様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月 ２０ 日現在

機関番号：１４２０２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2022
課題番号：１７Ｋ１０５４５

研究課題名（和文）減量外科治療における効果不良因子の検討-多施設共同調査研究

研究課題名（英文）Investigation of factors in insufficient weight loss after sleeve gastrectomy - a multicenter study

研究代表者
山口　剛（Yamaguchi, Tsuyoshi）

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：１０５１０２９０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,500,000円

研究成果の概要（和文）：国内の5つの肥満症外科手術認定施設でスリーブ状胃切除術を受けた248例のデータを後方視的に検討し、術後1年の全体重減少率を予測する予測式を作成した。術後1年の減量効果不良の識別に関する、この予測式と術後3か月の全体重減少率（実測値）のReceiver operating characteristic曲線分析における曲線下面積はそれぞれ0.846/0.803であった。術後1年の減量効果不良の識別に関して、予測式による予測値および術後3か月の全体重減少率（実測値）のカットオフ値を感度80%以上で設定するとそれぞれ30%/22%であり、98%以上の特異度で設定するとそれぞれ22%/15%であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
世界中で増加している高度肥満症に減量・代謝改善手術は有効で、2 型糖尿病、高血圧等の併存疾患の改善も認める。医療経済面も利点が大きく、現在世界で年間40 万件以上の同手術がされている。しかし約20%の症例で術後減量効果不良となり、その機序は未解明である。術後1, 3, 6か月時の通院が推奨されているが、これらの時期における減量目標値はない。本研究では、減量・代謝改善手術後の減量効果不良因子を同定し、それらを用いた術後1年の減量効果を予測する式を作成した。この予測式および術後3か月の全体重減少率を用いれば、術後3か月における減量目標値が設定でき、より効果の高い減量外科治療を行うことが可能となる。

研究成果の概要（英文）：This multicenter retrospective study comprised 248 patients with severe obesity who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy at five institutions in Japan. A percentage total weight loss < 20% at 1 year was defined as primary non-response. Parsimonious predictive models were developed based on the results of multiple regression analyses. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the discriminative performance for primary non-response. There were 28 (11.3%) primary non-responders. For discriminating primary non-responders, the areas under the ROC curve of the parsimonious model and actual percentage of total weight loss at 3 months after laparoscopic sleeve gastrectomy were 0.846 and 0.803, respectively. Cutoffs for the predicted percentage total weight loss using the model and actual value of percentage total weight loss at 3 months attaining 80% sensitivity were 30% and 22%, and those attaining 98% specificity were 22% and 15%, respectively.

研究分野：消化器外科

キーワード：減量・代謝改善手術　減量効果不良　スリーブ状胃切除　減量目標値　減量効果予測　総体重減少率

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

肥満人口は世界中で増加し(Lancet. 2011)、WHO によりパンデミックと表現されている。高度肥満症の治療は、内科的治療と外科的治療（減量外科治療）の 2 つに大別される。内科的治療は長期的に減量効果を認めないが、外科的治療は減量効果を長期的に維持できる（N Engl J Med. 2007)。さらに、減量外科治療により、高血圧症・脂質異常症・2 型糖尿病等の肥満関連合併症もしばしば改善あるいは寛解する（JAMA. 2004)。特に 2 型糖尿病に関しては、世界で複数の RCT が行われ、内科的治療の強化よりも減量外科治療のほうが、有意に 2 型糖尿病の寛解を認めた（N Engl J Med. 2014, JAMA. 2013, JAMA Surg. 2014, JAMA Surg.2014)。経済的にも、減量外科治療は高度肥満症患者に対する医療費削減効果が内科的治療と比べて優れていると報告されており（Obes Surg. 2013)、われわれも四谷メディカルキューブと合同で減量手術の医療経済効果を報告している（柿原浩明、山口剛、他 肥満研究, 2014)。現在世界では年間 40 万件以上の減量手術が行われており、手術件数は徐々に増加傾向にある。世界中で減量外科治療は現代の医療に恩恵をもたらすと期待されている。

本邦の減量外科手術は件数が増加しているものの、現在年間 200 件程度である。全国に普及しているとはまだ言い難く、安全で有効な治療を行っていく必要がある。申請者らは 2008 年より現在までに高度肥満症に対して減量手術である腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(Laparoscopic sleeve gastrectomy: LSG)を 42 例施行し、その安全性について報告してきた。当院の LSG 後の減量効果は、術後 1 年の超過体重減少率(%Excess Weight Loss:%EWL=(体重減少量/(実体重- 理想体重) x 100) が 75.1%であり、世界における 46133 例の LSG の成績(術後 1 年の%EWL:59.3%,Obes Surg.2013)に劣らない。当施設（滋賀医科大学医学部附属病院）の LSG 後の 2 型糖尿病の寛解率(寛解： 術後 1 年間以上薬物療法のない状態で、HbA1c<6.5,空腹時血糖<=125)は、64.7%であり、高血圧症や脂質異常症の改善率も良好である。

しかし LSG 術後減量効果が乏しい症例を約 20%に認め、LSG の減量効果に影響する因子について検討した。その結果、効果良好群と不良群には、生活習慣（間食の有無、運動の習慣の有無）等に差は認めなかったが、術後 3 カ月の%EWL の平均値(良好群:56.7%/不良群 : 27.6%)と術後 1 年時の 1 日の摂取カロリーの平均値(良好群:943kcal/不良群 : 1463kcal)に有意差を認めた（山口剛他 : 滋賀医大誌. 28(1):34-39, 2015)。この結果から、効果不良群は術後 3 か月の時点ですでに減量効果が弱く、術後 1 年時の 1 日の摂取カロリーが多かったことが明らかになった。しかし、なぜこのような差が生じたのかについては、未解明である。考えられる要因としては、①手術方法因子（スリーブ状胃の形状や容量の違い)、②術後消化器症状（逆流性食道炎や嘔吐)、③ホルモン動態、④術前術後の患者教育の回数、⑤心理的要因、⑥生活習慣（間食、運動）等が考えられるが、LSG 症例においてこれらの因子と臨床的有効性を評価した研究は皆無である。当施設の研究では、効果不良群の方が、間食が多く運動の習慣が少ない等の傾向が認められたが、研究対象者数が少なく(n=20)、効果不良となる原因を同定することはできなかった。減量外科治療は当施設では 5-10 件/年程度しかなく、単施設で研究するには限界がある。

また、欧米や日本のガイドラインでは、術後 1，3，6 か月のフォローアップが推奨されているが、これらの時期における定められた減量目標値は世界においても存在しない。患者に術後数ヶ月おきに通院を指示していても、目標となる減量値がないために、適切な患者教育や術後治療が行えないという現状がある。今後減量・代謝改善手術を発展・普及させるには、術後効果不良因子を明らかにして、術後 1 年以内における減量目標値の設定が必要である。

２．研究の目的

本研究の目的は、本邦では LSG 症例数が少ないため、LSG の減量効果不良となる原因因子を多施設共同で明らかにすることである。そして、集積したデータから、術後 1 年以内における減量目標値の探索を行うことである。

本研究は、本邦を代表する 5 つの減量外科施設（四谷メディカルキューブ、東北大学病院、東邦大学医療センター佐倉病院、関西医科大学附属病院、滋賀医科大学医学部附属病院の 5 施設）で行うことにより、研究対象症例を増やし、LSG の減量効果を減じる因子について探索する。後方視的に過去 5 年間に 5 施設で LSG を施行した症例についてデータを調査・収集し解析を行い、減量・代謝改善手術後の減量効果不良の要因を明らかにし、より効果が高い減量外科治療を行うための減量目標値を作成することを目的とした。

３．研究の方法

国内の５つの肥満症外科手術（減量・代謝改善手術）認定施設（四谷メディカルキューブ、東北大学病院、東邦大学医療センター佐倉病院、関西医科大学附属病院、滋賀医科大学医学部附属病院）において、減量・代謝改善手術の代表的な術式の１つであるLSGを受けた248例のデータを後方視的に検討し、術後減量効果不良となる因子を特定した。

手術適応は、年齢が 18 歳から 65 歳までの原発性（一次性）肥満であり、内科的治療を受けるも十分な効果が得られず、次のいずれかの条件を満たすもので、性別は問わないとした。
i)減量が主目的の手術適応は、Body Mass Index(:BMI(kg/m^2)=体重(kg)/(身長(m))^2)が35kg/m^2以上。
ii)合併疾患（糖尿病、高血圧症、脂質異常症、肝機能障害、睡眠時無呼吸症候群など）治療が主目的 の手術適応は、BMI32kg/m^2以上。

以下の項目について、カルテよりデータを抽出し、収集した。
a. 年齢、性別、および、初診時と手術直前、術後1/3/6か月および1/2年の時点での身長、体重、BMI, %EWL, 全体重減少率（%TWL）
b. 術後２日目の残胃の形状（経口造影検査による４分類:(山口剛他：滋賀医大誌, 2015)
c. 術前と術後１年の時点での、Gastroesophageal reflux disease: GERD の評価（Los Angeles 分類）、嘔吐等症状の有無
d. 術後１年の時点での間食や運動の有無と頻度
e. 術後１年の時点での食事内容の栄養評価（１日あたりの総摂取カロリーやタンパク質の割合等）
f. 術前と術後１年までの患者教育の種類と回数
g. 術前と術後１年の時点での高血圧症、２型糖尿病、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群、精神疾患等の有無と状態

減量効果不良の定義は、術後１年時に%TWL 20%未満とした。
体重に関わる数値（%TWL）と各臨床因子との相関をPearson相関分析またはSpearman相関分析を用いて解析した。減量効果良好群と減量効果不良群においてそれぞれの評価項目をカイ二乗検定、Student T testもしくはMann-Whitney Uを用いて検定し有意水準p=0.05をもって有意とした。また、重回帰分析を用いて多変量解析を行い、有意水準p=0.05をもって有意とした。重回帰分析により、術後１年の%TWLの予測式を作成し、減量効果不良の識別に関してReceiver operating characteristic (ROC)曲線解析を行い、曲線下面積（AUC）を求め、至適カットオフ値を設定した。また、術後３か月の%TWL（実測値）についても、減量効果不良の識別に関してROC曲線解析を行い、AUCを求め、至適カットオフ値を設定した。

４．研究成果

術後減量効果不良となる因子は､術前と術後３か月の時点のデータを用いて解析した結果、男性、初診時BMI低値、２型糖尿病あり、睡眠時無呼吸症候群あり、精神疾患あり、術後３か月の%TWL低値の各因子であった。そこでこれらの術前因子と術後３か月の%TWLを用いて､術後１年の%TWLを予測する予測式((Y＝−2.4×性別(男性1,女性0)+0.2×BMI −2.5×2型糖尿病(あり1,なし0) −3.2×睡眠時無呼吸症候群(あり1,なし0) −2.0×精神疾患(あり1,なし0) −3.8×インスリン使用(あり1,なし0) +0.9×術後３か月の%TWL +5.8)) を作成した。術後１年の減量効果不良の識別に関する、この予測式のROC曲線分析におけるAUCは0.846であり、この予測式は術後１年の減量効果不良を予測するのに有用であると考えられた。
　また、術後１年の減量効果不良の識別に関する、術後３か月の%TWL（実測値）のROC曲線分析におけるAUCは0.803であり、作成した予測式に劣るものの、術後１年の減量効果不良を予測するのに有用であると考えられた。
　術後１年の減量効果不良の識別に関して､予測式による予測値および術後３か月の%TWL（実測値）のカットオフ値を、感度 80%以上で設定すると、それぞれ 30%/22%であり、98%以上の特異度で設定すると、それぞれ22%/15%であった。これらの値は、LSG術後１年以内の経過観察において、有用な指標となり得る。このことは減量外科治療の発展に寄与すると考えられた。
　この成果は、Obesity Surgery誌に掲載された（Yamaguchi T, Tani M, Kasama K, Naitoh T, Oshiro T, Inoue K, Seki Y, Imoto H, Kaida S, Matsubayashi J. Reference Values for Weight Loss During 1 Year After Sleeve Gastrectomy: a Multicenter Retrospective Study in Japan. Obes Surg. 2022 Aug;32(8):2672-2681. doi: 10.1007/s11695-022-06125-6. Epub 2022 Jun 13.PMID: 35696050)。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Yamaguchi Tsuyoshi、Tani Masaji、Kasama Kazunori、Naitoh Takeshi、Oshiro Takashi、Inoue Kentaro、Seki Yosuke、Imoto Hirofumi、Kaida Sachiko、Matsubayashi Jun	４．巻 32
２．論文標題 Reference Values for Weight Loss During 1 Year After Sleeve Gastrectomy: a Multicenter Retrospective Study in Japan	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Obesity Surgery	６．最初と最後の頁 2672～2681
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11695-022-06125-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計23件（うち招待講演　1件／うち国際学会　8件）

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 Weight regain and Insufficient weight loss : Definition / Prediction / Management
３．学会等名 Asia-Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society (APMBSS) 2023（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2023年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 スリーブ状胃切除術後1年未満における減量目標値の検討-多施設共同後方視的研究
３．学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
４．発表年 2023年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除後の減量効果不良に関する術後1年未満の減量目標値の検討:多施設共同後方視的研究
３．学会等名 第35回日本内視鏡外科学会総会
４．発表年 2022年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 肥満外科治療における効果不良因子の検討-多施設共同後方視的調査研究
３．学会等名 第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術集会
４．発表年 2022年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 The impact of distance between pylorus and staple line on 1-year outcome after sleeve gastrectomy
３．学会等名 第33回日本内視鏡外科学会総会
４．発表年 2021年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除後の減量効果不良因子の探索的研究
３．学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
４．発表年 2019年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 2型糖尿病に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除の成績
３．学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 The impact of 3-month excess weight loss on the 3-year outcome after sleeve gastrectomy
３．学会等名 International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO)　Madrid（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後の嘔吐に関する検討
３．学会等名 第37回日本肥満症治療学会学術集会
４．発表年 2019年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 Outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus
３．学会等名 International Annual Congress of the Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia(ELSA) 2019（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後3年の減量効果に影響する因子の検討
３．学会等名 第32回日本内視鏡外科学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 Excess weight loss at 1 week/ 3 months after surgery might be predictors of weight loss after sleeve gastrectomy
３．学会等名 International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) 2018（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 Excess weight loss at 1 week/ 3 months after surgery and the size of resected stomach might be predictors of weight loss after sleeve gastrectomy
３．学会等名 International Annual Congress of the Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia(ELSA) 2018（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後の効果良好群と効果不良群の比較検討
３．学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 腹腔鏡下袖状胃切除後、減量効果は良好であったが手術を後悔された1例
３．学会等名 第36回日本肥満症治療外科学会
４．発表年 2018年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 A technique for visualizing a surgical site and a fixation of gastric conduit in sleeve gastrectomy
３．学会等名 the 73rd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery
４．発表年 2018年

１．発表者名 山口　剛
２．発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後の減量効果良好群と不良群の比較検討
３．学会等名 第31回日本内視鏡外科学会総会
４．発表年 2018年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 Comparison between Better Weight Loss Group and Less Weight Loss Group after
３．学会等名 Asia-Pacific Congress of Endoscopic & Laparoscopic Surgery (ELSA)（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 Excess weight loss at 1 week/ 3 months after surgery and congestive heart failure might be predictors of weight loss after sleeve gastrectomy
３．学会等名 Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society Congress (APMBSS)（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 Outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and type 2 diabetes
３．学会等名 Asian Congress of Surgery (ACS)（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 山口 剛
２．発表標題 高度肥満・2型糖尿病・高血圧に対する腹腔鏡下肥満外科手術の治療成績
３．学会等名 日本肥満症治療学会学術集会
４．発表年 2017年

１．発表者名 山口 剛
２．発表標題 高度肥満・2型糖尿病に対する内視鏡外科手術の治療成績
３．学会等名 日本消化器外科学会総会
４．発表年 2017年

１．発表者名 Tsuyoshi Yamaguchi
２．発表標題 Current status and future in laparoscopic bariatric procedures for morbid obesity and type 2 diabetes mellitus
３．学会等名 Japan Digestive Disease Week(JDDW)
４．発表年 2017年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	谷　眞至 (Tani Masaji) (60236677)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	
研究分担者	清水　智治 (Shimizu Tomoharu) (70402708)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	
研究分担者	笠間　和典 (Kasama Kazunori) (90572561)	医療法人社団あんしん会四谷メディカルキューブ（臨床研究管理部）・減量・糖尿病外科センター・センター長 (92655)	
研究分担者	内藤　剛 (Naitoh Takeshi) (50291258)	北里大学・医学部・教授 (32607)	
研究分担者	関　洋介 (Seki Yosuke) (00774407)	医療法人社団あんしん会四谷メディカルキューブ（臨床研究管理部）・減量・糖尿病外科センター・医師 (92655)	
研究分担者	大城　崇司 (Oshiro Takashi) (60404563)	東邦大学・医学部・准教授 (32661)	
研究分担者	井上　健太郎 (Inoue Kentaro) (90368209)	関西医科大学・医学部・教授 (34417)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	山本　寛 (Yamamoto Hiroshi) (00283557)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	
研究分担者	貝田　佐知子 (Kaida Sachiko) (70710234)	滋賀医科大学・医学部・講師 (14202)	
研究分担者	三宅　亨 (Miyake Toru) (70581924)	滋賀医科大学・医学部・講師 (14202)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関