

III

特集 肝臓に焦点を当てた糖尿病治療

肝臓を標的臓器とした糖尿病治療

河盛隆造

順天堂大学大学院 医学研究科(文科省事業)スポーツロジセンター

ポリクリでいつも「2型糖尿病はどの臓器の機能異常により起こる病気ですか？」と学生に聞いてきた。「もちろん膵です」と誰もが答えたが、正解は何だろうか。膵？ 肝？ 筋？ 脂肪組織？ 脳？ 神経？ 腸管？ 血管？ 腎？ 網膜？ 心？ すべて可能性があるのではなかろうか。

本稿では、「糖尿病は肝の病気！」の立場から考えてみたい。肝は膵から分泌されたインスリンやグルカゴンが流入する最初の標的臓器であり、かつ摂食時、消化酵素により分解され吸収されたブドウ糖やアミノ酸が流入する臓器でもある。さらにインクレチン、とくにGLP-1は摂食という情報を受け、瞬時に脳に情報を伝え、全身血流を門脈に集め、摂取栄養素を肝に供給する役割を演じている。すなわち肝は摂取した栄養素を取り込み、活用する最初の、最大の臓器である。ところが肝の機能異常や、肝でのインスリンの作用が低下すれば、血糖制御をはじめとする乱れが発症することが容易に理解できよう。

飲暴食をしても140 mg/dlを越えることはない。

夜間絶食時、ならびに食後においても血糖制御に最も大きく関与している因子はインスリンならびにグルカゴン分泌動態、さらにそれらを受け取る肝の機能であることは異論がない。

では、健常人はどの程度のインスリンをどのような形で分泌し続けているのであろうか。筆者は40年以上前にイヌを用い、radio-isotope tracer dilution法を駆使して、rate of glucose appearance (Ra; 絶食時には肝・ブドウ糖放出率がその大半を占める)、rate of glucose disappearance (Rd; 絶食時には筋・ブドウ糖取り込み率がその大半を占める)、およびそれらを制御する因子を解析していた¹⁾。正常イヌで種々の外乱時における末梢血インスリンレベル、グルカゴンレベル、血糖応答、Ra、Rdなどを頻回に測定したのち、膵を全摘出し、門脈内にカニューラ3本を留置し、門脈内にインスリン、グルカゴン、

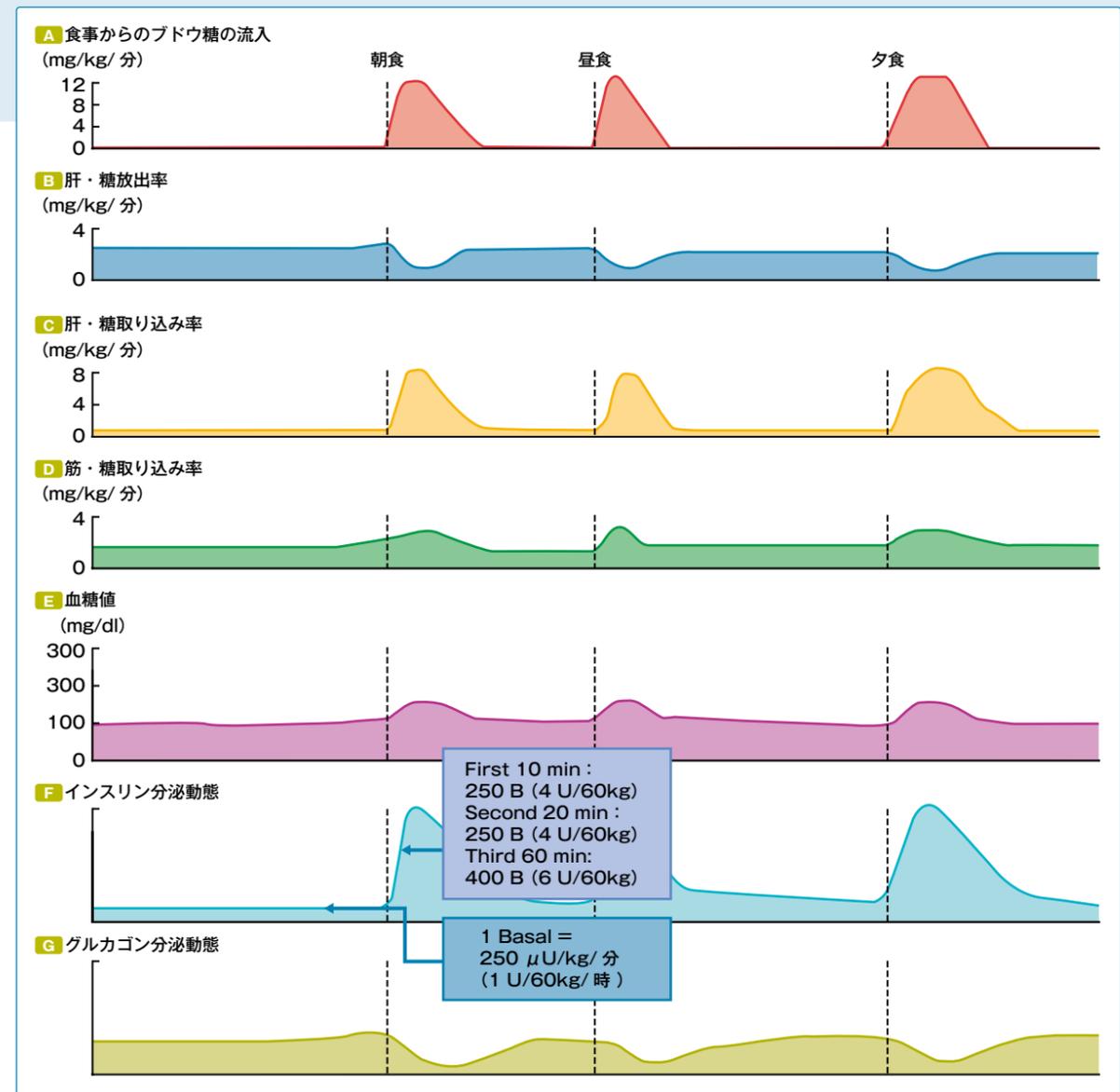


図1 健常人にみる“糖のながれ”を再現する門脈内へのインスリン注入動態は？ (河盛隆造,1972年のイヌでの実験ノートより作成)

ブドウ糖を種々の率で注入し、正常イヌの糖代謝動態を再現する注入率を検討した。絶食時、基礎一定率でのグルカゴン注入下では、インスリンを門脈内に250 μU/kg/分で注入した際の末梢血IRIは5 μU/ml内外であり、正常血糖値や正常イヌのRa、Rd (いずれも2~3 mg/kg/分)を再現することができた。そこで、250 μU/kg/分を注入率(1×Basal)、1Bと規定した。ブドウ糖を経口糖負荷時の腸からの吸収動態に一致させて門脈内に注入した(30分で1 g/kgのブドウ糖が急速に吸収された状況を再現した)際の末梢血血糖応答正常化を再現するためのインスリン注入率は最初の10分に250B(体重60 kg

の例では4単位)、その後の20分で250Bが必要、計90分間の合計必要量は900Bであり、この結果正常イヌの食後血糖応答、末梢血インスリンレベルを再現した(図1)。これらの値は肥満のない、したがってインスリンの働きが低下していない1型糖尿病患者でのインスリン必要量(具体的には24時間にわたり、体重60 kgの例で1単位/時、食事ごとに約15単位、という経験値)とよく合致している。同様に、健常人においても24時間にわたり、毎時間約1単位のインスリンが分泌され、それにより肝・ブドウ糖放出率と全身細胞・ブドウ糖取り込み率が一致し、正常血糖値を維持していると理解できる。ちな