

軽中等度肥満若年発症2型糖尿病に対する外科・内科治療の ランダム化比較試験、代謝改善効果予測因子の検討

四谷メディカルキューブ 減量・糖尿病外科センター 臨床研究管理部
部長 関 洋介

(共同研究者)

四谷メディカルキューブ	院長 黒川 良望
四谷メディカルキューブ 減量・糖尿病外科センター	センター長 笠間 和典
順天堂大学 公衆衛生学教室	教授 谷川 武
順天堂大学 糖尿病・代謝内科	教授 綿田 裕孝
順天堂大学 糖尿病・代謝内科	准教授 金澤 昭雄

はじめに (研究の概要)

若年発症（診断時40歳未満）の2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus: T2DM）は、日本人のT2DM患者の約20%を占める。若年発症T2DMは、晩期発症のものと比較して、肥満との関連がより強く、内科治療により難渋し、後の心血管・腎疾患発症リスクが著しく高い。肥満症に対する外科治療（バリアトリックサージェリー）は、従来内科治療と比較して、優れた減量・抗糖尿病効果を有することが欧米人患者を対象としたランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）により示されている。しかしながら、日本人のT2DMは非肥満者が多い、体質的にインスリン分泌能が低い、食習慣が異なるなど、欧米人のT2DMとは異なる特徴を有するため、欧米人患者を通して得られた知見を日本人患者にそのまま適用することは出来ず、日本人を対象とした質の高い独自のエビデンスが必要である。本研究は血糖コントロール不良の日本人軽度肥満若年発症T2DM患者を対象に、外科治療と内科治療の抗糖尿病効果を検証する国内初のRCTである。

結 果

本助成金の主たる用途は、“術前後の血液を採取し、我々のこれまでの研究も踏まえてホルモンやアディポカイン・胆汁酸・短鎖脂肪酸など様々な生理活性物質を測定する。外科治療群と内科治療群の比較、および外科治療における代謝改善達成者と非達成者の比較により、手術効果マーカー、および術前における手術効果予測マーカーの検索を行う”、ことである。本研究は軽度肥満糖尿病患者を外科治療と内科治療にランダム割付し、糖尿病に対する効果を比較する、という研究デザインであるが、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で求められている種々の規定をクリアし、倫理委員会の承認を得るまでに多くの時間ならび

に研究計画の修正を要し、2019年10月26日によりやく承認が得られた（審査結果通知書を添付）。

具体的な“手術効果マーカー”ならびに“手術効果予測マーカー”としては、共同研究機関である順天堂大学糖尿病・代謝内科と十分なディスカッションの結果、以下の項目について評価することとなった。

検体種類	実施項目	対象	治療前	術後1週間	7%減量時	1年後	解析手法 / 条件
糞便	腸内細菌叢	外科群・内科群	○	×	○	○	16S rRNA 遺伝子領域の細菌叢解析
糞便	単鎖脂肪酸 (SCFAs)	外科群・内科群	○	×	○	○	質量分析法
血漿	エクソソーム	外科群	○	○	○	○	質量分析法によるプロテオミクス解析
		内科群	○	×	○	○	
血清 / 空腹時尿	胆汁酸	外科群	○	○	○	○	質量分析法による測定 尿に関しては尿クレアチニンで補正を行う
		内科群	○	×	○	○	
糞便 / 血液 (血漿)	検体保管	外科群・内科群	—	—	—	—	研究中止後又は終了後3年間保存 (マイナス 80℃)
血清 または 血漿	炎症マーカー・アディポサイトカインほか	外科群・内科群	○	×	○	○	ELISA等 (SRL 依頼) リポポリサッカライド結合タンパク、ゾヌーリン、アディポネクチン、レプチン、TNF- α 、IL-6、高感度CRP、FGF19
血清 または 血漿	食事負荷試験 (採取ポイント： 負荷前・負荷後 15,30,60,120 分後)	外科群・内科群	○	×	○	○	テルミールミニ® 125mL を負荷 ELISA等 (SRL 依頼) 血糖、C-peptide、active GLP-1、GIP
血糖変動 の評価	グルコース変動を モニタリング	外科群・内科群	○	×	○	○	FreeStyle リブレPro による 血糖変動の解析 最長14日間装着

考 察

本研究は、日本人軽度肥満若年発症T2DM患者を対象に、内科治療に対する外科治療の抗糖尿病効果を検証する国内初のRCTである。若年発症T2DMは従来内科治療では網膜症や腎症などT2DM関連合併症への進展防止が困難で、医学的・医療経済的・社会的に損失が大きい難治性疾患である。外科治療の有効性を示す質の高い、日本人独自のエビデンスを

示すことで、若年発症T2DMに対する新たな治療アルゴリズムを確立し、糖尿病診療ガイドラインへの反映を目指す。

現在、わが国における肥満症外科治療の保険適応は、BMI 35以上の高度肥満症患者と定められている（厚生労働省）が、BMI 35以上は成人人口のわずか0.5%に過ぎない。そこで、我々はパイロット研究（UMIN000005716）を行い、外科治療は軽度肥満者に対しても、高度肥満者同様、高い抗糖尿病効果を有することを見出した（Seki Y, et al. *Obes Surg* 2018, *SOARD* 2018）。本研究の適格基準であるBMI 27.5-34.9は、日本人T2DM患者の約20%が含まれるボリュームゾーンであるが、従来の内科治療にて良好な血糖コントロールが得られない（＝網膜症や腎症など糖尿病関連合併症の発症リスクが高い）患者が実際、多く存在する。外科治療が診療ガイドラインに組み込まれ、内科治療が奏功しない患者に対して、次の一手として“当然考慮されるべき”治療として広く普及するためには、質の高いエビデンスが必要不可欠であり、本研究はその確立を目指すものである。

本RCTにより外科治療の有効性が示されることで、糖尿病は内科的疾患である、という既成概念からのパラダイムシフトが起こり、糖尿病を内科と外科が協調して治療する新たな流れが生じる。学術的には、外科治療の効果予測因子として、主に高度肥満者での検討から、年齢、BMI、罹患期間、内因性インスリン分泌能などが提案されている。しかし実際の病態ははるかに複雑であり、高度肥満者あるいは白人における予測因子を、軽度肥満の日本人糖尿病患者に直ちに外挿することはできず、独自パネルでの検討が必要である。本研究により効果予測因子が検索・抽出されれば、適切な手術適応の策定に役立つだけでなく、日本人糖尿病の病態・治療方針についても新たな知見を提供すると期待される。

文 献（本研究に関連するものから一部抜粋）

関 洋介（研究代表者）、笠間和典（研究分担者）

1. Seki Y, Kasama K, et al. Impact of metabolic surgery on health-related quality of life and quality of alimentation. *Surg Obes Relat Dis*. [Epub ahead of print]
2. Seki Y, Kasama K, et al. Metabolic surgery for inadequately controlled type 2 diabetes in non-severely obese Japanese: a prospective, single center study. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:978-85.
3. Kikuchi R, Seki Y, Kasama K, et al. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass on intestinal microbiota differs from that of laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients with obesity. *Clin Drug Investig*. 2018;38:545-52.
4. Seki Y, Kasama K, et al. The effects of laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass on Japanese patients with BMI <35 kg/m² on type 2 diabetes mellitus and the prediction of successful glycemic control. *Obes Surg*. 2018;28:2429-38.
5. Naitoh T, Kasama K, Seki Y, et al. Efficacy of sleeve gastrectomy with duodenal jejunal bypass for the treatment of obese severe diabetes patients in Japan: a retrospective multicenter study. *Obes*

Surg. 2018;28:497-505.

6. Seki Y, Kasama K, et al. Five-year-results of laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass for weight loss and type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2017;27:795-801.
7. Seki Y, Kasama K, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass for type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2016;26:2035-44.

金澤昭雄 (研究分担者)、綿田裕孝 (研究分担者)

1. Furukawa Y, Kanazawa A, et al. Impaired peripheral insulin sensitivity in non-obese Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and fatty liver. *J Diabetes Investig.* 9: 529-35, 2018
2. Sato J, Kanazawa A, et al. A randomized controlled trial of 130 g/day low-carbohydrate diet in type 2 diabetes with poor glycemic control. *Clin Nutr* 36: 992-1000, 2017
3. Sato J, Kanazawa A, et al. One year follow-up after a randomized controlled trial of a 130 g/day low-carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control. *PLoS One* 12: e0188892, 2017
4. Sato J, Kanazawa A, Watada H, et al. Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Sci Rep* 7: 12115, 2017