

## 摂取栄養素と高血糖

# 1. 食事の糖質比率に対する考え方と課題

篁 俊成

[糖尿病 59(1) : 20~23, 2016]

### はじめに

SGLT-2 阻害薬が糖尿病治療薬の選択肢に加わり、あらためてエネルギーバランスが議論されている。糖質制限食は、食事摂取にともなう血糖上昇、それにとともなう過剰なインスリン分泌を避ける食事療法である。さらにたんぱく質と脂質の摂取は長期的には食欲を抑制するので、摂取エネルギー量を減少させる場合がある。したがって2型糖尿病患者においては食後血糖の是正と減量効果が期待される。カロリー制限食および糖質制限食ともに、血糖上昇及びインスリン過剰分泌の回避、および肥満是正によるインスリン抵抗性改善を介した血糖値の安定化を目的とした食事であり、互いを否定するものではない。米国糖尿病学会も2012以降のPosition Statementで、3大栄養素の比率は科学的根拠が不足しているため定めることができないとし、減量目的で（血糖制御目的ではない！）個々の糖尿病患者の代謝ゴールや嗜好に合わせて栄養素の配分に自由度を持たせることを認めている<sup>1)</sup>。本稿では、糖質制限食、あるいは類似の効果を薬理学的にもたらずSGLT-2阻害薬の糖尿病治療における位置づけと課題を議論したい。

### 1. 最低糖質摂取量と糖質制限食の定義

日本人の食事摂取基準（DRI）2015年版は人体に必要な糖質の最低必要量を100 g/dayと推定しながら、推奨量も耐容上限量も設定しなかった（[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/syokuji\\_kijyun.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/syokuji_kijyun.html)）<sup>2)</sup>。しかし、とりわけ体内の血糖制御機能に異常をきたしている患者への適切な炭水化物エネルギー比は、依然と

して検討の余地がある。このことが糖質制限食の定義を曖昧にしている。Atkins' dietは炭水化物を制限開始から2週間まで20 g~40 g/day前後で管理し、体内でのケトン産生量増加により減量効果を得る食事療法である<sup>3)</sup>。Westmanらの糖質制限食は1日の糖質摂取量に上限（150 g/day）とともに下限（50 g/day）を設けている<sup>4)</sup>。エネルギー源としてグルコースしか利用できない脳や血球などの臓器によるエネルギー消費量は100-150 gであり、絶食下であっても肝糖産生により供給可能である<sup>5)</sup>。糖質の最低摂取量は肝糖産生に依存せず脳に供給する糖質量に安全率を加味した150 g/day程度が妥当であり、これは目標値ではなく、最低糖質摂取量として推奨されるべきと考える。

### 2. 糖質制限食をめぐる議論の混乱

現在の糖質制限食に関する議論の混乱は、極端な糖質制限食の有用性と弊害に関するデータをもって、ゆるやかな糖質制限食の是非を議論していることに起因する。呼称の氾濫は糖質制限食を民間療法の一つであるかのような印象を強く残し、「極端な糖質制限食」と「ゆるやかな糖質制限食」を混同して認識させるおそれがある。ゆるやかな糖質制限食が極端な糖質制限食と同様の効果を示すのか、あるいは同様な弊害をもたらすのか、ともに現状では臨床研究が絶対的に不足している。この混乱を整理した上で、エビデンスを抽出すること、そしてエビデンスがない部分は基礎研究結果をもとに生じうる効果と有害性を予測することが求められる。

### 3. 栄養所要量と三大栄養素バランス

DRI (2) では、糖質量 = 総エネルギー量 - たんぱく質量 - 脂質量として最後に規定される。糖質を制限した場合、不足するエネルギーをたんぱく質と脂質で補うことで、高たんぱく質・高脂肪食とならないかモニターする必要がある。両栄養素が過剰になるなら、たんぱく質制限が必要な病期にある糖尿病腎症、肝硬変、あるいはたんぱく質と脂質の消化吸收・代謝に異常がある膵炎などは適応外となる。妊娠末期の血中  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸レベルと児の知能が逆相関することが報告されており<sup>6)</sup>、妊婦への糖質制限食の適応は極めて慎重に検討されなければならない。

### 4. 糖質制限食の効果

・体重減少効果：糖質の減少により過剰インスリン分泌を抑えること、たんぱく質と脂質の比率の上昇が食欲を抑えることで、結果として摂取エネルギーはむしろ減少することによると考えられている。この場合、糖質制限食を入り口としたカロリー制限食としての体重減少効果を見ている可能性もある。ごく最近、19名の肥満を有する成人を対象として、等カロリー(2000 kcal/day)の糖質制限食(P:F:C=20:50:30)及び脂質制限食(P:F:C=20:10:70)を6日間摂取させ、前後でエネルギー出納と3大栄養素の酸化を厳格に測定したクロスオーバー比較研究が報告された<sup>7)</sup>。糖質制限食摂取後は、脂肪酸化が高まるものの数日で代償的に頭打ちとなる一方、糖質酸化が代償されることなく大きく下がり続ける。これに対して脂質制限食では脂肪酸化が低下することなく保持され、糖質酸化も横ばいで保持される。このような脂質と糖質の酸化量の変化により、糖質制限食の方が体重は減るものの体脂肪の減少に乏しく、体たんぱく質が減少する傾向にあった。著者らは6ヶ月間の数学的シミュレーションでも脂質制限食が糖質制限食に対して体脂肪量の減少に優れることを示し、糖質制限が体脂肪の減量に必要であるとする主張を退けた<sup>7)</sup>。

・食後高血糖抑制効果：食後高血糖が主に糖質摂取によってもたらされることによる。HbA1c 低下も予想されるが、臨床的なエビデンスは不十分である。事実、1型糖尿病を対象として米国で行われた DCCT 試験では、糖質から脂質へ置き換えは、肥満と独立して HbA1c 上昇と関連した<sup>8)</sup>。

・血圧低下作用：体重低下に関連してインスリン抵抗性やレプチン抵抗性が改善し、交感神経の過剰活性化が軽減することも機序のひとつと推測する。

・中性脂肪低下・HDL-コレステロール上昇作用：糖質制限食と脂質制限食の効果を比較したメタ解析<sup>9)</sup>

では、糖質制限食は6ヶ月まで体重減少、血圧低下、HDL-コレステロール上昇をもたらすが、これらは12ヶ月後には脂質制限食との間に有意差はなくなる。長期間の継続にはチーム医療による強力なサポートが求められる。一方、体重減少効果が消失した後も12ヶ月までは中性脂肪低下が持続する<sup>9)</sup>。

### 5. 長期的に留意すべき課題

・インスリンやSU薬で加療している場合は低血糖に留意が必要である。

・食物繊維、ビタミン、ミネラルの不足が生じやすい。

・主食と比べて副菜は高価なため、食費が高額になる。

・死亡率：2010年には糖質摂取比率と死亡率の関係を最大26年にわたり観察した結果が報告され<sup>10)</sup>、糖質制限の割合が高まるほどすべての死因による死亡率が高いことが示された。ただし死亡率が上昇したのは糖質を動物性たんぱく質に置き換えた群であり、植物性タンパク質に置き換えた群ではむしろ死亡率が低下していた。

・たんぱく質の過剰摂取で想定されるリスク：DRI 2015<sup>2)</sup>は、たんぱく質過剰摂取により生じる健康障害に関する明確な根拠が不十分であることから、たんぱく質の耐容上限量を設定しなかった。一方、40歳以下の健康な成人に1.9~2.2 g/kg 体重/日のたんぱく質を一定期間摂取させると、インスリンの感受性低下、酸・シュウ酸塩・カルシウムの尿排泄増加、糸球体ろ過量の増加、骨吸収の増加、血漿グルタミン濃度の低下などの好ましくない代謝変化が生じることが報告されている<sup>11)</sup>。報告は主に欧米人を対象とした観察であり、体格の小さな日本人ではより顕著になる可能性を考えてデータを解釈すべきと考える。例えば、欧米人と比較し、体格が小さな日本人や出生時低体重が関与した2型糖尿病患者や肥満症患者では、糸球体数が少ない可能性があり<sup>12)</sup>、高たんぱくによる過剰濾過が生じやすい可能性が危惧される。さらに、肥満症が低体重出生後の Catch-up growth によりもたらされた場合は、糸球体数の低下から糸球体過剰濾過のリスクが大きいと推測する。したがって、日本人では、とりわけ日本人2型糖尿病患者では、たんぱく質の耐容上限量はより低く見積もられるべきであろう。

また、生物学的にはたんぱく質負荷は老化やインスリン抵抗性を惹起する。米国の大規模な追跡疫学研究<sup>13)</sup>では、高たんぱく食摂取群では、がんから死亡までに期間が短縮しており、この原因の一つとして、高たんぱく食によるインスリン様成長因子 IGF-1 レベルの上昇が寄与すると考察した。植物性たんぱく質を摂っ

ている人では、このような癌のリスク上昇は見られなかった。一方、すべての年齢層で、高たんぱく摂取群で糖尿病から死亡までの期間が短縮した。糖質制限して、かわりに高たんぱく摂取を続けることで、かえって糖尿病リスクが上昇する可能性も考えられる。

・脂質の過剰摂取で想定されるリスク：脂質代謝に関し、前述のごとく、糖質制限食は、中性脂肪低下と HDL-コレステロール増加という好ましい効果を及ぼす反面、LDL-C は少なくとも一過性に増加する<sup>9)</sup>。また糖質を制限することで、脂質のエネルギー費が高まりがちである。DRI 2015<sup>2)</sup>は、脂質の耐容上限量を算定できるだけの科学的根拠がないとする一方、脂肪酸の質に重点が置かれている。糖質制限食により動脈硬化リスクを低減させるためにも、脂質の質を担保することが重要である。一価不飽和脂肪酸 MUFA を多く含む食事は高飽和脂肪酸食や高炭水化物食に比べ、疾患関連の代謝マーカーを改善するが、欧米の長期間のコホート研究で、多量の摂取は冠動脈疾患のリスクになることが示唆されているため、過剰摂取に注意すべきである<sup>2)</sup>。飽和脂肪酸はミトコンドリア活性酸素種を介してインスリン抵抗性を惹起する<sup>14)</sup>。一方、1日当たりの飽和脂肪酸摂取量と心血管系疾患発症との関連を観察した追跡コホート研究<sup>15)</sup>から、飽和脂肪酸の二面性が示された。すなわち、飽和脂肪酸の過剰摂取は虚血性心疾患の発症と相関するものの、その観察は飽和脂肪酸摂取の多いフィンランドでの検討が牽引しており、日本人では両者の間に相関はない。一方、飽和脂肪酸摂取の一日摂取量が 20 g 以下になると出血性および虚血性脳卒中の発症が高まり、両者の間に負の相関が認められた。n-3 系脂肪酸の中で EPA および DHA は 1 g/day 以上摂取することが望まれる。トランス脂肪酸の摂取は、冠動脈疾患、血中 CRP 値と正関連するので、すべての年齢層で制限することが望まれる<sup>2)</sup>。

・ケトン体の功罪：糖質制限食あるいは SGLT-2 阻害薬はケトン体の血中レベルを高める。近年、ケトン体は代謝を制御するシグナル分子として注目されている。すなわち、絶食で上昇するレベルのケトン体 ( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸) がヒストン脱アセチル化酵素阻害を介して FoxO, DNA 修復酵素, オートファジー等を活性化させ、ストレス耐性、抗腫瘍活性、長寿、代謝の健全化をもたらす可能性が期待される<sup>16)</sup>。したがって、前述の妊娠後期やアシドーシスをきたすレベルのケトーシスは論外として、適度なケトン体の増加は長寿シグナルを高める可能性がある。

・心理的気分：極端な糖質制限食は怒り、抑うつ、狼狽、気分障害をもたらす<sup>17)</sup>。同様の影響がゆるやかな糖質制限食でも生じるのかを明らかにする必要がある。

る。

## おわりに

現時点では、極端な糖質制限食は安全性の面からエネルギー制限食にとって代わる糖尿病食として確立しているとはいえず、糖尿病患者への導入は慎重に対応すべきである。むしろ、安全性が確立するまでは、患者や市民が自己判断で不適切な糖質制限食を開始しないような患者指導と啓発活動が重要である。

一方、ゆるやかな糖質制限食の効果と安全性に関する臨床研究は少ない。糖尿病医療者は、糖尿病食のオプションの一つとして期間限定で導入しながら、その有用性と有害事象候補を謙虚にフォローアップ・研究することで、患者の QOL 向上につながる糖尿病食の確立を目指すべきであろう。

**著者の COI (conflicts of interest) 開示：**講演料 (MSD, ノボ ノルディスクファーマ, イーライリリー, サノフィ, アステラス製薬, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 興和, 田辺三菱製薬, 第一三共, ファイザー, 大正富山医薬品, 小野薬品工業, アストラゼネカ), 奨学 (奨励) 寄付などの総額 (MSD, ノボ ノルディスクファーマ, イーライリリー, サノフィ, アステラス製薬, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 興和, 田辺三菱製薬, 第一三共, ファイザー, 大正富山医薬品, 小野薬品工業, アストラゼネカ)

## 文献

- 1) American Diabetes A (2015) (4) Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care* 38 (Suppl): S20-30 PubMed PMID: 25537702.
- 2) 厚生労働省 (2014) 日本人の食事摂取基準 (2015 年版), 第一出版, 東京
- 3) Atkins R (2002) *Dr. Atkins' New Diet Revolution*. HarperCollins, New York
- 4) Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, Yancy WS, Phinney SD (2007) Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr* 86: 276-284 PubMed PMID: 17684196. Epub 2007/08/09. eng.
- 5) Kato K, Takamura T, Takeshita Y, Ryu Y, Misu H, Ota T, Tokuyama K, Nagasaka S, Matsuhisa M, Matsui O, Kaneko S (2014) Ectopic fat accumulation and distant organ-specific insulin resistance in Japanese people with nonalcoholic fatty liver disease. *PloS One* 9: e92170 PubMed PMID: 24651470. Pubmed Central PMCID: 3961287
- 6) Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K (1991) Cor-

- relations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *New Engl J Med* 325: 911-916 PubMed PMID: 1881416. Epub 1991/09/26. eng.
- 7) Hall KD, Bemis T, Brychta R, Chen KY, Courville A, Crayner EJ, Goodwin S, Guo J, Howard L, Knuth ND, Miller BV, Prado CM, Siervo M, Skarulis MC, Walter M, Walter PJ, Yannai L (2015) Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity. *Cell Metab* 22: 427-436 PubMed PMID: 26278052. Pubmed Central PMCID: 4603544.
  - 8) Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, Hu FB, Cleary PA, Ziegler GK, Wylie-Rosett J, Wexler DJ; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes (2009) Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 89: 518-524 PubMed PMID: 19106241. Pubmed Central PMCID: PMC2647518. Epub 2008/12/25. eng.
  - 9) Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC (2006) Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166: 285-293
  - 10) Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, Stampfer M, Willett WC, Hu FB (2010) Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 153: 289-298 PubMed PMID: 20820038. Pubmed Central PMCID: 2989112. Epub 2010/09/08. eng.
  - 11) Metges CC, Barth CA (2000) Metabolic consequences of a high dietary-protein intake in adulthood: assessment of the available evidence. *J Nutr* 130: 886-889 PubMed PMID: 10736347. Epub 2000/03/29. eng.
  - 12) Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I (2000) Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 58: 770-773 PubMed PMID: 10916101
  - 13) Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng CW, Madia F, Fontana L, Mirisola MG, Guevara-Aguirre J, Wan J, Passarino G, Kennedy BK, Wei M, Cohen P, Crimmins EM, Longo VD (2014) Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* 19: 407-417 PubMed PMID: 24606898. Pubmed Central PMCID: 3988204.
  - 14) Nakamura S, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Takayama H, Mitsu H, Noda H, Nabemoto S, Kurita S, Ota T, Ando H, Miyamoto K, Kaneko S (2009) Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria. *J Biol Chem* 284: 14809-14818 PubMed PMID: 19332540. Pubmed Central PMCID: 2685662.
  - 15) Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group (2013) Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J* 34: 1225-1232 PubMed PMID: 23404536. Epub 2013/02/14. eng.
  - 16) Newman JC, Verdin E (2014) Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab*. TEM 25: 42-52 PubMed PMID: 24140022. Pubmed Central PMCID: 4176946.
  - 17) Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Wilson CJ (2009) Long-term effects of a very low-carbohydrate diet and a low-fat diet on mood and cognitive function. *Arch Intern Med* 169: 1873-1880 PubMed PMID: 19901139. Epub 2009/11/11. eng.