107.

616.64:612.35

含水炭素新陳代謝障礙時ノ血糖調整ニ
關スル實驗的研究

(第 3 報)

脾切除犬ニ於ケル肝臓内「インシュリン」様
物質ノ消長ニ就テ

岡山醫科大學石山外科教室(主任石山教授)

日 域 旭 丸

[昭和9年7月17日受稿]

*Aus der Chirurgischen Klinik der Okayama Medizinischen Fakultät
(Direktor: Prof. Dr. F. Ishiyama).*

Experimentelle Forschungen über die Blutzuckerregulation bei
gestörtem Zuckerstoffwechsel.

(III. Mitteilung.)

Über das Verhalten der Insulin-ähnlichen Substanz in der Leber
bei funktioneller Störung im Pankreas.

Von

A. Jitsuiki.

Eingegangen am 17. Juli 1934.

Um zu erforschen, welche Veränderung die Insulin-ähnliche Substanz in der Leber bei funktioneller Störung des Pankreas zeigt, habe ich an Hunden, bei denen der Überblutzucker nach der Resektion des Pankreas wieder auf den normalen Blutzuckerwert gebracht worden war, und an denjenigen welche nach der Pankreasresektion noch einen geringen überblutzucker aufwiesen, Versuche angestellt. Bei diesen habe ich gefunden, dass die in ihrer Leber enthaltene Insulin-ähnliche Substanz in allen Fällen gleich ziemlich grösser war als bei normalen Hunden.

Man kann also zusammenfassend behaupten, dass die Leber zur Bildung der Insulin-ähnlichen Substanz fähig ist und dass bei der funktionellen Störung des Pankreas Kompensatorisch die die Insulin-ähnliche Substanz bildende Funktion in Erregung gerät. (Kurz Inhaltsangabe)

目 次

第1章 緒 論	第2項 膵切除後ノ血糖ガ尙ホ輕度ノ過血糖ヲ呈シ居ル犬ニ於ケル實驗
第2章 實驗材料並ニ實驗動物	
第3章 實驗成績	第3節 概 括
第1節 正常犬ニ於ケル實驗	第4章 總括並ニ考按
第2節 膵切除犬ニ於ケル實驗	第5章 結 論
第1項 膵切除後血糖ガ正常血糖價ニ復歸セル犬ニ於ケル實驗	主要文獻

第1章 緒 言

曩ニ余ハ第1報ニ於テ犬ノ膵切除(5/6)ニヨリテ起リタル糖代謝障礙ガ術後十數日ニシテ既ニ術前正常時ノ状態ニ復歸スルヲ認メタリ。而シテ此際殘存膵臓ガ稍々著明ナル機能充進ヲ營ミ居ル事實モ其ノ組織の所見ニ於テ之ヲ明カニセリ、故ニ膵切除ニヨル膵内分泌機能不全ニ對シ殘存膵臓ガ或程度ノ機能代償ヲナセルハ明カナルモ斯ノ如ク 5/6 膵切除ニヨリテ起リタル糖代謝障礙ガ獨リ殘存膵臓ノ機能充進已ニヨリテ僅十數日ニシテ良ク代償セラレ得タルヤハ尙ホ考ヲ要スベシ。

元來生體內ニ存在スル血糖降下物質ニ關シテハ既ニ「トロント」學徒ニヨリ初メテ「インシュリン」ガ發見セラレシ當時之ガ果シテ膵臓ノミ特有ノモノナルヤ或ハ他ノ諸臓器ニモ含有セララルモノナルヤニ就キ實驗セラレタリ。

當時彼等ハ甲狀腺及ヒ胸腺以外ノ諸臓器内ニハカカル物質ヲ認メズトナセシモ其ノ後諸家ノ實驗

ニヨリ膵以外ノ各種臓器モ悉ク皆「インシュリン」様物質ヲ含有スルコト明カトナリタルノミナラズ Best, a. Scott(1924)氏等ハ尿中ニ於テ又 Bornthan(1918)氏ハ燕麦ノ皮層, Collip(1923), Vahlen(1922)氏等ハ酵母其ノ他ノ植物細胞内ニモ之ニ類似ノ作用アル物質ノ存在スルヲ認メタリ。

次デ Nothmann(1925)氏ハ斯ノ如ク諸臓器内ニ存在スル血糖降下性物質ハ之ガ果シテ各臓器特有ノモノナルヤ或ハ膵ヨリ分泌セラレタル「インシュリン」ガ血行ヲ介シテ各臓器内ニ輸入セラレタルモノナルヤニ關シ膵全剔出實驗ヲ試ミ完全ニ膵臓ヲ剔出セル動物ニ於テハ各臓器内「インシュリン」様物質ハ速ニ消失スルモ獨リ肝臓ノミニ於テハ尙ホ其ノ存續スルヲ認メ、肝臓ハ夫レ自體「インシュリン」様物質ヲ産成スル能力アリトナセリ。

Aschhy氏モ亦膵全剔出後ハ各臓器内「インシュリン」様物質消失スト云ヘルモ氏ノ實驗ハ筋、脾、腎ニ於テ行ハレ肝臓ニ就テハ之ヲ缺ケリ、又 Best, Smith u. Scott(1924)氏等ハ膵剔出後モ各

臓器内殊ニ筋肉内ニハ血糖降下性物質存積スト云フモ Nothmann 氏ハ恐ラク臍副出ガ完全ニ行ハレザリシモノナラントシテ之ヲ駁セリ。

其ノ後柴山(1927)氏モ亦 Nothmann 氏ノ實驗ヲ追試シト同様臍全副出後各臓器内「インシュリン」様物質ハ速ニ消失スルモ獨リ肝臓内ニハ尙ホ其ノ存積スルヲ認メ Nothmann 氏ノ說ヲ支持セリ。若シ夫レ生體內物質代謝、殊ニ糖代謝上其ノ中心點ヲナス肝臓ニシテ斯ノ如キ物質產生ノ機

能アリトセバ之ガ臍内分泌機能不全時如何ナル變化ヲ來スヤ、或ハ代償的ニ其ノ分泌亢進ヲ見ルナキヤハ極メテ興味深キ問題ニシテ未ダ嘗テ之ガ檢索ヲ試ミラレタル者アルヲ聞カズ、依ツテ余ハ臍大部切除後一定時ヲ經タル犬ニ於テ肝臓内「インシュリン」様物質ヲ探究シ聊カ得ル所アリタルヲ以テ、茲ニ其ノ概要ヲ記シ大方ノ御叱正ヲ仰ガントス。

第2章 實驗材料並ニ實驗方法

實驗動物

實驗動物トシテハ總テ 10 kg 以上ノ健康犬ヲ使用ス、供試前一定場所ニ於テ一定食餌ヲ以テ飼養シ可及的榮養狀態ノ均等ニ努メタリ、尙ホ肝「エキス」ノ血糖降下力檢査ニハ 5 kg 前後ノ仔犬ヲ使用シ實驗ハ必ズ 24 時間空腹時ニ於テ行ヒタリ。

臍切除法

前報既述ノ方法ニヨリ大約 5/6 量ノ臍組織ヲ切除ス。

肝組織切取法

臍切除後ノ過血糖ガ漸次降下シテ正常血糖價ニ近カラントスル時或ハ全ク正常血糖價ニ復歸シタル時、24 時間空腹時ニ於テ頸動脈出血ニヨリテ致死セシメ直チニ肝組織 100 g ヲ切除ス。

肝「エキス」ノ製法

Banting ノ抽出法ニ倣ヒ「アルコールエキス」ヲ製ス。

即チ上法ニヨリテ切取セル肝組織ヲ細切シ充分水洗シテ血液ヲ除去シタル後摺鉢ニ移シ金剛砂ヲ以テ摺潰シ 0.2% ノ割合ニ鹽酸ヲ含有スル同量ノ純「アルコール」ヲ添加シテ 5 時間放置ス、此間攪拌スルコト數回。

次デ布片ヲ以テ濾過、濾液ニ「ペテロールエーテル」ヲ加ヘ充分振盪シテ濾液内ノ脂肪酸ヲ除去シ 30°C 以下ノ溫度ニ於テ陰壓裝置ノ下ニ蒸發ス、斯シテ得タル殘渣ニ生理的食鹽水 10 cc ヲ加ヘ、之ヲ肝臓「エキス」トシテ實驗ニ使用ス。

肝「エキス」ノ血糖降下力試驗

上述ノ方法ニヨリテ得タル肝「エキス」ヲ 24 時間絶食セシメタル 5 kg 内外ノ仔犬ノ皮下ニ注射シ爾後數時間ニ亙リ時々採血、以テ注射後ノ血糖消長ヲ測定ス、尙ホ血糖ノ測定ニハ前報ト同様ノ Hagedorn Iensen 氏法ニ據ル。

第3章 實驗成績

第1節 正常犬ニ於ケル實驗

本實驗ノ對照トシテ正常犬ニ於ケル肝「エキス」ノ血糖降下力ヲ檢索スル爲メ單ニ大網膜ノ一部ヲ切除後十數日ニ經タル犬ヨリ肝組

織ヲ切取實驗ヲ行フ。

第1號犬

術前體重 12 kg, 術後 12 日肝組織切取

肝「エキス」注射實驗ニ使用セル仔犬ノ體重 5 kg

第 1 表 其ノ 1

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.106	0.106	0.099	0.097	0.102

第 2 號 犬

術前體重 10 kg, 手術後 17 日肝組織切取

肝「エキス」注射實驗ニ使用セル仔犬ノ體重 5.5 kg

第 1 表 其ノ 2

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.099	0.098	0.095	0.087	0.096

第 3 號 犬

術前體重 12.5 kg, 手術後 15 日肝組織切取

肝「エキス」注射實驗ニ使用ノ仔犬ノ體重 5.5 kg

第 1 表 其ノ 3

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.103	0.087	0.086	0.086	0.09

第 4 號 犬

術前體重 11 kg, 手術後 16 日肝組織切取

肝「エキス」注射實驗ニ使用ノ仔犬ノ體重 5.0 kg

第 1 表 其ノ 4

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.097	0.088	0.085	0.086	0.094

第 5 號 犬

術前體重 13 kg, 手術後 14 日肝組織切取

肝「エキス」注射實驗ニ使用ノ仔犬ノ體重 5.0 kg

第1表 其ノ5

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.104 -	0.102~	0.094	0.099	0.101

第6號犬

術前體重 12.5 kg, 手術後 13 日肝組織切取

肝「エキス」注射實驗ニ使用ノ仔犬ノ體重 4.7 kg

第1表 其ノ6

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.100	0.094	0.100	0.086	0.100

概 括

正常動物ノ肝臟ガ血糖降下性物質ヲ包含ストハ既ニ諸家ノ實驗確認セシ所ニシテ茲上ノ余ノ實驗ニ於テモ大網膜一部切除後十數日ヲ經タル犬ノ肝臟ヨリ得タル抽出物ハ仔犬ノ血糖ニ對シ明カニ降下作用ヲ有セリ、即チ注射後 30 分既ニ幾分ノ降下ヲ示スモ其ノ最も顯著ナルハ注射後 2 時間ニシテ 0.017 乃至 0.009 ノ降下ヲ來セリ。

第2節 脾切除犬ニ於ケル實驗

第1項 脾切除後血糖ガ正常血糖價

ニ復歸セル犬ニ於ケル實驗

既述ノ方法ニヨリ脾切除 (5/6) ヲ施シ十數日ヲ經テ血糖ガ正常血糖價ニ復歸セルモノニ就キ肝組織ヲ切取實驗ヲ行フ。

第7號犬

手術前體重 12 kg, 脾切除量 24 g, 肝組織切除術後 16 日

第2表 其ノ1

脾切除後ノ血糖

手術前血糖	手 術 後 血 糖					
	3日	6日	10日	13日	15日	16日
0.097	0.146	0.127	0.108	0.104	0.095	0.097

第2表 其ノ2

肝「エキス」注射後ノ血糖

使用動物ノ體重 5 kg

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.110	0.086	0.084	0.09	0.092

第 8 號 犬

手術前體重 11 kg, 膵切除量 24 g, 肝組織切除
術後 15 日

第 3 表 其ノ 1

膵切除後ノ血糖

手術前 血糖	手 術 後 血 糖					
	2日	5日	8日	11日	13日	15日
0.093	0.142	0.135	0.127	0.106	0.101	0.092

第 3 表 其ノ 2

肝「エキス」注射後ノ血糖

使用仔犬ノ體重 5.5 kg

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.102	0.100	0.086	0.085	0.088

第 9 號 犬

手術前體重 12.3 kg, 膵切除量 27 g, 肝組織切除
術後 18 日

第 4 表 其ノ 1

膵切除後ノ血糖

手術前 血糖	手 術 後 血 糖					
	3日	6日	10日	13日	16日	18日
0.087	0.149	0.132	0.114	0.109	0.097	0.088

第 4 表 其ノ 2

肝「エキス」注射後ノ血糖

使用仔犬ノ體重 5 kg

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.097	0.100	0.078	0.077	0.089

第 10 號 犬

手術前體重 13 kg, 膵切除量 25 g, 肝組織切除
術後 16 日

第 5 表 其ノ 1

膵切除後ノ血糖

手術前 血糖	手 術 後 血 糖					
	3日	6日	9日	12日	14日	16日
0.09	0.141	0.129	0.112	0.103	0.094	0.09

第5表 其ノ2

肝「エキス」注射後ノ血糖

使用仔犬ノ體重 5 kg

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.101	0.092	0.083	0.078	0.094

第2項 膵切除後ノ血糖ガ尙ホ輕度
ノ過血糖ヲ呈シ居ル犬ニ於
ケル實驗

第11號犬

手術前體重 10.7 kg, 膵切除量 22 g, 肝組織切除
術後 13 日

第6表 其ノ1

膵切除後ノ血糖

手術前 血糖	手 術 後 血 糖					
	2日	4日	7日	10日	12日	13日
0.089	0.120	0.132	0.110	0.097	0.095	0.098

第6表 其ノ2

肝「エキス」注射後ノ血糖(使用仔犬ノ體重 5 kg)

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.093	0.093	0.077	0.075	0.089

第12號犬

手術前體重 11 kg, 膵切除量 26 g, 肝組織切除
術後 15 日

第7表 其ノ1

膵切除後ノ血糖

手術前 血糖	手 術 後 血 糖					
	3日	6日	9日	12日	14日	15日
0.092	0.144	0.120	0.120	0.107	0.100	0.098

第7表 其ノ2

肝「エキス」注射後ノ血糖(使用仔犬ノ體重 5 kg)

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.095	0.093	0.089	0.084	0.072

第 13 號 犬

手術前體重 13 kg, 膵切除量 25 g, 肝組織切除
術後 12 日

第 8 表 其ノ 1

手術前 血糖	手 術 後 血 糖				
	2日	4日	7日	10日	12日
0.079	0.121	0.134	0.122	0.114	0.105

第 8 表 其ノ 2

肝「エキス」注射後ノ血糖(使用仔犬ノ體重 5.2kg)

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.091	0.087	0.076	0.07	0.083

第 14 號 犬

手術前體重 12.5 kg, 膵切除量 24 g, 肝組織切除
術後 13 日

第 9 表 其ノ 1

膵切除後ノ血糖

手術前 血糖	手 術 後 血 糖				
	3日	6日	9日	10日	13日
0.086	0.141	0.120	0.117	0.112	0.097

第 9 表 其ノ 2

肝「エキス」注射後ノ血糖(使用仔犬ノ體重 5 kg)

注射前血糖	注 射 後 血 糖			
	30 分	1 時	2 時	3 時
0.099	0.09	0.078	0.076	0.087

第 3 節 概 括

以上ノ實驗成績ヲ見ルニ膵切除後血糖ガ正
常血糖價ニ復歸セル犬モ或ハ又膵切除ニヨル
過血糖ガ或ル程度降下シ術前血糖價ニ近カラ
ントセシ犬ニ於テモ夫等ノ肝臟ヨリ得タル抽
出物ハ總テ仔犬ノ血糖ニ對シ或程度ノ降下作
用ヲ有セリ, 而シテ其ノ降下程度ハ兩種實驗
動物ノ間ニ格段ノ差違ナク最低 0.017 ヨリ最
高 0.026 ノ降下ヲ示セリ.

注射後 30 分既ニ幾分ノ降下ヲ認ムルモ其
ノ最モ著明ナルハ注射後 2 時間ニシテ 3 時間
ヲ經ルモ尙ホ輕度ノ低血糖ヲ持續セリ.

之ヲ正常犬ニ於ケル實驗成績ト比較スルニ
其ノ降下度ハ明カニ顯著ナリ.

即チ膵切除ヲ施シタル犬ノ肝「エキス」ハ 8
例共悉ク仔犬ノ血糖ニ對シ 0.017 以上ヲ降下

シ得タルモ大網膜ノ一部ヲ切除セル正常犬ノ肝「エキス」ハ總テ夫レヨリ弱ク僅ニ第3號犬ノ1例ニ於テ漸ク0.017ヲ降下シ得タル

ニ過ギズ又其ノ平均血糖降下度ニ於テモ脾切除犬ハ0.024%ヲ算シ得タルニ對シ正常犬ハ0.0123%ナリ。

第4章 總括並ニ考按

生體內諸臟器中殊ニ肝臟内ニ血糖降下性物質ノ存在スルハ既ニ從來諸家ノ實驗セシ所ニシテ余モ又敍上ノ實驗ニ於テ單ニ大網膜ノ一部ヲ切除セル犬或ハ脾大部ヲ切除後一定時ヲ經タル犬ノ肝臟内ニ血糖降下作用ヲ有スル物質ノ存在スルヲ認メタリ、而モ其ノ含有程度ハ單ニ大網膜ノ一部ヲ切除セル犬ニ於ケルヨリモ脾大部ヲ切除後一定時ヲ經タル犬ニ於テ遙ニ大ナルヲ知り得タリ。

元來諸臟器内ニ於ケル如キ物質ハ脾全剔出後速ニ諸臟器内ヨリ消失スルモノニシテ其ノ多クハ脾ヨリ分泌セラレタル「インシュリン」ガ血行ヲ介シテ他ノ臟器内ニ移行セルモノナリト云ハルルモ柴山、Nothmann氏等ニヨレバ獨リ肝臟ニ於テハ脾全剔出後モ尙ホ其ノ存續スルヲ以テ肝臟ハ夫レ自體「インシュリン」様物質産成ノ能力アリト主張セリ。

敍上ノ余ノ實驗ニ於テモ脾大部切除後ノ血糖ガ既ニ術前血糖價ニ復歸セル犬ノ肝臟ハ勿論脾切除後尙ホ輕度ノ過血糖ヲ呈シ居ル犬ノ

肝臟ニ於テモ其ノ含有スル「インシュリン」様物質ハ正常犬ノ夫レヨリ大ナルヲ見レバ肝臟内ニ於ケル血糖降下性物質ガ單ナル脾臟ヨリノ移行物ニ非ザルハ明カニシテ Nothmann、柴山氏等ガ云フ如ク肝臟ハ夫レ自體「インシュリン」様物質産生ノ機能ヲ有スルモノノ如シ。

勿論肝臟内ニ於ケルカカル物質ガ脾「ホルモン」ナル「インシュリン」ト全ク同一物ナルカ、又化學的ニ如何ナル成分ヲ有スルヤニ關シテハ茲ニ論及シ得ザルノミナラズ之ガ糖代謝上特殊ノ意義ヲ有スルヤ否ヤニ關シテモ俄カニ斷言スルヲ許サズト雖モ脾切除後ノ肝臟ニ於テ斯ノ如キ物質ノ増加ヲ見タルハ嘗ニ肝臟ガ脾竝ニ副腎「ホルモン」ノ作用舞臺タルニ停マラズ脾内分泌機能障礙時ニ際シテハ代償的ニ「インシュリン」様物質産成機能ノ亢進ヲ來シ以テ直接生體內血糖調整ニ寄與シ居ルモノト解スベキカ。

第5章 結 論

1. 正常犬ノ肝臟ハ「インシュリン」様物質ヲ有シ該物質ハ仔犬ノ血糖ヲ降下セシムル作用ヲ有ス。

2. 脾切除後ノ過血糖ガ正常血糖價ニ復歸セル犬及ビ脾切除後尙ホ輕度ノ過血糖ヲ呈シ居ル犬ノ肝臟ハ「インシュリン」様物質ヲ有

シ仔犬ノ血糖ヲ降下セルムル作用ヲ有ス、而シテ其ノ含有程度ハ正常犬ニ比較シ稍々大ナリ。

3. 脾切除後脾内分泌機能不全時ノ肝臟ニ於ケル血糖降下性物質ハ正常犬ノ夫レヨリ大ナルヲ以テ肝臟内「インシュリン」様物質ハ單

ナル膵臓ヨリノ移入物ニ非ズ、即チ肝ハ夫レ
自體「インシュリン」様物質產生能力ヲ有スル
モノニシテ膵機能不全時ニ於テハ代償的ニ該

機能ノ亢進ヲ來シ以テ血糖調整ニ寄與スルモ
ノノ如シ。

主 要 文 獻

- 1) *Banting u. Best*, Journ. of laboratory a. Clinical Med. Vol. 7, 1922. 2) *Best a. Scott*, Journ. Biochem. 59, 1924. 3) *Best, Smith u. Scott*, Amer. Journ. of Physiol. 68, 1924. 4) *Biedle*, Innere Sekretion. Teil. 2, 1913. 5) *Bornthan*, Biochem. Zeitschr. 88, 1918. 6) *Collip*, Journ. Biol. Chem. 55, 1923. 7) *Nothmann*, Arch. f. Exp. Pat. u. Pharm. 108, 1925. 8) *Vahlen*, Deutsch Med. Wochenschr. 1922. 9) 熊谷, 日本内科學會雜誌, 第12卷, 1924. 10) 御前, 岡醫雜, 第446, 1927. 11) 劉, 日本内科學會雜誌, 第12卷, 大正13年. 12) 柴山, 臨床醫學, 第15卷, 第12號, 昭和2年. 13) 新免, 實驗醫學雜誌, 第12, 13卷, 昭和3, 4年.