

2

肥満症の診断には含めないが、肥満に関連する健康障害

1 悪性疾患

肥満によるリスク

わが国におけるがんの死亡総数は増加しており、2019年には死亡全体の27.3%を占めるに至ったが、肥満もがんのリスク上昇の一因と考えられている²⁷⁷⁾。世界がん研究基金と米国がん研究機構は、世界のさまざまな地域における肥満とがんのリスクを報告した成績をまとめ、2007年に「食物・栄養・身体活動とがん予防：世界的展望」第2回エキスパート報告書として出版している²⁷⁸⁾。この報告によると、肥満が大腸、食道、子宮体部、膵臓、腎臓、乳房（閉経後）のがんのリスクを増加させることは「確実」、胆嚢がんについては「ほぼ確実」、肝臓がんについては「可能性あり」とされており、2020年に出版された第3回エキスパート報告書でもこれが踏襲されている²⁷⁹⁾。Renehanらのメタアナリシスによると、肥満による相対リスクの大きいがんとして、男性では食道（腺がん）、甲状腺、結腸、腎臓がん、女性では子宮体部、胆嚢、食道（腺がん）、腎臓がんなどがあげられ、一方で、男女とも肺がんについては肥満によりリスクが減少することが報告されている²⁸⁰⁾。肥満とがん死亡リスクに関しては、欧米の白人を対象とした19件のコホート研究146万人の統合解析により、BMIが22.5～24.9のグループにくらべBMI>25のグループではBMIの増加とともにがん死亡のリスクが増大することが示されており、ハザード比はBMI 30.0～34.9で1.34、35.0～39.9で1.47、40～49.9で1.70と報告されている²⁸¹⁾。

わが国では高度な肥満の割合が低いことによる統計学的な検出力不足のために、エビデンスは少ないものの、国立がん研究センターによる「科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究」において、肥満が乳がん（閉経後）のリスクを増加させるのは「確実」であり、大腸がんおよび肝臓がんを増加させるのは

「ほぼ確実」、子宮体がんに関しては「可能性あり」と報告されている²⁸²⁾。がん死亡に対するリスク増加に関しては、女性でBMI \geq 30の場合に「可能性あり」とされているが、男性ではむしろBMI<23のやせの場合が「可能性あり」とされている^{283, 284)}。以上のように、肥満はがん死亡や複数の部位のがん罹患リスクを増加させることが、欧米のみならず日本人を対象とした研究においても示されている。肥満の合併ががんの予後に影響を及ぼすかどうかに関する成績はきわめて限定的であるが、BMIの増加が乳がん、大腸がん、前立腺がんの予後不良と関連する一方、腎がんや子宮体がんではむしろ予後が改善することを示した成績がある²⁸⁵⁾。

欧米を対象としたコホート研究によると、がん罹患の原因として肥満が寄与する割合は、男性2.5%、女性4.1%、がん死亡の原因として肥満が寄与する割合は、男性4.2%、女性14.3%と推計されている^{286, 287)}。わが国では欧米とくらべ高度な肥満の割合が小さいことから、がん罹患・死亡に対する肥満の寄与割合は欧米より小さく、それぞれ男性で0.8%、0.5%、女性で1.6%、1.1%と推計されている²⁸⁸⁾。

前述の欧米白人146万人を対象とした解析において、健康な非喫煙者でがん死亡のリスクがもっとも低いのはBMIが18.5～24.9の範囲と報告されている。がん死亡を含めたすべての原因による死亡に関してもおおむね同様であり、BMI 20.0～24.9の範囲がもっともリスクが低く、それ以上や以下においてリスクが増加することが知られている²⁸¹⁾。日本人を対象とした研究においてもおおむね同様の結果であり、BMIの推奨範囲として男性21～27、女性21～25が示されている²⁸⁹⁾。

肥満によりがんが増加する機序として、①インスリン抵抗性を背景とした高インスリン血症と、遊離型インスリン様成長因子（IGF）の増加による細胞増殖促進やアポトーシス抑制作用、②脂肪組織からのエストロゲン分泌の増加（閉経後子宮内膜がんや乳がんのリスク増大）、③肥満で多くみられる胃食

道逆流（食道腺がんのリスク増加）、④肥満に伴う慢性炎症や低アディポネクチン血症や高レプチン血症の関与、などの可能性が推定されている²⁹⁰⁾。

肥満の是正によるリスク低減

前述のとおり、肥満ががん死亡や複数の部位のがん罹患リスクを増加させることは明らかであるが、肥満の是正が悪性疾患のリスクを低減させるかどうかに関する疫学研究は少ない。胃バイパス術などの外科的手術を用いずに生活習慣の改善のみで体重を減少させ減量後の体重を維持するのは難しい場合が多いことや、観察研究において意図的な体重の減量と意図的ではないがんに伴う体重減少を区別するのは困難であることなどが疫学的研究を難しくする要因となっている²⁹¹⁾。

米国において意図的な体重の減量とがんのリスクを検討したいくつかの前向きコホート研究の成績がある²⁹¹⁻²⁹³⁾。Parkerらは、意図的に9 kg以上体重を減量した女性において全がんあるいは乳がんの罹患リスクが低下することを報告している²⁹²⁾。Williamsonらも、意図的な体重の減量が女性におけるがん死亡の低下と関連することを示している²⁹³⁾。胃バイパス術などの肥満外科手術 (bariatric surgery) は、体重の減量に有効でありリバウンドも少ないことから、欧米では高度な肥満に対する治療として普及している。この肥満外科手術を行った患者群は、手術を受けていない肥満の対照群とくらべてがんの罹患や死亡が低減することを示した報告もみられる²⁹⁴⁻²⁹⁶⁾。以上のようにエビデンスは限定的であるが、肥満の改善はがんの予防につながる可能性が示唆されている。

肥満を是正し適切な体重を維持するうえで食事療法はもっとも重要である。食塩あるいは食塩を多く含有する食品が胃がんのリスクを増加させること、野菜や果物が複数のがんのリスクを低下させること、加工肉や赤肉の過剰摂取が大腸がんのリスクを増加させることなど、個別の栄養素・食品とがんのリスクとの関連も示されており^{278, 297, 298)}、適正なエネルギー量に加え栄養バランスのよい食事が推奨される。また、運動療法は食事療法とともに肥満の是正と適正体重の維持にきわめて重要である。前述の

「食物・栄養・身体活動とがん予防：世界的展望」第2回エキスパート報告書において、運動を含めた身体活動量の増加が大腸がんのリスクを抑制するのは「確実」、乳がん（閉経後）と子宮体がんについては「ほぼ確実」と報告されている²⁷⁸⁾。日本人を対象とした観察研究においても、大腸がんのリスクの低下が示されている²⁹⁹⁾。食事療法や運動療法とともに節酒や禁煙も、肥満におけるがん予防のための生活習慣改善の一環として重要である。

2 胆石症

Statement

1. 肥満は胆石症の危険因子である。 Level > I
2. 比較的急速な減量時、胆石の生成に注意を要する。 Level > I
3. 低エネルギー高脂肪食とウルソデオキシコール酸 (UDCA) の投与は、減量に伴う胆石生成の予防効果をもつ。 Grade > B Level > I

胆石症の危険因子としての肥満

肥満は胆石、とくにコレステロール胆石の危険因子である^{300, 301)}。55,670人の胆嚢疾患を有する者を調べた17の前向き研究のシステマティックレビューでは、BMIが5上昇することに対する胆嚢疾患の相対リスクが1.63 (95% CI 1.49～1.78)であったと報告されている³⁰²⁾。肥満で胆石が増加する機序として、内臓脂肪型肥満に伴う肝臓のインスリン抵抗性と、胆汁中のコレステロール濃度の上昇の関与が推定されている。しばしば肥満に伴うことが知られるメタボリックシンドローム、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH)、2型糖尿病なども、胆石の独立した危険因子である³⁰³⁾。

胆石症の危険因子としての減量

一方で、比較的急速な減量は、胆石の生成を促進することが知られる^{301, 304)}。その機序として、減量

に伴う胆嚢の収縮力の低下や、胆汁中のコレステロール濃度の過飽和などが知られる。肥満の外科手術においても胆石の発症が増える可能性があり、予防的な胆嚢摘出術が同時に行われることがある。しかし、肥満の外科手術の際、胆嚢を同時摘出すべきかについては、十分なコンセンサスがない。

胆石生成に対する予防法

HMG-CoA還元酵素阻害薬（いわゆるスタチン）は、コレステロール合成を減少させることにより胆石の生成リスクを軽減する³⁰¹⁾。また、減量に伴う胆石生成に対する予防法として、低エネルギー高脂肪食とウルソデオキシコール酸（UDCA）の投与が有効であるとの報告がある³⁰⁵⁾。

3 静脈血栓症・肺塞栓症

Statement

肥満は静脈血栓塞栓症の重要な危険因子である。

Level> I

静脈血栓塞栓症の危険因子としての肥満

静脈血栓塞栓症（VTE）とは、肺血栓塞栓症（PE）と深部静脈血栓症（DVT）を併せもつ疾患概念である。肥満はVTEの危険因子の1つと考えられている。VTEの一度目の発症に与える肥満の影響を調べたメタアナリシスによれば、肥満者のオッズ比は2.33（95% CI 1.68～3.24）と報告されている³⁰⁶⁾。肥満はVTEの再発においても危険因子となるが、その関係は男性とくらべて女性において、より強い³⁰⁷⁾。また、特に内臓脂肪型肥満は強い危険因子となる。VTEは手術に関連して発症しやすい。わが国における調査でも、産婦人科領域の手術において、BMI > 27の肥満が周術期肺塞栓に与えるリスクは、オッズ比3.5近くにまで上昇することが示されている³⁰⁸⁾。

肥満による静脈血栓塞栓症増加の機序

肥満でVTEが増加する機序としていくつかの説明がなされている。まず、肥満症患者では慢性的に腹腔内圧が上昇するため、下腿の静脈からの還流速度が低下する。また、活動性の低下や歩行困難など肥満に伴うさまざまな変化や併存症も、下腿からの静脈血還流量を減少させ、血栓が形成されやすい環境をつくる。さらに、肥満状態では内臓脂肪組織のリモデリングに伴いTNF- α やIL-6など炎症性サイトカインやPAI-1などいわゆる悪玉アディポカインの発現が増加する。これらが、凝固系の亢進および線溶系の低下を介して、血栓形成に促進的に働くと考えられている³⁰⁹⁾。

静脈血栓塞栓症予防における肥満の位置づけ

わが国で実施された研究において、VTEが発症した場合の院内死亡率は14%と報告されている³¹⁰⁾。また、死亡例の26%以上が発症1時間以内の突然死であることから³¹¹⁾、発症予防の対策が極めて重要である。わが国の関連10学会は合同で研究班を組織し、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）」を作成した³¹²⁾。同ガイドラインでは年齢や手術などによりリスクを低、中、高、最高の4段階に分類し、段階ごとに施行すべき予防法を推奨している。また、個々の患者の最終的なリスク評価に加味すべき付加的な危険因子の強度を、弱い、中等度、強い3段階にわけて提示している。肥満はこの付加的な危険因子の「弱い」のなかに、エストロゲン治療、下肢静脈瘤などととも分類されている。

4 気管支喘息

肥満に関連した気管支喘息の特徴

肥満は喘息の発症および発症後増悪の危険因子であり、BMIが高いほど喘息発症のリスクが高くなる^{313, 314)}。喘息は不均一な臨床的特徴をもつ疾患で

Statement

1. 肥満度に比例し、気管支喘息の発症率が高くなる。
Level > I
2. 減量により、喘息発作が減少する。
Grade > A Level > I

あり、その表現型に応じていくつかの群（クラスター）にわけて整理されることがある。その1つに肥満で特徴づけられる一群が存在すると報告されている。この群に含まれる喘息患者は、肥満であること以外に、高齢発症、非アレルギー性、女性が多い、などの特徴をもつ³¹⁵⁾。

肥満による喘息増悪の機序

肥満が喘息症状を悪化させる機序として、肥満に伴う器質的な変化と代謝・炎症に伴う変化が知られる³¹⁶⁾。前者では脂肪組織などの増加によって気道が狭くなり、肺機能が制限される³¹⁷⁾。後者では、代謝産物や腸内細菌の異常、免疫細胞とそれに伴うサイトカインの変化など多彩な変化によって、気道の閉塞や吸入ステロイド薬に対する抵抗性が生じる^{318,319)}。

肥満に関連した喘息の治療

肥満のある喘息患者において、減量は喘息のコントロールと喘息患者のQOLを改善する。その効果は食事療法だけでなく運動療法、および両者の併用療法においても確認されている^{320,321)}。ただし、減量による喘息の改善効果を得るためには、10%以上の減量が必要とする報告もある³²⁰⁾。胃バイパス術など外科治療による減量でも、同様に喘息の改善を認めた³²²⁾。

5 皮膚疾患

肥満に関連した皮膚疾患

肥満症患者では、偽性黒色表皮腫、摩擦疹、汗疹、萎縮性皮膚線条、乾癬などの発症率が高くなる。ま

Statement

1. 肥満に伴い発症率が高くなる皮膚疾患がある。
Level > I
2. 肥満関連皮膚疾患の予防や改善には、減量およびスキンケアが有効である。
Grade > B Level > II

た、皮膚への細菌や真菌の感染リスクが高くなる結果、爪真菌症や化膿性汗腺炎など皮膚感染性疾患の発症率も高くなる³²³⁾。

肥満関連皮膚疾患の治療

肥満関連皮膚疾患に対する最優先の予防策は減量である。発症後は、患部の清潔保持や保湿クリームなどを用いたスキンケアに加え、個々の疾患に対する治療を行う。

6 男性不妊

Statement

1. 肥満は男性不妊の危険因子の1つである。
Level > II
2. 肥満を伴う男性不妊患者には減量を勧める。
Grade > B Level > III

男性不妊の危険因子としての肥満

肥満は、男性不妊の危険因子のひとつである。肥満では、視床下部-下垂体-性腺系の機能低下、アンドロゲンの産生減少、高インスリン血症、高レプチン血症などが存在し、その結果として、精子機能やクロマチンに対する悪影響が生じるとされる³²⁴⁾。

肥満を伴う男性不妊患者の治療

肥満を伴う男性不妊患者に減量を指示する専門家

もいる。また、妊孕性に良いとされる食事や栄養素、運動の効果についても検討が進んでいるが、その効果については、十分に明らかにはなっていない³²⁴⁾。

7 胃食道逆流症

Statement

1. 肥満は胃食道逆流症の危険因子の1つである。
Level> II
2. 減量は胃酸のpHと胃食道逆流症の自覚症状を改善する。
Grade> B Level> II

胃食道逆流症の危険因子としての肥満

肥満は食道括約筋圧の低下、食道裂孔ヘルニア、腹腔内圧の上昇、胆汁や膵酵素の排出など複合的な機序を介して胃食道逆流症（GERD）の危険因子になると考えられている。高度肥満者ではGERDが多く、肥満度とGERDの症状には正の相関があるとの報告がある³²⁵⁾。治療としては、就寝時の頭部挙上や腹式呼吸などの一般療法に加えて、脂質を避けるなど食事管理をし、減量することで自覚症状を改善することが可能である。肥満合併GERD患者では、一般的な噴門形成術が有効でないことがある。その場合、ルーワイ胃バイパス術が有用であることが報告されている³²⁶⁾。

8 精神疾患

肥満症と精神疾患

統合失調症や双極性障害といった代表的な精神疾患に肥満症や代謝疾患の併存が多いことが指摘されているが^{327, 328)}、一方で肥満症全体からみても精神疾患が多く合併し、なかでもうつ病がもっとも多く双方向性に関連していることが指摘されている^{329, 330)}。肥満症について、メンタルヘルス分野の診断基準DSM（米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル）においては、「個人によって異なるさ

Statement

1. 肥満症ではさまざまな精神疾患の合併率が高い。特に肥満症患者におけるうつ病の有病率は高く、肥満とうつ病は互いに発病を促進し、症状を悪化させるという悪循環を惹き起こす。
Level> I
2. 肥満症は、個人によって程度の異なるさまざまな遺伝的、生理的、行動的、そして環境要因が関連する多因子疾患である。
Level> III
3. 肥満症治療を円滑に行うためには、すべての医療者が各患者の心理社会的背景を理解したうえで支持的対応や環境調整なども含む対応が求められる。その際、オベシティスティグマ（肥満に対する社会的偏見）を患者が感じるようなことがないように、医療者自身にも患者への配慮が求められる。
Grade> A Level> I
4. 肥満外科手術（減量・代謝改善手術）の前には、全例に対して心理社会的評価を行う。
Grade> A Level> III

まざまな遺伝的、生理的、行動的、そして環境要因が肥満の発症に寄与しているため、肥満は精神疾患とはみなされないのである。しかし、肥満と多くの精神疾患とのあいだには強い関連がある（過食性障害、抑うつ障害群、双極性障害群、統合失調症など）。さらに、向精神薬のなかには肥満の発症に寄与する副作用をもつものもあり、また、肥満は一部の精神疾患（抑うつ障害群）の発症の危険因子である可能性がある。」と記載されており、肥満症と精神疾患の密接な関連を指摘している³³¹⁾。そして、2014年の改訂版DSM-5では、むちゃ食いを繰り返す病態でほとんど全例に肥満症を認める「過食性障害（binge eating disorder）」が一疾患として加えられた³³¹⁾。

1) 肥満症とうつ病

肥満症でもっとも多く合併するのはうつ病であり、うつ症状との関連性を指摘する報告は多い。うつ病と肥満は双方向性の関係にあり、肥満はうつ病の発症リスクを増大させる一方、うつ病はその後の

肥満のリスクを高めており^{329,330)}、この傾向は青年でも同様で、女性でより関連性が強かった³³²⁾。さらに両者が強く関連している理由として、心理的、行動的、環境的なメカニズムだけでなく、遺伝的、生理的(神経内分泌調節因子や、脳機能における恒常性や調節機構など)メカニズムも関連しているといわれている³³⁰⁾。

このようにうつ病が多く合併することが指摘されているが、うつ症状は本人が自覚できない場合もあるため、肥満症治療に際しては、医療者側がうつ病併存の可能性を想定し、簡単な心理テストを導入するのもよい(表9-6)³³³⁾。潜在するうつ病が肥満症治療を困難にしている場合もあり、質問紙の結果をきっかけにメンタルヘルスの治療を導入することで精神心理面が安定し、肥満症治療そのものが円滑に進む可能性もある。

2) その他の精神疾患

統合失調症^{327,334)}、双極性障害^{328,335,336)}、不安障害³³⁷⁾、過食性障害³³⁸⁻³⁴⁰⁾、発達障害³⁴¹⁻³⁴³⁾、知的障害³⁴⁴⁾など、いずれの精神疾患においても肥満との関連性が指摘されている。特に最近注目されているのは、過食性障害と発達障害である。

過食性障害は、過食(むちゃ食い)のエピソードと、それを制御することができないという感覚の2つを満たす、新たに疾患単位とされた摂食障害である。WHOによる14ヵ国約24,000人を調査した報告では、肥満症患者における有病率は3.3~3.5%³³⁸⁾である一方、過食性障害の30.7%が過体重、36.2%が肥満であったと報告されている³³⁹⁾。また、食物依存との関係性も指摘されており³⁴⁵⁾、食行動異常だけでなく、その精神病理も問題となっている。

発達障害にはおもに自閉症スペクトラム障害(ASD)^{341,342)}と注意欠陥多動性障害(ADHD)³⁴³⁾があり、いずれも肥満の有病率が高いことが知られているうえ、両者はしばしば合併する。発達障害は、その症状に衝動性の高さ、こだわりに特徴づけられる固執傾向、対人コミュニケーションの不得手さがあり、これらの特性と社会生活におけるストレスと日常生活パターンが食行動や偏食と結びつくことで肥満が成立すると考えられる。

3) 肥満と向精神薬

肥満症の治療は、前述の合併する精神疾患を治療することでより円滑になると考えられるが、一方で精神疾患の治療に用いられる向精神薬には、肥満を悪化させる副作用をもつものが複数存在する(表9-7)。特に抗精神病薬のオランザピン、クエチアピンは不眠、焦燥感に有効な薬剤であるが、血糖値を上昇させることがあり、糖尿病では禁忌となっている。その他にも食欲増進作用や眠気、めまいなどの副作用から肥満を誘発する可能性のある薬剤も多い。一方、抗てんかん薬であるトピラマートはメタアナリシスで体重減少が証明されている³⁴⁶⁾。しかし、精神科の治療は薬物療法だけでなく、精神療法、行動療法、各種心理療法などを組み合わせながら医療者-患者関係を継続することそのものも治療であり、患者とのやり取りのなかでは、薬剤を容易に変えることができない場合もある。このような事情を理解したうえで、精神疾患を合併した肥満症患者を診療する場合はメンタルヘルスの主治医と連携し、お互いの専門的立場を理解したうえで、本人にとってもっともよい治療法を考慮していくとよい。

多因子疾患としての肥満症

肥満症が成立する背景には図9-7³⁴⁷⁻³⁴⁹⁾に示すようにさまざまな要因があることが提唱されている。内的小および外的要因のほかに、成長発達上の諸問題³⁵⁰⁾や、食行動を中心とした食習慣や食への依存といった側面^{345,351,352)}、心理社会的な葛藤やストレスなどが関連している状態^{353,354)}は、精神疾患に罹患しやすい素地ができているともいえる。

さらに、昨今問題となっているオベシティスティグマ(肥満に対する社会的偏見)は、各個人の自己評価を下げ(セルフスティグマ)、日々のストレスをさらに強く感じさせ、自暴自棄を誘発し肥満を悪化させるという悪循環を成立させる³⁵⁵⁻³⁵⁷⁾。そして、肥満に対する偏見は医療従事者においても存在することが明らかになっており^{358,359)}、医療者自身にも患者への配慮が求められる³⁶⁰⁾。

肥満症の原因や遷延に関連するこのような因子は、各個人において程度に差があり、それぞれにお

表9-6 実用的なうつ病スクリーニングツール

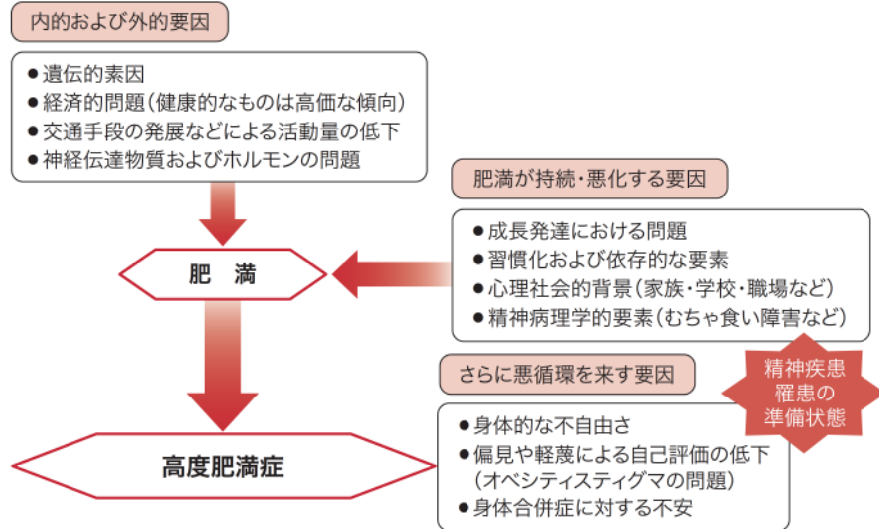
	検査名	質問(項目)数	入手方法・出典
自己記入式の質問紙 (診断基準に即した質問紙)	PHQ-9 Patient Health Questionnaire-9	9問(0~27点) 10点以上はうつ病の可能性を示唆	村松公美子, 上島国利. プライマリ・ケア診療とうつ病スクリーニング評価ツール; Patient Health Questionnaire-9. 日本語版「こころとからだの質問票」について. 診断と治療 2009; 97: 1465-73. ³³³⁾
自己記入式の質問紙	BDI-II Beck Depression Inventory-2	21問(0~63点) 0~13点: 極軽症 14~19点: 軽症 20~28点: 中等症 29~63点: 重症	市販 サクセス・ベル株式会社 http://saccess55.co.jp/kobetu/detail/bdi.html
	CES-D Center for Epidemiologic Studies Depression Scale	20問(0~60点) 閾値: 16点以上	市販 株式会社千葉テストセンター https://www.chibatc.co.jp/cgi/web/index.cgi?c=catalogue-zoom&pk=136 サクセス・ベル株式会社 http://www.saccess55.co.jp/kobetu/detail/ces-d.html
	SDS Self-rating Depression Scale	20問 40~47点: 軽度 48~55点: 中等度 56点~: 重度	市販 株式会社千葉テストセンター https://www.chibatc.co.jp/cgi/web/index.cgi?c=catalogue-zoom&pk=138 サクセス・ベル株式会社 http://www.saccess55.co.jp/kobetu/detail/sds.html

表9-7 精神症状に使用する各薬物の特徴

薬物	おもな治療薬	利点	肥満治療に関する留意事項
抗うつ薬	SSRI・SNRI NaSSA 三環系・四環系 その他	うつ病, うつ状態に効果があり。SSRIであるフルボキサミンとフルオキセチンは衝動的な食行動に対してのエビデンスあり。	三環系: 心毒性あり循環器疾患の合併にはとくに不向き, また, 食欲増進の副作用あり。 SNRI: 尿閉の副作用あり腎障害には不向き。 NaSSA: 傾眠による活動量低下が懸念される。食欲増進の副作用もあり。
抗精神病薬	非定型抗精神病薬 定型抗精神病薬	基本的に統合失調症に対しての薬だが, 衝動性, 不安定性, 易刺激性にも効果がある。	食欲増進, 眠気, ふらつきなどのあるものが多いため, リスクとベネフィットを考慮したうえでの処方となる。特にクエチアピン, オランザピンは血糖を上昇させることがあり, 糖尿病には禁忌である。
気分安定薬	リチウム 各種抗てんかん薬 非定型抗精神病薬 定型抗精神病薬	強い衝撃性や感情の波を抑えることができる。	バルプロ酸では体重増加が指摘されている。トピラマートはメタアナリシスで効果があることが示されている ³⁴⁶⁾ 。
抗不安薬	BZ系(ジアゼパムなど) 非BZ系(タンドスピロン)	即効性があり, 不安感, 緊張感の改善を明確に自覚できる。	傾眠やふらつきの副作用があるものがほとんどで, 活動量低下が懸念される。筋弛緩作用があるため, 睡眠時無呼吸症候群合併の患者には夕方以降は慎重投与。
睡眠薬	BZ系(プロチゾラムなど) メラトニン受容体作動薬(ラメルテオン) オレキシン受容体拮抗薬(スボレキサントなど)	不眠・浅眠の改善を明確に自覚できる。	BZ系は筋弛緩作用があるため, 睡眠時無呼吸症候群合併の患者には慎重投与。逆行性健忘の副作用あり。記憶のないあいだに, 夜間摂食行動が出るなどに注意が必要。呼吸に影響を与えないBZ系以外の新出の睡眠薬が推奨される。
漢方薬	抑肝散 柴胡加竜骨牡蛎湯など	衝動的な食行動やうつ症状などのさまざまな精神症状に有用な場合がある。副作用や相互作用を最小限に抑えられる。	食前3回内服, 口あたりの悪さなどで敬遠される場合もある。各個人によって適応, 効果発現に差がある。

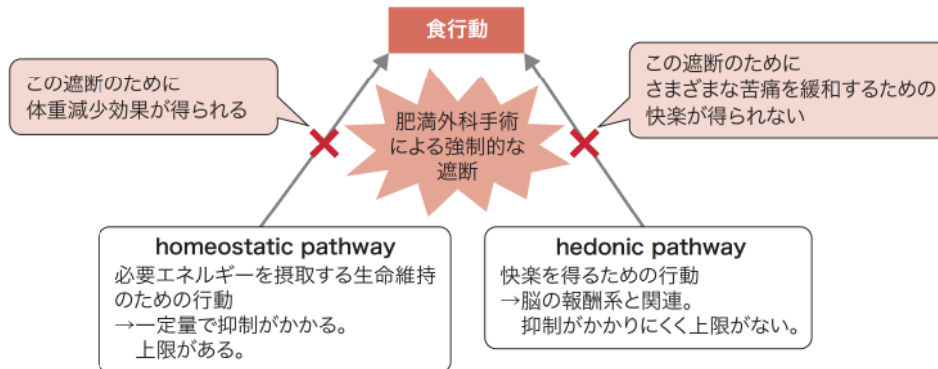
BZ系: ベンゾジアゼピン系, NaSSA: ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬, SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬, SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

図9-7 肥満症成立にかかわるさまざまな因子



Swencionis C, et al. *Abdom Imaging*. 2012; 37: 733-737.³⁴⁷⁾より作図, 林果林ほか. *精神科治療学*. 2014;29: 477-482.³⁴⁸⁾, 林果林ほか. *臨床栄養*. 2015;127:575-578.³⁴⁹⁾より改変

図9-8 肥満外科治療(減量・代謝改善手術)と食行動との関係



Swencionis C, et al. *Abdom Imaging*. 2012; 37: 733-737.³⁴⁷⁾より作図

いて事情が異なる。そのため、肥満症患者にかかわるすべての医療者には、各患者の肥満状態が成立した背景を見立て、理解したうえでの支持的対応や、必要時には環境調整(家族への説明理解、各種行政サービスのコーディネートなど)も含む診療が推奨される³⁶¹⁾。

肥満外科手術(減量・代謝改善手術)前の心理社会的評価の重要性

食行動には、上限のある生命維持のための食行動(homeostatic pathway)と、上限のない報酬系と結びつく食行動(hedonic pathway)があり、高度肥満症

患者はこの hedonic pathway が何らかの理由から過度に賦活されている状態と考えることができる。その何らかの理由が前述のさまざまな程度の異なる多因子であり、肥満外科手術はそれまで hedonic pathway によって何とか保っていた個人の報酬系の均衡を崩す可能性がある(図9-8)。肥満外科手術(減量・代謝改善手術)が広く普及している欧米においては、当初、心理社会的評価を怠った結果、術後の精神症状の悪化(自殺や自傷行為の増加)³⁶²⁻³⁶⁶⁾が指摘された。そのため、現在、欧米のガイドラインでは肥満外科手術(減量・代謝改善手術)前に心理社会的評価を行うことが推奨されており³⁶⁷⁻³⁶⁹⁾、特に2019年に発表された最新の米国のガイドラインでは全例に

行うことを推奨している^{367, 370}。日本の肥満外科手術（減量・代謝改善手術）候補者の精神疾患有病率は26～52%と高く^{371, 372}，2021年に発表された本邦3学会合同委員会によるコンセンサスステートメントにおいても，術前の心理社会的評価の重要性を指摘している。推奨される評価項目には，①心理社会的背景の聴取，②簡易構造化面接（MINI）によ

る精神疾患のスクリーニング，③心理テストによる精神症状や食行動の評価があげられている²³。

一方，術後の体重減少効果による精神面，心理社会面のポジティブな効果も報告されており³⁷³⁻³⁷⁵，手術施行に際しては，リスクとベネフィットを踏まえたうえでの総合的な判断が必要である。

第9章の文献

- 1) Ford ES, et al. Metabolic syndrome and incident diabetes: Current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1898-1904. PMID: 18591398
- 2) 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂; 2019.
- 3) 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
- 4) Eriksson J, et al. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia*. 1999; 42: 793-801. PMID: 10440120
- 5) 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
- 6) Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 145-154. PMID: 23796131
- 7) 清野裕ほか. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病*. 2012; 55: 485-504.
- 8) 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2022-2023. 文光堂; 2022.
- 9) 日本糖尿病学会, 日本老年医学会. 高齢者糖尿病治療ガイド2021. 文光堂; 2021.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Ueki K, et al.; J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 951-964. PMID: 29079252
- 13) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-865. PMID: 9742977
- 14) Griffin SJ, et al. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60: 1620-1629. PMID: 28770324
- 15) Zheng SL, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319: 1580-1591. PMID: 29677303
- 16) Gargiulo P, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: 1081-1088. PMID: 29113708
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Yan Y, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus medical treatment for type 2 diabetes mellitus in obese patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3462. PMID: 27124041
- 20) Merlotti C, et al. Bariatric surgery and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical studies. *Obes Rev*. 2017; 18: 309-316. PMID: 28085992
- 21) Carlsson LMS, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 271-279. PMID: 28237791
- 22) Cummings DE, et al. Bariatric/metabolic surgery to treat type 2 diabetes in patients with a BMI <35 kg/m². *Diabetes Care*. 2016; 39: 924-933. PMID: 27222550
- 23) 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. p.34.
- 24) Lamou Fava S, et al. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women: The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 1509-1515. PMID: 8977456
- 25) 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）. 生活習慣病予防活動・疾病管理による健康指標に及ぼす影響と医療費適正化効果に関する研究. 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012.

-
- 26) Iso H, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol*. 2001; 153: 490-499. PMID: 11226981
- 27) Kotani K, et al.; Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study Group. A novel oxidized low-density lipoprotein marker, serum amyloid A-LDL, is associated with obesity and the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2009; 204: 526-531. PMID: 19007930
- 28) Satoh N, et al. Small dense LDL-cholesterol relative to LDL-cholesterol is a strong independent determinant of hypoadiponectinemia in metabolic syndrome. *Circ J*. 2008; 72: 932-939. PMID: 18503219
- 29) 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
- 30) Gardner CD, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: The A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 297: 969-977. PMID: 17341711
- 31) Dansinger ML, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: A randomized trial. *JAMA*. 2005; 293: 43-53. PMID: 15632335
- 32) Shai I, et al.; for the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008; 359: 229-241. PMID: 18635428
- 33) Tada N, et al. Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18: 723-734. PMID: 21685707
- 34) 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
- 35) Durstine JL, et al. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: A quantitative analysis. *Sports Med*. 2001; 31: 1033-1062. PMID: 11735685
- 36) Leon AS, et al. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33: S502-S515. PMID: 11427777
- 37) Kelley GA, et al. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2004; 38: 651-661. PMID: 15066369
- 38) Kelley GA, et al. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004; 13: 1148-1164. PMID: 15650348
- 39) Kelley GA, et al. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis. *Prev Cardiol*. 2005; 8: 206-214. PMID: 16230875
- 40) Kodama S, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 999-1008. PMID: 17533202
- 41) Kuhle CL, et al. Effect of exercise on anthropometric measures and serum lipids in older individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014; 4: e005283. PMID: 24928594
- 42) Kelley GA, et al. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gen*. 2006; 3: 61-70. PMID: 18645633
- 43) 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
- 44) Koba S, et al. Physical activity in the Japan population: association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18: 833-845. PMID: 21946534
- 45) Saito Y, et al.; for the JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2008; 200: 135-140. PMID: 18667204
- 46) Hall JE, et al. Obesity-induced hypertension: Interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116: 991-1006. PMID: 25767285
- 47) Fox CS, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116: 39-48. PMID: 17576866
- 48) Ohnishi H, et al. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res*. 2008; 31: 1385-1390. PMID: 18957809
- 49) 名倉育子. 都市住民のBMIの変化と血圧の変化の関連. *日本公衆衛生雑誌*. 2005; 52: 607-617.
- 50) Neter JE, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42: 878-884. PMID: 12975389
- 51) 日本高血圧学会 高血圧診療ガイド2020作成委員会. 高血圧診療ガイド2020. 文光堂; 2020.
- 52) Semlitsch T, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021: CD008274. PMID: 33555049
- 53) Ogihara T, et al.; for the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: Candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension*. 2008; 51: 393-398. PMID: 18172059
- 54) Trissel LA. Pharmaceutical properties of paclitaxel and their effects on preparation and administration. *Pharmacotherapy*. 1997; 17: 133S-139S. PMID: 9322880
- 55) Kakutani-Hatayama M, et al. Nonpharmacological Management of Gout and Hyperuricemia: Hints for Better Lifestyle. *Am J Lifestyle Med*. 2015; 11: 321-329. PMID: 30202351
- 56) Matsuura F, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998; 47: 929-933. PMID: 9711987
- 57) 日本痛風・尿酸核学会ガイドライン改訂委員会. 高尿酸血症・痛風の診療ガイドライン 第3版. 診断と治療社; 2018.
- 58) 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
- 59) Castaldo G, et al. Aggressive nutritional strategy in morbid obesity in clinical practice: Safety, feasibility, and effects on metabolic and haemodynamic risk factors. *Obes Res Clin*

- Pract. 2016; 10: 169-177. PMID: 26044613
- 60) Faller J, et al. Ethanol-induced hyperuricemia: Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1598-1602. PMID: 7144847
 - 61) Nishimura T, et al. Influence of daily drinking habits on ethanol-induced hyperuricemia. *Metabolism.* 1994; 43: 745-748. PMID: 8201965
 - 62) Gibson T, et al. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 1983; 42: 123-127. PMID: 6847259
 - 63) Malik VS, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2477-2483. PMID: 20693348
 - 64) Yamamoto T, et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol.* 2015; 25: 779-783. PMID: 25671406
 - 65) Arnett DK, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 140: e596-e646. PMID: 30879355
 - 66) Hubert HB, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; 67: 968-977. PMID: 6219830
 - 67) Mongraw-Chaffin ML, et al. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 437-449. PMID: 25960160
 - 68) Chen Y, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ.* 2013; 347: f5446. PMID: 24473060
 - 69) Matsuzawa Y, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 29-33. PMID: 14551151
 - 70) Neeland IJ, et al.; for the International Atherosclerosis Society and the International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 715-725. PMID: 31301983
 - 71) Powell-Wiley TM, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143: e984-e1010. PMID: 33882682
 - 72) Kokubo Y, et al. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: The Suita study. *Hypertens Res.* 2008; 31: 2027-2035. PMID: 19098374
 - 73) Ninomiya T, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Stroke.* 2007; 38: 2063-2069. PMID: 17525396
 - 74) Iso H, et al. Risk Classification for Metabolic Syndrome and the Incidence of Cardiovascular Disease in Japan With Low Prevalence of Obesity: A Pooled Analysis of 10 Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10: e020760. PMID: 34796738
 - 75) Shimabukuro M. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: New concept and clinical implication. *Circ J.* 2009; 73: 27-34. PMID: 19057089
 - 76) Shimabukuro M, et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 1077-1084. PMID: 23471228
 - 77) Tanabe H, et al. Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus: A perspective. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 180: 109067. PMID: 34563587
 - 78) Itoh H, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the General Population — Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *Circ J.* 2021; 85: 914-920. PMID: 33551397
 - 79) Niedziela J, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2014; 29: 801-812. PMID: 25354991
 - 80) Antonopoulos AS, et al. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. *Obes Rev.* 2016; 17: 989-1000. PMID: 27405510
 - 81) Neeland IJ, et al. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation.* 2018; 137: 1391-1406. PMID: 29581366
 - 82) Vicent L, et al. Frailty and acute coronary syndrome: does gender matter? *J Geriatr Cardiol.* 2019; 16: 138-144. PMID: 30923545
 - 83) Park DW, et al. Association of body mass index with major cardiovascular events and with mortality after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 146-153. PMID: 23532553
 - 84) Lavie CJ, et al. Reprint of: Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 3027-3052. PMID: 30522635
 - 85) Elagizi A, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61: 142-150. PMID: 29981771
 - 86) Bozkurt B, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134: e535-e578. PMID: 27799274
 - 87) Loehr LR, et al. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Heart Fail.* 2009; 2: 18-24. PMID: 19808311
 - 88) Pandey A, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 1129-1142. PMID: 28254175
 - 89) Pandey A, et al. Body Mass Index and Cardiorespiratory Fitness in Mid-Life and Risk of Heart Failure Hospitalization in Older Age: Findings From the Cooper Center Longitudinal Study. *JACC Heart Fail.* 2017; 5: 367-374. PMID: 28396043
 - 90) Marcks N, et al. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110: 1280-1291. PMID: 33704552
 - 91) Rosengren A, et al. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1113-1120. PMID: 19304990
 - 92) Tedrow UB, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation

- the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2319-2327. PMID: 20488302
- 93) Watanabe H, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008; 117: 1255-1260. PMID: 18285562
- 94) Hamada R, et al. Influence of abdominal obesity and habitual behaviors on incident atrial fibrillation in Japanese. *J Cardiol*. 2018; 71: 118-124. PMID: 29126781
- 95) Wong CX, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9: e004378. PMID: 27923804
- 96) Oba K, et al. Effect of the Epicardial Adipose Tissue Volume on the Prevalence of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2018; 82: 1778-1787. PMID: 29806623
- 97) Maeda M, et al. Usefulness of Epicardial Adipose Tissue Volume to Predict Recurrent Atrial Fibrillation After Radiofrequency Catheter Ablation. *Am J Cardiol*. 2018; 122: 1694-1700. PMID: 30244845
- 98) Aune D, et al. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33: 711-722. PMID: 29417316
- 99) Adabag S, et al. Obesity related risk of sudden cardiac death in the atherosclerosis risk in communities study. *Heart*. 2015; 101: 215-221. PMID: 25410499
- 100) Fumagalli S, et al. Determinants of thoracic electrical impedance in external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 82-87. PMID: 16784926
- 101) Madigan CD, et al. Regular self-weighing to promote weight maintenance after intentional weight loss: a quasi-randomized controlled trial. *J Public Health (Oxf)*. 2014; 36: 259-267. PMID: 23753256
- 102) Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 913-921. PMID: 27595918
- 103) Ma C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017; 359: j4849. PMID: 29138133
- 104) Pathak RK, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2159-2169. PMID: 25792361
- 105) Abed HS, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310: 2050-2060. PMID: 24240932
- 106) Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11: 465-477. PMID: 26055046
- 107) Sjöström L, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012; 307: 56-65. PMID: 22215166
- 108) Batsis JA, et al. Cardiovascular risk after bariatric surgery for obesity. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 930-937. PMID: 18805125
- 109) Benotti PN, et al. Gastric Bypass Surgery Produces a Durable Reduction in Cardiovascular Disease Risk Factors and Reduces the Long-Term Risks of Congestive Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005126. PMID: 28536154
- 110) Palmer SC, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021; 372: m4573. PMID: 33441402
- 111) Ghosh RK, et al. Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors and Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2019; 124: 1790-1796. PMID: 31627834
- 112) McMurray JJV, et al.; for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995-2008. PMID: 31535829
- 113) Zannad F, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020; 396: 819-829. PMID: 32877652
- 114) Oyama K, et al. Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial. *Eur Heart J*. 2021 Aug 24. doi: 10.1093/eurheartj/ehab530 PMID: 34427295
- 115) 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
- 116) Rubino D, et al.; for the STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 325: 1414-1425. PMID: 33755728
- 117) Marso SP, et al.; for the LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311-322. PMID: 27295427
- 118) 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
- 119) Frias JP, et al.; for the SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385: 503-515. PMID: 34170647
- 120) Sattar N, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022; 28: 591-598. PMID: 35210595
- 121) Rexrode KM, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997; 277: 1539-1545. PMID: 9153368
- 122) Song YM, et al. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: A prospective study in Korean men. *Stroke*. 2004; 35: 831-836. PMID: 15001798
- 123) Kurth T, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005; 111: 1992-1998. PMID: 15837954
- 124) Bazzano LA, et al. Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women. *Ann Neurol*. 2010; 67: 11-20. PMID: 20186847
- 125) Strazzullo P, et al. Excess body weight and incidence of stroke: Meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010; 41: e418-e426. PMID: 20299666
- 126) Price AJ, et al. Differences in risk factors for 3 types of stroke: UK prospective study and meta-analyses. *Neurology*. 2018; 90: e298-e306. PMID: 29321237
- 127) Schmiegelow MD, et al. Prepregnancy obesity and associations with stroke and myocardial infarction in women in the years after childbirth: A nationwide cohort study.

- Circulation. 2014; 129: 330-337. PMID: 24146252
- 128) Lu M, et al. Prospective study of body size and risk for stroke amongst women below age 60. *J Intern Med*. 2006; 260: 442-450. PMID: 17040250
- 129) Silventoinen K, et al. Association of body size and muscle strength with incidence of coronary heart disease and cerebrovascular diseases: a population-based cohort study of one million Swedish men. *Int J Epidemiol*. 2009; 38: 110-118. PMID: 19033357
- 130) Hu G, et al. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1420-1427. PMID: 17620537
- 131) Jood K, et al. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: A prospective population study over 28 years. *Stroke*. 2004; 35: 2764-2769. PMID: 15514172
- 132) Yatsuya H, et al.; for the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group. Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: Meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3: 498-505. PMID: 20699444
- 133) Winter Y, et al. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008; 39: 3145-3151. PMID: 18703800
- 134) Suk SH, et al.; Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003; 34: 1586-1592. PMID: 12775882
- 135) Welin L, et al. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med*. 1987; 317: 521-526. PMID: 3614303
- 136) Walker SP, et al. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol*. 1996; 144: 1143-1150. PMID: 8956626
- 137) Folsom AR, et al. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke*. 1990; 21: 701-706. PMID: 2339449
- 138) Bodenart M, et al.; MORGAM Project. Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: The MONica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) study. *Stroke*. 2011; 42: 2872-2877. PMID: 21836099
- 139) Li W, et al. Body mass index and stroke risk among patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke*. 2015; 46: 164-169. PMID: 25468880
- 140) Gueyffier F, et al.; The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. *Stroke*. 1997; 28: 2557-2562. PMID: 9412649
- 141) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033-1041. PMID: 11589932
- 142) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380: 581-590. PMID: 22607822
- 143) Dormandy JA, et al.; on behalf of the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1279-1289. PMID: 16214598
- 144) Kernan WN, et al.; for the IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1321-1331. PMID: 26886418
- 145) Gerstein HC, et al.; for the REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 121-130. PMID: 31189511
- 146) James WP, et al.; for the SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010; 363: 905-917. PMID: 20818901
- 147) Kwok CS, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014; 173: 20-28. PMID: 24636546
- 148) Zhou X, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality, Cardiovascular Events, and Cancer Outcomes in Obese Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2016; 26: 2590-2601. PMID: 26992897
- 149) Yi SW, et al. Body mass index and stroke mortality by smoking and age at menopause among Korean postmenopausal women. *Stroke*. 2009; 40: 3428-3435. PMID: 19696422
- 150) Towfighi A, et al. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke*. 2009; 40: 2704-2708. PMID: 19542056
- 151) Vemmos K, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: The obesity-stroke paradox. *Stroke*. 2011; 42: 30-36. PMID: 21127299
- 152) Zhang P, et al. Association between abnormal body weight and stroke outcome: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Neurol*. 2021; 28: 2552-2564. PMID: 33896081
- 153) Oesch L, et al. Obesity paradox in stroke - Myth or reality? A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12: e0171334. PMID: 28291782
- 154) 日本消化器病学会, 日本肝臓学会. NAFLD/NASH診療ガイドライン2020改訂第2版. 南江堂; 2020.
- 155) 日本肝臓学会. NASH・NAFLDの診療ガイド2021. 文光堂; 2021.
- 156) Romeo S, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008; 40: 1461-1465. PMID: 18820647
- 157) Carlsson B, et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51: 1305-1320. PMID: 32383295
- 158) Seko Y, et al. Development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: Association between PNPLA3 genotype and hepatocarcinogenesis/fibrosis progression. *Hepatol Res*. 2017; 47: 1083-1092. PMID: 27862719
- 159) Angulo P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 389-397. PMID: 25935633
- 160) Dulai PS, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017; 65: 1557-1565. PMID: 28130788
- 161) Kim GA, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol*. 2017; 68: 140-146. PMID: 29150142

- 162) Shah AG, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 1104-1112. PMID: 19523535
- 163) Harrison SA, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57: 1441-1447. PMID: 18390575
- 164) Musso G, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012; 55: 885-904. PMID: 22278337
- 165) Haufe S, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011; 53: 1504-1514. PMID: 21400557
- 166) Promrat K, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 121-129. PMID: 19827166
- 167) 日本消化器病学会. NAFLD/NASH診療ガイドライン2014. 南江堂; 2014.
- 168) Vilar-Gomez E, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149: 367-378. PMID: 25865049
- 169) Hashida R, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017; 66: 142-152. PMID: 27639843
- 170) Belfort R, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2297-2307. PMID: 17135584
- 171) Sanyal AJ, et al.; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1675-1685. PMID: 20427778
- 172) Li B, et al. Effects of Canagliflozin on Fatty Liver Indexes in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2018; 21: 222-235. PMID: 29935547
- 173) Armstrong MJ, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016; 387: 679-690. PMID: 26608256
- 174) Dongiovanni P, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015; 63: 705-712. PMID: 25980762
- 175) Ishibashi S, et al. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis*. 2016; 249: 36-43. PMID: 27062408
- 176) Nakajima A, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54: 1263-1277. PMID: 34528723
- 177) Vilar-Gomez E, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020; 71: 495-509. PMID: 30506586
- 178) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2020. 日本産科婦人科学会; 2020.
- 179) 日本産科婦人科学会. 報告: 周産期委員会: 3. これまでの基準や用語を見直す小委員会. 日本産科婦人科学会雑誌. 2021; 73: 678-679.
- 180) Kathleen M, et al.; Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. National Academies Press; 2009.
- 181) American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. *Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230*. *Obstet Gynecol*. 2021; 137: e128-e144. PMID: 34011890
- 182) Enomoto K, et al. Pregnancy Outcomes Based on Pre-Pregnancy Body Mass Index in Japanese Women. *PLoS One*. 2016; 11: e0157081. PMID: 27280958
- 183) Salihu HM, et al. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 552-557. PMID: 17766599
- 184) Stothard KJ, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301: 636-650. PMID: 19211471
- 185) 中林正雄. 妊娠中毒症の栄養管理指針. 日本産科婦人科学会雑誌. 1999; 51: N507-N510.
- 186) 金山尚裕. 1997年日本産科婦人科学会周産期委員会による「妊娠中毒症の栄養管理指針」の推奨の停止について. 日本産科婦人科学会雑誌. 2019; 71: 1248.
- 187) 厚生労働省. 「妊産婦のための食生活指針」について—妊娠中の体重増加は、お母さんと赤ちゃんにとって望ましい量に—, 妊産婦のための食生活指針「健やか親子21」推進検討会報告書. 2006. <https://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0201-3a3-02f.pdf> (2021年11月閲覧)
- 188) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 肥満症診断基準 2011. 肥満研究. 2011; 17 臨時増刊: 1-78.
- 189) 厚生労働省. 妊娠前からはじめる妊産婦のための食生活指針～妊娠前から、健康なからだづくりを～解説要領. (令和3年3月) <https://www.mhlw.go.jp/content/000776926.pdf>
- 190) 厚生労働省. 妊産婦のための食生活指針 改定の概要 (2021年3月). <https://www.mhlw.go.jp/content/000776927.pdf>
- 191) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007; 261: 412-417. PMID: 17444880
- 192) Morikawa M, et al. Gestational weight gain according to number of fetuses in Japanese women. *J Perinat Med*. 2014; 42: 523-528. PMID: 24334426
- 193) Rowland AS, et al. Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology*. 2002; 13: 668-674. PMID: 12410008
- 194) 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
- 195) Hartz AJ, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes*. 1979; 3: 57-73. PMID: 528119
- 196) Douchi T, et al. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81: 147-150. PMID: 11942905
- 197) 日本産科婦人科学会. 生殖・内分泌委員会報告: 本邦における多胎性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会 (平成17年度～平成18年度) 検討結果報告. 婦人科学会雑誌. 2007; 59: 868-886.
- 198) Oh JY, et al. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: 1690-1694. PMID: 23585246
- 199) 苜原稔. PCOSの新しい診断基準. 日本産科婦人科学会雑誌. 2008; 60: N185-N190.

- 200) Kiddy DS, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36: 105-111. PMID: 1559293
- 201) Hakimi O, et al. Effect of exercise on ovulation: A systematic review. *Sports Med*. 2017; 47: 1555-1567. PMID: 28035585
- 202) Naderpoor N, et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015; 21: 560-574. PMID: 26060208
- 203) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2020. 日本産科婦人科学会; 2020.
- 204) Mena GP, et al. The effect of physical activity on reproductive health outcomes in young women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25: 541-563. PMID: 31304974
- 205) Clark AM, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705-2712. PMID: 8567797
- 206) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- 207) Yang L, et al. Visceral adiposity is closely correlated with neck circumference and represents a significant indicator of insulin resistance in WHO grade III obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73: 197-200. PMID: 20050862
- 208) Hoffstein V, et al. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130: 175-178. PMID: 6465671
- 209) Li KK, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000; 110: 1689-1693. PMID: 11037826
- 210) Young T, et al. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 99: 1592-1599. PMID: 16160020
- 211) Jordan AS, et al. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014; 383: 736-747. PMID: 23910433
- 212) Peppard PE, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284: 3015-3021. PMID: 11122588
- 213) Young T, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1230-1235. PMID: 8464434
- 214) Peppard PE, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177: 1006-1014. PMID: 23589584
- 215) Yamagishi K, et al. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese. *Eur Respir J*. 2010; 36: 379-384. PMID: 20110399
- 216) Matsumoto T, et al. Impact of sleep characteristics and obesity on diabetes and hypertension across genders and menopausal status: the Nagahama study. *Sleep*. 2018; 41: zsy071. PMID: 29746662
- 217) Myers KA, et al. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013; 310: 731-741. PMID: 23989984
- 218) Qaseem A, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014; 161: 210-220. PMID: 25089864
- 219) Wolf J, et al. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2010; 33: 867-871. PMID: 20818398
- 220) Pedrosa RP, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011; 58: 811-817. PMID: 21968750
- 221) Pamidi S, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2384-2389. PMID: 22912423
- 222) Marin JM, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365: 1046-1053. PMID: 15781100
- 223) Punjabi NM, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000132. PMID: 19688045
- 224) Campos-Rodriguez F, et al. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 1544-1550. PMID: 24673616
- 225) Qaseem A, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013; 159: 471-483. PMID: 24061345
- 226) Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 841-858. PMID: 28209226
- 227) Foster GD, et al.; for the Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: The Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1619-1626. PMID: 19786682
- 228) Johansson K, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ*. 2009; 339: b4609. PMID: 19959590
- 229) Tuomilehto HP, et al.; on behalf of the Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: First-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 320-327. PMID: 19011153
- 230) Thomasouli MA, et al. The impact of diet and lifestyle management strategies for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath*. 2013; 17: 925-935. PMID: 23361137
- 231) Mitchell LJ, et al. Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014; 15: 1173-1183. PMID: 25192671
- 232) 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン作成委員会, 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン2020. 南江堂; 2020.
- 233) Aurora RN, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010; 33: 1408-1413. PMID: 21061864
- 234) Vicini C, et al. Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2010; 31: 14-20. PMID: 19944893
- 235) Dixon JB, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 308: 1142-1149. PMID: 22990273
- 236) Barbé F, et al.; for the Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence

- of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307: 2161–2168. PMID: 22618923
- 237) McEvoy RD, et al.; for the SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016; 375: 919–931. PMID: 27571048
- 238) Peker Y, et al. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194: 613–620. PMID: 26914592
- 239) Chirinos JA, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2265–2275. PMID: 24918371
- 240) Kritikou I, et al. Sleep apnoea and visceral adiposity in middle-aged male and female subjects. *Eur Respir J*. 2013; 41: 601–609. PMID: 22743670
- 241) Coughlin SR, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J*. 2007; 29: 720–727. PMID: 17251237
- 242) Hoyos CM, et al. Effect of CPAP on the metabolic syndrome: a randomised sham-controlled study. *Thorax*. 2013; 68: 588–589. PMID: 23321601
- 243) Mokhlesi B, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: e6–e24. PMID: 31368798
- 244) Masa JF, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019; 28: 180097. PMID: 30872398
- 245) Harada Y, et al.; Japan Respiratory Failure Group. Obesity hypoventilation syndrome in Japan and independent determinants of arterial carbon dioxide levels. *Respirology*. 2014; 19: 1233–1240. PMID: 25208458
- 246) Yoshimura N, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab*. 2009; 27: 620–628. PMID: 19568689
- 247) Jiang L, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79: 291–297. PMID: 21803633
- 248) Kutzner I, et al. Loading of the knee joint during activities of daily living measured in vivo in five subjects. *J Biomech*. 2010; 43: 2164–2173. PMID: 20537336
- 249) Yoshimura N, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20: 1217–1226. PMID: 22796312
- 250) Francisco V, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2019; 165: 196–206. PMID: 30910694
- 251) Christensen R, et al. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 433–439. PMID: 17204567
- 252) D'Apuzzo MR, et al. The John Insall Award: Morbid obesity independently impacts complications, mortality, and resource use after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 57–63. PMID: 24818736
- 253) Garofalo C, et al. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int*. 2017; 91: 1224–1235. PMID: 28187985
- 254) Zhang J, et al. Combined effect of body mass index and metabolic status on the risk of prevalent and incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 35619–35629. PMID: 27579531
- 255) Pinto KRD, et al. Obesity as a predictive factor for chronic kidney disease in adults: systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2021; 54: e10022. PMID: 33656052
- 256) Rashidbeygi E, et al. Metabolic syndrome and its components are related to a higher risk for albuminuria and proteinuria: Evidence from a meta-analysis on 10,603,067 subjects from 57 studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13: 830–843. PMID: 30641817
- 257) Thomas G, et al. Metabolic syndrome and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 2364–2373. PMID: 21852664
- 258) Ziolkowski SL, et al. Chronic Kidney Disease and the Adiposity Paradox: Valid or Confounded? *J Ren Nutr*. 2019; 29: 521–528. PMID: 30709713
- 259) Wang Z, et al. BMI and its association with death and the initiation of renal replacement therapy (RRT) in a cohort of patients with chronic kidney disease (CKD). *BMC Nephrol*. 2019; 20: 329. PMID: 31438869
- 260) Park J, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56: 415–425. PMID: 24438733
- 261) Kambham N, et al. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; 59: 1498–1509. PMID: 11260414
- 262) Praga M, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1790–1798. PMID: 11522860
- 263) Tsuboi N, et al. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17: 379–385. PMID: 23135866
- 264) Choung HG, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in patients with morbid obesity. *Kidney Int*. 2019; 95: 647–654. PMID: 30712921
- 265) Hu R, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep*. 2020; 10: 10994. PMID: 32620914
- 266) D'Agati VD, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12: 453–471. PMID: 27263398
- 267) Xu T, et al. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med*. 2017; 11: 340–348. PMID: 28791668
- 268) Navaneethan SD, et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1565–1574. PMID: 19808241
- 269) Afshinnia F, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 1173–1183. PMID: 19945950
- 270) Bolognani D, et al. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 Suppl: iv82–iv98. PMID: 24092846
- 271) Li K, et al. Effects of Bariatric Surgery on Renal Function

- in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2016; 11: e0163907. PMID: 27701452
- 272) Bilha SC, et al. The Effects of Bariatric Surgery on Renal Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2018; 28: 3815-3833. PMID: 30054877
- 273) Xie X, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67: 728-741. PMID: 26597926
- 274) Perkovic V, et al.; for the CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295-2306. PMID: 30990260
- 275) Heerspink HJL, et al.; for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1436-1446. PMID: 32970396
- 276) Mann JFE, et al.; for the LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 839-848. PMID: 28854085
- 277) 電子化医療情報を活用した疾患横断的コホート研究情報基盤整備事業、疾患横断的エビデンスに基づく健康寿命延伸のための提言（第一次）Ver.1.0,（令和3年2月10日）https://www.ncc.go.jp/jp/icc/cohort/040/010/6NC_20210820.pdf
- 278) World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. American Institute for Cancer Research; 2007.
- 279) Clinton SK, et al. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr*. 2020; 150: 663-671. PMID: 31758189
- 280) Renehan AG, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371: 569-578. PMID: 18280327
- 281) Berrington de Gonzalez A, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2211-2219. PMID: 21121834
- 282) 国立がん研究センター。科学的根拠に基づくがんリスク評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究：エビデンスの評価、http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/ncepi/can_prev/outcome/index
- 283) Sasazuki S, et al.; for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. *J Epidemiol*. 2011; 21: 417-430. PMID: 21908941
- 284) 国立がん研究センター。科学的根拠に基づくがんリスク評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究：肥満指数（BMI）と死亡リスク、http://epi.ncc.go.jp/can_prev/evaluation/2830.html
- 285) Handelsman Y, et al. Diabetes and cancer—An AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract*. 2013; 19: 675-693. PMID: 23978590
- 286) Renehan AG, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer*. 2010; 126: 692-702. PMID: 19645011
- 287) Calle EE, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1625-1638. PMID: 12711737
- 288) Inoue M, et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005—systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol*. 2012; 23: 1362-1369. PMID: 22048150
- 289) 国立がん研究センター がん情報サービス。科学的根拠に基づくがん予防—がんになるリスクを減らすために、https://ganjoho.jp/public/qa_links/brochure/pdf/301.pdf
- 290) Calle EE, et al. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 579-591. PMID: 15286738
- 291) Birks S, et al. A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obes Rev*. 2012; 13: 868-891. PMID: 22672203
- 292) Parker ED, et al. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 1447-1452. PMID: 14634673
- 293) Williamson DF, et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 1128-1141. PMID: 7771451
- 294) Sjöström L, et al.; for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 653-662. PMID: 19556163
- 295) Christou NV, et al. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2008; 4: 691-695. PMID: 19026373
- 296) Adams TD, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17: 796-802. PMID: 19148123
- 297) Tsugane S, et al. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004; 90: 128-134. PMID: 14710219
- 298) Wakai K, et al.; for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Lung cancer risk and consumption of vegetables and fruit: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence from Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41: 693-708. PMID: 21422002
- 299) Pham NM, et al.; for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42: 2-13. PMID: 22068300
- 300) Figueiredo JC, et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 153. PMID: 29221432
- 301) Stinton LM, et al. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012; 6: 172-187. PMID: 22570746
- 302) Aune D, et al. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30: 1009-1019. PMID: 26374741
- 303) Littlefield A, et al. Cholelithiasis: Presentation and Management. *J Midwifery Womens Health*. 2019; 64: 289-297. PMID: 30908805
- 304) Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12: 1347-1352. PMID: 11192327

- 305) Stokes CS, et al. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12: 1090-1100. PMID: 24321208
- 306) Ageno W, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117: 93-102. PMID: 18086925
- 307) Eichinger S, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1678-1683. PMID: 18695082
- 308) Kobayashi T, et al. Pulmonary thromboembolism in obstetrics and gynecology increased by 6.5-fold over the past decade in Japan. *Circ J.* 2008; 72: 753-756. PMID: 18441455
- 309) Vilahur G, et al. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2017; 113: 1046-1054. PMID: 28472252
- 310) Nakamura M, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: Results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol.* 2001; 24: 132-138. PMID: 11214743
- 311) Ota M, et al. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels.* 2002; 17: 7-11. PMID: 12434196
- 312) 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/JCS2017_ito_h.pdf
- 313) Assad N, et al. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 319-326. PMID: 23905525
- 314) Cardet JC, et al. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. *Eur Respir J.* 2016; 48: 403-410. PMID: 27103388
- 315) Moore WC, et al.; for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 315-323. PMID: 19892860
- 316) Miethel S, et al. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 685-693. PMID: 33032723
- 317) Leiria LO, et al. Obesity and asthma: beyond TH2 inflammation. *Metabolism.* 2015; 64: 172-181. PMID: 25458831
- 318) Martinez FD, et al. Early Origins of Asthma. Role of Microbial Dysbiosis and Metabolic Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: 573-579. PMID: 29048927
- 319) Nguyen DV, et al. Obesity-related, metabolic asthma: a new role for glucagon-like peptide 1 agonists. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 162-164. PMID: 28266322
- 320) Ma J, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12: 1-11. PMID: 25496399
- 321) Freitas PD, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 32-42. PMID: 27744739
- 322) van Huisstede A, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax.* 2015; 70: 659-667. PMID: 25934136
- 323) Hirt PA, et al. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81: 1037-1057. PMID: 31610857
- 324) Leisegang K, et al. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia.* 2021; 53: e13617. PMID: 32399992
- 325) Nilsson M, et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA.* 2003; 290: 66-72. PMID: 12837713
- 326) Madalosso CA, et al. The Impact of Gastric Bypass on Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Ann Surg.* 2016; 263: 110-116. PMID: 25607766
- 327) Mitchell AJ, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013; 39: 306-318. PMID: 22207632
- 328) Zhao Z, et al. The potential association between obesity and bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016; 202: 120-123. PMID: 27262632
- 329) Luppino FS, et al. Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67: 220-229. PMID: 20194822
- 330) Milaneschi Y, et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2019; 24: 18-33. PMID: 29453413
- 331) American Psychiatric Association. Feeding and Eating Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013. p.329.
- 332) Mannan M, et al. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females—A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One.* 2016; 11: e0157240. PMID: 27285386
- 333) 村松久美子ほか. プライマリ・ケア診療とうつ病スクリーニング評価ツール: Patient Health Questionnaire-9日本語版「こころとからだの質問票」について. *診断と治療.* 2009; 97: 1465-1473.
- 334) Bioque M, et al. Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. *Schizophr Res.* 2018; 193: 188-196. PMID: 28663026
- 335) Calkin C, et al. Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disord.* 2009; 11: 650-656. PMID: 19689507
- 336) Fagiolini A, et al. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 509-514. PMID: 15119913
- 337) Gariepy G, et al. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2010; 34: 407-419. PMID: 19997072
- 338) Herpertz S, et al. Prevalence of mental disorders in normal-weight and obese individuals with and without weight loss treatment in a German urban population. *J Psychosom Res.* 2006; 61: 95-103. PMID: 16813851
- 339) Kessler RC, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry.* 2013; 73: 904-914. PMID: 23290497
- 340) Arias Horcajadas F, et al. Clinical differences between morbid obese patients with and without binge eating. [in Spanish] *Actas Esp Psiquiatr.* 2006; 34: 362-370. PMID: 17117332
- 341) Healy S, et al. Prevalence of overweight and obesity among US youth with autism spectrum disorder. *Autism.* 2019; 23: 1046-1050. PMID: 30101597
- 342) Kahathuduwa CN, et al. The risk of overweight and obesity in children with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2019; 20: 1667-1679.

- PMID: 31595678
- 343) Cortese S, et al. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016; 173: 34-43. PMID: 26315982
- 344) Yu ZB, et al. Intelligence in relation to obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2010; 11: 656-670. PMID: 19780990
- 345) Gearhardt AN, et al. Binge eating disorder and food addiction. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011; 4: 201-207. PMID: 21999695
- 346) Bray GA, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res*. 2003; 11: 722-733. PMID: 12805393
- 347) Swencionis C, et al. The psychology of obesity. *Abdom Imaging*. 2012; 37: 733-737. PMID: 22392131
- 348) 林果林ほか. 高度肥満症に併発した抑うつ, 不安. *精神科治療学*. 2014; 29: 477-482.
- 349) 林果林ほか. 肥満における食行動異常, 精神疾患. *臨床栄養*. 2015; 127: 575-578.
- 350) Alciati A, et al. The relationship between childhood parental loss and metabolic syndrome in obese subjects. *Stress Health*. 2013; 29: 5-13. PMID: 22190357
- 351) 林果林ほか. 高度肥満症と精神疾患. *内分泌・糖尿病・代謝内科*. 2016; 43: 356-361.
- 352) Vinai P, et al. Psychopathological characteristics of patients seeking for bariatric surgery, either affected or not by binge eating disorder following the criteria of the DSM IV TR and of the DSM 5. *Eat Behav*. 2015; 16: 1-4. PMID: 25464057
- 353) Sarwer D, et al. Psychosocial characteristics of bariatric surgery candidates. In: *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. The ASMBS textbook of bariatric surgery*, 2nd ed. Springer; 2014. p.3-10.
- 354) Sogg S, et al. Psychosocial evaluation for bariatric surgery: The Boston interview and opportunities for intervention. *Obes Surg*. 2009; 19: 369-377. PMID: 18795379
- 355) Vartanian LR, et al. Weight stigma and eating behavior: A review of the literature. *Appetite*. 2016; 102: 3-14. PMID: 26829371
- 356) Hunger JM, et al. Weight labeling and obesity: A longitudinal study of girls aged 10 to 19 years. *JAMA Pediatr*. 2014; 168: 579-580. PMID: 24781349
- 357) Olson KL, et al. Prospective evaluation of internalized weight bias and weight change among successful weight-loss maintainers. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26: 1888-1892. PMID: 30421843
- 358) Teachman BA, et al. Implicit anti-fat bias among health professionals: is anyone immune? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 1525-1531. PMID: 11673776
- 359) Sabin JA, et al. Implicit and explicit anti-fat bias among a large sample of medical doctors by BMI, race/ethnicity and gender. *PLoS One*. 2012; 7: e48448. PMID: 23144885
- 360) Albury C, et al. The importance of language in engagement between health-care professionals and people living with obesity: a joint consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8: 447-455. PMID: 32333880
- 361) 肥満症患者の心理と行動に関係する要因. *日本肥満症治療学会メンタルヘルス部会. 肥満症治療に必須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. p.21-26.
- 362) Adams TD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357: 753-761. PMID: 17715409
- 363) Bhatti JA, et al. Self-harm Emergencies After Bariatric Surgery: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Surg*. 2016; 151: 226-232. PMID: 26444444
- 364) Omalu BI, et al. Death rates and causes of death after bariatric surgery for Pennsylvania residents, 1995 to 2004. *Arch Surg*. 2007; 142: 923-928. PMID: 17938303
- 365) Peterhänsel C, et al. Risk of completed suicide after bariatric surgery: a systematic review. *Obes Rev*. 2013; 14: 369-382. PMID: 23297762
- 366) Tindle HA, et al. Risk of suicide after long-term follow-up from bariatric surgery. *Am J Med*. 2010; 123: 1036-1042. PMID: 20843498
- 367) 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
- 368) Fried M, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013; 6: 449-468. PMID: 24135948
- 369) De Luca M, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg*. 2016; 26: 1659-1696. PMID: 27412673
- 370) Sogg S, et al. Recommendations for the presurgical psychosocial evaluation of bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2016; 12: 731-749. PMID: 27179400
- 371) 林果林ほか. 高度肥満症患者に併存する精神疾患: うつ症状を中心に. *日本心療内科学会誌*. 2016; 20: 267-272.
- 372) 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
- 373) Klingemann J, et al. Relationship between quality of life and weight loss 1 year after gastric bypass. *Dig Surg*. 2009; 26: 430-433. PMID: 19923833
- 374) Laurino Neto RM, et al. Changes in quality of life after short and long term follow-up of Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Arq Gastroenterol*. 2013; 50: 186-190. PMID: 24322189
- 375) Dixon JB, et al. Depression in association with severe obesity: Changes with weight loss. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2058-2065. PMID: 14504119