

NPO 法人 日本ローカーボ食研究会

◆第9回 学術総会抄録目次◆

「ローカーボ食の10年間と課題」

【開会の挨拶】 今回の学術講演テーマについて 代表理事 灰本 元

【第1部】 (10:35～12:45)

司会：小早川 裕之 (小早川医院 昭和区 内科)

〈特別講演〉「ローカーボ食の10年間と課題」

灰本 元 (灰本クリニック 春日井市 内科) ……………2

【第2部】 (13:50～15:35) 各15分

司会：前田 恵子 (愛知淑徳大学 健康医療科学部 健康栄養学科 教授)

加藤 仁 (じん薬局 春日井市 薬局長)

〈症例検討〉

- ・ 症例検討 1. 「HbA1c 目標値が緩和された背景」
中村 了 (渡辺病院 知多郡 総合内科) ……………5
- ・ 症例検討 2. 「意図しない厳しい糖質制限を防ぐために～食品管理からグラム管理へ～」
森山 真衣 (小早川医院 昭和区 管理栄養士) ……………6
- ・ 症例検討 3. 「“脂”を悪と信じている患者との格闘」
渡邊 志帆 (灰本クリニック 管理栄養士) ……………7
- ・ 症例検討 4. 「人の味覚をだます人工甘味料～腸内細菌叢はだませない～(基礎研究から)」
加藤 潔 (名古屋大学名誉教授 細胞生理学) ……………8
- ・ 症例検討 5. 「人の味覚をだます人工甘味料～人工甘味料は万病の元～(臨床研究から)」
村元 秀行 (むらもとクリニック 千種区 内科) ……………9
- ・ 症例検討 6. 「警告!! 糖尿病のローカーボ治療中に癌が見つかる時」
灰本 耕基 (灰本クリニック 内科) ……………11
- ・ 症例検討 7. 「抗インシュリン抗体のため血糖値不安定となり、ローカーボ食で30年来のインシュリンを離脱できた一例」
米田 正始 (医誠会病院 大阪市 心臓血管外科) ……………12

〈パネルディスカッション〉 (15:40～16:30)

【第1部】

司会：小早川 裕之 小早川医院（昭和区）内科

〈特別講演〉

「ローカーボ食の10年間と課題」

NPO 日本ローカーボ食研究会代表理事 灰本クリニック（春日井市）内科 灰本 元

ローカーボ食研究会が発足して10年、NPOが設立されて9年が経ちました。

ローカーボ食は19世紀初頭オスラー内科学書では糖尿病治療に広く応用されていましたが、インスリンの発見後次第に忘れ去られてしまいました。1980年代になって食事負荷試験によって血糖値を上げるのは糖質のみで脂質は上げない報告がありましたが、ほとんど無視されていました。アトキンスダイエットという厳しい制限を主張する民間療法の影響が強かったアメリカでは、1990年代から2005年にかけて肥満と脂質異常症の患者でローカーボ食 (high-fat diet あるいは low-carbohydrate diet) とカロリー制限食 (low-fat diet) はどちらが有効かについて無作為化比較試験 (RCT) がたくさん報告されました。2006年に体重への効果は変わらないかローカーボ食がやや優れ、HDL-コレステロールと中性脂肪の改善にはローカーボ食が優れている、と結論づけられました。一方、2型糖尿病では2004年のGannonらを皮切りに2008年のわたしたちの研究も含めて、おびただしいほどのRCTが発表となりました。2014年までのメタアナリシスは、HbA1cへの効果は変わらないかローカーボ食の方がやや優れ、血清脂質の改善と糖尿病薬の減量にはローカーボ食が優れているという結論となりました。

しかし、これらのRCTのほとんどは1600kcal以下というカロリー制限食有利で糖尿病薬を使ってもよいという条件で比較しています。この条件はまったく科学的とは言えません。一方、ローカーボ食から見ると、カロリー制限食に勝つために厳しい糖質制限食を俎上に載せているので、やはり現実的ではありませんでした。現実的で科学的なデザインとは各国の平均的エネルギー消費量（日本では1800～1900kcal）と糖尿病薬を使わない条件であって、そのような条件なら体重、血清脂質、HbA1cのすべてでローカーボ食が全勝します。

もう一つの潮流は一般住民を対象にした10万人規模の大規模長期観察研究です。2007年から2013年までに欧米諸国から報告され、それらのメタアナリシスでは厳しく糖質制限を長く続けている人ほど癌死や心筋梗塞死が増えることが明らかになりました。この事実はローカーボ食を推進する医師や研究者に衝撃的な影響を与え、厳しい糖質制限研究者は学術の世界から次第に消えていきました。最近の大規模長期観察研究はどのくらいの糖質比（総エネルギーに対する糖質摂取量の割合）がもっとも死亡リスクが少ないかにテーマが移っています。2018年までに発表されたいくつかの報告は、糖質比53%前後が理想的となりつつあります。日本人の平均は55～60%ですから、少しの糖質制限が理想的と言えそうです。糖質比53%とは日本人の平均摂取エネルギーを基に糖質摂取量の絶対値に換算すると200g/日前後に相当し、かなりゆるやかなローカーボ食と言えます。

これらの世界の潮流とは対照的に、わたしたちは2008年最初のRCT以後、二つの食事療法の比較研究を行うのは無意味と結論づけたので、ローカーボ食によって2型糖尿病を治療するとき、無駄な厳しい制限を回避すること、患者の負担が少なく長期に続けられること、そして安全であること、そのような栄養指導法の開発に焦点を当ててきました。その一つがHbA1cの重症度に応じて糖質制限を三段階で患者個別に指導する方法で、

この方法は世界にも未だ類を見ません（2008年 DRCP、2009年 Nutr Metab、2011年と2012年 Diabt Metabol Syn Obest:DMSO）。この方法によって無駄で一律な厳しい制限を回避できることがわかりました。具体的には朝食あるいは朝夕食で糖質を多く含む食品を控えるという方法、つまり糖質を多く含む“食品の管理”でした。この方法の利点は誰にでも、特に高齢者にも簡単に導入できる点でしたが、こまかな修正が難しいのが弱点でした。その弱点を解決するために2010年に食事日記の調査によって治療前の一日糖質摂取量は140～630gまで個々に広く分布する点に着目し、治療前の摂取量から何g制限すればどれだけHbA1cが下がるかという“糖質のグラム管理”へと発展しました（2014年 Nutri Metab、2015年 Metabolism）。その後、総糖質摂取量の制限だけでなくどの食品由来の糖質を制限すればもっと効果的かという栄養指導をするとき現実的で核心的なテーマが見えてきました。それを受けて、未治療の2型糖尿病患者で食品別糖質摂取量とHbA1cとの関係を探った観察研究は、HbA1cと関係があったのは男性では米由来ではなくソフトドリンク由来、女性では米由来の糖質摂取量という予想外の結果となりました（2018年 DMSO）。これらの疑問に答えるために2013年から2018年春までローカーボ食による介入研究を実施し、現在解析中です。この講義ではその結果の一部を紹介します。

10年間を振り返ると、2010年以降の欧米の臨床研究は未だにローカーボ食 VS カロリー制限食の対立構図そのまま、主に肥満を対象にRCTが続いています。わたしには欧米の研究者はいまだ戦国時代や仮想空間を生きているように見えます。RCTは科学的であってもあくまで実験研究的なデザインなので、患者や栄養指導の立場から見ると現実的とは言えません。それに対してわたしたちはゆるやかな制限でも効果的で安全な食事療法に到達すべく、指導法の開発に焦点を当てた臨床研究を続けてきました。その目的とデザインは医師よりもむしろ管理栄養士や患者の立場に近く、欧米の臨床研究よりも現実的世界を生きていると言えます。

今後、わたしたちNPOは各食品由来の糖質制限量と体重、内臓脂肪、脂肪肝などへの効果をテーマとし、その先には高齢者対中年、男性対女性のローカーボ食の効果やそれぞれ違った指導法の開発も視野に入れていきます。一方、啓蒙活動では脂質摂取を増やすための取り組み、痩せすぎを防ぎながらのローカーボ食、癌が発症したときの食事療法の転換、人工甘味料への警鐘、低血糖の回避など食と病気に関する幅広いテーマに取り組んでいくつもりです。

【第2部】

司会：前田 恵子 愛知淑徳大学 健康医療科学部 健康栄養学科 教授
加藤 仁 じん薬局（春日井市）薬局長

〈症例検討〉

- ・症例検討1. 「HbA1c 目標値が緩和された背景」
中村 了 渡辺病院（知多郡）総合内科
- ・症例検討2. 「意図しない厳しい糖質制限を防ぐために～食品管理からグラム管理へ～」
森山 真衣 小早川医院（昭和区）管理栄養士
- ・症例検討3. 「“脂”を悪と信じている患者との格闘」
渡邊 志帆 灰本クリニック（春日井市）管理栄養士
- ・症例検討4. 「人の味覚をだます人工甘味料～腸内細菌叢はだませない～（基礎研究から）」
加藤 潔 名古屋大学名誉教授 細胞生理学
- ・症例検討5. 「人の味覚をだます人工甘味料～人工甘味料は万病の元～（臨床研究から）」
村元 秀行 むらもとクリニック（千種区）内科
- ・症例検討6. 「警告!! 糖尿病のローカーボ治療中に癌が見つかる時」
灰本 耕基 灰本クリニック（春日井市）内科
- ・症例検討7. 「抗インシュリン抗体のため血糖値不安定となり、ローカーボ食で30年来のインシュリンを離脱できた一例」
米田 正始 医誠会病院（大阪市）心臓血管外科

〈パネルディスカッション〉

症例検討 (1)

「HbA1c 目標値が緩和された背景」

渡辺病院 (知多郡) 総合内科 中村 了

糖尿病を治療する際に、HbA1c を改善すればするほど、合併症は減り、長生きになると信じられていた。しかし 2000 年ごろから大規模研究が発表されるにつれ、HbA1c 改善により、死亡率や糖尿病合併症発症率が必ずしも減少しないことが明らかになってきた。その経緯をレビューする。

①UKPDS33, 34 (Lancet 1998)

- ・SU 薬やインスリンによる強化療法で細小血管障害が有意減少、大血管イベントで有意減少なし
- ・メトホルミンによる強化療法で細小血管障害/大血管イベントが有意減少、全死亡も有意減少

②ACCORD (NEJM 2008)

- ・強化療法で複合心血管イベントは有意減少なし、死亡リスクが有意増大

③ADVANCE (NEJM 2008)

- ・強化療法で複合細小血管/大血管イベントが有意減少、大血管イベント/死亡率は有意差なし

④UKPDS80 (NEJM 2008)

- ・UKPDS33, 34 終了後 10 年のフォローアップ研究
- ・むかしの強化療法のおかげで糖尿病関連イベント/全死亡リスクが有意減少 (Legacy effect)

⑤VADT (NEJM 2009, 2015)

- ・強化療法 (およそ 5.6 年) で複合心血管イベントは有意減少なし
- ・その後、強化療法 (およそ 12 年) で複合心血管イベントが有意減少

⑥高齢の糖尿病 (2 型) 患者における低血糖と認知症リスク (JAMA 2009)

- ・糖尿病 (2 型) 患者において、低血糖を繰り返すほど認知症リスク増大

⑦糖尿病 (2 型) 患者における HbA1c と生存率の関係 : コホート研究 (Lancet 2010)

- ・HbA1c=7.5% 程度の糖尿病患者と比して、高く 10.5% ても低く (6.4%) ても総死亡率が上昇

⑧糖尿病・診断と治療の進歩 (JAMA 2015)

- ・糖尿病 (2 型) 治療の第一選択はメトホルミン、第二選択は不詳

⑨高齢者の糖尿病 (2 型) の血糖コントロール (JAMA 2016)

- ・高齢者における強化療法で 10 年間では脳心血管イベントは減少せず
- ・強化療法で微小血管障害は、8 年以内では無効、8~15 年では不明、15 年以上では改善
- ・症例提示 (高齢者 polypharmacy 対策 : HbA1c 7.1% は低過ぎ、7.5% 以上にするために減薬)

⑩日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会 声明 (2016.5.20)

⑪ACP (American College of Physicians) 声明 (Ann Intern Med 2018.3.6)

- ・声明 1 : 糖尿病 (2 型) の血糖管理目標を個別化すべき
- ・声明 2 : ほとんどの糖尿病 (2 型) の HbA1c の管理目標を 7% 以上 8% 未満とすべき
- ・声明 3 : HbA1c 6.5% 未満の糖尿病 (2 型) では減薬を検討すべき
- ・声明 4 : 生命予後が 10 年未満の糖尿病 (2 型) では、治療による利益よりも害が上回る

さらに、自験例を提示し、専門家の意見も加味しつつ、エビデンスの臨床応用について考察する。

症例検討 (2)

「意図しない厳しい糖質制限を防ぐために～食品管理からグラム管理へ～」

小早川医院 (昭和区) 管理栄養士 森山 真衣

【症例】 61 歳/男性/元小学校教師/2018 年 3 月退職後事務職

【現病歴】 高血圧で他院に通院されていた。2012 年 8 月初旬健診にて HbA1c7.8%で糖尿病発覚。同年 8 月末意識朦朧、ふらつきなど感じ校医受診。その時の採血結果は HbA1c9.5%、随時血糖値 521mg/dl まで憎悪。その後、食事療法行い 2013 年健診で HbA1c5.8%、空腹時血糖値 118mg/dl まで改善。2014 年 7 月健診 HbA1c8.2%、空腹時血糖値 130mg/dl、同年 11 月他院検査にて HbA1c10.8%、空腹時血糖値 216mg/dl。同年 12 月頃当院初受診。メバロチン、ユニシア HD 服用中。

【診断】 2 型糖尿病/高血圧症/脂質異常症

【2014 年 7 月健診所見】

身長：170.5cm 体重：78.3kg BMI：27.1 HbA1c：8.2% 空腹時血糖値 130mg/dl

LDL99mg/ml HDL43mg/ml TG194mg/ml AST71U/L ALT101U/L γ -GTP56U/L

【2014 年 12 月食事記録】

エネルギー：2088kcal たんぱく質：76.6g 脂質：79.5g 炭水化物 248.4g

初診時の食事記録より、主食の重ね食べが見られ 1 食あたりの炭水化物量が多く、主食は 3 食とも食べたいとの希望があり、まずは 1 食あたりの主食の量を均等に減らすよう指導した。また、野菜摂取量も多くはなかったためベジファーストの徹底、菓子類の摂取を控えるよう指導した。2015 年 1 月主食は減ってきたが、代わりに酒類の摂取量増加。2015 年 2 月 HbA1c6.4%まで改善。その後、半年以上通院中断。2015 年 12 月 HbA1c8.3%まで悪化。酒類を控えた代わりに寿司(助六)や菓子パンの摂取増加。この頃から本人希望で栄養指導を毎月実施することとし、食事記録も毎月提出して頂くことにした。食事記録を分析することにより、食材に含まれる糖質量を把握することで当院が勧める 3 食均等の糖質制限の取り組み方や食材の選び方を身に付けて頂いた。この頃から野菜サラダを積極的に増やすようになった。

【2018 年 11 月検査所見】

体重：72.1kg BMI：24.8 HbA1c：6.1% 随時血糖値 97mg/dl(食後 4 時間)

LDL102mg/ml HDL44mg/dl TG113mg/ml AST20U/L ALT21U/L γ -GTP14U/L

患者本人のモチベーションを保ち、初受診当初から本人の希望である『3 食とも主食が食べたい』という条件を叶えつつも糖質制限を長期間継続でき、良好な血糖コントロールを維持できている症例。小学校教職員であったため現職中は昼食に栄養価が管理された給食を食べていたが、2018 年 3 月に定年退職をされ、ライフスタイルが変化した後も、新生活に沿った食事内容を再検討し、新しい仕事や趣味である旅行を満喫しながらも良好な糖尿病コントロールが維持出来ている。

症例検討 (3)

「“脂”を悪と信じている患者との格闘」

灰本クリニック (春日井市) 管理栄養士 渡邊 志帆、医師 灰本 元

【背景】 “糖質を減らすだけでなく、同時に減らした分の糖質量に見合う脂質量を増加させる”これが本来の糖質制限食です。しかし脂質摂取を増やすことは容易ではありません。当院の診察室で長く通院している糖尿病患者さんで「もっと脂をとらないとだめだよ」と医師に言われて「脂って摂っていいんですか?」と聞き返す患者さんが数多くいます。その現実管理栄養士は毎回愕然とし、うなだれ、説明不足を痛感します。何度も繰り返し説明しても、患者さんは理解していないことにくじけそうになるのです。

“脂を摂取すると血液がドロドロになる”、“コレステロールがあがる”、“太る”、“身体によくない”、と強く信じる患者さんは多くいます。今回は私が入職してからの4年間に灰本クリニックの栄養相談で、“脂質摂取量を増やすため”に苦労した体験、そして最近の説明の変化について発表します。

【入職からの私の脂のとらえ方、患者への説明の変化】

入職直後：教科書で学んだ「カロリー制限食 (脂質制限)」と糖質制限食の違いに戸惑う。成功体験もなく、本当に脂をとってもよいのか半信半疑。当然、患者さんにもこちらの気持ちが伝わる。

2年目：食事日記に脂質を摂取するために「置き換える食品」を記入して患者に渡す。本質が理解できていないまま脂質摂取と総死亡リスクの関係について大規模研究の結果をグラフで見せて説明。「空腹になるから脂を摂取するように」と糖質制限の本質とずれていく。

3年目：脂質の多い肉 (鶏胸肉ではなく鶏もも肉) を選ぶ、マヨネーズを積極的に使うなどお勧めの食品をスライドで見せながら説明。栄養相談の結果、10人に1人程度は脂質を積極的に摂取できていると感じる一方、説明不足を痛感することが増える。

転換期：レシピ本の監修にあたり、糖質を制限した分のエネルギーを補うために脂質の正確なグラムについて患者さん個々に考えることができるようになった。糖質量約50g (ご飯1膳、約200Kcal) を減らすなら油大さじ2杯 (脂質量24g、約220Kcal)、糖質量約100g減らすなら油大さじ4杯 (脂質量48g、約430Kcal) に相当する脂質摂取が可能な食品を具体的なグラムで説明。バターやマヨネーズ、植物油、肉や魚に含まれる脂質を患者さんに示す。計量スプーンや実際の大きじ2杯の油を用意し患者さんに見せる。

【感想】糖質は見える、わかりやすい、何グラム減らせばHbA1cが改善するという具体的なグラムが当院の臨床研究によってわかっているので管理栄養士も指導しやすく、患者さんも減らしやすい。しかし、脂質の量は個人差が大きく、目に見えないのでわかりにくいというのに、管理栄養士が脂質に対する最新の研究を理解できていない。また、脂質摂取量の説明に具体性がないため患者さんにわかりにくかった。以前の説明では「どれだけ脂質を増やせばよいか」が説明できていなかったが、レシピ本の監修をきっかけに「あなたは、〇〇グラムの糖質を減らすので、その分を脂質〇〇グラムで補います」とグラムで説明する方針へ変更した。そのためには推薦する食品の脂質量のグラムを覚える必要がある。「糖質、脂質どちらもグラムで説明する」指導方法は、具体的な調理手順や献立を説明でき管理栄養士にも患者にも理解しやすい。

症例検討 (4)

「人の味覚をだます人工甘味料 ～腸内細菌叢はだませない～ (基礎研究から)」

名古屋大学名誉教授 細胞生理学 加藤 潔

サッカリンが発見されて140年、人工甘味料 (Artificial Sweetener: AS) は甘味度がショ糖の100 ~ 700倍もあり、低価格化が容易なため開発が続き多用されている。しかし、発がんの危険性などが指摘され、ズルチン、チクロは1960年代に使用禁止となった。その後認可されたスクラロースやアスパルテームなどの人工甘味料は、低糖質食ブームにも乗り消費が拡大している。一方、近年のコホート研究でヒトのAS摂取と肥満や糖尿病など生活習慣病との関連が指摘されるようになり、ASがその発症に関わっているのではとの疑念が持たれている。

紹介する研究はイスラエルのグループの報告である [Suze, J. et al., Nature 514, 181-186 (2014)]。まず、(1) ASであるサッカリン (sac)、スクラロース (sucrl)、アスパルテーム (asp)を摂取許容量内で慢性的に摂取させたマウスにおいて糖耐性の悪化が見られ、(2) そのうち最も効果が顕著なサッカリン(sac)について、その摂取による腸内細菌叢の構成の変化をリボソームRNAのメタゲノム解析により示した。次いでカテーテルによりマウスの糞便を無菌マウスに移植してその糖耐性を評価し、(3) AS (sac) を摂取したマウスの腸内細菌は宿主の糖耐性の悪化を媒介すること、(4) AS (sac) による細菌叢の変化により、糖鎖を分解して酢酸 (C₂)、プロピオン酸 (C₄) などの短鎖脂肪酸を生成する腸内代謝が著しく活発化することを示した。さらに、(5) マウスの腸内細菌を±AS (sac)下で嫌気培養して無菌マウスに移植し、AS (sac) が腸内細菌叢を直接変化させて (Bacteroidesが増えFirmicutesが減少する) 宿主の糖耐性を悪化させることを示した。

ヒトでは、(a) 短期多量のAS (sac) 摂取 (5 mg/kg BW/ d for 1w) によりHbA1c値が有意に悪化するが、(b) ヒトのAS (sac)感受性には個人差があり、糖耐性が悪化するRとしないNRに別れること、(c) Rの腸内細菌叢はAS (sac) により変化するが、NRでは変化しないこと、RとNRによる細菌叢の差異は通常マウスにおけるAS (sac) 摂取の有り無しによる腸内細菌叢の差異と同質であり、(d) AS (sac) を摂取したヒトの糞便を移植された無菌マウスの糖耐性は、糞便がR由来の場合にのみ悪化すること、などを示した。

これらにより、マウスにおいてもヒトにおいても、AS (sac) は腸内細菌叢に同質の変化を起こさせることで宿主の糖耐性を悪化させるという可能性が高いこと、が明らかになった。

今回の研究は、(1) マウスの糖耐性の評価、(2) 糞便の腸内細菌叢の把握及び腸内環境における代謝活性の評価、(3) 通常マウスおよびヒトの腸内細菌を移植された無菌マウスにおける腸内細菌叢および糖耐性の評価など、生理学的研究、メタゲノム解析にもとづく分子微生物学的研究、微生物叢移植無菌マウスの糖耐性評価などを統合し、AS (sac) の摂取と宿主の糖耐性との関係の解明を図った意欲的な研究といえる。この研究により、ヒトではAS (sac) に対する感受性には個人差があるものの、AS (sac)がおこす腸内細菌共生バランスの失調がヒトの糖耐性を悪化させ、糖尿病の発症に繋がる可能性が高いことが明らかとなり、近年のコホート研究の指摘に一つの根拠が提供されたと言える。ただ、ASと一般化するのであれば、sacに留まらずsucrlやasp他などについてもさらなる検証が必要であろう。

症例検討 (5)

「人の味覚をだます人工甘味料 ～人工甘味料は万病の元～ (臨床研究から)」

むらもとクリニック (千種区) 内科 村元 秀行

世界的によく使用される人工甘味料には、スクラロース、アスパルテーム、アセスルファム K がある。これらが発見ないし生成されるようになって 50 年余りが経過している。しかし、これらは代謝などに対して好影響あるいは悪影響のいずれか、科学的な検証が必要である。

今回、最新の文献をあたり、人工甘味料が代謝に及ぼす影響だけでなく、肥満発症リスク、癌発症リスク、脳卒中や認知症発症リスクも含めて、健康に及ぼす総合的なリスクについてまとめた。

糖代謝に関するものでは、10 年以上人工甘味料の錠剤を服用した女性において、BMI 補正ハザード比 1.15 と 2 型糖尿病発症リスク増加を示した。北マンハッタンスタディでは regular soda でハザード比 1.15 であるのに比して、diet soda はハザード比 1.63 と糖尿病発症リスクがさらに上昇した。アメリカ閉経後女性に対して施行された研究では、人工甘味料入りの飲料は糖尿病進展リスクを 21% 増加させた一方、砂糖入り飲料では 43% 増加であり、約 1/2 の影響力であった。サブグループ解析では人工甘味料入りの飲料摂取と糖尿病発症リスク増加の関連が、肥満例においてのみ認められた。

肥満発症に関するものでは、スコットランドのコホートで幼児による人口甘味料入りの飲料消費と肥満リスクとの間に正の相関を認めた。交絡因子の補正後には、中等度の消費群 (1 週間あたり 1~6 回) のみが有意であった (オッズ比 1.57)。妊娠中の母体の人工甘味料入りの飲料摂取と 7 歳までの児の発育について調べた前向きコホート研究では、無消費群に比して毎日消費群は出生児の妊娠年齢相当の体重 (補正リスク比 1.57)、BMI Z スコア (補正 beta 0.59)、7 歳時の過体重/肥満 (補正リスク比 1.93) とそれぞれ正の相関があった。

これらの系統的レビューやメタアナリシスでは、砂糖入り飲料を消費する例の肥満発症リスク比は 1.18 であった。それに対して人工甘味料入りの飲料消費による肥満のリスク比は 1.59 であった。1 件の研究 (17,934 例) において、人工甘味料の低摂取は高摂取と比較し体重増加が少ないことが示されたが (平均差 -0.09kg)、エビデンスの質は非常に低かった。

グルコース代謝に関する総説として、ローカロリー甘味料は消化管系や膵臓に発現している甘味の受容体を介して代謝に影響を与え、代謝異常を進展させるリスクを増す潜在的な機構が明らかにされている。

しかしながら糖代謝に及ぼす影響については、たとえばスクラロースを急速摂取すると、グルコースによって惹起されるインスリン分泌を増強し、インスリン感受性を減弱したというものと、正常体重の成人にスクラロースを 1 回摂取させたところ、血糖やホルモンの応答に影響を与えなかったものが混在する。

動物モデルにおいて習慣的にローカロリー甘味料を消費すると消化管での砂糖吸収を助長し、食後の血糖依存性のインスリン分泌性ポリペプチドの上昇をひきおこす。この矛盾はローカロリー甘味料曝露歴と関係しているかも知れない。

規則的にスクラロースを毎日 130mg まで摂取させた研究で、スクラロース消費はインスリン感受性を 18% まで減少させ、一方、コントロール群では 3% までの有意でない減少を示した。しかし、即時型インスリン応答、グルコース効果、および disposition index には影響を与えなかった。健康成人が 1,000mg のスクラロース錠あるいはプラセボを 3 ヶ月間消費した結果、糖代謝マーカーに差がなかったとする試験もある。健康なタイの成人への 200mg のスクラロースの錠剤あるいはプラセボの効果の評価した研究所見とも矛盾しない。しかしながら、これらの結果から、スクラロース消費は血糖コントロールに影響がないことを示す決定的なエビデ

ンスととらえるべきではない。ローカロリー甘味料を何十年にもわたって慢性的に摂取する可能性や、わずかな変化を敏感に決定づけるような技法で影響を評価することの重要性が強調される。

脳や行動上の反応に与える影響を調べた研究では、砂糖入り飲料を同等量の人工甘味料入りの飲料に置換した結果、高脂肪や甘い食べ物に対する神経系の活動性は、刺激抑制に関連する前頭前野において介入前後で有意に低下した。このため体重減少の失敗につながっており、抑制に努めるなどの能力の減退が示唆された。

フラミンガムハートスタディの結果から、脳卒中や認知症のリスクを前向きに調査した研究では、年齢、性、教育、カロリー摂取量、食事の質、身体活動性、喫煙で補正したところ、人工甘味料入り飲料の累積摂取量が多いと虚血性脳卒中、認知症全体、およびアルツハイマー型認知症のリスク増加につながっていた。毎日摂取群と無摂取群を比較すると、虚血性脳卒中に関してはハザード比 2.96、アルツハイマー病に関してはハザード比 2.89 であった。砂糖入り飲料は脳卒中や認知症との関連はなかった。ファーストフードや砂糖入り飲料、人工甘味料入りの飲料の消費は、アロスタティック負荷の増加につながり、人口統計と薬物使用も加味すると人工甘味料入りの飲料のみがアロスタティック負荷と有意な関連があった。

その他、人工甘味料入りの溶解液は炭水化物に比してアルコール代謝が遅くなることを、呼気中のアルコール濃度で証明した研究がみられた。アルコール飲料に炭水化物を加えることで、アルコール関連の害悪のリスクを減らすことにつながることを示唆された。

以上、総じて人工甘味料は健康に対して悪影響が示唆された。しかし、個々の研究結果については慎重な検証も必要と思われた。

症例検討 (6)

「警告!! 糖尿病のローカーボ治療中に癌が見つかる時」

灰本クリニック (春日井市) 内科 灰本 耕基

【導入・目的】2 型糖尿病 (以下、糖尿病) で癌の発症が多いことは当研究会では周知の事実であり、2013 年に国内で行われた 33 万人のプール解析では、癌の中でも大腸癌が 1.40 倍、肝臓癌が 1.97 倍、膵臓癌が 1.85 倍と糖尿病でない人と比べて高い相対危険度であった。また、米国の大規模観察研究では厳しいローカーボ食で癌死が増加すると報告されている。これらの認識は非常に重要であり、糖尿病患者では定期的な癌検診や腹部超音波検査を予定し、厳しいローカーボ食の長期継続はやめさせるべきである。今回は糖尿病のローカーボ治療中に癌が見つかった症例を提示し、いま一度警鐘を鳴らしたいと思う。

【症例① 67 歳女性】糖尿病で 14 年前から厳しいローカーボ治療 (3 食抜き) を行い、その後インスリンを導入した。厳しいローカーボをやめるように何度も警告していたが、全く聞き入れなかった。健診の便潜血が陽性となり、2017 年 X 月、下部消化管内視鏡検査を行ったところ大腸癌が発覚。N 病院で同年 X+2 月に大腸癌を切除。しかし、2018 年 Y 月に多発肝転移で再発した。化学療法を行った後、同年 Y+4 月に合計 14 個の肝転移を切除したが、同年 Y+6 月に再度多発肝転移が見つかり、肝不全で同年 Y+7 月に永眠された。

【症例② 57 歳男性】2018 年 X 月 (夏) にソフトドリンクを飲んでいたら、1 ヶ月後には飲むのを止めていた。しかし、その後体重が 9 kg 減少し、X+2 月、頻尿のため泌尿器科を受診。尿糖 4+を指摘され当院紹介となった。初診時の随時血糖 518 mg/dl、HbA1c 12.6%。すぐに 3 食ローカーボを開始して速やかな血糖降下を目指した。しかし、ソフトドリンクのやめた後の糖質摂取量を調査すると 200 g/日程度であり、重症糖尿病の発症と糖質摂取量が矛盾しており、初診から 5 日後に腹部超音波検査を行ったところ、肝硬変と肝臓癌が発覚した。

【症例③ 58 歳男性】糖尿病歴 1 年。ゆるやかなローカーボ (夕食の糖質制限のみ) で HbA1c 6.5%と安定していた。2017 年 X 月、突然黄疸を発症。腹部超音波検査では胆管拡張を認め、閉塞性黄疸の疑いで K 病院に紹介。手術不能の膵臓癌と診断され、2018 年 Y 月より抗癌剤が開始となった。癌診断直後からローカーボ食をやめさせ、インスリンを導入し、ハイカーボ・ハイファット食によって体重を維持増加させる食事療法に切り替えた。体重が増加した時期もあったが、継続した体重維持は困難で、同年 Y+6 月に腹膜播種・癌性腹水が発覚。症状悪化し、抗癌剤治療の継続が困難となり、同年 Y+7 月に永眠された。

【議論・結論】症例①は BRAF という遺伝子変異を持つ大腸癌であり進行が極めて速かった。厳しいローカーボ食を 10 年以上続けたことが発症に関わった可能性がある。症例②は糖尿病の発症の原因は、ソフトドリンクではなく、肝臓癌の発症に伴ったものと考えられる。糖質摂取量の増減と合致しない HbA1c の上昇はやはり癌を疑わなければならない。症例③は HbA1c の高低に関わらず糖尿病患者では膵臓癌の発症率が上昇することを改めて認識させられた。特に肝臓、胆道、膵臓、大腸の癌には注意しなければならない。

症例検討 (7)

「抗インシュリン抗体のため血糖値不安定となり、ローカーボ食で 30 年来のインシュリンを離脱できた一例」

医誠会病院 (大阪市) 心臓血管外科 米田 正始

ローカーボ食でインシュリンを離脱した症例を数例経験しているが、この経験が役立つケースを報告する。

症例提示：

患者は 80 歳男性。30 年前に膵臓癌の疑いで膵臓の 4 分の 3 を切除され、以後 IDDM としてインシュリン治療を受けていた。1 年前から、抗インシュリン抗体が出現し、血糖値が不安定 (30-350mg/dl) になっていた。インシュリン量は計 16U/day。失神発作のため近医受診し、高度大動脈弁狭窄症のため当科外来へ紹介された。来院時、バイタルは安定で意識清明。

【血液検査所見】 WBC3520/mm³、RBC422 万、血小板 13.4 万、アルブミン 3.9g/dl、AST(GOT) 19 IU/l、ALT (GPT) 11 IU/l、ALP136 IU/l、LDH191 IU/l、ChE195 IU/l、血清アミラーゼ 93 IU/l、尿アミラーゼ 82 IU/l、HDL 90 mg/dl、LDL 89mg/dl、TG33 mg/dl、尿酸 4.4 mg/dl、BUN 21.6 mg/dl、Cr 0.67 mg/dl、eGFR 84 ml/min、Na 127 mEq/l、K 4.9 mEq/l、Cl 96 mEq/l、CRP 0.02 mg/dl、PT-INR 1.27。
血糖値 220mg/dl、HbA1c7.8、C-ペプチド 2.5 (17-181 μg/day)、インスリン抗体 2658.0 NU/ML (正常 0.0-125.0)、結合率 8.5%(正常 0.0-0.4)。

【心エコー所見】 大動脈弁 NCC 可動性ほとんどなく開放制限あり。AVA0.91cm²、Vmax3.6m/s、mPG32mmHg、moderate-severe AS、僧帽弁 mild MR、三尖弁 triv TR
左室 Dd34mm、Ds20mm、EF67%、LAD30mm、IVC7mm、左室肥大なし、推定右室圧 24mmHg

【経過】 失神発作の原因は 1. 低血糖発作、2. 大動脈弁狭窄症、3. 両者の相乗効果、が考えられたが、2. はそう重症ではないためまず血糖値の安定化が重要と考えた。
膵臓の 4 分の 1 は残っているためまだ多少の予備能はある可能性を考え、インシュリン抗体が高値のためまずインシュリンを止めて 3 食ローカーボ食を開始することにした。

その結果、当初 4 日間は血糖値は 101-268 の範囲内で推移し、5 日目以後はおおよそ 100 台で安定した。この間、特に抗 DM 薬は使っていない。以後ジャヌビア 50mg 開始。
HbA1c は 1 ヶ月後 7.5 とまずまず良好でローカーボを 2 食へ緩め、3 ヶ月後 8.2、以後調整を加えて 5 ヶ月後 7.1、6 ヶ月後 6.9、7 ヶ月後 6.9、8 ヶ月後 7.5、10 ヶ月後 7.9 とまずまずの安定を得た。大動脈弁手術は希望されず保存的に診ている。

【結語】 抗インシュリン抗体発生のため 30 年来のインシュリン使用をローカーボ食にて離脱した症例を報告した。

