

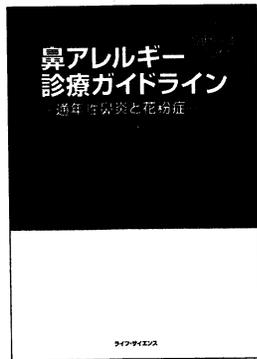
図書のご案内

鼻アレルギー診療ガイドライン 通年性鼻炎と花粉症

2013年版(改訂第7版) CD-ROM付
鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 編

●B5判 並製 130頁 定価: 4,200円(本体4,000円+税)

2013年1月発行
ISBN978-4-89801-436-3
消費税率の変更に伴い、上記
定価は変動します。



■改訂第6版発行より4年ぶりの改訂版。2013年版では、治療に際しての疑問点・問題点をClinical Question & Answer(CQA)として取り上げ、エビデンスに基づく解説が追加された。これはいわゆる推奨ではなく、治療を行っていく上での参考として記載された。
■患者との十分なコミュニケーションを図るために問診票やアレルギー日記を収録。初期療法や通年性鼻炎、花粉症の重症度に応じた治療法の選択、小児・妊婦、専門医への紹介等の記載もさらに充実し、耳鼻咽喉科医のみならず、アレルギーの診療に携わる医師にとり、より一層充実した内容が期待された。巻末にはEBM文献集、本書内文献一覧等を収録したCD-ROMを付す。臨床家・研究者に必携の書。

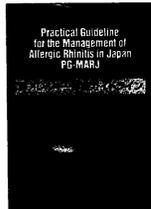
●本書の内容

第1章 定義、分類 I 定義と病名、II 鼻炎の分類/第2章 疫学/第3章 発症のメカニズム/第4章 検査・診断 I 検査、II 診断、III 分類/第5章 治療 I 目標、II 治療法、III 治療法の選択、Clinical Question & Answer/第6章 その他 I 合併症、II 妊婦、III 小児、IV 口腔アレルギー症候群、V アナフィラキシー、VI 耳鼻咽喉科専門医への紹介/アレルギー性鼻炎の主な治療薬一覧表/付録CD-ROM

鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版ダイジェスト

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会=作成
B5判, 31ページ, カラー 定価: 630円(本体600円+税)
2013年1月発行 ISBN978-4-89801-437-0
消費税率の変更に伴い、上記定価は変動します。

「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版(改訂第7版)」の内容を簡潔にまとめたダイジェスト版。ガイドラインのポイントを理解しやすいように、図表等多用した日常診療に役立つコンパクトな構成になっている。



2013年版アレルギー性鼻炎ガイド

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会=作成
B5判, 18ページ, カラー 定価: 630円(本体600円+税)
2013年1月発行 ISBN978-4-89801-438-7
消費税率の変更に伴い、上記定価は変動します。

「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版(改訂第7版)」の内容を患者さんや一般向けにエッセンスだけをやさしく書き直したもので、患者さんや家族にとり、アレルギー性鼻炎の病態や治療の手助けとなるコンパクトな内容にまとめられている。



ライフ・サイエンス

〒150-0001 東京都渋谷区神宮前5-53-8 ライフ・サイエンス社
TEL: 03-3497-8963 FAX: 03-3497-3936 http://www.lifesci.co.jp

特集 アンチエイジング医学の最近の流れ

Seminar

1. メタボリックシンドロームに 対する食の新たな理解

入江潤一郎 伊藤 裕

KEY WORD

- 内臓脂肪
- インクレチン
- 糖質制限

SUMMARY

■健やかな長寿を脅かす肥満や糖尿病などの代謝異常症の源流は食習慣の変化にあると考えられるが、その予防・治療のために個人に最適な食事処方を行うための科学的知見は乏しい。日本人は肥満の程度が軽度でも代謝異常症を呈しやすく、その原因としてインスリン分泌とインクレチン作用が脆弱であることが明らかとなってきた。これらの弱点をカバーできるようデザインされた糖質、脂質、たんぱく質の食事の組み立てが必要である。

はじめに

食は健やかな長寿の基本となるものであることに異論があるものは少ないであろうが、その万人へ共通して推奨される食の提言となると極めて困難である。通常の食事に加えて摂取し健康増進に寄与するとする食品・加工物は世の中に多種存在するが、そもそも日常生活の中で摂取されている食事のあるべき内容についての議論は時代ごとに様々な視点からなされてきた。いわゆる文明化された民族が通常摂取している食事は炭水化物(糖質+食物繊維)、脂質、たんぱく質に分類できるが、その比率は民族により異なっている。血中コレステロールの管理により心血管事故を減じることが可能となっていた1980年代には脂質を減じることが主流となったが、ロバートアトキンス博士により提唱された炭水化物を減じる“アトキンスダイエット”が、1990年代後半からは減量効果が優れると一世を風靡した^{1,2)}。その後、糖質制限食による脂質の摂取増加が心血管事故に結びつくとの

懸念が生じ、糖質制限食は異端児扱われることになったが、世界的な糖尿病患者の増加には歯止めがかからず、糖質制限食が再度注目を集めるようになっていく。

そこで摂取エネルギーの制限、すなわちカロリー制限によるアンチエイジングについては詳細を別稿に譲り、本稿ではいわゆる食事療法、すなわち日常生活の中での食事の摂り方が日本人の代謝異常症の発症、管理に与える影響について、糖質の摂り方に焦点を当てて概説したい。

日本人の肥満と代謝異常症の特徴

糖尿病をはじめとした代謝異常症を引き起こす原因の1つは肥満であることは、どの民族にも共通である。本邦の糖尿病患者数も世界的なトレンドと一致して急増を認めており、実際に岐阜県の住民のデータからは、body mass index (BMI)が22~25 kg/m²に増加するにつれ、段階的に糖尿病の発症リスクが増加することが示されている。しかし日本人を含めたアジア人

■いりえ じゅんいちろう, いたう ひろし(慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科)

では、BMIで評価した肥満が欧米人に比較して圧倒的に少ないにもかかわらず、糖尿病の有病率は同程度であることが知られており、肥満の程度が軽い状態でも様々な代謝異常症が生じることが推測される³⁾。特に、その際に蓄積する脂肪の部位は内臓脂肪が中心となることから、臍周囲長の増加を診断の必須項目としたメタボリックシンドロームが本邦では定められることにつながった。しかし、欧米人と日本人の内臓脂肪量をCT検査を用いて検討した研究では、日本人が特に低いBMIにもかかわらず内臓脂肪が蓄積する傾向を示してはならず、日本人が高度肥満を呈し難く、しかし耐糖能障害を呈しやすいのは事実であろうが、それを内臓脂肪の蓄積だけに理由づけるのは難しいであろう⁴⁾。

日本人の耐糖能障害とインスリン分泌、インクレチン作用

この日本人が欧米人に比較して軽度の肥満でも耐糖能障害が発症する機序として、膵β細胞機能が脆弱でありインスリン過分泌に対応できず、高度の肥満を呈する前に耐糖能障害が発症すると考えられてきた⁵⁾。しかし、最近の糖尿病治療においてインクレチン関連薬が臨床応用され、インクレチン作用不足も日本人において重要な因子であると考えられるようになってきている。

インクレチンとは、①消化管で産生され、②食物の摂取とともに分泌され、③膵β細胞に働きインスリン分泌を促進するホルモンと定義されるが、特にGlucagon-like peptide 1 (GLP-1)が有名で検討が盛んである。GLP-1は下部小腸や大腸に存在するL細胞で産生され、糖質、脂肪酸などの栄養因子、胆汁酸などの腸管腔内物質が刺激となり分泌され、膵β細胞上に存在するGLP-1受容体を介して糖依存性のインスリン分泌を促進する⁶⁾。臨床現場においては、そのGLP-1受容体作動薬かGLP-1などのペプチドを分解する酵素であるdipeptidyl peptidase 4 (DPP4)の阻害薬が使用可能である。その臨床経験の蓄積から、日本人を含むアジア人ではDPP4阻害薬の血糖改善効果が大きいこと、さ

らにBMIが低値の方が血糖低下作用が強くと認められていることが明らかとなってきた⁷⁾。すなわち日本人のインスリン分泌の低下の上流には、インクレチン分泌不全を来す腸管環境の異常が存在している可能性が示されている。

この腸管環境の差異がアジア人の代謝異常症の形成に寄与している可能性は、いわゆる肥満外科手術(bariatric surgery)の知見からも支持されている。肥満外科手術は消化管を操作することで摂取量の低下、吸収能の抑制による減量効果を期待するものであるが、実際には術後に代謝異常症の急速な改善も認められ、その機序として術後にGLP-1などが大きく増加することから、この改善にも腸管ホルモンが関与していると想定されている⁸⁾。この術後の糖尿病の改善効果がアジア人では特に優れるとの報告が相次いでおり、さらに減量効果が同程度では袖状胃切除術よりも胃バイパス術で効果的であるとしている⁹⁾。このことから日本人は腸管環境がインクレチン高産生性ではない、と推測でき、これが代謝異常症の成因である可能性が想定できよう。

日本人の代謝異常症に適する食事

以上のような日本人の代謝異常症の特徴を勘案すると、インスリン抵抗性、分泌過剰が基盤となる欧米人の肥満者を対象とした食事療法の大規模研究の結果をそのまま日本人に適用することは困難であろう。特に減量に関しては元々肥満の程度が軽度であり、その効果の比較が困難である。実際日本人においては、3cmのウエスト周囲長の減少でも代謝指標が改善するとされ、大きな減量のみが目標とはならないことが理解できる¹⁰⁾。ここでは日本人に相応しい食について、糖質の摂り方(糖質制限)を中心に食事を考えたい。

1. 糖質制限の定義

糖質制限を議論する際には対象と目的、糖質制限の程度を明らかにすることが重要である。糖質制限食を処方する際には、対象者がどの程

度の糖質を摂取する必要があるかを推定する必要があるが、これは容易ではない。生物としての生存には糖質からエネルギーを摂る必要性はないとされており、これが必須脂肪酸や必須アミノ酸が存在する脂質やたんぱく質と異なる場所である。しかしアミノ酸や脂肪酸、ケトン体をエネルギー源として利用せずに生存できるようにすることを勧奨し、130g/日の糖質摂取がDietary Reference Intakes for Macronutrientsにて推奨されている。この糖質量は後述するDIRECT試験でも採用されている量に合致しており、日常生活で実行しやすい糖質制限量と考えられる。エネルギー比率では30%程度となり、現在の糖尿病患者に対する食品交換表に基づく処方では55%程度となることを考えると少ないといえる。

2. 糖質制限と脂質制限の比較

世界的には糖質制限食は、脂質制限食との比較によりどちらが減量により有効であるかの観点から検討がなされてきた。1日の糖質摂取量を40g未満にする厳格な“アトキンスダイエット”から120g程度まで許容する糖質制限食を含めたメタアナリシスによれば、長期的にはどちらの食事療法でも同程度の減量効果であり、むしろ減量効果を持続させることの困難さが示されているにとどまっている。またこれらの試験では脱落率が高い、すなわちリアルワールドでは継続が困難であることが問題視されていたが、2008年に発表されたDIRECT試験は試験2年目でのアドヒアランスが85%と、高い達成率で注目を集めた。本試験では肥満者に対し脂肪制限カロリー制限食(脂質30%以下)、糖質制限カロリー非制限食(糖質120g/日以下)、および地中海式カロリー制限食(脂質35%以下)のいずれかの介入を行っているが、体重減少に関して糖質制限食群が最も効果が大きく、糖尿病を有する患者における検討ではHbA1cの改善は糖質制限食群でのみ有意に認められた¹¹⁾。本研究の結果を踏まえアメリカ糖尿病学会では2008年から糖尿病管理に有益な減量の手法として、糖質制限食と脂質制限エネルギー制限食

を同等に有効とであるととしている¹²⁾。

日本人に対して糖質制限食の影響を検討した研究は多くはないが、日本人糖尿病患者(平均BMI 27kg/m²、HbA1c(JDS)10%程度)に1,000kcal/日で糖質制限食(脂肪:糖質=35%:40%)と脂質制限食(脂肪:糖質=10%:65%)による4週間の治療の代謝指標への影響をみた検討では、両群とともに減量、血糖低下を認めたが、糖質制限食群が内臓脂肪面積の減少、血清インスリン値の低下が有意に大きかったとの報告があり、日本人においても糖質制限食が耐糖能を含めた代謝異常の改善に有益である可能性が示されている¹³⁾。先述のように、インスリン分泌が十分ではない日本人においては減量を伴わずとも糖質の摂取量を調整することは、少なくとも糖尿病を発症している患者に対しては糖尿病の管理を行う上で有益であると考えられる。

また、あくまでも糖尿病発症に関する観察研究ではあるが、糖質摂取量が耐糖能障害の発症に関連する、すなわち白パンの摂取量が多いほど、白米の摂取量が多いほど2型糖尿病発症が増加する可能性が報告されており、メタアナリシスによっても本関連が示されている。その中で、特に日本人と中国人においては白米の消費量と糖尿病発症が強く関連することが示されており、やはり食事療法は民族により異なっており、処方されるべきであることを示唆している^{14,15)}。

3. 糖質の精製度、糖質の制限がインクレチン作用に与える影響

糖質制限を行うとしても、実際に食事を摂取する際には糖質を食材で摂取することになるため、どのような形態で糖質を摂取するかはその後の代謝応答に大きな影響を与える。摂食後の血糖上昇の程度を表すグライセミック・インデックス(glycemic index:GI)が指標として採用され、例えばマッシュドポテト、コーンフレークや白米などは高く、パスタや果物は比較的低値として知られている。低GI食材を使用した食事療法は糖尿病患者でインスリン感受性を改善し、血糖管理を良好とすること、また減量にも有効であり、心血管事故、メタボリックシ

ドロームの発症リスクを減じることがメタアナリシスから示されている¹⁶⁾。低GI食が血糖管理を改善する機序としては食後の glucose spike が軽減するためと考えられてきたが、低GI食は高GI食に比較してGLP-1を上昇させることが報告された¹⁷⁾。インクレチンの観点からも、玄米など精製度の低い糖質はインクレチン分泌の低い日本人にはふさわしい食品であると考えられる。

また、糖質制限を行うことでインクレチン応答が変化することも報告されている。健常者に同エネルギーの低糖質・高脂肪食または高糖質・低脂肪食を与え、その後糖負荷検査を行い代謝応答を検討した報告によると、低糖質・高脂肪食を与えた被検者でGLP-1の増加を認めている¹⁸⁾。別の検討では、たんぱく質、脂質、糖質それぞれが60%エネルギー比となる同じエネルギーの食事を健常者に与えてインクレチン応答を観察しており、GLP-1および同じ細胞から分泌されるPYYともに高蛋白質の食事を摂取したときが最も高かったと報告している¹⁹⁾。糖質制限を行った際に代替りのエネルギー源として蛋白質が増えた場合には、GLP-1産生の促進も期待できることになり、日本人に適している可能性がある。なお糖質と蛋白質を同時に摂取した場合は、糖質単独を摂取した場合に比較して血糖上昇が穏やかで、インスリン分泌が亢進することは以前から知られていたが、本現象はアミノ酸によるインスリン分泌促進作用によるものだけではなく、GLP-1などの腸管ホルモン産生亢進にも依存していた可能性がある。

おわりに

以上、日本人の代謝異常症の特徴、およびそれに応じた食事処方の選択肢としての糖質に注意した食事について概説した。本稿で述べたように糖質の摂取を減じるとは、ただ単に糖質由来の血液中のブドウ糖の増加を抑制しインスリンシグナリングを低減するのみならず、栄養素の比率が変わることにより腸管環境にも影響を与えていると考えられる。日本人が遺伝的に

有するインスリン、インクレチン作用における特徴を踏まえ、糖質の管理を含めた包括的な食事処方が今後は要求されよう。

文 献

- 1) Foster GD et al : A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003 ; **348** : 2082-2090.
- 2) Yancy WS Jr et al : A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004 ; **140** : 769-777.
- 3) Yoon KH et al : Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006 ; **368** : 1681-1688.
- 4) Azuma K et al : Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism* 2009 ; **58** : 1200-1207.
- 5) Fukushima M et al : Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004 ; **66** (Suppl 1) : S37-S43.
- 6) Burcelin R et al : A role for the gut-to-brain GLP-1-dependent axis in the control of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2009 ; **9** : 744-752.
- 7) Kim YG et al : Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians : a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013 ; **56** : 696-708.
- 8) Peterli R et al : Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy : a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012 ; **22** : 740-748.
- 9) Lee WJ et al : Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2011 ; **146** : 143-148.
- 10) Miyatake N et al : Reducing waist circumference by at least 3 cm is recommended for improving metabolic syndrome in obese Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 ; **79** : 191-195.
- 11) Shai I et al : Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 229-241.
- 12) American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes — 2012. *Diabetes Care* 2012 ; **35** (Suppl 1) : S11-S63.

- 13) Miyashita Y et al : Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2004 ; **65** : 235-241.
- 14) Sun Q et al : White rice, brown rice, and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Arch Intern Med* 2010 ; **170** : 961-969.
- 15) Hu EA et al : White rice consumption and risk of type 2 diabetes : meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2012 ; **344** : e1454.
- 16) Livesey G et al : Glycemic response and health — a systematic review and meta-analysis : relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008 ;

87 : 258S-268S.

- 17) Runcney SS et al : Effect of low- and high-glycemic load on circulating incretins in a randomized clinical trial. *Metabolism* 2013 ; **62** : 188-195.
- 18) Numao S et al : Short-term low carbohydrate/high-fat diet intake increases postprandial plasma glucose and glucagon-like peptide-1 levels during an oral glucose tolerance test in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2012 ; **66** : 926-931.
- 19) van der Klaauw AA et al : High protein intake stimulates postprandial GLP1 and PYY release. *Obesity (Silver Spring)*, 2012. [Epub ahead of print]

(執筆者連絡先) 入江潤一郎 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 3号館北棟3階 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科