

内分泌性膵臓

Islets of Langerhans ランゲルハンス島

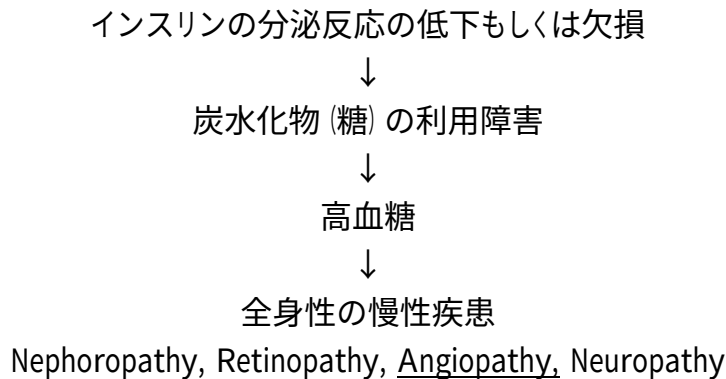
70% Beta 細胞 Insulin

20～5% Alpha 細胞 Glucagon

5～10% Delta 細胞 Somatostatin

1～2% PP (Pancreatic Peptide) (F) 細胞 Pancreatic Peptide

糖尿病



分類

旧分類 (病態分類)

I 型 (Insulin-dependent diabetes melitus=IDDM) と II 型 (Non-Insulin-dependent diabetes melitus=NIDDM) → 表 17-3

IDDM: インスリンの絶対的不足

NIDDM: インスリンの相対的不足

その他: 妊娠糖尿病 etc.

新分類 (成因分類) 1999 年

1 型糖尿病 (beta 細胞の破壊に基づく)

2 型糖尿病 (インスリンの分泌障害とインスリン抵抗性)

耐糖能異常 (境界型)

インスリンと代謝

- ・インスリンは beta 細胞で産生され、貯蔵され、分泌される。
- ・グルコースは beta 細胞を刺激し、インスリンの合成と分泌を促進する。

・インスリンは同化ホルモンであり、増殖因子である。

・インスリンの作用としては、

- 1) グルコースとアミノ酸を細胞内に膜を介してとりこむ。

- 2) 肝臓や骨格筋におけるグリコーゲンの産生
- 3) グルコースのトリグリセリドへの変換 → 脂肪細胞への脂肪貯留
- 4) 核酸の合成、タンパク質合成

・インスリンはグルコースの細胞内へ取り込ますことで血糖値をさげる。

↓ ↑

糖尿病では耐糖能が低下する（血糖値が高くなる）。

耐糖能: グルコースが摂取されたときに、血糖値を一定に保つ調節機構の能力
インスリンの適切な量の制御と体細胞の適切なインスリン感受性

診断: 1) 空腹時血糖が 126mg/dl 以上である。

2) 75 g 糖負荷試験で、2 時間値が 200mg/ml 以上

3) 随時血糖値が 200mg/ml 以上

のいずれかであることが 2 回以上証明されればいい。

1 型 (IDDM) の発生機序

自己免疫 (HLA-D 拘束性 + ウイルス?) → 島炎 → Beta 細胞の減少 → インスリンの絶対的不足 → IDDM (図 17-7)

・インスリンの投与が治療に必要。

・遺伝性要因が高い。

・HLA との関連性

白人では、HLA-DR3 と DR4 に集積。日本人では、HLA-DR4 と DRw9。
MHC class I との関連性もいわれている。

・他の遺伝子との関連も考えられる (多因子病) 一卵性双生児間では 50%

・自己免疫性膵島炎

・人の急性発症の糖尿病で膵島炎が見られる。

・動物モデルでも同様な所見があり、この動物の T 細胞の移植により、膵島炎を誘発できる。

・beta 細胞に対する自己抗体が 70% で見られる。

・ウイルス感染

・コクサッキー B ウイルス、おたふく風邪、麻疹ウイルス感染後に起こる。

・自己抗体の抗原であるグルタミン酸脱水酵素と共通のアミノ酸配列がある。

・損傷した beta 細胞を作り出し、自己免疫的機序を引き起こす引き金になる。

beta 細胞の自己免疫的破壊が進行し、beta 細胞が減少、インスリンが絶対的に不足す

る。

したがって、発症は原因があった時期より後になる。ただし、多くは25歳までに発症。

2 型 (NIDDM) の発症機序

- ・免疫的機序はない。
- ・遺伝的背景が非常に強い。一卵性双生児では、60～80%が同胞発症。
- ・複数の遺伝子の異常による多因子病の典型と考えられている。

beta 細胞のインスリン分泌障害と標的組織のインスリン反応性の低下によって起こる。

- ・発症前および早期では、グルコース負荷後のインスリン分泌の応答が遅れ、一過性の高血糖が生じる (境界型糖尿病)。
- ・妊娠、肥満では、標的組織のインスリン感受性が低下している。つまり、血中の糖の利用が遅延し、高血糖を生じる。← 出産や減量で耐糖能が改善する。
- ・高血糖に対し、beta 細胞がインスリンを多量に分泌する必要が出て、インスリンの相対的不足が生じる。
- ・beta 細胞がストレスから消耗し、反応性の慣れが出てくる。
- ・beta 細胞の減少が起き、最終的には、軽度から中等度のインスリンの絶対的不足が生じる。
- ・膵島には、アミリンからなるアミロイドの沈着が見られる。

糖尿病の病変の原因

Nephropathy, Retinopathy, Angiopathy, Neuropathy は、高血糖の結果として起こる。病変は一般に高血糖の程度と罹病期間に相関する。

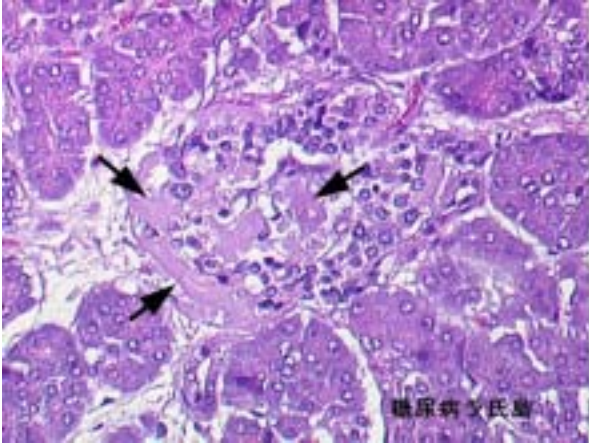
- 1) 非酵素性 glycosilation＝アミノ酸が高血糖の糖によって、非酵素的に修飾される。
 - ・ヘモグロビンも糖化される。HbA_{1c} の測定は血糖コントロール経過の指標になる。
 - ・半減期の長い構造蛋白 (コラーゲンなど) は、長期間の高血糖によって、不可逆的な advanced glycosilation end products (AGE) なる。→ まanus半減期が長くなる。
 - ・AGE では、蛋白の構造が変化する。
 - ・糖がラジカルとして働き、他の蛋白を結合する。
 - ・さまざまな細胞レセプタに結合する。→ 走化性、サイトカイン分泌 etc
- 2) ソルビトールの細胞内貯留
 - ・糖の取り込みにインスリンを必要としない組織 (神経、レンズ、腎、血管内皮・周皮) では細胞内のグルコースが上昇する。→ 浸透圧の上昇
 - ・ソルビトールへの変換が起き、細胞内に貯留する。→ 浸透圧のさらなる上昇
 - ・細胞障害、イオンチャネルの機能障害

- ・Schwann 細胞、網膜動脈での異常

糖尿病の病変の組織像

1) 膵

- ・IDDM では、ラ氏島は縮小、減少する。また、ラ氏島炎があることがある。
- ・NIDDM では、ほとんど変化がない。典型的にはアミロイド (アミリン) 沈着。



2) 血管系

- ・粥状動脈硬化が早期から急速に進行する。← コラーゲンの AGE 化
- ・高脂血症の高頻度の合併、リポ蛋白の糖化
- ・高血圧の高頻度の合併
- ・以上より、下肢の壊疽、心筋梗塞などを合併しやすい。
- ・細動脈では、硝子様細動脈硬化が起きる。← 細動脈の透過性の亢進による血漿蛋白の漏出と AGE 化
- ・Microangiopathy も同様な機序によって起こる。基底膜の肥厚も起こる。

3) 糖尿病性腎症

a) 糖尿病性糸球体硬化症

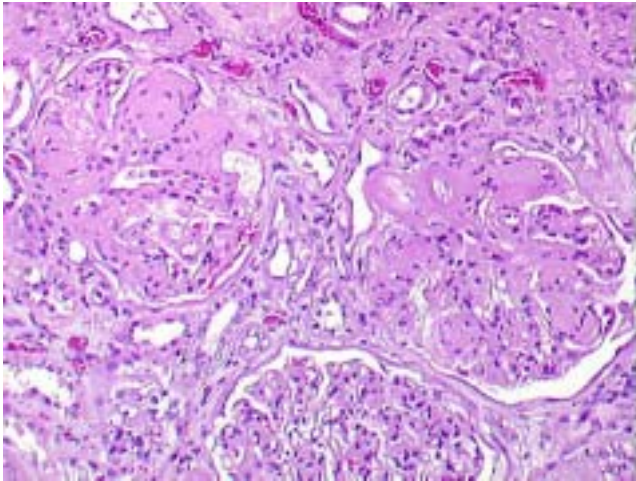
- ・瀰漫性糸球体硬化症＝メサンギウムの増殖と基底膜の肥厚からなる。Microangiopathy と同様の機序で起き、ネフローゼの原因となる。
- ・結節状糸球体硬化症＝Kimmelstiel-Wilson 病変。硝子化した結節が多数糸球体内にみられる。最終的には、糸球体全体がそうなる。

b) 腎血管病変

- ・腎臓のさまざまなレベルの血管がおかされる。

c) 腎盂腎炎

- ・腎髄質の血行不良、感染防御能の低下、尿糖などにより、腎盂炎がおきやすい。
- ・重篤な例では、壊死性乳頭炎になる。
- ・以上により、高血圧の原因、最終的には腎不全になる。→ 血液透析患者の最も多い原疾患は糖尿病。



4) 糖尿病性眼病変

- ・網膜症、白内障、緑内障を合併する
- ・網膜症は Microangiopathy のひとつとしておこる。非増殖性と増殖性のものがあり、増殖性のものでは失明の原因となる。

5) 糖尿病性神経症

- ・末梢性対称性知覚神経麻痺 (こっちが多い)、運動神経麻痺
- ・排便排尿障害、勃起不全、自律神経障害
- ・Microangiopathy、血管透過性の亢進、糖代謝の異常などの複合要因で起きる。

糖尿病の臨床像

1 型 (IDDM) の場合

- ・インスリンの絶対的欠乏は、持続的な高血糖と内因性の飢餓状態をつくる。
- ・持続的な高血糖は近位尿細管の糖再吸収の閾値をこえて、糖尿を引き起こす。→ 浸透圧利尿 → 多尿 → 水分喪失 → 多飲になる
- ・インスリンの欠乏は、利用できないにもかかわらず、糖の生合成を求め、グリコーゲンの分解の促進、蛋白・脂肪の異化の亢進を引き起こす。
- ・多食と体重減少が同時に起こる。

brittle 型糖尿病

- ・インスリンの感受性の増大 → インスリン投与が過剰に反応し、低血糖発作を引き起こす。
- ・他方、ケトアシドーシスを引き起こす。
 - ・糖が利用できないので、グルカゴンの作用が前面に出る。
 - ・蛋白・脂肪の異化作用を高める。
 - ・飢餓時の重要なエネルギー源のひとつであるケトン体を肝で産生する。
 - ・重症糖尿病患者では、ケトン体の利用も低下している。
 - ・血中のケトン体が増加し、ケトアシドーシスになる。
- ・異化代謝の高まる感染症、出血、組織壊死などが重篤な症状の切掛になることが

ある。

2 型 (NIDDM) の場合

- ・一般的に、肥満の中年以降 (40 歳) の成人で発症。
 - ・急な体重減少、口渇が初発症状のことがあるが、一般的には無症状で検診などで発見される。
 - ・多くは軽症でコントロール可能。時には食事療法だけでも。
 - ・時に (特に高齢の人で)、水分の摂取が不足し、高浸透圧性非ケトン性昏睡をになることがある。
-
- ・糖尿病患者では、易感染性があることに注意。死亡の原因となる。通常の細菌、結核菌など。
 - ・皮膚などの再生能力の低下にも注意。
 - ・高血圧、動脈硬化、血栓症などが起きやすい。
 - ・これらが、多くの場合最終的な死因となる。

膵島の腫瘍

1) インスリノーマ

- ・インスリン産生による低血糖発作が特徴。
- ・通常良性。10%で悪性。

2) グルカゴノーマ

- ・グルカゴン産生による高血糖。ただし、インスリンも産生して低血糖のことも。
- ・通常悪性。転移で見つかる。

3) Zollinger-Ellison 症候群

- ・ガストリン産生腫瘍による。高ガストリン血症により、胃酸分泌亢進、多発消化管潰瘍を合併。
- ・下痢が主症状のことも。