

ノボケア

Smile

笑顔を支えるインスリン療法

2004
夏
No.2



心血管系疾患の発症・死亡に
大きく関与している食後高血糖



インスリン治療における
低血糖発現への不安について

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 後藤田貴也 佐倉宏

佐藤麻子 佐中眞由実 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.2 Summer 2004

2004年8月発行／第1版第1刷発行 非売品

[発行]

ノボケア友の会事務局(ノボ ノルディスク ファーマ株式会社内)

〒103-8575 東京都中央区日本橋大伝馬町5-7

www.novonordisk.co.jp

[企画・制作]

メディカス株式会社

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35番地 信濃町煉瓦館4F

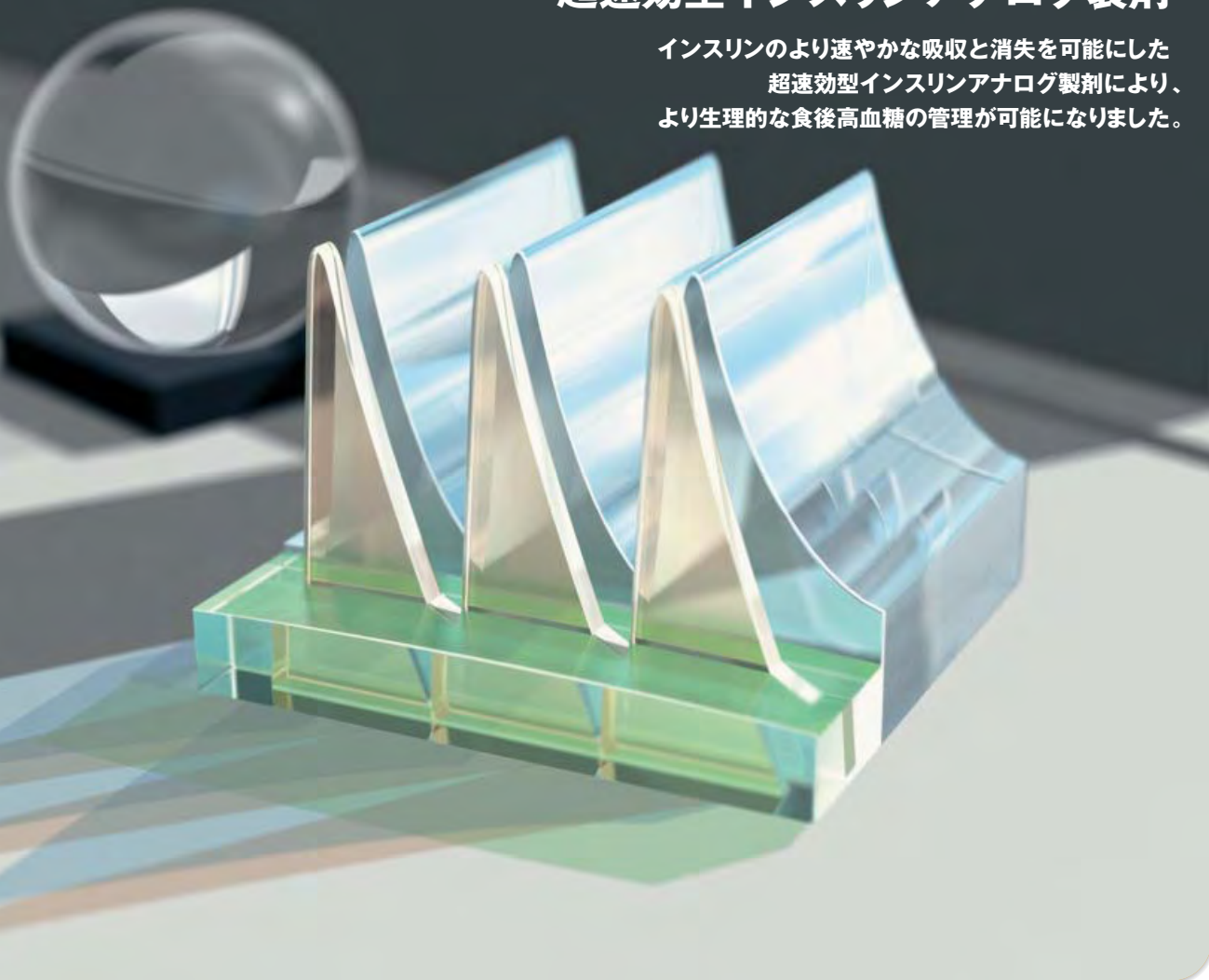


1417330101 (2004年8月作成)



食後高血糖をターゲットにした 超速効型インスリンアナログ製剤

インスリンのより速やかな吸収と消失を可能にした
超速効型インスリンアナログ製剤により、
より生理的な食後高血糖の管理が可能になりました。



健康成人のインスリン分泌動態とインスリンアナログ製剤による作用動態をイメージしたものです。

糖尿病の病因・病態の解明、薬剤の研究開発が進むなか、糖尿病患者さんを対象にした大規模な調査があらゆる角度から検討されています。近年、いくつかの疫学調査から、食後高血糖は心血管系疾患の発症及び死亡率と大きく関与していることが明らかになり、糖尿病の治療目標も細小血管障害の抑制から大血管障害の抑制へと大きくシフトしてきています。

今回は、食後高血糖と糖尿病進展との関係を中心に、食後高血糖管理の重要性について東京女子医科大学糖尿病センターの中神朋子先生にお話をうかがいます。

心血管系疾患の発症・死亡に 大きく関与している食後高血糖

心血管系疾患の発症・死亡に 食後高血糖が関与

近年、食後高血糖管理の重要性が注目されていますが、
それにはどのような背景があるのでしょうか。

中神：食後高血糖が注目され始めた主な理由は、国内外で実施された疫学調査や臨床研究で、糖尿病の患者さんのみならず、糖尿病とまでは診断されていないけれども糖代謝に障害が認められる耐糖能異常(impaired glucose tolerance:IGT)の人も心筋梗塞や脳卒中などの心血管系疾患の発症や死亡率が、血糖値が正常な人と比べて明らかに高いことが相次いで報告されたからです。IGTとは空腹時血糖には異常は認められないけれどもブドウ糖負荷後2時間血糖値が140～199mg/dL、つまり日常生活において食後の血糖が高い状態にあることを指します。日本では、福岡県久山町の疫学調査(久山町研究)において、血糖値が正常な人と比べて、糖尿病患者さんだけではなくIGTの人も心血管系疾患発症のリスクが高いことが明らかになりました。また、山形県舟形町の疫学調査(舟形町研究)では、40歳以上の住民を対象に7～10年間、心血管系疾患による死亡に対する累積生存率を調査したところ、ブドウ糖負荷後2時間血糖値がやや高いIGTの人では、ブドウ糖負荷後2時間血糖値が正常な人のそれと、糖尿病域の人のその中間でした。一方、空腹時血糖だけが低い空腹時血糖異常(impaired fasting glucose:IFG)の人は、正常空腹時血糖の人の累積生存率と比べて大きな差は認められませんでした。さらに、ヨーロッパの疫学調査、Diabetes Epidemiology :

Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe (DECODEスタディ)や、日本人、中国人、インド人を対象にしたアジアにおける疫学研究、Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Asia (DECODAスタディ)においても、ブドウ糖負荷後2時間血糖が空腹時血糖に比べて心血管死の予測により関係が強いことが示されました。

これらの調査報告から、ブドウ糖負荷後血糖すなわち食後高血糖は心血管系疾患の発症・死亡と大きく関係しているとされ、注目され始めました。つまり、糖尿病と診断はされていない、糖尿病のごく初期の段階にある方々のなかで、食後血糖だけが低い方は糖尿病をもたない人と比べると、すでに心血管系疾患のリスクが高いこと、さらに食後高血糖の管理が、心血管系疾患の発症・死亡を抑制するために重要な項目である可能性が指摘され、注目をあびることとなりました。

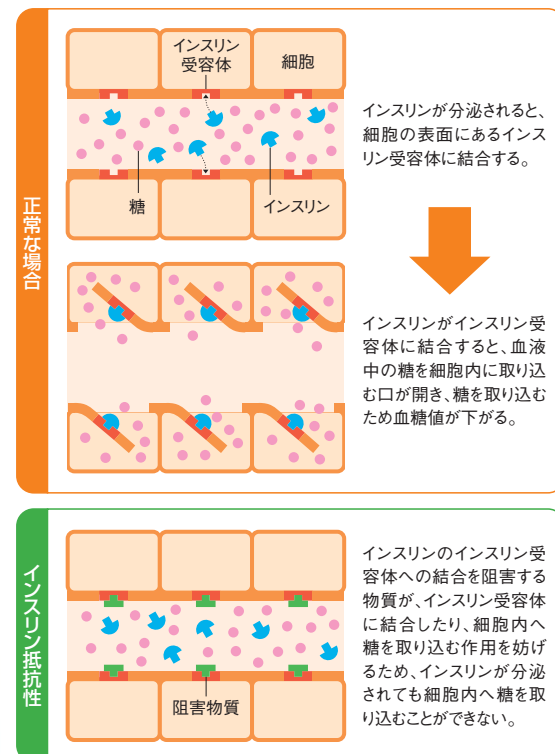
食後高血糖は脂質を酸化させ 血管を障害する

食後高血糖は糖尿病の進展や心血管系疾患の発症に
どのように関与しているのでしょうか。

中神：食後高血糖は、“糖毒性”とよばれる糖代謝の悪循環を招き糖尿病を進展させ、また、血管への酸化作用を引き起こし血管壁を障害すると考えられています。まず、糖尿病の進展に関与している“糖毒性”について説明します。通常、食事をすると膵臓からインスリンが速やかに分泌されます。これをインスリンの追加分泌といいます。が、ごく早期の糖尿病ではこの追加分泌にわずかに遅れ

が生じます。このインスリン分泌が遅れると、食後の血糖を抑えることができず食後血糖が上昇する、つまり食後高血糖が起こります。食後の高血糖状態が続くと、膵臓は血糖を下げようとインスリンを過剰に分泌します。さらに、この状態が続くと血中のインスリンが常に高い状態になる高インスリン血症の状態になります。通常の状態であれば、膵臓から分泌されたインスリンは、筋肉細胞の表面にあるインスリン受容体とよばれるインスリンの作用を伝達する受容体に結合し、筋肉細胞内に血液中の糖を取り込み、エネルギーとして利用することにより血糖を下げます。しかし、高インスリン血症では肥満を招きやすくなったり、また、インスリンの作用をうまく受け取れなくなる“インスリン抵抗性”といわれる状態を招きやすくなります(図1)。特に、肥満状態にあると、脂

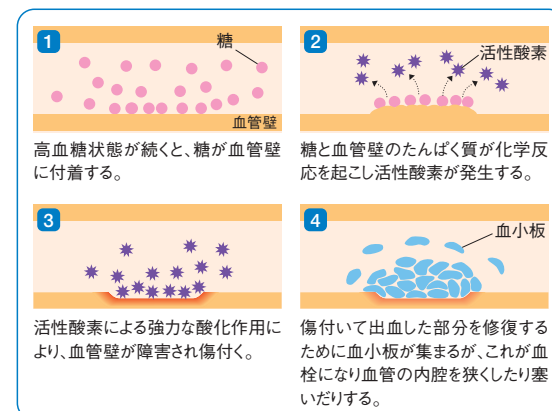
●図1 インスリンによる糖の取り込み(筋肉細胞)



肪細胞からインスリン受容体へのインスリンの結合を阻害する物質が放出されるため、筋肉への糖の取り込みや肝臓での糖の代謝に異常が生じ血糖が上昇します。このような状態になると、血糖を下げようと膵臓は常にインスリンを分泌し続け疲弊してしまいます。ついには、インスリンの分泌量が少なくなり十分に血糖を下げられなくなり、空腹時血糖までが上昇して1日の血糖値が高くなるといった悪循環“糖毒性”を招き糖尿病が進展します。血糖コントロールのために肥満を解消することが大切なのは、このような理由があるからです。

では、高血糖はどのように全身の血管を障害するのでしょうか。その仕組みについては、さまざまな説がありますが、糖が血管壁に付着し化学反応を起こし“活性酸素”が生じることが大きな要因だと考えられています。このように活性酸素による細胞障害を“酸化ストレス”といいます。活性酸素は強い酸化作用をもっているため血管を傷付けますが、血管に傷ができると傷を修復するために血小板が集まってきます。この塊が血栓となり血管を塞ぐために、血液の流れが悪くなり、さまざまな合併症が生じるのです(図2)。食後の血糖が高い状態では、同時に中性脂肪などの脂質も高くなっていることが多く、この状態に先程の酸化ストレスが加わると血中の脂質を酸化

●図2 高血糖による血管障害のしくみ



させます。特に、高血糖状態では低比重リポタンパク(low density lipoprotein:LDL)が酸化されやすく、酸化したLDLなどの脂質は血管に対して強い障害作用をもっているために血管を変性させ、動脈硬化を促進すると考えられています。このように食後高血糖は、血管を障害する酸化した脂質を増やすことになるのです。

超速効型インスリンアナログ製剤により、より生理的な食後高血糖管理が実現

食後高血糖の抑制をターゲットにした薬剤の開発が進んでいるようですが、インスリン製剤ではいかがでしょうか。
中神：食後高血糖をきちんと抑えることは、インスリン治療を行っている患者さんにとっても非常に大切です。糖尿病をもたない人は食後約30分でインスリン濃度がピークに達します。しかし、従来の速効型インスリンでも、インスリン濃度のピークには約1時間半を要すること、また、そのために食事の30分前に注射をする必要がありましたが、超速効型インスリンアナログ製剤は、速やかにインスリンを吸収することができるため、より生理的なインスリンの分泌パターンに近い状態で、食後血糖を下げることができます。糖尿病をもたない人と同じようなインスリン分泌パターンを作ること、糖尿病の進展や合併症の抑制にもつながります。

また、食直前に注射ができるようになったことも、日常生活の点からも大きなメリットでしょう。ただし、食後の血糖を下げる意義は軽症の患者さんでも病状が進行している患者さんでも同じですが、インスリン治療を行っている患者さんは、食後血糖だけではなく空腹時血糖についても配慮する必要があります。インスリン治療を行っていることは、食後血糖のみならず、空腹時血糖も高いことが予想され、糖尿病の状態が進んでいると考えられます。特にインスリン治療を行っている2型糖尿病の患者さんは、食後のインスリン分泌だけではなく、基礎分泌も低下していると思われます。このような場合、食後高血糖だけ

ではなく、空腹時の血糖もきちんとコントロールすることが大切だということを強調しておきたいと思います。そういう意味では、自己血糖測定を行い自分の血糖の波を把握し、それに合わせて超速効型インスリンアナログ製剤や二相性インスリンアナログ製剤などを上手に組み合わせ、食後血糖と空腹時血糖の両方をより確実に下げることが大切です。いいかえれば、超速効型アナログ製剤の登場により、自分の血糖の波や生活スタイルに合わせたインスリン製剤の選択ができるようになったともいえるでしょう。また、これまでは、低血糖を心配するあまり、つい食べ過ぎたり、インスリンを勝手に止めてしまったりする方もいらっしゃいましたが、超速効型インスリンアナログ製剤は、血中から速やかに消失するため、低血糖の発現も軽減することが期待されています。

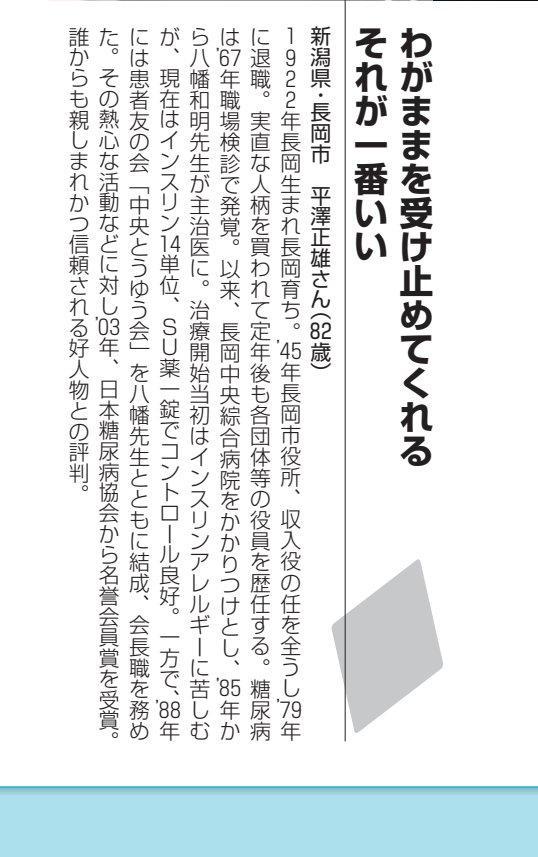
糖尿病は、痛みや目に見える変化がすぐにあらわれる病気ではなく、糖尿病に特徴的な症状があらわれるまでに約10年はかかるといわれています。無症状だからといって、血糖のコントロールをおろそかにしたり、自分の判断で薬やインスリン注射を止めてしまったりせずに、糖尿病という病気を正しく理解し、また、確実に血糖をコントロールすれば、ヘモグロビンA_{1c}の改善につながり、網膜症、腎症などの細小血管障害、そして心筋梗塞や脳卒中などの大血管障害、つまり心血管系疾患の発症を防ぐことが可能になるということを忘れずに、前向きに治療に取り組んでいただきたいと思います。

中神 朋子 (なかがみともこ)

東京女子医科大学糖尿病センター助手

1987年東京女子医科大学卒業、'91年東京女子医科大学医学部大学院博士課程卒業。日本内科学会専門医、日本糖尿病学会専門医及び専門指導医。糖尿病の疫学、予防医学を専門とし、アジアにおける疫学研究 Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Asia (DECODAスタディ)に携わる。

何でも気軽に相談できる 心強い我が家の栄養士です



わがままを受け止めてくれる
それが一番いい

新潟県・長岡市 平澤正雄さん(82歳)
1922年長岡生まれ長岡育ち。45年長岡市役所、収入役の任を全うし79年に退職。実直な人柄を買われて定年後も各団体の役員を歴任する。糖尿病は67年職場検診で発覚。以来、長岡中央総合病院をかりつけとし、85年から八幡和明先生が主治医に。治療開始当初はインスリンアレルギーに苦しむが、現在はインスリン14単位、SU薬一錠でコントロール良好。一方で、88年には患者会の会「中央とうゆう会」を八幡先生とともに結成、会長職を務めた。その熱心な活動などに対し03年、日本糖尿病協会から名誉会員賞を受賞。誰からも親しまれかつ信頼される好人物との評判。

- ◆ かよ子さんが息子の嫁として我が家にやってきて……。
- ♥ 今年で28年目になるんですよ、お義父さん。
- ◆ いやあ、つくづく感謝しています。かよ子さんには食事のことはもちろんだけれど何でも気軽に相談できる。わがままをいっても嫌な顔ひとつせず、いつもきちんとして受け止めてくれる。これが何よりも一番いい。うれしいホッとします。家内の場合は、何かいうとすぐに「そんなことできない」「しなくていい」といわれてしまうので(笑)。
- ♥ そんなことないじゃないですか。お二人とも仲がよくて、たとえばおまんじゅうやケーキを1個では多すぎるからって、半分ずつ分けて食べていらしたり、お義母さんはできるだけお義父さんのからだによくて好きなものと、きのこ料理やこんにゃく料理などをいつも一生懸命作っていらっしゃいます。日課となっている夕食後の散歩も、必ずお二人で出かけますね。
- ◆ 糖尿病の食事療法というのは、最終的に「どれだけ食べたか」が問題ですよ。その点、かよ子さんはプロ(栄養士)なので、食卓に並んだ私の分の料理を「これぐらいでどうだ」と見てもらえるのが心強いです。付き合いや会合で外食をしたときも、「今日はこれこれを食べてきました。いかがでしょうか」と、必ず報告して採点してもらえますんですよ(笑)。
- ♥ ほんと困ってしまうくらい、いつも逐一報告されるんです。それがまた二重丸の内容で。「そういうときこそおいしいものを食べてくればいいのよ。はめを外してもいいのに」とっていうくらいなんです。持論ですが、食事に関しては否定的な言葉はいわないほうがいい、見守る感じでいいと思っています。「食べてはいけない」とい

家族みんなが健康でいられるのは
お義父さんのおかげです

マイベストパートナーの平澤かよ子さん(51歳)
1974年栄養士免許取得。76年より結婚と同時に同居。長岡市役所、長岡市社会福祉協議会勤務後、ホームヘルパーの資格を取得し、主婦業の傍ら、一人暮らしの方、障害をもつ方のサポートなどに従事する。夫と社会人の息子二人。家族6人健康なのが喜びです」とのこと。



主治医の八幡和明先生から
長岡中央総合病院 内科部長 中央健診センター長
Message

私にとっては、平澤正雄さんこそがマイベストパートナーな存在です。長岡中央総合病院に赴任してきたのは1985年ですが、平澤さんとめぐり合えたことで当地に患者会を立ち上げることができ('88年結成)、糖尿病治療に欠かせない患者・家族と医療スタッフが一体となつてのチーム医療の礎を、築き上げることができました。また、実はかよ子さんにも当院の健診事業で、パートナーとして協力していただいたことがあります。栄養指導をもらったのですが、その節は大変助かりました。平澤さんの奥さまやお孫さんたちのこともよく知っています。病歴37年になる平澤さんのコントロールがとてもうまくいっているのは家族の力が大きい。平澤さんご一家を見ると、家族の存在、特に家族みんなが健康であることの大切さを実感しています。

われると、とてもストレスを感じると思います。「これぐらいならいいわよ」「もう一品大丈夫よ」といってあげることで気持ちが楽になって、ご自身で食事に関心をもたれるようになるし、楽々と食事療法が続けられるコツだと思います。

そういえば、お義父さんの外食報告で誕生した、我が家の一品料理があるんです。

- ◆ 「シチュー汁」だね。
- ♥ 牛乳やバターを使わずに、野菜と豚肉を煮込んだら塩味が味をととのえて最後に小麦粉でとろみをつける。この料理を家族6人みんなが大好きなんです。
- ◆ 気軽に食べられる、まさに我が家の一品料理だね。
- ♥ マカロニも入れるので穀物も一緒に摂れる。栄養的にもバランスのとれた料理です。お義父さんのおかげで家族みんなが楽しく健康でいられる気がします。また外食で覚えてきたおいしい料理があったら教えてください。

本誌では「マイ ベスト パートナー」に出ただけの患者さんを募集しています。

「糖尿病治療に取り組むあなたと、あなたにとって大切な人とのエピソード」(例:勇気づけられたこと・支えられたこと・うれしかったことなど)を簡単にお書きいただき、住所・氏名・年齢・電話番号をご明記のうえ、封書にてお送りください。応募書類を拝見させていただき、取材のご相談をさせていただく場合に限り、編集部より書面にてご連絡させていただきます。

※応募書類はご返却できません。個人情報に関しましては責任をもって管理いたします。

応募先 〒160-0016 東京都新宿区信濃町35番地 信濃町レングス4F
メディカス(株)ノボケア編集部内「マイ ベスト パートナー」係 まで