

4

特集 糖尿病診療のピットフォール～二次性糖尿病の診断と治療～

下垂体疾患と糖代謝異常
—先端巨大症 / 成人GH分泌不全症

高橋 裕

奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学 教授

成長ホルモン(GH)には代謝調節において多彩な作用があり、糖代謝を調節する重要なホルモンの1つである。GHは低血糖の際のインスリンのカウンターレギュラトリーホルモンとして、インスリン抵抗性を惹起して低血糖を防止するとともに、糖質利用が不足した状態でエネルギー源を糖質から脂肪にスイッチする役割を担っている。そして脂肪分解を促進し遊離脂肪酸(FFA)を動員することによって、さまざまな臓器のエネルギー源として供給するとともに、細胞内においてもミトコンドリアの脂肪酸代謝を促進する。先端巨大症ではGH過剰により、インスリン抵抗性主体の耐糖能異常・糖尿病、高中性脂肪血症を中心とした代謝異常を高率に合併する。一方で成人GH分泌不全症では、主に内臓脂肪蓄積により、耐糖能異常、脂質異常を合併し心血管合併症リスクが増大する。このように先端巨大症と成人GH分泌不全症では、同じ耐糖能異常でも機序と病態が異なることを理解しておくことが重要である。

はじめに

成長ホルモン(GH)には代謝調節において多彩な作用があり、分泌異常によって種々の代謝に大きな影響をきたしうる。本稿ではGHの過剰分泌による先端巨大症と過小分泌による成人GH分泌不全症における糖代謝異常の病態について解説する。

成長ホルモンの代謝調節作用

GH受容体はプロラクチンと同様サイトカイン受容体ファミリーであり、サイトカインとして進化してきたこともあり、

全身の臓器に多彩な作用を発揮する。一方でIGF-1の産生・分泌を促進する主な因子であることから、GHの作用にはIGF-1を介した間接作用があり、たとえば成長促進作用は主にIGF-1を介した代表的なものである。そして小児期のみならず成人期においても同化ホルモンとして大きな効果を発揮する。一方でGHの直接作用としては、脂肪分解作用、インスリン抵抗性惹起作用がその代表的なものであるが、直接作用が最も大きな役割を発揮するのは、低血糖や低栄養の際である。その理由としてGHは低血糖の際のインスリンのカウンターレギュラトリーホルモンの1つとして、インスリン抵抗性を惹起して低血糖を防止するとともに、糖質利用が不足した状態でエネルギー源を糖質から脂肪にスイッチする役割を担っている。そして脂肪分解を促進し遊離脂肪酸(FFA)を動員することによって、さまざまな臓器のエネルギー源として供給するとともに、細胞内においてもミトコンドリアの脂肪酸代謝を促進する¹⁾。

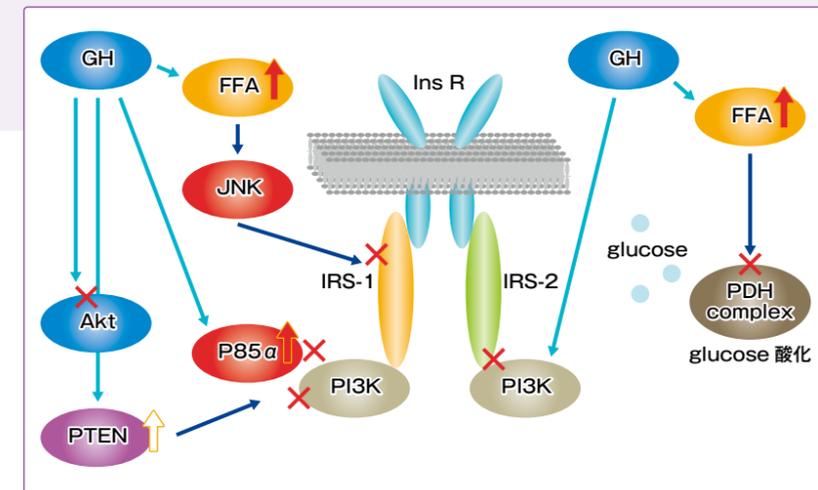


図1 GHによるインスリン抵抗性発症機序
Ins R: インスリンレセプター

このような生理作用および作用機序を理解すると、過剰や過小の病態における代謝異常も理解しやすい。たとえば、先端巨大症ではGH過剰により、インスリン抵抗性主体の耐糖能異常・糖尿病、高中性脂肪血症を中心とした代謝異常を高率に合併する。一方で成人GH分泌不全症では、主に内臓脂肪蓄積により、耐糖能異常、脂質異常を合併し心血管合併症リスクが増大する。このように先端巨大症と成人GH分泌不全症では、同じ耐糖能異常でも機序と病態が異なることを理解しておくことが重要である。

先端巨大症における病態

GH産生下垂体腺腫によって先端巨大症が引き起こされるが、GH過剰分泌とそれに伴うIGF-1過剰は先端巨大症様顔貌、手足の容積の増大、巨舌、不正咬合、発汗過多、月経異常、心肥大、高血圧、睡眠時無呼吸症候群といったさまざまな症状・合併症とともに、代謝異常を引き起こす。なかでも糖代謝異常として、耐糖能異常は16～46%に、糖尿病は19～56%に合併する²⁾。糖尿病発症の危険因子として、血中GH高値、高齢、長い罹病期間、糖尿病の家族歴があり、その病態としてGH過剰によってインスリン抵抗性が惹起され、これに見合った代償的インスリン分泌ができなくなったときに血糖値の上昇

が起こる。

先端巨大症患者におけるグルコースクランプ試験では、GH過剰状態では肝臓における糖新生の亢進と筋肉・脂肪組織における糖取り込みの低下を認め、GHは肝臓・筋肉・脂肪においてインスリンシグナル阻害を引き起こす³⁾。GHによるインスリン抵抗性惹起の分子機序については、複数のものが報告されている(図1)。まずGHによって重要なインスリンシグナル伝達分子であるIRS-1、PI3Kの蛋白レベルが低下する。またインスリン依存性のIRS-1とPI3Kの相互作用を促進するにもかかわらず、本来それに伴って起こるAktの膜移行を抑制する⁴⁾。さらにGHによってインスリン感受性を負に制御しているPI3Kのサブユニットp85alpha regulatory subunit発現が誘導される⁵⁾。他にも、インスリン依存性のIRS-2とPI3Kの相互作用を抑制し⁶⁾、PI3Kの抑制因子であるPTENを誘導する。さらにGHには強い脂肪分解作用があるが、産生されたFFAはJNKを介してIRS-1のセリンをリン酸化しインスリンシグナルを阻害するとともに、ピルビン酸脱水素酵素を阻害することによってミトコンドリアにおけるグルコース酸化を抑制する。また先端巨大症ではインスリン感受性を促進するアディポネクチン濃度が低下している。実際にはこれらの複数の機序の集積によってインスリン抵抗性を惹起していると考えられる。

先端巨大症に対する薬物療法の糖代謝の影響について、メタ解析では標準的治療薬であり主にソマトスタチン受容体のSSTR2に作用する第一世代ソマトスタチンアナログ治