

日本外科寶函 第21卷 復刊記念号

ARCHIV FÜR JAPANISCHE CHIRURGIE

XXI BAND, I HEFT, I, NOV. 1952

原 著

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 (青柳安誠教授指導)

講師 日笠頼則 助手 麻田 栄 大学院学生 財津 晃
大学院学生 塚田 朗 大学院学生 仲田清尚

Studies on the Intravenous Administration
of Fat Emulsion

by

Yorinori HIKASA, Sakae ASADA, Akira ZAITSU,
Akira TSUKADA und Kiyotaka NAKADA.

from the 2nd Surgical Clinic, Kyoto University Hospital
(Director: Prof. Dr. Y. AOYAGI)

(1) We have endeavored in the manufacture of fat emulsion comprising of fat globules less than 2μ which can withstand the intravenous administration and as the result hereinafter, we have succeeded in the manufacturing of emulsion containing 15-20% of fat.

(2) The administered fat was changed into lipid by the alveolarphagocytes, Kupffer's stellate cells and reticuloendothelial cells of spleen. Moreover, such action was expedited by the methionin or the simultaneous use of methionin and Vitamine B₁₂.

(3) The changing action of fat into lipid by alveolarphagocytes was manifest in the carnivorous animals, and the speed of being altered into lipid was quicker comparing with that of Kupffer's stellate cells and reticuloendothelial cells of spleen.

(4) From such above stated transfer actions, the injected fat after changing into lipid, entered into parenchyma cells of liver and the tissue cells of the entire body, and was made use of. However, the state like the fatty liver was not recognized.

(5) From the point of electrophoretic analysis of serum-protein at the time of injection of this emulsion, it can be thought that the fat injected, gradually changed to the fatty substance in the blood physiologically available in the body.

(6) Even viewed from the point of equilibration of nitrogen, this emulsion is fully utilized and it can be thought that it will bring the economy on the consumption of proteins.

From the above result of experiment, we assert that our emulsion can be fully utilized even if it is intravenously administered, and it can also be utilized fully from the sense of nutrition, and in the aspect of fat metabolism, we think that we have clearly established that the lung especially, is playing an important roll herefor. Moreover, in future, we are to continue the study for exploitation of this emulsion, based on the result of this experiment, in the direction of clinical application.

I 緒 言

非経口的栄養補給（避腸栄養）剤としての水分、含水炭素、アミノ酸、ビタミン、その他塩類に關しては現在或る程度迄の研究がなされているが、主なカロリー源である脂肪のそれに関する研究は甚だ少ない。

脂肪の静脈内栄養補給剤としてはさきに Mendel 及び Koehne⁽¹⁾による製剤があり、一方我が国に於ても東北大学故山川章太郎教授⁽²⁾の Yanol がある。また名古屋大学故斎藤真教授⁽³⁾は栄養補給の問題を離れて Lipjodol の乳劑 Lómbre を作製して血管撮影に成功された。更に極く最近では伝染病研究所高川米次博士⁽⁴⁾により Neo. F. C. K., 或は F. C. G. と称する、また生研製業により F. M. C. なる何れも用に臨んで蒸溜水に溶解せしめて静脈内注入の可能な粉末肝油コロイドが作製され、既に発売されるに至つた。次いで昭和26年度日本生理学会席上、北海道大学篠島高教授⁽⁵⁾も静脈内注入にも耐え得る脂肪乳劑の作製に成功したと報告し、この方面の研究も漸次盛んになりつつある現状である。

この問題に關して我々の研究を始めた頃は、恰も第2次世界大戦中であつて、外国文献の輸入は全く吐絶して暗黒模索の感があつたが、終戦後外国文献の輸入によつて、我々と時を同じくして米國でも Holt⁽⁷⁾, Myers⁽⁸⁾, Clark⁽⁹⁾, Dunham⁽¹⁰⁾, Meng⁽¹¹⁾, McKibbin⁽¹²⁾, Shafiroff⁽¹³⁾, Murray⁽¹⁴⁾ 等が相次いでこの方面の研究を行い、栄養学的に非常な効果を上げ、また外科領域に於ても Moore⁽¹⁵⁾は乳化脂肪の大量を手術時に使用して非常な効果のあることを報告していることを知つた。

II 本研究の端緒

恩師青柳安誠教授は故斎藤教授の Lómbre に着目し、必ず脂肪の静脈内栄養補給も可能であることを確信され、まず大学院特別研究生梶村治学士に本研究を命じた。併し当時は戦時中のことで、原料その他の点に於て実験も思うに任せず、次いで福岡商學士、ついで著者等が本研究に従事するに至つたのである。ところが幸ひなことに京都大学理学部化学科物理化学教室堀山亮教授の心からの御理解と御指導のもとに、また物理化学教室員諸氏の御援助を得て、後述の様な脂肪乳劑作製用高压装置を自らの手で設計、製作し、之

れによつて静脈内注入に耐え得る脂肪乳劑を昭和21年度に作製することに成功し、第50回日本外科学会總會席上⁽¹⁶⁾でその一端を初めて発表することが出来た。そして爾來本乳劑の利用効果に就て討究中⁽¹⁷⁾のものである。即ちここに我々の今日迄の研究過程を総括的に記述して敢て大方の参考に供する所以である。

III 脂肪乳劑作製に関する研究

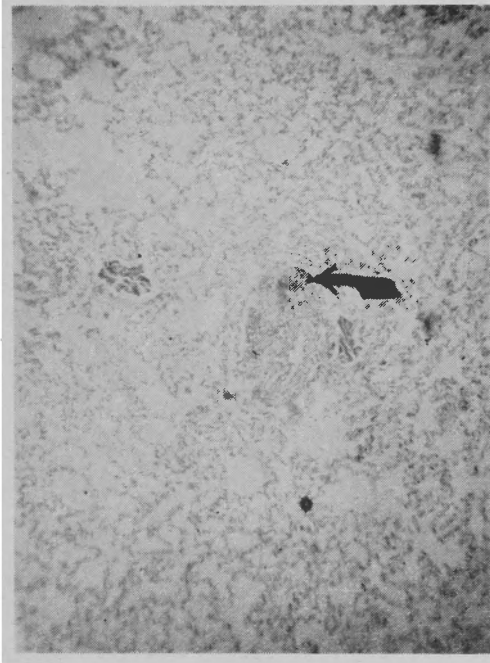
(A) 使用材料

まず問題となるのは保護膠質（安定剤或は乳化剤）である。従來使用されたもの内で蛋白質、アルカリアルブミンナート、胆汁酸塩、石鹼等は何れも保護膠質自体にすでに個有の毒性があるからその使用は不可能である。その他にはアラビヤゴム、ゼラチン、大豆または卵黄レチニン、Glycerol の Mono-または Di-esters、長鎖を有する Hydrocarbon alcohol の Phosphatesters 等が挙げられ、Shafiroff-派は Knox-20 なる静脈内注入用ゼラチンと Protein hydrolysates を添加して良くその目的を達し、Koehne 及び Mendel、山川教授、McKibbin、その他は何れも卵黄または大豆レチニンを、Meng はレチニンの他に Span20 及び Sodium cholate を、また Mann、Dunham 及び Brunschwig は Polyglycerolester である Demal 14 を使用している。

一方粉末肝油コロイドは保護膠質を用いてコロイド化すると脂肪の栄養学的効果を充分發揮せしめ得ないのではないかとの推測のもとに、保護膠質は使用せずに脂肪をコロイドとして精製葡萄糖に均質平等に分散せしめた。併し我々の実験結果でも保護膠質の添加が脂肪の栄養学的性能を阻害するという危惧は全く不必要で、寧ろレチニンを保護膠質として使用すれば Lipotropic factor としての意義もあることが判明した。そこで我々も保護膠質としてレチニンの使用を考え、まず市販の大豆レチニンをそのまま使用して、その乳劑を家兎静脈内へ注入してみると第1図に示す様に肺臓、肝臓に異物巨態細胞の出現、または Granulom の形成をみるとともに、その保護膠質としての作用も非常に弱く、期待に副い得ないことがわかつた。ために我々は市販レチニンの組成に疑問を懐き、これを吟味したが、仮令 chemical pure とされているものでも純粋レチニン含有量は各社製とも10~20%内外であることを知つた。恐らくこれはレチニンの性質として熱、日光等でも容易に酸化され易い結

第 1 図

肺臓にあらはれた異物巨態細胞像



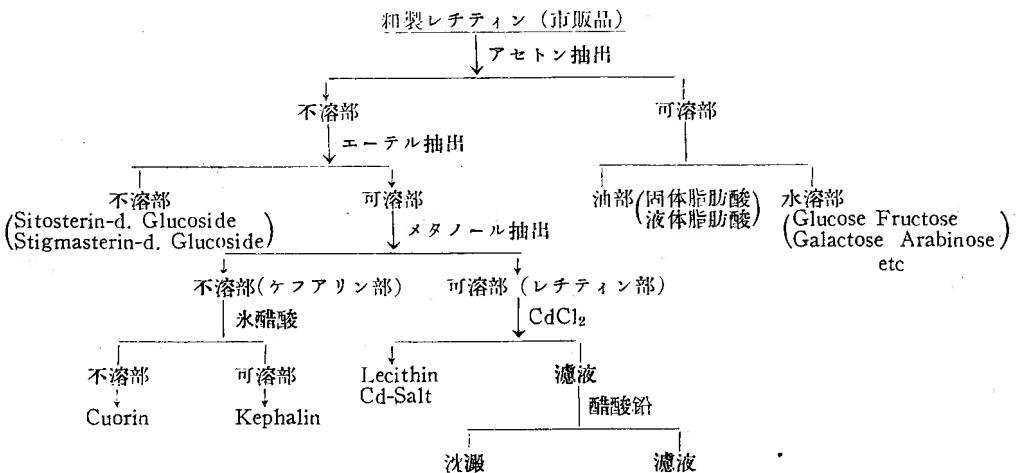
果と考えられる。従つて我々は第1表に示す方法⁽⁴⁹⁾で市販レチティンを再精製して使用した。

次いで精製レチティンを種々の濃度に含有した乳剤を作製し、家兎の静脈内へ注入して吟味したが、3%以上のレチティン溶液では仮令精製レチティンを使用しても不純なものを使用した場合と同様に小數例ではあるが、肺臓、肝臓に異物巨態細胞或は Granulom の発生を認めた。併し1%内外のものでは注入量の如何に拘らず全く斯る副作用は認め得なかつた。

この点に就て Geyer は精製レチティンであれば2~3%内外添加しても Granulom の形成を認めなかつたと報告しているが、Geyer は試獣として犬を使用しているに反し、我々は脂肪処理能力の弱い家兎を用いたので斯る差異を生じたものと理解し度い。以上の結果から我々の乳剤中へは1%以下の精製レチティンを添加するに止めている。ところが斯る低濃度の保護膠質の添加では脂肪乳剤の安定性は猶不充分であるので、更に工夫を要する必要にせまられた。

糖の燃焼が減少して脂肪にエネルギー供給を仰がざるを得ない時には、アセト醋酸が脂肪の不完全酸化によつて発生するがこの際糖質とインスリンを投与すべ

第 1 表 レチティン精製法の大略

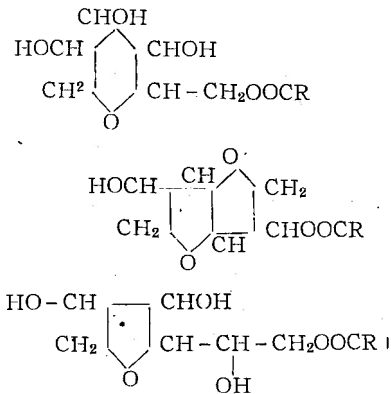


ば、糖の燃焼が行われてアセト醋酸の発生を抑制してケトージスは消失するという事実がある。斯る点からも脂肪乳剤に糖を添加することは有意義であるとともに膠滲圧の点からも有利と考え、脂肪乳剤に種々の割合で糖を添加して吟味した。すると糖の添加量大なる程乳剤の安定性も著しく増大する事実を知つた。即ち

30%程度の割合で糖を添加したものは安定性が非常に高まるが、恐らくこれは糖の添加が熱、日光等で容易に酸化されるレチティンに対して還元的に作用するものと考えられる。併し斯る高濃度の糖添加は静脈内注入にあつて、却つて副作用を呈するから現在では1%程度に葡萄糖を添加し、多少とも乳剤の安定性を高

めるとともに膠滲圧の点にも考慮を払っているのである。

また更に我々は Sorbitol 誘導体の安定性増強作用に着目し、油性の Sorbitan monolaurate, Sorbitan monooleate に就て研究した結果、本剤を保護膠質として併用する時は遠心法、煮沸法による乳剤の安定性検査でも極めて優秀であり、且つ静脈内注入に際しても何等みるべき副作用を認めなかつた。ところが最近



米國に於ても静脈内注入用脂肪乳剤に同様 Sorbitan monolaurate を Span 20 と称し使用していることを知つた。また Sorbitan monolaurate の Polyethylene derivate である Polyoxyalkylen sorbitan monolaurate を Tween 20 と称して、同じ目的に使用している様であるが、この使用に際しては血管拡張作用に基づく血圧下降、等麻疹、尿意、便意、嘔気等の副作用を伴うから本剤の投与前には Epinephrine 或は Benadryl を予め注射して使用することが必要であると報告している。

高沢⁽⁹⁾は硫化砒素に枸橼酸加里を入れるとその凝析能が甚大となることを報告している。これは負電荷を有する枸橼酸イオンが吸着力強く、そのために負膠質たる硫化砒素の負電荷を更に高めて膠質液を安定ならしめるものと考えられるもので、この様に一般に膠質と同種の電荷のイオンは凝析を妨げる作用があるが、枸橼酸曹達も苛里同様膠質物ではないが、枸橼酸イオンが膠質粒子に吸着され易く、その安定度を増す事実から、我々は輸血時に於けると同様に 0.4% の割合に枸橼酸曹達を添加して吟味するとその安定性の増すことが見出された。かくして我々の脂肪乳剤では上述の物質を適当に組合せることにより充分その目的を達し得るに至つた。

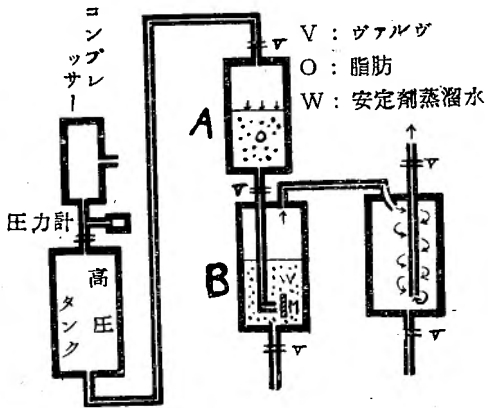
静脈内注入脂肪体として使用されたものにはオリブ油、胡麻油等があり、最近米國では主として椰子油が使用され、その他バター脂も使用されている。一方我が國では肝油が使用され、Yanol もまた肝油とバター脂を原料としたものである。我々の乳剤もまた肝油を原料とした。即ち肝油中には Heyerdahl, Bull, Elmer, And're 等の研究によればパルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸等の飽和脂肪酸の他ゾーマリン酸、ゼコレン酸、ガドリン酸、テラピン酸、オレイン酸、エルシン酸等が含有されており、また Burr⁽¹⁰⁾等は不可欠アミノ酸と同様に脂肪酸中リノール酸、リノレン酸、アラヒドン酸等の高度の不飽和脂肪酸は栄養学上絶対必要であることを立証したが肝油中には前記脂肪酸の他に斯るリノール酸、アラヒドン酸も含有され、更に Vitamin A 及び D を含有しているのである。この意味から我々は肝油を原料としたわけである。

(B) 乳剤作製装置に就て

Wood, Loomis, Bondy, Söllner⁽¹¹⁾等によつて超音波による乳濁系の生成が証明されている点にかんがみ、我々も最初本法を応用してみたが、条件を最良にしてもなお静脈内注入に耐え得る脂肪乳剤の作製は不可能であつた。

一体脂肪を静脈内へ注入して脂肪栓塞を起させないためには脂肪球の大きさが赤血球以下であればよい。即ち血中または胸管淋巴液中の脂肪球は 1~2 μ の大きさで細かく乳化されて存在するから 2 μ 以下の大きさの乳化脂肪を静脈内へ注入することが理想である。従つて我々は直径 2 μ 以下の脂肪球からなる乳剤の作製に努力したのである。従来バター、化粧クリーム等の作製にあつては所謂 Colloidmill が使用されているが、斯る Homogenizer としてはプロペラを廻転して攪拌するもの、圧力を加え、或は遠心力を応用して液を細隙から押し出すもの等種々の型式のものがあつた。殊に Hatschek, Sibree⁽¹²⁾は高压装置を使用し、脂肪の微粒子作製に成功している点から、我々は前記山内亮教授御指導のもとに、西京大学木下秀男助教授の御援助を得て、第 2 図に示す様な装置をまず設計して自ら旋盤の前に立ち製作した。即ちコンプレッサーで 200 乃至 500 気圧に迄圧縮した空気を容器 A に入れた脂肪に作用させ、予め蒸溜水と保護膠質の混合液を入れた容器 B 中の金属板 M に向い、直径 0.2~1.0mm

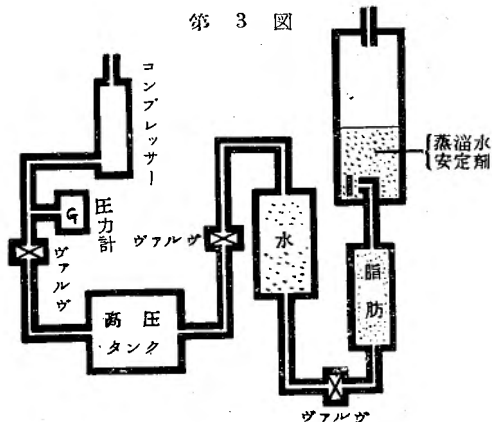
第 2 図



の小孔から脂肪を噴出させて脂肪球の細分を試みた。併し斯る方法では著明な泡沫現象を招ねき、脂肪中に空気のエマルジョンが形成されて、脂肪はその泡沫に吸着され、目的とする脂肪乳剤の作製は全く不可能であつた。

この実験成績から泡沫の生成を防止することが最大の条件であることを知り、次いで第3図に示す様な装置を考案した。即ち圧縮空気で直接脂肪を押し出すこ

第 3 図

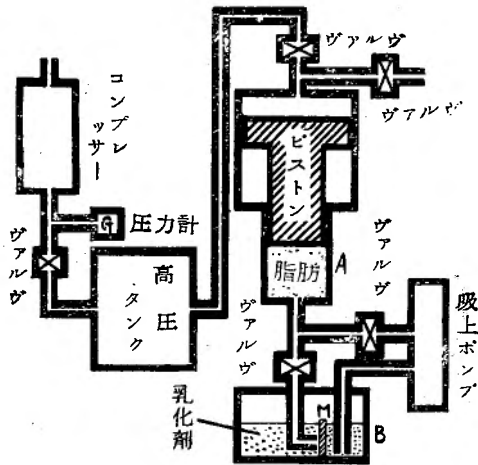


となく、圧縮空気ですで蒸留水を押し、これにより間接的に脂肪を直径 0.2~1.0mm の小孔から噴出させる方法を採用した。その結果 500 気圧の圧縮空気を作用させる時は脂肪球の大きさ 2μ 以下で、而も 3~4% 程度の脂肪含有乳剤の作製が可能となつた。併しなおその濃度は稀薄で、且つ作製にあたり原料の浪費が多く到底実用価値はない。併し更に角圧縮空気直接脂肪を噴出させず、脂肪と圧縮空気の間を両者を遮断する何等かの装置を挿入しさえすれば目的とする 2μ 以

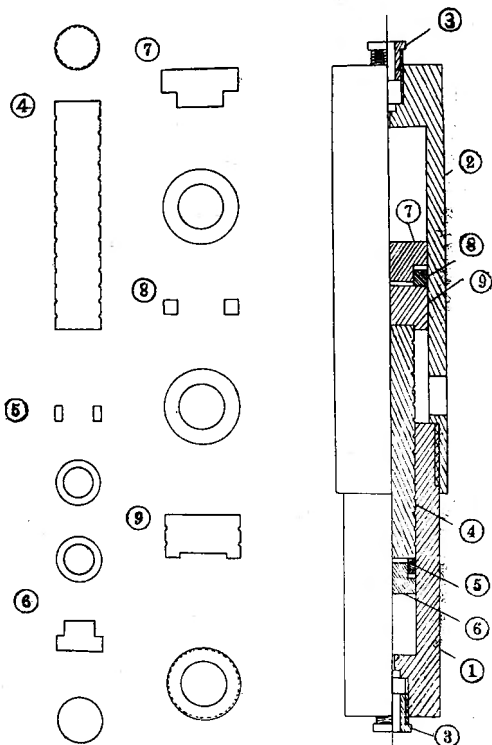
下の脂肪球からなる脂肪乳剤の作製が可能である事実が判明したのである。

それについて我々は現在使用している第1図に示す様な高圧ピストン装置を設計製作した。即ちコンプレッサーで空気を高圧タンク内に圧縮し、脂肪、保護

第 4 図



高圧用ピストン設計図

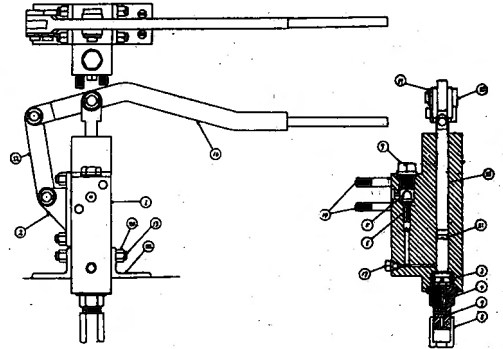


膠質、蒸溜水の混合液を吸上ポンプで高圧用ピストン装置内に充填し、然る後200乃至400気圧の圧縮空気を作用させると、高圧ピストン内の脂肪含有液は引抜鋼管を經て、直径0.2~1.0mmの小孔から噴出し、金属板Mに衝突して微細化される。斯る操作を反復する時は脂肪球は漸次微細化されて殆ど2 μ 以下の脂肪球からなる脂肪乳剤が得られるのである、

加圧の程度、操作回数、噴出孔の大きさ、噴出方向等種々吟味した結果は第2表に示す様になつた。脂肪球の大きさは Svedverg⁽²³⁾の方法に習い、掃山教授、木下助教授⁽²⁴⁾等が遠心法で測定されたものである。

斯くして最良の条件下に於て大体2 μ 以下の脂肪球

吸上ポンプ設計図



第 2 表

Exp. No.	A (%)	B (uu)	C (%)	D (%)	E (%)	F	
						(uu)	(%)
1	22.7	137.5	23.0	54.3	154.5~110.1	12.5
2	23.4	78.4	5.3	56.7	11.6	78.4~ 81.5	24.2
3	22.8	58.6	24.1	33.3	19.8	58.6~ 61.1	12.0
4	29.2	49.9	34.4	24.3	12.1	49.9~ 51.3	8.7
5	20.4	63.8	27.6	37.0	15.0	63.8~ 67.0	13.4
6	27.9	53.7	30.0	29.6	12.5	53.7~ 55.5	7.2
7	30.1	50.7	30.0	26.3	13.6	52.3~ 53.9	5.6

- A: % of particles without coagulation
- B: Minimum radius of coagulation particles
- C: % of particles between minimum radius of coagulation particles and 80 uu
- D: % of particles between 80 (1375) and 200 uu
Where the value, 137.5 uu, is only in Exp. No. 1
- E: % of particles between 200 uu and maximum radius
Where the value of maximum radius is 50 u in Exp. No. 1 and is 2.5 u in others.
- F: Location of the maximum distribution of particle size and its %

からなる脂肪乳剤が得られるが、なお多少2 μ 以上の脂肪球の混在は免れ得ない。而も静脈内注入にあつては2 μ 以上の脂肪球を完全に除去しておくことが理想であるから、第2表に示す実験結果に基づいて、1分間3000回転の速度で遠心分離を行うことにより良くその目的を達した。

IV 脂肪乳剤の性状

現在使用している乳剤は15~20%の脂肪を含有していて、その脂肪体の成分比は第3表に示す様に中性脂肪が大部分を占め、その他に葡萄糖を4%の割合に含有している。脂肪球の大きさは2 μ 以下であり、pHは

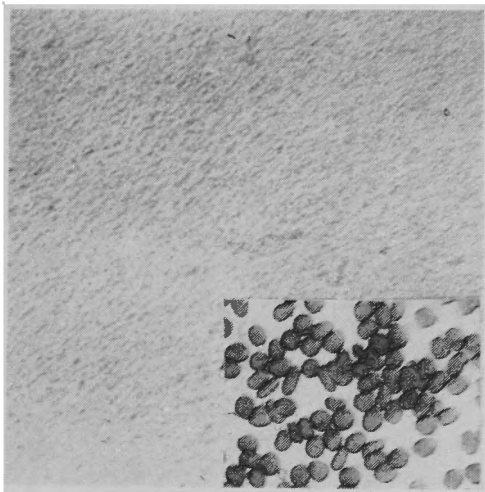
大体中性で蒸溜水、葡萄糖、アミノ酸液、リンゲル氏液等にも平等に混和し、直ちに使用すれば脂肪球増大

第 3 表

含有脂肪の比率		
中性脂肪	脂肪酸	レチン
55%	7.9%	6.4%
脂肪球の直径		
2.0~0.8 u	0.8 u 以下	
30.4%	69.6%	

に基づく危険もない。また 100°C の加温消毒にも耐え得るから、100°C、30分間の消毒を施行して、滅菌した真空瓶中に封入貯蔵している。

第5図脂肪球と赤血球の大きさ比較
(2 μ 以下の脂肪球は盛んにブラウン運動を行つている。)



V 動物実験成績

静脈内へ注入された本乳剤の利用過程は現在逐次討究中であるが今日迄に判明した成績に就て以下総括的に述べる。

(A) 組織顕微化学的検索 (麻田 栄)

麻田⁽⁹⁵⁾は本剤を家兎、マウス、猫等の静脈内へ日本人の1日の脂肪摂取量に略々一致するよう体重毎

脂肪0.5瓦の割合で1回限り注入して、組織顕微化学的に注入脂肪体の態度を追究した。

その結果注入脂肪体は各臓器の血管内からは注入後30分以内に消失するが、この際注入脂肪体が最初に流入する肺臓に於ては Sudan 脂肪染色法で検討すると、肺臓の所謂肺胞貪喰細胞である肺胞壁組織球、肺胞上皮細胞、毛細管内皮細胞等が何れも注入脂肪球を著明に摂取することが立証され、而も斯る脂肪球の摂取能力は肉食動物である猫に於て最も著明で、混合動物であるマウスこれに次ぎ、草食動物である家兎に於て最も弱いことが判明した。

次いで Smith-Dietrich 氏リポイド染色を行つてこれ等細胞内に摂取された脂肪球は時間の経過と共にリポイド染色陽性となり、明らかに中性脂肪からリポイドへと変化することが判明した。斯くして後これ等細胞内からリポイド体は消失するが、脂肪球を摂取してから消失する迄に要する時間も猫が最も速やかに家兎では遙に延長している。

ところが上述の様な機転で処理し得ない注入脂肪体はいよいよ肺臓を素通りして肝臓及び脾臓の網内系諸細胞によつて処理される。即ち肝臓の星芒細胞及び脾臓の赤色髄中の脾細胞、網状織内皮細胞、嚢内皮細胞等が注入脂肪体を摂取し、これ等細胞内でもまた Smith-Dietrich 氏リポイド染色で中性脂肪をリポイドへと変化させることが明らかとなつた。而も斯る脂肪処理に要する時間は第4表に示す様に肺臓は肝臓、脾臓に較べて遙に速やかであり、動物の生活様式と併せ考えると真に合理的な姿である。

第 4 表

網内系の脂肪処理能一覽表

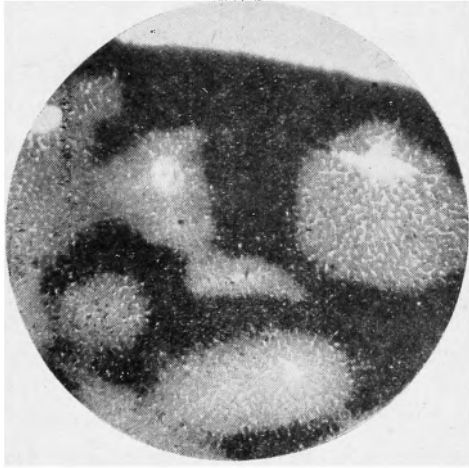
試 獣	肺 臓			肝 臓 及 び 脾 臓		
	出 現 量	最 多 量 期	消 失 期	出 現 量	最 多 量 期	消 失 期
猫	卅	直后~30分	3 時 間	十	直后~1時間	4 時 間
家 兎	十	直后~30分	4 時 間	卅	30分~4時間	48 時 間
マ ウ ス	卅	直后~30分	3 時 間	卅	15分~1時間 30分	24 時 間

次いで然らば注入脂肪体はその後に於て如何なる運命をたどるものであろうか。最も問題となる肝臓実質細胞に就て Smith-Dietrich 氏リポイド染色を施すと、第6図に示す様に注入後1時間目頃から肝小葉の外層

から漸次内層に向い肝臓実質細胞内に彌蔓性にリポイドを証明する様になる。即ち時間的推移等から思惟して、注入脂肪体はまず前述の様な作用機転でリポイド化した後、初めて肝臓実質細胞、並びに全身の組織細

第 6 図

注射時の肝小葉内にあはれた
リポイド (Smith-Dietrich 氏染色)



胞内に入り利用されるものと考えざるを得ない。斯る際に Sudan 染色法を行うと Smith-Dietrich 氏リポイド染色陽性の部分は赤黄色に染まり、Sudan 染色法によつても明らかにリポイド体であることを証明し得るものである。併し脂肪肝の所見は全く認められなかつた。

Fischler, Entenman, Chaikoff⁽²⁶⁾等が放射性磷を用いて最近行つた実験成績に於ても磷脂質は主として肝臓で作られ、且つ肝臓で血液の磷脂質もとられたり、或は血液中に放出されるとしている。この点我の実験結果と近似しているが、肝臓で主として磷脂質の生成が行われるとする彼等の説は全面的に賛成し兼ねる。殊に肉食動物に於ては前述の様に肺臓を最も重要視すべきであり、又脾臓もこの作用に関与していることは注意しなければならない。且つ彼等の成績は経口的実験結果であるという点で今後の討究を要すべきであらう。

腎臓では脂肪注入後30分以内に一過性に腎血管内に脂肪球を証明し得るが、腎臓の如何なる細胞内にも脂肪球摂取の像は認められず、この点からも脂肪球の尿中への排泄はないと考えてよい。

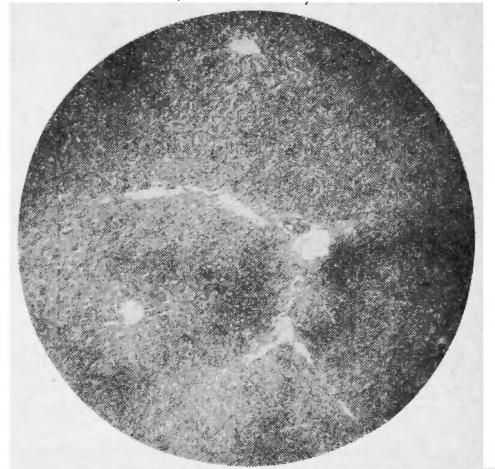
次いで以上の1回注入実験成績から最も強い反応が予想される家兎に数週間亘る連続注射を行い、組織の反応的变化を追究したところ、何れの組織に於ても脂肪栓塞、脂肪变性、アレルギー性変化、異物巨噬細胞の出現、Granulom の発生等の異常所見は認めなかつた。

つた。

近來 Vitamin B 複合体、コリン、メチオニン並びにこれ等を含有する蛋白質には親脂性があり、抗脂肪肝性作用のあることが Alan⁽²⁷⁾等によつて提唱されるに至つたが、連続注射に際しては1回注射に較べて注入脂肪体が蓄積する家兎に、脂肪体の静脈内注入と同時にメチオニンの皮下注射を併用したところ、数週間に亘る連続注射にも拘らず、肺臓、肝臓、脾臓の網内系諸細胞中に脂肪蓄積像は殆ど認められず、第7図に示す様に肝臓実質細胞中のリポイド像も極く少量で、これ等諸細胞の脂肪処理能力が非常に促進されていることが判明したのである。即ち本実験結果から脂肪の静脈内注入に際してメチオニンを併用する時は注入脂肪体を円滑、且つ速やかに利用し得て、最も良好な結果を期待し得るものと考えられる。

第 7 図

メチオニン併用時の肝臓実質細胞中
のリポイド (Smith-Dietrich 氏染色)



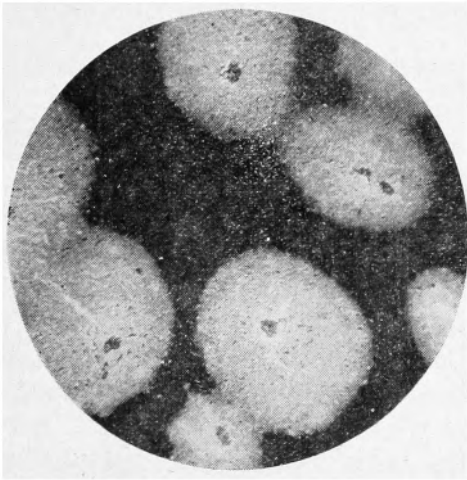
以上は脂肪乳剤の静脈内注入時に於ける組織顕微化学的検査結果であるが、また別に経口的投与時の利用過程を描き用いて吟味した。経口的投与に際しては静脈内注入時程度の少量の脂肪乳剤の投与ではその吸収経路、吸収速度、吸収量等の関係が、静脈内注入時の様に判然とした所見をつかみ得ない惱みがあるので、静脈内注入時の様に1時的に大量の脂肪を血液中に流入させる目的で比較的大量を投与した。その結果脂肪球に対する肺胞吞噬細胞、肝臓の星芒細胞、脾臓の脾細胞、網状繊維細胞、竇内皮細胞の態度、並びに肝臓実質細胞中に出現するリポイドの態度は何れも静脈内注

入時と殆ど近似の所見を呈し、従つて本実験成績のみからすると、少くとも比較的大量の脂肪体を経口的に投与した際には、胸管を経て血液中に流入する脂肪体は静脈内注入時と近似の処理過程を示すものと思われるが、この点は猶検討を要する問題である。

更に本剤の注入後数時間で各臓器の血管内に多数脂

第 8 図

経口的投与時にあらはれた肝臓実質細胞内のリポイド (Smith-Dietrich氏染色)

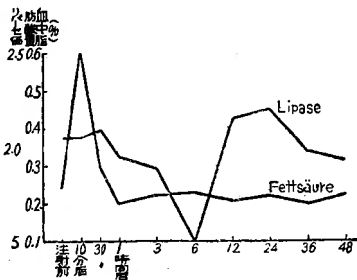


肪球を摂取した白血球が一過性に増加するが、斯る現象はまた脂肪の経口的投与時、更にまた体内貯蔵脂肪を動員していると考えられる飢餓時にも認め得るから、この点からしても白血球の脂肪処理上演ずる役割は重大なものと考えられる。

(B) 生化学的検索 (財津兎, 仲田清尙)

財津は家兎の静脈内へ体重毎日に就き15%乳剤1.0ccの割合で注入し、血中総脂肪酸並びに血中脂肪分解酵素の消長を検索した結果第9図に示す様に顕微化学的

第 9 図



所見と良く一致して、30分以内で注入脂肪体は血中から消失し、何等かの組織臓器に移行することを認められた。

それで仲田は組織顕微化学的所見に基づき肺臓が果して脂肪代謝上重要な役割を果しているかどうかを生化学的にうかがう目的で、別出肺臓を脂肪乳剤で灌流し、灌流液に出される脂肪分解酵素量並びに肺臓の臓器脂肪分解酵素量を示標として検査した。即ち自家考案の装置により別出肺臓を持続的に呼吸させながら脂肪液で肺臓を灌流し、排出液中の脂肪分解酵素量を時間的に追突したところ、ロック氏液単独灌流時の対照実験に較べて、明らかに脂肪乳剤灌流時には斯る酵素の増量することを立証し、而も脂肪液で灌流した肺臓の臓器自身の脂肪分解酵素量も増量しているところから、脂肪液灌流時には肺臓での脂肪分解酵素の産生が促進されることを知つた。そして斯る所見は肉食動物である猫に於ては草食動物である家兎よりも遙に著明であつた。

仲田は更に肺臓の演ずる役割を詳細に知る目的で別出肺臓を脂肪乳剤で灌流し、灌流液と排出液の夫々の含有する脂肪体の成分を検査した。即ち中性脂肪、リポイド及び中性脂肪以外の脂肪酸量に就て測定したところ第5表に示す様に別出肺臓の灌流により中性脂肪

第 5 表

試験	検査液	中性脂肪	中性脂肪以外の脂肪酸	リポイド
家兎	灌流液	594.7mg%	56.3mg%	45.0mg%
	排出液	250.2 "	111.4 "	7.9 "
	増減量	-344.5 "	+ 54.8 "	+ 33.9 "
猫	灌流液	596.3 "	55.7 "	43.9 "
	排出液	40.1 "	194.8 "	117.3 "
	増減量	-547.2 "	+139.1 "	+ 73.4 "

は著明に減少するに反して、リポイド及び中性脂肪以外の脂肪酸量は著明な増加を示し、而も脂肪分解酵素産生成績と同様に猫は家兎に較べて遙にその作用が強力であることが判明し、良く組織顕微化学的所見と一致した。即ち注入脂肪体の主成分である中性脂肪は肺臓で遊離脂肪酸或はリポイドへと変化されることが生化学的にも立証されたのである。

斯くの如く肺臓は中性脂肪のリポイド化を促す有力な臓器であるが、組織顕微化学的所見からすれば肝臓、

脾臓の網内系細胞もまた中性脂肪のリポイド化作用に関与しているから、肺臓同様脂肪液注入時には当然脂肪分解酵素の産生が促がされてよいものと思われるがこの点に就ては今後の研究に俟つ可きである。

次いで本実験法によりメチオニンの肺臓の脂肪代謝に及ぼす影響を検索した。即ち脂肪灌流に際し同時にメチオニンを混合して灌流すると第6表に示す様に脂肪液単独灌流時に較べて中性脂肪の減少度並びにリポイド及び中性脂肪以外の脂肪酸の増加量は非常に著明で、而も単独灌流時に較べて特徴的なことは中性脂肪以外の脂肪酸量とリポイド量との差異が殆ど無いことである。即ち中性脂肪は殆ど全てリポイドへと変化してしまうものと考えられる。

第 6 表
メチオニン併用灌流時

試 獣	検査液	中性脂肪	中性脂肪以外の脂肪酸	リポイド
	灌流液	594.7mg %	56.3mg %	45.0mg %
家	1 排泄液	79.1mg %	159.4mg %	147.7mg %
	号 増減量	-515.6mg %	+103.1mg %	+102.7mg %
兎	2 排泄液	81.3mg %	132.2mg %	130.6mg %
	号 増減量	-513.4mg %	+75.9mg %	+85.6mg %

斯る所見は肺臓剔除前数日間メチオニンを家兎に投与した上、脂肪液のみで灌流した際にも同様に認められた。

更に Vitamin B₁₂(²³) を脂肪液と混合して灌流した際には第7表に示す様にメチオニン投与時の様なリポイド化を促進するという結果は得られなかつた。

第 7 表
V B₁₂ 併用灌流時

試 獣	検査液	中性脂肪	中性脂肪以外の脂肪酸	リポイド
	灌流液	594.7mg %	56.3mg %	45.0mg %
家	1 排泄液	423.2 〃	111.0 〃	79.5 〃
	号 増減量	-171.5 〃	+54.7 〃	+34.5 〃
兎	2 排泄液	320.1 〃	120.4 〃	84.0 〃
	号 増減量	-274.6 〃	+64.1 〃	+39.0 〃

註：V B₁₂中の磷酸エステル分子に就ては考慮した上の成績である。

併し Vitamin B₁₂とメチオニンの両者を脂肪液中に混合して灌流すると、単にメチオニンと脂肪液を混合して灌流した時よりも遙に肺臓のリポイド化作用は促進されることも判明した。即ち Vitamin B₁₂ は単独に使用してもその効果は殆ど期待出来ないがメチオニンと併用すると肺臓の脂肪処理の上からも極めて有意義なものであることを物語っている。

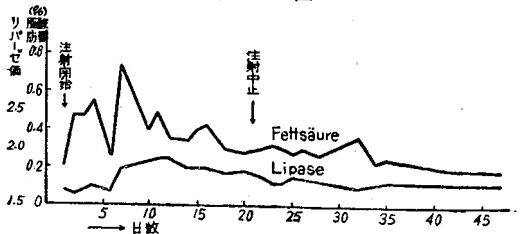
第 8 表
メチオニン、V B₁₂ 併用灌流時

試 獣	検査液	中性脂肪	中性脂肪以外の脂肪酸	リポイド
	灌流液	594.7mg %	56.3mg %	45.0mg %
家	排泄液	59.9 〃	171.6 〃	165.7 〃
兎	増減量	-534.8 〃	+115.3 〃	+120.7 〃

併したる斯る肺臓の脂肪処理能力には一定の限度があることがこの灌流実験からも判明した。従つて静脈内注入脂肪体はまず肺臓に流入するが、この摂取能力以上の注入脂肪体は肺臓を素通りして、組織顕微化学的所見の様に肝臓の星芒細胞または脾臓の脾細胞、網状織細胞、嚢内皮細胞に摂取されるものと理解し度いのである。

財津によれば本剤を単独に家兎に連続注射すると第10図に示す様に血中総脂肪酸量も増加し、それに伴い血中脂肪分解酵素量も増大する。

第 10 図



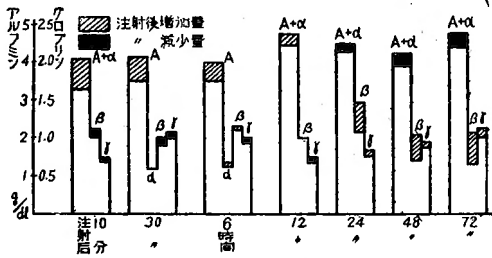
(C) 蛋白代謝との關聯性 (塚田 朗)

塚田は目下蛋白電気泳動像並びに尿中窒素排泄量、窒素平衡の問題から本乳剤の体内利用過程を討究中である。

β グロブリンは脂質をとめない、血漿のリポプロテインを形成している⁽²⁰⁾、即ち全血漿のコレステリンの殆どはβグロブリンに結合していると考えられているし、またカロチン、磷脂質の半分以上がこの分層にあ

つまっている。従つて蛋白質自体の増加というよりは、リポイドの増加によりそれが屈折率に影響して電気泳動法であたかもβグロブリンが増加したかの如く見える。我々は斯る事実を利用して脂肪乳剤注入時の電気泳動像を求め、この点から果して注入脂肪体が身体固有の血中脂質に変ずるものかどうかを検討した。家兔の耳静脈内へ体重毎日に就き脂肪0.5瓦の割合で注入した際の電気泳動像の変動は第11図に示す様に注入初期には一般薬物注入時と同様にアルブミンの増加

第 11 図



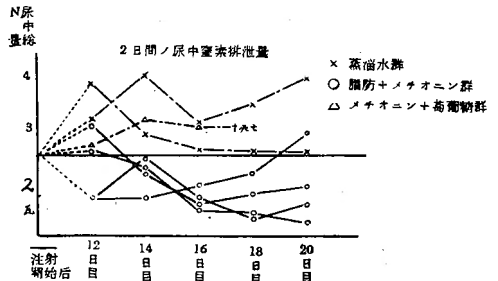
を認めるが時間の経過と共にアルブミンは減少し、それと同時にβグロブリンが漸次増加して来る。この事実は注入脂肪体が前述の様にβグロブリン分層中の血液蛋白と結合して、所謂リポプロテインを形成すること、即ち注入脂肪が漸次身体固有の血中脂質に変じたものと解釈し得る。

次いで静脈内脂肪注入時の尿中窒素排泄量を測定した。前述の様に斯る実験には脂肪処理能力の弱い家兔を用いることは不適当と考えられるが組織顕微化学的所見と対比する關係上、家兔を使用した。即ち家兔に脂肪液のみを注入する時は組織顕微化学的所見と同様、注入数日間には注入脂肪は充分利用されるため蛋白消費量、即ち尿中への窒素排泄量は対照に較べて少ないが、脂肪蓄積の所見に示すようになると尿中窒素排泄量も稍々増加を示し、蓄積作用により却つて脂肪の利用率が低下する感を示した。併し24時間以内に注入脂肪を完全に処理しつくすと思われる混食動物、または肉食動物を使用すれば斯る成績はあらはれないものと考えられる。

組織顕微化学的所見及び肺臓灌流実験から我々はメチオンを併用すれば仮食動物である家兔を試験として使用しても良好な結果を期待し得るものと思惟し、次いで脂肪とメチオンを併用し、蒸溜水注入群並びに葡萄糖メチオニン併用群と比較した。その結果

は第12図に示す様に脂肪注入開始後10日以降は脂肪メチオニン併用群は明らかに対照に較べて尿中窒素排泄量、即ち蛋白消費量は少く、注入脂肪が充分利用しつくされていることが判明した。勿論この際家兔にはフスマ、野菜の一定量を、即ち体重の増減を認めない程度に投与した上飼育し、注入開始と同時に食餌投与量を1/8に減食し観察した成績である。脂肪注入開始10日以内は減食の影響等もあり、10日目以降の成績を以て観察したわけである。本実験の様に試験として最も不適当な家兔を使用してさえ我々の脂肪乳剤は明らかに利用され、それにより著しい蛋白消費の節約を招くことが判明したのであるが、試験としてMcKibbin一派の様に犬等を使用すれば更に一層著明な効果を上げ得たものと信ずる。また生存日数の比較に於ても脂肪注入群は最も長期の生存に耐え、蒸溜水注入群、メチオニン葡萄糖注入群は著しく短期間で死亡した。

第 12 図



第 9 表

脂肪注入後10日目から20日迄の10日間に於ける尿中窒素排泄量統計

注入液	脂肪メチオニン注入群				蒸溜水注入群	
	1号	2号	3号	4号	1号	2号
試 獣						
窒素量	10.60	10.73	8.92	9.81	17.68	14.34
	(葡萄糖メチオニン注入群は16日目死亡)					

VI 結 語

我々には以上の実験結果から我々の本乳剤は之を非経口的に投与しても營養的に充分に利用され得るものであり、また脂肪代謝の面に於て特に肺臓が重大な役割を演じていることを明白に立証したと考える。而して我々は今後この実験成績に基いて本乳剤の臨床的応用方面の開拓に討究をつづけるものである。

謝辞：本乳糖作製装置の設計，製作にあたって終始御指導，御便宜を賜つた京都大学理学部物理化学教室 歸山亮教授，西京大学木下秀男助教授，並びに京都大学理学部物理化学教室員諸氏に対して深甚の謝意を表するものである。

なお本研究は文部省科学研究費の援助を受けたことを附記する。

参 考 文 献

- (1) Koehne and Mendel: J. Nutrition; **1**, 399. (1928~29)
- (2) a) 山川: 日本内科学雑誌; **17**, 1~22. (1929)
b) 山川, 野村: 実験医報; **14**, 523 (1928)
- (3) 齋藤: 日本外科学会雑誌; **37**, 1477 (1937)
- (4) a) 宮川: 総合医学; **7**, 1159 (1950)
b) 宮川: 総合医学; **8**, 459 (1951)
c) 田沼: 診療の実際; **3**, 131. (1952)
- (5) 宮川, 今野: 治療及処方; **24**, 216. (1943)
- (6) 巖島: 第28回日本生理学会発表. (1951)
- (7) Holt et al: J. Pediat.; **6**, 151. (1935)
- (8) Myers et al: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.; **35**, 79. (1936)
- (9) Clark et al: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.; **49**, 329. (1942)
- (10) Dunham et al: Arch. Surg.; **48**, 395. (1944)
- (11) Meng et al: J. Lab. and Clin. Med.; **33**. (1948)
- (12) a) Mc Kibbin et al: Federation Proc.; **2**, 98. (1943)
b) Mc Kibbin et al: J. Lab. and Clin. Med.; **30**, 488. (1945)
c) Mc Kibbin et al: J. Clin. Investigation; **25**, 679 (1946)
d) Collins et al: J. Lab. and Clin. Med.; **33** 143. (1948)
e) Geyer et al: J. Lab. and Clin. Med.; **33**, 153 (1948)
f) Geyer et al: J. Lab. and Clin. Med.; **33**, 163. (1948)
g) Geyer et al: J. Lab. and Clin. Med.; **33**, 175. (1948)
h) Mann et al: J. Lab. and Clin. Med.; **33**, 1503. (1948)
i) Geyer et al: J. Lab. and Clin. Med.; **34**, 688 (1949)
- j) Mann et al: J. Lab. and Clin. Med.; **34**, 699 (1949)
- k) Geyer et al: Arch. Int. Med.; **89**, 353 (1952)
- (13) a) Shafiroff: Science; **106**, 2759, 474. (1947)
b) Shafiroff: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.; **69**, 387. (1948)
c) Shafiroff et al: Surg. Gynecol. and Obst.; **89**, 398 (1949)
d) Shafiroff et al: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.; **70**, 343; **72**, 543 (1949)
e) Shafiroff et al: Annals of Surg.; **133**, 145. (1951)
- (14) Murray et al: J. Lab. and Clin. Med.; **38**, 56 (1951)
- (15) Moore: A. J. M. A.; **141**, 646 (1949)
- (16) 日笠: 第50回日本外科学会発表 (1950) 日本外科学会雑誌; **51**, 395. (1951)
- (17) a) 日笠他: 第52回日本外科学会発表 (1952) 臨床外科; **7**, 267. (1952)
b) 日笠他: 医学 **13**, 83. (1952)
- (18) 野村: 化学の領域; **3**, 4, 29. (1950)
- (19) 宮沢: 東京化学会誌; **36**, 1303. (1915)
敷島: 膠質学. (裳華房発行)
- (20) a) Burr et al: J. Biol. Chem.; **97**, 1. (1932)
b) Turpeinen: J. Nutrition; **15**, 351. (1938)
- (21) a) Wood and Loomis: Phil. Mag.; **7**, 4, 430 (1927)
b) Bondy and Söllner: Trans. Faraday Soc.; **31**, 835. (1935); **32**, 556. (1926)
c) 化学実験学 (物理化学 III); 305. (河出書房発行)
- (22) a) Hatschek: Kolloid-Z.; **7**, 81. (1910)
b) Sibree: Trans. Faraday Soc.; **27**, 170. (1931)
- (23) a) Svedberg and Nichols: J. Am. Chem. Soc.; **45**, 2910. (1923)
b) Svedberg and Rinde: J. Am. Chem. Soc.; **46**, 2677. (1924)
- (24) Kiyama et al: Rev. Physical chem. of.

- Japan; 21, 82. (1951)
- (25) 麻田：第71回近畿外科学会発表：(1952)
- (26) Fischler et al; J. Biol. chem.; 150, 47. (1943)
- (27) a) Allan et al: Brit. J. Exper. Pathol.; 5, 75. (1924)
- b) Fischer: Am. J. Physiol.; 67, 634. (1924)
- c) Hershey: Am. J. Physiol.; 93, 657. (1930)
- a) Hershey et al: Am. J. Physiol.; 98, 74. (1931)
- e) Best et al: J. Physiol.; 75, 49, (1932)
- f) Best et al: J. Physiol.; 75, 56 (1932)
- g) Tucker et al: J. Biol. Chem.; 121, 479. (1937)
- (28) Buras and Mc Kibbin: J. Nutrition; 44, 487. (1951)
- (29) a) Longworth et al: J. Exp. Med.; 71, 77. (1940)
- b) Cohn et al: J. Clin. Inv.; 23, 417. (1944)
- c) 吉川：臨床医化学 II. (協同医書出版社発行)

本誌次号第22巻第1号予告

綜 説	外科に於けるヒステリー.....	荒木千里 教授
原 著	内臓痛覚に関する実験的研究 (2).....	大 場 一 誠
	骨関節結核症に於ける肝臓機能に就て、特に手術の影響 (2).....	平 島 宰 三
	保存血輸血の腎臓機能に及ぼす影響.....	松木軍太, 横山育三
症例報告	リチャード氏病ではなく椎間軟骨ヘルニアであつた一例.....	森山元一, 横田友二
	全身性転移を来たした食道扁平上皮癌の一例.....	木 下 総 一 郎