

46.

615.783.1:612.12

Bulbocapnin ノ家兔血糖ニ及ボス影響ニ就テ

(第 2 報)

實驗的過血糖竝ニ低血糖ト Bulbocapnin 血糖作用トノ關係
及ビ副腎 Adrenalin 含有量竝ニ肝糖原質量ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥理學教室(主任真島教授)

朝 川 尙

[昭和 14 年 3 月 24 日受稿]

緒 言

茲ニ余¹⁾ハ Corydalis cava ノ主要 Alkaloid ナル Bulbocapnin $C_{19}H_{19}NO_4$ ノ家兔正常血糖ニ及ボス影響及ビ其ノ作用機轉ニ就キ研究シタリ。本物質ハ家兔ニ於テ少量ヨリ大量ニ至ル迄毎常血糖增加作用ヲ有シ、又之ヲ反覆注射スルモ其ノ 1 回投與ノ場合ト同様ナル血糖增加ヲ來シ、該作用ハ内臟神經切除家兔ニ於テハ之ヲ缺如シ、又 Yohimbin ノ前處置ニヨリ殆ド全ク抑制セラレ、更ニ Veronal 及ビ Luminal ノ一定量ノ前處置ニヨリ豫メ腦幹ノ麻痺セシメタル後ニハ本物質ニヨル過血糖ハ著シク抑制セラレ、反之、Urethan 及ビ Chloralhydrat ノ一定量ヲ以テ前處置セル家兔ニ於テハ血糖ハ却ツテ顯著ニ増加シ、又該過血糖ハ Antipyrin 及ビ硫酸 Magnesium ヲ豫メ注射セル家兔ニ於テハ顯著ニ増加發現スルモ、Atropin 前處置ハ夫レニ對シ殆ド認ムベキ影響ヲ及ボサザルヲ觀タリ。

余ハ斯カル成績ニ基ヅキ、Bulbocapnin ハ糖中樞ヲ刺激興奮セシムルモノニシテ、糖中樞ヨリノ衝動ハ内臟神經ヲ介シテ副腎、肝臟、其ノ他腹部諸臟器ニ達シ、殊ニ副腎 Adrenalin ノ分泌ヲ昂メ、以テ糖原物質ヲ分解シ過血糖ヲ惹起シ、其ノ侯

襲部位ハ腦幹殊ニ Aschner 等ノ所謂間腦視丘下糖中樞竝ニ更ニソレヨリ上位ノ Dresel u. Lewy 等ノ提唱セル線狀體中ノ糖中樞ナルベク、其ノ際該過血糖ノ發現ニ對シ副交感神經系ハ殆ド參與セザルモノト論斷セリ。仍ツテ余ハ次ニ Bulbocapnin ノ血糖增加作用ノ機轉ヲ一層闡明ナラシムベク、豫メ家兔ニ實驗的過血糖竝ニ低血糖ヲ惹起セシメ、夫等ニ對スル本物質ノ影響ヲ檢索セリ。而シテ過血糖ノ成立機轉ハ中樞性刺激ニ因ル場合ト末梢性作用ニ基ヅク場合及ビ神經系統ニ關係ナキ場合モアリ。本篇ニ於テハ中樞性作用ヲ有スル藥物トシテハ Bulbocapnin ト化學的集成又ハ一般中毒症狀ニ於テ相似シ、且血糖增加作用ノ機轉ニ關シテハ同軌ナルモノト思惟セラルル Morphin 及ビ末梢性ニモ極メテ輕度ナル過血糖ヲ招來スルモ、主トシテ中樞性ニ作用シ過血糖及ビ糖尿ヲ惹起スルモノト稱セラルル Diuretin ヲ選ビ、又神經系統ニ關係ナキモノトシテハ葡萄糖投與ニ因リ實驗的過血糖ヲ起シ、他方實驗的低血糖ヲ招來セシムルニハ Insulin ヲ使用セリ。然ル後余ハ更ニ Bulbocapnin ノ副腎 Adrenalin 含有量竝ニ肝臟糖原含有量ヲ測定シ、以テ前述ノ如キ余ノ推論ノ正誤ナリヤ否ヤヲ究明セリ。猶ホ末梢性過血糖ト

Bulbocapnin ノ血糖作用トノ關係ニ就テハ便宜
上次篇ニ於テ詳述スルコトトセリ。

實驗材料及ビ實驗方法

實驗材料及ビ血糖測定方法ハ前報ニ詳述シタル
ヲ以テ、茲ニハ省略ス。

Adrenalin 定量ハ家兎ヲ24時間絶食セシメ須
藤、井上法²⁾ニ據リ、又肝臟糖原質定量ハ岩崎、毛
利法³⁾ニヨリテ加水分解シ Bertrand 法⁴⁾ニ據リ
テ分解シタル糖量ヲ測定シ之ヲ糖原質ニ換算セリ。

藥品ハ總テ用ニ臨ミテ之ヲ蒸溜水溶液トナシ、
Bulbocapnin ハ耳殼靜脈ニ其ノ他ノ併用藥物ハ
側腹部皮下ニ注射スルコトトシ、用量ハ體重1kg
ニ對シテ之ヲ定メタリ。

實驗成績

I. Morphin 過血糖ニ及ボス Bulbocapnin ノ 影響

Morphin ガ家兎ニ於テ過血糖ヲ惹起スルコト
ハ多數諸家 (Luzzatto⁵⁾, Aner 及ビ Kleiner⁶⁾,
Rossa⁷⁾, Steward 及ビ Rogoff⁸⁾, 加藤⁹⁾, 林¹⁰⁾, 國
香¹¹⁾, 菊名¹²⁾ 等) ノ研究ニ據リテ既ニ周知ノ事實
ナリ。而シテ Morphin 過血糖ノ成立機轉ニ就テ
ノ報告モ頗ル多ク、今其ノ主ナルモノヲ列擧スル
ニ、Holn¹³⁾ ハ Morphin 過血糖ガ副腎摘出後ニ於
テモ尙ホ現ハルル點ヨリ Morphin ハ末梢性ニ肝
臟ニ作用シ過血糖ヲ惹起スルトナシ、Eckhard¹⁴⁾
ハ Morphin 過血糖ハ腎髓切斷或ハ内臟神經切斷
動物ニハ現ハレザルコトヲ實驗シ、Morphin ニヨ
ル刺戟ハ植物神經ヲ介シテ肝臟糖原質ヲ移動スルト
ナシ、Luchsinger¹⁵⁾, Lepine¹⁶⁾ モ之ニ賛セリ。
小林¹⁷⁾ ハ Morphin 過血糖ハ内臟神經切斷及ビ
副腎摘出動物ニ於テハ現ハレ難キモ、尙ホ僅ニ
現ハルコトヲ實驗シテ、Morphin ハ主トシテ交
感神經ノ中樞部ヲ刺戟シテ内臟神經ヲ介シテ副腎
Adrenalin ノ分泌増加ヲ起サシメテ血糖ヲ増加
セシムルモ、尙モ末梢性ニモ僅ニ血糖ヲ増加セシ

ムル作用アリトナシ、Marenzit¹⁸⁾ モ亦略ボ同様
ノ報告ヲセリ。立川¹⁹⁾ ハ間腦麻酔藥 (Veronal,
Luminal) 使用後ニハ Morphin 過血糖ハ完全ニ
抑制セララルガ故ニ Morphin ハ間腦ノ糖調節中
樞ヲ刺戟シ中樞性過血糖ヲ起スト結論シ、山口²⁰⁾
ハ Morphin ハ内臟神經中樞部ヲ刺戟スルノミナ
ラズ迷走神經中樞部モ同時ニ刺戟シ甲状腺ノ分泌
ヲ増加シテ過血糖ヲ起シ、而シテ Morphin ノ刺
戟スル内臟神經中樞ハ Diuretin 等ノ中樞性過血
糖ヲ起ス藥物ノ作用スル所謂間腦糖中樞ニ非ラズ
シテ恐ラク中樞神經最下位ニ位スルモノトセリ。
輓近坂本²¹⁾ ハ、Morphin 過血糖ハ Ergotamin 前
處置、内臟神經切斷ニヨリ著明ニ抑制サレ、反之、
Atropin 前處置及ビ迷走神經切斷後ニ於テハ通常
ノ如ク現ハレ、腦幹麻酔藥ヲ使用スレバ殆ド發現
セザルヲ以テ、Morphin ノ刺戟スル部位ハ間腦
糖調節中樞中ノ Adrenalin 分泌性交感神經部位
(Falta) ナラント論斷セリ。

如斯、Morphin ガ血中糖分ノ増加ヲ招來スル
コトハ諸家ノ齊シク認ムル所ニシテ、其ノ侵襲部
位ハ間腦視丘下糖中樞ナルガ如シ、而シテ余ハ前
篇ニ於テ、Bulbocapnin ト Morphin トガ化學構
成上何レモ Phenanthren 系ニ屬シ、一般中毒症
狀ノ酷似シ且共ニ血糖増加作用ヲ有スルニ鑑ミ、
Bulbocapnin モ亦 Morphin ト同様ニ間腦視丘下
糖中樞ヲ侵襲スルモノナランカニ想到シ、該中樞
ヲ侵襲スルモノト稱セララル Antipyrin トノ併用
實驗シタル結果、Bulbocapnin ハ Morphin ト同
様ナル關係ヲ示スヲ觀タリ。

仍ツテ余ハ更ニ Bulbocapnin 過血糖ニ及ボス
Morphin ノ影響ヲ窺ヘリ。蓋シ之等兩藥物ガ其
ノ侵襲部位ヲ等シクスルモノナリトセバ、兩物質
ノ血糖増加作用ハ合加發現スベケレバナリ。

1. Morphin ノ正常血糖ニ及ボス影響

余ハ諸家ノ成績ヲ追試スルト共ニ其ノ正常血糖
ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、其ノ成績次ノ如シ
(第1表參照)。

第 1 表 Morphine ノ正常血糖ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg)	注射量 (mg) pro kg	血 糖 量 (mg)							最大 增加率 (%)
			注射前	注射後 ½ 時	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時	
1	2.100	1.0	0.104	0.101	0.102	0.106	0.108	0.106	0.104	
2	2.130	"	0.099	0.100	0.099	0.101	0.102	0.100	0.100	
3	2.200	"	0.101	0.102	0.101	0.104	0.106	0.102	0.101	
4	2.050	2.0	0.101	0.104	0.108	0.115	0.122	0.111	0.108	+20
5	1.950	"	0.102	0.106	0.108	0.117	0.127	0.113	0.110	+25
6	1.970	"	0.095	0.099	0.104	0.106	0.110	0.108	0.106	+26
7	2.270	3.0	0.113	0.111	0.110	0.115	0.145	0.127	0.115	+27
8	2.160	"	0.106	0.108	0.113	0.119	0.138	0.120	0.113	+30
9	1.890	"	0.108	0.110	0.115	0.117	0.140	0.119	0.111	+28
10	2.350	5.0	0.104	0.100	0.113	0.119	0.129	0.120	0.115	+24
11	2.300	"	0.102	0.115	0.120	0.124	0.139	0.127	0.119	+36
12	2.150	"	0.106	0.117	0.120	0.125	0.141	0.124	0.115	+33
13	2.250	10	0.100	0.108	0.124	0.132	0.136	0.141	0.127	+40
14	2.370	"	0.108	0.112	0.117	0.124	0.148	0.127	0.110	+37
15	2.320	"	0.102	0.110	0.115	0.122	0.136	0.119	0.108	+33
16	2.170	"	0.104	0.097	0.113	0.119	0.139	0.115	0.106	+34
17	2.200	"	0.106	0.092	0.115	0.120	0.148	0.125	0.113	+39

Morphine ハ 1 mg (對體重 1 kg, 以下同様) = テハ血糖ニ殆ド著明ナル影響ナク, 2—3 mg = テハ 20—30% ノ血糖増加ヲ示シ, 多クハ注射後 1 時間 = シテ該作用現ハレ, 3 時間 = シテ頂點 = 達スルガ如シ. 5 mg = テハ 3 例中 2 例 = テハ注射後 1—2 時間 = 於テ 33—36% ノ血糖増加ヲ呈シタルニ, 1 例ハ注射後 30 分 = シテ却ツテ 1% ノ血糖減少ヲ呈シ, 後約 24% ノ血糖増加ヲ來セリ. 更ニ分量ヲ上昇シ, 10 mg = テハ 5 例中 3 例 = 於テ何レモ注射後直チニ血糖増加ヲ呈シ, 増加率ハ 33—40% ナリキ. 然ルニ他ノ 2 例 = 於テハ注射後 30 分 = シテ 6—13% 血糖減少シ, 後徐々ニ恢復シ, 注射後 2 時間ヨリ血糖増加 (34—39%) = 移行セリ.

本成績 = ヨレバ Morphine ハ少量 (2 mg) ヨリ血糖ヲ増加セシメ, 5—10 mg = テハ多クハ最初ヨリ血糖ヲ増加セシムルモ往々初期 = 於テ軽度ノ血糖減少ヲ惹起シタル後増加セシムルコトアリ.

2. Morphine 過血糖 = 及ボス Bulbocapnin ノ影響

先ヅ各々 1 列ノ家兎 = Bulbocapnin 10—20 mg ヲ注射シテ其ノ血糖ノ經過ヲ觀察シ, 一定時日經過後 Morphine 10 mg 注射後 30 分ヲ經テ Bulbocapnin ノ上記ノ量ヲ注射シテ血糖經過ヲ窺ヒタル = 其ノ成績第 2 表 = 示ス如シ (次頁參照).

本成績 = 據レバ, Bulbocapnin ハ Morphine 過血糖 = 對シ一般ニ之ヲ増強セシメ, 場合 = ヨリテハ合加乃至累積的 (potenzierend) = 作用ス. 此事實ハ Bulbocapnin ガ Morphine ト同様 = 間腦視丘下糖中樞ヲ侵襲シテ過血糖ヲ惹起スルモノナラントノ囊ノ余ノ意見 = 一致スルモノノ如シ. 但シ 1—2 例 = 於テ Morphine ノ Bulbocapnin 血糖増加作用 = 對スル影響ノ比較的著明ナラザルモノアルガ, コレ Morphine ハ斯カル量 = 於テハ注射後一定時間内 = ハ却ツテ血糖減少作用ヲ示スコトアルガ爲ナルベシト思考セラルルモ, 猶ホ之 = 關シテ間腦視丘下糖中樞ハ Langerhans 氏小島ト副腎間ヲ巧妙ニ調節シテ居リ, 血中糖量ノ増加ハ本中樞ノ副交感神經部ニ興奮ヲ招來シ腺臟 Insulin

ノ中樞性分泌亢進ヲ惹起ストノ Falta ノ提唱ヲ考
慮ニ加フレバ、此ノ場合ニ於テモ Morphin ハ斯
カル量ニテハ糖中樞ノ興奮ヲ招來スルヲ常トスレ

ドモ、又屢々該中樞ニ於ケル血糖調節機能ヲ刺戟
シテ却ツテ血糖減少ノ作用ヲ及ボスコトアルニ基
クモノナラン。

第2表 Morphin 過血糖ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

例	家兎體重 (kg)	注射量 (mg) pro kg	血 糖 量 (mg)							最大 增加率 (%)	
			注射前	注射後	½ 時	1 時	2 時	3 時	4 時		5 時
1	2.135	B 10	0.086	0.092	0.090	0.092	0.092	0.092	0.092	0.086	+7
	2.070	M 後 B 10	0.106	0.146	0.152	0.141	0.138	0.132	0.125	0.125	+43
2	1.860	B 10	0.097	0.110	0.111	0.110	0.110	0.110	0.110	0.108	+14
	1.730	M 後 B 10	0.111	0.150	0.175	0.200	0.215	0.208	0.150	0.150	+93
3	2.080	B 10	0.106	0.124	0.115	0.108	0.108	0.106	0.106	0.106	+17
	2.020	M 後 B 10	0.111	0.145	0.150	0.152	0.154	0.152	0.150	0.150	+40
4	1.950	B 20	0.111	0.136	0.148	0.131	0.129	0.129	0.129	0.129	+34
	1.900	M 後 B 20	0.083	0.104	0.110	0.117	0.104	0.083	0.083	0.083	40+
5	1.820	B 20	0.113	0.139	0.139	0.129	0.127	0.124	0.120	0.120	24+
	1.830	M 後 B 20	0.119	0.230	0.232	0.222	0.206	0.191	0.155	0.155	90+
6	1.970	B 20	0.115	0.143	0.139	0.134	0.134	0.131	0.124	0.124	25+
	1.920	M 後 B 20	0.106	0.132	0.138	0.146	0.129	0.124	0.122	0.122	38+

B=Bulbocapnin. M=Morphin 10 mg. 後ハ 30 分後ノ略

II. Diuretin 過血糖ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

Diuretin ガ過血糖ヲ起スコトハ Jacoby²²⁾, Richter²³⁾, Rose²⁴⁾ 等以來多數學者ノ齊シク認ムル所ニシテ、其ノ作用機轉ハ Pollak²⁵⁾, Nisi²⁶⁾, E. Bardier, Duchon 及ビ Stillmucken²⁷⁾, 森田²⁸⁾ 等ノ研究ニヨレバ該過血糖ハ中樞性刺戟ニ因ルモノト謂フ。然レドモ Jarisch²⁹⁾, Naito 及ビ Fujii³⁰⁾, 三神³¹⁾ 等ハ内臟神經切断後ト雖モ尚ホ過血糖ヲ惹起セシメ得レドモ、正常家兎ニ於ケルモノヨリ數等弱キ程度ナルコトヲ實驗シ、今村³²⁾, 岡添³³⁾, 杉本³⁴⁾ 等ハ Atropin ノ少量ノ前處置ハ Diuretin 過血糖ニ抑制的ニ作用スト云ヘリ。

要スルニ Diuretin ハ主トシテ中樞性ニ作用シテ過血糖ヲ來シ、末梢性ニモ亦之ヲ表ハス作用アリト思惟セラルルモ、其ノ作用タルヤ極メテ輕度ナルガ如シ、

余ハ Bulbocapnin ノ血糖作用ノ機轉ヲ一層説明セムトシ、Diuretin ノ前處置家兎ニ於ケル該作用ヲ檢シタリ。而シテ Diuretin ノ量ハ諸家ノ實驗ニ倣ヒ 0.5 (對 kg) ヲ選ビタリ。

1. Diuretin ノ正常血糖ニ對スル作用

Diuretin ガ血糖增加作用ヲ有スル事ハ周知ノ事實ニシテ上記諸家、就中杉本等ノ報告ニ據レバ、本物質ノ 0.5 g ヲ注射スレバ血糖ハ每當階段狀ニ上昇シ 3—4 時間ニシテ最高ニ達シ(平均約 120%) ソレヨリ漸次減少ヲ示シ、注射後 5—7 時間ヲ經レバ正常値ニ復歸スト謂フ。

余モ亦追試セシニ、略ボ之ト同様ノ結果ヲ得タリ(表省略)。

2. Diuretin 過血糖ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

先ヅ 1 列ノ家兎ニ Bulbocapnin 10—20mg ヲ注射シテ其ノ血糖ノ經過ヲ觀察シ、其ノ後一定時日

ヲ經テ Diuretin 0.5 g 注射後 30 分ニシテ Bulbocapnin ノ前記ノ量ヲ注射シテ血糖ノ消長ヲ窺ヒタルニ其ノ成績第 3 表ニ示ス如シ。

第 3 表 Diuretin 過血糖ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

例	家兎體重 (kg)	注射量 (mg) pro kg	血 糖 量 (mg)						最大 增加率 (%)	
			注射前	注射後 1/2 時	1 時	2 時	3 時	4 時		5 時
1	2.030	B 10	0.102	0.108	0.110	0.108	0.108	0.106	0.104	+7
	2.020	D 後 B 10	0.100	0.132	0.148	0.143	0.138	0.136	0.131	+48
2	2.260	B 10	0.108	0.113	0.117	0.115	0.111	0.110	0.108	+8
	2.240	D 後 B 10	0.102	0.143	0.154	0.148	0.141	0.136	0.129	+50
3	2.150	B 10	0.104	0.115	0.117	0.113	0.110	0.108	0.106	+12
	2.130	D 後 B 10	0.101	0.148	0.166	0.157	0.150	0.141	0.139	+64
4	2.080	B 20	0.108	0.132	0.136	0.132	0.127	0.117	0.113	+25
	2.060	D 後 B 20	0.106	0.145	0.152	0.136	0.136	0.127	0.110	+43
5	1.960	B 20	0.111	0.139	0.141	0.127	0.125	0.115	0.113	+28
	1.930	D 後 B 20	0.108	0.132	0.155	0.148	0.146	0.117	0.115	+44
6	1.860	B 20	0.110	0.131	0.139	0.129	0.122	0.115	0.113	+26
	1.850	D 後 B 20	0.102	0.145	0.163	0.146	0.134	0.119	0.117	+59

B=Bulbocapnin. D=Diuretin 0.5 g. 後ハ 30 分後ノ略

本成績ニ據レバ、Bulbocapnin ハ正常家兎ニ於テハ 10 mg ニテ 7—12% ノ血糖增加率ヲ示スニ、Diuretin 0.5 g 前處置後ニ於テハ 48—64% ノ血糖上昇値ヲ示シ、又 Bulbocapnin 20 mg ハ 25—28% ノ增加率ヲ有スルモ Diuretin 投與後ニハ 43—59% ノ血糖増加ヲ招來セリ。故ニ Bulbocapnin ノ血糖上昇作用ハ Diuretin 家兎ニ於テハ恰モ正常家兎ノ場合ヨリ増強スルガ如キ觀アルモ、Diuretin ハ斯カル量ニテハ平均 120% 前後ノ血糖上昇ヲ來スガ故ニ、Bulbocapnin ノ過血糖作用ハ正常時ニ比シ増強發現スルヤ否ヤハ今俄ニ斷定シ得ザルモ、Diuretin 過血糖ハ Bulbocapnin ト併用ニヨリ著シク減弱スル事ハ明カナリ。

III. 葡萄糖注入ニヨル過血糖ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

第 1 報及ビ前項ニ於テ述ベシ如ク、Bulbocapnin ハ中樞性タル Antipyrin、硫酸 Magnesium 及ビ Morphine 過血糖ニ對シ、何レモ催進的ニ、中樞性

及ビ末梢性タル Diuretin 過血糖ニ對シテハ抑制的ニ作用ス。

然ラバ神經系統ニ由來セザル血糖増加ニ對シ如何ナル作用ヲ現ハスヤ。蓋シ興味アル問題ナリ。仍ツテ余ハ葡萄糖ノ靜脈内注入ニ據リ其ノ負荷ヲ行ヒ、之ニ因ル血糖増加ガ如何ナル影響ヲ受クルカラ檢セントス。殊ニ前述ノ如ク、豫メ實驗的過血糖ヲ惹起セシメタル家兎ニ於テハ Bulbocapnin ノ血糖上昇作用ハ正常ノ如ク發現セザルヲ觀、コレガ成立機轉ヲ糖中樞ノ調節作用ニ歸セシコトヲ考慮シ、一層興味ヲ覺エタルベナリ。

體重 1 kg ニ對シ 1 g ノ葡萄糖 (20% pro kg 5 cc 1 分時) ヲ耳殼靜脈ニ注入シ、過血糖ノ經過ヲ觀察セル 1 列ノ家兎ニ、一定時日ノ後該物質ノ同量ト Bulbocapnin ノ著明作用量 20 mg ト併用シ、其ノ過血糖經過ヲ窺ヒタルニ、其ノ成績第 4 表ニ示ス如シ。

第4表 葡萄糖注入ニヨル過血糖ニ及ボス Bulbocapninノ影響

例	家兎體重 (kg)	藥物名	血 糖 量 (mg)							最大 增加率 (%)
			注射前	注射後	½時	1時	1½時	2時	3時	
1	2.230	G	0.104	0.318	0.259	0.213	0.150	0.129	0.115	+206
	2.200	B, G 同時	0.092	0.213	0.181	0.108	0.075	0.092	0.119	+131
2	2.880	G	0.106	0.331	0.249	0.200	0.136	0.120	0.111	+212
	2.900	B, G 同時	0.097	0.294	0.253	0.193	0.172	0.125	0.122	+203
3	2.320	G	0.101	0.336	0.278	0.232	0.168	0.113	0.110	+233
	2.300	B, G 同時	0.093	0.259	0.184	0.155	0.131	0.106	0.117	+178
4	2.150	G	0.101	0.325	0.226	0.145	0.132	0.129	0.125	+232
	2.100	B, G 同時	0.099	0.278	0.182	0.108	0.111	0.110	0.120	+181
5	1.820	G	0.102	0.290	0.199	0.131	0.124	0.119	0.115	+184
	1.840	B, G 同時	0.090	0.236	0.148	0.125	0.108	0.090	0.120	+162
6	2.100	G	0.104	0.304	0.257	0.182	0.159	0.101	0.115	+192
	2.120	B, G 同時	0.101	0.276	0.125	0.113	0.106	0.106	0.122	+173

G=葡萄糖ノ略ニシテ 1g. B=Bulbocapninノ略ニシテ 20mg 注射

即チ6例ニ於テ本物質ハ葡萄糖過血糖ヲ(9—75%)抑制スルヲ觀タリ。

以上ノ實驗及ビ前篇ノ Atropin トノ併用實驗成績ニ徴スルニ, Bulbocapnin ハ Falta 等ノ所謂間腦糖中樞ニ於テハ Morphine ト同様ニ其ノ交感神經性 Adrenalin 分泌調節部位ヲ侵襲スルガ如ク, 本物質ガ實驗ノ過血糖ヲ抑制スル所以ノモノハ本物質ガ間腦糖中樞ノ副交感神經性 Insulin 分泌調節部位ヲ直接侵襲スルニヨルト解スルヨリモ, 他種藥物投與ニヨル血糖增加ガ該副交感神經部ノ興奮ヲ誘發スルニ由ルト思惟スルガ妥當ナラン。

即チ該部ヨリノ衝動ハ延髓副交感神經核ヲ介シテ脾臟ニ於ケル Insulin ノ分泌ヲ昂メ肝臟糖原質糖化機轉ヲ阻止シ斯カル實驗ノ過血糖ノ遞減ヲ招來スルモノト思惟セラル。

IV. Insulin 低血糖ニ及ボス Bulbocapninノ影響

余ハ更ニ實驗ノ低血糖ト Bulbocapnin ノ血糖增加作用トノ關係ヲ窺ヘリ。本目的ニハ Insulin (Toronto)ヲ用ヒ, 其ノ痙攣ヲ起サザル量ヲ選ビテ對 kg 0.5 單位ヲ使用シ, 30分經過後 Bulbocapnin 20mgヲ注射シテ其ノ血糖消長ヲ窺ヒタルニ, 第5表ニ示ス如キ成績ヲ得タリ。

第5表 Insulin 低血糖ニ及ボス Bulbocapninノ影響

例	家兎體重 (kg)	注射量 (mg) pro kg	血 糖 量 (mg)							最大 増減率 (%)
			注射前	注射後	½時	1時	2時	3時	4時	
1	2.350	I	0.101	0.061	0.056	0.050	0.059	0.038	0.084	-50
	2.340	I 後 B 20	0.104	0.072	0.068	0.070	0.074	0.077	0.099	-34
2	2.370	I	0.105	0.070	0.052	0.045	0.054	0.061	0.097	-57
	2.330	I 後 B 20	0.106	0.063	0.059	0.070	0.097	0.102	0.106	-44
3	2.000	I	0.100	0.077	0.061	0.048	0.052	0.057	0.074	-52
	1.980	I 後 B 20	0.101	0.059	0.054	0.072	0.106	0.108	0.110	+8
4	2.660	I	0.097	0.061	0.045	0.043	0.056	0.068	0.072	-55
	2.650	I 後 B 20	0.097	0.068	0.066	0.075	0.099	0.104	0.101	+7

B=Bulbocapnin. I=Insulinノ略 0.5 單位注射. 後ハ 30分後

即チ各時間ノ血糖價ニ就テ觀ルニ、併用セル場合ハ Insulin ノミヲ單獨ニ用ヒタル場合ニ比シ血糖減少ノ程度少シ。即チ Bulbocapnin ハ一般ニ Insulin ニ因ル血糖減少ヲ或程度マデ抑制スルノミナラズ、場合ニヨリテハ第 3, 4 實驗例ニ觀ルガ如ク Bulbocapnin ノ血糖增加作用 (20 mg ニテ 25—35%) ハ高度ノ Insulin 低血糖(—52——55%) ニ拮抗シ却ツテ血糖ヲ增加セシム。コレ糖中樞ノ Insulin ニ基ヅク低血糖ニ對スル調節的拮抗機能ニヨルモノナルベシ。

V. 副腎 Adrenalin 含有量及ビ肝臟糖原質含有量ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

余ハ既述ノ如キ諸實驗成績ニ基ヅキ、Bulbocapnin ノ血糖增加作用ハ中樞性ニシテ、特ニ其ノ侵襲部位ハ腦幹、殊ニ Dresel u. Lewy 等ノ提唱セル線狀體糖中樞及ビ更ニソレヨリ下位ノ Aschner 等ノ所謂間腦視丘下糖中樞ノ交感神經性 Adrena-

lin 分泌調節部位ナラント考ヘラレ、其ノ際 Bulbocapnin ノ血糖增加作用ノ發現ニ對シテ本中樞ノ血糖調節機能ハ重大ナル役割ヲ演ズルモノナルベク、而シテ糖中樞ヨリノ衝動ハ内臟神經ヲ介シテ副腎、肝臟其ノ他諸臟器ニ達シ、就中副腎ニ於テハ Adrenalin ノ分泌ヲ昂メ以テ肝糖原質ノ分解ヲ促進スルモノト推論セリ。

余ハ之ガ正鵠ナリヤ否ヤヲ究明セムトシ本實驗ヲ施行セリ。

A. 副腎 Adrenalin 含有量ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

先ヅ正常家兎ニ於ケル副腎 Adrenalin 量ヲ窺ヒ、然ル後 Bulbocapnin 20 mg 注射セル家兎及ビ兼メ酒石酸 Ergotamin 2 mg ヲ注射シ 30 分ヲ經テ上記 Bulbocapnin 20 mg 注射セル家兎ノ副腎 Adrenalin 量ヲ定量セシニ、第 6 表ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

第 6 表 副腎 Adrenalin 含有量ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

日附 (1937)	體 重 (kg)	前 處 置	鹽酸 Bulbocapnin 注 射 量 (pro kg mg)	副 腎 (重量) (g)	Adrenalin 量(左右) (g/l)
2/Ⅴ	1.790			0.320	0.060
"	2.130			0.270	0.028
"	2.280	/	/	0.220	0.036
"	1.880			0.250	0.040
"	1.870			0.250	0.024
平均					0.038
3/Ⅴ	2.180		20	0.220	0.024
"	1.980		"	0.180	0.032
"	1.890	/	"	0.200	0.024
"	1.960		"	0.450	0.036
"	1.640		"	0.180	0.024
平均					0.028
5/Ⅴ	1.720	酒石酸 Ergotamin pro kg 2 mg	20	0.250	0.032
"	1.860	"	"	0.150	0.028
"	1.980	"	"	0.160	0.036
"	2.230	"	"	0.260	0.040
"	1.960	"	"	0.200	0.036
平均					0.034

即チ副腎 Adrenalin 含有量ハ正常家兎ニ於テハ5例平均 0.038 g/l ナルガ Bulbocapnin 注射家兎ニ於テハ5例平均 0.028 g/l ニシテ即チ Adrenalin 量ハ顯著ニ減少スルヲ觀タリ。然ルニ Ergotamin 前處置後同量ノ Bulbocapnin ヲ注射セル家兎ニ於テハ其ノ値5例平均 0.034 g/l ナリ。

本成績ニ據レバ、Bulbocapnin ハ炳カニ副腎 Adrenalin 分泌ヲ亢進セシメ、又該作用ハ Ergotamin ニヨリテ顯著ニ抑制セラルルヲ觀ル。是レ Bulbocapnin ノ該作用ハ交感神經性ノモノナリト一證左タルベシ。

B. 肝臟糖原質含有量ニ及ボス Bulbocapnin ノ影響

1. 對照實驗

先ヅ1列ノ正常家兎ニ上記一定食ヲ與ヘテ飼育スルコト1週日、24時間饑餓状態ニ置キテ頸動脈ヲ切斷シ急速出血死ニ至ラシメ其ノ肝臟糖原質量ヲ測定セルニ其ノ値ハ10例平均 0.989% ナリ(第7表參照)。

第 7 表

日附 (1937)	體 重 (g)		肝 臟 (g)	糖原質量 (%)	摘 要
	饑 前	餓 後			
6/VI	1980	1950	44.5	1.854	/
8/VI	1910	1870	52.5	0.546	
"	2000	1980	47.7	1.158	
10/VI	1810	1790	40.7	0.863	
"	1990	1960	51.2	1.200	
"	1720	1690	37.7	0.991	
12/VI	1920	1880	42.9	1.854	
"	2280	1970	51.5	0.559	
"	1750	1710	42.3	0.160	
14/VI	2410	2360	49.6	0.704	
平 均				0.989	

2. 本實驗

次ニ他ノ1列ノ家兎ニ上記一定食ヲ與ヘテ飼育スルコト1週日、24時間饑餓状態ニ置キテ Bulbocapnin 20 mg 注射後2時間ニシテ頸動脈ヲ切斷シ急速出血死ニ至ラシメ其ノ肝臟糖原質量ヲ測定

セルニ、其ノ値10例平均 0.690% ナリ(第8表參照)。

第 8 表

日附 (1937)	體 重 (g)		肝 臟 (g)	糖原質量 (%)	摘 要
	饑 前	餓 後			
17/VI	2100	1830	52.7	0.524	Bulbocapnin pro kg 20 mg 靜脈内注射
"	2710	2640	60.5	0.383	
"	2140	1960	55.6	0.644	
21/VI	2150	2050	45.4	0.699	
"	2520	2470	66.9	0.863	
"	2160	1950	67.3	1.149	
22/VI	2400	2360	47.1	0.604	
"	2370	2320	51.0	0.463	
"	1960	1930	42.0	0.628	
"	2570	2470	54.4	0.646	
平 均				0.690	

本成績ニ據ルニ、Bulbocapnin 家兎ニ於テハ正常家兎ニ比シテ肝臟糖原質量ハ 30.2% ノ著シキ減少ヲ示セリ。

上述ノ如ク、Bulbocapnin ハ炳カニ副腎 Adrenalin 分泌ヲ亢進セシメ肝臟ニ於ケル糖化機轉ヲ促進セシメ過血糖ヲ招來スルモノナルヲ確證シ得タリ。

總括竝ニ結論

1. Bulbocapnin ハ Morphine 過血糖ニ一般ニ之ヲ增強セシメ、場合ニヨリテハ合加乃至累積ニ作用ス。但シ少数ノ實驗例ニ於テハ斯カル影響ノ比較的顯著ナラザルコトアリ。

2. Diuretin 過血糖ハ Bulbocapnin トノ併用ニヨリ著明ニ減弱ス。

3. Bulbocapnin ハ葡萄糖ニ由ル過血糖ヲ顯著ニ抑制ス。

4. 本物質ハ一般ニ Insulin ニヨル血糖減少作用ヲ或程度迄抑制スルノミナラズ、場合ニヨリテハ却ツテ血糖増加ノ偏勝ヲ來ス。

5. 本物質ハ副腎 Adrenalin 含有量ヲ顯著ニ減少セシメ、又該作用ハ Ergotamin 前處置ニヨ

リ顯著ニ抑制セラル。

6. 本物質ハ肝臟糖原質量ヲ著シク減少セシム。

7. 上記諸事實及ビ前報ノ成績ヨリ觀レバ、Bulbocapninノ血糖増加作用ハ中樞性ニシテ、其ノ侵襲部位ハ腦幹殊ニ Dresel u. Lewy 等ノ提唱セル線狀體糖中樞及ビ更ニソレヨリ下位ノ Aschner 等ノ所謂間腦視丘下糖中樞ノ交感神經

性 Adrenalin 分泌調節部位 (Falta) ニシテ、該中樞ヨリノ衝動ハ内臟神經ヲ介シテ副腎、肝臟共ノ他諸臟器ニ達シ、殊ニ副腎 Adrenalin ノ分泌ヲ昂メ、以テ肝糖原質分解ヲ催進シ過血糖ヲ喚起スルコト益々明カトナレリ。又本物質ノ過血糖作用ノ發現ニ對シテ糖中樞ノ血糖調節機能ハ重大ナル役割ヲ演ズルガ如シ。

文 獻

1) 朝川, 未發表. 2) 須藤憲三著, 小醫化學實習, 第12版. 3) 須藤憲三著, 小醫化學實習, 第12版. 4) 清水多榮述, 生化學實習法要旨 (岡山醫科大學生化學教室發行). 5) *Luzzatto*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 52, S. 95, 1905. 6) *Aner u. Kleiner*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Bd. 15, S. 2, 1917. (z. n. Yamaguti). 7) *Rossa*, Journ. of Biol. Chem., Bd. 34, S. 335, 1918. 8) *Steward u. Rogoff*, Journ. of Pharmacol. & Exp. Therap., Vol. 19, p. 59, 1922. 9) 加藤, 滿洲醫學會雜誌, 第9卷, 25頁. 10) 林, 滿洲醫學會雜誌, 第9卷, 681頁. 11) 國香, 長崎醫學會雜誌, 第5卷, 第4號, 500頁. 12) 菊名, 大阪醫學會雜誌, 第23卷, 第12號, 2247頁. 13) *Holm*, Zeitschr. f. ges. exp. Med., Bd. 37, S. 43, 1923. 14) *Eckhard*, Beit. zur Anat., Physiol., Path. u. Therapie d. Chres, d. Nase u. d. Halses, 1878. (z. n. Yamaguti). 15) *Luchsinger*, Allen Glykosuria u. Diabetes, S. 553, 1913. 16) *Lepine*, Paris. Filix Alcan., 1909. (z. n. Yamaguti). 17) 小林, 慶應醫學, 第7卷, 第7號, 1131頁. 18) *Marensit*, Comp. rend. Soc. Biol., Bd. 95, Nr. 32, 1926. (z. n. Ya-

maguti). 19) 立川, 滿洲醫學會雜誌, 第18卷, 841頁, 昭和8年. 20) 山口, 實驗藥物學雜誌, 第2卷, 第2號, 103頁. 21) 坂本, 福岡醫科大學雜誌, 第29卷, 第11號, 昭和11年11月. 22) *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 35, S. 213, 1895. 23) *Richter*, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 35, S. 463, 1898. 24) *Rose*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 50, S. 15, 1903. 25) *Leo Pollak*, Ebenda, Bd. 61, S. 376, 1909. 26) *Nisi*, Ebenda, Bd. 61, S. 401, 1909. 27) *E. Bardier, Duchon, Stillmukes*, C. r. Soc. Biol., Bd. 86, S. 6, 1922; z. n. Berichte über d. Physiol. u. exp. Pharm., Bd. 12, S. 106, 1922. 28) *Morita*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 78, S. 283, 1912. 29) *Jarisch*, Pflügers Arch., Bd. 65, S. 509, 1914. 30) 内藤, 藤井, 東北醫學會雜誌, 第2卷, 181頁. 31) *Mikami*, Japanese journ. of medical science, Pharmacology, Vol. 1, No. 1, p. 136, 1926. 32) 今村, 日本內科學會雜誌, 第8卷, 191頁. 33) 岡添, 慶應醫學, 第8卷, 1213頁. 34) 杉本, 岡醫雜誌, 第39年, 719頁.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. Kwanichiro Okushima).

Über den Einfluss des Bulbocapnins auf den Blutzuckerspiegel des Kaninchens.

(2. Mitteilung)

Über Beziehungen zwischen der Bulbocapninhyperglykämie und experimentelle Hyperglykämie sowie Hypoglykämie und über den Einfluss auf den Adrenalingehalt der Nebenniere und den Glykogengehalt der Leber.

Von

Hisashi Asakawa.

Eingegangen am 24. März 1939.

In der vorigen Mitteilung wurde berichtet, dass Bulbocapninhyperglykämie durch das sympathikuslähmende Gift Yohimbin gehemmt wird, dass sie nach beiderseitiger Splanchnikotomie nicht auftritt, dass Veronal und Luminal die durch dieses Gift hervorgerufene Hyperglykämie hemmen, Urethan, Chloralhydrat, Antipyrin und Magnesiumsulfat sie dagegen nicht hemmen, sondern sie verstärken, und dass das den parasympathikuslähmende Gift Atropin fast keinen erkennbaren Einfluss auf diese Hyperglykämie ausübt, ferner dass aus diesen Tatsachen folgender Schluss gezogen werden könne: Bulbocapnin ruft eine Erregung des Zuckerzentrums hervor; der Impuls erreicht auf dem Wege über den Splanchnicus die Nebennieren, aus denen die Ausschüttung des Adrenalins veranlasst wird. Der Angriffspunkt liegt im Hirnstamm, insbesondere im sog. Hypothalamuszuckerzentrum nach Aschner u.a. sowie im Korpusstriatumzuckerzentrum nach Dresel u. Lewy, das höher ausgebildet ist als das erstere. Der Parasympathikus scheint keine wesentliche Rolle zu spielen.

In der vorliegenden Arbeit wurde am Kaninchen der Einfluss des Bulbocapnins auf die durch Morphin, Diuretin und Glukoseninfusion hervorgerufene Hyperglykämie sowie auf die durch Insulin verursachte Hypoglykämie untersucht, ferner wurde der Einfluss auf den Adrenalingehalt der Nebenniere und den Glykogengehalt der Leber bestimmt, um eine Bestätigung dafür zu finden, ob die Folgerungen des Verfassers richtig sind oder nicht. Die gefundenen Tatsachen ergeben folgendes:

1. Die Morphinhyperglykämie wird im allgemeinen durch das Bulbocapnin verstärkt; unter Umständen wirkt dieses Gift addierend oder potenzierend, in einzelnen Versuchen konnte jedoch sein Einfluss nicht deutlich beobachtet werden.
2. Die Diuretinhyperglykämie wird durch Mitwirkung von Bulbocapnin ausserordentlich zurückgedrängt.
3. Bulbocapnin hemmt deutlich die Glukosenhyperglykämie.
4. Es hemmt im allgemeinen die Insulinhypoglykämie, unter Umständen ruft es sogar eine Hyperglykämie hervor.
5. Es vermindert deutlich den Adrenalingehalt der Nebenniere; diese Wirkung wird jedoch durch Vorbehandlung mit Ergotamin deutlich gehemmt.
6. Bulbocapnin vermindert auffallend den Glykogengehalt der Leber.

(Autoreferat)