

Title : Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial

著者 : Rasmus M. Sanddal, Christian R. Juhl, Simon B. K. Jensen, Julie R. Lundgren, Charlotte Janus, Martin B. Blond, Mads Rosenkilde, Adrian F. Bogh, Lasse Gliemann, Jens-Erik B. Jensen, Charalambos Antoniades, Bente M. Stallknecht, Jens J. Holst, Sten Madsbad & Signe S. Torekov

雑誌 : Cardiovasc Diabetol. 2023 Feb 25;22(1):41.

PMID: 36841762

運動療法と GLP-1 受容体作動薬併用による メタボリックリスク軽減効果：無作為化対照試験

訳者： 順天堂大学医学部附属順天堂医院 越善 健

1. はじめに

肥満に起因する心血管代謝リスクの特定と軽減は、医療上の大きな課題である¹⁾。肥満に伴うメタボリックシンドローム (Metabolic syndrome ; MetS) は減量により改善するが、多くは 1 年以内に体重が再増加し、効果の持続が難しい点が課題である。従来の MetS 診断には限界があり、近年は重症度を連続変数で示す MetS 重症度 Z スコア (metabolic syndrome severity z-score ; MetS-Z) が提案され、心疾患や糖尿病のリスク予測感度を高める可能性が示されている^{2, 3)}。また、炎症マーカーである高感度 CRP (hsCRP) は肥満者で高値を示し、心血管疾患リスクの層別化に用いられる確立したバイオマーカーとして重要視されている。運動療法と GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドは、それぞれ体重減少や炎症抑制に効果があり、特に併用療法による長期的効果の検証が求められている。本研究は、低エネルギー食による減量後、1 年間にわたる運動療法、リラグルチド、およびその併用が MetS-Z や腹部肥満、炎症バイオマーカーである高感度 C 反応性蛋白 (High-sensitivity C-reactive protein ; hsCRP) に及ぼす影響を調査した。

2. 方法

【研究デザインと対象】

本研究は、2016 年 8 月から 2019 年 11 月にかけてデンマークの Hvidovre 病院およびコペンハーゲン大学で実施された無作為化二重盲検 (リラグルチド投与に関して)、プラセボ対照試験 (S-LITE Randomized trial) に基づく⁴⁾。対象は 18~65 歳、BMI32~43kg/m² の肥満を呈する成人であった。除外基準は、1 型または 2 型糖尿病のある者とした。合計 215 名の対象者が登録され、すべての対象者はまず 8 週間にわたり 1 日 800 kcal の低カロリー食を継続し、体重が 5%以上減少した者 195 名が、

①プラセボ群、②運動群、③リラグルチド群（3.0 mg/日）、④併用群（運動+リラグルチド群）の4群に無作為に割り付けられた。割り付けは、年齢・性別で層別化された。

【介入】

対象者は1年間の介入を受け、無作為化後の体重維持を支援するため12回の個別面談に参加した。運動群はWHOが推奨する身体活動に関するガイドライン（週150分以上の中等度、または75分以上の高強度運動）に沿って指導され、週2回の集団運動と自主運動の実施が奨励された。運動は最大心拍数の80%を目標とし、アドヒアランスを評価するために心拍数モニターを装着した。非運動群は日常の活動レベルを維持するよう指示された。

リラグルチド（またはプラセボ）は自己注射で投与され、0.6 mg/日から開始し、診察後、週ごとに0.6 mgずつ増量して最大3.0 mg/日を目指した。目標容量の到達前に副作用が発生した場合、副作用の生じない最大容量が投与された。

【アウトカム】

主要評価項目（体重の変化）と副次的評価項目（総体脂肪率の変化）に関する方法と結果の詳細は、以前に発表されている⁵⁾。本研究では、事前に規定された副次的評価項目としてMetS-Z、腹部脂肪率（デュアルエネルギーX線吸収法によるアンドロイド脂肪測定）とhsCRPが測定された。MetS-Zは米国におけるNHANESのデータに基づいて計算され、全5要因（腹囲、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、血圧）のデータがある場合にのみ算出された。

【統計解析】

データ収集は、低カロリー食開始前（-8週目）、低カロリー食開始後（0週目、無作為化時）、介入終了時（52週目）の3回行われた。統計解析はSASおよびRで行われ、MetS-Z、腹部脂肪率、hsCRPについて研究介入を遵守した130人の参加者（プロトコル遵守集団）を対象に混合線形モデルを用いて評価された（有意水準5%）。

3. 結果

【基本属性】

研究登録時点での参加者は215名（平均年齢42±12歳、女性63%、BMI37.0±2.9）であった。参加者の平均MetS-Zは0.57で、基準集団の上位四分位にあり、高い心血管代謝リスクが示唆された。男女のMetS-Zスコア分布は類似しており、全体の62%が高血圧、45%が糖尿病予備群であった。また、腹部脂肪率の平均値は44.3%、hsCRPの中央値は3.8 mg/Lであった。試験を完了したのは166名（85%）で、プロトコル遵守集団は130名（プラセボ群39名、運動群26名、リラグルチド群36名、併用群29名）であった。

【アウトカム】

8週間の低カロリー食により、MetS-Zは有意な減少を認めた。また、MetSの有病率も55%から29%に減少した。1年後のフォローアップでは、プラセボ群および運動群でこの減少が維持された。一方、リラグルチド群ではMetS-Zがさらに0.37減少し($p < 0.001$)、併用群では0.48の減少が認められた($p < 0.001$)。腹部脂肪率においては、プラセボ群と比較して運動群で2.6%、リラグルチド群で2.8%、併用群で6.1%の有意な減少が認められた。また、hsCRPレベルは併用群でプラセボ群と比較して43%の有意な減少が認められた。

【介入へのアドヒアランス】

介入の遵守率においては、運動群は最大心拍数の78±4%の強度で156±54分/週、併用群は最大心拍数の78±5%の強度で144±67分/週の運動が実施された。試験薬の平均投与量は全群で少なくとも2.6 mg/日であった。

【安全性】

すべての安全性については以前の研究で報告されている⁵⁾。リラグルチド投与群で胃腸系の副作用(例:1年間に1回以上の吐き気、下痢、嘔吐など)の報告が多かった。発生率はプラセボ群45%、運動群65%、リラグルチド群86%、併用群71%であった。重篤な有害事象の発生率はプラセボ群4%、運動群8%、リラグルチド群12%、併用群8%であった。

4. 結論

本研究は、リラグルチドと運動療法の併用が、MetS-Z、腹部肥満、hsCRPを有意に改善し、将来の心代謝性疾患リスクを最大限に低下させる可能性を示した。

5. 私見

本研究は、肥満成人に対する運動療法とGLP-1受容体作動薬の併用療法が、心代謝リスク因子を有意に改善することを示した。今後、リラグルチドは心血管疾患や糖尿病の一次予防薬としての応用が広がることが期待される。一方で、消化器症状を中心とした副作用や薬剤費の負担を考慮すると、長期的な服薬継続には課題が残る。今後は、薬物に依存しない運動療法単独でのリスク低減戦略の開発、および運動継続支援体制の構築が重要となる。運動療法と薬物療法の最適な併用アプローチを確立することが、生活習慣病予防のさらなる成果につながると考えられる。

6. 引用文献

- 1) Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25):2985–3023.

- 2) Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, Guo Y, et al. Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. *Diabetologia*. 2017;60(7):1261–70.
- 3) Deboer MD, Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, et al. Independent associations between metabolic syndrome severity and future coronary heart disease by sex and race. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1204–5.
- 4) Jensen SBK, Lundgren JR, Janus C, Juhl CR, Olsen LM, Rosenkilde M, et al. Protocol for a randomised controlled trial of the combined effects of the GLP-1 receptor agonist liraglutide and exercise on maintenance of weight loss and health after a very low-calorie diet. *BMJ Open*. 2019;9(11): e031431.
- 5) Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719–30.