大阪公立大学 Osaka Metropolitan University 学術情報リポジトリ

<資料>小児喘息患者の急性増悪期と回復期における血漿脂質脂肪酸組成の比較(自然科学系)

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2009-08-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新宅, 賀洋, 宮谷, 秀一, 芝原, 章, 山本, 公平, 井上, 壽茂, 豊島, 協一郎 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24729/00010850

大阪府立看護大学医療技術短期大学部紀要，Vol. 5, 1999
Bulletin of Osaka Prefectural College of Health Sciences

資　料

小児喘息患者の急性増悪期と回復期における血漿脂質脂肪酸組成の比較

新宅賀洋[1)]，宮谷秀一[1)]，芝原　章[1)]，山本公平[2)]，井上壽茂[3)]，豊島協一郎[3)]

([1)] 大阪府立看護大学医療技術短期大学部臨床栄養学科，[2)] 日本油料検定協会・綜合分析センター，
[3)] 大阪府立羽曳野病院アレルギー小児科)

Fatty Acid Compositions of Plasma Lipids from Asthmatic Children: A Comparison between Acute Exacerbation and the Restorative Phase

Kayo Shintaku[1)], Shuichi Miyatani[1)], Akira Shibahara[1)], Kohei Yamamoto[2)], Toshishige Inoue[3)] and Kyoichiro Toyoshima[3)]

([1)] Department of Clinical Nutrition, Osaka Prefectural College of Health Sciences, [2)] General Testing Research Institute of Japan Oil Stuff Inspectors' Corporation, and [3)] Department of Pediatric Allergy, Osaka Prefectural Habikino Hospital)

キーワード: 小児喘息; 急性増悪期; 回復期; 血漿脂質; 脂肪酸組成

はじめに

小児の喘息患者について，血漿脂質脂肪酸組成の面から検討を行った報告[1-3)]はいくつか見られる。しかし小児喘息患者において，喘息症状の発症と血漿脂質脂肪酸組成が関連しているかどうかを検討した報告は著者らが調べた限りでは見当たらない。そこで今回は，同一の小児喘息患者において血漿脂質脂肪酸組成を分析し，喘息症状の出現（急性増悪期）と消失（回復期）に血漿脂質の n-6 系（リノール酸系列）または n-3 系（α-リノレン酸系列）の多価不飽和脂肪酸が関連している可能性について検討した。

方　法

実施対象は大阪府立羽曳野病院アレルギー小児科で，喘息症状の急性増悪のため入院している 7 名（男 5 名，女 2 名）の小児患者であった。患者群の喘息症状の回復は医師の診断によった。表 1 に彼らの年齢，身長，体重，Body Mass Index (BMI) を示す。患者群の年齢が 3-14 歳と幅広いため，平均値では身体的特徴が捉えにくい。

表 1　小児喘息患者のプロフィール

	患者番号[a)]							平均±標準偏差
	1	2	3	4	5	6	7	
年齢 (歳)	7	4	14	3	10	9	8	8±4
性別	男	女	男	男	男	女	男	
身長 (cm)	120	103	159	100	144	125	124	125±21
体重 (kg)	22	17	65	16	34	24	32	30±17
BMI[b)]	15.3	16.0	25.7	16.0	16.4	15.4	20.8	17.9±3.9

[a)] 患者番号は全ての表で共通
[b)] Body Mass Index

* 連絡者：宮谷秀一

そのため身長と体重については，平成9年の国民栄養調査[4]に掲載されている同年齢の平均値と比較した。その値に対して身長は99.5±3.8% (平均±標準偏差，以下同様)，体重は104.3±14.4%であり，この患者群は標準的発育状況であった。

患者群の急性増悪期と回復期における血液は，1995年2月から11月の期間に採取した。その期間は14-163日と個人差が大きく，平均では59日間であった。ヘパリンで処理した注射器で採取された血液を直ちに遠心分離して血漿を得た。これを血漿脂質 (トリアシルグリセロール，リン脂質) 定量用と脂肪酸組成分析用に分け，血漿脂質定量用は分析するまで−30℃で冷凍保存した。

その血漿を解凍後，遠心分離して得られた上清を血漿脂質定量用とした。トリアシルグリセロールは和光純薬工業株式会社製トリグリセライド-テストワコー (アセチルアセトン法)，リン脂質は同社製リン脂質B-テストワコー (コリンオキシダーゼ-フェノール法) で，それぞれ定量した。

脂肪酸組成分析では血漿0.5 mLにクロロホルム/メタノール (2:1，v/v) を1.9 mL加えて混合した。これから血漿総脂質をBligh-Dyer法[5]に準じて抽出した。繰り返し抽出して得られた血漿総脂質を一定量のクロロホルムに溶かし，窒素で置換して−20℃で保存した。このクロロホルム溶液から所定量を取り溶媒を留去後，既報[6]に基づきメタノリシス-メチルエステル化を行った。生成した脂肪酸メチルエステルをヘキサンで抽出し，そのヘキサン溶液を水洗し脱水した。回収した脂肪酸メチルエステルはシリカゲルプレコートプレート (Merck社製，No. 5721) にスポットし，ヘキサン-ジエチルエーテル-酢酸 (90:10:1，v/v/v) で展開，精製した。標準品 (脂肪酸メチルエステル) のR_f値に一致するスポットをかき取り，メチルエステル画分をジエチルエーテルで溶出させた。溶媒を留去後ヘキサンに転溶しガスクロマトグラフィー用試験溶液とした。ガスクロマトグラフィーの条件は既報[7]に準じた。脂肪酸の同定は標準品の保持時間との比較で行った。

全ての得られたデータは平均±標準偏差で示した。統計学的処理としてはt-検定を用い，危険率5%以下を有意差があると判定した。

結果および考察

患者群の急性増悪期と回復期における血漿脂質のトリ

表2 小児喘息患者血漿中のトリアシルグリセロールとリン脂質の濃度

	急性増悪期	回復期	基準値[a]
トリアシルグリセロール (mg/dL)	50.3±27.1	70.3±26.7	30−150
リン脂質 (mg/dL)	139.6±15.0	151.9±23.0	150−230

[a] 金井正光 (編著) (1993) “臨床検査法提要”, p.559-567.

表3 小児喘息患者における急性増悪期の血漿脂質脂肪酸組成 (wt%)

脂肪酸	患者番号							平均±標準偏差	正常群[a]
	1	2	3	4	5	6	7		平均±標準偏差
14:0	0.3	0.2	0.4	2.0	1.1	1.0	0.3	0.8±0.7	1.0±0.3
16:0	15.6	20.0	18.5	22.4	22.5	23.4	20.2	20.4±2.7	23.6±1.9
18:0	8.6	6.4	6.3	7.7	6.1	7.6	8.0	7.2±1.0	7.6±0.5
16:1(n-7)	0.5	2.1	6.5	1.5	2.8	2.6	1.3	2.5±1.9	3.4±0.6
18:1(n-9)	16.9	25.2	20.7	18.3	21.3	21.1	21.9	20.8±2.7	22.6±2.0
18:2(n-6)	36.0	26.8	24.6	28.5	28.9	26.7	31.6	29.0±3.8	27.2±4.1
18:3(n-6)	0.4	0.2	0.6	0.4	0.6	0.6	0.4	0.5±0.2	0.6±0.3
20:4(n-6)	7.8	7.1	7.6	5 9	6.2	7.3	6.6	6.9±0.7	4.8±1.0
18:3(n-3)	0.5	0.5	0.5	0.4	0.7	0.5	0.4	0.5±0.1	1.2±0.4
20:5(n-3)	3.2	1.0	2.3	4.0	1.0	0.9	1.1	1.9±1.3	1.2±0.4
22:5(n-3)	0.7	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5	0.4±0.1	1.6±0.5
22:6(n-3)	5.2	4.2	3.5	3.1	1.9	2.6	4.0	3.5±1.1	3.0±0.7
n-6/n-3	4.6	5.6	4.9	4.5	8.9	7.9	6.4	6.1±1.7	—

[a]文献3から引用

表4 小児喘息患者における回復期の血漿脂質脂肪酸組成 (wt%)

脂肪酸	患者番号							平均±標準偏差	正常群[a]
	1	2	3	4	5	6	7		平均±標準偏差
14:0	0.4	1.1	0.3	2.1	0.2	0.9	0.0	0.7±0.7	1.0±0.3
16:0	22.4	21.7	21.2	21.4	17.0	20.2	19.9	20.5±1.8	23.6±1.9
18:0	7.3	6.5	7.3	7.4	9.6	22.3	9.4	10.0±5.6	7.6±0.5
16:1(*n*-7)	1.5	2.4	2.3	1.6	1.0	1.5	0.9	1.6±0.6	3.4±0.6
18:1(*n*-9)	20.5	16.3	21.9	17.7	24.1	16.1	15.5	18.9±3.3	22.6±2.0
18:2(*n*-6)	34.0	30.2	27.0	27.8	31.8	26.3	35.8	30.4±3.6	27.2±4.1
18:3(*n*-6)	0.2	0.7	0.3	0.6	0.2	0.2	0.0	0.3±0.2	0.6±0.3
20:4(*n*-6)	5.4	6.7	7.3	5.8	7.4	6.0	7.0	6.5±0.8	4.8±1.0
18:3(*n*-3)	0.4	0.7	0.4	0.7	0.5	0.3	0.5	0.5±0.2	1.2±0.4
20:5(*n*-3)	0.8	3.5	1.9	3.5	1.4	0.4	2.6	2.0±1.2	1.2±0.4
22:5(*n*-3)	0.4	0.5	0.4	0.3	0.4	0.1	0.5	0.4±0.1	1.6±0.5
22:6(*n*-3)	2.4	4.5	3.8	3.5	3.2	0.8	5.5	3.4±1.5	3.0±0.7
n-6/*n*-3	9.9	4.1	5.3	4.3	7.2	20.3	4.7	8.0±5.8	—

[a]文献3から引用

アシルグリセロールとリン脂質の濃度を表2に示す。いづれの値にも急性増悪期と回復期に有意差は認められなかった。しかし，回復期に両方の値とも高くなる傾向が見られたのは，患者群の摂食状態が喘息の回復に伴い改善したためではないかと考えられる。

次に患者群における急性増悪期と回復期の血漿脂質脂肪酸組成 (wt%) をそれぞれ表3と表4に示す。アレルギー患者では血漿脂質における *n*-6系の多価不飽和脂肪酸の割合が高かったとする報告[2,3,8]が多いが，本患者群の急性増悪期と比較して回復期では，血漿脂質脂肪酸組成における *n*-6系の多価不飽和脂肪酸の割合に有意差は認められなかった。しかし，患者群と正常群[9]を比較した場合では，血漿脂質脂肪酸組成における γ-リノレン酸の割合は回復期に有意に低くなっていた ($p<0.05$)。また，アレルギー反応には種々の代謝物質が関与し，特にアラキドン酸から生合成されるエイコサノイドは作用が強い[10]と言われている。そのアラキドン酸の割合は患者群の急性増悪期 ($p<0.001$)，回復期 ($p<0.01$) とも正常群[9]と比較して有意に高くなっていた。

血漿脂質脂肪酸組成におけるリノール酸の割合は，本患者群の急性増悪期と回復期の比較では有意差は認められず，また正常群[9]と比較しても患者群では高くはなかった。アラキドン酸の割合は，急性増悪期，回復期とも高かったので，患者群では恒常的に血漿脂質脂肪酸組成におけるアラキドン酸の割合が高いと考えられる。そのため，アラキドン酸由来のエイコサノイドが産生されて喘息症状が出現しやすい状態であると推察される。アラキドン酸の前駆体であるリノール酸は最近の欧米化した食事からは容易に，しかも多量に摂取できる。したがって，患者群における血漿脂質脂肪酸組成でのアラキドン酸の割合を低くするためには，食事脂質からの *n*-6系の多価不飽和脂肪酸摂取は控える方が良いのではないかと思われる。

一方，1970年代にDyerbergら[11]の疫学研究を契機に始まった *n*-3系の多価不飽和脂肪酸についての研究は，アレルギー関連でも近年基礎的，臨床的研究が進んでいる。その中でイコサペンタエン酸から生合成されるエイコサノイドは，アラキドン酸から誘導されるものよりも作用が弱かったという報告[12]がある。またその脂肪酸自身もリノール酸の代謝によるエイコサノイドの産生を弱める働きがあったという報告[10]もある。Broughtonら[13]は *n*-3系の多価不飽和脂肪酸を患者群に摂取させると，尿中のロイコトリエン排泄量が増加し気道の過敏性が減少したと報告しており，*n*-3系の多価不飽和脂肪酸による抗炎症効果の可能性が示唆されている。しかし，*n*-3系の多価不飽和脂肪酸，主にイコサペンタエン酸の摂取は喘息の症状改善に効果がなかったとする文献[14-16]も見られる。*n*-3系の多価不飽和脂肪酸を増加すれば，喘息症状の改善につながるかどうかは必ずしも明らかではない。

本患者群の急性増悪期では回復期と比較して，血漿脂質脂肪酸組成における *n*-3系の多価不飽和脂肪酸の割合に有意差は認められなかった。しかし，患者群と正常群[9]を比較した場合では，血漿脂質脂肪酸組成における α-リノレン酸とドコサペンタエン酸の割合は有意に低くなっていた ($p<0.001$)。また患者群のイコサペンタエン酸の割合は，正常群と比較して有意差は認められなかった。

ところで，一般の成人について血中脂質の脂肪酸組成におけるイコサペンタエン酸の割合を調べた岩田ら[17]また小畠ら[18]の報告では，イコサペンタエン酸の割合はそれぞれ1.6-2.5%，2-3%であった。本患者群は小児であるため成人と直接比較することは難しいが，患者群では血漿脂質脂肪酸組成におけるイコサペンタエン酸の割合は急性増悪期で1.9±1.3%，回復期で2.0±1.2%と低い傾向であった。これは若年層が肉や乳製品を多く摂取し，魚をあまり摂取しない食生活[4]の反映ではないかと思われる。本患者群では食事脂質からの n-3系の多価不飽和脂肪酸の摂取量は低いので，n-3系の多価不飽和脂肪酸の摂取を増加した方が，喘息症状が改善される可能性があるのではないかと考えられる。

ところで，本患者群では血漿脂質脂肪酸組成において，脂肪酸の値のばらつきが大きかったが，これには対象者の年齢差と嗜好の個人差が関係しているかもしれない。

厚生省による第5次並びに第6次改訂日本人の栄養所要量[19]では，疾病の観点から食事脂質の脂肪酸構成比(n-6/n-3) を4にすることを推奨している。一方，脂質栄養学会ではアレルギー疾患を防ぐには，これより厳しくこの比を2以下にすべきであると勧告[10]している。喘息患者に厳しいリノール酸制限食を摂取させ，血中脂肪酸の n-6/n-3比を2以下とすると喘息症状の改善が見られたという報告[20]もある。これらのことから，本患者についても食事脂質の脂肪酸構成比 (n-6/n-3) を工夫することにより，血漿脂質脂肪酸組成の n-6/n-3比を低下させれば喘息の根本的治療に結びつくのではないかと思われる。

患者群の血漿脂質脂肪酸組成の n-6/n-3比を表3，4に示す。急性増悪期では回復期と比較すると，n-6/n-3比に有意差は認められなかった。患者群のうち7名中5名については，この比は急性増悪期と回復期の間で目立った変化は見られなかった。しかし残りの2名は，n-6系の多価不飽和脂肪酸の割合はあまり変化しなかったが，n-3系の割合がおよそ1/2から1/3に減少していたために，n-6/n-3比が2倍以上になっていた。しかし，彼らは急性増悪期と比べて回復期に n-6/n-3比が高くなっていたのにもかかわらず，喘息の症状は回復していた。

このように喘息の症状と n-6/n-3比との関連はみられなかったが，n-6/n-3比の高い患者では再発の危険性が高まる可能性があり，食事指導の必要性があるものと考えられる。

ま と め

本研究では，同一の小児患者で喘息症状の出現 (急性増悪期) と消失 (回復期) に血漿脂質の n-6系またはn-3系の多価不飽和脂肪酸が関連しているという確証は得られなかった。しかし喘息症状が出現しやすい脂質栄養状態にあると思われる小児患者が過半数存在した。小児患者に対する食事療法は，発育期のQOLと心理的悪影響に配慮したものでなくてはならない。そのためには事前に血中脂質の脂肪酸組成分析や食事調査を行った上で，n-6系の多価不飽和脂肪酸の摂取制限や n-3系のその摂取増加を行う必要があると考えられる。

本研究は大阪府立看護大学医療技術短期大学部共同研究費(平成6年度分および平成7年度分の一部) を利用して行った。

文　　献

1) Griese, M., Schur, N., Laryea, M.D., Bremer, H.J., Reinhardt, D. and Biggemann, B. (1990) Fatty acid composition of phospholipids of plasma and of mononuclear blood cells in children with allergic asthma and the influence of glucocorticoids. Eur. J. Pediatr., 149:508-512.

2) Leichsenring, M., Kochsiek, U. and Paul, K. (1995) (n-6)-Fatty acids in plasma lipids of children with atopic bronchial asthma. Pediatr. Allergy Immunol., 6:209-212.

3) Sakai, K., Okuyama, H., Shimazaki, H., Katagiri, M., Torii, S., Matsushita, T. and Baba, S. (1994) Fatty acid compositions of plasma lipids in atopic dermatitis/asthma patients. Jpn. J. Allergol., 43:37-43.

4) 厚生省地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室 (監修) (1999) “国民栄養の現状 (平成9年国民栄養調査成績)”，第一出版，東京.

5) Bligh, E.G. and Dyer, W.J. (1959) A rapid method of total lipid extraction and purification. Can. J. Biochem. Physiol., 37:911-917.

6) Shibahara, A., Yamamoto, K., Nakayama, T. and Kajimoto, G. (1986) *cis*-Vaccenic acid in mango pulp lipids. Lipids, 21:388-394.

7) Yamamoto, K., Shibahara, A., Sakuma, A., Nakayama, T. and Kajimoto, G. (1990) Occurrence of n-5 monounsaturated fatty acids in

jujube pulp lipids. Lipids, 25:602-605.

8) Manku, M.S., Horrobin, D.F., Morse, N., Kyte, V., Jenkins, K., Wright, S. and Burton, J.L. (1982) Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: Defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. Prostaglandins Leukot. Med., 9: 615-628.

9) 宮谷秀一, 新宅賀洋, 芝原　章, 北村禎三, 井上壽茂, 豊島協一郎 (1996) 小児における喘息発作時の血漿脂質の脂肪酸組成. 大阪府立看護大学医療技術短期大学部紀要, 2:55-59.

10) 奥山治美 (1997) 飽食時代の脂質栄養指針—会長要約 1997 の背景. 脂質栄養学, 6:6-42.

11) Dyerberg, J., Bang, H.O. and Hjφrne, N. (1975) Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. Am. J. Clin. Nutr., 28:958-966.

12) Prescott, S.M. (1984) The effect of eicosapentaenoic acid on leukotriene B production by human neutrophils. J. Biol. Chem., 259:7615-7621.

13) Broughton, K.S., Johnson, C.S., Pace, B.K., Liebman, M. and Kleppinger, K.M. (1997) Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. Am. J. Clin. Nutr., 65:1011-1017.

14) Arm, J.P., Horton, C.E., Spur, B.W., Mencia-Huerta, J.-M. and Lee, T.H. (1989) The effects of dietary supplementation with fish oil lipids on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma. Am. Rev. Respir. Dis., 139: 1395-1400.

15) Arm, J.P., Horton, C.E., Mencia-Huerta, J.-M., House, F., Eiser, N.M., Clark, T.J.H., Spur, B.W. and Lee, T.H. (1988) Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. Thorax, 43:84-92.

16) Knapp, H.R. (1995) Omega-3 fatty acids in respiratory diseases: A review. J. Am. Coll. Nutr., 14:18-23.

17) 岩田由紀子, 新関嗣郎, 黒田圭一, 田代典子, 浦田郡平, 戸谷誠之 (1998) 若年成人女性の血漿および赤血球膜中脂肪酸組成に及ぼす魚または牛肉を含む低リノール酸食摂取の影響. 栄食誌, 51:121-128.

18) 小畠義樹, 斎藤衛郎, 黒田圭一, 小林修平, 印南敏 (1987) 中高年者の血清脂質と過酸化脂質の濃度におよぼす魚食の影響. 栄食誌, 40:103-110.

19) 近藤和雄, 池田郁男, 石川俊次, 菅野道廣, 板倉弘重 (1999) 脂質. 臨床栄養, 95:276-281.

20) 北齋偉矢, 加藤順子 (1999) 重症気管支喘息症例に対するリノール酸制限食の効果, 第 8 回脂質栄養学会講演抄録集 (福山), p.114.

(受付日 1999 年 10 月 15 日, 受理日 2000 年 1 月 31 日)