On the Relation of Carbohydrate Metabolism in Pancreatectomized Diabetic Dog and Alloxan Diabetic Dog

By

Tadamasa FUJITA

Department of Internal Medicine, 2 Division Kobe Medical College (Prof. M. Takeda, Chief)

In order to compare the pancreatectomized dog with alloxan affected on the nature of the disordered carbohydrate metabolism, the author compared these two groups of animals on the presence or absence of a) the essential diabetic metabolic disorders and b) influences from extrapancreatic origins.

The methods adopted for the former were, 1) carbohydrate tolerance test, 2) test for the ability of sugar formation and 3) test for ketosis, and for the latter, test for insulin sensitivity of blood sugar.

Results obtained :

1) The loss in the glucose tolerance was less severe in the alloxan dog than in the totally pancreatectomized; however, was severer in the former than in the 9/10 depancreatized dog. As to disagreement of the blood sugar regulating function, generally in the alloxan dog, the negative Staub-Effect was not so markedly present comparatively for the rise of blood sugar curve.

2) With regard to the ability of sugar formation, the fasting blood sugar levels and daily whole urine sugar contents were determined with the following results.

In general, in the alloxan dogs, the blood sugar levels were lower than those of the totally or partially depancreatized dogs. In severer cases, in the pancreatectomized dogs the blood sugar rose before death, but in the alloxan dogs it dropped gradually.

The urine sugar excretion was of special character, and in the alloxan dogs it was markedly high, and from the initial stage, much urine sugar was excreted comparatively for the blood sugar level.

3) On the grade of ketosis in both kinds of dogs, it was relatively variable in each case, and generally in the alloxan dog, the values of blood and urine ketone bodies were higher than those of the pancreatectomized dog.

4) With the insulin sensitivity of blood sugar careful observations revealed marked differences between the two groups.

a) The insulin sensitivity in the alloxan dog was rather remarkably higher than that of in the pancreatectomized — the mean maximal drop in the pancreatectomized dog being 55.5 % (roughly the normal range), while the alloxan dog showed 78.5 %.

b) In the alloxan dog, its attitude to insulin, i.e. the maximal rate of decrease (insulin effect), and the rate of increasing from the lowest to the final level (antiinsulin effect), was constant almost through the whole course, but in the pancreatectomized dog, both effects seemed to have remarkable variation by the days passed after the operation.

c) In the pancreatectomized dog, the antiinsulin effect was low in the initial three weeks after the operation, but after 30 days or so, insulin and antiinsulin effects rose promptly and the dog became insulin-resistant. In the later stage, the antiinsulin effect dropped markedly again.

d) In the pancreatectomized dog, the cause of such remarkable changes in the insulin and anti-

insulin effects seem to relate closely with the sudden loss of α -cell function in Langerhans' islets in the initial stage, and with rise and fall of the extra-pancreatic antiinsulin effect in the next stage.

5) In conclusion, the author comparing the pancreatectomized dog with the alloxan dog with respect to the carbohydrate metabolism, found that on the essential diabetic metabolic disagreement there existed somewhat marked differences on the ability of sugar formation and the sugar excretion into urine, but the insulin sensitivity of blood sugar showed remarkable differences between both kinds of dogs.

Experimental Studies on the Effects of Anterior Pituitary and Adrenal Cortical Hormones to the Blood Sugar and Diastase Values of Normal and Alloxan Rabbits.

By

Mizuto KAJIYAMA

II. Division of Internal Medicine, Kobe Medical College (Director; Prof. M. Takeda)

Before and after injection of single dose of ACTH, Cortisone or DCA into normal or alloxan diabetic rabbits, the author determined the sugar and diastase values in the blood hour by hour for 6 hours. These determinations were done repeatedly 24 hours after injections. And the author obtained following results;

1) In cases of normal rabbits, (a) the blood sugar values increased only after injection of Cortisone, and after injection of ACTH or DCA they intended to decrease in the beginning and then turn to approach to the values before injection. But after injection of large quantity of ACTH, the blood sugar values increased in the beginning and then decreased later. Among these 3 kinds of hormones, DCA and large quantity of ACTH showed larger blood sugar decreasing ability. (b) On the diastatic activities of the blood, they increased only after injection of large quantity of Cortisone, and after injection of Cortisone (5 mg), ACTH or DCA they intended to decrease in the beginning and then turn to approach to the value before injection. On the other hand the blood diastase values decreased hour by hour until 6 hours after injection of large quantity of DCA. Among these hormones, 5 mg Cortisone and 10 mg DCA showed stronger blood diastase decreasing abilities. (c) In the respect of the relation between curves of blood sugar and diastase values, in cases of DCA or ACTH injections they were parallel in general, but in cases of Cortisone injections they showed nearly discrepancy each other.

2) In cases of alloxan diabetic rabbits after injections of these hormones, (a) the blood sugar values varied nearly identically with the cases of normal rabbits. Also in cases of alloxan rabbits, the blood sugar increased only after injection of Cortisone, and decreased significantly by ACTH or DCA. And among these hormones, DCA had the largest blood sugar decreasing power. (b) To the diastase values of the blood, ACTH showed the most remarkable changes, and after injection of it, the blood diastatic activities showed remarkable increase. On the other hand after injection of Cortisone or DCA the sugar and diastase values of the blood decreased. (c) Concerning to the relation between the curves of blood sugar and diastase values, they showed parallel after injection of DCA, and were discrepant each other by Cortisone or ACTH.

除腓糖尿病と alloxan 糖尿病とに 於ける糖質代謝上の比較

神戸醫科大學第二内科學教室 (指導 竹田正次教授)

藤 田 忠 正

第1章 緒 言

除腓糖尿病に關する實驗的研究は Mering u. Minkowski (1889) や Opie (1901) 以來多數に行われて居るが、除腓によつては、膵臟「ラ」氏島 β 細胞の内分泌閉止による 諸種代謝失調以外に、脂肪肝が起るを Allan (1924) によつて見出され、其後抗脂肪性物質に關する研究から、脂肪肝は「ラ」氏島 β 細胞の内分泌作用とは無關係である事が Best 等によつて明にせられ、更に近年になつて除腓による脂肪肝以外の合併脱落症狀として、「ラ」氏島 α 細胞の機能が指摘せられる様になつた。

それ故除腓動物に於ける諸種類の代謝失調像中には、「ラ」氏島 β 細胞の内分泌作用以外の代謝失調像も共存して居る譯となる。

又他方 alloxan によつて、動物に恒久性の糖尿病が起され得る事を Bailey a. Bailey (1943) や Goldner a. Gomori (1943) 等によつて見出されて以來、まだ其年月は新しいのに拘わらず、alloxan 糖尿の病因探求に關する研究は極めて多數輩出した。

alloxan 糖尿の病因に就ては、膵臟「ラ」氏島 β 細胞の組織學的變化が主要病因と認められて居て、除腓糖尿病の様な合併脱落症狀は現在迄に見出されて居ないが、其恒久性糖尿病惹起迄に初期過血糖期と低血糖症狀期とを経過し、所謂血糖の三相變化と云う複雑な経過を要するから、「ア」糖尿の病因も単一で無い事が想像せられ、實際上「ア」糖尿初期過血糖の原因に對しては副腎髓質説 (Duff a. Starr, Brown, 石井, 長濱, 魚地), 副腎皮質説 (Kirrschbaum, Iversen. De Majio, 小坂), 下垂體前葉説 (Houssay), 膵「ラ」氏島 α 細胞説 (Thorogood u. Zimmermann), 下垂體前葉副腎皮質系機能異常説 (鳥居) 等の腓外性病因説が有力に主張せられて居る。

又「ア」糖尿低血糖症狀の原因に對しても、同様膵「ラ」氏島 β 細胞の機能昂進説 (Bailey, a. Bailey, Houghes, Ware a. Young, Pauerjee, Dunn Sheehan a. Mc. Letchie, 岡本) 以外に副腎皮質説 (Kirrschbaum, Welle a. Molander) や肝臟説 (Houssay) 等の腓外病因説を主張する人々もある。

上述の様に除腓糖尿病では、膵「ラ」氏島 β 細胞機能脱落以外に、除腓による脱落症狀 (脂肪肝, 「ラ」氏島 α 細胞機能脱落) が合併せられるし、「ア」糖尿では特種な脱落症狀の合併は見られないが、腓性糖尿病以外に腓外性糖尿病合併の可能性が多分に窺われる。

其處で著者は除腓犬と「ア」犬とに就て、糖質異常代謝上の比較を行い、兩種糖尿病異常代謝が、糖尿病の本質的代謝失調の基盤上では、幾何の相違を見られるかを比較せん爲に、糖尿病の本質的代謝失調の代表的項目として次の3検査項目 (1. 攝取糖質處理機能, 2. 造糖能昂進度, 3. Ketosis) を選び、尙腓外性病因合併如何を鑑別する上に於て「兩種糖尿病犬血糖の對 Insulin 感性」を選び、兩種糖尿病犬共に出来る最長期間に亘つて生存せしめて、上記4項目に就て比較を行つた。

第2章 實驗材料並びに實驗方法

1) 實驗動物

實驗動物としては、健康な 10kg 内外の犬を使用し、實驗前健康狀態に注意し、一定の飼養、内で約1週間適時の運動をせしめつつ、一定の食餌を以つて飼養した。

2) 除脾手術

24時間絶食せしめ、「パンスコ」麻酔の下に、Minkowski 法に従い脾全剔手術を行い、脾部分的剔出は Allen 法に據り行い、主脾管と連絡のある部分のみを極めて僅かに残した。

3) alloxan 糖尿犬

alloxan 糖尿犬は、alloxan を當kg 70mg 乃至 100mg 靜脈内へ注射し、其高糖期に達して後諸種の検測を行つた。

4) 検測方法

- 血液及び尿「ケトン」量測定は Behre の Salicylaldehyde 比色法を使用した。
- 血糖は Hagedorn 法、尿糖は隈川、須藤法に據つた。
- 糖處理機能検査には、葡萄糖二重負荷試験を行つた。

該試験には20%葡萄糖液20ccを靜注し、其後15分毎に採血、60分後に同量の葡萄糖液を靜注して、其後1時間に亘り15分毎に採血檢糖した。

- Insulin 感性試験には Insulin 毎kg 2 單位を靜注して、其後6時間に至る間1時間毎に採血檢糖した。

第3章 實驗成績

(I) 糖處理機能失調度比較

既に本教室では光永(昭和18年)が、除脾犬の糖二重負荷試験を行つたが、其際は葡萄糖の腹腔内注入法であつた。著者は糖の靜注法を行つた。

(1) 各種除脾犬に於ける糖二重負荷試験

(a) 脾全剔犬に於ける糖負荷試験

今脾全剔犬の其手術前と術後3日目に於ける葡萄糖二重負荷試験の成績を示すと下の如くである。

第1圖 脾全剔犬に於ける糖二重負荷試験

第2圖

脾90部剔犬に於ける糖二重負荷試験

(b) 膝 $\frac{9}{10}$ 部別犬に於ける糖負荷試験

膝 $\frac{9}{10}$ 部別犬に於て、術後7日、23日、42日に實施した糖二重負荷試験成績は第2圖に示す通りである。

(c) 膝 $\frac{2}{3}$ 部別犬に於ける糖負荷試験

膝 $\frac{2}{3}$ 部別犬の術後3日、14日、21日に行つた糖二重負荷試験成績は下圖(第3圖)の如くである。

以上膝全剔、 $\frac{9}{10}$ 並びに $\frac{2}{3}$ 部別犬に於ける術後の経過を追うて行つた糖二重負荷試験成績を通覽して、其糖處理機能失調度に對し、順位を附けると、勿論全剔犬に於ける糖處理機能失調度は最高度で、次は $\frac{9}{10}$ 部別犬の術後第7日及び第42日が位し、次は $\frac{2}{3}$ 部別犬の術後第3日であつて、 $\frac{9}{10}$ 部別犬術後、第23日では其失調度は輕度、膝 $\frac{2}{3}$ 部別犬術後第14日では、其糖處理機能は殆ど術前に回復して居る。

但し糖處理機能の失調度判定には(1)糖負荷後の血糖位曲線経過、(2) Staub 効果、(3)糖負荷終末血糖位の3項目を其失調度判定の目標とした。

膝 $\frac{9}{10}$ 部別犬で術後第23日で、其糖處理機能失調度が一旦好轉したのに、術後42日で再惡化を示したのは如何なる原因かを該部別犬に就て其血糖と尿糖の経過(第3表参照)を参照して見るのに、該部別犬では術後第7日を頂點として、其後逐日早朝時血糖量は低下に向い、術後第14日から第23日迄の間は早朝血糖量は殆ど健常化し、尿糖も著減して居たが、術後第24日から早朝血糖量も尿糖量も増惡に向い、遂に術後第52日で死亡した。其術後第23日迄は好調回復を示し、其後漸次惡化に向つた原因は明でないが、恐らく除膝後一旦回復に向つた「ラ」氏島機能が何等かの原因で其回復能力を失ひ遂に再惡化したものと思われる。

(2) alloxan 犬に於ける糖負荷試験

「ア」(當kg 100mg靜注)糖尿犬に糖二重負荷試験を其経過に従つて數回行つた成績は第4圖に示す通りである。

「ア」負荷後第3日(Ⅰ)、第7日(Ⅱ)、第26日(Ⅲ)に行つた糖負荷試験の成績は大體に於て相似であるが、其糖處理機能失調度を判定すれば(Ⅰ)が最惡で(Ⅱ)と(Ⅲ)は略々同位である。

第4圖 Alloxan 100mg/kg 負荷糖尿犬に於ける糖二重負荷試験

今「ア」に於ける糖負荷試験成績を除膝の場合と比較すると、其糖處理機能失調度の全般的比較では「ア」糖尿犬の失調度は膝全剔犬には及ばないが、 $\frac{9}{10}$ 部別犬よりは高度である。又其血糖調節機能失調像を比較

すると、一般に「ア」犬では其全血糖位曲線經過の高位である割合に、Staub 効査の陰性度が著明で無い。

(Ⅱ) 造糖能昂進度比較

今早朝時の高血糖に對する異常代謝過程の原因を考察すると、

a. 肝に於ける解糖原作用 (glycogenolysis) の旺盛

b. 非糖物質からの糖生成の旺盛

c. 肝外組織に於ける糖の酸化分解減弱

等の場合を擧げる事が出来る。

以上3項目中糖の酸化分解減弱による血糖への影響は寧ろ攝取糖質處理機能上では要位を占むるものであるが、早朝時血糖位に對しては其影響は少いものであると考える。

そうすれば早朝時高血糖の原因的異常代謝としては、解糖原及び糖生成の旺盛即ち造糖能昂進を主要因子と認めて差支無いと思われる。

其處で造糖能昂進度を評價する目標として、早朝空腹時の血糖量を選んだ譯である。尙尿糖の全排出量は攝取糖質處理機能失調度にも關係があり、又造糖能昂進度の方にも關係があるものであるが、便宜上本項目中へ挿入した。

(1) 除腺犬に於ける早朝時血糖位並びに全尿糖量の經過

(a) 腺全別犬に於ける早朝時血糖位並びに尿糖量經過

(b) 腺^{17/18}部別犬に於ける早朝時血糖位並びに尿糖量經過

除腺術後52日間に至る間の血糖、尿糖の經過は次表(第2表)に示す通りである。

除腺後3日で上昇した血糖位は、除腺後12日迄略々同高位を持続したが、術後12日以後再昇、其後死亡(術後52日)に至る迄の間、300mg/dl内外の血糖位を持続しつつ、其間2回400mg/dlに接近する血糖峰を造つて居る。尿糖全日排泄量は比較的其動搖が甚しく(一晝夜の全尿を集める事が至難であつた關係もあると思われる)。又血糖位との間にも差程嚴密な並行關係を見られなかつた。

(c) 腺^{2/10}部別犬に於ける早朝時血糖位並びに全尿糖量經過

此場合も^{17/18}部別犬に於ける血糖經過と略々同様に、只其一般血糖位經過が低位であり、尿糖量も少なかつたのに過ぎない。

即ち術後3日で上昇した血糖は漸降して、術後14日から24日に至る間最低位を持して居たが、其後再昇遂に術後57日で死亡に至る迄200mg/dl以上の血糖位を持続して居る。

尿糖も略々血糖位に並行して經過して居る。

(d) 腺^{3/6}部別犬の血糖並びに尿糖經過術後3日で輕増した血糖は術後6日迄持続、其後は常値に復して居る。

第1表

經過日數	血糖量 mg/dl	尿總糖量 g
術前	124	(-)
1	395	11.65
2	383	15.33
3	440	6.80
4		7.98
		死亡

第2表

腺^{17/18}部別犬に於ける早朝血糖位並びに尿糖量經過

經過日數	血糖量 mg/dl	尿總糖量 g
術前	82	(-)
1	134	0.23
2	168	1.03
3	243	4.7
5	248	
7	241	
10		48.75
11		29.99
12	297	
13		12.79
14	415	
16		7.54
18	305	
19	275	
21	281	
24		19.04
25	385	
26	325	
27		63.15
23	265	
30		50.75
31	298	
32		32.13
33	305	
35	297	67.69
39		47.99
40	260	
42		27.78
45	296	
46		36.30
49	345	
52	308	
53		11.87
55		死亡

第3表

膝9/10部剔犬に於ける早
朝血糖位並に尿糖量經過

日數經過	血糖量 mg/dl	尿總糖量 g
術前	95	(—)
1	125	
2	164	0.4
3	245	
4		13.74
7	261	
11		77.03
13	147	
14		26.08
15	116	
16		15.07
18	105	
20		12.48
22	113	
23	93	
34		37.51
35	269	
39	221	2.62
41		56.32
42	210	
52	455	112.27
57		死亡

第4表

膝2/3部剔犬の早朝血
糖位並に尿糖量經過

經過日數	血糖量 mg/dl	尿總糖量 g
術前	86	(—)
1	78	(—)
2	84	(—)
3	130	(—)
5		(—)
6	126	
7	94	
11		(—)
12	93	
21	103	(—)
31	85	(—)

第5表 (甲例)

alloxan70mg 負荷糖尿犬の
早朝血糖位並に尿糖量經過

經過日數	血糖量 mg/dl	尿總糖量 g
術前	122	(—)
1	117	23.08
2		64.20
3	213	
5	265	103.0
7	192	
12	276	
13		35.0
14		
15		5.25
18		10.22
21		0.19
22	220	
25	162	
26		23.12
29	284	
34	190	49.88
		生存

(2) alloxan 糖尿犬に於ける
早朝時血糖位並に全尿糖
量經過

(a) alloxan70mg(當kg)

負荷糖尿犬の血糖並に尿糖經過

兩例共に同量の alloxan を負荷したのであるが、其血糖並に尿糖の經過は少々著明な相違を示して居る。兩場合共に其經過中血糖位の動搖を見られるが、甲例では一般に血糖位は低位で200mg/dl 前後である。然るに乙例では「ア」負荷12日以後は300mg/dl 以上(最高450mg/dl)を持続して死に至つて居る。尿糖量も大略血糖量に並行し、甲例では一般に少量であつたが、乙例では大量(47.7g乃至112g)であつた。

(b) alloxan 100mg(當kg)負荷糖尿犬の血糖並に尿糖經過

alloxan 100mg(當kg)負荷糖尿犬の早朝時血糖位並に尿糖量經過は、第11圖に示す通りであるが、其血糖量經過は「ア」70mg(當kg)負荷乙例と略々相以て、「ア」負荷後3日で上昇した血糖は250mg/dl 前後を持続、負荷後21日から更に上昇して300mg/dl に達し、其後負荷44日で死亡に至る迄下降を繼續して居る。此場合も尿糖は血糖位に比して大量に排泄せられて居る。

第7表

alloxan 100mg 負荷糖尿病犬に於ける早朝血糖位並に尿糖量経過

経過日数	血糖量 mg/dl	尿糖量 g
術前	88	0
1	73	8.6
2		30.76
3	305	44.61
7	243	92.82
12	257	119.0
14	243	
16		110.24
21	256	
22		76.07
26	311	
32		86.52
33	183	
37	192	
44		死亡

以上除腭犬と alloxan 犬の血糖並びに尿糖経過を比較するのに、早朝時の血糖位経過では、除腭と「ア」犬との間に特に認むべき相違を認めないが、尿糖に於ては両場合の間に著明な差違を認められる。即ち一般に「ア」犬では其血糖位に比較して大量の尿糖が排泄せられ、特に其初期の血糖位上昇が未だ著明で無い時期に於て、既に大量の尿糖が排泄せられるのである。勿論其経過の中期(「ア」負荷後7日乃至20若しくは30日)に於ても其尿糖排泄量は、除腭犬に比して高度である。尙「ア」犬では其死亡する場合、其経過の末期に至ると急に尿糖も血糖も減じて来るのに反して、腭部別犬では症状が悪化して死亡に至る場合は血糖は一層昇騰に向う。

要するに造糖能昂進と云う點では、腭全別犬が最高度である事は明であるが、部別犬と「ア」犬とでは一般的には腭部別犬の方が血糖位が高く、而も症状が悪化して死亡に至る場合は、腭部別犬では血糖は昇騰に向い、「ア」犬では漸降に向う。

尿糖排出は一般に「ア」犬の方が高度で、且つ「ア」負荷の初期から血糖位に比して高度な尿糖排出量を見られる。

(Ⅲ) 「ケトン」血並びに「ケトン」尿の比較

(1) 除腭犬に於ける「ケトン」血並びに「ケトン」尿

腭全別犬並びに腭部別犬(腭¹/₁₈, ⁹/₁₀及び²/₃部別)に於ける Ketosis の経過を第8表に示せば次の通りである。

以上除腭犬に於ける血液及び尿「ケトン」體量測定の結果では、腭全別犬では短時日の観察であつたから、Ketosis の程度を明確にし得なかつたが、長時日観察の各腭部別犬では、¹/₁₈部別犬以外は殆ど認むべき Ketosis を證し得なかつた。只腭¹/₁₈部別犬では術後26日頃から、血液及び尿共に「ケトン」體の増昇が證せられた。但し増量を證せられた血液及び尿の「ケトン」體は、主としてβ-酸化酪酸の増量であつた。

(2) 「ア」糖尿病犬に於ける「ケトン」血並びに「ケトン」尿

「ア」糖尿病犬の経過中に血液並びに尿「ケトン」體を検測した成績は次表に示す通りである。

第8表 (a) 除腭犬に於ける血液及び尿「ケトン」體経過表

A = acetone + アセト酪酸, B = β-酸化酪酸 總量 = A + B

手術後の経過日数	「ケトン」體	腭 全 別					
		血 液 mg %			尿 mg		
		A	B	總 量	A	B	總 量
術 前		0	0	0	0	0	0
1		0	0	0	0	0	0
2		1.2	0.15	1.35	0	2	2
3		0	0.1	0.10	1	4	5
4					0	5	5
							死亡

第8表 (b) 除腺犬に於ける血液及び尿「ケトン」體經過表

A=acetone++アセト醋酸, B= β 酸化酪酸總 量=A+B

手術後の 經過日數	「ケトン」體	腺 9/10 部 剔				
		血 液 mg%			尿 mg	
		A	B	總 量	A	B
術 前		0.05	0.1	0.15	0	1
2		0.05	0.20	0.25	2	4
7		0.05	0.10	0.15		
11		0.05	0.10	0.15	0.5	3
13		0	0.10	0.10	1	1
23		0.05	0.05	0.10	0.05	3.0
29		0.05	0.05	0.10		
34		0.07	0.07	0.14	1.0	5.0
39		0.02	0.02	0.04		
41					1	16
42		0	0	0		
52		0.05	0.20	0.25	2	
						死 亡

第8表 (c) 除腺犬に於ける血液及び尿「ケトン」體經過表

A=acetone++アセトン醋酸, B= β 酸化酪酸 總量=A+B

手術後の 經過日數	「ケトン」體	腺 17/18 部 剔 犬				
		血 液 mg%			尿 mg	
		A	B	總 量	A	B
術 前		0.2	1.0	1.2	0	3
3		0	0.02	0.02	1	7
8		0	0.3	0.3		
11					3	25
12		0.1	0.01	0.11		
13					4	22
14		0.01	0.2	0.21		
16					4	51
18					2	35
19		0.1	0.15	0.25		
20					1	37
22		0.15	0.50	0.65		

25				3	5	8
26	0.15	2.70	2.85			
27				35	140	175
28	0.50	1.40	1.90			
30	0.70	2.30	3.00			
32				20	85	105
36	0.70	1.57	2.27			
39				4	104	108
40	0.40	0.60	1.0			
42				3	55	58
45	0.50	1.30	1.80			
46				1	40	41
52	0.30	0.40	0.70			
53				0	15	15
56						死 亡

第 8 表 (d) 除腺犬に於ける血液及び尿「ケトン」體經過表

A=acetone+アセト醋酸, B= β 酸化酪酸 總量=A+B

手術後の 経過日数	腺別 種別 「ケトン」體	腺 2/3 部 剔 犬					
		血 液 mg%			尿 mg		
		A	B	總 量	A	B	總 量
術 前		0	0	0	0	1	1
3		0	0.05	0.05			
5					1	3	4
10		0	0.02	0.02			
11					3	12	15
14		0	0	0			
21		0.1	0.02	0.12	0.5	3	3.5

第 9 表 (a) 犬に於ける血液及び尿「ケトン」體經過表

A=acetone+アセト醋酸, B= β 酸化酪酸 總量=A+B

手術後の 経過日數		「ケ トン」 體		70 mg/kg 費 荷 ア ロ キ サ ン 犬			
				血 液 mg%		尿 mg	
術 前		A	B	總 量	A	B	總 量
1		0	0.15	0.15	0	0	0
					0	0	0

2	0.35	0.85	1.20			
4				0	0	0
5	0.40	0.75	1.15			
6				2	5	7
7	0.40	0.55	0.95	2	5	7
9	0.40	0.55	0.95			
12	0.45	0.85	1.30	10	25	35
14	0.55	0.35	0.90	15	38	43
16	1.15	0.95	2.10			
19	0.45	0.45	0.90	54	68	122
28	0.95	0.85	1.80	22	51	73
30	1.00	0.90	1.90	20	75	95
33				32	130	152
35	0.70	0.30	1.00			
40				2	31	33
42	2.50	2.20	4.70			
45	0.55	0.70	1.25	9	63	72
死 亡						

第 9 表 (b) alloxan 犬に於ける血液及び尿「ケトン」體經過表

A=acetone++アセト醋酸, B=β酸化酪酸 總量=A+B

手術後の 経過日数		「ケトン」體		100 mg/kg 負荷アロキサン犬					
				血 液 mg%			尿 mg		
				A	B	總 量	A	B	總 量
術 前		0.15	0.10	0.25	0	0	0		
1		0.05	0	0.05					
2					0	0	0		
3		0	0.01	0.01					
7		0	0.10	0.10	2	5	7		
12		0	0	0					
15					12	19	31		
16		0.15	0.30	0.45					
21		0	0.05	0.05					
31					1	18	19		
39		0	0	0	0	9	9		
死 亡									

以上「ア」犬に於ける血液及び尿「ケトン」體量を其經過に従つて檢測した成績では、「ア」70mg 負荷糖尿犬に於て特に其末期に著明な Ketosis を證せられ、他の100mg負荷の場合には軽度の Ketosis を證せられたのに過ぎなかつた。

以上除胖犬と「ア」犬の血液及び尿「ケトン」體量を比較した結果では、兩場合共に Ketosis の高度は、

其各場合によつて稍々著明な相違があつて、精確な比較は困難である。兩場合共に各1例に於て稍々高度な Ketosis を證せられた以外は、認むべき Ketosis を證せられて居ない。稍々著明な Ketosis を證せられた兩例に就て比較すると、「ア」犬の方が血液及び尿共に「ケトン」體量は大であつた。

但し兩場合共に其血液と尿との「ケトン」體量は略々相並行し、其間兩者(血液と尿)の間に discrepancy は認められなかつた。

(IV) 除腺犬と「ア」犬に於ける血糖の對 Insulin 感性に關する比較

嘗て教室の光永は(昭和18年)、腺全剔並びに部分的切除犬に就き、其血糖の對 Insulin 感性度を測つたが、其際部剔犬では健常犬と大差なく、腺全剔犬では對 Insulin 抵抗性を證せられたと報告した。

今腺^{17/18}部剔犬と alloxan 犬に就き、何れも其經過を遂うて血糖の對 Insulin 感性に就て檢した成績は次表(第3表及び第4表)に示す通りである。

alloxan 糖尿犬の對 Insulin 血糖反應經過

今第10表及び第11表中から、兩場合に於ける血糖の Insulin による最高降下率と其到達時間、並びに最高降下血糖位から最終(Insulin 注射後6時間)血糖位に上昇する上昇率とを抽出すれば、第12及び第13表の如くである。

以上除腺犬と「ア」犬との對 Insulin 血糖反應經過を比較して見ると、次の諸點で兩場合の間に明に其相違が證明せられる。

(1) 一般に「ア」犬の方が除腺犬に比して、其手術後の全經過を通じて、Insulin による血糖の最高降下率(感性度)が高度である。

即ち其最高血糖降下率の平均値を、兩場合に就て比較すると、除腺犬の57.0%(健常犬と略々同率)に對し、

第 10 表 腺^{17/18}部剔犬血糖の對 Insulin 感性度經過

術後 經過日數	「イ」注射 後の時間	血 糖 量 mg/dl					
		注射前	1	2	3	4	5
術 前		82	38	40	35	40	55
術後 3 日		250	103	90	90	92	105
7 日		250	88	64	68	80	86
14 日		415	224	175	182	224	196
21 日		285	121	100	104	115	155
28 日		235	207	188	223	270	293
40 日		250	225	175	104	133	133
45 日		295	235	175	145	128	115
52 日		304	290	256	205	153	135

第 11 表 alloxan 犬血糖の對 Insulin 感性度經過

「ア」費荷 後經過日數	「イ」注射 後の時間	血 糖 量 mg/dl					
		注射前	1	2	3	4	5
「ア」負荷前		103	65	43	54	60	81
負荷後 3 日		214	65	48	57	73	95
7 日		190	80	52	46	75	80
14 日		257	66	52	80	85	93
21 日		220	61	68	67	93	114
29 日		285	53	45	46	65	85

第12表 除睪犬に於ける「イ」注射による血糖最高降下率(insulineffect)と其到達時間並に最低血糖位より最終血糖位への上昇率(antiinsulineffect)

術後 経過日数	注 射 前 血 糖 値 mg/dl	最 低 位 血 糖 値 mg/dl	同到達時間 時 間	insulin effect %	最 終 位 血 糖 値 mg/dl	antiinsulin effect %
術 前	82	35	3	57.3	72	105.7
術後3日	250	90	2	64.0	125	38.9
7 日	250	64	2	74.5	90	40.0
14 日	415	175	2	57.8	230	31.4
21 日	280	100	2	64.1	205	105.0
28 日	265	188	2	29.0	305	62.3
40 日	250	133	4	46.8	145	9.0
45 日	295	115	5	61.0	126	9.6
52 日	304	123	6	59.5	123	0

第13表 alloxan 犬に於ける「イ」注射による血糖最高降下率(insulin effect)と其到達時間並に最低血糖位より最終血糖位への上昇率(antiinsulineffect)

「ア」負荷 後経過日数	注 射 前 血 糖 値 mg/dl	最 低 位 血 糖 値 mg/dl	同到達時間 時 間	insulin effect %	最 終 位 血 糖 値 mg/dl	antiinsulin effect %
「ア」費荷前	103	43	2	58.2	92	114.0
負荷後3日	214	48	2	77.5	112	133.3
7 日	190	46	3	75.8	96	108.6
14 日	257	52	2	79.9	115	123.8
21 日	220	61	1	72.3	125	105.0
29 日	285	45	2	84.2	102	126.7

「ア」犬では77.9%で其間著明な差違を證せられた。

(2) 兩場合の血糖最高降下率の経過を比較すると、「ア」犬では其全経過中に於て其差違が少なかつたにも拘わらず、除睪犬では其差違が著明であつた。即ち術後32日の對 Insulin 血糖反應は異常な對 Insulin 抵抗性を示し、其血糖量最高降下率は(Insulin 注射後2時間)29.6%であつて、其最高降下率が極めて小であつた以外に、Insulin 注射後2時間以後の血糖が、他の手術日数に於ける場合とは相異して異常な上昇を示し、Insulin 注射後6時間の終末血糖値は、注射前値よりも15%の高値を示した。

(3) 次に兩場合に於ける Insulin 注射後の最低血糖位(Insulin による最高降下血糖位)から、終末血糖位への上昇率を比較したのに、兩場合の間に顯著な相違が證せられた。

即ち「ア」犬では106%乃至133%の上昇率で、其全経過中に於ける各場合の相違が少なかつたのに、除睪犬では手術後の経過日数によつて其間に著差が認められた。

除睪犬では手術後3日、7日、14日の試験では、其上昇率は輕度(31~39%)であつたが、手術後21日と32日の試験に於て著増し健常犬と略々同率(105~115%)となり、其後の試験では著減し、最終試験(手術後52日)に於ては、Insulin 注射後6時間が最低血糖位を示すと云う異常な経過を見られた。

總括すると、「ア」犬では其 Insulin に對する態度は其最高血糖降下率に於ても、其到達時間に於ても、亦 Insulin 注射後の最低血糖位から終末血糖位への上昇率に於ても、其全経過日数を通じて殆ど不變であるのに拘わらず、除睪犬では種々の特異な點が全経過中に認められた。

今 Insulin 注射後最低血糖位に達する迄の血糖降下作用を Insulineffect とし、最低血糖位から上昇曲線に轉ずる作用を antiinsulineffect とすれば、insulineffect は「ア」犬の方が除睪犬よりも稍々著明に大で

ある事は、血糖最高降下率の兩場合に於ける比較から明であるが、antiinsulineffect を兩場合に就て比較すると、「ア」犬では健常犬よりも稍々大で、除腺犬よりは遙に強大であるが、全経過を通じて殆ど其變化を見られない。然るに除腺犬では全経過を通じて其變化が極めて顯著である。即ち antiinsulineffect は術後2週間迄は微弱、術後21~32日迄は急増して健常と略々同値となり、更に術後40日以後に於て激減するに至るのである。

除腺犬では以上の様に、antiinsulin 効果が其経過中に於て變動を示すばかりで無く、insulineffect が其経過中に於て變化があつて、術後32日では insulineffect が急減して、對 Insulin 抵抗性を證せられた。

何故に除腺犬では、其経過中に於て、antiinsulin 及び insulineffect に變化を見られるのであるが、これは今後の研究を要する興味ある問題であると思われるが、今上記の結果のみから除腺犬に於ける對 Insulin の特異な態度に就て、其理由を考察して見よう。

- (a) 除腺術後日新しい期間に antiinsulin 効果が、健常や「ア」犬に比して著明に微弱であつたのは、恐らく除腺による α 細胞の急激な機能閉止による影響では無いかと推せられる。
- (b) 術後32日に於て、一方 insulin 効果が急減すると共に、他方 antiinsulin 効果に顯著な急増を見られ、即ち Insulin 抵抗性を證せられたのは、残存腺「ラ」氏島機能の減衰が起つて來た上に、腺外性 antiinsulin 効果の増大が加わつた結果に因ると考えられる。
- (c) 術後40日以後に於て、insulineffect には變化を見られなかつたか、antiinsulineffect に著減を見殆ど antiinsulin 作用効果が證明出來ない程になつたのは、一旦旺盛となつた腺外性抗「イ」作用効果(腺外性血糖上昇作用機能群)にも衰兆を來した結果に因るのでは無いかと推測せられる。

第 4 章 要 約

除腺犬と「ア」犬とに於ける糖質異常代謝上の比較を行ふ爲に、其比較の對象として、(A)糖尿病の本質的代謝失調と(B)腺外性病因の有無とを選び、前者の代表的要目として、1. 攝取糖質處理機能 2. 造糖能昂進度 3. Ketosis の3種検査を、後者の代表試験として血糖の對 Insulin 感性試験を選び、夫々兩種糖尿犬に就て比較を行い、次の結果を得た。

1. 攝取糖質處理機能(葡萄糖靜脈内二重負荷)の失調度では、「ア」犬の失調度は腺全別犬には及ばないが、%部別犬よりは高度である。兩場合の血糖調節機能失調像比較では、「ア」犬では其全血糖曲線位の高位である割合に、Stanb 効果の陰性度が著明で無い。

2. 造糖能昂進度比較の目標としては、早朝時の血糖位と全尿糖量とを選び、兩糖尿犬に就て比較したのに、一般に「ア」犬では、腺全別犬と比較しては勿論、腺部別犬と比較しても其血糖位の経過は低位で、而も症狀が悪化して死に至る場合、除腺犬では血糖は昇騰に向うのに反し、「ア」犬では漸降に向う。

尙特異なのは尿糖量であつて、尿糖排出は「ア」負荷の初期から血糖位に比して「ア」犬の方が著明に高度で、而も「ア」犬では「ア」負荷の初期から血糖位に比して高度な尿糖量の排泄が見られる。

3. Ketosis の比較を兩場合に就て行つたのに、兩場合共に其 Ketosis の高度は各場合によつて比較的其相違が甚しかつたが、一般的に「ア」犬の方が除腺犬よりは其血液及び尿共に「ケトン」體量は大であつた。

4. 除腺犬と「ア」犬血糖の對 Insulin 感性と云ふ點に就て、兩場合共に其経過を逐うて觀察比較した結果、次の諸點に於て兩者の間に著差のあるのを知られた。

- (a) 「ア」犬の方が除腺犬よりも對 Insulin 感性は稍々著明に高度であつて、其最高血糖降下率の平均値で比較すると、除腺犬の57.0%(略々正常犬範圍)に對し「ア」犬では77.9%であつた。
- (b) 「ア」犬では Insulin に對する態度は其最高血糖降下率(insulineffect)に於ても、其到達時間に於ても、亦「イ」注射後の最低血糖位から終末血糖位への上昇率(antiinsulineffect)に於ても、殆ど其全経過日數を通じて不變であつたが、除腺犬では insulin 及び antiinsulin 効果共に其術後の日數によつて著差を證せられた。
- (c) 除腺犬では術後3週間迄は antiinsulin 効果が微弱、術後30日前後で insulin 及び antiinsulin

効果共に急増して insulin 抵抗性を證せられ、末期には antiinsulin 効果が激減する。

(d) 以上の除膵犬に於ける術後経過によつて、insulin 及び antiinsulin 効果に顯著な變化を見られるのは、膵「ラ」氏島 α 細胞機能の急減及び膵外性 antiinsulin 効果の盛衰と關係が深い結果によると推せられる。

5 要するに除膵犬と「ア」犬とに於ける糖質代謝上の比較では、其糖尿病の本質的代謝失調と云う點では、造糖能の昂進度と尿糖量とに於て、稍々著明な相違を見られる以外に差違を見出せなかつたが、其血糖の對 Insulin 感性と云う點では、兩場合の間に顯著な差違を證せられた。

文 献

- 1) Von Mering, J., and Minkowski, O.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., **23**, 371, 1889-1890.
- 2) Allan, Bowie, Meleod a. Robinson: Brit. J. Exp. Path., **5**, 75, 1924.
- 3) Bailey C.C. a. Bailey: J. Am. Med. Ass., **122**, 1165, 1943.
- 4) Goldner, M.G. a. Gomori, G.: Endocrinology, **33**, 293, 1943.
- 5) Duff, G.L.: J. Med. Sci., **210**, 381, 1945.
- 6) Ishii, T.: J. Biochem., **33**, 37, 1951.
- 7) 長濱: 日本内分泌學誌, **28**, 279, 1952.
- 8) 魚地: 日本藥理學誌, **46**, 86, 1950.
- 9) Kirschbaum, A., Wells, J.T., a. Molander D.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **58**, 267, 1945.
- 10) 小坂: 東京醫事新誌, **59**, 267, 1952.
- 11) Houssay, B.A.: Cand. Med. Assoc., **56**, 517, 1949.
- 12) Thorogood, E., and Zimmermann, B.: Endocrinol., **37**, 191, 1945.
- 13) Bailey, C.C. and Bailey, O.T.: J. Am. Med. Ass., **122**, 1165, 1943.
- 14) Hughes, H., Ware, L.L., and Young, F. G.: Lancet, **246**, 148, 1944.
- 15) Panerjee, S.: J. Biol. Chem., **158**, 547, 1945.
- 16) Dunn, J. S., Sheehan, H. L., and McLetchie, N. G. B.: Lancet, **244**, 484, 1943.
- 17) 岡本: 京都大學紀要, **27**, 43, 1949.
- 18) Kirschbaum, A., Welle, L.J. and Molander, D.: Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **53**, 294, 1945.
- 19) Houssay, B.A., Orias, O. and Sara, J. G.: Science **101**, 468, 1945.
- 20) Allen, F.M.: J. Exp. Med., **31**, 363, 1920.
- 21) Behre: J. Biol. Chem., **136**, 25, 1940.
- 22) 光永: 東北醫學誌, **33**, 396, 1943.