

## 2019 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

|       |  |
|-------|--|
| 研究課題  | <b>糖尿病患者の甘味感受性が血糖管理に及ぼす影響の検討</b><br>ー甘味感受性の改善は血糖を改善させるかー |
| キーワード | ①糖尿病、②味覚障害、③甘味感受性  |

### 研究者の所属・氏名等

|            |  |     |                             |
|------------|--|-----|-----------------------------|
| フリガナ<br>氏名 | ナカムラ ユウタ<br>中村 祐太  | 所属等 | 聖マリアンナ医科大学<br>内科学（代謝・内分泌内科） |
| プロフィール     | 2012年、初期研修医を修了し、聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 代謝・内分泌内科に入学。糖尿病の病態、治療に関する研究に従事。2016年、大学院卒業。実臨床で数多くの糖尿病患者さんを診療する中で、「患者さんにすぐに役立つ研究」を信条に、研究を自ら立案、実行している。 |     |                             |

### 1. 研究の概要

本研究は日本人の糖尿病患者を対象とした、単施設、前向きコホート研究である。甘味感受性の改善が、その後の血糖コントロールに及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。入院糖尿病患者において、入院管理によって甘味感受性の改善が得られた群と改善が得られなかった群の2群で、退院後の血糖コントロールや各種パラメータ、糖質摂取量等を比較する。

対象は聖マリアンナ医科大学病院糖尿病センターに血糖コントロール目的で入院する糖尿病患者 100 例。入院時に管理栄養士による聞き取りにより、入院前の糖質摂取量を推定する。味覚検査を入院時と退院前の2回測定し、甘味感受性改善群と非改善群の2群に分ける。それぞれの群で退院4週後、12週後、24週後に尿・血液生化学検査、栄養指導、味覚検査を行う。主要評価項目はHbA1cとし、副次評価項目として、体重、糖質摂取量、甘味感受性などを設定する。

各種パラメータは入院時と各時点での値でt検定を行う。また、甘味感受性と血糖コントロールに相関が認められた場合、ROC 曲線を求め、血糖コントロールの悪化をきたす甘味感受性の閾値を推定する。

### 2. 研究の動機、目的

糖尿病の治療には大きく、食事療法、運動療法、薬物療法がある。食事療法では、炭水化物、糖質が最も重要な因子である。さらに糖尿病治療においては、個別化医療の必要性が叫ばれ、患者個々に合った治療を選択することが求められている。しかし、食事療法を提供される患者個々の違いについては、ほとんど議論されていない。つまり、食事療法の個別化が求められているが、その個別化の根拠に乏しいのが現状である。そこで研究代表者は、食事療法における患者特性のうち、味覚、特に甘味に注目した。それは炭水化物、糖質を摂取した際、甘味が患者の味覚として主たるものであるからである。

味覚障害は糖尿病と関連し、糖尿病性神経障害の一部として出現すると言われているが、その発症機序はまだまだ十分に解明されていない。また、甘味感受性の低下は糖類の過剰摂取につながる可能性がある。英国で施行された National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) の耐糖能異常患者 849 例のデータによると、甘味認知の障害は糖類の摂取量の増加と関連し、さらには網膜症や腎症、虚血性心疾患の発症と関連していると報告 (Int J Cardiol 2016) されている。

しかし、同報告は味覚障害の自覚症状をもとに収集したデータであり、客観性に乏しいこと

が問題であった。研究代表者は以前、糖尿病患者における味覚障害、特に甘味認知障害について、客観的、横断的に検討したものを報告した(第 68 回 日本体質医学会総会)。糖尿病の入院患者 71 名(1 型糖尿病 10 名、女性 28 名、年齢 平均 59 歳、BMI 平均 26.6kg/m<sup>2</sup>)に対して、ディスク法によって甘味感受性を評価した。結果、**60%前後**の割合で甘味認知障害を有していた。これは前述した NHANES の甘味認知障害を有する割合が 5.7%であったことと、大きく乖離していた。ここから、甘味認知障害は本人の味覚障害の自覚と、客観的な評価と大きく異なっていることが明らかになった。

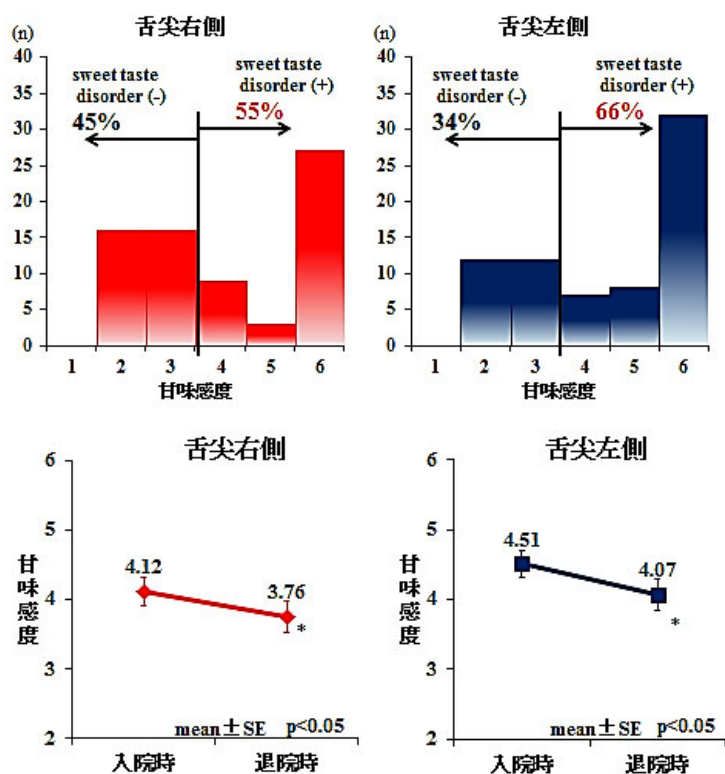


図 1. 糖尿病患者における甘味感度と経時的変化

上図は入院時の甘味感度の分布である。甘味感度 3/4 が正常の cut off である。下図は入院時と退院時の甘味感度の推移である。有意に甘味感度が改善している。

### 3. 研究の結果

「入院糖尿病患者の約 60%が甘味感受性が低下しており、約 10 日間の入院管理で甘味感受性が改善した」とする先行研究の論文化を進めており、現在、英文誌に投稿中である。本研究に関しては 2020 年 6 月現在、該当患者を選定し、学内生命倫理委員会へ申請準備中であるが、COVID-19 感染対策に伴う業務内容や業務形態の変容で進捗が遅れている。

そこで、先行研究の甘味感受性改善群と非改善群で退院後の HbA1c を比較した。対象は先行研究の対象患者のうち、退院から 3 か月後まで当院で HbA1c が測定されていた 46 例。改善群 19 例、非改善群 27 例。改善群と非改善群で平均の甘味感受性の変化度は -1.5 (95%CI -1.8 ~ -1.2)、0.1 (95%CI -0.1 ~ 0.3)。3 か月での  $\Delta$ HbA1c は -3.3% (95%CI -4.5 ~ -2.0)、-3.0% (95%CI -4.1 ~ -2.0)、 $p=0.778$  と二群間に有意な差は認められなかった。つまり、今回の検討では、甘味感受性の改善と血糖コントロールの改善とは明らかな相関が得られなかった。しかし、今回の検討は後ろ向きであり、35%の症例で退院から 3 か月後までのデータが得られなかった。そして、甘味感受性と糖質の摂取量については未評価であり、今後前向きでの検討が必要である。

さらに、興味深いことに研究代表者が報告した検討では、**血糖コントロール目的の 2 週間程度の入院管理によって、71 名中 33 名が甘味認知障害の改善を認めた。**つまり、約半数の患者が入院管理によって、入院前と比較して甘みに対して敏感になったと言える。このような、入院管理による甘味感受性の縦断的な検討の報告はほとんどなく、新たな知見と言える。

そこで今回、研究代表者は入院加療によって改善した甘味感受性が退院後の血糖コントロールに与える影響について検討することを目的とした。既報からは、甘味認知の障害は糖類の過剰摂取につながると報告されており、甘味感受性の改善は糖類の摂取量減少につながることが予想される。それにより、血糖コントロールの改善、体重減少が得られる可能性がある。

#### 4. 研究者としてのこれからの展望

糖尿病の食事療法は、科学的な根拠が不十分である。研究代表者は糖尿病の食事療法を多面的に研究したいと考えている。具体的には、食事の面として、食材、調理方法、料理の組み合わせ、食べる順番など。患者の面として、糖尿病の病態、年齢、体型、味覚、腸内細菌叢など。その他の面として、時間栄養学、薬物療法/運動療法との相互作用などを検討している。食材については、特定の栄養素に有用性を求めるのではなく、食材としての有用性を検討していく。それにより、その食材を取り巻く農学の発展が期待できる。また、その食材の適切な調理方法や最適な食材の組み合わせなどを、医学の観点から検討することで、栄養学/調理学の発展に資することができる。

しかし、最も重要なのは糖尿病患者自身と考える。糖尿病患者と言ってもその病態は一様ではない。その多種多様な患者それぞれに最適な食事療法の提供ができるように研究を進めていきたい。そのためには、常に患者と接し、その中からそれぞれのニーズや clinical question を research question に引き上げる必要があると考える。これからも、第一線の臨床医として、診療に携わりながら、研究を行うことで、「患者に近い研究者」を目指していく。

#### 5. 社会に対するメッセージ

糖尿病患者さんのなかには、あらゆる理由から適切な食事療法を受けられない人がいます。今回の検討のように、味覚異常のため、過剰に糖質を摂取してしまう。自分で料理する技術や時間がなく、外食や調理済みのものに頼らざるを得ない。金銭的に困窮しており、食べられる食品に選択肢が少ない。など、様々な理由を抱えている人も少なくありません。

これら全ての糖尿病患者さんに、様々な食事療法の提案を行うために、これからもデータを出し続けられるよう努力致します。今回のご支援は、研究成果を実臨床の糖尿病患者さんに feed back する上で、資金としても、モチベーションとしても、とても貴重な糧となりました。改めまして、ありがとうございました。