

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：33939

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00858

研究課題名(和文) 若年女性に多発する耐糖能異常と低糖質食の関連

研究課題名(英文) Relationship between low carbohydrate diet and impaired glucose tolerance frequently occurring in young Japanese women

研究代表者

塚原 丘美 (TSUKAHARA, Takayoshi)

名古屋学芸大学・管理栄養学部・教授

研究者番号：00387911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：若年女性に多発する耐糖能異常の原因を解明するために、糖質制限によってインスリンの分泌能が低下するか検討した。健康な若年女性26名を被験者として、糖質30%の低糖質食を摂取する3ヶ月のオープン介入試験を行ない、介入前後の75gOGTTの結果を比較した。その結果、75gOGTTにおけるインスリン30分値及びインスリン初期分泌指数は有意に低下したが、インスリン感受性が有意に増加したために、血糖値に有意な差は認められなかった。一般化線形モデルを用いて検討した結果、インスリン分泌に影響を及ぼす因子は糖質摂取量の減少のみであった。3ヶ月間の低糖質食摂取により、インスリン分泌能が低下することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the cause of impaired glucose tolerance frequently occurred in young women, we examined whether insulin secretion ability is decreased by carbohydrate restriction. Twenty-six healthy young women participated as subjects in a three-month open intervention trial taking 30% low-carbohydrate diet. We compared the results of 75 g OGTT before and after the intervention. The insulin 30 minute value and the insulin inogenic index at 75 g OGTT decreased significantly. However, insulin sensitivity index was significantly increased and there was no significant difference in plasma glucose. As a result of examination using a generalized linear model, the factor affecting insulin secretion was only a decrease in carbohydrate intake. It was suggested that the low carbohydrate diet for 3 months reduced insulin secretion ability.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：低糖質食 インスリン初期分泌 耐糖能異常

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 若年者の不適切な食生活と耐糖能異常

食料のバリエーションと供給量が豊かな一方、望ましくない食選択が広まっている。特に若年女性では「やせ願望」が強く、またメディア等の誤った情報の伝え方に影響され、やせ型の女性が欠食をしたり、糖質制限など誤った食生活を続けている。3,634人の女子大学生を対象にした研究でも、やせ願望の強い者は、摂取エネルギー量に差は無いものの、米やシリアル等の摂取量が有意に少なく、主食が少ない食習慣とやせ願望の関連性が明らかにされている<sup>1)</sup>。

一方、我々はN大学の女子大学生に過去数年に亘って簡易血糖測定器を用いた75g糖負荷試験(OGTT)を行っていた。その結果、約3割もの学生が耐糖能異常を示し、また1時間血糖値が180 mg/dL以上を示すことが多かった。多くの者がBMI20 kg/m<sup>2</sup>以下のやせ型で、平均BMIはどの年代も約20.5 kg/m<sup>2</sup>であった。

これらのことより我々は、若年女性に多発する耐糖能異常の原因はインスリン抵抗性には関連せず、低糖質食や欠食などの影響によるインスリン分泌能の低下によって引き起こされていると仮説をたてた。これを明らかにするために以下の研究を実施した。

#### 引用文献

- Mori N, et al. Asia Pac J Clin Nutr. 2016;25(1):97-107.

### (2) 平成23~25年度科学研究費助成事業(基盤研究(C) 課題番号 23617031)の研究結果

若年女性の耐糖能異常の実態を調査した。N大学の412名の若年女性を対象にして、簡易血糖測定器を用いて75gOGTTを行なった。その結果、正常型69.7%、境界型27.2%、糖尿病型3.2%であり、境界型のうち60分値が180 mg/dL以上を示す者は全体の11.4%も存在した(図1)。

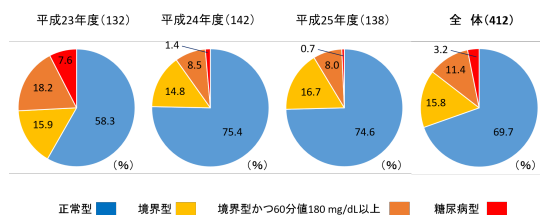


図1 耐糖能異常者の割合 (簡易血糖測定器を用いた75gOGTT)

次に、耐糖能異常が認められた者(同意が得られた26名)に対して、規則正しく適量の糖質摂取を3ヶ月間続ける介入試験を行なった。その結果、インスリン初期分泌能は有意に増加し、75gOGTTにおける60分血糖値は有意に低下した。その中でも、介入前のインスリン初期分泌能が少ない(1.0を下回る者16名)場合には、消化管ホルモンであるGlucagon like peptid-1(GLP-1)は30分値で有意に増加し、インスリン(IRI)も有意

に増加した。血糖値(PG)はすべての時間で有意に低下し、60分では大幅に低下した(図2)。さらに、インスリン初期分泌能は介入前後で0.41±0.16から0.86±0.54と大幅に改善された(p=0.004)(図3)。

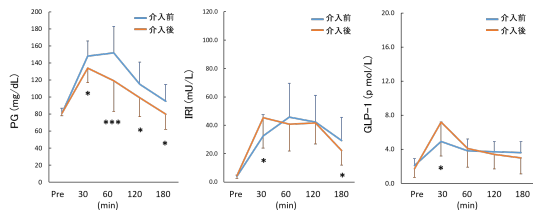


図2 75gOGTTにおけるPG、IRI及びGLP-1の介入による変化 (インスリン初期分泌能<1.0のみ)  
\*p<0.05, \*\*p<0.001 vs 介入前 (paired t-test), n=16.

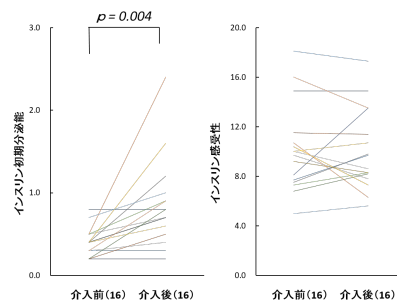


図3 インスリン初期分泌能及びインスリン感受性の介入による変化 (インスリン初期分泌能<1.0のみ)

インスリン初期分泌能: Insulinogenic index ( $\Delta$ IRI<sub>0-30min</sub> /  $\Delta$ PG<sub>0-30min</sub>)  
インスリン感受性: Insulin sensitivity index  
(10000/square root of [fasting glucose × fasting insulin] × [mean glucose × mean insulin during OGTT])

以上のことから、若年女性の耐糖能異常にはインスリン分泌能の低下が関連し、適切な糖質摂取によって改善されることを明らかにした。

## 2. 研究の目的

肥満でない若年女性に多発する耐糖能異常は、欠食や不適切な糖質摂取が原因であり、これらを是正した3ヶ月の介入試験によって糖負荷後の高血糖は改善された。しかしながら、図4に示すように、一方向でしか検討できていない。

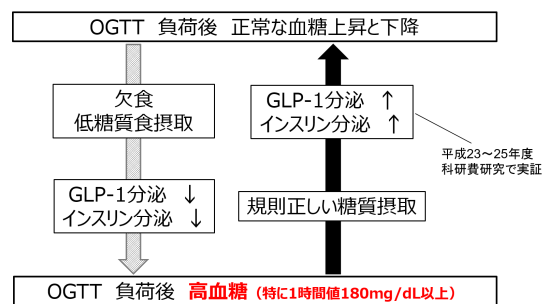


図4 糖質摂取と負荷後高血糖の関連

そこで、本研究では同大学の女子大学生を対象に3ヶ月間の低糖質を行う介入試験を実施することで、インスリン分泌能が低下し、耐糖能異常が認められるようになるかを検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) プロトコール

平成 27 年 9 月から平成 29 年 9 月に愛知県 N 大学の管理栄養士養成コースに在籍する女子学生のうち、ベースライン時に耐糖能異常でない者で、介入方法について十分に説明し、文書による同意が得られた者 21 名を対象者とした。

介入は毎年 9 月から 12 月の 3 ヶ月間実施した。介入期間中は 1 日に 2 食のみ主食として糖質を摂取し、1 日の糖質量は間食を含めて糖質エネルギー比 30%となるように、被検者ごとに糖質摂取量を設定した。介入期間前後に空腹時採血と体組成を測定し、75g OGTT を実施した。その際に、直前 3 日間の食事記録を提出させた。

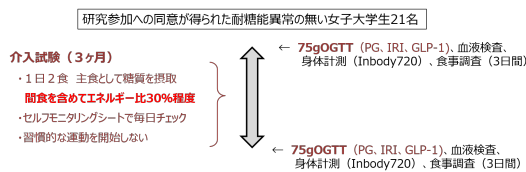


図5 プロトコール

#### (2) 介入期の食事

被検者には摂取エネルギー量を 30 kcal/kg 標準体重/日で暫定的に設定し、その値より、糖質エネルギー比が 30%となるよう摂取可能な糖質量を算出した。その後、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) を参考に糖質 20 g を 1 単位として、表 1 (穀類、いも、炭水化物の多い野菜、豆)、表 2 (くだもの)、間食 (嗜好食品) の単位数を設定した。表 4 (牛乳と乳製品) と調味料も糖質を含むが、日常的な摂取量は少なく、糖質エネルギー比に大きな影響を与えにくい点や、長期的に良好な遵守を保つため単位数の設定は行わなかった。なお、今回の被検者は管理栄養士養成コースの 4 年生であり、食品交換表に関しては熟知している。また、介入期間中は 1 日 3 食のうち 1 食は糖質を摂取しない食事とし、上記以外の食事の指示は行わなかった。介入期間中の生活はできるだけ介入前と同じ生活を心掛けるように指示し、新たに運動などを始めないこととした。

被検者には、上記の介入内容が遵守できたかをセルフモニタリングシートに記入させ、1 ヶ月に 1 度程度体調や遵守に関して面接やメールで確認した。

#### (3) 身体計測、血液生化学検査及び 75gOGTT

身体計測は介入期間前後にそれぞれ実施した。生体電気インピーダンス法 (BIA) を用いた体組成分析装置 InBody730 (InBody Japan Inc.) にて体重、体脂肪率を測定し、これらの値を用いて BMI を算出した。

被検者は前日 22 時より絶食下で試験室に

来室し、糖尿病専門医の監督下において看護師より採血を行った (空腹時)。その後、75gOGTT を施行し、30、60、120 及び 180 分の採血を実施し、血漿グルコース濃度 (PG)、血漿インスリン濃度 (IRI)、血漿 GLP-1 濃度を測定した。グルコースはフッ化 Na、ヘパリン Na、EDTA-2Na 入りの、インスリンおよび GLP-1 は EDTA-2Na<sup>+</sup>アプロチニン入りの真空採血管で採血し、採血した血液は真空採血管に分注後、速やかに遠心分離 (4℃、3000rpm、10min) し、血清および血漿は -20℃ で保存した。GLP-1 に関しては、(社) 日本糖尿病学会・(社) 日本糖尿病協会におけるインクレチン測定標準化委員会が定める「ヒトにおけるインクレチン測定に関する指針」に準じて採血直後に DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) inhibitor を混和し、上記の操作を行った。空腹時採血の検査項目は、一般項目として、総たんぱく質 (TP)、アルブミン (Alb)、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪 (TG)、コリンエステラーゼ (ChE)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、平均赤血球用量 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (Plt) とし、分析は名古屋医師協同組合名古屋臨床検査センター (名古屋) に依頼した。

75gOGTT における耐糖能の評価として、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) の算出を行った。インスリン抵抗性の評価として HOMA-R (homeostasis model assessment ratio) を算出した<sup>2)</sup>。インスリン初期分泌能の評価として、インスリン分泌指数 (II: insulinogenic index) を算出した<sup>3)</sup>。インスリン感受性評価として、ISI (Insulin sensitivity index) を算出した<sup>4)</sup>。

#### 引用文献

- 2) Matthews DR, et al. Diabetologia. 1985;28(7):412-419.
- 3) Stumvoll M, et al. Diabetes Care. 2000;23(3):295-301.
- 4) Matsuda M, et al. Diabetes Care. 1999;22(9):1462-1470.

#### (4) 統計解析

体組成、食事摂取量、血液生化学検査値について介入前後の平均値の差の検定には、対応のある *t* 検定を用いて比較し、体調に関するアンケートの介入前後の比率の検定には、マクネマー検定を用いた。摂取食品群別重量は調理加工食品を除く 17 食品群に関して解析を行った。インスリン初期分泌能に関連する因子の解析では、一般化線形モデルを用い、インスリン分泌指数を目的変数とした解析を行った。有意水準は 5%未満とし、すべての解析には R 3.4.2 (12)を用いた。

## (5) 倫理的配慮

本研究は名古屋学芸大学研究倫理委員会の承認を得て行った(承認番号:130)。被験者には、本研究の趣旨を十分に説明し、医療行為として静脈採血を含む75gOGTTを実施することも伝えた。これらの医療行為は糖尿病専門医の監督の下で実施し、採血と臨床検査は専門検査機関に依頼することも伝えた。糖質を極端に制限することで増加するケトン体は身体への悪影響が懸念されるため、毎朝被験者自身によるウリエス®-Db(テルモ株式会社)を用いた尿中ケトン体定性を依頼した。さらに、体調(不定愁訴)に関する調査を介入前後に行った。

これらの説明後、本人の自由意志により同意書を提出したものを対象者とした。データは匿名化を行い解析した。

## 4. 研究成果

### (1) 対象者とコンプライアンス

21名の対象者が介入プロトコール通り完了した。ベースライン時の年齢は21.5 ± 0.5(平均値 ± 標準偏差)歳、体脂肪率は29.8 ± 3.6%、BMIは21.1 ± 1.1 kg/m<sup>2</sup>であり、空腹PGは80.0 ± 5.2 mg/dL、75gOGTT 負荷後PG 1時間値は111.6 ± 29.8 mg/dL、PG 2時間値は94.3 ± 18.0 mg/dLで、75gOGTTの結果が全員正常であること確認して、介入を開始した。

### (2) 身体組成、血液生化学検査値の変化

3ヶ月間の低糖質食の実施により、体重は53.5 ± 1.2(平均値 ± 標準偏差)kgから52.9 ± 1.3 kgと有意な変化はなく、BMIも21.1 ± 0.2 kg/m<sup>2</sup>から20.9 ± 0.3 kg/m<sup>2</sup>と有意な変化はなかった。体組成測定では骨格筋量は20.2 ± 0.5 kgから20.2 ± 0.5 kgと有意な変化はなかったが、体脂肪量は16.0 ± 0.6 kgから15.4 ± 0.6 kgとわずかながら有意に低下し(P = 0.016)、体脂肪率も29.8 ± 0.8%から29.1 ± 0.8%へわずかであるが有意に低下した(P = 0.039)。

臨床検査値では、3ヶ月間の低糖質食により、LDL コレステロールは介入後102.0 ± 6.0 mg/dLから117.0 ± 9.0 mg/dLへ有意に増加し(P = 0.009)、HDL コレステロールも変化量はわずかであるが67.0 ± 3.0 mg/dLから73.0 ± 4.0 mg/dLへ有意に増加した(P = 0.012)。一方、TGは66.0 ± 6.0 mg/dLから42.0 ± 3.0 mg/dLへ有意に低下した(P < 0.001)。この他の項目には明らかな変化は認められなかった。介入前後に実施した体調に関するアンケート調査ではいずれの項目においても介入による有意な変化は見られなかった。

### (3) 75gOGTT の PG、IRI、GLP-1 の変化

3ヶ月間の低糖質食により、PGでは、空腹

時と2時間値にわずかな差がみられたが、PGのAUC、負荷後30分、1時間値に有意な変化はなかった。IRIは負荷後30分値で66.0 ± 5.4 mU/Lから49.0 ± 5.0 mU/Lへ有意に低下し(P = 0.001)、そのAUCも93.6 ± 8.1 mU.hr/Lから80.2 ± 8.6 mU.hr/Lへ有意に低下した(P = 0.027)(図6)。GLP-1は、空腹時、負荷後、AUCのいずれにおいても有意な変化はなかった。

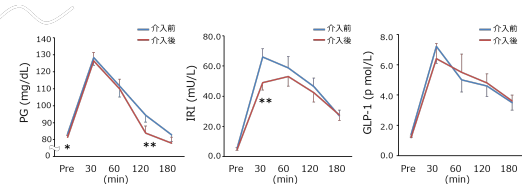


図6 75gOGTTにおけるPG、IRI及びGLP-1の介入による変化

インスリン抵抗性を示すHOMA-Rには有意な変化はなく、インスリン初期分泌能を示すIIは1.61 ± 0.20から1.19 ± 0.16へ有意に低下し(P = 0.021)、インスリン感受性を示すISIは7.77 ± 0.60から10.61 ± 1.15へ有意に増加した(P = 0.004)(表1)。

表1 介入による75g OGTT AUC及び各インスリン反応性の変化

	介入前(n=21)	介入後(n=21)	P
AUC <sup>1)</sup> (PG) (mg-hr/dL)	209 ± 7	200 ± 7	0.186
AUC(IRI) (mU-hr/L)	93.6 ± 8.1	80.2 ± 8.6	<b>0.027</b>
AUC(GLP-1) (p mol-hr/L)	9.6 ± 1.3	9.5 ± 1.4	0.910
インスリン抵抗性 <sup>2)</sup>	1.14 ± 0.08	0.94 ± 0.11	0.069
インスリン分泌指数 (II) <sup>3)</sup>	1.61 ± 0.20	1.19 ± 0.16	<b>0.021</b>
インスリン感受性 <sup>4)</sup>	7.77 ± 0.60	10.61 ± 1.15	<b>0.004</b>

平均値 ± 標準偏差 (対応のあるt検定)

<sup>1)</sup> AUC: area under curve

<sup>2)</sup> インスリン抵抗性: HOMA-R (空腹時PG(mg/dL) × 空腹時IRI(mU/ml)/405)

<sup>3)</sup> インスリン分泌指数: Insulinogenic index(II) (ΔIRI<sub>0-30min</sub> / ΔPG<sub>0-30min</sub>)

<sup>4)</sup> インスリン感受性: Insulin sensitivity index

(10000/square root of [fasting glucose × fasting insulin]) × [mean glucose × mean insulin during OGTT])

### (4) 栄養素摂取量からみたインスリン初期分泌値に影響を及ぼす因子

介入前後に実施した75gOGTTにおける食品群別摂取量・摂取栄養素量の変化について検討した。その結果、3ヶ月間の低糖質食の実施によって、食品群別摂取量では穀類で364.8 ± 18.0 gから137.0 ± 12.0 gへ有意に減少し(P < 0.001)、さらに、砂糖および甘味料の摂取量が6.0 ± 1.3 gから2.6 ± 0.5gへ有意に減少した(P = 0.042)。一方、魚介類の摂取量に変化はなかったが、肉類の摂取量は81.5 ± 7.7 gから133.2 ± 13.4 gへ有意に増加し(P = 0.001)、調味料および香辛料類の摂取量は120.1 ± 18.5 gから183.6 ± 20.4 gへ有意に増加した(P = 0.016)。その他の食品群では摂取量に有意な変化はなかった。

栄養素摂取量において、エネルギー摂取量は1821.5 ± 65.8 kcalから1557.9 ± 98.2 kcalへ有意に減少し(P = 0.040)、炭水化物摂取量も240.4 ± 10.8 gから133.4 ± 8.8 gへ有意に減少し(P < 0.001)、利用可能炭水化物摂取量も202.7 ± 9.8 gから102.0 ± 7.8 gへ有意に減少した(P < 0.001)、脂質摂取量は54.4 ± 2.7 gから76.7 ± 5.7 g

へ有意に増加し ( $P = 0.005$ )。そのうち飽和脂肪酸摂取量は  $19.3 \pm 1.2$  g から  $24.3 \pm 2.1$  g と有意に増加し ( $P = 0.017$ )。一価不飽和脂肪酸摂取量は  $21.6 \pm 1.2$  g から  $28.9 \pm 2.2$  g へ有意に増加した ( $P = 0.004$ ) が、多価不飽和脂肪酸には有意な変化はなく、たんぱく質摂取量にも有意な変化はなかった。

一般化線形モデルを用いた $\Delta$ インスリン初期分泌値に影響する因子の検討では、説明変数に II 初期値、 $\Delta$ 脂質摂取量、BMI を投入したモデル 1 での $\Delta$ 炭水化物摂取量の  $\beta \pm SE$  は  $0.518 \pm 0.167$  ( $P = 0.007$ ) と有意であり、 $\Delta$ 脂質摂取量は有意でなかった。説明変数に $\Delta$ エネルギー摂取量も加えたモデル 2 では $\Delta$ 炭水化物摂取量の推定値は有意ではなかったが、 $\Delta$ 炭水化物摂取量、 $\Delta$ 脂質摂取量、 $\Delta$ エネルギー摂取量にはそれぞれ強い相関関係があり、多重共線性が疑われ、モデルとして不安定である可能性がある。そこで、モデル 3 として、ステップワイズ法により求めると、 $\Delta$ 炭水化物摂取量と II 初期値、BMI のみが残り、その $\Delta$ 炭水化物摂取量の  $\beta \pm SE$  は  $0.438 \pm 0.141$  ( $P = 0.006$ ) と有意であった。(表 2)

表2 一般化線形モデルを用いた $\Delta$ インスリン分泌指数に関連する因子

	Model 1		Model 2		Model 3	
	$\beta$	SE	$\beta$	SE	$\beta$	SE
(Intercept)	0.000	0.137	0.000	0.141	0.000	0.137
$\Delta$ 炭水化物摂取量	<b>0.518</b>	0.167 **	0.337	0.387	<b>0.438</b>	0.141 **
インスリン分泌指数 (II)	-0.666	0.148 ***	-0.661	0.152 ***	-0.703	0.141 ***
BMI	-0.269	0.141	-0.289	0.149	-0.261	0.140
$\Delta$ 脂質摂取量	-0.157	0.174	-0.351	0.412		
$\Delta$ エネルギー摂取量			0.336	0.642		
AIC	46.456		48.077		45.496	
BIC	52.723		55.389		50.719	
Log Likelihood	-17.228		-17.038		-17.748	

\*\*\* $P < 0.001$ , \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$  (一般化線形モデル),  $n = 21$ .

## (5) まとめ

本研究により、健康な若年女性において、3 ヶ月間の低糖質食を続けることによって、75gOGTT におけるインスリン初期分泌能の低下が認められた。その期間の食事内容では、肉類の摂取が増え、脂質や飽和脂肪酸摂取量の増加が認められた。しかし、インスリン初期分泌能の低下に影響を及ぼしている因子は穀類などの炭水化物摂取量の減少であった。先行研究の結果と合わせて、図 4 で示す仮説を実証できたと考えられる。

以上のことから、糖尿病の発症予防は、メタボリックシンドロームによるインスリン抵抗性にターゲットを決めつけず、不適切な食生活を原因とするやせ型若年女性のインスリン分泌の低下を原因とする耐糖能異常も該当することに注目しなければならない。このことは妊娠糖尿病の発症予防の観点からみても重要であり、今後はこの分野の研究が期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Yoko Nonokawa, Fumiya Kawase, Eiko Tachibana, Atsuko Watarai, Eitro Nakashima and Takayoshi Tsukahara, The actual state of impaired glucose tolerance in young Japanese people and its relationship with physique. *Nagoya Journal of Nutritional Sciences*, 3, 77-84, 2017.

[学会発表](計 3 件)

(口頭発表)川瀬文哉、立花詠子、塚原丘美、インクレチン及びインスリン分泌に及ぼす低糖質食の影響(第 1 報) 第 63 回日本栄養改善学会学術総会、2016 年 9 月。

(口頭発表)川瀬文哉、立花詠子、塚原丘美、インクレチン及びインスリン分泌に及ぼす低糖質食の影響(第 2 報) 第 64 回日本栄養改善学会学術総会、2017 年 9 月。

(口頭発表)川瀬文哉、塚原丘美、立花詠子、中島英太郎、糖質制限期間中の摂取食品群および摂取栄養素量の変化、第 21 回日本病態栄養学会年次学術総会、2018 年 1 月。

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

塚原 丘美 (TSUKAHARA, Takayoshi)  
名古屋学芸大学・管理栄養学部・教授  
研究者番号：00387911