血清所見よりみたる糖尿病の代謝異常について*

(血清蛋白質および複合蛋白質に関する臨床生化学的研究第 14報)

日本大学医学部有賀内科学教室 (指導 有賀槐三教授)

安 藤 昭 四 郎

Metabolic Abnormality of Serum in Diabetic Disease.

(Clinical and Biochemical Studies on Serum

Protein and Compound Protein Report 14)

Shoshiro Ando.

Ariga's Clinic of Internal Medicine, School of Medicine Nihon University

(Director: Prof. K. Ariga)

With a view to studying abnormalities of metabolism in diabetes, measurement was paper-electrophoretically made of serum protein, compound protein, cholesterol, esterified cholesterol and protein-bound polysaccharide levels in diabetic patients and rabbits with alloxan-induced diabetes.

Observation was made on the diabetic patients in order to detect the presence of signs of arteriosclerosis and also to seek a relation between sick periods. Comparison of the results between rabbits with alloxan-induced diabetes and diabetic patients was made with the following results:

1. In diabetic patients the total protein level and albumin fractions generally showed a decrease. The extent of that decrease was a little greater in those who showed signs of arteriosclerosis. Those patients with signs of arteriosclerosis showed a remarkable increase in the α_2 -globulin fraction. The longer was the period of illness, the greater was a decrease in the albumin fraction and an increase in the α_2 - and β -globulin fractions. These changes had the same tendency, though different in extent, in rabbits with alloxan-induced arteriosclerosis.

2. There was a decrease in the α -lipoprotein fraction and an increase in the β -lipoprotein fraction. Both the cholesterol and esterified cholesterol levels showed an increase. That increase was marked in patients with signs of arteriosclerosis. An insignificant decrease in the ester/cholesterol ratio occurred in these patients. The longer was the sick period, the greater was that increase. The same tendency was observed in rabbits with alloxan-induced arteriosclerosis. In this case, the relationship between the β -lipoprotein fraction and the cholesterol level was found in diabetic patients and not in rabbits with alloxan-induced arteriosclerosis.

3. Glycoprotein fractions (albumin fractions and α - and β -fractions) which had a great electrophoretic mobility exhibited an increase in general, and an increase in the α_2 -glycoprotein fraction in particular was striking. There was an increase in the protein-bound polysaccharide level along with that increase. The longer was the period of sickness, the greater was the increase in the protein-bound polysaccharide level. On the contrary, rabbits with alloxan-induced arteriosclerosis showed a decrease in the α -glycoprotein fraction, but exhibited an increase in the protein-bound polysaccharide level.

* 本論文要旨は第30回 (昭和32年 4 月 1 日) 第31回 (昭和33年 5 月17日) 日本内分泌学会総会において報告した。

第1篇 Alloxan 糖尿家兎について

第1章 緒 言

糖尿病はインシュリンの欠乏により糖質の代謝異常を決す疾患であるがこれとともに蛋白質、脂質の代謝異常をきたすことが知れてきた。Hoherman¹⁾は Alloxan 糖尿病ラットに ¹⁵Nglycin を投与した実験により蛋白分解は増加し、アミノ酸からの蛋白合成は低下したが、その合成低下の方が高度であつたと言ひ、Krahl²⁾は Peptid 合成の障害を報告している。脂質代謝異常については糖質代謝経路である Embden-Meyerhof 経路、Warburg-Dickens 廻路における解糖作用の低下により DPN, TPN の生成異常をきたし、脂酸の合成障害、TCA 廻路の酸化障害をきたすことが論ぜられるに至つた³⁾⁴⁾。

また 1937 年 Tiselius により電気泳動法が創始されて以来血清蛋白分画に関する研究が重要部門の一つとなり、またその Wieland⁵⁾等により濾紙電気泳動法によるアミノ酸分離法が考えられて以来、Durum⁶⁾, Kunkel⁷⁾, Grassman⁸⁾, その他の人々による濾紙電気泳動法の出現およびその後の改良によりことに臨床部門において広くその血清所見の変動が研究されている。

本邦においても小林⁹⁾等によりこの方法が普及し多数の人々により研究されてきた。また血清蛋白質のみならず複合蛋白質の研究も本法により行なわれるようになり、血清脂蛋白については Swahn¹⁰⁾, Kunkel¹¹⁾, 松尾¹²⁾らにより発表されさらに糖蛋白については Wintzlar¹³⁾, Seibert¹⁴⁾, Schetlar¹⁵⁾, Greenspan¹⁶⁾, 真木¹⁷⁾らにより研究が報告されてきた。

われわれの教室でも数年来賀教授¹⁸⁾¹⁹⁾およびその教室員によりこの方面の研究が行なわれているが私はその一環として糖尿病についてこれらの変動を追求した。

近年糖尿病はその合併症として血管障害に主眼が置かれるようになりことに血清学的研究の発展とともにその代謝障害に関する論議がされるようになり、血糖、糖尿病のコントロール同様脂質代謝のコントロールの重要性が強調されるようになった。したがつて糖尿病における血清蛋白、複合蛋白質に関する研究が重要視されるようになり、Scheurlen²⁰⁾は Albumin (以下 Alb) の減少と α_2 -Globulin (以下 α_2 -Glob) の著明な増加、 β -Glob の軽度の増加、 γ -Glob の減少を、葛谷²¹⁾は Alb の減少、 γ -Glob の増加を報告し、その他 Introzzi²²⁾, Keiding²³⁾, 斎藤²⁴⁾, 小川原²⁵⁾らは Alb の減少と Glob の増加することを報告している。田口²⁶⁾は Alloxan 糖尿家兎における 10~120 日間の観察で Alb の著減と γ -Glob の著明な増加を報告している。

血清 Cholesterol (以下 Ch) について中井²⁷⁾, 雨森²⁸⁾

は Alloxan 糖尿家兎において, Introzzi²²⁾, 武田²⁹⁾, 落合³⁰⁾らは人間糖尿病においてこれが増加することを報告し、リポ蛋白については宗定³¹⁾, Introzzi²²⁾, 藤本³²⁾らは β リポ蛋白 (以下 β -Lp) の増加することを発表しており、斎藤¹⁹⁾³³⁾は $\beta + \gamma / \text{Alb} + \alpha$ が正常かやや高値を示し、総脂質, Ch, 磷脂質の増加することを発表している。

さらに糖蛋白については Muco 蛋白, Hexose, Hexosamin の測定および濾紙電気泳動法により観察されており、西村³⁴⁾, 佐々木³⁵⁾, 中川³⁶⁾は糖尿病における Muco 蛋白の増加することをことに西村³⁴⁾は Kimm-elstiel Wilson 症候群で増加を、中川³⁶⁾は経膜動脈硬化症において増加を認め、塩津³⁷⁾はむしろ減少することを報告し、岩田³⁸⁾は Hexosamin と血糖値 (以下 Bz) の関係は並行しなかつたと報告している。濾紙電気泳動法による糖蛋白 (以下 Gp) に関する報告は少ないが向野³⁹⁾は、糖尿病における α_2 -Gp の染色度の増すことを、Introzzi²²⁾は Alb + α_1 -Gp の減少、 α_2 , β , γ -Gp の増加を述べている。田口²⁶⁾は Alloxan 糖尿家兎において Alb-Gp の減少、 γ -Gp の増加を報告している。

一方 1943 年 Alloxan 糖尿病の発見により糖尿病に関する研究はいちじるし活潑となり種々の知見がもたらされている。

そこで私はまずこの実験的糖尿病についてその血清所見を論べその代謝障害の一端を明らかにせんと試みた。これにより若干の知見を得たので報告する。

第2章 実験材料ならびに方法

1) 体重 2.0~3.0 kg の成熟雄性家兎を一定条件のもとに約 2 週間飼育した後実験に使用した。而して実験家兎は 8 羽、対照家兎は 4 羽である。

2) 採血は早朝空腹時に耳静脈より行ない、採血量は各回 4 cc でうち 0.1 cc は血糖測定用とし残りから血清を分離した。

翌日早朝 Alloxan 200 mg/kg を耳静脈に 1 回注射し、2, 4, 6 時間後に採血した。8~10 時間後より低血糖症状を呈するもので 20% ブドウ糖 10~30 cc 静注した。この中 1 例は低血糖ショックの下に死亡した。以後 24 時間、2, 4, 6 日後と採血した、うち 1 例は 24 時間以後、1 例は 3 日目に死亡した。

対照群は Alloxan 無処置のまま実験群と同時間に同量の採血をした。

3) 測定法: Bz は Hagesron Jensen 氏法により、Ch および Ester-Cholesterol (以下 E-Ch) は Kingsley 氏法により、蛋白結合総糖質量 (以下 PBP) は Graff⁴⁰⁾ 氏法によりアンスロン試薬を用いて定量した。

血清蛋白および複合蛋白質各分画は従来当教室で行なっている方法により測定した。すなわち小林式濾紙電気泳動装置を使用し、緩衝液はヴェロナール、ヴェロナールソーダ (PH 8.6)、濾紙は東洋濾紙 No. 51、電流 0.5 mA/cm、電圧 150 V 前後、泳動距離は 7 ~ 8 cm である。蛋白は Amidoschwarz 10 B、脂蛋白は Sudan Black B、糖蛋白は Schiff 試薬により染色を行なった。定量は光電光度計を用い、プランメーターで定量した。

4) 家兎の血清像は個人差があるので本論文においてすべて実験前値を 100 とし、これに対する増減率 (%) をもって論じた。したがって 100 以上は増加、以下は減少である。また表は実測値を示し、図はこの増減率をもつて表わした。

第3章 採血の影響について(対照実験)

本実験は再三採血をするのでこの影響を考慮しなければならない。そこで対照群の 4 羽の家兎について採血による影響を調べた。

表1 採血の影響 (1) 血清蛋白質の変動 (%)

動物番号		前	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後	2日後	4日後	6日後
70	Alb	57.0	58.8	59.8	61.5	57.4	59.7	52.8	57.7
	α_1	7.6	7.3	6.5	8.1	6.8	9.1	9.2	7.2
	α_2	12.7	13.1	10.9	9.1	12.8	9.2	14.1	13.3
	β	12.7	12.6	15.2	11.9	14.2	14.1	13.5	14.2
	γ	10.0	8.2	7.6	9.4	8.8	7.9	10.4	7.6
71	Alb	49.6	53.2	55.6	56.4	53.0	55.6	51.4	50.0
	α_1	9.6	7.7	7.6	8.0	6.1	7.6	8.8	9.5
	α_2	11.6	12.9	14.8	12.6	12.8	14.8	12.8	13.5
	β	17.1	13.9	13.5	11.0	15.9	13.5	16.1	15.7
	γ	12.1	12.3	8.5	12.0	12.2	8.5	10.9	11.3
72	Alb	45.9	46.0	46.3	46.8	45.8	47.1	46.5	46.2
	α_1	8.3	8.2	8.0	7.7	7.0	6.6	6.9	7.6
	α_2	9.6	10.3	8.8	10.4	11.0	11.5	12.1	11.8
	β	16.1	15.7	15.3	14.8	13.9	12.7	14.9	14.2
	γ	20.1	19.8	21.6	20.3	22.3	22.1	19.6	20.2
73	Alb	48.4	49.7	49.3	48.9	49.5	49.8	48.1	49.4
	α_1	9.3	8.5	8.1	8.5	7.9	7.3	8.4	7.8
	α_2	12.3	12.5	13.0	13.4	14.1	13.6	14.5	14.7
	β	14.5	14.3	13.9	14.6	13.7	13.8	14.5	14.0
	γ	15.5	15.0	15.7	14.6	14.8	15.5	14.5	14.1
平均	Alb	50.2	51.9	52.6	53.4	51.4	53.1	49.7	50.9
	α_1	8.7	7.9	7.6	8.1	7.0	7.6	8.3	8.0
	α_2	11.6	12.2	9.4	11.3	12.7	12.3	13.4	13.3
	β	15.1	14.2	14.5	13.1	14.4	13.5	14.7	14.5
	γ	14.4	13.8	15.9	14.1	14.5	13.5	13.9	13.3

図1 採血の影響 (1) 血清蛋白質の変動 (増減率%)

1) 血清蛋白分画 (表1, 図1)

Alb: 採血開始 2 ~ 4 時間後に極く軽度増加するが全経過を通じてほとんど変動を認めない。

α_1 -Glob: 2, 4 時間後に減少し、4 時間の平均 87.3% であるが 6 時間後一時恢復するが 24 時間後再び減少し、4 日後恢復に向う。

α_2 -Glob: 2 時間後に平均 105.2% とやや増加するが 4 時間後増減相なかばして一定の傾向はないが、1 例を除き以後やや増加のまま経過し 24 時間以後平均 109.5 ~ 114.8% の間を動揺す。

β -Glob: 6 時間後までは多少の動揺あり一定の傾向はないが、24 時間以後は 1 例を除き他は減少のまま経過するが最低は 2 日後 72.4% であり、大きな変動は認めない。

γ -Glob: 4 時間 ~ 2 日後では多少の動揺あり一定傾向認め難いが 6 日後平均 95.0% と軽度の減少を示した。

以上の成績から Alb は全経過を通じて変動ほとんどなく、Glob では 24 時間以後 α_1 , β -Glob の軽度の減少と γ -Glob で 6 日後わずかに減少を認め、 α_2 -Glob の 24 時間以後増加傾向を認めた。

2) リポ蛋白分画 (表2, 図2)

α -Lp: 全経過を通じて多少動揺を示すが平均 4 時間後 111.2%, 2 日後 118.8%, 4 日後 97.1%, 6 日後

表2 採血の影響 (2) 血清脂蛋白の変動 (%)

動物番号		前	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後	2日後	4日後	6日後
70	α	42.3	52.8	60.0	54.8	45.2	48.6	44.9	50.0
	β	25.2	25.7	15.0	20.7	27.4	29.2	26.9	25.4
	γ	32.5	21.5	25.0	24.5	27.4	22.2	28.2	24.6
71	α	34.3	36.6	31.4	45.2	37.7	50.0	24.7	45.5
	β	36.0	36.6	49.4	20.4	23.8	33.8	36.4	39.7
	γ	29.7	26.8	19.2	34.4	38.5	15.8	38.9	14.8
72	γ	31.6	29.9	27.4	28.1	31.9	31.2	29.3	27.7
	β	42.4	43.2	44.3	39.9	40.3	45.1	46.5	51.2
	γ	26.0	26.9	28.3	32.0	27.8	23.7	24.2	21.1
73	α	21.5	23.1	25.4	26.2	29.0	24.7	26.9	22.8
	β	38.7	37.9	40.6	35.9	33.4	41.3	40.5	39.0
	γ	39.8	39.0	34.0	37.9	37.6	35.0	32.6	38.2
平均	α	32.4	35.6	36.1	38.6	36.0	38.6	31.5	36.5
	β	35.6	35.9	37.3	29.2	31.2	37.3	37.6	38.8
	γ	32.0	28.5	26.6	32.2	32.8	24.1	30.9	24.7

図2 採血の影響 (2) 血清脂蛋白の変動 (増減率%)

112.3%と4日後の減少を除きやや増加のまま経過す。

β -Lp: 4~6時間後は変動あるが24時間以後はほとんど変動なく平均24時間後88.1%, 2日後104.8%, 4日後105.7%, 6日後109.3%とやや増加傾向を認めた。

γ -Lp: 24時間後まで増減相なかばして一定の傾向はなく1例は4日後に131.4%と一時増加を示す他平均2日後75.2%, 4日後96.8%, 6日後77.1%と減少を認めた。

表3 採血の影響

(3) 血清 Ch, E-Ch (mg/5l), Ester 比 (%) の変動

動物番号		前	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後	2日後	4日後	6日後
70	Ch	45	36	55	22	33	54	41	56
	E-Ch	35	30	35	18	20	35	33	42
	Ester比	77.8	83.4	63.8	81.8	66.7	64.8	80.5	75.0
71	Ch	35	23	31	25	27	40	50	58
	E-Ch	21	21	20	18	21	29	31	39
	Ester比	60.0	91.3	64.5	72.0	77.8	72.5	62.1	63.7
72	Ch	63	49	52	50	76	84	93	112
	E-Ch	46	38	40	41	57	62	73	80
	Ester比	73.1	77.6	76.9	82.0	70.0	73.8	78.4	71.4
73	Ch	51	38	34	28	63	69	75	91
	E-Ch	37	25	22	20	43	51	57	76
	Ester比	72.5	65.8	64.7	71.4	68.3	53.9	76.0	83.4
平均	Ch	49	37	43	31	50	62	65	79
	E-Ch	35	29	29	24	35	44	49	59
	Ester比	71.4	78.4	67.5	77.3	70.0	71.0	75.3	74.6

図3 採血の影響 (3) 血清 Ch, E-Ch, Ester 比の変動 (増減率%)

3) 血清 Ch, E-Ch, Ester 比 (表3, 図3)

Ch: 4時間後に122.2%と一時増加する例をみるが6時間までは減少を示し24時間以後増加傾向を認め6日後は平均161.2%を示した。

E-Ch: 6時間後までは減少を示し, 6時間後平均68.6%を認めたが24時間以後はChの動揺のあつたNo.70は低値のまま経過するが, 他の3例はCh値同様漸増し6日後平均168.5%を示した。

Ester比：1例において2時間後 152.0% と増加を示す他全経過を通じて増減相なかばして一定の傾向は認め難い。

以上の成績から β , α -Lp の軽度の増加および Ch, E-Ch の増加傾向を認めるが6時間後までは Ch, E-Ch ともにむしろやや減少を示した。Ester 比には特徴がない。

4) 糖蛋白分画 (表 4, 図 4)

Alb-Gp: 6 時間後までは変動を示さない 1 例を除き軽度増加を示すが 24 時間以後は 4 日後までやや増加するもの 2 例, やや減少するもの 2 例, 6 日後は 1 例を除きやや減少し, その平均 96.3~100.6% の間にあり大きな変化は示さない。

α_1 -Gp: 2 例はほとんど変動なく経過するが他の 2 例は 2, 4 時間後と減少し最低 4 時間後 59.0% を示し, 以後 2 日後まで前値に近づくが 4 日後は 1 例のみ減少し 6 日後は 2 例とも減少し最低 61.8% を示した。

α_2 -Gp: 4 時間後まではほとんど変動を示さず 6 時間

表 4 採血の影響 (4) 血清糖蛋白の変動 (%)

動物 番号		前	2 時 間後	4 時 間後	6 時 間後	24 時 間後	2 日 後	4 日 後	6 日 後
70	Al	33.0	35.6	38.4	36.2	25.8	30.7	33.9	27.2
	α_1	18.2	14.4	13.8	16.2	14.3	14.9	21.2	14.2
	α_2	20.4	22.4	21.6	14.3	29.1	22.6	21.2	32.4
	β	14.1	13.9	15.4	19.6	18.7	18.9	12.2	15.2
	γ	14.3	13.7	10.8	13.7	12.1	12.9	11.5	11.0
71	Al	23.7	27.5	26.1	29.3	28.7	26.5	25.4	28.2
	α_1	14.4	10.1	8.5	14.7	12.0	12.7	10.2	8.9
	α_2	22.3	21.3	24.1	19.8	22.2	19.0	27.4	21.7
	β	24.0	25.0	24.2	24.3	24.7	25.8	22.9	26.2
	γ	15.6	16.1	17.1	11.9	12.4	16.0	14.1	15.0
72	Al	15.3	16.8	17.2	16.4	16.1	15.5	14.2	15.0
	α_1	18.7	19.0	19.3	17.6	18.4	19.5	18.9	20.1
	α_2	22.7	21.8	23.5	24.4	25.9	23.1	24.3	23.9
	β	20.4	21.0	20.3	19.7	18.8	19.4	20.2	19.9
	γ	22.9	21.4	19.7	21.9	20.8	22.5	22.4	21.1
73	Al	15.9	15.1	16.3	17.0	14.2	14.5	15.1	14.9
	α_1	20.4	21.3	23.6	22.8	22.2	21.9	22.7	23.0
	α_2	25.3	25.6	26.5	24.9	26.1	27.3	28.1	28.5
	β	18.7	19.1	20.3	19.7	17.4	18.8	18.3	17.9
	γ	19.5	18.9	13.3	15.6	20.1	17.5	15.8	15.7
平均	Al	22.0	23.8	24.5	24.7	21.2	21.8	22.2	21.3
	α_1	17.9	16.2	16.3	17.8	16.7	17.3	18.2	16.6
	α_2	22.7	22.8	23.9	20.9	25.8	23.0	25.3	26.6
	β	19.3	19.7	20.1	20.8	19.9	20.7	18.4	19.8
	γ	18.1	17.5	15.2	15.8	16.4	17.2	15.9	15.7

図 4 採血の影響 (4) 血清糖蛋白の変動 (増減率%)

後 1 例のみ 70.0% と減少, この例は 24 時間後 142.0% とむしろ増加を示すが 2, 4, 6 日後はやや増加し, 6 日後 1 例のみ 158.7% と増加を認めた。

β -Gp: 1 例は 6, 24 時間後, 2 日後と増加を示すほかほとんど動揺は認められない。

γ -Gp: 全経過を通じてやや減少を示し平均 4 時間後まで 84.2~96.9%, 24 時間以後 86.9~95.2% の間にあつた。

5) PBP の変動 (表 5, 図 5)

2, 6 時間後にやや減少する例を除き増加を示し 6 時間後で最高 146.6% (平均 119.5%), 以後やや減少するが前値に比変して増加のまま経過し 6 日後平均 111.4% とやはり増加を認めた。

表 5 採血の影響 (5) PBP の変動 mg/dl

動物 番号	前	2 時 間後	4 時 間後	6 時 間後	24 時 間後	2 日 後	4 日 後	6 日 後
70	118	105	150	104	132	114	128	131
71	108	112	125	131	142	113	103	114
72	75	81	93	110	92	87	90	94
73	90	96	114	122	117	106	98	95
平均	98	99	121	117	116	105	105	109

図5 採血の影響 (5) PBP の変動
(増減率%)

6) Bz の変動 (表 6, 図 6)

全経過を通じて多少の変動はあるが特徴ある傾向は認められない。

表 6 採血の影響 (6) Bz の変動 mg/dl

動物 番号	前	2時 間後	4時 間後	6時 間後	24時 間後	2日 後	4日 後	6日 後
70	92	90	81	85	82	85	79	87
71	70	68	65	64	74	80	67	73
72	84	80	76	74	85	90	76	83
73	87	88	85	80	84	77	92	78
平均	83	82	77	76	81	83	79	80

図 6 採血の影響 (6) Bz の変動
(増減率%)

以上の成績より Alb, γ -Gp の軽度の減少と α_2 -Gp の軽度の増加を認め、この時の PBP も軽度の増加を認めた。 α_1 , β -Gp および Bz には特長は見出せなかつた。

7) 小括ならびに考察

家兎における瀉血による血清像におよぼす変化は鈴木⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾、平井⁽⁴³⁾、秦⁽⁴⁴⁾、五の井⁽⁴⁵⁾が蛋白分画について、岡部⁽⁴⁶⁾、五の井⁽⁴⁵⁾、鈴木⁽⁴²⁾、Chamberlein⁽⁴⁷⁾が Ch, フォスホリピッド、総脂肪、中性脂肪の変化を、鈴木⁽⁴²⁾、Weimer⁽⁴⁸⁾、Werner⁽⁴⁹⁾が血清多糖類の変化を報告しているがこれらの実験はいずれもこの場合の採血量よりも多く、あるいは日時の間隔も少なくあまり比較にはならないがこの実験に最も近いものとしては秦⁽⁴⁴⁾、鈴木⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾

の報告がある。それと比較してみると秦は1日40cc採血し1週間後蛋白分画において有意の変化は認めず、1日15cc連続4日間採血において4日後わずかに Alb の減少を報告しており、鈴木は隔日10cc/kgの採血で4日後 Alb の増加、 α_1 -Glob の減少を、8日後に Alb の減少、 α_1 , α_2 , β -Glob の増加を報告しているが、私の実験では Alb はほとんど変化なく6日後わずかに α_2 -Glob の増加と γ -Glob の減少を認める程度であつた。

脂蛋白, Ch, E-Ch については前記同様の方法で β -Lp, Ch, E-Ch の増加を、岡部⁽⁴⁶⁾は15cc/kg採血で Ch, E-Ch の増加することを報告しているが本実験では α , β -Lp のわずかの増加と Ch, E-Ch とともに中等度の増加を認めた。

糖蛋白分画では鈴木⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾は同様の採血により β -Gp の増加 α -Gp の減少と PBP は8日後やや増加を報告しているが本実験では Alb, γ -Gp の軽度の減少と α_2 -Gp の増加を認め、PBP は6時間後中等度の増加と以後次第に減少し6日後わずかの増加に留つた。Bz には増減はなかつた。

第4章 実験成績

第1項 Alloxan 糖尿家兎における Bz の変動と一般所見について

亜鉛結合物質による糖尿病の発症に関する研究は本邦においても岡本⁽⁵⁰⁾の報告があり試薬により糖尿病発症には差があり5-(P-Hydroxyphenylazo)-8-hydroxyquinolineで低血糖が最も早く1~2時間で起こり、Alloxan, Dithizone では6時間前後、Oxine で最も遅く12時間後で起こるという。

本実験では表7、図7の如く低血糖は6時間後に著明にみられ以後8~10時間にショック症状を呈した。この低血糖になる前に2時間を頂とする中等度の過血糖期があり、ショック後再び、血糖値は上昇し、24時間後より過血糖となり以後さらに上昇して著明な過血糖を呈する。そこでこの低血糖期の前期過血糖期(前期)後を後期過血糖期(後期)としてそれぞれの場合の血清所見の変動を観察した。

発症試薬による糖尿病が人糖尿病と同一視できないことは勿論であるが Alloxan, Dithizone, Oxine 投与によりラ氏島 β 細胞が破壊されて島の減数、萎縮が認められる点是人糖尿病においても同様である。しかし硝子様変性、島の線維化は家兎においては動脈硬化症は発生し難いとされていたが新井⁽⁵¹⁾らは長期 Alloxan 家兎において動脈硬化症の合併を肯定し得るとの報告をしているが両者の血清像の比較検討はなお不十分な現況といえよう。

表7 アロキサン糖尿家兎血糖値および P. B. P 値
(mg/dl)

動物 番号		前	2時 間後	4時 間後	6時 間後	24時 間後	2日 後	4日 後	6日 後
42	Bz	66	133	70	77	—	—	—	—
	P. B. P	81	63	86	67	—	—	—	—
43	Bz	101	264	202	64	190	231	318	325
	P. B. P	55	89	61	60	53	131	145	150
44	Bz	89	175	188	60	266	322	—	—
	P. B. P	68	105	69	72	69	119	—	—
45	Bz	101	121	78	59	136	—	—	—
	P. B. P	74	69	80	81	86	—	—	—
58	Bz	79	187	86	7	123	244	328	385
	P. B. P	78	47	89	68	94	109	139	155
59	Bz	79	160	86	15	125	248	358	385
	P. B. P	126	77	74	77	108	109	121	127
60	Bz	85	158	94	19	155	255	338	315
	P. B. P	83	77	72	83	101	118	142	179
61	Bz	73	160	124	22	157	257	246	231
	P. B. P	108	114	82	113	114	143	235	141
平均	Bz	84	170	116	41	164	259	318	328
	P. B. P	84	80	77	78	89	121	157	150

図7 アロキサン糖尿家兎血糖値
(増減率%)

第2項 血清蛋白分画について (表8, 図8)

Alb: 前期には24時間後死亡した1例を除きわずかに増加を示し、後期に入り次第に減少傾向を示し増加のまま経過する1例以外は4~6日後には明らかに減少を示した。

α_1 -Glob: 前期では2時間後は増減相なかばして一定

表8 アロキサン糖尿家兎血清蛋白分画 (%)

動物 番号		前	2時 間後	4時 間後	6時 間後	24時 間後	2日 後	4日 後	6日 後
42	Al	42.0	48.8	49.8	47.3	—	—	—	—
	α_1	9.0	11.2	10.6	11.6	—	—	—	—
	α_2	12.0	10.0	14.6	10.1	—	—	—	—
	β	18.5	11.6	10.3	12.8	—	—	—	—
	γ	18.5	18.4	15.6	18.2	—	—	—	—
43	Al	39.6	46.2	47.4	53.7	54.4	51.4	44.9	43.5
	α_1	16.8	10.6	12.1	12.2	12.1	8.0	14.7	15.3
	α_2	15.2	16.2	13.3	9.5	12.4	11.6	12.5	14.6
	β	10.1	14.7	12.4	11.0	11.7	13.3	12.5	13.1
	γ	18.3	12.3	14.8	13.6	9.4	15.7	15.4	13.5
44	Al	44.2	50.7	47.2	43.4	45.4	47.1	—	—
	α_1	15.8	19.4	9.5	10.7	12.1	11.9	—	—
	α_2	13.7	11.2	11.2	10.4	12.2	10.4	—	—
	β	11.9	9.3	12.4	15.2	15.4	14.2	—	—
	γ	14.4	9.4	19.7	20.3	14.9	16.4	—	—
45	Al	49.7	41.3	38.4	47.2	53.7	—	—	—
	α_1	8.5	10.6	14.3	9.8	11.7	—	—	—
	α_2	11.4	11.5	13.0	10.8	10.4	—	—	—
	β	17.0	17.4	16.4	17.3	20.4	—	—	—
	γ	13.4	19.2	17.9	14.9	3.8	—	—	—
58	Al	50.3	48.8	52.4	48.7	54.9	44.4	45.4	36.6
	α_1	12.4	18.2	10.4	9.1	9.6	11.5	13.0	14.1
	α_2	9.9	5.1	8.0	9.7	9.3	10.4	10.6	8.9
	β	14.3	13.6	16.5	15.2	12.4	17.2	16.0	20.8
	γ	13.1	14.3	12.7	17.3	13.8	16.5	15.0	19.6
59	Al	54.1	51.6	55.5	55.6	46.2	43.4	46.2	42.2
	α_1	11.6	7.8	9.8	9.5	11.3	13.1	11.2	12.5
	α_2	9.9	12.1	8.6	8.2	9.1	12.2	10.5	8.5
	β	12.2	11.3	13.7	10.5	20.0	16.2	15.1	15.5
	γ	12.2	17.2	12.4	16.2	13.4	15.1	17.0	21.3
60	Al	46.8	50.0	52.9	49.3	39.9	38.8	38.8	28.0
	α_1	11.6	8.6	12.9	10.1	8.8	15.5	14.8	13.7
	α_2	10.2	10.6	7.8	9.6	12.5	12.9	13.3	15.0
	β	14.8	13.6	15.2	14.7	16.5	17.6	21.4	27.3
	γ	16.6	17.2	11.2	16.3	22.3	15.2	11.7	16.0
61	Al	44.3	55.0	52.7	43.1	50.4	43.4	36.1	35.5
	α_1	12.0	8.2	11.6	13.6	7.6	10.6	12.9	15.3
	α_2	8.2	7.9	8.2	10.6	8.7	13.1	11.8	12.6
	β	16.5	16.5	15.3	18.0	20.6	21.7	23.1	22.4
	γ	19.0	12.4	12.2	14.7	12.7	11.2	16.1	14.2
平均	Al	46.4	49.1	49.5	48.5	49.2	44.8	42.2	37.1
	α_1	12.2	11.8	11.4	10.8	10.4	11.8	13.3	14.2
	α_2	11.3	10.6	10.6	9.9	10.2	11.8	11.8	11.9
	β	14.4	13.5	14.0	14.4	16.7	16.6	17.7	19.8
	γ	15.7	15.0	14.5	16.4	13.5	15.0	15.0	16.9

図8 アロキサン糖尿家兎血清蛋白分画
(増減率%)

傾向なく、4～6時間後8例中5例に減少を、後期に入り24時間後死亡した例を除き一時減少をきたすが、次第に前値に近づき6日後には5例中4例は前値を越え増加を認めた。

α_2 -Glob: 6～24時間後はやや減少傾向を認める他特徴は認められない。

β -Glob: 前期には2時間後1例の増加を除きわずかに減少し、6時間後死亡した1例の他次第に増加を示し、後期には著明な増加を認めた。

γ -Glob: 1例は24時間後著明に減少して死亡した他両期を通じて増減相なかばして一定傾向はなかつた。

以上の成績より Alb は前期にわずかに増加、後期には明らかに減少し、 α_1 -Glob は4～24時間後はやや減少するが後期後半にはむしろ増加した。 β -Glob は前期初めにわずかに減少するが以後増加、後期には著明な増加を認めた。 α_2 、 γ -Glob には特徴がない。

第3項 血清脂蛋白質について

1) 各分画 (表9, 図9)

α -Lp: 前期の4～6時間後に増加する例もあるが他はむしろ減少を示し、後期に入り早いものは24時間後より、遅れても2日後には全例減少著明に認められた。

β -Lp: 前期に一時減少する例もあるが早いものはこの時期より増加を示し、後期に入り明らかな増加傾向を

表9 アロキサン糖尿家兎血清蛋白分画 (%)

動物番号		前	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後	2日後	4日後	6日後
42	α	28.2	27.1	55.0	40.0	—	—	—	—
	β	39.0	38.8	23.7	35.0	—	—	—	—
	γ	33.8	34.1	21.1	25.0	—	—	—	—
43	α	21.3	24.9	42.6	42.2	36.6	6.6	9.6	10.1
	β	33.5	35.8	29.6	30.5	39.1	37.8	48.3	52.5
	γ	45.2	39.3	27.8	27.3	24.3	55.6	42.1	37.4
44	α	28.6	44.2	19.7	21.2	8.8	2.1	—	—
	β	38.4	28.7	50.0	46.8	63.4	60.9	—	—
	γ	33.0	27.1	30.3	32.0	27.8	37.0	—	—
45	α	27.7	28.8	17.4	19.5	7.6	—	—	—
	β	39.5	35.6	48.4	46.0	59.7	—	—	—
	γ	32.8	35.6	34.2	34.5	32.7	—	—	—
58	α	27.3	30.2	34.2	20.6	29.0	8.3	6.9	9.4
	β	18.2	40.6	27.3	27.8	28.2	53.2	44.2	45.5
	γ	54.5	29.2	38.5	51.6	42.8	38.5	48.9	45.1
59	α	52.5	53.5	37.3	37.2	9.3	11.5	3.9	13.8
	β	19.7	22.9	31.6	25.4	48.7	55.5	52.8	45.4
	γ	27.8	23.6	31.1	37.4	42.0	33.0	43.3	40.8
60	α	51.9	35.4	38.3	40.3	26.2	25.2	13.0	16.4
	β	25.7	32.0	26.6	37.0	32.3	46.6	49.5	44.3
	γ	22.4	32.6	35.1	20.7	41.5	28.2	37.5	39.3
61	α	45.0	44.0	39.4	32.2	9.9	22.4	20.7	21.1
	β	22.4	33.3	34.8	33.6	44.8	44.1	33.0	49.9
	γ	32.6	22.7	25.8	34.2	45.3	33.5	46.3	29.0
平均	α	35.3	36.0	35.5	31.6	18.2	12.7	10.8	14.1
	β	29.5	33.5	34.0	35.5	45.2	49.8	45.6	47.5
	γ	35.2	30.5	30.5	32.9	36.6	37.5	43.6	38.4

図9 アロキサン糖尿家兎血清脂蛋白分画
(増減率%)

示した。

γ -Lp: 前期には増加する2例を除きわずかに減少を示すが以後後期に入り特徴は見られなかった。

2) Ch, E-Ch, Ester 比 (表 10, 図 10)

Ch: 6時間後減少のまま死亡する1例を除き前期には一時減少軽度に見られるが早いものでは6時間後より、遅れても24時間後にはほとんど著明に増加し以後漸増の傾向を認めた。

E-Ch: 前期では2時間後ではほとんどの例が軽度に減少を示し、以後6時間後までは早くも増加を示す例もあるが特徴なく、後期には明らかな増加傾向を認め以後漸増傾向を示した。

Ester 比: 前期の2時間後は傾向は見出せないが早いものは4時間後より減少をきたし後期に入り明らかな減

表10 アロキサン糖尿家兎血清 Ch, E-Ch (mg/dl) および Ester 比 (%)

動物番号		前	2時 間後	4時 間後	6時 間後	24時 間後	2日 後	4日 後	6日 後
42	Ch	42	40	31	26	—	—	—	—
	E-Ch	33	30	23	15	—	—	—	—
	Ester比	78.6	75.0	74.2	57.6	—	—	—	—
43	Ch	38	30	27	19	35	130	143	—
	E-Ch	31	26	19	10	25	72	80	—
	Ester比	81.5	86.6	70.3	52.6	71.4	55.4	55.9	—
44	Ch	28	22	31	52	140	176	—	—
	E-Ch	17	10	22	36	66	105	—	—
	Ester比	60.7	45.5	71.0	69.2	47.2	59.8	—	—
45	Ch	51	47	55	67	150	—	—	—
	E-Ch	37	35	40	42	87	—	—	—
	Ester比	72.5	74.5	72.8	62.7	58.0	—	—	—
58	Ch	35	43	34	40	119	201	260	300
	E-Ch	28	34	30	35	61	99	130	212
	Ester比	80.0	79.1	88.2	87.5	51.2	49.4	50.0	70.5
59	Ch	46	40	50	61	98	215	197	250
	E-Ch	36	31	35	36	70	111	98	120
	Ester比	78.3	77.5	70.0	59.0	71.4	51.7	49.8	48.0
60	Ch	32	30	36	29	125	204	210	201
	E-Ch	30	21	29	16	62	97	90	88
	Ester比	93.7	70.0	80.6	55.2	49.7	47.6	42.8	43.9
61	Ch	59	40	54	69	135	158	200	223
	E-Ch	44	36	41	32	64	103	121	108
	Ester比	74.6	87.4	76.0	46.3	47.4	65.2	60.6	48.3
平均	Ch	41	37	40	46	115	181	202	243
	E-Ch	32	28	30	28	62	98	104	93
	Ester比	77.4	74.5	75.5	61.2	56.5	55.0	51.9	52.7

図10 アロキサン糖尿家兎血清 Ch, E-Ch, Ester (増減率%)

少を認めたがその程度は24時間後より漸減しつつ経過した。

以上の成績より β -Lp は前期は増加傾向を示し後期には著増を示し、これに反し α -Lp は前期に一時増加するものもあるが、 β -Lp に対称的に著明な減少を認めた。 γ -Lp では前期にわずかに減少する他特徴がない。この場合の Ch, E-Ch は前期にはわずかに減少を示し β -Lp とは並行しないが、後期にはともに β -Lp と同様著明な増加を認めた。Ester 比は後期に減少を見た。

第4項 血清糖蛋白質について

1) 各分画 (表 11, 図 11)

Alb-Gp: 当初より減少し24時間後減少のまま死亡した1例を除き変動は大きい前期には一時増加を示すが後期には次第に減少し4~6日後には明らかに減少を認めた。

α_1 -Gp: 前期は動揺があるが4時間後は8例中6例は一時減少を示すが、以後増減相なかばし一定傾向は見られないが後期後半の4~6日後にはやや減少傾向を認めた。

α_2 -Gp: 2時間後に著増する例もあるが他は前値もしくはわずかに減少を見るが、以後特徴なく後期に入り2

表11 アロキサン糖尿病家兎糖蛋白分画 (%)

動物番号		前	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後	2日後	4日後	6日後
42	Al	11.9	2.8	13.6	10.7	—	—	—	—
	α_1	21.7	20.4	20.1	24.9	—	—	—	—
	α_2	34.1	35.1	26.0	36.9	—	—	—	—
	β	19.1	25.5	19.5	15.1	—	—	—	—
	γ	13.2	16.2	20.8	12.4	—	—	—	—
43	Al	16.3	11.3	26.6	31.1	6.3	4.7	4.6	5.2
	α_1	13.1	20.1	22.3	23.4	23.0	16.4	7.0	8.3
	α_2	18.6	33.4	25.5	20.8	33.4	38.9	9.6	7.5
	β	30.8	24.2	12.8	12.1	21.4	23.2	14.2	20.2
	γ	21.2	11.0	12.8	12.6	15.9	16.8	64.6	58.8
44	Al	7.1	21.1	8.0	19.2	6.7	5.3	—	—
	α_1	21.1	21.4	17.0	19.8	15.9	12.1	—	—
	α_2	31.1	24.9	35.6	31.7	34.8	18.7	—	—
	β	20.2	13.3	22.6	15.8	28.0	17.6	—	—
	γ	20.5	19.3	16.8	13.5	14.6	46.6	—	—
45	Al	23.8	16.3	12.8	16.1	5.2	—	—	—
	α_1	18.5	2.33	17.3	24.7	21.3	—	—	—
	α_2	26.1	23.5	27.7	24.7	21.3	—	—	—
	β	20.0	23.2	17.6	25.0	17.1	—	—	—
	γ	11.6	13.7	24.6	9.5	35.1	—	—	—
58	Al	16.0	20.9	19.4	7.1	6.6	9.5	4.0	2.8
	α_1	14.1	26.4	25.1	15.7	21.4	29.9	13.8	13.8
	α_2	31.2	21.1	32.7	14.7	36.1	32.3	11.4	15.1
	β	16.3	14.7	13.8	46.1	25.4	13.5	12.6	12.8
	γ	22.4	16.9	9.0	16.4	10.5	14.8	58.2	55.5
59	Al	8.7	25.7	27.7	15.0	8.4	5.2	1.0	7.7
	α_1	28.1	15.7	19.0	11.9	13.5	8.3	2.1	6.3
	α_2	26.9	21.6	21.1	12.8	17.4	15.6	4.9	14.6
	β	16.2	16.3	14.1	34.5	37.6	23.0	9.5	28.3
	γ	20.1	20.7	18.1	25.8	23.1	47.9	82.5	43.1
60	Al	8.0	10.3	20.2	19.6	15.8	9.5	3.2	5.5
	α_1	23.6	20.7	12.7	17.6	20.7	27.2	27.4	23.8
	α_2	20.0	18.6	33.8	31.5	22.8	18.2	19.7	25.6
	β	32.3	25.2	13.4	14.1	19.1	35.2	31.9	36.6
	γ	15.9	25.2	19.9	17.2	21.6	9.9	17.8	8.5
61	Al	15.1	14.4	18.9	11.0	10.2	10.1	5.1	9.8
	α_1	16.4	18.5	12.7	24.1	20.8	19.4	15.5	24.5
	α_2	27.3	26.6	24.8	23.1	16.8	19.3	17.9	25.1
	β	19.3	21.2	26.0	28.7	29.6	25.2	43.6	23.2
	γ	21.9	19.3	17.6	13.1	22.6	26.0	17.9	17.3
平均	Al	13.4	15.5	18.4	16.2	8.5	7.4	3.6	6.2
	α_1	19.5	20.8	18.3	20.3	19.5	18.9	13.2	15.3
	α_2	26.9	25.6	28.4	24.3	26.1	23.8	12.7	17.6
	β	21.8	20.4	17.4	23.9	25.5	22.9	22.3	24.2
	γ	18.4	17.7	17.5	15.1	20.4	27.0	48.2	36.7

図11 アロキサン糖尿病家兎血清糖蛋白分画 (増減率%)

日以後減少傾向を認めた。

β -Gp: 全過程を通じて動揺激しく一定傾向を認め難いが6時間後 283.0%と著増する例をみた。

γ -Gp: 前期には特徴は認められないが後期に入り7例中5例は早いものは24時間後より遅れても4日後より著明な増加を認めた。

2) PBP (表 7, 図 12)

2時間後変動をみるが前期には増減相なかばして一定傾向ないが後期に入り早いものは24時間より漸増を示し6日後には全例明らかな増加を認めた。

以上の成績より前期には Alb-Gp の増加を認める他

図11 アロキサン糖尿病家兎血清 PBP (増減率%)

Glob-Gp では明らかな傾向は見出し得ないが、後期に入り Alb-Gp の著明な減少と α_1 , α_2 -Gp のわずかな減少を認め γ -Gp の明らかな増加を認めた。この場合の PBP は γ -Gp にある程度並行して後期に増加を認めた。

第5項 小括ならびに考案

Bz は Alloxan 処理後上昇し 2 時間に峰をなし以後減少し 4 時間後はなお過血糖であり 6 時間後に至り低血糖を呈す、(初期過血糖期)

それ以後再び上昇し 24 時間後には過血糖となりさらに上昇を続ける。(後期過血糖期)

8 例中 3 例は 6 時間、24 時間後、2 日後にそれぞれ死亡した。岡本⁵⁰⁾も即死、3～7 日以内に死亡することを報告している。

前記には血清蛋白分画, Alb の軽度の増加と γ -Glob のわずかの減少を認め、後期に入り Alb は次第に減少をきたし 4～6 日には明らかな減少となり、 α_1 -Glob は 24 時間後に一時減少するが以後回復し 6 日後には前値を越えてやや増加する。 γ -Glob は後期のはじめより明らかな増加を示した。この点中川⁸⁶⁾は前期に Alb の減少したとする報告と異にする結果を得た。

血清脂蛋白分画では前期に α -Lp の減少がわずかに見られ、 β -Lp のやや増加を示すが、後期に入り著明な α -Lp の減少と β -Lp の著増を認め、この際の Ch, Ester-Ch は前期の初めにはわずかに減少するが 6 時間後頃よりともに増加を示し後後に入りその傾向著明となつた。Ester

比は前期の 4 時間後より減少しはじめ後期には減少のまゝ経過した。このことは雨森²⁸⁾は Alloxan 糖尿家兎において伊東⁵²⁾は Dithizone 糖尿家兎で Ch の増加するという事と同様傾向を得た。

Ch と β -Lp との関係をみると図 13 に示す如く前期、後期ともに相関性は見出せない。

血清糖蛋白では田口²⁶⁾が Alloxan 糖尿家兎で Alb-Gp の減少、 γ -Gp の増加するというが、本実験においては前期、後期の初めまでは動揺が大きいが Alb-Gp では前期で増加し後期では減少著明となり 4～6 日後で最もその傾向大であつた。 α_1 , α_2 -Gp は前期には増加するものもあるがわずかに減少傾向あり、後期の 4～6 日後には明らかな減少傾向をみた。また β -Gp は 6 時間後一時増加を示す 1 例があるが特徴なく、 γ -Gp は後期で著明な増

図13 アロキサン糖尿家兎 β -Lp と Ch の関係

図14 アロキサン糖尿家兎 Bz と PBP の関係

加を認めた。

PBPは、岩田³⁸⁾がAlloxan糖尿犬においてHexosaminが増加するというが本実験でも前期には特徴ないが後期に入り漸増し4～6日後にはその傾向明らかであつた。

Bz と PBP との関係を見ると、図 14 に示す如くで後期ではある程度の相関性を認めた。蛋白分画、複合蛋白分画相互についてみると Alb, Alb-Gp は同様傾向を示し前期のわずかな増加と後期の明らかな減少がみられ、 β -Glob, β -Lp 後期においてもともに著明に増加を認めた。

第5章 総括ならびに考察

Alloxan 糖尿家兎における血清所見について各項毎に考案を加えたが、ここではこれらを総括してその特徴的所見および相互関係を述べさらに若干の考察を加える。

1) Bz は対照群においてはほとんど変動を認めないが Alloxan 注射群では初期(2～4 時間後)に中等度の過血糖をきたし、6 時間後一時低血糖となり低血糖ショックに陥り 24 時間以後(後期)著明な過血糖を呈し持続した。

2) 血清蛋白分画では中井²⁷⁾は前期、低血糖期、後期ともに Alb の減少と Glob の増加を、田口²⁶⁾は Alloxan 処置後初期より Alb の減少と 10～20 日頃より α_2 -Glob の増加と、10 日頃より β -Glob の軽度の増加と γ -Glob の増加を報告しているが、私の実験では対照群は Alb 変動なく α_2 -Glob 24 時間以後軽度増加し、 α_1 , β -Glob のわずかの減少と 6 日後 γ -Glob 軽度減少を認めるがその変動はわずかである。これに反し Alloxan 糖尿家兎では対照群と有意の差をもつて Alb は前期にわずかに増加、後期には明らかに減少した。Glob では α_2 , γ -Glob は特徴なくむしろ α_1 , β -Glob に変化あり、 α_1 -Glob は 4～24 時間後にやや減少し、以後わずかに増加す。 β -Glob は 2 時間後軽度減少するが後期には特徴ある増加をみた。

糖尿病における蛋白代謝はその合成障害あるいは分解の増加にあると論議されているが本実験における前期の Alb の一時的増加は Alloxan 注射後インシュリンの β 細胞からの放出が 過性に増加するためと考えられまた後期における Alb の減少はインシュリンの不足による蛋白合成障害と分解にあると考えられる。後期の α_1 -Glob の増加は糖蛋白に由来するかあるいは Alb の減少を代償すべく増加したと考えられる。 β -Glob の増加は脂蛋白 β -Lp, 著明な増加をきたすことによるといえよう。

3) 血清脂蛋白質では雨森²⁸⁾、田口²⁶⁾は Ch の増加することを報告し、近年 Stetter は ¹⁴C ラベルブドウ糖を糖尿病ラットに使用し脂質合成障害をきたすことを述べているが私の実験においては対照群は α , β -Lp は 2 日

後わずかに増加、Ch, E-Ch の増加を示し鈴木⁴²⁾、岡部⁴⁶⁾の報告と同一傾向を示すのに対し、 β -Lp は前期より増加をきたし後期には著明に増加を認めCh, Ester-Ch ともに前期にやや減少するが後期には明らかな増加をきたし対照群とはその程度において明らかな差異を認め、 γ -Lp はやや増加した。 α -Lp は β -Lp とは対称的に著減をみ、Ester 比では後期に減少をきたし対照群と差異を示した。 β -Lp と Ch との関係には並行は認めなかつた。本実験においてもインシュリン欠乏による β 脂質代謝異常すなわち解糖作用不充分による酸化障碍の結果と考えられる。

4) 血清糖蛋白質では田口²⁶⁾は Alb-Gp の減少、 γ -Gp の増加を報告、岩田³⁸⁾は Alloxan 犬で Hexosamin の増加を述べているが私の実験では対照群は Alb-Gp, γ -Gp は軽度に減少を示し α_2 -Gp の軽度の増加を認めたに留まり、この際の PBP は採血当初より増加し 6 時間後最高で平均 119.5% 以後漸減するが 6 日後もやや増加のままであつた。この点鈴木⁴²⁾は β -Gp の増加と γ -Gp の減少および PBP の軽度増加するとの報告とほぼ同様傾向を得た。これに反し本実験では前期に Alb-Gp の増加と後期における著明な減少、後期における α_1 , α_2 -Gp のわずかな減少と γ -Gp の著増を認め、PBP は前期には傾向ないが、後期で明らかな増加を示し 6 日後で平均 178.8% (対照 111.4%) と対照群とは全く異なつた態度が得られた。また Bz と PBP とは後期の値においてある程度の相関性が認められた。

糖蛋白は組織崩壊、炎症、腫瘍、組織新生等により増加するがその性状に至つてはいまだ不明の点があるが PBP 増加は β 細胞の破壊とも密接な関聯を有すると考えられる。また対照時の PBP 増加は瀉血による影響あるいはストレスによると考え度い。

一方糖蛋白分画における動揺は経時的に変化し易い事実は蛋白との結合がゆるく易動度の変り易い糖蛋白とも考えられるがこの事実はなお不明の点多く今後の研究に待つところである。

第6章 結 論

糖尿病における代謝障害を知るためにまず家兎に Alloxan 糖尿を惹起しその血清蛋白、脂蛋白、Ch, E-Ch, 糖蛋白、PBP の変動を観察した。そして次の結果を得た。

1) Alloxan 注射により家兎は中等度の過血糖を起こし(前期)、6 時間後には低血糖後ショックを起こし、それ以後(24 時間)持続性の著明な過血糖を起こすに至る(後期)。

2) 血清蛋白質では Alb は前期に軽度増加するが後

期には著明に減少し、 β -Glob は前期にわずかに減少するが後期には増加してくる。またこれとともにわずかながら α_1 -Glob が増加する。

3) 脂蛋白では β -Lp が前期から増加傾向を示し後期には著増する。 α -Lp は対称的に減少する。Ch, E-Ch は前期にわずかに減少するが後期には β -Lp と同様著明に増加した。この場合 Ester 比は低くなる。また β -Lp と Ch の間に平行関係は認められない。

4) 血清糖蛋白では前期に α -Gp は変動が少なく後期にわずかな減少をみたにすぎない。これに反し Alb-Gp は蛋白質の Alb と同じ経過を示し、 γ -Gp は後期に明らかに増加してこれとある程度並行して PBP の増加を認めた。

第2編 人糖尿病について

第1章 緒 言

糖尿病はインシュリンの欠乏により糖質の代謝異常をきたす疾患であるが、これとともに蛋白質、脂肪の代謝異常も起こり、これが合併症として最も注目されてきた血管障害と密接な関連を持つことが近年明らかにされつつある。これらの代謝異常を知るために血清蛋白質および複合蛋白質の動態を実験的にまた臨床的に観察せんとし、前篇においては Alloxan 糖尿家兎について実験したが、本篇においては糖尿病患者について動脈硬化症の合併の有無を中心に検索した。その結果を報告する。

第2章 実験材料ならびに方法

症例は当教室外来および入院患者 58 例である。これらの臨床所見は表 12, 13 の如くであり、これを 2 群に分け、血圧、尿所見、心電図、眼底所見等により動脈硬化症の認められないものを A 群 (表 12)、所見あるものを B 群 (表 13) とした。前者は 37 例、後者は 21 例である。また、問診上による推定罹病期間より 1 年未満、3 年未満、3 年以上の 3 群に分けて観察した。

1) 早朝空腹時に肘静脈より 5 cc 採血し 0.1 cc は血糖測定に、残りは血清を分離して下記を測定した。

2) 血清蛋白量 (以下 Tp) は日立蛋白計により、血糖値 (以下 Bz)、血清蛋白、血清脂蛋白 (以下 Lp)、血清糖蛋白 (以下 Gp) の各分画および Cholesterol (以下 Ch)、Ester-cholesterol (以下 E-Ch)、蛋白結合総糖質量 (以下 PBP) はそれぞれ前篇と同様にして測定した。

第3章 実験成績

第1項 正常値について

健康者男女それぞれ 10 名について測定した結果は、信頼度 95% で男女の平均値は TP $8.0 \pm 0.1\%$ 、蛋白分画は Alb 50.7 ± 1.2 , α_1 6.6 ± 0.6 , α_2 7.7 ± 0.6 , β 13.2 ± 0.9 , γ -Glob $21.9 \pm 1.4\%$ 、脂蛋白分画は α 32.7 ± 1.8 , β 38.0 ± 2.0 , γ -Lp $29.4 \pm 1.5\%$, β/α 1.16 ± 0.17 , $\beta+\gamma/\alpha$ 2.06 ± 0.26 , Ch 158 ± 19 mg/dl, E-Ch 113 ± 14 mg/dl, Ester 比 0.71 ± 0.06 で糖蛋白分画は Alb 18.1 ± 1.9 , α_1 12.5 ± 1.2 , α_2 19.1 ± 1.0 , β 23.3 ± 1.1 , γ -Gp $27.1 \pm 2.3\%$, PBP 110 ± 11 mg/dl であった。

第2項 蛋白質について

1) A 群の場合は図 15 に示す如くで TP は $8.3 \sim 5.6\%$ 、平均 7.5% で正常値に比してやや減少している。血清蛋白分画では Alb $49.4 \sim 29.4\%$ 、平均 38.3% と減少し、Glob では α_1 $12.3 \sim 4.9\%$ 、平均 9.4% , α_2 $13.9 \pm 7.3\%$ 、平均 10.5% を示し、 β $19.5 \sim 10.1\%$ 、平均 15.6% , γ は $36.4 \sim 16.0\%$ 、平均 26.2% であった。Alb は正常値に比較すると減少し、Glob では α_1 , α_2 , β -Glob とともに増加を示し、 γ -Glob においてもわずかに減少する例もあるが、大多数は増加を示した。

罹病期間との関係は期間の長い程 T.P. の減少傾向大であり、Alb の減少程度もほぼ同様である。3 年以上の群では Alb は全例正常値以下にあり、Glob では α_1 -Glob は期間の短い群でその増加傾向大であるが、3 年以上の群は α_2 -Glob において他の群よりも増加しており、 β -Glob においては期間の長い順に増加を認め γ -Glob はその反対であった。

T.P. の 8.3% を示した 3 年以上の 1 例 No. 1 は肥満、肉食の巨大な労働者であったが Alb は減少していた。T.P. 5.6% を示した例、No. 32 は胃癌合併例で、Alb の減少、明らかな α_1 -Glob の増加を示した。肺結核合併例の No. 3, 9, 14, 20 の症例はともに Alb の明らかな減少 ($32.9 \sim 29.4\%$) と Glob ことに γ -Glob の増加を認めた。

2) B 群は 16 図に示す如くで T.P. $8.4 \sim 6.4\%$ 、平均 7.3% で正常値より明らかに減少し、A 群よりはわずかに低い。血清蛋白分画では Alb $45.0 \sim 35.0\%$ 、平均 38.8% と減少するが A 群に比してやや軽度であった。Glob では α_1 は $11.5 \sim 3.3\%$ 、平均 8.9% と増加するが前者に比してその傾向やや軽度であった。 α_2 は $20.5 \sim 7.1\%$ 、平均 11.1% で増加、前者に比してその傾向やや大であり、 β は $17.9 \sim 12.3\%$ 、平均 14.9% で増加するが、前者よりもその傾向軽度であり、 γ は $34.8 \sim 19.8\%$ 、平均 26.3% と増加するが前者との間の差は認められなかつた。

罹病期間による比較では、T.P. は 3 年以上の群で減

表12 実験症例の主要臨床所見 (動脈硬化非合併群)

No.	症 例	年令	性	罹病期間	血糖値 mg/dl	血 压 mm Hg	尿			心電図	眼	底	合 併 症
							蛋白	赤血球	円柱				
1	長谷川	49	♂	3年	131	138/90	++	-	-	正常			
2	津 田	48	♂	4月	80	120/80	-	-	+	正常	正 常		
3	桑 原	48	♂	6月	119	130/76	-	-	-		軽度末梢血管硬化	肺 結 核	
4	森 下	48	♀	8年	92	160/80	-	-	-		増殖性網膜炎, 白内 障硝子体混濁		
5	白 崎	22	♂	1年	300	120/80	-	-	-				
6	馬 杉	46	♂	5月	89	128/54	-	-	-				
7	中 川	44	♂	1月	228	130/85	-	-	-				
8	庄 司	28	♀	6月	143	130/70	-	-	-	正常			慢性胃炎
9	設 楽	54	♂	3年	151	160/90	-	-	-		老人性白内障出血, 小白斑軽度網膜炎	肺 結 核	
10	長 谷	29	♂	1月	241	110/60	-	-	-		動脈狭少蛇行, 静脈 怒張		
11	今 西	61	♂	1月	155	128/76	-	-	-	心筋 梗塞	白内障, 血管硬化, 交叉(+)	心 筋 梗 塞	
12	静 香	56	♀	5月	206	134/80	-	-	-	正常			
13	志 村	60	♀	3月	87	180/110	-	-	-	正常	KW I		
14	新 井	46	♀	1年	159	132/80	±	少数	-		正 常	肺 結 核	
15	萩 原	61	♀	2年	187	188/100	+	少数	-		白内障, 網膜炎		
16	清 水	34	♀	1年	145	130/68					正 常		
17	宮 内	45	♂	1年	190	140/90	-	-	-		正 常	胃 潰 瘍	
18	磯 部	64	♂	4月	173	110/68	±	少数	-				
19	則 武	54	♀	6月	160	106/58	+	-	-	正常	正 常		
20	寺 田	46	♂	2月	280	140/82	-	-	-			肺 結 核	
21	河 井	45	♂	1年	132	114/74	+	少数	-				
22	杉 山	34	♀	4年	317	130/84	+	-	-		白 内 障	肺結核, 無酸性	
23	石 井	65	♂	2年	168	144/82	-	-	-	正常	KW II	神経痛, 肺結核	
24	萬	51	♀	3月	220	128/80	++	少数	-		白内障, 出血, 交叉		
25	大 石	62	♀	1月	224	170/110	+	-	-				
26	増 田	26	♀	6月	160		+	少数	-		正 常		
27	中 村	57	♀		208	176/100	±	-	-	冠不全			
28	江 川	20	♀	2月	70	120/60	-	-	-		正 常	慢性胆嚢炎	
29	杉 山	54	♀	1月	137	130/90	±	-	-		鬱血乳頭	蜘蛛膜下出血	
30	本 杉	63	♂	1年	238	148/90	+	少数	-		白 内 障	パンチ氏症候群, 胃 癌手術(3年前)	
31	梅 原	57	♂	1月	157	160/110	-	-	-		KW I	筋萎縮症	
32	芦 川	38	♂	3年	328	134/80	++	少数	-		網 膜 炎	胃 癌	
33	矢 岸	62	♀	1年	177	148/88	±	少数	-		正 常		
34	小 沢	71	♀	2年	151	140/68	+	-	-		白 内 障		
35	丸 山	20	♀	2年	304	116/74	±	-	-	正常	網膜炎, 眼底出血		
36	榊 原	56	♀	10年	263	140/88	-	-	-	正常	KW I		
37	岡 田	52	♂	2年	170	144/90	-	-	-	正常	KW I		

第13 実験症例の主要臨床所見 (動脈硬化合併群)

No.	症 例	年齢	性	罹病期間	血糖値 mg/dl	血 圧 mm Hg	尿			心電図	眼	底	合併症
							蛋白	赤血球	円柱				
1	田部井	63	♀	20年	100	140/96	卅	少数	+	右冠不全	点状出血		
2	井 口	56	♂	2年	159	198/145	卅	少数	+	心筋障碍	水晶体混濁, 白斑, 充血		
3	村 上	57	♂	1年	76	125/80	++	少数			白 内 障		慢性腎炎
4	著 本	64	♂	15年	102	165/100	++	少数	+	正 常	水晶体混濁		
5	菊 地	47	♂	3年	92	142/95	+	少数	+		網膜硬化症		慢性腎炎
6	関 根	33	♂	3月	200	130/82	+	少数		正 常	KW II		慢性腎炎
7	田 淵	48	♂	4年	108	260/118	+	少数	+		KW III		
8	平 泉	57	♂	3月	222	170/104	++	少数	-	心筋障碍	KW II		心筋梗塞
9	長谷川	55	♀	1月	138	170/80	++	少数	+		KW III, 網膜炎		
10	佐 藤	68	♂	6年	155	128/76	±	-	-	心筋梗塞	白内障, 交叉(±), 血管硬化		
11	河 田	52	♂	6月	119	202/94	+	少数	-		KW III, 出血斑		
12	山 田	61	♀	1月	101	198/126	+	少数	-	左室肥大	KW III, 網膜炎, 動脈硬化		
13	小 川	44	♀	4年	207	170/110	++	少数	-	正 常	眼底出血, 網膜炎, 硝子体出血		
14	八 幡	65	♂	10月	218	140/84	-	少数	-		点状出血, 動脈硬化, 網膜炎		肺 結 核
15	滝	56	♂	5年	130	164/100	±	-	-	心筋障碍	KW III, 出血, 白斑		肺 結 核
16	吉 田	65	♀	10年	350	160/98	+	少数	-	冠 不 全	動脈硬化		
17	大 沢	75	♀	1月	320	150/106	+	少数	-	冠 不 全	動脈硬化		
18	相 原	65	♀	10年	308		+	少数	-	冠 不 全			
19	潮	62	♀	7年	173	125/90	+	少数	+		KW III, 白内障, 動脈硬化		
20	榎 本	49	♀	3年	174	179/90	+	-	-		白内障, 網膜炎, 水晶体出血		
21	田 島	47	♂	5年	360	140/100	++	少数	+	正 常	KW III~IV, 腎炎性網膜炎, 糖尿 病性網膜炎		

図15 A 群の T.P, 蛋白分画比

図16 B 群の TP, 蛋白分画比

図17 Bz と T.P の関係

図18 Bz と Alb の関係

少ないし3例がみられたがその他では3群とも減少は同程度であつた。蛋白分画はAlbは3年以上の群に2例の減少しない例をみた他は罹病期間の長い程やや減少しているが、減少しない2例はT.Pの減少しない3例とともにその臨床的意義は見出されなかつた。

Globでは α_1 は3年以上の群が他の群に比較してその増加傾向やや大であつた。減少を認めたNo.1は罹病期間20年で最も長く、全身浮腫；尿蛋白陽性で腎症高度な例で他のGlob、ことに γ -Globの明らかな増加を認めた。 α_2 -Globは3年未満の2例が他の群よりも一層増加がみられ β 、 γ -Globはこの2例がほぼ正常範囲に留つた外は他の群は α_2 、 β 、 γ -Globともに同程度の増加であつた。

BzとTP、BzとAlbの関係は図17,18に示す如くなんらの相関性も認め得なかつた。

第4項 脂蛋白質について

1) A群について

a) Lp分画は図19の如く α -Lpでは40.0~12.6%, 平均27.7%で正常値に比して明らかな減少を, β -Lpでは56.2~30.4%, 平均43.6%と明らかな増加, γ -Lpでは40.5~10.5%, 平均28.7%と軽度に減少している。したがつて β/α は3.95~0.78, 平均1.77

で正常値に比して増加, $\beta+r/\alpha$ は6.94~1.50, 平均2.86と β/α と同様増加を認めた。

罹病期間との関係は3年以上の群は他の2群に比して α -Lpは減少は認められず, β -Lpは他の2群より増加と γ -Lpの明らかな減少を認めた。したがつて β/α はその増加において1年未満の群で著明な増加をきたす例を認めたが、2年未満の群は中等度の増加で、3年以上の群は極く軽度の増加であつた。 $\beta+r/\alpha$ はその傾向一層著明であり、3年以上の群はほとんど正常値に留つた。 $\beta+r/\alpha$ 4.00以上をみるとNo.11, 23, 24, 25, 29と5例あるが罹病期間よりみると2年が1例、3月が1例で他の3例は1月で比較的短かい例に増加をみた。

b) Ch, E-Ch, Ester比については図20の如くでCh, E-Chともに増加を認めCh 396~104 mg/dL, 平均264 mg/dL, E-Ch 244~104 mg/dL, 平均184 mg/dLを示した。また, Ester比も0.92~0.38, 平均0.71と正常値にあつた。罹病期間による比較では特徴は見出されなかつた。Ch 410 mg/dL, Ester比0.38と低値を示したNo.5は22歳の若年性糖尿病でBz 300 mg/dLを示した例であつた。

2) B群について

a) Lp分画は図21の如くであり α -Lp 45.2~8.9

図19 A群の脂蛋白分画比 β/α , $\beta+r/\alpha$

%と巾があるが平均 24.3% と減少しA群に比しても減少している。 β -Lp はこれに反し 64.2~26.5%, 平均 47.6% と増加しA群に比較しても増加している。 r -Lp

図20 A群の Ch, E-Ch, Ester 比

は 49.3~20.1%, 平均 28.1% と正常値よりも減少しA群に比してわずかに減少をみた。この場合の β/α は 7.20~0.70, 平均 2.37% で正常値より増加しA群に比しても増加傾向にあり, $\beta+r/\alpha$ は 10.23~1.21, 平均 3.80 で β/α 同様正常値に比して増加し, またA群よりも一層増加傾向を認めた。

罹病期間よりみると α -Lp には特徴ないが β -Lp では3年以上の群で減少する3例を除き1年未満<3年未満<3年以上の例であり, r -Lp では3年未満の2例はともに低値を示し他は1年未満>3年以上であつた。 β -Lp の減少, r -Lp の増加した2例 No.10 は心筋梗塞で No.15 は高血圧, 尿蛋白陽性, 眼底所見で網膜炎, KW 3度を呈する例であつた。 β/α , $\beta+r/\alpha$ の罹病期間による比較では3年以上の群で最も変動ある他特徴はみられない。また, r -Lp 34.4% と高値を示した No.17 は75歳の高齢者であり $\beta+r/\alpha$ も 4.10 と増加した。

b) Ch, E-Ch, Ester 比は図 22 の如くで Ch は 590~200 mg/dl, 平均 327 mg/dl で増加しておりA群よりもさらに増加しており, E-Ch も 452~161 mg/dl, 平均 210 mg/dl で正常値より著明な増加と, A群よりも明らかな増加を認めた。Ester 比は 0.82~0.47, 平均

図21 B群の脂蛋白分画比 β/α , $\beta+r/\alpha$

図22 B群の Ch-E-Ch, Ester 比

0.65で正常値およびA群に比して減少を示した。

罹病期間による比較では1年未満<3年以上の順でCh, E-Chともにやや増加しているが, 3年未満のNo. 2はCh, E-Chともに異常な増加をみたが全身浮腫, 高血圧, 尿蛋白陽性, 心筋障害あり, β -Lp 54.7%をきたした。Ester比では3年未満の2例はやや増加していたが他の群では特徴がなかった。

3) Bz と Ch, E-Ch および β -Lp と Ch の関係 (図23, 24)

Bz を 160 mg/dl 未満と以上の2群とに分けると, 両者ともA群に比してB群でCh, E-Chに極く軽度の増加傾向を認めたが, Bz 160 mg/dl 以上の群が満期の群に比してB群のCh, E-Chの動揺が少なかった。

β -Lp と Ch との関係をみると, A, B群にある程度の相関性を認めた。

第5項 糖蛋白質について

1) A群について

a) Gp 分画は図25の如く, Alb-Gp 29.0~7.0%, 平均 15.0% であり正常値に比してやや増加を認めた。Glob-Gp では α_1 は 24.0~5.0%, 平均 13.3%とわずかに増加しており, α_2 では 33.1~13.2%, 平均23.8%と明らかな増加を認めた。 β は 37.1~15.3%, 平均26.0%を示しやや増加を認めたが, γ は 38.2~11.5%, 平均 21.9%と明らかな減少を認めた。

罹病期間による比較では Alb-Gp は1年未満の群は増加を認めるが3年未満, 3年以上は両群共同程度で正常値を中心に散在していた。

Glob-Gp で α_1 は3群とも大差はないが3年以上の群に比して他の2群でわずかに増加していた。明らかな増

図23 Bz と Ch, E-Ch との関係

図24 β -Lp と Ch との関係

加と減少の各1例はその意義は見出されなかった。 α_2 は1年未満<3年未満<3年以上の順に増加しており, β では1年未満の群より3年未満, 3年以上の群が増加を認めた。 γ は1年未満, 3年未満に比して3年以上の群で減少傾向より著明であつた。 α_2 の明らかな減少例No. 1は前述の肥満した例で β , γ -Gpともに増加をみた。 γ -Gpの明らかな増加した例は α_1 -Gpの明らかな減少例で意義はなかった。

b) PBP は 272~80 mg/dl, 平均 144 mg/dl で正

常値に比較して明らかな増加を認めた。罹病期間による差異は認め難い。

2) B群について

a) Gp 分画は図 26 の如くで Alb-Gp は 27.8~8.3%, 平均 14.3% と正常値よりやや増加しているが A群よりやや減少を認めた。Glob-Gp では α_1 は 22.0

図25 A群の Bz, P.B.P, 糖蛋白分画比

図26 B群の Bz, PBP, 糖蛋白分画比

~8.4%, 平均 13.6% と正常値よりやや増加したが, A 群よりわずかに増加を認めた。 α_2 は 37.1~15.5%, 平均 23.5% と増加著明であつたが, A 群に比して α_1 とは反対に軽度減少していた。 β は 35.7~17.6%, 平均 25.6% とやや増加したが A 群の差異はわずかで減少していた。 γ は 31.5~12.1%, 平均 22.7% と正常値より減少したが減少傾向 A 群より軽度であつた。罹病期間による比較では Alb-Gp は 3 群共同程度に位した。Glob-Gp では α_1 は 3 年未満の群が他の 2 群より増加しており, α_2 は 3 年未満 > 3 年以上 > 1 年未満の順の増加であつた。 β では 1 年未満, 3 年以上はほぼ同程度の増加があるが 3 年未満はむしろ減少していた。 γ は 3 年未満が最も減少次いで 3 年以上, 1 年未満の順であつた。Alb-Gp の増加した No. 8, 10, 15 はいずれも心電図所見上心筋障害を認めた例であり, α_1 , α_2 -Gp の著増した 3 年未満の 2 例は No. 2, 3 で前述の腎障害ある例であり, 尿円柱を沈渣に認めた No. 1, 2, 4, 5, 7, 9, 19, 21 の 8 例では 8 例中 7 例に α_1 -Gp の増加, α_2 -Gp では 8 例全例に増加を, β -Gp では 6 例に増加を認めた。

b) PBP は 180~111 mg/dl, 平均 135 mg/dl と増加するが, A 群より軽度で罹病期間の比較では A 群同様差はない。

3) Bz, Bz と Gp 分画および Bz と PBP の関係 (図 27, 28)

Bz は A 群で 328~70 mg/dl, 平均 179 mg/dl, B 群では 360~76 mg/dl, 平均 184 mg/dl を示し A 群より B 群に増加を認めた。

Bz と Gp 分画をみると Alb-Gp で 160 mg/dl 未満, 200 mg/dl 未満, 200 mg/dl 以上の順に減少傾向を認めたが Glob-Gp では有意の差がなかった。

第 4 章 総括並びに考察

患者の血清所見を血管障害の有無を中心にその成績を述べたがこれを総括すると次の如くである。

蛋白質においては T.P および Alb の減少があり, 全般に Glob は比較的上昇していたが, α_2 , γ -Glob ことに B 群において α_2 -Glob の上昇を認めた。罹病期間による比較では Alb の減少程度は罹病期間の長い程減少しており, α_1 -Glob は短い程増加を認め, α_2 , β -Glob では長い程増加を示し, γ -Glob では長い程その増加が軽度であつた。

B 群では罹病期間による有意の差は認め得なかつた。このことは血管障害等合併症の程度が関与し, それが罹病期間と平行しないためと考える。また, Bz と T.P, お

図27 Bz と糖蛋白分画比の関係

図28 Bz と PBP の 関係

よび Alb との間には平行関係は認めなかつた。T. P については Introzzi²²⁾ は血管障害の有無にかかわらずやや増加するといひ、葛谷²¹⁾は減少すると述べ、Lewis⁵³⁾はアチドージスを伴なう例および網膜症において異常をきたさないといひ、Scheurlen²⁰⁾は代謝異常にもとづく血液濃縮によるものと解釈している。

Alb の減少については Introzzi²²⁾、葛谷²¹⁾、小川原²⁵⁾等の報告とも一致している。Glob では Introzzi²²⁾は血管障害のない群で β , γ -Glob の増加、血管障害を有する群で α_2 , β , γ -Glob の増加を、葛谷²¹⁾は γ -Glob の増加を、小川原²⁵⁾は β -Glob の増加を、斉藤²⁴⁾は α_1 , α_2 -Glob ことに α_2 -Glob のかなりの増加することを述べ、 β -Glob は腎性変化を有するものに増加することを認めており、向野³⁹⁾は β , γ -Glob の間に β -Glob に近い一つの分画を認めると報告している。私の実験ではこれらの報告とはほぼ一致した結果を得たが、B 群において A 群より α_2 -Glob の増加を認め、罹病期間の長い程 α_2 , β -Glob の増加した事実は本症の合併症への推移が予想される興味ある結果であろう。

血清脂蛋白では β -Lp の増加著明でありことに B 群においてその傾向大であり、 α_1 , γ -Lp はこれと反対に減少し、したがって β/α , $\beta+\gamma/\alpha$ ともに B 群が A 群よりも増加を認めた。また、Ch, E-Ch もともに増加するがそ

の程度は B 群において一層著明であつたが、Ester 比は B 群でやや減少をみた。罹病期間による比較では期間の長い程 β -Lp の増加と γ -Lp の減少が著明であつた。Ch, E-Ch は A 群では特徴ないが、B 群では長いものがやや増加を示した。Cantarow⁵⁴⁾、王子⁵⁵⁾等は高脂血症、Ch の増加することを、武田²⁹⁾は Ch, E-Ch の増加を、斉藤²⁴⁾³³⁾は Ch の増加、 α -Lp の減少、 β -Lp の増加、さらに $\beta+\gamma/\alpha+\alpha$ は正常かやや高値を示し、合併症あるものでその傾向大なることを報告し、一方 Introzzi²²⁾は Ch, E-Ch の増加と合併症を有する群にその傾向大であるが、 β -Lp の増加は血管障害の有無には関係なかつたとしている。本実験においては β -Lp, Ch, E-Ch の増加は B 群でその傾向大であつたことと罹病期間の長いものに β -Lp の増加強く、Ch, E-Ch もやや増加が強かつたことは蛋白代謝異常とともにこの脂質代謝異常および持続期間が血管障害発生への影響大なるものと考ええる。また β -Lp と Ch とはある程度並行関係を認めたことは当然予想し得る結果であつた。また 75 歳の高齢者に γ -Lp の増加をみたことは、教室の金田⁵⁶⁾が老年者が脂肪処理機能の低下により low density lipoprotein の増加することによる γ -Lp の増加するとの報告と一致した。また、宗定⁵¹⁾は狭心症で β -Lp の増加を、酒井⁵⁷⁾は心筋障碍、心筋梗塞で Ch の増加することを述べてい

るが、私の成績でも心筋障害、心筋梗塞合併例5例中3例は β -Lp、他の2例は γ -Lpの増加を、また、Ch、E-Chの増加をみたがこれら疾患に特異的なものでなかつた。

糖蛋白においてはAlb-Gpは両群とも増加するが、B群は軽度であり、Glob-Gpは両群とも γ_2 -Gpの著明な増加と α_1 、 β -Gpの軽度増加、 γ -Gpの減少を認めたが、ことに γ_2 -Gpの増加、 γ -Gpの減少傾向はA群が大であつた。この場合のPBPはともに増加するが α_2 -Gp同様A群でその傾向やや大であつた。罹病期間による比較ではA群で α_2 、 β -Gpは期間の長い程増加傾向あり、 γ -Gpは反対に長い程減少傾向が強かつた。B群では3年未満の腎障害ある例で α_1 、 α_2 -Gp著明に増加し γ -Gpが明らかに減少し、尿円柱を認めた例は α_1 、 α_2 、 β -Gpの増加明らかであつた。糖蛋白に関する報告も最近活発になりつつあるがIntrozzi²²⁾は α_2 、 β 、 γ -Gpの増加と血管障害合併症を有するものは α_2 -Gpに偏向することを、さらにHexose、Hexosamin、Sialic acidが増加し合併群でその傾向大であるとし、岩田³⁸⁾はHexosaminの定量により増加、佐々木³⁵⁾はMuco蛋白で若年性糖尿病で低く、合併群で増加し、またパンチ氏症候群で増加を、石浜³⁷⁾は中等症以上にMuco蛋白の増加を報告し、塩津³⁷⁾はむしろ減少すると報告している。私の成績では α_2 -Gp、PBPの増加、 γ -Gpの減少を認めその傾向A群がより強い傾向であつた。また、若年性糖尿病においても中等度にPBPの増加を認め、パンチ氏症候群合併例ではその増加程度に有意の差がなかつた。罹病期間による比較でも期間の長い程 γ_2 、 β -Gpの増加傾向を認め、蛋白、肪蛋白とともに罹病期間の与える影響が大きいと考える。

Bzと動脈硬化症との関係はB群でやや増加傾向大であり、Bzと糖蛋白との関係ではBzの高い程Alb-Gpの減少傾向を認めるが、Glob-Gpには特徴なく、またBzとPBPの間には相関性がなかつた。糖蛋白の増加は種々の因子が関与すると考えられ、血管障害におけるPAS陽性物質、酸性ムコ多糖類が論じられるようになった⁵⁹⁾⁶⁰⁾。 α_2 -Gpは特に密接な関連を有するものといえよう。

Alloxan糖尿病家兎と人糖尿病との血清所見を対比してみると血清蛋白では両者ともAlbの減少、 α 、 β -Globの増加、ことに前者では α_1 、 β -Glob、後者では α_2 -Globの増加を認め、さらに γ -Globの増加をきたした。このAlbの減少は蛋白分解の促進と合成能の低下によると考える。また、 α -Globの増加はAlbの低下を代償すべく増加したかあるいは糖蛋白に由来するかと考えられる。 β -Globの増加は脂蛋白が多く結合することからこれに

よるものと考えられる。また γ -Globは多くの抗体を有することが知られているが実験的糖尿病は6日までであり、患者の場合は慢性糖尿病であり、後者の増加は抗体との関連が因子の一つと考えられる。

脂蛋白では両者とも β -Lpの増加、Ch、E-Chの増加をきたした。 α -Lpは両者とも減少するが γ -Lpは両者ともやや増加し、Ester比は前者および後者B群は軽度に減少して相似した態度であつた。

糖蛋白では前者はAlb-Gpの著減と α_1 -Gpのわずかな減少、 α_2 -Gpの減少と γ -Gpの著明な増加を認めたのに反し、後者ではAlb-Gpの軽度の増加、 α_1 、 β -Gpの軽度の増加、 α_2 -Gpの著明な増加、 γ -Gpの減少を認めたが、PBPはBz同様両者とも明らかな増加を示した。また、BzとPBPは前者後期にはある程度の並行関係を認めたが後者には認められなかつた。この事は糖蛋白は種々の因子が関与するものであり、さらに前者における経過中の変動の激しかつたことから考えて蛋白との結合状態がゆるやかなものと想像されるが、糖蛋白の生化学的問題も含めて血管障害との関連の解明は今後の研究に待たなければならないと考える。

第5章 結 論

糖尿病患者における血清蛋白、血清脂蛋白、Ch、E-Ch、血清糖蛋白、PBPについて実験を行ない、動脈硬化症所見の有無、また罹病期間との関係について観察しさらに前篇のAlloxan糖尿病家兎における成績とも比較検討した。

1) 糖尿病患者はT.PおよびAlbが一般に減少し動脈硬化症所見有るものはその程度がやや大である。また有所見者は α_2 -Globの増加が目立ち、また罹病期間の長いもの程Albの減少、 α_2 、 β -Globの増加傾向がある。以上の変化はAlloxan家兎でも程度は異なるが同傾向である。

2) 脂蛋白では α -Lpの減少、 β -Lpの増加があり、Ch、E-Chもともに増加し、これらは有所見者に著明であり、このEster比はやや減少する。また、罹病期間の長いもの程この増加傾向が強い。Alloxan家兎も同傾向である。この場合 β -LpとChとの間には前者にやや相関性あるも後者には認められない。

3) 糖蛋白では泳動の早い分画(Alb、 α 、 β)が一般に増加しことに α_2 -Gpの増加が著明である。これと並行してPBPの増加を認めた。この増加は罹病期間が長い程強い傾向がある。Alloxan家兎ではこれと反対に α -Gpは減少したがPBPは増加する。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導御校閲を頂いた恩師有賀教授に深甚なる謝意を表し、種々御援助を頂いた教室員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Hoherman, H.D: Yale J. Biol. Med. **22** 341 (1950), [Best, C.H: Arch. Int. Med. **39** 433 (1953)]
- 2) Krahrl, M.E: J. Biol. Chem, **200** 99 (1953)
- 3) Siperstein M.D: Diabetes **7** 181 (1958)
- 4) Wenner, C.E et al: J. Biol. Chem, **205** 409 (1953)
- 5) Wieland, T.U. et al: Naturwiss, **35** 29 (1948)
- 6) Durrum: J.A. Chem. Soc. **72** 2943 (1950)
- 7) Kunkel & Tiselius: J. Gen. Physiol **35** 89 (1951)
- 8) Grassman u Henning u Unedel: Deut. Med, Wsch, **76** 333 (1951)
- 9) 小林茂三郎: 濾紙電気泳動法の実際 110 南江堂 東京 (1956)
- 10) Swahn, B: Scand, T, Clin, Clin, & Lab. Invest **4** 98 (1952)
- 11) Kunkel, H.G et al: J. Clin Invest. **31** 677 (1952)
- 12) 松尾裕他: 最新医学 **12** (6) 162 (1957)
- 13) Winzler, R, J. et al: J. Clin. Invest. **27** 609 (1948)
- 14) Seibert. F, B. et al: J. Clin. Invest, **26** 90 (1947)
- 15) Schetlar, M.R. et al Cancer Reserch, **9** 515 (1949)
- 16) Greenspan, E.M: Arch. Int. Med. **93** 864 (1954)
- 17) 真木正博他: 日新医学 **43** (12) 658 (1956)
- 18) 有賀槐三他: 生物物理 **5** (3~4) 19 (1958)
- 19) 有賀槐三他: 生物物理 **3** (3~4) 6 (1956)
- 20) Scheurlen, P.G: Klin, Wschr, **33** 198 (1955)
- 21) 葛谷信貞: 最新医学 **10** 506 (1955)
- 22) Introzzi, P et al: Acta, Med, Scand, **160** 47 (1958)
- 23) Keiding, N.R: Proc, Soc, Expec Biol, Med, **89** 390 (1954)
- 24) 斎藤重熙他: 日内泌誌 **32** 167 (1956)
- 25) 小川原辰雄: 信州医学誌 **8** (2) 249 (1959)
- 26) 田口孟: 日内泌誌 **35** 1081 (1960)
- 27) 中井正彦: 新潟医学誌 **72** (13) 1496 (1958)
- 28) 雨宮健他: 日内泌誌 **34** 346 (1958)
- 29) 武田功: 内科宝函 **4** 424 (1957)
- 30) 落合辰夫他: 日消誌 **54** 793 (1957)
- 31) 宗定文夫: 医学研究 **28** 1743 (1958)
- 32) 藤本久雄他: 日内泌誌 **34** 368 (1958)
- 33) 斎藤重熙: 東京医学誌 **67** 60 (1959)
- 34) 西村良之助他: 京都府立医学誌 **64** (4) 581 (1958)
- 35) 佐々木政紀他: 日本循環器学誌 **22** 971 (1959)
- 36) 中川明: 新潟医学誌 **72** 1253 (1958)
- 37) 塩津徳晃他: 日本血液学誌 **19** 232 (1956)
- 38) 岩田圭二他: 日内泌誌 **32** 168 (1956)
- 39) 向野栄: 内科宝函 **5** 797 (1958)
- 40) Graff, M. Met al: J. Lab. & Clin. Med. **37** 736. (1951)
- 41) 鈴木佑典: 生物物理 **6** (2) 28 (1959)
- 42) 鈴木佑典: 日大医誌 **19** (3) 774 (1960)
- 43) 平井秀松他: 生化学 **25** 165 (1950)
- 44) 奏富男: 日本生理誌 **15** 145 (1953)
- 45) 五の井哲朗他: 福島医誌 **3** (5~6) 359 (1953)
- 46) 岡部彰: 北海道医誌 **27** (5~7) 482 (1952)
- 47) Chamberlein, E, N: Brit, J. Physiol, **190** (3) 929 (1932)
- 48) Weimer. H.E. et al: Am. J. Physiol. **190** (3) 529 (1957)
- 49) Weiner, I: Acta Physiol Scand **19** 27 (1949)
- 50) 岡本耕造: 総合医学 **9** 346 (1952)
- 51) 新井恒人他: 老年病 **4** 328 (1960)
- 52) 伊東三夫他: 日内泌誌 **34** 578 (1958)
- 53) Lewis, L, A et al: J. Clin Path, **7** 172 (1954)
- 54) Cantarow. A & Trumper M Clinical Biochemistry, 5-Ed, 113. W.B.Saunders Co., Philadelphia, London (1955)
- 55) 王子喜一他: 総合臨床 **7** 140 (1958)
- 56) 金田春雄: 生物物理 **8** (1) 掲載予定
- 57) 酒井藤樹: 日本循環器学誌 **22** 947 (1959)
- 58) 石浜昌郎: 東邦医学誌 **5** (2) 60 (1958)
- 59) 河村真人: 日内会誌 **49** (3) 19 (1960)
- 60) 大根田玄寿: 日本臨床 **17** 711 (1959)