

脳脂酸代謝に関する臨床的研究

—特に高血圧性脳出血，脳腫瘍について—

岩手医科大学医学部外科学第2講座（主任：金谷春之教授）

岩手医科大学医学部生化学講座（主任：小原喜重郎教授）

松 浦 武 彦

（原稿受付：昭和47年7月12日）

Clinical Study on Fatty Acid Metabolism in the Brain

—with special reference to hypertensive
Intracerebral Hemorrhage and Brain Tumors—

TAKEHIKO MATSUURA

Department of 2nd Surgery Iwate Medical University, School of Medicine
(Director : Prof. Dr. HARUYUKI KANAYA)

Department of Biochemistry, Iwate Medical University, School of Medicine
(Director Prof. Dr. KIJIURŌ OBARA)

The measurements by gaschromatography of fatty acids in the normal brain tissues, surrounding tissues of intracerebral hematoma as well as brain tissues of the dog with experimental histotoxic anoxia and those of brain tumor were made resulting the following facts.

- 1) Palmitic, stearic and oleic acids were dominant in fatty acid distribution of the normal brain tissues. Linoleic acid was barely traced.
- 2) Greater distribution of palmitaldehyde and oleic acids were seen in fatty acid construction of the surrounding tissues of hematoma than that of the normal brain tissues: on the other hand, palmitic and stearic acids were less dominant, linoleic acid was more than a trace and saturated/unsaturated fatty acid was higher in the former.
- 3) In clinical cases of hypertensive intracerebral hemorrhage, decreasing of stearic acid and a high saturated/unsaturated fatty acid were in common among case groups of heavy hematoma, long preoperative time, and high cerebrospinal fluid pressure.
- 4) The increase of stearic and oleic acid and the decrease of palmitic acid were seen in the white matter of the dog brain with experimental histotoxic anoxia and the increase of oleic acid and the decrease of stearic acid in the grey matter.
- 5) Changes of fatty acid distribution of surrounding tissues of the hematoma were subject to the character of the hematoma, disturbance of glucose metabolism that rules brain metabolism, and the activity of various enzymes.

- 6) Palmitic, palmitoleic, stearic and oleic acids were dominant in the fatty acid distribution of tissues of brain tumors, where linoleic acid which was just a trace in the normal brain tissues, existed.
- 7) Fatty acid distribution has resemblance among glioblastoma multiforme, astrocytoma, meningioma, and hemangioblastoma, and among acoustic neurinoma, craniopharyngioma and pituitary adenoma. Fatty acid distribution changes found in epidermoid were somewhat different from those of other tumor.
- 8) The increase of stearic acid recognized in recurrent meningioma was thought to have relation to malignancy of the brain tumor as far as its pathology was concerned.
- 9) Tissues of brain tumors and those of normal brain did not show similar metabolism of fatty acid. Changes of fatty acid distribution varied among tumors with different pathological findings but the basic pattern of the distribution was almost the same among them.

緒 言

従来脳脂質の存在意義については脳組織の構成成分とみなされるに過ぎず、脳のエネルギー代謝には主としてグルコースが用いられているといわれる。しかし正常脳の乾燥重量の50%以上は脂質成分であること¹⁾、脳内で脂質代謝がきわめて旺盛であることなどを考えると、脳の脂質代謝と脳神経機能との直接的な関連がうかがわれるが²⁾、脳の各種代謝の相互関係の特異性がこれを複雑化しているために、いまだ明らかでない。

1952年 James, A. T., と Martin, J. P.³⁾ が脂酸の分離にガスクロマトグラフィーを使用し、成功して以来医学方面にもガスクロマトグラフィーが応用され、また最近高感度ガスクロマトグラフィーの開発により微量の脂酸の分析も可能となった。これにより脳神経組織の脂質代謝の研究も盛んになってきている。

脳の脂質を構成する脂酸は血液-脳関門の存在するために、他の臓器にくらべ一般に正常な状態では恒常性を有するといわれる^{2,4)}。しかしながら、脳代謝、脳機能を障害する頭蓋内占拠性病変である高血圧性脳出血ならびに脳腫瘍においては脳の脂質代謝障害も当然考えられるところである。

本邦の死亡率第1位を占める高血圧性脳出血は極めて複雑な脳病態を示し、脳内血腫の存在により急性脳圧亢進、脳幹圧迫、脳循環障害とくに脳アノキシアおよび出血部周囲脳組織の機能脱落、さらに血腫周辺脳組織は anoxic anoxia を基盤とした histotoxic anoxia の状態にあるといわれる⁵⁾⁶⁾⁸⁾。このような病

態が脳脂質代謝にいかなる影響をおよぼすかを知ることはその病態を解明するうえ重要である。

腫瘍はその宿主から脂酸をとり入れ、エネルギーの目的のために代謝燃料としてこれを利用し、CO₂まで酸化することが知られている⁹⁾。さらに宿主ラットの不飽和度の高い脂酸が移植腫瘍の組織形成に利用されていることなどから¹⁰⁾¹¹⁾、脳腫瘍においても正常脳とは異なった脂酸代謝を行なっているものと考えられる。

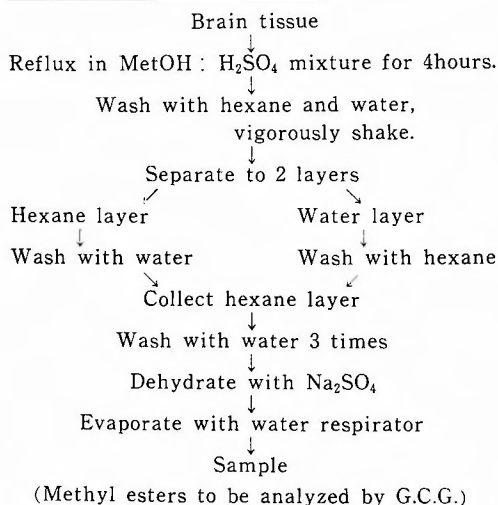
以上のことから著者は、正常脳組織の脂酸構成を対照とし、高血圧性脳出血臨床例の血腫周辺脳組織の脂酸構成の変動を究明し、さらに histotoxic anoxia 作製犬および教室の山田¹⁵⁾による実験的脳出血犬の脂酸構成の変動と比較、対照し、それにおよぼす因子の一端を解明するとともに、各種脳腫瘍組織の脂酸構成を比較、検討した。

I. 実験方法ならびに実験対象

1. 脂酸の抽出方法 (表1)

血腫摘出術の際に得た脳組織および脳腫瘍組織である試料からの脂酸の抽出は、A. A. Stein¹²⁾らの方法に準じて、抽出操作とメチルエステル化を同時に行なった。すなわち試料 0.2-0.5g を 15ml のメタノール・濃硫酸 (98:2) 中で 65°C 前後に保ち約2時間還流冷却し、ガラス棒にて試料を細かく破壊した後、再び2時間還流冷却を行なった。これを東洋濾紙 No. 5A を通して分液漏斗中に濾過し、各 10cc の n-hexane および蒸留水を加えて十分に振盪、放置したのち水層を他の分液漏斗に移し、これに 10cc の n-hexane お

第 1 表

Extraction and methylation of
fatty acid in the brain tissue

よび蒸溜水を加えて振盪，放置したのち水層を除去した。得られた二つの *n*-hexane 層を合して蒸溜水で数回洗滌，無水芒硝を通して濾過，これを water respirator を用いて減圧乾固しガスクロマトグラフィーの分析に適当な濃度にした。なお，脂酸の酸化を防止するため，これらの操作は N_2 ガス中で行なった。

血腫および脳腫瘍摘出術の際に得た脳組織および脳腫瘍組織 0.2–0.5g は生理的食塩水で十分洗滌し，血液を除去したのち，脂酸を抽出して，ガスクロマトグラフィーにより分析した。

2. ガスクロマトグラフィーの操作条件

ガスクロマトグラフィーの装置は柳本製ガスクロマトグラフィー GCG5DH 型を使用した。充填剤としては gas chrome GLH を担体とし，80–100mesh のものを用い，液相として diethyleneglycolsuccinate を 15% 混合したものを用いた。カラムは内径 4mm，長さ 1.5m のステンレス製パイプのものとした。測定条件はカラム温度 155°C，注入口温度 245°C。キャリアガスは He を使用し，流量は 15cc/min. とし，感度は 10^8 として試料の分析を行なった (表 2)。

各脂酸の同定は保持時間あるいは相対保持時間比から行ない，各脂酸百分率は半値巾法により計算した。

測定した脂酸は，ミリスチン酸 ($C_{14:0}$)，パルミチン酸アルデヒド (X_1)，パルミチン酸 ($C_{16:0}$)，パルミトレイン酸 ($C_{16:1}$)，ステアリン酸アルデヒド

第 2 表

GASCHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

COLUMN	15% DIETHYLENGLYCOL-SUCCINATE GAS CHROM GLH (80–100 MESH) 150 × 0.5cm
COLUMN TEMPERATURE	155°C
INJECTION TEMPERATURE	245°C
SENSITIVITY	10^8
ATTENUATOR	1/2
CARRIER	15ml/min.
HYDROGEN	30ml/min.
AIR	0.7l/min.

(X_2)，ステアリン酸 ($C_{18:0}$)，オレイン酸 ($C_{18:1}$)，リノール酸 ($C_{18:2}$) である。なお， $C_{14:0}$ と $C_{16:0}$ および $C_{16:1}$ と $C_{18:0}$ の間に不明の脂酸のピークが認められた。これらのピークを C_{15} または C_{17} 脂酸とする報告もみられるが¹³⁾，A. A. Stein¹²⁾¹⁴⁾ らはこれを X_1 ， X_2 とし，後に C_{16} および C_{18} のアルデヒドと報告した。さらに教室の山田¹⁵⁾ は実験結果から X_1 をパルミチン酸アルデヒド， X_2 をステアリン酸アルデヒドであることを確認し，ステアリン酸分画の中にオレイン酸アルデヒドが混じているものと報告した。著者は X_1 をパルミチン酸アルデヒド， X_2 をステアリン酸アルデヒドとして考察を進める。

3. KCN による histotoxic anoxia に関する実験方法

10kg 前後の雑種犬を用い，麻酔はペントバルビタールナトリウム 25mg/kg を静注した後，KCN 1.0 mg/kg を毎日静脈内投与により実験的に histotoxic anoxia 犬を作製した。

histotoxic anoxia 犬は KCN 注入の日より，3日，5日および7日後の3群5頭ずつに分けて実験に供した。脳組織の摘出は両側大腿動脈より脱血し，同時に両側頸動脈より生理的食塩水を用いて十分に灌流した後，ただちに開頭し，脳組織を摘出した。つきに大脳より 2g の脳組織を摘出し，これを白質と灰白質に分離し，前述した方法で脂酸を抽出して，ガスクロマトグラフィーにより分析した。

4. 実験対象 (表 3)

正常脳組織は前頭葉摘出術施行症例のもの 8 例である。高血圧性脳出血血腫周辺脳組織および脳腫瘍組織は血腫および腫瘍摘出術の際に得られたものであり，前者は 27 例，後者は 40 例である。

第 3 表

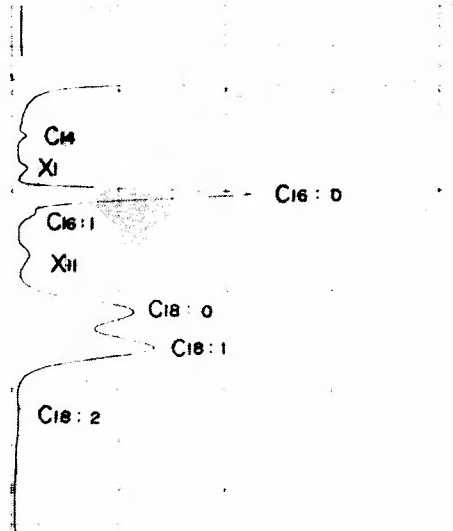
実 験 対 象		症例
正 常 脳 組 織		8
高血圧性脳出血血腫周辺脳組織		27
脳 腫 瘍 組 織	多形性神経膠芽細胞腫	8
	星状神経膠腫	13
	髄 膜 腫	9
	聴神経鞘腫	3
	類上皮腫	3
	頭蓋咽頭腫	2
	下垂体腺腫	1
	血管芽腫	1

脳腫瘍組織は病理組織学的に分類すると、多形性神経膠芽細胞腫 8 例、星状神経膠腫 13 例、髄膜腫 9 例、聴神経鞘腫 3 例、類上皮腫 3 例、頭蓋咽頭腫 2 例、下垂体腺腫 1 例、血管芽腫 1 例である。なお、血腫周辺脳組織は摘出脳組織を最小限に止める必要性から白質および灰白質に分離して分析することは不可能であった。

I. 実 験 成 績

1. 正常脳組織の脂酸構成

正常脳組織脂酸のガスクロマトグラムを示すと図 1 のようである。すなわち $C_{14}:0$ のミリスチン酸、 X_1 のハルミチン酸アルデヒド、 $C_{16}:0$ のパルミチン酸、 $C_{16}:1$ のパルミトオレイン酸、 X_2 のステアリン酸アルデヒド、 $C_{18}:0$ のステアリン酸、 $C_{18}:1$ のオレイン酸



第 1 図 正常脳組織脂酸

の各ピークが認められ、 $C_{18}:2$ のリノール酸はほとんど trace であった。

正常脳組織の 8 例の平均値は表 4 に示すように、ステアリン酸が最も多く、36.4%、次いでオレイン酸の 32.6%、パルミチン酸の 23.9% であった。リノール酸はほとんど含まれておらず、パルミチン酸アルデヒドおよびステアリン酸アルデヒドなどのアルデヒド結合物はそれぞれ 1.4%、1.6% であった。ミリスチン酸およびパルミトオレイン酸はおのおの 0.9%、3.3% 含まれていた。また、これらの動きを明確に知るために、不飽和脂酸としてパルミトオレイン酸、オレイン酸およびリノール酸と飽和脂酸としてミリスチン酸、パルミ

第 4 表 正 常 脳 組 織 の 脂 酸

	C14	X 1	C16:0	C16:1	X 2	C18:0	C18:1	C18:2	不飽和脂酸	C16
									飽 和 脂 酸	C18
1	0.7	1.5	23.3	2.1	2.1	37.6	32.9	—	0.56	0.36
2	0.9	1.4	24.5	4.0	1.9	34.0	33.5	—	0.63	0.36
3	1.0	1.2	23.9	3.8	1.8	37.1	31.2	—	0.56	0.42
4	0.9	1.5	23.8	4.1	1.9	36.9	31.0	—	0.62	0.41
5	1.0	1.4	24.0	3.6	1.1	35.1	33.8	—	0.64	0.41
6	1.1	1.2	22.9	2.1	1.7	36.8	34.1	—	0.60	0.40
7	0.9	1.4	24.1	2.4	1.4	37.2	32.5	—	0.56	0.35
8	1.0	1.4	24.8	4.2	1.2	36.1	31.4	—	0.58	0.38
平 均	0.9	1.4	23.9	3.3	1.6	36.4	32.6	—	0.59	0.43
S.E.	0.1	0.1	0.2	0.3	0.1	0.4	0.4	—	0.01	0.01

第5表 高血圧性脳出血血腫周辺の脳組織脂酸

症例	年齢	性	意識障害	髄液圧 (mmH ₂ O)	発作より 手術までの 期間	血腫型	血腫量 (g)	脂 酸									
								C 14	X 1	C 16:0	C 16:1	X 2	C 18:0	C 18:1	C 18:2	不飽和脂酸 飽和脂酸	C 16 C 18
1	58	♂	半昏睡	不明	7日後	外側型	80	2.0	3.4	19.5	3.0	1.7	27.6	42.7	1.0	0.95	0.32
2	44	♀	傾眠	180	1日後	外側型	40	0.5	2.1	18.0	2.9	1.2	31.3	44.1	0.8	0.96	0.27
3	54	♀	昏迷	不明	6日後	外側型	60	0.7	2.4	19.7	3.4	1.9	26.1	46.8	0.6	1.09	0.31
4	47	♂	昏迷	不明	2日後	外側型	40	0.6	4.0	20.4	2.0	1.1	22.2	49.7	0.5	1.20	0.31
5	58	♂	半昏睡	190	3日後	混合型	70	0.8	2.8	18.5	2.3	1.9	31.7	42.1	0.8	0.88	0.28
6	48	♂	傾眠	不明	2日後	外側型	45	0.6	2.6	18.2	2.7	1.8	27.5	45.7	0.9	1.06	0.28
7	62	♂	昏迷	不明	7日後	外側型	70	0.9	3.1	18.6	3.5	1.4	27.4	43.8	1.3	1.04	0.30
8	62	♀	半昏睡	180	9日後	外側型	50	1.5	3.7	18.0	3.6	2.0	27.5	43.7	1.8	1.02	0.30
9	52	♀	半昏睡	不明	6日後	外側型	40	0.7	2.4	23.0	1.7	1.7	21.3	46.2	2.3	1.07	0.37
10	49	♀	半昏睡	400	20日後	外側型	35	0.5	0.7	19.3	5.7	2.2	19.9	51.0	0.6	1.44	0.35
11	61	♀	傾眠	150	30日後	外側型	40	1.1	1.0	13.4	2.9	0.7	25.5	53.4	1.8	1.45	0.20
12	30	♀	半昏睡	230	3日後	外側型	50	0.6	0.6	20.4	4.3	1.4	22.8	49.4	0.8	1.24	0.34
13	45	♂	昏迷	200	1日後	外側型	120	0.4	2.6	19.4	7.6	1.0	19.0	48.4	1.5	1.48	0.39
14	34	♂	半昏睡	320	1日後	外側型	60	0.7	2.4	19.8	4.5	2.8	16.9	50.8	2.2	1.54	0.35
15	27	♂	半昏睡	220	13日後	混合型	70	0.7	1.0	21.3	5.2	2.8	19.4	48.6	1.0	1.32	0.38
16	59	♂	半昏睡	320	3日後	外側型	130	1.1	2.1	24.7	6.5	1.8	18.8	43.8	1.3	1.17	0.49
17	57	♀	昏迷	160	26日後	外側型	5	0.9	1.0	21.6	5.2	2.6	21.4	46.9	0.9	1.21	0.39
18	44	♀	半昏睡	不明	4日後	混合型	80	1.1	1.8	20.5	7.5	1.7	19.3	46.3	1.7	1.36	0.42
19	51	♂	半昏睡	420	2日後	混合型	120	1.0	2.4	22.1	5.1	3.0	16.3	49.2	1.0	1.40	0.41
20	54	♂	傾眠	340	1日後	外側型	30	1.1	1.8	22.3	7.0	1.4	18.1	47.3	1.1	1.33	0.44
21	54	♂	半昏睡	320	8日後	混合型	5	1.2	1.6	20.1	5.6	2.9	19.6	49.0	0	1.33	0.37
22	57	♂	傾眠	不明	1日後	外側型	60	1.2	2.0	18.6	5.2	2.2	30.4	39.0	1.4	0.91	0.34
23	23	♂	半昏睡	300	1日後	外側型	60	1.1	2.1	19.0	6.3	2.0	26.0	40.5	3.0	1.08	0.36
24	50	♂	傾眠	360	17日後	外側型	105	1.0	1.6	20.1	6.0	2.2	18.0	51.0	0	1.46	0.38
25	72	♂	半昏睡	480	2日後	外側型	75	1.2	2.1	22.4	5.8	2.2	20.0	44.0	2.1	1.19	0.43
26	49	♂	昏迷	不明	1日後	混合型	70	0.9	3.1	19.9	4.4	2.0	30.1	38.1	1.8	0.87	0.35
27	40	♂	昏迷	200	2日後	外側型	70	1.2	2.6	18.9	3.9	2.1	29.8	40.0	1.5	0.91	0.32
平均								0.9	2.2	19.9	4.6	1.9	23.5	46.0	1.2	1.18	0.35
S.E.								0.1	0.2	0.4	0.3	0.1	0.9	1.7	0.1	0.04	0.01

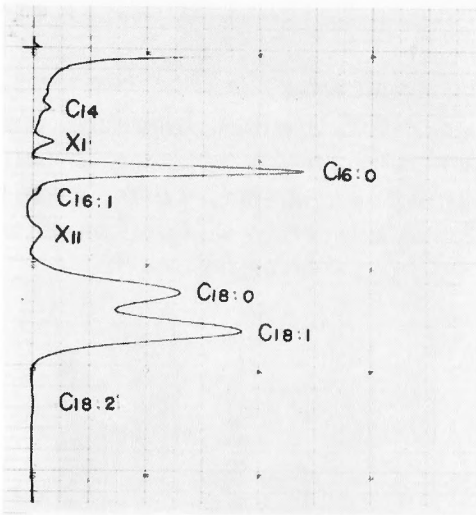
チン酸およびステアリン酸の比を不飽和脂酸／飽和脂酸、C₁₆ 群と C₁₈ 群の比を C₁₆/C₁₈ として検討した。これによると不飽和脂酸／飽和脂酸の値は 0.59、C₁₆/C₁₈ の値は 0.43 であり、このことより正常脳組織では飽和脂酸および C₁₈ 群が多く含まれていることが知られる。

2. 高血圧性脳出血臨床例における血腫周辺脳組織脂酸

血腫周辺脳組織における脂酸分析を行なった症例は表5に示した27例であり、年齢は23才—72才、意識は半昏睡14例、昏迷7例、傾眠6例、髄液圧は150—480 mmH₂O、発作より手術までの期間は1—30日、血腫型

は外側型21例、混合型6例、血腫量は5—130gであった。また、ガスクロマトグラムは図2に示した。次に正常脳組織脂酸と比較すると表6、図3に示すようである。すなわち、パルミチン酸アルデヒドおよびオレイン酸の増加、ならびにパルミチン酸およびステアリン酸の減少が認められた。なかでもオレイン酸は38.1—53.4%と著明な増加がみられた。リノール酸は2例に trace のものがあり、わずかであるが増加していた。不飽和脂酸／飽和脂酸では0.87—1.48と全例高値であり、不飽和脂酸の増加を示していた。

i) 血腫量と脂酸
高血圧性脳出血患者27例中、血腫量 1—50g 群のも



第2図 高血圧性脳出血血腫周辺の脳組織脂酸

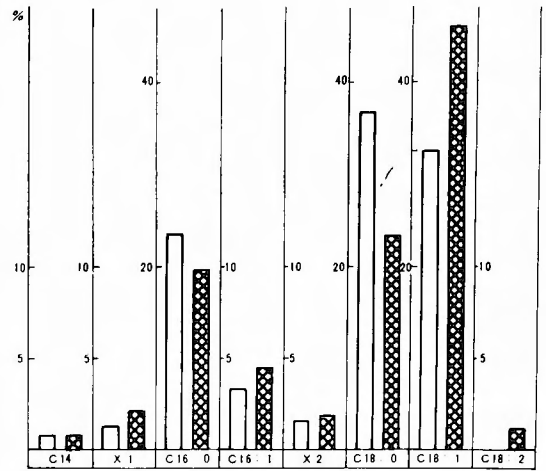
第6表 正常脳組織と血腫周辺脳組織の脂酸

	正常脳組織		血腫周辺脳組織	
	平均	S.E.	平均	S.E.
C14	0.9	0.1	0.9	0.1
X1	1.4	0.1	2.2	0.2
C16:0	23.9	0.2	19.9	0.4
C16:1	3.3	0.3	4.6	0.3
X2	1.6	0.1	1.9	0.1
C18:0	36.4	0.4	23.5	0.9
C18:1	32.6	0.4	46.0	1.7
C18:2	—	—	1.2	0.1
不飽和脂酸	0.59	0.01	1.18	0.04
飽和脂酸	0.43	0.01	0.35	0.01

の11例, 51-100g 群のもの12例, および 101g 以上の群のものが4例であり, これらの脂酸を比較したところ表7, 図4に示すような所見を得た. すなわち, 1-50g 群と 101g 以上の群では 51-100g 群に比べてオレイン酸の増加と不飽和脂酸/飽和脂酸の比の高値が認められたが有意の差ではなかった. しかし, 101g 以上の群では前2群に比べてパルミチン酸が増加し, ステアリン酸が有意の差で減少しており, 不飽和脂酸/飽和脂酸の比でも高値を示した.

ii) 発作より手術までの期間と脂酸

高血圧性脳出血患者27例中, 1-5日までの手術例



正常脳組織と血腫周辺脳組織の脂酸

第3図

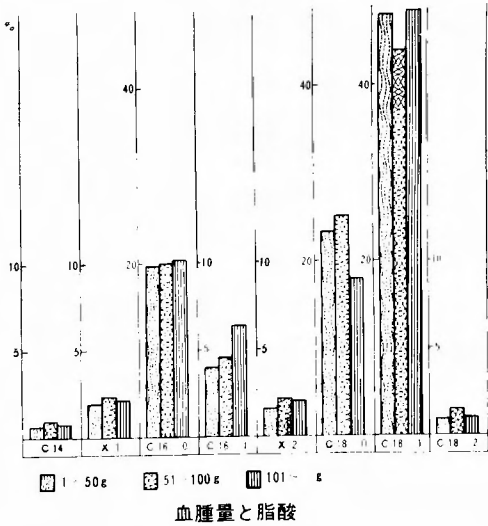
群16例, 6-10日までの手術例群6例および11日以後の手術例群が5例であり, これらの脂酸を比較したところ表8, 図5に示すような所見を得た. すなわち, 1-5日までの手術例群と6-10日までの手術例群には有意の差は認められなかった. しかし, 11日以後の手術例群では前2群に比べてオレイン酸が増加し, ステアリン酸が有意の差で減少しており, 不飽和脂酸/飽和脂酸の比でも高値を示した.

iii) 髄液圧と脂酸

高血圧性脳出血患者27例中, 200mmH₂O 以下の正常

第7表 血腫量と脂酸

	1~50g		51~100g		101~g	
	平均	S.E.	平均	S.E.	平均	S.E.
C14	0.8	0.1	1.0	0.1	0.9	0.1
X1	2.0	0.3	2.4	0.2	2.2	0.2
C16:0	19.5	0.8	19.7	0.3	21.6	1.0
C16:1	4.0	0.5	4.6	0.4	6.3	0.5
X2	1.7	0.2	2.1	0.1	2.0	0.4
C18:0	23.4	1.1	25.4	1.4	18.0	0.5
C18:1	47.9	0.9	43.6	1.1	48.1	1.3
C18:2	1.0	0.2	1.5	0.2	1.0	0.3
不飽和脂酸	1.21	0.05	1.10	0.06	1.38	0.06
飽和脂酸	0.33	0.02	0.35	0.01	0.42	0.02



第 4 図

髄液圧群が7例, 201mmH₂O以上の高髄液圧群が11例であり, これらの脂酸を比較したところ表9, 図6に示すような所見を得た. すなわち, 高髄液圧群においてパルミチン酸およびオレイン酸が増加し, ステアリン酸が有意の差で減少していた. また不飽和脂酸/飽和脂酸および C₁₆/C₁₈ の比でも高値を示した.

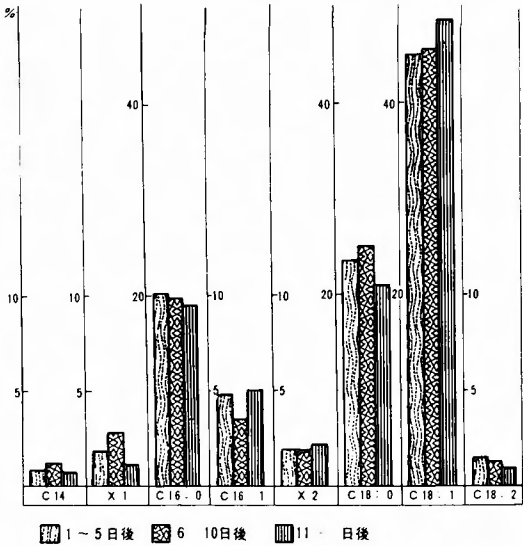
iv) 年齢と脂酸

高血圧性脳出血患者27例中, 年齢50才以下の群が13例, 51才以上の群が14例であり, これらの脂酸を比較したところ表10, 図7に示すような所見を得た. すなわち, 各脂酸, 不飽和脂酸/飽和脂酸および C₁₆/C₁₈

の比はいずれにおいても有意の差は認められなかった.

v) 血腫型と脂酸

高血圧性脳出血患者27例中, 外側型が21例, 混合型が6例であり, これらの脂酸を比較したところ表11, 図8に示すような所見を得た. すなわち, 各脂酸, 不飽和脂酸/飽和脂酸および C₁₆/C₁₈ の比はいずれにおいても有意の差は認められなかった.



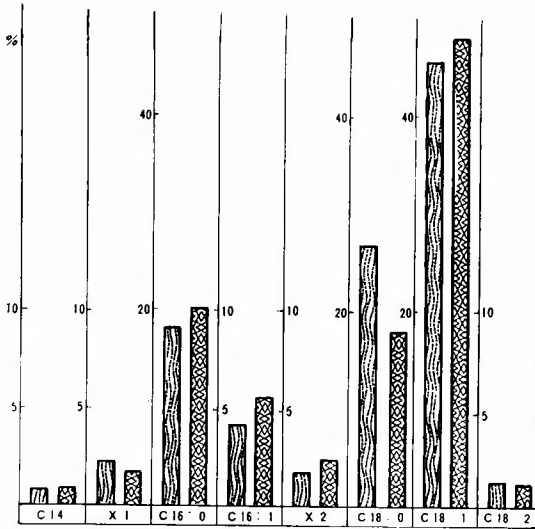
第 5 図

第8表 手術時期と脂酸

	1～5日後		6～10日後		11～日後	
	平均	S.E.	平均	S.E.	平均	S.E.
C14	0.9	0.1	1.2	0.2	0.8	0.1
X1	2.3	0.2	2.8	0.3	1.1	0.1
C16:0	20.2	0.4	19.8	0.7	19.1	1.3
C16:1	4.9	0.5	3.5	0.5	5.0	0.5
X2	1.9	0.1	1.9	0.2	2.1	0.3
C18:0	23.8	1.3	24.9	1.3	20.8	1.2
C18:1	44.9	1.0	45.4	0.9	50.2	1.0
C18:2	1.4	0.2	1.2	0.3	0.9	0.3
不飽和脂酸 飽和脂酸	1.16	0.05	1.08	0.05	1.38	0.04
C16 C18	0.36	0.01	0.33	0.01	0.34	0.03

第9表 髄液圧と脂酸

	200mm H ₂ O以下		201mm H ₂ O以上	
	平均	S.E.	平均	S.E.
C14	0.9	0.1	0.9	0.1
X1	2.3	0.3	1.7	0.2
C16:0	18.3	0.9	21.1	0.5
C16:1	4.1	0.6	5.6	0.2
X2	1.6	0.2	2.3	0.2
C18:0	26.6	1.7	19.6	0.8
C18:1	45.5	1.6	47.7	1.0
C18:2	1.3	0.2	1.2	0.2
不飽和脂酸 飽和脂酸	1.13	0.09	3.2	0.04
C16 C18	0.31	0.02	0.39	0.01



髄液圧と脂酸

第 6 図

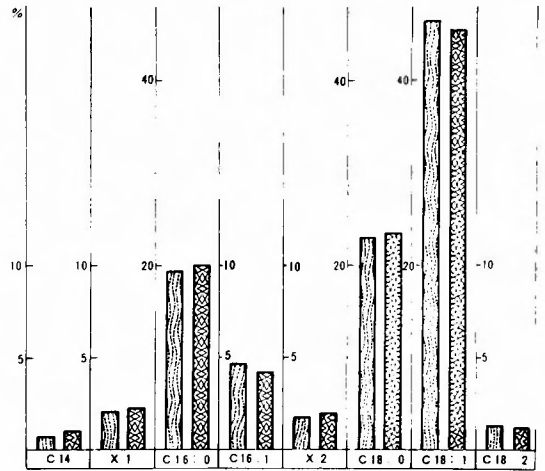
3. KCN による histotoxic anoxia 作成犬の脳組織脂酸構成の変動

i) 大脳白質における脂酸構成の変動

対照と比較して, histotoxic anoxia 作成犬の 3 日後, 5 日後および 7 日後における脂酸構成の変動は表 12, 図 9 に示すようである。すなわち, 3 日後においてステアリン酸が 22.6% から 25.2%, オレイン酸が 37.8% から 41.4% と増加し, パルミチン酸が 29.1% から 21.4% と減少した。ミリスチン酸は 0.7% から 1.9%,

パルミトオレイン酸は 3.1% から 4.4% とわずかに増加し, ステアリン酸アルデヒドは 3.7% から 2.7% とわずかに減少した。パルミチン酸アルデヒドはほとんど動きを示さなかった。不飽和脂酸/飽和脂酸の比では 0.78 から 0.94 と高値を示し, C₁₆/C₁₈ の比は 0.53 から 0.39 と低値を示した。

5 日後ではステアリン酸およびオレイン酸は 28.8%, 42.2% と増加したが, ミリスチン酸およびパルミトオレイン酸は 0.8%, 3.2% とその動きを減じた。また, パルミチン酸アルデヒドは 1.4% と減少したか,



年齢と脂酸

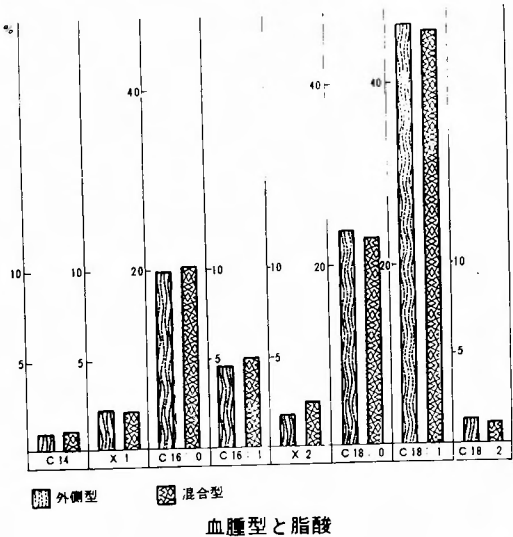
第 7 図

第10表 年令と脂酸

	50歳以下		51歳以上	
	平均	S.E.	平均	S.E.
C14	0.8	0.1	1.1	0.1
X1	2.1	0.3	2.3	0.2
C16:0	19.6	0.3	20.2	0.7
C16:1	4.8	0.5	4.3	0.4
X2	1.9	0.1	2.0	0.1
C18:0	23.2	1.4	23.7	1.6
C18:1	46.4	1.2	45.6	1.2
C18:2	1.3	0.2	1.2	0.2
不飽和脂酸 飽和脂酸	1.22	0.06	1.15	0.04
$\frac{C16}{C18}$	0.35	0.01	0.35	0.02

第11表 血腫型と脂酸

	外側型		混合型	
	平均	S.E.	平均	S.E.
C14	0.9	0.1	1.0	0.1
X1	2.2	0.2	2.1	0.3
C16:0	19.7	0.5	20.4	0.5
C16:1	4.5	0.4	5.0	0.1
X2	1.8	0.1	2.4	2.6
C18:0	23.7	0.9	22.8	1.6
C18:1	46.1	0.8	45.6	0.2
C18:2	1.3	0.2	1.1	0.2
不飽和脂酸 飽和脂酸	1.18	0.13	1.19	0.09
$\frac{C16}{C18}$	0.34	0.01	0.37	0.02



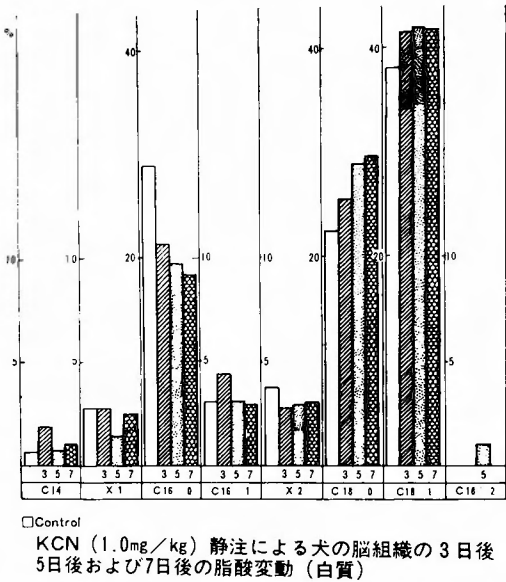
第 8 図

ステアリン酸アルデヒドは動きを示さなかった。不飽和脂酸／飽和脂酸および C₁₆・C₁₈ の比はほとんど3日後と変化がなかった。

7日後のステアリン酸は29.4%とさらに増加し、パルミチン酸は18.6%と減少したが、ミリスチン酸、パルミトオレイン酸、ステアリン酸アルデヒドおよびオレイン酸は動きを示さなかった。不飽和脂酸／飽和脂酸および C₁₆・C₁₈ の比の値はほとんど3日後と変化がなかった。

ii) 大脳灰白質における脂酸構成の変動

対照と比較して、histotoxic anoxia 作製犬の3日後、5日後および7日後における脂酸構成の変動は表13、図10に示すようである。すなわち、3日後においてオレイン酸28.9%から31.6%と増加し、ステアリン酸は35.6%から33.8%と減少した。ステアリン酸アルデヒドは4.4%から3.3%とわずかに減少したが、ミリスチン酸、パルミチン酸アルデヒド、パルミチン酸お



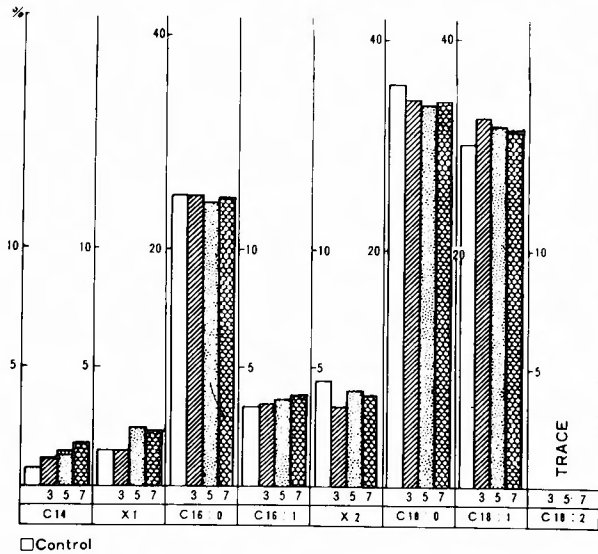
第 9 図

第12表 KCN (1.0 mg/kg) 静注による犬の脳組織の3日後5日後および7日後の脂酸変動 (白質)

	対 照		3 日 後		5 日 後		7 日 後	
	平 均	S.E.	平 均	S.E.	平 均	S.E.	平 均	S.E.
C14	0.7	0.2	1.9	0.2	0.8	0.1	1.1	0.1
X 1	2.8	0.7	2.8	0.4	1.4	0.2	2.7	0.1
C16 : 0	29.1	1.3	21.4	1.8	19.7	0.6	18.6	0.6
C16 : 1	3.1	0.8	4.4	0.2	3.2	0.1	3.0	0.2
X 2	3.7	1.2	2.7	0.7	2.8	0.9	3.1	0.8
C18 : 0	22.6	2.1	25.2	1.0	28.8	1.3	29.4	1.5
C18 : 1	37.8	1.3	41.4	1.3	42.2	0.3	42.1	1.2
C18 : 2	—	—	—	—	1.0	0.3	—	—
不飽和脂酸	0.78	0.01	0.94	0.02	0.94	0.03	0.92	0.02
飽 和 脂 酸	0.53	0.01	0.39	0.01	0.32	0.02	0.30	0.01

第13表 KCN (1.0 mg/kg) 静注による、犬の脳組織の3日後、
5日後および7日後の脂酸変動 (灰白質)

	対 照		3 日 後		5 日 後		7 日 後	
	平 均	S.E.	平 均	S.E.	平 均	S.E.	平 均	S.E.
C14	0.7	0.2	1.3	0.1	1.5	0.3	1.9	0.1
X1	1.7	0.4	1.7	0.1	2.5	0.3	1.9	0.1
C16:0	24.8	1.3	24.8	0.8	23.9	0.5	24.7	0.9
C16:1	3.4	0.3	3.5	0.3	3.8	0.1	3.9	0.2
X2	4.4	0.6	3.3	0.2	4.1	0.2	3.7	0.5
C18:0	35.6	1.2	33.8	0.9	33.2	0.7	33.7	0.2
C18:1	28.9	1.8	31.6	1.3	31.1	1.4	30.1	0.9
C18:2	—	—	—	—	—	—	—	—
不飽和脂酸 飽和脂酸	0.53	0.02	0.59	0.02	0.60	0.02	0.56	0.01
$\frac{C16}{C18}$	0.44	0.03	0.43	0.01	0.43	0.01	0.45	0.01



KCN (1.0mg/kg) 静注による犬の脳組織の3日後
5日後および7日後の脂酸変動 (灰白質)

第 10 図

よびパルミトオレイン酸はほとんど変化を示さなかった。また、不飽和脂酸/飽和脂酸の比では0.53から0.59とわずかに高値を示したが、C₁₆/C₁₈の比では変化は認められなかった。

5日後ではパルミチン酸が23.9%とわずかな減少を示したが、他の各脂酸は動きを示さなかった。また、不飽和脂酸/飽和脂酸およびC₁₆/C₁₈の比にも変化は認められなかった。

7日後になると、5日後に23.9%とわずかに減少したパルミチン酸は24.7%で対照と変化がなくなり、オレイン酸は30.1%と減少した。他の各脂酸は動きを示さず、また、不飽和脂酸/飽和脂酸およびC₁₆/C₁₈の比にも変化は認められなかった。

以上白質ではステアリン酸およびオレイン酸、すなわち、C₁₈分画の増加ならびにパルミチン酸の減少が特徴的であり、灰白質においてはオレイン酸の増加な

第14表 脳腫瘍組織の脂酸

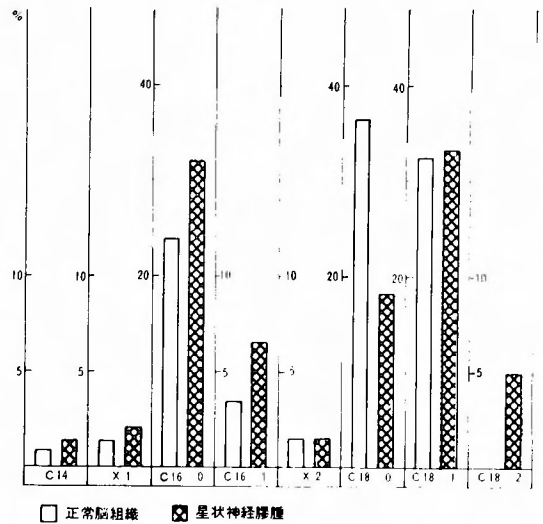
		C14	X 1	C16:0	C16:1	X 2	C18:0	C18:1	C18:2	不飽和脂酸 飽和脂酸	C16 C18
多形性神経膠芽細胞腫	1	2.2	2.2	33.4	8.7	4.5	17.2	29.8	2.0	0.77	0.86
	2	0.7	3.0	34.5	3.5	2.8	21.6	29.0	5.0	0.66	0.68
	3	1.4	1.4	33.4	7.1	1.5	15.9	38.2	1.0	0.91	0.74
	4	1.4	0.3	26.8	7.9	0.4	19.7	32.9	10.7	1.06	0.55
	5	0.3	2.5	26.8	9.8	2.0	25.5	32.1	1.4	0.82	0.62
	6	1.0	2.0	26.6	7.2	1.0	22.8	34.8	4.7	0.93	0.54
	7	2.3	2.2	28.0	7.6	1.9	16.7	38.6	2.9	1.04	0.61
	8	1.2	2.0	34.0	7.2	2.8	16.0	33.8	3.0	0.86	0.78
	平均	1.3	2.0	30.4	7.4	2.1	19.4	33.7	3.8	0.88	0.67
S.E.		0.3	0.3	1.2	0.6	0.5	1.9	1.2	1.0	0.05	0.06
星状神経膠腫	1	1.1	3.7	31.7	9.2	1.7	16.8	30.3	5.3	0.90	0.78
	2	1.7	2.1	33.7	5.2	1.8	15.8	38.2	1.7	0.88	0.70
	3	1.7	0.5	40.7	8.2	0.6	19.0	26.5	2.8	0.61	1.01
	4	1.8	4.0	31.9	9.0	1.5	14.9	29.0	7.9	0.94	0.79
	5	0.3	3.0	32.9	7.1	1.3	18.2	28.5	8.6	0.86	0.72
	6	1.3	0.7	32.8	5.2	0.2	15.4	39.6	4.7	1.00	0.64
	7	1.5	3.0	31.4	5.2	2.9	14.8	35.5	5.6	0.97	0.65
	8	1.4	0.3	26.8	7.9	0.4	19.7	32.9	10.7	1.08	0.55
	9	1.5	2.4	31.1	5.4	1.6	20.2	34.1	3.7	0.82	0.63
	10	1.6	2.4	27.4	5.1	2.8	19.9	35.9	4.8	0.94	0.54
	11	1.2	2.1	32.8	6.0	2.4	20.2	32.8	2.5	0.76	0.70
	12	1.6	2.1	30.4	6.1	2.4	20.1	32.9	4.3	0.83	0.64
	13	1.4	1.0	31.6	5.8	1.8	21.1	33.9	3.4	0.80	0.64
平均		1.4	2.1	32.0	6.6	1.6	18.2	33.1	5.1	0.88	0.69
S.E.		0.1	0.3	1.0	0.4	0.2	0.6	1.0	0.7	0.03	0.04
髓膜腫	1	2.7	1.3	34.6	9.7	0.9	18.0	31.3	1.5	0.76	0.87
	2	1.7	2.2	29.6	5.1	1.1	22.4	32.3	5.7	0.80	0.57
	3	2.7	2.5	27.3	8.2	0.7	12.8	35.7	10.2	1.26	0.60
	4	1.4	1.0	26.8	6.1	1.8	24.8	33.7	4.2	0.83	0.52
	5	0.4	1.0	33.0	8.2	1.2	19.4	34.7	2.0	0.85	0.73
	6	2.9	2.2	29.7	5.8	1.9	24.7	28.9	3.9	0.67	0.62
	7	2.2	2.9	30.6	9.2	2.6	16.7	32.2	3.7	0.91	0.76
	8	1.8	2.1	29.8	5.1	2.4	22.3	34.9	2.5	0.77	0.59
	9	1.9	1.4	30.4	6.3	2.2	21.1	33.9	2.8	0.81	0.63
平均		2.0	1.8	30.2	7.1	1.6	20.2	33.0	4.1	0.85	0.65
S.E.		0.2	0.2	0.8	0.6	0.2	1.4	0.6	0.8	0.05	0.03
聴神経鞘腫	1	0.7	0.9	26.5	12.9	0.8	9.9	43.6	5.0	1.92	0.67
	2	0.9	2.8	33.9	5.4	0.2	13.1	43.6	0.9	1.04	0.68
	3	0.9	1.3	28.7	8.4	0.9	11.2	46.8	1.7	1.39	0.62
平均		0.8	1.7	29.7	8.9	0.6	11.4	44.7	2.5	1.45	0.66
類上皮腫	1	1.2	1.4	16.6	6.8	2.6	9.1	49.3	13.0	2.57	0.33
	2	0.9	1.0	15.9	8.2	1.4	6.8	49.1	16.5	3.13	0.33
	3	0.8	1.2	18.5	6.1	1.9	6.2	50.2	15.2	2.80	0.34
平均		1.0	1.2	17.0	7.0	2.0	7.4	49.5	14.9	2.83	0.33
頭蓋咽頭腫	1	0.6	1.6	30.9	5.0	3.0	10.8	39.2	9.0	1.26	0.60
	2	2.0	0.8	28.1	5.7	2.5	10.0	40.6	10.3	1.4	0.56
平均		1.3	1.2	29.5	5.4	2.8	10.4	39.9	9.7	1.3	0.58
下垂体腺腫	1	1.4	1.4	29.1	5.2	1.3	14.1	38.1	9.3	1.18	0.56
血管芽腫	1	1.5	1.6	29.2	7.1	3.7	18.3	34.9	3.7	0.99	0.64

らびにステアリン酸の減少が主であったが、一般に白質の変動に比して小であった。

4. 脳腫瘍組織における脂酸構成

脳腫瘍組織の脂酸構成は表14のようであり、これらと正常脳組織脂酸を比較すると、多形性神経膠芽細胞腫8例においてはパルミチン酸30.4%およびパルミトオレイン酸7.4%と増加しており、正常脳組織にはほとんど痕跡程度であったリノール酸が平均3.8%も認められたが、ステアリン酸は19.4%と減少していた。不飽和脂酸/飽和脂酸およびC₁₆/C₁₈の比においてはいずれも高値を示した。しかし、ミリスチン酸、パルミチン酸アルデヒド、ステアリン酸アルデヒドおよびオレイン酸には有意の差は認められなかった(表4, 14, 図11)。

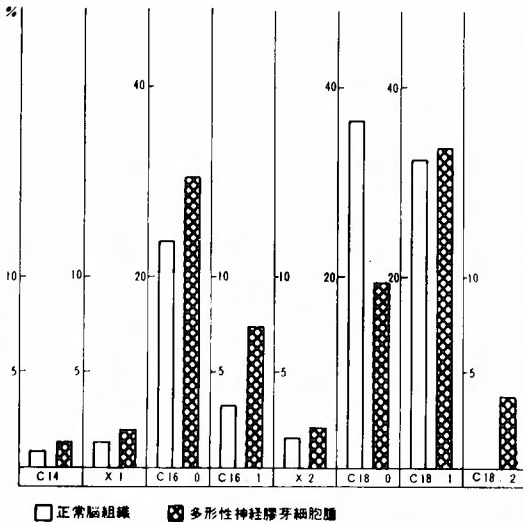
星状神経膠腫13例では多形性神経膠芽細胞腫と類似した脂酸構成の変動を示した。すなわち、パルミチン酸32.0%、パルミトオレイン酸6.6%およびリノール酸5.1%と増加し、ステアリン酸は18.2%と減少していた。また、不飽和脂酸/飽和脂酸およびC₁₆/C₁₈の比



星状神経膠腫の脂酸
第 12 図

の比においてはいずれも高値を示したが、他の4脂酸には有意の差は認められなかった(表4, 14, 図13)。

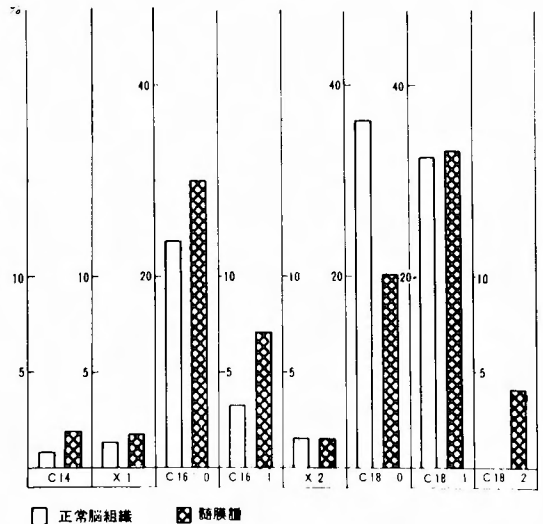
聴神経鞘腫3例においてはパルミチン酸29.7%、パルミトオレイン酸8.9%およびリノール酸2.5%と増加し、オレイン酸は44.7%と著明に増加しており、ステアリン酸は9.9-13.1%平均11.4%と著明な減少がみられ、ステアリン酸アルデヒドもわずかに減少していた。不飽和脂酸/飽和脂酸およびC₁₆/C₁₈の比におい



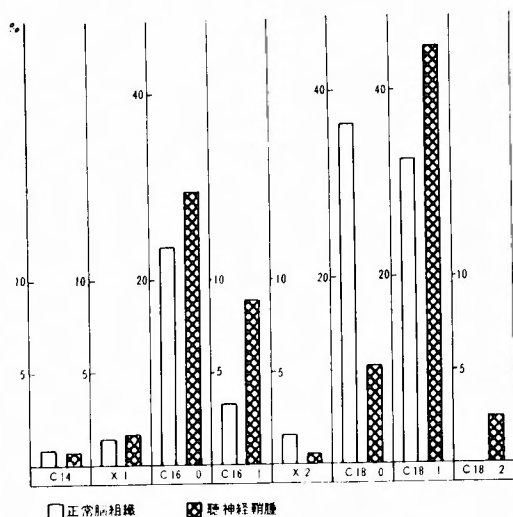
多形性神経膠芽細胞腫の脂酸
第 11 図

においてはいずれも高値を示したが、他の4脂酸には有意の差は認められなかった(表4, 14, 図12)。

髄膜腫9例の脂酸構成の変動は多形性神経膠芽細胞腫および星状神経膠腫と類似していた。すなわち、パルミチン酸30.2%、パルミトオレイン酸7.1%およびリノール酸4.1%と増加し、ステアリン酸は20.2%と減少していた。また、不飽和脂酸/飽和脂酸およびC₁₆/C₁₈



髄膜腫の脂酸
第 13 図

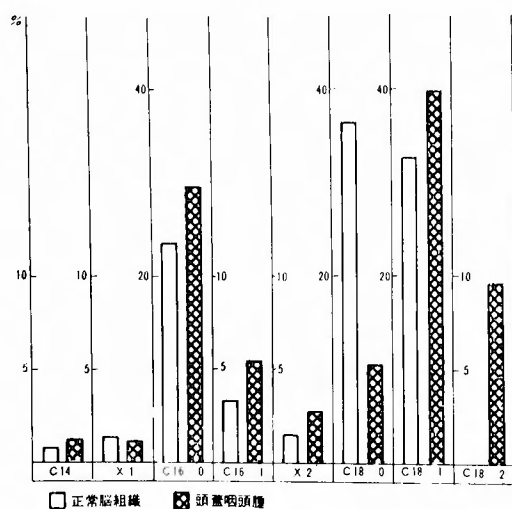


聴神経鞘腫の脂肪酸

第 14 図

てはいずれも高値を示したが、ミリスチン酸およびステアリン酸アルデヒドには有意の差は認められなかった (表4, 14, 図14.)

頭蓋咽頭腫2例ではリノール酸を除いて聴神経鞘腫と類似した脂肪酸組成の変動を示した。すなわち、パルミチン酸29.5%、パルミトオレイン酸5.4%およびオレイン酸39.9%と増加し、リノール酸は9.0-10.3%平均

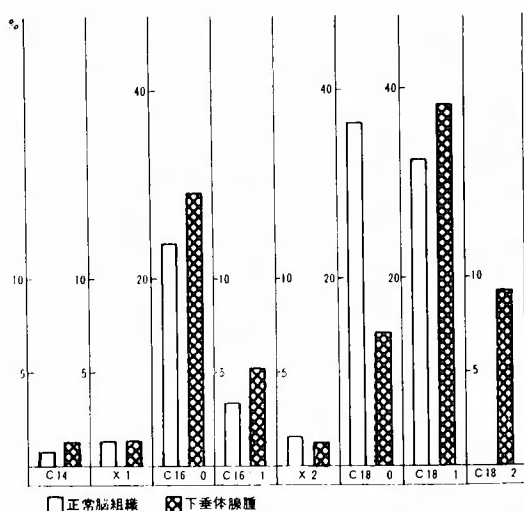


頭蓋咽頭腫の脂肪酸

第 15 図

9.7%と著明な増加を示し、ステアリン酸は10.0-10.8%平均10.4%と著明に減少していた。不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸およびC₁₆/C₁₈の比においてはいずれも高値を示した (表4, 14, 図15)。

下垂体腺腫1例の脂肪酸組成の変動は頭蓋咽頭腫と類似し、さらにリノール酸を除いて聴神経鞘腫と類似していた。すなわち、パルミチン酸29.1%、パルミトオレイン酸5.2%およびオレイン酸38.1%と増加し、リノール酸は9.3%と著明な増加を示し、ステアリン酸は14.1%と著明に減少していた。不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸およびC₁₆/C₁₈の比においてはいずれも高値を示した (表4, 14, 図16)。

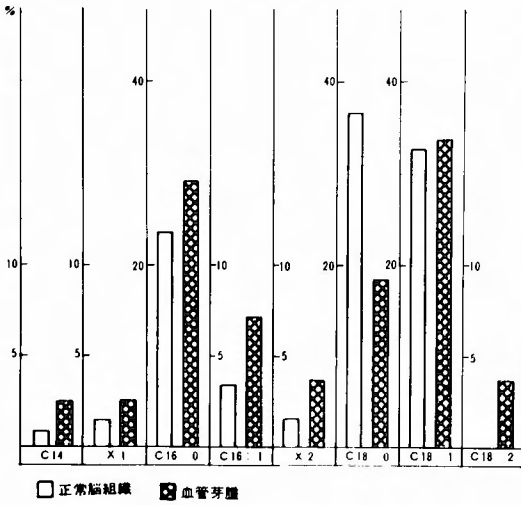


下垂体腺腫の脂肪酸

第 16 図

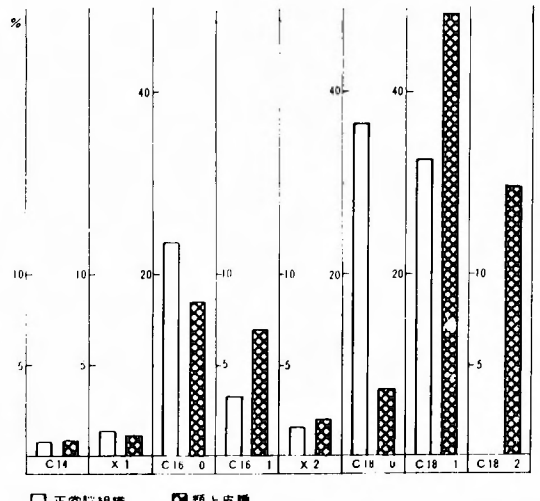
血管芽腫においてはパルミチン酸29.2%、パルミトオレイン酸7.1%およびリノール酸3.7%と増加し、オレイン酸も34.9%とわずかに増加を示し、ステアリン酸は18.3%と減少していた。不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸およびC₁₆/C₁₈の比においてはいずれも高値を示した (表4, 14, 図17)。血管芽腫の脂肪酸組成の変動は多形性神経膠芽細胞腫、星状神経膠腫および髄膜腫と類似していた。

類上皮腫の脂肪酸組成の変動は上記脳腫瘍におけるそれとは幾分相違していた。すなわち、パルミチン酸は上記脳腫瘍においては増加していたが、類上皮腫は15.9-18.5%平均17.0%と減少していた。この脂肪酸は上記脳腫瘍と同様の変動を示しているが、オレイン酸49.5%およびリノール酸14.9%と著明に増やし、ステ



血管芽腫の脂酸

第 17 図



類上皮腫の脂酸

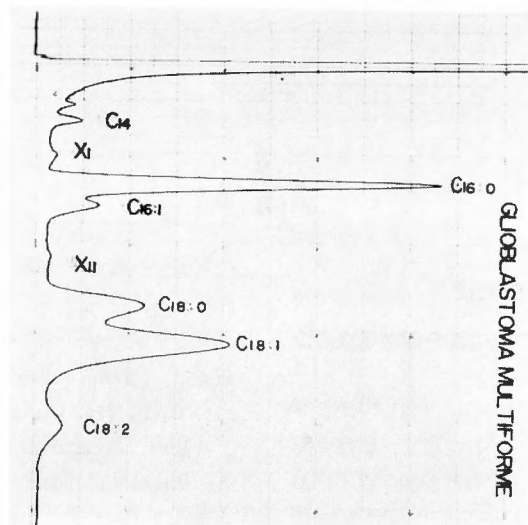
第 18 図

アリン酸は 7.4%と著しく減少していた。不飽和脂酸/飽和脂酸の比においては 2.83 と高値を示した (表 4, 14, 図 18)。

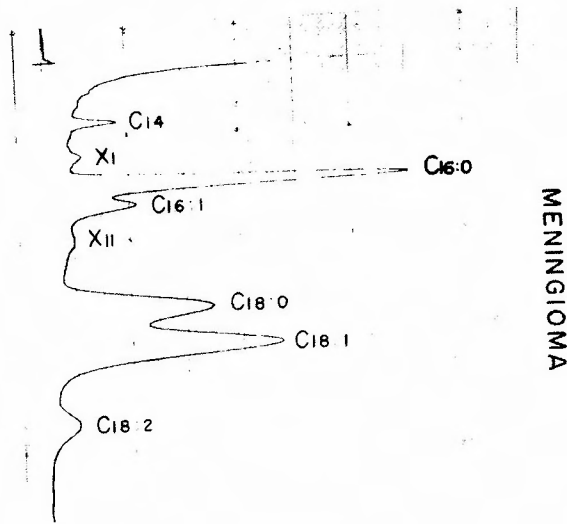
以上脳腫瘍組織の脂酸構成はパルミチン酸, パルミトオレイン酸, ステアリン酸およびオレイン酸が主要脂酸であり, 正常脳組織には痕跡程度であったリノール酸の出現が認められた。正常脳組織との比較においては, パルミチン酸, パルミトオレイン酸およびリノ

ール酸の増加, ならびにステアリン酸の減少がみられ, さらに不飽和脂酸/飽和脂酸および C_{16}/C_{18} の比は高値を示した。しかし, 類上皮腫はパルミチン酸が減少し, C_{16}/C_{18} の比には変化が認められなかった。

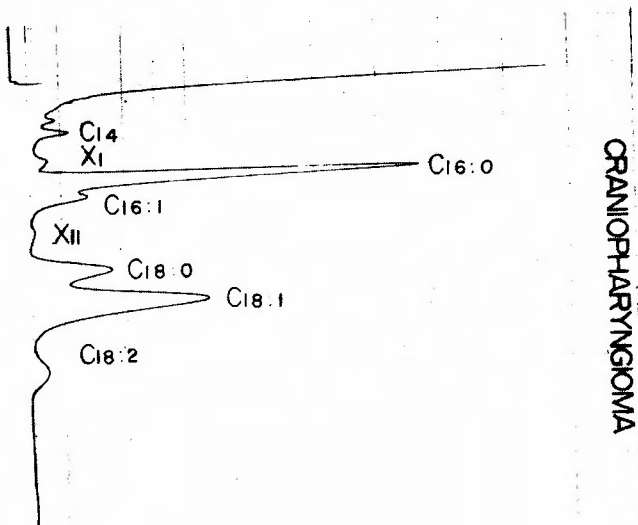
なお, 図 19 は脳腫瘍組織のガスクロマトグラムである。



第 19 図 (a)



第19図 (b)



第19図 (c)

総括ならびに考按

1. 高血圧性脳出血血腫周辺脳組織の脂酸構成について

1952年 James, A. T., と Martin, J. P.³⁴⁾ によりガスクロマトグラフィーが創案されて以来、脂酸に関する研究が盛んになってきた。さらに1960年頃より本法が医学領域にも応用されるようになり、動脈硬化症¹⁶⁾や外科的黄疸時の血漿脂酸変動¹⁷⁾、さらに肝および胆道疾患時の胆汁中の脂酸変動¹⁸⁾¹⁹⁾、脂肪肝ならび

に副腎等の臓器脂酸構成²⁰⁾²¹⁾²²⁾に関する報告等がみられるようになった。

脳の脂酸をガスクロマトグラフィーにより分析した研究は、1960年 Johnston²³⁾がヒトとニワトリの脳について C_{10} から C_{24} までの脂酸を分析し、25のピークを認め、その半分以上が同一のものであると報告した。Baker²⁴⁾は1961年に正常人の脂酸構成はパルミチン酸20%、ステアリン酸20%、 C_{20} 脂酸16%、 C_{22} 脂酸5%、 C_{24} 脂酸4%であり、残り35%は主としてオレイン酸であり、脊髄の脂酸構成は脳とほぼ神経の中

間であると報告した。Mohrhauer⁴⁾らはラットに必須脂酸を投与すると、脳脂質の構成脂酸にすみやかに認められるとし、Rathbone¹³⁾らはラットの3つのグループにリノール酸を種々の割合いで投与したところ、血漿、脳ミトコンドリアの富んだ分画およびミエリンの脂酸構成に変化がみられ、血漿では食事に応じてリノール酸が総脂酸の百分率において最も大きな変化を示した。しかし、脳の脂酸においてはリノール酸、アラキドン酸、docosahexaenoic acid の割合は血漿と平行したが、血漿の他の脂酸の割合は脳の脂酸とは一致しなかったと報告した。O'Brien²⁵⁾らは幼児と成人の灰白質と白質から cerebroside sulfate を分離し、灰白質と白質の cerebroside sulfate の脂酸構成は類似していることを認めた。さらに教室の山田¹⁵⁾は各種動物およびヒトの脳を用いて、大脳白質、灰白質、小脳および延髄における脂酸構成を分析し、脳の脂酸構成では各種動物ともパルミチン酸、ステアリン酸およびオレイン酸が主体であり、リノール酸は痕跡程度であることから、動物種属間の相違は認められなかったと報告した。また、脳の脂酸は血液-脳関門が存在するために他の臓器にくらべ一般に恒常性を有するといわれている²⁴⁾。しかし、放射性同位元素が利用されるようになり、その方面の研究も盛んになりつつある。1958年 Nicholas²⁶⁾がラットの脳に¹⁴C-メチルをラベルした sodium acetate を直接注射することにより、血液-脳関門を通して、脳のコレステロールと脂酸の中に取り込まれることを認めたが、腹腔内に acetate を注入した時は少量の¹⁴C だけしか取り込まれなかったとし、沢沢²⁷⁾らはフ化17日目の鶏胚の腹腔内に¹⁴C-酢酸と¹⁴C-グルコースを注射し、¹⁴C-酢酸投与後、¹⁴C-放射活性は注入後1時間までは脳のコレステロール脂酸エステル、ホスファチジルコリンに多く取り込まれ、その後ホスファチジルエタノールアミンへの取り込みが増し、6時間以後では遊離コレステロールへの取り込みが増すことを認めた。また、¹⁴C-グルコース投与では、¹⁴C-放射活性の脳脂質への取り込みは、¹⁴C-酢酸より遅れ、¹⁴C-酢酸は脂質では主に脂酸部分に取り込まれ、これら脂質間で脂酸の交換が行なわれている可能性があるとし、さらに¹⁴C-グルコースより内因性に作られた酢酸は、この状態では脂酸合成に優先されていることを示唆した。小野寺²⁸⁾は¹⁴C-標識脂酸を血液中に投与したところ、その放射活性は髄液中に移行しにくいことを認めている。このように近年脳の脂酸代謝に関して新たな知見が報告

されているが、血液-脳関門は、脳腫瘍、脳損傷、空気塞栓による脳病変、脳内血腫および感染による病変の場合にも同様に血液-脳関門に変化が起るとされている²⁹⁾。しかし、脳の病変時における脳脂酸構成の研究は、脳腫瘍に関しての若干の報告をみるが、高血圧性脳出血血腫周辺脳の脂酸構成に関する報告は教室の山田¹⁶⁾による5例の報告をみるにすぎない。

著者は高血圧性脳出血血腫周辺脳における脂酸構成の変動を知ることは複雑多岐にわたる本症の病態解明の1つの方法と考え、正常脳の脂酸構成を対照として、血腫摘出術の際に得た血腫周辺脳の脂酸構成について比較した。その結果、パルミチン酸アルデヒドおよびオレイン酸の増加、ならびにパルミチン酸およびステアリン酸の減少、さらに不飽和脂酸/飽和脂酸の値は高値を示し、山田¹⁵⁾による報告と一致した。さらに血腫量の多い群、発作より手術までの長い群および高髄液圧群に共通してステアリン酸が有意の差で減少し、不飽和脂酸/飽和脂酸の値でも高値を示していた。また、 $C_{14:0}$ と $C_{16:0}$ および $C_{16:1}$ と $C_{18:0}$ の間に不明のピーク X_1 、 X_2 が認められ、これらを C_{15} あるいは C_{17} 脂酸とする報告¹³⁾もみられるが、A. A. Stein¹²⁾¹⁴⁾らは脂肪酸アルデヒド結合物を推定し、 X_1 、 X_2 さらに X_3 とし、これらをパルミチン酸アルデヒド、ステアリン酸アルデヒドおよびオレイン酸アルデヒドと推定し、J. S. O'Brien³¹⁾らは glycerophosphatide 中のアルデヒドの量を測定し、パルミチン酸アルデヒド、ステアリン酸アルデヒドおよびオレイン酸アルデヒドがほとんどであったと報告した。山田¹⁵⁾はガスクロマトグラム上から、 X_1 をパルミチン酸アルデヒド、 X_2 をステアリン酸アルデヒドとし、ステアリン酸分画の中にオレイン酸アルデヒドが混じっていることを確認した。著者は X_1 をパルミチン酸アルデヒド、 X_2 をステアリン酸アルデヒドとした。

脳脂質成分の1つである plasmalogen は磷脂質の一種で、セファリンの2分子脂酸の代りに、plasmal がグリセロ磷脂コラミンエステルと結合しているから Acetalphospholipin というべき化合物で、plasmal とは高級脂酸のアルデヒドの総称である³²⁾。plasmalogen の生理作用は不明であるが、ある条件とくに神経疾患のような場合、燐型の磷脂質となり、遊離するアルデヒド分子が組織に損傷をあたえるのではないかとされている²⁾。また、ステアリン酸はリノール酸とともに磷脂質分画に多く存在し、磷脂質は細胞膜の不可欠成分であるばかりでなく、細胞の核、ミトコン

ドリア, マイクロゾーム部分に含まれる全脂肪の 70-90%を占め, その半分はレシチンであり, レシチンを分解する phosphatidase A でミトコンドリアを処理すると TCA 回路や電子運搬系と共役する酵素が不活性化する. さらに磷脂質はトロンボプラスチンの成分で血液凝固に関与し, ミエリン鞘に多量に見出されることから神経の刺激感受性を維持するために必要と考えられている³³⁾. これらのことから著者の得た, パルミチン酸アルデヒドおよびステアリン酸の動きは臨床的にもその意義については非常に興味が持たれ, 本症の病態に直接的, 間接的に関連を有していることは推定に難くない. 山田¹⁵⁾はパルミチン酸アルデヒド, 不飽和脂肪酸の増加について, 脳における酵素活性の問題とも関連を有することを報告している.

これら脳脂質構成の変動におよぼす因子の一端を解明する方法として, 教室の小島^{6) 8)}による実験的脳出血犬についての KCN を用いた酸素分圧の測定により, 血腫周辺脳は anoxic anoxia を基盤とした histotoxic anoxia が招来されていることを示唆した結果に着目し, KCN による histotoxic anoxia 犬の脳脂質構成の変動を観察したところ, 白質においてステアリン酸およびオレイン酸の増加ならびにパルミチン酸の減少が認められ, 灰白質においてはオレイン酸の増加ならびにステアリン酸の減少が主であり, 山田¹⁵⁾による脳出血犬の脳脂質構成の変動と比較するとその変動は小さく, さらに臨床例における成績は脳出血犬の灰白質における脂質構成の変動と類似していた. 教室の新丸³⁴⁾は脳出血犬の脳動, 静脈血中の乳酸および焦性ブドウ酸が増加することから, 脳組織の anoxia に伴い嫌気性解糖機能が促進され, しかも酸素の供給不十分のために動, 静脈血中の乳酸, 焦性ブドウ酸のような糖質中間代謝産物が蓄積することを報告している.

以上述べたことから著者は血腫周辺脳における脂質構成の変動は, 血腫による脳損傷, 頭蓋内圧亢進, ひいては脳循環障害, とくに脳組織の anoxia, 血液-脳関門の障害などの諸病態, さらにまたそれらと関連して acetyl-CoA を経ての脂肪酸合成経路の障害, すなわち, 脳代謝の基質である糖代謝の障害, さらに各種酵素の活性に問題があるものと考えた. 脂質代謝と脳神経機能との直接的な関係が明確でない現在断定的には言い難いが, これら脂質構成の変動が複雑多岐にわたる本症の病態発現に直接的, 間接的に関連していることは推定に難くない.

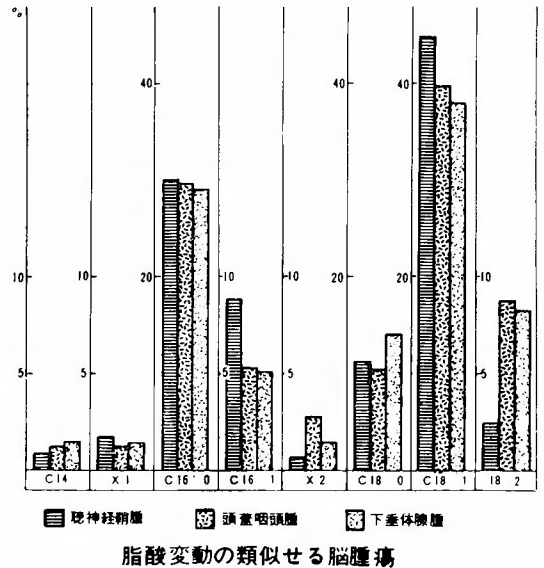
2. 脳腫瘍組織の脂質構成について

腫瘍の脂質代謝に関する報告は, Smedley-Maclean¹⁰⁾¹¹⁾らが担癌ラットの皮膚においては不飽和度の高い脂肪酸が減少し, 対照との比率には著明な差が認められたと報告し, さらに不飽和度の高い脂肪酸が移植腫瘍の形成に利用されていることを指摘した. Weinhouse³⁵⁾らは1951年いくつかの移植腫瘍における糖質と脂肪酸の酸化は正常組織の酸化と質的にも量的にもほぼ同じであるといい, さらに彼³⁶⁾らは1953年パルミチン酸は腫瘍により, 大部分 CO₂ に酸化されると報告した. 1957年 Medes⁹⁾³⁷⁾らは移植した腫瘍をもつマウスをオリーブ油にとかしたパルミチン酸 -1-¹⁴C で飼育して, 腫瘍の脂肪酸を分析し, さらに腫瘍組織片の呼吸 CO₂ を測定したところ, 腫瘍はその宿主から食餌脂肪酸を取り込み, エネルギーの目的のために代謝燃料としてこれらを利用するとし, 脂肪酸は腫瘍の呼吸のために生理的な基質であり, それらの利用は部分的に利用できるグルコースの存在によることを示唆した.

脳腫瘍の脂質構成をガスクロマトグラフィーにより分析した研究は, A.A. Stein¹²⁾¹⁴⁾³⁰⁾らの一連の研究がある. 1963年彼らは腫瘍の脂肪酸を分析して C₁₂ から C_{18:2} までの百分率を原発性脳腫瘍とその対照グループにおいて比較している. 脳の異なる部位により特徴ある脂肪酸構成を示し, 異なる脳でも同じ部位では類似した脂肪酸百分率を認め, 腫瘍組織では正常脳組織に比べてリノール酸のパーセントが増加していると発表し, 同年髄膜腫の脂肪酸を分析して, その脂肪酸百分率を軟膜及び硬膜と比較している. それによると髄膜腫における脂肪酸構成は類似しており, 腫瘍における pattern は硬膜におけるそれとははっきり異なっているとし, リノール酸は髄膜腫において2-8%, 軟膜において3-6%, 硬膜では12-14%を示しており, 脂肪酸の一般的な pattern は形態学的な型と無関係で, 再発性悪性髄膜腫においてもその pattern に根本的な変化はないとしている. さらにマウスに移植した上皮細胞腫の脂肪酸分析を行ない比較したところ, これらの脂肪酸構成は類似しており, その上, 皮下または脳内などの腫瘍の部位は脂肪酸構成に変化を与えないことを認め, さらに腫瘍の主な脂質は特徴的な脂肪酸構成を示し, 腫瘍の主要な脂質はトリグリセライドであると報告した. 1966年立沢³⁸⁾は, 脳腫瘍の脂質構成では正常脳に認めないコレステロールエステル, トリグリセライドおよび NEFA を認め, 正常脳に特徴的な糖脂質, すなわち,

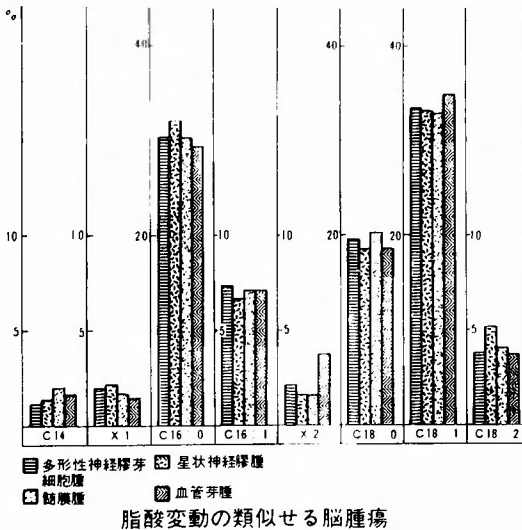
cerebroside sulfate の著明な減少を認めた。また、脂質構成では多形性神経膠芽細胞腫の外見上も脂質構成も異なる solid area と soft area の間で、各脂質の脂酸構成がかなり一致することを認め、腫瘍の脂酸代謝の性格づけが、この level で行なわれている可能性を考えた。また、佐藤³⁹⁾、小野寺²⁸⁾⁴⁰⁾らの脳腫瘍の脂酸に関する報告がみられる。

これらのことから著者は脳腫瘍組織は正常脳とは異なった代謝を行なっているものと考え、さらに他の組織と類似した代謝を行なっているかどうかという疑問を解く一端として、脳腫瘍組織の脂酸構成を正常脳のそれと比較し、さらに組織学的に異なる脳腫瘍間の脂酸構成の変動をも合せ検討した。その結果は、多形性神経膠芽細胞腫、星状神経膠腫、髄膜腫および血管芽腫の脂酸構成が類似し(表14, 図20)、正常脳との比較においてはパルミチン酸、パルミトオレイン酸およびリノール酸の増加、ならびにステアリン酸の減少があり、不飽和脂酸/飽和脂酸および C_{16}/C_{18} は高値を示



第 21 図

以上から脳腫瘍は正常脳とは異なった脂酸代謝を行なっており、また、組織像の異なる腫瘍間では多少脂酸構成の変動に相違がみられたが、類似した脂酸代謝をしており、基本的 pattern には相違がみられず、佐藤³⁹⁾、小野寺²⁸⁾⁴⁰⁾らの報告と一致している。A. A. Stein¹⁴⁾によると、髄膜腫では病理形態学的種類と脂酸組成の間には一定の関係はないとしているが、佐藤³⁹⁾らは脳腫瘍組織中の脂酸組成において、神経膠腫では、髄膜腫、神経鞘腫に比しリノール酸が減少し、ステアリン酸やや増加し、さらに髄膜腫の中でも悪性度の高い髄膜肉腫では髄膜腫に比しステアリン酸が明らかに増加しており、同時にまた、第2回目手術例の髄膜腫では初回手術例のものに比べ、やはりステアリン酸が増加していたと報告している。著者の再発性髄膜腫の成績においても、第2, 3, 4回目手術例では初回手術例のものに比べステアリン酸が増加しており、病理組織学的にも明らかに悪性の所見を呈していた(表15, 図22)。これらの点から、ステアリン酸の増加は脳腫瘍の病理組織学的な悪性度とある程度関連があるように思われる³⁹⁾。脳腫瘍に特異的な事実、正常脳組織にはほとんど痕跡程度しか含まれていないリノール酸の増加である¹²⁾²⁸⁾³⁹⁾。リノール酸の増加が脳腫瘍に特異的なものかどうかということについては、脳腫瘍は血管成分が多く血漿の影響を考慮に入れなければならない。佐藤³⁹⁾は血管成分の多い脳動静脈奇形の

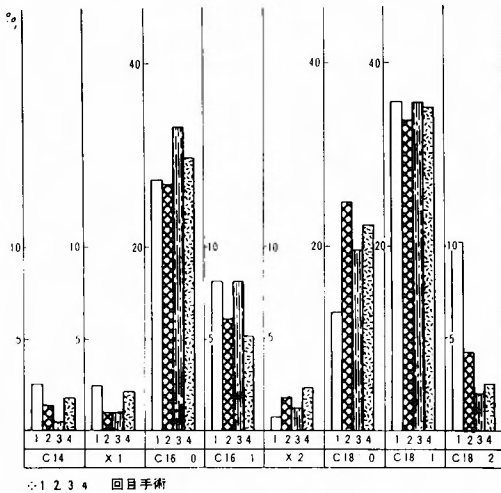


第 20 図

した。さらに聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫および下垂体腺腫の脂酸構成は類似し(表14, 図21)、正常脳組織との比較においてはパルミチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸およびリノール酸の増加、ならびにステアリン酸の減少があり、不飽和脂酸/飽和脂酸は高値を示した。また、類上皮腫は他の脳腫瘍とは多少相違した変動を示した。すなわち、パルミチン酸が減少し、 C_{16}/C_{18} 値には変化が認められなかった。

第15表 再発性髄膜腫と脂酸

	C14	X1	C16:0	C16:1	X2	C18:0	C18:1	C18:2	不飽和脂酸 飽和脂酸	C16 C18
1回目手術	2.7	2.5	27.3	8.2	0.7	12.8	35.7	10.2	1.26	0.60
2回目手術	1.4	1.0	26.8	6.1	1.8	24.8	33.7	4.2	0.83	0.52
3回目手術	0.4	1.0	33.0	8.2	1.2	19.4	34.7	2.0	0.85	0.73
4回目手術	1.8	2.1	29.8	5.1	2.4	22.3	34.0	2.5	0.77	0.59



再発性髄膜腫と脂酸

第 22 図

組織について脂酸を測定し、脳腫瘍よりリノール酸の低値を認め、血漿中のリノール酸の影響を全く除外することはできないが、リノール酸の増加は脳腫瘍に特有なものと考えた。リノール酸はリノレン酸、アラキドン酸と共に動物体内で合成されないという点で、他の脂酸とは全く異なった代謝上の意義を持っている。ネズミにおける脂肪欠乏による繁殖力低下、皮膚鱗屑化、尾部壊死および腎機能低下がリノール酸およびアラキドン酸の投与により完全に回復するか、他の脂酸の投与によっては回復しない^{32) 11)}。また、ヒトは湿疹、気管支炎、痒りやすくなり、これらの脂酸は必須脂酸、あるいはビタミンFと命名されている³²⁾。佐藤³⁹⁾は脳腫瘍組織でリノール酸が増加していることを説明するのは難しい。しかし脳腫瘍とは、病態生理学的に全く逆の立場にある脱髄疾患で不飽和脂酸が減少している事実、この問題を解決する糸口を与えてくれるようであると述べている。脳腫瘍においては脂酸が酸化されて、代謝燃料として用いられていると推察さ

れ、また、血液-脳関門が脳腫瘍内は勿論、周辺の脳においても破壊ないしは欠如していることも、脂酸が脳腫瘍に取り込まれやすく、従って、これをエネルギー源として利用しやすくしている原因の1つではなかろうか⁴⁰⁾。しかし、リノール酸は動物体外に由来するものであり、他の脂酸とは異なって体外より供給されなければならない。このような脳腫瘍組織の脂酸構成の恒常性の変化は、担癌体の食餌性によりおこるか、あるいは脳腫瘍組織の代謝機構の変化によっておこるか、いずれであるか明かな解答のない現在、さらに今後の問題と考えられる。

結 語

正常脳組織の脂酸構成を対照とし、高血圧性脳出血の血腫周辺脳組織および脳腫瘍組織の脂酸構成をガスクロマトグラフィーにより分析し、さらに血腫周辺脳組織の脂酸構成におよぼす影響の一端を解明するために histotoxic anoxia 犬の脳組織および高血圧性脳出血症例を種々の臨床的事項により比較、検討し、若干の考察を加えた。

1. 正常脳組織の脂酸構成ではパルミチン酸、ステアリン酸およびオレイン酸が主体であり、リノール酸は痕跡程度であった。

2. 血腫周辺脳組織における脂酸構成を正常脳組織と比較すると、パルミチン酸アルデヒドおよびオレイン酸の増加、ならびにパルミチン酸およびステアリン酸の減少が認められた。リノール酸はわずかであるが増加しており、不飽和脂酸/飽和脂酸の値では高値を示した。

3. 高血圧性脳出血症例を種々の臨床的事項により、血腫周辺脳組織の脂酸構成を分析すると、血腫量の多い群、発作より手術までの長い群、高髄液圧群に共通してステアリン酸が減少し、不飽和脂酸/飽和脂酸の値は高値を示した。

4. histotoxic anoxia 犬において、白質ではステアリン酸およびオレイン酸の増加、ならびにパルミチン

ン酸の減少が認められ、灰白質ではオレイン酸の増加、ならびにステアリン酸の減少が主であり、教室の山田¹⁵⁾による実験的脳出血犬の血腫周辺脳組織の脂酸構成の変動より小さかった。

5. 血腫周辺脳組織における脂酸構成の変動は、血腫による脳損傷、頭蓋内圧亢進、ひいては脳循環障害、とくに脳組織の anoxia、血液-脳関門の障害などの諸病態、さらにまたそれと関連して acetyl-CoA を経ての脂肪酸合成経路の障害、すなわち、脳代謝の基質である糖代謝の障害、さらに各種酵素の活性に問題があるものと考えた。

6. 脳腫瘍組織の脂酸構成ではパルミチン酸、パルミトオレイン酸、ステアリン酸およびオレイン酸が主要脂酸であった。さらに正常脳組織には痕跡程度であったリノール酸の出現が著明であった。

7. 多形性神経膠芽細胞腫、星状神経膠腫、髄膜腫および血管芽腫の脂酸構成が類似し、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫および下垂体腺腫の脂酸構成が類似していた。また、類上皮腫は他の脳腫瘍とは多少相違した変動を示した。

8. 再発性髄膜腫のステアリン酸の増加は脳腫瘍の病理組織学的な悪性度とある程度関連があるように思われた。

9. 脳腫瘍組織は正常脳組織とは異なった脂酸代謝を行っており、組織像の異なった腫瘍間では多少脂酸構成の変動に相違が認められたが、基本的な pattern には相違が認められなかった。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師金谷春之教授ならびに小原喜重郎教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始御教示、御助言をいただいた本学生化学教室小野繁助教授ならびに山田孝文博士に衷心より感謝の意を表します。

また、種々御協力下さった教室員各位に厚く感謝いたします。

なお、本稿の要旨は第5回脳循環代謝研究会、第33回臨床外科医学会総会において発表した。

文 献

- 1) 塚田裕三：脳の生化学。p. 204, 医学書院, 東京, 1964.
- 2) 安田守雄：脳の脂質の研究。神経研究の進歩, 8: 529, 1964.
- 3) James, A. T. & Martin, J. P.: Gas-liquid Partition Chromatography. Biochem. J.,

50: 679, 1952.

- 4) Mohrhauer, H. et al.: Alteration of the Fatty Acid Composition of Brain Lipids by Varying Levels of Dietary Essential Fatty Acids. J. Neurochem., 10: 523, 1963.
- 5) 金谷春之, 他: 私共の実験的脳出血作成法-急性期病態生理究明を目的として-医学研究, 36, 340-344 (1966).
- 6) 小島一夫: 脳における酸素電極の応答について。岩手医学雑誌, 16: 124-131, 1964.
- 7) 八木舎四・他: 酸素電極法でみた脳組織酸素分圧と脳脊髄液圧および脳波の関係。脳と神経, 17: 201-205, 1965.
- 8) 光野孝雄: 高血圧性脳出血の外科。日本医事新報, 2115: 7, 1964.
- 9) Medes, G. et al.: Metabolism of Neoplastic Tissues. V. Absorption and Oxidation of Dietary Fatty Acids by Implanted Tumors. Cancer Research, 17: 127, 1957.
- 10) Smedley-Maclean, I. et al.: 111. Fat-Deficiency Disease of Rats. The Relation of the Essential Unsaturated Acids to Tumor Formation in the Albino Rat on Normal Diet. Biochem. J., 35: 983, 1941.
- 11) Smedley-Maclean, I. et al.: 113. Fat-Deficiency Disease of Rats. The Influence of Tumour Growth on the Storage of Fat and of Polyunsaturated Acids in the Fat-Starved Rat. Biochem. J., 35: 996, 1941.
- 12) Stein, A.A. et al.: Fatty Acid Analysis of Brain Tumors by Gas Phase Chromatography. Arch. Neurol., 8: 50, 1963.
- 13) Rathbone, L.: The Effect of Diet on the Fatty Acid Compositions of Serum, Brain, Brain Mitochondria and Myelin in the Rat. Biochem. J., 97: 620, 1965.
- 14) Stein, A.A. et al.: Fatty-Acid Analysis of Meningiomas by Gas-Phase Chromatography. J. Neurosurg., 20: 435, 1963.
- 15) 山田孝文: 脂質代謝に関する研究。岩手医学雑誌, 20: 97, 1968.
- 16) 田中 堅, 他: ガスクロマトグラフィーによる動脈硬化患者血漿脂酸構成の研究。日本内科学雑誌, 50(8): 140, 1961.
- 17) 穴沢雄作, 他: 外科的黄疸と血漿および胆汁の脂肪酸。日本臨床, 22(3): 533, 1964.
- 18) 西村正也, 他: ガスクロマトグラフィーによる人胆汁中脂肪酸の分析。最新医学, 19(1): 215, 1964.
- 19) 渡辺信之: 胆汁の脂肪酸。日本臨床, 22(3): 541, 1964.
- 20) 日笠頼則, 他: 外科領域における脂質代謝に関連した2,3の問題。日本臨床, 22(3): 509, 1964.

- 21) 沖中重雄, 他: 脂酸構成より観た脂肪肝の発生機軸. 肝臓, 2(2):181, 1960.
- 22) 菊池三郎, 他: 肝臓の脂酸構成. 日本臨牀, 22(3):495, 1964.
- 23) Johnston, P.V. et al.: Gas-liquid Chromatography of Methyl Esters of Fatty Acid from Human and Chicken Brain Lipids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104:201, 1960.
- 24) Baker, R.W.R.: Ester-Linked Long-Chain Fatty Acids of Nervous Tissue. Biochem. J., 79:642, 1961.
- 25) O'Brien, J. S. et al.: Brain lipids: I. Quantification and fatty acid composition of cerebroside sulfate in human cerebral gray and white matter. J. Lipid Research, 5:109, 1964.
- 26) Nicholas, H.J., et al.: The metabolism of cholesterol and fatty acids in the central nervous system. J. Neurochem., 4:42, 1959.
- 27) 立沢 寧, 他: ^{14}C 酢酸, ^{14}C -グルコースの脳脂質へのとりこみの推移. 生化学, 39(9):617, 1967.
- 28) 小野寺良久: 脳腫瘍患者髄液の脂酸代謝の研究. 外科学会雑誌, 71(4):441, 1970.
- 29) Quastel J.H. and D. M. J. Quastel (高垣玄吉郎訳): 脳代謝の化学, p. 50, 医学書院, 東京, 1962.
- 30) Stein, A. A. et al. Fatty Acid Analysis of Two Experimental Transmissible Glial Tumors by Gas-Liquid Chromatography. Cancer Research, 25(2):201, 1965.
- 31) O'Brien, J. S. et al.: Quantification and fatty acid and fatty aldehyde composition of ethanolamine, choline and serine glycerophosphatides in human cerebral grey and white matter. J. Lipid Research, 5:329, 1964.
- 32) 赤松 茂: 生化学, p. 41, p. 51, 共立出版, 東京, 1957.
- 33) 上代皓三: 生化学, p. 265, 杏林書院, 東京, 1965.
- 34) 新丸精一: 脳出血急性期における脳組織呼吸に関する実験的研究. 岩手医学雑誌, 18(5):410, 1966.
- 35) Weinhouse, S. et al.: Metabolism of Neoplastic Tissue. I. The Oxidation of Carbohydrate and Fatty Acids in Transplanted Tumors. Cancer Research, 11:845, 1951.
- 36) Weinhouse, S. et al.: Metabolism of Neoplastic Tissue. V. Fatty Acid Oxidation in Slices of Transplanted Tumors. Cancer Research, 13:367, 1953.
- 37) Medes, G. et al.: Metabolism of Neoplastic Tissue XIII. Substrate Competition in Fatty Acid Oxidation in Ascites Tumor Cells. Cancer Research, 18:352, 1958.
- 38) 立沢 寧: 脳腫瘍の脂質構成. 脳と神経, 18(3):234, 1966.
- 39) 佐藤 修, 他: 脳腫瘍の生化学および診断への応用. 診療, 21(7):1121, 1968.
- 40) 小野寺良久, 他: 脳腫瘍の脂質脂酸構成. 脳と神経, 23(7):785, 1971.
- 41) Burr, G. O. and M. M. Burr: On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. chem, 86:587, 1930.