

静脈内脂肪輸入に関する組織学的研究 (Ⅱ)

京都大学医学部外学教室第2講座 (青柳安誠 教授)

助手 医学士 麻 田 栄

(原稿受付 昭和27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

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

体重2.0g内外の家兎に、脂肪毎g 0.5g (15%乳化脂肪毎g 3.3cc) を徐々に静脈内に注入し、逐時的に一定時間 (10, 20, 30, 45分, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72時間) 後、これを殺して検索した。

肉眼的所見

静脈内注入時、家兎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、これは猫の場合よりも軽度であり、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、梗塞等の所見を認めない。

顕微鏡的所見 (第3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が、30分例迄その痕跡を認めることが出来る。即ち基準量の注入では、脂肪球は速に肺毛細血管を通過するものと考えられる。

注入脂肪球は、注入直後から肺胞喰細胞に摂取せられるが、脂肪球を摂取した同細胞の数は極めて少数であり、同細胞内に摂取せられている脂肪の量も亦すくない。このような肺胞喰細胞は3時間例迄認められるが、それ以後は消失する。但し、肺胞腔内に剝離した同細胞はやゝ長時間に亘り認められる。

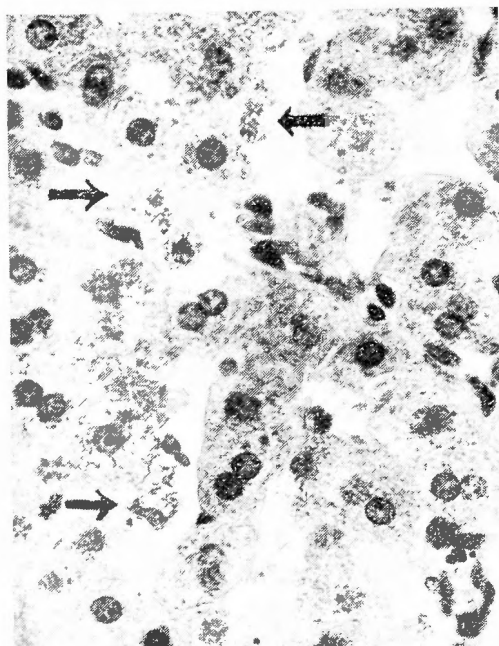
2. 肝 臓

注入脂肪球は、注入直後から著明に Kupffer氏星細胞に摂取されるので、30分で殆ど流血中を去る。

(第3表) 家兎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		
3	10分	+	+	—	+	+
3	20分	+	+	—	+	+
3	30分	+	+	—	+	—
3	45分	+	+	—	+	—
3	1時間	+	+	+	+	—
3	2時間	+	+	+	+	—
3	3時間	+	+	+	+	—
2	4時間	—	+	+	+	—
2	6時間	—	+	+	+	—
2	12時間	—	+	+	+	—
3	24時間	—	+	+	+	—
3	48時間	—	+	+	+	—
2	72時間	—	—	+	—	—
6	対 照	—	—	—	—	—

Kuffer氏星細胞が脂肪球を摂取する状態は、肺胞喰細胞とは反対に、極めて著明であつて、同細胞は著しく肥大して原形質内に無数の喰食した脂肪球を容れ、そのため核は一隅に移動している。この細胞内脂肪球は大部分 μ 以下であるが、稀に 2μ 程度のものを認める。星細胞はその数に於ても亦著しく増加している。以上の所見は肝小葉の周辺部に於て特に顕著であつて、時



(第13図) 家兎の肝臓，基準量注入後30分，
脂肪球を攝取し肥大した星細胞が認められる。
(Sudan 染色，1100倍)

間的には注入後30分例に於て最高であり(第13図)，ひきつゞき4時間例迄著明に認められ，2〜3個の星細胞が接合している像をみることがある。爾後，脂肪を摂取した星細胞は漸次減少するが，24時間後も尙かなり認められ，48時間例に到り殆ど消失する。

肝細胞の中へは，注入脂肪球が直接そのまゝ浸潤して行く像は認められない。併し乍ら注入後2時間例から，軽度ではあるが，主としてLipoidが肝細胞内に殊に肝小葉周辺部の肝細胞内に増加し，それは6時間例で最も多量となり，爾後漸次減少して，72時間後殆ど消失する。

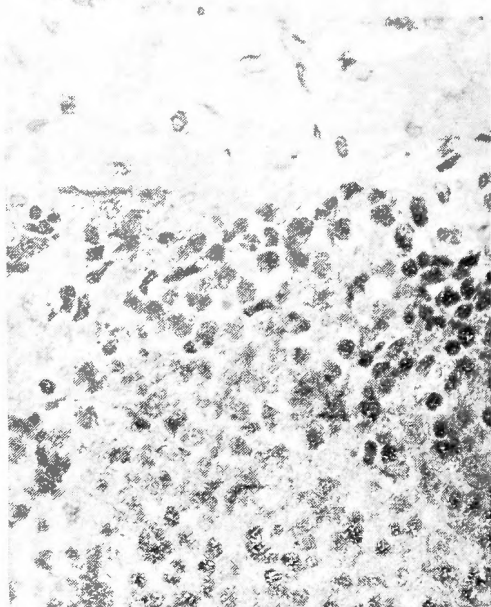
Glisson 氏鞘内には脂肪球を摂取した組織球性細胞を認めることがあり，又その淋巴間隙に游離脂肪球をみることもあるが，ともに少数で且稀である。輸尿管上皮細胞内には脂肪を証明しない。

3. 脾 臓

注入脂肪球は注入直後濾胞周囲部の血管叢内に集中して出現するが，直に近傍の諸細胞に摂取されるので，30分例に於て殆ど血管内には認め得なくなる。但し，濾胞周囲部に於ては，3時間例まで脂肪球がむしろ細胞外に存在するように見受けられる部分がある。

注入脂肪球を摂取するのは，主として赤色髄中の網

状細胞，游離 Splenozyten 及び静脈洞内皮細胞等の網内系の諸細胞であつて，特に濾胞周囲部に於て著明である。殊に Splenozyten は肥大して高度に脂肪球を摂取し，且その数も増加している。脂肪球を摂取した上記の諸細胞は，注入直後から4時間例迄多数認められ(第14図)，その後漸次減少して，星細胞と同じく48時間例で殆ど消失する。



(第14図) 家兎の脾臓，基準量注入後1時間，
網内系の諸細胞が脂肪球を摂取している。
(Sudan 染色，1100倍)

脾臓に於ても，軽度ではあるが，Lipoidが，肝細胞内に於けるそれと時を同じくして，髄索の一部に彌蔓性に出現する。

4. 腎 臓

腎臓に於ては細胞内摂取や細尿管内排泄は認められない。

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であつて，30分，1時間，2時間及び3時間例に於て，僅に認めるのみである。

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变化を証明しない。

第2節 基準量の2分の1量の乳化脂肪を脾臓内に連日反復注入した際の所見

猫，マウス及び家兎に対する一回注入の成績から，

家兎は注入脂肪を処理するのに最も長時間を必要とする、即ち脂肪処理能力が最弱であることを知つた。従つて注入により、若しも何らかの反応的変化が発生するものであれば、それは家兎に於て最も著明である筈である。尚、家兎では基準量の2分の1量を静脈内に注入した際にも、その処理時間は基準量注入時と大差ないことを予備実験で知つた。依つて、静脈内に反復注入した脂肪の処理並に蓄積状態を検索し、この際果してどのような反応的変化がおこるかをを知る目的で、家兎に基準量の2分の1量を連日反復して静脈内に注入した。

体重2.0g内外の家兎に、脂肪每g 0.25g (15%乳化脂肪每g 1.65cc) を1日1回静脈内に注入することを、数週間に亘り連日反復した後、最終注入時から一定期日毎に、これを殺して検索した。

肉眼的所見

乳化脂肪の連日反復静脈内注入を行つても、家兎には何ら異常を認めない。体重は大多数が不変で、少数例に増加、或は減少をみるが、いずれも200g以内であつ

(第4表) 家兎に基準量の2分の1量を連日反復静注した際の諸臓器に於ける脂肪の消長

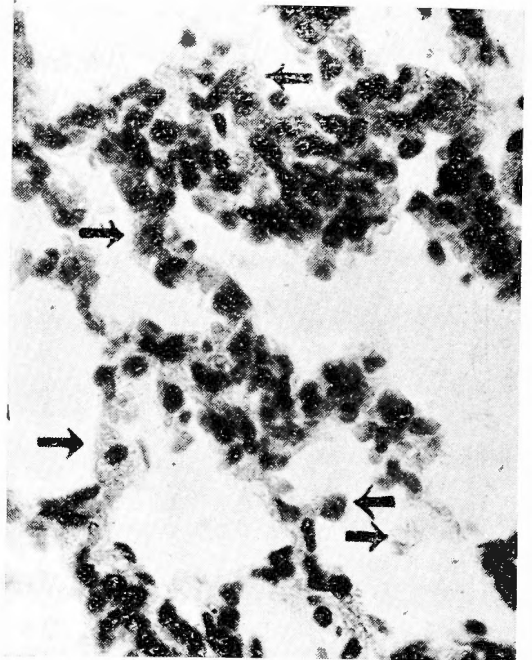
例数	注射回数	最終注射から居役迄の日数	肺臓	肝臓		脾臓	腎臓
				星細胞	肝細胞		
3	7	1日	+	+	±	+	—
3	10	1日	+	+	+	++	—
4	14	1日	+	++	+	++	—
3	17	1日	++	++	++	+++	—
4	21	1日	+++	+++	++	+++	—
2	21	3日	++	++	++	+++	—
2	21	5日	++	++	+	+++	—
2	21	7日	+	+	±	++	—
2	21	14日	±	+	±	++	—
2	21	21日	—	±	—	+	—
2	21	28日	—	±	—	+	—
2	21	42日	—	—	—	±	—
4	対照	2例は第22日、2例は第64日に居役した	—	—	—	—	—

て問題とならない。肉眼的には各臓器ともに正常で、特に肺臓に於ても出血斑、梗塞等を認めず、肝臓、脾臓にも肉芽腫や壊死等の病的変化をみない。脾臓はやゝ肥大するもの、不変のもの、やゝ萎縮を認めるもの等があつて一定の傾向を示さない。

顕微鏡的所見 (第4表)

1. 肺臓

家兎の肺胞嚢細胞が脂肪球を摂取することは、一回注入時には既述の通り極めて貧弱であつたが、反復注入を行うとかなり著明となる。即ち同細胞は肥大して脂肪をやゝ多量に摂取し、且同細胞の数も軽度の増加を認める。この所見は注入回数の多いもの程、即ち21回注入例に於て最も顕著であるが、同細胞の脂肪摂取乃至処理能力には或程度の個体差がある。同細胞は肺胞壁々在性のものよりもむしろ肺胞腔内へ剝離したものゝ方が多い (第15図)。



(第15図) 家兎の肺臓、連日注入3週間後、脂肪を摂取した肺胞嚢細胞が多数認められる。(Sudan 染色、1100倍)

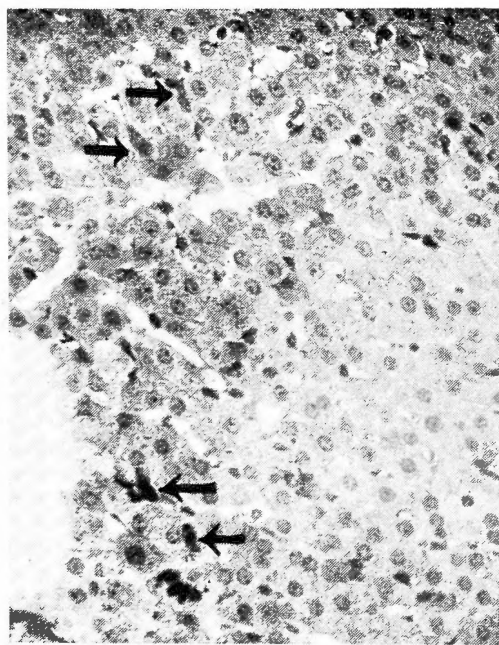
21回注入後、注入を中止すると、肺胞壁々在性の同細胞は中止後3日経過例に於て既に消失するが、肺胞腔内に剝離した同細胞は尚存在し、時日の経過とともに漸次減少して、中止後21日経過例に到り消失する。

脂肪栓塞、細胞浸潤、異物巨細胞、肉芽腫形成等は認めない。只、対照例に比し肺胞壁が部分的にやゝ肥

厚しているのを認めることがあるが、注入を中止すると数日以内に回復する。

2. 肝 臓

Kupffer 氏星細胞は、一回注入の成績から推定される通り、注入の回数を重ねるにつれて愈々著明に脂肪を摂取する。即ち21回注入例に於て最も顕著である。脂肪を摂取した星細胞は著しく肥大し、又静脈洞内に於て2~3個相互に接合した所見をみることがある。この際特異な点は、脂肪を摂取した星細胞は全星細胞の10分の1乃至5分の1に過ぎず、大多数の星細胞は脂肪を摂取していないということである (第16図)。



(第16図) 家兎の肝臓、連日注入3週間後、著明に脂肪を摂取した星細胞が認められる。(Sudan 染色, 400倍)

21回注入後、注入を中止すると、星細胞内の脂肪は漸次細胞内処理を受け、個体により差があるが、3~6週間後消失する。

肝細胞内の Lipoid は、注入の回数を重ねるとともに漸次増量し、21回注入例に於て最も著明となる。併しこの際に於ても、Lipoid を含有した肝細胞は主として小葉周辺部に多く、中心部には殆ど認められない。多量の Lipoid を含有している肝細胞は Sudan-Haematoxylin 複染色に依つてはその形や、萎縮し、核の染色像もやや淡であるが、Paraffin 包埋に依る Haematoxylin-Eosin 染色標本では全く正常像を示す。注入を中

止すると肝細胞内 Lipoid は約1週間で消失する。

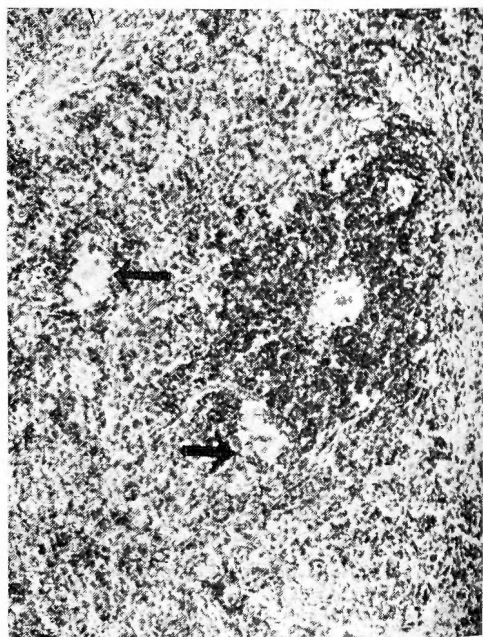
Glisson 氏鞘内には、脂肪を摂取した組織球性細胞をみる例があり、ときにはこれが数個接合していることがある。輸胆管上皮細胞内には脂肪を証明しない。

脂肪栓塞、異物巨細胞、肉芽腫形成等をみない。又肝細胞は上述のように正常に保たれ、所謂脂肪変性像を示さない。只、ときに Glisson 氏鞘内に於ては小さな円形細胞浸潤を認める例がある。

3. 脾 臓

脾臓の網内系の諸細胞は、一回注入の成績から考えられる通り、注入の回数を重ねるにつれて増々著明に脂肪球を摂取する。即ち21回注入例に於て最も顕著である。この際著しく脂肪を摂取しているのは濾胞周辺部の網状組織細胞であつて、赤色髄内のそれのみならず、一回注入時には殆どみられなかつた白色髄内のそれも摂取しており、ときには同細胞の数個が接合して Syncytium ともいふべき像を示すことがある。遊離 Splenozyten も亦著しく肥大して著明に脂肪を摂取し、且その数も増加している。両者に較べると脂肪を摂取した静脈洞内皮は少数である (第17図)。

21回注入後、注入を中止すると、上記の諸細胞内の



(第17図) 家兎の脾臓、連日注入3週間後、著明に脂肪を摂取した網状組織細胞及び多数の Splenocytin が認められる。(Sudan 染色, 400倍)

脂肪は漸次減少するが、Kupffer 氏星細胞に比しその消失に手間どり、中止後6週間例に於ても尙少数の脂肪含有細胞を認める。

脾臓に於ても肝細胞内に於けると同様、注入回数を重ねるにつれて、赤色髄の一部に瀰蔓性にLipoidが証明され、これは注入を中止すると約1週間で消失する。

脂肪栓塞、細胞浸潤、肉芽腫形成等の病的変化を認めない。併し乍ら、少数例に於ては褐色色素の沈着を認める例があり、又濾胞の萎縮傾向がみられるものもある。

4. 腎 臓

腎臓には何ら異常を認めない。

5. 以上の各臓器に於ては、少数例に軽度の多核白血球増多が認められることがある。

第3節 反復注入実験に Methionin を併用した際の所見

以上の結果から、脂肪処理能力が貧弱な家兎に乳化脂肪の反復注入を行うときは、肝臓及び脾臓の網内系細胞にかなりの脂肪が蓄積し、注入を中止しても、これが消失するのに数週間を要することを知つた。たまたま我々は、脾臓剔出犬の脂肪発生防止にアミノ酸の一種である Methionin が著効を奏するという教室本庄等の実験成績に鑑み、若しも乳化脂肪反復注入家兎に Methionin を併用するならば、これの有する所謂 Lipotropic action が網内系細胞の脂肪処理機能にどのような変化を齎らすものであるか、非常に興味があると考えたので、本実験を試みた。

体重2.0gの家兎2例に対し、前節同様、脂肪毎斑0.25gを連日静脈内に注入すると同時に、1-Merthionin (武田) 毎斑5~10mgを皮下に1日1回注射し、3週間経過後、最終注射より24時間後、これを殺して検索した。

本実験の家兎は乳化脂肪単独注入例に比し、常に動作が活潑に見受けられ、体重は約1割の増加を見た。

1. 肺臓には脂肪を含有した肺泡喰細胞を殆ど認めない。

2. 肝臓の Kupffer 氏星細胞は、第1例では脂肪を含有せず、第2例では極めて少量を含有しているに過ぎない。肝細胞内の Lipoid は第1例では認めず、第2例では僅に証明する。

3. 脾臓の網内系の細胞は、第1例では脂肪を含有せず、第2例ではごく少数が含有しているに過ぎない。髄索内の Lipoid は第1例では認めず、第2例では少量を証明するのみである。

以上の結果から、Methionin を併用した場合には、家兎の諸細胞内に脂肪の蓄積を来さなかつたということが出来るが、これは乳化脂肪単独注入例と比較すると非常な相違である。

第4節 乳化脂肪を経口的に投与した際の所見

体重2.0g前後の家兎を、24時間以上絶食せしめた後、カテーテルを挿入し、30%乳化脂肪毎斑8.25cc; 25.0cc; 33.0cc 及び 50.0cc (脂肪毎斑2.5g; 7.5g; 10.0g 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. 肺臓に於ては脂肪を摂取した肺泡喰細胞を殆ど認めることが出来ない。

2. 肝臓に於ては Kupffer 氏星細胞が脂肪を摂取する像は、大量投与の第4例で僅に証明される他は、殆ど認められない。肝細胞内には大量投与の第3, 第4例に於て Lipoid が出現するが少量にすぎない。

3. 脾臓に於ては、網内系の細胞は殆んど脂肪を摂取していない。髄索内の一部に Lipoid が証明されるが、ごく少量である。

4. 腎臓には脂肪の出現をみない。

5. 多核白血球の増多は大量投与例に於て、軽度認められる。

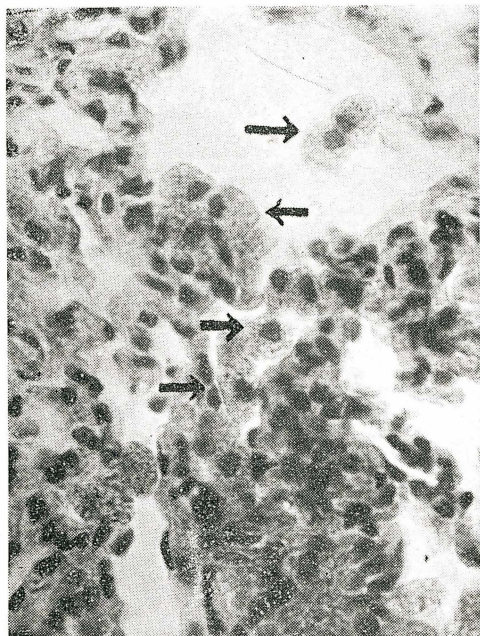
以上要するに、家兎に於ては経口的に乳化脂肪を、たとえ大量投与しても、著明な形態学的所見を窺むことは出来ないといふ。

第5節 餓餓の際の所見

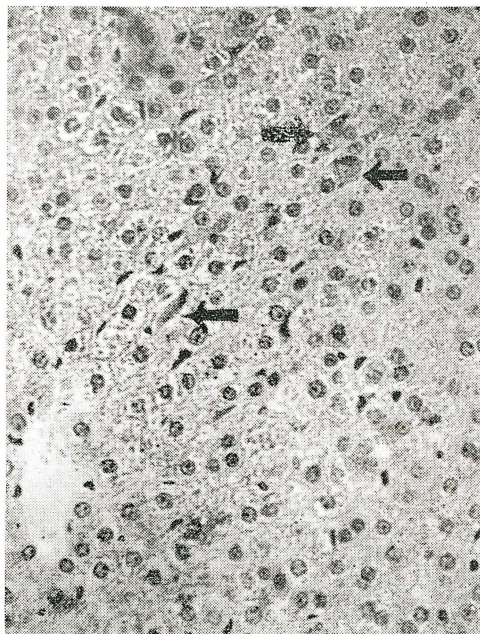
体重2.0g前後の家兎を選び、急性餓餓例として72時間絶食せしめたもの、及び慢性餓餓例として普通量の3分1量を3週間に亘り摂食せしめたもの、各2例宛に就て検索した。

1. 肺臓に於ては、急性餓餓例では脂肪を摂取した肺泡喰細胞を極めて少数認めるのみであるが、慢性餓餓例ではかなり多数認められる。殊に第3例に於ては、静脈内注入時よりもむしろ著明であつて、肥大した原形質内に多量の脂肪を摂取した同細胞が、特に肋膜下領域に多数認められ、肺泡壁々在性のものよりも、剝離して肺胞腔内に存在しているものが多い(第18図)。

2. 肝臓に於ては脂肪を摂取した Kupffer 氏星細胞を認め、これは急性例では少数にすぎないが、慢性例では多数であつて、同細胞はかなり肥大し、ときに2~3個接合した像をもみる(第19図)。肝細胞内には軽度ではあるが、瀰蔓性に中性脂肪乃至 Lipoid を証明



(第18図) 家兎の肺臓、慢性饑餓例、肺胞喰細胞が脂肪を攝取している。(Sudan 染色, 1100倍)



(第19図) 家兎の肝臓、慢性饑餓例、星細胞が脂肪を攝取している。(Sudan 染色, 400倍)

し、慢性例に於てやゝ著明である。第3例の Glisson 氏鞘内には脂肪を含有した組織球形細胞を認める。

3. 脾臓に於ては、脂肪を摂取した網内系細胞は、急性例ではすくないが、慢性例ではかなり多数に認められ、この際濾胞内の網状組織細胞が比較的顕著に脂肪を摂取している。

4. 腎臓は正常時と差をみない。

5. 急性例では各臓器の血管内にかなりの白血球増多がみられるが、慢性例では殆どみられない。

以上要するに、家兎の饑餓時、殊に慢性饑餓時の所見は乳化脂肪の静脈内注入時の所見と相似しているといふことが出来る。

第6章 総括並に考按

静脈内注入脂肪の運命に就て

1. 乳化脂肪を猫の静脈内に注入すると、脂肪球は流血に混じて短時間全身の血管内を循環するが、この際脂肪球が特に多数出現する場所は肺毛細血管、肝臓静脈洞及び脾臓の濾胞周囲部血管叢等である。

肺毛細血管内に脂肪球が多数出現するのは、Reuter (1915)に従へば、肺動脈の血圧が大動脈は勿論末梢毛細管内血圧よりも低いため、且一旦此處に脂肪球が集まつて来ると、鬆粗な肺組織中にある肺毛細血管が容易に伸展するので、増々多数の脂肪球を包含し得るからである。次に肝臓静脈洞及び脾臓の濾胞周囲部等の血管は、解剖学的にその内腔が拡張しているために、循環してこゝに到達した血液は、恰も河の深みに水が淀む如く、俄に流血速度を減じ、脂肪球も亦此處に集中して出現する。而して、これらの場所に於ては貪喰力に富む血管内皮細胞系がよく発達しており、脂肪球が管壁に沿つて緩徐に流れる間にこれを充分に摂取し得るのである。

静脈内に注入された脂肪球は、かくして速に諸細胞に摂取されるので、数分後既に流血中から著しく減少し、約30分後には全く消失する。この成績は同一乳化脂肪を用いた財津 (1951) の化学的定量値とよく一致する処である。

脂肪球が、上記のように全身血管内を循環する間に於ては、どの臓器の毛細血管内にも決して脂肪栓塞を認めない。即ち脂肪球の直径が 2μ 以下である我々の乳化脂肪は全身の毛細血管、特に肺毛細血管を円滑に通過し、且、本乳化脂肪を静脈内に注入後、脂肪球相互が融合して毛細血管に栓塞を生ずる程度の大きさの脂肪球があらたに形成されるということも考えられないのである。この点に關し、試験管内で本乳化脂肪を新鮮

な入血清と混和し、37°C 孵卵器中に30分間放置後、これを鏡検してみたが、脂肪球が混和前よりも大きくなつた所見はいささかも認められなかつた。たゞ、脂肪球が葡萄の実にように数個接着し合う像をみることがあつたが、この際試験管を軽く振盪して後、鏡検すると、脂肪球は再び完全に個々に分離しているのを認め、依つて、血液が流動する静脈内へ本乳化脂肪を注入する際には、かゝる接着状態がおこる可能性は当然ないものと思われる。古来、脂肪の静脈内輸入を試みた幾多の研究者が、常に遭遇した脂肪栓塞という困難な問題は、本乳化脂肪に到つて全く解決されたといふるであらう。

2. 次に脂肪球を摂取す細胞は、肺臓に於ては所謂肺胞 喰細胞 (Alveolarphagozyten)、肝臓に於ては Kupffer 氏星細胞、脾臓に於ては網内系に属する網状 織細胞、游離 Splenozyten 及び静脈洞内皮細胞等である。これらの細胞は脂肪球が血管内に入つて来ると、直にその強力な貪喰力を發揮し、既に10分後に於て多数の脂肪球を胞体内に摂取しているのを認めるが、摂取が最高となる時期は約30分後である。その際、これらの細胞は著しく肥大して原形質内に多数の脂肪球を貪喰し、そのため核は一隅に圧排せられ、且同細胞の数も亦著明に増加する。

これら細胞内に摂取せられた脂肪球は、ついで細胞内処理を受ける。即ち、脂肪を含有した細胞は注入後30分で最も多数認められるが、1時間後にはかなり減少し、2時間後には更に少数となり、3時間後には殆ど消失する。このように細胞内脂肪処理は僅か約3時間で完了するのである。肺臓、肝臓、脾臓ともに脂肪が細胞内から消失するに要する時間はほぼ同じであるが、肺胞 喰細胞は肝臓及び脾臓の網内系細胞に較べると、注入の最初から遙に多数の脂肪球を摂取し、しかもこれを同時間内に処理し終るので、肺臓の脂肪処理能力は肝臓、脾臓に比し、遙に強力であるといふことが出来る。

注入乳化脂肪の主成分が中性脂肪であるに拘らず、上述の諸細胞内に於ては組織化学的に Lipoid 反応が陽性に出るので、これらの諸細胞に摂取された中性脂肪の大部分は、細胞内に於て脂肪酸へ分解され、更に Lipoid へと合成されるものと考えられる。而して、肺胞 喰細胞内に於ける Lipoid 反応は、肝臓、脾臓に於けるそれよりも、より強く陽性で、これは肺臓の脂肪処理能力が強力なことの一端を示すものであらう。網内系の細胞内に於て、中性脂肪が脂肪酸乃至 Lipoid へと変

化されうるといふことは、既に Dermann u. Leites (1928) も述べたところであり、最近森井 (1952) は我々の乳化脂肪を静脈内に注入後、Lipase が肺胞 喰細胞内に著しく増加することを組織化学的に証明した。以上は脂肪の細胞内処理に就て述べたのであるが、中村 (1929)、Jankovich (1933)、近藤 (1939) 等が血管内栓塞脂肪に就て立証したように、細胞外即ち血管内に於ける脂肪処理機構をも考慮する必要がある。というのは、流血中には元來 Esterase 乃至 Lipase が存在しているので、注入脂肪球が血管内を流れる短時間内に於て、分解し、更に Lipoid へと変化することも理論上ありうるからである。特に朴 (1933) が唱えたように、酸素の供給が豊富な肺臓血管内に於ては、殊更に -ase の作用が増強されると思われるので、血管内で脂肪が消化される可能性が大である。併し乍ら、このことは我々の乳化脂肪を用いる形態学的方法では証明することは不可能である。

3. 肝細胞は Kupffer 氏星細胞と異なり、注入脂肪球をそのまま直接に細胞内に摂取する像は全く示さない。併し乍ら、上述の肺臓及び肝臓、脾臓の網内系細胞による脂肪の一次的処理がやゝ進行したと考えられる注入後1時間頃から、肝細胞内に、特に肝小葉の周辺部に存在する肝細胞内に、漸次 Lipoid が瀰漫性に出現して来る。そしてこれは3時間後最も多量となり、肝小葉の周辺部のみならず、中間部にわたる肝細胞内にも認められ、その後は漸次減量して、凡そ24時間後消失する。この所見は、その時間的ずれの点から考へて、注入脂肪の大部分が既述の諸細胞内に於て一次的变化をうけて Lipoid となつた後、ついで肝細胞内に出現し、此処で更に二次的变化をうけているものであると解釈出来る。爾後の運命に就ては、我々の方法では追求することは出来ないが、恐らく Fettdepot へ送り去られるか、或は燃焼するために筋肉その他の組織へ到達するので、非被見的となるのであらう。肝臓が脂質の中間代謝をつかさどるとする Sinclair, Verzá, Laszt (1929-1936) 等の諸説と、以上の所見とはよく符合すると思われる。

而して肝細胞内に出現する Lipoid の量は、Kupffer 氏星細胞のみから肝細胞へ脂肪が授与されたと考えられるに於ては余りに多いので、このような説は承認しがたい。上記のように諸臓器に於て生じた Lipoid が、一斉に血流等を介して肝細胞内に出現したと考えるべきであらう。これは又後述するように、同様の Lipoid が脾

臓の髄索内に出現することからも当然考えられるところである。

尙、この際一応考慮されることは、注入脂肪球の中で所謂Chylomicronを構成しうる極めて微細なものは注入直後、実質細胞である肝細胞内に直接に浸潤し得て、その後肝細胞内で脂肪酸に分解され、更に Lipoidへと合成されたそのものを、ともに鏡下に認めていることもありうるということであるが、既述の通り形態学的には、注入脂肪球が直接肝細胞内に浸潤する像は認め得ないのである。静脈内注入脂肪が直接肝細胞内に入り得るものではないという同様な意見は、木村 (1937) 及び近藤 (1939) も家兎の実験で述べているが、我々は更に二次的にLipoidとなつて肝細胞内に出現することを立証した次第である。

而して肝細胞のみならず、脾臓の髄索の一部に於ても、同様のLipoidが、しかも肝細胞内に出現するそれと時間的消長をともして認められるが、これの出現は肝細胞内における Lipoid と同意味と考えられる。

4. 次に乳化脂肪の静脈内注入後、各臓器の血管内に、極めて顕著な多核白血球の増多を認める。それは30分頃から始まり、数時間で最も著明となり、24時間後は正常に復するが、肺毛細血管内に於て最も多数に認められ、次いで肝臓静脈洞、脾臓の髄腔周囲部血管内に多い。しかもこの多核白血球の多数が注入脂肪球を貪食している像を認めるので、白血球も亦注入脂肪の処理に關与することは明かである。果してこの貪食現象が何処に於て行われたか、即ち骨髓内で専ら行われ傍ら Leucozytose の起る原因となつたものか、或は末梢臓器に於て、就中肺臓に於て行われ、此処に存在する Depot-leukozyten が更に増加して各臓器へも移動したものであるか、或は又全身の血管内流血中に於て行われたものなのか、色々と考察せられるのであるが、いづれにしてもこの Leucozytose が、乳化脂肪の静脈内注入時のみならず、これを経口的に投与した場合にもみられ、且又体内貯蔵脂肪が動員されていると考えられる機軸の際に於ても認められるので、その出現は脂質代謝と何らか本質的な關係があつて、消化や運搬の一部を白血球が担当するためであろうと推測される。近藤 (1939) は牛乳の静脈内注入時に多核白血球が乳球を貪食することを記載し、安川 (1929) も亦、Lipämie に際して、顆粒性白血球が脂肪滴を摂取しているのを認め、これは内因的脂肪変性ではなくて、外因性の脂肪吸着乃至沈着であると述べている。

5. 最後に注入脂肪の排泄に就てはあるが、先ず腎臓に於ては細胞内摂取や尿管内への排泄は認められないので、腎臓が注入脂肪の処理乃至排泄に關与するとは考えられない。日笠 (1951) の化学的実験に於ても尿中に脂肪を証明していない。

高泉 (1926)、Jeckeln (1932)、Quensel (1932)、矢崎 (1937) 等は、肺臓が生理的に脂肪の排泄をつかさどると唱え、脂肪は喀痰に混じて体外へ出されるものであることを立証した。我々も亦乳化脂肪の静脈内注入後、脂肪球を摂取した肺胞喰細胞がしばしば肺胞壁から剝離脱落するのを認め、かくして生じた肺胞腔内游離喰細胞は、その状態に於ても尚細胞内脂肪処理を或程度迄続行するものであろうが、その一部は結局喀痰とともに氣道を経て排泄されるものと考ええる。

次に輸胆管腔及びその上皮細胞内には、乳化脂肪の静脈内注入後に、脂肪を認めない。従つてこの系統からの脂肪の排泄は形態学的には立証することが出来ない。併し乍ら、小野 (1934) は犬に於て、脂肪は静脈内に注入した後に輸胆管上皮内に脂肪滴の増加を認め、且胆囊胆汁中の総脂肪酸量を化学的に測定して増加することを知り、一部の脂肪は胆汁中へ排泄されると述べているが、動物の種類によつてはかゝる現象も亦おこりうるものであろう。

これを要するに、喀痰に混じて肺臓から余剰な脂肪の一部が排泄され、又胆汁内への排泄の可能性も考えられるが、静脈内に注入された脂肪の大部分は、既述のような過程を経た後、エネルギーと化するか、或は Depotfett となつて体内に貯えられるものと考えられる。

各種動物に於ける脂肪処理機軸の相違

以上は猫に対し脂肪毎粒0.5gを静脈内に注入した場合であつて、これと同量をマウス及び家兎に注入すると、猫と同様の細胞群が脂肪処理に當るが、動物の種類によつて各臓器が脂肪を摂取する状態及びこれを処理する時間的關係に著しい差違があるのを認め得る (第5表)

(第5表) 各種動物の肺臓及び肝臓、脾臓の網内系に於ける脂肪処理能

	肺 臓			肝臓及び脾臓		
	攝取量	最 多 期	消失期	攝取量	最 多 期	消失期
猫	卅	直後～30分	3時間	十	直後～1時間	3時間
マウス	卅	直後～30分	3時間	卅	15分～2時間	24時間
家 兎	十	直後～30分	3時間	卅	30分～4時間	48時間

5表)。

即ち猫に於ては注入脂肪の大部分が肺臓に於てとらえられ、従つて肝臓や脾臓には少量しか出現しないのであるが、肺臓の脂肪処理能力が強いので、各臓器から脂肪が消失する時間はほぼ同時で約3時間である。これに較べると家兎に於ては肺臓が注入脂肪をとらえることが極めて貧弱であり、そのため注入脂肪の大部分は、肺臓をいわば素通りして肝臓及び脾臓に出現する。肺臓が脂肪処理に要する時間は約3時間であるが、肝臓、脾臓では著しく延長して48時間となる。マウスに於ける各臓器の脂肪処理状態は、猫と家兎との中間に位しているが、どちらかというとかなり家兎に近い。

以上は肺臓及び肝臓、脾臓の網内系に於ける一次的の脂肪処理に就ての比較であるが、二次的に肝細胞内及び脾臓の髓索内に出現する Lipoid の処理に要する時間は猫24時間、マウス48時間、家兎72時間である。

要するに、肉食動物の肺臓は、草食或は混食動物に較べ非常に強力に脂肪の処理に関与しており、且又各臓器を通じてみると、脂肪処理能力は肉食動物が最も強く、次は混食動物で、草食動物は最も弱いことを知つた。

尙 Leukozytose が、猫では極めて顯著に出現し、マウスでは軽度であつて、家兎では極めて弱いという成績は、各種動物の脂肪処理能力と対比すると興味ある事実である。

次に大量の乳化脂肪を静脈内に注入した場合、即ち先づ猫に基準量の2倍量(脂肪毎匹1.0g)を注入すると、肝臓及び脾臓の網内系細胞に出現する脂肪量は基準量注入時と殆んど同量であるに拘らず、肺胞喰細胞が摂取する脂肪量は遙に多量であり、これの処理に要する時間は肝臓、脾臓では基準量注入時とほぼ同じであるが、肺臓に於てはかなり延長する。即ち、基準量注入の場合に比べて余分に注入された脂肪は殆ど全部肺臓が摂取することとなる。つまり猫では肺臓が脂肪処理に関して、平常充分な余力を見せており、若しも一挙に多量の脂肪が流入して来たときには先づ肺臓がこれに順応して脂肪を摂取し強大な処理能力をもつてこれの消化に当り、肝臓や脾臓には荷重をかけないようになつてゐるものと考えられる。

尙大量注入時に於て、肝臓及び脾臓の網内系細胞の脂肪摂取が基準量注入時とほぼ同量であるに拘らず、二次的に肝細胞内及び脾臓の髓索中に出現する Lipoid

の量は、基準量注入時に比して遙に多量であるという所見が得られたが、これは肺臓に於て強力な一次的脂肪処理が行われた事を明瞭に裏書するものであろう。

次にマウスに基準量の7.5倍量の大量(脂肪毎匹3.75g)を注入すると、直後に於て無数の脂肪球が肺毛細血管を充満するに拘らず、肺胞喰細胞が脂肪球を摂取することは基準量注入時より僅に多いのみである。即ちマウスに於ては、たとえ大量の脂肪が流入して来ても肺胞喰細胞はこれの摂取に余り関与せず、従つて肝臓及び脾臓に多量の脂肪が出現することとなり、これら臓器の網内系細胞は著明に脂肪を摂取し、これを処理し終るのに72時間を要するのである。

家兎に対する大量注入の成績は、家兎とマウスの基準量注入時を比較し、上述マウスの大量注入の結果から推量すれば自ら明かであらう。

要するに大量の静脈内注入実験によつても、肉食動物の肺臓が脂肪処理能力の大なることを確証し、草食(混食)動物の肺臓はこれとは逆に脂肪を摂取することが貧弱で、そのため肝臓、脾臓が長時間を費して肺臓の代償作用に当ることを知つたのである。

高橋(1943)は腸管から吸収されて胸管を通り血液内に輸送せられる脂肪が、犬に於ては1時間に約12gであるのに、同じ条件に於て家兎では0.3~0.4g、即ち犬の40分の1乃至30分の1にすぎないことを証明しているが、これは生理的状态に於て、肉食動物と草食動物の肺臓がどれだけの脂肪をうけ容れる態勢にあるかを物語るものであつて、我々の成績とまことによく一致している。

動物の種類によつて脂肪処理能力に著しい差があるという上述の成績は、各種動物の日常の食餌を考えれば全く合目的性があつて当然のことと思われるが、かくも如実に比較検討した報告は、未だこれをみない。脂質代謝の研究にあたつては、動物の撰択が重要であることを強調する次第である。

静脈内注入時所見と経口的投与時並に饑餓時所見との比較考察

猫に経口的に本乳化脂肪の少量を投与した場合には、明瞭な所見をつかみえないが、比較的大量を投与すると、肺臓に於ては著明に脂肪を摂取した多数の肺胞喰細胞が出現する。また、肝臓に於ては脂肪を摂取した Kupffer 氏星細胞は少数しか認められないが、肝細胞内には、静脈内注入時と同様の Lipoid が明に証明される。脾臓に於ける所見も肝臓とは同様であつて、網

内系の細胞が脂肪を摂取することはすくないが、髄索の一部には陽性に Lipoid が認められる。尚 Leukozytose も亦かなりの程度に出現する。

家兎の経口的投与時には、少量の場合は何論、大量を投与しても、諸細胞が脂肪を摂取する像は殆ど認められない。

次に猫を比較的長時間急性饑餓の状態においた場合には、軽度ではあるが、肺泡嚙細胞、星細胞、脾臓の網内系の細胞等が脂肪を摂取し、且肝細胞内及び脾臓の髄索内の一部に Lipoid が証明される。Leukozytose も、亦認められる。

家兎の急性饑餓例に於ては、猫と同程度の所見が認められる。慢性饑餓例では、一層著明であつて、肺泡嚙細胞は静脈内注入時よりもむしろ多数が高度に脂肪を摂取し、Kupffer 氏星細胞及び脾臓の網内系の細胞もかなり多数が脂肪を摂取し、肝細胞内及び脾臓の髄索の一部にも Lipoid が証明される。

以上、経口的投与の場合並に饑餓の場合は、腸管よりの脂肪の吸収がたかまり、或はまた Depotfett の動員が旺盛となることによつて、ともに血液中の脂肪含有量が増加し、要するに Lipämie 乃至 Lipoidämie の状態となり、前記の諸細胞が血液中から脂肪を摂取するものと考えられる。而して家兎の経口的投与の際に形態学的所見を認めることが出来ないのは、Sakai (1914), 安川 (1929), 高橋 (1913) 等も述べているように、草食動物の腸管が脂肪を吸収する能力に欠けているため血中の脂肪値が増加しない故であり、また猫の少量経口的投与時に所見が得られないのも同様の理由によるものである。

結局、静脈内に脂肪を注入した際の所見は、alimentäre Lipämie 及び Hungerlipämie の場合と形態学的に analogisch であるということが出来る。換言すると、これら Lipämie の際と同様な機転で静脈内に注入された脂肪は処理されるものであるともいうことが出来る。

近時 Frazer (1940-) 等は、脂肪は腸管内で水解されることなく、微粒子のまま直接に腸壁から吸収されて胸腔内に、ついで全身血行中に入りうるものであると述べているが、これに準拠するならば、静脈内注入乳化脂肪は全く生理的な方法で処理されるものであるということが出来る。併し乍ら、この学説の正否は目下論争のあるところであり、我々も亦人為的乳化脂肪と胸腔内乳嚙との差違に就て、各方面から検討しなければ

ならないと考えている。

家兎に対する反復注入成績に就て

若しも乳化脂肪注入に原因する何らかの反応的变化が起るものであれば、それは脂肪処理能力が最も弱い家兎に於て、最も著明に現われる筈である。依つて家兎に最長 3 週間に亘り、乳化脂肪の連日反復静脈内注入を施行し、その際の脂肪処理状態並に反応的变化の有無を検した。

脾臓に於ては、注入回数が多くなるにつれて、肺泡嚙細胞が脂肪を摂取する像が著明となるが、この脂肪含有嚙細胞は決して多数とはならない。又多数回注入直後に於て、部分的に肺泡壁がやゝ肥厚することがあるが、決して病的ではない。且、注入を中止すると短時間で細胞内脂肪は消失し、肺泡壁の肥厚も消退し、その後の脾臓は全く正常である。

肝臓に於ては、注入の回数を重ねるにつれて、Kupffer 氏星細胞内に脂肪が蓄積し、時には同細胞が 2~3 個接合した像を認めことがあるが、脂肪含有星細胞の数は、その最も著明な時期に於ても、全星細胞数の 5 分の 1 乃至 10 分の 1 に過ぎない。即ち網内系が尚十分に余力を有することを示している。星細胞内の脂肪は、注入を中止すると数週間で消失し、あとには何ら変化を残さない。

肝細胞内に出現する Lipoid も、注入回数が多くなるとともに漸次増量するが、最多量の時期に於ても、主として肝小葉周辺部の肝細胞内に限られている。而して此部の肝細胞は形態学的には正常であつて、所謂脂肪変性を思わせるような所見はみられず、肝臓機能は正常に保たれているといえる。

只 Glisson 氏嚢内に於て、軽度の円形細胞浸潤を見ることがあるが、問題となる程度ではない。

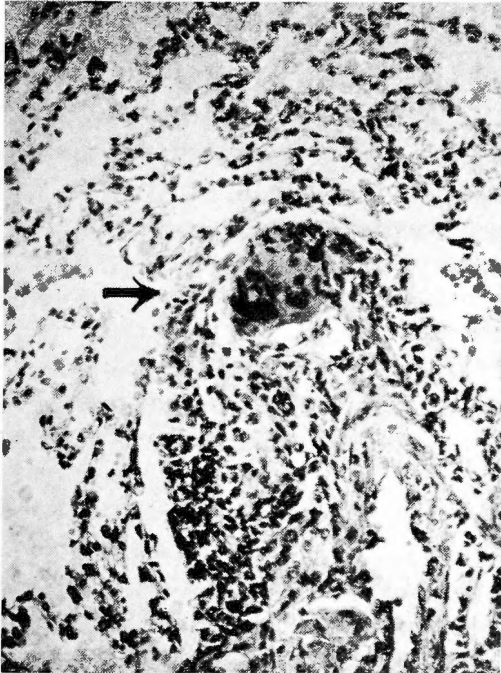
脾臓に於ても、注入の回数が増すとともに、網内系の細胞内に多少の脂肪が蓄積し、ときには数個の同細胞が接合して Syncytium ともいふべき像がみられ、且これら細胞内の脂肪は、Kupffer 氏星細胞のそれよりも消失に手間取り、注入中止後 6 週間以上を要すると思われるが、細胞浸潤、肉芽腫等を認めない。只少数例に於て褐色色素の沈着を認めることがあり、又濾胞が僅に萎縮の傾向を示すものがある。

腎臓には何ら変化を認めない。

これを要するに、脂肪処理能力の最も弱い家兎に、3 週間に亘り連日反復注入を行つても、網内系の細胞内に多少の脂肪が蓄積し、一部の肝細胞内に Lipoid の増

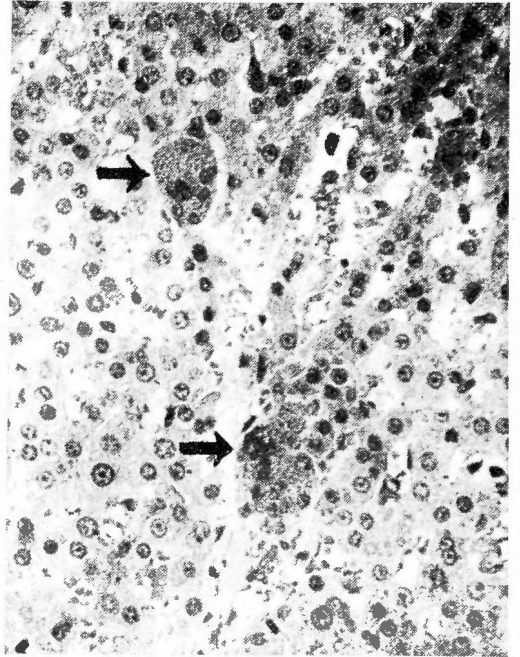
量を認めるが、注入に原因する著明な反応的量的変化は生じないといふのである。

併し乍ら、我々は実験の初期に於て、乳化脂肪中の脂肪球が多少とも大きかつた場合、又 Lezithin の精製が不十分であつたり、その含有率が高かつた場合には、家兎に反復注入を実施して約 2 週間経過すると、肺臓や肝臓に異物巨細胞、円形細胞浸潤、更に肉芽腫形成の傾向等を認めたことがあつた (第 20 図、第 21 図)。この点は最近 Geyer (1948) も指摘しているが、要は脂肪球の大きさを可能な最小限度にとり、且刺激性で吸収が不良な Lezithin を十分に精製し、その含有度を可及的に低下せしめなければならないと考えるものである。



(第 20 図) 家兎の肺臓、実験初期の乳化脂肪注入により発生をみた巨細胞及び細胞浸潤。
(H-E 染色, 400 倍)

次いで我々は Tucker, Eckstein (1938) 等の唱える Methionin の Lipotropic action に著目し、家兎の反復注入例にこれを併用したところ、3 週間連日反復注入例に於ても、各臓器の細胞内に脂肪の蓄積を認めなかつた。即ち Methionin は肝細胞のみでなく、肺胞細胞、肝臓及び脾臓の網内系の細胞等、全身の細胞に作用して、脂肪処理機能を著しく促進せしめる優秀な物質である。Methionin を注射すると、脂肪処理とい



(第 21 図) 家兎の肝臓、実験初期の乳化脂肪注入により星細胞から発生した巨細胞。
(Sudan 染色, 400 倍)

う点で、草食動物が恰も肉食動物に化したかのような感じをすらうけたのである。このような意味で、乳化脂肪の投与時には、同時に Methionin を併用するのが望ましく、これによつて脂肪の利用率がたかまり、一層良好効果を収めうるものと考えらる。

尚、最近我々は家兎に乳化脂肪を更に長期間 (5, 6, 7, 9, 10 週間) に亘り、連日反復注入してみたが、諸臓器の細胞内にみられる脂肪量は、前述の 3 週間反復注入例と大差なく、即ち家兎は脂肪の反復注入に順応してよくこれを処理していることを知つたのである。只 7 週間以上反復注入例に於て、中心静脈近傍の肝細胞に軽度の実質変性が、又肺臓の血管内膜に軽度の円形細胞浸潤が認められる例があつた。果してこれらの変化が本乳化脂肪中のどの因子に依るものであるか、又これらの変化は Methionin 併用時にも起るものであるか、他動物ではどうであろうか、ということ等に就て目下検討中である。

肺臓と脂質代謝

腸管から吸収された脂肪の大部分が淋巴に入り、長い経過を有する胸管をわざわざ上昇して静脈内に注ぎ、これが直に肺臓を通過するという生理学的解剖学的事実から、肺臓が脂質代謝機能を有するのではある

まいかということは当然考えられる処である。Roger et Binet (1922), 本邦では森 (半) (1921) が、肺臓の脂質代謝機能を高唱して以来、或はこれに賛成し、或はこれに反対する学者が続出し、研究方法も色々な観点からなされたが、現在に於ても尙決定的な結論はえられていない。此処にはそれらの諸説を批判する煩を避け、我々の乳化脂肪を用いた形態学的実験成績に鑑み (Methodik としてこのように微細な中性脂肪乳剤を使用した実験はこれまでに無い!)、本問題に關する我々の結論として次のように述べうらと思う。

(1) 肺臓 (肺胞嚢細胞) は静脈内に注入された乳化脂肪を摂取し、これを処理する能力を有する。

(2) これは特に肉食動物に於て顕著であり、しかも脂肪の処理は注入後短時間内に行われる。

(3) 同一の乳化脂肪を経口的に比較的大量投与した場合及び饑餓の場合に於ても、静脈内注入時と相似た形態学的所見が肺臓に認められるので、すくなくとも諸種の Lipämie の状態に於ては、肺臓が脂質代謝に關与することは確実である。

教室の仲田 (1952) は、剔出肺臓をこの乳化脂肪をもつて灌流し、その灌流液の化学的分析から、肺臓が中性脂肪を分解して Lipoid を合成するという事実を認めたが、この灌流肺臓を組織学的に検索すると、多数の肺胞嚢細胞が脂肪球を摂取しており、且猫に於て家兎よりも遙に顕著な結果が得られた。この実験成績は肺臓が脂質代謝をつかさどることを端的に立証したものであるということが出来よう。

副作用に就て

乳化脂肪の静脈内注入は、これを徐々に行うときは何ら副作用を認めないが、もしも急速に実施すると呼吸促進を惹起する。このような例を組織学的に検索すると、マウスの大量注入時にみたように、著明な肺鬱血或はこれが更に高度となつた場合には一部の肺出血を認める。この変化は如何なる Mechanismus によつて起るのであろうか。この際脂肪栓塞は全く認められないので、この変化が栓塞に由来するものとは考えられない。一方静脈内注入を徐々に行つた場合、及びマウスの皮下に乳化脂肪を注入して吸収を緩徐に行わしめた場合には、経血及び出血を見ないこと、且又マウスに対して本乳化脂肪中に含まれているのと同量の 5% 葡萄糖溶液のみの静脈内注入を行い、特にこれを急速に実施するとやはり肺出血をみること等よりして、乳化脂肪を急速に静脈内に注入した場合には、注入直

後一過性に多量の脂肪が肺毛細血管内に出現するための Reflex として肺鬱血を招来し、従つて呼吸促進の状態となり、更に強度の場合には鬱血は出血へと進展するものと考えられるのである。事実猫に於ても乳化脂肪の静脈内注入を、殊更に急速に行つた例に於ては、やはり肺臓の一部に出血を認めたのである。

以上の結果から、乳化脂肪の静脈内注入は徐々に行うべきであり、殊に注入の開始時に於ては極めて徐々に実施することが望ましい。注入の後期に於ては、Reflex による鬱血が消退すると考えられるので、やゝ急速に注入を続行しても支障はない。

第7章 結 論

1. 我が教室で作製した乳化脂肪は、これを静脈内に注入しても、極めて円滑に毛細血管を通過し、決して脂肪栓塞を生じない。

2. 脂肪球は、静脈内注入後短時間で流血中を去り、直に肺胞嚢細胞、Kupffer 氏星細胞及び脾臓の網内系に属する細胞等に摂取され、これら細胞内で一次的变化をうけた後、次いで肝細胞内及び脾臓の髓索の一部に出現し、此処に於て更に二次的の变化をうけて、漸次非被見的となる。細胞内一次的变化により中性脂肪は大部分 Lipoid となる。

3. 脂肪が腎臓から、或は輸尿管内へ排泄される所見は認められず、肺臓から一部過剰なものが剝離した肺胞嚢細胞とともに喀出されるのみであるので、注入脂肪は前記の過程を経た後、大部分が体内で利用される。即ち燃焼してエネルギーとなるか、或は Fettdepot に到つて貯えられるものと考えられる。

4. 乳化脂肪の静脈内注入後、一過性に多核白血球の増多が起り、その際白血球が注入脂肪球を貪食する像を認めるので、白血球も亦脂肪の処理乃至運搬と密接な關係がある。

5. 乳化脂肪を静脈内に注入した際の所見と、乳化脂肪の大量を経口的に投与した際及び動物を饑餓の状態においた際の所見とは、形態学的に全く相似ている。即ち、これらの Alimentäre-u. Hunger-lipämie の場合と同じ生理的な機序で、静脈内に注入された乳化脂肪は処理されるものであるということが出来よう。

6. 猫 (肉食)、マウス (混食) 及び家兎 (草食) に夫々同量の乳化脂肪を静脈内に注入して比較すると、脂肪処理能力は、その処理に要する時間から考えて、猫、マウス、家兎の順である。各臓器に就てみると、

猫の肺臓が脂肪を摂取し且これを処理する能力が最も強大であり、次はマウスで、家兎の肺臓は最も弱い。従つて家兎では肝臓及び脾臓が肺臓の代償作用に当るのがみられる。尚又、注入後一過性に出現する Leukozytose の強さも猫、マウス、家兎の順である。

7. 脂肪処理能力の最も弱い家兎に対し、乳化脂肪を3週間に亘り連日反復注入しても、網内系の細胞内に多少の脂肪蓄積を認め、肝細胞の一部に Lipoid の増加をみるが、著明な反応的病的変化を証明しない。

8. Methionin は全身の細胞内脂肪処理機能を著しく促進し、脂肪の利用度をたかめる。依つて、乳化脂肪の静脈内注入にこれを併用するならば、脂肪の細胞内蓄積を来さず、一層好結果が期待される。

9. 静脈内注入の実施に当つては、もしもこれを急速に行うと、呼吸促進とともに、肺臓に鬱血或は出血を起す危険があるので、注入は可及的徐々に、殊にその初期に於ては極めて徐々にを行うべきである。

10. 諸動物に対する以上の形態学的研究成績から、本乳化脂肪は人体への静脈内輸入に使用し得るものであると思考する。

本研究に当り、御教示を賜つた京都大学病理学教室森教授、天野助教授並に御懇切な御指導を戴いた神戸医科大学病理学教室岡本教授に厚く感謝の意を捧げる。尚本研究には文部省科学研究費の補助を受けた、併せて謝意を表する。

主 要 文 献

- (1) 赤崎：肺胞壁上皮性細胞被覆，日新医学，**32**, 93, 1943
- (2) 天野：血液学の基礎，1948
- (3) 天野：Lezithin 注入に依る巨細胞の発生，日病会誌 **24**, 2, 35, 1943
- (4) 青木：動静脈血中の脂肪，類脂肪の分布並びに脂肪体注入後の変動，東北医誌 **19**, 711, 1936
- (5) Bloom：Fibroblasts and Macrophages, Downey's Handbook of hematolgy **2**, 1335, 1938
- (6) 朴：肺臓と脂肪分解作用，朝鮮医誌，**23**, 83, 1933
- (7) Cantarow, Trumper：Lipid metabolism, Clinical Biochemistry **134**, 1949
- (8) Collins et al：Tolerance of dogs to intravenous administration of fat emulsions. J. Lab. & clin. med. **33**, 143, 1948
- (9) Dermann, Leites：Die Rolle der Lunge, Leber und Milz im Fettstoffwechsel. Virchow's Arch. **268**, 440, 1928
- (10) 江崎：静脈内注入脂肪

- の運命に及ぼす甲状腺の影響，日内分泌会誌，**11**, 518, 1936
- (11) Frazer：Evidence of fatt / fatty acid partition in human fat absorption, J. physiol, **94**, 24, 1939
- (12) Frazer：Fat absorption and its relationship to fat metabolism, Physiol. Rev. **20**, 561, 1940
- (13) Froboese, Spröhnle：Theorie und Technik der Sudan-Färbung, Z. mikr. anat. Forsch. **14**, 13, 1928
- (14) Geyer et al：Soybean phosphatides as emulsifiers for intravenous fat emulsions. J. Lab. & clin. med. **33**, 163, 1948
- (15) Goldmann：Lipoidfärbung mit Sudan-x-Naphthol, Zentralbl. Pathol. u. pathol. Anat. **46**, 289, 1929
- (16) Goldmann：Lipoidsubstanzen in Zellen mesenchymaler Herkunft, Virchow's Arch. **287**, 587, 1933
- (17) 浜田：血管内輸入墨汁に対する血管系網内系と淋巴管系網内系との態度，京都医誌，**32**, 205, 1935
- (18) 速水：白血球内リポイドの顯微化学的研究，京府大誌，**17**, 596, 1936
- (19) 日笠，麻田財津，塚田，仲田：経静脈性脂肪輸入に関する研究，日外会誌，**52**, 298, 1951；臨牀，**5**, 223；日外会誌，**53**, 415；臨牀外科，**7**, 267；外科室函 **21**, 1, 1952,
- (20) 井上：肺臓の化学機能，臨牀の進歩 **1**, 154, 1949
- (21) Jaffé：The reticulo-endothelial system, Downey's Handbook of hematol. **2**, 973, 1938
- (22) Jankovich：Ein Beitrag zur Fettspeicherung in den Lungen, Ziegler's Beitr. **92**, 110, 1933
- (23) Jeckel：Über die Rolle der Lungen beim Fettstoffwechsel, Ziegler's Beitr. **92**, 357, 1933
- (24) 川村，矢崎：脂肪の一新染色法，東京医事新誌，**2823**, 1933；**2867**, 1934
- (25) Kimura：Histologische Untersuchung über das Schicksal intravenös infundierten-Fettes, Tohoku J. exp. med. **30**, 315, 1937
- (26) 清川：血液脂肪の形態学的研究，日血会誌 **7**, 4, 67, 1913
- (27) 清野：生体染色の研究，1928
- (28) 小林：白血球の Oxydase 反応と脂肪との関係，日本医学及び健康保険 **3247**, 5, 1941
- (29) 近藤：脈管内脂肪消化に関する実験病理学的研究，京都医誌 **36**, 7, 15, 1939
- (30) Kösseg：Verteilung der Fett im Organismus. Arch. exp. Path. u. Pharmak. **101**, 305, 1924
- (31) 工藤，鈴木：脂肪の一新染色法，東京医事新誌 **3075**, 1938；北越医誌，**53**, 1455, 1938
- (32) Mann et al：Metabolic studies on puppies infused with fat emulsions, J. Lab. & clin. med.

- 33, 1503, 1948 (33) Mann, Higgins : The system of fixed histocytes in the liver, Downey's Handbook of hematology, 2, 1375, 1938 (34) Mc Kibbin : Studies on fat emulsion for intravenous alimentation, J. Lab. & clin. med. 30, 488, 1945 (35) Meng, Freeman : Intravenous injection of a fat emulsion into dogs, J. Lab. & clin. med. 33, 689, 1948 (36) 宮川 : 静脈用脂肪に関する研究, 綜合医学, 8, 459, 1951 (37) 森(半) : 体腔液, 血液並に乳糜に於ける脂肪及び類脂肪体の研究, 東京医会誌 38, 15, 1924 (38) 森(茂) : 脂肪染色の理論に関する研究, 京都医誌, 19, 1368, 1922 (39) 森上 : 肺泡吮細胞の由來に就て, 日新医学, 32, 834, 1943 (40) Murray, Freeman : The morphologic distribution of intravenously injected fatty chyle and artificial fat emulsion in rats and dogs. J. Lab. & clin. med. 38, 56, 1951 (41) 中村(盛) : 脂肪栓子の運命に関する実験的研究, 日微病誌 23, 1455; 22, 89, 1929 (42) 中村(善) : 脂肪類の運命に関する肺臓及び肝臓の機能, 福岡医大誌 20, 647, 1927 (43) Nomura : Ablagerungsstätte des direkt in die Blutbahn infundierten Fetts. Tohoku J. exp. med. 12, 497, 1929 (44) 緒方 : 肺胞上皮に関する疑義, 病理学誌 1, 772, 1942 (45) Okunoff : Zur Morphologie der lipoiden Substanzen im Hungerzustände, Ziegler's Beitr. 71, 99, 1924 (46) 小野 : 肝臓の脂肪分解及び排泄機轉の研究, 岡山医誌 46, 1, 900, 1934 (47) Quensel : The occurrence of lipid substances in the sputum and in the lungs, zit. n. Yazaki (48) Reuter : Experimentelle Untersuchungen über Fetteembolie, Frank. Z. Pathol. 17, 205, 1915 (49) Roger, Binet : Recherches sur la physiologie du poumon, zit. n. Kösseg, Boku, Murray. (50) Romeis : Zur Methodik der Fettfärbung mit Sudan III, Virchow's Arch. 264, 301, 1927 (51) Sakai : Zur Pathogenese der Lipämie, Biochem. Z. 62, 387, 1914 (52) 佐藤 : 実験的脂肪栓塞の研究, 日内会誌, 19, 311, 1931 (53) Savini : Die Lipide der Leukozytengranula, Wiener med. Ws. 1964, 1921 (54) Saxl, Donath : Die Abfangsfunktion des R. E. S. Wien. Arch. inn. Med. 13, 7, 1927 (55) Seemann : Das Schicksal des ins Blut eingeführten Cholesterins, Ziegler's Beitr. 83, 705, 1930 (56) Shafiroff et al : The intravenous administration of a combined fat emulsion into surgical patients, Surg. Gyn. & Obst. 89, 398, 1949 (57) Shafiroff et al : Intravenous infusion of concentrated combined fat emulsion into human subjects. Proc. soc. exp. biol. & med. 70, 343, 1949 (58) 島 : 肝臓機能の形態学的研究, 京都医誌 34, 149; 臨牀日本医学 6, 1, 1937 (59) 白井 : 肝臓に於ける脂肪の形態学的研究, 新大病理研究報告, 44, 1936 (60) Sinclair : Phospholipids in fat absorption, J. biolog. chem. 82, 117, 1929; 115, 211, 1936 (61) 鈴江 : 簡易な標本の作製法, 日本医事新報, 1377; 1383, 1950 (62) 高泉 : 肺臓に於ける白血球調節装置, 北越医誌, 41, 656, 1926; 42, 264, 1927 (63) 高泉 : 肺臓に於ける脂肪に就て, 北越医誌 42, 317, 1927 (64) 高橋 : 胸管淋巴液の脂肪並に類脂肪体の分析, 東北医誌 33, 239, 1943 (65) 滝川 : 白血球 Sudan 可染性顆粒, 日血会誌 11, 89; 11, 114; 12, 32, 1943 (66) 寺尾 : 泌尿器に於ける脂肪分布の形態学的研究, 日新医学 30, 789, 1941 (67) Tucker, Eckstein : Amino acids and liver fat, J. biolog. chem. 121, 479, 1937; 126, 117, 1938 (68) 内野 : 別脾家兎に於ける脂質代謝の実験的研究, 医学研究 10, 1829, 1936 (69) 宇野 : 肝臓及び脾臓の相互関係, 京都医誌 18, 193, 1921 (70) Verzá, Laszt : Fettresorption, Fettwanderung und Nebennierenrinde, Biochem. Z. 276 11, 1935; 285, 356; 288, 356, 1936 (71) White : Lipid metabolism, Duncan's Diseases of Metabolism, 158, 1947 (72) Woerner : Cytological distribution of fat injected intravenously into guinea pigs. Ant. rec. 104, 61, 1949 (73) 山川 : 非経口的栄養素としての脂肪体, 実験医報, 14, 523, 1928 (74) 矢崎 : 肺臓に於ける脂肪の形態学的研究, 新大病理研究報告 49, 1937 (75) 安川 : Lipämie に於ける Leucocyten に就て, 日病会誌 19, 180, 1929 (76) 安田 : 脂肪代謝, 日生化会報 17, 1, 1942; 日新医学 32, 501, 1913