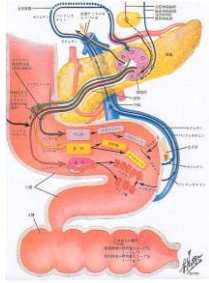


## 膵臓、消化吸収と肝疾患

中野医院 中野逸郎

### 膵臓の役割



- 消化酵素と膵液を消化管に分泌する外分泌組織とホルモンを血液中に分泌する内分泌組織から成る
- 摂食後、膵外分泌作用で消化された栄養素は吸収された後、内分泌部のインスリンによって肝、筋肉、脂肪組織に同化蓄積され、絶食時にはグルカゴンによって貯蔵エネルギーが血中へ放出され、必要エネルギー供給の恒常性を維持する

### 膵内分泌

- 膵内にランゲルハンス島として散在する
- 中心にあるB細胞のインスリンが周辺の細胞のグルカゴンやソマトスタチンの分泌を調節
- インスリンが膵外分泌を刺激し、グルカゴン、ソマトスタチン、PPは抑制する

### 膵の発生

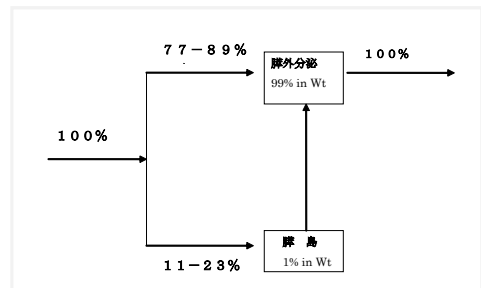


- 膵は肝や胆嚢と同様に消化管の一部から発生し、背側膵と腹側膵が発芽するように発生し、背側膵は膵頭部から尾部に、腹側膵は鉤部になる
- 膵管細胞から膵島と膵腺房ができ、小葉構造をとる

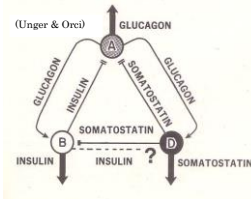
### 膵外分泌

- 食事をすることで迷走神経を介して刺激
- 食餌中の脂肪や蛋白質が十二指腸粘膜からCCKを分泌させて膵酵素分泌、胆嚢収縮をおこし、酸性の胃液の十二指腸流入がセクレチンを分泌させてアルカリ性の膵液が膵から分泌される
- 十二指腸が中性になって消化酵素が活性化され、消化吸収が促進される

### 膵内血流の分配



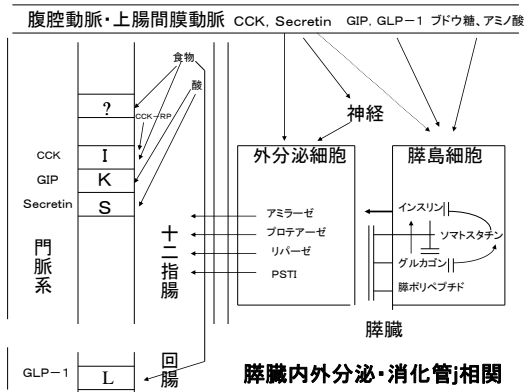
## 膵島ホルモンの関係



- ・インスリンはグルカゴンを抑制
- ・グルカゴンはインスリンとソマトスタチンを分泌
- ・ソマトスタチンはインスリンとグルカゴンを抑制
- ・糖尿病ではインスリン作用不足からグルカゴン抑制が不足
- ・B→A→Dの方向性

## 膵内外の情報伝達

- ①消化管→膵臓  
消化管ホルモン(CCK、セクレチン)は膵外分泌を刺激する。GLP、GIPはインクレチンである
- ②膵島→膵外分泌  
インスリンは膵外分泌を刺激、グルカゴン、ソマトスタチン、膵ポリペプチドは抑制する
- ③膵島内情報交換  
インスリンはグルカゴンを抑制、グルカゴンはインスリンとソマトスタチンを刺激、ソマトスタチンはインスリンとグルカゴンを抑制
- ④膵外分泌→消化管  
蛋白分解酵素は膵外分泌を抑制する



## 膵疾患と糖尿病

- ・先天異常:膵無形成、形成不全、癒合不全
- ・膵炎:重症急性膵炎、慢性膵炎
- ・膵外分泌腫瘍:膵癌、膵嚢胞性腫瘍
- ・膵内分泌腫瘍:グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ
- ・膵切除

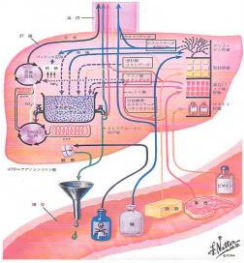
## 膵性糖尿病

- ・膵癌や慢性膵炎にともなう糖尿病
- ・やせ型でインスリン治療が多い
- ・グルカゴン分泌が低下している
- ・低血糖を起こしやすい
- ・消化不良のため、摂取された食餌の吸収は100%ではない
- ・消化酵素剤を十分投与して治療する

## まとめ

- ・膵臓は食物の消化から吸収までを膵外分泌が行い、栄養素の同化、貯蔵、供給を膵内分泌がコントロールする
- ・消化管、膵外分泌、膵内分泌は互いにコントロールしてエネルギーの安定供給に寄与している
- ・インスリンもグルカゴンも膵臓がつくるので糖尿病では膵疾患のチェックを忘れない！

## 肝臓の機能



- 血糖の恒常性を保つ
- 糖質や脂質の代謝調節(合成・分解・貯蔵)
- 蛋白質合成を行う
- 解毒作用

## グリコーゲンの合成と分解

- 肝臓は一日に160gのグリコーゲンを合成し貯蔵量は60gである
- インスリンはグリコーゲン合成を刺激し、グルカゴンなどは分解を刺激して糖を放出する
- 筋肉には300~500gのグリコーゲンが貯蔵されるが筋肉で消費されて糖を放出することはない

## 脂肪分解と糖新生

- 脂肪はホルモン感受性リパーゼでジグリセリドと脂肪酸に分解され、さらにグリセロールまで分解される
- 筋肉はグリコーゲンを消費して乳酸を産生する
- グリセロールと乳酸は肝臓に運ばれて糖新生の基質になり、筋肉にプールされたアラニンも糖新生に用いられる
- 長期の飢餓状態では脂肪を分解し、脂肪酸やケトン体を利用し、更には筋肉蛋白からアミノ酸を放出し糖新生に供する

## 肝疾患と糖尿病

- 脂肪肝はメタボリック症候群の肝における表現型であり、糖尿病で高頻度に合併する
- アルコール性肝障害は脂質、糖、乳酸代謝の異常をきたす
- 慢性肝炎(C)はインスリン抵抗性を基盤に糖尿病を合併しがちである
- 肝硬変の10-15%に糖尿病を合併する
- ヘモクロマトーシスの30-60%に糖尿病を合併する

## 脂肪肝の成因

- 中性脂肪が10%を越えて肝細胞の1/3以上が脂肪化すると脂肪肝という
- 脂肪肝の原因は肝臓の脂肪酸プールの増大にある。
- その原因は①脂肪酸取り込みの増加、②脂肪酸合成の増大、③脂肪酸燃焼や分泌の低下である。

## 肝の脂肪酸増加要因

- 肝が取り込む脂肪酸は① 食餌性のカイロミクロン、IDL、LDL、②脂肪組織からの動員がある
- 肝における脂肪酸の合成は、グリセロールやアミノ酸からの合成による
- 脂肪酸の燃焼はミトコンドリアやペロキシゾームでの $\beta$ 酸化、マイクロゾームでの $\omega$ 酸化がある
- 肝からの脂肪酸の分泌はエステル化された脂肪酸がアポB100とVLDLを形成して分泌される

## NASHの成立

- Second Hit Theoryで説明され、酸化ストレス、サイトカイン、鉄の過剰、エンドキシンなどが関与
- 脂肪酸の酸化の際に生じる活性酸素種(ROS)、過酸化脂質などによる炎症機転
- 腸内細菌由来のエンドキシンによるTNF $\alpha$ による炎症機転
- これらが肝炎類似の組織所見を生じる

## 慢性C型肝炎と糖尿病

- 慢性肝炎(C)では糖尿病が多く、合併群では発ガンリスクも高い
- HCVウイルス感染者ではIRS-1, 2の発現が低下していて、インスリンの作用が阻害されている
- インスリン抵抗性となって糖尿病を生じる

## 肝性糖尿病の特徴

- 肝硬変にともなう糖尿病をいう
- 空腹時の血糖より食後高血糖が目立つ
- 進行が早く大血管、細小血管合併症が少ない
- 高インスリン血症・インスリン抵抗性がある
- 低血糖をきたしやすく遷延しやすい
- LESが夜間低血糖を防ぐのに有効
- 運動療法は勧められない
- 薬物治療よりインスリン治療が望ましい

## アルコール性肝障害

- アルコールの酸化により肝内の補酵素が還元型にシフトして脂肪酸の酸化が進まず、脂肪合成が高まり、脂肪肝になる
- 乳酸アシドーシス、高尿酸血症を生じる
- 糖新生が抑制されて空腹時低血糖になる
- 肝小葉中心性の障害をきたす
- 肝細胞の風船様腫大、線維化がすすむ

## 肝硬変における糖代謝異常

- 肝硬変では糖の取り込みが悪く、食後高血糖が多い
- 肝グリコーゲンの貯蔵量が少なく、空腹時血糖は低い
- 高インスリン血症・インスリン抵抗性を呈する
- エネルギー源として脂肪への依存が強く、空腹時は飢餓状態に等しい

## まとめ

- 肝は消化管から発達した臓器である
- 腺外分泌で消化吸収された栄養素を摂取
- 腺内分泌で分泌されるインスリン、グルカゴンなどの作用で血糖調節や栄養代謝のコントロールを行う
- 糖尿病では脂肪肝をしばしば合併する
- 肝硬変では肝性糖尿病をきたす
- 肝は薬物代謝の中心でもある