From the II Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Professor M. Murakami)

Studies on Atherosclerosis with Respect to Endogenous Lipemia Clearing Activity

By

TUNEO TAKENAKA

(Received for Publication, May 29, 1959)

動脈硬化症に関する研究——内因性脂質清浄能について

竹 中 恒 夫

金澤大學醫學部第二内科教室 (擔當 村上元孝教授)

As there is a lack of agreement concerning the role of the heparin-clearing factor system in the pathogenesis of atherosclerosis, a method was presented for the determination of endogenous clearing activity. Then the endogenous clearing activity was investigated with respect to serum lipid levels, function of various endocrine organs and various diseases.

The following results could be obtained:

1) Endogenous clearing activity was not related with serum levels of total fatty acid, neutral fat, phospholipid, nonesterified fatty acid and total lipid.

In cases with high serum cholesterol levels and high atherogenic index, the endogenous clearing activity was below normal.

There was an inverse correlation between the endogenous clearing activity and cholesterol/phospholipid ratio.

2) Endogenous clearing activity decreased with age.

3) In hypertension cases, the endogenous clearing activity became lower as the diastolic pressure increased and the inhibition of clearing

activity was stronger in hypertensive subject with pathological findings in eye grounds than in those with normal eye grounds.

4) As for endogenous clearing activity and plasma protein-bound iodine level, no significant relationship was found between them.

5) Cases with high levels of plasma 17-OH-corticosterone gave lower values for endogenous clearing activity, and the administration of ACTH, cortisone, prednisolone and lipomobilizing factor resulted in its marked decrease.

6) Lower values for endogenous clearing activity than any obtained in the controls were noted in patients with diabetes mellitus, angina pectoris, myocardial infarction cerebrovascular lesion and hypertension.

Endogenous clearing activity was slightly higher in cases with liver cirrhosis than normal subjects.

The results obtained support the view that the heparin-clearing factor system has an important role in disturbing the lipid metabolism in cases of atherosclerosis.

I 緒 言

動脈硬化症の成因は、今日まで多くの研究者の努力にかかわらず未だ解明の域に達していない。最近では本症の成因として脂質代謝異常に注目する人々が多い。即ち Aschoff¹⁾, Freg²⁾, Burger³⁾ 等が動脈硬化と血中コレステロール値の関係につき指摘して以来、血中コレステロール値^{4,5)}, 血中コレステロール/磷脂質比^{6,7)}, 血清リポ蛋白像^{8,9,10,11,12,13)} 等をめぐる脂質代謝の異常に関する研究や、コレステロール投與、リポ蛋白の静脈内注入^{14,15,16)} 等による實驗的動脈硬化症から、動脈硬化の原因を

血中脂質の過剰、特にその脂質像の異常に求める人が多い。

一方、1943年 Hahn¹⁷⁾ が heparin 静注により犬の食餌性脂血症が清浄化されることを見出して以来、このヘパリン静注により産出される活性物質は多くの研究者の注目する所となつた。その作用機序や本態は研究の結果漸次明かとなり、これが従來のエステラーゼ、アリエステラーゼ、腓リパーゼ、トリブチリナーゼ等と異なる全く新しい酵素であることが分り、Antichylomicronic Substance¹⁸⁾, Lipoprotein Lipase¹⁹⁾, Chylolytic Substance²⁰⁾, Clearing Factor²¹⁾ 等と呼ばれている。また最

近の超遠心分離や濾紙電気泳動等の分析技術の進歩は、血中脂質の存在に全く新しい意味づけをもたらし、本物質も脂質正常化に密接な関係を有するものではなかろうかと考えられるに至つた。

又内因性清浄因子の存在は、血中ヘパリン様物質^{22,23,24)}の存在すること、Antiheparin drugs の投與により脂血症を招来すること^{25,26)}等から従来より豫想されていたが、その測定は極めて困難とされ、動物ではラッテ、家兎、アナフィラキシー犬の一部^{27,28,29)}に證明されるとの報告があるのみである。一方人血清中の内因性清浄因子の存在は Engelberg³⁰⁾, Robinson³¹⁾ により主張せられ、Kaufman³²⁾ はまた肝硬変症に於て本因子の増加を、心内膜炎で減少または消失するとの報告があるのみである。

一方ヘパリン投與による清浄因子を阻害するものの血中の存在について Angelval³³⁾ 等, Holtt³⁴⁾ 等が報告しており、Seifter 一派³⁵⁾ は、Lipomobilizing Factor が試験管中でヘパリン投與による清浄因子を阻害すると述べている。

ヘパリン乃至ヘパリン様物質で処理すると動脈硬化症を阻止し得るとの報告^{36,37,38,39,40)}、ヘパリン投與による清浄因子に関する研究から、かかるヘパリン清浄因子—抗清浄因子系が脂質の正常化に重要な役割を演じていることが十分に豫測され得るところである。

著者は従来は煩雜にして仲々容易に施行し得なかつた内因性清浄能測定に關して、比較的簡易に測定する方法を考案し、本法により清浄能と同時にその阻害の強さをも測定して、これと脂質代謝異常との関係を追求した。

II 実験方法

1 実験材料

被検血清

早朝空腹時、肘静脈より採血し、3,000 γ /M 15分間遠心し、血清を分離、使用する。

M/10チトラート加N/15 磷酸緩衝液 pH 7.8

牛乳稀釋液

市販牛乳を、生理的食鹽水にて50倍に稀釋使用した。

ヘパリン投與後血漿

ヘパリン 5,000 単位を肘静脈に注射 5 分後、他側肘静脈より採血し、N/10 磷酸加里 1/10 容を加えて直ちに 3,000 γ /M、15 分間遠心し、血漿を分離し、直ちに凍結乾燥し、密栓して氷室中に保存し、使用に際して凍結乾燥前の容量に水で溶解し、實驗に供した。

2 定量

1') 内因性清浄能の定量

a) 内因性清浄能の測定方法

内因性清浄能の測定は表 1 に示す如く、磷酸緩衝液 2cc、ヘパリン投與後血漿 0.5cc、稀釋牛乳 0.5cc、被検血清 0.5cc を加えて、incubation を行い、定量に供した。なお Blank には上述の如く磷酸緩衝液、ヘパリン投與後血漿、稀釋牛乳、被検血清を測定直前に同量試験管にとり、比濁計測した

TABLE I. EXPERIMENTAL METHOD

pH 7.8 phosphate buffer 2cc
Containing 1/5 volume of M/10 sodium citrate solution
+
Postheparin plasma 0.5cc
+
50-fold dilution of milk 0.5cc
+
Serum to be tested 0.5cc
↓
Incubated at 37°C for 2 hours
↓
Turbidmetric determination

incubation は、37°C で行い、各々一定時間毎に比濁計測を行つた結果、圖 1 の如く添加正常人血清により多

Fig. 1. Relation between Incubation Time and Endogenous Clearing Activity

Fig. 2. Relation between Incubation Temperature and Endogenous Clearing Activity

少のずれはあるが、90分以後2時間まで大體一定の値をとる。

また、各種温度で2時間 incubation 後、比濁計測の結果は圖2の如く、34°C から 37°C まではほぼ一定の値を得た。40°C では再び低下を示した。

以上の結果から incubation の條件は2時間、37°C が最適で、本條件で以後の實驗を行つた。

b) 内因性清淨能の表示方法

内因性清淨能は比濁の減少を%で表わし、圖3に示す如く、⊕⊖を以て内因性清淨因子活性とその阻害を表現した。即ち被檢血清を加えないヘパリン投與後血漿のみの清淨能を0とする。添加被檢血清に含まれる清淨因子が、ヘパリン投與後血漿の清淨能を増強する時を⊕、添加被檢血清に含まれる抗清淨因子が、ヘパリン投與後血漿の清淨能を阻害する時、これを⊖として表示した。

2) コレステロール定量法

Costello⁴¹⁾の方法によつた。

3) 總脂質定量法

Bragdon⁴²⁾の方法によつた。

4) リボ蛋白定量法

濾紙泳動⁴³⁾法によつた。

5) 磷脂質定量法

松本^{44,45)}の變法によつた。

6) 中性脂肪定量法

Bragdon⁴²⁾の方法によつた。

7) 總脂酸定量法

Bragdon⁴²⁾の方法によつた。

8) 遊離脂酸定量法

ポーラログラフィーで其の波高から算出した⁴⁶⁾。

9) 血漿蛋白結合ヨード定量法

Fig. 3. Expression of Endogenous Clearing Activity

日置大野の方法⁴⁷⁾によつた。

10) 17-OHCS 定量法

Sweat-竹田の方法⁴⁸⁾によつた。

實驗結果

1) 内因性清淨能と血中各種脂質

1') 血清コレステロールと内因性清淨能

第4圖に示す如く、血清コレステロール値 200 mg/dl 以下のものでは内因性清浄能阻害を示すものは165例中99例(60%)、200~300mg/dl のものでは81例中52例(64%)、300mg/dl 以上のものでは20例中16例(80%)で、コレステロールの高値を示すものに内因性清浄能阻害を示すものが多い傾向がみられた。

2') 総脂質と内因性清浄能

第5圖に示す如く、総脂質の高値を示すものは内因性清浄能の高い傾向がうかがわれた。

3') リポ蛋白比 ($\beta+\gamma/\alpha$) と内因性清浄能

第6圖に示す如く、リポ蛋白比2以下のものでは内因性清浄能阻害を示すものは46例中29例(63%)、2

Fig. 4. Cholesterol and Endogenous Clearing Activity

Fig. 5. Total Lipid and Endogenous Clearing Activity

Fig. 6. Atherogenic Index and Endogenous Clearing Activity

～4のものでは107例中68例(64%), 4～7のものでは61例中41例(67%), 7以上のものでは27例中23例(85%)で, リポ蛋白比が7以上の高値を示す時は内因性清浄能阻害を示す傾向が強まる。

4') 磷脂質と内因性清浄能

第7圖に示す如く, 兩者の間に關聯は見出せなかつた。

5') 中性脂肪と内因性清浄能

第8圖に示す如く, 兩者の間に關聯は見出せなかつた。

6') 總脂酸と内因性清浄能

第9圖に示す如く, 兩者の間に關聯は見出せなかつた。

7') 遊離脂酸と内因性清浄能

第10圖に示す如く, 兩者の間に關聯は見出せなかつた。

8') コレステロール/磷脂質比と内因性清浄能

第11圖に示す如く, コレステロール/磷脂質比0.5以下のものでは内因性清浄能は平均値2.2%で全例に

清浄能をみとめ, 0.5～1.0のものでは平均値-1.9%で内因性清浄能阻害を示すものは72例中49例(68%), 1.0～1.5のものでは平均値-3.6%で阻害を示すものは51例中41例(80%), 1.5～2.0のものでは平均値-3.8%で阻害を示すものは17例中16例(94%), 2.0以上のものでは平均値-5.2%で全例で阻害をみとめた。

即ち兩者の間に推計學的に有意の逆相關をみとめた。 $(r = -0.517)$

2 内因性清浄能と年齢との關係

10才代7人, 20才代12人, 30才代6人, 40才代16人, 50才代18人, 60才代20人, 70才代2人, 80才代1人の健康者の内因性清浄能を検した結果は圖12に示す如く, 10才代平均値 $0.9 \pm 1.3\%$, 20才代平均値 $-0.3 \pm 2.0\%$, 30才代平均値 $0.3 \pm 2.9\%$, 40才代平均値 $0.8 \pm 2.8\%$, 50才代平均値 $-0.8 \pm 3.4\%$, 60才代平均値 $-1.0 \pm 3.3\%$, 70才代平均値 $-1.3 \pm 0.8\%$, 80才代-6%であつた。

即ち40才代までは20才代のみが僅かに阻害を示したが, 清浄能には餘り差は見られない。

50才代では阻害がやや強まるが, これは40才代までの

Fig. 7. Phospholipid and Endogenous Clearing Activity

Fig. 8. Neutral Fat and Endogenous Clearing Activity

Fig. 9. Total Fatty Acid and Endogenous Clearing Activity

Fig. 10. Nonesterified Fatty Acid and Endogenous Clearing Activity

Fig. 11. Cholesterol/Phospholipid Ratio and Endogenous Clearing Activity

青壯年者群とは推計學的には有意の差は無かつた。60才代では更に阻害が強まり、青壯年者群と推計學的に有意の差を示した。70才代、80才代では阻害の強まりはますます大となるが、例数が少ないので推計學的に處理を行

い得なかつた。

3 内因性清淨能と血壓との關係

1') 最大血壓と内因性清淨能

血壓は以下の基準に従つて各人の測定値を正常群、I

Fig. 12. Endogenous Clearing Activity in Various Age Groups

群, II 群, III 群, IV 群に分けた。即ち正常群は最大血圧 150mmHg 以下で最小血圧も 90mmHg 以下のもの, I 群は最大血圧 150mmHg 以下のもので最小血圧は 90mmHg 前後を動揺するかまたそれ以上のもの, II 群は最大血圧 150mmHg 前後を動揺するもの, III 群は最大血圧 150mmHg から 200mmHg 以下のもの, IV 群は 200mmHg 以上のものとした。

正常群は平均値 $0.2 \pm 3.3\%$, I 群は平均値 $-3.1 \pm 3.0\%$, II 群は平均値 $-0.3 \pm 3.4\%$, III 群は平均値 $-2.7 \pm 3.3\%$, IV 群は平均値 $-2.2 \pm 4.8\%$ であつた。

即ち正常群は内因性清浄能活性を示したが, 血圧上昇を示す I ~ IV 群では阻害傾向をみた。しかし I ~ IV 群の血圧上昇の程度に従つて阻害の増強をみると云う関係は見出せなかつた。

2) 最小血圧と内因性清浄能

血圧を以下の基準に従つて分ち, 各測定値を正常群,

I 群, II 群, III 群, IV 群に分けた。

即ち正常群は最小血圧 90mmHg 以下で最大血圧も 150mmHg 以下のもの, I 群は最小血圧 90mmHg 以下で最大血圧 150mmHg 前後を動揺するかそれ以上のもの, II 群は最小血圧が 90mmHg 前後を動揺するもの, III 群は最小血圧が 90mmHg から 120mmHg 以下のもの, IV 群は最小血圧 120mmHg 以上のものとした。

正常群は平均値 $0.4 \pm 3.2\%$, I 群平均値 $-0.7 \pm 3.2\%$, II 群平均値 $-1.7 \pm 3.4\%$, III 群平均値 $-1.8 \pm 3.6\%$, IV 群平均値 $-3.8 \pm 3.1\%$ であつた。

即ち最小血圧の上昇の程度が高まるにつれて清浄能阻害の程度が増強する如き傾向がみられる。其の何れの群の平均値も正常群平均値との間に推計學的に有意の差があり, 可成りきれいな関係を示した。

4 内因性清浄能と眼底所見

最大血圧 150mmHg 以上, 最小血圧 90mmHg 以上

Fig. 13. Blood Pressure and Endogenous Clearing Activity

を示す本態性高血圧症患者18名をその眼底所見の有無について2群に分ち、比較した所、圖14に示す結果を得た。即ち無所見者群は平均値 $1.6 \pm 3.8\%$ 、有所見者群 $-3.4 \pm 3.2\%$ となり、有所見者群に阻害増強する如き結果

Fig. 14. Angiosclerotic Changes in Fundus and Endogenous Clearing Activity

を得た。この2群の平均値の間に推計學的に有意の差を認めた。

5 内因性清浄能と甲状腺機能との関係

内因性清浄能と甲状腺機能の関係を見るに際して、甲状腺機能検査中最も容易に施行出来、又比較的正確にそれをあらわすものとして血漿蛋白結合ヨードの測定を行い、これとの関係を求めた。その結果は圖15に示す如くはつきりした関係を見出せなかつた。

6 内因性清浄能と副腎皮質との関係

1) 内因性清浄能と血中 17-OHCS 値

まず内因性清浄能と副腎皮質機能の関係の一端をうかがうべく、同時に採血した検體について二者の検査を施行したところ、圖16の如き成績を得た。即ち内因性清浄能低値のものが必ずしも血中 17-OHCS 値が高いと云う結果は得られなかつたが、しかし血中 17-OHCS 値が 10γ 以下のものは、清浄能(+)を示すものは 11/29 (38%) であり、血中 17-OHCS 値が $10\gamma \sim 15\gamma$ までのものでは清浄能(+)を示すものは 15/43 (35%) であり、血中 17-OHCS 値 $15\gamma \sim 20\gamma$ のものでは清浄能(+)を示すものは 16/37 (43%) で、 20γ 以上のものでは 6/21 (29%)

Fig. 15. P.B.I. and Endogenous Clearing Activity

Fig. 16. Plasma 17-OHCS and Endogenous Clearing Activity

であつた。

即ち血中 17-OHCS 値が 20 γ 以上と高値を示す時には、阻害を示すものが増す傾向がうかがえる。

2) ACTH と内因性清浄能

兩者の關係を ACTH 二重負荷による内因性清浄能の變動についてみた。

正常健康者 6 名につき ACTH 40 單位を點滴靜注(約 4 時間) 行い、點滴開始後 6 時間で第 1 回採血、更に ACTH 40 單位を點滴靜注開始し、6 時間後に採血、第 3 回の採血は投與中止後 42 時間目に行い、夫々について内因性清浄能を測定した結果は圖 17 に示す通りである。

即ち程度の差はあるが ACTH 投與によつて内因性清浄能は低下し、阻害は第 2 回目の投與により更に増強するが、投與中止により旧に復する如き結果を得た。

Fig. 17. Effect of Administration of ACTH on the Endogenous Clearing Activity

3) Cortisone と内因性清浄能

兩者の關係を Cortisone 投與後の内因性清浄能の變動についてみた。

成犬(體重 12kg)を 24 時間絶食後、5 mg/kg の Cortisone acetate を投與、内因性清浄能の變動を検した。

Cortisone 投與前の内因性清浄能は 2% で投與後 6 時間後の内因性清浄能は -5.5% で、Cortisone 投與により内因性清浄能は低下し、阻害傾向が増強する結果を得た。

4) Prednisolone と内因性清浄能

各種疾患患者に Prednisolone を投與した各例の内因性清浄能の變動を検した結果は次の通りであつた。

26 才のザルコイドジスの女子に Prednisolone を長期投與した例では、内因性清浄能は投與前に比し、投與中

は明らかに低値を示している。

Fig. 18. Effect of Administration of Cortisone on the Endogenous Clearing Activity

また 28 才の肝硬變の男子に Prednisolone を投與した例では、内因性清浄能は投與開始と共に低下を見、投與中に舊に復しむしろ投與前より高値を示した。

また 20 才の再生不良性貧血の女子に、Prednisolone 40mg を 5 日間投與した場合は投與前に比し、著明に低下をみた。

7 Lipomobilizing factor 投與後の内因性清浄能の變動

成犬體重 12kg に 12 時間絶食後 Cortisone acetate 5 mg/kg 投與し、投與 6 時間後に採血、血漿を分離、流水、蒸留水で 12 時間透析後、更に電氣透析後 Euglobulin 分割、非 Englobulin 分割に分ち、これを凍結乾燥、用時生理的食鹽水に溶解使用した。

即ち上記に従つて得られた Lipomobilizing factor の Euglobulin 分割、非 Euglobulin 分割を夫々成犬體重(6kg, 12kg)のものに 5 mg/kg 投與し、その内因性清浄能を測定した結果は圖 20 に示す如くであつて何れの分割投與によつても内因性清浄能が低下し、阻害が増強する結果が得られた。

8 内因性清浄能と各種疾患

健康成人 15 名と各種疾患患者 79 名の成績は次の如くである。

健康成人は平均値 $1.3 \pm 2.4\%$ である。

糖尿病患者 17 名の平均値は $-3.8 \pm 2.9\%$ で、健康人平均値と推計學的に有意の差をみとめた。

狭心症患者 6 名の平均値は $-0.7 \pm 1.6\%$ であるが、心筋梗塞患者 9 名の平均値は $-2.9 \pm 2.5\%$ と前者に比して低値を示し、これは健康人平均値と推計學的に有意の差があつた。

また高血圧症患者を心電圖において ST 降下、T 陰性等の異常所見の有無により、正常所見群と異常所見群に分けたところ、正常所見群 12 名は平均値 $-0.6 \pm 3.2\%$ であり、異常所見群 12 名は平均値 $-2.1 \pm 3.9\%$ と更に低値を示し、これは健康人平均値と推計學的に有意の差を示した。

また脳血管障害患者 19 名の平均値は $-4.2 \pm 2.8\%$ と最も低値を示し、これも健康人平均値と推計學的に有意の差をみとめた。

肝硬變患者 4 名の平均値は $2.5 \pm 2.3\%$ で健康人平均値

Fig. 20. Effect of Administration of Lipomobilizing Factor on the Endogenous Clearing Activity

— Non-Euglobulin-Fr
 Euglobulin-Fr

Fig. 19. Effect of Administration of Prednisolone on the Endogenous Clearing Activity

Fig. 21. Endogenous Clearing Activity in Various Diseases

より更に高値を示したが例数が少なく、推計学的には健康人平均値と有意の差はなかつた。

また糖尿病患者中7名につき Insulin 治療と内因性清

浄能の變動につき検討したところ、Insulin 治療後内因性清浄能の上昇をみた者6名、不変1名であつた。圖22は其の1例を示すものである。

Fig. 22. Effect of Administration of Insulin on the Endogenous Clearing Activity in the Patient with Diabetes Mellitus

考按並びに總括

1943年, Hahn はヘパリンを靜注すると, Lipemia clearing activity がみられると報告したが, それはその後の研究によりヘパリンにより clearing factor が生じるためとされている。

一方人血漿中には, ヘパリン様物質が存在し, 村上らはこのヘパリン様物質は動脈硬化症の強いと思われる心筋梗塞, 狭心症, 糖尿病, 脳血管障害例では低値を示し, これらの例ではヘパリン靜注による清淨因子の出來方が極めて不良であるとの成績を得ている。即ち, ヘパリン-清淨因子系列が動脈硬化症の成り立ちの上に重要な役割を演じているのではなかろうかとの印象をうける成績である。

従来, 測定の極めて困難とせられていた内因性清淨能の測定に成功すれば, ヘパリン-清淨因子系列の役割を更に明確にし得るものと考え, 内因性清淨能の測定法を考案し, これと血清脂質, 各種疾患, 脂質代謝に關與すると思われる種々のホルモンの關係を追求し, 上述の如き成績を得たので, 以下, 各項目別に 2, 3 の考按を試みることにする。

1 内因性清淨能と血中脂質

内因性清淨能が血中脂質値に影響を及ぼすのではなかろうかと考えて, 兩者の關係を求めたところ, 中性脂肪, 總脂酸, 磷脂質, 遊離脂酸との間には相關を見出し得なかつたが, コレステロール, リポ蛋白比 $\beta + \gamma / \alpha$ の高値を示すものでは内因性清淨能の低下しているものが多いとの成績を得, コレステロール/磷脂質比と内因性清淨能の間には逆相關をみとめた。

大島⁴⁹⁾らは血清コレステロール値と血漿ヘパリン様物質値との間には相關はみとめられなかつたとしているが, Hood & Angervall⁵⁰⁾は清淨因子阻害は過コレステロール血症々例で僅かに高値を示し, Cohn の Fraction

(I + II + III) の高いものに阻害が強く (IV + V + VI) は關係が無かつたと述べている。

また村上⁵¹⁾, Antonin⁵²⁾, 大島⁴⁹⁾らはリポ蛋白比 β / α は血漿ヘパリン稱物質が低下するに従い高くなると述べ, Engelberg⁵³⁾は清淨因子活性のみとめたものと Sf 12~400, Sf 0~12 に逆相關があり, 特に Sf 0~12 で著明であつたとしている。

更に著者は総脂質の高いものでは内因性清淨能が高値を示すとの一見奇異な成績を得たが Engelberg^{54, 55)}らは脂肪投與によりヘパリン様物質, 清淨因子が増加すると述べているのと同じ機序によるものかはにわかに斷定し難く, 今後の研究にまたねばならない。

要するに, 血清脂質値を規定する因子は種々のものが考えられ, この複雑な要因に支配される血清脂質と内因性清淨能との間に, コレステロール, リポ蛋白比 $\beta + \gamma / \alpha$, コレステロール/磷脂質比と清淨能の間に關係のみとめられたことは, 極めて興味のある事實と考えられる。

2 内因性清淨能と年齢について

年齢の増加に伴い内因性清淨能が低下し, 青壯年者群と老年者群の間に有意な差を認めたが, これは村上⁵¹⁾らの年齢の増加に伴い血中ヘパリン様物質が減少すると云う成績, 有坂⁵⁶⁾, Nikkilä⁵⁷⁾等, Antonin⁵²⁾の老年者ではヘパリン清淨能の低下が見られるとの成績, Day⁵⁸⁾の老年者では清淨能阻害が高まつていると云う成績とよく一致している。

3 内因性清淨能と高血壓症について

高血壓症では血清脂質値の高いものが多く, また動脈硬化症の強いものが多いことから, 内因性清淨能が動脈硬化の成り立ちに一役演じているとすれば, 高血壓例に内因性清淨能の阻害が期待せられる。

著者の成績では血壓の高いものは正常血壓例に比し明らかに内因性清淨能の低下を認め, 特に最小血壓では血壓上昇の程度と清淨能阻害の間に比較的きれいな關係を

見出し得た。

また高血圧症患者中、眼底所見のあるものは無所見者群に比し阻害が強かつたが、これは村上ら⁵¹⁾のヘパリン様物質の減少と眼底所見の間にきれいな関係があると云う成績とよく一致している。

更に心電圖に ST, T に所見の有るものは無いものに比し、阻害の増強があつたことは村上ら⁵¹⁾の高血圧症でヘパリン様物質が減少し、特に心電圖有所見者群で減少すると云う成績や、有坂⁵⁶⁾の高血圧症で特に心電圖有所見者群ではヘパリン静注による清淨因子の出來方の不良との成績ともまたよく一致している。

4 内因性清淨能と甲状腺機能

人間の甲状腺機能低下は血漿コレステロールの上昇を來し、甲状腺機能亢進があるとコレステロールが減少すること^{59,60)}は以前から知られている。また最近甲状腺末の投與により、low-density lipoprotein の減少せしめるとの報告もある。

この甲状腺ホルモンが如何なる機轉で血清脂質に影響を及ぼすかについては、未だ明らかでなく Friksson⁶²⁾らの實驗的甲状腺機能低下症のラッテではコレステロールの肝における代謝、排泄が障害をうけるとの報告があるのみである。よつて著者は甲状腺ホルモンの、作用機轉に清淨因子の關與の有無を知るため、血漿蛋白結合ヨードと内因性清淨能との関係を求めたところ、一定の関係を見出し得なかつた。また甲状腺機能低下症例に甲状腺粉末を投與すると、血清コレステロール値の著明な低下をみるが、内因性清淨能には著明な變化をみない点から、甲状腺ホルモンの作用機序は清淨因子を介して行われるものとは考えられない。

5 内因性清淨能と副腎皮質機能

Seifter 等^{35,63,64,65,66,67,68)}の Lipomobilizing factor が Cortisone 投與または ACTH 投與の動脈血漿の透析物質に存在し、これが in vitro でヘパリン清淨能阻害作用があるところから、内因性清淨能と副腎皮質機能の間に密接な関係のあることは十分に豫想せられるところである。

よつて著者は血漿 17-OHCS 値の高いものでは内因性清淨能阻害がみとめられるのではないかとの想定のもとに、兩者の相關を求めたところ、17-OHCS の高値を示すものでは清淨能阻害を示すものが高率となる傾向をみとめ、人及び動物に Cortisone, Prednisolone を投與すると、内因性清淨能の低下をみとめ、Seifter の Lipomobilizing factor を注射すると、内因性清淨能が低下すると成績を得た。これは副腎と内因性清淨能との間には密接な関係の存することを示唆しているものと思われる。

6 内因性清淨能と各種疾患

Day⁵⁸⁾らは動脈硬化症や糖尿病で、同年令の對照と清淨能阻害に差はなかつたと云うが、Ciswicka⁶⁹⁾らは食餌攝取による清淨能の變動を遊離脂酸の面から觀察し、

動脈硬化症患者では血中遊離脂酸の上昇を見なかつたと述べ、Pilgeram⁷⁰⁾も動脈硬化症患者では lipoprotein lipase system に於て Cofactor の欠除があり、心筋梗塞例では経過中に Cofactor の下降するものに死亡例が多いと報告し、Angervall³³⁾は血漿中の Fat Acceptor が正常人と動脈硬化症では差はなく、清淨能阻害は僅かに動脈硬化に強いと述べている。ヘパリン清淨能低下は Von A Stork⁷¹⁾, Block⁷²⁾ の報告がある。

著者も動脈硬化症と密接な関係のある心筋梗塞、脳血管障害、糖尿病、また高血圧症例中でも ST, T に所見のあるものが、特に内因性清淨能阻害の強いことをみとめたが、これは内因性清淨能と動脈硬化症の關係の密接なことを裏書きする事實の一つであらう。

肝硬變症患者で、内因性清淨能が高値を示す事は、ヘパリン投與による清淨因子が肝で破壊され⁷³⁾、またそれは肝硬變症患者で高値を示すと云う事實⁷⁴⁾とよく一致する。

糖尿病患者で Insulin 投與により内因性清淨能が上昇する事は、糖尿病の過血糖を Control すると、患者の血清總脂質、コレステロール、 β リポ蛋白が正常化されると云う事實⁷⁵⁾と共に、本疾患の脂質代謝異常に關し興味ある成績であらう。

何れにしても内因性清淨能が、リポ蛋白比の高いものに於て低下し、老年者に清淨能阻害が高まり、高血圧症では血壓上昇と共に阻害が増強し、また心電圖 ST, T の所見あるもの、眼底所見のあるものが中でも無所見者群に比し阻害が強いと云う事、疾患では、糖尿病、心筋梗塞、脳血管障害に於て強い清淨能阻害を示すのは、脂質代謝異常が動脈硬化症の重要な成因であると考えられる今日、甚だ重要な所見である。

またストレスと動脈硬化症の關係が世人の注目を浴び、ACTH 投與でラッテに人の動脈硬化症に類似した動脈の變化を來たしたと云う報告⁷⁶⁾があり、又副腎皮質ホルモン投與による動物の血中脂質の變動の^{77,78,79,80)}論ぜられる今日、著者の副腎皮質機能と内因性清淨能の關係についての成績はこの問題の一つの解決のいとぐちになるものと思われる。

結 論

1) 從來その測定の困難であつた内因性清淨因子の活性を、ヘパリン投與後血清を加え、稀釋牛乳に對する清淨能を比濁法で測定する比較的簡単な方法を新たに考案し、この實施を試みた。

本法では同時に阻害物質も併せて測定し得る特長を有する。

表示の方法はヘパリン投與後血清のみの清淨能を 0 と定め、活性を(+), 阻害を(-)とした。

2) 内因性清淨能は血中總脂酸、中性脂肪、磷脂質、遊離脂酸と關係がない。

總脂質の高い場合、清淨能も高かつた。

コレステロール，リポ蛋白比の高値のものは正常値のものに比し，清淨能の低下がみられた。

コレステロール／磷脂質比との間には逆相関々係がみとめられた。

3) 老年者に於ては内因性清淨能阻害が強かつた。

4) 高血壓症では，最小血壓の上昇すると共に，清淨能は低下し，阻害の強まりがみられた。また眼底所見のあるものは，無いものに比べて阻害の程度が強かつた。

5) 血漿蛋白結合沃度と内因性清淨能との間には関係がない。

6) 血中 17-OHCS の高いもの程内因性清淨能阻害の強いものが多い傾向があり，ACTH 負荷や Cortisone, Prednisolon, Lipomobilizing Factor の投與により清淨能は低下する。

7) 狭心症，心筋梗塞，糖尿病，高血壓症（殊に ST, T に變化を有するもの），脳血管障害例などでは，正常人より内因性清淨能阻害が強かつた。肝硬變症では内因性清淨能は正常人より少々高値を示している。

8) 以上の事實から，内因性清淨能は動脈硬化症の成り立ちに重要な役割を演ずるものと考えられる。

稿を終るに臨み，御指導，御鞭達，御校閲を賜った恩師村上元孝教授及び實驗に際し，種々御指導，御援助下さった關本博士，及び色々御協力下さった教員各位に深く感謝致します。

本論文の要旨の一部は，昭和33年10月第10回日本循環器學會關東地方會總會に於て發表した。

REFERENCES

- 1) Achoff, L., *Z. ges. Neurol. u. Psychiatr.* **167**: 214, 1939.
- 2) Freg, W., *Z. ges. Neurol. u. Psychiatr.* **167**: 273, 1939.
- 3) Bürger, M., *Z. ges. Neurol. u. Psychiatr.* **167**: 273, 1939.
- 4) Morrison, L. M., Hall, L. & Chamy, A. L., *Am. J. M. Sc.* **216**: 32, 1948.
- 5) Gatler, M. M., Garn, S. M. & Lerman, S., *Circulation* **2**: 205, 1950.
- 6) Akrens, H. H., Kunkel, H. G., *J. exp. Med.* **9**: 409, 1949.
- 7) Hueper, W. C., *Arch. Path.* **38**: 161, 245, 350, 1944.
- 8) Di Lauro, S., *Am. J. Med. Sc.* **229**: 34, 1955.
- 9) Kraetz, Ch., u. Fisher, F. W., *D.M.W.* **79**: 653, 1955.
- 10) Spam, D. M., Bradess, V. A. & Greenblatt, I. J., *Am. J. M. Sc.* **229**: 294, 1955.
- 11) Gofman, J. W., Lindgreen, F., Elliot, H., Mantz, W., Hewitt, J., Strisower, B., Hearing, V., *Science* **111**: 166, 1950.
- 12) Graham, D. M., Lyon, T. P., Gofman, J. W., Jones, H. B., Yankley, A., Simonton, J., *Circulation* **4**: 666, 1951.
- 13) Lewis, L. A. & Page, I. H., *Circulation* **7**: 707, 1953.
- 14) Bragdon & Mickelson, *Am. J. Path.* **31**: 965, 1955.
- 15) Kleller, A., Correl, J. W. & Ladd, A. J., *Am. Heart J.* **38**: 462, 1949.
- 16) Darvidson, J. D., Abell, L. L. & Kendall, F. E., *Am. Heart J.* **38**: 462, 1949.
- 17) Hahn, P. F., *Science* **98**: 19, 1943.
- 18) Anderson, N. G. & Fawcett, B., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.*, **74**: 768, 1950.
- 19) Korn, E. D., *J. Biol. Chem.* **215**: 15, 1955.
- 20) Swank, R. L. & Levy, S. W., *Am. J. Physiol.* **171**: 208, 1952.
- 21) Shorr, B., Nichols, A. V., Freeman, N. K., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **83**: 216, 1953.
- 22) Nikkilä, E. A. & Majanen, *Scand. J. Clin. & Lab. Invest.* **4**: 204, 1952.
- 23) Salvinini, L. & Saccardigli, G. Cited by 22)
- 24) Engelberg, H., *Acta. Med. Scand.* **151**: 161, 1955.
- 25) Hollett, C. & Meng, H. C., *Am. J. Physiol.* **184**: 482, 1956.
- 26) Bragdon, J. H. & R. J. Havel., *Am. J. Physiol.* **177**: 128, 1954.
- 27) Anfinsen, C. R. et Science **115**: 583, 1952.
- 28) Spitzer, J. J., *Am. J. Physiol.* **171**: 492, 1952.
- 29) Havel, R. J. & Boyle, E., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **85**: 468, 1954.
- 30) Engelberg, H., *J. B. C.* **222**: 601, 1956.
- 31) Robinson, D. S., Harries, P. M., Poll, J. C. F., Jeffries, C. H., *Biochemi. J.* **66**: 37, 1955.
- 32) Kaufman., *Press. Med.* **63**: 1044, 1955.
- 33) Angervall, G., & Hood, B., *Acta Med. Scandinav.* **157**: 407, 1957.
- 34) Hollett, C., & Meng, H. C., *Fed. Proc.* **16**: 60, 1957.
- 35) Seifter, J. & Baeder, D. H., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **86**: 709, 1954.
- 36) Giahm, D. M., Lyon, P., Gofman, J. W., Jones, H. B. Gankler, A., Smionton, J. & White, S., *Circulation* **4**: 666, 1951.
- 37) Constantindes, F., Szatz, G. & Harder, F., *Arch. Path.* **56**: 36, 1953.
- 38) Constantindes, F., Szatz, G. & Harder, F., *Arch. Path.* **65**: 366, 1958.
- 39) Herita. A. & Duff, G. L., *Arch. Path.* **57**: 417, 495, 1954.
- 40) Meng, H. C. & Davis, W. J., *Arch. Path.* **60**: 276,

- 1955.
- 41) Costello, R. L. & Curran, G. L., *Am. J. of Clin. Path.* **27**: 108, 1957.
 - 42) Bragdon, J., *J. B. C.* **190**: 513, 1951.
 - 43) 森, 小林, 濾紙電気泳動法の実際
 - 44) Zilverschnit, D. B., Davis, A. K., *J. Lab. & Clin. Med.* **35**: 155, 1955.
 - 45) 松本 未発表
 - 46) 村上他 第5回日本臨床病理學會 1958.
 - 47) Heki, M., Ono, K., *Endocrinol. japon.* **2**: 99, 1955.
 - 48) Takeda, R., *Endocrinol. japon.* **3**: 73, 1956.
 - 49) 大島等 日循誌. **21**: 201, 1957
 - 50) Hood, B. and Angervall, G., *Acta. Med. Scandinavica* **158**: 13, 1957.
 - 51) 村上等 綜合臨床 **7**: 2304, 1958.
 - 52) Antonin, F. M. and Salvini, L., *Ball. des schweiz. Akad. d. Med. Wissch.* **13**: 209, 1957.
 - 53) Engelberg, H., *J. Appl. Physiol.* **13**: 375, 1958.
 - 54) Engelberg, H., *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **97**: 304, 1958.
 - 55) Engelberg, H., *J. Appl. Physiol.* **11**: 155, 1957.
 - 56) 有坂, 日循誌 **22**: 663, 1958.
 - 57) Nikkilä, F. A. & Niemi T., *J. Gerontology* **12**: 44, 1957.
 - 58) Day, A. J. & Wilkinson, G. N., *Circulation* **18**: 76, 1958.
 - 59) Peter, J. P. and Man, E. B., *J. Clin. Invest.* **22**: 715, 1943.
 - 60) Hurxthal, L. M., *Arch. Int. Med.* **53**: 762, 1934.
 - 61) Strisower, B., Gofman, J. W., Galoni, E. F., Almade, A. C. & Simon, A., *Metabolism* **3**: 218, 1954.
 - 62) Friksso, S., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **94**: 582, 1957.
 - 63) Seifter, J., & Baeder, D. H., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **91**: 42, 1956.
 - 64) Seifter, J. & Baeder, D. H., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **93**: 63, 1956,
 - 65) Seifter, J. & Baeder, D. H., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **95**: 318, 1957.
 - 66) Seifter, J., & Baeder, D. H., *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **95**: 469, 1957.
 - 67) Zarafonitis, C. J. D., Miller, G. M., Seifter, J., Baeder, D., Myeroson, R. M. & Steiger, W., *Am. J. M. Sc.* **243**: 493 1957.
 - 68) Zarafonitis, C. J. D., Miller, G. M., Seifter, J. & Baeder, D., *Am. J. M. Sc.* **235**: 410, 1958.
 - 69) Ciswiewka, M., & Michajlik, A., *Acta. Med. Scand.* **161**: 391, 1958.
 - 70) Pilgerman, L. O., *J. Gerontology* **13**: 76, 1958.
 - 71) Von. A. Stork & Kucero,va, L. *Z. für d. gesamt. Int. Med.* **11**: 276, 1956.
 - 72) Block, W. J., Barkker, N., Wandman, F. P., *Circulation* **4**: 674, 1951.
 - 73) Constantinides, P., So, Y., Johnstone, F. R. C., *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **100**: 262, 1959.
 - 74) Baker, S. P., *Circulation* **15**: 889, 1957.
 - 75) Pomeranz, J., Feldman, H., King, E. J. Lucariello, R. J., Simon, J., *Circulation* **18**: 508, 1958.
 - 76) Wexler, B. C. & Miller, B. F., *Science* **127**: 590, 1958.
 - 77) Aderberg, D., Schaefer, L. E. & Drachman, S. R., *J. A. M. A.* **144**: 909, 1950.
 - 78) Aderberg, D., Schaefer, L. E. & Drachman, S. R., *J. Clin. Endocrinol.* **11**: 67, 1951.
 - 79) Aderberg, D., Schaefer, L. E. & Wang, C. L., *Science* **120**: 319, 1954.
 - 80) Wang, C. I., Schaefer, L. E. & Aderberg, D., *Endocrinology* **56**: 628, 1955.