

肥満症・糖尿病の外科治療：Bariatric Surgery からMetabolic Surgery へ

橋本, 健吉

四谷メディカルキューブ減量外科センター | 九州大学大学院消化器・総合外科

関, 洋介

四谷メディカルキューブ減量外科センター

笠間, 和典

四谷メディカルキューブ減量外科センター

沖, 英次

九州大学大学院消化器・総合外科

他

<https://doi.org/10.15017/1430783>

出版情報：福岡医学雑誌. 104 (11), pp.397-404, 2013-11-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



総 説

肥満症・糖尿病の外科治療

～Bariatric Surgery から Metabolic Surgery へ

¹⁾四谷メディカルキューブ 減量外科センター

²⁾九州大学大学院 消化器・総合外科

³⁾済生会福岡総合病院 外科

橋本 健吉¹⁾²⁾, 関 洋介¹⁾, 笠間 和典¹⁾, 沖 英次²⁾, 定永 倫明³⁾, 佐伯 浩司²⁾,
森田 勝²⁾, 池田 哲夫²⁾, 調 憲²⁾, 松浦 弘³⁾, 岡留健一郎³⁾, 前原 喜彦²⁾

はじめに

2003 年, 世界保健機構 (WHO) は, 世界中で 17 億人が太り気味 (BMI25 以上), 3 億人が肥満 (BMI30 以上) であるとして, 肥満は近代世界の疫病であると位置づけた. その後も世界中で肥満者は増え続け 2008 年には 5 億人を超えた¹⁾. 米国では肥満が原因で年間 40 万人が死亡しているといわれている.

近年日本人にも肥満が増え, メタボリックシンドロームという概念も注目もされている. 本邦の病的肥満 (BMI35 以上) 患者の割合は 0.5% 程度と欧米諸国と比較すると少ないが, 絶対数は 60 万人おり, 決して無視できる数ではない. しかもこの数は, 30 年間で 22 倍になっているといわれており, その増加率が問題視されている. また, 日本人は欧米人に比べて, 低い肥満度で肥満関連疾患を合併しやすいことも知られており²⁾, BMI35 以下でも治療を要する患者がいるため, 治療対象はさらに多いと思われる.

合併症を伴う肥満 (= 肥満症) に対しては, 食事・運動・薬物・行動療法といった内科治療がまず行われるが, 一時的な減量が得られても, 長期にわたる減量効果の維持が困難なケースが非常に多く³⁾⁴⁾, ほとんどの患者がリバウンドを起こし, 治療前の体重まで戻ってしまうといわれている⁵⁾. その結果, 肥満合併疾患に対する治療としても不十分となることが多い. こうした“内科治療抵抗性”の高度肥満症例に対して, 欧米では 1950 年代から, 外科治療 (bariatric surgery = 減量手術) が行われてきた. “bariatric”とは, キリシャ語で「重さ」を意味する “baros” と, 「医療」を意味する “iatreia” を組み合わせた造語である.

世界的な肥満人口の増加に加えて, 1990 年代以降の腹腔鏡手術の発達によって手術の安全性・低侵襲性が向上すると, 減量手術は急速に普及した. 2008 年には世界で約 34 万件が行われ⁶⁾, 年々手術件数が著しく増加している. 欧米をはじめ, 南米や中東においては, 一般的な治療として確立している (図 1).

また, この手術は単なる減量だけでなく, 肥満関連疾患に高い効果を示すことが分かってきた. その最たるものが, 2 型糖尿病である. 内科的治療にてコントロール困難な 2 型糖尿病患者は, 実臨床では決して稀でなく, 合併症の進行に伴ってその生命予後は著しく悪いものとなっている. 近年, 減量手術が 2 型糖尿病に対して高い寛解率を示し, さらにその糖代謝に与える効果が明らかになってきた. これに伴って, 「metabolic surgery」という概念も出てきており⁷⁾, 2 型糖尿病の治療手段としての, 外科手術の可能性が

Kenkichi HASHIMOTO¹⁾²⁾, Yosuke SEKI¹⁾, Kazunori KASAMA¹⁾, Eiji OKI²⁾, Noriaki SADANAGA³⁾, Hiroshi SAEKI²⁾, Masaru MORITA²⁾, Tetsuo IKEDA²⁾, Ken SHIRABE²⁾, Hiroshi MATSUURA³⁾, Kenichiro OKADOME³⁾, Yoshihiko MAEHARA²⁾

¹⁾Weight loss and Metabolic Surgery Center, Yotsuya Medical Cube

²⁾Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

³⁾Department of Surgery, Saiseikai Fukuoka General Hospital

Corresponding Author: Kenkichi HASHIMOTO

Weight loss and Metabolic Surgery Center, Yotsuya Medical Cube, 7-7 Nibancho, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0084, Japan

Tel: +81-3261-0401 Fax: +81-3261-0402

E-mail: k-hashimoto@mcube.jp, kenkichi88@mac.com

Surgery for Morbid Obesity and Diabetes Mellitus ~ From Bariatric Surgery to Metabolic Surgery

1. 減量手術の適応

米国国立衛生研究所 (NIH) などの国際機関や、いくつかの国際学会が、減量手術の適応について声明を出しており、時代が進むにつれて徐々に適応は広がってきている。また、アジア人は欧米人に比べて、低い肥満度で肥満関連疾患を合併しやすいことが知られており²⁾、欧米人の適応から BMI を 2.5 引いた数値で考えるべきとされている。

2011 年 2 月に行われた国際肥満連盟アジア太平洋部会 (IFSO-APC) は、アジア人の手術の適応を、① BMI35 以上の肥満、② BMI30-35 でコントロール不良な糖尿病などの代謝性疾患を持つもの③ BMI27.5 以上の場合も手術は治療のオプションとなりうる、としている。

2. 減量手術の術式

減量手術は、肥満合併疾患の改善および生活の質の向上、延命効果を目的とした手術であり、安全性ならびに治療効果の観点から、術式は歴史的変遷を経てきた。そのコンセプトは、①胃を小さく形成し、食事摂取量を少なくする (restriction)、②小腸をバイパスし吸収効率を下げる (malabsorption)、の 2 つである。①の方法や②の有無などにより、現在では、4 種類の術式が主に行われている (図 3)。蛇足ながら、脂肪吸引などは含まれない。これは、美容のための手術であり、長期的効果もなく、肥満合併疾患の軽減に全く寄与しないからである。

胃バイパス術は、世界で最も多く行われている (約 50%) 術式であり、Gold standard とされる。糖尿病や高脂血症などに対する改善効果は他の術式と比較しても、極めて高いものがある。しかしながら、胃癌の多い日本では、術後に検査が困難となる空置胃の存在が問題視されている。

現在日本で最も多く行われているスリーブ状胃切除術は、世界的には全体の 5% 程度であるが、最近では増加傾向が見られている。比較的新しい術式であり、その長期成績に関してはいまだ報告が少ない。Revision 率は約 20% と比較的高く、その原因は、不十分な体重減少、合併疾患の不十分なコントロール、逆流性食道炎、胃管の狭窄などがあげられる。しかし、症例を選べば良好な結果を得ることが出来るため、Revision surgery の準備が出来ている施設では、良好な手術であると言える。

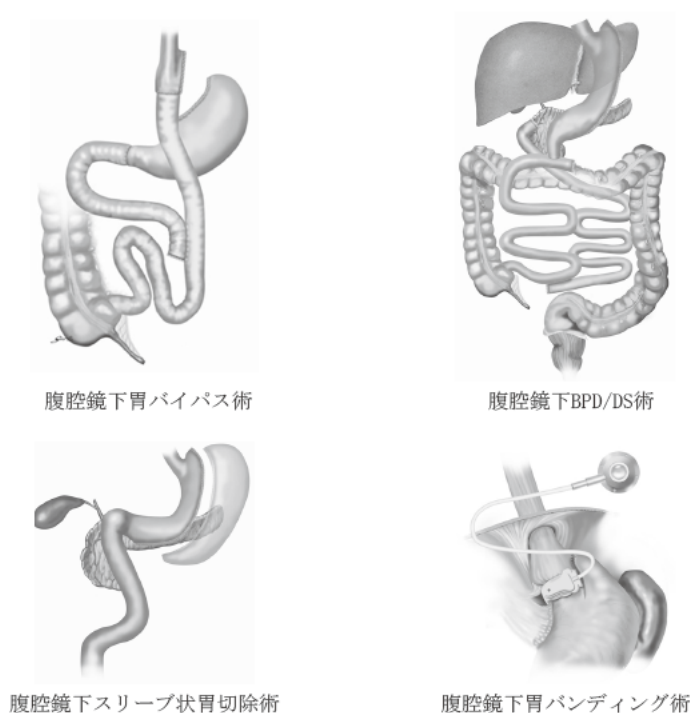


図 3 減量手術の主な術式 (http://asmbs.org より一部引用)

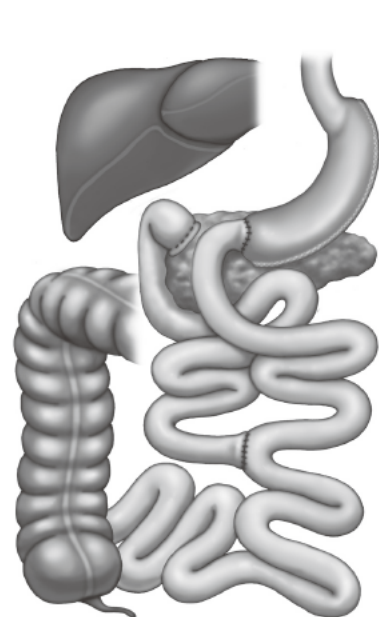


図 4 腹腔鏡下スリーブ・バイパス術
Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodeno-Jejunal Bypass

また我々は、アジア人に適した、空置胃を作らないバイパス術として、スリーブ状胃切除術と胃バイパス術を組み合わせた、スリーブ・バイパス術（図4）を2007年より行っており、胃バイパス術同様の良好な結果を得ている⁸⁾。

肥満患者の開腹手術の困難性、鏡視下手術の低侵襲性・良好な視野展開などの理由から、減量手術の92%は鏡視下手術で行われている⁶⁾。技術的に容易ではないが、内視鏡外科技術の普及や経験の増加により、米国での死亡率（術後30日以内の死亡）は0.28%であり⁹⁾、安全に施行されているといえる。本邦では、限られた施設で行われているにすぎず、症例数も少ないが、合併症、減量効果、肥満関連疾患に対する効果いずれの成績も、欧米の成績に匹敵するものである¹⁰⁾。

3. 減量手術の効果

Sjöströmらの前向き研究では、内科治療群は長期的には体重減少をほとんど得られなかったが、減量手術群は術式による程度の差はあるが、全ての術式で長期的な体重減少がえられた⁴⁾。また、Buchwaldらの大規模メタ解析においても、術式による差はあるが、超過体重減少率（percentage of excess body weight loss ; % EWL）にして、47.5-70.1%の高い減量効果が得られたと報告されている¹¹⁾。

Christouらは後ろ向き研究ではあるが、病的肥満患者の手術群の死亡率が、非手術群の9分の1であったというデータを示した¹²⁾。Adamsらは胃バイパス術の検討で、死亡率を40%減らし、とりわけ糖尿病によるものを92%、冠動脈疾患によるものを56%、興味深いことに癌による死亡率をも60%へらすと報告している¹³⁾。

また、減量効果のみならず、減量手術は肥満合併疾患に対する極めて高い臨床効果を有する。各疾患の寛解率{薬物を用いずに、検査値が正常化する率}/改善率はそれぞれ、2型糖尿病76.8%/86.0%、高血圧61.7%/78.5%、睡眠時無呼吸症候群85.7%、脂質異常症70%以上と報告されている¹¹⁾。

これらの減量効果、生存率の改善に加えて、それに伴うQOL改善効果や、医療経済に与える正の効果なども示されている¹⁴⁾。

当院での自験例の写真を示す（図5）。



図5 自験例 32歳 男性
(a)術前

肥満合併症：2型糖尿病、高血圧、脂質異常症
(b)ルーワイ胃バイパス術 術後1年4ヶ月

肥満合併症：全て治癒

個人情報保護のため画像は非公開

4. 糖尿病に対する外科治療 (Metabolic surgery)

減量手術の糖尿病改善効果は高く、特にバイパスを伴う術式は極めて効果が高いことが、以前より知られていた。Adams らの報告では、糖尿病の寛解率/改善率はそれぞれ、胃バイパス術で 87.3%/93.2%、スリーブ状胃切除術で 66.2%/86.9%、胃バンディング術で 47.9%/80.8% であり、胃バイパス術は糖尿病による死亡率を 92% へらすと報告されている¹³⁾。

また、比較的低肥満度のアジア人に対するスリーブ状胃切除術と胃バイパス術の RCT の結果が台湾の Lee らによって示された¹⁵⁾。手術 12 ヶ月後の糖尿病の臨床的治癒に関してはバイパス群で 93%、スリーブ群で 47% と有意にバイパス群が高く、特に糖尿病コントロールと脂質代謝コントロールをあわせた複合エンドポイントの達成率はバイパスで 57% であったが、スリーブでは 0% であった。アジア人の糖尿病に対して、バイパス術式での治療効果が高いことが示された。

最近では、以下に示す内科的治療との 3 つの RCT の結果が相次いで発表され^{16)~18)}、高いエビデンスレベルで、バイパス術の効果の高さが証明された。

米国クリーブランドクリニックの報告では、治療 1 年後に HbA1c が 6.0% 以下になる率は、内科的治療 12%、スリーブ胃切除術 37%、胃バイパス術 42% であった¹⁶⁾。

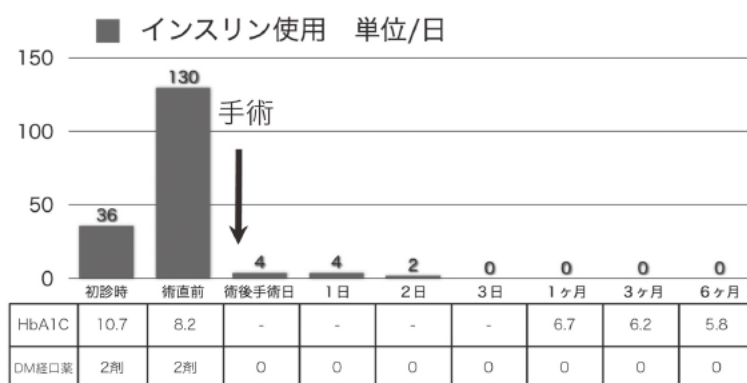
イタリアからの報告では、治療 2 年後の糖尿病の臨床的治癒率は、内科的治療 0%、胃バイパス術 75%、胆膵バイパス術 (BPD-DS) 95% であった¹⁷⁾。

米国ミネソタ大学の報告では、治療 1 年後に HbA1c 7.0% 以下、LDL 100 以下、収縮期血圧 130 以下を達成した率は、内科的治療 19%、内科的治療 + 胃バイパス術 49% であった¹⁸⁾。

また、バイパス術後には、多くの患者で数日以内に血糖値が安定化し、数日から数週間で糖尿病の治療が必要なくなることが知られており¹⁹⁾、この現象は明らかな体重減少が得られる以前から認められる (図 6)。体重減少に依存せずに糖尿病の改善が認められるメカニズムは十分に解明されていないが、バイパス手術自体に、直接血糖をコントロールせしめる効果があると考えられる。前腸仮説 (foregut theory)、後腸仮説 (hindgut theory) という 2 つの仮説が提唱され、消化管ホルモンの関与が示唆されている。

前腸仮説とは、Rubino らが提唱している仮説で、十二指腸 - 上部小腸を食物が通過しないことで、インスリン抵抗性を惹起する未知の因子 (anti-incretin factor) の分泌が抑えられ、耐糖能が改善するというものである。

一方、後腸仮説とは、Cummings らによって提唱された仮説で、経口摂取された栄養素が遠位小腸により早く到達するため、遠位小腸に多く存在する L 細胞から、インクレチンの 1 種である GLP-1 (glucagon-like peptide 1) や、食欲抑制作用を有する peptide YY (PYY) などのホルモンの分泌が促進される。



自験例：
138kg, BMI 45
DM歴 4年、高血圧、高脂血症、睡眠時無呼吸、関節炎
術式：腹腔鏡下スリーブバイパス術

図 6 周術期のインスリン必要量の変化

GLP-1 は膵 β 細胞にある受容体に作用してインスリン分泌を促進し、耐糖能が改善するというものである。実際に、バイパス術後には、術前と比較して総 GLP-1 レベルにして 6 倍、インクレチン作用にして 5 倍の増加が認められた²⁰⁾。

5. 日本人 2 型糖尿病に対する外科治療

2 型糖尿病症例に対する外科治療戦略を考える上で、個々の糖尿病の病態を把握しておくことは重要である。

過剰な脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性が病態の本質で、インスリン分泌能が保たれている症例に対しては、摂取カロリーを制限することで体重減少を図る、よりシンプルな術式でも十分な効果が期待できる。一方で、インスリン分泌障害が病態の本質と考えられる症例に対しては、体重減少に加えて、インスリン分泌に直接働きかけるバイパス系の手術が効果的と考えられる。

日本人は欧米人と比較して、インスリン分泌能が極めて低いことが指摘されている。加えて、GLP-1 誘導体や DPP-IV 阻害薬の臨床効果が欧米人と比較して高いことが示唆されている。

我々は、インスリン治療中、C-ペプチド基礎値が低値、経口ブドウ糖負荷試験にてインスリン初期分泌能が低下、細小血管合併症（腎症、網膜症、神経障害）を発症しているなど、重症の 2 型糖尿病合併症例を中心に、腹腔鏡下スリーブ・バイパス術を行っており、良好な成績を得ている。当院における糖尿病の臨床的治癒率はスリーブ・バイパス術 91%、胃バイパス術 83%、スリーブ状胃切除術 66%、胃バンディング術 33% であった。また、スリーブ・バイパス術では術前インスリン使用患者が術後にインスリンから離脱できた率は 100% であった。

食事刺激による GLP-1 分泌を介して、生理的インスリン分泌を惹起するバイパス術式のコンセプトは、日本人の 2 型糖尿病に対する効果的な治療法の確立、ならびに病態生理の更なる理解という点において、大きな可能性を秘めている。

6. 減量手術の合併症

減量手術の主な合併症を以下に示す。

- a. 早期合併症：一般の消化管手術と同様の合併症

出血・縫合不全・吻合部狭窄・肺塞栓など

- b. 晩期合併症：栄養障害・貧血・ダンピング症候群など

減量手術には、特有の栄養障害という晩期合併症があるため、栄養指導の介入が必須である。

特に栄養吸収効率を落とすバイパス術式は、栄養障害が起こりやすく、術後は一生サプリメントによる補充療法が必須である。

欧米人を対象にした報告によると、胃バイパス術後 2 年で欠乏症が発生する割合は、ヘモグロビンが 50.8%、鉄 29.8%、鉛 40.5%、ビタミン B₁₂ 61.8%²¹⁾ と報告されている。

減量手術は、肥満患者というハイリスクな集団を治療対象としており、合併症のリスクは当然ある。しかし、米国の手術死亡率は、0.1-0.3% と言われており⁹⁾、他の腹部手術と比べても低いといえる。これは、腹腔鏡下手術の技術の普及と手術経験の多い外科医が増えてきたためと推測される。Birkmeyer らは、減量外科医の手術手技スキルを客観的に評価し、それが合併症率と逆相関することを示した²²⁾。腹腔鏡下肥満外科手術は決して容易なものではないが、ラーニングカーブを終了した経験豊富な外科医が行えば、安全な治療となりえるといえよう。

また、内科的治療にも、治療抵抗症例においては年 2-8% の死亡率があると言われ、手術を受けずにコントロール不良のまま放置すること自体にもリスクがある。手術を受けることでこれらのリスクを下げ、薬剤や治療が減少もしくはなくなることで、QOL も大きく向上する。リスクとベネフィットを考え、治療を選択することが重要である。

おわりに

重症肥満を対象とした Bariatric surgery, およびそこから派生した Metabolic surgery について解説した。

減量手術（特にバイパス術）の術後に、極めて高率に 2 型糖尿病が寛解もしくは改善するという現象が経験的に判明してから今日までに、世界中からそのメカニズムに言及する報告が数多く行われ、外科手術の 2 型糖尿病に対する臨床的効果を示す、質の高いエビデンスも徐々に蓄積されつつある。

しかしながら、日本人の 2 型糖尿病には、インスリン分泌能が低い、非肥満者の割合が高いなど、欧米人とは異なるいくつかの特徴がある。欧米人の知見が必ずしもアジア人にはそのまま適用できない可能性がある。一方、インスリン分泌能が極めて低い日本人にとって、内因性 GLP-1 分泌を介して、インスリン分泌を惹起する外科手術は、むしろ日本人の 2 型糖尿病治療において強い可能性を秘めている。日本人を対象にした臨床研究の推進が必要である。

参 考 文 献

- 1) Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM and Ezzati M : National, regional, and global trends in body-mass index since 1980 : systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9 · 1 million participants. *Lancet*. 377 : 557-567, 2011.
- 2) WHO expert consultation : Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *LANCET*. 363, 2004.
- 3) 齋木厚人, 白井厚二 : 肥満外科の今後—正しいチーム医療の定着に向けて—. *月刊糖尿病* 9 : 103, 2012.
- 4) Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönnroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G and Carlsson LM : Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 357 : 741, 2007.
- 5) Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. NIH Consensus statement ; 9 : 1-20. Mar 25-27, 1991.
- 6) Buchwald H and Oien DM : Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obes Surg*. 19 : 1605-1611, 2009.
- 7) Rubino F, Shukla A, Pomp A, Moreira M, Ahn SM and Dakin G : Bariatric, Metabolic, and Diabetes Surgery : What's in a Name? *Ann Surg*. [Epub ahead of print], 2013.
- 8) Kasama K, Tagaya N, Kanehira E, Oshiro T, Seki Y, Kinouchi M, Umezawa A, Negishi Y and Kurokawa Y : Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass : technique and preliminary results. *Obes Surg*. 19 : 1341-1345, 2009.
- 9) Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D and Sledge I : Trends in mortality in bariatric surgery : a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 142 : 621-632, 2007.
- 10) Ohta M, Kitano S, Kasama K, Kawamura I, Inamine S, Wakabayashi G, Tani T, Kuwano H, Doki Y, Atomi Y and Kitajima M ; Japan Research Society for Endoscopic and Laparoscopic Treatments of Obesity : Results of a national survey on laparoscopic bariatric surgery in Japan : 2000-2009 : *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 4 : 138-142, 2011.
- 11) Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K and Schoelles K : Bariatric surgery : a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 292 : 1724-1737, 2004.
- 12) Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP and MacLean LD : Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*. 240 : 416-423, 2004.
- 13) Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM and Hunt SC : Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 357 : 753-761, 2007.
- 14) Seki Y and Kasama K : Current status of laparoscopic bariatric surgery. *Surg Technol Int*. 20 : 139-144, 2010.
- 15) Lee WJ, Chong K, Ser KH, Lee YC, Chen SC, Chen JC, Tsai MH and Chuang LM : Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *Arch Surg*. ; 146 : 143-148, 2011.
- 16) Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Aboud B, Nissen SE and Bhatt DL : Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 366 : 1567-1576, 2012.

- 17] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G and Rubino F : Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 366 : 1577-1585, 2012.
- 18] Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, Thomas AJ, Leslie DB, Chong K, Jeffery RW, Ahmed L, Vella A, Chuang LM, Bessler M, Sarr MG, Swain JM, Laqua P, Jensen MD and Bantle JP : Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia : the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA* 309 : 2240-2249, 2013.
- 19) Rubino F : Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care*. 31 Suppl 2 : S290-296, 2008.
- 20) Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, Kovack B, Bawa B, Koshy N, Lee H, Yapp K and Olivan B : Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 93 : 2479-2485, 2008.
- 21) Dalcanele L, Oliveira CP, Faintuch J, Nogueira MA, Rondó P, Lima VM, Mendonça S, Pajecki D, Mancini M and Carrilho FJ : Long-term nutritional outcome after gastric bypass. *Obes Surg* 20 : 181-187, 2010.
- 22] Birkmeyer JD, Finks JF, O'Reilly A, Oerline M, Carlin AM, Nunn AR, Dimick J, Banerjee M, and Birkmeyer NJO, for the Michigan Bariatric Surgery Collaborative : Surgical skill and complication rates after bariatric surgery. *N Engl J Med* 369 : 1434-1442, 2013.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)