

肥満症/糖尿病

相原峰子2023.9.7

肥満

BMI \geq 25



肥満症

BMI \geq 25



メタボリックシンドローム

腹囲 男性:85cm以上/女性:90cm以上



どれか1つ以上当てはまる

1. 耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常など)
2. 脂質異常症
3. 高血圧
4. 高尿酸血症・痛風
5. 冠動脈疾患:心筋梗塞・狭心症
6. 脳梗塞:脳血栓症・一過性脳虚血発作(TIA)
7. 脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝疾患/NAFLD)
8. 月経異常, 不妊
9. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)・肥満低換気症候群
10. 運動器疾患:変形性関節症(膝, 股関節)・変形性脊椎症, 手指の変形性関節症
11. 肥満関連腎臓病

どれか2つ以上当てはまる

- 血圧:130/85mmHg以上
- 空腹時血糖:110mg/dL以上
- 中性脂肪:150mg/dL以上かつ(または)HDLコレステロール:40mg/dL未満

久山町研究,
心血管疾患ハザード男性 1.86 倍女性1.7 倍,
冠動脈疾患男性1.94 倍女性 2.86 倍
端野壮警町研究
心血管疾患相対リスク2.2 倍

OR

腹囲 男性:85cm以上
女性:90cm以上

内臓脂肪型肥満

CT腹腔内脂肪面積臍部の高さ100cm²以上

肥満症
25 ≤ BMI < 35

高度肥満症
35 ≤ BMI

減量目標

現体重の**3%以上**

現体重の**5~10%**
(合併する健康障害に準ずる)

減量治療



減量目標が達成できない場合

食事療法の強化
薬物療法の導入
(健康障害が2つ以上ある場合)

食事療法の強化
薬物療法の導入
外科療法

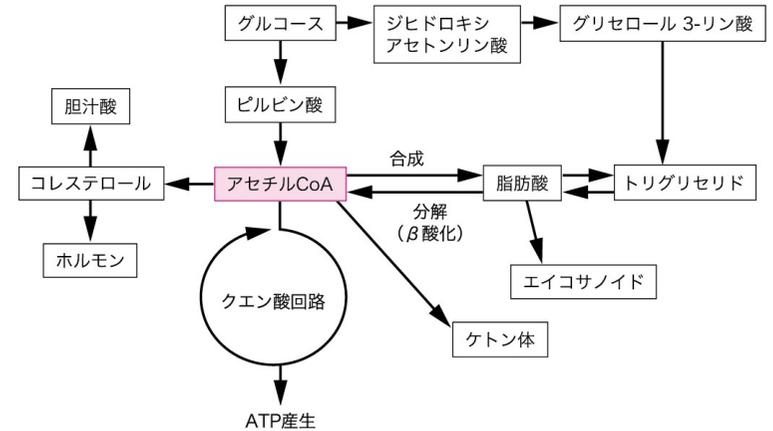
Muramoto A, et al. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract.* 2014; 8: e466-e475. PMID: 25263836

特定保健指導対象者 積極的支援 3,480 人対象研究
1~3%の体重減少でトリグリセライド, LDLC, HDL-C, HbA1c, 肝機能, 3~5% 体重減少で収縮期・拡張期血圧, 空腹時血糖, 尿酸値有意な改善

2023肥満症GL
メタボリックシンドローム減量治療目標
現在体重から3~6ヵ月で3%以上体重減少,
高度肥満症 現在の体重から3~6ヵ月で5~10%減少
超低エネルギー食 6ヶ月内科チーム治療で改善しないなら手術検討

内臓脂肪

腸間膜や大網に付着する脂肪組織で、脂肪合成や分解活性が高く、肥満で内臓脂肪細胞の肥大と数増加。
 絶食時、内臓脂肪は遊離脂肪酸とグリセロールに分解され肝に流入。余剰時、脂肪分解により遊離脂肪酸とグリセロールが肝に流入し、脂肪酸はVLDL過剰な合成分泌を増加させ、高中性脂肪血症と低HDL血症をきたす。グリセロールは糖新生の基質なので高血糖になる。



アディポサイトカイン；肥大した内臓脂肪細胞が分泌

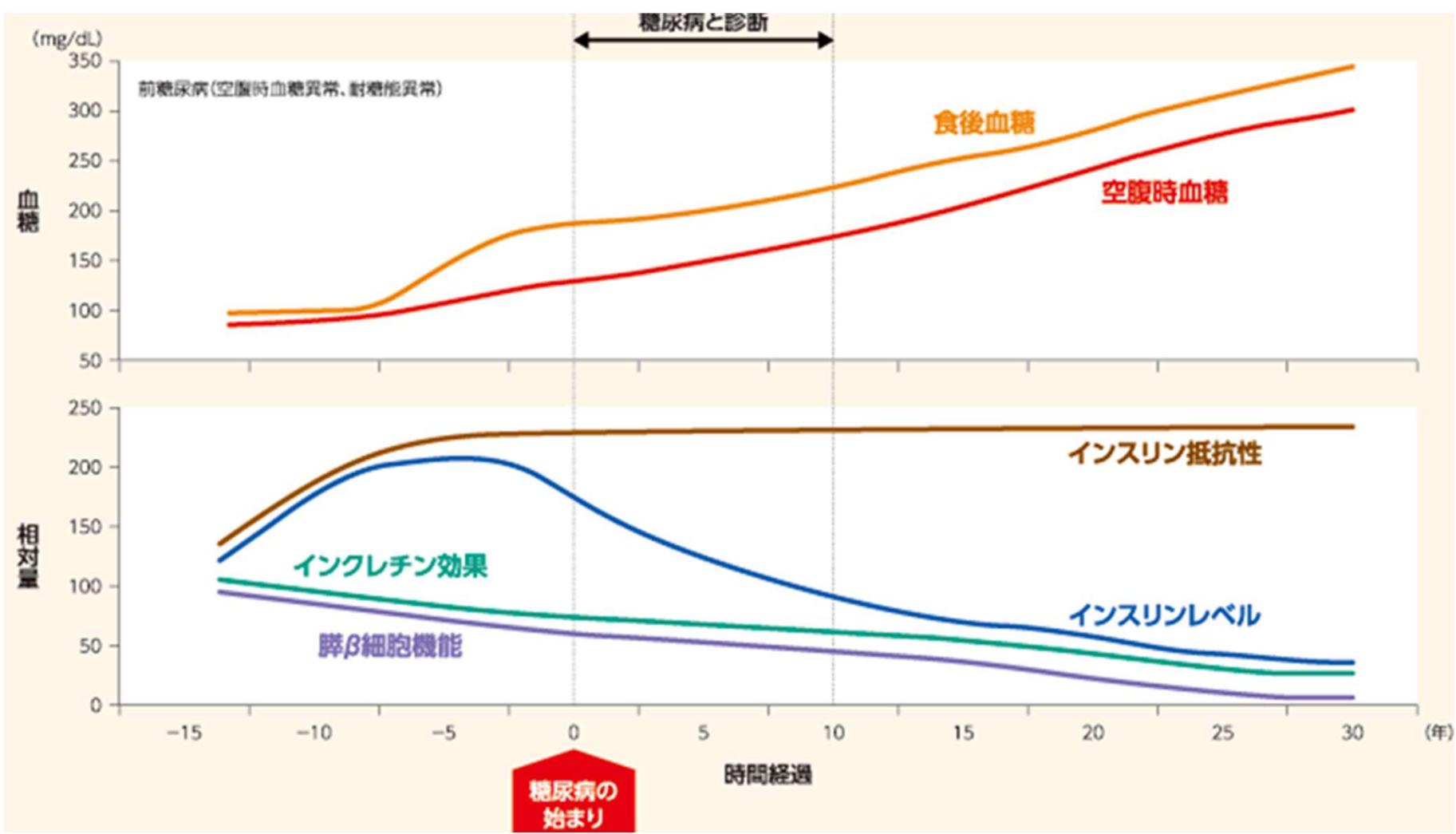
1 善玉アディポサイトカイン

- ①アディポネクチン；インスリン感受性高め、血管内皮細胞傷害修復
 脂肪細胞肥大化で産生分泌低下し血糖上昇や動脈硬化促進
 PPAR γ とPPAR α は正に制御、TNF- α 、酸化ストレス、アンジオテンシンII、ミネラルコルチコイド受容体は負に制御。
- ②レプチン；視床下部弓状核レプチン受容体を介し食欲抑制 骨格筋レプチン受容体介し、脂肪酸酸化亢進エネルギー消費亢進

2 悪玉アディポサイトカイン

- ①MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) 単球と好塩基球の走化性活性 筋細胞でインスリンによるグルコース取込み低下
- ②炎症性サイトカイン (TNF- α , PAI-1, IL-6) インスリン感受性を低下させ耐糖能障害
- ③アンジオテンシノーゲン 血圧上昇

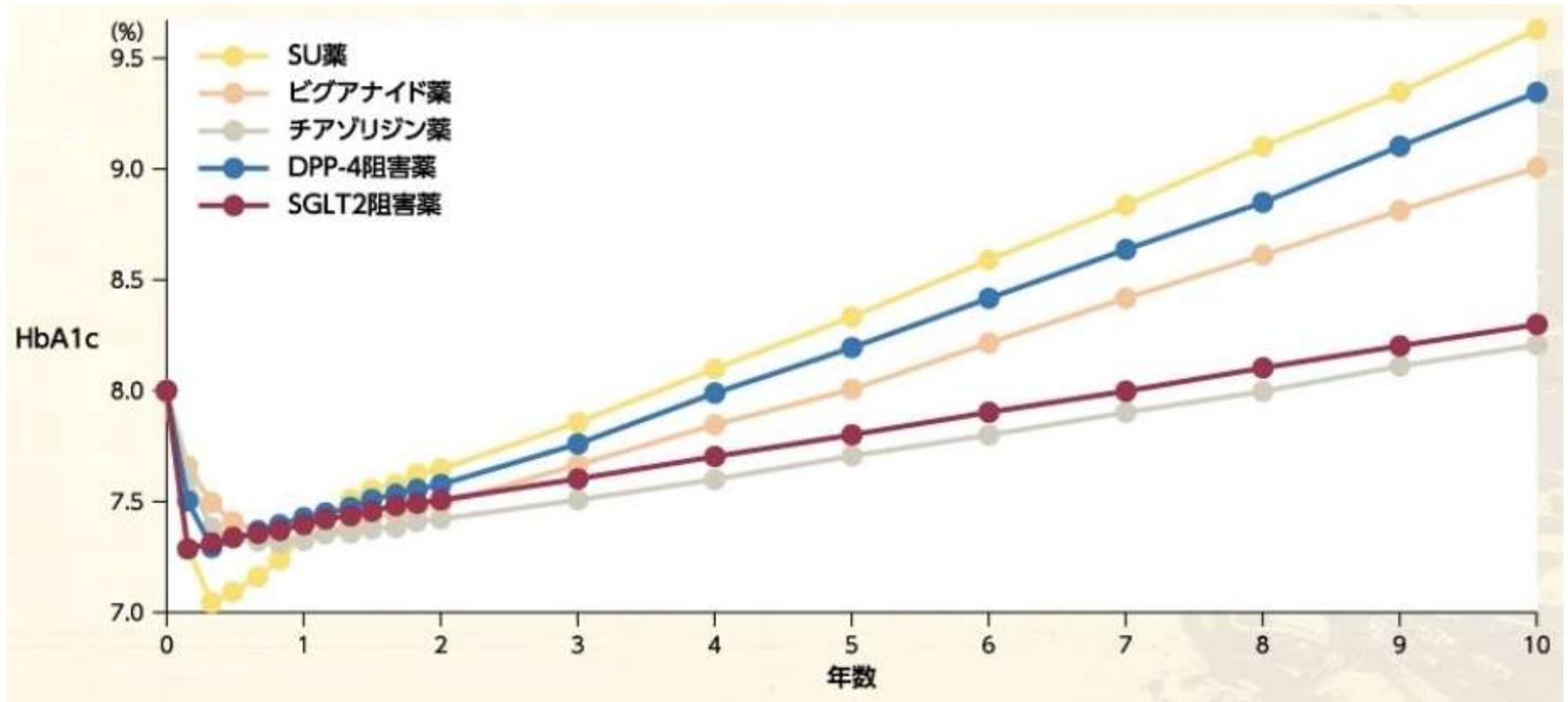
悪玉アディポサイトカイン	善玉アディポサイトカイン
動脈硬化を促進する	動脈硬化を予防する
脂肪細胞が肥大すると	
分泌量が増える	分泌量が減る
悪玉 アディポサイトカイン ・TNF- α ・PAI-1 ・HB-EGF	善玉 アディポサイトカイン ・アディポネクチン ・レプチン
<ul style="list-style-type: none"> ●インスリン抵抗性を増大させる ●血栓を作りやすくする ●血管平滑筋の血管内への移動・増殖を引き起こす ●さらに肥満を助長させる、悪循環 	<ul style="list-style-type: none"> ●インスリン抵抗性を改善する ●糖新生を抑制する ●血中の遊離脂肪酸や中性脂肪を低下させる ●糖が中性脂肪に合成されるのを防ぐ



40歳時の血糖値 (mg/dL)	糖尿病の発生率 (1000人/年あたり)	50歳時に糖尿病を発症 している割合(%)
90未満	2.6	1.9
90~99	4.5	3.2
100~109 (正常高値)	17.0	14.7
110~125 (耐糖能異常)	60.4	48.9
全員	8.5	7.6

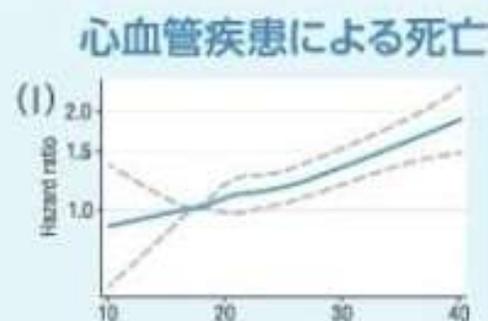
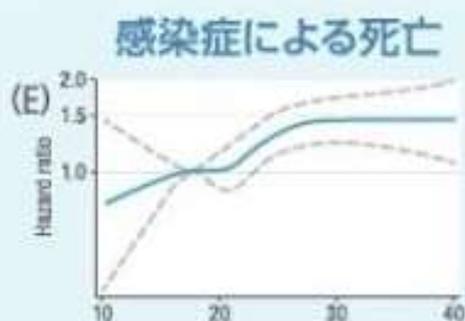
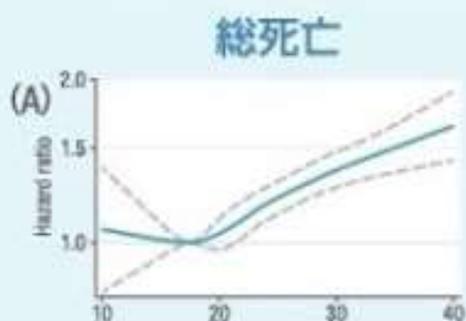
正常高値でも10年後に15%が糖尿病に移行
耐糖能異常なら2人に1人が10年で糖尿病に移行

糖尿病内服薬効果

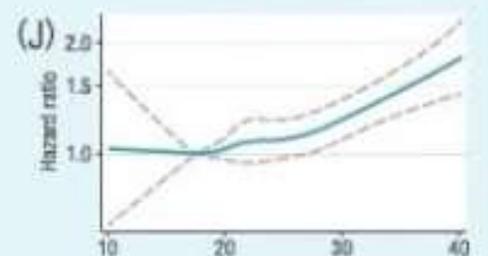
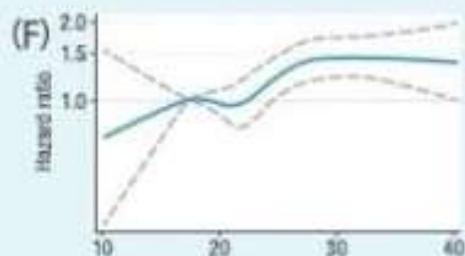
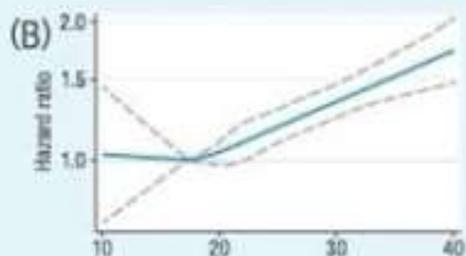


GA値と原因別死亡率の関連性

全患者
(n=40,417)

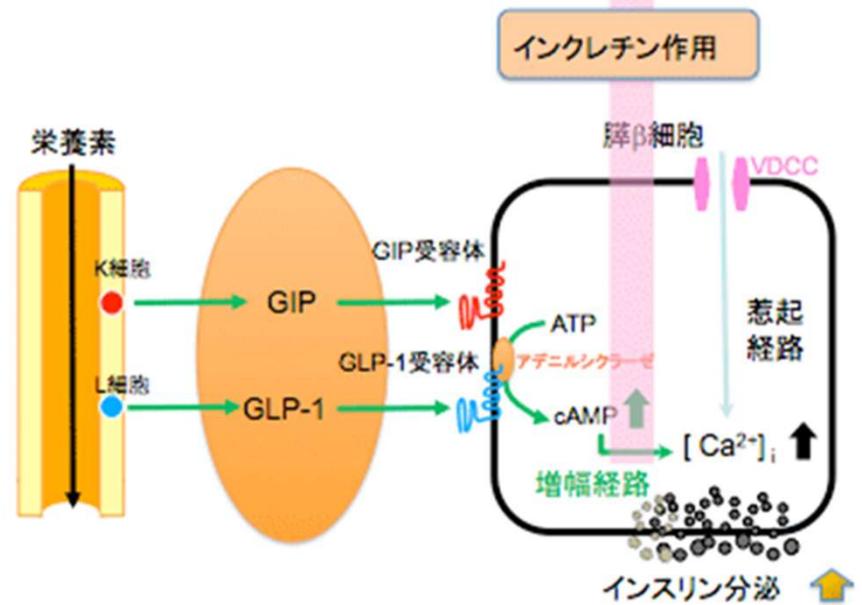
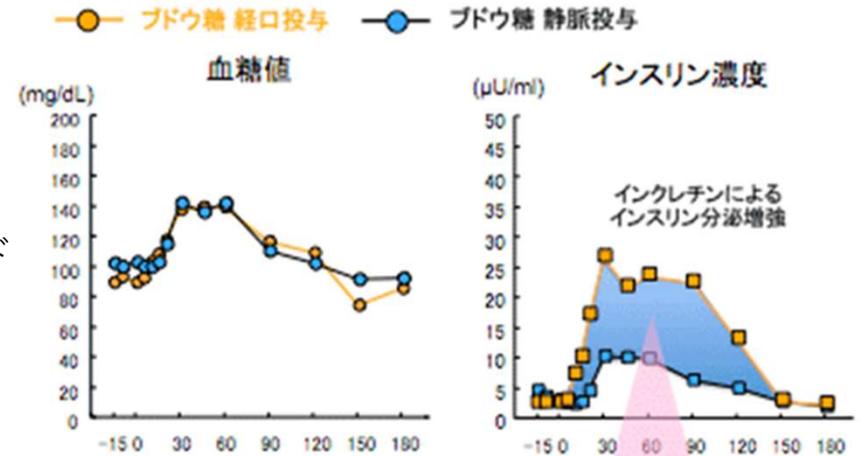
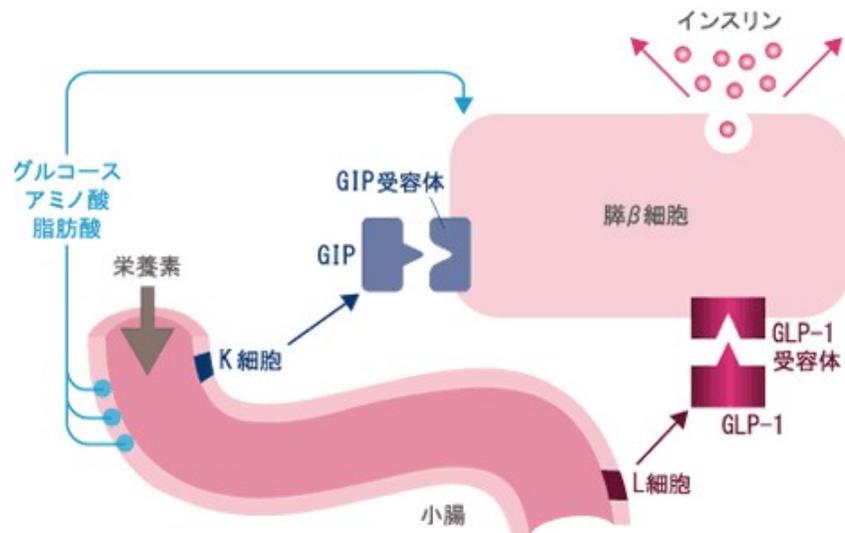


血糖降下薬
使用の患者
(n=27,761)

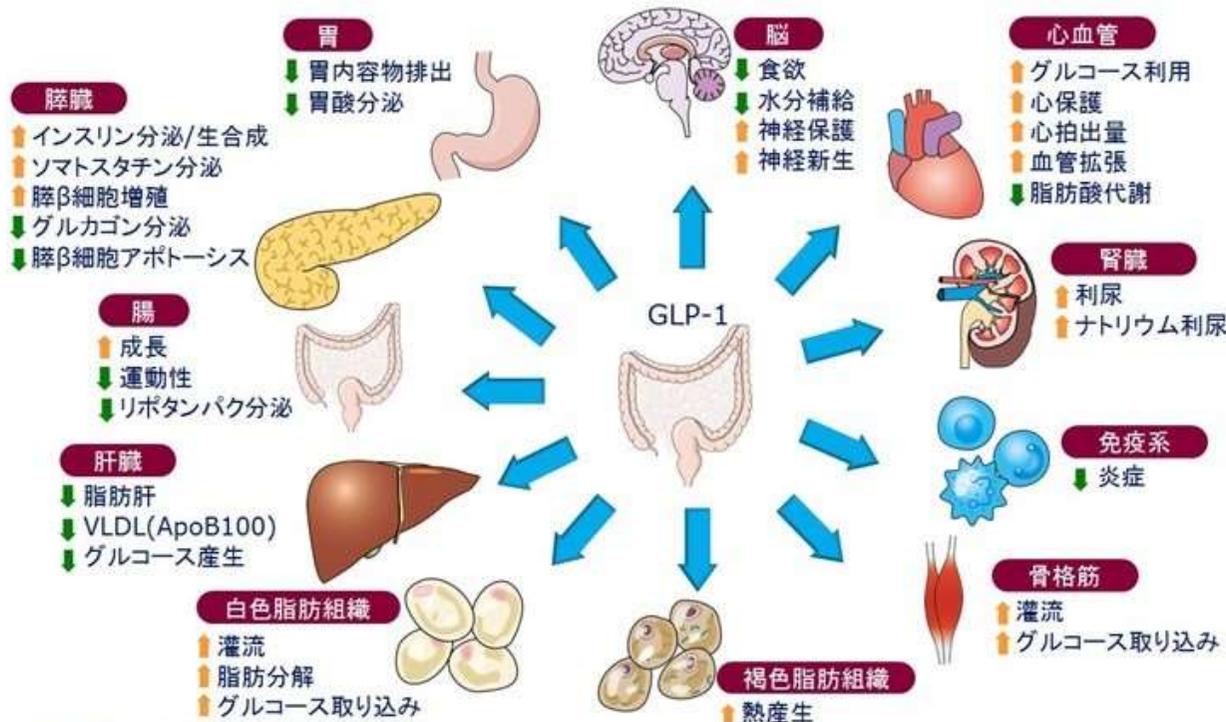


インクレチン

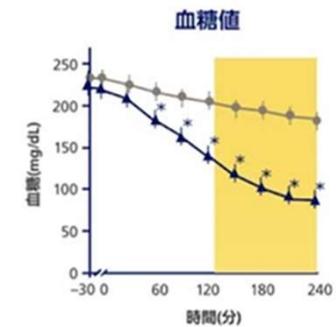
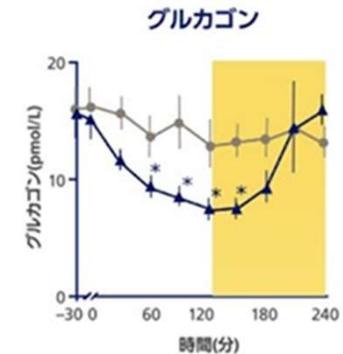
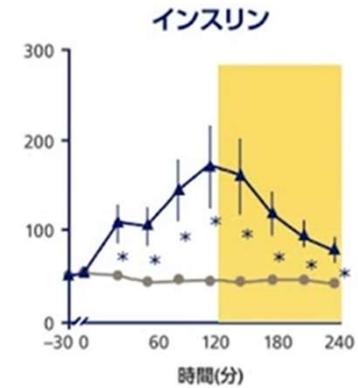
食後小腸から分泌されるインスリン分泌促進作用ホルモン
 ①GIP (グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド)
 ②GLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1)



GLP1受容体作動薬



Muskiet MHA et al.:Nat Rev Nephrol 13(10):605-628, 2017



GLP-1 ●— プラセボ Mean±SE

GLP1受容体作動薬

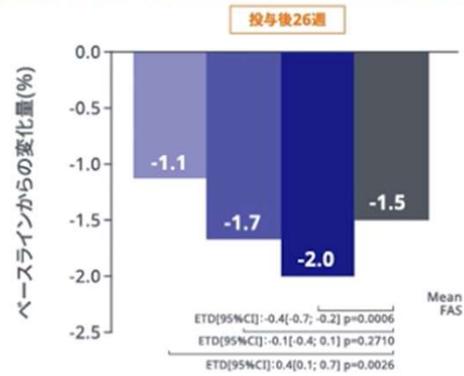
商品名	一般名	用量		薬価	最大月薬価
ビクトーザ	リラグリチド	0.3-0.6-0.9-1.2-1.5-1.8	皮下毎日	9458	28374
オゼンピック	セマグルチド	0.25/0.5/0.75/1	皮下毎週	1376/2752/5504/11008	44032
トルリシティ	デュラグリチド	0.75	皮下毎週	2807	11228
リベルサス	セマグルチド	3/7/14	内服毎日	139.6/325.7/488.5	14655
マンジャロ	チルゼパチド	2.5/5/7.5/10/12.5/15	皮下毎週	3848/7696/11544/15392/19240/23088	92352
ウゴービ	セマグルチド	0.25/0.5/0.75/1/1.7/2.4	皮下毎日	未収載	未収載

肥満症治療適応

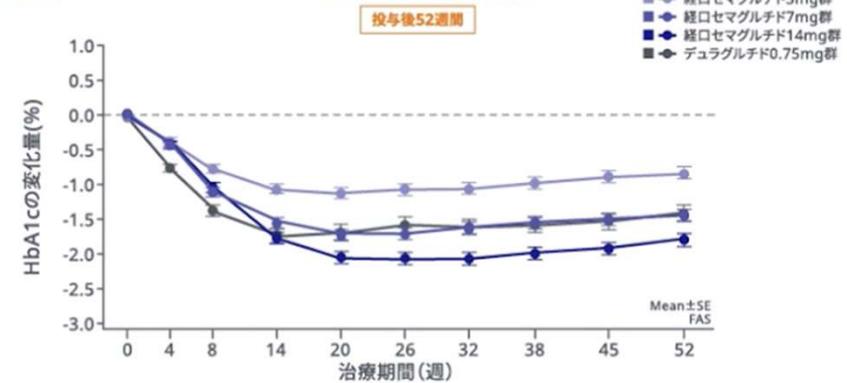
- ①BMI>25かつ健康障害>2つ
- ②BMI>35かつ健康障害>1つ

セマグルチド内服/デュラグリチド皮下注

副次的評価項目: HbA1cのベースラインから投与後26週までの変化量

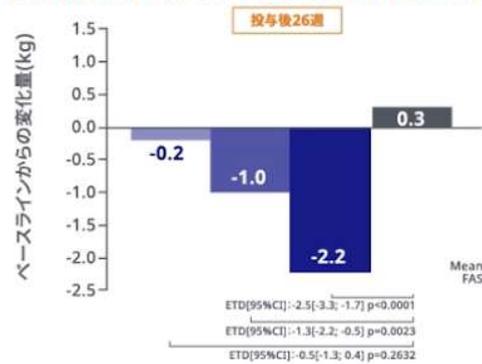


HbA1cの変化量の推移

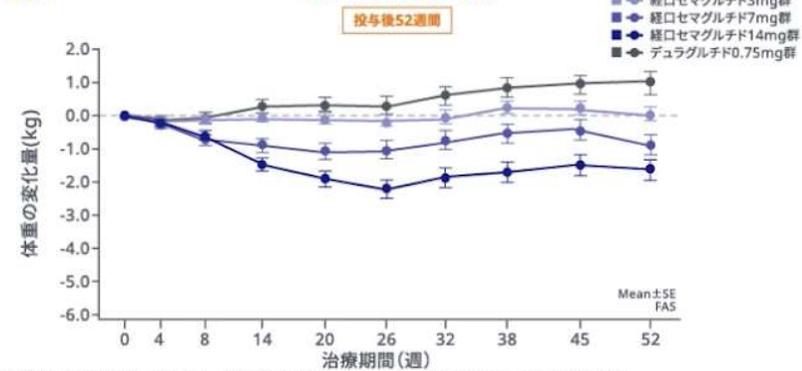


α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬, CI: 信頼区間, ETD: 群間差の推定値, FAS: 最大の解析対象集団, SGLT2阻害薬: ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬, SU: スルホニルウレア薬, TZD: チアゾリジン薬
 対象: 経口糖尿病薬単剤(SU, グリニド, TZD, α-GI又はSGLT2阻害薬)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者458例
 方法: 患者をリベルサス®3mg群(n=131), 7mg群(n=132), 14mg群(n=130), デュラグリチド0.75mg群(n=65)に無作為割り付けし、前治療の経口糖尿病薬単剤(SU, グリニド, TZD, α-GI又はSGLT2阻害薬)に対する上乗せ(add-on)治療として、1日1回経口、又は週1回皮下で52週間投与した。

副次的評価項目: 体重のベースラインから投与後26週までの変化量



体重の変化量の推移

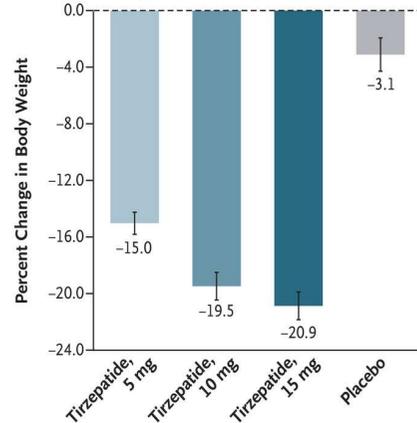


α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬, CI: 信頼区間, ETD: 群間差の推定値, FAS: 最大の解析対象集団, SGLT2阻害薬: ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬, SU: スルホニルウレア薬, TZD: チアゾリジン薬
 対象: 経口糖尿病薬単剤(SU, グリニド, TZD, α-GI又はSGLT2阻害薬)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者458例
 方法: 患者をリベルサス®3mg群(n=131), 7mg群(n=132), 14mg群(n=130), デュラグリチド0.75mg群(n=65)に無作為割り付けし、前治療の経口糖尿病薬単剤(SU, グリニド, TZD, α-GI又はSGLT2阻害薬)に対する上乗せ(add-on)治療として、1日1回経口、又は週1回皮下で52週間投与した。

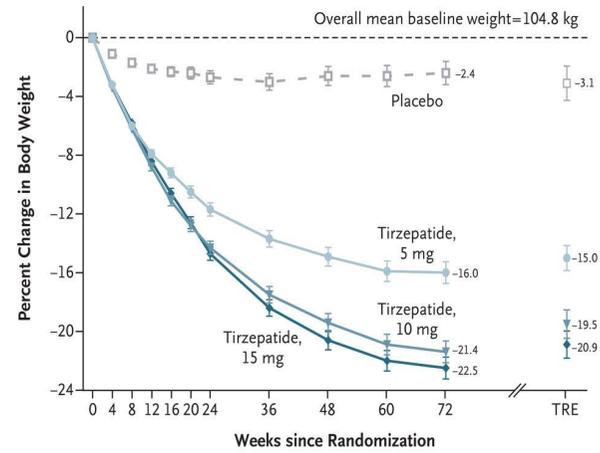
チルゼパチド

■ Tirzepatide, 5 mg ■ Tirzepatide, 10 mg ■ Tirzepatide, 15 mg ■ Placebo

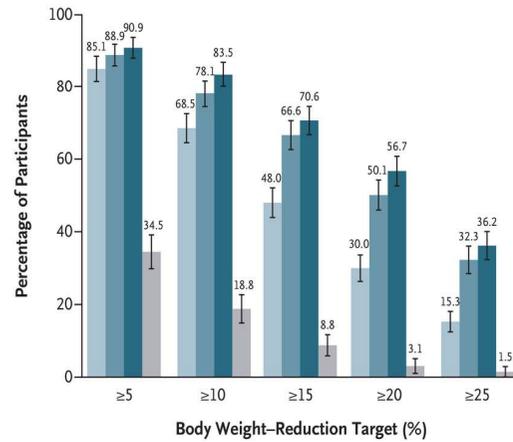
A Overall Percent Change in Body Weight from Baseline (treatment-regimen estimand)



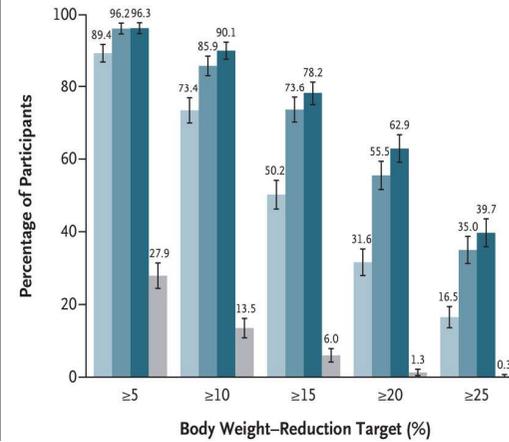
B Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



C Participants Who Met Weight-Reduction Targets (treatment-regimen estimand)



D Participants Who Met Weight-Reduction Targets (efficacy estimand)



チルゼパチドは腎障害進行を抑制するかも

Effects of Tirzepatide Versus Insulin Glargine on Cystatin C–Based Kidney Function: A SURPASS-4 Post Hoc Analysis

Hiddo J.L. Heerspink, Naveed Sattar, Imre Pavo, Axel Haupt, Kevin L. Duffin, Zhengyu Yang, Russell J. Wiese, Jonathan M. Wilson, Andrea Hemmingway, David Z.I. Cherney, Katherine R. Tuttle

Tirzepatide slowed the cystatin C–based eGFR decline rate compared with insulin glargine

Context

Tirzepatide reduces body weight and eGFR-creatinine compared with insulin glargine
However, eGFR-creatinine may be influenced by muscle mass changes

Aim

Examine effects of tirzepatide on kidney function assessed by eGFR-cystatin C, which is not affected by muscle mass changes

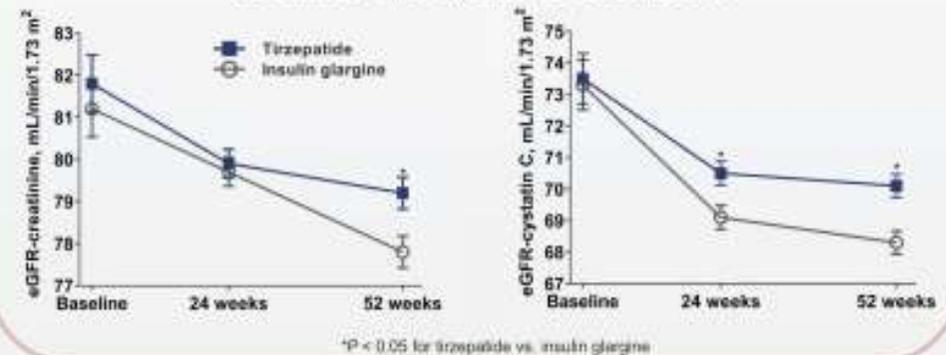
Population

Type 2 diabetes
High cardiovascular risk

$n = 995$ Tirzepatide 5, 10, 15 mg (pooled for analysis)
 $n = 1,000$ Titrated insulin glargine 100 U/mL

Key Result

Tirzepatide slowed the eGFR decline rate when assessed by both creatinine– and cystatin C–based eGFR



Effects on eGFR-cystatin C were consistent across subgroups defined by demographics, and by baseline glycemic control, SGLT2 inhibitor use, body weight, albuminuria status, and eGFR

Correlation Analyses

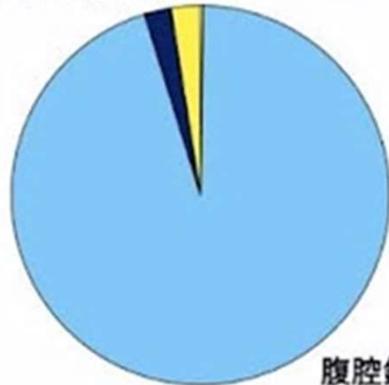
Baseline, 1-year, and 1-year change from baseline values correlated between eGFR-creatinine and -cystatin C



There were no significant correlations between changes in either eGFR measure and body weight changes

2020年度の腹腔鏡下肥満外科手術の

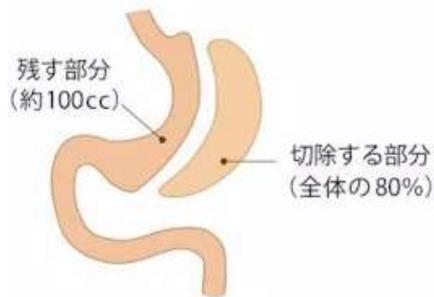
その他(revision) 2.5%
 腹腔鏡下スリーブ 胃切除術 94.9%
 腹腔鏡下胃バイパス術 0.2%
 腹腔鏡下スリーブバイパス術 2.3%



腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 94.9%

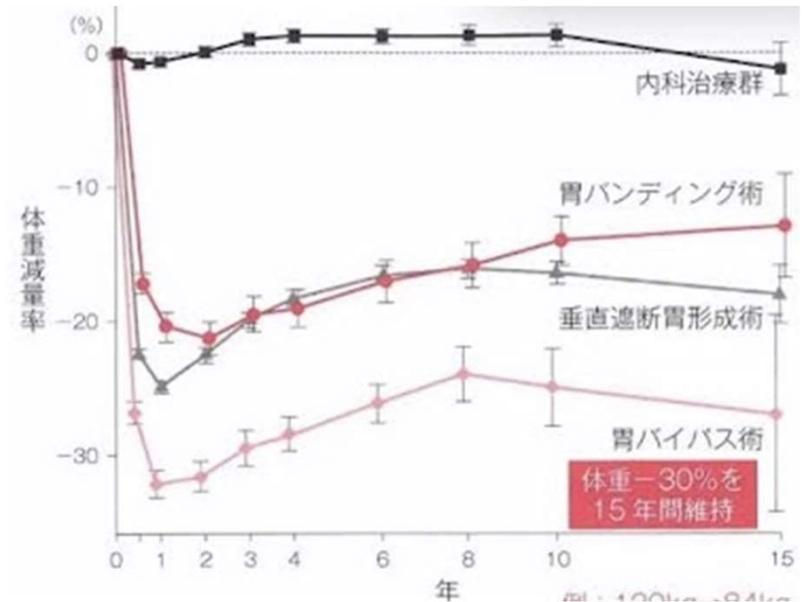
スリーブ状胃切除術

日本2005-2019
 2865人
 死亡率0.03%
 合併症16.6%
 開腹移行率0.2%
 再手術1.1%

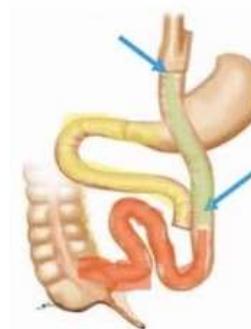


特徴
 シンプルな手術
 胃の外側を切除
 世界で最も行われている
 唯一保険適応
 グレリンが減少

胃バイパス術 (Roux-en Y法)



体重-30%を15年間維持

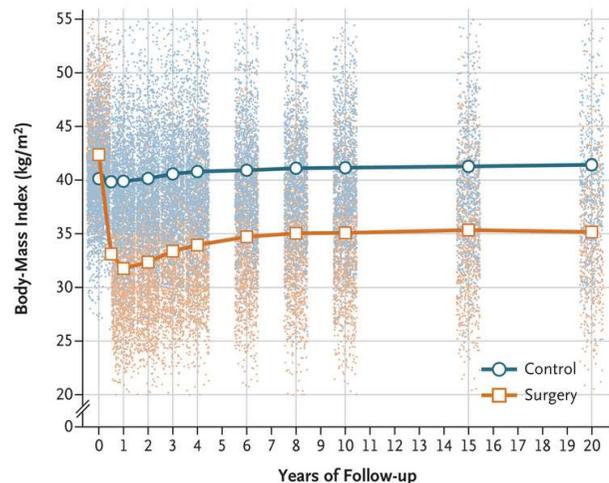


特徴
 最も長期のエビデンスがある
 糖尿病に対し効果が高い
 GERD症例にはよい

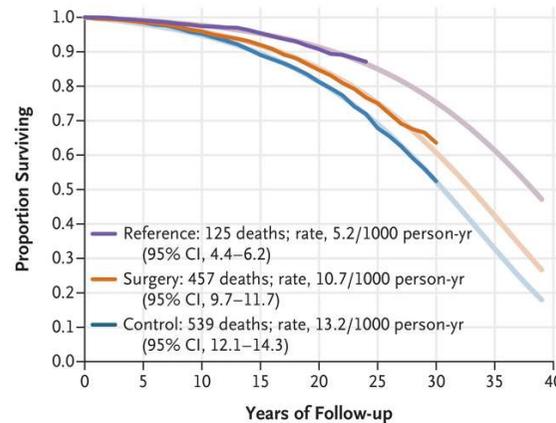
自費診療
 残胃を観察しにくい (胃癌)
 吻合部潰瘍
 サプリメントは生涯にわたり必要

スウェーデン肥満者研究肥満手術後平均余命 SOS 試験 N E J Med 2020; 383:1535-1543

2,007 例手術群/2,040 例対照群/1,135 例参照コホート
 解析2018年12月, 死亡追跡期間中央値 手術群 24年(四分位範囲 22~27) 対照群22年(四分位範囲 21~27) 死亡データ 99.9%入手.
 SOS 参照コホート追跡期間中央値 20年(四分位範囲 19~21) 死亡データ100%入手
 手術群 457 例(22.8%) 対照群 539 例(26.4%)
 死亡ハザード比 0.77 (95%CI 0.68~0.87 P<0.001)
 心血管疾患死亡0.70 (95% CI 0.57~0.85) 癌死亡 0.77 (95% CI 0.61~0.96)
 手術群平均余命中央値対照群より 3.0年(95% CI 1.8~4.2) 長く一般集団より 5.5年短い.
 手術群術後 90 日以内死亡率 0.2%再手術率 2.9%



	0	5	10	15	20	25	30
Reference	1135	1125	1106	1083	905	0	0
Surgery	2007	1915	1837	1744	1390	580	34
Control	2040	1961	1815	1589	1238	488	26



2型糖尿病に対する減量・代謝改善手術の適応基準

● 受診時 BMI 35 kg/m² 以上の 2型糖尿病で, 糖尿病専門医や肥満症専門医による 6か月以上の治療でも BMI 35 kg/m² 以上が継続する場合には, 血糖コントロールの如何に関わらず減量・代謝改善手術が治療選択肢として推奨される。(推奨グレード

recommendation)

● 受診時 BMI 32 kg/m² 以上の 2型糖尿病では, 糖尿病専門医や肥満症専門医による治療で, 6か月以内に 5%以上の体重減少が得られないか得られても血糖コントロールが不良な場合には*, 減量・代謝改善手術を治療選択肢として検討すべきである。*HbA1c 8.0% 以上(推奨グレード consideration)