

# III-2

## III. インクレチンをターゲットとした新しい治療の可能性

# 減量手術とインクレチン

関 洋介<sup>1)</sup>, 山口 剛<sup>2)</sup>, 笠間和典<sup>3)</sup>

1) 四谷メディカルキューブ 減量外科センター 肥満・糖尿病研究部門 主任  
 2) 四谷メディカルキューブ 減量外科センター  
 3) 四谷メディカルキューブ 減量外科センター長

高度肥満症に対する外科治療(減量手術; bariatric surgery)は, 体重減少効果のみならず, 2型糖尿病を始めとする肥満随伴疾患に対してきわめて高い臨床効果が示されている。術後に認められる耐糖能の改善は, 胃が小さく形成されることで得られる食事摂取量の制限(caloric restriction)に加えて, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), グレリン, ペプチドYY (PYY)といった, 消化管ホルモンの分泌動態の変化によって生じる, インスリン分泌やインスリン感受性の改善が寄与していると考えられる。日本においても肥満患者の増加に伴い, 減量手術の施行件数は徐々に増加しており, それぞれの術式の特徴や効果のメカニズムについて, 肥満・糖尿病治療に携わる内科医やコメディカルも精通しておく必要がある。

### 減量手術とは

合併症を伴う肥満(=肥満症)に対しては, 食事・運動・薬物・行動療法などの内科的治療が行われるが, 一時的な減量を得られても, 長期にわたる減量効果の維持が困難なケースが多い。とくに高度肥満症例では95%以上がリバウンドを起こすとされ<sup>1)</sup>, 結果的に合併症に対する治療としても不十分となっている場合が多い。一方, 欧米を中心に1950年代より, 内科的治療抵抗性の高度肥満症例に対して減量手術が行われてきた。世界的な肥満人口の増加に加えて, 手術の安全性・低侵襲性が向上し, とりわけ, 1990年代に入り, それまで開腹下に行われていた手術が腹腔鏡下で行われるようになると, 減量手術は急速に普及し, 今や全世界で34万件以上行われる<sup>2)</sup>一般的な治療のひとつである。

減量手術として確立されている術式には数種類ある(図1)<sup>3)</sup>が, 原理としては, 胃を小さく形成することで

食事摂取量を少なくする(restriction)こと, あるいは消化管(小腸)をショートカット(バイパス)することで栄養吸収率を下げる(malabsorption)ことのいずれか, あるいは両方の組み合わせにより, 効果的な減量を図ろうとするものである。“restrictive procedure”には, 腹腔鏡下調節性胃バンディング術(laparoscopic adjustable gastric banding; LAGB)(図1-B)やスリーブ状胃切除術(sleeve gastrectomy; SG)(図1-C)が含まれ, “malabsorptive procedure”には, 胆膵路バイパス/十二指腸スイッチ術(biliopancreatic diversion/duodenal switch; BPD/DS)(図1-D)が含まれる。ルーワイ胃バイパス術(Roux-en-Y gastric bypass; RYGB)(図1-A)は, restrictionとmalabsorptionの構成要素を併せ持つ“combined procedure”であり, 現在, 世界で最も多く行われていることから, “gold standard procedure”とされる。

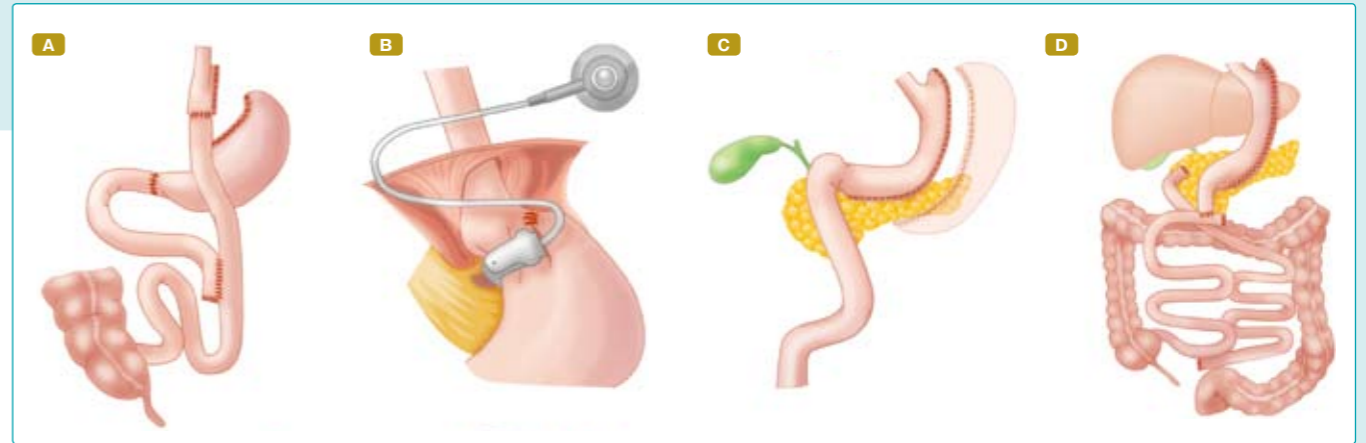


図1 代表的な減量手術の術式(文献3)  
 A: ルーワイ胃バイパス術(Roux-en-Y gastric bypass; RYGB) / B: 腹腔鏡下調節性胃バンディング術(laparoscopic adjustable gastric banding; LAGB) / C: スリーブ状胃切除術(sleeve gastrectomy; SG) / D: 胆膵路バイパス/十二指腸スイッチ術(biliopancreatic diversion/duodenal switch; BPD/DS)

### 減量効果

内科的治療に対する外科治療の利点は, 長期効果がより期待できる点である。Sjostromらが2007年に報告したSwedish Obese Subjects (SOS) study(図2)は, 減量手術が行われた2010名(手術群)と, 性別・年齢・身長・体重など18項目を適合させた2037名のコントロール群(内科的治療群)を前向き観察した長期成績(平均観察期間10.9年)を示したものである。手術群では3種類の術式(LAGB, 垂直遮断胃形成術[Vertical-banded Gastroplasty; VBG], RYGB)が行われた。内科的治療群では長期の減量効果がほとんど認められなかった(±2%)のに対して, 手術群では術後約10年で体重変化がプラトーに達し, その後も減量効果が維持されていた<sup>1)</sup>。Buchwaldらのメタ解析によると, 術式による効果の違いが認められるものの, 減量手術後には, おおよそBMIにして10~15, 体重にして30~50kg程度の減量を得られる<sup>4)</sup>。

### 2型糖尿病に対する効果

減量手術は肥満随伴疾患に対する臨床効果が高く, 代謝手術(metabolic surgery)と呼ばれることがある。Buchwaldらのメタ解析によると, 術前に2型糖尿病を

合併していた症例の76.8%において, 術後に臨床的寛解(clinical remission; CR), すなわち糖尿病に対する薬剤投与が不要になり, 血液データが正常値化した状態が得られ, 86.0%の症例においてCRもしくは明らかな臨床的改善が得られたと報告されている<sup>4)</sup>。糖尿病に対する既存の内科的治療の多くが, 血糖値やHbA1cなどを一定範囲内に“コントロール”することを主眼に置いていることを考えると, きわめて対照的である。

こうした糖尿病の改善に, 体重減少が重要な役割を果たしていることはいうまでもない。Dixonらは, 2型糖尿病の罹病期間が比較的短い, 高度肥満症60例(BMI 30~40)を, 糖尿病に対する通常の内科的治療に加えて, 生活習慣の改善による減量(life style modification; LSM)もしくは外科治療(LAGB)(図1-B)を行う群のいずれかに無作為化し, 2年間経過観察を行った。LAGBは, 胃上部にシリコン製の調節性バンド(内側にバルーン[風船]がついており, バルーン内の生理食塩水の量を増減させることによって胃の締め具合を調節する)を巻きつけることで, 食事摂取量を減らして体重減少を図るもので, 原理的には内科的減量に近い。この結果, 外科治療群では73%の症例においてCRが得られたが, LSM群におけるCR率は13%であった。観察期間における平均体重減少率は, 外科治療群で20.7%, LSM群で1.7%であった。減量効果の高い症例, あるいは, 治療前HbA1c値の低い症例において, 有意にCRが得られたと報告しており, 減量手術の優れた減量効果による高い抗糖尿病効果が理解される<sup>5)</sup>。

図3に, 当院で減量手術が行われた日本人高度肥満症