

## 糖尿病の血漿蛋白電気泳動像

## 第2報 治療による推移

昭和34年9月7日受付

信州大学医学部戸塚内科(指導:戸塚忠政教授)

小川原辰雄

Electrophoretic Studies on the Plasma Proteins in Diabetes mellitus  
Report 2. Change of its Pattern during the Course of Treatment  
Tatsuo OGAWARADepartment of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. T. Tozuka)

前報<sup>①</sup>に於て著者は糖尿病患者40例の血漿蛋白像を Tiselius の電気泳動法によつて観察し、アルブミンの減少とβ-グロブリン、フィブリノーゲンの増加を認めると共にγ-グロブリンの特殊性について論じ、さらに臨床像との関係をも検討してその成績を報告した。このような変化が治療による糖代謝の改善にともなつてどのような推移をたどるかは単に興味ある課題と云うばかりでなく代謝異常の動態ひいては治療効果を判定する上にも一つの指標となり得るものと考へられる。何故なれば蛋白代謝の変動は鋭敏に血漿蛋白像の上に投射されるが故に、蛋白像の推移を通して治療による蛋白代謝の様相をうかがひ知ることが可能だからであり、而も本症に対する治療が血糖、尿糖値の調整に基く糖代謝の改善を以て完了するものではなく、蛋白代謝、脂肪代謝等をも含めた広汎な代謝異常を是正することを、その理想とするに他ならないからである。何れにしても蛋白像の推移は治療成果の一断面を表現するものと見なして差し支えなからう。とすればわれわれは蛋白像の態度からもまた治療上の種々なる示唆を期待し得るのではあるまいか。かゝる意図の下に今回は治療による血漿蛋白像の推移を追求し、併せて治療剤による差異や無効症例ならびに血管合併症に於ける態度についても検討を加へた。

## 実験方法

入院糖尿病患者33例について治療による経過を追つて血漿蛋白像を観察した。治療は全て標準体重から計算した一定の食餌制限を基礎としたが、さらにインシュリンを使用せる者16例、スルフォニール尿素剤を使用せる者14例で、2例には治療法の転換を試みた。血糖値の測定はHagedorn Jensen 氏法に従つた。血漿蛋白像の観察に当つては採血を早朝空腹時に行い、血液10ccに対して15%蓚酸カリ液0.1ccを加えて凝固を

防いだ。血漿蛋白濃度は日立蛋白計を用いて測定し、また蛋白分解は日立HT-A型泳動装置により電気泳動研究会規定の方法(緩衝液、M/20 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: M/20 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> = 1:16)により測定した。測定値は下行脚よりプランメーター法にて算出した。

## 実験成績

第1表は各蛋白分層平均値の治療による6ヵ月間の推移を示したものであるが、インシュリン療法の場合には総蛋白量(T.P.と略す)は漸時増加、アルブミン(A1.と略す)はゆるやかに増加しβ-グロブリン(グロブリンはG1.と略す)フィブリノーゲン(φと略す)は漸時減少して何れも正常値に近づく傾向を示している。これにくらべてスルフォニール尿素療法に於てはT.P.は同様に増加、A1.は投与1ヵ月後に急速に正常化し3ヵ月後や減少したものの、6ヵ月後には正常値にもどり、β-G1.は6ヵ月後に正常値となりφも正常値に近づいている。第1図 第2図は第1報に記載した健康者の各蛋白分層平均値を同一基線にとり、それぞれの標準偏差を単位として縦軸に目盛り、治療期間を横軸にとつて第1表の成績をあてはめたものであつて上述のインシュリン治療とスルフォニール尿素治療とに於ける分層変動改善の差異が一見して明らかである。以上の結果に従つてA/Gも第4図に示す通りスルフォニール尿素使用時の方がインシュリン使用時にくらべて急速に上昇し、一般的にスルフォニール尿素使用の方が蛋白像の改善が早いと考へられる。もつともスルフォニール尿素剤を使用した症例の多くが比較的軽症であり且つ蛋白分層変動の軽度であつたことも蛋白像改善の早い一因と考えられたので、インシュリン治療症例とスルフォニール尿素治療症例の各々について蛋白分層変動ならびに空腹時血糖値がほぼ同程度のもの5例づつをえらんでその推移を

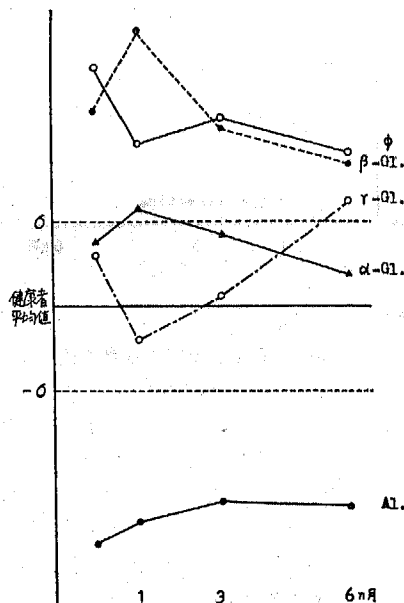
第1表 治療による血漿蛋白分層平均値の推移

治療	間 期	例数	T. P.	Al.	$\alpha$ -G1.	$\beta$ -G1.	$\phi$	$\gamma$ -G1.
インシュリン	治療前	16	6.64	48.03	10.05	13.43	10.30	18.20
	1ヵ月	9	6.63	49.54	10.80	14.54	9.10	16.10
	3ヵ月	10	6.73	50.15	10.15	13.16	9.36	17.19
	6ヵ月	6	7.45	50.05	8.95	12.73	8.70	19.53
スルホニール尿素	治療前	14	6.45	51.42	9.05	12.35	8.87	17.55
	1ヵ月	11	6.49	56.88	8.14	12.37	8.26	14.29
	3ヵ月	6	6.83	53.90	8.28	13.33	7.81	16.70
	6ヵ月	5	7.60	56.46	6.78	11.18	8.52	17.10

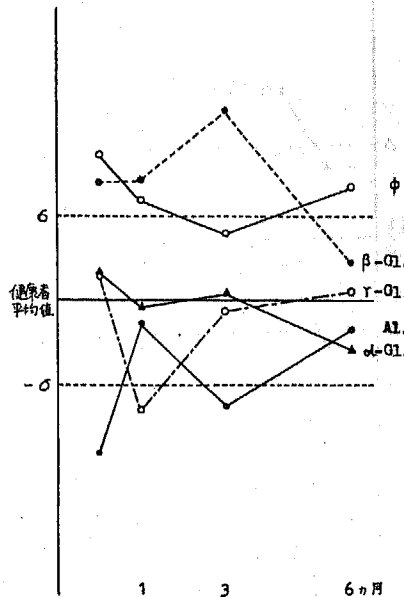
第2表 分層変動類似症例の治療剤による差異 (各5例)

治療	期 間	T. P.	Al.	$\alpha$ -G1.	$\beta$ -G1.	$\phi$	$\gamma$ -G1.
インシュリン	治療前	6.54	49.80	9.56	12.74	10.12	17.74
	1ヵ月	6.67	51.07	10.40	13.67	9.85	15.12
	3ヵ月	6.62	52.42	10.90	13.20	8.92	14.57
	6ヵ月	7.73	54.26	7.96	12.10	8.50	17.20
スルホニール尿素	治療前	6.40	50.16	9.56	13.90	8.80	17.62
	1ヵ月	7.00	55.26	8.33	14.26	8.10	14.06
	3ヵ月	6.90	54.72	7.82	13.30	8.20	15.97
	6ヵ月	7.06	54.06	7.03	11.83	8.76	18.33

第1図 インシュリン治療による血漿蛋白分層平均値の推移 (16例)



第2図 スルホニール尿素治療による血漿蛋白分層平均値の推移 (14例)



も比較したが、第2表の通りやはりスルホニール尿素使用の方が蛋白像の改善が幾分早く、その模様は

第5, 6. 図にも示した。このことは同一患者でインシュリン治療からスルホニール尿素治療に切りかえる

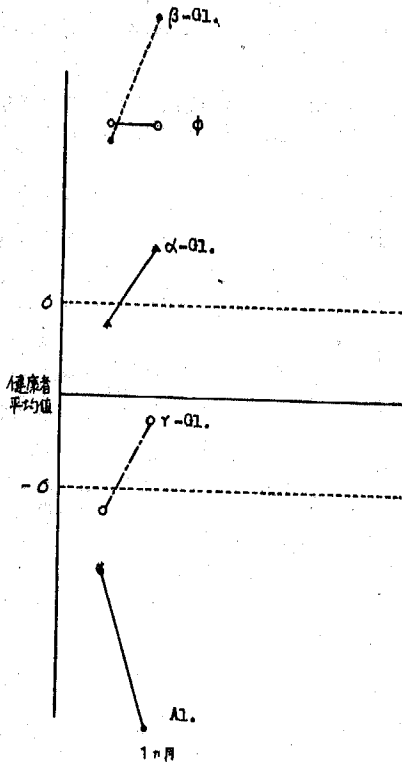
第3表 インシュリン→D 860 転換療法例に於ける血漿蛋白像の推移 (丸山 49才 ♀)

年月日	治療	T. P.	A1.	$\alpha$ -Gl.	$\beta$ -Gl.	$\phi$	$\gamma$ -Gl.
32. 7. 27	前	7.0	49.0	6.9	13.6	11.3	19.3
32. 9. 17	Lente 12 u	6.8	46.5	7.2	15.5	7.4	23.5
32. 10. 3	D860 1g	7.2	50.3	8.6	13.4	9.2	18.6
32. 10. 29	D860 1g	7.0	52.5	7.4	14.0	6.7	19.4
33. 2. 10	D860 1g	9.0	58.2	6.7	11.3	7.8	16.0
34. 3. 25	D860 1g	6.8	54.3	7.1	10.1	12.7	15.8

第4表 普通インシュリン治療患者血漿蛋白像の長期観察(秋山 40才 ♀)

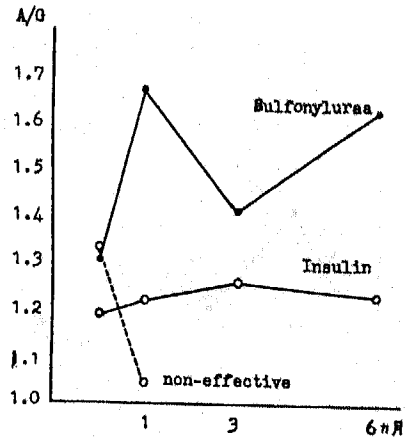
治療	期間	T. P.	A1.	$\alpha$ -Gl.	$\beta$ -Gl.	$\phi$	$\gamma$ -Gl.
前		6.6	38.4	13.8	16.1	12.4	19.4
普通イ. 25 u	1ヵ月	8.0	49.2	7.9	13.9	8.3	20.8
普通イ. 34 u	3ヵ月	7.0	50.0	5.6	12.7	9.9	21.7
普通イ. 92 u	6ヵ月	7.6	39.0	8.7	14.1	10.6	27.7
普通イ. 310 u	1年	7.0	46.9	7.7	14.0	11.2	20.3

第3図 無効症例に於ける血漿蛋白分層平均値の推移 (3例)



際にも現われ、第3表に示す症例に於てはインシュリン治療によつても改善されず D860 に変えた直後から

第4図 治療による A/G の推移



急速に正常化している。

次に二三の症例について長期間の推移を観察すると治療薬の如何を問わず糖尿病の調整につれて順次正常化してゆくのが見られ、治療を継続する限り悪化する傾向は認められない。第4~7表はその実験例である。これに反して治療を怠り症状の増悪を来して再入院したような症例に於ては、第8表に見る如く蛋白像も悪化している。また治療に反応しない無効3例に於ても第9表ならびに第3図の通り A1. は著明に減少し、 $\alpha$ -Gl.,  $\beta$ -Gl. は増加して悪化の傾向が著しい。A/G も急速に低下しその模様は第4図にも示した。

勿論血漿蛋白像の改善はインシュリン等の治療薬を

第5表 普通インシュリン治療患者血漿蛋白像の長期観察 (舟着 35才 ♂)

治 療	期 間	T. P.	Al.	$\alpha$ -G1.	$\beta$ -G1.	$\phi$	$\gamma$ -G1.
前		6.5	50.8	7.9	15.8	8.7	16.6
普通イ. 50u	1ヵ月	6.6	56.0	11.6	13.0	7.5	12.0
普通イ. 70u	3ヵ月	6.5	55.4	12.2	13.1	10.1	9.1
普通イ. 50u	6ヵ月	6.0	54.5	8.9	12.9	6.7	17.0
普通イ. 45u	1年	6.1	54.5	8.9	12.9	6.7	17.0

第6表 D860治療患者, 血漿蛋白像の長期観察 (柳沢 58才 ♀)

治 療	期 間	T. P.	Al.	$\alpha$ -G1.	$\beta$ -G1.	$\phi$	$\gamma$ -G1.
前		7.0	49.3	10.4	12.7	7.4	20.2
D 860 1g	1ヵ月	7.4	51.0	11.2	17.0	7.4	13.5
D 860 1g	3ヵ月	7.8	58.3	6.8	12.2	6.6	16.1
D 860 1g	6ヵ月	8.0	55.5	7.1	14.6	6.5	16.3
D 860 1g	1年	7.6	60.8	5.8	12.3	7.2	13.9

第7表 インシュリン→スルフォニール尿素転換例血漿蛋白像の長期観察 (金井 42才 ♀)

治 療	期 間	T. P.	Al.	$\alpha$ -G1.	$\beta$ -G1.	$\phi$	$\gamma$ -G1.
前		7.0	50.3	7.5	10.0	8.4	23.8
Lente 24u	1ヵ月	6.0	52.0	8.4	11.0	7.8	20.7
Lente 20u	3ヵ月	6.0	55.0	7.6	9.2	6.4	21.8
D 860 1g	1ヵ月	6.7	61.0	7.7	9.9	7.5	13.8
D 860 1g	3ヵ月	6.4	52.0	11.0	12.8	7.4	16.9
D 860 2g	6ヵ月	7.8	61.9	6.1	9.1	8.5	14.5
P 607 0.5g	1年	7.0	58.6	7.3	11.9	8.6	13.6
P 607 0.25g	1年半	7.2	56.4	6.3	11.0	6.4	19.9

第8表 治療中止例に於ける血漿蛋白像の推移 (小林 58才 ♂)

年 月 日	治 療	空腹時 血 糖	T. P.	Al.	$\alpha$ -G1.	$\beta$ -G1.	$\phi$	$\gamma$ -G1.
32. 8. 31	前	275	7.2	60.7	8.8	16.6	8.7	5.3
32. 9. 17	Lente 36u	140	6.8	54.5	8.3	15.4	7.5	14.4
32. 10. 2	Lente 36u		7.6	57.9	8.9	12.9	5.9	14.4
34. 1. 29	中 止	267	6.0	43.9	13.1	13.4	15.0	14.5

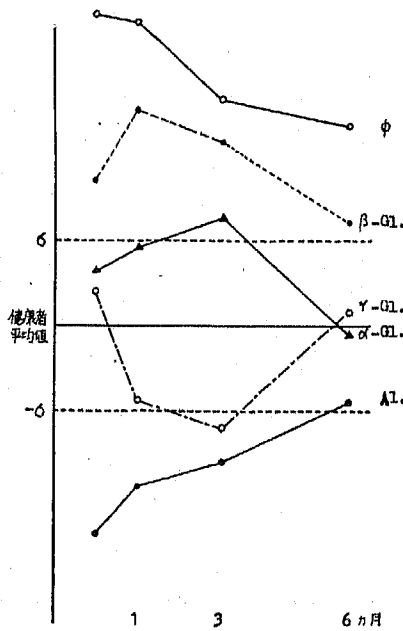
第9表 インシュリン無効例に於ける血漿蛋白分層平均値の推移 (3例)

治 療	T. P.	Al.	$\alpha$ -G1.	$\beta$ -G1.	$\phi$	$\gamma$ -G1.
前	6.60	51.20	10.16	13.90	10.26	14.43
1ヵ月後	6.06	45.86	11.93	15.63	10.23	16.43

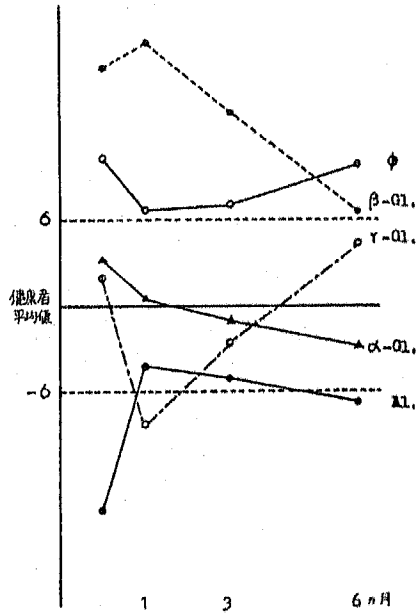
第10表 食餌療法患者血漿蛋白像の推移 (白沢 49才 ♂)

治 療	期 間	T. P.	Al.	$\alpha$ -G1.	$\beta$ -G1.	$\phi$	$\gamma$ -G1.
前		7.2	45.9	10.0	15.5	10.8	17.8
食餌制限	1ヵ月		50.1	8.5	13.3	10.0	18.1

第5図 分層変動類似症例の治療剤による差異 (インシュリン5例)



第6図 分層変動類似症例の治療剤による差異 (スルフォニール尿素5例)



第11表 血漿蛋白像悪化症例1 (鈴木秀 56才 ♂)

年月日	治療	空腹時血糖	T. P.	A1.	α-G1.	β-G1.	φ	γ-G1.
26. 6. 26	前	134	6.1	41.3	13.5	20.1	14.3	10.8
26. 7. 11	普通イ. 34u	135	5.8	39.2	16.1	20.4	10.8	13.6
26. 7. 18	普通イ. 34u	127	6.2	40.2	12.2	24.9	11.6	11.0
26. 7. 25	普通イ. 34u		6.0	37.8	13.8	22.1	13.1	13.1

第12表 血漿蛋白像悪化症例2 (鈴木 57才 ♂)

年月日	治療	空腹時血糖	T. P.	A1.	α-G1.	β-G1.	φ	γ-G1.
32. 4. 14	前	163	6.7	43.2	8.0	12.9	15.6	20.2
32. 5. 30	Lente 30u	128	6.2	37.3	11.4	10.7	18.3	22.2
32. 6. 13	Leute 30u	52	6.4	41.7	7.8	13.3	16.7	20.4
32. 7. 25	Lente 26u	83	6.4	41.2	11.9	16.1	9.6	21.2

第13表 罹病5年以上の症例に於ける血漿蛋白分層平均値の推移 (4例)

治療	T. P.	A1.	α-G1.	β-G1.	φ	γ-G1.
前	6.92	51.35	7.60	12.72	9.77	18.57
1カ月	6.30	46.35	9.80	12.97	10.77	20.07
3カ月	6.20	48.35	9.75	12.65	8.00	21.50

使用した場合に限るものではなく、食餌制限だけでも糖尿病それ自体が良好に調整されていれば蛋白像は改

善する。第10表にはその一例を示した。然しながら糖代謝が良好に調整されているにもかかわらず蛋白像が

むしろ悪化する症例も見られた。それ等の3例について検討すると、そのうち2例は糖尿病性網膜症を有し同時に脳軟化症を合併していた。第11~12表がその症例である。また罹病期間が5年以上にわたるもの4例をえらんで蛋白像の推移をみたが、第13表の通り悪化の傾向が認められた。なおこれら4例中3例は糖尿病性網膜症を合併していた。

#### 総括ならびに考按

糖代謝と蛋白及び脂肪代謝とは Embden-Myerhof の経路を通じて密接なつながりを持ち蛋白代謝や脂肪代謝の正常な運行は糖代謝の正常な回転を前提としている。従つて糖尿病患者に於ても治療による糖代謝の改善につれて蛋白代謝の投影としての血漿蛋白像も前報に述べたような変動から漸次正常化してゆくであろうことは想像に難くない。事実蛋白像はインシュリン治療によつてもまたスルフォニール尿素治療によつても改善するばかりでなく食餌療法だけの場合にも糖尿病それ自体が良好に調整されていれば明らかに改善する。これによつても蛋白像の改善は薬剤の特異的な作用によるものではなくして糖代謝の改善によつて二次的にもたらされるものと解釈されるが、蛋白像の改善が糖代謝のそれよりもおくれて現われることもその証左となり得よう。これに対してインシュリン無効の症例に於けるように糖尿病がコントロールされない場合には蛋白像にも改善は見られない。長期間の観察に際しても治療により良好なコントロールを続ける限り蛋白像も漸時正常化するが、治療を中止して症状の増悪を来したような症例にあつては蛋白像も悪化し糖尿病のコントロール如何が直接蛋白像の運命を支配することが明らかである。糖尿病患者に於ける蛋白像の治療による推移に関してはこれ迄にも極めて断片的ながら数篇の報告が行われている。Sheurlen<sup>②</sup> は濾紙泳動にて観察し、血清蛋白の変動は糖代謝の改善と共に正常値に近づくが、よく調整された糖尿病患者に於てもしばしば  $\alpha_2$ ,  $\beta$ -G1. の増加を見ると述べ、Wuhrmann<sup>③</sup> はインシュリン注射によつても蛋白像には直接的な影響がないと云い、また Mütting<sup>④</sup> も濾紙泳動により食餌療法やインシュリン治療の際には A1. の増加と  $\gamma$ -G1. の減少が見られたのに B Z 55 療法の際にはかえつて A1. の減少と G1. 分層の軽度増加を認めたと報じている。本邦に於ても小寺<sup>⑤</sup> は吉川・斉藤法にてインシュリン使用患者に於ける A1.  $\alpha$ -G1.  $\beta$ -G1. の減少と  $\gamma$ -G1. の増加を認め佐々木<sup>⑥</sup> は治療による T. P. A1. の回復を濾紙泳動法によつて観察し、その回復の程度は黒川内科の分類による II 型糖尿病に於て著

しいと述べている。何れにしても以上の諸家の報告に於ては一致した結論を見出し難い。

次に蛋白像の改善する時期はスルフォニール尿素使用時の方がインシュリン使用時に比して早いと云う印象については以前<sup>⑦</sup>にも報告したが、今回の観察によつてその感を深くした。

さてインシュリンの発見以来昏睡の危険をまのがれた現代の糖尿病患者にとつて最大の脅威は云う迄もなく血管合併症であつて、その対策は近來学会に於ても論議の焦点となりつゝあるので、各種の血管障害中とくに網膜症を合併せる患者に於ける蛋白像の帰趨について検討を加えた。既に前報にて網膜症の有無やまた罹病期間の長短によつても蛋白像には特異的な差異のないことを指摘したが、今回の観察によつて網膜症、脳軟化症を合併せる症例に於ては蛋白像のもどりが悪く改善が認められないことを確め得た。網膜症のように不可逆性の血管障害を来したものでは恐らくは蛋白や脂肪代謝調節の機構にも既に不可逆性的変化が進展し、従つて蛋白像のもどりが悪いものと推測される。また罹病期間が長期にわたる者でも同様に蛋白像の改善が見られなかつたが、一般に網膜症は罹病期間の長いものに発生することが知られており、その点蛋白像に於ける所見とも一致して興味深い。血管合併症を如何にして防ぐかによつて本症の予後も決定されると考へられるが蛋白像の推移もこれを裏書きするものであろう。糖尿病を未治療のまま長く放置すれば早晚血管合併症を起すので、それを防ぐためにも早期の治療が必要である。Joslin<sup>⑧</sup> もよく治療された患者では血管合併症の少ないことを認め、堀内<sup>⑨</sup> は脳血流量ならびに腎血流量、心電図等による検索から血管合併症を予防するためには発病 6 ヶ月以内に治療を開始する必要があると力説している。

何れにしても網膜症を伴へる患者や長期の罹病患者に於ける蛋白像の好ましからざる運命は早期治療の必要性を再認識させるに充分であらう。

#### 結 語

33例の糖尿病患者について治療による血漿蛋白像の推移を追求して次の結論を得た。

1) 糖尿病患者の血漿蛋白像は一般には治療によつて前報に述べたような変動即ち A1. の減少、 $\beta$ -G1. の増加が漸時正常化する。

2) スルフォニール尿素剤使用時の方がインシュリン使用時に比して蛋白像のもどりが早い。

3) 蛋白像の改善は必ずしもインシュリンやスルフォニール尿素剤使用時に限るものではなく、食餌療法

だけの場合にも糖尿病それ自体が良好にコントロールされていれば改善する。

4) 長期間の観察によつても治療を継続して良好なコントロールを続ける限り蛋白像は漸時正常化の途を辿り悪化する傾向はない。

5) 治療を中止して症状の増悪を来したような症例では蛋白像もそれに伴つて悪化する。

6) 治療に反応しない無効症例に於ても蛋白像はやはり悪化する。

7) 網膜症を合併せる患者では、たとへ糖代謝が良好にコントロールされていても蛋白像は改善せず、むしろ悪化の傾向をさえ示す。

8) 罹病期間が5年以上の長期にわたる者では、蛋白像は悪化するものが多い。

稿を終るに際し変らざる御指導と御校閲を賜わりたる戸塚忠政教授ならびに数々の御助言と御鞭撻を頂い

た松岡正俊助教授に深甚なる謝意を捧げる。なお本論文の要旨は昭和34年6月14日、第24回日本内科学会信越地方会に於て発表した。

#### 参考文献

- ①小川原辰雄：信州医学雑誌，8：249，昭33  
 ②Scheurlen P. G. : Klin. Wschr., 33 : 198, 1955  
 ③Wuhrmann, W. : Die Bluteiweißkörper des Menschen, 1957 ④Müting, D. : Klin. Wschr., 34 : 919, 1956 ⑤小寺恒次：日本内分泌学会雑誌，30：26，昭26 ⑥佐々木栄喜：東北医学雑誌，56：450，1957 ⑦小川原辰雄：綜合医学，15：511，昭33  
 ⑧Joslin E.P. : Treatment of Diabetes mellitus, 1952 ⑨堀内光：日本内科学会雑誌，47：918，昭33