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.

We had reported that the IHG was no significant by Iszilin (made in Japan, 1954), and that very definite IHG was observed in some cases of hypothalamic Pituitary disease.

The change of blood sugar level following intravenous administration of Iszilin made in 1955, is reported in this paper.

1) In the previous report the result as followed: Iszilin made in 1954 was injected in a dose of 0.2u/kg in 51 normal rabbits.

Slight IHG was found in 8 of them and the mean of blood sugar of 51 rabbits decreased at 2 minute after injection, and fell at twenty minute to the lowest (57% of previous level).

2) In the recent experiments the result as followed.

Iszilin made in 1955 was injected in a dose of 0.2u/kg in 10 normal rabbits.

Marked IHG was found in all of them and the mean of blood sugar increased to the most highest (110% of previous level) at 4 minute after injection, and fell to the lowest (57% of previous level) at 30 minute.

Iszilin made in 1955 caused more remarkable IHG than Iszilin made in 1954.

3) Chlorpromazin administered in a dose of 25mg/kg might depress the hyperglycemic action of insulin.

Studies on change of number of circulating eosinophils in rats for various stressor stimuli.

By

Setzu Kawahara, Chizuko Otani and Mineko Hiraga

Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Dr. F. Akasu),

School of Medicine, Toho University.

The number of circulating eosinophils changes very sensitively as a vital response against various stressor stimuli. The average number of eosinophils counted in one hundred and three Wistar-strain albino rats was $192.0 \pm 129.2/\text{cmm}^3$ and it increased daily after hypophysectomy. At the time of anaphylactic shock challenged by repeated horse serum administration, the number of eosinophils decreased remarkably in normal and hypophysectomized rats. The numbers of eosinophils of rats changed by administration of various medicaments as follows.

In intact rats the eosinophils decreased by administration of Adrenalin, Atropin, Ergotoxin, Acetylcholin, Histamin in small dose, Antihistamin in small dose, Chlorpromazine and Cortisone; but increased Histamin in large dose and Antihistamin in large dose. In hypophysectomized rats the eosinophils decreased by administration of Ergotoxin, Acetylcholin and Cortisone; increased Histamin in large dose and Antihistamin in large dose; no changed Adrenalin, Atropin and Chlorpromazine.

本邦製インシュリン（イスジリン）の静注による血糖値の変動（第2報）

九州大学医学部第二内科教室

石本 雅徳, 堀野 正治, 平田 幸正

I 緒 言

インシュリン静注後に初期過血糖が起る事は Murlin によつて認められ, Bürger & Kramer^{1, 2)} の詳細なる研究以来, 多くの学者によつて確認されている。これについて従来2つの説明が行われている。第1の説は Hyperglycemic glycogenolytic factor (HGF) 即ちグルカゴンによるとするものであり, 第2のものは交感神経系の亢奮によるとするものである。第1のグルカゴンは多くの学者によつて認められ, 盛に研究せられつゝあり, 豚エキスのみならず市販のインシュリンにも殆んどこれが含まれている事が知られている。邦製インシュリンにもグルカゴンが含まれているという報告がある。

こゝに清水製薬のインシュリン（イスジリン）について, 昭和29年製のものと, 昭和30年製及び昭和31年製のものとを用いて血糖に及ぼす影響を検索した結果, 著しい差異が認められたのでこゝに報告する。

次に Strum³⁾によればグルカゴンを含まないと云われる Novo-Insulin に於ても初期過血糖が認められるが, 交感神経を遮断する目的で0.1mgの Dihydroergotamin を予め与えた家兎では之が起らないという。従つて初期過血糖にはグルカゴンだけでなく第2の説も関与している事が考えられる。私共は chlorpromazin と初期過血糖との関係についても僅かではあるが検索をすゝめた。

II 実験方法

実験動物は正常家兎であり, インシュリンは清水製薬イスジリン, 昭和29年6月7日製, 昭和29年10月25日製, 昭和30年12月8日製及び昭和31年4月1日製のものを使用した。採血は耳朶から行いインシュリン静注後2分, 4分, 6分, 8分, 10分, 15分, 20分, 30分, 40分, 45分, 50分, 60分, 75分, 90分, 105分, 120分とした。インシュリンは体重kg当り0.2及び3単位を耳朶より静注した。chlorpromazin は塩野義製薬のウインタミンを使用し, インシュリン静注の2時間前に体重kg当り10mgを筋注した。血糖の測定は Hagedorn-Jensen 法に従つた。

III 実験成績

(1) 昭和29年製インシュリン静注による血糖値の変動

a) 初期血糖変化をみた正常家兎は35例であつた。これらに昭和29年製インシュリンを静注したところ, 8例に於ては2分値に於てのみ前値よりやゝ上昇を示すものがあつた。4mg%の上昇が1例, 3mg%が2例, 2mg%が3例, 1mg%が2例であつた。前値と2分値が等しいものが1例であり, 他はすべて2分後より血糖値は下降を示した。これらを平均すると2分後より血糖値は下降の傾向を示し初期血糖上昇は認められない(図1)。

b) 正常家兎51例についてインシュリンを静注して2時間にわたつて血糖の変動をみた。その28例に於て静注後20分で血糖値は最低に達し, 18例に於ては30分, 5例に於ては45分で最低に達した。全例の平均値をみると20分値が最低で59mg%であつた。これは前値の57%に当る(図2)。

(2) 昭和30年製及び昭和31年製インシュリン静注による血糖値の変動

a) 正常家兎10例に昭和30年12月製のイスジリンを体重kg当り0.2単位ほど静注したところ, 総てに初期

図 1

図 2

血糖上昇を認め平均6分乃至10分間持続した。4分で最高を示したものの7例, 2分で最高を示したものの2例, 6分で最高を示したものの1例であつた。血糖値の上昇は最も高いもので前値より18mg%, 最も低いもので5mg%であつた(表1)。10例を平均すると4分値で最高となり前値より10mg% 即ち前値の10%高くなつた(図1)。

b) 上記の10例中8例は血糖値が30分で最低になり, 2例に於ては45分で最低に達した(表1)。これらの

第1表 chlorpromazine 筋注家兎の Insulin 静注による血糖値の変動(I)
Insulin 0.2u/kg静注 血糖値単位mg%

家兎 番号	性	体重 kg		前 (1)	前 (2)	静注 前	2分	4分	6分	10分	20分	30分	45分	60分	75分	90分	105分	120分
2	♂	2.1	Insulin	112		109	109	117	116	97	67	52	40	63	74	81	92	99
			CP+In	106	105	108	109	122	106	104	89	69	47	47	46	43	48	49
3	♂	2.0	Insulin	106		105	110	123	117	108	90	72	63	65	69	75	82	84
			CP+In	107	107	100	109	114	109	98	91	69	55	51	49	53	62	65
4	♂	1.8	Insulin	110		108	118	117	108	87	70	55	58	62	64	66	75	72
			CP+In	110	109	128	124	115	114	103	85	62	55	64	64	66	66	72
5	♂	2.0	Insulin	96		94	102	108	105	98	75	59	70	76	76	80	82	87
			CP+In	108	109	115	115	129	122	115	96	67	69	74	78	79	87	92
7	♂	2.2	Insulin	102		103	108	115	108	96	50	49	55	60	60	69	89	93
			CP+In	107	107	102	107	106	100	93	73	53	51	57	57	64	78	92
8	♂	2.2	Insulin	104		104	112	112	115	104	71	50	53	59	62	64	69	83
			CP+In	108	109	107	116	123	113	102	101	71	57	66	66	66	66	75

9	♂	2.2	Insulin CP+In	110	108	109	117	118	107	100	73	62	63	68	72	84	104	109
						105	107	105	102	96	78	62	53	59	67	69	77	77
10	♂	2.3	Insulin CP+In	104	102	102	105	110	98	88	62	49	60	63	70	72	81	83
				103	98	131	134	131	133	124	94	78	67	67	72	74	76	78
13	♂	2.4	Insulin CP+In	103		103	104	113	104	89	69	53	58	69	74	75	83	89
				111	110	112	112	119	115	96	80	69	67	64	85	90	91	96
14	♂	2.5	Insulin CP+In	97		97	103	102	97	85	67	56	67	71	76	79	82	88
				98	94	112	112	118	114	110	96	82	60	60	63	69	82	91

平均値では注射後30分値が最も低値を示し56mg%即ち前値の54%であつた(図2)。即ち昭和30年12月製のものは昭和29年製のものに比して最低血糖値に達する時間が遅れ、血糖も強く下降した。

c) 正常家兎4例に昭和31年4月製のイスジリン体重kg当り3単位を静注したところ、初期過血糖がすべての例に認められ、その強さは0.2単位静注の場合より更に著しく、8分で最高値を示したのも2例、4分、10分で最高値を示したのも各1例づつであつた。血糖値の上昇は最も高いもので前値より22mg%、最も低いもので14mg%であり、10乃至20分持続した。これらを平均すると8分で最高となり、前値より20mg%即ち前値の19%高くなつてゐる(図1)。

(3) chlorpromazin 処置家兎のイスジリン静注による血糖値の変動

chlorpromazin は末梢作用として交感神経遮断作用を有するが、中枢性にも下垂体-副腎皮質系を抑制するともいわれている。そこで chlorpromazin のインシュリン血糖に及ぼす影響を見るためイスジリン静注の2時間前に chlorpromazin を体重kg当り10mgを筋注した家兎について実験を行つた。

a) chlorpromazin を予め与えた後昭和30年12月製イスジリンを体重kg当り0.2単位静注した10例では、1例に於ては全く初期血糖上昇を認めず、5例に於ては対照に比し血糖上昇が軽くなつた。2例に於ては殆ど対照と等しく、残りの2例では逆に2分、4分値に於て対照例よりいくらか上昇したが、持続時間は対照例より短縮した。初期過血糖の認められた9例についての平均値では、4分で最高となり、前値より8.5mg%高くなつてゐる(図1)。即ち chlorpromazin 処置によつて初期血糖上昇は軽くなつた。

b) 上記の9例中最低血糖値は4例に於て対照実験より下降したが、1例に於ては対照と等しく、他の4例は寧ろ少し上昇している。これらを平均すれば最低血糖値は58mg%であり、前値の53%である。又最低血糖値に至る時間は静注後45分であり、対照実験より15分遅れている。又その後の回復が悪く、静注2時間後の血糖値は対照例では前値の92%であるのに対し73%を示すに過ぎない。

第2表 chlorpromazin 筋注家兎の Insulin 静注による血糖値の変動(Ⅱ)

Insulin 3u/kg静注 血糖値単位mg%

家兎 番号		前 (1)	前 (2)	静注前	2分	4分	6分	8分	10分	15分	20分
2	Insulin	105		101	114	115	117	123	122	113	98
	CP+In	100	95	98	102	103	107	115	111	110	94
3	Insulin	119		115	121	133	138	138	133	121	119
	CP+In	119	114	109	111	121	126	129	124	112	92
5	Insulin	112		110	119	122	122	123	124	110	94
	CP+In	88	91	100	102	106	108	110	107	85	77
7	Insulin	89		92	107	114	112	112	105	88	71
	CP+In	101	95	103	104	114	116	116	111	94	81

これらの中の2例にイスジリン静注5時間前に Cortison 体重kg当り2単位筋注して血糖値の変動を見たところ, chlorpromazin の血糖値に及ぼす影響を抑制する事は出来なかつた。

c) 昭和31年4月製イスジリンを体重kg当り3単位静注した4例に於ては初期過血糖はすべてに認められたが, 4例共8分で最高となり, 最も高いもので前値より20mg%, 最も低いもので10mg%の増加であつた。これらを平均すると前値より15mg% 即ち前値の12%上昇しているが, 対照例よりも血糖の上昇は軽くなつている。

IV 考 按

インシュリン初期過血糖の成因については2つの説明が行われており, その1つとして初期血糖上昇に対するグルカゴンの関与が広く認められている。しかし Strum³⁾によればグルカゴンを含まない ノボインシュリンでも初期過血糖を起し得るし, これは0.1mgの Dihydroergotamin を予め注射する事によつて防ぎ得るという。又阿部氏等⁴⁾の実験では Ergotamin の処置によつて初期過血糖は防ぎ得ないが, その強さと持続時間が減少する様であるという。

私共⁵⁾はさきに間脳下垂体系疾患及び間脳破壊家兎の中には著名な初期過血糖を示すものがあることを認め, 初期過血糖発現に対する間脳下垂体系の関与を説いた。

上述の如く chlorpromazin を予め与えることによつても, Ergotamin と同様インシュリンの初期過血糖を低下させ, 持続を短縮させる様であつた。即ちこれはインシュリン初期血糖上昇に対する交感神経系の関与を示すものと思われる。

又阿部氏によればグルカゴンをノボ・インシュリンに添加すると, 初期血糖上昇が起り, 低血糖に入る時期が遅れ, 又血糖降下が強く現われるという。

昭和29年製のイスジリンでは初期血糖上昇を殆んど認める事が出来なかつたのに対し, 昭和30年12月製のものでは総てに初期過血糖が著名に現われている。又後者は前者より最低血糖値に達する時間が約10分遅れ, 且血糖もより強く下降している(図2)。即ちこれらの実験成績から昭和29年製に比し, 昭和30年12月製は多量のグルカゴン含有するものであるといえよう。本邦製インシュリンに最近多量のグルカゴンが含まれているということについて, 中野, 中山氏等⁶⁾の報告があり, これは従来のインシュリンが魚類のスタニウス小体から抽出されたのに対し, 最近鯨の膀胱から抽出される様になつたためではないかという。

V 結 論

(1) 本邦製インシュリンであるイスジリンについて昭和29年製のものと, 昭和30年及び31年製のものとを比較した結果, 後者に於て初期過血糖が著明に認められた。又後者に於ては血糖の下降がより大となり, 又最低値に至るまでの時間が延長した。

(2) chlorpromazin を予め与える事によつてインシュリン静注にひきつゞく初期過血糖は軽度となり, 低血糖の回復は遅延した。

文 献

- 1) Bürger & Krammer H.: Z. ges. exp. Med. 65, 487, 1927.
- 2) Bürger & Krammer H.: Arch. Physiol. 81, 11, 1939.
- 3) Strum A.u.a.: Acta Neuroveget. 6, 127, 1953.
- 4) 阿部: 臨床と研究, 79, 33, 6, 1956.
- 5) 平田, 堀野: 日本内分泌学会雑誌, 31, 5, 1956.
- 6) 中山, 山田, 福田: 日本内分泌学会雑誌, 32, 3, 175, 1955.