

# Experimental Studies on Pathophysiology of Acute Pancreatitis-Effect of the Treatment with Fat Emulsion

|       |                                                                                             |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-04<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/8221">http://hdl.handle.net/2297/8221</a>               |

## 実験的急性膵炎における病態生理の研究

## —脂肪乳剤の投与の影響について—

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 岩 喬教授)

佐々木 正 寿

(平成2年10月5日受付)

急性膵炎における病態生理について実験的に検討した。主として脂肪乳剤の投与により病態生理の変化を主眼とした。雄性ドンリウラットを用いて実験をおこなった。実験1: セルレイン 20mg/kg×4回の皮下注により急性浮腫性膵炎を作成し、治療としての脂肪乳剤投与の有無により2群に分けた。経時的に血液、膵組織を採取し、膵組織学的変化、血清アミラーゼ値、血清ホスホリパーゼA<sub>2</sub>値、血清リゾレシチン/レシチン比、膵組織リゾレシチン/レシチン比、膵腺胞細胞のホスホリパーゼA<sub>2</sub>に対する膜抵抗性、ランゲルハンス島のインスリン分泌能の変化を測定した。<sup>14</sup>C-linolic acidを下大静脈より注入して脂質の体内動態を調べた。また、胸部大動脈より樹脂やバリウムを注入して、膵の血管系の検討を行った。実験2: 膵管内にホスホリパーゼA<sub>2</sub>を注入して、急性膵炎を作成し、脳の変化を検討した。実験1と同様に脂肪乳剤の投与の有無により2群に分けた。経過を追って脳組織を採取し、脳組織の変化、脳のコハク酸脱水素酵素活性分布、脳のエネルギーチャージの変化を検討した。その結果、脂肪乳剤を投与した群では血清・膵組織のリゾレシチン/レシチン比が低く、膵腺胞細胞のホスホリパーゼA<sub>2</sub>に対する膜抵抗性が高く、ランゲルハンス島のインスリン分泌能も高いとの結果をえた。以上の結果は急性膵炎時には脂肪乳剤を投与することによって膵組織が構造的・機能的に破壊が抑制されていることを示唆するものであった。急性膵炎時に<sup>14</sup>Cでラベルした脂肪乳剤を投与すると高率に膵臓に集積し、脂肪乳剤が膵組織の修復に利用されていることが判明した。膵炎の進展に重要な役割を果たす膵組織の血管系の破壊においても脂肪乳剤を投与することにより、血管の破壊は抑制されていた。急性膵炎時に発生する脳の変化は主に虚血性の変化であり、脂肪乳剤を投与した群では脳組織の変化の発生率は低く、発生しても程度が軽度であり、脳のエネルギーチャージも有意に高値を示した。脂肪乳剤を投与した群では組織学的・機能的に破壊を抑制し、また投与した脂肪乳剤が組織の修復に利用されることが実証された。

---

**Key words** experimental acute pancreatitis, pathophysiology, pathophysiology of brain, reticular capillary structure, stability of pancreatic acinar cell

---

重症型の急性膵炎は比較的まれであるが、一旦重症に陥ると種々の治療に抵抗性で不良な経過をたどることが多い。間質内へ逸脱した膵酵素による化学的自己消化がその病態生理の本質をなしている。逸脱した膵酵素が局所的にまた全身的に作用して糖、脂肪の代謝異常や多臓器不全を惹起し、患者はついには死にいた

る。膵酵素としては従来はトリプシンが重要な役割をはたしていると言われていたが、最近ではホスホリパーゼA<sub>2</sub> (phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>) の作用が注目されている。PLA<sub>2</sub>により細胞膜のレシチンが分解され、細胞膜の崩壊につながるとともに、分解の結果生じたりリゾレシチンが、強い細胞障害作用を有するため、さ

Abbreviations: EC, energy charge; H-E, hematoxylin-eosin; Le, lecithin; LLe, lysolecithin; PLA<sub>2</sub>, phospholipase A<sub>2</sub>

ざまな病態が惹起される。そのため PLA<sub>2</sub>の阻害と破壊された脾細胞の修復とが急性脾炎の治療の立場からは必須である。PLA<sub>2</sub>の阻害剤についてはすでに報告されているが、破壊された脾細胞-脾管系を修復する治療についてはまだ確立されたものがなく、実験報告もきわめて少ないのが実状である。本研究では脂肪乳剤が急性脾炎の病態にどんな影響を及ぼすかを、脂肪代謝や脾臓膜の修復という観点から、アイソトープの取り込み、血管系の変化など種々の観察を通して測定せんとした。また、従来から急性脾炎における脳組織の変化については等閑視されているため、組織学的、機能的にも検討せんとした。

#### 対象および方法

##### I. 対 象

##### I. 実験 1

急性脾炎時における脂肪乳剤投与が病態生理にどのような影響を与えるかを組織学的変化、生化学的に検討することを目的とした。

##### 1. 実験動物

体重 200g 前後のドンリュウ系雄性ラット（静岡実験動物農業協同組合より入手）を使用した。

##### 2. 急性脾炎作成方法

12時間絶食後実験に使用した。セルレイン（セオスニン<sup>®</sup>：協和発酵株式会社，東京）20mg/kg を1時間毎に4回皮下注射して急性浮腫性脾炎を作成した<sup>10)</sup>。実験期間中は絶食とし、飲水は自由とした。

##### 3. 実験群の設定

脂肪乳剤の投与の有無により以下の2群を設定した。

A群：6匹にセルレイン初回注射より6時間後に4.5g/kgの50%糖液を約1時間かけゆっくりと尾静脈より注入した。

B群：6匹にセルレイン初回注射より6時間後に脂肪乳剤（10%サフラワ油）2g/kgを約1時間かけゆっくりと尾静脈へ注入した。A群とB群では投与カロ

リー量が同じになるようにした。サフラワ油は表1のごとく必須脂肪酸であるリノール酸を大量に含んだ脂肪乳剤である。

#### 4. 測定項目および測定方法

1) 病理組織学的検査：セルレイン初回注射前，注射後4時間，6時間，9時間，18時間，24時間にネンブタール40mg/kg腹腔内注射にて麻酔をおこなった。開腹後ただちに脾組織を採取し，直ちに10%ホルマリンで固定し，ヘマトキシリン・エオジン（hematoxylin-eosin, H-E）染色を行い，脾炎に伴う脾組織の変化を経時的に観察した。

2) 血液生化学的検査：セルレイン初回注射前，注射後4時間，6時間，9時間，18時間，24時間に，下大静脈より採血した。

##### i) 血清アミラーゼ活性値

C1-PNP-Gn 酵素法 (IU/1)<sup>9)</sup> で定量した。

##### ii) 血清 PLA<sub>2</sub> 活性値

放射活性基質法<sup>4)</sup>（2位を放射性脂肪酸で標識したホスファジルコリンを基質として，単位時間，単位試料当たり基質より遊離される放射性脂肪酸量をもって測定した。単位はU/mlである）

##### iii) 血清リゾレシチン (lysolecithin, LLe) / レシチン (lecithin, Le) 比

血清脂質の抽出は血清 1.0ml でを行い，Folch<sup>9)</sup>の方法を用い，溶媒抽出は40℃以下でロータリー・エバポレーターで行なった。残渣を0.5mlのクロロホルムに溶かし，その0.05mlをあらかじめ110℃，2時間活性化した薄層板上に採取，C：M：H<sub>2</sub>O（65/25/4）の展開溶媒を用い，薄層クロマトグラフィにて展開した（展開幅約10cm，45分）。展開後のリン脂質の確認はヨードガスにて行ない，同定は標準物質を用いて決定した。リゾレシチン，スフィンゴミエリン，レシチン，セファリンの4分画を各々試験管にとり，リンを測定し各分画のリン脂質量を求めた。リンの定量はHoeflmyr-Fried 法<sup>6)</sup>変法で行なった。

##### iv) 脾組織中 LLe/Le 比

Table 1. Components of safflower oil emulsion and 10% fat emulsion

|                                               | Safflower oil | 10% fat emulsion  |
|-----------------------------------------------|---------------|-------------------|
| C <sub>16</sub> (Palmitic acid)               | 6.8 Mol. %    | 12.1 ± 0.4 Mol. % |
| C <sub>18</sub> (Stearic acid)                | 2.7 Mol. %    | 4.3 ± 0.5 Mol. %  |
| C <sub>18</sub> F <sub>1</sub> (Oleic acid)   | 12.5 Mol. %   | 23.7 ± 1.0 Mol. % |
| C <sub>18</sub> F <sub>1</sub> (Linolic acid) | 77.6 Mol. %   | 53.0 ± 2.1 Mol. % |
| Others                                        | 0 Mol. %      |                   |

ネブタール麻酔下に膵臓組織を約1g採取し、それに蒸留水1mlとメタノール2:クロロホルム1に混合した液10mlを加え、室温で約2分間ホモジナイズした後室温中に2分間静置後2000回/分で遠心分離した。上清を分取後、残渣にメタノール8ml、クロロホルム4ml、蒸留水3.2mlを加え室温で2分間ホモジナイズ後2000回/分で5分間遠心分離し下層(クロロホルム)を分取下、それをN<sub>2</sub>ガス下で乾燥固定それをクロロホルム2~2.5mlに溶解し測定に用いた。以下の測定は血清と同様薄層クロマトグラフィにて行った。

### 3) 膵腺細胞の膜抵抗性の測定

第I, II群ともに初回注射より9時間後のもので測定した。測定方法はラットをネブタール麻酔下に開腹し膵組織を採取した。採取後すぐさま眼科用クーパーを用いて細切しながら50ml容三角フラスコに入れ、コラゲナーゼ(CLS IV, Worthington 社製, Frseshold, N. J., 米国) 40mg, ハンクス液5~8mlを加え、三角フラスコ密栓後、37°Cの孵卵器で、約15分間振盪(150~200回/分)し、細切膵をコラゲナーゼにて消化し、泥状にした。泥状液を、清潔な4枚ガーゼでろ過し、ろ液はすて、ガーゼに残った残渣のみを更にもう一度同組成の消化酵素液中に添加、孵卵器にて15分間振盪した。この液を金属メッシュ150の漏斗でろ過しそのろ液を採取、4°C, 1000回/分の条件で10分間冷却遠心分離を行った。酵素液を含む上清をすて、細胞集団を含む沈渣のみを採取した。これにハンクス液4:牛胎児血清(Armour 社製, New York, 米国) 1の混合液30mlを加え、酵素作用を停止させた後、もう一度4°C, 1000回/分で10分間冷却遠心分離し、その上清をすてた。沈渣に1mlのハンクス液を加え細胞浮遊液とした。この細胞浮遊液を、梅毒血清検査用の分注盤に、特殊マイクロピペットで0.1mlずつ加えたものを用いた。0.3%トリパンブルーを0.05ml加え、2分以内に染色された細胞数を血球計算板上で検鏡し、全細胞に対する青くトリパンブルーによって染色された細胞数の比率を求めることにより膵腺細胞の膜抵抗を測定した。

### 4) ランゲルハンス氏島(以下ラ氏島と略す)のインスリン分泌能の測定

3)と同様にして泥状液を作成後ハンクス液で8回洗浄、沈殿を繰り返した後、摂氏5度に冷やしたハンクス氏液を加え実体顕微鏡(25倍率)下でラ氏島を5個採取した。これを1.0mlのイーグル培地に20%牛胎児血清を加えた液中に移し、37°Cの孵卵器中で30分間静置した。5.5mMのブドウ糖を培地に添加し、90分間

反応せしめた後の培地中インスリン値を測定した(二抗体法)。正常膵, A群, B群について行った。

### 5) 脂質の体内動態

ラットを開腹し、下大静脈よりラット一匹あたり約10μCiの<sup>14</sup>C-linolic acidを3匹に静注した。投与後経時的に血液、肝臓、膵臓、胃、脾臓、腎臓、肺、脳を採取し組織燃焼装置(Aloka ASC-113 AUTOMATIC SAMPLE COMBUSTION SYSTEM, 東京)にて燃焼し<sup>14</sup>Cを採取後、液体シンチレーションカウンタにて放射能活性を測定した。

### 6) 膵の血行動態および膵血管の変化

#### i) 膵組織血流測定

膵臓に接した膵臓尾部にコーティングされた白金電極を直接刺入し電解式水素クリアランス組織血流計RBF-2(バイオメディカルサイエンス社, 金沢)およびデータ解析装置Bda-1-2(バイオメディカルサイエンス社)により測定した。電極の刺入に際しては、肉眼的に出血巣と思われる部位をできるだけ避けて行った。

#### ii) 膵血管鑄型作成

膵炎を作成後、ラットを左開胸開腹し胸部大動脈に19ゲージ八光針を刺入、固定した。一方門脈を露出して小切開を加え、脱血を行った。まず30°Cに加温したリンゲル液で全身を十分□流した後、樹脂(Mercor)を用い、主剤(CI-2R) 20gに対し、硬化剤(MA) 0.5gを混ぜ、120mmHg以下の圧で膵臓内に樹脂が流入、充满するまで暖やかに注入し、室温中に5分間放置した後、膵を摘出した。除蛋白を行うために、20%水酸化カリウム液に3時間浸し、その後水中で1時間洗浄した。この操作を5回繰り返した後、乾燥させ、血管鑄型を作成した。これをエタノール系列で脱水し、ついでプロピレンイソアミルに置換し、臨界点乾燥を行い、金蒸着を施した後、走査電子顕微鏡(日立製, MODEL S-900 電界放射型走査型電子顕微鏡, 東京)で微細構造を観察した。

#### iii) 膵の血管造影

ii)と同様に胸部大動脈へ19ゲージ八光針を刺入し希釈したバリウムを注入後、膵、脾、十二指腸を摘出し軟線撮影を行った。

## II. 実験 2

実験的急性膵炎時における脳組織の変化を検討する目的で行った。

総胆管内へ27ゲージサブロー針を刺入しPLA<sub>2</sub> 1200 U/kgをタウロコール酸0.5ml/kgに溶解して約60cm水柱圧で1ml/100g注入し逆流性膵炎を作成した。膵管は結紮せず開放のままとした。以下の2群に

分け実験を行った。

C群：膵炎作成時に4.5g/kg 50%糖液を尾静脈より約1時間かけて注入した。

D群：膵炎作成時に10%サフラワ油2g/kg 尾静脈より約1時間かけて注入した。

#### 1. 測定項目

##### 1) コハク酸脱水素酵素活性分布

膵臓炎作成12時間後に脳を摘出し、摘出した脳を0.2mm 間隔の断面を施し、14~16 片の脳前額断切片を作成した。脳切片をテトラゾリウム塩液に浸し、コハク酸脱水素酵素活性の染色を行い、マップを作成した。本法ではコハク酸脱水素活性の存在する部位、すなわち、ミトコンドリアが呼吸機能を営んでいる部位では、灰白質は濃青に、白質はうすい青色に染まり、活性のない部位は脱色された。

##### 2) 脳組織学的検査

12時間、1, 7, 14日目に摘出し検討した。対照として無処置のラット3匹の下大静脈内へ  $PLA_2$  を投与し、ただちに摘出した脳を用いた。HE 染色, Nissl 染色, Kluver-Barrera 染色を行い光顕的に観察した。

##### 3) 脳組織のエネルギーチャージ (Energy charge, EC) の測定

脳を摘出後迅速に赤核をメスでくりぬき ATP, ADP, AMP の測定用とした。Atkinson の式<sup>7)</sup> ( $ATP + 1/2 ADP$ ) / ( $ATP + ADP + AMP$ ) に基づき EC を測定した。

#### 2. 統計処理

Cochran-Cox の方法でおこなった。危険率が5%以下 ( $p < 0.05$ ) もって、有意差ありと判定した。

### 成 績

#### I. 実験1による成績

##### 1. 病理組織学的所見

まず、セルレインを皮下注射した後の膵の組織学的変化は4時間後では間質の浮腫 (図1のa), 細胞内空胞形成 (図1のb), 好中球浸潤 (図1のc) などが全例にみられ始め、6時間後にはこの変化が最も著しくなり、以後変化は徐々に軽快した。24時間後には光顕的にはこの変化は消失した。組織学的には注射後6時間までは膵酵素により膵組織が破壊されていく増悪期、6時間より9時間後までは膵組織の破壊が完了した移行期、9時間以降が膵組織が修復されていく回復期であると考えられた。A群とB群では同様な変化の経過、程度を示し有意差はみられなかった (表2)。

##### 2. 生化学的検査結果

##### 1) 血清アミラーゼ活性

4時間後より上昇を認め、6時間後には  $42000 \pm 7500 IU/L$  に達したが、9時間後より低下を示し、18時間後にはほぼ正常値に復した。A群とB群では値に有意差を認めず、同様な変化を示した。組織学的変化と同様に注射後4~6時間に膵細胞が破壊され、その後回復していく変化が観測された (図2のa)。

##### 2) 血清 $PLA_2$ 活性

血清アミラーゼ活性の変化と同様に4時間後より有

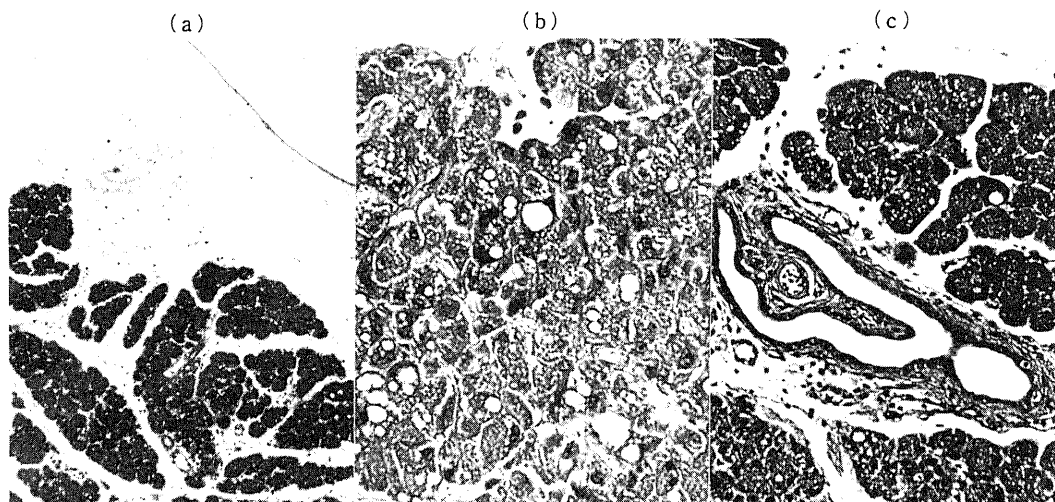


Fig. 1. Histological findings of pancreatic tissue after subcutaneous injections of caerulein. a) Six hr after injection, marked interstitial edema is observed remarkably (H-E stain  $\times 40$ ). b) Six hr after injection, intracellular vacuoles of various sizes are observed (H-E stain  $\times 400$ ). c) Six hr after injection, moderate inflammatory cell infiltration is seen (H-E  $\times 200$ ).

意に上昇し、6時間後に  $18.2 \pm 3.6 \text{ U/ml}$  と頂値に達し、以後漸減し24時間後にはほぼ正常値に復した。A群、B群ともに同様の変化を示し、有意差はみられなかった (図2のb)。

### 3) 血清 LLe/Le 比

A群では4時間後より上昇し、9時間で  $0.47 \pm 0.035$  と頂値を示した。12時間後から低下し、24時間でほぼ正常に復した。B群でも同様の経過を示した

Table 2. Pathohistological findings of pancreatic tissue by the caerulein injection (H-E stain)

|                                | Time after first injection of caerulein |      |      |       |       |       |       |
|--------------------------------|-----------------------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|
|                                | 4 hr                                    | 6 hr | 9 hr | 12 hr | 18 hr | 24 hr | 48 hr |
| Interstitial edema             | 卅                                       | 卅    | 卅    | +     | +     | —     | —     |
| Intracellular Vacuolization    | +                                       | 卅    | +    | +     | +     | —     | —     |
| Inflammatory cell infiltration | —                                       | +    | +    | +     | +     | +     | —     |

The histological grading of vacuolization refers to the approximate percentage of cells involved: — absent; +, 0~25%; ++, 25~50%; 卅, over 50%. The grading of interstitial edema and inflammatory cell infiltration refers to a scale ranging from — as minimal to 卅 as maximal alterations.

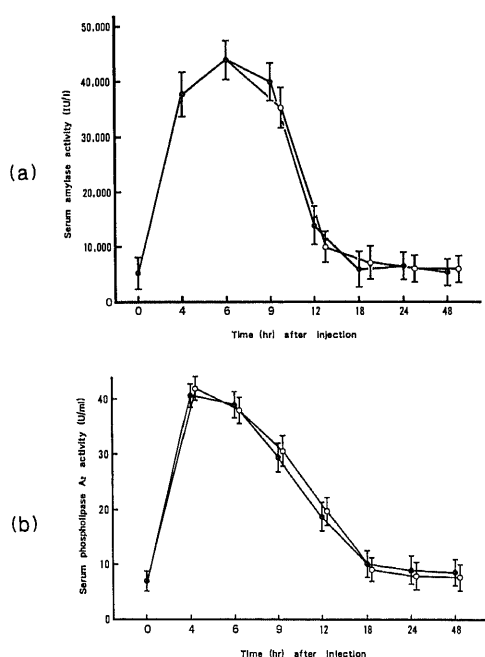


Fig. 2. a) Change of serum amylase activity after four times subcutaneous injections of  $20 \mu\text{g/kg}$  weight of caerulein in group A and B. ●—●, Group A, no treatment; ○—○, Group B, safflower oil emulsion infusion. Data represent mean  $\pm$  S. D. of 6 animals. b) Change of serum phospholipase A<sub>2</sub> activity after four times subcutaneous injections of  $20 \mu\text{g/kg}$  body weight of caerulein in group A and B. ●—●, Group A, no treatment; ○—○, Group B, safflower oil emulsion infusion. Data represent mean  $\pm$  S.D. of 6 animals.

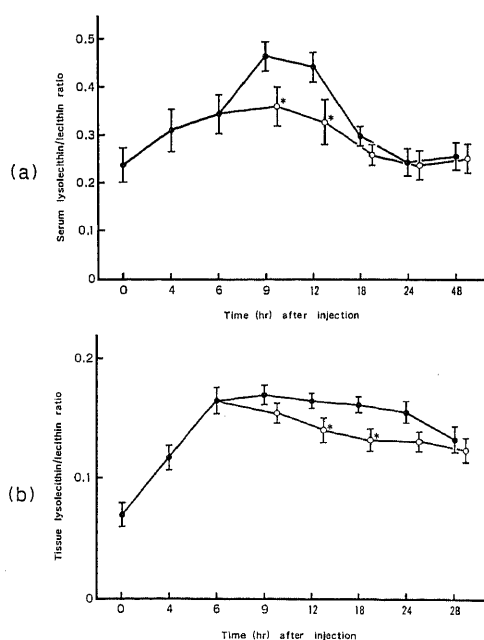


Fig. 3. a) Changes of serum lysolecithin/lecithin ratio after four times subcutaneous injections of  $20 \mu\text{g/kg}$  body weight of caerulein in group A and B. ●—●, Group A, no treatment; ○—○, Group B, safflower oil emulsion infusion. Data represent mean  $\pm$  S.D. of 6 animals. b) Changes of lysolecithin/lecithin ratio of pancreatic tissue after four times subcutaneous injections of  $20 \mu\text{g/kg}$  body weight of caerulein group A and B. ●—●, Group A, no treatment; ○—○, Group B, safflower oil emulsion infusion. Data represent mean  $\pm$  S.D. of 6 animals. \*,  $p < 0.05$  v.s. group A in each time.

が、9時間以降の値はいずれもA群より有意に低かった(図3のa)。

#### 4) 膵組織 LLe/Le 比

A群では9時間で $0.170 \pm 0.017$ と頂値を認め以後漸減した。B群では同様の経過を示したが、その値はいずれもA群より低値を示した(図3のb)。

#### 3. 膵腺細胞の $PLA_2$ に対する膜抵抗性の測定

分離直後の生細胞の割合は正常膵細胞で80%、B群膵細胞で64%、A群膵細胞で61%であった。B群膵

細胞は正常膵細胞よりは生細胞の割合がひくい、A群よりは高くその差は  $PLA_2$  の濃度が高くなるにつれ広がった。B群での膵腺細胞ではA群での膵腺細胞より  $PLA_2$  に対する膜抵抗性の増加がみられた(図4)。

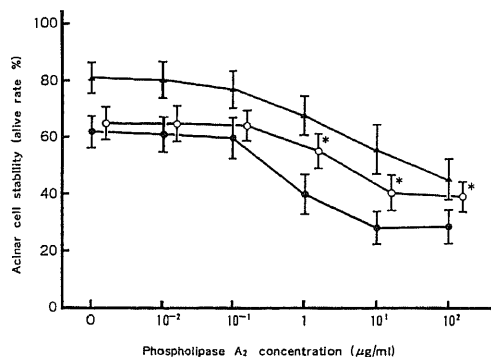


Fig. 4. Acinar cell of pancreas stability against phospholipase  $A_2$ . ▲—▲, normal acinar cell; ●—●, acinar cell of Group A, group A, no treatment; ○—○, acinar cell of Group B, group B, safflower oil emulsion infusion. Data represent mean  $\pm$  S.D. of 6 animals. \*,  $p < 0.05$  v.s. group A in each concentration.

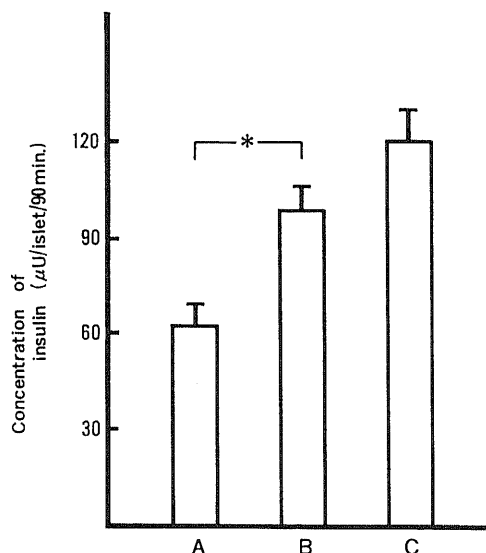


Fig. 5. Insulin secretion activity of one islet cell 90 for minute by addition of 30 mg/dl glucose. A, islet cell of group A, group A, no treatment; B, islet cell of group B, safflower oil emulsion infusion; C, normal islet cell. Data represent mean  $\pm$  S.D. of 6 animals. \*,  $p < 0.05$

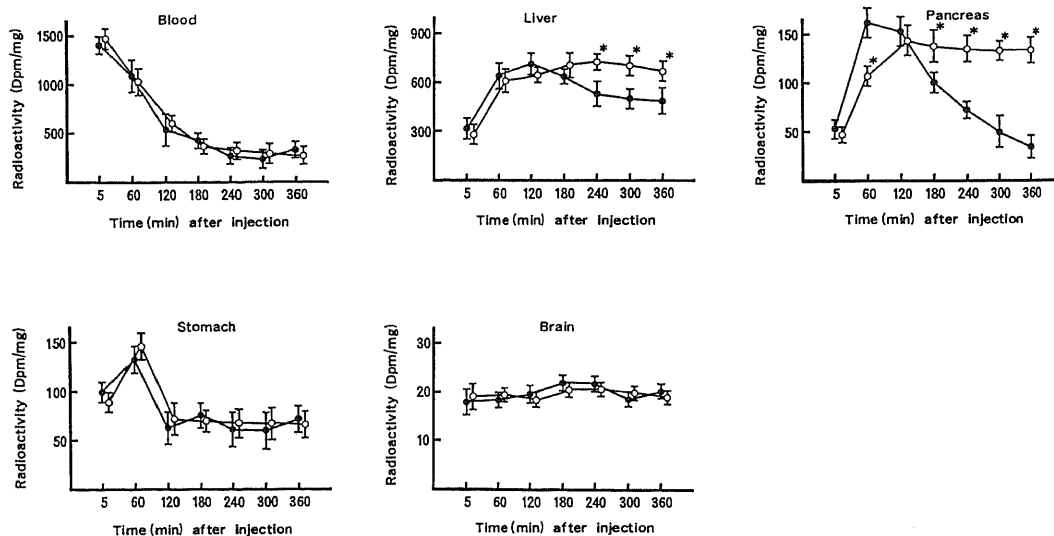


Fig. 6. Radioactivity in blood, liver, pancreas, spleen, stomach and brain after  $^{14}C$  linolic acid injection from inferior vena cava. ●—●, normal rat; ○—○ rat of experimental acute pancreatitis. Data represent mean  $\pm$  S.D. of 3 animals. \*,  $p < 0.05$  v.s. normal rat in each time.

#### 4. ランゲルハンス氏島のインスリン分泌能

正常膵では  $120 \pm 10 \mu \text{U/islet/90分}$  であった。A群では  $62 \pm 7 \mu \text{U/islet/90分}$ 、A群では  $98 \pm 8 \mu \text{U/islet/90分}$  と正常膵よりは分泌能が低下していたが、B群のほうが有意にA群よりも分泌能が高かった (図5)。

#### 5. 脂質の体内動態

急性膵炎の程度にかかわらず、投与直後に肝への著明な集積がみられた。180分後からは膵炎の程度が激しいラットにおいては高度に肝への集積がみられた。

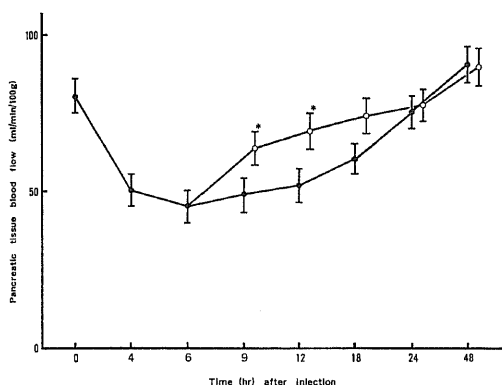


Fig. 7. Pancreas tissue blood flow after four times subcutaneous injections of  $20 \mu \text{g/kg}$  body weight of caerulein in group A and B. ●—●, Group A, no treatment; ○—○, Group B, safflower oil emulsion infusion. Data represent mean  $\pm$  S.D. of 6 animals. \*,  $p < 0.05$  v.s. group A.

膵炎を起こしたラットでは 120分後から膵へも集積した。血液中の放射能活性は投与直後から漸減した。胃、脾臓の放射能活性は膵炎の有無にかかわらず 60分後に頂値をしめし、その後次第に漸減し、いずれも集積はみられなかった。脳にはほとんど変化がみられず、投与した脂質の脳内への移行はみられなかった (図6)。

#### 6. 膵の血行状態

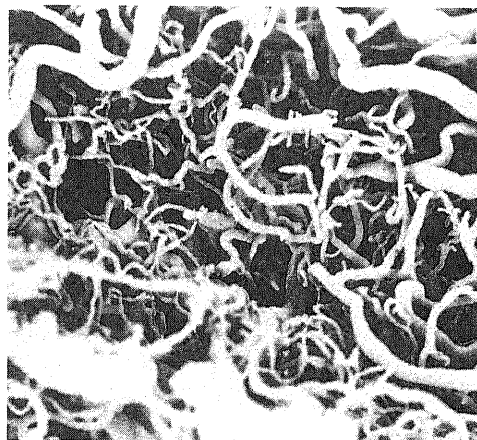


Fig. 8. Plastic reconstruction of blood vessels in acute pancreatitis. Reticular capillary structure is markedly disarrayed. Marked shrinkage and dilatation of blood vessels with irregularity of vascular contour are generally seen (scanning electron microscopy  $\times 300$ ).

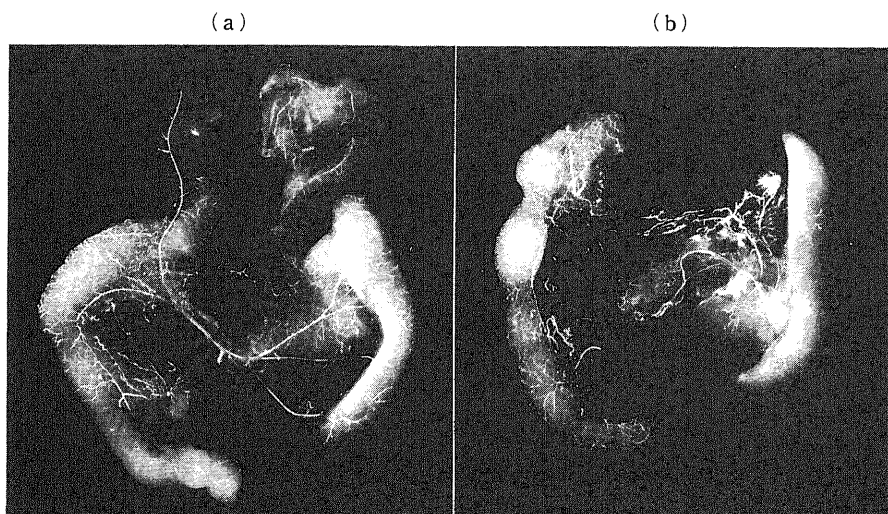


Fig. 9. Angiography of pancreas after barium injection into the thoracic aortic artery. a) Vessel structure in normal pancreas. b) Vessel is destroyed and barium exudate out of the vessel in experimental pancreatitis.

## 1) 膵組織血流量

A群では6時間後に  $48.2 \pm 13.7 \text{ ml/min/100g}$  と正常値の約 55%に低下し, 24時間後にはほぼ正常に復し, 48時間後には逆に前値よりも高くなった. B群も同様な変化を示したが有意に A群よりも高値を示し

た. 脂肪乳剤の投与により膵の組織血流の低下は軽度であった (図 7).

## 2) 膵血管鑄型の観察

急性膵炎を起こした膵の血管鑄型では, 毛細血管の攣縮, 拡張がみられ血管辺縁の不整が観察された. 血

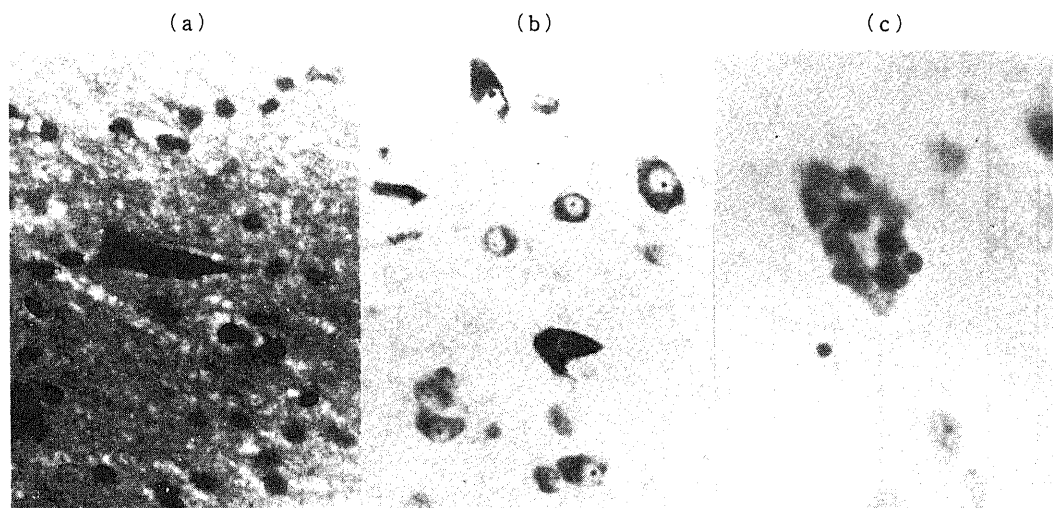


Fig.10. Histological findings of brain tissue after infusion of phospholipase  $A_2$  into pancreatic duct (H-E stain  $\times 400$ ). a) Neuronal cell of the occipital lobule shows ischemic cell change. b) Neuronal cells of the thalamus show pyknosis. c) Neuronal cell of the nucleus ruber shows satellitosis.

Table 3. Histological findings of brain tissue

| Parts              | Group C  |          |              |         | Group D  |          |              |         |
|--------------------|----------|----------|--------------|---------|----------|----------|--------------|---------|
|                    | I. C. C. | Pyknosis | Satellitosis | Gliosis | I. C. C. | Pyknosis | Satellitosis | Gliosis |
| Cerebral cortex    |          |          |              |         |          |          |              |         |
| Frontal lobe       | +        | +        | -            | +       | +        | +        | -            | -       |
| Parietal lobule    | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Temporal lobule    | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Occipital lobule   | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Hippocampus        | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Cerebral nuclei    |          |          |              |         |          |          |              |         |
| Caudate nucleus    | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Lenticular nucleus | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Thalamus           | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Mid-brain          |          |          |              |         |          |          |              |         |
| Nucleus ruber      | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Nucleus niger      | +        | +        | +            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Cerebellum         |          |          |              |         |          |          |              |         |
| Semilunar          | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |
| Vermis             | +        | +        | -            | -       | +        | +        | -            | -       |

Histological findings of brain tissue 7 days after injection of  $PLA_2$  into pancreatic duct. The histological grading refers to the approximate percentage of cell involved.

-, absent; +, 0-10%; ++, 10-20%; +++, 20-30%.

I. C. C.: ischemic cell change.

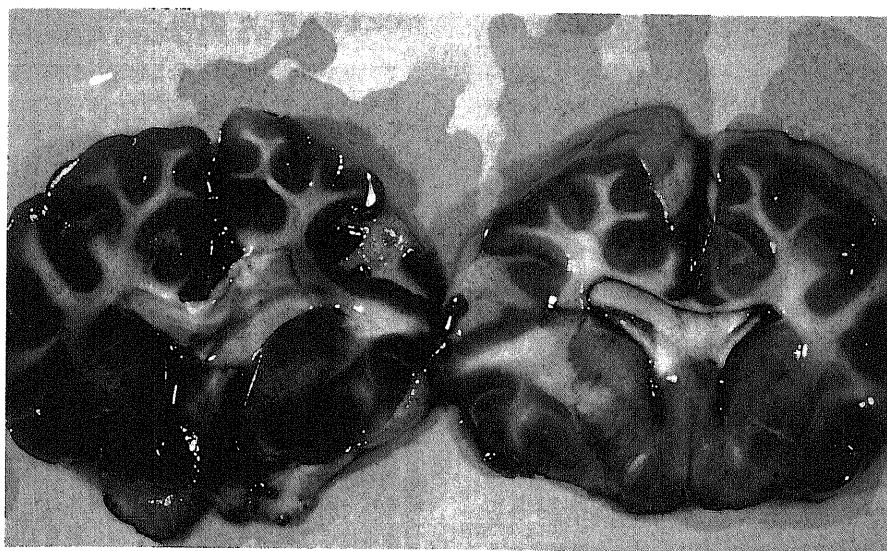


Fig.11. Macroscopic findings of brain tissue of acid dehydrase stain. The parts without activity of succinate dehydrogenase is decolorized. Left in normal rat and right in rat of experimental acute pancreatitis. The decolorized area is remarkable in the right brain.

Table 4. Loss of succinate dehydrogenase activity

| Parts              | Frequency of decoloration |                 |
|--------------------|---------------------------|-----------------|
|                    | Decorized specimens       | Total specimens |
| Cerebral cortex    |                           |                 |
| Frontal lobe       | 8/22                      | (36.4%)         |
| Parietal lobule    | 6/22                      | (27.3%)         |
| Temporal lobule    | 10/22                     | (45.5%)         |
| Occipital lobule   | 12/22                     | (54.5%)         |
| Hippocampus        | 22/22                     | (100%)          |
| Cerebral nuclei    |                           |                 |
| Caudate nucleus    | 5/22                      | (22.7%)         |
| Lenticular nucleus | 5/22                      | (22.7%)         |
| Thalamus           | 3/22                      | 13.6%)          |
| Mid-brain          |                           |                 |
| Nucleus ruber      | 18/22                     | (81.8%)         |
| Nucleus niger      | 12/22                     | (54.5%)         |
| Cerebellum         |                           |                 |
| Semilunaris        | 4/22                      | (18.2%)         |
| Vermis             | 18/22                     | (81.8%)         |

The parts without activity of succinate dehydrogenase is decolorized.

液が流入せず、毛細血管構築のみられない部もみられた(図8)。

### 3) パリウム注入膵血管造影

出血性膵炎を起こしている膵では膵内へのバリウムの血管外漏出がみられた。漏出は毛細血管が破壊されて生じており、高度な例では膵内へのバリウムの漏出もみられた(図9のa)。B群ではバリウムの流出は軽度であった(図9のb)。

## II. 実験2の結果

### 1. 脳組織の変化

組織学的変化は膵炎が確認されたラットの約10～15%にみられた。変化は脳全体に及び虚血性変化が中心であった。D群ではC群より変化の発生率が低く、発生しても程度が軽度であった(図10, 表3)。下大静脈内へ  $PLA_2$  を注入したラットの脳では組織学的変化はみられなかった。

### 2. 脳のコハク酸脱水素酵素活性分布

脱色部位は大脳皮質の前頭葉(8/22)、頭頂葉(6/22)、側頭葉(10/22)、後頭葉(12/22)、いずれにも脱色がみられた。海馬回は全例(22/22)に脱色がみられた。大脳基底では尾状核(5/22)、レンズ核(5/22)、視床(3/22)、に脱色がみられた。中脳では赤核(18/22)、黒質(12/22)の1部に脱色がみられた。小脳では半月葉(4/22)、虫部(18/22)に脱色がみられた(図11, 表4)。活性の低下は脳の全域にみられたが、虚血に弱い部位(vulnerable site)において特に強かった。

### 3. 脳組織の EC

C群では作成後12時間で  $0.69 \pm 0.05$  と最も低値を示し、24時間後には  $0.72 \pm 0.05$  となり以後回復し、7日後にはほぼ前値に復した。D群では作成後12時間で  $0.69 \pm 0.05$ 、24時間後で  $0.72 \pm 0.05$  とC群より

有意に高値を示した(図12)。

## 考 察

急性膵炎の病態生理については今なお不明な点が多く治療も確立したものはない。依然として死亡率も高い疾患である。過去に報告されている治療法はいずれもショックの防止、膵外分泌の抑制を主とした膵の安静、膵酵素の阻害、エネルギーの補給というような保存的治療が中心であった<sup>9-11)</sup>。適切な輸液はショックを防止し、生存率を多少良好とするが、自己消化により破壊された膵細胞-膵管系を修復するという本質的な治療でないため治療の限界がみられている。実験1の表2でしめしたように軽度～中等度の重症型に陥らない膵炎では、原因が除かれると、膵酵素により破壊された組織は数時間後には回復に向かい、約1～2日後にはほぼ修復される。重症型の膵炎では、この組織の破壊が進行していき、膵組織が不可逆的な変化に至り死亡する。治療上、重要なことは膵組織が破壊されていく増悪期の膵組織の破壊を最小限にいとめることである。また回復期においては、膵細胞の修復をできる限り促進することである。具体的には増悪期においては、逸脱した膵酵素の阻害、また組織の破壊の進展には血流の障害が大きな役割を果たしているため、血管壁の保護、血流の改善、また異常をきたした代謝の改善、脱水の予防などである。従来から急性膵炎時に脂肪乳剤を投与することについては反対の意見が多い。確かに、脂肪の腸管内投与は膵酵素の分泌に関しては強力な刺激となる<sup>12)</sup>。しかし、経静脈的に脂肪乳剤を投与しても膵を刺激することなく肝細胞内へ取り込まれるといわれている<sup>13)</sup>。図2に示したように著者の実験で、脂肪乳剤を投与してもアミラーゼや  $PLA_2$  の活性は増加せず、膵内外分泌を刺激しないことがわかった。このことは、脂肪乳剤を含んだ高カロリー輸液が急性膵炎の治療に有効なことを示唆している。脂肪を含んだ高カロリー輸液が、実験的急性膵炎において蛋白節約作用を有し、また糖からの脂肪酸合成を抑制して糖節約作用を有し、蛋白質、糖質、脂質代謝を改善させること、かつ膵内分泌および外分泌の抑制に有効である、ということは過去に報告した<sup>14-16)</sup>。最近では臨床例で脂肪乳剤の有効例の報告が増えている<sup>17)</sup>。また、必須脂肪酸の欠乏が膵炎発生準備状態をかもしたすといわれており<sup>18)19)</sup>、脂肪乳剤の投与は代謝の改善以外に必須脂肪酸を補給することにより、細胞膜の修復を促し細胞膜の透過性を抑制し、破壊された膵細胞-膵管系を修復する作用があると考えられる。これらの結果からも急性膵炎の治療に、脂

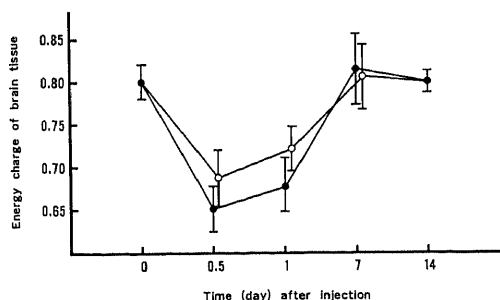


Fig.12. Change of energy charge of brain tissue after infusion of phospholipase  $A_2$  into pancreatic duct. ●—●, Group D, safflower oil emulsion infusion. Data represent mean  $\pm$  S.D. of 6 animals.

脂肪乳剤の投与が有効であると考えられる。

生体の細胞膜は脂質の2分子層構造よりなり、リン脂質が構成成分の30~70%を占めている。リン脂質としてはレシチンが最も多く、重要な構成成分である。また、生体膜の安定性を規定する最も主な因子は極性物質である不飽和脂肪酸(アラキドン酸、リノール酸、リノレン酸)である。Gjone ら<sup>20</sup>が最初に急性膵炎の時にリン脂質中リゾレシチンの上昇することを報告し、Creutzfeldt ら<sup>21</sup>は急性膵炎発生にリゾレシチンおよび  $PLA_2$  が関係していることを示唆した。膵炎の進展に重要な役割を果たす  $PLA_2$  はレシチンを分解し、リゾレシチンを生成する。生成されたリゾレシチンは脂質2重膜に入り、膜脂質の配列を攪乱させて膜の透過性を亢進させる。これにより細胞の破壊、体液の漏出が起こる。これを治療するためには  $PLA_2$  を阻害しレシチンの分解を防止する、リゾレシチンを低下させ膜の攪乱を阻止する、分解されたレシチンを再合成し細胞膜を修復すること、が重要である。図3、図4に示したように著者の実験で脂肪乳剤を投与した群では、血清、膵細胞のいずれにおいても LLE/LE の低下と、 $PLA_2$  に対する膵細胞の抵抗性の増加を認めた。これは、脂肪乳剤を投与した群では、細胞膜の破壊が抑制されている為と考えられ、脂肪乳剤の有効性を示唆している。図6に示したように<sup>14</sup>Cでラベルしたリノール酸を投与すると、Cystidine diphosphate choline を投与した場合と同様に<sup>22</sup>、障害を受けた膵および肝へ対照群に比し高率に集積しており、投与した脂質が細胞膜の生合成に利用され、膜の安定化に役だっていると考えられる。そして、破壊前の細胞を保存し、破壊された細胞の修復に役立つと考えられる。この結果から、脂肪乳剤を含んだ高カロリー輸液は必須脂肪酸の補給に役立ち、急性膵炎の治療に有効であると考えられる。

図7に示したように膵炎発症早期より膵組織血流量は減少する。膵炎の進展には膵組織の血流障害が重要な役割を果たしている<sup>23)~25)</sup>。その機序は、まず  $PLA_2$  やエラスターゼまた、トリグリセリドがリパーゼにより分解され生じた多量の遊離脂肪酸により膵支配の血管が攣縮を起こし、破壊され、膵組織が虚血に陥る。虚血により膵腺房細胞のミトコンドリアが破壊され、そこに存在する  $PLA_2$  が活性化される<sup>26)</sup>。更に膵臓の破壊が起こり膵酵素の漏出と活性化が進み悪循環が形成される。今回の実験で確認されたように、図8、図9で示した膵血管鋳型や膵血管の造影所見では、脂肪乳剤を投与しない群では脂肪乳剤を投与した群に比べ、毛細血管の破壊が高度で出血性膵炎の増悪をみ

た。脂肪乳剤を投与することの意義は細胞内膜構造の保存により膵細胞の破壊を防ぐこと、すなわち種々の膵酵素の放出を防ぎ血管の破壊を抑制して、悪循環を断つことである。その結果、膵および膵周囲壊死巣への感染から敗血症を併発することなども妨げる。この結果から、脂肪乳剤の投与は血管の破壊を防ぐという点より、急性膵炎の治療に有用である。

重症の急性膵炎時に脳障害がおこることは以前から若干の報告がある。Pallis らは急性膵炎の10~20%に脳症状が発現すると報告したが<sup>27)</sup>、その発生頻度も発生機序も明らかにされておらず、脳組織学的変化についての報告は剖検例についてのみである。実験的にはリパーゼ、トリプシンの家兎脳内注入後病理学的に脱髄や壊死の出現が観察されており<sup>28)</sup>、増加したリパーゼや  $PLA_2$  が脂肪組織の特に多い脳に特異的に作用するとも推測されている<sup>29)</sup>。著者の実験で得られた組織学的変化と臨床症状がどの様に結びつくかは不明であるが、表3に示したように、脳の組織学的変化はある部位に特徴的な変化がみとめられるのではなく、脳全領域にわたって同様な変化がみられた。しかも、その変化は虚血性変化が中心であった。また、膵と脳のミトコンドリアの酸化リノ酸酸化能は生体内で虚血に対して最も弱いとされている<sup>30)</sup>。表4に示したように、コハク酸脱水素酵素活性の低下は局所的にみられるのではなく、程度の差はあれ脳全体に広範にみられる。また、vulnerable site において特に強いことを考え合わせると、これらの脳の組織学的変化は、逸脱した膵酵素により脳組織が直接破壊されるのではなく、脳虚血が脳障害の発生に関与していると考えられる。脳のECの低下についても、脳虚血がその発生に関与していると考えられる。 $PLA_2$  を直接下大静脈内へ投与した例では脳に組織学的変化がみられなかった。このことも、急性膵炎時の脳の障害が、脳虚血によるものであることを示唆している。脳虚血が生ずる原因は全身の循環動態の悪化によるものか、または、膵臓と同様に血管の攣縮、破壊によるものかは今回の実験では明らかに出来なかった。脳組織の脂肪壊死などの組織学的変化は、脳虚血により血液脳関門が破壊され、 $PLA_2$  ははじめ種々の物質が脳内に入り脳組織に2次的に変化を起こした為と考えられる。今回の実験で、脂肪乳剤を投与した群では、脳の虚血性変化が軽度で、ECの低下も低く抑えられていた。この結果より、脂肪乳剤を含む高カロリー輸液により代謝異常の改善、血管の破壊の抑制をおこなうことで脳虚血を防止でき、脳障害を予防できると考える。

脂肪乳剤の投与は膵炎の増悪期においては代謝の改

善、毛細血管の保護、膵細胞膜の保護に役立ち、膵組織の破壊を最小限に抑えるものと考えられる。インスリン分泌能の測定でもわかるように形態学的にも機能的にも保護されている。回復期においてはエネルギー源になるとともに、細胞膜の主成分である脂質の基質として使用されるものと思われる。以上より、脂肪乳剤を含んだ輸液は、急性膵炎の治療に有効であると考ええる。

## 結 論

急性膵炎の治療に関する実験的検討から以下の結論を得た。

1. 脂肪乳剤を投与した群では投与しなかった群に比し、血清 LLe/Le 比と膵組織 LLe/Le 比の低値を示し、膵腺胞細胞の破壊が抑制されていることが推測された。
2. 膵腺胞細胞の PLA<sub>2</sub> に対する膜抵抗性は、脂肪乳剤を投与した群では投与しない群に比べ膜抵抗性の増加がみられた。
3. 急性膵炎時のランゲルハンス島のインスリン分泌能は脂肪乳剤を投与した群では投与しなかった群よりも有意に分泌能が高かった。
4. 実験的急性膵炎を起こしたラットに<sup>14</sup>C をラベルしたりノール酸を投与したところ、肝・膵へ高率に集積し、投与した脂肪乳剤が膵の修復に利用されていることが推測された。
5. 急性膵炎時の膵組織血流量で、脂肪乳剤を投与した群では投与しなかった群に比し、血流量の低下は軽度を抑えられていた。
6. 実験的急性膵炎ラットでの膵の血管鑄型の観察や、動脈内へバリウムを注入した膵の観察において、毛細血管の攣縮・拡張・血管辺縁の不整がみられ炎症の強い部では血管の破壊がみられた。膵炎の進展には血管系の破壊が重要な役割を果たしていると考えられた。また、脂肪乳剤を投与した群では血管の破壊は軽度であった。
7. 実験的急性膵炎を起こしたラットの脳組織では、組織学的変化は10～15%にみられ、虚血性変化が中心であった。脂肪乳剤を投与した群では発生率が低く、発生しても程度が軽度であった。
8. 脳組織の EC、ミトコンドリアの酸化的リン酸化能は急性膵炎時には低下したが、脂肪乳剤投与群では軽度であった。

以上より、急性膵炎の治療としての脂肪乳剤を含んだ輸液は糖代謝、脂肪代謝の改善、細胞膜の安定化・膵細胞一膵管系の修復に有用であると結論した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御指導、御校閲を賜った恩師岩喬教授、ならびに本研究に御協力くださった川浦幸光博士はじめ教室員一同に深謝します。

## 文 献

- 1) 谷 聡, 大槻 真, 藤井正俊, 中村隆彦, 岡 徹, 伊東 宏, 馬場茂明: ラットにおける caerulein 皮下投与による実験的急性浮腫性膵炎の経時的変化, 膵臓, 1, 243-249 (1986).
- 2) 谷 聡, 大槻 真, 藤井正俊, 中村隆彦, 岡 徹, 伊東 宏, 馬場茂明: Caerulein 大量投与による実験的急性浮腫膵炎の作成. 日消誌, 83, 2043-2049 (1986).
- 3) Eivor Svens, Kirsti Kapyaho, Pirjo Tanner & Weber, T. H.: Immunocatalytic assay of pancreatic alpha-amylase in serum and urine with a specific monoclonal antibody. Clin. Chem., 35, 662-664 (1989).
- 4) Shakir, K. M. M.: Phospholipase A<sub>2</sub> activity of post-heparin plasma, a rapid and sensitive assay and partial characterization. Anal. Biochem., 114, 64-70 (1981).
- 5) Folch, J., Lees, M. & Sloane Stanley, G. H.: A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tassues. J. Biol. Chem., 226, 497-509 (1957).
- 6) Horflmyr, J. & Fried, R.: Eine Methode zur routinemässigen Bestimmung des Lipidphosphors und der Phosphatide. Med. Ernaehr., 7, 9 (1966).
- 7) Atkinson, D. E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. Biochemistry, 7, 4030-4034 (1968).
- 8) 小沢和恵: 糖代謝研究法—肝の機能と energy charge—.代謝, 15, 1645-1655 (1978).
- 9) George, L., Blackburn, M. D., Lester, F., Williams, M. D., Bruce, R., Bistrian, M. D., Michael, S., Stone, B. A., Ervin Phillips, M. D., Erwin Hirsch, M. D., George, H. A., Clowes, Jr. M. D., & James Gregg, M. D.: New Approaches to the Management of Severe Acute Pancreatitis. Am. J. Surg., 131, 114-124 (1976).
- 10) Joseph, H., Feller, M. D., Rea, A., Brown,

- M. D., George, P., MacLaren Toussaint, M. D., & Alan, G., Thompson, M. D.: Changing Methods in the Treatment of Severe Pancreatitis. *Am. J. Surg.*, **127**, 196-201 (1974).
- 11) Grunst, J. & Paunmgartner, G.: Akute Pankreatitis-Klinik, Diagnose und internistische Therapie. *Chirurg.*, **51**, 364-370 (1980).
- 12) Edelman, K., Valenzuela, J. E.: Effect of intravenous lipid on human pancreatic secretion. *Gastroenterology*, **85**, 1063-1066 (1983).
- 13) Cornell, R. P. & Sade, T. M.: Vascular clearance and metabolism of lipid by the reticuloendothelial system in dogs. *Am. J. Physiol.*, **221**, 1511-1516 (1971).
- 14) 川浦幸光: 脂肪乳剤高カロリー輸液による急性膵炎の治療. *日外会誌*, **76**, 119-131 (1977).
- 15) 金子芳夫: 実験的急性膵炎における脂肪乳剤高カロリー輸液の治療効果に関する研究. *日消病会誌*, **78**, 81-90 (1981).
- 16) 金子芳夫: 急性膵炎の治療に関する実験的ならびに臨床的研究—脂肪乳剤高カロリー輸液の効果—. *十全医会誌*, **91**, 1023-1037 (1982).
- 17) Haward Silberman, M. D., Neal, P., Dixon, M. D. & Daniel Eisenberg, M. D.: The safety and efficacy of a lipid-based system of parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, **77**, 494-497 (1982).
- 18) 小山高宣: 胆石症に合併する膵炎—その発生機序に関する実験的, 臨床的研究—. *日外宝*, **43**, 146-160 (1974).
- 19) Tanimura, H., Sioda, R., Murayama, H., Takenaka, M., & Nagase, M.: Initiating factors of the formation of cholesterol gallstones and acute pancreatitis. *Arch. Jpn. Chir.*, **45**, 3-16 (1976).
- 20) Gjone, E. & Mendeloff, A.: Serumlysolecithin ved pancreas-og leversykdommer. *Nord. Med.*, **69**, 233-234 (1963).
- 21) Schmidt, H., Creutzfeldt, W. & Habermann, E.: Phospholipase Aein Moglicherweise entscheidender Faktor in der Pathogenese der akuten Pankreatitis. *Klin. Wochenschr.*, **45**, 163-164 (1967).
- 22) 四方睦之, 北崎 直, 津田昌夫, 佐藤 宏, 稲富信博, 長屋秀明, 牧 良孝: 実験的急性膵炎ラットにおける CDP (1,2-<sup>14</sup>C)-choline の膵, 肝への分布. *薬理と治療*, **11**, 49-57 (1983).
- 23) 永田和之: 膵臓の微小血管構築および循環動態に関する研究 (その 1) —とくに膵内外分泌の相関について—. *慈医誌*, **96**, 673-686 (1981).
- 24) 永田和之: 膵臓の微小血管構築および循環動態に関する研究 (その 2) —実験的急性膵炎における膵微小血管構築と膵局所血流量の変化について—. *慈医誌*, **96**, 687-700 (1981).
- 25) 佐々木正寿, 川浦幸光, 関戸伸明, 大村健二, 山脇 優, 岩 喬: 急性膵炎の進展—膵, 肝, 腎, の変化—. *北陸外会誌*, **7**, 7-11 (1988).
- 26) 本庄一夫, 小沢和恵, 他: 膵炎治療の問題点, *臨床外科* **23**, 13-23 (1968).
- 27) Pallis, C. A. & Lewis, P. D.: *The Neurology of Gastrointestinal Disease*, Saunders, Philadelphia, 189-206 (1974).
- 28) Vogel, F. S.: Demyelination induced in living rabbits by means of a lipolytic enzyme preparation. *J. Exp. Med.*, **93**, 297-304 (1951).
- 29) 水元龍二他: 急性膵炎における PLA<sub>2</sub> とその阻害. *胆と膵*, **3**, 875-881 (1982).
- 30) Ozawa, K., Kitamura, O., Ohsawa, T., Murata, T., & Honjo, I.: Mitochondrial vulnerability and lipid metabolism (Brain and Pancreatic Mitochondria). *J. Biochem.*, **66**, 361-367 (1969).

**Experimental Studies on Pathophysiology of Acute Pancreatitis-Effect of the Treatment with Fat Emulsion** Masatoshi Sasaki, Department of Surgery(1), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **99**, 827—840 (1990)

**Key words** experimental acute pancreatitis, pathophysiology, pathophysiology of brain, reticular capillary structure, stability of pancreatic acinar cell

#### Abstract

The pathophysiology of acute pancreatitis was studied experimentally in donryu rats. The effect of infusion of fat emulsion on acute pancreatitis was also investigated. Experiment 1 : Acute edematous pancreatitis was produced by four hourly subcutaneous injections of 20  $\mu$ g/Kg body weight of caerulein. The animal experiments were grouped into two classes according to with (fat emulsion group) or without (control group) infusion of fat emulsion. From the samples of blood and pancreatic tissue at certain stages, changes in pancreatic tissue, serum amylase activity, serum phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) activity, serum lysolecithin/lecithin ratio, pancreatic tissue lysolecithin/lecithin ratio, the stability of pancreatic acinar cells against phospholipase A<sub>2</sub> and the insulin secretion of islet cells were examined. The changes and distributions of radioactivity, after <sup>14</sup>C linolic acid injection into the inferior vena cava, were measured. The changes in the pancreatic microvascular structure were also investigated by means of a plastic reconstruction of the pancreatic blood vessels and an injection of barium into the thoracic aorta. Experiment 2 : The alteration of the brain in acute pancreatitis simulated by infusion of PLA<sub>2</sub> into pancreatic duct, was examined. The animal experiments were grouped into two classes according to with (fat emulsion group) or without (control group) infusion of fat emulsion. From the samples of brain tissue at certain stages, histological changes, distribution of succinate dehydrogenase and changes in the energy charge of the brain tissue were examined. The following results were obtained. In the serum and pancreatic tissue the lysolecithin/lecithin ratio was lower in the fat emulsion group than in the control group. The stability of the pancreatic acinar cells against PLA<sub>2</sub> and insulin secretion in the islet cells were higher in the fat emulsion group than in the control group. <sup>14</sup>C linolic acid injected into the vena cava was distributed remarkably, to the pancreas in acute pancreatitis. The infusion of fat emulsion in acute pancreatitis inhibited the destruction of pancreatic blood vessels. Histological alterations of brain tissue in acute pancreatitis were inhibited with the infusion of fat emulsion, and the energy charge of brain was higher in the fat emulsion group than in the control group. These findings suggest that the infusion of fat emulsion in acute pancreatitis inhibits the destruction of the pancreas and brain histologically and functionally, and is used as the substrate for the cell membrane.