Furthermore, in the experiments with rats, Vasopressin effect via TSH upon thyroid was determined by the increase of the following thyroid items : weight of thyroid, uptake of I^{131} , PBI¹³¹ conversion ratio, T/S I^{131} ratio, thyroid index ; corresponding experiments were carried out with oxytocin for the purpose of comparison. The result are summarized as follows :

(1) Vasopressin, subcutaneously injected, gives rise to the acceleration of the pituitary thyroid activity in man, dog and rat.

This action of vasopressin is observed as

1) Elevation of plasma TSH level directly following the injection of vasopressin and
2) acceleration of thyroid activity. Oxytocin produces the same kind of enhancement of pituitary thyroid activity but in a milder form (Fig. 1, 4, 6, 7, 8, 12).

(2) Vasopressin injection in subjects with various endocrine diseases, produces abnormal plasma TSH response as compared with the results of vasopressin test in normal subjects. Those cases with abnormally low anterior pituitary activity or pituitary destruction failed to respond upon vasopressin with increase of plasma TSH-level. Thus a fairly distinct functional test of anterior pituitary lobe could be developed with direct measurement of plasma TSH-level.

(3) Resection of the pituitary in rats abolishes the thyroid response upon vasopressin injection. Stalk section combined with celophanisation of the resected stalk brings about the lowering of plasma TSH. Vasopressin injection in the dogs with stalk section, produces a fairly distinct increase of plasma TSH-level.

These facts point out the plausible effect of vasopressin upon pituitary-thyroid system, but this effect is brought about humorally and always first via anterior pituitary lobe.

(4) Medicaments such as reserpine, chlorpromazine and phenobarbital, which are believed to act upon hypothalamus, were given to the animals and the vasopressin effect upon plasma TSH-level was examined.

Only phenobarbital was able to suppress the increase of plasma TSH-level which normally follows the injection of vasopressin. The other two drugs showed no effect upon plasma-TSH response upon vasopressin.

Studies on the Insulin-like Activity and Glucagon-like Activity of Blood in Diabetic Subjects.

Some consideration on the regulation of hormonal secretion of the pancreas.

**Akira MATSUOKA, Hiroshi UOKAWA, Akira SAKAI,
Atsuo ISHIHARA**

Department of Internal Medicine, Division II, Kobe Medical College, Kobe, Japan.

(Director : Prof. Shozo TSUJI, M.D.)

The authors have studied the behavior of insulin-like activity and glucagon-like activity of blood in comparison to blood sugar level of normal and diabetic subjects.

Venous blood was drawn from V. pancreatico-duodenale sup., V. portae, V. hepatica and V. femoralis and their blood sugar level, insulin-like activity and glucagon-like activity were examined

simultaneously. The insulin-like activity was determined with the rat diaphragm method after Shimazu* and the glucagon-like activity was determined with the liver slice method after Shinko**.

Blood sugar was estimated with Hagedorn-Jensen's method. For the experiments, dogs of 7-8 kgm. body weight were used.

The results of observations are summarized as follows :

1) Insulin-like activity of fasting plasma drawn from diabetics, who had not received insulin treatment showed a low level as compared with normal subjects, whereas that of diabetics under treatment with long acting insulin preparations showed elevated value in comparison to normal level.

Glucagon-like activity of venous blood showed no conspicuous difference both on normal subjects and diabetics.

2) There was apparently an alternating relationship between insulin-like activity of blood and fasting blood sugar level in normal subjects and that group of diabetics, who had not received insulin treatment, i.e., the lower the fasting blood sugar level the higher the insulin-like activity of blood and conversely the higher fasting blood sugar level the lower insulin-like activity of blood.

3) In animal experiments, insulin-like activity and glucagon-like activity of blood drawn from V. pancreatico-duodenale sup. showed a slightly higher level as compared to the blood drawn from other venous sites, but insulin-like activity of venous blood drawn from other sites showed no conspicuous difference to each other.

Glucagon-like activity revealed a conspicuous decrease after its passage through the liver parenchyma, i.e., ratio of glucagon-like activity of portal vein blood to that of hepatic vein blood represented 5.7 : 1.

This phenomenon seemed to elucidate the mechanism of glucagon effect and its break down in the liver.

* Published in the Japanese Journal of Gastro-Enterology, 57, 827, 1960.

** Addressed in the first Asia and Oceania Regional Congress of Endocrinology in 1959.

Electron Microscopic Studies on the Endometrium of the Human Female

Isamu SAWARAGI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director : Professor Dr. Ryukichi Mibayashi)

The endometrium of the human sexually mature female reveals the regular menstrual cycle, namely, proliferative, secretory and bleeding phases. The phase to which the endometrial cell belongs can easily be differentiated. On this basis, the author aimed his investigation on the relation between the electron-microscopic ultra fine structure of cells and their functions.

The fresh endometrium was immediately fixed for 1 to 2 hours in a cold room, with 1% solution of osmic acid adjusted to pH 7.4 by 1/100 M of phosphate buffer and also brought to isotonic by 0.25 M of sucrose. After being washed with distilled water several times, it was dehydrated by

糖尿病患者の血中インシュリン相当値及び 血中グルカゴン相当値に就いて

(附) 膵内分泌調節に就いての知見補遺

神戸医科大学第二内科教室 (指導 辻 昇三教授)

松 岡 瑛, 魚 川 寛
酒 井 瑛, 石 原 淳 生

(昭和35年10月29日受付)

緒 言

糖尿病の病態生理的研究としては膵内分泌機構の解明が、最も重要な研究課題の一つであるが、膵臓から分泌される両種のホルモン即ちインシュリン及びグルカゴンの血中値の定量は、幾多の研究に拘らず長い間不可能であつた。

然し近年に至つて *in vitro* で組織切片を使用する Bioassay 法が確立され、漸く膵内分泌機構の変動を追求する事が出来る様になつた。

我々の教室でも血中インシュリン値の測定には白鼠横隔膜法を、血中グルカゴン値の測定には肝切片を利用した Bioassay を考案し、これを多くの動物及び臨床実験に応用し新しい知見を得ている。

本篇は糖尿病の病態生理を解明する目的で始めた研究の一端で、特に血液中の膵ホルモン濃度を測定し、これらホルモンの分泌乃至代謝機構を知ろうとしたものである。以下正常人と糖尿病患者とのこれらホルモン量の比較、血糖値との相関、並びに正常犬に就いて同時採血による体内各部の血中ホルモン量の比較について述べ、2, 3の検討を行つた結果に就いて報告する。

実 験 方 法

早朝空腹時に健康人及び糖尿病患者の肘静脈より採血を行い、血中インシュリン相当値 (以下血中「イ」相当値と略す)・グルカゴン相当値 (以下血中「グ」相当値と略す) 並びに血糖値を夫々測定した。

動物実験では体重7~8 kgm. の雌雄成犬を用い、食餌投与後12~20時間絶食させた後実験に使用した。ペントバルビタール・ナトリウム (ミンタル、田辺製薬製) 麻酔施行後、比較的侵襲の少い様に注意しつつ上臍十二指腸静脈・門脈・肝静脈及び股動脈より可及的同時に採血し、血中「イ」相当値・「グ」相当値及び血糖値を夫々測定した。

血中インシュリン測定法には島津の白鼠横隔膜4分法¹⁾を、血中グルカゴン測定法は新光の白鼠肝切片法²⁾を用い、血糖は Hagedorn-Jensen の方法により測定した。

観 察 結 果

正常人及び糖尿病患者の早朝空腹時血中「イ」相当値は図1の通り、健康者群17例の平均は $13.95 \pm S.E. 5.16 \times 10^{-4} U/cc$ で、軽症糖尿病群12例の平均は $11.96 \pm S.E. 5.43 \times 10^{-4} U/cc$ 、中等症糖尿病群11例平均は $4.30 \pm S.E. 1.38 \times 10^{-4} U/cc$ 、重症糖尿病群10例平均値は $7.75 \pm S.E. 4.00 \times 10^{-4} U/cc$ を示した。長期作用持続性インシュリンにて治療中の症例では、48時間前より使用インシュリンを単純インシュリンに変更し、最終注射後約13時間以後の早朝空腹時血中「イ」相当値を測定したが、その平均値は $20.13 \pm S.E. 5.47 \times 10^{-4} U/cc$

第1図 正常人及び糖尿病患者の血中インシュリン及びグルカゴン相当値

で他の健康者群・糖尿病患者群より高値を示した。

正常人及び糖尿病患者の早朝空腹時血中「グ」相当値は図1の如く、正常人・軽症・中等症・重症群の間には有意の差はみとめられず、略々同値を示していた。

次に健康者群並びにインシュリン未使用糖尿病患者群の早朝空腹時に於ける血糖値と「イ」相当値との関係を見ると、図2の如く血糖値の低いもの程血中「イ」相当値の高いものが多く、丁度早朝空腹時血糖値の低い Group 中にみられた最高血中「イ」相当値と、早朝空腹時血糖値の高い症例が示す血中「イ」相当値の二点を結んだ線と、血糖値及び血中「イ」相当値を示す縦横の軸線とで囲まれた三角形内に略々均等に散在している。

次に成犬の身体各部位における平均血糖値は表1に示す通り、上脘十二指腸静脈血 98.4 mg/dl 、門脈血 94.4 mg/dl 、肝静脈血 100.6 mg/dl 、股動脈血 97 mg/dl で肝静脈血糖値は微量乍ら高値を示している。血中「イ」相当値は上脘十二指腸静脈血 $1.14 \times 10^{-3} \text{ U/cc}$ ・門脈血 $8.513 \times 10^{-4} \text{ U/cc}$ ・肝静脈血 $9.715 \times 10^{-4} \text{ U/cc}$ ・股動脈血 $9.45 \times 10^{-4} \text{ U/cc}$ で上脘十二指腸静脈血中の「イ」相当値は高値を示

第2図 正常者並びにインシュリン未使用糖尿病患者の血糖値と血中インシュリン相当値との相関

第1表 同時採血による正常犬上臍十二指腸静脈, 門脈, 肝静脈, 股動脈血中のインシュリン及びグルカゴン相当値の比較

No.		上臍十二指腸 静 脈	門 脈	肝 静 脈	股 動 脈
1	血 糖mg/dl	102	99	106	104
	インシュリン相当値u/cc	3.04×10^{-4}	2.62×10^{-4}	1.38×10^{-4}	7.54×10^{-4}
	グルカゴン相当値 μ g/cc	4.0×10^{-3}	1.2×10^{-3}	8.25×10^{-4}	7.6×10^{-4}
2	血 糖mg/dl	98	94	109	106
	インシュリン相当値u/cc	4.26×10^{-3}	3.77×10^{-3}	3.89×10^{-3}	3.49×10^{-3}
	グルカゴン相当値 μ g/cc	1.2×10^{-3}	4.5×10^{-4}	1.0×10^{-4}	7.1×10^{-4}
3	血 糖mg/dl	108	101	103	95
	インシュリン相当値u/cc	7.45×10^{-4}	9.34×10^{-5}	2.52×10^{-4}	1.75×10^{-4}
	グルカゴン相当値 μ g/cc	1.5×10^{-2}	1.80×10^{-2}	1.6×10^{-3}	1.1×10^{-3}
4	血 糖mg/dl	107	104	104	92
	インシュリン相当値u/cc	6.25×10^{-5}	4.6×10^{-5}	6.18×10^{-5}	5.80×10^{-5}
	グルカゴン相当値 μ g/cc	8.6×10^{-4}	1.0×10^{-3}	8.1×10^{-4}	4.0×10^{-4}
5	血 糖mg/dl	77	74	81	88
	インシュリン相当値u/cc	3.39×10^{-4}	8.51×10^{-5}	5.16×10^{-4}	2.48×10^{-4}
	グルカゴン相当値 μ g/cc	5.19×10^{-3}	3.7×10^{-3}	9.2×10^{-4}	7.0×10^{-4}
平 均	血 糖mg/dl	98.4	94.4	100.6	97
	インシュリン相当値u/cc	1.14×10^{-3}	8.513×10^{-4}	9.715×10^{-4}	9.45×10^{-4}
	グルカゴン相当値 μ g/cc	5.25×10^{-3}	4.87×10^{-3}	8.51×10^{-4}	7.34×10^{-4}

している。血中「グ」相当値については、上臍十二指腸静脈血 $5.25 \times 10^{-3} \mu\text{g/cc}$ ・門脈血 $4.87 \times 10^{-3} \mu\text{g/cc}$ ・肝静脈血 $8.51 \times 10^{-4} \mu\text{g/cc}$ ・股動脈血 $7.34 \times 10^{-4} \mu\text{g/cc}$ であつた。血中「グ」相当値は肝通過前後に於ける比が5.7対1と通過前が高値を示し、上臍十二指腸静脈血と門脈血との間に、又肝静脈血と股動脈血の血中「グ」相当値の間には、夫々有意の差がみられなかつた。

考 按

糖尿病を組織学的に検索しようとした Warren⁹⁾, Herxheimer⁴⁾等は、臍ラ氏島に何ら異常所見を認めてない糖尿病症例を20~27%に発見し、又 Bell⁵⁾も β 顆粒と糖尿病の軽重の間に関連を認めないと述べている。

然し糖尿病者の剖検時膵臓より抽出した「イ」量を測定した Scott⁶⁾, Wreushall⁷⁾等は、非糖尿病者の膵抽出「イ」量より少いと報告している。我国に於ても小坂・八川⁸⁾も同様の結果を得ている。

しかし色々な機能的背景を有する剖検時の膵臓「イ」量の低下を直ちに糖尿病の一次的原因であると断定してしまう事は危険な事であろう。

最近 Groen⁹⁾ Bornstein¹⁰⁾¹¹⁾ Vallance-Owen¹²⁾らはそれぞれ血中「イ」量を測定し、健康者と糖尿病者とを比較し、いずれも非肥満型糖尿病及び糖尿病昏睡では正常者より低値を示し、治療中のものはかつて高値を示しているとしている。

我々は白鼠横隔膜法¹⁾による血中「イ」値測定では、正常者群と糖尿病者群を軽・中等・重症及び治療中に分類し検討を加えた。糖尿病の分類は二重負荷試験成績に於て、第二回糖負荷後の最高血糖値が250mg/dl以下を軽症群、中等症は最高血糖値が250~400mg/dlにあるものを、重症群は最高血糖400mg/dl以上のもの

のとした。

糖尿病患者血中「イ」相当値は正常者に比し低値を示している。而して正常者に近い軽症者では、血中「イ」相当値も高く正常者に近い成績を示す。中等症と重症例ではいずれも血中「イ」相当値は低いが、中等症と重症の間では平均値としては重症の方が高く、病状の程度と血中「イ」相当値の間の逆相関関係を直接には認め難い成績を示している。又治療群が血中「イ」相当値の高値を示している事は Groen⁹⁾ Vallance-Owen¹²⁾等も報告する所であるが、我々の成績でもこれと一致する成績を得た。

血糖値と血中「イ」相当値との関係については、Vallance-Owen¹²⁾は明らかな相関関係を得たとしている。我々の実験では血糖値の低い症例では血中「イ」相当値はかなりの巾の高低を有し、Vallance-Owen¹²⁾の報告にみられる相関は認め難かつた。インシュリン未使用の糖尿病患者の血糖と血中「イ」相当値の相関についての報告は未だ行われていないが、我々の実験成績では逆相関の関係にあり、早朝空腹時血糖値の高いものほど血中「イ」相当値は低く、糖尿病の軽重と血中「イ」相当値の高低の間には或る程度の相関が存在することを示している。これらの事項に就いては教室島津の報告¹⁾と一部一致する所である。

次に各部位に於ける血中「イ」及び「グ」相当値の問題であるが、近年膵内分泌 Hormone の生体内に於ける作用機序並びに代謝の様相を解明する一助として、放射能を附与した Insulin・Glucagon を生体内に静注し、各臓器及び組織への分布とその分解の状況を研究する事が可能となつてきた。

静注された Insulin I¹³¹ は腎・次いで肝・筋に高率に集中し¹³⁾、又一方 Glucagon I¹³¹ は腎・血漿・肝に多量に集まる事が知られ¹⁴⁾、而も肝が腎と共にインシュリン・グルカゴン両ホルモンの主たる代謝臓器である事は種々報告されている^{15)~24)}。

我々の実験は主として空腹時・静的状態に於ける肝通過前後の膵内分泌ホルモンの消長について観察を行ったもので、先に述べた所の体外より負荷されたこれら両ホルモンの各臓器に於ける消長に関する実験成績と直接比較は難しいが、我々の測定成績に依ると、一般に上脘十二指腸静脈血中では「イ」値・「グ」値共に軽度乍ら高値を示し、殊に上脘十二指腸静脈・門脈血中「グ」相当値が他の部位より採血した血中「グ」相当値より高値をとる点から考えて、従来から報告されているグルカゴンの産生部位が主として膵ラウ島のα細胞ではないかと云われている^{25)~28)}説を支持する成績としてよい。

更に膵静脈・門脈血の「グ」相当値が肝通過後の肝静脈・股動脈血中「グ」相当値より高値を有し、特に門脈血と肝静脈血中「グ」相当値の比が5.7対1と前者が高い。これは我々の測定するグルカゴンが、肝で分解されると云う先に述べた報告と一致する成績である。

我々の測定した血中「イ」値に就いては各部位に於て有意の差を認めなかつた。葛谷²⁹⁾は膵十二指腸静脈・門脈・肝静脈の順序にインシュリン効果が減少し、特に門脈と肝静脈の血清インシュリン効果の差が非常に大きく、インシュリンは肝を通過するに当り強力に非活性化されるものと諒解されると述べており、又先述した通りインシュリンの分解が主として肝・腎に於て行われるとされているが、我々の測定では必ずしもこれに一致しなかつた。

これは肝(腎)に於けるインシュリンの非活性化は、特に我々の測定した空腹時・静的状態の条件下では微少であつて我々の測定法にてはかからぬ程度のものと考えたい。

インシュリンとグルカゴンの両ホルモンの糖代謝に於ける作用について Bürger³⁰⁾, Erlick³¹⁾³²⁾, Rossi³³⁾, 吉岡³⁴⁾, 阿部³⁵⁾等は協調作用を主張しているが、教室の魚川³⁶⁾の糖負荷時の成績、及び松岡³⁷⁾の脂肪・アミノ酸負荷時の成績に於ても、或る面ではこの両ホルモンの協調作用のあることを認めた。この際両ホルモンの分泌機構としては、インシュリン・グルカゴンを要求する組織の代謝状態によつて通常先づグルカゴンが分泌され、インシュリンへの作用の場を提供すると共に、一旦消費されて減少したインシュリンの追加分泌が惹起される点を強調したのであるが、今回の実験のような静的状態時に於てもインシュリン・グルカゴン両ホルモンの微妙な調節は常時行われていると考えてよいようである。これについては Anderson³⁸⁾³⁹⁾が短時間頻回採血による実験の結果、生理的条件下でも血糖は絶えず動揺しながら消長している云う成績を出している点からも充分に予測されるもので、従つて我々の測定した成績は静的条件のもとではあるが、微細

な両ホルモンの分泌・調節の一瞬時をみたもので、インシュリン値に就ての葛谷²⁹⁾の成績との相違もこのように理解すれば予想外の出来事ではないであろう。

結 論

1) インシュリン未使用糖尿病者群早朝空腹時血中「イ」相当値は正常群の夫れより低値で、作用持続性インシュリン使用糖尿病者群は正常群より高値を示した。

「グ」相当値に就いては、正常群・糖尿病者群の間に有意の差が認められず、略々同値を示していた。

2) 健康者及びインシュリン未使用糖尿病者群の早朝空腹時に於ける血糖値と血中「イ」相当値との間の相関をみると、血糖値の低いもの程血中「イ」相当値は高値を、血糖値の高いもの程血中「イ」相当値は低値を示し、この両者の間に逆相関の関係があるものと考えられた。

3) 空腹時正常犬の上脘十二指腸静脈・門脈・肝静脈・股動脈血中「イ」「グ」相当値及び血糖値を測定し、一般に上脘十二指腸静脈血中の「イ」相当値及び「グ」相当値に就いては軽度乍ら高値を認めたが、其の他の血糖値及び血中「イ」相当値に就いては各部位共みるべき差を認めなかつた。但し血中「グ」相当値は肝通過前後に於ける比が5.7対1と通過前が高値を示した。

（尚本稿の要旨は昭和33年第31回日本内分泌学会及び昭和33年第6回日本内分泌学会西日本地方会に於て発表したものである。）

稿を終るに当り、終始御懇切な御指導を賜つた恩師辻昇三教授に厚く感謝致します。

文 献

- 1) 島津幸作：消化機病誌，57：827，1960.
- 2) 新光 毅：Addressed in the first Asia and Oceania Regional Congress of Endocrinology in 1959.
- 3) Waren, S. & Le Compte, P.M.：The pathology of diabetes mellitus, Lea & Febiger, Philadelphia, 1952.
- 4) Herxheimer, G.：Verh. ges. Verdgskrht, 11：112, 1933.
- 5) Bell, E.T.：Experimental diabetes mellitus, Sprengfield, C.C. Thomas. 1948.
- 6) Scott, D.A. & Fisher, A.M.：J. Clin. Invest., 17：725, 1938.
- 7) Wreushall, G.A. & Ritschie, R.C.：Canad. M.A.J., 74：968, 1956.
- 8) 小坂樹徳，八川宗一，水野美淳：最新医学，8：714，1953.
- 9) Groen, C.E. et al.：J. Clin. Invest., 31：110, 1952.
- 10) Bornstein, J. & Lawrence, R.D.：Brit. Med. J., I：732, 1951.
- 11) Bornstein, J. & Lawrence, R.D.：Brit. Med J., II：1541, 1951.
- 12) Vallance-Owen, J. et al.：Lancet, II：983, 1954.
- 13) Elgee, N.J. et al.：J. Clin. Invest., 33：1252, 1954.
- 14) Cox, R.W. et al.：Endocrinol., 60：277, 1957.
- 15) Elgee, N.J. et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 87：178, 1954.
- 16) Elgee, N.J. et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 87：352, 1954.
- 17) Lehmann, H. et al.：J. Physiol., 94：15, 1938.
- 18) Mirsky, I.A. et al.：Arch. Biochem., 20：1, 1949.
- 19) Narahara, H.T. et al.：J. Biol. Chem., 217：675, 1955.
- 20) Stadie, W.C. et al.：J. Biol. Chem., 200：745, 1953.
- 21) Tomizawa, H.H. et al.：J. Biol. Chem., 214：285, 1955.
- 22) Weisberg, H.F. et al.：J. Physiol., 158：332, 1949.
- 23) Narahara, H.T. et al.：Endocrinol., 60：285, 1957.
- 24) Kenny, A.J.：Am. J. Physiol., 186：419, 1956.
- 25) Audy, G. et al.：Biochem. J., 52：77, 1952.
- 26) De Duve, C.：Lancet, 2：99, 1953.
- 27) Fodden, J.H. et al.：Endocrinol., 54：303, 1954.
- 28) Sutherland, E.W. et al.：J. Biol. Chem., 175：663, 1948.
- 29) 葛谷覚元：日消化機病誌，55：178, 1958.
- 30) Bürger, H. et al.：Z. ges. Exp. Med., 96：375, 1935.
- 31) Erlick, H. et al.：J. Clin. Invest., 34：1830, 1955.
- 32) Erlick, H. et al.：J. Clin. Invest., 35：757, 1956.
- 33) Rossi, E. et al.：Schweiz. Med. Wschr., 87：1009, 1957.
- 34) 吉岡 一：内分泌，3：97, 1956.
- 35) 阿部正和他：内分泌，3：299, 1956.
- 36) 魚川 寛：未発表.
- 37) 松岡 瑛：未発表.
- 38) Anderson, G.E.：Science, 119：516, 1954.
- 39) Anderson, G.E.：Science, 122：457, 1955.