

「肥満治療としての電気刺激法」

研究計画書

受付番号 00000

研究責任者 氏名 : 上野 太郎
所属・職 : 内分泌・代謝科 教授
研究実施場所 : 東京医療大学
研究遂行者(研究責任者・代表者・分担研究者・研究補助者等)

【研究体制】

氏名	所属	職	研究責任者等の別	役割分担
上野 太郎	内分泌・代謝科	教授	実施責任者・代表者	研究総括
鶯谷 二郎	内分泌・代謝科	助教	研究者	被験者リクルート
根津 花子	内分泌・代謝科	講師	研究者	被験者リクルート
千駄木 隆	消化器外科	教授	研究者	被験者リクルート

研究目的

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

肥満とは脂肪組織が過剰に蓄積している状態である。その有病率は National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) によると、肥満 ($BMI > 30\text{kg}/\text{m}^2$) を有する米国成人の割合は 1976~1980 年の 14.5% から 2007~2008 年には 33.9% へ増加している。また米国成人の 68% が過体重である ($BMI > 25\text{kg}/\text{m}^2$)。一方、日本の現状は厚生労働省のデータによると、平成 27 年の時点で、肥満者 (Body-Mass Index; $BMI > 25\text{kg}/\text{m}^2$) の割合は男性で 29.5%、女性が 19.2% であり、平成 15 年度の 27.0%、21.4% に比べ、特に男性で増加する傾向が見られている。肥満は脳卒中や心筋梗塞などの健康障害を合併することが多く、また動脈硬化のリスクになるため、積極的に治療する必要があるが、治療抵抗性を示すケースも少なくない。

近年、摂食行動が迷走神経の支配を受けていることが示されている。求心性迷走神経は食事によって分泌が変動する消化管・膵ホルモンを受容し、その情報を脳へ伝達し、摂食やエネルギー代謝を調節している。迷走神経は胃内容物の処理だけでなく、胃の膨満・空っぽを

感知し、脳へ伝達する機能を有している。動物実験の結果、マウスの迷走神経の切除により、摂食行動が抑制されたことが示された。また前迷走神経幹および後迷走神経幹を電気刺激によって抑制することにより、同様にマウスの摂食行動が抑制されたことが示されている。

そこで、本臨床研究では肥満を持つ研究対象者の腹部迷走神経に電極を設置し、摂食行動の変化を通して肥満治療の可能性を探索する。

2.研究の目的

肥満治療のために研究対象者に電極を植え込み、その後の摂食行動および Body-mass index (BMI)の変化を観察する。

■ 研究方法(内容、方法の選択肢、方針、基準を含む)

3.研究の方法

3-1.研究の種別

人体試料を採取するか？ 採取する 採取しない

・介入研究か観察研究か？ 観察研究 介入研究(UMIN 試験 ID:)

・侵襲はあるか？ 侵襲あり 軽微な侵襲あり 侵襲なし

・多施設共同研究か？ 本学のみ 多施設(本学が主) 多施設(本学が分担)

3-2.研究対象者の症例登録期間

医学部倫理審査委員会承認日～2050年3月31日

3-3. 実施手順・方法

リクルート:

研究対象者から同意を得た時点で研究特有の ID を付与する。病院 ID との対応表(研究対象者識別コードリスト)を作成し、研究責任者が対応表を保管する。

以下の臨床情報・試料を電極植え込み前後で採取する。

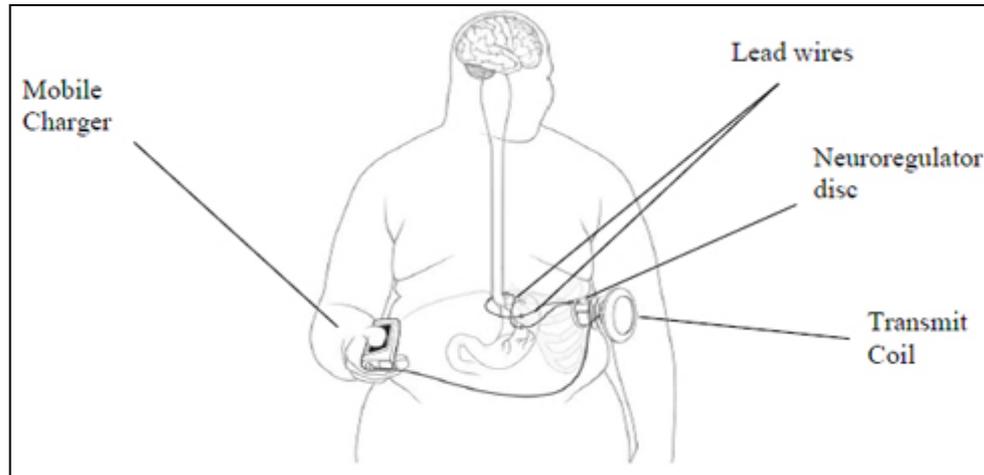
1. 臨床情報:身長・体重・BMI、血圧、検査所見(血糖、HbA1c、コレステロール、中性脂肪)、腹部 CT の所見

2. 試料:採血 50ml。診療に必要な採血の際に同時に余計に 50ml 採取するものとする。消化管ペプチドである、CCK、グレリン、ペプチド YY、レプチン、インスリン、コルチゾール、BPY、MCH、AgRP、オレキシン、エンドカンナビノイド、 α -MSH、CART、GLP1、セロトニンを調べる。

3. 1週間分の食事内容について、栄養士によるアンケート(別紙)を実施する。

3-4.実施手順・方法

- 1) 内分泌・代謝科を受診した、肥満患者（BMI > 30kg/m²）に対し、ポスターを用いて研究の説明を行い、参加意思を確認する。
- 2) 消化器外科へ入院し、必要な臨床データ、血液試料、腹部 CT、栄養士によるアンケート情報を取得



する。開腹術によって、EnteroMedics Maestro Rechargeable System を右図のように植え込む。

- 3) 12 か月間、各食事前に Mobile Charger で電気刺激を加えてから、食事をとる。
- 4) 術後は 1 か月ごとに来院し、診療上必要な診察、検査を受ける。
- 5) 12 か月後に腹部 CT を採取する

統計学的解析：

有害事象頻度をロジスティック回帰分析で比較する。

3-5.本学での試料・情報・記録等の保管・廃棄、他の機関等での試料・情報等の利用

研究期間中・終了後ともに、研究に利用した試料・情報は内分泌・代謝科医局において、研究責任者が保管する。研究発表後速やかに破棄するものとする。廃棄する際は、試料等は匿名化し、データは復元不可能な状態に処理して廃棄する。

データの二次利用について、新たな研究計画を立案時点で HP にポスター掲示をおこない、広く周知する。

4.研究対象者（対象患者）

4-1.選択基準

研究対象者は以下の条件を満たす症例である。予定数は 50 名程度である。安全性・有効性を確認する臨床研究である。

1. 当院内分泌・代謝科において、医学的な管理が必要な肥満と診断された方
2. 性別不問、20 歳以上の自己決定できる成人の方
3. 標準的な肥満治療抵抗性を示す方

4-2.除外基準

1. 未成年や認知症など自己決定が困難な方
2. 肝硬変、肝静脈圧亢進、食道静脈瘤、横隔膜ヘルニアを有する方
3. そのほか、消化管手術が禁忌である方

5. 研究対象者に同意を得る方法

本研究は侵襲を伴わない研究なので、文書による同意プロセスを省略し、病院内に掲示したポスターを供覧しながら、口頭で同意を得る。

同意取得内容として、以下の項目を含む。説明の詳細については公示ポスターを参照。

- ・ 本研究が倫理審査委員会の審査・承認を受けていることについて
- ・ 研究の概要について
- ・ 研究の意義・目的について
- ・ 研究の方法について
- ・ 試料等の保管と、他の研究への利用について
- ・ 予想される結果(利益・不利益)について
- ・ 研究協力の任意性と撤回の自由について
- ・ 個人情報の保護について
- ・ 研究に関する情報公開について
- ・ 費用について
- ・ 研究資金および利益相反について
- ・ 問い合わせ等の連絡先

6. 研究機関の長への報告と方法

本研究の実施状況報告書は、少なくとも年1回提出する。本研究は侵襲を伴わない研究であるため、有害事象が発生した場合には、所定の実施状況報告書、必要に応じて有害事象報告書を用い、年次報告の際に研究機関の長に報告する。研究の継続に影響する事実・情報を得た場合や研究の逸脱があった場合には、研究実施継続の可否を検討する。中止・中断の際には、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。研究終了時は研究結果報告書を用い、研究機関の長に報告する。

7. 研究実施期間

東京医科歯科大学医学倫理審査委員会承認後～ 2050年3月31日まで

8. 研究対象者への配慮

本研究はガイドラインを遵守して実施する。

8-1. 安全性・不利益への配慮

【予想される研究対象者への危険や不利益】

本研究は開腹により電極を胃食道接合部付近に2本の電極を植え込む治療法であるが、一般手術に比べ、侵襲性はない。重篤な合併症のリスクは低いと考えられる。また、電気刺激によって、胃の蠕動が抑制される可能性はあるが、明らかな合併症は考えにくい。

【危険や不利益に対する対応】

有害事象が生じた場合、速やかに必要な対応を行う。出血の場合は手術によって止血する。蠕動障害が生じた場合は電極を除去する。

8-2.有害事象への対応、補償の有無

・補償保険の加入予定： あり なし

9.研究対象者の費用負担・謝礼

・謝礼： あり なし

10.個人情報の取扱い

研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には研究対象者識別コードを用い、研究者全員で把握する。研究結果を公表する場合であっても、研究対象者の身元を特定できる情報は保護する。

11.研究に関する情報公開

本研究はUMIN-CTRに登録し、研究の概要を公開している。

12.研究に関する相談等への対応

【研究対象者等及びその関係者からの対応】

研究対象者等及びその関係者からの相談は、説明文書等に記載する研究者への問い合わせ先にて対応する。

13.モニタリング・監査

・モニタリング： 実施する 実施しない

・監査： 実施する 実施しない

14.研究資金および利益相反

■科研費

厚労科研 9Q999 番(平成29年度)「肥満治療としての電気刺激法の有効性に関する研究」・研究代表者 上野太郎

【利益相反自己申告書】 ■提出済(申請書と同時に提出)

15. 参考資料・文献リスト・研究に関連した実績

【参考資料・文献リスト】

ハリソン内科学第4版「肥満の生物学」p.535-547

Wing RR et al. N Engl J Med. 2013;369(2):145-154.

Ikramuddin, S et al. JAMA 312(9): 915-922.

「課題名：肥満治療としての電気刺激法」に

ご協力いただく方への説明書

(1) 研究の概要について

承認番号： 00000

研究期間： 医学部倫理審査委員会承認後から 2050 年 3 月 31 日

研究責任者：上野 太郎 内分泌・代謝科 教授

< 研究の概略 >

肥満とは脂肪組織が過剰に蓄積している状態を指します。厚生労働省のデータによると、平成 27 年の時点で、日本における肥満者 (Body-Mass Index; BMI > 25kg/m²) の割合は男性で 29.5%、女性が 19.2%であり、平成 15 年度の 27.0%、21.4%に比べ、特に男性で増加する傾向が見られました。肥満は脳卒中や心筋梗塞などの健康障害を合併することが多く、また動脈硬化のリスクになるため、治療が必要となりますが、治療に困難をきたすケースが多いというのが現状です。

近年の研究で摂食行動は脳神経のひとつである迷走神経の支配を受けていることが示されており、迷走神経は食事によって変動する消化管や膵臓からの分泌ホルモンによって、脳へ伝達し、摂食行動を制御していると考えられています。迷走神経は胃が膨満したり空っぽになっているのを感知し、脳へ伝達する役割を果たしています。動物実験の結果、マウスの迷走神経の切除により、摂食行動が抑えられることが示されていますし、また電気刺激によって迷走神経の働きを抑えることにより、同様にマウスの食欲が抑えられることが示されています。

そこで、本臨床研究では肥満者の胃の周りにある腹部迷走神経に電極を設置し、摂食行動の変化を通して肥満治療の効果を調べます。

(2) 研究の意義・目的について

肥満治療のためにあなたのおなかに電極と本体を植え込み、胃の周りの神経を刺激することで、肥満の治療をすることが目的です。これまでの肥満の治療は生活習慣を変えることが主なものでしたが、治療の効果が十分ではない人も少なくありませんでした。この研究では新しく開発された医療機器である、VBLOC Maestro (詳細は後述) を用いて、肥満治療の効果について調べます。

(3) 研究対象者の方々、および研究の方法について

本研究へ参加していただく基準として、当院の消化器外科で胃・食道・小腸・大腸・肝臓・胆嚢・膵臓の手術を予定している成人の方々のうち、当院の内分泌・代謝科において医学的な管理の必要な肥満と診断され、標準的な治療を受けているにもかかわらず、治療効果の認めていない方を対象としています。性別は問いません。

腹部迷走神経設置する電極は、VBLOC Maestro Rechargeable System という医療器具を用います。全世界で 600 人の方が同じ治療を受けています。あなたが消化器外科で手術を受けるときに、リード (Lead wire) を胃の入り口の周りに設置し、本体 (Neuroregulator) をおなかの中に留置します。その後、リードの位置や

本体の位置が固定されたことを確認して退院となります。退院後の生活は特に変わりはありません。1か月に一度内分泌・代謝科を受診していただき、身体所見、検査所見の結果を拝見いたします。また通常診療として、半年後と1年後に腹部CTの検査を受けていただきます。観察期間は1年間です。

(4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

取得した上記の情報は内分泌・代謝内科医局のパーソナル・コンピュータで、研究責任者が保管・管理します。また研究終了を報告した日から5年、あるいは研究結果の最終公表日から3年のどちらか長い方の期間保管します。また今後、この情報を別の研究で用いる場合は、新たな研究計画を立案時点でHPにポスター掲示をおこない、広く周知したうえで使用することがあります。

(5) 予測される結果(利益・不利益)について

予測される利益や不利益として、研究対象者の方々はこの電気刺激法により、これまでよりも効果的に肥満を治療できる可能性があります。一方、本来不必要な医療機器をおなかに入れるため、様々な有害事象が発生する可能性があります。これまで報告にある有害事象について下記に記します。

<重篤な有害事象>なし

<重篤でない有害事象>皮膚の痛み(38%)、胸やけ(23%)、嘔気(7%)、嚥下障害(8%)など
また本体 Neuroregulator が故障し、機械の交換が必要となった例があります。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

本研究への参加は対象となる方の自由意思によるものであり、一旦同意されてもその後の撤回は自由です。また研究参加をしない場合、もしくは同意を撤回しても、診療上一切の不利益を被ることはありません。同意を撤回された後は、採取した情報をすべて削除いたします。

(7) 個人情報の保護について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者(研究者や病院の職員など)があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

(8) 研究に関する情報公開について

研究の成果は学術雑誌、あるいは学術集会を通して公表する予定ですが、その際も参加された方々の個人情報などが分からない状態で発表いたします。

(9) 費用について

本研究は通常診療で実施する手術に追加の電極を設置する研究です。通常診療に含まれる手術の費用は保険診療としてご負担いただきます。使用するVBLOCマエストロシステムについては、研究資金を使いますので、新たに費用を負担する必要はありません。謝礼などはありません。

(10) 研究資金および利益相反について

本研究は厚生労働科学研究費補助金科学研究費(9Q999番(平成29~33年度)「肥満治療としての電気刺激法の有効性に関する研究」研究代表者:上野太郎)を用いて行われます。

本研究を実施するにあたり特定企業との利害関係はありません。研究の実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会において審議され、適切であると判断されております。

※利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのではないか・研究結果の公表が公正に行われないのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態のことを指します。

(11) 問い合わせ等の連絡先:

東京医療大学医学部附属病院(内分泌・代謝科内科・教授・上野 太郎)

〒000-0000 東京都●●区××町

03-0000-XXXX(ダイヤルイン)(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)

苦情窓口: 東京医療大学医学部総務掛

03-5803-XXXX(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)

東京医療大学医学部長 殿

研究代表者 上野 太郎 (内分泌・代謝科) 殿

同意書

私は「肥満治療としての電気刺激法」(承認番号:00000)について、別紙説明文書を用いて下記の説明を受け、その方法、危険性、研究結果の取り扱い等について十分理解しましたので、自らの自由意思で研究協力に同意しました。

同意日： 年 月 日

患者氏名 (自署) _____

同意書の控えを受け取りました

代諾者氏名 (自署) _____

代諾者 住所 _____

説明日： 年 月 日

説明者署名 _____

東京医療大学医学部長 殿
研究代表者 上野 太郎 殿

同意撤回書

私は「肥満治療としての電気刺激法」(承認番号:00000)について、参加に同意しましたが、同意を撤回します。今後、わたしの試料・情報を研究に使用しないようにお願いいたします。

同意撤回日： 年 月 日

患者氏名 (署名) _____

親権者/保護者 (署名) _____

住所 _____

代諾者 (署名) _____

住所 _____

研究責任者または分担研究者確認日： 年 月 日

確認者署名 _____