

術後栄養管理に関する研究

(その3) ——脂肪乳剤 Fatgen の投与法を中心として——

札幌医科大学外科学教室

高山坦三・福井四郎・水柿 浩・野呂昌潤・嶋野貞隆
高田義人・武田忠明・坂本 博・高橋五平・東 浩

〔受付 昭和38年8月21日〕

ON THE MEANING OF A FAT EMULSION (FATGEN)
IN THE POSTOPERATIVE NUTRITION MANAGEMENT

ON THE RATE OF INFUSION OF FAT EMULSION (FATGEN).

by

TANZO TAKAYAMA, SHIRO FUKUI, HIROSHI MIZUGAKI, MASAOKI NORO,
SADATAKA SHIGINO, YOSHITO TAKADA, TADAOKI TAKEDA,
HIROSHI SAKAMOTO, GOHEI TAKAHASHI & HIROSHI HIGASHI

From the Department of Surgery, Sapporo Medical College

The authors have conducted on a study on the clinical application of FATGEN (fat emulsion) and have confirmed its benedicial effects in both pre-and post-operative nutritional management. However, there are some side effects when patients are administered with large doses of FATGEN in single intravenous injection. The present investigation was carried out to determine the limitation or safety margin for practice application of FATGEN infusion.

The following results were obtained :

1. The suggested maximum rate of infusion is approximately 0.558cc/kg/min in a single intravenous injection. It was also found that a slower infusion rate minimized the side effect.

2. Hitherto FATGEN has been administered with Ringer's solution. As a result of the present study, it was shown that FATGEN alone administered in a single intravenous injection plus a 10% aminoacid solution (Moriain S-F) administered separately gave better results. The amount of Moriain S-F was equal to the amount of Ringer's solution used hitherto.

1

生体に手術侵襲が加わると、周知のごとくその侵襲の度が小さければ小さく、大きければ大なりにも術後 Catabolism 期という状態が生じる。この Catabolism 期の本態に関しては、現在種々の学説はあるが、いまだ普遍妥当なる理論的根拠は存在してない。しかしともあれ、この術後の蛋白異化期には、動的蛋白の平衡状

態のくずれる時期であつて、この時期は、とくに消化器手術においては、経口的な蛋白質供給が一時的に停止される時期であり、非経口的にいかにも蛋白質を多く供給するにしたところで、その量には限度があり、到底最少生活カロリーをあたえることは困難である。したがつて、このばあいには、組織の貯蔵蛋白が利用されることになり、ためにその崩壊がさらに著明とな

り、結局は窒素出納は負の状態になる。このように蛋白質の供給欠乏は究極には体組織の崩壊をまねくことになるばかりではなく、感染性疾患の合併、さらには創傷治癒の遅延をまねくことになるので、蛋白質の欠乏の対策は外科領域において最も重要な課題のひとつである。ところが、最近高張アミノ酸剤の出現、ことにわれわれの創案した10% Sorbitol を溶媒とした9.8% アミノ酸溶液 Moriamin S-F を手術侵襲に応じて700~1,000cc の大量投与することによつて、Catabolism 期における窒素平衡の改善をはからんと試みたのである。しかしながら非経口的に投与するアミノ酸は、そのままではいかに大量とはいえ、飽くまでも必要カロリーとして消費され、組織再建には役立たない。したがつて手術当日以後の絶食および食事制限期に摂取熱量の不足した状態下においては、非経口的に投与されたアミノ酸をより一層効果的にその本来の使命というべき組織細胞と血漿蛋白の再建に利用せしめようとするならば、どうしてもその必要とする熱量を蛋白質以外のもの、すなわち糖質、脂質によつて補わなければならないことになる。

この時にカロリーの多い脂肪を投与することは、蛋白質本来の目的に合致させ、併せて蛋白節約作用のうえから考えても、また脂肪の細胞形成作用、なかんづく必須脂肪酸の役割りからいっても、きわめて有意義なことといえよう。このような見地から、われわれは、術後蛋白節約作用を目的として窒素平衡を中心として実験を試み、すでにたびたび発表してきたところであるが、その成績を要約すると、1)10% Sorbitol を溶媒とした9.8% 高張アミノ酸剤、MoriaminS-F の大量投与のみでも、術後早期に窒素平衡を正にすることができたが、2)、この時その量に応じて Anabolic steroid である 19NAPP (Durabolin) を投与することにより、窒素出納の正転の時期をさらに早めることと、3)、さらにこれに脂質乳剤 Fatgen を加えれば、その量の多いほどさらに窒素出納の正転の時期を早くし、手術侵襲の影響を最少限度にいとめ、物質代謝をより速かに、かつ正常に近く、回復せしめうること、4)、Fatgen 輸注により術後早期にアルブミンおよび A/G 比も速かに回復すること、5)、アミノ酸大量投与、Fatgen、19NAPP の合併投与によつて、従来の術後の Catabolic Phase の概念を変革せねばならぬことになる。という結論に達したのであつた。

2

非経口的に脂肪乳剤を投与することは、糖のそれと

異り、その歴史は比較的新しい。18世紀末から19世紀初期にかけオリーブ油、ゴマ油の皮下あるいは直腸内注入が試みられたことがある。しかしこの際皮下に注入した脂肪体は非乳化態であつたので、局所の炎症、壊死、化膿等の副作用が必然的におこつた。わが国では山川(1930)がレシチンを安定剤とした直経2 μ 以下のバター脂と肝油の混合乳化態の脂肪乳剤 Yano を創製したが、使用は1回わずかに2cc程度の微々たるものであり、臨床家の期待にそいうるものではなかつたのである。

ところが、1940年 J.F. Stare らが、米国ではじめて非経口脂肪乳剤の1948年 Styer, Geyer, Shafiroff, McKibbin らが、多くの研究を発表している。1949年 わが国では日笠らが静脈内注入可能な肝油乳剤を作製して Fatgen と名づけた。その後幾多の改良が試みられ、一方本剤の静脈内注入による体内での代謝過程について各方面から総合的な研究がおこなわれ、臨床応用可能なゴマ油乳剤作製に成功したのであつた。Fatgen は0.5 μ 以下の微粒乳化脂肪で、不可欠脂肪酸たる高級飽和脂肪酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸を成分とするゴマ油から作製したもので、これらの高級飽和脂肪酸は磷脂質、脂蛋白の形で肝のみならず肝外組織へも活発に移行して、その後の処理をうけるし、肝に対する負担も少なく、直接的酸化形式を営む比率の大きな脂肪であるから、低級脂肪酸、高級不飽和脂肪酸と異つてケトン体の産出量がはなはだ少ないという特性をもっている。

そもそも肝機能が正常な時は間接酸化形式を営む比率の大きな脂肪含有率の高い脂質を投与しても生体はある程度その摂取に堪えて、それを生体に利用するものであるが、肝機能が低下している際の生体内投与、あるいは肝グリコーゲンの欠乏状態、ないし手術侵襲時に、このような脂質を投与すると、肝に対する負担は加速度的に加わり、生体内脂質代謝は負の方向に作動するのである。したがつて手術侵襲時には脂肪剤の投与は間接型を避け、直接型を投与しなければ栄養管理の万全を期しがたいわけで、この意味から Fatgen はまさにこの要請にこたえる脂肪剤ということが出来る。Fatgen はゴマ油、レシチン、メチオニン を主体とし、5%ブドウ糖を溶媒とした乳剤であるが、その静脈内輸注はかなり副作用があるので、快適な注入方法はいままでのところかなり困難とされてきたもので、したがつて従来最もよいといわれている注入方法は、初回のみ Ringer 液で約10倍に稀釈して輸注し

て、からだを慣らし、それ以後は3ないし5倍程度に Ringer液で稀釈して用いるが、輸注速度は約1時間を要して点滴静注する方法である。なお5%糖液、生理食塩水による稀釈法は、副作用の点からみて好ましくないとされていた。

3

そこで、われわれが研究をつづけている輸注に関する研究の一環としてわれわれは、Fatgenと他の輸液剤とを混注するばあい、どの液が最も副作用が少ないかを検索する目的で、Ringer、5%ブドウ糖、10%高張アミノ酸 MnrriaminS-F、Glyco-Algin等を稀釈剤として撰び、それぞれ250ccに Fatgen25cc 1 Aを加え、1 gtt/secの速度で輸注し、条件を一定にするために、術前の患者で肝機能、腎機能、脾機能および副腎下垂体機能の健常な者のみを選んで対象とした。

この結果によれば、Ringerを使用したばあいが最も副作用が少なく、その発生率は5%であり、等張糖液で20%、10%糖液では30%、アミノ酸注が20%、Glyco-Alginでも同様22%であつた(第1表)。

第 1 表

輸 液 cc	投与例	副作用	%
リンゲル 250 + F 25	20	1	5
5%ブドウ糖 250 + //	10	2	20
10% // + //	10	3	30
モリアミン SII250 + //	10	2	20
グリコアルギン250 + //	9	2	22
計	59	10	17.0

F : Fatgen

なお Ringer 液による副作用の1例は軽度で、わずかに胸内苦悶があるのみで、発熱、悪感、戦慄等は認められなかつた。副作用のうち、悪感、戦慄をみたのは10%糖液1例、MoriaminS-F 1例、計2例のみで、この2例も速かに消失した。このことからやはり、Ringer 液が最も望ましいことが判つた。

これらの実験からわれわれは過去4年間 Fatgen を静注するばあい、特別の事情のないかぎり一般の方法にしたがい、Ringer液に溶解して点滴静注していた。しかし、つぎに Ringer の量と Fatgen の量によつて副作用の様態がどのように変わるかを検索してみた(第2表)。

われわれ教室では手術時における栄養管理の見地から Fatgen をできるかぎり多く投与しているが、そ

第2表 副作用数

輸 液 cc	投与例	副作用	%
R 200 + F 25	204	11	5.4
// + // 50	152	15	9.9
// + // 70	64	9	14.0
R 100 + F 25	32	3	9.4
// + // 50	113	8	7.0
// + // 75	42	3	7.1
R 50 + F 25	27	3	11.1
// + // 50	20	10	50.0
// + // 75	5	1	20.0
計	659	63	9.5

R : Ringer 液
F : Fatgen

の個体の脂肪必要量および溶媒である Ringer 液の絶対必要量とともに各個体によつてかなりの差があるが、この実験では Ringer 液量および Fatgen 量に関係なく副作用の頻度もまちまちである。しかし Fatgen の量はできうるかぎり多く投与するのが理想的であるから、Ringer液が術後カリウム補給の見地から必要なものもあるので、われわれはあえて Ringer 液を選んだのである。

さて Fatgen 注入の副作用を検すると、1)その発現頻度は9.5%で全体の約1割である。2)そのうち3/4が、微かな胸内重圧感を訴えるだけで、これはFatgen全投与例の7.4%にあたる。3)悪感戦慄、発熱という高度の副作用をみたものは僅かに6例で、副作用の9.5%に当り、Fatgen 全投与例の1%以下であつた。したがつて副作用中、軽度および中程度の胸内重圧感、顔面紅潮等の例を除く悪感、戦慄、発熱等の明瞭な副作用発現率は、だいたい1%とみてよいと考える。4)副作用はFatgenの注入量に関係しない(表3,5)。本研究の対象となつた患者は胃腫瘍をはじめとする消化器、の悪液質状態の患者で、ほとんどすべてにおいて低蛋白の状態にあり、いずれも肝機能が低下している患者で、中等度ないし高度の副作用を発現している。なお、また副腎皮質機能の低下の証明された患者は401人に認められたが、そのうち副作用を招来したのは58人(15%)であつた。なおこの数値は副作用をきたした患者総数63名の92%にあたる。

以上の事実は、Fatgen輸注による副作用は注入の量よりも、むしろ副腎皮質機能ならびに肝機能の状態に密接な関係があり、両機能のいちじるしく低下して

第3表 副作用内容

輸液 cc	軽度	中等度	高度
R 200 + F 25	9	1	1
R 200 + F 50	12	1	2
R 200 + F 75	8	1	0
R 100 + F 25	3	0	0
R 100 + F 50	6	1	1
R 100 + F 75	2	1	1
R 50 + F 25	2	1	1
R 50 + F 50	7	2	1
R 50 + F 75	0	0	1
計	49	8	6

軽度：胸内重圧感

中等度：顔面紋潮

高度：悪感、戦慄、発熱

R : Ringer 液

F : Fatgen

第4表

	軽度	中等度	高度	F投与 全例中	頻度%
副作用数	49	8	6	63	9.0
悪液質状態	49	8	6		
副腎皮質機能低下	44	8	6	401	60.6
肝機能低下	7	6	5		

いる患者において副作用の発現率が多いということが明らかとなった。

4

Fatgen 投与法としては、上述した研究成績のごとく Ringer 液に溶解して注入するのが最も良好な成績となった。しかしながら栄養管理の見地から、食塩の補給を必要としないばあい、あるいは食塩と水との輸注の望ましくないばあいには、Ringer 液を溶解剤とすることはむしろ禁忌ということになる。しかも電解質溶液は熱源としては無というべきである。したがって術後の経口摂取の制限される時期において必要にして十分なカロリーを非経口的にあたえようとするばあいには、Ringer 液ではその目的にそわないということになる。

いま、実例をあげてこの問題を説明すると、かつて発表したように窒素出納が負となる術後の食事摂取の禁止・制限期第1日の水分の絶対必要量が計算上1,700ccとなる患者がいるときに、血球浮遊液もしくは血液200cc(70Cal)、全体水分量を計算して膠質液、Glyco-

Algin 300cc (60Cal)、われわれの考案したカリウムを主体とした電解質液 100cc、Fatgen 100cc (220Cal) を投与するときに、残りの1,000ccをいかに高カロリーであたえるかということが問題であるが、われわれはわれわれの考察した10% Sorbitol を溶媒とした高張アミノ酸液 MoriaminS-F を1,000ccをあたえらると、これは800Calであるから合計1,150Calがあたえられたことになる。この際もし Ringer 液が200ccがもちいられるとすると MoriaminS-F は800ccとなるので、640Cal で計 990Cal となり、結果として 160Cal の損失となる。手術第1日の160Calは窒素平衡のうえから考えるといかに蛋白同化ホルモンが使用されているとしても生体にとつては大きな損失であることはいうまでもない。

そこでなんらの溶剤をもちいずに Fatgen そのものを静脈内に輸注できれば、最も望ましいことになる。しかしこれまでは副作用の点からこれは不可能とされ、つねに溶剤が常習的に使用されてきていることは周知のとおりである。しかしわれわれは上述のような種々検討の結果、Fatgen 輸注の副作用はその量、溶剤の量、濃度等のあいだに認むべき因果関係のないことを知り、その困難性に疑いをもつたわけであつた。そこで以下述べるような検索をおこなつてみたのである。

対象とした患者は、主として胃潰瘍、胃癌の患者20名である。(表5)。なお肝機能は B.S.P.、高田法、Cobalt 法、T.T.T. から判定し、副腎皮質機能は、高山・福井法によつて測定したが、うち肝機能健常者12名、副腎皮質機能正常8名であつた。

さて Fatgen の単独輸注のうちわけを説明すると(表6)、50ccは2名、75ccは13名、100ccは5名で、輸注時間は、50ccのときは115~120分(平均118分)、75ccのときは131~158分(平均145分)、100ccのときは172~185(平均179分)となり、1cc輸注の時間は、50ccの時は2.36分、75ccの時は1.93分、100ccの時には1.79分にあたり、輸注速度は50ccの時は0.424cc/min、75ccの時は0.517cc/min、100ccの時は0.558cc/minとなり、量が多くなるにしたがい速度は早くなつていく。つまり、われわれの Fatgen 単独輸注法は、当部は緩徐ではじめ、時間の経過とともに徐々に速度を増してゆくのである。

この方法で Fatgen 単独輸注におこなつたばあいの副作用は75ccで3名、100ccで1名計4名であつたが、いずれも点滴直後、胸部圧迫感、顔面紅潮感、点滴終

第 5 表

姓 名	年 令	性	病 名	肝機能	副腎皮質機能	術前後	Fatgen 輸注量(cc)	Fatgen 輸注速度(min)	副 作 用
1 山○茂○	45	♂	胃潰瘍	健	健	後5日	75	155	(一)
2 黒○一○	32	♂	胃潰瘍	健	健	前	75	156	(一)
3 今○早○	59	♂	直腸癌	健	低下	前	75	154	(一)
4 井○橋○	40	♂	痔核	健	健	前	75	137	直後顔面熱感
5 千○敏○	56	♂	胃癌	やや低下	低下	後7日	75	150	(一)
6 溝○敏○	23	♂	腸瘻	健	健	後13日	75	131	直後胸部圧迫感
7 松○光○	41	♂	上顎癌	健	低下	後30日	75	155	(一)
8 木○良○	28	♂	胃潰瘍	健	健	後9日	75	152	(一)
9 吉○暎○	42	♂	胃癌	健	やや低下	前	100	172	50ccで胸部圧迫感
10 笹○博○	31	♂	胃潰瘍	健	健	前	100	180	(一)
11 太○至○	38	♂	吻合病	健	健	後4日	75	155	(一)
12 田○三○	40	♂	胃癌	健	やや低下	後4日	100	178	(一)
13 太○滝○	59	♂	胃癌	やや低下	低下	後5日	100	185	(一)
14 森○之○	58	♂	胃癌	低下	低下	後6日	75	150	終了後発熱
15 西○ツ○	51	♀	胃癌	低下	低下	後7日	75	145	(一)
16 中○外○	35	♂	胃癌	健	健	後7日	50	120	(一)
17 石○龜○	60	♂	胃癌	低下	不全	後6日	50	115	(一)
18 内○タ○	54	♀	胃潰瘍	低下	やや低下	後7日	75	140	(一)
19 小○ケ○	63	♀	脾頭部癌	低下	低下	後6日	75	158	(一)
20 高○征○	56	♂	胃癌	低下	低下	後8日	100	176	(一)

第 6 表

注 入 量	数	注 入 時 間		平均注入時間	1 ccの注入時間	1 分間の注入量	副 作 用
cc	人	min		min	min	cc/min	
50	2	115	120	118	2.36	0.424	0
75	13	130	158	145	1.93	0.517	3
100	5	172	185	179	1.79	0.558	1

了後に発熱感がおこつた程度の軽度であつた。しかしこの副作用4名のうち、副腎皮質機能低下の証明された患者は2名であつて、これは直接的因果関係はなく、点滴速度が最も重要な因子であるようであつた。

なお副作用の生じたときは、ACTH10単位、あるいはグロンサン、メチオニン、ビタミンB₁₂、ビタミンC、レスタミン等にて簡単に消失せしめることができた。

5

つぎにこの Fatgen 単独大量投与による栄養補給の様態を知らんとし生化学的検査をおこなつた。実験対象とした患者は肝機能健常、副腎皮質機能やや健常な外科的疾患や悪性重傷の消耗患者で低蛋白、低アルブミン血症、貧血などの証明される術前患者5名、術

後患者5名、年齢は23才から59才にわたるが、これの患者8名に対し Fatgen を75cc、2名に100ccを前述の速度で緩徐に点滴静注し、その後3時間、6時間、24時間と経時的にそれぞれ総蛋白、A/G比、蛋白分層、血清コレステロール、血清総窒素量を測定し、輸注の値と比較してその推移を検討した(表7)。

1) 血 清 総 蛋 白

術前患者では Fatgen 輸注により一応血清総蛋白は24時間以内に上昇の傾向を示したが、(図1)、術後患者では、1時低下したものもあるが前者同様、全例において総蛋白値は明らかに上昇の傾向をとつている(図2)。

2) A/G比

A/G比は術前患者の1例において輸注後24時間に

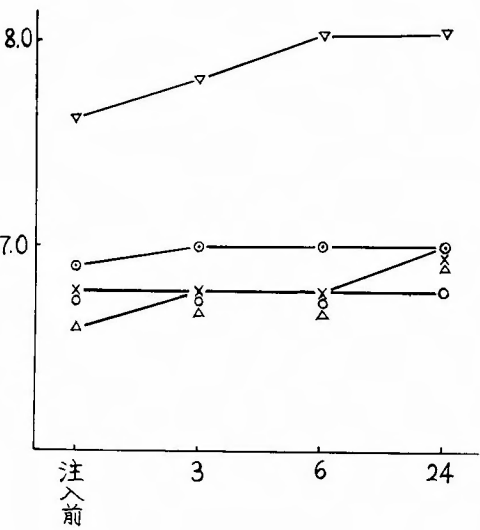
第 7 表

	注入 前後	総蛋白	A/G	アルブ ミン	グ ロ ブ リ ン				総コレス テロール	エステル 型コレス テロール	総窒素	Fatgen 注入量 (cc)
					α_1	α_2	β	γ				
山○茂○	注前	7.0	1.03	50.7	8.0	10.1	12.8	18.4	146	78	760	75
	3	7.0	1.03	50.8	8.0	10.1	12.7	18.4	139	80	770	
	6	7.0	1.04	51.0	7.8	10.0	12.8	18.4	126	78	750	
	24	7.0	1.07	51.9	6.7	11.7	11.3	18.4	139	82	980	
黒○一○	注前	6.8	0.81	44.7	7.3	10.6	14.7	22.5	219	140	510	75
	3	6.8	0.82	45.0	7.2	10.5	14.8	22.5	227	143	530	
	6	6.8	1.22	45.1	7.3	10.5	14.8	22.4	245	158	780	
	24	6.8	1.21	45.2	7.3	10.5	14.7	22.2	217	121	770	
今○早○	注前	6.6	0.91	47.7	4.7	8.8	12.8	26.0	154	102	570	75
	3	6.8	1.09	47.9	4.7	88.8	12.7	25.9	157	102	570	
	6	6.8	1.10	48.1	4.7	8.7	12.7	25.8	161	105	640	
	24	7.0	1.07	48.3	4.7	8.6	12.7	25.7	166	110	570	
並○橋○	注前	7.6	1.40	58.3	5.0	6.1	11.8	18.8	231	140	840	75
	3	7.8	1.38	58.3	5.0	6.0	11.9	18.8	231	141	860	
	6	8.0	1.41	58.4	4.9	6.0	12.0	18.8	231	141	800	
	24	8.0	1.41	58.5	5.0	5.9	12.0	18.7	274	170	780	
千○敏○	注前	7.6	0.60	37.4	8.8	9.7	14.6	29.5	160	182	670	75
	3	7.8	0.60	37.5	8.8	9.7	14.6	29.4	161	104	690	
	6	7.8	0.60	37.5	8.6	9.9	14.6	29.3	157	100	720	
	24	7.8	0.62	38.1	8.8	9.7	11.3	29.1	175	112	980	
溝○敏○	注前	7.6	0.60	37.4	6.6	13.6	15.4	27.0	144	88	850	75
	3	7.4	0.51	37.4	6.7	13.5	15.4	27.0	143	97	880	
	6	7.2	0.60	37.6	6.7	13.6	15.3	26.8	134	81	840	
	24	7.4	0.62	38.2	6.6	13.4	15.2	26.6	152	99	820	
松○光○	注前	7.0	0.43	30.3	7.0	11.0	9.7	42.0	150	997	770	75
	3	7.2	0.43	30.4	7.0	11.0	9.7	41.9	168	106	780	
	6	7.4	0.47	32.1	7.0	11.1	9.6	40.3	151	100	940	
	24	7.4	0.61	38.0	6.9	11.1	9.7	34.3	179	112	850	
木○良○	注前	7.2	0.62	38.2	4.2	6.3	9.3	42.0	200	119	920	75
	3	7.2	0.62	38.3	4.2	6.3	9.2	41.8	200	121	980	
	6	7.2	0.63	38.4	4.2	6.4	9.3	41.6	200	125	750	
	24	7.4	0.64	39.0	4.1	6.5	9.3	41.0	171	110	880	
吉○欧○	注前	6.8	1.52	60.4	7.9	5.8	11.5	14.4	161	104	710	100
	3	6.8	1.52	60.4	7.9	5.8	11.4	11.5	167	107	700	
	6	6.8	1.51	60.5	7.9	5.8	11.4	14.4	143	98	600	
	24	7.0	1.51	60.5	7.9	5.8	11.4	14.4	157	100	880	
笹○博○	注前	6.9	1.51	60.2	5.2	1.9	9.5	20.2	140	82	640	100
	3	7.0	1.51	60.2	5.2	5.0	9.4	20.2	143	89	680	
	6	7.0	1.51	60.2	5.2	4.9	9.5	20.2	128	81	640	
	24	7.0	1.52	60.3	5.2	1.9	9.5	20.1	171	110	850	

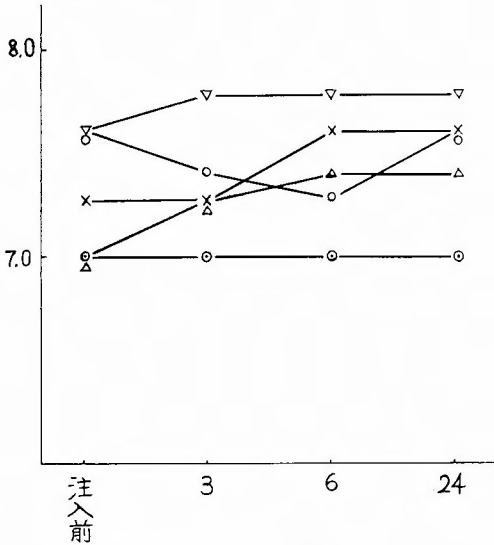
においても上昇せず、むしろ下降の傾向をとっているが、これは重篤な胃癌患者であつた。しかし他の全例においてその値は上昇し、術後患者においても同様の傾向が証明されたが、この A/G 比の上昇は、血清総蛋白値の変動に比し、いさゝしく顕著であり、かつ輸注24時間においてはほとんど全例において上昇している事実は注目し得るものといえよう(図3)。

3) 蛋白質分層

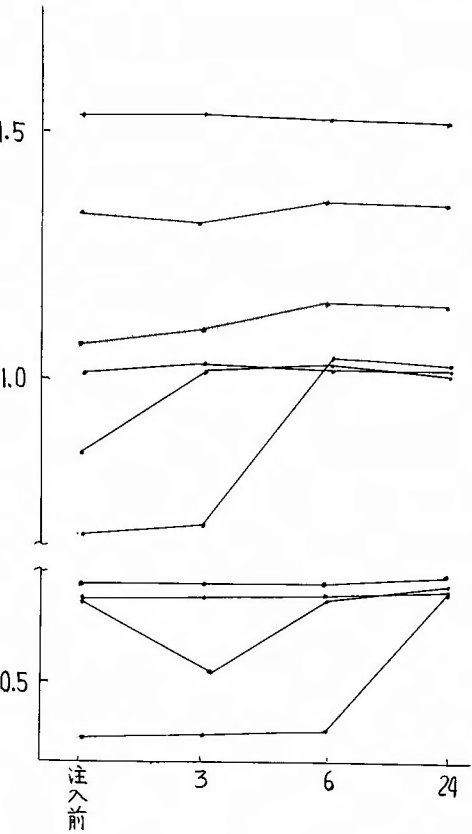
いま個々の蛋白質分層についてその推移をみると、アルブミンにおいては、術前、術後を問わず、いずれもその値は上昇しているが、なかんづく術後例において著明であり(図4)、とくに注目すべきことは輸注後すでに3時間目でアルブミン値の増加しているもの6例の中5例は輸注前に A/G 比が低く、低アルブミン血症を示し、かつ血清アルブミン量が 4.0g/dl 以下の



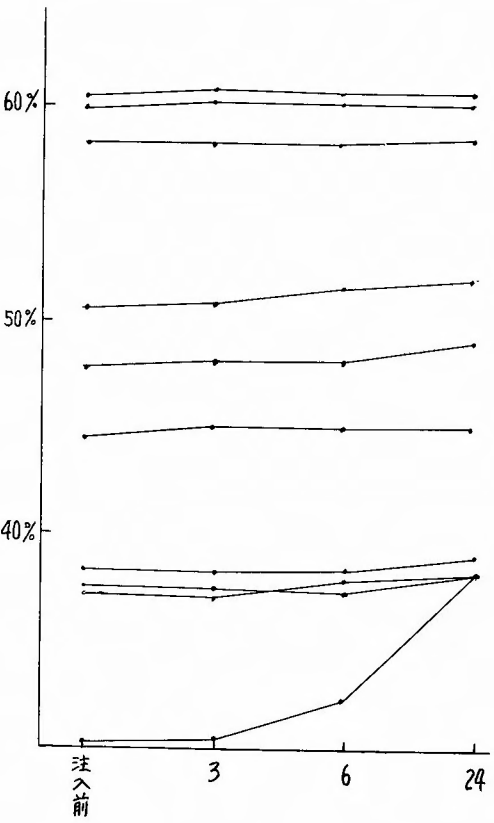
第 1 図 総蛋白 (術前例)



第 2 図 総蛋白 (術後例)



第 3 図 A/G



第 4 図 アルブミン

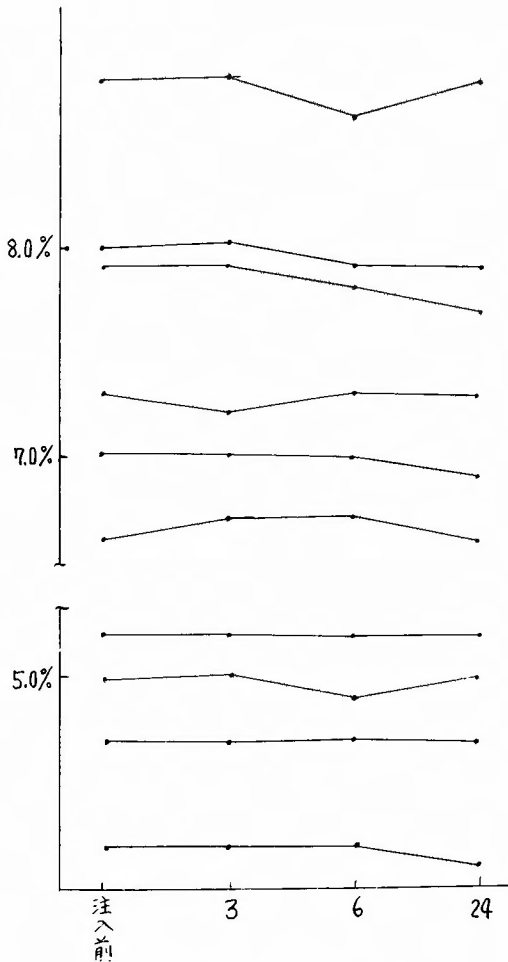
ものであつたことで、それら5例はすべて術後患者であつた。いかえるとこれらの事実は Fatgen の単独大量輸注は術前、術後をとわず、悪液質が著明なほど、かつ A/G 比の減少しているほど短時間にして血清アルブミン値を増加せしめるといえる。

グロブリンは、1例において輸注3、6時間後においてわずかに上昇したが、他の全例きわめて軽微な変動(± 0.1)を示すのみであつた。また、グロブリンの消長については、全例に一定した傾向をうかがえず、輸注24時間後において輸注前より増加しているもの3例、変動のないもの3例、減少しているもの3例で、おのおののあいだには有意の差は認めなかつた(図5, 6)。 β グロブリンでは大半の症例において輸注24時間後において僅かに減少しており、その幅は0.1~0.3であつた(図7)。

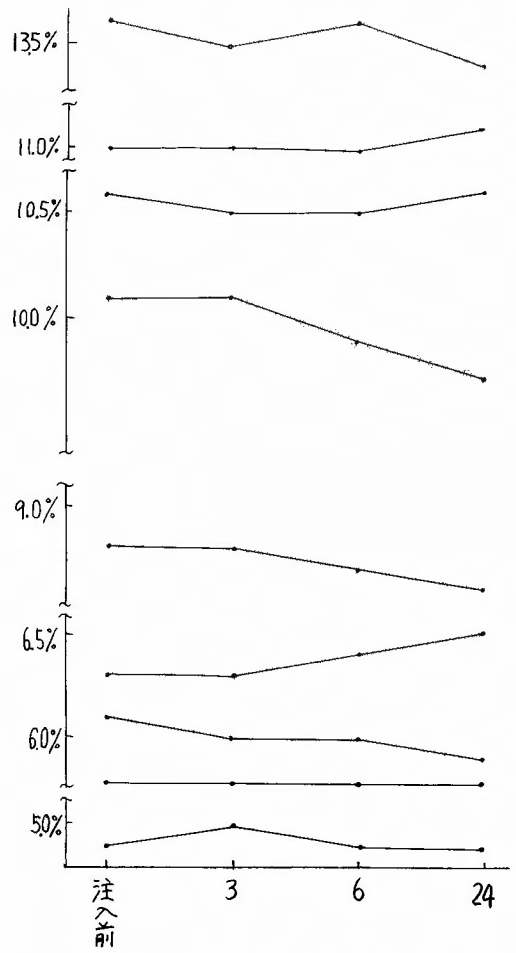
最後に γ グロブリンについてみると、1例において輸注3時間後に僅かに上昇したほか、他はすべて僅かに減少するかもしくは変動ないかという結果となつている(図8)。

以上の結果をまとめてみると、Fatgen輸注後 γ グロブリンではほとんど一律に軽度減少し β グロブリン、 α_1 グロブリンはだいたい過半数の症例において変動なく、 α_2 グロブリンではその変動は一様でないという結果になつている。

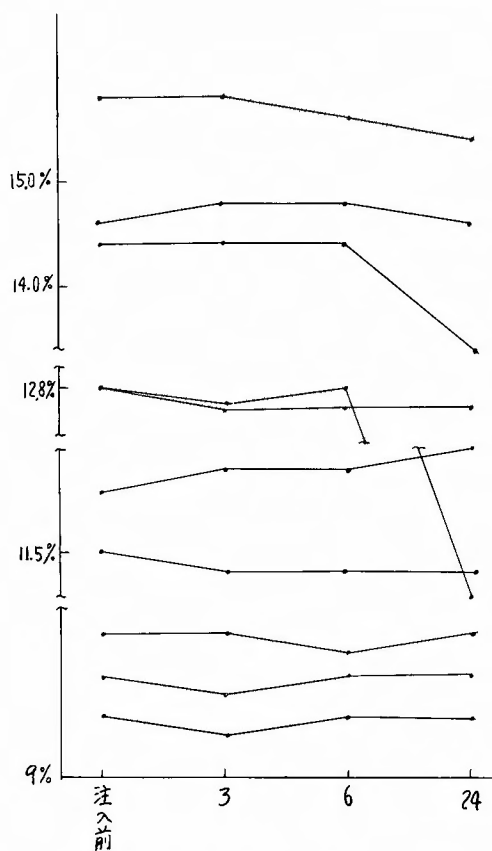
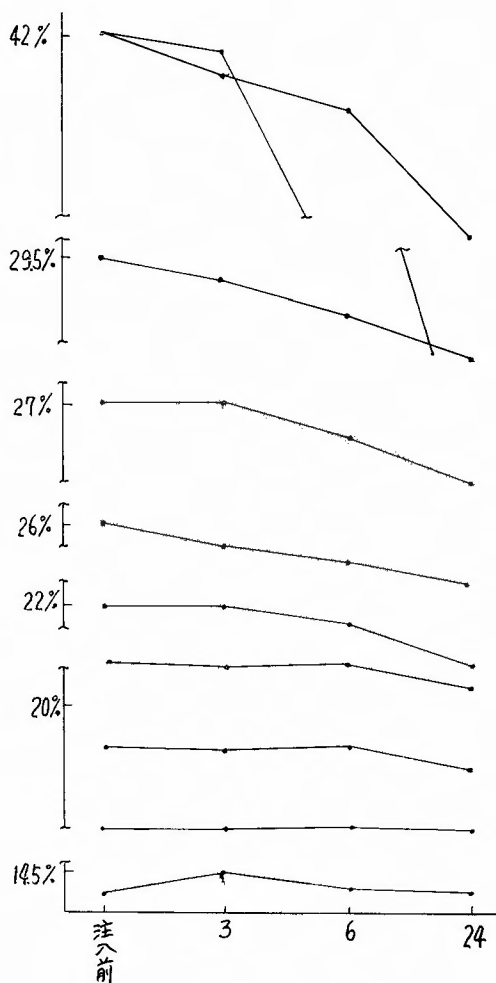
4) 総コレステロールについてみると、少数の例外はあり、また時間の経過中に変動はあるが、Fatgen輸注後24時間では大半において著明に増加し(図9)、エステル型コレステロールは輸注後増減の変動はあるが、輸注24時間著明に増加したものが5例あつた(図10)。



第5図 α_1 グロブリン



第6図 α_2 グロブリン

第7図 β グロブリン第8図 γ グロブリン

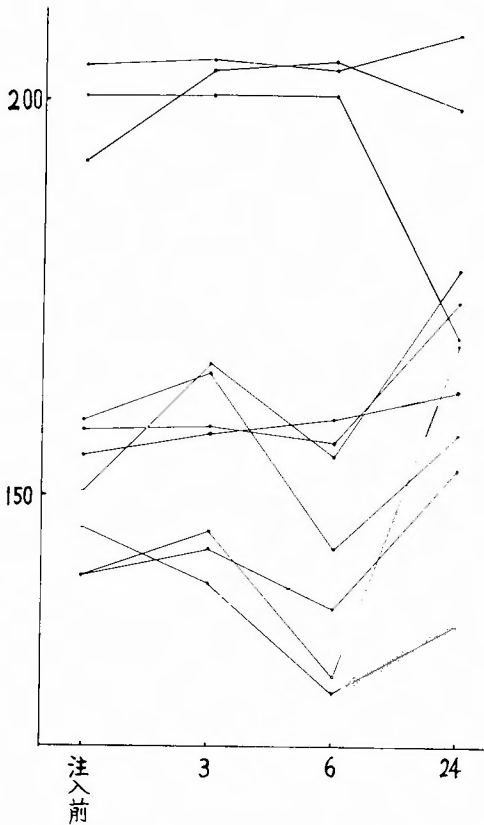
5) 総窒素については、症例により変動常ならず、一定した傾向は認められなかつた。

6

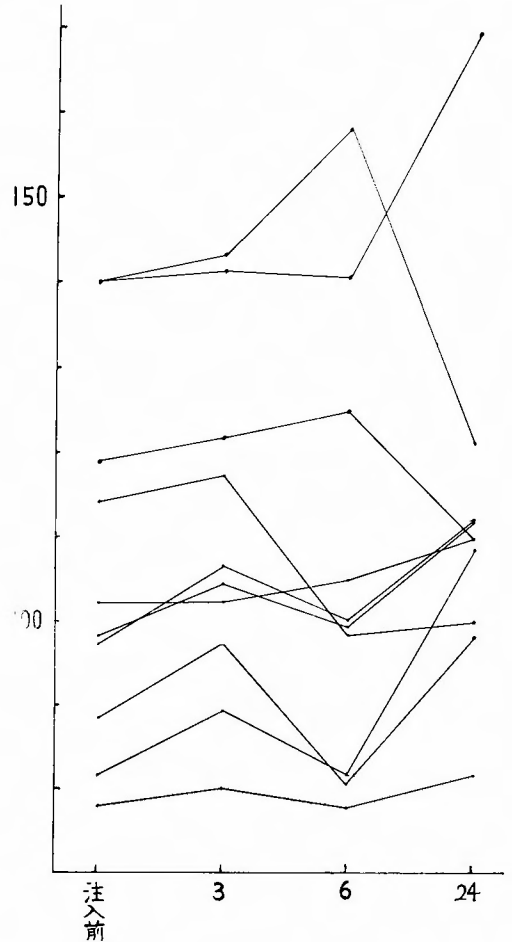
Fatgen が静脈内注射によつて血中にはいつたばあい、これが生体によつてどのような処理をうけるかという問題について考察してみる。すなわち池田らの研究によると、注入された脂肪球は30分以内に流血中から完全に去つて、肺胞食細胞、肝星細胞、脾細胞、網状織内皮細胞、竇内皮細胞のなかに摂取され、それらの細胞内で、脂肪乳剤中の中性脂肪は漸次 Phospholipid に変化され、ふたたび漸次流血中に放出され、そののち α -, β -Lipoprotein という結合形態で肝実質細胞内へ移行し、注入後3時間頃にいたつてその移行量は最高潮に達し、以後漸減し、肝実質中の総蛋白質量は増

加し、肝可動蛋白/肝固定蛋白値は上昇する結果となるという。

また日笠らによる病理組織学的検索の結果では、グリセライドの小滴の emulsion を猫の静脈内に注射すると、肝の内皮細胞によつて Pinocytosis の機構によつて取りこまれるが、また一方、人工的な Chylomicron とほぼ同じ大きさの emulsion を血中に注射したばあい、これは肝内皮細胞、とくに Kupffer 細胞によつて捕捉される。Chyle を静注したばあいは肝実質細胞によつて捕捉され、Kupffer 細胞にはみられないという。教室の野呂は電子顕微鏡的検索によつて、ラッテに経口的に投与された脂質は肝実質細胞によつてのみ捕捉され、内皮細胞によつては捕捉されないという所見をえたが(図11,12,13)、これは人工的につくられた



第9図 総コレステロール



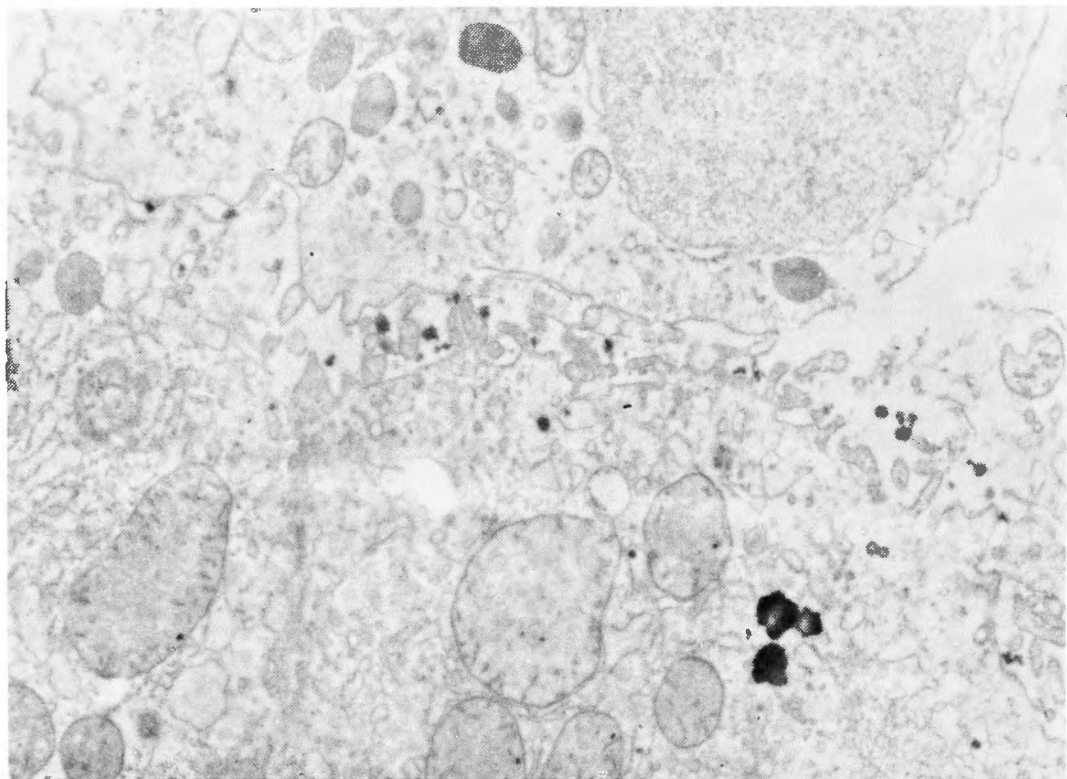
第10図 エステル型コレステロール

脂質の emulsion は Chylomicron ぐらいの大きさにまで分割されたものであつても生体に対しては Chylomicron のごとく作用せず、むしろ異物として作用し、内皮細胞で処理をうけて、さらに血中に放出され、ついで肝実質内に摂取されるものであらうと推測されるのである。

これを要するに Fatgen を静脈内に注射したばあい、細網内皮細胞の処置をうけてから肝に摂取されるものであると信じて誤りではないであらうし、またこのような理由から、Fatgen の単独大量輸注には急速輸注は不適当であり、輸注速後を緩徐にし、やや時間を経過してから徐々に速度を増すことの必要性も理解できるのである。つぎに考えねばならぬ問題は Fatgen のコロイド性質の問題である。脂肪栓塞などの刺激性組織反応のない、溶血現象のない、また脂肪肝発生を

きたさない Fatgen も、濃厚なコロイド液であるがゆえに、悪感、戦慄などの副作用が発現する。したがつて従来は、静脈内輸注の際にはこの問題の解決といふか、副作用減弱法とでもいふか、周知のような Ringer 液によつて稀釈して緩徐点滴輸注をおこなつてきたのであるが、しかしそれでも副作用はけつして皆無にならず、患者によつて本剤の輸注を忌避するばあいもあつたのであつた。しかしこれは輸注方法の根本的研究がなおざりにされていたためなのである。

そもそもコロイドを静注すると、コロイド粒子を中心に線維素が折出し、これと血球との透過によつて血球の透過性が変化し、その結果 ATP, ITP が遊出し、この ATP, ITP が心ならびに血管に対して作用して、いわゆるショック症状としての副作用が発現するのである。



第11図 上部の細胞は Kuppfer 細胞で下部の細胞は肝細胞であり、この間のすき間は Disse 腔である。Disse 腔に肝細胞の microvilli が突出し、その間に density の高い脂肪顆粒がみられる。(6,000×5)

コロイドショックのこの発生機転を考えて実験をおこない、Fatgen のような脂肪乳剤でもその速度を規制して、その規準にしたがつて点滴輸注するならば、必ずしも稀釈する必要がないことを確認し、従来の方法と一変せしめるまったく異つた Fatgen の単独大量輸注法に成功したのである。

このようにして、現在までは術後非経口的にほとんど不可能とされてきた1日絶対必要脂肪量20gをうわまる Fatgen 25g を短時間内に単独大量輸注することによつて可能とすることができ、術後栄養管理のうえから好果をえたとし、非経口的栄養補給の最後の難問題であつた脂肪の静脈内輸注に成功したのである。

7

以上の結果を要約するにつぎのような結論となる。

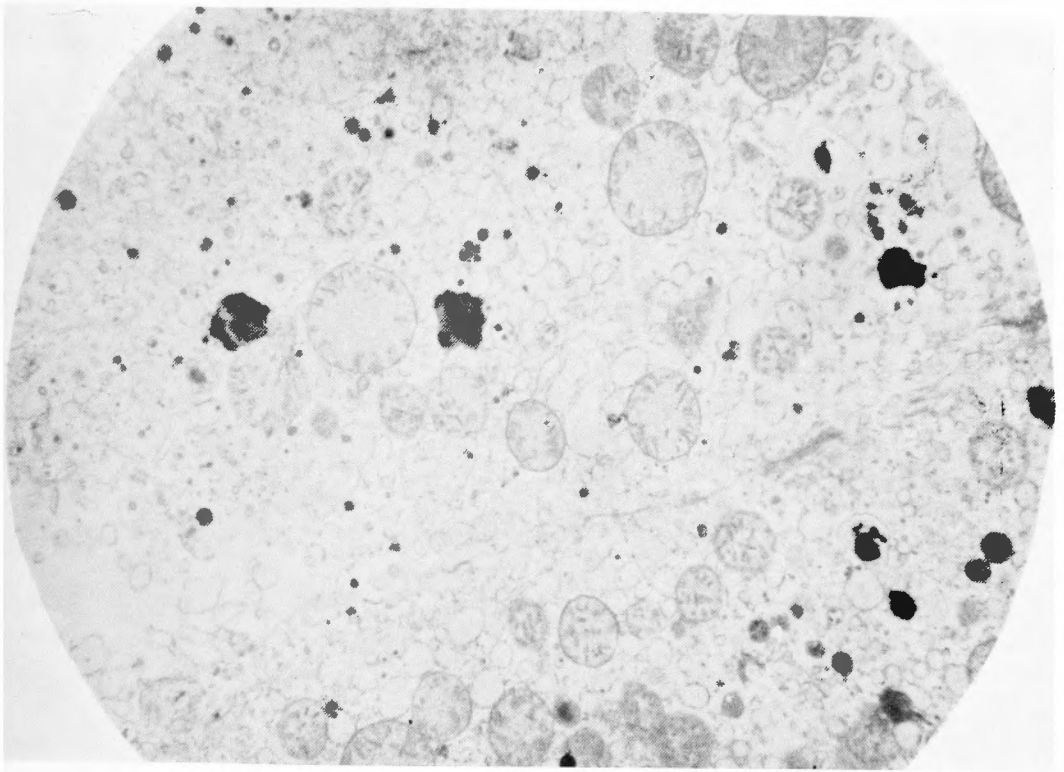
1) Fatgen の単独大量輸注 (100cc) の際には0.55 8cc/min の速度で点滴静注をすればほとんど副作用はない。なお速度を遅くすればするほど副作用発現の頻度、ならびに程度は減少する。なお、大量輸注のばあ

いは当初は輸注速度を緩徐とし副作用発現の様態をみてから速度をあげてもさしつかえはない。

2) 従来おこなわれた Fatgen 稀釈液の量だけかわれわれの考案した10%ソルビトールを溶媒とした10%アミノ酸 (MoriaminS-F) を輸液すればそれだけより多くの栄養素ならびに熱源をあたえる。

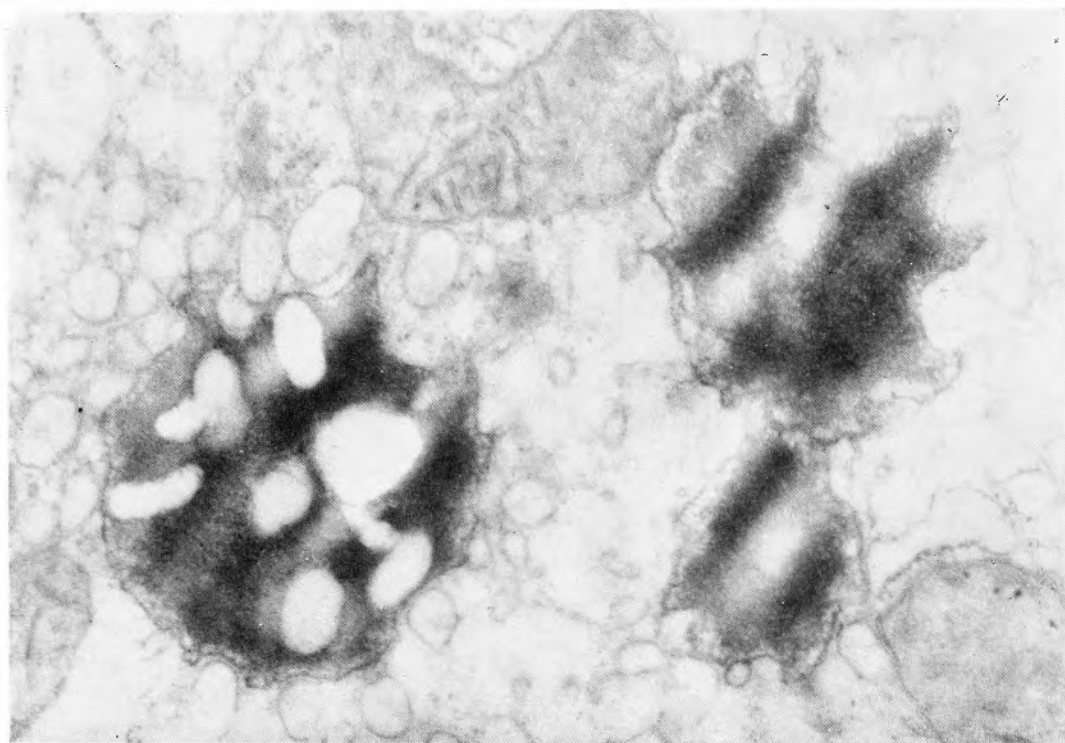
参 考 文 献

- 1) Geyer. R. P. et al. : J. Biol. Chem., **180**, 1037, 1949.
- 2) Geyer. R. P. et al. : J. Hab. Chin. Med., **33**, 175, 1948.
- 3) Geyer. R. P. et al. : J. Hab. Chin. Med., **34**, 688, 1949.
- 4) Geyer. R. P. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol., **77**, 872, 1951.
- 5) Shafiroff, B.G.P. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol., **91**, 111, 1956.
- 6) Shafiroff, B.G.P. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol., **79**, 721, 1952.
- 7) Shafiroff, B.G.P. et al. : Exper. Med. & Surg.,



第12図 肝細胞内の滑面小胞体内に、種々の大きさの脂肪顆粒がみられる。(6,000×3)

- 9, 184, 1951.
- 8) Shafiroff, B.G.P. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol., **72**, 543, 1949.
- 9) McKibbin, J. M. et al. : J. Clin. Invest., **25**, 679, 1946.
- 10) 日笠頼則：脂肪乳剤を似てする脂質代謝並にその栄養学的意義についての研究(1). 最新医学, **13**, 2278, 昭33.
- 11) 日笠頼則：脂肪乳剤を似てする脂質代謝並にその栄養学的意義についての研究(2). 最新医学, **13**, 2586, 昭33.
- 12) 日笠頼則：脂肪乳剤を似てする脂質代謝並にその栄養学的意義についての研究(3). 最新医学, **13**, 2951, 昭33.
- 13) 高山・福井：術後栄養管理に関する研究(その1). 日外宝, **31**, 1, 61, 昭37.
- 14) 稗貫・福井：手術侵襲とブレドニン. 最新医学, **14**, 12, 101, 昭34.
- 15) 高山・福井：手術侵襲における栄養管理(その2). 外科, **24**, 9, 891, 昭37.
- 16) Shoenheimer, R. and D. Pittenber : 175, 1950.
- 17) Dener, H. J. : Progress in the chemistry of Fats and other Lipids. Vol. **2**, 99, 1954.
- 18) Dener, H. J. et al. : J. Nutrition, **40**, 351, 1950.
- 19) Dener, H. J. et al. : J. Nutrition, **35**, 569, 1947.
- 20) Dener, H. J. et al. : J. Nutrition, **29**, 309, 1945.
- 21) Dener, H. J. et al. : J. Nutrition, **38**, 361, 1949.
- 22) Dener, H. J. et al. : J. Nutrition, **31**, 737, 1946.
- 23) Evans, H. M. et al. : J. Biol. Chem., **96**, 157, 1932.
- 24) Evans, H. M. et al. : J. Biol. Chem., **83**, 267, 1929.
- 25) Elvehjem, C. A. : J. Am. Dietetl Assoc., **22**, 959, 1946.
- 26) Elvehjem, C. A. et al. : J. Nutrition, **40**, 383, 1950.
- 27) Dencl, H. J. et al. : J. Nutrition, **20**, 215, 1940.
- 28) Burr, G. O. : Federat. Proc., **1**, 224, 1942.
- 29) Burr, G. O. et al. : J. Biol. Chem., **82**, 345, 1929.
- 30) Burr, G. O. et al. : J. Biol. Chem., **86**, 587, 1930.
- 31) Burr, G. O. et al. : J. Biol. Chem., **97**, 1, 1932.
- 32) Freuch, C. E. et al. : J. Nutrition, **35**, 831, 1948.
- 33) Pearson, P. B. et al. : J. Nutrition, **38**, 257, 1949.
- 34) Samuels, L. T. et al. : J. Biol. Chem., **181**, 813, 1949.



第13図 脂肪滴と密接している糸粒体。脂肪滴は一層の膜でおおわれ、その内部構造はない。糸粒体の *crista* の排列も乱れており、脂肪滴を酸化していると思われる。(6,000×7)

- 35) Samuels, L. T. et al., *J. Nutrition.*, **36**, 639, 1948.
- 36) Boer, J. et al. : *Chem. Abst.*, **42**, 7847, 1948.
- 37) Boer, J. et al. : *J. Nutrition*, **33**, 339, 1947.
- 38) Boer, J. et al. : *Nature*, **158**, 201, 1946.
- 39) Keys, A., and Boozek, I. *Physiol. Rev.*, **33**, 245, 1953.
- 40) Bloch, K. *Annual Rev. Biochem.*, **21**, 273, 1952.
- 41) Cantoni, O. : *Beell. Soc. Itali. Biol. Sper.*, **3**, 1278, 1928.
- 42) Eckstein, H. C. : *J. Biol. Chem.*, **62**, 7337, 1925.