

組織呼吸面より觀た經靜脈性脂肪輸入に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (青柳安誠教授指導)

大学院学生 西野 忠之

[原稿受付 昭和29年8月20日]

LABORATORY STUDIES ON THE INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF THE FAT EMULSION IN THE LIGHT OF TISSUE METABOLISM

by

TADAYUKI NISHINO

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

SUMMARY

Using the fat emulsion created in our laboratory, I have observed its influences upon the tissue metabolism of the liver, spleen, lung, heart, kidney and skeleton muscle of rabbit and cat.

It was pointed out through my studies that the up-to-date Warburg's apparatus would bring great errors in measuring this kind of tissue metabolism. And improvements had been made on the electric mechanism of its constant temperature bath before experiments were carried out.

Both the experiments *in vitro*, in which I let the fat emulsion flow into the base solution immersing the tissue slices from the side arm of the flask, and those *in vivo*, in which the fat emulsion was administered intravenously, were performed.

The results obtained were as follows:

A. Experiments *in vitro*

1) Oxygen consumption of the tissues such as liver, spleen and lung, increased even by the *in vitro* application of our fat emulsion.

But this increase proved to be temporary.

2) In the case of the tissues of heart, kidney and skeleton muscle no increase was observed at all.

B. Experiments *in vivo*

1) After the intravenous administration, marked increase of oxygen consumption was observed not only in liver and spleen but also in heart and kidney.

2) If, in such case, methionine as well as riboflavin was combined, the body metabolism of the fat emulsion would get more smooth and accelerated. And in the body metabolism process of lipides, methionine is considered to act on its fore-step (first step) and riboflavin on the after-step (second step).

3) Through these experiments cat proved to have much better potency of

disposition of lipides than rabbit.

From the above-mentioned results, it was confirmed that the intravenous administration of our fat emulsion would be harmless and of great value for purpose of parenteral nutrition supply.

緒 言

三大栄養素である糖質、蛋白質、脂質のうちで、前二者の分解産物である葡萄糖、アミノ酸の非経口的栄養補給に関しては既に幾多の業績が発表され、又それらの代謝過程も深く究明されているが、脂質のそののみが今日迄に幾多の努力が払われながらもその完成をみず、且つ又脂質の生体内代謝過程に就いても未だ充分究明されつくしていない現状である。

然るに近年に至り米国に於いては Mc Kibbin, Shafiroff, Murray 等が微粒粒子からなる脂肪乳剤の作製に成功し、これを経静脈性に注入して栄養学的に著効のある事実を報告し、更に又 Gorenz も本剤を臨床的に用いて著しい体重減少防止作用のあることを報告するに至り、この方面の研究も漸く盛んとなりつつあるが、一方わが国に於いても既に1929年頃故山川教授創製の Yanol が斯る目的で実験的並に臨床的に使用された。併し乍ら Yanol は中性脂肪を殆ど含有せず、本質的な脂質栄養剤としての性質に乏しかつた。従つてその実験成績からみても結論的には故山川教授もいわれた様に明確な効果を立証し得なかつたのである。

われわれの教室に於いては1949年独自の方法で静脈内注入可能な脂肪乳剤の作製に成功し、教室の麻田は組織学的に、塚田は蛋白質代謝の面から、仲田は肺臓灌流実験から、妹尾は肝臓灌流実験から夫々本脂肪乳剤を生体静脈内へ注入した際の体内代謝過程並にそれが栄養学的効果に就いて検討して来たが、私は更に本脂肪乳剤の各臓器即ち肝臓、脾臓、肺臓、心臓、腎臓及び筋肉等に及ぼす影響を生体外並に生体静脈内注入実験により組織呼吸の面から観察し、注入脂質の生体内代謝過程、並にそれが栄養学的効果を検索するとともに、脂質を乳化状態で直接静脈内へ注入して、非経口的栄養補給の目的を達しようとするわれわれの企てが果して意義あるものかどうかを検討した。

従つて血管内に脂質を注入して組織呼吸の面から脂質の酸化燃焼過程を検索した報告はわが国でも2~3認められ、田原はレチチン並にコレステリンを、上田は大豆油、椰子油、オリーブ油の乳濁液、あるいはステアリン酸ソーダ、オレイン酸ソーダ等を使用して、

これら脂質の生体諸臓器の組織呼吸に及ぼす影響を報告はしているが、これらの実験に使用された脂質乳濁液は何れもその含有脂肪球が著しく大であり、又他方オレイン酸ソーダ、ステアリン酸ソーダにしても著しい毒作用があり、唯僅かにオレイン酸ソーダ使用時のみ20%程度の酸化機能の亢進を示したに過ぎない。

第1章 実験材料並に実験方法

I 実験材料

1) 脂肪乳剤

本実験に使用した脂肪乳剤は精製肝油並に胡麻油を原料として作製したもので、何れもその15%溶液を使用した。その含有脂質は殆んど中性脂肪からなり、その他5%葡萄糖と微量の2~3の物質を含有している。又本剤の脂肪球の大きさは全て2 μ 以下で、従つて安全に生体静脈内へも注入し得るものである。

2) 実験動物

本研究には主として体重1.5~2.0kgの成熟家兎を使用した。而してこれを一定食餌で5~7日間飼育し、体重の増減を認めず、栄養等一般状態の安定するのをまつて実験に供した。勿論剖検時寄生虫等の存在を認めたものは全てこれを廃棄した。又必要に応じては成熟猫を家兎と同一条件の下に使用した。

3) 組織切片の作製

無麻酔のもとに放血、致死せしめた試獣の前記諸臓器を速やかに剔出し、夫々カミソリ刃を用いて限界切片以内の薄い組織切片を作製し、その5mm四方のものを5~10枚使用した。

組織呼吸測定後は直ちにこの組織切片を100°C、1時間乾燥し、超化学天秤(秤量 γ)で $\frac{1}{10}$ mg迄秤量し、これを以て当該臓器組織切片の乾燥重量とした。

II 実験方法

組織呼吸の測定に当つては所謂 Warburg 直接法を採用した。即ち12本の検圧計を用い、そのうち1本を温圧対照用(Thermobarometer)とし、残り11本を本実験用とした。而して容器としては円錐状器を用い、ガス腔には純酸素を充填した。この充填にはRossignol氏 Valve では微調節が出来ず、屢々検圧計の閉塞液

を吹きとばすので、私自ら考案作製した一定圧ガスタ
ンクを使用し、又容器恒数は下式により算出した。

$$k_{O_2} = \frac{V_G \cdot \frac{273}{273+t} + V_F \alpha}{10}$$

但し V_G = 容器内液容積 (c.c.)

V_F = 瓦斯腔容積 (c.c.)

t = 恒温槽温度 (37.5°C)

α = 37.5°C に於ける酸素の水に対する

Bunsen 氏吸収係数 (0.238)

本測定に当つて主室には型の如く予め酸素を飽和した食塩磷酸緩衝液 (m/2 $Na_2 HPO_4$ 液 8.5cc, m/2 $KH_2 PO_4$ 液 1.5cc, 0.9% $NaCl$ 液 240cc) 4.0c.c. を入れ、これに組織切片を浮遊せしめ、更に副室には5% KOH 溶液 0.2c.c. を入れて、発生する炭酸ガスを吸収せしめた。而して側室には脂肪乳剤の一定稀釈液 (主室に流入せしめた際、その濃度が常に 0.028% となるように加減した) を入れた。

なお炭酸ガスを含有しないガスを用いて実験を行う際は主室に Ringer 氏液を用いると塩濃度が不安定となり、検圧計による測定が困難となるから、私は前記の如く Ringer 氏液に代うるに食塩磷酸緩衝液を使用したのである。又検圧計の閉塞液としては Brodie 氏液を用いたが、正常圧 (760mm Hg) はこの液の 1,000 mm に相当する。

振幅は 5cm, 振動数は毎分 90~100回とした。本実験施行に当つてはまず検圧計を恒温槽内へ入れ10分間振盪し、温度の平衡をまつて活栓を閉じ、更に10分間振盪した後検圧計の示す目盛の高さをよみとつた。而して以後10分毎に検圧計に生ずる圧差を0.5mm迄よみとつた。この際勿論 Thermobarometer が3mm 以上の差を示した時は全てその実験成績を放棄したが、斯る条件を充分に満たすために私は可及的天候、気圧、電圧等の変動に留意するとともに、又更にリレー装置 Regulator, ヒーターにも改良を加えた。而して呼吸係数 Q_{O_2} の算出には次式を使用した。

$$Q_{O_2} = \frac{60 \cdot h \cdot k_{O_2}}{\omega t}$$

但し h = t分間の液面下降 (mm)

ω = 組織切片の乾燥重量 (mg)

k_{O_2} = 容器恒数

第2章 市販 Warburg 検圧計附属電気装置の改良

私は最新式市販 Warburg 装置 (F社製) を購入し本実験に着手したが、本装置をそのまま使用する時はその測定誤差が意外に大きいことに気付いた。即ち検圧計にあらわれる誤差の原因は主として恒温槽温度の動揺と、気圧の変化に基くもので、そのうち後者は急激な変化も示さず、又その程度も少ないから、ある程度迄は12本の検圧計の示す目盛の高さを熟練することにより短時間でよみとり得て、殆んどそれに基く誤差は除去し得るが、前者はその変動が極めて速かた、而もその動揺範囲も大きいから、各検圧計の示す目盛の高さを順次よみとつてゆく間に速やかにその値は変動し、たとえ熟練しても到底それに基く誤差を除去し得ない事実を知つた。又たとえ Warburg, Unbreit 等の如く Thermobarometer として1~2本の対照用の検圧計を採用して、これによつて各検圧計の数値を補正するにしても決してその誤差は除去し得ない。

そこで私はこの様な原因に基く温度誤差を極力除去する目的で次の様な諸点を改良することによつて、良くその目的を達し得るに至つた。

1) Regulator の改良

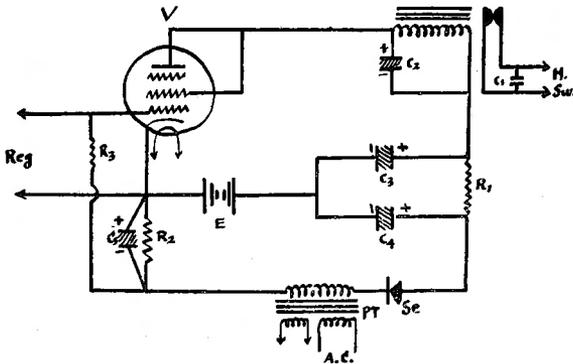
本装置の原理とするところは蛇管内のトルエンの膨脹を水銀柱に伝えて、リレー装置を点滅するにあるが従来使用されて来たリレー装置の機能を円滑に働かすためには交流を使用しているため、大きな電流を流す必要があつた。従つて Regulator に於いても白金線と水銀の接触抵抗を可及的に少くする必要を生じ、ために常に平面的に接触せしめる様に無理な設計作製がなされている關係上、本装置を實際使用すると種々の不都合を生ずる事実を知つた。併し私が改良した後記するが如きリレー装置さえ使用すれば水銀と白金線の部分は直流 500 μA ~1mA となり、従つて火花も殆んど発生せず、白金線を白金針として、これを水銀凸面上に置くことも可能となり、Regulator 作製上の無理も除去される結果、今迄の様に水銀が毛細管現象で白金線との間に傾いて接触したり、あるいは残留したりする不都合も全くなくなり、火花による汚染も完全に除去し得て、Regulator はその機能を円滑に発揮し得るに至つた。又私は Regulator の蛇管も従来のものよりその廻転数を2~3増加したものを使用した。

2) リレー装置の改良

従来 Warburg 装置に附属しているリレー装置は円筒の coil を交流で励磁し、これで鉄棒を吸上げてヒーター回路を切断するもので、この coil に豆電球

を直列負荷して、A.C. 100V. を入れてある。而してこの豆電球は本来標示燈の役目をしてはいるが、實際の使用に当つてはこの機械の性質上単に振動によつて切断することも屢々あり、ために実験中支障を來たすことが多かつた。又マグネットコイルの励磁に交流を用いると振動音を発し、且つ引力も弱いから、必然的に電流を大きくする必要に迫られる。従つて前記のように Regulator の白金線と水銀接点間の火花を大きくするという欠点を生ずるのである。それ故に私はまずこの豆電球を取外した上、セパラブルを取付け、且つそれに 12F 代用セレンと 750 Ω の抵抗を直列に挿入した。而して標示燈としては別個にネオンランプを取付け、斯くすることにより恒温槽の温度差を $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 以下に保ち得るに至つた。併し乍らこの程度の改良のみでは未だその実験成績の確實性を期することがなお不安であり、私は更に自家考案の第 1 図に示す如きリレー装置を設計、作製した。即ち働作電流を充分大きくする目的で真空管 6ZP₁ を三極管接続として

第 1 図



使用し、制御格子には半固定バイアスで予め負電位を与えておき、もし Regulator が短絡されると零バイアスとなり、陽極電流の増加によつてリレー・マグネットを働かし、その接点でヒーター回路を切断し得る様に設計したのである。この私の改良したリレー装置のリレー・マグネットには、電話用の働作電流 10~20mA, Coil 巻数 7,000~10,000 回で、而も接点数の多いものを使用し、且つこの Coil 間には振動音防止のため 10 μF のコンデンサーでリップルをバイパスし、又接点間には火花防止のため 0.5 μF のコンデンサーを夫々挿入した。

このリレー装置を使用することにより、Thermoba-

rometer は 3mm 以内の動揺を示すに止まり、従つて Warburg のいう「Themobarometer が 5mm 以上の動揺を示す時はその実験成績を放棄せよ」との実験例は全くなくなつた。

3) ヒーターの改良

市販 Warburg 装置には補助及び調整用ヒーターとして、密閉型投込電熱器が使用されている。補助ヒーターはこの従来のものでよいとしても、斯る型式の調整用ヒーターでは水との接触面が少なく、ために余熱が多くなり、リレー回路の点滅がたとえ行われても、温度を忠実に保ち得ない欠点がある。

そこで私はこの欠点を除去する目的でニクロム線を孔あき磁管の中に通し、これにギャブタイアコードを附けたものを金網の中に入れた所謂露出型投込電熱器を使用した。而もこの金網は感電防止用遮蔽の目的で水道管へアースした。併し他方斯る装置を使用すると、電源の電圧側は水抵抗を通じて水道管に流れ、水道管が浸されるから、更にこれを防止する目的で一次側 100V~90V~80V, 二次側 100V で、且つ一次

二次 Coil 間にシールドを施し、而もヒーター容量を有する変圧器を使用した。而してこの変圧器の一次側に端子を出した理由は、電源電圧の変化、夏、冬の気温変化に伴ない、変圧器の一次端子を変え、加温程度を変えるため、斯くして恒温槽の放熱冷却とヒーター加熱とに可及的平衡をとらすことは、とりもなおさず温度の動揺を防ぐことになるからである。但しこの際スライダツクは単捲変圧器であり一次、二次 Coil 間に絶縁がないから、斯る目的には使用すべきでない。斯くして従来の水道管による冷却装置も不要となるばかりでなく、その実験成績も極めて精密なものとなつた。

4) 小括

以上私は本実験を行うに先立ち、従来の市販 Warburg 装置の不備なる箇所、即ち Regulator, リレー装置、ヒーターの改良を試み、これが原因に基く誤差を可及的完全に除去し得るに至つた。

第 3 章 生体外に於ける脂肪乳剤の組織呼吸に及ぼす影響

I 家兎実験成績

A) 対照実験

1) 食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の組織呼吸測定実験

本実験に際しては Warburg 検圧計のガス腔に炭酸ガスを使用することなく、単に純酸素のみを使用した関係上、円錐状器の主室に Ringer 氏液を用いず、それに代るに食塩磷酸塩緩衝液を使用し、まず本溶液中に於ける健常家兎の組織呼吸を肝臓、脾臓、肺臓、心臓、腎臓及び骨髄筋等の各種組織に就いて測定した然るに第1表に示す様に、何れの臓器も時間の経過と

第1表 食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の肝、脾、肺、心、腎、筋の組織呼吸(平均値)

組織名	経過(分)								判定
	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'		
肝	-7.8	-7.3	-7.6	-7.1	-6.9	-5.6	-6.6	低下	
脾	-17.4	-17.4	-16.5	-16.0	-15.0	-14.1	-13.1	低下	
肺	-8.0	-7.6	-7.0	-7.4	-6.4	-6.1	-5.4	低下	
心	-9.8	-9.5	-8.8	-7.7	-6.8	-6.1	-6.1	低下	
腎	-29.8	-28.8	-28.3	-26.8	-26.3	-24.8	-24.8	低下	
筋	-2.7	-2.4	-2.3	-2.1	-1.9	-1.7	-0.5	低下	

共に漸次その酸素消費量は低下する傾向を示すが、その程度は肝臓、脾臓、肺臓に於いて最も軽度であり、心臓、腎臓これに次ぎ、骨髄筋は最も著明、且つ迅速に酸素消費量の低下を来たした。

なお本実験のみならず、爾後の実験に於いても互にその実験成績を対比するの必要上、11本の検圧計は何れも夫々特定の臓器の組織呼吸測定にのみ使用し、混同して使用することは絶対に避けた。

2) 0.2% 葡萄糖添加食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の組織呼吸測定実験

さきに Warburg は『多くの細胞は糖の存在により著しい呼吸増加をまねくから、糖を添加しない基液中で組織呼吸を測定中、糖を含有する試験物を側室から流入すると、仮令可成りの呼吸増加が認められたにしても、これは必ずしも糖以外の試験物によつて呼吸の増加を来たしたものとはいい得ない。併し乍ら斯る際予め基液中に糖を充分に(0.2%以上の添加では添加量の如何に拘らず、呼吸増加量は常に一定、即ち細胞は糖で飽和されている)添加しておけば、新たに糖を含んだ試験物を側室から仮令流入しても、このたびの変動は糖以外の試験物による呼吸の促進あるいは抑制作用の有無として見做し得る』としている。この事実から我々の脂肪乳剤中に同時に含有されている葡萄糖

の影響をさけるためには予め0.2%の割合に葡萄糖を添加してある基液中へ脂肪乳剤を側室から流入せしめる必要がある。従つてこの際の実験成績と対比する対照実験として、私は予め0.2%の割合に葡萄糖を添加してある食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の組織呼吸を測定した。

第2表 0.2% 葡萄糖加食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の肝、脾、肺、心、腎、筋の組織呼吸(平均値)

組織名	経過(分)								判定
	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'		
肝	-8.2	-7.8	-7.6	-7.4	-7.2	-7.2	-6.9	低下	
脾	-20.2	-19.6	-19.3	-17.7	-14.5	-16.1	-12.9	低下	
肺	-11.3	-11.3	-10.2	-10.2	-9.0	-9.6	-9.0	低下	
心	-14.2	-12.6	-12.6	-11.0	-11.0	-9.4	-8.6	低下	
腎	-32.1	-32.1	-30.6	-29.0	-30.6	-29.8	-29.0	低下	
筋	-5.6	-5.2	-4.1	-3.3	-2.7	-1.9	-1.2	低下	

その実験成績は第2表に示す様に、単なる食塩磷酸塩緩衝液中に於ける測定値よりも高い呼吸係数を示しはしたが、その逐時的変動の様相は食塩磷酸塩緩衝液中に於ける場合と同様で、何れの臓器も時間の経過と共に、その酸素消費量は低下した。而して Warburg の如く本実験に於いても葡萄糖の添加量を更に増加しても、添加量の如何に拘らず、その呼吸係数値は予め0.2%の割合に葡萄糖を添加しておいた際と全く同じ値を示すにとどまつた。

3) 脂質以外の脂肪乳剤含有諸成分の健常家兎の組織呼吸に及ぼす影響

我々の脂肪乳剤中にはその主成分である脂質の他に乳剤作製に必要な安定剤、更には又前記の如く5%の

第3表 0.2% 葡萄糖加食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の各臓器の組織呼吸を觀察中、脂肪乳剤中の脂質を除く諸成分を側室より流入(↓)(平均値)

組織名	経過(分)								判定
	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'		
肝	-8.7	-8.4	-7.8	-7.8	-7.5	-7.2	-6.7	低下	
脾	-21.9	-21.9	-21.4	-21.2	-20.9	-20.9	-18.7	低下	
肺	-10.5	-10.5	-9.7	-9.7	-9.7	-9.3	-8.9	低下	
心	-14.5	-12.2	-9.9	-8.6	-6.6	-5.6	-4.3	低下	
腎	-33.9	-30.4	-29.2	-30.4	-28.1	-26.9	-23.4	低下	
筋	-5.8	-5.4	-4.9	-4.5	-3.9	-3.6	-3.1	低下	

割合に葡萄糖を含有している。従つて私は脂肪乳剤中に含有される安定剤を、而も同一比率でこれを5%葡萄糖液と混和し、脂肪乳剤作製時と同一操作を経た後これが健常家兎の組織呼吸に及ぼす影響を検討した。その結果は第3表に示す様に、本溶液を側室から流入しても糖その他による酸素消費量の亢進作用は全く認められず、単なる0.2%葡萄糖添加食塩磷酸塩緩衝液中に於ける測定時と同一結果を得たに過ぎない。

B) 側室から肝油乳剤を基液中に流入した際の健常家兎の組織呼吸測定実験

1) 基液として食塩磷酸塩緩衝液を使用した場合
前記の様に食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の組織呼吸を測定中、時宜をみて側室から葡萄糖を含有しない肝油乳剤を組織片を浮遊せしめてある基液中に流入すると、第4表のように肝臓、脾臓に於いては正

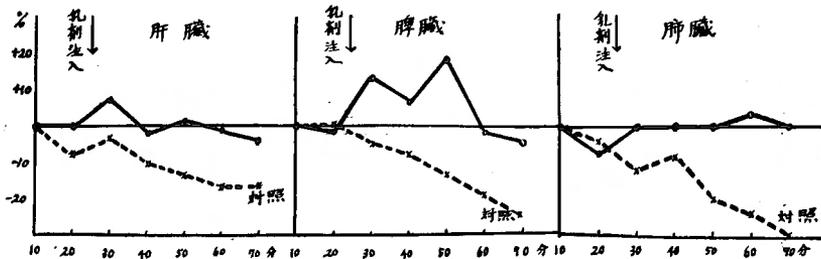
第4表 食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の肝、脾、肺、心、腎、筋組織呼吸観察中、側室より葡萄糖を含まぬ脂肪乳剤流入(↓)(平均値)

経過時間(分)	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	判定
肝	-7.6	-7.6	-8.1	-7.4	-7.7	-7.5	-7.3	亢進
脾	-17.8	-17.5	-20.5	-19.0	-21.4	-17.5	-16.9	亢進
肺	-7.3	-6.7	-7.3	-7.3	-7.3	-7.6	-7.3	不変
心	-10.1	-8.9	-7.7	-6.4	-5.5	-4.3	-3.1	低下
腎	-32.6	-30.9	-29.7	-28.4	-27.1	-27.5	-27.9	低下
筋	-2.1	-1.9	-1.7	-1.5	-1.3	-1.1	-0.9	低下

常値以上の呼吸を示したが、肺臓に於いては正常値を保持するにとどまり、更に心臓、腎臓、骨筋等に於ては漸次低下した。而してこれを百分率で対照(第1表)と比較したのが第2図で、肝臓、脾臓、肺臓では対照

第 2 図

食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の組織呼吸測定中、側室から肝油乳剤(葡萄糖を含有せざる)を流入した場合の組織呼吸に及ぼす影響(平均値)



に較べて遙かに高い呼吸状態を示しており、肝油乳剤により明らかに酸素消費量の亢進をまねいたのであ

る。併し心臓、腎臓、骨筋等では対照に較べ酸素消費量の亢進は全く認め得なかつた。

2) 基液として0.2%葡萄糖添加食塩磷酸塩緩衝液を使用した場合

予め0.2%の割合に葡萄糖を添加した食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の組織呼吸測定中、時宜をみて側室から葡萄糖含有肝油乳剤を基液中へ流入すると第5表に示す様に明らかに肝臓、脾臓に於いては正常

第5表 0.2%葡萄糖添加食塩磷酸塩緩衝液中に於ける健常家兎の肝、脾、肺、心、腎、筋組織呼吸観察中に、側室より脂肪乳剤流入(↓)(平均値)

経過時間(分)	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	判定
肝	-9.3	-9.3	-11.6	-9.3	-10.7	-9.8	-8.9	亢進
脾	-21.3	-20.7	-19.4	-22.6	-19.4	-20.7	-20.0	稍々亢進 稍々低下
肺	-10.1	-9.7	-10.1	-9.2	-8.7	-8.7	-8.2	低下
心	-14.1	-12.4	-11.6	-10.2	-8.7	-8.3	-7.4	低下
腎	-36.8	-33.3	-34.2	-35.1	-34.2	-33.3	-32.7	低下
筋	-5.7	-5.1	-4.6	-3.8	-3.2	-2.7	-1.9	低下

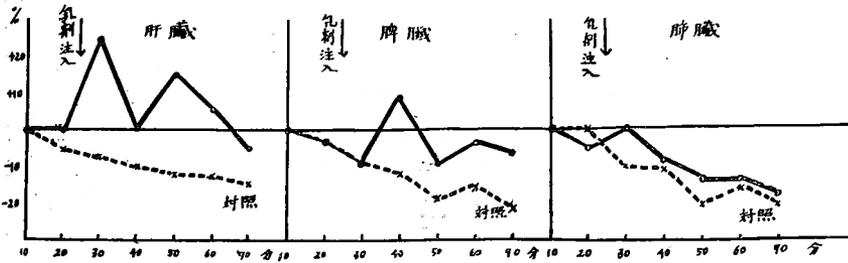
値以上の呼吸係数を示したが、肺臓に於いては漸次稍々低下する傾向を示した。併し乍らこれを第3表に示した対照と比較すると第3図に示す様に、肝臓、脾臓に於いては明かに酸素消費量の亢進を示しており、肺臓に於いてもなお対照に較べ酸素消費量の亢進している事実を認め得るが、併しその程度は極めて僅微にすぎず対照との間に前記肝臓、脾臓の様に著しい差異は認め得なかつたし、更に心臓、腎臓、骨筋等に於いては対照と較べ酸素消費量の亢進はこの際も又全く認められなかつた。

C) 考 察

以上私は我々の教室で作製した脂肪乳剤を用い、これが家兎の肝臓、脾臓、肺臓、心臓、腎臓及び骨筋等の諸組織に及ぼす影響を生体外実験により検討した結果、第2及び第3図に総括した様に肝臓、脾臓は本脂肪乳剤によつて著明な酸素消費量の亢進をまねく事実を知つた。然るに他方心臓、腎臓、

第 3 図

0.2% 葡萄糖添加食塩磷酸緩衝液中に於ける健常家兎の組織呼吸測定中、側室から肝油乳剤（葡萄糖含有）を流入した場合の組織呼吸に及ぼす影響（平均値）



骨筋等に於いては酸素消費量の亢進は全く認められなかつたのである。即ちこの事実からも明らかな様に中性脂肪のリポイド化機能を有する網内系細胞群と脂質の酸化燃焼に關与する実質細胞の併存する臓器に於いては、本脂肪乳剤の添加によつて明らかに酸素消費量の亢進をまねくが、網内系細胞群を併存しない心臓、腎臓、骨筋筋の様な臓器に於いては、全く酸素消費量の亢進を示さないといひ得るであろう。従つてこの事実からも脂質が酸化燃焼されるためには必ずリポイドの段階を経ねばならぬことがよく組織呼吸測定成績からも立証され得たものとする。而してこの酸素消費量の亢進状態は肝臓に於いて最も著明で、脾臓がこれに次いだ。従つてもし脂肪乳剤が生体静脈内へ注入されたならば注入脂質は少なくとも肝臓に於いてはケトン体の段階迄分解され得ることは容易に理解されるし又我々の脂肪乳剤中には偶数炭素原子数で、而も炭素原子数が12個以上の脂肪酸をも亦含有している關係上、前記の如く脾臓に於いても著明な酸素消費量の亢進をまねいたものと思われる。併し乍ら肺臓に於いては、教室の麻田、仲田等が立証した様に極めて旺盛な中性脂肪をリポイド化する機能を肺胞喰細胞が有するにも拘らず酸素消費量の亢進程度が肝臓、脾臓に較べれば真に僅微にすぎない。従つてこの点からも単に中性脂肪をリポイド化する作用は、酸素消費を特に必要としない単なる酵素作用に基く自発的の反応として理解すべきものと思われる。而して更にそれ以後の肺臓に於ける脂質の酸化作用は肝臓、脾臓等のそれに較べて遙かに弱く、少なくとも本実験法を以てしては前記の如く僅かに立証し得る程度にとどまるものと考えてよい。

D) 小 括

生体外に於いて脂肪乳剤を健常家兎の各臓器に作用せしめて次の如き結果を得た。

1) 網内系細胞群と実質細胞の併存する実質臓器即ち肝臓、脾臓は著明に、肺臓に於いては軽度乍ら、脂肪乳剤の添加により酸素消費量の亢進をまねいた。
2) 網内系細胞群を併存しない

臓器、例えば心臓、腎臓、骨筋筋等では脂肪乳剤を添加しても酸素消費量の亢進状態は全く認め得なかつた。

II 猫実験例

さきに教室の麻田は組織学的、妹尾、仲田、端野は生化学的に各種動物の脂質処理能力を比較検討した結果、肉食動物の肺臓は、草食あるいは混合動物のそれに較べて非常に強力に脂質の処理に關与しており、且つ又各臓器を通じてみると、脂質処理能力は肉食動物が最も強く、次いで混合動物で、草食動物が最も弱いことを立証したが、組織呼吸の面からも果して斯る事実を認め得るものかどうかを検討すべく、私は健常猫の各臓器の組織呼吸に及ぼす脂肪乳剤の影響を測定すると共に、前記家兎の実験成績と比較検討した。

A) 実験方法

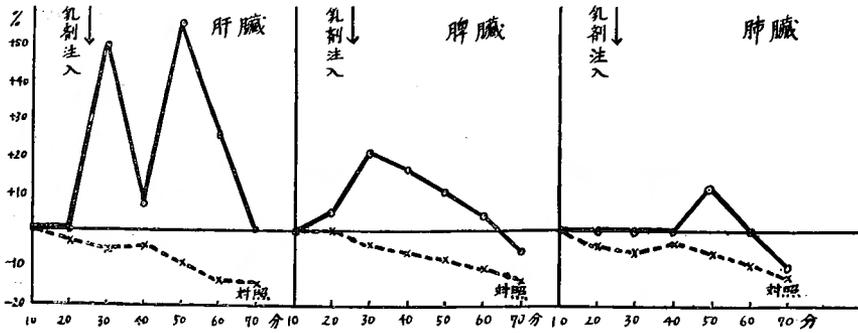
健常な成熟猫を家兎と同様に無麻酔のもとに放血、致死せしめ、その肝臓、脾臓、肺臓、心臓、腎臓及び骨筋筋等の諸臓器の組織呼吸を測定した。この際も基液としては予め0.2%の割合に葡萄糖を添加した食塩磷酸緩衝液を使用した。而して本液中に於ける前記健常猫の組織呼吸測定中、時宜をみて側室から葡萄糖含有肝油乳剤を基液中へ流入せしめて、その際の前記

第6表 0.2%葡萄糖添加食塩磷酸緩衝液中に於ける健常猫の肝、脾、肺、心、筋組織呼吸観察中側室より脂肪乳剤流入(↓)(平均値)

組織名	経過時間(分)							判定
	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	
肝	-15.5	-15.5	-23.3	-16.5	-24.3	-19.4	-15.5	亢進
脾	-19.7	-20.7	-23.7	-22.7	-21.7	-20.7	-19.7	亢進
肺	-12.6	-12.6	-12.6	-12.6	-14.2	-12.6	-11.0	不変
心	-11.1	-9.8	-9.8	-8.0	-8.6	-8.0	-6.8	低下
筋	-5.6	-5.5	-5.3	-5.1	-4.8	-4.2	-3.6	低下

第 4 図

0.2% 葡萄糖添加食塩磷酸緩衝液中に於ける健常猫の組織呼吸測定中、側室から肝油乳剤（葡萄糖含有）を流入した場合の組織呼吸に及ぼす影響（平均値）



各臓器の示す呼吸状態を測定した。

B) 実験成績

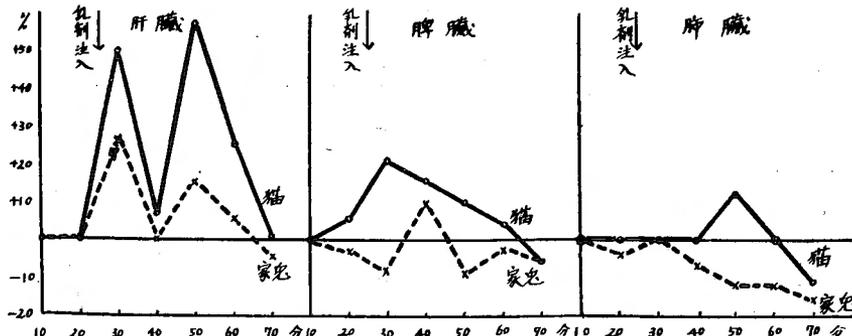
その結果は第6表に示す如くであり、家兎の実験成績と同様、脂肪乳剤を基液中へ流入せしめると肝臓、脾臓では著明な酸素消費量の亢進を示し、呼吸係数は正常値以上に達するが、肺臓に於ては脂肪乳剤の添加によつても呼吸係数の上昇を示さず、正常値を終始維持するにとどまつた。更に心臓、腎臓、骨格筋等では脂肪乳剤の添加にも拘らず対照と同様に、漸次時間の経過と共に呼吸係数の低下を示した。

C) 考 察

以上の成績からも明らかな様に家兎の実験成績と同様に、肝臓、脾臓は対照に較べ脂肪乳剤の添加によつて著明な呼吸機能の亢進を示し、肺臓に於てもなお対照に較べ呼吸機能の亢進を示した。併し更にこの猫に於ける脂肪乳剤流入時の各臓器の示す呼吸状態の推移を百分率で家兎のそれと比較する時は、第5図に示す様

第 5 図

試験別に観た脂肪乳剤添加時の組織呼吸の変動（基液：0.2%葡萄糖添加食塩磷酸緩衝液使用）



に肝臓、脾臓、肺臓等の各臓器は何れも脂肪乳剤の流入によつて猫に於ては家兎よりも遙かに高い呼吸状態を示した。而して斯る組織呼吸測定成績からみても、猫の様な肉食動物の方が、草食動物である家兎に較べると、その脂質処

理能力が遙かに旺盛であることが理解される。

第 4 章 家兎生体静脈内へ脂肪乳剤を注入した際の組織呼吸測定実験

以上の様な生体外実験に於いては肝臓、脾臓、肺臓の如き網内系細胞と実質細胞の併存する臓器に於てのみ脂肪乳剤の添加によつて当該臓器の酸化機能は対照に較べて亢進を示しはしたが、なお脂質の酸化が完全に行われるための諸要素、即ちビタミン、酵素等の補給が充分且つ持続的に行われず、又各臓器、組織が互に協調して代謝過程を最終段階まで運営することもできず、ために各種の中間代謝産物が蓄積する結果、酸化機能の亢進状態を示しても、これは一時的且つ軽度すぎないことはいふ迄もない。

他方又脂質が利用されてゆくためには私の行い得た前記の生体外実験並に教室の麻田、仲田、妹尾、端野等の報告した実験成績からも明らかな様に必ずリポイ

ドの段階を経ねばならないし、斯くしてリポイド化した脂質の完全酸化は更に二段階に行われることは既に先人の業績からも明らかなところである。即ち第1の段階は主として肝臓で脂肪酸からアセト醋酸を生ずる迄の過程であり、

第2の段階は斯くして生じたケトン体は肝外組織それも主として筋肉、腎臓に達し、そこで完全に炭酸ガスと水とに迄酸化される過程である。

従つて前記私の行い得た生体外実験は我々の脂肪乳剤が生体内へ注入され場合でも、その第1段階迄は充分酸化分解されるのであろうという事実を間接的に僅かに立証し得たに過ぎず、更に進んで我々の脂肪乳剤が結局炭酸ガスと水とに迄完全に酸化分解されたことを毫も立証し得たものではないのである。

従つてこの脂質酸化過程の第2の段階も又完全に行われていることを立証するためには、予め生体静脈内へ脂肪乳剤を注入し、一定時間を経過した後、当該試獣を放血、致死せしめ、逐時的に各臓器の示す呼吸状態を測定し、而も腎臓、筋肉に於いてもよく酸化機能の亢進が招来されていることを立証する必要がある。従つて私は斯る目的で次いで生体静脈内脂質乳剤注入実験を試みると共に、特に心筋、腎臓の酸化機能の態度を窺つた。

又同時に Lipotropic substance として近来重要視されるに至つたメチオニンの併用効果、更には教室の塚田のいう脂質代謝に重要な役割を有するものと考えられるリボフラビンの併用効果等をも組織呼吸の面から検討した。

I 肝油乳剤を健康家兎の生体静脈内へ注入した場合

A) 実験方法竝に実験成績

健康家兎の耳静脈内へ15%肝油乳剤を体重1疋当り1.5ccの割合で注入した後、1, 4, 6, 12, 24時間と逐時的に無麻酔のもとに放血、致死せしめ、当該試獣の肝臓、脾臓、心臓、腎臓等の諸臓器の組織呼吸を測定した。

その成績は第7表に示す如くで、肝臓、脾臓、心臓

第 7 表

肝油乳剤を家兎耳静脈内へ注入した際の呼吸係数の逐時的推移 (平均値)

組織名	経過時間					
	正常	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
肝	-8.2	-8.1	-9.2	-9.9	-10.8	-12.4
脾	-20.2	-18.5	-18.9	-19.7	-22.2	-19.0
心	-14.2	-12.5	-13.7	-14.3	-15.0	-16.8
腎	-32.1	-33.9	-35.1	-37.2	-37.5	-38.0

腎臓とも何れも時間の経過と共に漸次呼吸係数の上昇を示し、概ね24時間で最高値を示すに至つた。而して

この際は基液として0.2%葡萄糖加食塩磷酸塩緩衝液を使用したから、前記の如く5%葡萄糖注入による対照実験を行う必要のないことは勿論である。

B) 小括竝に考察

生体静脈内へ注入された脂質は私のさきに行つた生体外実験竝に教室の先人の行つた実験成績からも明らか様に、肝臓、脾臓、肺臓等の網内系細胞群により中性脂質からリポイドに変じた後、大部分の注入脂質が肝臓実質細胞内へ入り、少なくともケトン体の段階迄分解する結果、本実験成績でも肝臓は著明な酸化機能の亢進をまねいたものとする。又注入脂質の原料である肝油中には勿論偶数炭素酸にして、而も炭素原子数12個以上の脂肪酸が含まれており、従つて脂肪乳剤中の斯るものはリポイド化されれば組織細胞内で直接酸化され得るから、前記の生体外実験同様、脾臓に於いても又その酸化機能が亢進することは当然である。然るに前記生体外実験と異り、本実験法を以てする時は脂質の酸化燃焼に必要な諸要素例えばビタミン、酸素等の補給も充分且つ持続的に行われると共に、他方中間代謝産物もその都度処理せられるであろうから、主として肝臓でケトン体迄分解した大部分の注入脂質は、その後も順調にケトン体の形で全身組織、就中筋肉、腎臓に運ばれ、そこで酸化燃焼し、遂には炭酸ガスと水とに迄完全に分解する結果、本実験法を以てする時は心筋、腎臓といえども著明な酸化機能の亢進状態をまねいたものと理解すべきものである。併し乍ら本実験の如く草食動物である家兎を試験とした際には、塚田、仲田等のいう如くその脂質処理能力は極めて弱いから、脂肪乳剤の静脈内注入後24時間目に至つて初めて各種臓器の酸化機能は最高潮に達しており、従つて脂肪乳剤のみを単独で、而も家兎の如き草食動物に毎日連続的に注入する時は注入脂質の体内蓄積を来す可能性も容易に想像されるのである。

従つて私は次いで脂肪乳剤とメチオニンとの併用注入実験を試み、メチオニンの作用効果を組織呼吸の面から更に検討した。

II. 肝油乳剤とメチオニンを併用した場合

1951年 Alanが Lipotropic substance の意義に就いて提唱したが、それ以来今日ではメチオニンに著明な Lipotropic action の存在することが一般に承認せられて来たことはいふ迄もない。さきに教室の塚田は組織学的に、仲田、端野等は生化学的に、塚田は蛋白質代謝の面からメチオニンの作用機序に就いて本脂肪乳剤

を応用して追究した結果、メチオニンには肺臓、肝臓、脾臓等の網内系細胞群の注入脂質処理能力を極めて増大せしめ、中性脂肪を摂取し、それら細胞内でこれを円滑且つ迅速にリポイド化し、ひいては肝実質細胞内で行われるケトン体への酸化分解作用をも迅速且つ円滑ならしめる働きのある事実を明らかにしているが、私も又組織呼吸の面からこのメチオニンの併用効果を再検討した。

A) 実験方法竝に実験成績

健常家兎の耳静脈内へ15%肝油乳剤を体重1疋当り1.5ccの割合に、同時に又1-メチオニンを1疋当り10mgの割合で混合注入した後、当該家兎を一定時間を経て、逐時的に放血、致死せしめて、前記諸臓器の組織呼吸を測定した。同時に対照としては1-メチオニン(10mg pro kg)のみを静脈内へ注入した際の家兎の各臓器の示す組織呼吸測定成績を以てし、この両者を比較検討した。

斯くして得た第8表に示す実験成績を第9表に示す対照成績と比較すると、脂肪乳剤と共にメチオニンを

第 8 表

肝油乳剤竝にメチオニン併用時に於ける呼吸係数の逐時的推移 (平均値)

経過時間	正常	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
組織名						
肝	-8.2	-10.5	-14.1	-14.7	-15.1	-14.3
脾	-20.2	-20.7	-22.1	-23.1	-23.3	-22.7
心	-14.2	-13.1	-14.5	-16.5	-18.9	-17.1
腎	-32.1	-36.9	-37.5	-38.3	-40.2	-39.7

第 9 表

メチオニンを家兎静脈内へ注入した際の呼吸係数の逐時的推移 (平均値)

経過時間	正常	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
組織名						
肝	-8.2	-10.6	-10.4	-10.1	-9.8	-9.1
脾	-20.2	-22.5	-21.7	-21.6	-18.3	-17.5
心	-14.2	-16.5	-14.2	-13.9	-12.3	-12.1
腎	-32.1	-34.2	-33.8	-32.6	-31.4	-32.1

併用した際には肝臓、脾臓、心臓、腎臓等の各臓器は何れも注射後4時間目頃から時間の経過と共に著明な呼吸係数の増加をまねき、12時間目で最高値を示した後再び低下し始めることが判明した。

B) 小括竝に考察

この成績を肝油乳剤単独注入時のそれと比較する時は肝臓、脾臓のみならず心筋、腎臓に於ても又その酸化機能の亢進状態は遙かに速かに(注入後12時間)最高潮に達している。又更に対照として行つたメチオニンそれ自体のみの注入実験に於て既にその示す呼吸係数が正常値又はそれ以下に低下した時期に於て、脂肪乳剤、メチオニン併用注入群と脂肪乳剤単独注入群との夫々の示す呼吸係数を比較すると、遙かに前者に於て高い値を示しており、これら一連の事実は前記麻田、仲田、端野、塚田等の実験成績をよく裏付けるものであろう。

Ⅲ. 肝油乳剤とリボフラビンを併用した場合

従来から Flavoprotein 酵素はアミノ酸、糖の酸化のみならず脂肪酸の酸化にも必要欠くべからざるものと考えられており、而もビタミン B₂ 欠乏時には生体内諸組織の Flavoprotein 酵素作用の低下するという事実、更に又脂質投与時にみられるビタミン B₂ の消費量の増大するという事実からも脂肪酸の酸化過程に於てリボフラビンの必要性が予想されるところである。

然るに事実教室の塚田は蛋白代謝の面から本肝油乳剤の生体静脈内注入に当つては、リボフラビンの併用が必要欠くべからざる条件であることを立証するに至つた。そこで私も又本肝油乳剤とリボフラミンの併用実験を試みた。

A) 実験方法竝に実験成績

健常家兎の耳静脈内へ15%肝油乳剤を1疋当り1.5ccの割合に、同時に又ビタミン B₂ 磷酸エステルを1疋当り5mgの割合で混合注入した後、一定時間を経て、当該家兎を放血、致死せしめ、逐時的に前記諸臓器の組織呼吸を測定した。而して同時に対照としてビタミン B₂ 磷酸エステル(5mg pro kg)のみを静脈内へ注入した際に於ける家兎の前記各臓器の組織呼吸を測定し、この両者を比較検討した。

斯くして得た第10表に示す実験成績を第11表に示す対照実験と比較すると、肝臓、脾臓、心臓、腎臓等何れの臓器に於ても6時間を境として脂肪乳剤とリボフラビンを併用した時は呼吸係数の上昇をまねき、而してその酸化機能亢進状態は12時間にして最高潮に達し以後漸次低下した。而して呼吸状態が最高に達する迄に要する時間はメチオニン併用時同様12時間ではあるが、呼吸係数の上昇程度は脂肪乳剤単独注入時と左程差異を認め得なかつた。

第 10 表

肝油乳剤にリボフラビン併用時に於ける呼吸係数の逐時的推移 (平均値)

経過時間	正常	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
組織名						
肝	-8.2	-8.2	-9.6	-10.7	-10.4	-11.6
脾	-20.2	-18.2	-19.6	-20.3	-21.4	-22.3
心	-14.2	-14.2	-17.3	-19.2	-18.5	-18.7
腎	-32.1	-34.3	-36.5	-38.8	-37.6	-37.2

第 11 表

リボフラビンを家兔耳静脈内へ注入した際の呼吸係数の逐時的推移 (平均値)

経過時間	正常	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
組織名						
肝	-8.2	-8.8	-9.3	-9.8	-9.6	-10.2
脾	-20.2	-22.8	-23.4	-20.1	-21.3	-18.8
心	-14.2	-18.4	-16.3	-14.1	-14.4	-14.5
腎	-32.1	-36.1	-34.3	-32.5	-33.2	-34.9

B) 小括弧に考察

周知の如く最近に至り Krebs のクエン酸回路が盛んに究明せられるに及び、この回路が糖、アミノ酸の酸化にも関与する経路であると共に、脂肪酸の酸化に際しても又助酵素Aの作用を介して、この回路に入ることが明らかにされるに至つた。即ち脂質代謝の主干道である β -Oxydation による酸化過程の結果生ずる活性二炭素化合物とオキサロ酢酸とから、枸橼酸を生じトリカルボン酸回路に入つて酸化されることが明らかとなつて来た。而も最近に至り Green 等はこの脂質の酸化過程に於て Flavin adenine dinucleotide が重要な酵素的役割を果たしている事実を指摘するに至つたし、又教室の端野の研究からもリボフラビンが脂質代謝上占める位置は寧ろその代謝過程の後半に属しており、従つて脂質代謝の前半の過程が円滑化されざる限り、即ちメチオニン等の併用を行わない限り、リボフラビンの併用を仮令行つてもその代謝過程に多少の改善はみられても、本実験成績の示す様に全面的には改善されず、家兔の如き中性脂肪のリポイド化作用の弱い動物を脂肪乳剤注入実験の対象とする時は、リボフラビンの併用のみではなお不充分で、メチオニン、リボフラビンの同時併用が脂肪乳剤の生体静脈内注入実験にあつては必要と思われる。従つて私は次いでこの両者併用実験を試み、この間の事情を検討した。

IV. 肝油乳剤, メチオニン, リボフラビン及びビタミン B₁₂ を併用注入した場合

A) 実験方法に於ての実験成績

健康家兔の耳静脈内へ15%肝油乳剤を体重1疋当り1.5ccの割合に、同時に1-メチオニンを1疋当り10mg ビタミンB₂ 磷酸エステルを1疋当り5mg 並にビタミン B₁₂ を1疋当り3,8 γ の割合に混合注入した後、一定時間を経て、当該家兔を放血、致死せしめ、逐時的に前記各臓器の組織呼吸を測定した。又対照としてはメチオニン、ビタミン B₂ 磷酸エステル、ビタミン B₁₂ を夫々前記の割合で混合注入した家兔のそれを以てした。

而して第12表に示す実験成績を第13表に示す対照成績と比較すると、肝油乳剤、メチオニン、リボフラビ

第 12 表

肝油乳剤, メチオニン, リボフラビン及びビタミン B₁₂ 併用時に於ける呼吸係数の逐時的推移 (平均値)

経過時間	正常	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
組織名						
肝	-8.2	-11.8	-13.8	-15.6	-17.1	-16.5
脾	-20.2	-21.5	-23.1	-23.9	-25.1	-24.6
心	-14.2	-13.7	-16.3	-17.1	-19.1	-18.8
腎	-32.1	-38.2	-38.9	-38.1	-43.5	-41.1

第 13 表

メチオニン, リボフラビン及びビタミン B₁₂ 併用時に於ける呼吸係数の逐時的推移 (平均値)

経過時間	正常	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
組織名						
肝	-8.2	-19.4	-17.5	-15.3	-15.1	-14.0
脾	-20.2	-22.7	-22.5	-23.0	-22.8	-19.6
心	-14.2	-19.0	-16.3	-11.4	-12.0	-13.3
腎	-32.1	-35.5	-33.1	-31.2	-31.6	-31.7

ン及びビタミン B₁₂ 併用注入時にはその各臓器の示す呼吸係数は注入後12時間目に最高値に達し、24時間後には既に低下の傾向を示した。而して特に心筋、腎臓の示す呼吸係数は前記如何なる条件下に於ける静脈内注入実験よりも遙かに高い値を示したのである。

B) 小括弧に考察

以上の実験成績からみても明らかな様に、而も私が予想した如く、メチオニン、ビタミン B₁₂ の併用により静脈内へ注入された中性脂肪の肝臓、脾臓、肺臓等の網内系細胞群によるリポイド化作用を著しく円滑化

し且つ促進せしめると共に、前記脂質代謝過程の後半に重要な酵素学的意義を有するリポフラビンを併用して初めて、注入脂質の体内代謝過程はその全経過に亘つて円滑に且つ迅速に運営せられ、中性脂肪からリポイド、ケトン体を経て結局炭酸ガスと水に迄完全に、而も順調に酸化分解せられることが明らかにされ得たものと考える。

而して家兎の様な脂質処理能力の弱い動物に対してすらメチオニン、リポフラビンを脂肪乳剤の静脈内注入に当つて併用さえすれば、教室の塚田の如く脂肪乳剤の非経口的栄養補給という我々の所期の目的も十分に達成せられることが斯る組織呼吸測定成績からも判明するに至つたのである。

V. 肝油乳剤と胡麻油乳剤の比較

我々が斯る肝油乳剤を人体静脈内へ注入する時は屢々発熱、嘔気、腰痛等の副作用を招来する事実を知り更に之が究明に努力した結果、その原因が本乳剤の原料として使用した肝油中の炭素原子数10以下の低級脂肪酸にもとづく溶血現象に基因することを知つた。そこで我々は新たに低級脂肪酸を含有しない胡麻油を原料とした胡麻油乳剤の作製を試みて、これを人体静脈内に注入する時は、前記副作用を殆ど除去し得られる事実を知つた。そこで私は胡麻油乳剤と前記肝油乳剤の体内利用率の優劣を組織呼吸の面から比較検討したのである。

従つて本実験に際しては前記肝油乳剤注入実験成績と比較対照する必要上、胡麻油乳剤もその15%乳剤を使用し、而もこれを体重1疋当り1.5ccの割合に、同時に又1-メチオニン1疋当り10mg、ビタミンB₂ 磷酸エステル1疋当り5mg、ビタミンB₁₂ 1疋当り3.7γ

第 14 表

肝油乳剤、メチオニン、リポフラビン及びビタミンB₁₂ を注射せる家兎組織呼吸 (A) の、メチオニン、リポフラビン及びビタミンB₁₂ を注射せる家兎組織呼吸 (B) に対する増加率 (%)

組織名	12時間			24時間		
	A	B	AのBに対する増加率	A	B	AのBに対する増加率
肝	-17.1	-15.1	+13%	-16.5	-14.0	+18%
脾	-25.1	-22.8	+10%	-24.6	-19.6	+26%
心	-19.1	-12.0	+55%	-18.8	-13.3	+41%
腎	-43.5	-31.6	+38%	-41.1	-31.7	+30%

の割合で混合し家兎静脈内へ注入した後一定時間を経て、当該家兎を放血、致死せしめ、逐時的に各臓器の示す組織呼吸を測定した。

然るに第15表に示す如く、各臓器の示す呼吸状態は全く肝油乳剤の場合と同様であり、利用効果の点では肝油乳剤と胡麻油乳剤の間には本実験方法を以てしては、左程の差異を認め得なかつた。

第 15 表

組織名	注入後経過時間					
	正常	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
肝	-8.2	-13.3	-14.6	-15.8	-16.1	-15.9
脾	-20.2	-21.8	-24.7	-27.2	-26.8	-26.7
心	-14.2	-14.9	-16.2	-16.9	-18.7	-18.5
腎	-32.1	-38.5	-39.0	-39.3	-41.3	-41.0

第 5 章 総括竝に考按

中性脂肪が網内系細胞内に於て脂肪酸乃至リポイドへと変化されることは、既に Derman, Leites 等の述べたところであるが、その後我々の教室で安全に静脈内へも注入し得る脂肪乳剤が作製されるに及び、教室の塚田は組織学的に、仲田、妹尾、端野等は生化学的にこの脂肪乳剤が静脈内へ注入された際、如何なる代謝過程を経て、注入脂質が利用されてゆくものかという点を追究したが、これ等の実験成績によれば注入脂質は肺胞食細胞、肝臓の星細胞、脾臓の網状織細胞、遊離 Splenocytin 及び静脈洞内皮細胞等の網内系細胞群により速やかに血中から摂取され、それら細胞内で中性脂肪からリポイド体へと変じた後、注入脂質の大部分は肝実質細胞内へ入り、漸次形態学的には非被見的となり、遂にはケトン体迄酸化分解し得ることを明らかにしているが、私の行つた生体外実験成績からも前記の如くよくこの間の事情を裏付け得たものと考える。而して斯る段階に至る迄の酸化機転が行われている事は本実験法をたとえ行わなくとも前記教室先人の業績のみからも既に明らかであつて、本実験を敢て私が行つた所以は静脈内へ注入された脂肪乳剤が前記の如き体内代謝過程を経てケトン体に至つた後も、更に順調にトリカルボン酸回路に入つて、炭酸ガスと水に迄完全に酸化分解されるかどうかという点の究明にあつたのである。而もこの脂質の正常中間代謝産物で

あるケトン体はその後主として筋肉、腎臓に運ばれ、そこで完全酸化を受けるものとされているから、私は試獣の生体静脈内へ脂肪乳剤を注入した際、果して生体外実験では酸化機能の亢進を全く示さなかつた筋肉腎臓に於てもその酸化機能が著しい亢進状態を惹起するか否かを詳細に検討したわけである。而して本脂肪乳剤といえども、これを静脈内へ注入する時は心筋、腎臓等の酸化機能の著しく亢進する事実を立証し得たのであつて、斯くてこそ教室の塚田のいう如く、著明な蛋白節約作用を示すと共に、我々の所期の目的である非経口的栄養補給という役割を充分果たし得ることを知り得たのである。

而もこの際試獣として脂質処理能力の弱い家兎を使用するに当つてはメチオニン、リボフラビン等の併用が必要欠くべからざる条件であることも同時に立証し得たのである。

併し乍ら本実験法のみを以てしては肝油乳剤と胡麻油乳剤との利用率の優劣の差は明らかにし得なかつた。

第6章 結 論

我々の教室で作製した脂肪乳剤の家兎、あるいは猫の諸臓器の組織呼吸に及ぼす影響竝に2~3の薬物の併用効果を生体内及び生体外の両実験によつて検討し、我々の脂肪乳剤を直接静脈内へ注入して脂質の非経口的栄養補給を果たそうとする我々の目的が、果して意義あるものかどうかという点を追究した結果、次の結論に到達した。

(1)我々の脂肪乳剤によつて、生体外実験に於てもよく肝臓、脾臓、肺臓等の諸組織の酸化機能は亢進する併し斯る酸化機能の亢進状態は一時的に過ぎない。

(2)生体外実験に於ては、心筋、腎臓の酸化機能は我々の脂肪乳剤によつて毫も亢進しない。

(3)然るに予め脂肪乳剤を生体静脈内へ注入しておく、肝臓、脾臓等のみならず心筋、腎臓といえども著明な酸化機能の亢進を示した。

(4)従つて我々の脂肪乳剤を静脈内へ注入しても、注入脂質は順調にリポイド、ケトン体を経て、トリカルボン酸回路に入り、完全に炭酸ガスと水に迄酸化分解するものと思われる。

(5)メチオニン、リボフラビンの併用は更にかゝる脂質の体内代謝過程を円滑、且つ迅速ならしめる。而してメチオニンの作用は脂質の体内代謝過程の前段階に

於て、またリボフラビンのそれは後段階に於て意義を有するものと思われる。

(6)胡麻油乳剤と肝油乳剤との体内利用率を本実験法によつて比較観察したが、本実験法のみによつてはその優劣を決定し得なかつた。

(7)本実験成績からみても、猫は家兎よりも遙かに強大な脂質処理能力を有するものと思われる。

(8)以上の動物実験成績から、非経口的栄養補給の目的で我々の脂肪乳剤を人体の静脈内へ注入することは価値あるものと思ふ。

なお本研究には文部省試験科学研究費の援助を受けた、記して感謝の意を表する。また本研究に當つて終始教示を得た日笠頼則講師に謝意を捧げる。

主 要 文 献

- 1) 麻田：日外寶，**21**, 1, 1952.
- 2) 朴：朝鮮医誌 **23**, 83, 1933.
- 3) Cantarow, Trumper: Lipid Metabolism, Clinical Biochemistry, 134, 1949.
- 4) Dermann, Leites: Virchows Arch., **268**, 440, 1928.
- 5) 江崎：日内分泌会誌，**11**, 518, 1936.
- 6) 福喜多：京府大飯塚内科。
- 7) 藤田：検圧法とその応用，岩波書店，1933.
- 8) Frazer: J. Physiol., **94**, 24, 1930.
- 9) 端野：未発表。
- 10) 日笠：日外寶 **21**, 1, 1952.
- 11) 同上：日外会誌，**52**, 298, 1951.
- 12) 同上：臨牀外科，**7**, 267, 1952.
- 13) 同上：臨牀，**5**, 223, 1952.
- 14) 井上：臨牀の進歩，**1**, 154, 1949.
- 15) 岩鶴：日新医学，**120**, 3, 1930.
- 16) 近藤：京都医誌，**36**, 715, 1939.
- 17) 小兒：日生誌，**11**, 9, 11, 12, 1949.
- 18) Krebs: wiss. Biol., **2**, 1048, 1928.
- 19) Krebs: Harvey Lect., **44**, 165, 1948, 1949.
- 20) 榎本：麻酔，**3**, 2, 1954.
- 21) Mann et al.: J. Lab. & Clin. Med., **33**, 150, 1948.
- 22) 松本：臨牀医報，**15**, 7, 1943.
- 23) Meng, Freemann: J. Lab. & Clin. Med., **33**, 68, 1948.
- 24) Meyerhof: Arch. f. ges. Phys., **185**, 11, 1920, **188**, 114, 1921.
- 25) 宮川：綜合医学，**8**, 459, 1951.
- 26) 森：東京医会誌，**38**, 15, 1924.
- 27) 仲川：日外寶，**23**, 5, 1954.
- 28) 中村：福岡医誌，**20**, 647, 1927.
- 29) 小野：岡山医誌，**46**, 19, 00, 1934.
- 30) 大関：結核，**18**, 1102, 1940.
- 31) Potter: Physiol. Rev., **30**, 487, 1950.
- 32) Rona u. Lasnitzki: B. Z., **52**, 504, 1924.
- 33) Sakai Biochem. Z., **62**, 387, 1914.
- 34) Saxl, Donath:

Wien Arch. inn. Med. **13**, 7, 1627. 35) Shafiroff et al: Surg. Gyn. & Obst., **89** 398, 1949. 36) 関口: 兎の飼ひ方. 37) 妹尾: 未発表. 38) 高泉: 北越医誌, **42**, 317, 1927. 39) 陳: 未発表. 40) 塚田: 日外資, **23**, 3, 1954. 41) 津田: 岡山医誌 **43**, 1, 1931. 42) 田原: 大阪医誌, **29**, 10, 1930. 43) 内野: 医学研究, **10**, 1829, 1936. 44) 上田: 大阪医誌, **3**, 4, 7, 1939. 45) Unbreit: Manome-

tric Tech., & Tissue Metab., 1949. 46) 宇野: 京都医誌, **18**, 193, 1921. 47) Warburg, Otto: B. Z., **52**, 51, 1924. 48) 山川: 実験医報, **14**, 523, 1928. 49) 安田: 日生化会報, **17**, 1, 1942. 50) 安田: 日新医学, **32**, 1501, 1943. 51) 吉田: 綜合臨床, **3**, 1, 1954. 52) 財津: 日外資, **23**, 2, 1954.

動脈硬化性腹部大動脈瘤の外的治療法

Kirklin J. W, Waugh. J. M, Grindlay. J. H, Oppenshaw. C. R, Allen. E. V.

A. M. A. Archives of Surgery, **67**, 632, 1953.

腹部動脈硬化性大動脈瘤の手術々式は大別して3つの方法がある。

Polyvinylsponge, 大腿広筋膜, Cellophane 等の物質による動脈瘤壁の補強法は、疼痛の軽減に向つては効果があるが、根治の点では意味が少い。

血栓及び大動脈内膜除去術は、症状の軽減に対しては前者より優るけれども血管内膜、中層を除去するので、動脈瘤の再発する可能性があり、動脈瘤壁を周囲より剝離する技術が困難であつて、同じ程度の困難さで根治の可能な動脈瘤切除、同種保存血管片による吻合術が最も優れた手術々式であり効果も良好で再発がなく、術後血栓形成、破裂等の危険もなかつた。

動脈瘤切除、同種保存大動脈片による吻合術の要点は、動脈瘤を露出した後、空静脈、総腸骨静脈、輸尿管等を損傷せずに剝離すること、下腸間膜動脈は全例に結紮切断して差支えないことであり、而る後血管鉗子をかけるわけであるが1時間45分血行を絶つても障碍のなかつた点である。切除後保存動脈片を吻合した後、その血管内に Heparin を充満してから鉗子を除去する。劇的の効果があり、現在までの5例の観察では100%の効果である。

いずれの術式にせよ、両側性腰部交感神経切除術を併用した方が術後血栓形成による閉塞等の後障碍が少くてよい。

要するに動脈瘤に対し、生命延長の点から最も優れ、かつ将来益々発展する手術々式は動脈瘤切除後、保存同種大動脈による吻合術であり、今後多数の本法による手術例の効果判定によつて、最後の評価を下さねばならぬ。

(宅間 皓抄訳)