膵障害時の脂質代謝 特に血液脂質構成脂肪酸組成の変動について

名古屋大学医学部青山内科（指導 青山進午教授）

宮 守 嵩 博

LIPID METABOLISM IN PANCREATIC DISORDERS WITH SPECIAL REFERENCE TO PLASMA FATTY ACID COMPOSITION

Takahiro MIYAMORI

Nagoya University, School of Medicine

(Director: Prof. Shingo Aoyama)

概要 膵と脂質代謝の間には密接な関係があり、膵障害時にその異常をきたすことは古くから知られていたが、構成脂肪酸の面より追求した研究は極めて少ない。本論文においては膵炎時の脂質代謝の一端を窺う目的で、実験的には膵管内胆汁末水溶液注入により作成した急性膵炎犬につき、経過を追って血漿脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにより測定し、さらに経口的に脂肪を投与して血漿脂肪酸組成の変動を観察した。臨床的には慢性膵炎患者について同様な観察を行なった。血漿は珪酸カラムクロマトグラフィーを用いて各脂質分画に分離し、それぞれの構成脂肪酸組成を測定した。

その結果、膵障害により脂質代謝の量的な異常のみならず、質的な異常も存在することを示した。すなわち、膵障害時には脂肪の消化吸收障害が存在するのみならず、吸収された脂質も体内での代謝において正常と異なつた態度を示すことが推測された。

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験方法

第1節 実験対象

第2節 脂質分析法

第3章 実験成績

第1節 実験的急性膵炎犬における血液脂質の変動

第2節 実験的急性膵炎犬における血漿脂肪酸の変動

第3節 実験的急性膵炎犬における脂肪負荷後の血漿脂肪酸組成の変動

第4章 臨床的研究

第1節 慢性膵炎患者の血液脂質

第2節 慢性膵炎患者の血漿脂肪酸組成

第3節 慢性膵炎患者における脂肪負荷後の血漿脂肪酸組成の変動

第5章 総括ならびに考案

第6章 結 論

第1章 緒 言

膵障害は膵外分泌を介して脂質の消化吸収に影響を及ぼし、かつ、膵内分泌を介して脂質の体内における移動に影響を及ぼすなど、膵と脂質代謝の間には密接な関係がある。

膵全摘後に脂肪肝が生じ¹⁾、また、膵管結紮により血中脂質の低下がみられ²⁾⁶⁾、臨床的にも急性膵炎患者で、ときに高脂血症が起こることは以前から知られている³⁾⁴⁾⁵⁾。しかし、膵の障害によって生ずる脂肪肝、あるいは、高脂血症などの原因については種々の説があり、いまだ確定的な段階には至っていない。

Dragstedt⁶⁾一派は、膵には脂質代謝を調整する

特殊脾臓ホルモン (Lipocaic) が存在し、脾障害のさい、その欠乏により高脂血症が起こると考えた。また一方では、脾の α 細胞、および、そのホルモンであるグルカゴンが主役をなしているのではないかと考えるものもある⁷⁾。すなわち、塩化コバルト投与により α 細胞を破壊すると、24 時間後に血清脂質の上昇がみられ、ついで数日間で徐々に正常値に回復するが、このさいみられる血清脂質の変動が実験的脾炎にみられるそれと極めて類似しているという。築山⁸⁾ は急性脾炎にさいしては β 細胞より α 細胞の破壊の方が高度であると報告している。また、含水炭素、あるいは、蛋白代謝に影響を及ぼすインスリンは、間接的に脂質代謝にも影響を及ぼすために、その分泌異常も脾障害時の脂質代謝異常の原因として考慮されねばならない。

脾の腺間脂肪組織、および、脾周囲の脂肪組織のリパーゼによる消化、ならびに、脂肪酸の放出が、壊死組織部の脂肪栓塞と同様に、血清の中性脂肪上昇の可能な原因であるとする考え方もある⁹⁾。さらに、脾にはリボプロテインリパーゼを抑制する因子が存在し、脾炎のさい、血清アミラーゼが血中に遊出するのと同様のメカニズムにより血流中に出現し、そのために、高脂血症が起こると仮定するものもある¹⁰⁾。また、アロキサン糖尿病ラット、あるいは、脾摘ラットにおいては、ヘパリン注射後の LPL 活性の減少乃至欠如がみられること、ならびに、脾の小葉腺組織を破壊しても LPL 活性が減少しないことから脾、とくに、脾ランゲルハンス島の存在が正常の LPL 活性にとつて必要であると考えられるものもある¹¹⁾。

脾炎のさいの脂質の変動に関する研究はあるが、その構成脂肪酸の面より追求した研究は極めて少ない。一方、治療の面からみても、脾炎患者に対する脂肪投与の可否決定のために、脂質代謝異常の本態を究明することは極めて重要な問題である。

本論文においては、脾炎時の脂質代謝の一端を窺う目的で、実験的には急性脾炎犬につき、臨床

的には慢性脾炎患者につき、脾炎による血清脂質の変動、ならびに、経口投与脂肪の処理の様相の変化につき、その構成脂肪酸の面から観察し検討した。

第2章 実験方法

第1節 実験対象

体重 7~10kg の成犬を用いて、12 時間絶食後ベントバルビタール麻酔のもとに開腹、大脾管より、10% 胆汁末水溶液を 0.5cc/kg の割に注入して急性脾炎を起こし、経過を追って採血し、各脂質分画、および、脂肪酸組成を測定した。また、術後 3 日目、および 7 日目に、12 時間絶食後オレイン酸およびリノール酸を主成分とするオリーブ油、あるいは、ペニバナ油を 0.5g/kg 経口投与し、投与前、および投与後 4 時間目、8 時間目にヘパリンを用いて採血した。

急性脾炎作成前に、同様にして脂肪の経口投与を行ない、これを正常対照とした。

オリーブ油、および、ペニバナ油の脂肪酸組成比は表 1 に示すごとくである。

臨床的には本院入院および外来患者のうち、血液アミラーゼ値、ワゴスチグミン試験、X 線所見、ならびに、自他覚的所見等より慢性脾炎と診断した患者 68 名につき採血し、各脂質分画、および、脂肪酸組成を測定した。このうち、7 名については各脂質分画に分離し、それぞれの脂肪酸組成を測定した。

対照として正常者 75 名につき採血し、同様に各脂質分画、および、脂肪酸組成を測定し、このうち、4 名については各脂質分画に分離し、それぞれの脂肪酸組成を測定した。

一方、慢性脾炎患者にオリーブ油およびペニバナ油を 0.5g/kg 経口投与し、その主成分であるオレイン酸およびリノール酸の変動を観察し、正常

表 1. 投与脂肪の脂肪酸組成比 (%)

	C16	C16F1	C18	C18F1	C18F2
オリーブ油	16.32	2.91	0.93	67.16	12.59
ペニバナ油		11.97	1.59	12.76	73.42

対照者のそれと比較した。

第2節 脂質分析法

i) 血中脂質の抽出法

採血後出来るだけ速やかに遠心分離した血漿を、全血用は 0.5cc、分画用は 4.0cc、それぞれ約20倍の 3 : 1 メタノール・エーテル中に入れ、60°Cで30分間加熱し、一昼夜放置後濾過した。

全血用はそのまま 0.2N KOHメタノールを加えて鹼化した。

分画用は濾過後、濾液を50°C以下の温度で減圧乾固させ、その乾燥残渣を石油エーテルで約20ccに溶解させ、これを試料として下記のカラムに流した。

ii) 珪酸カラムによる脂質分画分離法

脂質分画分離法としては、現在、Hirsch and Ahrens¹²⁾による珪酸カラムクロマトグラフィー法が最も一般的に用いられているが、この方法によると試料として血清20ccを要し、さらに、分離に長時間を要するので、実際問題として使用し難い。そこで、この方法をmodifyした宮原氏変法¹³⁾にしたがい、脂質分画を分離した。

本法によると血清は2~4ccで充分であり、分離能、および回収率も良好である。

操作は下記の如くにして行なう。

すなわち、内径2cmのガラス管の底部にガラスファイバーをつめ、さらに、洗滌したsea sandを少量つめる。2~3ccの石油エーテルを入れた後、120°Cで約2時間加熱、活性化したMalinckrodt製100メッシュのクロマトグラフィー用珪酸5.0gに約20ccの石油エーテルを加え、よく混和しながら少量ずつ上記のカラムに流し込み、石油エーテルが全部流出してから、エーテル10cc、1 : 1 アセトン・エーテル30cc、エーテル20cc、石油エーテル50ccを順次流して洗滌する。

20ccの石油エーテルに溶解した試料を上記のカラムに徐々に注入し、脂質を珪酸に吸着させた後、表2に示すような比率で混合した各種溶出液を順次流し、溶出液をそれぞれ異なつた三角コルベンに受ける。各分画中に含まれる脂質の種類は表3に示す如くである。

表2. 珪酸カラムクロマトグラフィーにおける溶媒比率および溶出液量

溶媒	分画	I	II	III
石油エーテル		99		
エーテル		1	100	
メタノール				100
溶出液量(cc)		100	40	200

表3. 各分画中に含まれる脂質の種類

分画	脂質の種類
I	コレステロール・エステル
II	中性脂肪・遊離脂肪酸・遊離コレステロール
III	磷脂質

iii) 脂質の鹼化、および、脂肪酸メチルエステル作成法

上記の方法で分離した各分画は、それぞれ減圧蒸留し、約10cc前後になつたら 0.2N KOHメタノール10ccを加え、60~70°Cの水浴上で加熱、鹼化する。鹼化終了後、室温に放冷、ついで、分液漏斗を用いて1回水で洗滌後10N HClで酸性にし、エーテルで2回抽出、無水硫酸ソーダで脱水する。3~4時間後濾過し、減圧乾固させ、2%硫酸メタノール約5ccを加えて80°C2時間還流しメチル化する。メチル化完了後水を加え、エーテルで2回抽出し、同様にして脱水する。ついで濾過、減圧蒸留し、適当量になつたところでガスクロマトの試料口に注入する。

iv) ガスクロマトグラフの分析条件

嶋津製GC-IB型高感度イオン化検出器付ガスクロマトグラフを使用して脂肪酸分析を行なつた。分析条件は次のごとくである。

固定相 担体…… Celite 545 (80~100メッシュ)

液相…… succinate polyester(15%)

カラム 長…… 200cm

内径…… 4 mm

カラム 温度…… 200°C

N₂…… 50 ml/min

H₂.....90 ml/min

空気.....0.8 l/min

入口圧.....3.0 kg/cm²

v) そのほかコレステロールはSperry-Webb法により、磷脂質はFiske-Subbarow法により、NEFAはDole法¹⁴⁾により、総脂肪酸はSmith-Kik法により測定した。

第3章 実験成績

第1節 実験的急性肺炎犬における血液脂質の変動

急性肺炎犬の血液脂質の変動を日を追って観察すると、表4および図1に示すごとく、総コレステロールおよび遊離コレステロールは、術後2乃至3日目から増加し、6日目にはかなりの高値を示した。総脂肪酸、NEFAも増加の傾向を示すが著明ではない。

表4. 急性肺炎犬の血液脂質の変動(平均)

	総脂肪酸(mg/dl)	総コレステロール(mg/dl)	遊離コレステロール(mg/dl)	磷脂質(mg/dl)	NEFA(μ Eq/L)
正常	315 $\pm$ 98	113 $\pm$ 22	28 $\pm$ 12	307 $\pm$ 48	553 $\pm$ 155
1日	324 $\pm$ 79	107 $\pm$ 32	29 $\pm$ 14	403 $\pm$ 102	700 $\pm$ 116
2日	334 $\pm$ 69	133 $\pm$ 69	30 $\pm$ 21	335 $\pm$ 52	618 $\pm$ 178
3日	389 $\pm$ 130	158 $\pm$ 36	54 $\pm$ 23	333 $\pm$ 58	700 $\pm$ 183
6日	353 $\pm$ 138	201 $\pm$ 53	174 $\pm$ 40	349 $\pm$ 93	570 $\pm$ 194

第2節 実験的急性肺炎犬における血漿脂肪酸の変動

i) 血漿総脂肪酸組成

表5ならびに図2, 3にみられたごとく、リノール酸比率の減少傾向を認めたが、アラキドン酸、C₂₂F₆はほとんど変動せず、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等は増減不定で一定の傾向を認めえなかつた。

ii) コレステロール・エステル構成脂肪酸組成の変動

図1. 急性肺炎犬の血液脂質の変動

表5. 急性肺炎犬血中総脂肪酸組成(平均)(%)

	C ₁₄	C ₁₆ +C _{16F}	C ₁₈	C _{18F1}	C _{18F2}	C _{18F3}	C _{20F4}	C _{20F5}	C _{22F6}
正常(32例)	1.61 $\pm$ 0.78	24.99 $\pm$ 3.64	14.96 $\pm$ 3.28	16.29 $\pm$ 2.96	23.43 $\pm$ 4.12	0.50 $\pm$ 0.36	9.10 $\pm$ 1.82	3.07 $\pm$ 1.36	2.98 $\pm$ 1.24
3日(14例)	1.73 $\pm$ 0.79	25.90 $\pm$ 4.89	12.58 $\pm$ 2.82	18.66 $\pm$ 2.72	21.72 $\pm$ 4.01	0.30 $\pm$ 0.46	8.73 $\pm$ 3.12	2.39 $\pm$ 2.11	3.38 $\pm$ 1.21
5日(7例)	1.95 $\pm$ 1.01	27.45 $\pm$ 4.98	15.93 $\pm$ 3.28	13.97 $\pm$ 4.76	18.53 $\pm$ 4.23	1.53 $\pm$ 1.03	9.34 $\pm$ 2.50	2.65 $\pm$ 1.93	3.96 $\pm$ 1.30
7日(14例)	1.81 $\pm$ 1.08	25.21 $\pm$ 4.85	13.89 $\pm$ 4.23	17.55 $\pm$ 4.50	21.48 $\pm$ 4.76	0.49 $\pm$ 1.02	8.75 $\pm$ 3.00	2.76 $\pm$ 1.91	3.16 $\pm$ 2.00
10日(9例)	1.34 $\pm$ 0.32	26.52 $\pm$ 4.93	18.85 $\pm$ 3.97	14.75 $\pm$ 4.37	18.30 $\pm$ 4.42	0.98 $\pm$ 0.26	8.62 $\pm$ 3.56	2.09 $\pm$ 0.74	4.27 $\pm$ 2.54

図 2. 急性肺炎犬血漿脂肪酸 (%)

図 3. 急性肺炎犬血漿脂肪酸 (%)

表 6. 急性肺炎犬脂質分画脂肪酸組成 (5 例平均) (%)

		C ₁₄	C ₁₆ + C _{16F1}	C ₁₈	C _{18F1}	C _{18F2}	C _{18F3}	C _{20F4}	C _{20F5}	C _{22F6}
正 常	コレステロール・エステル	2.62 ± 1.75	22.18 ± 4.35	9.27 ± 3.39	15.25 ± 1.21	28.01 ± 5.24	0.64 ± 0.40	9.50 ± 2.39	4.46 ± 1.93	3.75 ± 3.61
	中性脂肪	3.61 ± 1.32	31.28 ± 4.96	5.84 ± 1.86	32.86 ± 2.86	18.55 ± 4.79	2.71 ± 0.78	2.12 ± 0.48		
	磷脂質	2.11 ± 1.54	24.78 ± 2.51	21.55 ± 4.12	13.96 ± 1.07	11.44 ± 3.52	1.60 ± 0.80	7.69 ± 2.29	1.98 ± 0.60	5.11 ± 3.53
3 日	コレステロール・エステル	1.46 ± 0.93	20.14 ± 4.93	9.20 ± 2.67	21.06 ± 1.11	31.18 ± 4.70	0.64 ± 0.16	6.85 ± 2.48	3.50 ± 2.38	1.38 ± 0.23
	中性脂肪	3.25 ± 1.50	29.47 ± 5.21	5.34 ± 1.71	29.83 ± 3.02	19.49 ± 3.71	1.63 ± 0.37	5.09 ± 3.16		
	磷脂質	3.22 ± 1.78	27.07 ± 4.66	16.49 ± 3.82	15.33 ± 2.63	14.92 ± 4.18	0.97 ± 0.32	6.79 ± 2.56	3.93 ± 3.86	6.23 ± 3.91
7 日	コレステロール・エステル	1.09 ± 0.26	19.95 ± 4.43	10.74 ± 2.58	18.98 ± 2.92	34.20 ± 5.89	0.50 ± 0.21	7.73 ± 1.86	3.02 ± 1.37	2.29 ± 1.10
	中性脂肪	3.85 ± 1.17	32.38 ± 6.55	6.52 ± 1.83	28.68 ± 3.84	16.93 ± 2.21	1.66 ± 0.60	4.39 ± 1.75		
	磷脂質	1.66 ± 0.65	25.64 ± 4.19	19.85 ± 3.32	14.52 ± 3.70	19.36 ± 5.92	1.12 ± 0.39	10.32 ± 3.36	2.37 ± 1.23	3.21 ± 1.21

コレステロール・エステル構成脂肪酸においては、表 6 に示す如く、オレイン酸とリノール酸の増加が主であり、その他の脂肪酸では軽度の変動を認めるのみである。

iii) 中性脂肪脂肪酸組成の変動

中性脂肪構成脂肪酸においては、表 6 に示す如く、オレイン酸の減少傾向を認めるが、全体的にみて変動は少ない。

iv) 磷脂質構成脂肪酸組成の変動

磷脂質構成脂肪酸においては、表 6 に示す如く、リノール酸の増加が著明であり、ステアリン酸は 3 日目に減少するのが認められるが、その他の脂肪酸の変動は軽度である。

第 3 節 実験的急性肺炎犬における脂肪負荷後の血漿脂肪酸組成の変動

表 7. 急性肺炎犬におけるオリーブ油経口投与後の血中オレイン酸の変動 (%)

分画	時間	投与前	4	8
正 常	コレステロール・エステル	13.57	14.69	16.14
	中性脂肪	32.99	37.55	36.91
	磷脂質	14.61	16.87	16.42
3 日	コレステロール・エステル	20.06	21.44	21.76
	中性脂肪	28.64	35.24	34.82
	磷脂質	17.27	16.15	16.48
7 日	コレステロール・エステル	18.04	19.22	20.36
	中性脂肪	32.07	37.96	35.92
	磷脂質	16.23	17.50	16.78

i) オリーブ油経口投与後の血中オレイン酸の変動

血液各脂質分画中のオレイン酸の変動を投与後 4 時間目、8 時間目について観察すると、表 7 の

ごとく、膵障害前では、オリーブ油投与により中性脂肪分画中のオレイン酸が4時間乃至8時間目にかなり増加し、コレステロール・エステル分画中のオレイン酸は4時間および8時間目に軽度増加する。磷脂質分画中のオレイン酸も4時間および8時間目に軽微に増加する。

膵炎成立後3日目では、中性脂肪分画中のオレイン酸は4および8時間目にかなり増加する。コレステロール・エステル分画中のオレイン酸は4および8時間目に極めて軽度の増加を示すにすぎない。しかし、磷脂質分画中のオレイン酸はほとんど変動を示さない。

膵炎7日目では、中性脂肪分画中のオレイン酸は正常時の変動と大差がない。コレステロール・エステル分画中のオレイン酸は軽度の増加傾向を認めるが、磷脂質分画中のオレイン酸ではほとんど変動を示さない。

ii) ベニバナ油経口投与後の血中リノール酸の変動

血液各脂質分画中のリノール酸の変動を同様にして観察すると、表8のごとく、膵障害前では、ベニバナ油投与により、中性脂肪分画中のリノール酸が4時間目に著明に増加し、8時間目でも、なお投与前よりも高値を示す。コレステロール・エステル分画中のリノール酸も4時間目にかなり増加し、8時間目にはやや減少している。磷脂

表8. 急性膵炎犬におけるベニバナ油経口投与後の血中リノール酸の変動(%)

	時間 分画	投与前	4	8
正 常	コレステロール・エステル	22.01	33.98	30.06
	中性脂肪	16.73	32.54	24.68
	磷脂質	14.33	16.02	15.06
3 日	コレステロール・エステル	24.72	31.84	29.75
	中性脂肪	14.16	32.79	26.34
	磷脂質	20.05	18.23	16.52
7 日	コレステロール・エステル	28.63	34.69	29.22
	中性脂肪	17.82	37.84	22.31
	磷脂質	16.21	17.65	19.92

質分画中のリノール酸は4時間目に軽度増加する。

膵炎成立後3日目では、中性脂肪分画中のリノール酸は術前の傾向と一致するが、コレステロール・エステル分画中のリノール酸はその増加度が軽度である。磷脂質分画中のリノール酸はかえつて減少の傾向を示す。膵炎7日目では、ほぼ術前の傾向に回復する。

第4章 臨床的研究

第1節 慢性膵炎患者の血液脂質

慢性膵炎患者の血液脂質を正常対照者のそれと比較すると、表9、および図4、5に示すごとく、総、および遊離コレステロール、磷脂質では明らかな相違は認められないが、総脂肪酸、およびNEFAに膵炎患者の方が正常対照者よりも高

図4. 慢性膵炎患者血漿脂質分画

図5. 正常人の血中脂質分画分布

表9. 慢性肺炎患者の血液脂質
(肺炎 68例平均 正常 75例平均)

	総脂肪酸(mg/dl)	遊離コレステロール(mg/dl)	中性脂質(mg/dl)	NEFA(μEq/L)
慢性肺炎患者	416.7 ± 136.4	189.5 ± 49.3	55.3 ± 22.3	241.9 ± 65.7
正常対照者	334.3 ± 82.8	188.9 ± 32.5	47.2 ± 15.9	217.7 ± 40.8

値を示す。

第2節 慢性肺炎患者の血漿脂肪酸組成

i) 全血漿脂肪酸組成

慢性肺炎患者のうち、血清アミラーゼ値の異常高値を示した時期の血漿脂肪酸比率を、正常対照者のそれと比較すると、表10、および図6、7に

示すごとく、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、 $C_{22}F_6$ ではほとんど差がなく、オレイン酸の増加、リノール酸の減少が肺炎例において明らかに認められる。

ii) 血漿脂質分画構成脂肪酸

血漿脂質分画構成脂肪酸組成比を同様にして比較すると、表11に示す如く、コレステロール・エステル脂肪酸では、パルミチン酸、およびパルミトオレイン酸比率の著明な増加と、リノール酸比率の著明な減少が認められ、ステアリン酸、オレイン酸、および、アラキドン酸では変動は認められなかった。

図6. 慢性肺炎患者血漿脂肪酸構成(%)

図7. 正常人血漿脂肪酸構成(%)

表10. 慢性肺炎患者血漿脂肪酸組成(%)

	$C_{16} + C_{16}F_1$	C_{18}	$C_{18}F_1$	$C_{18}F_2$	$C_{20}F_4$	$C_{20}F_5$	$C_{22}F_6$
慢性肺炎患者(20例平均)	31.65 ± 4.51	6.41 ± 1.07	23.60 ± 1.74	21.84 ± 4.06	5.10 ± 0.48	1.40 ± 0.73	4.29 ± 0.48
正常対照者 (36例平均)	31.16 ± 4.17	7.00 ± 1.13	20.30 ± 3.40	25.00 ± 3.64	5.23 ± 1.10	2.01 ± 0.36	4.77 ± 1.21

表11. 慢性膵炎患者脂質分画脂肪酸組成 (%)

		C ₁₄	C ₁₆ +C _{16F₁}	C ₁₈	C _{18F₁}	C _{18F₂}	C _{20F₄}	C _{20F₅}	C _{22F₆}
慢性膵炎患者 (7例平均)	コレステロール エステル	1.58±0.49	30.32±3.88	4.02±1.20	23.65±2.56	29.77±2.74	5.08±2.28	1.54±0.50	2.23±1.60
	中性脂肪	2.37±0.74	36.65±2.88	3.11±0.66	33.25±3.13	23.74±3.54			
	燐脂質	3.07±1.08	37.83±3.57	10.94±2.70	15.88±3.27	15.29±4.13	5.97±2.96	1.85±0.64	3.85±2.21
正常対照者 (4例平均)	コレステロール エステル	1.75±0.83	23.91±4.85	4.36±1.31	22.60±2.66	35.97±2.33	5.29±1.26	1.34±0.47	2.35±1.14
	中性脂肪	4.20±1.81	37.22±2.47	3.77±1.53	28.84±3.20	24.08±3.85			
	燐脂質	2.07±1.65	35.62±3.02	11.41±2.66	16.11±2.45	14.32±4.37	2.94±2.68	3.10±1.66	4.54±2.39

中性脂肪分画脂肪酸では、オレイン酸の著明な増加が認められたが、その他の脂肪酸における変動はほとんど認められなかった。

燐脂質分画脂肪酸では、パルミチン酸、およびパルミトオレイン酸の軽度の増加とアラキドン酸の増加が認められるが、ステアリン酸、オレイン酸、およびリノール酸では変動は認められなかった。

第3節 慢性膵炎患者における脂肪負荷後の血漿脂肪酸組成の変動

i) ベニバナ油投与試験

ベニバナ油経口投与後の血漿リノール酸比率を測定すると、図8および表12に示すごとく、正常者では2時間目で急激に増加し、4～6時間でピークに達する。

慢性膵炎患者のうち、十二指腸液中の膵酵素量の減少をきたしたものでは、血漿リノール酸比率の増加度は著しく低く、かつ、ピークに達するまでの時間が遅延する傾向を示した。しかし、慢性膵炎患者でも十二指腸液中の膵酵素量が正常範囲のものでは、正常対照者の場合と極めてよく類似

図8. ベニバナ油投与試験血中リノール酸比率 (%)

している。

ii) オリーブ油投与試験

オリーブ油の経口投与後においても、図9および表13に示すごとく、膵酵素量の減少を示したも

表12. ベニバナ油投与試験血中リノール酸比率 (%)

時間		投与前	2	4	5	6
正 常 者	1	24.80	30.23	33.07	30.46	33.78
	2	24.19	27.74	30.45	30.65	30.40
	3	21.76	19.08	24.84	29.33	25.17
	4	16.48	30.06	32.39		
慢性膵炎患者 (酵素量正常)	1	27.20	32.69	34.48	25.90	29.00
	2	13.00	23.89	29.31		
	3	14.72	18.75	32.92		33.33
	4		15.58	20.27		26.27
慢性膵炎患者 (酵素量減少)	1	33.33	33.09	35.63		35.83
	2	26.38	27.77	30.76		31.75
	3	19.44	22.72	31.57	28.83	29.50

図9. オリーブ油投与試験血中オレイン酸比率 (%)

表13. オリーブ油投与試験血中オレイン酸比率(%)

時間	投与前	2	4	5	6
慢性肺炎患者 (酵素量正常)	1	16.66	28.33	35.08	38.21
	2	24.51	26.00	32.02	
慢性肺炎患者 (酵素量減少)	1	23.11	26.80	26.85	31.42
	2	18.83	29.80	26.70	25.91
	3	21.15	20.72	26.50	22.75

表14. ベニバナ油投与後の血中脂質分画への
リノール酸の分布(%)

分画	時間	慢性肺炎患者 (酵素量減少例)	正常対照者
全血漿	投与前	26.38	30.76
	2	27.77	31.51
	4	30.76	37.25
	6	31.75	35.15
コレステロール ・エステル	投与前	32.12	40.54
	2	32.63	45.58
	4	32.35	46.03
	6	35.78	35.97
中性脂肪	投与前	26.92	24.63
	2	32.11	24.40
	4	35.36	38.01
	6	35.71	36.36
燐脂質	投与前	17.05	21.92
	2	17.80	20.00
	4	21.95	27.85
	6	18.01	21.36

のでは、血漿オレイン酸比率の増加度が極めて低く、かつ、ピークに達するまでの時間は遅延している。脾酵素量正常のものでは、血漿オレイン酸比率の増加度は著しく高い。

iii) ベニバナ油経口投与後における血中脂質分画中リノール酸比率の変動

ベニバナ油経口投与時の各脂質分画中におけるリノール酸比率の変動を、十二指腸液中脾酵素量の著しい減少を示すものと、正常対照者と比較すると、表14に示す如く、中性脂肪分画および燐脂質分画においては、両者の間に著しい差を示さない。しかし、コレステロール・エステル分画においては、脾酵素減少例でリノール酸比率の増加度

が極めて軽微であり、また、増加時間の著しい遅延が認められた。全血漿脂肪酸におけるリノール酸比率の増加度は、脾炎例において4時間、6時間目で明らかに正常対照より低い。したがって、上述の脂質分画脂肪酸の脾炎例に認められた異常は、コレステロール・エステルにおけるリノール酸比率の増加度の抑制が主因と考えられる。

第5章 総括ならびに考案

急性脾炎にさいして、高脂血症、あるいは、血清乳状混濁を伴うことのあるのは、臨床的観察からも、また、動物実験的にも確められているが、ヒトにおいては、その頻度は少ないものと考えられていた。すなわち、Coffey¹⁵⁾は135名の急性脾炎患者中6名に高脂血症を認め、EdmondsonおよびFieldsは27名中わずかに2名に、また、Joske¹⁶⁾は90名中6名に高脂血症を認めたと報告している。これからみると、その発現頻度は4乃至8%程度である。しかし、Wang¹⁷⁾によると、病理解剖により急性脾炎と確診した19名中10名(53%)に高脂血症を認めたと報告している。したがって、急性脾障害時には、詳細に観察すればかなり高頻度に脂質代謝異常が起こっているとも推定される。Wang²⁾はstaphylococcus toxinの注入による急性脾炎犬について血清脂質の変動を観察しているが、それによると、脾管注入後1~4日で著明な血清脂質の増加がみられ、2日目が最高で、各脂質分画では血清コレステロールが1.81倍、燐脂質は1.40倍、総脂質は1.65倍に増加しているという。

著者はイヌで胆汁末水溶液を脾管内に注入して急性脾炎を作成し、血清脂質の変動を観察したが、総脂肪酸では3日目が最高で1.2倍、血清コレステロールは6日目に最高に達し1.8倍、燐脂質は1日目が最高で1.3倍に増加しており、Wangの成績とほぼ同様の結果が得られた。たゞ総脂質ではなく、総脂肪酸として測定したために増加率が比較的低く出たものであろう。

コレステロールは術後2日目から漸次増加し、6日目では著明に高い値を示した。しかるに、NEFAは急性脾炎の初期に軽度の増加を示し、総

脂肪酸も術後3日目が最高である。このことからみると、中性脂肪がまず増加し、コレステロールはその結果、二次的に増加してきたものとみるべきであろう。

急性肺炎犬の血漿脂肪酸組成では、経過とともにリノール酸比率が軽度に減少する。アラキドン酸、 $C_{22}F_6$ はほとんど変動を示さず、その他の脂肪酸では増減不定で一定の傾向を認めない。すなわち、全血漿脂肪酸比率からみると、血中に増加した脂質は、主として飽和脂肪酸であり、そのために、リノール酸比率が減少したものと考えられるが、リノール酸からアラキドン酸、および $C_{22}F_6$ への転換は、支障なく行なわれているもののようである。

各脂質分画中の脂肪酸組成の変動をみると、コレステロール・エステル分画中のオレイン酸およびリノール酸比率が増加し、中性脂肪分画ではオレイン酸比率が減少し、磷脂質分画ではリノール酸比率が増加している。全血漿脂肪酸ではリノール酸比率が軽度ながら減少傾向を示すのに、コレステロール・エステルおよび磷脂質分画中のリノール酸比率はかえって増加するという結果を得たが、中性脂肪分画中のリノール酸の減少のみでは充分に説明出来ない。イヌの個体差、障害の程度の差なども考慮せねばならない。いずれにしても、急性肺炎犬の血漿脂質分画において、最も著しい変化を示すのはコレステロールの量的、質的な変化であると考えられる。

急性肺炎犬に対する脂肪投与実験では、オリーブ油の場合、投与前には正常と比較して中性脂肪分画中のオレイン酸比率は低いが、投与後の増加度はほぼ正常と同様である。オレイン酸はコレステロール・エステル、および磷脂質中へはほとんどとり込まれない。

ベニバナ油の場合、中性脂肪分画中のリノール酸比率の増加度は正常とほぼ同様であるが、コレステロール・エステル分画中におけるリノール酸比率の増加度は正常と比較してかなり低い。すなわち、リノール酸は中性脂肪分画のみでなく、コ

レステロールエステル中にもかなりとり込まれ得るが、急性肺炎犬では、そのとり込みが障害されているものと推定される。磷脂質分画中へはオレイン酸と同様、ほとんどとり込まれない。

オレイン酸は一価不飽和脂肪酸であり、リノール酸は二価不飽和脂肪酸であり、両者とも、炭素数は同じであるが不飽和結合の数が一つ異なるのみである。しかし、両者の代謝経路、あるいは、生体内における役割は大いに異なり、オレイン酸は生体内で合成され得、またエネルギー源として利用されるが、リノール酸は生体内で合成され得ず、したがって、必須脂肪酸と名付けられ、種々のホルモン様作用を有し、かつ生体の構成脂肪酸として、また、アラキドン酸のprecursorとしても重要である。

コレステロールはとくにリノール酸と親和性を有しており、ベニバナ油摂取により消化吸収されたリノール酸は速やかにコレステロール・エステル中にとり込まれるものと考えられる。急性肺炎にさいして、リノール酸のとり込まれる率が低いのは、消化吸収の障害によるのか、あるいは、体内におけるリノール酸の代謝異常によるのかのいずれであろう。

吸収された食餌脂肪の40~50%は肝にとり込まれ、残りは脂肪組織、あるいは、他の器官に到達する。これら脂肪の一部は肝によりエネルギー源として利用され、また、他の一部は、各脂質分画の合成に用いられる。肝で合成された脂肪の大部分は蛋白と結合して再び循環系に放出される。脾と肝とは密接な関連性を有しており、一方の病変にさいしては、他方もまた高率になんらかの変化を示すことが多い¹⁸⁾。急性肺炎時における肝の変化としては、脂肪の著しい蓄積とそれに伴う肝細胞の変性とが共通の所見である。したがって、肺炎時の脂質異常に対して、肺炎に伴う肝障害による血中脂質の除去乃至処理の障害も因子の一つとなり得るのではないかと推定される。

高脂血症、あるいは、血清乳状混濁は、急性肺炎の経過中に一過性に認められる場合が多いとき

れている。しかし、慢性膵炎患者で急性発作期以外の時期にも、長期にわたって高脂血症の認められる症例も報告されている。

慢性膵炎患者における血液脂質を、正常対照者と比較すると、コレステロール および磷脂質では、ほとんど相違は認められないが、総脂肪酸およびNEFAは正常対照者よりも高値を示す。

すなわち、慢性膵炎においても明らかに脂質代謝の異常が存在すること、および、その異常は、主として中性脂肪の増加として現われると考えねばならない。

慢性膵炎患者における脂質代謝異常を脂肪酸組成の面からみると、正常対照者に比較して、オレイン酸比率の増加、および、リノール酸比率の減少が認められる。その他の脂肪酸における変動は極めて少ない。各脂質分画の脂肪酸組成をみると、コレステロール、エステル分画中のリノール酸比率の減少、および中性脂肪分画中のオレイン酸比率の増加が認められる。したがって、全血漿脂肪酸組成におけるオレイン酸比率の増加、および、リノール酸比率の減少は、それぞれ、主として中性脂肪分画中のオレイン酸の増加、および、コレステロール・エステル分画中のリノール酸の減少によるものと考えられる。

オレイン酸は貯蔵脂肪の主成分であること、慢性膵炎時の血液中性脂肪の脂酸構成は、脂肪組織のそれにより近似してくること、また、NEFAの増加も認められること、などから考えると、末梢からの脂質の動員が慢性膵炎時の脂質代謝異常の主因であると思われる。しかし、リノール酸のコレステロール・エステルにおける減少機転に関しては、今後の検討に待たなければならない。

Raymond Caren¹⁹⁾は膵摘犬、および、膵管結紮犬で1～2週間後に血清アラキドン酸比率が減少し始め、その後漸次低下し、これに膵酵素製薬物を与えても回復しないという実験的事実から、膵α細胞にアラキドン酸因子なるものが存在し、これが膵外分泌液に含まれていると推定した。この因子は血清総脂肪酸中のアラキドン酸の絶対量ではなく、比率を調整するという。しかし、著者の急

性膵炎犬、あるいは、慢性膵炎患者についての成績では、アラキドン酸比率の変動が、ほとんど認められなかった。この点については、臨床例には、α細胞が完全に破壊される程の重篤な膵炎はほとんど含まれていないし、動物実験では膵炎作成後7日目までの観察であるという点を考慮する必要がある。

慢性膵炎患者に対する脂肪投与試験では、十二指腸液中膵酵素量の多少により、投与脂肪酸の血中出現率に相違が認められた。慢性膵炎患者でも酵素量正常のものは、正常対照者とほぼ同様の血中出現率をみるが、酵素量減少のものでは正常者と比較して血中出現率が低下し、かつ、ピークに達するまでの時間が遅延する傾向が認められた。この事実から膵酵素減少例では、経口投与脂肪の消化吸收障害が存在し、これが膵炎時の脂質代謝異常に大きな役割を果しているものと推定される。

膵外分泌液に含まれている膵リパーゼは中性脂肪を脂肪酸とグリセリンに加水分解して消化するが、Chey²⁰⁾らによれば慢性膵炎患者に対する¹³¹Iオレイン酸を用いた実験結果から、膵外分泌液は脂肪の消化のみならず、脂肪酸の腸管粘膜における吸収にも大きな役割を果していると報告している。

慢性膵炎患者においてベニバナ油投与後の血中脂質分画へのリノール酸の分布をみると、コレステロール・エステル分画において、膵酵素減少例の方が正常対照者よりもリノール酸比率の増加度が軽度であり、かつ、増加時間の著しい遅延が認められた。中性脂肪分画および磷脂質分画では、両者ともほぼ同様の分布を示す。すなわち、膵酵素減少を伴う慢性膵炎例では脂肪の消化吸收障害の存在すること、また、吸収された脂質も、体内における代謝に、正常と異なつた状態が存在することを示すものである。

第6章 結 論

実験的に膵管内胆汁末水溶液注入による急性膵炎犬につき、経過を追って血漿脂肪酸組成を測定し、さらに、経口的に脂肪を投与して血漿脂肪酸

組成の変動を観察した。また、臨床的に慢性膵炎患者について同様な観察をも行ない、次のとき結果を得た。

- 1) 急性膵炎作成後経過とともに、血漿リノール酸比率が軽度に減少する。アラキドン酸はほとんど変動を示さない。
- 2) 急性膵炎作成後の血漿各脂質分画中脂肪酸組成の変動では、コレステロール・エステル分画中のオレイン酸、および、リノール酸比率が増加し、中性脂肪分画ではオレイン酸比率が減少し、磷脂質分画ではリノール酸比率が増加する。
- 3) 急性膵炎犬に対するオリーブ油投与試験では、中性脂肪分画におけるオレイン酸の増加度はほぼ正常犬と同様である。
- 4) 急性膵炎犬におけるベニバナ油投与試験では、コレステロール・エステルにおけるリノール酸の増加度の抑制が認められた。
- 5) 慢性膵炎患者においては、正常対照者と比較して血漿オレイン酸比率の増加、および、リノール酸比率の減少が認められる。この変化はコレステロール・エステル分画中のリノール酸比率の減少、および中性脂肪分画中のオレイン酸比率の増加によるものと考えられる。
- 6) 膵酵素減少を伴う慢性膵炎例では脂肪の消化吸收障害の存在すること、および、吸収され

た脂質も体内での代謝において正常と異なつた状態が存在することを示した。

文 献

- 1) 本庄一夫、山本善和：ホルモンと臨床，7：530，1959。—2) Wang, C., Strauss, L. and Adlersberg, D.: *Gastroenterology*, 35: 465, 1958。—3) Speck, L.: *Arch des Vereins f. Wissensch. Heilkunde*, 1: 232, 1865 (Cited by Thanhauser, S.J. *Lipidoses: Diseases of the Cellular Lipid Metabolism*, p. 291, Oxford University Press, New York, 1950)。—4) Adlersberg, D.: *Amer. J. Med.*, 23: 769, 1957。—5) Albrink, M.J. and Klatskin, G.: *Amer. J. Med.*, 23: 26, 1957。—6) Dragstedt, Lester R., Clarke, James S.: *Amer. J. Physiol.*, 179: 439, 1954。—7) Caren, R. and Carbo, L.: *J. Clin. Endocr.*, 16: 507, 1956。—8) 築山義雄：日本臨床，18: 107, 1960。—9) Edmondson, H.A. et al.: *Amer. J. Med.*, 12: 34, 1952。—10) Kessler, Jacques J. et al.: *P.S.E.B.M.*, 113: 127, 1963。—11) Meng, H.C. and Goldfarb, June L.: *Diabetes*, 8: 211, 1958。—12) Hirsch, Jules and Ahrens, Jr. Edward H.: *J. biol. Chem.*, 233: 311, 1958。—13) 宮原 了：臨床病理，Vol.10: No. 7, 1962。—14) Dole, V.P.: *J. clin. Invest.*, 35: 150, 1956。—15) Coffey, R. J.: *Ann. Surg.*, 135: 715, 1952。—16) Joske, R.A.: *Brit. M.J.*, 2: 1477, 1955。—17) Wang, Chuni and Adlersberg, Danid et al.: *Gastroenterology* 36: 832, 1959。—18) 青山進午，菊地三郎：最新医学，18: 2738, 1963。—19) Caren, Raymond et al.: *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 58: 288, 1961。—20) Chey, W.Y. et al.: *Gastroenterology*, 45: 196, 1963。