

減量外科手術から代謝改善手術へ ～本邦における肥満外科治療ブレイクの背景にあるもの～

辻野 元祥

東京都立多摩総合医療センター内分泌代謝内科

(2020年5月27日受付)

要旨：2013年の本邦における肥満外科治療の件数は米国のおよそ1,000分の1、同じアジアの台湾と比べてもおよそ10分の1であり、著しく普及が遅れていた。2014年、病的肥満症に対するスリーブ状胃切除術が、本邦で初めて保険適応となった。その後、2016年には、第2回糖尿病外科サミットで肥満外科治療の糖尿病に対する有用性が明確に謳われ、日本糖尿病学会の糖尿病診療2016にも本治療の有効性が記載された。こうしたことを背景に、本邦でも2017年以降、肥満外科治療、特に保険適応となったスリーブ状胃切除術は急速に増加してきている。スリーブ状胃切除術による糖代謝改善の機序としては、“空腹メッセンジャー”であるグレリンの胃切術による減少、食物内容の小腸への急速流入による“食欲抑制メッセンジャー”であるGLP-1およびPYYの増加、術後の胆汁酸増加による核内受容体FXRの活性化を介した“善玉”腸内細菌の関与、などが複合的に関与している。本治療の適応は、内科的治療によっても十分な効果が得られない、糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群のいずれかを有する病的肥満症(BMI35以上)である。コントロール不良の糖尿病の場合は、BMI32.5以上でも条件を満たせば適応となる。本治療を進めるにあたっては、多職種によるチーム医療が必須であり、メンタルヘルスについては、精神神経科医師および臨床心理士による術前、術後の評価が必要になる事例もある。本治療の普及には、糖尿病専門医あるいは内分泌代謝科専門医だけでなく、地域の医療連携を通じた一般医家ならびに産業医への幅広い情報提供が重要である。

(日職災医誌, 68:321—325, 2020)

キーワード

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術, 病的肥満症, 多職種協働

はじめに

高度肥満症はBMI35以上の健康障害を伴う肥満症と定義され、減量による健康障害の改善が求められるが、しばしば治療に困難を伴う。内科的な治療に抵抗を示す例では、外科的治療による顕著な減量とそれに伴う健康障害の改善が期待される。2014年には、糖尿病、高血圧症、脂質異常症を伴うBMI 35以上の病的肥満症に対して、腹腔鏡下胃縮小術(スリーブ状胃切除術)が初めて保険適応として認められた。2014年から2016年にかけては、本邦における肥満外科手術件数は微増で推移していたが、年間では、2017年に471例、2018年に664例、さらに2019年には757例(速報値)に至るなど、この数年の本治療の件数増加は顕著であり、まさにブレイクといえる。2016年には、第2回糖尿病外科サミット(Diabetes Surgery Summit; DSS-II)で本治療の糖尿病に対

する有用性が明確に謳われ¹⁾、翌2017年の米国糖尿病学会の糖尿病治療ガイドラインでは、従来、減量手術(bariatric surgery)と呼ばれていたものが、新たに代謝手術(metabolic surgery)と位置付けられた²⁾。本稿では、このような肥満外科治療ブレイクの背景について、また、本邦の糖尿病治療における肥満外科治療の現状について、内科の立場から解説する。

1. 糖尿病に対する外科治療の歴史

1925年、Leytonにより、胃切除術後に糖尿病が改善することが初めて報告された³⁾。1955年には、減量手術が導入され、その後、1970年から1995年にかけて、減量手術後の糖尿病寛解についてのいくつかの報告がなされている⁴⁾。

2004年には、動物モデルで、胃腸手術後の糖代謝改善について報告されている。

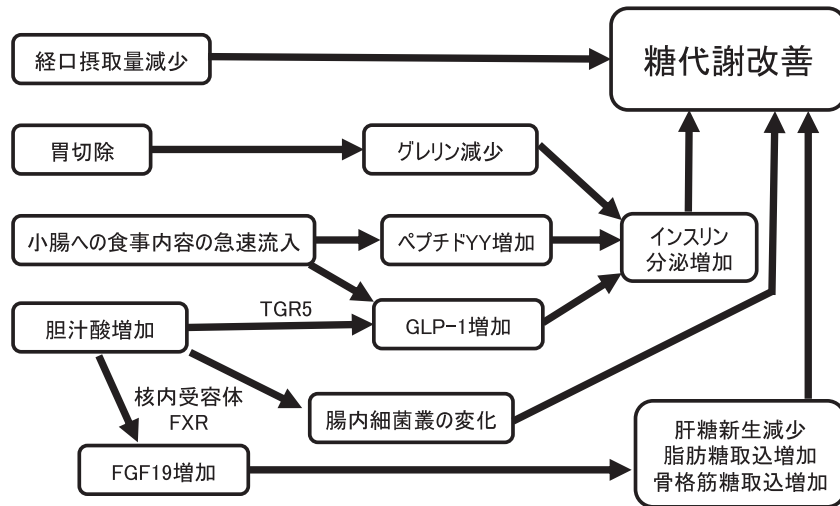


図1 スリーブ状胃切除術後の糖代謝改善機序

2006年から2007年にかけては、糖尿病治療としての外科治療のヒトにおける研究が開始された。2014年には、BMI27~43の糖尿病患者を対象としたRCTであるSTAMPEDE研究の結果が報告された⁵⁾。Roux-Y胃バイパス術(RYGB)、スリーブ状胃切除術(SG)および内科的治療を3年間観察したものであるが、糖尿病の寛解率は、それぞれ、38%、24%また5%であった。STAMPEDE研究はその後、5年間までの経過が2017年に報告されている⁶⁾。

このようなRCTの結果を受けて、前述のように、2016年、DSS-IIにおいて肥満合併糖尿病治療における減量手術の有用性が認められた¹⁾。

2. 肥満外科治療による血糖改善の機序

減量手術による血糖改善は、術後、体重が減少する前から生じることが以前から報告されていた。その後、血糖改善の機序として、術後の消化管ホルモンが大きく変動することが次第に明らかにされてきた。グレリンは胃から分泌され、視床下部に届くことによって、食欲を増進させ、インスリン分泌には抑制的に作用するペプチドホルモンであり、いわば、“空腹メッセンジャー”として機能している。グレリンは胃底部から最も多く分泌されると考えられており、実際、SG術後にはグレリン分泌が減少する⁷⁾。グレリン分泌の減少は、食欲の減少およびインスリン分泌促進に寄与している可能性がある。GLP-1 (glucagon-like peptide-1: グルカゴン様ペプチド-1) はインクレチンとして食後に小腸L細胞から分泌され、膵からのインスリン分泌を亢進し、グルカゴン分泌を抑制することによって、高血糖を改善する。また、視床下部に作用することによって、いわば、“食欲抑制メッセンジャー”として機能する。こうした作用によって、近年は糖尿病治療薬としても治療に応用されている。2009

年には、RYGBおよびSGのいずれにおいても、術後、GLP-1分泌が増加することが報告された⁸⁾。同じく、小腸L細胞から分泌され、同様の作用を有するペプチドYY (PYY) も、いずれの術式でも増加する⁸⁾。その機序として、RYGBおよびSGのいずれでも、食物の小腸への流入が早くなることによって、GLP-1およびPYYの分泌が刺激されると考えられている。また、いずれの術式でも、術後は胆汁酸が増加することが知られているが、特にSGにおいて胆汁酸の核内受容体である farnesoid X receptor (FXR) の活性化が腸内細菌叢の変化をもたらし、体重減少や血糖改善に寄与するメカニズムも報告されている⁹⁾。それ以外にも、FXRを介したFGF19増加による肝糖新生の抑制、骨格筋や脂肪組織への糖吸収の亢進をもたらす機序が想定されている¹⁰⁾。当初、胃内容量の減少とのみ考えられていたものが、消化管全体の内分泌環境があたかもオーケストラのように協調的に作用し、糖代謝改善に向かうことが判明してきた(図1)。

3. 肥満外科治療の対象症例および禁忌

本邦において、2020年現在、肥満外科治療が保険診療の適応となるのは、BMI35以上で、6カ月以上の内科的治療によっても十分な効果が得られない、糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群のいずれかを有する病的肥満症である。糖尿病については、同様に6カ月以上の内科的治療によっても十分な効果が得られない、BMI 32.5から34.9の肥満症およびHbA1c 8.4%以上の糖尿病患者で、高血圧症(収縮期血圧160mmHg以上)、脂質異常症(LDLコレステロール140mg/dL以上またはnon-HDLコレステロール170mg/dL以上)または睡眠時無呼吸症候群(AHI 30以上)のうち1つ以上を合併しているものが保険適応となる。保険適応の条件を満たしている場合でも、食行動を含む生活習慣は正や術前減量に

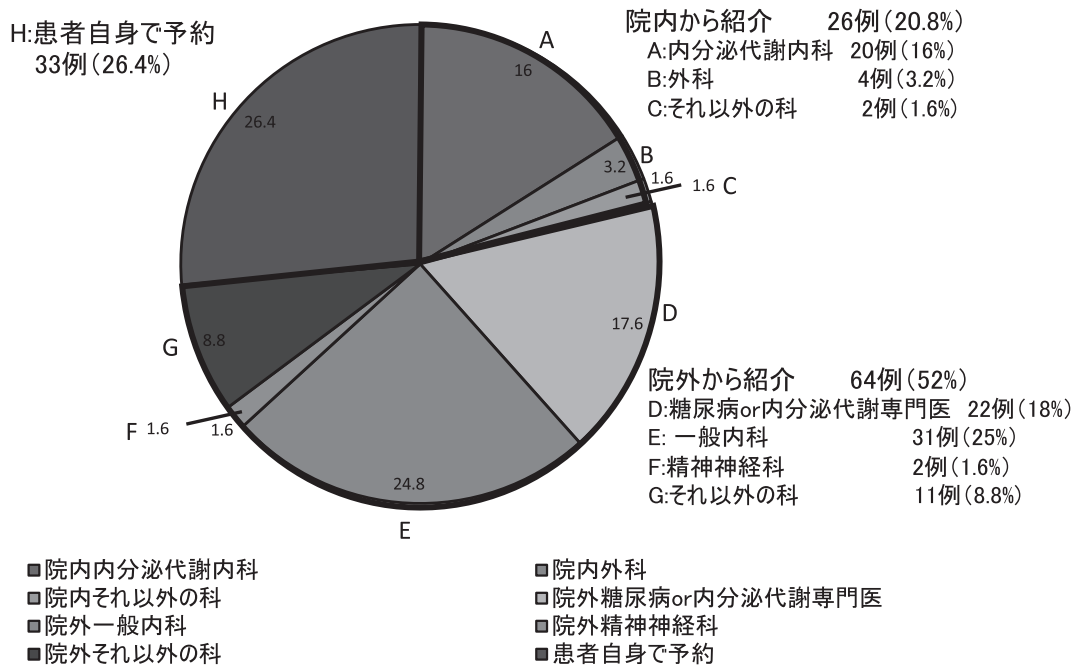


図2 減量手術施行例 (n=125) の紹介元 (%)

協力が得られる例を本治療の対象とすることが望まれる。患者自身が本治療の必要性を十分に理解し、術前減量を達成することが出来なければ、安全な手術を施行することが難しくなる。禁忌となるのは、1) 1型糖尿病、2) 薬物依存症またはアルコール依存症、3) コントロール不十分な精神疾患、4) 外科治療のリスク・ベネフィットが十分理解できない場合、あるいは術後のサプリメント服用、長期フォローアップの必要性に同意が得られない場合、とされている²⁾。

4. 肥満外科治療におけるチーム医療

肥満外科治療に携わる職種は、外科、麻酔科だけではなく、糖尿病内科あるいは内分泌代謝内科、管理栄養士、看護師、薬剤師、理学療養士、精神神経科医師、臨床心理士など多職種に及ぶ。初診時からの体重、血糖や血圧のコントロールを担当するのは内科が中心となるが、管理栄養士による栄養指導、生活習慣に対する看護指導、また薬剤師による服薬指導などを進めていく上では各職種の情報共有が重要となる。当院では、初診時からの5%体重減少を術前減量の目標としている。減量を進める上で妨げとなっている生活習慣を整理し、チームで連携しながら、患者本人が無理なく受け入れることのできる介入方法を模索している。高度肥満症における精神疾患の有病率は30~60%と高いことが報告されており¹¹⁾、精神神経科医師によるメンタルヘルスの評価および臨床心理士による術前評価も重要である。術後2週間は流動食、術後2週間から4週間までは半固形食となるが、その間、具体的にどのような食事内容をどのようなペースで摂取するかについて管理栄養士から詳細に説明をおこ

なう。理学療養士は、術後の無理のない運動について指導する。当院での経験は実際には少ないが、海外では減量手術後に自殺企図¹²⁾やアルコール依存症¹³⁾が増加することが報告されている。その多くが精神疾患既往例であり、慎重な症例選択が求められるが、術後に新たに生じてきたメンタルヘルスに対してもチーム内の速やかな対応で、精神神経科への受診につなげることが望まれる。

5. 肥満外科治療の普及に向けて

前述のように、本邦においても減量手術の件数は大きく増加しつつあるが、本治療への認識については地域差が大きいことも否めない。日本糖尿病学会が刊行している糖尿病診療ガイドラインでは2016年版に続き、2019年版でも“手術前後における適切なサポート体制と安全性が確保されれば減量に難渋する高度肥満を伴う2型糖尿病患者に対して有効である”と記載され、グレードBとして、行うよう推奨されている¹⁴⁾。しかしながら、実際には、本治療の存在を認知していない内科医や、治療選択肢として患者に説明したことのない専門医も相当数におよぶのが実状である。図2に2014年6月から2020年1月までに当院で減量手術を施行した125例の紹介元について示す。うち、院外からの紹介例は64例(52%)を占めるが、その中の内訳では、専門医からの紹介が約3割であるのに対し、非専門医からの紹介が6割以上を占めることが特筆される。当院の位置する東京多摩地区においては、医療連携を目的とした研究会活動が活発に行われており、専門医だけでなく、一般医家、薬剤師を含むコメディカルを対象とした講演の中で、減量手術を紹介する機会が多いことも関連しているかもしれない。本

治療の普及に向けては、学術的な活動もいうまでもないことであるが、地域の医療連携の中で、一般医家ならびに産業医への症例提示を含めた積極的な情報提供がより一層求められる。

おわりに

2016年以降、本邦においても著明に増加しつつある肥満外科治療について、特に減量代謝手術としての面において、糖尿病専門医、内分泌代謝科専門医の立場から、本治療について解説した。労務管理の点からも、働き盛りに多い健康障害を伴う高度肥満症あるいは血糖コントロール不良の中等度肥満症は予後不良であり、決して看過することのできない疾病といえる。より多くの産業医の医師に本治療についての認識を深めていただくことで、上記のような患者への治療選択肢が広がることを期待する。

[COI開示] 本論文に関して開示すべきCOI状態はない

文 献

- 1) Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al: Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 39: 861—877, 2016.
- 2) Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 40 (Suppl 1): S1—S135, 2017.
- 3) Leyton O, Diabetes and Operation: A note on the effect of gastro-jejunostomy upon a case of mild diabetes mellitus with a low renal threshold. *Lancet* 260: 1162—1163, 1925.
- 4) Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al: Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 357: 753—761, 2007.
- 5) Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al: Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes. 3-Year Outcomes. *N Engl J Med* 370: 2002—2013, 2014.
- 6) Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al: Bariatric sur-

- gery versus intensive medical therapy for diabetes. 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 376: 641—651, 2017.
- 7) Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, et al: Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes. Surg* 20: 535—540, 2010.
- 8) Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, et al: Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann. Surg* 250: 234—241, 2009.
- 9) Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, et al: FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 509: 183—188, 2014.
- 10) Batterham RL, Cummings DE: Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care* 39: 893—901, 2016.
- 11) Kalarchian MA, Marcus MD, Levine MD, et al: Psychiatric disorders among bariatric surgery candidates: relationship to obesity and functional health status. *Am J Psychiatry* 164: 328—334, 2007.
- 12) Bhatti JA, Nathens AB, Thiruchelvam D, et al: Self-harm emergencies after bariatric surgery. a population-based cohort study. *JAMA Surg* 151: 226—232, 2016.
- 13) Conason A, Teixeira J, Hsu CH, et al: Substance use following bariatric weight loss surgery. *JAMA Surg* 148: 145—150, 2013.
- 14) 日本糖尿病学会編著：糖尿病治療ガイドライン 2019. 南江堂.

別刷請求先 〒183-8524 東京都府中市武蔵台 2-8-29
東京都立多摩総合医療センター内分泌代謝内科
辻野 元祥

Reprint request:

Motoyoshi Tsujino, M.D, Ph.D.

Department of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, 2-8-29, Fuchu-shi, Tokyo, 183-8524, Japan

From Bariatric Surgery to Metabolic Surgery: A Background of Rapidly Increasing Obesity Surgery in Japan

Motoyoshi Tsujino

Department of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

In 2013, the number of bariatric surgeries performed in Japan was about one-thousandth of that in the United States, and one-tenth of that in Taiwan, demonstrating a significant delay in the spread of this form of surgery here. However, in 2014, the laparoscopic sleeve gastrectomy qualified for insurance coverage in Japan, and in 2016, the second Diabetes Surgery Summit announced the effectiveness of bariatric surgery for diabetes, prompting its inclusion in the 2016 Diabetes Practice Guidelines of the Japan Diabetes Society. Thanks to these developments, since 2017, the number of bariatric surgeries, especially sleeve gastrectomies, has risen rapidly. Bariatric surgery improves glucose metabolism by first reducing ghrelin, the “hunger messenger”, using sleeve gastrectomy. This then allows the appetite suppression messengers, GLP-1 and PYY, to be upregulated as food rapidly moves into the small intestine. Third, “good” intestinal flora increases with the activation of nuclear receptor FXR via a postoperative increase in bile acid. The procedure is indicated for patients with morbid obesity (BMI of 35 or higher) with either type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, or obstructive sleep apnea that is not sufficiently responsive to medical treatment. In the cases of uncontrolled diabetes, the procedure is indicated when the BMI is 32.5 or higher. A multidisciplinary team is essential for performing the procedure appropriately. Moreover, some patients require pre- and post-operative assessment by a neuropsychiatrist and clinical psychologist. To contribute to the diffusion of bariatric surgery in Japan, a wide range of information needs to be provided not only to diabetologists and endocrinologists, but also to general practitioners or industrial physicians through regional medical cooperation.

(JJOMT, 68: 321—325, 2020)

—Key words—

laparoscopic sleeve gastrectomy, morbid obesity, multidisciplinary collaboration