

甲状腺機能亢進症における血漿遊離脂酸に関する研究

宮 崎 忠 昭

信州大学医学部丸田外科教室

Studies on Non-esterified Fatty Acids in Hyperthyroidism

Tadaaki MIYAZAKI

Prof. MARUTA's Surgical Clinic, Shinshu University

緒 言

甲状腺機能亢進症においては脂質代謝の異常があることはすでに知られている。すなわち甲状腺機能亢進症の血漿総脂酸、中性脂肪、リン脂質および総コレステロール値は低下の傾向にあり¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、血漿遊離脂酸（以下 NEFA と略す）は上昇すると報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。しかしながらコレステロール以外の脂質については、研究業績が比較的すくなく、とくに各脂質の脂酸構成に関する研究は教室の村松⁷⁾、寺島⁸⁾の成績以外にはほとんどみられない。

血漿中に存在する脂質は中性脂肪、リン脂質、コレステロール、コレステロールエステルおよび NEFA であるが、このうち血漿 NEFA は1956年 Dole⁹⁾、Gordon¹⁰⁾らによりその測定法が確立されて以来注目されるようになり、体内脂酸の輸送型として重視される¹¹⁾¹²⁾、一部は中性脂肪、リン脂質およびコレステロールエステルの合成に利用される¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。血漿 NEFA は主として脂肪組織より血中へ動員されるが、その動員はカテコールアミンをはじめとする多くのホルモンや⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾、飢餓、外傷、交感神経系の緊張亢進、精神的ストレスなどによって⁹⁾¹²⁾¹⁹⁾²²⁾²³⁾、直接あるいは間接に促進されることが知られている。また血漿 NEFA 値はブドウ糖およびインシュリンの投与によって低下することから⁹⁾²⁴⁾、糖代謝とも密接な関係を有しているものと考えられる。

一方ガスクロマトグラフィーが脂酸分析に応用されるようになり²⁵⁾、動脈硬化症²⁶⁾²⁷⁾、糖尿病²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾、肝障害²⁸⁾²⁹⁾などにおける血漿 NEFA の脂酸構成に関する研究は多いが、甲状腺機能亢進症における研究はほとんどみられない。

著者は甲状腺機能亢進症における脂質代謝研究の一環として、脂質の動員動態をうかがう目的で未治療時および治療経過をとおって、空腹時血漿 NEFA 値を測定し、またその脂酸構成比について検討した。さらにブドウ糖負荷後の血糖値ならびに血漿 NEFA 値の変

動をも検討し、甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA の上昇機序について考察を加えた。

I. 研究対象および方法

A. 研究対象

研究対象は丸田外科において取り扱った甲状腺機能亢進症であって、肝機能障害、動脈硬化症など脂質代謝に異常をきたすと思われる疾患を合併したものは除外した。なお単純性結節性甲状腺腫、悪性甲状腺腫、慢性甲状腺炎などをも甲状腺機能亢進症と比較する意味から研究対象とした。対照としては健康人を用いた。

B. 研究方法

1. 血漿 NEFA 値の測定

a. 空腹時血漿 NEFA 値

12時間絶食後の早朝空腹時に肘静脈より採血し、ただちに血漿を分離し Dole 法⁹⁾により測定した。測定の時期は甲状腺機能亢進症においては未治療時（入院時）、抗甲状腺剤投与後（手術前）、および甲状腺重全切除後1カ月（退院時）の3回であって、単純性結節性甲状腺腫、悪性甲状腺腫および慢性甲状腺炎においては入院時の1回である。

b. ブドウ糖負荷による血糖値および血漿 NEFA 値の変動

早朝空腹時肘静脈より採血後、ブドウ糖 50g の経口投与を行ない、1, 2, 3, 4 時間後に採血し、それぞれの血糖値ならびに血漿 NEFA 値を測定した。甲状腺機能亢進症においては未治療時と術後1カ月の2回にわたって測定を行ない、単純性結節性甲状腺腫の値と比較検討した。

2. 血漿 NEFA 脂酸構成の測定

早朝空腹時肘静脈より採血し、ただちに血漿を分離して Folch 法³⁰⁾にて脂質を抽出し、その抽出液を濃縮して薄層クロマトグラフィーにより各脂質分画に分離した。そのうち血漿 NEFA 分画のみを回収して

Stoffel 法³¹⁾を用いてメチル化を行ない、ガスクロマトグラフィーによりミリスチン酸 ($C_{14:0}$)、パルミチン酸 ($C_{16:0}$)、パルミトオレイン酸 ($C_{16:1}$)、ステアリン酸 ($C_{18:0}$)、オレイン酸 ($C_{18:1}$)、およびリノール酸 ($C_{18:2}$) の6脂酸に分析し、半値法により面積百分比を算定した。薄層クロマトグラフィーおよびガスクロマトグラフィーの条件は表1、2に示すごとくである。

表1 薄層クロマトグラフィーの条件

着吸剤：キーゼルゲルH 厚さ0.7mm
展開溶媒：石油エーテル：エチルエーテル：醋酸
=80：20：1
螢光試薬：1% ローダミン6G

表2 ガスクロマトグラフィーの条件

機種：柳本 GCG-5DH 型
検出器：水素焰イオン化検出器
カラム：ステンレス製U字型 内径3mm
長さ150cm
液相：ジエチレングリコールサクシネート (15%)
担体：クロモソルブW (60~80メッシュ)
カラム温度：200°C
キャリアガス：窒素 流量40ml/分
水素：流量30ml/分
検出器温度：250°C

甲状腺機能亢進症においては未治療時、抗甲状腺剤投与後および術後1カ月の3回にわたり測定を行なった。

II. 研究成績

A. 血漿 NEFA 値

1. 空腹時血漿 NEFA 値

a 対照：健康人10例 (男性5例、女性5例) について測定した空腹時血漿 NEFA 値は表3、図1に示すごとく、465~572 μ Eq/l、平均 517 \pm 36 μ Eq/l である。なお対照例の男女間に有意の差は認められない。

b. 甲状腺機能亢進症：甲状腺機能亢進症20例の未治療時における空腹時血漿 NEFA 値は表4、図1に示すごとく 675~1450 μ Eq/l、平均 933 \pm 203 μ Eq/l で、対照ならびに次に述べる他の甲状腺疾患と比較して著しい高値 ($P<0.01$) を示している。

甲状腺機能亢進症20例について外科的治療経過にともなう空腹時血漿 NEFA 値の推移を検討してみると、表5、図2に示すごとく未治療時は675~1450 μ Eq/l、

平均 933 \pm 203 μ Eq/l と著しく高値を示しているが、抗甲状腺剤投与後の症状軽快した時期 (手術前) の値は 469~941 μ Eq/l、平均 643 \pm 113 μ Eq/l と低下し、20例中8例は正常値を示している。術後1カ月に至ると 437~800 μ Eq/l、平均 537 \pm 94 μ Eq/l とほぼ正常値となり、20例中14例が正常値を示し、対照との間に有意の差を認めない。

すなわち甲状腺機能亢進症の空腹時血漿 NEFA 値は未治療時には著しい高値を示すが、抗甲状腺剤の投与、さらに甲状腺全切除により甲状腺機能が正常化

表3 対照例の空腹時血漿 NEFA 値

症 例	年 令	性	血漿NEFA値 (μ Eq/l)
1. 宮 坂	39	♂	572
2. 古 席	35	♀	565
3. 樋 沢	48	♀	542
4. 小 松	56	♂	537
5. 駒 村	38	♀	523
6. 野 口	22	♂	522
7. 松 岡	47	♂	500
8. 清水	24	♀	478
9. 横 沢	17	♀	470
10. 中 村	32	♂	465
平 均			517 \pm 36

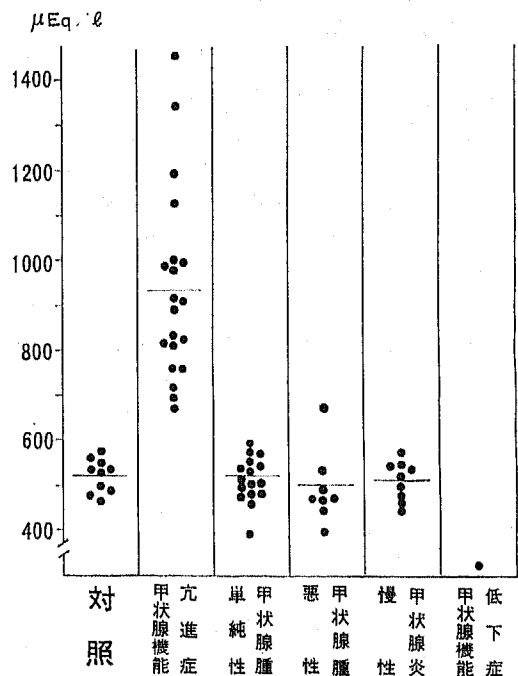


図1 各種甲状腺疾患の空腹時血漿 NEFA 値

表 4 甲状腺機能亢進症の空腹時血漿NEFA値
(未治療時)

症 例	年 令	性	血漿NEFA値 ($\mu\text{Eq}/\ell$)
1. 本 島	43	♀	1450
2. 田 玉	25	♂	1341
3. 小 森	38	♂	1190
4. 宮 沢	19	♀	1125
5. 北 沢	23	♀	1000
6. 砂 田	19	♂	987
7. 丸山(ト)	51	♀	982
8. 水 野	27	♂	979
9. 田 畑	23	♀	912
10. 小 沢	18	♀	911
11. 丸山(喜)	43	♀	889
12. 高 木	40	♀	833
13. 宮 島	29	♀	822
14. 久保田	20	♀	818
15. 松 田	60	♀	816
16. 百 瀬	28	♂	762
17. 小 松	32	♀	762
18. 大 蔵	32	♂	714
19. 矢 島	30	♀	697
20. 井 出	32	♂	675
平 均			933 \pm 203

し、臨床症状が軽快ないし消失するとともに低下し、術後1ヵ月ではほぼ正常値となる。

c. 単純性甲状腺腫：単純性結節性甲状腺腫16例の空腹時血漿 NEFA 値は 394~587 $\mu\text{Eq}/\ell$ 、平均 514 \pm 45 $\mu\text{Eq}/\ell$ (表6, 図1) であって、対照との間に有意の差はない。

d. 悪性甲状腺腫：腺癌8例の空腹時血漿 NEFA 値は 394~672 $\mu\text{Eq}/\ell$ 、平均 497 \pm 75 $\mu\text{Eq}/\ell$ (表7, 図1) である。

e. 慢性甲状腺炎：慢性甲状腺炎9例の空腹時血漿 NEFA 値は 437~571 $\mu\text{Eq}/\ell$ 、平均 509 \pm 43 $\mu\text{Eq}/\ell$ であって (表8, 図1), 対照の値と比較して有意の差が認められない。

f. 甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症1例の空腹時血漿 NEFA 値は 326 $\mu\text{Eq}/\ell$ (図1) と明らかに低値を示している。

2. 甲状腺機能と空腹時血漿 NEFA 値

PBI 値、基礎代謝率、Triosorb Test および ^{131}I 甲状腺摂取率などの各種甲状腺機能検査成績と空腹時血漿 NEFA 値との関係を見ると図3, 4, 5, 6に示すごとく、いずれにおいても両者の間に正の相関々係

表 5 甲状腺機能亢進症の治療経過にともなう
空腹時血漿 NEFA 値の推移

症 例	年 令	性	血漿 NEFA 値 ($\mu\text{Eq}/\ell$)		
			未治療時	抗甲状腺 剤投与後	術後 1 ヶ月
1. 本 島	43	♂	1450	941	800
2. 田 玉	25	♂	1341	605	491
3. 小 森	38	♂	1190	704	612
4. 宮 沢	19	♀	1125	758	437
5. 北 沢	23	♀	1000	571	607
6. 砂 田	19	♂	987	605	521
7. 丸山(ト)	51	♀	982	648	457
8. 水 野	27	♂	979	667	571
9. 田 畑	23	♀	912	571	545
10. 小 沢	18	♀	911	723	571
11. 丸山(喜)	43	♀	889	740	752
12. 高 木	40	♀	833	552	514
13. 宮 島	29	♀	822	699	667
14. 久保田	20	♀	818	575	525
15. 松 田	60	♀	816	600	587
16. 百 瀬	28	♂	762	550	571
17. 小 松	32	♀	762	756	722
18. 大 蔵	32	♂	714	469	500
19. 矢 島	30	♀	697	508	500
20. 井 出	32	♂	675	565	461
平 均			933 \pm 203	643 \pm 113	537 \pm 94

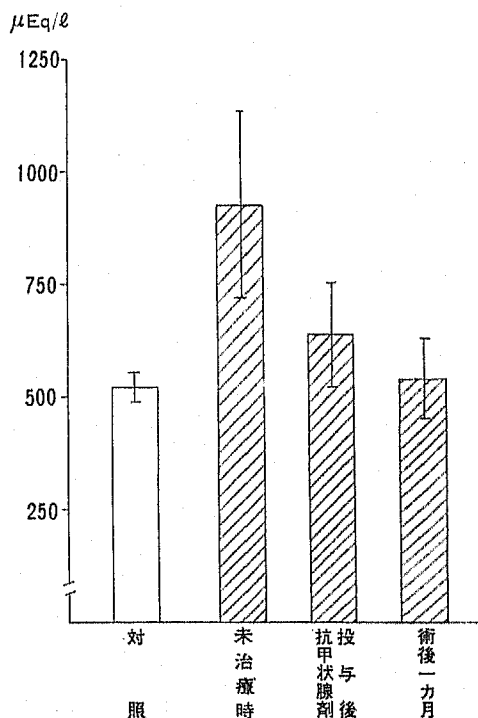
図 2. 甲状腺機能亢進症の治療経過にともなう
空腹時血漿 NEFA 値の推移

表 6 単純性甲状腺腫の空腹時血漿 NEFA 値

症 例	年 令	性	血漿NEFA値 ($\mu\text{Eq}/\ell$)
1. 上条(と)	45	♀	587
2. 米 窪	40	♀	571
3. 山 岸	32	♀	565
4. 大 羽	45	♀	547
5. 入 倉	54	♀	545
6. 上条(美)	29	♀	532
7. 佐 藤	54	♀	526
8. 樋 口	60	♂	511
9. 高 橋	46	♀	510
10. 塩 原	37	♀	500
11. 羽 田 野	58	♂	500
12. 小 坂	59	♀	489
13. 芹 沢	48	♀	489
14. 中 沢	30	♀	485
15. 中 島	49	♂	474
16. 保 高	55	♀	394
平 均			514 \pm 45

表 7 悪性甲状腺腫の空腹時血漿 NEFA 値

症 例	年 令	性	血漿NEFA値 ($\mu\text{Eq}/\ell$)
1. 田 中	54	♂	672
2. 林	41	♀	532
3. 常 田	43	♀	483
4. 塩 原	50	♀	478
5. 古 平	55	♀	478
6. 沖	53	♀	475
7. 鈴 木	24	♀	465
8. 小 林	29	♂	394
平 均			497 \pm 75

表 8 慢性甲状腺炎の空腹時血漿 NEFA 値

症 例	年 令	性	血漿NEFA値 ($\mu\text{Eq}/\ell$)
1. 岩 本	56	♀	571
2. 三 島	35	♀	547
3. 橋 本	53	♀	545
4. 小 林	42	♀	533
5. 植 野	58	♀	515
6. 田 中	41	♀	500
7. 北 原	53	♀	476
8. 篠 原	60	♂	455
9. 武 井	52	♀	437
平 均			509 \pm 43

が認められる。すなわち甲状腺機能が亢進しているものほど血漿値 NEFA も高いという傾向を示している。

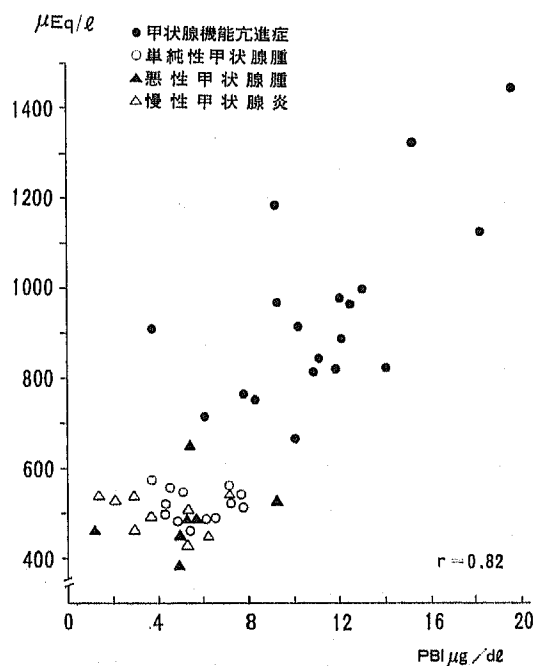


図 3. 血漿 NEFA 値と PBI

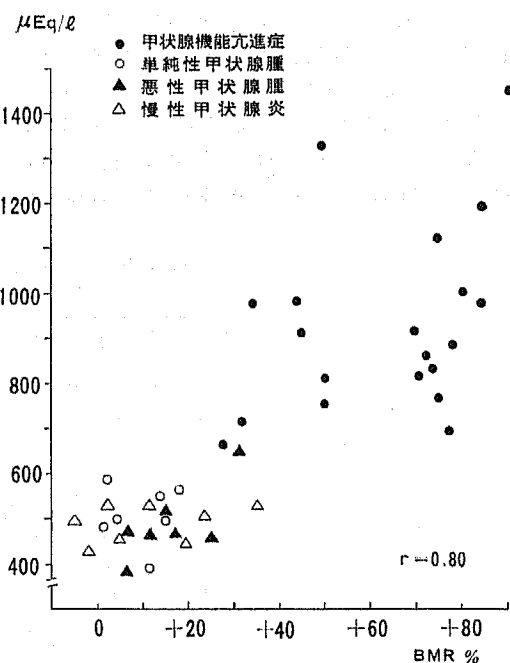


図 4. 血漿 NEFA 値と BMR

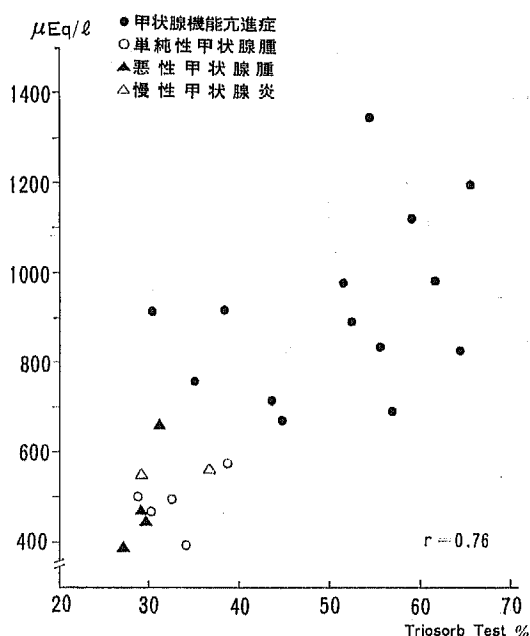
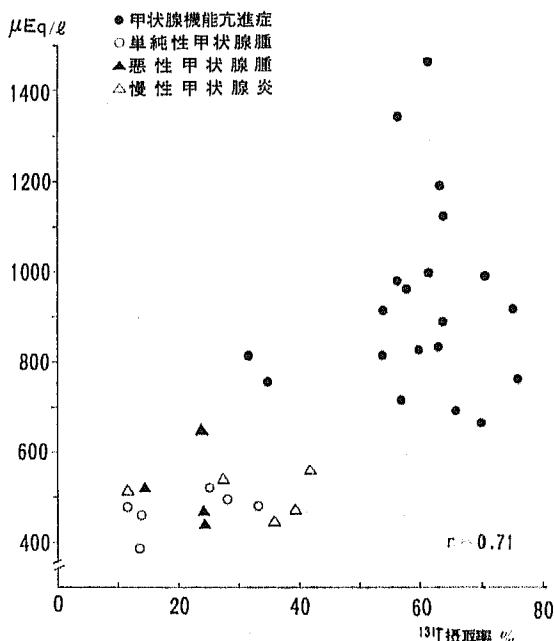


図 5. 血漿 NEFA 値と Triosorb Test

図 6. 血漿 NEFA 値と ^{131}I 摂取率

3. ブドウ糖負荷による血糖値および血漿 NEFA 値の変動

a. 単純性甲状腺腫：単純性結節性甲状腺腫 6 例についてブドウ糖 50g の経口投与を行なって血糖値ならびに血漿 NEFA 値の変動を検討すると、表 9 に示すごとく負荷前の血糖値は $87\sim 100\text{mg/dℓ}$ 、平均 $92.2\pm 4.6\text{mg/dℓ}$ で、負荷後 1 時間では $105\sim 128\text{mg/dℓ}$ 、平均 $115.5\pm 7.7\text{mg/dℓ}$ と上昇し、その上昇率は図 7 に示すごとく $19.3\sim 28.7\%$ 、平均 $25.2\pm 3.5\%$ で、2 時間後で負荷前値に復する。これに対し血漿 NEFA 値は負荷前 $474\sim 565\mu\text{Eq/ℓ}$ 、平均 $516\pm 30\mu\text{Eq/ℓ}$ で、負荷後 1 時

間では $362\sim 458\mu\text{Eq/ℓ}$ 、平均 $414\pm 30\mu\text{Eq/ℓ}$ と低下し、その低下率は図 7 に示すごとく $12.9\sim 26.0\%$ 、平均 $19.8\pm 4.4\%$ である。その後は次第に上昇し、負荷後 2～3 時間で前値に復する。すなわちブドウ糖負荷後の血漿 NEFA 値は血糖値の上昇時に一致して低下し、血糖値との間に鏡面像の関係を示している。

b. 甲状腺機能亢進症：甲状腺機能亢進症 6 例の未治療時における成績は表 10 に示すごとく負荷前の血糖値は $88\sim 103\text{mg/dℓ}$ 、平均 $96.5\pm 6.2\text{mg/dℓ}$ で単純性甲状腺腫との間に有意の差を認めないが、負荷後 1 時間では $128\sim 152\text{mg/dℓ}$ 、平均 $136.2\pm 8.6\text{mg/dℓ}$ と上昇し、そ

表 9

ブドウ糖負荷による血糖値および血漿 NEFA 値の変動
単純性甲状腺腫

症 例	年 令	性	血 糖 値 (mg/dℓ)					血 漿 NEFA 値 ($\mu\text{Eq/ℓ}$)				
			前 値	経 口 投 与 後 (時間)				前 値	経 口 投 与 後 (時間)			
				1	2	3	4		1	2	3	4
1. 高 橋	46	♀	100	128	93	92	98	510	444	595	645	720
2. 上 条	29	♀	96	123	88	83	87	532	404	444	681	851
3. 芹 沢	48	♀	92	112	93	88	88	489	362	404	532	574
4. 佐 藤	54	♀	90	113	93	87	80	526	421	526	578	685
5. 中 島	49	♂	88	105	98	82	82	474	394	421	605	632
6. 山 岸	32	♀	87	112	78	80	82	565	458	563	583	624
平 均			92.2 ± 4.6	115.5 ± 7.7	90.5 ± 6.3	85.3 ± 4.1	86.2 ± 6.0	516 ± 30	414 ± 30	492 ± 74	604 ± 48	682 ± 81

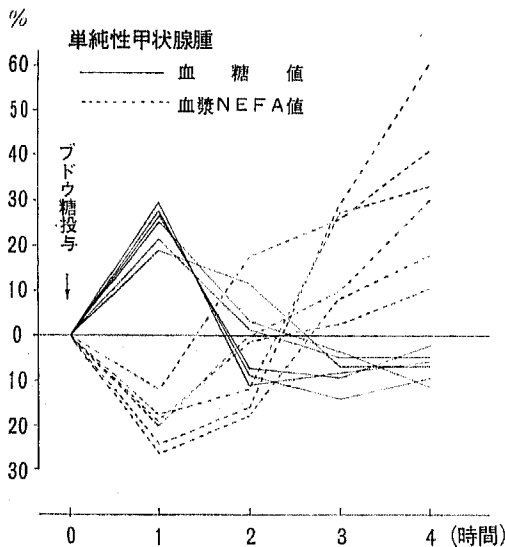


図7. ブドウ糖負荷による血糖値の上昇率と血漿 NEFA 値の低下率

の上昇率は図8に示すごとく24.3~49.0%, 平均 $39.0 \pm 8.8\%$ と単純性甲状腺腫にくらべてブドウ糖負荷後の過血糖が著明である ($P < 0.01$)。これに対し血漿 NEFA 値は負荷前値が $710 \sim 928 \mu\text{Eq}/\ell$, 平均 $817 \pm 78 \mu\text{Eq}/\ell$ と著明な高値を示しているが, 負荷後1時間では $297 \sim 413 \mu\text{Eq}/\ell$, 平均 $361 \pm 45 \mu\text{Eq}/\ell$ と低下し, その低下率は図8に示すごとく, 45.5~67.7%, 平均 $55.8 \pm 7.2\%$ と単純性甲状腺腫のそれと比較して明らかに大きく ($P < 0.01$), 以後次第に上昇して負荷後3~4時間で前値に復する。甲状腺機能亢進症も単純性甲状腺腫の場合と同様に血糖値と血漿 NEFA 値は互いに鏡面像の関係を示すが, かかる血糖値と血漿 NEFA 値との変動は甲状腺機能亢進症において一層著しい

ことを認めた。しかし臨床症状のほぼ消失した術後1ヵ月では表11, 図9に示すごとく血糖値および血漿 NEFA 値の変動は単純性甲状腺腫との間に差異を認めない。

B. 血漿 NEFA 脂酸構成

1. 血漿 NEFA 脂酸構成比

a. 対照: 健康人12例 (男性3例, 女性9例) における空腹時血漿 NEFA 脂酸構成比は表12, 17, 図10

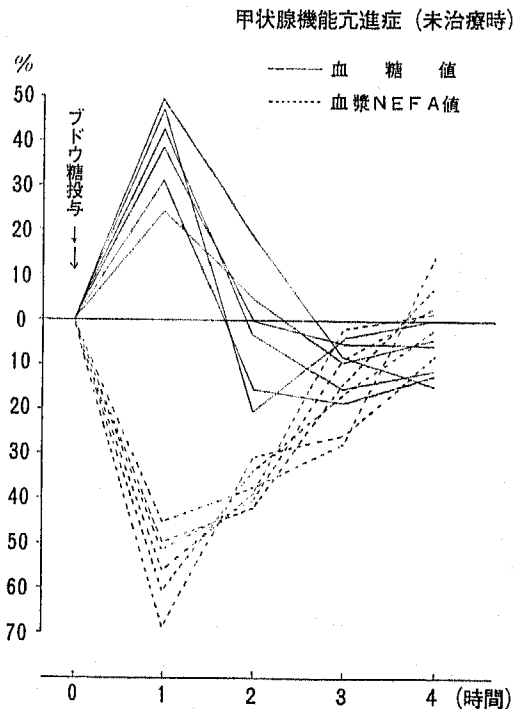


図8. ブドウ糖負荷による血糖値の上昇率と血漿 NEFA 値の低下率

表 10

ブドウ糖負荷による血糖値および血漿 NEFA 値の変動
甲状腺機能亢進症 (未治療時)

症 例	年 令	性 別	血 糖 値 (mg/dl)					血 漿 NEFA 値 ($\mu\text{Eq}/\ell$)				
			前 値	経口投与後 (時間)				前 値	経口投与後 (時間)			
				1	2	3	4		1	2	3	4
1. 勝 田	38	♂	103	128	108	94	90	710	387	419	516	807
2. 羽 山	45	♀	102	152	122	93	98	848	413	522	717	913
3. 大 野	35	♀	100	139	100	95	95	928	300	643	686	857
4. 忠 地	44	♂	98	140	95	83	87	891	391	543	868	913
5. 田 中	49	♀	88	130	70	84	88	773	378	455	705	797
6. 滝 沢	17	♀	88	128	74	72	77	750	297	500	625	734
平 均			96.5 ± 6.2	136.2 ± 8.6	94.8 ± 18.2	86.8 ± 8.2	88.8 ± 6.7	817 ± 78	361 ± 45	514 ± 71	686 ± 106	837 ± 65

表 11 ブドウ糖負荷による血糖値および血漿 NEFA 値の変動
甲状腺機能亢進症(術後1ヵ月)

症 例	年 令	性 別	血 糖 値 (mg/dℓ)					血 漿 NEFA 値 (μEq/ℓ)				
			前 値	経口投与後(時間)				前 値	経口投与後(時間)			
				1	2	3	4		1	2	3	4
1. 勝 田	38	♂	95	113	93	83	92	522	435	543	608	630
2. 羽 山	45	♀	93	120	96	89	94	651	442	465	625	718
3. 大 野	35	♀	90	112	95	88	80	491	379	472	604	660
4. 忠 地	44	♂	86	92	80	82	78	533	488	600	622	667
5. 田 中	49	♀	80	112	83	78	80	488	444	578	600	622
6. 滝 沢	17	♀	92	120	97	92	90	581	452	548	742	774
平 均			89.3 ±5.0	111.5 ±9.4	90.7 ±6.6	85.3 ±4.7	85.7 ±6.5	544 ±57	440 ±32	534 ±54	634 ±42	679 ±46

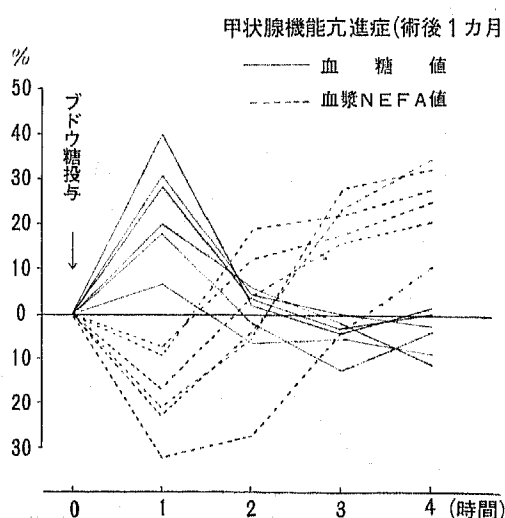


図 9. ブドウ糖負荷による血糖値の上昇率と血漿 NEFA 値の低下率

に示すごとくミリスチン酸は 1.4~3.5%, 平均 $2.0 \pm 0.6\%$, パルミチン酸は 30.1~39.8%, 平均 $33.9 \pm 2.9\%$, パルミトオレイン酸は 2.5~6.2%, 平均 $4.4 \pm 1.3\%$, ステアリン酸は 10.9~20.9%, 平均 $16.1 \pm 2.6\%$, オレイン酸は 23.6~32.8%, 平均 $28.8 \pm 3.1\%$, リノール酸は 11.4~18.6%, 平均 $14.8 \pm 2.0\%$ であって, パルミチン酸比が最も高く, 以下オレイン酸比, ステアリン酸比, リノール酸比, パルミトオレイン酸比, ミリスチン酸比の順である。ここで二, 三の脂酸についての脂酸比ならびに不飽和脂酸と飽和脂酸との比 (以下 US/S 比と略す) についてみると表12に示すごとくリノール酸とオレイン酸との比 (以下 L/O 比と略す) は 0.40~0.63, 平均 0.52 ± 0.06 , オレイン酸とステアリン酸との比 (以下 O/S 比と略す) は 1.27~2.70,

平均 1.86 ± 0.44 で, US/S 比は 0.69~1.14, 平均 0.91 ± 0.12 である。

b. 甲状腺機能亢進症: 甲状腺機能亢進症20例の本治療時についての空腹時血漿 NEFA 脂酸構成比は表13, 17, 図10に示すごとくミリスチン酸は 0.6~2.8%, 平均 $1.8 \pm 0.4\%$, パルミチン酸は 28.0~34.4%, 平均 $31.3 \pm 1.1\%$, パルミトオレイン酸は 4.4~10.8%, 平均 $6.1 \pm 1.4\%$, ステアリン酸は 6.6~16.8%, 平均 $12.2 \pm 2.5\%$, オレイン酸は 32.8~40.6%, 平均 $36.7 \pm 3.1\%$, リノール酸は 8.3~15.8%, 平均 $11.9 \pm 2.2\%$ である。これらを対照と比較するとパルミチン酸比, ステアリン酸比およびリノール酸比がいずれも有意の差 ($P < 0.01$) をもって低下し, パルミトオレイン酸比とオレイン酸比が有意の差 ($P < 0.01$) をもって上昇している。すなわち甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA 脂酸構成比については, 対照にくらべてパルミチン酸, ステアリン酸等の飽和脂酸比およびリノール酸比が低下し, パルミトオレイン酸, オレイン酸等の一価不飽和脂酸比が上昇して, 全体として脂肪組織の脂酸構成比(75)76)77)78)に近づく傾向を示している。

次に各脂酸比についてみると表13に示すごとく L/O 比は 0.23~0.44, 平均 0.33 ± 0.04 で対照と比較して低く ($P < 0.01$), O/S 比は 1.98~5.76, 平均 3.17 ± 0.85 と高いが ($P < 0.01$), これはステアリン酸比とリノール酸比が低下し, オレイン酸比が上昇しているのが当然のことである。また US/S 比は 0.85~1.55, 平均 1.22 ± 0.15 と対照にくらべて高く ($P < 0.01$), これによって甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA 脂酸構成比については飽和脂酸比が低下し, リノール酸を除く不飽和脂酸比が上昇していることがうかがえる。

甲状腺機能亢進症20例について外科的治療経過ともなう空腹時血漿 NEFA 脂酸構成比の推移を検討し

表 12

対照例の血漿 NEFA 脂酸構成比および脂酸比

症 例	年 令	性 別	血 漿 NEFA 脂 酸 構 成 比 (%)						脂 酸 比		
			ミリスチン	パルミチン	パルミトオレイン	ステアリン	オレイン	リノール	L/O	O/S	US/S
1. 井ノ川	35	♂	2.0	32.4	5.1	14.8	29.4	16.3	0.55	1.99	1.03
2. 寺島	32	♂	2.3	33.6	3.8	13.3	28.9	18.1	0.63	2.17	1.03
3. 米倉	30	♂	1.7	32.5	3.8	17.8	30.0	14.2	0.47	1.69	0.92
4. 塩原	20	♀	1.4	39.8	3.9	18.2	23.6	13.1	0.56	1.30	0.69
5. 杉山	20	♀	2.0	35.4	2.5	19.1	25.8	15.2	0.59	1.35	0.77
6. 柳沢	20	♀	1.4	30.1	6.2	15.7	32.8	13.8	0.42	2.09	1.12
7. 栗津	20	♀	2.1	36.5	3.2	18.6	28.2	11.4	0.40	1.52	0.75
8. 沢海	20	♀	2.1	31.6	3.1	20.9	26.5	15.8	0.59	1.27	0.83
9. 小林	20	♀	1.6	32.6	5.3	15.2	31.1	14.2	0.45	2.05	1.02
10. 中野	20	♀	1.9	31.6	6.1	13.6	32.8	14.0	0.43	2.41	1.12
11. 花岡	18	♀	2.2	33.6	5.2	10.9	29.5	18.6	0.63	2.70	1.14
12. 大山	18	♀	3.5	37.3	5.1	14.8	26.4	12.9	0.49	1.78	0.80
平 均			2.0 ±0.6	33.9 ±2.9	4.4 ±1.3	16.1 ±2.6	28.8 ±3.1	14.8 ±2.0	0.52 ±0.06	1.86 ±0.44	0.94 ±0.12

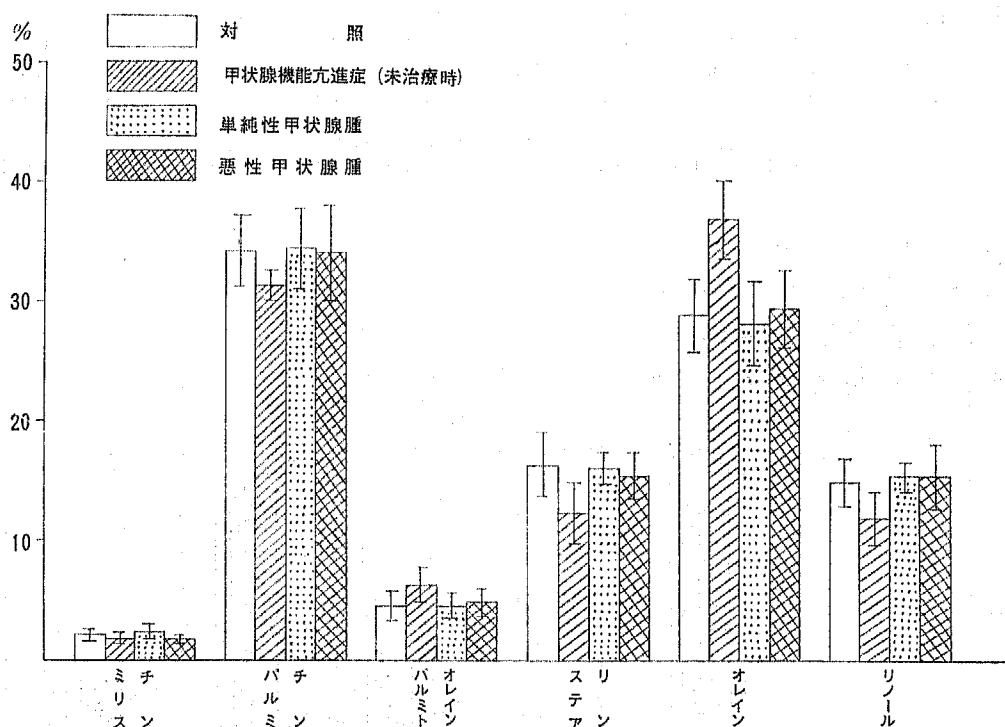


図 10. 各種甲状腺疾患の血漿 NEFA 脂酸構成比

てみると、表14、図11に示すごとく未治療時には対照と比較して有意の差をもってパルミチン酸比、ステアリン酸比およびリノール酸比の低下と、パルミトオレイン酸比、オレイン酸比の上昇が認められる。

抗甲状腺剤投与後（手術前）ではミリスチン酸は

1.2~2.6%，平均 $2.0 \pm 0.2\%$ ，パルミチン酸は 29.0~37.7%，平均 $33.3 \pm 2.5\%$ ，パルミトオレイン酸は 3.2~9.2%，平均 $5.1 \pm 1.2\%$ ，ステアリン酸は 9.0~20.0%，平均 $13.3 \pm 2.9\%$ ，オレイン酸は 26.1~37.9%，平均 $32.8 \pm 2.9\%$ ，リノール酸は 9.9~16.5%，平均 13.5

表 13

甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA 脂酸構成比および脂酸比
(未治療時)

症 例	年 令	性	血 漿 NEFA 脂 酸 構 成 比 (%)						脂 酸 比		
			ミリスチン	パルミチン	パルミト オレイン	ステア リン	オレイン	リノール	L/O	O/S	US/S
1. 松 下	37	♂	2.3	29.3	5.4	10.0	40.6	12.4	0.31	4.06	1.40
2. 石 川	35	♂	1.7	33.0	6.3	9.7	39.1	10.2	0.26	4.03	1.25
3. 大 久 保	23	♂	1.5	32.0	6.1	13.2	37.5	9.7	0.26	2.84	1.14
4. 大 内	18	♂	2.1	32.5	7.4	14.4	32.8	10.8	0.33	2.28	1.04
5. 吉 崎	17	♂	2.8	34.4	4.4	16.8	33.3	8.3	0.25	1.98	0.85
6. 真 鍋	51	♀	2.0	32.2	5.9	12.0	37.6	10.3	0.27	3.13	1.16
7. 小 林	44	♀	1.3	31.7	4.5	15.8	33.9	12.8	0.38	2.15	1.05
8. 尾 崎	43	♀	2.0	32.1	5.2	12.3	35.0	13.4	0.38	2.85	1.16
9. 藤 原	41	♀	1.8	32.5	5.5	14.7	36.8	8.7	0.23	2.50	1.04
10. 竹 内	40	♀	1.5	28.2	7.7	9.5	39.9	13.2	0.33	4.20	1.55
11. 市 川	37	♀	1.6	32.0	7.4	10.3	34.7	14.0	0.41	3.37	1.28
12. 竹 腰	32	♀	2.8	31.8	10.8	6.6	38.0	10.0	0.27	5.76	1.43
13. 大 村	29	♀	1.1	29.3	5.7	15.3	39.5	9.1	0.23	2.58	1.19
14. 橋 爪	23	♀	1.9	30.4	5.5	10.4	38.0	13.8	0.36	3.65	1.34
15. 中 村	21	♀	1.4	32.0	5.1	14.5	32.8	14.2	0.44	2.26	1.09
16. 坂 口	20	♀	0.6	29.0	5.3	12.4	38.5	14.2	0.37	3.10	1.29
17. 小 山	19	♀	1.9	32.8	6.3	11.4	34.4	13.2	0.38	3.02	1.17
18. 倉 石	19	♀	1.9	28.0	6.8	12.3	38.4	12.6	0.33	3.12	1.37
19. 宮 川	18	♀	1.1	29.3	5.3	11.8	36.8	15.8	0.43	3.12	1.37
20. 箱 山	17	♀	2.3	32.9	7.6	10.6	35.6	11.0	0.31	3.36	1.19
平 均			1.8 ±0.4	31.3 ±1.1	6.1 ±1.4	12.2 ±2.5	36.7 ±3.1	11.9 ±2.2	0.33 ±0.04	3.17 ±0.85	1.22 ±0.15

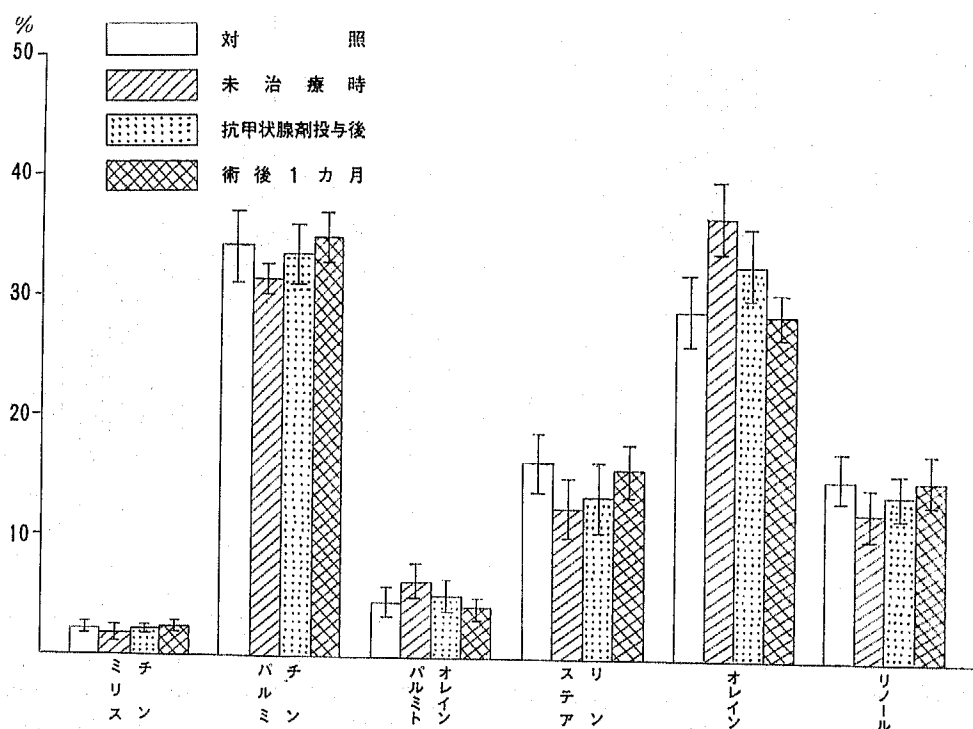


図 11. 甲状腺機能亢進症の治療経過にともなう血漿 NEFA 脂酸構成比の推移

表 14 甲状腺機能亢進症の治療経過にともなう血漿 NEFA 脂酸構成比および脂酸比の推移

症 例	年 令	性 別		血 漿 NEFA 脂 酸 構 成 比 (%)						脂 酸 比		
				ミリスチン	パルミチン	パルミトリン	ステアリン	オレイン	リノール	L/O	O/S	US/S
1. 松 下 37 男		男	未治療時	2.3	29.3	5.4	10.0	40.6	12.4	0.31	4.06	1.40
			抗甲剤投与後	1.8	32.5	5.1	12.0	36.8	11.8	0.32	3.07	1.16
			術後 1 カ月	2.9	32.9	5.0	13.7	32.3	13.2	0.41	2.36	1.02
2. 石 川 35 男		男	未治療時	1.7	33.0	6.3	9.7	39.1	10.2	0.26	4.03	1.25
			抗甲剤投与後	2.6	37.7	6.1	10.1	33.3	9.9	0.30	3.31	0.99
			術後 1 カ月	2.4	40.6	5.0	13.0	27.0	12.0	0.41	2.08	0.79
3. 大久保 23 男		男	未治療時	1.5	32.0	6.1	13.2	37.5	9.7	0.26	2.84	1.14
			抗甲剤投与後	2.0	33.7	5.7	12.7	32.6	13.3	0.41	2.57	1.07
			術後 1 カ月	2.8	37.6	5.5	14.5	26.4	13.2	0.50	1.82	0.82
4. 大 内 18 男		男	未治療時	2.1	32.5	7.4	14.4	32.8	10.8	0.33	2.28	1.04
			抗甲剤投与後	2.2	33.2	5.3	13.5	33.4	12.4	0.37	2.47	1.04
			術後 1 カ月	2.2	33.3	5.1	14.8	30.3	14.3	0.47	2.05	0.99
5. 吉 崎 17 男		男	未治療時	2.8	34.4	4.4	16.8	33.3	8.3	0.25	1.98	0.85
			抗甲剤投与後	2.1	35.3	3.2	20.0	29.2	10.2	0.35	1.46	0.74
			術後 1 カ月	3.1	37.8	2.6	20.9	22.7	12.9	0.57	1.09	0.62
6. 真 鍋 51 女		女	未治療時	2.0	32.2	5.9	12.0	37.6	10.3	0.27	3.13	1.16
			抗甲剤投与後	1.8	33.7	4.8	13.1	35.2	11.4	0.32	2.69	1.06
			術後 1 カ月	1.8	35.7	4.0	17.3	27.9	13.3	0.47	1.61	0.82
7. 小 林 44 女		女	未治療時	1.3	31.7	4.5	15.8	33.9	12.8	0.38	2.15	1.05
			抗甲剤投与後	2.2	33.9	3.4	17.8	28.8	13.9	0.48	1.62	0.85
			術後 1 カ月	0.7	30.3	3.1	16.8	31.8	17.3	0.55	1.89	1.09
8. 尾 崎 43 女		女	未治療時	2.0	32.1	5.2	12.3	35.0	13.4	0.38	2.85	1.16
			抗甲剤投与後	1.2	29.0	4.2	12.9	37.1	15.6	0.42	2.88	1.32
			術後 1 カ月	2.4	35.4	4.1	14.1	29.3	14.7	0.50	2.08	0.93
9. 藤 原 41 女		女	未治療時	1.8	32.5	5.5	14.7	36.8	8.7	0.23	2.50	1.04
			抗甲剤投与後	2.2	34.6	4.4	15.0	30.0	13.8	0.46	2.00	0.93
			術後 1 カ月	2.5	36.9	3.9	15.1	26.3	15.3	0.58	1.74	0.83
10. 竹 内 40 女		女	未治療時	1.5	28.2	7.7	9.5	39.9	13.2	0.33	4.20	1.55
			抗甲剤投与後	1.4	30.2	3.7	12.8	37.9	14.0	0.37	2.96	1.25
			術後 1 カ月	1.3	33.0	3.1	18.5	29.9	14.2	0.48	1.62	0.90
11. 市 川 37 女		女	未治療時	1.6	32.0	7.4	10.3	34.7	14.0	0.41	3.37	1.28
			抗甲剤投与後	1.9	35.8	5.0	14.6	28.8	13.9	0.48	1.97	0.91
			術後 1 カ月	2.0	33.2	4.2	17.0	26.4	17.2	0.65	1.55	0.

±1.9% であって、未治療時とくらべてかなり正常値に近づいているが、ステアリン酸比とリノール酸比が低く ($0.01 < P < 0.05$, $0.05 < P < 0.1$), オレイン酸比は高い ($P < 0.01$)。なおパルミチン酸比は対照との間に差がなく、パルミトオレイン酸比は多少高い傾向にあるが有意の差ではない。

術後1カ月に至るとミリスチン酸は 0.7~3.1%, 平均 $2.2 \pm 0.4\%$, パルミチン酸は 30.3~40.6%, 平均 $34.8 \pm 1.9\%$, パルミトオレイン酸は 2.6~5.9%, 平均 $4.3 \pm 0.7\%$, ステアリン酸は 12.1~20.9%, 平均 $15.4 \pm 2.3\%$, オレイン酸は 22.7~32.3%, 平均 $28.6 \pm 2.0\%$, リノール酸は 12.0~17.3%, 平均 $14.7 \pm 2.1\%$ といずれも対照と比較して有意の差が認められない。

治療経過にしたがって L/O 比, O/S 比ならびに US/S 比について検討してみると表14に示すごとく未治療時の L/O 比は平均 0.33 ± 0.04 で対照とくらべて明らかに低いが抗甲状腺剤投与後(手術前)には $0.30 \sim 0.52$, 平均 0.42 ± 0.03 となり, 術後1カ月では $0.41 \sim 0.65$, 平均 0.52 ± 0.06 となって対照の L/O 比とまったく等しくなる。O/S 比は未治療時には平均 3.17 ± 0.85 で, 対照に比較して明らかに高いが, 抗甲状腺剤投与後(手術前)には $1.46 \sim 4.08$, 平均 2.58 ± 0.66 となり, 術後1カ月では $1.09 \sim 2.64$, 平均 1.89 ± 0.29 となり対照との間に差異を認めなくなる。また US/S 比についても未治療時の平均は 1.22 ± 0.15 で, 対照と比較して高いが, 抗甲状腺剤投与後(手術前)には $0.74 \sim 1.32$, 平均 1.07 ± 0.18 となり, 術後1カ月では $0.62 \sim 1.12$, 平均 0.92 ± 0.07 となって対照との間に有意の差を認めなくなる。すなわち甲状腺機能亢進症の未治療時における血漿 NEFA 脂酸構成比は対照と比較し

てパルミチン酸比, ステアリン酸比およびリノール酸比が低下し, パルミトオレイン酸比とオレイン酸比が上昇しているが, 抗甲状腺剤の投与, さらに甲状腺腫全切除により臨床症状が軽快ないし消失するとともに次第に正常値に近づき, 術後1カ月では対照とまったく差異を認めなくなる。

c. 単純性甲状腺腫: 単純性結節性甲状腺腫10例についての空腹時血漿 NEFA 脂酸構成比は表15, 17, 図10に示すごとく, ミリスチン酸は 1.2~3.3%, 平均 $2.4 \pm 0.8\%$, パルミチン酸は 29.6~39.0%, 平均 $34.3 \pm 3.2\%$, パルミトオレイン酸は 3.5~5.5%, 平均 $4.4 \pm 0.9\%$, ステアリン酸は 13.0~18.0%, 平均 $15.8 \pm 1.3\%$, オレイン酸は 23.3~32.8%, 平均 $27.9 \pm 3.4\%$, リノール酸は 12.7~17.4%, 平均 $15.2 \pm 1.1\%$ であって, 対照と比較していずれも有意の差がない。したがって L/O 比, O/S 比ならびに US/S 比においても対照との間に差異が認められない。

d. 悪性甲状腺腫: 腺癌5例についての空腹時血漿 NEFA 脂酸構成比は表16, 17, 図10に示すごとく, ミリスチン酸は 1.4~2.6%, 平均 $1.9 \pm 0.2\%$, パルミチン酸は 26.3~39.2%, 平均 $33.7 \pm 4.1\%$, パルミトオレイン酸は 3.2~6.1%, 平均 $4.7 \pm 1.1\%$, ステアリン酸は 11.8~17.4%, 平均 $15.2 \pm 1.9\%$, オレイン酸は 25.2~33.1%, 平均 $29.3 \pm 3.1\%$, リノール酸は 12.4~19.1%, 平均 $15.2 \pm 2.9\%$ で, 対照と比較していずれも有意の差がない。L/O 比, O/S 比ならびに US/S 比についても同様である。

2. 甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA に

おける L/O 比と甲状腺機能検査成績

血漿脂酸構成の変化の代表的な指標となる O/L 比

表 15 単純性甲状腺腫の血漿 NEFA 脂酸構成比および脂酸比

症 例	年 令	性	血 漿 NEFA 脂 酸 構 成 比 (%)						脂 酸 比		
			ミリスチン	パルミチン	パルミトオレイン	ステアリン	オレイン	リノール	L/O	O/S	US/S
1. 芳 川	57	♂	3.3	35.2	4.9	15.5	26.8	14.3	0.53	1.73	0.85
2. 山 崎	47	♂	2.5	39.0	4.5	15.1	23.3	15.6	0.67	1.54	0.77
3. 岡 村	41	♂	3.2	32.7	5.5	16.2	28.4	14.0	0.49	1.75	0.92
4. 石 塚	47	♀	1.2	31.1	5.5	16.0	30.5	15.7	0.51	1.91	1.07
5. 渡 辺	39	♀	3.1	38.8	4.0	17.0	24.4	12.7	0.52	1.43	0.70
6. 田 垣	37	♀	2.9	32.7	3.5	16.7	28.8	15.4	0.53	1.72	0.91
7. 北 条	36	♀	2.5	36.8	3.6	18.0	23.9	15.2	0.64	1.33	0.75
8. 望 月	32	♀	1.6	29.6	4.0	15.3	32.8	16.7	0.51	2.14	1.15
9. 百 瀬	29	♀	1.7	35.2	3.7	15.2	30.4	13.8	0.45	2.00	0.92
10. 山 岸	25	♀	2.2	32.0	5.1	13.0	30.3	17.4	0.58	2.32	1.12
平 均			2.4 ±0.8	34.3 ±3.2	4.4 ±0.9	15.8 ±1.3	27.9 ±3.4	15.2 ±1.1	0.54 ±0.08	1.79 ±0.28	0.92 ±0.12

表 16 悪性甲状腺腫の血漿 NEFA 脂酸構成比および脂酸比

症 例	年 令	性	血 漿 NEFA 脂 酸 構 成 比 (%)						脂 酸 比		
			ミリスチン	パルミチン	パルミトリン	ステアリン	オレイン	リノール	L/O	O/S	US/S
1. 山 宮	43	♂	2.6	34.0	6.1	11.8	33.1	12.4	0.37	2.81	1.06
2. 萩 原	32	♂	1.4	32.1	3.2	17.0	28.6	17.7	0.62	1.68	0.98
3. 山田(は)	55	♀	2.1	39.2	4.0	15.5	25.2	14.0	0.56	1.62	0.76
4. 正 村	43	♀	1.5	26.3	4.6	17.4	31.1	19.1	0.61	1.79	1.21
5. 山田(茂)	28	♀	1.7	36.6	5.6	14.1	28.7	13.3	0.46	2.04	0.91
平 均			1.9	33.7	4.7	15.2	29.3	15.2	0.52	1.99	0.98
			±0.2	±4.1	±1.1	±1.9	±3.1	±2.9	±0.12	±0.43	±0.17

表 17 各種甲状腺疾患における血漿 NEFA 脂酸構成比および脂酸比の平均値

疾 患 名	例 数		血 漿 NEFA 脂 酸 構 成 比 (%)						脂 酸 比		
			ミリスチン	パルミチン	パルミトリン	ステアリン	オレイン	リノール	L/O	O/S	US/S
対 照	12		2.0	33.9	4.4	16.1	28.8	14.8	0.52	1.86	0.94
			±0.6	±2.9	±1.3	±2.6	±3.1	±2.0	±0.06	±0.44	±0.12
甲 状 腺 機 能 亢 進 症	20		1.8	31.3	6.1	12.2	36.7	11.9	0.33	3.17	1.22
			±0.4	±1.1	±1.4	±2.5	±3.1	±2.2	±0.04	±0.85	±0.15
単 純 性 甲 状 腺 腫	10		2.4	34.3	4.4	15.8	27.9	15.2	0.54	1.79	0.92
			±0.8	±3.2	±0.9	±1.3	±3.4	±1.1	±0.08	±0.28	±0.12
悪性甲状腺腫	5		1.9	33.7	4.7	15.2	29.3	15.2	0.52	1.99	0.98
			±0.2	±4.1	±1.1	±1.9	±3.1	±2.9	±0.12	±0.43	±0.17

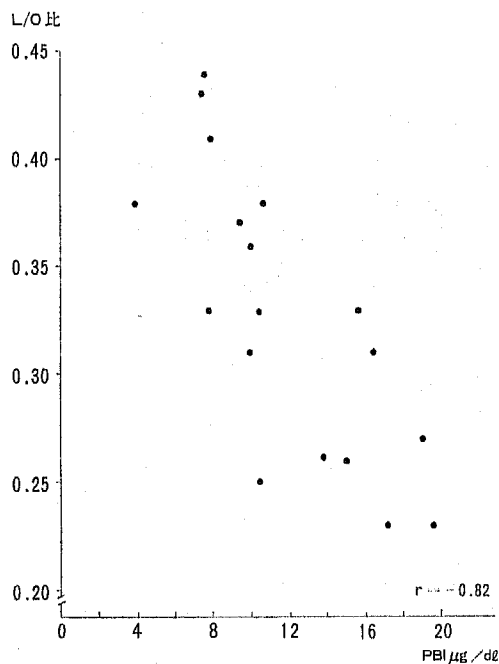


図12. 甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA における L/O 比と PBI

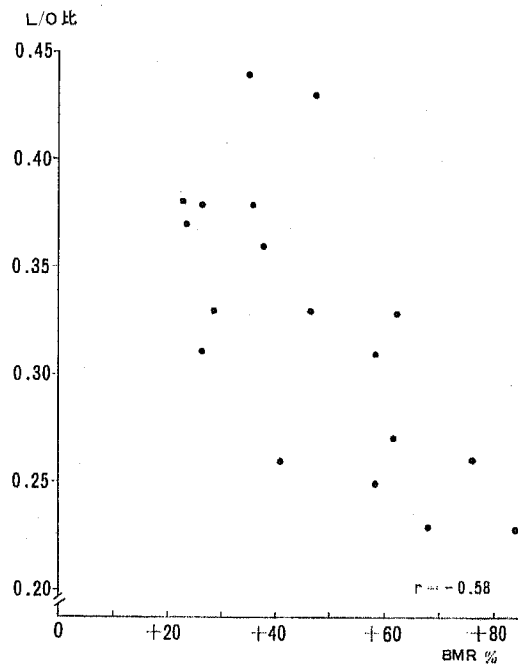


図13. 甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA における L/O 比と BMR

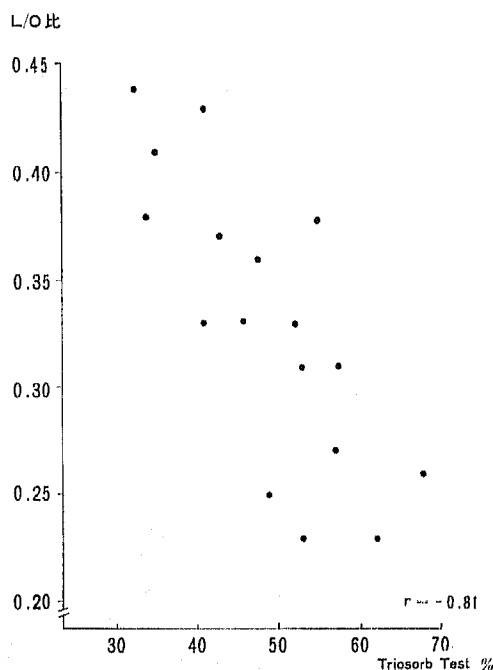


図14. 甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA における L/O 比と Triosorb Test

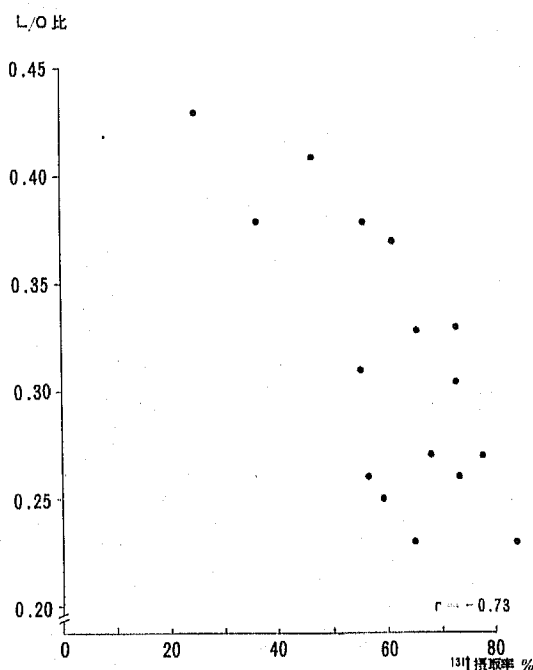


図15. 甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA における L/O 比と ^{131}I 摂取率

と PBI 値、基礎代謝率、Triosorb Test および ^{131}I 甲状腺摂取率などの各種甲状腺機能検査成績との関係を検討してみると図12, 13, 14, 15に示すごとく、いずれの場合にも両者の間に負の相関関係が認められる。すなわち甲状腺機能が亢進しているものはオレイン酸比が上昇し、リノール酸比が低下する傾向がある。

III. 考 按

Non esterified Fatty Acids すなわち血漿 NEFA は Unesterified Fatty Acids (UFA) または Free Fatty Acids (FFA) とも呼ばれ、血漿中に存在する非エステル型脂酸の呼称である。これは主として脂肪組織より血中に放出されたもので、ごく一部はリポ蛋白と結合し、大部分はアルブミンと結合して循環している¹²⁾。血漿中の NEFA 濃度は他の脂質にくらべれば微量であるが、半減期が約2分といわれるほど交替率が速いことから、体内脂質の重要な運搬型であるとされている¹¹⁾¹²⁾。血漿中より肝臓、心筋、骨格筋などにとりこまれた NEFA の一部はエネルギー源として利用され、一部は中性脂肪、リン脂質およびコレステロールエステルなどにとりこまれリポ蛋白となって再び血中にあらわれる¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。Steinberg⁸²⁾はこれらの関係を図16のごとく表現している。

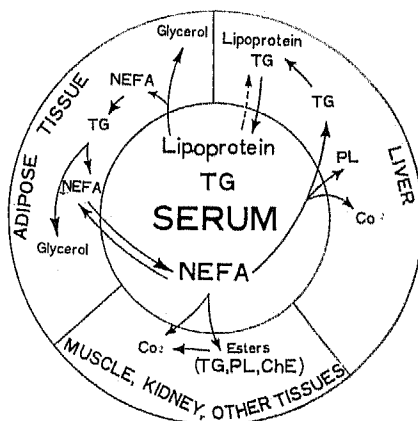


図16. Schematic representation of NEFA metabolism emphasizing the "fatty acid cycle"

脂肪組織より脂酸の動員を促進し、血漿 NEFA 値を上昇させる因子としては各種ホルモンがあり、これにはカテコールアミン⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾、ACTH¹⁶⁾³⁶⁾³⁷⁾、TSH¹⁷⁾³⁸⁾、成長ホルモン¹⁸⁾³⁹⁾、グルカゴン¹⁹⁾、Fraction H²⁰⁾、Fat-Mobilizing Substance⁴⁰⁾、副腎皮質ホルモン²¹⁾、甲状腺ホルモン⁵⁾などがあげられている。し

かしこれらホルモンの脂酸動員におよぼす作用機序については未解決の点が多い⁽⁴¹⁾。そのほか血漿 NEFA の上昇因子として空腹飢餓、寒冷、恐怖、運動、外傷、ストレス、喫煙など⁽⁹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾があげられているが、これらの場合には多少とも内分泌系、あるいは交感神経系の関与があるものと考えられる。逆にブドウ糖⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽²⁴⁾、インシュリン⁽⁹⁾⁽²⁴⁾、ニコチン酸⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾、 β 遮断剤である Propranolol (インデラル)⁽⁴⁴⁾などは脂酸の動員を抑制するといわれている。

甲状腺機能亢進症においては血漿 NEFA は高値を示し⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾、逆に甲状腺機能低下症においては低値を示す⁽⁴⁶⁾と報告されているが、著者は甲状腺疾患、とくに甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA 値について臨床的立場から詳細に検討し、さらにその脂酸構成を追求した。

血漿 NEFA 値の測定法としては Dole 法⁽⁹⁾が最もよく用いられている。そのほか Trout の変法⁽⁴⁵⁾、Gordon 法⁽⁴⁶⁾、また最近では Mosinger 法⁽⁴⁶⁾、Duncombe 法⁽⁴⁷⁾、Itaya 法⁽⁴⁸⁾など比色による方法も報告されているが、著者は Dole の方法⁽⁹⁾を用いた。

空腹時血漿 NEFA の正常値は報告者により、また測定法の相違によっても多少異なるが、400~600 $\mu\text{Eq}/\ell$ を正常範囲とみなすものが多い⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽²⁶⁾⁽⁴⁹⁾。著者の成績では対照の空腹時血漿 NEFA 値は 465~572 $\mu\text{Eq}/\ell$ 、平均 $517 \pm 36 \mu\text{Eq}/\ell$ で、諸家の成績とはほぼ一致している。したがって著者は上記の値を本研究における正常値とみなして研究を進めた。

甲状腺機能亢進症における著者の成績を検討すると、未治療時の空腹時血漿 NEFA 値は 675~1450 $\mu\text{Eq}/\ell$ 、平均 $933 \pm 203 \mu\text{Eq}/\ell$ であって、対照ならびに他の euthyroid の甲状腺疾患とくらべて著しい高値を示している。Rich ら⁽⁵⁾、島⁽⁴⁹⁾、Sandhofer ら⁽⁴⁾も著者の成績と同様に甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA は高値を示すと報告している。また甲状腺機能亢進症の外科的治療経過ともなう血漿 NEFA 値の変動を検討してみると、抗甲状腺剤の投与、さらに甲状腺全切除により甲状腺機能が正常化し、臨床症状が軽快ないし消失するにつれて血漿 NEFA 値は低下して、術後1ヵ月では大部分が正常値となった。

単純性甲状腺腫、悪性甲状腺腫(腺癌)、慢性甲状腺炎等の euthyroid の甲状腺疾患についても空腹時血漿 NEFA 値を測定してみたところ、これらの疾患の値は対照との間に有意の差を示さなかった。癌患者の血漿 NEFA 値は上昇するとの報告⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾があるが、Mueller ら⁽⁵⁰⁾は腫瘍の成長期に脂酸の動員が高まるが、発育の緩徐な癌では血漿 NEFA 値は正常である

とのべているから、甲状腺の腺癌のごとく発育の緩徐なものでは正常値であることがむしろ当然であろう。なお甲状腺機能低下症の1例について空腹時血漿 NEFA 値を測定したところ、326 $\mu\text{Eq}/\ell$ と低値を示すことを知った。そこで著者は PBI 値、基礎代謝率、Triosorb Test および ^{131}I 甲状腺摂取率などの各種甲状腺機能検査成績と空腹時血漿 NEFA 値との関係を調査したところ、これらの間に正の相関関係が認められた。すなわち空腹時血漿 NEFA 値は甲状腺機能と密接な関係をもって変動することが確認された。

血漿 NEFA 値は脂酸の動員と利用の平衡によって決定されるものであるが、Harlan ら⁽⁶⁾は甲状腺機能亢進症においては脂酸の動員とともに利用も促進されていると報告し、野田⁽⁵³⁾も thyroxine は脂酸の動員と同時に末梢における利用も促進すると報告している。甲状腺機能亢進症においては血漿 NEFA 値が著しく上昇しているにもかかわらず、血漿中性脂肪、リン脂質、総コレステロールなどはむしろ減少の傾向にある事実⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾からみても、NEFA が末梢組織においてさかんに利用されていることがうかがえる。

Rich ら⁽⁵⁾は甲状腺機能亢進状態における血漿 NEFA 値の上昇機序に対する説明として、甲状腺機能の亢進によって高められたエネルギー需要に対応するために、脂肪組織からの脂酸の動員が促進された結果であるとしている。また Harlan ら⁽⁶⁾は対照(健康人)、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症においてエピネフリンおよびノルエピネフリンによる血漿 NEFA の上昇反応を観察しているが、その成績によると甲状腺機能亢進症では対照にくらべてカテコールアミンに対する血漿 NEFA 値の上昇率が高く、甲状腺機能低下症では低いことから、カテコールアミンの関与を重視している。さらに Debons ら⁽⁵⁴⁾、Goodman ら⁽⁵⁵⁾は甲状腺ホルモンはエピネフリンに対する脂肪組織の感受性を高めると結論している。なお教室の中多⁽⁵⁶⁾、篠原⁽⁵⁷⁾らは甲状腺機能亢進症において血漿アドレナリン量の増加していることを認めているから、甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA 値の上昇についてはカテコールアミンの役割は大きいと考えられる。また副腎皮質ホルモンも血漿 NEFA 値に影響を与えるが⁽²¹⁾⁽⁵⁸⁾、一般に副腎皮質ホルモンは脂肪組織に直接作用して脂酸の動員を促すというよりはむしろ他の内分泌因子、とくにカテコールアミンを介しての間接的な促進作用を持つものと考えられる。

以上のごとく甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA 値の著明な上昇は甲状腺ホルモン自体の直接的作用のみならず、カテコールアミンなど介しての間接的作

用も関係しているものと解釈されるが、その機序はともかくとして、血漿 NEFA は代謝亢進に対するエネルギー源として利用されるために、その動員が促進されるものと考えられる。次に述べるごとく、甲状腺機能亢進症においては糖の利用が低下している点よりみても、需要のたかまったエネルギーの源を脂酸にも求めていることが容易に推測される。

血漿 NEFA 値と血糖値との間には密接な関係のあることが知られている。すなわちブドウ糖投与により血漿 NEFA 値は低下するが⁹⁾²⁴⁾、これは糖がエネルギー源として利用されるため脂酸の動員が抑制され、また糖質より α -glycerophosphate の供給が増加して NEFA のエステル化が促進されるためと考えられる⁶⁰⁾。Randle ら⁶¹⁾は血漿 NEFA 値と血糖値との関係を glucose fatty acid cycle という概念であらわしている。

Glucose fatty acid cycle の原理は脂酸の利用と糖の利用とは互いに代償的關係にあるというものである。すなわちブドウ糖の利用が少なれば脂肪組織からの脂酸の動員とその利用がたかまり、また血糖値が上昇してインシュリンの分泌が起り、ブドウ糖の利用が促進すれば脂酸の動員と利用は制限されるという。いずれにしても血漿 NEFA 値は糖代謝と密接な関係を有しているの、著者は甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA 値の上昇機序をうかがうために、ブドウ糖負荷による血糖値ならびに血漿 NEFA 値の変動について検討を行なった。その成績によると、単純性甲状腺腫ならびに甲状腺機能亢進症のいずれにおいてもブドウ糖負荷後の血漿 NEFA 値は血糖値の上昇に一致して減少し、互いに鏡像像の関係を示した。このような変動は未治療時の甲状腺機能亢進症において一層著しく、血糖値の上昇率ならびに血漿 NEFA 値の低下率は単純性甲状腺腫に比較して明らかに大であった。すなわち未治療時甲状腺機能亢進症の空腹時血糖値は平均 $96.5 \pm 6.2 \text{ mg/dl}$ で、単純性甲状腺腫の平均値 $92.2 \pm 4.6 \text{ mg/dl}$ と有意の差はなく、ブドウ糖負荷後の血糖値はいずれも最初の1時間で最高値を示し、2時間でほぼ負荷前値に復しているが、血糖値の上昇率(負荷後1時間)は甲状腺機能亢進症では平均 $39.0 \pm 8.8\%$ で、単純性甲状腺腫の平均 $25.2 \pm 3.5\%$ にくらべて明らかに大きく、ブドウ糖負荷後の過血糖が著明である。この成績は、甲状腺機能亢進症においては糖の利用が低下していることを示すものであるが、教室の草間⁶²⁾もパセドウ氏病の糖代謝について著者と同様の成績を報告している。一方血漿 NEFA 値は単純性甲状腺腫および甲状腺機能亢進症のいずれにおいてもブ

ドウ糖負荷後1時間で最低値を示し、以後次第に上昇して単純性甲状腺腫では2~3時間で、甲状腺機能亢進症では3~4時間で負荷前値に復した。血漿 NEFA 値の低下率(負荷後1時間)は甲状腺機能亢進症では平均 $55.8 \pm 7.2\%$ で、単純性甲状腺腫の平均 $19.8 \pm 4.4\%$ にくらべて明らかに大である。Avogaro⁶³⁾、島⁴⁰⁾も著者の成績と同様に甲状腺機能亢進症では空腹時血漿 NEFA 値は高値を示すがブドウ糖負荷により健康人にくらべて著明な減少を示すと報告している。なお外科的治療後では血糖値および血漿 NEFA 値の変動は単純性甲状腺腫と差を認めなくなっている。甲状腺機能亢進症においてはカテコールアミン⁶⁵⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾をはじめとして、副腎皮質ホルモン⁶⁵⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾、インシュリン⁶⁸⁾⁶⁹⁾などの各種ホルモンの分泌異常があるから、血糖値と血漿 NEFA 値の変動の機序を説明することは容易でないが、甲状腺機能亢進症においてはエネルギー需要が亢進しているにもかかわらず、糖の利用が低下しているため、これを代償するため脂酸の動員と利用がたかまり、その結果が血漿 NEFA 値の上昇に反映されるものと解釈される。

つぎに著者は甲状腺機能亢進症と対照(健康人)とについて血漿 NEFA の質的な面、すなわち脂酸構成を検討した。血漿 NEFA の脂酸構成についてはガスクロマトグラフィーの導入以来その研究報告はすくなくないが²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾⁷¹⁾⁷²⁾、各報告者により成績にかなりの差がみられる。これは NEFA の分離方法の違いが大きく影響しているものと思われる。著者は薄層クロマトグラフィーを用いて分離を行ったが、そのほかイオン交換樹脂を用いる方法⁷⁰⁾、硅胶カラムによる方法²⁶⁾、超遠心にて分離する方法⁷⁴⁾、弱アルカリを用いる方法⁷²⁾などが発表されている。

健康人における空腹時血漿 NEFA の脂酸構成比について諸家の報告をみると、ミリスチン酸は2%前後、パルミチン酸は25~30%、パルミトオレイン酸は5%前後、ステアリン酸は10~15%、オレイン酸は25~35%、リノール酸は10~20%で²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾⁵²⁾⁷¹⁾⁷²⁾、オレイン酸比とリノール酸比において大きな差がみられる。著者の対照(健康人)における血漿 NEFA の脂酸構成比の成績は諸家の成績とほぼ一致し、ミリスチン酸の平値は $2.0 \pm 0.6\%$ 、パルミチン酸は $33.9 \pm 2.9\%$ 、パルミトオレイン酸は $4.4 \pm 1.3\%$ 、ステアリン酸は $16.1 \pm 2.6\%$ 、オレイン酸は $28.8 \pm 3.1\%$ 、リノール酸は $14.8 \pm 2.0\%$ でありパルミチン酸比が最も高く、以下オレイン酸、ステアリン酸、リノール酸、パルミトオレイン酸、ミリスチン酸の順である。これを他のエステル型脂質の脂酸構成比と比較してみると血漿中

性脂肪の脂酸構成比⁶⁾に類似しているが、これは血漿 NEFA の大部分は脂肪組織から動員されたものであり、その脂肪組織はほとんどが中性脂肪で占められていることによるものであろう。ただし血漿 NEFA の脂酸構成比は中性脂肪のそれにくらべてパルミチン酸比とステアリン酸比が高く、オレイン酸比とリノール酸比が低い点でやや異なっている。つぎに血漿リン脂質の脂酸構成比⁶⁾とくらべてみるとパルミトオレイン酸比とオレイン酸比が高く、パルミチン酸比とリノール酸比が低く、血漿コレステロールエステルの脂酸構成比⁸⁾と比較するとパルミチン酸比、ステアリン酸比およびオレイン酸比が高く、リノール酸比が低くなっている。ここで血漿 NEFA の主な源である脂肪組織の脂酸構成比⁷⁵⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾⁷⁸⁾とくらべてみると血漿 NEFA のそれはステアリン酸比が著しく高く、逆にオレイン酸比が低い。脂肪組織の脂酸構成比は性別、人種、温度環境、食生活などによって多少異なるが⁷⁷⁾、オレイン酸比が圧倒的に高く、以下パルミチン酸比、リノール酸比の順で、ステアリン酸比はきわめて低く、この脂酸構成比は中性脂肪の脂酸構成比に類似している。これらの関係より考察すれば、血漿 NEFA と脂肪組織との間にみられる脂酸構成比の違いは血漿中性脂肪にエステル結合している脂酸の影響によって生じたものではなく、脂肪組織より脂酸の動員される際には各脂酸に選択性があるため血漿 NEFA の脂酸構成比が脂肪組織のそれと異なってくるものと推測される。

甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA の脂酸構成比について著者の成績を検討すると、ミリスチン酸の平均値は $1.8 \pm 0.4\%$ 、パルミチン酸は $31.3 \pm 1.1\%$ 、パルミトオレイン酸 $6.1 \pm 1.4\%$ 、ステアリン酸は $12.2 \pm 2.5\%$ 、オレイン酸は $36.7 \pm 3.1\%$ 、リノール酸は $11.9 \pm 2.2\%$ で、これらを対照と比較すると有意の差をもって飽和脂酸であるパルミチン酸比、ステアリン酸比、および二価不飽和脂酸であるリノール酸比が低下し、一価不飽和脂酸であるパルミトオレイン酸比とオレイン酸比が上昇している。すなわち対照とくらべて L/O 比が低く、O/S 比および US/S 比が高く、全体として脂肪組織の脂酸構成比に一層近くなっており、これは脂肪組織より脂酸の動員がさかんに行なわれていることを裏づけるものと考えられる。また甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA の脂酸構成比を治療経過にしたがって追求してみると、抗甲状腺剤の投与、さらに甲状腺全切除により臨床症状が軽快するとともに正常化されて、術後1ヵ月では対照の脂酸構成比と、まったく差異を認めなくなった。なお単純性結節性甲状腺腫、悪性甲状腺腫の血漿 NEFA の脂酸構成

比は対照と比較して有意の差が認められなかった。

ところで血漿脂酸構成の変化を最もよくあらわすものと思われる L/O 比と各種甲状腺機能検査成績との間に負の相関関係が認められることより甲状腺機能が亢進しているものほどオレイン酸比の上昇とリノール酸比の低下が著明であるということが出来る。

甲状腺機能亢進症の血漿 NEFA 脂酸構成について高橋²⁸⁾もオレイン酸比が高くなり、L/O 比が低下していると報告している。寺島⁸⁾は甲状腺機能亢進症の空腹時におけるエステル型脂質の脂酸構成について報告しているが、その成績によると中性脂肪、リン脂質およびコレステロールエステルのいずれの分画においても共通した特徴は、オレイン酸比の上昇とリノール酸比の低下である。村松⁷⁾も血漿総脂酸の脂酸構成について同様の変化を認めており、甲状腺機能亢進症におけるリノール酸の相対的、絶対的減少を指摘している。甲状腺機能亢進症においては脂酸の動員と利用が促進されていることより、血漿 NEFA の脂酸構成比の変化が他の脂質の脂酸構成比にも反映されるものと考えられる。

リノール酸は動物体内では合成されないため⁷⁹⁾、すべて体外より補給されなければならない、いわゆる必須脂酸である。したがって吻合病や小腸大量切除を行なって長期にわたり腸からの脂肪吸収が障害された場合⁵²⁾、また高糖質摂取により体内で糖質よりの脂酸合成がさかんに行なわれる場合⁸⁰⁾にもリノール酸比の低下がみられるという。しかし健康人にリノール酸を多くに大量投与しても血漿脂質中のリノール酸比はほとんど変化しない⁸¹⁾ということからみれば、通常健康人の血漿脂酸構成は一定の homeostasis を保つように調節されているものと思われる。ところで前述のごとき甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA の脂酸構成比の変化はいかなる原因によって来るものか考察してみると、その原因の一つとして、脂肪組織からの大量の脂酸の動員があげられる。この見解は、飢餓あるいはヘパリンやエピネフリンの投与により脂酸の動員がたかまり、血漿 NEFA が上昇すると、その脂酸構成比ではオレイン酸比が上昇し、ステアリン酸比とリノール酸比が低下して全体として脂肪組織の脂酸構成比に類似してくるという事実²⁶⁾²⁸⁾によっても支持される。

甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA の脂酸構成比は治療経過にしたがって、正常化され、甲状腺全切除後1ヵ月では対照の脂酸構成比とまったく差を認めなくなるが、これに対して中性脂肪、リン脂質、コレステロールエステルなどの脂酸構成比は治療経過と

ともに対照のそれに近づきつつあるが術後1カ月ではまだ正常値を示さず⁸⁾、とくに脂肪組織の脂酸構成比は術後1カ月においては未治療時と比較してほとんど変化がみられない⁷⁸⁾。このように甲状腺機能亢進症において、一ったん乱れたエステル型脂質および脂肪組織の脂酸構成比は容易に正常化しないのに対して、血漿 NEFA の脂酸構成比は臨床症状の改善に一致して容易に正常化されることは、血漿 NEFA が甲状腺機能亢進症におけるエネルギー源として重要な役割を果たしていることを示すものである。

結 論

著者は各種甲状腺疾患、とくに甲状腺機能亢進症の血漿遊離脂酸値を測定し、さらにその脂酸構成比を追求して、次の結論を得た。

1. 対照(健康人)の空腹時血漿 NEFA 値は $465 \sim 572 \mu\text{Eq}/\ell$ 、平均 $517 \pm 36 \mu\text{Eq}/\ell$ である。
2. 甲状腺機能亢進症の空腹時血漿 NEFA 値は対照とくらべて著明に上昇している。しかし治療により症状消退後には正常値となる。
3. 単純性結節性甲状腺腫、悪性甲状腺腫および慢性甲状腺炎の空腹時血漿 NEFA 値は対照との間に有意の差を認めない。
4. 甲状腺機能低下症の空腹時血漿 NEFA 値は低値を示している。
5. 空腹時血漿 NEFA 値と各種甲状腺機能検査成績との間には正の相関々係が認められる。
6. 単純性結節性甲状腺腫および甲状腺機能亢進症のブドウ糖負荷後においては、血糖値は上昇し、血漿 NEFA 値は低下し、互いに鏡面像の関係を示すが、血糖値の上昇率ならびに血漿 NEFA 値の低下率は甲状腺機能亢進症において明らかに大である。しかし治療により症状消退の後には両者の間に差を認めなくなる。
7. 対照(健康人)の空腹時血漿 NEFA の脂酸構成比は、ミリスチン酸は $1.4 \sim 3.5\%$ 、平均 $2.0 \pm 0.6\%$ 、パルミチン酸は $30.1 \sim 39.8\%$ 、平均 $33.9 \pm 2.9\%$ 、パルミトオレイン酸は $2.5 \sim 6.2\%$ 、平均 $4.4 \pm 1.3\%$ 、ステアリン酸は $10.9 \sim 20.9\%$ 、平均 $16.1 \pm 2.6\%$ 、オレイン酸は $23.6 \sim 32.8\%$ 、平均 $28.8 \pm 3.1\%$ 、リノール酸は $11.4 \sim 18.6\%$ 、平均 $14.8 \pm 2.0\%$ である。
8. 甲状腺機能亢進症の空腹時血漿 NEFA の脂酸構成比は対照とくらべてパルミチン酸比、ステアリン酸比およびリノール酸比が低下し、パルミトオレイン酸比とオレイン酸比が上昇し、全体として脂肪組織の脂酸構成比に近い傾向を示している。しかし血漿

NEFA の脂酸構成比は治療により臨床症状が軽快ないし消失するとともに正常化する。

9. 単純性甲状腺腫および悪性甲状腺腫の空腹時血漿 NEFA の脂酸構成比は対照との間に有意の差がみられない。

10. 血漿 NEFA の脂酸構成における L/O 比と各種甲状腺機能検査成績との間には負の相関々係が認められ、血漿 NEFA の脂酸構成比は甲状腺機能と密接な関係にあることを示している。

11. すなわち甲状腺機能亢進症における血漿 NEFA 値は上昇し、またその脂酸構成比にも明らかな変化が認められるが、これは脂肪組織よりの脂酸の動員とその利用が高まっている結果と考えられる。

本論文の要旨は第40、41、42回日本内分泌学会総会および第5、6回術後代謝研究会において発表した。なお本研究については本学附属病院中央検査部金井正光助教授、野本昌三助手ならびに東京大学医学部高橋善弥太講師、武藤泰敏博士、深沢俊男博士の御指導を受けた。ここに深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) Schwarz, H. : J. Pediat., 3 : 242, 1933.
- 2) Peters, J. P. : J. clin. Invest., 22 : 715, 1943.
- 3) Sachs, B. A. : J. clin. Endocr., 18 : 560, 1958.
- 4) Sandhofer, F. : Klin. Wschr., 44 : 433, 1966.
- 5) Rich, C. : J. clin. Invest., 38 : 275, 1959.
- 6) Harlan, W. R. : J. clin. Endocr., 23 : 33, 1963.
- 7) 村松 昭 : 信州医誌, 18 : 283, 1969.
- 8) 寺島文平 : 信州医誌, 18 : 252, 1969.
- 9) Dole, V. P. : J. clin. Invest., 35 : 150, 1956.
- 10) Gordon, R. S., Jr. : J. clin. Invest., 35 : 206, 1956.
- 11) Fredrickson, D. S. : J. clin. Invest., 37 : 1504, 1958.
- 12) Fredrickson, D. S. : Physiol. Rev., 38 : 585, 1958.
- 13) Havel, R. J. : Metabolism, 10 : 1031, 1961.
- 14) Havel, R. J. : J. Lipid Res., 3 : 297, 1962.
- 15) Friedberg, S. J. : J. clin. Invest., 40 : 1846, 1961.
- 16) White, J. E. : J. clin. Invest., 37 : 1556, 1958.
- 17) Freinkel, N. : J. clin. Invest., 40 : 476, 1961.
- 18) Raben, M. S. : J. clin. Invest., 38 : 484, 1959.
- 19) 高橋善弥太 : 日本臨牀, 25 : 1821, 1967.
- 20) Rudman, D. : Proc. Soc. exp. Biol., 103 : 315, 1960.

- 21) Jeanrenaud, B. : J. biol. Chem., 235 : 2217, 1960.
- 22) Carlson, L. A. : J. Lab. clin. Med., 61 : 724, 1963.
- 23) 高橋善弥太 : 日本臨牀, 22 : 2096, 1964.
- 24) Gordon, R. S., Jr. : J. clin. Invest., 36 : 810, 1957.
- 25) James, A. T. : Biochem. J., 50 : 679, 1952.
- 26) 中村治雄 : 日内会誌, 52 : 789, 1963.
- 27) Schrader, W. : Dtsch. med. Wschr., 86 : 781, 1961.
- 28) 高橋善弥太 : 日内会誌, 53 : 1375, 1965.
- 29) 前沢秀憲 : 日本臨牀, 22 : 549, 1964.
- 30) Folch, J. : J. biol. Chem., 226 : 497, 1957.
- 31) Stoffel, W. : Analyt. Chem., 31 : 307, 1959.
- 32) Steinberg, D. : The Control of Lipid Metabolism, p. 111, 1963, Academic press, New York.
- 33) Cahill, G. F., Jr. : J. biol. Chem., 235 : 1246, 1960.
- 34) Lynn, W. S. : J. biol. Chem., 235 : 1904, 1960.
- 35) Gordon, R. S., Jr. : Proc. Soc. exp. Biol., 97 : 150, 1958.
- 36) Hollenberg, C. H. : Endocrinology, 68 : 589, 1961.
- 37) Girolamo, M. D. : Endocrinology, 68 : 457, 1961.
- 38) Jungas, R. L. : Endocrinology, 71 : 68, 1962.
- 39) Knoble, E. : Recent Progr. Hormone, 15 : 1, 1959.
- 40) Chalmers, T. M. : Lancet, 1 : 886, 1958.
- 41) Rudman, D. : Endocrinology, 72 : 527, 1963.
- 42) Carlson, L. A. : Acta med. scand., 172 : 641, 1962.
- 43) Eaton, R. P. : J. clin. Invest., 44 : 247, 1965.
- 44) 五島雄一郎 : 治療, 50 : 2005, 1968.
- 45) Trout, D. L. : J. Lipid Res., 1 : 199, 1960.
- 46) Mosinger, F. : J. Lipid Res., 6 : 157, 1965.
- 47) Duncombe, W. G. : Biochem. J., 88 : 7, 1963.
- 48) Itaya, K. : J. Lipid Res., 6 : 16, 1965.
- 49) 島 健二 : 日内分泌誌, 40 : 1545, 1965.
- 50) Mueller, P. S. : J. Lab. clin. Med., 57 : 95, 1961.
- 51) 木村信良 : 外科, 26 : 1733, 1964.
- 52) 大野博通 : 日外会誌, 68 : 945, 1967.
- 53) 野田信顕 : 日内分泌誌, 42 : 29, 1966.
- 54) Debons, A. F. : J. Lipid Res., 2 : 86, 1961.
- 55) Goodman, H. M. : Proc. Soc. exp. Biol., 100 : 195, 1959.
- 56) 中多 巽 : 信州医誌, 8 : 1115, 1959.
- 57) 篠原光男 : 信州医誌, 13 : 571, 1964.
- 58) Schafrir, E. : J. clin. Invest., 39 : 310, 1960.
- 59) Schafrir, E. : Fed. Proc., 18 : 321, 1960.
- 60) Buckle, R. M. : Endocrinology, 69 : 1009, 1961.
- 61) Randle, P. J. : Lancet, 1 : 785, 1963.
- 62) 草間次郎 : 信州医誌, 6 : 376, 1957.
- 63) Avogaro, P. : Current Topics in Thyroid Research, p. 1079, 1965, Academic press, New York and London.
- 64) Goldfine, A. : J. clin. Endocr., 21 : 281, 1961.
- 65) 柏崎純一 : 信州医誌, 5 : 293, 1956.
- 66) Kenigsberg, S. : J. clin. Endocr., 12 : 1551, 1952.
- 67) Fredrickson, D. S. : J. clin. Endocr., 11 : 760, 1951.
- 68) Wilder, R. M. : Endocrinology, 18 : 455, 1934.
- 69) Houssay, B. A. : Endocrinology, 35 : 158, 1944.
- 70) Fraenkel-Conrat, H. : Endocrinology, 30 : 485, 1942.
- 71) Rothlin, M. E. : Amer. J. Physiol., 203 : 306, 1962.
- 72) Dole, V. P. : J. clin. Invest., 38 : 1544, 1959.
- 73) Miller, H. I. : Amer. J. Physiol., 202 : 370, 1962.
- 74) 八杉忠男 : 最新医学, 18 : 2424, 1963.
- 75) Hirsch, J. : Amer. J. clin. Nutr., 8 : 499, 1960.
- 76) Gellhorn, A. : J. clin. Invest., 40 : 925, 1961.
- 77) 五島雄一郎 : 最新医学, 18 : 2419, 1963.
- 78) 村松 昭 : 術後代謝研究会誌, 3 : 126, 1969.
- 79) Schoenheimer, R. : J. biol. Chem., 133 : 707, 1940.
- 80) Sinclair, H. M. : Lipid Pharmacology, p. 237, 1964, Academic press.
- 81) 田中 圭 : 日内会誌, 50 : 790, 1961.

(昭和44年7月29日 受付)