

本ステートメント発出の目的は、減量に伴う健康上のリスクについて注意を喚起し、安全な減量の重要性を周知することであり、適応外の薬剤を用いた減量を推奨するものではありません。

安全な減量に関するステートメント ーインクレチン関連薬を用いた減量によるケトーシス関連事象の注意喚起ー

減量は、肥満に関連する様々な健康障害の予防や改善に有効な治療法である。一方、栄養摂取は呼吸や飲水と同様に生命維持に不可欠であり、摂食制限により体重を減少させる行為は、本質的に一定のリスクを伴う。そのため、日本肥満学会では、肥満症治療における減量に関しては、安全性にも配慮した診療ガイドラインを策定・公表してきた。

近年、GLP-1受容体作動薬やGIP/GLP-1受容体作動薬などのインクレチン関連薬が肥満症診療を大きく変化させた一方、「減量は容易に達成できる」という認識をもたらし、減量行動のリスクに対する意識を希薄にしている可能性も否定できない。加えて、これらの薬剤が肥満症や2型糖尿病、その他の肥満に関連する健康障害を有さない例に対して減量目的で使用される事例が増加している。このような適応外使用で生じる健康障害は、薬剤固有の副作用だけでなく、過度の食事制限や急速な減量など、リスクの高い減量行動が関与すると考えられるものも少なくない。

この状況を踏まえ、日本肥満学会は、健康を損なうことのない安全な減量行動の重要性について周知するとともに、最近報告が増加しているインクレチン関連薬を用いた減量に伴うケトーシスやケトアシドーシスなどのケトーシス関連事象への注意を喚起するため、本ステートメントを作成した。

安全な減量の基本原則

減量は、エネルギー出納を負にする行為であり、その目的、あるいは手段を問わず一定のリスクを伴うことを認識し、実施にあたっては、安全性に十分配慮すべきである。減量中は、栄養バランスの維持とともに、ビタミン、微量元素の摂取や適切な水分補給も重要である。急激な減量を目的とした過度の食事制限は、さまざまな健康障害のリスクを高める可能性がある。また、食事制限に伴う心理的負担・ストレスへの対応に加え、強い痩身願望や体重増加に対する不安が過度の食事制限につながる可能性にも留意するなど、心理的側面の配慮も重要である。

また、低体重は骨代謝異常、女性の生殖機能障害、筋量・筋力の低下など、多様な健康障害の原因となる。そのため、減量に当たっては、減量の程度や方法に留意するだけでなく、まず減量自体が医学的に適切であるかを判断すべきである。

インクレチン関連薬を用いた減量によるケトosis関連有害事象

医薬品医療機器総合機構（PMDA）の副作用データベースには、インクレチン関連薬使用中に発症したケトosis、ケトアシドーシスなどのケトosis関連有害事象が多数報告されている^{1,2)}。このような事象は、従来、不用意なインスリン減量など、不適切な糖尿病治療に伴って発症することが知られていたが、近年では、2型糖尿病や肥満症を有さない例への減量目的の使用によって、脱水や低血糖などともにケトosis、ケトアシドーシスが発生した例の報告が増加している。また、国内外で、このようなインクレチン関連薬の不適切な使用に伴うケトosis関連事象の症例報告も増加している³⁾。

これらのケトosis関連事象は、インクレチン関連薬を用いて過度な食事制限や急激な減量を行うという、リスクの高い減量行動が発症に関わると考えられる。また、ケトosis関連事象の代表的な症状である悪心や嘔吐などの消化器症状が、これらの薬剤の一般的な副作用と誤認されることで、適切な対応が遅れる可能性も懸念されている。

インクレチン関連薬を処方する際には、医療者・薬剤使用者の双方が、ケトosis関連事象に代表される不適切な減量行動による健康障害について十分に認識することが必要である。また、急激な減量や過度の食事制限を実現・維持する手段として、これらの薬剤を用いるべきではない。処方時には、別紙「GLP-1受容体作動薬や GIP/GLP-1 受容体作動薬を減量目的で使用される方へ」等を活用し、適切な対応について十分な説明を行うべきである。

参考文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品副作用データベース
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>
- 2) Nishikage S, et al. Ketosis and ketoacidosis reported with tirzepatide and semaglutide in JADER: overall and non-approved or inappropriate use. [Preprint]. Figshare.
<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.34021683>
- 3) Nishikage S, et al. Tirzepatide-associated non-hyperglycemic ketosis and ketoacidosis: a pharmacologically amplified starvation response with a potential role for glucagon. [Preprint]. Figshare. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.33991366>

日本肥満学会 肥満症治療薬の適正使用ワーキンググループ

小川渉、山内敏正、石垣泰、小野啓、田中智洋、西澤均、藤坂志保、廣田勇士、矢部大介（日本糖尿病学会協力委員）、齋木厚人（日本肥満症治療学会協力委員）

安全な減量に関するステートメント (別紙)

GLP-1 受容体作動薬や GIP/GLP-1 受容体作動薬を減量目的で使用される方へ

減量目的で GLP-1 受容体作動薬（ウゴビー®、オゼンピック®、リベルサス®、トルリシティ®）や GIP/GLP-1 受容体作動薬（マンジャロ®、ゼップバウンド®）を使用した際に、ケトosisやケトアシドーシス^{注1)}を発症して、救急搬送や入院に至る例が国内外で報告されています。ケトosisやケトアシドーシス関連の健康障害は、これらの薬が糖尿病治療において不適切に使用された場合に起こることが知られていましたが、近年、糖尿病や肥満のない例での使用でも多く報告されています。これは、薬剤使用と過度の食事制限や急速な減量などが重なって発症したと考えられています。ケトosisは悪心・嘔吐などの症状の原因となるだけでなく、ケトアシドーシスに進展した場合、治療が遅れると生命に関わることもあります。

これらの薬剤を用いて減量を考える際には、以下に記載された事項に留意してください。また、過度な食事制限や糖質制限を行いながら、これらの薬剤を使用することは絶対に避けてください。また、「ケトosis関連事象の兆候」に示す症状がみられた場合には、直ちに薬剤の使用と食事制限を中止し、速やかに医療機関の受診を検討してください。

食べものを食べることは、呼吸をする、水を飲むといった行動と同じで、生きていくために必ず必要な行動です。そのため食事量を減らして体重減少を目指すことには一定の健康上のリスクを伴います。減量に際しては、健康を損なわないように安全性に配慮することが重要です。

1. 減量自体が適切かどうか

体重が低すぎると、骨量の減少、月経周期異常、貧血、筋量や筋力の低下など、様々な健康障害を引き起こします。減量を考える場合、まず減量によって生じるリスクを理解した上で、自身にとって減量することが適切かどうか判断してください。

2. 食事制限の程度や減量の速度が適切かどうか

急激な減量を目的とした過度の食事制限は、栄養バランスを乱し、体調不良や健康リスクの増大に繋がります。減量は、必要な栄養を確保しながら安全性に配慮しつつ、慎重に行うことが重要です。

3. 薬剤使用の持つリスクの認識

GLP-1 受容体作動薬や GIP/GLP-1 受容体作動薬は、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛などの副作用が多くみられ、膵炎やイレウスといった重篤な副作用も懸念されています。これらの薬剤は、肥満症、2型糖尿病、ならびに肥満症に関連する疾患を対象に臨床試験が行われ、治療による利益が薬剤の持つリスクを上回ると判断されて、承認されました。

また、これらの薬剤の作用は、血糖値やインスリンなどのホルモンの状態によって変化します。そのため肥満症や2型糖尿病のない人では、たとえ食欲抑制効果が得られたとしても、副作用の種類や頻度、重症度などが適応内の使用と異なる可能性があります。実際に、近年報告が増加しているケトosis関連事象は、糖尿病や肥満を持たない人で多く発症しており、注意が必要です。

一方、これらの薬剤は、たとえ適応疾患に使用された場合でも、過度な食事制限などの不適切な減量行動を伴うと、健康障害のリスクが高まる可能性があります。したがって、これらの薬剤を用いた減量では、適応の有無を問わず、安全な減量行動を実践することが重要です。

ケトーシス関連事象の兆候

糖尿病をもたない人でのケトーシス関連事象は、極端な食事制限や糖質制限と GLP-1 受容体作動薬や GIP/GLP-1 受容体作動薬の使用が相まって起こると考えられています。**過度な食事制限や炭水化物制限とともに、これらの薬剤を使用することは絶対に避けてください。また、過度なアルコール摂取や SGLT2 阻害薬^{注2)}との併用もケトーシス関連事象のリスクを増加させるため、特に注意が必要です。**

以下のような症状は、ケトーシス関連事象の兆候の可能性があります。**薬剤の使用と食事制限を直ちに中止し、速やかに医療機関の受診を検討してください。**

1. **口臭の変化**：普段と異なる甘酸っぱい口臭が出現した場合、体内でケトン体産生が増加している可能性があります。
2. **むかつき、吐き気や嘔吐、腹痛**：これらは薬剤の副作用としても生じますが、ケトーシスの代表的な症状でもあります。これらの症状を薬の副作用だけによるものと判断せず、ケトーシスの兆候である可能性に注意してください。
3. **食事や水分が摂れない**：GLP-1 受容体作動薬や GIP/GLP-1 受容体作動薬は食欲抑制作用を持ちますが、食事をしようと思っても受け付けられない、水も飲めないといった状態は、ケトーシスによって生じている可能性があります。
4. **強い全身倦怠感**：ケトーシスが進行すると、強い全身倦怠感や体調不良を感じる場合があります。「食べていないから元気が出ないだけ」と誤って判断しないでください。
5. **意識がぼんやりする、強い眠気がある、呼吸が速く深い、息苦しい**：これらの症状は、ケトーシスが進行し、重症のケトアシドーシスに至っている可能性を示します。**命に関わることもあるため、救急要請を含めて、直ちに医療機関への受診を検討**してください。

注 1) ケトーシス・ケトアシドーシス

極端な食事制限や炭水化物不足などにより、体内で脂肪の分解が進むと「ケトン体」と呼ばれる物質が増加します。ケトン体は一定程度までエネルギー源として消費されますが、消費を超えて産生が増加し、血液中に過剰にケトン体が存在する状態をケトーシスといいます。酸性物質であるケトン体がさらに増加して、血液が酸性に傾いた重篤な状態をケトアシドーシスといいます。ケトアシドーシスでは、悪心・嘔吐、腹痛、強い倦怠感、意識障害などを生じ、緊急の治療が必要となります。

注 2) SGLT2 阻害薬

尿中にブドウ糖を排泄させる作用を持つ薬剤で 2 型糖尿病、心不全、慢性腎障害などの治療に用いられます。この薬剤の服用はケトーシス・ケトアシドーシスの発症リスクを高めると考えられています。SGLT2 阻害薬には以下のようなものがあります。

スーグラ®、フォシーガ®、デベルザ®、ルセフィ®、カナグル®、ジャディアンス®