

## 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

左向敏紀<sup>1)</sup> 流石真美子<sup>1)</sup> 長谷川 承<sup>2)</sup> 新井敏郎<sup>1)</sup> 廣瀬 昶<sup>1)</sup>

1) 日本獣医畜産大学獣医畜産学部獣医学科 (東京都武蔵野市境南町1-7-1 〒180-8602)

2) 武井動物病院 (東京都国立市中2-19-20 〒186-0004)

### Effect of Nikasyou on a non Insulin-dependent Diabetes mellitus in a Cat

Toshinori SAKO<sup>1)</sup> Mamiko SASUGA<sup>1)</sup> Shinogu HASEGAWA<sup>2)</sup> Toshiro ARAI<sup>1)</sup> Hisashi HIROSE<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Veterinary Medicine, Nippon Veterinary and Animal Science University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino-shi, Tokyo 180-8602, Japan

<sup>2)</sup> Takei Animal Hospital, 2-19-20 Naka, Kunitachi-shi, Tokyo 186-0004, Japan

(Received 24 July 2000 / Accepted 18 December 2000)

**SUMMARY :** Nikasyou is an essence extracted from certain plants growing wild in China. It has been used for improvement of chronic hepatic diseases and in lipid metabolism in human clinics. It can also normalize the levels of blood glucose, aspartic acid transferase (AST), and alanin aminotransferase (ALT). In this study, Nikasyou was administered to non insulin-dependent diabetic cat. When it was brought in, the 10-year-old male cat had dysbasia, various neurological symptoms, and urinary problems, and was diagnosed as having diabetes mellitus, so treatment with insulin was initiated. Six months later, insulin treatment was no longer necessary, and soon the neurological symptoms disappeared. The animal underwent diet therapy, but still showed high levels of AST, ALT, blood glucose, and hepatopathy. So the animal was medicated with Nikasyou for 4 weeks. The levels of AST, ALT, and blood glucose measured after the administration of Nikasyou decreased by 30, 20, and 40%, respectively. Fructosamin (FRA) and triglycerid (TG) also decreased by 35% and 80%. Since Nikasyou is effective for hepatopathy and lipid metabolic disorders, it seemed that the administration of Nikasyou can help improve general conditions related to diabetes mellitus.

**KEYWORDS :** cat, diabetes mellitus, nikasyou

(*J Anim Clin Med*, 9 (3) 149-153, 2000)

**要約 :** インスリン投与が不要となったインスリン非依存性糖尿病猫に対し、荷花掌を投与したところ、投与前に高値を示していたAST、ALT、TG、空腹時血中グルコース濃度およびフルクトサミンの低下が認められた。ASTおよびALTは第4週目で投薬前と比較して、それぞれASTが30%およびALTが20%の低下が認められた。空腹時血中グルコース濃度は投薬前と比べ約40%減少し、FRAも約35%減少した。これは肝機能が改善したことで、インスリンの効果を改善する作用が荷花掌にあることを示唆していた。TGは投与前と比較して約80%減少した。これはインスリンの作用が改善されたことで、脂肪組織に存在するLPLの相対的活性が高まり、TGが顕著に減少したと思われる。

**キーワード :** 猫、糖尿病、荷花掌

(*動物臨床医学* 9 (3) 149-153, 2000)



## はじめに

猫の糖尿病は治療のためにインスリン投与が必要な場合もあるが、栄養管理、経口血糖降下剤などの治療で維持管理できる症例も多い。これらの要因としては、血中グルコース濃度を上昇させる要因または低下を阻害する要因などが考えられる。肝臓は血中グルコースの最大の取り込み臓器であり、肝臓機能の正常化により糖尿病管理が容易になると考えられる。

植物抽出エキス (DAS; Descent Advanced Sugar) である荷花掌は、ヒトに投与された場合、空腹時血糖高値群で血糖値の低下を認め、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の低下が報告されている [1]。このため、糖尿病の肝機能改善および血中グルコースの正常化に有効と考えられている。今回、インスリン治療を必要としない糖尿病 (NIDDM: non-insulin dependent diabetes mellitus) 猫に荷花掌を与えその影響を検討した。

## 症 例

本症例猫は体重5.5kg、去勢雄10歳齢で、排尿障害を主訴に他院に来院し、初診時に歩行困難、頻尿および尿失禁が確認された。前肢がナックリング、蹠行性姿勢をとり、跛行性歩行を示した。尿糖(+++)、血中グルコース濃度423mg/dlから糖尿病と診断した。診断後、インスリン治療により厳格な血中グルコース濃度コントロールを行い、6カ月後にはインスリン投与が不要となり、9カ月後には神経症状も消失した。本症は、空腹時グルコース、フルクトサミンの上昇は認めるものの、インスリン治療が不要となったため、NIDDMと判断した。

給与カロリーは、 $100 \times \text{体重 (kg)} \cdot 0.88 \text{kcal/day}$  で計算して算出し、肥満抑制を目的として11%減にして給与し、体重を維持した。食事は肥満症例用処方食<sup>a)</sup>を用いた。その量を半分ずつ朝(8:00)、夜(19:00)に給餌した。

投与開始前の供試動物の全身状態は良好であったが、投与1カ月前にALT; 234U/l、AST; 88U/lと高値を示しており、肝疾患が疑われた。投与直前に血液学的検査および生化学検査を実施した結果、AST; 71U/l、ALT; 182U/lが高値を示しており、肝障害が持続しているばかりでなく、空腹時グルコース (FBG); 176mg/dl、フルクトサミン (Fructosamin; FRA);  $308.9 \mu\text{mol/l}$  およびトリグリセリド (TG); 232.5mg/dlが高値を示しており、本症例の糖尿病状態の悪化が示唆された。

## 供試薬

供試薬は荷花掌 (*Echevaria glauca*)<sup>b)</sup> を使用した。

## 投与方法

投与量はヒトに対する投与量より換算し、体表面積当たりの60/1.53mg/m<sup>2</sup>とした。投与量決定の基礎となる体重は、毎週1回測定し、それを基にその後1週間の投与量を算出した。1回分をそれぞれ1カプセルに入れ、連日1日1回(毎朝)摂食後に経口投与した。荷花掌の投与は第0週の採血日の翌日から開始し、4週間投与した。

血液採取は投与開始前日 (=第0週)、投与開始後は1週間間隔で計4回(第1・2・3および4週)行った。血液採取は頸静脈から行った。採取した血液は血液凝固促進剤入り血清分離用プラスチック試験管(クリンシール P-S、(株)ヤトロン)に移し、冷却遠心分離器で血清を分離(3000ppm、15分間)し、血清は直ちにサンプル管およびサンプルチューブに分注し、4℃で冷却保存した。

## 測定項目および測定方法

各週の空腹時の血清を用いて、FBG、総コレステロール (TCho)、TG、AST、ALTを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) を用いて測定した。それぞれの項目の測定方法は以下の方法で行った。AST、ALTはUVRate法(イアトロLQ・ASTレート、イアトロLQ・ALTレート)、TCho、TGは酵素法(イアトロLQ・TChoレート、イアトロLQ・TGレート)、およびGluはGlick・G-P-PDH法(イアトロLQ・Gluレート)である(株)ヤトロン)。第0・2・4週の隔週では、FRAをドライケミストリー分析装置(スポットケムSP-4420、京都第一科学)を用いて測定した。

## 結 果

投与期間中、体重にはほとんど変化が認められなかった。

ASTは投与後3週目まで徐々に減少して、第3週目では投与前より約30%減少した (Fig.1)。ALTも3週目まで徐々に減少し、3週目は投与前と比較して約20%減少したが、高値のままであった (Fig.1)。

TChoに顕著な変化は認められなかった。TGは投与前と比較して、1週目で約80%減少し、その後第4週まで軽度な上昇がみられたものの、低値のままであった (Fig2)。

血中グルコース濃度は、投与前に比べ1週で約40%減少し、その後も低値のまま推移した (Fig.3)。FRAは、4週目まで徐々に減少し、4週目では約35%減少していた (Fig.4)。



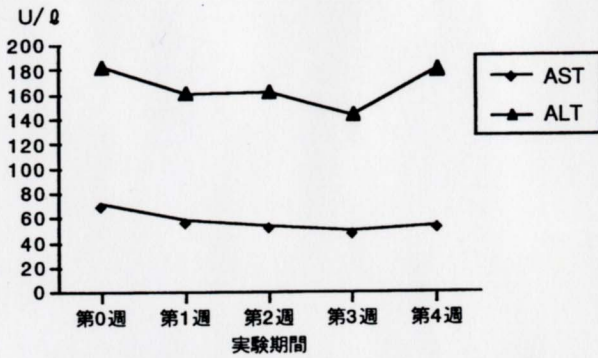


Fig.1 荷花掌投与におけるAST、ALTの推移

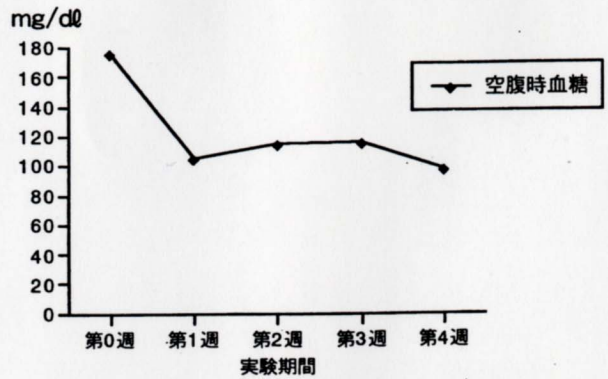


Fig.3 荷花掌投与における空腹時血糖の推移

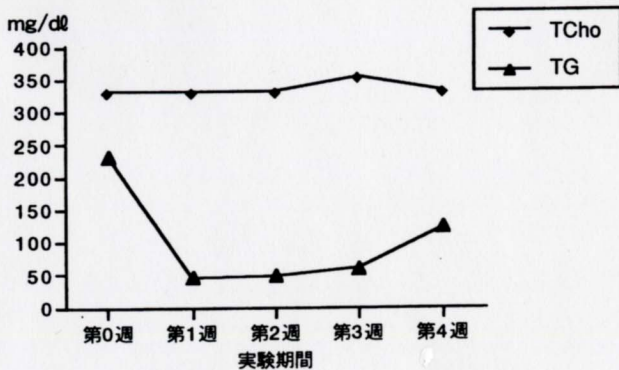


Fig.2 荷花掌投与におけるTChol、TGの推移

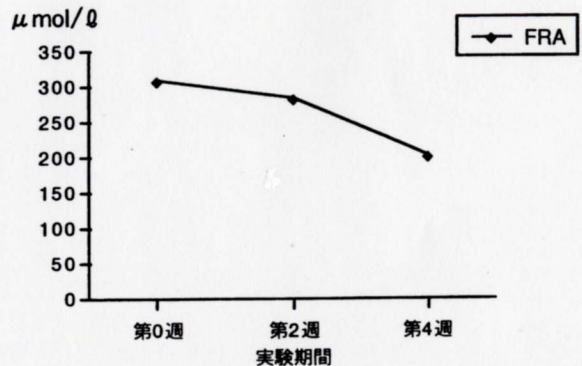


Fig.4 荷花掌投与におけるFRAの推移

### 考 察

ヒトの糖尿病に対して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まだ得られていない [2]。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もある。ヒトにおける荷花掌の投与により体脂肪が低下し、AST・ALT・ $\gamma$ -GTPなどの改善が特に肥満群で認められ、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 [1]。このヒトにおける荷花掌の効果が検討されてから、2年以上が経過した現在に至るまで、継続して投与している患者に対する副作用は一切報告されていない [1]。

荷花掌 (*Echeveria glauca*) 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県の中心よりさらに奥地の険しい山奥の岩肌にのみ自生している。この荷花掌から有効エキスDAS (Descent Advanced Sugar)<sup>b)</sup> を抽出したものを今回使用した。

生化学検査 (FBG、グリコALB、TChol、HDLChol、

TG、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP) において一つ以上の異常値が認められるか、体脂肪率に適正範囲外 (やせ、軽肥満、肥満、超肥満) が認められるか、もしくは東洋医学的評価としての動脈硬化症が認められるか、いずれかの条件を満たすヒト男女86例に荷花掌を投与した報告では、空腹時血糖高値群における血糖値の低下、AST、ALTの低下が認められた [1]。本症例においてもASTおよびALTの肝障害の指標となる酵素の低下がみられた。ヒトと同様に、糖尿病症例猫においても荷花掌投与により肝障害の改善がみられることが示唆された。また、ストレプトゾトシン (Streptozotocin; STZ) 誘発性糖尿病犬に荷花掌を投与したところ、血漿ALT活性が低下したことから、STZ投与により障害された肝機能を改善したと考えられる [3]。

空腹時血中グルコース濃度は投与開始1週目より減少し始め、第4週目において投与前と比較して40%近い減少が認められた。食後インスリンが分泌され、肝臓、筋肉および脂肪組織におけるグルコース、脂肪およびアミノ酸の取り込み、利用および貯蔵が促進される [4]。



特に糖代謝の中心的役割を果たす臓器である膵臓および肝臓が組織の機能障害を生ずる肝、胆、膵疾患において耐糖能障害がしばしば合併する [5]。NIDDM発症過程の初期の病態として、インスリン感受性組織におけるインスリン抵抗性が重要である [6]。インスリン抵抗性の成因としては、遺伝子異常に基づくもの、生活習慣など後天的なもの（肥満、高脂肪食、運動不足など）などがある [7]。その他、インスリン抵抗性の原因として良く知られているのが、副腎皮質機能亢進症、末端肥大症、甲状腺機能亢進症、肥満、その他に肝疾患や腎不全などである [8]。一方、糖尿病患者に高率に脂肪肝、胆石症、膵炎などが合併することが知られており、糖尿病が原因となって肝、胆、膵疾患をきたす場合がある [9]。そのことから、糖尿病の治療に際し、膵臓以外にも肝臓などの他臓器のケアも重要になってくると考えられる。本症例の発症要因を特定することは困難であるが、荷花掌を投与することで肝酵素が低下し、血中グルコースが低下したことから、肝機能の変化が関与していたと考えられた。

猫の糖尿病は、臨床的および組織学的にヒトの2型糖尿病に類似した型の糖尿病となりやすく [10]、尿糖陽性、高血糖のものも一生インスリン治療が必要とは限らない症例もある。猫の糖尿病104例を調査したところ、雄の症例数が雌のその2倍であった [11]。犬の糖尿病と異なり、猫での糖尿病は雄でよく認められると考えられる。2型糖尿病の代謝性の特徴としてインスリン分泌が減少し、その標的器官におけるインスリン活性に抵抗性を生じる [10]。最も一般的な臨床症状は、多尿、多飲、消瘦および元気消失である [11]。 $\beta$ 細胞機能の減退は、組織学的に変化する前にみられる。2型糖尿病に罹患した猫の特徴的組織学的所見として、膵島へのアミロイド沈着があげられる [10]。猫における低リン血症は稀であるが、糖尿病および肝リビドーシスに罹患した猫での報告がされている [12]。ネコの糖尿病では、肝機能を改善することで糖尿病状態が良化する例があると考えられた。

FRAは徐々に減少し、第4週目では投与前と比較して顕著な減少が認められた。これは1日中の血中グルコース濃度を低下させ、その反映としてFRAが低下したと考えられる。ヒトでは主に糖化される血漿タンパクの半減期は、14~28日と短期間であることから、FRAは1~2週間の平均血糖値を反映する [13,14]。FRAの低下が第2、4週にかけて漸減したのはこのためと考えられた。TGは投与前と比較して投与開始1週目より顕著に低下していた。インスリンの作用として、1) 脂肪細胞

のLPL活性の増強、2) 脂肪細胞に対し強いanti-lipolytic activity, 3) 肝でのVLDL-TGの合成促進、4) 肝でのHMG-CoA reductase活性の亢進などがある [15]。通常、糖尿病のように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 (LPL; Lipoprotein lipase) 活性の低下によりTGの異化が低下し、血中濃度は上昇する。荷花掌投与によりTGの減少がみられたということは、インスリン作用の改善によりLPL活性が上昇し、TGの末梢組織への取り込みが促進されたと考えられた。また、STZ投与により誘発した糖尿病犬においても、荷花掌の効果を検討した結果、投与期間中、TGの有意な低下が認められた。そして、そのように脂質代謝が改善したことから、荷花掌は糖尿病状態の改善に有効であったと考えられる [3]。

## 引用文献

- 1) 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)
- 2) Bailey C.J., Day, C. and Leatherdale, B.A. : Traditional Plant Remedies for Diabetes. *Diabetic Medicine*, 3, 185-186 (1986)
- 3) Arai T., Takahashi S., Tanaka A., Sasaki N., Kawabata T., Sako T. : Changes in Activities of Blood Cell Enzymes in Diabetic Dogs Treated with Herb (Nikasyou). *Bull. Nippon Vet. Anim. Sci. Univ.*, No.48, 15-20 (1999)
- 4) Nichols R. : Recognizing and treating canine and feline diabetes mellitus. *Veterinary Medicine*, 87 (3) 211-222 (1992)
- 5) 長坂祐二, 兼子俊男 : 肝・胆・膵疾患における耐糖能異常. *日本臨床*, 54, 2720-2724 (1996)
- 6) 柏木厚典, 前川 聡, 紀田康雄 : 筋肉、脂肪組織における糖代謝とその異常による糖尿病. *糖尿病学の進歩 '95シンポジウム* 5, 229-234 (1995)
- 7) 門脇 孝 : インスリン抵抗性と高血糖. *糖尿病学の進歩'98レクチュア* 5, 29-40 (1998)
- 8) Wolfsheimer K.J. : Problems in diabetes mellitus management. Insulin resistance. *Probl Vet Med*, 2 (4) 591-601 (1990)
- 9) 長坂祐二 : 糖尿病における肝、胆、膵疾患. *日本臨床*, 55, 891-895 (1997)
- 10) Lutz T.A., Rand J.S. : Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Veterinary Clinical North American Small Animal Practice*, 25 (3) 527-552 (1995)
- 11) Crenshaw L., Peterson M.E. : Pretreatment clinical and

- laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus ; 104 cases (1992-1994). *J Am Vet Med Assoc*, 209 (5) 943-949 (1996)
- 12) Justin R.B., Hohenhaus A.E. : Hypophosphatemia associated with enteral alimentation in cats. *J Vet Intern Med*, 9 (4) 228-233 (1995)
- 13) 中 恵一, 下条信雄, 北橋 繁, 佐伯成子, 平井幹男, 奥田 清 : 血漿糖化蛋白・フルクトサミン測定に関する基礎的ならびに臨床的検討. 臨床検査. 31 (6) 679-682 (1987)
- 14) 倉八博之, 森寺邦三郎, 石原隆ほか : 糖尿病患者におけるフルクトサミン値の臨床的意義. 糖尿病, 30 (11) 987-994 (1987)
- 15) 大久保実 : 二次性高脂血症—糖尿病. 日本臨床, 48 (11) 104-110 (1990)
- a) Prescription diet FELINE w/d can (日本ヒルズ・コルゲート㈱)
- b) 長寿科学研究所より供与された。有効成分：20mg/1 tablet (200mg)