

## Metabolic surgeryのインパクト ～肥満・糖尿病の治療が変わる～

徳島大学消化器・移植外科 柏原 秀也、島田 光生

### 1. 肥満の現状

近年日本人にも肥満が増え、それに伴いメタボリックシンドロームに対する注目も増加している。2003年には世界保健機構（WHO）が、世界中で17億人が太り気味（BMI 25以上）であり、3億人が肥満（BMI 30以上）であるとして、近代世界の疫病であると位置づけた。その後、世界中で肥満者は増え続け、2008年には5億人を超えた<sup>1)</sup>。これまで本邦では病的肥満（BMI 35以上）の患者は少ないといわれており、その割合は0.5%程度で、欧米諸国と比較すると少ない。しかし絶対数とすれば国内に60万人はいると考えられる。そして日本人は欧米人に比べ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いる<sup>2)</sup>。肥満症の治療の中心は、食事制限や運動療法などの内科的治療であるが、病的肥満症例の内科的治療は、長期的にみると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<sup>3)</sup>。そのため1960年代から米国を中心に、病的肥満に対する外科治療が行われてきた。また最近、肥満外科手術は体重減少だけでなく、糖尿病などの代謝疾患が術後早期に改善することから、Metabolic surgeryとして注目されている。

### 2. 我が国におけるMetabolic surgeryの現状

我が国では2000年より腹腔鏡補助下胃バイパス術が行われ、2002年より腹腔鏡下胃ルーワイバイパス術（LRYGB）がはじまった<sup>4)</sup>。2005年には腹腔鏡下調節性胃バンディング術（LAGB）が導入され、2008年には最多の術式となった。また同年に導入された腹腔鏡下スリーブ状胃切除術（LSG）は簡便で合併症が少なく、さらに減量効果と肥満関連健康障害の改善が優れていることが報告され、2014年の保険収載もあり、その施行症例数を増やしている。肥満症に対する腹腔鏡下手術と内視鏡的治療のアンケート調査結果報告（2022年）によると、2022年我が国において985例の肥満外科手術が行われた（図1）。また施行施設数の推移をみると、2014年は19施設であったものが、2022年には75施設と着実にその数は増加している。術式の内訳ではLSGが92.7%と最多であった。LSGの合併症については13例（1.4%）のみであり、我が国においては安全にMetabolic surgeryが施行されている。徳島大学においてもこれまで20例の肥満・糖尿病患者に対してLSGを施行しており、術後合併症を認めておらず、安全に施行できている。

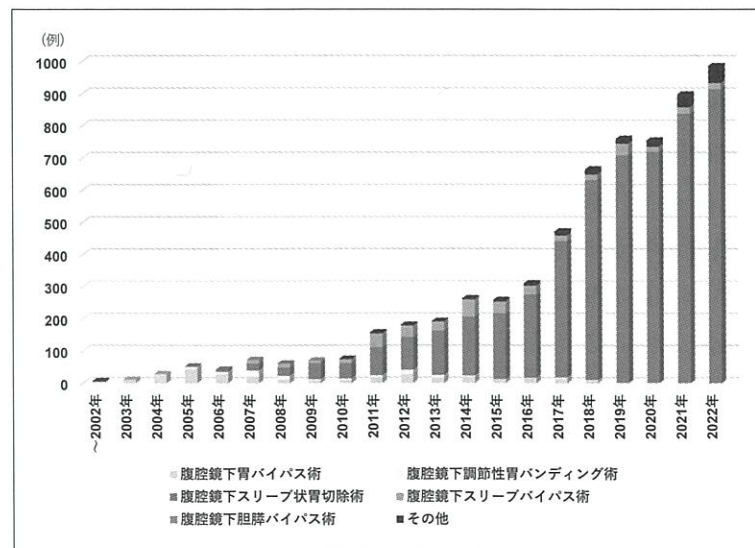


図1：腹腔鏡下減量・代謝改善手術 術式別症例数

### 3. Metabolic surgeryの手術適応と効果

スリーブ状胃切除とは、胃の大彎側を約80%切除して、胃をスリーブ状（袖状）の胃管に形成する食事摂

取制限手術で、切除後の胃の容量は約100～150ml程度となる（図2）。LSGの手術適応については、「6か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が35kg/m<sup>2</sup>以上の糖尿病、高血圧、脂質異常症、または睡眠時無呼吸症候群のうち1つ以上を合併している患者」と定められている。また、その施設基準については、1. 腹腔鏡を使用した胃の手術が年間20例以上、2. 当該手術を術者として5例以上実施した経験を有する常勤医師が配置、3. 高血圧、脂質異常症、または糖尿病に関する診療について、5年以上の経験を有する常勤医師が配置、4. 常勤の麻酔標榜医が配置、5. 常勤の管理栄養士が配置となっている。さらに我が国では腹腔鏡下スリーブ状胃切除術+十二指腸空腸バイパス術（LSG/DJB）が2018年1月に内科的治療困難な糖尿病を伴う高度肥満症に対して先進医療として承認された。

高度肥満症に対するMetabolic surgeryは、内科治療に比較して長期的に減量を維持でき、肥満関連健康障害の改善効果も良好であることが、高いエビデンスレベルで証明されている。図3、4に当科で施行したLSGのこれまでの成績を示す。術前の年齢44.4（33-62）歳、男/女；7/13、体重130.1（88-180）kg、BMI 46.9（33.2-69.1）kg/m<sup>2</sup>、HbA1c 7.0（4.9-9.1）であった。術後の体重減少については、超過体重減少率% EWL；減少体重/（術前体重－理想体重）は1年55.7%、3年49.6%であり、総体重減少率% TWL；減少体重/術前体重は1年24.6%、3年24.0%であった。また、糖尿病寛解率（HbA1c<6.5%）については、1年63.6%、3年54.5%と良好な成績であった。

さらにAdamsらは胃バイパス術の検討ではあるが、死亡率を40%減らし、とりわけ癌による死亡率を60%、冠動脈疾患によるものを56%、糖尿病によるものを92%減少させると報告している<sup>5)</sup>。

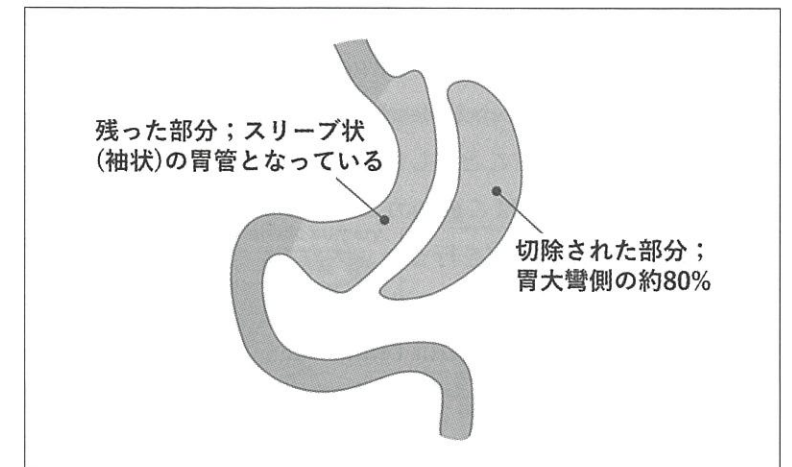


図2：腹腔鏡下スリーブ状胃切除術のシェーマ

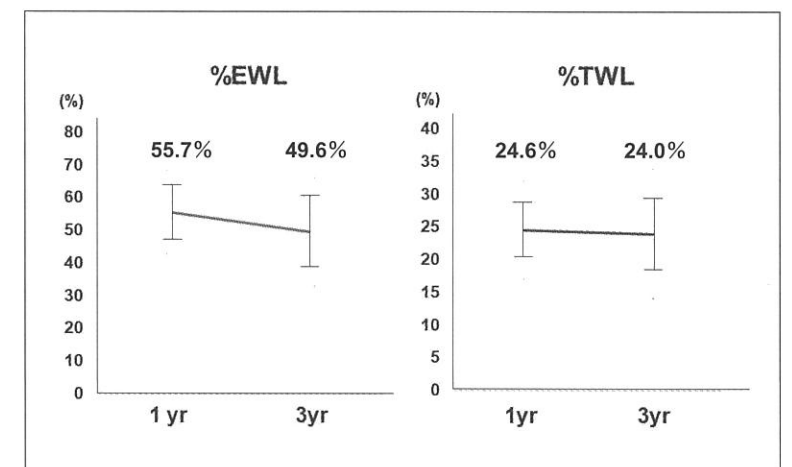


図3：LSG術後の体重減少

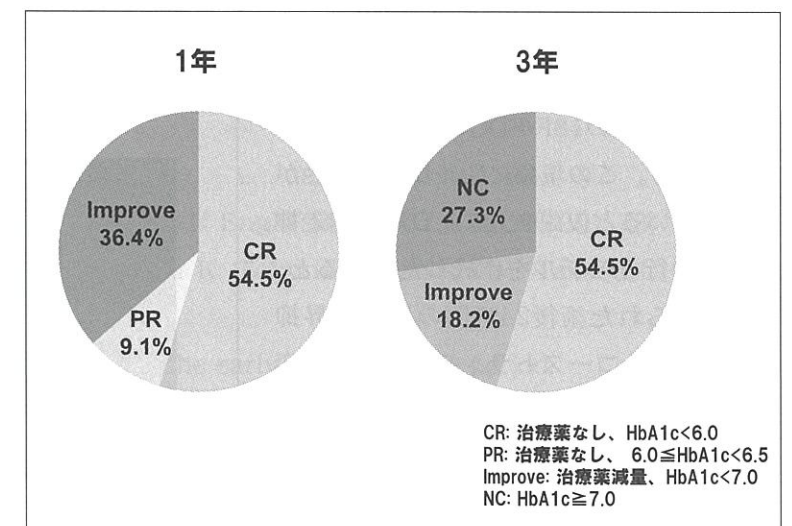


図4：LSG術後の糖尿病寛解



## 4. Metabolic surgeryが術後早期の血糖に及ぼす影響についての基礎的研究

当科ではこれまでMetabolic surgeryの効果について基礎的研究を行ってきた。その一部を示す。

LSGやLSG/DJBといったMetabolic surgeryを施行すると、術後早期より血糖の低下が得られ、必要インスリン量の低下を来すことがしばしば経験される(図5)。我々はこのメカニズムを解明するため基礎的研究を行った。メカニズム解明のため、注目したのは小腸グルコーストランスポーターとGut-brain axisである。小腸グルコーストランスポーターにはGLUT1、GLUT2、SGLT1が存在する。GLUT1は細胞膜に存在し細胞内にグルコースを供給し、GLUT2は小腸上皮細胞の基底膜(血流側)に存在し、小腸内腔側に存在するNa<sup>+</sup>駆動型のSGLT1によって細胞内に取り込まれたグルコースを血流側へ放出する役割を担っている。さらにこのSGLT1はグルコースを感知するセンサーとしての働きも行っている。また、Gut-brain axisは近年注目されている概念であるが、これは生物にとって重要な器官である脳と腸がお互いに密接に影響を及ぼしあうことを示している。

非肥満・糖尿病ラットをMetabolic surgeryであるDuodenal-jejunal bypass (DJB) 群と開腹のみを施行したSham群に分け、術後24時間でOGTTを行い、その後sacrificeを行った。DJBは術後24時間であっても血糖上昇抑制効果を示し、さらに小腸細胞内にグルコースを取り込むSGLT1やGLUT1 mRNAはupregulationしており、グルコースを血流側へ放出するGLUT2 mRNAはdownregulationしていた。グルコースの取り込みを視覚的に確認するため18F-FDG PET-CTを施行すると、DJBで小腸に高度の18F-FDGの集積がみられた<sup>6)</sup>(図6)。この現象にGut-brain axisが関与していると仮説を立て、DJBに迷走神経切離を行うモデルを作成した。すると、DJBで見られた術後24時間の血糖上昇抑制効果やグルコーストランスポーターの変化はすべてキャンセルされていた。そして、求心性迷走神経の投射先である延髄孤束核NTSでの神経活性化マーカーc-fos蛋白質の発現量を見てみると、Shamと比較してDJBで高発現していたものが、迷走神経切離を行うと減弱していた。以上より、Metabolic surgeryを施行すると、Gut-brain axis、迷走神経系が活性化され、それによりグルコーストランスポーターがupregulationし小腸細胞でのグルコースの取り込みが上昇することで、早期の血糖上昇抑制がみられていることが示唆された(図7)。

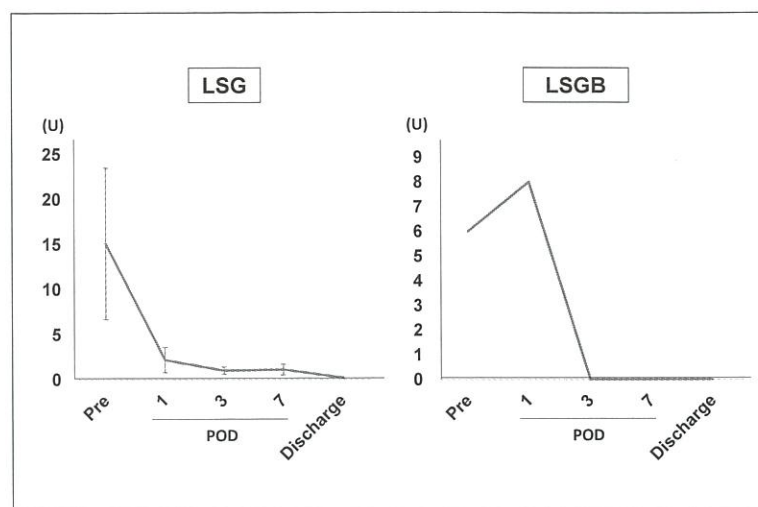


図5：Metabolic surgery後のインスリン量

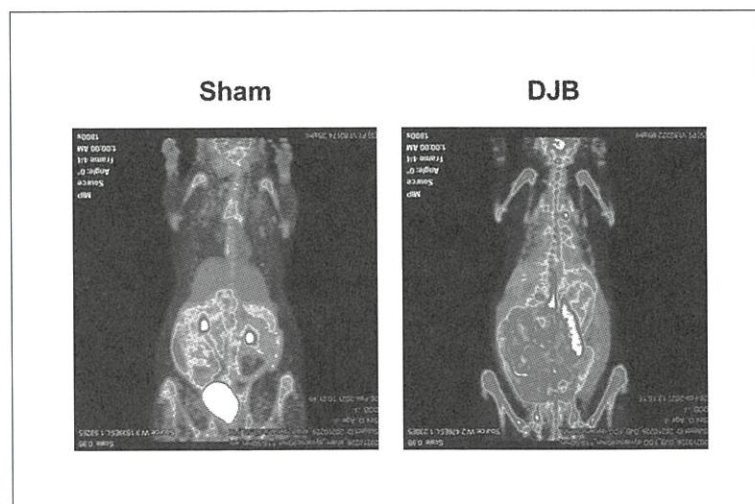


図6：DJB後の18F-FDG PET-CT

## 5. おわりに

我が国におけるMetabolic surgeryの現状、治療効果、そのメカニズムについて概説した。近年、手術症例の増加とともに、我が国独自のエビデンスが続々と発信され、その安全性と有効性は確立されつつある。今後、徳島県においてもMetabolic surgeryに対するさらなる認知度向上と、その結果として安全・安心な肥満・糖尿病治療を提供できる体制が整うよう努めていきたい。

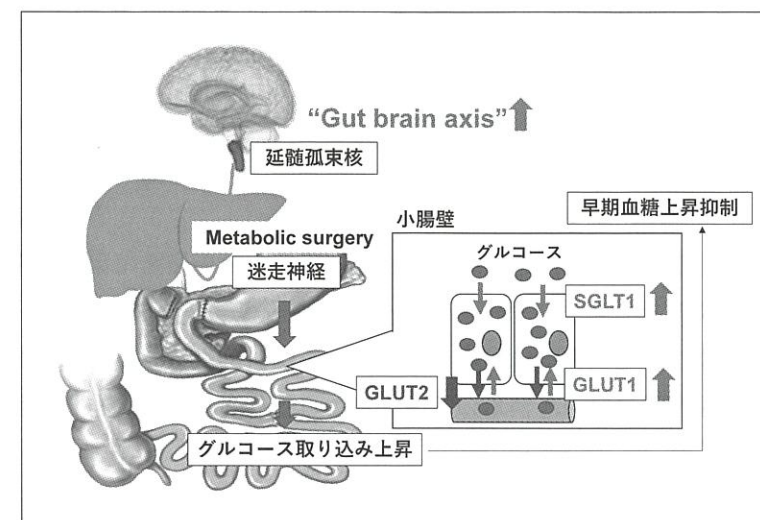


図7：Metabolic surgery後の早期血糖上昇抑制効果に対するメカニズム

- 1) Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. 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 2011 Feb 12; 377 (9765): 557-67.
- 2) WHO expert consultation: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. THE LANCET Vol 363 January 10, 2004.
- 3) Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. NIH Consensus Statement Online 1991 Mar 25-27; 9 (1): 1-20.
- 4) Kasama K, Tagaya N, Kanahira E, et al. Has laparoscopic bariatric surgery been accepted in Japan? The experience of a single surgeon. Obes Surg. 2008 Nov; 18 (11): 1473-8.
- 5) Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med 2007 Aug 23; 357 (8): 753-61.
- 6) Okikawa S, Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Wada Y, Yoshimoto T. Effect of duodenal-jejunal bypass on diabetes in the early postoperative period. Sci Rep. 2023 Feb 1; 13 (1): 1856.