

ノボケア Smile

笑顔を支えるインスリン療法

2007
冬
No.12



監修

岩本安彦
(東京女子医科大学糖尿病センター センター長)

編集協力

岩崎直子 内潟安子 北野滋彦 佐倉宏
佐藤麻子 佐中真由実 新城孝道 馬場園哲也
(東京女子医科大学糖尿病センター) アイウエオ順

ノボケア Smile

笑顔を支えるインスリン療法

No.12 Winter 2007

2007年1月発行 / 第1版第1刷発行 非売品

[発行]

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1 明治安田生命ビル
www.novonordisk.co.jp

[企画・制作]

電通サドラー・アンド・ヘネシー株式会社

〒104-8427 東京都中央区築地1-12-6 築地えとビル



レッツ・フォーカス

糖尿病と動脈硬化

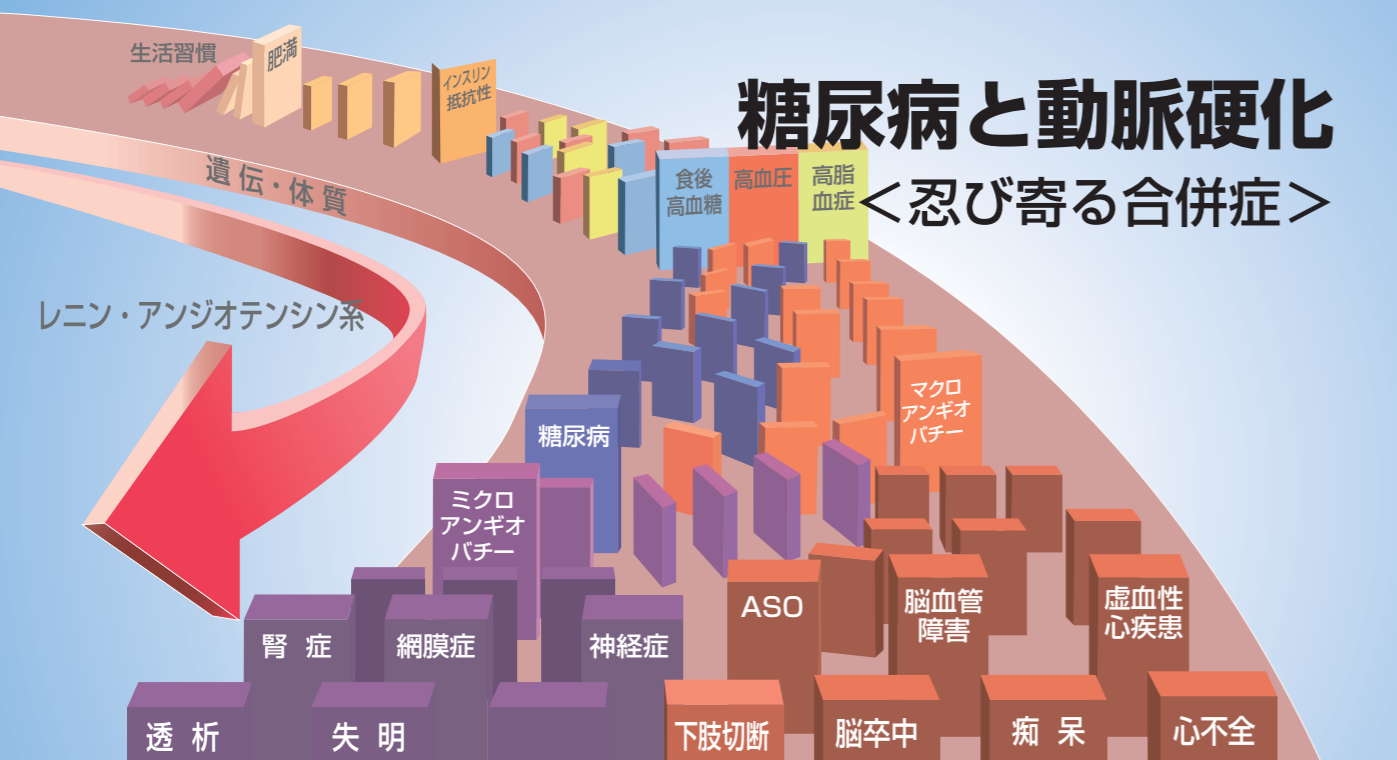
< 忍び寄る合併症 >

ズームアップ インスリン 見学！ インスリン工場



糖尿病と動脈硬化

＜忍び寄る合併症＞



日経メディカル 2006年6月, P193より転載 伊藤裕 (慶應義塾大学 医学部) 先生 提供

動脈硬化の原因は、一般的に加齢に伴う動脈の弾力の低下です。ほかに、遺伝的要因もありますが、食事や運動、喫煙などの生活習慣により、リスクが増加します。特にメタボリックシンドロームでは肥満、高血糖、高血圧、高脂血症によるリスクが重なり、動脈硬化が早い時期から進行します。今回は、メタボリックシンドロームと動脈硬化の関係、また糖尿病における動脈硬化の特徴と臓器障害について東京女子医科大学糖尿病センターの新城孝道先生に伺います。

メタボリックシンドロームと動脈硬化

動脈硬化は加齢や遺伝的素因により進行しますが、それ以外の後天的な要素として、食事や運動、喫煙などの生活習慣が大きく影響します。いわゆる「メタボリックシンドローム」から糖尿病に進行した場合、動脈硬化は重症化し、種々の臓器障害から生命も脅かすことが多くみられます。そのため、糖尿病の患者さんの動脈硬化は予後に影響する非常に重大な病態です。糖尿病の動脈硬化については、高血糖、インスリン抵抗性、高インスリン血症が大きく絡んでいます。

＜肥満とメタボリックシンドローム＞

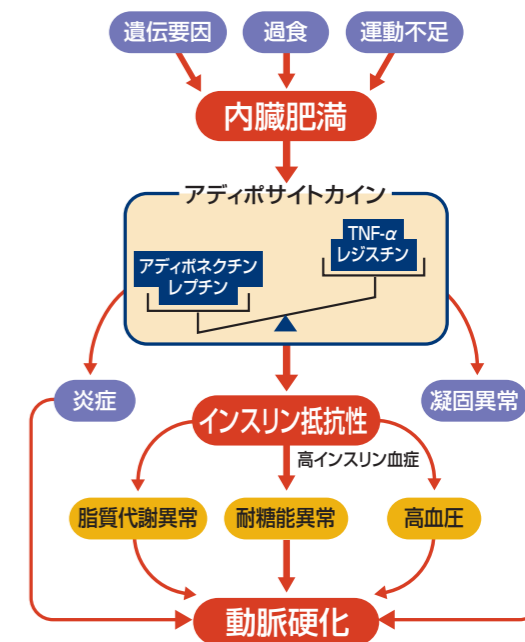
今や肥満は単なる外見的な現象ではなく、最近の研究では「肥満は疾患」と捉えられています。肥満を改善しないと重大な病気が引き起こされ、メタボリックシンドロームから生活習慣病（糖尿病、高血圧、高脂血症）に移行していきます。メタボリックシンドロームの診断には、肥満度の指標であるBMIと内臓脂肪量を想定した腹囲が必須ですが、これは内臓脂肪が深く関与しているためです（表1）。

肥満はなぜメタボリックシンドロームにつながるのでしょうか？過食や不規則な食事、慢性的な運動不足、多量の飲酒やストレスなどにより、余

分な脂肪は内臓脂肪として蓄積されます。脂肪細胞からはさまざまな生理活性物質が放出されています（図1）。生理活性物質の中にはインスリンの効果を妨害する作用をもつものがあり、インスリンの効果が十分発揮されない状態（インスリン抵抗性）を引き起こします。インスリン抵抗性はさまざまな病態の引き金です。また、高い血糖値を下げようと、すい臓からインスリンが過剰に分泌され、高インスリン血症となります。この状態は耐糖能異常を招きます。インスリン抵抗性になると、脂肪は分解され脂肪酸として過剰に肝臓に取りこまれ（脂質代謝異常）、高脂血症も引き起こします。

このように、肥満を発端として、インスリン抵抗性、高インスリン血症が引き起こされ、耐糖能異常、高脂血症、高血圧が複合的に合併してきます。肥満は生活習慣病を予知するサインなのです。肥満の影には、将来動脈硬化が関与する重大な病気が隠れている可能性があることを考えて、生活習慣を改善しましょう。

図1 メタボリックシンドロームの病態



前田朝美 寺本民生 アディポサイエンス 2(1): 31, 2005より転載

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

項目	基準値
・内臓脂肪（腹腔内脂肪）蓄積 ウエスト周囲径	男性：85cm以上、女性：90cm以上 (内臓脂肪面積 男女とも100cm ² 以上に相当)
上記に加え以下のうち2項目以上	
・高トリグリセライド血症 かつ/または ・低HDLコレステロール血症	150mg/dL 以上 40mg/dL 未満 男女とも
・収縮血圧 かつ/または ・拡張期血圧	130mmHg 以上 85mmHg 以上
・空腹時高血糖	110mg/dL 以上

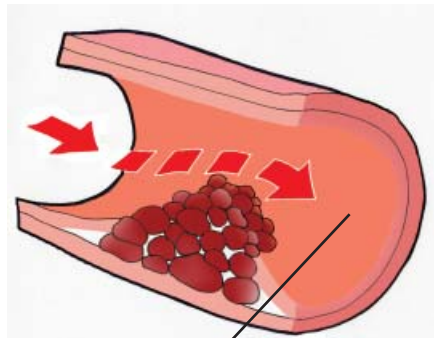
日本内科学会雑誌 94(4), 794, 2005より改変



< 動脈硬化とは >

動脈硬化の始まりは血管の内側にある内皮細胞の障害です。高血糖や高血圧によって傷つけられた血管の内皮細胞に、血液中の単球（白血球の一種）が脂質代謝異常や高脂血症で増加したタンパクを取りこみ沈着します。これらがたまり、肥厚することにより動脈硬化になるのです（図2）。高血圧による継続的な圧力も血管に負担をかけ、傷をつけ、同様に内皮細胞を肥厚させる原因になります。メタボリックシンドロームで血管内の糖、圧力、脂肪が増加している状態は、まさに動脈硬化が頻発する状態にあるのです。

図2 動脈硬化



動脈硬化により血管の内側が狭くなっている
血液の流れが悪くなる

< メタボリックシンドロームの治療はトータルケア >

メタボリックシンドロームでは個々の病態はそれほど重症ではなく、病気といえる状態には達していません。しかし、自覚のない早期の段階で既に、血管の障害が起き始めています。そのまま放置すれば継続的に高血糖、高血圧、高脂血症にさらされ、更にほかのリスクファクターが加わり動脈硬化が進行して重症化し、死に至ることもあり

ます。自覚症状の有無に限らず、検診などで早期に発見し、すぐに治療を開始すれば、進行を食い止め、回復することが可能です。体重や血糖値の管理はもちろんですが、日常生活の食事、運動、ストレスを見直して、トータルケアを目指すことが重要です。

もうひとつ、気をつけていただきたいのは、喫煙と感染症です。喫煙は動脈硬化の重要なリスクファクターのひとつです。まずは、禁煙をしましょう。そして感染症として見落とされがちなのは歯周病です。歯の衛生にも是非注意してください。高血糖は栄養が十分の状態、細菌にとっても増殖しやすい環境です。糖尿病患者さんでは血管障害や神経障害があるため、歯肉炎や歯周病に気がつかず、悪化しやすいので、歯間ブラシなどを用いて、口腔内の清潔を保ち、虫歯も早めに治療することが必要です。歯周病を治療することで血糖のコントロールも良くなるといわれています。

糖尿病と動脈硬化

では、糖尿病患者さんで動脈硬化がもたらす臓器障害について、特に「心臓」「脳血管」「足の血管」について考えてみましょう。共通の特徴は、①重症化しやすいこと。②多発性であること。③無症候性で自覚症状がないことです。

< 心筋梗塞・狭心症 >

一般的に狭心症や心筋梗塞は突然の強い痛みが特徴です。しかし、糖尿病患者さんでは、心血管の末梢の部分が、動脈硬化によって狭くなり虚血が起こるため、その経過はゆっくりです。また神経障害を伴う場合が多いため、痛みなどの症状に気づきにくいのが特徴です。そのため、定期的に

心電図や心臓のエコーを行い、疑わしい場合には運動の負荷をかけた検査や、更に進んだ冠動脈造影で直接形態学的に調べます。

< 脳梗塞 >

脳へつながる血管は3本あります。そのため、たとえ1本が詰まったとしても、実際に脳へ循環する血流は滞りなく流れ、痛みやふらつきなどを自覚しないというのが特徴です。糖尿病以前のメタボリックシンドロームの段階から狭窄や閉塞は徐々に進行し、太い動脈から細い動脈まで広く侵します。進行や発症場所により多発性動脈硬化症や脳血流の低下由来の認知症を発症する場合があります。検査としては、頸動脈の音を聞く方法がありますが、最近では内膜中膜複合体（IMT）という頸部の超音波により、血管壁の厚みを実際に測定することで、動脈硬化の進み具合を調べることができます。

< 下肢閉塞性動脈硬化症：ASO >

下肢閉塞性動脈硬化症は、大動脈から足の先端におよぶ動脈硬化、神経障害を背景として起きる、狭窄ないし閉塞性の病変で、糖尿病患者さんの10～15%と高頻度に発症します。足の冷え・しびれ、間欠性跛行、安静時疼痛の症状があり、重症化すると皮膚潰瘍から感染し、壊疽に至る場合があります。検査はAPIという下肢の血圧を測定する方法で簡単に診断することができるので、早期発見のためにまずは定期的な検査を受けましょう。予防として治療は日ごろの禁煙、定期的な運動、全身状態のトータルケアが重要です。

糖尿病はほとんど自覚症状のない疾患ですが、糖尿病予備軍の中に肥満があるといっても過言ではありません。まずはライフスタイルを見直し、体重を適正に保つように心がけましょう。また、喫煙は日本人の最大の死亡原因という報告もあり



り、禁煙は健康を守るためには最優先されなければなりません。動脈硬化のリスクの高い糖尿病患者さんではなおさらのことです。合併症は症状として現れないうちから定期的に検査することで予防や早期発見が可能です。日々の生活の見直しと定期的な検査こそが、よりよい将来を導くものです。「千里の道も一歩から」。動脈硬化による重大な結果に至らないよう、日ごろから注意していくことが大切です。

新城 孝道
(しんじょう たかみち)

東京女子医科大学糖尿病センター 講師



1973年昭和大学医学部卒業。東京女子医科大学総合内科入局1977年糖尿病センター所属。1979年イギリスMiddlesex Hospitalへ留学。翌年学位取得。1985年日本で最初の糖尿病フットケア外来を開設。1991年より東京女子医大糖尿病センター講師を務める

見学！ インスリン工場

インスリンはどこで、どのようにつくられ、私たちの手元に届くのでしょうか？
今回はインスリンの製造メーカーであるノボ ノルディスク ファーマ株式会社の製造工程をご紹介します。



ノボ ノルディスク本社 (デンマーク)

インスリン製剤は発酵、回収、精製、充てん、組み立て、包装の6つの過程を経て作られています。

発酵



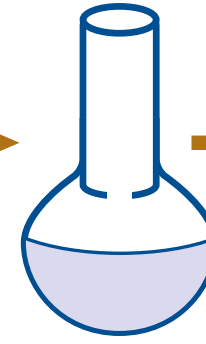
インスリンを生産するイースト菌を大きな発酵タンクで培養します。(80m³)

回収



インスリンの含まれている培養液のみを分離します。

精製



培養液の中からインスリンのみを精製します。

充てん

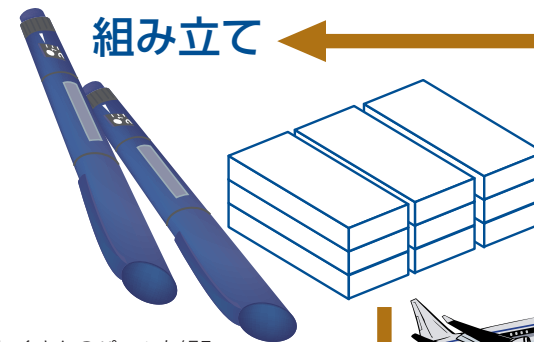


インスリンをカートリッジ1本1本に充てんします。



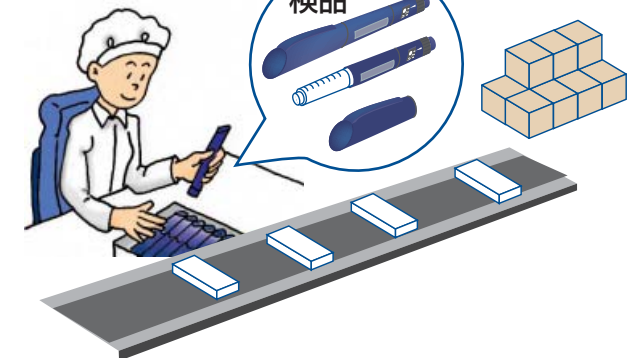
カロンボー工場 (デンマーク)

組み立て



たくさんのパーツを組み立て、インスリンペンがオートメーションで組み立てられます。

包装



検品

まず、イースト菌を宿主とした遺伝子組み換え技術により、インスリン前駆体を産生・分泌させます(発酵)。インスリンを含む生成物が菌体外に分泌されるため、この生成物を生産菌と分離します(回収)。分離された液から純粋なインスリンを取り出すために、化学的な処理を繰り返します(精製)。こうして精製されたインスリンは、製剤の種類ごとに決められた成分に調整され、容器に充てんされます(充てん)。更にプレフィルド製剤の場合は、注入器を構成する部品とともに、インスリンを充てんしたカートリッジが組み込まれます(組み立て)。製剤に使用期限、製造番号を印字したラベルが貼付され、製剤の添付文書や患者さまの使用説明書と一緒に箱詰めされます(包装)。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社のインスリンはデンマークのカロンボー工場生産されています。緑に囲まれた広大な敷地の中で、全世界に向けてインスリンが日夜製造されています。日本には週に2回、デンマークやフランスの組み立て工場からインスリンが届きます。福島県郡山市にある工場では、インスリン製剤を注意深く検査・包装して、日本全国にお届けしています。

郡山工場



父から子に引き継がれた 安心と信頼のパートナー

- 鈴木さんとは父の代からのお付き合いですね。
- ◆はい。先代の先生にもお世話になりました。当時、私の職場がこの病院の隣にあって、胃酸過多で受診したのがきっかけでしたね。
- そうだったのですか。
- ◆そのとき血糖値を測ったら500mg/dLもあって。「こりゃ月世界行きだよ」と先生がびっくりされていたことをよく覚えています。でも、その頃は糖尿病のことは何も知らなかったの、数値を聞いても驚きもしませんでしたね。

先代の先生の指導で始めたインスリン、今は若先生の指示を守って健康管理。



福岡県 鈴木勇一郎さん (82歳)
福岡県生まれ。第二次世界大戦中は陸軍少年飛行兵・輸送機パイロットを経験し、最終フライト時の小さなアクシデントのお蔭で、九死に一生を得る。小田辺医院に通院し、インスリンを始めるまでは、仕事で市内外を車で走りながら清涼飲料水を1日に5缶も愛飲。あれは糖尿病だったからだと当時を振り返る。今では糖尿病をインスリンでコントロールし、心臓のためペースメーカーを使用しているが、すこぶる元気。趣味は読書、毎日欠かさず400ページを読破する超読書家。

- 血糖値500mg/dLはびっくりですね。そのあと、すぐインスリンを始めたのですか？
- ◆自覚症状がほとんどなかったの、実は1年くらい拒絶しました(笑)。でも、先代の先生の熱意というか。顔を合わせるたびに、いろいろな話でインスリンを勧めてくれました。他人の私の身体のことをこんなに心配してくれた人がいるのなら、信じて始めてみようかと思い始めたのが1年後。それでインスリンを朝夕2回から始めました。
- インスリンを打ち始めてどうでした？
- ◆それがすこぶる体調がよくなって。自覚症状がないというのは間違いで、だんだん身体の調子が悪くなっていったのに、慣れてしまつて気がつかなかただけなんです。すごく元気になりました。
- そうですか。それはよかったです。
- ◆インスリンのお蔭ですいぶん楽しい海外旅行もできましたよ。フランスにも行ったし、シンガポールは10回以上かな。
- まだ、インスリンがペン型になる前でしょ？
- ◆ええ、でもインスリンを打っていたからこそ、たくさん旅行にも出かけられました。それに、この歳まで大きな合併症もなく過ごせていますよ。



- それは大事なことです。
- ◆でも、先代の先生が急にお亡くなりになって。そうしたらもう、元の木阿弥(もくあみ)。修一先生がフランスから戻って病院を再開するまでの間、インスリンはサボり気味でしたが、不安でしたね。
- えっ!? そうだったのですか。
- ◆修一先生が先代の先生と同じように親身になって心配してくれて。近所に命を預けられる先生が帰ってきたので安心しました。それにインスリンもペン型になって手軽に打てるようになったし、言うことなしです。
- 近所ということもありますが、鈴木さんはちょっとした体調の変化があっても、来院時にすぐ報告してくれますね。それが良い健康管理に繋がっていると思いますよ。

縁を大事に、父の患者さんを見守っていききたい。

小田辺内科医院 院長 小田辺修一先生

医学博士、日本内科学会内科専門医、日本糖尿病学会専門医。2000年6月に小田辺内科医院を継承。最新医療機器を完備し、個別の栄養指導や糖尿病教室の開催など、様々な方面から糖尿病治療に情熱を注いでいる。院内はヨーロッパの家庭的な雰囲気、和のテイストも盛り込み、患者さんに好評。スタッフと一緒に自ら患者さんに付き添う姿は、本当に家族のよう。穏やかで優しい笑顔で親子2代に渡り鈴木さんの主治医を勤める。

- ◆気になることがあれば先生に報告して、管理してもらえるのは私にとっても安心です。病院も家庭的な雰囲気、看護師さんたちも家族みたいです(笑)。いつでも気楽に立ち寄れる親戚の家のような感じですよ。
- そう言ってもらえると嬉しいな。これからも何でも話し合っって元気に過ごしましょう。