糖尿病血管合併症における血清蛋白および 脂質に関する研究

東京慈恵会医科大学第一内科教室（指導 高橋忠雄教授）

河 村 真 人

THE SERUM PROTEIN AND LIPIDS IN DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT VASCULAR COMPLICATION

BY

Mahito Kawamura

1st Department of Internal Medicine, Tōkyō Jikeikai School of
Medicine (Prof.: T. Takahashi)

梗概 最近糖尿病血管合併症の発生に対して、糖尿病代謝異常による血清蛋白、脂質、蛋白結合多糖類の異常との関係が論じられている。著者は当内科教室における 104例の糖尿病患者について、血清蛋白、蛋白分割、血清 Cholesterol、磷脂質を測定し、これと血管合併症およびその促進因子とされる糖尿病 control との関係について検討した。血管合併症とくに Angiopathia diabetica では α -globulin の増加がみられ、同時に測定した蛋白結合多糖類の成績と一致をみた。また β -globulin の増加は血清脂質増加によるものと考えられ、定型的なネフローゼ症状を呈する Kimmelstiel-Wilson 症候群では albumin 減少とともに、 β -globulin, cholesterol, β -lipoprotein の増加がみられたが、腎の針生検によつてはじめて診断しえた例、および網膜変化のみをみとめる例（網膜症）ではさしたる増加はみられないことから、これらは腎傷害と関係するものと考えられる。control 不良のものは血管合併症を発現する頻度が高いが、腎傷害等による影響を考慮してこれらを分離して検討すると、非合併症群あるいは合併症群で、control 不良による変化はみられなかった。

I. 緒 言

糖尿病の血管合併症、特に冠状動脈硬化症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症がその予後に対し重要な地位を占めるため、その発生病理に関する研究が多く見られる。Gofman が、冠状動脈硬化のときに low density lipoprotein の増加を特徴的所見であるとして以来、糖尿病に関するこの方面の研究も急速に進歩して来ている¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。

糖尿病性網膜症及び腎症はその両者が高度に随伴して発現し、その組織所見が極めて類似していることから共通の病因が考えられ、この方面についても脂質、蛋白代謝の面から研究が行なわれて

いる²⁾。

そこで著者は糖尿病患者について、血清蛋白分割、血清コレステロール、血清磷脂質、血清リボ蛋白と代謝状態、血管合併症、コントロールとの関係について考察をこころみた。

II 方 法

症例は当科入院および外来糖尿病患者 104例で、うち血管系合併症は、糖尿病性腎症13例、網膜症11例、5例の心筋硬塞を含めた冠状動脈硬化症8例、高血圧22例で、合併症なきもの48例である。感染症を合併するものは含まれていない。糖尿病性腎症のうち4例は剖検、5例は針生検によ

Table 1. The serum protein and lipids of diabetic patients with and without vascular complication.

		total protein	Albumin	α globulin	β globulin	γ globulin	Lipoprotein P/A ratio	total cholesterol	total cholesterol phospholipid ratio
Without complication	compensation	7.8±0.5(14)	54.5±4.5%(14)	8.5±0.9%(14)	13.8±2.8%(14)	22.7±4.2%(14)	3.8±1.1(14)	222.6±60.0(21)	1.16±0.26(21)
	decompensation	8.0±0.9(11)	4.23±0.64 g/dl	0.65±0.12 g/dl	1.09±0.22 g/dl	1.73±0.36 g/dl	4.2±1.6(8)	234.7±63.1(21)	1.30±0.32(21)
		7.7±0.3(25)	50.9±6.5%(11)	9.5±1.5%(11)	15.7±3.1%(11)	23.9±3.4%(11)	4.0±0.9(22)	227.5±40.9(42)	1.22±0.17(42)
Hypertension	compensation	7.4±0.4(9)	50.5±3.1%(9)	0.4±1.6%(9)	15.7±2.5%(9)	24.2±3.1%(9)	4.6±2.7(8)	220.0±44.7(14)	1.09±0.47(10)
	decompensation	7.4±3.8(4)	42.8±1.7%(5)	9.2±2.4%(5)	17.9±5.9%(5)	28.3±10.0%(5)	4.7±4.6(5)	237.2±49.6(7)	1.82±1.57(6)
		7.6±0.5(13)	3.19±2.12 g/dl	0.70±0.49 g/dl	1.27±0.67 g/dl	2.16±1.65 g/dl	4.6±1.4(13)	225.6±29.5(21)	1.33±0.53(16)
Coronary arteriosclerosis	compensation	7.7 (2)	42.5 ±(2)	10.3 ±(2)	14.7 ±(2)	32.5 ±(2)	2.7 (2)	207.4 (5)	0.96 (2)
	decompensation	7.7 (4)	3.31 g/dl	0.80 g/dl	1.13 g/dl	2.62 g/dl	6.5 (4)	216.7 (7)	9.21 (5)
		7.7±5.1(6)	50.4 ±(4)	10.4 ±(4)	16.6 ±(4)	22.7 ±(4)	5.2±4.1(6)	212.8±132.0(12)	6.86±15.8(7)
Retinopathy	compensation	8.1 (2)	47.8±9.6%(6)	10.3±2.6%(6)	15.9±4.1%(6)	25.9±11.5%(6)	3.2 (1)	230.3 (3)	1.33 (3)
	decompensation	7.4 (6)	3.72±0.82 g/dl	0.81±0.27 g/dl	1.23±0.37 g/dl	2.06±0.93 g/dl	4.8 (6)	222.8 (7)	1.03 (7)
		7.5±0.8(8)	49.6±4.0%(8)	10.4±1.6%(8)	14.8±2.9%(8)	25.7±4.9%(8)	4.6±1.9(7)	225.1±70.1(10)	1.20±0.28(10)
Nephropathy	compensation	6.9±2.7(5)	42.5±9.9%(5)	10.6±4.9%(5)	22.0±5.6%(5)	28.9±12.9%(5)	8.1±6.5(5)	258.2±74.4(4)	1.22±0.59(4)
	decompensation	7.2±1.6(7)	3.06±1.66 g/dl	0.73±0.34 g/dl	1.29±1.01 g/dl	1.89±0.66 g/dl	4.5±3.1(7)	280.1±71.8(6)	1.41±0.61(6)
		7.1±1.0(12)	45.3±8.1%(7)	10.1±3.0%(7)	20.5±10.3%(7)	25.2±6.4%(7)	6.1±2.6(12)	271.3±46.9(10)	1.33±0.42(10)

り確認し、他は臨床所見によつた。眼底および心電図検査は全例に行なつてゐる。

重症度およびコントロールの良否は教室の規準にしたがつた。

測定に供した血清は早朝空腹時採血によるもので、血清蛋白分割は濾紙電気泳動法、条件はpH 8.5ペロナル緩衝液、0.2mA 4時間泳動、ブロームフェノールブルーにより染色、リボプロテインは同条件で泳動、Sudan Black Bにて染色、両者共 electro densitometer により測定した。血清コレステロールは Schmidt Thome の方法により、磷脂質は Fiske Sabbarow の方法によつた。

III 結 果

表1は各合併症群の平均値を示す。各平均値間の比較は student (t)により検討した。また合併症群を代償状態の良否により分類検討した。しかし冠状動脈硬化症および網膜症は症例が少ないため、平均値のみにとどめた。

a) 総蛋白濃度

糖尿病性腎症群は他群に比し低値の傾向を示しているが、統計的に有意の差はない。代償状態の良否によつてもほとんど差が認められない。

b) Albumin

糖尿病性腎症は他の合併症群および非合併症群に比し百分率において減少を示し、特に腎症と網膜症を合併するものとの間にも有意の差がみとめられる ($t=3.01$)。また代償不全のものは代償群に比し平均値が一般に低値の傾向をみとめるが、各群とも有意の差はない。

c) α -globulin

心筋硬塞および冠状動脈硬化、網膜症、腎症の各群の平均値はそれぞれ10.3%、10.4%、10.3%で、合併症なき代償良好群の平均値8.53%に比し高値を示し、それぞれ $t=2.76$, $P<0.02$, $t=3.66$, $P<0.01$, $t=2.56$, $P<0.02$ で統計的に有意の差をみとめる。しかし上記各合併症群はほぼ同様の値を示している。非合併症群を代償状態について見ると、代償不全のものは高値の傾向を示すが、その間に有意の差はない ($t=1.71$)。合併症の各群は代償状態による差はみとめられない。 α -globulin の絶対量についてみると、網膜症の平均値は合併症なき代償良好なものに比し $t=3.20$, $P<0.01$ で有意の差を示すが、腎症では総蛋白濃度が減少しているため $t=1.31$ でその増加は有意でない。

d) β -globulin

糖尿病性腎症は β -globulin が平均1.37mg/dl

21.1%と著しく増加しており、非合併症の平均値に対し $t=4.59$, $P<0.001$ である。また網膜症に対しても $t=3.024$, $P<0.01$ で β -globulin は有意の増加を示している。代償状態の良否について検討すると、各群とも代償不全のものは一般に高値を示すが、有意の差はない。糖尿病のない動脈硬化症 10 例の平均値 $13.9 \pm 1.97\%$ と比較すると、糖尿病性腎症では β -globulin は高値を示し $t=3.88$, $P<0.001$ と有意の差がある。糖尿病で高血圧を合併するものは $t=2.58$, $P<0.02$ と高値を示すが、糖尿病の他の群との間には有意の差はみとめられなかった。

e) γ -globulin

γ -globulin は合併症の有無や代謝状態の良否より比較しても、さしたる差はみとめられない。

f) lipoprotein β/α 比

糖尿病では血管系合併症の有無にかかわらず、すべて高値を示す。とくに腎症ではその傾向がいちじるしい ($t=2.85$, $P<0.01$)。

g) cholesterol

非糖尿病性高血圧患者 24 例の血中 cholesterol 平均値 191 ± 19 mg/dl と比較すると、糖尿病性

腎症は $P<0.001$ 。その他の各群は $P<0.05$ すべて高値で、有意の差を有する。また糖尿病性腎症は合併症のないものに比し平均 44 mg/dl の高値を示すが、有意の差はない。代償不全のものも高値を示す傾向があるが、有意の差はない。

h) 総 cholesterol 磷脂質比

糖尿病患者のうち c/p 比が 1 より大なる値を示すものが 65% の多きを示している。心筋硬塞を合併した症例は特に高値を示すが、その他の群の間には差をみとめない。

control との関係

合併症による変化と区別するために、合併症のないものを A、高血圧および冠状動脈硬化症を B、網膜症および腎症を C と各 3 群にわけ、各群を control の程度により更に分類し、これらの平均値を表 2 に示した。

総蛋白濃度および albumin は control 不良のものほど低値を示すことが予期されたが、総蛋白濃度の A 群、albumin の B 群はかえつてやゝ増加を示し、各群とも有意の変化はない。

α -globulin は control やゝ不良のものが僅に高値を示すが、有意の差はない。これに反し合併

Table 2. Effect of control on the serum protein and lipids

complication	Total Protein			Albumin			γ -globulin		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
control									
good	7.3 $\pm$ 1.1(5)	7.8 $\pm$ 0.7(6)		57.8 $\pm$ 13.3(5)	47.4 $\pm$ 12.8(6)		8.5 $\pm$ 1.1(5)	9.8 $\pm$ 0.7(6)	
fair	8.2 $\pm$ 0.8(6)	7.7 $\pm$ 2.2(4)	7.2 $\pm$ 1.1(9)	55.9 $\pm$ 7.7(7)	49.1 $\pm$ 12.2(4)	46.1 $\pm$ 5.3(9)	9.1 $\pm$ 1.9(7)	9.7 $\pm$ 0.8(6)	10.9 $\pm$ 1.8(9)
poor	7.8 $\pm$ 0.8(9)	7.4 $\pm$ 0.6(10)	7.1 $\pm$ 1.1(9)	49.4 $\pm$ 8.3(9)	50.3 $\pm$ 4.3(11)	45.7 $\pm$ 6.0(9)	8.4 $\pm$ 2.9(9)	9.8 $\pm$ 1.5(11)	9.6 $\pm$ 2.5(9)

complication	β -globulin			γ -globulin			Lipoprotein β/α ratio		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
control									
good	13.7 $\pm$ 5.5(5)	14.6 $\pm$ 3.8(6)		21.9 $\pm$ 9.1(5)	26.9 $\pm$ 5.6(6)		5.0 $\pm$ 5.7(5)	4.4 $\pm$ 4.6(6)	
fair	14.0 $\pm$ 4.4(7)	17.2 $\pm$ 5.3(4)	15.9 $\pm$ 4.0(9)	20.8 $\pm$ 3.7(7)	23.4 $\pm$ 9.3(4)	27.9 $\pm$ 4.9(9)	3.0 $\pm$ 1.8(7)	5.5 $\pm$ 5.8(4)	4.6 $\pm$ 3.8(9)
poor	14.9 $\pm$ 5.4(9)	17.0 $\pm$ 4.3(11)	20.7 $\pm$ 7.8(9)	26.7 $\pm$ 7.0(9)	25.9 $\pm$ 4.8(11)	24.5 $\pm$ 5.1(9)	4.6 $\pm$ 2.5(8)	4.4 $\pm$ 2.1(11)	6.5 $\pm$ 4.6(6)

complication	Total Cholesterol			Total Cholesterol: Phospholipid Ratio		
	A	B	C	A	B	C
control						
good	223 $\pm$ 89(9)	241 $\pm$ 43(9)		1.60 $\pm$ 2.54(4)	1.06 $\pm$ 0.50(5)	
fair	241 $\pm$ 56(12)	216 $\pm$ 72(4)	226 $\pm$ 47(13)	1.58 $\pm$ 1.25(7)	0.74 $\pm$ 2.76(3)	1.62 $\pm$ 1.76(8)
poor	227 $\pm$ 27(17)	234 $\pm$ 36(17)	252 $\pm$ 61(10)	1.18 $\pm$ 0.33(13)	1.03 $\pm$ 1.66(12)	1.28 $\pm$ 0.44(9)

症による増加は control のいかにかわらずみとめられ、control 良好の A と B は $P < 0.01$ で control 不良の群の A と C は $P < 0.05$ で有意の差を示す。

β -globulin は control 不良のものほど増加する傾向があるが、有意の差はない。

γ -globulin, cholesterol, lipoprotein β/α 比には control により一定の傾向はみられない。

考 察

1) 代謝異常と糖尿病性腎症の発生病理との関係。

Wilens は糖尿病性腎症の糸球体を病理学的に研究し、糸球体の脂肪沈着と、intercapillary glomerulosclerosis との間に他の疾患におけるよりも恒常的な関係があること、糸球体の傷害の程度と脂肪量との間に密接な関係があること、脂肪沈着が特有な形を示すことから、intercapillary glomerulosclerosis では糸球体の脂肪の蓄積が予めなくてはならない役割をする早期の基本的な特徴であり、糸球体の傷害は脂肪の intercapillary deposition によりはじまり、その後硝子化を受けるのであろうとのべている。

Engelsberg¹³⁾ は高 cholesterol 血症および Sf_{12-20} lipoprotein の増加は蛋白尿の発現より 1 ないし 2 年前にあらわれることから、これが糖尿病性腎症の発生に重要な因子であらうといっている。

最近、網膜症および糖尿病性腎症が副腎皮質機能亢進によりおこることを示す臨床および実験的成績が報告されており²⁾、これら血管合併症の発生について下垂体や副腎の影響が論ぜられている。即ち Becker は alloxan 糖尿病家兎に A C-T H を投与し、腎に糖尿病性腎症と類似の傷害をみとめ、また網膜では毛細血管の拡張をみとめ、これは網膜症の初期像であるとしている。また Wileus は家兎に cortisone を投与した実験で、糸球体の傷害は cortisone による係蹄の拡大と高脂肪血症による毛細管鬱滞が発生の原因である

としているが、かくて発生した結節の蠟様物質がいかにしてヒトの結節に見られるような種々の染色反応を呈する硝子様物質になるのかは不明であるとのべている。

蛋白結合多糖類の代謝と副腎皮質との関係については、Törnblom³⁾ は alloxan 家兎で cortisone 投与により血清蛋白結合多糖類の増加を来たし、また DDD は副腎の Zona fasciculata の退行変性を起こすとともに、血清蛋白結合多糖類を低下させるとのべている。また毛細管の脆弱性を抑制する anti hyaluronidase を cortisone が抑制するといわれ、Rifkin 等は糖尿病性腎症で血清蛋白結合多糖類が cortisone 投与で更に増加するといっており、両者の関係が検討されている。また Gilland⁴⁾ は、血清蛋白結合多糖類の増加を来たすリウマチ性関節炎、結核等の疾患でも末期になるとアミロイドーシスとなり、腎の P A S 染色は糖尿病性腎症に酷似した像を示すことから、糖尿病性腎症も血清蛋白結合多糖類が糸球体に沈着したものであろうとのべている。

以上のことから糖尿病性腎症の病変の発生に対して糖尿病による毛細管の脆弱性や、下垂体副腎皮質機能異常が毛細管の拡大、鬱滞をおこし、高脂血症のため容易に脂肪沈着を来たして結節を形成し、硝子化に際して蛋白結合多糖類の代謝異常のため特異な染色反応を呈する結節が形成されるという一連の過程を想定することが出来る。

糖尿病に糖代謝のみならず蛋白、脂質代謝の異常をもきたす。蛋白代謝では重症群では negative nitrogen balance があり、組織蛋白の喪失が著しい。蛋白代謝異常のあらわれとして血清蛋白分割に変動をきたすことが考えられ、Lewis⁵⁾ 以来研究がなされており、最近では更に蛋白結合糖質との関連からも論じられてきている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

著者はこのような蛋白代謝異常の示表としての血清蛋白質変化と血管合併症との関連について検討した。

2) 血清蛋白分割と血管系合併症との関係。

まず総蛋白濃度についてみると、腎症を合併す

るものがやや低下を示すほか著変なく, Schertenleib⁸⁾, Keiding¹⁴⁾らの成績と一致する。Lewis⁵⁾はアチドージスを伴う症例および網膜症で総蛋白濃度には異常を示さないと報告しているが, アチドージス, 代償不全のものでは増加するとの成績も見受けられる。そして Scheurlen⁹⁾などはその説明として, これらは代謝異常にもとづく血液濃縮にもとづくとしている。著者は血液濃縮の程度とは比較していないが, 代償不全のものではむしろ低値を示す傾向をみとめた。このような成績はまず代謝障害にもとづく negative nitrogen balance, また代償不全時の尿蛋白の増加による消失にもとづくものと考えたい。尿蛋白による消失にもとづく蛋白質の低下は, とくに腎症ではその主役を演じていると考えられる。

腎症では albumin の低下が著明で, Schertenleib⁸⁾ Keiding¹⁴⁾らの成績と一致している。Scheurlen⁹⁾は代償不全時にも低下をみとめている。著者の症例でも代償不全の症例ではやや減少しているが, 有意の差はみとめられない。

Lewis⁵⁾¹⁰⁾は網膜症を伴う症例で albumin の減少をみとめ, 高蛋白食により albumin の増加とともに網膜症の改善がみられたとのべている。

著者の症例のうち網膜症を合併するものでは albumin がやや減少しているが, 合併症のないものとの間には有意の差はない。これに反し著明な低 albumin 血症を示す腎症との間には有意の差をみとめた。このような albumin の変化にとつて糖尿病に特有とされる Angiopathia diabetica が直接関係しているものでなく, 腎障害にもとづく腎よりの albumin の蛋白尿としての喪失が大きく関与していることを示している。すなわち糸球体の透過性は分子量の小さい albumin, α_1 -globulin が最も大きく, ネフローゼでは albumin クリアランスは globulin クリアランスより大で, 尿中蛋白の多くの部分を albumin がしめることが知られている。これに反し α_2 -globulin, β -globulin はクリアランスが小さく, 血清蛋白分割でも増加

がみとめられている。糖尿病性腎症では血清蛋白分割がネフローゼに類似していることから, 同様機転により albumin の減少をきたすことが考えられる。

蛋白結合多糖類は分割, とくに α_2 分割に多くふくまれていることが知られている。

糖尿病性腎症ならびに網膜症を合併するものは α -globulin の増加の傾向があるようである⁷⁾⁸⁾。従つて糖尿病の血管合併症にみられるこのような蛋白分割の変化は, 腎ならびに網膜の血管変化, とくに PAS 陽性物質との関連が注目されるわけである。事実 PAS 陽性物質と関連あると思われる血清蛋白結合多糖類を同一症例で測定した(金尾)¹¹⁾ところ, 網膜症や腎症では α -globulin と併行して増加を示している。

さて, 網膜症, 腎症と血清 α -globulin との関係をみると, 著者の症例では両者共に非血管合併症群に比して25%前後の増加をしめしているが, 網膜症, 腎症両者の間には有意の差はみとめられない。研究者によつては, このような増加をみとめていると同時に, 腎症の場合とくにその増加が著しいとのべているものもいるが (Schertenleib⁸⁾), 網膜症, 腎症を病因論的に考えるとき, 糖尿病自身にもとづく変化は両者ともに差のないほうが当然のことであつて, そこに相異がでてくることは, 腎障害にもとづく二次的变化一同じような変化は慢性腎炎でもみられる一に由来するのではないかと考えたい。

β -globulin は合併症中とくに Angiopathia diabetica を示すものでは高値をしめている。網膜症, 腎症は一般的に上昇するとの報告があり⁵⁾¹⁰⁾, その説明として Schertenleib⁸⁾は β 分割が lipoprotein を多くふくむため Tisselius 法では屈折率の変化のため見かけ上の増加を示したのではないかととのべている。しかし濾紙電気泳動法によつても β -globulin の増加をみとめることは, これらに基因するのでなく, 実際に β -globulin 自身の増加と考えたい。

β -globulin は高い脂肪含量を有し, この増加は

多くの場合、血清脂質の増加と平行する。著者の成績でも β -globulin の増加と平行して代償不全のもの、網膜症、腎症で β -lipoprotein および cholesterol の増加がみられた。即ち β -globulin は糖尿病による脂質代謝異常を反映して増加するものと考えられる。一方 Keiding¹⁴⁾, Lerman⁷⁾, Rifkin¹⁵⁾らは、Angiopathia, diabetica の場合にも β -globulin がさして増加しない症例を報告しているが、私の成績からすると、このような β -globulin の変化を示さないものは、血管障害の程度も軽度で、同時に β -lipoprotein や cholesterol も増加を示していない。

9) 血清脂質異常と血管合併症との関係。 Cholesterol.

糖尿病では Insulin の相対的、絶対的不足による脂肪酸合成障害、Acetate の酸化障害により cholesterol の合成が促進されると考えられ、実験的にも C^{14} で標識した Acetate を用いて、肝切片で cholesterol の合成促進がみとめられている。特に代償不全のさいは血清 cholesterol が高値を示すと考えられ、アチドーシスや糖尿病性昏睡では著明な高 cholesterol 血症が知られている。しかし平均値の比較をしてみると、糖尿病患者も代謝正常者と有意の差がないようである¹¹⁾¹²⁾。このような現象の説明として血中 cholesterol の値が、食餌の人種的な差異により多く左右されることが考えられる。本邦においては糖尿病の治療食餌の内容が一般の食餌に比して決して脂肪制限となっていないことから、この間の血中 cholesterol 値の変化は、糖尿病に基因するものと考えてよいであろう。一方糖尿病は動脈硬化を高率に合併するとされている。cholesterol と動脈硬化との関係は Anitschkow 以来多数の研究があり、その原因としての意義はいまだ失われていない。Bürger は糖尿病患者の血管壁は脂肪と cholesterol の沈着が非糖尿病性のそれに比していちじるしいとしている。このような観点より私の成績をながめてみると、糖尿病患者では非糖尿病性の動脈硬化症患者の平均値よりも高値

を示しており、このことは糖尿病の病因としての Insulin 欠乏とこれのおよぼす cholesterol 合成への影響、さらには糖尿病の代謝異常が動脈硬化の発生に大いにあずかっていることが考えられる。

血管合併症(動脈硬化)の有無に対する cholesterol の変動にはかならずしも定つた傾向がみとめられないよう^{1)12)14)~18)}、このような統計的な問題についてはなお発病年令、罹患期間あるいは代謝状態およびその経過などの問題をふくめてなお検討が必要であろう。

糖尿病性血管合併症一般についてはこのような傾向にあるが、糖尿病性腎症ではこの像が幾分腎障害という問題がからまつて変化してくる。文献的に糖尿病性腎症の血中 cholesterol を検討してみると、Rot¹⁶⁾らは22例中19例、Engelsberg¹³⁾らは17例中14例、Keiding¹⁷⁾らは58%の症例が高値を示すとしており、このように腎症のすべてが高 cholesterol 血症を示すとはかぎらない。血中 cholesterol の増加に役割を演じているものに Insulin の欠乏以外に腎そのものの障害も考慮しなくてはならない臨床的¹⁹⁾実験的研究が報告されている。かゝる観点から私は糖尿病性腎症の症例を次の二つに分けて、すなわちいわゆる Kimmelstiel-Wilson 症候群をしめす症例と、かかる症状を呈せず針生検によりはじめて腎症の診断をくだされた症例とに分けて検討してみた。これによると前者の血中 cholesterol の平均282 mg/dl に対し、後者は 244 mg/dl と有意の差がみとめられる。このことからあきらかなことは、血中 cholesterol の増加に対しては腎の病理学的変化の程度が影響をおよぼしていると考えたい。

総 cholesterol 磷脂質比

Kunkel²⁰⁾らは cholesterol が増加する疾患でも、磷脂質が同時に増加する場合、動脈硬化がおこりがたく、総 cholesterol 磷脂質比が動脈硬化の発生に関与すると考えている。Gertler²¹⁾らもこれを支持する研究を行なっている。Pomeranze¹⁵⁾らは糖尿病でも動脈硬化の高度のものは、軽度の

動脈硬化あるいは非合併症群より総 cholesterol 磷脂質比が高いとのべているが、Lannacone はこれに対し有意の差をみとめていない。著者の成績は Pomeranze らの成績とほぼ一致する成績を示しているが、いわゆる diabetic angiopathy を示す症例より、心筋硬塞を合併する症例の総 cholesterol 磷脂質比がいちじるしく高値を示すことから、同じ血管合併症でも diabetic angiopathy と冠状動脈硬化との間にはその病因上異なる因子が介在するのではないかと考えられ、さらに検討さるべき問題が残されている（腎症のうち c/p 比が高値を示しているものは、同時に心筋硬塞を合併している）。

Lipoprotein.

Gofman が動脈硬化の原因として、cholesterol などの血清脂質分層の異常よりも、lipoprotein の異常が重要な意味をもつとの見解を発表して以来、low density lipoprotein, β -lipoprotein が問題とされてきた。

Baker²⁰⁾ らは糖尿病で動脈硬化を合併する場合、血清 lipoprotein β/α が高値を示すことを観察しており、著者の症例でも糖尿病と正常者との間には有意の差を示している。糖尿病の非血管合併症と冠状動脈硬化との間には有意の差はみとめがたい。定型的な Kimmelstiel-Wilson 症候群を呈する腎症を合併する群では、 β/α は有意の差があるに対し、腎症と共通の発生原因をもつと考えられる網膜症では合併症のないものと差のないことから、lipoprotein 異常が microaneurysms と糸球体傷害の発生に対しては直接関係がないように考えたい。腎症のこのような増加は、cholesterol あるいは C/P のときと同様、腎傷害にもとづく二次的な変化のあらわれであるようである。Collens らの超速心法による研究で、糖尿病でも腎症をのぞいた動脈硬化を合併するものは、Sf₁₂₋₂₀, Sf₂₀₋₁₀₀, Standard₀₋₂₀, 12-400 などが非合併症と異ならず、腎症のみ高値を示す成績もこのような考えを支持している。

Engelsberg¹³⁾, Keiding¹⁴⁾ らは lipoprotein

の増加が蛋白尿の発現に先んじて認められることから、腎傷害の発生病理に関連があるように考えている。しかし糖尿病の蛋白尿と腎傷害の程度とはかならずしも平行するものではないことから、lipoprotein の増加を腎傷害の発生とただちにむすびつけえないであろう。

糖尿病 control との関係

糖尿病の中間代謝異常が Sulfonil urea, Insulin の投与により正常化されることから、糖尿病の血管合併症の発生に control が重要な関係をもつことは当然考えられる。即ち control 不良のもののほど上述の血管合併症群に近い形の血清蛋白、脂質の変化を示すものと予想される。Keiding¹⁴⁾ らは control 不良のものは cholesterol および low density lipoprotein が高値を示すとし、Baker²⁰⁾, 齊藤も lipoprotein β/α と control との間には有意の差があるとしている。しかし control 不良の群では血管系合併症が多く存在している関係上、control による差異を観察する場合、合併症による変化を考慮して行なわなくてはならない。著者はかかる観点より上述の如く3群にわけて検討した。これによると control による変化はあまり明瞭ではなく、かえって合併症による変化があらわれている結果をえている。control の不良は血糖の急激な変動による滲透圧変化をもたらし、血管内膜の障害、adrenalin の放出による動脈硬化の助長を来すもので、必ずしも血清脂質異常と一次的な関係があるとは限らない。

糖尿病性血管合併症とくに diabetic angiopathy を示す症例では、一般に下垂体副腎系の機能亢進が考えられている。実験的にも、副腎皮質あるいは下垂体ホルモン投与による糖尿病性血管変化が報告されている。しかし糖尿病でもかかる機能の低下を示す症例も Miller などにより報告されている。control 良、不良が副腎皮質系に影響をおよぼすことは上述の如くであり、一方血管合併症と関連があるかの如くおもわれる α -globulin および polysaccharide が上記の傾向を

示し、また、polysaccharide や α -globulin が副腎皮質機能亢進により上昇することなどから考え、control と血管合併症との間には次のような関係が考えられる。

コントロール不良 → 下垂体副腎系亢進 → α -globulin → Polysaccharide 増加
血管合併症

即ち control 不良により下垂体副腎系の亢進を来し、血清成分の変動により合併症を来すものと考えられる。

総 括

104例の糖尿病患者について濾紙電気泳動法による血清蛋白および脂質分割、血清総 cholesterol、磷脂質を測定し、これと血管合併症および control との関係について研究した。

総蛋白濃度および albumin は腎症で有意の低下がみられ、蛋白尿としての喪失が原因と考えられる。

α -globulin は冠状動脈硬化症、網膜症および腎症で増加がみられたが、これと蛋白結合多糖類代謝との関係について考察を加えた。

β -globulin は腎症で高値を示した。

cholesterol は糖尿病患者は非糖尿病性高血圧患者よりも高値を示し、また腎症はとくに高値を示すが、冠状動脈硬化症を合併するものとしからざるものとの間に差がなく、また lipoprotein β/α も腎症のみが高値を示すことから、動脈硬化の発生と脂質代謝異常との関連についてはなお検討を要するものと思われる。

control 不良のものは血管合併症を有するものが多かったが、合併症のないものは control による影響は少ない。血管合併症の発現には下垂体副

腎系等が関与し、血清蛋白、脂質の変化もこれと関連していると思われる。

(本論文の要旨は第44回日本消化機病学会において発表した)。

文 献

- 1) Lowy, A.D. and Barach J.H.: Diabetes 6: 342, 1957. — 2) Becker, B., Maengwyn-Davis, G.D., Rosen, D., Friedenwald, J.S., and Winter, F.C.: Diabetes 3: 175, 1954. — 3) Tornblom, N.: Acta. Med. Scandinav. 153: 143, 1955. — 4) Gilland, I.C., Hanno, M.G. and strudwick, J.I.: J. Clin. Path, 7: 172, 1954. — 5) Lewis, L.A. Schneider, R.W. and McCullagh, E.P.: J. Clin. Endocrinol. 4: 535, 1944. — 6) Berkman, J., Rifkin, H. and Ross, G.: J. Clin. invest., 32: 415, 1953. — 7) Lerman, S., Pogell, B.M. and Leib, W.: A.M.A. Arch. Ophth., 5713: 354, 1957. — 8) Schertenleib, F., and Tuller, E.F.: Diabetes, 7: 46, 1958. — 9) Scheurlen, P.G.: Klin. Wschr., 33: 198, 1958. — 10) Schneider, R.W., Lewis, L.A. and McCullagh, F.P.: Am. J. Med. Sc., 212: 462, 1946. — 11) 金尾一郎: 第44回日本消化機病学会. — 12) Katz, L.B., Rhodes, G.J., Gorge, R.S., and Moses, C.: Am. J. Med. Sc., 225: 120, 1953. — 13) Engelsberg, H., Gofman, J.W., and Jones, H.: Diabetes 1: 425, 1952. — 14) Keiding, N. R., Man, G.V., Root, H.F., Lowy, E.Y., and Marble, H.: Diabetes 1: 434, 1952. — 15) Pomeranze, J. and Kunkel, H.G.: Proc. Am. diab. Ass. 10: 217, 1950. — 16) Dewind, L.T., Michales, G.D., and Kinsell, L.W.: Ann. Int. Med., 37: 344, 1952. — 17) Hunt, H.M.: New England J. Med. 201: 659, 1929. — 18) Man, E.B., and Peters, J.P.: J. Clin. Invest. 14: 579, 1953. — 19) Heymann, W.: Science 103: 96, 1942. — 20) Baker, R.W.R., Joiner, C.L., and Trounce, J.R.: Quart. J. Med., 24: 295, 1955.