血糖および血漿非エステル型脂肪酸に 及ぼすグルカゴン投与の影響

東京慈恵会医科大学第一内科教室（指導 高橋忠雄教授）

小 山 勝 一

EFFECT OF GLUCAGON ON BLOOD GLUCOSE AND PLASMA NON-ESTERIFIED FATTY ACIDS CONCENTRATIONS

Shoichi KOYAMA

The First Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

(Director: Prof. T. Takahashi)

概要 グルカゴンが生体内で脂肪組織に直接働いて脂肪分解作用を有するかどうか、グルカゴンの糖代謝以外の効果がグルカゴンによる高血糖のため生じた二次的なものかどうかを見るために、ブドウ糖投与時の変動をグルカゴン投与時のそれと比較した。また、肝疾患、糖尿病ではグルカゴン投与時どんな反応が生ずるかを観察した。血漿非エステル型脂肪酸（NEFA）はグルカゴン筋注後、初期に一過性の上昇をみて後に下降したが、ブドウ糖投与では初期の上昇がみられず、直ちに低下する。さらに、グルカゴン定速注入中、NEFAは上昇を示し、注入中止とともに低下したことより、グルカゴンが、直接、脂肪組織に働いてNEFAを招来することがわかった。若年性糖尿病患者と肝疾患患者では、グルカゴンの血糖上昇効果は極めて弱かったが、一方、グルカゴン注入によるNEFAの増加が著しかった。治療により病状が改善されると、血糖上昇効果は高まり、NEFAの上昇はおさえられて、正常人と同じ反応を示すようになる。

I. 緒 言

この論文は、膵島第二のホルモンであるグルカゴン（glucagon, HGF, hyperglycemic-glycogenolytic-factor）を正常人、糖尿病患者、肝疾患患者に投与して、血糖および血漿非エステル型脂肪酸の消長を観察することによつて、グルカゴンの糖および脂質代謝に及ぼす影響を検討したものである。

糖代謝と脂質代謝が生体内で相互に密接に関連していることは、かなり以前からよく知られていたが、近年、動脈硬化症の研究の進展にともなつて脂質代謝、とくに、脂質の合成、分解における脂肪組織の役割などが注目されるようになってきた。

本研究の要旨は第5回および第6回糖尿病学会において発表した。

さらに、糖質代謝異常を呈する代表的な代謝病としての糖尿病が重症化するとともに、体液中にケトン体が増量し、いわゆるアチドージスを呈することから、糖尿病の脂質代謝についても数多くの研究が重ねられてきたが、糖尿病と肥満、糖尿病合併症としての血管障害が注目されるようになって以来、ますます、この方面の研究がさかんになってきたようである。とくに、1956年Dole¹⁾が、信頼度の高い血漿非エステル型脂肪酸（non-esterified fatty acids、以後NEFAと略す）の測定法を発表して以来、それにかんする研究に拍車のかけられた観がある。NEFAは生体内での脂質の輸送、あるいはエネルギー代謝の面できわめて重要な役割を演じているので、血漿NEFAの変動を追求することによつて、脂質代謝の様相がかな

り明らかになることは容易に想像できるところである。

一方、膵島第二のホルモンとして登場してきたグルカゴンは、肝のグリコゲンを分解して血糖を上昇せしめることは古くから明らかにされていたが、近時、糖代謝以外の代謝面に対する作用が注目されるに至っており、とくに、脂質代謝にどのような影響をもたらすかという点に興味がかけられている。

1959年Steinberg²⁾をはじめとして、Vaughan, Hagen, Weingesらは、グルカゴンが脂肪組織の脂肪を分解してNEFAを放出させることを報告したが、それによつてグルカゴンの生理作用に一つの新しい局面が展開されてきたように思われる。以上のような経過から、グルカゴンの脂質代謝、とくに血漿NEFAに及ぼす影響を中心として、糖質代謝障害の代表的疾患である糖尿病と、糖質および脂質代謝の中心的臓器である肝の疾患について検討してみることは重要な意味があることと考えた次第である。なお、その際血糖、血漿NEFAのみならず、これらの代謝に関係を有する血中乳酸の変動を同時に観察することは興味あることと思われた。

わたくしが計画した実験の目的を要約すれば大要次の如くである、

第1に、グルカゴンが生体内においても、直接脂肪組織に働いて脂肪を分解する作用が果たしてあるだろうかということ。

第2には、グルカゴンの投与によつて生起する高血糖状態が脂肪組織に及ぼす影響と、グルカゴンの脂肪組織に対する直接作用とを区別することができるだろうかということ。

第3には、糖尿病のような代謝異常状態では、グルカゴンが血糖および血漿NEFAに対してどのような影響をもたらすだろうかということ。

第4には、糖質代謝の中心であり、しかも脂質の合成、分解に重要な役割を果たしている肝に異常が存在する場合には、グルカゴンがどのような効果をもたらすだろうか、という4項目である。

II. 実験方法ならびに実験対象

1. 症例および実験対象

健康正常人15例、当内科外来および入院中の糖尿病患者24例、入院中の肝疾患患者17例である。そのうち糖尿病は若年性糖尿病6例、中年以後に発病したもの18例で、すべて中等症以下の症例であり、糖尿病性昏睡を呈するような重症例は全く含まれていない。肝疾患は、急性肝炎10例、肝硬変7例で、これまた肝性昏睡を呈するような重症例は含まれていない。

2. 実験条件

実験は、すべての例で朝食前の空腹時に施行した。糖尿病患者は、実験当日インスリンの注射は行なわないことにした。採血は血糖以外の場合、正中静脈より行ない、ヘパリン添加によつて凝固を阻止したのちに定量に供した。血糖測定は血液は耳朶より採血を行なつた。血糖はHagedorn-Jensen法、血漿NEFAはDole法、血中乳酸はBarkerおよびSummerson法によつて定量した。

3. 実験項目および方法

1) ブドウ糖投与実験 グルカゴン投与後は高血糖が起こるため、糖代謝以外の面での反応がこの高血糖のためにおこる二次的反応であるかどうかを確認するために、ブドウ糖の経口投与を行なつて、グルカゴン投与の場合と同様な測定を行なつた。このさいのブドウ糖は100gを経口投与し、投与前および投与後10, 30, 60, 120および180分の6回にわたつて採血して、上記の各種化学物質を測定した。

2) グルカゴン投与実験 グルカゴンは某社提供のNOVO-glucagonを使用した。

投与方法は、筋肉内注射および静脈内定速注入(continuous infusion)の二種である。前者の場合は1回1mgを筋注し、後者の場合は生理食塩水20mlに0.5 γ /kgの割合にとかしたグルカゴンを毎分2 γ の割合で、20分間にわたつて静脈内に定速注入を行なつた。筋注の場合は注射前および注射後5, 10, 30, 60, 90, 120および180分の8回に亘り採血し、静脈内定速注入の場合は注入前および注入後4, 8, 12, 16, 20分の6回、さらに

注入終了後4, 8, 12分の3回, ときには, さらに30分後の4回採血し, 血糖を定量した. なお血糖以外の血漿NEFA, 血中乳酸の定量は採血間隔をひらいて, 採血回数を血糖の場合より少なくした.

III. 実験成績

実験成績を次の5項目にわけて述べることにする. すなわち,

1. 正常人および糖尿病患者にグルカゴンを筋注した場合の実験成績.
2. 正常人および糖尿病患者にブドウ糖を経口投与した場合の実験成績.
3. 正常人にグルカゴンの定速静脈内注入を行ない至適投与量をきめた実験成績.
4. 正常人, 糖尿病患者および肝疾患患者にグルカゴンの定速静脈内注入を行なった場合の実験成績.
5. 糖尿病患者および肝疾患患者の治療前後に

Fig. 1. Effect of intramuscular injection of glucagon(1mg) on blood glucose, plasma NEFA and blood lactate.

おけるグルカゴン効果をみた実験成績である.

1. 正常人および糖尿病患者にグルカゴンを筋注した場合の実験成績.

グルカゴン1mgを正常人および糖尿病患者に筋注したさいの血糖, 血漿NEFA, 血中乳酸の消長を示したのがFig. 1で, すべての各群の平均値の増減率で示してある.

まず血糖の変化をみると, 正常人では投与直後から上昇を開始し, 60分後に最高値を示したのち, 120~180分で投与前値に復帰した.

中年期以後に発病した糖尿病患者では, 血糖上昇の発現がやや遅れ, 投与後90分で最高値に達しているが, 正常人とほぼ同じ程度の上昇率がみられた. これに対し, 若年性糖尿病患者では, グルカゴン投与による血糖上昇作用の発現が一層遅れ, そのうえ上昇効果も弱かった.

血漿NEFAの変動は, 正常人, 糖尿病患者いずれの場合も, グルカゴン筋注直後に一過性の初

Fig. 2. Effect of oral glucose (100g) on blood glucose, plasma NEFA and blood lactate.

期上昇がみられた後、漸次低下した。その低下度は、正常人および中年期以後に発病した糖尿病患者の場合は、ほぼ同じで、120分後に最低値に達し、以後、次第に回復する傾向が見られた。若年性糖尿病患者では、血漿NEFAの低下度は、正常人、あるいは中年以後に発病した糖尿病患者に比較して弱かった。

なお、血中乳酸は、正常人、糖尿病患者のいずれの場合も、グルカゴン投与直後より低下し、180分後も、なお低下をつづけた。

2. 正常人および糖尿病患者にブドウ糖を経口投与した場合の実験成績。

実験1に示したようなグルカゴン投与によつて得られた成績が、グルカゴンそのもののためか、あるいは、グルカゴン投与によつて招来された高血糖のためにおきた二次的なものであるかどうかを追求するために、ブドウ糖 100 g を経口投与してグルカゴン投与時と同じ程度の血糖上昇をおこさせ、そのさいの血中諸化学物質の変化をグルカゴン投与の場合と比較してみた。ブドウ糖 100 g を経口投与したさいの血糖、血漿NEFA、血中乳酸の消長を示したのがFig. 2である。

ブドウ糖を経口投与すると、血糖は正常人では投与後30分で最高値に達し、以後次第に減少し、120～180分で投与前値に復帰した。これに対し、糖尿病患者では血糖の増加が著しく、120～180分後でも投与前値へ復帰しないで、なお、きわめて高い値を示した。

血漿NEFAは、いずれの場合も、投与直後から直ちに低下を開始し、グルカゴン筋注後に見られた初期の一過性の上昇のみられなかったことが注目された。その低下の度合は、正常人、中年期以後発病の糖尿病患者では良好でかなりの低下が見られるが、若年性糖尿病患者ではごく軽度の低下がみられたにすぎない。

血中乳酸は、ブドウ糖投与後10分ですでに上昇を開始し、以後、漸次、増加をつづけて60分後に最高値に達してから、漸次、減少した。

以上のグルカゴン効果とブドウ糖効果との相違

Fig. 3. Difference between glucagon effect and oral glucose effect.

Fig. 4. Hyperglycemic effects of infusion of various doses of glucagon.

を比較したのがFig. 3である。血糖は両者同様に増加が見られたが、次の二点で相違がみられた。

Fig. 5. Effect of intravenous infusion of glucagon ($2\gamma/\text{min}$) on blood glucose and plasma NEFA.

Fig. 6. Correlation between fasting blood glucose level and rise of blood glucose after infusion of glucagon.

すなわち、血漿NEFAは、グルカゴン筋注投与後初期に一過性の上昇がみられるのに、ブドウ糖投与では、かゝる初期上昇が見られず、直ちに低下したことを、および血中乳酸が、グルカゴン投与で低下を来たしたのに、ブドウ糖投与では逆に上昇が見られたという事実の二つである。

3. 正常人にグルカゴンの定速静脈内注入を行ない、至適投与量をきめた実験成績

グルカゴン効果とブドウ糖効果の相違が、グルカゴンの直接作用に起因するものであることを、さらに確認するために、正常人にグルカゴンの定速での連続静注を行なつて、血中の各種化学物質の変化を追求することにした。この実験にとりかかる前に、グルカゴンの定速での連続静注時に、十分な血糖上昇反応をおこすに必要なグルカゴンの投与量を決定したのである。

Fig. 4で、 $0.025\gamma/\text{kg}$ あるいは、 $0.25\gamma/\text{kg}$ のグルカゴンの投与量では十分な血糖の上昇が見られなかつたが、 $0.5\gamma/\text{kg}$ の投与量で、初めて十分な血糖上昇が見られ、さらに増量して $1\gamma/\text{kg}$ にしても $0.5\gamma/\text{kg}$ 投与の場合とほぼ同程度の上昇しか見られないことが明らかになった。この成績から $0.5\gamma/\text{kg}$ のグルカゴンの定速での連続静注が最小限の量で、かつ有効な投与量であると考えた。

4. 正常人、糖尿病患者および肝疾患患者にグルカゴンを定速で連続静注を行なつた実験成績
正常人、糖尿病患者および肝疾患患者に、グルカゴンの $0.5\gamma/\text{kg}$ を、20分間、定速で連続注入したさいの、血糖、血漿NEFAの消長を示したのがFig. 5である。

血糖の変動についてみると、正常人では、グルカゴンの注入直後より上昇を開始し、注入中上昇をつづけ、注入を停止すると即座に血糖の下降が見られ、投与前値への復帰の傾向を示した。糖尿病患者および肝疾患患者に注入した場合は、正常人に比較して血糖の上昇がゆるやかで、しかも、その上昇度が若年性糖尿病患者、あるいは肝疾患患者の場合、極めて軽度であつた。なお定速での連続注入停止後の血糖変動をみると、正常人と肝

Table 1. Summary of fasting plasma NEFA levels observed in groups of patients studied.

Procedure	Normal	Fasting plasma NEFA (μ Eq/l)			
		Diabetes elderly	Meilitus juvenile	Liver Hepatitis	disease Liver cirrhosis
Injection of glucagon (1mg)	671 (4)	988 (5)	790 (4)		
Oral glucose (100g)	675 (7)	905 (4)	988 (4)		
Infusion of glucagon (2 μ /min)	495 (10)	580 (11)	874 (9)	758 (10)	827 (7)
Total series	614 (21)	824 (20)	884 (17)	758 (10)	827 (7)

Figures in parenthesis refer to number of patients in each group.

疾患患者の場合は、注入停止とともに直ちに血糖は下降し、投与前値へ復帰する傾向を示すのに対して、糖尿病患者の場合は、若年性も中年期以後発病の患者の場合も、さらに上昇をつづけた後に初めて低下するという特徴がみられた。

以上の実験成績から、グルカゴン投与前の血糖値とグルカゴンの定速での連続注入20分後における血糖上昇度との関係を示したのがFig. 6である。この図にみられるように、投与前血糖値が低い程、グルカゴンによる血糖上昇反応は良好であり、投与前血糖値の高いものは上昇反応が軽度であった。

血漿NEFAの平均値を示したのがTable 1であるが、中年期以後に発病した糖尿病患者では 824μ Eq/l、若年性糖尿病患者では 884μ Eq/l、正常人では 614μ Eq/lで、糖尿病患者の場合は正常人の場合よりも有意の高値を示している。また、肝疾患患者の場合は、肝炎で 758μ Eq/l、肝硬変で 827μ Eq/lであり、やはり正常人よりも高値を示していることが注目される。

次に、グルカゴンの定速での連続注入時の血漿NEFAの変動をみると、すでに Fig. 5 に示したように、正常人、糖尿病患者、肝疾患患者のいずれの場合も、定速注入開始後直ちに上昇が見られ、20分で最高値に達し、定速注入終了とともに低下する。グルカゴン定速注入時の血漿NEFAの上昇度は、若年性糖尿病患者、肝疾患患者は、

正常人、中年期以後に発病した糖尿病患者に比較して大であった。定速注入終了後の血漿NEFAは、いずれの場合も、ただちに下降を示したが、肝疾患患者では、投与前値への復帰がやや遅延する傾向がみられた。

5. 糖尿病患者および肝疾患患者の治療前後におけるグルカゴン効果をみた実験成績

若年性糖尿病患者および肝炎患者について、治療前と治療により明らかに病状の軽快の認められた時期にグルカゴンの定速静脈内注入を行なつて、血糖、血漿NEFAの変動を観察した。そのさいの結果の平均値について増減率をもつて示したのがFig. 7およびFig. 8である。

糖尿病患者ではFig. 7にみられるように、治療前はグルカゴンの注入による血糖上昇の程度は、きわめて軽度であったが、治療により病状の軽快した時期では十分良好な血糖の上昇がみられ、ほぼ正常人の場合と同程度であった。また、血漿NEFAは、治療前ではグルカゴン注入による増加が著しく、治療後病状の軽快した時期では、その上昇が軽度となり、正常人の場合とほぼ同じような変動曲線がみられた。

肝疾患患者の場合はFig. 8に示したように、治療前グルカゴンの定速静脈内注入を行なつても血糖は殆ど上昇を来さなかつたのが、治療により病状の改善が見られるにおよんで、血糖上昇がみられるようになり、やはり正常人の場合とほぼ同

Fig. 7. Responses of blood glucose and plasma NEFA to glucagon in juvenile diabetic patient before and after successful treatment.

Fig. 8. Responses of blood glucose and plasma NEFA to glucagon in acute hepatic patient before and after successful treatment.

じょうな血糖の変動を示すにいたつた。また、血漿NEFAは、治療前グルカゴンの注入中著しい上昇をきたし、しかも注入終了後の前値への復帰が遅延していたものが、治療後はグルカゴン注入時の血漿NEFAの上昇が軽度となり、注入終了後の投与前値への復帰の遅延もみられなくなり、正常人とほぼ同じような変動曲線が見られるにいたつた。

IV. 実験成績に対する考察

グルカゴンの血糖、血漿NEFAおよび血中乳酸に及ぼす影響という観点に立つて、以下考察を

すすめることとした。

1. グルカゴン投与の血糖に対する影響

グルカゴンは膵島α細胞から分泌されて肝に至り、肝細胞内で3', 5'-adenosine-monophosphateを合成し、これをactive factorとして肝のphosphorylaseを活性化し、肝細胞内に貯蔵されているグリコゲンの分解を促進する。その結果、末梢血液中のブドウ糖濃度は上昇するものと考えられる。したがって肝内グリコゲンの貯蔵量が低下した場合、たとえば、飢餓、糖尿病、あるいは実質性肝疾患等では、グルカゴンの高血糖反応は

低下するものとされている。

i) 正常人におけるグルカゴンの血糖上昇反応

グルカゴン投与による血糖上昇反応は、肝内グリコゲンの貯蔵量の多少によつて左右されることはもちろんであるが、その投与方法によつても差異のあることが明らかにされている。阿部ら³⁾の研究によると、グルカゴン 5 γ /kg の割合で正常犬に皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内に投与して血糖上昇反応をみると、その効果は静脈内投与の場合に最も著しく、以下、腹腔内、筋肉内、皮下注射の順序に減少するといわれる。これを門脈内に直接投与すれば、わずか 0.1 γ /kg の少量投与でも、その5倍量を静脈内に投与した場合に比較して、血糖上昇が著しいことも明らかにされている。門脈内、静脈内にグルカゴンを投与すれば、直接肝グリコゲンに作用するが、皮下投与では注射局所でグルカゴンが分解することも予想できるので、投与方法の相違によつて効果にある程度の相違がおきすることは当然であろう。

わたくしの実験成績では、正常人に1mgのグルカゴンを筋肉内投与すれば、かなり、著しい血糖上昇反応のみられることが明らかとなつたし、また、これを定速静脈内注入を行なえば、0.5 γ /kg 以上の投与量で、ほぼ最高の血糖上昇反応の生起することが明らかになつた。

ii) 糖尿病患者におけるグルカゴンの血糖上昇反応

糖尿病患者にグルカゴンを投与したさいの血糖の変動にかんしては、Kirtley, Hubble, Linke, Pincus, Alivisato および McCullagh, Hug らの多数の報告がある。Kirtley ら⁴⁾は糖尿病患者を stable type と labile type の2種に大別し、stable diabetes の場合は、labile diabetes の場合に比較して、グルカゴンの血糖上昇反応が強く、しかも長時間にわたつて起こり、前値への復帰も遅れることを見出した。そして、この相違のみられる原因を肝内グリコゲン貯蔵量の多少に求めている。Hubble, Linke らも Kirtley らと同様の結果を述べているが、一方 Pincus⁵⁾ Alivisato らは反対の

結果を発表している。また、Hug は、若年性糖尿病についてグルカゴン効果を調べ、様々な血糖上昇がみられたところから、endogenous insulin の量の相違によつて種々様々なグルカゴン反応がおこるものとした。

わたくしの実験成績では、糖尿病患者の場合、正常人に比較するとグルカゴン投与による血糖上昇反応が弱く、しかも、遅れて発現することがわかつた。グルカゴンによる高血糖反応が肝グリコゲン量の多少によつて相違するという立場から、この成績を考察してみたい。Ehrlich⁶⁾はインスリン欠乏性糖尿病患者では、肝グリコゲンが、ほとんど消失しているか、あるいは、きわめてわずかしかな存在しないと報告しているが、Vallance-Owen⁷⁾は、これとは逆に、糖尿病性昏睡、ケトージスのみられた患者の肝グリコゲン量が正常、あるいは、正常以上を示したと述べている。近年、肝生検が行なわれるようになり、肝生検によつて得られた肝試料から肝グリコゲン量を推知できるようになつたが、Bondy ら⁸⁾は、このような方法を用いて、10年間未治療で、糖尿病性昏睡を呈した患者の肝グリコゲン量を求めたところ、痕跡程度であつたものが治療により、著しく回復したことを見出している。ともかく、糖尿病患者の肝グリコゲン含有量は、報告者によりまちまちで一定していない。したがつて、糖尿病患者でみられたグルカゴン高血糖反応の減弱も、ただ単に肝グリコゲン量の減少というだけでは説明できない。

そこで、糖尿病患者の肝グリコゲンの質的性格が問題となつてくる。たとえば、グリコゲンの細胞内分布や、化学構造の問題で、これらが正常人と相違すると主張する人もある。Warren と Le Compte⁹⁾らは、肝グリコゲンの細胞内分布の不均一性をのべており、核内グリコゲン貯蔵量が多いと、細胞質内では少量ないしは消失することすらあり、逆に、細胞質内に多量のグリコゲンが貯えられている時には、核内には少量、あるいは、まったく含まれていないと述べている。また、Eger

およびKläerner¹⁰⁾らは、肝グリコゲンは肝細胞の核内で形成され、細胞質内に貯蔵されるといい、インスリンがこのグリコゲン形成に対して、また、核膜の透過性に影響を及ぼしているとも述べている。さらに、グリコゲンの化学構造の研究の進展にともない、その分子構成が、いろいろな病的状態では普通と異なり、この異常が種々の解糖系の酵素作用の場に影響して、肝グリコゲンの分解程度に変化をおこすともいわれている。

わたくしの実験成績でみられたように、グルカゴン投与前の血糖値と、グルカゴン高血糖反応の程度との間に、負の相関がみられたこと、また、適正な治療によつて病状が改善されるとグルカゴン高血糖反応も正常化すること、などを考えあわせると、グルカゴン高血糖反応の程度の相違は、肝内グリコゲンの質的異常が関与しているものとも考えられる。また、若年性糖尿病患者と、中年期以後に発病した糖尿病患者とで、グルカゴン効果が相違したことから、体内で利用できるインスリン量の多少ということもグルカゴンの作用に関係があるかもしれない。真相はまったく不明で、今後の追試課題の一つであると考えられる。

iii) 肝疾患患者におけるグルカゴンの血糖上昇反応

肝は、糖質をグリコゲンとして貯蔵し (glycogenesis)、必要に応じてブドウ糖に分解して血中に送り出し (glycogenolysis)、末梢組織に供給する。一方、アミノ酸、糖中間代謝産物、あるいは、脂質分解産物よりグリコゲンを新生する (glyconeogenesis) 臓器で、糖代謝の中枢的役割を演じる臓器とされている。

いま、実質性肝疾患患者にグルカゴンを投与して、血糖上昇効果がどのようになるかを見ると、実質性肝疾患患者では、正常人の場合に比較して軽度であることがわかった。この事実は、おそらく肝実質が障害されたことによつて、肝内グリコゲン量の減少、肝グリコゲンの分解過程、あるいは、新生過程の障害、さらに機能肝細胞数の減少、あるいは、肝血流量の変化、門脈血行の短絡

形成などが生じ、これらの因子が重なりあつた総合的な結果であろうと思われる。

2. グルカゴン投与の血漿NEFAに対する影響

脂肪酸の最も単純な形であるNEFAは血漿中には、わずかに0.2~2.0mEq/lしか存在しないが、その交替率は著しく大きく、半減期は2~数分とみなされている。この形でトリグリセリドの実に約2倍の脂肪酸が運搬されるといわれる¹¹⁾。こういう意味でNEFAの演ずる役割は脂肪代謝の上では、きわめて大きいといわなければならない。さて、この血漿NEFAの由来としては次の三つの主な源が考えられている。すなわち、第1には、食餌から腸管を経て補給される場合である。この意義は小さく、短鎖の脂肪酸だけを供給するにとどまる。第2には、血液中のトリグリセリドの加水分解による場合である。In vitroの実験で、リポ蛋白リパーゼ (lipoproteins lipase) がchylomicron、リポ蛋白質、あるいは、人工的脂肪酸エミュルジョンのトリグリセリド等に作用してNEFAを放出することはよく知られた事実であり、in vivoの実験でもヘパリン注射後に同じような現象が起こるとされている。しかし、このルートに由来するNEFAの意義もあまり大きいとはいえない。血液中のトリグリセリドに含まれる脂肪酸の総量は、NEFA交替のごく短時間を埋め合わせるだけの極めて少量であり、脂肪と含水炭素の混合食投与で吸収されたトリグリセリドが澄清化されている間にさえ、NEFA濃度は著しく減少するなどのことから、血液中のトリグリセリドがNEFAの主要な源とは考えられない。

第3のルートとして考えられるものは、脂肪組織より由来するものである。Anfinson, Gordonはヒトで、Roheim, SpitzerはイヌでNEFA濃度の動静脈差の研究を行ない、脂肪組織そのものがNEFAの主要な源であろうと主張した。また、その後、in vitroで孵置したラットの脂肪組織からNEFAが産生されることも証明された。脂肪組織以外の組織では、in vivoの実験でも、

in vitroの実験でも、NEFAの放出がみられないところから、目下のところでは脂肪組織が唯一の重要な血漿NEFAの源と考えてよからう。

脂肪組織は従来考えられていたように、単に受動的な活性のない脂肪の貯蔵場所ではなく、脂肪を脂肪酸の形で放出し、生体内のエネルギー代謝に寄与する活性組織である。この脂肪組織からの脂肪酸放出の調整には¹²⁾、二つの因子があずかっているものと考えられている。その第1は、脂肪組織のエステル化であり、エステル化に必要なグリセロリン酸の合成のためのブドウ糖供給の如何により影響される。第2は、脂肪異化、すなわちlipolysisの率である。これは主にエピネフリンをはじめとする各種ホルモンによつて影響される。

わたくしの研究の目的であるグルカゴンの脂肪代謝への作用も、当然、脂肪組織におけるNEFAの代謝への作用ということが問題になる。

i) 正常人におけるグルカゴン投与の血漿NEFAに及ぼす作用

グルカゴンを筋肉内に投与しても、静脈内に投与しても、血漿NEFAは投与の初期に一過性の上昇を示した後に低下することが明らかになった。このことは、ブドウ糖投与時に初期から血漿NEFAの低下がみられることと比較したさいに注目すべき点である。グルカゴンが脂肪組織に直接作用してNEFAの放出をおこすことは、井川ら¹³⁾のin vitroの実験で明らかにされている。グルカゴン投与直後に見られた一過性のNEFAの上昇は、おそらく、グルカゴンが直接脂肪組織に作用してNEFAの放出を招いたものであろう。

なお、もう一つ興味深いことは、グルカゴン投与によつておこる血糖上昇反応が著しければ、著しい程、血漿NEFAの増加は抑制され、血糖の消長と血漿NEFAの脂肪組織からの放出が逆相関を示したということである。

血漿中のNEFAは、あらゆる組織にとりこまれるが、とくに、肝および筋肉組織へのとりこみが著しいことが明らかにされているので、血漿

NEFAの増減については、ただ単に脂肪組織からの放出の多少ということのみならず、当然、各組織とくに、肝および筋肉へのとりこみの程度ということも考慮しなければならない。こういう意味で、糖尿病あるいは肝疾患を有する患者について、グルカゴン投与時の血漿NEFAの変動をみたわけである。

ii) 糖尿病患者におけるグルカゴン投与の血漿NEFAに及ぼす作用

糖尿病患者の空腹時血漿NEFA値は、正常人のそれと比較して高値を示し、グルカゴンを筋注すると、正常人の場合と同様に血漿NEFAは投与直後一過性の上昇を示すことがわかつた。ただし、グルカゴンの定速での連続静脈内注入の場合には、血漿NEFAの増加が正常人と比較して、著しく大きく、適正な治療によつて病状が改善されれば、正常人と同程度の反応を示すことが明らかにされた。

なお、グルカゴン投与によつて血漿内に増加したNEFAも、グルカゴン投与の中止によつて投与前置へ復帰するが、その復帰の時間は、糖尿病患者の場合、正常人の場合に比較してかなり遅延することが判つた。

ここで次の3点について考察を加えよう。

第1に、糖尿病患者の血漿NEFA値が高いということである。糖尿病患者の場合は、脂肪組織におけるブドウ糖の利用が悪く、脂肪酸からトリグリセリドへのエステル化が減弱しているから、逆に、トリグリセリドから脂肪酸へのlipolysisの率が優位となり、その結果NEFAが細胞内に蓄積され、ついで血中へ放出されるのである。これが血漿NEFA値を高値に維持している理由であろう。

第2は、グルカゴン投与による血漿NEFAの上昇が正常人と比較して著しいという点である。既に述べたようにグルカゴンは脂肪組織に直接作用して、血漿NEFAを増加させる作用を有しているから、普通でもlipolysisの率が亢進している糖尿病の場合には、グルカゴン投与によつて

Fig. 9. Randle's glucose fatty-acid cycle.

血漿NEFAが著しく増加することは予想に難くないことである。ただ、ここで興味あることは、前述したように、グルカゴンの血糖上昇が著しくなるときに、血漿NEFAの増加が強くなり、血糖上昇度が十分であれば血漿NEFAの増加が抑制されるという点である。

Randleら¹⁴⁾は、Fig. 9に示すように、筋肉組織と脂肪組織との間に、glucose fatty acid cycleを考え、脂肪組織へのブドウ糖のとりこみが促進される時には脂肪組織からのNEFAの放出が抑制され、NEFAの筋肉へのとりこみが促進されるときには、ブドウ糖の筋肉へのとりこみが抑制されるという興味ある考え方を指摘している。

わたくしの実験成績からは、グルカゴン投与時の血糖上昇反応の程度と、脂肪組織からのNEFAの放出の程度とが、互いに逆相関を示したということも、このRandleらの考えと一脈相通するものがあるように思われるが、詳細は今後の追求にまたなければならないだろう。

第3は、グルカゴン投与を中止したのちの血漿NEFA濃度の前値への復帰が、糖尿病の場合に遅延するという点である。脂肪組織におけるブドウ糖の利用が増大すれば、当然、グリセロ脂肪酸の合成が十分となつて、脂肪酸のエステル化が円滑に起こるようになる。こうなれば、当然、脂肪酸の脂肪組織内貯留の減少が生じ、血中への放出が低下するから、血漿NEFAは減少するはずである。若年性糖尿病では、血中インスリンの絶対的不足を来しているために、脂肪組織での脂肪合成は低下し、脂肪の異化が亢進しているために、

正常人と異なり、いつたん増量した血漿NEFAの低下が遅れるのであろう。

iii) 肝疾患患者におけるグルカゴン投与の血漿NEFAに及ぼす作用

肝は脂肪酸の合成および分解の主要臓器であるから、肝と脂肪組織との間は脂質がたえず血漿を介して移動しているわけである。脂肪組織から、一部はケトン体となり、血中になる。肝疾患患者の空腹時血漿NEFA値は、正常人のそれと比較して、概して高値を示したが、これは、おそらく、肝でのNEFAの利用が障害され、その結果、肝へのとりこみが侵されたためであろう。さらに、グルカゴンの定速での静脈内連続注入を行なうと、糖尿病の場合と同じように、血漿NEFA値の増加が著しく、注入終了後の投与前値への復帰が著しく遅延するという成績が得られた。

これらの事実は、肝の障害が、肝における脂肪酸の酸化分解の障害を招き、脂肪酸の利用を悪化せしめ、血流からの肝へのNEFAのとりこみが低下することに基づくものと推定されるが、やはり、グルカゴンによる血糖上昇反応が十分におこらないことがブドウ糖の脂肪組織へのとりこみの程度を弱体化させ、lipolysisが強く生起することと関係するのではなからうかとも思われる。肝の機能障害が、適正な治療によつて是正されれば、グルカゴンの血糖上昇効果が強くおこり、血漿NEFAの増量が抑制されたということも、この考え方を支持する成績のように思われる。

3. グルカゴン投与時の血中乳酸に対する作用

グルカゴン投与時の血中乳酸の変動に関しては、Sutherland¹⁵⁾、Tyberghein¹⁶⁾、Vuylstecke¹⁷⁾らの業績があり、血中乳酸には変動がおきないと報告している。しかし、中野¹⁸⁾はイヌに適量(2~5g/kg)のグルカゴンを静脈内に投与すれば、血中乳酸は初期から減少するが、このさい、血中ピルビン酸は乳酸と異なり、初期に一時増加し、ついで減少することを観察した。

血中乳酸は筋肉グリコゲンの分解に由来するものであるから、筋肉に対するグルカゴンの作用についても考えて見る必要がある。グルカゴンは

筋肉グリコゲンに変化を及ぼさないというSutherland, Tybergheinらの報告とは逆に、増加させるというVuylstecke, Milman¹⁹⁾らの報告があり、さらにCosta²⁰⁾も、少量増加するか、あるいは変化が見られなかつたと述べている。中野¹⁸⁾は、マウスに対しグルカゴンの適量を投与すると、肝グリコゲンは明らかに減少するが、筋肉グリコゲンは、ほとんど変化しないか、あるいは軽度の増加を来すことを認めた。さらに、ガマを用いた下肢灌流実験では、灌流液中の乳酸がグルカゴンの灌流液への添加によつて減少することをみて、グルカゴンは筋肉内グリコゲンに対して分解的に作用せず、むしろ、合成的に作用するのではないかと想定している。

いずれにせよ、グルカゴン投与によつて血中乳酸濃度があるいは上昇、あるいは不変、あるいは減少、というように一定の結果が得られていないのが現状のようであり、これはグルカゴンの投与量が各研究者によつて一定していないことにも関連がありそうである。わたくしの実験では、グルカゴンの1mgが筋肉内に投与されたが、その限りでは血中乳酸の減少が認められた。

V. 結 論

正常人、糖尿病患者、肝疾患患者を対象として、グルカゴンおよびブドウ糖を投与したさいの血漿NEFA、血糖、血中乳酸の変動を観察し、次のような結論を得た。

1) 正常人にグルカゴン1mg筋注時およびこれの0.5γ/kg以上の投与量の定速注入時、良好な血糖上昇効果が見られた。中年以後に発病した糖尿病患者では、血糖上昇の程度が正常人とほぼ同一であつたが、作用発現がやや遅延した。若年性糖尿病患者では、上昇効果はきわめて弱かつたが、治療により病状が改善されると、グルカゴン高血糖反応の正常化が見られた。また、肝疾患患者では、きわめて軽度な血糖の上昇が見られたが、治療により肝炎患者の病状が好転すると、正常人と同じ程度の血糖上昇が見られた。

2) 糖尿病患者、肝疾患患者の空腹時血漿NEFA値は、正常人に比較して高値を示した。正常人および糖尿病患者にグルカゴン1mg筋注の場

合、投与直後一過性の上昇を見、後に下降するが、ブドウ糖投与の場合には初期の上昇がみられず、直ちに低下する。その低下の度合は、正常人、中年以後発病の糖尿病患者では良好で、かなりの低下が見られたが、若年性糖尿病患者ではごく軽度の低下が見られた。さらにこれを確認するために、グルカゴン0.5γ/kgを、20分間、定速で連続注入したさいの血漿NEFAの変動を見ると、やはり、グルカゴン注入中は上昇を示し、注入終了とともに低下することがわかつた。このグルカゴン投与後の血漿NEFAの上昇は、グルカゴンが直接脂肪組織に働いてNEFAの放出を招来するためと考えられる。また、糖尿病、肝疾患で、グルカゴン定速注入による血漿NEFAの増加が著しく大であり、肝疾患患者で、注入終了後投与前値への復帰の遅延が著しかつたが、治療により病状が改善されると、正常人とほぼ同一の変動が見られるようになった。

3) グルカゴンの1mg筋肉内投与で血中乳酸の低下が見られ、ブドウ糖投与では逆に上昇が見られた。

文 献

- 1) Dole, V.P.: J. clin. Invest., 35: 150, 1956.
- 2) Steinberg, D. et al.: Clin. Res., 7: 250, 1959.
- 3) 阿部正和, 中野昭一: ホルモンと臨床, 2: 150, 168, 1954.
- 4) Kirtley, W.R. et al.: Proc. Soc. exp. Biol., 83: 387, 1953.
- 5) Pincus, I.J. & Rutman, J.Z.: Arch. intern. Med., 92: 666, 1953.
- 6) Ehrlich, P.: Z. klin. Med., 6: 33, 1883.
- 7) Vallance-Owen, J.: J. clin. Pathol., 5: 42, 1952.
- 8) Bondy, P.K. et al.: J. clin. Invest., 28: 1216, 1949.
- 9) Warren, S. & Le Compte, P.M.: The Pathology of Diabetes Mellitus, p. 88, 1952.
- 10) Eger, W. & Klärner, C.: Virchows Arch. Path. Anat., 315: 135, 1948.
- 11) Fredrickson, D.S. & Gordon, R.S.: Physiol. Rev., 38: 585, 1958.
- 12) Cahill, G.F. et al.: J. clin. Nutr., 8: 733, 1960.
- 13) 井川幸雄他: 第5回糖尿病学会口演, 1962.
- 14) Randle, P.J. et al.: Lancet, No. 7285, 1: 785, 1963.
- 15) Sutherland, E.W.: Recent Progr. Hormone Res., 5: 441, 1950.
- 16) Tyberghein, J.: Arch. int. Physiol., 60: 113, 1951.
- 17) Vuylstecke, C.A. et al.: Arch. int. Physiol., 57: 445, 1950.
- 18) 中野昭一: 東京慈恵医大杉本生理学教室論文集, 4: 294, 1961.
- 19) Milman, A.E. et al.: Fed. Proc., 13: 100, 1954.
- 20) Costa, E. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. 91: 308, 1956.