

リポ蛋白リパーゼに関する研究

第二編

経口糖負荷試験時における内因性リポ蛋白 リパーゼ活性並びに脂質の変動について

岡山大学医学部第2内科(主任:平木 潔教授)

巻 幅 博 之

[昭和49年12月10日受稿]

内 容 目 次

第一章 緒 言	性並びに脂質の変動について
第二章 正常人並びに糖尿病患者における内因性 リポ蛋白リパーゼ活性について	第一節 実験材料並びに実験方法
第一節 対象並びに実験方法	第二節 実験成績
第二節 実験成績	第四章 考 按
第三章 家兎における内因性リポ蛋白リパーゼ活	第五章 結 論

第一章 緒 言

1943年 Hahn¹⁾がヘパリンを静脈注射することによって脂濁血漿が清澄化することを発見し, Korn²⁾はこの脂濁血漿清澄因子を lipoprotein lipase (LPL) と命名した. 1952年 Spitzer³⁾は家兎の実験においてヘパリンを静脈注射することなく自然に脂濁血症が清澄化するものがあると報告し, Korn⁴⁾もラットの実験において同様の所見を認め, Engelberg⁵⁾⁻¹¹⁾は彼の多くの研究において人間にもヘパリンを静脈注射することなく自然に流血中に清澄因子が存在することを証明した. これを endogenous lipemia clearing factor 又は endogenous lipoprotein lipase (以下 ELPL と略す) と命名し, ヘパリン静注後血漿リポ蛋白リパーゼ活性 post-heparin plasma lipolytic activity (以下 PHLA と略す) と区別した. 初期にはこの ELPL 活性に関し疑問視されていたが, その後 Hood et al.¹²⁾ CSEH & SZABO¹³⁾ Bolzano et al.¹⁴⁾ Gurson & Etili¹⁵⁾ Patten & Hollenberg¹⁶⁾ 等々数多くの研究が報告され, 現在ではその生理的意義もヘパリン静注後の PHLA と同一のものと考えられている. 1956年 Dole¹⁷⁾は遊離脂肪酸(以

下 NEFA と略す)に関する研究の中で50g経口糖負荷試験(以下 OGTT と略す)を行なった際に NEFA が減少することを発表し, 1958年 Albrink et al.¹⁸⁾も糖負荷試験, 脂肪負荷試験を行ない NEFA の動きを観察し, ブドウ糖と NEFA 及び中性脂肪(以下 TG と略す)の間に深い関係が存在すると報告している. 著者は正常人並びに糖尿病患者に50g OGTT を行ない血糖(以下 BS と略す)と同時に ELPL 活性を測定し, 両者の間に異った所見を得たのでこれを明らかにする目的で家兎を用いた動物実験を行い, 人間の場合と比較検討した. 同時に OGTT を行なった際の各種脂質及び主要脂酸構成の変動をも合せ観察したので報告する.

第二章 正常人並びに糖尿病患者における内因性 リポ蛋白リパーゼ活性について.

第一節 対象並びに実験方法

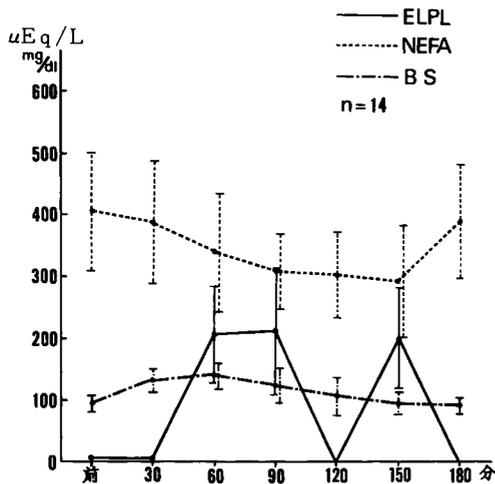
第一項 対象

正常人14名を選び50g OGTT を行い BS, NEFA 及び ELPL 活性を測定した. 糖尿病患者20名を選び50g OGTT を行い BS, NEFA, ELPL 活性を測定した.

第二項 実験方法

- 1) 血漿リポ蛋白質リパーゼ活性は岡庭の方法により測定した。
- 2) NEFA は Itaya-Uiの方法により測定した。
- 3) BS は Somogyi-Nelsonの方法で測定した。

図1 正常人

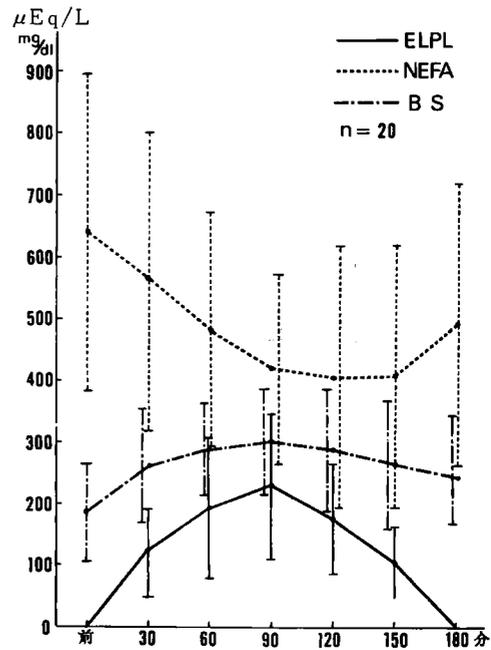


第二節 実験成績

図1, は正常人14名に50g OGTTを行なった際のBS, NEFA及びELPL活性の変動を経時的にみたものである。血糖曲線では空腹時 95.4 ± 12.1 (mean \pm S. E., 単位は mg/dl, 以下略す), 60分 140.5 ± 21.7 とピークに達し, 以後120分 108.2 ± 31.0 , 180分 91.2 ± 14.6 と次第に下降する正常型血糖曲線を呈する。NEFAは空腹時血漿で 406.5 ± 96.3 (単位は μ Eq/L 以下略す)糖負荷後経時的に減少し150分 293.5 ± 92.9 で最低となり180分で 392.8 ± 93.1 と再び上昇して空腹時の値に近くなる。リポ蛋白質リパーゼ活性についてみると, 糖負荷前, 負荷後30分, 120分, 180分で活性値は0となり, 90分, 150分でピークを有する2峰性の活性曲線を呈した。これは実験に際しヘパリンの投与は行っていないため, glucoseの負荷により出現したELPL活性であると考えられる。図2, は糖尿病患者20名に50g OGTTを行なった際のBS, NEFA, ELPL活性の変動を経時的にみたものである。血糖曲線についてみると, 空腹時は 185.2 ± 80.7 , 90分で 300.1 ± 86.1 とピークに達し, 以後120分 286.7 ± 100.5 , 180分 242.0 ± 100.3 とゆるやかな低下を示す糖尿病型血糖曲線を呈した。NEFAは

空腹時 640.2 ± 256.2 と正常人に比べ高く, 糖負荷後次第に減少し120分で 404.2 ± 213.5 と最低となり, 150分 406.7 ± 212.4 , 180分 491.4 ± 227.1 と再上昇す

図2 糖尿病



る。

ELPL活性についてみると, 糖負荷前, 負荷後180分で活性値は0となり, 負荷後90分でピークを有する1峰性の活性曲線を呈した。

第三章 家兔における内因性リポ蛋白質リパーゼ活性並びに脂質の変動について

第一節 実験材料並びに実験方法

第一項 実験材料

体重2kg~3kgの家兔を用い, オカラ1日300gのみで飼育したものをオカラ食群とし, ラノリン食(ラノリン4.3g, 綿実油2.7mlの割合で混合したものを1日約8gをオカラ300gに混ぜ食べさせた)により飼育したものをラノリン食群とした。又家兔にalloxan 200mg/kgを20%ブドウ糖20ccに溶かし耳静脈より1回投与しアロキサン糖尿家兔を作成した。又オカラ食並びにラノリン食で1カ月間飼育した家兔にdexamethasone (Decadoron 0.4mg/kg) 連日腹腔内に投与しステロイド糖尿家兔を作成し実験を行

なった。

第二項 実験方法

- 1) 血漿リポ蛋白リパーゼ活性は岡庭の方法により測定した。
- 2) NEFAは Itaya-Ui の方法により測定した。
- 3) BSは Somogyi-Nelson の方法により測定した。
- 4) 血清総コレステロール (以下 TC と略す) は Zack-Henly の方法により測定した。

5) β -lipoprotein (以下 β -L と略す)は Hyland 社製の β -L テストを用いて測定した。

6) TGは春日らの方法により測定した。

7) 磷脂質(以下 PL と略す)は Hainz-Hanly の方法により測定した。

8) 総脂質 (以下 TL と略す) は Bragdon の方法により測定した。

9) 脂酸構成はガスクロマトグラフィーにより測定した。

第二節 実験成績

第一項 経口糖負荷試験時における ELPL 活性並びに脂質の変動について

(1) オカラ食群における変化

オカラ食で飼育した体重 2 kg~3 kg の家兎にあらかじめ24時間絶食の後にレピンチューブを胃内に入れ、ブドウ糖 4 g (40%ブドウ糖液10 cc) を投与、投与前(空腹時)、投与後30分、60分、90分、120分、150分、180分の各々に採血して、ELPL 活性、BS、NEFA、TC、TG について測定した。表 1 及び図 3 はその変動を示したものである。ELPL 活性についてみると、空腹時、糖負荷後60分、180分で活性値は 0 となり、30分と120分でピークを示す 2 峰性の活性

図 3 オカラ食家兎OGTTによる変化

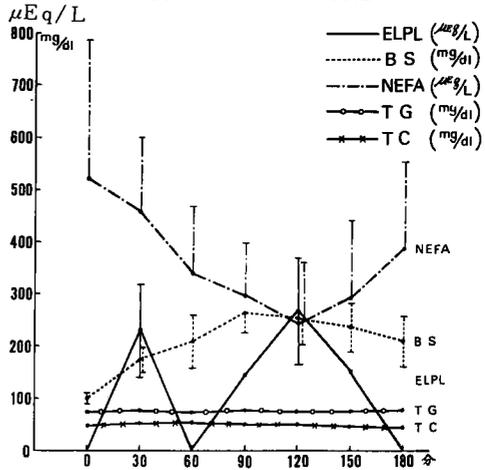


表 1 オカラ食家兎 OGTT による変化

No.	時	E L P L						N E F A						B S							
		前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'
1	0	220	0	196	220	196	0	175	575	200	200	175	175	300	81	161	215	236	192	184	156
2	0	360	0	280	400	280	0	600	550	400	400	350	350	300	103	145	240	286	253	220	175
3	0	100	0	50	100	50	0	920	720	621	518	518	663	743	108	220	293	306	340	302	291
4	0	281	0	140	218	140	0	200	400	288	263	175	263	343	110	169	228	318	300	282	260
5	0	350	0	150	300	150	0	575	457	231	231	175	231	575	97	203	213	240	184	170	151
6	0	222	0	111	444	111	0	231	343	375	288	175	200	231	108	147	173	190	220	203	192
7	0	166	0	111	234	166	0	688	400	375	288	231	288	375	107	160	177	260	272	270	241
8	0	150	0	150	250	150	0	775	230	230	200	175	175	230	97	189	249	307	281	273	230
m	0	231.1	0	148.5	270.5	155.3	0	520.5	459.3	340.0	298.5	246.7	293.1	387.1	101.3	174.2	211.0	267.8	255.3	238.0	212.0
±S.E	0	87.6	0	63.3	102.3	61.9	0	266.3	142.6	128.1	102.4	117.3	150.5	168.9	9.0	25.3	51.8	41.5	50.6	46.6	47.9
No.	時	T C						T G													
		前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'						
1	37							78	82	67	68	78	79	82	ELPL ; μ Eq/L						
2	40	40	53	42	39	39	36	67	69	72	72	70	72	73	NEFA ; μ Eq/L						
3	40	40	44	40	38	38	38	73	77	73	72	72	73	77	B S ; mg/dl						
4	63	71	64	64	70	58	52	61	74	66	68	71	69	75	T C ; mg/dl						
5	53	56	54	52	50	52	44	81	79	80	94	73	72	81	T G ; mg/dl						
6	62	61	59	58	56	51	56	88	88	90	88	88	89	90							
m	49.1	53.6	54.8	51.2	50.6	47.6	45.2	74.6	78.1	74.6	77.0	75.3	75.6	79.6							
±S.E	10.7	12.1	6.6	9.1	11.8	7.8	7.7	8.9	5.9	8.2	10.1	6.2	6.6	5.5							

曲線を呈した。血糖曲線は空腹時血糖（以下FBSと略す）101.3±9.0で糖負荷後次第に上昇し90分で267.8±41.5と最高値に達するが、180分で212.0±47.9と尚高値を示す。NEFAは糖負荷後経時的に減少し、120分で最低値を示し150分、180分で再上昇

するが180分で空腹時の値までに達しなかった。TCは負荷前49.1±10.7（単位はmg/dl以下略す）が負荷後60分で54.8±6.6と最高値を示すが有意な差は認められない。TGは30分、90分、180分でわずかに上昇するがTCと同様その変動はわずかであった。

(2) ラノリン食群における変化

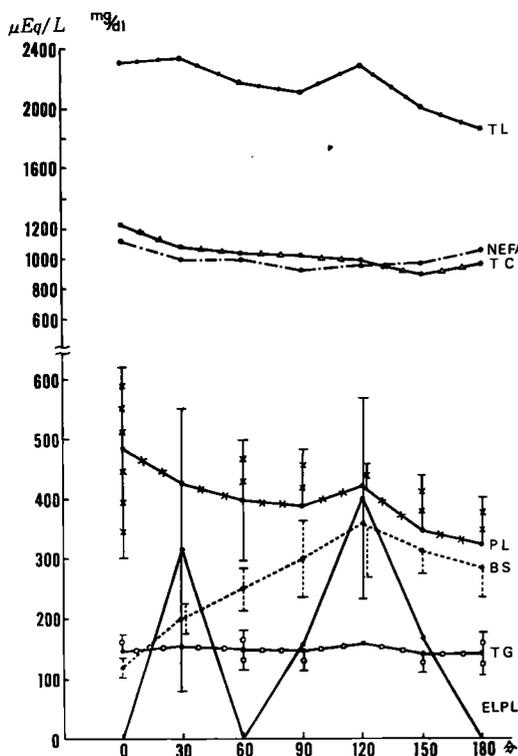
体重2 kg～3 kgの家兔をラノリン食で約1カ月間飼育し高脂血症を来した家兔に約24時間絶食の後にブドウ糖4 gを経口投与し、投与前（空腹時）、投与後30分、60分、90分、120分、150分、180分に採血してELPL活性、BS、NEFA、TC、TG、PL、TLについて測定した。表2及び図4はその変動を

示したものである。ELPL活性についてみると、オカラ食の場合と同様、空腹時、負荷後60分、180分で活性値は0を示し、30分と120分でピークを示す2峰性の活性曲線を示した。血糖曲線はFBS119.6±16.3とやゝ高値であるが負荷後120分で最高値を呈

表2 ラノリン食家兔OCTTによる変化

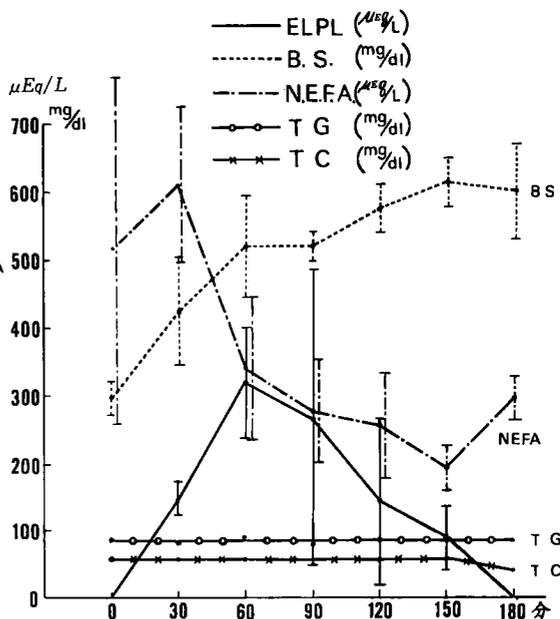
No.	E L P L						N E F A						B S															
	前	30'	60'	90'	120'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'								
1	0	111	0	111	333	222	0	1570	1343	1343	1375	1400	1430	1570	135	243	251	378	491	365	350							
2	0	650	0	200	650	200	0	1200	1345	1320	1031	1088	1088	1100	125	205	349	305	398	349	325							
3	0	100	0	100	150	50	0	1120	920	1088	1031	1088	1063	1120	133	199	243	264	365	310	281							
4	0	167	0	222	399	167	0	800	631	575	518	488	575	631	90	168	262	316	332	283	282							
5	0	350	0	150	500	200	0	975	775	775	743	720	743	800	115	184	191	196	219	264	210							
m	0	315.6	0	156.6	404.4	167.8	0	1133	1002.8	1020.3	936.9	956.6	979.8	1004.2	119.6	199.6	250.4	300.6	359.2	314.2	285.6							
±S.E	0	235.4	0	47.9	167.0	61.4	0	257.4	233.2	302.3	390.7	318.3	3297.0	321.1	16.3	25.1	36.6	64.5	89.3	38.2	49.0							
No.	T						T						P						T									
	前	30'	60'	90'	120'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	
1	1500	1420	1380	1395	1295	1272	1213	161	166	157	160	156	161	170	543	489	478	476	460	426	386	3011	3200	2894	2705	2564	2835	2494
2	1760	1194	1160	1130	1254	1022	1104	178	182	180	175	161	154	156	553	557	500	491	436	414	368	2753	3105	2564	2729	2376	2835	2376
3	592	480	492	512	432	390	392	96	93	82	83	—	90	84	239	202	212	211	—	191	181	965	894	847	1035	—	988	847
4	1224	1284	1194	1152	990	902	810	127	153	159	152	—	—	—	829	458	407	364	—	—	—	2564	2564	2470	2188	—	—	—
5	1064	1032	964	924	884	884	1376	172	178	169	163	161	169	163	453	409	396	375	371	357	359	2247	1917	2141	1976	1917	1788	1765
m	1228	1082	1038	1025.6	971	890	979	146.8	154.4	149.4	146.6	159.3	143.5	143.2	485.4	425.0	398.6	383.4	422.3	347	323.5	2336	2183.2	2128.6	1928.6	2011.5	1870.5	—
±S.E	397	326.3	303.2	295.7	310.9	286.8	346.7	30.9	32.3	34.6	32.6	2.3	31.3	34.5	135.4	121.6	101.4	100.3	37.6	93.7	82.8	716.2	853.7	709.6	618.9	571.7	684.6	632.4

図4 ラノリン食家兎OGTTによる変化



する。NEFAは空腹時 1133 ± 257.4 と著明な高値を示し、糖負荷後次第に減少し90分で最低となり以後再上昇する。TCも空腹時が 1228 ± 397.0 と高く、糖負荷後わずかつつ減少し150分で 890.0 ± 285.8 最低となり180分で再び上昇する。TGは空腹時 146.8 ± 30.9 (単位はmg/dl以下略す)と高く、糖負荷後30分と120分でわずかに上昇する2峰性曲線を呈した。PLは糖負荷後次第に下降し120分で一度上昇するが、150分、180分と再び下降して来る。TLは空腹時 2308 ± 716.2 (単位はmg/dl以下略す)と著明な高値を示し明らかに高脂血症が存在することを示している。糖負荷により30分、120分でわずかに上昇する2峰性の曲線を呈する。

図5 アロキサン糖尿病家兎OGTTによる変化



(3) アロキサン糖尿家兎における変化

体重2 kg~3 kgの家兎に alloxan 200 mg/kg を20%ブドウ糖20 ccに溶かし耳静脈より1回投与し、alloxan 投与後3時間、6時間、12時間、24時間に50%ブドウ糖20 ccを経口投与し低血糖を防いだ。20匹中3匹に持続性高血糖を呈するアロキサン糖尿家兎を作成することが出来た。alloxan 投与後48時間経過した後に実験を行なった。約12時間絶食の後にブドウ糖4 gを経口負荷し、投与前(空腹時)、投与後30分、60分、90分、120分、150分、180分に採血しELPL活性、BS、NEFA、TC、TGの測定を行なった。表3及び図5はそれ等の変動を示した。ELPL活性についてみると、空腹時と180分で活性値は0になり、60分でピークを有する1峰性の活性曲線を呈した。血糖曲線はFBSが 297.3 ± 25.3 と高血糖を示し、糖負荷後は次第に上昇し150分で 615.0 ± 35.0 と最高値を示し180分で 601.3 ± 71.0 と下降傾向となる。NEFAは糖負荷後30分で一度上昇し、以後次第に下降し150分で最低となり180分で再び上昇する。TC及びTGは糖負荷により殆んど変化を認めなかった。

表3 アロキサン糖尿家兎 OGTT による変化

No.	E L P L							N E F A							B S						
	時 前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'
1	0	110	222	110	56	56	0	175	743	452	320	280	200	288	329	478	614	—	627	650	697
2	0	177	295	118	59	59	0	800	631	375	343	343	231	343	267	313	431	500	544	—	580
3	0	158	421	579	320	158	0	575	463	200	170	150	150	263	296	484	520	540	561	580	527
m	0	148.3	321.6	269.0	145.0	91.0	0	516.6	612.3	342.3	277.6	257.6	193.6	298.0	297.3	425.0	521.6	520.0	577.3	615.0	601.3
±S.E	0	28.1	82.2	219.2	123.5	47.3	0	258.4	115.0	105.4	76.7	80.3	33.3	33.4	25.3	79.2	74.7	20.0	35.8	35.0	71.0

No.	T C							T G						
	43	44	41	36	44	34	33	91	91	91	95	94	87	84
1	43	44	41	36	44	34	33	91	91	91	95	94	87	84
2	57	53	53	48	44	45	40	82	80	94	73	72	80	81
3	71	78	80	76	76	74	70							
m	57.0	58.3	58.0	53.3	54.6	51.0	47.6	86.5	85.5	92.5	84.0	83.0	83.5	82.5
±S.E	11.4	14.3	16.3	16.7	15.0	16.8	16.0	4.5	5.5	1.5	11.0	11.0	3.5	1.5

ELPL ; $\mu\text{Eq}/\text{L}$
 NEFA ; $\mu\text{Eq}/\text{L}$
 B S ; mg/dl
 T C ; mg/dl
 T G ; mg/dl

第二項 ステロイド投与家兎の経口糖負荷試験における ELPL 活性並びに脂質の経時的変動について

(1) オカラ食群における変化

体重 2 kg ~ 3 kg の家兎をオカラ食で 1 カ月間飼育した後に dexamethasone (Decadron 0.4 mg/kg) を連日腹腔内に投与し、ステロイド糖尿家兎を作成する過程で 2 週めと 4 週めにブドウ糖 2 g (20% ブドウ糖 10 cc) を経口負荷し ELPL 活性, BS, NEFA, TC, TG, PL, TL, 主要脂酸構成の測定を行なった。表 4 はステロイド投与前の変動を示したものである。ELPL 活性についてみると、投与前 (空腹時)、糖負荷後 60 分, 180 分で活性値は 0 となり 30 分及び 120 分でピークを有する 2 峰性の活性曲線を呈する。BS は FBS 103.5 ± 5.4 で負荷後次第に上昇し 120 分でピークを呈する。NEFA は負荷後次第に減少し 120 分で最低となり以後再上昇する。TC, TG, PL では殆んど有意な変動は示さなかった。TL は糖負荷後 30 分と 180 分でわずかな上昇を呈した。表 5 は Decadron 注射後 2 週めのものであるが、ELPL 活性は注射前の場合と同様糖負荷後 30 分と 120 分にピークを有する 2 峰性の活性曲線を呈した。血糖曲線もほぼ同様の傾向を示す。FBS は 132.3 ± 20.4 とやや上昇し 180 分で 256.3 ± 67.5 と高値を呈した。NEFA は空腹時 764.3 ± 196.9 と上昇し糖負荷後 120 分で最低となり以後再上昇し 180 分では殆んど負荷前の値にもどった。TC, TG, PL は著明な変化が認めら

れなかった。TL は負荷後 60 分まで次第に下降し、以後再び上昇する。表 6 は Decadron 注射後 4 週めの変化である。ELPL 活性は糖負荷前、負荷後 180 分で活性値が 0 となり 90 分でピークを有する 1 峰性の活性曲線を呈する。血糖曲線は FBS 139.7 ± 19.3 で糖負荷後 180 分まで殆んど直線状に増加し 180 分で 368.0 ± 14.2 と高く尚上昇傾向にある。NEFA は空腹時 431.3 ± 146 と低くなり、糖負荷後の下降もゆるやかで 150 分で最低となり 180 分で再上昇する。TC, TG, PL は有意な変動は認められない。TL は負荷後ゆるやかな低下を示す。尚この時期より以後尿糖が陽性となった。

(2) ラノリン食群における変化

家兎をあらかじめ約 1 カ月間ラノリン食で飼育し高脂血症家兎を作成したものに dexamethasone (Decadron 0.4 mg/kg) を連日腹腔内に注射し、ステロイド糖尿家兎を作成する過程で 2 週めと 4 週めにブドウ糖 2 g (20% ブドウ糖 10 cc) 経口負荷試験を行ない、ELPL 活性, BS, NEFA, TC, TG, PL, TL, 脂酸構成の変化をみた。表 7 は Decadron 注射前のラノリン食群の変化である。ELPL 活性につ

いてみると、糖負荷前、負荷後60分、180分で活性値は0となり、負荷後30分及び120分でピークを有する2峰性の活性曲線を呈する。血糖曲線はFBS 113.5 ± 16.7で90分に最高値282.0 ± 22.4に達し以後180分まで下降して来る。NEFAは空腹時1172.5 ± 273.9と高値を示し、糖負荷後120分で最低となり以後上昇し180分では空腹時の値に近くなる。TCは空腹時1269 ± 434.4と著明な高値を示すが糖負荷による変動はあまりなかった。TGは120分でわずかな上昇をみるが、PLと同様殆んど変化ないと云える。TLは30分と120分にわずかに上昇を示し2峰性の曲線を

示した。表8はDecadron注射後2週目のものである。ELPL活性は負荷前、負荷後180分で活性値は0となり、90分でピークを有する1峰性の活性曲線を呈した。血糖曲線はFBS 138.3 ± 13.5と増加し、150分で378.3 ± 9.5と最高値に達し180分で減少する。NEFAは糖負荷後30分で急速に下降し120分まで横ばいとなり、180分の再上昇もゆるやかであった。TCは負荷後30分と90分及び150分でわずかな上昇をみる。TGは60分まで次第に低下し、90分で再び上昇するが以後180分までなだらかな減少を示す。PLは90分と180分でわずかな低下を来たすが、

表4 オカラ食家兔デカドロン注射前

No		時	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'	No		時	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'							
E	1	0	350	0	150	300	150	0	N	1	457	300	231	231	175	200	288	E	1	53	56	54	50	52	44	48
	2	0	222	0	111	444	111	0		2	688	480	438	400	343	430	518		2	62	61	59	58	56	51	51
	3	0	56	0	111	234	111	0		3	600	550	400	350	150	200	300		3	43	44	41	42	43	44	36
	4	0	150	0	150	250	150	0		4	220	400	175	175	100	175	231		4	123	120	120	107	110	110	113
	5	0	200	0	80	120	120	0		5	688	400	375	288	231	288	400		5	62	42	38	41	41	40	38
	6	0	60	0	60	120	60	0		6	775	430	230	200	175	175	280		6	30	28	29	24	23	22	23
L	m	0	173	0	110.3	244.7	117	0	A	m	571.3	426.6	308.1	274	195.6	244.6	336.1	C	m	62.1	58.5	56.8	53.6	54.2	51.8	51.5
	±S·E	0	101.2	0	33.1	111.0	30.2	0		±S·E	185.3	76.9	99.6	80.5	76.4	91.2	95.7		±S·E	29.4	29.5	29.9	26.0	27.0	27.5	28.9
B	1	108	146	173	190	220	203	180	T	1	79	79	79	70	79	77	77	G	1	74.4	77.2	76	73.0	75.6	76.2	80.4
	2	106	160	176	205	192	184	170		2	70	69	72	71	66	66	75		2	9.0	6.3	8.5	7.8	8.1	7.9	5.9
	3	97	189	249	307	260	208	191		3	74	76	72	65	75	79	86		3							
	4	95	160	205	217	245	220	200		4	88	88	91	88	89	89	89		4							
	5	108	171	173	176	178	188	215		5	61	74	66	71	69	70	75		5							
	6	107	168	172	196	222	190	184		6	61	74	66	71	69	70	75		6							
S	m	103.5	165.6	191.3	215.1	219.5	198.8	190.0	T	m	74.4	77.2	76	73.0	75.6	76.2	80.4	G	m	74.4	77.2	76	73.0	75.6	76.2	80.4
	±S·E	5.4	13.1	28.3	42.9	28.2	12.7	14.5		±S·E	29.4	29.5	29.9	26.0	27.0	27.5	28.9		±S·E	9.0	6.3	8.5	7.8	8.1	7.9	5.9
T	1	565	578	612	576	576	612	729	T	1	79	79	79	70	79	77	77	G	1	74.4	77.2	76	73.0	75.6	76.2	80.4
	2	447	447	435	424	424	429	429		2	70	69	72	71	66	66	75		2	9.0	6.3	8.5	7.8	8.1	7.9	5.9
	3	259	165	212	129	129	118	200		3	74	76	72	65	75	79	86		3							
L	m	423.7	396.7	419.7	376.3	376.3	386.3	452.7	L	m	423.7	396.7	419.7	376.3	376.3	386.3	452.7	L	m	423.7	396.7	419.7	376.3	376.3	386.3	452.7
	±S·E	126	172.3	163.6	185.5	185.5	203.9	216.6		±S·E	126	172.3	163.6	185.5	185.5	203.9	216.6		±S·E	126	172.3	163.6	185.5	185.5	203.9	216.6
P	1	107	107	103	95	91	84	88	P	1	107	107	103	95	91	84	88	P	1	107	107	103	95	91	84	88
	2	71	65	60	57	49	58	47		2	71	65	60	57	49	58	47		2	71	65	60	57	49	58	47
	3	44	34	42	40	35	36	40		3	44	34	42	40	35	36	40		3	44	34	42	40	35	36	40
L	m	74	68.6	68.3	64	58.3	59.3	58.3	L	m	74	68.6	68.3	64	58.3	59.3	58.3	L	m	74	68.6	68.3	64	58.3	59.3	58.3
	±S·E	25.8	29.9	25.5	23	23.8	19.6	21.1		±S·E	25.8	29.9	25.5	23	23.8	19.6	21.1		±S·E	25.8	29.9	25.5	23	23.8	19.6	21.1

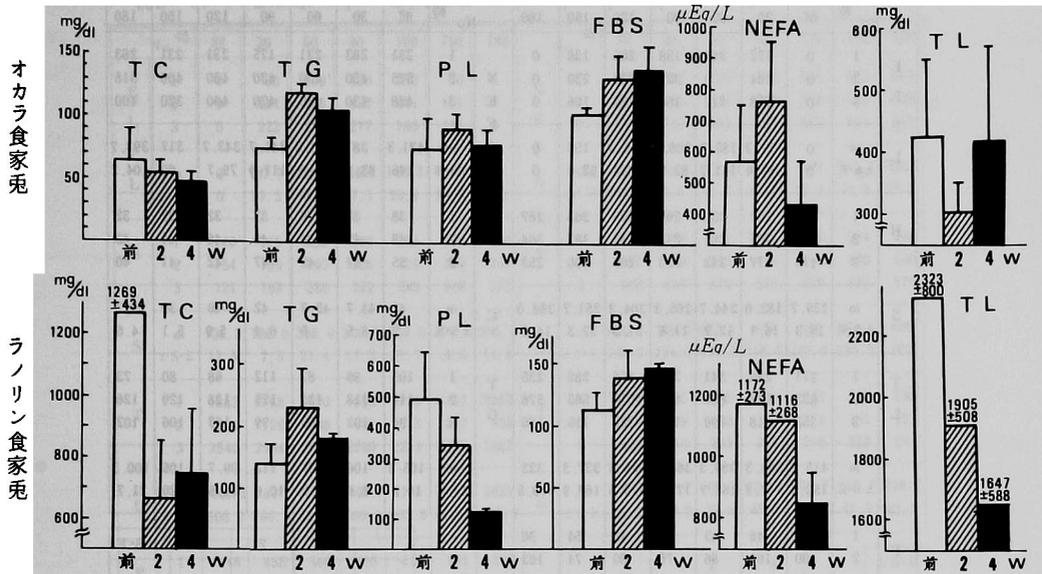
表5 オカラ食家兎デカドロン注射後2週

		No	時	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'			No	時	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'
E L P L	1	0	350	0	100	200	150	0	N E F A	1	1000	831	720	575	488	975	1031				
	2	0	250	0	100	250	100	0		2	518	457	430	420	288	300	450				
	3	0	95	0	95	141	95	0		3	775	663	631	600	518	600	743				
	m	0	231.7	0	98.3	197	115	0		m	764.3	650.3	593.7	531.7	431.3	625	741.3				
	±S·E	0	104.9	0	2.3	44.5	24.8	0		±S·E	196.9	152.9	121.3	79.6	102	276	237.2				
B S	1	131	186	220	281	340	362	351	T C	1	64	80	88	61	56	60	50				
	2	158	198	218	262	310	270	198		2	60	104	82	76	72	70	68				
	3	108	162	175	175	210	214	220		3	40	36	35	36	35	35	34				
	m	132.3	182.0	209.7	239.3	286.7	282.0	256.3		m	54.7	73.3	68.3	57.7	54.3	55	50.7				
	±S·E	20.4	15.0	20.8	46.1	55.6	61.0	67.5		±S·E	10.5	28.2	23.7	16.5	15.2	14.7	13.9				
T L	1	300	284	276	278	265	254	253	T G	1	116	102	104	110	108	106	106				
	2	294	212	188	235	212	259	341		2	129	148	132	137	148	141	154				
	3	306	235	165	153	208	204	210		3	113	89	91	92	98	99	103				
	m	300	243.7	209.7	222	228.3	239.0	268.0		m	119.3	113	109	113	118	115.3	121				
	±S·E	4.9	30	47.8	51.9	26	24.8	54.5		±S·E	6.9	25.3	17.1	18.5	21.6	18.4	23.4				
P L	1	109	100	98	88	87	77	87		14:0	1.26	1.38	1.43	1.36	0.07						
	2	86	82	74	74	64	70	72		16:0	23.07	26.85	27.50	25.81	1.95						
	3	76	68	69	59	71	70	70		16:1	2.10	1.93	4.76	2.93	1.30						
	m	90.3	83.3	80.3	73.7	74	72.3	76.3		18:0	10.20	12.15	11.79	11.38	0.85						
	±S·E	13.8	13.1	12.7	11.8	9.6	3.3	7.6	18:1	20.21	16.97	19.35	18.84	1.37							
									18:2	42.84	40.27	33.68	38.93	3.86							
									20:4	0.34	0.41	1.47	0.74	0.52							

TLと同様著明な変化ではなかった。尚この時期より以後尿糖陽性が持続した。表9はDecadron注射後4週目の変化である。ELPL活性は2週めと同様、糖負荷前、負荷後180分で活性値は0となり、負荷後60分でピークを有する1峰性の活性曲線を呈した。血糖曲線はFBS 147.0±3.0と著明に増加し、糖負荷後150分で最高値389.5±9.5に達し、180分380.0±7.0と尚高値を示す。NEFAは30分までの低下が急で以後90分で最低となり、120分からの再上昇が著明である。TCは30分と120分でわずかに低下するが著明な変化とは云い難い。TGは30分でわずかな低下を示すのみで著明な変化はなかった。PLは90分までわずかな上昇を見、120分で低下し以後180分まで再上昇する。TLは30分で低下し、60分と90分で上昇120分で再び低下し150分で再上昇180分で再び低下を示す強い変化であった。

図6はDecadron注射による変動を空腹時血漿のみについてみたものである。上段に示すオカラ食群では、TCはDecadron注射により2週より4週と明らかな低下をみる。TGは2週で著明に増加し、4週でわずかに低下するが注射前に比べると明らかな増加を示す。PLは2週でわずかに増加するが4週では注射前の値に低下する。FBSは経時的な増加をみとめた。NEFAは2週で増加するが4週で著明な低下を来し、注射前の値よりも低くなる。TLは2週で一たん減少するが4週で再び上昇しは前値にもどる。一方下段のラノリン食群についてみると、TCは2週で著明に減少し、4週で再び増加するが、注射前の値に比べると明らかな減少を示す。TGはオカラ食と同様2週で増加し4週で減少するが注射前の値に比べると尚増加している。PLは2週よりも4週と著明な減少を示す。FBSはオカ

図6 ステロイドホルモン投与による脂質の変動



ラ食の場合と同様に2週、4週と経時的増加を認め、NEFAは2週、4週と次第に減少するが、2週

から4週にかけての減少が著明である。TLは2週、4週と著明な減少を示す。

第三項 ステロイド投与家兔の経口糖負荷試験における脂質構成の変化

(1) オカラ食群における変化

表10はオカラ食の2g経口糖負荷試験における主要脂質構成の変化の状態を Decadron 投与前、投与後2週及び4週と経時的にまとめたものである。

糖負荷前における変化を2週4週と経時的にみると、14:0 (ミリスチン酸)は2週で増加するが、4週で減少する。16:0 (パルミチン酸)は2週、4週と明らかな増加傾向をみる。16:1 (パルミトオレイン酸)は2週で増加するが、4週では減少し投与前の値より低い。18:0 (ステアリン酸)は2週で

図7

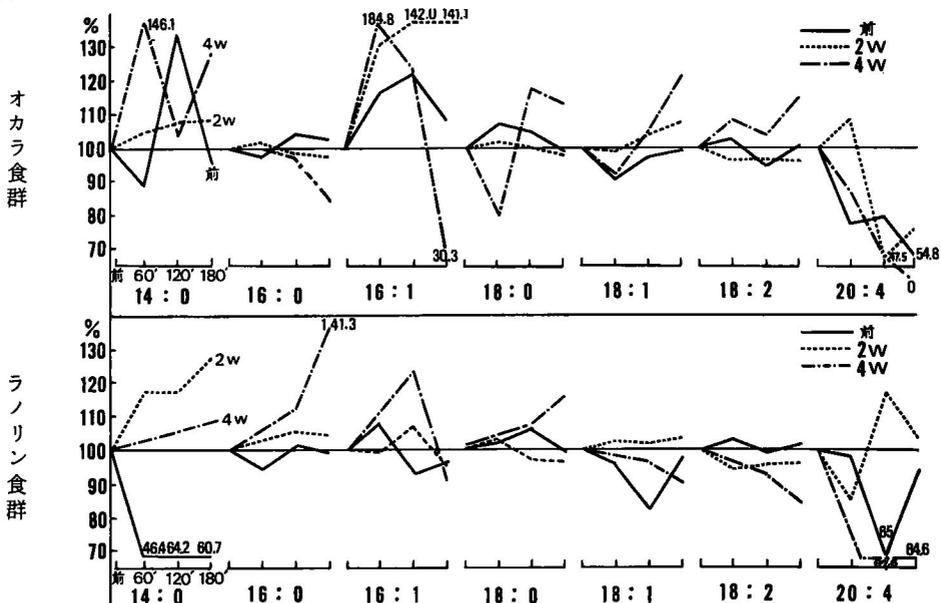


表6 オカラ食家兔デカドロン注射後4週

	No	時	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'		No	時	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'					
																				1	2	m	±S-E	
E	1	0	172	344	138	206	138	0		N	1	231	263	231	175	231	231	263						
	2	0	184	0	322	230	230	0			2	575	450	450	430	400	400	518						
	3	0	158	212	159	159	106	0			3	488	430	430	420	400	320	400						
P	m	0	171.3	185.3	206.3	198.3	158	0		F	m	431.3	381	370.3	341.7	343.7	317	393.7						
		±S-E	0	10.6	141.7	82.3	29.5	52.6	0			±S-E	146	83.8	98.9	117.9	79.7	69	104.2					
B	1	148	167	230	268	320	368	387		T	1	38	32	36	33	32	32	32						
	2	158	205	261	278	333	387	364			2	48	47	44	46	46	44	43						
	3	113	177	243	250	260	300	353			3	55	52	48	47	42	41	40						
S	m	139.7	183.0	244.7	265.3	304.3	351.7	368.0		C	m	47	43.7	42.7	42	40	39	38.3						
		±S-E	19.3	16.1	12.7	11.6	31.8	37.3	14.2			±S-E	7	8.5	5	6.4	5.9	5.1	4.6					
T	1	271	294	341	318	165	282	235		T	1	103	98	87	112	68	80	73						
	2	623	541	600	600	576	565	576			2	119	118	131	125	128	129	126						
	3	353	318	200	188	235	165	165			3	94	102	103	99	103	106	102						
L	m	415.7	384.3	380.3	368.7	325.3	337.3	325		G	m	105.3	106	107	112	99.7	105	100.3						
		±S-E	150.4	111.2	165.7	171.9	179.5	167.9	179.5			±S-E	10.3	8.6	18.2	10.6	24.6	20	21.7					
P	1	55	46	43	58	42	54	36						1	2	m	±S-E							
	2	90	101	86	76	80	74	103						14:0	1.17	1.03	1.1	0.07						
	3	86	85	69	68	77	65	68						16:0	30.83	23.10	26.97	3.87						
L	m	77	77.3	66	67.3	66.3	64.3	69						16:1	1.65	1.77	1.71	0.06						
		±S-E	15.6	23.1	17.7	7.4	17.3	8.2	27.4					18:0	12.84	15.28	14.06	1.22						
																				18:1	17.01	12.96	14.99	2.03
																				18:2	31.75	43.50	37.63	5.88
																				20:4	4.71	2.32	3.52	1.20

表7 ラノリン食家兔デカドロン注射前

	No	時	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'		No	時	前	30'	60'	90'	120'	150'	180'					
																				1	2	m	±S-E	
E	1	0	111	0	111	333	222	0		N	1	1570	1343	1343	1375	1400	1430	1570						
	2	0	250	0	200	250	200	0			2	1200	1345	1320	1031	900	1088	1100						
	3	0	100	0	100	150	100	0			3	1120	920	1088	1031	1088	1063	1120						
P	m	0	157	0	158.2	280.5	172.3	0		F	m	1172.5	1059.8	1081.5	988.5	969	103.9	1105.3						
		±S-E	0	59.4	0	53.4	90.1	46.1	0			±S-E	273.9	302.1	308.9	305.9	330	304.6	332.1					
B	1	106	170	210	260	251	211	174		T	1	1500	1380	1420	1395	1295	1272	1213						
	2	125	205	255	288	306	280	271			2	1760	1194	1160	1130	1254	1002	1104						
	3	133	199	243	264	278	260	252			3	592	480	492	512	432	390	392						
S	m	113.5	185.5	242.5	282	281.0	257.8	226.8		C	m	1269.0	1084.5	1066.5	1047.3	992.8	891.5	879.8						
		±S-E	16.7	16.7	19.9	22.4	20.0	28.2	37.6			±S-E	434.4	355.2	346.4	326	344.3	319.6	317.8					
T	1	3011	2300	2894	2705	2565	2635	2494		T	1	161	166	157	160	156	161	170						
	2	2753	3105	2564	2729	2376	2635	2376			2	178	182	180	175	161	154	156						
	3	955	894	847	1035	-	988	847			3	96	93	82	83	-	90	84						
L	m	2323.3	2440.8	2193.8	2164.3	2470.5	286.0	1905.7		G	m	140.5	148.5	144.5	142.5	158.5	135	136.7						
		±S-E	800	925.4	793.3	686.9	94.5	776.4	750.1			±S-E	31.6	33.6	37.2	35.3	2.5	31.9	37.7					
P	1	543	499	478	476	460	426	386						1	2	m	±S-E							
	2	563	557	500	491	436	414	368						14:0	0.26	0.29	0.28	0.02						
	3	239	202	212	211	-	191	181						16:0	19.10	21.23	20.17	1.07						
L	m	493.5	429	399.3	385.5	448	343.7	311.7						16:1	2.95	0.71	1.83	1.12						
		±S-E	150.3	135.7	113.4	112	12	108.1	92.7					18:0	14.14	13.61	13.88	0.27						
																				18:1	20.99	19.76	20.38	0.62
																				18:2	41.24	43.64	42.44	1.2
																				20:4	1.28	0.72	1.0	0.28

表8 ラノリン食家兔デカドロン注射後2週

No 時								No 時																																																								
		前	30'	60'	90'	120'	150'	180'			前	30'	60'	90'	120'	150'	180'																																															
E L P	1	0	50	100	450	150	50	0	N E F	1	1430	743	720	663	631	631	663																																															
	2	0	111	165	222	111	111	0		2	775	745	775	900	800	720	720																																															
	3	0	222	277	277	166	111	0		3	1143	743	663	663	663	631	743																																															
L	m	0	127.7	180.7	316.3	142.3	90.7	0	A	m	1116	743.7	719.3	708.7	698	660.7	708.7																																															
	±S.E	0	71.2	73.1	97.1	23.1	28.8	0		±S.E	268.1	0.9	45.7	64.6	73.3	41.9	33.6																																															
B	1	140	176	228	280	321	366	350	T	1	904	1128	976	1004	884	984	884																																															
	2	154	189	260	306	376	389	367		2	442	418	394	400	400	400	400																																															
	3	121	193	280	322	383	380	378		3	663	663	648	642	639	636	576																																															
S	m	138.3	186.0	256.0	302.7	360.0	378.3	365.0	C	m	669.7	736.3	672.7	682	641	673.4	620																																															
	±S.E	13.5	7.3	21.4	17.3	27.7	9.5	11.5		±S.E	188.7	294.5	238.2	248.2	197.6	239.9	200																																															
T	1	1882	1788	2070	1600	1741	2117	2023	T	1	224	220	215	220	226	243	258																																															
	2	1294	1129	988	988	1152	1247	988		2	162	129	163	165	154	151	121																																															
	3	2540	2564	2494	2235	2211	2235	1882		3	312	310	242	276	279	253	247																																															
L	m	1905.3	1827	1850.7	1607.7	1701	1866	1631	G	m	232.7	219.7	206.7	220.3	219.7	215.7	208.7																																															
	±S.E	508.9	586.5	634.1	509.1	433.2	440.6	458.3		±S.E	61.5	73.9	32.8	45.3	51.2	45.9	62.2																																															
P	1	448	458	408	405	415	401	398	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>m</th> <th>±S.E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14:0</td> <td>0.28</td> <td>0.71</td> <td>1.42</td> <td>0.8</td> <td>0.47</td> </tr> <tr> <td>16:0</td> <td>18.19</td> <td>20.95</td> <td>22.38</td> <td>20.51</td> <td>1.74</td> </tr> <tr> <td>16:1</td> <td>0.71</td> <td>4.98</td> <td>4.69</td> <td>3.46</td> <td>1.95</td> </tr> <tr> <td>18:0</td> <td>11.97</td> <td>15.53</td> <td>17.18</td> <td>14.89</td> <td>2.17</td> </tr> <tr> <td>18:1</td> <td>20.09</td> <td>21.76</td> <td>21.24</td> <td>21.03</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>18:2</td> <td>48.16</td> <td>35.10</td> <td>32.15</td> <td>38.47</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>20:4</td> <td>0.57</td> <td>0.94</td> <td>0.90</td> <td>0.8</td> <td>0.16</td> </tr> </tbody> </table>									1	2	3	m	±S.E	14:0	0.28	0.71	1.42	0.8	0.47	16:0	18.19	20.95	22.38	20.51	1.74	16:1	0.71	4.98	4.69	3.46	1.95	18:0	11.97	15.53	17.18	14.89	2.17	18:1	20.09	21.76	21.24	21.03	0.69	18:2	48.16	35.10	32.15	38.47	0.69	20:4	0.57	0.94	0.90	0.8	0.16
		1	2	3	m	±S.E																																																										
	14:0	0.28	0.71	1.42	0.8	0.47																																																										
16:0	18.19	20.95	22.38	20.51	1.74																																																											
16:1	0.71	4.98	4.69	3.46	1.95																																																											
18:0	11.97	15.53	17.18	14.89	2.17																																																											
18:1	20.09	21.76	21.24	21.03	0.69																																																											
18:2	48.16	35.10	32.15	38.47	0.69																																																											
20:4	0.57	0.94	0.90	0.8	0.16																																																											
2	224	210	203	205	204	185	192																																																									
3	355	347	335	296	324	346	237																																																									
L	m	342.3	338.3	315.3	302	314.3	310.7	275.7																																																								
	±S.E	91.9	101.4	84.8	81.8	86.7	91.7	88.4																																																								

表9 ラノリン食家兔デカドロン注射後4週

No 時								No 時																																																
		前	30'	60'	90'	120'	150'	180'			前	30'	60'	90'	120'	150'	180'																																							
E L P	1	0	59	295	118	118	59	0	N E F	1	950	888	857	857	775	857	920																																							
	2	0	45	135	95	45	0	0		2	743	488	457	400	488	575	631																																							
	m	0	52	215	106.5	81.5	59	0		A	m	846.5	688	657	628.5	631.5	716	775.5																																						
±S.E	0	7	80	11.5	36.5	0	0	±S.E	103.5		200	200	228.5	143.5	141	144.5																																								
B	1	144	186	266	320	376	380	373	T	1	540	520	515	540	452	510	514																																							
	2	150	203	289	341	380	399	387		2	956	864	944	904	896	864	808																																							
	m	147.0	194.5	277.5	330.5	378.0	389.5	380.0		C	m	748	692	729.5	722	674	687	661																																						
±S.E	3.	8.5	11.5	10.5	2	9.5	7.	±S.E	208		172	214.5	182	222	177	147																																								
T	1	1059	1059	1129	941	470	1246	1082	T	1	173	138	167	158	144	167	196																																							
	2	2235	1835	1882	1600	1459	1788	1317		2	189	162	163	175	199	178	121																																							
	m	1647	1447	1505.5	1270.5	964.5	1517	1199.5		G	m	181	150	165	166.5	171.5	172.5	158.5																																						
±S.E	588	388	376.5	329.5	494.5	271	117.5	±S.E	8		12	2	8.5	27.5	5.5	37.5																																								
P	1	124	177	199	250	136	155	212	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>m</th> <th>±S.E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14:0</td> <td>0.62</td> <td>0.49</td> <td>0.56</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>16:0</td> <td>18.28</td> <td>18.70</td> <td>18.49</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>16:1</td> <td>3.97</td> <td>4.11</td> <td>4.04</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>18:0</td> <td>9.13</td> <td>12.07</td> <td>10.60</td> <td>1.47</td> </tr> <tr> <td>18:1</td> <td>23.10</td> <td>20.42</td> <td>21.76</td> <td>1.34</td> </tr> <tr> <td>18:2</td> <td>42.79</td> <td>42.96</td> <td>42.88</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>20:4</td> <td>2.68</td> <td>1.22</td> <td>1.95</td> <td>0.73</td> </tr> </tbody> </table>									1	2	m	±S.E	14:0	0.62	0.49	0.56	0.06	16:0	18.28	18.70	18.49	0.21	16:1	3.97	4.11	4.04	0.07	18:0	9.13	12.07	10.60	1.47	18:1	23.10	20.42	21.76	1.34	18:2	42.79	42.96	42.88	0.08	20:4	2.68	1.22	1.95	0.73
		1	2	m	±S.E																																																			
	14:0	0.62	0.49	0.56	0.06																																																			
16:0	18.28	18.70	18.49	0.21																																																				
16:1	3.97	4.11	4.04	0.07																																																				
18:0	9.13	12.07	10.60	1.47																																																				
18:1	23.10	20.42	21.76	1.34																																																				
18:2	42.79	42.96	42.88	0.08																																																				
20:4	2.68	1.22	1.95	0.73																																																				
2	134	145	332	118	128	180	209																																																	
m	129	161	265.5	184	132	167.5	210.5																																																	
±S.E	5	16	66.5	66	4	12.5	1.5																																																	

著明に減少し、4週で増加するが投与前の値より減少している。18:1 (オレイン酸) は2週で増加するが、4週で再び投与前値にもどる。18:2 (リノール酸) は2週では殆んど変化ないが、4週で著明に減少する。20:4 (アラキドン酸) は2週で減少

するが、4週で著明な増加を示す。表10の糖負荷後60分及び120分における脂酸構成の変化もほぼ同様な傾向が見られる。次に変動の大きい糖負荷後180分における変化をみると、14:0 は2週で増加し、4週でやゝ減少するが投与前値よりも増加している。

表10 オカラ食家兔経口糖負荷試験による脂酸構成の変化

		14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	20:4
糖 負 荷 前	前	0.89 ±0.28	25.30 ±0.55	2.42 ±0.70	15.92 ±1.66	16.86 ±1.60	36.91 ±2.01	1.66 ±1.19
	2 W	1.41 ±0.02	27.18 ±0.33	3.35 ±1.42	11.97 ±0.18	18.16 ±1.19	36.98 ±3.30	0.94 ±0.53
	4 W	1.17	30.83	1.65	12.84	17.01	31.75	4.71
負 荷 後 60 分	前	0.80 ±0.23	24.72 ±2.29	2.83 ±0.07	17.06 ±2.08	15.37 ±0.88	37.91 ±1.04	1.28 ±0.33
	2 W	1.48 ±0.24	27.67 ±0.27	4.38 ±2.19	12.18 ±0.73	18.00 ±0.87	35.76 ±2.82	1.02 ±0.72
	4 W	1.71	30.84	3.05	10.26	15.58	34.46	4.07
120 分	前	1.20 ±0.59	26.51 ±2.04	2.97 ±1.20	16.65 ±1.32	16.43 ±1.83	34.90 ±3.73	1.32 ±0.94
	2 W	1.52 ±0.02	26.82 ±3.41	4.76 ±2.42	11.97 ±1.14	18.90 ±0.83	35.77 ±5.32	0.45 ±0.32
	4 W	1.22	30.09	2.04	15.12	17.84	32.89	0.78
180 分	前	0.86 ±0.29	25.98 ±2.25	2.61 ±1.17	15.69 ±0.53	16.71 ±0.62	37.21 ±2.88	0.91 ±0.91
	2 W	1.53 ±0.12	26.53 ±2.28	4.73 ±2.56	11.76 ±0.20	19.52 ±2.60	35.56 ±7.16	0.71 ±0.50
	4 W	1.51	26.04	0.50	14.51	20.70	36.71	0

mean
±S. E.

16:0 は2週で一度増加するが、4週では投与前値にもどる。16:1 は2週で著明に増加するが、4週で著明に減少する。18:0 は2週で著明に減少し、4週で再び増加するが投与前値に至らない。18:1

は2週、4週と経時的に増加する。18:2 は2週で減少し、4週で増加するが投与前値に至らない。20:4 は次第に減少し4週で0となった。

(2) ラノリン食群における変化

表11はラノリン食群の2g経口糖負荷試験における主要脂酸構成の変化の状態を Decadron 投与前、投与後2週及び4週と経時的にまとめたものである。糖負荷前の変化を2週、4週と経時的にみると、14

:0 は2週で増加し4週で減少する。16:0 は2週で殆んど変わらず4週で投与前値以下に減少する。16:1 は2週、4週と経時的に増加する。18:0 は2週でわずかに増加するが4週で投与前以下に減少す

表11 ラノリン食家兔経口負荷試験による脂酸構成の変化

		14 : 0	16 : 0	16 : 1	18 : 0	18 : 1	18 : 2	20 : 4
糖 負 荷 前	前	0.28 ±0.02	20.17 ±1.07	1.83 ±1.12	13.88 ±0.27	20.38 ±0.62	42.44 ±1.20	1.00 ±0.28
	2 W	0.80 ±0.47	20.51 ±1.74	3.46 ±1.95	14.89 ±2.17	21.03 ±0.69	38.47 ±6.96	0.80 ±0.17
	4 W	0.56 ±0.07	18.49 ±0.21	4.04 ±0.07	10.60 ±1.47	21.76 ±1.34	42.88 ±0.09	1.95 ±0.73
負 荷 後 60 分	前	0.13 ±0.01	19.01 ±0.61	1.98 ±0.01	14.28 ±0.23	19.54 ±0.96	43.91 ±0.81	0.98 ±0.10
	2 W	0.94 ±0.40	21.29 ±1.61	3.44 ±1.62	15.47 ±0.51	21.64 ±0.66	36.49 ±3.33	0.68 ±0.09
	4 W							
120 分	前	0.18 ±0.10	20.53 ±1.00	1.70 ±1.07	14.81 ±0.77	19.85 ±0.91	42.27 ±0.11	0.65 ±0
	2 W	0.94 ±0.46	21.56 ±0.72	3.73 ±1.87	14.47 ±1.84	21.41 ±0.65	36.92 ±4.25	0.94 ±0.12
	4 W	0.59 ±0.05	20.78 ±0.72	4.99 ±0.79	11.39 ±0.33	21.04 ±1.40	39.87 ±1.05	1.32 ±1.21
180 分	前	0.17 ±0.12	20.02 ±1.62	1.77 ±0.79	13.86 ±1.33	19.99 ±1.01	43.23 ±1.92	0.94 ±0.54
	2 W	1.02 ±0.62	21.47 ±1.38	3.31 ±1.24	14.36 ±1.42	21.83 ±1.46	36.98 ±3.27	0.83 ±0.58
	4 W	0.61 ±0.12	26.14 ±4.78	3.66 ±0.27	12.30 ±0.14	19.67 ±2.72	36.34 ±2.06	1.26 ±0.52

mean
± S. E.

る。18 : 1 は2週、4週とわずかながら経時的増加を示す。18 : 2 は2週で減少するが4週で再び増加する。20 : 4 は2週で減少するが4週で再び増加する。糖負荷後60分及び120分の変化もほぼ同様の傾向をみる。糖負荷後180分における変化をみると、14 : 0 は2週で増加し、4週で再び低下する。16 : 0 及び16 : 1 は2週、4週と経時的増加を示す。18 : 0 及び18 : 1 は共に2週で増加するが4週で投与前値以下に減少する。18 : 2 は2週で著明な減少を示し4週で尚減少する。20 : 4 は2週でわずかに減少し、4週で投与前値以上に増加する。

(3) オカラ食群とラノリン食群の比較

図7は糖負荷前の値を100とし負荷後60分、120分、180分の値を%で現わし、Decadron 投与前、投与後2週及び4週と経時的に示したものである。上段に示すオカラ食群の変化を見ると、14 : 0 はDeca-

dron 投与前と4週の変動が大である。最も変動の大きい糖負荷後180分の変化をみると、2週、4週と増加する。16 : 0 は前、2週、4週の順に減少する。16 : 1 は2週で増加するが4週で著明な減少を示す。18 : 0 及び18 : 2 は共に2週でわずかに減少するが4週で著明な増加を示す。18 : 1 は2週、4週と経時的に増加する。20 : 4 は120分及び180分の値が著明に減少しているが、2週で増加するが4週では0となる。下段に示すラノリン食群の変化を見ると、14 : 0 は2週で著明な増加を示し、4週で減少するが前値に比べると尚増加している。16 : 0 は2週、4週と増加している。16 : 1 及び18 : 2 は2週、4週と減少している。18 : 0 は2週で減少し、4週で増加を示す。18 : 1 及び20 : 4 は2週で増加し、4週で減少して来る。

第四章 考 按

1943年 Hahn¹⁾はヘパリンを静脈注射することにより脂濁血漿が清澄化することを発見した。1952年 Spitzer³⁾は家兎の実験中少数の正常家兎血清の中に自然に脂濁血症を清澄化するものがあると報告し、続いて Korn⁴⁾はラットの実験において coconut oil と血清を incubate すると clearing factor が増強すると報告している。1955年 Engelberg⁵⁾は人間の血漿中にもヘパリンを静注することなく自然に脂濁血症を清澄化するものが存在することを発表し、ヘパリン静注後に出現する PHLA に対し endogenous lipemia clearing factor 或は endogenous lipoprotein lipase (ELPL) と命名し区別した。ELPL 活性の証明にも種々な方法が用いられ、Engelberg⁹⁾は内因性血漿ヘパリンが正常人の血漿及び血清中に存在することを証明している。又 antiheparin drugs (プロタミン硫酸塩、トルイジンブルー、NaCl etc.) を投与することにより内因性ヘパリン及び清澄因子を中性化し脂濁血症が増強することより ELPL の存在を証明している。Hood et al¹²⁾はガスクロマトグラフィーを用い、人空腹時血漿の β -lipoprotein fraction に ELPL 活性が存在することを証明している。Engelberg¹⁰⁾は人間の75%に ELPL 活性が存在すると述べている。現在ではその生理的意義もヘパリン静注後に出現する PHLA と同一のものと考えられている。¹¹⁾1956年 Dole¹²⁾は NEFA の新しい測定方法を発表し、同時に50g OGTT を行なった際に血糖の上昇と reciprocal に NEFA が減少して来ることを発表している。又インシュリン注射によっても OGTT の場合と類似の変化を見、一方飢餓と0.5 mg のエピネフリン注射では NEFA が上昇して来ることをみている。Albrink et al¹⁶⁾も OGTT を行なった際に Dole と同様の変化をみており、又脂肪食を負荷した際に上昇して来る TG がブドウ糖を投与することにより TG の上昇が停止或は減少して来ると述べている。著者は OGTT を行なった際に BS, NEFA, TG, ELPL 活性の間に深い関連があると考え、正常人14名、糖尿病患者20名に50g OGTT を行い、BS と同時に ELPL 活性及び NEFA の測定を行なった。ELPL 活性が正常人では2峰性の活性曲線を呈するのに対し、糖尿病患者では1峰性の活性曲線を呈した。正常人と糖尿病患者との間に ELPL 活性曲線の相違を発見したので家兎を用いた動物実験においてこれを明らかにする目的で正常家兎群(オ

カラ食群、ラノリン食群)と糖尿病家兎群(アロキサン糖尿病家兎群、ステロイド糖尿病家兎群)について OGTT を行ない、BS と同時に ELPL 活性、NEFA, TG, TC, PL, TL 等の脂質の変動を経時的に観察した。オカラ食群、ラノリン食群共に OGTT により ELPL 活性は2峰性の活性曲線を呈した。この際2g 負荷及び4g 負荷と糖の濃度には関係なく2峰性の活性曲線を呈した。一方アロキサン糖尿病家兎群では OGTT により ELPL 活性は1峰性の活性曲線を呈した。家兎にステロイドホルモンを投与する場合も、ステロイド糖尿状態に至ると ELPL 活性曲線は2峰性活性曲線より1峰性活性曲線へと移行した。その際オカラ食群よりもラノリン食による高脂血症家兎群の方がより早期に糖尿病状態に至った。ELPL 活性と TG の変動が最も関係深いと考えられたが、OGTT による TG の変動は極くわずかであり、ELPL 活性が高値を示す時でも TG は増加したり、減少したり、不変であったり一定の関連は認められなかった。これは ELPL 活性が極めて少量であり、これによって加水分解される TG も極くわずかで通常の測定方法では差が出ないものと思われる。又 ELPL 活性が OGTT により正常群と糖尿病群との間で差異を生じる点に関しては insulin との関係が重要な因子を持つと思われる。Meng & Goldfarb¹⁹⁾はアロキサンラット、臍摘出ラットの実験において heparin-induced clearing factor を生じさせるには pancreatic factor が必要であると述べており、Kessler²⁰⁾は insulin により治療されていない動物の脂肪組織における lipoprotein lipase 活性が低いことを指摘し、又 insulin は TG の血漿での動きに影響を与えると述べている。Schnatz & Williams²¹⁾は insulin でコントロールしていたラットに insulin を中止すると lipoprotein lipase 活性が急速に減少し、lipoprotein lipase 活性の欠乏がコントロール不良の糖尿病における TG の上昇を来すと述べている。

Gurson & Etili¹⁵⁾は低血糖が直接に或は成長ホルモンを介して ELPL 活性の産生に作用すると述べている。いずれも insulin と ELPL 活性との深い結びつきを示唆している。次に NEFA の変動に関してみると、オカラ食群では糖負荷後120分までは急速に減少し、以後150分及び180分と再び増加する。ラノリン食群では糖負荷後の減少がゆるやかであり90分で最低となる、以後再びゆるやかに増加する。アロキ

サン糖尿家兎は糖負荷後30分で一度増加し以後120分まで急速に減少し、以後再び増加する。ステロイド糖尿家兎は糖負荷後の減少と増加がゆるやかであった。以上各飼育食群及び糖尿病状態で糖負荷後のNEFAの変動に差異を認めた。OGTTによるTC, TG, PL, TL等の脂質の変動は殆んどみられなかった。即ちこの点に関してはAlbrink et al¹⁰⁾の結果と一致した。家兎にステロイドホルモンを投与して経時的に脂質の変動を観察したものは、オカラ食群及びラノリン食群共にTGの増加を認めた。TC, PL, TL, NEFAは共に減少して来る。この点に関してはステロイドホルモンによる脂肪異化作用によるものと考えられる。TGの増加はステロイドホルモンが直接にPHLA及びELPL活性の低下を来たす場合と、insulin分泌を抑制する為に間接的にPHLA, ELPL活性の低下を来たし二次的にTGの増加をもたらすものと考えられる。このTGの増加がステロイド糖尿病発生における脂質代謝異常に深い関連があると考えられ興味深い。OGTTによる主要脂酸構成の変動をみると、各脂酸共にかなり変動することがわかった。即ちOGTTにより負荷後180分値における変動が最も大であった。糖負荷前の値を100とし、負荷後60分、120分、180分の増減を%で現わし経時的にみると、16:0は4週めの180分の値がオカラ食では最も低いのに、ラノリン食では最も高い。16:1及び18:0はオカラ食、ラノリン食共によく似た変化を示す。18:1及び18:2はオカラ食が最も高く、ラノリン食では最も低い。以上の如くオカラ食群とラノリン食群では16:0と18:1及び18:2の間で増加と減少が逆相関を示し興味ある所見が得られた。因に動物についてのかかる研究は未だ他に報告を見ない。

第五章 結 論

人間にOGTTを行なった際にELPL活性の変動が、正常人と糖尿病患者で異なることを見出し、家兎を用いた動物実験において同様の事実を証明した。同時に脂質の変動をも合せ観察した。又家兎にステロイドホルモンを注射してステロイド糖尿を作成する過程における脂質の変動をも観察し以下の結果を得た。

1) 50g OGTTを行なった際にELPL活性が正常人では糖負荷後90分及び150分にピークを有する2峰性の活性曲線を呈し、糖尿病患者では糖負荷後

90分にピークを有する1峰性の活性曲線を呈した。

2) 家兎にOGTTを行なった際にELPL活性は非糖尿病状態(オカラ食群, ラノリン食群)では糖負荷後30分及び120分にピークを有する2峰性の活性曲線を呈し、糖尿病状態(アロキサン糖尿家兎群, ステロイド糖尿家兎群)では糖負荷後90分でピークを有する1峰性の活性曲線を呈した。

3) OGTTによりNEFAの動きは著明であったが、TGを初めTC, PL, TL等の脂質の変動は殆んど見られなかった。

4) ステロイド糖尿家兎作成においてはラノリン食高脂血症家兎群の方がオカラ食群よりもより早期に糖尿病状態に至った。

5) ステロイド糖尿家兎を作成する過程で、脂質代謝異常の中でもTGの増加が最も著明に認められた。

6) ステロイドホルモン投与中の家兎にOGTTを行い経時的に主要脂酸の変動を観察したが、各脂酸共に経時的変動を認め、特に糖負荷後180分値における変動が著明であった。又経過観察中各脂酸の中ではオカラ食群及びラノリン食群共にpalmitic acid, oleic acid, linoleic acidの変化が著明であった。

稿を終るに臨み御指導及び御校閲をいただいた恩師平木 潔教授に深謝いたします。同時に終始御指導御助言をいただいた当教室木畑正義講師、三好勇夫講師、岡大第3内科河西浩一講師に深謝いたします。

本論文の一部は第10回、第11回日本老年医学会総会、第12回日本糖尿病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Hahn, P.F.: abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science.*, **98**, 19, 1943.
- 2) Korn, E.D.: Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. II. substrate specificity and activation of coconut oil. *J. Biol. Chem.*, **215**, 15, 1955.
- 3) Spitzer, J.J.: Properties of Heparin-Produced Lipemia Clearing Factor. *Am. J. Physiol.*, **171**, 492, 1952.
- 4) Korn, E.D.: Properties of Clearing Factor Obtained from Rat Heart Acetone Powder. *Science.*, **120**, 399, 1954.
- 5) Engelberg, H.: Human Endogenous Lipemia Clearing Factor (Active Factor). *Am. J. Physiol.*, **181**, 309, 1955.
- 6) Engelberg, H.: Human Endogenous Lipemia Clearing Activity studies of lypolysis and effects of inhibitors. *J. Biol. Chem.*, **222**, 601, 1956.
- 7) Engelberg, H.: Human Endogenous Lipemia Clearing Activity-observations in 482 individuals. *Circulation.*, **18**, 495, 1958.
- 8) Engelberg, H.: Plasma Heparin Levels-correlation with Serum Cholesterol and Low-Density Lipoproteins. *Circulation.*, **23**, 573, 1961.
- 9) Engelberg, H.: Plasma Heparin Levels in Normal Man. *Circulation.*, **23**, 578, 1961.
- 10) Engelberg, H.: Incidence of Endogenous Lipoprotein Lipase Activity in Human Plasma. *Circulation.*, **26**, 652, 1962.
- 11) Engelberg, H.: Heparin and the Removal of Triglyceride from the Blood Stream. *Am. J. Cardiol.*, **14**, 8, 1964.
- 12) Hood, B., Bedding, P., and Carlander, B.: β -lipoprotein and spontaneous lipoprotein lipase activity and inhibition in human plasma. *J. Atheroscler. Res.*, **2**, 438, 1962.
- 13) CSEH, G., and SZABÓ, I.K.: appearance of lipoprotein lipase activity in human non-post-heparin serum. *Clin. Chim. Acta.*, **8**, 382, 1963.
- 14) Bolzano, K., Sailer, S., Sandhofer, F., und Braunsteiner, H.: Über das Verhalten der endogenen Lipoproteidlipase-Aktivität im Plasma während einer intravenösen Fettinfusion bei Normalpersonen und Patienten mit Hypertriglyceridämie. *Klin. Wschr.*, **45**, 1104, 1967.
- 15) Gürson, C.T., and Etili, L.: Relation Between Endogenous Lipoprotein Lipase Activity, Free Fatty Acids, and Glucose in Plasma of Women in Labour and of their Newborns. *Arch. Dis. Childh.*, **43**, 679, 1968.
- 16) Patten, R.L., and Hollenberg, C.H.: The mechanism of heparin stimulation of rat adipocyte lipoprotein lipase. *J. Lipid Res.*, **10**, 374, 1969.
- 17) Dole, V.P.: A relation between non-esterified fatty acid in plasma and the metabolism of glucose. *J. Clin. Invest.*, **35**, 150, 1956.
- 18) Albrink, M.J., Fitzgerald, J.R., and Man, E.B.: Reduction of Alimentary Lipemia by Glucose. *metabolism*, **7**, 162, 1958.
- 19) Meng, H.C., and Goldfarb, J.L.: Heparin-induced Lipemia Clearing Factor in Rats.- Role of the Pancreas in its Production. *Diabetes.*, **8**, 211, 1959.
- 20) Kessler, J.I.: Effect of insulin on release of plasma lipolytic activity and clearing of emulsified fat intravenously administered to pancreatectomized and alloxanized dogs. *J. Lab. Clin. Med.*, **60**, 747, 1962.
- 21) Schnatz, J.D., and Williams, R.H.: The Effect of Acute Insulin Deficiency in the Rat on Adipose Tissue Lipolytic Activity and Plasma Lipids. *Diabetes.*, **12**, 174, 1963.

ABSTRACT

Studies on Lipoprotein Lipase

II. Changes in Endogenous Lipoprotein Lipase
Activity and Lipids of Man and Rabbit Plasma
in Oral Glucose Tolerance Test

Hiroyuki Makihata, M.D.

Department of Internal Medicine. Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki, M. D., DMSC)

The previous finding noted in man of significant difference in endogenous lipoprotein lipase (ELPL) activity of plasma in oral glucose tolerance test (OGTT) between diabetic state and non-diabetic state has been confirmed and attested by experiments in rabbits. Observations were also made of plasma lipid changes associated with OGTT and of those in rabbits with developing steroid-diabetes by corticosteroid injection, with the results as follows.

1) In OGTT, non-diabetic state exhibited a bi-peaked curve for plasma ELPL activity with maxima at 90 and 150 minutes after an oral dose of glucose whereas diabetic state showed an activity curve with a single peak at 90 minutes after oral glucose administration.

2) In OGTT, non-diabetic rabbits (maintained on bean-curd refuse diet or lanolin diet) exhibited a bi-peaked curve for plasma ELPL activity with maxima at 30 and 120 minutes after an oral dose of glucose whereas rabbits with alloxan-or steroid-diabetes showed an activity curve with a single peak at 90 minutes after oral glucose administration.

3) During the OGTT the animals displayed prominent changes in plasma nonesterified fatty acid levels while such other plasma lipid factors as triglycerides, total cholesterol, phospholipid and total lipid remained virtually unchanged.

4) Steroid-induced diabetes was faster in onset in lanolin fed rabbits with hyperlipidemia, compared with animals maintained on bean-curd refuse diet.

5) The most prominent feature of abnormal lipid metabolism observed in rabbits with developing steroid-diabetes was elevation of serum triglycerides.

6) Principal fatty acid levels in the plasma of rabbits receiving a corticosteroid were determined at certain time-intervals during the OGTT. All these fatty acids showed changes with time, being particularly marked at 180 minutes after glucose administration; changes of palmitic acid, oleic acid and linoleic acid concentrations were conspicuous in both the bean-curd refuse fed group and the lanolin fed group.