

〔特別掲載〕

(東京女医大誌 第30巻 第11号)
(頁 2378—2384 昭和35年 11月)

糖尿病に関する研究

Alloxan 投与犬の膵静脈血中 Insulin 濃度の変動について

東京女子医科大学内科学教室 (主任 中山光重教授)

菅 野 孝 子
カン ノ コウ コ

(受付 昭和 35 年 9 月 24 日)

緒 言

実験的糖尿病の発見は、糖尿病の発症、病態生理、糖代謝異常、代謝とホルモンの関係等、広く糖尿病の検索にあたり有力なる手段を提供した。

実験的糖尿病の1つである Alloxan 糖尿病の発見は、既に Jacobs¹⁾によりその端を発しており、Alloxan の適当量の投与により作成し得た Alloxan 糖尿病動物の発症初期における特異なる血糖の三相反応は、極めて興味あるものとして諸家の注目を集め Goldner 及び Gomori²⁾他幾多の研究者により追証確認せられている。従つて、その成因、機序に関しても多くの報告があり、種々検討がなされているが、その詳細は今日なお、明かでなく、中でも、この特異なる血糖変動の機序を、膵における Insulin 分泌の変動に帰せんとせる主張が、その中心論点の1つとして重視せられているにも拘わらず、その論拠は、いづれも間接的実験成績より帰納せし推定にとどまり、直接に血中 Insulin 濃度を実測し、積極的に立証せんとせし報告は極めて乏しく、更にその時間経過を追い詳細に追求せし成績は、未だその報告を見ない。

著者は、生物学的測定法なる血中微量 Insulin 測定法が確立せし好期に鑑み、小坂らの下垂体副腎髓質抽出ラットを用いる血中微量 Insulin 測定法³⁾⁴⁾により、Alloxan 投与犬の膵静脈血中 Insulin 濃度を経時的に測定し、興味ある成績を得たのでここに報告し、あわせて血糖曲線との関係等につき考察を加えたい。

実験方法

1) 実験動物:

数日間、略々一定の食餌にて飼育し、環境に慣れさせた体重 10 kg 前後の成犬 (主として雄、時に雌) を使用した。

2) Alloxan 投与方法:

約 18 時間絶食せしめた後、体重 1 kg 当り 100 mg の Alloxan (第 1 化学薬品製) を、使用に際し蒸留水にて 5% 溶液となし、犬の前肢静脈内に注射した。

3) 膵静脈血中 Insulin 濃度並びに末梢血糖値の測定:

チオペンタールナトリウム (Ravonal) 静脈内麻酔を施した (0.5g を 20 ml の蒸留水に溶解し、初めにその半量を注射し、残りを適時分割追加した) 後、仰臥位に固定し、開腹、少量のヘパリンナトリウム溶液を添加した注射筒により適時、上膵十二指腸静脈血を 15~20 ml 宛採取した。採血後、直ちに血漿を遠心分離し、その血漿 Insulin 濃度を、小坂らの下垂体副腎髓質抽出ラット法³⁾⁴⁾により測定した。なお、同一犬にて膵静脈血中 Insulin 濃度の測定は、経時的に 2~3~4 点を実施し、13頭39点につき行つた。又、同時に、末梢血糖値を耳静脈血につき、Hagedorn Jensen 法により測定した。即ち、Alloxan 静注後、何れの犬も空腹保持の儘、詳細に、全例8~10時間前後迄 (更に、以後膵静脈血中 Insulin 濃度を測定した症例では、適宜延長して追求した) 測定し、以後は、静脈内、及び Sonde によりブドー糖を投与して低血糖死を防ぎ、以後は、長期に亘る持続的高血糖 (糖尿病発症) の有無を確認した。

4) 急速膵全剝実験:

Kōko KANNO (Nakayama Clinic, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College):
Studies on Alloxan Diabetes. Changes in plasma insulin concentrations in pancreaticoduodenal vein after administration of alloxan in dogs.

表 1. Alloxan 静脈内投与犬の初期高血糖期における膵静脈血中 Insulin 濃度 ($m\mu/ml$) の変動

例	投与前	投 与 後												
		分			時									
		7	20	45	1	1.5	2	3	4	5	6	7	9	
No. 1	0.35	0.37	0.35	0.47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
No. 2	0.37	—	—	0.34	0.36	0.38	—	—	—	—	—	—	—	—
No. 3	0.34	—	—	—	—	—	0.40	0.39	0.40	—	—	—	—	—
No. 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.31	0.40	0.70	—	—
No. 5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.46	—	0.63	1.18	—

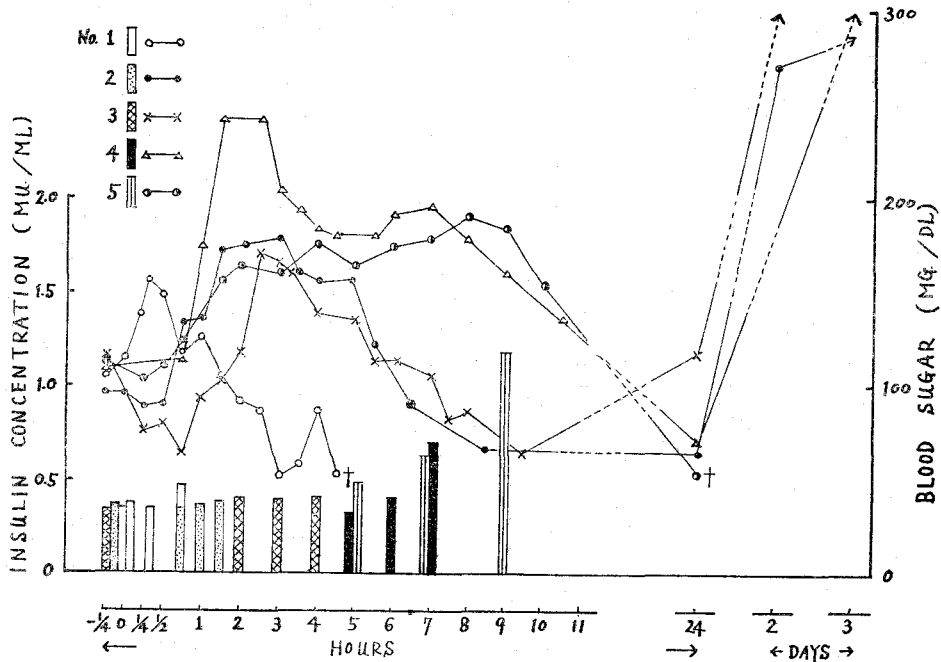


図 1. Alloxan 静脈内投与犬の初期高血糖期における膵静脈血中 Insulin 濃度の変動

前記条件の犬 2 頭を用い、Alloxan 投与後、末梢血糖値が第 1 期すなわち初期高血糖期より第 2 期の低血糖期に移行する時期をとらえ、小坂らの方法⁵⁾に従い、急速膵全剝手術を行い、以後の末梢血糖値の変動を追求した。

実験成績

Alloxan 投与後、犬の末梢血糖値は、何れも三相反応を呈したが、その時間的経過は必ずしも一様でなく、多少の時間的ずれが見られるため、以下、個々の実験例別に、その血糖曲線と、膵静脈血中 Insulin 濃度とを対比しつつ、時間経過を追記述する。

1) 第 1 期、初期高血糖期

5 例につき観察した上膵十二指腸静脈の血漿 Insulin 濃度は、表 1 に示したごとく、Alloxan 投与前値 0.35~0.37 $m\mu/ml$ であり、Alloxan 投与後 7 分後（静脈内に投与された Alloxan は数分後には糖尿病発症作用を失い、5 分後には既に血中に証明されない⁶⁾ことより、本

測定法への影響をさげ 7 分後より開始した) より高血糖期 6 時間前後迄は、0.35~0.46 $m\mu/ml$ にて有意な変動を示さず、膵静脈血漿 Insulin 濃度空腹時値⁶⁾ (Insulin 基礎分泌) の範囲内にあり、投与後 7 時間に至り、始めて 0.63~0.70 $m\mu/ml$ と増加を示し、更に 9 時間にて 1.18 $m\mu/ml$ と明らかに上昇傾向を呈した。図 1 に、この成績を末梢血糖値の変動と共に示したが、膵静脈血漿 Insulin 濃度は、高血糖期終期より次期低血糖期への移行期にかけて増量した。

なお、末梢血糖値の初期高血糖期前にしばしば見られるという⁷⁾初期低血糖は、全 13 例中 4 例に認められた。即ち、初期低血糖は、Alloxan 投与後、何れも 15 分後より認め得たが、2 例は 30 分後には既に上昇傾向を示し、初期過血糖への移行が見られたが、他 1 例は 30 分後迄下降を続け、45 分後に至り上昇傾向に転じた。残り 1 例は、45 分後迄下降を示し、1 時間後に至り、ようやく

表 2 低血糖期における臍静脈血中 Insulin 濃度 ($m\mu/ml$) の変動

例	投 与 後 (時)											
	5	7	7.5	8.5	9	11	12	13	14	15	16	18
No. 6	0.75	0.92	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
No. 7	—	—	0.72	0.80	—	—	—	—	—	—	—	—
No. 8	—	—	1.00	0.86	—	—	—	—	—	—	—	—
No. 9	—	—	—	—	2.00	—	—	—	—	—	—	—
No. 10	—	—	—	—	1.80	2.60	1.53	0.97	—	—	—	—
No. 11	—	—	—	—	—	—	—	—	1.6	—	—	—
No. 12	—	—	—	—	—	—	—	—	0.43	—	0.60	0.43
No. 13	—	—	—	—	—	—	—	—	1.30	0.86	0.68	0.68

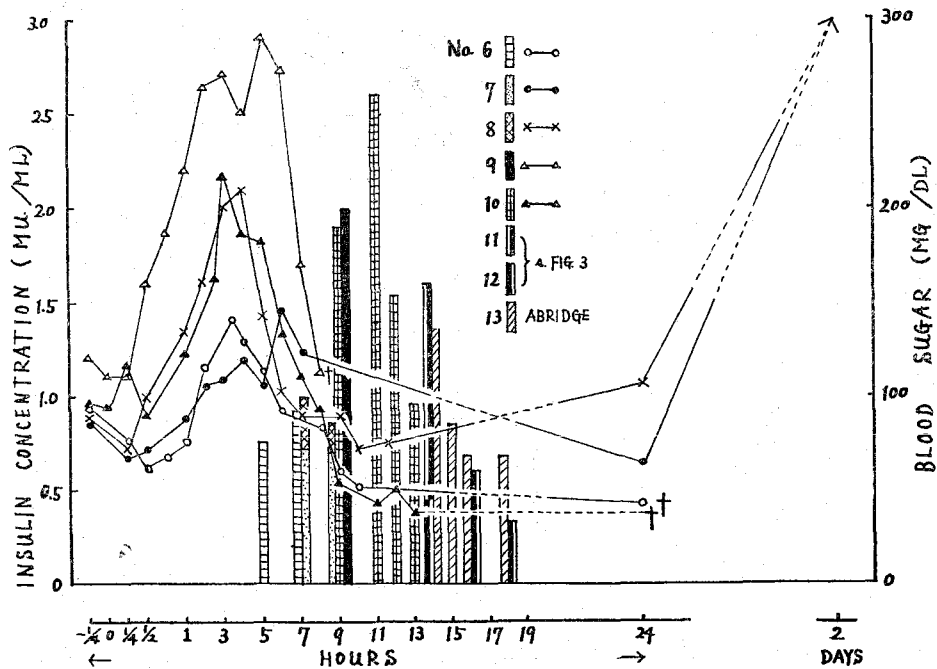


図 2. 低血糖期における臍静脈血中 Insulin 濃度の変動

初期高血糖期へ移行した。

2) 第2期, 低血糖期

8例につき追求した上臍十二指腸静脈血漿 Insulin 濃度は, 表 2, 図 2 に示したごとく, 前記第 1 期につづき次第に上昇の一途を辿り, 5 時間後には $0.75m\mu/ml$, 7 時間後には $0.92m\mu/ml$, 9 時間後には $1.8\sim 2.0m\mu/ml$, 11 時間後には $2.6m\mu/ml$ の最高値を示し, 以後, 下降に転じ 12 時間後に $1.53m\mu/ml$, 14 時間後に $1.3\sim 1.6m\mu/ml$, 15 時間後に $0.86m\mu/ml$, 18 時間後に $0.68m\mu/ml$ と緩徐な下降を示した。なお, 高血糖期が特に長く, 13 時間に及んだ No. 12 例は, 同時に施行した No. 11 例と対比して別に図 3 に示した。即ち, No. 12 例は, 13 時間後の血糖値が, なお $192mg/dl$ の高値を示し, 以後漸くにして徐々に下降傾向に転じたが, その Alloxan 投与後, 14, 16, 18 時間後の臍静脈血漿 Insulin 濃度は, 空

腹時値の範囲内にあつた。これに対し No. 11 例は, 9 時間後には既に低血糖期に入り, 以後, $60mg/dl$ 前後の血糖値保持の儘, 14 時間に至った略々定型的な血糖反応を示した例であるが, その 14 時間値は, $1.6m\mu/ml$ と高値を示した。

3) 第3期, 持続的高血糖期

前記症例中 2 日目より, 持続的高血糖を呈し, 以後 2 カ月間に亙り高血糖を保持しつつ生存した No. 8 の 6 日目及び 2 カ月後の臍静脈血漿 Insulin 濃度は, 共に本 Insulin 測定法による測定可能な最低閾以下であつた。

(表 3, 図 4)

4) 急速臍全別実験

犬に Alloxan 投与後, 7 時間後に急速臍全別を行った 2 例の末梢血糖値の変動は, 図 5 に示したごとく, 1 例は 30 分後より, 1 例は 1 時間後より, 急速に上昇傾

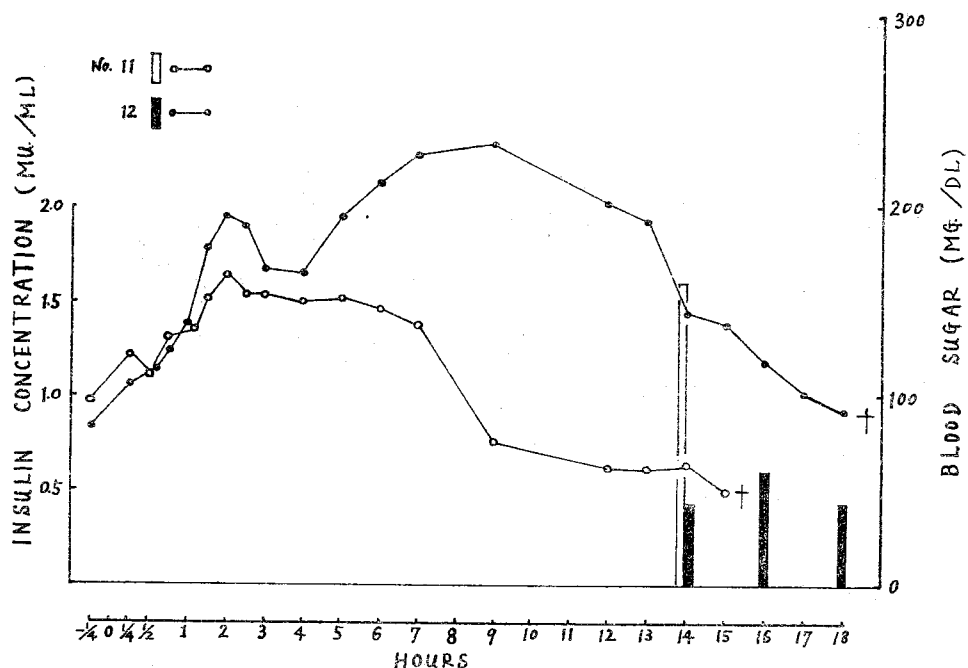


図 3. 特に高血糖期の長かつた例 (No. 12) の高血糖期終期より低血糖期への移行期における膵静脈血中 Insulin 濃度の変動 (略定型的なる血糖曲線を呈せし例 No. 11 と対比して)

表 3. 持続的高血糖期における膵静脈血中 Insulin 濃度 (m μ /ml) の変動

例	投 与 後	
	6 日 後	2 カ月 後
No. 8	<0.25*	<0.25*

* 本測定法による測定可能最低閾以下の値

向を示し、以後上昇の一途を辿り、所謂低血糖期を認め得なかつた。

考 按

さきに Duff⁹⁾, 岡本¹⁰⁾¹¹⁾, 尾崎¹²⁾らは, Alloxan の適当量の投与により作成し得た Alloxan 糖尿病動物の, 初期高血糖と, Insulin 分泌との関係につき次のごとき見解を述べている。即ち, 初期高血糖は, Alloxan によ

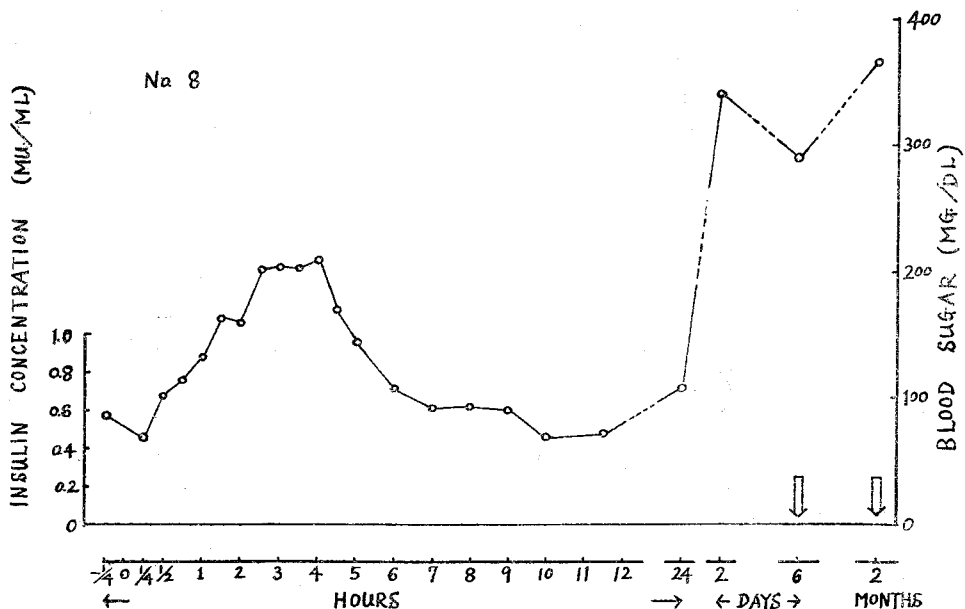


図 4. 持続的高血糖期における膵静脈血中 Insulin 濃度

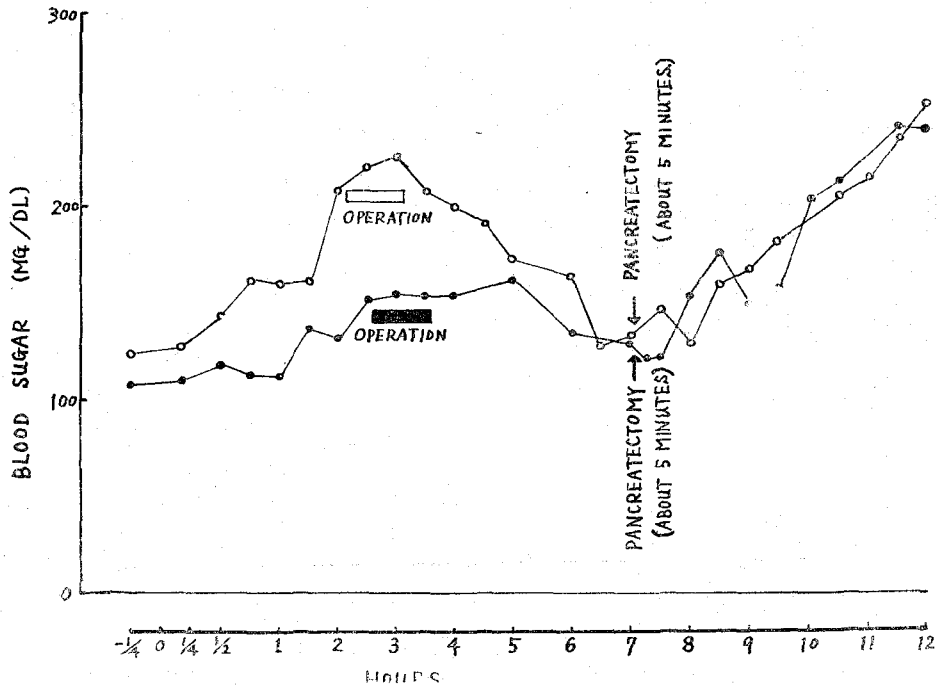


図 5. 初期高血糖期終期より低血糖期への移行期に急速降全別を施行せし 2 例の末梢血糖値の変動

り障害された膵ラウ氏島が Insulin 分泌を中止し、ために Insulin に拮抗性を有するホルモンの相対的優位形成により招来せられるものであり、下垂体、副腎別出動物に初期高血糖の認め得ないのは、この相対的優位を齎らさないためであると主張した。又、上村¹³⁾は、ラットの膵血行停止後、Alloxan を投与すれば、初期高血糖は軽微であると述べているが、一方 Banerjee¹⁴⁾、Goldner¹⁵⁾、Wrenschall¹⁶⁾、Bailey¹⁷⁾らは、膵別出又は膵への血流を一時遮断した動物においても初期高血糖を認め、膵 (Insulin 分泌の変動) を初期高血糖に対する本質的要因の 1 つとした上述の諸家の見解に疑義を表明した。

著者は、小坂らの下垂体副腎髓質別出ラットを用いる微量 Insulin 測定法により直接膵静脈血中 Insulin 濃度を測定した結果、Alloxan 静注後 6 時間前後迄は、Insulin 濃度に変動なく、その後順次上昇する事を確認した。同時に追求せし末梢血糖値の変動は、各症例により多少時間的経過を異にしたが、Insulin 濃度との間には略次の様な関係が認められた。即ち、Alloxan 静注後血糖値の上昇期、初期高血糖期には、Insulin 濃度は特異な変動を示す事なく、注射前値を保持し、初期高血糖期末期より次期低血糖期への移行期に至り、漸く増加する傾向を示した。この成績は、初期高血糖の成因には上述の諸家の主張と異なる機序を想定せしめるものである。即ち、Alloxan 静注後、Insulin 分泌の中断されるとするこれ等の主張も直接的論拠に乏しいが、更に血糖値は単に Insulin 拮抗性ホルモンの相対的優位によつて上昇するとする考え方に対しても次の知見を述べる必要性を

感じる。即ち、一定の予備手術後、急速に膵を全別し、体内の Insulin 分泌を完全に除去せし後も、血糖は直ちに上昇せず、別出後数時間もの間、正常血糖値を保持する事を観察した小坂らの報告⁹⁾が、強い批判となるであろう。

次に、低血糖期における血中 Insulin 濃度の変動に關しては、Candela¹⁸⁾はその増量を認めたとしたが(討論中の発言であり、未だ原著に接し得ないのでその詳細は不明である)竹内は、Alloxan 注射後の犬の末梢血中 Insulin 効果を、横隔膜法¹⁹⁾²⁰⁾により実測し、注射後 4 時間後(高血糖期)には著増するが、9 時間後(低血糖期)には増加の程度は著しく軽減、24 時間後には略々正常値に戻り、48 時間後では非常な低値を示した²¹⁾と述べている。然るに、著者が Alloxan 静注後の膵静脈血中 Insulin 濃度を追求せし実験成績では、高血糖期終期より低血糖期へかけて順次上昇し始め、Alloxan 静注後 9~11 時間後に、Alloxan 投与前値の数倍にも及ぶ高値を示し、以後緩徐に減少傾向に転じる事実を確認した。この成績は、竹内らのそれと一見趣を異にするが、その測定法及び測定検体血液が異なる事に留意すべきであろう。

又、上述のごとく、著者は、Alloxan 投与犬の膵静脈血中 Insulin 濃度は興味ある一定の変動を示すことを見出したが、これと末梢血糖曲線との關係について考察してみたいと思う。低血糖の成因に關しては、Bailey²²⁾らは、Alloxan により破壊せられた膵ラウ氏島β細胞よりの多量の Insulin 分泌に起因するであろうと述べ Goldner²³⁾らは、

β 細胞の退行変性は Alloxan 注射後 1 時間以内に起つており、低血糖の時期より遙かに先行していること、本低血糖を起した動物は必ず糖尿病の発生を見る事より、低血糖は、Alloxan がラ氏島を刺激して Insulin 分泌過剰を招来するためではなく、退行変性を起しつつある細胞が、貯蔵せる Insulin を一時に多量分泌するものであろうと主張した。Hughes ら²⁴⁾、岡本¹⁰⁾も β 細胞の組織学的検索から本説を支持しているが、更に Cantor, Tuba 及び Capsay²⁵⁾は、Alloxan をラットに注射した場合の acid 及び alkali phosphatase は Alloxan 注射後 3 時間で正常値の 25% に減少し、注射後 3 日で正常値に回復、その後やゝ増加したこと、alkali phosphatase は Alloxan 注射後 3~6 時間の間 1 時減少するが 12 時間で正常に戻り、次いで持続的に増加、2 週間で正常の 3 倍値を示した。又、Alloxan 糖尿病ラットに Insulin を注射することにより血糖値を正常に維持すると acid 及び alkali phosphatase はともに 30% 減少して後、24 時間で前値に回復するなどの事実より Alloxan 注射後両者の 1 時的減少は、膵臓に貯蔵せる Insulin が動員されるためと考え得るとして Goldner 及び Gomori の説に賛成の意を表明した。更に、Goldner 及び Gomori は、Alloxan 注射後にみられる低血糖の発来が膵と関係あるものとして、膵剔除犬に Alloxan を注射した場合、低血糖を認め得ない²⁶⁾事実をあげている。著者は、Alloxan 静注後初期高血糖が殆んど経過し、引続き低血糖に移行すると思われる時期を選んで急速膵全剝を施行した処、血糖値は間もなく上昇し始め、低血糖の発生を認め得なかつた。この事實は、低血糖の発来には、Alloxan の侵襲をうけた膵の存在が重要な役割を果しているものと考えられる。

次に、Alloxan 低血糖期に一致して静脈血中 Insulin 濃度の上昇を認めたがこの両者に果して如何なる関連があるであろうか。Insulin には著明な血糖降下作用があるため、血糖の下降を見る場合には、体内の Insulin 分泌の増加を考え、血糖の上昇する場合にはその低下であるとする考えが従来むしろ一般的であつた。然し、井出ら²⁷⁾は Insulin 分泌の調節に関する広範な実験成績に基づき、たとえ Insulin 分泌が亢進してもそれが生理的と考えられる条件下におこる場合には、糖同化曲線及び空腹時血糖値に直接影響を及ぼさずと思われる成績は何ら得られなかつたと報じているが、Alloxan には、ラ氏島 β 細胞を特異的に障害し、崩壊、消失せしめる強力な作用があることから、(β 細胞にとつては正に急激に進行する病的過程であつて、) この場合は、井出らの説くような生理的と考えられる Insulin 分泌亢進と全く趣きを異にする。Alloxan 低血糖の成因のすべてを昭 Insulin の放出に求めることは慎重を要するが、数時間以上に及び、しかも正常値の数倍に達する静脈血中 Insulin 濃度の著

明な上昇が、低血糖の発来に恐らくは相当重要な役割を演じているものであろうと考えたい。

更に、著者は、持続的高血糖期における膵静脈血中 Insulin 濃度は、本実験に採用した Insulin 測定法の測定可能の最低閾以下であり、正常空腹時値より著しく減少せる結果を確認した。この事實は、Alloxan 糖尿病が持続する場合には、 β 細胞は量的に著減し、膵の抽出 Insulin 含有量も又、著しく減少する²³⁾²⁸⁾事実と極めて符合し、Alloxan 糖尿病は純粋な膵性糖尿病であるとする従來の知見を支持するものと思われる。

最後に、著者が認め得た Alloxan 投与後の膵静脈血中 Insulin 濃度の変動の機序につき若干の考察を加えておきたい。Alloxan 糖尿病の発症初期における膵ラ氏島 β 細胞の組織学的変化の進行過程は Dunn ら²⁹⁾が、Alloxan 投与によりラ氏島 β 細胞に特異的壊死の発生を発見して以来、Goldner 及び Gomori²⁾を始め今日迄多くの研究者により極めて詳細に検索せられているが、特に岡本³⁰⁾は、Alloxan 糖尿病動物の発症初期におけるラ氏島の組織学的所見を次の 3 期に分けて記載した。即ち

第 1 期) β 細胞の核のピクノーゼ出現。顆粒の減少。15分~数時間

第 2 期) β 細胞に広汎な壊死が見られる。数~24時間
第 3 期) 壊死物質の排除が終了する。24~72時間

而して、この分類による第 1 期がほぼ初期高血糖期にあたり、第 2 期前半が低血糖期、第 2 期後半から第 3 期が持続的高血糖の成立する時期であつたと述べている。即ち、Alloxan は、先づ β 細胞の核を障害し、次いで原形質を含め細胞全体の広汎な壊死、消失を齎らす事を示している。 β 細胞の広汎な壊死崩壊の時期が、膵静脈血中 Insulin 濃度の上昇する時期と一致することは極めて興味深く、恐らくは β 細胞中に貯蔵された Insulin は Alloxan によつて不活性化されることなく、細胞の崩壊と共に血中に放出され、膵静脈血中 Insulin 濃度の上昇を齎すものであろうとの推定も可能と思われる。なお Alloxan 注射後の昭静脈血中 Insulin 濃度とラ氏島組織との関係については、目下検索中であるので他日報告したい。

結 論

I) Alloxan を静注投与した犬の、膵静脈血中 Insulin 濃度の変動を、下垂体副腎髓質剔除ラットを用いる血中微量 Insulin 測定法により経時的に追求し、次の成績を得た。

即ち、昭静脈血中 Insulin 濃度は

1) 初期高血糖期前半においては、特異な変動を示すことなく、Alloxan 投与前値 (Insulin 基礎分泌) を保持し、初期高血糖期の終期より低血糖期への移行期にかけて順次増量し、Alloxan 投与後 9~11 時間後には、投与前値の数倍に及ぶ最高値を示した後、緩徐に減少し

た。

2) 持続的高血糖期には、著しく低下し測定不能となつた。

II) Alloxan 投与犬の脾を、投与後、初期高血糖期終期より低血糖期への移行期に急進に剔除すれば、低血糖は招来しない。即ち、Alloxan 糖尿病の低血糖の発来には、Alloxan の侵襲を受けた脾の存在が重要な役割を果していると考えられる。

III) 以上の事実にもとづき、Alloxan 静注投与後の特異なる血糖の三相反応と Insulin 分泌との関係を考察し次の見解に達した。

1) 初期高血糖は、Insulin 分泌の消失乃至停止によるものではない。

2) 低血糖の発来には、脾特に Insulin 分泌の亢進が相当重要な役割を果しているものと考えられる。

3) 持続的高血糖は、Insulin 分泌の不足に起因するものであり、ために Alloxan 糖尿病は純粋な脾性糖尿病であるとする見解を支持する。

4) Alloxan 投与後に認め得る脾静脈血中 Insulin 濃度の上昇する時期が、脾ラ氏島 β 細胞の広汎な壊死崩壊の時期と略々一致することから、脾静脈血中 Insulin 濃度の上昇は、 β 細胞中の貯蔵 Insulin の血中への放出によるものであらうと推論される。

終りに臨み、御指導、御校閲を賜つた恩師中山光重教授、東大冲中内科小坂樹徳講師、井出健彦博士に深甚なる謝意を表します。又、御指導、御協力を戴いた冲中内科二宮陸雄学士、葛谷健学士他糖尿病研究グループ諸先生に対し心より感謝の意を表します。なお、種々御便宜を御与え戴いた本学薬理学小山良修教授、藤井儔子博士、生化学松村義寛教授、外科学織畑秀夫教授に深謝致します。

文 献

- 1) **Jacobs, H.R.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 37 407 (1937)
- 2) **Goldner, M.G. and G.Gomori** : Endocrinology 33 297 (1943)
- 3) **小坂樹徳, 井出健彦** : 糖尿病 2 5 (1959)
- 4) **小坂樹徳, 井出健彦, 葛谷健, 葛谷信貞** : 最新医学 15 2709 (1960)
- 5) **小坂樹徳, 水野美淳, 尾形安三, 葛谷信貞** : ホ

ルモンと臨 1 314 (1953)

- 6) **Leech, R. H. and C. C. Bailey** : J. Biol. Chem 157 525 (1945)
- 7) **Kosaka, K.** : Tohoku J. Exp. Med. 59 379 (1954)
- 8) **Kosaka, K.** : Tohoku J. Exp. Med. 59 391 (1954)
- 9) **Duff, G. L.** : Amer. J. Med Sci 210 381 (1945)
- 10) **岡本耕造** : 日内分泌会誌 25 32 (1949)
- 11) **岡本耕造** : 生体の化学 5 8 (1950)
- 12) **尾崎武雄** : 解剖誌 30 16 (1955)
- 13) **上村種雄** : 日内分泌会誌 45 665 (1956)
- 14) **Banerjee, S.** : J. Biol. Chem. 158 547 (1945)
- 15) **Goldner, M. G.** : J. Clin. Endocr. 7 716 (1947)
- 16) **Wrenchall, G. A. et al** : Amer. J. Physiol 160 228 (1950)
- 17) **Baily, C. C. et al** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71 580 (1949)
- 18) **J. L. R. Candela** : Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 9 263 (1956) より
- 19) **竹内節彌, 大橋茂, 小林芳人** : 日内分泌会誌 32 176 (1956)
- 20) **竹内節彌, 大橋茂, 小林芳人** : 第4回日本内分泌学会 東部部会総会プロ 92頁 (昭31. 11. 11)
- 21) **竹内節彌, 大橋茂, 小林芳人** : 日薬理誌 53 747 (1957)
- 22) **Bailey, C. C. and O. T. Bailey** : JAMA 122 1165 (1943)
- 23) **Goldner, M.G. and G.Gomori** : Endocrinology 35 241 (1944)
- 24) **Hughes, H. et al** : Lancet 1 148 (1944)
- 25) **Cantor M. M. et al** : Science 105 476 (1947)
- 26) **Goldner, M. G. and G. Gomori** : Proc. Soc. Exp. Biol Med 65 18 (1947)
- 27) **井出健彦, 小坂樹徳, 金東昭雄, 福地創太郎, 葛谷健** : 日内分泌会誌 35 2 197 (1959)
- 28) **小坂樹徳, 八川宗一, 水野美淳** : 最新医学 8 714 (1953)
- 29) **Dunn, J. S. et al** : Lancet 1 484 (1943)
- 30) **岡本耕造** : 糖尿病の実験病理学 金原出版 東京 昭26 57頁