

トピックス

糖質制限食の位置づけ

山田 悟*

はじめに

2011年に英国糖尿病学会が8年ぶりに evidence-based nutrition guideline を改訂した¹⁾。そこに記載されていたポイントを糖質に注目した観点でまとめると以下の3つがあげられる。

① 三大栄養素比率より全エネルギー摂取量に焦点を当てるべきである。

② かつての勧告では糖質摂取45~60%にすべきとされていたが、医学的根拠に乏しく、もっと柔軟な糖質摂取を勧める(カーボカウント, 低GI食など)。

③ 糖質制限食は議論が分かれていたが、最近のメタ解析からは減量, 血糖管理に有効であり, 専門家のサポートの下なら一つの選択肢としてよいという概念を英国糖尿病学会は支持する。

上記③にあるように, 糖質制限食には賛否両論の意見があったが, ごく近年になって, 治療選択肢として認めるという学会が出つつある^{1,2)}。しかしながら, まだなお懸念を持たれる読者の先生もおられよう。そこで, 本稿では, “糖質制限食は普及させてよいが, 注意点を知る専門家のサポートを受けなければならない”という考えに沿い, 糖質制限食の有効性(メリット)およびそのエビデンス, 懸念される欠点(デメリット)あるいは問題点につき述べ, その上で運動パフォーマンスに対する糖質制限の影響について触れたい。

糖質制限食の有効性とそのエビデンス

1. 糖質制限食の有効性

糖質制限食がその有効性を最初にアメリカ糖尿病学会に認められたのは減量に対してであった。2008年の栄養療法に関する position statement において, 短期の減量効果について低脂質カロリー制限食と同様に糖質制限食も有効であろうと記されたのである²⁾。これは, 2007年までの statement における記述“1日130g未満の糖質制限はしてはいけない”に比較して, 大きな変化であった³⁾。

その後, アメリカ糖尿病学会のシステマティックレビューにおいては, 糖質制限食が血糖管理や脂質管理に対しても有効であることが示唆されている⁴⁾。現時点でもアメリカ糖尿病学会は特定の三大栄養素比率が糖尿病治療に有効であるとはしていないが⁵⁾, このシステマティックレビューにおいて, 中等~高糖質食や低脂質食がほとんど血糖管理や脂質管理に対する有効性を示さなかったのに対して, 糖質制限食の成績の良さは特筆すべきものであったといえる。特に中等~高糖質食のレビューにおいて採用されたメタ解析もしくはレビューは2件ともに, 中等~高糖質食が対照食(すなわち比較的低糖質食)に対して血糖管理や脂質管理において劣っていたことを示しており, 逆の視点に立てば, 糖質を控えることの血糖管理に対する意義はかなり確立されつつあるといえるであろう⁴⁾。

* 北里大学北里研究所病院糖尿病センター

また、脂質に関していえば、糖質制限食は、相対的に脂質摂取が増加するため、血中脂質プロファイルに悪影響を及ぼすであろうとの仮説が存在したが、上記のレビューによりほぼ否定されたといつてよい⁴⁾。さらに、2012年に報告されたメタ解析もしくはレビューは2件ともに糖質制限食の脂質プロファイルの有意な改善効果を示している^{6,7)}。

さらに、この2012年に報告されたメタ解析のうちのSantosらの解析では、収縮期血圧、拡張期血圧ともに糖質制限食によって改善しており、血圧改善効果も糖質制限食によって期待できることが知られるようになった⁶⁾。

これらの糖質制限食のメタボリックシンドロームの構成要素(肥満、血糖異常、脂質異常、血圧異常)すべてを改善する効果が発現する機序というものは、まだよくわかっていない。まず、多くの研究が示すところは、カロリー無制限の糖質制限指導によっても、摂取カロリーが減少することである⁸⁾。よって、糖質制限食の有効性は、少なくとも部分的には、自ずと付随するカロリー制限によって得られるものと考えられる。

一方、摂取カロリーの減少がほぼ同等であっても、減量効果が糖質制限食で大きいことから、摂取蛋白の増加に伴う基礎代謝率の上昇(エネルギー消費の増加)の関与も考えられている⁹⁾。

また、糖質制限食では、インスリン分泌を減少させることが知られており、結果として脂質異化に働くホルモン感受性リパーゼのインスリンによる抑制が軽くなり、脂質同化に働くリポ蛋白リパーゼのインスリンによる活性化が減って、脂質が異化に傾き体重が減少する可能性も予想される。

2. 糖質制限食のエビデンス

ここ数年の糖質制限食に関するシステマティックレビューもしくはメタ解析から採用されている論文を取り上げ、その評価を示したのが表1である¹⁰⁾。現在のところ、介入試験についてのシステマティックレビューもしくはメタ解析において、部分的なものも含めれば糖質制限食の有効性を示さなかったものはないといつてよいであろう。

糖質制限食に懸念されることと問題点

1. 糖質制限食に懸念されること

アメリカ糖尿病学会は2008年以降、減量に対する糖質制限食の有効性を認めつつも「糖質の推奨量が130gであることは心に留めるべきである」との記載をしている⁵⁾。その理由として、「長期の代謝効果は不明で、エネルギー、線維、ビタミン、ミネラルの重要な源であり、食事による満足感に重要な、多くの食物を除去させてしまう」という内容が記載されている。しかし、この記述のうちの後半部分“エネルギー、線維、ビタミン、ミネラルの確保”および“食事による満足感”については、かつてのAtkins diet(1日20g以下に糖質を制限することで減量効果を得ようとする極端な糖質制限食の代表例)について問題とされたものであり、糖質制限食全般についての問題ではない。実際、北里研究所病院では2009年より病院給食として糖質制限食を提供し、2012年2月より「糖質制限食」という名目での保険算定を認められているが、その際にエネルギー、線維、ビタミン、ミネラルが適正に確保できていることを確認していただいている。また、院内レストランのランチセットとして糖質制限メニューを提供しているが、ランチセットメニューの中で最も人気の高いメニューとなっており、食事による満足感も高いことが証明されている。よって、残される懸念点は「長期の代謝効果が不明」の一点につきる。しかし、すでに欧米においてはDIRECT試験という試験での6年間での糖質制限食の体重、脂質改善に対する有効性が示されており、6年間での代謝効果は証明済みである¹¹⁾。

一方、糖質制限食に今なお反対される医療従事者が懸念するのが、観察研究において糖質摂取比率が少ない集団において認められた動脈硬化症の発症増加や死亡率の増加である。記憶に新しいのは、Lagiouらのスウェーデン女性のコホート研究における動脈硬化症発症率の増加¹²⁾やNotoらの観察研究9件のメタ解析における死亡率の増加¹³⁾である。しかし、こうした懸念に欠けているのは、相関からは因果関係を求めることができない(correlation does not imply causation)とい

表1 ◆糖質制限食についてのエビデンス

筆頭著者	対照食	体重	糖代謝	脂質代謝	著者の評価
single arm					
Robertson (2002)	なし	△	△	n.a.	△
Yancy (2005)	なし	○	○	○	○
Haimoto (2009)	なし	△	○	○	○
non-RCT					
Gutierrez (1998)	標準バランス食	○	○	n.a.	○
Boden (2005)	通常食	○	○	○	○
Nielsen (2005)	標準バランス食	○	○	○	○
RCT					
Brehm (2003)	脂質制限食	○	△	△	○
Brinkworth (2004)	標準蛋白食	△	△	△	△
Brinkworth (2) (2004)	標準蛋白食	△	△	△	△
Farnsworth (2003)	標準蛋白食	○	○	○	○
Foster (2003)	脂質制限食	△	△	○	○
Johnston (2004)	標準蛋白食	△	△	△	△
Meckling (2004)	脂質制限食	△	○	△	○
Samaha (2009)	脂質制限食	○	○	○	○
Stern (2010)	脂質制限食	○	○	○	○
Yancy (2004)	脂質制限食	○	n.a.	○	○
Daly (2006)	脂質制限食	○	△	○	○
Davis (2009)	脂質制限食	△	△	○	○
Dyson (2007)	脂質制限食	○	△	△	○
Westman (2008)	低GI食	○	△	○	○
Miyashita (2004)	高糖質食	△	○	○	○
Wolever (2008)	高GI, 低GI食	△	△	○	○
Jonsson (2009)	脂質制限食	○	○	○	○

○: 有意な改善もしくは有意に優越, △: 不変もしくは同等, ×: 悪化もしくは有意に劣悪, n.a.: データが示されていない

(文献10より抜粋)

う観察研究の限界についての認識である。

観察研究は、注目する環境(今回の場合は、少ない糖質摂取)への曝露の有無で集団を分類するが、曝露の有無以外の環境が両群において同等であることを保証しない。すなわち、曝露の有無以外の環境がアウトカムに影響を及ぼしている可能性を除外できないという欠点がある。これを交絡

因子と呼ぶ。未知の交絡因子の除外は理論的に不可能である。一方、交絡因子を除外して因果関係を求めるために実施されるのが無作為比較試験(介入試験)である。介入試験では、無作為に介入(曝露の有無)を決定するので、理論的には介入(曝露の有無)以外の条件は両者で均一になるものと期待される。もちろん、観察研究は安価に多量

の症例数を確保し、長期間の経過を見ることができるといふ利点があるが、因果関係があると断定することはできないのである。

一般に観察研究の結果には以下の3つの解釈がありえる。

a. 糖質制限食が動脈硬化症発症率や全死亡率を上昇させる(因果関係 positive causality)

糖質を制限すると動脈硬化の発症率や死亡率が高くなるという解釈である。

ただ、この場合には無作為比較試験において血糖・血圧・脂質・体重を改善することが示されている糖質制限食がどのような機序でそのような結果を生じせしめるのかについての基礎医学的な理論が必要である。

これまで、そのような基礎医学的理論を打ち立てる目的で実施された研究が複数ある^{14~17)}。しかし、動物実験によって糖質制限高蛋白質の動脈硬化症促進作用を示した論文は^{14,15)}、いずれも動脈硬化惹起性蛋白として知られるカゼイン^{18~20)}を蛋白として採用していた。よって、現在までヒト糖質制限食のモデル動物実験は存在しないといえる。

臨床介入試験によって糖質制限食の動脈硬化促進作用を示したとされる論文は、augmentation index (AI)¹⁶⁾やflow-mediated dilation (FMD)¹⁷⁾を指標としている。しかし、前者においては糖質制限食群では統計学的に有意なAIの変化は生じておらず、逆に脂質プロファイルについては明確に糖質制限食が対照食(脂質制限食)よりも動脈硬化症に予防的に作用していた。後者においては糖質制限食でFMDの有意な悪化(8.2±0.7%から6.8±0.6%) (p=0.049)が10人の被検者においてみられたとしている。しかし、糖質制限食でFMDの改善を認めたという論文も存在しており²¹⁾、FMDの低下がことによるとケトン体産生食に限定されたものである可能性も示唆されている²²⁾。よって、ヒトの研究においても糖質制限食が動脈硬化症を惹起するという医学的に確実なデータは存在していないという状況である。

b. 糖質制限食は動脈硬化症の発症や死亡率と全く関係しない(擬似因果関係 false causality あるいは無実の傍観者 innocent bystander)

糖質を制限することに問題はないが、代わりに動物性蛋白・動物性脂肪を多く摂取すると問題が生じるという考え方である。

例えばNurses' Health Studyという観察研究では、糖質を少なく摂取しながら植物性蛋白質、植物性脂質を摂取していると、動脈硬化症は増加どころか減少しているかもしれないという結果である²³⁾。

このことは、糖質制限することが動脈硬化症と関連しておらず、糖質を少なく摂取している群が動物性蛋白質、動物性脂質を多く摂取していると動脈硬化症が惹起され、植物性蛋白質、植物性脂質を多く摂取していると動脈硬化症が予防されるという可能性を示唆する(このような関係をinnocent bystander(無実の傍観者)と呼ぶ)。

この考え方をサポートするデータが前述のカゼインの研究であり^{18,19)}、糖質制限をする際に、動物性蛋白・脂質を控えるように指導する先生もおられるようである。

c. 糖質制限食は動脈硬化症の発症や死亡率に対して予防的である(因果の逆転 reverse causality)

糖質制限自体は動脈硬化に予防的・治療的であるが、動脈硬化症の予防や治療が必要な人ほど糖質を少なく食べているため、因果関係が逆に見えるという解釈である。例えば、糖尿病治療においては非薬物療法患者が一番血糖管理が良好であり、経口薬のみの患者がその次に良く、インスリン使用患者が最も血糖管理が悪いことが知られる。ここに因果関係をつけてしまうとインスリン使用が血糖管理を悪くしているということになるが、これはそうではなく、血糖管理が困難な患者ほどインスリンを使用しているのである。

何らかの理由で動脈硬化症を惹起しやすい状況にある集団(例えば肥満だった人)が、その治療を目的にして糖質を少なめに摂取しているという環境にあれば、糖質を少なめに摂取している群ほど動脈硬化症を惹起しやすいという結果が得られて

も不思議ではない。

個人的には観察研究ではあっても、糖質を少なく摂取している集団において問題が指摘されたことを無視するべきではないと思う。現時点では、糖質制限食を指導する際には横断歩道を渡るような気持ちで、「右を見て、左を見て、注意して渡る(動脈硬化症やその他の指標を注意して観察しながら指導する(実施する))」という考え方をもつべきであると思っている。

2. 糖質制限食の問題点

上記の動脈硬化症や死亡率への懸念のほかに、現時点で糖質制限食が抱える問題点として4つあげたい。

第一にはその定義が定まっていないことがあげられる。

Westmanらは1日50~150gの糖質摂取をもって定義し、Accursoらは1日130g以下の糖質摂取をもって定義している。個人的には、食後高血糖の是正という糖質制限食のメリットを享受するためにも1食当たりの糖質量で定義する必要があると考えており、1食20~40g、1日70~130gの糖質摂取でもって糖質制限食と呼称することを提案したい。

この量であれば、DIRECT試験において認められた体重、脂質、血糖改善効果を確保することができ、なおかつケトン血症をも避けることができる。

また、第二に腎症患者への適応の問題もあげられる。

腎症3期以降は蛋白制限食の適応であるが、糖質制限食は代替として蛋白摂取量が増加することが多い。よって、3期以降の腎症患者には避けるべきであると考えられる。

そして、第三には小児および妊婦への適応の問題がある。

小児および妊婦への長期の安全性は証明されておらず、少なくとも杓子定規な糖質制限の指導は避けなければならないであろう。

第四に極端な糖質制限食が若に流行っていることが問題としてあげられる。極端な糖質制限(1日50g以下程度の糖質摂取)をダイエット法や糖尿病治療食として取り上げている先生がおられ、

表2 ◆アメリカ栄養士会、カナダ栄養士会、アメリカスポーツ医学会合同声明におけるアスリートの糖質摂取

状況	目標糖質摂取
日常	6~10g/kg/日
運動中	30~60g/時間
回復期	1.0~1.5g/kgを最初の30分以内に1回、その後2時間ごとに2~3回

(文献29より作表)

実際、流行っているようである。しかし、極端な糖質制限食の結果、十分なカロリーの摂取ができず飢餓状態に陥ったり、ケトアシドーシスを生じる症例が報告されている^{24,25)}。実際、難治性てんかんに対する治療食としてケトン産生食を指導する場合にも、カルニチン採血や腹部超音波、心臓超音波検査といった付加的な検査をすることで始めて安全性が確保できるものとされている²⁶⁾。イギリス糖尿病学会が勧告するように、専門家のサポートがあるべきであろう¹⁾。特に、SU薬やインスリン製剤を使用中の患者での低血糖についての注意が望ましい。これらの患者が糖質制限食に加え、運動療法を実践する際にも薬物の減量のような注意が必要かもしれない。

おわりに—運動パフォーマンスに対する糖質制限の影響

糖尿病専門医である筆者が、スポーツ医学を専門とされる読者の先生方の前でスポーツ栄養について記述することは難しいが、現時点での筆者の認識を述べる。

筆者が学生時代は「カーボローディング」といって、スポーツ競技の前には糖質を多量に摂取して、筋肉内のグリコーゲン貯蔵を高めることがよいとされていた²⁷⁾。一方、最近では限りある筋肉内グリコーゲンを保持できるように筋肉の脂肪酸酸化能力を高めるべきであり、トレーニングの時期には糖質を制限し、試合の時期に糖質を多く食べるという「train low, compete high*」という概念も提唱されている²⁸⁾。しかし、運動パフォーマンスに対する糖質摂取量を詳細に検討し

表3 ◆Burke らが推奨するアスリートの糖質摂取

分類	状況	目標糖質摂取
日常補給および回復期		
軽度トレーニング	軽強度運動または技術トレーニング	3~5g/kg/日
中等度トレーニング	中等度強度(1時間/日以内)	5~7g/kg/日
高度トレーニング	持久力トレーニング(1~3時間/日)	6~10g/kg/日
超高度トレーニング	持久力トレーニング(4~5時間以上/日)	8~12g/kg/日
競技前および重要なトレーニング時期		
一般的補給	90分未満の運動イベントの準備	7~12g/kg/日
カーボローディング	90分以上の持続的または間欠的運動イベントの準備	10~12g/kg/日を1.5~2日
急速回復	2つの運動イベントの間の8時間未満での回復	1.0~1.2g/kg/時間を4時間
イベント前補給	60分以上の運動の前	1~4g/kgをイベントの1~4時間前に
短時間のイベント中	45分未満の運動中	必要なし
長時間のイベント中	45~75分の運動中	スポーツドリンクを数口
持続運動中	1~2.5時間の運動中	30~60g/時間
超長時間運動中	2.5~3時間以上の運動中	90g/時間以上

(文献30より抜粋)

ているBurkeの考えでは、train low, compete highの概念は必ずしも立証されていないようであり、運動パフォーマンスに対してはしっかりと糖質を摂取しておいてよいと思われる²⁸⁾。よって、現時点では、積極的にアスリートに糖質制限を適用する必要はない。現時点におけるアスリートにおける糖質摂取量についてのACSMとBurkeの考えを表2,3に示す^{29,30)}。

*似た用語に、「live-high, train-low」があるが、これはキャンプ地を高地に張って、練習は平地で行うという、トレーニングにおける標高を気にする際の用語である。

文 献

- 1) Dyson, P. A. et al. : Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Diabet. Med. 28 : 1282-1288, 2011.
- 2) American Diabetes Association : Nutrition rec-

ommendations and interventions for diabetes. Diabetes Care 31 : S61-S78, 2008.

- 3) American Diabetes Association : Standards of medical care in Diabetes 2007. Diabetes Care 30 : S4-S41, 2007.
- 4) Wheeler, M. L. et al. : Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes. Diabetes Care 35 : 434-445, 2012.
- 5) American Diabetes Association : Standards of medical care in Diabetes 2013. Diabetes Care 36 : S11-S66, 2013.
- 6) Santos, F. L. et al. : Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Obes. Rev. 13 : 1048-1066, 2012.
- 7) Hu, T. et al. : Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors : a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Am. J. Epidemiol. 176 : S44-S54, 2012.
- 8) Manco, M. et al. : Effects of weight loss and calorie restriction on carbohydrate metabolism. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 8 : 431-439, 2005.

- 9) Paddon-Jones, E. et al. : Protein, weight management, and satiety. *Am. J. Clin. Nutr.* 87 : 1558S-1561S, 2008.
- 10) 山田 悟 : 栄養バランスのエビデンス. *Diabetes Frontier* 24 : 31-39, 2013.
- 11) Schwarzfuchs, D. et al. : Four-year follow-up after two-year dietary interventions. *N. Engl. J. Med.* 367 : 1373-1374, 2012.
- 12) Lagiou, P. et al. : Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women : prospective cohort study. *BMJ* 344 : e4026, 2012.
- 13) Noto, H. et al. : Low-carbohydrate diets and all-cause mortality : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 8 : e55030, 2013.
- 14) Foo, S. Y. et al. : Vascular effects of a low-carbohydrate high-protein diet. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106 : 15418-15423, 2009.
- 15) Kostogryz, R. B. et al. : Low carbohydrate, high protein diet promotes atherosclerosis in apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor double knockout mice (apoE/LDLR^{-/-}). *Atherosclerosis* 223 : 237-241, 2012.
- 16) Bradley, U. et al. : Low-fat versus low-carbohydrate weight reduction diets. Effects on weight loss, insulin resistance, and cardiovascular risk : a randomized control trial. *Diabetes* 58 : 2741-2748, 2009.
- 17) Phillips, S. A. et al. : Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity. *Hypertension* 51 : 376-382, 2008.
- 18) Ni, W. et al. : Anti-atherogenic effect of soya and rice-protein isolate, compared with casein in apolipoprotein E-deficient mice. *Brit. J. Nutr.* 90 : 13-20, 2003.
- 19) Burriss, R. L. et al. : Dietary rice protein isolate attenuates atherosclerosis in apoE-deficient mice by upregulating antioxidant enzymes. *Atherosclerosis* 212 : 107-115, 2010.
- 20) Holmer-Jensen, J. et al. : Differential effects of dietary protein sources on postprandial low-grade inflammation after a single high fat meal in obese non-diabetic subjects. *Nutr. J.* 10 : 115, 2011.
- 21) Volek, J.S. et al. : Effects of dietary carbohydrate restriction versus low-fat diet on flow-mediated dilation. *Metabolism* 58 : 1769-1777, 2009.
- 22) Buscemi, S. et al. : Effects of hypocaloric very-low-carbohydrate diet vs. Mediterranean diet on endothelial function in obese women. *Eur. J. Clin. Invest.* 39 : 339-347, 2009.
- 23) Halton, T. L. et al. : Low-carbohydrate score and the risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.* 355 : 1991-2002, 2006.
- 24) Chen, T. Y. et al. : A life-threatening complication of Atkins diet. *Lancet* 367 : 958, 2006.
- 25) Shar, P. et al. : Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. *N. Engl. J. Med.* 354 : 97-98, 2006.
- 26) Kossoff, E. H. et al. : Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet : Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50 : 304-317, 2009.
- 27) Burke, L. M. et al. : Sports nutrition. Approaching the nineties. *Sports Med.* 8 : 80-100, 1989.
- 28) Burke, L. M. et al. : Fueling strategies to optimize performance : training high or training low? *Scand. J. Med. Sci. Sports* 20 : 48-58, 2010.
- 29) Rodriguez, N. R. et al. : Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine : Nutrition and athletic performance. *J. Am. Diet Assoc.* 109 : 509-527, 2009.
- 30) Burke, L. M. et al. : Carbohydrates for training and competition. *J. Sports Sci.* 29 : S17-S27, 2011.