

〔特別掲載〕

(東女大医誌第30巻第6号)
(頁1058—1067昭和35年6月)アドレナリンと γ -アミノ酪酸
(GABA)との血糖増加反応について

東京歯科大学 生理学教室 (主任 伊藤秀三郎教授)

松 橋 よ し
マツ ハシ

(受付 昭和 35 年 4 月 14 日)

緒 論

副腎髄質ホルモンであるアドレナリンが顕著な血糖増加反応を発現せしめることについては既に異論のないところである。そしてアドレナリンは肝糖原の糖化遊動つまり glycogenolysis によつて血糖増加をひき起すものと一般に理解されている。

γ -アミノ酪酸(以後GABAと略す)は Awapara et al. 1) によつて温血動物の脳組織とくに脳灰白質に多く存在することが発見された。氏によるとはGABAアミノ酸の一種でグルタミン酸の脱炭酸によつて生ずるものである。次いで Beal & Waelisch 2) も脳内とくに視床および視床下部にこのGABAが高濃度に存在することを認めたが、Roberts⁵⁾ は脳灰白質の他のいわゆる神経線維にも存在することを示し、要するにGABAは量的な差異はあるもののいわゆる神経組織に特異なものと考えられるに至つた。

そしてこれは神経組織における特異な物質代謝に関与する物質として近時多くの関心を集め、臨床的応用の開拓が試みられている。

さきに教室の片根¹²⁾はこのGABAによつて軽度の血糖増加反応がもたらされることを報告した。周知のようにアドレナリンによる血糖増加は甚だ明瞭であるのに対して、GABAによるそれは左程著明ではなく、また制者は組織呼吸の促進性物質であるが、後者はむしろ抑前性に働くという相違がみられる。

このような観点から両者による血糖増加反応にはそれぞれ異つた機序がそれらの根底に横たわつていると想像されるのである。

著者はアドレナリンおよびGABAはいずれもわれわれの体内に存在する生理的な物質であり、またこの両者は血糖値を増加せしめるという点に興味を拘いた。そし

て両者の血糖反応を種々なる条件下で比較検討し、それらの血糖増加発現機序の相違についていくつかの知見を得たので報告する。

実験方法

実験動物は体重2.5kg前後の白色健常ウサギを用い、まず5ないし7日間一定飼料にて飼育した後、これを実験に供した。

血糖値測定は Somogyi 法⁶⁾ により、その採血は耳翼よりおこなつた。

アドレナリンは塩酸エピレナミン(第1製薬KK)を用いてその0.1mg/kg投与することとし、またGABAは第1製薬KKより試供を受けたものでその投与量は片根¹²⁾に従い5mg/kgとした。

また肝機能障害条件を負荷するためには森下¹⁸⁾、宮下¹⁷⁾、城所¹⁴⁾らの先人に従い、四塩化炭素(武藤化学薬品KK)0.2cc/kgを1日量として3日間皮下注射することにした。また副腎剝出術は福田法⁴⁾によつた。

なお、この実験に使用される他の諸化学物質の製品名およびその使用量は下記の通りである。

アセチルコリン—Ovisot〔第1製薬KK〕10mg/kg皮下注射、アトロピン—硫酸アトロピン〔共出薬品工業KK〕0.25mg/kg皮下注射、フェノバルビタール Phenobal〔藤永製薬KK〕50mg/kg皮下注射、アルコール—無水アルコール〔宮沢薬品KK〕1.5cc/kg静脈注射、マンジルイミダゾリン—Imidalin〔山之内製薬KK〕10mg/kg皮下注射。

実 験 結 果

I アドレナリンおよびGABAの単独投与もしくは両者併用時における血糖反応(第1表および第1図)

アドレナリン0.1mg/kgの皮下注射による血糖増加反応は第1図—左図の如く、1時間目に平均222.7mg/dl

に達する血糖値を示し、以後急激な減少を辿つて4時間後には確実な復元をみせた。

一方、GABA 5mg/kg の投与 (第1図—中図) では比較的軽度な血糖増加反応がみられ、それは1時間後平均 140.7mg/dl に達した。そしてこの数値は片根¹²⁾が報告したGABAによる増加血糖値と略一致している。

また、アドレナリンとGABAとを同時に注射した場合 (第1図—右図) その血糖増加反応は顕著で、2時間後 264.0mg/dl に達した。そしてこの血糖増加は6時間後に復元をするのであるが、その間ほぼ直線的な減少傾向が示されるのであつた。

このようにアドレナリンとGABAとはそれぞれ異つた血糖反応型を示したこの両者の併用によつてそれぞれの血糖増加作用が相加された程度の過血糖反応がみいだされた。

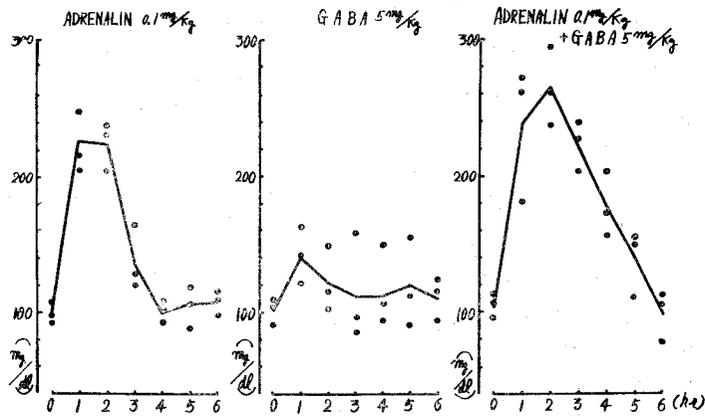
このことはアドレナリンとGABAとの血糖増加反応がお互いに干渉し合わない全く別の機転を介することによつて発現するものであることを物語っているかに解される。

(第1表)

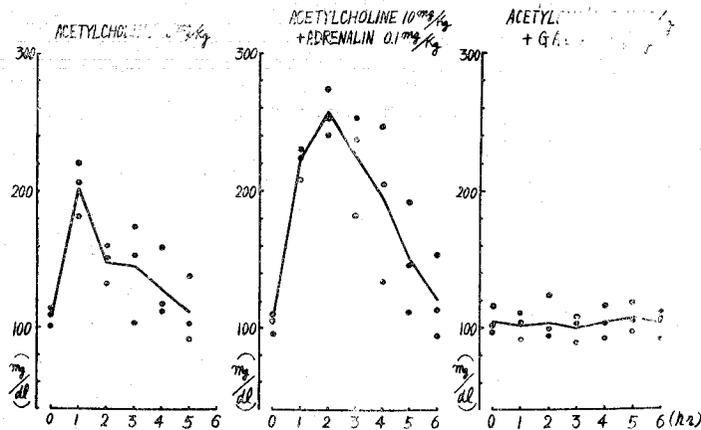
| | | Adrenalin 0.1mg/kg | | | | | | |
|--------|----|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 例数 No. | 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | 1 | | 97 | 247 | 230 | 120 | 107 | 106 |
| 2 | | 108 | 205 | 238 | 128 | 104 | 89 | 98 |
| 3 | | 92 | 216 | 204 | 164 | 92 | 118 | 110 |
| 平均値 | | 99.0 | 222.7 | 224.0 | 137.3 | 101.0 | 104.3 | 107.7 |

| | | GABA 5mg/kg | | | | | | |
|--------|----|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 例数 No. | 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | 1 | | 104 | 162 | 116 | 85 | 104 | 90 |
| 2 | | 110 | 140 | 150 | 97 | 94 | 155 | 125 |
| 3 | | 90 | 120 | 102 | 158 | 150 | 112 | 115 |
| 平均値 | | 101.3 | 140.7 | 122.7 | 113.3 | 116.0 | 119.0 | 111.3 |

| | | Adrenalin 0.1mg/kg + GABA 5mg/kg | | | | | | |
|--------|----|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 例数 No. | 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | 1 | | 98 | 180 | 260 | 240 | 204 | 156 |
| 2 | | 115 | 272 | 294 | 204 | 156 | 110 | 106 |
| 3 | | 108 | 260 | 238 | 228 | 174 | 150 | 80 |
| 平均値 | | 107.0 | 237.3 | 264.0 | 224.0 | 178.0 | 138.7 | 99.7 |



〔第1図〕



〔第2図〕

(第2表)

Acetylcholine 0.25mg/kg

| 例数 No. | 時間 | 処置前 | | | | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---|
| | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 100 | 180 | 151 | 152 | 118 | 140 | — |
| 2 | 114 | 220 | 132 | 104 | 112 | 104 | — |
| 3 | 110 | 206 | 160 | 174 | 158 | 92 | — |
| 平均値 | 108.0 | 202.0 | 144.3 | 143.3 | 129.3 | 112.0 | — |

Acetylcholine 10mg/kg+Adrenalin 0.1mg/kg

| | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 96 | 208 | 240 | 253 | 246 | 146 | 154 |
| 2 | 110 | 224 | 273 | 182 | 206 | 110 | 121 |
| 3 | 106 | 230 | 252 | 263 | 134 | 190 | 114 |
| 平均値 | 104.0 | 220.7 | 255.0 | 223.7 | 195.3 | 148.7 | 129.7 |

Acetylcholine 10mg/kg+GABA 5mg/kg

| | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 116 | 112 | 124 | 102 | 116 | 118 | 113 |
| 2 | 98 | 90 | 96 | 108 | 92 | 98 | 92 |
| 3 | 102 | 104 | 98 | 90 | 104 | 106 | 108 |
| 平均値 | 105.3 | 102.0 | 106.0 | 100.0 | 104.0 | 107.3 | 104.3 |

II アセチルコリン処置時におけるアドレナリンおよびGABAの血糖反応 (第2表および第2図)

まずアセチルコリン 10mg/kg 単独投与による血糖反応を検索してみると第1図—左図の如くである。すなわち1時間目に202.0mg/dlに達する血糖増加をみせた後漸減し、6時間後に復元する。アセチルコリンが血糖を増加せしめるその発現機序はそれ自身甚だ興味深いものと思われる。

ところでアセチルコリンと共にアドレナリンを同時に注射した場合 (第2図—中図) の血糖増加はアドレナリンそのものによる反応よりも明かに増強する。すなわち2時間後に255.0mg/dlに達する過血糖がみられ、以後減少を辿り6時間目ないしそれ以後において復元する。そしてこの反応型は第1図—右図に示した如くアドレナリンとGABAとを併用した場合のそれに酷似している。このことはアセチルコリンとGABAとの間にその作用において共通するものがあることを一応思わしめるのであるが、しかしアセチルコリンとGABAとの併用時 (第2図—右図) においては血糖値の変動が認められない。すなわちアセチルコリンもまたGABAもそれぞれ単独では血糖増加を起さしめるのであるが、両者の併用はお互いの作用を消去してしまうのである。

自律神経毒としての領域において、アセチルコリンとGABAとの併用効果を解釈しようと試みるならば、GABAは副交感神経に拮抗する交感神経刺激によつてその軽度の血糖増加を招来するものといひ得るであろう。だが、この観点のみにおいては、アセチルコリン単独投与時の過血糖反応ならびにアセチルコリンのアドレナリ

ン過血糖増強作用は理解できない。

III アトロピン処置時におけるアドレナリンおよびGABAの血糖反応 (第3表および第3図)

副交感神経の麻痺をもたらすといわれているアトロピン処置によつてアドレナリンおよびGABAの血糖反応が如何に変化するかを追究した。

まずアトロピン 0.25mg/kg の単独投与による血糖反応を調べてみると第3図—左図の如く、1時間後平均150mg/dl以上に及ぶ増加が認められる。しかしこの血糖増加は3時間後において復元する。

次にアトロピンと共にアドレナリンを注射し、その血糖反応を求めてみると (第3図—中図)、恰度アセチルコリン処置時のアドレナリン血糖反応 (第2図—中図)

(第3図)

Atropine 0.25mg/kg

| 例数 No. | 時間 | 処置前 | | | | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 107 | 147 | 162 | 113 | 103 | 126 | 116 |
| 2 | 114 | 198 | 112 | 94 | 87 | 105 | 98 |
| 3 | 97 | 126 | 92 | 108 | 123 | 95 | 112 |
| 平均値 | 106.0 | 157.0 | 122.0 | 105.0 | 104.3 | 108.7 | 108.7 |

Atropine 0.25mg/kg+Adrenalin 0.1mg/kg

| | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 100 | 234 | 318 | 258 | 144 | 105 | 105 |
| 2 | 97 | 242 | 208 | 305 | 182 | 145 | 126 |
| 3 | 115 | 258 | 250 | 165 | 122 | 156 | 130 |
| 平均値 | 104.0 | 244.7 | 258.7 | 242.7 | 149.3 | 135.3 | 120.3 |

Atropine 0.25mg/kg+GABA 5mg/kg

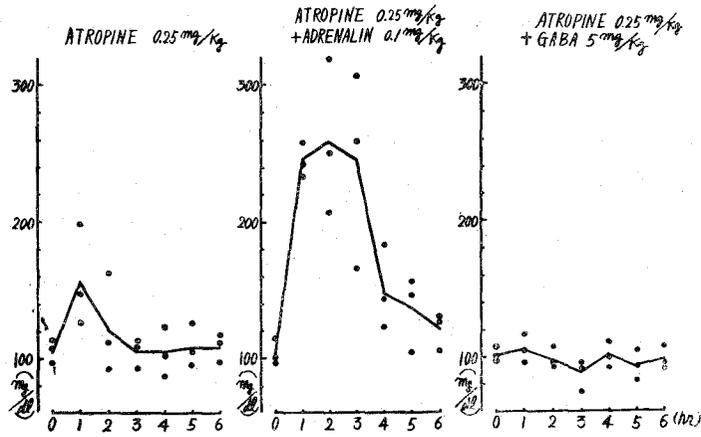
| | | | | | | | |
|-----|-------|-------|------|------|-------|------|------|
| 1 | 97 | 96 | 108 | 97 | 100 | 105 | 97 |
| 2 | 100 | 117 | 92 | 92 | 94 | 82 | 92 |
| 3 | 108 | 105 | 96 | 75 | 110 | 94 | 97 |
| 平均値 | 101.7 | 106.0 | 98.7 | 88.0 | 101.3 | 93.7 | 95.3 |

の如く、アドレナリン過血糖反応は強調され2時間後平均258.7mg/dlに及ぶその増加がみいだされる。またその復元は6時間ないしそれ以後に認められる。

いま述べた2つの事柄は、アトロピンの自律神経系に対する作用上の態度つまり副交感神経機能を麻痺することによつて相対的な交感神経緊張状態が引き起されるといふ観点からも理解され得る現象である。

しかしこの相対的な交感神経緊張をもたらすために血糖増加を招くこのアトロピンとGABAとの併用時には (第3図—右図)、殆んど血糖変動が認められない。この点前述したアセチルコリンとGABA併用時 (第2図—右図) と同様である。

副交感神経の刺激効果をもたらすアセチルコリンと副交感神経の麻痺作用を有するといわれるアトロピンとは、いずれも単独で血糖増加反応を起し、またアドレナ



〔第 3 図〕

リン過血糖反応を増強せしめるのであるが、GABAによる軽度の血糖増加反応は阻止してしまうのである。

このような現象は、アセチルコリンおよびアトロピンの作用機序がそれぞれ副交感神経刺激およびその麻痺であると常に規定して理解することを甚だ困難にしている。

とくにここでは、呉、沖中ら¹⁵⁾による比較的大量のアトロピンアドレナリン分泌神経の機能を抑制するという見解の導入が必要となるであろう。

もしかような理解の仕方が許されるならばもつとも問題となるGABAの血糖増加反応は交感神経機能との関連のもとに一応の解釈が成立することになる。つまり、アセチルコリンの副交感神経刺激やアトロピンの交感神経機能抑制時にはGABAによる血糖増加が消失するものと考えられるからである。またこれらの場合にみられるアドレナリン過血糖は、アドレナリンの侵襲点が肝細胞それ自身であるという Sturm⁷⁾ の見解に準拠して左程問題なく理解されよう。

IV フェノバルビタール処置時におけるアドレナリンおよびGABAの血糖反応 (第4表および第4図)

脳幹機能の麻痺を目的としてフェノバルビタールを投与し、アドレナリンおよびGABAの血糖反応を求めてみた。

まずフェノバルビタール 50mg/kg の単独による血糖反応は第4図一左図の如く血糖値に対してそれは殆んど無影響であつて、森下¹⁹⁾ 伊崎¹¹⁾ らの実験成績と一致した。

このフェノバルビタールとアドレナリンと同時に投与すると (第4図一中図) 1時間目に平均 242.0mg/dl に達する過血糖がみられ、その後これは6時間ないしそれ以後に復元するまで略直線的な減少を辿るのである。この過血糖反応のピークはアドレナリン単独投与時 (第1図一左図) の増加率と略等しいが、しかし復元の状態が大いに異なり、遅延している。これはアドレナリン過血

糖に対する脳幹の調節機能が失調しているために、正常無処置時に招来されるような急激な復元がみられないのであると考えられる。またフェノバルビタールとGABAとの併用時 (第4図一右図) には血糖増加がみられず、むしろごく軽度の減少傾向が伺われる。これはGABAの血糖増加反応の発現のために自律神経中枢としての脳幹機能の正常なることがその前提条件として必須であることを示している。

前述のようにフェノバルビタールによる脳幹機能の抑制時においてもアドレナリン過血糖はそのまま出現するのであるが、これはアドレナリンの侵襲点がごく末梢性であることを意味している。

V アルコール処置時におけるアドレナリンおよびGABAの血糖反応 (第5表および第5図)

(第4表)

Phenobarbital 50mg/kg

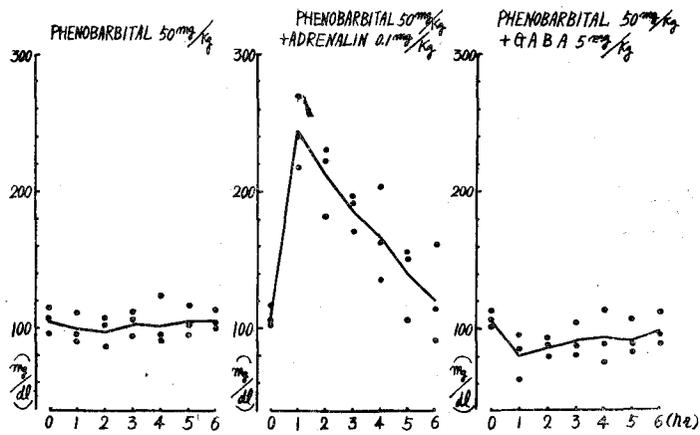
| 例数 No. | 時間 | | | | | | |
|--------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 106 | 95 | 108 | 94 | 123 | 104 | 102 |
| 2 | 116 | 112 | 102 | 112 | 92 | 116 | 113 |
| 3 | 86 | 90 | 88 | 105 | 95 | 95 | 105 |
| 平均値 | 102.7 | 90.0 | 99.3 | 103.7 | 103.3 | 105.0 | 106.7 |

Phenobarbital 50mg/kg + Adrenalin 0.1mg/kg

| | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 103 | 240 | 282 | 196 | 204 | 106 | 92 |
| 2 | 106 | 218 | 230 | 192 | 135 | 156 | 160 |
| 3 | 116 | 268 | 222 | 170 | 162 | 152 | 114 |
| 平均値 | 108.3 | 242.0 | 244.7 | 186.0 | 167.0 | 138.0 | 122.0 |

Phenobarbital 50mg/kg + GABA 5mg/kg

| | | | | | | | |
|-----|-------|------|------|------|------|------|-------|
| 1 | 102 | 64 | 95 | 89 | 115 | 110 | 114 |
| 2 | 108 | 86 | 80 | 106 | 77 | 84 | 90 |
| 3 | 115 | 96 | 90 | 82 | 90 | 90 | 98 |
| 平均値 | 108.3 | 82.0 | 88.3 | 92.3 | 94.0 | 94.7 | 100.7 |



〔第 4 図〕

(第 5 表)

Alcohol 1.5cc/kg

| 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------|-------|------|------|-------|------|-------|-------|
| 例数 No. | | | | | | | |
| 1 | 98 | 64 | 95 | 108 | 86 | 93 | 116 |
| 2 | 113 | 70 | 91 | 92 | 93 | 112 | 110 |
| 3 | 108 | 82 | 107 | 100 | 98 | 98 | 93 |
| 平均値 | 106.3 | 72.0 | 97.7 | 100.0 | 92.3 | 101.0 | 106.3 |

Alcohol 1.5cc/kg + Adrenalin 0.1mg/kg

| | | | | | | | |
|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 97 | 193 | 126 | 258 | 175 | 143 | 123 |
| 2 | 95 | 136 | 164 | 134 | 112 | 90 | 97 |
| 3 | 107 | 158 | 225 | 166 | 147 | 108 | 115 |
| 平均値 | 99.7 | 162.3 | 171.7 | 186.0 | 144.7 | 113.7 | 111.7 |

Alcohol 1.5cc/kg + GABA 5mg/kg

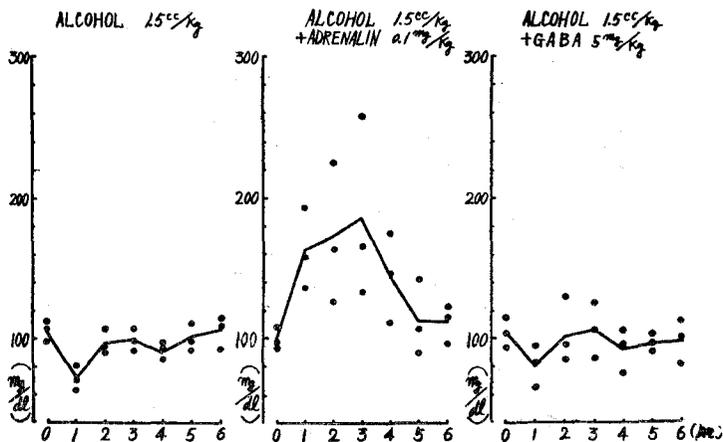
| | | | | | | | |
|-----|-------|------|-------|-------|------|------|------|
| 1 | 104 | 65 | 96 | 125 | 107 | 97 | 82 |
| 2 | 94 | 82 | 130 | 106 | 76 | 90 | 112 |
| 3 | 115 | 95 | 84 | 86 | 97 | 103 | 102 |
| 平均値 | 104.3 | 80.7 | 103.3 | 105.7 | 93.3 | 96.7 | 98.7 |

中枢および末梢神経機能を抑制するアルコール 1.5cc/kg で動物を“酔い”の状態におき、アドレナリンおよびGABAの血糖反応を検討した。

まずアルコール単独投与時の血糖反応(第5図—左図)は、1時間目平均72.0mg/kg前後まで低下しその後次第に復元をみせるという経過を辿る。

このアルコールと共にアドレナリンを投与すると(第5図—中図)その過血糖はかなり著しく抑制され、そのピークの発現が遅延する。この場合の血糖値は平均値において3時間目平均186.0mg/dlに達する。このようにアルコールによつてアドレナリン過血糖が確実に抑制されることは、アルコールの侵襲点がフェノバルビタールのそれよりも末梢に及んでいることを物語っている。もちろんアルコールは肝臓で処理されるのであろうから、肝機能そのものにも少からず影響を与え、アドレナリンによるglycogenolysisが抑制される可能性も併せて考えねばならない。

またアルコールとGABAとの併用時(第5図—右図)における血糖反応はアルコールのみ(第5図—左図)によるそれと酷似し、1時間目減少以後復元という経過を辿る。このようにアルコール処置時にはGABAの影



〔第 5 図〕

(第6表)

Benzylimidazoline 10 mg/kg

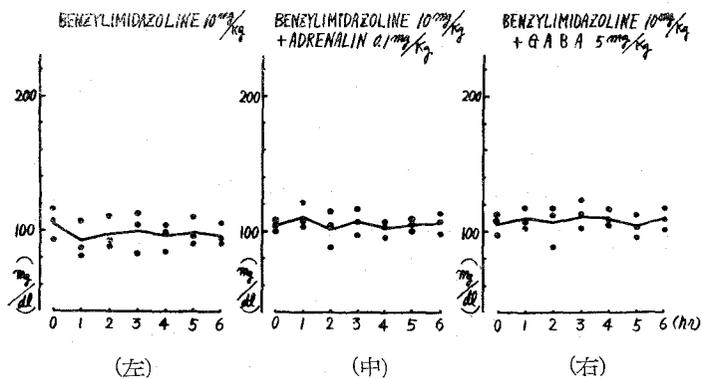
| 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|------|------|-------|------|------|------|
| 例数No. | | | | | | | |
| 1 | 108 | 88 | 90 | 104 | 104 | 110 | 106 |
| 2 | 116 | 108 | 112 | 113 | 100 | 91 | 92 |
| 3 | 94 | 82 | 94 | 83 | 85 | 97 | 95 |
| 平均値 | 106.0 | 92.7 | 98.7 | 100.0 | 96.3 | 99.3 | 97.7 |

Benzylimidazoline 10mg/kg + Adrenalin 0.1mg/kg

| 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 例数No. | | | | | | | |
| 1 | 101 | 120 | 115 | 107 | 108 | 105 | 98 |
| 2 | 104 | 108 | 88 | 98 | 105 | 109 | 108 |
| 3 | 108 | 103 | 104 | 116 | 97 | 100 | 114 |
| 平均値 | 104.3 | 110.3 | 102.3 | 107.0 | 103.3 | 104.7 | 106.7 |

Benzylimidazoline 10mg/kg + GABA 5mg/kg

| 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 例数No. | | | | | | | |
| 1 | 97 | 108 | 117 | 123 | 117 | 95 | 118 |
| 2 | 112 | 102 | 88 | 102 | 104 | 112 | 100 |
| 3 | 108 | 118 | 112 | 112 | 110 | 102 | 110 |
| 平均値 | 105.7 | 109.3 | 105.7 | 112.3 | 103.0 | 110.3 | 109.3 |



(第6図)

響は全く認められず、アルコールがGABAの血糖増加発現機転を完全に阻止していることが同われる。

VI ベンジルイミダゾリン処置時におけるアドレナリンおよびGABAの血糖反応 (第6表および第6図)

交感神経末端部を選択的に麻痺せしめるといわれているベンジルイミダゾリン 10mg/kg の単独投与 (第6図一左図) では血糖値の変動が認められず僅かに減少傾向がみられる。この点に関しては清原¹³⁾ 森下¹⁹⁾ 伊崎¹¹⁾ からも同様な実験結果を既報している。

またベンジルイミダゾリンとアドレナリンとを併用 (第6図一中図) した場合、アドレナリンの過血糖反応は完全に阻止され、アドレナリンの侵襲点に対してベンジルイミダゾリンはこれを麻痺せしめるのであることを教えている。さらにこれとGABAとを併用 (第6図一右図) した場合もGABAの血糖反応は完全に阻止され

る。

このようにベンジルイミダゾリンはアドレナリンおよびGABAの血糖増加反応を阻止するのであるが、これはベンジルイミダゾリンの侵襲点が交感神経とくに肝臓交感神経の末端であると解することによつて一応説明され得る現象である。

VII 四塩化炭素前処置例におけるアドレナリンおよびGABAの血糖反応 (第7表および第7図)

肝機能を障害する目的で四塩化炭素 0.2cc/kg を3日間に亘つて投与し、その後アドレナリンおよびGABAの血糖反応を求めた。

まず、このような動物におけるアドレナリン血糖反応を追究してみると第7図一左図の如く、160.0mg/kg に及ぶ平均血糖値を3時間目に示し、以後回復に向つた。このように肝機能障害時のアドレナリン過血糖反応は、健常無処置例 (第1図一左図) におけるそれと比べて大約 $\frac{1}{2}$ の血糖増加しか示さない。そしてこの反応型はアルコール処置時のアドレナリン血糖反応 (第5図一中図) と酷似するのである。

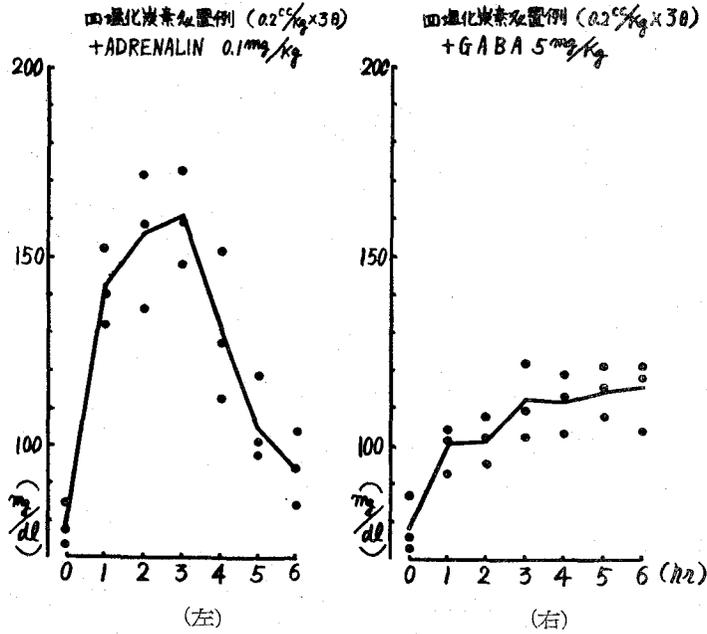
(第7表)

四塩化炭素処置例 (0.2cc/kg × 3日) + Adrenalin 0.1mg/kg

| 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 例数No. | | | | | | | |
| 1 | 84 | 140 | 158 | 173 | 152 | 118 | 94 |
| 2 | 77 | 152 | 172 | 148 | 113 | 100 | 103 |
| 3 | 74 | 132 | 136 | 159 | 127 | 97 | 84 |
| 平均値 | 78.3 | 141.3 | 155.3 | 160.0 | 130.7 | 105.0 | 93.7 |

四塩化炭素処置例 (0.2cc/kg × 3日) + GABA 5mg/kg

| 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 例数No. | | | | | | | |
| 1 | 76 | 101 | 108 | 122 | 104 | 122 | 122 |
| 2 | 87 | 105 | 102 | 103 | 113 | 116 | 118 |
| 3 | 73 | 93 | 95 | 110 | 120 | 108 | 105 |
| 平均値 | 78.7 | 99.7 | 101.7 | 111.7 | 112.3 | 115.3 | 115.0 |



(第 7 図)

また、肝機能障害例でのGABAの血糖反応(第7図一右図)は健康無処置例(第1図一中図)のそれと趣きを異にし、この場合の血糖値は漸次増加の一途を辿ることになる。少くとも6時間後に至るまでその復元傾向は明かでない。しかしこの血糖増加率は正常例におけるそれと大差なく、いずれの場合も約40%前後である。

このような変動傾向は、肝臓機能がかなり強く障害されていることを物語っており、またアドレナリンとGABAとではその血糖増加反応の発現機転に差異があることを示している。

VIII 副腎別出例におけるアドレナリンおよびGABAの血糖反応(第8表および第8図)

副腎別出例にアドレナリンを投与した場合、その過血糖はより顕著に発現した。すなわち2時間目に平均302.7mg/dlに達(第8表)

副腎別出例+Adrenalin 0.1mg/kg

| 時間 | 処置前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 例数No. | | | | | | | |
| 1 | 104 | 283 | 335 | 245 | 78 | 121 | 104 |
| 2 | 82 | 254 | 251 | 186 | 146 | 96 | 84 |
| 3 | 126 | 264 | 322 | 156 | 124 | 85 | 90 |
| 平均値 | 104.0 | 267.0 | 302.7 | 195.7 | 116.0 | 100.7 | 92.7 |

副腎別出例+GABA 5mg/kg

| | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 122 | 170 | 160 | 144 | 130 | 102 | 150 |
| 2 | 116 | 134 | 122 | 100 | 125 | 116 | 112 |
| 3 | 108 | 145 | 150 | 125 | 94 | 144 | 148 |
| 平均値 | 115.3 | 149.7 | 144.0 | 123.0 | 116.3 | 120.7 | 136.7 |

する血糖値がみいだされ、以後急速な復元を来たした。これは副腎別出によつて生理的なアドレナリン分泌が欠如するために、一般的なアドレナリン感受性が却つて昂るということにおけるそのような時期におこなわれたということの意味するものと思われる。

また副腎別出でのGABAの血糖反応(第8図一右図)は、殆んど健康無処置例におけるそれと変わらない。いいかえればGABA血糖増加反応に副腎とくにその髄質の機能的介入は殆んど無いのである。

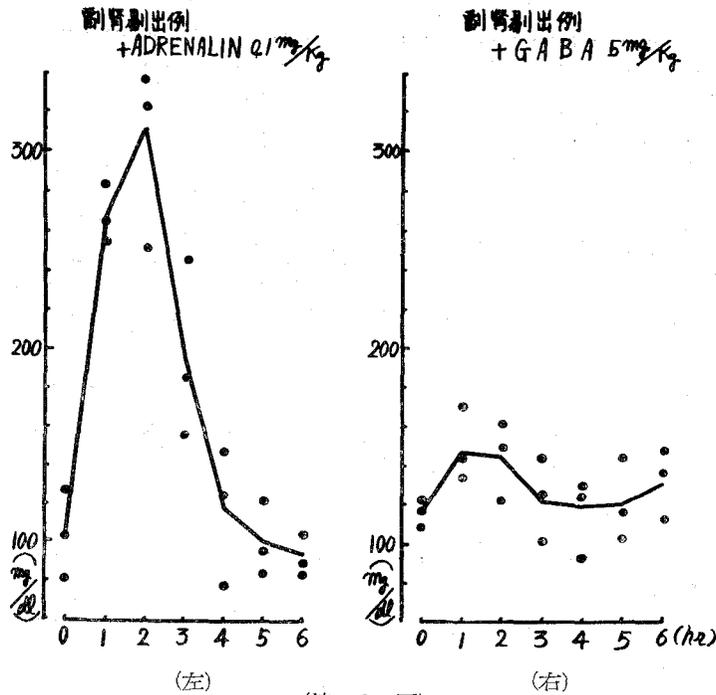
このようにアドレナリンおよびGABAは副腎機能を介することなく、その血糖増加反応を発現するものと考えられる。

考 按

血糖増加をもたらすもつとも確実な負荷条件としてアドレナリン注射がある。このアドレナリン過血糖反応の発現はいわゆる glycogenolysis によるものと確信されているが、しかしこの glycogenolysis を導く具体的な機序に関しては決定的といひ得る解釈がまだ得られていない。

Sturm⁷⁾によるとアドレナリンは plexus hepaticus と肝臓血管神経を刺激し、そのために肝細胞のイオン環境は酸性に傾き、同時に肝細胞内の diastase が活性化して解糖をみると理解されている。

彼の見解は現在最も有力視されているが、アドレナリンは一般の組織細胞にも直接作用し、たとえば筋線維膜の葡萄糖に対する透過性を昂める(diastase³⁾)ことが知られているから、アドレナリンの肝細胞に対する直接的な作用の存在もまた否定し得ないところであらう。



(第 8 図)

しかしながら著者が本実験でおこなった限りにおいてアドレナリンの侵襲点が肝臓交感神経であり、これを興奮せしめることによつて、glycogenolysis がひき起されると解することに不都合な点は認められない。

一方、GABAによる血糖増加反応はアドレナリンの場合に比し遙かに軽度である。片根¹²⁾はGABA授与量を変えてその血糖反応を観察し、血糖値増加を認める最少量すなわち5 mg/kgの注射では40ないし45%前後の増加率が得られると述べているが、著者もまたほぼ同程度の血糖増加反応を認めた。

またアドレナリンとGABAとの併用時には、両者それぞれの作用を相い加えた程度の血糖増加反応が認められる。これは両者の血糖増加機転が相い異なることを意味するかに思える。

アドレナリンとGABAとはいずれもわれわれの体内に存在する生理的物質であるが、森下¹⁹⁾によると前者は細胞の酸素消費促進物質であり、また後者はその抑制物質であるという差異が存在している。したがつておのおのの血糖増加反応に関しても、それぞれ異つた機序の存在が容易に想像されるわけである。

副交感神経麻痺をもたらすアトロピンが血糖増加を起させ、またアドレナリン過血糖反応を強調せしむることは、これによつて相対的な交感神経緊張が招かれるという理由で説明されるように思われるが、しかしアセチルコリンによる血糖増加作用の発現はよく理解できない。この問題に関しては共同研究者の一人が目下検討中なので、いずれ事柄も明かにされる筈である。

それはともかくアセチルコリンによつてアドレナリン過血糖反応もまた強調されるのである。それはアセチルコリンがアドレナリン—glycogenolysisを積極的に抑制し得ないばかりかアドレナリンそのものによる血糖増加機転かこのアセチルコリン+アドレナリン過血糖反応には内容されているものと思われる。

またGABA血糖増加反応はアセチルコリンおよびアトロピンによつて阻止されたが、これは呉、沖中ら¹⁵⁾の“比較的大量のアトロピンはアドレナリン分泌神経機能を麻痺せしめる”という見解の導入によつて一応説明をつけることができる。つまりアセチルコリンの副交感神経興奮およびアトロピンの交感神経機能の比較的抑制という自律神経機能の同一方向への変調によつてGABAの血糖増加反応は阻止されるわけである。いいかえればGABAは交感神経機能を介することによつて血糖増加をもたらすものと解されるのである。

またこの量に関して教室の羅²⁰⁾はBSP排出の程度から判断される肝臓機能は、アドレナリンによつて約12.5%に昂進するが、アセチルコリンでは60%、またアトロピンでは65%に低下すると述べている。アドレナリンおよびGABA血糖反応に対してアセチルコリンおよびアトロピンが全く同様な態度を示すもの、この両者の肝臓機能に及ぼす影響がほぼ同様であるという観点からも理解されるのかも知れない。

さて、脳中枢の機能を抑制する目的でフェノバルビタールおよびアルコールを用い、この際のアドレナリンおよびGABA血糖反応の検討をおこなつた。

フェノバンピダールおよびアルコールはそれ自身血糖を変動せしめないか、僅かにこれを減少せしめる。そしてアドレナリン過血糖反応はフェノバルビタールによる脳幹麻痺の影響を受けることなく、健常無処置時とほぼ同程度の血糖増加をしめすが、以後緩徐な復元傾向をみせ、6時間ないしそれ以後前値に戻るという様相を呈する。これは脳中枢の血糖調節機能が抑制されたために、正常時のような急速な復元を示さないのであらうと解される。

それに対してアルコールはアドレナリン過血糖をかなり著しく抑制する。阿部⁹⁾は一酸化炭素吸入による過血糖発現がフェノバルビタールで抑制されず、それがアルコールで阻止されることをみているが、アドレナリン過血糖もややこれに似た態度を示すといえるであろう。

要するにアルコールはフェノバルビタールと異り、末梢神経とくに交感神経機能の抑制作用を有するものようであり、その他肝臓細胞そのものに対しても少なからず影響を与えることなどによつて、アドレナリン過血糖反応を抑制するものと考えられる。

またGABA血糖増加反応はフェノバルビタールおよびアルコールのいずれによつてもその発現の阻止をみるが、これはGABA血糖反応が交感神経の機能的介入を受けると共に、その自律神経中枢である脳幹の機能的健全さを前提として発現することを物語っているものと解される。

著者がおこなつた実験においてアドレナリン過血糖反応が阻止されるのはベンジルイミダゾリンとの併用時のみであつた。このベンジルイミダゾリンは交感神経機能とくに肝臓交感神経を遮断するものと一般に理解されており、またアドレナリンはその肝臓交感神経の興奮を介して過血糖に影響を及ぼさないということになる。同様にGABAの血糖増加反応もまたこの場合その増加の阻止をみる。

天野¹⁰⁾はベンジルイミダゾリンがエーテル過血糖を抑制しないといい、また倉沢¹⁶⁾は一酸化炭素吸入時における中枢性のアドレナリン分泌がLuminalによつて抑制されず、むしろベンジルイミダゾリンによつて顕著に抑制されることから、ベンジルイミダゾリンは末梢交感神経のみならず中枢機能をも併せて麻痺せしめることを想定している。

いずれにしてもベンジルイミダゾリンは肝臓交感神経機能を抑制するから、アドレナリン過血糖もGABA血糖増加反応も阻止されるものといえよう。

そしてアドレナリンおよびGABAの両者はけつきよく肝のglycogenolysisを促すことによつていずれも血糖増加をもたらすものであることが、四塩化炭素による肝機能の障害実験によつて伺い得るのである。

さらにこの両者の血糖増加反応発現機転には、副腎と

くにその髄質の機能的介入を必要としないことが明かとなつた。アドレナリン注射時には副腎髄質機能の介入は必要でなく、直接肝臓交感神経を興奮せしめ得るし、またGABAはいままで考察して来たところに従い、それは脳中枢—交感神経—肝臓交感神経の興奮をもたらし、血糖増加を招来するものと思惟されるからである。

なおWeil-Malherbe⁶⁾はGABAと類縁物質であるグルタミン酸が副腎機能を介し血糖増加を惹起せしめると述べているが、GABAでは副腎機能の介入は考えられない。

結 論

著者はウサギを用い、種々なる条件下においてアドレナリンおよびGABAによる血糖増加反応を比較検討して次の結果を得た。

1. アドレナリンおよびGABAはそれぞれ特有の血糖増加反応型を示し、またこの両者の併用時にはこれらが相い加えられた程度の血糖増加をみせた。
2. アセチルコリンおよびアトロピンそれぞれ単独で血糖を増加せしめ、またこれらはいずれもアドレナリン過血糖反応を一層増強せしめるが、GABAによる血糖反応を阻止した。
3. フェノバルビタールおよびアルコールはそれぞれ単独では血糖値に殆んど影響を与えないか、僅かにこれを減少せしめる。またアドレナリン過血糖に対して前者は無影響であるが、後者はこれを抑制する。さらにGABA血糖反応に対してはいずれもこれを阻止した。
4. ベンジルイミダゾリン単独では血糖は僅微な減少傾向を示し、またアドレナリンおよびGABAによる両血糖増加反応を阻止した。
5. 肝機能障害によつてアドレナリンおよびGABA血糖増加反応の抑制がみられ、副腎別出条件はいずれに対しても無影響であつた。
6. 以上の事柄は次のことを想定せしめた。すなわちアドレナリンは肝臓交感神経を刺激し、またGABAは脳中枢—肝臓交感神経系を介して肝糖原の糖化遊動を促し、それぞれ血糖増加反応をもたらす。

参 考 文 献

- 1) Awapara, J. et al. : J. Biol. Chem., **187** 35 (1950)
- 2) Waelsch, H. et al. : J. Neurochem., **3** 161 (1958)
- 3) Embden, G. : 山本清著 臨床生理学 (中山書店) p.103より引用
- 4) Fukuda, T. : Jap. J. physiol., **2** 208 (1952)
- 5) Roberts, E. : J. Biol. Chem., **50** 53 (1956)
- 6) Somogyi, M. : J. Biol. Chem., **160** 69(1945)
- 7) Sturm, A. : Lehrb. d. Sp. path. physiol., (Jena) p. 331 (1935)

- 8) **Weil-Melherbe, H.** : J. Mental. Sci., **98** 565 (1952)
- 9) **阿部和雄** : 日本生理誌 **21** 832 (1959)
- 10) **天野 茂** : 日本生理誌 **21** 818 (1959)
- 11) **伊崎輝雄** : 歯 報 **58** (11)一附録号 (1958)
- 12) **片根規雄** : 紙上未発表 (1960)
- 13) **清原忠夫** : 日消会誌 **48** 25 (1950)
- 14) **城所 進** : 歯 報 **58** (12)一附録号 (1958)
- 15) **吳健・冲中重雄** : 自律神経系各論 107 (1949)
- 16) **倉沢和秀** : 日本生理誌 **17** 798 (1955)
- 17) **宮下 勉** : 日本生理誌 **18** 646 (1956)
- 18) **森下敬一** : 新薬と臨 **4** 801 (1955)
- 19) **森下敬一** : 東医事新誌 **76** 719 (1959)
- 20) **羅 立芳** : 歯 報 **58** (8)一附録号 (1958)