

応用工学株式会社

# トランス脂肪酸の 医学レポート 2

2010.05.20

#### 【医師の紹介】

##### ●角田和彦

1953 年生まれ 静岡県出身

1973 年東北大学医学部入学。

1979 年 東北大学医学部卒業。

同年 9 月まで、東北大小児科研修

同年 10 月より坂総合病院外科勤務、内科勤務を経て

1981 年 4 月より坂総合病院小児科勤務。

1984 年から 1986 年まで東北大学医学部小児科循環器所属。

1986 年より坂総合病院小児科勤務

2004 年 10 月、かくたこども&アレルギークリニック開業。

●専門：アレルギー、臨床環境医学、小児循環器

●日本小児科学会専門医

●所属学会：日本臨床環境医学会/日本小児科学会/日本アレルギー学会/日本小児アレルギー学会/日本環境ホルモン学会/環境学会/日本小児循環器学会/日本川崎病研究会

●2000 年 4 月より厚生省平成 12-14 年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）「シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究」（主任研究者 石川哲）に参加

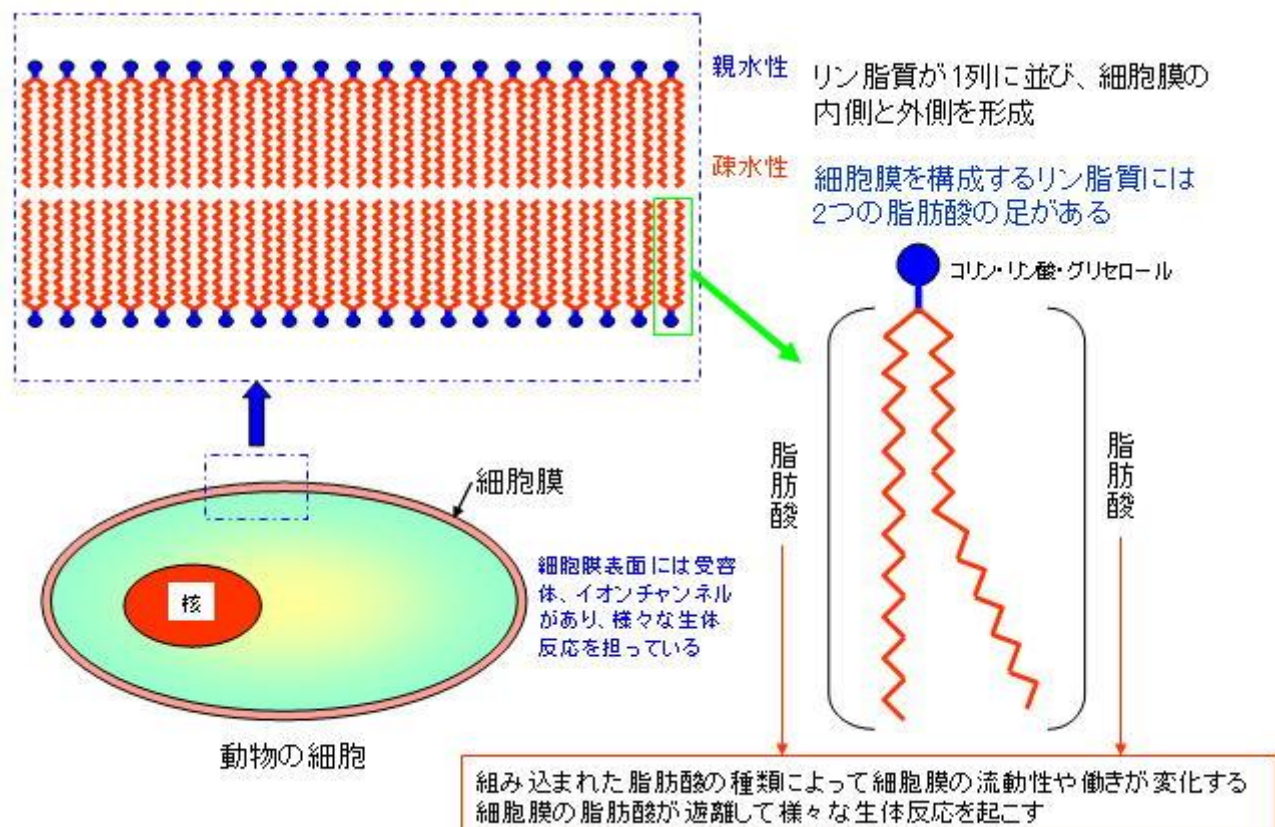
●2003 年 4 月から厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断・治療対策に関する研究」（主任研究者 石川哲）に参加

#### 血液中脂肪酸分画測定

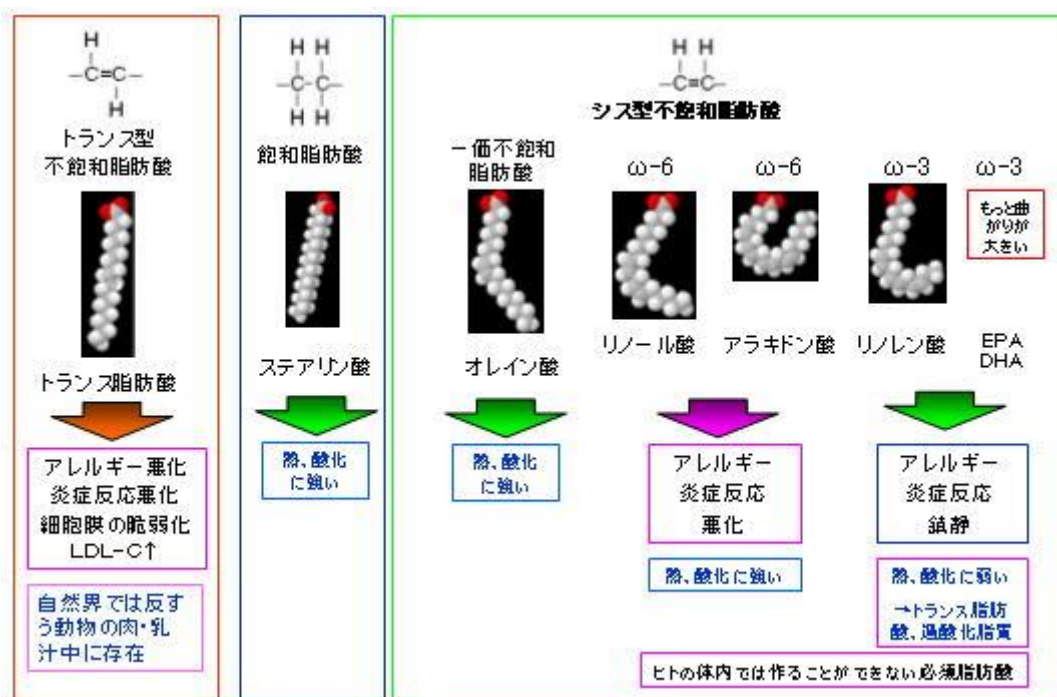
アレルギー症状の速やかな改善ために、脂肪酸分画測定ははずせない検査になってきています。

脂肪酸分画測定は以下の理由で、アレルギー診療に必要な検査です。とくに、当院は、他院の加療や、通常の治療で改善しない重症例や難治例が治療を希望して来院することがほとんどであり、治療方針決定に初診時の検査結果が重要です。検査結果、食物日誌から、食事内容の改善を促しています。環境整備、除去食と同時に、油脂の摂取量、摂取方法を指導することで、速やかな症状の改善が見られます。また、脂肪酸の状態、とくに低値・欠乏の場合は、他の検査からその値を推測することが不可能であり、脂肪酸分画検査自体を実施しないと、判定ができません。

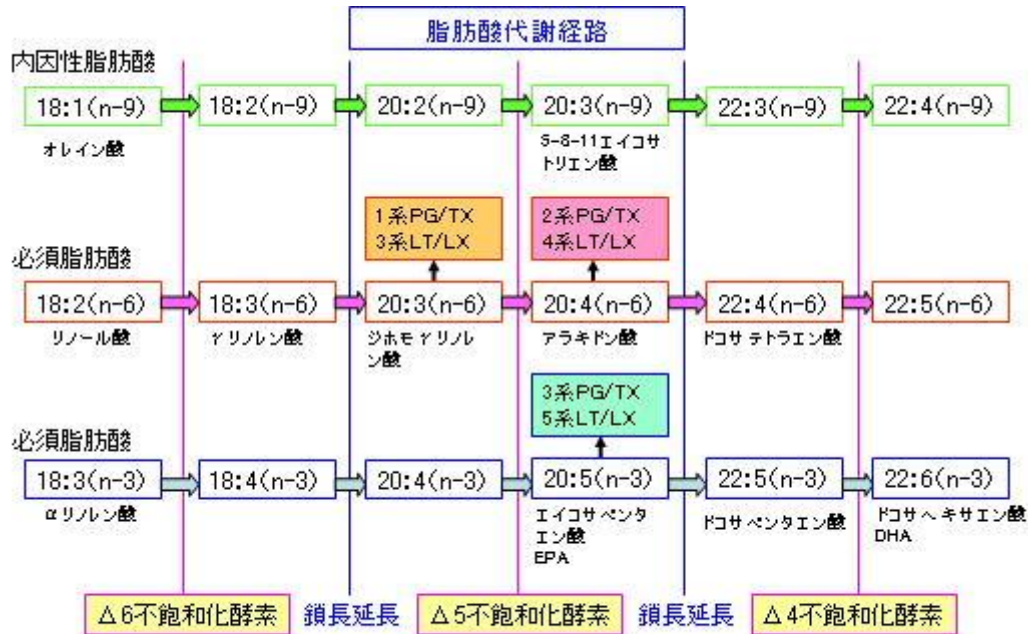
1) 脂肪酸は、細胞膜の構成主要因子であり、細胞膜上の脂肪酸から産生されて放出されたエイコサノイド（ロイコトリエン、プロスタグランディン、トロンボキサンなど）は、さまざまな生体反応とかかわっており、その不足や過剰な状態は、多くの病気、発達の障害を引き起こすことがわかっています。また、アレルギー疾患の発病には、小児期早期の必須脂肪酸摂取が大きな影響を及ぼしていることがわかっています。細胞を覆っている細胞膜は、リン脂質が 2 列に並び、細胞膜の内側と外側を形成しています。この細胞膜を構成するリン脂質には 2 つの脂肪酸の足があります。



リン脂質に組み込まれた脂肪酸の種類によって細胞膜の流動性や働きが変化します。

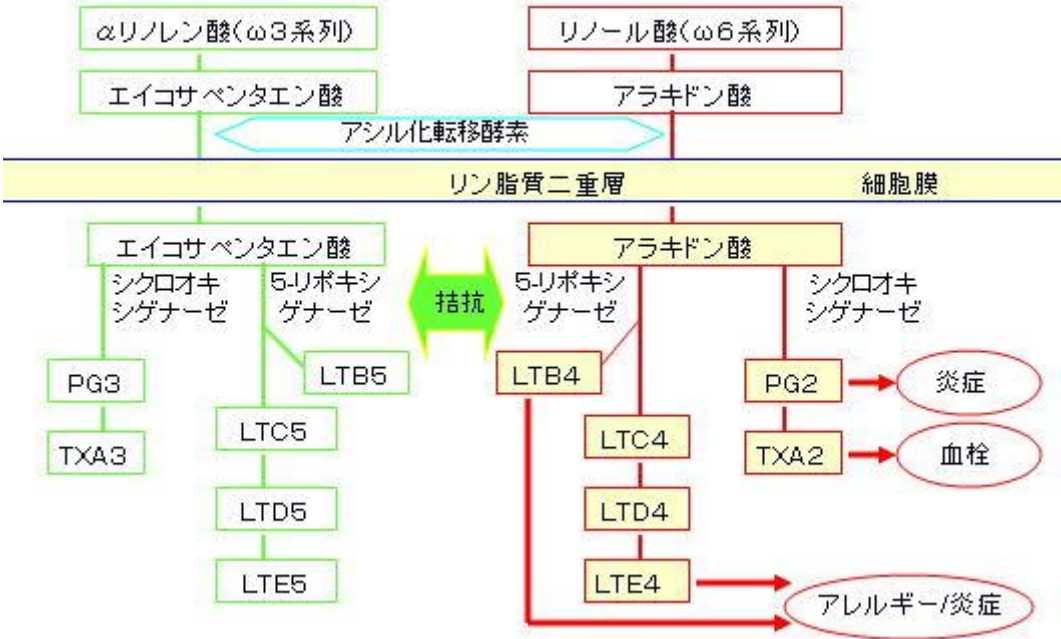


また、細胞膜を構成する脂肪酸は遊離してエイコサノイドとなり様々な生体反応を起こします。

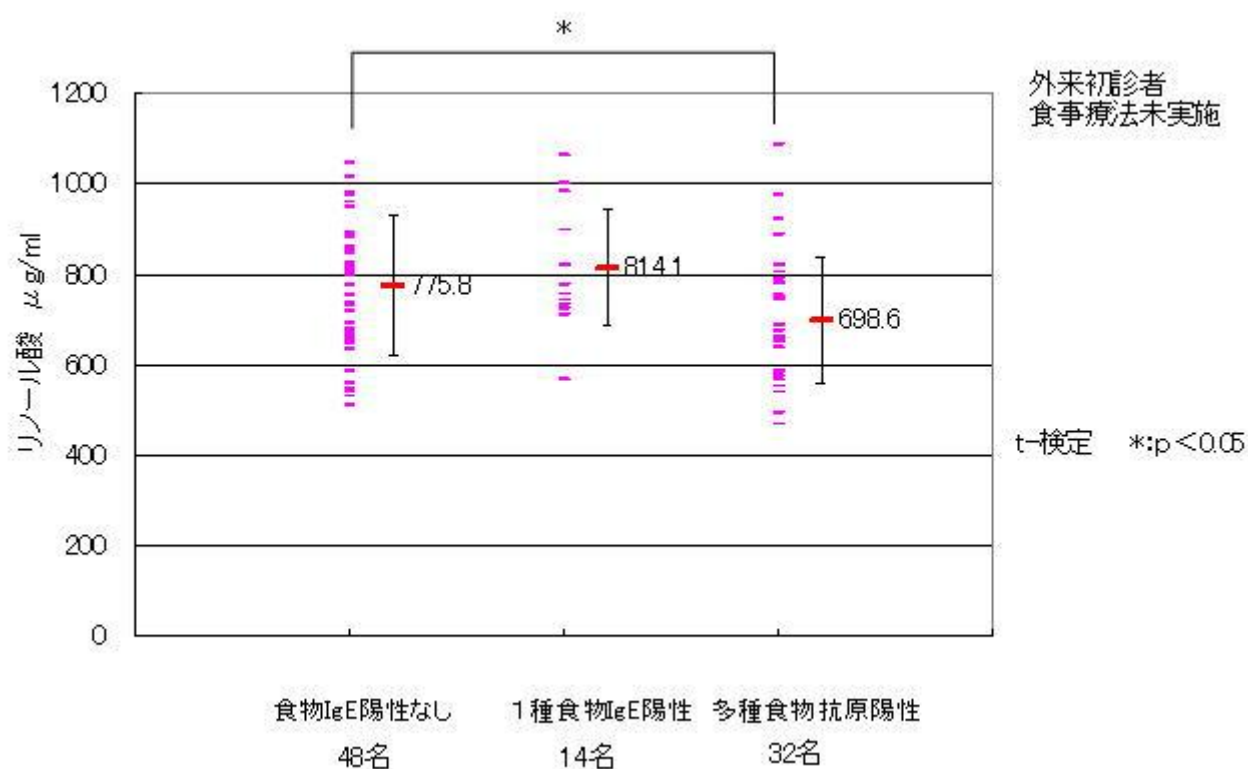


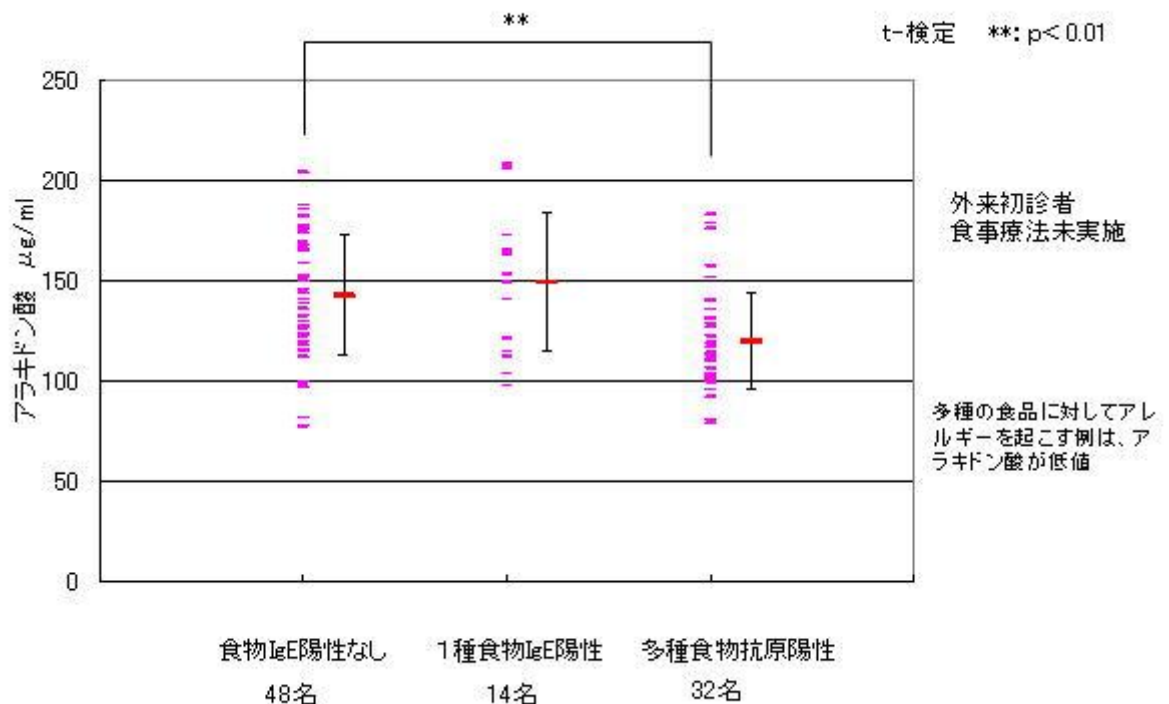
炭素数:2重結合数 (n-カルボキシル基から数えた2重結合の位置)  
PG:プロスタグランジン、TX:トロンボキサン、LT:ロイコトリエン、LX:リボキシン

### アラキドン酸カスケード



2) リノール酸、及びその代謝物であるアラキドン酸 ( $\omega$ -6 系脂肪酸)、 $\alpha$  リノレン酸、及びその代謝物であるエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸 ( $\omega$ -3 系脂肪酸) は、動物体内では生成できないため、食事から摂取しなければいけない必須脂肪酸ですが、その欠乏は、細胞膜機能、および脂肪酸から産生されるエイコサノイドの産生低下を起こし、健康状態は維持できなくなります。リノール酸の欠乏は成長障害、免疫力低下、皮膚の障害などを起こします。エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸は脳神経系や視力の発達に必須です。アレルギー疾患、アトピー性皮膚炎症例の中には、リノール酸低値または欠乏状態、 $\alpha$  リノレン酸低値または欠乏状態の例が存在し、早急な食事内容の改善、欠乏脂肪酸の補充をおこなう必要がある例が多くいます。これらの症例では、不足した脂肪酸を含む食品を摂取することで症状が改善します (必須脂肪酸欠乏症)。当院の症例では図のごとく、初診患者さんにおいて、多種食物抗原陽性者ではリノール酸や、アラキドン酸が低値であり、明らかに必須脂肪酸摂取不足や、何らかの脂肪酸異常を起こしています。

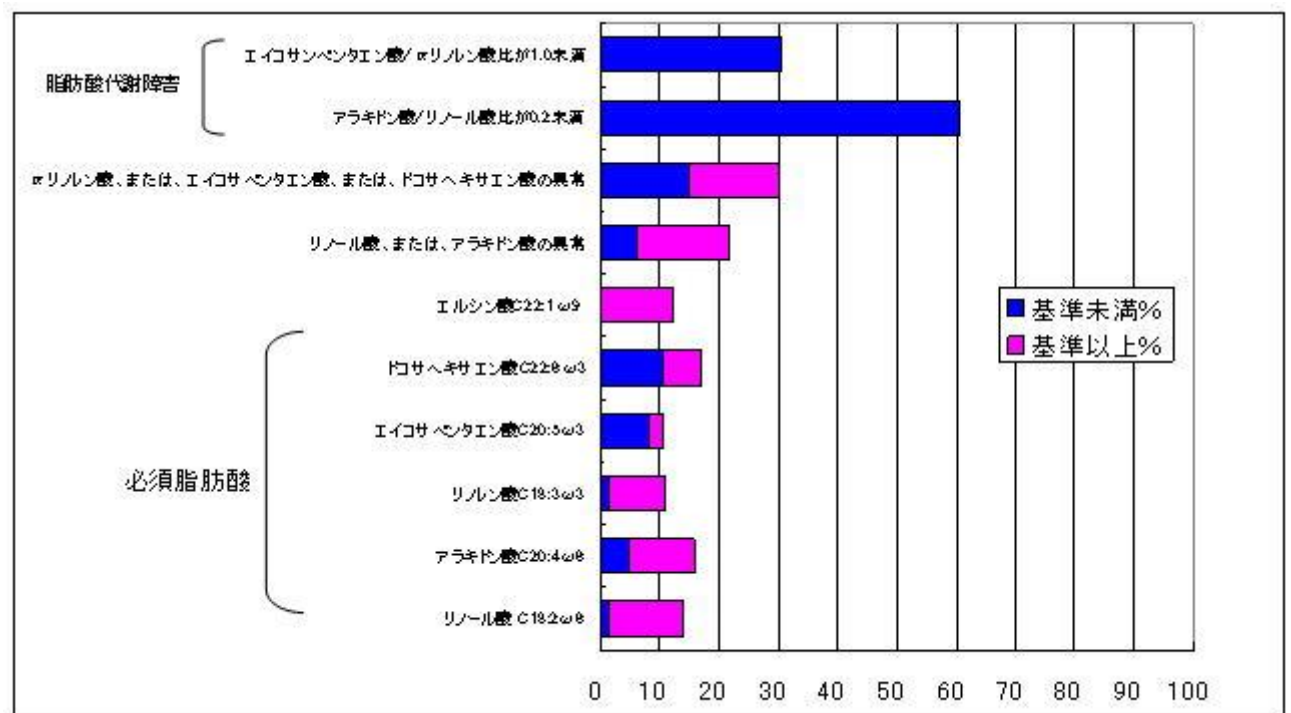




リノール酸は、皮膚の保湿・防御（バリアー）機構の構築に深く関わっているセラミドの構成要素であり、リノール酸の低下や他のオレイン酸などの脂肪酸への変換は皮膚の保湿・防御機能を低下させてアトピー性皮膚炎を悪化させると考えられています。実際、リノール酸低値例で皮膚感染症を繰り返して重症のアトピー性皮膚炎となり、リノール酸補充で改善した例があります。2005年12月から2007年5月まで、脂肪酸分画検査実施したアレルギー疾患を有する例1626件（生後2ヶ月～85歳）の結果をみると、リノール酸、アラキドン酸、 $\alpha$ リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸など必須脂肪酸が基準値以下（欠乏状態）の例は、1.4～10.3%の高率であり、これらのうちのどれかが欠乏状態の例は18.0%、欠乏状態または過剰な状態の例は44.5%にもなります。

	リノール酸 C18:2 $\omega$ 6	アラキドン酸 C20:4 $\omega$ 6	リノレン酸 C18:3 $\omega$ 3	エイコサペンタエン酸 C20:5 $\omega$ 3	ドコサヘキサエン酸 C22:6 $\omega$ 3	エルシン酸 C22:1 $\omega$ 9	リノール酸、または、アラキドン酸の異常	$\alpha$ リノレン酸、または、エイコサペンタエン酸、または、ドコサヘキサエン酸の異常	アラキドン酸/リノール酸比が0.2未満	エイコサペンタエン酸/ $\alpha$ リノレン酸比が1.0未満
基準未満%	1.4	4.7	1.4	7.9	10.3		6.0	14.8	60.6	30.5
基準以上%	12.7	10.9	9.5	2.7	6.7	12.4	15.7	15.3		

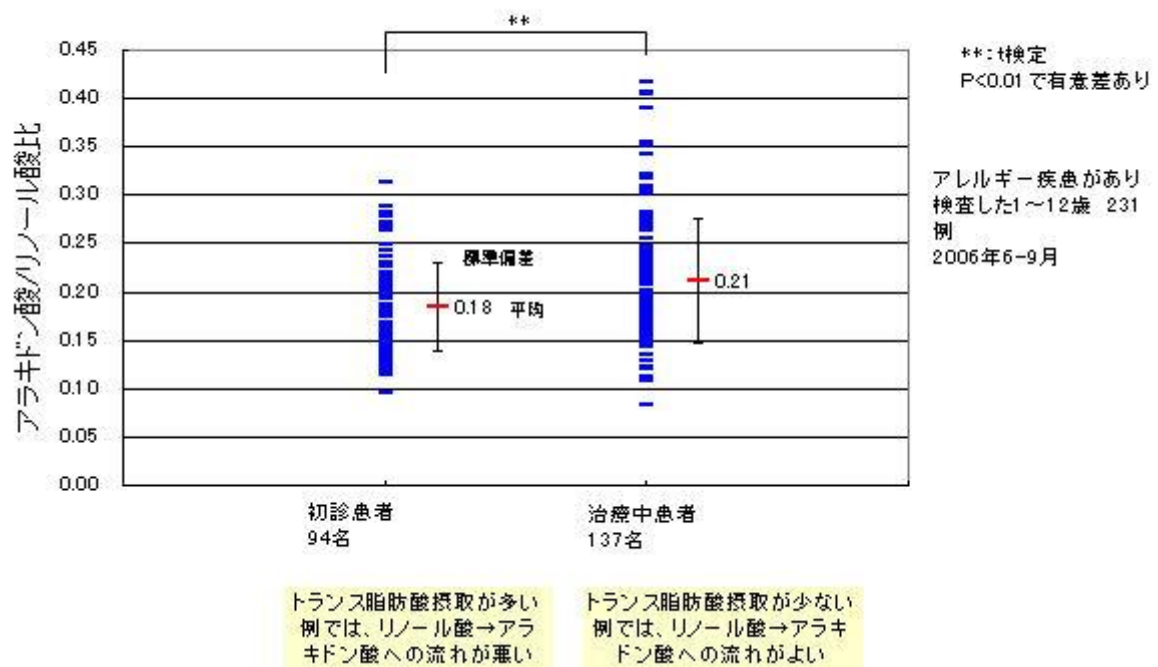




	リノール酸、アラキドン酸、 $\alpha$ リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸のどれかが低値(必須脂肪酸欠乏)	リノール酸、アラキドン酸、 $\alpha$ リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、エルシン酸のなんらかの異常
異常%	18.0	44.5

3) アレルギー症例の中には、リノール酸や $\alpha$ リノレン酸の代謝障害 ( $\Delta 6$  不飽和化酵素欠損・活性低下または $\Delta 5$  不飽和化酵素欠損・活性低下が考えられる) を起こしている例が多いことが報告されています。これらの症例では、リノール酸や $\alpha$ リノレン酸から生成される $\omega$ -6 系脂肪酸、 $\omega$ -3 系脂肪酸が低下している例があり、下流にある脂肪酸を補充する必要があります(脂肪酸代謝障害)。また、リノール酸代謝物である $\gamma$ リノレン酸の値は、血中 IgE 値と負の関係があることも報告されています。図は、初診時と、治療後のリノール酸からアラキドン酸への代謝率をみたものですが、治療して症状改善後はリノール酸からアラキドン酸への代謝が改善されています。トランス脂肪酸摂取が増えるとアレルギー疾患が増加し、リノール酸からアラキドン酸への代謝が低下することが報告されています。当院の例では、リノール酸からアラキドン酸への代謝が低下することで、リノール酸が高値であるのに、アラキドン酸が正常以下の例も多く、リノール酸を含む食品を食べているのにアラキドン酸低値で、実質的な必須脂肪酸欠乏状態になっている例が多くみられます。当院において、2005 年 12 月から 2007 年 5 月まで、脂肪酸分画検査実施したアレルギー疾患を有する例 1626 件(生後 2 ヶ月~85 歳)の結果では、アラキドン酸/リノール酸比が 0.2 未満(代謝が悪い)例は 60.6%、エイコサペンタエン酸/ $\alpha$ リノレン酸比 $<1.0$  以下(代謝が悪い)例は 30.5%にもなります。

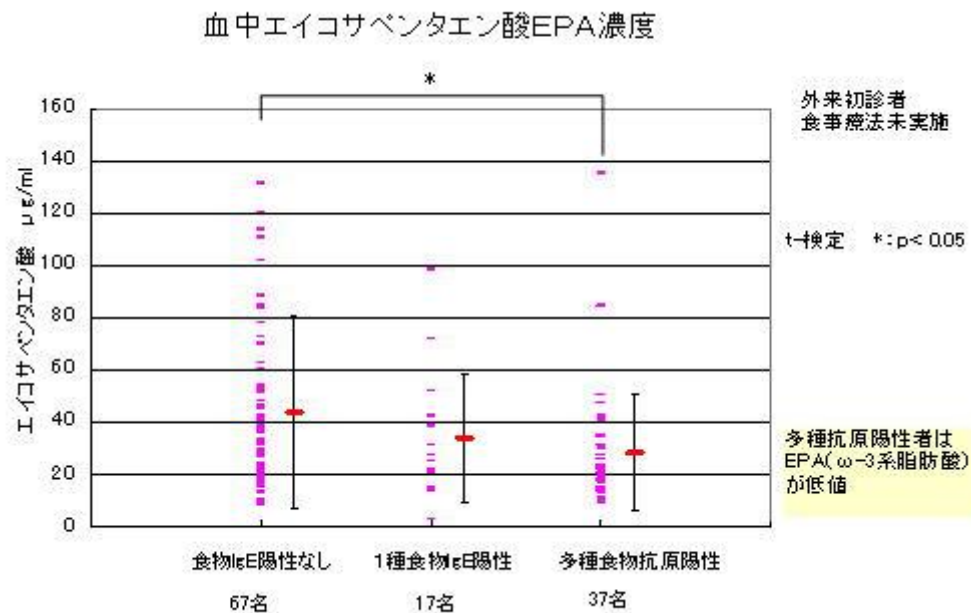
### リノール酸→アラキドン酸への流れ(代謝)



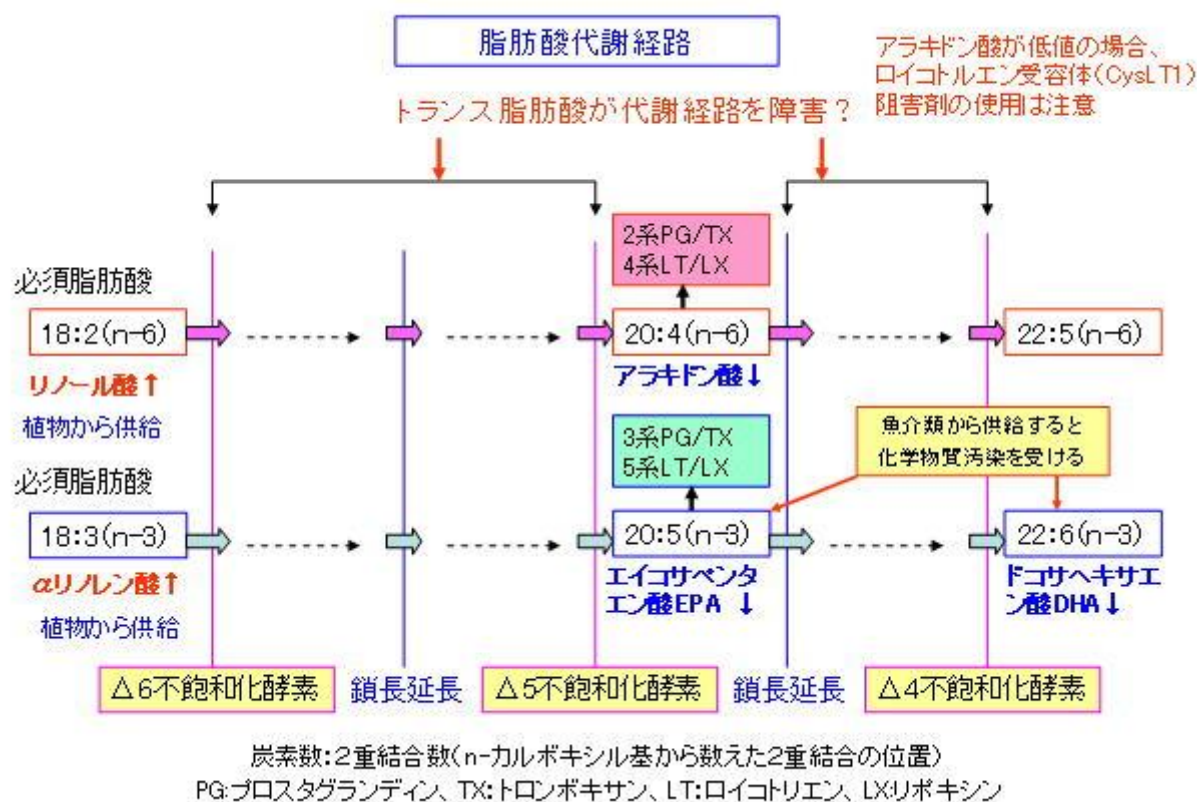
4) リノール酸から代謝されて産生される $\omega$ -6系の油脂は、強い作用を有するアラキドン酸由来のエイコサノイドを生成するため、その過剰状態は、アレルギー炎症の悪化、炎症反応の悪化を招きます。高リノール酸血症がある場合は、食事指導によって、その低下を図ることで、臨床症状改善が望めます。喘息治療で使われるようになったロイコトリエン受容体拮抗剤（プラナルカストやモンテルカストなど）は、システニルロイコトリエンタイプ 1-受容体(CysLT1-受容体)に選択的に結合し、炎症を引き起しているメディエータであるロイコトリエン(LTD4やLTE4)による病態生理学的作用（気管支収縮、血管透過性の亢進、および粘液分泌促進）を抑制し喘息性炎症の種々の因子を改善します。食事療法は、ロイコトリエンの原料であるリノール酸の過剰摂取を改善することで効果が現れます。反対に、アラキドン酸が低値の症例にロイコトリエン受容体拮抗剤を投与して、皮膚感染症の頻発、呼吸器感染症の頻発、情緒障害を起こし、使用中止で改善した例を数例経験しており、薬剤選択にも脂肪酸分画検査は有効です。

5)  $\alpha$ リノレン酸代謝物であるエイコサペンタエン酸から産生されるエイコサノイドは作用が穏やかで、アラキドン酸由来のエイコサノイド生成と拮抗するため、リノール酸（代謝されてアラキドン酸が産生される）摂取量と、 $\alpha$ リノレン酸摂取量との比が問題とされています。 $\alpha$ リノレン酸および、その代謝産物であるエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸の低下は、アレルギー症状、炎症反応を悪化させることがわかっています（低 $\alpha$ リノレン酸血症、低エイコサペンタエン酸血症、低ドコサヘキサエン酸血症）。アレルギー症例では、低 $\alpha$ リノレン酸血症、低エイコサペンタエン酸血症、低ドコサヘキサエン酸血症の例が多く、とくに重症例で低下例が多いことが報告されており、当院の症例でも、多種食物抗原例では多い傾向があります。





6) アレルギー疾患、アトピー性皮膚炎患者の中には、血中 $\alpha$ リノレン酸値が少なく（つまりは、野菜の摂取が少ない）、エイコサペンタエン酸値、ドコサヘキサエン酸値が正常範囲より高い例があります（高エイコサペンタエン酸血症、高ドコサヘキサエン酸血症）。これらの症例は、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸を魚から摂取していることが摂取食品の調査からわかっています。エイコサペンタエン酸由来のエイコサノイドは反応性が穏やかですが、過剰な高値になればやはりアレルギー反応や炎症反応の悪化を招きます。また、エイコサペンタエン酸の高値、ドコサヘキサエン酸の高値はリノール酸からアラキドン酸への生成を抑制するため、乳児の発育を阻害することが報告されています。さらに、魚介類はダイオキシン、PCB、有機塩素系殺虫剤、有機水銀、有機スズなど免疫に影響するさまざまな化学物質による汚染があり、免疫機能の異常を引き起こす可能性があるため、多量摂取によって血中濃度が高値となっている症例では、アレルギー症状が悪化し、また、魚のアレルギーやアニサキスアレルギーを起こしている例が見られます。

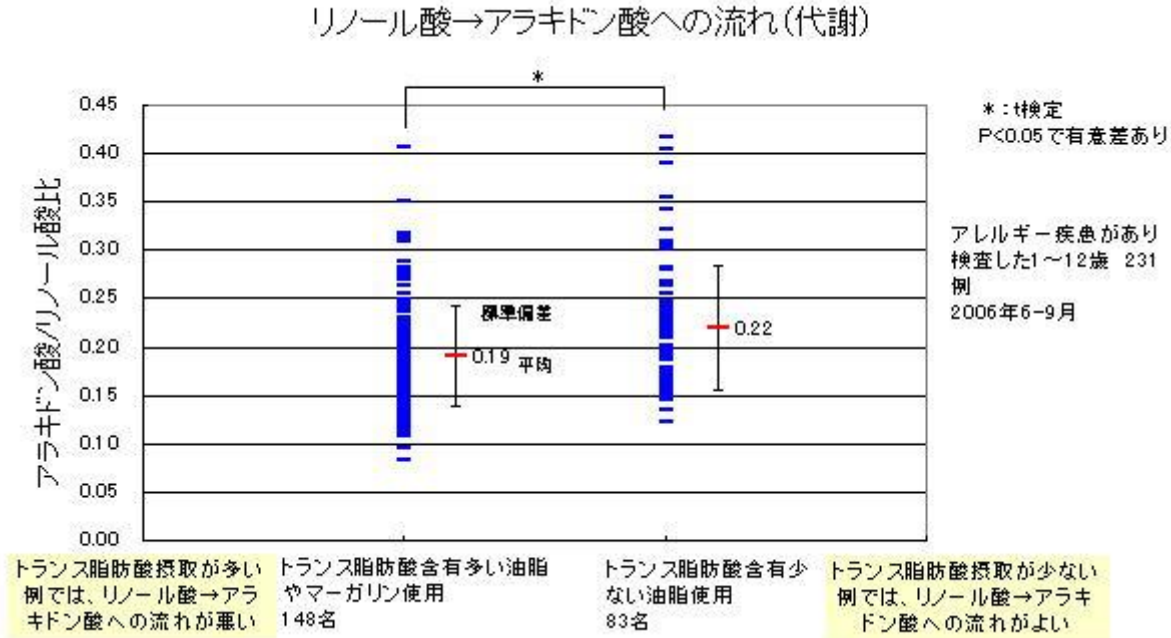


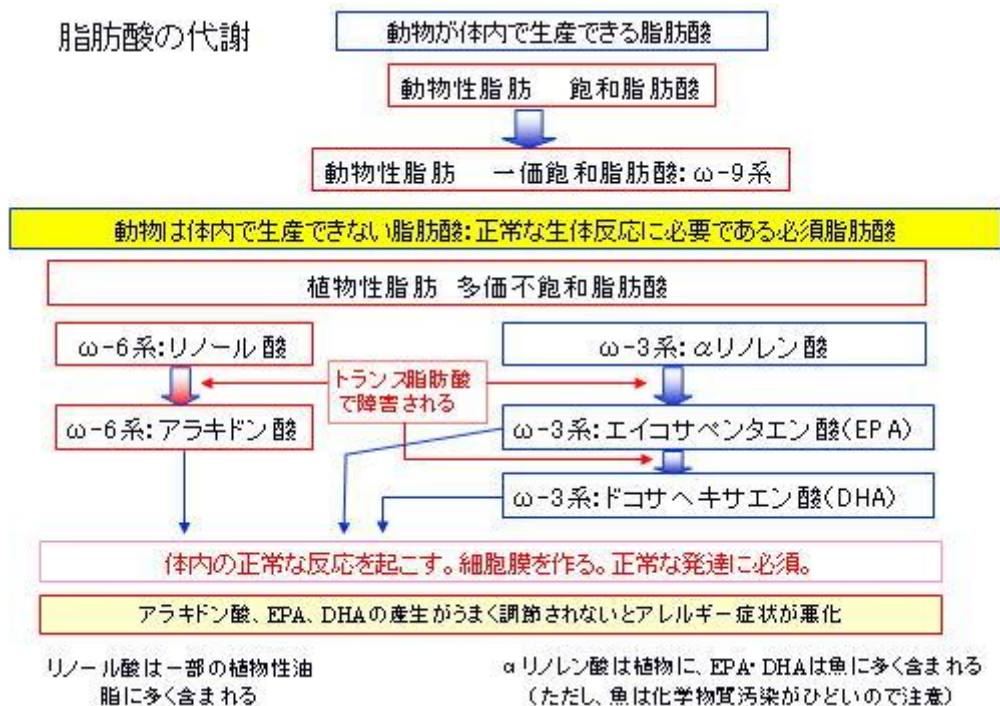
7) 過去には、食物日誌を記載してもらい、その内容から、食べている脂肪酸量を推定して食事指導を行っていましたが、脂肪酸分画を調べることで、食べた結果（現状の血中脂肪酸量）が数字として出てくるため、脂肪酸の不足、欠乏、過剰な状態（つまりは、食品によって含まれる脂肪酸が異なるため、どの食品が不足か過剰か）、代謝異常がわかるようになり、食事指導が的確にできるようになりました。その結果、臨床症状の改善が速やかになり、薬剤投与量を減らし、薬剤投与や通院期間を短くすることができるようになりました。

8) その他、ナタネ油（キャノーラ油）は、大量に摂取すると心臓機能障害や血管障害を起こすことが動物実験で認められています。アレルギー症例の中にはエルシン酸が高い例があります。エルシン酸は主にナタネ油に含まれるため、ナタネ油を原料とした植物性油脂を多量に使用すると血中のエルシン酸が上昇します。このような症例には、油脂を変更するように指導し、症状が改善しています。また、ナタネ油には多量のトランス脂肪酸を含むものがあるため、摂取過剰は望ましくありません。

9) 油脂の摂取と病気に関しては、トランス脂肪酸摂取が、虚血性心疾患の罹患率を上昇（LDL-C 上昇、HDL-C 低下）、アレルギー疾患増加、発達への影響、認知症の頻度の増加などに関連していることが疫学調査でわかってきており、今後注目されると思いますが、まだ、保険で認められたトランス脂肪酸測定の臨床検査方法が存在しません。現状では、脂肪酸分画の状態から、トランス脂肪酸摂取状態を推測して食事指導する必要があります。トランス脂肪酸の摂取が多い例では、リノール酸からアラキドン酸への代謝の流れが悪く、トランス脂肪酸摂取が少ない例では、流れが良くなります。体に変化が生じたときに、迅速

に反応し、体を健康に維持するためには、外界や体内の変化に即座に対応する必要があります。脂肪酸の代謝のスムーズさは、健康である指標になると思われます。





アトピー性皮膚炎やアレルギー疾患では、リノール酸からアラキドン酸への代謝障害があり、アラキドン酸産生量が減っているため、リノール酸の $\Delta 6$  不飽和化酵素の産生物である $\gamma$ リノレン酸を補充して、治療しようと試みられてきました。しかし、この補充療法の有効性については様々な議論があります。当院では、 $\gamma$ リノレン酸を補充せず、リノール酸からアラキドン酸への代謝障害を改善させることでの治療を試みて有効例を多数経験しました。リノール酸からアラキドン酸への代謝障害を起こしているトランス脂肪酸の摂取を減らすことで、代謝障害が改善し、アラキドン酸の産生調節力が高まると考えています。アラキドン酸は食品からの供給ができにくいいため、リノール酸からアラキドン酸への代謝障害は脂肪酸値を見ることで容易に判断できます。しかし、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸は魚の摂取で容易に補充できるため、 $\alpha$ リノレン酸からエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸への代謝障害は、魚摂取中では判断がつけられません。当院では、魚アレルギーのため魚の摂取をやめている症例が多数いるため、これらの症例の脂肪酸値をみることで、 $\alpha$ リノレン酸からエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸への代謝障害を判断することができます。その結果、リノール酸からアラキドン酸への代謝障害はリノール酸が変性したトランス脂肪酸によって、 $\alpha$ リノレン酸からエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸への代謝障害は $\alpha$ リノレン酸が変性したトランス脂肪酸によって起きているという印象があります。