Ashida K, Mifune T, Mitsunobu F, et al : A pilot study : Effects of dietary supplementation with alpha-linolenic acid-enriched perilla seed oil on bronchial asthma. *Allergol Intern* 46 : 181-5, 1997.
  16. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, et al : Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. N Engl J Med* 331 : 228-33, 1994.
  17. Seggev JS, Thornton WH, Jr., Edes TE : Serum leukotriene B<sub>4</sub> levels in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 99 : 289-91, 1991.
  18. Archer SL, Johnson GJ, Gebhard RL, et al : Effect of dietary fish oil on lung lipid profile and hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 66 : 1662-73, 1989.
  19. Knapp HR : Hypotensive effects of omega 3 fatty acids : mechanistic aspects. *World Rev Nutr Diet* 66 : 313-28, 1991.
  20. Knapp HR, Melly MA : Bactericidal effects of polyunsaturated fatty acids. *J Infect Dis* 154 : 84-94, 1986.
  21. Lawrence R, Sorrell T : Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis : evidence of a pathogenetic role for leukotriene B<sub>4</sub>. *Lancet* 342 : 465-9, 1993.
  22. D'Ambola JB, Aeberhard EE, Trang N, et al : Effect of dietary (n-3) and (n-6)

- fatty acids on in vivo pulmonary bacterial clearance by neonatal rabbits. *J Nutr* 121 : 1262-9, 1991.
23. Harats D, Dabach Y, Hollander G, et al : Fish oil ingestion in smokers and nonsmokers enhances peroxidation of plasma lipoproteins [ published erratum appears in *Atherosclerosis* 1991 Dec ; 91( 3 ) : 279 ]. *Atherosclerosis* 90 : 127-39, 1991.
24. Burns A, Lin YG, Gibson R, Jamieson D : The effect of a fish oil enriched diet on oxygen toxicity and lipid peroxidation in mice. *Biochem Pharmacol* 42 : 1353 - 60, 1991.
25. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al : The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 320 : 265-71, 1989.
26. Endres S : n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. *Lipids* 31 : S239-42, 1996.
27. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ : The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 63 : 116-22, 1996.
28. Weber C, Aepfelbacher M, Lux I, Zimmer B, Weber PC : Docosahexaenoic acid inhibits PAF and LTD<sub>4</sub> stimulated [Ca<sup>2+</sup>]i-increase in differentiated monocytic U937 cells. *Biochim Biophys Acta* 1133 : 38-45, 1991.
29. Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG : Dietary substitution with an alpha-linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am J Clin Nutr* 59 : 1304-9, 1994.
30. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N : Therapeutic efficacy of N-3 polyunsaturated fatty acid in experimental Crohn's disease. *J Gastroenterol* 30 : 98-101, 1995.
31. Whelan J, Broughton KS, Kinsella JE : The comparative effects of dietary alpha-linolenic acid and fish oil on 4- and 5-series leukotriene formation in vivo. *Lipids* 26 : 119-26, 1991.

**Diet therapy with  $\alpha$ -linolenic acid-enriched perilla seed oil on pulmonary emphysema.**

Hirofumi Tsugeno, Kozo Ashida,  
Fumihito Mitsunobu, Takashi Mifune,  
Makoto Okamoto, Yasuhiro Hosaki,  
Yoshiro Tanizaki and Takao Tsuji<sup>1)</sup>

Division of Medicine, Misasa Medical Branch,  
<sup>1)</sup> 1st Department of Medicine, Okayama  
University Medical School.

**Abstract**

An effective treatment of advanced stages of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has not been established yet. We

report our recent experience of one patient with pulmonary emphysema treated with dietary supplementation with n-3 fatty acid for two months. He presented improvements in clinical symptoms and pulmonary function, and suppression in generation of leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) by peripheral leukocytes. We consequently suppose that dietary treatment with n-3 fatty acids (perilla seed oil) may be beneficial for the treatment of pulmonary emphysema by inhibiting the conversion of arachidonic acid (AA) to leukotrienes (LTs) and prostanoids competitively.

Key words : pulmonary emphysema, n-3 fatty acid, leukotriene, diet therapy