

2022年度 筑豊糖尿病療養指導士講習会

2022年6月11日

- 1.糖尿病とは
- 2.インスリン

症例62歳 男性 管理職

家族歴：伯父 48歳、兄 42歳、甥 36歳で死亡、生前多飲を訴えている。
 幼少時より病弱であった。
 18歳より、仕事に従事し徐々に地位も上がり、
 30歳、重要な地位に就いて以来、精神的負担と仕事量の増大により病気になることが多くなった。人事に関する仕事で夜遅くまで交渉事や宴会等が多く、移動も馬車や牛車を利用することが多かった。
 51歳、3月ごろより頻りに飲水が多くなり、昼夜多く飲み、口が渇いて力がない。しかし、食事は通常と変わらなかった。“飲水病”が危惧された。
 53歳、1月25日、風病に罹患
 1月26日、一日中寝ていることが多く人が来てても対面しなかった。
 54歳、身体状態は変わらなかったが、視力低下が出現し、2~3尺離れた人の顔も見えず、ただ手に取っているもののみが見える程度
 治療：陰陽師 病事占い、僧侶 加持祈祷、漢方薬 紅雪、阿梨勒丸
 62歳、12月2日、背中に大きな腫物ができて針治療を受けるも軽快せず、
 12月3日、意識不明に陥り、12月4日寅の刻(午前4時頃)死亡。
 世界記憶遺産：“御堂関白記” 藤原 道長



この世をばわが世とぞ思う望月の
欠けたることのなしと思えば

藤原道長

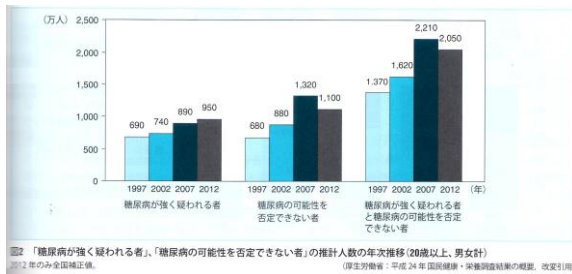


アレタエウス(カパドチア人)西暦
81-138年(推定)
 (ケルケルA医学文庫, 1603年アントワー
 プで出版されたC. プランティンの著書か
 ら)

- ・ Diabetesは、驚くべき疾病であり、人にしばしば認められるものではない。それは水腫と類似した原因により、肉と手足を湿った冷たい老廃物として尿中に溶かしてしまふ。その分泌物は腎と膀胱により普通の経路で排泄される。患者は尿を作ることを決してやめないが、排尿は水門を開きつばなしにしたように絶え間ない。
- ・ この疾患は慢性的なものであり、徐々に起こるが、いったん疾患が完全に確立してしまうと、引き起こされる衰弱は急速で死は速やかであり、患者が長生きすることはない。

糖尿病の概念の変遷

1. 口渇・多飲・多尿・痩せの病気
2. 尿糖をきたす病気
3. 高血糖の病気
4. 膀胱の病気
5. インスリン分泌不足の病気
6. 特有の合併症をきたす病気
7. インスリン作用不足による、不均一な病気
8. 動脈硬化を促進する病気
9. 発症に遺伝素因が関係する病気
10. 血糖値に基づく判定基準のある病気
11. 認知症・うつ・骨粗しょう症・各種がん等の合併



糖尿病とは

- 糖尿病はインスリン作用不足に基づく慢性高血糖状態を主徴とする代謝疾患群。
- 病態：インスリン分泌不全とインスリン作用の障害(インスリン抵抗性)がある。
- 成因：多様であり、遺伝因子と環境因子が関与。
- 糖代謝異常が主であるが、脂質・蛋白質代謝の障害もある。
- 高血糖に伴う症状：口渴、多飲、多尿、体重減少など
軽症：症状はないことが多い
重篤な場合：昏睡に陥る
- 合併症の出現：細小血管合併症・・・網膜症、腎症、神経障害など
大血管障害(動脈硬化)・・・心筋・脳梗塞、壊疽、
下肢閉塞性動脈硬化症など
- 分類：1型糖尿病、2型糖尿病、疾患に伴うその他の糖尿病、および妊娠糖尿病に分類される。
- 治療：食事療法、運動療法が基本であるが、経口血糖降下剤、GLP-1受容体作動薬、インスリンが必要な場合もある。

体内での糖代謝のしくみ

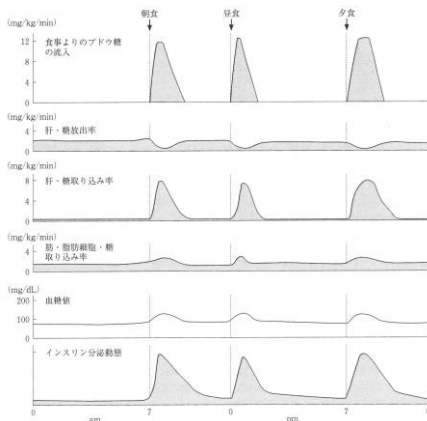
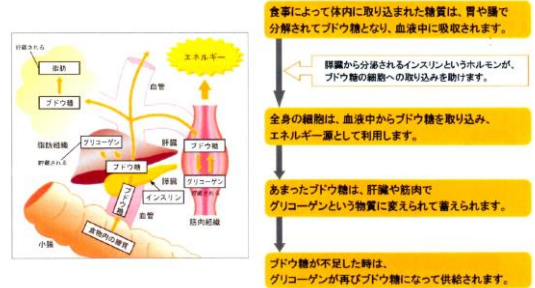
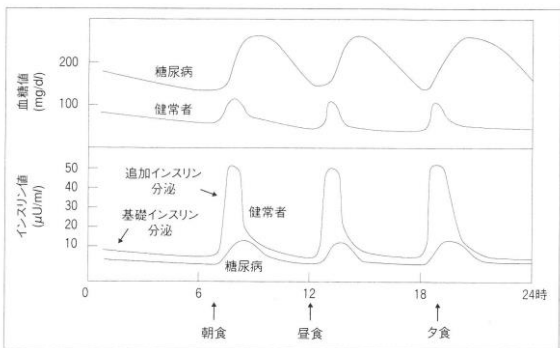
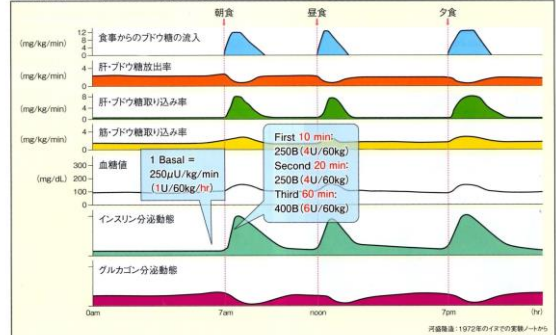


図 健康人における“糖のながれ”を再現する膵膵内へのインスリン注入動態は？



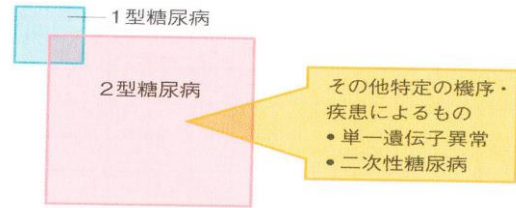
血糖値、インスリン値の24時間の変動－健康者と糖尿病の対比－

糖尿病の成因分類と病態分類

糖尿病とそれに関連する耐糖能低下の成因分類

1. 1型: 膵β-細胞の破壊。通常は絶対的インスリン欠乏に至る。
 - A. 自己免疫性
 - B. 特発性
2. 2型: インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足をともなうものなどがある。
3. その他の特定の機序、疾患によるもの
 - A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
 - 1) 膵β-細胞機能にかかわる遺伝子異常
 - 2) インスリン作用の伝達機能にかかわる遺伝子異常
 - B. 他の疾患、条件に伴うもの
 - 1) 膵外分泌疾患、2) 内分泌疾患、3) 肝疾患、4) 薬剤や化学物質によるもの、5) 感染症、6) 免疫機序によるまれな病態、7) その他の遺伝的症候群を伴うもの
4. 妊娠糖尿病

糖尿病の成因分類の概念図



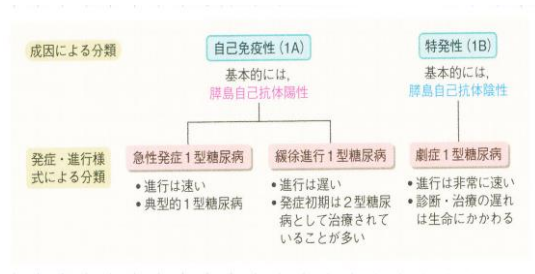
糖尿病の鑑別診断のポイント

1. 発症時年齢
2. 性別
3. 発症様式と経過
4. 家族歴、遺伝形式
5. 体重歴(過去の最高体重の時期)
6. 膵島自己抗体の有無
7. 特徴的な身体所見
8. インスリン分泌能の程度
9. インスリン抵抗性の程度

I 型糖尿病の特徴

- ・発症機構: 主に自己免疫を基礎にした膵β細胞破壊、HLAなどの遺伝因子に何らかの誘因・環境因子が加わって起こる。他の自己免疫疾患(甲状腺疾患など)の合併が少なくない。
- ・家族歴: 家系内発症は2型の場合より少ない。
- ・発症年齢: 小児～思春期に多い。中高年でも認められる。
- ・肥満度: 肥満とは関係なし。
- ・自己抗体: GAD抗体、IAA、ICA、IA-2、ZnT8抗体など。
- ・インスリン依存状態: 絶対的に欠乏、生命維持のためにインスリン治療が不可欠。
- ・臨床指標: 血糖値: 高い、不安定、ケトン体: 著増することが多い。
- ・治療: インスリン強化療法、食事療法、運動療法
- ・インスリン分泌能: 空腹時血清CPR0.5ng/ml以下

1型糖尿病の分類



急性発症1型糖尿病診断基準(2012)

1. 口渇、多尿、多飲、体重減少などの糖尿病症状の出現後、おおむね1カ月以内にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る
2. 糖尿病の診断早期より継続してインスリン治療を必要とする
3. 膵島関連自己抗体が陽性である
4. 膵島関連自己抗体が証明できないが、内因性インスリン分泌が欠乏している

判定: 1,2,3を満たす場合 急性発症1型糖尿病と診断

1, 2, 4を満たす場合 急性発症1型糖尿病と診断してもよい
膵島関連自己抗体が不明の場合: 診断保留(再検)

内因性インスリン分泌の欠乏が証明されない場合: 診断保留

緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM)

1. 発症時は、インスリン非依存状態であるが、徐々にインスリン分泌能が低下し、最終的にはインスリン依存状態に移行する。
2. 膵島細胞抗体 (ICA)、GAD抗体、インスリン自己抗体 (IAA) IA-2抗体などの膵島関連自己抗体が経過中持続的に陽性。
3. GAD抗体陽性のSPIDDM例の頻度: 2型糖尿病の約10%。
4. 発症年齢: 30~50歳、中年から高齢である。
5. β -細胞障害の速度: 男性が女性より速やかで、発見時すでに糖尿病合併症を有する例もある。
6. 膵病理組織所見: β -細胞残存例が多い、膵外分泌腺組織は萎縮、CD-8陽性のリンパ球浸潤を認める。
7. 膵管造影: 慢性膵炎様の不整所見を認める。

参項事項: 緩徐進行1型糖尿病

1. インスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の発症 (もしくは診断) 3カ月以後にインスリン療法が必要になる場合が多い
2. 膵島関連自己抗体は経過とともに陰性化することがある
3. GAD抗体の抗体価にかかわらず、インスリン分泌能の低下が緩徐であるため、あるいは変化しないため、診断後10年以上たってもインスリン依存状態まで進行しない例もある

劇症1型糖尿病診断基準 (その2)

参考所見

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトアシトシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1~2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素 (アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ I など) が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状 (発熱、咽頭痛など)、消化器症状 (上腹部痛、悪心・嘔吐など) を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA-DRB1 * 04:05-DQB1 * 04:01との関連が明らかにされている

日本糖尿病学会 (2012)

緩徐1型糖尿病診断基準 (2012)

・ 必須項目

1. 経過のいずれかの時点で膵島関連自己抗体 (GAD, ICA) が陽性
2. 糖尿病の発症 (もしくは診断) 時、ケトアシトシスもしくはケトアシドーシスはなく、直ちには高血糖是正のためにインスリン療法が必要とならない

* 膵島自己抗体: GAD抗体、膵島細胞抗体 (ICA)

劇症1型糖尿病診断基準 (その1)

下記の1~3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する (2012)

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトアシトシスあるいはケトアシドーシスに陥る (初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)。
 2. 初診時の (随時) 血糖値 288mg/dl 以上であり、かつ HbA1c (NGSP) 8.7% 以下である。
 3. 発症時の尿中CPR 10 μ g/day 以下、または、空腹時血清CPR 0.3ng/ml 以下、かつグルカゴン負荷後 (または食後2時間) 血清CPR 0.5ng/ml 以下である。
- * 劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。

症例: 48歳、男性。

主訴: 全身倦怠感、口渇

現病歴: 生来健康、平成20年1月18日風邪症状で近医受診。薬物療法にて、症状軽快するも1月21日より全身倦怠感、口渇等の症状出現。検査の結果: CRP(+), WBC12800、BS測定不能のため飯塚市立病院受診。

現症: 意識: JCS: I -1、脈拍: 108/分、整、貧血・黄疸: (-)、

胸・腹部: 異常なし、神経学的所見(-)、血圧: 112/50mmHg。

検査所見: 血糖値: 1320mg/dl、HbA1c5.6%、IRI<0.4

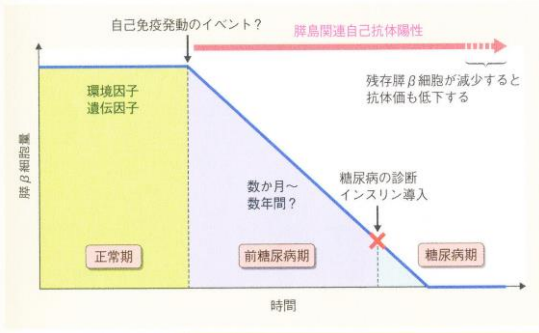
検尿: 糖(3+)、ケトン体(+)、蛋白(+/-)、

ICA(-)、抗GAD抗体<1.3、コクサッキー-B4抗体<4X、AMY: 218

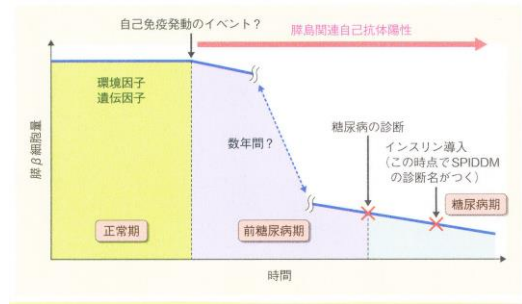
pH: 7.071、WBC24300、CRP5.13、

経過: 感冒を先行感染として、DKAで発症したDM家族歴のない劇症 I 型糖尿病。インスリン治療にて軽快退院。

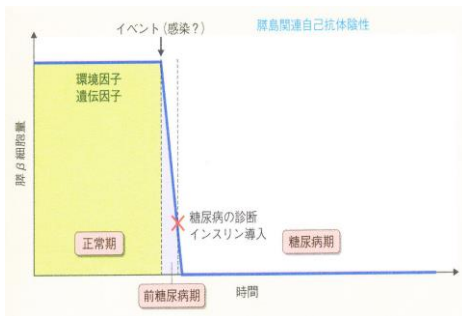
急性発症1型糖尿病の自然経過



緩徐進行1型糖尿病の自然経過



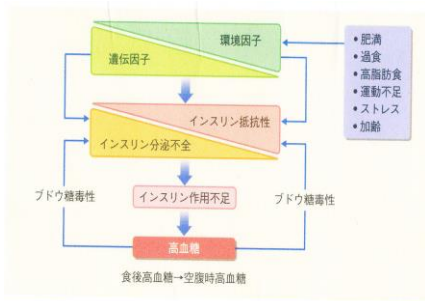
劇症1型糖尿病の自然経過



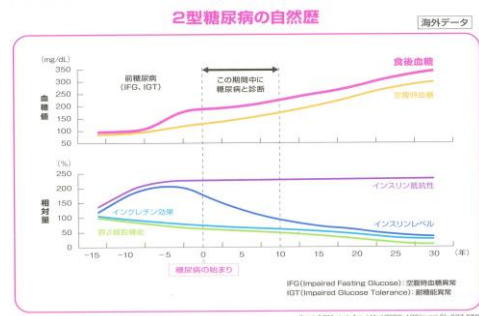
2型糖尿病の特徴

- ・発症機構: インスリンの分泌低下+インスリン作用不足(インスリン抵抗性)。
- ・家族歴: 家系内血縁者にしばしば糖尿病がある。
- ・発症年齢: 40歳以上に多い。若年者にも増加傾向。
- ・肥満度: 肥満または肥満の既往あり。
- ・自己抗体: 陰性
- ・インスリン非依存状態: インスリン分泌ある程度維持、時にインスリン治療必要なことも。
- ・臨床指標: 血糖値: 比較的安定、ケトン体: 時に増加、軽度。
- ・治療: 食事療法、運動療法、経口薬またはインスリン療法。
- ・インスリン分泌能: 空腹時血清CPR1.0ng/ml以上のことが多い。

2型糖尿病の発生機序



2型糖尿病の自然歴

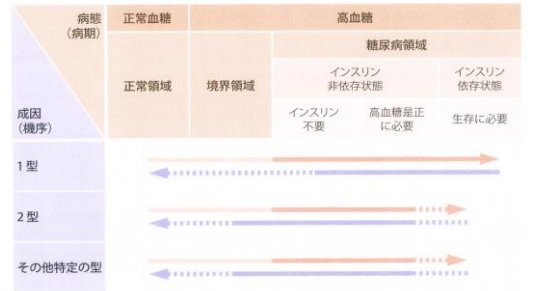


1型・2型糖尿病の特徴

糖尿病の分類	1型	2型
発症機構	おもに自己免疫を基礎にした膵β細胞破壊。HLAなどの遺伝因子に何らかの誘因・環境因子が加わって起こる。他の自己免疫疾患（甲状腺疾患などの合併が少なくない）。	インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に過食（とくに高脂肪食）、運動不足などの環境因子が加わってインスリン作用不足を生じて発症する。
家族歴	家系内の糖尿病は2型の場合より少ない。	家系内血縁者にしばしば糖尿病がある。
発症年齢	小児～思春期に多い。中高年でも認められる。	40歳以上に多い。若年発症も増加している。
肥満度	肥満とは関係がない。	肥満または肥満の既往が多い。
自己抗体	GAD抗体、IAA、ICA、IA-2抗体などの陽性率が高い。	陰性。

HLA: human leucocyte antigen
 GAD: glutamic acid decarboxylase
 IAA: insulin autoantibody
 ICA: islet cell antibody
 IA-2: insulinoma-associated antigen-2

糖尿病における成因と病態の概念



糖尿病の病態による分類と特徴

糖尿病の病態	インスリン依存状態	インスリン非依存状態
特徴	インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠	インスリンの絶対的欠乏はないが、相対的に不足している状態。生命維持のためにインスリン治療が必要ではないが、血糖コントロールを目的としてインスリン治療が選択される場合がある。
臨床指標	血糖値：高い、不安定 ケトン体：著増することが多い	血糖値：さまざまであるが、比較的安定している ケトン体：増加するがわずかである
治療	1. 強化インスリン療法 2. 食事療法 3. 運動療法（代謝が安定している場合）	1. 食事療法 2. 運動療法 3. 経口薬、GLP-1受容体作動薬またはインスリン療法
インスリン分泌能	空腹時血中Cペプチド0.5ng/ml以下	空腹時血中Cペプチド1.0ng/ml以上

その他の特定の機序、疾患によるもの

- A. 遺伝因子として遺伝因子が同定されたもの
- 膵β細胞機能に関わる遺伝子異常
 - インスリン作用の伝達機構に関わる遺伝子異常
- B. 他の疾患、条件に伴うもの
- 膵外分泌疾患：慢性膵炎、膵臓がん等
 - 内分泌疾患：先端肥大症、甲状腺機能亢進症
 - 肝疾患：慢性肝炎、肝硬変、肝がん等
 - 薬剤や化学物質によるもの：グルココルチコイド等
 - 感染症：コクサッキーBウイルス、サイトメガロウイルス等
 - 免疫機序によるまれな病態：インスリン受容体抗体等
 - その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの：ダウン症候群、クラインフェルター症候群等

妊娠糖尿病(2010)

- 妊娠糖尿病の定義：
妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常代謝
- 診断基準：75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する
 空腹時血糖値 \geq 92mg/dl
 1時間値 \geq 180mg/dl
 2時間値 \geq 153mg/dl
 * 妊娠時に明らかな糖尿病と診断された場合：
 妊娠糖尿病から除外
 * 初診時・インスリン抵抗性の高まる妊娠中期：随時血糖値100mg/dl以上の場合：75gOGTTを勧めている

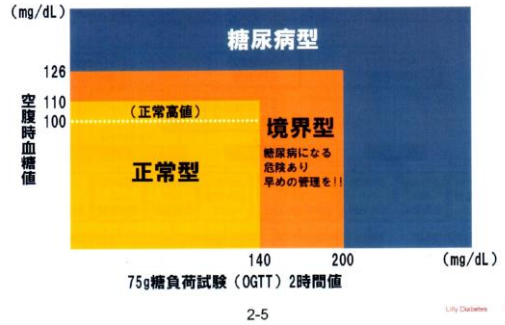
糖尿病の診断(1)

- 病歴聴取のポイント
 - 現病歴：主訴、受診の動機
 - 既往歴：手術歴、体重歴、妊娠・出産歴
 - 家族歴：糖尿病の家族歴の有無、肥満の家族歴など
 - 治療歴：指導内容、服用した薬剤の種類、治療経過
 - 病気に対する知識と生活歴
- 身体所見のポイント
 - 身体所見：体重・身長・腹囲の計測、血圧測定など
 - 皮膚：水疱症、白癬・カンジダ症、湿疹、陰部掻痒症
 - 眼：必ず眼科医を受診させる
 - 口腔：口腔内乾燥、齲歯、歯周病、口腔内感染症など
 - 下肢：足背・後脛骨動脈の拍動減弱・消失、浮腫、壊疽
 - 神経系：感覚障害、振動覚低下・消失など

糖尿病の診断(2)

- 1) 検尿: 尿糖、尿たんぱく、尿ケトン体など
- 2) 血糖検査: 空腹時血糖、随時血糖、食後血糖
75g糖負荷試験(OGTT)
- 3) グルコヘモグロビン(HbA1c)
- 4) グルコアルブミン
- 5) 1, 5アンヒドログルシトール(1, 5AG)
- 6) 血中インスリン、血中、尿中C-ペプチド
インスリン抵抗性(HOMA-R)、
インスリン分泌の指標(HOMA-β)
インスリン分泌指数(I.I)
C-ペプチド指数(CPI)
- 7) 膵島関連自己抗体: GAD抗体、IA-2抗体など
- 8) HLAなど

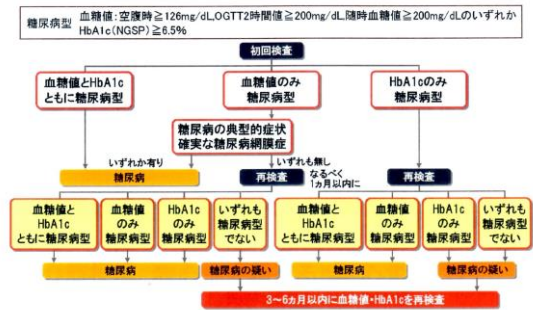
空腹時血糖値および75g糖負荷試験(OGTT) 2時間値の判定基準(静脈血漿値)



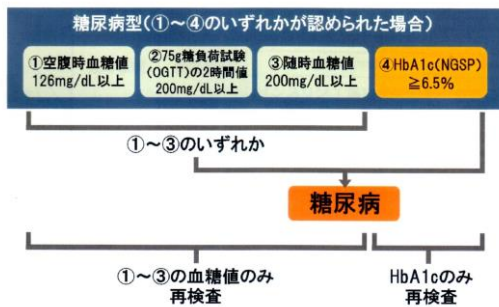
75gOGTTによる判定区分と判定基準

グルコース濃度 (静脈血漿) ^{注1)}	血糖測定時間		判定区分
	空腹時	負荷後2時間	
126mg/dL以上	←または→	200mg/dL以上	糖尿病型
糖尿病型にも正常型にも属さないもの			
110mg/dL未満	←および→	140mg/dL未満	正常型 ^{注2)}

糖尿病と診断されるまでの流れ



「糖尿病型」の判定



75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)から得られる情報

1. インスリン抵抗性の評価
 - 1) $HOMA-R = (F-IRI \times F-PG) \div 405 \geq 2.5$
 - 2) $F-IRI \geq 10 \mu U/ml$
 - 3) $75gOGTT90 \sim 120' \text{値} \geq 80 \mu U/ml$
 上記のいずれかを満たせば、インスリン抵抗性ありと判定
2. インスリン初期分泌能の評価
 $I.I. = (IRI_{30' \text{値}} - IRI_{0' \text{値}}) / (PG_{30' \text{値}} - PG_{0' \text{値}})$
 $I.I. < 0.4$ の場合、初期分泌低下ありと判定
3. 糖尿病発症リスクの評価
 負荷後 60' $\geq 180mg/dl$ なら境界型に準じた取り扱い

境界型の鑑別

1. 肥満度(BMI,ウエスト周囲長)、体重歴、生活習慣(食習慣、運動習慣、ストレス環境)、家族歴、妊娠糖尿病の有無、血圧・血清脂質・75gOGTTでの血糖値、インスリン値からインスリン抵抗性の有無等の評価
2. IGT中2時間値高値群(170~199mg/dl)ほど糖尿病型への進展度が高い
3. 75gOGTT検査時インスリン分泌指数(I. I)低下した場合(0.4以下)糖尿病へ進展しやすい

境界型とは

1. 境界型は75gOGTTで、糖尿病型にも正常型にも属さない血糖値を示す群である。
IGT(耐糖能異常)+IFT(空腹時血糖異常)
2. 境界型には、糖尿病の発症過程または改善過程にある症例が混在する。
IFT:インスリン分泌障害、IGT:インスリン抵抗性の増大
3. 75OGTT2時間値高値群(170~199mg/dl):
糖尿病型への進展率・血管疾患発症のリスクも高い。
メタボリックシンドローム:
腹腔内脂肪蓄積+インスリン抵抗性
4. 75gOGTTでインスリン分泌指数(I. I)が低下したもの(0.4未満)は、糖尿病に進展しやすい。

境界型の取り扱い

1. 境界型:糖尿病に準ずる
IGT:動脈硬化性疾患の合併の有無
3~6カ月に代謝状態の再評価
2. 生活習慣の改善:肥満の解消、食生活習慣(糖質・脂肪摂取の制限、食物繊維摂取の促進、間食の配慮等)、運動の励行、飲酒習慣の是正、禁煙指導等
3. 耐糖能異常の経過観察
4. 高血圧および脂質代謝異常の改善

日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準

必須条件	内臓脂肪型肥満	ウエスト周囲長 ^{※1)} 男性85cm以上	男女とも内臓脂肪面積100cm ² 以上に相当
		ウエスト周囲長 ^{※1)} 女性90cm以上	
3項目のうち2項目以上	脂質代謝異常	高中性脂肪血症(150mg/dℓ以上)	低HDLコレステロール血症(40mg/dℓ未満)
	高血圧	収縮期血圧130mmHg以上	拡張期血圧85mmHg以上
	高血糖 ^{※2)}	空腹時血糖値 110mg/dℓ以上 ^{※3)}	

糖尿病治療の目標

- ・健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、健康な人と変わらない寿命の確保
- ・糖尿病細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)および動脈硬化性疾患(冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈性疾患)の発症、進展の阻止
- ・血糖、体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態の維持

コントロールの指標(熊本宣言:2013)

血糖コントロール目標

目標	コントロール目標値 ^{※4)}		
	血糖正常化を目指す際の目標 ^{※1)}	合併症予防のための目標 ^{※2)}	治療強化が困難な際の目標 ^{※3)}
HbA1c(%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

- 注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。
- 注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dℓ未満、食後2時間血糖値180mg/dℓ未満をおよその目安とする。
- 注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。
- 注4) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

(2013年6月1日より施行予定)

2016年日本糖尿病年次学術集会で発表

高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)

患者の特徴・健康状態 ^(*)	カテゴリーI		カテゴリーII	カテゴリーIII
		① 認知機能正常 ② ADL自立	① 軽度認知障害～軽度認知症 または ② 手段的ADL低下、基本的ADL自立	① 中等度以上の認知症 または ② 基本的ADL低下 または ③ 多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など)の使用	なし ①	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	あり ②	65歳以上 7.5%未満 (下限6.5%) 75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会より

まとめ

1. 糖尿病患者は増加の一途を示している。
2. 糖尿病患者の成因と病態(病期)を診断。
3. 糖尿病患者の早期発見に努めなければならない。
4. 耐糖能異常(糖尿病予備軍)患者への教育と指導。
5. 治療中の患者には、合併症の進展阻止と治療継続を指導。

参考文献

1. 日本糖尿病学会編:糖尿病治療ガイド: 2012-2013
2. 日本糖尿病療養指導 ガイドブック :2012
3. スマートな糖尿病診断と治療の進め方(中山書店):2011
4. 日本内科学会雑誌:102(4)、2013
5. 日本糖尿病学会編:
科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン:2013
6. 日本糖尿病学会誌:55(10)、2012
7. 熊本宣言:2013

インスリン(合成・分泌・作用)

1. ラングエルハンス島(膵島) Paul Langerhans(1869)
膵島:成人では膵臓全体の1~2%を占める。

構成細胞:α-細胞:グルカゴン	15~20%
β-細胞:インスリン	60~80%
δ-細胞:ソマトスタチン	5~10%
PP-細胞:Pancreatic Polypeptide	5~10%
ε-細胞:グレリン	

血糖調節に関与するホルモン

血糖降下作用のあるもの:インスリン

血糖上昇作用のあるもの:グルカゴン、成長ホルモン、ACTH、副腎皮質ホルモン、カテコラミン

膵島の解剖学的特徴

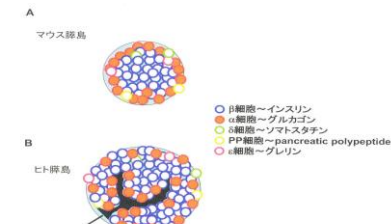
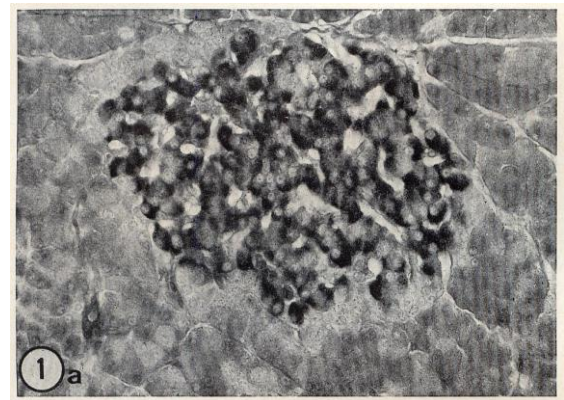
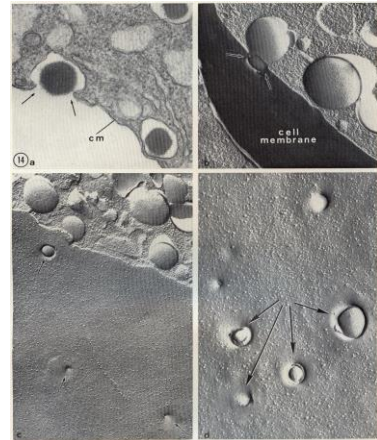
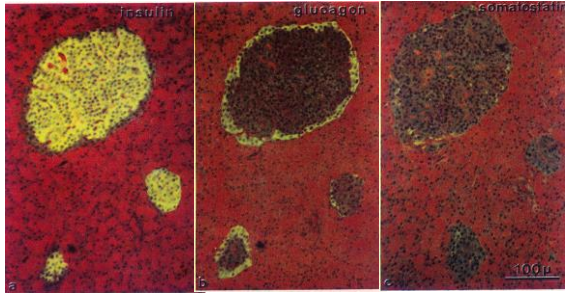


Fig. 1 膵島の解剖学的特徴

(A) マウス膵島の模式図。(B) ヒト膵島構造の模式図(文献[1]より改変)。膵島中心部に位置するβ細胞は膵島内血管に面しており、かつ周囲をα細胞に取り囲まれている。





2. インスリンの構造

プレプロインスリン→プロインスリン→インスリン+c-ペプチド

インスリンの構造:

A-鎖(21個アミノ酸残基)+B-鎖(30個のアミノ酸残基)

2つのS-S結合

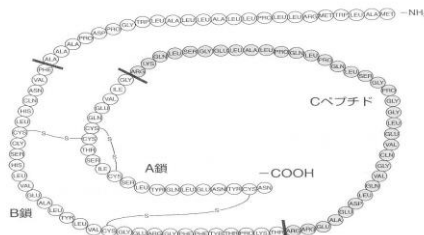


図1 プロインスリンの構造とインスリン、Cペプチドの関係

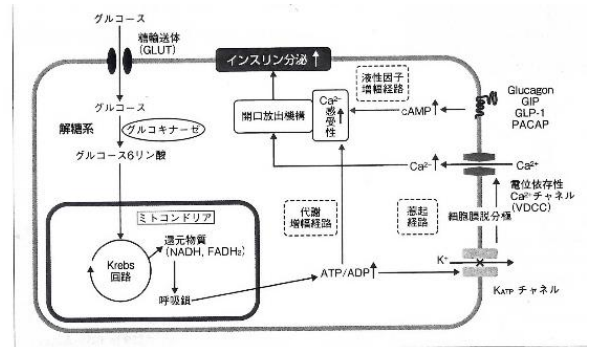


図1 膵β細胞におけるインスリン分泌機構

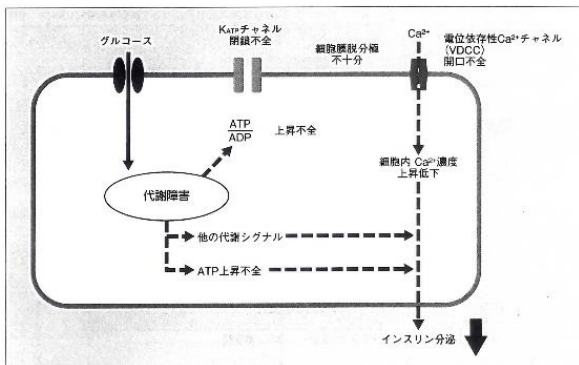
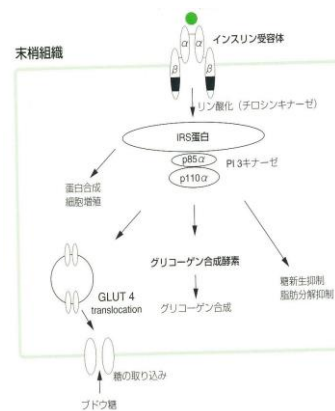


図6 2型糖尿病β細胞におけるインスリン分泌障害の機序



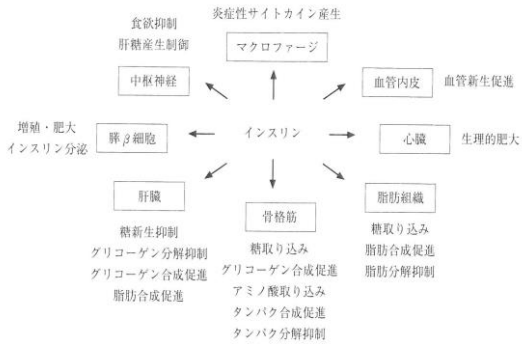
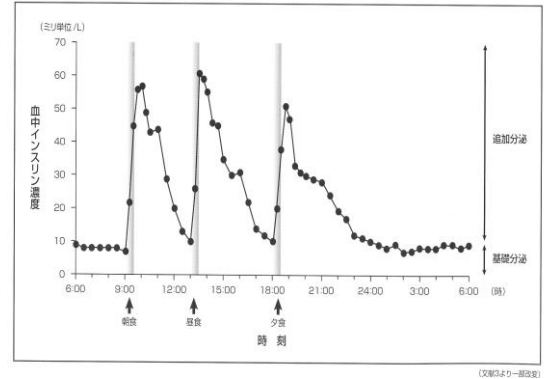


図1 各臓器における多彩なインスリン作用

図1-2 健康人におけるインスリン分泌動態



(文部科学省調べ)

2) インスリンの主な標的組織における作用

- (1) 肝臓 グリコーゲン合成促進
グリコーゲン分解抑制
解糖系酵素の誘導
糖新生系酵素の誘導抑制
cAMP濃度低下
- (2) 筋肉 ブドウ糖の膜透過促進
グリコーゲン合成促進
アミノ酸取り込み促進
蛋白合成促進
膜電位の上昇
Kイオンの摂取促進

インスリンの主な標的組織における作用

- (3) 脂肪 ブドウ糖の膜透過性促進
ブドウ糖の酸化促進
脂肪合成促進
脂肪分解抑制
蛋白合成促進
cAMP濃度低下

3) インスリンの生理作用

インスリン: 膵島β細胞において生成、分泌

- 門脈を経て肝臓に
- 肝静脈を経て全身の組織に
- 肝細胞、筋肉や脂肪組織のインスリン受容体に結合し、作用を現わす。

1. 肝: グリコーゲン分解抑制、糖新生の抑制、グリコーゲンの合成促進など
2. 脂肪組織: 糖取り込みの促進、グルコース酸化、脂肪合成の促進など
3. 筋肉: 糖取り込みとグリコーゲン合成促進など

3) インスリン分泌に影響を及ぼす諸因子

(1) 促進因子:

- ブドウ糖、マンノース、アミノ酸(ロイシン、アルギニン、その他)
- 腸ホルモン(GIP, ガストリン、セクレチン、CCK、グルカゴン、その他)
- β-ケト酸、アセチルコリン、グルカゴン、テオフリン、スルホニル尿素など

(2) 抑制因子:

- ソマトスタチン、2-デオキシグルコース、マンノヘプツロース、ノルアドレナリン、アドレナリン、ダイアゾキサイド、サイアザイド系利尿剤、インスリンなど

インスリンの単位

生物学的力価(単位)

力価の検定法:ウサギ血糖降下法 (in vivo)
マウスけいれん法 (in vivo)

ウサギ血糖降下法(日本薬局方)

健全なウサギの血糖値を0.045%(45mg/dl)にまで低下させる量を1単位とする。

血糖値45mg/dl:ウサギの低血糖けいれん誘発値

3. インスリンの生合成と分泌・作用機序 1) インスリンの分泌およびその作用

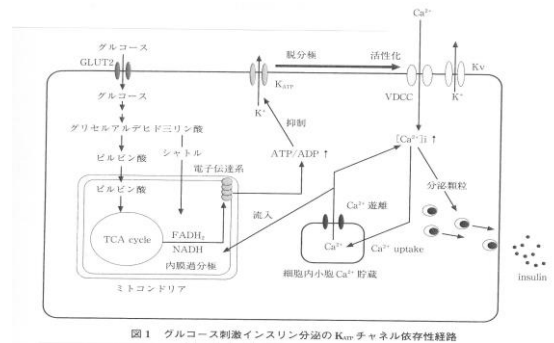


図1 グルコース刺激インスリン分泌の K_{ATP}チャネル依存性経路