Spontaneous Diabetes Mellitus in Cynomolgus Monkeys (*Macaca fascicularis*)

Yoshiharu TANAKA, Hiromi OHTO, Misao KOHNO, Fumiaki CHO*
and Shigeo HONJO*

*The Corporation for Production and Research of Laboratory Primates, and
*Tsukubka Primate Center for Medical Science, National Institute of
Health, Hachimandai, Yatabe-machi, Tsukuba-gun, Ibaraki, 305 Japan*

(Received 12 October 1984/Accepted 20 August 1985)

Glucose tolerance tests were performed with fourteen cynomolgus monkeys. They were divided into two groups with regard to the serum glucose level at the time of routine health-examination. Nine of them had normal glucose level (below 123 mg/dl, the normal group) and the other five monkeys exhibited hyperglycemia (the abnormal group). Fifty per cent glucose solution was administered into the saphenous vein at a dose of 4 ml/head. Blood samples were taken just before and 5, 10, 20, 30, 60 and 120 minutes after the glucose administration. K-value ($K = \frac{0.693}{t \frac{1}{2}} \times 100$) as the decreasing rate of serum glucose during from 5 to 60 minutes after the administration was calculated. Average K-value for eight monkeys of the normal group was 3.12 ± 0.48 . Both immunoreactive insulin level (IRI) and C-peptide immunoreactivity (CPR) increased just after the glucose administration and began to decrease 5 to 30 minutes after the administration in all the eight animals. Remaining one animal (No. 009) of the normal group showed 1.03 in K-value. For the abnormal group, K-value averaged 0.75 ± 0.25 . IRI was slightly higher in this group than in the 8 monkeys of the normal group. Furthermore, the abnormal group did not show any definite change of a certain trend in IRI and CPR. In conclusion, the former 8 monkeys were judged to be normal in the function of pancreatic β -cells, and the latter 5 monkeys and No. 009 monkey were judged to be suffering from type II (noninsulin dependent) diabetes mellitus at different stages of the disease.

カニクイザル (*Macaca fascicularis*) における 自然発症糖尿病

田中吉春・大藤浩美・鴻野 操・長 文昭*
本庄重男*

社団法人予防衛生協会

* 国立予防衛生研究所筑波医学実験用霊長類センター

近年、筑波医学実験用霊長類センターにおいて高血糖を呈し死亡した症例が数例認められ、それらはその病理

組織学的所見から糖尿病と診断された[17]。その後、各個体ごとに年1回実施している定期検診での血糖測定で

高血糖を示す個体が散見された。

周知のように、ヒトの糖尿病の診断法の一つとしてブドウ糖負荷試験が広くおこなわれており[7]、今日では75g法による経口負荷試験(OGTT)が主流である[22]。また、診断にあたり糖負荷時の血糖値の変動とともに血中インスリンの反応を検索することが重要であるといわれている[11]。一方、サル類における糖尿病あるいはブドウ糖負荷試験についても多くの報告がなされている[4-6, 10, 12, 14, 16, 21]。カニクイザル(*Macaca fascicularis*)については Jones [6]、本庄ら[4]の OGTT での報告があり、静脈内投与によるブドウ糖負荷試験(IV-GTT)に関するものは Meis らの報告がある[14]。OGTT では消化管における糖の吸収に関係する諸因子の影響を考慮する必要がある、かつまた試験時間が長くなる。一方、IVGTT では糖吸収に関わる因子の影響はなく、しかも試験時間を短縮できるという利点がある。サル類の糖尿病診断においても、糖負荷時に血中インスリンを測定することはその病態を把握する上から有意義と思われる。また、ヒトにおいて膵島からのインスリン分泌時に、インスリンと等モルで血中に放出されるC-ペプチドの糖負荷時における反応は、インスリンとほぼ平行しており、インスリン治療の結果インスリン抗体が出現したためインスリンの測定が不可能な場合に膵島β細胞

の機能を推定する手段として有用であるといわれている[8, 9]。しかし、サル類でC-ペプチドを測定した報告は Melani らがミドリザルで交差反応性を示すとした報告[15]および Rosenblum らがチンパンジーで報告した[16]以外には未だほとんど認められていない。そこで今回、著者らは糖尿病を疑われたカニクイザルおよび外見健康なカニクイザルについて IVGTT を実施し、あわせて血中インスリン濃度および C-ペプチド濃度を測定し糖尿病診断の確定を試みた。

材料および方法

1. 動物：Table 1. に示したように、試験に使用した成熟雌カニクイザル(*Macaca fascicularis*)は総計14頭である。これらのうち11頭は、予研において1年ないし13年間飼育された野生由来の個体で入荷時、歯式による推定年齢が5歳以上であった。他の3頭は、予研において繁殖された16, 17および19歳齢のサルである。これら14頭中5頭は定期検診での給餌前血糖値が150mg/dl以上(正常範囲上限123mg/dl, [23])の値を示し糖尿病を疑われたもの(以下、異常群と略す)であり、残り9頭は血糖値でみる限り正常(以下、正常群と略す)であった。

Table 1. List of female monkeys used

Monkey No.	Body Weight (kg)	Age *1 (Year)	Origin	Year after importation	Groups (*2)
001	2.60	> 9	I	4	Normal (51.1 ± 9.5)
002	2.99	> 9	M	4	
003	2.70	> 6	P	1	
004	2.72	> 6	P	1	
005	2.49	> 9	M	4	
006	2.61	> 9	I	4	
007	2.79	> 9	M	4	
008	2.59	>10	I	5	
009	2.99	> 6	P	1	
010	4.07	>18	I	13	Abnormal (212.2 ± 18.7)
011	2.74	>10	I	5	
101	6.05	19	L	—	
102	6.36	17	L	—	
103	3.53	16	L	—	

I: Indonesia, M: Malaysia, P: Philippine, L: Laboratory bred.

*1: Ages of wild imported monkeys were estimated by observing dentition at the time of importation.

*2: Serum glucose level at the time of routine health-examination.

The normal group: 51.1 ± 9.5 mg/dl.

The abnormal group: 212.2 ± 18.7 mg/dl.

飼育室の温度は $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度は $60 \pm 5\%$ 、照明は午前5時点灯、午後7時消灯の14時間点灯、10時間消灯に設定した。サルは総て個別ケージに収容した。給餌は午前中にリンゴおよびミカンを各100g、午後サル用固型飼料（AB型、オリエンタル酵母㈱）を100g給与し、水は水道水を自動給水装置により自由に摂取させた。

2. 血糖測定法：血漿中のブドウ糖濃度（血糖）の測定は自動分析装置（日立706型）を用い、ブドウ糖酸化酵素法（DR-2400、カイノス）によりおこなった。

3. ブドウ糖負荷試験：試験実施にあたり前日より24時間の絶食をおこなった。動物は塩酸ケタミン（®ケタール50、三共㈱）で麻酔し[2]、大腿静脈より負荷前の採血をおこなった後、50w/v%ブドウ糖注射液4m/を伏在静脈から20秒間で負荷した。採血は負荷後5, 10, 20, 30, 60および120分にブドウ糖を注射した側と反対側の大腿静脈から毎回2m/ずつおこない、1m/は解糖阻止性のある抗凝固剤としてフッ化ナトリウムを10mg添加した試験管に採取し、分離した血漿を1晩冷蔵庫に保存し血糖を測定した。残りの1m/については、血清分離をおこなった後 -80°C で凍結保存し、血中インスリン（IRI）および血中C-ペプチド（CPR）のラジオイムノアッセイ（RIA）用とした。なお、糖負荷後5分から60分における血糖値を対数に変換し、半減時間を最小二乗法[18]によりもとめ、糖処理能力係数（K値： $K = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times 100$ 、但し $t_{1/2}$ =半減時間）を算出した[13]。

4. インスリン・C-ペプチド測定法：インスリンの測定はSephadex結合インスリン抗体を用いた固相法によるRIA（インシュリンキット「第一」），またC-ペプチドは二抗体法によるRIA（C-ペプチドキット「第一」II，ともに㈱第一アイソトープ研究所）により測定した。

測定に先立ち、ヒトの測定キットがカニクイザルのIRIおよびCPRの測定に利用可能か否かを調べる目的で、正常カニクイザルの膵臓抽出液を用いて検討した。成熟雌カニクイザルの膵臓（湿重量5.53g）を22.2m/のリン酸緩衝液（10mM, pH7.0, 0.14MNaCl, 0.1% NaN_3 ）とともにホモジナイズし、6,000r.p.m., 4°C , 20分間の遠心分離により上清を得た。上清の濃度は膵臓の湿重量で250mg/m/に相当する。これをカニクイザルの膵臓抽出液として以下の実験に用いた。

キットの標準ペプチドと膵臓抽出液との平行性を2×3点法による平行線検定法により検定した[19]。さらに、カニクイザル血清に膵臓抽出液を加え、添加回収試験をおこなった。インスリンの測定には先の膵臓抽出液を用い、アッセイチューブあたり2.3, 1.0および0.5mgを

加え各5例で回収率を算出した。C-ペプチドの測定は同様に25, 5および1μgの抽出液を加え各7例で回収率を算出した。

成績

1. IRI および CPR の測定方法の検討：ヒト用 RIA キットがカニクイザルの IRI および CPR の測定に適用できるか否かについて検討した。インスリンキットの検討結果を Fig. 1. に示し、C-ペプチドキットのそれを Fig. 2. に示した。その結果、インスリンキットおよび C-ペ

Fig. 1. Parallelism in the insulin-RIA between standard preparation and cynomolgus monkey pancreas.

Fig. 2. Parallelism in the C-peptide-RIA between standard preparation and cynomolgus monkey pancreas.

プチドキットともそれぞれの標準ペプチドと膵臓抽出液とはほぼ平行した曲線を描いた。

膵臓抽出液をカニクイザル血清に添加した場合の回収率は、インスリンでは高用量群 (2.3mg 添加) $108.6 \pm 3.8\%$ 、中用量群 (1mg 添加) $128.8 \pm 3.6\%$ および低用量群 (0.5mg 添加) $125.2 \pm 10.2\%$ であり、全体を平均すると $120.9 \pm 11.0\%$ であった。同様に、C-ペプチドに関しては高用量群 (25 μ g 添加) $118.2 \pm 41.5\%$ 、中用量群 (5 μ g 添加) $98.3 \pm 16.4\%$ および低用量群 (1 μ g 添加) $70.8 \pm 24.7\%$ であり、全体では $94.4 \pm 33.3\%$ の

回収率であった。

2. ブドウ糖負荷試験：個体ごとの血糖値、IRI および CPR の変動は Fig. 3. に示した。正常群 9 頭中 8 頭 (動物番号：001~008) の負荷前の血糖値は $69.8 \pm 13.8\text{mg/dl}$ (平均値 $\pm$ S.D.) であった。しかし、糖負荷にともない血糖値は急激に増加し、5 分後には $394.5 \pm 45.0\text{mg/dl}$ とピークに達したが、その後急激に減少に転じ、60 分後の血糖値は $76.3 \pm 23.5\text{mg/dl}$ と、ほぼ負荷前の値にまで減少した。また、120 分値は $73.9 \pm 17.2\text{mg/dl}$ で 60 分値とはほぼ同じ値であった。しかし、正常群の 1 頭

Fig. 3. Blood glucose (GLU —○—), insulin (IRI —●—), and C-peptide (CPR —▲—) in monkeys during the intravenous glucose tolerance test. Vertical bars indicate 95% confidence limits of the assay.

(動物番号：009) は、負荷前値および5分値は65mg/dl, 364mg/dl と先の8頭とほぼ同じ値を示したが、60分値は209mg/dl と異常に高く、さらに120分値も133mg/dl と高値であった。

次に、異常群における5頭の負荷前血糖値は 170.8 ± 57.5 mg/dl と正常群の8頭に比し、有意な高値を示した。糖負荷後の血糖値は先の8頭とほぼ同様のピークを示したが、その後の減少が緩徐で60分値においても 259.2 ± 65.2 mg/dl と著しく高い値を示し、さらに120分値においても依然として 234.8 ± 69.5 mg/dl と高値を維持していた。

糖負荷後5分から60分までの血糖値から算出した糖処理能力係数(K値)はTable 2.の通りである。正常群の9頭のうち耐糖能が正常と判断された8頭では $K = 3.12 \pm 0.48$ であり、残り1頭(動物番号：009)のK値は

1.03 と低い値であった。さらに、異常群5頭では $K = 0.75 \pm 0.25$ であった。前者8頭と後者5頭の差は統計的に有意であった ($p > 0.001$)。

糖負荷後のIRIの変動はFig. 3. から明らかなように、正常群9頭のうち8頭は負荷前のIRI濃度、 16.7 ± 7.9 μU/ml から負荷後有意に増加し、そのピークは5分後ないし30分後にみられた。しかし、耐糖能異常のサル(動物番号：009)では、負荷前のIRI濃度は 9.5 μU/ml であり、糖負荷後でもほとんど上昇せず120分値でわずかに有意の増加を示したのみであった。

異常群5頭の負荷前のIRI濃度は 32.0 ± 17.5 μU/ml であり、うち3頭(動物番号：010および011を除く)は糖負荷後もIRI濃度の変動はほとんど認められなかった。また、1頭(動物番号：011)は負荷直後有意の減少を示した。残り1頭(動物番号：010)は負荷後120分値

Table 2. Serum glucose levels and K-values ($K = \frac{0.693}{t} \times 100$)

Monkey No.	time after i.v. glucose administration (2g/head)			K-value
	0	5	60 (min.)	
001	49*	367	56	3.30
002	53	385	64	3.30
003	63	339	62	3.15
004	70	362	82	3.01
005	75	373	85	2.89
006	77	423	96	2.77
007	84	432	47	4.08
008	87	475	118	2.48
009	65	364	209	1.03
010	87	328	223	0.73
011	222	446	358	0.41
101	143	321	188	1.10
102	179	346	243	0.66
103	223	445	284	0.81

*: mg/dl

のみが有意の増加を示した。

CPR についても正常群 9 頭のうち 1 頭 (動物番号: 009) を除く 8 頭では糖負荷後に有意な増加が認められたが, 残る 1 頭のサル (動物番号: 009) では 120 分値でわずかな増加がみられただけであった。また, 異常群 5 頭では検査時間内で CPR の増加は全く認められなかった。

考 察

試験実施に先立ち, ヒト用のインスリンおよび C-ペプチド測定用キットがカニクイザルの IRI および CPR の測定に適用可能か否かを調べるために, 平行線検定および添加回収試験をおこなった。その結果, ヒト用のインスリンおよび C-ペプチド測定用キットによりカニクイザルの IRI および CPR を測定できるものと判断し得た。ところで, サル類で C-ペプチドを測定した報告は, Rosenblum ら[16] がチンパンジー (*Pan troglodytes*) の糖尿病例で報告した以外には未だほとんど見られない。なお, Melani ら[15] は, ヒトの C-ペプチドに家兎アルブミンを結合したものでモルモットを免疫して得た抗血清はミドリザル (*Cercopithecus aethiops*) の C-ペプチドと交差反応性を示す, と述べている。

ブドウ糖負荷試験は, 周知のように耐糖能の低下により糖尿病を診断する試験法で, ヒトにおいては通常, 一

律の負荷量により診断を行っている。IVGTT の場合, 10, 20 および 30g/head 法などが用いられ, 糖処理能力係数 (K 値) を算出し診断するためには, ブドウ糖の静注速度を一定にしなければならないといわれている[20]。また, OGTT でも 50, 75 および 100 g 法でおこなっている[7, 22]。今回, 著者らはブドウ糖の静注速度を一定に保ち, さらにカニクイザルの糖尿病が診断できる負荷量として 2 g 法による IVGTT をおこなった。

ヒトにおける WHO の診断基準[22] は, 75g の OGTT における空腹時静脈血漿血糖値 140mg/dl 以上で, かつ 2 時間血糖値 200mg/dl 以上を糖尿病, 空腹時 140mg/dl 以下で 2 時間値 140~200mg/dl のものを Impaired glucose tolerance (IGT) と判定し, IGT の数値以下の場合を正常と判定するとしている。

カニクイザルにおける空腹時血糖値は, 正常群 9 頭および異常群 5 頭のうちの 1 頭 (動物番号: 010) では正常範囲の上限 (123mg/dl)[23] 以下であった。しかし, 異常群の残り 4 頭は 140mg/dl 以上と明らかに高い血糖値を示した。さらに, 今回の実験以前の定期検診で血糖値が正常と判断されていた 9 頭のうち 8 頭は糖負荷後 1 時間の血糖値が 118mg/dl 以下であったが, 残る 1 頭 (動物番号: 009) および異常群 5 頭のそれは 188~358mg/dl と高値を示した。このことから, カニクイザルで 2g IV-GTT を実施した場合, 空腹時 140mg/dl 以上, または 1

時間値 180mg/dl 以上のものを糖尿病型、空腹時 140mg/dl 以下で 1 時間値が 120~180mg/dl のものを IGT、それらの値以下の場合を正常型と診断することが妥当であろう。

ヒトにおける IVGTT では、糖処理能力係数 (K 値) がしばしば糖尿病診断の一つの手段として用いられている。たとえば、Lunbeck [13] によれば糖尿病患者 60 名の平均 K 値は 0.63、非糖尿病患者 64 名の平均は 1.72 であり、K 値 0.80 以下を糖尿病、1.20 以上を正常と報告している。サル類では Howard がクロザル (*Macaca nigra*) に対して IVGTT を実施し、K 値を用いて糖尿病診断をおこなっている [5]。それによれば、K 値 1.0 以下を糖尿病、1.0 から 1.8 を境界型、1.8 以上を正常と診断している。また、Rosenblum ら [16] はチンパンジーにおける糖尿病の K 値は 0.75 ± 0.14 で、正常のそれは 2.72 ± 0.47 と報告している。今回の著者らの成績をヒトと比較した場合、全体的にやや高めであるが、Howard (クロザル) [5] あるいは Rosenblum ら (チンパンジー) [16] の成績とは近似している。今回の K 値からみた診断基準を提案するに、K 値が 1.1 以下の個体を糖尿病型、1.1 から 2.1 の個体を IGT、それ以上の個体を正常型とするのが妥当であろう。先に述べた糖負荷前および負荷後 60 分の血糖値での診断基準に、この K 値を加えることにより、さらに明確な診断が可能であると考えられる。

ブドウ糖負荷試験と同時に IRI あるいは CPR を測定することにより、膵島 β 細胞の機能を推定することが可能で、糖尿病の診断に有用であると持論されている [9, 11]。さらに、小坂ら [11] はヒト糖尿病患者に対して 100 g OGTT を実施した際に IRI 反応は特徴ある低反応を示すこと、および prediabetes を含む糖尿病のあらゆる病期を通じて低 IRI 反応が普遍的に存在することを指摘し、それは糖尿病という疾患のより特異的、本質的な所見であると述べている。サル類での糖負荷試験に伴う IRI 反応については、Howard [5] および Rosenblum ら [16] の他、Leathers らのブタオザル (*Macaca nemestrina*) に高脂肪食を給与して誘発した糖尿病の例においても報告されており [12]、いずれの成績でも正常なサルの IRI 反応性に比較して糖尿病個体のそれは低いものであった。今回の成績では、正常群 9 頭のうち 1 頭 (動物番号: 009) を除く 8 頭の IRI 濃度は糖負荷により有意に増加した。このことから、外因性のブドウ糖刺激に対して膵島 β 細胞が反応しインスリンを分泌したことが示唆された。一方、糖尿病の疑われた 5 頭 (異常群) お

よび正常群の 1 頭 (動物番号: 009) の IRI 反応では、負荷直後に有意の減少を示した個体 (動物番号: 011)、ほとんど変動しなかった個体 (動物番号: 101, 102 および 103) および負荷直後にはほとんど変動せず 120 分値のみが増加した個体 (動物番号: 009 および 010) の 3 つの異った変動様相を示した。しかし、いずれも先の 8 頭に比べて著しい低反応であった。なお、1 頭 (動物番号: 011) でみられた負荷直後の減少については、ブタオザルの糖尿病例 [12] あるいはチンパンジーの例 [16] でも同様の傾向が示されている。また、ヒトでも Brunzell ら [1] が 20 g 法での IVGTT をおこない、空腹時の血糖値が 150mg/dl 以上を示した場合に、負荷直後の IRI 濃度が減少傾向を示すことを報告している。これらの IRI の反応の違いは、個体ごとの病期の違いが関係しているものと推察されるが、当センターにおける別の症例での病理組織学的検索で膵島の減数、膵島細胞の変性、消失および硝子様化がみられた [17] 事実をも考えあわせて、今後さらに検討を加える必要があると思われる。

WHO の糖尿病に関する専門委員会報告 [22] においては、Type II (インスリン非依存型) 糖尿病患者の身体的所見の一つの特徴として肥満を挙げている。また、平田 [3] は、糖尿病の有無にかかわらず肥満者は非肥満者に比較して、血糖値を正常化するために多くのインスリンを必要とし、そのために肥満者には hyperinsulinemia が存在すると述べている。今回の負荷前の IRI 濃度についてみると、正常群 9 頭のうち 1 頭 (動物番号: 009) を除いた 8 頭の値に比べて、異常群 5 頭では $32.0 \pm 17.5 \mu\text{U/ml}$ と約 2 倍の高濃度を示している。しかも、この 5 頭のうち 3 頭 (動物番号: 010, 101 および 102) は体重が 4 ないし 6 kg とかなり肥満した個体であった。このことから、負荷前的高 IRI 濃度は肥満に起因しているものと推察される。

ところで、ヒトにおいては末梢血中の IRI と CPR の変動は一般によく対応するが、CPR の変動が IRI の変動に比べてやや遅れる傾向があるといわれている [8]。Rosenblum ら [16] のチンパンジーの例では、IRI と CPR の変動はほぼ一致しており、反応の遅れは明らかでない。今回の CPR の反応についてみると、正常群 9 頭のうち 8 頭では IRI 反応と同様に糖負荷により増加し、そのピークは IRI のピークよりやや遅れてみられ、120 分後にほぼ負荷前のレベルにまで減少した。この反応の遅れはヒトの例と同様の成績であり、インスリンと C-ペプチドの代謝速度の差異によるものであらうと考えられる。一方、正常群の 1 頭 (動物番号: 009) および

糖尿病を疑われた5頭のCPR濃度は糖負荷後もほとんど変化を示さなかった。すなわち、これら6頭の膵島β細胞では糖負荷に対応するC-ペプチドの分泌が認められなかったと判断される。これは、先のIRIの成績からの結論と一致する。

以上、定期検診での血糖値から正常と思われた9頭のうち8頭は、その耐糖能、K値、IRI反応およびCPR反応から正常な膵島β細胞の機能を有しているものと判断される。一方、正常群のうちの1頭(動物番号:009)および糖尿病を疑われた5頭(異常群)では、糖負荷後の血糖値の減少が緩徐であり、明らかな耐糖能異常がみられた。さらに、IRIの反応性は低く、個体ごとに異なる変動様相がみられた。また、これら6頭のCPRは糖負荷後ほとんど変動せず、1頭(動物番号:009)で120分後にわずかな増加がみられたのみであった。

ところで、正常群の1頭(動物番号:009)の血糖値は定期検診時ならびに負荷前値のいずれにおいても正常範囲内の値を示した。しかし、負荷後の血糖値、K値、IRI反応およびCPR反応はいずれも糖尿病型を示した。この成績は、空腹時の血糖値のみで糖尿病を診断する危険性を示している。

上述の成績および考察の結論として、これら6頭のカニクイザルはそれぞれ病期の異った糖尿病に罹患していると診断される。そして糖負荷前のIRIが正常あるいはそれ以上の濃度を示していることからTypeⅡ(インスリン非依存型)糖尿病と判断される。

なお、これら6頭の糖尿病例の摂食量、飲水量、尿量等については目下データを整理中であるので、病期との関連も含め別に報告の予定である。概括的にいって、これらのいずれの項目においても正常動物の値を上回る傾向が認められている。

要 約

当センターにおける定期検診での空腹時血糖測定で高血糖を示し糖尿病が疑われた5頭と、正常な血糖値を示した9頭の計14頭の成熟雌カニクイザル(Table 1)について、ブドウ糖静注負荷試験を実施し、あわせて血中インスリンおよびC-ペプチドを測定し、糖尿病の確定診断を試みた。血糖値は、ブドウ糖負荷により14頭全頭で5分後にピークに達したが、以後減少に転じた。正常群9頭のうち8頭は60分後にほぼ負荷前の値にまで減少した。これら8頭のインスリンおよびC-ペプチド濃度は、負荷後有意に増加して5分ないし30分をピークに減

少した。なお、正常群のうち1頭(動物番号:009)の血糖値は60分後でも209mg/dlと高く、その耐糖能は異常と判断された。また、負荷直後のインスリンおよびC-ペプチドの分泌反応はほとんど認められず、120分後でわずかに増加した。一方、糖尿病が疑われた5頭の血糖値は正常群のサル1頭(動物番号:009)と同様、その減少は緩徐で60分後においてもほぼ200mg/dl以上と耐糖能の異常がみられた。負荷前のインスリン濃度は正常ないしそれ以上を示したが、負荷にともなうインスリンの分泌反応は正常群とは異なる3つのタイプに分類された。負荷後のC-ペプチドの分泌反応はほとんど認められなかった。これらの結果から、正常群に属する8頭は膵島β細胞が正常な機能を有していると判断された。一方、他の6頭は外因性ブドウ糖の刺激に対して正常なインスリンおよびC-ペプチドの分泌反応を示さず、それぞれ病期の異なるTypeⅡ(インスリン非依存型)糖尿病と診断された。

謝 辞

本論文を御校閲御助言下さった筑波大学臨床医学系助教授、山下亀次郎博士に深謝する。

文 献

- [1] Brunzell, J. D., Robertson, R. P., Lerner, R. L., Hazzard, W. R., Ensinnck, J. W., Bierman, E. L., and Porte, D. Jr. (1976). Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 222-229.
- [2] 長 文昭・本庄重男・今泉 清(1969). 麻酔薬2-(0-Chlorophenyl)-2-Methyl amino cyclo hexanone hydrochloride (CI-581) のサルでの使用経験. 実験動物, **18**, 123-126.
- [3] 平田幸正(1983). 肥満と糖尿病. 最新医学, **38**, 308-314.
- [4] Honjo, S., Kondo, Y., and Cho, F. (1976). Oral glucose tolerance test in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Lab. Anim. Sci.*, **26**, 771-776.
- [5] Howard, C. F. Jr. (1972). Spontaneous diabetes in *Macaca nigra*. *Diabetes*, **21**, 1077-1090.
- [6] Jones, S. M. (1974). Spontaneous diabetes in monkeys. *Lab. Anim.*, **8**, 161-166.
- [7] 金井 泉・金井正光(1978). 膵内分泌機能検査法. 臨床検査法提要, 第28版, pp. XV23-26, 金原出版, 東京.
- [8] 兼子俊男(1976). プロインスリン・C-ペプチド. 新版ラジオイムノアッセイ. pp. 229-238, 朝倉書店, 東京.
- [9] 兼子俊男・岡 博(1977). 糖尿病の新しい診断方法 iii) C-ペプチド測定の臨床的意義. 日内会誌, **66**, 44-48.
- [10] Kirk, J. H., Casey, H. W., and Harwell, J. F. Jr. (1972). Diabetes mellitus in two rhesus monkeys. *Lab. Anim. Sci.*, **22**, 245-248.

- [11] 小坂樹徳・井出健彦・赤沼安夫・梶沼 宏・葛谷 健・羽倉稜子(1977). 糖尿病診断における血中インスリン測定の意義. 日内会誌, **66**, 15-21.
- [12] Leathers, C. W., and Schedewie, H. K.(1980). Diabetes mellitus in a pig-tailed macaque (*Macaca nemestrina*). *J. Med. Primatol.*, **9**, 95-100.
- [13] Lundbaek, K.(1962). Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. *Brit. Med. J.*, **6**, 1507-1513.
- [14] Meis, P. J., Kaplan, J. R., Koritnik, D. R., and Rose, J. C. (1982). Effects of gestation on glucose tolerance and plasma insulin in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **144**, 543-545.
- [15] Melani, F., Rubenstein, A. H., Oyer, P. E., and Steiner, D. F. (1970). Identification of proinsulin and C-peptide in human serum by a specific immunoassay. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **67**, 148-155.
- [16] Rosenblum, I. Y., Barbolt, T. A., and Howard, C. F. Jr. (1981). Diabetes mellitus in the chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J. Med. Primatol.*, **10**, 93-101.
- [17] 榊原一兵 (1983). 糖尿病だった“皮膚病”ザル. *TPC News*, **2**, 8.
- [18] 佐久間 昭 (1970). 2 変量間の関係. 生物検定法, pp. 110-121, 東京大学出版会, 東京.
- [19] 佐久間 昭 (1970). 2 × K 点法. 生物検定法, pp. 191-210, 東京大学出版会, 東京.
- [20] 豊田隆謙・石塚 仁・後藤由夫 (1983). 新内分泌負荷試験・インスリン, C-ペプチド, グルカゴン — 豚内分泌負荷試験 —. ホルモンと臨床, **31**, 増刊, 87-95.
- [21] White, J. A. M., Bolstridge, M. C., Downing, H. J., Wessels, B. C., and Klomfass, H. J. (1973). Effects of stress on the results of glucose tolerance tests performed on vervet monkeys (*Cercopithecus pygerythrus* F. Cuvier). *Jl. S. Afr. vet. Assoc.*, **44**, 379-381.
- [22] WHO expert committee on diabetes mellitus. Second report. (1980). WHO Technical Report Series No. 646, pp. 1-80, WHO, Geneve.
- [23] Yoshida, T. (1981). The changes of hematological and biochemical properties in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) after importation. *Japan J. Med. Sci. Biol.*, **34**, 239-242.