

「肥満症治療学展望」別冊
メタボリックサージェリーの動向
ーわが国での健全な定着に向けてー

日本肥満症治療学会
メタボリックサージェリー検討委員会

メタボリックサージェリーの動向

－わが国での健全な定着に向けて－ の発行にあたり

高度肥満は、さまざまな合併症をもち、それらが重篤化する要因にもなるため減量治療が必要であるが、一般に治療は困難を極める。そこで内科的治療で効果の得られない症例に対し、肥満減量手術 (bariatric surgery) と呼ばれる外科手術療法が行われるようになり、わが国には約30年前に導入され、本学会の前身 (肥満治療研究会) が設立された。近年、外科治療の成果が上がり内視鏡下で行う術式が開発され、症例数の増加が見込まれる時期に、研究会は「日本肥満症治療学会」と改名、より安全で確実な外科手術を健全に広めるための指針として『日本における高度肥満症に対する安全で卓越した外科治療のためのガイドライン (2013年版)』をまとめ発表し、同時に全症例登録制度を開始した。また2014年に、肥満外科治療にはチーム医療が必須であることから、その推進のため、『肥満症の総合的治療ガイド』をまとめ出版した。同年には袖状胃切除術が保険収載され、それを契機に手術症例が増加しつつある。そうした状況の中、本学会の提唱するチーム医療の推進は概ね理解され、わが国の肥満外科治療は登録データベース結果からも着実に前進していると思われる。

ところで、肥満外科手術に対しては「bariatric surgery (肥満減量手術)」の言葉が用いられてきたが、消化管に手を加えることで、減量以外にさまざまな代謝異常を改善することが明らかになりつつある。特に2型糖尿病の改善度が著しいことから、糖尿病を対象とした手術治療は「diabetic surgery」とも呼ばれたが、最近、他にも代謝是正が多くみられることから「metabolic surgery」と呼ぶことが提唱され始めた。

そこで、今、この「メタボリックサージェリー」を我々がどのように理解し、対処していけばよいのかを明確にしておく必要があると考え、メタボリックサージェリー検討委員会が設立された。当学会としては、「メタボリックサージェリー」を単に2型糖尿病治療術と狭義に理解するのではなく、全身に各種代謝変動をもたらしていると広義にとらえ、まず最新の情報に基づいたまとめを小冊子として発行することにした。

肥満外科治療をより深くかつ広範に理解していくため本冊子を利用していただければ、幸いである。

日本肥満症治療学会

理事長 白井 厚治

メタボリックサージェリー検討委員会

委員長 谷 徹

第1章： メタボリックサージェリーとは？

I. Bariatric surgery から Metabolic surgery へ

高度肥満では、内科的な保存療法が必ずしも有効ではなく、合併症の進行を予防、あるいは改善させることが困難な場合が多い。こうした内科的保存治療が有効でない症例に消化管への外科的手法を加える手術療法が開発され、bariatric surgery (肥満減量手術) と呼ばれる分野が開かれた(1,2,3)。肥満、特に高度肥満では、過剰な体重による体への負荷がさまざまな合併症を生み、増悪させているのは周知である。過剰な体重を有する者に対する手術療法では、摂食抑制、また吸収抑制を介して減量が得られ、多くの病態、症状の改善が得られることが報告されている。それに伴い、bariatric surgery (肥満減量手術) という名称は広くゆきわたり、有効性評価も定着、認知されてきた。

しかも近年、外科手術による減量は、体重の減少に加え、さまざまな代謝異常の是正を伴うことが明らかとなった。最も顕著なのは、2型糖尿病の比較的早期改善である(4,5,6)。さらにいくつかの代謝異常の是正が早期にみられることから(7,8,9)、肥満に対する外科的療法を単に肥満減量手術と呼ぶことに不具合、あるいは抵抗感が生じるようになった。

こうした中、肥満外科手術によって糖尿病の改善が比較的早くに起こることが注目され、2002年にはdiabetic surgeryと呼ぶことが提唱された(4)。そして、糖代謝是正のメカニズムが明らかになるにつれ、消化管への外科手術は単に摂取エネルギーの減少による減量のみでなく、さまざまな消化管ホルモンバランスが変動することが明らかとなり、代謝的改善が望める、より有用性のある治療法として見直されるようになった。また、手術術式によって効果に相異があることも知られるようになった。さらに実績が積み重ねられ詳細に検討されるにつれ、metabolic surgeryなる用語が提唱され、現在、肥満外科手術をmetabolic surgeryと呼ぶことが一般的となってきた(11)。

一方、metabolic surgeryという言葉が、body mass index (BMI) の低い糖尿病患者を対象に行う手術を意味するものとして用いられることもあった。しかし、それは過ちであり、肥満外科治療は、消化管の機能変更をもたらすことで、体重減少以外に多くの代謝変動を引き起こしていることが明らかになってきたために、metabolic surgeryなる用語がbariatric surgeryをも含んだ適切な術語として本学会は採用した。これは、国際肥満外科学会のRuvino教授らも同様な考えで、2015年に改めてステートメントを出している(11)。

肥満外科治療をmetabolic surgeryと呼称することは、肥満手術の病態解析をより深く、より幅広く研究するうえで、重要な立脚点になりうると思われる。即ち、この概念をもって、今後、外科手術で消化管に手を加えることにより、消化管ホルモンを中心に、他のホルモン、サイトカインに関しても新しい生体環境ができ、それが、全身の糖・脂質・蛋白代謝是正に寄与する新しい機序の解明につながる可能性がある。

Metabolic surgeryを進めるうえで、新たな機構、機序の解明につながる可能性を念頭に注意深く観察していく必要がある。本委員会が冊子にまとめたのも、そこに目的がある。

<参考文献>

- (1) Robinson MK. Editorial:Surgical treatment of obesity—weighing the facts. *N. Engl. J. Med.* 361(5) : 520-521. doi: 10.1056/NEJMe0904837. PMID 19641209, July 2009.
- (2) Snow V, et al. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care:A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 142(7) : 525-531,2005.
- (3) Maggard MA, et al. Meta-analysis:surgical treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine* 142(7) : 547-559,2005.
- (4) International Diabetes Federation position statement on Bariatric Surgical and Procedural Interventions in the Treatment of Obese Patients with Type 2 Diabetes
- (5) Rubino F, et al. Diabetes Surgery:A New Approach to an Old Disease. *Diabetes Care* 32(Suppl 2) , 368-372 doi : 10.2337/dc09-S341,2009.
- (6) Halperin F, et al. Metabolic surgery for type 2 diabetes:efficacy and risks. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*20(2) : 98-105. doi:10.1097/MED.0b013e32835edbb0, Apr 2013.
- (7) Gill RS, et al. The benefits of bariatric surgery in obese patients with hip and knee osteoarthritis:a systematic review. *Obes Rev.*12(12) : 1083-9. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00926.x. Epub,2011 Aug 25.
- (8) Lassailly G, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients, *Gastroenterology* 149(2) : 263-510, Aug 2015.
- (9) Navarro-Díaz M, et al. Effect of Drastic Weight Loss after Bariatric Surgery on Renal Parameters in Extremely Obese Patients:Long-Term Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 17(12 Suppl 3) : 213-217, doi:10.1681/ASN.2006080917,2006.
- (10) Musella M, et al. Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility. *Surg Obes Relat Dis.* Jul-Aug;8(4) : 445-449. doi:10.1016/j.soard.2011.09.021. Epub 2011 Oct 6.
- (11) Rubino F. What is “metabolic surgery” ? *Bariatric News.* <http://www.bariatricnews.net/%3Fq%3Dopin...olic-surgery%25E2%2580%259Sep> 30,2015.

Ⅱ. 高度肥満各種合併症に対するMetabolic surgeryの概要

肥満は、高度になるほど合併症は増悪してくる。従来から指摘されている糖尿病、高血圧、脂質異常(高LDL血症、高VLDL血症)、高尿酸血症、脂肪肝、胆石、膝関節症、月経異常、睡眠時無呼吸症候群、肥満関連腎臓病などは、いったん発症すると、その進行程度は明らかに肥満度に相関する。さらに、狭義の代謝異常合併症群は、糖尿病、高血圧、脂質異常(高LDL血症、高VLDL血症)、高尿酸血症、脂肪肝などで、過剰体重それ自体による合併症群は、膝関節症、月経異常、睡眠時無呼吸症候群である。しかし、膝関節症においては、各種代謝異常を併せ持つ内臓脂肪型肥満のほうが重症度が高いこと(1,2)、また、睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome:SAS)もインスリン抵抗性亢進状態などを合併しており(3)、減量でSAS改善と共に、インスリン抵抗性亢進状態も解除されてくることが報告されている。一方、肥満に伴う不妊に関しても、インスリン抵抗性の関与が指摘され(4,5)、単なる過剰体重のみでなく、複雑にホルモン、サイトカインバランスが関与し合って合併症増悪をもたらしていることが明らかとなっている(表1)。したがって、今後、さまざまな外科手術術式においても、これらを幅広く考慮し、評価していくことが大切と思われる。ここにmetabolic surgeryなる用語を用いることの意味があると思われる。

次章以降、以上の考えに基づき、“metabolic surgery”の効果について、最も頻度の多い2型糖尿病、次いで1型糖尿病、さらには、それ以外の各種合併症に関し、現時点での成績をまとめ、述べる。

表1 肥満合併症と代謝異常および、肥満外科治療による改善効果

合併症	肥満による代謝異常要因	肥満外科治療による効果
2型糖尿病	インスリン抵抗性、アディポネクチン、インクレチン、TNF- α 、胆汁酸、腸内細菌	++
脂質異常症	インスリン抵抗性、胆汁酸	++
高血圧	レニンアルドステロン系	+
高尿酸血症	糖代謝、核酸代謝の亢進	+
脂肪肝	糖質過剰摂取、炎症、胆汁酸	++
肥満関連腎臓病	糸球体へ圧負荷	++
月経異常	性ホルモン代謝異常	+
睡眠時無呼吸症候群	インスリン抵抗性	++
整形外科的疾患	炎症惹起各種サイトカイン	+

詳細は、次章以降を参照

<参考文献>

- (1) Sowers MR, et al. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.*; 22(5) : 533-537. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833b4682, Sep 2010.
- (2) Conde J, et al.. Adipokines and Osteoarthritis:Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease, Article ID 203901, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2011/203901,2011>.
- (3) Ip MS, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1;165(5) : 670-676,2002.
- (4) Pasquali R, et al. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 12 Suppl 1:82-87, 1997.
- (5) Gambineri A, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metb Disord* 26(7) : 883-896,2002.

第2章：糖尿病に対する メタボリックサージェリー

I. Metabolic Surgeryの根拠資料

1. 主要学術団体におけるConsensus Statements

(1) The diabetes surgery summit consensus conference 2010

「Recommendations for the Evaluation and Use of Gastrointestinal Surgery to Treat Type 2 Diabetes Mellitus」

- ・胃バイパス術はBMI \geq 30 kg/m²、かつ管理不良の糖尿病を有する患者の合理的な治療選択肢である。
- ・bariatric surgeryは2型糖尿病を劇的に改善させるが、その機序の解明は糖尿病の病因理解のためにも重要である。(1)

(2) International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention

「Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes 2011」

- ・bariatric surgeryはBMI \geq 35kg/m²かつ内科的治療に抵抗性で、特に肥満関連合併症を有する2型糖尿病例に対して適切な治療法である。また状況により、30kg/m²<BMI<35kg/m²の症例に対しても適切となる。
- ・bariatric surgeryは心血管系合併症のリスク低減のための内科治療の補完として考慮すべきである。
- ・外科手術後は栄養管理の長期継続を必要とする。
- ・アジア人など高リスクの人種においては、上記BMIのカットオフ値を2.5kg/m²下げることが考慮される。(2)

(3) American Diabetes Association

「Standards of Medical Care in Diabetes—2015」

- ・bariatric surgeryはBMI \geq 35kg/m²かつ生活および薬剤治療困難の2型糖尿病例(特に制御困難な合併症を有する例)に考慮してもよい。
- ・bariatric surgeryを受けた2型糖尿病患者は生涯の生活指導および内科的管理を要する。(3)

(4) Asian Consensus Meeting on Metabolic Surgery (ACMOMS) 2010

「Recommendations for the use of Bariatric and Gastrointestinal Metabolic Surgery for Treatment of Obesity and Type II Diabetes Mellitus in the Asian Population」

- ・アジア系人種におけるbariatric surgery/gastrointestinal metabolic surgeryは、合併症のない患者においてはBMI>35kg/m²、合併症のある患者においてはBMI>32kg/m²を基準に考慮されるべきである。
- ・中心性肥満を有し、少なくとも2つ以上の代謝性疾患を合併している場合は、BMI>30kg/m²を基準に治療法の選択肢として考慮されるべきである。(4)

(5) IFSO-APC

「IFSO-APC consensus statement 2011」

- ・アジア人種において、bariatric surgeryは合併症の有無によらずBMI \geq 35kg/m²の患者に対し考慮されるべきである。また、bariatric/GI metabolic surgeryは、生活習慣改善困難や内科的治療抵抗性の2型糖尿病もしくは代謝疾患合併例に対しては、BMI \geq 30kg/m²の患者に対し考慮されるべきである。
- ・上記の治療困難例で、BMI \geq 27.5kg/m²の患者に対しては、状況により考慮しても良い。(5)

まとめ

純粋な減量外科としての適応基準は、BMI>35kg/m²として一致している (bariatric surgery)。

肥満に2型糖尿病を合併している場合 (metabolic surgery) の適応基準は、欧米ではBMI>30 ~ 35kg/m²まで幅がみられるが、アジアにおいてはBMI>27.5 ~ 32kg/m²とされ、欧米よりも低く設定されている (表2)。

表2 各statementにおけるbariatric/metabolic surgeryの適応基準の比較

	Diabetes Surgery Summit (2010)	International Diabetes Federation (2011)	American Diabetes Association (2015)	Asian Consensus Meeting (2010)	IFSO-APC: Asia Pacific Chapter (2011)
bariatric	-	-	-	BMI>35kg/m ²	BMI≥35kg/m ²
metabolic	BMI≥30kg/m ²	BMI>(30 ~) 35kg/m ²	BMI≥35kg/m ²	BMI>30 ~ 32kg/m ²	BMI≥(27.5 ~) 30kg/m ²

2. 2型糖尿病寛解の有効性を示した根拠についての報告 (randomized controlled trial)

(1) Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. (2008) (6) (EL-1b)

- ・胃バンディング術 (Bd) (n=30) と内科治 (n=30) との比較
- ・糖尿病寛解: 外科治療73%、内科治療13%
- ・観察期間: 24 ヶ月

(2) Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. (2011) (7) (EL-1b)

- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n=30) と袖状胃切除術 (SG) (n=30) との比較
- ・糖尿病寛解: RYGB93%、SG47%
- ・観察期間: 12 ヶ月

(3) Bariatric Surgery vs Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. (2012) (8) (EL-1b)

- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n=20)、胆膵路変更術 (BPD) (n=20) と内科治療 (n=20) との比較
- ・糖尿病寛解: 外科治療 (RYGB75%、BPD95%)、内科治療0%
- ・観察期間: 24 ヶ月

(4) Bariatric Surgery vs Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes (2012) (9) (EL-1b)

- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n=50)、袖状胃切除術 (SG) (n=50) と内科治療 (n=50) との比較
- ・糖尿病寛解: 外科治療 (RYGB42%、SG37%)、内科治療12%
- ・観察期間: 12 ヶ月

(5) Bariatric surgery vs intensive medical therapy for diabetes (2014) (10) (EL-1b)

- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n=50)、袖状胃切除術 (SG) (n=50) と内科治療 (n=50) との比較
- ・糖尿病寛解: 外科治療 (RYGB38%、SG24%)、内科治療5%
- ・観察期間: 36 ヶ月 (文献9と同一対象の長期成績)

- (6) Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes : analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. (2013) (11) (EL-1b)
- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n = 50)、袖状胃切除術 (SG) (n = 50) と内科治療 (n = 50) との比較
 - ・RYGBでは、同等の体重減少にて、SGよりも β 細胞機能を維持した。
 - ・観察期間:24 ヶ月
- (7) New Insights on Bariatric Surgery Outcomes (2013) (12) (EL-1b)
- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n = 60) と内科治療 (n = 60) との比較
 - ・糖尿病寛解:外科治療 (RYGB49%)、内科治療19%
 - ・観察期間:12 ヶ月
- (8) Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes:feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. (2014) (13) (EL-1b)
- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n = 19) と内科治療 (n = 19) との比較
 - ・糖尿病寛解:外科治療 (RYGB 56%)、内科治療 16%
 - ・観察期間:12 ヶ月
- (9) Long-term outcomes of bariatric surgery:a National Institutes of Health symposium. (2014) (14) (EL-1b)
- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n = 20) と胃バンディング術 (Bd) (n = 21) と内科治療 (n = 20) との比較
 - ・糖尿病寛解:外科治療 (RYGB 50%、Bd 27%)、内科治療 0%
 - ・観察期間:12 ヶ月
- (10) Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Single Anastomosis (Mini-)Gastric Bypass for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus:5-Year Results of a Randomized Trial and Study of Incretin Effect . (2014) (15) (EL-1b)
- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n = 30) と袖状胃切除術 (SG) (n = 30) との比較
 - ・糖尿病寛解: RYGB 60%、SG 30%
 - ・観察期間:60 ヶ月 (文献7と同一対象の長期成績)
- (11) Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes : 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. (2015) (16) (EL-1b)
- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n = 20)、胆膵路変更術 (BPD) (n = 20) と内科治療 (n = 20) との比較
 - ・糖尿病寛解:外科治療 (RYGB 37%、BPD 63%)、内科治療0%
 - ・観察期間:60 ヶ月 (文献8と同一対象の長期成績)
- (12) Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. (2015) (17) (EL-1b)
- ・Roux-Y胃バイパス (RYGB) (n = 20)、胃バンディング術 (Bd) (n = 21)、内科治療 (n = 20) の比較
 - ・糖尿病寛解:外科治療 (RYGB 40%、Bd29%)、内科治療 0%
 - ・観察期間:36 ヶ月 (文献14と同一対象の長期成績)

まとめ

2型糖尿病に対する外科手術の成績は、12M寛解率で見ると、RYGB 42～93%、SG 37～47%、Bd 44%であり(表3)、内科治療の12～19%に比し、著効を示している。しかし、寛解率はすべての治療法において観察期間とともに低下するため(表4 Mingrone, Shauer, Coucoulas, Lee)、いわゆるリバウンド傾向の対策が今後の課題である。

表3 2型糖尿病寛解率の内科治療、外科治療、術式別比較(観察期間12M)

著者	Shauer	Ikuramuddin	Haruperin	Courcoulas	Lee
年度	2012	2013	2014	2014	2011
国	米	米、台湾	米	米	台湾
観察期間	12M	12M	12M	12M	12M
寛解率(%)	RYGB42 SG 37 内科 12	RYGB 49 内科 19	RYGB 56 内科 16	RYGB 67 Bd 44	RYGB 93 SG 47

表4 2型糖尿病寛解率の内科治療、外科治療、術式別比較(観察期間24～60M)

著者	Dixon	Mingrone	Mingrone	Shauer	Courcoulas	Lee
年度	2008	2012	2015	2014	2015	2014
国	豪	伊	伊	米	米	台湾
観察期間	24M	24M	60M	36M	36M	60M
寛解率(%)	Bd 73 内科 13	RYGB 75 BPD 95 内科 0	RYGB 37 BPD 63 内科 0	RYGB38 SG 24 内科 5	RYGB 40 Bd 29	RYGB 60 SG 30

3. 1型糖尿病寛解の有効性を示した根拠についての報告

1型糖尿病に対する外科治療は、短期から長期の検討において、体重減少、血糖コントロールの改善をもたらす。(18,19,20) (EL-4)

1型糖尿病に対する外科治療はインスリン投与量を減少させ、また袖状胃切除術よりバイパス術のほうが、その効果は大きい。(19) (EL-4)

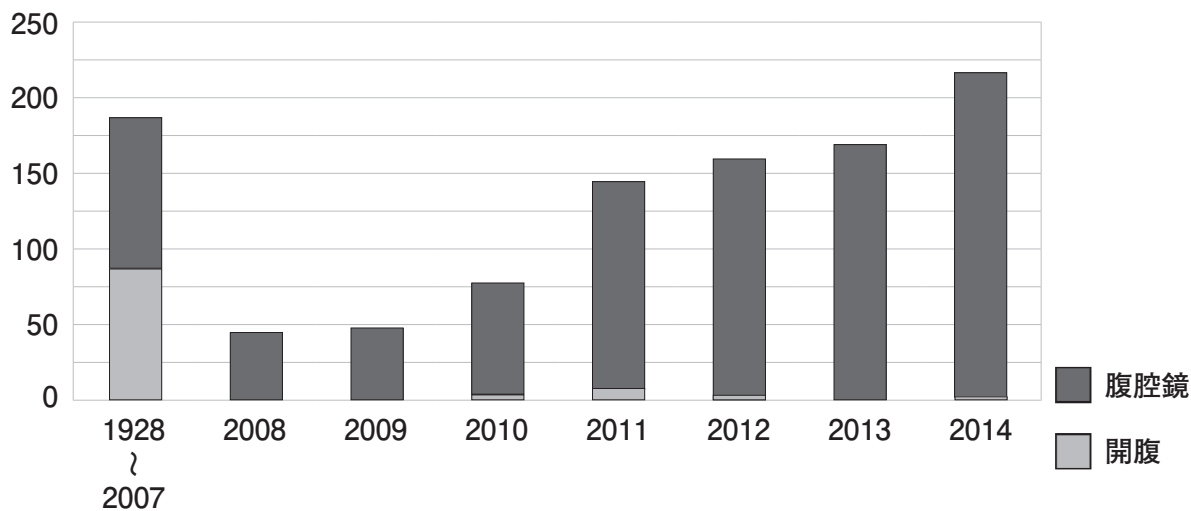
1型糖尿病に対する外科治療は、糖尿病合併症の進展を抑制している可能性がある。(20) (EL-4)

4. 本邦における肥満外科手術の成績

本邦登録(日本肥満症治療学会)による集計では、肥満症外科手術は2014年12月までに1,043例が施行されている(図1)。学会設立後の2008年以降の解析では、対象の平均BMIは42.1kg/m²であり(図2)、代謝疾患の併存率は、糖尿病59.9%、高血圧59.8%、脂質異常症67.4%であった(図3)。

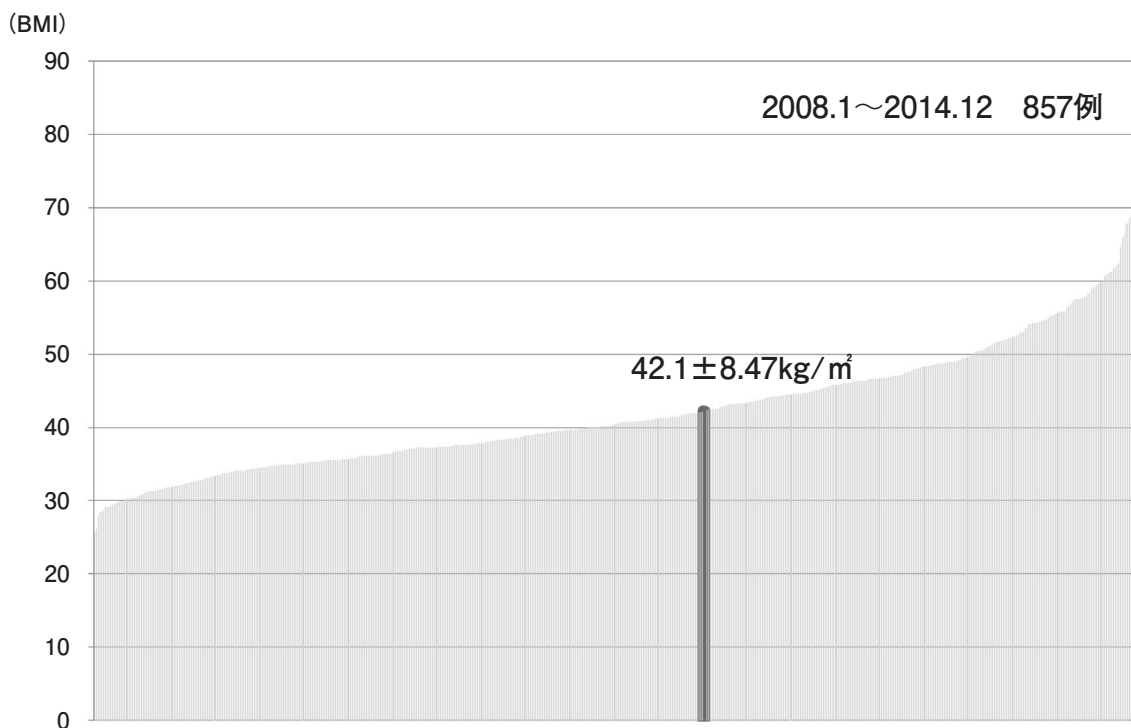
それぞれの改善率は(「改善」の基準は各施設による)、平均術後経過日数254日において、糖尿病95.4%、高血圧58.5%、脂質異常症60.5%であり(図4)、特に糖尿病では術式に関わらず良好な成績を示した(表5)。海外の長期成績報告によるリバウンドの傾向を踏まえ、今後は長期経過観察結果の解析・評価が課題である。

図1 本邦肥満症外科治療登録(日本肥満症治療学会データベース委員会集計)



1928 ~ 2007 : 186例 2008 ~ 2014.12 : 857例 計 1,043例
 年間登録数は学会が発足した2008年から増加傾向を示し、2014年総計1,000例を越した。

図2 登録症例のBMIの分布



外科治療施行症例の平均BMIは42.1kg/m²であった。

図3 肥満症外科治療登録症例の代謝疾患併存率

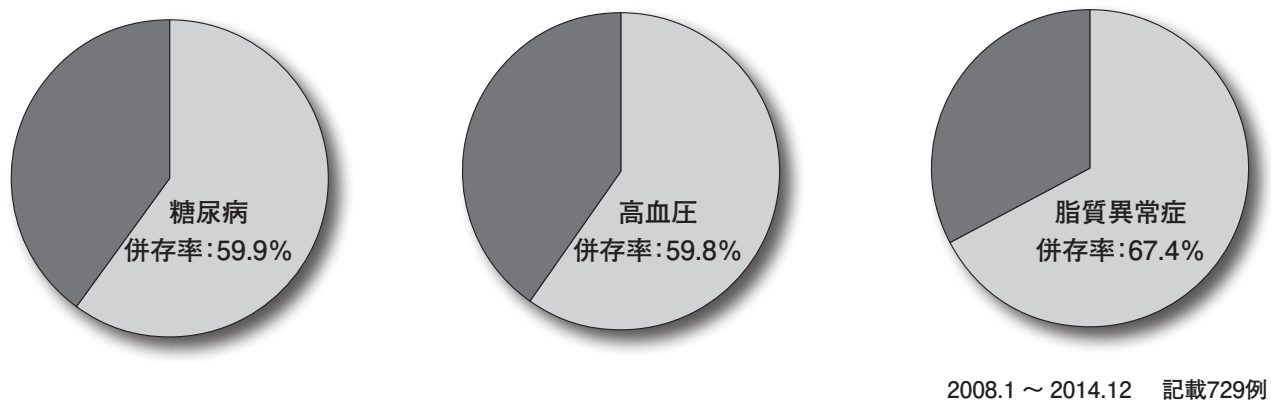
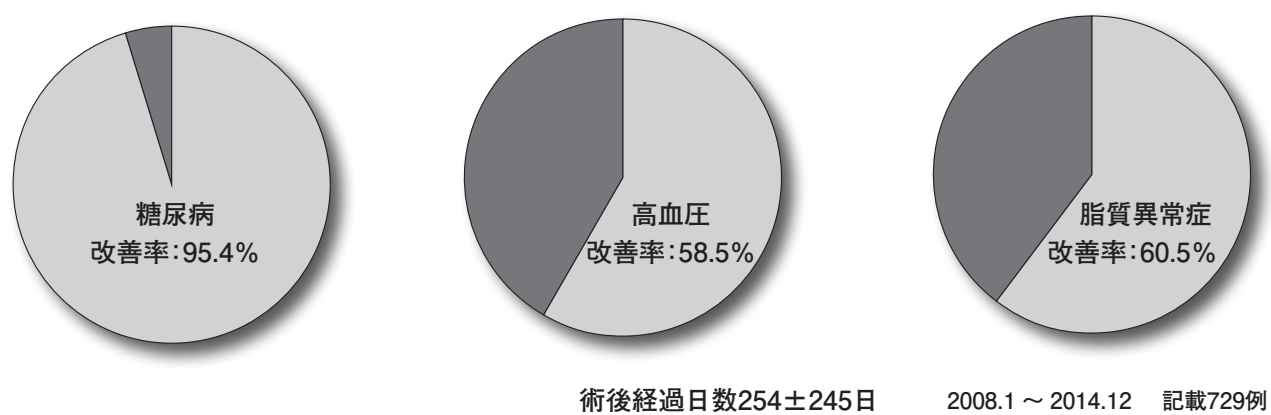


図4 各代謝疾患の改善率



糖尿病の改善率が最も顕著であった。注:改善の基準は各施設による

表5 術式別の代謝疾患改善率

	胃バンディング術 (Bd)	袖状胃切除術 (SG)	Roux-Y 胃バイパス (RYGB)
平均観察期間(日)	292	308	214
糖尿病改善率(%)	93.3	95.2	96.2
高血圧改善率(%)	67.0	62.2	51.0
脂質異常症改善率(%)	47.8	60.0	64.2

2008~2014.12 記載729例

<参考文献>

- (1) Rubino F, et al. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 251:399-405,2010.
- (2) Dixon JB, et al. An IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 55:367-382,2011.
- (3) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 38:Suppl.46-48,2015.
- (4) Lakdawala M, et al. Report:Asian Consensus Meeting on Metabolic Surgery. Recommendations for the use of Bariatric and Gastrointestinal Metabolic Surgery for Treatment of Obesity and Type II Diabetes Mellitus in the Asian Population. *Obes Surg* 20:929-936,2010.
- (5) Kasama K, et al. IFSO-APC Consensus Statements 2011. *Obes Surg* 22:677-684,2012.
- (6) Dixon JB, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes:a randomized controlled trial. *JAMA* 299:316-323,2008.
- (7) Lee WJ, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus:a randomized controlled trial.. *Arch Surg* 146:143-148,2011.
- (8) Mingrone G, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 366:1577-1585,2012.
- (9) Schauer PR, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 366:1567-1576,2012
- (10) Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes. *N Engl J Med* 371:682,2014.
- (11) Kashyap SR, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment.*Diabetes Care* 36:2175-2182,2013.
- (12) Ikramuddin S, et al. New Insights on Bariatric Surgery Outcomes. *JAMA*. 310:2401-2402,2013.
- (13) Halperin F, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes:feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 149:716-726,2013.
- (14) Courcoulas AP, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery:a National Institutes of Health symposium. *JAMA Surg* 149:1323-1329,2014.
- (15) Lee WJ, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Single Anastomosis(Mini-) Gastric Bypass for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus:5-Year Results of a Randomized Trial and Study of Incretin Effect. *OBES SURG* 24:1552-1562,2014.
- (16) Mingrone G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes:5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial.*Lancet* 386:964-973,2015.
- (17) Courcoulas AP, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment:A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 150(10) : 931-940,2015.
- (18) Middelbeek RJ, et al. Short-term insulin requirements following gastric bypass surgery in severely obese women with type 1 diabetes. *Obes Surg* 24(9) : 1442-1446,2014.
- (19) Raab H, et al. Obesity and metabolic surgery in type 1 diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 28 Suppl 2:31-34,2013.
- (20) Czupryniak L, et al. Long-term results of gastric bypass surgery in morbidly obese type 1 diabetes patients. *Obes Surg* 20(4) : 506-508,2010.

Ⅱ. 糖尿病寛解率についての術式間の比較と糖尿病寛解に及ぼす術前背景

1. 糖尿病寛解率についての術式間の比較

システマティックレビューとメタ解析において、糖尿病寛解率は吸収阻害法のほうが摂取制限法より高いことが報告されている。(1) (EL-1b)

具体的な術式比較では、システマティックレビューとメタ解析(3)、RCT (4)、前向き研究(5)で、Roux-Y胃バイパス(RYGB)は腹腔鏡下袖状胃切除術(LSG)と比較して糖尿病寛解率が高いことが報告されている。(EL-1b)

RCT (6)と後ろ向きコホート研究(7)で、スリーブバイパス術はLSGと比較して糖尿病寛解率が高いことが報告されている。(EL- 45)

解説

22,094名を検討したシステマティックレビューとメタ解析において、糖尿病寛解率は吸収阻害法のほうが摂取制限法より高率であることが報告されている。(1, 2)

Table1. Result of Different Types of Bariatric Surgery*

Result	Malabsorptive (BPD)	Restrictive (LAGB, VBG)	Combined (RYGB)
Excess weight loss,%	72	48-68	62
Resolution of comorbid conditions,% Type 2 diabetes	98	48-72	84
Hypertension	81	28-73	75
Dyslipidemia improved	100	71-81	94
Operative mortality rate,%	1.10	0.1	0.5

BPD=biliopancreatic diversion; LABG=laparoscopic adjustable gastric banding;

RYGB= Roux-en-Y gastric bypass; VBG= vertical-banded gastroplasty

*Mean values from a meta-analysis of 22,094 patients.

(文献7)

システマティックレビューとメタ解析(51研究、61,756名)において、糖尿病寛解率はRYGB vs LSG : 92.8% vs 85.5%であった。(3)

内科治療群と手術群(RYGBおよびLSG)(各群50名)のRCTにおいて、術後1年のHbA1cが6%未満であったのは、内科治療群 vs RYGB vs LSG : 12% vs 42% vs 37%であった(RYGB群とLSG群間には有意差なし)。(4)

RYGB(35名)とLSG(33名)の術後1年の糖尿病寛解率を比較。

RYGB vs LSG : 75.8% vs 60%。(5)

mini-GB(30名)とSG(30名)のRCT。

5年後にHbA1c 6.5%未満であった者の割合は、mini-GB (30名) vs SG : 69% vs 30% (P=0.016)。(6)
 性、BMIをマッチさせたスリーブバイパス(DJB-SG)とLSG。1年後までフォローできたDJB-SG群26名とLSG群29名の比較。HbA1c6.5%未満だったのは、DJB-SG群 vs LSG群93% vs 87%。術後1年でのHbA1cの低下は、-2.8% vs -2.1% (DJB-SG vs LSG, P=0.045)。(7)

術式比較のまとめ

design	follow up	人数(各群)	寛解率(%)				文献
			conventional	RYGB	LSG	SGB	
メタ解析	15～19m	5924 597		92.8	85.5		2
RCT	1y	50 50 50	12	42	37		3
後ろ向き	1y	35 33		75.8	60		4
RCT	5y	30 30			30	69 (mini-GB)	5
後ろ向き	1y	26 26			87	93 (DJB-SG)	6

2. 糖尿病寛解に及ぼす術前背景について

「糖尿病寛解に影響する因子として、年齢、糖尿病罹病期間、インスリン使用、血清CPR値、術前のHbA1c、術式(摂取制限法か吸収阻害法か)が報告されている。」(8,9,10,11,12)

「手術後の糖尿病寛解の予測方法として、ABCD score (11,12,13)、DiaRem score (14)が提唱されている。」

解説

SOS Study において、術後18年の経過観察研究では、糖尿病罹病期間が短いほど、糖尿病寛解率が高かった。(8)

RYGB 施行者505名の14ヵ月間の検討。インスリン使用の有無、罹病期間が糖尿病寛解に関連していた。(9)

RYGB 施行者71名、平均30ヵ月の検討。インスリン使用の有無とEWLが有意に関連していた。(10)

63名の基礎検討と176名のコホートで、1年後の糖尿病寛解に関連する因子を検討。年齢、BMI、血清Cペプチド値、糖尿病罹病期間が関連していた。ABCD scoreを寛解予測スコアとして提唱している。(11)

157名、術後5年の糖尿病寛解率を検討。ABCD scoreが高いほど、糖尿病寛解率が高かった。(13)

Table 1 Variables and point values used for the computation of age, body mass index, C-peptide, and duration of diabetes (ABCD score)

Variable	Points on ABCD index			
	0	1	2	3
Age (years)	≥40	<40		
BMI (kg/m ²)	<27	27 - 34.9	35 - 41.9	≥42
C-peptide (mmol/l)	<2	2 - 2.9	3 - 4.9	≥5
Duration of DM (years)	>8	4 - 8	1 - 3.9	<1

(文献13)

ABCD score	No. of Patients	Complete remission (HbA1c<6.0%)	Partial or complete remission (HbA1c<6.5%)	Improved (HbA1c<7%)
0	0	0	0	0
1	4	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)
2	1	0	0	1 (100.0%)
3	8	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)
4	13	4 (30.8%)	7 (53.8%)	9 (69.2%)
5	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	12 (80.0%)
6	14	11 (78.6%)	12 (85.7%)	13 (92.9%)
7	28	16 (57.1%)	25 (89.3%)	25 (89.3%)
8	24	18 (75.0%)	22 (91.7%)	23 (95.8%)
9	30	25 (83.3%)	27 (90.0%)	29 (96.7%)
10	20	17 (85.0%)	17 (85.0%)	19 (96.7%)
Overall	157	97 (61.8%)	124 (79.9%)	136 (86.6%)

(文献13)

RYGB施行者259名。5年後の糖尿病寛解に、インスリン使用の有無、年齢、術前HbA1cが関連していた。DiaRem scoreを寛解予測スコアとして提唱している。(14)

Table 5

A Pre-operative diabetes remission (*DiaRem*) score predicting the probability of diabetes remission after RYGB surgery

Our analysis identified two variables that were associated with remission (partial or complete) of diabetes in all T2D patients irrespective of insulin use (i.e., age and pre-operative HbA1c). In addition, antidiabetic medication was significantly associated with early as well as late remission in the non-insulin T2D group of patients (i.e., use of ISA+Sulf). These 3 variables and treatment with Insulin were used to develop the *DiaRem* score based on a weighting system for each variable (Table4). The *DiaRem* prediction score has a range of 0-22 and was stratified into 5 groups : 0-2 (highest probability), 3-7, 8-12, 13-17, 18-22 (lowest probability).

ISA : insulin sensitizing agent other than metformin.

Prediction factor		Score
Age (years)	If age < 40, enter 0 → If age 40-49, enter 1 → If age 50-59, enter 2 → If age 60+, enter 3 →	
HbA1c (%)	If HbA1c < 6.5, enter 0 → If HbA1c 6.5-6.9, enter 2 → If HbA1c 7.0-8.9, enter 4 → If HbA1c 9.0+, enter 6 →	
Other diabetes medications	If not using sulfonylureas or not using ISA, enter 0 → If on sulfonylureas and ISA, enter 3 →	
Treatment with Insulin	If not using insulin, enter 0 →	
	If using insulin, enter 10 →	
<i>DiaRem</i> Score (sum of individual components) →		

DiaRem score	寛解率 (%)	95% CI
0 ~ 2	88	83 ~ 92
3 ~ 7	64	58 ~ 71
8 ~ 12	23	13 ~ 33
13 ~ 17	11	6 ~ 16
18 ~ 22	2	0 ~ 5

(文献14)

<参考文献>

- (1) Buchwald H, et al. Bariatric surgery:a systematic review and meta-analysis. JAMA 292:1724-1737,2004.
- (2) Su-Hsin Chang, et al. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery:An Updated Systematic Review and Meta-analysis,2003-2012. JAMA Surg 149:275-287,2014.
- (3) Schauer PR, et al:Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes NEJM. 366:1567-1576,2012.
- (4) Nocca D, et al. Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Gastric Bypass on HbA1c Blood Level and Pharmacological Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Severe or Morbidly Obese Patients. Results of a Multicenter Prospective Study at 1 Year. Obes surg 21:738-743,2011.
- (5) Lee WJ, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Single Anastomosis(Mini-) Gastric Bypass for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus:5-Year Results of a Randomized Trial and Study of Incretin Effect Obes Surg 24:1552-1562,2014.
- (6) Lee WJ, et al. Duodenal-jejunal bypass with sleeve gastrectomy versus the sleeve gastrectomy procedure alone: the role of duodenal exclusion. Surg Obes Relat Dis 11:765-770,2015.
- (7) Vetter ML, et al. :Narrative review:Effects of bariatric surgery on Type 2 diabetes mellitus.Ann Intern Med. 2009;150:94-103.
- (8) Sjöström L, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications JAMA 311:2297-2304,2014.
- (9) Blackstone R, et al. Type 2 diabetes after gastric bypass:remission in five models using HbA1c, fasting blood glucose, and medication status. Surg Obes Relat Dis 8:548-555,2012.
- (10) Kadera BE, et al. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass is associated with greater weight loss. Surg Obes relat Dis 7:691-696,2011.
- (11) Lee WJ, et al. Predicting success of metabolic surgery:age, body mass index, C-peptide, and duration score. Surg Obes relat Dis 9:379-384,2013.
- (12) Lee WJ, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus:predicting the success by ABCD score. Surg Obes relat Dis. S1550,2014.
- (13) Lee MH, et al. Predictors of Long-Term Diabetes Remission After Metabolic Surgery. J Gastrointest Surg. 19:1015-1021,2015.
- (14) Still CD, et al. xChristopher D StillPreoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery:a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2:38-45,2014.

Ⅲ. 術後の栄養、QOL、糖尿病合併症に与える影響

1. 肥満外科手術の栄養欠乏に対するリスクについて

メタ解析において、術後1～3年において、一般的なマルチビタミンやミネラルを補給しても鉄(1)、ビタミンB₁₂(1)、銅(2,3,4)、亜鉛(2,3,4)が欠乏することが報告されているため、鉄・ビタミンB₁₂については追加補充することが推奨される。

術式別では、Roux-Y胃バイパス(RYGB)群と袖状胃切除(SG)群を比較すると、RYGB群においてビタミンB₁₂欠乏リスクが有意に高い(オッズ比3.55)。

また、鉄欠乏は月経過多のRYGB群に多く認められる。(5)

後ろ向き研究において、葉酸(6,7)、ビタミンA(8,9)、およびビタミンD(10)欠乏が報告されている。

特に吸収障害に伴う栄養欠乏、摂取状況による栄養欠乏がある場合は、術式や摂取状況に応じて生化学検査の定期的なモニタリングが推奨される。(11,12)

観察研究において、血清アルブミン値は低下しないという報告が多い。(13,14)(EL-4)

血清プレアルブミン値は、RYGB後は低下するという報告が多い。(15,16)(EL-4)

減量外科治療後は、体組成の改善、除脂肪体重の保持、基礎代謝の維持、満腹感の維持のために蛋白質摂取が重要である。蛋白質の必要量は、60～120g/日、または1.0～2.1g/IBWが推奨されている。(11,12,13,17,18)

解説

・ビタミンB₁₂、鉄

術式間(RYGB 66名、SG 66名)で比較したメタ解析。1年後、ビタミンB₁₂欠乏はRYGBで有意にリスクが高い(オッズ比3.55)。

鉄欠乏はオッズ比0.83で有意差なし。(1)(EL-1a)

貧血は男性のほうが女性より多く、女性では月経の有無により影響される。(3)(EL-2b:後ろ向きコホート研究)

・銅、亜鉛

銅欠乏に関するメタ解析(5スタディー)、術前vs 6ヵ月後 オッズ比 -0.47(p<0.03)。特にBPDにおいて低下は顕著であった。(2)(EL-2a:コホート研究)(3)(EL-2b:後ろ向きコホート研究)

亜鉛欠乏に関するメタ解析(11スタディー)、術前vs 6ヵ月後 オッズ比 -0.77(p<0.0001)。(4)(EL-1a:メタ解析)

・葉酸

RYGB 103名、SG 46名において、術前と1年後を比較した後ろ向き研究では、RYGB群において、術前の欠乏は1%であったが、術後は12%に増加していた。(6)(EL-3)

また、SG 54例において、術前と1年後を比較した後ろ向き研究では、術前の欠乏6%、術後は14%であった。(7)(EL-4:前向き前後比較) ただし、2つの論文とも、欠乏の理由はサプリメントの摂取不足である可能性があるとしている。

・ビタミンA

RYGB 30例において術前と術後1年を比較した後ろ向き研究では、術前欠乏7%、術後欠乏16%であった。(8)(EL-4)

RYGB 141例の後ろ向き研究では、術後1年の欠乏は11%であった。(9)(EL-4)

・ビタミンD

RYGB 123例において術前と術後1年を比較した後ろ向き研究では、血清25-OHは、術前 22.7ng/ml vs術後29.7ng/ml ($p<0.001$)。(10) (EL-4)

・蛋白

RYGB 427名において、術前と術後1年を比較した研究では、血清アルブミン値は低下しなかった。(13) (EL-5: レビュー)

RYGB 22例、SG 30名において、術前と術後1年を比較した研究では、血清アルブミン値は、両群とも低下しなかった。(14) 一方、プレアルブミン値は両群とも低下した。GB群(術前0.25g/L vs 術後 0.2 g/L)、SG群(術前0.23g/L vs 術後 0.19 g/L)。(14) (EL-4:前向き前後比較)

血清プレアルブミン値は、RYGB後は低下するという報告が多い(15,16) が、一方SG後の結果は一致していない。(14,15) (EL-4:前向き前後比較) (16) (EL-4:後ろ向き前後比較)

蛋白摂取の充足がlean massの保持と関連することが報告されている。(13) (EL-4:前向き前後比較) (17) (EL-4:後ろ向き前後比較)

各種ガイドラインによると、術後の蛋白必要量は、60～80g/日(1.0～1.5g/IBW) (11) (EL-6)、80～90g/日(1.5～2.1g/IBW)。(12) (EL-2a)

16の論文(ガイドライン、RCT、オープンラベル試験、レビュー)のレビューでは、60～120g/日(1.5～2.1g/IBW)または、0.95g/現体重。(13) (EL-4:前向き前後比較)

2. 肥満外科手術後の骨密度変化

肥満外科手術(RYBG)後に骨塩量、特に大腿頸部の骨密度が低下する。(19,20,21,22,23,24) (EL-1:RCT)

解説

2型糖尿病69名を生活習慣介入群、RYGB群、胃バンディング群に無作為に割り付け、3年間の観察を行った試験において、DEXA法にて骨塩量を評価した。3群とも骨量は有意に減少した。なかでもRYBG群での減少度は、生活習慣群と胃バンディング群に比較して有意に高かった。3年後の骨量減少(生活習慣vs RYBG vs 胃バンディング; -0.07 vs -0.32 vs -0.15 、RYGBに対する P 値 <0.001)。(19)

LSGを施行した女性36名について、術後1年の骨密度をDEXA法で測定した。腰椎骨密度は有意な変化なし($1.2 \pm 7.1\%$)、大腿頸部骨密度は有意に減少した($-6.2 \pm 7.0\%$ 、 $P<0.001$)。(20)

内科治療群、RYGB群、LSGの3群に分けて、2年間の観察を行ったRCT。骨密度をDEXAで測定した。腰椎骨密度は3群とも有意な変化なし。大腿頸部骨密は内科治療群では変化はなかったが、手術群で有意に減少した(RYGB -9.5% 、 $P<0.001$ 、LSG -9.2% 、 $P<0.001$)。(21)

3. 肥満外科手術後の低血糖出現リスク

肥満外科手術後には低血糖出現の自己申告は少なく、重症低血糖も稀である(20,21,22,24)。(EL-3:後ろ向きコホート研究)

アンケート調査や持続血糖モニタリング(CGM)の結果によると、軽度あるいは無自覚の低血糖頻度は高い。(25,26)
(EL-3:後ろ向きコホート研究、横断研究)

解説

肥満外科手術後には、後期ダンピング症候群様の低血糖の出現がみられるが、自己申告による発症頻度はRYGB術後で0.2%(22)、0.36%(23)、あるいは0.1%(24)であり、SG術後では0.02%(24)と低いと報告されてきた。

しかしアンケート調査では、450例の回答者と例数は少ないが、34%が術後に低血糖と思われる症状を経験していた。(25)

また重症低血糖は稀であるが、CGMの解析により多発する無自覚低血糖の存在が指摘されている。(26)

4. 肥満外科手術によるQOL変化

2型糖尿病患者の肥満外科手術後に、健康関連QOLが内科治療群と比較して高いことが報告されている。(27)(EL-1:RCT)

また、術前と術後を比較して、術後にQOLが向上することが報告されている。(28,29)(EL3:前後比較試験)

解説

60名の2型糖尿病患者を内科治療群、RYGB群、BPD群に無作為に割り付け5年間の観察を行った試験において、健康関連QOLを測定する包括的尺度であるSF-36を用いて評価したところ、内科治療群に比較して肥満外科治療群で高いスコアを示した。(27)

ドイツの研究では、2型糖尿病患者89名に対して肥満外科手術後にQOLが向上することが報告されている。(28)

BMI35kg/m²以下の東アジア人2型糖尿病患者86例に対して、肥満外科手術1年後にQOLを調査したところ、感情面と健康面、社会面のいずれの項目でもスコアの上昇が認められた。(29)

5. 肥満外科手術の糖尿病合併症に及ぼす影響

肥満外科手術により糖尿病細小血管合併症の発症・進展は抑制され、その効果は糖尿病罹病期間が短いほど大きい。(30,31)(E-L2:前向きコホート研究)

糖尿病網膜症については、手術群と内科治療群で経過に差を認めない。(32,33)(EL-2:前向きコホート研究)

一方、術後の急激な血糖改善により、網膜症が進行する例があることも報告されているため、術後は眼科の定期的なモニタリングが重要である。(33)

解説

SOS studyにおいて、非手術群260名、手術群343名を比較。平均観察期間18年。糖尿病細小血管合併症は網膜症、腎症、神経障害を合わせて検討した。(30) その結果、肥満外科手術による糖尿病寛解率と糖尿病細小血管合併症の発症は、糖尿病罹病期間が短いほど高率であった。

後ろ向きコホート研究において、手術群2,580名、非手術群13,371名を比較。

糖尿病細小血管合併症は、新たに発症した失明、レーザー治療、下肢切断、透析導入を合わせて検討した。(31) その結果、非手術群と比較して、手術群は、細小血管合併症HR0.39 (0.29 ~ 0.51)、大血管合併症HR0.22 (0.09 ~ 0.49)と有意に抑制された。

STAMPEDE試験(32)は、150名の2型糖尿病患者を内科治療群とRYGB群、SG群に割り付けて2年間行われた。この試験では糖尿病網膜症についても評価しているが、2年間で3群とも網膜症の状態にほとんど変化はみられず、各群間での差も認められなかった(33)。

肥満外科手術を施行した2型糖尿病患者318名。術前:68.6%は網膜症なし、18.9%はごく軽度、8.5%は軽度、4%は中等度以上。術後:73%は不変、11%は改善、16%は進行した。術後の網膜症の進行は、術後の高いHbA1c低下度、術前の網膜症重症度の高さに関連した。(34)

<参考文献>

- (1) Kwon Y, et al. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass:a meta-analysis. *Surg Obes* 10(4) : 589-597,2014.
- (2) Balsa JA, et al. Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery:differences between Roux-en-Y Gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 21(6) : 744-750,2011.
- (3) de Luis DA, et al. Zinc and copper serum levels of morbidly obese patients before and after biliopancreatic diversion:4 years of follow-up. *J Gastrointest Surg* 15(12) : 2178-2181,2011.
- (4) Freeland-Graves JH, et al. Patients at risk for trace element deficiencies:bariatric surgery. *J Trace Elem Med Biol* 28(4) : 495-503,2014.
- (5) Adam Kotkiewicz, et al. Anemia and the Need for Intravenous Iron Infusion after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Clinical Medicine Insights:Blood Disorders*:89-17,2015.
- (6) Toh SY, et al. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition* 25(11-12) : 1150-1156,2009.
- (7) Damms-Machado A, et al. Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 22(6) : 881-889,2012.
- (8) Madan AK, et al. Vitamin and trace mineral levels after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 16(5) : 603-606,2006.
- (9) Clements RH, et al. Incidence of vitamin deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a university hospital setting. *Am Surg* 72(12) : 1196-1202,2006.
- (10) Signori C, et al. Effect of gastric bypass on vitamin D and secondary hyperparathyroidism. *Obes Surg* 20(7) : 949-952,2010.
- (11) Aills L, et al. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surg Obes Relat Dis* 4(5 Suppl) : S73-108.2008.
- (12) Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update:cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *American Association of Clinical Endocrinologists:Obesity Society:American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity(Silver Spring)* 21 Suppl 1:S1-27,2013.
- (13) Raftopoulos I. et al. Protein intake compliance with morbidly obese patients undergoing bariatric surgery and its effect on weight loss and biochemical parameters. *Surg Obes Relat Dis* 7:733-742,2011
- (14) Verger EO, et al. Micronutrient and Protein Deficiencies After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy:a 1-year Follow-up. *Obes Surg*,2015 Jul 24.
- (15) Coupaye M, et al. Comparison of nutritional status during the first year after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 24(2) : 276-283,2014.

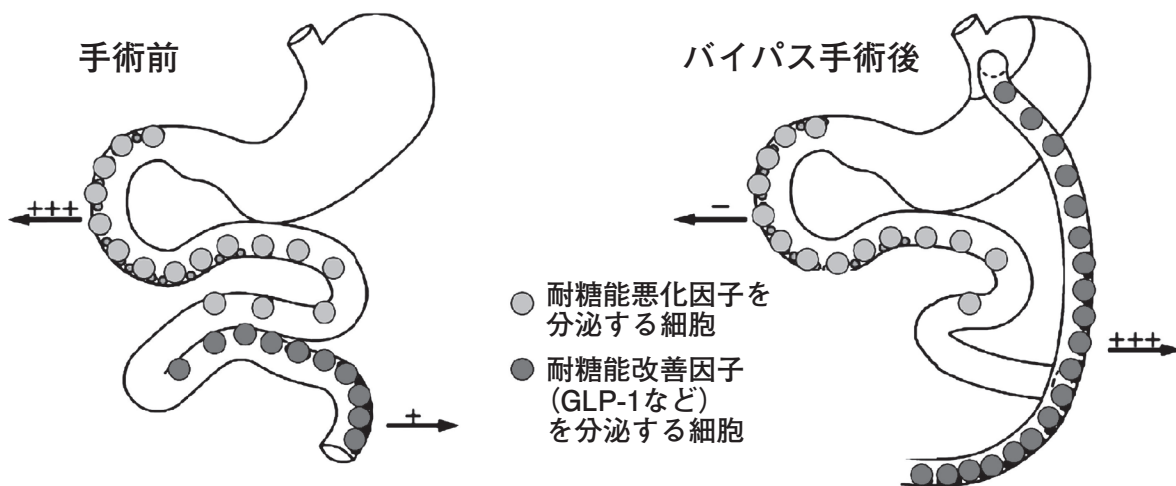
- (16) Sallé A, et al. Zinc deficiency:a frequent and underestimated complication after bariatric surgery. *Obes Surg* 20 (12) : 1660–1670,2010.
- (17) Moizé V, et al. Protein intake and lean tissue mass retention following bariatric surgery. *Clin Nutr Edinb Scotl* 32 (4) : 550–555,2013.
- (18) Faria SL, et al. Dietary protein intake and bariatric surgery patients:a review. *Obes Surg* 21(11) : 1798-1805,2011.
- (19) Courcoulas AP, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment:A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*2015 Jul 1. doi:10.1001/jamasurg.1534,2015.
- (20) Adamczyk P, et al : Body Size, bone mineral density, and body composition in obese women after laparoscopic sleeve gastrectomy:A 1-year longitudinal study *Horm Metab Res*. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1555758>,2015.
- (21) Maghrabi AH, et al : Two-year outcomes on bone mineral density and fracture incidence in patients with T2DM randomized to bariatric surgery versus intensive medical therapy. *Obesity* doi:10.1002/oby.21120,2015.
- (22) Marsk R, et al. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in sweden. *Diabetologia* 53:2307–2311,2010.
- (23) Kellogg TA, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome:Characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*:4:492–499,2008.
- (24) Sarwar H, et al. 3rd, Pender JR, et al. Hypoglycemia after roux-en-Y gastric bypass:The BOLD experience. *Obes Surg* 24:1120–1124,2014.
- (25) Lee CJ1, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity(Silver Spring)* 23(5) : 1079-1084,2015 May.
- (26) Halperin F, et al. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes*.869536. doi:10.1155/2011/869536,2011.
- (27) Mingrone G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes:5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 386(9997) : 964-973,2015.
- (28) Weiner S, et al. Quality of life of diabetic patients with medical or surgical treatment. *Nutr Hosp* 28 Suppl 2:66-77,2013 Mar.
- (29) Lee WJ, et al. Gastro-intestinal Quality of Life After Metabolic Surgery for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Obes Surg* 25(8) : 1371-1379,2015 Aug.
- (30) Sjostrom L, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. *JAMA* 311:2297-2304,2014.
- (31) Johnson BL, et al. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg* 216:545-558,2013.
- (32) Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567–1576
- (33) Singh RP, et al. Effect of bariatric surgery versus intensive medical management on diabetic ophthalmic outcomes. *Diabetes Care* 38(3) : e32-33,2015 Mar.
- (34) Murphy R, et al. Research:Complications:Progression of diabetic retinopathy after bariatric surgery. *Diabetic Medicine* 32,1212–1220,2015.

IV.メタボリックサージェリーの効果発現機序

1. インクレチン・消化管ホルモン

Bariatric surgeryにより消化管ホルモンの分泌が変化する。消化管ホルモンは、摂食行動ならびに糖代謝を制御することから、bariatric surgeryによる減量あるいは糖尿病の改善のメカニズムに関与していることが強く示唆されている。特にインクレチンの関与に注目して提唱されたのが、foregut hypothesis (前腸仮説) (1)およびhindgut hypothesis (後腸仮説) (2)である(図5) (3)。すなわち、前腸仮説とは、十二指腸および上部空腸が空置され術後食物が通過しないために、同部から分泌される抗インクレチン作用を持つ未知の物質(抗インクレチン因子)の分泌が阻害され、その結果、インクレチン作用が増強し糖尿病が改善するという仮説であり、一方の後腸仮説とは、下部小腸もしくは近位大腸に食後早期に大量の未消化の食物や胆汁・膵液が流入し、同部に分布するL細胞からのGLP-1のようなインクレチンの分泌が刺激され、その結果、糖尿病が改善するという仮説である。

図5 前腸仮説と後腸仮説



- (1) 食欲亢進ホルモンであるグレリンは、bariatric surgery術後、空腹時のピークが低下し、食欲亢進作用が減弱することが報告されている。(4) グレリンはインスリン分泌抑制作用、抗インスリンホルモン刺激作用を持つことから、糖尿病の改善にも関与していると考えられている。(5)
- (2) また、食欲抑制ホルモンであるGLP-1は、bariatric surgery術後糖負荷(あるいは食事負荷)後に過剰分泌が起こり、そのインクレチン作用により、糖尿病の改善に関与していることが示唆されている。(6)
- (3) げっ歯類では、グレリンやGLP-1シグナルを欠損した動物でも、袖状胃切除術のモデルでその減量・糖尿病改善効果がキャンセルされない(7, 8)ことから、これらのホルモンの関与に否定的な報告もあるが、遺伝子改変動物における恒常性の変化と解釈できるのかもしれない。(9)
- (4) もう一つのインクレチンであるGIPも、bariatric surgery術後糖負荷(あるいは食事負荷)後の過剰分泌が報告されており(10)、術後の糖尿病改善の関与が考えられている。また、食欲抑制ホルモンであるPYY (11)も、同様にbariatric surgery術後糖負荷(あるいは食事負荷)後の過剰分泌が報告されており、PYYには直接的な耐糖能改善作用はないが、減量効果への関与が考えられている。(12)

消化管ホルモンの関与を検討した論文は数多く存在するが、例えばGLP-1のように測定系が他のペプチドとの交叉反応で不正確であること、血中半減期が極めて短く不安定な物質であることなどからデータの信頼性に欠ける報告もあり得る。また、サンプル採取を空腹時に行うか糖(食事)負荷後に行うかで大きく値が変化すること、さらにbariatric surgeryの術式により影響を受けるホルモンの種類と値が異なることなど、論文の報告と解釈には十分に留意すべきである。

2. 胆汁酸、FXR/SHP、TGR5、FGF19

近年、bariatric surgeryの減量効果、代謝改善効果に胆汁酸シグナルの関与が示唆されている(図6,7)。

(ヒトでの論文)

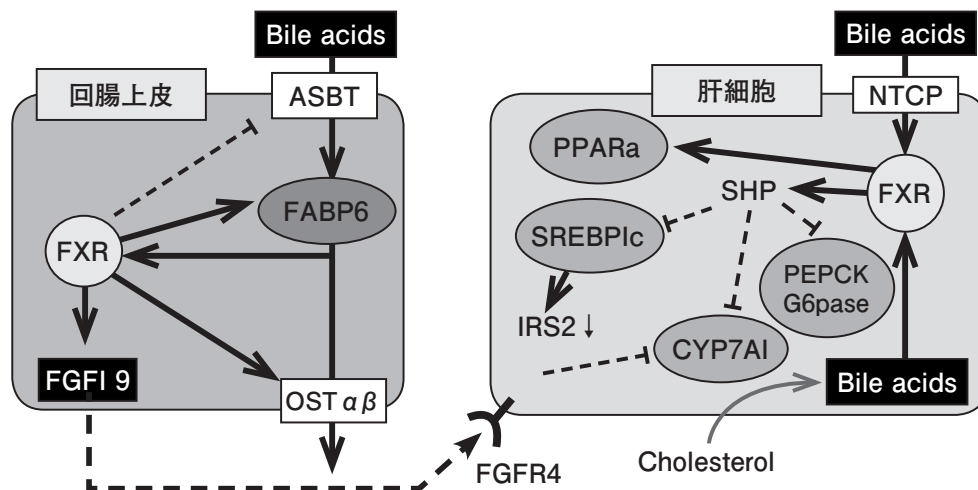
- (1) RYGB後に血中胆汁酸が上昇し、TSHが減少。TGR5-D2系と甲状腺ホルモンによる組織中エネルギー消費の増加が耐糖能の改善機序である可能性がある。(13)
- (2) LSGおよびRYGBにより、術後1 ヶ月、3 ヶ月に血中胆汁酸が上昇を認めた。(14)
- (3) RYGB術後3 ヶ月で血中胆汁酸とFGF19が上昇していた。(15)
- (4) LSG後に総胆汁酸は変化がなかったが、胆汁酸組成が変化し、またFGF19が高値であった。(16)
- (5) RYGB後に血中FGF19、胆汁酸が増加したが、LAGBでは変化がみられなかった。(17)
- (6) 骨格筋のTGR5下流遺伝子発現がRYGBのみで増加していた。(18)

(動物実験での結果)

- (1) 食餌誘発性肥満マウスのVSG後、血中胆汁酸増加、胆汁酸組成の変化と脂肪肝の改善を認めた。(19)
- (2) FXR knock-outマウスでsleeve gastrectomyの減量効果および糖尿病改善効果がキャンセルされる。この効果は胃の縮小効果ではなく胆汁酸腸肝循環の増幅、腸内細菌叢の変化によってもたらされると考えられる。(20)
- (3) ラットのRYGBモデル。血中胆汁酸は術後2週間から増加。BP-limbでのSHPとFGF15mRNAレベルが上昇しており、同部での再吸収上昇が示唆される。(21)
- (4) 食餌誘発性肥満ラットに対するileal interpositionで空腹時および食後の血中胆汁酸が上昇。interpositionした回腸の肛門側での胆汁酸量の減少や胆汁酸シグナルが低下。腸肝循環の短縮化が関与しているのではと推察。(22)

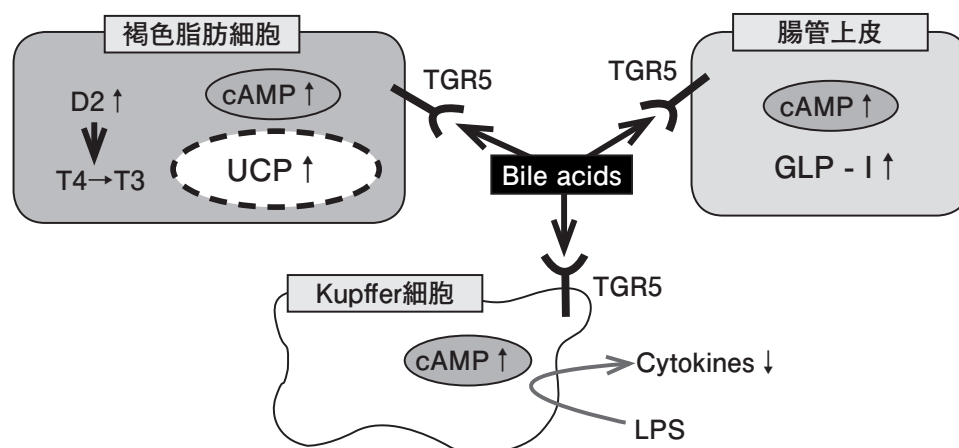
胆汁酸を介した代謝改善機序

図6 FXRを介した代謝改善効果



Bile Acid Synthesis ↓, Lipogenesis ↓, Gluconeogenesis ↓

図7 TGR5を介した代謝改善効果



3. アディポカインなど

レプチン

レプチンは脂肪細胞より分泌され、食欲の抑制、交感神経活動の亢進によるエネルギー代謝亢進などに関与するホルモンである。

- (1) レプチンはBMIと正相関し、肥満患者では正常コントロールと比較して有意に高値であり、胃バイパス術後に低下する。(23)
- (2) グレリンと比較しレプチンは短期のカロリー摂取により規定されるものではなく、脂肪組織の量により決定されるものであり、個々の代謝プロファイルをより反映する。(24)
- (3) レプチン抵抗性は肥満手術により緩和され、術後レプチンは有意に低下し体重減少量と相関する。(25,26,27)
- (4) レプチンは胃バイパス手術後1週間で有意に低下し、その後少なくとも1年間は低下したままである。(28)
- (5) 袖状胃切除後のレプチンは6ヵ月後には有意に低下する。(29)
- (6) 袖状胃切除術と胃バイパス術では体重減少量やレプチンの変化の差異は認めない。(30)
- (7) 胃バイパス後や袖状胃切除術後のレプチンの改善はグルコースホメオスタシスの急激な改善による脂肪細胞機能の変化による可能性がある。(31)

アディポネクチン

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンで、インスリン受容体を介さない糖取り込み亢進、脂肪酸の分解、インスリン感受性亢進、動脈硬化抑制作用、抗炎症作用など多くの作用を有する。

- (1) 肥満患者ではアディポネクチンは低下しており、BMI、内臓脂肪量とアディポネクチンは逆相関を呈する。(32)
- (2) 肥満外科手術によりアディポネクチンは上昇する。その変化量は、BMI、ウエスト周囲径、臀部周囲径、SSPG (steady state plasma glucose)と相関を認めた。(33)
- (3) 肥満外科手術により、アディポネクチンの上昇、その他の炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-6、高感度CRP)の低下を認め、インスリン抵抗性や脂質プロファイルも改善した。(34)
- (4) Swedish Obese Subjects (SOS) Studyにおける外科治療群1,570名について、術後2年の体重減少の程度に相関して、アディポネクチンの上昇を認めた。(35)

- (5) RYGBのほうがその他の術式と比較して有意な体重減少を認め、アディポネクチンの上昇やインスリン抵抗性の改善も有意であった。(36)
- (6) 短期的には、RYGBと袖状胃切除術における体重減少は同程度であり、アディポネクチンの上昇もほぼ同程度であった。(37)

TNF- α

TNF- α は炎症性サイトカインで主にマクロファージから産生される。IL-6、IL-8などの他の炎症性メディエーターの産生を誘導し、グルコースの細胞内への取り込みやインスリン感受性の低下をもたらす。先に述べたように、TNF- α の産生も胆汁酸シグナルにより制御されており、胆汁酸との関与も注目されている。

- (1) RYGB、SGともに術後1年で血中TNF- α 濃度低下を認めた。(38) (RYGB、SG 各24例)
- (2) RYGB術後6ヵ月において血中TNF- α 濃度の有意な低下を認めた。(39) (41例)
- (3) 非肥満女性と肥満女性の血中TNF- α 濃度に有意な差はなかった。肥満女性において6ヵ月の減量治療後、外科的・非外科的治療群のいずれにおいてもTNF- α の減少は認めなかった。(40) (非肥満女性100例、肥満女性112例(減量手術 21例、非外科的減量治療 75例))
- (4) 2011年までのRYGB、LAGB、BPD、SGに関する48の研究を選択しメタアナリシスを行ったところ、術後6ヵ月、1年、1年後以上のいずれの時点においても統計学的に有意な血中TNF- α レベルの低下は認めなかった。(41) (CRP、IL-6は有意に低下)

4. 腸内細菌

Bariatric surgeryにより腸内細菌の組成が変化する。減量手術後の腸内細菌叢の変化と糖尿病の改善との関連は、十分には明らかにされていない。腸内細菌叢の変化と関連し得る胆汁酸、FGF19、短鎖脂肪酸、PHあるいは腸管運動や術後の食事内容の変化を含めた多因子が複雑に絡み合うメカニズムが考えられている。(42,43)

- (1) 胃バイパス術後短期間(3～15ヵ月)で、代表的な腸内細菌の変化として、*Phylum Firmicutes*が減少し、*Phylum Bacteroidetes*が増加することが報告されている。(44,45,46) また、術後長期(9年)を経過した患者でも同様の腸内細菌の組成変化がみられ、減量手術を受けた患者の便を無菌マウスに移植すると減量効果を認められている。(47)
- (2) 高脂肪食肥満マウスで減量・糖尿病の改善を来す袖状胃切除モデルでは、糖尿病患者で増加する*Firmicutes*が減少するが、胆汁酸をリガンドとするfarsenoid-X receptor (FXR)を欠失したマウスにおいては、減量・糖尿病の改善がみられず、*Firmicutes*も減少しなかった。(48)

5. その他

Neural network

- (1) 肥満患者ではエネルギー摂取量のコントロールに明らかな異常を認めるが、バイパス術により、エネルギー摂取量が減ることで腸―脳ホルモンの相互調節機構が改善し、「適正」な食欲や嗜好に代わる可能性がある。(49)

Intestinal gluconeogenesis

- (1) 肥満外科手術により糖新生に関係する腸内ホルモンが変化することで、減量・糖尿病の改善が認められる。(50)
- (2) マウスでは十二指腸-空腸バイパス術後に空腸の栄養調節と腸-脳-肝ネットワークによる内在性の糖新生変化により血糖コントロールが改善したという報告がある。(51)
- (3) バイパス術によりGLP-1とインスリン分泌が改善することで食後血糖が改善する。
- (4) 内在糖新生に対するインスリン感受性も改善する。(52)
- (5) バイパス術後の腸内糖新生と脳への信号の変化が血糖やエネルギー摂取の恒常性を改善させる可能性がある。(53,54)

Gut-brain-liver neuronal axis

- (1) バイパス術後には腸-脳-神経中枢機構が変化する。
 - ①小腸に食物が入るとGLP-1が上昇し、②インスリンが分泌される。③インスリンにより肝臓での糖新生が抑制され、④下部小腸まで食物が到達すると腸内糖新生が亢進し、肝門部のグルコースセンサーを刺激する(これは小腸の短くすると起こる変化で術前にはみられない)。
 - ⑤肝門部グルコースセンサーから脳への求心性神経系へ情報が伝達され、⑥脳では空腹感を減らし、インスリン分泌を促すことで肝臓での糖新生をさらに抑制する。(55)

<参考文献>

- (1) Mason EE. The mechanisms of surgical treatment of type 2 diabetes. *Obes Surg* 15:459-461,2002.
- (2) Rubino F, et al. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 236(5) : 554-559,2002.
- (3) Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery:involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetologia* 52(11) : 2270-2276,2009.
- (4) Cummings, DE, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med* 346:1623-1630,2002.
- (5) Thaler JT, et al. Minireview:Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 150:2518-2525,2009.
- (6) Meryn S, et al. Pancreatic polypeptide, pancreatic glucagon and enteroglucagon in morbid obesity and following gastric bypass operation. *Int J Obes* 10:37-42, 1986.
- (7) Chambers AP, et al. The effects of vertical sleeve gastrectomy in rodents are ghrelin independent. *Gastroenterology* 144(1) : 50-52,2013.
- (8) Wilson-Perez HE, et al. Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like Peptide 1 receptor deficiency. *Diabetes* 62:2380-2385,2013.
- (9) Marzieh S, et al. Effects of glucagon like peptide-1 to mediate glycemic effects of weight loss surgery. *Rev Endocr Metab. Disord* 15:171-179,2014.
- (10) Laferrere B. et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30(7) : 1709-1716,2007.
- (11) Batterham RL, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Eng J Med* 349:941-948,2003.
- (12) Le Roux CW, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 243(1) : 108-114,2005.
- (13) Patti M, et al. Serum Bile Acids Are Higher in Humans With Prior Gastric Bypass:Potential Contribution to Improved Glucose and Lipid Metabolism. *Obesity* 17:1671-1677,2009.
- (14) Nakatani H, et al. Watanabe M, Hirose H, Itoh H. Serum bile acid along with plasma incretins and serum high-molecular weight adiponectin levels are increased after bariatric surgery. *Metabolism* 2009; 58:1400-1407

- (15) Jansen P, et al. Alterations of Hormonally Active Fibroblast Growth Factors after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Dig Dis* 29:48–51,2011.
- (16) Belgaumkar AP, et al. Changes in Bile Acid Profile After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy are Associated with Improvements in Metabolic Profile and Fatty Liver Disease. *Obes Surg*. E-pub,2015.
- (17) Pournaras D, et al. The Role of Bile After Roux-en-Y Gastric Bypass in Promoting Weight Loss and Improving Glycaemic Control. *Endocrinology* 153:3613–3619,2012.
- (18) Kohli R, et al. Weight Loss Induced by Roux-en-Y Gastric Bypass But Not Laparoscopic Adjustable Gastric Banding Increases Circulating Bile Acids. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E708–712,2013.
- (19) Myronovych A, et al. Vertical sleeve gastrectomy reduces hepatic steatosis while increasing serum bile acids in a weight-loss-independent manner. *Obesity* 22:390-400,2014.
- (20) Ryan K, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 509:183-188,2014.
- (21) Bhutta H, et al. Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Bile Acid Metabolism in Normal and Obese Diabetic Rats. *PLoS One* 10(3) : e0122273,2015.
- (22) Kohli R, et al. Intestinal adaptation after ileal interposition surgery increases bile acid recycling and protects against obesity-related comorbidities. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 299:G652-660,2010.
- (23) Chen J, et al. Serum leptin levels are inversely correlated with omental gene expression of adiponectin and markedly decreased after gastric bypass surgery. *Surg Endosc* 26(5) :1476-1480,2012.
- (24) Faraj M, et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin,leptin,and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88(4) :1594-1602,2003.
- (25) Beckman LM, et al. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure:a review. *J Am Diet Assoc* 110(4) :571-584,2010.
- (26) Ram E, et al. The relationship between BMI, plasma leptin, insulin and proinsulin before and after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg* 15(10) :1456-1462,2005.
- (27) Chan WP, et al. Physiology of Weight Loss Surgery. *Surg Clin North Am* 91(6) :1149-1161,2011.
- (28) Lindegaard KK, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial inflammation-related parameters in obese subjects with normal glucose tolerance and in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic syndrome* doi:10.1186/s13098-015-0012-9. eCollection,2015.
- (29) Gumbau V, et al. A Prospective Study on Inflammatory Parameters in Obese Patients After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 24(6) :903-908,2014.
- (30) Woelnerhanssen B, et al. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy--a prospective randomized trial. *Surg Obes Relate Dis* 7(5) :561-568,2011.
- (31) Terra X, et al. Long-term Changes in Leptin,Chemerin and Ghrelin Levels Following Different Bariatric Surgery Procedures:Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 23(11) :1790-1798,2013.
- (32) Okamoto Y, et al. Adiponectin:a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clinical Science* 110(3) : 267-278,2006.
- (33) Yang WS, et al. Weight Reduction Increases Plasma Levels of an Adipose-Derived Anti-Inflammatory Protein, Adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86(8) : 3815-3819,2001.
- (34) Illán-Gómez F, et al. Obesity and inflammation:change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes.Surg* 22(6) : 950-955,2012.
- (35) Herder C, et al. Adiponectin and bariatric surgery:associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care* 37(5) : 1401-1409,2014.
- (36) Butner KL, et al. A Review of Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass vs Restrictive Bariatric Surgery: Impact on Adiponectin and Insulin. *Obes.Surg* 20(5) : 559-568,2010.
- (37) Benedix F, et al. Weight loss and changes in salivary ghrelin and adiponectin:comparison between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass and gastric banding. *Obes.Surg* 21(5) : 616-624,2011.
- (38) Viana EC, et al. Gastric bypass and sleeve gastrectomy:the same impact on IL-6 and TNF- α . *Prospective Clinical Trial*. *Obes Surg* 23(8) :1252-1261,2013.

- (39) Netto BD, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Decreases Pro-inflammatory and Thrombotic Biomarkers in Individuals with Extreme Obesity. *Obes Surg* 25(6) :1010-1018,2014.
- (40) Silva-Nunes J, et al. Factors Related with Adiponectinemia in Obese and Normal-Weight Women and with Its Variation in Weight Loss Programs. *Obes Facts* 6(2) :124-133,2013.
- (41) Rao SR. Inflammatory markers and bariatric surgery:a metaanalysis. *Inflamm Res* 61(8) :789-807,2012.
- (42) Seeley R, et al. The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell Metab* 21:369-378,2015.
- (43) Liou AP, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 5(178) : 178ra41,2013.
- (44) Zhang H, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci* 106(7) : 2365-2370,2009.
- (45) Kong LC, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity:increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr* 98(1) :16-24,2013.
- (46) Graessler J, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes:correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J*. 13(6) : 514-22,2013.
- (47) Tremaroli V, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab* 22:228-238,2015.
- (48) Ryan KK, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 509, 183-188,2014.
- (49) Ochner CN, et al. The neurohormonal regulation of energy intake in relation to bariatric surgery. 100(5) :549-559,2010.
- (50) Thomas S, et al. Bariatric Surgery and the Gut Hormone Response. *Nutr Clin Pract* 25(2) :175-182,2010.
- (51) Yamamoto H, et al. Potential mechanisms mediating improved glycemic control after bariatric/metabolic surgery. *Surg Today* [Epub ahead of print],2015
- (52) Mithieux G. Influence of diabetes surgery on gut-brain-liver axis regulating food intake and internal glucose production. *Nutr Hosp* 28 Suppl 2:109-114,2013.
- (53) Mingrone G, et al. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab* 35(6 Pt 2) :518-523,2009.
- (54) Mithieux G. A novel function of intestinal gluconeogenesis:Central signaling in glucose and energy homeostasis. *Nutrition* 25(9) :881-884,2009.
- (55) Mithieux G. Influence of diabetes surgery on gut-brain-liver axis regulating food intake and internal glucose production. *Nutr Hosp* 28 Suppl 2:109-114,2013.

第3章:糖尿病以外の疾患に対する メタボリックサージェリー

近年、肥満外科手術(metabolic surgery)により、第2章で紹介した糖尿病はもとより、種々の肥満合併疾患の改善が得られることが明らかになってきた(表6)。本章では、糖尿病以外の疾病に対する効果をまとめた。

表6 肥満合併疾患に対する外科治療の効果

疾患名	疾患に対する肥満外科治療の効果	エビデンスレベル	内科治療との比較(注)
2型糖尿病	2型糖尿病に対する効果は多くのRCTにて確認されている。有効性は減量に先立って見られ、寛解率は術式で異なり、経時的に低下するものの10年後も持続する報告がある。術前条件として、高齢でない、病歴が短いなどが挙げられている。手術適応BMIは欧米よりアジアで低く設定されている。	EL-1b	○
1型糖尿病	体重減少、血糖コントロールの改善、インスリン投与量の減少をもたらす。胃バイパス術でより有効。	4	△
脂質異常症	中性脂肪値やHDLコレステロール値の改善は認めるが、LDLコレステロール値の改善は一定の見解がない。胃バイパス術でより有効。	1a～1b	○
高血圧	血圧は改善するが、内科治療に対する優位性は不明である。胃バイパス術でより有効。	1a～1b	△
睡眠時無呼吸症候群	症状やAHIが改善する。30～40%の例で治癒する。	1b～4	◎
心不全(肥満心筋症)	内科的にコントロールされた心不全患者には施行可能である。外科治療により心機能は改善する。	5	○
腎障害(肥満関連腎臓病)	eGFRの改善が報告されている。	3	○
肝障害(NAFLD)	NAFLDに対しては、組織学的に高い改善率が認められる。胃バイパス術でより有効。NASHに対しては慎重論がある。	2b～3	○
精神疾患	術後1～2年までは、抑うつ症状や食行動異常などの精神症状は改善することが多いが、長期的には不明である。	1b～3	△
整形外科的疾患	膝関節症に関しては症状や所見を改善させるが、股関節症や腰痛症に関しては一定の見解がない。	2b	○
不妊症	無月経を改善し、妊娠率や出産率を改善する。PCOSを有する女性の妊娠率を上昇させる。	2b～5	○
悪性腫瘍	全悪性腫瘍、特に大腸癌の発生率が抑制される。	3	○

注:◎優れている、○優れている(比較試験がない、あるいは優位性が限定的なもの)、△一定の見解がない、×劣っている)

脂質異常症

肥満外科治療によって、血清の中性脂肪値やHDLコレステロール値の改善が認められる。血清LDLコレステロール値の改善については明確でない(1,2,3)。(EL-1b)

術式については、Roux-en-Y胃バイパス(RYGB)群と調節性胃バンディング(AGB)群を比較すると、脂質異常症としての寛解率はRYGB群が60.4%、AGB群22.7%で、RYGB群の効果がより大きかった。(4)(EL-1a)

肥満外科治療による脂質異常症の改善は、短期的には認められている。しかし、長期的な効果は明らかでない。(5,6) (EL-1a)

Roux-en-Y胃バイパス(RYGB)術後では、血漿中の総胆汁酸濃度が高いほど、空腹時の血中トリグリセリド値は低くなり、術後の脂質改善が胆汁酸の変化に関わっている可能性がある。(7) (EL-4)

胆腸バイパスなどの消化吸収が低下する術式では、術直後から便中のコレステロール含有量が増加する。(8) (EL-2a)

高血圧

肥満外科治療による高血圧症の改善には、主に体重減少と内臓脂肪量の低下が関与している。(9) (EL-2a)

肥満外科治療と内科的治療の高血圧への効果を調べたメタ解析では、外科治療群が内科的治療群との比較で、平均値で収縮期血圧が -8.8mmHg 、拡張期血圧が -0.4mmHg となったが、有意差は認めていない(収縮期 $p=0.32$ 、拡張期 $p=0.77$)。(10) (EL-1a)

Roux-en-Y胃バイパス(RYGB)群と内科的治療群を比較すると、術後12ヵ月後の収縮期血圧 $<130\text{ mmHg}$ を含む複合プライマリーエンドポイントでRYGB群が49%と内科的治療群は19%と有意に収縮期血圧が改善した。(11) (EL-1b)

睡眠時無呼吸症候群

肥満外科治療により睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome:OSAS)症状は改善し、その改善程度は内科的治療より優れている。(12,13,14) (EL-1b)

肥満外科治療によるOSAS改善により、体重減少とは別に、IL-6やTNF- α といった炎症性マーカーを減少させ、インスリン抵抗性を改善させている可能性がある。(15) (EL-4)

AHI(Apnea hyponea index)によるOSA診断を行うと、肥満外科治療によりAHIは有意に減少するが、治癒に至るのは3~4割であり、残りはOSAが遺残する。(16,17) (EL-1b)

体重減少はAHIの改善と完全には相関せず、最大体重減少時においても高度肥満症患者の肥満外科治療術後はいまだ肥満症であることから、OSAに対するCPAP治療は継続すべきである。(18) (EL-4)

心不全

肥満外科治療は内科的にコントロールされた心不全患者には安全に施行可能で、術後EF(ejection fraction ratio)の改善や他の心機能改善が得られる。(19,20,21,22) (EL-5)

末期心不全肥満症患者に対する心移植へのブリッジ手術としての肥満外科治療が考慮されることがある。(23,24) (EL-5 or -6)

肥満外科治療による心不全改善機序として、体重減少に伴う心室壁厚の低下や左室形状の正常化だけでなく、metabolic effectとしてのレプチン減少が左室肥大の退縮につながる事が報告されている。(25) (EL-4)

肥満関連腎臓病

25名の慢性腎臓病合併高度肥満症(BMI平均値49.8)に肥満外科治療を行うことで、6ヵ月後、12ヵ月後にGFRが改善した(47.9から6ヵ月後56.6、12ヵ月後61.6 ml/min/m²)。(26) (EL-3)

肥満外科治療による肥満関連腎症の改善機序としては、メタボリックシンドローム、糖尿病、高血圧の改善と腎糸球体へ圧負荷の低下等に伴う可能性が示されている。(27) (EL-2a)

非アルコール性脂肪性肝疾患

肥満外科手術後に、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)は改善し、脂肪変性、脂肪性肝炎と肝線維化の改善率または寛解率は、それぞれ91.6%、81.3%、65.5%である。(28) (EL-2b)

アメリカの複数のガイドラインでは、NAFLDおよび非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)を伴う肥満患者に対して肥満外科手術を適応外とすべきではない、としている。(29) (EL-2b)

NASHについては69.5%に完全寛解が得られたとの報告はあるが(28)、無作為化比較試験が報告されていないことから、NASHの治療を目的とした肥満外科手術は時期尚早である。(30) (EL-2b)

術後のNAFLDの組織学的評価では、調節性胃バンディング術(AGB)に比較してRoux-en-Y胃バイパス術(RYGB)の効果が優れているが(31)、腹腔鏡下袖状胃切除術(LSG)の効果については示されていない。(32) (EL-3) 一方で、RYGBと袖状胃切除術では、両群ともNAFLDやNASHのスコアは改善したが、両群間に有意差は認めなかった(33)。(EL3)

RYGB術後では、有意な体重減少が得られる以前から肝脂肪量の減少と肝臓のインスリン感受性の改善が見られることから、体重減少とは独立したNAFLD改善機序が存在することが示唆されている。(34) (EL-2b)

肥満外科治療後にみられる血中GLP-1の増加が、NAFLDにおける肝脂肪量減少、肝インスリン感受性改善に関与している可能性が推測される。(35,36,37) (EL-4)

精神疾患

術前の精神障害と術後の体重減少は、必ずしも関連があるとは言えない。(38,39) (EL-2b)

術後1～2年までは食行動異常は改善することが多いが、その後、食行動異常が再燃することも多い。(38,39) また術後も30～40%に食行動異常が残存する。(40) (EL-2a)

術後1～2年までは抑うつ症状は改善することが多いが、その後、抑うつ症状が再燃するという報告と、5～10年後も効果が持続するという報告がある。(38,39,41) また、術後の抑うつ症状と体重減少との間には関係があるとされる。(38,39,41) (EL-2a)

術後の自殺率は一般人口より高く、特に術後2～3年の以降に頻度が高い。(42) しかし高度肥満自体で自殺率が高く、手術自体の自殺への関与は不明である。(43,44) (EL-3)

整形外科的疾患

肥満外科治療による体重減少は、膝関節痛を改善させ(45,46,47,48)、また膝関節裂隙の狭小化や、膝関節機能を改善させる。(48) 股関節痛の改善については議論が分かれている。(46,47) (EL-2b)

MetS コンポーネントの集積は変形性膝関節症(OA)の発症および進行のリスクとされ、またOAとMetSの病態は共に炎症性サイトカインによって誘導されるいくつかのメディエーター、すなわち、ROS、酸化LDL、レプチンやアディポネクチンなどのアディポカイン、NOなどに関連する。(50,51) (EL-6)

肥満者では手指の関節のような非荷重関節においてもOAの発症率が高いことが疫学的に示されていることから、機械的ストレスのみで肥満とOAの関連を説明することはできない。(52,53,54) (EL-6)

肥満外科治療に引き続いて人工関節置換術を施行すると、膝関節症や股関節症の指標が改善し、患者満足度も高い。(55) (EL-2b)

肥満外科治療が腰痛を改善させるかについては議論が分かれている。(56,57) (EL-3)

不妊症

不妊のある高度肥満女性に対しての肥満外科治療は、良好な妊娠率、出産率をもたらす。(58) (EL-5)

肥満外科治療は、肥満により延長していた卵胞期を短縮させ、女性の性機能を改善させる。(59) (EL-2b)

肥満外科治療は、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)を有する高度肥満女性の妊娠率を上昇させる。(60,61) (EL-2b)

PCOSを有する高度肥満女性ではTNF- α 、レプチンの上昇がみられるが、エネルギー制限食によるダイエットはPCOS患者の血中レプチン濃度を減少させた。(62) (EL-1a)

男性の肥満患者で、肥満外科治療を行った群と食事療法と運動療法のための群において、1年後のテストステロン値や勃起機能の改善が、外科治療群で優位に高かった。(63) (EL-1a)

悪性腫瘍

SOS studyを含む後ろ向き研究のメタアナリシスでは、手術により肥満に関連した全悪性腫瘍の発生率が抑えられ、個別にみると大腸癌の発生率が抑制された。(64,65) (EL-3)

肥満ではナチュラルキラー細胞(NK細胞)の活性が低下しているが、Roux-en-Y胃バイパス(RYGB)術後はその活性が高まる。(63) (EL-4)

<参考文献>

- (1) Raffaelli M, et al. Effect of gastric bypass versus diet on cardiovascular risk factors. *Annals of Surgery* 259:4,2014.
- (2) Ruiz-Tovar J, et al. Serum cholesterol by morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy and additional physical activity. *OBES SURG* 24:385-389,2014.
- (3) Ikramuddin S, et al. 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*, June 5, 2013—Vol 309, No. 21.
- (4) Puzziferri N, et al. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery A Systematic Review. *JAMA*. 312(9) : 934-942,2014.
- (5) Ricci C, et al. Early Impact of Bariatric Surgery on Type II Diabetes Hypertension, and Hyperlipidemia:A Systematic Review,Meta-Analysis and Meta-Regression on 6,587 Patients *OBES SURG* 24:522-528,2014.
- (6) Ricci C, et al. Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type II Diabetes,Hypertension and Hyperlipidemia:A Meta-Analysis and Meta-Regression Study with 5-Year Follow-Up. *OBES SURG*, 21,September2014.
- (7) Patti ME, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass:potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity*;*17*(9) :1671-1677, 2009 Sep.
- (8) Corradini SG, et al. Comparison of changes in lipid profile after bilio- intestinal bypass and gastric banding in patients with morbid obesity. *Obes Surg*.15.P367-377, 2005 Mar.
- (9) Flores L, et al. Longitudinal changes of blood pressure after weight loss:factors involved. *Surg Obes Relat Dis*;*11*: 215-221. 2015.
- (10) Gloy VL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity:a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*2013;347:f5934.
- (11) Ikramuddin S, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass versus Intensive Medical Management for the Control of Type 2 Diabetes, Hypertension and Hyperlipidemia:An International, Multicenter, Randomized Trial *JAMA* 309:2240-2249,2013.
- (12) Buchwald H, et al. Bariatric surgery:a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292(14) : 1724-1737,2004.
- (13) Sarkhosh K,et al. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea:a systematic review. *Obes Surg* 23 (3) : 414-423,2013.
- (14) Dixon JB, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea:a randomized controlled trial. *JAMA* 308(11) : 1142-1149,2012.
- (15) Kopp HP, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ;23:1042e7, 2003.
- (16) Greenburg DL, et al. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 122(6) : 535-542,2009.
- (17) Sarkhosh K, et al. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea:a systematic review.*Obes Surg* 23 (3) : 414-423,2013.
- (18) Greenburg DL, et al. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 122(6) : 535-542,2009.
- (19) Vest AR, et al. Should we target obesity in advanced heart failure? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 16(2) : 284,2014.
- (20) Miranda WR, et al. Impact of bariatric surgery on quality of life, functional capacity, and symptoms in patients with heart failure. *Obes Surg* 23(7) : 1011-1015,2013.
- (21) Grapsa J, et al. The effect of bariatric surgery on echocardiographic indices:a review of the literature. *Eur J Clin Invest* 43(11) : 1224-1230,2013.
- (22) Ramani GV, et al. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin Cardiol* 31(11) : 516-520,2008.
- (23) Chaudhry UI, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients with end-stage heart failure and left ventricular assist device:medium-term results. *Surg Obes Relat Dis*;*11*(1) : 88-93,2015.

- (24) Wikiel KJ, et al. Bariatric surgery:a safe and effective conduit to cardiac transplantation. *Surg Obes Relat Dis* 10 (3) : 479-484,2014.
- (25) Vest AR, et al. Should we target obesity in advanced heart failure? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.*;16(2) : 284, 2014 Feb.
- (26) Navarro-Díaz M, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients:long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 17:S213-S217,2006.
- (27) Carlsson LM, et al. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS) : a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes (Lond)* ;39:169-175, 2015.
- (28) Mummadi RR, et al. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease:systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(12) : 1396-1402,2008.
- (29) Chalasani N, et al. The diagnosis and managements of non-alcoholic fatty liver disease practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55(6) : 2005-2023,2012.
- (30) Chavez-Tapia NC, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*20:(1) : CD007340. doi:10.1002/14651858.CD007340.pub2,2010 Jan.
- (31) Caiazzo R, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease:A 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 260:893-899,2014.
- (32) Sasaki A, et al. Bariatric surgery and nonalcoholic fatty liver disease:current and potential future treatments. *Frontiers in Endocrinology* 5:164. doi:10.3389/fendo.2014.00164,2014 Oct 27.
- (33) Froylich D, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis.* 12:127-131, 2016.
- (34) Falken Y, et al. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery:role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7) :2227-2210, 2011.
- (35) Mells JE, et al. The role of gastrointestinal hormones in hepatic lipid metabolism. *Semin Liver Dis*33(4) :343-357, 2013.
- (36) Barker KB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis:effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 101 (2) :368-373, 2006.
- (37) Umemura A, et al. Effects of changes in adipocyte hormones and visceral adipose tissue and the reduction of obesity-related comorbidities after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients with severe obesity. *Endocr J* 61(4) :381-391, 2014.
- (38) Müller A, et al. Psychiatric aspects of bariatric surgery. *Curr Psychiatry Rep.* 15(10) : 397,2013 Oct.
- (39) Malik S, et al. Psychopathology in bariatric surgery candidates:a review of studies using structured diagnostic interviews. *Compr Psychiatry.* 55(2) : 248-259,2014.
- (40) White MA, et al. Loss of control over eating predicts outcomes in bariatric surgery patients:a prospective, 24-month follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 71(2) : 175-184,2010.
- (41) de Zwaan M, et al. Anxiety and depression in bariatric surgery patients:a prospective, follow-up study using structured clinical interviews. *J Affect Disord.* 133 (1-2) : 61-68,2011.
- (42) Tindle HA, et al. Risk of suicide after long-term follow-up from bariatric surgery. *Am J Med.* 123 (11) : 1036-1042,2010.
- (43) Klinitzke G, et al. Obesity and suicide risk in adults--a systematic review. *J Affect Disord.* 5:145(3) : 277-284,2013.
- (44) Wagner B, et al. Extreme obesity is associated with suicidal behavior and suicide attempts in adults:results of a population-based representative sample. *Depress Anxiety.* 30(10) : 975-981,2013.
- (45) Peltonen M, et al. Musculoskeletal pain in the obese:a comparison with a general population and longterm changes after conventional and surgical obesity treatment. *Pain* 104:549-557,2003.
- (46) Hooper MM, et al. Musculoskeletal findings in obese subjects before and after weight loss following bariatric surgery. *Int J Obes(Lond)* 31:114-120,2007.
- (47) Korenkov M, et al. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on obesity co-morbidities in the medium- and long-term. *Obes Surg* 17:679-683,2007.

- (48) Richette P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 70:139–144,2011.
- (49) Abu-Abeid S, et al. The influence of surgically-induced weight loss on the knee joint. *Obes Surg* 15:1437–1442,2005.
- (50) Yoshimura N, et al : Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucosetolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis:a 3- year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*, 20:1217-1226, 2012.
- (51) Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) . *Osteoarthritis Cartilage*,21:16-21,2013.
- (52) Yusuf E, et al : Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis:a systematic review. *Ann Rheum Dis*,69:761-765, 2010.
- (53) Haara MM, et al:Osteoarthritis in the carpometacarpal joint of the thumb.Prevalence and associations with disability and mortality. *J Bone Joint Surg Am* 86:1452–1457, 2004
- (54) Oliveria SA, et al : Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 10:161–166, 1999
- (55) Parvizi J, et al. Total joint arthroplasty in patients surgically treated for morbid obesity. *J Arthroplasty* 15:1003–1008,2000.
- (56) Sampalis JS, et al. Impact of bariatric surgery on cardiovascular and musculoskeletal morbidity. *Surg Obes Relat Dis* 2:587–591,2006.
- (57) Peltonen M, et al. Musculoskeletal pain in the obese:a comparison with a general population and long-term changes after conventional and surgical obesity treatment. *Pain* 104:549–557,2003.
- (58) Sim KA, et al. Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obes Rev.* 15(10) : 839-850,2014.
- (59) Legro RS, et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 97(12) : 4540-4548,2012.
- (60) Kopp HP, et al. Relationship of androgens to insulin resistance and chronic inflammation in morbidly obese premenopausal women:studies before and after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 16:1214–1220,2006.
- (61) Eid GM, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 1:77–80,2005.
- (62) Stamets K, et al. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81,630–637, 2004 Mar.
- (63) Reis LO, et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl.* 1:33(5) :736-744, 2010 Oct.
- (64) Yang XW, et al. Effects of bariatric surgery on incidence of obesity-related cancers:a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 11:21:1350-1357,2015.
- (65) Casagrande DS, et al. Incidence of cancer following bariatric surgery:systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 24(9) : 1499-1509,2014.
- (66) Moulin CM, et al. Bariatric surgery reverses natural killer (NK) cell activity and NK-related cytokine synthesis impairment induced by morbid obesity. *Obes Surg.*:21(1) :112-118, 2011 Jan.

日本肥満症治療学会 メタボリックサージェリー検討委員会

顧問：白井 厚治（日本肥満症治療学会理事長、みはま香取クリニック）

委員長：谷 徹（滋賀医科大学 バイオメディカル・イノベーションセンター）

委員：石垣 泰（岩手医科大学医学部 内科学講座 糖尿病・代謝内科分野）
植木浩二郎（東京大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科）
卯木 智（滋賀医科大学 糖尿病内分泌内科）
及川 眞一（公益財団法人結核予防会複十字病院 糖尿病、生活習慣病センター）
太田 正之（大分大学医学部消化器・小児外科学講座）
岡住 慎一（東邦大学医療センター佐倉病院 外科学講座）
笠間 和典（四谷メディカルキューブ 減量・糖尿病外科センター）
川上 正舒（練馬光が丘病院 糖尿病内科）
栗原 美香（滋賀医科大学医学部附属病院 栄養治療部）
齋木 厚人（東邦大学医療センター佐倉病院 糖尿病・内分泌・代謝センター）
佐々木 章（岩手医科大学医学部 外科学講座）
関 洋介（四谷メディカルキューブ 減量・糖尿病外科センター）
瀬戸 泰之（東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学・内分泌外科学）
土岐祐一郎（大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 消化器外科学）
内藤 剛（東北大学大学院 外科病態学消化器外科分野）
前田 和久（大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学）
正木 孝幸（大分大学医学部 内分泌糖尿病内科）
松原 久裕（千葉大学大学院 医学研究院 先端応用外科学）
宮崎 安弘（大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 消化器外科学）
山本 寛（滋賀医科大学 外科学講座 消化器外科 乳腺・一般外科）
横手幸太郎（千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座）
若林 剛（上尾中央病院 外科）

（五十音順）



「肥満症治療学展望」別冊
メタボリックサージェリーの動向
～わが国での健全な定着に向けて～
2016年4月28日発行

発行：日本肥満症治療学会
東京都文京区本郷3丁目3-11 03-5840-6131
(株式会社コンパス内)

企画・調査：日本肥満症治療学会 メタボリックサージェリー検討委員会