

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の

開発推進に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 清野 裕

平成16(2004)年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告		
合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の 開発推進に関する研究	-----	1
清野 裕		
資料 京都大学倫理委員会申請用資料	-----	6
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	13
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	15

厚生科学研究費(長寿科学総合研究事業)  
総括研究報告書

合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の  
開発推進に関する研究

主任研究者 清野 裕 京都大学医学研究科教授

研究要旨

このように消化管ホルモンは、食後早期のインスリン分泌促進による耐糖能の改善並びに脂肪細胞への直接作用によるインスリン抵抗性の増悪という二面性を有している。したがって、消化管ホルモンレベルの低下はインスリン分泌不全から耐糖能障害を増悪させる一方、その上昇は肥満・インスリン抵抗性から大血管障害を促進させる。本研究では、京都大学附属病院と関西電力病院において食事療法と合併症発症進展に関する調査研究を行い、糖尿病症例の加療にあたって、摂取エネルギーだけではなく食事を構成する脂肪含量とその組成を考慮し、単に血糖コントロールだけではなく、食後の消化管ホルモンレベルを指標として、合併症発症進展も見据えた食事療法の確立とその推進し、高齢者の QOL 改善を目的としている。

A. 研究目的

わが国では糖尿病罹患者数は高齢化社会の到来、生活習慣と社会環境の変化などに伴い40年間で70倍に激増し、690万にも達することが報告されている。糖尿病に伴って生じる合併症も深刻な問題となっており、心筋梗塞や脳梗塞、腎不全、失明などは、生命予後だけでなく、高齢者 QOL の不良へと繋がり、深刻な社会問題となっている。また、医療経済的にも社会に大きな負担を強いている。

糖尿病は、食事療法・運動療法・薬

物療法が治療の柱である。過剰な摂取エネルギーの症例に対して薬物療法を強化することによって血糖値をコントロールすることが可能であっても、かえって大血管障害を助長し、必ずしも予後にとって良好でない。したがって、単に血糖コントロールのみを指標とせず、合併症発症進展を見据えた適切な食事療法を施行することによって、薬物療法を必要としない軽症糖尿病の時期から、重症化ひいては合併症の発症進展を阻止することが可能である。さらに、患者を集団として

見て、予後や QOL の改善度をかかったコストで割った指標で見た場合、医療経済の観点からは動脈硬化の食事療法が最も治療効率が高かったとする研究がある。したがって、このような重症化・合併症予防は、医療費の大幅な削減に繋がる。

従来栄養学は、多彩な栄養素・ミネラル・ビタミンなど所要量の算定に大きな成果を挙げてきたが、対象を主として健常人としているため、本邦における糖尿病食事療法におけるエビデンスがほとんどない。特に、食生活は、欧米とは全く異なるため、わが国固有の糖尿病食事療法の確立が必要である。また、患者への食事指導において摂取エネルギー量の制限が中心となってきたため、生体内の代謝調節因子からみた科学的な食事療法は全く確立されていない。

最近の分子生物学・生理学の進展により、栄養素が腸管からの消化・吸収を介するだけでなく、さまざまな消化管因子を介して代謝を調節していることが明らかになった。とくに、膵β細胞からのインスリン分泌を効率よく促進したり、脂肪組織への糖や脂肪の取り込みの促進に重要であり、これらは糖尿病の血糖コントロールや合併症発症進展に直結する。このような新しい研究成果も取り入れて、より適切な糖尿病食事療法の確立し、糖尿

病合併症の発症進展阻止から高齢者の QOL 改善をはかることを目的としている。

## B. 研究方法

食事療法の確立に向け、最大の問題は①各施設独自のプロトコルを用いて食事指導を行っていること、②血糖、HbA1c 以外に食事療法の是非を量る適切な指標がないこと、の二点である。

本研究においては、食事指導を積極的に行っている施設(京都大学附属病院、関西電力病院)を選択し、医師のみならず栄養士の意見交換を図り、統一プロトコルのもと、食事療法の調査研究を行おうとするものである。まず、入院・外来患者に対して調査・データ収集を行う。

### 入院・外来患者の糖尿病食の摂取と血中マーカーの検索

対象：2型糖尿病患者

調査項目：患者背景(年齢、罹病期間、家族歴、治療歴など)

身体所見(身長、体重、ウエストヒップ比など)

一般的な血液検査所見(血糖、HbA1c、インスリン値、脂質、リポ蛋白分画、など)

合併症の検索(眼底写真、

尿中微量アルブミン、振動覚、頸動脈中膜内膜肥厚)

インスリン分泌能の評価  
(グルカゴン負荷試験)

腹部 CT を用いた内臓脂肪と皮下脂肪面積の測定

酸化ストレスのマーカー  
(血中 8-OHdG、血中 HNE 修飾蛋白)

血中のミネラル、ビタミンなど

負荷試験：患者に食事を負荷し、経時的に採血し、血糖、インスリン値、GIP、GLP1 値を測定する。

自宅での食事の記載とその解析 摂取エネルギー、蛋白質・脂質・糖質量の推定

以上を、経時的に行うことによって、食事記入得られた食事摂取状況と、食事負荷試験で得られた糖・脂質処理能を対比させて検討する。

なお、データ解析は、京都大学医学研究科社会健康医学系の協力の下、実施する。

(倫理面への配慮)

京都大学、関西電力病院において、倫理委員会に申請し許可を得たのち、主任研究者、分担研究者、研究協力者が本人に説明し、文書で同意後、実施

する。すべてのデータは個人を同定できない形に変換した上で集約し解析を行う。

C. 研究結果

食事としては、エネルギー451kcal、蛋白 17.2g、脂質 16.6g、炭水化物 57.6g の基準食を用いることによって病院間の違いをなくすこととした(京都大学倫理委員会申請用資料参照)。

各研究機関において、倫理委員会の承認を得たため、現在症例を増やし、会席している。

D. E. 考察、結論

糖尿病症例の加療にあたって、摂取エネルギーだけではなく食事を構成する脂肪含量とその組成を考慮し、単に血糖コントロールだけではなく、食後の消化管ホルモンレベルを指標として、合併症発症進展も見据えた食事療法の確立とその推進が期待される。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Yasuda K, Hosokawa M, Seino Y, Yamada Y. IGT with fasting hyperglycemia is more

- strongly associated with microalbuminuria than IGT without hyperglycemia. **Diabetes Res Clin Pract** (in press).
- 2) Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, Hinke SA, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, Holst JJ, Schuit F, Drucker DJ. Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory action of DPP-IV inhibitors. **Diabetes** (in press).
- 3) Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. **Diabetes Care** 26(4): 1211-1215, 2003.
- 4) Sugawara F, Yamada Y, Watanabe R, Ban N, Miyawaki K, Kuroe A, Hamasaki A, Ikeda H, Kurose T, Usami M, Ikeda M, Seino Y. The role of the TSC-22 (-396) A/G variant in the development of diabetic nephropathy. **Diabetes Res Clin Pract** 60(3): 191-197, 2003.
- 5) Oya M, Hosokawa M, Tsukada H, Fukuda K, Nakamura H, Tsukiyama K, Nagashima K, Fujimoto S, Yamada Y, Seino Y. Effects of an aldose reductase inhibitor on gastroenteropathy in streptozotocin-diabetic rats. **Diabetes Res Clin Pract** 62(2):69-77, 2003.
- 6) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. **Metabolism** 52(2): 142-145, 2003.
- 7) Pamir N, Lynn FC, Buchan AM, Ehses J, Hinke SA, Pospisilik JA, Miyawaki K, Yamada Y, Seino Y, McIntosh CH, Pederson RA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor null mice (GIPR<sup>-/-</sup>) exhibit compensatory changes in the enteroinsular axis. **Am J Physiol** 284(5): E931-939, 2003.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 研究等の概要（実施計画書および参考資料を添付すること）

わが国でも高齢化とともに糖尿病に罹患する患者数は過去40年間において70倍と激増し、690万にも達することが報告されている。さらには、糖尿病に伴って生じる合併症、すなわち、大血管や細小血管の動脈硬化によって発症する心筋梗塞や脳梗塞さらには腎不全や失明によって生じる生命予後やQOLの不良が深刻な社会問題となっており、医療経済的にも社会に大きな負担を強いている。

糖尿病は、食事療法・運動療法・薬物療法が治療の柱であるが、特に食事療法の重要性は高い。従来は摂取エネルギー量の制限が中心となっているが、最新の個別の栄養素摂取や糖尿病合併症発症に関する基礎的な研究成果を取り入れた食事療法のエビデンスの確立と一般臨床の場への導入が望まれている。

### 消化管ホルモンレベルの上昇はインスリン分泌を促進して耐糖能を改善する

申請者は、消化管ホルモン(GIPやGLP1など)やその受容体の解析を続けることにより、これらの消化管ホルモンの分泌が食事量や食事の構成成分により大きく規定され、さらには膵β細胞に作用することから、食後早期のインスリン分泌に関わることを明らかにした。

### 消化管ホルモンレベルの上昇は肥満・インスリン抵抗性を来し、大血管障害を促進する

一方、これらの消化管ホルモンは脂肪組織への糖や脂肪の取り込みに大きく関与していることを明らかにし、高脂肪と肥満を結びつける因子であることを見いだした(Nature Med, 2002)。

このように消化管ホルモンは二面性を有し、消化管ホルモンレベルの低下はインスリン分泌不全から耐糖能障害を増悪させる一方、その上昇は肥満・インスリン抵抗性から大血管障害を促進させる。したがって、京都大学附属病院において食事療法と合併症発症進展に関する調査研究を行い、糖尿病症例の加療にあたって、摂取エネルギーだけではなく食事を構成する脂肪含量とその組成を考慮し、単に血糖コントロールだけではなく、食後の消化管ホルモンレベルを指標として、合併症発症進展も見据えた食事療法の確立とその推進し、糖尿病患者のQOL改善を目的としている。

なお、本研究は、厚生労働科学研究費補助金による長寿科学総合研究事業である。



# 合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の開発推進に関する研究

## 実施計画書

### 研究者

京都大学大学院医学研究科教授

京都大学大学院医学研究科助教授

京都大学医学部附属病院助手

京都大学医学部附属病院疾患栄養治療室長

清野 裕

山田 祐一郎

福島 光夫

幣 憲一郎

### 1. 背景

わが国では糖尿病罹患者数は高齢化社会の到来、生活習慣と社会環境の変化などに伴い40年間で70倍に激増し、690万にも達することが報告されている。糖尿病に伴って生じる合併症も深刻な問題となっており、心筋梗塞や脳梗塞、腎不全、失明などは、生命予後だけでなく、高齢者QOLの不良へと繋がり、深刻な社会問題となっている。また、医療経済的にも社会に大きな負担を強いている。

糖尿病は、食事療法・運動療法・薬物療法が治療の柱である。過剰な摂取エネルギーの症例に対して薬物療法を強化することによって血糖値をコントロールすることが可能であっても、かえって大血管障害を助長し、必ずしも予後にとって良好でない。したがって、単に血糖コントロールのみを指標とせず、合併症発症進展を見据えた適切な食事療法を施行することによって、薬物療法を必要としない軽症糖尿病の時期から、重症化ひいては合併症の発症進展を阻止することが可能である。さらに、患者を集団として見て、予後やQOLの改善度をかかったコストで割った指標を見た場合、医療経済の観点からは動脈硬化の食事療法が最も治療効率が高かったとする研究がある。したがって、このような重症化・合併症予防は、医療費の大幅な削減に繋がる。

従来栄養学は、多彩な栄養素・ミネラル・ビタミンなど所要量の算定に大きな成果を挙げてきたが、対象を主として健常人としているため、本邦における糖尿病食事療法におけるエビデンスがほとんどない。特に、食生活は、欧米とは全く異なるため、わが国固有の糖尿病食事療法の確立が必要である。また、患者への食事指導において摂取エネルギー量の制限が中心となってきたため、生体内の代謝調節因子からみた科学的な食事療法は全く確立されていない。

最近の分子生物学・生理学の進展により、栄養素が腸管からの消化・吸収を介するだけでなく、さまざまな消化管因子を介して代謝を調節していることが明らかになった。とくに、膵β細胞からのインスリン分泌を効率よく促進したり、脂肪組織への糖や脂肪の取り込みの促進に重要であり、これらは糖尿病の血糖コントロールや合併症発症進展に直結する。このような新しい研究成果も取り入れて、より適切な糖尿病食事療法の確立し、糖尿病合併症の発症進展阻止から高齢者のQOL改善をはかることを目的としている。

### 2. 目的

2型糖尿病患者において、規定の糖尿病食の摂取を摂取させ、その後の種々の血中マ

一カ月の検索するとともに、合併症の有無、経時的な合併症の変化を観察する。

### 3. 対象と方法

#### 対象

京都大学医学部附属病院内科（糖尿病・栄養科）の外来に通院中ないしは入院している成人 2 型糖尿病患者

除外：担癌患者や高度の肝障害・腎障害を有する患者  
妊娠の可能性のある女性

#### 方法

患者背景：年齢、罹病期間、糖尿病の罹病歴・家族歴・治療歴

身体所見：身長、体重、ウエストヒップ比、体脂肪率

一般的な血液検査所見：血糖、HbA1c、インスリン値、脂質、リポ蛋白分画

合併症の検索：眼科診（眼底写真）による糖尿病網膜症の検索

尿中蛋白または微量アルブミン（クレアチニン補正）による糖尿病腎症の検索

振動覚、R-R 間隔検査による糖尿病神経障害の検索

頸動脈中膜内膜肥厚、PWV、血中レプチン、アディポネクチン、IL-6、高感度 CRP 濃度および腹部 CT を用い肥満・動脈硬化の検索

食事摂取状況の検索：自宅での食事摂取の記載による摂取エネルギー量・蛋白量・脂質量・糖質量の検索ならびに血中ビタミン（B1、B2、C、D、K）、ミネラル（Ca）

酸化ストレスの検索：血中 8-OHdG、血中 HNE 修飾蛋白

食事負荷試験：一定量の食事を負荷して、その後の血中マーカーの推移を検索

負荷する食事：キューピー株式会社製造 451kcal のテストミール（参考資料 1）

採血時：負荷前、負荷後 1 時間、負荷後 2 時間

採血の項目：血糖、血中インスリン、血中 GIP、血中 GLP-1、脂質

上記の検索を 1~2 年毎に実施する。

## 患者さんへの説明書

糖尿病は、食事療法が治療の柱であることは広く知られています。たくさん食べながら糖尿病の薬を増やすと、血糖値はよくても、かえって心筋梗塞や脳梗塞など大きな血管の動脈硬化が進行することがあります。したがって、単に血糖がいいか悪いかだけでなく、糖尿病の合併症が生じる、または進むかどうかを見据えた適切な食事療法が必要です。

そこで、京都大学医学部附属病院の内科（糖尿病・栄養科）に通院している、または入院している患者さんで、この研究の趣旨に賛同し参加して下さる方を捜しています。下記をお読みになり、この研究への参加にご同意くださる方は、主治医までお知らせください。

### 1. 研究の名前

合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の開発推進に関する研究

### 2. 主任研究者

京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学 清野 裕

### 3. 研究の目的

糖尿病は、食事療法が治療の柱であることは広く知られています。たくさん食べながら糖尿病の薬を増やすと、血糖値はよくても、かえって心筋梗塞や脳梗塞など大きな血管の動脈硬化が進行することがあります。したがって、単に血糖がいいか悪いかだけでなく、糖尿病の合併症が生じる、または進むかどうかを見据えた適切な食事療法が必要です。このような食事療法を確立することを目的としています。

### 4. 研究の内容、手順

- (1) まず、年齢、罹病期間、糖尿病の罹病歴・家族歴・治療歴をお伺いし、身長、体重、ウエストヒップ比、体脂肪率を測定します。また、採血や検尿以外に、眼科診、振動覚、心電図、頸部超音波、腹部 CT によって、現在の糖尿病ならびに糖尿病合併症の検査を受けていただきます。
- (2) 自宅で食べている食事の内容を書いてきていただきます。
- (3) 一定量の食事を食べていただきます。これは、キューピー株式会社で製造された 451kcal のレトルト食品です。熱湯で加熱いたします。食べる前に採血し、食べた後 1 時間、2 時間に採血します（合計 3 回）。
- (3) 以上の(1)から(3)の検査を 1~2 年後にもう一度行います。

5. 研究に伴う利益

現在の糖尿病および糖尿病合併症の状態を知ることができます。特に、同じ食事を食べることによって、糖尿病の状態がどのように変わっているか知ることができます。

6. 研究に伴う不利益

食事を始めて最後の採血が終わるまで2時間かかります。また、採血が3回あります。採血には痛みを伴うことがありますが、1回につき1分以内に終わります。まれに、針を刺したところが青くなったり、軽い炎症が起こることがあります。

7. 秘密の保護

この研究で得られた検査結果は、すべてご本人にお知らせいたします。また、この研究で得られたすべての結果は秘密が厳守され、研究目的以外に使われることはありません。また、個人が特定されるかたちで結果が公表されることはありません。

8. 参加を拒否、または随時撤回できること

研究に参加するのは全くの自由意志によるものです、参加する、しないは自由で、また参加した場合でもいつでもこれを撤回することができます。この場合でも、今後の治療において、主治医等から不利益を受けることはありません。

9. 質問について

なにか質問があれば、主治医もしくは以下の担当者までご連絡ください。

山田 祐一郎	京都大学 糖尿病・栄養内科教室
	電話 075-751-3561
	携帯 080-1431-5730
福島 光夫	京都大学 糖尿病・栄養内科教室
	電話 075-751-3560
	携帯 090-9629-4598

これらの内容をよくお読みになりご理解いただき、この治療に参加することを同意される場合は、別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

## 同 意 書

私は、糖尿病の食事療法について研究の実施に際し、同研究に関する説明を別紙説明書により担当医師から受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。

1. 研究の目的・方法
2. 本治療の開始前・開始後に関わらず、本試験の同意をいつでも撤回でき、また撤回しても何ら不利益を受けず、原疾患に対する最善の処置を受けられること
3. プライバシーは最大限に尊重されること

患者氏名 \_\_\_\_\_

同意日 平成 年 月 日

本人署名または記名・押印 \_\_\_\_\_

本臨床試験に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

施設名・診療科 \_\_\_\_\_

説明医師氏名 \_\_\_\_\_

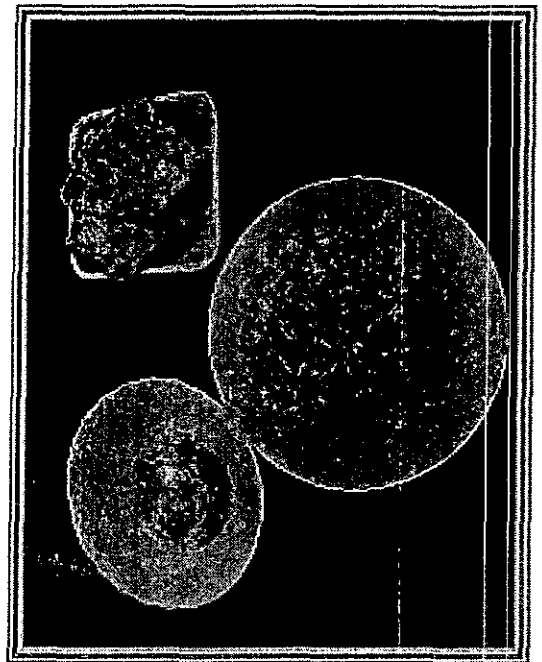
本同意書は、本人と担当医師が一部ずつ保管する。

糖尿病検査食セット 栄養成分値(一食当たり)

(成分値は分析一例です)

料理名	エネルギー (kcal)	蛋白質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)	食塩相当量 (g)
ビスコット	83	2.7	1.3	15.0	0.23
チキンクリーム煮	273	8.6	14.0	27.8	1.47
やわらかプリン	95	5.9	1.3	14.8	0.14
合計	451	17.2	16.6	57.6	1.84

<テストミール写真>



一食当たりの水分値 約250g

<お召し上がり方>

- ・チキンクリーム煮は、袋の封を切らずにそのまま沸騰したお湯の中で約3～5分間温めてお召し上がり下さい。
- ・ビスコットは、チキンクリーム煮と一緒に召し上がり下さい。

研究成果の刊行に関する一覧表  
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Yasuda K, Hosokawa M, Seino Y, Yamada Y	IGT with fasting hyperglycemia is more strongly associated with microalbuminuria than IGT without hyperglycemia.	Diabetes Res Clin Pract	in press		
Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, Hinke SA, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, Holst JJ, Schuit F, Drucker DJ.	Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory action of DPP-IV inhibitors.	Diabetes	in press		
Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y.	Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia.	Diabetes Care	26 (4)	1211-1215	2003
Sugawara F, Yamada Y, Watanabe R, Ban N, Miyawaki K, Kuroe A, Hamasaki A, Ikeda H, Kurose T, Usami M, Ikeda M, Seino Y.	The role of the TSC-22 (-396) A/G variant in the development of diabetic nephropathy.	Diabetes Res Clin Pract	60 (3)	191-197	2003.

Oya M, Hosokawa M, Tsukada H, Fukuda K, Nakamura H, Tsukiyama K, Nagashima K, Fujimoto S, Yamada Y, Seino Y.	Effects of an aldose reductase inhibitor on gastroenteropathy in streptozotocin- diabetic rats.	Diabetes Res Clin Pract	62 (2)	69-77	2003
Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y	Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients.	Metabolism	52 (2)	142-145	2003
Pamir N, Lynn FC, Buchan AM, Ehres J, Hinke SA, Pospisilik JA, Miyawaki K, Yamada Y, Seino Y, McIntosh CH, Pederson RA.	Glucose-dependent insulino- tropic polypeptide receptor null mice (GIPR-/-) exhibit compensatory changes in the enteroinsular axis.	Am J Physiol	284 (5)	E931-939	2003



20030181

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。