リノール酸および磷脂質が健康者と肝疾患者の尿中 17 KS, 17 OHCS 値におよぼす影響

里 和 スミエ, 間 森 坦, 山 形 正 和
倉 田 要, 中 沢 武 雄

都立大久保病院内科

Effect of Linoleate or Phospholipid on Urinary 17 KS and 17 OHCS Levels in Healthy Subject and Patients with Liver Disease

Sumie Satowa, Hiroshi Mamori, Masakazu Yamagata,
Kaname Kurata, Takeo Nakazawa

Department of Internal Medicine, Okubo Municipal Hospital, Shinjuku, Tokyo

J. Jap. Soc. Food and Nutr., 26 (3), 161~165 (1973)

Urinary 17 KS and 17 OHCS levels were determined in normal subjects and patients with liver diseases after the administration of ethyl linoleate or phospholipid.

After the administration of 9 g ethyl linoleate per day, the average value of urinary 17KS was significantly increased, but no change of that of 17 OHCS was observed.

In the normal subjects, given 1.0 g or 1.5 g of phospholipid per day, the levels of both of urinary 17 KS and 17 OHCS were significantly elevated.

In the patients with acute hepatitis and liver cirrhosis, no remarkable changes were observed.

From these results it was concluded that ethyl linoleate or phospholipid might play a important role in effecting on the function of the adrenal cortex.

(Received July 10, 1972)

必須脂肪酸欠乏飼料でラットの成長停止, 皮膚炎, 腎障害などがおきることは古くから知られているが, 近年はミトコンドリアの膨化, 電子伝達系の非共役化, 生殖能力の減退が認められてきている。また, リノール酸はとくに生体内で合成されないことや, 動脈硬化予防の一因として脂質代謝改善作用のあることで注目されている。さらに, リノール酸は磷脂質の主要構造であり側鎖に多く含まれている。磷脂質はミトコンドリア膜や小胞体膜などの膜構造に多く, これらの脂質の 70~90% を占めている。したがって, 必須脂肪酸や磷脂質は, 膜構成成分が行なう電子伝達機構, エネルギー生成, 膜酵素系の酵素活性の正常維持に重要な意義を有している。

著者はかつて栄養摂取状態の異なる 2 山村地域学童の尿中 17 KS 値が脂質の摂取量の多い群ほど高値を示し

ているのを認めた¹⁾。またこの結果を実験的に確かめるべく, ラットに種々の油脂を添加した飼料を与えたところ, リノール酸含量の多い油脂群ほど尿中 17 KS 値が高い成績を得た²⁾。

今回は, 健康人と肝疾患患者にリノール酸および磷脂質の投与を行なって, 尿中 17 KS 値, ならびに 17 KS と同じく副腎皮質から分泌される糖質コルチコイドである尿中 17 OHCS 値を測定し, リノール酸および磷脂質の副腎皮質機能に与える影響を観察してみた。

実験方法

対象者: 20 歳から 62 歳にわたる男 24 名, 女 23 名の計 47 名である。健康者群としては健康人 9 名, 内分泌代謝と関係がないと考えられる急性肺炎, 貧血, 気管支

炎、腎炎の回復者 28 名の計 37 名で、男 17 名、女 20 名である。これらの疾患時における副腎皮質機能は正常範囲であるとの報告³⁾もあるが、ほとんど回復したと判断できる者のみを健康者群の対象とした。

17 KS, 17 OHCS 値は年齢変動が認められ、20 代から 30 代にわたって最高値を示す。したがって被検者構成に年齢、性差の影響がでないように配慮した。

肝疾患者は急性肝炎 6 名、うち男 4 名と肝硬変 4 名、うち男 1 名の計 10 名である。

方法：ステロイドホルモン分泌は栄養摂取状態に影響されるので、実験前後の食事に変化がないように指導し、またストレスなどによる影響がないようにつとめた。日内変動をさけるために 24 時間蓄尿を連日 2 週間続け、ステロイド測定は毎日行なった。女子は生理による変動を考慮して、すべて生理終了後から採尿を開始している。ステロイドホルモン値は日変動が激しい。よって脂質投与前 1 週間の平均値を前値とし、投与後 1 週間の平均値を後値として比較したが、完全に 1 日蓄尿ができなかった日は除外して平均値で示した。

投与方法：リノール酸としてリノール酸エチル（製品名 Lipotate LE 10）10 ml を 1 日 1 回朝食後に投与したが、リノール酸としては 1 日 9 g に相当する。磷脂質としてはその脂酸基に不飽和脂肪酸が 80%（リノール酸が 70%）はいっている phosphatidyl choline（製品名 Lipostabil）を 1 日 1 g と 1 日 1.5 g 投与群に分けて、量的な効果をあわせ検討してみた。

測定方法：尿中 17 KS は Zimmermann 法、尿中 17 OHCS は Porter Silver 法、血清磷脂質は Hoelfmayer Fried 改良法によった。

実験結果

リノール酸投与群について尿中 17 KS 値の変動をみると、表 1 のように投与前後の平均値は 4.0 mg か 5.3 mg と有意に増加している。性別にみると、図 1 のように男女 7 名ずつであるが、上昇率で比較すると男 67%、女 37% であった。リノール酸投与開始数日後が最高排泄量であった。年代別への影響は症例数が少なく明らかなではない。尿中 17 OHCS 値については、増加したのは 14 例中 5 例のみ、むしろ低下したのが 8 例で、不変は 1 例である。上昇した 5 例は 17 KS 上昇率にくらべ

図 1. リノール酸が健康者尿中 17 KS, 17 OHCS 値におよぼす影響 (9 g/day)
--- 女, — 男

表 1. リノール酸および磷脂質が尿中 17 KS, 17 OHCS 値におよぼす影響

			17 KS (mg/day)			17 OHCS (mg/day)		
1 日投与量		N	前	後	有意差	前	後	有意差
			M±σ	M±σ		M±σ	M±σ	
健康者	リノール酸 9 g	14	3.97 ± 1.71	5.34 ± 2.33	5 %	3.03 ± 1.61	3.03 ± 1.53	(—)
	磷脂質 1 g	13	4.43 ± 1.90	6.66 ± 2.98	0.1 %	2.91 ± 1.75	3.74 ± 2.10	(—)
	磷脂質 1.5 g	10	5.08 ± 3.26	7.09 ± 3.35	1 %	3.02 ± 1.23	3.71 ± 1.68	5 %
	肝患者 磷脂質 1.5 g	10	4.80 ± 3.32	4.31 ± 2.55	(—)	1.77 ± 0.54	1.95 ± 0.69	(—)

てはるかに低い。以上から、健康者にリノール酸を1日9g投与すると尿中17KS排泄量は増加するが、17OHCS値には影響を与えていない。

リノール酸は肝臓で磷脂質に合成される。したがってリノール酸投与が血中磷脂質の動態に関係するかどうかを知るために、本実験前後の血中脂質の分析もあわせ行なった。リノール酸に血清コレステロール、 β リポ蛋白、中性脂肪の低下作用のあることはよく知られ、著者らも同様の結果を得ているが、すでに多くの報告があるので省略する。しかし表2に示すように、磷脂質だけは他の血中脂質の結果とは違って低下しなかった。磷脂質投与の場合は、リノール酸投与よりより多く血中磷脂質の増加を呈していた。

表 2. リノール酸ならびに磷脂質投与と血漿磷脂質値 (mg/dl)

症例		投与前	投与後	差
1	リノール酸	222	263	+ 41
2	〃	154	136	- 18
3	〃	229	255	+ 26
4	〃	250	279	+ 29
5	〃	191	265	+ 74
6	〃	233	253	+ 20
7	〃	250	259	+ 9
8	〃	189	200	+ 11
9	〃	181	226	+ 45
10	磷脂質	163	171	+ 8
11	〃	244	229	- 15
12	〃	175	198	+ 23
13	〃	87	210	+123
14	〃	174	229	+ 55
15	〃	178	178	0
16	〃	181	255	+ 74

磷脂質投与1日1g群13人の17KS排泄量平均値は、投与前4.4mgが投与後6.7mgとなり、1%以下の有意差で増加した。13例中10例が上昇している。女は7人中6人が、男は6人中4人が増加しているが、平均上昇率でみると女65.2%、男106.9%で、リノール酸の場合と同様に男のほうが増加の傾向が強い。17OHCS値は平均値では2.9mgが3.7mgと増加しているが有意差はない。上昇率でみると女は6例中4例が増加して38.8%、男は5例中4例が増加して82.3%であった。

磷脂質1日1.5g群は、17KS値の投与前平均値が5.1mgであるが、7.1mgと増加し、1%以下の有意差

図 2. 磷脂質が健康者尿中17KS, 17OHCS値におよぼす影響 (1.0g/day)
--- 女, — 男

図 3. 磷脂質が健康者尿中17KS, 17OHCS値におよぼす影響 (1.5g/day)
--- 女, — 男

であった。女6例中5例が、男4例中全例が増加して、平均上昇率は女38.3%、男63.3%であった。17OHCS値は3.0mgが3.7mgと、5%の有意差で増加していた。女は6例中5例が、男は4例中2例が増加し、平均上昇率は女44.6%、男51.9%であった。図4は健康者群について毎日の個々の17KS値をスポットし、その平均値の推移をみている。

副腎皮質から分泌されるステロイドホルモンは、肝において主として酵素的代謝転換をうけて結合型となって尿中に排泄される。肝疾患者の尿中17OHCSは、正常

者に比して低値であることを垂井⁴⁾も報告しているが、本成績でも同様であった。肝障害者の肝磷脂質の脂酸構成はオレイン酸が増加し、リール酸、アラキドン酸は減少して肝の磷脂質代謝活性は低下する。したがってリノール酸を高率に含んでいる磷脂質投与は、肝の酸化的磷酸化を促進して肝機能の改善をみるのが注目されてきている。著者らは、肝機能障害者に磷脂質の投与をして、尿中 17 KS, 17 OHCS 値に影響するかどうかの検討をしてみた。表 1 にみるように、投与前の 17 KS

図 4. 磷脂質投与前後の尿中 17 KS 値の変動

図 5. 磷脂質が肝疾患者の尿中 17 KS, 17 OHCS 値におよぼす影響 (1.5 g/day)

平均値は 4.8 mg で健康者の平均値と比較して低くはない。しかし健康者群と違って磷脂質投与の 17 KS 排泄におよぼす影響はまったく認められず、むしろ 4.3 mg と減少している。10 例中増加したのは肝硬変者 3 例のみで、しかも上昇率は低く、急性肝炎患者では全例低下している。17 OHCS 値は、投与前 1.8 mg であったのが投与後 2.0 mg とわずかに増加したにすぎない。肝疾患患者に磷脂質を投与しても、尿中 17 KS, 17 OHCS 値の増加は認められなかったが、症例数が少ないこともあり、急性肝炎の場合もっと長期間の観察をすれば、肝細胞の破綻が修正されるにつれてステロイド代謝回復に果たす磷脂質の役割が明らかになったかと思われる。

考 察

リノール酸ならびに磷脂質の投与が、副腎皮質ステロイドの代謝産物である尿中 17 KS, 17 OHCS 排泄の増加をおこす機序について^{2, 3}推察をしてみる。本成績では、リノール酸エチル投与群より磷脂質投与群のほうが尿中 17 KS, 17 OHCS 排泄におよぼす影響は大きかった。投与した磷脂質中の不飽和脂肪酸の 70% はリノール酸である。衆知のように磷脂質は、ミトコンドリア膜や小胞体膜にあって電子伝達、細胞内呼吸作用、酵素活性の正常維持などに関与しているが、必須脂肪酸欠乏飼料でラットのミトコンドリア膨化、電子伝達系の非共役化がおきた場合、磷脂質を添加することによって再び酸化的呼吸機能反応が回復することが知られている⁵⁾。副腎は他臓器よりコレステロール含量が高いが、コレステロールエステルが副腎皮質ステロイドに合成される場合、不飽和脂肪酸エステルが主として利用されている。副腎皮質がステロイドホルモンを合成するとき、11 β -OHase など数種の酵素系が必要であるが、この際 NADPH がふんだんに要求される。Mason⁶⁾らは、実験的に NADPH を添加するとステロイド合成が促進することをみている。Haynes らは、ACTH のコルチコイド産生増加の機構を NADPH の産生が水素供与体として働いているといっている⁷⁾。したがって磷脂質などの投与は、NADPH の増加をもたらすのではなかろうかと考える。

また、リノール酸および磷脂質の尿中 17 KS, 17 OHCS 値に与える影響は、17 KS に対するほうが明確であった。17 KS は女子ではほとんど副腎皮質層から分泌されるが、男子では副腎皮質由来のものが 70% で、睾丸由来の Androstenedione 系が 30% である。したがって男子の場合は、副腎皮質系に対する影響だけではなく、Androstenedione 系に対する効果も考慮にいなくてはならない。アロキサン糖尿病ラットでは、脂肪酸の不飽和化反応が低下していることが知られているが、

これらラットの造精組織には萎縮がおこる。この萎縮は飼料にリノール酸を添加することによって予防ができ⁸⁾、萎縮像は組織学的にも必須脂肪酸欠乏の場合にきわめてよく似ているので、17 KS 値の検討にあたっては副腎皮質以外の性腺の影響も考慮しなければならない。しかし当成績に示したように、平均上昇率でみると男子は女子の2倍の上昇率を示すが、磷脂質投与群では女子のほとんどが 17 KS 値の増加を認めているので、性腺由来による増加のみとはいえない。

最近注目をあびてきた必須脂肪酸を材料として、ミクロゾームで生合成されるプロスタグランディンの存在も無視できない。副腎皮質ではプロスタグランジンがCyclic AMP を介して ACTH と同様にステロイド合成を促進している⁹⁾。また *in vivo* でプロスタグランジンの投与は、ラット副腎のアスコルビン酸およびコレステロールを減少させることを見いだしている報告¹⁰⁾もあるので、必須脂肪酸の副腎皮質ステロイド分泌におよぼす役割は評価できると考える。

血中磷脂質はその大部分が肝臓から由来しているもので、いろいろな肝障害のときに血中磷脂質の量的または質的な変化がおきる。肝疾患患者にリノール酸のみを投与すると、オレイン酸が減少してリノール酸は増加するが、アラキドン酸は増加せずかえって減少する。このことは、肝疾患時には生体内でのリノール酸からアラキドン酸への転換に障害が存することを示唆している。コレステロールがステロイドに代謝されるときは、アラキドン酸とエステル結合した cholesteryl arachidonate の形が必要であるといわれている。表1にみるように、肝疾患患者に磷脂質の投与を行なったが、尿中 17 KS, 17 OHCS 値の増加はみられなかった。肝疾患患者のコレチゾール代謝障害の原因は、肝内の有効循環血流量の減少と、肝細胞内のコレチゾール代謝に関する酵素の障害にあると思われる。副腎皮質から分泌されたステロイドホルモンのごく一部はそのままの形で尿中に排泄されるが、大部分は主として肝において代謝的非活性化をうけ、結合型となって尿中に排泄される。肝炎、肝硬変症ではステロイドホルモン代謝が遅延し、尿中のフリー分画が増加し、グルクロナイド分画が減少することが知られている。本症例中の急性肝炎例も、初期には低値を示していた尿中 17 OHCS 値が1ヵ月後増加しはじめる例があったが、磷脂質の効果であるのか、自然の回復過程であるのかは対照をとっていないので明らかではなく、さらに検討を要するものと考えらる。

健康者群の磷脂質投与の1日 1g 群と 1.5g 群の効果を比較すると、量的な影響は認められないようである。大量摂取時には吸収の限界もあるかもしれないが、また中間代謝の生体調節機構から考えても量的効果はあまり

期待しえず、適正値が生体の条件に応じて存在するように思われる。

著者はラットについて、副腎中のリノール酸と尿中 17 KS の相関係数は $r = +0.82$ 、アラキドン酸とは $r = +0.76$ であることを認めているが²⁾、副腎皮質機能のいかんは副腎中のコレステロールの量に左右されるのではなく、コレステロールからステロイドホルモンの合成が円滑に行なわれるためには、肝機能が正常であってさらにリノール酸とくに磷脂質の役割が大きい考えられる。従来より必須脂肪酸欠乏動物の抵抗性は弱いことが知られ、ストレスが強く続くと副腎皮質に微細なリポイド顆粒が消失してくるといわれている。副腎皮質機能不全者やコルチコイド効果を求める場合に、リノール酸もしくは磷脂質の摂取はなんらかの意義があることを本研究成績から示唆されたが、さらに血中副腎皮質ホルモンの反応を追求する必要性が今後に残されている。

要 約

健康者 37 人、肝疾患 10 人について、リノール酸ならびに磷脂質投与の尿中 17 KS ならびに 17 OHCS 排泄に対する影響を観察した。健康者群にリノール酸エチルを1日 9g 投与した場合には、尿中 17 KS は有意の増加を示したが、尿中 17 OHCS 値は増加しなかった。磷脂質を1日 1g 投与した場合には両者とも増加を示し、17 KS は 0.1% の有意水準であった。磷脂質を1日 1.5g 投与した場合には 17 KS は 1%、17 OHCS は 5% の有意で増加を示した。肝疾患患者においては尿中 17 OHCS 値は異常に低く、磷脂質を1日 1.5g 投与しても健康者のような増加は認められなかった。

文 献

- 1) 里和スミエ, 太田富貴雄, 鈴木慎次郎: 栄養学雑誌, 23, 4 (1965)
- 2) 里和スミエ, 久我達郎, 鈴木秀雄, 大島寿美子, 太田富貴雄, 菅家祐輔, 鈴木慎次郎: 栄養学雑誌, 26, 2 (1968)
- 3) 星野恒夫: 日本腎臓学会誌, 8, 5 (1966)
- 4) 垂井清一郎, 五十嵐暢: Tokyo Tanabe Quarterly, 12, 53 (1971)
- 5) Kagawa Y. and Racker, E.: J. Biol. Chem., 241, 2461 (1966)
- 6) Mason, N.R., Marsh, J.M. and Savard, K.: J. Biol. Chem., 237, 1801 (1962)
- 7) Haynes, R.C., Sutherland, E.W. and Rall, T. W.: Recent Progr. Hormone Res., 16, 121 (1960)
- 8) Brennen, R.R.: 蛋白質, 核酸, 酵素, 14, 1303 (1969)
- 9) Flack, J.D., Jessup, R. and Ramwell, P.W.: Science, 163, 691 (1969)
- 10) Peng, T.C., Six, K.M. and Munson, P.L.: Endocrinology, 86, 202 (1970)

(昭和47年7月10日受理)