

糖尿病食事療法の選択肢を増やす

# 「緩やかな糖質制限」 ハンドブック

編著 山田 悟 北里大学北里研究所病院糖尿病センター長

糖尿病診療のプロが、エビデンスを志向しつつ、無理なく続けられる食事療法を追究した結果たどり着いたのが

「緩やかな糖質制限」です。

## 2章 糖質制限食のエビデンス

### 1 糖質制限食にポジティブなエビデンス

- まず、糖質制限食について批判的な意見を持った専門家もみられることは読者の方々もご存知のことと思います。そこで、本章では、糖質制限食に対しポジティブなもの、ネガティブなものも含めて、糖質制限食に関するエビデンスを列挙します。
- 筆者らの理解では、糖質制限食についての無作為化比較試験<sup>\*1</sup>では、糖質制限食は少なくとも同等か、対照食に対して優越であるという報告ばかりです。糖質制限食が対照食と同等であるならば、対照食に対して優越である、同等である、劣性であるの3つの結果が出て、優越であるという研究と劣性であるという研究がほぼ同数になるはずです。しかし、現在のところ同等か、優越であるという結果しかありません。このことは、真には優越であり、統計学的な検出力の問題で検出できるかできないかの違いなのだろうと思っています。

<sup>\*1</sup> 解説：糖質制限群と対照群とで、交絡因子やバイアスを除外できるようにして比較した試験。仮説を検証することができる研究法

- 一方で、糖質摂取量と様々なアウトカムとの関係を検討した観察研究<sup>\*2</sup>では、糖質摂取が少ない集団で、悪いアウトカムが生じるという相関関係があるとする報告が多いのです。糖質制限食について批判的な専門家は、こうした観察研究の結果をもとに議論を展開しているようです。

<sup>\*2</sup> 解説：糖質摂取量の少ない集団と多い集団とでアウトカムの発症率を比較した、交絡因子やバイアスを除外できない研究法。仮説を検証するというより、仮説を探索したり、提唱したりするための研究

- まずは、無作為化比較試験として有名な4つの試験をご紹介します。

#### (1) DIRECT (Dietary Intervention Randomized Controlled Trial) 試験

- 前述のように、糖質制限食の有効性を明らかに示した治療成績として N Engl J Med 誌に掲載された DIRECT 試験があります。
- 本試験は、40～65歳で「BMI 27kg/m<sup>2</sup>以上」、「2型糖尿病」、もしくは「冠動脈疾患がある」イスラエル人を対象に実施された3群での無作為化比較試験（食事介入）です。
- 625人をスクリーニングし、試験に同意した322人（平均BMI 31、男性86%）が3つ

の食事群に割り付けられました。すなわち、①糖質制限食（初期2カ月は炭水化物を20g/日まで制限し、その後は最大120g/日まで許容するが、エネルギー制限はしない食事）、②地中海式エネルギー制限食（オリーブ油を使用し、肉より魚を優先したエネルギー制限食）、③低脂肪・エネルギー制限食（当時の米国心臓病学会のガイドラインに準じた低脂肪かつエネルギー制限食）の3つです。

- 2年間の介入の結果、それぞれの群での栄養摂取は表1の通りであり、糖質制限食の減量（図1）、脂質改善（TG, HDL-C）（図2）、HbA1c改善効果が最も大きいことが報告され（N Engl J Med 359:229, 2008）、その減量、脂質改善効果がさらに4年間の観察期間を経て計6年経過しても維持されることが報告されています（N Engl J Med 367:1373, 2012）。

表1 DIRECT 試験における各食事群での2年後での栄養摂取の変化

|       | 摂取エネルギーの変化 (kcal) | 蛋白質        |          | 脂質         |           | 糖質         |           |
|-------|-------------------|------------|----------|------------|-----------|------------|-----------|
|       |                   | 変化重量 (g/日) | 比率       | 変化重量 (g/日) | 比率        | 変化重量 (g/日) | 比率        |
| 糖質制限食 | 1,281±380         | 105.9±36.0 | 32.9±7.6 | 58.8±25.7  | 40.5±10.0 | 87.4±37.5  | 28.3±11.7 |
| 地中海食  | 1,356±258         | 83.2±222.5 | 25.2±8.0 | 48.8±19.8  | 31.7±9.1  | 152.9±0.3  | 45.0±11.7 |
| 脂質制限食 | 1,347±239         | 94.2±24.4  | 28.3±6.1 | 38.7±13.9  | 25.9±8.0  | 135.8±44.1 | 48.2±0.7  |

(New Engl J Med 359:2169, 2008)

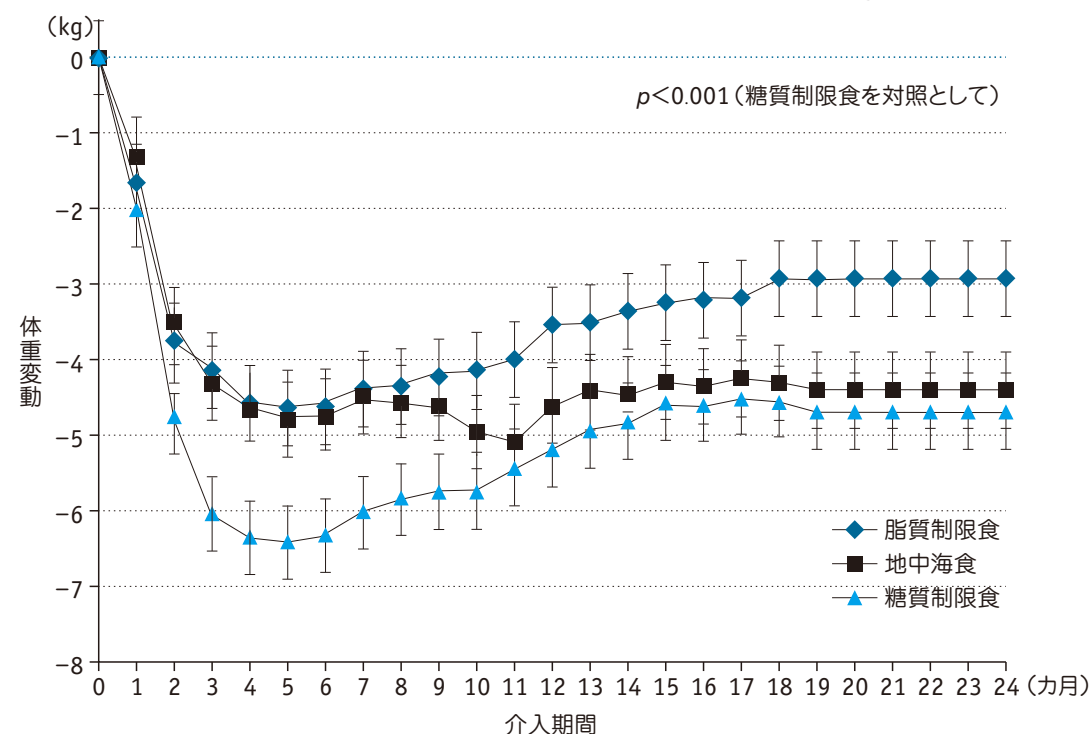


図1 DIRECT 試験での減量効果

(New Engl J Med 359:229, 2008)

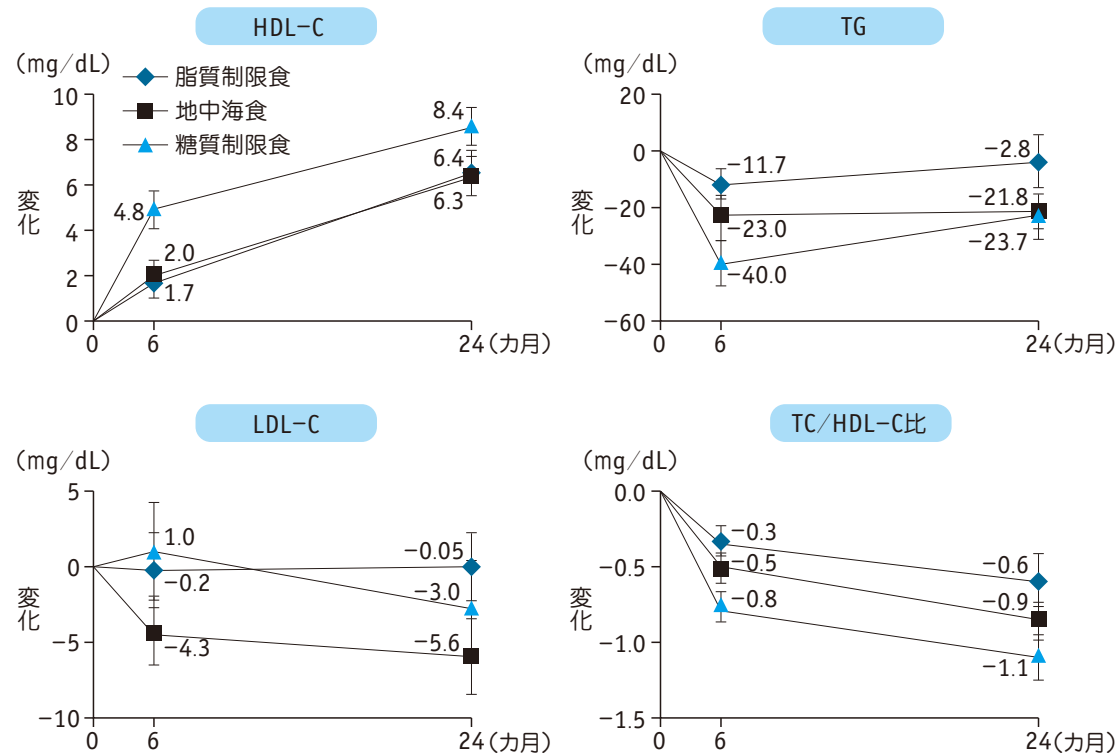


図2 DIRECT試験での脂質プロファイル

(New Engl J Med 359: 229, 2008)

- また、糖質制限食では血中の脂質プロファイル(TC, LDL-C)が悪化するのではないかと懸念に応じて、TCやLDL-Cに関して3つの食事法で差異がないことが報告されました(Am J Clin Nutr 94: 1189, 2011) (図2)。さらに、最近では糖質制限食では蛋白摂取過剰になって腎機能(eGFR)が悪化するのではないかと懸念に応じて、3つの食事法でeGFRに対していずれも改善効果があることが報告されています(Diabetes Care 36: 2225, 2013)。

## (2) A to Z試験

- 本研究は、広告によって募集されたサンフランシスコ近郊の311人のBMI 27~40の女性をアトキンス(A: 摂取エネルギー無制限の極端なレベルの糖質制限食)、ラーン[T: 摂取エネルギーを制限し、糖質をエネルギー比55~60%とし、飽和脂肪酸をエネルギー比10%未満とする伝統的な(Traditional)食事法]、オーニッシュ(O)、ゾーン(Z)の4つの食事法に無作為に割り付けました(JAMA 297: 969, 2007)。
- 1年後の時点での栄養摂取は表2の通りであり、体重変化(図3)についてはどの群も減量に成功していましたが、アトキンス群が最もよい効果を上げていました。この研究でも、アトキンス群でのエネルギー摂取は、他の治療食群と同様に制限されていました。

表2 A to Z試験における各食事群での1年後の栄養摂取

|           | エネルギー  |     | 蛋白質  |      | 脂質   |      | 糖質    |      |
|-----------|--------|-----|------|------|------|------|-------|------|
|           | kcal/日 | 比率  | g/日  | 比率   | g/日  | 比率   | g/日   | 比率   |
| アトキンス(A)  | 1,599  | 100 | 82.3 | 20.6 | 78.7 | 44.3 | 137.9 | 34.5 |
| ゾーン(Z)    | 1,594  | 100 | 79.7 | 20.0 | 61.1 | 34.5 | 180.9 | 45.4 |
| ラーン(T)    | 1,654  | 100 | 76.5 | 18.5 | 60.5 | 32.9 | 195.2 | 47.2 |
| オーニッシュ(O) | 1,505  | 100 | 68.9 | 18.3 | 49.8 | 29.8 | 197.2 | 52.4 |

A: 摂取エネルギー無制限の極端なレベルの糖質制限食

Z: 三大栄養素である糖質:蛋白質:脂質のエネルギー比を4:3:3の比率にすることで、ホルモンバランスなどが適切なゾーンに入り、減量しやすくなると考える食事法。蛋白質のエネルギー比率が20%を超えるため、高蛋白食としてとらえられることもある

T: 摂取エネルギーを制限し、糖質をエネルギー比55~60%とし、飽和脂肪酸をエネルギー比10%未満とする伝統的な(Traditional)食事法

O: いわゆる菜食主義に近い食事法。元来は心疾患予防のために考案されたが、減量効果もあるとされる。動物性食品は、特にコレステロールや飽和脂肪酸を多く含む食品は禁止されるため肉は食べられないが、一部の乳製品(無脂肪のヨーグルトや牛乳、低脂肪チーズ等)や卵白は食べてもよいとされる。植物性食品は、果物や穀類などの複合炭水化物(糖質+食物繊維)を勧める一方、砂糖、蜂蜜、アルコールなどの単純糖質は制限される

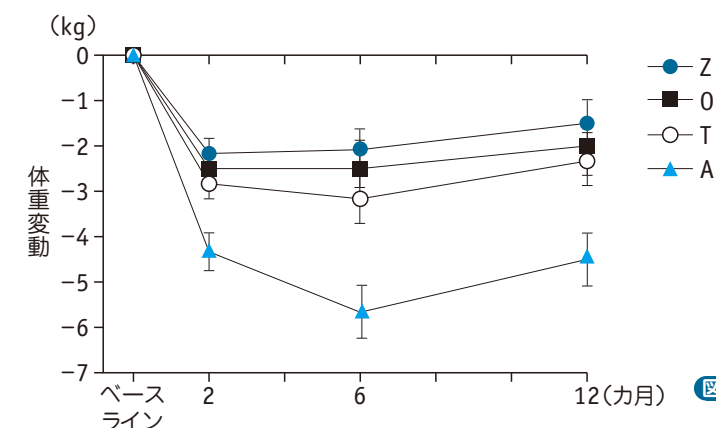


図3 A to Z試験における減量効果

## (3) Duke大学の無作為化比較試験

- Duke大学のWestman准教授<sup>\*3</sup>が新聞広告で募集したノースカロライナ州の2型糖尿病患者を対象に実施した無作為化比較試験(Nutr Metab 5: 36, 2008)においては、糖質制限食群は、低GI (glycemic index) エネルギー制限食に比較して、有意ではないもののHbA1cの改善効果に優れていました(表3)。

<sup>\*3</sup> 解説: American Society of Bariatric Physicians (米国肥満内科医会) の理事長(2011-2013年)を務める糖質制限食のパイオニア

## (4) Santosらによるメタ解析

- 最後にメタ解析<sup>\*4</sup>の結果を挙げます。無作為化比較試験のメタ解析は、根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)においては、最も根拠としてのレベルが高いとされています。Santosらは彼らの基準に見合う研究17件(論文としては23件)を



表3 Duke大学の無作為化比較試験における各パラメータの変化

| 糖質制限食群           |                |                 |                 | 低GIエネルギー制限食群     |                 |                |                |
|------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|----------------|
| カロリー             | 糖質             | 蛋白              | 脂質              | カロリー             | 糖質              | 蛋白             | 脂質             |
| 1,550 ± 440 kcal | 49 ± 33g (13%) | 108 ± 33g (28%) | 101 ± 35g (59%) | 1,335 ± 372 kcal | 149 ± 46g (44%) | 67 ± 20g (20%) | 55 ± 23g (36%) |

|             | 糖質制限食群 (n = 21) |              |          | 低GIエネルギー制限食群 (n = 29) |              |          | 群間比較 (粗) p 値 | 群間比較 (調整) p 値 |
|-------------|-----------------|--------------|----------|-----------------------|--------------|----------|--------------|---------------|
|             | 0週              | 24週          | 前後比較 p 値 | 0週                    | 24週          | 前後比較 p 値 |              |               |
| HbA1c (%)   | 8.8 ± 1.8       | 7.3 ± 1.2    | < 0.05   | 8.3 ± 1.9             | 7.8 ± 2.1    | n.s.     | 0.03         | 0.06          |
| FPG (mg/dL) | 178.1 ± 72.9    | 158.2 ± 50.0 | < 0.05   | 166.8 ± 63.7          | 150.8 ± 47.4 | < 0.05   | n.s.         | n.s.          |
| IRI (μU/mL) | 20.4 ± 9.3      | 14.4 ± 6.9   | < 0.05   | 14.8 ± 6.9            | 12.6 ± 6.5   | < 0.05   | n.s.         | n.s.          |
| BMI         | 37.8 ± 6.7      | 33.9 ± 5.8   | < 0.05   | 37.9 ± 6.0            | 35.2 ± 6.1   | < 0.05   | 0.05         | n.s.          |
| 体重 (kg)     | 108.4 ± 20.5    | 97.3 ± 17.6  | < 0.05   | 105.2 ± 19.8          | 98.3 ± 20.3  | < 0.05   | 0.008        | 0.01          |

表4 Santosらのメタ解析による糖質制限食の有用性

|       |        |                        | 95% CI        |
|-------|--------|------------------------|---------------|
| ① 体重  | 体重     | -7.04kg                | -7.20/-6.88   |
|       | BMI    | -2.09kg/m <sup>2</sup> | -2.15/-2.04   |
|       | 腹囲     | -5.74cm                | -6.07/-5.41   |
| ② 糖代謝 | 空腹時血糖値 | -1.05mg/dL             | -1.67/-0.44   |
|       | HbA1c  | -0.21%                 | -0.24/-0.18   |
|       | IRI    | -2.24μIU/mL            | -2.65/-1.82   |
| ③ 脂質  | TG     | -29.71mg/dL            | -31.99/-27.44 |
|       | HDL-C  | 1.73mg/dL              | 1.44/2.01     |
| ④ 血圧  | 収縮期血圧  | -4.81mmHg              | -5.33/-4.29   |
|       | 拡張期血圧  | -3.10mmHg              | -3.45/-2.74   |

(Obes Rev 13: 1048, 2012より引用)

抽出し、それを合わせて体重、HbA1cだけでなく、脂質、血圧も糖質制限食が対照食に優っていたことを報告しています(表4)(Obes Rev 13: 1048, 2012)。

※4 解説: 複数の研究を足し算することによって、個々の研究では統計学的に有意差がつかなかったアウトカムについても有意差がつくようになることを期待するもの

- 糖質制限食を採用すると、脂質摂取過剰になり、血中脂質が悪化するのではないかとの懸念がよく聞かれますが、上記のように、DIRECT試験でもSantosらのメタ解析でも、糖質制限食によって血中脂質は改善することが示されています。

## 2 糖質制限食にネガティブなエビデンス

- 前述のように、観察研究では糖質制限食に対してネガティブな相関関係を示す論文もいくつかあります。ただし、筆者らは、「観察研究」に対する理解として、①因果関係を示している、②擬似因果関係を示している(因果関係をもっていない)、③因果の逆転を示している(逆の因果関係をもっている)の3つの可能性があることを忘れてはならないと思っています。すなわち、糖質を少なく摂取している集団で生じた悪いアウトカムについては、糖質制限食が原因となって悪いアウトカムが生じているかどうかは不明ということです。観察研究においてよく言われることは「相関関係は必ずしも因果関係を意味しない」ということです。
- とはいえ、観察研究の結果を無視できるとは思いません。強調したいのは、これらの結果をふまえ、糖質制限食を指導した患者さんについて、他の患者さん以上にそうしたアウトカムの発生に対して注意を払うべきだという点です。
- この点をふまえて、以下に、観察研究についても有名な研究を4つ挙げます。

### (1) Nurses' Health StudyおよびHealth Professionals' Follow-up Study

- この2つの研究は、ハーバード大学のグループが実施している医療従事者を対象とした疫学研究です。登録時点での糖質摂取量に応じて11のグループに分け、その後に起こる様々な事象が糖質摂取の多寡に応じて起こりやすくなるかどうかを検討しています。Health Professionals' Follow-up Studyでは、糖質摂取の少ない集団で糖尿病の発症率が高いことが報告されています(Am J Clin Nutr 93: 844, 2011)。また、Nurses' Health Studyと合わせた検討では、糖質摂取の少ない集団において死亡率が高くなることが報告されています(Ann Intern Med 153: 289, 2010)。
- しかし、興味深いことに、いずれの研究においても糖質摂取の多寡に加えて、代わりに摂取しているエネルギー・蛋白源として動物性・植物性で分類してみると、糖質摂取が少なく動物性蛋白の摂取が多い集団では糖尿病の発症率や死亡率は高いままなのですが、糖質摂取が少なく植物性の蛋白摂取が多い集団では逆に糖尿病の発症率や死亡率が低くなりやすいことが示されています。このことは、糖質摂取量と糖尿病の発症あるいは死亡との間に擬似因果関係(つまり、糖質摂取が少ないこと自体は糖尿病発症や死亡とは直接関係がなく、代わりに食べている動物蛋白の多さが糖尿病発症や死亡と関係している)の可能性を示唆しています。
- また、Nurses' Health Study単独では糖質摂取が少ないからといって冠動脈疾患は増えておらず、糖質摂取が少なく植物性蛋白の摂取が多くなるほど冠動脈疾患が減るかもしれないというデータが出ています(N Engl J Med 355: 1991, 2006)。

## (2) Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort

- 本研究は1991～1992年にスウェーデン女性生活習慣・健康コホートから無作為に抽出された30～49歳の96,000名の女性を対象にした、平均15.7年の観察期間をもつ前向きコホート研究です。対象者には生活習慣についてのアンケート調査への協力が求められ、49,261名が回答しました。
- このアンケートはかなり詳細であり、食習慣(野菜、豆類、果物、乳製品、穀類、肉、魚、いも類、卵、砂糖)、運動習慣、アルコール摂取、喫煙状況などが問われています。対象者は蛋白摂取について1～10(一番少ないのが1、一番多いのが10)、糖質摂取について10～1(一番少ないのが10、一番多いのが1)のスコアを付けられ、その和から、2～20の低糖質・高蛋白スコアが決められます(つまり、2=蛋白摂取が少なく糖質摂取が多い、20=蛋白摂取が多く糖質摂取が少ない)。なお、スコアが上昇するにつれてエネルギー摂取が一貫して増えていたり、減っていたりすることはありませんでした。
- その結果、糖質摂取スコアが高かったり、低糖質・高蛋白スコアが高かったりするほど心血管イベントが多いことが示されました。言い換えると、20gの糖質摂取の減少と5gの蛋白摂取の増加が、5%の心血管イベントの増加につながるということであると著者らは述べています(BMJ 344:e4026, 2012)。
- ただ、この研究のグループは2007年に低糖質・高蛋白スコアが高いほど死亡率が高くなるという報告をしており(J Intern Med 261:366, 2007)、その際に擬似因果関係を検討すべく、蛋白を動物性・植物性で分けるなど、蛋白や脂質の質に注目するよう編集者から勧告されていたのですが(J Intern Med 261:363, 2007)、その5年後に報告したBMJの論文で、擬似因果関係についての解析はできていませんでした。

## (3) ギリシャのコホート研究

- ギリシャのコホート研究においても糖質の摂取量で登録された集団を10群に分けて死亡率をみているのですが、Nurses' Health Study/Health Professionals' Follow-up Studyと同様に、糖質摂取が少ない集団において死亡率が高くなることが報告されています(Eur J Clin Nutr 61:575, 2007)。

## (4) 観察研究のメタ解析

- 観察研究についてもメタ解析を挙げます。
- 国立国際医療研究センターの能登らを中心とするグループは、糖質制限食が死亡率に与える影響をみるために論文を抽出し、メタ解析を行いました(PLoS One 8:e55030, 2013)。その結果、無作為化比較試験は該当するものが1件もなく、観察研究が9件該当しました。このことは、対象者の嗜好を無視して治療が決定される無作為化比較試験では、死亡率を検討できるほど大規模かつ長期に実施することがなかなか難しいことを

考えれば、当然かもしれません。この9件の観察研究の結果、糖質を少なく摂取している集団ほど死亡率が高くなることが示されました。

- 興味深いことに、このメタ解析では糖質を少なく摂取している集団において心血管イベントが増えるということは確認されませんでした。観察研究においてすら、メタ解析で心血管イベントが増えるとは確認されなかったことは、記憶にとどめるべきです。なお、一部の研究で動物性・植物性蛋白の解析がなかったこともあり、このメタ解析では擬似因果関係についての検討はできませんでした。

## 3 糖質制限食にポジティブなエビデンス (観察研究)

### (1) 中国のコホート研究

- 上海のグループのデータでは、糖質摂取の少ない群で心血管イベントが少ないことが示されています(Am J Epidemiol 178:1542, 2013)。

### (2) NIPPON DATA 80

- 日本のコホート研究では、糖質摂取の少ない群で死亡率が低かったようです(第24回日本疫学会報告, 2014)。
- これらを考えると、東アジア人では観察研究においても糖質制限食にメリットがあるということになりえます。

## 4 英米のガイドラインにおける糖質制限食の位置づけ

- このような状況の中で、各国のガイドラインにおける糖質制限食の位置づけも徐々に変化してきています。
- まず、最初にガイドラインで糖質制限食を取り上げたのは米国糖尿病学会(ADA)でした。ADAでは、2007年までは糖質制限食は行ってはならないと明記していたのですが、2008年の栄養についての声明において、減量のために糖質制限食を実施することを認め、低脂質カロリー制限食と同等の効果があるだろうとしています。また、当初はこの文章について「1年までの短期で」とする条件でしたが、2011年には「2年まで」と変更されています。このことは、糖質制限食を長期に実施すると危険であるということではなく、有効性を示す論文として採用したものが2年までのものであったということです。そして2013年のガイドラインでは、糖質制限は第一選択肢の一つとして何の条件付けもなく認められるようになりました。
- 次に糖質制限食をガイドラインに明記したのは、英国糖尿病学会(Diabetes UK)です。2011年に8年ぶりに改訂した科学的根拠に基づく栄養ガイドラインにおいて、“三大栄養素率よりもエネルギー摂取量に焦点をあてるべきだ”とした上で、“糖質制限食は議