



超音波画像診断装置を用いた男性肥満者の真皮および皮下脂肪組織の構造変化の抽出ならびに酸化ストレスとの関連性の検討

堀井 素子¹⁾ 須釜 淳子²⁾ 大江 真琴¹⁾ 峰松 健夫¹⁾ 長瀬 敬¹⁾
藪中 幸一³⁾ 赤瀬 智子⁴⁾ 仲上豪二郎¹⁾ 伊吹 愛¹⁾ 真田 弘美¹⁾

東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻老年看護/創傷看護学分野¹⁾
金沢大学医薬保健研究域保健学系臨床実践看護学講座²⁾
医療法人大植会葛城病院放射線科³⁾
東海大学大学院健康科学研究科看護学専攻⁴⁾

Ultrasonography reveals structural changes in the dermis and subcutaneous tissues of obese males: investigation of the association with oxidative stress

Motoko Horii, RN, MHS¹⁾; Junko Sugama, RN, PhD²⁾; Makoto Oe, RN, PhD¹⁾; Takeo Minematsu, PhD¹⁾;
Takashi Nagase, MD, PhD¹⁾; Koichi Yabunaka, PhD³⁾; Tomoko Akase, RN, PhD, RPh⁴⁾;
Gojiro Nakagami, RN, PhD¹⁾; Ai Ibuki, RN, MHS¹⁾ and Hiromi Sanada, RN, CWOCN, PhD¹⁾

Department of Gerontological Nursing/Wound Care Management, Division of Health Sciences and Nursing, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo¹⁾
Department of Clinical Nursing, Division of Nursing Science, Kanazawa University²⁾
Department of Radiology, Katsuragi Hospital³⁾
Department of Nursing, Graduate School of Health Sciences, Tokai University⁴⁾

Abstract

Obesity increases the prevalence of chronic wounds and inflammatory skin diseases. Animal experiments have shown that increased oxidative stress induces the overexpression of collagenases in subcutaneous adipose tissues, resulting in the degradation of dermal collagen with obesity. This clinical study investigated the relationships between dermal structural changes and both oxidative stress and tissue denaturation in the subcutaneous fat of obese individuals. A total of 61 male volunteers recruited from private companies and a general hospital were classified into three groups according to body mass index (BMI) : <25; 25-30; and ≥30. Ultrasound images of the

連絡先 (Corresponding author) : 真田 弘美 堀井 素子 (1367-10) 受理日 : 2012年3月21日
東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻老年看護/創傷看護学分野
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

dermis and subcutaneous tissues were obtained. Expression of the heme oxygenase 1 (*HMOX1*) gene in hair follicles was measured as a marker for oxidative stress by a real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The dermal structures of subjects were classified into three types (A-C) based on the thickness and distribution of hyperechogenic spots on ultrasonography. Types B and C were increased in subjects with a BMI \geq 25, whereas approximately 80% of subjects with BMI <25 were type A. The expression of *HMOX1* and tissue denaturation of subcutaneous fat were significantly higher in type B and C subjects than in type A subjects. We revealed an association between dermal structural changes and both increased hair follicle oxidative stress and fat tissue denaturation in obese males. These findings suggest that assessing skin in the early stages of obesity is warranted, and skin treatment with antioxidants, at least in obese males, may prevent skin problems.

Key Words : dermis, obesity, oxidative stress, subcutaneous fat, ultrasonography

要 旨

肥満者では、慢性創傷や炎症性皮膚疾患の増加が報告されている。近年、肥満モデルマウスにおいて、変性した皮下脂肪組織における酸化ストレス上昇を介したコラーゲナーゼ発現亢進による真皮コラーゲンの分解が示された。本研究の目的は、ヒトにおける真皮構造変化と酸化ストレスおよび皮下脂肪組織変性との関連を明らかにすることである。対象（男性61名）は、一般企業および一般病院より募集し、BMI<25、25-30、 \geq 30の3群に分類した。真皮および皮下脂肪組織の超音波画像を取得した。また酸化ストレスの指標として、毛根における *heme oxygenase 1 (HMOX1)* の発現をリアルタイム RT-PCR法により測定した。超音波画像を基に、真皮の構造は真皮の厚さおよび高エコー斑点の分布から3タイプ（A～C）に分類された。BMI<25では約80%がタイプAを有していたが、BMIが25以上ではタイプBおよびCが増加していた。またタイプB、Cにおいて、タイプAにくらべ *HMOX1* の発現は有意に上昇しており、皮下脂肪組織の変性を有する対象者の割合も増加していた。以上より男性において肥満に伴う真皮の構造変化に毛根の酸化ストレスの上昇および皮下脂肪組織変性が関連することが明らかとなった。軽度の肥満段階から皮膚アセスメントが必要であり、肥満に伴う皮膚疾患などの予防的スキンケアとして、少なくとも男性においては酸化ストレスを標的とした介入が有効である可能性が示された。

キーワード：真皮、肥満、酸化ストレス、皮下脂肪、超音波診断

緒 言

WHOはBody Mass Index (BMI)が25以下を正常体重、25-30を過体重、30以上を肥満と定義している¹⁾。一方、本邦において肥満はBMIが25以上と定義されており²⁾、男性では40代から60代の肥満者は3割をこえ、女性においては、50代から60代の肥満者は2割をこえる³⁾。肥満は、心疾患、糖尿病、がんなどのリスクを高め⁴⁾、生命や健康を損なう契機となりうるほか、重度褥瘡有病率の増加⁵⁾や術後創治癒期間の延長⁶⁾は入院期間の延長や創傷感染リスクを増加させ、乾癬やアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患の増加^{7) 8)}はボディイメージの低下や痒みなどにより著しいQuality of Lifeの低下をもたらし。したがって肥満は世界的な健康問題と認識されている。また、これら皮膚疾患等の増加は、

肥満が皮膚機能を低下させることを示しているが、これまでその詳細は明らかとなっていない。

近年、われわれの研究グループでは、肥満が皮膚に及ぼす影響を動物実験で解明することを試みてきた。Akaseら⁹⁾は、肥満モデルマウスにおいて、真皮コラーゲン線維が減少、断裂しており、皮膚組織はTNF- α の発現亢進による潜在的炎症状態にあることを明らかにした。Ibukiら¹⁰⁾は、肥満マウスの皮下脂肪組織において、酸化ストレスのマーカーである *heme oxygenase 1 (HMOX1)*、およびコラーゲン分解酵素である *matrix metalloproteinase 2 (MMP2)* などの発現が亢進し、皮膚組織の引張強度が減少していること、さらに抗酸化剤の経口投与によりこれらの異常が改善されることを報告した。これらの結果は、肥満において、皮下脂肪組織の酸化ストレス上昇を介した真皮コラーゲンの分解が起きて

いることを示唆している。しかし研究は、動物実験の域をこえておらず、実際の肥満者における調査はほとんどなされていない。本研究では、ヒトにおいても同様に、皮下脂肪組織の変性に伴う酸化ストレスの上昇、それに続く真皮の構造変化が起きているとの仮説を立て、非侵襲的あるいは低侵襲的手法により真皮および皮下脂肪組織の変性と、毛根の酸化ストレスレベルを調査した。

これまで、減量手術後患者の皮膚の組織学的解析により、真皮コラーゲン線維の減少と断裂および真皮層内の炎症性変化が報告されている^{11) 12)}。しかし、これらの研究では、BMIが41-75の過度の肥満者のみが対象とされており、軽度の肥満の段階における皮膚変化が明らかとなっていない。そこで本研究では、BMI<25、25-30、 ≥ 30 別に幅広く対象者を調査し、肥満者の皮膚の実態を明らかにすることとした。このことは、肥満者の皮膚への予防的介入を可能にし、肥満に関連する皮膚疾患等を予防するうえで重要である。

本研究の目的は、肥満に伴う真皮の構造変化と酸化ストレスの上昇および皮下脂肪組織変性との関連を明らかにすること、そして、軽度の肥満の段階におけるこれら皮膚変化の実態を明らかにすることである。

方 法

1. 研究デザインおよび調査対象

本研究は横断的調査研究であり、2011年6月から11月に実施した。調査対象者は、一般企業（2施設）に勤務する成人男性、および、病院（1施設）のメタボリックシンドローム外来、睡眠時無呼吸症候群外来に通院する患者（男性）とした。以下、調査項目で述べるとおり、酸化ストレスレベルの推定には大腿の毛根を用いた。しかし、女性は体毛を有する者が少なく、解析に必要なサンプルが確保されなかったため、調査対象は男性に限定した。アトピー性皮膚炎、乾癬など全身性の皮膚疾患に罹患している者、アルコール中毒、肝硬変、肝不全、腎不全の者は調査対象から除外した。本研究は、東京大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を受け実施した（#3362-（1））。研究概要、参加の自由、研究参加による利益・不利益のないこと、個人情報保護、調査によりなんらかの皮膚異常がみられた場合には、医療機関の受診等の対応を早急にとることを口頭および書面にて説明し、文書で同意を得た。

2. 調査項目

1) 対象者の基礎情報

BMIを肥満度の指標とした。BMIは体重（kg）/身長（m）²により求めた。体重は、マルチ周波数体組成

計（MC-190, TANITA, Tokyo, Japan）により測定し、身長は対象者の自己申告と調査日より過去1年以内の健診データによる値を用いた。

体組成として体脂肪率、ウエスト周囲径を測定した。体脂肪率測定はマルチ周波数体組成計を用い、生体インピーダンス法により求めた。ウエスト周囲径は、呼吸時に臍回りを計測した。内服の有無は企業では問診により、病院ではカルテより把握した。喫煙状況は問診から得た。皮膚所見に関しては、看護師有資格者である研究者が両大腿前面および後面の皮膚を観察し、なんらかの所見がみられた場合は写真撮影した。写真を基に、皮膚科医が皮膚所見を診断した。

2) 調査部位

肥満に伴う皮下脂肪組織の蓄積が観察されやすく、かつ体毛の存在を認める大腿を調査部位とし、以下3) - 5)の項目について調査した。

3) 真皮の構造

20MHzのリニアプローブを備えた超音波画像診断装置（DermaScan C[®], CortexTechnology, Hadsund, Denmark）を用い、画像を取得した。左大腿後面部の腸骨棘と膝蓋骨中央の点を結ぶ直線の1/2の高さに相当する部位において、頭尾軸方向にプローブを当て、水平方向に10mmずつ撮影部位をずらしながら、各個人につき3画像取得した。撮影はすべてゲインキー3、ゲインレベル10の固定値にて行った。撮影は腹臥位にて行った。今回使用した機器は、60×130 μ mの分解能、表層より約10mm深度までの超音波の到達度を有する。

20MHzのリニアプローブは、真皮コラーゲンの状態の評価に優れており、関連論文においても用いられてきた^{13) 14)}。

4) 酸化ストレス

皮膚組織を採取して酸化ストレスを測定することは侵襲度がきわめて高いため、本研究では毛根のHMOX1発現量を測定することで、皮膚組織の酸化ストレスを推定することとした。真皮・皮下脂肪組織から分泌される可溶性因子は容易に皮膚全層に拡散することが示されており¹⁰⁾、真皮層から皮下脂肪層に位置する毛根はそれら可溶性因子に暴露される。活性酸素種の多くは可溶性分子であるため、毛根の酸化ストレスレベルは、皮膚全層の酸化ストレスレベルを反映することが推測される。HMOX1遺伝子がコードするヘムオキシゲナーゼ1は、活性酸素を除去する主要な還元酵素の一つであり、組織の酸化ストレスレベルに応答して発現量が制御されている¹⁵⁾。したがって、毛根のHMOX1発現解析は、皮膚組織の酸化ストレスレベルを反映する、健常者にも低侵襲

的に実施可能なアセスメント技術であるとみなすことができる。

毛根サンプルは、腸骨棘と膝蓋骨中央の点を結ぶ直線の1/2の高さに相当する大腿前面部において、電気クリッパー (3M™ サージカルクリッパー, 3M, MN, USA) にて剃毛したあと、体毛を3本抜毛しサンプルとした。採取した毛根は、1mLのRNA抽出用酸性フェノール溶液 (RNA-Solv Reagent, Omega Bio-tek, GA, USA) に浸し、RNA抽出まで-80℃で保存した。解凍後、100μLのクロロホルムを添加し、遠心分離 (15000 rpm, 4℃, 15分) 後の水層をtotal RNAサンプルとして採取し、エタノール沈殿法により精製した。続いて、逆転写キット (QuantiTect reverse transcription Kit, Qiagen, Venlo, Netherlands) を用いてcDNAを合成し、RT-PCRに供した。RT-PCRは、リアルタイムPCRシステム (Mx3000P, Agilent, CA, USA) および Sybr Green 含有 PCR 酵素プレミックス (Power Sybr Green PCR Master Mix, Life Technology, NY, USA) を用い、95℃ (10分間) のプレヒーティングのあと、95℃ (30秒) および 60℃ (1分) の増幅サイクルを40サイクル繰り返し返した。*HMOX1* の発現解析に用いたプライマーの塩基配列 (5' → 3') は以下のとおりである。

Forward : ATGCCCCAGGATTTGTCAGA

Reverse : GTTGCCTCAATCTCCTCCT

また、内部標準として *18S ribosomal RNA* (Forward : TCAAGAACGAAAGTCGGAGG, Reverse : GGACATCTAAGGCATCACA) の解析を行い、比較 Ct 法にて *HMOX1* 遺伝子の発現レベルを解析した。

5) 皮下脂肪組織の構造

18MHzのリニアプローブを備えた超音波画像診断装置 (MyLab™ Five, Esaote, Genoa, Italy) を用いた。18MHzのリニアプローブにより表層から20-30mmにあたる皮下脂肪組織の評価ができる。真皮の調査と同様の調査部位において、頭尾軸方向にプローブを当て、水平方向に10mmずつ撮影部位をずらしながら、各個人につき3画像取得した。調査部位内で、撮影ゲインは、最適な画像が得られるように個人によって調整した。

3. 分析方法

1) 画像分析

真皮の超音波画像は、真皮と皮下脂肪組織の境界の状態をより鮮明に捉えるため、Image J (National Institutes of Health, Maryland, USA) にてシャープネス処理後、二値化 (閾値 158) した。二値化した画像を基に、真皮の所見を記述し、それらの所見から真皮の構

造を捉える基となる所見を抽出した。皮下脂肪組織の超音波画像も同様に、皮下脂肪組織の所見を記述し、皮下脂肪組織の構造を捉える基となる所見を抽出した。所見の抽出には、臨床および超音波検査に関する研究に従事する超音波検査師にスーパービジョンを受けた。

2) 統計解析

解析には統計解析ソフト (JMP8, SAS Institute Inc, NC, USA) を使用した。BMIは、<25、25-30、 \geq 30の3群に分類した。基礎情報のBMI分類別比較において連続変数はOne-way ANOVA、分類変数は χ^2 検定を行った。真皮および皮下脂肪組織の構造とBMI分類との関係、真皮の構造と皮下脂肪組織の構造との関係については χ^2 検定を行った。*HMOX1* 発現レベルと真皮の構造との関係はOne-way ANOVAを行い、事後検定としてTukey-Kramerによる構造間の発現レベルの比較を行った。連続変数は平均値 (標準偏差) で、分類変数はN (%) で表した。有意水準はp=0.05とした。

結果

1. 対象者の概要

男性61名 (年齢21-67歳、BMI 18.6-43.9) が調査に参加した。対象者の概要を表1に示す。メタボリックシンドロームはBMIが高くなるほど有病率が高かった。しかし、糖尿病の有病率はBMI<25とBMI 25-30群でそれぞれ15%、12%であり、両群で有意差が認められなかった。皮膚への影響が考えられる年齢、喫煙状況の項目に関してはBMI群間での有意な差は認められなかった。対象者の皮膚所見を表2に示す。BMI \geq 30で、なんらかの皮膚所見を有する者が66.7%であり、所見で最も多かったものは、線条の癢痕様変化であった (38.9%)。

2. 真皮の構造と毛根酸化ストレス

1) 真皮の構造

画像を検討した結果、真皮の構造を捉える所見として、<真皮深層 (皮下脂肪組織直上の真皮領域) の高エコー斑点の凝集域>、<真皮領域全体の高エコー斑点の分布状態>、<真皮の厚み>が抽出された。これらの所見より、真皮の構造は3つのタイプ (A ~ C) に分類された (図1)。タイプAは、<真皮深層の高エコー斑点の凝集域>が存在し、<真皮領域全体の高エコー斑点>の散在を認め、<真皮の厚み>の増加はなかった。タイプBは、<真皮深層の高エコー斑点の凝集域>はなく、<真皮領域全体の高エコー斑点>が散在、または散在に一部欠落域を認めるものであった。タイプCは<真皮深層の高エコー斑点の凝集域>はなく、<真皮領域全体

表1 基礎情報：年齢、体格、基礎疾患、喫煙状況

変数	BMI	男性 (N=61)			p 値
		<25 (n=26)	25-30 (n=17)	≥ 30 (n=18)	
年齢 (歳)、平均 (SD)		47.3 (9.1)	47.5 (10.8)	44.5 (10.4)	0.59 ^a
BMI (kg/m ²)、平均 (SD)		21.9 (1.5)	27.5 (1.5)	33.3 (4.3)	<0.01 ^a
体脂肪率 (%)、平均 (SD)		15.5 (3.4)	24.4 (3.0)	31.9 (5.5)	<0.01 ^a
ウエスト周囲径 (cm)、平均 (SD)		83.0 (4.9)	96.1 (5.3)	110.7 (8.5)	<0.01 ^a
高血圧 ¹⁾ 、n (%)		6 (23.1)	9 (52.9)	9 (50.0)	0.08 ^b
脂質異常症 ²⁾ 、n (%)		11 (42.3)	6 (35.3)	9 (50.0)	0.68 ^b
糖尿病 ³⁾ 、n (%)		4 (15.4)	2 (11.8)	9 (50.0)	0.01 ^b
メタボリックシンドローム ⁴⁾ 、n (%)		0 (0.0)	5 (29.4)	9 (50.0)	<0.01 ^b
喫煙状況、n (%)					0.92 ^b
今まで吸ったことなし		8 (30.8)	6 (35.3)	8 (44.4)	
現在吸っている		9 (34.6)	5 (29.4)	5 (27.8)	
禁煙した		9 (34.6)	6 (35.3)	5 (27.8)	

^aOne-way ANOVA ^bχ²検定

- 1) 収縮期血圧 ≥ 140mmHg かつ / または拡張期血圧 ≥ 90mmHg かつ / または内服あり
- 2) 血清トリグリセリド値 ≥ 150mg/dl かつ / または HDL コレステロール <40mg/dl かつ / または内服あり
- 3) 空腹時血漿血糖値 ≥ 110mg/dl かつ / または内服あり
- 4) ウエスト周囲径 ≥ 85cm (男性)、≥ 90cm 以上 (女性) かつ上記 1) ~ 3) の 2 項目以上該当

表2 皮膚所見

	BMI	男性 (N=61)		
		<25 (n=26)	25-30 (n=17)	≥ 30 (n=18)
皮膚所見を認めた者、n (%)		2 (7.7)	4 (23.5)	12 (66.7)
皮膚所見内訳 ¹⁾				
線条の瘢痕様変化、n (%)		1 (3.8)	2 (11.8)	7 (38.9)
毛孔一致性の丘疹、n (%)		0 (0.0)	2 (11.8)	1 (5.6)
色素沈着、n (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	4 (22.2)
間擦部の湿疹性局面、n (%)		1 (3.8)	0 (0.0)	1 (5.6)
ドライスキン、n (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
うっ滞性皮膚炎、n (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
痒疹、n (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
貨幣状湿疹、n (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他 ²⁾ 、n (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)

- 1) 所見内訳は複数回答あり
- 2) 写真がなく所見診断不能

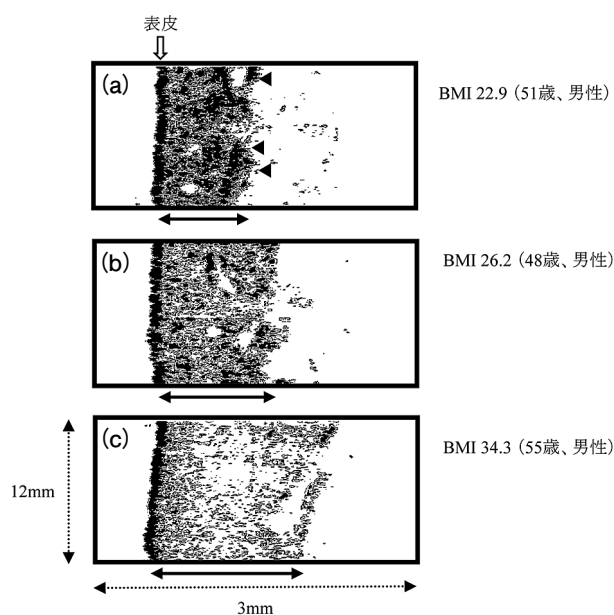


図1 真皮の構造のタイプ (等倍縮小)

20MHz の超音波画像を Image J を用い二値化した。

(a) ~ (c) は、それぞれのタイプの典型的な二値化の画像例である。

画像中の黒色は、エコーの反射が強い (高エコー) ことを示す。画像中の実線両端矢印はそれぞれの真皮領域を示す。

(a) タイプ A: 真皮深層に高エコー斑点の凝集域 (矢頭) が存在し、真皮領域全体に高エコー斑点の散在を認める。真皮の肥厚はない。

(b) タイプ B: 真皮深層に高エコー斑点の凝集域が存在しない。本画像では、真皮領域の高エコー斑点の散在に一部欠落域を認める。

(c) タイプ C: 真皮深層に高エコー斑点の凝集域が存在しない。真皮領域全体の高エコー斑点が顕著に減少しており、顕著な真皮の肥厚を認める。

表 3 真皮の構造のタイプ分類

BMI	男性 (N=61)			p 値
	<25 (n=26)	25-30 (n=17)	≥ 30 (n=18)	
タイプ A, n (%)	20 (76.9)	7 (41.2)	1 (5.6)	<0.01
タイプ B, n (%)	6 (23.1)	9 (52.9)	4 (22.2)	
タイプ C, n (%)	0 (0.0)	1 (5.9)	13 (72.2)	

χ² 検定

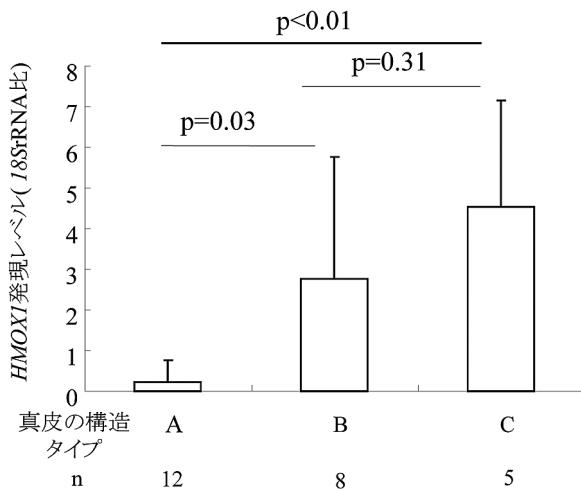


図 2 真皮の構造タイプ別にみた HMOX1 発現レベル (男性) Tukey-Kramer

の高エコー斑点>が顕著に減少していた。またタイプ C では<真皮の厚み>が顕著に増加していた。

表 3 に、BMI 各群における真皮の構造のタイプ別割合を示す。BMI 分類において真皮の構造のタイプの割合が有意に異なっていた (p<0.01)。BMI<25 では、タイプ A を有する者が 76.9%であったが、BMI 25-30 ではタイプ B が約 50%、さらに BMI≥30 では、タイプ B ないしタイプ C を有する者が 90%以上認められた。

2) 真皮の構造の変化と毛根酸化ストレスとの関連

図 2 に、大腿前面における真皮の構造タイプ別の HMOX1 の発現レベルを示す。HMOX1 の発現レベルは、タイプ間で有意差が認められ (p<0.01)、真皮の構造タイプ B、C ではタイプ A より有意に発現レベルが増加していた (タイプ A vs. タイプ B : p=0.03、タイプ A vs. タイプ C : p<0.01)。

BMI≥30 における糖尿病有病率が 50%であったため、糖尿病の HMOX1 発現への影響を確認するため、従属変数を HMOX1 発現量、独立変数を BMI 区分および糖尿病の有無とし、二元配置分散分析を行った。結果、BMI 区分は p<0.01 で HMOX1 発現量との有意な関連がみられたが、糖尿病の有無は p=0.17 であり関連がなく、本

研究における HMOX1 発現は肥満による影響であることが確認された。

3. 皮下脂肪組織の構造

機器調達の都合上、18MHz のリニアプローブを備えた超音波画像診断装置を使用できた 50 名を分析対象とした。皮下脂肪組織の構造を捉える所見として、<皮下脂肪組織内の線状高エコー像>、<皮下組織の層構造の明瞭性>が抽出された。これらの所見より、皮下脂肪組織の構造は 3 つのタイプ (I ~ III) に分類された (図 3)。タイプ I は、<皮下脂肪組織内の線状高エコー像>は 1 ~ 2 本であり、<皮下組織の層構造の明瞭性>は保たれていた。タイプ II は、タイプ I では 1 ~ 2 本であった<皮下脂肪組織内の線状高エコー像>に増加がみられた。<皮下組織の層構造の明瞭性>は保たれていた。タイプ III は皮下組織で顕著なく皮下脂肪組織内の線状高エコー像>の増加により、<皮下組織の層構造の明瞭性>がなく、不明瞭であり、脂肪組織と深筋膜以下の筋層との区別が困難であった。表 4 に、BMI 各群における皮下脂肪組織の構造のタイプ別割合を示す。BMI 群間で皮下脂肪組織の構造のタイプの割合は異なる傾向がみられた (p=0.06)。BMI<25 においてタイプ I を有する者が約 73.9%であったが、BMI 25-30 ではタイプ I が減少し、タイプ II に増加を認め、BMI≥30 では、60%以上の者がタイプ II を有していた。

4. 皮下脂肪組織の真皮への影響

タイプ I はテキストでも確認される皮下脂肪組織と類似しており¹⁶⁾、皮下脂肪組織の一般像と認識された。そこで、皮下脂肪組織の構造のタイプは正常タイプ (タイプ I) と変性タイプ (タイプ II、III) に二分し、各真皮構造タイプにおける割合を比較した (表 5)。結果、真皮の構造のタイプによって、皮下脂肪組織の構造のタイプの割合が有意に異なっていた (p=0.02)。真皮構造のタイプ A では 76.9%の者が正常タイプを有していた。しかし、真皮の構造のタイプ B、C ではそれぞれ、58.3%、66.7%が変性タイプを有していた。

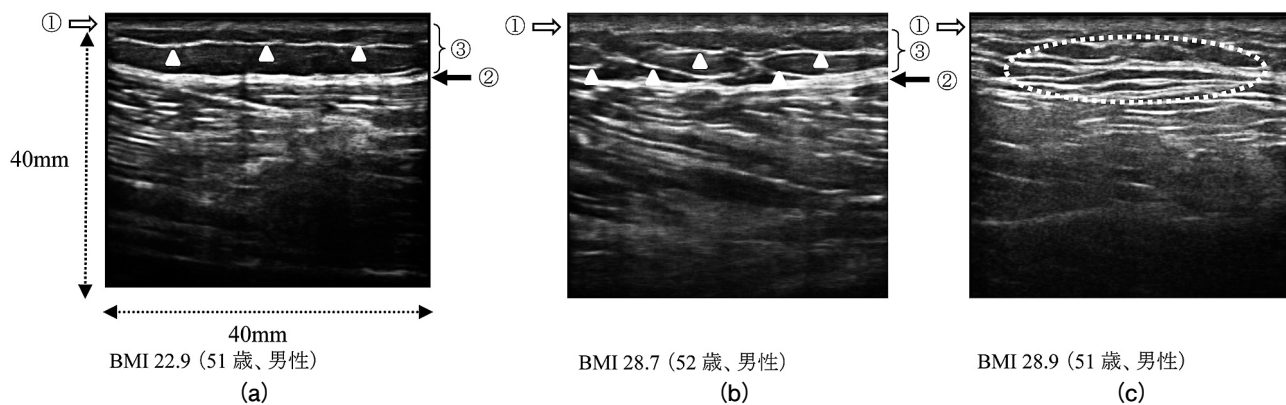


図3 皮下脂肪組織の構造のタイプ (等倍縮小)

- ①矢印は表皮・真皮層を、②矢印は深筋膜を、③は脂肪層を、矢頭は線状高エコー像を示す。
 (a) ~ (c) は、それぞれのタイプの典型的な画像例である。
 (a) タイプ I : 本画像では、1本の線状高エコー像が確認される。明瞭な皮下組織の層構造が認められる。
 (b) タイプ II : 脂肪組織内に一様に線状高エコー像の増加が確認される。
 皮下組織の層構造は保たれている。
 (c) タイプ III : 皮下組織での顕著な線状高エコー像の増加 (丸枠) を認め、
 皮下組織の層構造が不明瞭であり、脂肪組織と深筋膜以下の筋層との区別が困難である。

表4 皮下脂肪組織の構造のタイプ分類

BMI	男性 (N=50)			p 値
	<25 (n=23)	25-30 (n=11)	≥ 30 (n=16)	
タイプ I, n (%)	17 (73.9)	6 (54.5)	6 (37.5)	0.06
タイプ II, n (%)	6 (26.1)	4 (36.4)	10 (62.5)	
タイプ III, n (%)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	

χ^2 検定

表5 真皮の構造タイプ別にみた皮下脂肪組織の構造

皮下脂肪組織の構造のタイプ	I	男性 (N=50)			p 値
		A (n=26)	B (n=12)	C (n=12)	
n (%)	II, III	20 (76.9)	5 (41.7)	4 (33.3)	0.02
		6 (23.1)	7 (58.3)	8 (66.7)	

χ^2 検定

考 察

本研究は、男性肥満者における真皮の構造変化と、毛根酸化ストレスおよび皮下脂肪変性との関連を示した初めての研究である。また、肥満に伴う皮膚変化が、BMIが25以上の段階からすでに生じている可能性を示唆した。さらに、これらの調査は、超音波画像診断装置や毛根の遺伝子発現解析により、非侵襲的あるいは低侵襲的に行われており、これらが臨床応用可能な新たなスキンアセスメント技術として提案されたことも大きな意義を有している。

真皮構造の非侵襲的かつ詳細な観察は、20 MHzの高周波超音波画像診断装置を用いることで初めて可能と

なった。その結果、真皮層の厚みと、高エコー斑点の真皮全体および深層における分布から、3つのタイプ (A ~ C) に分類された。皮膚横断画像の輝度は、真皮コラーゲンの密度を反映すると報告されており^{17) 18)}、高エコー斑点は密に構成されたコラーゲンの網目構造を示していると考えられる。BMI<25では、タイプAを有する者が77%であったが、BMIが30以上ではBないしCを有する者が90%以上を占めていた。このことは、BMI増加に伴うコラーゲン密度の低下を反映していると考えられ、肥満モデルマウスにおいてMMPsの発現が亢進するという先行研究の結果^{10) 19)}と一致している。Ibukiら¹⁰⁾は、皮下脂肪組織のMMPs発現は酸化ストレスにより促進されることを明らかにした。本研究においても、

HMOX1 発現レベルは、タイプ A にくらべタイプ B、C で有意に上昇しており、真皮の構造変化に皮膚の酸化ストレスが寄与している可能性が示唆された。

一方、真皮層の厚みについては、マウスにおける先行研究⁹⁾と異なり、タイプ C では肥厚する傾向が示された。ヒトでは、肥満に伴う皮下脂肪組織の組織学的変化としてセルライトが知られており、セルライト部位では真皮が肥厚していることが報告されている^{14) 20)}。実験動物ではこれまでセルライトの形成は報告されておらず、Akase ら⁹⁾の研究においてもセルライトと思われる組織所見は観察されていない。今後、セルライト形成が真皮に及ぼす影響に関する研究が必要である。

前述のとおり、真皮の構造変化の一部は酸化ストレスの上昇を契機とするコラーゲンの分解によるものである。これに伴い、皮膚の物理的強度の減少¹⁰⁾とともに、分解産物による軽微な炎症の持続が炎症性皮膚疾患等を誘発しているのではないかと考えられる。したがって、肥満者における皮膚疾患等の予防的スキンケアとして、少なくとも男性においては皮膚組織内の酸化ストレスが有効な標的となりうる可能性が考えられる。

今回、真皮の構造変化は BMI 25-30 の約半数で観察され、一部、タイプ C も存在していた。したがって、軽度の肥満の段階から酸化ストレスや真皮構造をアセスメントし、早期に予防的介入を行う必要があると考えられる。

皮下脂肪組織の構造は、3つのタイプに分類された (I ~ III)。BMI < 25 では、約 75% の対象者がタイプ I に属していた。BMI が 25 以上では、タイプ II が増加していた。タイプ I とくらべて II、III では線状高エコー像の増加が特徴としてみられた。先行研究では、肝臓、肺、血管、神経などの線維化に酸化ストレスの上昇が関連している²¹⁾と報告されており、これら高エコー像の増加は、酸化ストレス状態下で生じる皮下脂肪組織の線維化を反映する可能性が考えられる。しかし、BMI < 25 であっても、26% の対象者がタイプ II を有していること、また、タイプ III を呈した対象者が今回 BMI 25-30 の 1 名であったことから、男性対象者の肥満に伴う皮下脂肪組織の構造変化に関し、今後対象者を増やし、さらなる検討が必要である。

皮下脂肪組織の構造タイプを、正常タイプ (タイプ I) と変性タイプ (タイプ II、III) に二分し、各真皮構造タイプにおける頻度を比較したところ、真皮の構造のタイプ B および C において変性タイプが増加していた。このことは、皮下脂肪組織の変性に伴い真皮の構造が変化していることを示している。

本研究は、男性に限定されるが、BMI の増加に伴い皮下脂肪組織の変性割合は増加傾向を認め、酸化ストレスおよび皮下脂肪組織の変性はそれぞれ真皮の構造変化と関連していることを明らかにした。今後、因果関係の検証が必要ではあるが、これらの結果は、これまで動物実験にて示されてきた、肥満に伴う皮下脂肪組織の変性が酸化ストレスを介して真皮の構造変化にいたるという仮説が、ヒト (男性) にも成立する可能性を示している。またこれらの皮膚変化は BMI が 25 以上ですすでに生じている可能性を示唆した。これにより、軽度の肥満の段階から皮下脂肪組織の変性、酸化ストレス、真皮構造変化に着目した新たな皮膚のアセスメントを行う必要性が強調される。今回用いた超音波画像診断は侵襲を伴わず、また毛根をサンプルとした酸化ストレスの測定もきわめて侵襲が低いため、今後の臨床調査における検証を経て、実行可能性の高いアセスメント技術として提案されるものと思われる。さらに、これら肥満に伴う皮膚変化が減量することにより可逆的か否かを調査することで、今後の看護介入の方向性を見出すことができると考える。将来、減量とスキンケアをバランスよく取り入れた新たな看護ケアの提案が示唆される。

本研究の限界として以下の点があげられる。本研究において、毛根の酸化ストレスレベルを皮膚酸化ストレスレベルの代替指標と見なして用いた。しかしこれまで、毛根の酸化ストレスレベルが真皮組織や皮下脂肪組織の酸化ストレスレベルと同様の傾向を示すということは証明されておらず、今後組織生検サンプルあるいは実験動物の皮膚サンプルを用いて、真皮、皮下脂肪、および毛根の酸化ストレスレベルを比較することが必要である。

真皮の構造変化と酸化ストレスおよび皮下脂肪組織変性との関連に関する今回の報告は男性に限定される。女性においてはホルモンやその周期性の影響なども考慮した研究が今後必要である。また今回、BMI > 30 の対象者はおもにメタボリックシンドローム外来、睡眠時無呼吸症候群外来 (1 施設) に通院する患者を対象としており、サンプルに偏りがある可能性は否定できない。基礎疾患の皮膚への影響も否定できず、今回の結果を、肥満がもたらす皮膚変化として一般化するには注意が必要である。さらに、今回みられた組織構造や酸化ストレスのレベルの変化が実際に皮膚疾患等の高率な発症につながっているのかが不明である。今後、皮下脂肪組織および真皮の構造の変化と皮膚疾患等との関連を追跡調査し、肥満者に特化したスキンケアの開発が望まれる。

結 論

本研究では、超音波画像診断装置を用い、男性対象者において肥満に伴う真皮の構造変化と、毛根酸化ストレス、皮下脂肪組織の変性の実態を明らかにした。酸化ストレスおよび皮下脂肪組織変性はそれぞれ真皮構造変化と関連していた。これらの変化を対象とした早期の皮膚のアセスメントおよび抗酸化効果を考慮した予防的スキンケアが、男性肥満者に対する新たなスキンケア技術として提案された。

謝 辞

本研究の一部は、平成 23 年度（第 38 回）公益財団法人大和証券ヘルス財団の助成を受けて行われた。

文 献

- 1) Obesity. preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894 : 1-253, 2000.
- 2) 日本肥満学会 . 肥満症診断基準 2011. 肥満研究 17 Extra Edition : 1-3, 2011.
- 3) 厚生労働省 . (2008, 12). 国民健康・栄養調査結果の概要について : 肥満とやせの状況 . March 15, 2012, from <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>.
- 4) United Nations. (2009). World Population Prospects : The 2008 Revision Executive Summary. Retrieved August 1, 2010, from http://esa.un.org/unpd/wpp2008/pdf/WPP2008_Executive-Summary_Edited_6-Oct-2009.pdf.
- 5) VanGilder C, MacFarlane G, Meyer S, et al. Body mass index, weight, and pressure ulcer prevalence: an analysis of the 2006-2007 International Pressure Ulcer Prevalence Surveys. J Nurs Care Qual 24 : 127-135, 2009.
- 6) Coon D, Gusenoff JA, Kannan N, et al. Body mass and surgical complications in the postbariatric reconstructive patient: analysis of 511 cases. Ann Surg 249 : 397-401, 2009.
- 7) Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis : results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol 125 : 61-67, 2005.
- 8) Gorgievska-Sukarovska B, Lipozencić J,

- Susac A. Obesity and allergic diseases. Acta Dermatovenerol Croat 16 : 231-235, 2008.
- 9) Akase T, Nagase T, Huang L, et al. Aging-like skin changes induced by ultraviolet irradiation in metabolic syndrome model animals. Biol Res Nurs doi : 10.1177/1099800411401013, 2011.
- 10) Ibuki A, Akase T, Nagase T, et al. Skin fragility in obese diabetic mice: possible involvement of elevated oxidative stress and upregulation of matrix metalloproteinases. Exp Dermatol doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01409.x, 2011.
- 11) Light D, Arvanitis GM, Abramson D, et al. Effect of weight loss after bariatric surgery on skin and the extracellular matrix. Plast Reconstr Surg 125 : 343-351, 2010.
- 12) D'Ettorre M, Gniuli D, Iaconelli A, et al. Wound healing process in post-bariatric patients: an experimental evaluation. Obes Surg 20 : 1552-1558, 2010.
- 13) de Rigal J, Escoffier C, Querleux B, et al. Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. J Invest Dermatol 93 : 621-625, 1989.
- 14) Christ C, Brenke R, Sattler G, et al. Improvement in skin elasticity in the treatment of cellulite and connective tissue weakness by means of extracorporeal pulse activation therapy. Aesthet Surg J 28 : 538-544, 2008.
- 15) Tyrrell RM, Basu-Modak S. Transient enhancement of heme oxygenase 1 mRNA accumulation: a marker of oxidative stress to eukaryotic cells. Methods Enzymol 234 : 224-235, 1994.
- 16) 田上八朗, 宮地良樹, 滝川雅浩. 機器を用いたスキンケアクリニック (皮膚科診療プラクティス 14), 132-144, 文光堂, 東京, 2002.
- 17) Moran CM, Bush NL, Bamber JC. Ultrasonic propagation properties of excised human skin. Ultrasound Med Biol 21 : 1177-1190, 1995.
- 18) Olerud JE, O'Brien W Jr, Riederer-Henderson MA, et al. Ultrasonic assessment of skin and wounds with the scanning laser acoustic microscope. J Invest Dermatol 88 : 615-623, 1987.
- 19) Minematsu T, Huang L, Ibuki A, et al. Altered expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in matured rat adipocytes in vitro.

Biol Res Nurs DOI 10.1177/1099800411410870,
2011.

- 20) Bousquet-Rouaud R, Bazan M, Chaintreuil J, et al. High-frequency ultrasound evaluation of cellulite treated with the 1064 nm Nd : YAG laser. J Cosmet Laser Ther 11 : 34-44, 2009.
- 21) Poli G, Parola M. Oxidative damage and fibrogenesis. Free Radic Biol Med 22 : 287-305, 1997.