

血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ影響ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

今 橋 鐵 三

交感神經末梢刺激素タル「アドレナリン」ニ對シ「ヒニーン」ガ拮抗性作用ヲ有スルコトハ頗ル興味アル問題ナリ。

之ニ關スル文獻ヲ窺フニ, Starkenstein¹⁾ハ家兎ニ於テ, 豫メ「ヒニーン」ヲ用フル時ハ「アドレナリン」ニ因ル糖尿ハ抑制セラレ, 又「アドレナリン」ニヨリテ却テ血壓ノ下降ヲ來スヲ認メ, 山本²⁾ハ家兎耳殻血管及ビ青蛙後肢血管ニ於テ, 近藤³⁾ハ青蛙後肢血管, 家兎耳殻血管竝ニ「マウス」後肢血管ニ就テ, 岡本⁴⁾ハ家兎剔出子宮ニ於テ研究ヲナシ, 藤田⁵⁾ハ廣ク諸臟器ニ互リ, 即チ青蛙後肢血管及ビ家兎耳殻血管, 家兎ノ剔出セル子宮, 喇叭管, 圓韌帶, 膈, 膀胱, 輸精管竝ニ腸管ヲ用ヒテ檢索シ, 其他 Langecker⁶⁾ハ家兎剔出子宮ニ於テ實驗ヲ行ヒ, 即チ諸般ノ平滑筋臟器ニ於テ, 諸家何レモ「ヒニーン」ガ「アドレナリン」ニ對シ拮抗性ニ作用スルヲ認メ, 主トシテ「ヒニーン」ガ「アドレナリン」ノ侵襲點タル交感神經催進纖維ノ末端ヲ麻痺スルニ起因ストナセルガ如シ。

而シテ「アドレナリン」ニヨリテ交感神經末端興奮ヲ來シ, 含水炭素代謝ハ影響ヲ蒙リ, 爲ニ血糖増加ヲ發スルハ周知ノ事實ナリ。然ラバ, 斯カル「アドレナリン」ノ作用モ「ヒニーン」ノ拮抗性作用ニヨリテ抑制セラルルヤ否ヤ, 其他糖代謝ニ於テ「ヒニーン」ハ如何ナル影響ヲ及ボスヤ等ノ點ニ關シテ檢索スルコト, 亦興味多キコトナリト信ズ。而シテ糖代謝ニ關スル「ヒニーン」ノ作用ニ就テノ文獻ヲ涉獵セルニ, 先述ノ Starkenstein ガ「アドレナリン」糖尿ヲ抑制スト述ベタルノ外, Tatum 及ビ Cutting⁷⁾ 竝ニ Hughes⁸⁾ ノ研究ヲ見ルヲ得タルノミ。即チ兩氏ハ, 大量ノ「ヒニーン」ハ中樞神經系ノ興奮ヲ來シ, 其ノ興奮ハ內臟神經及ビ副腎ヲ介シテ血糖ノ増加ヲ起ストナシ, 尙ホ Hughes ハ, 少量ノ「ヒニーン」ハ血糖減少ヲ來シ, 又「ヒニーン」投與後ニハ含水炭素ヲ取ルモ過血糖狀態ハ抑制セラルト云ヘリ。故ニ余ハ, 糖代謝ニ關シテ之等以外ノ諸點ニ就キテ, 「ヒニーン」ガ如何ナル作用ヲ有スルヤヲ闡明ナラシメント企テタリ。以下逐次之ヲ述ブル所アルベシ。

即チ中樞性刺激トシテハ「ヂウレチン」ノ投與及ビ糖刺ヲ行ヒ, 末梢性刺激トシテハ「アドレナリン」ヲ用ヒ, 神經性影響ヲ除外シタル場合トシテ葡萄糖ノ靜脈注入ヲ行ヒ, 又膝全剔出ヲナセル動物ニ於テ, 之等ニ因ル過血糖ガ「ヒニーン」ニヨリテ如何ナル影響ヲ受クルヤヲ檢シ, 尙ホ「ヒニーン」ハ「インシュリン」ト如何ナル關係ヲ有スルヤヲモ究メタリ。

實驗動物ハ, 主トシテ體重約 2 kg ナル雄性家兎ヲ, 一部ニ於テハ犬ヲ用ヒ, 約 20 時間絶食セシメテ飢餓狀態ニアラシメ, 耳靜脈ヨリ採血シ, Bang 新法ニヨリテ血糖定量ヲナシ, 第 2 回ノ實驗ハ第 1 回ノ實驗後約 10 日間ヲ經テ之ヲ行ヘリ。「ヒニーン」ハ日本藥局方ノ鹽酸鹽ヲ用ヒ, 用ニ臨ミ蒸留水ニ溶解シ, 之ヲ皮下ニ注射シ, 藥物量ハ體重 1 kg ニ對シ之ヲ定メタリ。

實 驗 成 績

I. 家兎正常血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

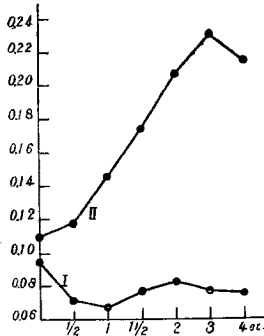
Tatum 及ビ Cutting ハ犬ニ於テ、對 kg 100 mg ノ「ヒニーン」ハ血糖増加ヲ來ストナシ、Hughes ハ家兎ニ於テ、中毒量ノ「ヒニーン」ハ糖原分解ヲ促進シ、少量ハ血糖減少ヲ來スト云ヘリ。故ニ余ハ少量ヨリ大量ニ互ル作用ヲ檢セント欲シ、家兎ニ對 kg 10—200 mg ノ「ヒニーン」量ヲ用ヒテ、正常血糖ニ及ボス作用ヲ窺ヒタルニ、第 1 表ニ示セルガ如キ成績ニ達セリ。

第 1 表 正常血糖ニ及ボス「ヒニーン」作用

例	家兎ノ性及 ビ體重 (kg)	對 kg 藥物 量 (mg)	血 糖 量 (%)							最大増減 率 (%)
			注射前	注射後	½ 時	1 時	1½ 時	2 時	3 時	
1	♂ 2.45	10	0.115	0.102	0.092	0.091	0.095	0.084	0.093	- 44
2	♂ 1.98	〃	0.081	0.078	0.073	0.076	0.066	0.076	0.076	- 19
3	♂ 2.40	〃	0.079	0.084	0.070	0.069	0.071	0.073	0.073	- 13
4	♂ 1.80	20	0.115	0.104	0.094	0.094	0.089	0.097	0.093	- 23
5	♂ 2.10	〃	0.108	0.090	0.089	0.092	0.085	0.081	0.089	- 25
6	♂ 2.40	50	0.081	0.057	0.064	0.066	0.064	0.076	0.084	- 30
7	♂ 2.16	〃	0.103	0.080	0.079	0.083	0.082	0.086	0.084	- 23
8	♂ 2.38	〃	0.114	0.091	0.080	0.092	0.093	0.089	0.096	- 30
9	♂ 2.00	〃	0.095	0.071	0.067	0.078	0.081	0.078	0.075	- 30
10	♂ 2.20	100	0.094	0.098	0.123	0.134	0.146	0.199	0.183	+ 112
11	♂ 2.13	〃	0.084	0.076	0.088	0.111	0.125	0.128	0.101	+ 53
12	♂ 2.02	〃	0.101	0.081	0.094	0.119	0.117	0.165	0.148	+ 63
13	♂ 2.25	〃	0.119	0.108	0.138	0.157	0.156	0.150	0.135	+ 32
14	♂ 2.00	200	0.101	0.111	0.140	0.152	0.187	0.191	0.187	+ 89
15	♂ 2.36	〃	0.100	0.099	0.115	0.155	0.185	0.220	0.192	+ 120
16	♂ 2.21	〃	0.110	0.119	0.146	0.174	0.207	0.232	0.214	+ 110

即チ對 kg 10—50 mg ノ如キ少量ニテハ血糖減少ヲ示シ、其ノ最高減少率ハ 13—44% ニ至ル。其ノ經過ヲ見ルニ、注射後 30 分ニシテ血糖減少現レ、4 時間後ニ至ルモ尙ホ減少状態ノ持續ヲ示セルモノ多シ。然レドモ血糖減少ニヨリ痙攣ヲ發スルモノナカリキ。之ニ反シ、100—200 mg ニ於テハ血糖増加ヲ現シ、正常血糖ニ對スル最高増加率ハ 32—120% ナリ。而シテ注射後 1 時間ニシテ既ニ著明ナル増加ヲ示シ、其ノ後漸次増加シ、3 時間ニ於テ最高ニ達シ、4 時間後ニハ少シク減少セルモ尙ホ著明ナル増加ヲ示セリ。200 mg ノ場合ニ於テハ 100 mg ノ場合ヨリモ増加率ノ大ナルヲ觀ル (第 1 圖参照)。

第 1 圖



I. 「ヒニーン」 50 mg (I 表, 9) 用現レ, 4 時間後ニ於テモ尙ホ
 II. 「ヒニーン」 200 mg (I 表, 16) 持續セルヲ觀ル. 然ルニ大量ニ

以上ノ成績ニ據レバ, 「ヒニーン」ハ少量ニテ Hughes ノ云ヘル如ク血糖減ヲ來シ, 10—50mg 注射後 30 分ニシテ既ニ其ノ作

著シク現ハレ, 3 時間ニ於テ最高ニ達シ, 4 時間後ニ至ルモ尙ホ増加ノ状態ニアリ.

II. 「アドレナリ」過血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

消平筋臟器ニ於テ「ヒニーン」ガ「アドレナリン」ニ對シ拮抗性ニ作用スルコト先述諸家ノ説ケルガ如シ. 糖代謝ニ於テモ此關係ノ成立スルヤ否ヤヲ檢セルニ第 2 表ニ示セルガ如キ結果ニ到達セリ.

第 2 表 「アドレナリン」過血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

A ハ「アドレナリン」, CH ハ「ヒニーン」ノ略. A ハスベテ對 kg 0.1 mg ヲ用フ

例	家兎ノ性及 ビ體重 (kg)		對 kg 藥物 量 (mg)	血 糖 量 (%)							最大増加 率 (%)
				注射前	1/2 時	1 時	1 1/2 時	2 時	3 時	4 時	
1	♂	2.06	A	0.098	0.136	0.168	0.179	0.173	0.165	0.156	83
		2.13	A, CH 50	0.091	0.088	0.102	0.113	0.105	0.108	0.105	24
2	♂	2.45	A	0.109	0.193	0.236	0.226	0.210	0.183	0.157	117
		2.51	A, CH 50	0.102	0.096	0.113	0.161	0.156	0.150	0.139	58
3	♂	2.10	A	0.102	0.177	0.200	0.241	0.238	0.200	0.161	136
		2.01	A, CH 50	0.094	0.108	0.130	0.144	0.162	0.174	0.155	85
4	♂	2.07	A	0.090	0.131	0.159	0.191	0.185	0.158	0.123	112
		2.04	A, CH 50	0.097	0.108	0.122	0.144	0.151	0.142	0.115	56
5	♂	2.34	A	0.110	0.155	0.202	0.218	0.244	0.214	0.189	144
		2.30	A, CH 20	0.094	0.098	0.142	0.176	0.177	0.168	0.140	89
6	♂	1.85	A	0.116	0.188	0.226	0.266	0.290	0.282	0.254	150
		1.92	A, CH 20	0.110	0.130	0.167	0.204	0.250	0.225	0.195	128

7	δ	2.00	A	0.105	0.153	0.197	0.208	0.259	0.185	0.155	147
		2.04	A, CH 10	0.111	0.116	0.125	0.160	0.173	0.152	0.138	56
8	δ	2.43	A	0.096	0.128	0.152	0.170	0.185	0.219	0.190	128
		2.40	A, CH 10	0.098	0.117	0.134	0.145	0.152	0.167	0.143	70
9	δ	2.05	A	0.107	0.147	0.186	0.209	0.194	0.173	0.158	95
		2.03	A, CH 10	0.113	0.134	0.169	0.158	0.170	0.130	0.110	50

例へば血糖ノ最高増加率ニ就テ見ルモ、第1—4例ニテハ「アドレナリン」ノミノ場合ハ83—136%ナルニ、「ヒニーン」50 mgヲ併用セル場合ハ24—85%ニシテ、第5—6例ニテハ「アドレナリン」ノミノ場合ハ144—150%ナルニ、「ヒニーン」20 mgヲ併用セル場合ハ89—128%ナリ、又第7—9例ニテハ「アドレナリン」ノミノ場合ハ95—147%ナルニ、「ヒニーン」10 mgヲ併用セル場合ハ50—70%ナリ。

即チ「アドレナリン」ニ因ル血糖増加ハ「ヒニーン」ニヨリテ著シク抑制セラルルヲ示セリ(第2圖参照)。

之等ノ成績ニ據レバ、「ヒニーン」ハ滑平筋臓器ニ於ケルガ如ク、糖代謝ニ於テモ、「アドレナリン」作用ヲ抑制シ、之ニヨル血糖増加ヲ著シク抑制スルヲ觀ル。即チ「ヒニーン」ハ糖移動機轉ニ於テモ「アドレナリン」ノ作用ト拮抗スル作用アリ。

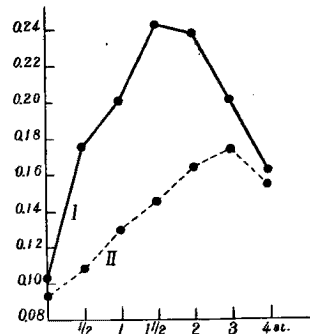
III. 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

既ニ「ヒニーン」ガ「アドレナリン」作用ニ於ケル如キ交感神經末端ノ興奮ニ因ル糖化機轉催進ヲ抑制スルヲ知レリ。然ラバ中樞興奮ニ由來スル糖化機轉ノ催進ニ對シテ「ヒニーン」ハ如何ナル影響ヲ及ボスヤ。之ヲ檢センガ爲メ、「ヂウレチン」ニヨリテ中樞興奮ヲ來サシメ、「ヒニーン」ヲ併用セルニ、第3表ノ如キ成績ヲ獲タリ。

例へば血糖増加ノ最大率ニ就テ見ルモ、第1—3例ニテハ「ヂウレチン」ノミノ場合ハ41—82%ナルニ、「ヒニーン」50 mgヲ併用セル場合ハ6—36%ニシテ、又第4—6例ニ於ケル如ク、「ヂウレチン」ノミノ場合ハ41—51%ナルニ、「ヒニーン」20 mgヲ併用スル時ハ12—37%ナリ。且第2—4例及ビ第6例ニテハ、4時間後ニ於テハ「ヒニーン」併用ノ場合ハ殆ド正常血糖量ト大差ナキ迄ニ血糖量ノ低下セルヲ示セリ(第3圖参照)。

第 2 圖

- I. 「アドレナリン」0.1 mg
 - II. 「アドレナリン」0.1 mg, 「ヒニーン」50 mg
- (II表, 3)

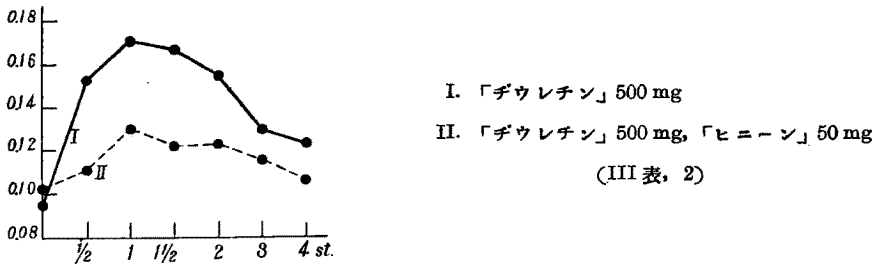


第3表 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

Dハ「ヂウレチン」、CHハ「ヒニーン」ノ略、Dハスベテ對kg 500 mgヲ用フ

例	家兎ノ性及 ビ體重(kg)		對kg 藥物 量 (mg)	血 糖 量 (%)							最大増加 率 (%)
				注射前	1/2 時	1 時	1 1/2 時	2 時	3 時	4 時	
1.	♂	2.41	D	0.098	0.141	0.145	0.152	0.166	0.178	0.178	82
		2.30	D, CH 50	0.093	0.103	0.109	0.103	0.104	0.126	0.106	36
2	♂	2.06	D	0.096	0.153	0.172	0.168	0.156	0.130	0.124	79
		2.13	D, CH 50	0.103	0.112	0.132	0.123	0.124	0.117	0.107	28
3	♂	2.14	D	0.112	0.142	0.158	0.135	0.127	0.125	0.114	41
		2.22	D, CH 50	0.106	0.119	0.112	0.107	0.096	0.099	0.104	6
4	♂	1.92	D	0.108	0.145	0.149	0.155	0.133	0.131	0.116	44
		2.09	D, CH 20	0.103	0.105	0.115	0.106	0.103	0.112	0.109	12
5	♂	2.15	D	0.106	0.127	0.132	0.135	0.149	0.150	0.146	41
		2.23	D, CH 20	0.099	0.106	0.115	0.125	0.123	0.135	0.124	37
6	♂	2.51	D	0.104	0.130	0.132	0.135	0.141	0.157	0.147	51
		2.55	D, CH 20	0.100	0.110	0.106	0.107	0.113	0.115	0.106	15

第 3 圖



以上ノ成績ニ據ルニ、「ヒニーン」ハ中樞刺激ニ由來スル糖化機轉ノ催進ヲモ抑制スル作用ヲ有シ、從テ血糖ノ増加ヲ著シク妨害シ且其ノ持續ヲ短縮セシムルヲ知ル。

IV. 糖刺ニ因ル過血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

前實驗ニ於テ、藥物ニヨル中樞刺激ニ由來スル過血糖モ、「ヒニーン」ニヨリ著シク抑制セラレルヲ知レリ。然ラバ糖刺ノ如キ器械の中樞刺激ニ由ル糖化機轉催進ニ對シテハ、「ヒニーン」ハ如何ナル作用ヲ發揮スルヤ。

之ヲ明カニセンタメ、家兎ヲ2群ニ分チ、對照タルA群ニハ單ニ糖刺ノミヲ行ヒ、又B群ニ

ハ糖刺後1時間ニシテ「ヒニーン」對 kg 50 mgヲ注射セリ。斯クテ兩群ニ於テ各々血糖量ヲ檢シ、正常血糖量ニ對スル增加率ノ平均價ヲ求メ、之ヲ比較セリ。

第4表 A. 糖刺ニ因ル過血糖

例	家兎ノ性及ビ 體重 (kg)		血 糖 量 (%)						
			刺前	刺後	½時	1時	1½時	2時	3時
1	♂	2.45	0.115	0.184	0.209	0.215	0.232	0.252	0.207
2	♂	2.30	0.090	0.125	0.148	0.146	0.156	0.149	0.139
3	♂	2.13	0.103	0.173	0.175	0.194	0.204	0.198	0.184
4	♂	2.20	0.097	0.143	0.159	0.160	0.180	0.161	0.143
5	♂	2.32	0.092	0.144	0.154	0.163	0.169	0.176	0.172
			血 糖 増 加 率 (%)						
1			0	61	82	87	102	119	80
2			0	39	65	62	78	66	55
3			0	64	70	88	98	92	78
4			0	47	64	65	85	66	48
5			0	56	67	77	84	91	87
平 均				54	70	76	89	87	70

B. 糖刺過血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

糖刺後1時間ニ對 kg 50 mgノ「ヒニーン」注射

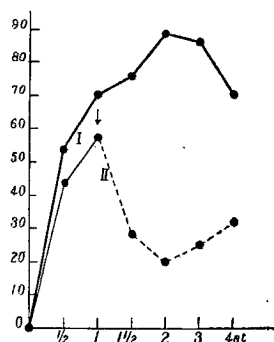
例	家兎ノ性及ビ 體重 (kg)		血 糖 量 (%)						
			刺前	刺後	½時	1時	1½時	2時	3時
1	♂	2.45	0.099	0.134	0.147	0.114	0.109	0.108	0.136
2	♂	2.27	0.114	0.195	0.202	0.156	0.127	0.135	0.132
3	♂	2.10	0.083	0.108	0.122	0.114	0.108	0.123	0.124
4	♂	1.98	0.116	0.160	0.182	0.144	0.148	0.145	0.144
			血 糖 増 加 率 (%)						
1			0	35	49	15	10	9	37
2			0	71	77	37	11	18	16
3			0	30	47	37	30	48	50
4			0	38	57	24	27	25	24
平 均				44	58	28	20	25	32

第4表ニヨリテ、A及ビB群ニ於ケル平均價ヲ見ルニ、術後1時間マデハ何レモ次第ニ血糖量増加ヲ示セリ。而シテA群ニテハ其ノ後モ益々増加ヲ示セルニ反シ、B群ニテハ、「ヒニーン」注射後ハ、糖刺ニヨリ増加セル血糖量ノ著シク低下セルヲ示セリ。此關係ハ第4圖ニ於ケル曲線ノ經過ニヨル時ハ一層明瞭ナリ。

以上ノ成績ニ據リテ明カナル如ク「ヒニーン」ハ糖刺ニヨル糖化機轉促進ヲモ著シク抑制シ、而シテ血中ヘノ糖移動ヲ著明ニ抑制スル作用ヲ有スルヲ觀ル。

第 4 圖

- I. 糖刺ノミノ場合
- II. 糖刺後1時間「ヒニーン」50mgヲ注射(↓)セシ場合



V. 静脈内注入ニヨル葡萄糖負荷ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

上文述べタル如ク、「ヒニーン」ハ末梢性タルト中樞性タルトヲ問ハズ、神經性刺戟ニ由來スル血糖増加ヲ抑制スル作用ヲ有ス。然ラバ之等神經性刺戟ニ由來セザル血糖増加ニ對シ、即チ人工的ニ動物體內ニ葡萄糖ヲ輸入セル場合ノ血糖増加ニ對シテハ如何ナル作用ヲ現スヤ。前述ノ如ク Hughes ハ、豫メ「ヒニーン」ヲ用フル時ハ、大量ノ炭水化物ノ經口ノ攝取ニ因ル血糖増加ヲ抑制スルコトヲ云ヘリ。故ニ余ハ静脈内注入ニヨリ葡萄糖負荷ヲ行ヒ、之ニ因ル血糖増加ガ「ヒニーン」ニヨリテ如何ニ變化セラルルカヲ檢セリ。蓋シ Grunke⁹⁾、Hetenyi¹⁰⁾ 竝ニ Pollak¹¹⁾ ノ唱フル如ク、「エルゴタミン」或ハ「アトロピン」ハ、經口ノ葡萄糖ヲ負荷セル場合ニハ血糖増加ヲ抑制スルモ、静脈内ニ葡萄糖ヲ注入セル場合ニハ之ニ反シ何等認ムベキ影響ヲ來サズ、殊ニ Grunke ニヨレバ其ノ血糖増加ヲ助長スト云ヘル事實ヲ考慮シ、一層興味アルヲ思ヒタレバナリ。

第5表ニ示セルガ如ク、第1—5例ニ於テ、單ニ葡萄糖ノミヲ注入セル場合ニ比シ、「ヒニーン」對kg 50mgヲ皮下ニ併用セル場合ハ、血糖増加量ハ既ニ注射後 1/4 時ニ於テモ減少セルヲ示シ、其ノ後各時間ニ於テモ同様減少セルヲ觀ル。殊ニ第1—3例ニ於テハ、「ヒニーン」併用ノ場合ハ然ラザル場合ニ比シ 1/2 時間早く、血糖量ノ正常價ニ歸セルヲ觀ル。又第6—8例ノ如ク、「ヒニーン」對kg 20mgヲ併用セル場合モ、然ラザル場合ニ比シ、同ジク血糖量ノ減少セルヲ見ルコト多シ。此關係ヲ明カナラシムルタメ1例ヲ示セバ第5圖ノ如シ。

第 5 表 葡萄糖注入ニ因ル過血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

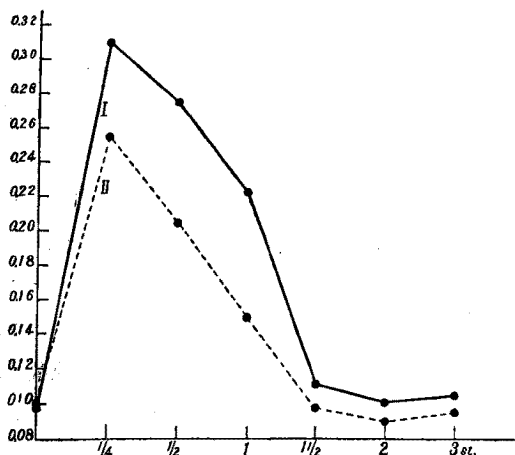
G ハ 葡萄糖, CH ハ「ヒニーン」ノ略, G ハスベテ對 kg 1g ヲ用フ

例	家兎ノ性及ビ體重 (kg)		對 kg 藥物量(mg)	血 糖 量 (%)						
				注射前	¼ 時	½ 時	1 時	1½ 時	2 時	3 時
1	♂	2.42	G	0.117	0.280	0.256	0.138	0.126	0.105	0.106
		2.40	G, CH 50	0.109	0.269	0.220	0.122	0.091	0.085	0.087
2	♂	2.57	G	0.099	0.308	0.275	0.222	0.111	0.101	0.105
		2.65	G, CH 50	0.100	0.255	0.204	0.151	0.099	0.091	0.096
3	♂	2.31	G	0.107	0.348	0.290	0.220	0.169	0.106	0.093
		2.27	G, CH 50	0.099	0.246	0.148	0.107	0.082	0.084	0.083
4	♂	2.68	G	0.104	0.265	0.218	0.131	0.100	0.096	0.093
		2.67	G, CH 50	0.099	0.248	0.200	0.133	0.098	0.097	0.082
5	♂	2.46	G	0.098	0.305	0.274	0.119	0.090	0.102	0.088
		2.48	G, CH 50	0.104	0.304	0.236	0.137	0.107	0.093	0.099
6	♂	2.35	G	0.093	0.312	0.227	0.096	0.095	0.092	0.094
		2.37	G, CH 20	0.091	0.344	0.282	0.106	0.098	0.084	0.087
7	♂	2.70	G	0.109	0.342	0.289	0.212	0.120	0.109	0.106
		2.78	G, CH 20	0.103	0.349	0.262	0.168	0.120	0.110	0.110
8	♂	2.38	G	0.108	0.343	0.293	0.197	0.121	0.102	0.104
		2.49	G, CH 20	0.111	0.284	0.247	0.121	0.092	0.091	0.096

第 5 圖

I. 葡萄糖 1g. II. 葡萄糖 1g, 「ヒニーン」50 mg

(第 V 表, 2)



以上ノ成績ニ據レバ, 「ヒニーン」ハ静脈内注入ニヨル葡萄糖負荷ニ際シテモ, 之ニヨル血糖増加ニ對シ, 其ノ量ヲ減少セシメ, 且其ノ持續ヲモ短縮セシムル作用ヲ有スルヲ觀ル。即チ「ヒニーン」ハ, 輕度ナガラ「インシュリン」ノ如ク, 血中糖ノ燃燒又ハ吸收ヲ催進助長スル作用ヲ有スルガ如シ。

VI. 腺ヲ剔出セル犬ノ過血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

腺ヲ剔出スル時ハ過血糖ヲ發スルハ周知ノ事實ナリ。斯カル過血糖ニ對シテモ、「ヒニーン」ハ其ノ抑制作用ヲ發揮スルヤ否ヤ。蓋シ重要ナル事ニ屬ス。

第 6 表 犬ノ正常血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

注射前ハ30'ヲ置キテ血糖量ヲ檢シ、其ノ平均價ヲ基トシテ百分率ヲ算ス

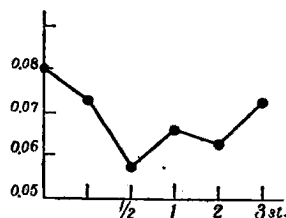
第7表モ之ニ準ズ

例	犬ノ性及ビ體重 (kg)		對 kg 藥物量 (mg)	血 糖 量 (%)						最大減少率 (%)
				注射後		½ 時	1 時	2 時	3 時	
				注射前	注射後					
1	♂	14.4	20	0.083	0.082	0.073	0.068	0.072	0.078	18
2	♀	14.0	♂	0.070	0.070	0.069	0.066	0.075	0.075	6
3	♀	13.5	50	0.080	0.073	0.057	0.066	0.063	0.073	26
4	♀	12.7	♂	0.100	0.097	0.088	0.098	0.099	0.098	11
5	♀	14.0	♂	0.072	0.071	0.057	0.052	0.067	0.075	27

之ヲ知ル前ニ、先ヅ正常ナル犬ノ血糖ニ對スル「ヒニーン」ノ作用ヲ窺ヘルニ、第6表ニ示セル如ク、對 kg 20 mg ヲ用ヒタル場合ハ、1例ニ於テハ明カニ血糖量ノ減少ヲ認メ、對 kg 50 mg ヲ用ヒタル場合ハ、例ヘバ最大減少率ハ 11—27%ニシテ、注射後 30 分ニシテ既ニ血糖減少ヲ示シ且最低ニ達シ、早キハ 1 時間、遅キハ 3 時間ニシテ正常價ニ復セルヲ見ル (第6圖參照)。

第 6 圖

「ヒニーン」50 mg
(VI 表. 3)



次ニ腺ヲ全剔出セル場合ハ、第7表ニ示セルガ如シ。

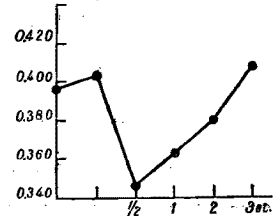
第 7 表 腺ヲ剔出セル犬ノ血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ作用

例	犬ノ性及ビ體重 (kg)		對 kg 藥物量 (mg)	血 糖 量 (%)						最大減少率 (%)
				注射後		½ 時	1 時	2 時	3 時	
				注射前	注射後					
1	♀	15.6	20	0.259	0.268	0.245	0.262	0.258	0.256	7
2	♂	17.0	♂	0.242	0.250	0.230	0.258	0.238	0.252	6
3	♀	15.8	50	0.380	0.372	0.358	0.380	0.392	0.380	5
4	♀	14.2	♂	0.221	0.227	0.162	0.170	0.204	0.228	27
5	♂	16.2	♂	0.396	0.402	0.344	0.363	0.380	0.410	14

即チ對 kg 20 mg ヲ用ヒタル場合ハ、認ムベキ影響ナキモノノ如ク、最大減少率ニ就テ見ルモ僅ニ6—7%ナリ。然ルニ對 kg 50 mg ヲ用フル時ハ、例ヘバ最大減少率ハ5—27%ニシテ、注射後30分ニシテ既ニ血糖減少ヲ示シ、且最低ニ達シ、早キハ1時間、遅キハ3時間ニシテ舊價ニ復ス。其ノ作用強度ハ健康犬ニ於ケルヨリモ少シク劣レルガ如シ(第6、第7表及ビ第6、第7圖参照)。

以上ノ成績ニ據ルニ、「ヒニーン」ハ正常犬ニ於テモ、臍別出ニヨリ過血糖ヲ起セル犬ニ於テモ、其ノ血糖ヲ減少セシムル作用ヲ有ス。而シテ其ノ作用強度ハ、臍ヲ別出セル犬ニ於テハ健康犬ニ於ケルヨリモ少シク劣ルガ如シ。斯クノ如キ「ヒニーン」ノ作用ハ、主トシテ本物質ノ交感神經或ハ「アドレナリン」作用ニ對スル抑制作用ニ基クモノナルベク、又恐ラク血中糖ノ燃焼又ハ吸收ヲ催進セシムルニモ因ルモノナルベシ。

第 7 圖
「ヒニーン」50 mg
(VII表, 5)



VII. 「インシュリン」ノ血糖減少作用ニ及ボス

「ヒニーン」ノ影響

以上述べタル如ク「ヒニーン」ハ諸般ノ血糖増加ニ對シ、之ヲ抑制スル作用ヲ有シ、且正常血糖ヲ低下セシムルノ作用アリ、然ラバ、正常血糖ヲ減少セシムル「インシュリン」ノ作用ヲ助長スルヲ得ベキヤ否ヤ。蓋シ興味アル事實ナリトス。

第 8 表 「インシュリン」寡血糖ニ及ボス「ヒニーン」ノ影響

Iハ「インシュリン」、CHハ「ヒニーン」ノ略、「インシュリン」ハ對kg 0.5單位ヲ用フ

例	家兎ノ性及ビ體重 (kg)		對 kg 藥物量 (mg)	血 糖 量 (%)						
				注射前	1/2 時	1 時	1 1/2 時	2 時	3 時	4 時
1	♂	1.95	I	0.102	0.094	0.080	0.072	0.068	0.065	0.070
			I, CH 50	0.102	0.074	0.063	0.054	0.048	0.053	0.066
2	♂	2.17	I	0.105	0.082	0.078	0.067	0.061	0.082	0.098
			I, CH 50	0.108	0.058	0.055	0.049	0.052	0.057	0.090
3	♂	2.28	I	0.104	0.085	0.076	0.072	0.081	0.081	0.084
			I, CH 50	0.106	0.072	0.062	0.065	0.064	0.063	0.080
4	♂	2.16	I	0.100	0.080	0.070	0.062	0.060	0.061	0.080
			I, CH 50	0.102	0.071	0.064	0.054	0.055	0.048	0.052
5	♂	2.35	I	0.115	0.088	0.078	0.075	0.077	0.096	0.106
			I, CH 50	0.109	0.092	0.083	0.084	0.084	0.086	0.086

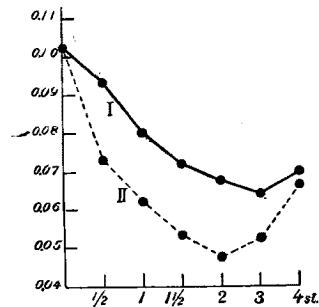
6	δ	2.07	I	0.110	0.087	0.084	0.074	0.069	0.089	0.104
		2.05	I, CH 20	0.106	0.081	0.068	0.062	0.067	0.073	0.085
7	δ	1.95	I	0.105	0.091	0.084	0.077	0.068	0.069	0.075
		1.93	I, CH 20	0.099	0.074	0.067	0.060	0.065	0.047	0.058
8	δ	2.37	I	0.099	0.090	0.070	0.078	0.076	0.094	0.096
		2.42	I, CH 20	0.106	0.072	0.063	0.071	0.051	0.076	0.081

「インシュリン」ハ「インシュリン・トロント」ヲ用ヒ、
 座標ヲ緩セザル量ヲ選ビテ對 kg 0.5 單位ヲ使用セリ。第
 8 表ニ示セル如ク、第 1—5 例ニ就キテ見ルニ、「ヒニ
 ーン」對 kg 50 mg ヲ併用セル場合ハ、然ラザル場合ニ比ス
 ルニ、血糖ノ減少著明ニシテ、既ニ注射後 30 分ニシテ其
 ノ作用現レ、其ノ經過ハ大略「インシュリン」ノミノ場合
 ト平行シ、4 時間後ニハ影響ノ消失セル場合多ク、又 4 時
 間後ニ至ルモ其ノ影響ヲ持續セル場合モアリ (第 8 圖參
 照)。又對 kg 20 mg 「ヒニーン」ヲ併用セル場合モ殆ト同
 様ナリ。

之ニ據リテ見ルニ、「ヒニーン」ハ「インシュリ
 ン」ノ血糖減少作用ヲ助長スル作用ヲ有ス。

第 8 圖

I. 「インシュリン」0.5 單位
 II. 「インシュリン」0.5 單位, 「ヒニーン」50 mg
 (VIII 表, 1)



總括及結論

1. 「ヒニーン」ハ少量(對 kg 10—50 mg)ニテ家兎及ビ犬ノ正常血糖ヲ減少セシムル作用ヲ有ス。然ルニ大量ニテハ反對ニ家兎ノ正常血糖ヲ增加セシム。
2. 「アドレナリン」ニ因ル血糖増加ハ「ヒニーン」ニヨリテ著シク抑制セラル。即チ糖代謝ニ於テモ、恰モ滑平筋臟器ニ於ケルガ如ク、「ヒニーン」ハ「アドレナリン」ニ拮抗性ニ作用ス。
3. 「ヂウレチン」ノ如ク藥物的ニ、又糖刺ノ如ク機械的ニ、糖中樞ガ刺激興奮セラレタル場合ノ糖化機轉ノ催進モ、「ヒニーン」ニヨリテ著明ニ抑制セラル。
4. 神經性刺激興奮ニ由來セザル、即チ人工的ニ靜脈内ニ葡萄糖ヲ注入セル場合ノ血糖増加モ、「ヒニーン」ニヨリテ其ノ強度減少セラレ、且其ノ持續短縮セラレ。
5. 腺ヲ剔出セル場合ノ糖化機轉ノ催進ニ於テモ、「ヒニーン」ハ之ヲ抑制スル作用ヲ有ス。
6. 以上ノ如ク、「ヒニーン」ハ諸般ノ血糖増加ヲ抑制スルノミナラズ、「インシュリン」ノ血糖減少作用ヲモ催進助長ス。

「ヒニーン」ノ上記ノ如キ作用ハ、本物質ガ主トシテ交感神經末端ヲ麻痺セシメ、糖原分解ニ催進的ニ作用スル「アドレナリン」ノ效果ヲ抑制スルニ基クモノナラン。從ツテ又恐ラク副腎ノ

「アドレナリン」分泌モ抑制セラルルコト以上ノ作用ヨリ容易ニ推測スルヲ得。其ノ他、又一部ハ血中糖ノ燃燒又ハ吸收ヲ促進スルガ如キ機轉ニモ由來スルモノナルベシ。

余ハ曩ニ「ヨヒンビン」ノ糖代謝ニ對スル作用ヲ檢索シ、本物質ガ神經性刺戟興奮ニヨル血糖増加、臍ヲ剔出セル場合ノ血糖増加ヲ抑制シ、「インシュリン」ノ血糖減少作用ヲ助長スルコトヲ述べ、其作用ノ「エルゴタミン」又ハ「エルゴトキシン」ニ類似セルヲ唱ヘタルガ、之等ノ點ニ於テ、「ヒニオン」モ亦之等物質ニ類似セル作用ヲ有スルモノト云フヲ得ベシ。唯、葡萄糖靜脈内注入後ノ過血糖ニ對シテ其ノ態度ノ異ナルノミ。

稿ヲ終ルニ臨ミ恩師奥島教授ニ深ク感謝ス。(3. 6. 14. 受稿)

文 獻

- 1) Starckenstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 10, S. 78. 1912. 2) 山本, 京都醫學雜誌. 13 卷, 119 頁, 大正 4 年; 臨牀醫學. 3 卷, 981 頁, 大正 3 年. 3) 岡本, 京都帝國大學醫科大學紀要. 2 卷, 307 頁, 大正 6—7 年. 4) 近藤, 日新醫學. 7 卷, 1753 頁, 大正 6 年; 京都醫學雜誌. 14 卷, 大正 6 年. 5) 藤田, 岡山醫學會雜誌. 446 號, 194 頁, 昭和 2 年; 同 453 號, 1545 頁, 昭和 2 年. 6) Langecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 118, S. 49, 1926. 7) Tutum u. Cutting, Journ. of Pharm. a. Exp. Therap. Bd. 20, S. 393, 1923. 8) Hughes, Indian Journ. of Med. Research Bd. 13, S. 321—336. 1925; z. n. Ber. über d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. Bd. 35, S. 107, 1926. 9) Grunke, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 52, S. 488, 1926. 10) Hetenyi, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1926; z. n. Pollak. 11) Pollak, Klin. Wochenschr. 1927, S. 1942. (Nr. 41).

Kurze Inhaltsangabe.

Über die Wirkung des Chinins auf den Blutzucker.

Von

Tetuzô Imahasi.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Okayama, Japan.

(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima.)

Eingegangen am 14. Juni, 1928.

Auf Grund der Tatsache, dass Chinin bei verschiedenen ausgeschnittenen glattmuskuligen Organen gegen Adrenalin antagonistisch wirkt, schien es von grosser Bedeutung zu sein, zu verfolgen, ob ein derartiger Antagonismus auch bei der Blutzuckerregulation

besteht, und weiter systematisch klarzustellen, wie die Wirkung des Chinins auf den Zuckerstoffwechsel ist. Als Versuchstiere standen meistens Kaninchen, teilweise auch Hunde zur Verfügung. Der Verf. kam zu folgenden Schlüssen :

1) Chinin, in kleinen Dosen, 10—50mg p. kg Körpergewicht, setzt beim Kaninchen und Hunde den normalen Blutzuckerspiegel mässig herab, aber bei grösseren Dosen ruft es beim Kaninchen eine merkliche Hyperglykämie hervor.

2) Durch kleine Dosen Chinin wird :

a. die durch Adrenalin bedingte Hyperglykämie peripheren Ursprungs stark gehemmt.

b. auch die durch Diuretin oder nach dem Zuckerstich auftretende Hyperglykämie zentralen Ursprungs deutlich unterdrückt.

c. ebenfalls die durch die intravenöse Zufuhr von Traubenzucker entstandene Hyperglykämie gehemmt.

d. weiter die Hyperglykämie nach der totalen Pankreasexstirpation am Hunde gehemmt.

e. die den Blutzucker herabsetzende Wirkung des Insulins deutlich verstärkt.

Aus den oben erwähnten Tatsachen könnte, wie folgt, gefolgert werden :

Die Ursache dieser Wirkung des Chinins scheint hauptsächlich darin zu bestehen, dass Chinin die sympathischen Nervenendapparate lähmt und den Erfolg der Adrenalinwirkung unterdrückt, ferner, dass es, wie durch Analogie leicht zu entnehmen ist, die Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren hemmt. Zu diesem Mechanismus scheint sich höchst wahrscheinlich die Wirkung des Chinins, welche die Verbrennung bzw. Resorption des Zuckers im Blute fördert, zu gesellen.

Früher hat Verf. berichtet, dass Yohimbin die zentral und peripher bedingten Hyperglykämien verschiedenen Ursprungs hemmend, und die Wirkung des Insulins synergistisch beeinflusst, eine Wirkung, welche der des Ergotamins und Ergotoxins sehr ähnlich ist. Daraus ersieht man, dass mit Ausnahme seines Einflusses auf die durch die intravenöse Zufuhr von Traubenzucker bedingte Hyperglykämie, auch die Wirkung des Chinins hinsichtlich des Zuckerstoffwechsels derjenigen dieser Substanzen sehr ähnlich ist.

(Autoreferat.)

