

2017年2月27日
関西電力病院／関西電力医学研究所

日常の食事内容が糖尿病治療薬の安全性に影響： 極端な炭水化物制限下で SGLT2 阻害薬が重篤な副作用を生じる可能性あり

【ポイント】

- *炭水化物比率が40～55%であれば、炭水化物比率やグリセミック指数によらず、SGLT2 阻害薬は血糖値を改善した。
- *炭水化物比率55%に比して、40%では SGLT2 阻害薬により血中ケトン体が有意に上昇した。
- *過度な炭水化物制限下では、SGLT2 阻害薬が正常血糖糖尿病ケトアシドーシスを生じる可能性が示唆された。
- *SGLT2 阻害薬の使用にあたって、患者が日常的に摂取する食事の内容や量を把握することが重要である。

【概要】

関西電力医学研究所 所長／関西電力病院 総長 清野 裕、関西電力医学研究所 副所長 矢部 大介らの研究グループは、尿糖排出促進により血糖降下作用や減量作用を発揮する新規糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬が、日常的に摂取する食事の炭水化物比率（注1）やグリセミック指数（注2）によらず、血糖値を改善することを、皮下連続式グルコース測定（CGM、注3）をもちいて明らかにしました。しかし、炭水化物比率が低い場合、血液中のケトン体が有意に上昇するため、過度な炭水化物制限を行う患者では SGLT2 阻害薬の使用により、正常血糖糖尿病ケトアシドーシス（注4）を生じる恐れがあることが示唆されました。本研究により、SGLT2 阻害薬の適正使用に向け、患者が日常的に摂取する食事の内容や量を把握することの重要性が改めて確認されました。本研究成果は、2016年2月21日に英科学雑誌「Diabetes, Obesity and Metabolism」（オンライン版）で公開されました。

注1 炭水化物比率

食事に含まれる総エネルギーに占める炭水化物の割合。食事の栄養バランスを大まかに評価する際、三大栄養素（炭水化物、脂質、たんぱく質）のエネルギー比率が一つの目安とされます。日本糖尿病学会では、糖尿病患者の食事療法において、総エネルギーの50～60%を炭水化物、20%以下をたんぱく質、残りを脂質からとるように勧めています。ただし、身体活動量や合併症の状態、嗜好性などの条件に応じて、適宜、柔軟に対処するように推奨しています（日本糖尿病学会編・著 糖尿病診療ガイドライン2016、37～66ページ）。

注2 グリセミック指数（GI, Glycemic index）

食品ごとに血糖値の上がりやすさを評価した数値。この値が高いほど血糖上昇をきたしやすいとされます。例えば、炭水化物量としては同じでも、白米は玄米よりもグリセミック指数が高く、摂取後に血糖上昇をきたしやすいたことが知られています。

注3 皮下連続式グルコース測定（CGM, continuous glucose monitoring）

腹部の皮下に留置したセンサーから皮下間質液中のグルコース濃度をもとに、血糖値を計算して数分毎に表示可能なため、日中はもちろん就眠中を含め一日の血糖値の変動を評価することができます。

注4 正常血糖糖尿病ケトアシドーシス（eDKA, euglycemic diabetic ketoacidosis）

糖尿病ケトアシドーシスは、高血糖を伴うことが一般ですが、最近、SGLT2 阻害薬使用中に、血糖値が正常に近くても、ケトアシドーシスを生じる正常血糖糖尿病ケトアシドーシスが問題となっています（Diabetes Care 2015 ; 38 : 1638-1642, J Diabet Investig 2016 ; 7 : 135-138）。

【背景】

SGLT2 阻害薬は、尿糖排出促進により血糖降下作用や減量作用を発揮する新規糖尿病治療薬として世界的に注目されています。わが国においても、2014年4月、2型糖尿病治療薬として上市されています。上市后、不適

切な使用に関連した重篤な副作用が散見され、国内では日本糖尿病学会／日本糖尿病協会から SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation が公表されています。特に、血糖値が正常に近くても、ケトアシドーシスを生じる正常血糖糖尿病ケトアシドーシス (eDKA) が症例数は少ないものの問題となっています。eDKA は進行すると死に至る場合もあり、脳梗塞や心筋梗塞と並んで SGLT2 阻害薬の重篤な副作用として注意が必要です。海外では 1 型糖尿病で SGLT2 阻害薬に関連した eDKA が散見されているのに対して、わが国では 2 型糖尿病でも SGLT2 阻害薬に関連した eDKA が報告されており、原因解明と対策が喫緊の課題です。特に、厳格な炭水化物制限中の患者で SGLT2 阻害薬を開始後に eDKA を発症した例が報告されたことから (J Diabetes Investig. 2015; 6:587-90)、日常的に摂取する炭水化物量と SGLT2 阻害薬の安全性の研究が急務となっています。

【研究成果】

日本人 2 型糖尿病患者 23 名に対して、ランダム化比較試験を実施し、SGLT2 阻害薬の有効性と安全性に対する炭水化物比率やグリセミック指数 (GI) の影響を検討しました。被験者は無作為に 3 群に割り付けられ、炭水化物比率と GI の異なる宅配弁当を 2 週間続けて喫食してもらいました (①炭水化物比率 55%・高 GI、②炭水化物比率 55%・低 GI、③炭水化物比率 40%・高 GI)。さらに後半 1 週間には SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンを内服してもらい、皮下連続式グルコース測定 (CGM) や採血により、血糖値やケトン体等に対する影響を調べました。SGLT2 阻害薬は、炭水化物比率や GI によらず、CGM で算出した血糖の平均値及び曲線下面積を有意に改善しました (表 1)。しかし、炭水化物比率 40% では、55% に比して、SGLT2 阻害薬使用により、血中ケトン体が、安全な範囲内ながらも、有意に上昇することがわかりました (表 1)。以上から、日本人 2 型糖尿病患者において、日常的に摂取する食事の炭水化物比率が 40-55% であれば、炭水化物比率や GI によらず、SGLT2 阻害薬が、安全かつ有効性に使用できることがわかりました。しかし、過度な炭水化物制限を行う患者では SGLT2 阻害薬の使用により、正常血糖糖尿病ケトアシドーシスを生じる恐れがあることが示唆されました。

【波及効果】

本研究が今後、糖尿病診療において、SGLT2 阻害薬の適正使用の周知徹底に貢献するものと考えられます。また、関西電力医学研究所では、糖尿病治療薬 DPP-4 阻害薬の有効性と食事の関係性を明らかにしていますが (J Diabet Investig; 2012; 3: 464-467)、今回の研究成果を踏まえ、今後、糖尿病の薬物療法の有効性のみならず安全性と食事療法の関係を明らかにする研究がなお一層すすむものと期待されます。

【今後の予定】

本研究では、SGLT2 阻害薬の安全性や有効性に関して、日常的に摂取する食事の影響を、短期間 (1 週間) で検討しました。糖尿病治療は長期に及ぶことを踏まえれば、今後、長期の検討が必要なため、動物モデルを用いて、SGLT2 阻害薬の安全性や有効性に対する食事内容の影響を検討していく予定です。

		食事内容			
		炭水化物比率 55%; 高 GI	炭水化物比率 55%; 低 GI	炭水化物比率 40%; 高 GI	
SGLT2 阻害薬使用時の変化	CGM から算出される血糖値	平均値	↓	↓	↓
		曲線下面積	↓	↓	↓
	血中ケトン体	↑	↑	↑↑	

表 1 食事の炭水化物と SGLT2 阻害薬使用時の変化

本研究では、SGLT2 阻害薬の有効性及び安全性に対して、食事の炭水化物比率やグリセミック指数 (GI) の影響をランダム化比較試験にて検討しました。皮下連続式グルコース測定 (CGM) から算出される血糖値の平均値及び曲線下面積は、食事の総エネルギーに占める炭水化物比率が 40-55% であれば、炭水化物比率や GI によらず、SGLT2 阻害薬により改善されました。しかし、SGLT2 阻害薬使用時の血中ケトン体は、炭水化物比率 55% に比して、40% において有意に上昇を認めました。以上から、厳格な炭水化物制限を行う患者では SGLT2 阻害薬の使用により、正常血糖糖尿病ケトアシドーシスを生じる恐れがあることが示唆されました。

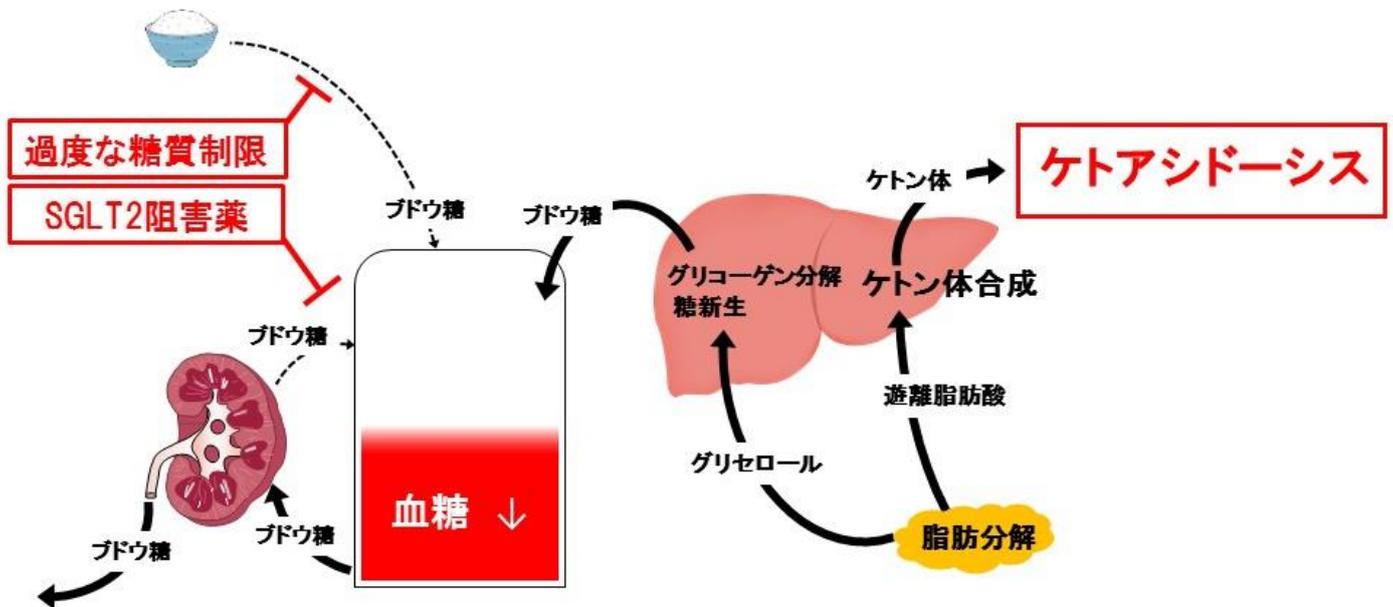


図1 過度な炭水化物制限と SGLT2 阻害薬が正常血糖糖尿病ケトアシドーシスを引き起こすメカニズム（仮説） SGLT2 阻害薬により尿糖排出が促進されると、肝臓でのグリコーゲン分解、糖新生が活性化されると共に、脂肪組織において脂肪分解が促進されます。脂肪組織から放出された遊離脂肪酸は、肝臓においてケトン体となるため血中ケトン体濃度が上昇します。過度な炭水化物制限を行う患者では、SGLT2 阻害薬に対するこのような生体反応が助長され、血糖値が正常に近いにも関わらずケトアシドーシスを生じる可能性が示唆されます。（Expert Opin Drug Saf. 2015 Jun;14(6):795-800 より改変引用）

【論文タイトルと著者】

論文名

SGLT2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: a randomized, open-label, 3-arm parallel comparative exploratory study

掲載雑誌

Diabetes, Obesity and Metabolism

著者

Daisuke Yabe, Masahiro Iwasaki, Hitoshi Kuwata, Takuya Haraguchi, Yoshiyuki Hamamoto, Takeshi Kurose, Kiminobu Sumita, Hitoshi Yamazato, Shigeto Kanada and Yutaka Seino

DOI

10.1111/dom.12848

URL

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12848/full>

【本研究への支援】

本研究は、下記の機関から資金的支援を受けて実施されました。

大正富山医薬品

【連絡先】

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター

矢部 大介

E-mail: ydaisuke-kyoto@umin.ac.jp