

原著論文

糖尿病犬の血中グルコース濃度コントロールに対する荷花掌の効果

左向敏紀¹、水谷 尚¹、流石真美子¹、長谷川承²、新井敏郎¹、廣瀬 昶¹

¹ 日本獣医畜産大学獣医内科学教室(東京都武蔵野市境南町1-7-1 〒180-8602)

² アルマ動物病院(東京都世田谷区中町2-9-16 〒158-0091)

要約

膵臓から分泌されるホルモンである、インスリンの絶対的もしくは相対的欠乏を特徴とする糖尿病は年々増加傾向にある。食餌療法およびインスリン療法に補助する療法として、中国原産の荷花掌の抽出物を用いた効果を検討した。

ストレプトゾトシン投与により作製した糖尿病犬雌5頭に、荷花掌を28日間投与した。投与7日で体重の減少が認められた。また、投薬期間中1頭に低血糖症状を認め、インスリン投与量を減じた。投与28日において、インスリン投与量を変更しなかった4頭中3頭にΣGluの低下を認めた。この4頭はT-choの有意な増加($p < 0.05$)を認め、肝機能の亢進が示唆された。

Key Words : 糖尿病、血中グルコース濃度コントロール、犬、荷花掌、フルクトサミン、肝機能

Abbreviations : Nikasyou (hehuazhang), 荷花掌

糖尿病とは、膵β細胞から分泌されるホルモンであるインスリンの絶対的もしくは相対的欠乏により引き起こされる。犬の糖尿病で最もよく見られる病型はインスリン依存性糖尿病であり、ほとんどの場合、インスリン治療が必要となってくる¹⁾。しかし、インスリン療法はオーナーに多大な負担をかけ、時として治療の継続を困難にすることもある。このため、オーナーの負担が少なく、必要最低限のインスリン投与で治療を継続することが可能となる補助的な療法が求められている。糖尿病の民間療法としていくつかの植物の使用が利用されている。我々の研究グループではアガリクスキノコをストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病犬に投与し、その有効性を示している²⁾。また、我々は荷花掌(*Echevaria glauca*)をインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)猫に投与した場合の有効性を示唆している³⁾。そこで今回、荷花掌に注目し、インスリン依存性糖尿病犬に投与した場合の血中グルコース濃度コントロールに与える影響および血液生化学性状に与える影響について検討した。

荷花掌は景天科の常緑肉質の植物であり、中国最南部の広西バーマヤオ族自治州に自生している。本試験で用いた荷花掌は、有効成分であるDAS(Descent Advanced Sugar)をエキスとして抽出し、サプリメントとして市販されているものを用いた。

材料と方法

供試動物

5頭のビーグル種雌犬を試験に供した。糖尿病の誘発

のため、STZ(Streptozotocin, Sigma-aldrich fine chemical, USA)を25~30mg/kg静脈内投与した。投与後、空腹時血中グルコース濃度140mg/dl以上、尿糖陽性を基準とした糖尿病状態を確認し、認められなかった例に対しては、STZおよびAlloxan(和光純薬工業株式会社)の混合液を静脈内に追加投与した。最終的に、静脈内耐糖能試験(intravenous glucose tolerance test: IVGTT)により、耐糖能の低下を確認し、糖尿病と判断した。

供試動物には高繊維質食のドライフード(Prescription diet CANINE w/d dry, 日本ヒルズ・コルゲート(株))を与えた。給与量は $100 \times \text{体重(kg)}^{0.88} \text{ kcal/day}$ で基本エネルギー量を算出したのち、実際に給餌を行い、体重の変化が見られない量(134~200%)まで増量した。この量を1/2ずつ、朝と夜にわけて給与した。使用インスリン製剤は中間型NPHインスリン製剤(ノボリンN注40、ノボノルディスクファーマ)、長時間作用型亜鉛懸濁製剤(プロタミン亜鉛イソジリンProtamine zinc iszilin: PZI、清水製薬(株))および中間型混合製剤(ペンフィル20R注、ノボノルディスクファーマ株式会社)を動物の状態にあわせて使用した。インスリンは摂食後、皮下注射により投与した。各供試犬の管理状態、インスリン投与量はtable 1に示した。実験期間中は、実験前に設定したインスリン製剤単位数および食餌の種類ならびに量の変更はしないことを原則とした。

供試薬および投与方法

荷花掌のエキスとして有効成分であるDAS(Descent Advanced Sugar)を抽出した荷花掌サプリメント(長寿科学研究所)を用いた。荷花掌、体表面積 1 m^2 当たり60/

1.53 mgとした。投与量決定のための体重測定は週初めに行い、それを基にその後1週間の投与量を算出した。それぞれ1日量をゼラチンカプセルにいれ、毎朝、摂食後に経口投与した。

採材および測定項目

血液材料の採材は投与開始前、投与14日目および28日目に行った。朝の空腹時血清を用いて、グルコース(Glu)、総コレステロール(T-cho)、トリグリセリド(TG)、AST、ALT、 γ -GTPおよびフルクトサミンを測定した。また、インスリン投与後2時間間隔で10時間まで血液採取し、Gluを測定した。採取した血液はただちに、血清を分離(3000ppm、15分間)し、4℃で冷却保存した。測定は採材日当日に行った。

AST、ALT、T-cho、TGおよびGluは全自動血液生化学測定装置(TBA-20R 東芝メディカル株式会社)および自動分析器用試薬(イアトロLQ・ASTレート、イアトロLQ・ALTレート、イアトロLQ・T-choレート、イアトロLQ・TGレート、イアトロLQ・Gluレート、株式会社ヤトロン)を用いて測定した。フルクトサミン(FRA)はドライケミストリー分析装置(スポットケムSP-4420、株式会社京都第一科学)を用いて測定した。

インスリン投与後の血中グルコース濃度変動の評価指標として、次の式を用いて投与後10時間目までの Σ Gluを算出した。

$$\begin{aligned} \Sigma \text{ Glu} &= [(空腹時の \text{ Glu} + 2時間の \text{ Glu}) \times 2 \div 2] \\ &+ [(2時間の \text{ Glu} + 4時間の \text{ Glu}) \times 2 \div 2] \\ &+ [(4時間の \text{ Glu} + 6時間の \text{ Glu}) \times 2 \div 2] \\ &+ [(6時間の \text{ Glu} + 8時間の \text{ Glu}) \times 2 \div 2] \\ &+ [(8時間の \text{ Glu} + 10時間の \text{ Glu}) \times 2 \div 2] \\ &= [空腹時の \text{ Glu} + 10時間の \text{ Glu} \\ &+ (2 \sim 8時間の \text{ Glu}の合計) \times 2] \end{aligned}$$

統計処理

投与前後の測定値間をStudentのpaired t-testを用いて検定し、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

結果

供試犬5頭中1頭に、投与21日目までに低血糖症状の発現が観察され、インスリン投与量の減少を行った。インスリン投与量減少後は良好な血中グルコース濃度コントロールの設定が十分に行えなかったため、28日目の Σ GluおよびFRAが増加および体重の減少が観察された。したがって、この供試犬は統計解析から除外した。

統計解析を行った4頭の体重の推移をfig. 1に示した。投与前に比べ、1週目で有意な低下を示したが、2週目以降は投与前とほぼ同様の体重で推移した。

統計解析を行った4頭の血液生化学項目の推移をtable 2に示した。ASTおよびALTに有意な変動は認められなかった。また、 γ -GTPは投与前に比べ14日で上昇傾向を示したが、28日では有意な変動を認められなかった。T-choは、試験期間を通じて増加傾向を示し、14日および28日で有意な増加を認めた。TGは試験期間を通じて個体ごとによりことなる変動を示し、一定の傾向を示さなかった。

統計解析を行った4頭の Σ Gluの推移をfig. 2に示した。投与後、28日で4頭中3頭に減少が認められた。統計解析を行った4頭のFRA (fig. 3)に有意な変化を認めなかった。

考察

糖尿病に対して、世界中で広く伝統的な植物療法が用いられているが、そのほとんどで医学的および科学的評価は得られていない⁴⁾。しかし、いくつかのハーブが糖尿病を含む代謝性疾患を改善できるという報告がある^{5,6)}。東洋医学的な定義で半健康人という概念を用いた試験では荷花掌は、体脂肪の低下が認められ、特に肥満群でAST、ALTおよび γ -GTPに改善がみられ、内臓肥満、脂肪肝などの予防にも効果があることが報告されている⁶⁾。この半健康人とは、生化学検査で1つ以上の異常値が認められるか、体脂肪率に適正範囲外が認められるか、お血(動脈硬化症)が認められるか、いずれかの条件を満た

Table 1 供試犬の管理状況

犬番号		1	2	3	4	5
体重	(kg)	7.8	7.8	6.5	7.0	8.0
給与カロリー	(kcal/day)	876	1076	759	1076	720
インスリン投与量	AM (IU/head)	2.5	7.5	2.5	5.5	4.5
	PM (IU/head)	2.5	7.5	2.0	5.5	4.5
年齢	(歳)	3	3	2	2	2
糖尿病罹病期間	(年)	2.5	2.5	1.5	1.5	1.5

Table 2 荷花掌における供試犬の生化学所見の推移

	投与前	投与後14日	投与後28日
ALT (IU)	43.8 ± 7.5	39.0 ± 5.5	40.3 ± 5.1
AST (IU)	19.0 ± 2.7	17.5 ± 3.1	20.8 ± 5.0
γ-GTP (IU)	3.5 ± 0.6	5.5 ± 0.6	4.3 ± 1.3
T-cho(mg/dl)	198.3 ± 44.8	216.3 ± 47.6*	214.0 ± 36.2*
TG (mg/dl)	88.8 ± 36.7	99.0 ± 35.4	75.1 ± 27.8

*:投与前に比較して有意な変化(p<0.05)

すものと定義されている。

本研究では、犬の体重が増減しない給餌量およびインスリン投与量を設定しているにもかかわらず投与7日で減少した。その後、14日目まで、給餌量およびインスリン量を変更せず、荷花掌の投与量のみ減少させたことにより、体重の減少傾向は解消されたため、短期的には荷花掌の持つ体重減少作用があるものと考えられる。NIDDMにおいて肥満は主要な原因であり、NIDDM犬を用いた研究では肥満の解消によって空腹時血糖が大幅に改善されることが示されている⁷⁾。このため、荷花掌による体重減少作用は糖尿病治療において有効であるかもしれない。本研究では、14日目以降は体重に有意な変化を認めず、荷花掌の持つ体重減少作用とエネルギー摂取量との間に平衡関係が成立していたものと推察される。しかし、本研究では、荷花掌の投与量は体重にあわせて変更しているにもかかわらず、給餌量およびインスリン投与量は固定としているため、荷花掌の持つ体重減少効果については更に詳細な検討を必要とするものと考えられる。

本研究で供試した糖尿病犬では、試験期間を通じて血中グルコース濃度コントロールの指標であるフルクトサミンが有意な変化を示していない。しかしながら、投与28日目までに4頭中3頭にΣGluの減少が観察され、更に21日に低血糖症状を認めた1頭がいることから、細胞への糖の取り込みが改善しているものと考えられる。このことは荷花掌の併用によって少ないインスリン投与量で糖尿病治療が可能であることを示唆している。

インスリン非依存性糖尿病猫に荷花掌を投与した場合、投与前に高値を示していたASTおよびALTに低下が認められた³⁾。また、ヒトで荷花掌投与によりASTおよびALTの減少が認められている⁶⁾。本研究においてAST、ALTおよびγ-GTPの肝逸脱系酵素に有意な変化を認めなかったが、本研究の供試犬は投与前より肝逸脱系酵素が低値を示しており、荷花掌投与による肝酵素に対する効果については十分に検討できないと思われる。しかしながら、T-choの有意な上昇が認められている。これは肝

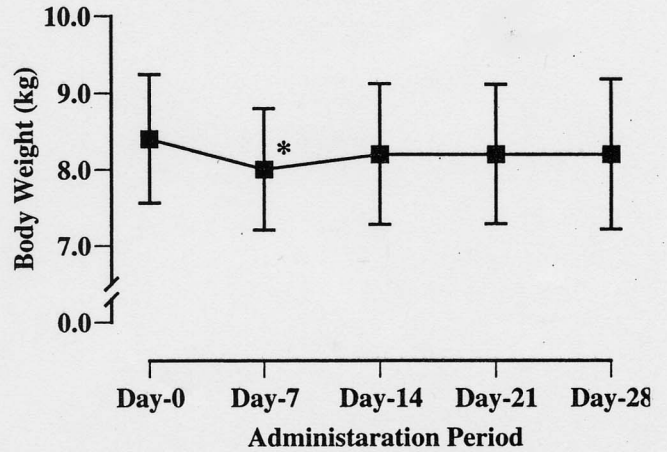


Fig.1 28日間の荷花掌投与における体重の変化 n=4。値はmean±SDで示した。*:投与前に対する有意な変動(p<0.05)

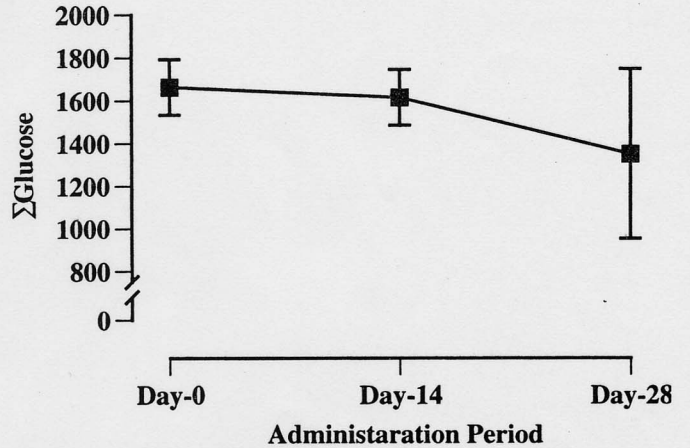


Fig.2 28日間の荷花掌投与におけるΣグルコースの変化 n=4。値はmean±SDで示した。

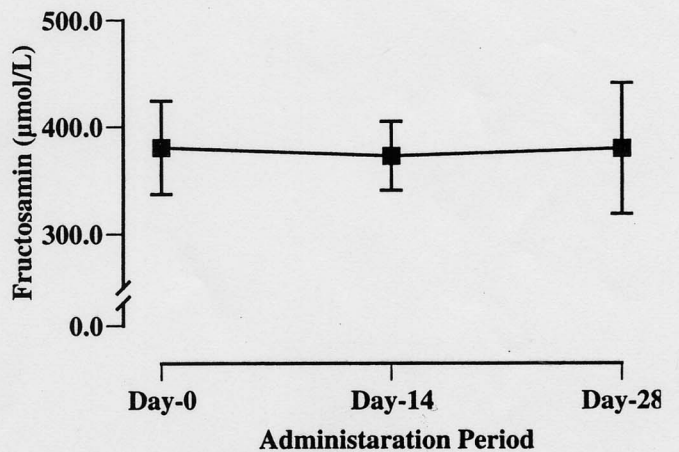


Fig.3 28日間の荷花掌投与におけるフルクトサミンの変化 n=4。値はmean±SDで示した。

におけるコレステロールの生合成亢進によると考えられ、荷花掌による肝機能が亢進したためと推察される。ヒトにおける荷花掌の投与実験では、動脈硬化症に罹患した群でもそうでない群でもT-choは減少している⁸⁾。ヒトにおいて血中コレステロールの主体はLDL-コレステロールであり、肝機能の改善することによって、肝内で異化されるコレステロールが増加することによって末梢総コレステロールが減少するものと考えられている。

TGは試験期間を通じて一定の変化を示さなかった。通常、インスリンの作用が低下しているような状態では、リポ蛋白リパーゼ活性の低下により細胞へのTG取り込みが減少し、末梢TG濃度は増加する。また、インスリン非依存性糖尿病猫において荷花掌を投与することによってTGは約80%減少した³⁾。荷花掌を投与することにより、インスリン作用が改善され、インスリンによるTGの末梢組織への取り込みが亢進する可能性がある。

結論

糖尿犬に対して荷花掌の投与によって、体重の減少およびT-choの増加が認められた。また、インスリン作用の改善、細胞への糖取り込みの改善および肝機能の亢進の作用が示唆された。

参考文献

- 1) Nichols, R. : Recognizing and treating canine and feline diabetes mellitus. *Vet. Med.* 87(3), 211-222, 1992.
- 2) 左向敏紀、流石真美子、水谷尚、長谷川承、廣瀬昶 : STZ糖尿病犬の血中グルコース濃度コントロールに対するアガリクスキノコの影響. *獣医東洋医学会誌* 7, 8-13, 2001.
- 3) 左向敏紀、流石真美子、長谷川承、新井敏郎、廣瀬昶 : 荷花掌投与の有効性が示唆されたインスリン非依存性糖尿病猫の1例. *動物臨床医学* 9(3), 149-153, 2000.
- 4) Bailey, C. J. and Day, C. : Traditional Plant Remedies for Diabetes. *Diabetic Med.* 3, 185-186, 1986.
- 5) Swanston-Flatt, S. K., Day, C., Bailey, C. J. and Flatt, P. R. : Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia* 33, 462-464, 1990.
- 6) Liu, Y., Fukuwatari, Y., Sato, N. and Kawamori, R. : The effect of Nikasyou on lipid metabolism and body for preventive treatment. *East. Med.* 14, 9-22, 1998.
- 7) Bhattacharya, S. K., Satyan, K. S. and Chakrabarti, A. : Effect of Trasina, an Ayurvedic herbal formulation, on pancreatic islet superoxide dismutase activity in hyperglycaemic rats. *Indian J. Exp. Biol.* 35(3), 297-299, 1997.
- 8) 門脇 孝 : インスリン抵抗性と高血糖. In “糖尿病学の進歩 '98” レクチュア5 診断と治療 診断と治療社 29-40

The influence of Nikasyou to the blood glucose concentration control of the diabetes mellitus dogs.

Toshinori SAKO¹⁾, Hisashi Mizutani¹⁾, Mamiko SASUGA¹⁾, Shinogu HASEGAWA²⁾,
Toshiro ARAI¹⁾, Hisashi HIROSE¹⁾

- 1) Division of Veterinary Internal Medicine, Nippon Veterinary and Animal Science University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino-shi, Tokyo 180-8602, Japan
- 2) Alma Animal Hospital, 2-9-16, Naka-machi, Setagaya, Tokyo 158-0091, Japan

Abstract:

The diabetes mellitus, which is characterized by an absolute or relative lack of the pancreatic hormone insulin, increases year by year. The effect using the extract of Nikasyou of the china original birth was examined, as assisted therapy for diet therapy and insulin therapy.

Five female dogs with diabetes mellitus induced by the streptozotocin administration was investigated to 28 days administration of Nikasyou. There was a significant weight loss at day-7. During the administration period, the insulin dose of 1 of 5 dogs was reduced, since this dog developed the hypoglycemia state. In 3 of 4 dogs which did not change the insulin dose, the Σ Glu decreased at day-28. In this 4 dogs, there was significant increase ($p < 0.05$) of T-cho, and accentuation of the liver function was indicated.