

第214回葛飾高砂会 加藤内科クリニック（葛飾）患者会

(GLP-1 受容体作動薬、iPS 細胞他)

記録：斎藤杏子管理栄養士 編集：加藤則子管理栄養士 加藤院長校正

2018年4月17日（金）12時半から14時半まで、地下集会室にて多数参加の下行われました。

1 . 院 長 よ り 挨拶

加藤光敏院長

先日、花島会長担当の歩く会が行われました。ちょうど1年前の天気と打って変わって、良い天気でもよかったですね。（昨年4月は雨で惜しまれながらも中止となりました）両国ってあんなに良い所だと知りませんでした。吉良上野介の屋敷に、相撲部屋など、すがすがしい気候の元、皆さんととても楽しかったです。昨年のさかえ5月号に掲載された日本全国の散歩道⑨「江戸情緒ただよう相撲の町・両国」花島実会長の両国散策の記事と地図を見ながら歩きました。

次回5月の歩く会は日比谷公園です。こちらの思い出は、私が西新橋の慈恵医大近くなじみの床屋まで歩く途中ベンチで休憩したら、鳥の糞を頭におとされた場所で・・・でも、良い思い出です（笑）。

2 . GLP-1 受 容 体 作 動 薬 と そ の 進 化

加藤光敏院長

今まであまり説明する機会に恵まれなかったですが、今日はセマグルチドという GLP-1 作動薬の新しい薬剤が発売に向けて準備されつつあるので、早めに皆さんにお話したいと思います。

(1) インスリンが足りないってどういうこと？

糖尿病には、ほとんどインスリンが出ていない1型糖尿病のタイプと、インスリンの出が悪いまたは効きが悪い2型糖尿病のタイプがあります。通常、1日を通してインスリンがポツポツといつも分泌されている「基礎分泌」と、そこに食事を摂るとインスリンがドンと出る「追加分泌」があります。これが典型的な1型糖尿病では基礎も追加もどちらも出ないので、インスリン製剤を使って補ってあげることが必要になります。今日お集まりの皆さんは2型糖尿病がほとんどだから、基礎分泌不足は中等度で追加分泌が足りない方が多いでしょう。

血液中の糖は元々大体安定しているはずですが、肝臓は1分間に2mgのブドウ糖を血液中に出して、血糖が下がりすぎないようにしているそうです。アクセルとブレーキを両方持っており、なるべく空腹時は90~100mg/dLという血糖値の範囲からなるべく離れないようにしているんです。インスリン製剤にはたくさんの種類があります。これをそれぞれ患者さん毎に使い分けています。

(2) インクレチン関連薬ってなんだろう。

物を食べて、腸の上部にいくと、膵臓のβ細胞のインスリンの分泌を助けて糖を下げる働きを持つ、インクレチンが出て来ます。GLP-1とGIPの2種類があります。ごはん食べました。GLP-1が出ました。ところが悪玉のDPP-4が2-3分のうちに良いGLP-1を壊し半減して、数分後には消えてしまうんです。せっかくインスリンの分泌を助けようとしたのに。ですから、飲み薬「DPP-4

阻害薬」は悪玉の働きを抑え血糖を下げます。それと別に GLP-1 が壊されないように構造を変え、GLP-1 としての作用がありながら体内で分解されにくい注射薬の「GLP-1 受容体作動薬」があります。

インクレチン関連薬はあくまでもインスリン分泌を刺激するホルモンであって、インスリンとは異なりそれ自体には血糖降下作用はありません。また、インスリン分泌能が高度に低下した状態の1型糖尿病では無効です。

(3) GLP-1 受容体作動薬とは

いま話した、食事を摂って血糖値が上がると、小腸から分泌される GLP-1 は、膵臓の GLP-1 受容体にくっつき、インスリンを分泌を助けます。都合が良いことに血糖値が高いときだけインスリン分泌させる特徴があります。

アリゾナ砂漠地帯に住む体長 60 cm 程度の「アメリカドクトカゲ」がこの写真です (略)、ネズミなどを丸呑みしても血糖が全く上がらないのです。では何故だろうと調べて見ると、ドクトカゲの唾液中に血糖を上げないホルモンが出るらしいとわかり、唾液に含まれる成分をまねして作ったのが、エキセナチド (商品名バイエッタ) です。DPP-4 を押さえ込むのが、エキセナチドとリキシセナチド。リキシセナチド (商品名リキスミア) の方がどちらかというと、ヒトに近い。だから、私はどちらかというと、とかげの唾液より、ヒトの方を選ぶな。そんなこといったら、ドクトカゲ由来のバイエッタやビデュリオンを使っていた人は嫌になっちゃうけど。(一同笑) そう言えば以前に私は「アメリカ生理学会」で学会発表したことがあります。ドクトカゲ以上にへんてこな、多様な見たことも無い動物などの生物が研究に使われていて驚いた事があります。

GLP-1 受容体作動薬の中には、ビクトーザなどの毎日注射する製剤と、近年はトルリシティという週1回製剤もあり、高齢とかで自分で打てない方は、訪問看護の見守り時や、週末お子さんが来てくれた時とかに注射できます。なるべく簡単な物を、個人に応じて選んでいます。

(4) 新しい GLP-1 受容体作動薬が発売予定

エキセナチドの1週間有効な商品名ビデュリオンは、十分な混和が必要ですが、発売当初はなかなか注射の用意が複雑だったので、自己注射で使いこなせる方が限られていました。当時大変だった方、この中にもいらっしゃいますよね。でも、こちらのトルリシティの入っている注射器である「アテオス」はグッドデザイン賞をとったデバイス (注入器) なんです。名前の由来わかりますか？当てるだけ (笑)。バネでチューブ自動的に入る。簡単でしょう！でも注射量を半分にしたりは出来ません。1週間分が自動的に注入されます。

今回、ノボ・ノルディスク社より新しく週に1回だけ打てば良いセマグルチド、「商品名オゼンピック」という注射薬が発売に向けて準備されています。なかなか血糖低下作用は強く、特に脳に働いて、食べ物をがっつきたい気持ちを抑える食欲抑制効果もしっかりあり体重減少も期待ができます。

商品名オゼンピック (セマグルチド) は、3月に製造承認されました。その後の発売がいつかは会社厚労省の問題でいつかは不明です。グローバル臨床開発プログラムに基づき、幅広い層の2型糖尿病糖尿病患者さんを対象に試験しました。当院が参加した臨床研究 Sustain 6 では、当院で血糖、体重ともに減った人も居ました。1人は良く効くので食欲が落ち過ぎてしまった人もいました。元々痩せてる人には食欲が減りすぎないか注意します。副作用としては少しむかつきの胃腸障害がありましたが、使用の手順をきちんと踏めば問題ないレベルでした。食欲が抑えられない過体重の方にとっては、それくらいの食欲抑制があっても良い効果が得られるでしょう。

3. ～『多能性幹細胞を用いた消化器官の発生再生と創薬研究 ・ヒト iPS 細胞から膵島の作製と機能維持する培養方法の開発』東京工業大学大学院生命理工学研究所 糸・白木研究室見学の報告
加藤則子管理栄養士

皆さん ES 細胞とか、胚性幹細胞とか、iPS 細胞とか、山中教授がノーベル賞とったこともあり、ご存知ですね。こちらは、日本が誇るべき重要な技術です。それを十分理解している山中教授だからこそ、各分野で臨床応用できるようにするシステム作りを重視していらっしゃいます。

1 型糖尿病では、原因不明の自己免疫疾患として膵臓のβ細胞が破壊され、インスリンの分泌不全が起こります。膵臓が正常に働けば、また元の健康に戻れるのです。ドナーから提供された膵臓を移植する方法、膵臓の中の水痘を肝臓に移植する方法があり、これまで日本でも実施されています。しかし、移植後の拒絶反応があるのが課題であり、患者さんにとっても免疫抑制が負担となります。

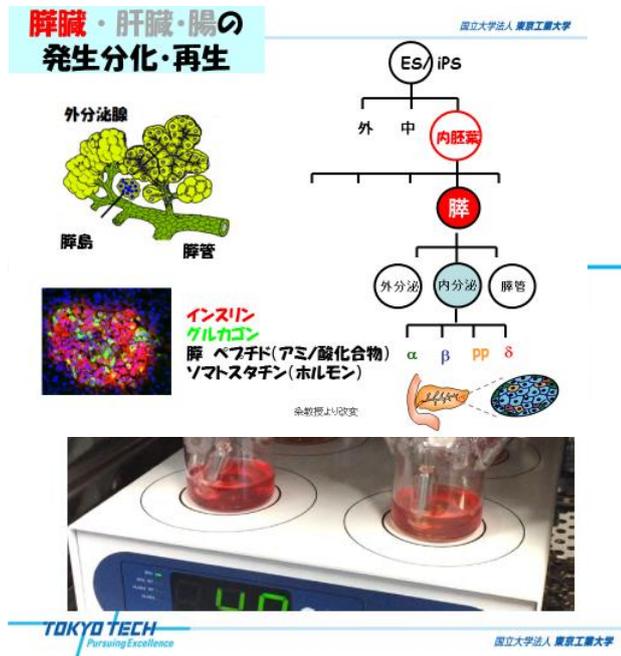
今回見学に行ったのは、東工大の糸昭苑教授の研究室です。現在、胚性幹細胞から膵臓・肝臓・腸の発生分化・再生ができないかを研究しています。今はマウスの腎臓に移植するところまでうまくいっています。研究段階にある 1 型糖尿病の治療のうち、自身の細胞を使って、β細胞を作り出すことができます。うまくいけば、1 型糖尿病が治るヒトが出てくるわけです。2 型糖尿病でも、だんだんインスリンが出なくなって、1 型に近い状態になることもあります。そんな方にも、人工膵島を移植したら上手くいくかもしれないのです。

でも、私には難しい話でした。マウスだと、生まれるまでに 20 日ですから、研究しやすいそうです。マウスの研究の次は、小型の猿に移植するそうです。前駆細胞も見せてもらいました。ネズミの胎児に膵前駆細胞が出来ているんです。熱帯魚のような、光る物質を入れておくと、それを可視化できるそうです。アミノ酸のなかでも、ある物(リジンとか)を入れれば上手く見えることが、分かってきました。さらに、培地の交換にもかなりお金がかかるそうです。ピペットも毎回変えないと他の研究群と混ざってしまうから、新しくする・・・とか、研究にはお金がかかります。こちらは、スピナーフラスコを用いた膵臓分化。

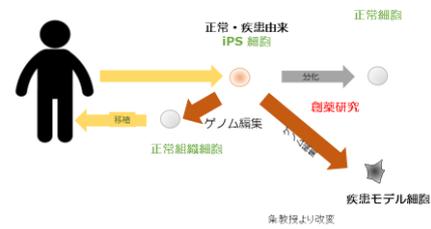
こういう分野は日本は iPS 研究が進んでいます。これからも期待しましょう。

4. 糖尿病の慢性合併症

加藤則子管理栄養士



創薬・病因解明への利用



この度、糖尿病協会からの依頼で、世界共通のアンケートの実施をお願いされたので、協力して頂いています。

心・血管疾患＝サイレントキラーといったこともありますよね。症状がないまま病状が進行し、症状が現れたときは重症となっており、時には死にいたる危険性の高い疾患です。

(加藤管理栄養士) 脳卒中ってどういうことだと思いますか？

(一同) つまる。破裂する。

(院長) 破裂するのは、脳出血とくも膜下出血。詰まる方は、脳梗塞。脳梗塞は脳血栓と脳塞栓、TIA 一過性脳虚血発作があります。糖尿病と心血管疾患は関連が深いことはここに来ている人は知ってるけど、来てない方は知らないんですよ。血糖の病気とは知っているけども、血管と心臓の病気と知らない人が多いみたいですよ。

心血管疾患の発症を予防するために、2型糖尿病と心血管疾患のリスクとの関係をより理解するには、どのような情報が必要だと思いますか？

- ① 糖尿病の自己管理に関する情報
- ② 心血管疾患の徴候や症状などの一般的な情報
- ③ 食事や運動による心血管疾患のリスクを防ぐコツ
- ④ 体重を減らす方法や維持する方法に関するアドバイス
- ⑤ 高血圧をコントロールし、自己管理する方法に関するアドバイス
- ⑥ 心血管疾患の発症に関連する危険因子に関する教育

みなさんも勉強しましょう。

糖尿病患者さんのうち、心血管疾患で亡くなる方はどのくらいでしょうか？



心臓発作を起こしやすいのはどの人？

A,私は、最近、心臓発作を起こしました

B,私は、2型糖尿病患者です

①Aの人

②Bの人

③両方

正解は③この2人が心臓発作を起こすリスクは同じレベルです。

さかえを読む会

進行：中田正子副会長・加藤則子管理栄養士

今日は、中田正子副会長さんに初めて本会の進行をお願いしました。どうぞ宜しくお願いします！

P.9 特集1 糖尿病網膜症

※ 糖尿病と言われたら“目”に注意。長らく眼底検査を受けていない糖尿病患者さんが視力低下などを自覚して眼科を受診したときには、既に硝子体手術が必要となるまで網膜症が重症化している場合もあり、失明を含めて予後不良であると考えられます。自覚症状がなくても定期的に眼底検査を受けているのであれば、たとえ糖尿病網膜症が悪化しても適切な時期に治療を行えることから、網膜症の進行や視力障害を予防できる可能性があります。

(中田副会長) 皆さんも定期的に眼科に行っていますよね？私は心配なので、よく目を左右に動かして、見えないところはないかななんてチェックしてみるんですよ。

P.17 持続血糖モニターUP DATE

※糖尿病の治療を行う際、低血糖を起こさず、血糖値を出来るだけ正常に近づけることで、合併症の発症・進展を予防することは極めて重要です。血糖コントロールの指標として用いられているのはHbA1cですが、こちらはあくまでも長期にわたる血糖変動の平均値を反映する指標です。次に、血糖変動を把握する手段としては、SMBGがあり、こちらは測定時点での血糖値を把握することはできますが、その値がさらに上がるのか下がるのかを推測することは困難です。

これらの問題を、連続測定することにより解決してくれるのが、持続血糖モニターCGMです。測定したデータをさかのぼり血糖変動を評価する機器と、現時点の血糖変動を見ることが出来る機器の大きく2分類があります。血糖値と、トレンド（血糖値が上昇または下降傾向にあると読み取ること）、低血糖もしくは高血糖に気を付けなければいけない時間帯などが容易に確認できるため、使いこなすことで劇的に血糖コントロールを改善させる人がいます。

低血糖予防のために補食を摂ったり食後に運動したり、といった血糖コントロールのための行動の介入効果が見える化できる時代が到来したことになります。また、スマホ経由で本人が指定した相手に血糖値の閲覧を許可することができ、将来的に遠隔医療につながる技術です。

ただし、あくまでもSMBGの代替となるものであり、SMBGが必要な時もあることを忘れてはいけません。今後も注目していきましょう。

(中田副会長) 実際使っていらっしゃる方は今日お越しでしょうか？

—この日は、患者さん3名、スタッフ4名ほどでした。

(Sさん) 気軽に出来ますよ。2週間、測りたい放題ね。

(花島会長) 食べ放題じゃないんだから。(笑)

(Kさん) データが出ると、食べたいものを我慢できる。私は間食が多いのが課題だから。

(中田副会長) つけているか分からないくらい、違和感がないみたいですね。迷っている人は是非。

(花島会長) 2週間とはいうけども、私は毎日プールで泳ぐから、まあ10日で取れてしまうね。

(加藤管理栄養士) 粘着力が弱ってしまうのですよね。あと、洋服の着脱でついひっかけてしまうというの、よく聞きます。

(花島会長) 血と実際は違う。これはあくまで、値を見る機械に過ぎない。完璧ではないんだな。これを付けたからと言って良くなるわけじゃないんだよ。

(加藤管理栄養士) ポイントは今が上がっている数字“^”なのか、下がっている数字“v”なのかを見ること。矢印が表示されます。血糖値と異なり間質液を測定しているので、15分の時差が生じる様です。また、元々SMBGの血糖測定も10~15%の測定誤差が認められています。±50の差は、例えば、低血糖の始まりと言われる“70”の値が出たとき、+50だと120mg/dLで正常ですが、-50だと20mg/dLでかなり危険な低血糖です。ですから、矢印を見て、トレンドを把握することが大事だと言えます。

(花島会長) 良くなる薬じゃないんだから、利用する、ひとつの補佐に過ぎないんだよ。血糖が穏やかな人が使う必要無いと思う。

(加藤管理栄養士) 目的をはっきりさせることが大事ですよ。低血糖が起きないようにすること、夜中の高血糖を防ぐこと、人によって目的は様々です。自分で管理できる方ばかりではないので、対象は乳幼児や認知症の方ということもあります。

(Sさん) 私は多くチェックすればするほど、良くなるんです。数多くとることが正確なデータを出すことに繋がるんです。

(加藤管理栄養士) もう一つ大事なものは、8時間でデータが切れちゃうので、それ以内にスキャン(データを体につけたセンサーから機器本体に転送すること)する必要があります。それから、リンゴマークの食事の記録をつけることも大事です。食事時間が記録されていれば、ある人は朝食後1時間でピークを迎えますとか、いや、別の人には2時間後がピークです、とかわかるのです。例えば、6単位という処方が出ている方。でもあまりコントロール上手くいっていない。では、食前に4単位打っておき、リブレで、血糖がこれから上がりそうなのか、下がり止まりなのかのトレンドをチェックし、必要なら残りの2単位を追加する、多ければ4単位で辞めておく。ピークを越えてるのにもあと2単位を打っていると、低血糖になってしまう。そんなハイテクニクもあります。

(中田副会長) そんなこともできるんですね。先生に言われたらその通り、一度で打たないといけないのかと思っていました。

(加藤管理栄養士) 基本的には指示通りに打っていきませんが、より細かくコントロールしていく場合、医師や糖尿病療養指導士との相談の上で、微調整していくことはあるのですよ。ですから、ハイテクニクです。

P.29 特集2 糖尿病と時間栄養学

※時間栄養学とは、食事を食べる量だけではなく、どんなときに、どんな速度で、どんな順番で食べるかということにも触れる考え方です。私達の心身は時計遺伝子の働きで、最も都合の良い時間に活動を決めています。これにより、睡眠、体温調節、ホルモン量などにも影響しています。

(中田さん) 今月のさかえのテーマで一番難しかったのは、時間栄養学です。遺伝子やホルモンなど、専門的なことがわからなかったので、今日は教えてもらおうと思って取り上げます。

(加藤管理栄養士) 体内時計ですね。その観点から見ると面白いと思います。

(中田副会長) 人間の体って不思議ですね。先日のNHKスペシャル“人体”でも、体内では様々なメッセージ物質が出ていて、話し合いをしているとやっていましたよね。実は人間の体内時計は25時間で、それを朝日を浴びることで24時間にリセットするそうです。それは数秒で良いみたいです。トイレに行くときに、ああ今日は良い天気だなとか、雨が降りそうだな、とかでいいようです。

(院長) もう一つ。朝食をきちんと食べることがとても大事で、特に女性は骨そしょう症予防、昼の血糖値スパイクの予防など多くの重要な朝食効果があります。

(中田副会長) 朝食を食べることがとても大事なようです。21時以降に食べると、必ず太るようですよ、ちょっと大げさかな(笑)脳卒中になるリスクも減らすみたいです。

(院長) 食事の摂り方は、3食規則正しく、ですが、食物繊維から摂るようになど、以前も話したような摂り方が大事です。

(中田副会長) 特に、一番大事なものは、腹8分目、先生に言われていることが大事なんだとわかりました。おにぎりだけとか、パンだけ、とかがよくないんだと分かりました。

たんぱく質をしっかり摂って、今日はバランスいいけど、明日は適当でいいか、とかはいけないみたいです。女性なんかは特にお昼が乱れがちだと思いますが、それではいけないようです。

(院長) でも、バランス良くてどういうことなんでしょう?皆さんの思う、バランスとは?

(中田副会長) それが一番難しいんですよ。

(柳生管理栄養士) 1日30品目。

(Oさん) 今朝は、食パン、チーズ、サラダでした。

(加藤管理栄養士) すごいね。主食、たんぱく質、野菜ですよ。これがワンプレートに入っていて良いですね。

(中田副会長) 私は今朝、筍ごはん、納豆、めかぶの酢の物、サラダにはきゅうり、レタス、チーズが入ってました。

(院長) 朝からきちんと食べられていて良いですね！土曜日に多いビジネスマンの患者さんだったら、おにぎり2つの朝食ですよ。それでは糖尿病にまだなっていない私だって血糖がはね上がるんだから、おにぎり二個だけじゃない方がいいですよ。

(加藤管理栄養士) Oさんの朝食に何か足すとしたら何が良い？

(花島会長) フルーツ。みかんかな？

(Aさん) ヨーグルト。

(加藤管理栄養士) とてもいいですね。朝食べないと、同じ物を食べてもその次の血糖が上がっちゃうんです。なぜなら、早く体に吸収させようとするからです。ある方の息子さんは、朝ごはん食べると電車に乗ってお腹が痛くなっちゃうから、食べないんですって。中学生からその習慣されちゃうと心配ですよ。

(花島会長) それはお相撲さんが体作る方法と同じだよ。朝食べず、昼がつつり食べて、寝るんですもん。

(院長) これが、朝食食べる人の体温を見るサーモグラフィです。食べると体温は上がるけど、食べない人は上がっていない。中田さんが言ったように、光を浴びて、目覚めさせ、朝食を食べて体を起こすことが大事です。この中で朝食抜く人～？誰もいない？スタッフも含めて？皆さん、素晴らしいですね。

(加藤管理栄養士) 今日は中田さんのデビュー回でした。とても素晴らしい司会進行、ありがとうございました！！来月はサンファイバーさんから、便秘解消のお話していただきますので、皆さんお誘いあわせの上、お越し下さい。

～花島会長より挨拶～

私はいつも夢を見るんです。歩く会の朝、集合場所に行ったら誰も居なかった、なんて・・・
(笑)

先日の先生と組んで開いた歩く会は、数年ぶりに100名以上が集まりました。皆さんのおかげで充実した1日でした。

人生100年時代。でも、孤独はだめです。みんなの中に入って行くのが大切。外で良い空気を吸うと、気持ちがスーっとするだろ。皆と歩きながら話せば、悩みも絶対的じゃなくて、小さなもんだと思えるようになるんだよ。落語を聞くのもいいよ。できるだけ皆の輪の中に入って行って下さい！ではまた来月。

不許転載、患者指導転用可、加藤内科クリニック

(葛飾) 加藤光敏、加藤則子