

## ● Information

日本抗加齢医学会エデュケーショナルセミナー（2015年11月24日・東京）

### アンチエイジング医学最先端！2015

司会 森下竜一（大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学 教授）

2015年に、米国農務省から発表されたレポートで食事中のコレステロール摂取量と血中コレステロール値の相関を示すエビデンスが十分ではないことからコレステロール摂取制限がなくなり、日本人の食事摂取基準(2015年版)でも健常者ではコレステロール制限を推奨しないと発表され、食事による摂取をどのようにすればよいのか注目されている。日本抗加齢医学会エデュケーショナルセミナーで、北里研究所病院糖尿病センターの山田悟氏より緩やかな糖質制限、東京医科歯科大学生命倫理研究センターの吉田雅幸氏よりコレステロール摂取制限と脂質摂取について解説されたので紹介する。



### 美味しく食べて健康に —抗加齢の秘訣“緩やかな糖質制限”

山田 悟 Satoru Yamada  
北里研究所病院糖尿病センター センター長

#### 糖尿病・メタボの実際

血糖値が高くなると、タンパク質に糖が結合してAGE(advanced glycation end products)が産生される。この過程こそが、糖尿病合併症の発症であり、老化現象そのものとの考え方もある<sup>1)</sup>。糖尿病は糖化により全身を加齢させる疾患であり、糖尿病治療は抗加齢と考えられる。生活習慣の乱れから危険因子が経時的に連鎖するメタボリックドミノ<sup>2)</sup>が起これば、食後高血糖、高血圧、脂質異常症などのメタボリック・シンドロームが進行すると、動脈硬化、脳血管障害や虚血性心疾患、さらに心不全、脳卒中などを発症させる。

2013年に日本糖尿病学会と日本癌学会の合同委員会は、糖尿病が癌の発生を上昇させることを発表した<sup>3)</sup>。日本人の死因の約2/3は悪性腫瘍、心臓病、肺炎、脳血管障害であり<sup>4)</sup>、メタボリックドミノを早い段階で止め健康寿命を延ばせることが、わが国の喫緊の課題である。

#### 糖質制限食の理論的背景 (最近10年の栄養学の変換)

##### 1) 糖質制限食の躍進

糖尿病やメタボリックシンドロームを抑制する対策の一つとして、糖質制限食が注目されている。炭水化物から食物繊維を除いた部分が糖質である。2008年に無作為比較試験DIRECTが発表され、低炭水化物・カロリー無制限食群で低脂質・低カロリー食群、地中海式・低カロリー食群と比較して、体重が最も減少し、脂質代謝の改善がみられ、糖尿病患者に限定するとHbA1cの改善も認められた<sup>5)</sup>。

われわれは緩やかな糖質制限食「ロカボ」を提唱している。1回の食事の糖質を20g未満にすると、肝臓でケトン体が産生される可能性が高まる。ケトン体の生体へのリスクが否定しきれないため、米国のバーンステイン医師が示した糖質制限食の1日130gを参考に、ロカボでは1回の食事の糖質を20～40gとしている。また、

1日糖質10gでデザートは必須とし、糖質を考慮すれば酒類(蒸留酒, 糖質ゼロビールなど)の飲酒も可である。

われわれが2型糖尿病患者をカロリー制限群とロカボ群に分け6ヵ月間経過観察したところ、ロカボ群でHbA1cと中性脂肪が低下した<sup>6)</sup>。体重への影響を元来の体格別で検討すると、ロカボを指導後12ヵ月間で、BMIが高い群では減少したが、BMIが正常の群での増減はなく、痩せている群では増加した。このことから、ロカボは筋量を低減させずに血糖の改善を生じることが示唆された。

血糖の上下動が大きいほど、血管内皮細胞を障害し<sup>7)</sup>、認知機能のリスクになる<sup>8)</sup>ことが報告されている。糖質が食後高血糖を規定することから、糖質制限により血糖の上下動を抑えることが、細胞障害、老化の抑制につながると考えられる。こうしたことから、2013年に米国糖尿病学会(ADA)は糖尿病食として、低糖質食を時間制限なしに第一選択肢の一つと発表した<sup>9)</sup>。

### 2) カロリー制限食の問題点

カロリー制限食は動物実験で抗加齢作用がみられたが、健常人を対象とした検討では、白米+主菜+油脂+野菜群で白米のみ群よりもカロリーが高いにもかかわらず、食後血糖の上昇が抑制された<sup>10)</sup>。その原因として、タンパク質の摂取によりGLP-1、脂質の摂取によりGIP、食物繊維によりプロピオン酸が産生されることが考えられる。

また、1日の摂取カロリーを1200~1800kcalに制限した2型糖尿病患者を10年間観察したLook AHEAD研究でも、カロリー制限食群で対照群に比べて心臓病の減少がみられず<sup>11)</sup>、大腿骨の骨密度が低下していた<sup>12)</sup>。

カロリー制限食は有効性、安全性とも疑問符がついた状態になったのである。

### 3) 脂質制限の見直し

イタリアの心筋梗塞患者を対象とした多施設共同研究GISSIの検討では、n-3系多価不飽和脂肪酸補充群で対照群よりも全死亡、心血管死、冠動脈死が減少した<sup>13, 14)</sup>。また、PREDIMED

試験でも、低脂質食群よりも地中海食+オリーブ油群あるいは地中海食+ナッツ群で心血管イベントの減少が認められた<sup>15)</sup>。

国立がんセンターの多目的コホート研究JPHC(Japan Public Health Center-based prospective)studyでは、飽和脂肪酸を多く摂取した群で、心筋梗塞はほぼ増加せず、脳卒中は減少した<sup>16)</sup>。また、わが国のLife Span studyやJACC(The Japan Collaborative Cohort)studyでも、飽和脂肪酸を多く摂取する群で脳卒中の発症は抑制されていた。

2015年に米国の食事ガイドラインで、総脂質摂取量の制限は動脈硬化症の危険性を減少させないことから、コレステロール摂取同様に、総脂質摂取量も制限しないことが記載された<sup>17)</sup>。

## 研究途上のケトン体

極端な糖質制限は、活性酸素の産生を減少させ、ミトコンドリア機能を改善させる<sup>18)</sup>。その機序として、ケトン体の一つであるβヒドロキシ酪酸の増加があると考えられており、ケトン体に抗加齢作用があるとの学説が存在する。

一方、βヒドロキシ酪酸濃度が上昇すると、自覚的運動強度が高くなる<sup>19)</sup>。また、血中βヒドロキシ酪酸はLDL-Cと相関すること、ケトン産生食と緩やかな糖質制限食とで代謝上のメリットに差異がないことも報告されている<sup>20)</sup>。ケトン体には、有効性への期待がある一方で、その安全性についてはまだ明らかではなく、今後のさらなる検討が必要である。

## ロカボの普及を目指して

糖質制限食は血糖、脂質、血圧を改善させ、日本人でもその有効性が示されている。ロカボは、糖尿病患者でインスリンや血糖低下薬の使用量を少なくして、合併症を予防することで医療費削減に寄与すると考えられる。また、空腹時血糖が高くなくても、通常食で食後高血糖になる場合にはロカボを考慮するべきである。

現在では、糖質制限メニューを提供するレストランが増え、糖質を制限した主食やスイーツも販売されている。ロカボは、美味しい食事を取りながら健康になるための有用な食事法であり、企業もロカボ食品を提供することで社会に貢献できる。今後、抗加齢につながるロカボの普及に努めていきたいと考えている。

## 文 献

- 1) Bucala R. J Clin Invest 2014;124:1887-8.
- 2) 伊藤裕. 糖尿病学の進歩 2004;38:47-53.
- 3) 春日雅人ほか. 糖尿病 2013;56:374-90.
- 4) 厚生労働省. 平成23年人口動態統計月報年計(概数)の概況. 主な死因別死亡数の割合. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai11/dl/gaikyou23.pdf> (2015年11月24日閲覧)
- 5) Shai I, et al. N Engl J Med 2008;359:229-41.
- 6) Yamada Y, et al. Intern Med 2014;53:13-9.
- 7) Evert AB, et al. Diabetes Care 2013;36:3821-42
- 8) Risso A, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281:E924-30.
- 9) Rizzo MR, et al. Diabetes Care 2010;33:2169-74.
- 10) Kameyama N, et al. Br J Nutr 2014;111:1632-40.
- 11) Look AHEAD Research Group, et al. N Engl J Med 2013;369:145-54.
- 12) Lipkin EW, et al. Diabetes Care 2014;37:2822-9.
- 13) Marchioli R, et al. Circulation 2002;105:1897-903.
- 14) Saravanan P, et al. Lancet 2010;376:540-50.
- 15) Estruch R, et al. N Engl J Med 2013;368:1279-90.
- 16) Yamagishi K, et al. Eur Heart J 2013;34:1225-32.
- 17) Mozaffarian D, et al. JAMA 2015;313:2421-2.
- 18) Sassone-Corsi P. Science 2013;339:148-50.
- 19) White AM, et al. J Am Diet Assoc 2007;107:1792-6.
- 20) Johnston CS, et al. Am J Clin Nutr 2006;83:1055-61.



## コレステロール制限は本当に必要ないか？

吉田 雅幸 Masayuki Yoshida  
東京医科歯科大学生命倫理研究センター 教授

### コレステロール制限の撤廃

2015年に米国農務省(USDA)から食事ガイドライン作成委員会レポートで、食事中的コレステロール摂取と血中コレステロール値の間に明らかな相関がみられないことから、コレステロール摂取制限をなくすことが記載された<sup>1)</sup>。また、わが国の厚生労働省が報告した「日本人の食事摂取基準(2015年版)」でも、健常者では食事中コレステロールの摂取量と血中コレステロールの間の相関が十分でないことから、コントロール制限は推奨されないと発表された<sup>2)</sup>。しかし、これは健常者を対象とした場合にのみあてはまり、すでに脂質異常症、肥満、2型糖尿病などで治療されている場合にはあてはまらない。

本講演では、コレステロール摂取制限の正しい理解と脂質摂取の注意について解説する。

### 脂質異常と心筋梗塞の相関

血中コレステロール値が高くなると、動脈硬化が進行し、心筋梗塞を発症することが知られている<sup>3)</sup>。家族性高コレステロール血症は、LDL受容体の遺伝子に異常があるためLDL-Cが高値であり、ホモ接合体や重症のヘテロ接合体の場合は、体外循環により血漿LDLを直接取り除くLDLアフェレシスの適用となる。seven countries studyでは、コレステロール値が上昇すると冠動脈疾患死が増加した地域もあったが、日本では両者の相関が認められず、地域差がみられた<sup>4)</sup>。

動脈硬化は脂質異常症、喫煙、高血圧や2型糖尿病などにより長い年月をかけて進行し、血管内皮細胞の障害により形成されたプラークが破裂すると、冠動脈疾患(心筋梗塞, 狭心症), 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症(ASO)などを発症させる。

## コレステロール摂取と 血中コレステロール値

血中脂質は主にコレステロールと中性脂肪に分類される。コレステロールは、食事由来で摂取されるのは200～500 mgで全体の20～30%であり、それ以外は肝臓で合成される。コレステロールは燃焼されず、細胞膜の構成成分となり、ホルモンや胆汁酸を生成する。中性脂肪は食事由来で50～70 mg摂取され、体内で燃焼される。LDL-Cは細胞にコレステロールを運び、HDL-Cは組織から過剰コレステロールを引き抜き、肝臓に戻したり、別のリポ蛋白に渡す働きがあり、LDL-CとHDL-Cのバランスが重要である。

小腸からのコレステロール吸収は個人差が大きく<sup>5)</sup>、コレステロールを食事で摂取しても血中コレステロールが上昇する人とならない人がある<sup>6)</sup>。コレステロール摂取量と血中コレステロール値との関連を示すエビデンスは不十分であるが、コレステロールを摂取して血中コレステロール値が高くなる場合には、食事でのコレステロール摂取を制限することが必要である。

## 動脈硬化を予防するための食事療法

動脈硬化性疾患は多くの危険因子により発症するが、個々の患者背景は異なるので、その発症リスクを正確に評価し、それに沿ってリスクを減らすように生活習慣を改善することが大切である。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版では、食事療法について、摂取エネルギー(カロリー)は25～30 kcal/日×標準体重、炭水化物(糖質)の割合は50～60%、脂質はn-3系多価

不飽和脂肪酸を増やして、飽和脂肪酸やトランス不飽和脂肪酸を減らし、コレステロールを1日200 mg/日未満に抑えることが推奨されている<sup>7)</sup>。LDL-Cを下げるためには、食事でのコレステロール摂取を減らし、それでも難しい場合は薬物療法も考慮する。また、中性脂肪を下げるために、アルコールの過剰摂取やメタボリックシンドローム、耐糖能異常にならないように食事制限をする必要がある。脂質異常があり、他の心血管リスクがある場合は、高LDL-C血症の食事療法が推奨される。

## 包括的な生活習慣の改善を介した予防

肥満、メタボリックシンドローム、高中性脂肪血症では摂取エネルギー(カロリー)を制限し、高LDL-C血症では飽和脂肪酸やコレステロールの摂取量に注意する。

動脈硬化を防ぐには、高LDL-C血症だけではなく、血圧や血糖値のコントロール、禁煙や運動など包括的な生活習慣の改善を介した予防が大切である。

## 文 献

- 1) USDA. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. February 2015. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/> (2015年11月24日閲覧)
- 2) 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.
- 3) Castelli WP. Can J Cardiol 1988;4 Suppl A:5A-10A.
- 4) Verschuren WM, et al. JAMA 1995;274:131-6.
- 5) Bosner MS, et al. J Lipid Res 1999;40:302-8.
- 6) Katan MB, et al. Am J Epidemiol 1986;123:221-34.
- 7) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 東京:2012.