

脂肪織の発達

森川 良行 小佐野 満 辻 敦敏
郡 建男 木村 和弘 小島 好文
若林 良 早野 紳哉 村井 孝安
矢内 淳

大学医学部小児科

最近10年間に、乳児期における過度の体重増加が、成人の肥満やアテローム変性¹⁾との関連で注目されるようになり、乳幼児における皮下脂肪織の発育過程についての知識は集積されつつある^{2), 3), 4), 5), 6)}。人の皮下脂肪織は年齢により量的変化があることは、脂肪層の厚みの計測から推定される。正常人では、皮下脂肪織厚は、乳児期に急激に増加するが、1歳を過ぎると皮下脂肪織厚の増加は停滞し、やや減少傾向となる。7歳から8歳で再び増加傾向となり、思春期で急激な増加が認められる。この乳児期の皮下脂肪織厚の急激な増加は、脂肪細胞数の増加が主因であるという説が従来いわれていたが²⁾、最近脂肪細胞容積の増加が主因であるとする説が有力である^{4), 5), 6), 7)}。Brook³⁾らは脂肪細胞数は思春期まで増加しつづけるとした。また乳児期における栄養状態が将来の脂肪組織の発達に影響を与えることは、多くの研究者の一致した見解である。

先天性心疾患に成長障害を伴うことは、よく知られている^{8), 9)}。左右大短絡型あるいは重症のチアノーゼ型先天性心疾患では、低体重が著るしく、皮下脂肪織の低下がみられ

ることが多い^{9), 10)}。乳児期を通じて、慢性的な低酸素症や低栄養にさらされて低下した脂肪織が手術により血行動態を修復した後に回復し得るか否かは、未だ不明である。

まず正常な発育を示した小児について、脂肪細胞数、脂肪細胞容積、体脂肪量、lean body mass (脂肪織を除いた体組織)が年齢によっていかに変化するかを知り、次に先天性心疾患における術前・術後の皮下脂肪織の変化を観察し、先天性心疾患の身体構築に与える影響ならびに術後の回復過程を検討する。

対 象

正常な発育を示した群として、脂肪織の発育に影響を与えないと思われる疾患群を選らび対照群とした。すなわち1歳から14歳までの、鼠経ヘルニア13例、血行動態に有意の異常のない先天性心疾患17例、停留睾丸1例、虫垂炎1例の計32例である。男女比は、18対14で、血行動態上に有意の異常のない先天性心疾患の内訳は、肺体血流比1.5以下の欠損口の小さな心室中隔欠損8例、肺体血流比1.5以下の欠損口の小さな心房中隔欠損2例、

僧帽弁逸脱1例, 右室肺動脈収縮期圧差30 mmHg以下の軽度の肺動脈狭窄3例, 軽度の僧帽弁閉鎖不全1例, 軽度の肺動脈閉鎖不全1例, 左右短絡が軽度の冠動脈瘻1例で, いずれも無症状で, 生下時体重2,500g以上, 調査時までの生活歴に低体重を持たない。調査時の体重身長には成長障害を認めない。

先天性心疾患群については, 57例の1歳から10歳までの先天性心疾患を対象とし, チアノーゼの有無及び手術前後により4群に分類した。

(1)非チアノーゼ型先天性心疾患術前群は, 1歳から5歳(平均年齢1.81歳), 男女比は5対9で, いずれも肺体血流比1.5以上の左右短絡を有する。心室中隔欠損7例, 動脈管開存3例, 心室中隔欠損兼動脈管開存3例, 心内膜床欠損1例である。身長は(標準身長-1.74SD)±1.224, 体重は(標準体重-2.07SD)±0.647と著しい成長障害が認められる。

(2)非チアノーゼ型先天性心疾患術後群は, 2歳から10歳(平均年齢6.13歳)で, 手術時年齢は1歳から5歳(平均年齢2.78歳), 男女比は6対7である。術前には肺体血流比1.5以上の左右短絡を有していた, 心室中隔欠損7例, 動脈管開存2例, 心室中隔欠損兼動脈管開存2例, 大動脈中隔欠損1例, 及び心不全を伴ったL型大血管転位兼僧帽弁閉鎖不全1例である。そのうち心室中隔欠損の1例, 動脈管開存の1例は, 同一症例で術前術後を比較検討し得た。これらの症例の手術前はいずれも成長障害が著しく, 身長は(標準身長-1.201SD)±0.950, 体重は(標準体重-1.878SD)±0.353と先に述べた術前群と体重・身長ともにt検定にて有意差を認めない。術後

は身長・体重ともに回復し, 身長は(標準身長-0.543SD)±0.844, 体重は(標準体重-0.957SD)±0.734である。

(3)チアノーゼ型先天性心疾患術前群は1歳から8歳(平均年齢3.96歳)で, 男女比は9対6の, ファロー四徴10例, 両大血管右室起始兼肺動脈狭窄1例, 総肺静脈還流異常1例, D型大血管転位3例である。身長は(標準身長-1.160SD)±0.921, 体重は(標準体重-1.771SD)±0.627と著しい成長障害を認める。

(4)チアノーゼ型先天性心疾患術後群は3歳から10歳(平均年齢5.76歳)で, 手術時年齢は1歳から5歳(平均年齢4.13歳), 男女比は8対7である。ファロー四徴12例中4例, 両大血管右室起始兼肺動脈狭窄2例中1例, 総肺静脈還流異常1例は術前術後を同一症例で比較検討し得た。これらの症例も手術前はいずれも成長障害が著しく, 身長は(標準身長-1.108SD)±0.962, 体重は(標準体重-1.356SD)±0.806と先に述べた術前群と比較するとt検定にて有意差を認めない。術後は身長・体重ともに回復し, 身長は(標準身長-1.006SD)±0.754, 体重は(標準体重-0.314SD)±1.806である。

非チアノーゼ型先天性心疾患及びチアノーゼ型先天性心疾患の術後群では, それぞれの手術前の体格は類似しており, 脂肪織の発達も同様と思われる。同一症例で術前術後を比較検討し得た8例を含めて, 術前術後の脂肪織の変化をうかがい知り得る対象と思われる。

対照群のうち, 各群それぞれの年齢に合わせて対照とした。

方法

Hirsch らの¹¹⁾方法に一部修正を加えて脂肪細胞容積を測定した。

手術時あるいは心カテーテル検査時に切開部の鼠径部皮下脂肪織片 5 mg から 30 mg を採取し、生食水にて洗浄した後、湿重量を化学天秤にてすばやく秤量し、37°C で 72 時間オスウム固定後、組織より遊離してきた脂肪細胞を 250 μ ついで 37 μ のナイロンメッシュで集め、既知の容量の生食水に浮遊させて、counter counter を用いて、細胞浮遊液の細胞数を測定した。又同一患児の別の組織片を秤量後、クロロホルム・メタノール (2:1) で脂質を抽出し、アセチルアセトン法にて、トリグリセライドを定量し、先に求めた細胞数より細胞 1 個当りの平均脂質含量を求め、脂肪細胞の大きさの指標とした。体全体の脂肪細胞数は、体脂肪量を細胞 1 個当りの平均脂質含量で除して推定した。体脂肪量は榮研式皮下脂肪計を用いて皮下脂肪の厚みを測定し、Brook の式¹²⁾及び Siri の式¹³⁾を用いて推定した。Brook の式は正常小児において、重水を用いて検討された式であるが、体重と身長から総水分量を推定する Friis-Hansen の式¹⁴⁾から求めたものとの間に有意の相関がみられた。浮腫のある症例は除外した。

lean body mass は体重と体脂肪量の差によって推定した。

脂肪細胞数、脂肪細胞容積、体脂肪量、lean body mass を各群と、年齢を合わせた対照群との間で比較する為、年齢に対するそれぞれの値の回帰直線間の差を共分散分析により検討した。

成績

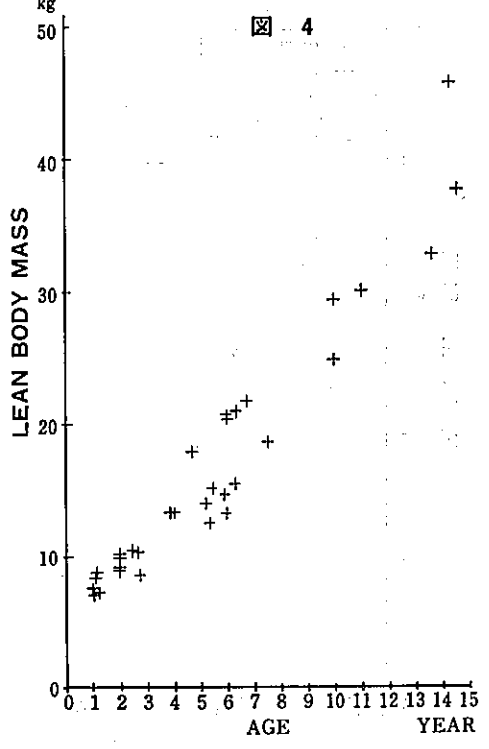
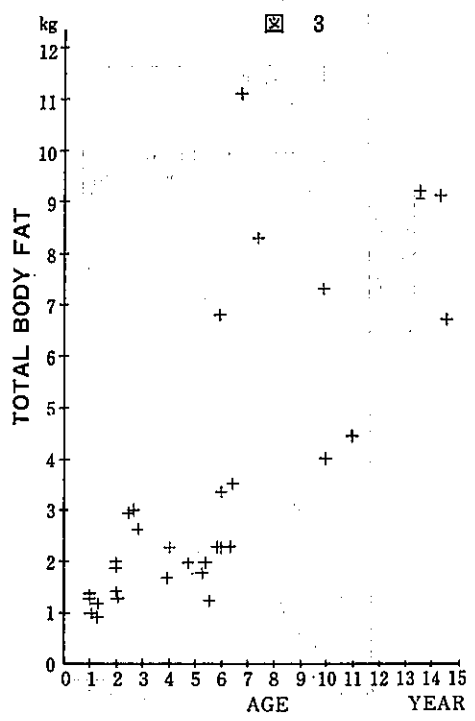
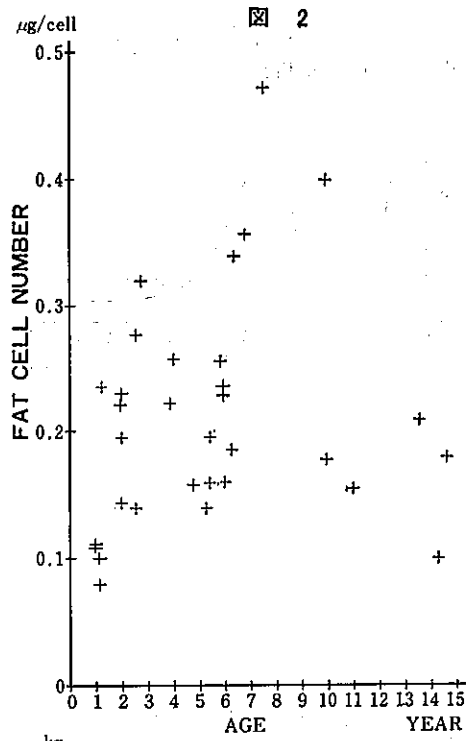
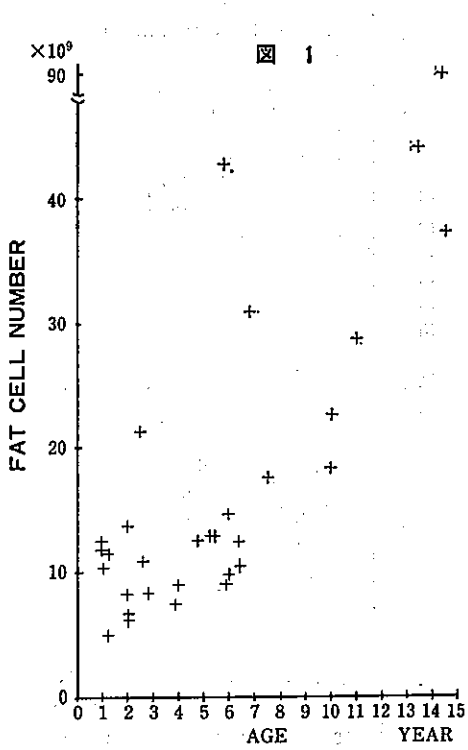
脂肪細胞数は図 1 に示すごとく、1 歳では約 5×10^9 から 12×10^9 個前後であるが、年齢とともに増加しつづけ、10 歳頃には約 15×10^9 から 40×10^9 個の脂肪細胞数を持つようになる。年齢に対する相関係数は $r = +0.728$ で、 $y = 1.155 + 3.088x$ に回帰する。したがってこの対象年齢では脂肪細胞の新生が盛んに行なわれているものと思われる。

脂肪細胞容積を細胞 1 個当たりの平均脂質含量で表わし、年齢に対する値を図 2 に示した。0.1 から 0.5 $\mu\text{g}/\text{cell}$ と全体にばらつき、相関係数は $r = +0.149$ で、有意の相関を示さない。すなわち、1 歳ですでに年長児に近い細胞容積を持ち、1 歳から 14 歳では有意の変動がないものと思われる。

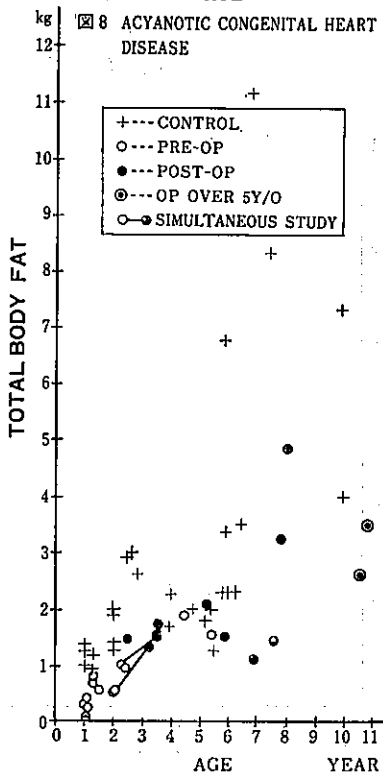
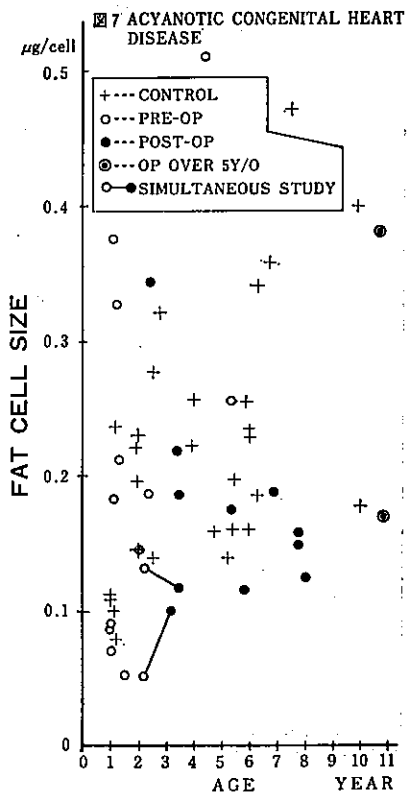
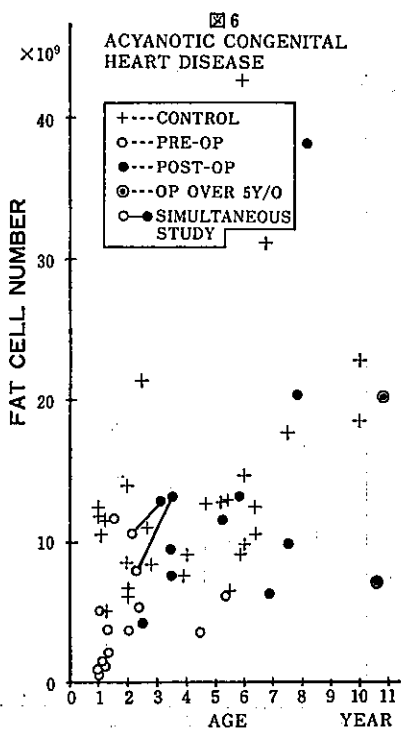
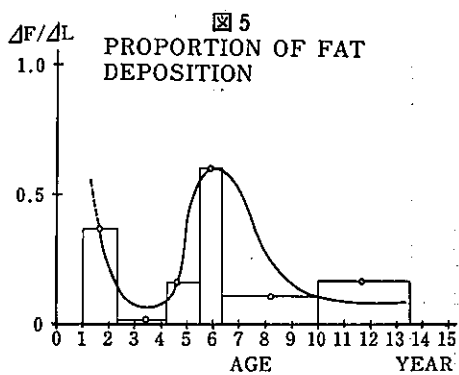
体脂肪量は図 3 に示した。年齢に対して有意の相関があり、相関係数は $r = +0.750$ 、 $y = 0.622 + 0.535x$ に回帰する。1 歳前後では 1 kg から 2 kg であるが、10 歳前後では 4 kg から 10 kg と増加する。3 歳から 4 歳で体脂肪量の増加はやや停滞する傾向にある。

lean body mass の年齢との関係を図 4 に示した。相関係数は $r = +0.962$ で有意の相関があり、 $y = 4.143 + 0.232x$ に回帰する。ばらつきも脂肪織に比して少なく、lean body mass は栄養状態の影響を脂肪織よりも受け難いものと思われる。

1 年当たりの体脂肪量の増加を ΔF 、1 年当たりの lean body mass の増加を ΔL とし、年齢の増加に伴う脂肪蓄積増加率 ($\Delta F/\Delta L$) を図 5 に示した。この変化は周期的に変動し、



脂肪織の発達



乳児期から幼児期にかけて脂肪の蓄積の比率は徐々に低下し、3歳から4歳では lean body mass の蓄積の比率が最大となる。周期は再び繰返し、6歳から8歳で脂肪蓄積の比率が高くなり、また10歳から14歳では lean body mass の蓄積が多くなる。

すなわち、乳児期早期と6歳から8歳に脂肪織が増加し、3歳から4歳と10歳以降の思春期に主として lean body mass が増加する。1歳から14歳でみる限り、脂肪細胞容積の年齢に対する変化は少なく、脂肪細胞数は年齢が進むにつれて増加し、脂肪織の増加は脂肪細胞数の増加を反映しているものと思われる。また、脂肪織と lean body mass の増加の比率は、周期的に変動し、これは小児期における ectomorphy と endomorphy の発育の過程をうかがい知るものであろう。

先天性心疾患群については次のごとくである。

(1) 非チアノーゼ型先天性心疾患

非チアノーゼ型先天性心疾患において、年齢に対する脂肪細胞数を図6に示した。1歳から5歳の術前群では、明らかな細胞数減少が認められる ($\alpha=0.001$) が、細胞数減少の程度については年齢による差は認められない。

術後は細胞数は増加し、対照群との間に有意差はなくなる。したがって2歳から10歳の術後群においては、細胞数回復の程度は年齢によって差が認められず、1歳から5歳で手術をすれば、脂肪細胞数は乳児期を過ぎても充分正常に復し得るものと思われる。

非チアノーゼ型先天性心疾患において、年齢に対する脂肪細胞容積を図7に示した。術

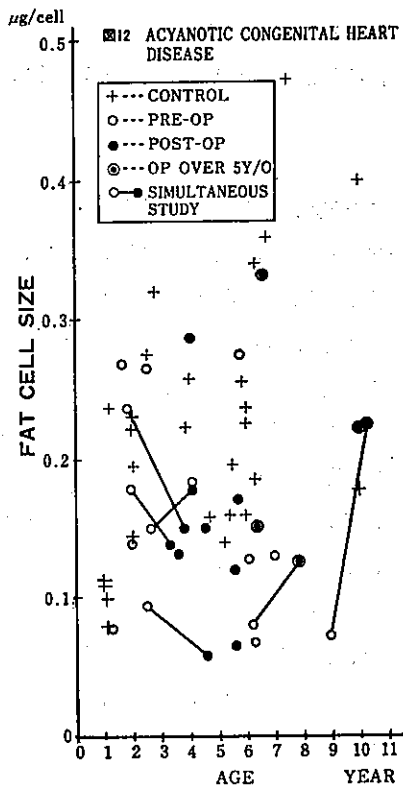
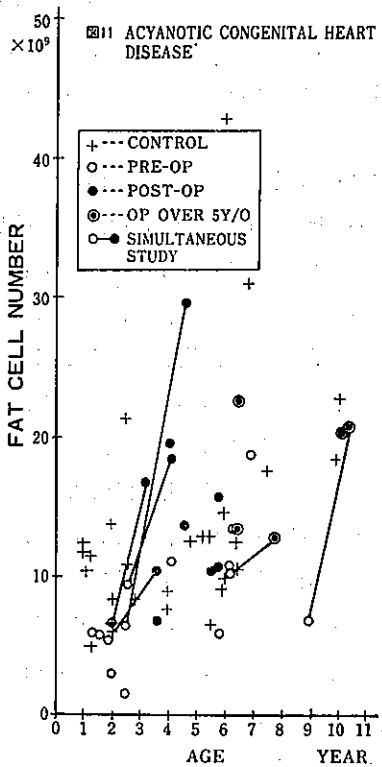
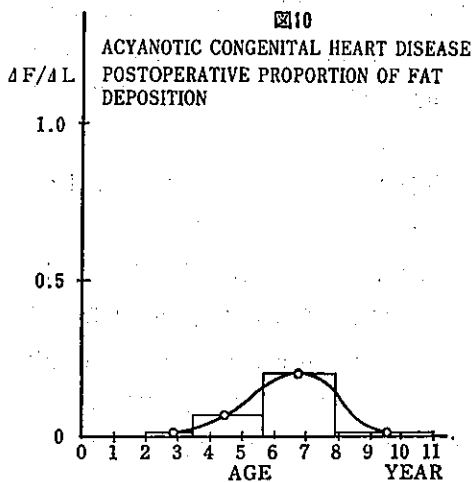
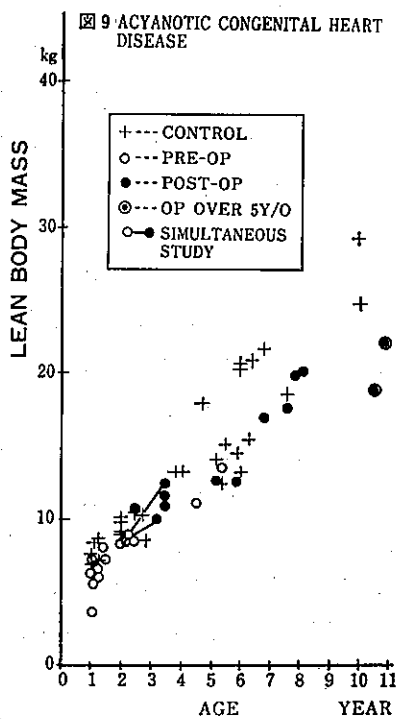
前術後を通じて対照群と差がない。したがって非チアノーゼ型先天性心疾患における脂肪織の低下は、脂肪細胞数の減少に起因し、細胞容積によらないものと思われる。そして術後の脂肪織の回復は、主に細胞数の増加によるものと思われる。

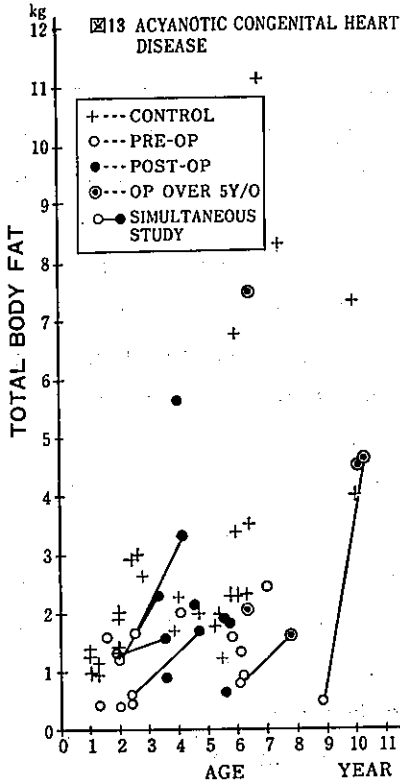
非チアノーゼ型先天性心疾患において、年齢に対する体脂肪量を図8に示した。1歳から5歳までの術前群では、体脂肪量は明らかな減少が認められる ($\alpha=0.0001$) が、体脂肪量減少の程度は、年齢によって差が認められない。また2歳から10歳の術後群では、体脂肪量は術前に比して増加傾向が認められるが、未だ軽度の体脂肪量の減少を認める ($\alpha=0.05$)。6歳以上で手術をした場合については不明であるが、1歳から5歳で手術をすれば、年齢相当の近くまで体脂肪量の増加が期待し得るので、手術年齢が進めば体脂肪量は増加しにくくなるという傾向は認められない。

非チアノーゼ型先天性心疾患において、年齢に対する lean body mass を図9に示した。術前群では lean body mass は低下している ($\alpha=0.001$) が、減少の程度は年齢によって差が認められない。術後群では lean body mass は増加傾向にあるが、年齢の進んだ症例ほど回復が不充分である ($\alpha=0.05$)。

1年当たりの体脂肪量の増加を ΔF 、1年当たりの lean body mass の増加を ΔL として、年齢の増加にともなう術後の脂肪蓄積増加率 ($\Delta F/\Delta L$) を図10に示した。対照群の正常群に類似して、3歳前後に lean body mass の増加の割合が多く、6歳前後には脂肪蓄積のピークがあり、9歳前後には再び lean body

脂肪織の発達



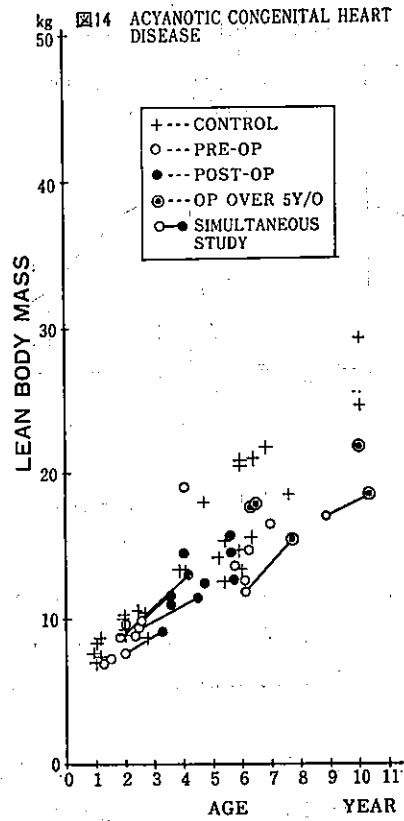


mass の増加のピークがある。1歳から5歳で手術をしているので、6歳前後の脂肪蓄積のピークが、脂肪織回復に一役を演じているものと思われる。

(2) チアノーゼ型先天性心疾患

チアノーゼ型先天性心疾患において、年齢に対する、脂肪細胞数を図11に示した。1歳から8歳の術前群では明らかな細胞数の減少が認められる ($\alpha=0.05$) が、細胞数減少の程度に年齢差は認められない。

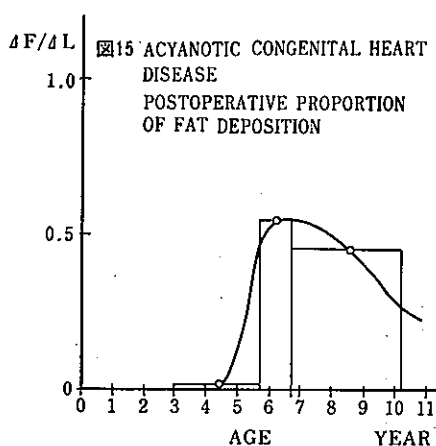
術後は細胞数の増加がみられ、対照群との間に有意差はない。3歳から10歳の術後群においては、細胞数回復の程度の年齢による差



は認められず、1歳から5歳で手術をすれば、脂肪細胞数は乳児期を過ぎても充分正常に復し得るものと思われる。

チアノーゼ型先天性心疾患において、年齢に対する、脂肪細胞容積を図12に示した。術前術後を通じて、対照群と差がない。したがってチアノーゼ型先天性心疾患における脂肪織の低下は、脂肪細胞数の減少に起因し細胞の大きさによるものではないと思われる。また、術後の回復は、主に細胞数の増加によるものと思われる。

チアノーゼ型先天性心疾患において年齢に対する体脂肪量を図13に示した。術前群と対照群を比較すると、年齢が進むと体脂肪量の



低下の程度がより著しくなる ($\alpha=0.05$)。

術後は体脂肪量は回復し、対照群と差がなくなり、6歳以上で手術をした場合には不明であるが、1歳から5歳で手術をすれば、乳児期を過ぎても充分正常に復し得るものと思われる。

チアノーゼ型先天性心疾患において、年齢に対する lean body mass を図14に示した。術前群を対照群と比較すると、対照群より少ない傾向にあるが有意差はない。術後群と対照群を比較すると、年齢が進むと回復の程度が不十分で ($\alpha=0.05$)、5歳になってから手術したものに lean body mass の回復が不良のものが多い。

1年当たりの体脂肪量の増加を ΔF 、1年当たりの lean body mass の増加を ΔL とし、年齢の増加にともなう術後の脂肪蓄積増加率 ($\Delta F/\Delta L$) を図15に示した。対照群に類似して3歳前後に lean body mass の増加が多く、6歳前後の脂肪蓄積のピークが、脂肪織回復に一役を演じているものと思われる。

考案

人の肥満とやせは、主として脂肪織の増減で表わされ、脂肪織の量は脂肪細胞数と脂肪細胞容積により決定される^{15),16),17)}。古くは組織学的方法^{18),19),20),21)}、あるいは DNA^{21),22)} の測定により細胞数の推定がなされていた。組織学的方法は、何千という多数の細胞を、しかも種々のレベルで切られた不定形の細胞の計測をしなければならないし、無作為抽出である保証がない。また DNA 測定は、脂肪細胞の核以外に、血管、結合織、肥胖細胞、大食球由来の DNA が同時に存在するので、脂肪細胞数のみを反映しない²³⁾。勿論 collagenase を用いて脂肪細胞の浮遊液を作り、DNA 量を決定することもできるが、collagenase 処理により細胞が破壊され、細胞浮遊液は元の脂肪織を表わすとは限らない。

Hirsch¹¹⁾ らはオスミウム固定した脂肪細胞浮遊液を 250μ 、ついで 25μ のナイロンスクリーンでふるい分け、 25μ ナイロンスクリーン上に残った脂肪細胞数を測定し、細胞1個当たりの平均脂質含量で脂肪細胞の大きさの指標とした。今回の方法では、 32μ のナイロンスクリーンでふるい分けているので、 32μ 以下の細胞は無視している。 32μ のナイロンスクリーンでふるった濾液中には、脂肪細胞は存在せず、 32μ ナイロンスクリーン上に残った脂肪細胞は1峰性の分布を示し、 30μ 以上では単一の脂肪細胞集団であると思われる。

Boulton²⁴⁾ らは、胎児から生後28ヶ月まで

の脂肪織で、オスミウム固定細胞をナイロンスクリーンでふるわずに、結合織などを含めて総ての種類細胞を一括して測定したところ、脂肪細胞の形態を持った大型細胞集団は 50μ から 60μ にピークを持つが、 25μ 以下のものが24.6%にみられたとしている。小型の細胞は脂肪細胞の前駆細胞と考えられているが、従来の方法で 25μ のナイロンスクリーンでふるい分けると、脂肪細胞の前駆細胞と、成熟した脂肪細胞のかなりの部分を見落している可能性が指摘されている。しかしながら、脂肪細胞以外の成分のしめる割合は記載されておらず、彼らの言うほど従来の方法でも脂肪細胞の見落としはないのではないかとも思われる。また今回対象とした年齢層とも異なり、彼らの批判をそのまま受け入れることは出来ない。

人の脂肪織は胎生約30週、体重800gから1,000gになった頃に出現し、生後1年間に急速に発達する¹⁹⁾。Hirsch²⁾らは、脂肪細胞容積は出生から6歳までに約3倍となり、6歳から13歳まではほとんど変化しないが、細胞数は1歳までに約3倍となり、以後は徐々に増加するとした。

Brook³⁾らは、正常人では、細胞数は思春期まで増加しつづけ、その後は変化しないとした。1歳までに肥満となった群では対照群に比して細胞数は増加しており、一方1歳以後に肥満となった群では対照群と細胞数に差がなかった。すなわち1歳頃までに脂肪細胞数を決定する時期があるという説の根拠となっている。しかしながら乳児期から成人にかけて、連続して脂肪細胞数を検討した成績にとぼしく、乳児期の肥満が成人の肥満に直接

つながるか否かは、未だ結論できない。

一方 Dauncey⁴⁾ は胎生25週から30週では脂肪細胞の平均直径は 30μ から 50μ であり、出生時には 80μ と増加するとした。また Gairdner⁵⁾ は1歳までの脂肪織の増加は、主に脂肪細胞容積が5倍となるためであるとしている。Häger⁶⁾らは、1歳までは脂肪細胞数の増加は少なく、主に脂肪細胞の容積が増大し、18か月までには成人値に近くなるとしている。また脂肪細胞数は1歳以後に増加しつづけるとした。

現在では正常人の場合、1歳までに細胞容積が主に増加し、1歳以後は細胞数が主に増加するという考えが一般的に受け入れられている⁷⁾。著者の成績では、1歳から14歳でみる限り、脂肪細胞数は年齢が進むにつれて増加し、脂肪織の増加は脂肪細胞数の増加を反映しているものとおもわれる。これは Hirsch²⁾らの従来の成績とは異なり、Brook³⁾、Dauncey⁴⁾、Gairdner⁵⁾、Häger⁶⁾らの成績に一致するものである。

脂肪織と lean body mass の増加の比率は周期的に変動し、1歳から2歳までと、6歳から8歳で脂肪蓄積の比率が高くなり、小児期における ectomorphy と endomorphy の発育過程をうかがい知るものであろう。これは Dugdale²⁵⁾ の成績と一致している。

先天性心疾患についてみると、術前群の脂肪織の減少の主因は低栄養によるものと思われる。又体謝の亢進²⁶⁾、脂肪や蛋白質の吸収障害²⁷⁾がいわれており、低栄養の原因と成り得るものであろう。動物実験では血流量と脂肪細胞数の間には相関関係がいわれており²⁸⁾、組織の血流量にみあった細胞数を持つも

のと思われる。

Baum²⁹⁾らはチアノーゼ型先天性心疾患において、脂肪織の減少は、脂肪細胞数の減少に起因し、脂肪細胞の大きさによるものではないと報告している。又、乳児期に心不全を伴うと脂肪細胞数は減少しているが、脂肪細胞の大きさは無症状の心疾患と差がないと報告³⁰⁾しており、今回の成績と一致する。

乳児期に低下した脂肪細胞数が1歳を過ぎてから回復し得るかという問題は人体において不明な点が多い。脂肪織の発育にも critical period があり、その時期は1歳までという説がある³¹⁾。又第2次世界大戦末期のオランダにおける食料不足を経験した、当時妊娠後期から生後4ヶ月ないし5ヶ月の者があり、19歳になった時点での肥満の割合が少ない事実³²⁾からすると、critical period は妊娠後期から生後4ヶ月ないし5ヶ月に及ぶことが予想される。

今回対象とした症例では、胎生期においては血行動態上の影響は問題とならず、子宮内発育遅延はない。左右短絡のあるものでは、生後肺血管抵抗の減少にともない、短絡量は生後1ヶ月から3ヶ月にかけて徐々に増加する。フェロー四徴でも徐々に右左短絡は増加するものが多く、生後2ヶ月から3ヶ月までは血行動態の影響は比較的少なく、脂肪細胞の原基は充分でき上っている可能性は否定できない。

1歳から5歳までに手術をすれば、手術年齢にかかわらず、いずれも細胞数の増加が期待でき、このことは脂肪細胞の原基はすでにでき上っており、条件さえ整えばいつでも脂肪細胞へ分化してくるものと思われる。

今回の方法では、脂肪を失った脂肪細胞は検出できないから、低栄養などで脂肪を失った細胞が存在し、これらの測定限界以下の小型の細胞が増殖あるいは肥大して、細胞数の増加として示された可能性は否定できない。thymidine kinase と DNA polymerase は分裂している細胞の marker として有用であるので、これらの測定がこの問題を解決すると思われる³³⁾。

結 語

正常の発育を示した1歳から14歳までの小児についてみると、著者の成績では、1歳を過ぎても細胞数は増加しつづけるが、細胞容積は年齢によって変化しない。脂肪織と lean body mass の増加の比率は周期的に変動し、1歳から2歳と6歳から8歳の2回脂肪蓄積の比率が高くなる。

非チアノーゼ型先天性心疾患及びチアノーゼ型先天性心疾患では体重減少が著しい場合、皮下脂肪織の低下があり、これは主に脂肪細胞数の減少に起因し、脂肪細胞容積の減少によるものではない。対象とした年齢以上で手術したものについては不明であるが、すくなくとも1歳から5歳で手術をして血行動態を改善すれば、いずれも脂肪細胞数の増加が期待でき、体脂肪量も増加する。非チアノーゼ型先天性心疾患では、体脂肪量の低下は著しく、術後も軽度の低下を残しているが、チアノーゼ型先天性心疾患では、術後は正常となる。これは非チアノーゼ型先天性心疾患では術前の脂肪織の低下がより重症であるため、回復により時間がかかるものと思われ

る。体脂肪量や脂肪細胞数の増加の程度は、対象とした年齢層では年齢による差が認められない。術後における体脂肪量の増加は、主に脂肪細胞数が増加するためと思われる。lean body mass の低下は先天性心疾患が体組織の構築に与える影響の深さを示している。5歳を過ぎてから手術をしたものにlean body mass の回復が不良のものが多いが、endomorphy と ectomorphy の発達する時期にずれがあるためと思われる。

文 献

- 1) Bjurulf, P.: Atherosclerosis and body-build with special reference to size and number of subcutaneous fat cells. Acta. Med. Scand. (Suppl.), 166: 349, 1959.
- 2) Hirsch, J. and Knittle, J. L.: Cellularity of obese and nonobese human adipose tissue. Fed. Proc., 29: 1516, 1970.
- 3) Brook, C. G. D., Lloyd, J. K. and Wolf, O. H.: Relation between age of onset of obesity and number of adipose cells. Br. Med. J., 2: 1972.
- 4) Dauncey, M. J. and Gairdner, D.: Size of adipose cells in infancy. Arch. Dis. Child., 50: 286, 1975.
- 5) Gairdner, D. and Dauncey, M. J.: The effect of diet on the development of the adipose organ. Proc. Nutr. Soc., 33: 119, 1974.
- 6) Häger, A., Sjöström, L., Arvidsson, B., Björntorp, P. and Smith, U.: Body fat and adipose tissue cellularity in infants: A longitudinal study. Metabolism 26: 607, 1977.
- 7) Brook, C. G. D.: Fat in the newborn. Arch. Dis. Child., 54: 845, 1979.
- 8) 森川良行, 小佐野満他: 先天性心疾患の術後の成長, 小臨, 32: 1603, 1979.
- 9) Naeye, R. L.: Anatomic features of growth with failure in congenital heart disease. Pediatrics, 39: 433, 1967.
- 10) Baum, D. and Mullins, G.: Core temperature in infants undergoing cardiac catheterization, Pediatrics, 36: 88, 1965.
- 11) Hirsch, J. and Gallian, E.: Methods for the determination of adipose cell size in man and animals. J. Lipid. Res., 9: 110, 1968.
- 12) Brook, C. G. D.: Determination of body composition of children from skin-fold measurements. Arch. Dis. Child., 46: 182, 1971.
- 13) Siri, W. E.: Body composition from fluid spaces and density. MS UCRL 3349. Donner Laboratory, University of California, 1956.
- 14) Friis-Hansen, B.: Body water comparisons in children: Changes during growth and related changes in body composition. Pediatrics, 28: 169, 1961.
- 15) Ginsberg-Fellner, F. and Knittle, J. L.: Adipose tissue cellularity and metabolism in newly diagnosed juvenile diabetic. Diabetes, 22: 528, 1973.
- 16) Björntorp, P.: Effect of age, sex and clinical conditions on adipose tissue cellularity in man. Metabolism, 23: 1091, 1974.
- 17) Salans, L. B., Cushman, S. W. and Weisman, R. E.: Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients. J. Clin. Invest., 52: 929, 1973.
- 18) Reh, M.: Fett zellgröße beim Menschen und ihre Abhängigkeit vom Ernährungszustand. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 324: 234, 1953.
- 19) Widdowson, E. M. and Splay, C. M.: Chemical development in utero. Arch. Dis. Child., 127: 205, 1950.

- 20) Goldrick, R. B.: Morphological changes in the adipocyte during fat deposition and mobilization. *Am. J. Physiol.*, 212: 777, 1967.
- 21) Björntorp, P. and Martinsson, A.: The composition of human subcutaneous adipose tissue in relation to its morphology. *Acta. Med. Scand.*, 179: 475, 1966.
- 22) Peckham, S. C., Entenman, C. and Carroll, H. W.: The influence of a hypercaloric diet on gross body and adipose tissue composition in the rat. *J. Nutr.*, 77: 187, 1962.
- 23) Rodbell, M.: Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J. Biol. Chem.*, 239: 375, 1964.
- 24) Boulton, T. J. C., Dunlop, M. and Court, J. M.: The growth and development of fat cells in infancy. *Pediatr. Res.*, 12: 908, 1978.
- 25) Dugdale, A. E.: Pattern of fat and lean tissue deposition in children. *Nature*, 256: 725, 1975.
- 26) Lees, M., Bristow, J. D., Griswold, H. E. and Olmsted, R. W.: Relative hypermetabolism in infants with congenital heart disease and undernutrition. *Pediatrics*, 36: 183, 1965.
- 27) Sondheimer, J. M. and Hamilton, J. R.: Intestinal function in infants with severe congenital heart disease. *J. Pediatr.*, 92: 572, 1978.
- 28) Girolamo, M. D.: Relationship of adipose tissue blood flow to fat cell size and number. *Am. J. Physiol.*, 220: 932, 1971.
- 29) Baum, D. and Stern, M. P.: Adipose hypocellularity in cyanotic congenital heart disease. *Circulation*, 55: 916, 1977.
- 30) Baum, D., Beck, R., Kodama, A. and Brown, B.: Early heart failure as a cause of growth and tissue disorders in children with congenital heart disease. *Circulation*, 62: 1145, 1980.
- 31) Brook, C. G. D.: Evidence for a sensitive period in adipose cell replication in man. *Lancet*, 2: 624, 1972.
- 32) Ravelli, G. P., Stein, Z. A. and Susser, M. W.: Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N. Engl. J. Med.*, 295: 349, 1976.
- 33) Cleary, M. P., Klein, B. E., Brasel, J. A. and Greenwood, M. R. C.: Thymidine kinase and DNA polymerase activity during postnatal growth of the epididymal fat pad. *J. Nutr.*, 109: 48, 1979.