

静脈内脂肪輸入に関する組織学的研究 (I)

京都大学医学部外学教室第2講座 (指導 青柳安誠教授)

助手 医学士 麻 田 栄

(原稿受付 昭和28年12月13日)

Histochemical Studies on the Intravenously Infused Fat Emulsion.

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School.

(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

by

SAKAE ASADA

SUMMARY

- 1) In 1949, our clinic succeeded in producing a stable fine fat emulsion which can be infused intravenously. This fat emulsion contains 15—20% cod liver oil, its fat globles being less than $2\ \mu$ in diameter and the chemical analysis revealed its principal composition to be neutral fat.
- 2) We infused this fat emulsion intravenously in cats, mice and rabbits. Then, after a certain interval, the animals were sacrificed and sections of the lung, liver, spleen and kidney were stained for fat with Sudan and for lipid by the SMITH-DIETRICH and CIACCIO method.
- 3) Soon after the infusion, the fat globles passed smoothly through the capillaries without producing any fat-embolism, and left the blood stream about 30 minutes later.
- 4) In the lung, the fat globles were eaten by the so called "alveolar phagocytes" (histocytes, alveolar epithelia), in the liver by KUPFFER's cells and in the spleen by reticulo-endothelial cells. In these cells, a greater part of the neutral fat gradually changed into lipid, and disappeared several hours later.
- 5) In the hepatic cells, lipid appeared at a later interval. This suggests that lipid which had been produced in the reticuloendothelial system passed on to the hepatic parenchymal cells.
- 6) Since fat globles could not be discovered in any cells in the kidney nor in the bile duct epithelia, no fat was probably excreted by these routes.
- 7) Several hours after the infusion, fat-containing leucocytes remarkably increased in number in the blood vessels of the organs, so it seemed that the leucocytes played a role in fat-phagocytosis, too, and in fat-transportation.
- 8) Either in case a large amount of this emulsion was given by mouth to the animals or in case the animals were in state of inanition, the condition of the phagocytes in these organs entirely resembled morphologically to the case to which the emulsion was administered intravenously. Therefore, the mechanism by which the body handles the fat intravenously infused seems to be quite physiological.
- 9) A comparison of the fat-phagocytizing abilities in cats with those in mice and in rabbits, is shown in the following table.

Thus, the cats are the strongest in the ability of phagocytosis, next the mice and the rabbits being the weakest. Especially in carnivora, the lung seems to play an important role in fat metabolism.

Table

	lung			liver and spleen		
	Total fat appeared	When fat maximally phagocytized	When fat disappeared	Total fat appeared	When fat maximally phagocytized	When fat disappeared
Cat	冊	immediately after infusion~30m.	3h. after infusion	+	immediately after infusion~1h.	3h. after infusion
Mause	卅	〃	3h.	冊	15m~2h.	24h.
Rabbit	+	〃	3h.	冊	30m.~4h.	48h.

(To each animal 0.5g. of fat per kg. of body weight was given intravenously)

- 10) From this table, the rabbits were expected to produce most pronounced reactions following the infusion. So in rabbits, we infused the emulsion daily for as long as several weeks 0.25g. of fat per kg. of body weight, but we found no abnormalities such as fatty metamorphosis, foreign body giant cells nor granulomatous lesions in any of these organs, except for a small amount of fat deposit in the reticuloendothelial cells of the liver and the spleen.
- 11) Moreover, when we simultaneously injected Methionine, a kind of lipotropic substances, there was no fat accumulation in these reticuloendothelial cells of the rabbits.
- 12) According to these histochemical results mentioned above, we have reached the conclusion that we can confidently use this fat emulsion clinically for nutrition purposes.

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験材料並に実験方法

第1節 実験材料

第2節 実験方法

第3章 猫に於ける実験成績

第1節 基準量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見

第2節 基準量の2倍量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見

第3節 乳化脂肪を経口的に投与した際の所見

第4節 餓死の際の所見

第4章 マウスに於ける実験成績

第1節 基準量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見

第2節 基準量の7.5倍量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見

第3節 基準量の15倍量の乳化脂肪を皮下に注入した際の所見

第5章 家兎に於ける実験成績

第1節 基準量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見

第2節 基準量の2分の1量の乳化脂肪を静脈内に連日反復注入した際の所見

第3節 反復注入実験に Methionin を併用した際の所見

第4節 乳化脂肪を経口的に投与した際の所見

第5節 餓死の際の所見

第6章 総括並に考按

第7章 結 論

(本研究の一部は昭和26年4月第51回, 昭和27年4月第52回日本外科学会総会及び昭和27年5月第71回近畿外科学会等に於て発表した。)

第1章 緒 言

開腹術の前後, その他種々の場合に, 我々は患者に対して非経口的な栄養供給を実施すべき必要に迫られることが多い。而も含水炭素, 塩類, ビタミン, 更にアミノ酸等の静脈内輸入に関しては, 既に幾多の業績が発表されているが, 最大のカロリー源である脂肪に

関するこの方面の研究は未だ寥々たるものである。

教室の先人は, 多年に亘り静脈内に輸入可能な乳化脂肪の作製に苦心したのであるが, 1949年, 日笠は終にその創製に成功した。

こゝに於て先ず第一の課題として, 我々はこの乳化脂肪を静脈内に輸入した場合の組織学的検索, 即ち当該脂肪の運命, 組織障碍の有無等に関する形態学的研

究に着手した。

従来、乳化操作の比較的容易な Lezithin, 脂肪酸等の乳剤を静脈内に注入した実験報告はやゝ多数にみられるが、作製が困難であつた中性脂肪の乳剤を静脈内に注入して、組織学的検索を行つた文献は甚だすくない。即ち宇野(1921)、江崎(1936)、木村(1937)等がいつれもオリーブ油の乳剤を作製してこれを家兎の静脈内に注入し、肺臓、肝臓、或は脾臓等に就て、形態学的に脂肪を追求している位のものである。又近藤(1939)は牛乳中に含まれている脂肪球がかなり微小なことに着目して、牛乳を家兎の静脈内に注入し、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、及び淋巴腺に就て、血管内に於ける脂肪消化を形態学的に検索している。併し乍ら、これらの実験当時は如何に工夫を凝らして乳剤を作製しても、なお赤血球よりも大きい脂肪球が混入するのを避けることが出来ず、そのため肺臓その他の臓器に必ず脂肪栓塞を生じたのである。従つてその成績は脂肪栓塞を伴つているという条件の下に於ける実験結果であつて、脂肪栓塞が全然おこらない我々の場合とは、根本的に差違があり、同様に論ずることは出来ないものである。

曾て、山川等(1928)は、栄養補給の目的で脂肪の非経口的投与を志し、肝油及びバターより Yanol と名付ける乳化脂肪を作製した。この Yanol は静脈内に注入しても脂肪栓塞はおこらない由であるが、これを野村(1928)は家兎の、小野(1934)は犬の静脈内に注入し、注入脂肪を組織学的に追求したが、ともにその追求は不可能であつた。之に反し我々の実験に於ては、以下に記載する通り、極めて明確に組織化学的に注入脂肪を追跡し得た。然らば Yanol の場合は何故に不可能であつたのだろうか。教室財津及び仲田の分析結果によれば、Yanol は総脂肪酸含有率 3.95% で、その中 Lezithin が 3.02% を占め、中性脂肪は 0.06% に過ぎない。即ち斯る Lezithin の稀薄乳剤である Yanol の少量注射をもつてしては、組織学的証明が困難であつたろうことは我々の経験からしても当然と考えられる。

最近、宮川等(1951)は Neo F.C.K. 或は F.C.G. という葡萄糖に吸着せしめた粉末肝油コロイドを作製し、用に望んで蒸留水に溶解して静脈内に使用しているが、これはその大部分が葡萄糖であつて、我々の分析結果では、総脂肪酸含有率は約 0.5% であり、その約 3 分の 1 が中性脂肪で、3 分の 2 が游離脂肪酸である。このような脂肪含有量の極めてすくない溶液を用

いては、やはり我々の行つたような組織化学的検索は不可能であろう。

尚、今次大戦後の外国文献を入手するに及んで、米国に於ては Mc Kibbin, Collins, Geyer, Mann, Meng, 等の一派(1948—), 及び Shafiroff の門下(1949—)が、我々と殆んど同時に、全く無関係に、各々別個の方法で、オリーブ油、椰子油等より乳化脂肪の作製に成功し、実験的にこれを静脈内に使用していることを知つたが、組織学的には Woerner(1949) がモルモットに就て、Murray(1952) がラッテ及び少数の犬に就て若干の検索を行つてゐるのみで、未だ系統的研究の発表をみない。

我々は脂肪に対する態度が夫々異なると考えられる肉食、混食及び草食動物を使用し、これらに乳化脂肪の一回乃至反復静脈内注入を行つた後、組織化学的並に組織学的検索を施行して、静脈内注入脂肪が果してどのような過程を経て処理されるものであるか、即ち注入された乳化脂肪の運命と、またその際注入に原因する何らかの反応的变化が諸臓器におこるものであらうかということを検討して、本剤の使用可能性を吟味するとともに、併せてこの乳化脂肪を経口的に投与した場合、並に体内貯蔵脂肪が動員されていると考えられる飢餓の一二の場合の所見をも比較検索し、依つて脂質代謝の一端をも窺知しようとした次第である。

第2章 実験材料並に実験方法

第1節 実験材料

1. 乳化脂肪

日笠が作製した乳化脂肪は 10~30% の脂肪を含有し、肝油、オリーブ油、ごま油、椰子油等、種々の油から作製可能である。主成分は勿論中性脂肪であるが安定剤として約 1% の Lezithin と、4% の葡萄糖を、その他若干の物質を混じている。脂肪球の大きさは、Svedberg の遠心法に依つて測定すると、すべて直径 2.0 μ 以下で、しかもその 69.6% が 0.8 μ 以下であり、30.4% が 0.8~2.0 μ である。試みに乳化脂肪の一滴を鏡下に油浸装置を用いて検すれば、無数の微細な脂肪球が活潑な Brown 運動を行つているのがまことに美しく認められる。

実験には肝油から作製した乳剤、即ち肝油を 10~30% (通常 15%) 含有する乳化脂肪を使用した。これに含まれている各脂質相互の比率は、中性脂肪 85.5%、游離脂肪酸 7.9%、Lezithin 6.4%、その他 0.2% であ

る。消毒は100°C, 30分間滅菌法を採用した。

2. 実験動物

実験動物としては、生理的に多量の脂肪摂取を行っている肉食動物の猫、生理的に殆ど脂肪摂取が考えられない草食動物の家兎、及び兩者の中間に位する混合動物のマウスの、成熟健全なものを使用した。

由来、各臓器内に於ける脂肪の出現量は、食餌の種類並にその投与時刻と密接な関係がある。依つて可及的同一条件を得るため、各動物は夫々一定の食餌をもつて7日間以上飼養し、その後出血死を来さしめる前に、猫及び家兎では24時間、マウスでは6時間、絶食状態となるようにした。この絶食時間は予備実験の成績から、脂肪の出現が最も少量と考えられる時間を選んだのである。

第2節 実験方法

1. 全身麻酔下に於ては肝臓、殊に Kupffer氏星細胞内にしばしば脂肪が出現することがあるので、実験は常に無麻酔のもとに行つた。

2. 乳化脂肪は、猫に於ては後肢の皮下静脈へ、家兎に於ては耳静脈へ、マウスに於ては尾静脈へ、なるべく徐々に注入した。

3. 体重50 匁の日本人の一日脂肪摂取量は平均25瓦、即ち毎匁0.5瓦であるが、動物に対してもこれと同量(15%乳化脂肪毎匁3.3cc)を基準量と定めて静脈内に注入し、実験の必要に応じては適宜注入量を加減した。

4. 乳化脂肪の静脈内注入後、逐時的に一定時間毎に頸動脈を切断して動物に失血死を来さしめ、肺臓、肝臓、脾臓及び腎臓等に就て、その一定部位より各一定大の組織片を切り取り、これを5~10%中性ホルマリン液中に2~5日間固定した。

5. 切片の調製は主としてカーボワックス(以下C.W.と略記)包埋に依つた。実験の初期には我々は凍結切片を作製したのであるが、たまたま1950年夏、米国から初めてC.W.が輸入されたのでこれを試用した。凍結法に比し作製操作が容易で且薄い切片が得られ、標本がやや収縮する傾向があるが、すくなくとも脂肪染色に關しては非常に美麗な標本を得ることが出来ることを知つた。それで、その後は専らC.W.を使用し、種々改良して次のような包埋方法に依つた。

即ち、組織片を水洗しホルマリンを去つた後、濾紙で水分を吸収する。ついで組織片を37~39°C (C.W. 1500が液状化する最低温度)の孵卵器中に入れてある

C.W. 1500中に1~2晩浸して充分にC.W.を浸透せしめ、次にC.W. 1500とC.W. 4000との等量混和液; C.W. 4000のみ; C.W. 4000にこれの1/8~1/2量のC.W. 6000を混ぜたもの; の三者の順に、いずれも58~60°Cの孵卵器中で夫々1~2時間宛通過せしめて、終了後C.W.をもつて台木に装著し、これを必ず乾燥器の中に保存して、必要に応じその都度取出し切片を作製した。

組織学的検索の便宜上、切片の厚さは肺臓12 μ 、肝臓、脾臓、及び腎臓は夫々6 μ に一定した。

6. 最初我々は注入脂肪そのものをあらかじめ色素をもつて染色した後、静脈内に注入し、組織切片作製後はHaematoxylin単染色のみを行つて注入脂肪を追求しようと試みたので、広範に各色彩に亘り、Monoazo, Disazo, Azin, Triphenylmethan, Anthraquinon等の所謂油溶性染料を求め、これをもつて脂肪そのものを染色したのであるが、これらの中、脂肪を最も濃く染色すると考えられるSudan IVをもつてしても、乳剤中に含まれる脂肪小球は、鏡検時黄色乃至橙黄色にしか染着して居らず、余りに淡色で、且赤血球との鑑別も困難で、充分に所期の目的を達し得ないことを知つた。たとえ、注入脂肪球をあらかじめ濃く染めることが出来たとしても、これを体内へ注入した後、果していつまで色素が注入脂肪球に染着しているかは疑問である。というのは脂肪球は一旦体内に注入されると直に分解等の変化を受けるものであり、又一方色素が注入脂肪球に染着しているというのは、分配の法則による溶解現象に過ぎないのであるから、体内へ注入後、体内組織の多量の脂肪に再会したときは、色素がそちらへ移行し、従つて脂肪球から離脱する可能性が充分考えられるからである。依つてこのような方法を断念し、無染色乳化脂肪を注入して、後刻、組織学的検索の際に脂肪染色を行うこととしたのである。

7. 脂肪染色法に就て

細胞内の微細な脂肪顆粒を明確に染色する必要があるために、我々は各種の脂肪染色法、即ちDaddi, Romeis; 川村-矢崎, Froboese, Savini, Goldmann, 工藤-鈴木氏法その他を比較検討し、更に色々自らの工夫を重ねたのであるが、脂肪染色法に關して凡そ次のような結論を得た。即ち、強力な染色像を得るためには、染色液として必ずSudanの膠質液、換言するとSudanの過飽和溶液を使用しなければならない。併し乍ら膠質液を用いるといかに強力に染着するといつ

でも、これが余りに過飽和に過ぎる（高度に濁濁している）と、濃染はするが必ず Sudan 沈渣の出現を避けることが出来ない。逆に過飽和の程度が極めて弱い（僅に濁濁している）場合には、沈渣の出現は比較的避けられるが、染色度が悪くなる。つまり適当度の過飽和溶液であつて、しかもその膠質状態が安定なため、沈渣が析出し難い染色液が望ましい。更に又染色液のアルコール濃度は可及的低いもの程脂肪を溶解乃至脱出せしめることがすくなくて好ましいのであるが、その一方アルコール濃度の低い程、標本の鮮明度 (Klarheit) が落ち、且色素溶液も過飽和に陥り易い傾向を認めるのである。

以上の諸条件を比較的満足せしめ得るのが Goldmann 氏染色法であると考え。即ちその染色液は中等濃度のアルコールに、Sudan とともに α -Naphthol も溶解せしめるために、Sudan の溶解度がたかまり、適当度の過飽和溶液を形成して濃い染色標本が得られ、且その膠質状態は比較的安定なために、沈渣が析出することが殆どない。尙又 α -Naphthol は游離乃至活性状態で脂肪顆粒と特異的に結合し、これに更に Sudan が誘導結合されて、そのため脂肪が強染されるともいわれている。

只、本法は血液学的検査にはしばしば用いられるが、組織学的検索には余り普遍的に利用せられていないように見受けするので、我々は要すれば必ず Romeis, 川村氏両法を併用して比較鏡検した。その結果、Goldmann 氏法はこの両法に較べて染色々調にやゝ赤味が強く出るが、すこし慣れると何ら不便を感じないことを知り、又本法の原名は Lipoid 染色法となつてはいるが、中性脂肪をも同様によく染色し、しかも中性脂肪並に Lipoid に対する染色々別は、中性脂肪は赤色、Lipoid は赤黄色であることをも知つた。更に本法は、染色液の作製、染色操作等が極めて簡単で何ら特別な手技を要しない点もあり、島 (1937) も唱えた通り、まことに推奨に値する染色法であると考え。我々は原法に多少の改変を加え、極めて優秀な染色成績を収めたので、以下簡単にこれに就て述べる。

〔Goldmann 氏組織脂肪染色法〕

a. 染色液

55~60% Alkohol.....	100.0cc
α -Naphthol.....	1.0g
Sudan III.....	過 剩

以上を混じ Wasserbad 中にて 5 分間煮沸、密栓し

て室温に放置し、染色に際してはその都度濾過使用する。

b. 染色方法

游離切片を 40% アルコール中に数分間浸し、ついで濾紙に余分のアルコールを吸収せしめた後、前記染色液の中に入れ、密栓し、室温にて 15~30 分間染色する。染色後、取出した切片の一端を再び濾紙に接触せしめて余液を抜き、ついで 20% アルコール中で暫時洗滌後、充分に水洗し、Mayer 氏 Haemalaun 3~10 分間の後染色を行い、Apathy 氏ゴムシロップをもつて封入する。

c. 備 考

i) 組織切片の固定には、原法のようにアルコールを用いる必要はなく、5~10% 中性ホルマリン液で充分である。

ii) 通常の染色には 58~60% アルコールを用いるが、強力な染色像を得たいときは 55% アルコールを使用する。

iii) 染色液は調製直後は強く濁濁しており、直にこれを用いると沈渣が析出するので、数日経過して液が適当度の膠質状態となるのを待つて使用する。使用可能期間は約 1 ヶ月であつて、その間同一染色液を何回も使用しうが、1 ヶ月以上経過したものは染色液中に沈澱が多くなり、濾液は透明化して染色度が不良となる。

8. 以上脂肪染色の他に Smith-Dietrich 氏 Lipoid 染色並に Paraffin 切片による Haematoxylin-Eosin 複染色を行つた。更に必要に応じては Ciaccio 氏 Lipoid 染色、Nilblau 染色、Best 氏糖原染色等をも併せ行つた。

第 3 章 猫に於ける実験成績

第 1 節 基準量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見

猫に脂肪每斑 0.5g (15% 乳化脂肪每斑 3.3cc) を徐々に静脈内に注入し、逐時的に一定時間 (10, 30 分, 1, 2, 3, 4, 6, 24, 48 時間) 後、これを殺して検索した。

肉眼の所見

静脈内注入時、猫の一般状態には何ら異常を認めない。たまたま、注入を急速に行うと呼吸促迫及び不安状態を惹起したが、注入を暫時中止するか或は徐々に続行すると間もなく常態に復するのを常とした。

肉眼的には各臓器ともに正常であつて、特に肺臓に於ても出血斑、梗塞等を認めない。

顕微鏡的所見（第1表）

（第1表） 猫に基準量を静注した際の諸臓器に於ける脂肪の消長

体重 (kg)	注射終了後より屠殺までの時間	肺臓	肝臓		脾臓	腎臓
			星細胞	肝細胞		
3.1	10分	冊	卅	—	卅	十
2.8	10分	冊	卅	—	卅	士
3.0	30分	冊	十	—	十	—
2.9	30分	冊	十	—	十	—
2.0	1時間	卅	十	士	士	—
2.5	1時間	十	十	十	士	—
2.5	2時間	十	士	十	士	—
2.9	3時間	士	士	冊	—	—
2.3	4時間	—	—	卅	—	—
2.9	6時間	—	—	十	—	—
2.5	24時間	—	—	十	—	—
2.7	24時間	—	—	士	—	—
3.0	48時間	—	—	—	—	—
3.0	対照(1)	—	—	—	—	—
3.0	対照(2)	—	—	—	—	—

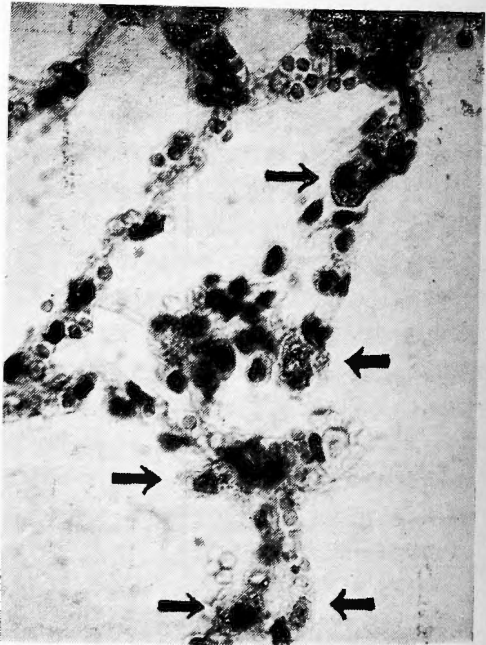
1. 肺 臓

注入脂肪球は、注入後10分経過例に於ては、注入したまゝの微細な粒子の形で、毛細血管内流血中に少数認められるが、30分経過例に於てはもはや殆ど認められない。即ち注入脂肪球は注入後、直に細胞に摂取せられるため、約30分で流血中から消失するものと考えられる。

注入脂肪球は既に10分及び30分例に於て、極めて多数の所謂肺胞喰細胞（Alveolarphagozyten）に摂取されている。（第1図）。油浸装置を用い鏡検すると、肥大した同細胞の原形質内には摂取された無数の脂肪球が充満し、その大きさは大多数μ以下の微細なものであるが、稀に2μ程度のものが1細胞内に1〜2個含有されているのを見る。肺胞喰細胞の大多数は肺胞壁々在性であるが、一部のものは剝離して肺胞腔内に存在している。（第2図）。



（第1図）
猫の肺臓、基準量注入後10分、
脂肪球を攝取した多数の肺胞喰細胞が認められる。
（Sudan 染色、400倍）



（第2図）
猫の肺臓、基準量注入後10分、
第1図の拡大像。（Sudan 染色、1100倍）

この際、脂肪球を摂取した肺胞嚔細胞がどのような細胞に由来するかに就ては、従来から種々議論があるところであつて、この標本のみによつて判断することは困難であるが、恐らく組織球或は血中の游走 Monocytes に属すると思われる大単核細胞、及び明に肺胞上皮の配列を示す細胞等が脂肪球を摂取している像を認めるので、これらの各種細胞が脂肪貪喰能を有しており、所謂 Alveolarphagozyten を構成しているものと考えられる。

脂肪球を摂取した肺胞嚔細胞は、1 時間例に於ては既にかかなり減少し、2 時間例では更に少数となり、3 時間例及びそれ以後の例に於てはもはや証明しえない。只、脂肪球摂取後、肺胞壁から剝離して肺胞内へと脱落した嚔細胞の少数は、或は孤立性に、或は数個乃至十数個の集団をなして存在するのが 24 時間例迄認められる。而してこれらの剝離した嚔細胞は所謂脂肪変性 (fettige Degeneration) に陥つたがために肺胞腔内へと脱落した肺胞上皮細胞等とは明に区別されるものである。

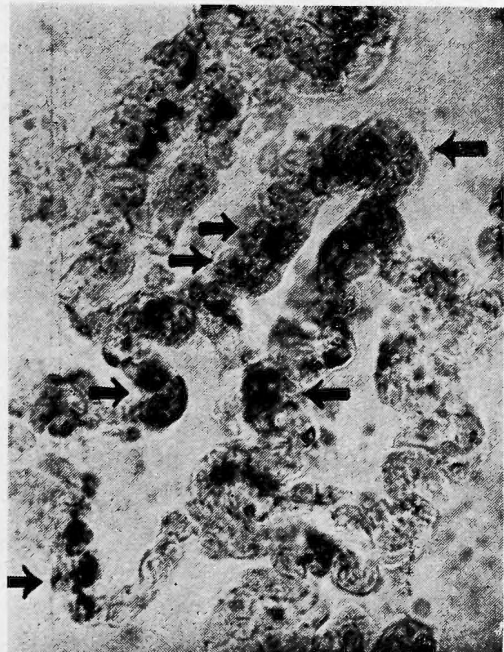
上述の肺胞嚔細胞内に摂取された脂肪球は、既に 10 分例に於て、Sudan 染色により赤黄色を呈し、Nilblan

染色は青色を示し、Smith 氏並に Ciaccio 氏 Lipoid 染色は陽性である。(第 3 図) 即ち組織化学的に同細胞内には Lipoid が証明される。このことは注入脂肪の主成分である中性脂肪の大部分が、注入後間もなく肺胞嚔細胞内に於て Lipoid に変化したことを示すものと考えられる。30 分例及び 1 時間例に於ても、上記と同様に同細胞内に Lipoid が立証される。剝離して肺胞腔内に存在している肺胞嚔細胞内に於ても亦 Lipoid 反応が陽性である。

2. 肝 臓

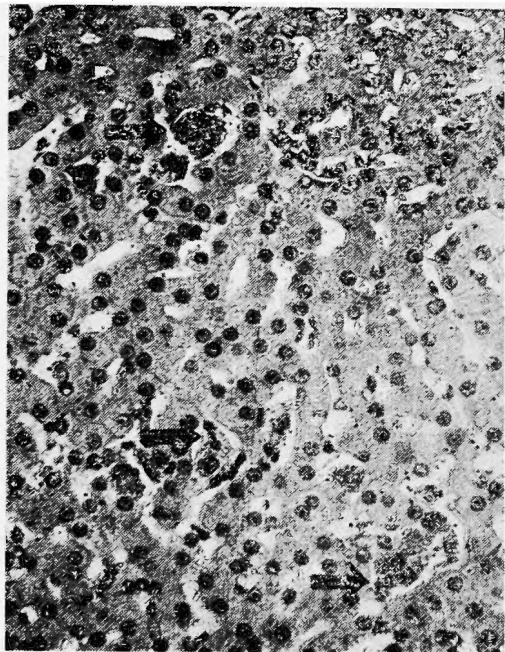
注入脂肪球は、10 分例に於ては肝小葉の静脈洞内に極めて少数認められるが、30 分例では流血中から殆ど消失する。

肝臓に於ては、注入脂肪球は主として Kupffer 氏星細胞に摂取される。10 分例に於ては、前述の肺胞嚔細胞数に較べると遙にすくないけれども、やゝ多数の星細胞が、殊に肝小葉の周辺部に於ける同細胞が著明に脂肪球を摂取する。この際星細胞は肥大し、著しい場合には正常の約 10 倍大に達し、原形質内には多数の微細脂肪顆粒を摂取し、そのため核は一隅に圧排せられ、且同細胞の数も亦増加を示している。尙、一部静脈洞



(第 3 図)

猫の肺臓、基準量注入後 10 分、
肺胞嚔細胞内に Lipoid が認められる。
(Smith 氏染色、1100 倍)

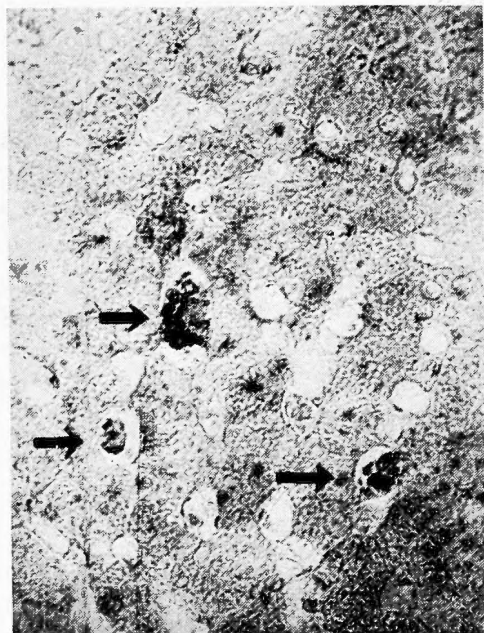


(第 4 図)

猫の肝臓、基準量注入後 30 分、
脂肪球を攝取して肥大した星細胞が認められる。
(Sudan 染色、400 倍)

壁から剝離した星細胞は、大型円形単核細胞として中心静脈内に見出されるものがある。30分例に於ては脂肪球を摂取した星細胞は10分例よりもやゝ少数となり(第4図)、爾後更に漸次減少して、3時間例では殆ど消失する。

星細胞に摂取された脂肪球は、同細胞内に於て逐時 Sudan 染色により赤黄色を呈し、Nilblau 染色は青色を示し、Smith 氏並に Ciaccio 氏 Lipoid 染色は陽性となる。(第5図)。即ち星細胞内に於ても注入された中性



(第5図)

猫の肝臓、基準量注入後30分、
星細胞内に Lipoid が認められる。
(Smith 氏染色、1100倍)

脂肪の大部分が Lipoid に変化するものと考えられる。この Lipoid は殊に星細胞原形質の辺縁部に於て著明に認められ、且又 Lipoid 顆粒が時間の経過とともに細胞外へ游走したと思われる像を認めることが出来る。

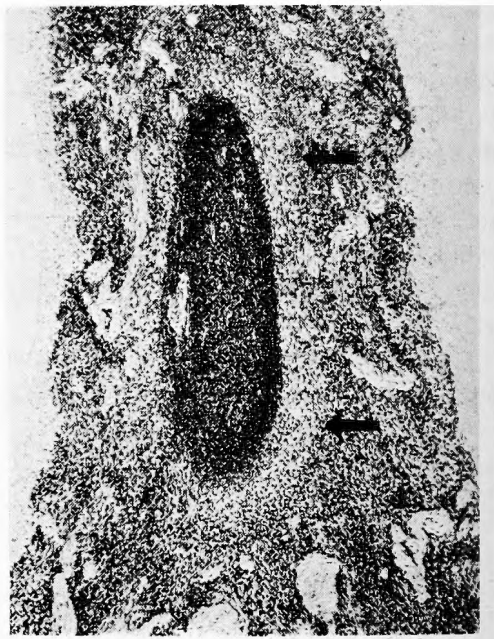
肝細胞の中へは、注入脂肪球が直接そのまゝで浸潤して行く所見は認められない。即ち乳化脂肪注入後、肝細胞が直に注入脂肪球を摂取する像は認められない。併し乍ら、注入後1時間以後の例に於ては、肝細胞内に、特に肝小葉の周辺部に於ける肝細胞内に、Sudan 染色で赤黄色を呈し、Nilblau 染色で青色を示し、且 Smith 氏並に Ciaccio 氏 Lipoid 染色陽性の物質が彌蔓性に増加するのが認められる。即ち肝細胞内に、

Lipoid が多量に証明される。これは3時間例に於て最も顯著であるが、その後漸次減量して24時間例に到ると殆ど消失する。

Glisson 氏鞘内に於ては、稀に脂肪球を摂取した組織球性細胞をみることがあるが、殆ど脂肪を証明せず、又輸胆管上皮細胞内にも脂肪を認めない。

3. 脾 臓

注入脂肪球は10分例に於て濾胞周囲部及び髓索の筆毛動脈終末部に集中して出現する(第6図)。その大部



(第6図)

猫の脾臓、基準量注入後10分、
濾胞周囲部に集中して多数の脂肪球が出現している
(Sudan 染色、100倍)

分は既に細胞内に摂取せられているが、一部は尚血管内に游離のまゝで存在する。30分例になると細胞外にある游離脂肪球は殆ど認められないので、脾臓に於ても脂肪球は約30分で流血中を去るものと思われる。

注入脂肪球を摂取するのは所謂網内系に属する諸細胞、即ち主として赤色髓内の網状組織細胞、所謂 Splenocytes 及び静脈洞内皮細胞等である。就中前二者に於て著明であり、場所からいえば、前述の濾胞周囲部及び髓索内動脈終末部附近に於ける細胞に顯著である。

脂肪球を摂取したこれら網内系の諸細胞は、10分例に於ては多数認められるが、30分例から少数となり、

爾後漸次減少して3時間例で殆ど消失する。濾胞内の網状細胞が脂肪球を摂取する像は殆ど認められない。

上記の諸細胞内に於ては組織化学的にLipoid反応が陽性であることは肺臓や肝臓の場合と同様であつて、こゝに於ても注入された中性脂肪がLipoidに変化されるものであることを示している。その陽性度は肺泡喰細胞よりは弱く、星細胞と同程度である。

脾臓に於ても、肝細胞内に出現するのと同様のLipoidが、軽度であるが、髄索の一部に濃着性に出現する。しかもその時間的消長が肝細胞内のLipoidとよく一致し、即ち注入後1時間例から出現し、3時間例で最も顕著であり、24時間例となると殆ど消失する。

4. 腎 臓

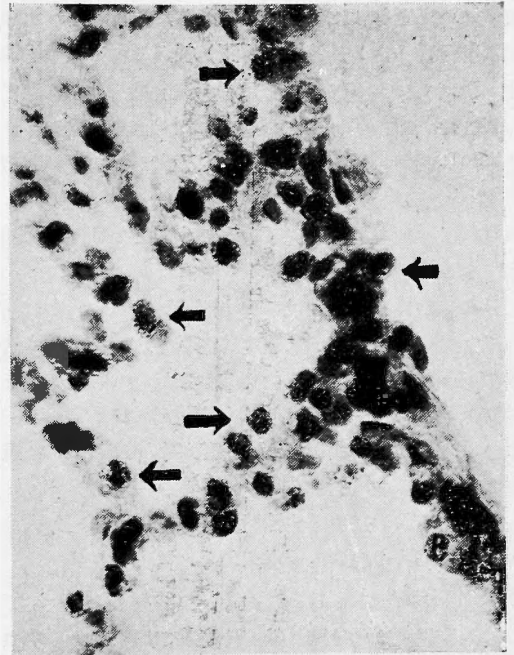
猫の腎臓は正常状態に於て、主部及び移行部の細尿管上皮細胞内に多量の滴状の脂肪の沈着があり、Hehle氏蹄係の上皮細胞内にも微細な脂肪滴が濃着性に存在し、更に糸球体その他にも少数の脂肪滴を認めることがあるので、乳化脂肪注入による所見と鑑別することが困難である。併し乍ら、すくなくとも肺臓、肝臓、脾臓に於てみたような細胞内脂肪摂取像を認めず、又細尿管内排泄の所見をも証明しない。只対照に比して、注入後短時間内に、糸球体や間質血管内流血中に少数の遊離脂肪球を認めることがあるのみである。

5. 以上の各臓器の血管内に於て、乳化脂肪注入後一過性に極めて顕著な多核白血球の増多(Leukozytose)を認める。それは30分例から増加し始め、3, 4, 6時間例に於て著明であり、その後漸次減少して、24時間例では殆ど消失する。場所としては肺毛細血管内に最も多数認められ、次は肝臓静脈洞、脾臓の濾胞周囲血管叢内に多い。油浸装置を用い鏡検すると、これらの多核白血球には、正常白血球が有している微細脂肪顆粒よりも明に大きい脂肪球を貪喰しているものが多数認められ、且又同白血球内に存在する微細脂肪顆粒数も正常時に較べると増加している感じをうける(第7図, 第8図)。

6. 脂肪栓塞は各臓器の毛細血管に於て全然これを認めない。又脂肪変性、細胞浸潤、異物巨細胞、肉芽腫の形成等、脂肪注入から予想せられる反応的病的変化を認めることが出来ない。

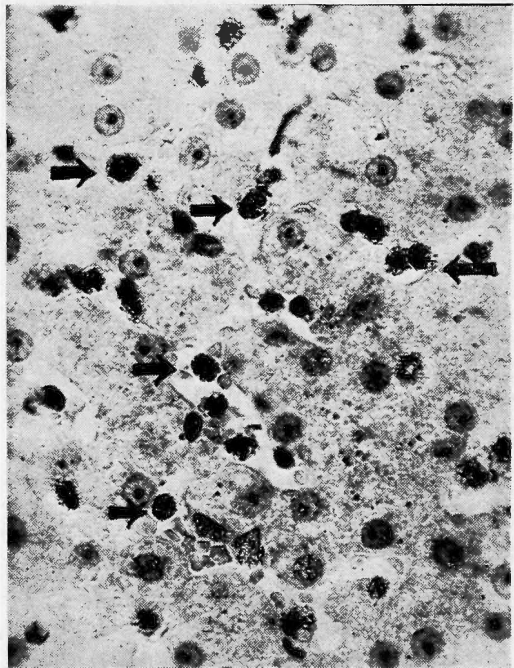
第2節 基準量の2倍量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見

体重2.0~2.9gの猫に、脂肪毎斑1.0g(15%乳化脂肪



(第7図)

猫の肝臓、基準量注入後4時間、肺毛細血管内に白血球増多が認められる。(Sudan染色, 1100倍)



(第8図)

猫の肝臓、基準量注入後4時間、静脈洞内に白血球増多が認められる。(Sudan染色, 1100倍)

毎肝6.6cc)を徐々に静脈内に注入し、逐時的に一定時間(30分, 1, 2, 4, 6時間)後、これを殺して検索した。

1. 肺 臓

注入脂肪球は、30分例に於ては注入したまゝの微細な粒子の形で、甚だ多数肺毛細血管内に認められるが、1時間例に於ては著明に減少して少数となり、2時間例では殆ど消失する。

注入脂肪球は30分例及び1時間例に於て、ともに極めて多数の肺胞喰細胞に著明に摂取されている。2時間例では脂肪球を摂取した同細胞はかなり減少し、4時間例では更に少数となり、6時間例に到ると殆ど消失する。尚、6時間例では肺胞壁から剝離した肺胞喰細胞の少数を認める。

肺胞喰細胞内に於て中性脂肪が Lipoid に変化する所見は、前節の場合と同様である。

2. 肝 臓

注入脂肪球は30分例に於ては游離の形でかなり多数静脈洞内に認められるが、1時間例ではもはや血管内から殆ど消失する。

今回は前回の2倍量の乳化脂肪を注入しているのにも拘らず、脂肪球を摂取する Kupffer氏星細胞の数は、基準量注入時とはほぼ同数であり、且同細胞内から脂肪が消失する時間もほぼ同時であつて、4時間例では同細胞内にもはや脂肪を認めない。即ち、基準量を超えて余分に注入せられた脂肪は、主に肺臓に於て摂取せられ、そのため肝臓にまでは出現して来ないものと考えられる。

星細胞内に於て中性脂肪が Lipoid 化されることは前回と同様である。

併し乍ら、二次的に肝細胞内に出現する Lipoid は、基準量注入時に比し遙に多量であつて、著明な例では肝小葉の周辺部のみならず中間部、更に中心部の肝細胞内にまで認められる(第9図)。

3. 脾 臓

注入脂肪球は主として脾周部及び脾索の動脈終末部に集中して出現するが、細胞外血管内に認められる脂肪球は30分例ではやゝ多数であるが、1時間例では少数となり、2時間例になると殆ど認められず脂肪球はすべて細胞内に摂取されている。

注入脂肪球を摂取する網内系の諸細胞は、基準量注入時よりもやゝ多数認められ、これら細胞内に於て脂肪球が処理を受けて消失するに到る時間は多少永びく



(第9図)

猫の肝臓、基準量の2倍量注入後1時間、肝細胞内に多量の Lipoid が出現している、特に肝小葉周辺部に於て著明。

(Smith 氏染色, 100倍)

が大差はない。

これらの細胞内に於て中性脂肪が Lipoid 化されるのはこれまでと同様である。

併し乍ら、二次的に赤色髓の一部に出現する Lipoid の量は、基準量注入時に比し多量である。

4. 腎 臓

前節と同様、腎臓が脂肪処理に関与する所見は認められない。

5. 乳化脂肪注入後、一過性に多核白血球増多が起り、その際白血球が脂肪球を貪喰する像を認めるが、基準量注入時よりも一層顯著である。

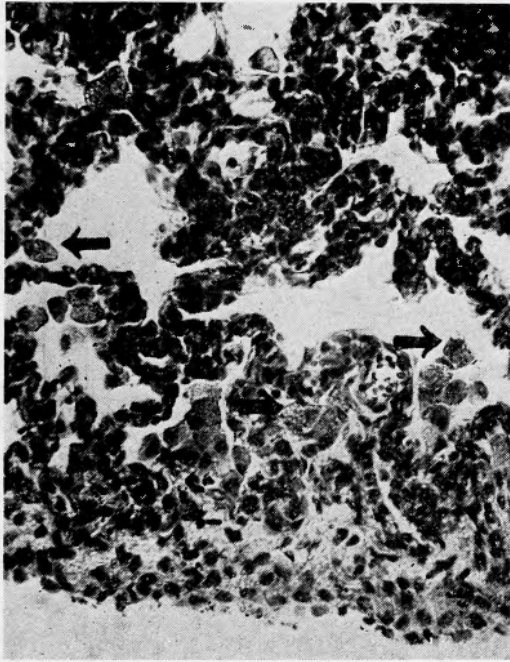
6. 前節と同様、脂肪栓塞その他の反応的病的変化を認めない。

第3節 乳化脂肪を経口的に投与した際の所見

体重2.5肝内外の猫を24時間以上絶食せしめた後、カテーテルを挿入して、30%乳化脂肪毎肝8.25cc; 25.0cc 及び50.0cc (脂肪毎肝2.5g, 7.5g 及び15.0g) 宛を胃内に投与し、脂肪の吸収が最も旺盛であると考えられる5~6時間後、これを殺して検索した。

1. 肺臓に於ては著明に脂肪球を摂取した肺胞喰細胞

胞を認める。同細胞は少量投与の第1例では少数であるが、大量投与の第3例では多数に認められ、殊に肋膜下領域に著明であつて剝離して肺胞腔内に存在しているものが多い。(第10図)。



(第10図)

猫の肺臓、大量の乳化脂肪を経口的に投与後6時間、肺胞喰細胞が脂肪球を攝取している。(Sudan 染色、400倍)

2. 肝臓に於ては Kuffer 氏星細胞はごく少数のみ脂肪球を攝取するに過ぎない。これに反し肝細胞内には、静脈内注入時と同様に Lipoid が瀰蔓性に証明される。これは第1例では少量にすぎないが第2、第3例では著明であつて、やはり肝小葉の周辺部の肝細胞内に多量に出現する。(第11図)。

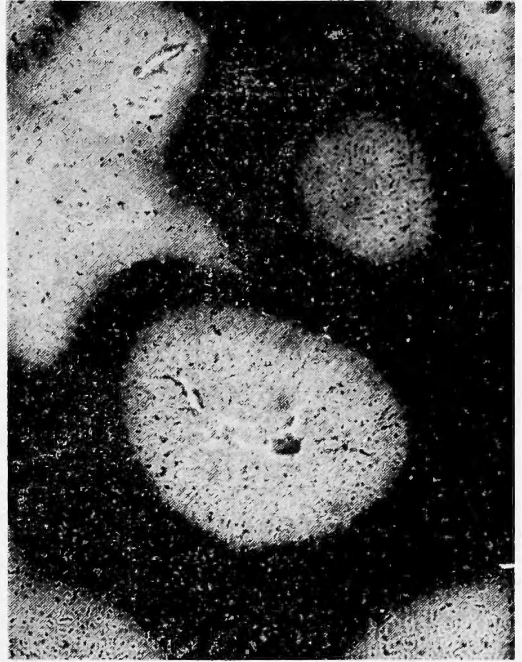
3. 脾臓に於ては静脈内注入時のような濾胞周囲部に於ける脂肪の多量出現を認めない。網内系の諸細胞が脂肪球を攝取するのはごく少数のみであるが、これに反し大量投与の第2、第3例では髄索殊に動脈終末部に多量の Lipoid が瀰蔓性に出現する。

4. 腎臓には特異な所見を認めない。

5. 以上の各臓器に於ては、乳化脂肪を静脈内に注入後数時間で出現したのと同様の、多核白血球の増多が、比較的軽度ではあるが認められ、殊に大量を投与した例ではかなり著明にみられる。併し乍ら静脈内注

入時のように、白血球内に大きい脂肪球が貪喰されている像は認められないようである。

要するに、経口的に乳化脂肪の比較的大量を投与すると、軽度ではあるが、静脈内注入時と相似た形態学



(第11図)

猫の肝臓、大量の乳化脂肪を経口的に投与後6時間、肝小葉周辺部の肝細胞内に多量の Lipoid が認められる。(Smith 氏染色、100倍)
的所見を認めるということが出来る。

第4節 餓餓の際の所見

体重 3.0~3.5 匁の猫に、48時間及び72時間の絶食を行わしめたもの、各2例宛に就て検索した。

一般に餓餓が進行するとともに、血漿は Sudan 染色により淡黄赤色に染着され、赤血球も亦同様の傾向を示すが、流血中に脂肪が出現することはない。

1. 肺臓に於ては、72時間絶食例で脂肪球を摂取した少数の肺胞喰細胞を認め、これは剝離して肺胞腔内に存在するものが多い。

2. 肝臓に於ては脂肪球を摂取した Kupffer 氏星細胞は48時間例では極めて少数であるが、72時間例ではやゝ多数に認められる。肝細胞内には72時間例に於て Lipoid の増量を、軽度乍ら、認める。

3. 脾臓に於ては脂肪球を摂取した網内系の細胞は72時間例に於て少数認められるのみである。又同例で

は髓索内の一部に少量の Lipoid を認める。

4. 腎臓は正常である。

5. 白血球増多の所見は、いづれも軽度に認められ、72時間例に於てやゝ著明である。

要するに、生体内の貯蔵脂肪が動員されていると考えられる饑餓の際にも、形態学的に乳化脂肪の静脈内注入時と相似た所見が認められるということが出来る。

第4章 マウスに於ける実験成績

第1節 基準量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見

(第2表) マウスに基準量を静注した際の
諸臓器に於ける脂肪の消長

例数	注射終了後より屠殺までの時間	肺臓	肝 臓		脾臓	腎臓
			星細胞	肝細胞		
2	直 後	++	++	—	+	+
2	1 分	++	+++	—	+	+
2	3 分	+	+++	—	+	+
2	5 分	+	+++	—	++	+
2	10 分	+	+++	—	++	±
3	15 分	+	+++	±	+++	±
2	20 分	+	+++	—	+++	±
3	30 分	+	+++	++	+++	—
2	45 分	+	+++	+	+++	—
3	1時間	+	+++	+	++	—
3	2時間	±	++	+	+	—
3	3時間	—	+	+	+	—
3	4時間	—	+	++	++	—
2	5時間	—	+	++	+	—
3	6時間	—	+	++	+	—
3	9時間	—	±	+	±	—
3	12時間	—	±	±	±	—
3	24時間	—	—	±	—	—
3	48時間	—	—	—	—	—
8	対 照	—	—	±	—	—

体重 20g 前後のマウスを選び、これに10%乳化脂肪 0.1cc (脂肪毎肝0.5g) を徐々に静脈内に注入し、逐時的に一定時間(直後、1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45分, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 48時間) 後、これを殺して検索した。

肉眼的所見

静脈内注入時、マウスの一般状態には何ら異常を認めない。たまたま、注入が急速に過ぎた場合には、注入直後に不安状態、行動の不活潑化等を惹起したが、間もなく常態に復するのを常とした。

肉眼的には各臓器ともに正常であるが、急速注入例では肺臓に鬱血があり、更に出血を思わせる赤色斑点を認めることがあつた。

顕微鏡的所見 (第2表)

1. 肺 臓

注入脂肪球を肺毛細血管内に於て追跡することは困難である。即ち基準量の注入では脂肪球は極めて速に肺毛細血管を通過すると考えられる。

脂肪球は注入直後から少数の肺胞喰細胞に摂取せられる。これは1時間例迄明に認められるが、その後は極めて少数となり、3時間例以後は消失する。但し、脂肪球摂取後、肺胞腔内に剝離した同細胞は12時間例に於ても散見せられる。

注入を急速に行つた例に於ては、肉眼的に赤色斑を認めた部分に一致して、強度の鬱血並に小出血を認め、且この部の肺胞の隅角部には褐色の顆粒を含有した大単核細胞が存在している場合が多い。

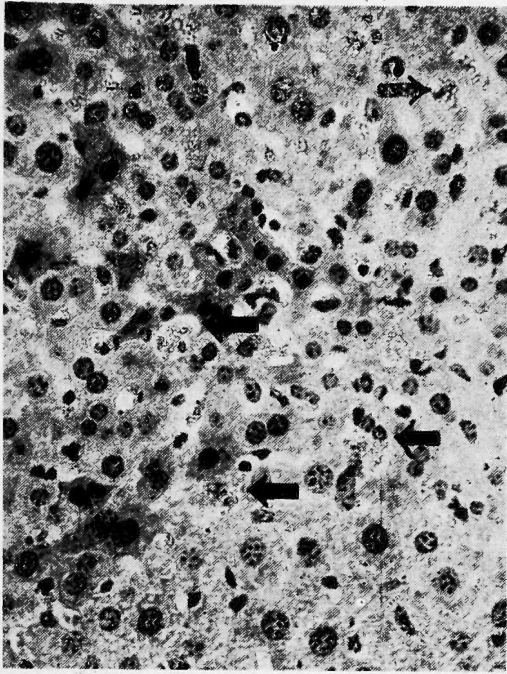
2. 肝 臓

注入脂肪球は注入直後静脈洞内に游離の形で明に認められるが、30分例以後は流血中を去り、細胞に摂取される。

即ち、主として Kupffer 氏星細胞が脂肪球を摂取するが、これは肺胞喰細胞に較べると遙に多数であつて、注入後間もなく脂肪球を著明に摂取し、15~30分例に於て最高を示し、この際数個の星細胞が接合した像をみることがある (第12図)。

その後2時間例迄、脂肪球を摂取した同細胞は多数に認められ、爾後漸次減少して9時間例以後は極めて少数となり、24時間例になると殆ど消失する。

元来、正常なマウスの肝細胞内には個体差により、且又食餌摂取乃至饑餓の状態によつて、中性脂肪乃至 Lipoid が種々の程度に証明されることを予備実験で知つた。依つて肝細胞内の脂質の増加が、乳化脂肪の静



(第12図)

マウスの肝臓、基準量注入後15分、
脂肪球を攝取した星細胞が多数認められる。
(Sudan 染色, 400倍)

脈内注入に原因したものであるかどうか明確な判断は下し難いのであるが、注入後30分例から Lipoid 乃至中性脂肪が肝小葉の周辺部、殊に脂肪球を著明に攝取している星細胞近傍の肝細胞内に、軽度ではあるが、増加し、それは6時間例に於て比較の顕著となり、その後漸次減少して、48時間例となると消失するように見受けられる。

3. 脾 臓

脾臓に出現する脂肪量は、肝臓に較べると、やゝすくないが、肺臓よりは遙に多い。注入直後、脂肪球は脾臓周囲部に集中して出現するが、約30分で血管内流血中を去り、近傍に存在する主に赤色髄内の網内系の諸細胞に攝取される。これらの脂肪球を攝取した細胞は、15~30分例に於て最も多数に認められ、2時間例以後は少数となり、24時間例に到つて消失する。

4. 腎 臓

腎臓に於ては、注入後30分以内の例に於て、少数の脂肪球を、糸絨体、或は間質等の毛細血管内に、ときに認めるにすぎない。

5. 以上の各臓器に於て、軽度ではあるが、注入後多核白血球の増多が起り、それは数時間後比較の顕明

であつて、24時間後正常に復する。その際白血球内の脂肪顆粒が正常時よりも多いような感じをうけるものがある。

6. 各臓器に於て脂肪栓塞は全く認められない。又脂肪変性、細胞浸潤、巨細胞、肉芽腫形成等の反応的病的変化を証明しない。併し乍ら既述の通り、急速注入例に於て肺鬱血並にこれが高度となると肺出血を見ることがある。

第2節 基準量の7.5倍量の乳化脂肪を静脈内に注入した際の見

体重20g前後のマウスに、15%乳化脂肪0.5cc(脂肪每粒3.75g)を徐々に静脈内に注入し、逐時的に一定時間(直後、1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45分, 1, 1½, 2, 2½, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96時間)後、これを殺して各時間毎2例宛に就て、検索した。

1. 肺 臓

注入直後例より3分例迄、注入脂肪球は肺毛細血管内に甚だ多数充満して認められ、脂肪球相互が接着したような所見をみるところがあるが、5分例以後になると血管内脂肪球は著しく減少し、30分例ではもはや殆ど血管内に認めることは出来ない。

肺胞嚔細胞が注入脂肪球を攝取する状態は、注入直後、上述のように甚だ多数の脂肪球が肺毛細血管を満たすに拘らず、基準量注入時とはほぼ同様であつて、注入後4時間以内に於て少数の同細胞が脂肪球を攝取しているのを認めるに過ぎない。即ちマウスの肺胞嚔細胞は脂肪を攝取する能力が弱いということが出来る。脂肪球摂取後肺胞腔内へと剝離した嚔細胞は24時間例に於ても、尙その少数が認められる。

マウスのような小動物の尾静脈内に大量の乳化脂肪を注入するため、いきおい、注入速度が急速になることが多かつたが、肺鬱血及び肺出血竈を認める例が前回に比し、よりしばしばであつた。この際肺胞隅角部に存在する大単核細胞は恐らく組織球細胞で、細胞内に貪喰されている顆粒は Sudan 染色, Haematoxylin-Eosin 染色ともに褐色沈着様であるので、肺出血に原因して生じた Haemosiderin と考えられる。尙、出血竈に一致して、一面に Haemosiderin 乃至 Haematoidin が沈着し、細胞内には貪喰されていないように思われるものも認められる。

2. 肝 臓

注入脂肪球は肺毛細血管内に於けるよりもやゝ遅れ

て、即ち3分例から静脉洞内に多数に出現する。こゝでは血管壁に接着したような像で認められるところが多いが、15分例以後は著明に減少し、1時間例となると、もはや血管内流血中を去る。

Kupffer 氏星細胞が脂肪球を摂取することは極めて顯著であつて、脂肪球を摂取した同細胞は注入直後から6時間例迄甚だ多数認められ、以後漸次減少するが、24時間例に於ても尙かなり多く、72時間例に到り始めて消失する。

肝細胞内の Lipoid の増加に就ては、前節の場合と同様の傾向が認められる。

3. 脾 臓

注入脂肪球は、肝臓と同様に肺毛細血管に於けるよりもやゝ遅れ、3分例から濾泡周囲部の血管叢内に集中して出現するが、直に細胞に摂取され始めるので、15分例以後は著しく減少し、約1時間で血管内流血中から消失する。併し乍ら、2～4時間例の一部に於ては尙濾泡周囲部の、寧ろ細胞外に脂肪球が存在するように見受けられる所がある。

脂肪球を摂取した網内系の諸細胞は、注入後6時間迄多数認められ、その後漸次減少するが、24時間例では尙かなり存在し、72時間例になると始めて消失する。

4. 腎 臓

注入後1時間以内の例に於て、毛細血管内に少数の注入脂肪球を散在性に認めるのみ。

5. 各臓器の血管内にみられる多核白血球増多は極めて軽度のものである。

6. 急速注入を行つた例では、肺露血ときには肺出血を認めるのは既述の通りである。その他は前節と同様に、反応的病的変化を証明しない。

尙、この大量注入群に於ては乳化脂肪注入後6～12時間例に於て、Sudan 染色により、肝細胞がやゝ腫大してその原形質が部分的にぬけおち、一見実質性変化

に似た像を示す例があつた。Best 氏糖原染色を同時に行つてみると糖原が同所に増加しているのを認め、且この処見は極めて一過性で間もなく正常に復するので、病的変化というよりも、乳化脂肪中に含まれている葡萄糖に由来して肝細胞内に出現した糖原が、組織固定乃至 Sudan 染色操作中に脱出した像と考えるべきであらう。

第3節 基準量の15倍量の乳化脂肪を皮下に

注入した際の所見

体重20g 前後のマウスの皮下に、15%乳化脂肪1.0cc (脂肪毎斑7.5g) を注入し、逐時的に一定時間(15, 30分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48時間)後、これを殺して、検索した。

本実験群に於ては、血管内に遊離の注入脂肪球を認めることが出来ない。即ち静脉内注入直後、肺毛細血管、肝臓静脉洞、脾臓の濾泡周囲部血管叢内等に、注入脂肪球が集中して出現したような所見を認めない。これは皮下注入時には脂肪の吸収が徐々に行われる故であらう。

肺泡腔細胞、Kupffer 氏星細胞、脾臓の網内系の細胞等に脂肪球が摂取されるのは静脉内注入時と全く同様であるが、今回は脂肪を摂取した諸細胞の出現が緩慢で、且その数もすくない。これは皮下に注入された脂肪球が逐時吸収されるため、諸細胞内に出現するのが徐々であると共に、細胞内に摂取せられた脂肪球は同時に細胞内処理を受けて漸次消失するためと考えられる。

静脉内注入時のような、肺臓に於ける出血竈は肉眼的には全く認められない。顕微鏡的には1, 2, 6時間例に於て、部分的に露血及び小出血竈を少数認めるが、対照例に於ても往々この程度の所見に遭遇することがあつて、むしろ屠殺時に出現した変化と見做すべきものである。

御 知 ら せ

故 鳥 潟 名 譽 教 授 追 悼 記 念 講 演 集

残部多少あります

一 部 ￥100 送 料 共

希望者は下記へ申込んで下さい

申 込 先 京都市左京区聖護院川原町 京都大学医学部外科学教室

図 書 室 宛