

血中オプソニン値の消長からみた肝臓 の脂質代謝機能についての実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：青柳安誠教授）

西 村 耕 作

〔原稿受付 昭和34年7月15日〕

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE ROLE OF LIVER IN FAT METABOLISM FROM THE VIEWPOINT OF OPSONIN PRODUCTION IN THE BLOOD

by

KOSAKU NISHIMURA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

The role of the liver in fat metabolism was studied by investigating on the opsonin production in the blood following intravenous injection of sesame-oil emulsion into the rabbits which developed hepatic damage. The hepatic damage in the rabbits was experimentally produced with the administration of carbon tetrachloride or partial resection of the liver. The following conclusions have been drawn.

- 1) The important role of the liver in fat metabolism was confirmed.
- 2) An elevation in the opsonin production in the blood after the administration of fat suggests the enhancement in the function of all tissue cells due to proper oxidation and metabolism of fat and the increase in the resistance of the body. The elevation is not simply due to the increase in the phospholipids or lipoprotein in vivo caused by fat administration.
- 3) The administration of methionine, riboflavin or vitamine C stimulates the metabolic processes of fat in vivo to a significant degree.
- 4) Our sesame-oil emulsion appears to produce satisfactory results at the operative procedures like partial resection of the liver and to facilitate the postoperative recovery without complications, when administered in combination with various vitamins.

I. 緒 言

従来から個体の体力、抵抗力という問題は、結核のような慢性消耗性の疾患を取扱うに際し重要視され、その生体防衛の上に果たす役割については多くの研究がなされ、そのような目的からその治療に当つても高

蛋白、高脂肪あるいは高ビタミン等の食餌療法が好結果を生むものとされて来た。併し、高蛋白、高脂肪、高ビタミン等の食餌療法が好結果を生む原因の詳細については、なお今日不明の点を多く抱えている。その中で、脂質の有する喰菌作用の亢進作用、菌毒素に対しての抵抗力増強作用、菌発育阻止作用などは古くか

ら注目され、就中リポイド体と免疫現象との相関性は特に注目されて来た。

われわれの教室では、経静脈性に注入可能な脂質乳剤を応用することによつて、この方面の研究を意図し、既に教室の陳及び菊池等は脂質乳剤の静脈内注入による血中オブソニン値の消長を追及した。

また他方、脂質乳剤を応用して行つた脂質の生体内代謝過程についての組織顕微化学的あるいは生化学的な検索成績は、肝臓が生体内脂質代謝上極めて重要な役割を果たして居り、肝臓が Chylomicron の1次的処理のみならず、更に脂酸化に際し最も重要な役割を果たしている臓器であることは最早疑う余地もない。そこで本実験に於ては、オブソニン産生量を指標として肝臓の脂質代謝上に果たす役割の重要性を間接的に窺う目的で、一種の肝臓毒あるいは肝臓の部分切除という2つの方法を駆使応用することによつて、一定の肝機能障害を惹起させ、当該家兎の耳静脈内へ脂質乳剤を注入した際のオブソニン産生量と健常家兎にそれらの操作を加えた場合のそれとを比較検討したのである。

II. 実験材料並に実験方法

1) 脂質乳剤

本実験に於ては、われわれの教室で作製した20%ゴマ油乳剤を専ら使用したが、その含有脂質の全てがトリ・グリセライドで、またその脂酸組成は高級飽和脂酸、オイレン酸、不可欠脂酸からなる混合グリセライドである。而してそれを原則として家兎体重毎珄当たり1.5ccの割合で、即ち脂質にして毎珄当たり0.3ccの割合で家兎の耳静脈内に注入した。

2) 試 獣

体重2~3Kgの雄性成熟家兎を使用した。草食動物である家兎は肉食動物である猫と較べて脂質の処理能力が極めて弱いことは、既に教室の麻田の指摘したところである。以上の点に鑑み、本実験に於ても陳や菊池の実験と比較検討するため、専ら家兎を試獣となし、それを予め一定飼料で1週間以上飼育して、その体重が一定となるのを待つて実験に供した。なお本実験の性格上飼料には特に厳重な注意を払い、終始脂質含量の少ない一定飼料で飼育した。

3) オブソニンの検査方法

i) 血 清

早朝空腹時の家兎の耳静脈から乾燥した注射器で採血し、血清を分離したが、頻回の採血は貧血や低蛋白

血症の原因ともなり、ひいては流血中のオブソニン値にも著しい影響を及ぼす結果ともなることが考えられるので、採血は可及的少量に止めるように努力し、1回の採血量は常に0.5cc以下となるようにした。

ii) 菌 液

黄色ブドウ球菌寺島株を24時間寒天基に培養したものを0.85%の生理的食塩水に浮遊させ、60°C 30分間加熱滅菌した後、脱脂綿の薄層を2回通して後、更に遠心分離し、上澄液を除去し、斯くして得た残留菌だけを更に3回同様の操作を繰返すことによつて十分に洗滌した上、新たに0.85%食塩水に浮遊させ、而も1cc中の菌量が3,000回転30分間の遠心分離によつて鳥潟教授沈澱計の目盛で正確に0.5度目(0.00035cc)となるように添加生理的食塩水量を加減した。

iii) 白血球液

体重300kg内外の健常モルモットの腹腔内に無菌中性グイヨンの10ccを注入し、4~5時間後に腹腔内の滲出液を、出血しないように十分注意し乍ら採血し、洗滌することなしに使用したが、斯る操作を行えば常に同一混濁度の白血球液が得られる。

iv) 検査術式

内径0.5cmの滅菌毛細ガラス管に前述の方法によつて採取した血清、並に白血球液並に菌液を夫々空気層を隔て乍ら等量に吸引し、これを小時計皿に吹き出し気泡を作らないように極力注意し乍らよく混和した後毛細ガラス管中に封入し、37°C 孵卵器中に15分間静置した上、これを取り出し更に十分混和して、塗沫標本を作製した。而して十分乾燥した後、メタノールで5分間固定し、ギムザ稀釈液で染色した上鏡檢した。

鏡檢に際しては輪廓が正しく、而も染色性が良いものだけを選び、白血球100個に対する喰菌数の平均値を算出した。なお菌体は正しく白血球内にとり入れられたものだけを計算し、1白血球内に5個以上のが菌ある場合や白血球と菌との比率が甚だ異なる視野は除いた。教室先人の教えるように以上の操作に十分熟達した後本実験を行つた。そして白血球100個中の喰細胞数を(喰)とし、その中の菌数の和を(菌)とし、両方の和を(子)とし、血清の代りに0.85%食塩水を使つた場合の喰菌子を対照として両者の比をオブソニン値とした。この方法では正常家兎の血清のオブソニン値は0.6~0.7であつた。

4) 肝障害作製法について

本実験では一種の肝臓毒である四塩化炭素を使用するかあるいは肝臓の部分切除を行うことによつて肝障

碍を実験的に惹起させた。また、その際の肝機能障碍の程度を知る方法としては、本実験に於ては専らプロムサルファレン試験法を応用した。プロムサルファレン試験を施行するに際しては、家兎の体重毎珎当り10mgの割合で0.5%ヘパトサルファレン水溶液（第一化学薬品株式会社製品）を耳静脈から注入し、5分、10分、15分、20分後に他側の耳静脈から約1.5cc採血し、採取し得た血清に更に10%可性曹達液1滴を滴下した際の青変の程度を、コンパラトールを用いて標準液と対比し乍ら比色し、各時期の血清中の色素濃度を測定したが、健康家兎では15分値が0~2.5%程度であり、この範囲内にあるものを正常家兎と見做した（第1表）。

第1表 健康家兎の B. S. P. 値

		B S P 値			
家兎体重	分	5	10	15	20
2.2		10.0	5.0	0	0
2.7		20.0	10.0	2.5	0
2.3		15.0	5.0	0	0
2.3		12.5	5.0	0	0
2.5		30.0	10.0	2.5	0
3.2		17.5	10.0	0	0
2.7		17.5	7.5	2.5	0
2.5		15.0	7.5	2.5	0
2.2		25.0	12.5	0	0
3.5		17.5	5.0	2.5	0
2.8				2.5	
2.9				2.5	
2.3				0	
1.8				0	
2.7				0	
3.0				2.5	
2.2				0	
2.4				0	
2.4				0	
3.1				0	

III. 実験成績並に考察

1) 四塩化炭素による肝障碍時の血中オプソニン値の消長

前述のように四塩化炭素は古くから一種の肝臓毒として知られて居り、本実験に於ても四塩化炭素の20%オレーフ油溶液を家兎の体重毎珎当り 0.2cc の割合で

5日目毎に試獣の背側皮下に注射した。注射開始当初は一時試獣の飼料摂取量は減少するが、普通次第に四塩化炭素の負荷にも拘らず、餌量摂取量は増加し、体重も全実験期間中略々一定に保たれるものが大部分であつた。併し、一部のものは衰弱著しく、餌料摂取量も減少し、下痢を来たし結局死亡したが、斯る例は全て実験成績から除外した。四塩化炭素注射家兎にプロムサルファレン試験を行うと、一般に四塩化炭素注射翌日 B. S. P. 値は一旦上昇するが、その後次第に回復し、大体2週間以上経過すると B. S. P. 値は10~30%の範囲内で変動する（第2表）。

また四塩化炭素の注射開始と共に家兎のオプソニン

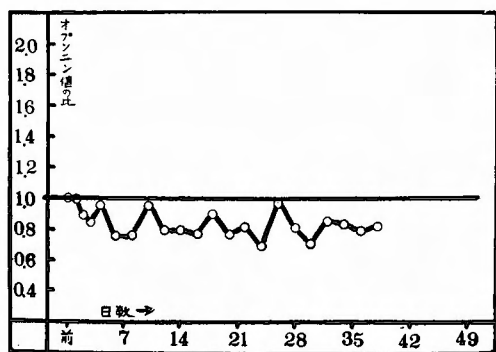
第2表 四塩化炭素を5日目毎に皮下注射した家兎の B. S. P. 値

		B S P 値 (15分値)			
日数	家兎体重	2.7	3.1	2.4	2.3
前	値 (CCl ₄ 注射開始)	0	2.5	0	0
2		10.0	22.5	17.5	10.0
3		7.5	17.5	10.0	7.5
4		7.5	10.0	7.5	5.0
(5)		5.0	10.0	5.0	5.0
6		20.0	17.5	22.5	22.5
7		17.5	17.5	10.0	20.0
8		17.5	10.0	7.5	17.5
9		10.0	10.0	7.5	10.0
(10)		10.0	7.5	7.5	10.0
11		25.0	27.5	22.5	25.0
12		17.5	22.5		
13		17.5	20.0		
14		10.0	20.0	22.5	17.5
(15)		10.0	17.5		15.0
16		27.5	30.0	25.0	27.5
17				22.5	
18		20.0		22.5	17.5
19			20.0	22.5	
(20)				20.0	17.5
21		30.0	27.5	27.5	25.0
22		27.5	20.0	27.5	20.0
23		27.5	20.0	25.0	17.5
24		20.0	17.5	22.5	15.0
(25)		20.0	17.5	22.5	12.5
26		25.0	27.5	25.0	27.5

産生機能は低下し2週間後には健常家兎に較べ約20%程度低下し、以後大体同様の値を示しつつ経過した(第3表及び第1図)。

第3表 四塩化炭素を5日目毎に皮下注射した家兎の血中オブソニン値の消長(平均値)

日 数	Index	比
前 (CCl ₄ 注射 開始)	0.66	1.00
2	0.58	0.89
3	0.55	0.84
4	0.63	0.96
6	0.50	0.76
8	0.50	0.76
10	0.63	0.96
12	0.53	0.80
14	0.53	0.80
16	0.51	0.77
18	0.59	0.90
20	0.51	0.77
22	0.53	0.80
24	0.46	0.70
26	0.64	0.97
28	0.54	0.82
30	0.46	0.70
32	0.56	0.85
34	0.55	0.84
36	0.53	0.80
38	0.54	0.82



第1図 四塩化炭素を5日目毎に皮下注射した家兎の血中オブソニン値の消長

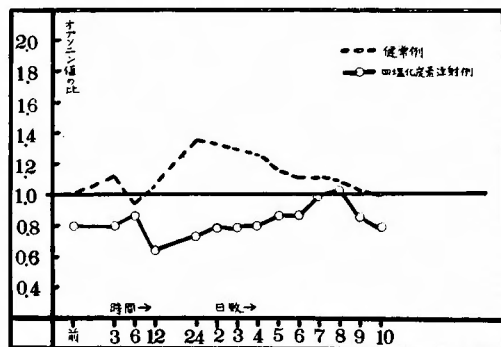
従つて脂質乳剤の負荷は全て、四塩化炭素負荷後2週間以上経過したもののみについて行い、その際の血中オブソニン値の消長を検討した。

i) 脂質乳剤を1回限り注入した場合

20%ゴマ油乳剤を家兎体重1kg当たり1.5ccの割合で1回限り注射し、一定時間毎に採血して流血中のオブソニン産生状態を調べた。健常家兎では血中オブソニン値は12時間後まで多少動揺するが、24時間後には約30%程度の血中オブソニン値の増大をみ、以後漸減して行くのに反して、四塩化炭素注射家兎では健常例と較べ遙かにオブソニン産生状態がわるく、血中オブソニン値の増大時期が著しく遅延している。即ち、ゴマ油乳剤注入後1週間前後に至つて初めてピークに達し、以後再び漸減して行く(第4表及び第2図)。

第4表 1回限り脂質乳剤を注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オブソニン値の消長

健 常 例			四塩化炭素注射例	
Index	比		Index	比
0.64	1.00	正 常 値	0.67	1.00
0.64	1.00	注 射 前 値 (注 射)	0.54	0.80
0.72	1.12	3 時 間	0.54	0.80
0.61	0.95	6 "	0.58	0.87
0.69	1.08	12 "	0.44	0.65
0.87	1.36	24 "	0.49	0.73
0.85	1.33	48 "	0.54	0.81
0.83	1.30	72 "	0.54	0.81
0.82	1.28	96 "	0.54	0.81
0.75	1.17	120 "	0.58	0.87
0.72	1.12	144 "	0.58	0.87
0.72	1.12	168 "	0.67	1.00
0.70	1.10	192 "	0.68	1.02
0.65	1.02	216 "	0.58	0.87
0.64	1.00	240 "	0.54	0.80



第2図 脂質乳剤を1回限り注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オブソニン値の消長

斯る事実は多分に肝星細胞に於けるグリセライドの Phospholipid 化の障碍にもとづくものと思われるが、後述のように組織顕微化学的検索でも肝臓中に長期に亘り Phospholipid 化されていないグリセライドを認めることからみても明らかである。併し、オプソニン産生の障碍はそれのみでなく、グリセライドが肝星細胞等による1次的処理を経た後、Phospholipid として多くのものが——それも Lipoprotein として肝実質細胞内に移行し、そこでそれら脂酸の酸化燃焼が行われる関係上、四塩化炭素の負荷時には、もとよりそのような脂酸の酸化燃焼に大きな役割を果たす肝実質細胞の障碍が併存して居り当然オプソニンの産生にも著しい障碍作用を及ぼしているものと考えなければならぬであろうし、また四塩化炭素負荷による血清中のアルブミン量の低下は、前記肝星細胞中でグリセライドから生じた Phospholipid を α -lipoprotein として全身の組織細胞中へ運搬するに際し、 α -lipoprotein の形成に著しい障碍をもたらすものと憶測される。

ii) 脂質乳剤のみを連続3週間に亘り反覆注入した場合

次いで四塩化炭素注射家兎に対し長期に亘りゴマ油乳剤を反覆注入した際の血中オプソニン値の消長を検討した。

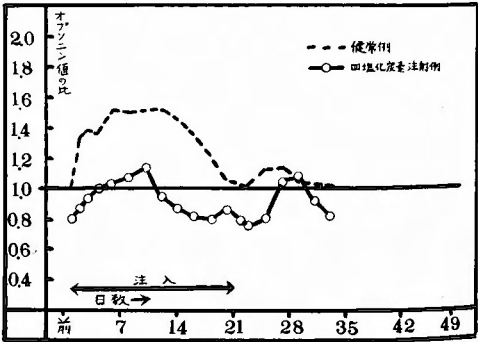
然るに健常家兎に於てはゴマ油乳剤注入開始後7～10日で血中オプソニン値は約50%程度増大し最高値に達するが、その後漸減して3週間目には殆ど注入前の値に復し、注入中止後再び一時的に上昇した後正常値に復した。四塩化炭素注射家兎ではオプソニンの産生が悪く、血中オプソニン値は乳剤注入開始後10日目に至つて一応はピークに達し、以後急速に低下し、注入中止後やはり一旦稍々増加を示した(第5表及び第3図)。

iii) メチオニン、リボフラビンの併用下に脂質乳剤を連続3週間に亘り反覆注入した場合

メチオニンが抗脂肝性作用を有することは従来からよく知られて来たが、最近 Kennedy 等は Phospholipid の生成過程には Cytidine triphosphate が関与し、Phosphorylcholine の Lipid acceptor は Phosphatidic acid ではなく、それがジ・グリセライドであることを明らかにし、Phospholipid の合成は ATP の作用下に Choline, Ethanolamine 等から Phosphorylcholine や Phosphorylethanolamine を生じ、これが更に Cytidine triphosphate の作用下に夫々 Cytidine-diphosphate・choline, Cytidine・diphosphate・ethanolamine を生じ、ジ・グリセライドと反応してそこ

第5表 脂質乳剤のみを連続注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オプソニン値の消長

健 常 例			四塩化炭素注射例	
Index	比		Index	比
0.68	1.00	正 常 値	0.67	1.00
		注 射 前 値	0.54	0.80
		(注射開始)		
0.90	1.32	2 日	0.58	0.87
0.93	1.36	3 //	0.63	0.94
0.92	1.35	4 //	0.68	1.01
1.03	1.52	6 //	0.69	1.03
1.02	1.50	8 //	0.72	1.07
1.03	1.52	10 //	0.76	1.13
1.03	1.52	12 //	0.63	0.94
0.99	1.45	14 //	0.58	0.87
0.92	1.35	16 //	0.56	0.83
0.80	1.18	18 //	0.53	0.79
0.72	1.06	20 //	0.58	0.87
		(注射中止)		
0.69	1.03	22 日	0.54	0.80
0.68	1.00	23 //	0.52	0.78
0.79	1.16	25 //	0.54	0.80
0.79	1.16	27 //	0.70	1.04
0.70	1.03	29 //	0.73	1.09
0.69	1.02	31 //	0.62	0.92
0.68	1.00	33 //	0.56	0.83

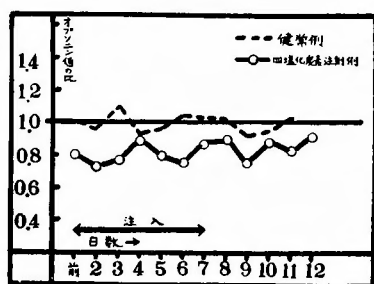


第3図 脂質乳剤のみを連続注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オプソニン値の消長

に夫々 Phosphatidylcholine や Phosphatidylethanolamine のような Phospholipid を生成するに至るものと述べている。即ち、Choline, Ethanolamine 等は所謂 Phospholipid 生成基質の一つであることが判明す

るに至り、従つて注入脂質が円滑な1次的処理を受けるためにはそこにどうしても十分な Choline の同時補給が心掛けられなければならない。またリボフラビンが Fatty acid cycle 及び T. C. A. cycle の輸行に際し重要な酵素学的意義を有することは今更改めていう迄もなく、これが脂質の酸化燃焼に際しても欠くべからざる重要なビタミンである。事実陳が健常家兎に脂質乳剤を注入するに当り、メチオニン、リボフラビンを併用するとオブソニン産生状態もまた極めて改善されうることを指摘している点に鑑み、本実験に於ても武田製 L-メチオニンあるいは日本衛材社製チョコラ BB を併用した際の血中オブソニン値の消長を追及した。メチオニンは家兎体重毎肝当り 10mg、リボフラビンは 2.5mg の割合で夫々脂質乳剤と併用した。

まず、メチオニン、リボフラビンが四塩化炭素注射家兎の血中オブソニン値に及ぼす影響を検討する目的でこれらの薬剤のみを連続1週間に亘り試獣の静脈内に反覆注入し、12日間に亘つて血中オブソニン値の消長を観察した。然るに Choline、リボフラビンの投与では健常家兎、四塩化炭素注射家兎の何れも大した影響が認められなかつた(第4図)。

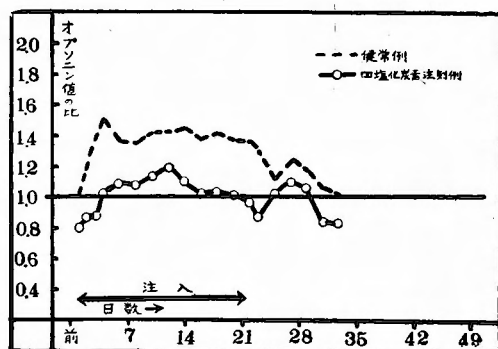


第4図 メチオニン、リボフラビンのみを連続注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オブソニン値の消長

次いでゴマ油乳剤とメチオニンの両者を併用し連続3週間に亘り静脈内に反覆注入した際の血中オブソニン値の消長を観察した。然るに健常家兎では血中オブソニン値は急速に増大し、4日目に於て既に約50%増大し最高値に達し、以後同様の状態を維持し、第3週の終り頃から少々下降の傾向を示すようになり、注入終了後と雖もゴマ油乳剤単独注入時のように急速に下降することはない、その低下も極めて緩慢であつた。四塩化炭素注射家兎ではゴマ油乳剤単独注入例と較べオブソニン産出状態は健常家兎の場合同様、多少改善された(第6表及び第5図)。

第6表 脂質乳剤、メチオニンを混合連続注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オブソニン値の消長

健 常 例		四塩化炭素注射例		
Index	比		Index	比
0.67	1.00	正 常 値	0.65	1.00
		注 射 前 値	0.52	0.80
		(注射開始)		
0.82	1.22	2 日	0.55	0.85
0.92	1.37	3 日	0.58	0.89
1.02	1.52	4 日	0.67	1.03
0.92	1.37	6 日	0.71	1.09
0.92	1.37	8 日	0.71	1.09
0.95	1.42	10 日	0.74	1.14
0.96	1.44	12 日	0.77	1.19
0.97	1.45	14 日	0.72	1.11
0.93	1.38	16 日	0.67	1.03
0.95	1.42	18 日	0.66	1.02
0.92	1.37	20 日	0.66	1.02
		(注射中止)		
0.92	1.37	22 日	0.63	0.97
0.87	1.30	23 日	0.57	0.88
0.76	1.13	25 日	0.67	1.03
0.84	1.25	27 日	0.72	1.11
0.79	1.18	29 日	0.70	1.07
0.72	1.07	31 日	0.55	0.85
0.68	1.01	33 日	0.53	0.82



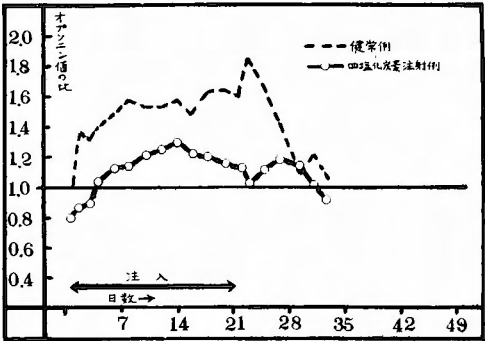
第5図 脂質乳剤、メチオニンを混合連続注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オブソニン値の消長

次に、ゴマ油乳剤、メチオニン、リボフラビンの三者を併用した場合の血中オブソニン値の消長について測定したが、健常例ではメチオニンのみの併用例に較

べ更にオブソニンの産生状態は良好となり既に8日にして最高値に達し、以後僅かずつ上昇を続け最高約80%の増大を示した。四塩化炭素注射家兎でも血中オブ

第7表 脂質乳剤，メチオニン，リボフラビンを混合連続注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オブソニン値の消長

健 常 例			四塩化炭素注射例	
Index	比		Index	比
0.66	1.00	正 常 値	0.66	1.00
		注 射 前 値	0.53	0.80
		(注射開始)		
0.89	1.35	2 日	0.57	0.87
0.86	1.31	3 //	0.58	0.89
0.92	1.39	4 //	0.68	1.03
0.98	1.48	6 //	0.74	1.12
1.04	1.57	8 //	0.75	1.13
1.01	1.53	10 //	0.81	1.22
1.01	1.53	12 //	0.82	1.24
1.04	1.57	14 //	0.84	1.28
0.94	1.43	16 //	0.80	1.21
1.08	1.63	18 //	0.79	1.20
1.08	1.63	20 //	0.76	1.15
		(注射中止)		
1.06	1.60	22 日	0.75	1.13
1.21	1.84	23 //	0.67	1.01
1.08	1.64	25 //	0.75	1.14
0.95	1.44	27 //	0.78	1.18
0.73	1.10	29 //	0.75	1.14
0.79	1.20	31 //	0.67	1.01
0.69	1.04	33 //	0.58	0.89



第6図 脂質乳剤，メチオニン，リボフラビンを混合連続注入した場合の正常及び四塩化炭素注射家兎の血中オブソニン値の消長

ソニン値は注入開始後2週間目位を頂点としたなだらかな増加曲線を描き、注入中止後と雖もなお暫くの間正常値以上の値を持続した(第7表及び第6図)。

これらの成績から四塩化炭素注射家兎に於てもオブソニンの産生状態はメチオニンの作用によつて、更にはリボフラビンの併用によつて著しく改善され得るが、なお健康家兎の場合に較べると遙かにオブソニンの産生状態は貧弱である。併し、脂質代謝に重要な役割を果たすその他のビタミン類即ち、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ニコチン酸アミド、パントテン酸等をも併用すれば、斯る強度の肝障害と雖もオブソニンの産生状態は健康試獣のそれと殆ど同様の成績を示すに至るものと思われる。

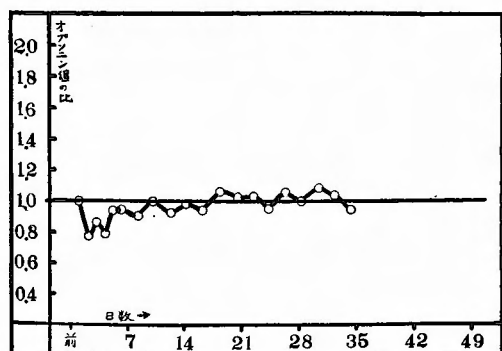
併し、本実験を施行することによつて、教室の先人が組織顕微化学的あるいは生化学的に明らかにしているように脂質代謝にはCholine やリボフラビンが重要な役割を果たしていることが、間接的に立証され得たと同時にオブソニンの産生の増大が単なる注入脂質の網内系刺激作用にもとづくものでないことは明らかである。また、血中オブソニン値の増大が脂質乳剤の注入による Phospholipid の産生増大、換言すれば Lipoprotein の産生増大のみにもとづくのではなく、それと同時にそこに産生された Lipoprotein が肝実質細胞並に肝外組織に活潑に移行して、円滑な処理過程を受け、酸化燃焼し、全身の種々なる機能を亢進し、全身抵抗力が増強されることによるものと考えるのが妥当であろう。併し四塩化炭素のような毒物を以て肝障害を惹起せしめる時は肝臓のみならず腎臓等の他臓器も同時に当然ある程度の障害を来して居り、純粹の肝障害のみが存在しているものと考えすることは出来ない。そこで次に述べるように、肝臓の部分切除という方法によつて可及的純粹の肝障害のみが存在する家兎を作成して以上の実験を繰返し行つた。

2) 肝臓部分切除による肝障害時の血中オブソニン値の消長

予め1週間以上飼育した家兎を20%ウレタン溶液7～9ccの麻醉下に剣状突起直下から正中線上に3～4cmの皮膚切開を加え開腹した上肝臓の部分切除を行つたが、家兎の肝臓は数葉に別たれて居り、従来その切除の限界は3葉迄とされている。従つて本実験に於て胆嚢の附着する右葉以外の大きな2葉の肝部分切除を行つた。術後、2～3日試獣は元氣なく、一時的に食餌摂取量も減少するが、7～10日前後にして一般状態も殆ど回復し、フロムサルファレン試験に於ても10日目前

第8表 肝部分切除を行つた家兎の B. S. P. 値

家兎体重 日数	B S P 値 (15 分 値)				
	2.4	2.6	3.1	2.8	2.4
正 常 値 (肝 切)	2.5	0	0	2.5	0
2	20.0	17.5	22.5	20.0	17.5
3	17.5	15.0	17.5	15.0	12.5
4		12.5	12.5	12.5	
5				10.0	10.0
6	12.5		10.0	10.0	
7	10.0	7.5		7.5	
8	10.0			7.5	10.0
9	10.0				
10	7.5	7.5	10.0	7.5	7.5
11	7.5				
12		7.5	5.0	2.5	2.5
13	5.0	5.0			
14	5.0		2.5		2.5
15				2.5	
16	5.0		2.5		2.5
17		2.5		2.5	0
18	2.5		2.5		
19		2.5		0	0
20	2.5		0		
21		0		0	
22					
23		0		0	
24					
25					
26	0				



第7図 肝部分切除を行つた家兎の血中オブソニン値の消長

後で 7.5~10% 程度の軽度肝機能障害を認める程度となる (第8表)。

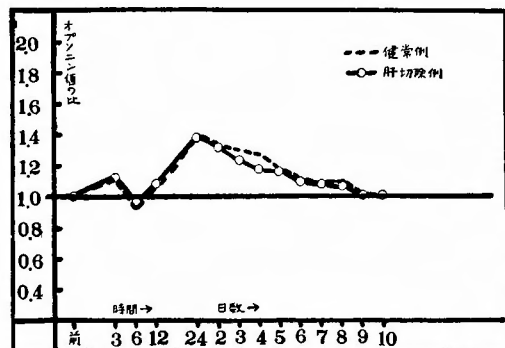
ところで肝部分切除後のオブソニンの産生状態は術後2~3日は軽度に低下するが、その後は大体正常の産生状態を示した (第7図)。なお、ゴマ油乳剤の注入は肝部分切除後10日目から常に行つた。

i) 脂質乳剤を1回限り注入した場合

健康家兎と略々一致したオブソニン産生状態を示した。即ち、血中オブソニン値は注入後6時間頃迄多少動揺するが、24時間目には最高値となり約30%程度の増加を示し、48時間後に於ても略々同程度の状態を維持し、以後漸減した (第9表及び第8図)。

第9表 脂質乳剤を1回限り注入した場合の肝部分切除家兎の血中オブソニン値の消長

	Index	比
正 常 値	0.68	1.00
注 射 前 値 (注 射)	0.69	1.01
3 時 間	0.78	1.15
6 〃	0.67	0.98
12 〃	0.74	1.09
24 〃	0.94	1.38
48 〃	0.90	1.33
72 〃	0.84	1.23
96 〃	0.82	1.20
120 〃	0.78	1.15
144 〃	0.76	1.11
168 〃	0.74	1.09
192 〃	0.71	1.05
216 〃	0.68	1.00
240 〃	0.68	1.00



第8図 脂質乳剤を1回限り注入した場合の正常及び肝部分切除家兎の血中オブソニン値の消長

即ち、肝部分切除という手術的侵襲後の脂質乳剤の1回注入はオブソニン産生状態に何等の悪影響をも及ぼさないものということが出来る。事実後述するように組織顕微化学的検索により、注入脂質は健常家兎同様順調に処理されている。

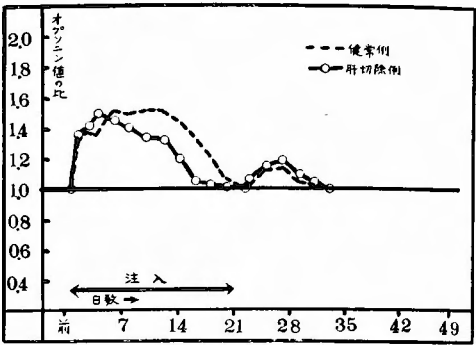
ii) 脂質乳剤のみを連続3週間に亘り反覆注入した場合

健常家兎の場合に較べてオブソニンの産生状態は少々低下している。即ち、オブソニン産生状態は最高値で約50%程度の増加を示し、健常例と大した差異を認めないが、その後、2週目から3週目にかけて5~10%程度健常例より低い値を終始持続した(第10表及び第9図)。

即ち、1回限りの脂質乳剤の注入では肝部分切除の影響を認めることは出来なかつたが、その反覆注入に際しては、以上のように多少共オブソニンの産生状態は健常家兎よりも低下して居り、血中オブソニンの消長にも肝部分切除の影響が判然と認められるようになる。

第10表 脂質乳剤のみを連続注入した場合の肝部分切除家兎の血中オブソニン値の消長

	Index	比
正 常 値	0.68	1.00
注 射 前 値 (注 射 開 始)	0.69	1.01
2 日	0.94	1.38
3 //	0.97	1.43
4 //	1.02	1.50
6 //	0.99	1.45
8 //	0.95	1.40
10 //	0.91	1.33
12 //	0.90	1.32
14 //	0.82	1.21
16 //	0.71	1.05
18 //	0.70	1.03
20 //	0.69	1.01
(注 射 中 止)		
22 日	0.68	1.00
23 //	0.73	1.07
25 //	0.80	1.17
27 //	0.81	1.19
29 //	0.76	1.11
31 //	0.71	1.05
33 //	0.69	1.01



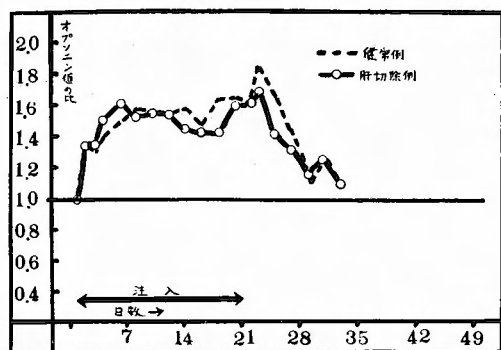
第9図 脂質乳剤のみを連続注入した場合の正常及び肝部分切除家兎の血中オブソニン値の消長

iii) メチオニン、リボフラビンの併用下に脂質乳剤を連続3週間に亘り反覆注入した場合

脂質乳剤のみを注入した場合に較べて血中オブソニン産生状態は遙かに良好となり、而も健常例と何等差違を認め難くなる。寧ろその注入開始初期に於ては健常例を上廻る成績を示し、6日目に於て既に約60%程

第11表 脂質乳剤、メチオニン、リボフラビンを混合連続注入した場合の肝部分切除家兎の血中オブソニン値の消長

	Index	比
正 常 値	0.68	1.00
注 射 前 値 (注 射 開 始)	0.69	1.01
2 日	0.91	1.34
3 //	0.92	1.35
4 //	1.03	1.51
6 //	1.09	1.61
8 //	1.04	1.53
10 //	1.05	1.55
12 //	1.05	1.55
14 //	1.00	1.47
16 //	0.97	1.43
18 //	0.96	1.42
20 //	1.08	1.60
(注 射 中 止)		
22 日	1.09	1.61
23 //	1.14	1.67
25 //	0.96	1.42
27 //	0.90	1.32
29 //	0.80	1.17
31 //	0.84	1.23
33 //	0.72	1.06



第10図 脂質乳剤、メチオニン、リボフラビンを混合連続注入した場合の正常及び肝部分切除家兎の血中オブソニン値の消長

度の増大を示し、その後も終始同様の値を維持し、注入中止後正常に復した（第11表及び第10図）。

即ち、このような肝部分切除後と雖もメチオニン、リボフラビンの併用下にゴマ油乳剤が注入される際はオブソニン産生状態には何等の悪影響を及ぼすものでないことが判る。否、ゴマ油乳剤の負荷は寧ろ肝再生を著しく促進するものと考えてよいであろう。事実 Salmon 等は肝切除後の血漿と組織蛋白の再建という観点から、脂質の投与が肝切除後に極めて有効適切な処置であるとし、教室の松田は肝切除家兎にゴマ油乳剤を連続注入した際、肝糖原量の回復を促し、肝機能に対しても良結果をもたらすという事を指摘している。

iv) メチオニン、リボフラビン、ビタミンCの併用下に脂質乳剤を連続3週間に亘り反覆注入した場合

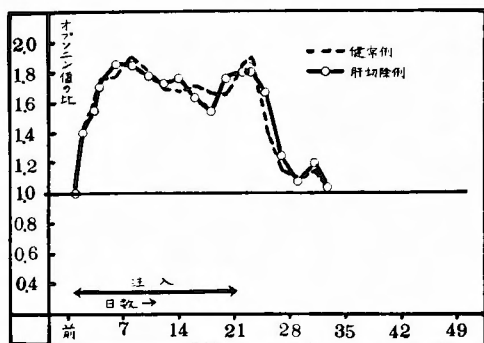
更にビタミンCはAconitaseの活性を促し、脂酸酸化の結果生じたAcetyl・CoAとオキザロ酢酸との縮合下に生ずるクエン酸のCis・アコニット酸、イソ・クエン酸への移行に大きく関与している。而してビタミンCの欠乏はこの反応過程を阻害するため脂酸酸化の結果生じたAcetyl・CoAはケトン体となり、著しいケトン体産生の増大をみ、所謂Ketosisの状態を現出する結果ともなる。一方肝障害の存在する時、あるいは肝臓疾患時には血中ビタミンCの減少する事実が知られている点に鑑みて、更にビタミンCをも併用した際の健常家兎及び肝部分切除家兎のオブソニン産生状態をも比較検討した。ビタミンCとしては武田製のl-Ascorbic acidを家兎体重毎珉当り10mgの割合で使用した。

然るに健常例に於ても前記実験成績以上の最高のオブソニン産生状態を示した。即ち、1週間前後で血中オブソニン値は約80%増大し終始同様の値を維持した。また肝部分切除家兎に於ても終始健常家兎と同様の血中オブソニン値の消長を示したのである（第12表及び第11図）。

即ち、肝部分切除という手術的侵襲にも拘らずメチオニン、リボフラビン、ビタミンCの併用は極めて順調なオブソニン産生を促すものということが出来る。われわれのゴマ油乳剤は、脂質代謝に重要な役割を果たしている肝部分切除という手術的侵襲であつても、各種ビタミンとの併用下に投与すれば、やはり順調に処理され、それらを注入すれば脂質は体内蓄積をみることなくして極めて有効に利用され、生体に障害作用を及ぼすどころか、それを注入することによつて却つて全身抵抗力の増大を招来するものであることが判明した。而して、前記四塩化炭素肝障害時には肝部分切

第12表 脂質乳剤、メチオニン、リボフラビン、ビタミンCを混合連続注入した場合の正常及び肝部分切除家兎の血中オブソニン値の消長

健 常 例			肝部分切除例	
Index	比		Index	比
0.68	1.00	正 常 値	0.68	1.00
		注 射 前 値	0.69	1.01
		(注 射 開 始)		
0.95	1.40	2 日	0.95	1.40
1.06	1.56	3 〃	1.05	1.55
1.19	1.75	4 〃	1.16	1.70
1.20	1.77	6 〃	1.25	1.84
1.29	1.89	8 〃	1.24	1.83
1.23	1.80	10 〃	1.21	1.78
1.15	1.69	12 〃	1.18	1.73
1.15	1.69	14 〃	1.19	1.75
1.14	1.68	16 〃	1.10	1.62
1.13	1.66	18 〃	1.04	1.53
1.15	1.69	20 〃	1.19	1.75
		(注 射 中 止)		
1.24	1.83	22 日	1.23	1.80
1.28	1.88	23 〃	1.22	1.79
1.00	1.47	25 〃	1.14	1.68
0.77	1.13	27 〃	0.83	1.22
0.75	1.10	29 〃	0.73	1.07
0.80	1.18	31 〃	0.80	1.18
0.70	1.03	33 〃	0.69	1.02



第11図 脂質乳剤、メチオニン、リボフラビン、ビタミンCを混合連続注入した場合の正常及び肝部分切除家兎の血中オプソニン値の消長

除時のような良好な成績が得られない理由は、四塩化炭素なる毒物がただ単に肝臓だけでなく、腎臓等を初めとするその他の全身の各臓器を全て多少共障害するためと考えられる。併し、斯る実験もただゴマ油乳剤とメチオニン、リボフラビンの併用下に実験を施行した場合であつて、更に教室先人の指摘するように、適量の糖、ビタミン B₁、ビタミン C、ニコチン酸アミド、パントテン酸をも併用すれば、四塩化炭素による肝障害時であつても、ゴマ油乳剤の注入により更に良好なオプソニン産生状態を示すに至るものと思われる。

3) 各種肝障害時の脂質処理能についての組織顕微化学的検索成績

次いで四塩化炭素注射家兎と肝部分切除家兎について組織顕微化学的検索を行い、さきに行われた教室麻田、伊豆蔵の正常家兎での実験成績と比較検討した。

脂質乳剤の注入はオプソニン産生状態を追及した場合と同様に、連続注入の場合は家兎体重毎珎当り 1.5cc の割合で注入し、1 回限りの注入の場合のみは体重毎珎当り 3cc の割合で、即ち脂質にして毎珎当り 0.6 瓦の割合で注入した。而して試験は何れも放血致死せしめた上、右肺上葉、肝臓、脾臓の夫々一定部位を切除し、直ちに10%中性ホルマリン液中で固定し、カーボワックス包埋によつて標本作製した。またその染色に当つてはズダンⅢ染色法を採用した。

四塩化炭素による肝障害時には肝臓は稍々萎縮状態を示しているが表面は平滑で、硬度に於ても左程著明な変化は認めなかつた。脂質乳剤の連続注入を行つた際も肉眼的著変を認めず、肺臓、脾臓も正常像を示した。併し顕微鏡の所見に於ては肝臓の変性は可成り高

度で、長期に亘り四塩化炭素を注射した家兎肝結合組織の増殖が強く、肝小葉間に迄侵入している像を呈する。また肝小葉の大きさも不揃いで、その形も不正なものが多く、小葉中心部の肝細胞索の排列もみだれ、肝実質細胞も変性像を示し、原形質の混濁、空胞形成も認められ、核の消失あるいはその偏在も認められる。更に胆管上皮の増殖したのもあり、その周囲には小円形細胞の浸潤が認められる。

更に肝部分切除による肝障害時には四塩化炭素注射家兎に較べ、肝細胞変性の程度は極めて軽く、而も肝実質細胞の中に2核性のものが相当多くみられるのは再生現象の行われていることを推測させる。

次いで四塩化炭素注射家兎に1回限り脂質乳剤を注入した場合の所見をみると、肝星細胞による注入脂質の処理能は伊豆蔵の正常家兎に於ける実験成績に較べ明らかに減弱し、且つ遅延していた。而して肝星細胞に代り結合組織中の組織球性細胞が比較的多く脂質を摂取している像を認め得る。即ち、肝星細胞の機能を代償するように組織球性細胞が注入脂質の処理を行つているかのように思われる。

それに反して肝部分切除家兎に1回限り脂質乳剤を注入した際の脂質の処理状態は、正常例と何等変りなく、オプソニン産生の良好なことを裏書きしている。更に脂質乳剤を連続して2週間注射した場合、メチオニン、リボフラビン、ビタミンCを併用した際の方がそれを併用しなかつた場合に較べて、四塩化炭素注射家兎並に肝部分切除家兎の何れに於ても脂質の処理能は組織顕微化学的にも良好であつた。

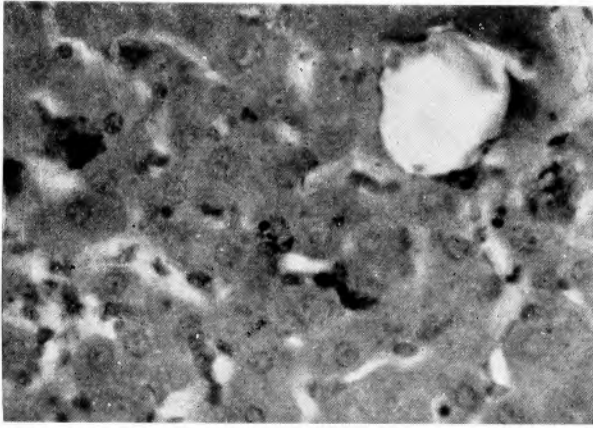
IV. 結 語

健常家兎並に実験的に四塩化炭素の負荷あるいは肝部分切除によつて作製した肝障害家兎の静脈内にゴマ油乳剤を注入した際の血中オプソニン値の消長を追及することによつて、肝臓の脂質代謝機能を間接的に窺い、次のような結論に到達した。

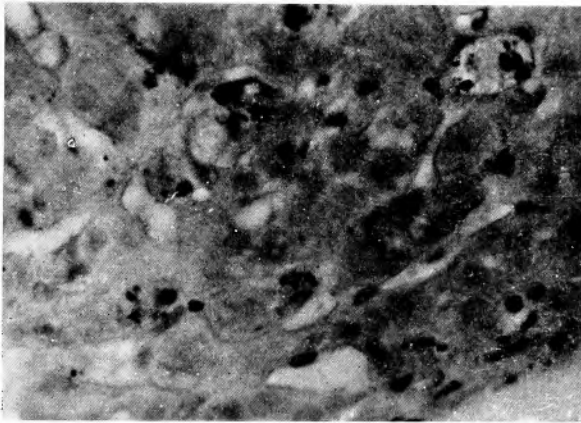
1) 肝臓は脂質代謝上極めて重要な臓器である。

2) 脂質投与にもとづく血中オプソニン値の上昇は、投与された脂質が順調に処理され、酸化燃焼されることによつて全身組織細胞の機能が亢進し、全身抵抗力が増大されたことによるものであり、決して単なる脂質投与による生体内 Phospholipid——ひいては Lipoprotein の増大のみにもとづくものではない。

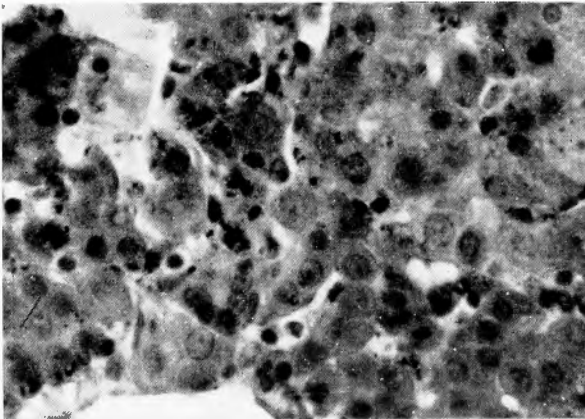
3) メチオニン、リボフラビン、ビタミンC等は何れも、生体内脂質代謝に極めて重要な役割を演じて居



第12図 四塩化炭素注射家兎の肝臓
脂質乳剤を1回限り注入してから96時間後の
所見 (ズダンⅢ 400×)



第13図 四塩化炭素注射家兎の肝臓
脂質乳剤のみ連続2週間注入したもの (ズダ
ンⅢ 400×)



第14図 四塩化炭素注射家兎の肝臓
脂質乳剤、メチオニン、リボフラビンを混合
連続2週間注入したもの (ズダンⅢ 400×)
第13図の場合に較べ変性像は明らかに軽く脂
質量も少ない

り、それが授与は生体内脂質代謝を極めて順調ならしめる。

4) 肝部分切除時のような手術的侵襲に当つても、われわれのゴマ油乳剤は各種ビタミンとの併用下に授与すれば、何等障碍を来す怖れはなく、それが注入は却つて全身の機能を良好ならしめ、その回復を促進するものと思われる。

本研究に当つて終始温かい御指導を得た日笠頼則講師に深く感謝の意を捧げる。

文 献

- 1) 青柳安誠：トロピン作用は血清の類脂体増量と関係ありや。東京医学会雑誌，44，507，昭5。
- 2) 麻田 栄：静脈内脂肪輸入に関する組織学的研究(Ⅱ)。日本外科宝函，22，217，昭28。
- 3) 伊井政義：単独補体結合反応(鳥濁)を指標とした肺臓の脂質代謝機能に関する実験的研究。日本外科宝函，26，95，昭32。
- 4) 池田 宏：網内系機能封鎖時に於ける脂肪代謝に関する実験的研究。日本外科宝函，26，355，昭32。
- 5) 石川浩逸：肝疾患に於ける白血球墨粒喰作用について。東北医学雑誌，50，493，昭29。
- 6) 石川浩逸：網内系機能と白血球墨粒喰作用に関する実験的研究。東北医学雑誌，50，802，昭29。
- 7) 伊豆蔵 健：経静脈性脂質輸入時の組織顕微化学的研究。日本外科宝函，26，215，昭32。
- 8) 伊藤雄二：実験的肝障害時に於ける肝組織成分血清蛋白の電気泳動学的研究。東北医学雑誌，50，341，昭29。
- 9) 井上 硬・藤田輝雄：肝機能と肝組織所見。綜合臨床，4，1143，昭30。
- 10) 井上 硬：抗体形成と血清中の脂肪及類脂肪との相互的關係について。医学中央雑誌，20，1523，1603，大12。
- 11) 上西彬夫：肝臓に於ける抗体(2)星細胞内に於ける抗体の証明。大阪大学医学雑誌，7，441，昭30。
- 12) 王子喜一，他：脂質代謝と肝臓。綜合臨床，4，1050，昭30。
- 13) 王子喜一，他：脂蛋白に関する研究(3)肝障害時のリポプロテイン像。日本消化器病学会雑誌，53，562，昭31。
- 14) 大久保達也：家兎に於けるブロムサルファレン血中停滞度と肝細胞ミトヒヨンドリアの態度，肝の色素排泄能と形態との相関に関する研究。東京医学雑誌，64，109，昭31。
- 15) 大西 弘：血清脂質成分と血清脂蛋白の相関性に関する実験的研究。日本外科宝函，28，920，昭34。
- 16) 奥窪剛之，他：肝切除に関する実験的研究(1)。日本外科学会雑誌，55，615，昭29。
- 17) 奥窪剛之，他：肝切除に関する実験的研究(2)。日本外科学会雑誌，56，811，昭30。
- 18) 長 洋：経静脈性脂質輸入の蛋白節約作用に関する実験的研究。日本外科宝函，25，154，昭31。
- 19) 鎌田正勝：経静脈性脂質輸入の結核菌喰滅作用に及ぼす影響に関する実験的研究。日本外科宝函，23，594，昭29。
- 20) 菊池 厚：血中オプソニン値の変動からみた肺臓の脂肪代謝機能に関する実験的研究。日本外科宝函，28，1811，昭34。
- 21) 菊池武彦・深瀬政市：免疫と白血球。綜合臨床，5，1271，昭31。
- 22) 菊池三郎，他：肝障害時の血中ビタミンB₂量。日本内科学会雑誌，44，322，昭30。
- 23) 北村李軒：ビタミンB群及びメチオニンの肝臓機能に及ぼす影響に関する実験的研究(1)，(4)。内科宝函，2，595，696，昭30。
- 24) 久保郁哉，他：白血球機能と自律神経体液性要因との相関関係に関する研究(1)白血球機能と頸動脈体並に肝機能との相関。医学と生物，18，289，昭26。
- 25) 久山 健：経静脈性脂肪輸入の栄養学的効果に関する臨床的研究。日本外科宝函，27，64，昭33。
- 26) 重永正之：組織呼吸商並びに組織内ケトン体産生量の面から見た脂質代謝に関する実験的研究。日本外科宝函，27，91，昭33。
- 27) 清水幸太郎：急性腹胸に対する一次的閉鎖療法に関する研究(2)実験的研究。主として肝機能について。日本外科宝函，24，40，昭30。
- 28) 妹尾 覚：剔出肝臓の灌流実験による肝臓脂質代謝機能に関する研究。日本外科宝函，24，179，昭30。
- 29) 高木英郎：肝障害犬及び肝疾患患者の血液中ビタミンC。日本消化器病学会雑誌，52，436，昭30。
- 30) 武田 幸：経静脈性脂肪輸入時に於ける生体内リポフラビン含有量の消長に関する実験的研究。日本外科宝函，25，221，昭31。
- 31) 巽 亘：経静脈性脂肪注入に関する臨床的観察。日本外科宝函，26，1，昭32。
- 32) 田中 栄・伊藤武雄：四塩化炭素に因る肝臓障害時に於けるラッテ及び家兎肝中酸性脂質燐及び核酸の態度。日本医学雑誌，15，286，昭31。
- 33) 田中時治，他：肝臓外科(4)肝宏汎切除後に於ける血清総蛋白アルブミン総グロブリン及 α_2 グロブリン量の変動。医学と生物学，34，278，昭30。
- 34) 丹 信敏：脂酸ペーパークロマトグラフィーを応用した脂質代謝の分析化学的研究。日本外科宝函，28，1178，昭34。
- 35) 陳 復発：血中オプソニン値の消長より見た肺臓の脂肪代謝機能に関する実験的研究。日本外科宝函，24，68，昭30。
- 36) 塚田 朗：蛋白代謝の面より見た経静脈性脂肪

- 輸入に関する研究. 日本外科宝函, **23**, 215, 昭29.
- 37) Tokuyama, Y.: Das immunobiologische Stadium der Fette. Tohoku J. of exp. Med., **22**, 252, 1933.
- 38) 戸部隆吉: 各種脂肪の栄養学的効果についての実験的吟味. 日本外科宝函, **28**, 184, 昭34.
- 39) 仲田清尚: 剔出肺臓の灌流実験による肺臓脂質代謝機能に関する研究. 日本外科宝函, **23**, 445, 昭29.
- 40) 西野忠之: 組織呼吸面より観た経静脈性脂肪輸入に関する実験的研究. 日本外科宝函, **23**, 607, 昭29.
- 41) 端野博康: ケトン体を中心とした脂質代謝に関する実験的研究. 日本外科宝函, **24**, 488, 昭30.
- 42) 花房節哉: 経静脈性並びに経腸性脂質乳剤輸入の栄養学的効果に関する臨床的研究. 日本外科宝函, **28**, 1356, 昭34.
- 43) 馬場照雄: 脂肪免疫について. 千葉医学会雑誌, **20**, 1, 昭17.
- 44) 日笠頼則: 脂質乳剤を以てする脂質代謝並にその栄養学的意義についての研究. 最新医学, **13**, 2278, 2586, 2954, 昭33.
- 45) 堀内 澄: 肝切除後の肝再生. 日本外科学会雑誌, **57**, 301, 昭31.
- 46) 松下嘉和: ビタミンB群及びメチオニンの肝臓脂肪量に及ぼす影響に関する実験的研究(2) 急性障碍肝の脂肪量に及ぼすビタミンB₂及B₂燐酸塩の影響. 内科宝函, **3**, 569, 昭31.
- 47) 松田 晋: 未発表.
- 48) 森田 健, 他: 肝切除後の肝機能に関する研究(1) 肝切除量の検討. 日大医学雑誌, **16**, 1468, 昭32.
- 49) 矢追秀武: ビタミンB₂の免疫体産生に及ぼす特異作用. 実験医誌, **25**, 1333, 昭16.
- 50) 山崎慶二郎, 他: 血清蛋白の変化より観たる肝部分切除例. 臨床と研究, **31**, 1113, 昭29.
- 51) 山本善蔵: 脂肪及類脂肪を以て飼育せる家兎の血清学的研究. 日本微生物学会雑誌, **20**, 237, 大14.
- 52) 山本善蔵: 手術侵襲の生体に及ぼす影響(1) 肝機能. 北海道医学雑誌, **29**, 1078, 昭29.
- 53) 米山正雄: 諸種ビタミン剤の抗体産生に及ぼす影響. 名古屋医学会雑誌, **59**, 141, 昭19.
- 54) 若林 修, 他: 肝切除後の肝機能に関する研究. 日本外科学会雑誌, **57**, 690, 昭31.
- 55) 若林俊剛: 白血球の喰菌現象機転に関する研究補遺. 京都府立医科大学雑誌, **54**, 348, 昭28.