

42, 昭29. ⑦鶴見三三他: 東京医事新誌, 68, 7: 9, 昭26 ⑧西谷強, 浅野元康: 医学と生物学, 23: 104, 昭27. ⑨Klee P. Hörlein H. und Jahnke K.: Deutsch. med. Wschr., 77: 525, 1952. ⑩K. Jahnke und W. Scholtan: Beitr. Klin. Tbk., 104: 249, 1951. ⑪D'Esopo, N., Ryan, B. J., And Medlar, E. M.: Tr. Tenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, held under the auspices of the Veterans Administration, Army, and Navy, January, 25, 28: 78, 1951. ⑫D'Eso-

po, N., Bernstein, S., Decker, A. M., Raleigh, J. W., and Steenken, W., Jr.: Tr. Tenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, held under the auspices of the Veterans Administration, Army, and Navy, February, 9, 12: 229, 1953. ⑬Sheila M. Stewart et al.: Tubercle, 37, 6: 388, 1956. ⑭Chadourne et al.: Poumon, 10, 6: 539, 1954. ⑮G. Kaufmann et al.: Schweiz. Z. Tuberk., 11, 4: 322, 1954.

糖尿病の血漿蛋白電気泳動像

第1報 臨床像との関係

昭和33年12月25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 1. Relationship between Electrophoretic Patterns and Clinical Picture

Tatsuo OGAWARA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

緒 論

Tiselius が電気泳動法を確立して以来血漿蛋白質の研究は急速な進歩を遂げ、臨床的にも諸疾患の血漿蛋白像は日を追って解明されつゝある。既に肝硬変症・多発性骨髄腫・ネフローゼ症候群等についてはそれぞれ特異的な変化が報告されたばかりでなくこれらの疾患に際して血漿蛋白像の測定は、診断ならびに予後判定上に今日では必要不可欠からざる臨床検査の一環とさえ見なされるに至っている。

複雑な代謝異常を示す糖尿病に於ては、当然予想される蛋白代謝障碍の投影として血漿蛋白像の変動は重要な意義を持つにも拘わらず、その研究は少なく臨床像との関係も余り知られていない。しかも少数例の統計による報告が多いためか、報告者によつてその成績にもかなりの差がある許りでなく、測定方法としても従来は多くは塩析法ないし濾紙泳動法が採用され、従つて著しい変動を示すフィブリノーゲンについても触

れていない。著者は40例の糖尿病患者について Tiselius の電気泳動法によつて血漿蛋白像を観察し、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たが、更に臨床像との関係についても検討を加へ二三の知見を得たので報告する。

実験方法

当科に入院せる糖尿病患者40例の血漿蛋白分層を次の如く測定した。採血は早朝空腹時に行い、血液10cc に対して15%蔞酸カリ 0.1cc を加へて凝固を防いだ。血漿蛋白濃度は日立蛋白計を用いて測定し、血漿蛋白分層は日立 HT-A 型泳動装置により電気泳動研究会規定の緩衝液を用いて測定し、下行脚よりプランメーター法で算出した。又血糖値は Hagedorn-Jensen 氏法により定量した。

実験成績

第1表は健康成人21例の血漿蛋白像である。これと第2表に掲げた糖尿病患者40例の平均値とを比較する

と、総蛋白量（以下 T.P. と略す）は正常範囲、アルブミン（以下 Al. と略す）は減少、 α -グロブリン（以下 α -G1. と略す）は正常範囲、 β -グロブリン（以下 β -G1. と略す）とフィブリノーゲン（以下 ϕ と略す）は増加、 γ -グロブリン（以下 γ G1. と略す）は著しい低値を示すものと、著しい高値を示すものがあるが、その平均値は健康人平均値に近い値を示している。なお正常範囲とは健康人平均値±標準偏差とした。

第1表 健康人の血漿蛋白分層 (21例)

	T. P.	Al.	α -G1.	β -G1.	ϕ	γ -G1.
最 少	6.0	47.4	4.3	8.2	4.9	13.1
最 大	8.1	66.0	12.7	12.4	10.0	20.5
平 均	7.27	57.44	8.17	10.58	6.92	16.92
標準偏差	0.62	3.30	2.34	1.22	1.12	2.02

第2表 糖尿病患者の血漿蛋白分層 (40例)

	T. P.	Al.	α -G1.	β -G1.	ϕ	γ -G1.
最 少	5.6	37.7	4.9	7.3	6.2	5.3
最 大	7.6	60.7	15.1	20.1	15.6	26.7
平 均	6.65	49.75	9.95	13.20	9.82	17.29

次に各分層値について詳述すると第3表の如く 1) T. P. は22例が正常範囲にあり18例45%に減少が認められた。2) Al. は正常範囲にあるものが10例で30例75%が減少を示している。3) α -G1. は増加せるものが13例、正常範囲にあるものが最も多く26例、減少を示したのは1例のみであつた。4) β -G1. は増加せるも

第3表 糖尿病患者の血漿蛋白分層変動

	T. P.	Al.	α -G1.	β -G1.	ϕ	γ -G1.
増 加	0	0	13	26	33	15
正 常	22	10	26	11	7	12
減 少	18	30	1	3	0	13

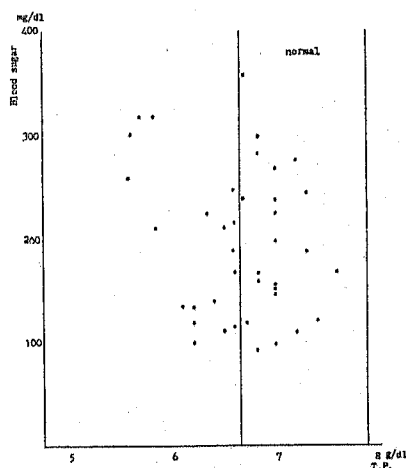
の26例65%で正常範囲11例、減少せるものは僅かに3例であつた。5) ϕ は増加せるもの33例82.5%に及び、正常範囲は7例で減少せるものはない。6) γ -G1. は増加15例、正常範囲12例、減少13例で何れもほぼ同数であるが、最少5.3%から最大26.7%に亘り、その巾が広い。又 γ -G1. が12.0%以下と著しい減少を示した6例と、23.0%以上と著しい増加を示すもの8例との各々について他の分層がどのような態度をと

第4表 γ -G1. 増加例及び減少例に於ける他分層の態度

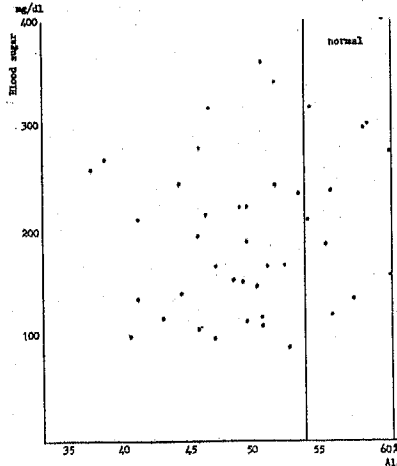
γ -G1.		T. P.	Al.	α -G1.	β -G1.	ϕ	γ -G1.
$\geq 23\%$ (8例)	増加	0	0	2	1	6	8
	正常	3	0	5	6	2	—
	減少	5	8	1	1	0	—
$\leq 12\%$ (6例)	増加	0	0	1	6	4	—
	正常	3	5	5	0	2	—
	減少	3	1	0	0	0	6

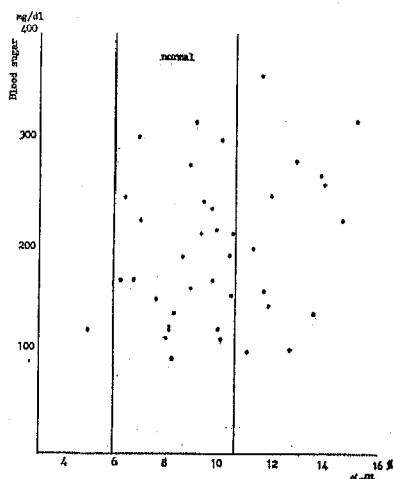
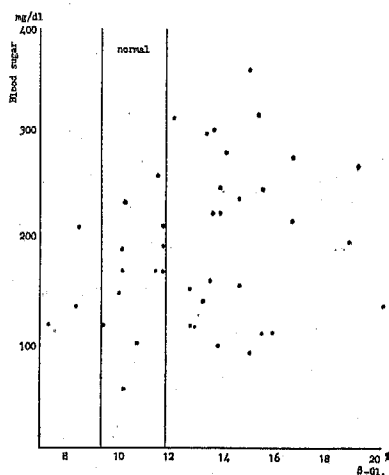
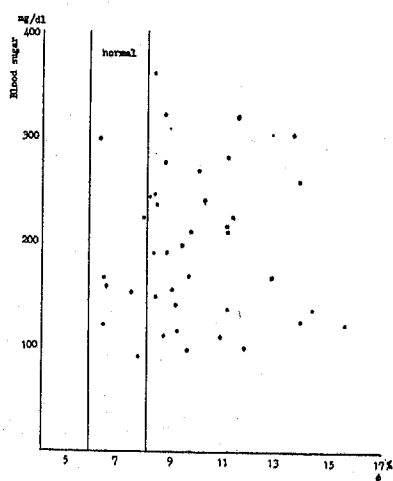
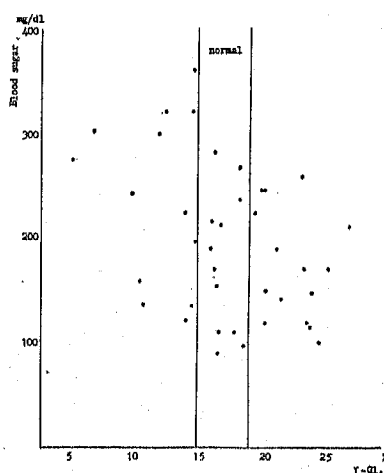
るかを観察すると γ -G1. の著しく減少せる症例に於ては β -G1. が全例増加しその平均値も15.30%と高い値を示したのに反して γ -G1. の増加著しきものでは β -G1. の増加せるものは僅かに1例に過ぎずその平均値も10.95%と正常範囲を示している。

第1図 T. P. と空腹時血糖値との関係



第2図 Al. と空腹時血糖値との関係



第3図 α -Gl. と空腹時血糖値との関係第4図 β -Gl. と空腹時血糖値との関係第5図 ψ と空腹時血糖値との関係第6図 γ -Gl. と空腹時血糖値との関係

血漿蛋白各分層値と空腹時血糖値との関係

血漿蛋白各分層値を横軸にとり空腹時血糖値を縦軸にとると第1図～第8図の如くなる。空腹時血糖値と T.P., A1., α -Gl., β -Gl., ψ との間には認むべき関係がないが, γ -Gl. の減少せるものでは空腹時血糖値が高く, 弱い負の相関々係があり, その相関係数は -0.33 であった。

血漿蛋白各分層値と体型との関係

Broca の標準体重を越える者を肥満型とし 10kg 以上足りない者をやせ型として, 肥満型14例, やせ型9例の血漿蛋白の変動を第5表に示したが, やせ型の患者に於ては α -Gl. の増加せるものが多かった。

第5表 体型と血漿蛋白分層変動

体型		T.P.	A1.	α -Gl.	β -Gl.	ψ	γ -Gl.
肥満型 (14例)	増加	0	0	5	11	12	4
	正常	7	3	8	3	2	7
	減少	7	11	1	0	0	3
やせ型 (9例)	増加	0	0	6	5	8	5
	正常	3	2	3	2	1	2
	減少	6	7	0	2	0	2

若年者糖尿病の血漿蛋白像

若年者糖尿病として30才未満の者4例をえらびその血漿蛋白分層を第6表に記した。A1. は全例が減少を示した許りでなくその平均値も 48.75 % と著しく減少している。他の分層に特異的な変化は見られなかった。

第6表 若年者糖尿病の血漿蛋白分層変動

	T. P.	Al.	α -Gl.	β -Gl.	ϕ	γ -Gl.
増加	0	0	1	2	3	2
正常	3	0	3	1	1	2
減少	1	4	0	1	0	0

肺結核合併糖尿病の血漿蛋白像

肺結核合併6例の成績を第7表に示した。Al. の減少と β -Gl. ϕ の増加が認められることは同様であるが、その他に α -Gl. は半数が増加を示している。

第7表 肺結核合併糖尿病の血漿蛋白分層変動

	T. P.	Al.	α -Gl.	β -Gl.	ϕ	γ -Gl.
増加	0	1	3	4	5	1
正常	3	1	3	2	1	3
減少	3	4	0	0	0	2

糖尿病性網膜症の血漿蛋白像

第8表は糖尿病性網膜症6例の成績であるが、著しい特徴は認められなかった。

第8表 糖尿病性網膜症の血漿蛋白分層変動

	T. P.	Al.	α -Gl.	β -Gl.	ϕ	γ -Gl.
増加	0	0	1	4	6	2
正常	3	2	5	1	0	2
減少	3	4	0	1	0	2

糖尿病に於ける肝肥大の有無と血漿蛋白像

肝臓を1横指以上触れる者15例と残り25例の成績を比較して第9表に掲げた。肝肥大を伴う者では γ -Gl. は減少せるものゝ方が増加せるものより多いが、肝肥大なき者に於ては増加せるものが著しく多い。

第9表 肝肥大と血漿蛋白分層変動

肝肥大		T. P.	Al.	α -Gl.	β -Gl.	ϕ	γ -Gl.
有 (15例)	増加	0	0	5	10	11	2
	正常	9	6	10	3	4	7
	減少	6	9	0	2	0	6
無 (25例)	増加	0	0	9	16	22	13
	正常	12	4	15	8	3	5
	減少	13	21	1	1	0	7

罹病期間と血漿蛋白像

罹病期間1年以下の者21例、1年～3年の者11例、5年以上の者8例の各々について調査したが、第10表の如く罹病期間の長短による著しい差は認められなかった。

第10表 罹病期間と血漿蛋白分層変動

罹病期間		T. P.	Al.	α -Gl.	β -Gl.	ϕ	γ -Gl.
1年 以下 (21例)	増加	0	0	8	14	17	9
	正常	13	4	12	5	4	7
	減少	8	17	1	2	0	5
1年～ 3年 (11例)	増加	0	0	5	8	9	2
	正常	4	4	6	2	2	3
	減少	7	7	0	1	0	6
5年 以上 (8例)	増加	0	0	1	5	7	4
	正常	6	2	7	3	1	2
	減少	2	6	0	0	0	2

総括

上述の結果を総括すると、糖尿病患者の血漿蛋白電気泳動像に於ては Al. の減少と β -Gl. ϕ の増加を示す者が多く、それらの平均値も Al. の減少と β -Gl. ϕ の増加が認められ、T. P. の平均値は正常値下界にあり α -Gl. の平均値も正常であつた。 γ -Gl. は増加せるものと減少せるものとが、ほぼ半ばしてその平均値は正常値に近かつた。空腹時血糖値との関係では γ -Gl. が弱い負の相関を示した。体型による差異としてやせ型の患者に α -Gl. の増加せるものが多く、若年者糖尿病に於ては Al. の減少が著明であつた。又肺結核合併例ではその半数に α -Gl. の増加が認められたが、糖尿病性網膜症では特異的な変化はない。肝肥大なき者では γ -Gl. の増加せる者が著しく多いが、肝肥大を伴う者で γ -Gl. の増加せるものは少なく減少せるものが多い。罹病期間の長短による差は見られなかった。

考 按

糖尿病の血漿蛋白像に関してはこれ迄にも多少の報告が行われているが、研究者によつてその成績も異なる。Lewis^①はアチドーヂスを来した糖尿病では T. P. は正常であるが Al. は減少し β -Gl. は著明に増加したと述べ、Seibert^②も Al. の減少と β -Gl. の増加を認めている。又 Scheurle^③の濾紙泳動法による成績に従へば、炎症を合併せず、調整されていない糖尿病に於ては Al. は減少、 α_2 -Gl. は著明に増加して時には正常値の2倍に達し、 β -Gl. も軽度に増加、 γ -Gl. は減少すると云う。Rahli^④も濾紙泳動法によつて若

年者糖尿病では若年の健康者に比して Al の減少と $\alpha\text{-Gl}$ の増加、 $\beta\text{-Gl}$ の減少が認められ、老人糖尿病では老年の健康者にくらべて $\alpha\text{-Gl}$ が増加していると報じた。

本邦に於ては館石^⑥が始めて塩析法により Al の減少、 A/G の低下、 $\beta\text{-Gl}$ 、 $\gamma\text{-Gl}$ の増加を報告したが、次いで小寺^⑤も24例について吉川・斉藤氏法により、 T.P. 、 Al 、 $\alpha\text{-Gl}$ の減少と $\beta\text{-Gl}$ 、 $\gamma\text{-Gl}$ の増加を認め、藤田^⑦も同じく塩析法によつて Al の減少と $\gamma\text{-Gl}$ の増加を報じ、山田^⑧は Tiselius の電気泳動法で11例の成績を検討し、 Al の軽度減少と $\gamma\text{-Gl}$ の増加を認めた。また斉藤^⑨は濾紙泳動法で $\alpha_1\text{-Gl}$ の軽度増加と $\alpha_2\text{-Gl}$ の著明な増加を見たが $\beta\text{-Gl}$ の変動は少ないと述べている。佐々木^⑩も血清を用いて測定し、 T.P. は減少、 Al も減少、 $\alpha\text{-Gl}$ はやや増加、 $\beta\text{-Gl}$ は正常範囲で、 $\gamma\text{-Gl}$ は増加するが、これらの傾向は黒川内科教室の分類によるⅡ型糖尿病に於て更に著しいと論じている。著者の成績は以上の諸家のうち Seibert、館石の報告には一致するが、他の報告者とは特に Gl 分層の成績について結論を異にした。また ϕ についてはどの研究者も触れていないが、著者の症例では大部分が増加を示したことをあらためて特記したい。

空腹時血糖値と蛋白分層との関係について館石は血糖値が高い時に $\beta\text{-Gl}$ はやや増加し $\gamma\text{-Gl}$ は減少すると述べたが、小寺^⑤は血糖値と T.P. 、 Al とは負の相関を示し、 $\beta\text{-Gl}$ 、 $\gamma\text{-Gl}$ とは正の相関を示すと云い、佐々木^⑩は血糖値の高いものでは Al が減少し、 $\alpha\text{-Gl}$ が増加していると報告した。この点でも著者の成績は館石の結論に一致する。若年者の糖尿病は概して予後不良と云われるが、 Al の著明な減少はこの事実を裏書きするものであろうか。やせ型の患者に於ては $\alpha\text{-Gl}$ の増加せる症例が多かつたが、一般に体蛋白消耗のある際には $\alpha\text{-Gl}$ が増加すると云われている。ネフローゼ症候群はその典型であるが、平井^⑪は体蛋白消耗が強い時に血漿蛋白像はネフローゼ型に近づくと述べている。やせ型の糖尿病に於ては糖代謝の障碍に伴う蛋白代謝異常が特に甚しく従つて此のような像を呈するものと考へられる。また肺結核を合併せる症例に於ても $\beta\text{-Gl}$ の他に半数が $\alpha\text{-Gl}$ の増加を示している。肺結核の血漿蛋白像に関しては Luetscher^⑫の報告以来すでに数百篇に及ぶ原著ならびに綜説が発表され、 Al の減少と $\alpha\text{-Gl}$ 、 $\gamma\text{-Gl}$ の増加が認められている。肺結核合併例に見られた $\alpha\text{-Gl}$ の増加はこの傾向を反映したものと考へられる。一方 Seibert は糖尿病を合併せる肺結核患者では $\beta\text{-Gl}$ が著明に増加することを認め、金上^⑬も肺結核患者に於ける

$\beta\text{-Gl}$ の増加は糖尿病合併の警告的意味があると論じているが、著者の成績はこれらの報告とも一致する。次に糖尿病性網膜症との関係について Ralli は血漿蛋白分層と糖尿病の網膜症や蛋白尿とは関係がないと報じたが、Lerman^⑭は $\alpha_2\text{-Gl}$ が増加すると述べている。著者の成績では一般の糖尿病に見られる変化以外に特異な所見は認められなかつた。また肝肥大ある者の方が無い者に比して $\gamma\text{-Gl}$ 増加例が少なく減少例が多い、而も $\gamma\text{-Gl}$ 減少例に於ては $\beta\text{-Gl}$ の増加が認められる。Goodman^⑮は459例の糖尿病患者について肝肥大との関係を論じ、肝肥大はコントロールされた糖尿病に於ては9%に見出されたのみであつたが、コントロールされない場合には60%に又ケトージスを起した者では100%に出現したと述べ、肝肥大の有無が糖尿病コントロールの一つの指標ともなり得ると結んでいる。従つて血漿蛋白像の面から考察しても糖尿病患者に於ける肝肥大の出現は好ましいことではない。

さて糖尿病患者に於て尿中 N の排泄増加が認められることは Minkowski の豚膵犬による実験以来一般に認められるところであるが、 T.P. 、 Al の減少は糖代謝の障碍に伴う窒素代謝異常ひいては蛋白代謝の異常がもたらす蛋白質の減少によるものと考へられる。 $\alpha\text{-Gl}$ の成績は報告者によつて異なるが、やせ型の患者に於けるその増加は前述の理由によると思われる。又 Schedlovsky^⑯は炎症や、組織の崩壊を伴う疾患に際して $\alpha\text{-Gl}$ が増加すると述べているが、著者も肺結核を合併せる患者に $\alpha\text{-Gl}$ の増加が比較的多いことを観察した。

$\beta\text{-Gl}$ は多量の脂質ないしリポ蛋白を含むことが知られており従つて $\beta\text{-Gl}$ の増加は血液脂質量の上昇を推定させるものとして差し支えなからう。糖尿病患者の血漿コレステロールやリポ蛋白指数が増加することは既に報告されており、著者も追試してこれを確認したが、この点からも $\beta\text{-Gl}$ の増加は当然であろう。

ϕ は赤血球沈降速度の支配因子の一つと見做されているが、糖尿病患者に屢々みられる赤沈値の促進には ϕ の増加が重要な因子をなしていると考へられる。なおこの関係については機会をあらためて詳述したい。 $\gamma\text{-Gl}$ は生体防禦機構の主役を演ずる抗体との関係に於て特に重視されて来た分層であり、館石、小寺、藤田、佐々木等の如く本邦諸家の多くはひとしくその増加を報じているが、著者の成績では、増加せるもの、正常範囲のもの、減少せるもの何れもほぼ均等に分布し而もその巾が広がつた。また $\gamma\text{-Gl}$ の減少著しき症例に於ては $\beta\text{-Gl}$ の増加が全例に認められた。従つてかゝる症例では脂肪代謝の障碍が進展しているもの

と推論されるが、これは γ -Gl. と食前血糖値との間に負の相関が認められたことと考へ合せて興味深い。

結 語

糖尿病患者40例の血漿蛋白電気泳動像を特に臨床像との関係を中心として検討し、次の如き結論を得た。

- 1) 糖尿病患者では一般に Al. の減少と β -Gl. の増加が認められた。
- 2) γ -Gl. は増加、正常、減少ともほぼ均等に分布し、その巾も広い。
- 3) γ -Gl. の減少著しき症例に於ては β -Gl. の増加が認められた。これに反して γ -Gl. 増加症例に於ては β -Gl. の増加は見られなかつた。
- 4) 空腹時血糖値と γ -Gl. とは弱い負の相関々係があるが、他の分屑とは特別関係がない。
- 5) やせ型の糖尿病では肥満型に比して α -Gl. の増加せるものが多かつた。
- 6) 若年者糖尿病では Al. の減少が特に著しい。
- 7) 肺結核を合併せる症例ではその半数に α -Gl. の増加を認めた。
- 8) 網膜症を伴へる場合にも特異的な変化は見られなかつた。
- 9) 肝肥大のない者の方が有る者に比して γ -Gl. 増加例が多く減少例が少ない。
- 10) 罹病期間の長短による差異は認められなかつた。

撰筆するに当り終始御懇切なる御指導と御校閲を賜わりたる戸塚忠政教授ならびに種々御教示頂いた松岡正俊助教授に衷心より謝意を捧げる。なお本論文の要旨は昭和33年10月に行われた第23回日本内科学会信越地方会に於て発表した。

文 献

- ①Lewis, L. A., Schneider, R. W., & McCullagh, E. P.: J. clin. End. 4: 535, 1944
- ②Seibert, F. B., Seibert, M., Anto, A. G. & Campell, H. W.: J. clin. Invest. 26: 90, 1947
- ③Scheurlen, P. G.: Klin. Wschr. 33: 198, 1955
- ④Ralli, E. P., Barbosa, X., Beck, E. M., & Laken, B.: Metabolism, 6: 331, 1957
- ⑤館石叔: 日本内分泌学会雑誌, 27: 186, 1951
- ⑥小寺恒次: 日本内分泌学会雑誌, 30: 26, 1954
- ⑦藤田篤雄: 慶応医学, 29: 1, 1952
- ⑧山田栄士郎: 日本内科学会雑誌, 42: 388, 1953
- ⑨斎藤照, 広瀬寧他: 日本内分泌学会雑誌, 32: 167, 1956
- ⑩佐々木栄喜: 東北医学雑誌, 56: 450, 1957
- ⑪平井秀松, 島尾和男: 電気泳動法, 共立出版KK, 東京, 1956
- ⑫Luetscher, J. A.: J. clin. Invest. 20: 99, 1941
- ⑬金上晴夫: 生物物理化学, 1: 171, 1953
- ⑭Lerman, S., Pogell, B. M., & Lieb, W.: Arch. Ophthalmol. 57: 354, 1957
- ⑮Goodman, J. G.: Ann. int. med. 39: 1077, 1953
- ⑯Shedlovsky, T., Scudder, J.: J. exp. Med. 75: 119, 1942