

第1章 緒言

論文の初めにあたり、欧米における学位論文の例にならい糖尿病性ケトーシスをめぐるこれまでの知見をまず総括し、ついで本論文の目的につき述べる。

肝臓は摂食時と絶食時とでは異なった代謝を行っている。即ち食物により糖質等を摂取すると、肝でのglycogenの生成、解糖系、脂肪酸合成は亢進するが、肝でのglycogenの分解、糖新生系、脂肪酸の酸化は低下する。しかし絶食が長くなるにつれてその関係は逆転する。即ち肝のglycogenの生成、解糖系、脂肪酸合成は停止し、肝のglycogen分解、糖新生系、脂肪酸酸化は亢進する¹⁾。脂肪酸の酸化が亢進した状態では、肝はアセト酢酸(AcAc)、3-ヒドロキシ酪酸(3-OHB)を多量に生成し拡散により血中へ放出している。AcAcの一部は自動的脱炭酸によりアセトンとなるが、これは代謝され難く、多くは呼気中、尿中に排泄される。この3種類の物質を総称しケトン体と呼んでいる。ケトン体が血液や尿中に正常量以上存在する場合、それぞれKetonemia, Ketonuriaとよび、これらをひとまとめにしてケトーシスと呼んでいる²⁾。このように最も単純なケトーシスは絶食飢餓状態の時にみられる。一方、インスリンの絶対的及び相対的欠乏状態である糖尿病では、カロリックホメオステーシスの破綻が生じ、同化作用が停止し、異化作用の亢進として肝においては糖新生, glycogen分解が亢進し、筋をはじめとする蛋白組織では蛋白分解が亢進し、脂肪組織では脂肪分解が亢進し、ケトン体生成が異常に亢進する。ケトン体は強い酸であるため、糖尿病患者では、その蓄積により血中アルカリの減少を招き Diabetic ketoacidosis(DKA)を生じ、致命的となることも少なくない。

血中ケトン体の動態を考えた場合、それはケトン体の生成と末梢での利用、及び腎臓での排泄、再吸収のバランスで決められる。そこで現在までの知見をもとに1)ケトン体の材料となる脂肪組織での遊離脂肪酸供給 2)肝でのケトン体生成 3)末梢でのケトン体の利用 4)腎での排泄、再吸収についてまとめてみる。

1)脂肪組織よりの遊離脂肪酸供給 (Fig.1)

脂肪組織の中性脂肪はリパーゼで分解されるが、この酵素はカテコールアミン、グルカゴン、成長ホルモン(GH)などcounter regulatory hormoneにより活性化される。その機序としてはadenylate cyclaseに作用し、細胞内cyclic AMP(cAMP)を生成し、これがprotein kinaseを介し不活性型リパーゼを活性型にする。一方、インスリンはphosphodiesteraseを活性化することでcAMPを減少させ、リパーゼを不活

性型にし脂肪分解を抑制する。このことに必要なインスリン濃度は $10 \mu\text{U/ml}$ で充分であるとされる³⁾。DKAではインスリンのこの作用が極度に低下し、逆にcounter regulatory hormoneは増加するが、Shadeら⁴⁾によるとその血中濃度はカテコールアミンは正常者約7.5倍、グルカゴンは約4.5倍、GHは約2.5倍上昇すると報告されている。従ってこのことより血中の遊離脂肪酸(FFA)は正常の倍以上の高値となる。

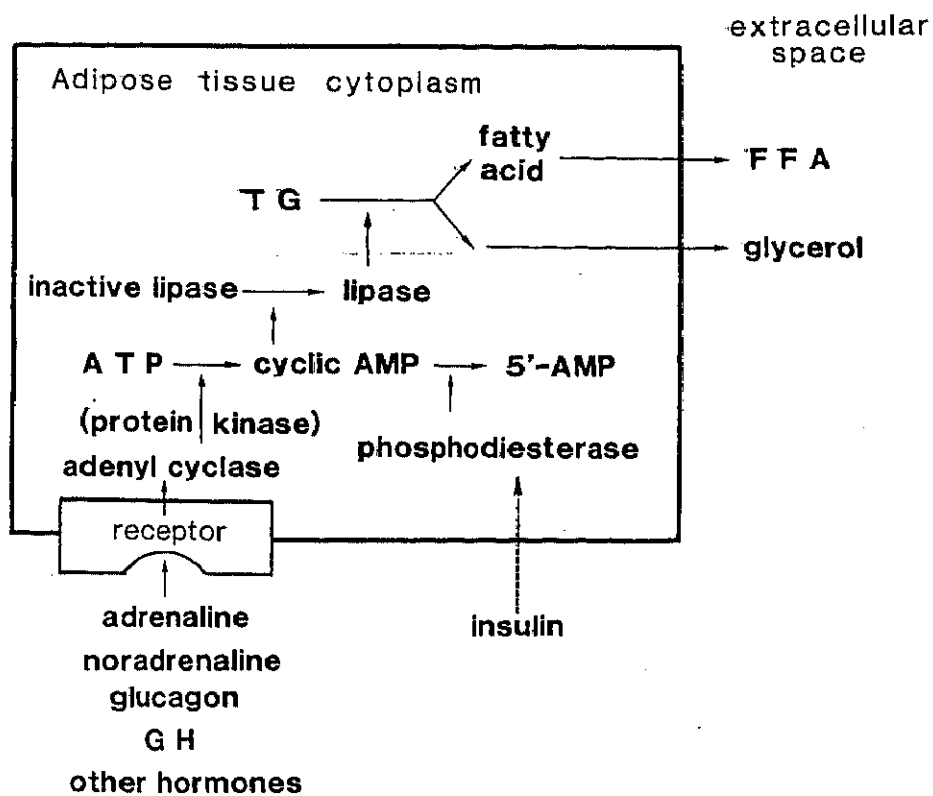


Fig. 1 脂肪細胞よりの遊離脂肪酸の供給

2) 肝でのケトン体の生成 (Fig.2)

反すう動物以外の動物では、肝臓は血中にケトン体を放出する唯一の器官であると考えられている²⁾。脂肪分解により放出された遊離脂肪酸は肝でfatty acyl CoAになり次いでエステル化されtriglyceride(TG)になるか、TGにならない時はミトコンドリア(Mt)の中で酸化されるかケトン体になる。fatty acyl CoAはcarnitineと結合してMt膜を通り抜ける。即ち、Mt膜の外側にあるcarnitine acyltransferase Iによりfatty acylcarnitineになりMt膜内にはいり膜の内側にあるcarnitine acyltransferase IIによってcarnitineを放ち再びfatty acyl CoAになる⁵⁾。

fatty acyl CoAはMt内ですぐにacetyl CoAになり、以下の3つの経路を歩む、

1)TCAサイクルでクエン酸となり酸化されるか、3)生成されたクエン酸がMtを出て細胞質で acetyl CoA、malonyl CoAを経て脂肪酸が合成される。これらの経路のうちTCAサイクルでの酸化も脂肪の合成にも限度があるので、多量のFFAが肝臓に流入しMt内の acetyl CoAが増加したときはケトン体生成の経路をすすむことになる。更に各種ホルモンが肝ケトン体生成を調節していることは、多くの研究者^{6) 7)}により報告されている。そのなかでもグルカゴンは直接肝でのケトン体生成に影響を及ぼす¹⁾が、その他GH、カテコールアミンなども肝でのケトン体生成に直接影響を及ぼすことが示唆されている^{6) 8)}が明確ではない。

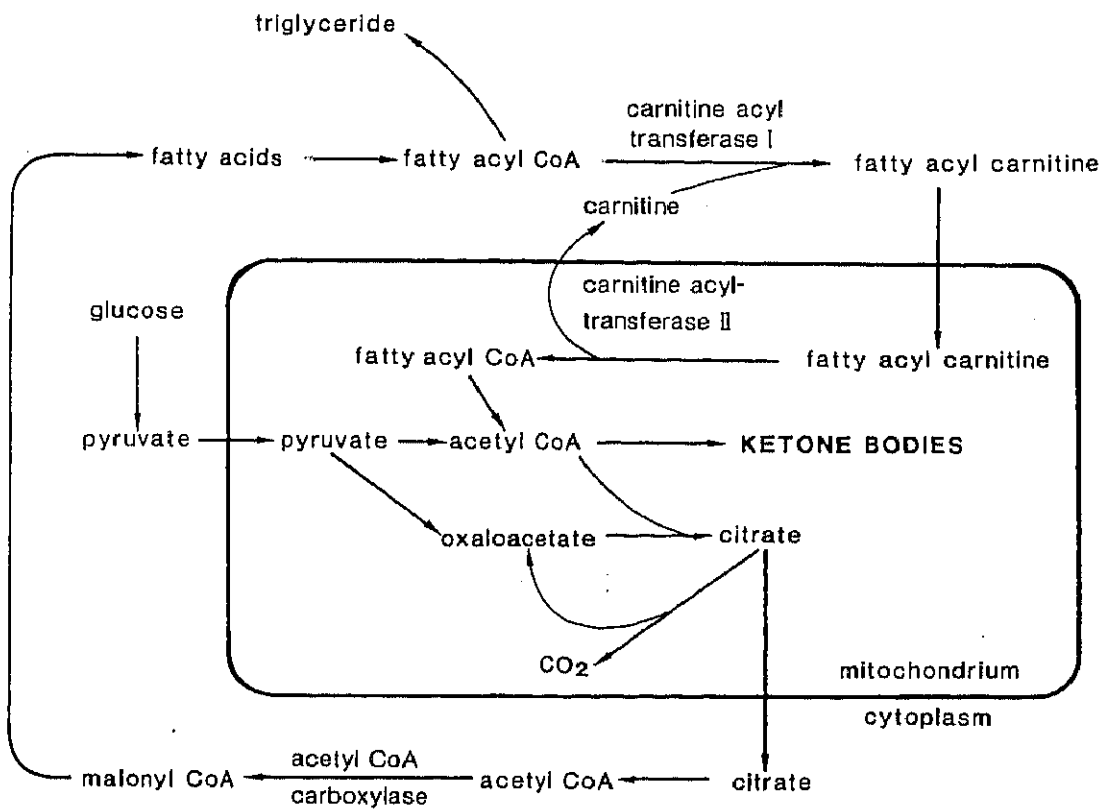


Fig. 2 肝ケトン体生成の機序

3) ケトン体の利用 (Fig.3)

ケトン体は骨格筋、心筋、脳、腎などで酸化されエネルギーとなる。ケトン体を利用するのに必要な3-oxoacid CoA-transferase活性は臓器別にみると腎、心筋、乳腺、副腎、脳、肺、脾、骨格筋、脂肪組織の順に高い。しかし肝細胞にはこの酵素がないのでケトン体は利用できない⁹⁾。Fig.3のようにケトン体が酸化される時には、AcAcがacetoacetyl CoAを経てacetyl CoAとなり、そこからTCAサイクルにはいる。通常はグルコースのみをエネルギーとする脳でも、長期間の絶食や糖尿病ではケトン体の利用が50%に達するようになる。また組織のケトン体利用は血中濃度に比例して亢進し、その最大利用率は7mMに達すると利用能は飽和となるといわれている¹⁰⁾。しかし糖尿病状態では末梢組織のケトン体酸化障害があり、インスリンがこのケトン体の末梢組織での利用を促進する報告^{11) 12)}がある。従ってインスリン欠乏状態の糖尿病において末梢組織のケトン体利用低下がケトosisにおよぼす影響は大きいことが示唆されている。

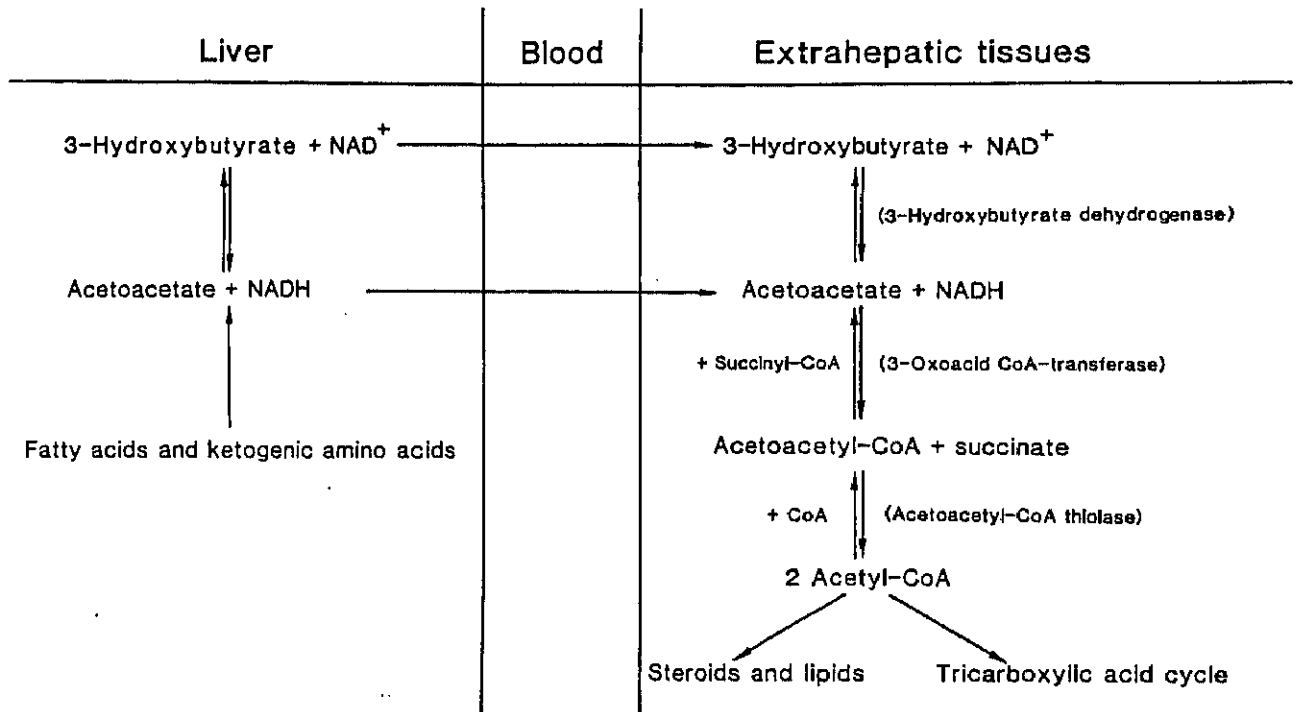


Fig. 3 末梢でのケトン体の利用

4)腎でのケトン体の排泄、再吸収

正常人で絶食を長時間にすると、血中ケトン体濃度の増加に比例して腎での再吸収量は増加するが、ケトン体の排泄量はある一定以上にならないという合目的々な機序があることが報告されている¹³⁾。そして軽症のケトン血症では、腎によって排泄されるケトン体は体内で産生されるケトン体の数%にしか当たらないとされている²⁾。しかしDKA時のケトン体の腎での排泄、再吸収については、高浸透圧利尿に伴う血管内脱水により腎血流量低下があるためケトン体の排泄は低下し更にケトーシスを増悪させることが報告されている¹⁴⁾。

近年我国の糖尿病の罹患率は欧米と同様に高い。そしてその死亡の原因としては1971-1980年の調査では4.5%が未だ糖尿病性昏睡によるものである¹⁵⁾。またインスリン発見以降のDKA罹患患者の死亡率は平均5-10%である。しかし専門医のいない施設に限定するとその比率は20-30%を示し、とりわけ高齢者の死亡率は50%にも達する¹⁶⁾。従って糖尿病性ケトーシスの病態を充分理解し、適切な治療を行うことが必要と考えられる。

そこで本研究では 第3章でケトーシスの発症機序として肝臓におけるケトン体生成およびその調節についてラット単離肝灌流を用い、未だ不確実である各種ホルモンの効果、またpHや還元剤などの影響について検討した。次に糖尿病状態では末梢のケトン体酸化障害があり、ケトン体の利用低下がケトーシスにおよぼす影響は大きいと考えられている。しかしケトン体の末梢での利用に関する報告は少ない。そこで第4章では *in situ* 下肢筋灌流法を用い正常および糖尿病ラットでのケトン体の安静時の筋利用について検討した。また血中ケトン体の臨床応用が可能となったが、未だその有用性について検討した報告は少ない。そこで第5章では正常及び糖尿病患者の血中ケトン体動態、特に正常およびインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)患者における混合食摂食後の血中ケトン体およびその関連物質の変化について検討した。更にDKA治療について、アシドーシスの改善に用いるアルカリ剤の使用は議論が多い。特に NaHCO_3 については幾つかの副作用が指摘されているが、ケトン体代謝に及ぼす影響についての明確な報告は少ないのが現状である。そこで第6章ではDKAの初期治療に関する NaHCO_3 投与の影響について臨床的、ならびに基礎的検討をした。最後に糖尿病性昏睡はKetoacidotic coma、Hyperosmolar nonketotic coma

に大別されるが、後者は高い死亡率を有する合併症である。しかし現在尚不明な点が多い。そこで第7章では高浸透圧非ケトン性昏睡の原因の検索として、加齢に伴う肝ケトン体生成のグルカゴン不応について検討した。