

原 著

肥満に関する臨床的, 実験的研究—とくに
副腎皮質ホルモンの役割について

雪 村 八 一 郎

信州大学医学部順応医学研究施設臨床部門
(指導: 山田隆司教授)

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON
OBESITY—WITH SPECIAL REFERENCE TO THE
ROLE OF ADRENOCORTICOSTEROID

Yaichiro YUKIMURA

Department of Medicine, Institute of Adaptation Medicine,
Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director : Prof. Takashi YAMADA)

YUKIMURA, Y. *Clinical and experimental studies on obesity—with special reference to the role of adrenocorticosteroid.* Shinshu Med. J., 27 : 304—313, 1979

In an attempt to study the role of adrenal steroids on the development of obesity, pituitary-adrenal axis was examined in patients with Cushing's syndrome, patients with simple obesity and in fatty and lean rats (Zucker rat).

Plasma 11-OHCS and its metabolites were increased significantly in patients with Cushing's syndrome but pituitary-adrenal axis was normal in patients with simple obesity. Similarly, pituitary-adrenal axis was normal in fatty and lean rats as judged by plasma concentrations of corticosterone and ACTH under various experimental conditions. However, adrenalectomy produced a dramatic reduction of body weight gain, food intake, plasma triglyceride and the size of fat cells in fatty rats, whereas adrenalectomy produced negligible effects on these parameters in lean rats. In addition, administration of corticosterone dramatically stimulated food intake and body weight gain in adrenalectomized fatty rats, but steroid administration produced only minor effects in adrenalectomized lean rats. Since progesterone failed to produce such a discriminating effect, it is suggested that peripheral cells of fatty rat are oversensitive to physiologic dose of corticosterone possibly because of abnormality of steroid receptor(s).

(Received for publication ; April 2, 1979)

Key words : 下垂体—副腎皮質機能 (pituitary-adrenocortical function)
単純性肥満 (simple obesity)
遺伝性肥満 (genetically transmitted obesity)
Zucker ラット (Zucker rat)
副腎皮質ステロイド (adrenocorticosteroid)

I 緒 言

副腎皮質ホルモン過剰により肥満を生ずることはよく知られている¹⁾⁻³⁾。しかし単純性肥満患者では血中副腎皮質ホルモン濃度をはじめ、副腎皮質ホルモンの日内変動、尿中遊離コルチゾール、外来性副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) による血中コルチゾールの増加反応等は必ずしも異常を示さない⁴⁾⁻⁶⁾。したがって単純性肥満の発生に際し、副腎皮質ホルモン、下垂体-副腎系がどのような役割を演ずるものか不明である。一方、常染色体劣性遺伝に従う遺伝性肥満ラット (Zucker rat)⁷⁾は多食、高脂血症、脂肪細胞の腫大、脂肪細胞数増多等、単純性肥満患者に認められる多くの特徴を有している⁸⁾。このことから、肥満発生に対する副腎皮質ホルモンの役割を研究するため単純性肥満患者および肥満ラットを用い下垂体-副腎系の病態を追求した。

II 実験材料ならびに方法

患者：単純性肥満患者21名、手術により副腎腺腫を確認されたクッシング症候群患者5名および副腎皮質ホルモンが投与されクッシングノイドとなったネフローゼ患者2名を対象とした。また体重、下垂体-副腎機能等に異常の認められなかった正常者21名を対象とし比較した。採血は早朝空腹時に行った。Wistar ラット：12週令の雌17匹を使用した。遺伝性肥満ラット：Harriet G. Bird Memorial Laboratories より入手した6週令の雌 Zucker ラット141匹を用い、このうち72匹は肥満 (fatty) ラットであり、残りの69匹は非肥満 (lean) ラットであった。全実験を通じ原則として同一の親から生まれた fatty と lean を一対として使用した。8時-20時の人工間歇照明された恒温室 (23±1°C) でラットを飼育し固型飼料および水を自由に与えた。コルチコステロン、プロゲステロンは Sigma Chemical Co. より入手した。実験群にはこれらをゴマ油に混合し皮下に毎日投与し対照群にはゴマ油のみを投与した。副腎切除はエーテル麻酔下で両側の側背切開により行い、偽手術群では麻酔下で切開のみを行った。術後は1% (w/v) 食塩水を投与した。実験終了時ラットをケージよりとり出し5秒以内に断頭し、血液を水中に立てた試験管に集めた後4°Cにて遠心分離後、試料を瞬間凍結し保存した。副腎とACTHとのインキュベーションは Tait らの方法⁹⁾により行った。コルチコステロンの持続静脈内投与

は麻酔下 [thiobarbituric acid (Inactin) 100mg/kg 体重] で Rotsztein の方法¹⁰⁾を用い行った。体組成の測定には Hartsook らの方法¹¹⁾に準じて、あらかじめウイスターラットを使用し作成したスタンダードを用い、比重より脂肪量を、乾燥後の重量より水分量を算出した。脂肪細胞数および脂肪細胞直径の測定はオスミウム固定法¹²⁾により行った。血中トリグリセリド測定は Boehringer の測定キットを、インスリンの測定には Dainabot の、ACTH の測定には Amer-sham Searle のラジオイムノアッセイキットを使用し、血糖測定は Beckman の分析器を用い、コルチコステロン測定は Glick の Fluorometric 法¹³⁾を用い行った。血中 11-OHCS 測定は倉田の方法¹⁴⁾、尿中 17-OHCS および 17-KS 測定は屋形らの方法¹⁵⁾¹⁶⁾により行った。理想体重はメトロポリタン生命保険会社の表¹⁷⁾にもとづき算出した。統計学的分析は Student の t テストにより行った。

III 成 績

A 1. 副腎皮質ステロイド過剰患者における体重

図1上に示したごとく未治療のクッシング症候群患者は明らかに肥満を示すが副腎腺腫切除、数ヶ月後には理想体重を示した。一方、ステロイド治療中のネフローゼ患者でも明らかな肥満がみられるが、ステロイド治療中止後にはやはり理想体重に復した (図1下)。

2. クッシング症候群患者、単純性肥満患者の血中 11-OHCS, 尿中 17-OHCS, 尿中 17-KS, 血糖, 血中インスリンおよび血中トリグリセリド濃度

表1に示したごとく単純性肥満患者では早朝空腹時の血中 11-OHCS, 一日尿中 17-OHCS, 尿中 17-KS 値は正常であった。一方、クッシング症候群患者では肥満およびステロイド過剰が明らかに認められた。両群とも空腹時血糖およびインスリン値は正常であるが、空腹時血中トリグリセリド値は高値を示している。

実験B 副腎切除ウイスターラットにコルチコステロンを投与した際の体重増加量, 体成分, 血糖, 血中トリグリセリド

12週令ウイスターラットの両側副腎切除7日目より17日間コルチコステロンを投与した。表2に示したごとくコルチコステロン投与量が増加するに従い体重は次第に増加しコルチコステロン20mg/日の大量投与

Table 1. Body weight, adrenal function, fasting blood sugar, fasting insulin and triglyceride concentrations in patients with simple obesity, patients with Cushing's syndrome and normal subjects

Group	% of Ideal Body Weight	Plasma 11-OHCS ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	Urinary 17-OHCS (mg/day)	Urinary 17-KS (mg/day)	F.B.S. (mg/100ml)	I.R.I. ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	T.G. (mg/100ml)
a) Patient with simple obesity (21)	180 \pm 8*	15.0 \pm 0.9	7.1 \pm 0.8	6.1 \pm 0.9	94 \pm 6	21 \pm 3	171 \pm 19
b) Patient with Cushing's syndrome (5)	116 \pm 5	35.1 \pm 10.0	19.0 \pm 3.1	13.3 \pm 6.8	104 \pm 8	22 \pm 6	187 \pm 24
c) Normal subject (21)	98 \pm 4	15.4 \pm 1.3	6.6 \pm 0.8	6.9 \pm 0.4	88 \pm 5	19 \pm 7	98 \pm 19

*=Mean \pm SE, ()=number of subjects. F.B.S.=fasting blood sugar, I.R.I.=fasting immunoreactive insulin, T.G.=plasma triglyceride.

Statistical analysis

	% of ideal body weight	11-OHCS	17-OHCS	17-KS	F.B.S.	I.R.I.	T.G.
a) - b)	p<0.001	N. S.	p<0.005	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
a) - c)	p<0.001	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	p<0.01
b) - c)	p<0.01	N. S.	p<0.001	N. S.	N. S.	N. S.	p<0.01

Table 2. Effect of corticosterone injection on body weight of adrenalectomized Wistar rat

Parameters	Corticosterone dose (mg/day)		
	0	0.5	20
Number of rats	5	4	8
Body weight gain (g)	20 \pm 4*	26 \pm 7	37 \pm 4*
Blood sugar (mg/100ml)	174 \pm 12	181 \pm 13	170 \pm 10
Plasma triglyceride (mg/100ml)	88 \pm 9	79 \pm 6	186 \pm 20 ^b
Carcass analysis			
Solids (g)	55 \pm 5	62 \pm 6	58 \pm 3
Water (g)	104 \pm 3	100 \pm 6	109 \pm 4
Fat (g)	12 \pm 2	14 \pm 1	16 \pm 1
Fat (% of carcass weight)	6.6 \pm 1.0	7.7 \pm 0.5	8.4 \pm 0.6

*=Mean \pm SE.

Statistical analysis a = p<0.05, b = p<0.005 as compared with the controls

群の体重は対照群に比し有意の増加を示した。体重増加につれ体脂肪量もしだいに増加したが、その増加は統計学的に有意ではなかった。さらに血中トリグリセリドも体重増加につれ上昇するが、血糖は有意の変化を示さなかった。

実験C 副腎切除肥満ラットの体重増加、摂食量、体組成、血糖、血中トリグリセリド

8週間で肥満ラット副腎を切除し、その後10週間にわたって体重増加曲線、摂食量を観察し、断頭して血糖、血中トリグリセリドを測定した。

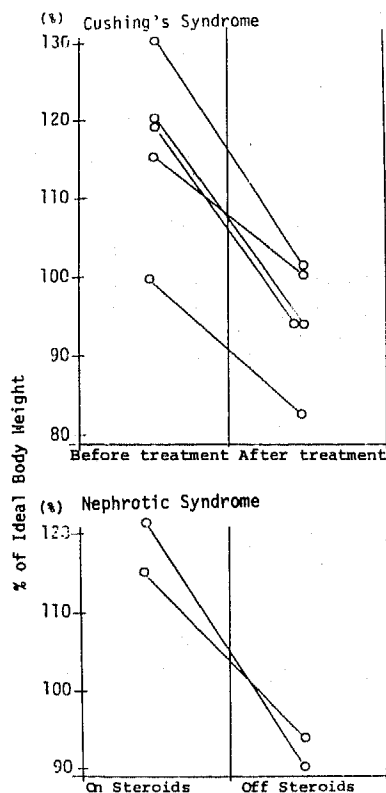


Fig. 1. Body weight change of patients with Cushing's syndrome and nephrotic syndrome with or without excess of adrenocorticosteroids.

1. 体重増加曲線：偽手術の行われた lean 群は図2に示すごとくゆるやかな体重増加を示すのに対し偽手術の fatty 群は著しい体重増加を示している。これに比し lean ラットでは副腎剔除により体重増加が軽度低下するのみであるが、fatty ラットでは体重増加の抑制が著しく、その増加曲線は、lean ラットのそれに以かよっている。

2. 摂食量：副腎剔除後53日間にわたり摂食量を観察したところ表3に示すごとく、副腎剔除 fatty 群は著明に摂食量の減少が認められ、この摂食量は lean 群と同量である。

3. 血中トリグリセリド濃度と血糖値：8週令で無処置のまま8対を断頭し、18週令で断頭した副腎剔除ラットとあわせて検討した。表4に示したごとく fatty ラットは8週令ですでに高トリグリセリド血症を示した。18週令となると偽手術 fatty 群にみるごと

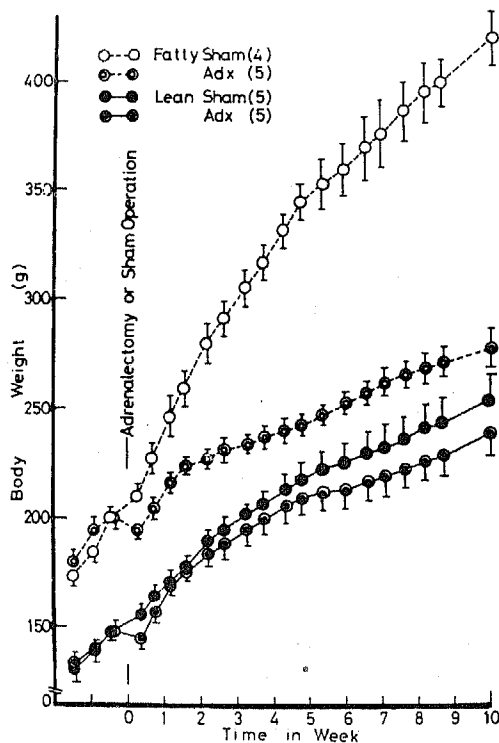


Fig. 2. Effect of adrenalectomy on body weight of fatty rats. Circle and vertical line=Mean±SE, ()=number of rats, Sham = sham operated group, Adx = adrenalectomized group.

Table 3. Effect of adrenalectomy on food intake in fatty rat

Group	Food intake (g/day/rat)
a) Lean Sham (5)	17 ± 1*
b) Lean Adx (5)	15 ± 1
c) Fatty Sham (4)	26 ± 1
d) Fatty Adx (5)	15 ± 1

*=Mean±SE, ()=number of rats, Sham = sham operated group, Adx = adrenalectomized group.

Statistical analysis

a) - b) N. S., c) - d) P < 0.001,
a) - c) P < 0.001, b) - d) N. S.

く血中トリグリセリドは著しい高濃度を示している。しかし副腎剔除によりこの高トリグリセリド血症は著明に改善している。一方、血糖値は週令、副腎剔除の

Table 4. Plasma triglyceride and blood sugar concentrations in intact and adrenalectomized fatty rat

Group	Age (weeks)	Plasma Triglyceride (mg/100ml)	Blood Sugar (mg/100ml)
Lean intact (8)	8	85.9 ± 11.2*	127.0 ± 3.7
Fatty intact (8)	8	486.4 ± 142.6	116.9 ± 3.4
a) Lean Sham (5)	18	91.5 ± 19.3	125.2 ± 3.4
b) Lean Adx (5)	18	68.1 ± 13.3	110.9 ± 8.5
c) Fatty Sham (4)	18	1238.7 ± 140.7	107.6 ± 8.6
d) Fatty Adx (5)	18	133.5 ± 12.3	118.0 ± 7.1

*=Mean ± SE, ()=number of rats, Sham=sham operated group, Adx=adrenalectomized group.

Statistical analysis	plasma triglyceride	blood sugar
lean intact-fatty intact	p < 0.02	N. S.
a) - b)	N. S.	N. S.
c) - d)	p < 0.001	N. S.
a) - c)	p < 0.001	N. S.
b) - d)	p < 0.01	N. S.

有無に関係なく全群において差を認めず、副腎切除の影響はあらわれていない。

4. 体組成：8週令の無処置ラットおよび副腎切除後10週目の18週令ラットの頭部、心肺消化管を除く体組成を検討した。表5に示すごとく偽手術 fatty 群では脂肪が134.3gをしめるのに対し、副腎切除 fatty 群では脂肪は54.7gをしめるにすぎない。副腎切除 fatty 群の脂肪重量を体重に対する百分率でみると23.3%であり、これは8週令の無処置 fatty 群の示す24.9%とかかわるところがなく、fatty ラットでは副腎

切除により肥満の進行は停止したことが示された。

実験D 脂肪細胞の直径および脂肪細胞数に与える副腎切除の影響

8週令の無処置ラットおよび副腎切除後10週目の18週令ラットを用い、左側の旁子宮脂肪体および後腹膜脂肪体について検討した。

1. 脂肪細胞直径：表6に示すごとく8週令 fatty ラットで認められる脂肪細胞の腫大は18週令偽手術群でさらに増悪している。しかし副腎切除 fatty 群の脂肪細胞は著しく縮小していることが明らかである。

Table 5. Carcass analysis of intact and adrenalectomized fatty rat

Group	Age (weeks)	Solids (g)	Water (g)	Fat (g)	Fat (% of carcass weight)
Lean intact (8)	8	-	-	-	2.0 ± 0.3*
Fatty intact (8)	8	-	-	-	24.9 ± 0.4
a) Lean Sham (5)	18	52.7 ± 4.1	118.3 ± 3.5	19.6 ± 2.2	10.2 ± 0.9
b) Lean Adx (5)	18	49.7 ± 2.1	111.4 ± 5.7	11.3 ± 1.5	6.6 ± 0.9
c) Fatty Sham (4)	18	92.4 ± 1.2	108.2 ± 5.0	134.3 ± 7.2	38.3 ± 1.1
d) Fatty Adx (5)	18	65.0 ± 7.4	115.3 ± 4.8	54.7 ± 2.0	23.3 ± 0.4

*=Mean ± SE, ()=number of rats, Sham=sham operated group, Adx=adrenalectomized group.

Statistical analysis	solids	water	fat in gram	fat in %
lean intact-fatty intact	-	-	-	p < 0.001
a) - b)	N. S.	N. S.	p < 0.02	p < 0.02
c) - d)	p < 0.01	N. S.	p < 0.001	p < 0.001
a) - c)	p < 0.001	N. S.	p < 0.001	p < 0.001
b) - d)	N. S.	N. S.	p < 0.001	p < 0.001

肥満と副腎皮質ホルモン

2. 脂肪細胞数: 表6に示すごとく fatty ラットはすでに8週令で脂肪細胞増多が認められる。18週令偽手術 fatty 群ではこの細胞数はさらに増加している。fatty ラットの副腎を剔除しても細胞数増多は存続し副腎剔除は脂肪細胞数に影響を与えないことがわか

る。なお lean 群では副腎剔除により細胞数の減少傾向を認めた。

実験E 無処置肥満ラットの副腎重量, 血漿
コルチコステロン, ACTH 濃度

8週令および30週令の無処置ラットについて検討し

Table 6. Size and number of fat cells in intact and adrenalectomized fatty rat

Group	Age (weeks)	Perimetrial fat pad (left side)		Retroperitoneal fat pad (left side)		
		Cell diameter (μ)	Cell number ($\times 10^6$)	Cell diameter (μ)	Cell number ($\times 10^6$)	
a) Lean Intact	(8)	8	65 \pm 2*	1.3 \pm 0.2	63 \pm 2	2.5 \pm 0.3
b) Fatty Intact	(8)	8	106 \pm 3	3.6 \pm 0.5	114 \pm 3	3.2 \pm 0.2
c) Lean Sham	(5)	18	85 \pm 5	5.6 \pm 1.1	83 \pm 4	3.4 \pm 0.4
d) Lean Adx	(4)	18	80 \pm 10	2.2 \pm 0.3	70 \pm 6	2.1 \pm 0.8
e) Fatty Sham	(5)	18	145 \pm 7	8.0 \pm 1.8	146 \pm 2	8.2 \pm 0.8
f) Fatty Adx	(4)	18	67 \pm 6	10.0 \pm 1.6	67 \pm 8	6.1 \pm 0.9

*=Mean \pm SE, ()=number of rats, Sham=sham operated group, Adx=adrenalectomized group.

Statistical analysis	perimetrial fat pad		retroperitoneal fat pad	
	cell diameter	cell number	cell diameter	cell number
a) - b)	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	N. S.
a) - c)	p < 0.005	p < 0.005	p < 0.001	N. S.
b) - e)	p < 0.001	p < 0.05	p < 0.001	p > 0.001
c) - d)	N. S.	p < 0.05	N. S.	N. S.
c) - e)	p < 0.001	N. S.	p < 0.001	p < 0.001
d) - f)	N. S.	p < 0.005	N. S.	p < 0.02
e) - f)	p < 0.001	N. S.	p < 0.001	N. S.

Table 7. Plasma corticosterone and corticotropin (ACTH) in the morning and afternoon in lean and fatty rats

Age (weeks)	Group	Plasma corticosterone (μ g/100ml)		Plasma ACTH (pg/ml)	
		0900	1600	0900	1600
8	Lean	2.4 \pm 1.1*(4) ^a	46.8 \pm 4.0 (8) ^c	147 \pm 30 (4) ^a	244 \pm 41 (8) ^c
8	Fatty	2.4 \pm 0.8 (4) ^b	48.6 \pm 2.7 (8) ^d	100 \pm 6 (4) ^b	262 \pm 23 (8) ^d
30	Lean	—	17.4 \pm 1.7 (8) ^c	—	203 \pm 56 (8) ^c
30	Fatty	—	22.0 \pm 5.3 (8) ^d	—	140 \pm 18 (8) ^d

*=Mean \pm SE, ()=number of rats.

Statistical analysis

	Corticosterone		ACTH	
	8 wks	30 wks	8 wks	30 wks
a - b	N. S.	—	N. S.	—
c - d	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
a - c	p < 0.001	—	N. S.	—
b - d	p < 0.001	—	p < 0.001	—

た。

1. 副腎重量：8週令ラットの両側副腎重量は fatty ラット $48.2 \pm 2.0\text{mg}$ (8), lean ラット $42.5 \pm 3.4\text{mg}$ (8) を示し有意差を認めない。

2. 血漿コルチコステロン濃度：表7左に示したごとく fatty ラットの血中コルチコステロン値は正常日内変動, 正常濃度を示している。

3. 血漿 ACTH 濃度：表7右に示したごとく fatty ラットの ACTH 濃度も lean ラットのそれと同様に变化し異常を認めない。

実験F コルチコステロン分泌能からみた
肥満ラットの副腎機能

8週令の無処置ラットの副腎を別除し二分割した後, 各種濃度の ACTH (6.25, 62.5, 625 mU/ml) とインキュベーションを行った。図3に示したごとく fatty, lean の副腎はそれぞれ, ACTH に反応し同量のコルチコステロンを分泌した。

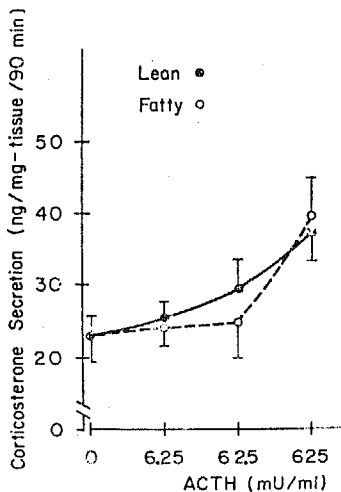


Fig. 3. Response of adrenal gland to corticotropin (ACTH) in vitro. Circle and vertical line=Mean \pm SE of 8 determinations.

実験G 副腎皮質ホルモンの持続静注時における血中 ACTH およびコルチコステロン濃度

副腎別除後22週目の fatty および lean ラットにコルチコステロンを $1.3\mu\text{g}/100\text{g}$ 体重/分の割合で45分間大腿静脈に持続静注した。予想されるごとく (図4), コルチコステロンの投与されない両群では血中

ACTH は著しく高値を示すが, コルチコステロンの投与により両群同様に減少した。従って, fatty ラットの ACTH 分泌調節機構は正常に保たれているものと考えられた。一方, 末血中のコルチコステロン濃度はコルチコステロン投与量が増加するにつれ高値を示し, その濃度は, fatty, lean 群とも同じである。

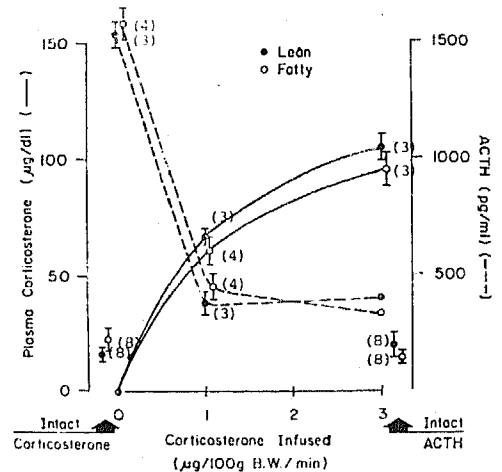


Fig. 4. Plasma corticosterone and corticotropin (ACTH) in adrenalectomized fatty rats infused with corticosterone. Circle and vertical line=Mean \pm SE, ()=number of rats.

実験H 副腎別除肥満ラットにステロイドを投与した際の体重増加量, 摂食量

副腎別除後12週目のラットにコルチコステロン0.5, 2, 10mg を0.5ml のゴマ油に混合し, 皮下に毎日一回10日間注射した。次に, 16週目まで放置し, プログステロン2, 10mg を同様に投与しそれぞれ体重増加量, 摂食量を検討した。

1. 体重増加量：図5左下に示したごとくコルチコステロン (B), 2mg 投与に反応して lean 群はわずかの体重増加を示しているが, 10mg 投与時, 体重は変化していない。これに反し fatty 群では急激な体重増加を示している。図5左上に示したごとくプロゲステロン (P) の投与時には両群ともにほぼ同様の体重増加を示した。

2. 摂食量：図5右下に示したごとくコルチコステロン投与時, fatty 群は lean 群に比し明らかに摂食増加を示している。しかしプロゲステロン投与時には図5右上のごとく摂食量の軽度の増加を両群に認める

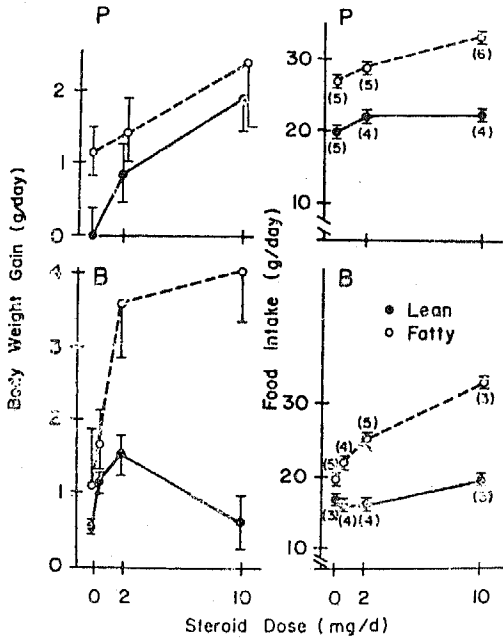


Fig. 5. Effect of steroid treatment on body weight gain and food intake. Circle and vertical line=Mean±SE, ()=number of rats, B=corticosterone treatment, P=progesterone treatment.

にすぎない。

IV 考 按

副腎皮質ホルモン過剰症であるクッシング症候群では著明な肥満を有し¹⁾、これが臨床症状の主体をなすことはよく知られている。たしかに、ここに述べた5例においても血中副腎皮質ホルモン高値を示す未治療時には肥満が著しく、手術的に副腎腫瘍を剔除し血中ホルモンの正常化とともに肥満が消失している。またネフローゼ症候群患者2名に過剰の合成副腎皮質ステロイドを長期間投与した場合、肥満を生じ、ステロイド投与中止によって肥満が消失した。またウイスターラットに副腎皮質ステロイドを過量に投与した場合クッシング症候群患者や、過剰副腎皮質ホルモン投与ネフローゼ患者と似た体重増加が認められた。このような臨床的、実験的事実は過剰のステロイドが何らかの形で肥満を生ぜしめることを示している。しかし数多くみられる単純性肥満はこれとはほぼ似た現象にもとづくものであろうか。この疑問をさぐる目的から単純性肥満患者21名について検索を行ったが、血中副腎皮

質ホルモンおよび尿中代謝物の両者からみるかぎり決して副腎皮質ホルモンの過剰があるとは考えられなかった。この事実は一見、単純性肥満とクッシング症候群の肥満とはそれぞれ異なった原因による可能性を暗示している。しかし、血中の副腎皮質ホルモン濃度の測定だけから単純性肥満におけるステロイドの役割を否定することは早計であると思われる。例えば血中ホルモン濃度は二相性反応を示し、その反応態に個人差がみられることや血中ホルモン濃度だけではホルモンの利用状況を正確に判断することは不可能に近いからである。こうした疑問を人間で解明することは困難なため、人工的につくり出され、人間の単純性肥満患者と比較される肥満ラット⁸⁾多数を用い検索を行った。肥満ラットでは血中副腎皮質ホルモン濃度、ACTHは正常動物とかわっていない。また、ホルモンの turnover にも有意の変化はみられなかった。さらに *in vitro* における副腎皮質ホルモン分泌状況も正常と何らかわるところはなかった。言いかえれば、単純性肥満患者の成績とあいまって、ふつうの肥満に副腎皮質ホルモンの関与を一見否定しているかのように思われる。しかし、最近ホルモンのレセプター異常による病気が明らかにされたことから、あるいは単純性肥満患者や肥満ラットのステロイドホルモンレセプター異常が肥満の病態を説明しうるのではないかと推論し、副腎剔除動物を用いさらに検討を行った。肥満素因を有するラットの副腎剔除を行うと、明らかに摂食量が減少し肥満が防止された。これに比べ正常体重ラットに副腎剔除を行うと、摂食量の減少や体重増加抑制はごく軽度であった。すなわち、肥満素因を有するラットの肥満発生前に副腎が重要な役割を有するものと思われる。従って血中副腎皮質ホルモンが正常で、ホルモンの turnover が正常な事実と副腎剔除の効果の両者を説明するためには、ステロイドレセプターの異常を考えることが一番妥当なものと思われる。このため副腎剔除ラットにコルチコステロンを投与し摂食量、体重増加量を追求した。その結果、血中ステロイドが正常に保たれ、ACTH 分泌が正常にコントロールされるにもかかわらず、肥満素因を有するラットは著しい食欲の増加と体重の増加とを示した。このような作用はコルチコステロンに特有なもので、プロゲステロンを用いた場合、遺伝性素因の有無にかかわらず同様な反応を示した。言いかえれば、コルチコステロンレセプターの異常を介して単純性肥満の発生する可能性を示している。動物実験の成績から

ただちに人間の単純性肥満がレセプター異常によると断言することはできないが、肥満ラットの場合と同様、人間の単純性肥満の場合も濃厚な遺伝形式を有すると考えられ¹⁸⁾¹⁹⁾、両者ともに著明な脂肪細胞数増多が幼時より認められ、これが後天性の修飾をうけない点、またステロイド投与による肥満発生に著しい個人差のある点から、今後、人間の単純性肥満をレセプター病の一つとして追求する必要があると思われる。現在、肥満ラットだけについていえば、そのレセプター異常は視床下部の食欲中枢か、視床下部に加え、全身脂肪細胞に存在するものと推論されるであろう。この推論をたしかめるために現在、肥満素因を有する動物の視床下部や脂肪細胞を用い、レセプター異常について解明を試みている。

V 結 語

副腎皮質ホルモンおよび下垂体-副腎系の肥満発生における役割について、クッシング症候群患者、副腎皮質ステロイド投与によりクッシングノイドとなったネフローゼ患者、単純性肥満患者、ウイスターラットおよび遺伝性肥満ラットを用い検討した。人間、動物ともに副腎皮質ステロイド過剰に伴って体重増加が認められた。一方、単純性肥満患者では血中 11-OHCS、尿中 17-OHCS、17-KS 値でみるかぎり、副腎皮質機能は正常であり、肥満ラットにおいても、血中コルチコステロン、ACTH、副腎よりのコルチコステロン分泌、コルチコステロンの血中消失率、ACTH の分泌調節機構はいずれも正常であった。しかし、肥満ラットの副腎を剔除すると著明な体重増加の抑制、摂食量の減少、脂肪細胞の縮小、高トリグリセリド血症の改善が認められたが脂肪細胞数は減少しなかった。副腎を剔除した肥満ラットにコルチコステロンを投与した場合急激な体重、摂食量の増加を示すがプロゲステロンにそのような作用はなかった。これらの事実から、単純性肥満患者の肥満原因としてステロイドに対する視床下部、あるいはこれに加えて末梢脂肪組織のレセプター異常の存在する可能性が考えられた。

本稿の要旨は昭和53年6月、第51回日本内分泌学会総会で発表した。

御指導と御校閲を賜った、恩師 山田隆司教授、ならびにカルフォルニア州立大学 G. A. Bray 教授に深く謝意を表します。

文 献

- 1) Burke, C. W. and Beardwell, C. G. : Cushing's syndrome. *Quart. J. Med.*, 42 : 175-204, 1973
- 2) Hollifield, G. : Glucocorticoid-induced obesity—a model and a challenge. *Amer. J. clin. Nutr.*, 21 : 1471-1474, 1968
- 3) Mayer, J. : The obese hyperglycemic syndrome of mice as an example of "metabolic" obesity. *Amer. J. clin. Nutr.*, 8 : 712-718, 1960
- 4) Dunkelman, S. S., Fairhurst, B., Plager, J. and Waterhouse, C. : Cortisol metabolism in obesity. *J. clin. Endocr.*, 24 : 832-841, 1964
- 5) Scheingart, D. E., Gregerman, R. I. and Conn, J. W. : A comparison of the characteristics of increased adrenocortical function in obesity and in Cushing's syndrome. *Metabolism*, 12 : 484-497, 1963
- 6) Garces, L. Y., Kenny, F. M., Drash, A. and Taylor, F. H. : Cortisol secretion rate during fasting of obese adolescent subjects. *J. clin. Endocr.*, 28 : 1843-1847, 1968
- 7) Zucker, L. M. and Zucker, T. F. : Fatty, a new mutation in the rat. *J. Hered.*, 52 : 275-278, 1961
- 8) Bray, G. A. : The Zucker-fatty rat : a review. *Fed. Proc.*, 36 : 148-153, 1977
- 9) Tait, S. A. S., Schulster, D., Okamoto, M., Flood, C. and Tait, J. F. : Production of steroids by in vitro superfusion of endocrine tissue. *Endocrinology*, 86 : 360-382, 1970
- 10) Rotsztejn, W., Lalonde, J., Normand, M. and Fortier, C. : Feedback inhibition of adrenocorticotropin release by corticosterone infusions in the adrenalectomized rat. *Canadian J. Physiol. Pharm.*, 53 : 475-478, 1975
- 11) Hartsook, E. W. and Hershberger, T. V. : A simplified method for sampling small animal carcasses for analyses. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 113 : 973-977, 1963
- 12) Hirsch, J. and Gallian, E. : Methods for the determination of adipose cell size in man and animals. *J. Lipid Res.*, 9 : 110-119, 1968

肥満と副腎皮質ホルモン

- 13) Glick, D., von Redlich, D. and Levine, S. : Fluorometric determination of corticosterone and cortisol in 0.02-0.05 ml of plasma or submilligram samples of adrenal tissue. *Endocrinology*, 74 : 653-655, 1964
- 14) 倉田 晋 : 血漿 11-OHCS (cortisol) の簡易測定法とその応用. *臨床検査*, 14 : 857-864, 1970
- 15) 屋形 稔, 土田雅子, 古沢洋子, 帆刈 恵 : 尿中 17-Hydroxycorticosteroids 測定法. *ホルモンと臨床*, 15 : 577-582, 667-673, 1967
- 16) 屋形 稔, 土田雅子 : 尿中 17-Ketosteroids 測定法に関する検討. *ホルモンと臨床*, 14 : 198-204, 1966
- 17) Metropolitan Life Insurance Company : Frequency of overweight and underweight. *Statistical Bulletin*, 41 : 4, 1960
- 18) Withers, R. F. J. : Problems in the genetics of human obesity. *Eugen. Rev.*, 56 : 81-90, 1964
- 19) Bray, G. A. : In "The obese patient", pp. 156-174, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976

(54. 4. 2 受稿)