実験的糖尿病における凝血因子と 血管障害に関する研究 ことに各種食餌の影響について

芦澤 公德

日本医科大学第1内科学教室 (主任: 木村栄一教授)

緒言

糖尿病が動脈硬化性疾患を合併しやすいことはすでに周知の事実であるが、なぜ動脈硬化症がおこりやすいかについてはまだ明確な説明はなされていない。一方、動脈硬化の原因の1つとして hypercoagulability があげられている。その意味からいうと、糖尿病患者における凝血因子の消長をしらべることが必要である。

糖尿病における hypercoagulability に関する最初の報告は、Valdorf-Hansen¹⁾ によれば Giannico and Morrazza²⁾ とされる。彼らは糖尿病患者において第1因子 (フィブリノーゲン, Fbg) の増量していること、さらに凝血時間、出血時間などの global test time の短縮していることを観察し、これより糖尿病がいわゆる “hypercoagulability” の状態にあることを指摘した。

その後、凝血学のいちじるしい進歩にともない、糖尿病患者に関するいろいろの研究がなされるようになったが、詳細にしらべた報告は意外に少なく、Egeberg³⁾、国島⁴⁾、佐竹ら⁵⁾、Valdorf-Hansen¹⁾ によるものがある程度にすぎない。実験的糖尿病動物の凝血能についても、Kalant ら⁶⁾、氏家⁷⁾の報告が散見されるだけである。

これらの文献を参照すると、全体としては糖尿病における凝血能の亢進状態が観察されているが、個々の凝血因子についての検索成績は必ずしも一致していない。

凝血能と脂質代謝の間に密接な関係のあることも、

多くの研究者により報告されているところであり、糖尿病における脂質代謝の異常は糖尿病の特徴の1つとされている。しかし、糖尿病における凝血能と脂質代謝の関係につき詳細な研究を行った報告もやはり少ない。

一方、高脂肪食投与による高コレステロール血症および高脂血症は、高蛋白食により軽減することが実験的に観察されており⁸⁻¹⁴⁾、実験的粥状動脈硬化の発生が高蛋白食により抑制されるとの報告もある^{13,14)}。反対に、低蛋白食は高コレステロール血症、高脂血症を助長し、動脈硬化症発生を促進させるという成績も報告されている^{15,16)}。

このような高蛋白食の効果は、糖尿病における高コレステロール血症、高脂血症に対しても当然みられるところと考えられるが、この点を追求した論文もほとんどない。

これら多くの問題を解決するために、著者は実験的糖尿病ウサギおよび正常ウサギにおいて、高蛋白食を含む各種食餌が、脂質ならびに凝血能にいかなる影響を及ぼすかについての検索を行った。

実験方法

(1) 実験対象および食餌

体重 2 kg 前後の雄ウサギ 48 羽を対象とし、表 1 のごとく 31 羽にはアロキサンを静注して糖尿病を作成 (DM ウサギ)、17 羽はコントロール (非 DM ウサギ) とした。おのおのを 4 群にわけ、それぞれ高脂肪食 (F 群)、ラノリン食 (L 群)、高蛋白食 (P 群)、普通食 (N 群) をもって飼育した。それぞれの食餌の組成は表 1 に示すごとくである。普通食 (N 群) としては Oriental 社製の一般ウサギ飼育飼料を用い、他は Oriental 社に特別に注文作成させた固形飼料を用いた。1 日の摂取カロリーは各群とも 250 カロリー

ASHIZAWA, KIMINORI: Studies on the changes in clotting factors and vascular lesion in experimental alloxan diabetes of rabbits, with special reference to the effects of various diets.

表 1 各食餌群における食餌組成

	D M ウ サ ギ	非 D M ウ サ ギ	食餌組成 (重量比%)					
			含水 炭素	蛋白 質	脂肪	繊維	灰分	水分
高脂肪食 (F)群	11羽	4羽	43.5	17.7	14.2	10.6	7.0	7.0
ラリノン食 (L)群	5	4	43.3	17.7	14.2 (含ラ ニン 3.3%)	5.5	7.0	5.1
高蛋白食 (P)群	10	5	34.5	36.0	3.5	10.0	9.0	7.0
普通食 (N)群	5	4	51.0	20.5	3.0	11.5	8.0	6.0
計	31	17						

とした。飲水量は自由に与えた。

(2) 糖尿病作成法

まず普通食で約1カ月飼育、さらに表1のそれぞれの食餌で2〜3週間飼育したのち、生理食塩水に溶解したアロキサン 150 mg/kg を耳静脈に注射してアロキサン糖尿病を作成した。低血糖症状を示したものには40% ブドウ糖 20 ml を静注して低血糖による死亡を防いだ。アロキサン処置後約1週間経過したとき、12〜15時間飢餓後の血糖値が 200 mg/dl 以上を示すウサギを、DM ウサギとして使用した。

(3) 検査項目および方法

1) 凝血学的検査

限られた血液量で検査を行わなければならぬ関係上、下記の検査項目および方法を選んだ。以下、() 内に示したとき略語を用いることにする。

i) Quick 1 段法によるプロトロンビン活性値 (Quick 値): Quick 原法¹⁷⁾

ii) プロトロンビン活性値 (Koller 値): Koller ら¹⁸⁾の1段法を一部改変した佐竹の方法¹⁹⁾

iii) 第V因子活性値 (V): Wolf 変法²⁰⁾

iv) 第VII因子複合体活性値 (VII): Koller らの方法を改変した佐竹の変法²¹⁾。本法は第VII因子と第X因子の活性値を複合体として反映する。

v) トロンボプラスチン形成試験 (TGT): Biggs-Macfarlane 法²²⁾。吸着血漿の TGT (*p*-TGT) は第V因子、第VII因子の活性値を、血清のそれ (*s*-TGT) は第IX因子、第X因子の活性値を複合体として反映する。

vi) 血漿フィブリノーゲン (Fbg): 比色法を用いるチロジン法²³⁾。

vii) Thrombelastogram (TEG): Hellige 社製 Thrombelastograph を使用し、全血につき (r+k) と

ma を計測した。

上記各凝血因子のうち、Quick 値、Koller 値、V、VII、*s*-TGT、*p*-TGT については、測定の都度健康人 2〜3 人よりえた値をスタンダードとし、その値を 100% としてそれぞれの凝血因子の値を求めた。

2) 血液生化学的検査

i) 血糖: Autoanalyser 法

ii) 総コレステロール (TC): Zak-Henly 法

iii) トリグリセリド (TG): Van Handel & Zilversmit 法

iv) 磷脂質 (PL): Fiske & Subbarow 法

v) GOT および GPT: Reitman-Frankel 法

以上の凝血学的・生化学的検索のための血液は、12〜15時間飢餓としたのち、心臓穿刺により採取した。2週間ごとに測定するため、採血による影響を考慮して、1回の採血量を 8〜10 ml にとどめた。

3) 凝血因子および脂質測定時期

実験的に糖尿病を作成するのに用いられるアロキサ

図 1 アロキサンの血清トランスアミラーゼにおよぼす影響

△—△ 高脂肪食 (F) 群, □—□ ラリノン食 (L) 群, ×—× 高蛋白食 (P) 群, ●—● 普通食 (N) 群

ンは肝臓を障害することが知られており、肝障害は血清生化学諸値、凝固系に少なからざる影響を及ぼす²⁴⁾。アロキサン投与後の GOT, GPT につきしらべたところ図 1 のごとき成績がえられ、GOT, GPT とともにアロキサン静注後 4 週目に最高値に達し、8 週目に正常

値に復し、以後各食餌群とも正常値を保つのがみられた。よってアロキサン静注後 8 週以上たってからの値を、検討の対象とするのが妥当と考えられるので、凝血因子、脂質ともに 8 週、10 週、12 週の 3 回に測定を行った。

表 2(a) 糖尿病ウサギにおける各食餌投与前後の凝血因子および脂質の値

		F 群	L 群	P 群	N 群
Quick (%)	前	299.2±28.9	304.5±19.3	303.3±27.6	300.9±21.3
	後	455.8±41.5	306.6±43.5	302.7±37.1	286.0±26.5
Koller (%)	前	216.2±20.9	209.3±21.4	206.8±18.8	200.9±17.8
	後	334.5±31.8	292.0±29.2	290.7±37.9	251.2±11.3
V (%)	前	884.1±35.1	880.9±33.8	886.0±29.8	883.3±31.6
	後	1,666.3±249.2	1,750.0±108.4	951.3±89.4	1,192.2±41.9
VII (%)	前	158.3±13.8	160.4±10.5	163.7±13.2	156.5±12.3
	後	308.5±17.7	373.4±7.4	152.8±10.1	192.2±19.4
s-TGT (%)	前	37.6±1.3	37.2±1.8	37.1±0.2	36.9±2.1
	後	48.2±2.9	38.8±2.6	37.9±3.2	37.0±1.6
p-TGT (%)	前	81.5±3.1	84.3±5.6	82.6±1.9	80.3±3.4
	後	111.0±4.5	158.4±4.9	90.9±6.5	90.8±4.8
Fbg (mg/dl)	前	509.3±23.9	507.2±25.6	504.9±20.8	506.0±19.3
	後	700.9±39.2	627.0±36.3	479.1±25.9	471.8±28.4
TEG (r+k) (mm)	前	28.2±1.2	28.1±0.9	28.0±1.1	28.0±0.8
	後	23.5±1.5	21.9±1.3	29.9±1.3	27.7±1.0
TEG ma (mm)	前	64.0±1.4	64.2±1.3	63.9±1.8	64.7±1.5
	後	71.6±1.5	77.5±1.3	59.9±3.4	65.2±2.1
TC (mg/dl)	前	81.8±13.6	86.5±14.3	80.7±11.9	85.4±14.1
	後	441.7±39.5	524.2±24.6	103.5±15.2	207.8±27.7
TG (mg/dl)	前	78.8±20.1	83.1±10.6	80.4±12.2	82.6±14.8
	後	390.0±35.2	584.6±18.9	150.8±8.3	234.0±27.5
PL (mg/dl)	前	85.7±7.3	86.6±10.3	87.0±9.2	86.3±7.6
	後	263.5±12.2	331.0±21.0	137.9±16.4	178.4±10.7

mean ± S.D.

表 2(b) 非糖尿病ウサギにおける各食餌投与前後の凝血因子および脂質の値

		F 群	L 群	P 群	N 群
Quick (%)	前	311.0±28.5	325.6±24.8	306.2±23.1	302.0±38.7
	後	364.0±47.2	273.5±19.2	331.4±21.9	310.0±51.7
Koller (%)	前	219.9±18.2	215.3±16.8	213.7±11.6	204.8±22.6
	後	265.0±23.5	300.0±40.8	222.2±19.8	250.0±14.5
V (%)	前	892.6±30.4	882.3±29.6	884.2±23.6	890.1±31.2
	後	1,100.0±29.2	1,381.0±65.5	990.2±66.0	866.0±68.7
VII (%)	前	157.9±13.6	161.8±12.4	159.9±15.8	162.1±10.0
	後	221.5±16.3	250.8±7.4	204.4±11.0	163.3±5.4
s-TGT (%)	前	37.4±2.4	37.2±1.8	37.3±1.9	37.7±1.5
	後	43.8±3.5	37.8±1.7	39.6±3.8	39.8±2.8
p-TGT (%)	前	80.3±2.7	80.1±4.1	79.4±3.6	78.4±3.3
	後	81.0±9.8	80.8±10.9	75.6±9.5	70.5±10.2
Fbg (mg/dl)	前	507.5±18.6	502.4±22.3	505.1±19.8	503.0±23.1
	後	508.5±27.7	478.5±41.4	446.8±33.6	428.5±40.9
TEG (r+k) (mm)	前	27.9±0.2	28.0±0.4	28.0±0.7	28.3±0.9
	後	27.0±0.6	26.7±0.6	26.4±1.8	27.7±1.3
TEG ma (mm)	前	64.6±2.0	64.0±1.5	64.9±1.7	64.5±1.4
	後	68.1±2.3	68.8±2.3	66.6±2.4	63.7±2.5
TC (mg/dl)	前	89.3±19.3	86.8±15.4	84.2±16.5	83.7±10.7
	後	295.8±34.5	342.5±19.7	173.8±24.4	117.5±20.0
TG (mg/dl)	前	82.3±24.7	81.5±18.6	83.6±15.5	80.9±10.6
	後	219.0±28.2	281.3±24.8	135.6±21.6	82.3±19.9
PL (mg/dl)	前	88.2±11.6	85.3±14.5	84.7±8.4	86.4±10.9
	後	181.3±13.9	239.5±25.7	135.6±8.1	90.3±14.3

mean ± S.D.

4) 大動脈粥状硬化症の検索

実験開始後4カ月で屠殺、解剖し、大動脈起始部から腸骨動脈分岐部まで全長を取り出し、縦に切り開き、ホルマリン固定後、Sudan III 染色にて肉眼的に粥状斑を観察した。

粥状硬化の強さを客観的に比較するため、Munroら²⁵⁾の基準を用い、変化のもっとも著明な大動脈起始部につき判定を行った。すなわち、直径0~1mmの粥状斑が不連続に少数みられるウサギに1点、直径1~2mmのものがかなり多数あるウサギに2点、直径2~4mmのものが無数あるウサギに3点、大きな融合性の斑がみられるウサギに4点、潰瘍を伴う広範囲の斑形成がみられたウサギに5点を与え、各群に属するウサギにつき得点を合計し、平均値で比較した。

成績

1. 各食餌群における各凝血因子・各脂質の変動

前述のごとく、6週末まではアロキサン静注による肝臓障害の影響の可能性があるので、8週、10週、12週に測定を行ったが、各食餌群ともこれら3回の値にそれほど差がなかったため、その平均値と各食餌投与前の値を比較した。なお、表現を簡潔にするため、この8週、10週、12週の平均値を“投与後の値”ということにする。

その成績は表2(a)・(b)、3のごとくであって、表2(a)・(b)に各食餌群における投与前後の平均値および標準偏差を、表3に投与前後における有意の変動の有無を示す。

(1) 各凝血因子について

まずF群においてはすべての凝血因子につき有意の亢進がみられた。(r+k)は有意の短縮を示したが、これは凝血能の亢進を意味するものである。次にL群ではQuick値とs-TGTを除くすべてに有意の亢進

がみられたが、P群で有意の亢進を示したのはKoller値とp-TGTのみであり、maはかえって有意の縮小を示した。N群ではKoller値、V、VII、p-TGTに有意の亢進がみられた。

これに対し、非DMウサギにおけるこれら諸値の変動は、DMウサギに比すれば軽度であったが、それでもF群、L群ではかなり多数の因子で有意の亢進がみられた。しかし、L群でQuick値が有意の低下をきたしたのは意外の成績であった。

(2) 各脂質について

表2(a)・(b)、3に示すように、DMウサギはすべての食餌群においてTC、TG、PLいずれも有意の増加を示し、非DMウサギでもN群のTGとPLを除けば、すべてに有意の増加がみられた。

2. 各凝血因子および各脂質の変動に及ぼす各食餌の影響の比較

以上のごとく、各食餌は凝血因子および脂質に対し有意の影響を及ぼすが、それぞれの凝血因子ならびに脂質に対し、どの食餌の影響が強く、どの食餌の影響が弱いかの比較を行った成績を次に述べる。

(1) 各凝血因子についての比較

表3にみられるように、各凝血因子の変動は各食餌群によってかなり異なる。よって図2に示すごとく、投与前の値を100とし、投与後8週、10週、12週の3回の測定値の平均値との差を変化率として表わし、各食餌群について比較した。

i) Quick値：DMウサギにおいては図2(a)に示すように、F群においてもっとも著明な上昇を示し、L・P・N各群との間に有意の差があった。

これに対し、非DMウサギではやはりF群がもっとも著明な上昇を示したが、L群はかえって低下を示し、F群・P群とL群の間に有意の差が証明された。

表3 各食餌投与後の凝血因子および脂質の変動

		Quick	Koller	V	VII	s-TGT	p-TGT	Fbg	TEG (r+k)	ma	TC	TG	PL
DM ウサギ	高脂肪食(F)群	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	ラノリン食(L)群		↑↑	↑↑	↑↑		↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	高蛋白食(P)群		↑↑				↑↑				↑↑	↑↑	↑↑
	普通食(N)群		↑	↑↑	↑↑		↑↑				↑↑	↑↑	↑↑
非 DM ウサギ	高脂肪食(F)群	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑			↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	ラノリン食(L)群	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑				↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	高蛋白食(P)群	↑		↑↑	↑↑			↓↓	↑		↑↑	↑↑	↑↑
	普通食(N)群		↑↑					↓↓			↑↑		

↑↑: $P < 0.01$, ↑: $p < 0.05$

図 2 各食餌投与による各凝血因子の変化率
 $>: P < 0.01, >: P < 0.05$

ii) Koller 値：図 2 (b) にみられるように DM ウサギにおいては、F 群がもっとも高い上昇を示し、L 群、P 群、N 群の順であった。F・L・P 各群と N 群の間に有意の差があった。

この関係は非 DM ウサギではやや異なり、L 群、F 群、N 群、P 群の順であり、L 群と P 群・N 群、F 群と P 群の間に有意の差があった。

iii) 第 V 因子：図 2 (c) のごとく、DM ウサギでは L 群と F 群がともに著明な上昇を示し、N 群、P 群との間に有意の差があった。なお、N 群における上昇は P 群より有意であった。

非 DM ウサギでは L 群がもっとも著明に上昇し、しかも第 2 位の F 群との間に有意の差があった。L 群、F 群と N 群・P 群の間、P 群と N 群の間にも有意の差があった。

iv) 第 VII 因子複合体：図 2 (d) のごとく、DM ウサギでは L 群と F 群が著明に上昇し、次いで N 群で軽度の上昇がみられたが、P 群ではほとんど不変であった。L 群・F 群と N 群・P 群の間に有意差が認められ、L 群と F 群、N 群と P 群の間にも有意差があった。

これに対し非 DM ウサギでは L 群、F 群、P 群、N 群の順に上昇し、それぞれの群の間に有意差が認められた。

v) TGT : s-TGT については、図 2 (e) のごとく、DM ウサギ、非 DM ウサギともに F 群において著明な上昇がみられ、他の 3 群との間に有意の差があった。

これに対し p-TGT は、図 2 (f) にみられるように、非 DM ウサギでは各群ともほとんど変動を示さなかったが、DM ウサギでは L 群がもっとも著明に上昇し、他の 3 群との間に有意の差があった。次いで F 群、N 群、P 群の順であった。なお、F 群と N 群、P 群との間にも有意の差があった。

vi) フィブリノーゲン：図 2 (g) のごとく DM ウサギでは F 群がもっとも著明に上昇し、L 群がこれにつぎ、いずれも P 群、N 群との間に有意の差があった。なお、F 群と L 群との間にも有意の差がみられた。

一方、非 DM ウサギにおいては、F 群の上昇は軽度ではあったが、他の 3 群ではかえって低下を示し、F 群と P 群および N 群の間に有意の差が認められた。

vii) TEG : (r+k) 値は、図 2 (h) のごとく、DM ウサギでは L 群、F 群、N 群の順に短縮(凝血能亢進)を示し、P 群ではむしろ延長するのがみられた。L 群・F 群と N 群・P 群の間、N 群と P 群との間に有

意差があった。これに対して非 DM ウサギ各群間には差がなかった。

また、ma 値は、図 2 (i) に示すように、DM ウサギでは L 群、F 群、N 群、P 群の順に大きく、各群の間に有意の差があった。非 DM ウサギでは L 群と N 群の間に有意の差があった。

(2) 各脂質についての比較

前節におけると同様の比較を各脂質についても行った。その成績を図 3 に示す。

i) 総コレステロール：図 3 (a) のごとくに、DM ウサギでは L 群、F 群、N 群、P 群の順に著明な上昇を示し、この順番に各群の間に有意の差があった。

これに対し非 DM ウサギでは L 群、F 群、P 群、N 群の順を示し、それぞれの間に有意の差があった。

ii) トリグリセリド：図 3 (b) のごとく、DM ウサギにおける TG 値の変動は TC とまったく同様の態度を示した。また、非 DM ウサギにおける TG 値の変動も TC と同様であり、ただ有意差のレベルに多

図 3 各食餌投与による各血中脂質の変化率
 $>$: $P < 0.01$, $>$: $P < 0.05$

少の差があるのみであった。

iii) 燐脂質：図 3 (c) のごとく、DM ウサギにおいても、非 DM ウサギにおいても、TC および TG と同じ態度を示し、各食餌群間の差の有意水準に多少の差があるのみであった。

なお、TC、TG、PL いずれについても DM ウサギと非 DM ウサギで P 群と N 群の順序が逆になることが注目された。

3. 各食餌投与後の各凝血因子 および 各脂質の値について

(1) 糖尿病ウサギと非糖尿病ウサギの間の比較

各食餌投与によるそれぞれの凝血因子および脂質の変動は前節に述べたごとくであるが、動脈硬化の発生には各食餌投与後におけるこれらの値そのものが大きく関係していると考えられる。

表 4 各食餌投与後の値についての糖尿病・非糖尿病ウサギの比較

	F 群	L 群	P 群	N 群
Quick	$P_M \gg \text{非} P_M$	$P_M = \text{非} P_M$	$P_M < \text{非} P_M$	$P_M = \text{非} P_M$
Koller	$\gg$	$=$	$\gg$	$=$
V	$\gg$	$\gg$	$=$	$\gg$
VII	$\gg$	$\gg$	$\ll$	$\gg$
s-TGT	$>$	$=$	$=$	$<$
p-TGT	$\gg$	$\gg$	$\gg$	$\gg$
Fbg	$\gg$	$\gg$	$>$	$>$
T E G (r+k)	$\ll$	$\ll$	$\gg$	$=$
ma	$\gg$	$\gg$	$\ll$	$=$
TC	$\gg$	$\gg$	$\ll$	$\gg$
TG	$\gg$	$\gg$	$=$	$\gg$
PL	$\gg$	$\gg$	$=$	$\gg$

$\gg$: $p < 0.01$, $>$: $p < 0.05$

DM: 糖尿病ウサギ, 非 DM: 非糖尿病ウサギ

表 4 は、これら各食餌投与後の値を、DM ウサギと非 DM ウサギについて比較した成績であって、まず F 群と L 群については、V, VII, p-TGT, Fbg, ma はいずれも非 DM ウサギより DM ウサギにおいて有意の高値を示し、(r+k) は有意の低値を示した。これらは、DM ウサギは非 DM ウサギに比べ、凝血能亢進状態にあることを示す。かつ TC, TG, PL も DM ウサギにおいて有意に高かった。なお、Quick 値, Koller 値, s-TGT については F 群においてのみ DM ウサギが高値を示した。

これに対し P 群においては、Koller 値, p-TGT, Fbg は DM ウサギにて大きく、Quick 値, VII, ma および TC は非 DM ウサギの方が高値を示し、(r+

k) は有意に小さかった。

また、N 群については V, VII, p-TGT, Fbg, TC, TG, PL は DM ウサギにおいて有意の高値がみられたが、s-TGT のみは非 DM ウサギが高値を示した。

(2) 糖尿病および非糖尿病ウサギそれぞれにおける各食餌の影響の比較

次に、各食餌投与後のそれぞれ凝血因子および脂質の値を、大きさの順にならべたデータを表 5 に示す。有意差の証明されなかった個所は、(=) をもって表わし、またかなりの差があるが、例数過少のため有意性が証明されなかったと思われる個所は、($\geq$) をもって示した。

表 5 各凝血因子および脂質についての食餌群の順位

	糖尿病ウサギ	非糖尿病ウサギ
Quick	$F > L = P = N$	$F \geq P \geq N \geq L$
Koller	$F > L = P > N$	$L \geq F = N > P$
V	$L = F > N > P$	$L > F > P > N$
VII	$L > F > N > P$	$L > F > P > N$
s-TGT	$F > L = P = N$	$F > N = P = L$
p-TGT	$L > F > P = N$	$F = L > P > N$
Fbg	$F > L > P = N$	$F \geq L \geq P \geq N$
T E G (r+k)	$L < F < N < P$	$N = F = L = P$
ma	$L > F > N > P$	$L = F > P > N$
TC	$L > F > N > P$	$L > F > P > N$
TG	$L > F > N > P$	$L > F > P > N$
PL	$L > F > N > P$	$L > F > P > N$

(説明本文)

まず注目されるのは、DM ウサギでは L 群が首位を占めたものの多いことである。非 DM ウサギにおいても、Quick 値や s-TGT については L 群が最低値を示したけれども、他の多くの項目ではやはり L 群が首位にあった。

各凝血因子、脂質とも第 2 位は F 群が多かったが、第 3 位を占めたのは DM ウサギにおいては N 群であり、非 DM ウサギにおいては P 群であるという注目すべき関係がみられた。

(3) 各食餌群の総合的比較

表 4, 5 にみられるように、各凝血因子、各脂質の値は、投与された食餌の種類によって異なる。この点をさらに検討するため、例えば各食餌群における Quick 値と TC の関係をしらべると、DM ウサギにおいては、図 4 (a) に示すように L 群が左上に、F 群がその右下に、N 群がその左下に、もっとも下に P 群がプロットされ、各群間にほとんどオーバーラップのないがみられた。

これに対し非 DM ウサギにおいては、図 4 (b) に

示すようにL群は左上に、F群は右上に、その下にP群が、もっとも下にN群がプロットされた。ある程度のオーバーラップはみられたが、かなりよく分離されているといつてよからう。

図 4 (a) 糖尿病ウサギにおける Quick 値と血清総コレステロールの関係

図 4 (b) 非糖尿病ウサギにおける Quick 値と血清総コレステロールの関係

ほぼ同様の関係が、他のほとんどすべての組合せでもみられた。このことは、これら 4 食餌群の間に凝血能および脂質に関し総合的な差があることを示唆する。この点を明らかにするため、以下の推計学的分析を行った。

この分析は Hotelling の T^2 を用いても行われうるが、それよりも MANOVA (multivariate analysis of variance)²⁴⁾ を用いる方が能率的であると考え、この方法を採用した。この方法を用いる時には、個々の凝血因子あるいは脂質値ではなく、それらを総合して各群間の比較がなされる。かつ各群間に有意の差があるかどうかを検定するには、Wilks の尤度比テストを用いればよい。具体的には次の式

$$\chi^2_H = - \left\{ \nu_E - \frac{1}{2} (p - \nu_A + 1) \right\} \log_e U_H$$

を計算して χ^2_H の値を求め、 χ^2 分布を用いて検定を行うことになる。ここで

$$U_H = \frac{|Q_E|}{|Q_H + Q_E|}, \quad \nu_A = m - 1, \quad \nu_E = n - m$$

Q_H は群間平方和・積和行列、 Q_E は残差に対する平方和・積和行列、 n は実験数、 m は実験群の数、 p は変量 (検査項目) の数である。

この方式を用いるなら、4 つの食餌群における差を同時に検討することができる。実際にこの式を計算してみたところ、DM ウサギに関しては

$$U_H = 0.8348 \times 10^{-4}$$

$$\chi^2_H = 206.6003$$

$$p < 0.01$$

という成績がえられた。ただしこの成績は 4 群間に有意の差が存在することを示すのみで、個々の群間については、改めてそれぞれの 2 群についての比較を行わなければならない。このさいにも MANOVA を用い、まず P 群と N 群についてしらべると、

$$U_H = 0.1800$$

$$\chi^2_H = 36.0057$$

$$p < 0.01$$

また F 群と P 群の間については

$$U_H = 0.1154 \times 10^{-1}$$

$$\chi^2_H = 93.7038$$

$$p < 0.01$$

という結果がえられた。なお、実験数に N 群と L 群は 5 例、F 群は 11 例、P 群は 10 例という違いがあったが、その点については各群の例数にしかるべき係数をかけたさい、その和が 0 になるような係数を用いればよいという方式によって補正を行った。

次に非 DM ウサギについても同様の検定を行い、全 4 群については、

$$U_H = 0.4455 \times 10^{-5}$$

$$\chi^2_H = 98.5711$$

$$p < 0.01$$

P 群と N 群の間では

$$U_H = 0.1795 \times 10^{-1}$$

$$\chi^2_H = 28.1400$$

$$p < 0.01$$

P 群と F 群の間では

$$U_H = 0.7667 \times 10^{-2}$$

$$\chi^2_H = 34.0954$$

$$p < 0.01$$

という結果がえられ、それぞれ有意の差が証明された。

ところがさらに DM 群と非 DM 群に区分せず、実験ウサギ全体につき同様の比較を行うと、全 4 群間については

$$U_H = 0.6029 \times 10^{-2}$$

$$\chi^2_H = 199.3378$$

$$p < 0.01$$

となり、有意の差のあることが知られたが、P 群と N 群の間では

$$U_H = 0.7223$$

$$\chi^2_H = 12.3642$$

$$p : n.s.$$

となり、両者の間に有意の差のないことが示された。

ただし L 群と P 群、F 群と P 群の間については

$$U_H = 0.9295 \times 10^{-1}$$

$$\chi^2_H = 90.2761$$

$$p < 0.01,$$

$$U_H = 0.7501 \times 10^{-1}$$

$$\chi^2_H = 98.4243$$

$$p < 0.01$$

となり、それぞれ有意の差のあることが証明された。

すなわち、DM ウサギおよび非 DM ウサギのそれぞれについて検討したさいには、P 群と N 群の間に有意の差がみられたのに、DM ウサギと非 DM ウサギを合せて検討したところ、両食餌群の間には差が見出されなかった。このことは、DM ウサギと非 DM ウサギとで P 群と N 群の順序が逆であることを意味する。表 5 の成績からみて、DM ウサギにおいては N 群・P 群の順、非 DM ウサギにおいては P 群・N 群の順であると推論される。

4. 糖尿病 および 非糖尿病ウサギ各食餌群における大動脈粥状硬化の発生についての検索

実験方法の項で述べた採点法にしたがって、個々のウサギにつき採点した成績を表 6 に示す。

表 6 糖尿病および非糖尿病ウサギ各食餌群における大動脈起始部粥状斑 (点数による比較)

	糖尿病ウサギ (平均)		非糖尿病ウサギ (平均)	
高脂肪食 (F) 群	11 羽	2, 2, 2, 3, 2, 3 3, 3, 2, 2, 2 (2.4)	4 羽	2, 1, 1, 2, 2 (1.8)
ラノリン食 (L) 群	5	4, 4, 4, 3, 4 (3.8)	4	3, 3, 2, 2 (2.5)
高蛋白食 (P) 群	10	0, 0, 0, 0, 0, 1 1, 0, 0, 0 (0.2)	5	1, 0, 1, 1, 0 (0.6)
普通食 (N) 群	5	0, 0, 1, 1, 1 (0.6)	4	0, 0, 0, 0 (0)

まず DM ウサギについては、L 群において粥状斑の生成がもっとも著明であり、ついで F 群、N 群、P 群の順に軽度となった。この関係は非 DM ウサギでもほぼ同様で、L 群にもっとも著明で、次いで F 群であったが、DM ウサギと異なり、P 群より N 群の方が軽く、生成がまったくみられなかった。なお、L 群、F 群それぞれにつき DM ウサギと非 DM ウサギにおける粥状斑の程度を較べると、DM ウサギにおいてより強いのがみられた。

考察

1. 臨床的 および 実験的糖尿病と正常対照の間における凝血能の差

糖尿病臨床例の凝血能については、著者の共同研究者国島⁴⁾ および佐竹ら⁵⁾ の研究を始めとしてかなり多くの人々の報告があるが、それらの成績は必ずしも一致していない。しかもこの問題を動物実験により検討した論文は一層少なく、Kalant ら⁶⁾ および氏家⁷⁾ の報告をみるにすぎない。

本論文における著者の研究目的は、DM ウサギに対する各種食餌の影響をしらべることにあるが、表 4 の右端に示した普通食飼育のデータは、ここで討論している問題に対する答えにほかならない。いいかえるとこのデータは著者の研究の副産物にすぎないが、まずこの問題から検討を行うことにし、項目順に考察を加えてみる。

Quick 値 : DM 臨床例については Lombardi ら²⁷⁾、松永ら²⁸⁾ は高値をとると報告し富永ら²⁹⁾、松永ら³⁰⁾ は低下の傾向を示すと述べているが、Egeberg³⁾、氏家⁷⁾ のごとく変化なしとする人もある。国島⁴⁾、佐竹ら⁵⁾

は、薬物によるコントロールを必要とした群は、食事療法のみによりコントロールされた群より、有意の高値を示したと述べている。著者の動物実験では DM ウサギと非 DM ウサギの間に有意の差がなかった。

Koller 値：臨床例について 国島⁴⁾、佐竹ら⁵⁾、氏家⁷⁾ は正常範囲にあったと報告している。著者の動物実験でも両者の間に差がなかった。

第 V 因子活性値：DM 臨床例では高値を示すという報告⁹⁾、正常もしくは高値をとる傾向にあったという報告^{4,5)}、正常対照に比し有意の差がなかったという報告⁷⁾ があり、一致していない。著者の実験成績では、DM ウサギにおいて有意の高値がみられた。

第 VII 因子複合体活性値：DM 患者では亢進がみられたという報告が多く^{4,5,7,31)}、合併症のない糖尿病では正常だったが網膜症・腎症・ケトアシドーシスを合併した例では高値を示したという報告もある¹⁾。

実験的 DM については氏家⁷⁾ は有意の活性上昇がみられたと述べており、著者の成績でも有意差があった。

血清トロンボプラスチン形成能：国島⁴⁾、佐竹ら⁵⁾ は軽症 DM では高値を示すものが少ないと述べているが、第 IX 因子を測定した Egeberg³⁾ は正常範囲内にあったと記載している。著者の成績では DM ウサギに較べ非 DM ウサギでむしろ亢進しているという関係がえられた。

吸着血漿トロンボプラスチン形成能：国島⁴⁾、佐竹ら⁵⁾ は糖尿病患者では正常範囲内にあったと述べているが、Egeberg³⁾ や Mayne ら³²⁾ は臨床例において第 VIII 因子活性の亢進を観察している。著者の動物実験では非 DM ウサギより DM ウサギにおいて有意の亢進がみられた。

血漿フィブリノーゲン：DM 患者における Fbg の増量は多くの人々により報告されているが^{2,3,32)}、糖尿病性腎症・網膜症などの血管障害合併例あるいは非軽症例のみで増量が認められたという人もある^{1,4,5,33,34)}。著者の動物実験成績では DM ウサギが非 DM ウサギより有意の高値を示した。

TEG：かなり多数の人々により (r+k) の短縮と ma 幅の増大が臨床例について観察されており、糖尿病における凝血能亢進状態が指摘されている^{4,5,27,34-36)}。ただし罹病期間その他の因子により差があったとする人と、差がなかったとする人がある。著者の動物実験では (r+k) についても、ma についても、DM ウサギと非 DM ウサギの間に有意差はなかった。

以上を総括すると、著者のウサギにおける実験的データは、多少くいちがいはあるけれども、DM 臨床例における所見とおおむね一致したといつてよからう。

2. 糖尿病および非糖尿病ウサギの凝血能に及ぼす各種食餌の影響

研究者によってデータに多少の差はあるが、DM ウサギにおいて凝血能に変化のおこることは上述のごとくである。よって次に、各種の食餌が凝血能に対していかなる影響を与えるかをしらべてみた。かかる研究は、著者の知るかぎりでは、まだ行われていない。

その成績は表 3 に示すごとくであって、高脂肪食もしくはラノリン食は DM ウサギにおいても非 DM ウサギにおいても、各凝血能に対しかなり促進的にはたらいっていることが観察された。

これと似たような実験を Kalant ら³⁾ も行っており、アロキサン DM ラットと正常ラットを高脂肪食にて飼育し、両ラットにおいてプロトロンビン時間の短縮、II, V, VII, VIII, X 因子活性亢進、アンチトロンビンの減少がみられたと述べている。

著者はさらに高蛋白質の影響についてもしらべてみたところ、DM ウサギでは Koller 値および p-TGT に対してのみ促進的にはたらし、ma はかえって有意の縮小をきたすという成績がえられた。

次にこれらの食餌が凝血能に及ぼす影響を DM ウサギと非 DM ウサギで較べてみた。その成績は表 4 に示すごとくであって、まず N 群にあっては、V, VII, p-TGT, Fbg は DM ウサギにおいて非 DM ウサギより有意の高値を示したが、s-TGT はむしろ非 DM ウサギの方が高かった。

これに対し F 群ではすべての因子につき DM ウサギが非 DM ウサギより有意の高値を示し ((r+k) のみ低値)、凝血能亢進の一層著明なことが認められた。L 群も、Quick 値、Koller 値および s-TGT を除けば、F 群とほとんど同じ状態にあった。

ところが P 群では、Koller 値、p-TGT, Fbg は DM ウサギの方が非 DM ウサギより高かったが、Quick 値、VII は反対に低値を示し、かつ TEG 所見も F 群と L 群と異なる成績を示した。

さらに個々の凝血因子に対し、どの食餌の影響がもっとも強く、どの食餌がもっとも弱いかの点につきしらべたところ、表 5 に示したように、DM ウサギ、非 DM ウサギともに L 群もしくは F 群が首位を占めるのがみられた。注目すべきは、P 群と N 群を較べる

と、非 DM ウサギでは P 群が高い順位にある場合が多かったのに対し、DM ウサギではむしろ P 群が最下位を占める場合が多かったことである。

3. 糖尿病および非糖尿病ウサギの血中脂質に及ぼす各種食餌の影響

高脂肪食やラノリン食が血中脂質の増加をきたすことはすでに多くの人々によって観察された事実であり、著者のデータでも DM ウサギ・非 DM ウサギを問わず、その所見がみられた。かつ両者を較べると、F 群、L 群ともに TC、TG、PL が DM ウサギにおいて高値を示した。

なお、注目すべきは、TC 値が N 群においては DM ウサギで高値を示したのに対し、P 群では DM ウサギの方が低値を示したことである。

さらに表 5 のように各脂質の値を食餌群別にならべてみると、いずれの脂質についても非 DM ウサギでは N 群が最下位にあったのに対し、DM ウサギでは P 群が最下位にあるという差がみられた。

4. 各食餌の凝血能および血中脂質に及ぼす影響の総合的検討

各食餌はそれぞれ凝血能および脂質に影響を与えるが、表 5 をみて大体のところをまとめると、DM ウサギにおいては

$$L > F > N > P$$

非 DM ウサギにおいては

$$L \approx F > P > N$$

の関係にあるといえてよからう。

著者はこの点をさらに確かめるべく、MANOVA の手法を用いて検討した。その結果、DM ウサギについても非 DM ウサギについても、4 食餌群間に有意の差があること、またそれぞれの 2 群間にも有意の差のあることが証明された。

L 群や F 群で凝血能や血中脂質の上昇することは予期した成績であったが、非 DM ウサギで P 群が N 群より高値を示したのに、DM ウサギでは P 群が N 群より低い値を示したことは、きわめて興味があり、かつ重要な所見であるとみなされる。

5. 糖尿病における動脈硬化に対する高蛋白質の意義

表 3 のごとく、DM ウサギにおいては普通食投与によっても Koller 値、V、VII、*p*-TGT の上昇をきた

し、TC、TG、PL も増量するのに対し、高蛋白質食ではそれほどの変化はみられないという違いがあった。

さらに表 5 にみるように、DM ウサギにおいては P 群の方が、凝血能、血中脂質についても、N 群より低い値を示し、かつ両群の間に有意の差のあることが、推計学的に証明された。非 DM ウサギではかかる関係はみられず、P 群の方が N 群より一般に高い値を示した。

この関係は、大動脈の形態学的検索についても観察された。すなわち、表 6 に示したように、DM ウサギにおける粥状斑の生成は L 群、F 群、N 群の順に著明にみられ、P 群でもっとも軽度であった。これに対し非 DM ウサギでは N 群がもっとも軽度で、P 群ではこれより著明であった。

血中脂質および粥状硬化の発生につき、蛋白質食がこのような影響を有することは、すでにいろいろの人々により、いろいろの方法により観察、指摘されているところである。すなわち、ラットについては、Moyer⁸⁾や Fillios⁹⁾は食餌中の蛋白質を増すと TC あるいは PL が低下することを述べ、さらに Jones¹⁰⁾や Nath¹¹⁾は、食餌中の蛋白質が適当な量るとき TC、PL がもっとも低い値を示し、蛋白質がそれより多くても、少なくとも、TC、PL は増加したと報告した。

さらにニワトリについては、Kokatnur¹²⁾、Stamler¹³⁾、Pick¹⁴⁾、Nikkilä¹⁵⁾が、ラットにおけるとほぼ同義的な研究成果を発表しており、イヌ¹⁶⁾、サル¹⁷⁾についての報告もある。

ただしブタについては、Greer⁴⁰⁾によれば、低蛋白質食は TC を上昇させ、大動脈粥状硬化発生頻度を高めたが、冠動脈については反対に高蛋白質の方が広範囲に粥状硬化を生じたと述べている。ブタの TC は食餌中の蛋白質量に影響されないとの報告もある^{41,42)}。

ヒトについては、Keys⁴³⁾が食事中的蛋白質量を低値 (64 g/日) から高値 (138 g/日) まで変えてみたが、血清 TC には何ら影響がみられなかったと述べているのに対し、Olson⁴⁴⁾は蛋白質量を 100 g/日から 25 g/日に減少させると TC および β -リポ蛋白質が低下することを観察した。しかしいずれも糖尿病患者における観察ではない。

著者はウサギを用いて実験を行ったが、ウサギを用いた研究はそれほど多くはない。Meeker⁴⁵⁾は実験的大動脈硬化に対し、大豆を含む高蛋白質食は抑制的にはたらいだのに対し、カゼインを含む高蛋白質食はかえって増強したと述べており、また Munro⁴⁶⁾は 8

％蛋白食と 30％蛋白食とで血中 TC の上昇および大動脈硬化の程度にほとんど差がなかったと報告している。

さらに吉岡⁽⁴⁰⁾は、高脂肪・低脂肪、および高蛋白・標準蛋白・低蛋白を組み合わせた食餌によりウサギを飼育し、高脂肪食群と低脂肪食群のいずれにおいても、食餌中の蛋白量の多い群ほど血清 TC、総脂質、総リンが高値を示すのを観察した。これら Munro ら⁽²⁵⁾、吉岡⁽⁴⁰⁾の観察は、高蛋白食が血清脂質上昇ないし動脈硬化発生に抑制的にはたらくとする上記の多くの研究報告と異なる。

以上の諸報告を著者のデータと較べると、著者の成績においては凝血症亢進、脂質上昇、動脈硬化いずれも、DM ウサギでは N 群よりも P 群の方が軽度であったのに対し、非 DM ウサギでは P 群の方が著明であった。したがって食餌中の蛋白増量により動脈硬化その他が抑えられるという所見は、著者のデータでは DM ウサギのみにみられ、非 DM ウサギではみられなかった。したがって Munro ら⁽²⁵⁾や吉岡⁽⁴⁰⁾の成績とは決して矛盾しない。

いずれにしても著者のごとく、DM 動物についてこのような研究を行った報告は意外に少なく、わずかに増田⁽⁴¹⁾の論文がみられるだけである。彼はアロキサン糖尿シロネズミに標準食、高蛋白食、高脂肪食、高蛋白高脂肪食を 3 カ月間与えたところ、高脂肪食群と高蛋白高脂肪食群における TC、PL およびエステル型総脂肪酸値は標準食群より高値を示したが、高蛋白食群では標準食群より低値を示す傾向にあったと述べており、著者の研究とほとんど一致する成績である。

なお、DM 動物の凝血症に対する食餌の影響をみた研究としては、すでに言及した Kalant ら⁽⁸⁾の論文をみるのみであり、しかも彼らは高脂肪食のみを対象とし、高蛋白食についてはしらべていない。

高蛋白食のこのような効果の機序としては、含硫アミノ酸の有するコレステロール合成抑制、コレステロールの胆汁酸への転換促進作用などが考えられている^(42,43)。一方、低蛋白食による血清 TC 値の上昇については、長期間の蛋白欠乏による肝細胞障害のため、外因性コレステロールの排泄 (excretion) が減少することなどがあげられる⁽⁴⁴⁾。

DM ウサギにおける高蛋白食が、凝血症亢進状態に対しても抑制的に働くという機構については、現在の段階におけるわれわれの知識では、うまい説明を見出すことができない。今後解決すべき問題である。

6. 総括的考察

凝血症の亢進が動脈硬化の一因として大きな役割を演じていることはすでにほとんど定説となっている。糖尿病における凝血症についてはまだまとまった研究がなされていないが、やはりその亢進状態をみるという報告が多く、著者の動物実験でもその亢進がみられた。

一方、血中脂質の増加が動脈硬化の発生にもっとも重要な役割を演じていることは疑う余地はなく、糖尿病におけるその増量が、糖尿病に動脈硬化の多い事実に関係づけられることはいうまでもない。

著者の実験成績を要約すると、DM ウサギで脂質増量とともに凝血症の亢進のみられること、ラノリン食や高脂肪食は非 DM ウサギでも脂質増量と凝血症の亢進をきたすが、DM ウサギではその程度が一層著明であったこと、大動脈における粥状斑の形成は非 DM ウサギの高脂肪食、ラノリン食飼育でもみられたが、DM ウサギでこれらの食餌を与えたとき一層著明であったことなどは、糖尿病における凝血症亢進が動脈硬化の発生に重要な因子として関与していることを示すものといつてよからう。

さらに、DM ウサギにおけるこれらの変化は、高蛋白食で飼育した場合には軽度であった。このことは、臨床例においても DM 患者に普通食よりも高蛋白食を与えることが、動脈硬化の進展を防ぐのに有用であることを教える。

結論

糖尿病において食餌性因子が血液凝固能、血管障害発生にいかなる影響を及ぼすかを、アロキサン糖尿病ウサギを用いて検討し、さらに非糖尿病 (対照群) ウサギと比較した。各食餌の投与期間は 12 週とした。

1) アロキサン投与による肝障害は凝血因子の変動をきたすが、検索の結果、血清酵素値は投与後 6 週間で正常にもどることが知られたので、これ以後の値は糖尿病そのものによる変動とみなして検討を行った。かつ 8, 10, 12 週の測定値にそれほど差がなかったため、それらの平均値を“投与後の値”として採用した。

2) まず普通食にてアロキサン糖尿ウサギを飼育したさいの凝血因子の変動については、Koller 値、第 V 因子 (V) および第 VII 因子複合体活性値 (VII), 血漿トロンボプラスチン形成能 (p -TGT) で有意の上昇が

みられたが、トロンベラストグラム (TEG) の諸値などには明らかな変動はみられなかった。

3) 糖尿病ウサギのうち高脂肪食群では検査したすべての項目で、ラノリン食群では Quick 値と *s*-TGT を除く全項目で有意の亢進がみられた。これに対し、高蛋白質食群で有意の亢進がみられたのは Koller 値と *p*-TGT のみであり、*ma* はかえって縮小を示した。

4) これに対し非糖尿病ウサギでは、糖尿病ウサギに比すれば軽度であったが、それでも高脂肪食群、ラノリン食群ではかなり多数の因子につき凝血能の亢進がみられた。

5) 糖尿病ウサギでは各食餌群とも血清総コレステロール、トリグリセリド、燐脂質に有意の増加がみられ、非糖尿病ウサギにおいても普通食群におけるトリグリセリドと燐脂質が有意の増加を示さなかったのみで、他の食餌群ではいずれも有意の増加がみられた。

6) 各食餌の及ぼす影響を糖尿病と非糖尿病ウサギで比較すると、高脂肪食群では凝血能と脂質のすべての項目について糖尿病ウサギが高値を示し、ラノリン食群では大部分の凝血因子と脂質のすべてについて糖尿病ウサギが高い値を呈した。高蛋白質食群の凝血因子については糖尿病ウサギが高値を示すものと、かえって低値を示すものとあり、脂質については総コレステロール値のみ非糖尿病ウサギにおいて高かった。普通食群では約半数の凝血因子とすべての脂質において糖尿病ウサギが高値を示した。

7) 各食餌による飼育後の値を比較すると、糖尿病ウサギでは多くの項目においてラノリン食が首位を占め、次で高脂肪食、普通食の順であり、高蛋白質食は最下位にあった。これに対し非糖尿病ウサギではラノリン食、高脂肪食、高蛋白質食、普通食の順を示し、高蛋白質食と普通食の順が入れかわった。

8) 以上の関係は各食餌群間に、凝血能および脂質に関し総合的な差のあることを示唆する。この点を多変量解析法により分析すると、糖尿病ウサギについても、非糖尿病ウサギについても、4 食餌群間に有意差のあること、高脂肪食と高蛋白質食、高蛋白質食と普通食の間にも有意差のあるのがみられた。

9) さらに、糖尿病・非糖尿病ウサギを分けず、全体につきしらべたところ、全 4 群間には有意差があったが、高蛋白質食と普通食の間には有意差がなかった。このことは糖尿病ウサギと非糖尿病ウサギで、両食餌の順序が逆であることを示し、7) に述べたところよりみて、糖尿病ウサギでは普通食・高蛋白質食の順、非

糖尿病ウサギではその逆であると結論される。

10) 実験終了後ウサギの大動脈を肉眼的に検索すると、糖尿病ウサギにおける粥状斑の生成はラノリン食、高脂肪食、普通食、高蛋白質食の順に著明であったが、非糖尿病ウサギでは高蛋白質食と普通食の順序が入れかわった。

11) 以上を総合し、実験的糖尿病ウサギにおける動脈硬化の発生には、脂質とともに凝血能亢進の関与していること、高蛋白質食はそれを抑えるようにはたらくことが結論される。

稿を終るに臨み、本研究においてご指導およびご援助をいただいた臨床病理学教室の高山弘平教授に深く感謝いたします。さらに、本研究の統計的分析についてご指導いただいた埼玉大学保健管理センター所長堂前章教授に深く感謝いたします。なお、計算にはご好意により北里大学付属病院 KCAM の電算機 YHP 21-MX を使用させていただいた。関係各位に感謝の意を表します。

(本論文の要旨は、第 5 回日本糖尿病学会地方会、第 10 回、第 13 回日本老年医総会学会において発表した。)

文献

- 1) Valdorf-Hansen, F.: Thrombocytes and coagulability in diabetics. *Dan. Med. Bull.*, **14**, 244, 1967.
- 2) Giannico, O., and Morrazza, P.: Policlinico (Prat.), **55**, 573, 1948.; *Progr. Med. (Nap.)*, **6**, 466, 1950. 1) より引用
- 3) Egeberg, O.: The blood coagulability in diabetic patients. *Scandinav. J. Clin. Lab. Investigation*, **15**, 533, 1963.
- 4) 国島修: 糖尿病に関する凝血学的研究. *日医大誌*, **31**, 8, 1964.
- 5) 佐竹清人, 高山弘平, 牛山清司, 国島修, 山崎登志雄, 盤若博司, 八幡浩二, 中田英策, 綿貫実, 田崎次男, 酒井義男, 原文男, 市川勉, 大林完二, 藤原忠通: 糖尿病の凝血障害—とくに hypercoagulable state の意義について—. *最新医学*, **20**, 1684, 1965.
- 6) Kalant, N., Teitelbaum, J.I., and Cooperberg, A.A.: Dietary atherogenesis in alloxan diabetes. *J. Lab. Clin. Med.*, **63**, 147, 1964.
- 7) 氏家昭: 糖尿病の出血性素因に関する研究. *日血会誌*, **28**, 727, 1965.
- 8) Moyer, A.W., Kritchevsky, D., Logan, J.B., and Cox, H.R.: Dietary protein and serum cholesterol in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **92**, 735, 1956.
- 9) Fillios, L.C., Andrus, S.B., Mann, G.V., and Stare, F.J.: Experimental production of gross atherosclerosis. *J. Exp. Med.*, **104**, 539, 1956.
- 10) Jones, R.J., and Huffman, S.: Chronic effect of dietary protein on hypercholesteremia in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **93**, 519, 1956.
- 11) Nath, N., Harper, A.E., and Elvehjem, C.A.: Dietary protein and serum cholesterol. *Arch.*

- Biochem., **77**, 234, 1958.
- 12) Kokatnur, M., Rand, N.T., Kummerow, F.A., and Scott, H.M.: Effect of dietary protein and fat on changes of serum cholesterol in mature birds. *J. Nutrition*, **64**, 177, 1958.
 - 13) Stamler, J., Pick, R., and Katz, L.N.: Effects of dietary proteins, methionine and vitamins on plasma lipids and atherogenesis in cholesterol-fed cockerels. *Circ. Res.*, **6**, 442, 1958.
 - 14) Pick, R., Jain, S., Katz, L.N., and Johnson, P.: Effect of dietary protein level on regression of cholesterol-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis of cockerels. *J. Atheroscler. Res.*, **5**, 16, 1965.
 - 15) Nikkilä, E.A., and Ollila, O.: Effect of low protein diet on the serum lipids and atherosclerosis of cholesterol-fed chickens. *Acta. Path.*, **40**, 177, 1957.
 - 16) Li, T., and Freeman, S.: Experimental lipidemia and hypercholesterolemia by protein depletion and cholesterol feeding in dogs. *Am. J. Physiol.*, **145**, 660, 1946.
 - 17) Quick, A.J.: Hemorrhagic diseases. p. 379, Lea and Febiger, Philadelphia, 1957.
 - 18) Koller, F., Loeliger, A., and Duckert, F.: Experiments on a new clotting factor (Factor VII). *Acta Haematol.*, **8**, 1, 1951.
 - 19) 佐竹清人, 八幡浩二, 盤若博司, 中田英策, 綿貫実: プロトロンビン定量法の比較検討. *日血会誌*, **25**, 639, 1962.
 - 20) 荻原洋三: プロトロンビンおよび不安定因子に関する研究. I. 不安定因子の測定法について. *信州医誌*, **8**, 252, 1957.
 - 21) 佐竹清人, 盤若博司, 八幡浩二, 中田英策, 綿貫実, 田崎次男: 血液凝固に関する検査法 (3). *臨床検査*, **7**, 199, 1963.
 - 22) Biggs, R., and Macfarlane, R.G.: Human blood coagulation and its disorders. p. 74, Blackwell, Oxford, 1962.
 - 23) 松岡松三, 佐竹清人, 深澤英: Thyrosine 法による血漿フィブリノーゲンの定量法. *臨床検査*, **2**, 61, 1958.
 - 24) 佐竹清人, 中田英策, 盤若博司, 八幡浩二, 綿貫実, 王生倉裕, 関谷政雄, 小島直彦, 皆川彰, 牛山清司: 凝血因子の動態からみた肝・胆道疾患—とくに凝血因子検査の診断的意義について—. *綜合臨床*, **12**, 1087, 1963.
 - 25) Munro, H.N., Steele, M.H., and Forbes, W.: Effect of dietary protein level on deposition of cholesterol in the tissues of the cholesterol-fed rabbit. *Br. J. Exp. Pathol.*, **46**, 489, 1965.
 - 26) 後藤昌司: 多変量データの解析法. p. 241, 科学情報社, 東京, 1973.
 - 27) Lombardi, V., Scandigli, G., and Guidi, G.: Ulteriore contributo allo studio della ipercoagulabilità ematica nel diabete presenile. *G. Gerontol.*, **7**, 957, 1959.
 - 28) 松永藤雄, 久保明良, 佐藤光, 松崎徳満, 千葉陽一: 糖尿病患者の脈管障害に関する研究 (第3報). *糖尿病*, **7**, 180, 1964.
 - 29) 富永雄幸, 立井哲三, 野入拓哉, 宮尾定信, 三村悟郎, 山道徹: 糖尿病患者の出血傾向. *糖尿病*, **5**, 102, 1962.
 - 30) 松永実, 尾上久吾, 油谷友三, 西村脩, 岩佐彰久, 野瀬富夫: 糖尿病の脂質代謝異常と血液凝固能. *日内会誌*, **53**, 370, 1964.
 - 31) Alberini, B., Lasagna, G.C., and Tedeschi, G.: Il fattore VII nella malattia diabetica. *Prog. Med.*, **17**, 430, 1961.
 - 32) Mayne, E.E., Bridges, J.M., and Weaver, J.A.: Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and factor VIII levels in diabetes mellitus. *Diabetologia*, **6**, 436, 1970.
 - 33) Angeli, G., Albertini, B., and Lasagna, G.C.: Il quadro emocoagulativo del diabete mellito. *Riforma Med.*, **74**, 10, 1960.
 - 34) 油谷友三, 尾上久吾, 猪井重幸, 河野圭二, 福田豊, 松永実, 小橋邦雄, 西村脩, 野瀬富夫: 糖尿病患者の血液凝固能について. *糖尿病*, **6**, 75, 1963.
 - 35) Introzzi, P., and de Nicola, P.: Thrombophilia in diabetes. Thrombelastographic investigation. *Diabetes*, **6**, 443, 1957.
 - 36) Cantelli, T., Morsiani, M., and La Paglia, S.: Rilievi tromboelastografici nel diabete mellito. *Prog. Med.*, **14**, 466, 1958.
 - 37) Dettori, A.G., Cucurachi, L., and Portioli, R.I.: Rapporti tra ipercoagulabilità e dislipidemia nei diabetici. *G. Geront.*, **7**, 941, 1959.
 - 38) Alberini, B., Tedeschi, G., Lasagna, G.C., and Schiavi, L.: Ricerche tromboelastografiche nel diabete mellito. *Riforma Med.*, **75**, 957, 1961.
 - 39) Mann, G.V., Andrus, S.B., McNally, A., and Stare, F.J.: Experimental atherosclerosis in cebus monkey. *J. Exp. Med.*, **98**, 195, 1953.
 - 40) Greer, S.A.N., Hays, V.W., Speer, V.C., and McCall, J.T.: Effect of dietary fat, protein and cholesterol on atherosclerosis in swine. *J. Nutr.*, **90**, 183, 1966.
 - 41) Barnes, R.H., Kwong, E., Pond, W., Lowry, R., and Loosli, J.K.: Dietary fat and protein and serum cholesterol. *Young Swine. J. Nutr.*, **69**, 269, 1959.
 - 42) Moreland, A.F., Clarkson, T.B., and Lofland, H.B.: Atherosclerosis in "miniature" swine. *Arch. Path.*, **76**, 203, 1963.
 - 43) Keys, A., and Anderson, J.A.: Dietary protein and the serum cholesterol in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **5**, 29, 1957.
 - 44) Olson, R.E., Vester, J.W., Gursay, D., Davis, N., and Longman, D.: The effect of low-protein diets upon serum cholesterol in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **6**, 310, 1958.
 - 45) Meeker, D.R., and Kesten, H.D.: Effect of high protein diets on experimental atherosclerosis of rabbits. *Arch. Path.*, **31**, 147, 1941.
 - 46) 吉岡正人: 実験的動脈硬化症におよぼす食餌性脂質および蛋白質の影響. *日内会誌*, **60**, 821, 1971.
 - 47) 増田泰: 実験的糖尿病に及ぼす高蛋白質高脂肪食の影響について. *長崎医誌*, **39**, 598, 1964.

- 48) Nishida, T., Yeno, A., and Kummerow, F.A. :
Effect of dietary protein on the metabolism of
sodium acetate-1-C¹⁴ in chicks. *J. Nutr.* **71**, 379,
1960.
- 49) Nishida, T., Yeno, A., and Kummerow, F.A. :
Metabolism of cholesterol-4-C in bile duct can-
nulated chicks and rats. *Circ. Res.*, **8**, 742, 1960.
(受付 : 1977 年 4 月 1 日)
-