Hypoglycemic Action of Sodium Mercaptoacetate

By

Masaharu Horino and Yukimasa Hirata

From The Second Department of Internal Medicine, Kyushu University School of Medicine.

A marked hypoglycemic action of sodium mercaptoacetate, a sulfhydryl compound, was observed in rabbits and in human. Intravenous administration of the substance to normal and rabbits with alloxan diabetes and diabetic patients, and also oral administration via gastric tube to normal and rabbits with alloxan diabetes produce unequivocal decrease in blood sugar concentration.

The mechanism of this hypoglycemic action is now being investigated.

Experimental Studies on Anti-diabetic action of Mesoxalate, especially on it's Effect against the Blood and Urine Sugar in normal and Alloxan Diabetic Rabbits

By

Minoru Yamada

II Internal Division, Kobe Medical College.

The author has made a comparative studies on the anti-diabetic action by the intravenous administration of the sodium mesoxalate only once or for a period of a week into the normal and the alloxan diabetic rabbits as a method of treatment, and found the following results;

(1) Blood sugar in normal and alloxan diabetic rabbits decreased slightly or moderately by injection of one dose of sodium mesoxalate.

(2) No decrease of the blood sugar content noted with an excess dosage of sodium mesoxalate.

(3) The lowest blood sugar level after injection of this drug appeared in earlier stage (one hour after injection) in the majority of normal rabbits, while in the majority of alloxan rabbits, the appearance was at the later period (four to six hours after the administration)

(4) In alloxan diabetic rabbits treated with suitable dose of this drug for seven days, fasting blood sugar values and daily urine sugar excretion decreased definitely.

The change of Blood Sugar Concentration after the intravenous Administration of Iszilin (Insulin made in Japan)

By

Masanori Ishimoto, Masaharu Horino and Yukimasa Hirata

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University.

Initial hyper glycemia (IHG) produced by the intravenous administration of Insulin is found by many investigators, and greater part of them insist that this phenomenon is caused by glucagon contained in Insulin.

メルカプト醋酸ソーダの血糖降下作用について

九州大学医学部第二内科教室

堀 野 正 治・平 田 幸 正

I 緒 言

古くからインシュリンの注射に代る血糖降下剤が数多く探し求められたが、何れも充分な作用は期待出来なかつた。その中でも有名なものとして、1962年、Frank によつて発見された Synthalin があつた。但しその Synthalin も毒性の強い為、今日では殆ど顧られなくなつてゐる。最近に至つてズルホンアミド剤の1つである BZ 55 の血糖降下作用が注目されている。これは内服により血糖降下を来たすという利点はあるが、若年性の糖尿病、即ちインシュリン欠乏性糖尿病には殆ど無効である。BZ55の血糖降下作用は膵臓の α 細胞の障碍、インシュリナーゼの抑制、肝内酵素系に対する作用等によつて起るといわれ、今日までその本態は不明である。

SH は糖代謝に関係ある多くの酵素に含まれているといわれ、最近副腎皮質ホルモン、インシュリン等の作用機転に SH を持った酵素の重要性が認められている。私共は SH 化合物の血糖に及ぼす影響について検索を進めたのであるが、最近 SH 化合物の1つであるメルカプト醋酸ソーダに著明な血糖降下作用を認めることが出来た。これは従来重金属の解毒剤として使用されているものであるが、今日迄その血糖作用については知られていない。その化学式は次の如くである。

II 実 験 成 績

第1図 正常家兎

1. 体重 2kg 前後の正常家兎 5 例について、メルカプト醋酸ソーダを夫々 100mg 静注したところ、血糖の低下は軽度であつた。

次に 8 例の正常家兎について、夫々 200mg を静注したところ、血糖は 5 時間後において著明な低下を示した。但し 2 例ではその低下は軽度であつた。

次に 7 例の正常家兎に夫々 250mg を静注したところ、注射後 5 時間目以降において、全例とも 60~70mg% という低血糖を示した (第 1 図)。

2. アロキサン投与によつて糖尿を起した 3 例の家兎に、メルカプト醋酸ソーダを 250mg 静注したところ、正常家兎と同様に血糖は著明に下降した (第 2 図)。

3. 臨床実験として、4 例の糖尿病患者にメルカプト醋酸ソーダを静注した。この際、予め午前 3 時にインシュリンの 4 単位を静注して、夜間血糖上昇による試験の誤りを防ぐ様に努めた。而してメルカプト醋酸ソーダ静注直前の早朝空腹時の血糖値を試験前値とした。本液の 250 乃至 300mg を静注した 2 例では軽度の血糖下降を認めたのみであつたが、500mg を静注した他の 2 例では、血糖の下降は著明であつた (第 3 図)。

4. アロキサン糖尿病家兎の 3 例に、メルカプト醋酸ソーダ 400mg を夫々ソデによつて経口的に投与したところ、血糖は明かに下降を示した。即ち経口投与によつても、この血糖降下作用は失われなかつた (第 4 図)。

5. 家兎に 250mg のメルカプト醋酸ソーダを投与し、数時間後血糖の下降せる時期に、肝機能検査として

第2図 アロキサン糖尿病家兎

第4図 アロキサン糖尿病家兎

第3図 糖尿病患者

第5図 正常家兎

-予めメルカプト醋酸ソーダの前処置を行ったもの $e^{-\lambda} = 0.74$ $C = 398$
対照として0.5g/kgの葡萄糖のみ静注したもの $e^{-\lambda} = 0.87$ $C = 328$

ブロムサルファレイン試験を行つたところ、試験を行つた6例の全例に異常を認めなかつた。又此の時期に葡萄糖の静注を行い、糖同化機能を検査した。検査した5例中4例に著明な糖同化機能の亢進を認めた(第5図)。

III 考 察

SH化合物そのものが血糖に影響を与えるということは、比較的最近まで知られていなかった。たゞSH化合物とインシュリンとの関係は古くから注目されており、既に1931年 du Vignaud¹⁾がSH化合物によって、インシュリンの血糖降下作用が失われることを発表した。著者の1人²⁾もさきにメルカプト醋酸ソーダがインシュリンの血糖降下作用を抑制することを報告した。尚、私共³⁾はさきにメルカプト醋酸ソーダの静注により正常家兎の血糖が下降することを第29回日本内分泌学会において報告した。

SH化合物そのものが、正常動物の血糖を低下させるという報告は未だ認められていない。これに関係あることとしては、Conn⁴⁾が1949年、ACTH投与による過血糖と糖尿をSH化合物であるグルタチオンが抑制することを認めていること、1955年、Butterfield⁵⁾が火傷による過血糖をSH化合物であるBALが抑制することを報告しているに過ぎない。尚、Butterfieldはインシュリン抵抗性の糖尿病にBALが有効であつた

とも云っている。SH 基を持つた酵素が副腎皮質ホルモンやインシュリンの作用機転に与るものとして、近時注目を浴びているが、メルカプト醋酸ソーダも糖代謝過程に何等かの影響を与えるものであるらしい。

IV 結 語

私共は SH 化合物の 1 つであるメルカプト醋酸ソーダに著明な血糖降下作用を認めることが出来た。即ち正常家兎、アロキサン糖尿病家兎及び糖尿病患者の血糖はメルカプト醋酸ソーダの静注によつて明かな低下を示した。又アロキサン糖尿病家兎にゾンデにより経口投与した場合にも、その血糖は明かに低下した。

その作用機転については、今後更に検索を進めて報告したい。

文 献

- 1) du Vignaud et al.: J. Biol. Chem., 94: 233, 1931.
- 2) 平田幸正: 日本内分泌学会雑誌, 31: 651, 昭和31年.
- 3) 平田幸正, 堀野正治: 日本内分泌学会雑誌, 32: 173, 昭和31年.
- 4) Conn, J.W. et al.: Science, 109: 279, 1949.
- 5) Butterfield, W.J.H.: Lancet, 1955, I, 489.