

SGLT2 阻害薬による 内臓脂肪面積の変動と食事との関係

夏目 有紀枝¹⁾, 楠 正隆¹⁾, 小池 晃彦^{1,2)}, 押田 芳治^{1,2)}

1) 名古屋大学総合保健体育科学センター

2) 名古屋大学大学院 医学系研究科 健康スポーツ医学分野

【背景】 SGLT2 (Sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬は、腎臓の近位尿細管においてグルコースの血中への再吸収を担う輸送体・SGLT2を阻害し、尿糖を増加させることで血糖降下作用を発揮する新規糖尿病薬である。服薬によりエネルギー源となるグルコースが尿中へ排泄されるためカロリーロスが起こり、体重および内臓脂肪面積が低下することが多数報告されている。薬の効果は血糖値依存的であり、食事の摂り方に影響されると予想できるが、その関連性は十分に検討されていない。

【目的】 SGLT2阻害薬の服薬に伴う内臓脂肪面積の変動と食事との関連性を検討し、薬剤効果が十分に発揮できる食事の摂り方を明らかにする。

【方法】 対象者は、他の糖尿病薬により血糖コントロールがおおむね安定している状態でSGLT2阻害薬（ルセオグリフロジン2.5mg/日、ダパグリフロジン5mg/日、トホグリフロジン20mg/日、エンパグリフロジン10mg/日のいずれか）を追加投与し、4カ月以上継続服用している2型糖尿病患者61名（男性43名・女性18名、53±10歳（Mean±SD、以下同様）、罹病期間10±7年）である。調査期間中、服薬内容に変更はなく、服薬のコンプライアンスは毎月の尿糖検査で確認した。服薬開始以降の習慣的な食事パターンを食物摂取頻度調査（Food frequency questionnaire : FFQ）により評価し、服薬前後の内臓脂肪面積変化率との関連を分析した。FFQとは、どんな食品を習慣的にどれくらい食べているのか、思い出し法の質問形式で調査（管理栄養士がフードモデルを用いて聞き取りを実施）し、栄養素別あるいは食品別の摂取量を数値化するもので、服薬開始後の平均的な食事パターンを評価することができる。内臓脂肪面積はデュアルインピーダンス法（DUALSCAN HDS-2000、オムロンヘルスケア社）を用いて測定した。統計処理については、服薬前後の差の検定は対応のあるt検定、2群間の検定は対応のないt検定で行い、危険率5%未満をもって有意とした。

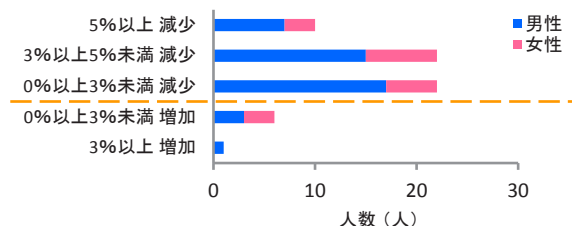
【結果①—体重変化率と内臓脂肪面積変化率の分布について】 対象者の体重（服薬前79.5±15.8kg→服薬後76.9±15.1kg, $p<0.001$ ）、HbA1c（服薬前7.2±0.7%→服薬後6.8±0.6%, $p<0.001$ ）、内臓脂肪面積（服薬前120.7±51.3cm²→服薬後110.1±51.8cm², $p<0.001$ ）は、平均値では服薬前に比べ服薬後に有意な低下が認められた。しかし、体重と内臓脂肪面積の変化率のヒストグラム（図1）を比較すると、体重は約9割の人が減少を示し、3%以上増加したのが僅か1名であったのに対し、内臓脂肪面積の変化の傾向は異なり、4分の1以上の人が増加し、しかも全体的に変動幅が大きく、10%以上の減少または増加を示す両極端な人が混在することが判明した。

【結果②－内臓脂肪面積の増減と食事の関係】結果①を受けて、内臓脂肪面積が服薬前より20%以上減った「減少群」(n=14)、5%以上増加した「増加群」(n=11)を設けてそれぞれの食事を比較した。様々な栄養素や食品を比較して群間に有意差が見られたのは、穀類と炭水化物に関してのみであった(表1)。両群の体重当たりの摂取エネルギー、たんぱく質・脂質・炭水化物の三大栄養素のバランス(エネルギー比)に差はなかったが、穀類エネルギー比(ご飯やパン、麺類など穀類由来の摂取エネルギーが1日トータルの摂取エネルギーに占める割合)は両群とも推奨値に満たないものの、「増加群」の方がより低い値を示した。1日当たりの穀類摂取量、炭水化物摂取量も「増加群」の方が有意に低値であった。また、

両群の服薬前後の体重(減少群:服薬前 $81.2 \pm 16.3\text{kg}$ →服薬後 $76.6 \pm 14.4\text{kg}$, $p < 0.001$ 、増加群:服薬前 $76.2 \pm 12.5\text{kg}$ →服薬後 $75.6 \pm 13.2\text{kg}$)とHbA1c(減少群:服薬前 $7.3 \pm 0.8\%$ →服薬後 $6.8 \pm 0.8\%$, $p < 0.01$ 、増加群:服薬前 $7.2 \pm 0.7\%$ →服薬後 $7.1 \pm 0.6\%$)の変化を比較したところ、ともに数値は低下したが、統計的有意差は「減少群」においてのみ認められた。

【結果③－穀類比が低い人の食事の特徴】結果②を受けて、穀類が少ない人の食事の特徴を検討するため、本研究対象者61名の穀類エネルギー比の25パーセントイルまでを「穀類比低値群」(n=16)、75パーセントイル以上を「穀類比高値群」(n=15)として両群の食事を比較し、有意差の見られた項目を表2にまとめた。「穀類比低値群」は「高値群」に比べてエネルギー、たんぱく質、脂質、果実類、豆腐や納豆、厚揚げなどの大豆・大豆製品、牛乳やヨーグルト、チーズなどの乳・乳製品、砂糖、野菜の摂取量が有意に多かった。なお、服薬後の内臓脂肪面積(低値群:服薬前 $106.7 \pm 51.7\text{cm}^2$ →服薬後 $103.6 \pm 52.6\text{cm}^2$ 、高値群:服薬前 $139.6 \pm 63.7\text{cm}^2$ →服薬後 $126.0 \pm 65.7\text{cm}^2$, $p < 0.01$)は「高値群」のみで有意に減少した。

体重変化率のヒストグラム



内臓脂肪面積変化率のヒストグラム

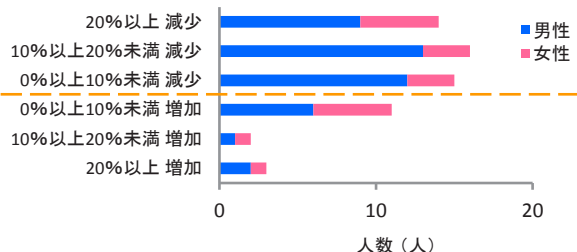


図1 体重および内臓脂肪面積の変化率のヒストグラム

表1 内臓脂肪面積変化率の増減別に見る食事の比較

	減少群	増加群	推奨値
エネルギー(kcal/日) (kcal/kg)	1,949 ± 536 (24 ± 6)	1,637 ± 428 (22 ± 6)	1440 ~ 1840 ※1
たんぱく質 エネルギー比(%)	14.0 ± 2.0	15.6 ± 3.1	20未満
脂質 エネルギー比(%)	31.5 ± 3.8	32.2 ± 7.7	20 ~ 25
炭水化物 エネルギー比(%)	54.5 ± 4.5	52.2 ± 9.2	50 ~ 60
穀類 エネルギー比(%)	36.6 ± 8.2	30.2 ± 7.4*	50 ~ 60
穀類(g/日)	376 ± 133	273 ± 101*	
炭水化物(g/日)	247.1 ± 72.6	190.5 ± 58.6*	

(Mean ± SD) ※1 医師の指示エネルギー
*p<0.05 vs 減少群

表2 穀類エネルギー比別にみる食品摂取量の比較

	穀類比低値群	穀類比高値群
エネルギー(kcal/日) (kcal/kg)	1,881 ± 351 (26 ± 7)	1,624 ± 333* (19 ± 4)**
たんぱく質(g/日)	73.4 ± 14.6	54.5 ± 15.1**
脂質(g/日)	72.0 ± 18.8	48.4 ± 13.4***
炭水化物(g/日)	220.5 ± 52.4	222.2 ± 38.8
穀類(g/日)	244 ± 64	412 ± 94***
果実類(g/日)	108 ± 93	37 ± 39*
大豆・大豆製品(g/日)	76 ± 40	36 ± 26**
乳・乳製品(g/日)	278 ± 176	3 ± 68***
砂糖(g/日)	9 ± 7	4 ± 3**
野菜(g/日)	291 ± 153	190 ± 88*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs 穀類比低値群 (Mean ± SD)

【考察】結果①で示したように、SGLT2阻害薬の内臓脂肪面積変化率に対する効果は個人間変動が大きいことが判明した。この個人差には食事が影響していると推測し、変動幅の大きい「増加群」と「減少群」を設定して両者の習慣的食事を比較したところ、「増加群」は穀類摂取量が「減少群」より少なかった（結果②）。表1に示された穀類摂取量は荷重平均値であるが、1日3食、ご飯・パン・麺をおりまぜて適量の穀類を摂取した場合、1600kcalの荷重平均穀類摂取量は400g前後と推測されるため、「減少群」の穀類摂取量が適量により近く、「増加群」は穀類をかなり抑えた食べ方であると読み取ることができる。本研究の対象者の中には、糖を排泄する薬の効果は食事で糖を取らなければより大きくなると考え、自発的に主食（穀類）を我慢して減らす人が存在していたが、HbA1cは穀類を無理に減らしていない「減少群」のみで有意に低下しており、穀類を抑える方がむしろ薬剤の効果が表れにくいという結果であった。血糖値を上昇させる力の強い炭水化物や穀類の摂取が少ないにもかかわらず「増加群」のHbA1cが有意に低下しなかったのは、SGLT2阻害薬による血糖コントロール改善には何を食べるかだけでなく、食事を摂るタイミングや時間帯、食べるスピードなど、食べ方という要素も影響するからなのかもしれない。服薬効果を食事だけで説明することはできないが、一つの要因として着目し、「増加群」の穀類摂取を推奨値に近づけることで内臓脂肪面積やHbA1cに改善が見られるかどうか確認していくことが今後の検討課題である。次に、内臓脂肪面積が増加した群は穀類摂取が少ないという結果②を受けて、穀類が少ない人の食事にはどのような特徴があるのか、穀類の不足分をどんな食品で補う傾向があるのかを明らかにするために、「穀類比低値群」と「穀類比高値群」を設けて比較したものが結果③である。「低値群」の穀類エネルギー比は最小値16.9%、最大値28.4%、「高値群」は最小値42.2%、最大値59.2%であるが、穀類エネルギー比の推奨値は50～60%であるため、「高値群」の穀類摂取は適量に近く、「低値群」はかなり穀類を抑えた食事をしていると言える。興味深いことは、両群は穀類摂取量にかなり差がある一方、炭水化物摂取量が同等であるという点で、このことは、「低値群」は穀類以外の食品で炭水化物を補給していることを意味している。穀類（主にでんぷん質）以外の糖質供給源として、果糖を多く含む果実類、乳糖を含む乳・乳製品、砂糖自体の摂取も「低値群」の方が多かったが、特に乳製品はかなり過剰量であった。ぶどう糖などを含む加糖ヨーグルトや砂糖など吸収がはやく血糖値の急上昇を助長する糖類、中性脂肪になりやすい果糖を多く含む食品を選択することで、内臓脂肪面積や血糖値に対する薬の効果を減弱させている可能性も考えられる。内臓脂肪面積は「高値群」のみで有意な低下が認められたが、元々ベースラインが高いために薬剤効果が表れやすかったのかもしれない。今後、「高値群」はこの薬剤効果が継続していくのかどうか、あるいは「低値群」の穀類摂取を適正化すると内臓脂肪面積が減少するのかどうか、経過を観察していく必要がある。また、「低値群」は野菜や豆腐、納豆のような植物性食品を積極的に食べるなど、健康や食への意識が高く、それゆえに血糖に直結する穀類の摂取量を抑えすぎたり、ヨーグルトなど身体に良さそうなイメージのあるものを偏って摂る、という特徴を推察することもできる。「低値群」は穀類摂取が少ない分を補う食品として、脂質が穀類と同等以上に含まれている大豆製品や乳製品を選択し、その積重ねにより脂質摂取量が増加し、内臓脂肪面積が十分に低下しなかった可能性も考えられる。

【結論】SGLT2阻害薬による内臓脂肪面積の変動には穀類の摂り方が影響する。穀類を減らし過ぎて単糖類や少糖類を多く摂るような食べ方よりも、適正量の穀類を摂取する方が内臓脂肪面積および血糖値の低減に効果的である可能性が示唆された。