

Review article

Consideration of adequate carbohydrate intake

Satoru Yamada

Kitasato Institute Hospital Diabetes Center, Tokyo, Japan.

Glycative Stress Research 2018; 5 (1): 001-011
(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文－日本語翻訳版)

適正な糖質摂取についての考察

山田 悟

北里研究所病院 糖尿病センター

抄録

栄養学は過去 40 年の常識が逆転した。かつて、油脂の摂取は動脈硬化症の、蛋白質の摂取は腎機能低下の懸念があり、それらの摂取を最少にして、残りを糖質で摂取することがよいエネルギーバランスと考えられていた。しかし、現在の栄養学にそのような概念はない。

一方、世界的に糖質制限食の研究結果の報告が蓄積され、1日の糖質摂取量を 120 g あるいは 150 g 以下にするような食事法が血糖、体重、血圧、脂質といったメタボリックシンドロームの構成要素のすべてに有効であることが示されている。日本人における糖質制限食の無作為比較試験も報告されており、緩やかな糖質制限食の有効性を示している。

糖質制限食は、メタボリックシンドロームのみならず、認知症、ロコモティブシンドローム（サルコペニア、フレイル）、見た目のアンチエイジングなど様々な疾病・病態に対してメリットをもたらすと期待される。糖質制限食は、糖質摂取に伴う各臓器の蛋白の糖化を抑制することにより、臓器の機能を維持・向上させているものと推測される。

糖質の質という点では、グリセミックインデックス（GI）の低い食品を摂取する低 GI 食という食事様式を支持する論文が報告されている。また、糖質を最後に食べるという食べ順食という食事様式を支持する論文も報告されている。

多くの人々が、量・質・順番という観点で適正な糖質摂取の方法を認識し、実践することで、“美味しく楽しく食べて健康に”という概念が現実のものになることを願っている。

KEY WORDS: 肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、食事療法、ロカボ (Low-Carbohydrate Diet: Locabo)

1. はじめに

10年以上前に Monnier らは血糖変動の大きさが酸化ストレスと正に相関することを示した¹⁾。その後、血糖変動の大きさが認知機能の低さと相関することも示され²⁾、血糖値スパイクと呼ばれる一過性の高血糖が、安定した高血糖と同等かそれ以上に臓器障害と関連することが知られるようになった。かつては高血糖暴露による最終糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) の産生には一定以上の時間がかかるとされていたが、最近では短時間で AGEs の産生が生じることが知られるようになった³⁾。すなわち、こうした一過性の高血糖による糖化ストレスの問題が知られるようになりつつあるのである。本稿では、現在迎えている栄養学の大転換について概説した後、食後の一過性の高血糖と糖化ストレスを防ぐための食事法として、適正な糖質摂取の方法について考察し、私見を述べたい。

2. 栄養学の大転換

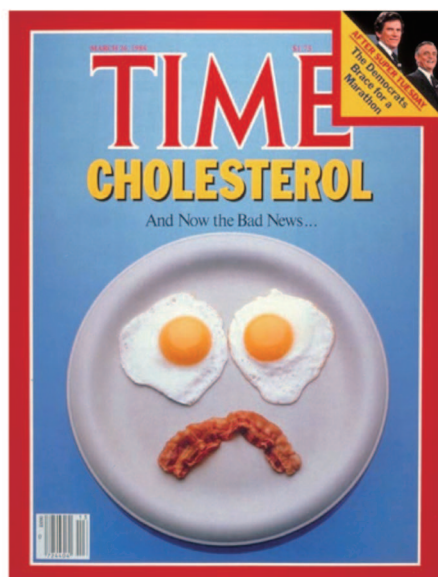
適正な糖質摂取について考察するには、現在が栄養学の大転換期にあることを知っておく必要がある。2015年、米国食事ガイドラインアドバイスコミTEEが報告書を発表し、脂質制限を行っても、心臓病や脳卒中といった心血管

疾患を減少させることができず、肥満の予防にもならないことを述べ、過去40年におよぶ脂質制限の栄養政策を真逆にし、脂質摂取に上限をつけないことを宣言している⁴⁾。

このような栄養政策上の転換は2015年に食事ガイドラインアドバイスコミTEEが突然に言い出したものではない。例えば、2014年6月23日号のTIME誌の表紙には「Eat Butter (バターを食べましょう)」と書かれており、1984年3月26日号の記事「Hold the eggs and butter (卵とバターは控えましょう)」と対比すると、脂質 (この場合は動物性脂肪と考えられることの多い飽和脂肪酸であるが) についての考え方が2014年の段階で全く真逆になっているということが良く分かる (Fig. 1)。

また、糖質についても考え方が真逆になっており、2006年の段階では、アメリカ糖尿病学会は「糖質制限食は推奨されない (推奨できないと同意)」としていたものの⁵⁾、2008年に「肥満治療の一選択肢である。ただし1年までである。」と記述を変え⁶⁾、ついに2013年に「糖尿病治療の第一選択肢 (の一つ) である。時間制約はない。」と推奨するようになった⁷⁾。記述の変遷を見れば、徐々に記述が変化していることがわかるが、結果としては、わずか7年 (2006年から2013年) で、推奨できないと言っていた糖質制限食を第一選択で推奨するようになったという

a. 1984



b. 2014



Fig. 1. Front page of the journal “TIME”.

The difference between blue color “Hold the eggs and butter” in 1984 and block color “Eat butter” in 2014 shows a paradigm shift in nutrition. a. “Cholesterol”, Mar 26, 1984; Vol. 123, No. 13. b. “Ending the War on Fat”, June 23, 2014; Vol. 183, No. 24.

ことになる。

さらには、蛋白質についても考え方が真逆になっており、2008年まで「腎機能障害がある糖尿病患者は蛋白質を制限するべきだ。」と言っていたアメリカ糖尿病学会が⁶⁾、2013年には「蛋白質制限食は推奨されない。なぜならば蛋白質を制限しても腎機能の保護にならないからだ。」としている⁷⁾。

日本では今でも糖尿病治療法としてエネルギー制限食が受容されているが、エネルギー制限食についても、米国では扱いが変わっている。1971年のアメリカ糖尿病学会の最初の栄養ガイドラインの時点から「エネルギー摂取の適正化による理想体重の獲得こそが糖尿病治療の最重要課題である。」としていたが⁸⁾、1994年には「エネルギー摂取の適正化による体重減量は短期には有効だが、通常、長期に維持できない。」として、重要課題から外している⁹⁾。

すなわち数年前まで通常推奨されていた、①エネルギー制限（腹八分目）が健康によい（←長期に維持できない）、②脂質制限が動脈硬化症予防によい（←有効性がない）、③蛋白制限が腎機能保護によい（←有効性がない）、といった項目がすべて否定され（矢印の後ろは否定された理由）、数年前まで否定されていた④糖質制限は勧められない（←第一選択肢である）、と糖質制限食が推奨されるようになったのである。

適正な糖質の摂取方法を考える上で、なぜかつて正しいとされたエネルギー制限食、脂質制限食、蛋白制限食が否定されたのかを把握しておくことは極めて重要であり、記述しておきたい。

(1) エネルギー制限食

エネルギー制限食は、アンチエイジングおよび糖尿病の食事療法として長く中心的な役割を果たしてきた。

実際、エネルギー制限食は、様々な動物種において寿命延長効果を示し、ウィスコンシン大学が実施したサルの実験においては年齢関連死による死亡を有意に減少させるのみならず、糖尿病、心血管疾患、がん、認知症を予防していた¹⁰⁾。よって、ヒトにおいても同様な効果が期待された。すなわちメタボリックシンドローム（内臓脂肪の蓄積を背景に、血糖異常、血圧異常、脂質異常が蓄積して生じる心血管イベントが惹起される病態）の予防法、治療法としてエネルギー制限食は長くエースとして君臨してきたのである。しかし、糖尿病患者がエネルギー制限食を実施した Look AHEAD 試験では総死亡、心血管イベントの減少は生じず、男性の大腿骨頸部骨密度は対照群に比して有意に低下してしまっていた¹¹⁾。こうした骨代謝の悪化は前述のサルの研究でも生じており¹²⁾、さらに米国 National Institute of Aging (NIA) が実施したサルの研究では、エネルギー制限食による寿命の延長効果は確認できなかった¹³⁾。さらに、最近報告されている CALERIE 試験では、元来のエネルギー摂取量の75%にエネルギー摂取を制限するように指導を受けた健常者で、骨密度の低下、筋肉量の減少、治療抵抗性の貧血といった問題が生じていること

が報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。つまり、エネルギー制限食は、メタボリックシンドロームの解決どころか、ロコモティブシンドローム（骨粗鬆症、関節の変形、筋肉の萎縮などを背景に寝たきりになりやすくなる病態）の促進の可能性あることを認識しなくてはいけなくなったのである。

そもそも、その人が摂取しているエネルギーを100とすると、その人が自身で摂取していると記録したエネルギーは15～25%程度低いものにしかならないことが知られている^{17, 18)}。この数値は肥満の人ほど低くなり、BMIが30以上の肥満の人たちでは70前後にまで低下する¹⁹⁾。すなわち、エネルギー制限は実現性という点でも問題があるのである。

前述のように、2型糖尿病がほぼ100%肥満を経て発症する欧米においても、20世紀末以降はその効果の維持の困難さからエネルギー摂取の適正化は最重要課題ではないとされるようになった⁹⁾。2型糖尿病の発症が肥満と必ずしも関連しないわが国において²⁰⁾、糖尿病食事療法がエネルギー制限だけでよいわけではなく、これから見直しがはかれることであろう。

(2) 脂質制限食

1953年に報告された Seven countries study は、アメリカ、カナダ、オーストラリア、イングランド、ウェールズ、イタリア、日本における脂質摂取比率と心血管死の関係を調べ、脂質摂取比率が高い国において心血管死が多いことを明らかにした²¹⁾。こうした疫学的データ（観察研究）はバイアスや交絡因子をはらむため、因果関係があるかどうかは不明なのであるが、科学的根拠に基づく医療の概念が提唱される1991年以前にはこうした概念が十分には広まっておらず、盲目的に“脂質を控えれば心血管死は予防できる”との概念が流布された。

しかし、今世紀になってから因果関係にアプローチするための研究デザインである無作為比較試験のシステムティックレビューをしても脂質制限食により血糖が改善されるということはなく²²⁾、メタ解析をしても脂質制限食により心血管死や全死亡が減少されるということもないことが確認された^{23, 24)}。

それどころか、魚油（ ω -3 多価不飽和脂肪酸）のサプリメントにより心血管死、全死亡を予防できる研究結果が今世紀になって報告され²⁵⁾、さらには植物性油脂（ナッツ 30g/日もしくはエクストラ・バージン・オリーブ油 1L/週）の付加により心血管イベントを予防できるという研究結果が報告されるに至り²⁶⁾、脂質制限は不要であるとの概念が定着するようになった。動物性油脂（飽和脂肪酸）についてもそれを植物性油脂に変更することにより心血管イベントや死亡率が増加するとのオーストラリア²⁷⁾や米国²⁸⁾の研究結果があり、特に日本人においては飽和脂肪酸の摂取量が多いほど脳卒中から保護されるとのデータが複数存在し²⁹⁻³¹⁾、飽和脂肪酸も避ける必要はなさそうである。

また、先ごろ報告された PURE 試験³²⁾では、5大陸 18 か国の観察研究で脂質摂取の多い集団のほうが総死亡率が

低いことが報告されており、もはや無作為比較試験のレベルでも、観察研究のレベルでも脂質制限の医学的意義を唱えられる人はいないであろう。

よって、現在、避けるべき脂質として挙げられるのは、古く傷んだ脂質（過酸化脂質）と人工的な油脂（トランス脂肪酸）のみである。

(3) 蛋白制限食

蛋白負荷が腎毒性をもつことは1919年から報告され³³⁾、1980年代までに様々な動物実験で高蛋白食の負荷が腎毒性を示したことから、腎不全に対する低蛋白食治療の概念が成立した³⁴⁾。また、ヒトにおいては、Nurses' Health Studyにおいて、腎不全のない集団（eGFR [estimated glomerular filtration rate] > 80 mL/min）においては蛋白摂取量とその後の腎機能の悪化（eGFRの低下）に関係性は認められなかったものの、腎機能がある程度障害されている集団（80 mL/min > eGFR > 50 mL/min）において、もっとも蛋白摂取の多い集団において腎機能の悪化（eGFRの低下）のスピードが速かったことから、蛋白摂取は腎機能を悪化させる、蛋白制限食は腎機能を保護するとの仮説が流布するようになった³⁵⁾。

しかし、バイアスや交絡因子を除外できる無作為比較試験にて蛋白制限食の有効性を確認しようとしたMDRD試験においては、腎機能正常者のみならず腎機能低下者においても有意な腎機能の保護効果は認められず³⁶⁾、さらにその後のフォローアップにより、厳格な蛋白制限食により死亡率が有意に上昇することが報告された³⁷⁾。

このMDRD試験のフォローアップ試験が報告されて後、アメリカ糖尿病学会は蛋白制限食の腎機能保護に対する有効性を否定するようになったのである⁷⁾。

3. かつての栄養学における適正な糖質量

一般には「炭水化物（糖質）は全エネルギー比率で50～65%、蛋白質は13～20%、脂質は20～30%（もしくは25%）」といった三大栄養素比率が健康に良いとされてきた³⁸⁾。これが適正な糖質量（比率）であると記載している文献は今でも数多ある。しかし、この比率は、基礎代謝量に身体活動係数を乗じてエネルギー必要量を求め、必須アミノ酸から最低限必要な蛋白質量を（+αもつけて）設定し、必須脂肪酸から最低限必要な脂質量を（+αもつけて）設定して、残りを炭水化物で摂取すると仮定すると上記のような数字になると言っているに過ぎない。上記のごとく、栄養学がパラダイムシフトを生じ、油脂摂取に上限量を設定する必要がなく、蛋白質摂取によって腎機能障害が生じるとは考えられないという現在の栄養学においては、上記の三大栄養素比率は無意味な数字であると言わざるを得ない。少なくとも理想的な三大栄養素比率は不明なのであり、これから確立しなおさなくてはならないのである⁷⁾。

4. 量から考える適正な糖質摂取

このように、総エネルギー量を設定しておいてから蛋白質と脂質の最少必要量（+α）を減じて糖質摂取量を求めるという形での設定は、蛋白質摂取の腎機能悪化作用、脂質摂取の動脈硬化促進作用が否定されている中では無意味である。そうした中で、適正な糖質摂取を量の点から考え直そうとしているのが糖質制限食である。糖質制限食は、20世紀においては生活習慣病の治療法として民間療法的に普及しながら徹底的に批判されていた³⁹⁾。その批判の根拠は、科学的根拠の不足、脂質摂取過剰による心血管リスクの増加であった。脂質制限食が心血管疾患のリスクを低減しないことがはっきりとわかり、糖質制限食の科学的根拠が積み重ねられるようになったため、こうした批判は消失したわけである。

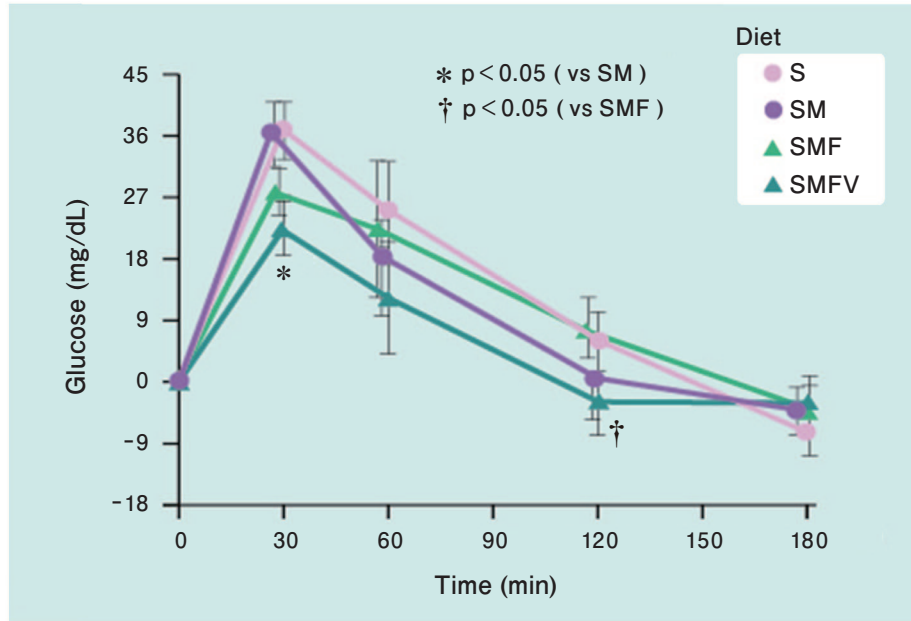
そもそも1型糖尿病を除くと、食後高血糖を惹起する栄養素は糖質だけであり、蛋白質、油脂、食物繊維の摂取は食後高血糖を是正することが知られている（Fig. 2）⁴⁰⁻⁴²⁾。すなわち、糖質を控え、蛋白質、油脂、食物繊維の摂取を増やそうとすることは、より効率よく食後高血糖を是正し、糖化ストレスを回避する食事法である。

糖質制限食により糖化ストレスが生じにくくなり⁴³⁾、酸化ストレスが低減し⁴⁴⁾、アンチエイジング効果が得られると期待される⁴⁵⁾。ここで得られる医学的メリットとしては、加齢に伴う全身の変化、すなわち心血管イベント、認知機能低下、肌の柔軟性の喪失（しわの形成）、骨の変性が挙げられる。実際、双子の見た目の老若は肌のしわによって規定される部分が大きく、その見た目の老若がその後の死亡率や認知機能と強い相関を持っていることが示されている^{46, 47)}。すなわち、糖質制限により全身の糖化ストレスや酸化ストレスを抑制することは、単にメタボリックシンドロームの予防・治療になるばかりでなく、ロコモティブシンドロームの予防にもなるわけである。

世界的に糖質制限食の位置づけを肥満治療あるいは糖尿病治療の第一選択肢に押し上げたのがA to Z試験⁴⁸⁾とDIRECT試験⁴⁹⁾であるが、これらの試験で採用された糖質制限食は、Atkins食であった。これは、初期には1日20gまで糖質摂取を制限し、その後は1日120gまで糖質摂取を緩和するという糖質制限法である。

A to Z試験⁴⁸⁾は、米国人肥満患者を対象にした無作為比較試験である。①Atkins食、②traditional食（脂質制限かつエネルギー制限食）、③Ornish食（菜食主義の一亜型）、④Zone食（糖質：脂質：蛋白質の比率を40：30：30にする食事法）の4つの食事法が比較された。1年間での体重変化や脂質・血圧の改善において糖質制限食群（Atkins食群）が最もよい効果を上げていた（Fig. 3）。

DIRECT試験はイスラエルの一施設に勤務する322人の体重異常者（BMI 27以上）を対象にした無作為比較試験である。①Atkins食、②地中海食（エネルギーは男性1,800 kcal、女性1,500 kcalとし、肉を少なく、魚や野菜を多くして、オリーブ油を中心に油脂の摂取はエネルギー



S diet	S	Steamed rice 200 g	338 kcal
SM diet	S + M	Steamed rice 200 g + Tofu + Boiled egg	486 kcal
SMF diet	S + M + F	Steamed rice 200 g + Tofu + Boiled egg + Mayonnaise	573 kcal
SMFV diet	S + M + F + V	Steamed rice 200 g + Tofu + Boiled egg + Mayonnaise + Spinach & Broccoli	604 kcal

Fig. 2. Plasma glucose change after 4 types of foods.

S, staple food; M, main dish; F, fat; V, vegetable; Tofu, soy bean curd. * $p < 0.05$ vs. SM diet, † $p < 0.05$ vs. SMF diet. The figure is quoted from Reference ⁴¹⁾.

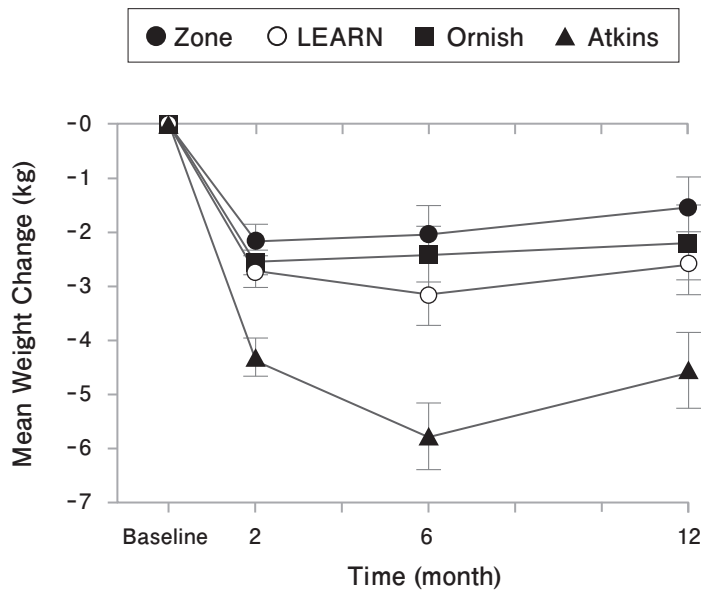


Fig. 3. Body weight change in 4 types of dietary intervention in A to Z study.

LEARN, Lifestyle, Exercise, Attitudes, Relationships and Nutrition; The LEARN diet is low in fat, is high in carbohydrates. The figure is quoted from Reference ⁴⁸⁾.

ギー比 35% まで可とする)、③脂質制限食 (エネルギーは男性 1,800 kcal、女性 1,500 kcal とし、脂質を 30% 以下とする) の 3 つの食事法が比較された。2 年間の体重変化については、どの群も体重減量に成功していたが、糖質制限食群 (Atkins 食群) が最もよい効果を上げていた (Fig. 4)⁴⁹⁾。また、脂質、高感度 CRP (high-sensitivity C-reactive protein: hsCRP)、adiponectin、HbA1c の改善のいずれに対しても糖質制限食が最もよい効果を上げていた⁴⁹⁾。さらに、その後のサブ解析において、糖質制限食が eGFR を改善すること⁵⁰⁾や、頸動脈内膜中膜肥厚度を改善させること⁵¹⁾、そして、糖質制限食の体重減量・脂質改善効果が 6 年にわたって維持されることが示されている⁵²⁾。

こうした糖質制限食についての無作為研究の報告が集積していく中で、17 件のデータをメタ解析した Santos らの報告では、糖質制限食は血糖、脂質、体重、血圧、hsCRP に対しても有意な改善をもたらしており、メタボリックシンドロームや糖尿病治療食としてきわめて適切であることが示された (Table 1)⁵³⁾。

日本人を対象とした無作為比較試験は、我々が最初に報告した⁵⁴⁾。我々は日本人 2 型糖尿病患者を対象に無作為に①緩やかな糖質制限と②エネルギー制限とに割り付けた。本研究では、1 日 120 g 以下ではなく、1 食 20 g 以上かつ 40 g 以下という形で、1 食ごとの制限とした。これにより毎食後の血糖値スパイクを抑制することができるようにした。また、さらに 1 日に糖質 10 g までの間食の摂取を推奨した (結果、1 日の糖質摂取は 70 ~ 130 g を推奨したこととなる)。これは、食の楽しみを確保するためである。このロカボ (Locabo) と名付けた緩やかな糖質制限により、血糖の改善、中性脂肪の改善が得られた (Fig. 5)⁵⁴⁾。本研究では体重についての変化は生じなかった。しかし、別途、ロカボ指導を受けた 200 人の体重の変化を解析すると、肥満の程度が重い人ほどしっかりした体重の減量があり、普通の体格の人では体重の変化はなく、やせている人に至っては体重の増加 (筋肉の増加) が生じていた (Fig. 6)⁵⁵⁾。

また、ほかのグループからも我々の研究を参考にして、1 日 130 g の糖質制限指導がエネルギー制限よりも血糖値や体重の改善に優れるとの報告がなされている⁵⁶⁾。

このように一つ一つの臨床試験で採用されている糖質制限食の内容には若干の相違がある。ただ、極端な糖質制限食と緩やかな糖質制限食とで体重の減量効果に差異がなく、介入後の経過観察では緩やかな糖質制限食のほうが減量効果を保持していたという報告があり (Fig. 7)⁵⁷⁾、我々は緩やかな糖質制限食を採用している。なお、極端な糖質制限食のほうが緩やかな糖質制限食よりも HbA1c の改善に優れるという報告もあるが⁵⁸⁾、離れ値の数例を除外すると差異はないようにも思われる (Fig. 8)。

5. 質から考える適正な糖質摂取

さて、糖質の量を管理する糖質制限食の医学的根拠が集積されるに伴い、糖質の質を管理する低 Glycemic Index (GI) 食にも注目が集まるようになった。1981 年にカナダの Jenkins らが提唱したものであり⁵⁹⁾、同量の炭水化物量で摂取したときに、食品ごとに血糖上昇の曲線化面積が異なることをもとに血糖管理を図ろうとするものである。

しかし、GI はあくまでも複数の人の平均値をとったものであり、必ずしもすべての被検者でその数値に従って血糖上昇が抑制されるわけではない⁴²⁾。また、低 GI の食品であっても大量に摂取すれば血糖はその分上昇してしまう。

Omni Carb 試験は、糖質の量と質のいずれが心血管リスクの管理に有用であるかを検証した臨床試験であるが、その結果、糖質は量のほうが大切であることが示されている⁶⁰⁾。

実際、糖質制限食と低 GI のカロリー制限食を比較した Westman らの研究では、統計学的に有意とは言い切れないものの糖質制限食のほうが血糖管理 (HbA1c の改善) に有効であった⁶¹⁾。

さらに、果糖は直接的な血糖上昇の影響は小さく、GI は 20 程度 (ブドウ糖を 100 として) であるが、その一方で、果糖ばかりを摂取するようにした群とブドウ糖ばかりを摂取するようにした群では、3 か月後において果糖ばかりを摂取するようにした群のほうが耐糖能障害が強かった。この理由として、果糖摂取群では、脂肪肝が強く、内臓脂肪も蓄積していて、インスリンによる血糖低下作用に対する抵抗性が強くなっていたことが挙げられている⁶²⁾。また、果糖は脳の報酬系に働くため、依存性が生じやすいものと考えられている⁶³⁾。

こうしたことを考えると、GI ばかりに頼る考え方では、食後高血糖を抑制できず、それゆえに、酸化ストレスや糖化反応を止められないものと考えられる。

しかし、それでも Brand-Miller らの精力的な検討により、低 GI 食が血糖管理に有効であることも知られている⁶⁴⁾。量での糖質摂取の管理が困難な折には、質を考えることも有用となろう。

6. 食べ順から考える適正な糖質摂取

また、蛋白質、油脂、食物繊維による食後高血糖抑制作用を最大限に発揮させるための食事法として食べ順食がある。当初は、野菜を最初に食べることの重要性が言われたが⁶⁵⁾、その後、魚や肉にも同様の効果が存在することが示され⁶⁵⁾、糖質を最後に食べるこそが重要であることが認識されるようになった。また、世界的に見ても多くのデータがそろっているわけではないが、理論的に考えて有効であることは間違いなからう。

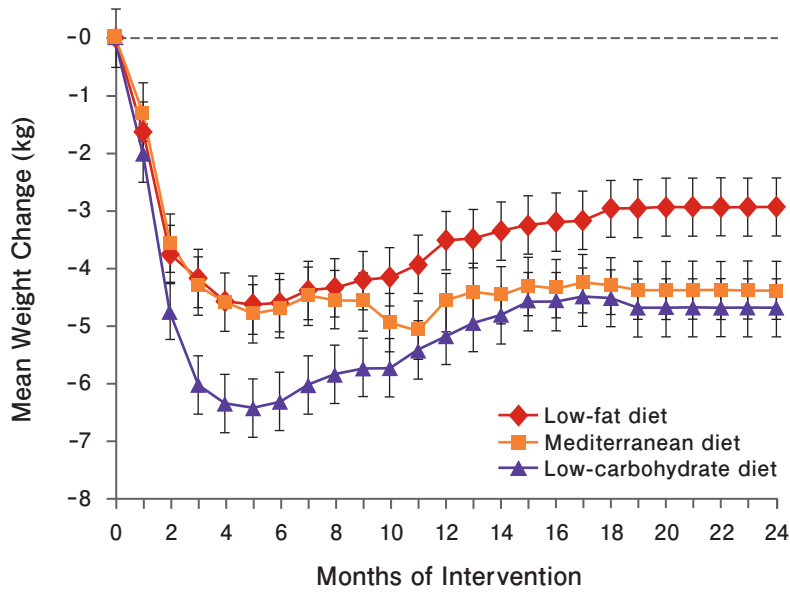


Fig. 4. Body weight change in 4 types of dietary intervention in DIRECT trial.

* $p < 0.001$ for both comparisons with the low-fat diet. The figure is quoted from Reference 49).

Table 1. Results of meta-analysis of RCT in 1,141 obese patients of 17 institutes.

Risk factor	Effect of low-carbohydrate diet	
Weight	-7.04 kg	(-7.20 to -6.88)
BMI	-2.09kg/m ²	(-2.15 to -2.04)
Abdominal girth	-5.74 cm	(-6.07 to -5.41)
BP (systolic)	-4.81 mmHg	(-5.33 to -4.29)
BP (diastolic)	-3.10 mmHg	(-3.45 to -2.74)
TG	-29.71 mg/dL	(-31.99 to -27.44)
FPG	-1.05 mg/dL	(-1.60 to -0.44)
Glycohemoglobin	-0.21%	(-0.24 to -0.18)
Serum IRI	-2.24 μ IU/mL	(-2.65 to -1.82)
HDL-C	1.73 mg/dL	(1.44 to 2.01)

Parentheses indicate 95% CI. RCT, randomized controlled trial; BMI, body mass index; BP, blood pressure; TG, triglyceride; FPG, fasting plasma glucose; IRI, immune-reactive insulin; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; CI, confidence interval. The data are based on Reference 53).

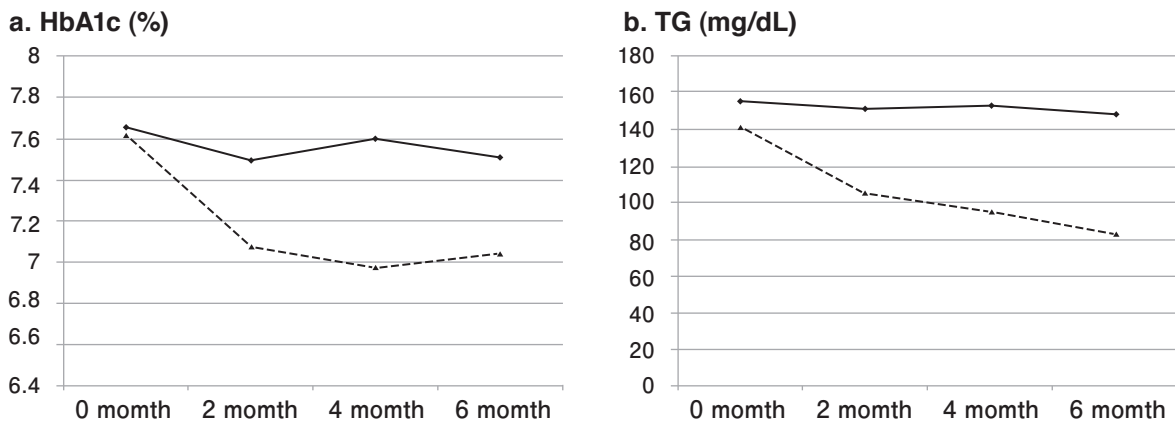


Fig. 5. The changes in HbA1c and TG in Kitasato Institute Hospital Study.

a. HbA1c, b. TG. TG, triglyceride. The figures are quoted from Reference 54).

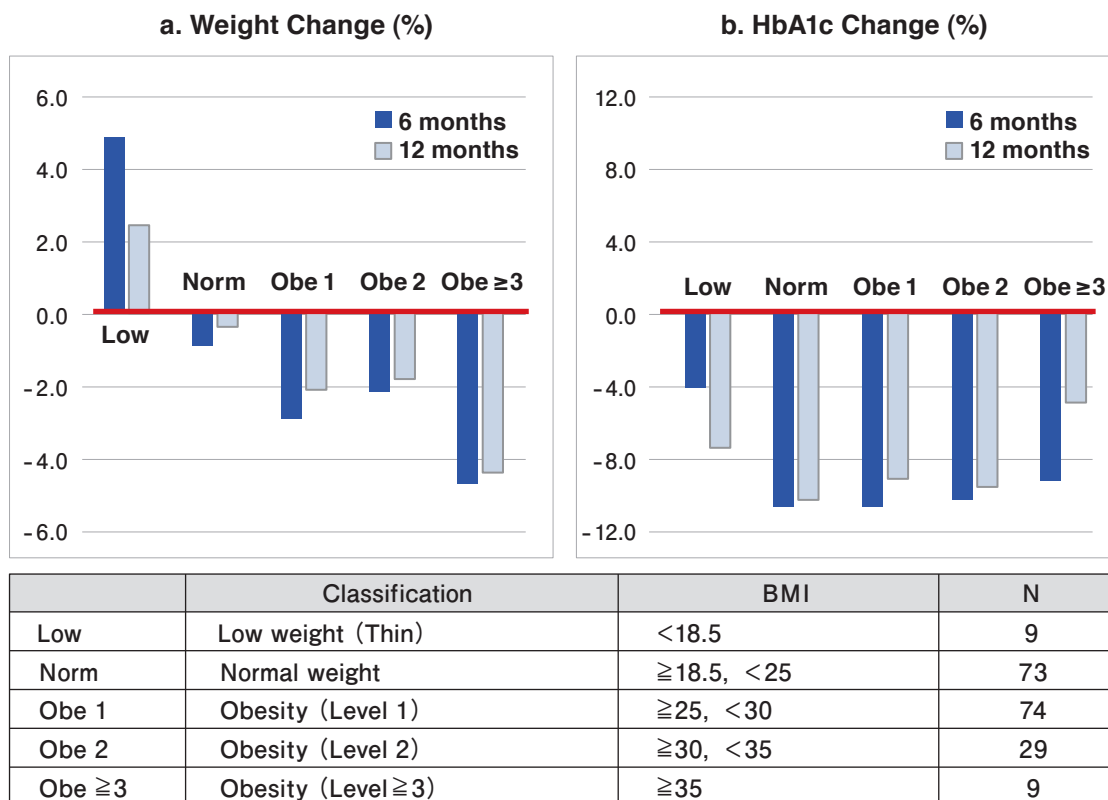


Fig. 6. Changes in body weight and HbA1c after Locabo induction.

a. Weight change, b. HbA1c change. Locabo, low-carbohydrate diet; BMI, body mass index. The figures are quoted from Reference 55).

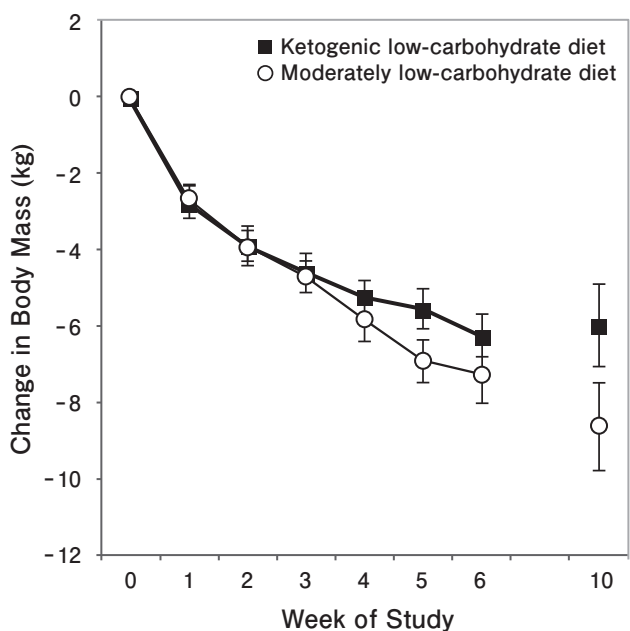


Fig. 7. Body weight changes in ketogenic low-carbohydrate diet and non-ketogenic moderately low-carbohydrate diet.

○ Non-ketogenic moderately low-carbohydrate diet;
 ■ Ketogenic low-carbohydrate diet. The figure is quoted from Reference 57).

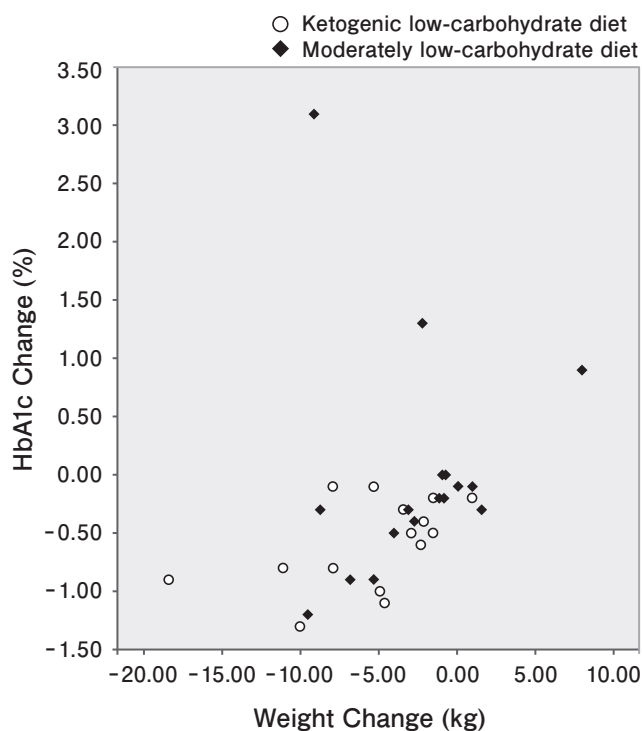


Fig. 8. Body weight and HbA1c changes in ketogenic low-carbohydrate diet and non-ketogenic moderately low-carbohydrate diet.

◆ Non-ketogenic moderately low-carbohydrate diet;
 ○ Ketogenic low-carbohydrate diet. The figure is quoted from Reference 57).

7. 継続性から考える適正な糖質摂取

ここまで、①栄養学がパラダイムシフトを大転換期にあること、②その中で糖質制限が医学的に有効性を証明してきたこと、③糖質制限以外でも低GI食や食べ順食といった糖質摂取に焦点を当てることで食後高血糖を是正されるであろうこと、を示してきた。

ただ、中でも日本人における継続性の観点から、緩やかな糖質制限（ロカボ）が最善の糖質摂取であると著者は考えている。

改めてロカボの定義を述べると、1食あたり糖質摂取を20g以上40g以下とし、それとは別に間食で糖質を1日に10gまで摂取し、結果として1日の糖質摂取を70g以上130g以下とするものである。また、“おいしく楽しく食べて健康に”をロカボを提唱する際の合言葉としている。糖質量でもう少し具体的に考えると、現在の日本人の糖質摂取量（1日260～300g）を半分弱にするというものである。北里研究所病院での経験では、ロカボでは糖質が30%、脂質が40～45%、蛋白が25～30%というバランスになる。現在の日本人は1日の2,000kcal強のエネルギーを摂取しており、食事摂取基準ではその50～65%を糖質（炭水化物）で、20～30%を脂質で、13～20%を蛋白で摂取することが適正なバランスとされている。前述のようにこのバランスには何の医学的根拠もないわけであるが、この比率で考えても現在の日本人の糖質摂取比率を半分程度にするのがロカボである。

なお、この低糖質食にした際に脂質と蛋白の比率をどの程度にすればよいのかについての研究は不足しており、Duke大学のWestmanや北欧のグループは低糖質高脂肪食がよいとしており、BostonのEbbelingらは低糖質高蛋白食がよいとしている。個人的には、好き嫌いなく肉・魚・大豆製品を蛋白質摂取源とし、その時々状況に応じてオリーブ油、ごま油、バターを調味料として用いればよく、低糖質高脂肪食であれ低糖質高蛋白食であれ、どちらかに偏る必要はないだろうと考えている。

また、このロカボという食べ方はおそらくすべての老若男女にとってメリットがあり、デメリットのないものである。そして、そのメリットは完全にロカボの定義に入らないと全く得られないというものではない。糖質制限と血糖改善の効果は線形相関であるため^{67,68}、1食100g摂っていた糖質を60gにすれば、その分の（本来40gにした際の2/3の）効果を期待できる。

その一方で、1食20g以下の極端な糖質制限食にしたところでメリットが増加する保証はなく、その一方で医学的にデメリットが生じる可能性がある⁵⁷。また、医学的なデメリット以上に、1食20g以下にしようとすると野菜の中でも食べられる食品が限定され、生活の質が落ちてしまう可能性が高い。よって、ストイックにならず、幸せで楽しい食生活を保つべきである。そして、それこそが適正な糖質の摂取方法であると著者が考えるロカボの条件である。

8. 終わりに

“かつて大量の米（糖質）を食べていた日本人では現在ほど生活習慣病はなかった。だから糖質を減少させる必要はない”という考え方がある。これに一定の説得力を感じる人もいようである。しかし、“昭和20年代後半まで日本は米を輸入していたのであり、日本人が米の自給を達成できたのは昭和40年代初頭以降にすぎない”という事実を忘れてはならない⁶⁹。また、昭和30年代の食生活が健康的なものであったとしても、それは“昭和30年代の日本人の身体活動量が確保できる際に”との条件がつくことも忘れてはならない。

身体活動量が筋肉のインスリン感受性（一定量のインスリンに対応してブドウ糖を取り込む能力）だけでなく膵臓のインスリン分泌能力（一定量の血糖値に対応してインスリンを分泌する能力）にも相関しているとの報告がある⁷⁰。

ロカボは現在のほとんどすべての日本人にとって適正な糖質摂取法であるが、もし、もっと多くの糖質を摂取したい人があれば、身体活動を増加させる、筋肉量を増やすといった変化があれば、糖質の処理能力が高まり、もっと多くの糖質を適正に摂取することができよう。

その一方で、ウルトラマラソンやトライアスロンの選手で糖質制限を実施している人の筋肉内グリコーゲン量やパフォーマンスが高糖質食（いわゆるカーボローディング）をしている人と差異がなかったとの報告もあり、運動をしているからという理由で糖質摂取を増やさなくてはいけないということではない^{71,72}。

ロカボの考え方が広まることにより、多くの日本人が幸せな食生活を楽しみながら健康を増進していくことを期待している。ぜひ、読者の方々にもこの取り組みにかかわっていただければ幸甚である。

利益相反申告

本論文に関して利益相反に該当する事項はない。

謝辞

本論分の概要は第12回糖化ストレス研究会（2017年5月26日、東京）にて発表した。

参考文献

- 1) Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295: 1681-1687.
- 2) Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2169-2174.
- 3) Delbridge LM, Benson VL2, Ritchie RH, et al. Diabetic cardiomyopathy: The case for a role of fructose in disease etiology. *Diabetes*. 2016; 65: 3521-3528.
- 4) Mozaffarian D, Ludwig DS. The 2015 US Dietary Guidelines: Lifting the ban on total dietary fat. *JAMA*. 2015; 313: 2421-2422.
- 5) Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes-2006: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2140-2157.
- 6) American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31(suppl 1): S61-S78.
- 7) Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3821-3842.
- 8) American Diabetes Association. Principles of nutrition and dietary recommendations for patients with diabetes mellitus: 1971. *Diabetes*. 1971; 20: 633-634.
- 9) American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1994; 17: 519-522.
- 10) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009; 325: 201-204.
- 11) Lipkin EW, Schwartz AV, Anderson AM, et al. The LookAHEAD Trial: Bone loss at 4-year follow-up in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2822-2829.
- 12) Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, et al. Skeletal effects of long-term caloric restriction in rhesus monkeys. *Age (Dordr)*. 2012; 34: 1133-1143.
- 13) Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012; 489: 318-321.
- 14) Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: Feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70: 1097-1104.
- 15) Villareal DT, Fontana L, Das SK, et al. Effect of two-year caloric restriction on bone metabolism and bone mineral density in non-obese younger adults: A randomized clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2016; 31: 40-51.
- 16) DAS SK, Roberts SB, Bhapkar MV, et al. Body-composition changes in the Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE)-2 study: A 2-y randomized controlled trial of calorie restriction in nonobese humans. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105: 913-927.
- 17) Rennie KL, Coward A, Jebb SA. Estimating under-reporting of energy intake in dietary surveys using an individualised method. *Br J Nutr*. 2007; 97: 1169-1176.
- 18) Redman LM, Kraus WE, Bhapkar M, et al. Energy requirements in nonobese men and women: Results from CALERIE. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99: 71-78.
- 19) 厚生労働省。エネルギー。日本人の食事摂取基準 2015。p45-87。東京。2014。
- 20) Heianza Y, Arase Y, Kodama S, et al. Trajectory of body mass index before the development of type 2 diabetes in Japanese men: Toranomon Hospital Health Management Center Study 15. *J Diabetes Investig*. 2015; 6: 289-294.
- 21) Keys A. Atherosclerosis: A problem in newer public health. *J Mt Sinai Hosp N Y*. 1953; 20: 118-139.
- 22) Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012; 35: 434-445.
- 23) Harcombe Z, Baker JS, Cooper SM, et al. Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: A systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015; 2: e000196.
- 24) Harcombe Z, Baker JS, DiNicolantonio JJ, et al. Evidence from randomised controlled trials does not support current dietary fat guidelines: A systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016; 3: e000409.
- 25) Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002; 105: 1897-1903.
- 26) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279-1290.
- 27) Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: Evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: e8707.
- 28) Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: Analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ*. 2016; 353: i1246.
- 29) Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, et al. Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. *Stroke*. 2004; 35: 1531-1537.
- 30) Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, et al. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 759-765.
- 31) Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, et al. Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: The JPHC Study. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1225-1232.

- 32) Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet*. 2017; 390: 2050-2062.
- 33) Newburgh LH. The production of Bright's disease by feeding high protein diets. *Arch Intern Med*. 1919; 24: 359-377.
- 34) Klahr S, Buerkert J, Purkerson ML. Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. *Kidney Int*. 1983; 24: 579-587.
- 35) Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 460-467.
- 36) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 330: 877-884.
- 37) Menon V, Kopple JD, Wang X, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: Long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53: 208-217.
- 38) 厚生労働省。エネルギー産生栄養素バランス。日本人の食事摂取基準 2015 年版 p153-163, 2014.
- 39) Council on Foods and Nutrition of American Medical Association. A critique of low-carbohydrate ketogenic weight reduction regimens: A review of Dr. Atkins' Diet Revolution. *JAMA*. 1973; 224: 1415-1419.
- 40) Bao J, Atkinson F, Petocz P, et al. Prediction of postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults: Glycemic load compared with carbohydrate content alone. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93: 984-996.
- 41) Kameyama N, Maruyama C, Matsui S, et al. Effects of consumption of main and side dishes with white rice on postprandial glucose, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 responses in healthy Japanese men. *Br J Nutr*. 2014; 111: 1632-1640.
- 42) Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*. 2015; 163: 1079-1094.
- 43) Gao Y, Bielohuby M, Fleming T, et al. Dietary sugars, not lipids, drive hypothalamic inflammation. *Mol Metab*. 2017; 6: 897-908.
- 44) Kitabchi AE, McDaniel KA, Wan JY, et al. Effects of high-protein versus high-carbohydrate diets on markers of β -cell function, oxidative stress, lipid peroxidation, proinflammatory cytokines, and adipokines in obese, premenopausal women without diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1919-1925.
- 45) Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell Metab*. 2017; 26: 539-546.
- 46) Gunn DA, Rexbye H, Griffiths CE, et al. Why some women look young for their age. *PLoS One*. 2009; 4: e8021.
- 47) Christensen K, Thinggaard M, McGue M, et al. Perceived age as clinically useful biomarker of ageing: Cohort study. *BMJ*. 2009; 339: b5262.
- 48) Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: The A TO Z weight loss study: A randomized trial. *JAMA*. 2007; 297: 969-977.
- 49) Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008; 359: 229-241.
- 50) Tirosh A, Golan R, Harman-Boehm I, et al. Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36: 2225-2232.
- 51) Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, et al. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2010; 121: 1200-1208.
- 52) Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I. Four-year follow-up after two-year dietary intervention. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1373-1374.
- 53) Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2012; 13: 1048-1066.
- 54) Yamada Y, Uchida J, Izumi H, et al. A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Intern Med*. 2014; 53: 13-19.
- 55) Yamada S. Paradigm shifts in nutrition therapy for type 2 diabetes. *Keio J Med*. 2017; 66: 33-43.
- 56) Sato J, Kanazawa A, Makita S, et al. A randomized controlled trial of 130 g/day low-carbohydrate diet in type 2 diabetes with poor glycemic control. *Clin Nutr*. 2017; 36: 992-1000.
- 57) Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD, et al. Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 1055-1061.
- 58) Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, et al. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PLoS One*. 2014; 9: e91027.
- 59) Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al. Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34: 362-366.
- 60) Sacks FM, Carey VJ, Anderson CA, et al. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: The OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 2531-2541.
- 61) Westman EC, Yancy WS Jr, Mavropoulos JC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2008; 5: 36.
- 62) Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009; 119: 1322-1334.
- 63) Page KA, Chan O, Arora J, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA*. 2013; 309: 63-70.

- 64) Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2261-2267.
- 65) Imai S, Matsuda M, Hasegawa G, et al. A simple meal plan of 'eating vegetables before carbohydrate' was more effective for achieving glycemic control than an exchange-based meal plan in Japanese patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011; 20: 161-168.
- 66) Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S, et al. Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: A randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia*. 2016; 59: 453-461.
- 67) Kirk JK, Graves DE, Craven TE, et al. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108: 91-100.
- 68) Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, et al. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017; 5: e000354.
- 69) 農林水産省農林水産技術会議。米の需給の変遷。新たな用途を目指した稲の研究開発。平成18年度版。農林水産研究開発レポート 2006; 18: 1-2.
- 70) Chen Z, Black MH, Watanabe RM, et al. Self-reported physical activity is associated with β -cell function in Mexican American adults. *Diabetes Care*. 2013; 36: 638-644.
- 71) Volek JS, Freidenreich DJ, Saenz C, et al. Metabolic characteristics of keto-adapted ultra-endurance runners. *Metabolism*. 2016; 65: 100-110.
- 72) McSwiney FT, Wardrop B, Hyde PN, et al. Keto-adaptation enhances exercise performance and body composition responses to training in endurance athletes. *Metabolism*. 2017; Nov 3.