

December 2017

日経メディカル

循環器・糖尿病診療のNew Stage

特別
編集版

12

特集

変わる糖尿病患者の 食事法



インタビュー

データベースが 腎臓診療を進化させる

日本腎臓学会理事長

柏原 直樹 氏

レポート

腎動脈を焼灼する高血圧治療

学会トピックス

第49回 日本動脈硬化学会

第65回 日本心臓病学会

第21回 日本心不全学会

第40回 日本高血圧学会

欧州心臓病学会(ESC2017)

欧州糖尿病学会(EASD2017)

米国腎臓学会(ASN2017)

米国心臓協会(AHA2017)

変わる糖尿病患者の食事法

量だけではなく食べる順番とタイミングがカギに

糖尿病患者の高齢化が進むにつれ、治療においては血糖値の改善、低血糖の回避に加えて、単なる減量ではなく適正体重の維持が予後の改善に重要となってきた。摂取カロリー重視の“量”的食事療法は過去のものとなり、インスリンの分泌メカニズムを利用する食べる“順番”、時計遺伝子の作用を有効に使う食べる“タイミング”を重視する新たな食事療法が注目されている。（佐藤 千秋）



食後の急激な血糖値上昇は心血管疾患を含む様々な糖尿病合併症の発症リスクを高めてしまう。

そのため糖尿病の食事療法は、摂取する糖質量を抑えることで血糖値の上昇幅を抑えることから発展した。さらに食品それぞれの血糖値上昇度を示すグリセミックインデックス（GI値）を考慮したメニュー構成で血糖値の上昇を緩やかにするなどの工夫が凝らされてきた。

「まず野菜から食べろ」とはよく言わ

れることだ。しかし高齢者では、筋肉量の低下によるサルコペニアを同時に予防することの重要性も強調されるようになってきた。そのためには動物性蛋白質の摂取が必要である。おなかが空いているうちに「まず肉や魚から食べろ」というわけだ。

この考え方は実際に、胃内容物排出時間を伸ばし、糖質を吸収する腸管への到達を遅らせるとともに、インスリンの分泌にも好影響を与え、血糖値の急激な上昇を抑えることが明らかにな

った。

またインスリンやグルカゴンといった血糖を制御するペプチドホルモンの作用に影響を及ぼす遺伝子の発現が日内変動していることも明らかになり、食べるタイミングも注目されている。

こうした生理機能に着目した食事療法は、ただ量を減らすだけの食事内容の変更に抵抗感を持つ患者に対しても、より有効であると考えられている。食後の満足感を損ないにくいため、QOLに与える影響が少ないからだ。

筋肉を作る 蛋白質から食べて インスリンの分泌を促す



関西電力病院総長、
関西電力医学研究所所長の清野裕氏

関西電力病院総長で関西電力医学研究所所長の清野裕氏は、血糖依存的にインスリンの分泌を促進するホルモンであるインクレチンに注目し、より実践しやすい食事療法を提唱している。それは、インクレチンを分泌しやすい食物から摂取する“順番”にこだわる食事療法だ。

図1●茂山翔太氏が策定したサルコペニアの診断基準

	男性	女性
年齢	65歳以上	
握力	26kg	18kg
歩行速度		0.8m/s
骨格筋量(SMI)	7.0kg/m ²	5.7kg/m ²

SMI=四肢の骨格筋量(kg) ÷ 身長(m) ÷ 身長(m)

“量”を制限する食事療法は サルコペニアのリスクを抱える

特に高齢者は、必要とされるカロリーを基に食事療法を行っていると筋量低下などが懸念され、筋肉に取り込まれる糖質が減少するだけでなく、活動量の減少に伴い筋量が低下していくという悪循環に陥る。

同研究所の茂山翔太氏は、糖尿病患者の状態を把握するため、国内で決められていないサルコペニアの診断基準を、アジアの診断基準を基に年齢、握力、歩行速度、骨格筋量(SMI)などから定めた(図1)。

これを基に、同病院で糖尿病治療を

受けている患者を非サルコペニア群、サルコペニア群に分けた。さらに握力を基に筋力低下群、骨格筋量を基に筋量低下群に分けた。

これらの4群のボディマス指数(BMI)の平均を見ると、筋力低下群は25.5kg/m²で、非サルコペニア群の23.6kg/m²より高いことが分かった(図2)。一方、SMIの平均を比較すると、筋力低下群は6.4kg/m²で、非サルコペニア群の7.0kg/m²より低く、併せて考えると肥満度が高いことを示していた(図3)。握力は、筋力低下群19.2kgで、非サルコペニア群の29.1kgより低いのは当然として筋量低下群の25.0kgより低い値となった(図4)。

図2●4群のBMI指数の平均値

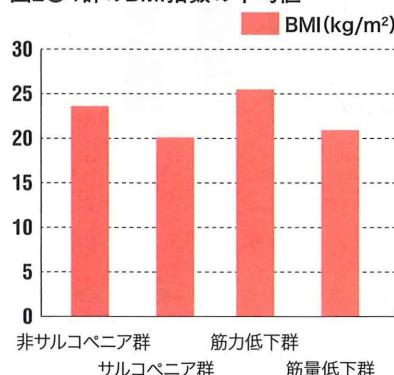


図3●4群のSMI指数の平均値

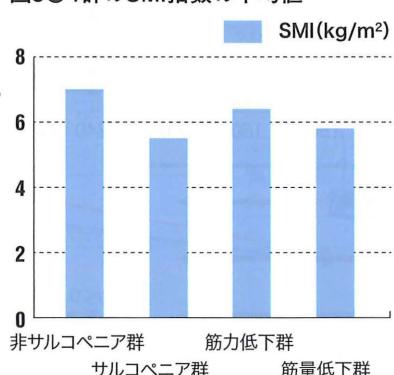
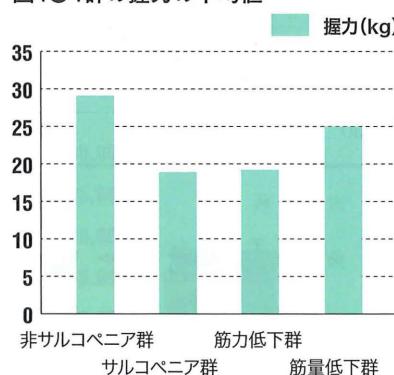


図4●4群の握力の平均値



特集 変わる糖尿病患者の食事法

高齢者の食事療法に際しては、筋量の増加を促すと同時に肥満にも気を配らなければならないことが明らかになった。

肉・魚の先行摂取がインクレチニン分泌を促す

米飯などの炭水化物より蛋白質や脂質を先に取ることで、血糖値の上昇を緩やかにする試みは様々な研究で検討されてきた。

例えば、乳清蛋白やグルタミン、オリーブ油を炭水化物より先に摂取すると、血糖値の上昇が有意に抑制されることが分かっている。乳清蛋白、グルタミンはインクレチニンの分泌を促進することでインスリンの分泌を促し、インクレチニンは同時に胃の運動を抑制し胃内容物排出時間を遅延させるためである。ただし、オリーブ油は胃内容物排出時間の遅延による効果が強く、糖質が腸管に届きにくく血糖値の上昇も遅れる

ため、血糖依存的に分泌されるインスリンがなかなか分泌されないという特徴がある。

しかし、日本人には乳清蛋白やオリーブ油を先に摂取する食事はなじみにくい。そこで清野氏らは、日本の食卓でおかずとして供される肉や魚(蛋白質、脂質)を主食の米飯より先に食べることの効果を検証した。

魚はサバの水煮、肉は牛肉の網焼きとし、米飯より15分前に摂取した場合と、米飯の後に魚を摂取した場合の血糖値の変化を比較した(図5)。

米飯を先に摂取した場合、血糖値は急激に上昇し、摂取後90分でピークを迎え、120分後から降下していく。

一方、肉や魚を先に摂取した場合は、米飯を摂取するまで血糖値に変化はなく、米飯摂取後の血糖値上昇は緩やかとなった。血糖値のピークは米飯摂取120分後で、その後の下降も緩やかである。

血糖値の変動量も魚や肉を米飯よりも先に摂取した方が、有意に抑えられていることが分かる(図5右)。この研究で“順番”重視の新・食事療法が確立した。

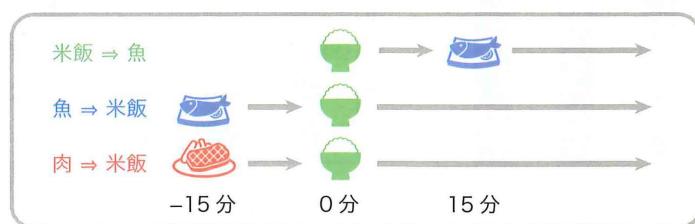
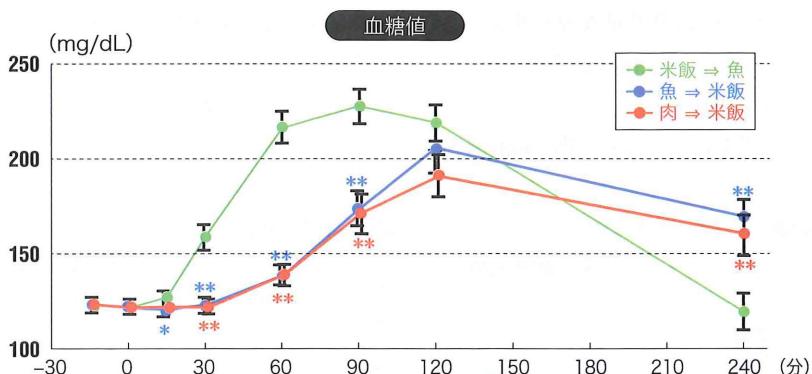
魚の先行摂取はGIPの分泌が少ない

前述の試験では、魚と肉のエネルギー量と栄養素比率を同等に調節しているが、魚を先に摂取した場合と肉を先に摂取した場合では、ピーク値に違いが表れた。

魚を先に摂取した場合の方が、血糖値のピーク時の値が高いのは、含まれている脂肪酸の飽和度の違いと考えられる。魚(サバの水煮)には多価不飽和脂肪酸が多く含まれている。一方、肉(牛肉の網焼き)には飽和脂肪酸や1価不飽和脂肪酸が多く含まれている。

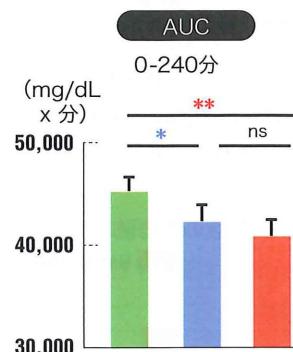
インクレチニンには、GLP-1とGIPがある。魚でも肉でも先に摂取すれば、

図5●食べる順番別に見た食事摂取時の血糖値の変化



*p<0.05 **p<0.01 対 米飯⇒魚・肉 (エネルギー量と栄養素比率は一致させた)

Kuwata H, Yabe D, Seino Y et al. Diabetologia 2015



いずれの脂肪酸でもGLP-1の分泌が促進されるが、GIP分泌は肉を先に摂取すると飽和脂肪酸や1価不飽和脂肪酸によって強力に促進されるものの、多価不飽和脂肪酸が多い魚を先に摂取しても肉ほど促進されない(図6)。この違いがインスリンの分泌促進に影響していると考えられる。

筋肉量を増加させるための肉の積極的な摂取は血糖値コントロールの観点からも望ましいものであるが、単純に肉を先に摂取することは勧められない。GIPの分泌が促進されると、その脂肪蓄積作用によって肥満に誘導されるリスクを伴うからだ。

食物繊維の先行摂取は有効だが高齢者は肉・魚から

糖尿病の食事療法では、難消化性成分の食物繊維から摂取するとよいことが広く知られている。食物繊維が糖質や脂質の吸収を抑え、腸内細菌叢にも

作用することによって、糖尿病や肥満などの生活習慣病の発症予防や進行抑制といった効果が得られるからだ。

実際に野菜から先に摂取する食習慣を実践していると、食品交換表を用いた従来の食事療法より良好にHbA1cを制御できることが示されている。

また、2型糖尿病患者だけでなく健常者でも、野菜を先に食べていると、野菜を米飯の後に食べた場合に比べて1日の中での血糖値の変動が改善されることも確かめられている。

食物繊維はGLP-1分泌に影響しないことが示されており、魚や肉を先に摂取する場合とは異なるメカニズムで血糖値を制御していることになる。

つまり、両者を組み合わせればより効果的といえる。脂質の吸収を抑えるという点では野菜→肉・魚→米飯の順番が推奨される。だが食物繊維は胃で膨潤するため、先に食べてしまうと、特に高齢者は次に食べる魚や肉などを

十分に取れなくなる心配がある。そのため、清野氏は「年齢や食欲に応じた“順番”的指導が重要」と指摘する。

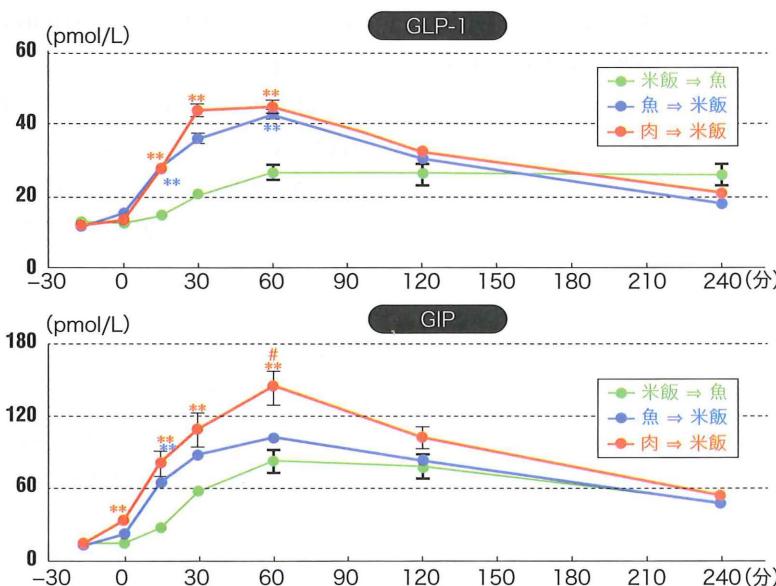
炭水化物の摂取は肉・魚摂取から5~10分後に

この食べる“順番”を重視した食事療法では米飯などの炭水化物を最後に取るため、米飯の量を減らすことに対する抵抗感が少ない。半面、インクレチニンの分泌を先行させるため食事時間が長くなる。

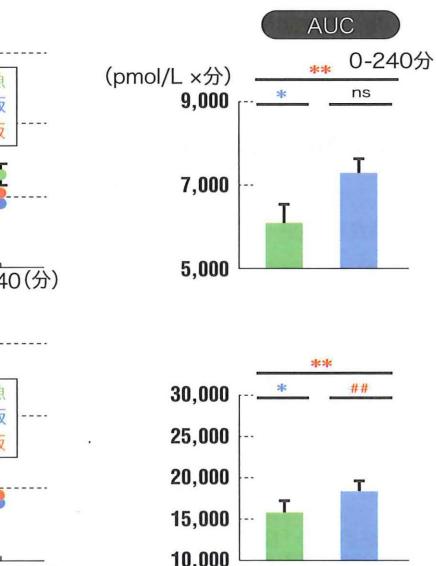
「朝食はできるだけ短時間に済ませたい現役世代は多いと思われるが、肉や魚を取った後5~10分してから米飯やパンなどの炭水化物を取ることが血糖値コントロールという面では理想的だ」と清野氏はアドバイスする。

逆に、主食(パン、米飯)、おかず、牛乳を均等に1口ずつ摂取する学校給食の食べ方は「栄養不足時代の指導」だとして、清野氏は改善を訴える。

図6●食べる順番別に見たインクレチニン分泌量の変化



* p<0.05 ** p<0.01 対 米飯→魚 # p<0.05 ## p<0.01 対 魚→米飯



Kuwata H, Yabe D, Seino Y et al. Diabetologia 2015

「時間生物学」という 切り口から生まれた 時計遺伝子を有効に利用する 食事のタイミング



日本大学薬学部健康衛生学研究室教授
の榛葉繁紀氏

食事で摂取した炭水化物が消化により糖質に変わり、その後脂肪細胞に取り込まれて、中性脂肪として貯えられる代謝の流れを研究テーマの1つとしている日本大学薬学部健康衛生学研究室教授の榛葉繁紀氏。同氏の切り口は、1日周期で生物・細胞の状態が変化する「時間生物学」だ。「時計遺伝子」と呼ばれる遺伝子は時刻によって周期的に発現の仕方が変わるため、その効果も変化する。

そして食事を取るタイミングに気を付けると、時計遺伝子の働きによって血糖値の安定を得られるという知見か

ら、新しい食事療法を提唱する。

時計遺伝子BMAL1が 血糖値の変動を抑える

榛葉氏が着目するのは、脂肪細胞中などで発現する時計遺伝子のBMAL1だ。この遺伝子の発現によってできる蛋白質BMAL1の機能の1つは、血液中の糖質を脂肪に変化させて脂肪細胞に貯め込むこと。BMAL1は、午前2時前の深夜に最も多く作られ、午後2時あたりに最少となるが、その後また増えていくという周期を刻む(図7)。午前2時のBMAL1の脂肪細胞中の量を100 %

とすると、午後2時には約5 %まで減少する。

このため、夜遅くに炭水化物などを取ると、BMAL1が多く存在するため脂肪が蓄積しやすくなる。肥満防止のために、午後8時までに食事を済ませることを榛葉氏は勧める。

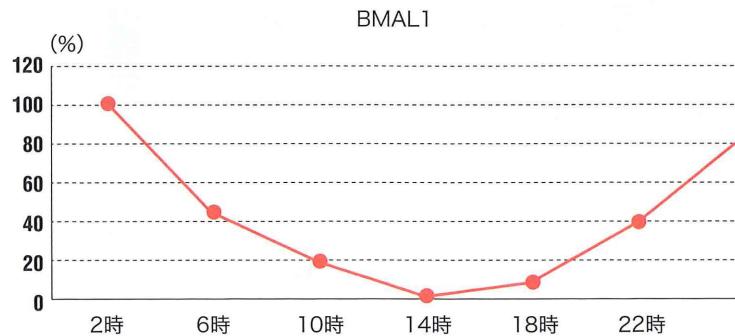
BMAL1は、その他の作用も持っている。食事を取ることにより血糖値が上昇するとインスリンが分泌されるが、「BMAL1は臍臓のβ細胞の数を増やすことで、インスリンの量を増やし、筋肉中に取り込みやすくする作用がある」(榛葉氏)。

食事を取らない夜間には、血糖値は下降していく。このときは肝臓にあるグリコーゲンをグルコースに代えて血中に放出して血糖値の低下を防ぐ。BMAL1はこの代謝を増やす作用も持っている。

BMAL1は、日中は身体を活動に適した状態に、夜間はエネルギーをため込む状態にするために働いているといえる。状況に応じてBMAL1は血糖値の振れ幅を縮小するように働き、その安定に寄与しているわけだ(図8)。

それを効果的に作用させるため

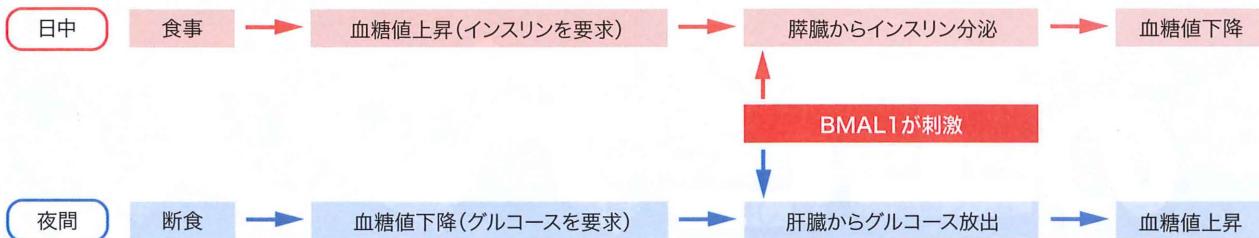
図7●「BMAL1」の脂肪細胞中の量



マウスの脂肪細胞中の「BMAL1」の量は1日の中で変動する。グラフは「BMAL1」の量が最も多い午前2時を100 %として、時間ごとの変化を示している。最も少ない14時(午後2時)では約5 %まで減少する。

(榛葉氏による)

図8●「BMAL1」の膵臍、肝臓への作用



には、BMAL1が残っている時刻、あるいは増加している時刻に合わせた食事の“タイミング”が重要となる。

食事を取ることで 時計遺伝子のリズムをリセット

BMAL1をはじめとした時計遺伝子を適切に発現させるためには、規則正しい生活を送ることが重要になる。BMAL1の発現周期が乱れると、インスリン分泌やグルコースの放出作用が弱まり血糖値の変動幅が正常時より大きくなってしまう。

BMAL1をノックアウトしたマウスの実験では、グルコースを投与してもインスリンがなかなか分泌されず、血糖値が下がらなかった。さらにβ細胞が壊れていき、細胞数が減っていった。「時計遺伝子が正しく働くないと、インスリン分泌に影響することが分かった」(榛葉氏)。

時計遺伝子を適正な周期に戻すための方法として、起床時に朝日を浴びることが知られている。

同様に有効な方法として榛葉氏は、食事を取る時刻の規則性の重要さを挙げる。「時計遺伝子のリズムをリセットするには食事を取ることが有効。特に朝食は、空腹の度合いが高い状態を解消するものなので、時計遺伝子に強く働きかける」。

国際線旅客機内では、機内の照明調整や食事のサービスを渡航先の時刻に合わせて行っている。人によって効果は異なるが、時計遺伝子の周期をあらかじめ到着地の時刻に適応させることを期待してのことだ。

夕食については、「身体を休息させる状態にスムーズに移行し、翌朝、空腹感を感じられるように、深夜の摂取を避けるように」と榛葉氏はアドバイスする。また、日中と比較して、夜間は血糖値が下がりにくい状態になるため、この点からも早めに夕食を取る必要がある。

夕食を済ませる時刻を決めて 摂取量を合理的に抑える

3食それぞれを取る時刻は、これまで述べてきた知見を踏まえて個々に決めればよい。「大切なのは毎日決まった時刻に食事を取ること。日によって1時間以上前後させたり、食事を取ったり取らなかったりというのがリズムを崩す元」と榛葉氏。

また夜型の人は、可能なら少しづつでも生活習慣を朝方に変化させていくとよい。

「夜更かし、朝寝坊をする夜型の人はアルコールと炭水化物をよく取る傾向にあるし、食事も抜きがちだ。早寝早起きの朝型の人は米飯も好きだが野菜

や乳製品をよく取るようだ。食べる量は朝食が多めで、夕食は少なめといった傾向も見られる」(榛葉氏)。朝型に移行することによって、夜の過度の飲酒が抑えられたり、夜遅くに食事を取らなくなり、空腹で朝早くに目覚めるようになる好循環が期待できる。

このような生活習慣の改善を実践していくことはなかなか難しいが、食事の摂取量とのトレードオフで進めていけば、比較的容易だ。

朝食、昼食、夕食を毎日決まった時間に取るタイミング重視の食事療法に取り組みながら、朝は多めでもよいが、夜は午後8時など早めの時間までに済ませることで量を抑えるという習慣になじんでいけば、1日の血糖値の変動が小さくなる。

さらに、食べる順番に配慮する食事療法を併用すれば、急激な血糖値の上昇や下降を抑えられる。

摂取カロリー重視の食品交換表を用いた従来の食事療法を「満足感を得られない」という理由で実践できない患者に対しては、“順番”や“タイミング”をキーワードにした新・食事療法を指導してみてはいかがだろうか。サルコペニアに至るリスクを減らし、早起きの習慣から日中の活動的な生活につながるメリットが得られるなど、副次的効果も期待できる。

⑩