

## 小児期における皮下脂肪の脂酸構成に関する研究

第2編 小児単純性肥満症並びに副腎皮質ステロイド剤  
投与小児における皮下脂肪脂酸構成

昭和43年7月9日 受付

信州大学医学部小児科学教室

(主任: 吉田 久教授)

滝 沢 保 之

Studies on the Fatty Acid Composition of the Subcutaneous  
Fat in ChildhoodPart II. The Fatty Acid Composition of the Subcutaneous Fat in Simple  
Obesity and Corticosteroids treated Children

Yasuyuki TAKIZAWA

Department of Pediatrics, Shinshu University

(Director, Prof. H. Yoshida)

## I 緒 言

著者は前編<sup>1)</sup>において健康小児における皮下脂肪脂酸構成の年令的推移と乳児における栄養方法に基く差異を検討して、これらの見地からみた小児期の脂質代謝の特長を述べた。本編では小児単純性肥満症並びに副腎皮質ステロイド剤投与小児につき検討を加えたのでその成績を述べたい。

単純性肥満症は小児にみられる肥満症のうち最も頻度が高く、昔時の乳児栄養失調症に代って Plus Dystrophie として小児科領域においても近來大きな関心をひいている。本症の本態は主として皮下脂肪の異常な増加にあると考えられるので本編の研究対象として選んだ。

副腎皮質ステロイド剤 (Glucocorticoid) が脂質代謝に広汎な影響を及ぼし、その長期投与が肥満を招来することは周知であり、一方単純性肥満症においてはしばしば副腎皮質機能亢進の存在することが諸家<sup>2)~5)</sup>によって指摘されている。そこで小児に副腎皮質ステロイド剤を投与して肥満を来した場合の皮下脂肪についても同様の検討を行ない、単純性肥満症における成績と対比し、両者の皮下脂肪構成に果して同様の傾向がみられるか否かについても検討を加えた。以下に成績を述べる。

## II 研究対象及び研究方法

## 1) 研究対象

対象とした小児は信大附属病院小児科に入院した患

児合計15例である。このうち単純性肥満症は8才0月より13才8月、男児4例、女児6例計10例で、肥満度〔(現在体重÷現在身長に対応する平均体重)−1〕×100%は、+20~+80%である。副腎皮質ステロイド剤投与小児は10才4月より12才4月、男児2例、女児3例計5例で、原疾患はリウマチ熱、ネフローゼ症候群各2例、再生不良性貧血1例、副腎皮質ステロイド剤は Betamethasone, Dexamethasone, Triamcinolone を用い、その投与量 (Prednisolone として換算) は570mgの1例を除き1600~3600mg、投与期間は47~515日、検査時の肥満度は+21~+39%である。ただしこのうち3例は本院来院前に他院で本剤を投与されており本院来院後検査時までの体重増加は1例 (1.9kg) を除き7.4~11.3kgである。

## 2) 測定方法並びに測定成績の検討

検体の採取方法、測定方法は何れも前編と同様である。即ち皮下脂肪はHirsch氏の針穿刺法<sup>6)</sup>により採取、Folch 氏法<sup>7)</sup>にて脂質を抽出、Stoffel 氏法<sup>8)</sup>にてメチル化し、ガスクロマトグラフィーにて測定した。測定成績は前編と同じく各ピークの百分率並びにそれらの比にて表わした。えた成績は前編に既述の著者の年令別健康小児の成績と比較した。この際同年令の健康小児の平均値の信頼限界 (危険率5%) を上廻った場合を比較的高値とよび、対象とした症例のうち過半数に比較的高値をえた場合を該脂酸では高値を示すものが多いとして取扱った。同様にして過半数に比較的低値をえた場合を低値を示すものが多いとして取扱っ

た。脂酸比の取扱いも以上に準じた。

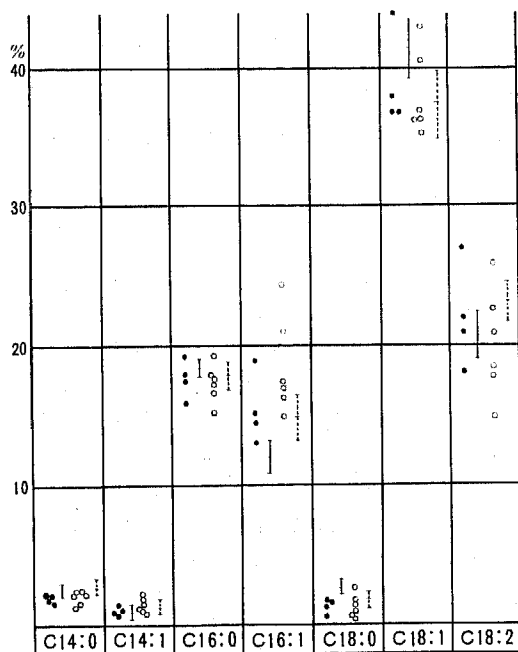
### III 測定成績

#### 1) 単純性肥満症

単純性肥満症（以下肥満小児と略）の成績を図1に示した。各脂酸につき平均値及び変動範囲をみると、ミリスチン酸（C14：0）は2.1%（1.4～2.5%）となったが、上述の如く第1編に述べた著者の健康小児の値と年齢を考慮に入れて比較すると10例中4例が比較的低値を示した。同様にしてミリストオレイン酸（C14：1）は1.2%（0.7～1.9%）となり、2例が比較的高値を示した。パルミチン酸（C16：0）は17.2%（15.2～19.2%）となり、2例が比較的高値、3例が比較的低値を示した。パルミトオレイン酸（C16：1）は17.2%（13.0～24.3%）となり、7例が比較的高値を示した。ステアリン酸（C18：0）は1.2%（0.3～2.4%）となり、1例が比較的高値、7例が比較的低値を示した。オレイン酸（C18：1）は38.3%（34.9～43.8%）となり、3例が比較的高値、3例が比較的低値を示した。リノール酸（C18：2）は20.7%（14.3～27.0%）となり、2例が比較的高値、5例が比較的低値を示した。

図1 単純性肥満症の皮下脂肪脂酸構成（%）

- ・ 年少学童※  $\bar{x}$  正常の平均値, 信頼限界※
- 年長学童※※  $\bar{x}$  正常の平均値, 信頼限界※※



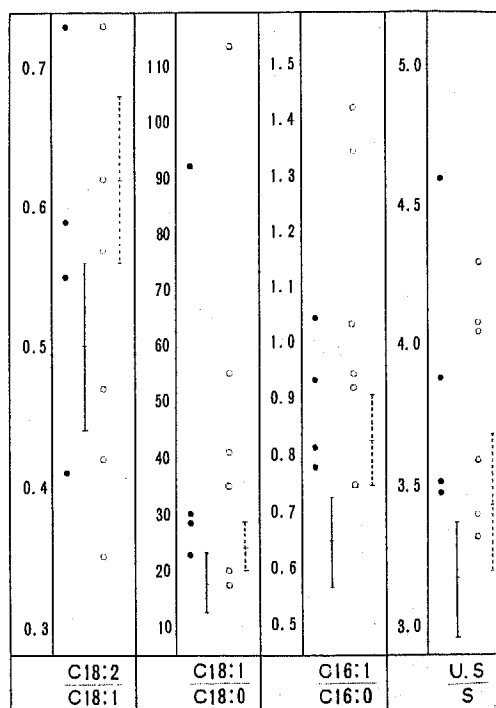
※ 7～9才, ※※ 10～14才

低値を示した。即ち肥満小児ではC16：1は高値を示すものが多く反対にC18：0は低値を示すのが多かった。

次にこれら各脂酸の一部並びに不飽和脂酸（US）と飽和脂酸（S）につき上述と同様に相互の比を検討してみると図2の如くなった。C18：2/C18：1比は3例が比較的高値、4例が比較的低値を示した。C18：1/C18：0比は8例が比較的高値、1例が比較的低値を示した。C16：1/C16：0比は9例が比較的高値を示した。US/S比は平均値3.81（変動範囲3.31～4.52）となり、7例が比較的高値を示した。即ちC18：1/C18：0、C16：1/C16：0、US/S比は何れも高値を示すものが多かった。

図2 単純性肥満症の皮下脂肪脂酸構成比及び不飽和脂酸/飽和脂酸比

- ・ 年少学童※  $\bar{x}$  正常の平均値, 信頼限界※
- 年長学童※※  $\bar{x}$  正常の平均値, 信頼限界※※



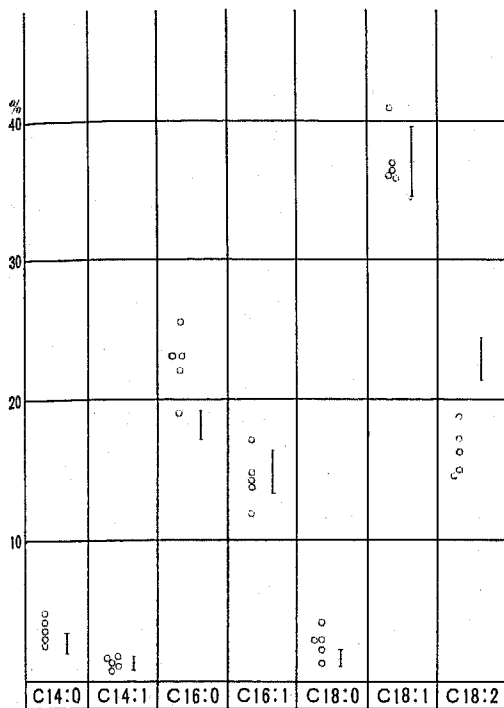
※ 7～9才, ※※ 10～14才

#### 2) 副腎皮質ステロイド剤投与小児

副腎皮質ステロイド剤を投与して肥満した小児の成績を図3に示した。各脂酸につき平均値及び変動範囲をみると、C14：0は3.5%（2.5～4.7%）となり、3例が比較的高値を示した。C14：1は1.2%（0.6～1.4%）となり、1例が比較的低値を示した。C16：0

図3 副腎皮質ステロイド剤投与による肥満小児※の皮下脂肪脂酸構成%

┃ 正常の平均値, 信頼限界※



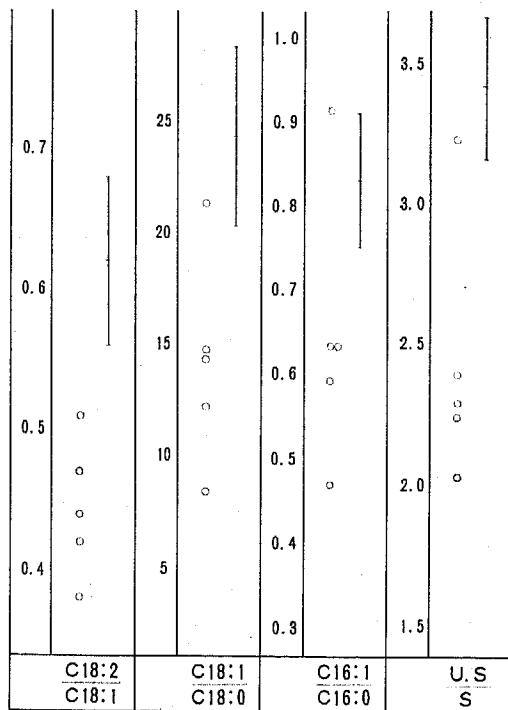
※10~14才

は22.3% (18.6~25.3%) となり, 4例が比較的高値を示した。C16:1は14.3% (12.0~17.1%) となり, 1例が比較的高値, 1例が比較的低値を示した。C18:0は2.8% (1.6~4.3%) となり, 4例が比較的高値を示した。C18:1は37.3% (36.0~41.5%) となり, 1例が比較的高値を示した。C18:2は16.5% (15.1~18.8%) となり, 全例が比較的低値を示した。即ち副腎皮質ステロイド剤投与小児ではC14:0, C16:0, C18:0は高値を示すものが多く之に反してC18:2は低値を示すものが多かった。

次に上記と同様にこの結果を脂酸比から検討してみると図4の如くなった。C18:2/C18:1比は全例比較的低値を示した。C18:1/C18:0比, C16:1/C16:0比及びUS/S比 (平均値2.40, 変動範囲2.05~3.15) はいずれも4例が比較的低値を示した。即ちこれら3者の比も何れも低値を示すものが多かった。

図4 副腎皮質ステロイド剤投与による肥満小児※の皮下脂肪脂酸構成比及び不飽和脂酸/飽和脂酸比

┃ 正常の平均値, 信頼限界※



※10~14才

#### IV 総括及び考按

肥満症は栄養失調症の一つと解される。小児科領域においても従来多かった乳児栄養失調症に代表される Minus Dystrophie に代って Plus Dystrophie として最近ことに注目されてきた。従って小児単純性肥満症の脂質代謝動態についても近年内外に優れた研究があり小児の特殊性が論及されつつある<sup>9)10)11)</sup>。しかし肥満症において最も注目すべき対象の一つと考えられる皮下脂肪について, その脂酸構成を検討した報告は動物実験を含めても必ずしも多くなく, 次の数氏のもの数える程度のものであり, かつえられた結果も未だ一致していないようである。即ち Haessler<sup>12)</sup> は Rat につき調べた。視床下部を破壊した Hypothalamic Rat と Genetic Obese Rat の何れにおいても貯蔵脂肪の脂酸構成は正常と異りパルミチン酸, パルミトオレイン酸は増加しリノール酸は反対に減少していたという。また人体につき Hirsch<sup>13)</sup>, Heffernan<sup>14)</sup>

はそれぞれ成人の肥満症、糖尿病、甲状腺機能低下症を対象として検討した結果明らかな異常は認めなかったという。しかし五島<sup>15)</sup>は同じく成人肥満例につき検討してオレイン酸の増加、リノール酸の減少傾向を認めたといひ、石井<sup>16)</sup>によると小児肥満症ではパルミトオレイン酸、オレイン酸の増加、パルミチン酸、ステアリン酸の減少を認めたという。著者の成績ではパルミトオレイン酸は高値、ステアリン酸は低値、パルミトオレイン酸/パルミチン酸、不飽和脂酸/飽和脂酸比などは高値を示すものをそれぞれ比較的多くえて、上述したうちでは石井の成績と一致するところが多かった。一般に生体の各種代謝過程が複雑なことは周知のようであるが、皮下脂肪の脂酸も食餌構成、体内における合成と消費によって大きく左右されるので著者の今回の実験からは如何なる因子によって上述の結果がえられたのかは不明である。著者の対象とした小児は何れも糖質を比較的多く摂っていたものの多かったこと、これらの脂酸が糖質から体内で形成されることから食餌構成の影響が考えられる。しかし上述した Haessler<sup>1)</sup>によると肥満 Rat の肝臓脂肪からの脂酸の遊離 (Release) は不良であったとされるのでこのような脂酸遊離の際の量的質的な差異、あるいは遊離された脂酸の脂肪組織への再摂取、さらに合成に関しても上述した食餌構成と関連してブドウ糖の総脂質へのとり込みの増加<sup>16)</sup>などの諸因子の影響も考えられる。実際に Rat を高糖質食で飼育して肝臓脂肪の脂質をみるとパルミチン酸やパルミトオレイン酸が多く<sup>17)</sup>、一方飽和脂酸と不飽和脂酸とを比べると前者の方が利用されやすかったという報告は<sup>18)</sup>、利用されにくい不飽和脂酸が単純性肥満症で比較的多かったという著者の成績の説明に好都合のようであるがこのような考え方の当否は今後の検討にまきたい。

一方本症において副腎皮質機能がしばしば亢進し Glucocorticoids の分泌や排泄量、血中の値が高いことは当教室<sup>3)4)</sup>を初め最近における諸家の報告<sup>2)5)</sup>が認めるところであり、またこのホルモン剤の投与により肥満を招来することは周知の事実であるので、単純性肥満症の皮下脂肪の異常な蓄積増加が、この機能の亢進と関連するという考え方も成立すると思われる。そこで著者は副腎皮質ステロイド剤を投与して肥満した小児についても同様の検索をなした。脂肪組織を材料として副腎皮質ステロイド剤と脂質代謝との関係をみた報告を手許の文献についてみると次のようなものがあった。即ち Fain<sup>19)</sup>は Rat の脂肪組織を材料として Incubation 試験をした。彼等によると少量の Dexamethasone の添加は脂酸遊離を増加させたが、

ブドウ糖の Uptake、その CO<sub>2</sub>、全 Lipid、脂酸への転化 (Conversion) は減少した。しかし実験材料とした Medium に Insulin の少量を添加すると結果は上述の反対となったという。Schafir<sup>20)</sup>も同じく Cortisol を予め投与した Rat の脂肪組織につき検討しているが、やはりグリコーゲン量、ブドウ糖の Uptake の減少、脂酸、グリセロールの遊離の増加を認めたという。なお動物につき副腎皮質ステロイド剤を投与して脂肪組織の脂酸構成をみた報告としては Kuroda<sup>21)</sup>のものをあげうる。彼によればカトに ACTH、Dexamethasone を連続投与して脂肪酸のパターンをみると血清ではリノール酸、ステアリン酸などの減少、パルミチン酸などの増加が明らかであったが脂肪組織の変化は著明ではなかったという。臨床例についてこのような検討を詳しく行った報告は手許にはえられなかったが著者の成績は上述の如く、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸は高値を、リノール酸、不飽和脂酸/飽和脂酸比などは低値を示すものが多く、パルミチン酸の増加、リノール酸の減少は先に報告した当教室近藤の骨髓脂肪に関する成績と同一の傾向であった<sup>22)</sup>。これらの小児でこのような結果のえられた機序の細部は単純性肥満症の場合と等しく今回の実験からは明らかにしえないが、上述のように in vitro では主として Lipolysis の方向に作用するというこのホルモン剤の投与が臨床的には皮下脂肪の蓄積を来し、かつその脂酸構成も健康な場合と異なる結果をもたらすのは生体に対する本剤の広汎な作用、ことに糖質新生作用、蛋白生成の抑制又は異化の亢進、他のホルモン例えば Insulin、Glucagon、Epinephrine、成長ホルモン、ACTH の関与によると考えられる<sup>23)24)</sup>。而して種々の実験条件の差は十分考慮に入れなければならないが、著者が対象とした両群の小児、即ち単純性肥満症と副腎皮質ステロイド剤投与による肥満小児の皮下脂肪脂酸構成の間に相当明らかな差を認めたことからみると、単純性肥満症にみられる副腎皮質機能の亢進はその皮下脂肪の異常な増加の主因とは認め難いように思われた。

## V 結 語

小児単純性肥満症の10例につき皮下脂肪の脂酸構成を構成比 (%) より検索して既報の健康小児の成績と比較するとともに、副腎皮質ステロイド剤による肥満小児5例につき同様の検討を行った。

1) 単純性肥満症ではパルミトオレイン酸は高値を、ステアリン酸は低値を示すものが多く、不飽和脂酸/飽和脂酸比は高値を示した。

2) 副腎皮質ステロイド剤による肥満小児ではミリスチン酸, パルミチン酸, ステアリン酸は高値を, リノール酸は低値を示すものが多く, 不飽和脂酸/飽和脂酸比は低値を示した。

3) 即ち, 両群小児の皮下脂肪脂酸構成は何れも健康小児とは異なる傾向を示したが, 両群相互間にも差がみられた。単純性肥満症にみられる副腎皮質機能の亢進は本症における皮下脂肪の異常な増加の主因とは認め難いと思う。

稿を終るに臨み御指導と校閲を頂いた吉田久教授, 有益な御助言を頂いた赤羽太郎助教授, 中検金井正光助教授, 当初手技につき御教示頂いた東大中尾内科高橋善弥博士並びに御協力頂いた当教室古川済, 近藤俊明博士に感謝します。

本稿の要旨は第38回日本内分泌学会総会(昭和39年), 第67回日本小児科学会総会(昭和39年), 第11回中部日本小児科学会(昭和41年)において報告した。

#### 文 献

- 1) 滝沢保之: 小児期における皮下脂肪の脂酸構成に関する研究, 第1編 健康小児における皮下脂肪脂酸構成の年令的推移並びに乳児における栄養法による差異, 日児誌, 71: 1603, 1967
- 2) Williams, R. H.: Textbook of Endocrinology, 4th., ed., pp 1096-1100, 1968, W. B. Saunders Co., Philadelphia • London • Toronto
- 3) 吉田 久: 小児期における下垂体副腎皮質機能, 日児誌, 69: 998, 1965
- 4) 渡辺卓二: 尿中総 17-OHCS を指標とする小児の副腎皮質予備能に関する研究 第2編, 日内分泌誌, 43: 407, 1967
- 5) 諸家, : 小児肥満症, 小児科診療, 29巻8号, 1966
- 6) Hirsch, J. et al: Studies of Adipose Tissue in Man. A Microtechnic for Sampling and Analysis, Amer. J. Clin. Nutr., 8: 499, 1960
- 7) Folch, V. et al: The Method for Isolation and Purification of Total Lipids from Animal Tissues, J. Biol. Chem., 226: 497, 1957
- 8) Stoffel, W. et al: Analysis of Long Chain Fatty Acid by Gasliquid Chromatography, Anal. Chem., 31: 307, 1956
- 9) 古川 済・他: 小児単純性肥満症に飢餓を負荷した際の血漿遊離脂酸値, 日児誌, 70: 903, 1966
- 10) 相川睦子: 小児期における脂質代謝の研究, 第2編, 小児単純性肥満症の血清脂質分画について, 日児誌, 71: 952, 1967
- 11) Persson, B. E. H. et al: Effect of Prolonged Fasting and Ketogenic Diet on Levels of Blood Lipid and Ketones in Obese Children, Acta. Paediat. Scand., 55: 153, 1966
- 12) Haessler, H. A et al: Alterations in the Fatty Acid Composition of Depot Fat Associated with Obesity, Ann. N. Y. Acad. Sci., 131: 476, 1965
- 13) Hirsh, J.: Adipose Tissue as an Organ (ed, by Kinsel L. W. ) p 79, Charles C. Thomas • Publisher, Springfield • Illinois, 1962
- 14) Heffernan, A. G. A.: Fatty Acid Composition of Adipose Tissue in Normal and Abnormal Subjects, Amer. J. Clin. Nutr., 15: 5, 1964
- 15) 五島雄一郎・他: 貯蔵脂肪の脂酸構成, 最新医学, 18: 2419, 1963
- 16) 石井 侃: 小児肥満に関する研究, 日児誌, 71: 818, 1967
- 17) Longenecker, H. E.: Deposition and Utilization of Fatty Acids. I. Fat Synthesis from High Carbohydrate and High Protein Diets in Fasted Rats, J. Biol. Chem., 128: 645, 1939
- 18) Miller, H. I., et al: Removal and Mobilization of Individual Free Fatty Acids in Dogs, Amer. J. Physiol., 202: 370, 1962
- 19) Fain, J. N. et al: Effects of Glucocorticoids on Metabolism of Adipose Tissue in Vitro, J. Biol. Chem., 238: 54, 1964
- 20) Shafrir, E. et al: Fatty Acid Esterification and Release as Related to the Carbohydrate Metabolism of Adipose Tissue: Effect of Epinephrine, Cortisol and Adrenalectomy, Arch. Biochem. Biophys., 105: 237, 1964
- 21) Kuroda, T.: Effects of Hypophyseo-Adrenocortical Function on the Fatty Acid Composition of Various Tissues, Ann. Paediat. Jap., 11: 47, 1965
- 22) 近藤俊明: 小児期における骨髓液脂肪脂酸構成に関する研究, 第2編, 小児血液疾患並びに副腎皮質ステロイド剤投与小児における骨髓液脂肪脂酸構成, 日児誌, 71: 1620, 1967
- 23) Duncan, G. G.: Diseases of Metabolism, 5th., ed., p 36, p 162, 1964, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London
- 24) Williams, R. H.: Textbook of Endocrinology, 4th., ed., p 310, p 1047, p 1082, 1968, W. B. Saunders Co., Philadelphia. London. Toronto