

研究計画書

研究課題名：高度肥満症に対する肥満外科治療の費用対効果に関する研究

研究代表者

所属 仁生会甲南病院 院長
(兼)社会医療法人誠光会草津総合病院
肥満症外科治療センター
(兼)滋賀医科大学 非常勤講師
氏名 山本 寛

版数：初版 2018年 3月 23日 作成
2版 2018年 5月 28日 改訂
3版 2018年 6月 20日 改訂
4版 2018年 10月 1日 改訂
5版 2018年 12月 17日 改訂
6版 2019年 4月 16日 改訂
7版 2019年 6月 11日 改訂
8版 2020年 9月 16日 改訂

1. 研究の背景及び意義・必要性

高度肥満症は、糖尿病・高血圧・脂質障害・睡眠時無呼吸症候群の他、脂肪肝・慢性腎臓病や整形外科疾患などを合併する難治性の疾患である。減量手術いわゆるバリアトリックサージェリーは、高度肥満症に対して切り札とされる治療であり、長期減量効果が期待できる。現在手術件数は世界で約 60 万件を超えると予測される。減量手術は、減量効果のみならず、肥満に合併する疾患をも急速かつ劇的に改善することから、糖尿病などの代謝疾患の改善が主目的の手術は、メタボリックサージェリーと呼ばれ、世界中で増加傾向にある。2017 年には、アメリカ糖尿病学会や日本糖尿病学会を含む 45 の国際専門学会の承認を得て、肥満糖尿病患者に対して外科手術が推奨され、糖尿病の治療ガイドラインに掲載された(1)。

わが国においては、2014 年腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(Laparoscopic Sleeve Gastrectomy; LSG)が保険収載されたが、手術件数は年間 500 件余りと諸外国と比較し、極めて少ない。厚労科研「食欲中枢異常による難治性高度肥満症の実態調査」(H28-29 年度、龍野班)によると、高度肥満症患者数はおよそ 30-60 万人と推測されるが、手術適応患者の多くが手術を受けることなく予後不良の経過をたどる(未公表)。このように、我が国の高度肥満症に対する減量手術は、十分に普及していない。

我が国の保険医療財政は極めて厳しい状況にあり、なかでも、糖尿病の医療費は増加の一途をたどっており、現在糖尿病の治療費は、年間 8 兆円にのぼる(2)喫緊の課題である。近年、海外で減量手術の費用対効果に関する論文が数多く報告されており(3, 4)、糖尿病など増大する医療費を抑制しうる可能性がある。海外とわが国では、医療制度の違いがあるため、わが国独自の検討が望まれる。

以上の背景より、本研究を通じて、減量手術の医療経済効果を明らかにすることで、効率的な医療資源の配分を図り、患者の QOL・生存率の向上に寄与することが可能である。

なお、本研究は日本肥満症治療学会・学術研究推進委員会の支援の下で実施される。

2. 目的

わが国の高度肥満症に対する肥満外科治療の費用対効果を明らかにする。また、外科治療が医療費、QOL、代謝指標に及ぼす影響についても検討する。

3. 研究対象(薬, 医療機器, 疾患, 生活習慣, 看護 等)の概要

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術は腹腔鏡下に胃大彎側を約 85%切除し、胃をスリーブ状の胃管に形成することで胃容量を約 1/10 に減少させることで、食事摂取量を減少させ減量効果を期待する手術である。また食事摂取量が減少するだけでなく、胃穹窿を切除することで、食欲増進ホルモンであるグレリンの分泌が抑えられることや、胃内容排泄促進による Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) 分泌亢進作用も報告されている。

本術式は、重症肥満患者における Roux-en-Y 胃バイパス術などの合併症を回避するための初回減量手術として開始された。その後、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術は体重減少が良好である点と合併症が少ない点から普及し、我が国においても、2014 年に保険収載がされている。

4. 研究対象者

4.1 研究対象者

内科的治療抵抗性の高度肥満患者で糖尿病, 高血圧, 脂質異常, 睡眠時無呼吸のいずれか1つ以上の併存疾患を持つ患者

4.2 選択基準

- ・本研究の参加について本人の自由意思による文書同意が得られた患者
- ・同意取得時に 20 歳以上 65 歳未満の患者
- ・内科的治療抵抗性(内科治療を 6 か月以上継続している)の肥満患者
- ・BMI35 以上の肥満患者
- ・糖尿病, 高血圧, 脂質異常, 睡眠時無呼吸のいずれか1つ以上の併存疾患を持つ患者
- ・内科的治療を継続または外科的治療を行う予定の患者

4.3 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は対象から除外する。

- ・二次性肥満患者
- ・妊婦または妊娠している可能性がある患者
- ・文書による同意が得られない患者
- ・その他, 研究責任者等が研究対象者として不適当と判断した患者

5. 研究対象者への説明と同意

5.1 インフォームド・コンセントの手続きについて

本研究は, 介入を伴わない観察研究として実施する。

収集する検査データは日常診療の範囲内で得られるデータであり, QOL 評価のための質問用紙及び医療費に関する情報は日常診療を超えるものである。本研究では, 倫理委員会で承認された説明文書を用いて研究対象者に説明した上で, 文書による同意を取得する。

本研究の実施に先立ち, 研究対象者への説明・同意文書を作成し, 必要な場合はこれを改訂する。作成または改訂された説明・同意文書は, あらかじめ実施医療機関の倫理委員会の承認を得ることとする。

5.2 インフォームド・アセントを得る場合の手続きについて

小児及び傷病等によりインフォームド・コンセントを得ることが出来ない対象者などインフォームド・アセントに該当する患者は, 本研究の対象外である。

5.3 同意説明文書の内容

説明・同意文書には下記の事項を記載する。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及び理由）
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取り扱いを受けない旨
- ⑧ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲で研究計画書及び研究の方法に関する試料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取り扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑯ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑰ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容。
- ⑱ 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うものの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨。

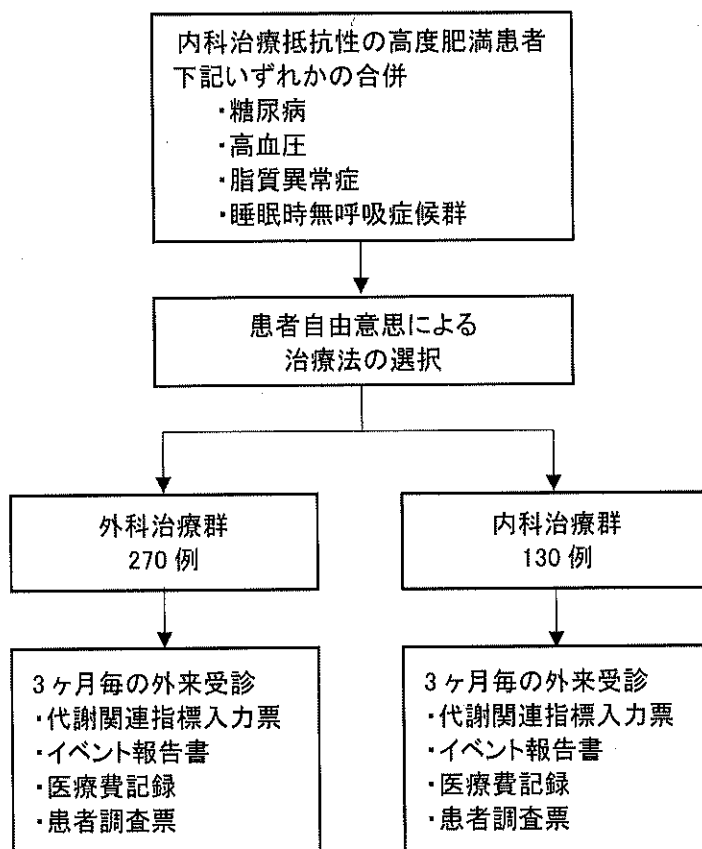
5.4 主たる研究機関、及びデータセンターの変更に伴う説明と再同意

主たる研究機関、及びデータセンターの変更が2020年11月に行われる。主たる研究機関が変更され、また匿名化は行われているが研究対象者のデータを草津総合病院から滋賀医科大学へ移動するため、研究対象者に対して再度説明を行い、再度同意を取得する。

6. 研究の方法

6.1 研究の種類・デザイン

多施設共同前向き観察研究



共同研究施設において、調査期間内に年齢 20 歳以上 65 歳未満で内科的治療抵抗性(内科治療を 6 か月以上継続している)の BMI35 以上の高度肥満で、かつ糖尿病、高血圧、脂質異常、睡眠時無呼吸のいずれか 1 つ以上の併存疾患を持つ患者で、今後内科的治療を継続または外科的治療を行う予定の患者に研究への参加リクルートを行う。患者登録後、前向きに観察を行う。

調査は、①登録時から 2 年間とし、その間の医療費(レセプト情報、高度肥満症関連合併症の治療を含む)データを継続して取得するとともに、②登録時から 3 か月毎に登録後 2 年までの患者情報、QOL 測定値(SF-36)および効用値(EQ-5D)、代謝関連指標、イベント情報(有害事象など)を取得する。

6.2 研究(薬、食品等)の用法・用量、(医療機器の使用)使用期間

内科治療継続群と外科治療群の観察研究であり、薬品・医療機器についての特定は行わないため、該当しない。

6.3 併用薬(療法)に関する規定

併用薬についての制限はないが、症例報告書に併用薬剤を記載する。

7. 観察・検査項目

各来院ポイントにおける観察, 検査項目は, 次表スケジュールに沿って実施する。

visit		1	2~8	9
時期	登録時	登録後 初回外来	3ヶ月毎	24ヶ月後
許容期間			±1ヶ月	±1ヶ月
代謝関連指標入力票	●	●	●	●
イベント報告書	●	●	●	●
医療費記録		●	●	●
患者調査票	●	●	●	●

7.1 患者調査票

婚姻状況, 家族構成, 既往歴, 内服薬, 通院医療機関名, 転職・異動の有無, 職業, 最終学歴, 家計年収, 出身地(海外出身者), QOL 測定値(SF-36), QOL 効用値(EQ-5D)

7.2 イベント報告書

観察期間内の入院の有無, 観察期間内の手術の有無, 肥満関連疾患の状況(冠動脈疾患, 脳梗塞, 月経異常, 膝関節症, 睡眠時無呼吸症候群, その他), スリーブ状胃切除術による術後合併症の有無および重症度(Clavien-Dindo 分類(6)), その他健康関連イベント

7.3 医療費記録

明細書, 領収書, レセプトのコピー

7.4 代謝関連指標入力表

糖尿病罹患歴, 身長, 体重, BMI, HbA1c, 糖尿病治療薬の有無, Cペプチド, 収縮期血圧/拡張期血圧, 脈拍, AST, ALT, 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, 中性脂肪, UA, Cre, 内服薬

8. 有害事象発生時(研究対象者に不利益が生じた時など)の取り扱い

本研究は, 通常診療で得られたデータの取得および QOL に関するアンケート調査を行う観察研究であり, 侵襲は発生しないため該当しない。

9. 研究対象者及び研究全体の中止・中断基準

9.1 研究対象者の参加中止

以下の場合には研究を中止する。研究を中止した場合は、その理由を明らかにして症例報告書に記載する。

- 1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 通院困難の場合
- 4) 研究全体が中止された場合
- 5) その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

9.2 研究全体の中止

研究代表者は、研究を適正に行う上で障害となるような重要な情報を知った場合、実施医療機関の研究責任者と協議の上、研究全体の中止を決定し、速やかに中止およびその理由を研究代表施設の長に通知するとともに各研究協力機関の研究責任者に通知する。研究責任者は、研究代表者からの通知に基づき、各実施機関の長に文書で報告する。

10. 目標登録症例数と研究期間

10.1 目標登録症例数

・対象者のうち、以下の2つの治療を予定している患者について下記の対象者数を予定し、各群それぞれ治療対象患者が目標数に達した時点で登録を終了とする。

- 1) 外科治療(スリーブ状胃切除術)群 270例
- 2) 内科治療群 130例

症例数の設定は、診療実態を鑑み、実現可能性の観点から設定した。

10.2 研究期間

- ・研究期間 : 2018年10月～2026年10月
- ・症例登録期間: 2018年10月～2022年10月
- ・観察期間 : 症例登録から2年間

11. 症例登録、割付方法

研究責任者等は、文書による同意を取得した適格症例がいる場合、症例登録票に内科治療・外科治療の別、身長・体重を記入し、選択基準・除外基準に問題がないことを記入し、データセンターへFAXで送信する。症例登録票をもとにデータセンターで本研究参加の適格性を判断

し、適格性に問題がない場合は症例登録票に症例登録番号を付与し研究責任者に返送される。

付与された症例登録番号、登録日、内科治療・外科治療の別、外科的治療の場合手術日、身長・体重を、研究対象者を識別できる情報(患者イニシャル、生年月日、カルテ番号)と共に登録番号患者対応表に転記し、共同研究機関で保管する。登録番号患者対応表は施設可能な場所に一括して厳重に管理する。

12. 評価項目

- ・肥満治療の費用・費用対効果
- ・各治療法の有効性・安全性

13. データの集計および統計解析方法

13.1 データ入力, 集計方法

代謝関連指標入力票, イベント報告書, 患者調査票には付与された症例登録番号を用い, 患者の氏名や ID など個人が特定できる情報は記載しない。医療費記録は二部コピーを行い, 一部を共同研究施設で保管, もう一部の個人情報に係る部分を判読できないように黒塗りして研究調査報告書に貼付する。

6ヶ月に一度, レターパックを用いて, データセンター(滋賀医科大学 消化器・乳腺・一般外科 谷眞至)に送付する。

13.2 統計解析

観察項目について, 記述統計を行い, 相互の関連についての解析を行う。得られた費用, 健康関連 QOL および合併症の発生確率を, 数学的シミュレーションモデル(マルコフモデル)に投入し, 肥満症治療学会の公開している成績を用いて発生確率を調査する。短期(1年から10年)および生涯の費用対効果を分析する。なお, 分析は支払者(保険者)の視点で, 内科治療群との増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio)を用いた比較を行う。その他, 費用効果分析の細部に関しては, 厚生労働省「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン(2015年10月)」および海外の先行論文の手法(5)に準じて行う。日本肥満症治療学会の公開データ, 海外や国内の文献から得られるデータに加えて, 今回行う観察研究のデータを用いて感度分析を行う。分析には, TreeAge ソフトウェア, 統計ソフトウェア JMP および Microsoft Excel などを用いる。

14. 研究の進捗状況

- ・研究の報告は文書を用い, 原則年1回研究責任者により, 研究施設の長に報告する。

15. 倫理的事項

15.1 遵守すべき諸規則

・「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

15.2 同意の撤回

- ・本研究への参加の同意を拒否すること、途中で撤回することは可能であり、そのことにより患者が不利益を受けることはない。
- ・撤回に関しては、各施設の窓口を設ける。撤回された場合は、対象者のデータはすべて消去する。

15.3 人権への配慮(個人情報保護)

本試験に参加するすべての研究者は、個人情報の保護のために最大限の努力を払う。

本研究で得られた情報は研究目的以外には使用しない。

研究対象者プライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には症例登録番号を用い、研究対象者の個人情報を保護する。研究対象者個人を識別するための登録番号対応表を作成し、各研究施設の施錠可能なロッカーに保管する。登録番号対応表を電子媒体で保管する場合は、インターネット接続のないパソコンを用い、暗号化ハードディスクに保存し、施錠できるロッカーに保管する。

代謝関連指標入力票、イベント報告書、患者調査票には症例登録番号を用い、患者の氏名やIDなど個人が特定できる情報は記載しない。

その後、代謝関連指標入力票、イベント報告書、患者調査票はデータセンターに提供するが、登録番号対応表は提供しない。

研究結果を公表する場合は、研究対象者を特定できる情報は保護する。

収集した情報を検証するために、倫理委員会、規制当局などが診療録等を調査する場合があること、また、調査の際に得られる全ての個人情報は厳重に保護し、個人情報に関する法規に従って取り扱われることについて、研究対象者に同意説明文書にて説明する。

15.4 安全性・不利益への配慮

本研究は、通常診療で得られる範囲のデータと質問紙調査による観察研究であるため、観察によって新たに加わる侵襲はなく、安全性について問題はないものとする。質問紙に対する回答に1回あたり約15分かかるが、診療の待ち時間などに記載していただくことで、患者への負担はほぼないものとする。

15.5 臨床研究終了後の研究対象者への対応

本研究では通常の診療を超える医療行為を行わないため該当しない。

15.6 研究対象者に係わる研究結果の取り扱い

本研究の実施において、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性はないため該当しない。

16. **研究対象者の費用負担**
本研究における研究対象者の治療は通常診療として実施し、本研究のために新たな費用負担は発生しない。
17. **健康被害の補償および保険への加入**
 - 17.1 **健康被害の補償**
本研究は、原疾患の治療における検査データや QOL 調査などを行う前向き観察研究であり、本研究を起因とした健康被害の可能性はない。
 - 17.2 **臨床研究保険(補償保険)への加入**
17.1 の理由により臨床研究保険(補償保険)への加入は行わない。
18. **研究対象者に対する金銭の支払、物品の提供、医療費の補助等**
本研究の参加に対して、研究対象者に金銭の支払いや医療費の補助は行わない。
19. **研究資金および利益相反**
日本肥満症治療学会経費及び日本学術振興会学術研究助成金(課題番号 20 K10320)を得て実施する。本研究に関して申告すべき利益相反状態はない。
20. **研究実施計画書の改訂**
改訂内容とその理由は、倫理委員会へ報告し、医療機関の長の承認を得る。研究実施計画書が改訂された場合、内容に応じて説明文書も改訂する。
21. **生体試料及び診療情報の保存**
 - 21.1 **診療(研究)情報等の保存**
研究情報(患者の明細書や領収書などの費用の情報など)は、研究責任者が保存し、所定の期間(当該研究の終了後または公開後 5 年を経過した日)後に破棄する。
 - 21.2 **生体試料等の保存**
本試験では生体試料の保存は行わず、該当しない。
22. **研究計画の登録および研究結果の公表**
本研究の研究概要及び研究結果は、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)の公開データベースに登録する(UMIN 試験 ID: UMIN000033705)。また、研究計画書の変更及び健康の進捗に応じて適宜登録内容を更新する。また、研究が終了したときは、すみやかに本研究の結果を登録する。

23. 成果の帰属

- ・研究成果は、原則として研究代表者、共同研究者および研究者の所属する施設に帰属する。

24. データの二次利用

本研究で得られたデータを新たな研究に用いる場合、その目的が本研究に関連があると判断され、改めて研究代表となる実施医療機関の倫理委員会の承認を得た上で実施する。

25. モニタリング及び監査、研究の実施手順・結果の質の担保

本研究は、観察研究であるが、研究の質を確保するため、モニタリングを実施する。

25.1 モニタリング

- ・適格基準の遵守、同意書の取得、データの取得漏れなどに関してデータセンターがセントラルモニタリングを行う。

25.2 監査

- ・該当しない。

26. 研究組織及び連絡先

【研究代表者】

仁生会甲南病院 院長

(兼)社会医療法人誠光会草津総合病院 肥満症外科治療センター 顧問

(兼)滋賀医科大学 非常勤講師

山本寛

〒520-3321

滋賀県甲賀市甲南町葛木 958

TEL; 0748-86-3131

Fax; 0748-86-4131

Email; yhiroshi@belle.shiga-med.ac.jp

【データセンター】

滋賀医科大学 消化器・乳腺・一般外科 谷眞至

〒525-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL; 077-548-2238

Fax; 077-548-2240

【データ解析】(費用分析・費用対効果分析)

立命館大学 生命科学部 教授 下妻 晃二郎

盛岡大学 栄養科学部 准教授 村澤 秀樹

【データ解析】(代謝関連指標の医療統計解析)

福岡大学 衛生・公衆衛生学 教授 有馬 久富

【共同研究施設(患者登録、データ収集)】(()内は研究責任者)

- ・岩手医科大学(佐々木章)
- ・東北大学(井本博文)
- ・自治医科大学(細谷好則)
- ・埼玉医科大学(井上郁夫)
- ・多摩総合医療センター(辻野元祥)
- ・慶応大学(伊藤裕)
- ・四谷メディカルキューブ(関洋介)
- ・東邦大学医療センター 佐倉病院(龍野一郎)
- ・千葉大学(松原久裕)
- ・岡崎市民病院(石山聡治)
- ・滋賀医科大学(卯木智)
- ・草津総合病院(戸川剛)
- ・京都医療センター(浅原哲子)
- ・武田総合病院(岩田辰吾)
- ・大阪大学(西塔拓郎)
- ・関西医科大学(井上健太郎)
- ・大阪急性期総合医療センター(宮崎安弘)
- ・千船病院(北浜誠一)
- ・九州大学(小川佳宏)
- ・大分大学(太田正之)
- ・大浜第一病院(稲嶺進)

【連絡先】

研究の情報あるいは個人情報の取り扱い等について不明な点があれば、施設の担当医または相談内容に応じて研究施設の担当者から回答する。連絡先については、説明文書に明記するものとする。

27. 参考資料・文献リスト

参考文献

- 1) Rubino F et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Diabetes Care. 2016 Jun;39(6):861-77.
- 2) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1513-30.
- 3) Klebanoff MJ et al. Cost-effectiveness of Bariatric Surgery in Adolescents With Obesity. JAMA Surg. 2017 Feb 1;152(2):136-141

- 4) Doble B By-Band-Sleeve Trial Management Group. et al. What Are the Real Procedural Costs of Bariatric Surgery? A Systematic Literature Review of Published Cost Analyses. *Obes Surg.* 2017 Aug;27(8):2179–2192.
- 5) Lucchese M et al. Cost-Utility Analysis of Bariatric Surgery in Italy: Results of Decision Analytic Modelling. *Obes Facts* 2017;10:261–272.
- 6) Dindo D et al. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205–13.