症例報告

長期罹病期間を有する糖尿病に対し腹腔鏡下袖状胃切除術および dipeptidyl peptidase-4 阻害剤投与が有用であった 1 例

小島 正継¹⁾ 山本 寛¹⁾ 卯木 智²⁾ 村田 聡¹⁾
山口 剛¹⁾ 竹林 克士¹⁾ 谷 総一郎¹⁾ 前川 聡²⁾
谷 徹¹⁾

¹⁾滋賀医科大学外科学講座

²⁾滋賀医科大学糖尿病内分泌内科

症例は 33 歳の肥満女性で、15 歳時に 2 型糖尿病と診断され、25 歳時にインスリン療法を導入された。糖尿病コントロールが不良であり、また、体重も増加傾向を認めたため、腹腔鏡下袖状胃切除術を施行した。術後、糖尿病は改善し、インスリン療法および経口糖尿病薬より離脱できた。術後 8 か月後より耐糖能の増悪傾向を認めたため、dipeptidyl peptidase-4（以下、DPP-4 と略記）阻害剤を開始したところ、耐糖能は再び安定化した。袖状胃切除による耐糖能改善には、体重の減量による効果だけでなく、グレリンや glucagon-like peptide-1（GLP-1）などの消化管ホルモンの関与が考えられた。袖状胃切除後に再び耐糖能が悪化した場合には、DPP-4 阻害剤が有用な選択肢になりうると思われた。

キーワード：腹腔鏡下袖状胃切除術，糖尿病，DPP-4 阻害剤

はじめに

病的肥満に対する減量手術により、糖尿病を含むメタボリック症候群が改善し、死亡率が著明に低下することが知られている¹⁾。中でも糖尿病の改善や治癒の効果は大きく、その理由として減量だけでなく、グレリン、インクレチンなどの消化管ホルモンによる耐糖能の改善があることが分かってきた²⁾。我々はインスリン分泌能が低下した 18 年来のコントロール不良な糖尿病を有する肥満患者に対して、腹腔鏡下袖状胃切除術を施行し、その後 dipeptidyl peptidase-4（以下、DPP-4 と略記）阻害剤を追加投与することで糖尿病が改善した症例を経験したので、耐糖能および消化管ホルモンの経時変化を含めて報告する。

症 例

症例：33 歳，女性

主訴：肥満，コントロール不良の 2 型糖尿病。

現病歴：幼少時より肥満傾向であった。15 歳時に 2 型糖尿病と診断され、運動療法、食事療法を開始され、25 歳時にインスリン療法を導入された。28 歳時に子宮外妊娠にて当院産婦人科を受診し、卵管開窓術を施行された。その後、当院糖尿病内分泌内科にて糖尿病の加療を行っていた。5 年前の当院初診時には身長 159 cm，体重 65 kg，body mass index（以下、BMI と略記）26 kg/m² で、インスリン 24 単位で HbA1c 5.6%（JDS 値。以後の HbA1c 値は全て JDS 値）であった。外来にて運動療法および食事療法の指導を行っ

Fig. 1 Plasma concentration of glucose, insulin, GLP-1 and GIP in OGTT before and at 3, 7, 15 months after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG).

たが、80 kg, BMI 32 kg/m²と体重増加し、メトホルミン 750 mg 内服およびインスリン 26 単位投与で HbA1c 9%台と糖尿病の増悪を認めたため、院内のケースカンファレンスで手術適応の検討を重ねた結果、内科的治療の限界であり減量手術の適応と判断し、当院での腹腔鏡下胃袖状切除術の目的で当科入院となった。

既往歴：26, 27, 28 歳時に子宮外妊娠。

家族歴：母、祖母が糖尿病。

現症：身長 159 cm, 体重 80 kg, BMI 32 kg/m². 血圧 126/68 mmHg. シェロングテスト陰性。足底のしびれ、振動覚低下なし。網膜症を認めず。

血液検査所見：食前血糖は 200~300 mg/dl であり、HbA1c は 9.8%と高値であった。尿中 C ペプチドは 15 μg/日とインスリン分泌は低下していた。軽度の高 LDL 血症 160 mg/dl を認めた。その他の血液、生化学検査に異常を認めなかった。術前後の 75 g OGTT における血糖, immunoreactive insulin (IRI), glucagon-like peptide-1 (以下, GLP-1 と略記), glucose-dependent insulintropic polypeptide (以下, GIP と略記) の変化を Fig. 1 に示す。

上部消化管内視鏡検査所見：食道、胃、十二指腸に異常を認めなかった。ピロリ菌検査は陰性であった。

手術所見：患者を全身麻酔下に仰臥位・開脚とし、腹腔鏡下に手術を施行した。大彎側の胃への流入血管を噴門部から幽門輪の口側 6 cm まで処理した。45 Fr (15 mm) の経口胃管を挿入し、これをガイドに幽門輪の口側 6 cm から His 角までの大彎側を自動縫合器で切除した (Fig. 2)。鏡視下に漿膜筋層縫合を追加し補強した。止血および狭窄・リークの有無の確認を術中に上部消化管内視鏡検査で行った。切除した胃大彎側は、全長 28 cm, 幅 5 cm であり手術時間は 263 分、出血量は少量であった。

経過：術後 2 日目に透視を行ったところ、遅速ではあるものの縫合不全や狭窄はなく十二指腸まで造影剤が良好に流れていた。そのため同日に食事を開始したが、胃食道逆流症状、食思不振が強く輸液投与を必要とした。術後 13 日目に透視を再度行い、胃の通過に異常ないことを確認した。術後 22 日目には食事が 3 割程度摂取できるようになったため輸液を中止し、術後 33 日目に退院した。術前後の空腹時グレリン値の推移を Fig. 3 に示す。術後グレリン値はデスアシルグレリン (不活性型)、アクティブグレリンとも

に、術前に比べ半減していた。術後経過中の HbA1c, BMI, 体重の推移を Fig. 4 に示す。退院時、血糖コントロールは著明に改善しており、インスリン、経口糖尿病薬の投与なしに食前血糖 70~100 mg/dl で HbA1c は 6.4% (入院時から 3.4% 減少) であった。また、体重は 67.8 kg (入院時から 12.2 kg 減少), BMI は 27 kg/m² (入院時から 5 kg/m² 減少) であった。術後 6 か月経過し HbA1c は 5% 台後半まで低下、体重 49 kg, BMI 19 kg/m² まで低下した。術後 8 か月経過したところより体重増加は認めないものの、HbA1c は徐々に上昇傾向を示し、術後 11 か月で 6.9% まで上昇したため DPP-4 阻害剤であるシタグリブチン 50 mg を開始した。術後 15 か月で HbA1c 6.0% で良好にコントロールされている。

考 察

近年、肥満症に対して行われてきた減量手術の術後に、併存疾患であるメタボリックシンドローム、特

Fig. 4 HbA1c, BMI and body weight before and after LSG.

に糖尿病が劇的に改善することが報告されてきた³⁾。それに伴い、肥満症に対する減量手術はメタボリックサージャリーとしても注目されるようになり、減量目的だけでなく、メタボリックシンドロームに対する治療効果を期待し行われるようになった。2型糖尿病は運動療法、食事療法で改善がなければ経口糖尿病薬を用い、それでも血糖コントロール不良なものに対してはインスリン療法を導入して、病相早期より血糖コントロールを良好に保ち合併症を防ぐというのが治療方針であるが、外科的手術により‘完治’する可能性が開け、従来の糖尿病治療の概念に complete remission という概念⁴⁾が提示され、その治療方針に変更を加えることとなった。本邦における2006年の肥満症治療ガイドライン⁵⁾では、肥満症に対する手術適応がBMI 40 kg/m²以上であるのに対して、肥満症を原因とする糖尿病などの合併症を有する場合には、35 kg/m²以上とその基準が低く設定されている。また、2010年の日本肥満症治療学会から発表された肥満外科治療のためのステートメントでも、減量が主目的の場合には35 kg/m²以上、合併症治療が主目的の手術適応はBMI 32 kg/m²以上と、外科的治療の適応をより低く設定している。当院では現在、この日本肥満症治療学会のステートメントを手術適応基準としている。

肥満症に対する減量手術は、大きくわけて、胃の容積を縮小する restrictive procedure と、食物通過経路を変更しその吸収を抑制する malabsorptive procedure、および、それらの混成である hybrid procedure に分類される (Fig. 5)⁶⁾。Restrictive procedure に含まれる袖状胃切除は、胃の大彎側を大きく切除することで袖状とし、胃の縮小と伸展力の低下により食事摂取量を制限し減量を達成する手術法である。また、特に切除胃に産生細胞が多いグレリンの分泌を抑制することで食欲を抑える効果があることも知られている。Malabsorptive procedure および hybrid procedure は restrictive procedure に比べ減量効果もメタボリックシンドロームに対する効果も高く⁷⁾、米国ではその一つである Roux-en-Y Gastric bypass (以下、RYGB と略記) が

多く行われている。しかし、手術に吻合を伴うリスクや、微量栄養素の欠乏など欠点もあり、また胃癌の発生頻度の高い本邦において減量手術後の胃癌のスクリーニングが困難であるなどの理由から、現在本邦で厚生労働省が先進医療として承認している腹腔鏡下の減量手術は袖状胃切除のみである。本症例は糖尿病罹患歴が長期に及んでおりインスリン分泌が極めて低下していたことから、当院で施行している腹腔鏡下袖状胃切除術よりも、耐糖能改善の効果が高いとされる RYGB を手術法の第一選択肢として提示した。しかし、患者本人の経済的および地理的理由（腹腔鏡下袖状胃切除術が先進医療として認められており手術費用分を除く入院費用が保険請求できるのに対して、RYGB は完全自己負担となるため費用がより高額になること、また、当院では RYGB は行っていないため手術施行病院が遠方になること）から、当院で腹腔鏡下袖状胃切除術を行うことになった。

最近、袖状胃切除術と RYGB とを比較し、前者は restrictive procedure の一つではあるが、RYGB との間に、体重減少や糖尿病の寛解率に関して有意な差はみられないとの報告がなされた^{7)~9)}。また、消化管ホルモンに関して、インクレチン変化は袖状胃切除術、RYGB とともに差はなく、グレリンは袖状胃切除術のみに低下が見られるといった、消化管ホルモンの視点での袖状胃切除術の利点が強調されてきている⁸⁾⁹⁾。今後、耐糖能改善を目的とする肥満手術において、袖状胃切除術が見直される可能性がある。

グレリンは、胃から分泌されるペプチド・ホルモンで、末梢の迷走神経刺激を介して、視床下部弓状核のニューロンを活性化し摂食亢進作用を有する¹⁰⁾。先にも述べたように、術後グレリン値はデスアシルグレリン（不活性型）、アクティブグレリンともに、術前に比べ半減していた（Fig. 3）。袖状胃切除による胃縮小によりグレリン分泌細胞自体が減少し、グレリン値が低下したものと考えられる。また、グレリン値の低下は術後 15 か月が経過しても維持されていたことから、産生細胞の代償的な細胞数増加や、1 細胞あたりの分泌亢進などは起こっていないと考えられた。

インスリン分泌を亢進する消化管ホルモンであるインクレチンには、近位小腸で分泌される GIP と、遠位小腸および大腸で分泌される GLP-1 とが知られている。GIP には脂肪蓄積など望ましくない腸外作用が知られているのに対して、GLP-1 は胃排泄遅延、中枢神経での食欲抑制、心筋保護など好ましい腸外作用を有しているため、糖尿病に対しては GLP-1 をターゲットにする薬剤のほうが望ましいとされており、本邦においても GLP-1 のアゴニスト、および、GLP-1 の分解阻害薬である DPP-4 阻害剤は保険適応となっている。肥満手術後に GLP-1 が上昇することが知られており¹¹⁾、その程度は RYGB と袖状胃切除術との間に差はないとされる⁸⁾⁹⁾。私達が経験した症例のほぼ全例において GIP は変化を受けず、GLP-1 の分泌が増加していた¹²⁾。袖状胃切除後に GLP-1 が上昇するのは、未消化の食物残渣が遠位小腸に急速に流入して GLP-1 を分泌する L 細胞を刺激することが原因の一つと考えられている (hindgut 仮説)。また、袖状胃切除後に近位小腸からの分泌が増加するコレシストキニンの関与も示唆されている⁹⁾。本症例においても術後に GIP は変化せず、GLP-1 が増加し、術後 7 か月後でも高値を維持していた (Fig. 1)。しかしながら、術後 8 か月後より HbA1c が上昇に転じ 11 か月後には耐糖能の増悪が明確となったため (Fig. 4)、分泌の増加した GLP-1 の分解を阻害してその活性を高めることを目的として、DPP-4 阻害剤の投与を行った。その結果、血中 GLP-1 濃度の著明な上昇とともに、インスリン分泌が上昇し、耐糖能の悪化を阻止することができた。ブドウ糖負荷前から負荷後 30 分の間のインスリン分泌の上昇量 ($\mu\text{U/ml}$) と血糖の上昇量 (mg/dl) の比である insulinogenic index を算出すると、術前、術後 3 か月後、7 か月後、15 か月後で、0.041, 0.39, 0.52, 0.76 であった。一般的に insulinogenic index が 0.4 未満でインスリン分泌能低下と判断されるが、術前に著しく低下していたインスリン分泌能が袖状胃切除後に著明に改善したことがわかった。また、insulinogenic index は体重減少が鈍化した術後 3 か月から 7 か月の間でも上昇を認め、術後半年ほどは改善傾向を維持していた。さらに、耐糖能増悪後に DPP-4 阻害剤を投与することで、insulinogenic index は再度上昇していた。袖状胃切除後のインスリン分泌能改善に関して、DPP-4 阻害剤が「上乗せ効果」を有する可能性があり、本症例のように袖状胃切除後に耐糖能が改善後再び増悪した場合には、DPP-4 阻害剤が有用な選択肢と考えられた。反対に、すでに術前に DPP-4 阻害剤を投与されている患者にとっては、袖状胃切除術による GLP-1 上昇を介したインスリン分泌の上乗せに関しては多くを見込めない可能性があるが、袖状胃切除術は、胃容積の縮小やグレリン低下などの他の重要な作用があるため、耐糖能改善は十分に期待できると考える。袖状胃切除術後の耐糖能コントロール不良例に対する DPP-4 阻害剤あるいは GLP-1 アゴニストによる併用効果について、さらなる症例の集積と検討が望まれる。

肥満手術による糖尿病への効果に関して、糖尿病罹病期間が長いほどその寛解率が低いことが知られており、Cassella ら¹³⁾は、罹病期間 10 年未満では寛解率が 100%であるのに対して、罹病期間 10 年以上では 31%に低下しており、糖尿病罹病期間が最も強い予後予測因子であったと報告している。本症例では罹病期間は 18 年と長期でありながら、一旦は寛解にもっていくことができた。しかしながら、8 か月後に再び増悪がみられ、長期罹病期間症例の難しさを実感することとなった。

減量手術後に一旦改善した耐糖能が再び増悪した理由については、徐々に食事摂取が容易になるとともに間食などの習慣がもどり、摂取カロリーが増加したことが第一に考えられる。長期罹病期間を有する糖尿病患者の場合、耐糖能増悪までの「安全域」は非常に狭いと考えられ、食生活の増悪で容易に耐糖能悪化につながることに留意が必要であろう。その他に、液性因子や細胞のインスリン感受性低下などの内因性変化の可能性もある。インスリン分泌能は、上記したように耐糖能再増悪時に低下したわけではない。インスリン抵抗性に関しては、HOMA-IR を指標として検討すると、術前は 2.1 と高値 (1.6 以下が正常値) であったものの、術後 3 か月以降は一貫して正常値で、耐糖能再増悪時に上昇していなかった。デスアシルグレリン値に若干の上昇は見られるものの、活性化グレリン値、GLP-1 値に増悪は見られず、その詳細な検討は今後の課題である。

文献は医学中央雑誌 (1983 年から 2012 年 5 月まで) にてキーワードを「袖状胃切除」、「胃袖状切除」、

「sleeve gastrectomy」, 「糖尿病」 として, また PubMed (1950 年から 2012 年 5 月まで) にて 「sleeve gastrectomy」, 「diabetes mellitus」, 「glucagon-like peptide」, 「GLP」, 「ghrelin」 として検索し, さらに検索文献より引用文献を検索した。

利益相反: なし

文献

- 1) Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2004;292:1724-37.
- 2) 山本 寛, 谷 徹. 消化管ホルモンとメタボリックサージェリー. *日本消化器病学会雑誌*. 2011;108:585-90.
- 3) Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339-52.
- 4) Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Prato SD, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32:2133-5.
- 5) 松澤 佑次, 坂田 利家, 池田 義雄, 井上 修二, 入江 一憲, 大野 誠, ほか. 日本肥満学会肥満症治療ガイドライン作成委員会: 肥満症治療ガイドライン 2006. *肥満研究*. 2006;12:1-91.
- 6) Karra E, Youssef A, Batterham RL. Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:337-44.
- 7) de Gorgejuela AG, Pujyol Gebelli J, Garcia NV, Alsina EF, Medayo LS, Masdevall Noguera C. Is sleeve gastrectomy as effective as gastric bypass for remission of type 2 diabetes in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:506-9.
- 8) Ramón JM, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomised trial. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:1116-22.
- 9) Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg*. 2012;22:740-8.
- 10) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
- 11) Näslund E, Grybäck P, Hellström PM, Jacobsson H, Holst JJ, Theodorsson E, et al. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunoileal bypass for massive obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:387-92.
- 12) Ugi S, Yamamoto H, Kusunoki C, Kamo A, Ikeda K, Hashimoto T, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy leads to rapid improvement of glucose tolerance and insulin secretion with enhanced glucagon-like peptide (GLP-1) secretion. *Diabetol Int*. 2010;1:99-103.
- 13) Cassella G, Abbatini F, Cali B, Capoccia D, Leonetti F, Basso N. Ten-year duration of type 2 diabetes as prognostic factor for remission after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:697-702.

CASE REPORT

Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor which Led to the Improvement of Long-Term Continued Type 2 Diabetes Mellitus

Masatsugu Kojima¹⁾, Hiroshi Yamamoto¹⁾, Satoshi Ugi²⁾, Satoshi Murata¹⁾,
Tsuyoshi Yamaguchi¹⁾, Katsushi Takebayashi¹⁾, Soichiro Tani¹⁾, Hiroshi Maegawa²⁾ and
Tohru Tani¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

²⁾Department of Medicine, Shiga University of Medical Science

A 33-year-old obese woman was given a diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) at 15 years of age and had been treated with insulin for 8 years. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) was performed because of the poor control of T2DM and obesity. After LSG, T2DM rapidly improved to normal glucose tolerance, so that insulin and oral hypoglycemic agents were discontinued. However, the glucose tolerance worsened gradually. Eleven months after the surgery, she was given dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and the glucose tolerance improved. Not only weight loss but also gastrointestinal hormones including ghrelin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) may play important roles in the improvement of glucose tolerance after LSG. In cases where the glucose tolerance becomes worse after LSG, the DPP-4 inhibitor would be a significant choice of treatment.

Key Words: laparoscopic sleeve gastrectomy, diabetes mellitus, DPP-4 inhibitor

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2013;46(5):334-341]

Reprint requests: Masatsugu Kojima Department of Surgery, Shiga University of Medical Science
Seta-tsukinowa-cho, Otsu, 520-2192 JAPAN

Accepted: December 19, 2012