2017 11 No.476 DITN

DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS

CONTENTS

EDITORIAL：新しい糖尿病食事療法の視点～全粒穀物の有用性～ …… 田中 逸
Diabetes Front：糖尿病再生医療の新時代 …… ゲスト：山口 智之　ホスト：宮塚 健
REPORT：第53回 欧州糖尿病学会(EASD 2017)報告記 …… 植木 浩二郎
ZOOM UP：サーチュインと糖尿病 …… 古家 大祐
Educators：糖尿病腎症の栄養ケアマネジメント …… 塚田 芳枝
糖尿病DATA BOX …… 編集部
Q&A：糖尿病の食事療法と人工甘味料 …… 丸山 千壽子

監　修●岩本安彦　門脇 孝　河盛隆造　田嶼尚子
編 集 長●渥美義仁
編集委員●川浪大治　武井 泉　浜野久美子
宮塚 健　山内敏正
松岡健平(特別編集委員)

発行所／株式会社メディカル・ジャーナル社
発行人／羽場 一郎
〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目7番10号
TEL.03(6264)9720　FAX.03(6264)9990

EDITORIAL

新しい糖尿病食事療法の視点
～全粒穀物の有用性～

主食に全粒穀物を取り入れた食事療法を

はじめに

糖尿病の食事療法の基本が、体格と活動量に見合った適切なエネルギー量と栄養バランスにあることは言うまでもない。本稿では新しい食事療法の視点として、玄米などの全粒穀物(whole grain)を主食に取り入れることの有用性について述べたい。全粒穀物はぬかなどの表層部を取り除く精白処理を行っていない食材で、主に玄米や、ふすまを除去していない麦類などを指す。

もち米玄米の血糖改善効果

習慣的に玄米を摂取することで、糖尿病の新規発症率を16%程度低下させる可能性が大規模前向き研究の統合解析によって示された[1]。しかし、玄米食はそのパサパサした食感から敬遠されがちで、糖尿病患者に対する血糖改善効果は明らかではなかった。そこで筆者らはもち米の玄米を用いた血糖改善効果を検討した。もち米玄米は精白したもち米と同様の食感で日本人の好みに合っており、継続しやすいと考えたからである。株式会社ニチレイフーズとの共同研究で、入院糖尿病患者を対象にクロスオーバー試験を行った。同エネルギー量の白米・玄米・もち米玄米をそれぞれ1日3食ずつ3日間摂取してもらい、持続グルコース測定(CGM)によって検討したところ、もち米玄米摂取日の平均血糖値が最も低かった。味、食感、継続性、好み、満腹感の5項目のアンケートスコアは玄米が最低であったが、もち米玄米は白米と同じであった[2]。そこで、外来患者に対し、白米ともち米玄米を用いた8週間のクロスオーバー試験を行った。図に示すように、もち米玄米摂取期間の前後でHbA1c値、グリコアルブミン(GA)値の有意な低下を認めた[3]。もち米玄米による血糖改善効果の機序としては以下の3点が挙げられる。

第1の効果
低GI食である

白米のグリセミック指数(Glycemic Index：GI)は80前

後であるが、玄米のGIは55前後と低い。これはぬかに多くの食物繊維が含まれていることによる。食物繊維は食物の消化・吸収を遅らせるため、食後血糖値はゆっくりと上昇する。日本人2型糖尿病患者の多くは、食後のインスリン追加分泌が遅い[4]。従って、緩徐な血糖値の上昇とインスリン追加分泌のタイミングが接近することで、食後高血糖が改善する。1日1600kcal程度の食事を取る場合、「食品交換表」表1の単位は1日9単位程度となる[5]。これに含まれる食物繊維量は白米では0.5g程度に過ぎないが、玄米では4.4g程度と非常に多い。

第2の効果

腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸の増加

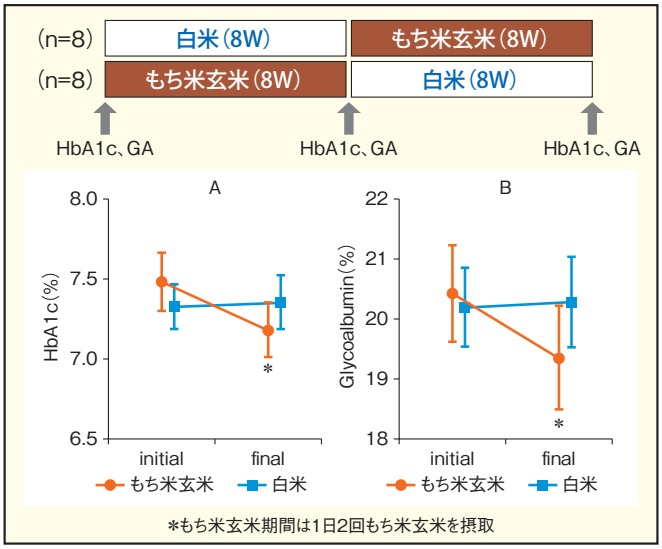
小腸下部から大腸にかけては100兆個もの腸内細菌が細菌叢を形成している。乳酸菌やビフィズス菌などの善玉菌はオリゴ糖や食物繊維の一部を発酵源にして、酢酸やプロピオン酸などの短鎖脂肪酸を産生している。食物繊維の摂取量が増加すると善玉菌が相対的に増加し、短鎖脂肪酸の産生量も増加する。短鎖脂肪酸は便中に排泄される以外に体内にも相当量が吸収されるが、短鎖脂肪酸の受容体は体内のさまざまな細胞に存在する。短鎖脂肪酸には食欲抑制効果やインスリン感受性改善作用があるが、これらは短鎖脂肪酸の受容体を介した作用と考えられている。例えば腸管壁のL細胞では、短鎖脂肪酸によりGLP-1や食欲抑制ホルモンであるPeptide YY(PYY)の分泌が増加する。また門脈壁細胞の受容体を介して中枢性に食欲抑制シグナルが伝達される[6]。筆者らも前述のクロスオーバー試験の際、もち米玄米8週間摂取で活性型GLP-1の増加を認めている。

第3の効果

さまざまな有効成分の含有

表は一般財団法人日本食品分析センターに依頼した白米・玄米・もち米玄米の乾燥重量100g当たりの成分分析から、糖代謝に関与する項目を抜粋したものである。食物繊維以外にも、糖代謝に必要なビタミンB1、インスリン感受性改善効果のあるマグネシウム、サルコペニア予防に重要な筋タンパク合成促進効果のある分枝鎖アミノ酸のロイシン、インスリン分泌作用のある塩基性アミノ酸のアルギニンはいずれも白米に比して玄米の方が含有量が多く、もち米玄米ではさらに多いことが分かる。この他にも玄米ともち米玄米のぬかにはγ-オリザノール、GABA(γ-アミノ酪酸)、ポリフェノール、ビタミンB6、ビタミンE、葉酸、鉄、亜鉛などさまざまな重要成分が含まれており、玄米ともち米玄米の脂質量やタンパク質量が多いのはこれらの成分によるものである。従って、ぬかは栄養の宝庫であり、糖尿病の改善以外にも多くの有用性が期待される。実際、全粒穀物の習慣的な摂取に関する大規模研究の統合解析から、脳卒中や心血管イベントの発症、発癌、総死亡を有意に抑制したとの結果が報告され、注目されている[7]。

図 糖尿病患者におけるもち米玄米の血糖改善効果



*もち米玄米期間は1日2回もち米玄米を摂取

表 白米・玄米・もち米玄米の乾燥重量100g当たりの成分比較

項 目	単位	白米	玄米	もち米玄米
総エネルギー	kcal	150	148	191
糖質	g	33.0	31.0	38.5
脂質	g	0.4	1.4	2.3
タンパク質	g	2.0	2.6	3.9
総食物繊維	g	0.2	2.2	3.2
ビタミンB1	mg	0.0	0.11	0.20
マグネシウム	mg	2	42	51
ロイシン	mg	164	203	341
アルギニン	mg	172	224	359

おわりに

食品における糖質の割合についてはさまざまな議論がなされているが、主食の穀類を糖質供給源として捉えるだけではなく、全粒穀物に含まれる多様な成分の有用性も踏まえ、食事療法の在り方を検討する必要があると筆者は考えている。

参考文献
1) Sun Q, et al. Arch Intern Med. 170(11): 961-969, 2010.
2) Terashima Y, et al. Asia Pac J Clin Nutr. 26(3): 421-426, 2017.
3) Nakayama T, et al. Nutr Diabetes. 7(5): e273, 2017.
4) Tanaka Y, et al. Diabetes Care. 21(7): 1133-1137, 1998.
5) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病食事療法のための食品交換表 第7版. 日本糖尿病協会・文光堂, 東京, 2013.
6) Byrne CS, et al. Int J Obes. 39(9): 1331-1338, 2015.
7) Aune D, et al. BMJ. 353: i2716, 2016.

田中 逸
(聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科)

Diabetes Front

糖尿病再生医療の新時代

異種動物の体内でヒト膵臓を丸ごと作る未来が見えてきた

宮塚●本年1月、ラットの体の中でマウスの膵臓を丸ごと作り、そこから単離した膵島を糖尿病マウスに移植することで糖尿病の治療に成功したという研究成果が発表されました[1]。「胚盤胞補完法」という技術を用いて、膵臓を欠損したラットの体内にマウスの膵臓を作り、その膵臓から分離した膵島を糖尿病マウスに移植したところ、移植直後の5日間を除き、免疫抑制剤なしで1年以上にわたって正常血糖を維持させることができたという、革新的な研究です。これは異なる種類の動物の体内で臓器を丸ごと作製し、それを患者に移植する全く新しい再生医療の可能性を感じさせるものです。本日はこちらの研究を行っている「中内幹細胞制御プロジェクト」(研究総括:中内啓光先生)の小動物モデル研究グループで主導的な役割を果たし、各地で講演も行われている、東京大学医科学研究所 幹細胞治療部門 特任准教授の山口智之先生をお招きし、お話を伺いたいと思います。

山口 智之先生
(東京大学医科学研究所
幹細胞治療部門)

宮塚 健先生
(順天堂大学医学部内科学教室・
代謝内分泌学講座)

研究の概要 ～異種動物体内での臓器作製～

宮塚●それではまず、現在山口先生が携わっておられるご研究の概要についてお伺いしたいと思います。

山口●これまでの研究成果につきましては、先ほど宮塚先生からもご説明いただきましたが、膵臓欠損ラットの体内にマウスの膵臓を作り、それを糖尿病マウスの体内に移植することで糖尿病が治癒した、つまり違う種類の動物の体内での膵臓の作製に成功し、その臓器の移植治療の可能性を示唆したものです。

ここまでの成果で齧歯(げっし)類を使って研究コンセプトを示すことができたので、現在は霊長類を対象にしたプロジェクトを検討しています。まだヒトでの実験はできませんので、チンパンジーのiPS細胞(人工多能性幹細胞)を使い、マウスやラット、あるいはブタなどの体内にチンパンジー由来の臓器を作製することを目指しています。

宮塚●今度はチンパンジーのiPS細胞由来の臓器を異種動物体内に作製しようということですね。こちらも困難が多いものと思いますが、見通しはいかがでしょうか。

山口●やはり難しい研究だと思いますが、今、世界中でヒトとブタ、ヒトとマウスといった異種キメラの作製報告も出てきていますので、不可能ではないと思っています。

宮塚●マウスとラットは日本語に翻訳すると同じ「ネズミ」なので同じような動物だと思ってしまうかもしれませんが、マウスとラットではその大きさも違いますし、全く異なる生き物ですよね。以前、本研究全体を統括されている中内啓光先生の講演も拝聴したことがあるのですが、ブタの体の中にヒトの臓器を作ることと、ラットの体内にマウスの膵臓を作ることは、同じくらい難しいことだ、とおっしゃっていました。

山口●その通りです。**マウスとラットは一見似た種類の動物に思えますが、染色体の数も妊娠期間も違うし、進化の上でも離れた位置にある、別種の生物なのです**。ヒト・ブタ間の進化的距離と、ヒト・マウス間とのそれとは同じぐらい離れていますが、マウス・ラット間の進化的距離はそれの大体5分の1ほどでしょうか。それくらい、進化の上での距離が離れています。われわれの研究グループは2010年に、マウスとラットの生存可能なキメラを作ることに世界で初めて成功しました[2]。マウスとラットのキメラの研究自体は70年代からずっと行われていて、混合胚の作製例な

どはあったのですが、生存可能なキメラを作るまでにはこのようにとても長い時間がかかっています。それぐらい難しいものだったのです。

宮塚●その難しい課題を解決し、キメラの作製に成功したブレークスルーは何だったのですか。

山口●キメラを作る方法には、胚と胚を混ぜ合わせる方法「凝集法」と、胚の中にiPS細胞やES細胞を注入する方法「注入法」の2種類があり、過去の研究では凝集法によるキメラ作出が試みられていました。ですが、この凝集法を用いると、キメラの体だけでなく、ホスト(母体)とキメラをつなぐ胎盤も2種の細胞が混ざったキメラになってしまうのです。そのために正常に胎盤が形成されず、キメラ動物が生まれないのではないかと考えられています。

一方、注入法では、iPS細胞やES細胞は他の細胞には分化しても胎盤にだけは分化しないという性質があるので、ホスト動物由来の胎盤が正常に形成され、キメラ胎児の生命が維持される。成功のポイントはそこだったのではないかと思います。

宮塚●研究内容を拝見して興味深いと思ったのは、ラットの体内で作った膵島をマウスに移植するに当たって、どうしても、移植する膵島にはラットの組織が一部混じってしまいますね。そうなると、マウスの身体は免疫反応としてラットの組織を攻撃してしまう恐れがある。それで**5日間、免疫抑制剤を使われたということですが、逆にいえばたった5日で十分**だったのですね。

山口●そうです。なぜ最初の5日間だけ免疫抑制剤を使用したかというと、膵島の中に入っている血球が移植片対宿主病(graft-versus-host disease:GVHD)のような症状を起こし、マウスの体内に生着しないことを心配したのです。

異種の血管をつなぐとなるともっと慎重になるのですが、細胞が混ざっているだけであれば恐らく問題ないのではないかと考え、最初の5日間だけは念のために免疫抑制剤を使用しました。免疫抑制剤を使用しないケースは試していませんが、使用しなくとも問題ないのではないかと考えています。

宮塚●多少の拒絶反応というか、軽度のGVHDが起きても大事には至らない。そして最終的には、炎症細胞浸潤なども生じなかった、というお話ですね。ということは、最終的には血管や神経などの、免疫反応を生じさせるラットの組織は消えていったということですか。

山口●そうですね、なくなってしまったのです。恐らく免疫で排除されたのだと思います。

宮塚●面白いものですね。ということは、将来ヒト幹細胞を用いて他の動物の体内にヒトの臓器を丸ごと作製し、その臓器をヒトに移植する場合にも、同じことが期待できると考えていいのですか。

山口●はい、そうです。膵島移植の場合はそのお考えで問題ないと思います。

研究の課題 ～倫理的問題～

宮塚●山口先生たちが研究の上で克服すべき課題として気にされていることはありますか。

山口●一番の課題は倫理面の問題だと思います。本当にブタの中にヒトの臓器を作っていいのか。その議論は継続して行われていますね。

宮塚●医学研究における生命倫理の問題についての議論は、現在、流れが変わってきているのですか。

山口●日本では他国に比べて厳しい規制がありました。ですが、現在はこういった研究も徐々に認めてもらえるようになってきています。

宮塚●ブタの体の中でヒトの臓器を作れそうになってきているということですか。

山口●現在日本国内ではできませんが、認められるような方向で動いていただいていると思いますし、われわれもそのように働きかけています。

宮塚●海外ではヒトの臓器作製を目指した動物実験は可能なのでしょうか。

山口●日本では法律上、動物実験は認められていませんが、米国では安全性が認められれば、動物実験が可能です。

宮塚●では、米国では他の研究の動物実験と同様の実験計画書で、実際に行えるのですね。

山口●はい。実際に、米国ではヒトの細胞を用いたキメラ動物も作られています。

宮塚●それでは、日本でも同様の研究をやりたいけれどもできないもどかしさもあるのでしょうか。

山口●そうですね。現在はよりヒトに近い、チンパンジー由来のiPS細胞を使った研究を検討しています。チンパンジーも霊長類のため、実験を行うための規制は厳しいのですが、非侵襲的な実験であれば認められています。

宮塚●まずは、とりあえずチンパンジーのiPS細胞を使えるようになったということですね。となるとこのiPS細胞を異種動物の胚内に移植して、チンパンジー由来の臓器を丸ごと作るところまでは認められているのでしょうが、実際に作製した臓器をチンパンジーに戻すといった部分についてはまだハードルがあるのではないですか。

山口●現状ではできません。チンパンジーのiPS細胞から膵臓ができたら、チンパンジー由来の膵島を糖尿病ラットやマウスに移植するような形でなければ認めてもらうのは難しいと思います。

宮塚●霊長類のiPS細胞を使う許可をもらえるというだけでも画期的だったわけですね。お話を伺って、倫理的な課題がやはり大きいことが分かりました。ですが、その点を

除けば、例えばダイレクトリプログラミングや、iPS細胞・ES細胞から*in vitro*で臓器を作るよりも先生方のご研究はメリットが大きい気がするのですが、どう思われますか。

山口●メリットということであれば、恐らく、われわれの方法が唯一、**立体構造を含めた正常な臓器を作れる**方法だと考えています。これをヒトで実現することができたら、それは画期的なことだと思いますね。

宮塚●実現すれば、糖尿病領域に限っても移植治療の革命ですね。本当のキュアとは、先生方のご研究のようなストラテジーでなされるものだと思います。

山口●倫理的な問題を考えると、シャーレの上で正常な臓器を作れるのであれば、それが一番いいとも思うのですが。まずはわれわれの研究の実現を目指したいと思います。

技術的な課題 ～免疫反応の調整～

宮塚●ところで、今回の実験でホスト動物(＝ラット)の体は、自己の細胞とマウス由来の細胞との違いをどこかで認識しているのでしょうか。

山口●そうなんです。今回のキメラ動物を長い間飼育していると、ラットの免疫がマウスの膵臓を攻撃し始めます。マウスの膵島が免疫で破壊されてしまうと1型糖尿病に似た病態になってしまいます。

宮塚●なるほど。それは厄介ですね。

山口●はい、ですが、あまり長い年月をかけずに臓器を元の動物に移植すれば問題ありません。ホスト動物の免疫が臓器を攻撃しないよう、免疫反応を防ぐさまざまな方法についても研究しています。

宮塚●倫理的な課題のほか、技術的な課題としては、異種動物臓器間の免疫反応をいかに調節するかが焦点ということですね。

研究の新規性・発展性

宮塚●研究をされてきた中で、山口先生ご自身が興奮するようなデータや体験などはありましたか。

山口●やはり臓器の大きさですね。ラットの体内でマウス細胞由来の膵臓を作った場合、その大きさはラットの膵臓に近く、マウスの体の中にある膵臓よりもかなり大きなものができることが分かりました。ですから、ヒトの臓器をブタの体内で作るときも、大きいブタだったら大きい臓器ができると思います。

宮塚●膵臓以外に、どのような臓器を作ることを目指していますか。例えば糖尿病に関連する臓器でいいますと、腎臓はいかがでしょうか。

山口●ええ、腎臓を作ることにもトライしています。

宮塚●腎臓の場合、血管を異種動物間でつながなければならないでしょうから、膵島移植と同じというわけにはいかないのではないでしょうか。

山口●そこが難しいところです。

宮塚●血管をつなぐ必要がある臓器という意味では肺や肝臓も難しいのではないでしょうか。

山口●そうですね。血管をつながないといけない臓器の作製は難しいですね。

宮塚●同種動物間ですら、例えば人種のような違いがありますし、例外的要素も大きいものと思います。異種動物間ではなおのこと難しいのでしょうね。そういう意味では、膵島はやりやすかったということなのでしょうか。

山口●最初のサンプルとしてとても良い対象だったと思います。

宮塚●山口先生は世界各地でご講演されていますが、どういった質問を受けますか。

山口●皆さんからよく聞かれるのはやはり、「本当にヒトでできるのか？」ということですね。それは現時点では「分からない」としか言いようがないのですが、先ほど申し上げたように、近年、ヒトと異種動物のキメラの作製例は数多く報告されていますので、できると思っています。実際、われわれの研究チームでも、ヒトiPS細胞が胚の中でちゃんと発生していく過程をシャーレの上では確認できていますので、**倫理的な規制が解禁されればもっと大幅に研究を前に進めることができる**と思います。

現場の医療者へ伝えたいこと

宮塚●研究者のお立場から糖尿病臨床に携わる医師や看護師、その他医療従事者の方々へ伝えたいことはありますか。

山口●われわれの研究は基礎研究なので、普段、現場の方々はあまり目にする機会がないものだと思います。例えば国の定める倫理面での規制などに関して、**現場の医療者や患者の方々が「こういった治療法が必要だ」「こんな医療を行うために研究を進めて欲しい」といった声を上げてくださると、大変ありがたい**です。

宮塚●今回の記事を読む方の中には、普段臨床の現場で糖尿病患者さんと接している方も多いので、山口先生の想いが届くことと思います。山口先生ご自身がもし1型糖尿病で、この治療を世界で最初に受けるとした場合、不安はありますか。

山口●もし私が糖尿病患者だったら、サル由来の膵臓でもいいから入れて欲しいと思います。

宮塚●そのぐらい、安全性の高い膵臓ができている自信があるということですね。

山口●はい。われわれの研究には自信を持っています。

フィジシャン・サイエンティスト ～臨床を知る研究者の重要性～

宮塚●近年、日本でも米国でもフィジシャン・サイエンティスト、つまり診療と研究の両方に従事する医師を養成しようという動きがありますが、山口先生としてはどう思われますか。

山口●とても重要だと思います。われわれ基礎研究者は、病気について分からないことが多いのです。病気のことを分かっている人は、この病気を治すのだという目標が明確なので、基礎研究から臨床につなげていく力があると思います。

宮塚●私も将来は病院勤務を考え、在学中だけやろうと思っていた研究が思った以上に面白く、研究にはまってしまった人間です。モチベーションはあったつもりですが、最初は手が追い付かず、空回りすることも多かったです。多分、若い医師の中には、そういうもどかしさを抱えながら研究している方もいると思います。山口先生から、そのような方々にアドバイスやメッセージをいただけますか。

山口●フィジシャン・サイエンティストの考え方は医学研究において非常に重要だと思います。われわれの研究室にもMDがいますが、「この技術で病気の治療をするにはどうしたらいいのか」という最終的な部分については彼らに聞かないと分からない面が多く、研究を進める上で非常に重要な役割を果たしています。

宮塚●ありがとうございます。先生方のラボにも医師がおられるのですね。

山口●内科医が所属しています。彼らから得られる気付きも多いです。例えば今回の研究でも、できた膵臓の機能を調べるにはどういう検査が必要なのか、一般的に糖尿病を治療するときにどういう検査をやっているのかといったアドバイスをしてもらいました。

糖尿病再生治療の今後

宮塚●最後に、再生医療に関して、本紙は医師だけではなく、看護師や栄養士など医療に携わる多くの方々にも読んでいただいているので、医療従事者全体に向けたメッセージをいただければと思います。

山口●われわれの研究がもしヒトで成功すれば、糖尿病は治らない病気ではなくなりますので、医療従事者の方にも、患者の方々にも、ぜひ希望を持ってほしいですね。われわれの研究がここまで来るのに10年かかりました。ヒトの細胞を用いた研究が解禁されれば、これからの10年できっとそれを実現できると思います。

宮塚●倫理面の規制がクリアされるかどうかで、実現が何年後になるかも大きく変わってくるということですね。

山口●そうですね。そのハードル次第で、研究の結実する時期も変わってくると思いますが、われわれは「必ず成し遂げる」と思って研究に取り組んでいます。課題は多いですが、「できないでしょう」と言われると「いや、そんなことはない、やってやろう」というエネルギーがみなぎるのが基礎研究者だと思います。研究はやってみなければ分からないし、発展もありません。誰も取り組んでいないことに挑戦する姿勢が大切だと考えています。

宮塚●本日は糖尿病根治の可能性や、再生医療の未来全体に大きく関わるような大変興味深いお話を伺いました。どうもありがとうございました。

山口●ありがとうございました。

(DITN)

参考文献
1) Yamaguchi T, et al. Nature. 542 (7640) : 191-196. 2017.
2) Kobayashi T, et al. Cell. 142 (5) : 787-799. 2010.

REPORT

第53回 欧州糖尿病学会(EASD 2017)報告記

日本発の大規模臨床試験J-DOIT3を中心に

●植木 浩二郎(国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター)

第53回欧州糖尿病学会(53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes、以下EASD 2017)は、2017年9月11～15日までポルトガルのリスボンで開催された。今回の学会では、3つの大規模臨床研究、ACE trial(Acarbose Cardiovascular Evaluation)、EXSCEL trial(EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering)、J-DOIT3(Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases)の結果が新たに発表されたが、本稿では、特にJ-DOIT3の結果を中心に報告する。

ACE trialでは、糖尿病未発症の耐糖能異常者で心血管疾患の既往のある中国人6522人をα-グルコシダーゼ阻害薬のアカルボース投与群とプラセボ群にランダムに割り付け、中央値で5年間介入した[1]。主要評価項目は、5 point MACE(Major Adverse Cardio-vascular Events)、つまり、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、心不全による入院であったが、両群に差を認めなかった[ハザード比(HR):0.98、$p=0.73$]。しかしながら、先行研究と同様、糖尿病の発症は有意に18%抑制された($p=0.005$)。

一方、EXSCEL trialは、心血管ハイリスクを有する2型糖尿病患者14752人(73.1%に心血管疾患の既往)を週1回エキセナチド製剤投与群とプラセボ群にランダムに割り付け、中央値で3.2年介入した[2]。主要評価項目は3 point MACE(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)で、プラセボに対する非劣性を検証し、証明されれば優越性を検証するプロトコルであった。エキセナチド投与によって主要評価項目は9%抑制され、非劣性が証明されたが($p<0.001$)、優越性は証明されなかった($p=0.06$)。主要評価項目の各コンポーネントについても両群間で有意差はなかった。

2型糖尿病の合併症ハイリスク群に対する多因子介入効果を検証

J-DOIT3については、9月15日、東京大学の門脇孝教授、中央大学の大橋靖雄教授および筆者がJ-DOIT3のために設けられた1時間のシンポジウムで、その結果を初めて公表した。さらに本シンポジウムにおいては、フィンランドのヘルシンキ大学Per-Henrik Groop教授がneutral commentatorとして講評を行った。J-DOIT3は、45～69歳の2型糖尿病で高血圧か脂質異常症のある日本人患者2542人を、現行のガイドラインに沿った治療を施す従来治療群[目標:HbA1c<6.9%、血圧130/80mmHg、LDLコレステロール<120mg/dL(心血管疾患の既往がある場合は<100mg/dL)]と、より厳格なコントロールを目指す強化療法群[目標:HbA1c<6.2%、血圧120/75mmHg、LDLコレステロール<80mg/dL(心血管疾患の既往がある場合は<70mg/dL)]にランダムに割り付け、血管合併症に対する抑制効果を比較したものである[3]。

登録時の患者背景(表)は、平均年齢59歳、糖尿病罹病期間は約8.5年、BMI 25kg/m^{2}弱、HbA1cは約8.0%、血圧は約134/80mmHg、LDLコレステロールは約125mg/dLで、心血管疾患既往者が約11%含まれていた。また、喫煙者が従来治療群より強化療法群に有意に多く含まれていた(21.0% vs. 25.8%)。最終的に従来治療群と強化療法群の各パラメータの平均は、HbA1c(7.2% vs. 6.8%)、血圧(129/74mmHg vs. 123/71 mmHg)、LDLコレステロール(104mg/dL vs. 85mg/dL)で、いずれも強化療法群で有意に改善していた。主要評価項目は、全死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈および脳血管血行再建術で、副次評価項目は、全死亡・心筋梗塞・脳卒中の複合評価項目、腎症の発症・進展、網膜症の発症・進展、下肢血管病変(下肢切断、血行再建術)であった。

厳格な多因子介入は、合併症の発症を有意に抑制

中央値8.5年の介入の結果、強化療法によって主要評価項目については統計学的に有意でないものの19%の抑制($p=0.094$)を認めたが、あらかじめ定められた喫煙などの危険因子で補正すると24%有意に抑制($p=0.042$)[4]された。主要評価項目のコンポーネントである全死亡、冠動脈イベント(心筋梗塞+冠動脈血行再建術)、脳血管イベント(脳卒中+脳血管血行再建術)について事後的に解析したところ、全死亡や冠動脈イベントに有意差はなかったが、脳血管イベントは強化療法によって58%有意に抑制されていた

($p = 0.002$)。副次評価項目については、腎症が32%($p < 0.0001$)、網膜症が有意に14%($p = 0.042$)抑制されていたが、下肢血管病変については件数も少なく差を認めなかった(**図**)。

主要評価項目について補正前には有意差を認めなかったことについて、門脇教授は、従来治療群のコントロールも極めて良好であったこと、強化療法群でいくつかの項目で目標に達しなかったこと、心血管死が極めて少なかったこと(97例中5例、従来治療群のみに発生)、血行再建を評価項目として加えたことなどを挙げた。

一方で、重症低血糖を起こさずに(介入期間8.5年で、重症低血糖の発生は従来治療群4例、強化療法群7例)良好な血糖コントロールを得ることができることが示され、現行のガイドラインよりも厳格な介入により脳血管障害、腎症、網膜症を減少させることができたことから、将来のガイドラインの変更につながる可能性があると結論付けた。

Groop教授からは、糖尿病治療に対する多因子介入の意義という点において、従来はSteno-2研究という極めて小規模な研究のみがエビデンスとして存在していたが、J-DOIT3により大規模に追認されたこと、日本人にも多因子介入が合併症予防に有効であると示されたことで、現行のガイドラインよりもさらに厳格に介入することの意義が示された臨床的に大変重要な研究である、とのコメントがあった。今後、J-DOIT3に関しては、さまざまな解析結果を順次公表していく予定である。

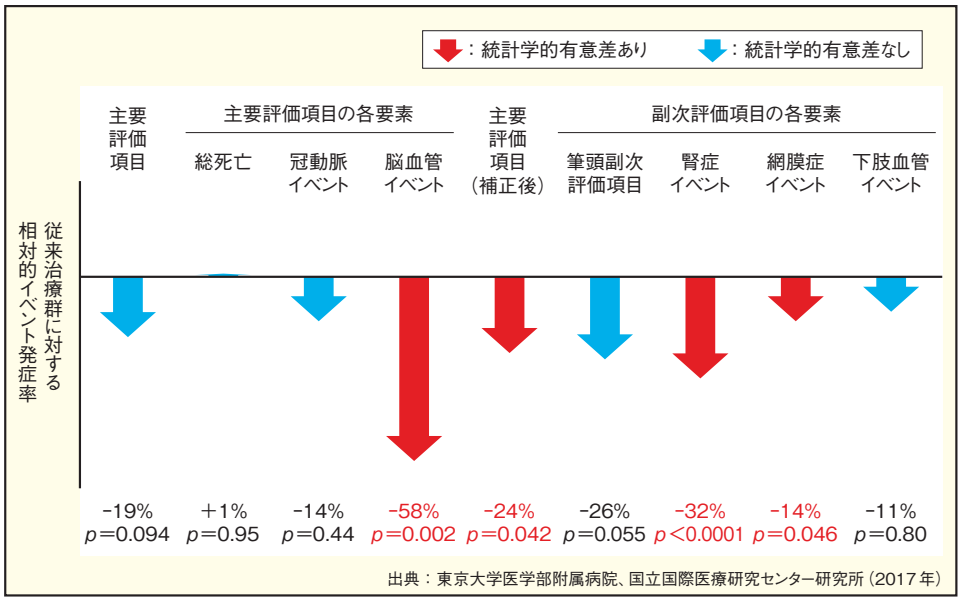
表 J-DOIT3 studyの登録時の背景*

	従来治療群	強化療法群
年齢(歳)‡	59.1±6.3	58.9±6.4
女性 症例数(%)‡	480(37.8)	485(38.2)
糖尿病の罹病期間(年)	8.47±6.99	8.58±7.00
喫煙状況 症例数(%)† あり / 以前あり / なし	267 / 416 / 588 (**21.0** / 32.7 / 46.3)	328 / 370 / 571 (**25.8** / 29.2 / 45.0)
大血管症の既往 症例数(%)‡	142(11.2)	146(11.5)
体重(kg)	65.9±12.0	65.4±11.9
体格指数(kg/m^2)	24.9±3.8	24.8±3.6
空腹時血糖値(mg/dL)	158.7±39.4	159.6±41.5
HbA1c(%)‡	7.98±1.05	8.01±1.05
収縮期血圧(mmHg)	134.1±16.3	133.5±16.9
拡張期血圧(mmHg)	80.0±11.1	79.3±10.8
LDL-コレステロール(mg/dL)	125.6±31.7	125.5±30.6
HDL-コレステロール(mg/dL)	54.5±14.0	54.4±14.9
中性脂肪(mg/dL), 中央値(IQR)	123(88, 177)	121(85, 180)

* 値は平均±標準偏差, IQR:四分位範囲(interquartile range)
† χ二乗検定でのp値<0.05, ‡ 割付因子

出典:Ueki K, et al. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016; 4: e000123.より引用

図 J-DOIT3における強化療法群の各評価項目に対する効果



出典:東京大学医学部附属病院、国立国際医療研究センター研究所(2017年)

参考文献

1) Holman RR, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. doi:10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
2) Holman RR, et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1228-1239.
3) Ueki K, et al. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016; 4: e000123.
4) Ueki K, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; Oct 24. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30327-3. [Epub ahead of print]

ZOOM UP

サーチュインと糖尿病

●古家 大祐(金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学)

サーチュインとは

Sir2(Silent information regulator2)は、酵母における栄養素の制限と寿命の延長効果に関する研究において同定されたタンパク質である。現在、Sir2およびそのホモログ(相同体)は併せて「サーチュイン」と総称されており、7種類(Sirt1～7)存在している[1]。Sirt1、2、3、5、6、7は脱アセチル化酵素活性を、Sirt4および6は、ADP-リボシル化転移酵素活性を有する(図1)。サーチュインが脱アセチル化酵素として活性化される際、NAD^+が基質として利用される。その結果、標的蛋白のリジン残基の脱アセチル化と、2'-O-アセチルADPリボース(2'-OAADPr)とニコチンアミドが生成される。また、ADPリボシル化転移酵素として活性する際にも、NAD^+が利用される。サーチュインの細胞内局在は、Sirt1、2は核および細胞質(Sirt1は主に核、Sirt2は主に細胞質に局在)に、Sirt3、4、5はミトコンドリア(Sirt3は核、細胞質にもみられる)に、Sirt6、7は核内にあると考えられている。サーチュインは、抗老化を含む寿命の制御のみならず、糖尿病・心血管疾患・腎臓病・神経変性疾患を含む老化関連疾患の発症・進展の抑制に重要な役割を果たしていることが示され、それら疾患に対する治療標的としての可能性が模索されてきた。

Sirt1による細胞機能の制御

Sirt1は、カロリー制限(Caloric restric-tion：CR)によりその発現と活性がさまざまな細胞・組織において増加することが知られており、最も広く研究されている。Sirt1は、NAD^+依存性脱アセチル化酵素であり、NAD^+を基質として活性化され、その標的分子として多くの転写因子・コファクター・タンパク質(FOXOs, NF-κB, p53, PGC-1α, HIF, eAtg5, 7, LC3, PPARa, SREBP, LXR, FXR, BMAL, PER2, LKB1など)を脱アセチル化する。その結果、DNA損傷の修復・抗酸化ストレス・オートファジーの促進・ミトコンドリア バイオジェネーシス・抗炎症作用などを発揮して、糖・脂質代謝やストレス抵抗性の調節に重要な役割を果たしている[2]。

Sirt1とインスリン抵抗性/糖尿病

Sirt1と糖代謝の制御機構を図2に示す。高脂肪食を与えたマウスの脂肪組織では、Sirt1発現の低下とそれに随伴するアセチル化-NF-κBの増加による炎症状態がみられるが、Sirt1の活性化はNF-κBの脱アセチル化を介した抗炎症作用を発揮して、高脂肪負荷による炎症反応を介した脂肪組

図1 サーチュイン活性化と酵素反応

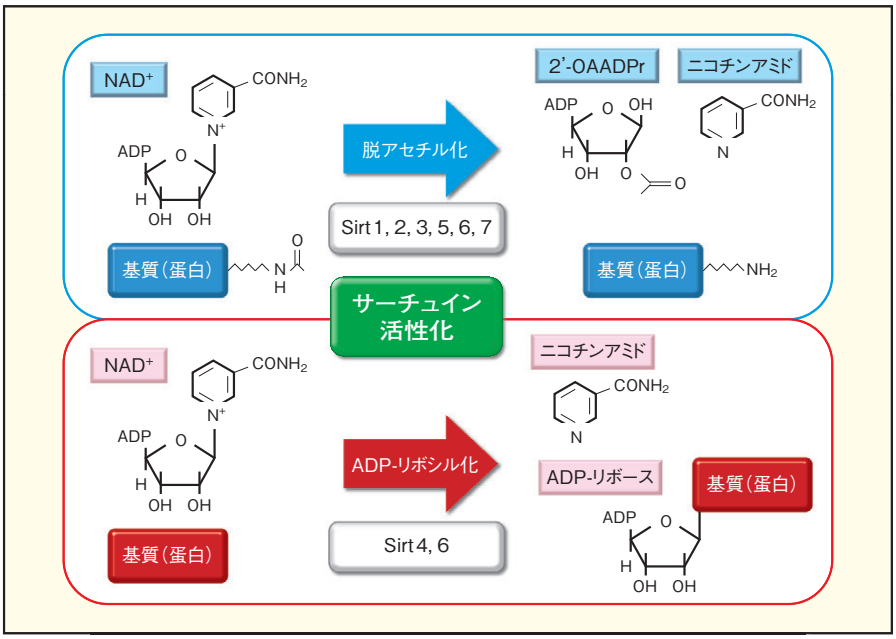
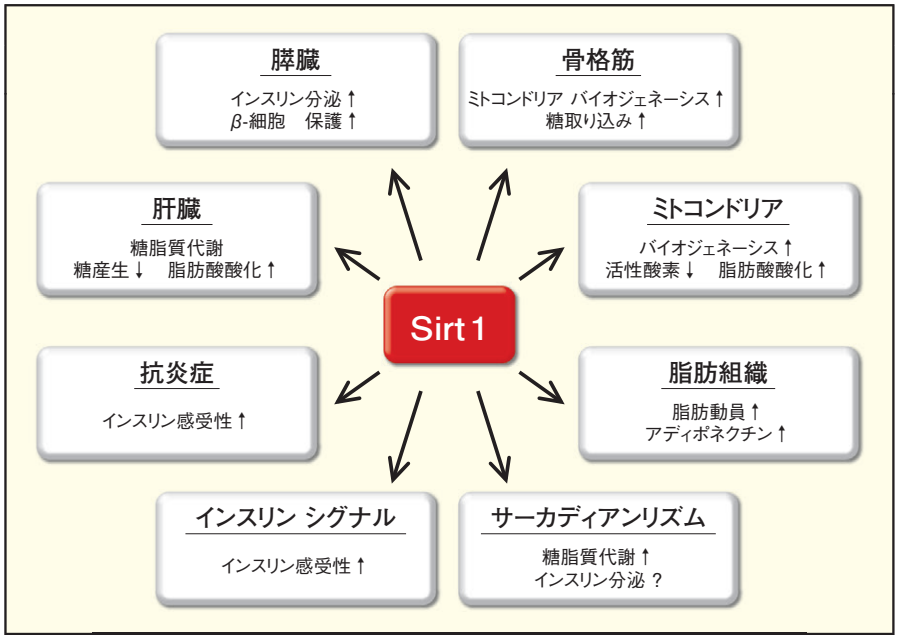


図2 Sirt1と糖代謝の制御機構



織のインスリン感受性の低下を改善することが報告されている[3]。また、Sunらは、高脂肪食を負荷したマウスの骨格筋でも、Sirt1の発現が低下しており、Sirt1が、インスリン伝達を負に制御するPTP1B(チロシン脱リン酸化酵素)の発現を抑制的に調節し、インスリン感受性を上昇させることも報告している[4]。さらに、培養細胞を用いた研究では、Sirt1がインスリン受容体基質2(IRS-2)あるいは、PI3-キナーゼの活性調節にも関与する可能性も示されている[5]。ヒトの研究においても、メタボリックシンドローム患者の末梢血単核球では、非メタボリックシンドロームのそれと比べて、Sirt1の発現が低下していること、そして、そのSirt1の発現低下が、インスリン抵抗性と負に相関していることが示されている[6]。さらに、脂肪組織におけるSirt1の発現低下が、肥満ならびにインスリン抵抗性・脂肪組織の炎症と関連していることや、2型糖尿病患者の骨格筋では、非糖尿病のそれと比較して、Sirt1の発現量が低下していること、そしてインスリン刺激に対する反応性の低下を認めることも報告されている[7,8]。われわれもまた、単核球におけるSirt1活性の抑制が栄養応答シグナルの調節障害を介したオートファジー機構の低下を来し炎症を惹起することにより、インスリン抵抗性あるいは、それと関連する動脈硬化症の病態形成に寄与する可能性を報告した[9]。さらにSirt1が、脂肪組織においてFOXO1の脱アセチル化を介して、インスリン感受性増強作用を有するアディポネクチンの発現を正に調節していること、肝・筋においてPGC-1αの脱アセチル化を介してミトコンドリア バイオジェネーシスを誘導し脂肪酸酸化を促進すること、抗酸化酵素の発現増加による抗酸化ストレス作用などを発揮することも報告されている[10]。また、サーカディアンリズム不全が、肥満・メタボリックシンドローム・糖尿病の発症にも関与している可能性が考えられている。Sirt1はその中心的遺伝子であるClockやBMAL1の調節にも密接に関与している[11]。加えて、膵β細胞特異的Sirt1過剰発現マウスを用いた研究において、膵β細胞におけるSirt1のインスリン分泌機構への関与[12]と、Sirt1の酸化ストレスおよびサイトカインによるβ細胞障害に対する抗炎症作用を介した保護効果に関する報告もなされている。また、メトホルミンあるいはレスベラトロールによって活性化されるSirt1は、肝臓の糖新生の抑制とインスリン抵抗性を改善することも示されている。

このように、Sirt1は、インスリン抵抗性の改善あるいは、インスリン分泌に対しては保護的に働き、その結果、糖代謝を改善する可能性がある。従って、肥満・メタボリックシンドローム・糖尿病状態にみられる糖代謝障害に対する治療の新たな標的として期待されている。

参考文献

1) Kitada M, et al. Curr Drug Targets. 14(6):622-636, 2013.
2) Imai S, et al. Nature. 403(6771):795-800, 2000.
3) Yoshizaki T, et al. Mol Cell Biol. 29(5):1363-1374, 2009.
4) Sun C, et al. Cell Metab. 6(4):307-319, 2007.
5) Zhang J. J Biol Chem. 282(47):34356-34364, 2007.
6) de Kreutzenberg SV, et al. Diabetes. 59(4):1006-1015, 2010.
7) Gillum MP, et al. Diabetes. 60(12):3235-3245, 2011.
8) Fröjdö S, et al. Mol Cell Endocrinol. 335(2):166-176, 2011.
9) Takeda-Watanabe A, et al. Biochem Biophys Res Commun. 427(1):191-196, 2012.
10) Liang F, et al. Nature Rev Endocrinol. 5(7):367-373, 2009.
11) Nakahata Y, et al. Cell. 134(2):329-340, 2008.
12) Moynihan KA, et al. Cell Metab. 2(2):105-117, 2005.

Educators

糖尿病腎症の栄養ケアマネジメント

●塚田 芳枝(杏林大学医学部付属病院 栄養部)

当院の概要

杏林大学医学部付属病院は、東京都三鷹市に位置する大学病院である。主な患者は、多摩地区をはじめ東京都23区や近隣諸県の住民だが、都市部の大学病院に比べると地域密着型の病院であることが特徴である。

許可病床数1153床、平均在院日数は12.2日、診療科は34科、その他、高度救命救急センター、総合周産期母子医療センター、腎・透析センターなどが横断的な組織として確立されている。

栄養部門は病院長直属の部署に位置しており、16人の管理栄養士が配置されている。患者給食の管理体制が完全委託であることから、病院の栄養士は入院・外来患者に対する栄養指導や入院患者への栄養管理を中心とした業務に当たっている。

栄養指導の実施状況

栄養指導の実施件数は、表の通りである。昨年の栄養指導総件数は10483件で、月平均800～900件の栄養指導を行っている。内訳としては、診療報酬に基づき医師の指示の下行う栄養指導が9092件(86.7%)であり、入院期間の短縮化により、入院に比べ外来での栄養指導割合が圧倒的に多い状況にある。

また、診療報酬下で行った指導の疾患内訳(主病名)は、図の通りである。主病名に糖尿病を挙げた者が全体の63%と最多であり、併病名に糖尿病がある者も含めれば、糖尿病患者は栄養指導対象者の相当数を占めると推測される。糖尿病を扱う主科である糖尿病・内分泌・代謝内科の外来患者が月平均2500人程度、入院患者が月平均350人程度であることから、栄養士が現在対応している患者以外にもニーズはあると考えられる。

多職種による糖尿病療養指導体制

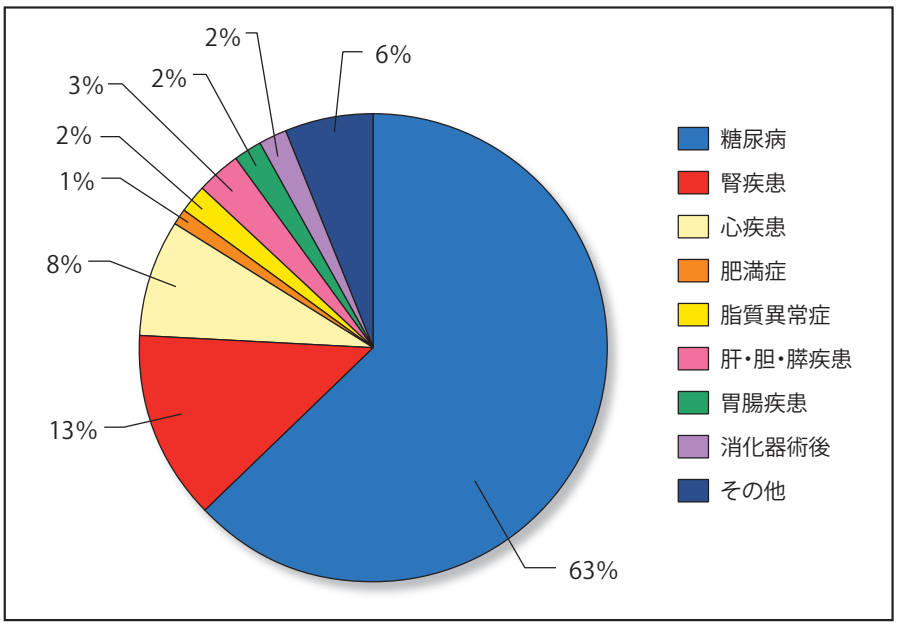
糖尿病治療にとって重要なことは血糖値を良好にコントロールし、合併症の発症・進展を阻止することである[1)]。そして、そのためには患者の自己管理が重要となる。そこで、食事療法、運動療法、薬物療法を患者自身が習得し実践できるような支援が求められる。

2005年、当院では患者の療養生活を支援するために、糖尿病・内分泌・代謝内科の外来に「糖尿病療養指導外来」を開設した。医師の診察室に隣接した環境下に療養相談室を設置し、糖尿病療養指導士(日本糖尿病療養指導士・西東京糖尿病療養指導士・糖尿病看護認定看護師)の資格を持つ看護師・管理栄養士・薬剤師・臨床検査技師が日々交代

表　栄養指導実施件数(平成28年度実績)

診療報酬内				診療報酬外			合計
外来	入院・個人	入院・集団	小計	育児相談	人間ドック	小計	
6821件	1941件	330件	9092件	241件	1150件	1391件	10483件
(65.1%)	(18.5%)	(3.1%)	(86.7%)	(2.3%)	(11.0%)	(13.3%)	(100%)

図　疾患別栄養指導状況(平成28年度実績)



で療養相談に当たるようにした。患者の増加に伴い、療養相談室を2室に増設し、1室を栄養相談室(栄養士が待機)、もう1室を食事以外についての療養相談室(栄養士以外のコメディカルが待機)とし、現在に至っている。このような環境が整備されたことで、多職種によるチームで患者の療養生活を多角的に支援することが可能となった。

2012年、診療報酬改定で「糖尿病透析予防指導管理料」が新設された際には、これまでのこうした体制の一部を調整して加算申請を開始し、現在は40～50人の患者が対象となっている。

多職種間の情報共有は日常的に行われるが、糖尿病療養指導に関連した部署が合同で行う定例会議や、糖尿病透析予防指導管理料の対象患者に対して行うカンファレンスでも情報を共有し、患者がより良い療養生活を送るための支援を目指している。

糖尿病の食事療法から糖尿病腎症の食事療法へ

糖尿病の食事療法では、1日3食、適切なエネルギー摂取のできる栄養バランスの良い食事を心掛けることが基本となる。十分に野菜を摂取し、脂質が過剰摂取とならないよう控える。そして、果物や乳製品は適量とし、間食や嗜好品は控える。早食いに注意し、よく噛んで食べるなどが食事の基本的なポイントである。これはまさに健康食そのものである。患者のご家族も同様の食事を取り、食事療法に参加していただくことで患者の実践度が上がる。

しかし、糖尿病腎症を合併した食事療法に移行すると状況が変わってくる。糖尿病腎症では、第1期(腎症前期)より高血圧があれば食塩摂取に対する制限が必要となり、第3期(顕性腎症期)以降であれば高血圧の有無に関係なく1日6g未満の食塩制限が必要となる。一方、「平成27年『国民健康・栄養調査』の結果」によれば、成人した日本人の1日の食塩摂取量は、男性で11.0g、女性で9.2gとなっており[2]、1日6g未満の制限を大きく上回っている現実がある。食塩制限についても、家族が患者と共に取り組むことが望ましいが、制限と現実との格差が患者のみならず家族の拒否感となり、食事療法の実践を妨げる原因となることがある。

また、第3期(顕性腎症期)からはタンパク質摂取の制限が必要となる。タンパク質の制限は、第3期(顕性腎症期)で0.8～1.0g/kg標準体重/日、第4期(腎不全期)で0.6～0.8g/kg標準体重/日が目標となる[3]。これは1日のタンパク質摂取量に換算すると、患者の体格にもよるが、30～50g程度に相当する。先の調査によれば、成人した日本人の1日のタンパク質摂取量は男性で70～80g程度、女性で60～70g程度であり[4]、この格差が患者のタンパク質制限の実践への障害となる。この障害を取り除くために、栄養士は患者の生活状況に応じて、低タンパク食品など特殊食品の導入を勧めることがあるが、味や経済的な理由から拒否されてしまうケースもある。

さらに、第4期(腎不全期)ではカリウム制限が必要となるケースが多い。カリウム制限が必要になると、これまで「毎食、十分摂取すること」と指導されていた野菜類に対する方針が一変し、患者に戸惑いが生じる。また、「野菜ならば、いくらでも食べていい」との認識に新たな「制限」を課されることとなり、食事療法に対する不満につながることがある。

栄養ケアで心掛けていること

健康食といえる糖尿病の食事療法から糖尿病腎症の食事療法への転換の際、その実践度は患者の意欲・理解に影響を受けるが、障害も多い。

残念ながら腎症に移行してしまったケースでは、速やかに、そして、患者の混乱や不満を最小限に食い止めるべく栄養ケアを行う必要がある。

当院では、患者の理解度や実践状況を栄養指導ごとに評価し、一度栄養指導依頼を受けた患者に対しては、患者ごとに到達目標を定め、目標達成に向け可能な限り継続フォローを行っている。また、入院を機に外来での継続フォローが中断されたケースを過去に経験したことから、該当病棟の栄養士が橋渡し役となり、退院の際に外来での継続フォローへとつなげるよう心掛けている。

糖尿病腎症の栄養管理は病期ごとに食事療法のポイントが変化する特徴があり、途切れのない栄養ケアが重要となる。今後も多職種と連携して患者の生活状況に合った実践可能な栄養指導を行い、患者の栄養ケアに努めたい。

参考文献

1) 日本糖尿病学会編・著: 糖尿病治療ガイド2016-2017. p 41-44, 文光堂, 東京, 2016.
2) 厚生労働省. 平成27年「国民健康・栄養調査」の結果. 2016-11-14. http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000142359.html.
3) 日本糖尿病学会編・著: 糖尿病治療ガイド2016-2017. p 84-85, 文光堂, 東京, 2016.
4) 菱田明・佐々木敏監修: 日本人の食事摂取基準[2015年版] 厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2015年版)」策定検討会報告書, 第一出版, 東京, 2014.

糖尿病 DATA BOX

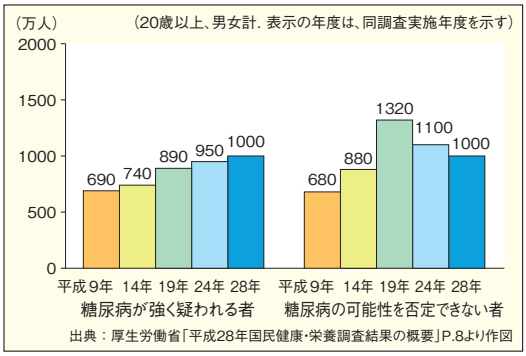
日本人糖尿病患者の推計数、初の1000万人に

わが国で糖尿病が強く疑われる者(以下、糖尿病有病者)の推計が初の1000万人に上ったことが、厚生労働省が実施し、2017年9月21日に公表された平成28年国民健康・栄養調査の結果から分かった。糖尿病有病者※推計数は前回調査(平成24年)より50万人増加し、依然として増加傾向にあることが明らかになった。年齢階級別にみると、年齢が高い層での割合が高い。また、糖尿病の可能性を否定できない者(以下、糖尿病予備軍)の推計は1000万人と、前回調査より100万人減少した。

今回の調査では、前回に引き続き2回目となる拡大調査が実施され、基本項目に加え、重点項目として糖尿病に関する状況も調査された。それによると、糖尿病有病者のうち、現在治療を受けている者の割合は76.6%で、男女とも有意な増加が示された。しかし、性別および年齢階級別では、40歳代男性において「治療なし」の割合が48.5%と前回とほぼ同率で、働き盛りといわれる年齢層での未治療率が他の年齢層に比べ際立っていた。未治療者への受診勧奨や治療中断者に対する継続支援など、この年齢層に属する男性患者の「治療と仕事の両立」という難題をいかに乗り越えさせ、将来の重症化予防につなげるかということは依然として、糖尿病治療に携わる医療スタッフに課された課題である。

※「糖尿病が強く疑われる者」とは、HbA1c測定値のある者のうち、HbA1c値が6.5%以上または糖尿病治療の有無に「有」と回答した者を指す。「糖尿病の可能性を否定できない者」とは、HbA1c測定値のある者のうち、HbA1c値が6.0%以上、6.5%未満で、「糖尿病が強く疑われる者」以外の者を指す。

図 「糖尿病が強く疑われる者」、「糖尿病の可能性を否定できない者」の年次推移



出典:厚生労働省「平成28年国民健康・栄養調査結果の概要」P.8より作図

Q & A

糖尿病の食事療法と人工甘味料

●丸山 千壽子
(日本女子大学 家政学部 食物学科)

Q 糖尿病ケアに人工甘味料を活用する際の留意点についてご教示ください。 (愛知県 Y.N)

A

私たちは食物を食べて生命維持に必要な栄養素などの成分を取り入れるだけでなく、味や匂いを楽しむことができる。そのため、「おいしい」食事は満足感や幸福感をもたらす。多くの人にとって、食事の満足度はQuality of life(QOL)を左右する重要な因子であり、甘味は脳内報酬系を活性化させて快感をもたらす。

糖尿病の食事療法では、適正体重を維持するために肥満があれば摂取エネルギーの制限を行う。また、食後の血糖上昇抑制には糖質摂取量の調整が有効である。そのためには、主食の摂取量がまず調整対象となるが、糖尿病患者の食事摂取状況を調査すると、必ずしも主食の過剰摂取が問題ではなく、菓子などの嗜好品を減らすことができずに難渋している例も多い。そこで、「甘いもの」が食べられないストレスを軽減させるために、砂糖以外の甘味料を用いた低糖質の菓子やデザートなどを勧める提案がされている[1,2]。最近は低糖質の菓子やケーキなどを販売する店やレストランも増え、食生活の楽しみを損なわずに食事療法を長く続けていくための社会的環境支援が進んでいるといえよう。

これらをうまく使い、糖質や総エネルギーの摂取量を適正に維持できれば、減量や血糖コントロール改善などの効果が期待できる。ただし、人工甘味料による低エネルギー食であっても、多量に食べれば摂取エネルギーは過剰となる。また、間食やデザートをたくさん食べたために他の摂取すべき食品の摂取量が減り、栄養バランスが崩れる恐れもあるので、基本的な食事療法を逸脱しない範囲での利用を勧めたい。

人工甘味料に対する需要

さて、低糖質のレシピでは人工甘味料が使われているものが多い。市販食品でも「低糖質」、「カロリーゼロ」などと表示された商品が多く出回っている。甘味料には、天然成分由来のものと、人工的に化学合成された人工甘味料とがある(**表**)。天然成分由来のものの多くは高いエネルギーを持ち、果糖はショ糖(砂糖)と比べてやや強い甘味を呈するが、ほとんどの甘味料の甘さはショ糖より弱い。ところが、人工甘味料の甘さはショ糖の約200～600倍(ネオテームは約7000～13000倍)と極めて強く、ごく少量で甘味が感じられる。これらを使えば低コストで消費者のニーズに応えることができるので、菓子や清涼飲料水などの嗜好品のみならず、調味料、水産練り製品、漬物、乳製品など、極めて多くの加工食品に用いられている。近年は、複数の人工甘味料を組み合わせて味質を良くする工夫がなされている。

人工甘味料は少ない使用量で十分な甘味を感じられ、相対的に天然甘味料より摂取エネルギーが少なくなるため、コーヒーや紅茶に砂糖を入れたい甘党の糖尿病患者に、テーブルシュガーとして古くから利用が勧められてきた。最近は清涼飲料水の市場規模が拡大しており、人工甘味料を用いてエネルギーを低減させたダイエット飲料の生産量も増加している。

表 甘味料の種類

種 類	例
天然糖質甘味料	ショ糖、ブドウ糖、果糖、ハチミツ など
糖アルコール	ソルビトール、マンニトール、キシリトール など
配糖体およびその誘導体	甘草:グリチルリチン、ステビア葉:ステビオシド、甘茶:フィロズルチン
タンパク質系	ソーマチン
酵素転移オリゴ糖	イソマルツロース(パラチノース)、フラクトオリゴ糖、トレハロース など
アミノ酸およびペプチド	アスパルテーム、ネオテーム
高甘味度甘味料	サッカリンナトリウム、アセスルファムカリウム、スクラロース

人工甘味料が糖尿病に及ぼす影響

人工甘味料を使用したダイエット飲料が肥満や糖尿病に及ぼす影響については多くの研究がある。6カ月以上介入したランダム化比較試験では、人工甘味料摂取によるインスリン抵抗性やHbA1c値の改善効果については一致した結果は認められていない[3]。一方、コホート研究のメタ解析では、結果にバイアスがあることに留意すべきであるが、1日1杯の砂糖含有飲料の摂取は肥満のリスクを高め、2型糖尿病の発症リスクを18%増加させるのに対して、人工甘味料飲料の摂取の場合、2型糖尿病の発症リスクは25%も高くなり、そのリスクは肥満と独立しているとされた(図)[4]。この中には日本人を対象とした研究も含まれており、ダイエット飲料を週に1杯以上飲む人は、飲まない人と比べて糖尿病発症リスクが1.7倍高いことが示されている[5]。これらの結果は、人工甘味料による低エネルギー飲料は2型糖尿病の発症予防には有効ではなく、むしろ甘い飲みものを頻繁に摂取する習慣そのものに問題があることを示唆している。

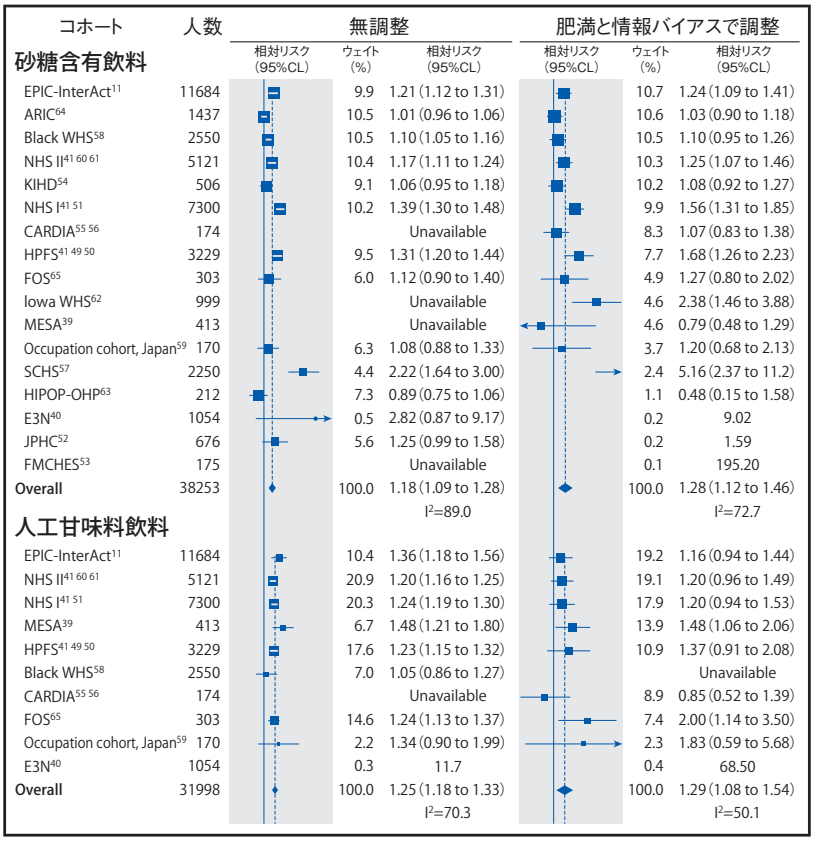
人体の甘味受容体は、糖だけでなく人工甘味料とも結合して甘味を感じさせる。人工甘味料が肥満や糖尿病リスクを高める理由については、インクレチンやインスリン分泌の増加、小腸刷子縁のNa+/Dグルコース共輸送体発現増加によるグルコース吸収亢進などの関与が考えられている。

実臨床で食事療法が実践できない患者の場合は、人工甘味料の強い甘味に慣れが生じると甘味依存性が高まる危険性がある。「甘いものを食べないと落ち着かない」、「食後に甘いものを食べないと、食事を食べた気がしない」と訴えるような患者に人工甘味料を勧めるのは慎重にしたい。日常的に薄味の料理をおいしいと感じ、自然の甘味を少量で楽しみ、飲食にけじめをつけることで血糖コントロールとQOLが改善するということを実感できるような指導が求められる。

参考文献

1) 泉妃咲 他.糖尿病 55(6):380-385, 2012.
2) 植木 彬夫 他. 糖尿病 作って食べて学べるレシピ. NPO法人西東京臨床糖尿病研究会, 医学書院, 2015.
3) Azad MB, et al. CMAJ. 189(28):E929-E939, 2017.
4) Imamura F, et al. BMJ. 351: h3576, 2015.
5) Sakurai M, et al. Eur J Nutr. 53(1):251-258, 2014.

図 飲料摂取と2型糖尿病発症リスク



Imamura F, et al. BMJ. 351: h3576, 2015.より引用