

《トピックス》

ローカーボ食(炭水化物, 糖質制限食)による 2 型糖尿病の治療

灰本 元*

要 旨

- 炭水化物摂取では食後の血糖値とインスリン値が急激に上昇するが, 脂質や蛋白質摂取ではほとんど上昇しない。
- 炭水化物摂取を制限して脂質摂取を増やすのが low-carbohydrate diet (LCD) で, 摂取エネルギーを基本的に制限しない。
- LCD ではケトン体と脂肪酸がエネルギー源で, エネルギー代謝は従来のカロリー制限食とはまったく異なる。
- LCD は従来のカロリー制限食に比べて HbA1c, 体重, 血清脂質の改善効果に優れており, 食欲も低下する。
- 炭水化物制限は総摂取エネルギーに対する比(% C)で示され, 長期の安全性から厳しい制限(20% C 前後)より緩やかな制限(40~45% C)が推奨される。

“ローカーボ食”という表現○

主な摂取エネルギーを炭水化物・糖質から脂質へ転換することによって, 食後血糖値を上げずに 2 型糖尿病 (DM) や肥満を治療する食事療法を low-carbohydrate diet (LCD, 通称ローカーボ食) と総称している^{1~3)}。「PubMed」ではこの英語表記で英論文のほとんどがヒットする。

炭水化物 = 糖質 + 食物繊維であるので本質的には糖質を制限するのであるが, 英語圏には“糖質”に対応する単語はみあたらない。すべてに“carbohydrate”(直訳すると炭水化物)が使われている。LCD の基礎, 臨床研究のすべてが英論文で

あるので, 世界との統一性を考慮して“糖質制限食”ではなく“ローカーボ食”という表現を使うことにする。

食後血糖値を上げるのは炭水化物○

ヒトは主に炭水化物または脂質からエネルギーを得ており, これらは一方を制限すれば一方が増えるという関係にある。従来のカロリー制限食は炭水化物の摂取を前提として脂質を制限する戦略を取っている (high-carbohydrate low-fat diet: HCD)。

しかし, 炭水化物は食後血糖値を上げてインスリン追加分泌を強く刺激するが, 脂質は食後血糖値の上昇もインスリン追加分泌もほとんど起こらない。したがって, 炭水化物を制限して脂質を増

* H. Haimoto (院長): 灰本クリニック (☎486-0838 愛知県春日井市弥生町 1-80)。

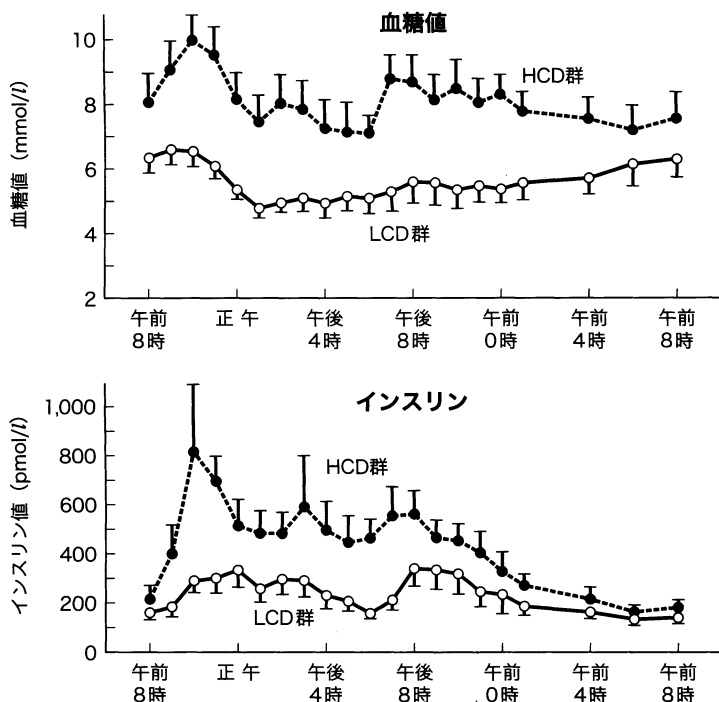


Fig. 1. 入院 DM 患者での LCD と HCD の負荷試験

[文献 4) より引用]

やせば DM を改善できるというのが、LCD の原理である^{1~4)}。LCD は脂質摂取を制限しないので高脂肪食となるが、食欲が低下するので総摂取エネルギーは意外に増えない^{4~6)}。

われわれは、HCD と LCD を 31 人の DM 患者 (平均 HbA1c (JDS 値) 6.9%, BMI 23.2) へ cross-over デザインで負荷し、2 時間の変化を観察した⁷⁾。HCD の組成は蛋白質：脂質：炭水化物 (P：F：C 比) = 20：21：59, LCD は 20：73：7 とともに 500 kcal であった。LCD の負荷前血糖値と負荷後最高血糖値はそれぞれ 139 ± 21 mg/dl, 144 ± 23 mg/dl でほとんど上昇しなかったが、HCD では 134 ± 20 mg/dl から 245 ± 42 mg/dl へ上昇した。同様にインスリン分泌は LCD (6.4 ± 4.6 μ IU/ml $\rightarrow$ 11.6 ± 7.4 μ IU/ml) では軽度な上昇であったが、HCD (6.6 ± 4.7 μ IU/ml $\rightarrow$ 34.6 ± 24.9 μ IU/ml) では急激な上昇がみられた。つまり、脂質や蛋白質摂取では食後血糖値はほとんど上昇しないことが

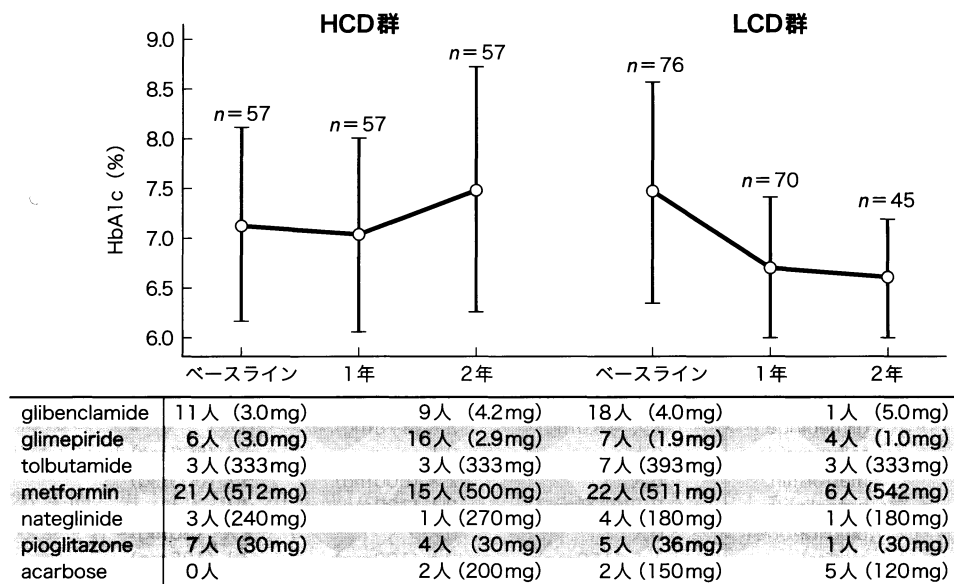
明らかである。

Boden らは HCD (炭水化物摂取量 300 g/day) と厳しい LCD (22 g/day) を入院 DM 患者に負荷して 24 時間変化を追跡している (Fig. 1)⁴⁾。LCD では血糖値とインスリン値は 24 時間常に低い、HCD では食後に急激に上昇しているのがよくわかる。

ローカーボ食の研究史○

1915 年版の『ハリソン内科学』の糖尿病治療は、「推奨する総エネルギーは 1,795 kcal, 総摂取エネルギーに対する P：F：C 比 = 17：75：2」と記載があり、きわめて厳しい LCD であった。

古き時代の LCD を現代によみがえらせたのは米国の民間療法 Atokins' diet であるが、DM への臨床研究は 2004 年以降 Gannon から始まり³⁾、ほぼ同時期に肥満への研究も始まった。現在、DM、血清脂質、肥満に関する英文論文は数百編にも達する。



()は平均量/day. グラフの縦線は平均値±SDを示す.

Fig. 2. 2年間のHbA1cとDM薬の変化

[文献5)より引用, 改変]

緩やかなローカーボ食と厳しいローカーボ食●

LCDでは、脂質からエネルギーを得ている。脂質からケトン体と脂肪酸が産生され、ケトン体は筋肉や神経細胞、脂肪酸は筋肉細胞で利用される。そのときにインスリン追加分泌はまったく必要がない。LCDのエネルギー代謝や生化学については総説を参照されたい^{1,8)}。

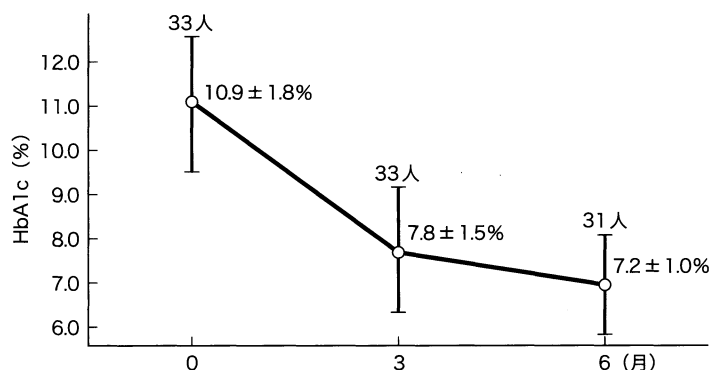
炭水化物制限のレベルは2つの方法で表示される。1つは総摂取エネルギーに対する炭水化物の割合(%C)で表示する。一方は1日に摂取する総炭水化物量g/dayで表示する。それぞれ利点と弱点があるが、世界的には前者が多い。

われわれはDM患者の食事調査とHbA1c変化の関係から^{5,9,10)}、緩やかなLCDは40~45% C、中くらいのLCDは30~35% C、厳しいLCDは20% C前後と考えている。Westmanらは30% C未満、炭水化物摂取量150g/day以下をLCDと定義している¹⁾。

重症DMでのカロリー制限食と緩やかなローカーボ食の2年間の比較●

摂取エネルギーを1,600kcal未満で制限した場合、HCDとLCDでは血糖コントロールに有意な差はない。そのようなデザインによる研究は数多くあり糖尿病専門誌を中心に発表されているが¹¹⁾、LCDは摂取エネルギーを制限しないことが重要なので、これらの研究はLCDの本質から乖離している。

ここで、摂取エネルギーを制限しないLCDと制限したHCDの2年間のわれわれの比較研究を紹介する⁵⁾。LCD群(76人、総摂取エネルギー1,773±441kcal、P:F:C比=18:33:45)では、2年間にHbA1c(7.4±1.1%→6.7±0.7%)、BMI(25.1±3.4→23.8±3.5)、LDL-コレステロール(LDL-C)(122±29mg/dl→117±25mg/dl)は改善した。一方、HCD群(57人、総摂取エネルギー1,734±410kcal、P:F:C比=16:26:57)では、HbA1c(7.1±1.0%→7.5±1.3%)、BMI(24.2±2.9→



glibenclamide	6人 (4.0mg)	3人 (1.7mg)	1人 (2.5mg)
glimepiride	1人 (3.0mg)	2人 (0.75mg)	0人
tolbutamide	0人	0人	1人 (500mg)
metformin	0人	2人 (500mg)	5人 (600mg)
nateglinide	2人 (135mg)	2人 (180mg)	0人
pioglitazone	0人	0人	2人 (30mg)
miglitol	1人 (150mg)	3人 (100mg)	7人 (125mg)

() は平均量/day. グラフの縦線は平均値±SDを示す.

Fig. 3. 重症糖尿病患者への30% C-LCDの効果

[文献9)より引用, 改変]

23.8±3.0), LDL-C (122±30 mg/dl→134±39 mg/dl)のうちBMI以外は悪化し, これらの変化は2群間に有意差があった. この間, LCDでは大幅にスルホニル尿素(SU)薬を減量できたが, HCDでは増量となった(Fig. 2).

つまり, LCDではSU薬を減らしながら血糖と体重コントロールが可能となることが明らかとなった. ただし, LCDでは2年間に41%が脱落し, 脱落群ではHbA1cは悪化した. 長期のLCD治療では高い脱落率が課題となる. 脱落群ではその後LCDを再開する患者も多いので, 3年目以降およそ3/4の患者はLCDを継続できている.

これらの結果はWestmanらの摂取エネルギーを制限しないLCDと厳しく制限したHCD(low-GI食)の6カ月の比較研究とほぼ同じであった⁶⁾.

血清脂質や内臓脂肪への影響○

LCD負荷後の血清脂質や体重への影響はたくさん研究がある^{1,2,8,12)}. 結論は以下にまとめられる¹²⁾. LCDはHCDに比べて, ①HDL-コレステロール(HDL-C)は上昇, ②中性脂肪(TG)は低下,

③体重減少効果に優れるか同等である.

LDL-CについてはLCDがHCDに比べて有意に下がる^{5,6)}, あるいは有意差がないという研究^{2,12)}が半々である. しかしHCDはsmall-dense LDLのサイズをより小さくするので, 心血管障害にはLCDのほうが有利とされている¹²⁾. 高脂肪食のLCDでTGが下がる理由はGannonらの最新研究を参照されたい^{8,13)}.

また, われわれはDM患者に平均38% CのLCDによる6ヵ月間の治療を行い, 内臓脂肪と皮下脂肪の変化を追跡した. 絶対値は両方とも下がるが, 内臓脂肪の皮下脂肪に対する比は女性でのみ有意に低下し, 男女差があることが明らかとなった¹⁰⁾.

重症DMでの厳しいローカーボ食の効果○

われわれは重症のDM患者(治療前平均HbA1c: 10.9±1.6%)33人へ30% Cの比較的厳しいLCDによる6ヵ月の治療を行った⁹⁾. 3ヵ月後にHbA1cは7.8±1.5%, 6ヵ月後には7.4±1.4%(脱落2例を除くと7.2±1.0%)へ低下した(Fig.

3). LDL-C (142 ± 50 mg/dl $\rightarrow$ 128 ± 34 mg/dl) も HDL-C (52 ± 14 mg/dl $\rightarrow$ 59 ± 16 mg/dl) も有意に改善し、大幅にSU薬も減量できた。これはHCD下におけるインスリン治療効果よりも優れていると思われる。

米国の重症DM患者へ厳格に調整した30% CによるLCD治療でも、われわれとほぼ同じ速度でのHbA1cの下がり方が報告されている¹³⁾。

ローカーボ食の大規模長期観察コホート研究●

最近、総死亡率をアウトカムとしてHCDとLCDを比較した大規模長期観察コホート(女: 8.5万人26年間, 男: 4.5万人20年間)の結果が米国から発表された。それによると、厳しく炭水化物・糖質制限を制限すればするほどHCD群に比べて総死亡率は有意に上昇した。

ところがLCD群の食事内容をさらに詳しく解析すると、総死亡率を押し上げたのは動物性脂肪・蛋白質を中心に摂取した中くらいの炭水化物制限のLCD群(35~37% C)で、HCD群に比べて年齢・総摂取エネルギー調整ハザード比(HR)は1.66(男)~1.26(女)へ有意に上昇し、心血管死も癌死(とくに肺癌と結腸癌)も有意に増えた。

一方、植物性脂肪・蛋白質を中心に摂取した群では炭水化物・糖質制限も緩やかで(40~43% C), HRは0.77(男)~0.77(女), むしろ有意に死亡率は減少した。

日本型ローカーボ食と「日本ローカーボ食研究会」●

LCDは原石のように荒削りで見た目はよくないが、磨けば光る。世界の研究はすでに大規模コホートと大血管、毛細血管レベルで動脈硬化の抑制へ向かっている。

一方で、大規模観察コホート研究はLCDの課題も浮き彫りにした。厳しいLCDは重症DMへ短期間に限定するほうが安全である。長期的には、緩やかな炭水化物制限をしながら植物性脂肪・蛋白質を中心に摂取するLCDが、今後世界の主流になるであろう¹⁴⁾。それはわれわれ日本人にとっ

ては、大豆、ごま、菜種などから脂質や蛋白質を、魚介類から蛋白質を摂取するという伝統的な日本食に緩やかな炭水化物制限と食物性脂肪の摂取を増やせばよいので、受け入れやすいはずである。つまり伝統的日本食を修正した日本型ローカーボ食を提案したい。これを基本にHbA1cやインスリン分泌能によって階層化し、炭水化物制限率を設定するという指導法の確立が急務となっている。

このような状況を背景に、われわれはLCDの利点と弱点を臨床研究で明らかにして、安全で有効なLCDを医療機関へ普及するために2011年春に「日本ローカーボ食研究会」(<http://low-carbo-diet.com/>)を設立した。詳しい総説、栄養指導法の実際、研究集会の案内、世界の最新研究などをホームページ上で発信しているのでぜひ読んでいただきたい。

文 献●

- 1) Westman EC et al: Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr* **86**: 276, 2007
- 2) Accurso A et al: Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)* **5**: 9, 2008
- 3) Gannon MC, Nuttall FQ: Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes* **53**: 2375, 2004
- 4) Boden G et al: Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* **142**: 403, 2005
- 5) Haimoto H et al: Long-term effects of a diet loosely restricting carbohydrates on HbA1c levels, BMI and tapering of sulfonylureas in type 2 diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* **79**: 350, 2008
- 6) Westman EC et al: The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* **5**: 36, 2008
- 7) Haimoto H et al: Acute metabolic responses to a high-carbohydrate meal in outpatients with type 2 diabetes treated with a low-carbohydrate diet: a crossover meal tolerance study. *Nutr Metab (Lond)* **6**: 52, 2009
- 8) Volek JS et al: Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* **47**: 307, 2008
- 9) Haimoto H et al: Effects of a low-carbohydrate diet on

- glycemic control in outpatients with severe type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)* **6** : 21, 2009
- 10) Sasakabe T et al : Effects of a moderate low-carbohydrate diet on preferential abdominal fat loss and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* **4** : 167, 2011
- 11) Brehm BJ et al : One-year comparison of a high-mono-unsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **32** : 215, 2009
- 12) Katan MB : Alternatives to low-fat diets. *Am J Clin Nutr* **83** : 989, 2006
- 13) Gannon MC et al : Further decrease in glycated hemoglobin following ingestion of a LoBAG30 diet for 10 weeks compared to 5 weeks in people with untreated type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)* **7** : 64, 2010
- 14) Fung TT et al : Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality : two cohort studies. *Ann Intern Med* **153** : 289, 2010

INFORMATION

東京臨床糖尿病医会 第133回例会

日 時 2011年10月15日(土) 午後3時～午後6時45分まで

会 場 砂防会館(東京都千代田区平河町2-7-5 Tel 03-3261-8386)

会 長 相磯嘉孝

テーマ 解決しよう、通院糖尿病患者さんの高齢化問題！

司 会 栗林伸一(三咲内科クリニック)

第1部 高齢糖尿病患者さんに対する私たちの取り組み

第1演題 『高齢者食事療法の落とし穴』

第2演題 『高齢者のための運動の秘訣』

第3演題 『安寧な老いのためにできることは何か——糖尿病患者が抱く老後や将来の思い』

第2部 西東京地区における高齢者糖尿病診療の現状と課題

第1演題 『高齢糖尿病患者の認知機能低下とインスリン療法を支える介護現場の問題』

第2演題 『高齢者糖尿病に対する実臨床での課題と提案』

第3部 『高齢者のための糖尿病診療を考える』

参加申込 官製ハガキに住所・氏名・電話番号・勤務先・職種をご記入のうえ、下記事務局までご郵送ください。

または、E-mail(ammc@jeans.ocn.ne.jp)、ホームページ <http://www.ammc.co.jp> 内の「例会参加申込フォーム」でも結構です。おって郵便振替用紙、会場案内図等を送付させていただきます。

〒150-0031 東京都渋谷区桜丘町9-17 親和ビル103

東京臨床糖尿病医会事務局：深堀幸次

Tel 03-5458-5035 Fax 03-5458-6242

参加費 会員ドクター2,000円、会員コメディカル1,000円、一般(医療従事者)3,000円

その他 当医会は社団法人日本糖尿病学会「専門医」としての更新単位(1単位)を取得することができます。

本例会は日本糖尿病療養指導士「認定更新」のための単位(2群1単位)を申請中。

本例会は日本医師会「生涯教育制度参加証明書」(3単位)を配布いたします。

本例会は日本糖尿病協会の「療養指導医更新」のための“講習会”に認定されています。