脂血症の血液凝固に及ぼす影響に関する研究

第2編 動物性脂肪および植物性

脂肪摂取後の血液凝固能について

信州大学医学部松岡内科教室（指導 松岡松三教授）

古 田 精 市

STUDIES ON THE EFFECT OF ALIMENTARY LIPEMIA ON BLOOD COAGULATION.

REPORT II. EFFECTS OF ANIMAL AND VEGETABLE FAT INTAKE ON BLOOD COAGULATION

Seiichi FURUTA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. M. Matsuoka)

概要 脂肪摂取と循環器系疾患との間には相関々係のあることが報告されているが、この原因の一つとして脂血症の血液凝固に及ぼす影響が問題にされている。著者はバターおよびサラダ油それぞれ100 g を摂取した場合の凝固因子に与える影響、並びにバターにベニオールを併用した際の変動について検討した。バター摂取後には全血凝固時間の短縮、TEGにおいてもrおよびkの短縮をみ、血清、血漿の血液トロンボプラスチン形成能および第Ⅶ因子の増加、線維素溶解現象の抑制等がみとめられた。このような凝固性の亢進はベニオールを同時に併用することによつて著明に抑制された。これに反してサラダ油摂取の場合にはむしろ逆に凝固能の低下する傾向がみとめられ、線維素溶解現象は軽度ながら促進した。血漿プロトロンビン、第Ⅴ因子、アンチトロンビン量等の因子はいずれの脂肪摂取後にも著明な変動はみとめられなかった。

I. 緒 言

1951年 Strom 等¹⁾は、統計的に第二次世界大戦の前後において循環器系疾患の死亡率と脂肪摂取量との間には明らかな相関々係のあることを報告したが、此のような両者の関係についての問題は従来主として代謝障害の面について強調されていた。1951年 Duncan 等²⁾は消化管出血に対して、脂肪が止血作用を有していることに注目し、その機序として彼等は100人の患者にそれぞれ20% Cow's milk cream 60 ml を投与した場合、全血凝固時間が1時間後に43.7%短縮したことを認めた点より、食餌性脂血症の際に血液の凝固性

が亢進し、それが止血的に働くのであらうと述べた。以来脂肪摂取と血液の凝固性に関する多くの報告が行なわれ、また同時に血栓症の成因に関する脂血症の役割についても、このような血液凝固の問題を介してこれを究明しようとする方法がとられるようになってきた。すなわち一方においては血栓症の際における凝固因子の動態についての観察が行なわれ、その発生の時期と関連してこのような疾患の際には、必ずしも凝固亢進の状態がみとめられないとしても、少なくともある時期には凝固性の亢進している時があることが報告されている。他方抗凝固剤の発達につれてその予防並

びに治療の面における成果が期待されその効果について既に多くの発表が行なわれている。

脂肪摂取が血栓症の誘因となり得る機序として上に述べた如く、血液の凝固性の亢進が問題にされているが、一部にはこれを否定する研究者もある。それについては脂肪の種類、摂取量およびその方法等によつて必ずしも同じ反応がみられるとは考えられず、とくに日常の脂肪摂取量を著しく異にする日本人と、欧米人においては、同一の実験条件においても異つた成績を得るであろうということは、容易に考えられることであろう。

著者は、健康成人男女に動物性脂肪であるバターと植物性脂肪のサラダ油をそれぞれ同量摂取した場合の血液の凝固性に及ぼす影響について比較検討し、両者の間に著しい相異のあることをみとめ、最近動脈硬化症の予防、治療の面に注目を浴びている必須不飽和脂肪酸製剤（ベニオール）の併用が、脂血症の際の凝固性亢進に及ぼす影響について検討し、興味ある所見を得たのでここに報告する。

II. 対象並びに方法

脂肪摂取時の脂血症の程度およびその持続時間は、年齢並びに疾患によつて異なることが知られているので、著者はこゝでは30才前後の健康成人男女を対象とし、その5～6名にバター或はサラダ油をそれぞれ1回 100 g、早朝空腹時に食べさせた。摂取前および摂取後1～2時間々隔で3～6時間迄採血し、凝血学的検索を行なつた。なおこの脂肪摂取時に $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{4}$ 片の食パンと小匙1～2杯の白砂糖入紅茶1～2杯を同時に与え、以後は検査終了迄一切の摂食を禁止し安静を保つようにした。

必須不飽和脂肪酸剤としてはベニオールを用い、同量のバター摂取前30分に8カプセルを服用した場合と、1日4カプセルを22日間連続服用後に、バターを摂取した場合についてその影響を検討した。

採血器具はすべてシリコン処置のものを使用し、注射針は輸血針の太いものを用いて前正時静

脈よりできるだけ速かに採血するようにし、組織液の混入を可及的に防ぐために、1回で静脈内に注射針の入つた場合だけにして失敗した場合には、器具を代えて新に行なうようにした。なお全採血操作中一度使用した器具は再び使用せず新しいものを用いるようにした。凝血学的検査としては、次の如きものについて行なつた。

(1) 全血凝固時間. Lee-White法により測定したが、試験管はシリコン処置のものを用いた。

(2) トロンボエラストグラフ³⁾。

(3) トロンボプラスチン形成試験. Biggs-Douglasの方法に教室で改変を加えた方法⁴⁾を用いたが、著者はこゝではこれに多少の変更を加えて行なつた。すなわち凝固能の亢進状態を捕え易いように、血清および吸着血漿の稀釋を前者を20倍、後者を10倍にして使用した。

(4) 血漿プロトロンビン. 松岡一段法⁵⁾。

(5) 第V因子. Wolfの方法に荻原が改変を加えた方法⁶⁾、すなわち37°C24時間保存のヒト蔞酸血漿0.09ccに、被検血漿0.01ccを加えて松岡一段法によつてプロトロンビンを測定した。

(6) 第VII因子. Koller-Duckert法⁷⁾。

(7) アンチトロンビンⅡおよびⅢ. Witte-Dirnbergerの方法に宮坂が改変を加えた方法⁸⁾。

以上の(3)～(7)の各因子の測定には各例の脂肪摂取前の血液をそれぞれ対照として、摂取後の血液について比較した。

(8) トロンボプラスチン非活性化試験. Spaet-Garnerの方法⁹⁾。

(9) 線維素溶解現象. Euglobulin-Lysis Time¹⁰⁾による方法で測定した。

III. 成績

1) 全血凝固時間

バターおよびサラダ油それぞれ100 g単独に摂取した場合の全血凝固時間の変動は第1表および第1図に示した如く、バター摂取の場合には短縮をみとめた。すなわち5例の平均値についてみると、摂取前の22分より摂取1時間後には18分24秒と短縮し、2時間後には15分12秒で最も著しく、

第1表. 脂肪摂取の全血凝固時間に及ぼす影響

(A) バター

症例	摂取前 (分)	摂取後 (分)		
		1時間	2時間	3時間
A	21.5	20.0	14.5	18.5
B	21.5	18.5	14.5	17.5
C	23.5	17.0	15.0	19.5
D	22.0	18.0	16.0	18.0
E	20.5	18.5	16.0	17.5
平均値	22分0秒	18分24秒	15分12秒	18分12秒

(B) サラダ油

症例	摂取前 (分)	摂取後 (分)		
		1時間	2時間	3時間
A	20.0	19.5	24.0	22.5
B	21.5	21.0	23.5	23.5
C	22.0	21.5	22.0	21.5
D	23.0	27.5	23.5	22.5
E	24.0	26.0	27.5	26.5
F	19.5	23.0	21.5	22.0
平均値	21分40秒	23分05秒	23分40秒	23分05秒

第1図. 脂肪摂取の全血凝固時間に及ぼす影響

3時間後には18分12秒で、もとにもどる傾向を示した。これに反してサラダ油の場合には摂取前が21分40秒、1時間後が23分5秒とむしろ延長する傾向を示し、2時間後には23分40秒でこの傾向は最も著明であり、3時間後には再び1時間値と同じ程度にもどっていた。

ベニオール8カプセルを100gのバター摂取30分前に服用した場合には、第2表および第2図に示す如く、2時間後において最も著明な変動を示し、4時間、6時間と時間の経つにつれて次第に

第2表. バター摂取30分前ベニオール8cap.を服用した場合の全血凝固時間の変動

症例	摂取前 (分)	摂取後 (分)		
		2時間	4時間	6時間
A	22.5	19.5	20.0	20.5
B	24.0	20.0	20.0	23.0
C	23.0	20.5	21.0	22.0
D	22.5	21.5	20.5	21.0
E	21.0	18.0	19.5	20.0
F	22.0	17.0	18.5	19.5
平均値	22分30秒	19分25秒	19分55秒	21分00秒

第2図. バター100g摂取30分前にベニオール8cap.を服用した場合の全血凝固時間の変動(斜線はバター単独摂取時の凝固時間変動範囲)

摂取直前値に戻る傾向を示した。6例の平均値についてバター単独摂取の場合と比較すると、ベニオールを併用した場合に最も著明な変動をみとめた2時間値が19分25秒で、短縮は軽度であった。

ベニオール1日4カプセルを22日間連続服用後に、同量のバターを摂取した場合の凝固時間は第3表に示した。3例の平均値についてみると、摂取前が24分、1時間後が23分40秒、2時間値も同じ値であり、3時間目には24分と摂取前の値に復し、ほとんど有意の変動はみとめられず、バター摂取の凝固時間の短縮に対してベニオールが明らかに阻止的に働くことをみとめた。

2) トロンボエラストグラフ

トロンボエラストグラフによる凝固能の測定を行なった成績を第4表および第5表に示し、その平均値については第6表に示した。第3図および

第3表. ベニオール1日4cap. 22日間連続服用後バター100g摂取した場合の全血凝固時間の変動

症例	摂取前(分)	摂取後(分)		
		1時間	2時間	3時間
A	23.5	23.0	24.0	24.5
B	23.0	22.5	22.0	23.5
C	25.5	25.5	25.0	24.0
平均値	24 ^{分00秒}	23 ^{分40秒}	23 ^{分40秒}	24 ^{分00秒}

第4表. バター摂取時のトロンボエラストグラフの実測値

症例	経過時間	r (分)	k (分)	r+k (分)	ma (mm)
A	前	15.2	6.5	21.7	48.5
	1時間	16.5	6.0	22.5	47.5
	2 "	13.4	5.0	18.4	48.5
	3 "	15.8	5.0	20.8	48.0
B	前	15.5	6.0	21.5	52.5
	1時間	14.8	6.0	20.8	52.0
	2 "	15.4	5.5	20.9	51.0
	3 "	17.0	7.2	24.2	48.0
C	前	15.5	7.5	23.0	42.0
	1時間	15.5	7.4	22.9	41.5
	2 "	14.9	7.2	22.1	41.0
	3 "	14.5	7.5	23.0	41.0

第4図はその実際のトロンボエラストグラフである。

バター摂取の場合、その平均値についてみると摂取前rが15.4分、kは6.8分であり、2時間後にはrが14.5分、kが5.9分で明らかな短縮がみとめられた。3時間後にはr15.8分、k6.6分では前値にもどっていた。maについては一定の

第5表. サラダ油摂取時のトロンボエラストグラフの実測値

症例	経過時間	r (分)	k (分)	r+k (分)	ma (mm)
A	前	13.0	7.0	20.0	49.0
	1時間	13.6	7.5	21.1	50.0
	2 "	15.0	6.9	21.9	48.5
	3 "	17.0	7.0	24.0	48.5
B	前	15.3	7.5	22.8	44.0
	1時間	16.0	7.6	23.6	48.0
	2 "	19.1	8.1	27.2	47.0
	3 "	20.5	9.0	29.5	44.5
C	前	16.4	5.8	22.2	50.0
	1時間	13.6	5.8	19.4	53.5
	2 "	19.1	7.5	26.6	50.0
	3 "	16.1	7.4	23.5	48.0

第6表. 脂肪摂取のトロンボエラストグラフの実測値の平均値

バター摂取例

	r (分)	k (分)	r+k (分)	ma (mm)
前	15.4	6.8	22.2	47.6
1時間	15.6	6.5	22.1	47.0
2時間	14.5	5.9	21.4	47.1
3時間	15.8	6.6	22.4	45.7

サラダ油摂取例

	r (分)	k (分)	r+k (分)	ma (mm)
前	14.9	6.7	21.6	47.6
1時間	14.4	7.0	21.4	50.5
2時間	17.7	7.5	25.2	48.0
3時間	17.5	7.5	25.7	43.7

傾向の変動はみとめられなかつた。サラダ油摂取の場合には、バターの場合と著しく異り、その平均値は摂取前、r14.9分、kが6.7分に対し、1時間後にはほとんど変動がみられなかつたが、2時間後にはr17.7分、k7.5分とかなりの延長がみとめられ、3時間後においてもやはり同じ程度の延長を示していた。maは1時間および2時間

後にはやゝ増大していたが、3時間後にはむしろ軽度の減少を示していた。これらの成績は全血凝固時間とよく一致した。

3) 血液トロンボプラスチン形成試験

血漿および血清のトロンボプラスチン形成能については、全血凝固時間に最も著明の変動がみとめられた脂肪摂取後2時間のものについて検討した。

第7表および第5図に示した如く、バター単独摂取の場合には、血漿および血清両者のトロンボプラスチン形成能は共に著しい増加を示し、その平均値についてみると血漿では160%、血清では121.6%であった。これに反してサラダ油摂取の場合には血漿では88.5%、血清では81.5%とかな

第7表. 脂肪摂取2時間後の血漿および血清トロンボプラスチン形成能

(a) バター摂取例			(b) サラダ油摂取例		
症例	血漿トプ形成 最高活性度 (%)	血清トプ形成 最高活性度 (%)	症例	血漿トプ形成 最高活性度 (%)	血清トプ形成 最高活性度 (%)
A	160	98	A	100	66
B	300	100	B	72	100
C	130	180	C	100	73
D	105	105	D	68	75
E	105	125	E	105	75
平均値	160	121.6	F	86	100
			平均値	88.5	81.5

りの低下を認め、バターの場合に比べて著しく趣を異にしていた。ベニオール8カプセルをバター摂取30分前に服用した場合については、第8表および第6図に示した如く、血清のトロンボプラスチン形成能は2時間後の平均値が121.3%と増加しており、バター単独摂取の場合と比べてほとんど差をみとめなかつたが、血漿については102.7%でほとんど増加がみとめられず、ベニオールの併用によつて著明な抑制効果がみとめられた。このようなベニオールの効果は、4カプセルを22日間連続服用後に同量のバターを摂取した場合にもみられ(第9表)、血漿のトロンボプラスチン形成能は97.3%で、実に著明に抑制された。血清につ

いては 116.6% でバター単独摂取の場合とほぼ同じ程度の増加を示した。

第8表. バター摂取30分前ベニオール 8cap. 服用時の血漿および血清トロンボプラスチン形成能

症例	血漿トロンボ 最高活性度 (%)	血清トロンボ 最高活性度 (%)
A	105	130
B	96	175
C	105	115
D	100	88
E	110	105
F	100	115
平均値	102.7	121.3

第6図. バター単独摂取時とバター摂取30分前ベニオール 8cap. 服用の場合の血漿および血清トロンボプラスチン形成能の比較 (最高活性度の平均値)

第9表. ベニオール 1日 4cap. 22日連続服用後バター 100g 摂取した際の血液トロンボプラスチン形成能

症例	血漿トロンボ 最高活性度 (%)	血清トロンボ 最高活性度 (%)
A	98	105
B	100	135
C	94	110
平均値	97.3	116.6

4) 血漿プロトロンビン

松岡一段法による血漿プロトロンビン活性については第10表に示した如くであり、個々の例についてはバター摂取の1例に 115% の増加, サラダ油摂取の2例に 125% と軽度の増加を示した例もあるが、平均値についてみると、バター摂取後1時間値が 104.6%, 2時間値が 102.8%, 3時間値が 101% でいずれも有意の増加とは考えられず、又サラダ油摂取後においても1時間値 103.7%, 2時間値 106.6%, 3時間値が 104.6% で、この場合にもやはり有意の変動はみとめられなかった。ベニオール 8カプセルを併用した場合にも第12表の左に示した如くで、ほとんど変動はみられなかった。

5) 第V因子

第11表に示した如く、バター摂取後1時間値が 94.8%, 2時間値 98.8%, 3時間値 100.4% であり、サラダ油摂取の場合には1時間値 96.6%, 2時間値 101.7%, 3時間値が 101.6% といずれも有意の変動はみられなかった。ベニオール 8カプ

第10表. 脂肪摂取時のプロトロンビン活性 (松岡一段法) の変動

(A) バター摂取例

症例	摂取後 (%)		
	1時間	2時間	3時間
A	108	105	98
B	115	108	105
C	95	105	100
D	100	100	92
E	105	96	110
平均値	104.6	102.8	101

(B) サラダ油摂取例

症例	摂取後 (%)		
	1時間	2時間	3時間
A	110	98	105
B	96	100	105
C	125	108	98
D	86	115	105
E	105	125	105
F	100	94	110
平均値	103.7	106.6	104.6

第11表. 脂肪摂取時の第Ⅴ因子活性の変動

(A) バター摂取例			
症 例	摂 取 後 (%)		
	1時間	2時間	3時間
A	98	105	100
B	98	100	100
C	100	86	96
D	92	105	110
E	86	98	96
平均値	94.8	98.8	100.4

(B) サラダ油摂取例			
症 例	摂 取 後 (%)		
	1時間	2時間	3時間
A	100	100	105
B	92	98	96
C	105	110	125
D	96	100	94
E	82	98	90
F	105	105	100
平均値	96.6	101.7	101.6

第12表. バター摂取30分前ベニオール 8cap.
服用のプロトロンビンおよび第Ⅴ因
子活性の変動

(a) プロトロンビン活性(松岡-段法)			
症 例	摂 取 後 (%)		
	2時間	4時間	6時間
A	105	100	105
B	96	100	98
C	110	105	105
D	92	98	96
E	100	105	110
F	105	105	98
平均値	101.5	102.2	102

(b) 第Ⅴ因子活性			
症 例	摂 取 後 (%)		
	2時間	4時間	6時間
A	89	100	95
B	85	88	92
C	96	98	105
D	93	95	100
E	100	95	98
F	96	99	100
平均値	93.1	96.0	97.0

セルをバター摂取に併用した場合の成績は、第12表の右側に示した如くであり、この場合にも有意の変動はみられなかった。

6) 第Ⅶ因子

脂肪摂取後の第Ⅶ因子活性の変動については第13表および第7図に示した如くであり、バターの場合においても、サラダ油の場合においてもいずれもかなりの増加がみとめられた。すなわち、その平均値についてみると、バター摂取の場合には1時間値は102.2%で、明らかな変動はみとめられなかったが、2時間後には133.4%と著しい増加がみられ、3時間後には137.6%と更に増加を示していた。サラダ油摂取の場合には、1時間値はやはり著しい変動を示さかったが、2時間後には121.3%、3時間後が123.1%と明らかに増加を示した。しかし、バターの場合に比べればその程度はやゝ軽度であつた。バター摂取30分前にベニオール8カプセルを服用した場合の変動は第14表に示した如くであり、その平均値は2時間後

第13表. 脂肪摂取時の第Ⅶ因子活性の変動

(A) バター摂取例			
症 例	摂 取 後 (%)		
	1時間	2時間	3時間
A	90	90	94
B	88	92	94
C	115	170	155
D	120	200	200
E	98	115	125
平均値	102.2	133.4	137.6

(B) サラダ油摂取例			
症 例	摂 取 後 (%)		
	1時間	2時間	3時間
A	115	140	145
B	96	98	94
C	110	120	125
D	108	135	130
E	88	105	120
F	125	130	125
平均値	107	121.3	123.1

第7図. 脂肪摂取時の第Ⅶ因子活性の変動

第14表. バター摂取30分前, ペニオール 8 cap. 服用の第Ⅶ因子活性の変動

症例	摂取後 (%)		
	2時間	4時間	6時間
A	150	130	125
B	100	110	82
C	140	125	130
D	86	94	96
E	160	170	165
F	135	120	110
平均値	128.5	124.8	116.5

においても 124.8%, 6 時間後では 116.5% となおかなりの増加を示した. 2 時間後の値をバター単独摂取の場合と比較すると, ペニオールを併用した例において増加の程度はやゝ軽度の傾向がみとめられたが, 有意の差ではなかつた. ペニオール 4 カプセルを 22 日間連続服用後に同量のバターを摂取した場合についても, その平均値 (第 15 表) は 2 時間値が 128.3%, 3 時間後が 126.7% で, 8 カプセル 1 回のみの服用の場合とほぼ同程度の増加がみとめられた. すなわち, 脂血症の際の第Ⅶ因子の活性の増加に対して, ペニオールは抑制効果を示さなかつた.

7) アンチトロンビン

バターおよびサラダ油を, それぞれ単独に摂取

第15表. ペニオール 1 日 4 cap. 22 日間連続服用後 バター 100 g 摂取の第Ⅶ因子活性の変動

症例	摂取後 (%)		
	1時間	2時間	3時間
A	125	130	120
B	98	115	125
C	105	140	135
平均値	109.3	128.3	126.7

第16表. 脂肪摂取のアンチトロンビンⅡおよびⅢの変動

(A) バター摂取例

症例	アンチトロンビンⅡ (%)			アンチトロンビンⅢ (%)		
	1時間	2時間	3時間	1時間	2時間	3時間
A	98	96	98	106	94	100
B	96	92	90	98	94	88
C	94	98	98	96	98	94
D	100	98	104	94	94	92
E	92	94	88	100	92	96
平均値	96	95.6	95.6	98.8	94.4	94

(B) サラダ油摂取例

症例	アンチトロンビンⅡ (%)			アンチトロンビンⅢ (%)		
	1時間	2時間	3時間	1時間	2時間	3時間
A	88	88	80	92	86	86
B	98	86	84	94	84	82
C	104	94	90	106	98	88
D	96	94	106	98	98	108
E	88	96	94	96	94	88
F	98	96	96	94	92	100
平均値	95.2	92.3	91.6	96.6	92	92

した場合のアンチトロンビンⅡおよびⅢの変動を第16表に示した. バター摂取後においても, サラ

第17表. バター摂取30分前ベニオール8cap.服用
のアンチトロンビンⅡおよびⅢの変動

症 例	アンチトロンビンⅡ(%)			アンチトロンビンⅢ(%)		
	2時間	4時間	6時間	2時間	4時間	6時間
A	92	108	100	100	92	108
B	86	100	106	96	108	110
C	98	106	100	98	112	106
D	100	100	108	98	104	116
E	96	98	100	96	102	108
F	104	96	94	92	98	96
平均値	96	101.3	106.3	96.5	102.7	107.3

第8図. バター摂取による脂血々清のトロンボ
プラスチン非活性化試験に及ぼす影響

ダ油摂取後にも、アンチトロンビンⅡおよびⅢ共、いずれも軽度ながら減少の傾向を示したが有意の変動とは考えられなかった。バター摂取前30分にベニオール8カプセルを服用した場合(第17表)にも、2時間後には軽度の減少を示したが、4時間後には摂取前値にもどり、6時間後にはやや増加してゆく傾向がみとめられた。

8) 血清のトロンボプラスチン非活性化試験
組織および血液のトロンボプラスチンに対する非活性化試験については、脂肪摂取前の血清と、摂取後2時間目の血清について比較を行なった(第8, 9図)。

バター摂取の場合については2時間目の血清は摂取前のものに比べて、組織トロンボプラスチンに対しては15分以後、次第に非活性化の程度は明らかとなり、30分後には明らかに有意の差がみとめられた。血液トロンボプラスチンに対しては、

第9図. サラダ油摂取による脂血々清のトロンボ
プラスチン非活性化試験に及ぼす影響 第10図. 脂肪摂取の euglobulin lysis time
に及ぼす影響

このような脂血清による強度の非活性化はみとめられなかった。サラダ油摂取による脂血清についても、3例中2例にやはり組織トロンボプラスチンに対する非活性化が摂取前の血清に比べて高かったが、その程度はバターによる脂血清に比べやや軽度であつた。血液トロンボプラスチンに対してはバターの場合と同様、非活性化の程度は摂取前の血清と差がみとめられなかった。

9) 線維素溶解現象

Euglobulin Lysis Time によつて測定した線維素溶解現象に及ぼす脂血症の影響について検討した成績は、第18表および第10図に示した。パタ

第18表. 脂肪摂取の euglobulin lysis time に及ぼす影響

(A) バター摂取例

症例	摂取前 (分)	摂取後 (分)		
		1時間	2時間	3時間
A	210	270	285	360
B	240	285	330	270
C	285	285	360	345
D	195	180	345	315
E	255	300	315	285
平均値	237	264	327	315

(B) サラダ油摂取例

症例	摂取前 (分)	摂取後 (分)		
		1時間	2時間	3時間
A	240	210	240	270
B	300	240	240	210
C	270	240	180	210
D	255	270	210	280
E	210	180	195	240
F	255	240	180	195
平均値	255	230	207	234

一摂取の場合については、5例中1例の1時間値がやゝ促進するのをみとめた他はすべて著明の延長を示しており、その平均値については摂取前が237分であるのに対して摂取後1時間目264分、2時間後327分と最も著しい遅延を示し、3時間後が315分と、やゝもとにもどる傾向を示したが、なお明らかに溶解時間の延長しているのをみとめた。サラダ油の場合にはむしろ促進する傾向がみとめられた。すなわち、摂取前の平均値が255分であるのに対し、1時間後が230分、2時間後は207分と最も促進され、3時間後には234分と、再びもとにもどる傾向を示した。

バター摂取30分前にベニオール8カプセルを服用した例においては第19表に示した如く、バター単独摂取の場合にみとめられた溶解時間の遅延は、ベニオール併用によつて明らかに抑制され、この場合にはむしろ軽度ながら促進する傾向さえみられた。すなわち、その平均値をみると、摂取前が237.5分、2時間後には222.5分、4時間後

第19表. バター摂取30分前にベニオール8cap. 服用した際の euglobulin lysis time に及ぼす影響

症例	摂取前 (分)	摂取後 (分)		
		2時間	4時間	6時間
A	225	165	210	240
B	270	225	210	255
C	180	210	195	210
D	210	240	195	225
E	300	270	255	295
F	240	225	255	210
平均値	237.5	222.5	201.5	235

第20表. ベニオール1日4cap. 22日間連続服用後、バター100g摂取の euglobulin lysis time に及ぼす影響

症例	摂取前 (分)	摂取後 (分)		
		1時間	2時間	3時間
A	270	240	285	300
B	210	255	240	270
C	315	270	255	300
平均値	265	255	260	290

は201.5分と促進する傾向をみとめたが、6時間後には235分とほぼ摂取前値にもどつた。ベニオールを22日間連続服用した後に、同量のバターを摂取した場合には第20表に示した如く、溶

解時間の遅延はみとめられず、ベニオールが脂血症の際の線維素溶解の抑制作用に対して明らかに阻止的に働くことをみとめた。

IV. 総括並びに考案

以上著者は、動物性脂肪であるバターと植物性脂肪のサラダ油をそれぞれ同量摂取した場合の血液の凝固性におよぼす影響について検討し、バター摂取後において凝固性が著明に亢進することをみとめたが、サラダ油摂取の場合にはむしろ凝固能の低下する傾向をみとめた。またバター摂取による脂血症の際の凝固性の亢進および線維素溶解の抑制に対して、必須不飽和脂肪酸製剤（ベニオール）が阻止的に働くことを知った。

脂血症の血液凝固におよぼす影響に関しては、古くは1936年 Bürger 等によつてすでに脂肪摂取時に凝固性が亢進することが報告されているが、当時は血液凝固学そのものが未だ発達しておらず、その研究方法も今日のそれとは比較にならない。従つてその成績については最近のものと比較研究することは不可能である。

その後 Fullerton 等¹¹⁾は脂肪摂取後の血漿が、Russel-viper Venom の存在によつて空腹時血漿に比べ凝固時間が著明に短縮することを報告した。Tilden等は、脂血症の程度と凝固促進の程度とは平行していると述べ、Salvini 等は 100g のバター摂取後にカルシウム再加凝固時間とプロトロンビン活性の増加をみとめ、Mustard 等も 75g の脂肪摂取後に全血凝固時間および Stypven time の短縮をみとめ、血小板数の減少、第Ⅸ因子の活性の増加をみとめたことを報告している。Lasch 等¹²⁾は 70g の脂肪摂取 1 時間後において第Ⅶ因子活性、プロトロンビンの増加と全血凝固時間の短縮をみとめている。これらの成績はいずれも *in vitro* の成績であるが、Roth 等¹³⁾はイヌの頸静脈又は大腿静脈にクレンメで血流を停滞させた際に線維素の析出する迄の時間を測定し (*intravascular clotting time* 以下 ICT), fat emulsion 注入による脂血症の際には 10~15 分の短縮をみとめた。とくに抗凝固剤投与によつ

てプロトロンビン量を 10% 以下に低下させておいた場合にも脂肪注入によつて、なお 5~35 分の短縮をみとめ、その程度は Triglycerid の増加に一致していたと報告している。

しかしながら、Manning 等¹⁴⁾、Tulloch 等¹⁵⁾は脂肪摂取後の凝固性の亢進を否定しており、又 Sheehy 等はトロンボエラストグラフを用いて測定した結果、バター、ベイコン、卵等より成る 100g の脂肪を摂取した後にも凝固促進はみられなかつたといつている。

このように脂肪摂取時の血液凝固性に関する成績は研究者によつて必ずしも同じ傾向はみとめていないが、著者は、成績の項において述べた如くに、摂取する脂肪の種類によつて著しく異つた結果を得ており、飽和脂肪酸を主成分とするバターが凝固促進的に作用するのに対して、不飽和脂肪酸を多量に含んでいるサラダ油の場合にはこのような効果は殆どみられなかつた。また必須不飽和脂肪酸剤が、バターによる脂血症の際の凝固亢進に対して阻止的に働くという成績を得ている。

Rawls 等¹⁶⁾はヘパリン加全血凝固時間 (Heparin retarded clotting time 以下 HRCT と略) が、

450 カロリーのクリーム摂取 2~3 時間後に平均 37% の短縮をみとめたのに対し、不飽和脂肪酸を多く含むベニバナ油 450 カロリーを摂取した場合には HRCT はほとんど短縮せず、また 18g の脂肪を含んだ 450 カロリーの標準食摂取後にも HRCT は平均 37% 短縮したのに対し、これと同時にベニバナ油 450 カロリーを摂取した場合には HRCT の短縮は平均 18% で、飽和脂肪酸摂取時の凝固性の亢進に対して、不飽和脂肪酸を含むベニバナ油が抑制的に作用することをみとめている。Key 等も同様に飽和脂肪酸を多く含む脂肪が、不飽和脂肪酸を多く含んでいる脂肪に比べて凝固時間を著明に短縮させることを報告している。また Merskey は動物性脂肪および植物性脂肪のいずれにおいても摂取後、全血凝固時間には著明な変動をみとめなかつたが、Stypven time については稀釋されない血漿について測定する

と、植物性脂肪の場合には変化がみられないのに対し、動物性脂肪の場合には摂取後に著しく短縮したことをみとめている。また Connor¹⁷⁾は、血栓の形成能について飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸とを比較し、前者の場合には炭素数によつて C₆ の場合 8.4分、C₁₀ 7.4分、C₁₆ 4.6分、C₂₀ 2.8分、C₂₂ 2.4分と、その数の増すにつれて形成時間が短縮するのに反し、不飽和脂肪酸の場合には oleic 8.4分、elaidic 8.6分、linoleic 8.5分、linolenic 8.2分で、長くかつ、ほとんど変化がみられなかったといっており、このようにある種の飽和脂肪酸が血栓形成に対して促進的に働く機構としては、Hageman 因子を活性化することによるのではないかと考えている。

脂肪摂取時の凝固性が亢進する機構として、Hirsch 等は脂血症の清浄課程に生体内において産生されるヘパリンが崩壊され、このヘパリンの作用の減少によつて凝固促進がおこるのであらうと考えた。著者も、脂肪摂取後にアンチトロンビンⅡおよびⅢが減少するのをみとめているが、その程度は極めて軽度であり、これが凝固促進的に働く原因とは考えられない。Witte 等は脂肪食後2～3時間目に、むしろアンチトロンビンⅡが増加するのをみとめ、これは脂血症時の凝固亢進に対してこれを抑えようとする生体内における Counterreaction であらうと考えた。

Duguid¹⁸⁾ は、動脈硬化症の成因の一つとして、血管内に生じた血栓が器質化されることによると考え、後は壁血栓は一般に想像されている以上に頻度の多いものであると述べている。Greig は、このような血栓が器質化されてアテローム様の病変をつくつてゆく因子として、生体内において形成された血栓を別の方法で処置してゆく機構、すなわち線維素溶解現象によつて溶解し去る機構に障害があるためであらうと考え、脂血症の際に線維素溶解現象が抑制されることを報告し、これが脂血症が動脈硬化症の成因となる要素となるのであらうと考えている。

このように脂血症の際に線維素溶解現象が抑制

されるという報告は、その他にも Nitzberg¹⁹⁾ をはじめ多くの報告があり、著者も同様の成績を得ているが、著者はこのような線維素溶解に対する脂血症の影響についても、また摂取する脂肪の種類によつて著しく異なり、不飽和脂肪酸を多く含んでいる植物性脂肪のサラダ油を摂った場合にはほとんど影響がみとめられないか、又はむしろ促進する傾向さえみている。Greig 等²⁰⁾も60gのバター投与の場合、23例中16例に線維素溶解時間の遅延をみとめ、4例には影響なく、3例に促進をみとめたのに対して、不飽和脂肪酸を多く含んだ植物性脂肪60g投与の場合には、27例中4例が抑制効果を示したに過ぎず、14例には影響なく、9例には促進をみとめた。Tillman 等もトロンボエラストグラフにより同様の成績を得たことを報告している。

脂血症が線維素溶解現象に抑制的に働く因子としては、血清中の β -リボ蛋白に含まれている Antifibrinolysin であるといわれているが、必須不飽和脂肪酸が血清の β/α リボ蛋白比を低下させることがいわれており、著者もこれをみとめている。したがつて不飽和脂肪酸が線維素溶解現象に対して促進的に働くであらうということは充分に考えられ、著者がベニオールを併用することによつて、バター摂取時の線維素溶解現象の抑制されるのに阻的に働くこと、およびサラダ油摂取時には線維素溶解の抑制をみとめなかつたことを説明し得るものとする。

V. 結 論

以上著者は、バターおよびサラダ油をそれぞれ同量摂取した場合、並びにバターに必須不飽和脂肪酸製剤を併用した場合の血液の凝固性に及ぼす影響を比較し、両者において次の如き相異をみとめた。

1) 全血凝固時間は、バター摂取時に短縮したが、これはベニオールを併用することによつて抑制された。サラダ油摂取の場合にはむしろ延長する傾向をみとめた。

2) トロンボエラストグラフにおいても、バタ

一摂取後 r および k の短縮をみとめたのに対し、サラダ油摂取の場合には延長を示した。

3) トロンボプラスチン形成試験においては、バター摂取後に血漿および血清の両因子の活性の増加をみとめたが、ベニオールを併用すると血漿因子の増加が抑制された。サラダ油摂取の場合には両因子共むしろ低下する傾向を示した。

4) 第Ⅶ因子活性は両種の脂肪摂取の場合、いずれも増加をみとめたが、その程度はサラダ油の場合に軽度であつた。ベニオールの併用はこの際の増加を抑制しなかつた。

5) 線維素溶解現象は、バター摂取時に著明に抑制されたが、これはベニオール併用によつて阻止された。サラダ油摂取時にはむしろ軽度ながら促進する傾向を示した。

(本論文の要旨は第57回日本内科学会総会講演会において発表した。)

文 献

- 1) Strom, A., Jensen, R.A.: *Lancet*, I. 126, 1951.
- 2) Waldron, J.M., Beidelman, B., Duncan, G.

- G.: *Gastroenterology*, 17, 360, 1951. — 3) 松岡松三, 佐竹清人: 日本医事新報, No. 1743, 1957. — 4) 松岡松三: 日血会誌, 19, 495, 1956. — 5) 松岡松三: 日内会誌, 37, 195, 1949. — 6) 荻原洋三: 信州医誌, 6, 252, 1957. — 7) Koller, F., Loelinger, A., Duckert: *Acta. haematol.* 6, 1, 1951. — 8) 宮坂博允: 信州医誌, 8, 1928, 1959. — 9) Spaet, T.H., Garner, E.S.: *J. Clin. Invest.* 34, 1807, 1955. — 10) Kaulla, K.N., Schultz, R.L.: *Amer. J. clin. Pathol.* 29, 104, 1958. — 11) Fullerton, H.W., Anastasopoulos, G.: *Brit. Med. J.* 2, 1492, 1949. — 12) Lasch, H.G., Kl, Schimpf.: *Deutsch. Arch. Klin. Med.* 203, 146, 1956. — 13) Roth, H.C., Rosenthal, W., Mandel, E.E.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 102, 398, 1959. — 14) Manning, P.R., Warford, R.L.: *Amer. J. Med. Sci.* 228, 652, 1954. — 15) Tulloch, A.A., Overman, R.S., Wright, J.S.: *Amer. J. Med.* 14, 674, 1953. — 16) Rawls, W.B., Evans, W.L., Schrripa, F.G., Mistretta, C.V.: *J. Amer. Geriat. Socit.* 7, 841, 1959. — 17) Connor, W.E.: *Fed. Proc.* 20, 54, 1961. — 18) Duguid, J.B.: *J. Pathol. Bact.* 58, 207, 1946. — 19) Nitzberg, S.I., Peyman, M.A., Goldstein, R., Proger, S.: *Circulation*, 19, 676, 1959. — 20) Greig, H.B.W., Runde, I.A., Glasg, M.B.: *Lancet*, II. 461, 1957.