

肥満患者の薬物治療

～ 肥満治療はどうして難しい？～

鹿児島大学 糖尿病・内分泌内科

小木曾 和磨

本発表におけるCOI開示

本発表に関連する開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

本日の内容

1. 肥満症の概要と治療目標
2. 薬物治療について
3. 薬物治療の問題点と症例提示

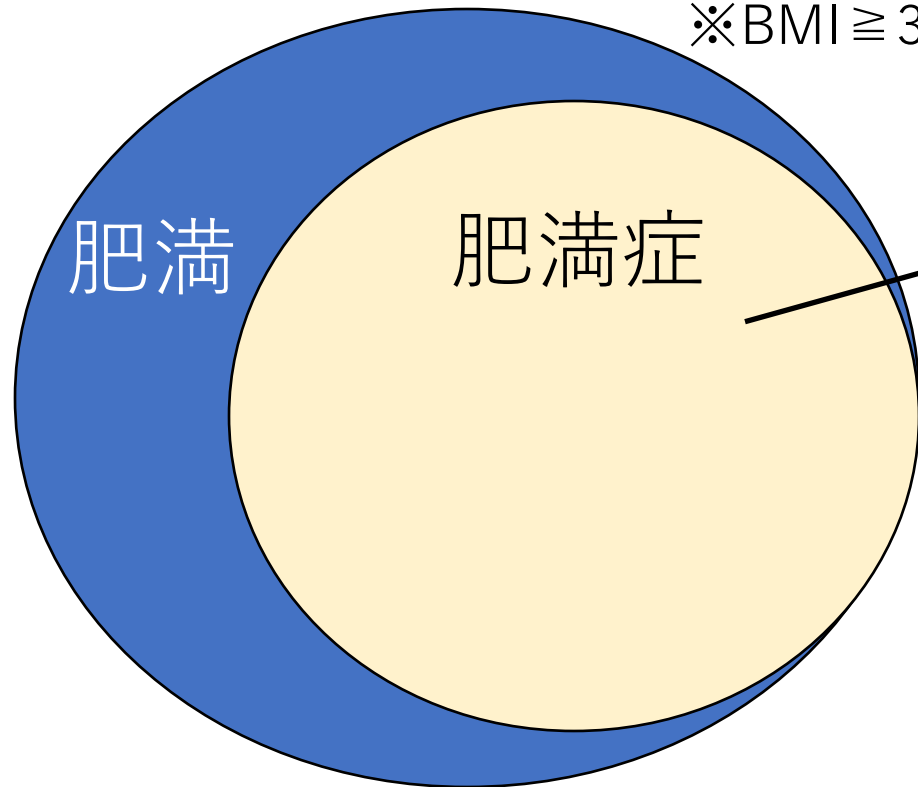
1 . 肥満症の概要と治療目標

1. 肥満 (obesity) と肥満症 (obesity disease)

肥 満

脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態 (BMI ≥ 25)

※BMI ≥ 35 高度肥満



肥 満 症

健康障害 (11種類)

IGT, HT, DL, etc...

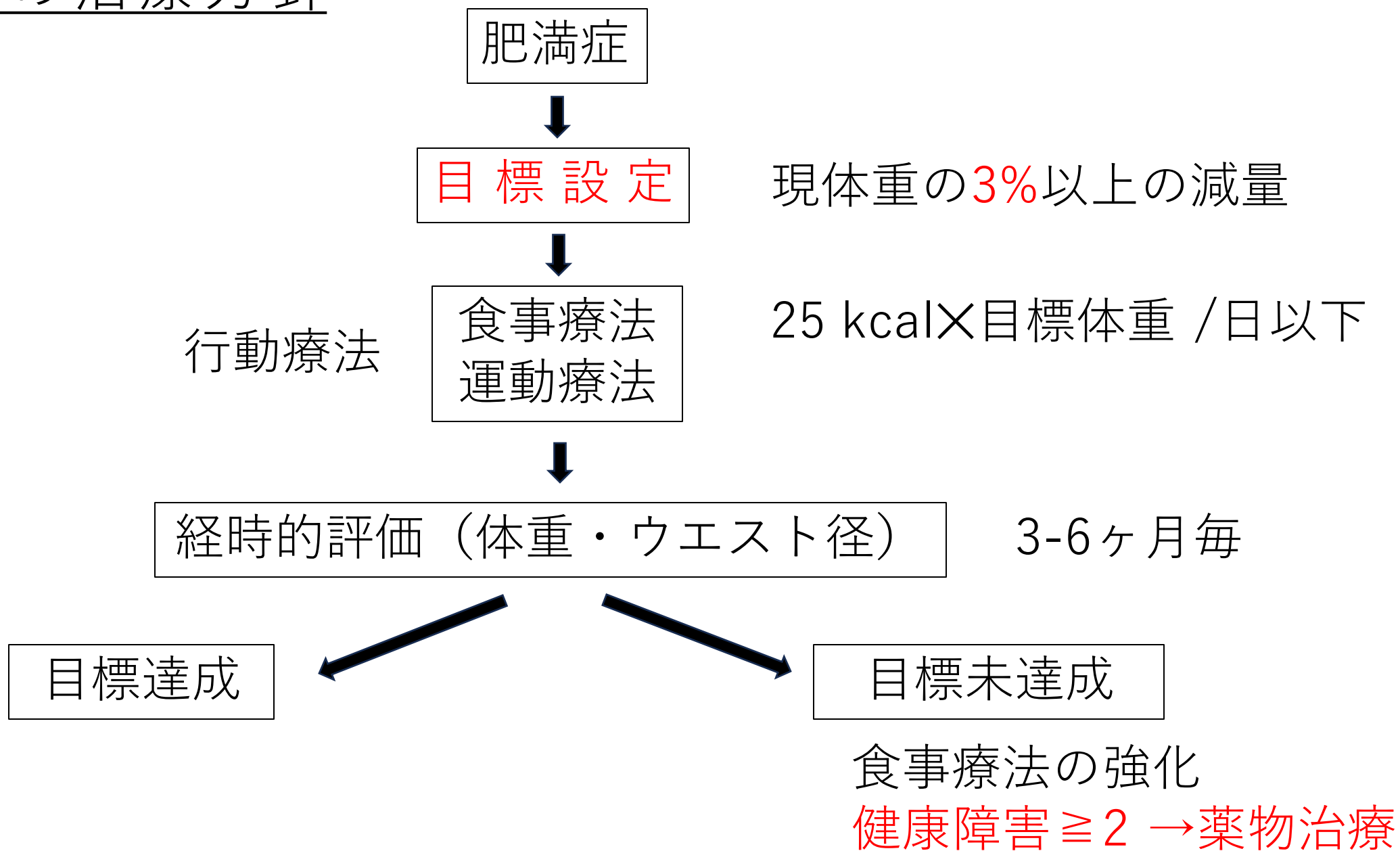
or

内臓脂肪型肥満

内臓脂肪面積 ≥ 100 cm²

肥満症の治療方針

肥満症診療ガイドライン2022, 日本肥満学会



肥満症の健康障害11種の分類（私見）

①内臓脂肪型肥満

(病態)

- ・メタボリックシンドローム

耐糖能異常，脂質異常症，
高血圧症，高尿酸血症，
NAFLD，肥満関連腎臓病

→ 冠動脈疾患，脳梗塞

②皮下脂肪型肥満

(病態)

- ・体重過多
- ・脂肪過多
- ・軟部組織肥大

運動器疾患

月経異常

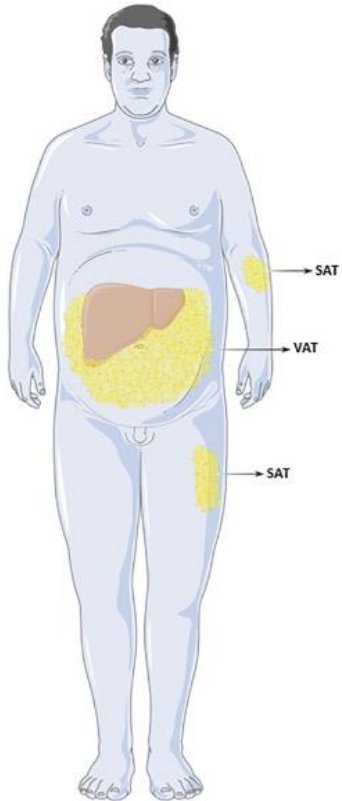
睡眠時無呼吸症候群（閉塞性）

① 内臓脂肪減量の意義

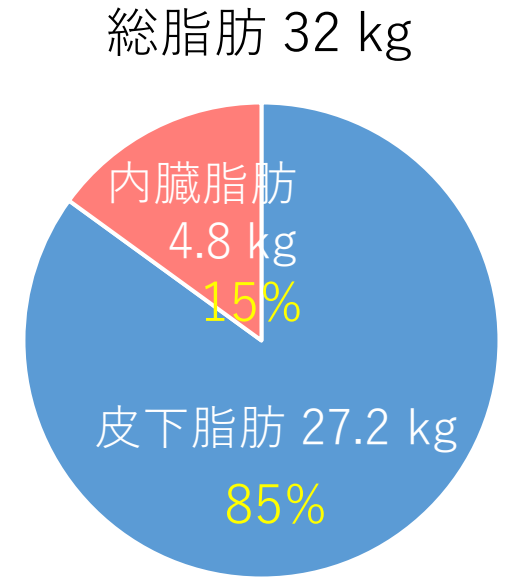
体重80 kgの3% 減量

体重80 kg → 77.6kg (-2.4 kg)

体脂肪率 40%とすると、総脂肪 32 kg



皮下脂肪 85% → 27.2 kg
内臓脂肪 15% → 4.8 kg

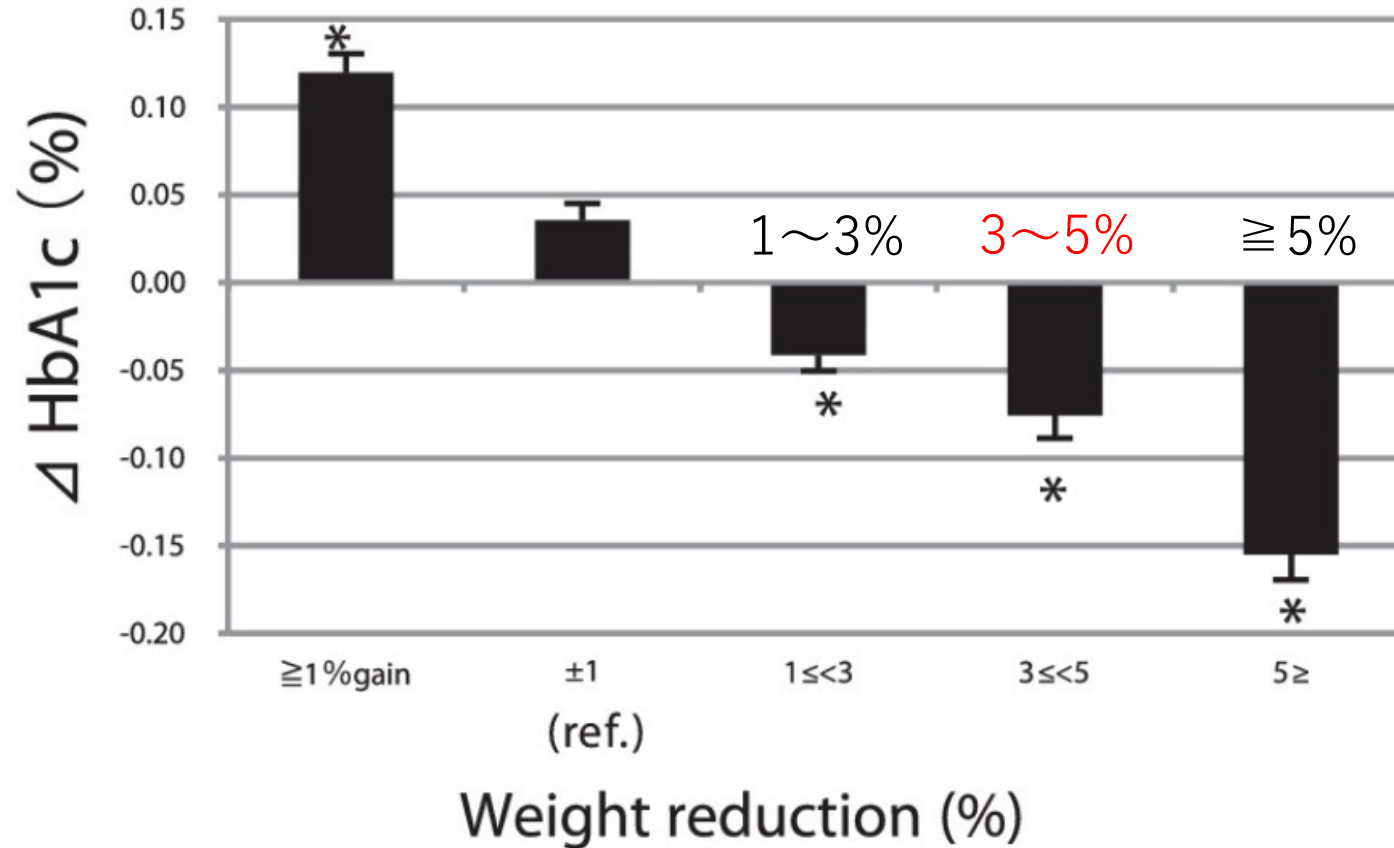


内臓脂肪のみ減少したとすると、

内臓脂肪4.8kg中、2.4kg (50%)が減少したことになる

→ 3%の減量でも代謝指標の改善が期待される

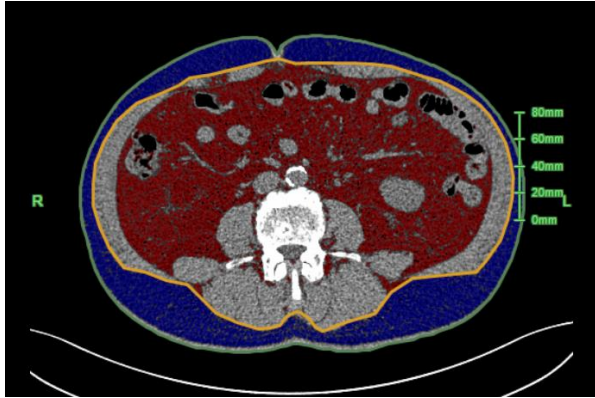
減量3%が代謝指標に及ぼす影響



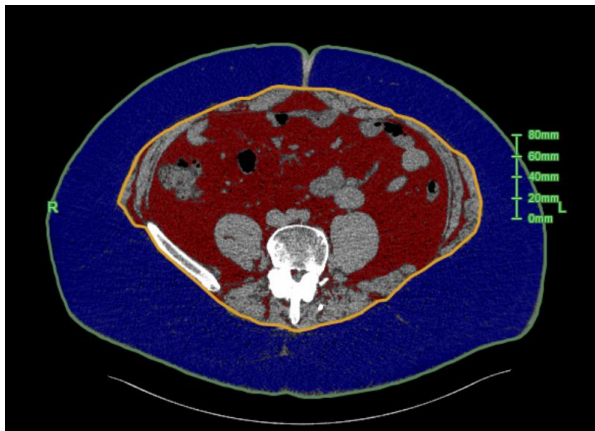
→内臓脂肪型肥満は3%の減量により代謝指標の改善が期待できる

内臓脂肪型は皮下脂肪型肥満より減量しやすい？（自験例）

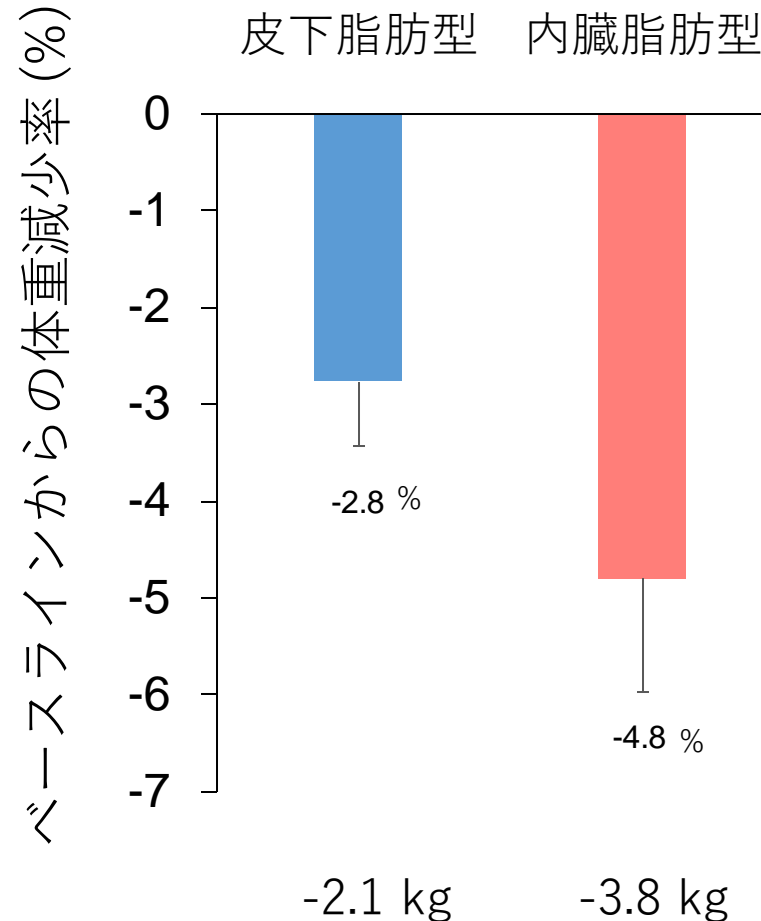
内臓脂肪型 (v/s比 1.84)



皮下脂肪型 (v/s比 0.38)



2型糖尿病患者の入院中（約2週間）の体重減少率



(食事療法 + インスリン)

各群 n = 3 (♂2 ♀1)
平均体重 76.2 vs 78.4 kg
平均HbA1c 8.9% vs 9.4%

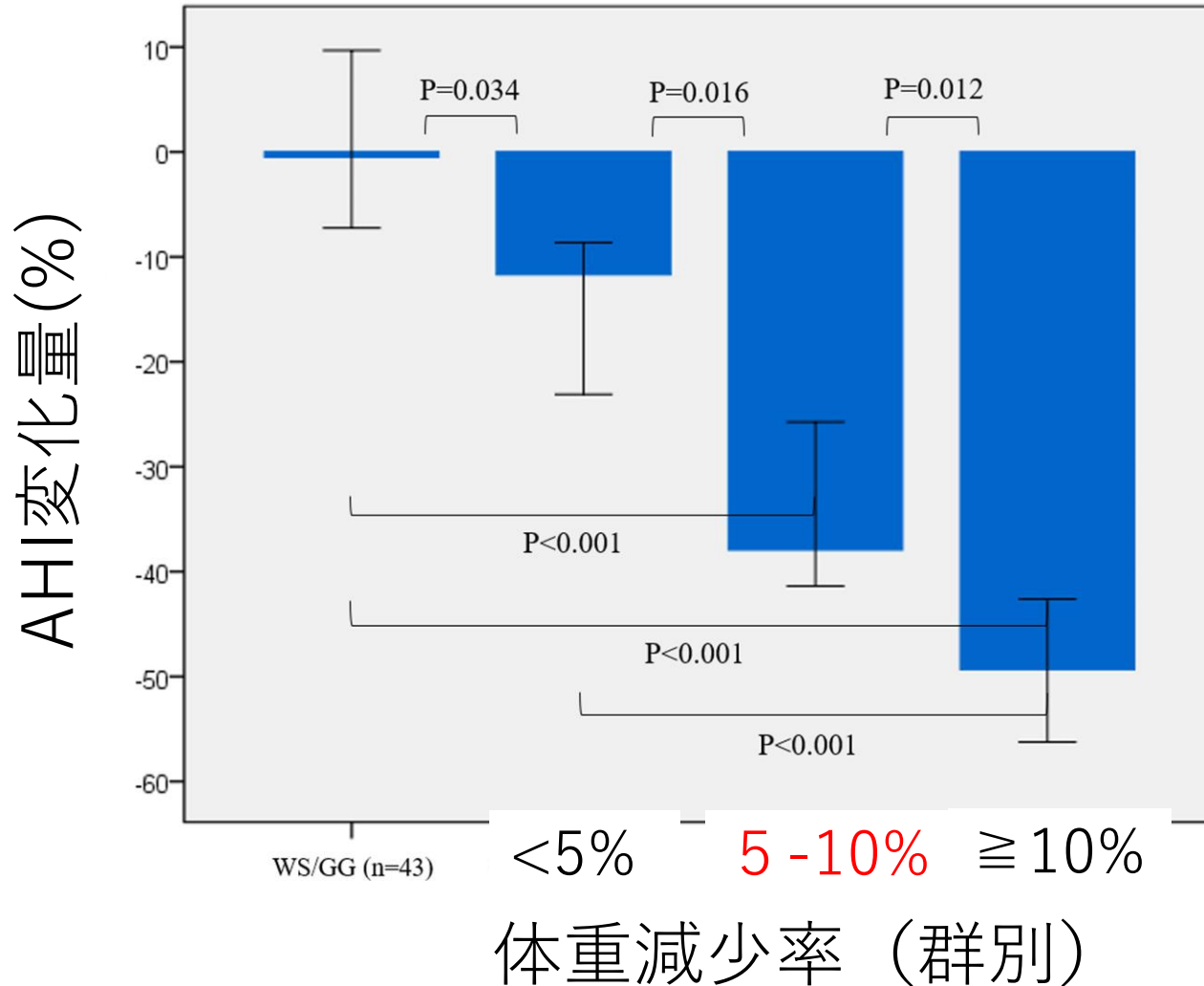
内臓脂肪型肥満は短期間で減量しやすい

v/s比 (内臓脂肪/皮下脂肪面積比) ≥ 0.4 内臓脂肪型
 < 0.4 皮下脂肪型

② 皮下脂肪減量の意義

減量と睡眠時無呼吸 (AHI) の変化量

AHI; 無呼吸低呼吸指数



5-10%の体重減少で
AHI 38%低下



5-10%の減量により
睡眠時無呼吸が改善する

肥満症の治療目標のまとめ

内臓脂肪 ↑

遺伝子
性別



肥大化 炎症性サイトカイン ↑

→ 代謝異常

MetS関連

脂肪分解されやすい
(燃えやすい)

減量目標

3%~

代謝を改善する

食事過多

皮下脂肪 ↑



過形成

代謝的には中立

脂肪分解されにくい

(燃えにくい)

睡眠時無呼吸
運動器疾患
月経異常

減量目標

5~10%

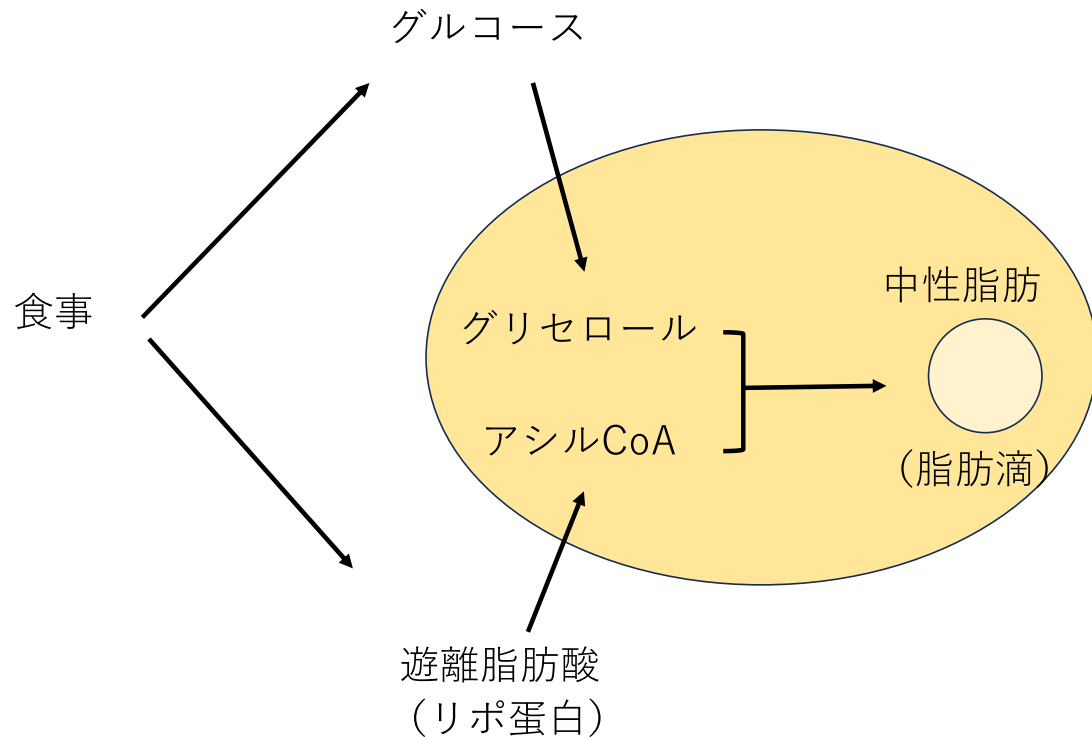
脂肪量を減らす

2. 薬物治療について

肥満症の治療戦略

脂肪細胞への過剰な
中性脂肪の蓄積

カロリーバランスの修正



消費 > 摂取

脂肪を燃やす

摂取カロリーを
減らす

運動療法

食事療法

どうして肥満治療は難しい？

遺伝的要因（体質）

皮下/内臓脂肪
脂肪貯蔵能

環境的要因（生活習慣）

食事
運動

心理的要因

嗜好性，依存性，ストレス



食行動のコントロールが難しい

食欲コントロール

美味しいもの



大脳皮質味覚野

前頭連合野

(中枢性)

おいしい
(快感)

β エンドルフィン

大脳辺縁系

食べたい
(欲求)

ドーパミン

報酬系

(腹側被蓋野, 側坐核)

視床下部

食べる
(行動)

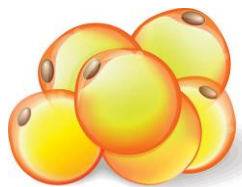
オレキシン

外側核

一次中枢

NPY/POMC

弓状核



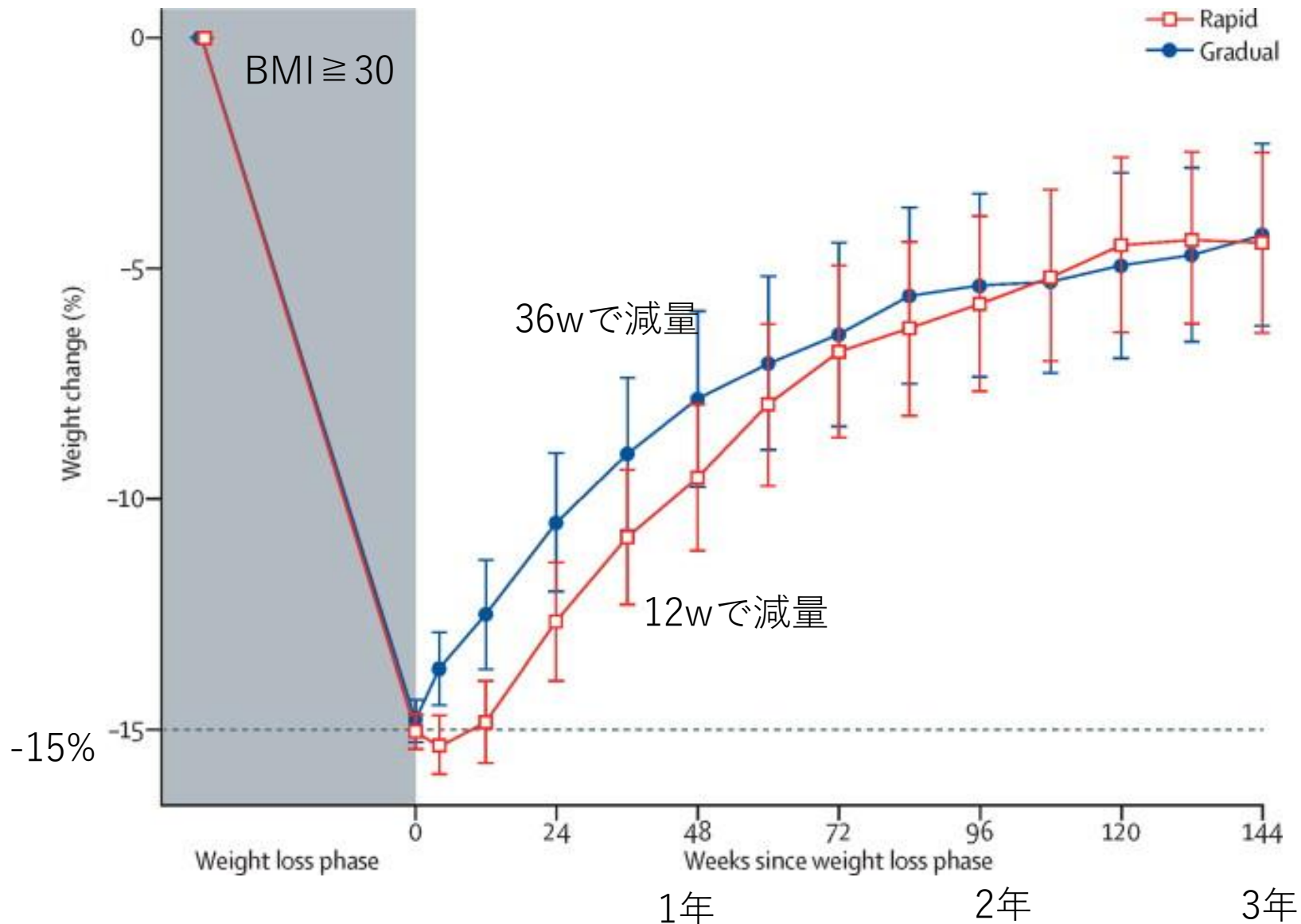
(末梢性)

レプチン



グレリン

食事療法による減量後の体重の維持は難しい



ダイエットによる
体重減少



80%以上はリバウンド

代謝適応

- 食欲 \uparrow
- 基礎代謝 \downarrow



薬物治療に期待

本邦で投与可能な抗肥満薬

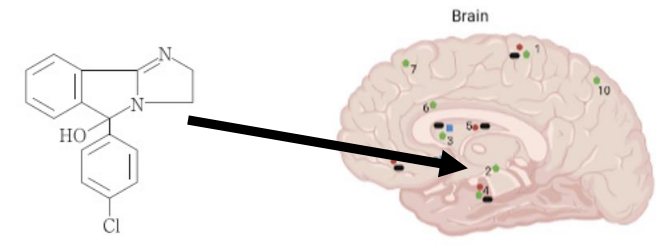
- 1) マジンドール (サノレックス®)
- 2) 防風通聖散
- 3) リパーゼ阻害薬 (OTC)

1) マジンドール (サノレックス®)

モノアミン(NE)再取り込み阻害

外側核の抑制

→食欲抑制



適応：食事・運動療法の効果が不十分
BMI ≥ 35 (高度肥満症)

禁忌：緑内障, 重症心・腎・肝腎障害
重症高血圧, 脳血管障害, 精神疾患

臨床医薬 1(2): 257-268, 1985.

依存性 (アンフェタミン類に類似)
肺高血圧症の増加

短期間投与を推奨 (3ヶ月が限度)
精神症状の悪化に注意

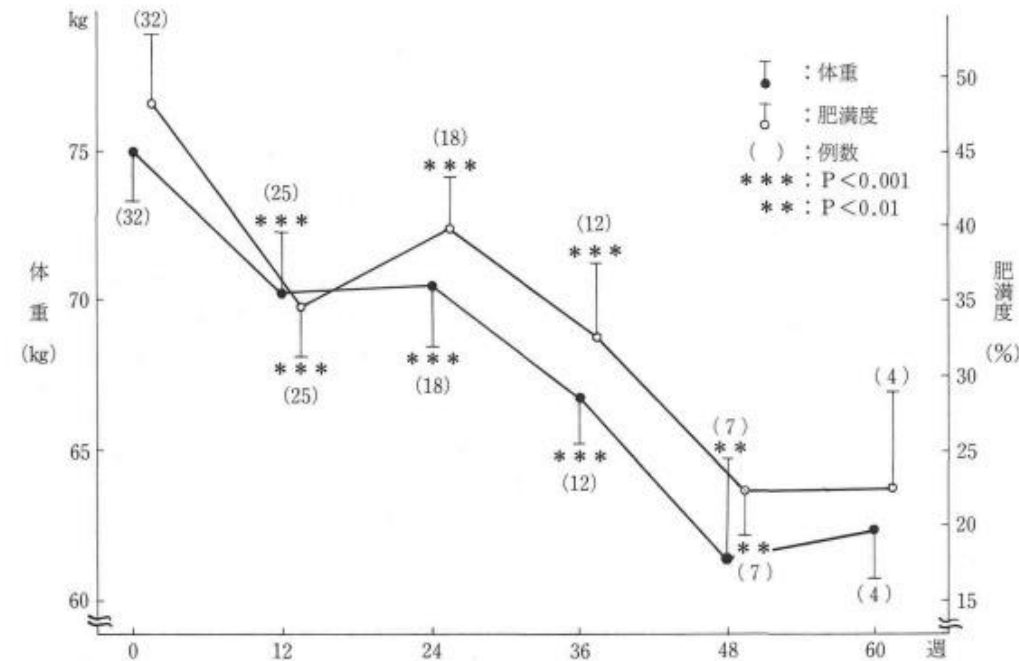


図2 体重および肥満度の推移

3ヶ月で4-5 kg (5%程度)減量

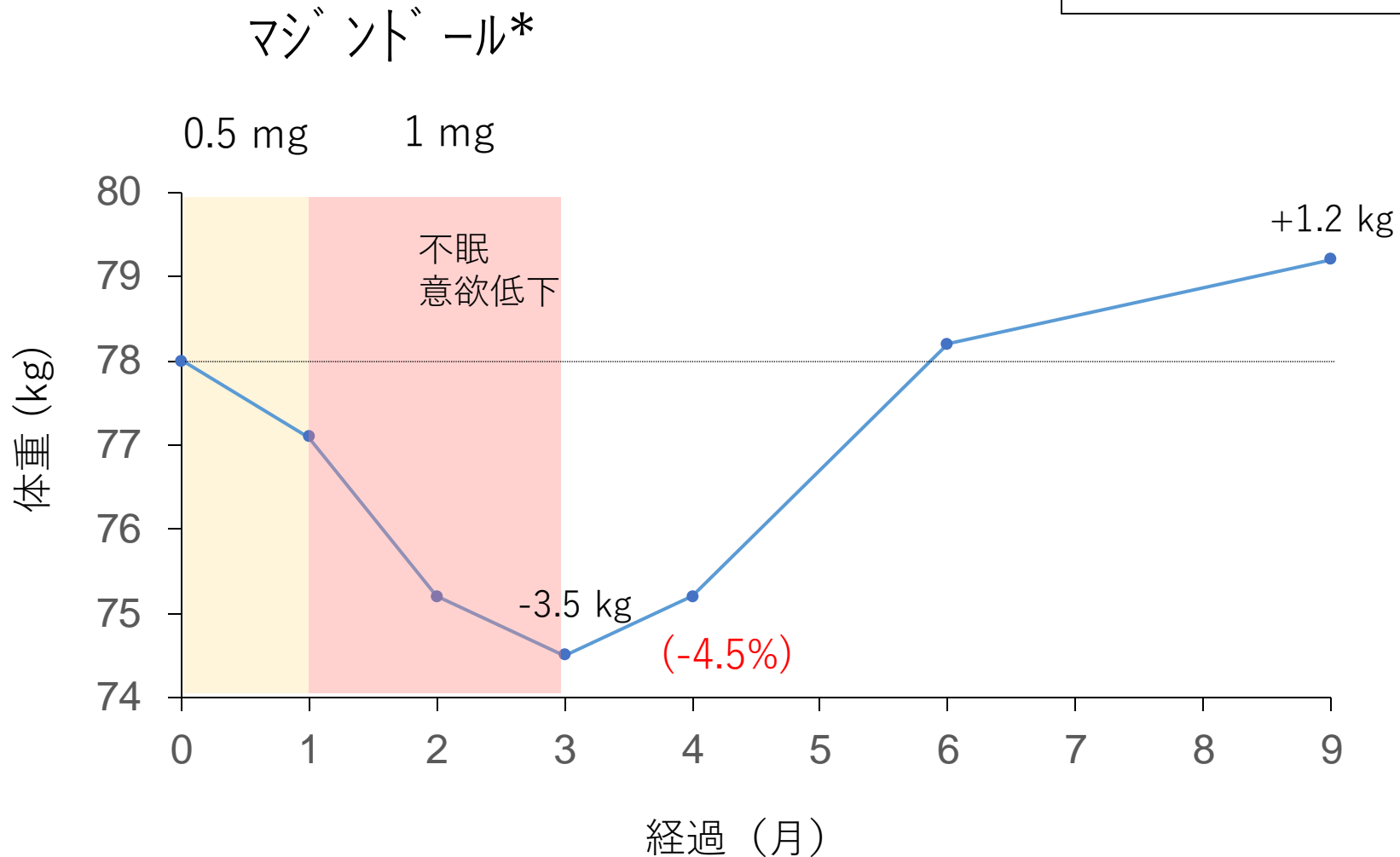
米国では1999年に製造中止
(安全性・有効性以外の理由)

マジンドール症例（自験例）

40代女性

体重 78 kg, 身長 148 cm, BMI 35.6

推定1日摂取カロリー 2400 kcal



【注意点】

- ・ 3ヶ月まで
- ・ 精神症状に注意
- ・ 中止後のリバウンド

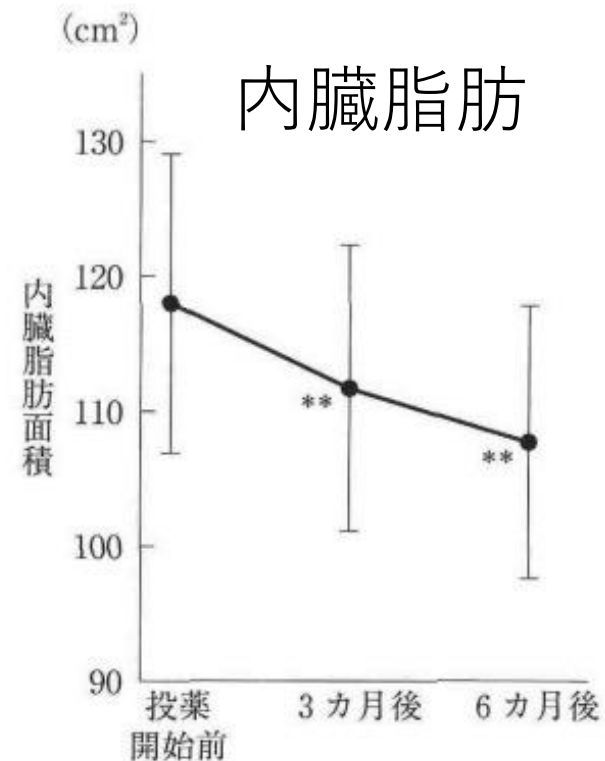
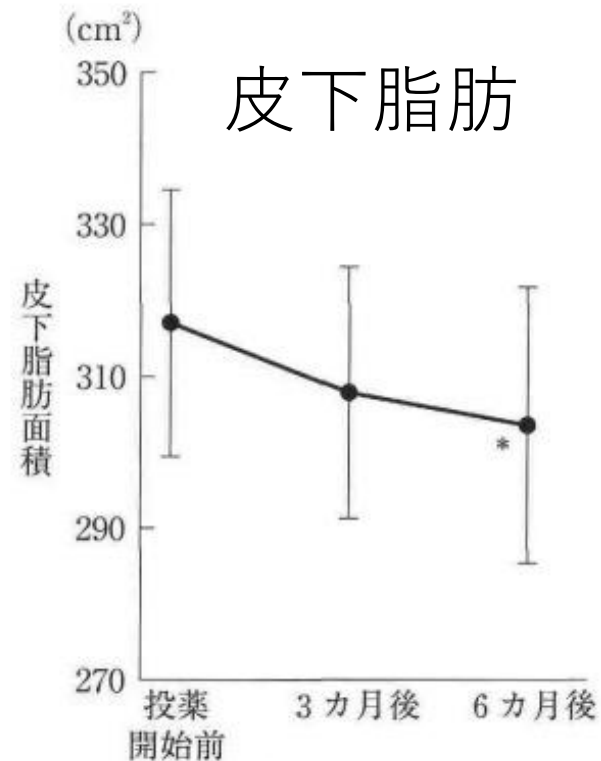
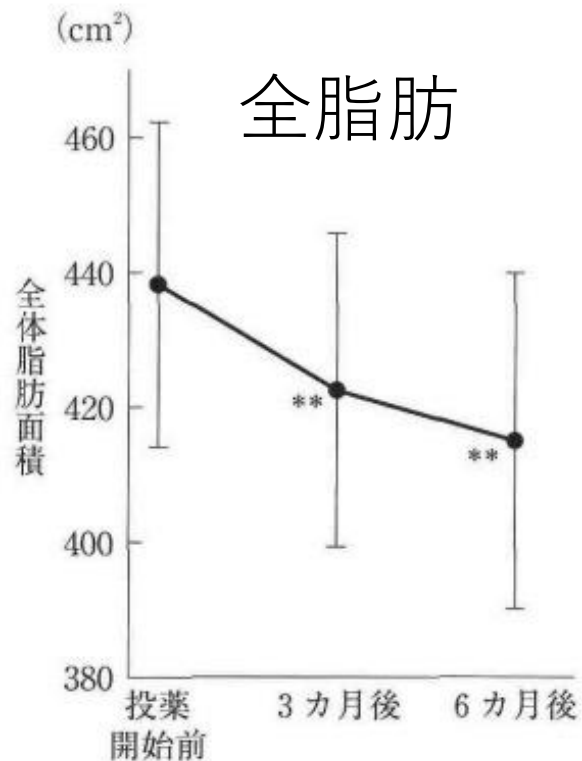
動機づけの効果を期待

*最大投与量：1.5 mg/分2-3

※紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

2) 防風通聖散

エフェドリン（麻黄）：交感神経NE分泌↑ → 白色脂肪分解↑
褐色脂肪の熱産生↑
甘草など：PDE(ホスホジエステラーゼ)阻害 → 交感神経活性を持続

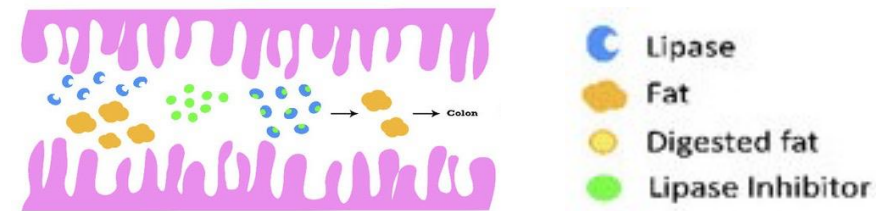


体重 **2%**減

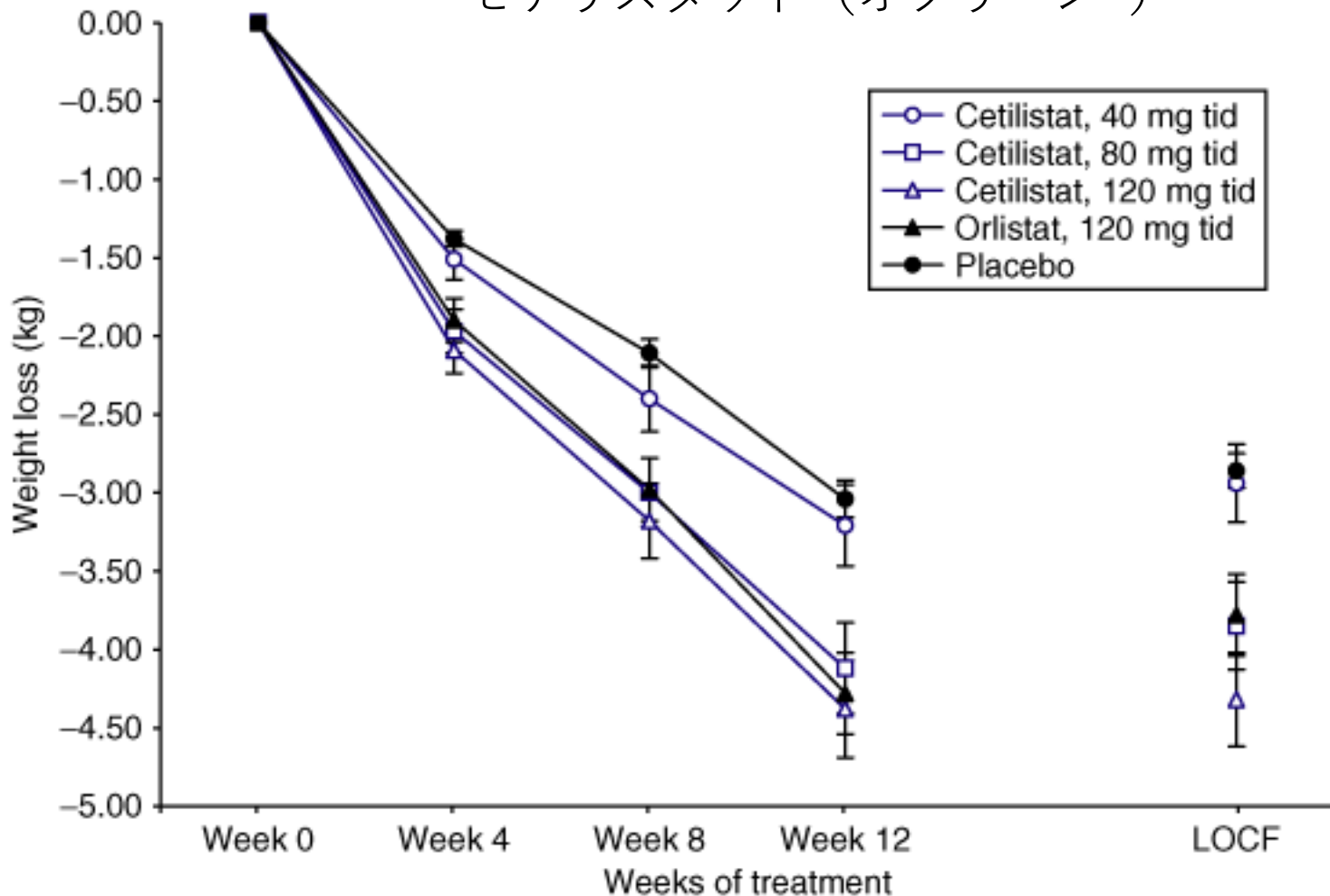
ただし、代謝指標やCVDリスクへの影響は未評価

交感神経活性化の影響は？

3) リパーゼ阻害薬（脂肪吸収抑制）



セチリストット（オブリーン®）



体重**2%**減

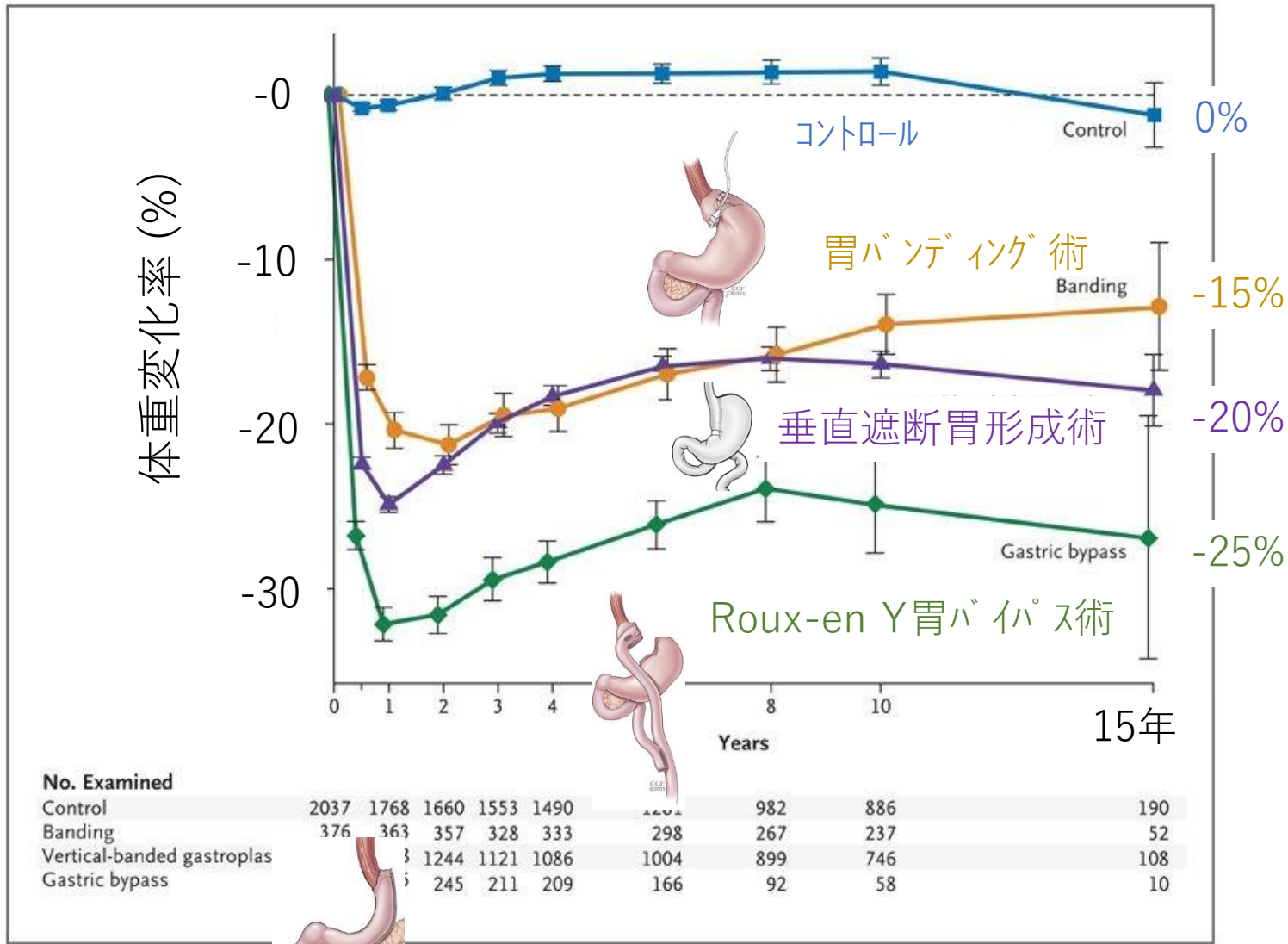
心血管イベントの抑制(-)

セチリストット（オブリーン®）は
2018年 未発売のまま中止

オルリスタット（アライ®）は
2024年春 OTCで発売予定

内臓脂肪の過剰蓄積予防
（肥満症と高度肥満は除く）
腹囲 ≥ 85 (♂), 95 (♀)cm

薬物治療はメタボリックサージェリーが目標



手術の長期成績

-20 ~ -25%の減量維持



既存の抗肥満薬では
-2 ~ -5%の減量が限度

→ 効果不十分

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (10年) -20.1%

その他の抗肥満薬（海外）

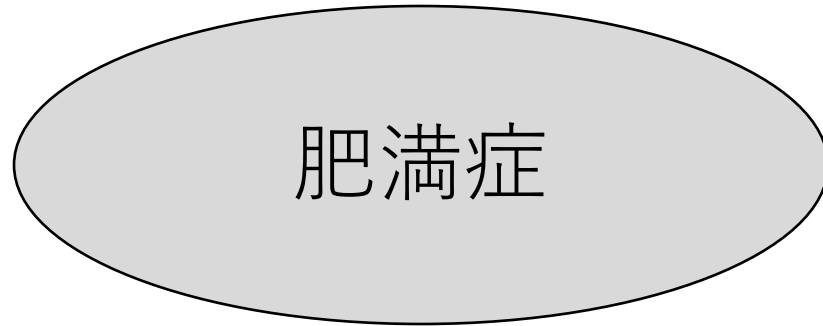
種類	名称（FDA での承認年）
アドレナリンアゴニスト	アンフェタミン (1947) メタンフェタミン (1947) フェンメトレアジン (1956) ベンズフェタミン (1960) クロルフェンテルミン (1973) フェンジメトラジン (1959) ジエチルプロピオン (1959) マジンドール (1973) フェンテルミン (1959) フェニルプロパノールアミン
セロトニンアゴニスト	フェンフルラミン (L型 1973, D型 1996 いずれも発売終了) ロルカセリン (2012) <u>肺癌・膵癌リスク増加で中止</u>
アドレナリン・セロトニンアゴニスト	シブトラミン (1997) <u>心血管リスクで現在は発売中止</u>
吸収抑制剤	オルリスタット (1999) セチリスタット (2012)
カンナビノイド1型受容体アンタゴニスト	リモナバン (米国未発売 EUで2006に発売, <u>自殺リスクで現在は発売中止</u>)
合剤	Qsymia (2012) Contrave (2014)

エビデンス不足や副作用リスクにより、中止薬が多い

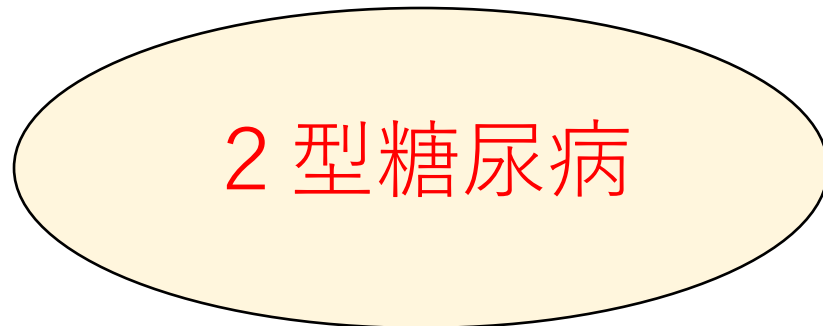
(下線：現在抗肥満症治療薬として販売されていない)

体重減少が期待される新たな薬物治療

適応症



- 1) マジンドール
- 2) 防風通聖散



- 1) GLP-1 RA
- 2) GIP/GLP-1 RA
- 3) SGLT2阻害薬

※血糖低下作用が主
→「肥満症」では投与不可

体重に影響を及ぼす糖尿病治療薬

1) GLP-1受容体作動薬 (GLP-1RA)

デュラグルチド 0.75mg (トルリシティ®)

リラグルチド 1.8 mg (ビクトーザ®)

セマグルチド 1.0 mg (オゼンピック®)

経口セマグルチド 14mg (リベルサス®)

2) デュアルGIP/GLP-1受容体作動薬

チルゼパチド (マンジャロ®)

3) SGLT2阻害薬

※いずれも適応は「(2型) 糖尿病」
→ 糖尿病患者に投与する薬剤

1) GLP-1受容体作動薬 (GLP-1RA)

体重減少の機序：カロリー摂取量の低下（食欲の低下）

- ・ 胃内容排出遅延（Delayed Gastric Emptying, DGE）
- ・ 中枢神経を介した食欲抑制

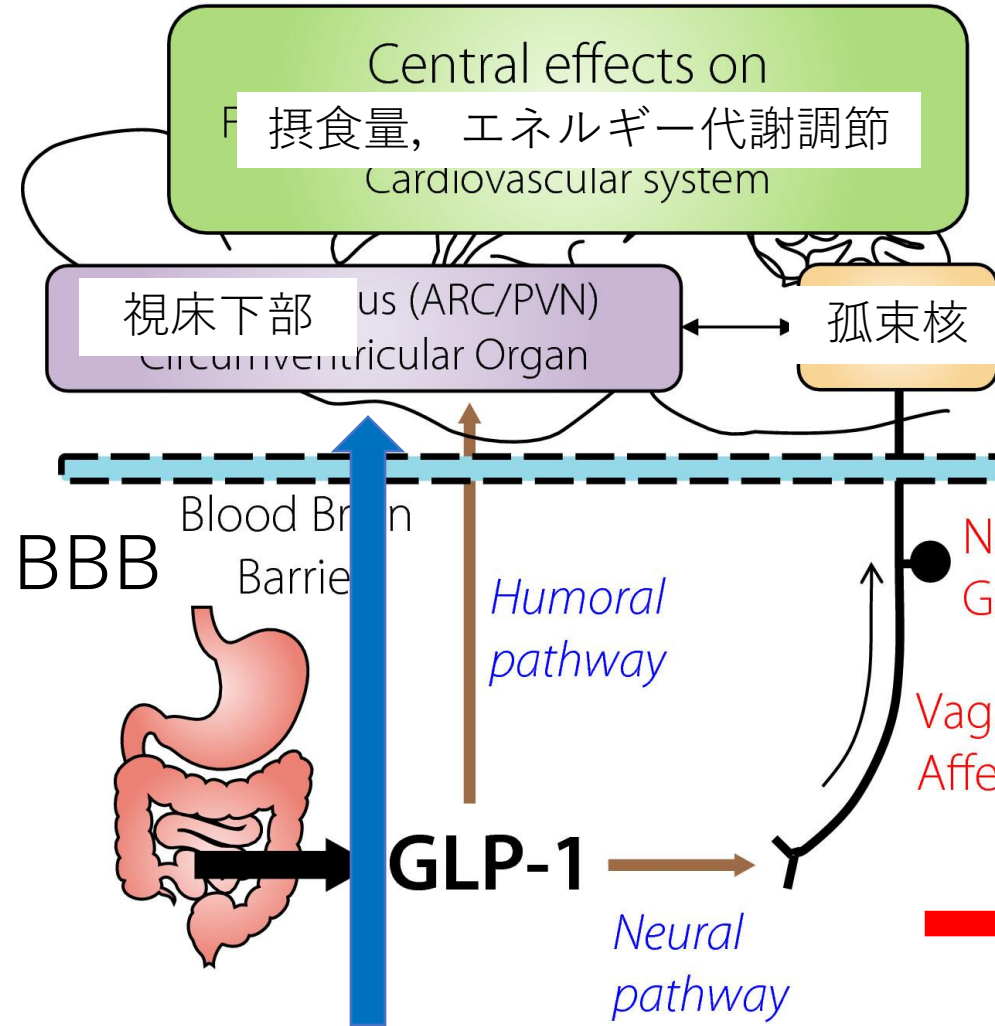
GLP-1の中樞神経を介した体重減少作用

J Diabetes Investig. 2016 ;7 Suppl 1.

外因性GLP-1

- 血行性にBBB通過
- 分子量の大きいDulaは通過しない

Dula	63.0 kDa
Lira	3.7 kDa
Sema	4.1 kDa
GLP-1	3.3 kDa



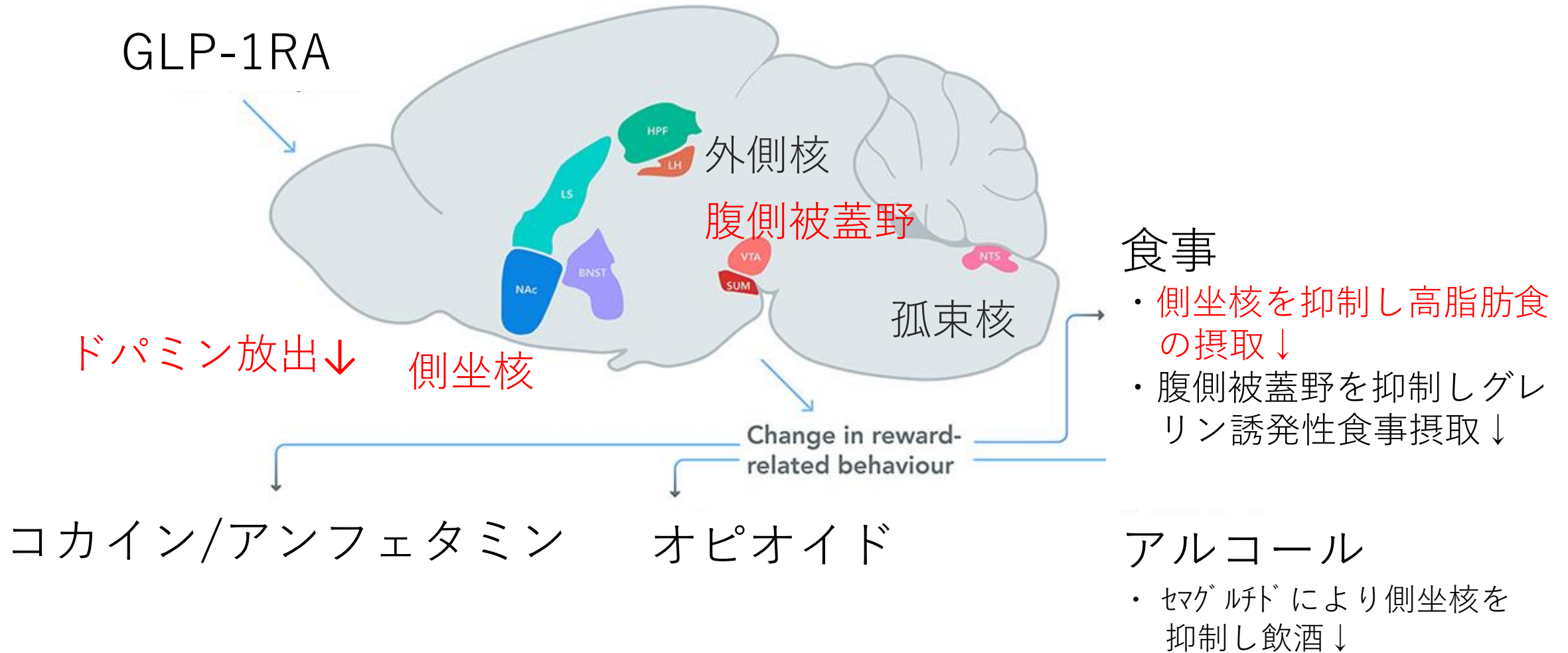
GLP-1RA analog

内因性GLP-1

- 求心性迷走神経による経路が主
- 血中濃度が低いためBBB通過しない

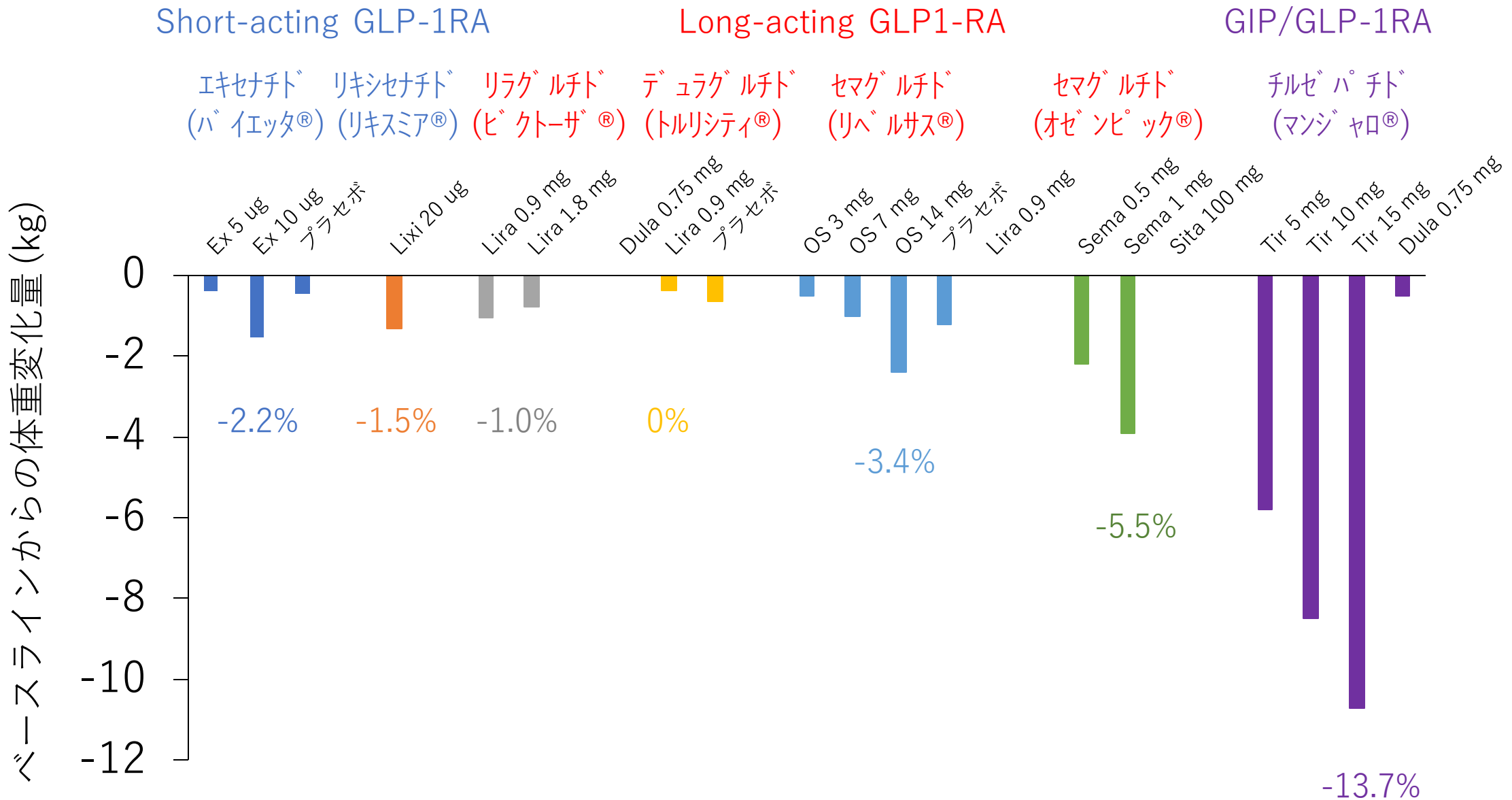
GLP-1RAの体重減少は中枢神経への直接作用の寄与が大きい

GLP-1RAは報酬系を抑制する



GLP-1RAは視床下部 + 報酬系を抑制する

国内第III相試験の体重変化量の比較 ※副次評価項目

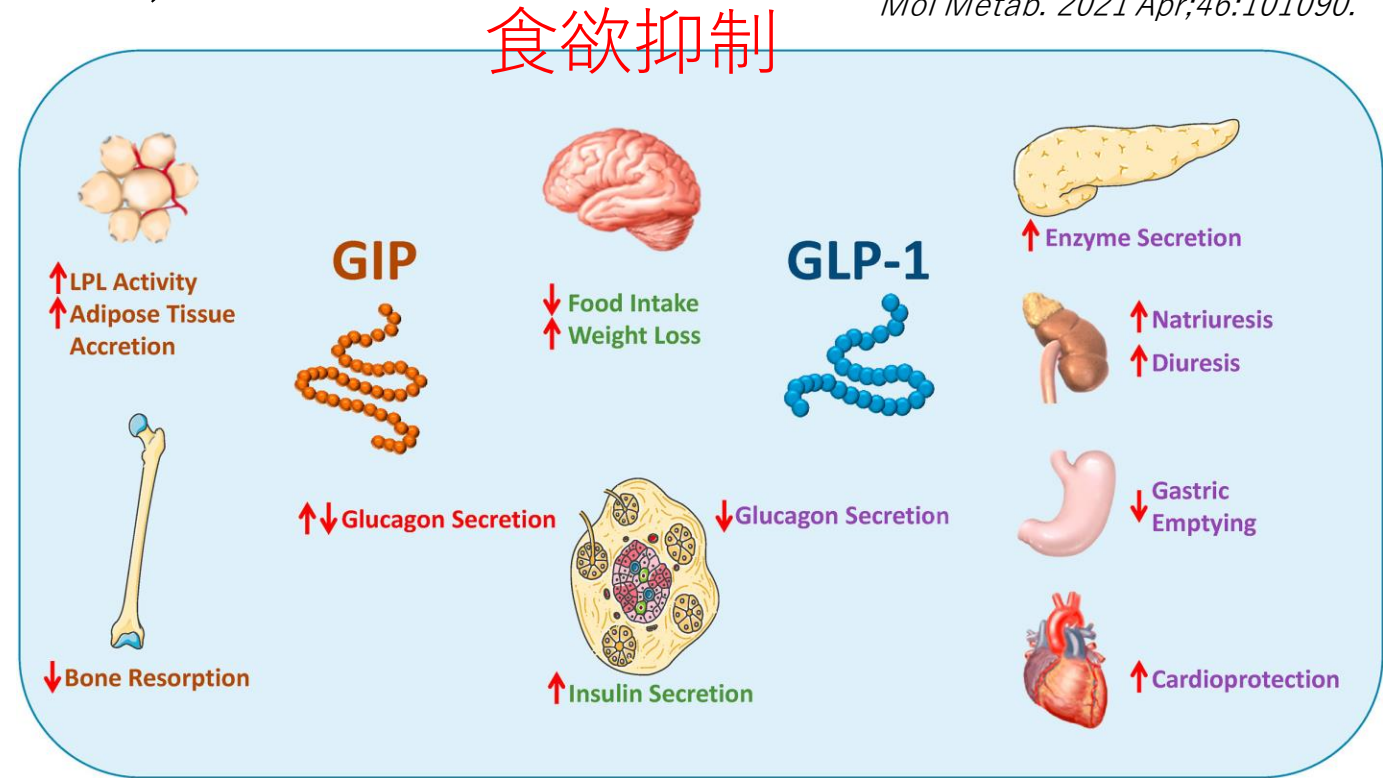
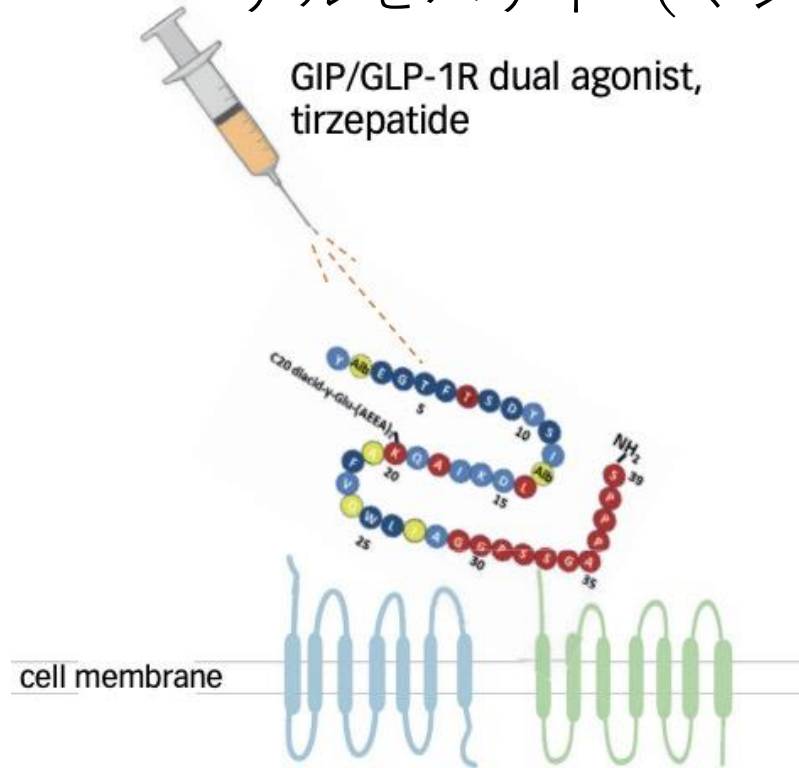


Ex) LY2148568, 臨床的有効性の概要(社内資料), Lixi) Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1225-31, Lira) ビクトーザ皮下注 18 mg 審査報告書(社内資料), Dula) Diabetes Obes Metab. 2015 Oct;17(10):974-83, OS) Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 May;8(5):377-391, Sema) オゼンピック皮下注 2mg, 臨床的有効性(社内資料), Tir) Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(9):623-633.

2) GIP/GLP-1RA (Dual agonist)

チルゼパチド (マンジャロ®)

Mol Metab. 2021 Apr;46:101090.



(天然型と比較)

	GIP受容体	GLP-1受容体
親和性	同等	1/5
生理活性	同等?	1/13
	(GIP > GLP-1)	

GIPはGLP-1と相乗的に食欲を抑制する可能性がある
(視床下部にGIP受容体発現あり)

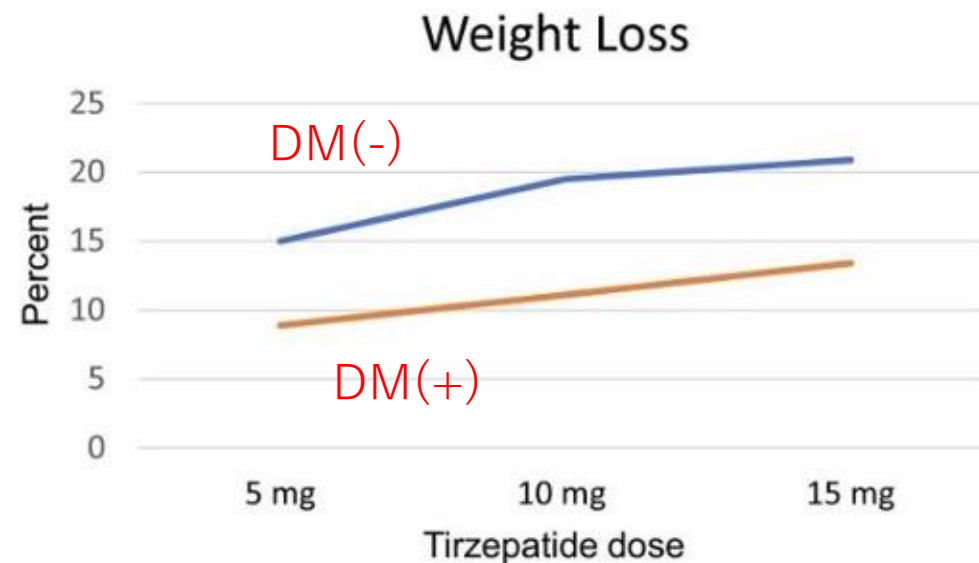
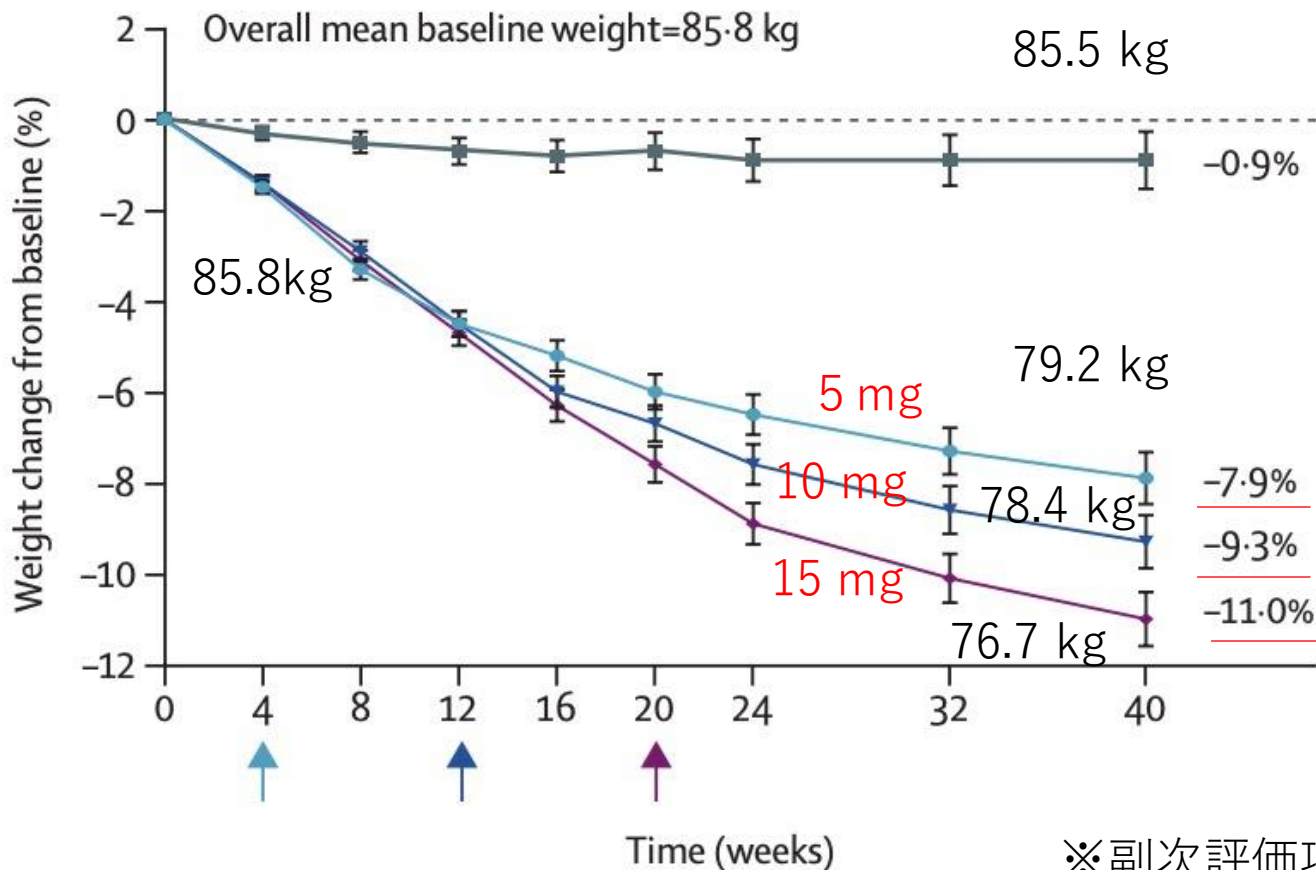
チルゼパチド (マンジャロ[®]) のPhase 3試験 (SURPASS-1)

- Tirzepatide 5mg
- Tirzepatide 10mg
- Tirzepatide 15mg
- Placebo

2型糖尿病患者

体重減少 DM(-) > DM(+)

20% vs 13%

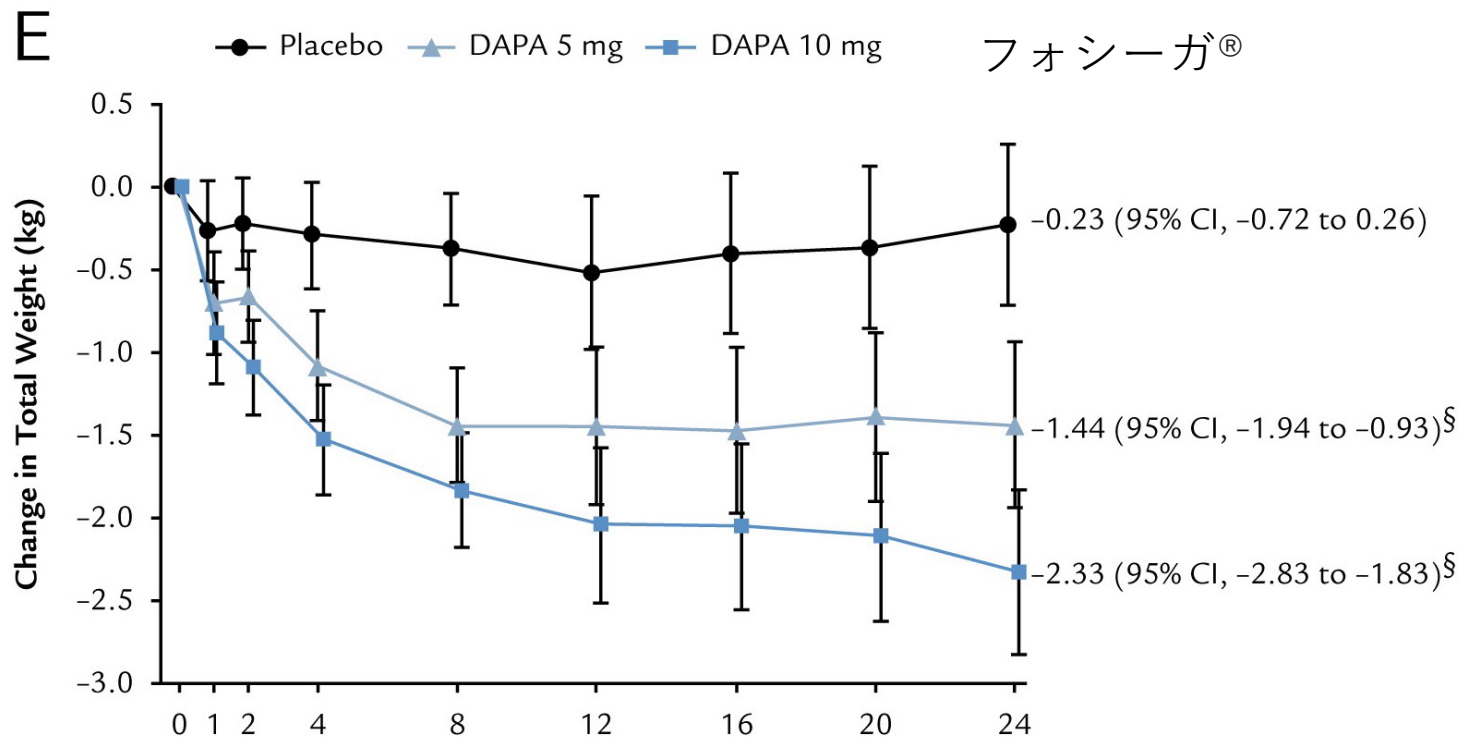


※副次評価項目

3) SGLT2阻害薬

尿糖排泄亢進によるカロリーロス (約-300 kcal/day)

アジア人に対する体重減少



体重 3% 減

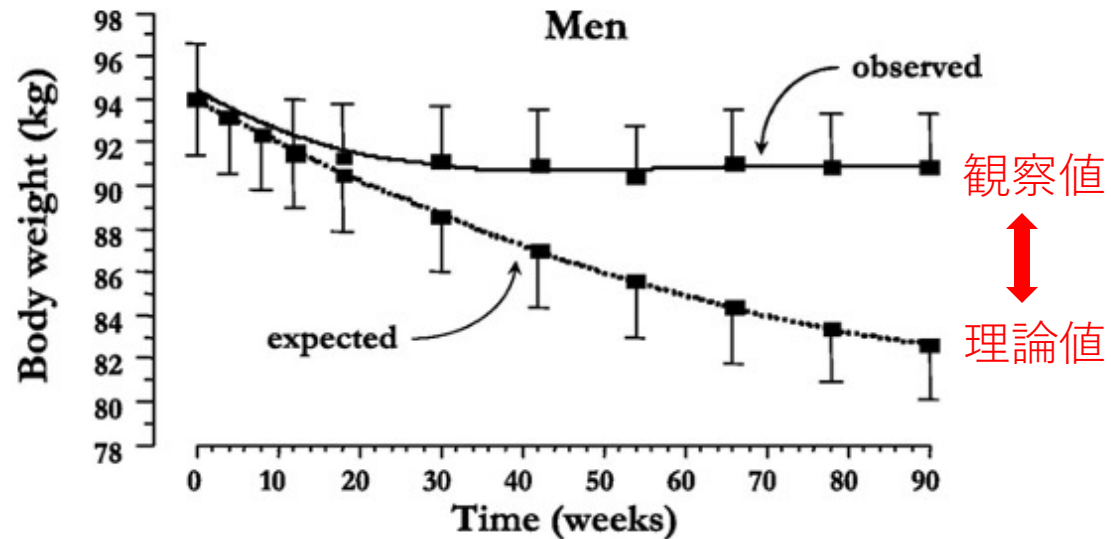


想定よりも少ない

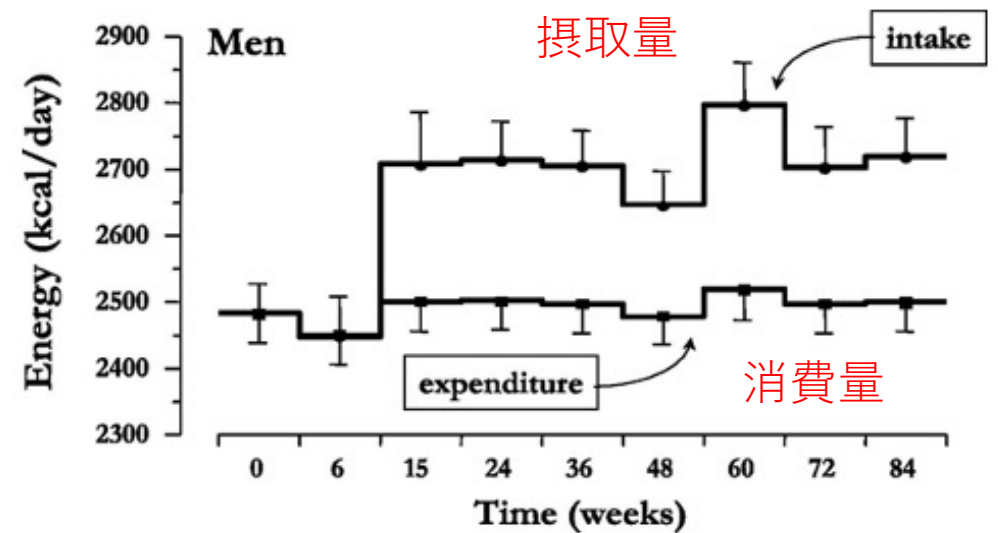
Sample Size Per Time Point										Baseline Value (kg)
Placebo	110	97	109	110	110	110	110	110	110	72.38
DAPA 5 mg	106	91	104	106	106	106	106	106	106	68.18
DAPA 10 mg	110	95	104	105	105	105	105	105	105	70.39

SGLT2阻害薬の体重減少量が少ない理由

体重



摂取と消費カロリー



90週(約1年8ヶ月)で11 kg程度減少するはず

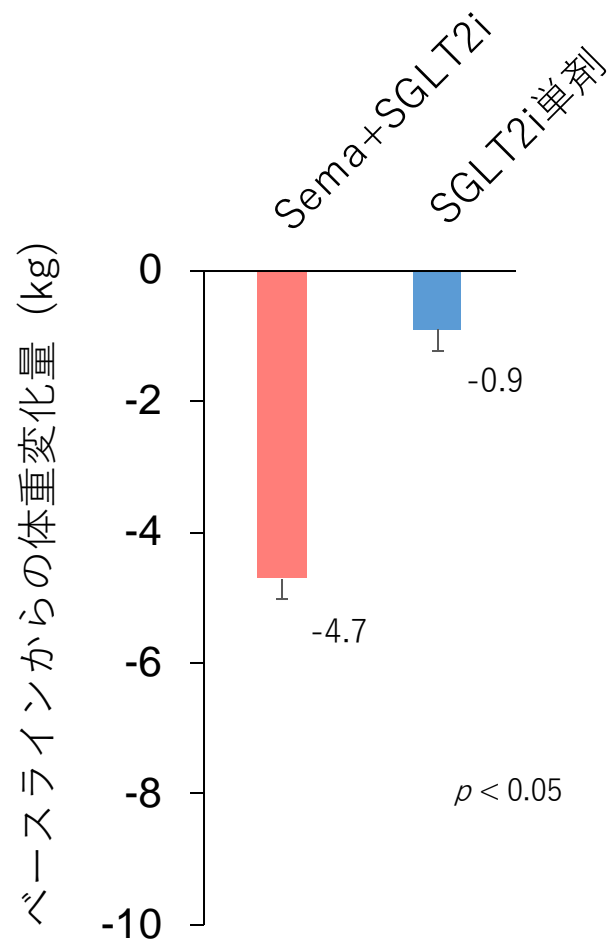
→ 実際は 3.2 kg

代償的に食事摂取量が増加している

→ カロリーロスを相殺

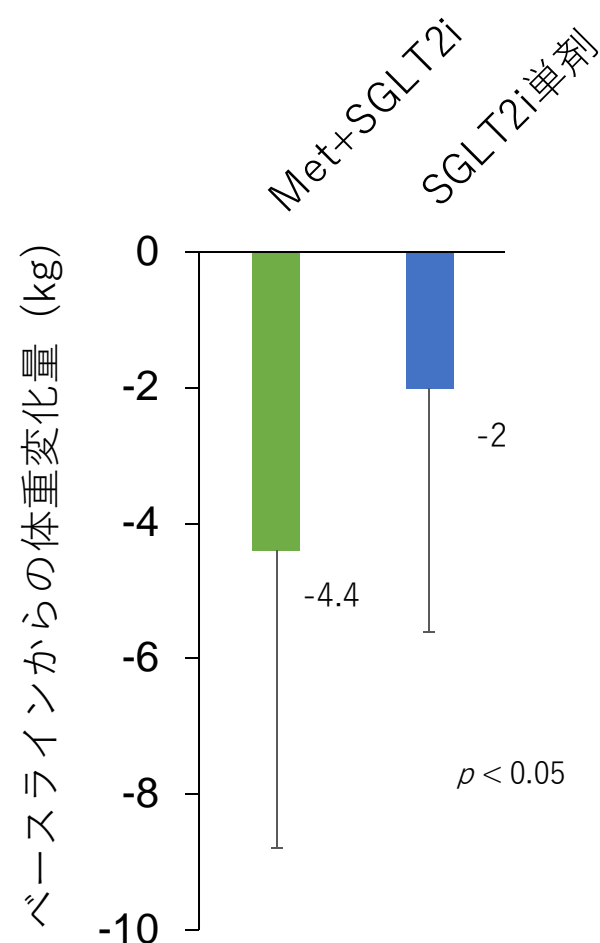
SGLT2阻害薬は代償的な食事摂取量の増加を抑えることが重要

GLP-1RAと併用



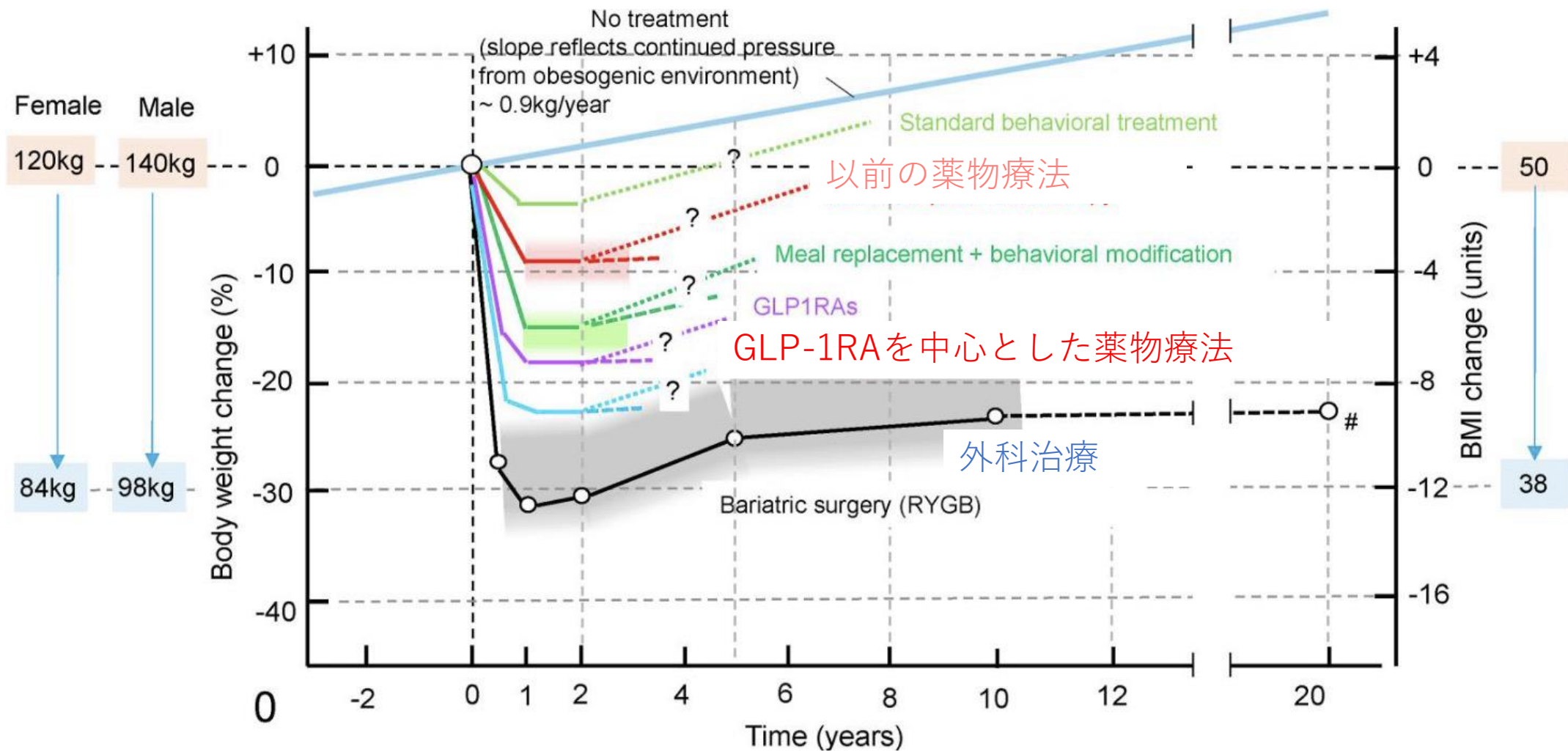
Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 May;7(5):356-367.

METと併用



Diabetes Care. 2015 Sep;38(9):1730-5.

薬物治療はメタボリックサージェリーに近づいている

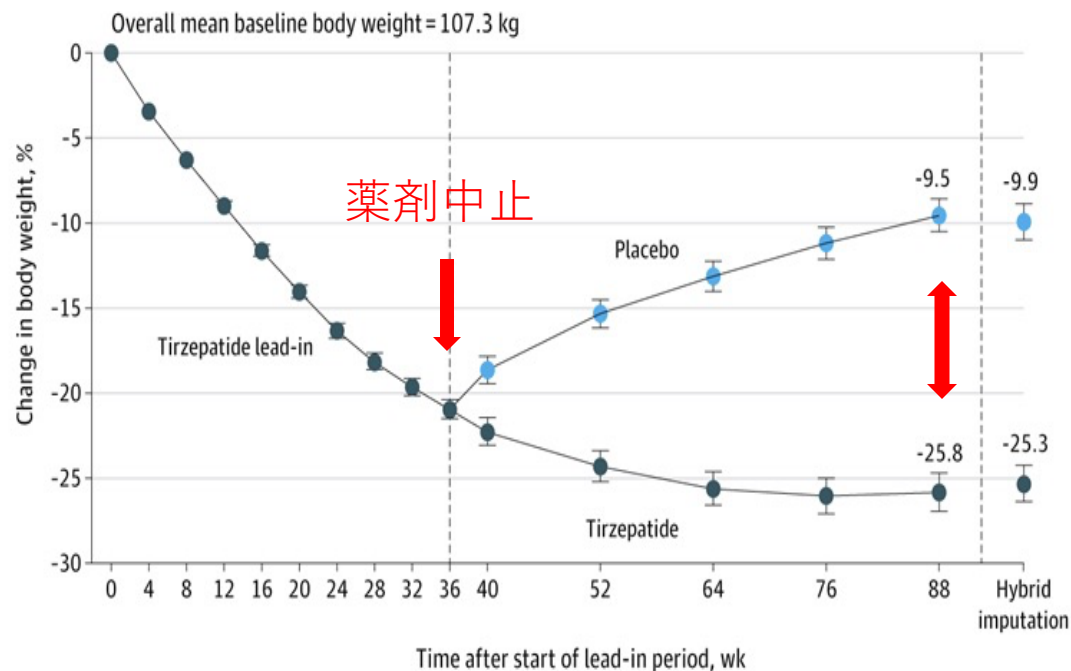


3. 薬物治療の問題点と症例提示

薬物治療の問題点

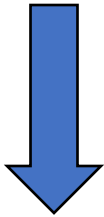
チルゼパチド 10 or 15 mg (ゼプロバウンド®)

A Percent change in body weight (week 0-88)



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	52	64	76	88	Hybrid imputation
Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	667	667	669	663	659	670						
Tirzepatide										335	333	328	317	310	310	335
Placebo										335	330	317	303	292	289	335

薬剤中止後，投与前の体重に戻る傾向がある



薬剤中止後の体重維持が難しい

→ 症例提示

JAMA. 2024 Jan 2;331(1):38-48.
本講演内に、国内未承認薬の情報（ゼプロバウンド）を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。

ま と め

1. 肥満症の治療目標は病態に応じて決定
2. 薬物治療により外科治療に近い体重減少が期待できる
3. 薬物治療による体重減少が行動変容の契機になりうる