

# Glucose가 alloxan 毒性 및 alloxan 投與家兔의 肝代謝에 미치는 影響에 對하여

友石大學校 醫科大學 藥理學教室  
<指導 申 萬 鍊 教授>

金溍鎭 · 朴在憲 · 金奎浩 · 林漢永

=Abstract=

## Influences of glucose on the alloxan toxicity to the mice and on the metabolism of the rabbits treated with alloxan.

Hyung Zin Kim, M.D., Zae Heun Park, M.D., Kyu Ho Kim, M.D. and Han Yeung Lim, M.D.

Department of Pharmacology, Woo Sok University Medical College  
Seoul, Korea

(Directed by Professor Man Ryun Shin, M.D., MDS)

Alloxan is a well known diabetogenic agent which destroys the beta-cell of the Langerhan's islet. The authors investigated the influence of the repeated infusion of glucose solution upon the toxicity of alloxan in the mice. The effects of glucose on the blood sugar content and the serum transaminase (S-GOT and S-GPT) activities in the rabbits treated with alloxan were also observed.

The results were as follows:

1. The LD<sub>50</sub> of alloxan in mice showed a slight decrease by pretreatment with glucose for one or two weeks.
2. The elevated blood sugar level in rabbits induced by alloxan showed a significant fall for the first 3 days by pretreatment with glucose.
3. The increased serum transaminase activities in rabbits induced by alloxan decreased for the first 3 days by pretreatment with glucose.

### 緒 論

Woerner<sup>1)</sup>는 glucose를 長期投與한 實驗動物에서 膵臟의 Langerhans島에 變化가 생김을 觀察하였고 Dohan等<sup>2)</sup>은 고양이 腹腔內 또는 靜脈內에 glucose를 反復注射하였을 때 過血糖이 오고 Langerhans島의 細胞에 hydropic degeneration이 나타나며 glycogen이 蓄積된다고 하였다. Duff等<sup>3)</sup>에 依하면 膵臟을 部分切除하거나 alloxan으로 前處置하면 glucose에 의한 그러한 變化는 抑制되었다고 하였다. Danowski<sup>4)</sup>는 glucose投與로 因한 過血糖은 3個月이 經過한 後에도 insulin을 投與하여 消失되었고, Langerhans島의 細胞도 再生되는 것을 보아

glucose投與로 糖尿病이 誘發될 수 있음을 示唆하였다. 그러나 Brown等<sup>5)</sup>은 左側胃動脈을 通하여 膵臟에만 glucose를 注入하였던바 Langerhans島의 hyperplasia와 hydropic degeneration은 오지만 血糖値는 오히려 낮았었다고 報告하였고 Carter等<sup>6)</sup>과 그 同調者들<sup>7,8)</sup>은 glucose, mannose, fructose等을 投與하면 alloxan投與로 因한 糖尿病發生은 抑制되었다고 報告하였다. Alloxan을 實驗動物에 投與하면 膵臟의 Langerhans島內의 beta-cell을 破壞하여 糖尿病을 誘發케하고<sup>9,10,11,12)</sup> 膵臟外에도 肝에 輕한 脂肪變性과<sup>13,14)</sup> 肝機能 特히 酵素機能의 障害을 일으켜서 血中 transaminase 活性度를 增加케 한다.<sup>15)</sup>

著者等은 glucose의 alloxan 毒性 및 alloxan 投與家兎의 肝代謝에 미치는 影響을 보기 위하여 glucose 前處置 mouse에 對한 alloxan의 平均致死量(LD<sub>50</sub>)과 alloxan 單獨의 LD<sub>50</sub>을 比較함과 아울러 家兎를 glucose로 前處置하고 alloxan을 投與한後 血糖 및 血清 transaminase를 測定하여 alloxan 單獨投與時와 比較한바 다음과 같은 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

**實驗材料 및 方法**

實驗動物로서는 一定飼料로서 2週間以上 飼育한 體重 12~20g의 mouse와 體重 2kg 內外의 健康하고 成熟한 家兎를 性의 區別없이 使用하였다.

本 實驗에서는 glucose의 alloxan 毒性에 미치는 效果를 보기 위하여 glucose로 前處置한 mouse群과 alloxan을 單獨投與한 對照群의 LD<sub>50</sub>을 比較하였고 glucose로 前處置한 家兎群의 血糖量 및 血清 transaminase 活性度를 alloxan 單獨投與時의 것과 比較觀察하였다.

**A) LD<sub>50</sub>의 決定**

Mouse 10마리를 1群으로 하고 各 群마다 一定量의 alloxan을 皮下注射하여 全部를 死亡케하는 量과 全部 生存하는 量을 求하고 그 中間의 量을 10區分하여 生存數와 死亡數를 觀察하고 Behrens-Kaerber의 平均致死量法<sup>16)</sup>에 依하여 LD<sub>50</sub>을 算出하였다.

Alloxan 單獨投與群(對照群)의 LD<sub>50</sub>을 求하고 glucose로 前處置한 群(實驗群)의 LD<sub>50</sub>을 求하여 比較하였는데 實驗群은 5% glucose 5ml/kg를 1日 1回씩 經口으로 1週日과 2週日間 投與하고 마지막 投與 1時間後에 alloxan을 皮下注射하였다.

**B) 血糖測定**

家兎의 耳靜脈에서 採血하여 30分內에 3000 RPM 15分間 遠心沈澱하여 血清을 分離하고 血糖은 Somogii-Nelson法<sup>17)</sup>에 依하여 測定하였다. 測定時에는 正確을 期하기 爲하여 溶血의 痕跡이 있는 血清은 使用하지 않았다.

家兎 6마리를 1群으로 하고 alloxan 200 mg/kg를 筋肉內 注射한 後 3時間, 1日, 2日, 3日, 5日, 7日에 採血하여 血糖을 測定하였고, 實驗群에서는 5% glucose 5ml/kg를 1日 1回씩 1週日 및 2週日間 經口投與하고 마지막 投與 1時間後에 alloxan 200 mg/kg를 筋肉內 注射하여 血糖을 測定하고 alloxan 單獨投與한 對照群과 比較하였다.

**C) 血清 transaminase 活性度 測定**

血清 transaminase 活性度로는 家兎血清의 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)와 glutamic pyruvic transaminase (GPT)의 活性度를 測定하였다. 血糖測定

에서와 같은 方法으로 對照群과 實驗群에서 血清을 分離하고 Reitman-Frankel法 變法<sup>18)</sup>에 依하여 測定比較하였으며 試藥으로는 Sigma社 製品을 使用하였고 Spectronic 20으로 測定하였다.

本 實驗에 使用한 藥物로는 alloxan과 5% glucose 溶液이었다. Alloxan은 Matheson Coleman & Bell社製를 實驗할 때마다 새로 만들어서 使用하였으며 glucose 溶液은 中外製藥製인 輸液用 5% glucose 液을 使用하였다.

**實驗成績**

**A) LD<sub>50</sub>**

1) Alloxan의 mouse에 對한 LD<sub>50</sub>

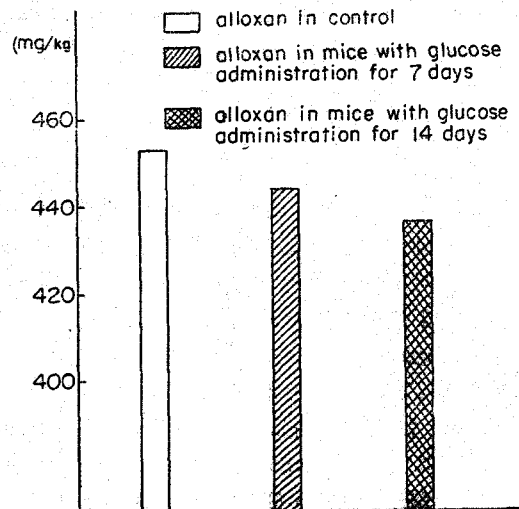
Mouse에 alloxan을 皮下注射하여 全動物이 生存하는 量은 320 mg/kg 이었고 全動物이 死亡하는 量은 540 mg/kg 이었다. 그 中間量을 10區分하여 生存數와 死亡數를 區分하여 算出한 LD<sub>50</sub>은 452.85 mg/kg 이었다.

2) Glucose로 前處置한 mouse에 對한 alloxan의 LD<sub>50</sub>

Mouse를 glucose 液으로 1週日 및 2週日間 前處置한 後 alloxan을 皮下注射하여 求한 LD<sub>50</sub>은 各各 444.0 mg/kg와 436.0 mg/kg로서 對照群에 比하여 8.85 mg/kg와 16.85 mg/kg가 減少하였다 (Table 1, Fig. 1).

**Table 1.** Effect of glucose on the LD<sub>50</sub> of alloxan to mice.

Treatment	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Alloxan in control group	452.85
Alloxan in mice with glucose administration for 7 days.	444.0
Alloxan in mice with glucose administration for 14 days.	436.0



**Fig. 1.** Effect of glucose on the LD<sub>50</sub> of alloxan to mice.

**B) 血糖量**

1) Alloxan 單獨投與時的 血糖量

6 마리의 家兎에 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內 注射한 後 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血糖量은 各各 118.8±6.0, 141.8±7.1, 155.5±6.8, 147.0±12.0, 128.8±8.2, 115.7±2.4 mg/dl 로서 正常家兎의 血糖量인 91.0±6.1 mg/dl 보다 全般的으로 顯著히 增加하였다.

2) Glucose 前處置後 alloxan 投與時的 血糖量

Glucose 液을 1 週日과 2 週日間 投與한 群에서의 血糖量은 各各 101.2±8.6 과 105.0±9.8 mg/dl 로서 正常家兎血糖值인 91.0±6.1 mg/dl 에 比하여 11%와 15%의 增加를 보였다.

a) Glucose 로 1 週日間 前處置後 alloxan 投與時的 血糖量

6 마리의 家兎를 5% glucose 液으로 1 週日間 前處置한 後 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內 注射하고 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血糖量은 各各 112.6±13.0, 110.2±10.0, 117.3±5.0, 121.0±5.0, 137.0±3.9, 135.0±3.4 mg/dl 로서 3 日까지는 對照群에 比하여 5%, 22%, 24%, 17%의 減少를 보여 統計學的으로 有意義한 差를 보였으나 5 日, 7 日에는 各各 0.9%, 24%가 增加하였다.

b) Glucose 로 2 週日間 前處置後 alloxan 投與時的 血糖量

6 마리의 家兎를 5% glucose 液으로 2 週日間 前處置한 後 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內 注射하고 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血糖值는 各各 123.4±8.9, 128.4±8.4, 129.8±8.2, 139.4±10.2, 131.6±4.2, 120.0±9.3 mg/dl 로서 對照群에 比하여 1 日, 2 日, 3 日에서는 9%, 16%, 5%의 減少를 보였고 3 時間, 5 日, 7 日에서는 4%, 2%, 13%의 增加를 보였

는데 3 時間과 2 日에서만 統計學的으로 有意義하였다 (Table 2, Fig. 2).

**C) 血清 GOT 活性度**

1) Alloxan 單獨投與時的 GOT 活性度

6 마리의 家兎에 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內注射하여 이를 對照群으로 하고 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 GOT 活性度는 Reitman-Frankle 值로 各各 110.3±24.6, 201.8±49.6, 118.2±31.6, 76.6±21.7, 86.1±28.2, 53.0±6.1 units 로서 正常家兎의 GOT 活性度 60.5±5.6 units 에 比하여 注射後 3 時間부터 2 日까지는 顯著히 增加되었으나 3 日부터는 次第히 減少되었다.

2) Glucose 前處置後 alloxan 投與時的 GOT 活性度

Glucose 로 前處置한 家兎血清 GOT 活性度는 1 週日 前處置群에서는 65.2±5.7 units, 2 週日 前處置群에서는 77.2±4.8 units 로서 正常值인 60.6±5.6 units 에 比하여 各各 7%와 10%의 增加를 보였다.

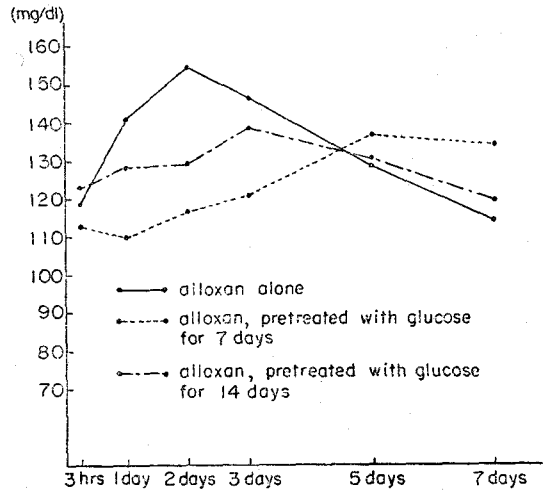


Fig. 2. Effect of alloxan on the blood sugar of rabbits pretreated with glucose

Table 2. Effect of alloxan on the blood sugar of rabbits pretreated with 5% glucose solution.

Animal group Time *	Alloxan alone	Alloxan, pretreated with glucose for 7 days			Alloxan, pretreated with glucose for 14 days		
	M±S.E. (mg/dl)	M±S.E. (mg/dl)	decrease (%)	P	M±S.E. (mg/dl)	decrease (%)	P
0	91.0±6.1						
3 hrs	118.8±6.0	112.6±13.0	5	<0.001	123.4±8.9	-4	<0.001
1 day	141.8±7.1	110.2±10.0	22	<0.02	128.4±8.4	9	
2 days	155.5±6.8	117.3±5.0	24	<0.001	129.8±8.2	16	<0.05
3 "	147.0±12.0	121.0±5.0	17	<0.05	139.4±10.2	5	
5 "	128.8±8.2	137.0±3.9	-0.9		131.6±4.2	-2	
7 "	115.7±2.4	135.0±3.4	-24		120.0±9.3	-13	

\* No. of animal: 6 rabbits in each group

Table 3. Effect of alloxan on the serum GOT activity of rabbits pretreated with glucose.

Animal group Time *	Alloxan alone	Alloxan, pretreated with glucose for 7 days			Alloxan, pretreated with glucose for 14 days		
	M±S.E.(unit)	M±S.E.(unit)	decrease (%)	P	M±S.E.(unit)	decrease (%)	P
0	60.6±5.6						
3 hrs	110.3±24.6	62.6±6.4	43	<0.05	53.6±18.2	51	<0.05
1 day	201.8±49.6	88.8±19.9	56		102.6±5.4	39	<0.05
2 days	118.2±31.6	98.5±17.3	16		77.5±27.1	33	
3 "	76.6±21.7	61.0±1.3	20		42.8±9.2	43	
5 "	86.1±28.2	66.3±7.4	23		38.2±9.1	55	
7 "	53.0±6.1	55.7±10.4	-3		53.2±4.9	-0.3	

\* No. of animal: 6 rabbits in each group

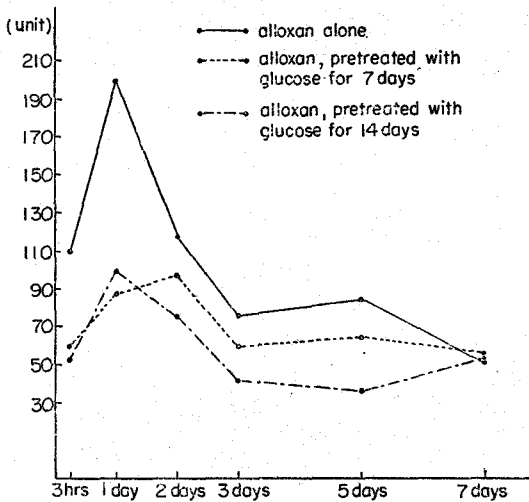


Fig. 3. Effect of alloxan on the serum GOT activity of rabbits pretreated with glucose.

a) Glucose 로 1 週日間 前處置後 alloxan 投與時的 GOT 活性度

6 마리의 家兔를 5% glucose 液으로 1 週日間 前處置 하고 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內 注射한 後 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 GOT 活性度는 各各 62.6±6.4, 88.8±19.9, 98.5±17.3, 61.0±1.3, 66.3±7.4, 55.7±10.4 units 로서 對照群에 比하여 各各 43%, 56%, 16%, 20%, 23%의 減少를 보였고 7 日에서는 3%의 增加를 보였다.

b) Glucose 로 2 週日間 前處置後 alloxan 投與時的 GOT 活性度

6 마리의 家兔를 5% glucose 液으로 2 週日間 前處置 하고 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內 注射한 後 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 GOT 活性度는 各各 53.6±18.2, 102.6±5.4, 77.5±27.1, 42.8±9.2, 38.2±9.1, 53.2±4.9 units 로서 對照群에 比하여 5 日까지는

各各 51%, 39%, 33%, 43%, 55%의 減少를 보였고 7 日에서는 0.3%의 增加가 있었는데 統計學的으로는 3 時間과 1 日에서 有意性이 있었다(Table 3, Fig. 3).

D) 血清 GPT 活性度

1) Alloxan 單獨投與時的 GPT 活性度

6 마리의 家兔에 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內 注射하여 이를 對照群으로 하고 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 GPT 活性度는 Reitman-Frankle 值로서 各各 54.2±3.8, 131.5±11.0, 130.2±35.7, 99.2±23.3, 71.0±11.5, 48.0±8.1 units 로서 注射後 1 日과 2 日에서 正常家兔의 GPT 活性度 49.7±5.6 units 보다 顯著히 增加하였으나 3 日부터 下降하였다.

2) Glucose 前處置後 alloxan 投與時的 GPT 活性度

Glucose 投與時에는 GPT 活性度が 增加됨을 보았는데 1 週日投與群에서는 76.7±5.4 units, 2 週日投與群에서는 81.4±11.4 units 로서 正常家兔의 GPT 活性度 49.7±5.6 units 보다 各各 54%와 63%의 增加를 보였다.

a) Glucose 로 1 週日間 前處置後 alloxan 投與時的 GPT 活性度

6 마리의 家兔를 5% glucose 液으로 1 週日間 前處置 하고 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內 注射한 後 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 GPT 活性度는 各各 64.1±6.8, 83.3±2.1, 102.6±1.5, 79.0±7.4, 81.6±6.4, 64.8±7.0 units 로서 對照群에 比하여 1 日, 2 日, 3 日에는 36%, 21%, 20%의 減少를 보였고 3 時間, 5 日, 7 日에서는 18%, 11%, 35%의 增加를 보였는데 統計學的으로는 1 日과 2 日에서 有意性이 있었다.

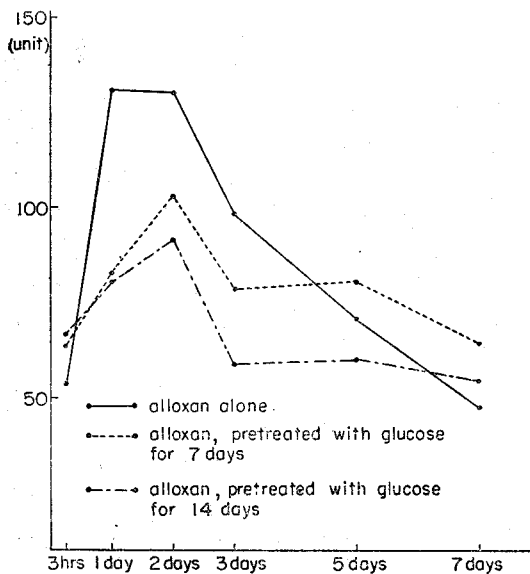
b) Glucose 로 2 週日間 前處置後 alloxan 投與時的 GPT 活性度

6 마리의 家兔를 5% glucose 液으로 2 週日間 前處置 하고 alloxan 200 mg/kg 를 筋肉內 注射한 後 3 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 GPT 活性度는 各各 67.0±8.0, 81.0±3.8, 92.4±9.3, 59.6±8.7, 60.6±

**Table 4.** Effect of alloxan on the serum GPT activity of rabbits pretreated with glucose

Time	Animal group *	Alloxan alone	Alloxan, pretreated with glucose for 7 days			Alloxan, pretreated with glucose for 14 days		
		M±S.E.(unit)	M±S.E.(unit)	decrease (%)	P	M±S.E.(unit)	decrease (%)	P
0		49.7±5.6						
3 hrs		54.2±3.8	64.1±6.8	-18		67.0±8.0	-25	
1 day		131.5±11.0	83.3±2.1	36	<0.001	81.0±3.8	37	<0.001
2 days		130.2±35.7	102.6±1.5	21	<0.02	92.4±9.3	27	
3 "		99.2±23.3	79.0±7.4	20		59.6±8.7	29	
5 "		71.0±11.5	81.6±6.4	-11		60.6±8.0	14	
7 "		48.0±8.1	64.8±7.0	-35		54.7±6.5	-14	

\* No. of animal: 6 rabbits in each group



**Fig. 4.** Effect of alloxan on the serum GPT activity of rabbits pretreated with glucose

8.0, 54.7±6.5 units 로서 對照群에 比하여 1日부터 5日까지는 39%, 27%, 29%, 14%의 減少를 보였고 3時間과 7日에서는 25% 및 14%의 增加가 있었는데 統計學的으로는 1日에서만 有意性을 보였다(Table 4, Fig. 4).

**考 察**

Alloxan은 實驗動物에 對하여 糖尿病을 誘發케하는 데 利用되고 있지만 beta-cell에 作用하는 機轉에 關하여는 여러學說이 있을뿐 아직 明白하지 않다. 近日에 와서 alloxan의 糖尿病誘發效果를 抑制하는 biochemically heterogenous group이 많이 發表되었고 이들의 作用機轉은 non specific adrenergic mechanism에 依할 것이라고 했다. 또 alloxan과 non enzymatically로 作用하여 오는 것으로는 glutathione, glucose 등이 있는데 glucose의 作用機轉에 關하여서는 1) Hexokinase에 對한 alloxan

의 抑制效果를 轉換시켜서, 7,8) 2) Oxidative 및 glycolytic path way 中에 glucose로부터 形成되는 energy에 依해서, 19) 3) Hexose에 依한 epinephrine 分泌促進에 依해서 온다는 假定이 있지만 3)의 epinephrine에 依한다는 說은 Carter等<sup>6)</sup>에 依하여 實驗的으로 否定되었다.

本 實驗의 結果에 依하면 glucose 前處置는 alloxan에 對한 LD<sub>50</sub>이 若干 減少되는 點으로 보아 glucose가 alloxan 毒性을 減少시킨다는 實驗들<sup>6,7,8)</sup>과 相反되는 成績이라고 할 수 있다. 血糖值의 所見에 依하면 glucose 單을 投與했을때 正常家兔血糖值인 91.0±6.1 mg/dl 보다 11% 및 15%의 增加를 보임으로서 glucose가 糖尿病誘發物質이라는 實驗<sup>1,2)</sup>과 비슷한 成績이었으며 alloxan 投與後 3日까지는 對照群에 比하여 血糖值가 減少됨을 보아 glucose가 alloxan의 效果를 抑制한다는 報告<sup>6,7,8)</sup>와 一致하는 듯 하였다. 그러나 5日以後에는 血糖值가 增加되는 點으로보아 glucose의 alloxan에 對한 抑制效果는 初期에 顯著하고 時間이 지나면 減少됨을 알 수 있다.

Copenhaver等<sup>20)</sup>은 alloxan 糖尿病의 血中 transaminase 活性度가 昂進됨을 알 수 있다고 했으며 GPT 活性度는 alloxan 投與 24時間前後에 變化가 있지만 GOT 活性度는 48時間以後에 甚히 變化된다<sup>15)</sup>고 하였다. 本 實驗의 結果는 GOT 活性度가 glucose 投與와 alloxan 投與群에서 함께 增加하였고 特히 alloxan 投與後에는 24時間에서 顯著하였으며 GPT 活性度도 兩群에서 增加되었는데 alloxan 投與後에는 24~48時間에서 顯著하였다. 또 GOT 및 GPT 活性度가 glucose로 前處置한後 alloxan을 注射한 實驗群에서는 減少를 보였다.

Alloxan의 作用機轉은 不明하지만 Younathan<sup>19)</sup>은 alloxan이 citric acid cycle을 抑制하며 DNA의 作用이 減少된다고 했고 또 ATP에 依해서 alloxan의 作用이 抑制된다고 했으며 Bhattacharya<sup>7,8)</sup>는 alloxan에 依해서 oxidative phosphorylation이 障害된다고 假定하였는데

一般的으로 췌臟의 beta-cell의 壞死가 sulfhydryl enzyme의 異常으로 온다는 說은 認定되고 있다.

Glucose의 代謝에서 所謂 glucose의 cystostructural interference의 過程에서 hexokinase에 依하여 energy rich phosphate complex인 adenosine triphosphate(ATP)가 形成되는 것은 周知의 事實로서 ATP가 alloxan의 作用을 抑制하고 또 glucose가 alloxan의 效果를 抑制하는 것으로 보아 Younathan<sup>19)</sup>이 主張한 glucose代謝過程의 energy 形成의 增加가 alloxan效果를 抑制할 것으로 思料된다. 그러나 本 實驗에서 glucose長期投與가 alloxan의 毒性을 助長시키는 듯한 成績은 血糖値에 對한 效果나 血中 transaminase에 미치는 成績과는 多少相反되는 것으로 思料되며 다른 理由가 存在하는 것이 아닐까 생각되는 바이다.

### 結 論

Glucose前處置가 alloxan毒性 및 alloxan投與後의 糖代謝와 그 酵素作用에 미치는 效果를 實驗하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

① Glucose前處置가 mouse에 對한 alloxan의 LD<sub>50</sub>을 若干 減少시켰다.

② 血糖量은 glucose前處置後 alloxan을 投與했을 때에는 對照群에 比하여 3時間부터 3일까지는 상당히 抑制되었다.

③ 血清 transaminase 活性度는 glucose前處置後 alloxan을 投與했을 때는 對照群에 比하여 1일부터 3일까지는 상당히 抑制되었다.

以上の 結果로 보아서 glucose는 糖尿病을 誘發케 할 수 있는 物質로 思料되지만 alloxan效果를 初期에는 抑制하였다.

### REFERENCES

- 1) Woerner, C.A.: *Studies of islands of langerhans after continuous intravenous injection of dextrose.* *Anat. Rec.*, 71:33, 1938.
- 2) Dohan, F.C., and Lukens, F.D.W.: *Experimental diabetes produced by the administration of glucose.* *Endocrinology*, 42:244, 1948.
- 3) Duff, G.L., and Toreson, W.E.: *Prevention and reversal despite hyperglycemia of glycogen infiltration (hydropic degeneration) in the pancreas in alloxan diabetes in the rabbit.* *Endocrinology*, 48:298, 1951.
- 4) Danowski, T.S.: *Diabetes mellitus.* p. 87, Williams and Wilkins Co., 1957.
- 5) Brown, E.H. Jr., Dohan, F.C., Freedman, L.R., De Moor, P., and Lukens, F.D.W.: *The effects of prolonged infusion of the dog's pancreas with glucose.* *Endocrinology*, 50:644, 1952.
- 6) Carter, W.J., and Younathan, E.S.: *Studies on protection against the diabetogenic effect of alloxan by glucose.* *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 109:611, 1962.
- 7) Bhattacharya, G.: *Protection against alloxan diabetes by mannose and fructose.* *Science*, 117:230, 1953.
- 8) Bhattacharya, G.: *On the protection against alloxan diabetes by hexose.* *Science*, 120:841, 1954.
- 9) Dunn, J.S., and McLetchie, N.G.B.: *Experimental alloxan diabetes in the rat.* *Lancet*, 245:384, 1943.
- 10) Dunn, J.S., Kirkpatrick, J., McLetchie, N.G.B., and Telfer, S.V.: *Necrosis of the islets of Langerhans produced experimentally.* *J. Path. & Bact.*, 55:245, 1943.
- 11) Bailey, C.C., and Bailey, O.T.: *The production of diabetes mellitus in rabbits with alloxan.* *J.A.M.A.*, 122:1165, 1943.
- 12) Goldner, M.G., and Gomori, G.: *Alloxan diabetes in the dog.* *Endocrinology*, 33:297, 1943.
- 13) Bailey, O.T., Bailey, C.C., and Hagan, W.H.: *Alloxan diabetes in the rabbit, a consideration of the morphologic and physiologic change.* *Am. J. Med. Sc.*, 208:450, 1944.
- 14) 吳長根: *Alloxan 糖尿病動物各臟器의 病理組織學的 研究.* *우석의대 잡지*, 4:99, 1967.
- 15) Dolkart, R.E., Jork, E.E., and Wright, P.H.: *Hepatic enzyme activities in the rats made diabetes with alloxan and with guinea pig anti-insulin serum.* *Diabetes*, 13:78, 1964.
- 16) 油井亨: *致死量의 定め方法.* *藥物致死量集*, p. 219, 第三版, 南山堂, 昭28.
- 17) Somogi-Nelson 法, 金井泉著: *臨床檢査法提要*, p. VII-48, 第24版, 1966.
- 18) Reitman-Frankel 法變法, 金井泉著: *臨床檢査法提要*, p. VII-79, 第24版, 1966.
- 19) Younathan, E.S.: *Inhibition of the citric acid cycle by alloxan.* *J. Biol. Chem.*, 227:608, 1962.
- 20) Copenhauer, J.H., Shipley, E.G., and Meyer, R. K.: *Enzyme in the tissue of alloxan diabetic rat.* *Acta. Biochem. Biophys.*, 34: 360, 1961.