

【臨床・研究】

ケトジェニックダイエット (ketogenic diet)
がもたらす nutritional ketosis

はた 秦	こう 幸	きち ¹⁾ 吉	ふく 福	しま 島	か な み ²⁾ 加菜美	
ひ 日	の 野	まさ 雅	ひろ ¹⁾ 洋	ふじ 藤	た 田	さ や か ¹⁾ 小矢香

キーワード：ケトジェニックダイエット, nutritional ketosis, β -ヒドロキシ酪酸,
メタボリックシンドローム, 生活習慣病

要 旨

〔目的〕ケトジェニックダイエット (ketogenic diet, KD) 励行, さらに昼食にココナッツオイル摂取を加えたり, 昼食を摂らなかつたりしてKDを行ったことが, 血中 β -ヒドロキシ酪酸 (β -hydroxybutyrate; β OHB) 値に如何に影響するかを後方視的に検討した。〔対象と方法〕64歳男性。身長170 cm, 体重65~66 kg (BMI; 22.5~22.8)。1) 2018年6月から2020年12月までに血中 β OHB値, 血中血糖値を測定した(以下, 血中 β OHB値, 血中血糖値は, それぞれ β OHB値, 血糖値とする)。期間中に朝食前, 夕食前に β OHB値, 血糖値を測定したのはそれぞれ85日, 213日であった(同時測定は52日)。2) 3時間以上の絶飲・絶食後に β OHB値を測定した後にコーヒー(無糖)にココナッツオイル15 ml (大さじ1杯)を加えて摂取して, 3時間後に β OHB値を測定した。〔結果〕1) β OHB値, 血糖値はどちらも朝食前より夕食前で有意に高値であった。夕食前で β OHB値と血糖値の間に有意な負の相関が認められた。この負の相関は朝食前では認められなかった。昼食にココナッツオイルを摂取しなかった(A)日は90日, 摂取した(B)日は82日, 昼食を摂取しなかった(C)日は41日であった。そしてA, B, Cの間では夕食前の β OHB値に有意差が認められた。2) ココナッツオイル入りコーヒーを摂取前後で β OHB値を測定した日は12日あり, 摂取前に比較して摂取3時間後では有意に増加した。〔結論〕KD励行, そしてKDにココナッツオイル摂取, 間歇的断食などのツールを追加することは nutritional ketosis をもたらすことが客観的に確認でき, インスリン分泌低下, 血糖値低値での安定, β OHB値の作用などにより精神状態安定, メタボリックシンドローム・生活習慣病の予防・改善に有効である可能性が示された。

Kohkichi HATA et al.

1) 島根県立大学看護栄養学部看護学科

2) 同 出雲キャンパス保健師

連絡先: 〒693-8550 島根県出雲市西林木町151

島根県立大学出雲キャンパス

はじめに

ケトジェニックダイエット (ketogenic diet, KD) は低糖質・高タンパク質摂取により自身の体脂肪由来の脂肪酸でケトン体を増やし、エネルギーの代謝にブドウ糖を使うのではなく、ケトン体を優先的に使用している状態、つまりケトン体質 (ketosis) に導く食事法である¹⁾。ケトン体とはアセト酢酸 (acetoacetic acid), β -ヒドロキシ酪酸 (β -hydroxybutyrate; β OHB), アセトン (acetone) の総称であり、体内で利用される主なケトン体は β OHB で、血液によって細胞に運ばれ燃料として使われる。血中の β OHB を測定すれば、身体がどれだけ β OHB を産生しているかが正確に分かる²⁾。 β OHB はエネルギー産生のための燃料だけでなく、抗酸化作用、認知機能亢進、免疫機能増強、腸内環境改善、抗炎症効果、心機能維持など様々な健康増進効果を有している³⁾。

ココナッツオイルには約60%中鎖脂肪酸が含まれているが、中鎖脂肪酸は腸から吸収されると、ブドウ糖やアミノ酸と一緒に門脈から肝臓に送られる。そして、肝臓で速やかに β OHB に分解され血中に供給される。そのため、体脂肪から β OHB を作る回路が活性化して β OHB を作りやすい体質、ketosis になりやすくなる⁴⁾。また、断続的断食のようなブドウ糖が枯渇した状態では肝臓で β OHB が産生され、速やかに脳や他の組織でブドウ糖の代わりに利用される重要な代替エネルギーとされている⁵⁾。

今回、KD 励行、さらに昼食にココナッツオイル摂取を加えたり、昼食を摂らなかったりして KD を行ったことが、血中 β OHB 値に如何に影響するかを後方視的に検討した。

1. 対象と方法

対象

64歳男性。身長170 cm, 体重65~66 kg (BMI; 22.5~22.8)。

方法

被検者は以前より KD を行っている。KD の実践法などに関しては文献1に記載している。2018年6月から2020年12月までに血中 β OHB 値, 血中血糖値を測定した (以下, 血中 β OHB 値, 血中血糖値は, それぞれ β OHB 値, 血糖値とする)。FreeStyle libre リーダーの電極挿入口にケトン体値・血糖値測定用電極を差し込み, 穿刺器具により採血した血液を電極の先端にある白い部分に付けてリーダーに表示される値を測定値とした (図1)。期間中, 朝食前, 夕食前に β OHB 値, 血糖値を測定したのはそれぞれ85日, 213日であった (同時測定は52日)。

期間中朝食前または夕食前に β OHB 値, 血糖値を測定した日とは別の日に, 3時間以上の絶飲・絶食後に β OHB 値を測定した後にコーヒー (無糖) にココナッツオイル15 ml (大さじ1杯) を加えて摂取して, 3時間後に β OHB 値を測定

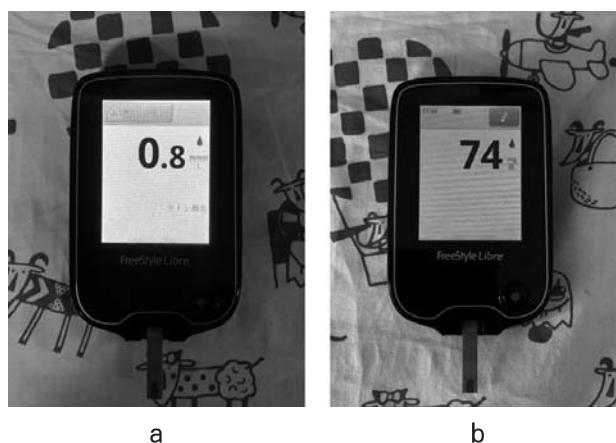


図1 FreeStyle libre リーダーによる血中 β -ヒドロキシ酪酸 (β OHB) 値 (a), 血糖値 (b) 測定

した。

統計学的検討は Wilcoxon test, Pearson product-moment correlation coefficient, Kruskal-Wallis test その後の多重比較は Bonferroni test を用いた。

2. 結 果

β OHB 値, 血糖値はどちらも朝食前より夕食前で有意に高値であった (表 1)。夕食前で β OHB 値と血糖値の間に有意な負の相関が認められた (表 2)。この負の相関は朝食前では認められなかった (表 2)。夕食前に β OHB 値を測定した213日で昼食にココナッツオイルを摂取し

なかった(A)日は90日, 摂取した(B)日は82日, 昼食を摂取しなかった(C)日は41日であった。そしてA, B, Cの間では夕食前の β OHB 値に有意差が認められ, A, B, Cの順に有意に高値となった (表 3)。血糖値はA, B, Cの間では有意差を認めなかった。

ココナッツオイル入りコーヒーを摂取前後で β OHB 値を測定した日は12日あり, 摂取前 (0.4; 0.3–0.8 mmol/l, 中央値; range) に比較して摂取3時間後 (1.2; 0.8–1.8 mmol/l, 中央値; range) では有意に増加した (図 2)。

表 1 朝食前, 夕食前の β HOB 値と血糖値 (中央値 (range))

朝食前		夕食前	
β HOB値 (mmol/l)	血糖値 (mg/dl)	β HOB値 (mmol/l)	血糖値 (mg/dl)
0.4 (0.2–1.1) ^a	78 (63 – 90) ^b	0.7 (0.3 – 2.2) ^c	79 (46 – 104) ^d

Wilcoxon test, a vs c; P < 0.001, b vs d; P < 0.001

表 2 β HOB 値と血糖値の相関

	すべて	朝食前	夕食前
Pearsonの相関係数	-0.103	-0.178	-0.146
P value	0.077	0.102	0.035

表 3 昼食法の違いによる夕食前 β HOB 値の比較

	昼食にココナッツオイル摂取せず	昼食にココナッツオイル摂取	昼食なし
β HOB値 (mmol/l) (中央値 (range))	0.6 (0.3 – 2.0) ^a	0.7 (0.3 – 2.2) ^b	1.1 (0.4 – 1.6) ^c
回数	90	82	41

Kruskal-Wallis test, P < 0.001

Bonferroni test, a vs b; P < 0.001, a vs c; P < 0.001, b vs c; P = 0.032

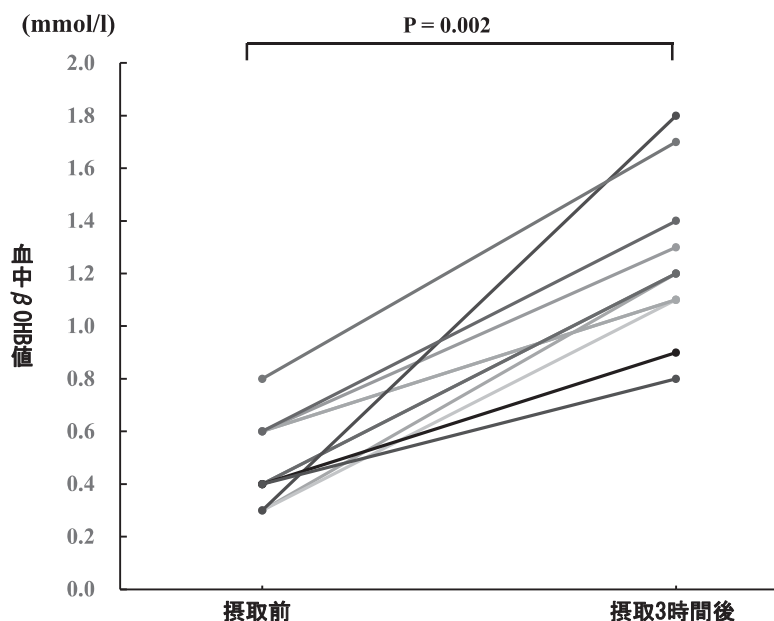


図2 ココナッツオイル摂取前と摂取後3時間での血中 β -hydroxybutyrate (β OHB)の変化

3. 考 察

nutritional ketosis (NK) とは KD などの食事法で糖質を制限した場合に、脂肪酸からブドウ糖に代わるエネルギー源としてケトン体、主に β OHB が産生され、血糖値の安定、インスリン分泌が低下した状態で、体重減少 (肥満者の場合) 効果に加えて、血中インスリン値、あるいはインスリン様成長因子1 (insulin-like growth factor 1; IGF-1) 値上昇が一因で発症する心血管疾患、糖尿病、神経変性疾患、癌、多嚢胞性卵巣症候群、てんかん、ニキビなどの疾患の予防・治療に効果的である。さらに、これらの疾患の予防・治療に関する β OHB の効果も指摘されている^{6,7)}。NK になると β OHB 値が $0.3\sim 0.5$ mmol/l^{8,9)} を越えるとされている。普通の糖質に依存した食事を行っている時では β OHB 値は $0.06\sim 0.17$ mmol/l¹⁰⁾、また、1日の糖質摂取量が 180 g を超えると β OHB 値は 0.1 mmol/l 以下になる¹¹⁾と報告されている。 β OHB 値は食事の影響などによりかな

り変動が不規則で、適切な採血時期は明らかではないが、早朝の朝食前には1日のうちでも最低値を示すことが多いとされている¹²⁾。したがって、今回計測した β OHB 値から推察すると被検者は NK の状態にあると思われる。

夕食前で β OHB 値と血糖値の間に有意な負の相関が認められたことは、 β OHB がブドウ糖の代替エネルギー源として産生されるという NK の生理学的状態を反映している。しかしながら、この有意な負の相関は朝食前では傾向は認められたが有意ではなかった。 β OHB 値からは NK の状態であるとは考えられるが、朝食前は起床直後であり活動時とのエネルギー代謝過程の違い、糖新生なども影響しているかもしれないと思われ、今後、検討を加えてゆく必要がある。

昼食の摂取法により、夕食前の β OHB 値に有意差が認められ、A, B, C の順に有意に高値となった。3時間以上の絶飲・絶食後に β OHB 値を測定した後にコーヒー (無糖) にココナッツオイル 15 ml (大さじ1杯) を加えて摂取すると、

3時間後に β OHB値は有意に高くなることが判明した。したがって、KDにココナッツオイル摂取、間歇的断食というツールを加えることは β OHB産生を促進してNK維持に有効であると考えられる。朝食にココナッツオイル、オリーブオイルを加えた良質タンパク質豊富なKD食摂取を行い、昼食時には中鎖脂肪酸オイル20gを含んだ飲み物(無糖質)だけを摂取して、朝食から8~12時間後に野菜・果実から食物繊維、ビタミン、ミネラル、フィトケミカルをしっかり摂る食事を行うと、ketogenic pathwayが亢進する。そして、ココナッツオイルが有する抗ウイルス作用、炎症性サイトカイン抑制作用とともに、 β OHBによる抗炎症性作用、抗酸化作用、オートファジー促進作用、DNA修復作用、インスリン分泌抑制がもたらすmammalian target of rapamycin (mTOR) 分泌抑制などにより免疫機能が亢進してsevere acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)の感染症予防・発症予防・重症化阻止に有効であると報告されている¹³⁾。この食事法は安全で幅広い層の人々に実践可能で、体の免疫機能が最大限に発揮できる¹³⁾ので、anti-SARS-CoV-2対策の一つのオプションとして考慮すべきである。

KD, さらにKDにココナッツオイル摂取、間歇的断食というツール追加を行い、KDがもたら

すNKを β OHB値測定することにより客観的に評価して、KDを確実に習慣化するためのツールを探った。NKの β OHB値は高いほどよいというものでなく、一定の範囲内におさまっていることが重要である。空腹時血糖値が80 mg/dl以下でもイライラすることがなく、元気がよい。心が晴れやかで集中力がある。エネルギーが持続するようになった。間食が不要になった。何かを食べたいと思わず過ごせる、また食事を抜くことが困難ではない。などと感じられるのがNKであると分かるサインで、このような状態にあるときが個々における最適な β OHB値である²⁾。また、KDによるインスリン分泌低下、血糖値の低値での安定、脂肪酸 β 酸化亢進は、 β OHB値上昇に関わらずNKを反映する指標である³⁾。

KD励行、そしてKDにココナッツオイル摂取、間歇的断食などのツールを追加することはNKをもたらしことが確認でき、インスリン分泌低下、血糖値低値での安定、 β OHB値の作用などにより精神状態安定、メタボリックシンドローム・生活習慣病の予防・改善に有効である可能性が示された。

利益相反 (Conflict of Interest: COI)

開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

文 献

- 1) 秦 幸吉, 福島加菜美, 藤田小矢香. ケトジェニックダイエット (ketogenic diet) の紹介. 島根医学 40: 76-81, 2020
- 2) Will Cole (石黒千秋 訳). ケトタリアン Keto・tarian. IMK Books, 2020
- 3) Stubbs BJ, Koutnik AP, Goldberg EL, et al.

- Investigating ketone bodies as immunometabolic countermeasures against respiratory viral infections. Med 1; 43-65, 2020
- 4) Vandenberghe C, St-Pierre V, Fortier M, et al. Medium chain triglycerides modulate the ketogenic effect of a metabolic switch. Front. Nutr., 31 January

- 2020 | <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00003>
- 5) Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab* 25: 42-52, 2014
 - 6) Paoli A, Rubin A, Volek JS, et al. Beyond weight loss: a review of therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* 67: 789-796, 2013
 - 7) Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Curr Nutr Rep* 7: 97-106, 2018
 - 8) Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr* 67: 759-764, 2013
 - 9) Murphy NE, Carrigan CT, Margolis LM. High-fat ketogenic diets and physical performance: a systematic review. *Adv Nutr* 12: 223-233, 2021
 - 10) Guerci B, Benichou M, Floriot M, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 1137-1141, 2003
 - 11) 白澤卓二, 斎藤糧三. ケトジェニックダイエットアドバイザー教本. 日本ファンクショナルダイエット協会
 - 12) 白澤卓二. ココナッツオイルが糖尿病に効く. 主婦の友社, 2015
 - 13) Soliman S, Faris ME, Ratemi Z, et al. Switching host metabolism as an approach to dampen SARS-CoV-2 infection. *Ann Nutr Metab* 76: 297-303, 2020