

ゆるやかな
糖質制限食による
2型糖尿病治療
ガイドライン 2016



NPO 法人日本ローカーボ食研究会
代表理事
医学博士 灰本 元 編著

ガイドライン第1版の発刊に際して

洋の東西を問わず、糖尿病は贅沢な食事と軽い労働で生活できた一握りの人々の間で発症していたことを示す古い記録が残されている。わが国でも藤原道長の「御堂閔白記」の記述がよく知られている。いずれも高血糖が持続してゆっくりと血管障害、末梢神経障害が現れ、末期には脂肪に加え筋肉までもが多量の尿とともにして溶けだして死に至る病として恐れられた。

生命の進化からみた炭水化物（糖質）の意義

まず、生命の進化という視点から炭水化物やブドウ糖の意義を考えてみよう。動物、植物、微生物を問わず生命の基本単位は細胞で、その主要な構成要素は炭素を骨格とする高分子である。そして、その炭素のほとんどは大気中や海中の二酸化炭素を細胞内に取り込んで光合成により生成した炭水化物に由来する。光合成以前の原始生命は、酸素が乏しい深海で嫌気代謝を営んでいた。原始の大気は二酸化炭素、窒素、水蒸気などを主成分とする酸素がない環境（嫌氣的）であった。約27億年前に出現したシアノバクテリアは、浅海で太陽の光エネルギーにより水を分解してえた水素をエネルギー源として海中から取り込んだ二酸化炭素から炭水化物を合成し（シアノバクテリア型光合成）、爆発的に繁殖した。その結果、大気中の二酸化炭素の濃度は徐々に低下する一方、同時に発生した酸素は廃棄物として海中へ放出されたため、海中も大気中も酸素濃度が上昇して地球は次第に酸素が豊富な環境（好氣的）へと変貌して行った^[1]。そのような状況のなかから、自らの光合成をやめて光合成によって炭水化物をため込んだ他の細菌を食べるという方法によって栄養源を獲得する（従属栄養）細菌が登場した。これらの細菌は酸素を使って炭水化物を代謝する方法によってエネルギーを効率的に生み出す好氣的呼吸（酸化的リン酸化）の能力を備えていた。やがて最も古い嫌気性細菌、それにシアノバクテリア（将来の葉緑素）や好気呼吸細菌（ α プロテオバ

クテリア、将来のミトコンドリア）が同じ細胞内で共生することで、細胞内にミトコンドリアと核を持つ真核細胞が現れ、さらに長い年月を経て植物、動物へ進化、そして人類の進化へとつながったと考えられている^[2]。

現在の細胞では、動物、植物を問わずブドウ糖を分解する嫌氣的解糖系とそれに続くクエン酸（TCA）回路がエネルギー代謝系の中心となり、この代謝系と脂質、アミノ酸、核酸などの代謝系が密接にリンクすることで巨大な代謝のネットワークがつくりあげられている^[3]。つまり、ヒトを含むすべての生物にとって炭水化物はエネルギー源であると同時に生体の主な構成成分である炭素の供給源でもある。

動物は炭水化物の大部分をそのまま利用することはできない。消化酵素や微生物の助けを借りて発酵するなどして一旦単糖に分解してから吸収して利用する。全身へ輸送される血糖としてブドウ糖が選ばれたのは、炭素3～6個からなる単糖のうち六炭糖がより安定で、六炭糖の中では果糖、ガラクトースに比べブドウ糖はアミノ酸と反応しにくく、タンパク質と結合して酵素や構造タンパク質を変性させにくいためである^[4, 5]。この炭水化物なくして地球上の生命はあり得ない。

想定外の事態

食事による炭水化物の摂取は血糖値を上昇させるが、膵臓から分泌されるインスリンにより筋肉、脂肪組織、肝臓などで血糖が取り込まれるので上昇した血糖値は元のレベルに戻る。一方、健常人の肝臓にはブドウ糖をエネルギー源とする脳や赤血球などのエネルギー需要を満たすだけの大きな糖新生の能力（アミノ酸、乳酸、グリセリンなどを材料にグルコースを生成する）が備わっており、血糖値に及ぼす効果は大きい^[3, 6]。食事時の糖質摂取による血糖の上昇とインスリン分泌による血糖の低下、さらに糖新生による血糖値の上昇など、さまざまな生理的環境変化に対して常に血糖値を一定の範囲内に保つことができる精緻な代謝システムが人体では働いている^[3]。

ところが、1万2千年前ごろに農耕・牧畜文明を生み出した人類は、

18世紀以降に産業革命が始まる工業化と農業の大規模化をもたらし、近代文明を生み出した。20世紀以後になると、軽労働・飽食というかつては一部富裕層だけが享受した生活が、有史来初めて人類全体に広がる勢いをみせている。しかし、このような事態は地球上の生命がその誕生以来経験したことがなく、現代人20万年の歴史の中でも直近のわずか200年余の間に急速に進んだ想定外の事態である。適応力が高いヒトの代謝システムをもってしてもこの状況に適応しきれず、病的な状態が広がったのが糖尿病、高脂血症を始めとする生活習慣病で^[7]、2006年の国連総会において「糖尿病の全世界的脅威を認知する決議（UN Resolution 61/225）」が採択されるまでになった。

糖尿病の診断と治療の歴史

糖尿病の診断は19世紀初めに尿糖を測ることで可能となった。しかし、その原因がヒトの生活・生理代謝の根源に根ざす病であるため治療は困難を極めている。現在では血糖値やHbA1cをもとに診断され、治療は食事療法、運動療法、インスリン注射を含む薬剤療法の三種の療法を組み合わせるおこなうのが基本である^[8]。近い将来、遺伝子治療や再生医療などが加わる可能性が高い。

インスリンが発見される20世紀初頭までは、治療法は食事療法が主で、食事制限を強制される患者にとっては大変つらい治療であったことが記録からうかがい知ることができる。例えば、尿中に多量に排泄される糖분을補うことで治癒を期待した治療法、逆に尿糖が出なくなるまで食事を厳しく制限する米国Allenの「飢餓療法」などで、いずれも悲惨な結末を生んだ^[9]。しかし、オスロ1925-1955年の調査で、大戦直後のため食糧難となった1941-1945年の間に糖尿病の新規発症者が急減したとの報告は食事療法の有効性を強く示唆するものであった^[10]。

インスリン注射は糖代謝のメカニズムの本質に関わる強力な治療法である^[9]。しかし、毎回注射をせねばならず、効果が強力過ぎるために血糖の恒常的調節が難しいので低血糖を招きやすい^[8]。また長期使用が発がんリスクを増大するなど可能性もあって、インスリン療法を未だ

治療の選択肢の一つに留めている。

インスリンの発見と平行して内服薬による治療も研究されていた。ヨーロッパ中世から糖尿病の症状を緩和する薬草として知られたガレガソウ由来のグアニジンをもとに化学合成した血糖降下剤のピグアナイド剤のうち、乳酸アシドーシスを起こしにくいジメチルグアニジン（メトフォルミン）が糖尿病内服薬の第1選択肢として処方されるようになった^[8, 11]。この薬剤の作用機作は肝臓における糖新生を抑制してインスリン抵抗性を緩和するものと考えられている。スルフォニルウレア（SU）剤、グリニド剤は、作用時間は異なるが β 細胞のインスリン分泌を促進して血糖を降下作用させる。DPP4阻害剤はインクレチン（GIP、GLP-1）の不活化を阻害した結果、主にグルカゴン分泌を間接的に抑制して糖新生を抑える一方、インスリン分泌を促進することで血糖を降下させる。さらにチアゾリジン剤（ピオグリタゾン）は脂肪細胞でペルオキシソーム増殖因子活性化受容体と結合してインスリン抵抗性を改善する内服剤である。これら薬剤は内服できることもあり、インスリン注射に比べると扱いやすく患者の負担は少ない。

このように糖尿病内服薬といっても、薬剤により作用機作も副作用も異なるが、薬物療法は以下に示すような根本的な課題を抱えている。

食事療法の必然性と糖質制限食の登場

人類進化の経緯を考えても、食事や運動など患者個々の生活形態・習慣が糖尿病などの発症に深いところに関わっている。したがって、生活習慣病は基本的に生活習慣の是正によって治療すべきであって、薬剤を使い多くの医療費をかければ制御できるという確固たる科学的な根拠があるとは言えない^[12]。

適度な運動は患者個々に事情があり主たる選択肢とはなりえないが、たいへん効果的である^[13]。これに対し、食事は命ある限り万人共通で、誰も省くことはできない。従来の糖尿病の食事療法には、摂取カロリーの制限が標準的に採り入れられてきた。カロリーを抑えるために、三大栄養素のうち炭水化物を多くしてカロリーの高い脂肪を少なくするカロ

リー（エネルギー）制限食（Energy-restricted diet, Low-fat diet）あるいは高炭水化物食（High-carbohydrate diet）、低脂肪食（Low-fat diet）として定着している。しかし、長期的な経過は必ずしも満足とはいえず、食事療法が効果を上げなくなると多くの場合内服薬に頼らざるをえない。カロリー制限食は食後の血糖値を上げない脂質を高カロリーという理由で制限し、相対的に低カロリーであるが血糖値を上げる糖質を基本食とするので、治療に伴ってゆっくりと病状は悪化し、必然の結果として患者の服薬は次第に種類、量ともに増大傾向をたどる [12]。

これに対し、1972年米国のAtkinsがインスリンの機能に着目し、主に肥満解消のために2,000kcal/日の患者に糖質摂取量を20～40g/日に制限する厳しい糖質制限食（Very low-carbohydrate diet）による治療の有効性を唱え [14]、主に米国で広まっていった。以後、従来のカロリー制限食による治療との間で多くの研究者を巻き込む長い論争となった。Atkinsの提唱は一般書の発刊によるもので、学術論文ではなかったことも混乱を招いた原因の一つと考えられている。その中で、Feinmanらが中心となってNutr Metab（2008年）誌上に総説を載せ [15]、糖質制限食が血糖調節を改善しインスリン分泌の変動も抑制すること、体重減とは関係なく心血管疾患の危険因子を改善すること、生活習慣病の諸指標が改善することなどを論じている。また、糖質制限はAtkinsほど厳しくない30%～45%のゆるやかな制限（Moderate low-carbohydrate diet）が有効であることにも触れている。

糖質制限食の立ち位置

糖質制限食の本場アメリカでは2015年の時点でカロリー制限食あるいは低脂肪食と糖質制限食（Low-carbohydrate diet）のランダム化比較試験（RCT）が内科や臨床栄養学の主要な専門誌（Ann Intern MedとAm J Clin Nutr）に掲載され、未だにどちらが優れているか論争している [16, 17]。いずれの研究結果も摂取カロリーを制限した条件ではHbA1c改善には差はないが、体重減少、血清脂質の改善、糖尿病薬の減量に関しては糖質制限食が優れているというものである。

しかし、この結論はKatanが2006年にAm J Clin Nutr誌上ですでに明言しており [18]、その後の複数のメタアナリシスでも証明されている [19-21]。未だにこのようなデザインの論文が専門誌に掲載されるということ自体、アメリカでは厳しい糖質制限食への風当たりが強いという証であろう。

一方、糖質制限食の大規模長期観察（コホート）研究は2013年までにアメリカのみならずヨーロッパでも複数発表になっており、いずれも糖質摂取を厳しく制限すればするほど癌と循環器疾患による死亡リスクが増え、メタアナリシスでは癌死が増えると結論されている [22-26]。

これらを勘案すると、糖尿病、脂質異常症、メタボリック症候群の食事療法として厳しい糖質制限食を導入することに伴うリスクを軽視すべきでないことにはや疑いの余地はない。しかし、世界の糖質制限食に関する研究はカロリー制限食との論争に結論を出すために厳しい糖質制限に力点が置かれた。そのため、これまで“ゆるやかな糖質制限食”を効果的に導入するという視点は希薄であった。

“ゆるやかに制限する”とは個々の患者にとってどんな制限でどんなメリットがあるのだろうか。これまで世界中でおこなわれてきたランダム化比較試験ではこの疑問に答えることができない。その主たる理由として、糖質制限食を始める前の患者個々の糖質摂取量を無視した画一的な研究デザインを挙げることができる。私たちの調査では、日本人の2型糖尿病患者の治療前における1日の糖質摂取量は140～600gと極めて幅が広く [27, 28]、糖質の内容も多様である。この多様性は患者個々の食習慣、嗜好、疾病への理解度、さらには日本人の食文化に深く根ざすもので、これらを無視して一律に1日の糖質制限量を設定しても治療法として批判に耐えうるものとはならない。後述するように患者個々のHbA1cは糖質摂取量が多いほど高い傾向にあるので、継続しやすい制限療法とするためには患者それぞれのHbA1cと食事内容に合わせた個別指導が必要である。

私たちは以上のような課題への回答を探しつつ“ゆるやかな糖質制限食（Moderate low-carbohydrate diet）”の臨床応用を実践してきたが、この

度、2016年4月の時点でまとめた臨床応用のためのガイドラインを刊行する運びとなった。この先も試行錯誤を重ね、またより多くの方々の意見も加えて、本格的なガイドラインとして成長させることができれば望外である。

2016年春

NPO 法人日本ローカーボ食研究会代表理事 灰本 元

目次

ガイドライン第1版の発刊に際して……	2
ガイドライン策定時のエビデンスレベルについて……	10
独自に定めたエビデンスレベルについて……	12
1. 基本的な立場……	13
2. これまでの糖尿病治療が目標としたもの……	13
3. 糖尿病治療で新たに留意すべきこと……	15
4. HbA1cの目標値と低血糖の危険性……	16
5. 適正な体重(BMI)の維持……	19
6. 糖質制限食の定義、分類とその課題……	20
7. ゆるやかな糖質制限食の特徴と適用……	22
8. ゆるやかな糖質制限食による治療の実際……	25
9. CARDによる併用糖尿病薬の減量……	34
10. CARDとインスリンの併用……	37
11. ゆるやかな糖質制限食の副作用と対策……	39
付録 ゆるやかな糖質制限食指導の要点……	42
引用文献……	45