- I. type: high values of all 4 tests.
 - II. type: high values of B.M.R., P.B.I. and conversion ratio of I^{131} uptake.
 - III. type: elevated uptake of I^{131} with decreased B.M.R., P.B.I. and conversion ratio I^{131} .
- Finally, discussed the relation between the specificity of I^{131} uptake test and thyroid function.

Histochemical Studies upon the Experimental Diabetic and Sulfonylurea Administered Rabbits

By

H. YOSHIDA, S. YOKOH, T. UEHIRA, M. IIZUKA and M. ISHIBASHI

Glycogen and fat in main organs (liver, heart and kidney) of the experimental (alloxan, dithizone and oxine) diabetic and sulfonylurea administered rabbits are histochemically investigated. Demonstration of glycogen is performed by PAS staining method and fat is stained by Sudan black B.

A) Experimental diabetic rabbits;

- 1) In the hypoglycemic stadium, i.e. 5-10 hours after injection of experimental diabetic agents, liver glycogen disappears at the periphery of liver acini.
- 2) In the initial period of the secondary hyperglycemic stadium (2-7 days after injection), decrease or disappearance of the liver glycogen are observed. Sometimes lipoid substances in the blood vessels of the liver and kidney are recognized in this period.
- 3) Glycogen in heart muscles shows increasing tendency throughout all stadiums in almost cases.
- 4) Glycogen degeneration at the epithelial cells of urinary tubules in the kidney and fat deposition in the liver and kidney are observed in the typical alloxanized rabbit in which hyperglycemia has continued several months.

B) Sulfonylurea administered rabbits;

Liver glycogen decrease or disappear from the liver and blood sugar level increase about 25% higher than normal in the period of 15-60 minutes after oral administration of sulfonylurea. After then liver glycogen begin to increase and blood sugar level begin to decrease with the lapse of time, and after three hours liver glycogen reaches to the normal content, but hypoglycemia continue still more several hours.

Histochemical Studies upon Vitamin B₁ and B₂ in the Experimental Diabetic and Sulfonylurea Administered Rabbits

By

H. YOSHIDA, S. YOKOH, T. UEHIRA and M. ISHIBASHI

Vitamin B₁ and B₂ in main internal organs of the experimental diabetic and sulfonylurea administered rabbits are histochemically investigated. Vitamin B₁ is demonstrated as total vitamin B₁ by secondary fluorescence, and Vitamin B₂ is visualized as free form by fluorescence.

実験的糖尿家兎及びスルファニール尿素剤投与家兎に 於ける糖原及び脂肪の組織化学的検討

—特にスルファニール尿素剤の作用機序に関連して—

京都府立医科大学第一内科教室

吉田 秀雄, 横尾 定美, 上平 富男
飯塚 道彦, 石橋 睦夫

(本論文の要旨は第44回日本消化器病学会において発表した)

目 次

第1章 緒 言	第3節 スルファニール尿素剤投与家兎に
第2章 術 式	おける臓器内糖原及び脂肪
第3章 実験材料及び実験方法	(附) アロキサシ及びスルファニール尿
第4章 実験成績	素剤併用群
第1節 正常家兎における臓器内糖原及び	第5章 総括並びに考按
脂肪	第6章 結 論
第2節 実験的糖尿家兎における臓器内糖	文 献
原及び脂肪	

第1章 緒 言

糖尿病においてはその物質代謝異常の結果、種々の臓器に糖原変性、グルコース変性又は脂肪沈着を来すことは既に剖検例及び実験的糖尿病について報告されているところであるが、私達は今回家兎を用いて之を追試し、併せて近時糖尿病治療剤として登場したスルファニール尿素剤投与家兎の主要臓器内糖原及び脂肪の動態を組織化学的に追究した。

第2章 術 式

A) 組織化学的検査：糖原染色は小組織片を純アルコールにて固定、パラフィン包埋にてSchiff-PAS染色を行い、併せて唾液反応を行つて糖原を確認した。脂肪染色は10%ホルモール固定、10~15 μ 凍結切片としSudan Black B 染色を行つた。

B) 血糖測定は Hagedorn-Jensen 氏法によつた。

第3章 実験材料及び実験方法

I) 実験材料

オカラ食に慣らした体重2 kg前後の成熟家兎を用い、対象臓器は心臓、肝臓及び腎臓とした。

II) 実験方法

A) 実験的糖尿病

1) 糖尿病発症方法：発症試薬としては Eastman-Codak 社製の Alloxan-Monohydrate を主として用い、3例に林純試薬社製の Dithizone 及び Oxine を用いた。即ち Alloxan は5%水溶液として150~200mg/kg を、Dithizone は予め70°Cに温めた0.2%アンモニア液中に1%の割合で入れ、70°Cで10分間加温、

溶解せしめ、室温に放置、冷却後濾過しその濾液を体重 Pro.kg 7~10cc 耳静脈注射を行つた。Oxine はその粉末を可及的少量の稀塩酸で溶解し、ついで蒸留水で1%溶液となるように希釈し、体重1kgにつき6ccの割で耳静脈より注入した。発症試薬投与後数時間にして発現する低血糖ショック時には葡萄糖を2~4g宛20%水溶液として静注し、その後約24時間内に数回の同様ショックをみるもその度毎にほぼ同量の葡萄糖を静注し総量10~20g程度注入した。

2) 観察方法

a) アロキサン糖尿家兎 (「ア」家兎)

i) 低血糖ショック期

ii) 二次高血糖初期 (アロキサン注入後2~7日迄を指す事とし、殆んど全例において48時間目には300mg/dl以上の高血糖を示し、7日迄は少なくとも150~200mg/dl程度の高血糖を示した)。

iii) 二次高血糖後期 (アロキサン静注後8日以後、最も長期のものは49日、多くの例で漸次血糖の低下を来し、屠殺当日は130~150mg/dlに低下していた)。

b) Dithizone 糖尿家兎

c) Oxine 糖尿家兎

b), c) 共試薬投与後7日目で屠殺。

B) スルファニール尿素剤投与家兎

1) スルファニール尿素剤 (「ス」剤) 投与方法

投与は全て経口的に行つた。即ち BZ 55 又は D 860 の所定量を約5ccの水懸濁液として胃ゾンデを用いて投与した。尚かかる操作のみによる血糖の変化を検討するために単に蒸留水を投与して吟味した。

2) 観察方法

a) 「ス」剤1回投与群

健常家兎に BZ 55 を 0.25g/kg の割で早朝空腹時に投与、投与後15分、30分、45分、60分、90分及び180分迄追究。

b) 「ス」剤連続投与群

健常家兎に D 860 又は BZ 55 を1羽あたり0.2g又は0.5gの割で連続10~16日間投与、最終投与日の翌日早朝に屠殺。

附：アロキサン又はデチゾンとスルファニール尿素剤併用家兎

1) アロキサン又はデチゾン糖尿家兎の二次高血糖初期において a) BZ 55 を 0.25g/kg/Tag 1~2日間投与、翌日屠殺。b) BZ 55 を 0.25g/kg 1回投与後単時間の変化を追究したもの。

2) BZ 55 又は D 860 を 0.5 g/Kopf/Tag 10日間投与後アロキサンを注射し、二次高血糖初期に屠殺したもの。

以上についても2, 3検討した。

第4章 実験成績

I) 正常家兎

A) 糖 原

早朝空腹時における肝糖原は小葉全域の肝細胞内に小顆粒として瀰漫性に認められる。併し細胞内においては糖原顆粒は細胞質の一側に偏して存在する事が多く、いずれの肝細胞も同側に顆粒を含む結果、丁度屋根瓦を積み重ねた様な感を与える。これは染色法による人工的な結果である事は云うまでもない。時によつて小葉周辺部肝細胞に糖原の消失している事があり、全体として少々減少している像がみられる。尚家兎においては肝糖原の減少している場合は常に必ず小葉周辺部細胞においてであつて、糖原が小葉中心部肝細胞に認めらずに小葉周辺部細胞に認められるという事は如何なる場合にも観察されなかつた。これ即ち小葉中心部肝細胞が永久休止帯を言われる所以であらう。又上述したように肝糖原の減少乃至消失は全肝細胞

において平均瀰漫性に行われるものでない事は、小葉周辺部肝細胞に全く糖原を認めない場合でも、小葉中心部肝細胞に正常と全く変わらない多量の糖原を認めた事よりも充分窺われる。細胞核や星状細胞においては通常糖原は証明されないが、細胞に殆んど全く糖原を認めない肝細胞域に存在する星状細胞において、時々糖原を認める場合もある。

心臓における糖原は心筋細胞内に瀰漫性に認められるものでなく、光輝線及びその附近の筋細胞形質内に微細顆粒として多く認められる。その他の部位の細胞内には少量散在性に認められるのみである。尚糖原顆粒の配列は横紋に一致して線状を成している。筋線維の横断面においては糖原は光輝線断面においては糖原は光輝線の部分で斑状を成している。心筋全体としては心外膜に近い外側心筋群には殆んど認められず、内側に行くに従い増加し乳頭筋に最も多い。

腎臓では腎乳頭部髓質の集合管上皮細胞に相当多く認められる。多量に含まれる場合、個々の細胞については肝細胞と略同程度に認められる。青山、門田¹⁾の報告ではこの部分には認められないとしているが、私達は唾液反応を施して消失することを見、糖原であることを確認した。その他主部の曲部、直部の上皮細胞刷子縁部にPAS可染性物質を認め、人により之を糖原と見做しているようであるが、唾液反応陰性で糖原とは認められなかった。

B) 脂 肪

心臓については検索しなかつた。肝臓における脂肪の正常像は肝細胞の原形質内に微細脂肪滴として認められ、肝小葉の中心部、周辺部細胞の間には量的差違はない。核には認めない。星状細胞においては時に脂肪の噴噴を見る。伊東²⁰⁾の言う脂肪摂取細胞に該当するものであろうか。腎においては細尿管上皮細胞に認められるが特に潤管部、ヘンレー氏係蹄太部及び集合管の上皮細胞原形質内に肝細胞同様微細脂肪滴として認められる。

II) アロキサン糖尿家兎

A) 糖 原

i) アロキサン低血糖ショック期：肝では小葉周辺部肝細胞において糖原の消失を来すが、中心部細胞には尚充分の糖原を認め、小葉全域に亘つて消失した例はなかつた。アロキサン毒のために小葉周辺細胞に変性(細胞の膨潤、核のピクノーゼ等)を来した例(No. 131)もあつたが、斯る変性細胞においては糖原は全く消失していた。心、腎における糖原には著変を認めなかつた。

ii) 二次高血糖初期：この期においては肝糖原は減少乃至消失を来す。その程度は肝小葉の略々外側半分の肝細胞群に消失している程度のもから、中心静脈を圍繞する最内側一層の肝細胞のみに認められるもの乃至は全く消失し去るもの等種々である。殆んど又は全く消失した例においては星状細胞に糖原の認められる場合が多い。腎糖原に関しては著変なく、心においては稍増加している如く観察された。肝、腎、心共核に糖原沈着を見たもの、糖原変性を認めたものは皆無であつた。

iii) 二次高血糖後期：肝糖原は正常像を示すものから減少乃至消失しているもの等種々であつた。唯糖原を含有する肝細胞においても個々の細胞を比較すると正常像程の均一性がなく、1個の細胞内における糖原の存在性にも不規則があるように見受けられた。尚 No. 83 は約50日間に亘り 300mg/dl 以上の高血糖を持續し、典型的なアロキサン糖尿を示した例であるが、糖原は小葉中心部(++)、周辺部(+)の程度に認めたが、散在性に小円形細胞浸潤と壊死巣を認めた。心では稍増加しているように観察された。腎においても殆んど例で著変を認めなかつたが No. 83 において、正常像では糖原沈着の認められないヘンレー氏係蹄太部に異常な糖原沈着を認め、為に核の糖原変性をも来たしていた。同標本に唾液反応を施して糖原を消化、消失せしめると該細胞は蜂窩状を呈し核は一方に圧平され、細胞により核の存在を認めないものがあつた。

B) 脂 肪

アロキサン糖尿家兎の各時期を総括して述べると、肝においては10日迄は著変をみないが、2週間前後以上を経過すると稍増加しており脂肪滴も粗大化する。腎においては二次高血糖初期及び典型的「A」家兎(No. 83)においてヘンレー氏係蹄太部、集合管の上皮細胞に稍増加を示し顆粒粗大となつた。後者の場合

の所見は坂井¹⁹⁾の報告と一致する点である。猶二次高血糖初期及び No. 83においては肝の小葉間動静脈、中心静脈及び肝細胞索間の毛細血管に、又腎では糸球体係蹄及び他の血管内にも脂肪の充填を認め顕著な脂肪血症の像を呈していた。肝、腎共脂肪変性や核の脂肪沈着は認めなかつた。

「附」 デチゾンオキシシ
糖尿家兎

アロキサシ糖尿家兎に準
ずる成績を得た(第1表)

Ⅱ) スルファニール尿素
剤投与家兎

α) 「ス」剤1回投与群

i) 糖原: 「ス」剤投与15分にして肝糖原は小葉周辺部において減少又は消失し、全体として中等度の減少を示す。次いで20分より60分に亘り更に糖原は減少を来たし、小葉中心部細胞群のみに残存する程度になる。No. 241では全く消失していた。60分を過ぎると小葉中心部より周辺部に向つて徐々に回復増加を来たし、180分にして略投与前の像に復する。一方血糖値は15分より60分に亘つて平均して約25%の一時高血糖を来す。60分を過ぎると徐々に下降を示し、正常値から更に低血糖を来す。心の糖原は投与後15分にして既に稍減少する如く見受けられ、その減少は私達の観察した3時間後迄持続している。但し前述した如く、心筋の糖原沈着は不規則で部位的に差違が大で、斯る組織化学的方法によりその多寡を論ずることは至難であ

第1表 正常家兎並びに実験的糖尿家兎における臓器糖原の組織化学的分布

家兎 No. (日数)	肝		腎 (集 合 管)	心 (心 筋)
	肝 細 胞	星 細 胞		
正常家兎 (早朝空腹時)				
2	(卅)	(-)	(+)	(+)
108	(++)	(-)	(-)	(±)
136	(卅)	(-)	(+)	(++)
158	(卅)	(-)	(+)	(+)
159	(卅)	(-)	(-)	(+)~(++)
160	(卅)	(-)	(++)	(+)
162	(++)	(-)	(卅)	(+)~(++)
アロキサシ糖尿家兎 (200mg/kg 静注)				
188 (低血糖期)	(+)~(++)	(-)	(±)	(±)
131 (〃)	(++)	(-)	(+)	(+)~(++)
58 (〃)	(卅)	(±)	(+)	(+)
35 (1日)	(+)~(卅)	(-)	(±)	(+)~(++)
98 (2日)	(卅)	(-)	(+)	(+)~(卅)
86 (4日)	(-)	(-)	(±)	(±)
90 (〃)	(卅)	(-)	(±)	(+)
74 (〃)	(±)	(±)	(-)	(++)
209 (〃)	(-)	(-)	(±)	(+)~(++)
119 (5日)	(卅)	(-)	(+)	(+)~(卅)
77 (〃)	(++)	(-)	(-)	(+)
2 (〃)	(+)~(卅)	(-)	(+)	(+)~(++)
6 (6日)	(±)	(-)	(+)	(+)
7 (7日)	(±)	(±)	(+)	(+)
68 (〃)	(卅)	(-)	(±)	(+)
200 (〃)	(++)	(-)	(+)	(+)
65 (14日)	(±)	(±)	/	/
75 (19日)	(±)	(-)	(-)	(+)~(++)
8 (20日)	(卅)	(-)	(+)	(±)
25 (〃)	(++)	(-)	(+)	(+)
13 (〃)	(-)	(±)	(+)	(++)
10 (27日)	(+)	(-)	(++)	(+)~(++)
128 (28日)	(+)~(卅)	(-)	(+)	(±)
70 (32日)	(±)	(±)	(-)	(+)
85 (42日)	(±)	(+)	(-)	(±)
42 (48日)	(卅)	(-)	(-)	(+)
83 (49日)	(++)	(±)	(+)	(+)
79 (50日)	(+)~(卅)	(-)	(++)	(+)~(++)

ヘンレー氏係
蹄糖原変性

り、私達の結論も見た感じにすぎない事を断つておく。腎糖原に関しては各時間共著変を認め得なかつた(第2表)。

ii) 脂肪：肝、腎共正常像と異つた点を認めなかつた。

b) 「ス」剤連続投与群

i) 糖原：肝糖原に関しては正常像を示すものから稍増加しているもの(No. 116, 117), 減少しているもの(No. 34, 109, 178)等種々の像を呈し一定の傾向を示さなかつた。心、腎の糖原には著変はなかつた(第3表)。

ii) 脂肪：肝脂肪が僅かに増加している例があつたが、腎においては変化を認めなかつた。

「附」

アロキサン糖尿家兎の二次高血糖初期にスルファニール尿素剤(BZ 55, 0.25g/kg/Tag)を1~2日間投与、翌朝屠殺した群：肝糖原は減少、心糖原は増加している如くに観察された。腎糖原には著変を認めなかつた。即ち該時期のアロキサン糖尿家兎に準ずる結果を得た。その他の実験に関しては例数が少ないので成績を表示するにとどめる。(第4表)、(第5表)、(第6表)。

デチゾン糖尿家兎(80~100mg/kg静注)

244	(7日)	(±)	(±)	(-)	(++)
248	(〃)	(++)	(-)	(++)	(++)
オキシン糖尿家兎(60mg/kg静注)					
262	(5日)	(++)	(-)	(+)	(++)

量的表現は1臓器についての比較的なもので、他の臓器との間の比較にはならない。肝の++と心、腎の++とは同程度を示すものでなく、心、腎は肝に比し比較にならぬほどに少ない。

第2表 スルファニール尿素剤1回投与家兎における臓器糖原の組織化学的分布 —B Z 55, 0.25 g/kg—

家兎 No. (時間)	血糖(mg/dl) 投与 屠殺前	肝		腎 (集合管)	心 (心筋)
		肝細胞	星細胞		
231 (15分)	71 110	(++)	(±)	(+)	(+)
240 (〃)	85 93	(++)	(-)	(++)	(+)
246 (20分)	83 102	(+)	(-)	(++)	(±)
247 (〃)	82 91	(++)	(-)	(++)	(+)
221 (30分)	83 105	(±)	(-)	(+)	(+)
232 (〃)	63 79	(++)	(+)	(++)	(+)
230 (45分)	61 —	(++)	(-)	(+)	(+)
229 (60分)	70 —	(++)	(±)	(+)	(+)~(++)
239 (〃)	89 80	(+)	(-)	(++)	(+)
241 (〃)	79 118	(-)	(-)	(++)	(++)
245 (〃)	92 84	(++)	(-)	(++)	(+)
242 (90分)	40分 87 60〃 95 90〃 100 95	(++)	(+)	(+)	(+)
220 (180分)	20分 87 180〃 105 85	(++)	(-)	(+)	(+)

第5章 総括並びに考按

1) 実験的糖尿家兎

実験的糖尿病における糖原、脂肪に関する組織学的検索は既に多くの報告を見るところで私達はあくまで追試にとどまつたが、二次高血糖初期において、即ち殆んど例において300mg/dl程度の高血糖を来す時期において肝糖原の減少をみることは、肝糖原動員による一過性現象と解し得るであろう。アロキサン注射後1週を過ぎると漸次血糖の低下をみるものが多かつた。この時期の肝糖原に関しては一定の傾向がな

く、個々の例においては必ずしも血糖値と肝糖原量との間に逆双関の関係を見出し得なかつた。この点は青山、門田¹⁾の報告と良く一致する所で、血糖を左右する因子が多岐に亘る点より当然であろう。心筋内糖原量に関しては前記青山、門田¹⁾によると、アロキサン糖尿病家兎では骨格筋に減少するが心筋では却つて増加する傾向にあると報告しているが、我々の場合も同様の結果を得た。又種々の臓器に糖原変性を来たし、脂肪血症を起す事も岡本²⁾及びその協力者の報告にみる所である。

Ⅰ) スルファニール尿素剤投与家兎

「ス」剤投与による肝糖原の態度については、その作用機序と相俟つて種々の研究成績が報告されている。Loubatiers³⁾, Tyberghein³⁾, Beringer u. Keibl⁴⁾, Miller⁵⁾ Lang⁶⁾, Bänder⁷⁾等は「ス」剤投与により肝糖原は増加するとし、Galdonoff u. Suter⁸⁾等は減少するとしているが、私達の成績の如き、「ス」剤投与後約60分迄は減少し、次いで増加、回復するという二相性を示す事は、肝糖原に関しては未だ報告をみない所である。唯血糖の時間的測定の結果、「ス」剤投与後一時的に血糖上昇を来た事は既に報告をみる所であり(藤本⁹⁾その他)私達の場合も吉田¹⁰⁾により認められている。こ

第3表 スルファニール尿素剤連続投与家兎における臓器糖原の組織化学的分布

家 兎 No.	「ス」剤 種 類 投 与 日 数	肝		腎 (集合管)	心 (心 筋)
		肝 細 胞	星 細 胞		
170	D860 0.2g/Kopf/Tag (16日)	(+++)	(-)	(+++)	(++)~(++)
178	〃 〃 (12日)	(+)	(+)	(-)	(++)~(++)
179	〃 〃 (10日)	(+++)	(-)	(+)	(+)~(+)
180	〃 〃 (16日)	(+)	(+)	(+)	(+)~(++)
152	〃 0.5g/Kopf/Tag (10日)	(+)	(±)	(++)	(++)
34	B Z 55 0.5g/Kopf/Tag (10日)	(-)	(-)	(+)	(+)~(+)
109	〃 〃 (〃)	(+)	(-)	(-)	(+)~(+)
116	〃 〃 (〃)	(+++)	(-)	(++)	(++)
117	〃 〃 (14日)	(+++)	(-)	(+++)	(+)~(+)

第4表 実験的糖尿発症前後に「ス」剤を投与した家兎における臓器糖原の組織化学的分布

家兎 No.	条 件	肝		腎 (集合管)	心 (心 筋)
		肝 細 胞	星 細 胞		
259	「デ」家兎第2病日に B Z 55, 0.25/kg 投与 後15分	(+)	(-)	(++)	(±)
265	「デ」家兎第2病日に B Z 55, 0.25 g/kg 投 与後100分	(-)	(-)	(++)	(++)
198	「ア」家兎第5病日に B Z 55, 0.25 g/kg 投 与後120分	(+)	(-)	(+++)	(+++)
191	「ア」家兎第2, 3病 日に B Z 55, 0.25 g/ kg/Tag 投与, 翌朝	(-)	(±)	(-)	(+)
193	「ア」家兎第3, 4病 日に B Z 55, 0.25 g/ kg/Tag 投与, 翌朝	(+)	(±)	(±)	(+++)
183	〃 〃	(±)~(+)	(+)	(±)	(++)
195	「ア」家兎第6, 7病 日に B Z 55, 0.25 g/kg/T ag 投与, 翌朝	(+)	(+)	(+)	(+)

の肝糖原の減少乃至消失は glycogenesis の障碍によるものでないことは「ス」剤投与前の肝糖原が充分保有されていることより明かである。

よつて肝糖原の動員によることは明白であるが、この原因として、

i) 膵ラ氏島 α 細胞刺激による glucagon 分泌

ii) 「ス」剤の肝に対する直接作用

iii) Adrenalin の分泌

等が考えられる。

i) に対しては V. Holt¹¹⁾¹²⁾ が I.P.T.D. の大量 (1~2 g/kg) 投与により家兎において膵ラ氏島 α 細胞の変性をみたしと報告していること、井川¹³⁾等が犬について、末梢静脈に注射した場合に一過性血糖上昇作用をみない程度の少量の「ス」剤即ち D860 の 0.05g/kg を A. pancreaticoduodenalis に注射すると、既に5分にして血糖上昇を来し、次いで低下する事を報告している。又木谷¹⁴⁾等もラッテに BZ 55 (1 g/kg) を腹腔内に注射し3時間後に膵ラ氏島の変化を検索した結果、 α 細胞の顆粒配列に変化の起る事を報告している。この木谷の研究は「ス」剤の作用機序の1つと考えられる Antiglucacon 作用を示唆する見解であるが、このものを更に押し進めると「ス」剤投与の極く初期には「ス」剤が α 細胞を刺激し、glucagon 分泌を高める事も考えられる。これ等の点より考えて α 細胞刺激を否定する事は出来ない。然しながら私達はこの研究と平行して行つた膵ラ氏島細胞の電子顕微鏡的観察において β 細胞に著変をみるに反し、 α 細胞には変化を見出し得なかつた。ii) に対する文献の根拠はないが、私達の研究において肝糖原の著明な変化を来すにも拘らず、 α 細胞に変化を認めなかつた事及び Tyberghein 等¹⁵⁾が「ス」剤投与により肝糖原の増加を来す事を認め、その機転として glucose-6-phosphatase 活性の低下を報告しているが、この考えを更に押進めて「ス」剤投与の或る時期又はその濃度により該酵素を刺激して、肝糖原の動員を逆に促進せ

32	BZ 55, 0.5 g //Kopf/Tag 連続10日間投与後「ス」糖尿発症, 第6病日	(±)	(±)	(+)~(+)	(+)
41	D860, 0.5 g/Kopf/Tag 連続10日間投与後「ス」糖尿発症, 第6病日	(-)	(+)	(+)	(++)

第5表 アロキサン糖尿家兎及び「ス」剤投与家兎における肝、腎脂肪の組織化学的動態

家 兎 条 件	No. 日 数	肝	腎
正 常 家 兎			
1		(++)	(++)
2		(++)	(++)
3		(++)	(++)
235		(++)	(++)
アロキサン 糖尿家兎			
58 (低血糖ショック期)		(+)	(++)
188 (")		(++)	(++)
35 (1日)		(+++)	(++)
98 (2日)		(++)	(++)
74 (4日)		(++)	(++)
78 (")		(++)	(++) 血管腔 (+)
86 (")		(++)	(++)
90 (")		(+)~(++)	(++)
61 (5日)		(++) 血管腔 (+) 小葉中心部脂変	(++)
77 (")		(++)	(++)
6 (7日)		(+)	(++)
7 (")		(++)~(++)	(++)
11 (15日)		(+++)	(++)
15 (")		(+++)	(++)
75 (19日)		(+)	(++)
8 (20日)		(++)	(++)
13 (20日)		(+++)	(++)
25 (")		(++)	—

しめる可能性が考えられる。又上記井川等¹³⁾は前述の実験において同量を門脈に注射すると、一時的に血糖上昇を来す事も同時に報告している。併しこの場合は *A. pancreaticoduodenalis* に注射した場合に比し、その血糖上昇の発現が遅れ更に血糖上昇度も軽度であるとしている事より、此は肝臓通過後大環系に入り脾に至つて α 細胞を刺戟する為の2次的作用とも解し得る。iii) に対しては該時期に果して血中 Adrenalin が増量しているや否や目下検討中である。

「ス」剤投与後60分を経過すると血糖が低下し、肝糖原は増加、回復を来す事は本薬剤の主効果であるが、私達の電子顕微鏡による藤う氏島の観察では既に投与後15分にして β 細胞に顆粒の減少乃至消失をみる。一方 Gomori 氏 C.H.P. 染色によつても既に横尾¹⁵⁾、三宅¹⁶⁾木谷¹⁴⁾等がにより Hematoxylin 可溶性 β 顆粒の減少乃至消失を来す事が報告されている。電子顕微鏡像の β 顆粒と Gomori 氏染色による β 顆粒とは全く同一物質であるか否かは不明であるが、略同一の結果を示すものと考え得る。 β 顆粒の減少が直ちに β 細胞活性の亢進を示すものとは結論出来ないし、反つて逆に抑制を示すものとも考え得るがいずれにしろ β 細胞に何んらかの変化を来した事は明かである。この点が Loubatieres の β 細胞刺戟説に相当の支持を与えるものと考えられる。一方大橋¹⁷⁾は組織像と低血糖期との時間的ずれよりして、組織像はあくまで

組織像として受取るべきだとしている。又木谷¹⁴⁾、乾等¹⁸⁾も同様な見解をとつているようである。翻つて「ス」剤が β 細胞を刺戟して Insulin を放出せしめるとしても直ちにこれのみが「ス」剤作用機転の凡てであると結論するわけには行かないだろう。併し協同研究者の一人吉田¹⁰⁾はインシュリン測定の研究成績をも総合して、「ス」剤投与後の一過性過血糖は一時的 α 細胞刺戟による glucagon 放出によるとし、その後の低血糖は β 細胞刺戟による Insulin 分泌の結果であると結論している。

尚「ス」剤投与による肝糖原の態度につき、或者は増加、或者は減少と言う異つた結果を得ている理由としては、私達の成績より見て、観察の時間的ずれが大きく左右していると考えられる。「ス」剤に限らず或薬剤投与により、或結果を生ずる条件としては、a) 同一系薬剤でもその各誘導体により効果に多少の差違が考えられる。b) 薬剤の働く場における一時的血中濃度：これは投与方法（経口、注射）、投与量によつて決るものであるが、経口的投与の場合は更に誘導体の種類の違いからくる胃、腸における易溶性、吸収性の問題がからむ。c) 働く場における血中濃度の持続性：投与量、排泄速度により決る。d) 被作働場（個体臓器）のその時の状態：例えばこの場合肝糖原が充分貯蔵されていたや否や、d) 観察時間等が挙げられる。これらの点は今更こゝに述べる迄もないが、往々忘れ勝ちで、一定条件下の成績を以て全てを律し

10	(27日)	(++)	(++)
42	(46日)	(++)	(++)
83	(49日)	(++) 血管腔 (+)	(++) 血管腔 (+)
「ス」剤1回投与家兎			
231	(15分)	(++)	(++)
246	(20分)	(++)	(++)
221	(30分)	(++)	(++)
232	(//)	(++)	(++)
230	(45分)	(++)	(++)
241	(60分)	(++)	(++)
220	(180分)	(++) 小葉周辺部脂変	(++)
「ス」剤10日間連続投与家兎			
B Z 25			
34	0.5g/Kopf/Tag	(++)	(++)
109	//	(++)	(++)
116	//	(++)	(++)
D860			
152	0.2g/Kopf/Tag	(++)	(++)
D860			
179	0.5g/Kopf/Tag	(++)	(++)
事前「ス」剤投与アロキサン家兎			
B Z 55, Kopf/Tag			
32	10日間投与後「ア」糖尿発症、第6病日	(++)	(++)
41	// //	(++)	(++)

610 実験的糖尿家兎及びスルファニール尿素剤投与家兎に於ける糖原及び脂肪の組織化学的検討
(吉田・他4名)

第6表 実験的糖尿家兎及び「ス」剤投与家兎における臓器糖原並びに脂肪の組織化学的変動——総括表——

		糖 原		脂 肪		
		肝	腎	心	肝	腎
正 常 家 兎 (対 照)						
早 朝 空 腹 時	肝細胞内に瀰漫性に認める。時に小葉周辺部肝細胞群に少ない事あり	腎乳頭近くの集合管上皮細胞内に比較的多し	心筋には不規則に認められる。特に心内膜側心筋に多い	肝細胞内に瀰漫性に認める	細尿管上皮細胞内に認む	
アロキサン糖尿家兎 (200mg/kg 静注)						
1) 低血糖ショック期	小葉周辺部肝細胞に減少	著変なし	著変なし	著変なし	著変なし	
2) 二次高血糖初期 (2～7日)	減少～消失	著変なし	増加傾向	著変なし 血管腔(+)	稍増加 血管腔(+)	
3) 二次高血糖後期 (8～50日) (血糖低下するもの多し)	正常～減少	著変なし		増加傾向	著変なし	
49日間に亘り高血糖 (300 mg/dl) 持続例	稍 減 少	集合管著変なし ヘンレー氏係蹄太部に糖原変性 核糖原変性		著変なし 血管腔(+)	稍増加 血管腔(+)	
デチゾン及びオキシシン糖尿家兎 (80～100mg/kg 及び60mg/kg 静注)						
二 次 高 血 糖 初 期	アロキサンに準ず			—	—	
「ス」剤 1 回投与家兎 (B Z 55, 0.25 g/kg)						
1) 15分～20分	中等度減少	著変なし	稍 減 少	著変なし	著変なし	
2) 20分～60分	減～著減～消失	著変なし				
3) 60分～180分	回 復	著変なし				
「ス」剤連続投与家兎 (D860～B Z 55, 0.2～0.5 g/Kopf/Tag)						
最 終 投 与 日 翌 朝	増加, 正常, 減少	著変なし	著変なし	稍増加する 例あり	著変なし	

ようとする為に、全く逆の結果を得るに至るのではなからうか。

第6章 結 論

1) 肝糖原の動員は如何なる場合においても(細胞変性を来す場合は除く)常に小葉周辺部細胞から行われ、全細胞に平均瀰漫性に行はれるものではない。

2) 実験的糖尿病

i) 二次高血糖初期においては肝糖原は減少乃至消失する。

ii) 同時期において肝臓、腎臓に脂肪血症の像を認める場合がある。

吉田・横尾・上平・飯塚・石橋論文附図 (其の1)

第 1 図

第 2 図

第 3 図

第 4 図

第 5 図

第 6 図

第 7 図

第 8 図

第 9 図

附 図 説 明

第 1 図：正常家兎の肝糖原；肝細胞内に瀰漫性に認める。10×15（No. 2）。

第 2 図：「ア」家兎低血糖ショック時の肝糖原；小葉中心部肝細胞には充分の糖原を認む。最周辺部細胞は細胞の膨潤，核のピクノーゼを来し糖原は全く認めず，その両者の中間層は糖原の減少乃至消失をみるも，細胞には形態的变化を認めず。10×15（No. 131）。

第 3 図：典型的「ア」家兎の腎糖原；ヘンレー氏係蹄太部における糖原変性。10×40（No. 83）

第 4 図～第 7 図：「ス」剤 1 回投与家兎の肝糖原。

第 4 図：投与後 20 分；中心静脈周囲の肝細胞のみ認む。10×15（No. 246）。

第 5 図：投与後 60 分；全肝細胞において消失。10×15（No. 241）。

第 6 図：投与後 90 分；小葉中心部肝細胞群において再び出現，回復をみる。10×15（No. 242）。

第 7 図：投与後 180 分；小葉全域の肝細胞に増加，回復をみるも，尚個々の細胞において，その含有量に差を認む。10×15（No. 220）。

第 8 図：典型的「ア」家兎の肝脂肪；中心静脈及び肝細胞索間毛細血管内に脂肪血症の像を呈す。10×40（No. 83）。

第 9 図：「ア」家兎二次高血糖初期の腎脂肪；腎糸毬体及び曲細尿管間毛細血管内に脂肪血症の像を示す。10×40（No. 78）。

iii) 実験的糖尿家兎においては心筋糖原の僅かな増加を来す。

iv) 長期高血糖を持続した典型的アロキサン糖尿家兎においては、腎の細尿管上皮に糖原変性を認め、肝臓及び腎臓は脂肪血症の像を呈する。

3) スルフェニール尿素剤投与家兎

i) 「ス」剤 (BZ 55, 0.25 g/kg) 投与後15分にして肝糖原は減少し, 20分~60分 でその減少は極限に達し, 為に肝糖原は全く消失する場合もある。この間, 血糖は一時的に25%程度の上昇を来す。60分を過ぎると肝糖原は徐々に回復増加し, 180 分にして略正常像に復帰する。一方この間血糖は一時的過血糖より正常値に戻り更に時間の経過と共に低下を来し, 血糖降下持続時間は2~3時間に及んだ後漸次前値に復帰する。かゝる血糖降下作用は考按で述べた如く, 「ス」剤の睪丸氏島β細胞賦活作用によるものと考えたい。

ii) 「ス」剤1回投与群において, 心糖原は投与後15分より180分に亘つて稍減少する。

iii) 「ス」剤旬日間連続投与, 翌朝屠殺群における肝糖原は増加, 正常, 減少等の種々の像を呈する。

稿を終るに臨み, 終始御懇篤なる御指導を賜つた本学病理学教室荒木教授に満腔の謝意を捧げる。

- 1) 青山, 門田: 糖尿病の実験病理学 (岡本耕造著) 132, 137 (昭和26年).
- 2) Loubatieres, A.: Compt. Rend. Soc. Biol., 138, 766 (1944).
- 3) Tyberghein, J.M., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 92, 322 (1956).
- 4) Beringer, A. u. Keibl, E.: Wien. med. Wschr., 38/39, 792 (1956).
- 5) Miller, W.L. Jr. and Dulin, W.E.: Science, 123, 584 (1956).
- 6) Lang St. and Sherry, S.: Metabolism, 5(6), 733 (1956).
- 7) Bänder, A. u. J. Scholz: Deut. Med. Wschr., 81, 889 (1956).
- 8) Goldonoff und Suter: Schweiz. Med. Wschr., 86, 1409 (1956).
- 9) 藤本, 他: 診療10, 8 (昭和32年).
- 10) H. Yoshida et al: Folia Endocrin. Jap., Vol.34, No.1 (1958).
- 11) Holt, C. et al.: Naturwissenschaften, 41, 166 (1954).
- 12) Holt, C. et al.: Arch. Exp. Path. & Pharmacol., 224, 56 (1955).
- 13) 井川, 他: 日本臨牀, 16, 41 (昭和35年).
- 14) 木谷: 綜合臨牀, 6, 123(1957).
- 15) 横尾: 日本内分泌学会雑誌, 第34巻, 8号, 758 (昭33年)
- 16) 三宅: 日本内分泌学会東部部会講演集 (1956)
- 17) 大橋: 日本臨牀, 16, 32 (昭和33年).
- 18) 乾, 他: 日本内分泌学会雑誌, 33, 195 (1957).
- 19) 坂井: 神戸医大紀要, 6, 134 (昭和31年).
- 20) 伊東: 基礎医学最近の進歩, 解剖病理篇, 503 (1956)