経口糖尿病薬の胃液分泌動態におよぼす抗コリン薬の影響¹⁾

酒井 清,* 藤原葉子, 西野隆雄, 松浦多美子

大阪薬科大学

Effect of Anticholinergic Agents on Gastric Secretion of Oral Hypoglycemic Agents¹⁾

KIYOSHI SAKAI,* YOKO FUJIHARA, TAKAO NISHINO and TAMIKO MATSUURA

Osaka College of Pharmacy, 2-10-65, Kawai, Matsubara, 580, Japan

(Received August 26, 1982)

By use of rabbits with alloxan diabetes the effect of anticholinergic drugs on the secretion of gastric juice after the administration of oral antidiabetics as a treatment of alloxan diabetes was examined from the standpoint of mutual interaction among drugs.

The pepsin activity was determined according to the method for the determination of pepsin activity established in the Committee on the examination of a method of measurement of gastric juice belonging to Japan Gastroenterological Society, the acidity by Töpher-Michaelis method and the blood sugar level by Glucose B-Test.

The promoting action of the secretion of gastric juice by oral antidiabetics was inhibited by use of anticholinergic drugs. The amounts of secreted pepsin and acid showing the same tendency as that of secreted gastric juice were mainly influenced by that of secreted gastric juice. The effect was smaller in the case of the administration of anticholinergic drug 2—3 h after oral antidiabetics than that in the case of the simultaneous administration of these drugs. Biguanide drugs showed higher rate of decrease from the maximum value of the amounts of secreted pepsin and acid than sulfonamide or sulfonylurea drugs. Moreover, in the case of the administration of anticholinergic drugs at a suitable interval after oral antidiabetics, the period for both secreted amounts to attain a minimum became longer after a combined treatment. The rate of decrease with quaternary ammonium salts was slightly higher than that with tertiary amines.

Keywords—gastric secretion; alloxan diabetic rabbit; biguanide; sulfonamide; sulfonylurea compound; quaternary ammonium compound; amine compound

緒

言

経口糖尿病薬の作用機序については、現在充分には解明されていない。しかしながら糖尿病治療にあたり、各種経口糖尿病薬が今なお多くの問題をかかえているとはいえ、糖尿病治療に幅広く使用されている。著者らはインシュリンに胃液分泌促進作用があることより、経口糖尿病薬も胃液分泌動態に、なんらかの影響をおよぼすのではないかと考え、その基礎的な解析を試み、先に報告した²⁾。その際経口糖尿病薬の胃液分泌におよぼす機作については、インシュリン低血糖刺激時における迷走神経作用と同機構の可能性が大きいことを示唆した。今回は抗コリン薬を併用して、糖尿病治療時、両薬の併用が胃液分泌動態に如何なる影響を与えるか、薬物の相互作用の観点から検討を試みた。

試料および実験方法

実験に用いた経口糖尿病薬およびその用量は前報²⁾と同様 buformin hydrochloride (I) 100 mg/kg (大日本製薬), glymidine sodium (II) 500 mg/kg (バイエル薬品), glyclopyramide (III) 150 mg/kg (杏林薬品) を、また、抗コリン薬は oxyphencyclimine hydrochloride (IV) (Pfizer), atropine methylbromide (V) (武田薬品), benactyzine methobromide (VI) (山之内製薬) の、おのおの3種を使用した。ある種の家兎にみられるアトロピンエステラーゼ (EC 3.1.1.1 carboxylesterase) の影響を考慮するとともに、³⁾ 各種の文献⁴⁾ を参照し、IV および V は 0.4 mg/kg, VI は 4.0 mg/kg を投与量とした。

実験動物も前報²⁾と同じく体重約3 kgの雄性家兎を使用し、用時調製した20% アロキサン水溶液を100 mg/kg 耳静脈に投与し、10日後尿糖を測定して上昇群を選別した。尿糖上昇群の家兎の血糖をさらに5—7日間調べ150—220 mg/dlの血糖値を有し、かつ経口的ブドウ糖負荷試験⁵⁾で糖尿病型と判定したものを選択した。選択した家兎のうち、3種の抗コリン薬の投与量においてペプシン分泌の最低値が投与前の約50%を示すような家兎を実験に使用した。24時間絶食させたこれら家兎に胃ゾンデを挿入しゾンデの口側端より胃液を注射器で吸引採取した。貯留している胃液を全部吸引除去した後、いったん胃ゾンデを抜き、45分後再び胃ゾンデを挿入し、さらに15分間胃液を採取して、これを基礎分泌とした。ついで両薬同時投与の場合においては、経口糖尿病薬のIおよびIIは精製水8 mlに溶解し、IIIは0.5% CMC-Na溶液8 mlに懸濁して胃ゾンデにて投与した後、いずれも精製水2 mlにて胃ゾンデの内容物を胃中に洗い流し、抗コリン薬の3種は精製水4 mlに溶解し胃ゾンデにて投与後、精製水1 mlで胃ゾンデの内容物を胃中に洗い流した。その後胃ゾンデを除去し、45分後再度挿入し15分間胃液を採取する方法にて、また、時間差投与の場合は基礎分泌採取後経口糖尿病薬を同時投与の場合と同様に投与した。その後胃ゾンデを除去し、45分後再度挿入し15分間胃液を採取する方法にて、いずれも経時的に試料を採取した。なお、時間差投与の場合両薬の胃液分泌動態に与える影響の最高時をほぼ一致させるため、^{2,6)} 経口糖尿病薬のIおよびIIIの時は基礎分泌採取後2時間、IIは3時間の胃液採取後に抗コリン薬を同時投与の場合と同様な方法にて投与した。経時的に採取した胃液については、胃液分泌量、ペプシン活性、遊離塩酸度、総酸度を、また、同時に耳静脈より採血し血糖値を測定した。なお、胃液ペプシン活性の測定は、日本消化器病学会胃液測定法検討委員会による胃液ペプシン活性測定法⁷⁾に準じ胃液1 ml当たりのヘモグロビン消化により生成するチロジン様物質をL-チロジン量に換算して表示する方法により、遊離塩酸度、総酸度はTöpfer-Michaelis法⁸⁾にて、血糖値は和光純薬製Glucose B-Testを使用して測定した。また、ペプシン分泌量はL-チロジン濃度×胃液量/時間より遊離塩酸分泌量および酸分泌量は $[H^+] \times$ 胃液量/時間よりいずれも積分値として算出した。

データ解析の有意水準はStudent's t-testによる検定を行い $p < 0.05$ を有意差とした。

結果および考察

経口糖尿病薬、抗コリン薬各3種間の同時あるいは時間差投与による胃液分泌量および胃液中のペプシン活性、ペプシン分泌量、遊離塩酸度、遊離塩酸分泌量、総酸度、酸分泌量ならびに血糖値に両薬の併用がおよぼす相互作用を検討した。増減率の表現およびグラフ表示方法は、前報²⁾と同様投与前の基礎値を100として各々の%を算出し比較した。

Fig. 1, 3, 5はI, IIおよびIIIの経口糖尿病薬それぞれにIV, VあるいはVIの抗コリン薬を同時に経口投与した場合のペプシン分泌、酸分泌、血糖値を、I, IIは精製水15 ml, IIIは0.5% CMC-Na溶液8 mlと精製水7 mlを投与した対照と比較したものである。また、Fig. 2はIを投与後2時間、Fig. 4はIIを投与後3時間でIV, VあるいはVIを経口投与した場合のペプシン分泌、酸分泌、血糖値をFig. 2はIを精製水10 mlで投与し、その2時間後精製水5 mlを、Fig. 4はIIを精製水10 mlで投与し、その3時間後精製水5 mlを与えた対照と比較したものである。Fig. 6はIIIを投与後2時間でIV, VあるいはVIを投与した場合を0.5% CMC-Na溶液8 mlと精製水2 mlを投与し、その2時間後精製水5 mlを与えた対照と比較したものである。

同様にFig. 7に経口糖尿病薬と抗コリン薬を同時に、Fig. 8に時間差投与した場合のペプシン活性、総酸度を、また、Fig. 9に両薬を同時、Fig. 10に時間差投与した場合の胃液分泌量を対照と比較して示した。

前報²⁾において経口糖尿病薬を投与した場合胃液量の増加と血糖量の低下との間には負の相関性があることより、インシュリン低血糖刺激時における迷走神経作用に類似していることを報告したが、迷走神経遮断作用を有する抗コリン薬と併用した今回の実験において、同時あるいは胃液分泌動態に及ぼす作用の最高時間を、ほぼ同一にした時間差投与のいずれにおいても実験に用いた両薬の投与量では経口糖尿病薬単独投与時にみられた胃液分泌量、ペプシン分泌量、および酸分泌量の上昇作用は認められずペプシン活性、総酸度も基礎値より低下が認められた。なお、遊離塩酸度、遊離塩酸分泌量は、総酸度、酸分泌量とはほぼ同様な傾向を示し、血糖値については経口糖尿病薬を単独投与した場合と比較したとき、各経口糖尿病薬と3種の抗コリン薬の両条件におけるいずれの併用においても対照との間に有意の差は認められなかった。このことより両薬を併用した場合経口糖尿病薬

Fig. 1. Combined Effect of Buformin Hydrochloride and Anticholinergic Agents on Pepsin Output, Acid Output and Blood Sugar Level in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administrated at same time)

Values represent the mean of 10 rabbits.

a) oxyphenyclimine hydrochloride, b) atropine methylbromide, c) benactyzine methobromide, buformin hydrochloride (○; pepsin output, □; acid output, △; blood sugar), buformin hydrochloride combined with anticholinergic agent (●; pepsin output, ■; acid output, ▲; blood sugar). Significantly different from group administrated oral hypoglycemic agent * $p < 0.05$.

Fig. 2. Combined Effect of Buformin Hydrochloride and Anticholinergic Agents on Pepsin Output, Acid Output and Blood Sugar Level in alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administrated at different time)

Values represent the mean of 10 rabbits.

ACA; anticholinergic agent, a) Oxyphenyclimine hydrochloride, b) atropine methylbromide, c) benactyzine methobromide, buformin hydrochloride (○; pepsin output, □; acid output, △; blood sugar), buformin hydrochloride combined with anticholinergic agent (●; pepsin output, ■; acid output, ▲; blood sugar). Significantly different from group administrated oral hypoglycemic agent * $p < 0.05$.

Fig. 3. Combined Effect of Glymidine Sodium and Anticholinergic Agents on Pepsin Output, Acid Output and Blood Sugar Level in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administered at same time)

Legends are the same as in Fig. 1.

Fig. 4. Combined Effect of Glymidine Sodium and Anticholinergic Agents on Pepsin Output, Acid Output and Blood Sugar Level in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administered at different time)

Legends are the same as in Fig. 2.

Fig. 5. Combined Effect of Glycylpyramide and Anticholinergic Agents on Pepsin Output, Acid Output and Blood Sugar Level in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administered at same time)

Legends are the same as in Fig. 1.

Fig. 6. Combined Effect of Glycylpyramide and Anticholinergic Agents on Pepsin Output, Acid Output and Blood Sugar Level in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administered at different time)

Legends are the same as in Fig. 2.

Fig. 7. Combined Effect of Oral Hypoglycemic Agents and Anticholinergic Agents on Peptic Activity and Total Gastric Acidity in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administered at same time)

Values represent the mean of 10 rabbits.

a) buformin hydrochloride, b) glymidine sodium, c) glycopyramide, oral hypoglycemic agents (○; peptic activity, □; total gastric acidity), oral hypoglycemic agents combined with oxyphenyclimine hydrochloride (●; peptic activity, ■; total gastric acidity), oral hypoglycemic agents combined with atropine methylbromide (◻; peptic activity, ◻; total gastric acidity), oral hypoglycemic agents combined with benactyzine methobromide (◊; peptic activity, ◊; total gastric acidity). Significantly different from group administered oral hypoglycemic agent * $p < 0.05$.

Fig. 8. Combined Effect of Oral Hypoglycemic Agents and Anticholinergic Agents on Peptic Activity and Total Gastric Acidity in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administered at different time)

Values represent the mean of 10 rabbits.

ACA; anticholinergic agent, oral hypoglycemic agents (○; peptic activity, □; total gastric acidity), oral hypoglycemic agent combined with oxyphenyclimine hydrochloride (●; peptic activity, ■; total gastric acidity), oral hypoglycemic agents combined with atropine methylbromide (◻; peptic activity, ◻; total gastric acidity), oral hypoglycemic agents combined with benactyzine methobromide (◊; peptic activity, ◊; total gastric acidity). Significantly different from group administered oral hypoglycemic agent * $p < 0.05$.

Fig. 9. Combined Effect of Oral Hypoglycemic Agents and Anticholinergic Agents on Gastric Secretion Volume in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administrated at same time)

Values represent the mean of 10 rabbits.

a) ○; buformin hydrochloride, b) △; glymidine sodium, c) □; glycopyramide,

●; oral hypoglycemic agent combined with oxyphenyclimine hydrochloride,

▲; oral hypoglycemic agent combined with atropine methylbromide,

■; oral hypoglycemic agent combined with benactyzine methobromide.

Significantly different from group administrated oral hypoglycemic agent * $p < 0.05$.

Fig. 10. Combined Effect of Oral Hypoglycemic Agents and Anticholinergic Agents on Gastric Secretion Volume in Alloxan Diabetic Rabbits (Each drug was administrated at different time)

Values represent the mean 10 rabbits.

ACA; anticholinergic agent,

a) ○; buformin hydrochloride, b) △; glymidine sodium, c) □; glycopyramide,

●; oral hypoglycemic agent combined with oxyphenyclimine hydrochloride,

▲; oral hypoglycemic agent combined with atropine methylbromide,

■; oral hypoglycemic agent combined with benactyzine methobromide.

Significantly different from group administrated oral hypoglycemic agent * $p < 0.05$.

TABLE I. Combined Effects of Oral Hypoglycemic Agents and Anticholinergic Agents on Gastric Secretion in Diabetic Rabbits

Drugs	Pepsin output						Total acid output					
	Same time ^{a)}			Different time ^{a)}			Same time ^{a)}			Different time ^{a)}		
	Maximum value (mg)	Lowest value (mg)	M.I.T. ^{b)} (h)	Maximum value (mg)	Lowest value (mg)	M.I.T. ^{b)} (h)	Maximum value (μeq)	Lowest value (μeq)	M.I.T. ^{b)} (h)	Maximum value (μeq)	Lowest value (μeq)	M.I.T. ^{b)} (h)
Buformin hydrochloride + Oxyphencyclimine hydrochloride	12.5 ±1.2	5.6 ±0.5	3	20.7 ±1.4	6.8 ±0.8	2	1031.8 ±61.5	504.4 ±66.8	3	1189.4 ±86.9	507.4 ±55.9	2
Buformin hydrochloride + Atropine methylbromide	15.8 ±3.0	5.0 ±0.6	4	21.6 ±1.0	6.0 ±0.7	2	1199.6 ±115.6	382.7 ±36.3	4	1244.3 ±102.6	431.2 ±37.0	2
Buformin hydrochloride + Benactyzine methobromide	13.3 ±1.8	5.5 ±1.0	4	20.4 ±2.9	6.2 ±1.7	2	1016.7 ±105.6	384.3 ±75.0	4	1188.3 ±136.2	438.0 ±89.1	2
Glymidine sodium + Oxyphencyclimine hydrochloride	11.6 ±1.1	5.1 ±0.5	4	18.7 ±1.1	6.5 ±0.6	1	1032.0 ±62.0	477.2 ±58.2	4	1269.5 ±105.3	604.1 ±68.5	1
Glymidine sodium + Atropine methylbromide	11.5 ±1.4	4.9 ±0.6	4	22.1 ±1.0	6.8 ±0.4	1	1002.5 ±41.9	387.5 ±34.7	4	1278.7 ±64.0	548.6 ±48.7	1
Glymidine sodium + Benactyzine methobromide	10.8 ±0.9	5.2 ±0.5	4	22.7 ±2.6	7.4 ±1.0	1	980.7 ±142.0	352.7 ±45.8	4	1458.2 ±148.7	661.7 ±74.0	1
Glycopyramide + Oxyphencyclimine hydrochloride	11.0 ±0.9	5.7 ±0.9	4	17.6 ±1.5	5.8 ±0.6	2	974.1 ±47.7	459.3 ±32.9	4	1164.1 ±122.7	573.7 ±62.7	1
Glycopyramide + Atropine methylbromide	11.0 ±1.1	5.0 ±0.6	4	19.5 ±1.5	5.9 ±0.7	1	982.1 ±50.6	394.2 ±37.2	4	1100.7 ±85.2	485.7 ±76.4	1
Glycopyramide + Benactyzine methobromide	11.1 ±0.9	5.5 ±0.7	4	20.9 ±2.9	6.6 ±1.3	1	1010.4 ±92.3	377.1 ±56.7	4	1278.4 ±186.6	581.5 ±89.8	1

Each value represented the mean ± S.E. a) Each drug was administered at same time. b) Maximum inhibitory time (Time after administration of Anticholinergic agent.) c) Each drug was administered at different time.

TABLE II. Combined Effects of Oral Hypoglycemic Agents and Anticholinergic Agents on Gastric Secretion Volume in Diabetic Rabbits

Drugs	Same time ^{a)}			Different time ^{c)}		
	Maximum value (ml)	Lowest value (ml)	M.I.T. ^{b)} (h)	Maximum value (ml)	Lowest value (ml)	M.I.T. ^{b)} (h)
Buformin hydrochloride + Oxyphencyclimine hydrochloride	8.7±0.7	4.2±0.4	3	9.7±0.7	4.3±0.6	2
Buformin hydrochloride + Atropine methylbromide	9.8±1.0	3.8±0.4	4	10.4±0.8	4.0±0.4	2
Buformin hydrochloride + Benactyzine methobromide	8.5±1.1	3.8±0.7	4	8.9±0.8	4.2±0.8	1
Glymidine sodium + Oxyphencyclimine hydrochloride	8.0±0.6	4.2±0.3	4	9.6±0.6	5.4±0.4	1
Glymidine sodium + Atropine methylbromide	7.9±0.7	4.0±0.4	4	10.6±0.6	5.2±0.5	1
Glymidine sodium + Benactyzine methobromide	7.7±1.1	4.1±0.5	4	10.9±1.9	5.9±1.0	1
Glycopyramide + Oxyphencyclimine hydrochloride	7.6±0.5	4.2±0.4	4	8.5±0.6	4.7±0.5	1
Glycopyramide + Atropine methylbromide	7.7±0.6	3.8±0.3	4	9.0±0.8	4.3±0.6	1
Glycopyramide + Benactyzine methobromide	8.0±0.7	4.2±0.5	4	10.5±1.6	5.2±0.8	1

Each value represented the mean ± S.E.

a) Each drug was administrated at same time.

b) Maximum inhibitory time (Time after administration of Anticholinergic agent.)

c) Each drug was administrated at different time.

の胃液分泌促進作用は抗コリン薬の迷走神経抑制作用により低血糖を示しながらも抑制され、迷走神経作用の関与も一因であることが推察された。

また、ペプシン活性、遊離塩酸度、総酸度の減少率より主細胞より壁細胞に影響するほうが大きいと考えられ、分泌量については、ペプシン分泌量、酸分泌量とも主として、胃液分泌量に影響されると思われた。

同時投与の場合のように、抗コリン薬が経口糖尿病薬と同時に作用するより、経口糖尿病薬による胃液分泌促進が先におこり、ついで抗コリン薬により抑制されるほうが、経口糖尿病薬の胃液分泌促進機構に与える影響は小さく、回復率も早く認められた。これは条件による迷走神経系の感受性の相違に基づくものでないかと考えられた。⁹⁾

各経口糖尿病薬と3種の抗コリン薬を同時あるいは時間差投与した場合におけるペプシン分泌量、酸分泌量の

最高値と最高抑制時間およびその値を Table I に、胃液分泌量は Table II に示した。

実験に用いた経口糖尿病薬中ビグアナイド剤である I は、スルホンアミド剤である II, スルホニルウレア剤である III に比べ、ペプシン分泌、酸分泌とも抗コリン薬による最高値からの下降率が大であった。また、時間差投与の場合、抗コリン薬投与後のペプシン分泌および酸分泌の最高抑制時間が I の場合他の 2 薬に比べ一般的に遅く認められた。なお、4 級アンモニウム塩である V および VI は、3 級アミンである IV に比べ、その下降率がやや大きくみられた。これらは、前報²⁾で述べたごとく薬物の物理化学的性質、生体内作用の相違などに基づくものと考えられ、^{9,10)} 胃液分泌動態に対する薬物の作用を解明していく上に重要なことと思われた。

結 論

アロキササン糖尿病家兎における 3 種の各経口糖尿病薬の胃液分泌促進作用は 3 級アミン、あるいは 4 級アンモニウム塩である 3 種の抗コリン薬のいずれとの併用によっても抑制された。なお、ペプシン分泌量、酸分泌量とも主として胃液分泌量に影響されることが明らかになった。

抗コリン薬と経口糖尿病薬が同時に作用するより、経口糖尿病薬による胃液分泌促進が先におこり、ついで抗コリン薬により抑制されるほうが経口糖尿病薬の胃液分泌作用に与える影響が小さく、回復率も早かった。ペプシン分泌、酸分泌はともにスルホンアミド剤、スルホニルウレア剤よりビグアナイド剤のほうが最高値からの下降率が大きく、また、時間差投与の場合、抗コリン薬作用後のペプシン分泌量および酸分泌量の最低を示す時間がスルホンアミド剤、スルホニルウレア剤に比べビグアナイド剤では遅くみられた。なお、3 級アミンに比べ 4 級アンモニウム塩はその下降率が、やや大きく認められた。これらは薬物の物理化学的性質、生体内作用の相違に基づくものと思われた。

引用文献および注

- 1) 第 30 回日本薬学会近畿支部総会ならびに支部大会、松原、1980 年 11 月。および日本薬学会第 102 年会、大阪、1982 年 4 月で発表。
- 2) 酒井 清、中谷真理子、山崎みどり、薬誌、**101**, 354 (1981)。
- 3) 石井靖男、薬局、**26**, 935 (1975)。
- 4) 日本医薬情報センター編、“日本医薬品集,” 薬業時報社、東京、1979, p. 140, 327, 580; 佐藤靖夫, “消化性潰瘍の薬物治療,” 中外医学社、東京、1968, p. 79; 石井靖男、薬局、**26**, 16 (1975)。
- 5) 上田英雄、武内重五郎、亀田治男, “臨床検査法,” 改訂第 5 版, 杏林書院、東京、1964, pp. 567—568。
- 6) 酒井 清、藤原葉子、西野隆雄、松浦多美子、西浦昭雄、薬誌、**103**, 319 (1983)。
- 7) 第 13 回胃液測定法検討委員会、日本消化器病学会雑誌、**71**, 206 (1974)。
- 8) 上田英雄、武内重五郎、亀田治男, “臨床検査法,” 改訂第 5 版, 杏林書院、東京、1964, pp. 123—124。
- 9) 小澤 光編, “病態生理と薬物療法 (第 II 集),” 薬事新報社、東京、1982, p. 119, 125。
- 10) 日本糖尿病学会編 “糖尿病学の進歩 第 II 集,” 診断と治療社、東京、1977, p. 85。