



ルセオグリフロジン投与における 内臓脂肪面積の変化の検討

医療法人財団 梅田病院 糖尿病内科

太田扶美代

● 要旨

肥満合併の2型糖尿病患者にSGLT2阻害薬ルセオグリフロジンを投与し、その前後で、内臓脂肪CTを施行して、内臓脂肪が減少しているか否かにつき、検証した。

当院外来通院中の14名の2型糖尿病患者を、①高度ないし中等度の内臓脂肪型肥満、②軽度の内臓脂肪型肥満、③皮下脂肪型肥満の3群に分け、それぞれルセオグリフロジン投与前、投与後1カ月、6カ月のHbA1cの変化および内臓脂肪CTで内臓脂肪面積の変化率を検討した。HbA1cの変化量は、1カ月後では、①群で-1.1%、②群で-0.8%、③群で-0.1%、6カ月後ではそれぞれ-1.9%、-1.3%、-0.2%であった。内臓脂肪面積の変化率は、1カ月後では、①群で-4.9%、②群で-6.7%、③群で-8.8%、6カ月後ではそれぞれ-17.6%、-16.7%、-23.3%であった。①群と③群の変化率の差は、1カ月後3.8%、6カ月後5.6%であった。

併せて、食事、運動に関するアンケートを行い、内臓脂肪を蓄積しやすいライフスタイルに関し検討したところ、1日の歩数の少なさと、糖質の多い食事は内臓脂肪蓄積と関連する可能性があると考えられた。

内臓脂肪面積は、内臓脂肪型肥満でも皮下脂肪型肥満でも同様に減少し、ルセオグリフロジン投与は、肥満2型糖尿病患者においてHbA1cを低下させ、かつ内臓脂肪減少に有用であると考えられた。

キーワード：SGLT2阻害薬、ルセオグリフロジン、内臓脂肪型肥満、皮下脂肪型肥満、ライフスタイル、歩数、糖質

はじめに

近年日本人でも顕在化しつつある肥満はメタボリックシンドロームの中心となる病態であり、糖尿病患者における動脈硬化発症の原因として重要である。肥満のうち、特に内臓脂肪型肥満はメタボリックシンドロームの発症に深く関わっている。内臓脂肪は、皮下脂肪に比べ、その合成分解においてより活発な代謝特性を持つ。その結果、脂肪細胞に貯蔵されている中性脂肪は遊離脂肪酸(FFA)とグリセロールに分解されて、一時に肝に流れ込む。過剰なFFAの流入は肝臓でのインスリンクリアランスの低下をもたらす。また、糖新生を起こして血糖を上

昇させ、末梢において高インスリン血症、インスリン抵抗性を惹起させて耐糖能異常などの発症に関与すると考えられる。

一方、脂肪細胞は単なる脂肪の貯蔵器官ではなく、様々な生理活性物質(アディポサイトカイン)を産生する重要臓器であることがわかってきた。アディポサイトカインには、インスリン抵抗性を改善する善玉のアディポネクチン、インスリン抵抗性を誘導する悪玉のTNF- α 、FFA、レジスチン、アンジオテンシノーゲンなどがある。体重が落ちて、小型の脂肪細胞が増えれば善玉のアディポネクチンが分泌されるが、肥満者の大型脂肪細胞では悪玉アディポサイトカインの産生が亢進するとされる。

SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害薬は、投与により腎臓におけるグルコース再吸収を阻害することで体内のグルコース量を減少させ、脂肪細胞に貯蔵してある中性脂肪を FFA とグリセロールに分解し、FFA はエネルギー源として利用される。この結果、脂肪量が減少する。日本人においては SGLT2 阻害薬による体重減少の 70% が脂肪減少、さらにその 40% が内臓脂肪減少であったとの報告がある¹⁾。

今回、肥満合併の 2 型糖尿病患者に SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンを投与し、その前後で、HbA1c 改善効果を検討した。加えて、内臓脂肪 CT を施行して、実際に内臓脂肪が減少しているか否かにつき、検証した。

対象と方法

1) 対象

当院外来通院中の 2 型糖尿病患者で、本研究に同意の得られた 14 名 (男性 10 名, 女性 4 名) を対象とした。ルセオグリフロジン投与前年齢は 61.5 ± 17.5 歳, BMI 30.65 ± 4.65 kg/m², HbA1c $9.35 \pm 1.45\%$ であった。

ルセオグリフロジン投与については、ドラッグナイーブ 1 例, アドオン 5 例, スイッチ 8 例 (インスリン減量 3 例, DPP-4 阻害薬よりの切替 3 例, メトホルミンの減量 1 例, メトホルミンよりの切替 1 例) であった。血糖降下薬の使用状況を表 1 に示す。

2) 方法

14 名の対象患者を;

①群: 高度ないし中等度の内臓脂肪型肥満…5 名

②群: 軽度の内臓脂肪型肥満…6 名

③群: 皮下脂肪型肥満…3 名

の 3 群^{*}に分け、ルセオグリフロジン 2.5 mg 投与前、投与 1 カ月後、投与 6 カ月後で内臓脂肪 CT を行い内臓脂肪面積の変化をみた。腹部 CT は HITACHI ECLOS 4 を用いて撮影した。

*: 内臓脂肪面積による群分けの定義

- ・高度; 200 cm² 以上
- ・中等度; 150 cm² 以上 200 cm² 未満
- ・軽度; 100 cm² 以上 150 cm² 未満
- ・皮下脂肪型肥満; 100 cm² 未満

表 1 血糖降下薬の使用状況

血糖降下薬	例数	血糖降下薬の使用数	
		使用数	例数
ピグアナイド薬	8	4 剤	3
DPP-4 阻害薬	6	2 剤	4
SU 薬	2	1 剤	6
グリニド薬	2	0 剤	1
α -グルコシダーゼ阻害薬	2		
チアゾリジン薬	1		
インスリン	4		
GLP-1 受容体作動薬	1		

各項目のベースラインとの比較は対応のある t 検定を用いて行った。

また併せて、食事・運動に関するアンケート (表 2) を、文書で同意の得られた 14 名について行い、内臓脂肪を蓄積しやすいライフスタイルに関し検討した。

結 果

1) HbA1c 変化 (図 1)

①群におけるルセオグリフロジン投与前の平均 HbA1c は 9.8%, 1 カ月後 8.72%, 6 カ月後 7.86% と、いずれも有意に減少した。②群におけるルセオグリフロジン投与前の平均 HbA1c は 8.8%, 1 カ月後 7.98%, 6 カ月後 7.5% と、いずれも改善したが有意差は認められなかった。③群におけるルセオグリフロジン投与前の平均 HbA1c は 6.7%, 1 カ月後 6.57%, 6 カ月後 6.5% と、いずれも改善したが有意差は認められなかった。全例でのルセオグリフロジン投与前の平均 HbA1c は 8.43%, 1 カ月後 7.76%, 6 カ月後 7.29% と、いずれも改善したが有意差は認められなかった。

2) 体重平均変化量 (図 2)

①群におけるルセオグリフロジン投与 1 カ月後の体重平均変化量 (以下, 変化量) は -1.68 kg, 投与 6 カ月後 -4.96 kg と、有意の減少を認めた。②群での投与 1 カ月後では -1.63 kg と有意差を認めたが、投与 6 カ月後では -3.27 kg と改善したものの有意差は認められなかった。③群での投与 1 カ月後の変化量は -3.3 kg, 投与 6 カ月後 -4.33 kg と、いずれも有意に減少した。全例での体重平均変化量では、投与 1 カ月後 -2.2 kg, 投与 6 カ月後 -4.19 kg と、いずれも有意に減少した。

表2 食事・運動に関するアンケート

～日常生活についてのアンケートのお願い～

あなたの日常生活についておたずねします。あてはまるものに○をつけてください。又は()内を書いてください。

・まず運動についてお聞きします。

Q1 歩行以外の運動をしますか？

する→Q2へ

しない→Q4へ

Q2 それはどんな運動ですか？

腹筋やラジオ体操 ストレッチ ヨガ エアロバイクなどのマシントレーニング

ゴルフ 水泳 テニス バドミントン その他()

Q3 どのくらいの頻度で行いますか？

毎日 週4～5回 週2～3回 週1回 2週に1回 月1回 不定期

・次に食生活についてお聞きします。

Q4 1日に何回食事を食べますか？

3回 2回 1回 決まっていない

Q5 食事についてお答えください。

① どちらかというと油こいものが好き

② ごはん、パン、麺類、イモ類などの糖質が好き

③ 満腹になるまで食べる

④ 夕食の時間が遅い、あるいは食べてすぐに寝てしまう

⑤ 食べ方が速い

Q6 間食は食べますか？

食べる→Q7へ

食べない→Q8へ

Q7 間食はどのくらいの頻度で食べますか？

1日2回以上 1日1回 2日～3日に1回 時々 決まっていない

Q8 人口甘味料以外の甘いもの(果物を含む)を食べますか？

毎日食べる 2日に1回位 果物だけ 時々 減多に食べない 食べない

Q9 人口甘味料以外の甘い飲み物を飲みますか？

飲む 飲まない

Q10 アルコールは飲みますか？

ほぼ毎日飲む 機会があれば飲む ほとんど飲まない

3) 内臓脂肪面積変化(図3)

①群におけるルセオグリフロジン投与前の平均内臓脂肪面積(VFA)は201.74 cm²、1カ月後は191.7 cm²で有意差は認められなかったが、6カ月後は167.62 cm²と、有意に減少した。②群におけるルセオグリフロジン投与前の平均VFAは116.43 cm²、1カ月後109.52 cm²で有意差は認められなかったが、6カ月後は96.35 cm²と、有意に減少した。③群におけるルセオグリフロジン投与前の平均VFAは79.9 cm²、1カ月後73.3 cm²で有意差は認められなかったが、6カ月後は62.43 cm²と、有意に減少した。全例での平均VFAは、投与前139 cm²、1カ月後131.1 cm²で有意差は認められなかったが、6カ月後は114.5 cm²と、有意に減少した。

また、表3に示したように、6カ月目のVFAの変化量は①群>②群>③群であったが、変化率は③群>①群>②群であった。

4) 日常生活についてのアンケート結果

対象患者14名中、「運動習慣あり」と答えた人はわずかに2名で、殆どの人は、歩行以外の運動は行っていなかった。そこで1日当たりの平均歩数を調査したところ、③群は10,264歩、②群は9,784歩、①群は6,348歩と、内臓脂肪の多さに逆比例する結果となった(図4)。

食習慣のアンケートで、問題点として浮かび上がってきた第1位は「糖質の多い食事」で、14名中11名が「あてはまる」と回答していた。11名の内訳は、①群:5名中5名、②群:6名中4名、③

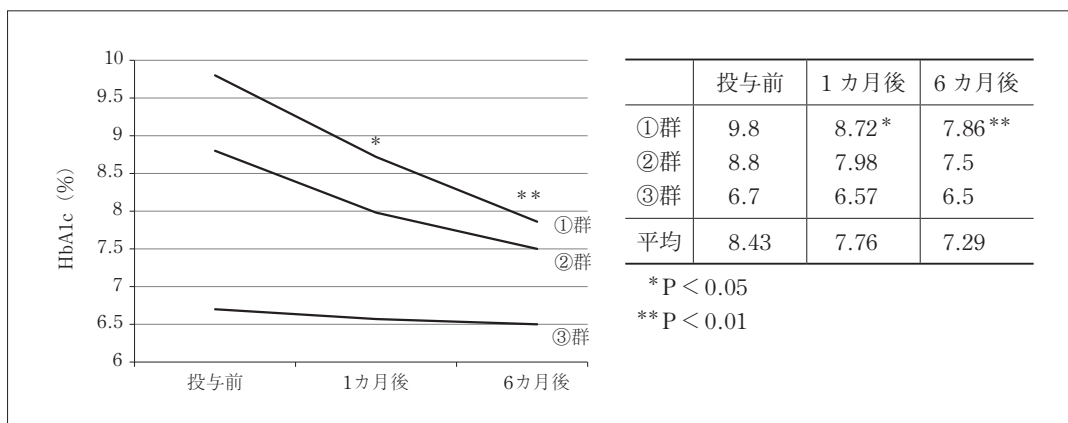


図1 ルセオグリフロジン投与前後のHbA1c変化

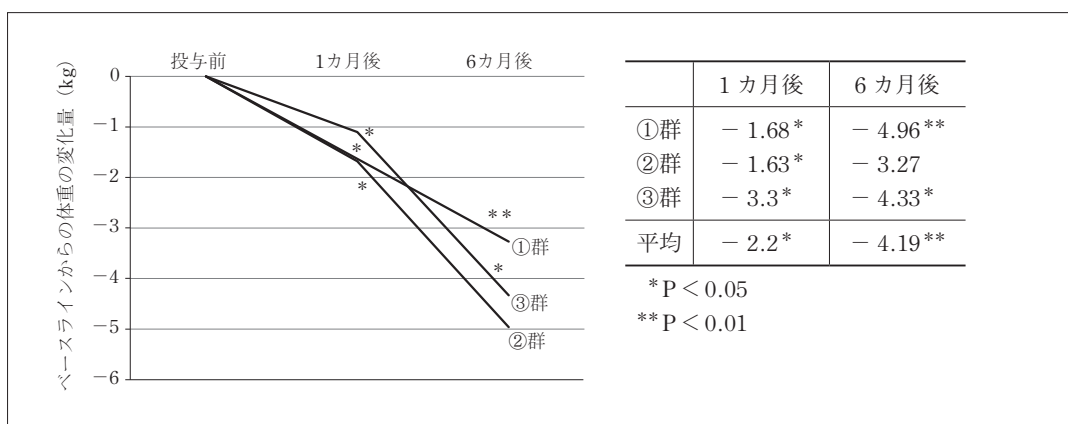


図2 ルセオグリフロジン投与前後の体重平均変化量

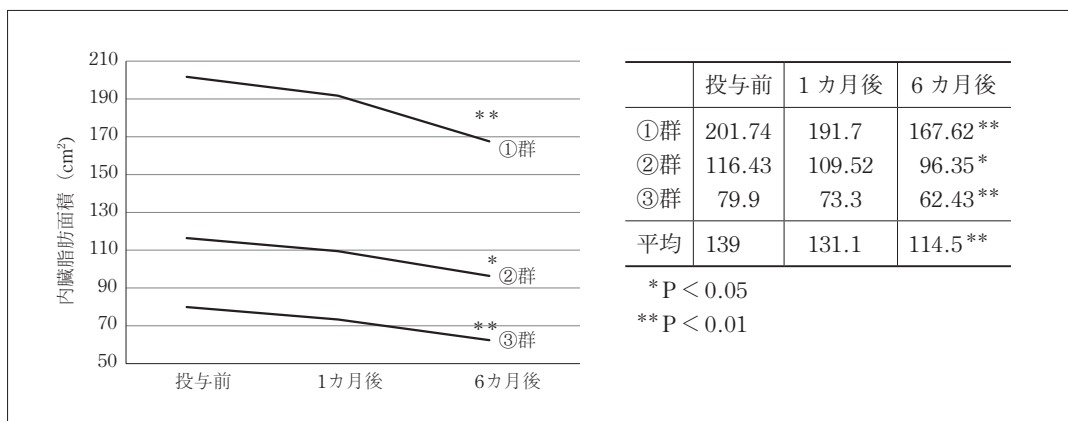


図3 ルセオグリフロジン投与前後の内臓脂肪面積変化

表3 ①～③群における内臓脂肪面積 (VFA) の変化率と変化量

	① 群		② 群		③ 群	
	1カ月	6カ月	1カ月	6カ月	1カ月	6カ月
VFA の変化率 (%)	-4.9	-17.6	-6.7	-16.7	-8.8	-23.3
VFA の変化量 (cm²)	-10	-34.1	-6.1	-20.1	-6.6	-17.5

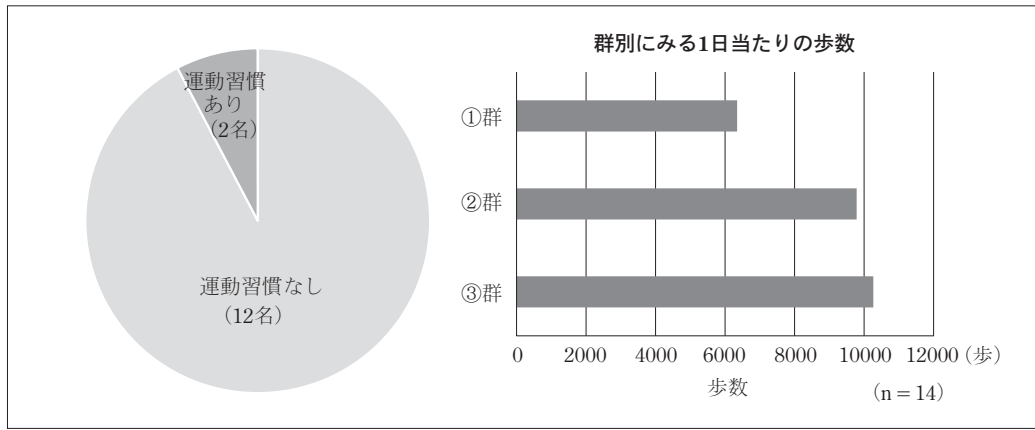


図4 肥満者における運動習慣の有無

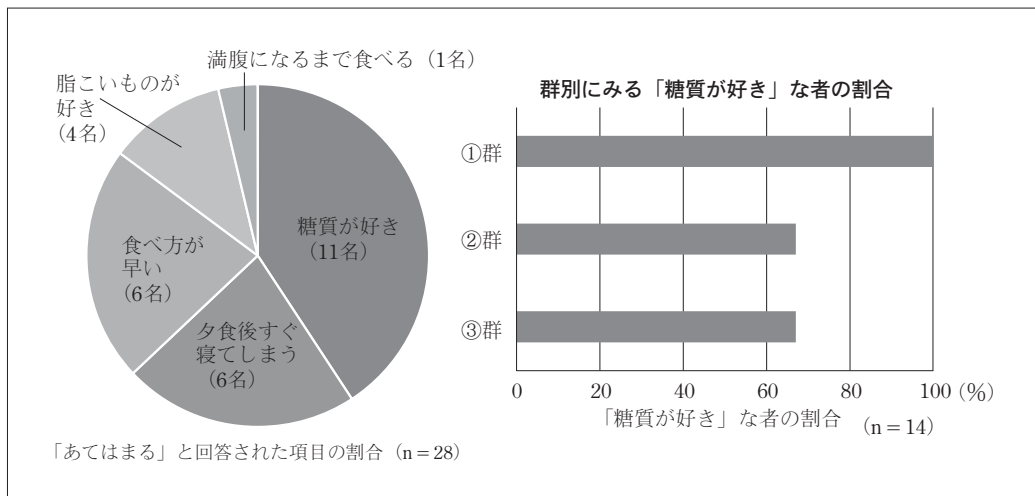


図5 肥満者における食事の問題点

群：3名中2名であった。第2位は、「夕食後すぐ寝てしまう」と「食べ方が早い」（各6名）で、第3位は「脂っこいものが好き」（4名）、第4位は「満腹になるまで食べる」（1名）であった。間食、甘味やアルコールの摂取と内臓脂肪の多寡に関する有意な相関は認められなかった（図5）。

症例報告

【症例1】48歳 男性（図6）

罹病期間：2年
 既往歴：高血圧症，高尿酸血症，蜂窩織炎
 身長179.8 cm，体重102.8 kg，BMI 32.1 kg/m²
 HbA1c 6.6%，随時血糖 172 mg/dL
 腎症1期，網膜症：なし/なし
 併用薬：メトホルミン 1000 → 500 mg
 シタグリプチン 50 mg
 皮下脂肪型肥満の症例であるが，ルセオグリフロ

ジン投与開始時に 102.8 kg だった体重は，投与6カ月後に 92.7 kg へと低下し，内臓脂肪はほぼ半減している。

【症例2】68歳 男性（図7）

罹病期間：19年
 既往歴：後縦帯骨化症術後
 身長 165 cm，体重 75.0 kg，BMI 27.5 kg/m²
 HbA1c 10.3%，随時血糖 199 mg/dL
 腎症2期，網膜症：なし/なし
 併用薬：メトホルミン 500 mg
 ヒトインスリン 24 単位
 インスリンデグludek 18 単位

後縦帯骨化症術後，四肢不全麻痺にて車いすの症例であるが，ルセオグリフロジン投与前は下肢の浮腫と難治性の外踝，踵部の褥瘡を認めていた。ルセオグリフロジン投与後褥瘡はほぼ治癒し，ADLの著明な改善を認めた。体重も 75.0 kg から

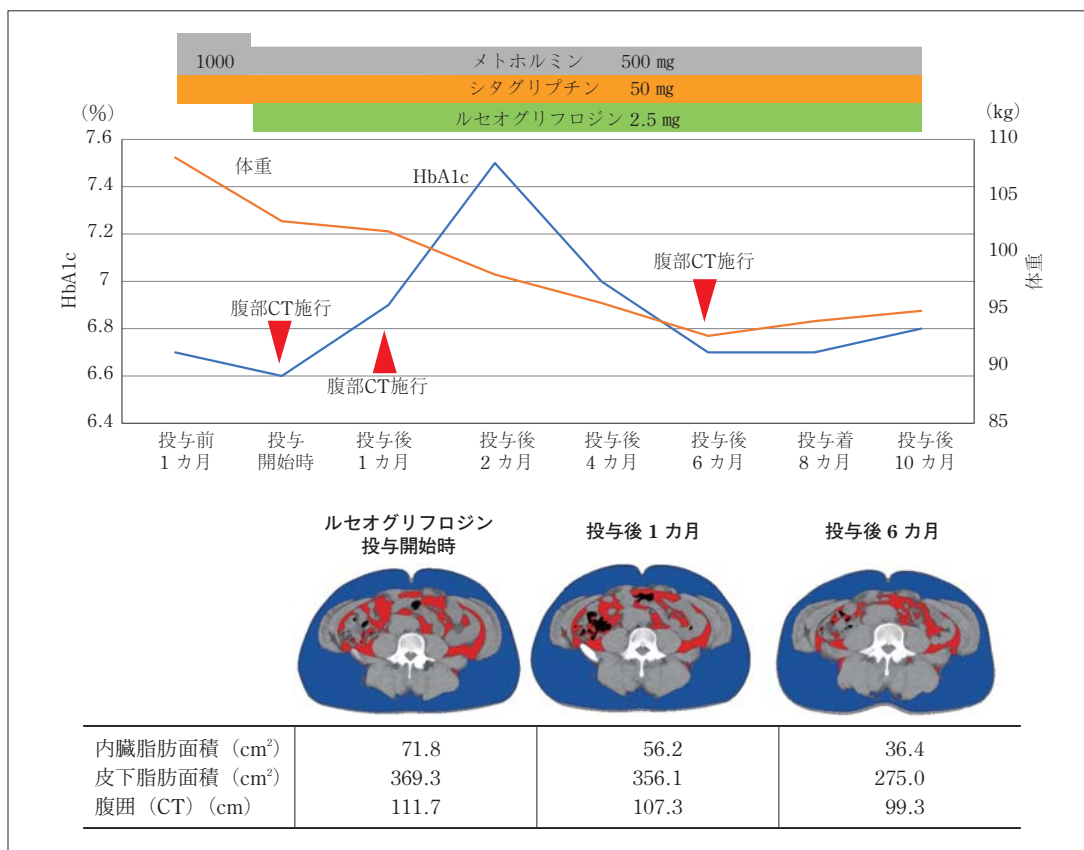


図6 【症例1】48歳 男性 (皮下脂肪型肥満)

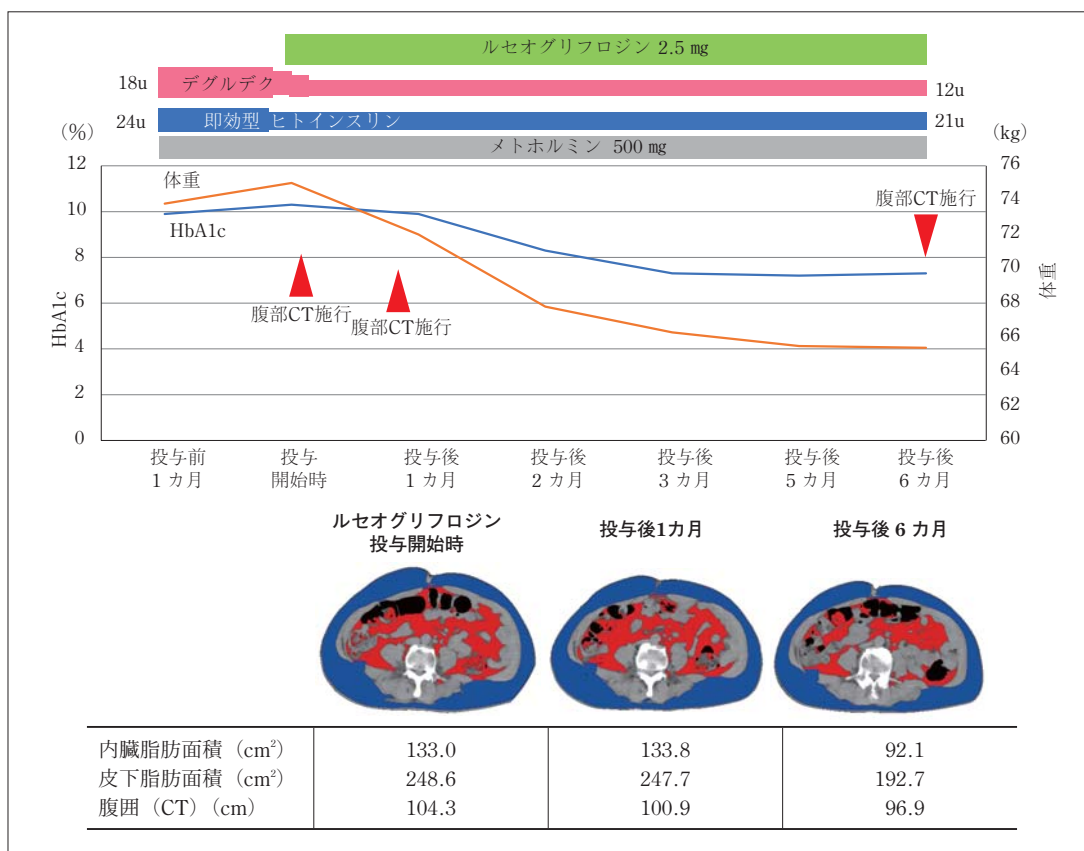


図7 【症例2】68歳 男性 (軽度内臓脂肪型肥満)

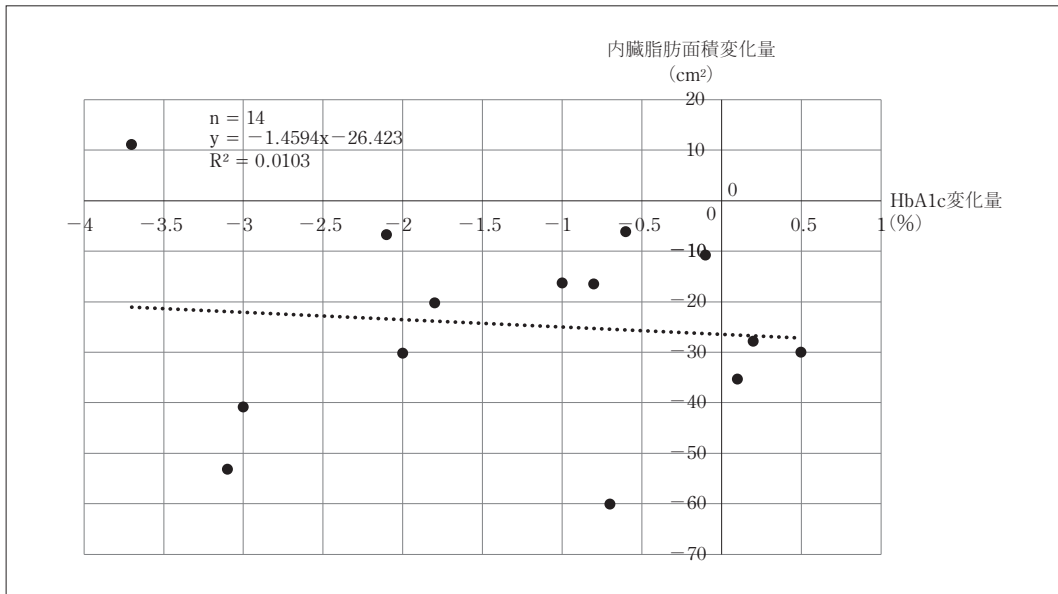


図8 内臓脂肪面積変化量とHbA1c変化量の関係

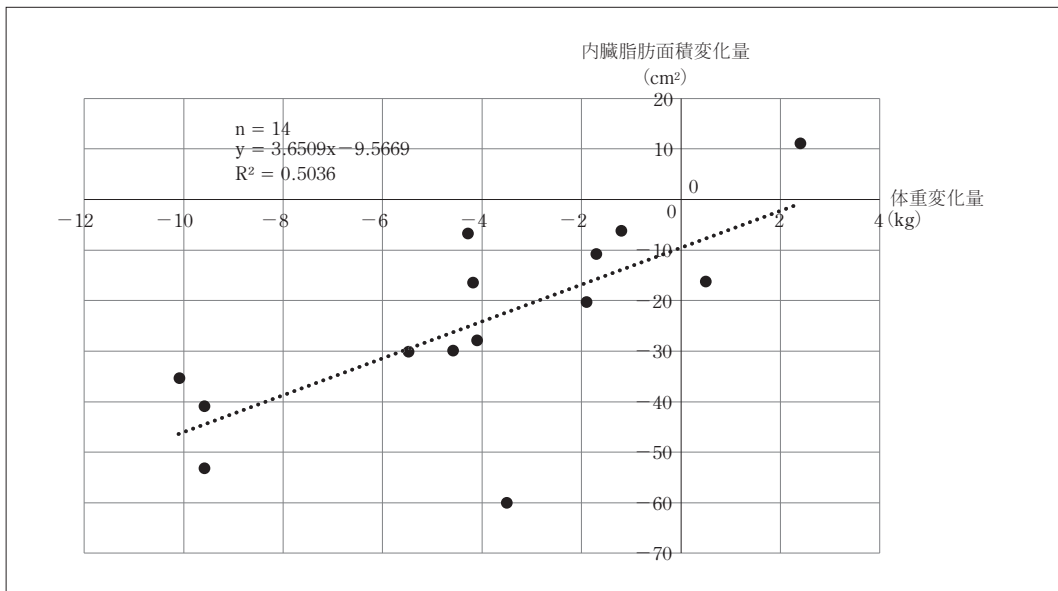


図9 内臓脂肪面積変化量と体重変化量の関係

65.4 kg へ、HbA1c も 10.3% から 7.3% へと改善している。また、ヒトインスリン 24 → 21 単位、インスリンデグルデク 18 → 12 単位と、計 9 単位のインスリン減量に成功した。内臓脂肪は 6 カ月で 31% の減量を認めている。

考 察

1) メタボリックシンドロームの概念の変遷

我が国においては、1980 年代の初め、松澤らが CT スキャンにより脂肪組織を分析する方法を開発

し、内臓脂肪型肥満では糖尿病、脂質異常症、高血圧症を伴いやすく、心筋梗塞、脳梗塞を罹患しやすいという事実を明らかにして、後にこの疾患概念を内臓脂肪症候群と命名した⁴⁾。ここで重要なことは、動脈硬化の危険因子の重なりである。危険因子が重なると、危険度は、危険因子が単独の場合に比べ、その数に応じて増していくことが、Framingham Heart Study をはじめとする多くの研究で示された⁵⁾。危険因子の種類は様々であるが、中でも高血糖、脂質異常、高血圧は合併の頻度が高

く、こういった危険因子の重なりが動脈硬化を伸展させるといことが見出されてきた。1980年代後半から、世界中で肥満(内臓脂肪蓄積)、糖尿病(耐糖能異常)、高血圧、脂質異常(高中性脂肪血症)を共通の臨床像とする症候群が提唱され、シンドロームX、死の四重奏、内臓脂肪症候群として報告された。これらの症候群が、のちにいくつかの変遷を経て、1999年にWHOよりメタボリックシンドロームの名称が提唱された。

2) メタボリックシンドロームの臨床的意義

我が国の疫学研究である丹野・壮警町研究において、40歳以上の男性でメタボリックシンドロームを有する群は、非メタボリックシンドローム群に比し、心血管イベントをエンドポイントとする危険度は1.8倍であった⁶⁾。メタボリックシンドロームの動脈硬化易発症性に関し、危険因子の重責によるリスクの重責といった従来の考え方から、内臓脂肪蓄積が他のリスクの発症要因としての役割のみならず、心血管病の発症に直接影響するという考え方になってきている。

3) 日本人は内臓脂肪が蓄積しやすい

日本人は内臓脂肪が蓄積しやすいとされている。日本人男性と米国の白人男性を腹囲によって4群に分け、腹部CT上内臓脂肪面積を比較したところ、4群すべてにわたって日本人男性の内臓脂肪面積が多かったとの報告がある⁷⁾。また、米国におけるメタボリックシンドロームの診断基準においては、男性は102cmとされている。すなわち、腹囲102cmの白人男性の内臓脂肪面積は、腹囲85cmの日本人男性とほぼ同じと考えられるのである。

4) SGLT2 阻害薬は内臓脂肪を減らす

近年使われているSGLT2阻害薬は、投与により腎臓におけるグルコース再吸収を阻害することで体内のグルコース量が減少するため、脂肪細胞に貯蔵してある中性脂肪を遊離脂肪酸(FFA)とグリセロールに分解し、FFAがエネルギー源として利用される。この結果脂肪量が減少する。日本人においてSGLT2阻害薬による体重減少の70%が脂肪減少、さらにその40%が内臓脂肪減少であったとの報告がある¹⁾。

5) 本研究における内臓脂肪の減り方

(1) 内臓脂肪面積変化とHbA1cの関係

ルセオグリフロジン投与後6カ月で、平均の

HbA1cは8.43%から7.29%に改善したが、**図8**の如く、内臓脂肪面積変化量とHbA1c変化量の関連はみられなかった。

(2) 内臓脂肪面積変化量と体重変化量の関係

ルセオグリフロジン投与後6カ月で、内臓脂肪面積変化量と体重変化量の関係を検討したところ、**図9**の如く強い相関を認めた。

(3) 内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満

ルセオグリフロジン投与1カ月後では、内臓脂肪面積の変化において有意差はつかなかったが、6カ月後では①~③群すべてで優位に改善した。また、**表3**に示した如く、6カ月目の内臓脂肪の変化量は、①群>②群>③群であったが、変化率は、③群>①群>②群であった。

肥満者において、内臓脂肪型肥満皮下脂肪型肥満を問わず、ルセオグリフロジン投与は内臓脂肪の減少に有効である可能性が示唆された。

(4) 脂肪減少までの投与期間

ルセオグリフロジン投与1カ月後では内臓脂肪面積の変化に乏しくとも、6カ月後では減少している症例が多い。内臓脂肪減少の効果を得るためには、少なくとも数カ月のルセオグリフロジン投与を要すると思われる。

(5) 内臓脂肪型肥満とライフスタイル

肥満者における生活アンケートより、肥満者は運動習慣を持つ例が少なく、1日の歩数は①群で他群に比しより少ない傾向であった。肥満者の食生活においては糖質を好む習慣が認められ、①群においてその傾向は顕著であった。以上より、1日の歩数の少なさと、糖質の多い食事は内臓脂肪蓄積と関連する可能性がある。

結 わ り に

肥満合併の2型糖尿病患者にルセオグリフロジンを投与し、その前後で内臓脂肪CTを施行して、実際に内臓脂肪が減少しているか否かにつき検証した。結果、内臓脂肪の多い群でも少ない群でも、ルセオグリフロジン投与後6カ月では、内臓脂肪面積は有意に減少した。また内臓脂肪減少と体重減少の間には強い相関を認め、体重減少の重要性が明らかになった。内臓脂肪蓄積を招くライフスタイルとして、1日の歩数の少なさと、糖質の多い食事が、可能性が高いと考えられた。

以上より、ルセオグリフロジン投与はHbA1c改善に加え内臓脂肪減少に有効であると考えられた。それと同時に内臓脂肪減少のためには、SGLT2阻害薬投与中といえども、食事運動療法が重要であることを付け加えたい。

COI開示 (太田扶美代) : 本論文に関連し、開示すべきCOI関係にある企業はありません。

参 考 文 献

- 1) Yamamoto C, Miyoshi H, Ono K, et al: Ipragliflozin effectively reduced visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy. *Endocr J* 2016; **63**: 589-96.
 - 2) 大橋浩二, 船橋 徹: 内臓脂肪蓄積による病態発症メカニズム. *成人病と生活習慣病* 2005; **35**: 861-4.
 - 3) 佐藤 譲: 内臓肥満と糖尿病・高血圧・脂質異常症合併のメカニズム. *診断と治療* 2008; **96**: 237-43.
 - 4) 岩本安彦, 山田信博 (監修): メタボリックシンドローム up to date. *日本医師会雑誌* 2007; **136**: S36-40.
 - 5) Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al: Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**: 605-13.
 - 6) 岩本安彦, 山田信博 (監修): メタボリックシンドローム up to date. *日本医師会雑誌* 2007; **136**: S29-31.
 - 7) Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, et al: Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2006; **30**: 1163-5.
-