Glycative Stress Research

Online edition : ISSN 2188-3610
Print edition : ISSN 2188-3602
Received: December 6, 2017
Accepted : January 10, 2018
Published online : March 31, 2018

Original article: Case report

A case with juvenile-onset and standard medical therapy resistant obesity associated with type 2 diabetes undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy

Shingo Iwata [1,2], Akeo Hagiwara [2], Hitosi Kato [1], Keiichiro Nakamae [3], Junji Fujikura [4], Nobuya Inagaki [4]

1) Department of Surgery, Takeda General Hospital, Kyoto, Japan
2) Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan
3) Department of Diabetes and Endocrinology, Takeda General Hospital, Kyoto, Japan
4) Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2018; 5 (1): 030-035
(c) Society for Glycative Stress Research

（原著論文：症例報告 ― 日本語翻訳版）

内科治療抵抗性の若年発症高度肥満・2 型糖尿病患者に対し腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を行った 1 例

岩田辰吾 [1,2]、萩原明於 [2]、加藤仁司 [1]、中前恵一郎 [2]、藤倉純二 [4]、稲垣暢也 [4]

1) 武田総合病院　外科
2) 同志社大学　生命医科学部
3) 武田総合病院　糖尿病・内分泌内科
4) 京都大学　医学部付属病院　糖尿病・内分泌・栄養内科

抄録

体格指数（body mass index: BMI）が 46.7 kg/m^2、HbA1c が 9.8% の若年発症型の 2 型糖尿病を合併した高度肥満症患者を経験した。10 年以上に渡り内科的治療が行われたが、非常に抵抗性で改善せず、外科治療の適応を考慮した。精神的･心理学的･社会的問題を抱えていたため、心理検査を行い、介入のタイミングを見計らって、教育入院、術前減量をあしかけ 160 日かけて行った。BMI は 39.0 kg/m^2、HbA1c は 6.8% となったため、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を行った。術後経過は順調で術後 80 日で BMI は 31.7 kg/m^2、HbA1c は 6.0% に改善した。難治性若年発症型高度肥満・2 型糖尿病に対し肥満手術を含むチーム医療で対応し減量、糖尿病改善に成功した一例を報告する。

連絡先：岩田辰吾
武田総合病院外科
〒601-1495 京都市伏見区石田森南町 28-1
電話：075-572-6331　FAX：075-571-8877　e-mail：s-iwata@takedahp.or.jp
共著者：萩原明朗 ahagiwar@mail.doshisha.ac.jp；
加藤仁司 hitokatoyu@yahoo.co.jp；中前恵一郎 nakamae@mub.biglobe.ne.jp；
藤倉純二 j-fuji@sannet.ne.jp；稲垣暢也 inagaki@metab.kuhp.kyoto-u.ac.jp

Glycative Stress Research 2018; 5 (1): 030-035
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

KEY WORDS: 肥満、2 型糖尿病、代謝外科手術（Metabolic surgery）、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術（Laparoscopic sleeve gastrectomy）、肥満外科手術（Bariatric surgery）

はじめに

最近若年者の肥満の増加に伴い 2 型糖尿病を合併する例が増加している[1, 2]。しかも若年発症の高度肥満・2 型糖尿病例は難治性で、内科的治療に抵抗する。背景には患者の精神的、心理学的、社会的問題があることが多い[3-5]。しかしこのまま無治療では多くの高度肥満関連合併症を招き、生活の質の低下や死亡率の上昇を招く[6]。肥満患者に対し外科手術が著効することがわかってきたが[7-10]、背景因子を考慮し慎重に対応していかなければならない。今回そのような症例に対し肥満手術を行って、減量および糖尿病改善に成功した症例を経験したので報告する。

症例

患者：28 歳　女性
主訴：糖尿病　肥満症の治療目的
既往歴：10 歳　両側大腿骨頭滑り症で手術
18 歳　急性リンパ性白血病発症（18 歳～ 20 歳まで化学療法、以降寛解状態を維持）
18 歳　適応障害
19 歳　気分変調症
22 歳　情緒不安定性人格障害、アルコール依存症
腰痛症、脂質異常症、脂肪肝
家族歴：父：慢性膵炎、高血圧症、脂質異常症、糖尿病
母：自律神経失調症
父方の祖母：C 型肝炎
母方の叔父 2 名：糖尿病
母方の祖父：糖尿病（透析）
母方の祖母：糖尿病（下肢切断）脳梗塞
生活歴：喫煙歴　40 本 / 日　X　14 年間
飲酒歴　ワイン 3,000 mL/ 日、焼酎 1,500 mL/ 日
現病歴：小学生の頃から肥満であった。体重は 10 歳時 58 kg、11 歳時 78 kg、12 歳時 90 kg、13 歳時 108 kg、15 歳時 121 kg であった。17 歳時 A 病院で糖尿病を指摘され、減量を試みるが成功せず。18 歳時急性リンパ性白血病と診断され化学療法開始時に血糖コントロール悪く、インスリン療法が導入された。急性リンパ性白血病寛解時の 20 歳以後はインスリンから経口抗糖尿病薬に変更されたが HbA1c は 7% から 9% と上昇し、22 歳の時に B 病院に入院して減量を試みるが、3 kg の減量に留まった。24 歳時体重は 112.4 kg、HbA1c は 10.0%、時折中性脂肪が 2,000 mg/dL 以上となることがあり膵炎を疑うような背部痛の訴えがあった。多くの抗糖尿病薬の変遷を経て最終的に GLP-1（グルカゴン様ペプチド -1：glucagon-like peptide-1）受容体作動薬、ビクアナイド薬、SGLT-2（ナトリウム・グルコース共輸送体：sodium glucose co-transporter）阻害剤、チアゾリジン薬にて治療されていたが、体重は 127.7 kg（体格指数 [BMI] = 46.1 kg/m^2）、HbA1c は 9.4% と改善されることはなかった。内科療法では限界があると判断され、外科的療法の適応について当院に紹介となった。
初診時現症：身長 165.6 cm、体重 127.9 kg、BMI 46.7 kg/m^2 と高度肥満を認めた。血圧 125/97 mmHg。
初診時検査成績：HbA1c は 9.8% と高値を示し、白血球、赤血球、γ-GTP、総コレステロール、中性脂肪の増多を認めた。

倫理基準

本手術を遂行するにあたり患者より文書にて同意を得た。本試験はヘルシンキ宣言（1975 年、1983 年改変）に準拠して、当病院の倫理委員会の承認を受けて行った。

治療方針について

肥満手術の適応があるかどうかを決めるために教育入院をしてもらった。不眠症や精神安定剤が頓用で他院から処方されていたが当院に入院してからは不眠に対しラメルテオン（ramelteon 8 mg/day）、ブロチゾラム（brotizolam 0.5 mg/day）、外傷や肥満による腰の慢性腰痛症に対してトラマドール（tramadol 75 mg/day）、デュロキセチン（duloxetine 20 mg/day）を処方した。

教育入院中の目標は①減量と糖尿病のコントロールを行うこと、②食事制限に耐えられるかどうかを評価すること、③正しい食事の仕方を身に付けること、④フォーミュラ食を含む低エネルギー食療法により行動様式の観察・評価をすること、⑤より過酷な術後食事制限に耐えられるかどうかの評価を行うこと、⑥減量により内臓脂肪を減らし、脂肪肝により代償性に肥大した肝外側区域を可及的に縮小し手術をより安全に行えるようにすること。

食事は 1 日 1,400 kcal から開始、抗糖尿病薬は多剤併用療法であったが、SGLT-2 阻害薬トホグリフロジン（tofogliflozin 20 mg/day）単独にしてその効果をみながら追加していくかどうか判断することにした。

内分泌検査を行い一次性肥満であることを確認した。社会心理的問題を抱えていることが紹介元の病歴から伺えたので、心理検査を行い以下の結果を得た。
知能検査の結果：日常生活に必要な簡単な情報処理をすることは個人の内では得意だが、知識を蓄え、それを応用して課題の解決にあたるのは難しい。

人格検査の結果：
・検査時点では大きな感情の乱れはない。
・現実を客観的に把握することが難しく、理性よりも感情や欲求に従って行動しやすい。
・自己評価が低く物事に積極的に関心を示したり、行動を起こしたりすることは少ない。
・物事へのこだわりは少なく、自分の意見を持ちにくいため、自己主張が難しい。
・規範意識に乏しく、ルールを守ることは難しい。
・目標を達成するために理性的・積極的に行動することは得意ではない。

自己管理についての考え：
・肥満随伴合併症への恐怖感は強く、自己管理への動機付けは出来ているので介入を行うには非常に良いタイミングである。
・食事に対する不満はないが、退院後、飲酒は我慢できそうにない。
・一緒にダイエットを行っている友人はいるが、家族は本人に関心はなく、サポートを期待できないと感じている。

介入のポイント：
・課題に取り組む際には周囲の理解と協力が必要。
・否定的態度を避け、良好な協力体制を築く。
・本人が自信と持って課題に取り組むことが出来るよう、説明と動機付けを行う。
・説明は言葉を用いて簡潔かつ具体的に行う。
・課題は本人が出来そうだと思うことが出来る範囲のことから取り組む。
・自発的に目標を設定させ、達成すれば褒め、出来なければ原因を考えて達成出来るようにし、自己効力感の向上に繋げる。
・本人が自分の感情や考えに向き合うことが出来るよう、本人の感情や考えについて質問し言語化を促す。

この患者の手術適応について外科医、糖尿病内分泌内科医、精神科医、臨床心理士、管理栄養士、理学療法士、薬剤師、看護師、社会福祉士により検討会を行った。心理検査から肥満に伴う合併症、特に糖尿病が重篤化すると下肢切断や、透析導入に至る過程を親戚の姿を直にみて知っているため肥満や糖尿病を治したいという思いは強いと伺えた。肥満や糖尿病を解消したいという動機付けはできており、介入の良いタイミングであると考え、肥満手術を行う方向で見解は一致した。

教育入院から手術に至るまでの経過

Fig. 1 には6回の入院と体重およびHbA1c変化を示す。1回目の入院では食事療法は1,400 kcalから開始、運動療法と併用にて、体重は127 kgから117 kgと約1ヶ月で10 kg減少した。空腹時血糖は228 mg/dLから137 mg/dLへと低下しSGLT-2阻害剤単独で効果が見られたので、他剤を併用することなくこのまま継続とした。一旦1週間退院して2回目の再入院時は体重が117 kgと増加することなく維持していたので　2回目も1,400 kcalから始めた。HbA1cは8.2%と順調に低下していた。2回目の入院では体重は117 kgから110 kgへ減少し、空腹時血糖は213 mg/dLから104 mg/dLに改善した。3回目の入院ではフォーミュラ食を加えカロリーは1,200 kcalとしたが、体重は108 kgから105 kg、空腹時血糖は151 mg/dLから98 mg/dL　HbA1cは7.2%～6.7%の状態であった。4回目の入院ではフォーミュラ食を追加し、食事の投与量を600 kcalに制限したにもかかわらず107 kg～108 kgと体重の変化が見られなかった。食事療法や運動療法の効果が限界に達したこと、BMIは40 kg/m^{2}以下、HbA1cは6.7%と7%以下となり安全に手術ができると判断できたことから、5回目の入院で手術を予定した。しかし5回目の入院時体重が116 kgと8 kg増加したため手術を延期した。「最後の晩餐」と称して大量に食事を摂取したためであった。再度肥満・代謝チームでミーティングを行い①本人の意思確認、②5回目の入院で体重を減らすこと（目標BMI 40kg/m^{2}以下）、③次回入院時体重増加は2 kg以内であることを条件として、この条件を満たせば手術をすることにした。検討内容を本人に説明し同意を得た。5回目の入院の退院時の体重が107 kg、6回目の入院時の体重が108 kgであったので条件を満たすため腹腔鏡下スリーブ状胃切除術（laparoscopic sleeve gastrectomy:LSG）を行った。最終的には術前減量のために約2～4週間の教育入院を5回繰り返し、食事療法と運動療法を行い、初診時の127 kg（BMI = 46 kg/m^2）から107 kg（BMI = 39 kg/m^2）へ20 kgの減量に成功した。

抗糖尿病薬はSGLT2阻害薬を使用し、HbA1cは9.8%から6.8%まで改善した。内臓脂肪測定装置HDS-2000（Dualscan；オムロンヘルスケア社、京都府向日市）を使用して1回目入院時と術直前の内臓脂肪面積を評価した[11]。入院時内臓脂肪面積は225 cm^2、腹囲140 cmから術直前は各々124 cm^2、125 cmに改善していた。*Table 1* に示すように手術直前の血液検査データでは脂質異常を示した。最初の教育入院から160日目に手術を行った。

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術（LSG）[12]：全身麻酔下に胃大弯の幽門綸から4 cmの部位からHis角まで大網を切離した後、内視鏡をガイドにして自動縫合器にて大弯側胃を切離し、細径胃管を作成した。ステープルラインを補強したのち、内視鏡にて胃内に出血や狭窄がないことを確認した。

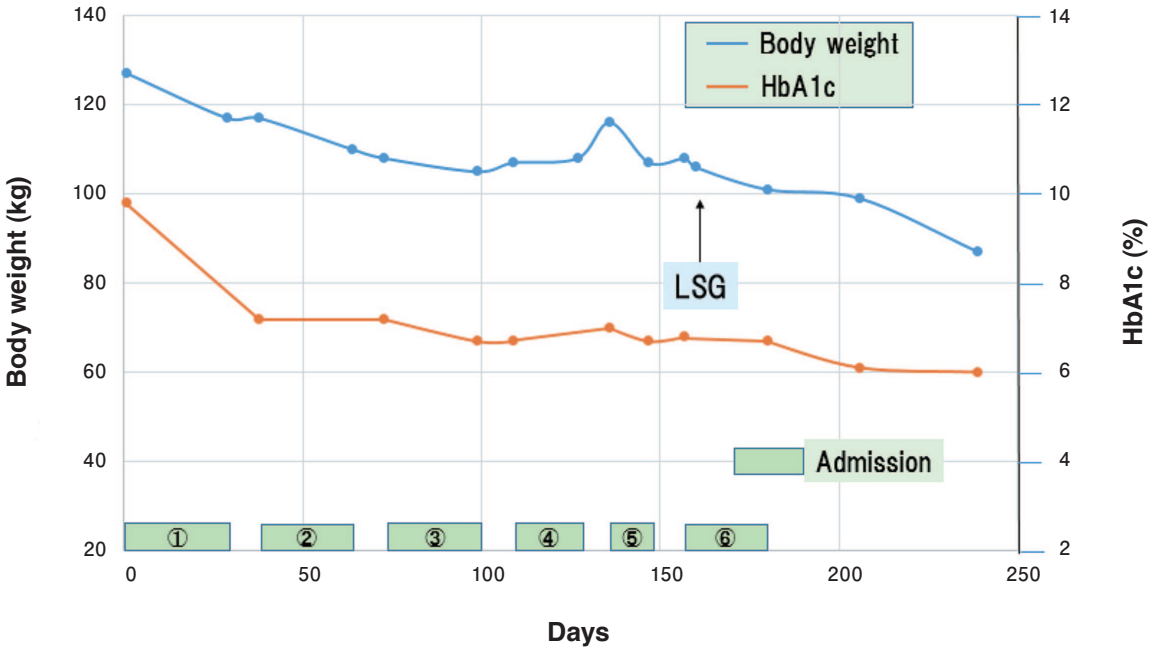

Fig. 1. **Clinical course: Changes in body weight and HbA1c.**
LSG: Laparoscopic sleeve gastrectomy.

Table 1. Laboratory data on first visit, preoperative day 1, and postoperative day 80.

		First visit	Preop 1	Postop 80
WBC	/μL	10,900	9,600	6,600
Hb	g/dL	16.5	15.7	14.8
Hct	%	50.6	47.2	45.7
Plt	x104 /μL	20.6	18.8	17.3
TP	g/dL	6.5	6.5	6.4
Alb	g/dL	4.3	4.0	4.0
T-Bil	mg/dL	0.5	1.1	0.3
AST	IU/mL	21	16	18
ALT	IU/mL	37	17	16
ALP	IU/mL	182	197	210
LDH	IU/mL	188	183	165
γ-GTP	IU/mL	65	64	37
BUN	mg/dL	14	10	17
CRE	mg/dL	0.47	0.50	0.66
TC	mg/dL	220	265	186
HDL-C	mg/dL	74	49	66
LDL-C	mg/dL	104	160	105
TG	mg/dL	521	431	120
HbA1c [NGSP]	%	9.8	6.8	6.0
CRP	mg/dL	0.05	0.42	0.38

Preop 1, Preoperative day 1; Postop 80, postoperative day 80; WBC, while blood cell; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; Plt, platelet; TP, total protein; Alb, albumin; T-Bil, total bilirubin; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase, γ-GTP, gamma glutamyl transpeptidase; BUN, blood urea nitrogen; CRE, creatinine; TC, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; NGSP, national glycohemoglobin standardization program; CRP, C-reactive protein.

術後合併症はなく抗糖尿病薬は中止することができ軽快退院した。

術後 80 日が経過し体重は 87 kg (BMI = 31.7 kg/m^2) となり術前から 20 kg 減量、初診時からは 40 kg 減量 HbA1c は 9.8% から 6.0% に改善した。内臓脂肪面積は 225 cm^2 から 77 cm^2 に著明に減少した。*Table 1* の血液検査データから脂質異常も改善した。

考察

我が国において若年発症の肥満 2 型糖尿病が近年増加しており社会問題となっている[1)]。欧米人に比較して日本人の糖尿病の特徴は低い BMI で糖尿病に罹りやすく、若年発症型が多く全体の 2 割を占め予後が悪いとされている。35 歳までに発症した 2 型糖尿病患者は 60 歳までに透析導入あるいは失明に至る割合は 60% を占める[6)]。高度肥満 2 型糖尿病の治療は食事療法、運動療法、薬物療法などが行われるが、長期の治療効果を示す内科的治療法はなく、特に若年発症型は難治性である。今回の症例も専門病院での治療を約 10 年間行ってきているが減量には成功しなかった。今回の場合その原因は栄養・代謝学的問題以外に性格的、精神的、社会的問題を抱えているためと推察できた。一般的に重症肥満ではこのような性格特性を有するケースが多く治療に難渋する。

内科的治療に対し肥満外科手術が長期的減量効果を示すことが証明されている[9)]。腹腔鏡手術の発展に伴い肥満手術は急速に増加しデータが蓄積され肥満手術によって高度肥満症の死亡率も改善[13, 14)]、肥満に伴う代謝疾患も改善・治癒することが報告されている[8, 9)]。今回のケースは外科治療を考慮した場合、メンタルに問題があると思われるので、適応には慎重な対応が必要になる。本邦のガイドラインでも「肥満症患者は精神的・心理的特性をもつことが多いので、精神科医や臨床心理士の面接評価を受け、手術適応やフォローアップ時の注意点などアドバイスを受けることが望ましい」とある[15)]。そこで心理検査を行いこの患者のパーソナリティをあぶり出した。心理検査から介入のタイミングとしては丁度良い時期であることが判明した。さらに外科医、内科医、精神科医、臨床心理士、看護師、管理栄養士、理学療法士、ソーシャルワーカーでチームをつくり、相互連携を保ち、協働して治療に当たった。

今回のような性格特性を有する患者においてチーム医療が必要になる理由は、患者自身の自己評価が低く、社会生活を営む上で様々な支障を生じており、身体的にも精神的にも社会的にも生活の質が低いので、減量だけではなく、生活の質向上も重要な課題となるからである[16, 17)]。患者自らが成功体験を築き上げられるよう医療者が支援するエンパワーメントアプローチが重要である[18)]。この支援システムは単一職種では不可能であり、他職種との協働が必要不可欠となる。さらに本患者は術後 80 日と観察期間が短いので今後のフォローアップが重要だが、将来リバウンドしないようにするためにはチーム医療が必要となる。

術前減量は介入の良いタイミングであったため比較的スムースに進んだ。4 回目の退院後一度体重が再増加しかけたがこのまま放置すれば必ずリバウンドしたであろう。5 回目の入院で体重を元にもどし、手術を行った。手術のタイミングとしては適切であったと考える。内科的治療では体重の減少が限界に達していたことと、より安全に手術ができる状態に誘導できていたからである。

一般的に高度肥満患者では手術や麻酔のリスクが高い[19, 20)]。過剰な内臓脂肪ならびに脂肪性肝疾患による肝肥大のために、腹腔内でのワーキングスペースが狭く、手術操作が困難であることが多い。低カロリー食による術前減量は内臓脂肪量および肝容積を有意に減少させることが示されており、手術関連合併症の軽減の観点からも推奨されている[21)]。実際、内臓脂肪面積は減少し手術は安全に行われ術後手術関連合併症はなく減量および糖尿病の改善に成功した。

肥満を伴う 2 型糖尿病患者は医療費が増大することが日本で報告されている[22)]。肥満を合併すると血糖、血圧、脂質のコントロールに処方される治療薬が増え、より手厚い治療が必要になるにもかかわらず、血糖コントロールが不十分なケースが多くみられるからである。日本だけでなく米国も医療費は毎年増大を続けており、病態ごとの治療費で最も高額だったのは糖尿病であることが明らかになった[23)]。肥満・代謝手術は減量だけではなく糖尿病に対し劇的な効果を示し、糖尿病薬を中止できることは、医療経済的にベネヒットが大きいと思われる[24)]。また糖化ストレスを軽減し、糖化ストレスに起因する合併症の予防につながる可能性がある。今後も肥満・糖尿病に対し減量・代謝外科手術が有効な手段の一つとして発展していくことを期待したい。

結語

精神的心理的問題を抱えた難治性若年発型症高度肥満・2 型糖尿病に対し、教育入院、術前減量、チーム医療を駆使して最終的に肥満手術を行い減量及び 2 型糖尿病の改善に成功した症例を経験した。

利益相反申告

本研究を遂行するに当たり利益相反に該当する事項はない。

参考文献

1) Kushiyama A, Yoshida Y, Kikuchi T, et al. Twenty-year trend of increasing obesity in young patients with poorly controlled type 2 diabetes at first diagnosis in urban Japan. J Diabetes Invest. 2013; 4: 540-545.
2) D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: Epidemiology and pathophysiology. Diabetes Care. 2011; 34: S161-S165.
3) Yu ZB, Han SP, Cao XG, et al. Intelligence in relation to obesity: A systemic review and meta-analysis. Obesity. 2010; 11: 656-670.
4) Charles S, Rendell SL. The psychology of obesity. Abdom Imaging. 2012; 37: 733-737.
5) Kalarchian MA, Marcus MD, Levine MD, et al. Psychiatric disorders among bariatric surgery candidates: Relationship to obesity and functional health status. Am J Psychiatry. 2007; 164: 328-334.
6) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients: Risk analysis. Diabetes Care. 1998; 21: 1080-1085.
7) Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007; 357: 741-752.
8) Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systemic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 292: 1724-1737.
9) Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012; 366: 1567-1576.
10) Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA. 2012; 307: 56-65.
11) Ida M, Hirata M, Odori S, et al. Early changes of abdominal adiposity detected with weekly dual bioelectrical impedance analysis during calorie restriction. Obesity. 2013; 21: E350-E353.
12) Iwata S, Hagiwara A, Kato H. Early metabolic response after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese diabetes. Glycative Stress Res. 2016; 3: 186-192.
13) Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. 2004; 240: 416-424.
14) Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. JAMA. 2015; 313: 62-70.
15) 日本肥満症治療学会肥満外科治療ガイドライン策定委員会 . 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).
16) de Zwaan M, Lancaster KL, Mitchell JE, et al. Health-related quality of life in morbidly obese patients: Effect of gastric bypass surgery. Obes Surg. 2002; 12: 773-780.
17) Larsen JK, Geenen R, van Ramshorst B, et al. Psychosocial functioning before and after laparoscopic adjustable gastric banding: A cross-sectional study. Obes Surg. 2003; 13: 629-636.
18) Aujoulat I, d'Hoore W, Deccache A. Patient empowerment in theory and practice: Polysemy or cacophony? Patient Educ Couns. 2007; 66: 13-20.
19) Qin Y, Liu Q, Chen G, et al. Outcome of rectal cancer surgery in obese and nonobese patients: A meta-analysis. World J Surg Oncol. 2016; 14: 23-29.
20) Garcia RM, Marik PE, Varonet J. The obesity supine sudden death syndrome in the perioperative patient. Crit Care & Shock. 2014; 4: 82-84.
21) Collins J, McCloskey C, Titchner R, et al. Preoperative weight loss in high-risk superobese bariatric patients: A computed tomography-based analysis. Surg Obes Relat Dis. 2011; 7: 480-485.
22) Kusunoki-Tsuji C, Arai, S, Kume S, et al. Impact of obesity on annual medical expenditures and diabetes care in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2017 Oct 25.
23) Dieleman JL, Baral R, Birger M, et al. US spending on personal health care and public health, 1996-2013. JAMA. 2016; 316: 2627-2646.
24) Sussenbach SP, Padoin AV, Silva EN, et al. Economic benefits of bariatric surgery. Obes Surg. 2012; 22: 266-270.