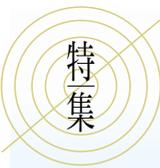


Vascular Street


 特集

すぐに役立つ糖尿病セミナー

沖縄クライシス：欧米型食習慣のツケ



【座長】

福岡大学医学部
内分泌・糖尿病内科学
准教授 野見山 崇 先生

【特別講演】

田仲医院
院長 田仲 秀明 先生



はじめに

今日の糖尿病セミナーは田仲秀明先生にお願いしました。田仲先生は、昭和35年那覇市のお生まれで、鹿児島ラサール高校を経て、62年の琉球大学医学部第1期の卒業生です。その後、平成3年に同大学の医学研究科博士課程を修了され、平成6年から琉球大学附属病院第二内科の助手、平成7年から英国の大学の医学部に勤務、平成17年から糖尿病生活病クリニック田仲医院の院長として、実地臨床に最も長けたお1人ではないかと思っています。田仲先生、よろしくお願ひします。

田仲 ありがとうございます。沖縄クライシスとメタボリックシンドロームの関係についてお話しします。そして、沖縄型2型糖尿病を紹介させていただきます。2000年に日本人の平均寿命が発表されましたが、沖縄県民はずっと1位でしたが、急に男性は26位に転落しました(図1)。2005年には25位、2010年には、女性も3位、男性は30位に落ちました。男性は1985年を境に落ちているのに、女性は2005年から落ち始めましたが、男女には20年のひらきがあります。平均年齢が短くなっているわけではなくて、順調に伸びてはいるのですが、女性の全国平均が追いついてきたのです。男性もそうです。全国が段々追いついてきて、それで少しぬかれたかなと思います。例えば年齢調整死亡率からみると、全国の男性が沖縄の男性に追いついてきてます。しかし、若い年齢でみると年齢調整死亡率は全国平均の方が良いのです。65歳未満の死亡率を早世率といいますが、2010

年の段階で男性も女性も沖縄が1位です。これが沖縄クライシスにつながります。さて、平成16年の沖縄の肥満率ですが、男性(46.9%)も女性(26.1%)も突出して日本一です。沖縄県民は身長も低いし、ずんぐりむっくりで、みんな農作業をしているから筋肉ばかりあると思ってたのですが、そうではない。これは病気を伴うような肥満でした。そこで、沖縄県民とメタボリックシンドロームとの関連を検討しようと、色々実践してみました。平成15年から16年に沖縄の豊見城中央病院でドックを受診した男・女合わせて約7,000人弱。まずHDLコレステロールは男性については40mg/dL、女性は50mg/dL未滿を陽性。血糖は110mg/dL以上を陽性、中性脂肪は150mg/dL以上が陽性で、血圧は130の85mmHg以上を陽性にしました。腹囲は肥満学会の男性85cm、女性90cm以上を使い、この5つの項目内の3つを満たせばメタボリックシンドローム(MetS)と診断しました。そうすると、女性は年齢とともに少しずつ増加しますが、男性は若い年代層から2~3割、トータルで30%の方がメタボリックシンドロームに該当しました。予想をはるかに上回って、やっぱり沖縄の肥満は病気を伴う不健康な肥満であるということが証明できたわけです(図2)。ついでにインスリン抵抗性をチェックしましたので、インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)、つまり、これは空腹時インスリン値(μ U/ml)×空腹時血糖値(mg/dl)÷405という計算式で求めることができます。一般的には空腹時血糖値で130~140mg/dl程度までであればHOMA-IRをインスリン抵抗性の指標としてよいとされています。全く病気がない人たちのHOMA-Rの平均は1.6位です。病気が一つくっつくと少し上がってインスリン抵抗性が増していくのがわかりました。3個、4個、5

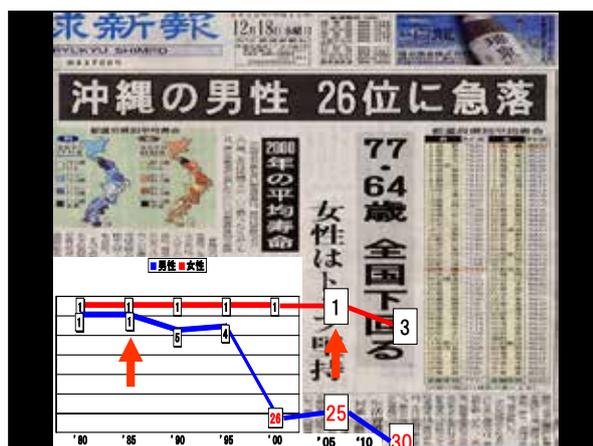


図1

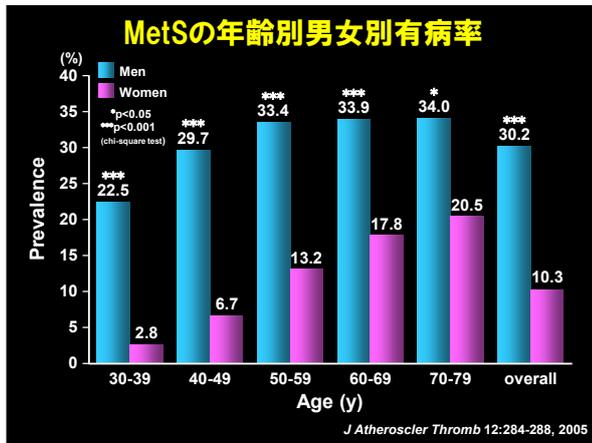


図 2

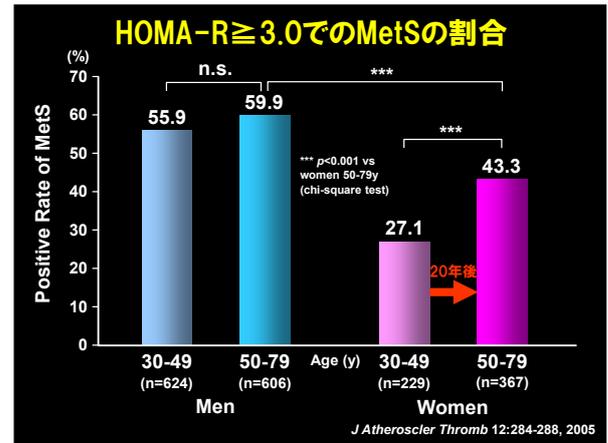


図 3

個というところがメタボリックシンドロームに該当するわけですから。5項目中の3個は該当ということで、そのくらいの個数になりますとHOMA-IRは3を越えています。HOMA-IRを3で区切って面白いことが判りました(図3)。若い男性、中高年、HOMA-Rが3以上であればほとんど同じような割合でメタボリックシンドロームを発症していましたが、女性については若い女性と中高年の女性では、インスリン抵抗性は3以上であってもメタボリックシンドロームの割合に差がありました。若い女性はインスリン抵抗性が高くてもメタボリックシンドロームになる人が少ない。インスリン抵抗性に対して何かに守られている。おそらくこれは50歳という年齢を考えると女性ホルモンの影響だと思います。つまり、ある環境の変化が同時に生じてもすぐに影響を受けるのは男性の方で、女性は20年経って初めて影響が出てくるんじゃないかと考えます。おそらく冒頭で述べた男女の差を説明する要素の1つではないかと思えます。

この患者さんたちを1,200日ぐらい観察した段階で、メタボリックシンドロームが無い人に比べてある方は女性で1.8倍、男性では2.5倍、心血管イベントの累積発生率が高くなっていました(図4)。ここまでのまとめですけども、沖縄県のメタボリックシンドローム有病率は、男性が3割、女性1割でした。また、メタボリックシンドロームは沖縄クライシスの主要原因の1つである事は間違いないです。全国の肥満者の割合ですけども、女性は頭打ちですが、男性

は約3割、全国平均も少しずつ上昇しています。沖縄県の場合、女性は先程のメタボリックシンドロームと同じような感じで、年齢と共に肥満率が上昇しています。きれいに年齢と共に上昇しているということが分かってきます(図5)。一方、男性は特徴がありまして、団子型になります。25歳以前は本当にスマートでかっこいいわけですが、30歳こえますと突如ジャンプアップします(図6)。この原因ですが、子供たちはクラブ活動がすごく盛んです。しかし、25歳を過ぎて会社勤めが始まりますと運動する時間がない、しかし今まで培った食習慣だけはそのまま残るといことで、食べる量は一緒に動く量が激減するため、25歳を超えるとジャンプアップするわけです。ここは大きなポイントではないかと思えます。従って、成人式の時に若い人たちに向かって30歳になった時に今着ているスーツがちゃんと着れるように体型を保ってくださいというメッセージを發しています。

なぜ沖縄県民は太っているかということです。摂取カロリーをみると、総カロリーは男女共低めです。摂取カロリーは全国平均と比べてむしろ少ないのになぜ肥満が多いかですけども、その答えの1つは県民がエネルギーを脂肪から得ているのです。脂と言う字は月に旨いと書いて脂ですけど、これは脳に対してマイナスのものがあって、これが悪さをしている。沖縄県民の身近にあるのは脂物だらけです。ポークを炒めて野菜炒めを作ったり、お味噌汁に入れたり、後はポークとたまごをご飯と一緒に、凄く美味しくやめられなくなり

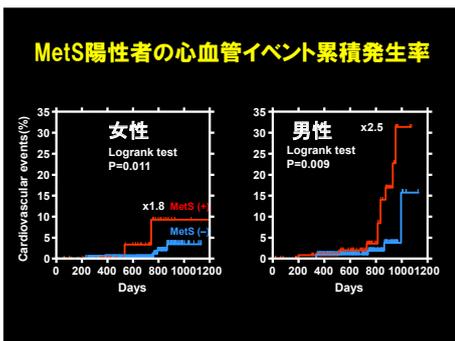


図 4

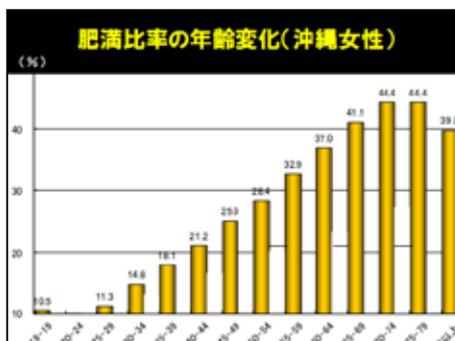


図 5

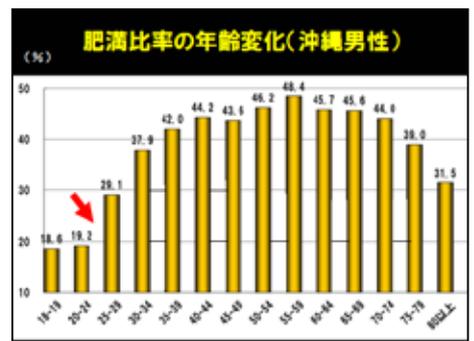


図 6

ます。55年間の脂肪エネルギー比率の推移を沖縄と全国で比べてみますと、常に沖縄県は5%程度全国平均より高いです。厚生労働省が推奨する25%の上限がありますが、それを突破したのが67年です。ピザハウスができたのは1958年です。東京にマクドナルドの第一号店ができた8年も早く沖縄にはファーストフードが入っていた。もちろん米軍の統治下でありましたので、こういったのは本土に比べて10年早く入ってきたということです。ドライビングレストランに行くと、ハンバーグ、エビフライ、トンカツを一回の食事ですとってました。もともと、外人の兵隊さんのための食事ですが、一般の人が食べるとどんどん太ってしまいます。肉と魚の摂取量ですけど、沖縄は67年からずっと魚介類は2〜3割全国平均と比べて少ない。海に囲まれているけどお魚をあまり食べない。お肉を3〜4割多く食べていました。お魚は少し値段が高いんです。お肉は特別な法律があって安いお肉がオーストラリアやアメリカから入ってくるので同じ1,000円であっても倍以上の量を食べられました。

2003年に軌道交通機関としてゆいレールというモノレール、これでみんな少しは歩くようになるかなと期待されたけど、観光客や学生が利用する程度で沖縄県民は相変わらず車の移動で渋滞は解消されない。ドア to ドアで、暑いとかほとんど歩きません。何分ぐらい歩きますかというアンケートの結果ですけども、30分未満が多いです。特に注目して欲しいのは、若い女子、20代から30代、若者の3〜4割は一日30分も歩かない。歩くのは車まで。脂肪摂取が多く運動が少ないのは沖縄県民の特徴です。特徴的な生活習慣が突出した肥満率を招いたということです。

インスリン分泌能の比較を示します(図7)。日本人はインスリン分泌が低いですが、欧米人のインスリン分泌は残っているということです。沖縄県民はむしろ欧米よりもインスリンがたくさん出ている。沖縄県の糖尿病ですけども、イ

ンスリン分泌の遅延、タイミング良くでない。遅延と過剰があります。

沖縄県の糖尿病の社会的な原因は、車社会、夜型社会ということで運動不足になっています。後は格差社会ですね。お金持ちの人はすぐお金持ちで、低所得の方も多くアルコールに走ったり、あるいはファーストフードに走ったり、それから欧米型食習慣、米軍統治下にあつていぶん昔から慣れ親しんでいますので、それで2型糖尿病、インスリン分泌能の遅延と過剰による糖尿病を発症してます。こう話すときと遺伝子が違うんじゃないかといわれますが、遺伝子を検索しても全く沖縄県民は日本人型です。

このような沖縄の2型糖尿病のアプローチで、私達はこの脂質過剰摂取に対して、玄米食を用いてよくすることができないか、ということを考えてました。玄米食と内蔵肥満および糖脂質代謝に及ぼす影響(Brown Rice And Visceral fat obesity in Okinawa)、BRAVO 研究を行いました。メタボリックシンドロームの男性を集めて玄米を食べた時と白米を食べた時で血糖値を比較しましたが、玄米食は食後の血糖値上昇を抑える作用がある。また、インスリン上昇を抑える作用があることがわかりました。ここまでは予想通りでしたが、それで長期の試験をしました。1日3回の主食を白米あるいは玄米(各200kcal/食)の2群に割り付ける。8週間後に他方にスイッチし、さらに8週間 継続、一食200キロカロリーに揃えました。まず、玄米は白米より少しカロリー的には少なくなるので150gで50g くらいの糖を含んでいます。150gで200キロカロリー、白米は大体135g ぐらいの白米で200キロカロリーですが、それを食べてもらいました。白米に戻すと体重が増えて玄米にすると体重が減る。同じカロリーで何故かということになるわけです。アメリカでの2010年の研究ですが、一日に食べる白米の3分の1の量を玄米に切り替えると糖尿病のリスクが15%減少するという論文もありましたが、私たちの研究は、玄米食を食べる期間のみ体重減少がありました。なかなかこれを説明するのは難しいと思います。これをネズミで実験しようということになりました。ネズミの餌は炭水化物、コーンスターチでできてます。それを白米に変えて玄米に変えてとやってみました。これでは何も変わらないわけです。体重も変わらない、血糖値も変わらない、OGTT もインスリン感受性も何も変わらない。多分、低脂肪の餌だからじゃないですかということです。ネズミの餌は基本的に低脂肪です。ですから、高脂肪の餌で同じことをやってみると見事に差がでました。血糖値、OGTT、インスリン感受性、すべて玄米が改善したという結果が示されました。しかし、肝心の体重に差がつかない。玄米を食べても白米を食べても体重の変化はなしでした。次に自由に餌を選べるようにしようという実験を行いました(図8)。炭水化物を玄米に変えたネズミは最初は高脂肪の餌を食べる

インスリン分泌能の比較

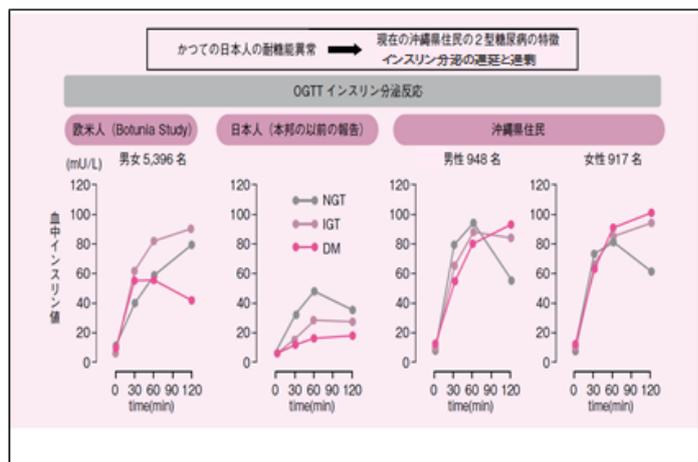


図 7

わけですけど、時々低脂肪の餌を食べるようになって、1週間経つと80%ぐらいまでに低下してました。また、8週間で体重が他のグループと比べて減ったということがわかります。つまり、BRAVO studyで体重が減ったのはおそらく選んでいるおかずの種類が変わっています。玄米によっておかずがあっさりしたものに変わっていくことによって体重が減っていったのではないかという結論になりました。脂肪嗜好性が減って行動が変化したのですから、食欲中枢である視床下部に影響しているのではないかということになりました。それで、視床下部のERストレスを見てみますと、玄米を食べるとERストレスの上昇をブロックすることができました。玄米のどの成分がそうしたのかということで、目をつけたのが γ -オリザノールです。 γ -オリザノールというのはフェルラ酸ですが、もともとフェルラ酸というのは神経細胞のERストレスを抑制するということが知られています。 γ -オリザノールを投与したネズミでは少し脂肪の嗜好性が低下しました。つまり、 γ -オリザノールも再現できたということです。玄米実験のまとめですけども、玄米は低脂肪食を摂取したときには糖代謝に影響与えなかった。白米と変わりませんでした。玄米は高脂肪食を摂取しているときには糖代謝の悪化を改善することがわかりました。さらに、高脂肪食に対する嗜好を軽減させることによってあっさりした餌を好むようになり、抗肥満効果を持つようです。玄米の抗肥満、抗糖尿病効果の少なくとも一部を γ -オリザノールが担っているということがわかりました。

脳のストレス亢進がますます脂を要求する。これに悪いサイクルがあるわけですけども、これを玄米がブロックできそうです。患者さんに説明するときには一生食べな

さいということではなくて、これは頭が欲しくなったときはちょっと頭を冷やして下さい、悪循環を断ち切り脳のリセットしましょうと言っています。脳が元に戻ってあっさりしたおかずを好むようになるようですね。

さて、糖尿病への治療アプローチです。メトホルミンがインスリン抵抗性改善作用します。体重も下げるし、脂質増加の改善もする効果があります。最近、DPP4阻害作用をメトホルミンが有するというので、DPP4阻害薬との相性が良いのではないかとわれています。

最近のビッグナイトがcAMPの産生を減少させることによって、肝におけるグルカゴンシグナルを抑制したという論文が出てます。インスリンがたくさん出ていますが遅延しているということで、それをカバーするためにインスリン分泌促進系、肥満も増やさないし、低血糖も起こさない、DPP4阻害薬、シタグリプチンですが、40 μ g以下でも血糖は下がっています。GLP1は増やしていません。組織で見ますと、ほとんど遜色がないぐらいDPP4活性を阻害しているということがわかりました。GLP1が視床下部まで達してそこから遠心路ですい臓に達してインスリン分泌を抑制しているらしいということが分かってきました。

野見山 有り難うございました。沖縄クライシスの話から玄米食、最後は薬物治療の選択、またその選択の理由も教えていただいたと思います。最後に私の方から1つだけ教えていただきたいんですけども、先生が成人式の時にという話はすごく大事だと思います。もう少し前倒して食育が重要と盛んに言われていると思いますが、私の経験の中で若い時から糖尿病になる患者さんは子供の頃からお母さんのお飯を食べてない子が非常に多いわけです。そういう点では今日は女性がたくさんお集まりなのでぜひお願いしたいのは、子供のお飯はお母さんが作って食べさせてあげていただきたいと思います。昼食が500円玉であったりとか、晩ご飯が1,000円札の子供は食生活が変わってしまいますので、そういうところ注意していただきたいと思います。沖縄では子供さんの外食率は全国的にみてどうでしょうか？

田仲 非常に高いと思います。私の留学先はイギリスだったんですけど、リンゴとチョコレートとかそういうランチは普通でしたが、そんなにひどくなくても、沖縄はコンビニで自分が好きなものを買って食べたりとか多いと聞いています。お弁当を作ってあげることが大切だと思います。

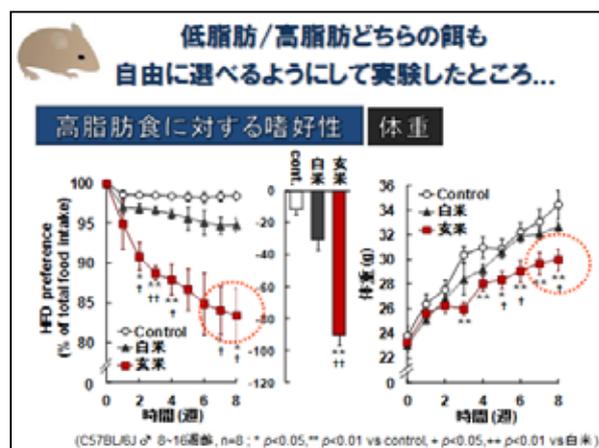


図 8

Prof. Saku's Commentary

沖縄クライシスの原因は、無批判に欧米の食習慣（高脂肪食）を取り入れたことのようにです。そのような文化や歴史があったのですね。大変興味深い発見は、脂肪嗜好性を軽減する玄米食は食事療法の第一選択となることでした。これを動物実験で確かめられた田仲先生のパッションはすばらしいですね。沖縄型2型糖尿病の第一選択薬はメトホルミンで良いかもしれませんが、肥満を助長せずインスリン分泌能を改善させるDPP4阻害薬も次の一手ですね。