

氏 名	久 野 昭 太 郎 く の しょう た ろう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 9 号
学位授与の日付	昭 和 36 年 12 月 19 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	経口的抗糖尿病剤の作用に関する実験的研究

論文調査委員 (主査) 教授 三宅 儀 教授 脇坂 行一 教授 前川孫二郎

論 文 内 容 の 要 旨

(1) 研究目的 経口的抗糖尿病剤は Sulfonamid 誘導体の出現以来著しい進歩を示し、その作用機序に関しては多くの知見が得られているが、いまだに不明の点が多い。人糖尿病においても経口的抗糖尿病剤は一般に肥満型の軽症糖尿病にはよく奏効するが、やせ型の重症糖尿病には無効の場合が多く、この差は特に Sulfanylurea 剤において著明である。著者は最近の二、三の代表的な経口的抗糖尿病剤を選び、インシュリンと比較してその治療効果、作用機序について、特にこれら薬剤の作用が生体内のインシュリン分泌にどのような関連があるかを動物実験によって検討した。

(2) 研究方法 実験動物としては正常ならびにアロキサン糖尿病 Wistar 系白鼠(以下「ア」糖尿病白鼠)を使用した。経口的抗糖尿病剤としては Tolbutamide (1-butyl-3-p-toluene-sulfanylurea, D860), Phenethyldiguanide (N'- β -phenethyl-formamidinyl-iminourea Hcl, PDG), Chlorpropamide (1-n-propyl-3-p-chlorobenzene-sulfanylurea, P607), を選んだ。血漿インシュリン様活性は白鼠横隔膜法により測定した。「ア」糖尿病白鼠を発症後重症、比較的軽症に区分し、これにインシュリンまたは上述諸薬剤を比較的長期間にわたり投与した。血糖、尿糖、体重を測定してその治療効果を観察するとともに、抗糖尿病剤治療による血漿インシュリン様活性値の変動を調べた。また正常白鼠に対する抗糖尿病剤の血糖降下作用も検討し、さらにこれら薬剤をあらかじめ投与することがアロキサンによる糖尿病発症にいかなる影響を及ぼすかを調べた。実験に供した白鼠の膵「ラ」氏島の組織学的変化を観察するため、 α 、 β 両細胞数、 $\alpha : \beta$ 比、「ラ」氏島平均面積を検鏡算定し、「ラ」氏島修復状態を経過を追って調べた。

(3) 実験成績 白鼠横隔膜法による血漿インシュリン様活性測定法の測定に最も強い影響を及ぼす二、三因子について検討を加えた結果、Hemidiaphragm, Single method で、被験血漿は10倍希釈することにより最も安定した値を得られることを認めた。インシュリン標準濃度曲線は日々変動が大きいため、血漿インシュリン様活性は 4-up take すなわち被験血漿の糖摂取能と横隔膜基礎摂取能との差をもって表示した。正常白鼠の 4-up take は 78%が正の値を示し、これに反して「ア」糖尿病白鼠は19%が正の値を

示したにすぎなかった。「ア」糖尿病白鼠に抗糖尿病剤を投与して治療を行なえば、血漿 4-up take の陽性化率は P607 が最も高く、次いで PDG, D860 の順であった。これらの薬剤による治療 4 週間までは 4-up take の上昇傾向が見られたが、8 週間の期長にわたるとかえって低下した。これに反してインシュリン治療群および無治療群では 4-uptake の上昇が見られなかった。「ア」糖尿病白鼠の血糖、尿糖、体重は軽症例ではインシュリンによっても著しく改善されたが、重症例にはインシュリンが最もよく奏効し、次いで PDG が効果を示し、その他の薬剤で治療したものは無治療群と同様何等の改善も認められなかった。正常白鼠に抗糖尿病剤を 1 週間以上連続投与すれば血糖上昇を見るものがあり、インシュリン様活性が陰性化するものがある。抗糖尿病剤前処置により「ア」糖尿病発症に何ら予防的効果を示さないのみならず、発症例はむしろ重症もしくは死亡例が多かった。「ア」糖尿病白鼠の「ラ」氏島 β 細胞は減少し、著明な脱顆粒を来し、個々の「ラ」氏島は萎縮、崩壊像が著明で、重症例では β 細胞の再生、増殖等の修復機転はほとんど見られない。軽症例では若干の修復を認める。抗糖尿病剤治療群ではおおむね生化学的所見に一致し、軽症治療群では無治療群に比し明らかに修復像を認める。重症例では長期にわたっても修復機転はあまり認められない。また経口の抗糖尿病剤投与正常白鼠においても、 α , β 両細胞数の軽度減少、「ラ」氏島萎縮があり、 β 顆粒に乏しく疲憊状態を示している。

4 結 論 以上の実験成績から次のように結論する。D860, P607 の Sulfanylurea 剤は重症「ア」糖尿病には概して無効であるが、軽症「ア」糖尿病には有効であり、インシュリン活性を上昇せしめ、「ラ」氏島組織像を改善せしめる。また正常白鼠に対する影響から見れば、これら薬剤は β 細胞を刺激し、インシュリン分泌を促進せしめるとも思われる。Guanidine 誘導体である PDG は重症「ア」糖尿病に対しても血糖降下作用がある。この点インシュリンと類似した作用がある。本剤の胛「ラ」氏島改善作用はインシュリンほど著明ではない。

論文審査の結果の要旨

経口的抗糖尿病物質の作用については臨床的にはいまだその遠隔成績にとぼしく、これに関して動物実験の成績によって臨床試験の欠を補うことが緊要である。著者が Tolbutamide および Chlopropamide などの Sulfanylurea 剤と Phenethyldiguanide のごとく Guanidine 誘導体の作用をインシュリン作用との対比検討を行なって、Sulfanylurea 剤が実験的糖尿病動物の軽症のものの血中 Insulin 様活性の上昇と胛ラ氏島の β 細胞の修復を助長することを認めるが、その重症のものに影響をおよぼさないことを認め、Guanidine 誘導体の作用か胛ラ氏島所見の改善に関してはインシュリンの効果におよぼないが、重症実験的糖尿病にもインシュリンに類似した作用を示すことを証明したことは、学術的にも臨床上にも貢献するところが少なくない。したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。