

## 第5章

## 肥満症の治療と管理

## 1 治療目標

## Statement

1. 減量は肥満症治療の目的ではなく、手段である。  
Grade▶ A Level> III
2. 肥満症の治療目的は、肥満に起因・関連する健康障害の予防・改善である。  
Grade▶ A Level> I
3. 健康障害の予防・改善には内臓脂肪の減少が有効である。  
Grade▶ A Level> I
4. 減量目標の達成、リバウンドの防止のためには、患者のパーソナリティを把握し、生活習慣の改善に向けた行動変容を促す行動療法が有効である。  
Grade▶ A Level> I
5. 肥満症の減量目標は3～6ヵ月で現体重の3%。  
Grade▶ A Level> I
6. 高度肥満症の減量目標は、合併疾患により異なる。  
Grade▶ A Level> I
7. 肥満症治療にあたりスティグマを排除する。  
Grade▶ A Level> III

肥満症は“肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態”と定義されている<sup>1)</sup>。すなわち、肥満症は体重(BMI)が大きいから疾患とされるのではなく、肥満に基づく健康障害を合併しているために、疾患とされる。したがって治療の目的は体重を大きく減量することではなく、減量によって健康障害を予防・改善することである。

肥満症は、肥満に起因ないし関連する健康障害を複数合併することが多い点が特徴であり、その原因

は内臓脂肪の過剰蓄積であることが判明している。したがって、内臓脂肪を減少させることは、内臓脂肪蓄積に起因する複数の健康障害(肥満の合併症)の改善に有効である<sup>2)</sup>。すなわち、肥満症と診断したら、肥満に合併する糖尿病や高血圧、脂質異常症などを、個々の疾患に対する薬物で治療する前に、まず減量治療を行い、合併疾患を改善することが推奨される。

肥満症患者は、一旦減量に成功し健康障害の改善がみられても、リバウンドしやすく再悪化しやすい。減量の達成、リバウンドの防止には、患者のパーソナリティを把握し、食事、運動など生活習慣の改善に向けた行動変容を促す行動療法が有効である<sup>3)</sup>。それでも不十分な場合に、減量を目的とした薬物療法を行うべきである。

肥満症診療ガイドライン2006では、肥満症では健康障害の改善のため、現体重の5%減を目標としたが、当時そのエビデンスは明確ではなかった<sup>4)</sup>。しかし、2013年に公表された特定健康診査・特定保健指導の結果では、肥満症に該当する人に対し減量指導を6ヵ月間行い、血糖、血圧、脂質、尿酸、肝機能の変化をみたところ、体重の減少が大きいほど各疾患の改善度は大きかった。特に介入時の体重からわずかに3%減量させただけで、介入時と比較して、それぞれの病態について有意な改善が認められたので<sup>5)</sup>、肥満症診療ガイドライン2016では、肥満症の減量目標を3%に設定した<sup>6)</sup>。

高度肥満症は、肥満症診療ガイドライン2016で設けられた疾患概念で、BMI $\geq$ 35の肥満で心不全や呼吸不全、血栓症、運動器疾患などを合併している肥満症である。同ガイドラインでは、減量目標は5～10%と、肥満症の減量目標よりも大きく設定さ

れたが、実際にはそれぞれの合併疾患の病態改善のための減量目標は異なる<sup>7)</sup>。日本では高度肥満症の患者数が限られ、これまで減量目標の検討は十分でなかった。肥満外科（減量・代謝改善）手術については、最近、多施設共同研究で減量効果とその有効性が報告されており<sup>8)</sup>、内科療法による減量効果とその有効性についても現在行われている SLIM-TARGET 試験などの解析結果がまたれる。なお、肥満症で現体重の3%以上、高度肥満症で現体重の5～10%の減量目標を達成した場合でも、合併する健康障害の状態をふまえて目標を再設定し、治療を継続する。

肥満症治療にあたっては、肥満に対するスティグマをいかにして排除、解消させるかが重要である<sup>9)</sup>。肥満者、肥満症患者は、肥満であるために社会的蔑

視や差別を受けていると感じている。また、肥満者は、自分自身の怠慢や努力不足により肥満が生じているという否定的な自己像をもっているため、受診を躊躇し診療の機会を逃していたり、治療を開始しても減量効果が乏しいと脱落することが多い。一方、医療者にも肥満を否定的にとらえる傾向が強く、肥満症患者に必要で適切な対応、治療を行っているとはいえない。肥満は自己責任によって起こるものではなく、社会的、心理的要因が関与して生じる。肥満症と診断されれば、治療の必要があるという認識を患者も医療者ももつ必要がある。医療者は、肥満症は適切な治療で改善することを肥満症患者に伝え、肥満症患者が適切な治療を継続して受けられるよう取り計らうべきである。



## SLIM-TARGET

日本肥満学会では、肥満症の減量目標を現体重から3%以上、高度肥満症においては5～10%以上にそれぞれ設定している。一方、どの程度の減量が、どの健康障害を、どのくらい改善し得るかというエビデンスは国内外を通じていまだに乏しい。そこで、肥満症患者に対する減量が複数の健康障害を改善すること、および健康障害の改善に有効な減量の数値目標を明らかにすることを目的として、SLIM-TARGET (Study of weight Loss Intervention to find effective strategy for obesity Management and the TARGET of weight loss amount for reducing health disorders) が、日本肥満学会の主導で開始された<sup>1)</sup>。

対象は、耐糖能障害、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症、脂肪肝、肥満関連腎臓病という定量評価が可能な健康障害のうち2つ以上を有する18～74歳の肥満症患者で、12ヵ月で3%以上（高度肥満症では5%以上）の減量を目指す標準治療群180例と7%以上（高度肥満症では10%以上）の減量を目指す強化治療群180例を比較する多施設共同並行群間無作為化比較試験である。主要評価項目は、介入12ヵ月において体重が減少し、かつ上述の健康障害が2つ以上改善された症例の割合とした。24ヵ月まで追跡を継続し、副次評価項目としては、12ヵ月、24ヵ月における健康障害が改善された症例の割合や内臓脂肪面積、代謝パラメータ、体重・血圧の変化率、減薬率

や治療意欲などを検証する。

介入方法としては、肥満症診療ガイドライン2016に準じた食事・運動療法を行い、強化治療群では頻回の栄養指導を実施する。また、減量目標の達成が困難と予測された場合には、積極的に食事・運動療法の強化や薬物療法などの追加治療を考慮する。被験者には、Internet of Things (IoT) 通信対応の体重・体組成計や活動量計、血圧計を貸与し、標準治療群と強化治療群のそれぞれ半数ずつにこれらの機器とスマートフォンを連携する食事健康管理アプリを導入、その有用性を併行して検証できるデザインとなっている。

全国の日本肥満学会認定肥満症専門病院が参加する多施設試験であり、減量介入の手段のひとつとしてIoT通信機能を備えた機器やアプリを用いていることも本試験の特徴である。2022年度中に観察期間を終了し解析へと進む予定となっている。肥満症の適切かつ有効な治療法の開発や今後の肥満症診療ガイドライン改訂への貢献を通して、診療の質を向上させ、日本国民の健康寿命の延伸や医療費の適正化に資することが期待される。

### 文 献

- 1) SLIM-TARGET 試験概要. [https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/icdr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000036374](https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/icdr/ctr_view.cgi?recptno=R000036374)

## 2 食事療法

### Statement

1. 肥満症の治療は食事療法が基本となる。食事療法を実行することで内臓脂肪の減少が得られ、肥満に伴う健康障害の改善が期待できる。  
Grade▶A Level▶I
2. 体重減少のためには、食事摂取エネルギーの減量が有効である。  
Grade▶A Level▶I
3. 肥満症 ( $25 \leq \text{BMI} < 35$ ) では、1日の摂取エネルギー量の算定基準は  $25 \text{ kcal} \times \text{目標体重 (kg)}$  以下である。  
Grade▶A Level▶III
4. 高度肥満症 ( $\text{BMI} \geq 35$ ) では、1日の摂取エネルギー量の算定基準は  $20 \sim 25 \text{ kcal} \times \text{目標体重 (kg)}$  以下である。減量が得られない場合は超低エネルギー食 (VLCD,  $600 \text{ kcal/日}$  以下) の選択を考慮する。  
Grade▶B Level▶II
5. 指示エネルギー量の内訳は、炭水化物  $50 \sim 65\%$ 、蛋白質  $13 \sim 20\%$ 、脂肪  $20 \sim 30\%$  とする。  
Grade▶A Level▶III
6. 肥満症の食事療法では必須アミノ酸を含む蛋白質、ビタミン、ミネラルの十分な摂取が必要である。  
Grade▶A Level▶II
7. フォーミュラ食を1日1食だけ食事と交換することで有効な肥満関連病態の改善を期待できる。  
Grade▶B Level▶II
8. 合併症改善にはリバウンドを伴わない継続した減量をもっとも有効である。  
Grade▶A Level▶I
9. 食事療法として全飢餓療法は危険である。  
Grade▶D Level▶II
10. 減量のための食事療法を実践するうえで、個別化した栄養指導が有用である。  
Grade▶B Level▶III

### 食事療法の目的・効果・減量目標

食事療法は体重を減らし、内臓脂肪量を減少させる肥満症治療の基本療法であり、その目的は肥満に伴う種々の健康障害を改善することにある。肥満症を認める特定健診受診者3,480名を対象として積極的支援を6ヵ月間行った結果、体重減少率が3~5%以上であった場合に収縮期血圧、拡張期血圧、LDL-C、HDL-C、トリグリセライド、空腹時血糖、HbA1c、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPのすべてにおいて有意な改善を認めた<sup>5)</sup>。体重減少率が5~10%であった場合にはこれらの値にさらに大幅な改善を認めた。この結果から、減量の目標として肥満症では3~6ヵ月で現体重の3%以上が臨床上意義のある減量と考える。BMI < 25であっても内臓脂肪面積 $\geq 100 \text{ cm}^2$ とそれに伴う健康障害を認める場合は、内臓脂肪蓄積症として合併する健康障害の改善に向けた食事療法を行う。

### エネルギー量の設定

減量のためには、摂取エネルギー量を制限することがもっとも有効で確立された方法である<sup>10-12)</sup>。一般に、摂取エネルギーを消費エネルギーより少なくする必要がある。

わが国の臨床においては、目標体重に基づき推定目標とする摂取エネルギー量を定める方法が一般的に用いられてきた。目標とする1日の摂取エネルギー量は  $25 \text{ kcal} \times \text{目標体重 (kg)}$  以下 (高度肥満症の場合には  $20 \sim 25 \text{ kcal} \times \text{目標体重 [kg]}$  以下) とする。当初の指示エネルギー量で減量が得られなくなった場合には、さらに低い摂取エネルギー量を再設定する。十分な減量が得られない場合は  $600 \text{ kcal/日}$  以下の超低エネルギー食 (very low-calorie diet: VLCD) の選択を考慮する<sup>13)</sup>。従来、標準体重 (BMI 22) を目標体重としてきたが、アジア人におけるもっとも死亡率が低いBMIは20~25であり、年齢により異なる<sup>14)</sup>ことから、BMI 22を一

**表5-1 目標体重の目安**

年齢(歳)	目標とするBMIの目安
<65	22
65~74	22≤BMI<25
≥75	22≤BMI<25

律に目標とするのではなく、個々の患者に応じた目標体重を定めることが望ましい(表5-1)。

海外の報告では、目標体重に基づく推定ではなく、患者のこれまでの摂取エネルギー量から 500 kcal/日<sup>15)</sup> ~ 750 kcal/日<sup>12)</sup> 減量する、あるいは30%減量する<sup>16)</sup> といった方法で減量に向けた目標とする摂取エネルギー量が設定されている。実臨床では、25 kcal × 目標体重(kg) 以下の摂取エネルギー目標量と、実際の摂取エネルギー量とのあいだに大きな乖離がある場合もしばしば見受けられ、一律に目標体重に基づいた摂取エネルギー量の遵守を促すことが現実的ではない場合もある。患者のエネルギー摂取状況や病状を含む特性に応じて、個々の肥満症患者に適した摂取エネルギー量を選択する。

## エネルギー産生栄養素の比率

各栄養素のバランスとしては、指示エネルギーのうち、炭水化物 50 ~ 65%、蛋白質 13 ~ 20%、脂肪 20 ~ 30%とするのが一般的である<sup>17)</sup>。体重減少のためには糖質の制限が有効であり、短期的であれば指示エネルギーの40%程度までの糖質制限も個々の患者の特性に応じて指示可能であるとの報告もある<sup>11)</sup>。2020年のメタアナリシスでは、糖質制限食、脂肪制限食は通常のエネギー制限食より減量効果が大きいこと、糖質制限食と脂肪制限食による6ヵ月間の減量効果が同程度であることが報告された<sup>18)</sup>。しかし、いずれの食事療法においても12ヵ月間の減量効果は減退していた。糖質摂取制限の短期的な減量効果は報告されているものの、長期的な有効性を示すエビデンスはないため、患者の年齢、身体活動量、合併症の状態、嗜好性などに応じて柔軟に対処する必要がある。

## フォーミュラ食と超低エネルギー食 (very low-calorie diet: VLCD)

### 1) フォーミュラ食

1960年代に「全飢餓療法」や「少量蛋白摂取療法」が試みられたが、後にいずれも筋肉組成の減少がみられ危険であると判断された。1,000 kcal/日未満の食事療法では、蛋白質、ビタミン、ミネラルが不足しがちになるため、窒素バランスが負になりアミノ酸の分解など異化亢進しないよう、必須アミノ酸を十分に含む蛋白質とビタミン、ミネラルを含んだ食事である必要がある。必要な蛋白質、ビタミン、ミネラル、微量元素を含んだフォーミュラ食は肥満症食事療法の補助として有用である<sup>19,20)</sup>。フォーミュラ食(約180 kcal/袋)は、糖質と脂質が少ない一方で、蛋白質を十分摂取でき(約20 g/袋)、必要なビタミンやミネラル、微量元素も含んだ調整品であり、必要な蛋白質を保持しながら低エネルギー食(low-calorie diet: LCD)療法を簡便に行うために有効である。現在、医学的に安全性が検証されたフォーミュラ食がわが国にいくつかあり、VLCDの際は1日3 ~ 4袋利用すれば栄養学的には問題がない。これによって1日約300 g、1ヵ月で5 ~ 10 kg程度の体重減少効果が期待できる。重度の睡眠時無呼吸症候群がある場合や、肥満外科手術前に脂肪肝をできるだけ軽減させておく必要がある場合など、急速な減量が求められる際に適応となり、継続期間は1 ~ 3週間が一般的であるが、必要に応じて2 ~ 3ヵ月間まで可能との報告もある。VLCD療法を中止するときは、1袋ずつ減らし、LCDに徐々に戻していく<sup>21-23)</sup>。

### 2) 超低エネルギー食 (VLCD)

VLCDとLCDの治療食を比較した海外のメタアナリシスでは、VLCDは短期間の急速な体重減少には優れた効果を発揮するが、長期的な減量の維持は困難であり、1年後では両治療食の減量効果には差がみられなかった<sup>24)</sup>。高度肥満者は精神的問題や社会的問題を抱えていることが多いため、一般に治療の継続が難しく、一旦減量に成功してもリバウンドをしやすい傾向がある。VLCD後にリバウンドをしないための方法を検討するために、欧米ではさまざま

まな試験が行われており、肥満症治療薬の併用やフォーミュラ食などを利用した食品交換、高蛋白食による効果を示した報告がある<sup>19,25,26</sup>。

### 3) 超低エネルギー食療法実施上の注意点

VLCD療法は禁忌症例(表5-2)を除外し副作用に注意して実施する必要がある、入院管理下で開始されるべきである。副作用としては、空腹感、嘔気、下痢、便秘などの消化器症状のほか、うつ、ケトン体や尿酸の増加、低血糖、不整脈などが知られている。空腹感はVLCD導入後数日を経て次第に訴えが減少することが多く、脂肪組織の燃焼に伴い血中に増加したケトン体が食欲を抑制するためと考えられている。尿ケトン体排泄の増加に伴い尿酸排泄が低下することで血中尿酸濃度が上昇するため、排泄促進のためにも水分を2L/日摂取することが推奨される。精神症状を訴える場合もあるため心理面のサポートは必須で、時に精神科医あるいは臨床心理士の関わりが必要である。インスリンやインスリン分泌促進薬を使用している場合、低血糖予防のためにそれらをあらかじめ減量、もしくは中止する必要がある。また、不整脈が生じやすいとされていることも、入院監視下での開始が望ましい理由である。急性冠症候群(発症3ヵ月以内)では不整脈助長のリスク、脳梗塞急性期では脱水による脳血流不安定となるリスク、肝硬変患者では肝性脳症の誘発のリスクがある。その他、悪性腫瘍罹患患者やフォーミュラ食の成分にアレルギーのある患者、安全性に関するデータが乏しい妊婦もVLCD療法は控えるべきである。腎疾患に対してはフォーミュラ食を控える傾向にあるが、肥満関連腎臓病が疑われる例では減量により尿蛋白量が減少する可能性があり、フォーミュラ食がむしろ勧められることもある<sup>27</sup>。うつ病などの精神疾患を有する患者に関しては、十分な水分摂取などの食事療法の遵守が難しい可能性や治療中の症状悪化リスクなども考慮し、慎重に実施することが望ましい。

表5-2 VLCDの禁忌

1. 心筋梗塞, 脳梗塞発症時および直後
2. 重症不整脈およびその既往
3. 冠不全, 重篤な肝・腎障害
4. 1型糖尿病
5. 全身性消耗疾患
6. 妊婦および授乳中の女性

## 食物繊維

### Statement

1. 十分な食物繊維の摂取は減量に有用である。

Grade A Level I

食物繊維とは「小腸で消化・吸収されずに、大腸まで達する食品成分」と定義される<sup>28</sup>。食物繊維が生体に及ぼす作用を検証した介入試験58件をまとめたメタアナリシスでは、食物繊維の摂取量が多い人は、体重、収縮期血圧、総コレステロール、LDL-C、トリグリセライドが有意に低いことが示された<sup>29</sup>。また、全粒粉穀物の摂取が多い人も、有意に体重が減少していた。1日の食物繊維摂取量が25～29gの場合に最大の効果を得られていた<sup>29</sup>。

介入期間が4週間以上の62件の無作為化比較試験(RCT)をまとめたメタアナリシスでは、水溶性食物繊維を食事に追加することで、エネルギー制限とは独立して体重、BMI、腹囲が有意に減少した<sup>30</sup>。

日本人の食事摂取基準(2020年版)では、18歳～64歳は男性21g以上、女性18g以上、65歳以上は男性20g以上、女性17g以上を摂取目標量として定めている<sup>17</sup>。日本人は食物繊維摂取量の不足している人が多く、これらの目標量を満たすよう指導することが重要である。

## 人工甘味料

わが国で認可されている人工甘味料には、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、サッカリン、

## Statement

1. 積極的な人工甘味料の摂取は推奨されない。

Grade B Level I

スクラロース、ネオテームがある<sup>31)</sup>。肥満女性 163 人を対象とした RCT で、19 週間の減量プログラムのうちアスパルテームを使った甘い物や飲み物を摂取した群（アスパルテームあり群）と摂取しなかった群（アスパルテームなし群）で減量の効果を検討している<sup>32)</sup>。19 週間後、両群とも約 10% 減量できた。アスパルテームあり群では、アスパルテーム摂取量が多いほど、減量率が高かった。1 年後、2 年後のリバウンド率もアスパルテームあり群のほうが低かった。これらの結果より、アスパルテームの使用の短期減量およびその後の減量維持への有効性が示唆される。RCT をまとめたメタアナリシスでも、人工甘味料の使用による減量効果が示されており、特に食事制限を行っていない肥満者で効果が高いと報告されている<sup>33)</sup>。

一方、観察期間中央値 6.75 年の前向きコホート研究をまとめたメタアナリシスでは、人工甘味料を含んだ飲料 250 mL を飲むと、肥満リスクが 21% 上昇した<sup>34)</sup>。別の観察研究のメタアナリシスでは、通常の清涼飲料水を摂取している人では肥満リスクが 19% 上昇していたのに対し、人工甘味料を含んだ清涼飲料水を摂取している人では肥満リスクが 59% 増加した<sup>35)</sup>。別の観察研究のメタアナリシスでも、人工甘味料を習慣的に摂取する人で体重増加や腹囲長の増大リスクが高く、肥満、高血圧、メタボリックシンドローム、2 型糖尿病、心血管イベントのリスクが高かった<sup>36)</sup>。

以上から、介入試験では人工甘味料が減量に有用であるとの報告もあるが、観察研究では人工甘味料の摂取が肥満リスクを上昇させるという報告も多く、積極的に人工甘味料の摂取を推奨すべき十分なエビデンスはないと判断した。

## 減量・代謝改善手術前後

### Statement

1. 減量・代謝改善手術では、術前から術後にわたり長期的な栄養食事指導を行うことが望ましい。  
Grade B Level III
2. 減量・代謝改善手術の円滑な実施のためには、術前に 5% 程度の減量を行う。  
Grade B Level III
3. 減量・代謝改善手術後に体脂肪の減少を促し、減量に伴う除脂肪体重の減少を抑えるためには十分な蛋白質を摂取することが重要である。  
Grade A Level II
4. 減量・代謝改善手術後は、さまざまな栄養素の不足を伴うリスクが高い。減量・代謝改善手術後にフォーミュラ食を取り入れることは蛋白質をはじめ、種々のビタミン、ミネラルの確保に有用である。  
Grade B Level II

海外の報告では長期的な減量効果という点では、内科的治療よりも外科的治療のほうが優れており<sup>37)</sup>、減量・代謝改善手術の実施件数は増えている。わが国においても、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険適用となり、高度肥満症や肥満 2 型糖尿病に対する治療法として広がりつつある。しかし、外科治療のみで長期的に減量維持ができるわけではなく、実際には術後長期にわたり厳格な食事療法が必須である。

現在、わが国における減量・代謝改善手術の多くは腹腔鏡下で行われるが、肥満外科治療が考慮される高度肥満症患者は、内臓脂肪の蓄積や肝腫大のため、腹腔内の視野や作業空間が限られており、手術操作を困難にする場合が多い。そのため、術前に 5% 程度の減量を行うことが望まれる<sup>38-40)</sup>。高度肥満手術前にフォーミュラ食を用いた 1 日 1,000 kcal の食事療法を 7～11 ヶ月行うことで約 9% の体重減少が得られ、血圧、空腹時血糖値、空腹時インスリン値などさまざまな代謝指標に有意な改善を認めたとの報告がある<sup>41)</sup>。一方、高度肥満者に対する術前減量介入の効果を検討した RCT および観察研究をま

とめたメタアナリシスでは、介入により術前に約7 kgの有意な減量が得られ、在院日数が有意に短縮したが、術後30日死亡率には影響せず、術後合併症の発症率の改善は有意ではなかった<sup>42)</sup>。肥満外科手術の術前減量についてはさまざまな意見があるが<sup>43)</sup>、術前から正しい食習慣を身につけるよう介入を行うことは重要と考えられる。

減量・代謝改善手術の対象となる高度肥満症患者では、高い確率で術前からさまざまな栄養素の不足が見受けられる<sup>44)</sup>。術後は食事量の減少や吸収障害、嘔吐などの消化器症状などによりさらに栄養素の不足が助長され、術後半年時点では、患者の約89%が推奨される蛋白質量を充足していなかったとの報告もある<sup>44)</sup>。蛋白質の不足は血清アルブミン値などの内臓蛋白の指標だけでなく、骨格筋量などの除脂肪体重の減少を惹き起こす。術後に蛋白質摂取

量を十分に確保することで、減量に伴う除脂肪体重の減少を抑え、体脂肪の減少を促すことができる可能性が示唆されており<sup>45)</sup>、十分な蛋白質の摂取が重要である。

さらに、術後は亜鉛欠乏症をはじめ、マグネシウム、カルシウム、鉄などの血中濃度の低下もみられる<sup>44)</sup>。減量・代謝改善手術の術後は、摂取エネルギー量が有意に減少し、特に体重減少率15%以上の患者では1日あたりのエネルギー摂取量が約1,200~1,300 kcalの状態が術後2年間において持続する<sup>46)</sup>。よって、食事での栄養素密度を高めた食事療法が求められる。わが国において、術後にフォーミュラ食を取り入れることで蛋白質、鉄、亜鉛、ビタミンA、D、B<sub>12</sub>の摂取量の増加につながる可能性が報告されており<sup>47)</sup>、術後にフォーミュラ食を取り入れることも有用と考えられる。



### 食欲調節機構

食欲は基本的には中枢神経と消化管や脂肪組織などの末梢組織とのあいだで、神経や液性因子を介して調節されている。中枢神経系での食欲調節の中心は視床下部や脳幹であり、多くの食欲亢進/抑制物質が発現してネットワークを形成している。末梢組織で産生される食欲亢進物質は胃からのグレリンと脂肪細胞からのアスプロシンだけで、その他は脂肪組織からのレプチン、小腸からのGLP-1など、ほとんどが食欲抑制物質である。視床下部には末梢組織からの恒常的調節シグナルだけでなく、大脳辺縁系など上位中枢からの快楽的調節シグナルも入力されており、それらが統合されて最終的な摂食行動が決定される。野生動物は満腹になれば目の前に餌があっても食べないが、ヒトでは目の前に“美味しそうな食物”が現れての追加摂食や、ストレスを紛らわすための摂食もみられる。特に肥満者では快楽的調節機構の作用が強く、摂食量過多になりやすい。

食欲調節に関わる分子メカニズムを応用して(日本では認可されていないが)、GLP-1受容体作動薬リラグルチドの高用量製剤は肥満症治療薬として米国で使用されている。一方でグレリン様作用のアナモレリンはがんかヘキシアによる体重低下、食欲不振、疲労または倦怠感、全身の筋力低下の改善を目的として、世界に先駆けてわが国で2021年に承認された。また、GLP-1受容体とGIP受容体の共受容体作動薬であるチルゼパチドには強力な血糖低下作用とともに体重減少効果を認めることが最近の日本人を含め

た臨床試験で報告された<sup>1)</sup>。グレリン受容体に関しては、LEAP2が内因性の拮抗物質であることが近年報告された<sup>2)</sup>。LEAP2は、肥満代謝手術のひとつであるスリーブ状胃切除術を高脂肪食飼育下マウスに行い、胃や腸管で変動する遺伝子として同定された。実際にLEAP2は、グレリン投与によるグレリン受容体依存性の摂食亢進、血糖上昇、成長ホルモン分泌亢進などを抑制しており、今後の臨床応用も期待される。

食欲調節には上記以外にも多数の物質が複雑に関与しているほか、肥満に伴う炎症、腸内細菌叢、シナプス可塑性、体温、概日リズムなども影響を与えている。食事を24時間中の10時間に限定することによるメタボリックシンドローム患者の体重減少や血圧低下なども報告されているが、食欲調節機構のより詳細な解明と、副作用の少ない肥満症治療法の開発がまたれる。

### 文 献

- 1) Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398: 143-155. PMID: 34186022
- 2) Mani BK, et al. LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *J Clin Invest*. 2019; 129: 3909-3923. PMID: 31424424

## 高齢者肥満症

### Statement

1. サルコペニアやフレイルの予防のためには、蛋白質を 1.0 g/kg 目標体重/日以上摂取することが望ましい。 **Grade A Level I**
2. 高齢者肥満症では、可能であれば、食事療法と運動療法の併用が望ましい。 **Grade A Level I**

高齢者では、減量に伴いフレイルやサルコペニアなどを惹き起こすリスクにも配慮し、摂取エネルギー量や減量目標を設定する。65 歳以上の肥満高齢者を対象に、介入期間 1 年間に及ぶ食事療法、運動療法、食事+運動療法併用の効果を検討した RCT では、食事療法群、食事+運動療法併用群で 9~10% の体重減少を認めた<sup>48)</sup>。食事療法単独とくらべて、食事+

運動療法併用において、減量に伴う除脂肪体重の減少や骨密度の低下が抑制された。食事+運動療法併用では、筋力、バランス能、歩行速度にも改善を認めた。また、2005~2015 年までの高齢者の減量に関する RCT をまとめたシステマティックレビューでは、運動療法単独の場合では身体機能は向上するものの減量は得られにくく、一方、食事+運動療法併用の場合に減量の効果が大きいことが示された。さらに、食事+運動療法併用の場合には、減量のみならず、身体機能や QOL の向上、骨格筋量や骨密度減少の防止効果も認められた<sup>49)</sup>。フレイルを予防しつつ減量を進めていくには、有酸素運動+レジスタンス運動の併用が有用であると報告されている<sup>50)</sup>。

高齢者肥満症では、減量に伴うフレイルやサルコペニアなどのリスクを最小限にするため、食事療法単独ではなく、個々の患者の身体機能に合わせて運動療法を併用した減量指導をすすめていくことが重要である。

## 3 運動療法

### Statement

1. 運動療法は肥満症に関連する死亡 / 心血管疾患発症・重症化リスクを低下させる。 **Grade A Level I**
2. 運動療法は肥満予防に有用である。 **Grade A Level I**
3. 運動療法は減量（体重減少）にはあまり効果的ではない。 **Grade A Level I**
4. 運動療法は減量体重の維持に有用である。 **Grade A Level II**
5. 運動療法は時間・頻度がガイドライン推奨レベルに達していなくても、心血管疾患発症・重症化リスクを低下させる。 **Grade A Level II**
6. 座位行動の減少は死亡 / 心血管疾患発症・重症化リスクを低下させる。 **Grade A Level II**

### 身体活動と死亡/疾患リスクの量反応関係

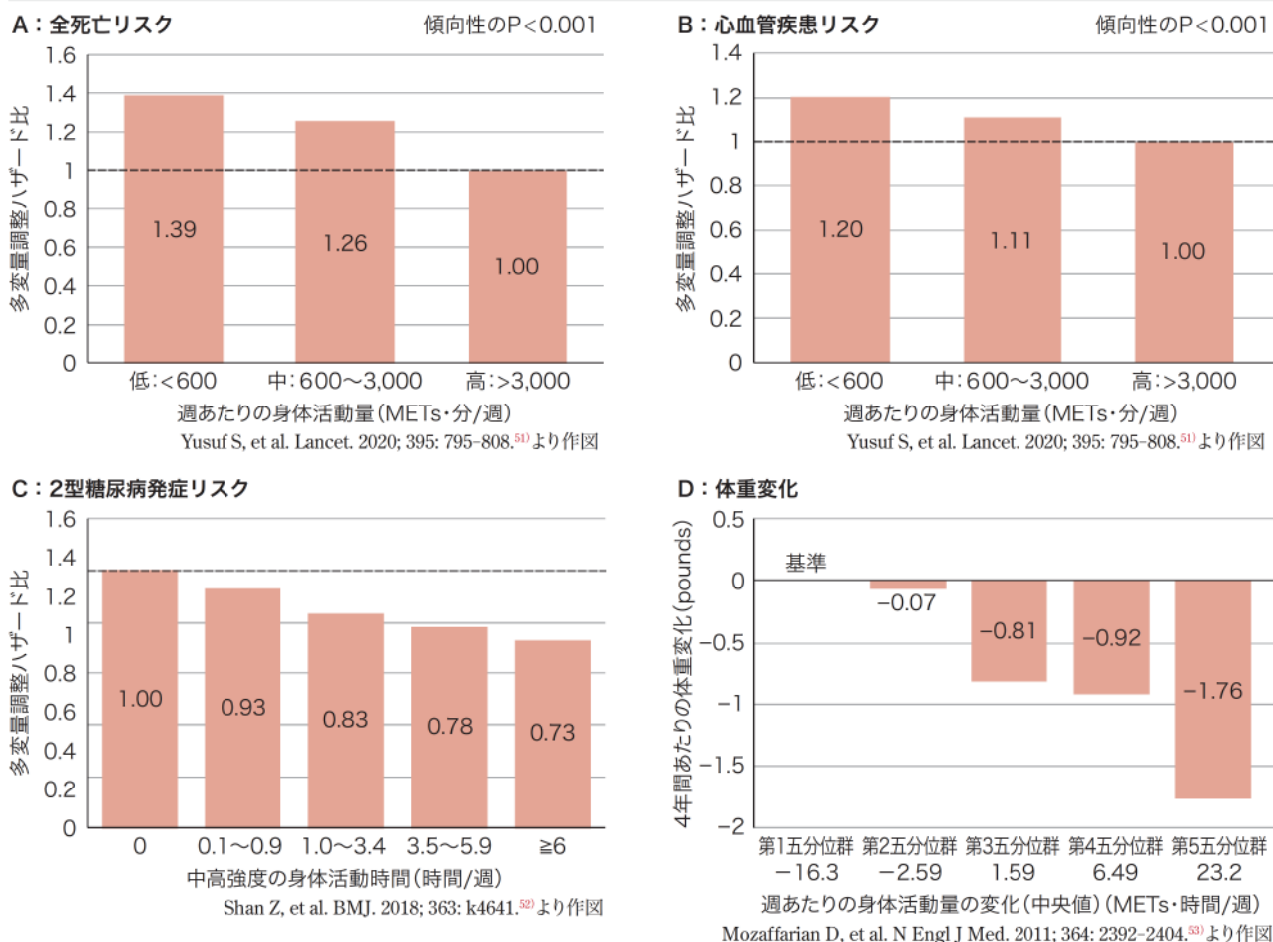
肥満症治療の基本となるのは運動療法と食事療法である。近年、身体活動量（運動を含む）と死亡/疾患リスクに関する大規模なコホート研究が報告されるようになった。本項では身体活動量が増えるほど死亡/心血管疾患リスクが低下する「量反応関係」を報告した研究について述べる。

カナダ McMaster 大学を中心とするグローバルな疫学研究である PURE study<sup>51)</sup> では、経済レベルの異なる 21 ヶ国 155,722 名のデータから、身体活動量と全死亡リスクおよび心血管疾患発症リスクの関係を報告している。身体活動量がもっとも多い群を基準として、身体活動量が減少するほど、全死亡リスク (図 5-1A) および心血管疾患発症リスク (図 5-1B) は増加を示した。

また、Nurses' Health Study I および II に登録された女性 143,410 名を対象に、追跡調査期間 22~24



図5-1 身体活動量と死亡/疾患リスクに関する量反応関係



年間の前向きコホート研究が実施され、週あたりの中・高強度の身体活動時間が増加するほど、2型糖尿病の発症リスクが低下することが報告されている (図5-1C)<sup>52)</sup>。

体重変化については、Nurses' Health Study I・II、および Health Professionals Follow-up Study に参加した男女 120,877 名の報告がなされている。身体活動量の変化を五分位点で5等分し、身体活動量が多も低下した群を基準として、身体活動量の増加が多いほど、体重減少も多いことが示されている (図5-1D)<sup>53)</sup>。

現在、わが国の身体活動・運動のガイドラインである「健康づくりのための身体活動指針 (アクティブガイド)」<sup>54)</sup>では、少しでも身体活動・運動量を増やすため、「+10 (プラステン): 今より10分多く体を動かそう」というメインメッセージが掲げられている。本項で紹介したコホート研究は、この「+

10」の考えを支持するものである。

### 肥満予防・解消のための 運動療法に対するエビデンスへの 見解とその評価レベル

米国スポーツ医学会 (American College of Sports Medicine: ACSM) は 2001 年版の勧告<sup>55)</sup>を改訂し、肥満と身体活動・運動に関する声明を 2009 年<sup>56)</sup>に発表した。そのなかで、体重増加を予防する身体活動・運動量について「大部分の成人では、週 150 ~ 250 分 (1,200 ~ 2,000 kcal/週) の身体活動・運動が 3% 以上の体重増加を予防する (エビデンスレベル A)」、身体活動・運動量と減量効果について「身体活動・運動量が多いほど減量効果が高い。週 150 分未満の身体活動・運動ではごくわずかしき体重減少は見込めない。週 150 分超では約 2 ~ 3 kg,

週 225 ～ 420 分以上では 5 ～ 7.5 kg の体重減少量があり、身体活動・運動量と体重減少のあいだには量反応関係がある（エビデンスレベル B）」、減量後の体重を維持するための身体活動・運動量について「約 200 ～ 300 分/週の身体活動・運動が体重再増加を最小限に抑えるのに有用であるとの報告も散見されるが、身体活動・運動は多ければ多いほど結果は良好なようである。現在のところ、減量後の体重再増加の予防に必要な身体活動・運動量に関し、高いエビデンスで示す優れたデザインの研究はない（エビデンスレベル B）」、日常的な運動については「各文献で定義があいまいであり、エビデンスを評価するには改善が求められる。しかし、大部分の成人において、肥満に結びつく微妙なエネルギーのアンバランスの改善には役立つようである（エビデンスレベル B）」、「食事制限が適切であるならば、運動は体重減少を促進する（厳しいエネルギー制限の場合、運動は体重減少を促進しない）（エビデンスレベル A）」、レジスタンストレーニングについては、「食事制限併用の有無にかかわらず、レジスタンストレーニングは体重減少に無効である。しかし、一部のデータは、レジスタンストレーニングがエネルギー制限時に除脂肪量の増加・維持および体脂肪の減少を促進することを示唆しているが、明確ではない。さらに、レジスタンストレーニングは、HDL-C、LDL-C、インスリン感受性、血圧などの慢性疾患の危険因子を改善する可能性がある（エビデンスレベル B）」と述べている。

なお、このなかで述べられている「中強度」とは 3 METs (metabolic equivalents) を意味し、普通歩行 (4 km/時) の強度に相当する。また、欧米の運動に対しての定義であるが、余暇時間身体活動 (leisure-time physical activity: LTPA) であることがほとんどであり、わが国のアクティブガイドで、生活活動と運動を含めて身体活動としている定義とは異なる。したがって、ACSM の勧告の運動は「現在の生活に加えて実施する運動」と捉えるべきである。

2020 年 11 月に WHO<sup>57)</sup> が発表した WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour (運動・身体活動および座位行動に関するガイドライン) では、一般的な成人に対して 150 ～ 300 分/

週の中強度の有酸素運動、もしくは 75 ～ 150 分/週の高強度の有酸素運動を行うことを勧めている。一方、ACSM の 2009 年の声明では、中強度の運動を 150 ～ 250 分/週実施することが体重増加の予防には有効であるが、体重減少にはあまり効果的でないことが記されている<sup>56)</sup>。

肥満症の患者を対象とした場合には、運動による減量効果を期待するが、150 分/週未満ではごくわずかしか体重減少は望めず、体重減少量は 150 分/週以上では約 2 ～ 3 kg、225 ～ 420 分/週以上では 5 ～ 7.5 kg とのことである<sup>56)</sup>。減量後の体重維持には約 200 ～ 300 分/週の運動が有用であるとの見解を示している (減量後の体重維持に関する先行研究のエビデンスレベルは高くはないとも述べている)<sup>56)</sup>。150 分/週は 30 分の運動を週 5 日、300 分/週は 60 分の運動を週 5 日実施することに相当する。実際に、肥満者男女を対象にした研究では、減量には 300 分/週の運動が必要であったことが報告されている<sup>58)</sup>。また、内臓脂肪の有意な減少には、現在の生活に加えて 10 METs・時/週以上の運動が必要であり、これは 30 分間の速歩 (4 METs) を週 5 日行うことに相当する<sup>59)</sup>。

これらの見解・報告は、肥満症の患者に対してはかなりハードルが高いものと思われる。したがって、最終的な目標値と位置づけたほうが賢明であろう。

## 運動療法のプログラム

肥満症に関連する疾患に対し、運動療法の降圧<sup>60-62)</sup>、血清脂質の改善<sup>63-65)</sup>、血糖コントロールの改善<sup>66-68)</sup>などの効果がメタアナリシスにより数多く報告されている。これらを検証し、わが国の複数の学会より、肥満症に関連する運動療法に関するガイドラインが示されている。日本動脈硬化学会<sup>69)</sup>、日本高血圧学会<sup>70)</sup>、日本糖尿病学会<sup>71)</sup>、日本老年医学会<sup>72)</sup>の運動療法の推奨を表 5-3 にまとめた。4 学会の見解は、それぞれの疾患の特性に応じた部分もあるが、共通する内容が多く、「有酸素運動を中心に (レジスタンス運動の併用も望ましい)」「軽～中強度の運動を」「1 日 30 分以上 (短時間の積み重ねでもよい)」「毎日あるいは週 150 分以上」といっ

表5-3 わが国のおもな関連学会における運動療法の推奨

	日本動脈硬化学会 (動脈硬化性疾患予防 ガイドライン2022年版) <sup>69)</sup>	日本高血圧学会 (高血圧治療ガイドライン 2019) <sup>70)</sup>	日本糖尿病学会 (糖尿病診療ガイドライン 2019) <sup>71)</sup>	日本老年医学会 (高齢者肥満症の診療 ガイドライン2018) <sup>72)</sup>
種類	有酸素運動を中心に実施 (ウォーキング, 速歩, 水泳, エ アロビクスダンス, スロージョ ギング, サイクリング, ベンチス テップ運動など)	有酸素運動(速歩, ステップ 運動, スロージョギング, ラン ニングなど)	有酸素運動	1) 有酸素運動が主体となる 2) レジスタンス運動, バラン ス運動, コンディショニング・ エクササイズ, ストレッチング などを併用する。とくに有酸 素運動とレジスタンス運動の 併用を行うことが望ましい 3) フレイルがある肥満高齢 者では多要素の運動を行う ことが望ましい 4) 日常生活活動を増やし, 座 位時間を減らす 5) 集団による運動教室は運 動のアドヒアランスの向上に つながる
強度	中強度(3 METsであるが 個々人の体力により異なる。 ボルグスケールの11~13の 「楽である~ややきつい」以 上を目標にする	軽強度(最大酸素摂取量の 40~60%程度, ボルグス ケール12~13の「ややきつ い」)	中強度(最大酸素摂取量の 40~60%程度)導入期は最 大心拍数の50~60%, ボル グスケール11~12の「楽で ある」程度。慣れてきたら最大 心拍数の60~70%, ボルグ スケールの12~13の「ややき つい」程度, 4~6 METs程度	低~中強度の運動から開始 する
時間	1日合計30分以上を目標に する(短時間の運動を数回に 分け, 合計30分でもよい)	毎日30分, または180分/週 以上	1日10分以上, 最終的には 10~30分程度かそれ以上, 週に150分以上(運動をしな い日が2日間以上続かないよ うに週に3日以上運動する)	1日30~60分, 週150~ 300分実施する(1日10分未 満の中強度の運動をつみか さねるのもよい)
頻度	毎日続けることが望ましい(少 なくとも週3日は実施する)			
その他	運動療法以外の時間もこま めに歩くなど, できるだけ座っ たまの生活を避ける。 たままの生活を避ける。 成人では, レジスタンス運動 は血清脂質の改善, 動脈硬 化性疾患の予防効果があり 推奨される。	レジスタンス運動やストレ ッチングを加えたとさらに有用。 運動療法の対象者はII度高 血圧以下の血圧値で脳心血 管病のない高血圧患者。III度 高血圧では十分な降圧後に 運動療法を開始する。	レジスタンス運動は, 連続し ない日程で週2~3日, 上半 身, 下半身の筋肉を含んだ8 ~10種類行う。負荷として は, 10~15回繰り返すこと のできる程度の負荷を1セ ット行う程度から開始する。そ の後, 負荷を徐々に増加し8 ~12回繰り返す負荷で1~3 セット行うことを目標とする。 日常の座位時間が長くなら ないようにして, 軽い運動を合 間に行うことが勧められる。	運動療法開始前にメディカル チェックを行う(脳心血管病 の既往や徴候, 症状, III度高 血圧, 糖尿病とその合併症, 筋骨格系炎症など)。サルコ ペニアと骨量減少に注意が 必要である。運動の際には水 分を補給し, 脱水に注意す る。レジスタンス運動は週2~ 3回とする。

た項目が運動療法のガイドラインとなる。これらの基準は前述したACSM<sup>56)</sup>, WHO<sup>57)</sup>のガイドライン, および本学会の「肥満症診療ガイドライン2016」<sup>6)</sup>の内容と同様であり, 国際的なコンセンサスと判断される。

しかしながら, 厚生労働省の令和元年国民健康・

栄養調査<sup>73)</sup>によれば, 肥満であっても, 男女ともに約35%が運動習慣改善の意思に対して「改善することに関心が無い」「関心はあるが改善するつもりはない」と回答しており, 運動療法を促すには工夫が必要であろう。150分/週末満の運動で, 有意な体重減少が認められない, あるいは僅かな体重減少で

表5-4 運動療法のプログラムの原則

	原則	実践のヒント
種類	・肥満症ではエネルギー消費量を増やすことが重要であるため、「有酸素運動」を中心に実施する。	・レジスタンス運動(筋カトレニング)を併用すると、サルコペニア肥満の予防・改善に効果的である。 ・座位行動(座りすぎ)を減らすことも運動療法のひとつと考える。
強度	・低～中強度(最大酸素摂取量の40～60%程度)、ボルグスケールの11～13(「楽である～ややきつい」)以上を推奨する。	・導入段階では、あまり強度を強調しない。 ・運動に慣れてきたら強度を上げることも考慮する。
時間・頻度	・1日30分以上(短時間の運動を数回に分け、合計30分でもよい)。 ・毎日(週5日以上)あるいは週150分以上。 ・運動に慣れてきたら1日60分以上、週300分以上としてもよい。	・運動の急性効果を期待しなくてもよい場合、運動量が十分であれば、週5日未満でまとめて運動してもよい。
その他	・運動の強度や時間を強調せず、「座位行動(座りすぎ)を減らすこと」「細切れでもいいので今より1日10分(1000歩)歩行を増やすこと」を呼びかける。 ・近年、仕事上の高強度身体活動は心血管イベントを増加させるとの報告もあり、仕事上の身体活動が多いにもかかわらず健康障害を有する人々には、余暇時間のリラックスした状態での運動(散歩など)を呼びかける。	

あった場合でも、トリグリセライド、HDL-Cの改善や血糖コントロールの改善が報告されている<sup>66,74)</sup>。また、日本人を対象とした研究で、通勤の片道における歩行時間を「0～10分」「11分～20分」「21分以上」の10分刻みで3群に分類したコホート研究により、歩行時間が長くなるほど、高血圧罹患率<sup>75)</sup>や糖尿病罹患率<sup>76)</sup>が低下することが報告されている。したがって、肥満症患者への運動療法導入段階では、アクティブガイド(健康づくりのための身体活動指針)<sup>54)</sup>のメインメッセージである「+10(プラステン):今より10分多く体を動かそう」を推奨し、運動に対する抵抗感や無関心を軽減することが肝心である。なお、10分の運動は約1,000歩の歩行に相当する。

また、近年は「座位行動(sedentary behavior)」に新たな関心が集まっている。座位行動とは「座位および臥位におけるエネルギー消費量が1.5 METs以下のすべての覚醒行動」と定義されている<sup>77)</sup>。肥満者に座位行動が多く認められることや<sup>78)</sup>、身体活動とは独立して座位行動が全死亡リスクに関連することが報告されている<sup>79)</sup>。一方、立位を強いられる仕事では心血管リスクが高まるとの報告もある<sup>80)</sup>。これらの論争に対して、21名の身体活動と座位行動の研究者は「長時間の(静止状態の)立位と座位行動は健康を阻害する」との結論に至っており、姿勢の変化と身体活動を伴った座位行動からの開放は、

健康に有益である<sup>81)</sup>。WHOのガイドラインも、座位行動は最小限にとどめ、低強度でもよいので身体活動を取り入れることを推奨している<sup>57)</sup>。したがって、座位行動を減らすことも運動療法のひとつとして捉えるべきであろう。

最近になり、「仕事上の身体活動は健康に貢献しない(身体活動パラドックス)」とのレビューが相次いで発表されるようになった<sup>82-84)</sup>。これらは、運動疫学・身体活動疫学の古典とも言える1950年代のMorris JNら<sup>85)</sup>によるロンドンバスの運転手と車掌の虚血性心疾患の死亡率に関するコホート研究とは矛盾する内容である。仕事上の身体活動(特に高強度以上)は、「繰り返されるレジスタンス運動」「単調で低持久性の運動」「長期間の血圧上昇」「不十分な回復」「心理的ストレス」「自律神経系への障害」「環境負荷(環境を選べない)」などの負担が多く、心血管イベントの発症を増加させることが示唆されており、仕事上の身体活動が多いにもかかわらず健康障害を有する人々には、上述したような背景があることも考えられるので適切なアドバイスが必要である。

上記のような報告より、「肥満症診療ガイドライン2016」の運動療法<sup>6)</sup>から、運動への動機づけや継続のためのTIPS、身体活動パラドックスに関してアップデートし、表5-4の原則に従って実施するものとする。

## 運動療法開始時のメディカルチェック

運動中の心血管イベントのおもな原因は、急性心筋梗塞とそれによる突然死である。したがって、運動の可否を判断する必要がある。日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドライン2019では<sup>71)</sup>、「運動療法を開始する前に、網膜症、腎症、神経障害などの併発症や、整形外科的疾患などを含む身体状態を把握し、運動制限の必要性を検討する」「心血管疾患のスクリーニングに関しては、一般的には無症状、かつ、行う運動が軽度～中強度の運動（速歩や日常生活活動の範囲内）であれば必要ないが、普段よりも高強度の運動を行う場合や、心血管疾患リスクの高い患者では、主治医によるスクリーニングと、必要に応じて運動負荷試験などを考慮する」と記載されている。

心血管イベント発症予防のため、メディカルクリアランスとして医師による問診と運動負荷試験を実施する。ACSMの運動処方ガイドライン第11版<sup>86)</sup>に掲載された、日常的な運動習慣（最近3ヵ月以内に、週3回以上、1回30分以上、中強度以上の

身体活動を行っている）の有無による運動可否のメディカルチェック・アルゴリズムによれば、運動習慣がなく、有疾患で無症状の患者に対してはメディカルクリアランスを推奨している。しかしながら、米国糖尿病学会（American Diabetes Association: ADA）の「Standards of Medical Care in Diabetes-2021」<sup>87)</sup>と「糖尿病診療ガイドライン2019」<sup>71)</sup>では、無症状で軽度～中強度の運動療法を糖尿病患者に実施するのであれば、メディカルクリアランスは不要であるとしている。この点について『糖尿病診療ガイドライン2019』<sup>71)</sup>では、「医学的スクリーニングを行う必要性を示すエビデンスは乏しいことも示唆されており結論が出ていない」と述べている。なお、3学会<sup>71, 86, 87)</sup>とも、これまでの運動より強度を上げる場合や、心血管リスクが高い場合にはメディカルクリアランス実施を推奨している。

また、運動器疾患に関しては、自覚症状、整形外科受診の有無を確認し、必要に応じて整形外科医と相談しつつ進める。

## 4 行動療法

### Statement

1. 肥満症治療において行動療法は有用である。  
Grade▶A Level>I
2. 食行動質問表の記載は治療の方向性や効果を検討するために有用である。Grade▶B Level>III
3. グラフ化生活日記やグラフ化体重日記の実施と継続は、生活リズムの修正と安定化を可能にする。  
Grade▶B Level>III
4. 咀嚼法の実践は早食いや過食の予防に有用である。  
Grade▶B Level>III
5. モバイルツールによる食事内容や体重のモニタリングは、その継続率を高め、少なくとも6ヵ月間の短期的減量には有効である。  
Grade▶B Level>I

### わが国の肥満症治療における行動療法の意義

行動療法の併用には、減量と減量した体重の維持に一定の効果があることが示されており<sup>88)</sup>、諸外国のガイドラインでは、高いエビデンスを示すものとして、その併用を推奨している<sup>89-91)</sup>。一方で、それらでは体重がどれだけ減ったかが焦点となっており、質的な改善にはほとんど触れられていない。わが国における肥満症は内臓脂肪型肥満のタイプが多く、減量目的は肥満に起因・関連する健康障害の予防・改善にある。つまり、肥満症治療のターゲットはおもに内臓脂肪であり、比較的軽度な減量とその長期的維持にある。

肥満症患者にライフスタイルを詳細に尋ねると、効果が上がらない患者は生活リズムが乱れているこ

とが多い。実際に、シフトワーカーは内臓脂肪型肥満になりやすく<sup>92)</sup>、体内時計が乱れると肥満やメタボリックシンドロームを発症することが報告されている<sup>93,94)</sup>。生産効率を上げるための食事時間や睡眠時間の短縮は、早食い・荒嚼みとなり、食事の深夜化、睡眠不足に伴う朝食の欠食や固め食いに連動し、概日リズム障害の原因になる。つまり、肥満症治療においては、過食や運動不足の改善だけでなく、生活リズムの修正も非常に重要な要素となる。

食事、運動、薬物、外科治療はいずれも、ラットやマウスにおいては劇的に効く。一方で、ヒトは上記4つの治療法に加え、思考へのアプローチが可能である。それは日常生活を振り返り、体重増加となる問題行動があれば、自ら気づき、そして修正することである。この自己フィードバックと自己啓発による行動修正は、ヒトだけにできる病態改善方法である。このように、行動療法は生活リズムの修正と内臓脂肪燃焼をターゲットとした質的な減量をめざし、従来の治療法を強化し、継続させることを目的としている。

## 行動療法の具体的な手法

日本肥満学会では、米国国立衛生研究所 (NIH) の肥満症治療ガイドラインの行動療法<sup>95)</sup>をもとに、わが国の治療条件に合わせて7つの留意点 (①セルフモニタリング、②ストレス管理、③先行刺激のコントロール、④問題点の抽出と解決、⑤修復行動の報酬による強化、⑥認知の再構築、⑦社会的サポート) を示している<sup>96)</sup>。これをふまえて、具体的な治療技法を4つ示す。

### 1) 食行動質問表

食行動質問表<sup>97)</sup>の目的は生活習慣の基盤になる食習慣を把握することにある (表5-5)。肥満症患者に肥満になった理由を尋ねると“寝る前の間食がやめられない”といった具体的な返答があることは稀で、患者があまり認識していない食習慣の問題点を抽出するためには、現実的かつ具体的で、そして客観的な評価法が必要である。食行動質問表は肥満症患者が実際に発した言葉や感想から作成されてい

るので、質問に答える過程で「言われてみれば、確かにそうだ」と患者自身が食行動の問題点に気づくことができる。回答にあたっては、「はい」「いいえ」の2択ではなく、「1. そんなことはない」「2. ときどきそういうことがある」「3. そういう傾向がある」「4. まったくそのとおり」の4択で答えさせる。たとえば、項目51の“それほど食べてないのにやせない”や、項目34の“果物やお菓子が目の前にあるとつい手が出てしまう”といった項目は、誰もがもつ感覚であり、食行動異常といえるほど異常性が強いものではない。しかし、点数が高いと、食に対する認識や思考に特徴があることを示している。つまり、食行動質問表の意義は、食行動が異常か健全かといった判別をするのではなく、食習慣における感覚の「ずれ」や食行動の悪い「くせ」について質の程度と強さを認識させることにある。

そして、食行動質問表により得られた情報を領域別に得点化したものが食行動ダイアグラム<sup>98,99)</sup>である (図5-2)。得点の集計は男女別に行う (表5-6, 5-7)<sup>100)</sup>。ダイアグラムによって患者の食生活や食思考の特徴が一度に視覚化でき、どの領域にどの程度の問題点 (歪み) があるかが把握できて、その食行動を修正する際の目安になる。食行動ダイアグラムを治療前後に用いることで、患者も医療従事者も食行動の具体的な変化が客観的に把握できる。食行動質問表や食行動ダイアグラムは、青年層における体重増加に関わる因子の解析や肥満症患者の薬物治療の効果の判定にも有用である<sup>101,102)</sup>。一方で、binge eating disorder や神経性過食症など心身症的食行動異常が疑われる場合には、速やかに精神科や心療内科の専門医に紹介するべきである。

### 2) グラフ化体重日記

肥満症治療において体重測定が重要であることは疑いなく、諸外国の肥満症治療のガイドラインにも必ず取り上げられている<sup>89-91,103)</sup>。体重を測定した場合には、それを記載し、視覚化すると減量効果が高まることが実証されている<sup>104)</sup>。また、モバイルツールによるセルフモニタリングは、食事や運動内容よりも体重測定のモニタリングの方が履行率が高いことや、48件の体重測定の介入試験のうち、毎

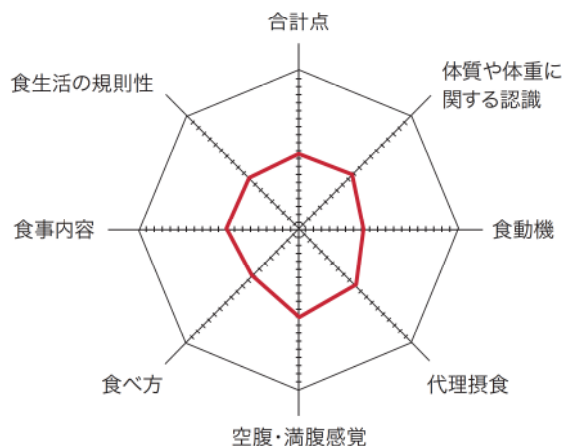
表5-5 食行動質問表

氏名 ( ) 年齢 ( ) 性別 (男・女)  
 身長 ( cm) 体重 ( kg)  
 次に示す番号で以下の問いにお答え下さい。  
 (1. そんなことはない 2. ときどきそういうことがある 3. そういう傾向がある 4. まったくそのとおり)

1. 早食いである ( )	30. ハンバーガーなどのファストフードをよく利用する ( )
2. 肥るのは甘いものが好きだからだと思う ( )	31. 何もしていないとついものを食べてしまう ( )
3. コンビニをよく利用する ( )	32. たくさん食べてしまった後で後悔する ( )
4. 夜食をとることが多い ( )	33. 食料品を買うときには、必要量よりも多めに買って おかないと気がすまない ( )
5. 冷蔵庫に食べ物が少ないと落ち着かない ( )	34. 果物やお菓子が目の前にあるとつい手が出てしまう ( )
6. 食べてすぐ横になるのが肥る原因だと思う ( )	35. 1日の食事中、夕食が豪華で量も多い ( )
7. 宴会・飲み会が多い ( )	36. 肥るのは運動不足のせいだ ( )
8. 人から「よく食べるね」といわれる ( )	37. 夕食をとるのが遅い ( )
9. 空腹になるとイライラする ( )	38. 料理を作る時には、多めに作らないと気がすまない ( )
10. 風邪をひいてもよく食べる ( )	39. 空腹を感じると眠れない ( )
11. スナック菓子をよく食べる ( )	40. 菓子パンをよく食べる ( )
12. 料理があまるともったいないので食べてしまう ( )	41. 口一杯詰め込むように食べる ( )
13. 食後でも好きなものなら入る ( )	42. 他人よりも肥りやすい体質だと思う ( )
14. 濃い味好みである ( )	43. 油っこいものが好きである ( )
15. お腹一杯食べないと満腹感を感じない ( )	44. スーパーなどでおいしそうなのがあると予定外で もつい買ってしまふ ( )
16. イライラしたり心配事があるとつい食べてしまう ( )	45. 食後すぐでも次の食事のことが気になる ( )
17. 夕食の品数が少ないと不満である ( )	46. ビールをよく飲む ( )
18. 朝が弱い夜型人間である ( )	47. ゆっくり食事をとる暇がない ( )
19. 麺類が好きである ( )	48. 朝食をとらない ( )
20. 連休や盆、正月はいつも肥ってしまう ( )	49. 空腹や満腹感がわからない ( )
21. 間食が多い ( )	50. お付き合いで食べることが多い ( )
22. 水を飲んでも肥るほうだ ( )	51. それほど食べていないのにやせない ( )
23. 身の回りにいつも食べ物を置いている ( )	52. 甘いものに目がない ( )
24. 他人が食べているとつられて食べてしまう ( )	53. 食前にはお腹が空いていないことが多い ( )
25. よく噛まない ( )	54. 肉食が多い ( )
26. 外食や出前が多い ( )	55. 食事の時は食べ物を次から次へと口に入れて食べ てしまふ ( )
27. 食事の時間が不規則である ( )	
28. 外食や出前を取るときは多めに注文してしまう ( )	
29. 食事のメニューは和食よりも洋食が多い ( )	

大隈和喜ほか、日本肥満学会記録14回、1994;316-8.<sup>97)</sup>、吉松博信、第2章初期操作、坂田利家、肥満症治療マニュアル、医歯薬出版;1996、p.17-38<sup>98)</sup>より改変

図5-2 食行動ダイアグラム



食行動質問表から得られた患者の回答をもとに、7領域における各項目の合計点と総合合計点を算出してプロットし、線で結ぶ。ダイアグラムが外側に近いほど問題点が多いことを意味する。

吉松博信、第2章初期操作、坂田利家、肥満症治療マニュアル、医歯薬出版;1996、p.17-38<sup>98)</sup>、吉松博信ほか、Practice 1996; 13: 138-48<sup>99)</sup>より改変

**表5-6 食行動質問表の集計 (女性用)**

体質や体重に関する認識	2( )6( )10( )22( )36( )42( )	小計( )
食動機	12( )13( )17( )24( )28( )33( )38( ) 44( )50( )	小計( )
代理摂食	5( )16( )23( )31( )	小計( )
空腹、満腹感覚	9( )15( )32( )39( )49( )53( )	小計( )
食べ方	1( )8( )25( )41( )55( )	小計( )
食事内容	3( )19( )26( )30( )40( )43( )54( )	小計( )
食生活の規則性	4( )18( )20( )21( )27( )35( )37( ) 48( )	小計( )
		合計( )

番号はそれぞれ、表5-5 食行動質問表の質問番号を示している

大隈和喜ほか, 日本臨牀, 2003 増刊;61:631-639.<sup>100)</sup>より改変

**表5-7 食行動質問表の集計 (男性用)**

体質や体重に関する認識	2( )6( )10( )22( )36( )42( )51( )	小計( )
食動機	12( )13( )24( )28( )33( )34( )38( ) 44( )45( )50( )	小計( )
代理摂食	5( )16( )23( )31( )	小計( )
空腹、満腹感覚	9( )15( )32( )53( )	小計( )
食べ方	1( )8( )25( )41( )55( )	小計( )
食事内容	11( )14( )26( )29( )30( )40( )43( ) 52( )54( )	小計( )
食生活の規則性	4( )7( )20( )21( )27( )35( )37( ) 47( )	小計( )
		合計( )

番号はそれぞれ、表5-5 食行動質問表の質問番号を示している

大隈和喜ほか, 日本臨牀, 2003 増刊;61:631-639.<sup>100)</sup>より改変

日の測定を推奨したものは48% (23件), 週に1回測定が38% (18件), 測定回数は任意としたものが4% (2件), 推奨する測定頻度の記載がないものが10% (5件)であり, 毎日の測定を推奨したものが一番多かったことが報告されている<sup>105)</sup>。

朝昼夕の3度の食事, そして入眠・起床の5点は1日の生活リズムの根幹をなすもので, 生活リズムを把握し, その修復を考えるのであれば, 欠かせないポイントである。日勤労働者では, 昼食時は勤務時間内のため, 体重測定が難しい方が多い。グラフ化体重日記<sup>106)</sup>は, 昼食時以外の起床直後, 朝食直後, 夕食直後, 就寝直前の1日4回の体重を測定させ, 体重の日内変動ならびに1週間の体重変動をグラフにして記載させるものである (図5-3)。体重の記載は体重測定のために行い, 1週間分をまとめて記載するような方法はとらない。3回の食事を適量に, かつリズム正しく摂取した日の体重波形はきれいな山型になる。一方で, 過度な運動や外食, 夜更かしに伴う夜間の飲食, 便秘なども体重波形の乱れとして現れるので, 生活活動や排便の状態とともに, 生活リズムの問題点が抽出できる。特に, 夕食直後から就寝直前の体重減少幅が大きいほど, 内臓脂肪が

減ることが報告されている<sup>107)</sup>。現在の体重を上から2番目くらいの太線に設定すれば, 上方には体重記録ができなくなるため, おのずから体重増加には歯止めがかかる (図5-3)。

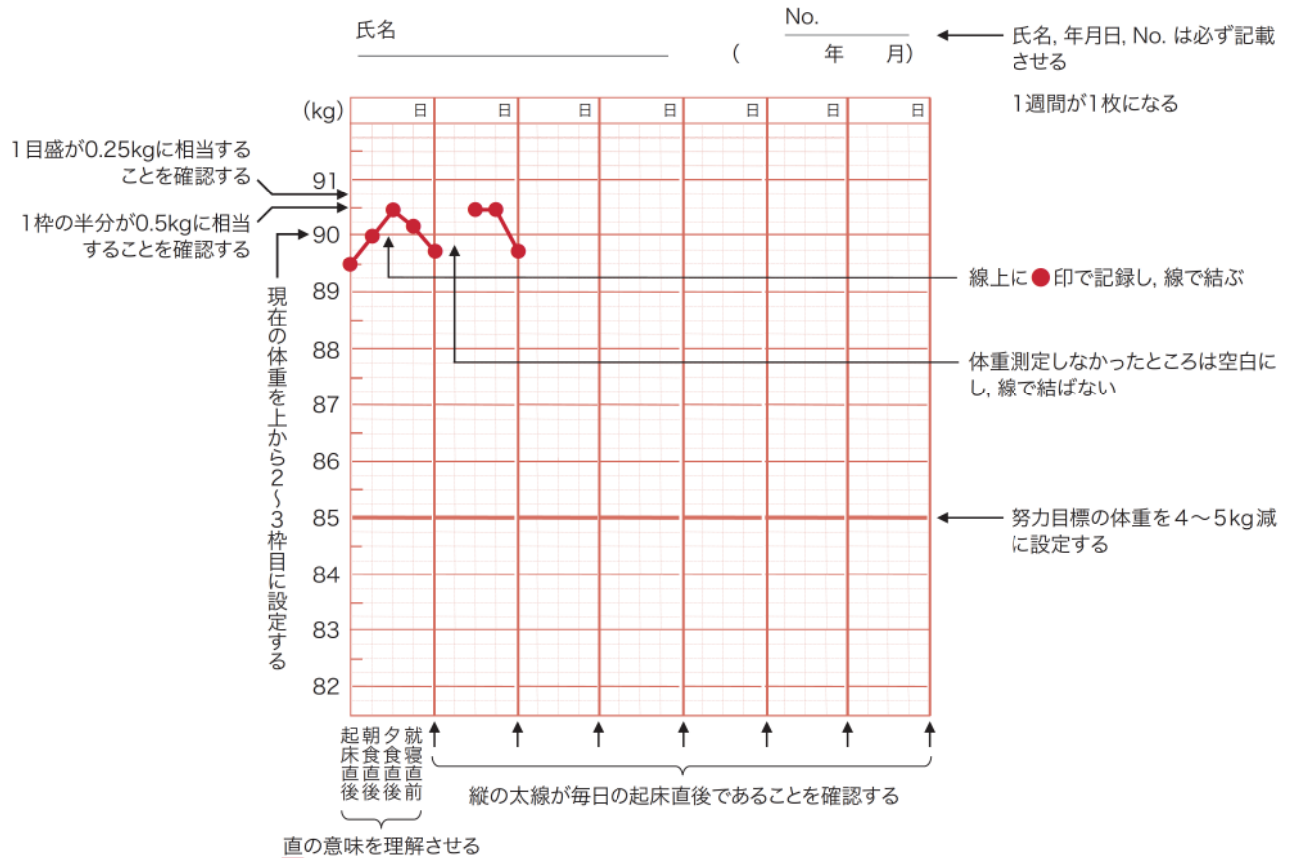
生活リズムの把握と修正のためには, 上記の時間帯と4回の体重測定がベストである。一方で, 測定の簡略化をはかるとすれば, 起床直後の1回を推奨する。起床直後の体重は1日の活動を決定する基点となり, また測定条件のバイアスがもっとも少ないからである。グラフ化体重日記の意義は, 生活リズムの乱れに伴う体重変化の把握と自己修正にあり, 体重測定を習慣化させることでもある。グラフ化体重日記を用いて減量に成功した患者に共通してみられる変化は, 体重波形の規則化と早い時間帯での夕食の摂取である<sup>107)</sup>。このことは患者の食生活や日常生活のリズムの改善がエネルギー収支に好影響を与えていることを示唆している。グラフ化体重日記の記載と継続は生活リズムの矯正と安定化にも寄与している。

### 3) グラフ化生活日記

不健康なライフスタイルが生活リズム異常の原因

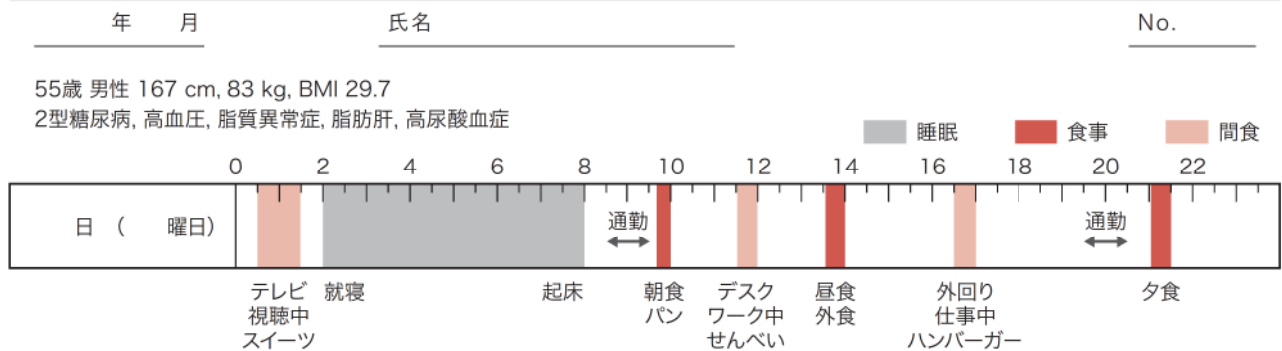


図5-3 グラフ化体重日記



吉松博信, グラフ化体重日記, 坂田利家, 肥満症治療マニュアル, 医歯薬出版;1996, p.55-102. <sup>106)</sup>より改変

図5-4 グラフ化生活日記 記載例



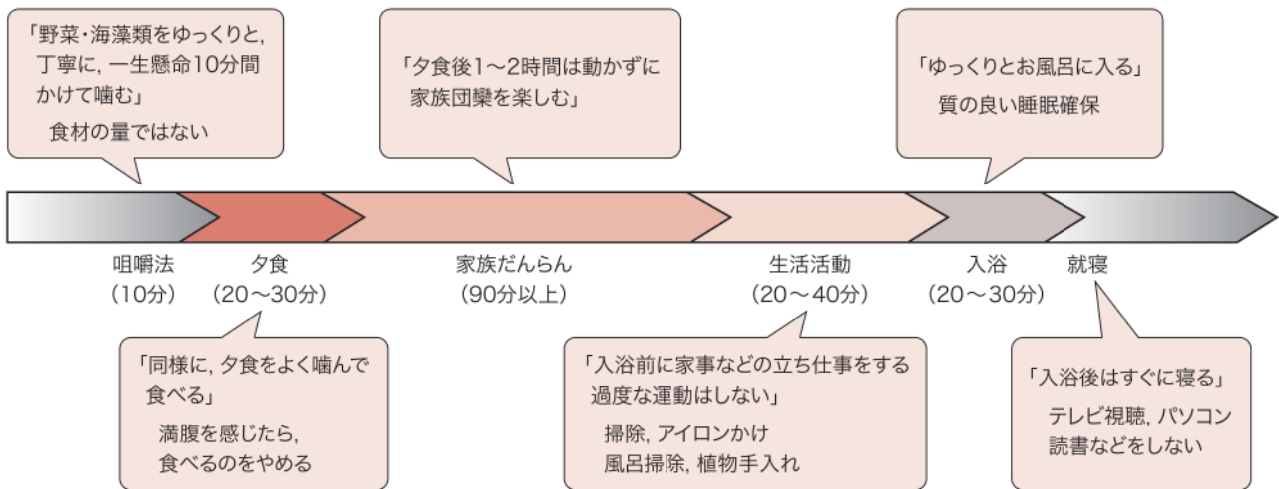
生活イベント (特に睡眠, 食事, 間食) について, どういった時間帯に, どの程度の所要時間かを記入してもらおう。  
空いたスペースには, 具体的な生活活動 (たとえば, 通勤・通学時間, 勤務時間, 入浴時間など) も記載できる。

大隈和喜, 治療のステップと各治療技法の導入法, 坂田利家, 肥満症治療マニュアル, 医歯薬出版;1996, p.157-167. <sup>108)</sup>より作図

になっているかを把握するには, 時間軸を含めた調査が必要である。グラフ化生活日記 <sup>108)</sup> はエネルギー代謝を支配する生活イベント, 特に睡眠, 食事・間食, ならびに通勤・通学, 勤務, 入浴などの具体的な生活活動について, どの時間帯に, どの程度の所

要時間かがわかるように帯で記載するものである (図5-4)。定期的な運動習慣があれば, それも記載する。たとえば, 図5-4からは遅い夕食, 深夜のテレビの視聴ならびに間食, そして遅い就寝, それに連動する朝食と昼食の遅れ, また仕事の中の間食

図5-5 ボウル (bowl) 法による治療の流れ



坂田利家, 臨牀と研究 2019;96:611-616. <sup>113)</sup>より作図

などが見えてくる。平日と土日・祝日のパターンも分けて聴取しておく、平日は睡眠時間が少ないが、休みの日には朝寝坊が過ぎるといった特徴が把握できたりする。朝食の欠食が常習化している患者では、肥満症治療を希望して受診した早い段階で導入し、生活背景を理解しておくといよい。生活リズム異常が不用意な体重増加に寄与していることを繰り返し説明し、修復が可能な点を患者と一緒に探っていくことが重要である。

#### 4) 咀嚼法

肥満症患者は荒噛みで早食いであることが多い。早食いについては「時々そういうことがある」というレベルでも、体重増加が観察されている<sup>101)</sup>。また、食べる速さが遅い人のほうが、速い人よりもメタボリックシンドロームの割合が少ないことも報告されている<sup>109)</sup>。しっかりとした咀嚼は早食いの是正のみならず、食本来のもつ歯ごたえや味覚の回復、オーラルフレイルの予防、そして満腹感覚の改善による食事量の減少、さらに内臓脂肪特異的な脂肪分解まで期待できる<sup>110,111)</sup>。

一方で、学童期からの癖になっている早食いを成人期になって修正することは容易ではない。高度肥満症に超低カロリー食を導入する時のように、空腹感の絶対的な緩和を期待する場合には、しっかりと型にはめた練習で矯正していくことも必要である。

30回咀嚼法<sup>112)</sup>は、食事の際に一度口に運んだものは30回咀嚼してから飲みこむ、これができれば○、29回や31回の咀嚼でも×とする。このように咀嚼回数を一度30回と決めたら、その回数を変えずに単純化した作業として特化する。咀嚼法による満腹感(satiety)の充足は、肥満外科治療前後の食事指導においても利用価値が高い。

食事は生命活動に必須であるので、咀嚼法を主体とした治療法の構築には持続性が期待できる。食事のウエイトは夕食がもっとも高いのが一般的であり、内臓脂肪は夜に蓄積されることを考えると、夕食への介入が効果的である。このような観点から、咀嚼法の利点を最大限に発揮させ、同時に生活リズムの修正を狙った治療法が「ボウル法」である<sup>113,114)</sup>。

図5-5に具体的な内容と大まかな時間配分を示す。ポイントは以下の4点である。①夕食時の咀嚼の重要性を強化し、咀嚼に適した食材を、ゆっくりと丁寧に、そして一生懸命に噛むことに集中する。②メインディッシュも同様によく噛んで食べるが、満腹感を感じたら、速やかに箸を置く。③夕食後の1~2時間は家族団楽にあて、そのあとに過度にならないレベルの生活活動を入れる。④良質な睡眠を確保するために、ゆっくりと入浴し、入浴後はすぐに就寝する。軽い生活活動から入浴、睡眠を連動させることが重要である。行動療法の目的は、生活リズムの修正と内臓脂肪燃焼をターゲットとした質的な改

善にある。ポウル法はこれらのすべてが盛り込まれており、行動療法を遂行するうえで、ひとつの指針となる。

### 行動療法に関する最近の知見

肥満症治療において、セルフモニタリングの有用性は諸外国のガイドラインでも指摘されている<sup>89-91, 103)</sup>。一方で、紙面上の記載は退屈で長続きしないことや、自己申告となっている点も問題視されている。そのようななか、モバイルツールを使用したセルフモニタリングの有用性が報告されている。食事・運動を mHealth (スマートフォンやタブレット端末などの携帯端末を利用して行う医療行為や診療サポート行為) でモニタリングした論文を対象にしたメタアナリシスでは、紙媒体と比較し、アドヒアランスの向上と、少なくとも半年以内の短期であれば、

顕著な減量効果があったことが報告されている<sup>115)</sup>。一方で、デジタル機器での健康介入は、遠隔配信のみと比較して、対面での介入が含まれている場合には、その効果が限定的であったこと<sup>116)</sup>、また介入が長期になってくると、紙媒体での介入と同様にセルフモニタリングの実施率や効果はやはり薄れてくることも指摘されている<sup>105)</sup>。ただし、デジタルツールは受容性、利便性、遵守率、継続率のいずれにも優れており、その有効性はモニタリング技術やフィードバックシステムに関するアプリの開発により、さらに改善される可能性がある<sup>117)</sup>。一方で、わが国の診療は基本的に対面であり、諸外国にくらべると経済格差も少ないこと、また、内臓脂肪型肥満が主体であることから、わが国独自のモバイルツールを用いたエビデンスの構築がまたれるところである。

## 5 薬物療法

肥満症に対する薬物療法を開始する前に、原発性肥満に対しては食事療法、運動療法および行動療法を実施すること、二次性肥満に対しては確定診断し、原因疾患の治療や原因の除去を優先することが重要である。これらを3～6ヵ月行い、1ヵ月あたり0.5～1 kg 程度の減量が得られるようであれば薬物療法は開始せず、同じ治療を継続する。非薬物療法で有効な減量を得られない場合、あるいは合併症の重篤性から急速な減量が必要な場合には、薬物療法の併用を検討する。

高度肥満症で合併症（肥満症の診断に必要な健康障害）を1つ以上、または肥満症で内臓脂肪面積 $\geq 100 \text{ cm}^2$ かつ合併症を2つ以上有する症例に対し、薬物療法の適応がある。肥満症の程度、合併症や併存疾患、非薬物療法の有効性および減量の必要性とその数値的な評価（目標体重）を総合的に判断して、薬物療法を併用するかどうかを慎重に判断する必要がある。薬物療法を併用する場合でも、非薬物療法を継続して行う必要がある。

長期に薬物療法を必要とする高度肥満症に対しては、外科療法により薬物が中止できる可能性があるため、外科療法を積極的に検討すべきである。外科療法を施行しても減量効果が不十分な場合や、外科療法後のリバウンドに対して、薬物療法の追加を検討する必要も時に生じる。

肥満症に対する薬物療法は、それぞれの国によって用いられている薬物の種類や適応が大きく異なっている。これは、肥満の定義自体のみならず、人種、疫学データ、食事を含む文化的背景や生活習慣、また肥満者の割合や重症度が国によって大きく異なることと同時に、肥満症に対する薬剤では副作用が生じることが比較的多いことに起因している。このことから、自由診療や海外からの個人輸入を用いた、安全性や有効性のデータが不十分な薬剤使用が横行しやすい現状であることにも留意すべきである。

肥満症の治療薬を作用機序で分類すると、中枢神経に作用して摂食を抑制するもの、交感神経を活性化させて代謝を促進するもの、エネルギーの腸管か

## Statement

1. 薬物療法は、食事・運動・行動療法によって得られる減量が不十分な肥満症に限りその適応を考慮する。 **Grade** A **Level** I
2. 日本において、糖尿病を合併しない高度肥満症に対して糖尿病治療薬の保険適用はない。 **Level** III
3. 糖尿病の治療薬である GLP-1 受容体作動薬のなかに、体重減少作用をもつものがある。 **Level** I
4. 糖尿病の治療薬である SGLT2 阻害薬には体重減少作用がある。 **Level** I
5. 糖尿病の有無に関わらず、高度肥満症に対して保険適用されるマジンドールは減量効果を有するが、耐性・依存性への懸念から、連続して3ヵ月までの使用に限定される。 **Grade** A **Level** II

らの吸収を抑制するもの、摂取したエネルギーの排出を促進するもの、エネルギーの細胞内における利用効率を低下させるものなどに分けられる。一方で、投与条件から分類すると、糖尿病のある患者にのみ使用できるもの<sup>118)</sup>と、糖尿病がなくても使用できるものの2つに分けられる。

## GLP-1受容体作動薬

小腸のL細胞から分泌されるGLP-1は膵インスリン分泌促進作用とグルカゴン分泌抑制作用のほか、中枢神経における摂食抑制作用や腸管運動抑制作用をもつ。内因性のGLP-1はDPP-4により短時間で分解され、非活性型となるが、このDPP-4による分解に抵抗性のGLP-1類似分子が薬物として開発されており、GLP-1受容体作動薬(GLP-1RA)とよばれる。ペプチド製剤のため、現在日本で販売されている薬剤はおもに注射製剤であり、自己注射の指導が必要である。副作用としては悪心、嘔吐、便秘、下痢、脈拍上昇があげられる。低用量から開始し、徐々に増量することにより悪心・嘔吐の副作用を低減で

きるタイプも多い。糖尿病の治療薬であり、肥満症に対する減量作用は保険適用上の効果ではないことに留意が必要である。また、体重減少作用の大きいものと小さいものがあり、中枢神経への移行度が体重減少作用の大きさと関連すると考えられている。

### 1) セマグルチド

セマグルチドは、週1回投与の皮下注射製剤と、毎日1回投与の経口内服製剤の2剤形をもつGLP-1RAであり、2型糖尿病に対し保険適用をもつ。注射製剤は0.25 mg, 0.5 mg および1 mg の製剤が、経口薬は3 mg, 7 mg および14 mg の製剤が上市されている。いずれも、初期量から導入し、副作用がないことを確認したのちに増量が可能である。ペプチドであるにもかかわらず経口投与可能なのは、胃酸による分解を阻害する物質を利用しているためである。

大規模臨床試験では、週1回1 mg (日本では2型糖尿病のみ保険適用) および2.4 mg (未認可) の皮下注射は、2型糖尿病を合併する肥満患者の体重をプラセボと比較して68週間で約3.5%および6.2%減少させた<sup>119)</sup>。また、肥満症を対象とした国際共同治験において、2.4 mg の皮下注射は糖尿病のない肥満患者の体重をプラセボと比較して12.4%ポイント減少させた<sup>120)</sup>。日本人を含む東アジア人肥満症患者(非2型糖尿病患者も含む)を対象とした臨床試験では、週1回2.4 mg の皮下注射により68週間で体重変化率-13.2%と、プラセボの-2.1%に対し有意な体重減少を達成した<sup>121)</sup>。また、CTによる内臓脂肪面積も評価されており、週1回2.4 mg の皮下注射により40.0%の減少を認めた。なお、本試験は日本肥満学会の定める肥満症の診断基準に基づいて作成されたプロトコールで実施されており、日本人の肥満症に対して治療薬の効果を評価した試験として重要である。この薬剤は、2型糖尿病患者の心血管イベントを26%有意に減らすことも示されているため<sup>122)</sup>、2型糖尿病を合併する肥満症に対しては有用と考えられる。経口薬については、14 mg のセマグルチドはプラセボと比較して2型糖尿病患者で2.3 kg<sup>123)</sup>、日本人2型糖尿病患者で1.6 kg 減少させたことが報告されている<sup>124)</sup>。経口薬は注射薬に比

較して体重への作用は弱いものの、自己注射が不可能な肥満2型糖尿病患者に有用と考えられる。ただし、1日のうち最初の食事または飲水の前に120 mL以下の水で服用し、少なくとも30分間は飲食をしないという服用方法に注意を要する。

## 2) リラグルチド

日本においては2型糖尿病に対して1日1回1.8 mg皮下注射が保険適用されているが、欧米においては糖尿病のない肥満患者に対して3 mgが承認されており、1日1回1.8 mgおよび3 mgの皮下注にてプラセボと比較し、20週の使用でそれぞれ2.8 kgおよび4.4 kgの体重減少が示されている<sup>125)</sup>。1.8 mgによる減量作用は投与開始1年後にプラトーに達し、2年後もほぼ維持された<sup>126)</sup>。

## 3) その他のGLP-1RA

デュラグルチドは週1回製剤で血糖降下作用は強く、心血管イベント抑制効果も報告されている。しかし、体重に対する作用はセマグルチドやリラグルチドと比較して弱く（メタアナリシスでは、平均体重変化がセマグルチド皮下注で-3.80 kg、セマグルチド経口で-2.41 kg、リラグルチドで-2.37 kgに対し、デュラグルチドは-0.80 kg<sup>118)</sup>）、中枢神経移行が少ないためと考えられている。ほかに、リキシセナチドおよびエキセナチドが上市されている。

## 4) チルゼパチド

GLP-1と同様に腸管から分泌され、膵β細胞のインスリン分泌を促進するGIPは、基礎研究の結果からは体重を増加させると考えられていたのに反し、GIPとGLP-1の両方の受容体作動薬チルゼパチドが強い血糖降下作用と体重減少作用をもつことが臨床的に示されている<sup>127)</sup>。第III相の臨床試験が進行中であり、新たな糖尿病・肥満症の治療薬として期待されている。

## マジンドール

視床下部に作用して食欲を抑制する薬剤である。弱いノルアドレナリン放出作用と、ノルアドレナリ

ン・アドレナリンの取込み抑制作用により、脳内カテコラミン濃度を増加させることが作用機序と考えられている。日本における使用の保険適用は高度肥満症または肥満度〔(実体重-標準体重)/標準体重×100〕が+70%以上で、食事療法や運動療法の効果が不十分な患者に限る。覚醒剤と一部作用機序が類似していることから、安全性と依存性について慎重に観察しながら使用すべきであるため、連続の使用は3ヵ月以内、また1回の処方14日間の制限がある。ただし、多幸感や依存性は臨床的には認められない。禁忌として不安・抑うつ・異常興奮状態の患者および統合失調症などの精神障害のある患者、薬物・アルコール濫用歴、脳血管障害、重症の心・肝・腎・膵障害、重症高血圧、閉塞隅角緑内障などがある。発生率の高い副作用として、口渇、便秘、不眠、悪心などがあげられる。また、肺高血圧の副作用に注意が必要である。

西川らの研究では、超低エネルギー食で減量した後にマジンドールを用いて、さらに6.9 kgの減量達成を報告している<sup>128)</sup>。また、最近の報告では、生活指導に加えてマジンドールを投与することにより、プラセボの3.1 kg減量とくらべて有意に大きい7.4 kgの減量を認めた<sup>129)</sup>。ほかに徐放製剤の注意欠陥多動障害(ADHD)に対する有用性が報告されており<sup>130)</sup>、ADHDを合併する高度肥満症の患者に対する投与が検討される。ADHD治療薬であるメチルフェニデート徐放剤にも体重減少作用があり、合併例には有用である。

## GLP-1RA以外の糖尿病治療薬

SGLT2阻害薬は、近位尿細管でブドウ糖を再吸収するSGLT2を阻害することにより尿中にブドウ糖を排出させ、血糖を低下させる。1日あたり約80 gのブドウ糖を尿中に排泄させるため、負のエネルギーバランスとなり減量につながる。複数の研究において、プラセボと比較して1.5~2 kgの追加減量が報告されている<sup>131)</sup>。尿中のエネルギー喪失と比較して減量が軽度にとどまる理由として、補完的に食欲が亢進することがあげられる。GLP-1RAと組み合わせることにより相加的な減量効果が期待される。

また、糖尿病患者の心血管イベントを抑制すること、心不全・腎障害の進行を抑制することが報告されている。副作用としては性器感染症（女性のみならず男性でもみられる）が知られており、特に高度肥満症の患者では多い印象があり、このコントロールがつかずに中止せざるを得ないことも稀ではない。

ほかに、ビグアナイドや $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬も、軽度ではあるが体重減少作用を認めるため（メタアナリシスではそれぞれ $-0.62$  kg および  $-0.39$  kg)<sup>118)</sup>、肥満2型糖尿病では使いやすい。逆に、スルホニル尿素薬、インスリン、チアゾリジン関連薬については体重増加作用を認めるため（メタアナリシスではスルホニル尿素薬は $+2.36$  kg、インスリンは種類により $+2.24 \sim 2.91$  kg、ピオグリタゾン $+2.97$  kg)<sup>118)</sup>、肥満症を合併する患者への使用は必要性のあるときにとどめる<sup>118)</sup>。ただし、著明な高血糖に対するインスリン投与は肥満症を理由にためらってはならない。

## 糖尿病がなくても使用できる マジンドール以外の薬剤

腸管でトリグリセライドを分解するリパーゼの阻害薬について、今後 OTC 医薬品として販売される可能性がある。

## 過食性障害に対する薬剤

過食性障害は短時間に通常の食事と比較して多量の食物を摂取し、苦痛や罪悪感を抱く症状を特徴とする食行動異常である。抗てんかん薬トピラマートは過食性障害における過食回数を減少させ、体重をプラセボと比較して有意に減少させたと報告されている<sup>132)</sup>。食行動のパターンを聞き取り過食性障害と診断した場合、基本となる行動療法に加え、本薬剤の投与も検討に値する。副作用としては代謝性アシドーシス、自殺企図や自殺念慮のあるうつ病の症状増悪、また双極性障害の患者における急性の躁症



### COVID-19と肥満

2019 年末頃から始まった SARS-CoV-2 による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックは、心理的あるいは経済的な負担も含めて、世界中の人々の生命と幸福に大きな影響を与え続けている。COVID-19 に罹患した人の数は、WHO の報告によると 2022 年 4 月 20 日時点で、世界中で 5 億人以上にのぼり、死者も 600 万人以上となっている。

COVID-19 と診断された人のうち重症化しやすいのは高齢者と基礎疾患のある方で、重症化の危険因子となる基礎疾患には、慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器系疾患や喫煙歴のほか、高血圧、心血管疾患、糖尿病、肥満などが知られている。このなかで、肥満が独立した危険因子であるかを明らかにする疫学研究も数多く行われている。英国で行われた研究では、20 歳以上の COVID-19 と診断された 6.9 万人のデータをもとに BMI と COVID-19 による重症化の関連を調べたところ、BMI が 23 を超えると COVID-19 による入院や重症化のリスクが増加すること、また BMI が 28 を超えると COVID-19 による死亡リスクが増加することが報告されている<sup>1)</sup>。

肥満の人が重症化しやすい理由としては、いくつかの因子が考えられている<sup>2)</sup>。肥満の脂肪組織では、肥大化した脂肪細胞の周囲に炎症細胞が浸潤し慢性炎症の状態を呈

しているが、この肥満による慢性炎症が、全身の免疫機能を障害する可能性や、重症化に影響を与えるサイトカインストームの発生に関連する可能性が示唆されている。また、SARS-CoV-2 が細胞内に侵入する際に動く ACE2 受容体が脂肪細胞で多く発現しており、肥満により過剰発現することでウイルスが体内に侵入しやすくなる可能性が示唆されている。

COVID-19 のパンデミックに対する対策としてステイホームや在宅勤務が推奨されているが、外出しなくなることで運動不足になり体重が増えている人が増加している。また、高齢者では、感染を心配して外出を控えることにより、運動量が減少してサルコペニアやフレイルを来してしまう。このような状況下では、食事内容の見直しや家庭内でもできる運動療法の指導などを通じて、肥満やサルコペニア、フレイルの発症を予防することが非常に重要になると思われる。

#### 文 献

- 1) Gao M, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 350-359. PMID: 33932335
- 2) Zhou Y, et al. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* 2021; 37: e3377. PMID: 32588943

状などが報告されており、注意が必要である。

### 薬剤性肥満の治療

肥満を来しうる薬剤の種類は多く、特にステロイド、抗うつ薬（アミトリプチリン、ミルタザピン、パロキセチンなど）、非定型抗精神病薬（オランザ

ピン、クロザピン、クエチアピン、リスペリドンなど<sup>133)</sup>、神経障害性疼痛治療薬（プレガバリン、ミロガバリン）、など使用頻度の高いものが含まれている。現病の治療のために中止ができない場合も多いが、類似薬で肥満の副作用が軽度の薬剤に変更するなどの工夫が望ましい。

## 6 外科療法

### Statement

1. 肥満症に対する外科療法では、医師、看護師、管理栄養士、公認心理師、理学療法士、その他の医療スタッフによるチーム医療が必須である。  
**Grade A Level II**
2. 減量・代謝改善手術は、減量効果と代謝改善効果を有し、手術前後の適切なサポート体制と安全性が確保されれば、減量や血糖コントロールに難渋する肥満症に対して有効である。  
**Grade B Level I**
3. 受診時に BMI  $\geq 32$  の 2 型糖尿病では、糖尿病専門医や肥満症専門医による治療で、6 カ月以内に 5% 以上の体重減少が得られないか、得られても血糖コントロールが不良 (HbA1c  $\geq 8.0\%$ ) な場合には、減量・代謝改善手術を治療選択肢として検討すべきである。  
**Grade B Level II**
4. 高度肥満症に対する減量・代謝改善手術は、内科療法に比較して効果的な体重減少が長期的に維持でき、肥満関連健康障害の改善効果も良好である。  
**Grade A Level I**

無作為化比較試験および観察研究のメタアナリシスでは、肥満症に対する外科療法により体重減少および 2 型糖尿病の改善が認められることが報告されている<sup>134, 135)</sup>。また高度肥満症に対する外科療法は、内科療法に比較して効果的な体重減少が長期的に維

持でき、肥満関連健康障害の改善効果も良好であることが海外では証明されており<sup>37, 136, 137)</sup>、わが国でも同等の成績が報告されている<sup>46, 138, 139)</sup>。最近では、外科療法は、体重減少が起こる前の術後早期から代謝改善と種々の消化管ホルモンの変化などが確認され、減量・代謝改善手術 (metabolic surgery) とよぶことが一般的となっている<sup>140, 141)</sup>。高度肥満症は内科療法が極めて困難な疾患で、高度肥満症においては、食事療法、運動療法、認知行動療法、薬物療法を含む内科療法に加えて、外科療法が治療選択肢として国内外で推奨されている<sup>140, 141)</sup>。

減量・代謝改善手術の実施にあたっては、安全な手術の提供と周術期管理に加えて、術後長期にわたるフォローアップなどの診療体制が重要で、医師、看護師、管理栄養士、公認心理師、理学療法士、その他の医療スタッフによるチーム医療が必須である<sup>46, 134, 138, 139, 141, 142)</sup>。

### 手術適応

第 2 回糖尿病外科サミットでは、アジア人においては、BMI  $\geq 37.5$  では血糖コントロールの如何に関わらず、BMI 32.5 ~ 37.4 では血糖コントロールが不良な 2 型糖尿病に、減量・代謝改善手術を推奨する治療アルゴリズムが提唱されている<sup>140)</sup>。Standards of Medical Care in Diabetes-2021 においても、アジア人では、BMI  $\geq 37.5$  の 2 型糖尿病患者と、BMI 32.5 ~ 37.4 で非外科的治療により持続的な体重減少と高血糖を含む合併症の改善が得られない 2

型糖尿病患者では、治療選択肢として減量・代謝改善手術が推奨されている<sup>89)</sup>。この基準では、アジア人は欧米人と比較して軽度のBMIで肥満関連健康障害が起りやすいことを考慮し、適応基準のBMI値が欧米より低く設定されている。

わが国では、人種差と最近の世界の動向を考慮し、日本肥満症治療学会から「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）」が公表されている<sup>142)</sup>。手術適応基準は、年齢が18～65歳の原発性肥満で、6ヵ月以上の内科治療で有意な体重減少および肥満関連健康障害の改善が得られない高度肥満症である。体重減少が主目的の場合にはBMI $\geq$ 35、肥満関連健康障害の治療が主目的の場合には糖尿病、または糖尿病以外に2つ以上の肥満関連健康障害を併せたBMI $\geq$ 32の肥満症としている。ただし、BMI $<$ 35への適応は、臨床研究としての位置づけとなっている。肥満症診療ガイドライン2016では減量目標について、肥満症では現体重の3%以上、高度肥満症では5～10%としているが、内科的治療で有意な体重減少および肥満関連健康障害の改善が得られない高度肥満症を外科手術の適応としている<sup>6)</sup>。糖尿病診療ガイドライン2019では、肥満外科療法は減量効果や糖尿病の改善効果などを有し、手術前後における適切なサポート体制と安全性が確保された場合、体重減少に難渋する高度肥満を伴う2型糖尿病に対して有効とされている<sup>71)</sup>。

2014年に保険収載された腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の適応は、6ヵ月以上の内科的治療によっても十分な効果が得られないBMI $\geq$ 35で、糖尿病、高血圧、脂質異常症、または閉塞性睡眠時無呼吸症候群のうち1つ以上を併せた高度肥満症である。その後BMIの範囲は拡大され、最新の2022年の診療報酬改定では、6ヵ月以上の内科治療によっても十分な効果が得られないBMI 32.0～34.9の肥満症患者も対象となった。ただし、算定条件では、①HbA1c $\geq$ 8.0%の糖尿病、②高血圧症（6ヵ月以上降圧薬による薬物治療を行っても管理が困難な収縮期血圧 $\geq$ 160 mmHgのものに限る）、③脂質異常症（6ヵ月以上スタチン製剤などによる薬物治療を行っても管理が困難なLDL-C $\geq$ 140 mg/dLまたはnon-

HDL-C $\geq$ 170 mg/dLのものに限る）、④閉塞性睡眠時無呼吸症候群（AHI $\geq$ 30の重症のものに限る）のうち、2つ以上を併せている患者に限定され、臨床的に適応が拡大されていないのが現状である。

日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術の適応基準については、日本肥満症治療学会・日本糖尿病学会・日本肥満学会の3学会合同委員会よりコンセンサスステートメントが作成され、糖尿病の治療の選択肢に外科療法が加えられた<sup>141)</sup>。受診時にBMI $\geq$ 35の2型糖尿病で、糖尿病専門医や肥満症専門医による6ヵ月以上の治療でもBMI $\geq$ 35が継続する場合には、血糖コントロールの如何に関わらず減量・代謝改善手術が治療選択肢として推奨されている。また、受診時にBMI $\geq$ 32の2型糖尿病では、糖尿病専門医や肥満症専門医による治療で、6ヵ月以内に5%以上の体重減少が得られないか、得られても血糖コントロールが不良（HbA1c $\geq$ 8.0%）な場合には、減量・代謝改善手術を治療選択肢として検討することが提案されている。

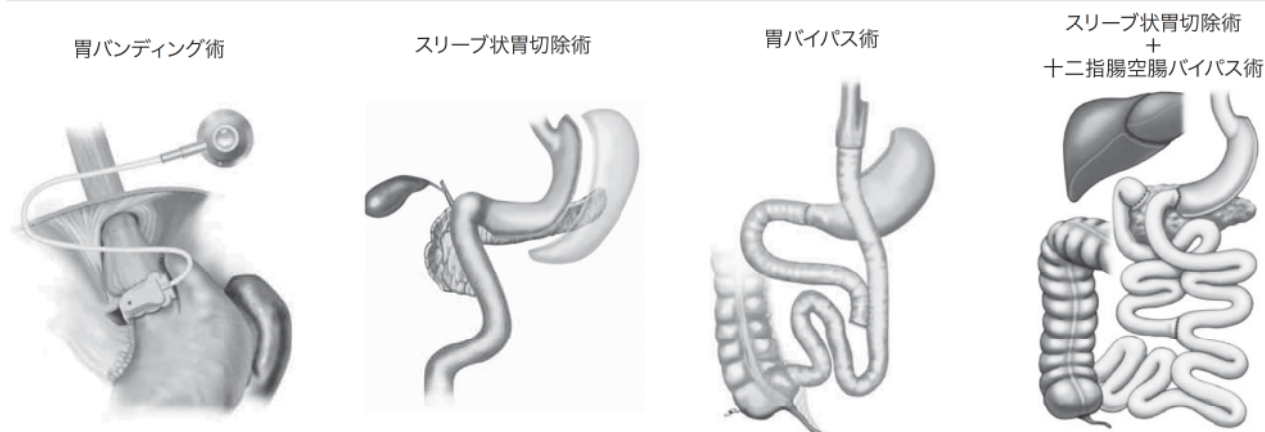
## 手術法

胃を小さく形成することで食事摂取量を制限する手術法として、調節性胃バンディング術やスリーブ状胃切除術がある。食事摂取制限手術に加え、消化管（小腸）をバイパスすることで消化吸収を抑制する手術法として、ルーワイ胃バイパス術やスリーブ状胃切除術および十二指腸空腸バイパス術（スリーブバイパス術）がある（図5-6）<sup>142)</sup>。これらの術式は腹腔鏡下に施行されているが、2022年現在、わが国で保険収載されている術式はスリーブ状胃切除術のみであり、これが2020年に実施された減量・代謝改善手術の95%を占め<sup>143)</sup>、海外でももっとも多く施行されている。本術式は、糖尿病罹患歴が短く、インスリン分泌能がよく保持されている肥満2型糖尿病患者に推奨されている<sup>46, 138, 139, 141, 144)</sup>。

胃バイパス術後では、空置された遠位の胃は内視鏡での観察が困難であり、胃がんの早期発見が遅れることが懸念されており<sup>145)</sup>、胃がんの発生率が高い日本人に対して、胃バイパス術を導入している施



図5-6 手術の種類



日本肥満症治療学会, 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)<sup>142)</sup>より

表5-8 日本肥満症治療学会における肥満症外科手術認定施設の申請資格

認定施設として, 次の各号(1~13)に定める要件を必要とする。

1	肥満症外科手術の導入においては, 肥満症外科手術認定施設での研修, または肥満症外科手術に熟練した指導医のもとで実施することが望ましい。
2	施設における肥満症外科手術症例数が20例以上行われていること。
3	肥満症外科治療に専念する外科医が決められていること。
4	ACLSまたは同等の生命維持に関する資格を持つ医師が存在すること。
5	高度肥満症患者を安全に管理するために必要な設備が備えられていること。
6	肥満症外科治療に対してチーム医療が実践され, 専門的看護, 栄養指導, 運動指導, 精神的・心理的サポートなどが総合的に行なえる体制が整っていること。
7	肥満症外科治療に対するクリニカルパスと手技の定型化が行われていること。
8	肥満症外科治療についての教育行事(症例検討会, 合併症検討会等)が, 定期的に行われていること。
9	フォローアップ体制が構築され, その成績を報告できる体制にあること。
10	患者サポートグループ(患者会)が組織されていること。
11	肥満症外科手術を行った患者について, 本学会データベースに登録を行っていること。
12	申請施設から最近5年間で本学会学術集会の発表(100単位以上)と教育セミナーの受講歴(50単位以上)を認めること。
13	申請施設から最近5年間で, 1編以上の肥満症・肥満外科手術に関する論文発表を認めること。

ACLS: advanced cardiovascular life support (二次心肺蘇生法)

監修: 日本肥満症治療学会・日本糖尿病学会・日本肥満学会, 日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメント, p.37, コンパス出版局, 2021.<sup>141)</sup>より

設は少ない。スリーブバイパス術は内視鏡での残胃の観察も容易であり, インスリン分泌能が低下している患者の糖尿病寛解率は, 食事摂取制限手術よりもスリーブバイパス術などの吸収抑制付加手術のほうが高い<sup>139, 146)</sup>。スリーブバイパス術は, 日本人に適合したバイパス術と考えられているが, 現在は先進医療Aとして実施されている<sup>146, 147)</sup>。最終的には,

各術式の特徴, 合併症や修正手術を十分に理解し, 患者の病態に応じた術式選択が重要である。

施設基準としては, 日本肥満症治療学会の肥満症外科手術認定施設の要件に準じる必要がある(表5-8)<sup>141, 148)</sup>。減量・代謝改善手術の導入時には, 多職種チーム医療の構築のために, 日本肥満症治療学会が認定する肥満症総合治療セミナーなどの教育プ

プログラムに定期的に参加し、肥満症外科手術認定施設を目指すことが望ましい<sup>141, 148)</sup>。外科的治療にあたる術者の基準としては、初期症例では、減量・代謝改善手術 20 例以上の経験をもつ指導医の下で執刀医としての経験を有し、日本外科学会、または日本消化器外科学会の専門医であることなどが要件とされている<sup>141)</sup>。

## 周術期管理とフォローアップ

### 1) 術前管理

高度肥満症患者は、手術と術後管理に際し障害となる合併症が多いため、手術の安全性を確保するために、十分に合併症の術前管理がなされるべきである<sup>6, 23, 141, 149, 150)</sup>。減量・代謝改善手術が対象となる高度肥満症患者では、うつ病、双極性障害を含む気分障害などの精神疾患の合併が高率であることが報告されている<sup>46, 151)</sup>。精神疾患の存在、パーソナリティ特性、および行動的・心理社会的問題が術後成績に影響を及ぼす可能性があることから、メンタルヘルスの術前評価は不可欠であり<sup>152, 153)</sup>、米国の減量・代謝改善手術のガイドラインでは、全患者を対象に実施されるべきと提唱されている<sup>152)</sup>。術前のメンタル評価で、精神疾患を治療中の場合は、適切な治療を受けているか、術前に症状が安定しているかを確認するが、術前に初めて精神疾患が認められた場合は、手術の計画は保留とし、精神疾患の治療を優先する<sup>141, 154)</sup>。

栄養管理では、肥満症患者は潜在的な栄養欠乏症を合併していることが多い。手術前には血液生化学検査に加え、食事内容や食習慣などから栄養状態を評価し<sup>141, 155)</sup>、5%程度の体重減少を目指して、低エネルギー食による減量を行うことが推奨されている。術前減量期間中における行動様式の観察と評価ができるだけでなく、内臓脂肪や肝肥大も軽減されることから、安全な手術が可能となる<sup>38, 141, 156, 157)</sup>。

高度肥満症患者では、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の合併率が高いため、術前には可能な限り全例にスクリーニングを行い、OSASの診断と重症度の評価には終夜睡眠ポリソムノグラフィを行うことが望ましい<sup>141, 158, 159)</sup>。未治療のOSASでは、周術

期合併症のリスクが高いため、術前から持続気道陽圧呼吸(CPAP)の導入を検討する<sup>160, 161)</sup>。また、喫煙は呼吸器合併症の増加に関連することが示されており、1日20本の喫煙はOSASの軽～中等症の予後と同等と考えられているので、手術前6週間は禁煙することが望ましい<sup>141)</sup>。

### 2) 術後管理

わが国では2005～2019年に施行された腹腔鏡下スリーブ状胃切除術2,865名の術中・術後合併症は、開腹移行率0.2%、術後総合併症率16.6%、死亡率0.03%であった。術後早期合併症は、再手術の必要な出血0.7%、縫合不全0.5%、腹腔内膿瘍0.2%、創感染1.2%、30日以内の早期再手術率は1.1%と報告され、スリーブ状胃切除術は胃バイパス術に比較して、早期合併症が少なく安全な術式と評価できる<sup>147)</sup>。晚期合併症は、逆流性食道炎12.1%、胃管狭窄1.1%、修正手術を含めた30日以降の晚期再手術率は1.6%で、特に逆流性食道炎の管理に注意が必要である。

### 3) フォローアップ

術後は、体重の変化、栄養状態、肥満関連健康障害と手術合併症などを多職種チームにより定期的に評価し、長期にわたりフォローアップを行う必要がある。術後5年のフォローアップ率は75%以上を目標とする<sup>23, 142)</sup>。また、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の施設基準には、当該保険医療機関において当該手術を実施した患者に対するフォローアップ(年に1回、体重、生活習慣病の重症度などを把握することをいう)を行っており、フォローアップの内容が一元的に記録されていること、術後5年目の捕捉率が7割5分以上であることが望ましいと記載されている。

減量・代謝改善手術後には摂取エネルギーの低下のみならず、蛋白質、ビタミン・ミネラルの摂取も低下する。蛋白質摂取を推奨するとともに、ビタミン・ミネラル補充のためにサプリメントの使用も指導する<sup>23, 162, 163)</sup>。減量・代謝改善手術後には、ビタミンDおよびカルシウム欠乏に伴う続発性副甲状腺機能亢進によって、骨量減少を生じることが報告されており、骨塩定量も重要である<sup>164)</sup>。

術後の心理的变化では、術後半年から1年を過ぎるところから体重低下のスピードが落ち、容姿の変化した自分への周りからの対応や人間関係の変化に混

乱する時期が来る。術後患者には、メンタルヘルスを扱う精神科、心療内科などの主治医と連携しながら、心理的評価とケアを行う<sup>141,165)</sup>。

## 第5章の文献

- 1) 松澤佑次ほか. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究. 2000; 6: 18-28.
- 2) 厚生労働省. 「今後の生活習慣病対策の推進について (中間とりまとめ) (平成17年9月15日)」について. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/09/s0915-8.html>
- 3) Barrett S, et al. Integrated motivational interviewing and cognitive behaviour therapy for lifestyle mediators of overweight and obesity in community-dwelling adults: a systematic review and meta-analyses. BMC Public Health. 2018; 18: 1160. PMID: 30290793
- 4) 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 臨時増刊: 1-91.
- 5) Muramoto A, et al. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. Obes Res Clin Pract. 2014; 8: e466-e475. PMID: 25263836
- 6) 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン2016. ライフサイエンス出版; 2016.
- 7) Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity Endocr Pract. 2016; 22 Suppl: 1-203. PMID: 27219496
- 8) Saiki A, Japanese Survey of Morbid and Treatment-Resistant Obesity Group (J-SMART Group). Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients. Ann Gastroenterol Surg 2019; 3: 638-647. PMID: 31788652
- 9) Phelan SM, et al. Impact of weight bias and stigma on quality of care and outcomes for patients with obesity. Obes Rev. 2015; 16: 319-326. PMID: 25752756
- 10) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002; 346: 393-403. PMID: 11832527
- 11) Foster GD, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med. 2003; 348: 2082-2090. PMID: 12761365
- 12) Sacks FM, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med. 2009; 360: 859-873. PMID: 19246357
- 13) Torgerson JS, et al. Effects on body weight of strict or liberal adherence to an initial period of VLCD treatment. A randomised, one-year clinical trial of obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23: 190-197. PMID: 10078855
- 14) Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016; 388: 776-786. PMID: 27423262
- 15) Frisch S, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of carbohydrate-reduced or fat-reduced diets in patients attending a telemedically guided weight loss program. Cardiovasc Diabetol. 2009; 8: 36. PMID: 19615091
- 16) Das SK, et al. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 1023-1030. PMID: 17413101
- 17) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/syokujiki\\_kijyun.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokujiki_kijyun.html)
- 18) Ge L, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2020; 369: m696. PMID: 32238384
- 19) Wadden TA, et al. Dieting and the development of eating disorders in obese women: results of a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2004; 80: 560-568. PMID: 15321793
- 20) Shirai K, et al. The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients—Multicenter trial. Obes Res Clin Pract. 2013; 7: e43-e54. PMID: 24331681
- 21) Basciani S, et al. Safety and efficacy of a multiphase dietetic protocol with meal replacements including a step with very low calorie diet. Endocrine. 2015; 48: 863-870. PMID: 25063307
- 22) 吉松博信. [食事療法] について. 肥満症—こう診る・こう考える. 日本医事新報社; 2010. p.15-20.
- 23) 齋藤康ほか監修. 肥満症の総合的治療ガイド. 日本肥満症治療学会; 2013.
- 24) Tsai AG, et al. The evolution of very-low-calorie diets: An update and meta-analysis. Obesity (Silver Spring). 2006; 14: 1283-1293. PMID: 16988070
- 25) Casazza K, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med. 2013; 368: 446-454. PMID: 23363498
- 26) Johansson K, et al. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2014; 99: 14-23. PMID: 24172297
- 27) Saiki A, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. Int J Obes (Lond). 2005; 29: 1115-1120. PMID: 15925953
- 28) 厚生労働省. 食物繊維の必要性と健康. e-ヘルスネット. <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/food/e-05-001.html>
- 29) Reynolds A, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet. 2019; 393: 434-445. PMID: 30638909

- 30) Jovanovski E, et al. Can dietary viscous fiber affect body weight independently of an energy-restrictive diet? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111: 471-485. PMID: 31897475
- 31) 日本食品化学研究振興財団. 指定添加物リスト. <https://www.ffcr.or.jp/tenka/list/post-11.html>
- 32) Blackburn GL, et al. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 409-418. PMID: 9022524
- 33) Laviada-Molina H, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020; 21: e13020. PMID: 32216045
- 34) Qin P, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35: 655-671. PMID: 32529512
- 35) Ruanpeng D, et al. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2017; 110: 513-520. PMID: 28402535
- 36) Azad MB, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ.* 2017; 189: E929-E939. PMID: 28716847
- 37) Sjöström L, et al.; for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007; 357: 741-752. PMID: 17715408
- 38) Watanabe A, et al. Preoperative Weight Loss and Operative Outcome After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2017; 27: 2515-2521. PMID: 28478582
- 39) Colles SL, et al. Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 304-311. PMID: 16895876
- 40) Fris RJ. Preoperative low energy diet diminishes liver size. *Obes Surg.* 2004; 14: 1165-1170. PMID: 15527628
- 41) Nielsen LV, et al. Efficacy of a liquid low-energy formula diet in achieving preoperative target weight loss before bariatric surgery. *J Nutr Sci.* 2016; 5: e22. PMID: 27293559
- 42) Roman M, et al. Meta-analysis of the influence of lifestyle changes for preoperative weight loss on surgical outcomes. *Br J Surg.* 2019; 106: 181-189. PMID: 30328098
- 43) Tewksbury C, et al. Preoperative Medical Weight Management in Bariatric Surgery: a Review and Reconsideration. *Obes Surg.* 2017; 27: 208-214. PMID: 27761723
- 44) Gobato RC, et al. Micronutrient and physiologic parameters before and 6 months after RYGB. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10: 944-951. PMID: 25264334
- 45) Schollenberger AE, et al. Impact of protein supplementation after bariatric surgery: A randomized controlled double-blind pilot study. *Nutrition.* 2016; 32: 186-192. PMID: 26691769
- 46) Saiki A, et al.; Japanese Survey of Morbid and Treatment-Resistant Obesity Group (J-SMART Group). Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019; 3: 638-647. PMID: 31788652
- 47) 齋木厚人ほか. フォーミュラ食の1食置き換えによる肥満外科治療後の栄養学的フォローアップ (術後12ヵ月間の検討). *日本臨床栄養学会雑誌* 2014; 36: 112-118.
- 48) Villareal DT, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1218-1229. PMID: 21449785
- 49) Batsis JA, et al. Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Since 2005. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65: 257-268. PMID: 27641543
- 50) Villareal DT, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1943-1955. PMID: 28514618
- 51) Yusuf S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 795-808. PMID: 31492503
- 52) Shan Z, et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. *BMJ.* 2018; 363: k4641. PMID: 30464025
- 53) Mozaffarian D, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2392-2404. PMID: 21696306
- 54) 厚生労働省. アクティブガイドー健康づくりのための身体活動指針. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xple-att/2r9852000002xpr1.pdf> (2021年6月14日閲覧)
- 55) Jakicic JM, et al. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 2145-2156. PMID: 11740312
- 56) Donnelly JE, et al. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41: 459-471. PMID: 19127177
- 57) World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128> (2021年6月14日閲覧)
- 58) Flack KD, et al. Exercise for weight loss: Further evaluating energy compensation with exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2020; 52: 2466-2475. PMID: 33064415
- 59) Ohkawara K, et al. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31: 1786-1797. PMID: 17637702
- 60) Dickinson HO, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006; 24: 215-233. PMID: 16508562
- 61) Pescatello LS, et al. Assessing the existing professional exercise recommendations for hypertension: A review and recommendations for future research priorities. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90: 801-812. PMID: 26046413
- 62) Eckel RH, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 129 Suppl: S76-S99. PMID: 24222015
- 63) Kelley GA, et al. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: Another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med.* 2009; 49: 473-475. PMID: 19804794
- 64) Schwingshackl L, et al. Impact of different training

- modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 1789–1797. PMID: 24996616
- 65) Hayashino Y, et al. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 98: 349–360. PMID: 23116535
- 66) Boulé NG, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001; 286: 1218–1227. PMID: 11559268
- 67) Reiner M, et al. Long-term health benefits of physical activity—a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2013; 13: 813. PMID: 24010994
- 68) Way KL, et al. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab J*. 2016; 40: 253–271. PMID: 27535644
- 69) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版. 日本動脈硬化学会; 2022.
- 70) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2019. ライフサイエンス出版; 2019.
- 71) 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂; 2019.
- 72) 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング. 高齢者肥満症診療ガイドライン2018. 日本老年医学会雑誌. 2018; 55: 464–538.
- 73) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. (令和2年12月) [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku\\_00002.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku_00002.html)
- 74) Carroll S, et al. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med*. 2004; 34: 371–418. PMID: 15157122
- 75) Hayashi T, et al. Walking to work and the risk for hypertension in men: The Osaka Health Survey. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 21–26. PMID: 10391811
- 76) Sato KK, et al. Walking to work is an independent predictor of incidence of type 2 diabetes in Japanese men: The Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2296–2298. PMID: 17536075
- 77) Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: Standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012; 37: 540–542. PMID: 22540258
- 78) Ravussin E. A NEAT way to control weight? *Science*. 2005; 307: 530–531. PMID: 15681373
- 79) van der Ploeg HP, et al. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 494–500. PMID: 22450936
- 80) Smith P, et al. The Relationship Between Occupational Standing and Sitting and Incident Heart Disease Over a 12-Year Period in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol*. 2018; 187: 27–33. PMID: 29020132
- 81) Biddle SJH, et al. Controversies in the Science of Sedentary Behaviour and Health: Insights, Perspectives and Future directions from the 2018 Queensland Sedentary Behaviour Think Tank. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16: 4762. PMID: 31783708
- 82) Coenen P, et al. Do highly physically active workers die early? A systematic review with meta-analysis of data from 193 696 participants. *Br J Sports Med*. 2018; 52: 1320–1326. PMID: 29760168
- 83) Cillekens B, et al. How does occupational physical activity influence health? An umbrella review of 23 health outcomes across 158 observational studies. *Br J Sports Med*. 2020; 54: 1474–1481. PMID: 33239353
- 84) Holtermann A, et al. The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: the contemporary Copenhagen General Population Study with 104 046 adults. *Eur Heart J*. 2021; 42: 1499–1511. PMID: 33831954
- 85) Morris JN, et al. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953; 262: 1111–1120. PMID: 13110075
- 86) Liguori G, et al. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
- 87) American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021; 44 Suppl: S53–S72. PMID: 33298416
- 88) Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: The look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22: 5–13. PMID: 24307184
- 89) American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021; 44 Suppl: S100–S110. PMID: 33298419
- 90) U.S. Department of Health and Human Services: National Institute of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. Managing Overweight and Obesity in Adults: Systematic Evidence Review from the Obesity Expert Panel, 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/managing-overweight-obesity-in-adults> (2021年6月7日閲覧)
- 91) Wharton S, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020; 192: E875–E891. PMID: 32753461
- 92) Huang X, et al. Metabolomic Profiles of Shift Workers and Day Workers: A Cross-Sectional Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2021; 29: 1074–1082. PMID: 34029446
- 93) Turek FW, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005; 308: 1043–1045. PMID: 15845877
- 94) Hasan N, et al. Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice. *Mol Metab*. 2021; 49: 101202. PMID: 33676029
- 95) NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda (MD): NIH Publication; 1998.
- 96) 日本肥満学会. 肥満症の治療—行動療法を積極的に取り入れるために. 肥満症治療ガイドラインダイジェスト版. 日本肥満学会, 協和企画; 2007. p.60–78.
- 97) 大隈和喜ほか. 質問表による肥満症患者の食行動異常抽出の試み. 日本肥満学会記録14回. 1994; 316–8.
- 98) 吉松博信. 初期操作. 坂田利家. 肥満症治療マニュアル. 医歯薬出版; 1996. p.17–38.
- 99) 吉松博信ほか. 肥満NIDDMへの行動療法をどう応用するか. *Practice* 1996; 13: 138–48.
- 100) 大隈和喜ほか. 肥満症の治療法: 行動修正療法. 日本臨床. 2003 増刊; 61: 631–639.
- 101) Kakuma T, et al. Effects of Self-Awareness of Eating Behaviors and Differences in Daily Habits Among Japanese

- University Students on Changes in Weight and Metabolism. *J Endocrinol Metab.* 2020; 10: 131-139.
- 102) Fujishima Y, et al. Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight, eating behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11: 107. PMID: 22973968
- 103) NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Obesity management in adults. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/obesity#path=view%3A/pathways/obesity/obesity-management-in-adults.xml&content=view-index> (2021年6月7日閲覧)
- 104) Pacanowski CR, et al. Frequent Self-Weighing and Visual Feedback for Weight Loss in Overweight Adults. *J Obes.* 2015; 2015: 763680. PMID: 26064677
- 105) Patel ML, et al. Self-Monitoring via Digital Health in Weight Loss Interventions: A Systematic Review Among Adults with Overweight or Obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2021; 29: 478-499. PMID: 33624440
- 106) 吉松博信. グラフ化体重日記. 坂田利家. 肥満症治療マニュアル. 医歯薬出版; 1996. p.55-102.
- 107) Tanaka M, et al. Irregular patterns in the daily weight chart at night predict body weight regain. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229: 940-945. PMID: 15388890
- 108) 大隈和喜. 治療のステップと各治療技法の導入法. 坂田利家. 肥満症治療マニュアル. 医歯薬出版; 1996. p.157-167.
- 109) Garcidueñas-Fimbres TE, et al. Eating Speed, Eating Frequency, and Their Relationships with Diet Quality, Adiposity, and Metabolic Syndrome, or Its Components. *Nutrients.* 2021; 13: 1687. PMID: 34063439
- 110) 坂田利家. 痩せれば, 病態は改善するのか: [3]病態改善, そして普及に耐える治療法を目指して (前編). *臨床と研究* 2019; 96: 378-382.
- 111) 坂田利家. 痩せれば, 病態は改善するのか: [3]病態改善, そして普及に耐える治療法を目指して (後編). *臨床と研究* 2019; 96: 493-498.
- 112) 大隈和喜. 咀嚼法. 肥満症治療マニュアル. 坂田利家. 医歯薬出版; 1996. p.103-111.
- 113) 坂田利家. 痩せれば, 病態は改善するのか: [4]肥満症, そして生活習慣病の新たな治療展開: ポウル法について (前編). *臨床と研究* 2019; 96: 611-616.
- 114) 坂田利家. 痩せれば, 病態は改善するのか: [4]肥満症, そして生活習慣病の新たな治療展開: ポウル法について (後編). *臨床と研究* 2019; 96: 755-757.
- 115) Caverio-Redondo I, et al. Effect of Behavioral Weight Management Interventions Using Lifestyle mHealth Self-Monitoring on Weight Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12: 1977. PMID: 32635174
- 116) Patel ML, et al. Motivational interviewing in eHealth and telehealth interventions for weight loss: A systematic review. *Prev Med.* 2019; 126: 105738. PMID: 31153917
- 117) Wadden TA, et al. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol.* 2020; 75: 235-251. PMID: 32052997
- 118) Tsapas A, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23: 2116-2124. PMID: 34047443
- 119) Davies M, et al.; for the STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397: 971-984. PMID: 33667417
- 120) Wilding JPH, et al.; for the STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384: 989-1002. PMID: 33567185
- 121) Kadowaki T, STEP 6 investigators. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 193-206. PMID: 35131037
- 122) Marso SP, et al.; for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-1844. PMID: 27633186
- 123) Aroda VR, et al.; for the PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019; 42: 1724-1732. PMID: 31186300
- 124) Yabe D, et al.; for the PIONEER 10 Investigators. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8: 392-406. PMID: 32333876
- 125) Astrup A, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009; 374: 1606-1616. PMID: 19853906
- 126) Astrup A, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond).* 2012; 36: 843-854. PMID: 21844879
- 127) Min T, et al. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther.* 2021; 12: 143-157. PMID: 33325008
- 128) Nishikawa T, et al. Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a very-low-calorie diet therapy. *Endocr J.* 1996; 43: 671-677. PMID: 9075607
- 129) Suplicy H, et al. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38: 1097-1103. PMID: 24287940
- 130) Wigal TL, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study to Determine the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a Controlled Release (CR) Formulation of Mazindol in Adults with DSM-5 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *CNS Drugs.* 2018; 32: 289-301. PMID: 29557078
- 131) Pereira MJ, et al. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs.* 2019; 79: 219-230. PMID: 30701480
- 132) McElroy SL, et al.; for the Topiramate Binge Eating Disorder Research Group. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: A placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.* 2007; 61: 1039-1048. PMID: 17258690
- 133) Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382: 951-962. PMID: 23810019
- 134) Ribaric G, et al. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: A systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2014; 24: 437-455. PMID: 24374842

- 135) Chang SH, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: An updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg.* 2014; 149: 275–287. PMID: 24352617
- 136) Mingrone G, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021; 397: 293–304. PMID: 33485454
- 137) Schauer PR, et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376: 641–651. PMID: 28199805
- 138) Haruta H, et al. Long-term outcomes of bariatric and metabolic surgery in Japan: Results of a multi-institutional survey. *Obes Surg.* 2017; 27: 754–762. PMID: 27631329
- 139) Naitoh T, 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. PMID: 28795271
- 140) Rubino F, et al.; on behalf of the Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016; 39: 861–877. PMID: 27222544
- 141) 日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術の適応基準に関する3学会合同委員会. 日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメント. コンパス出版; 2021.
- 142) 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). [http://plaza.umin.ne.jp/~jsto/gakujyutsu/updata/surgery\\_guideline\\_2013.pdf](http://plaza.umin.ne.jp/~jsto/gakujyutsu/updata/surgery_guideline_2013.pdf)
- 143) 日本肥満症治療学会保険委員会. 緊急アンケート調査2021. <http://plaza.umin.ne.jp/~jsto/about/pdf/questionnairesurvey2021.pdf>
- 144) Umemura A, et al. Prognostic factors and a new preliminary scoring system for remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today.* 2020; 50: 1056–1064. PMID: 32170427
- 145) 日本内視鏡外科学会. 重症肥満に対する外科治療に対する見解. (平成19年5月) [https://www.jses.or.jp/modules/about/index.php?content\\_id=18](https://www.jses.or.jp/modules/about/index.php?content_id=18)
- 146) Kasama K, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass: Technique and preliminary results. *Obes Surg.* 2009; 19: 1341–1345. PMID: 19626382
- 147) Ohta M, et al. Current status of laparoscopic bariatric/metabolic surgery in Japan: The sixth nationwide survey by the Japan Consortium of Obesity and Metabolic Surgery. *Asian J Endosc Surg.* 2021; 14: 170–177. PMID: 32696619
- 148) 日本肥満症治療学会. 肥満症外科手術認定施設審査業務. (2020年3月) <http://plaza.umin.ne.jp/~jsto/gekashisetsu/ninteishinsa2020.html>
- 149) 日本肥満症治療学会ほか. 日本内視鏡外科学会ならびに日本肥満症治療学会における腹腔鏡下肥満・糖尿病外科手術の導入要件. (平成30年3月) <http://plaza.umin.ne.jp/~jsto/about/pdf/dounyuyouken.pdf>
- 150) Pratt GM, et al. The ASBS Bariatric Surgery Centers of Excellence program: a blueprint for quality improvement. *Surg Obes Relat Dis.* 2006; 2: 497–503. PMID: 17015199
- 151) Saiki A, et al. Impact of mental health background and nutrition intake on medium-term weight loss in Japanese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Facts.* 2020; 13: 371–383. PMID: 32810852
- 152) Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract.* 2013; 19: 337–372. PMID: 23529351
- 153) Eldar S, et al. A focus on surgical preoperative evaluation of the bariatric patient—The Cleveland Clinic protocol and review of the literature. *Surgeon.* 2011; 9: 273–277. PMID: 21843822
- 154) Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures—2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists: Executive Summary. *Endocr Pract.* 2019; 25: 1346–1359. PMID: 31682518
- 155) Parrott J, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13: 727–741. PMID: 28392254
- 156) Holderbaum M, et al. Effects of very low calorie diets on liver size and weight loss in the preoperative period of bariatric surgery: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14: 237–244. PMID: 29239795
- 157) van Wissen J, et al. Preoperative Methods to Reduce Liver Volume in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2016; 26: 251–256. PMID: 26123526
- 158) ASMBS Clinical Issues Committee. Peri-operative management of obstructive sleep apnea. *Surg Obes Relat Dis.* 2012; 8: e27–e32. PMID: 22503595
- 159) 西島嗣生ほか. 高度肥満症に合併する閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (術前評価と管理). *メタボリックサージェリー Clinical Update.* メディカ出版; 2020. p.66–71.
- 160) Chung F, et al. Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guidelines on Preoperative Screening and Assessment of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg.* 2016; 123: 452–473. PMID: 27442772
- 161) Abdelsattar ZM, et al. The impact of untreated obstructive sleep apnea on cardiopulmonary complications in general and vascular surgery: A cohort study. *Sleep.* 2015; 38: 1205–1210. PMID: 25761980
- 162) Allied Health Sciences Section Ad Hoc Nutrition Committee. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4 Suppl: S73–S108. PMID: 18490202
- 163) Andreu A, et al. Protein intake, body composition, and protein status following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2010; 20: 1509–1515. PMID: 20820937
- 164) Mihmanli M, et al. Effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on parathyroid hormone, vitamin D, calcium, phosphorus, and albumin levels. *Obes Surg.* 2017; 27: 3149–3155. PMID: 28569356
- 165) 日本肥満症治療学会メンタルヘルス部会. 肥満症治療に必要な心理的背景の把握と対応～内科的・外科的治療の効果を上げるために～. 日本肥満症治療学会; 2016.