

第78回総会特別講演

糖尿病と結核

— bad companions —

河盛 隆造

キーワード：糖尿病，糖のながれ，インスリン分泌動態，インスリン作用，動脈硬化症

1. はじめに

慢性的な高血糖持続時はいうにおよばず一過性高血糖状況下においても，免疫機能の低下，細菌増殖が認められる。結核と糖尿病は互いに悪影響を与え合うことから，常に両者の制御に注意を払うことが必須であろう。

多くの臨床研究の結果から，2型糖尿病患者ではグリコヘモグロビン値に反映される血糖日内変動を，診断直後よりできうるかぎり健常人に近似した状況に維持することにより，はじめて糖尿病性細小血管合併症の発症・進展を防止しうることが示された。食事・歩行療法の励行に加え，必要なら作用機序の異なる薬物を緻密に選択し，食後高血糖をも是正し，かつ次の食前や夜半に低血糖を起こさない，という2点を満足することも日常診療で決して難しいことではなくなった。一方，糖尿病と診断された時期に既に動脈硬化症が進展している例が多い。あるいは心筋梗塞発症時に，はじめて糖尿病があることが判明することも少なくない。すなわち，軽度の耐糖能異常の時期に動脈硬化症は発症・進展することが証明され始めた。糖尿病の早期発見，早期治療が最も望まれることはいうまでもない。さらに，糖尿病と未だ診断されない“未病”の時期から発症予防に努力する試みが世界中で実践されている。

厚生労働省が2002年秋に行った糖尿病実態調査の結果によると，グリコヘモグロビン値が6.1%以上の人は約740万人（平成9年は約690万人であった），さらにグリコヘモグロビン値が5.6%以上，6.1%未満で現在糖尿病の治療を受けていない人は約880万人（同じく680万人であった）にも及ぶことが判明した。すなわち，日常

生活下で糖尿病状況に極めて近い人が多いことが示唆された。その理由として，高脂肪・高エネルギー食，身体活動度低下，が挙げられよう。この両者は，脂肪細胞の肥大化や肝・筋といった本来脂肪を溜めない細胞に脂肪を蓄積させる。肥大した脂肪細胞からの脂肪分解に対するインスリンによる抑制能が低下し，血中FFAが増加し，筋でのブドウ糖取り込み率が低下，血糖値は上昇傾向となる。一方，脂肪細胞が分泌するアディポサイトカイン，特にTNF- α ，レジスチン，レプチン，アディポネクチンなどの分泌量のバランスにより，インスリンの働きや動脈硬化症の発症・進展が規定されている，とする知見が増加してきた。脂肪が蓄積した肝ではサイトカインの活性化がみられ，インスリンの働きが低下し，食後高血糖を引き起こす。このように，2型糖尿病と動脈硬化症が同時に発症し，さらに高血圧，高脂血症が併存し，互いに悪影響を及ぼし合う。しかし，誰もが糖尿病を発症するわけではない。遺伝的に「食後血糖値が上昇したにもかかわらず，インスリンが遅延してしか分泌されない，分泌量も少ない」という特質を有している例に，僅かなインスリンの働きの低下が起こり，糖尿病を発症する，と捉えたい（Fig. 1）。

2. 糖のながれを把握する

(1) 糖のながれ

2型（成人発症型）糖尿病は決して慢性疾患ではなく，絶えずインスリン分泌能やインスリン抵抗性が変動しているダイナミックな疾患である。外来診療で，より頻回に，きめ細かく管理すべき疾患，と捉えている。

経口摂取された栄養素が体内でブドウ糖に変換され，

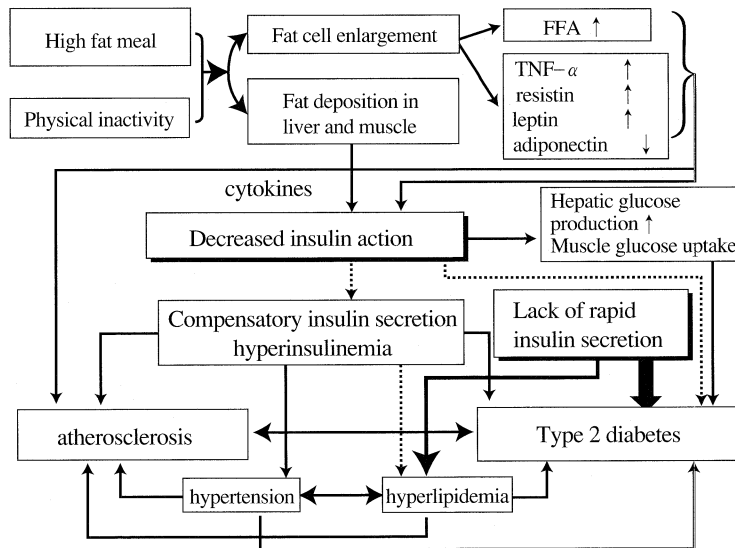


Fig. 1 Mechanisms why onset of atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus are accelerated.

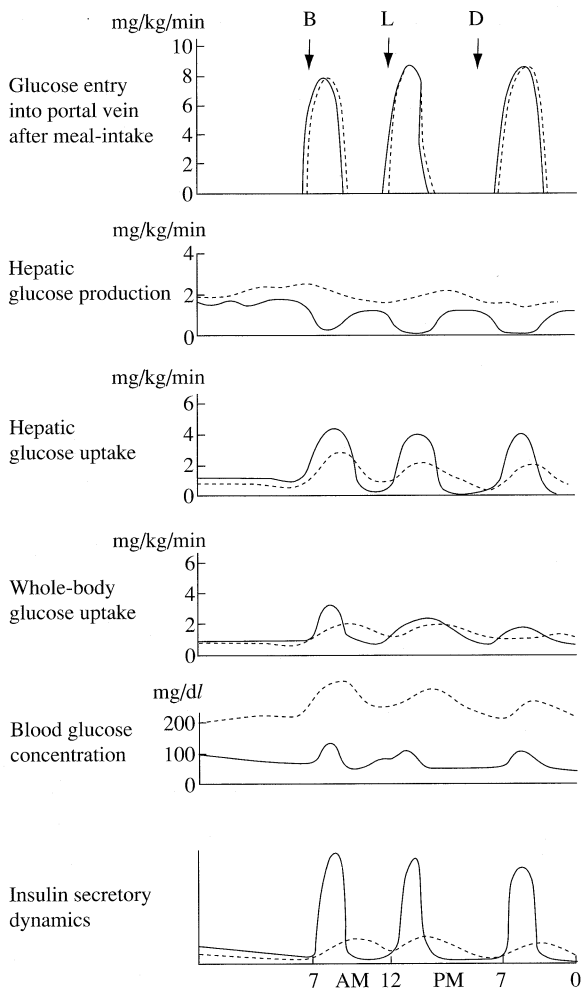


Fig. 2 Glucose fluxes seen in healthy people (solid lines) and the subject with type 2 diabetes mellitus (broken lines). B, L, D denote breakfast, lunch, dinner, respectively.

全身細胞のエネルギーとして利用されていくありさまを筆者は“糖のながれ”とよんできた (Fig. 2)。

“糖のながれ”, その結果としての血糖応答反応を規制しているのが, インスリン分泌動態と組織のインスリン感受性の程度にあることはいまでもない。食間・夜間にはインスリン基礎分泌により制御された肝糖放出率と, 基礎分泌により刺激された全身での糖取り込み率がマッチして, 血糖値は正常域に保持される。一方, 摂食時には, 糖質吸収による血糖値上昇→瞬時のインスリン追加分泌充進→門脈インスリンレベル上昇による肝糖放出率低下, 肝糖取り込み率充進→肝を通り抜けたブドウ糖による末梢血中血糖値上昇→肝を通り抜けたインスリンによる筋・脂肪組織の糖取り込み率上昇→血糖値前値へ復する, という機構が働く。すなわち, インスリン分泌とその作用を受ける臓器のみごとな協調作用により, 血糖応答が fine tuning されていることになる。この機構のいずれに乱れが生じても糖尿病が発症することとなる。したがって, 2型糖尿病は極めて不均一な疾病であって, 発症の原因は多彩であり, 治療方針決定の上で, 異常点の抽出は必須である。

来院時血糖値, 尿糖の有無, などと同時にグリコアルブミン値あるいはグリコヘモグロビン値などをみることにより, “beyond glucose”, すなわち血糖値の背景をみることにより, 糖のながれを的確に把握することができる。

(2) インスリン分泌パターン正常の2型糖尿病

OGTT時のインスリン分泌動態を観察していると, 30分後にピークを有する, 十分量の分泌を呈しているにもかかわらず, 糖尿病型を示す例にも多く遭遇する。この

ように2型糖尿病の“インスリン分泌遺伝表現型”を有さない糖尿病患者が増加した。そのような例の詳細な検索を行うと、脂肪肝や内臓脂肪蓄積型肥満であることが多い。過剰な糖質摂取の持続がインスリン分泌を亢進させ、肝糖取り込み率を高める。大量のブドウ糖とインスリンの肝への流入がSREBP-1cなどを活性化させ脂肪合成を高め、肝細胞内脂肪量を高める。脂肪肝が顕著になると、食後の肝糖取り込み率が低下し、さらに夜半の肝糖放出率が増加する。すなわち、過剰な糖の流入→インスリン分泌過剰→脂肪肝や肥満の助長、といった悪循環を形成する、と考察しえよう。本邦ではこのタイプの2型糖尿病は増加したとはいえ、決して多くはない。

(3) “由緒正しい” 2型糖尿病の特徴

2型糖尿病は極めて不均一な集団である。親に糖尿病を有する，“由緒正しい” 2型糖尿病の遺伝的な特質として追加分泌インスリンの欠如、すなわち食後の血糖値上昇に対応して瞬時に分泌されるインスリン分泌がないこと、が挙げられる。生下時よりかかる特質を有している、と筆者は捉えている。しかし、全身、特に肝のインスリンの働きが亢進していて、糖のながれを正常化している。そこに僅かにインスリンの働きを低下させる状況、例えば過食、運動不足、妊娠、結核など慢性感染症、外科手術など、が加わるとたやすく糖尿病を発症する、と捉えられよう。そして食後高血糖により基礎インスリン分泌が刺激され、緩徐に血中インスリンレベルが高くなる。

(4) 2型糖尿病の特質

2型糖尿病の特徴は血糖値の面よりみると、①食後高血糖と、②朝食前高血糖、が挙げられる (Fig. 3)。①食

後高血糖は、追加分泌インスリンの欠如のみでは決して出現しないことは、かかる遺伝的欠失を有していても正常血糖応答を呈する人が非常に多いことから明白である。追加分泌インスリンが欠如した例に、肝・筋・脂肪細胞のインスリン抵抗性が加味されてはじめて出現する。すなわち、血糖上昇にもかかわらず肝のインスリン抵抗性のため、肝糖放出率は抑制されないこと、さらにより大きな重みを有するのは全身、特に肝での糖取り込み率が充分亢進しない結果と理解できる。一方、空腹時高血糖は、内因性基礎インスリン分泌率の低下に加え、食後高血糖持続時に増大したインスリン抵抗性の合併によるものであり、このため肝よりの糖放出率が健常人に比し上昇していること、全身の糖取り込み率が増加しないことから、10時間以上におよぶ絶食にもかかわらず、高血糖となる。

さらに、多くの糖尿病患者を長年にわたって観察していると、“宿命的”ともいえる血糖応答の特徴に気が付く。遺伝表現型として「食後の血糖値上昇に対応して瞬時に分泌されるインスリン追加分泌が欠如している、血糖値の上昇に遅れてインスリンが分泌される、分泌量も少ない」という特徴を有していても、糖尿病が発症するわけではない。発症前には全身細胞、特に肝のインスリンの感受性がむしろ亢進していて、少ないインスリン分泌で糖のながれを正常化させている。やがて内臓脂肪蓄積、脂肪肝、運動不足などのため亢進していたインスリン感受性が健常人なみになると、インスリン分泌が少ないため、ただちに糖の処理が不十分になる。これを血糖応答の面よりみると、最初の異常として食前正常血糖値、食後のみ短時間血糖値が健常人に比べ高くなる、さらに高

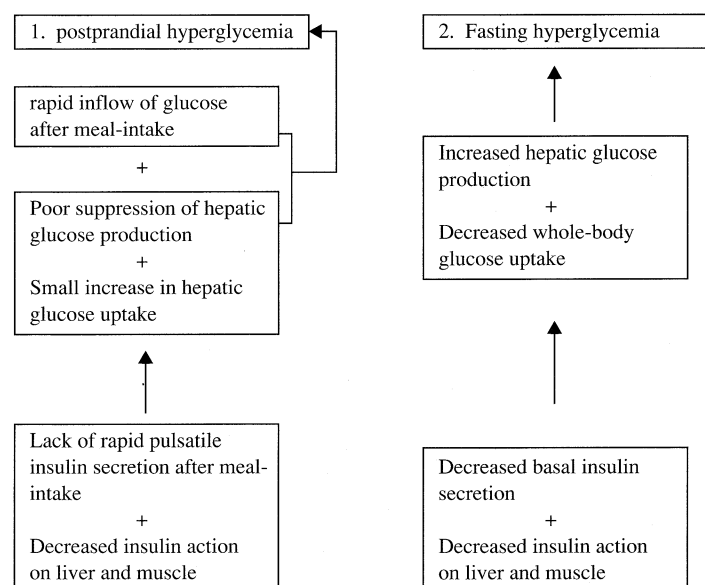


Fig. 3 Schematic explanations on postprandial hyperglycemia and fasting hyperglycemia.

血糖の持続時間が徐々に長くなり、やがて昼食前血糖値、夕食前血糖値が高くなる。さらにすすむと12時間以上の絶食にもかかわらず、朝食前空腹時血糖値が高くなる。すなわち、空腹時血糖値が126 mg/dl以上となつて、糖尿病と診断された時には、すでに糖尿病罹病期間が長くなっている可能性がある。

一方、肥満が糖尿病の引き金と捉えられがちだが、食後高血糖に刺激されて遅延して過剰に分泌されたインスリンがブドウ糖を、特に運動不足の人では脂肪細胞に取り込ませることとなり、肥満を助長させる、と捉えることもできよう。すなわち、宿命的なインスリン分泌動態が肥満を起し、インスリン抵抗性を引き起こし糖尿病を発症させる、と考察したい。

糖尿病の早期発見、そして食後一時的な高血糖の時期からの治療がいま最も求められることではなからうか。

3. いつまでも軽症でいるために

—早期からの厳格な血糖コントロールの重要性—

1型糖尿病を対象とした Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)、2型糖尿病を対象とした United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)をはじめとする種々の prospective study の結果が近年次々と発表されるにつれて、未だ糖尿病性細小血管障害が発症していない、あるいは軽微である糖尿病患者においては、“グリコヘモグロビン値（本邦での測定法では健常人の基準値は4.3～5.8%）を7%以内に”，という従来の考えでは不十分で、よりはるかに厳格な血糖コントロールを維持することが求められるにいたつた。すなわち、“糖尿病だから食後尿糖がでて当たり前”とは言えなくなつたと考えたい。一方、グリコヘモグロビン値が低ければ低いほど、細小血管障害・動脈硬化症の発症・進展が遅くなることも明らかにされ、今後の臨床糖尿病学は、あらゆる糖尿病患者において、少しでもより良い血糖コントロールを維持せんと努力することが糖尿病ケア・チームの責任とならう。いま、朝食前血糖値110 mg/dl以下、食後ピーク血糖値200 mg/dl以下という状況にある糖尿病患者数は数百万人におよぶであろう。糖尿病発症後もせめてこの状況を維持し続けることが、ひいてはグリコヘモグロビン値を6%未満に維持することとなり、“糖尿病であっても何ら血管障害、細胞障害がない人生”を快適に過ごすことができることになる。

4. 動脈硬化症発症・進展阻止が糖尿病治療所期の目的の一つに

—早期動脈硬化症の定量的指標としての

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度, IMT—

今日、本邦の糖尿病臨床は、動脈硬化症の進展阻止に

向かっていると捉えられよう。筆者らは糖尿病患者における早期動脈硬化症病変の定量的把握の手段としてBモードエコーによる頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) を計測し、その有用性、妥当性を証明してきた²⁾³⁾。今や、世界中でIMTは心血管イベントの予測因子として、あるいはメガスタディの surrogate endpointとして広く認められるにいたつた。最近筆者はCAGを行った糖尿病患者において、狭窄枝が認められた例と認められなかった例の case control study の結果、IMTが有意に差があること、さらに狭窄枝有りの例を、バイパス術が必須であった例とそれ以外に分けると、IMTにさらに大きな差を認め⁴⁾。このような成績を手にして以来、私どもは糖尿病患者でIMTが1.4 mm以上である例では、たとえ心電図に異常を認めなくてもCAG実施を積極的に勧めており、その結果バイパス術を受けた例も多くなった。糖尿病患者における心筋梗塞の一次予防が実践可能と捉えている。CAGにとって代わるであろう Multi-slice CTが登場すれば、効率よい対処が可能とならう。

OGTT境界型は易動脈硬化状況といわれている。OGTT境界型を対象にIMTを検索した私どもの成績では、平均値として確かに境界型ではIMTが大であった⁵⁾。しかし、血糖応答値とインスリン分泌動態から4群に分けると、インスリン分泌が遅延かつ過少であるためIGTである群ではIMTは大ではない、インスリン分泌が遅延しかし過剰となっている群では、IMTが大で、かつ肥満、拡張期高血圧、高TG血症、という特徴があった (Fig. 4)⁶⁾。すなわち、OGTT境界型であるからといって、食後血糖値が少々高いからといって、動脈硬化が進行する訳ではないことが示唆される。高インスリン血症が動脈硬化症の引き金と捉えられがちであるが、インスリン分泌が過剰にならざるをえない、全身のインスリン抵抗性状況が動脈硬化症を発症させるものと考えたい。一般的に境界型の範疇に入る例で、肥満などを合併しているものは、糖尿病性細小血管障害は発症しないが、動脈硬化症はすでに発症・進展しているともいえよう。近年、これらの現象は metabolic syndrome としてまとめられている。糖尿病が発症するのを待つのではなく、未病状況を的確に捉え、発症予防することこそが最も効率のよい予防医療となるであろう。

IMTを動脈硬化症の指標として、種々の検索を行っている。ミトコンドリアDNA5178 A/C多型においてA alleleを有すれば長寿であることが知られている。日本人では健常人においても2型糖尿病患者においてもA alleleを有する例が40%、C alleleを有する例が60%であった。糖尿病患者でのIMTを指標とした case control study の結果、A alleleを有する例では偏回帰係数からみて、IMTの経年的進行を8～9年抑制する可能性を示した⁷⁾。

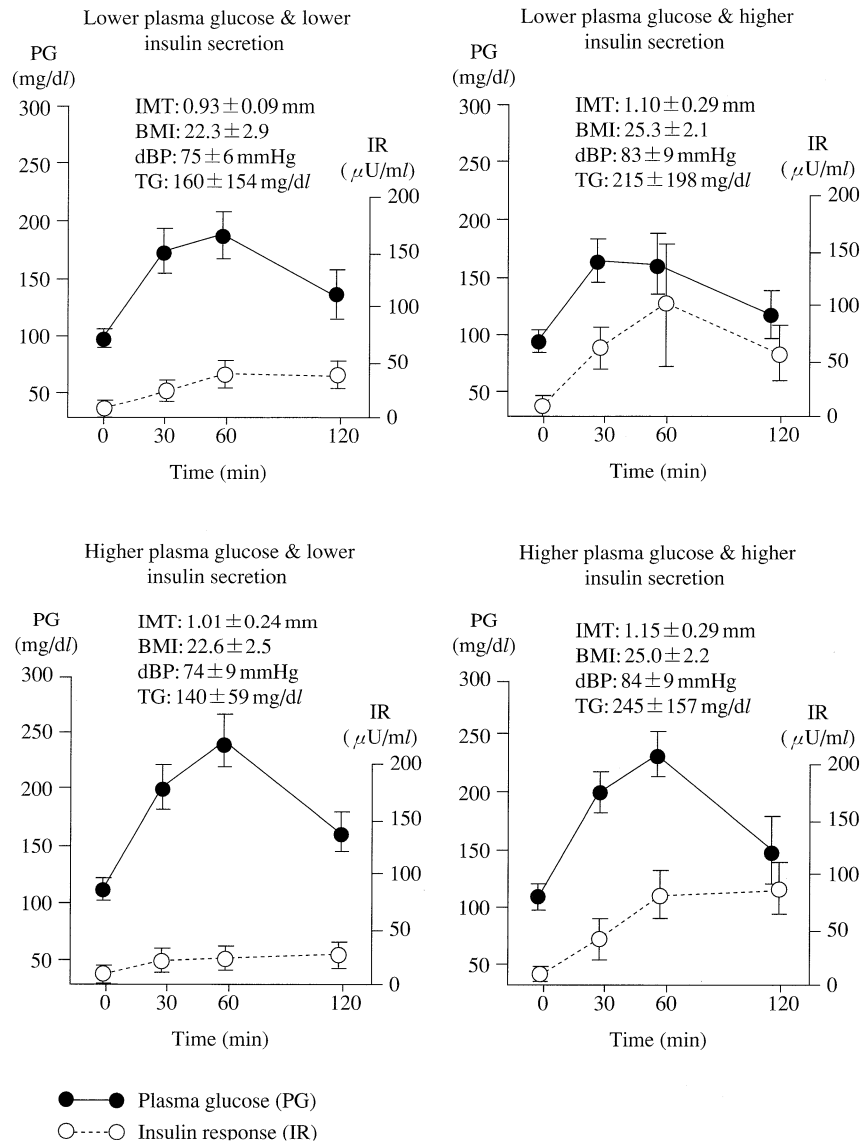


Fig. 4 Plasma glucose responses and serum insulin profiles during 75 g oral glucose loads in individuals with IGT, divided by 4 groups according to glucose and insulin responses.

ACEの活性が腎症や動脈硬化症の進展に影響を与える可能性が報告されている。そこで、糖尿病患者においてACE (Insertion/Deletion)とその下流にあるNAD (P) H oxidase p22phox C242TのSNPを検討した。その結果、ACEがDタイプで、p22phoxにT alleleを有さない組み合わせでは、ミトコンドリアDNAの体細胞後天的変異の指標となる3243のA→G変異が多くみられ、さらにIMTがそうでない例に比し有意に大であることを示した。すなわち、高血糖がNAD (P) H oxidase p22phoxの活性を高め、酸化ストレスを高め、動脈硬化症を進展させている可能性を示唆した⁸⁾。

5. 血糖制御における肝の重要性

血糖制御状況は、①インスリンレベルと、②インスリ

ンによる肝糖放出率の抑制、筋の糖取り込み率亢進、により規定される、と記されることが多い。筆者は肝の働き、特に肝糖取り込み率、が食後血糖値を規定する、と捉え研究している。食後糖質は十二指腸でブドウ糖と果糖に分解され急速に門脈に流入する。もし肝糖取り込み率は流入するブドウ糖の量に比例して増加する、とする従来の考えが正しいとすると、健康人でも食後には直ちに末梢血糖値が300 mg/dl以上になることをin silico human手法にて示した。私どもが開発した人工膵島システムのアルゴリズムを新たに作成し、インスリンによる筋の糖取り込み率と同時に経口ブドウ糖負荷後の肝糖取り込み率を健康人や糖尿病患者において定量化するクランプ法を可能にした⁹⁾。さらに、イヌにおいて直接的に門脈-肝静脈濃度較差と血流量を計測し肝糖取り込み量

Table The factors promoting hepatic glucose uptake — from our data on animals and humans —

1. Restoration of endogenous insulin secretion by strict glycemic regulations with intensified insulin treatment.⁹⁾
2. Rapid inflow of insulin to liver
 1. From data obtained by the transposition of pancreatic vein to the general circulation¹⁰⁾
 2. Stimulation of rapid insulin secretion with nateglinide¹¹⁾
 3. Subcutaneous insulin injection of rapid-acting insulin analog¹²⁾
3. From the viewpoint of glucose inflow to liver
 1. Normalization of fasting blood glucose concentration¹³⁾
 2. Large portal-artery glucose gradient¹⁴⁾
 3. Retarding of glucose entry into liver with α -GI or dietary fiber
4. From the viewpoint of liver metabolism
 1. Removal of fatty liver with diet and exercise (Tamura Y, et al; submitted)
 2. Extensive exercise¹⁵⁾
 3. Drugs;
 - pioglitazone¹⁶⁾
 - glimepiride¹⁷⁾
 - JTT-501¹⁸⁾

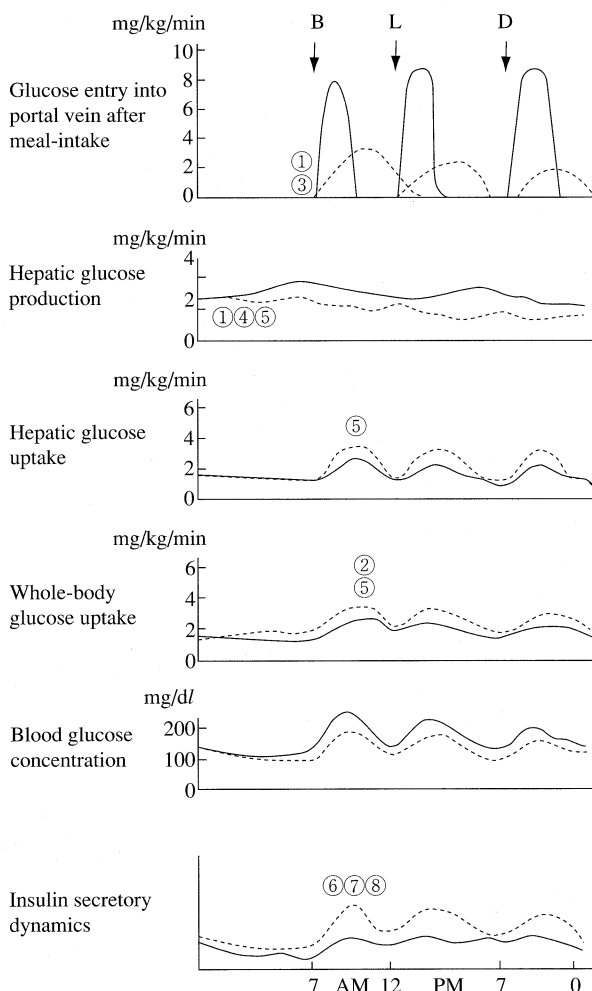


Fig. 5 Glucose fluxes seen in the subject with type 2 diabetes mellitus before treatment (solid lines), and after treatment with various modalities (broken lines).

- ① diet therapy, with dietary fibers or with fat and protein restriction
 ② exercise ③ α -glucosidase inhibitor ④ metformin ⑤ insulin sensitizer (TZD)
 ⑥ nateglinide ⑦ SU ⑧ insulin therapy

の定量を実行してきた。肝・糖取り込み促進因子を筆者らの成績から Table にまとめた。例えばナテグリニドを投与し、門脈インスリンレベルを瞬時に上昇させた際には、gene chip で求めたラット肝 gene profiling では、種々の未知の genes が upregulate されたり downregulate されたが、既知のものでは hepatic glucokinase mRNA の上昇、G-6-Pase mRNA の低下を認め、肝糖取り込みの方向に代謝が動いていることが示された。グリベンクラマイド投与時やインスリンの全身投与時には、門脈インスリンレベルが直ちに上昇せず、これら gene profiling の異同を認めなかった。同様に、食後ブドウ糖のみならず脂質などが体内に流入する際、素早いインスリン分泌が脂質代謝にも好影響を与えることも示した¹⁹⁾。

最近、肝細胞内脂肪量を ¹H-MRS を用い定量化することを可能とした。2 型糖尿病患者の僅か 2 週間の教育入院時、食事療法と強力な運動療法の併用が、肝細胞内脂肪量を顕著に低下させ、それに並行してクランプ法で求めた肝糖取り込み率および筋糖取り込み率が有意に高まり、食後高血糖、食前高血糖の改善が急速に認められることを示した (Tamura Y, et al, submitted)。すなわち、2 型糖尿病においては、インスリン分泌能のみならず、特に肝のインスリン感受性がダイナミックに変動することが証明された。

6. 2 型糖尿病の治療方針

2 型糖尿病の治療方針、解決手段 (Fig. 5) として、① 食事摂取量、摂取内容の適正化が必須となる。食物繊維を多く含む食品をとり、急峻な糖質の吸収を抑制する。過剰な糖質摂取制限が肝グリコーゲン蓄積量を減らし、糖原分解を抑え、肝糖放出率を低下させる。脂質制限は血中遊離脂肪酸濃度を低下させ、糖新生の材料を減少さ

せることにより、肝糖放出率を低下させる。タンパク制限も同じ機序で、肝糖新生率を下げる。②歩行の励行により筋への糖取り込みを高める。③食事摂取による急激な糖質消化吸収を遅らせる α グルコシダーゼ阻害薬を投与する、④メトホルミンを投与する、⑤インスリン抵抗性改善薬を投与する、⑥速効性インスリン分泌刺激薬、ナテグリニドを投与し、速やかに内因性インスリン分泌を促す、など考えられよう。一方、朝食前高血糖の解決手段としては、①食事療法②歩行療法で肝・筋のインスリン抵抗性を除去する、④メトホルミンや⑤インスリン抵抗性改善薬を投与する、⑥ナテグリニド、⑦SU薬により内因性インスリン分泌を高める、⑧外来性投与インスリンによりインスリン分泌を代替する、ことなど考えられるが、究極的には、⑨内因性基礎インスリン分泌の回復を図り、それがたとえ充分量でなくてもインスリン感受性の亢進により、良好な状況に維持しうるようにすること、にあるのではなかろうか。

7. まとめにかえて

— metabolic modulators —

高血圧や高脂血症に対する種々の薬剤の効果を検討する、多くのメガスタディの結果をみていると、トライアル中に新たに糖尿病を発症する例が多くみられる。一部の薬剤は、“2型糖尿病の natural history を修飾する”，と捉えざるを得ない。それらの薬剤は“metabolic modulators”としてまとめられるにいたった。ACE阻害薬、アンギオテンシンII type 1受容体阻害薬、プラバスタチン、などが挙げられる。すなわち、いかなる薬を選択するかにより、インスリンの働きやインスリン分泌が影響され、糖尿病の発症が修飾されるようだ。その機序は各薬剤により異なるであろう。食後の血糖値上昇、それに伴う血中インスリンレベルの上昇が動脈硬化症を進展させる、vascular eventを発症させる、機序が解明されてきた。インスリンレベルの上昇が肝糖取り込み率を高め、肝での中性脂肪合成を高める。VLDL放出が高まる。高血糖がアンギオテンシンIIによる血管平滑筋増殖作用を高める。インスリンレベルの上昇がアンギオテンシンIIとその受容体の結合を高め、高血圧を引き起こす。

食後血糖値上昇時、代謝亢進や種々の酵素、ホルモンの働きにより、酸化ストレスを高める。そのようなことから、筆者は“postprandial disease”という言葉を提唱してきた。食後高血糖を引き起こした現象を一例一例で把握し、その要因を除去していくことこそが、endothelium healthを維持するうえで必須であろう。さらに、糖のながれを正常化する多くの手段を組み合わせ、治療する際、なにを指標として実践すべきか、熟慮することが望まれよう。

文 献

- 1) 河盛隆造：糖のながれのシステム生物学。糖尿病。2003；46：101-105.
- 2) Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al. : Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. Diabetes Care. 1992；15：1290.
- 3) Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. : Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. Diabetes. 1994；43：634.
- 4) Mitsuhashi N, Onuma T, Kubo S, et al. : Coronary artery disease and carotid artery Intima-Media Thickness in Japanese Type 2 diabetes patients. Diabetes Care. 2002；25：1308.
- 5) Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. : Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. Diabetologia. 1995；38：585.
- 6) Kawamori R : Asymptomatic hyperglycemia and atherosclerosis. Diab Res Clin Pract. 1998；40：35.
- 7) Matsunaga H, Tanaka Y, Tanaka M, et al. : Antiatherogenic mitochondrial genotype in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001；24：500.
- 8) Piao L, Tanaka Y, Nomiyama T, et al. : Combined genotypes of ACE and NADPH Oxidase p22phox associated with somatic mutation of mtDNA and carotid Intima-Media thickness in Japanese patients with Type2 diabetes mellitus. Curr Ther Res. 2002；63：842.
- 9) Kawamori R, Morishima T, Ikeda M, et al. : Effect of strict metabolic control on glucose handling by the liver and peripheral tissues in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diab Res Clin Pract. 1994；23：155.
- 10) Kubota M, Yamasaki Y, Sekiya M, et al. : Portal insulin delivery is superior to peripheral delivery in handling of portally delivered glucose. Metabolism. 1996；45：150.
- 11) Uchino H, Niwa M, Shimizu T, et al. : Impairment of early insulin response after glucose load, rather than insulin resistance, is responsible for postprandial hyperglycemia seen in obese type 2 diabetes: assessment using nateglinide, a new insulin secretagogue. Endoc J. 2000；47：639.
- 12) Kawamori R : The role of liver on glucose handling. Intern J Clin Pract. 2000；112：19.
- 13) Matsuhisa M, Shi ZQ, Wan C, et al. : The effect of pioglitazone on hepatic glucose uptake measured with direct methods in alloxan-induced diabetic dogs. Diabetes. 1997；46：224.
- 14) Matsuhisa M, Morishima T, Nakahara I, et al. : Augmentation of hepatic glucose uptake by a positive glucose gradient between hepatportal and central nervous systems. Diabetes. 1997；46：1101.
- 15) Matsuhisa M, Nishizawa H, Ikeda M, et al. : Prior muscular contraction enhances disposal of glucose analog in the liver

- and muscle. *Metabolism*. 1998 ; 47 : 44.
- 16) Kawamori R, Matsuhisa M, Kinoshita J, et al. : Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*. 1998 ; 41 : 35.
- 17) Kawamori R, Morishima T, Kubota M, et al. : Influence of oral sulfonylurea agents on hepatic glucose uptake. *Diab Res Clin Pract*. 1995 ; 28 : 109.
- 18) Niwa M, Rashid S, Shum K, et al. : Effect of JTT-501 on net hepatic glucose balance and peripheral glucose uptake in alloxan-induced diabetic dogs. *Metabolism*. 2000 ; 49 : 862.
- 19) Mine T, Miura K, Kitahara Y, et al. : Nateglinide suppresses postprandial hypertriglyceridemia in Zucker Fatty Rats and Goto-Kakizaki Rats : Comparison with voglibose and glibenclamide. *Biol Pharm Bull*. 2002 ; 25 : 1412.

————— The 78th Annual Meeting Special Lecture —————

DIABETES AND TUBERCULOSIS — BAD COMPANIONS —

Ryuzo KAWAMORI

Abstract Diabetes and tuberculosis are bad companions each other. In this clinical review article on diabetes, the pathophysiology of diabetes is documented from the viewpoint of both insulin secretory dynamics and insulin action on various target organs. The mechanisms why atherosclerosis is accelerated in diabetes is also mentioned.

Nowadays, there are many modalities to correct the deranged glucose fluxes, thus it is not difficult to maintain near-normal glycemic excursions in diabetic patients. Strict glycemic regulation is obligatory if the patient with tuberculosis has diabetes.

Key words: Diabetes, Glucose flux, Insulin secretory dynamics, Insulin action, Atherosclerosis

Department of Medicine, Metabolism & Endocrinology, Juntendo University School of Medicine

Correspondence to : Ryuzo Kawamori, Department of Medicine, Metabolism & Endocrinology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421 Japan. (E-mail: kawamori@med.juntendo.ac.jp)