

蛋白質代謝の面より観た経静脈性脂肪輸入に関する研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導 青柳安誠教授)

大学院学生 塚 田 朗

STUDIES ON THE INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF THE FAT EMULSION IN THE LIGHT OF PROTEIN METABOLISM

by

AKIRA TSUKADA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Summary

Using our fat emulsion which can be administered intravenously, we have studied on the fat metabolism through variations of serum protein, nitrogen balance and body weight of rabbits.

Experiments were made in cases in which the fat emulsion alone was administered, that with a combination of methionine and that with a combination of methionine as well as riboflavin.

Electrophoretic analysis and fractionation of serum proteins were carried out with Ziselius apparatus using Schlieren-diagonal method. Nitrogen determinations were all done by the micro-Kjeldahl method.

The results obtained were as follows :

1. Soon after the single administration of fat emulsion alone, albumin + α globulin increased, followed by β -globulin. In such cases the increase of β -globulin was remarkably accelerated by the administration with a combination of methionine.

2. In cases of repeated administration of fat emulsion during a long period such as three consecutive weeks or more, the increase of β - and γ -globulin as well as total protein was observed. However, in cases of that with a combination of methionine the increase of β -globulin was temporary, returning to the original value soon, while no conspicuous increase of γ -globulin was observed.

3. In cases of the administration of fat emulsion alone to rabbits bred with a low protein or low calorie ration, the increase of β - and γ -globulin was observed, and the favorable effect of utilization of administered fat emulsion was not recognized through body weight and nitrogen balance.

4. In such cases the comparative effect was observed in nitrogen balance due to the prevention of increase of β - and γ -globulin with simultaneous administration of methionine, but no remarkable effect for prevention of body weight loss was observed.

5. In such cases of that with a combination of methionine as well as riboflavin,

favorable effect on nitrogen balance and prevention of body weight loss was observed without any fraction of serum protein.

From above-mentioned results, it has been revealed that the metabolism of fat emulsion administered intravenously has two steps, namely, in the first step, methionine accelerates metabolism as well as prevents the abnormality of serum protein when it is administered repeatedly during a long period; and in the second step, the effect for nutrition of fat emulsion is fully favorable when it is administered with methionine and riboflavin simultaneously for cases of low protein or low calorie ration, and the clinical effect for nutrition of fat emulsion can be thoroughly expected.

目 次

第1章 緒言	静注の場合
第2章 実験材料並に実験方法	第5章 減食飼育時の実験成績並に考按
第3章 健康家兎の血清蛋白電気泳動像	第1節 生理的食塩水静注の場合 (対照群)
第4章 標準食飼育時の実験成績並に考按	第2節 脂肪乳剤静注の場合
第1節 脂肪乳剤1回静注の場合	第3節 脂肪乳剤とMethionineの混合静注の場合
第2節 脂肪乳剤長期間反復静注の場合	第4節 脂肪乳剤, MethionineとRiboflavinの混合静注の場合
第3節 脂肪乳剤とMethionineの混合1回静注の場合	第6章 総括並に考按
第4節 脂肪乳剤とMethionineの混合長期間反復	第7章 結 論

第1章 緒 言

経静脈性栄養補給剤としての含水炭素, アミノ酸, ヴイタミン, その他塩類等に関しては従来幾多の研究報告があるが, 栄養剤中最大のカロリー源である脂肪のそれに関する研究は基だしい。

我々の教室に於ては, 1949年独自の方法で, 静脈内注入の可能な脂肪乳剤の作製に成功した。

ところで我が国に於ても, 既に静脈内注入の可能な脂肪剤として, 山川等のYanolがあるが, 我々の分析結果によれば, 内容としての中性脂肪は極めて少く, またその後発売された2, 3の脂肪製剤にしてもYanol同様本質的な脂肪栄養剤としての性質に乏しいのである。

第二次世界大戦後米国に於ても, Mc Kibbin, Shafiroff, Murray 等が我々と殆ど時を同じくして脂肪乳剤を作製し, これを経静脈性に注入して栄養学的に著効を奏すると報告し, Gorens も亦臨床的に用いて, 体重減少の防止, 窒素平衡の陽性維持に有効であること, 又 Mooreは手術時に使用しても有効なことを報告している。併し注入脂肪の体内代謝過程に就いての系統的研究は充分に行われて居らず, 殊に血清蛋白, 就中蛋

白分屑の動態に就いての研究は未だどこにも発表を見ない現状である。

1937年 Ziselius は電気泳動法によつて, 血清蛋白は Albumin, α -, β -及び γ -Globulin の分屑から成ることを明かにしたが, その後血清脂質も電気泳動法による蛋白分屑中に見出されるに至つた。更に1950年には Oncley, Gofman 等が Lipoprotein に関する詳細な研究を行い, その結果今日では一般に血清脂質は主として β -Glob. 中に, 一部 α -Glob. 中に Lipoprotein の形で存在することが認められるに至つた。

私は我々の作製した脂肪乳剤を静脈内に注入し, 主としてこの電気泳動法により血清蛋白の動態を検索すると共に, 窒素平衡の測定, 並にその他2, 3の観察を併せ行つて, 注入脂肪の代謝, 利用状態, 栄養学的効果, その他障碍の有無等に就いて蛋白代謝の面から伺つた。

第2章 実験材料並に実験方法

1. 脂肪乳剤

本実験に使用した脂肪乳剤は肝油が原料で, 15~20%の脂肪と, その他に4%の葡萄糖を含有しているが, 含有脂肪体の化学的成份は85.5%の中性脂肪, 7.9%の

脂肪酸、及び6.4%の Lecithineである。

実験に当つては、4%葡萄糖液を以て15%脂肪乳剤となるように脂肪含有量を補正した。

脂肪乳剤の使用量は、日本人成人の1日平均脂肪摂取量である毎日0.5gから算出し、その1回注入に際しては、それに相当する15%脂肪乳剤毎日3.3ccを使用基準量とし、又長期間の反復使用に際しては、そのほぼ半量に当る15%脂肪乳剤毎日1.5ccを使用基準量とし、適宜量を加減して、家兎の耳静脈内に注入した。

2. 実験動物

実験動物として総て2.0~2.3kgの白色種成熟家兎を用いたが、それは長期間に亘る反復静注に適すること、血清蛋白電気泳動分析に必要な量の採血が可能であること等の技術的利点の他に、草食動物である家兎では、脂肪注入による生物学的反応が、他の肉食動物等に較べて、より明白であると思つたからである。殊に窒素平衡の測定に際しては雄性のみを選び、可及的栄養状態の均一なものを使用した。

3. 家兎飼育法

家兎の体重、血清総蛋白量及び同蛋白分屑等の値は、家兎の栄養状態と密接な関係性を有することはいう迄もない。従つて其等の値に対する脂肪乳剤の影響を検討する際には、飼育時の食餌の質並に量が非常に重大な問題となる。従つて飼料成分の均一を計るため、予め糞を主成分とする飼料による予備実験を行い、次の標準食を定めた。即ち麩80g、野菜(主として大根葉)150g、及び水100ccを混じたものを標準食1日量とした。その内蛋白質は実測により12.3gを含有し、総カロリーは凡そ248calである。以上の標準食によつて家兎を4週間以上に亘つて飼育し、その窒素平衡を保ち、体重もほぼ一定に保持し得ることを確めた。

総て家兎による実験は、予め7日間以上標準食で飼育し、体重のほぼ一定するのを待つて、標準食飼育下、或は又一一定減食飼育下で行つた。

窒素平衡の測定に際しては、自家考案による飼育箱を作製し、各々実験動物毎に尿、尿を別々に採取し得て、而も飼育箱の側面に設けた投与口より与えることにより、尿、尿への混入を防止しつつ飼育した。

4. 採血並に血清採取

血清蛋白に及ぼす食餌並に機械の影響を可及的一定に保つたために、採血は前日飼料投与の24時間後に施行した。又長期間連日静注実験に際し、その経過中

の採血検査には特に留意し、前日注射とはほぼ同時刻に飼料を与え、その24時間後に採血を施行するという様に、食餌投与、注射及び採血との時間的關係には厳重な注意を払つた。

血清の採取は採血後血清の一部が分離するのを待つて氷室内に6~12時間保存した後、1分間3,000廻転、20~30分遠沈を行い分離採取した。

5. 血清蛋白の測定法

血清総蛋白量の測定には日立製蛋白屈折計を用い、必要に応じて micro-Kjeldahl 法をも併用した。又血清蛋白分屑の測定には専ら電気泳動法により、日立製 HT-A 型 Ziselius 電気泳動装置を使用した。

6. 電気泳動諸条件

血清蛋白質の電気泳動分析に際しては、試料蛋白濃度、氷室内透析時間、緩衝液の種類、並にその pH 及びイオン強度、その他泳動時間、泳動時の温度等の諸条件によつて、同一血清を試料とした場合にでも、Pattern の形状並にその測定値に変動を来たすが、この事実は既に Armstrong 等の行つた詳細な実験成績からも容易に予想されるところである。従つて此等の諸条件の決定には種々の考慮を払つた。

即ち緩衝液としては、我が国では Veronal 緩衝液の代りに広く 磷酸緩衝液が使用されて居り、最も普同性のある 1l 中に $M/5Na_2HPO_4$ 163.5cc 及び $M/5NaH_2PO_4$ 10cc を含有し、pH 8.03、イオン強度0.1のものをを使用した。

斯る緩衝液を用いてまず血清を稀釈し、同一緩衝液を外液として氷室内で24~48時間透析を行つた。透析膜としては、セロファン紙が最も均一なものが得易く、その大日本セロファン製 350 番セロファン紙が最も適することを認めたので、専らこれを使用した。斯る透析条件では、透析前の蛋白濃度を1.2~1.8g/dlに稀釈すれば、透析後の蛋白濃度を1.0~1.5g/dlとなして泳動することが出来た。

泳動に際しては総て長脚セルを使用した。泳動時の恒温槽の温度は常に2~4°Cに保ちつつ、200~210v、10~16mAの直流電流を用いて泳動した。以上の諸条件下で、各成分峰が十分に分離するに要する時間は1時間10分乃至1時間30分であり、通常1時間20分の泳動を行い、diagonalslitの傾斜角度は一定にせず、その都度加減して乾板上に撮影した。

撮影した Pattern の面積測定は総て下行脚を用い、1mm² 柙方眼紙上に約8倍に拡大し、その目数を算え

第1表 健常家兎血清蛋白電気泳動像

	T.P. g/dl	Alb. %	α -Glob. %	β -Glob. %	γ -Glob. %	Alb. g/dl	α -Glob. g/dl	β -Glob. g/dl	γ -Glob. g/dl
α -Glob. の分離 する例20例	6.49 (5.7~7.1)	59.5 (48.0~66.5)	9.6 (7.8~13.6)	15.8 (12.3~21.6)	15.1 (11.0~26.7)	3.86	0.62	1.03	0.98
α -Glob. の分離 しない例 45例	6.37 (5.2~7.55)	68.7 (57.1~76.3)		15.8 (9.6~22.4)	15.5 11.2~33.3	4.37		1.01	0.99

ることによつた。斯る面積測定法は Planimeter による方法、或は重量法に比較して、労力を強うる点では不利であるが、その測定誤差の多寡よりすれば、遙かに好結果が得られた。

7. 窒素平衡の測定法

自家考案の採尿飼育箱によつて尿、屎を別個に採取し、24時間、或は48時間尿に就いて、又10日間尿に就いて夫々 micro-Kjeldahl 法によつてその含有窒素量を測定した。尿は採取後 60~70°C に規正された乾燥器中で10日以上乾燥を行い、細粉となした後、その含有窒素量を測定した。

第3章 健常家兎の血清蛋白電気泳動像

体重2.0~2.3kgの成熟した未処置健常家兎65例の血清に就いて電気泳動を行つたが、その内 α -Glob. の分離する例は、20例(全体の30.8%)であり、 α -Glob. の分離しない例は45例(全体の69.2%)であつた。よつて其等を2大別して、その総蛋白量及び蛋白分屑値の平均値並に最大最小値とを第1表に示す。

第4章 標準食飼育時の実験成績並に考按

脂肪乳劑单独静注並に他薬品との併用混合静注を行

第2表 脂肪乳劑毎毎 3.3 cc 静注

	T.P. g/dl	Alb. %	α -Glob. %	β -Glob. %	γ -Glob. %	Alb. g/dl	α -Glob. g/dl	β -Glob. g/dl	γ -Glob. g/dl
注 射 前	5.2		62.6	22.4	15.0	3.26		1.16	0.78
注射後 10 分	5.8		69.5	18.1	12.4	4.03		1.05	0.72
注 射 前	6.15	56.8	9.5	16.5	17.2	3.49	0.58	1.02	1.06
注射後 30 分	6.55	62.2	8.7	13.6	15.5	4.07	0.57	0.89	1.02
注 射 前	6.0		66.9	17.0	16.1	4.01		1.02	0.97
注射後 1 時間	6.3		69.8	15.2	15.6	4.49		0.96	0.95
注 射 前	6.4		74.5	12.5	13.0	4.77		0.80	0.83
注射後 3 時間	6.9		75.0	11.5	13.5	5.18		0.79	0.93
注 射 前	6.2	56.2	9.6	17.9	16.3	3.49	0.59	1.11	1.01
注射後 6 時間	6.6	58.1	9.9	17.3	14.7	3.84	0.65	1.14	0.97
注 射 前	6.2		72.3	16.2	11.5	4.48		1.01	0.71
注射後 12 時間	6.45		74.0	15.2	10.8	4.77		0.98	0.70
注 射 前	6.3		71.2	17.0	11.8	4.49		1.07	0.74
注射後 24 時間	6.6		65.0	22.3	12.7	4.29		1.47	0.84
注 射 前	5.75		72.5	12.2	15.3	4.17		0.70	0.88
注射後 48 時間	6.0		66.6	17.6	15.8	4.00		1.05	0.95
注 射 前	6.1		73.9	10.3	15.8	4.73		0.66	1.01
注射後 72 時間	6.6		67.4	15.9	16.7	4.45		1.05	1.10

い、その一回注入に際しては、血清の総蛋白量、電気泳動による Pattern 及び蛋白分層値に就いて検討し、更に長期間反復注入実験に際しては、其等に加うるに外見上の所見、及び体重の変動をも併せ検討した。

第1節 脂肪乳剤1回静注の場合

同一家兎に就いて、電気泳動に要する1回8ccの採血を頻回に行えば、そのみで血清総蛋白量、ひいては蛋白分層値に変動を来たすことは想像に難くない、従つて同一家兎に就いて逐時的に採血することを避け、予め標準食で飼育して体重が一定するのを待つて後、先ず第1回目の採血をして、電気泳動分析を行い、次いで1週間後に可及的少量(約0.5cc)の第2回目の採血を行い、その血清に就いて総蛋白量を測定し、それぞれ各家兎の注射前値とした。この第2回目の採血に引続き脂肪乳剤毎疋3.3ccを静注し、それぞれ別個の家兎より10, 30分, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72時間後に採血し、血清総蛋白量と同蛋白分層値を測定して、各々注射前後の値を比較検討した。

血清総蛋白量(第2表)。注入後何れの時間に於ても増加し、殊に10分後に最も著明で、時間の経過と共に、漸次減少する傾向が認められた。

Pattern。脂肪乳剤の注入によつて、各峰の大いさに変動はあつても、その形状に異常を来たすことは無く、又別個の峰の出現をも認めない。注入前既に Alb. と α -Glob. とが分離する例は9例中2例あり、注入後も依然同一家兎の2例のみが分離像を示した。又その分離像が注入によつて特に明瞭になるという所見も認めなかつた。

血清蛋白分層値(第2表)。Alb. + α -Glob. は注入後10分で著しく増加し、その後30分から12時間に亘る間は、その増加程度が漸次減少する傾向が認められるが、その間は何れも注入前の値より高値を持続した。特に注目すべきは、12時間後と24時間後とで分層像が全く一変するという事実で、24時間後では Alb. + α -Glob. は注射前値より却つて減少し、それに反して β -Glob. が著明に増加した。

而してこの β -Glob. の増量は48~72時間後に至るまで持続しているのである。

小括並に考按

静脈内に注入された脂肪乳剤は、注入初期には勿論それ自身血中に遊離して循環するのであるが、注入後10分にして既に Alb. + α -Glob. の著しい増加をみることで、注入脂肪は速かに Alb. + α -Glob. と結合し

て血中を循環するものと考えられる。而も α -Glob. は脂肪注入後と雖も余り変動を示さない点からみれば、注入後少く共12時間以内に於ける Alb. + α -Glob. の斯る変動は、主として Alb. の変動に基くものと思われる。斯くして注入後12時間に至る間、漸次 Alb. + α -Glob. が増加する事實は、血清蛋白に結合する脂肪の性質が次第に変化し来つたことを意味するものと考えざるを得ない。

換言すれば、家兎に注入された脂肪の体内代謝過程は、電気泳動分析的にみて2つの段階に分けることが出来るであろう。即ち注入脂肪は一先ず Alb. + α -Glob. に結合する前段階の脂質へと体内で代謝変化を受けるものであり、この2つの段階を経て後、注入脂肪は生体組織内へ移行し、利用されるものと思われる。以上の想定は爾後の実験成績の解釈に際しても、何等矛盾を感じず、充分適用され得るのである。

第2節 脂肪乳剤長期間反復静注の場合

嚮きに教室の麻田は組織顕微化学的検索を行い、その結果毎疋1.65cc 3週間反復注入を行つても、著明な反応的病変を認めなかつたと報告している点にかんがみ、私は長期間反復静注時の1日1回注入基準量を家兎毎疋1.5ccと定め、連日5週間、隔日3週間、並に毎疋1.0ccの連日3週間の各々反復静注実験を行つた。

1. 脂肪乳剤毎疋1.5cc 連日5週間反復静注実験

外見上所見。21号家兎のみ4週以降に皮下脂肪織の減退を認めたが、その他は何等異常所見を認めなかつた。

体重の変動。前記の21号家兎のみが4週以降に於て体重の減少が目立つたが、他の例では全期間を通じて8%以内の動揺で、特に増加又は減少する傾向は認めなかつた。

血清総蛋白量(第3表)。3例共週を追つて増加し、3~4週では最高値を示したが、21号家兎のみは、その後にも尙増加を示した。

Pattern。注射開始前に α -Glob. の分離しない例は3例中2例であるが、開始1週以降では全例に分離像が認められた。

血清蛋白分層値(第3表)。Alb. は α -Glob. の分離後、週を追つて百分率に於て減少するが、総蛋白量の増加のため、総量(g/dl)では僅少の減少にとどまつた。他方 α -Glob. は2~3週と漸次増加し、4~5週後には最高値を示した。更に β -Glob. の変動は各分層中最も大きく、2~3週と急速に増加しては最高値に近

第3表 脂肪乳剤毎疋1.5cc連日5週間静注

	T.P. g/dl	Alb. %	α -Glob. %	β -Glob. %	γ -Glob. %	Alb. g/dl	α -Glob. g/dl	β -Glob. g/dl	γ -Glob. g/dl
21号家兎注射前	6.4	72.2		16.3	11.5	4.62		1.04	0.74
1 週間後	7.0	51.5	8.5	23.2	16.8	3.61	0.60	1.62	1.18
2 週間後	7.3	47.5	8.3	22.8	21.4	3.47	0.61	1.66	1.56
3 週間後	7.4	46.0	9.7	25.8	18.5	3.40	0.72	1.91	1.37
4 週間後	7.5	46.0	9.7	25.8	18.5	3.40	0.73	1.93	1.39
5 週間後	7.7	46.1	10.3	26.6	17.0	3.55	0.79	2.05	1.31
中止後1週間	7.8	52.1	8.1	24.7	15.1	4.06	0.63	1.93	1.18
中止後3週間	6.7	56.5	11.9	15.0	16.6	3.79	0.80	1.00	1.11
22号家兎注射前	5.9	72.4		12.3	15.3	4.27		0.73	0.90
1 週間後	6.4	63.1	8.1	16.6	12.2	4.04	0.52	1.06	0.78
2 週間後	6.9	55.8	8.8	18.5	16.9	3.85	0.61	1.28	1.16
3 週間後	7.0	65.6	9.8	19.3	15.3	3.89	0.69	1.35	1.07
4 週間後	7.0	48.2	14.1	21.3	16.4	3.37	0.99	1.49	1.15
5 週間後	6.9	47.3	14.3	21.6	16.8	3.26	0.99	1.49	1.16
中止後1週間	7.0	51.6	13.6	18.7	16.1	3.61	0.95	1.31	1.13
中止後3週間	6.7	60.0	10.0	14.2	15.8	4.02	0.67	0.95	1.06
26号家兎注射前	6.1	63.9	7.7	13.7	14.7	3.90	0.47	0.83	0.90
1 週間後	6.4	59.2	8.0	18.0	14.8	3.79	0.51	1.15	0.95
2 週間後	6.8	54.9	8.8	18.7	17.6	3.73	0.60	1.27	1.20
3 週間後	7.0	54.8	8.5	18.7	18.0	3.83	0.59	1.31	1.26
4 週間後	7.2	51.4	10.1	20.3	18.2	3.70	0.73	1.46	1.31
5 週間後	7.0	51.6	10.6	20.0	17.8	3.61	0.74	1.40	1.25
中止後1週間	6.8	56.2	9.0	17.5	17.3	3.82	0.61	1.19	1.18

くなり、4~5週では更に僅か乍ら増加する傾向にとどまつた。併し21号家兎では最も変動が著しくて、1.04 g/dl \rightarrow 2.05g/dl と2倍量にも達した。又 γ -Glob.は β -Glob. の増加にやや遅れて増加する傾向があり、2週以降何れも高値を示した。

注射中止後は、各分層値は何れも注射前の値に復帰する傾向を示したが、Alb. の増加、Glob. 就中 α -, β -Glob. の減少が目立ち、3週後にはほぼ注射前値に復帰した。ただ γ -Glob. のみ注射前値に復帰する傾向が弱い。併しこれも3週後には21号家兎を除いて、他はほぼ注射前値に復帰した。

2. 脂肪乳剤毎疋1.5cc 隔日、及び毎疋 1.0cc 連日反復静注実験

注射回数を半減し、また注射量を毎疋 1.0cc に減量して連日注射を行い、それぞれ3週間の反復注射後の成績を比較検討した。

何れの場合も外見上異常所見は無く、体重の変動は

8%以内で、特に増減の傾向は認めなかつた。

Pattern. 注射開始前に α -Glob. が分離しない例は4例中2例であるが、3週間後には何れの例もその分離像を示した。

血清総蛋白量並に蛋白分層値 (第4表)。毎疋1.5cc 連日静注例と同様の変動傾向を示すが、ただその程度がより軽度にとゞまる事を知つた。

即ち以上3群の血清総蛋白量並に蛋白分層値の変動の大小をみると、毎疋 1.5cc 連日注射群が最大で、毎疋1.5cc 隔日注射群がそれに次ぎ、毎疋1.0cc 連日注射群が最小である。

3. 脂肪乳剤再注射実験— γ -Glob. の増加は抗体産生を意味するか?

以上の様に、3週間以上に亘つて脂肪乳剤の静注を繰返すと、 γ -Glob. の増加を必発するが、これは我々の使用する脂肪乳剤が、家兎に対して抗原性を有するため、その抗体産生に由来するものかどうかを更に

第 4 表 (1) 脂肪乳剤毎疋 1.5cc 隔日 3 週間静注

	T.P. g/dl	Alb. %	α-Glob. %	β-Glob. %	γ-Glob. %	Alb. g/dl	α-Glob. g/dl	β-Glob. g/dl	γ-Glob. g/dl
28号家兎注射前	6.4	76.3		12.3	11.4	4.88		0.79	0.73
3 週間後	7.5	64.8	7.1	14.3	13.8	4.86	0.53	1.07	1.07
中止後 12日	7.0	68.9	6.0	13.1	12.0	4.82	0.42	0.92	0.84
29号家兎注射前	6.3	66.0	6.4	14.5	13.1	4.16	0.40	0.91	0.83
3 週間後	7.1	55.7	6.1	19.7	18.5	3.96	0.73	1.40	1.31
中止後 12日	6.4	58.6	6.9	15.7	18.8	3.75	0.44	1.01	1.20

(2) 脂肪乳剤毎疋 1.0cc 連日 3 週間静注

	T.P. g/dl	Alb. %	α-Glob. %	β-Glob. %	γ-Glob. %	Alb. g/dl	α-Glob. g/dl	β-Glob. g/dl	γ-Glob. g/dl
30号家兎注射前	6.6	65.7	7.3	12.5	14.5	4.34	0.48	0.83	0.96
3 週間後	7.2	64.8	6.7	13.1	15.4	4.67	0.48	0.94	1.11
中止後 12日	6.8	64.0	7.5	13.2	15.3	4.35	0.51	0.90	1.04
31号家兎注射前	6.5	72.5		12.3	15.2	4.71		0.80	0.99
3 週間後	7.05	61.8	7.1	14.0	17.1	4.36	0.50	0.99	1.20
中止後 12日	6.9	68.5	8.0	12.2	11.3	4.73	0.55	0.84	0.78

第 5 表 脂肪乳剤再注射

家兎 番号	注 射 処 置	T.P. g/dl	Alb. %	α-Glob. %	β-Glob. %	γ-Glob. %	Alb. g/dl	α-Glob. g/dl	β-Glob. g/dl	γ-Glob. g/dl
21号	15%脂肪乳剤毎疋1.5cc 連日5週間静注後7日	7.8	52.1	8.1	24.7	15.1	4.09	0.63	1.93	1.18
	再注射後6時間	7.0	52.3	8.0	24.9	14.8	3.66	0.56	1.74	1.04
22号	15%脂肪乳剤毎疋1.5cc 連日5週間静注後7日	7.0	51.6	13.6	18.7	16.1	3.61	0.95	1.31	1.13
	再注射後6時間	5.7	52.3	13.7	18.2	15.8	3.50	0.92	1.22	1.06
26号	15%脂肪乳剤毎疋1.5cc 連日5週間静注後7日	6.8	56.2	9.9	17.5	17.3	3.82	0.61	1.19	1.18
	再注射後6時間	6.6	56.4	10.1	17.0	16.5	3.72	0.67	1.12	1.09
28号	15%脂肪乳剤毎疋1.5cc 隔日3週間静注後12日	7.0	68.9	6.0	13.1	12.0	4.82	0.42	0.92	0.84
	再注射後6時間	6.35	70.3	6.2	12.1	11.4	4.47	0.39	0.77	0.72
29号	15%脂肪乳剤毎疋1.5cc 隔日3週間静注後12日	6.4	58.6	6.9	15.7	18.8	3.75	0.44	1.01	1.20
	再注射後6時間	6.3	61.4	7.1	12.8	18.7	3.87	0.45	0.80	1.18
30号	15%脂肪乳剤毎疋1.5cc 連日3週間静注後12日	6.8	64.0	7.5	13.2	15.3	4.35	0.51	0.90	1.04
	再注射後6時間	6.7	66.6	6.3	12.5	14.6	4.46	0.42	0.84	0.98
31号	15%脂肪乳剤毎疋1.5cc 連日3週間静注後12日	6.9	68.5	8.0	12.2	11.3	4.73	0.55	0.84	0.78
	再注射後6時間	6.6	67.0	7.4	13.1	12.5	4.42	0.49	0.86	0.83
以上7例平均 再注射前		6.96	60.0	8.4	16.4	15.1				
再注射後		6.46	60.9	8.4	15.8	14.9				

確めるために、次の検索を試みた。

上記の3週間以上に亘る脂肪乳剤反復静注例に就いて、注射中止1~2週後に採血と同時に、従来注入し来たつたと同一量の脂肪乳剤を再注射し、その6時間後に再び採血して、両者の血清を電気泳動し、各々蛋白分層値に就いて比較検討した。(第5表)

再注射6時間後は、何れも総蛋白量は減少し、7例平均して0.50g/dlの減少を示した。又再注射前後の蛋白分層値の百分率を比較すると何れも僅少の変動に過ぎない。若し γ -Glob.が脂肪乳剤に対する抗体を含有するものならば、再注射によつて相当量の減少が示されてもよい筈である。併し γ -Glob.の減少は、 β -Glob.の減少と同様に何れも僅少であり、其等は寧ろ脂肪乳剤の注入による一過性のAlb.の増加に由来する相対的なGlob.の減少を示すものと考えることが出来る。

以上再注射を行い、 γ -Glob.の特異な減少を全く認めることが出来なかつた実験結果から、長期間脂肪乳剤注入による γ -Glob.の増量は、脂肪乳剤の抗体産生に基づくものとは理解し難く、他に原因の存在することが理解される。

小括並に考按

以上の長時間脂肪乳剤を静注した際の実験成績を小括すると、

1) 脂肪乳剤は毎疋1.5cc 5週間連日静注を行つても、家兎の外見上所見には異常が無く、体重の変動も8%以内にとどまつた。ただ1例は例外的、即ち5週間連日静注に際して、最後の週に体重の減少、及び皮下脂肪織の減退を認めた。

2) 血清蛋白分層値の変動は β -Glob.の増加が最も著明であり、その程度は毎疋1.5cc 連日、毎疋1.5cc 隔日、次いで毎疋1.0cc 連日静注群の順位に小となり、 β -Glob.の増量はほぼ3~4週で最高値に達し、注射中止2~3週後では注射前値に復帰した。

3) γ -Glob.は β -Glob.の増量が長時間持続する場合に、 β -Glob.の増量にやゝ遅れて増加し、又注射中止後も γ -Glob.は β -Glob.の減少に遅れて減少し、中止後3週間では注射前値に復帰した。また高値を示す γ -Glob.は再注射を行つても特異の減少を示さなかつた。

4) α -Glob.峰の分離しない例も、脂肪乳剤の注入に依つて分離像を示した。而も分離した α -Glob.は、4週以降に於いて増加の傾向を示した。

5) Alb.はGlob.の増加に従つて百分率では著減

し、A/G比は1以下にも達する。併し総量(g/dl)では僅少の減少にとどまつた。

6) 総蛋白量はGlob.の増加に伴つて増加した。

7) 此等の変動は毎疋1.5cc 連日、毎疋1.5cc 隔日、次いで毎疋1.0cc 連日静注群の順位に小となつた。

以上の様に、長期間脂肪乳剤の注入を行うと、血中に β -Glob.の増量が認められるのは、注入脂肪の処理が充分且つ速かに行われず、ために速かに注入脂肪体が組織細胞へ移行して利用されずに、所謂第2段階の脂質として、永く血中に蓄積されることによるものと解される。この様な β -Glob.の高値が持続すると、ひいては γ -Glob.の増量を招くが、これは以上の実験成績からも明かな様に、抗体の産生によるものとは解し難く、寧ろ注入脂肪の体内処理過程が、迅速且つ充分に行われず、ために注入脂肪体が永く異物として、網内系細胞を刺戟する結果として招来された現象と考えるべきであろう。又更に後記する様に、Methionine等の併用により、注入脂肪体の体内処理過程を円滑にすると、決して γ -Glob.の増加が認められない点からみても、斯る考えの妥当性が示唆されるものである。

又長期間注入によつて体重の減少を來たした21号家兎に於て、 β -及び γ -Glob.の増加が特に著明であつた事実から考へても、 β -Glob.の増加、並にそれに伴う γ -Glob.の増加は、脂肪処理過程の不全、並にそれによる障害程度を示す指標になり得るものであろう。

尙 Alb.は百分率で著減するが、総量(g/dl)では僅少の減少にとどまつている。従つてAlb.が主として肝臓で産生されるという一般概念からすれば、斯る長期間反復注入時と雖も、肝機能障害を招く恐れはまず無いものと考えてよいであろう。

第3節 脂肪乳剤とMethionineの混合1 回静注の場合

1951年 Alan が Lipotropic substance の意義に就いて提唱したが、それ以来今日ではMethionineに著明なLipotropic actionの存在することが、一般に承認せられている。従つて私はこのMethionineを併用しさえすれば、草食動物である家兎と雖も、その脂肪処理能が著しく改善され得るものではなからうかと推察し、本実験を試みると共に、猶またMethionineの作用機転を蛋白代謝の面から再検討した。

Methionineとしては武田製メルチオニン(1-Methionine)を使用し、その使用量は注入脂肪乳剤量に応じて適宜加減したが、脂肪乳剤1ccに対して5mg(メル

第 6 表 脂肪乳剤 毎瓶 3.3cc } 混合静注
Methionine 毎瓶 16.5mg}

	T.P. g/dl	Alb. %	α-Glob. %	β-Glob. %	γ-Glob. %	Alb. g/dl	α-Glob. g/dl	β-Glob. g/dl	γ-Glob. g/dl
注 射 前	7.4	68.0		16.8	15.2	5.03		1.24	1.13
注射後 10 分	7.3	56.8	10.1	16.0	17.1	4.15	0.74	1.17	1.25
注 射 前	7.3	70.6		12.5	16.9	5.16		0.91	1.23
注射後 30 分	7.0	54.0	12.6	17.1	16.3	3.78	0.88	1.20	1.14
注 射 前	7.0	61.0	10.1	13.8	15.1	4.27	0.71	0.96	1.06
注射後 1 時間	7.0	52.0	17.6	16.4	14.0	3.64	1.23	1.15	0.98
注 射 前	6.55	72.1		14.3	13.6	4.72		0.94	0.89
注射後 3 時間	5.6	71.2		15.1	13.7	3.99		0.84	0.77
注 射 前	5.6	72.7		12.5	14.8	4.07		0.70	0.83
注射後 6 時間	5.3	70.6		13.1	16.3	3.74		0.70	0.86
注 射 前	6.3	70.7		14.6	14.7	4.45		0.92	0.93
注射後 12 時間	6.4	54.7	11.4	17.7	16.2	3.50	0.73	1.13	1.04
注 射 前	6.6	61.0		16.5	22.5	4.03		1.09	1.48
注射後 24 時間	7.3	48.9	10.2	21.4	19.5	3.57	0.75	1.56	1.42
注 射 前	6.5	68.5		14.9	16.6	4.45		0.97	1.08
注射後 48 時間	6.6	66.3		18.6	15.1	4.37		1.23	1.00
注 射 前	6.55	71.7		13.7	14.6	4.70		0.90	0.95
注射後 72 時間	6.8	69.5		17.5	13.0	4.73		1.19	0.88

チオニン 0.1cc に当る) を基準量とした。実験方法は第一節で述べたと同様の方法によつた。

1. 脂肪乳剤毎瓶 3.3cc と Methionine 毎瓶 16.5 mg 混合静注

血清総蛋白量(第 6 表)。注入後の時間の推移とその増減との間には、特別な関係は認め得なかつた。

Pattern(第 7 表, 写真表)。α-Glob. 峰に特異な所見が認められた。即ち注射前に既に α-Glob. の分離するものは 9 例中 1 例であるが、注射後は 5 例にその分離像を認め、而も注射後 10 分より 1 時間に至る間では、特にその明瞭な分離像を認めることが出来た。

血清蛋白分層値(第 6 表)。Alb. + α-Glob. の値は注射後 72 時間に至る間、その何れの時期でも、百分率で軽度の減少を示した。注射前既に α-Glob. が分離していた例では、注射後 1 時間で α-Glob. は著増(10.1→17.6%)を示した。又 β-Glob. は注射 30 分～1 時間後、並に 12 時間以降に於て、百分率でも亦総量(g/dl)でも増加するのが認められた。併し γ-Glob. は何等特有

第 7 表 α-Globulin 峰の分離

	10分	30分	1時	3時	6時	12時	24時	48時	72時
注射前	—	—	+	—	—	—	—	—	—
注射後	+	+	+	—	—	+	+	—	—

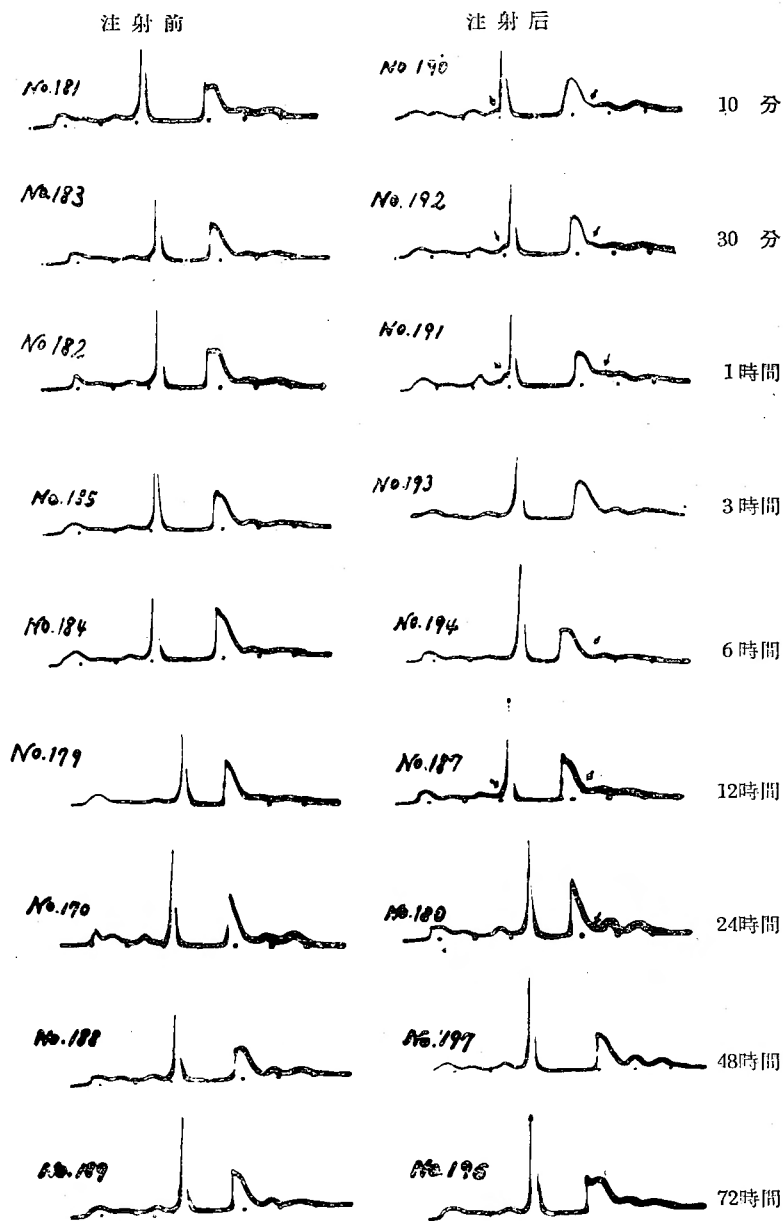
- +
 - +
 -
- α-Glob. が Alb. との間を谷を形成し明瞭に分離するもの。
α-Glob. が Alb. 峰の傾斜変化によつて分離の判明するもの。
α-Glob. が Alb. 峰に含まれ分離像のないもの。の増減を示さない。

2. 4%葡萄糖毎瓶 3.3cc と Methionine 毎瓶 16.5 mg の混合静注

次に脂肪乳剤を除いた同一量を注入し、注射後 3, 6, 12, 24 時間の 4 例に就いて、それぞれ注射前後の電気泳動像を比較検討した。

Pattern(第 8 表, 写真表)。3 時間後の例に α-Glob. の分離像が消失し、12, 24 時間後の両例で α-Glob. の

写真表 1 脂肪乳劑及び Methionine 混合静注後の血清蛋白電気泳動像



分離像が認められるのが特異である。

血清蛋白分層値(第9表)。特異な変動は注射6時間後にβ-Glob.が減少して、12、24時間後に増加し、更に3、6時間後にγ-Glob.が増加して、12、24時間後に減少した点である。

小括並に考按

以上脂肪乳劑Methionineを混合静注した際の所見を逐時的に小括すると、注入後10分でα-Glob.峰が分離し、30分後にはその分離像が甚だ著明となり、同時にβ-Glob.が増加し始め、更に1時間後には、α-及びβ-Glob.の何れも著増を示し、3時間後には、最早α-Glob.は分離せず、β-Glob.もほぼ注射前値に復する。更に6時間後でも同様の所見を呈するが、12時間後に至ると、再びα-Glob.峰が分離を来たすと共に、β-Glob.も増加し始め、24時間後では其等は更に著明となつた。48時間以降では再びα-Glob.は分離せずに、β-Glob.のみが高値を保持した。

以上の所見を、第1節の脂肪乳劑単独静注時の所見と比較すると、著しい相違点が見出される。即ち混合静注に際しては、Alb+α-Glob.の増加は認められずに、直ちにα-Glob.の分離に伴つてβ-Glob.の増加を招いて居り、しかもそれは注射後30分~1時間に著明であつて、3時間後には既にはば注射前値に復するという事実は、注入脂肪の体内代謝過程が著しく亢進し、注入脂肪がβ-Glob.含

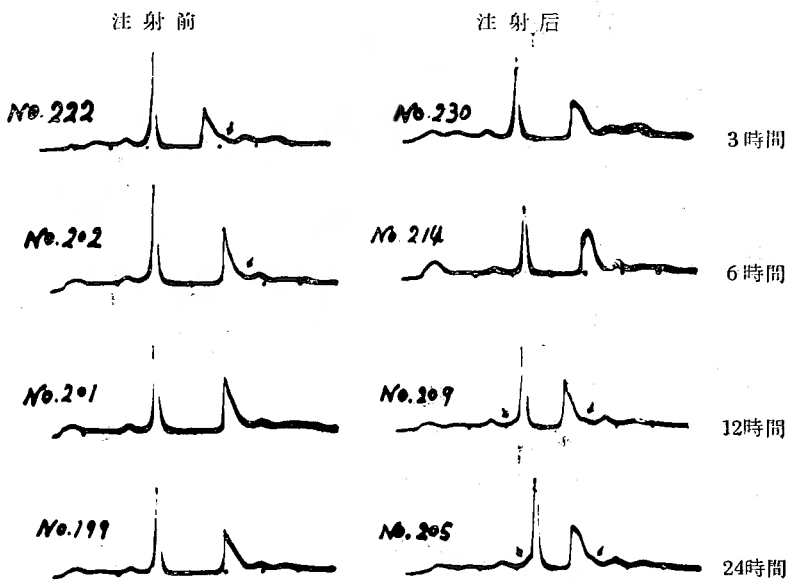
有脂質を経て組織内へ速かに移行することを物語るも

第8表 α-Globulin 峰の分離

	3時間	6時間	12時間	24時間
注射前	+	+	-	-
注射後	-	-	+	+

のと考えざるを得ない。一般に認められている様に、 α -及び β -Glob. は Lipoid と結合した α_1 -及び β_1 -Lipoprotein を含有しているのであつて、斯る注射後の β -Glob. の増加は、それに含まれる Lipoid の増加に基くものと理解されるのである。又この際の α -Glob. 峰の分離出現は、以後の実験成績と併せ考えれば、 α -Glob. の増加と同様に、 α -Glob. 含有脂質 (α_1 -Lipoprotein) の増加に基くものと解されるものであり、一般に異化的方向への脂肪代謝が亢進した場合に認めら

写真表 2 Methionine 及び葡萄糖混合静注後の血清蛋白電気泳動像



第 9 表 Methionine 毎厩・16.5mg 静注

	T.P. g/dl	Alb. %	α -Glob. %	β -Glob. %	γ -Glob. %	Alb. g/dl	α -Glob. g/dl	β -Glob. g/dl	γ -Glob. g/dl
注 射 前	6.8	54.1	10.7	17.4	17.8	3.68	0.73	1.18	1.21
注射後 3時間	6.7	59.3		17.7	23.0	3.97		1.19	1.54
注 射 前	6.0	58.7	13.0	17.1	11.2	3.52	0.78	1.03	0.67
注射後 6時間	6.0	61.6	7.2	15.4	15.8	3.70	0.43	0.92	0.95
注 射 前	6.8	67.9		15.0	17.1	4.62		1.02	1.16
注射後 12時間	6.6	58.1	9.3	17.5	15.1	3.83	0.61	1.16	1.00
注 射 前	5.7	69.3		14.7	16.0	3.95		0.84	0.91
注射後 24時間	6.0	55.5	13.8	16.5	14.2	3.33	0.83	0.99	0.85

れる所見である。斯る注射後早期に α -Glob. 峰出現、及び増加の所見が見られることは、脂肪代謝の体内平衡の面から考慮して、外来脂肪を受け入れ易い態勢にあることを示し、脂肪乳剤が β -Glob. を経て、速かに血中より組織へ移行し得るのに好都合な状態を示すものと解し得る。

次に混合静注の12時間以降に於いて、再び α -Glob. 峰の分離を伴つて β -Glob. が増加を示す事実に対しては、単に Methionine 及び葡萄糖の混合静注を行つた際にも同様に認めらる所見であり、而も斯る時期には組織顕微化学的に、脂肪乳剤を注入せずに Methionine さへ注入すれば、肺胞貪喰細胞、肝星芒細胞、及び脾

臓の網内系細胞等が著明に脂肪球を摂取し、Lipoid化する像を認め得る点からみても、体内貯蔵脂肪が、或は β -Glob. 含有脂肪を経て組織へ移行した蓄積脂肪が Methionine の作用によつて動員され、 α -及び β -Glob. 含有脂質(α -及び β -Lipoprotein) の増加を来たすことに基くものと解すべきであろう。

α -Glob. 含有脂質のその後の移動経路に就いては不詳であるが、以上の実験成績に於いて、 α -Glob. 峰の出現、増加に伴つて β -Glob. が増加し、その消失、減少後も引続いて β -Glob. の増加が観察される点からして、 α -Glob. 含有脂質は組織内に於いて引続き処理され、再び β -Glob. 含有脂質へと移行する可能性も考え

られるが、勿論それに就いての確証は挙げられない。

以上血清蛋白分層像の面から、脂肪乳剤静注に際して、Methionineを併用すれば、注入脂肪はβ-Glob.含有脂質を経て速かに血中を去り、注入脂肪の体内処理過程が著しく促進且つ円滑化されることが判明したのであるが、これは嚮に教室の麻田の組織学的研究、並に仲田の肺灌流実験に於いて、注入脂肪即ち中性脂肪体は、Lipoid化した後に組織内で利用されるであろうとする点、並にMethionineを併用すればLipoid化が著しく促進される点とよく符号し、其等の成績を血清蛋白の面からも立証し得たものであろう。

第4節 脂肪乳剤とMethionineの混合長期

間反復静注の場合

脂肪乳剤の1日1回注入量を毎兎1.5ccとし、併用Methionine量を前節と同比率に当る毎兎7.5mg、並にその半量に当る3.75mgとして、各々3例宛A、B群に分けて静注した。更に同時に対照群として2例に就いて4%葡萄糖毎兎1.5cc及びMethionine毎兎7.5mgを静注した。注射期間は各群共3週間として連日反復静注を行い、その間1週毎に血清蛋白の測定を行った。

外見上所見、何れの群でも特に異常を認めなかつた。

体重、各群間に有意の差はなく、特に増減する傾向を認めない。

血清総蛋白量(第10表)。脂肪単独長期間静注時に見

第10表 (1) 脂肪乳剤 毎兎 1.5cc } 連日3週間静注(A群)
Methionine 毎兎 7.5mg }

	T.P. g/dl	Alb. %	α-Glob. %	β-Glob. %	γ-Glob. %	Alb. g/dl	α-Glob. g/dl	β-Glob. g/dl	γ-Glob. g/dl
55号家兎注射前	6.1	65.6		17.6	16.8	4.00		1.07	1.03
1週間後	9.1	66.2		18.3	15.5	4.04		1.12	0.94
2週間後	6.0	68.8		15.2	16.0	4.13		0.91	0.96
3週間後	6.1	69.2		14.6	16.2	4.22		0.99	0.99
中止後1週間	5.8	71.0		15.5	13.5	4.12		0.90	0.78
56号家兎注射前	7.0	49.5	7.8	16.0	26.7	3.46	0.55	1.12	1.87
1週間後	7.2	47.7	7.8	21.7	23.8	3.44	0.56	1.49	1.71
2週間後	7.05	46.1	9.1	19.0	25.8	3.25	0.64	1.34	1.82
3週間後	7.0	47.3	8.8	18.3	25.6	3.50	0.65	1.35	1.90
中止後1週間	7.0	59.7	8.0	15.4	25.9	3.55	0.56	1.08	1.81
57号家兎注射前	6.6	57.6	9.5	17.7	15.2	3.80	0.63	1.17	1.00
1週間後	6.3	54.0	10.1	23.0	12.9	3.40	0.64	1.45	0.81
2週間後	6.15	57.2	9.0	19.9	14.8	3.52	0.55	1.17	0.91
3週間後	6.4	59.1	7.8	18.0	15.1	3.78	0.50	1.15	0.97

られる様な異常増加は全く認められず、各群間の差違も僅少であつた。

Patten. B群中1例に於て、注射開始前にα-Glob.の分離像が見られたが、注射開始後は却つて消失して居り、この点脂肪乳剤単独静注時に較べて対蹠的である他、特異な所見を認めない。

血清蛋白分層値(第10表)。β-Glob.はA、B両群共に、注射開始後1週後に至つて増加するが、A群では2週後に既にほぼ注射前値に復帰し、B群でも2~3週後にはほぼ注射前値に復帰した。β-Glob.の増量はA群よりB群の方が大であるが、何れも脂肪乳剤単独静注時に較べて、その増加量は甚しく少い。

γ-Glob.はA、B両群共に多少減少する傾向がある。Alb.+α-Glob.は百分率で主としてβ-Glob.の増減に伴つて動揺するが、特に増減する傾向を認めない。

対照群では3週後に於いてβ-Glob.は寧ろ3.9%、0.27g/dlの減少を示し、γ-Glob.は殆ど変動を示さない。

小括並に考察

以上のMethionine併用時の所見を、脂肪乳剤単独使用時の所見と比較しつつ、その主要所見を小括すると、

1) 外見上所見には何等異常を認めず、体重の変動には影響を及さない。

2) 1週後に認めるβ-Glob.の増加は軽度且つ一時

第 10 表 (2) 脂肪乳剤 毎肝 1.5cc } 連日 3 週間静注 (B 群)
Methionine 毎肝 3.75mg }

	T.P. g/dl	Alb. %	α -Glob. %	β -Glob. %	γ -Glob. %	Alb. g/dl	α -Glob. g/dl	β -Glob. g/dl	γ -Glob. g/dl
58号家兎注射前	6.3	59.7	10.4	14.3	15.6	3.76	0.66	0.90	0.98
1 週間 後	6.6	63.5		22.6	13.9	4.19		1.49	0.92
2 週間 後	6.8	68.0		17.9	14.1	4.62		1.22	0.96
3 週間 後	6.55	69.7		14.4	15.9	4.57		0.94	1.04
中止後 1 週間	6.4	70.8		14.2	15.0	4.35		0.91	0.96
59号家兎注射前	6.0	71.9		18.4	14.7	4.31		0.81	0.88
1 週間 後	6.2	63.8		24.1	12.1	3.96		1.49	0.75
2 週間 後	6.05	67.7		18.3	14.0	4.09		1.11	0.85
3 週間 後	6.3	70.4		16.4	13.2	4.44		1.03	0.83
中止後 1 週間	6.0	70.0		16.4	13.6	4.20		0.98	0.82
60号家兎注射前	6.5	65.3		16.3	18.4	4.24		1.06	1.20
1 週間 後	6.2	62.9		21.2	15.9	3.90		1.31	0.99
2 週間 後	6.1	63.9		19.1	17.0	3.90		1.16	1.04
3 週間 後	6.4	62.5		18.8	18.7	4.00		1.20	1.20

第 10 表 (3) 4%葡萄糖 毎肝 1.5cc } 連日 3 週間静注 (対照群)
Methionine 毎肝 7.5mg }

	T.P. g/dl	Alb. %	α -Glob. %	β -Glob. %	γ -Glob. %	Alb. g/dl	α -Glob. g/dl	β -Glob. g/dl	γ -Glob. g/dl
62号家兎注射前	6.6	61.6		21.8	16.6	4.07		1.44	1.09
1 週間 後	6.3	68.2		16.7	15.1	4.30		1.05	0.95
2 週間 後	6.1	67.0		17.1	15.9	4.09		1.04	0.97
3 週間 後	6.3	67.3		18.0	14.7	4.24		1.13	0.93
中止後 1 週間	6.4	67.8		16.9	15.3	4.32		1.08	0.98
63号家兎注射前	6.3	58.0	9.4	21.6	11.0	3.66	0.59	1.36	0.69
1 週間 後	6.15	62.8	9.0	15.0	13.2	3.86	0.56	0.92	0.81
2 週間 後	6.1	69.8		17.1	13.1	4.26		1.04	0.80
3 週間 後	6.4	71.3		17.5	11.2	4.56		1.12	0.72
中止後 1 週間	6.3	70.6		18.0	11.4	4.45		1.03	0.72

的であり、従つてそれに由来する異状蛋白分層像も軽度にとどまり、更に注射を続行することによつて却つて恢復した。

- 3) γ -Glob. は増加しない。
- 4) Alb. + α -Glob. は百分率に於いて、1週後に僅少の減少を示すが、速かに恢復する傾向を示す。
- 5) 分離する α -Glob. は特に増減する傾向を示さない。
- 6) 分離する Alb. の百分率は1週後に僅少の減少を示すが、速かに恢復する傾向を示す。
- 7) 総蛋白量の異常増加は認められず、特に増減す

る傾向も認められない。

8) 以上の血清蛋白分層値の変動は、全般にA群よりB群にやゝ大きく、その恢復にもやゝ長時日を要する傾向が認められた。

以上の様に、脂肪乳剤と Methionine の長期間混合静注に際しては、1週後に β -Glob. の増量によつて示される、脂肪処理不全による所謂蓄積像が極めて軽度にと認められるが、更に注射を続行しても、2~3週後にはほぼ注射前値にまで恢復し、所謂その蓄積像も完全に消失する。この様に Methionine を併用すると、注入脂肪体の体内処理過程が著しく円滑化されるもの

で、その結果注入脂肪体の、網内系細胞に対する異物の刺激作用に基づくと思われる γ -Glob.の増量も全く認められなくなる。

葡萄糖と Methionine 静注対照群に於いては、この程度の Methionine 使用量では、所謂体内貯蔵脂肪動員作用を思わす所見も無く、全く異常を認めず、勿論 A, B群に於いても斯る動員の像は認められない。

第5章 減食飼育時の実験成績並に考按

脂肪乳剤が臨床的に応用される大部分の場合には、外科領域に於いては、胃腸手術後の様に少くとも経口的に食餌が制限される場合に限られるであろう。従つて私は試獣の経口的食餌摂取量を制限し、同時に静脈内に脂肪乳剤を投与した際の注入脂肪の体内処理状態、並にその利用状態を識る目的で次の実験を試みた。

減食飼料として、標準食の主成分である麩は $\frac{1}{2}$ 量に減じたが、野菜は投与水分量の不足を防ぐために $\frac{1}{2}$ 量にとどめた。従つて麩27g、野菜(大根葉)75g、及び水35ccの組成を以て減食飼料とした。その全含有窒素量は実測値745.5mgで、恰度蛋白4.4gに当り、総カロリーは凡そ93Calである。

減食開始と共に脂肪乳剤の静注を開始し、20日間連日静注を繰返したが、その注入量は体重の変動に応じて加減せずに、前、後期各10日間を通じて同一量とした。即ち体重2kg家兎に就いて、毎斑1.5ccに当る脂肪乳剤3ccを以て基準注入量とし、各期毎にその2倍量或は4倍量を静注した。その間48時間尿、及び10日間尿に就いて連続して家兎の窒素平衡を測定し、又体重は連日測定してその変動を検査した。尚血清蛋白は注射開始前、開始後10日及び20日にそれぞれ測定し

た。

第1節 生理的食塩水静注の場合(対照群)

3例に就いて、前期に基準量に相当する3cc宛、後期に2倍量の6cc宛の生理的食塩水を連日静注した。

外見上所見。後期に至つて著しい皮下脂肪織の減退、脱毛等の所謂栄養不給の所見が認められた。

体重(第12表)。前期に於て後期より僅かに体重減少度が強いが、20日間を通じては、直線的な減少を示した。

血清総蛋白量(第11表)。平均して前期0.33g/dl、後期0.98g/dlと後期に血清蛋白の喪失が著しかった。

Pattern。注射開始前に α -Glob.の分離せぬものが3例中1例あるが、10、20日後に於いて共に分離像を示した。併し他の例では各期を通じて分離像を示し、その内の1例では10、20日後と漸次分離像が明瞭となるのを認めた。

血清蛋白分屑値(第11表)。百分率では大きな変動はなく、ただ軽度に β -Glob.が減少し、 γ -Glob.が増加する傾向が認められた。

窒素平衡(第12表)。各例に就いて相当の個体差、日差があるが、48時間測定値では何れも負であり、前、後期を通じて負の程度は後期に於いて更に著しい。殊に他群と較べて、最初の4日間の排泄窒素量が少いのが目立っている。即ちこの現象は一時的乍らも体蛋白の消耗を防ぐため、最小限の蛋白代謝を営むという一種の防衛機転と見做し得るであろう。

以上各所見のうち、 α -Glob.分離像の出現、或はその明瞭化の傾向、更にまた β -Glob.の減少等は、注目すべき所見で、体内貯蔵脂肪の燃焼に基づく、脂肪代謝の異化的過程の一断面を示すものと思考される。

第11表 生理的食塩水静注(前期3.0cc;後期6.0cc)(対照群)

	T.P. g/dl	Alb. %	α -Glob. %	β -Glob. %	γ -Glob. %	Alb. g/dl	α -Glob. g/dl	β -Glob. g/dl	γ -Glob. g/dl
71号家兎注射前	6.4	58.1	12.0	16.5	13.4	3.72	6.77	1.05	1.86
10日後	6.0	58.5	11.0	17.1	13.4	3.50	0.66	1.03	0.80
20日後	5.15	59.0	11.5	13.9	15.6	3.04	0.59	0.72	0.80
72号家兎注射前	6.7	66.7		18.1	15.2	4.47		1.21	1.02
10日後	6.55	58.0	10.8	13.7	17.5	3.80	0.71	0.90	1.14
20日後	5.3	56.8	10.9	14.5	17.8	3.01	0.58	0.77	0.94
91号家兎注射前	7.1	62.9	8.8	15.8	12.6	4.47	0.62	1.12	0.89
10日後	6.7	61.3	9.0	14.6	15.1	4.11	0.60	0.98	1.01
20日後	5.8	60.5	12.4	14.0	13.1	3.51	0.72	0.81	0.76

第 12 表 同 窒 素 平 衡

家兎 号番		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20日
71	体 重 (kg)	2.10	2.90	2.00	1.90	1.87	1.72	1.67	1.60	1.52	1.50	1.44
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,420	1,753	2,395	3,137	2,206	3,866	2,885	2,539	2,521	2,525
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,867					1,683
72	体 重 (kg)	2.19	2.16	2.00	1.92	1.89	1.87	18.5	1.80	1.72	1.60	1.59
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,331	1,771	2,708	3,147	3,210	3,147	4,043	3,084	3,482	3,921
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,869					1,511
91	体 重 (kg)	2.13	2.08	2.06	2.00	1.90	1.82	1.70	1.65	1.58	1.55	1.50
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,922	1,887	1,824	2,396	3,096	3,440	3,534	3,072	2,71	22,398
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,892					1,756

第 2 節 脂肪乳剤静注の場合

2例に就いて前期3cc, 後期6cc 宛連日静注した。外見上所見。前記対照群と有意の差を認めない。体重(第14表)。前期より後期に減少が大で、20日間を通算して、対照群とほぼ同量の減少を示した。

血清総蛋白量(第13表)。10日後には何れも増加し、平均0.45g/dlの増加を示したが、20日後には、その高値を保持するものと、減少するものがあり、平均して注射前値より0.15g/dl 下廻つた。

Pattern. 2例共α-Glob. の分離像を示さなかつた。

血清蛋白分層値(第13表)。百分率に於いて10日後にβ-Glob. の増加が著明であり、20日後にはやや低下するが尚注射前値よりは高値を保ち、同時にγ-Glob. の増加が著明であつた。

窒素平衡(第14表)。何れも前期より後期に於て負の程度は大であり、全期間の平均値を対照群と比較すると、負の程度はやや小であるが、有意の差とい難い。

小括並に考按

血清蛋白分層値の百分率に就いてみると、何れもβ-Glob. の増加を認めるが、その程度は、標準食飼育時

	前 期	後 期	全期間
体 重 減 少 (g)	380	280	660
尿中排泄窒素量(mg)	10,911	14,336	25,247
窒 素 平 衡 (mg)	-5,325	- 8,566	-13,891
体 重 減 少 (g)	320	280	600
尿中排泄窒素量(mg)	12,167	17,677	29,844
窒 素 平 衡 (mg)	-6,450	-11,733	-18,183
体 重 減 少 (g)	310	320	630
尿中排泄窒素量(mg)	11,125	15,156	26,281
窒 素 平 衡 (mg)	-5,562	- 9,457	-15,019

の脂肪乳剤静注例よりは軽度であり、一見注入脂肪処理不完全による所謂蓄積像が軽度であると見做され易い。併し生理的食塩水注入対照群に於いて、β-Glob. は寧ろ減少して居り、従つて減食時という特殊の条件を考慮すれば、見掛け上のβ-Glob. の値を以て、直ちにその蓄積像の強弱を速断することは困難であり、斯る關係を考慮すれば、寧ろ高度であると云い得るのである。γ-Glob. の著増は斯る点を裏書きしている。

以上、単独の脂肪乳剤静注では、β-及びγ-Glob. の増加によつて、注入脂肪の処理不全に基く高度の所謂

第 13 表 脂肪乳剤静注 (前期 2.0cc; 後期 6.0cc)

	T.P. g/dl	Alb. %	α-Glob. %	β-Glob. %	γ-Glob. %	Alb. g/dl	α-Glob. g/dl	β-Glob. g/dl	γ-Glob. g/dl
73号家兎注射前	7.55	57.1		9.6	33.3	4.31		0.73	2.51
10 日 後	7.8	52.3		15.8	31.9	4.08		1.23	2.49
20 日 後	7.8	46.9		12.9	47.2	3.66		1.01	3.13
74号家兎注射前	5.65	72.3		14.0	17.7	4.09		0.79	0.77
10 日 後	6.3	69.2		16.4	14.4	4.36		1.03	0.91
20 日 後	5.1	65.1		15.4	19.5	3.32		0.79	0.99

いが、B群では、葡萄糖とMethionine静注対照例と共に全実験群中の最大を示した。

血清総蛋白量(第15表)。10日後にA群は注射前値より僅かに高値を示したが、20日後にはA,B群共に、生理的食塩水静注群より更に甚しい減少を示した。殊に葡萄糖とMethionine静注例では10日後に、6.4→4.4g/dlと甚しい低値にまで減少した。以上の全例に於て、減食による総蛋白量減少の傾向に対して、Methionine

第17表 同 窒 素 平 衡

家兎番号	日	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
A 80	体 重 (kg)	2.28	2.18	2.10	2.12	2.00	1.95	1.90	1.92	1.90	1.84	1.80
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		2,394	2,138	1,635	1,762	2,356	1,743	1,706	1,965	2,210	2,977
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,812					1,808
群 81	体 重 (kg)	2.30	2.23	2.18	2.05	1.96	1.89	1.78	1.73	1.75	1.73	1.70
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,751	2,087	3,077	3,426	3,425	3,120	2,189	1,653	1,772	1,989
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,798					1,689
B 83	体 重 (kg)	2.30	2.17	2.00	1.90	1.76	1.74	1.63	1.55	1.48	1.46	1.40
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,731	3,216	3,912	4,010	2,997	1,743	2,484	1,730	1,393	1,573
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,803					1,715
群 84	体 重 (kg)	2.20	2.08	1.88	1.85	1.80	1.73	1.60	1.50	1.44	1.43	1.42
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,949	2,116	2,817	2,656	3,946	2,905	2,446	1,761	1,428	1,266
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,756					1,550
対 照 85	体 重 (kg)	2.24	2.20	2.16	2.18	2.15	2.00	1.92	1.76	1.62	1.54	1.40
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,345	2,415	1,417	1,934	2,778	2,311	3,584	2,514	2,514	2,236
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,698					1,758

は更に拍車をかける結果となつた。

Pattern(第16表)。何れの例も静注によつて、α-Glob. の分離像を必発し、又その分離像は更に明瞭化する傾向が認められた。

血清蛋白分屑値(第15表)。百分率に就いてみると、分離したα-Glob. は何れも増加を示したが、β-及びγ-Glob. は何れも僅少の変動を示すに過ぎず、脂肪乳剤単独静注時に見られる様な異常増加は認められなかつた。

窒素平衡(第17表)。生理的食塩水静注群に較べて、負の程度は前期に大で、後期に小であり、全期間を通じてみると、寧ろ好結果を示し、又葡萄糖とMethionine静注例では全期間を通じて、負の程度は少であつた。

小括並に考按

脂肪乳剤とMethionine混合静注時には、脂肪乳剤単独静注時にみられる脂肪処理不完全に基づく、所謂脂

第16表 α-Globulin 峰の分離

	日	注射前	10日後	20日後
	家兎番号			
A 群	80	—	+	++
	81	—	+	++
B 群	83	+	++	++
	84	+	+	+
対照	85	+	+	?

	前 期	後 期	全期間
体 重 減 少 (g)	330	150	480
尿中排泄窒素量(mg)	10,285	10,601	20,886
窒 素 平 衡 (mg)	- 4,642	- 4,954	- 9,596
体 重 減 少 (g)	410	190	600
尿中排泄窒素量(mg)	13,766	10,723	24,489
窒 素 平 衡 (mg)	- 8,109	- 4,957	- 13,066
体 重 減 少 (g)	560	348	900
尿中排泄窒素量(mg)	15,874	8,923	24,794
窒 素 平 衡 (mg)	- 10,222	- 3,183	- 13,405
体 重 減 少 (g)	470	310	780
尿中排泄窒素量(mg)	13,484	9,806	23,290
窒 素 平 衡 (mg)	- 7,785	- 3,901	- 11,686
体 重 減 少 (g)	240	600	840
尿中排泄窒素量(mg)	9,889	12,277	22,166
窒 素 平 衡 (mg)	- 4,132	- 6,593	- 10,729

肪の蓄積像である総蛋白量, β -及び γ -Glob. の異常増加等は認められない。

Patternに就いてみると, α -Glob. 分離像の出現は, 標準食飼育時の脂肪乳剤毎瓶1.5cc と Methionine 毎瓶 7.5mg の長期間静注例には認められなかつた所見であり, 寧ろ同剤毎瓶 3.3cc, 1.65mg の1回静注 24時間後に認められた所見に類して居り, これは体内貯蔵脂肪の動員に由来するものと解すべきものである。

尙20日間の窒素平衡値を A, B 群共に平均して, 脂肪乳剤単独静注群と比較すると, やゝ好成绩を示しているが, その間の体重の減少は寧ろ上廻るという成績が得られるのであり, これもやはり Methionine. の作用によつて, 体内貯蔵脂肪の動員燃焼に基くものと解することが出来る。

対照の 葡萄糖と Methionine 静注例は, 減食下で丁度20日間生存し得た唯一の貴重例であり, その前期の成績に就いてみると, 窒素平衡, 体重減少の値共に, 以上の総ての実験群中の最良の成績である。これはカロリー源として体内脂肪の燃焼が高度であることを物語るものと解されるが, 一方血清蛋白像よりみると, 僅か10日間に総蛋白量 (6.4→4.4g/dl), α -Glob. (9.7→8.5%), β -Glob. (20.5→12.5%)等の著しい変動が認め

られ, 殊に4.4g/dlの総蛋白量は, 家兎実験中に得られた最低値であり, それのみで致命的値と言ひ得よう。又 β -Glob. の著減は, 貯蔵脂肪動員燃焼の結果, その消耗を示すものと解されることは, 上記の体重, 窒素平衡の成績と併せ考えて, 容易に理解されるところである。その後期 2倍量静注時に, 排泄窒素量の著しい増加が認められるのは, 体蛋白の著しい崩壊を来したことを意味する。その前期の Methionine 使用量は 1日6.7mg であり, 標準食飼育時の毎瓶3.3mg 静注時より対体重使用量は寧ろ少量であるにも拘らず血清総蛋白量並に蛋白分屑像の上に, 甚しい相違を生じた原因に就いては明かでない。又脂肪乳剤と Methionine 混合静注に際しても, 減食時には標準食飼育時には見られない所謂脂肪動員の像が認められるのは, 恐らく同一原因に基くのであろうが, その詳細は本実験のみからでは決定し難い。

要するに減食時の Methionine の作用は複雑であり, 注入脂肪の処理を円滑化すると共に, 減食によつて貯蔵脂肪が動員燃焼される傾向を促進せしめる作用を有するものと理解したい。

第4節 脂肪乳剤, Methionine と Riboflavin の混合静注の場合

第 18 表 脂肪乳剤, Methionine 並に Rivoflavin 静注

A 群: 前期 3.0cc, 7.5mg, 1.5mg; 後期 6.0cc, 15mg, 3.0mg
B 群: 前期 6.0cc, 15.0mg, 3.0mg; 後期 12.0cc, 30mg, 6.0mg

		T.P.	Alb.	α -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.	Alb.	α -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.
		g/dl	%	%	%	%	g/dl	g/dl	g/dl	g/dl
A 群	92号家兎注射前	7.3	70.8		17.7	11.5	5.17		1.29	0.84
	10 日後	6.3	67.9		18.0	14.1	4.28		1.13	0.86
	20 日後	6.7	68.1		17.0	14.9	4.56		1.14	1.00
	93号家兎注射前	6.9	68.3		19.0	12.7	4.71		1.31	0.88
	10 日後	6.3	70.3		18.4	11.3	4.43		1.16	0.71
	20 日後	6.7	67.0		19.5	13.5	4.49		1.31	0.90
	95号家兎注射前	6.9	66.5	7.8	12.5	13.2	4.59	0.54	0.86	0.91
	10 日後	6.1	66.4	8.5	12.4	12.7	4.05	0.52	0.76	0.77
	20 日後	6.4	65.7	9.0	13.6	11.7	4.20	0.58	0.87	0.75
B 群	97号家兎注射前	6.9	67.4		16.4	16.2	4.65		1.13	1.12
	10 日後	7.0	65.2		19.3	15.5	4.56		1.35	1.09
	20 日後	6.0	67.3		17.2	15.5	4.04		1.03	0.93
	98号家兎注射前	6.7	58.1	10.0	15.2	16.7	3.89	0.67	1.02	1.12
	10 日後	7.0	61.4		19.3	16.3	4.51		1.35	1.14
	20 日後	6.2	67.2		17.5	15.3	4.17		1.08	0.95

第 19 表 同 望 素 平 衡

家兎 番号	日	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
A	92 体 重 (kg)	2.30	2.30	2.25	2.26	2.20	2.10	2.08	2.04	2.05	2.00	1.98
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,811	1,729	2,135	1,812	2,219	2,117	2,463	2,112	2,152	1,726
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,691					1,554
群	93 体 重 (kg)	2.25	2.20	2.21	2.14	2.14	2.08	2.02	2.00	2.04	2.02	2.00
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		2,020	1,885	1,557	1,471	2,354	2,096	2,137	1,567	1,905	2,253
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,588					1,690
群	95 体 重 (kg)	2.25	2.24	2.16	2.12	2.10	2.00	1.97	1.95	1.92	1.94	1.90
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,837	2,212	2,176	1,847	2,025	2,071	2,107	2,191	2,065	1,819
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,781					1,702
B	97 体 重 (kg)	2.26	2.20	2.20	2.15	2.13	2.15	2.12	2.06	2.12	2.10	2.11
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,488	1,284	1,383	1,796	1,107	1,921	2,398	1,995	1,925	1,807
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,691					1,673
群	98 体 重 (kg)	2.30	2.26	2.25	2.20	2.15	2.14	2.10	2.09	2.05	2.08	2.05
	48時間尿中排泄窒素量(mg)		1,708	1,831	2,067	2,099	1,912	1,891	2,015	2,178	1,947	2,098
	10日間尿中排泄窒素量(mg)						1,682					1,587

前節の実験結果より、標準食飼育時とは異つて、減食時に於いて Methionine は顯著に体内貯蔵脂肪の動員を惹起することを識り、今回はその使用量を半減し、更に同時に脂肪代謝に重要な役割を演ずるものとして注目されている Riboflavin をも併用して、脂肪乳剤と共に以上 3 者の混合静注を試みた。

Riboflavin としてはチョコラ BB を使用し、家兎の所要量を充分満たし得る量として、比較的大量を使用した。即ち脂肪乳剤 3cc に対して、Riboflavin 1.5mg, Methionine 7.5mg を同時使用の基準量とし、家兎を 2 群に分け、A 群では前期に基準量、後期に基準 2 倍量の静注を、又 B 群では前期に基準 2 倍量、後期に基準 4 倍量の静注を連日行つた。

外見上所見。減食時に於いて他の何れの実験例にでも認められた皮下脂肪織の減退、脱毛等の所見は、何れの例にも認められなかつた。

体重(第17表)。全期間を通じての体重減少率は、他の減食時の何れの群と比較しても格段の相違を示し、A, B 群それぞれ生理的食塩水静注対照群の 3/4 の僅少に過ぎなかつた。

血清総蛋白量(第18表)。A 群では後期に B 群では前期に、寧ろ軽度の増加が認められ、全期間を通じて平均 A 群 0.43g/dl, B 群 0.7g/dl, の減少が認められた。

Pattern. 前節の Methionine 併用群とは異つて、経過中に α-Glob. の分離を出現することなく、却つて B

	前 期	後 期	全期間
体 重 減 少 (g)	200	120	320
尿中排泄窒素量(mg)	9,706	10,570	20,276
窒 素 平 衡 (mg)	-3,942	-4,669	-8,611
体 重 減 少 (g)	170	80	250
尿中排泄窒素量(mg)	9,287	9,958	19,245
窒 素 平 衡 (mg)	-3,420	-4,193	-7,613
体 重 減 少 (g)	250	100	350
尿中排泄窒素量(mg)	10,097	10,248	20,345
窒 素 平 衡 (mg)	-4,423	-4,495	-8,918
体 重 減 少 (g)	110	40	150
尿中排泄窒素量(mg)	7,058	10,046	17,104
窒 素 平 衡 (mg)	-1,294	-4,264	-5,558
体 重 減 少 (g)	160	90	250
尿中排泄窒素量(mg)	9,619	10,129	19,748
窒 素 平 衡 (mg)	-3,846	-4,263	-8,109

群中 1 例に於いて、注射前に認められた α-Glob. の分離像が消失している。

血清蛋白分層値(第18表)。百分率に就いてみると、A 群では各分層共特記すべき変動無く、前節の Methionine 併用時の様な α-Glob. の著増も認められない、B 群では 10 日後に β-Glob. が僅か増加する傾向がみられるが、20 日後には寧ろ注射前値に復すると共に、その際 γ-Glob. の増加は全く認められなかつた。

窒素平衡(第19表)。全期間を通じてA, B群の凡そ多少程度に留まり、他群と較べて格段の好成績を示した。

小括並に考按

脂肪乳剤単独静注群に於てみられた β -及び γ -Glob.の異常増加の所見は認められず、注入脂肪処理不全に基く所謂蓄積像は全く認められない。殊にB群の後期に於いては、連日10日間に亘つて1日12ccの脂肪乳剤を静注して居り、これは家兎の凡そ毎胚6.0ccに当る大量であり、その際血清蛋白像に於いてはもとより、その他の所見に於いても、脂肪注入に基く何等蓄積像も異常反応も惹起されてない。斯る点からも注入脂肪が体内で円滑に処理されていることが明かである。又前節に述べたMethionine併用時の如き α -Glob.の分離像の出現、又は α -Glob.の異常増加等の所謂体内貯蔵脂肪動員の像も認められないのである。

従つて窒素平衡に於いても、亦体重の減少に於いても、他の実験群と較べて格段の好成績を示し、体蛋白喪失が著しく節約されたのは、体内脂肪の動員燃焼に由来するものとは解し難く、注入脂肪が体内で円滑に処理されて、直ちにカロリー源として十分利用され得た結果に基くものと解せざるを得ない。

Riboflavinは一般に、脂肪摂取量が増加する際にその需要が増大すると言われ、又脂肪の体内代謝過程に於いて、脂肪酸の分解に与かる酸化酵素系としてその重要性が認められている。従つて注入脂肪は同時併用のMethionineの作用によつて、速かに β -Glob.含有脂質を経て血中より組織へ移行し、更に組織細胞内を於いてそのRiboflavinに基く酵作用によつて、その脂肪酸の酸化分解が円滑に行われ、高度にカロリー源として利用されたものと解することが出来る。

以上、減食時と雖も、脂肪乳剤は適量のMethionineと共にRiboflavinを併用すれば、比較的大量の注入を行つても何等障害を来さず、有効な体蛋白節約作用を示し、充分栄養学的効果を發揮することが判明した。

併しこの際のRiboflavin使用量は必要量を充分満たし得る量として、比較的大量を使用して居り、最小必要量の決定に就いては、Antiketogenic ratioからみても葡萄糖の併用と共に、更に今後検討を要する問題である。

第6章 総括並に考按

1. 血清蛋白電気泳動像に就いて

血清中の脂質は通常の方法では抽出困難であつて、

それは一般に蛋白と共に複合体を形成した、所謂Lipoproteinの存在によるものと解されている。Cohn等が人血漿に就いてアルコール分割法を行い、各分層の精製に成功して以来、1950年 Oncley 等はその分層の性状に就いて詳細な研究を行つているが、それによると血漿中には α_1 -及び β_1 -Lipoproteinが存在し、 β -Lipoproteinは血漿脂質の70%に当ると共に、其等Lipoprotein中には夫々35%、30%の脂質を含有するといわれている。

Lipoproteinを形成する蛋白と脂質との結合様式に就いては、種々の可能性が考えられているが、その詳細は未だ不明である。その他蛋白分層中には、其等脂質を含有する蛋白の他に、脂肪代謝に関係するEsterase, Phosphatase等の種々の酵素系物質も存在するが、其等も亦 α -或は β -Glob.中に含まれるものと解されている。

斯るLipoproteinの他に脂肪と蛋白とは、物理化学的に、両者間のイオン結合を、更に又両方の極性基間、或は又両方の非極性基間にも更に弱い結合を形成することが認められて居り、就中種々の脂肪酸、殊にオレイン酸がよくAlb.と結合することが明かにされている。斯る結合は生理的条件下の血清蛋白に就いても、充分その可能性が考えられるのである。

又電気泳動時の血清蛋白分層は、勿論泳動時の諸条件にも左右され、又些細な点では動物種族間にも相違が挙げられているのであるが、以上の蛋白諸性質は電気泳動時の各分層に充分適用されるものである。

斯る観点からして、脂肪乳剤静注に際してのAlb.の変動、或は α -Glob, β -Glob.の変動は、それに結合した脂質、或はLipoproteinとして含有される脂質の変動に由来し得るものであつて、又長期間静注に際しての γ -Glob.の変動は、それによつて惹起された生体の二次的反應を示すものであると解釈し得るのである。我々の実験結果は斯る解釈に基いて、脂肪乳剤、或はMethionineその他の薬剤を注入した際の生体の脂肪処理状態、或はその脂肪代謝の一部を、その血清蛋白像の面から把握し得たものと思う。

今日我が国に於ける、家兎血清の電気泳動による研究に際しては、その α -Glob.峰の出現に就いて、一部では注目されているが、その機構に就いては全く不明の儘である。しかし以上行つた実験成績より、 α -Glob.峰の変動は家兎の脂肪代謝にも大きな関聯性を有することが判明した。即ち α -Glob.峰の出現或は消失は α -

Glob. の増減と同一条件に基くもの、即ち α -Glob. 含有脂質の増減に基き得るものと解される。而も斯る際の α -Glob. 峰の出現は、生理的であると、或はまた注入脂肪に由来するとを問はず、体内貯蔵脂肪乃至蓄積脂肪が動員されて、 α -Glob. 含有脂質が増加することに由来するものと考えられるのである。

この様に α -Glob. 峰の変動は、脂肪代謝殊に動員脂質と密接な関聯を有することが判明したが、今日尙 α -Lipoprotein の含有する脂質に就いて、その物理化学的性質の極く一部が判明しているに過ぎず、脂肪代謝に於ける α -Lipoprotein の有する意義に就いては、尙今後の詳細な研究に俟たなければならない。斯る方面が明かにされることによつて、初めて血液を介しての脂肪代謝の一環が、更に明白化されることであろう。

2. 体重の変動並に窒素平衡に就いて

標準食飼育時に於いて、脂肪乳剤を単独に、或は脂肪乳剤と Methionine を混合し、或は 又葡萄糖と Methionine を混合して、連日 3 週間静注した場合の体重の変動を比較すると、何れも特に増加或は減少する傾向を示さず、其等各群の間に何等有意の差違が認められない。併し一方血清蛋白像の上では著しい差違が認められ、脂肪乳剤と Methionine 混合静注群では、脂肪乳剤単独静注群で認められる脂肪蓄積の像は認められず、又一方貯蔵脂肪動員の像も認められない。この脂肪蓄積像のないことは既に組織学的にも証明されているものであつて、注入脂肪が充分組織へ移行し、燃焼されたものと解釈することが可能である。この様に両者の間に著明な相違が認められるにも拘らず、体重の変動に有意の差違が認められない原因としては、成熟家兔を栄養学的にみて充分と思われる一定飼料で飼育した点を考慮すべきであろう。幼若家兔を使用する場合、或は飼料が栄養学的にみて充分、又は不均一な場合とは自から条件が異なるであろう。

減食飼育に際しては、併せて窒素平衡の測定を行つたが、注入脂肪がその儘でカロリー源となり、これが体蛋白の節約に資するものと仮定すると、前期 3.0cc 宛、後期 6.0cc 宛の脂肪乳剤によつて 20 日間に 4.8g の排泄窒素量の節約となる筈である。しかるに生体の代謝は勿論斯る単純な機構を営むものではなく、減食による体蛋白の消耗、貯蔵脂肪の動員燃焼等の複雑な機軸が営まれているのであつて、更に注入脂肪の代謝に必要な種々の酵素系並に蛋白質に不足するために、そ

れぞれ複雑な機軸が示されたのである。

第 7 章 結 論

我々の教室で作製した脂肪乳剤を家兔の静脈内に注入し、更に併せて Lipotropic substance と云われる 2, 3 薬品を併用して、その体内処理状態、副反応、その他利用効果等に関して、蛋白代謝殊に血清蛋白電気泳動像及び窒素平衡の面から検討した。

1. 脂肪乳剤を 1 回静脈内に注入すると、早期に Alb. + α -Glob. (恐らく主として Alb.) の増加を示し、二次的に β -Glob. の増加を来たした。これは注入脂肪が Alb. に結合する脂質から、更に β -Glob. 含有脂質へと 2 段階の代謝過程を経るものと理解される。

2. 脂肪乳剤と Methionine の 1 回混合静注では、 β -Glob. の増加が早期に而も短期間認められ、注入脂肪の代謝過程が著しく促進された。

3. 脂肪乳剤を長期間反復静注すると、 β -及び γ -Glob. の増加、並にそれに由来する総蛋白量の増加が認められた。この際の β -Glob. の増加は注入脂肪の代謝処理不完全に基く血中の蓄積像を示し、 γ -Glob. の増加は抗体産生に基くものではなく、寧ろ注入脂肪の網内系細胞に対する刺激に基く副反応を示すものと理解される。又此等の数値は家兔の注入脂肪処理状態を表わす示標となり得る。

4. 脂肪乳剤と Methionine を混合して長期間反復静注すると、 β -Glob. の増加は一過性であり、 γ -Glob. の増加は認められない。即ち Methionine を併用すると、注入脂肪の代謝処理が円滑化され、従つて網内系細胞に対する刺激作用も防止されるものようである。

5. 減食飼育に際して、脂肪乳剤のみを長期間反復静注すると、やはり β -及び γ -Glob. の増加を認め、体重及び窒素平衡の面よりみて注入脂肪の利用効果は挙がらない。

6. 減食飼育に際して、脂肪乳剤と Methionine を長期間混合静注すると、やはり β -及び γ -Glob. の増加は防止され、窒素平衡の面よりは体蛋白の節約作用が認められるが、体重の保持には左程有効ではない。これは Methionine の作用によつて注入脂肪が円滑に処理されるが、 α -Glob. 分離像の出現、或は α -Glob. の増量によつて示される様に、Methionine の作用によつて過大に貯蔵脂肪の動員燃焼が行われ、独り注入脂肪が充分にカロリー源として燃焼利用されないことに基くものと思われる。

7. 減食飼育時と雖も、脂肪乳剤は適量のMethionineと共にRiboflavinを併用して混合静注すれば、各Glob.の増加も α -Glob. 峰の出現をも来さず、体蛋白の節約と共に体重の保持に著しい効果が認められる。これは注入脂肪が円滑に処理されると共に、直ちにカロリー源として、燃焼利用されることを物語るものであろう。又MethionineとRiboflavinとを併用すれば、比較的大量の脂肪乳剤を家兎に注入しても、何等障礙を来たさず、充分栄養学的効果を發揮することが判明した。

8. α -Glob. 峰の出現は、 α -Glob. の増加の所見と共に、一般に異化的方向への脂肪代謝が亢進していると解される場合に多く認められた所見であり、従つて場合によつては、斯る所見より脂肪代謝の斯る状態を推測することが可能である。

本研究に当り、Ziselius 電気泳動装置の使用に際して終始御教示と御便宜を賜つた京大内科第3講座前川教授、並に同荒木助手に対して深甚の謝意を捧ぐる。

尙本研究には文部省科学研究費の補助を受けた、記して感謝の意を表する。

主要文献

- 1) 天野：血液学の基礎，昭23。
- 2) 麻田：外科宝函，**22**, 77, 昭28; **22**, 217, 昭28。
- 3) Baldwin: Dynamic Aspects of Biochemistry. 1952。
- 4) Burns et al: J. Nutrition, **44**, 487, 1951。
- 5) Cohn et al: J. Am. Chem. Soc. **62**; 3396, 1940; J. Clinic. Invest. **23**, 417, 1944; J. Am. Chem.

- Soc. **68**, 459, 1946。
- 6) Davis & Dubos: J. Exp. Med. **86**, 215, 1947。
- 7) Elvehjem: Ind. Eng. Chem. **33**, 707, 1941。
- 8) 藤井：生化学実験法，昭24。
- 9) Gofman et al: J. Biol. Chem. **179**, 973, 1949。
- 10) Guttman: Advances in Protein Chemistry, **4**, 155, 1948。
- 11) 原：日本医学，**39**, 337, 昭27。
- 12) 日笠他：日本外科学会雑誌，**52**, 298, 昭26; 臨牀，**5**, 223, 昭27; 臨牀外科，**7**, 267, 昭27; 外科宝函，**21**, 1, 昭27; 13) 井上：日本人の栄養，昭23。
- 14) Itallie: Ann. Int. Med. **89**, 195 2。
- 15) Johnson et al: J. of Lab. and Clinic. Med. **39**, 414, 1952。
- 16) Longworth et al: J. Exp. Med. **71**, 77, 1940。
- 17) Mann et al: J. Lab. and Clinic. Med. **33**, 699, 1949。
- 18) 三好他：日本臨牀，**9**, 52; **9**, 68, 昭26。
- 19) Moore: A. J. M. A. **141**, 646, 1949。
- 20) Murray et al: J. Lab. and Clinic. Med. **38**, 56, 1951。
- 21) 小川他：生物物理化学，**1**, 15, 昭26。
- 22) Oncley et al: J. Am. Chem. Soc. **72**, 458, 1950。
- 23) Shcer: J. Nutrition. **33**, 583, 1947。
- 24) 島蘭：ビタミンB群とビタミンB₁，昭25。
- 25) 武内他：日本医学，**39**, 181, 昭27。
- 26) Ziselius: Trans. Farad. Soc. **33**, 524, 1937; Kolloid Z. **85**, 129, 19 38。
- 27) 古川，斎藤：日本医事新報，**1277**, 9, 昭23; **1278**, 8, 昭23; **1279**, 19, 昭23。
- 28) 吉村：日本医学，**39**, 641, 昭27。
- 29) Zeldis et al: J. Exp. Med. **82**, 157, 1945; **82**, 411, 1945。

スプレノージス

K. A. Storsteen & W. M. Re Mine

(Ann. Surg., **137**, 4, 551, 1953.)

Splenosis は外傷性脾破裂又は摘脾中に注意に脾破裂を招来した時に、一定時日を経た後発生する疾患で、著者は従来の報告例22例に加うるに、メイヨー・クローークで経験した1例を更に追加、歴史的並びに組織学的な考察を行った結果、次の様な結論を得た。即ち

- (1) Splenosis と Accessory spleens とは組織学的に全く相違したものである。
- (2) Splenosis は発見される機会は比較的少いが、実際は比較的多い疾患の様に思われる。
- (3) 外傷性脾破裂の場合、更には又摘脾中に誤つて脾破裂を招来した際には、Splenosis 発生の可能性があるので、予防的に充分腹腔内を等張食塩水で洗滌して置く必要がある。
- (4) Splenosis による後遺症は稀れであるが、時にこれが腸閉塞の原因ともなり得る。又出血性黄疸のため摘脾術を施行し、出血性黄疸の軽快をみたが、その後 Splenosis を発生したかのために、再び出血性黄疸の発生を来した症例を経験した。

(柴垣 進抄訳)