

臨床検査の進歩

—糖尿病の検査を例に挙げて—

河西浩一

香川県立医療短期大学臨床検査学科

Advances of Clinical Laboratory Studies

—A History of Clinical Laboratory Studies of Diabetes Mellitus—

Koichi Kawanishi

Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

Abstract

The 'Ebers Papyrus' possibly represents the first known medical text describing diabetes and its treatment. Sweetness of urine was recorded in old India and China. The term 'diabetes' was introduced into medical nomenclature by Aretaeos of Kapadokia in 1st century. After the Renaissance many workers described sweetness of urine and demonstrated the sweet substance in urine to be glucose. In 1864, Langerhans discovered the islet cell of pancreas. Von Mehring and Minkowski observed diabetes in pancreatectomized dog in 1889. In 1921, Banting and Best discovered insulin dramatically. After discovery of insulin, basic and clinical investigations of diabetes mellitus progressively expanded; discovery of insulin structure, discovery of proinsulin, development of radioimmunoassay of insulin and synthesis of insulin. Recently, diabetic studies have been vigorously conducted in molecular searches for insulin receptor, postreceptor insulin-signal transmission, glucose transporter, autoimmunity in diabetes, glycosylation of proteins and gene mutation.

Key Words : advances, clinical laboratory studies, diabetes mellitus

*連絡先：〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原281-1 香川県立医療短期大学臨床検査学科

*Corresponding address : Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences, 281-1 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0123, Japan

はじめに

近年医学の進歩とともに臨床検査も著しい進歩を遂げてきている。しかしこの進歩のためには永年にわたる地道な努力が払われてきたことも忘れてはならない事実である。今回は糖尿病の検査の歴史を例に挙げて臨床検査の進歩について概観してみたい。

1. 古代の糖尿病についての記載

古くから糖尿病は存在していたものと推測されているが、文献上糖尿病と考えられる最初の記録は、1862年にエジプトの古代都市テーベにあった古代貴族の墓から発見され、後にドイツのエジプト研究家である Georg M. Ebers (1837~1898) によって公開されたエーベルス・パピルス (Ebers Papyrus) にあるといわれている¹⁻²⁾ (Fig. 1)。これは紀元前1500年ごろに書かれたもので当時の医学全書とみなされている。このなかで糖尿病は Overabundant urine (超多量の尿) という病名で表わされているが、これに対する治療法として最初に書かれていることは「過剰の尿の通過を駆逐する薬物は――」となっており、

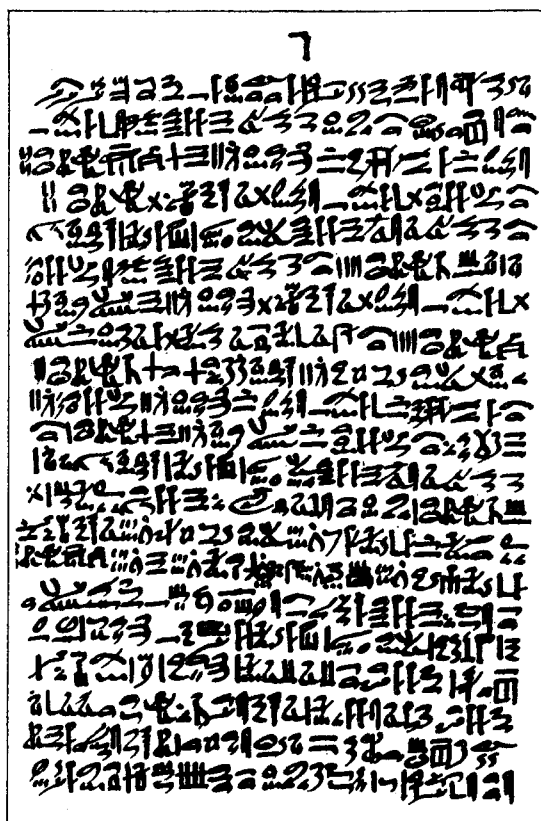


Fig. 1 A page from Ebers Papyrus (ca.1500BC)¹⁾

り、処方としてすすめられているのは、骨、小麦、新鮮なあらびきとうもろこし、緑鉛、土および水であり、さらに続けて、「ぬれたままにしておいて、それを濾過し、4日間続ける」と述べているという¹⁾。糖尿病 diabetes という言葉を医学用語として初めて使ったのは、小アジア東部の国カッパドキア (Kapadokya, トルコ中部) の Aretaeos (Aretaeus, 紀元後30~90,あるいは81~138) であるといわれている。Diabetes という語源はギリシャ語動詞の “diabaino” からきており, go through あるいは syphon という意味である。

彼は糖尿病について以下のように記載している^{1,2)}。

「糖尿病は驚くべき病気である。人では決して多いものではないが、肉も手足も尿の中へとけこんでしまう。患者は尿をとめることができず、水道の口を開いたように休みなく流れる。寿命は短く苦痛に満ちる。耐えがたい渇きと大量の飲水があるが、それ以上に尿が出る。しかし飲水も排尿もとめることができない。飲水をやめると口はからからとなり体が乾燥する。内臓は焦げあがってしまったようになる。吐き気、不穏、やけるような渇きを生じ、時せずして死亡する。」

このように彼の糖尿病の症状についての記述は現代でも十分に通用する完璧なものである。

尿が甘いことが最初に記載されたのは、Aretaeos よりかはるか昔の紀元前400年頃で、古代インド医学、すなわちアーユル・ヴェーダ (Ayur Veda) のうち、外科関係を得意とするスシュルタ (Susruta) という医学書のなかにあるといわれている。ここでは madhumeha (honey sugar) という言葉や, ikshumeha (sugar urine) をもった人の尿には蟻が群がるなどの記載があるという。

一方、中国の後漢の時代、長沙の太守を勤めたこともあり、中国のヒポクラテスといわれている張仲景 (Chang Chung-ching, ca.160-219) も糖尿病の症状と尿の甘いことを記載している²⁾。さらに唐時代の「外台秘要」(Chen Chhuan) には糖尿病と思われる状態を消渴 (しょうかち) 病 (hsio kho ping) と呼び、3つに分類している。なかでも、第1の狭義の消渴病は、口渴、多飲、多尿、尿の甘さ (甜) を特徴とするものであると記述されている。当時の中国の書物には、糖尿病の診断は尿を味見すること、尿を蜂や蟻の巣の近くにおくと、これら昆虫が集まってくることを観

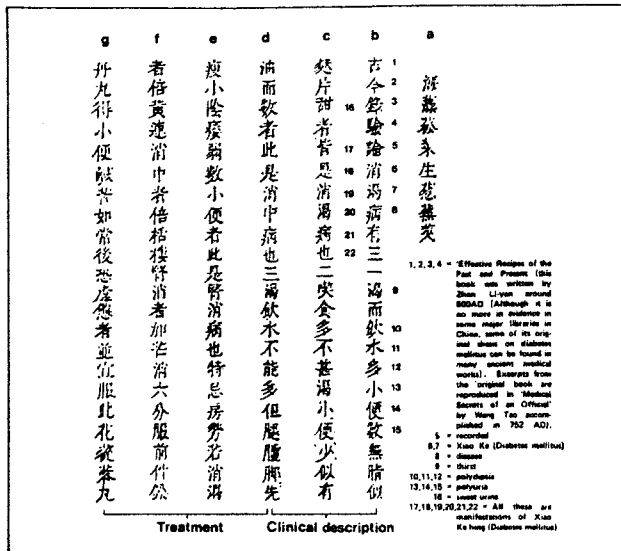


Fig. 2 A record of the sweetness of diabetic urine : Zhen Liyan¹⁾

察することによってなされると記載されている¹⁾ (Fig. 2).

イスラム圏では、ペルシャ（現イラン）に生まれた Avicenna（別名 Jbn Sina 980-1037）も彼の偉大な「医学典範 Cannon Medicinæ」のなかで糖尿病では尿が甘いことを記載している。

中世の暗黒時代には糖尿病について見るべき進歩はなかったようである。

2. 近世の糖尿病と検査

16世紀にいたってスイスの著名な医学者であり、かつ錬金術者であった Paracelsus（本名 Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim 1493-1541）は糖尿病は全身病であると考え、尿を検査することを推奨したが、尿が甘いことに気づかず、尿を蒸発させて残ったものを塩の塊とみていた。

近世における糖尿病の研究は英国の Thomas Willis（1621-1675）によって始まったと考えてよい。彼は多尿をきたす疾患を尿の甘いもの（糖尿病）と甘くないもの（尿崩症？）に分けた。そして尿が甘いのは血液のなかに甘い物があるからであろうと推測した（Pharmaceutice Rationalis 1674）。1650年には Sganarelle は尿を味見して甘いことを知った。1689年には Morton は糖尿病の遺伝的要素について述べている。

1774年 Wyatt は糖尿病の尿中と血中にある糖は同一の物質であると述べている。1776年, Matthew Dobson（1713-1784）は糖尿病の尿に関する実験と観察について報告し、甘さは尿中と血

中にある糖によるものであるとした。彼は高血糖の存在を発見したこととなった。Prout（1785-1830）は糖尿病昏睡を記述した。1815年 Michel Eugene Chevreul（1786-1889）は糖尿病の尿の糖はグルコースであることを証明した。1841年には Trommer が尿中のグルコースの検査に硫酸銅を用いて、ブドウ糖の還元性を利用する方法を発表した。以後糖の検査には還元法による種々の分析化学的手法が開発されていった。1848年には von Fehling も尿中の糖の検査法を記述している。

1849年 Claude Bernard は肝臓でグリコーゲンを発見し、またイヌの第4脳室床へ針を刺し血糖の上ることを証明した（pique diabétique）。さらに彼は血液中の糖の定量的な測定もしている。1857年 Petters は糖尿病尿からアセトンを分離したが、1874年には Kussmaul は糖尿病昏睡はアセトン血症で起こることを観察し、現在でも臨床的に使われている“Kussmaul の呼吸”を記載している。

1869年には Paul Langerhans（1847-1888）は22歳の医学生のと看、学位論文“Beittraege zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse”（膵臓の顕微鏡的解剖への関与）でウサギの膵のなかに散在する明るい細胞の島があることを始めて報告した。当時は組織切片の作製や染色には現在のような方法は用いられていなかったもので、引きちぎった標本を観察したといわれている。彼はこの島の細胞の機能については何の示唆も与えていないし、当時は一般的にも興味をもたれなかったとのことである。Langerhans はのち解剖室で結核菌に感染し、腎結核のため41歳で死亡している。1893年になって Gustave-Édouard Laguesse（1861-1927）によって、膵のこれらの細胞はホルモンを産生し、内分泌機能上重要であることが示唆され、“ランゲルハンス島”と呼ばれるようになった。この島の細胞のホルモンを“insuline”と名付けたのは Jean de Meyer で1909年のことであり、1921年には Paulesco は動物膵から抽出された血糖低下作用をもつものを“pancréine”と呼んだ。

実験的糖尿病では1886年 von Mehring はフロリジン（phloridzin）で実験的糖尿病を作成しているが、1890年には Minkowski とともにイヌの膵臓を外科的に摘除することで実験的糖尿病を作成した。そして糖尿病を起した膵摘犬に摘出臓器

Table1. A chronological table of diabetic laboratory studies

1500BC	Papyrus Ebers—polyuria
4 th cent. BC	The Ayur Veda of Susruta—honey-urine
81–138 AD	Aretaeos—clinical description of diabetes mellitus (DM)
160–219	Chang Chung-ching—sweet urine in DM
7 th cent.	Chen Chuan—sweet urine in DM
1020	Avicenna—a multitude of urine
Ca. 1530	Paracelsus—DM as a generalized disease
1621–1675	Willis—sweetness of diabetic urine
1624–1689	Sydenham—regarded DM a general disease with its main site in the blood
1650	Sganarelle—tasted the urine for sweetness
1689	Morton—hereditary factor in DM
1776	Dobson—the sweetness was caused by sugar in the urine and in the blood (hyperglycemia)
1815	Chevreul—the sugar in DM is glucose
1841	Trommer—test for glucose in the urine
1848	von Fehling—test for sugar in the urine
1849	Claude Bernard—discovery of glycogen in the liver, piqure diabetique, estimation of sugar in the blood
1857	Petters—isolated acetone from diabetic urine
1869	Langerhans—discovery of the islet cells of pancreas
1874	Kussmaul—diabetic coma, acetoanaemia
1875	Bouchardat—fermentation test for the blood sugar
1886	von Mehring—phloridzin diabetes
1890	von Mehring and Minkowski—experimental diabetes in pancreatectomized dog
1900–1901	Opie—proved the association of DM with failure of the islets of Langerhans
1906	Bang—method for estimation of sugar in the blood
1909	Jean de Meyer—suggested the name “insuline”
1919	Folin & Hsien Wu—test for blood sugar estimation
1920	Paulesco—“pancréine”
Nov. 1921	Banting & Best—discovery of “insulin”
1923	Murlin—discovery of pancreatic glucagon
1924	Houssay—hypophysectomy increased sensitivity to insulin
1953	Staub— isolation of glucagon and crystalline glucagon
1955	Sanger—structure of insulin
1956	Bromer—structure of glucagon
1957–1960	Berson & Yalow—radioimmunoassay for plasma insulin
1961–1968	Wunsch—glucagon synthesis
1964–1966	Katsoyannis, Zahn, Niu Ching-I—insulin synthesis
1967	Steiner—proinsulin isolation
1969	Rubenstein—C-peptide measurement
1972	Cuatrecasas— isolation of insulin receptor
1974	Bottazo & Doniach—ICA, autoimmune diabetes
1975	Flier—insulin receptor disorder
1975	Bunn—glycohemoglobin
1976	Lendrum—HLA in DM
1979	Bell—cloning of insulin
1980	Cushman—glucose transporter (GLUT)
1982	Kasuga—tyrosine kinase activity of the insulin receptor
1985	Ullrich, Ebina—cloning of insulin receptor
1985	Mueckler—cloning of glucose transporter
1990	Baekkeskov—GAD antibody
1991	Sun—insulin receptor substrate, IRS-1
1992	Froguel—glucokinase gene mutation : MODY 2
1992	Ballinger, van der Ouweland—mutation of mitochondrial gene

(膵) を移植して一時的に糖尿病を治癒させている。

糖の測定では1875年 Bouchardat は銅液を用いる醗酵法で糖尿病を診断している。1906年の硫酸銅を用いる Bang 法が出現する前までは血糖測定には約10mlの静脈血を要したが⁸, その後 Folin-Hsien Wu (1918), Hagedorn-Jensen (1923), Benedict (1930), Hoffmann (1934) 法と次第に測定法が開発されていった⁴⁾。

3. インスリンの発見

Frederick Banting (1891-1941) は第1次世界大戦のために早めに医師の資格をえ、軍医として働いた経験をもつ整形外科医であった。Banting は1920年の Moses Barron の「ランゲルハンス島の糖尿病への関与-とくに膵結石の症例に関連して」という論文をみて、島からホルモンを分離する実験にとりつかれ、トロント大学の Macleod 教授に相談した。Macleod はそれまでに長年にわたって多くの人がこの実験に挑戦したが成功していないので乗気ではなかった。しかし Banting は2か月間の実験の場と幾匹かのイヌと助手を提供してもらえるように頼んだ。Macleod は出身地のスコットランドへ夏休みにでかける前に Charles Herbert Best (1899-1978) と E.Clark Noble の2人を Banting に紹介した。この2人は1か月毎に交代で助手を勤めることにし、コインで誰が先にやるか決めたところ Best に決まった。しかし1か月後には Best は実験に慣れ、興味ものだったため後も実験を続けた。Best は生理生化学者として大学を卒業したばかりで、トロント大学の生理学教室の Macleod 教授の下で1921年の5月16日から働き始めたばかりであった。かくして彼らの実験は成功しインスリンの発見となった。彼らは分離した物質を当初イスレチン isletin と呼んだが、のち Macleod の助言に従ってインスリン insulin と名付けた。インスリン発見のエピソードについては“インスリン物語”など多くの著述がなされているのでここでは割愛するが、これ以来インスリン時代と呼ばれ糖尿病の基礎的ならびに臨床的研究と診療が飛躍的に発展することになった。1922年には早くも1型糖尿病の子供にインスリン治療が行われている。

1923年には Murlin らによって膵グルカゴンが発見されたが、グルカゴンが分離され、結晶でえられたのは30年後の1953年であった (Staub ら)。1924年には Houssay らは脳下垂体摘除犬でイン

スリン感受性が高まることを発見し、下垂体ホルモンと糖代謝の関係を明らかにした。

4. 現代の糖尿病研究と検査

1955年 Sanger らはウシインスリンの分子構造を明らかにした。1957-1960年には Berson と Yallow⁵⁾によって血漿中のインスリンのラジオイムノアッセイが開発された。この IRI (immunoreactive insulin) 測定の成功によって以後各種のホルモンのラジオイムノアッセイが行われるようになり、内分泌学に著しい進歩がもたらされた。

1961-1968年にかけてグルカゴンの合成が⁶, 1964-1968年にはインスリンの合成が成功している。1967年には Steiner ら⁶⁾によってプロインスリン proinsulin が分離され、1969年には Rubenstein ら⁷⁾は C-ペプチド C-peptide の測定を行っている。

1970年代にはいるとインスリン受容体の研究が進歩してきて、1972年には Cuatrecasas ら⁸⁾はインスリン受容体を分離した。臨床的にもインスリン受容体の測定が行われ、1975年には Flier ら⁹⁾は初めてインスリン受容体異常症を報告した。翌1976年 Kahn, Flier ら¹⁰⁾はインスリン抵抗性の極めて強いインスリン受容体異常症を A 型と B 型に分けた。B 型はインスリン受容体抗体によって起こってくるものであり、A 型はインスリン受容体の数の減少によって起こるものとしたが、のちインスリン受容体の遺伝子異常によって起こることが明らかにされてきた。

一方、1970年初め糖尿病の免疫学的研究にも注目が集まり、1974年には Bottazzo & Doniach¹¹⁾によってラ島細胞抗体 islet cell antibodies (ICA) の証明と、自己免疫異常による1型糖尿病の成立が明らかにされた。また同じころ1型糖尿病と主要組織適合遺伝子複合体 (HLA) との関係¹²⁾も次第に明らかにされてきた。

プロインスリンに関連して1979年には高プロインスリン血症による糖尿病¹³⁾と、1983年にはインスリン分子の異常に基づく異常インスリン血症による糖尿病¹⁴⁾も報告されている。

糖尿病の日常検査では血糖の迅速で正確な測定法や簡便測定法が開発が行われてきた。1975年には Bunn¹⁵⁾らによるグリコヘモグロビン HbA_{1c} の検査が報告されたが、現在では糖尿病のコントロールの指標として、また診断方法として重要な検査となり繁用されている。また1型糖尿病の自己抗体の検査では ICA に代わって、現

在では GAD (glutamic acid decarboxylase, グルタミン酸脱炭酸酵素) 抗体¹⁶⁾の測定が日常診療で行われている。

1980年前後からインスリンのクローニング¹⁷⁾, 細胞の糖輸送担体 glucose transporter (GLUT) の証明¹⁸⁾, インスリン受容体 β サブユニットのチロシンキナーゼ活性の発見¹⁹⁾, さらにインスリン受容体²⁰⁾や, 糖輸送担体²¹⁾のクローニングが行われている。またインスリン受容体以後のシグナル伝達機構のメカニズムへの研究が進められ, 1991年には insulin receptor substrate 1 (IRS-1) が発見され²²⁾, 現在では更に詳細な分子レベルでのインスリンの伝達機構の解析が行われている。

このように近年糖尿病においては遺伝子研究が盛んに行われるようになってきたが, 疾患との直接的な関係では, 1992年にミトコンドリアの遺伝子異常3243A-G変異による糖尿病が報告された²³⁻²⁴⁾。以後多くのミトコンドリア遺伝子変異による糖尿病症候群がみだされてきている。また以前から MODY (maturity-onset diabetes in the young, 若年性成人発症糖尿病) の存在が知られていたが, 本患者の一つの型, MODY 2 はグルコキナーゼ遺伝子変異によって起こることが立証された^{25, 26)}。現在 MODY は遺伝子異常によって 7 型あることが知られている。

おわりに

以上のように糖尿病を例にあげて検査の発展について眺めてみると, 古代は尿が甘いことから出発し, 時代の経過とともに甘いものは糖であり, その糖はグルコースであることがわかり, その分析から検査へと長い道程が見られる。1921年のインスリンの発見は糖尿病の研究と診療に活気的な進歩をもたらせた。近年になってからは広く糖尿病の病態の解析のめざましい発展に伴って臨床検査においても遺伝子レベルまでの検査が行われるようになった。糖尿病に限らずこのような進歩は臨床検査のあらゆる分野で見られているところであり, 広い視野をもったたゆまない知識の習得が要求される場所である。

(本稿は2000年4月15・16日に行われた臨床検査学科学外研修旅行(小豆島)の時の講演内容である)

文 献

- 1) Owens, D. R. (1986) Historical introduction to diabetes and its treatment. The clinical syndrome of diabetes mellitus. "Human Insulin. Clinical Pharmacological Studies in Normal Man" MTP Press, Lancaster, p.1-5
- 2) Medvei, V. C. (1982) "A History of Endocrinology" MTP Press, Lancaster, p.836-841
- 3) Krall, L. P., Levine R., Barnett, D. M. (1994) The history of diabetes mellitus. "Joslin's Diabetes Mellitus" 13th Ed. (ed. by Kahn, C. R. and Weir, G. C.) Lea & Febiger, Philadelphia, p.1-14
- 4) 寺畑喜朔 (1985) 付1 前史・日本における臨床検査の発達。糖尿病とその臨床検査の概説。"日本臨床病理学会史" 日本臨床病理学会編, 東京, p.122-126
- 5) Yallow, R. S., Berson, S. A. (1959) Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 184: 1648-1649
- 6) Steiner, D. F., Oyer, P. E. (1967) The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a islet cell adenoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 57: 437-480
- 7) Rubenstein, A. H., Clark, J. L., Melani, F., Steiner, D. F. (1969) Secretion of proinsulin, C-peptide by pancreatic cell and its circulation in blood. *Nature* 224: 697-699
- 8) Cuatrecasas, P. (1972) Properties of the insulin receptor isolated from liver and fat cell membranes. *J. Biol. Chem.* 247: 1980-1991
- 9) Flier, J. S., Kahn, C. R., Roth, J., Bar, R. S. (1975) Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science* 190: 63-65
- 10) Kahn, C. R., Flier, J. S., Bar, R. S., et al. (1976) The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorders in man. *N. Eng. J. Med.* 294: 739-745
- 11) Bottazzo, G. F., Florin-Christensen, A., Doniach, D. (1974) Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiency. *Lancet* 2: 1279-1283
- 12) Lendrum, R., Walker, G., Cudworth, A. G., Woodrow, J. C., Gamble, D. R. (1976) HLA linked genes and islet-cell antibodies in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1: 1565-1567

- 13) Gabbay, K. H., Bergenstal, R. M., Wolff, J., et al. (1979) Familial hyperproinsulinemia: partial characterization of circulating proinsulin-like material. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 76 : 2881-2888
- 14) Kwok, S. C. M., Steiner, D. F., Rubenstein, A. H., Tager, H. S. (1983) Identification of a point mutation in the human insulin gene giving rise to structurally abnormal insulin (insulin Chicago). *Diabetes* 32 : 872-875
- 15) Bunn, H. F., Haney, D. N., Gabby, K. H., et al. (1975) Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A_{1c}. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 67 : 103-109
- 16) Baekkeskov, S., Aanstoot, H.-J., Christgau, S., et al. (1990) Identification of the 64 autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 347 : 151-156
- 17) Bell, G. I., Swain, W. F., Pictet, R., Cordell, B., Goodman, H. M., Rutter, W. J. (1979) Nucleotide sequence of a DNA clone encoding human preproinsulin. *Nature* 282 : 525-529
- 18) Cushman, S. W., Wardzalo, L. J. (1980) Potential mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cells. Apparent translocation of intracellular transport system to the plasma membrane. *J. Biol. Chem.* 225 : 4758-4762
- 19) Kasuga, M., Karlsson, F. A., Kahn, C. R. (1982) Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 215 : 185-187
- 20) Ullrich, A., Bell, J. R., Chen, E. Y., et al. (1985) Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* 313 : 756-761
- 21) Mueckler, M., Caruso, C., Baldwin, S. T., et al. (1985) Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 229 : 941-945
- 22) Sun, X. J., Rothenberg, P., Kahn, C. R., et al. (1991) Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defined a unique signal transduction protein. *Nature* 352 : 73-77
- 23) Ballinger, S. W., Shoffner, J. M., Hedaya, E. V., et al. (1992) Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nat. Genet.* 1 : 11-15
- 24) Van der Ouweland, J. M. W., Lemkes, H. H. P. J., Ruitenbeek, K. W. (1992) Mutation of mitochondrial tRNA^{Leu} (UMR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat. Genet.* 1 : 368-371
- 25) Vionnet, N., Stoffel, M., Takeda, J., et al. (1992) Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 356 : 721-722
- 26) Froguel, P., Zouali, H., Vionney, N., et al. (1993) Familial hyperglycemia due to mutation in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 328 : 697-702

受付日 2000年12月20日