

表 1. 症例対照研究

| 胃がん診断<br>日以前 | 対象数 |      | 内視鏡<br>検診 |     |     |      | オッズ比<br>(95%CI)        | X 線検<br>診 |      |     |      | オッズ比<br>(95%CI)        |
|--------------|-----|------|-----------|-----|-----|------|------------------------|-----------|------|-----|------|------------------------|
|              | 症例群 | 対照群  | 症例群       | (%) | 対照群 | (%)  |                        | 症例群       | (%)  | 対照群 | (%)  |                        |
| 12 か月以<br>内  | 472 | 2648 | 29        | 6.1 | 239 | 9.0  | 0.590<br>(0.391-0.891) | 38        | 8.1  | 251 | 9.5  | 0.766<br>(0.523-1.122) |
| 24 か月以<br>内  | 472 | 2648 | 34        | 7.2 | 291 | 11.0 | 0.596<br>(0.405-0.876) | 51        | 10.8 | 313 | 11.8 | 0.875<br>(0.627-1.220) |
| 36 か月以<br>内  | 469 | 2631 | 32        | 6.8 | 300 | 11.4 | 0.550<br>(0.371-0.815) | 57        | 12.2 | 358 | 13.6 | 0.882<br>(0.643-1.211) |
| 48 か月以<br>内  | 447 | 2512 | 31        | 6.9 | 282 | 11.2 | 0.556<br>(0.373-0.828) | 60        | 13.4 | 368 | 14.6 | 0.870<br>(0.639-1.186) |

#### 1. 4 ハイリスク集約に関する評価研究

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」公表後、ペプシノゲン法について、胃がん死亡率をエンドポイントとした症例対照研究が 1 件、コホート研究が 1 件公表された。

Yoshihara らの症例対照研究では、過去 2 年間以内のペプシノゲン法受診によるオッズ比は 0.375 (95%CI:0.156-0.605) となり、胃がん死亡率減少効果が認められた<sup>10)</sup>。しかし、対象年齢は 45～92 歳であり、検診の対象には適切と考え難い年齢層も含まれている。また、ペプシノゲン法受診歴の基準となる症例の胃がん診断日の確定方法が不明確であり、胃 X 線検査の受診歴が全く考慮されていない。一方、葛飾区のコホート研究は、検診時に胃がんの可能性のあった者を除外した場合にはハザード比は 0.587 (95%CI:0.007-4.628) であったが、信頼区間は極めて広い<sup>11)</sup>。対象数、追跡期間の限界とともに、X 線検診の影響に関する検討も不十分であった。

近年では、ハイリスク集約の方法として単独法だけではなく、ペプシノゲン法とヘリコバクタ・ピロリ抗体検査の併用法も注目されている。両者の組み合

わせから、リスク別に4群に層別化したABC検診が提唱されている<sup>12)</sup>。両者の組み合わせで、最もリスクの低い順にA群：ヘリコバクタ・ピロリ抗体陰性、ペプシノゲン陰性、B群：ヘリコバクタ・ピロリ抗体陽性、ペプシノゲン陰性、C群：ヘリコバクタ・ピロリ抗体陽性、ペプシノゲン陽性、D群：ヘリコバクタ・ピロリ抗体陰性、ペプシノゲン陽性を層別化し、リスク別に内視鏡検診の受診間隔を設定するという方法である<sup>13-15)</sup>。しかしながら、本法については、端緒となる研究は報告されているものの、確固たる結果が得られているわけではなく、期待感が先行している状況にある。第一の問題点は、胃がん死亡率をエンドポイントとした研究が行われていないことである。第二は、内視鏡検診そのものの評価が未確定にもかかわらず、内視鏡検診が有効であることが前提となっている。第三は、リスク別の評価の根拠となる研究の対象数が限定され、また追跡期間も短く、C群・D群の胃がんリスクはA群の10倍以上となっているが、信頼区間も極端に広がっている。4群を1年以上の追跡を行った3研究に関するメタ・アナリシスの結果を図1に示した。C群・D群の胃がんリスクはA群の10倍以上であるが、両者の相対リスクは近似している。A群・B群に比し、萎縮性胃炎のあるPG陽性のC群・D群の胃がんリスクが極めて高いとすれば、層別化はペプシノゲン法単独でも対応可能となる。また、高齢化に伴い萎縮性胃炎は増加することから、内視鏡検診の対象集約として、対象年齢の限定や年齢別の受診間隔の設定により対応できる可能性もある。ただし、こうしたハイリスク集約による内視鏡検診への期待は、内視鏡検診のマ manpower 不足に関する懸念から生じている。このため、内視鏡検診の有効性評価と併せて、内視鏡検診の処理能に関する検討が必要である。

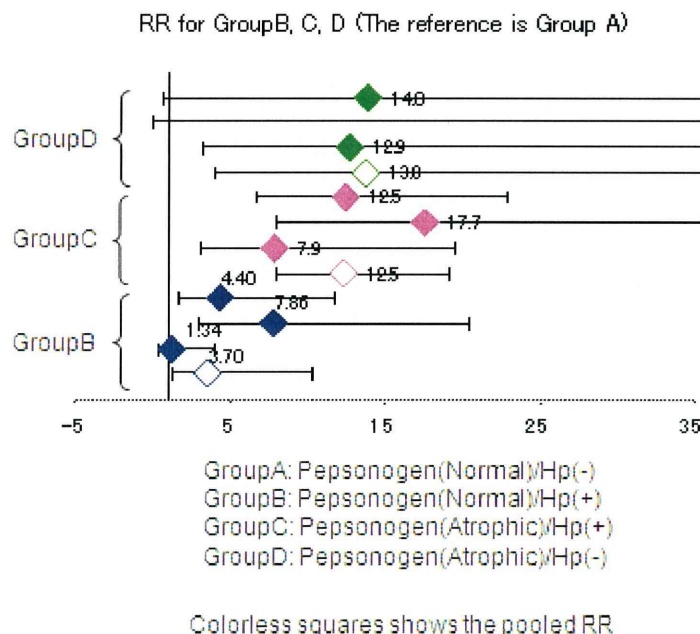


図1 ペプシノゲン法とヘリコバクタ・ピロリ抗体検査の併用によるハイリスク集約のメタ・アナリシス

## 1.5 内視鏡検診の有効性評価の問題点

わが国においては現在なお胃がんの罹患率・死亡率が高く、その疾病負担は無視できない。しかし、現在行われているX線検診については、受診率の低迷だけでなく、検診システムの維持が困難になることが予想されることから、新たな検診方法への転換が求められている。その可能性としては、内視鏡検診が最も有望ではあるが、確固たる評価が得られていない。また、新たな方法としてハイリスク集約が期待される背景には、処理能に関する不安があることから、有効性評価のみならず、検診システム構築に向けての医療資源配分の検討が必須である。内視鏡検診はすでに韓国が対策型検診として導入しているが、国際標準に合致した評価結果のもとに新たな検診としてわが国に導入することが理想的である。

胃X線検診を主体とした対策型検診の受診率は他のがん検診と比較しても低迷の状況にある。一方、内視鏡検査件数は増加傾向にあり、その主体は診療所における検査件数の増加である<sup>16)</sup>。このため、都市部を中心として医師会による内視鏡検診が急速に進んでいる。また、任意型検診でも内視鏡検診が取り入れられており、検診方法の選択が可能となっている施設も多い。対策型検診で内視鏡検診を導入した場合には、受診率の増加が見込めること、また徐々に内視鏡検診の受診者割合が増加する傾向がある。しかし、内視鏡検診は複数の個別医療機関で実施されていることから精度管理が難しく、医師会の方針によりそのレベルにはばらつきがある。内視鏡検査自体は診療所で広く行われていることからアクセスは容易であるが、研究のためには一定の精度が保証されている地域が選定されなくてはならない。

内視鏡検診の有効性評価を行う上で、比較対照として、標準方法であるX線検診を設定することにも問題がある。本研究班が実施してきた症例対照研究では、48か月以内の内視鏡検診受診により44%の死亡率減少効果が示唆されたが、X線検診ではその効果がやや下回るが大きな差はない。また、診断法・発生率法の両方で内視鏡とX線の感度を比較した場合でも、内視鏡の感度はやや高いものの両者に有意差はなかった。従って、介入試験を実施する場合、X線検診を比較対照とした内視鏡検診の効果を証明することは必ずしも容易ではない。また、X線検診は日本・韓国などごく一部で行われている状況を勘案すると、内視鏡検診の有効性を明確にするためにも、胃がん検診未受診を比較対照とすべきである。

## 2. 研究目的

胃がんによる疾病負担が現在なお無視できないわが国では、新たな胃がん検診として内視鏡検診の有効性評価が必要である。内視鏡検診は、わが国の先行研究により死亡率減少効果の可能性は示唆されているものの、確固たる証拠は得られていない。そこで、内視鏡検診の有効性を評価するために、無作為割り付けなしの比較対照試験を行い、胃がん死亡率減少効果について検証する。同時に、ヘリコバクタ・ピロリ抗体検査及びペプシノゲン法によるハイリスク集約の可能性も検討する。

### 3. 研究デザイン

#### 3.1 研究デザイン

胃がん死亡率をエンドポイントとした無作為割り付けなしの比較対照試験を行う。研究対象は、介入群（研究検診群・研究検診非参加群）・対照群（研究対象者用添付資料 1 及び 2 では「自主受診群」としている。研究実施計画書では対照群で統一している）共に研究開始年度に満 61 歳となる者である。対象地域における対策型検診について、それ以前に 2 年間の住民検診受診歴がないものを対象とする（図 2）。なお、職域における労働安全衛生法に付加して行われるがん検診や保険者の提供する人間ドックの受診について、系統的な把握が困難であることから、研究対象の適応基準の判断には含めない。ただし、後述するアンケート調査で対策型検診以外の受診歴についての情報は捕捉する。

研究開始年度に満 61 歳であり、過去 2 年間住民検診の胃がん検診受診歴がない者を介入群とし、さらに研究検診受診に同意した者（研究検診群）と研究検診受診に同意しなかった者（研究検診非参加群）に分かれる。研究検診群（介入群）に内視鏡検診を定期的に提供することにより胃がん死亡率減少効果を検討すると共に、ヘリコバクタ・ピロリ抗体検査及びペプシノゲン法によるハイリスク集約の可能性も検討する。研究検診群（介入群）は胃内視鏡検診を 5 年間隔年で計 3 回提供し、1 回以上 3 回までの内視鏡検査を受けてもらう。さらに、研究検診群（介入群）の初回受診時にヘリコバクタ・ピロリ抗体検査とペプシノゲン検査を同時に行う。さらに、1 年おきに計 3 回の内視鏡検査を受けてもらい、以降は特段の介入は行わず、追跡調査のみとする。初回受診、7 年目と 10 年目にアンケート調査を行う。研究検診群（介入群）は満 61 歳の初回受診時から 10 年間の追跡を行い、胃がん罹患・死亡、全がん死亡、全死因死亡、転出を把握する。

研究検診非参加群（介入群）と対照群には特定の検診の提供は行わないが、住民検診などへの参加を制限するものでない。両群共に満 61 歳となる年度から 10 年間の追跡を行い、胃がん罹患・死亡、全がん死亡、全死因死亡、転出を把握する。

#### 3.2 対象地域

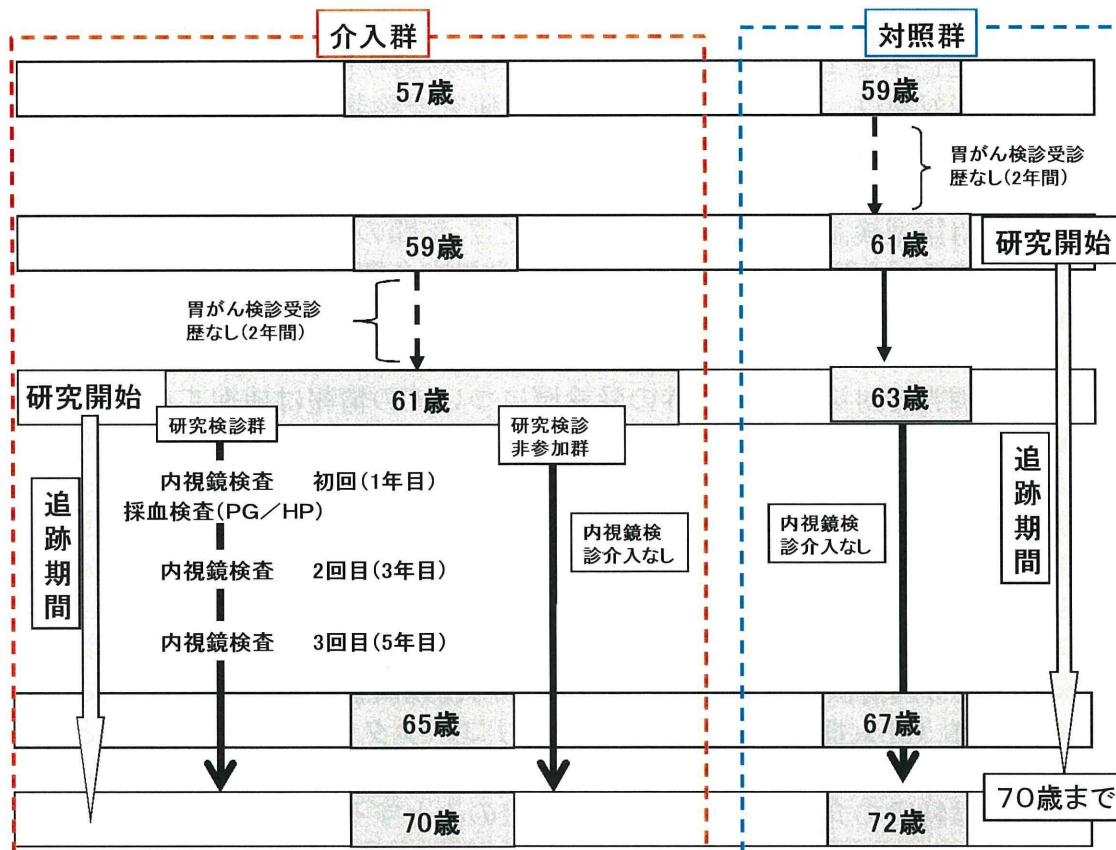
新潟県新潟市とする。

#### 3.3 検診方法

研究検診群（介入群）は胃内視鏡検診を 5 年間隔年で計 3 回提供し、1 回以上 3 回までの内視鏡検査を受けてもらう。初回受診時にヘリコバクタ・ピロリ抗体検査とペプシノゲン検査を同時に行う。3 回目の内視鏡検診を終了した以降は特段の介入は行わない。

研究検診非参加群（介入群）と対照群は特段の介入は行わないが、住民検診として提供されている胃がん検診の受診は妨げない。

図2 胃内視鏡検診評価のための無作為割り付けなしの比較対照試験



### 3.4 介入群の設定

研究開始年度に満61歳であり、過去2年間住民検診の受診歴がない者を対象とする(図2)。介入群は、さらに研究検診群と研究検診非参加群に分かれる。研究検診群は研究目的で提供される内視鏡検診の参加に同意したグループである。研究検診非参加群は、研究目的で提供される内視鏡検診に参加せず、従来通り自主的な判断で住民検診を受診するグループである。研究検診非参加群は、自主的に受診する者と受診しない者が含まれる。

### 3.5 対照群の設定

対照群は、2012年度の時点で満62～65歳の者が対象である(図2)。さかのぼって満61歳の年度から研究が開始し、10年間の追跡調査を行い、胃がん検診受診、胃がん罹患・死亡、全がん死亡、全死因死亡、転出を把握する。この場合にも、研究開始年度前2年間の胃がん検診受診歴のない者を対象とする。研究開始年度の満61歳から特段の介入は行われておらず、「未受診群」として設定することができる。

### 3.6 新潟市を対象地域とした理由

- 新潟市では、2003年度より胃がん検診として内視鏡検査を導入した。内視鏡検査の実施医療機関は医師会の認定する施設であり、実施方法、読影・結果

判定等については実施要領を定め、医師会が精度管理を実施している。従って、複数の医療機関であっても、一定水準以上の内視鏡検診を提供することが可能な体制が整備されている。

- 複数の医療機関が検診施設として新潟市医師会から認定されており、通常の検診業務に加え、研究の実施にも対応できる内視鏡処理能があることが、本研究班が2010～2011年度に行ったアンケート調査及び稼働分析調査で確認された。
- 内視鏡検診を実施していない地域で新たな介入を始める場合には、検診の精度管理システムの構築が必要となる。このため、既存の枠組みを最大限活用することが効率的である。

### 3.7 対照群として未受診者を設定する理由

- 内視鏡検診の有効性評価を行う上で、対照群として、これまで標準方法としていたX線検診を設定することにも問題がある。本研究班が実施してきた症例対照研究では、48か月以内に内視鏡検診により44%の死亡率減少効果が示唆されたが、X線ではその効果がやや下回るが大きな差はない。また、診断法・発生率法の両方で内視鏡とX線の感度を比較した場合でも、内視鏡の感度はやや高いものの両者に有意差はなかった。従って、対照群としては未受診者を設定することは、内視鏡検診の効果を検出しにくいと考えられる。
- X線検診は日本・韓国などごく一部で行われている状況にすぎず、その評価には疑義もある。従って、内視鏡検診の効果を明らかにするためには「未受診群」を比較対照とすべきである。
- 胃がん検診の受診率は60歳以上でやや高いものの、新潟市でも30%前後にとどまっている。また、がん検診受診者は比較的固定されている。従って、対照群となる者は研究開始時に過去2年間受診歴がないことから、特段の介入のない状態では自ら検診を受診する可能性は必ずしも高くはなく、「未受診群」に近似した集団を設定できると考えられる。

### 3.8 無作為割り付けを実施しない理由

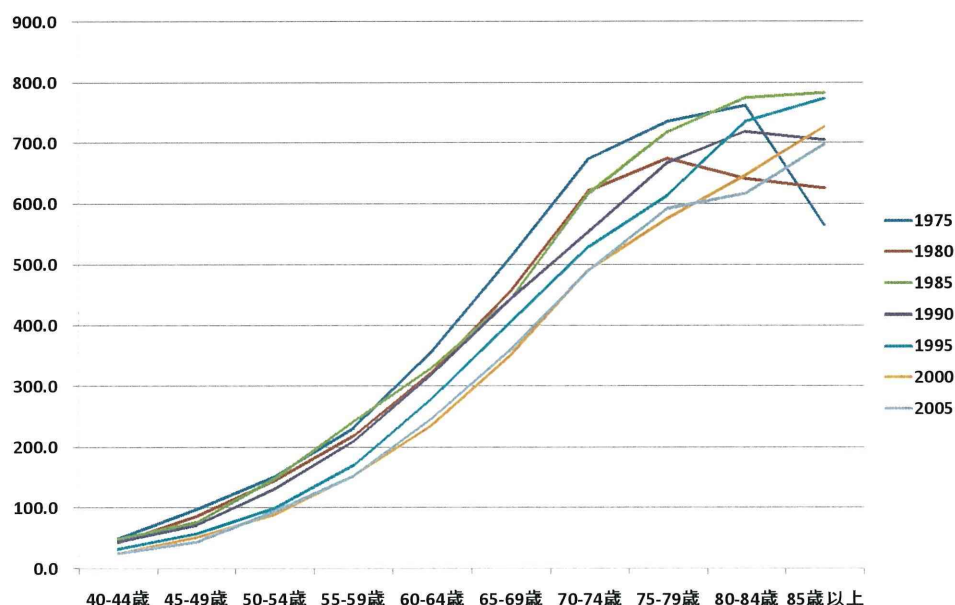
- 介入群に内視鏡検査を実施する場合、国内のほぼすべての市町村でX線検査における胃がん検診が実施されており、比較対照として対照群に「未受診者群」を設定することが難しく、X線群を設定することになる。
- 胃がん検診以外の方法を対照群に設定する可能性もあるが、2種のがん検診の精度管理を行うことは既存のシステムが完備されていない限り、実施上困難である。
- 内視鏡検診を導入している地域ではX線検診から内視鏡検診への転換を図っていることもあり、内視鏡とX線の割り付けを行う無作為割付比較対照試験の実施について行政や医師会の協力が得られない可能性が高い。
- 内視鏡検診を実施している地域では、内視鏡検診がX線検診を上回り増加し続けているが、X線検診は同じ地域内でも医療機関へのアクセスの悪い郡部に偏り、受診者は減少する傾向がある。このため、受診アクセスなどの地域性が調整しにくい。

- 内視鏡検診を実施している地域では、社会的に内視鏡検診への期待が高まっている。また、研究に参加しない場合でも、内視鏡検診の受診が可能であり、X線検の遵守率が低くなる可能性がある。
- 内視鏡検診を実施していない地域で研究を行う場合には、検診として内視鏡の受診を制限することは可能である。しかし、診療所における胃内視鏡検査は広く実施されており、医療機関を限定することができず、容易にアクセスできる。従って、X線検査に割り付けられた場合でも内視鏡検査を受診する可能性は高く、X線検査の遵守率を確保することが容易ではない。

### 3.9 介入群・対照群のバックグラウンド

- 研究開始年度に満 61 歳であり、新潟市に 3 年以上在住し、かつ過去 2 年間住民検診における胃がん検診受診歴がないことから、職域などの受診歴もほぼ同等と考えられる。
- ヘリコバクタ・ピロリ菌感染率には地域差があり、かつ小規模の報告に限定されることから、介入群と対照群のバックグラウンドを検討する資料は不足している。ただし、上水道の整備が進んだ 1965 年前後以降と以前の出生者では感染率は明らかに異なっている。介入群と対照群は共に、1947～1956 年の出生であることから、感染率について著しい差はないと推測される。
- 胃がん罹患推計値を、2000 年と 2005 年で今回の研究の対象となる 50～54 歳と 55～59 歳を比較すると (図 3)、両者はほぼ一致している。両群とも胃がん罹患について加齢の影響はあるが、背景因子となるヘリコバクタ・ピロリ菌感染率には大差はないと考えられる。この傾向は男女でほぼ同様である。

図 3 胃がん罹患率（男性）



### 3.10 介入群・対照群の構成

介入群・対照群はほぼ同じバックグラウンドをもつ集団である。特定の介入のない状態は対照群の状況に相当し、その構成は、自主受診者、潜在的受診可能な受診予備群、受診意思のない検診非受診群、ハイリスク者で本来検診対象外の検診受診不能群に大別される（図 4）。受診意思がない者、受診不能のハイリスク者はいずれの年代にも一定割合存在する。自主受診者は自らの意思で胃がん検診を申し込み受診する。潜在的受診可能者とは、何らかのサポートがあれば、受診に転じる可能性がある対象者である。一方、介入群は内視鏡検診への勧奨を行い研究検診の受診の有無により、研究検診群と研究検診非参加群に分かれる。研究検診非参加群には、自主的に受診する群、受診意思のない検診非受診群、ハイリスク者で本来検診対象外に検診受診不能群が含まれる。

本研究の対象年齢は満 61 歳であることから、従来の職域からの検診サポートを受けられなくなっており、他の年代に比して、受診予備群が研究検診群あるいは自主受診群に転じる割合が高いことが予測される。

胃がん死亡率の比較は、本来、介入群と対照群のすべてを対象とした図 4 の青枠で行うべきである。しかし、介入群のうち、どの程度の累積内視鏡検診受診者を確保できるか予測困難である。このため、全数の比較（図 4 青枠）と介入群・対照群の背景要因を近似させ、両群の対象を限定して比較する場合（図 4 赤枠）の 2 段階の比較検討を予定している。このため、研究検診群のみならず、研究検診非参加群（介入群）、対照群の追跡調査を実施する。同様の検討方法は米国で行われたマンモグラフィによる乳がん検診評価の HIP study<sup>17, 18)</sup>でも行われており、同研究を参考とした。

図 4 介入群と対照群の構成

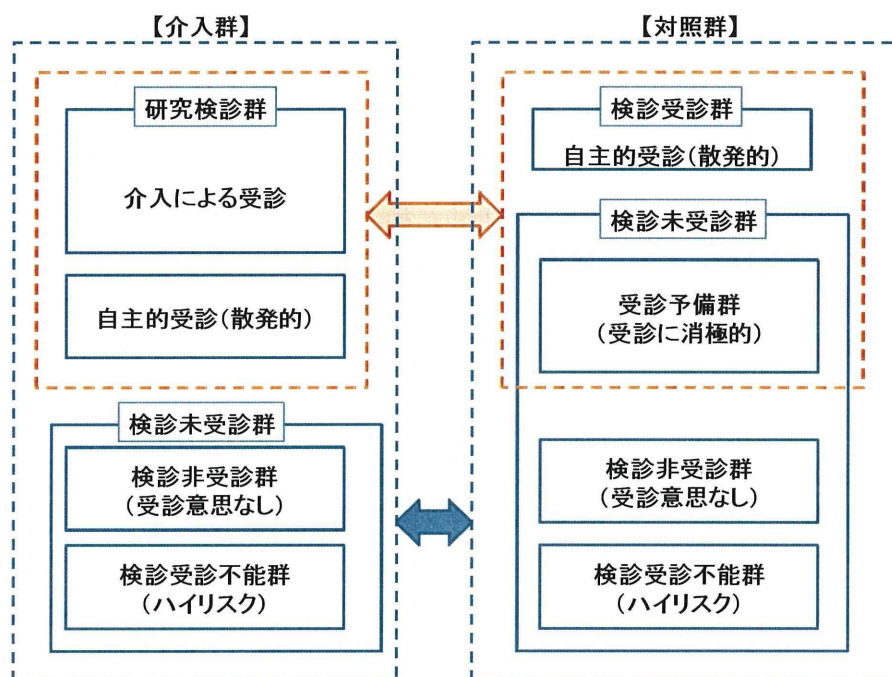


図 4 赤枠の対象者及び胃がん罹患率・死亡率、全がん死亡率、全死因死亡率は以下の手順で推計を行う。

- 介入群の全対象について 10 年間追跡することから、「介入による受診」（研究検診群）、「自主的受診者」を受診者名簿との照合により受診を把握する。
- 上記の結果に基づき、介入群総数から、これら 2 群を除外した検診非受診群（受診意思がない者）、検診受診不能群（ハイリスク）の総数が判明する。この割合は、対照群でもほぼ同等と考えられる。
- 介入群における「介入による受診」（研究検診群）「自主的受診者」の割合を用いて、対照群の自主的受診者と受診予備群となる者の合計は推計できる。
- 介入群における「介入による受診」（研究検診群）「自主的受診者」のグループと、検診非受診群と検診受診不能群のグループ、それぞれのグループについては、胃がん罹患数・死亡数、全がん死亡数、全死因死亡数を把握できる。
- 対照群の胃がん罹患数・死亡数、全死因死亡数は全体として把握できる。また、自主的受診者については、個別に胃がん罹患数・死亡数、全がん死亡数、全死因死亡数が把握できる。
- 介入群における検診受診不能群と検診非受診群の胃がん罹患率・死亡率、全がん死亡率、全死因死亡率を用いて、対照群における検診非受診群と検診受診不能群の胃がん罹患数・死亡数、全がん死亡数、全死因死亡数を推計する。
- 対照群の自主的受診者と受診予備群について、対照群全体から対照群における検診非受診群と検診受診不能群を除外して、胃がん罹患率・死亡率、全がん死亡率、全死因死亡数を推計する。

### 3. 11 介入群・対照群の予測数

新潟市は 2006 年度に市町村合併を完了し、以来、市内全域で内視鏡及び X 線による胃がん検診を行っている。

過去の受診機会を均一にするため、受診歴の把握は 2006 年度を開始とする。このため、対照群となる 1947 年 4 月 1 日から 1951 年 3 月 31 日生まれの新潟市民の人口は 56, 193 人である。一方、介入群となる 1951 年 4 月 1 日から 1956 年 3 月 31 日生まれの新潟市民の人口は 57, 471 人である。

2012 年度に満 61 歳となる 1951 年度の出生者を対象に、過去 2 年間の胃がん検診者名簿との照合から、70～80％に胃がん検診受診歴がないと推計された（2012 年 3 月まで受診継続することから、2011 年度の受診者名簿は現段階では確定しないことから、推計に留まる）。この場合、対照群の総数は 39, 335～44, 954 人、介入群の総数は 40, 230～45, 977 人となる。

### 3. 12 サンプルサイズの計算

サンプルサイズは、介入群・対照群全対象を比較する場合（図 4 青枠）と介入群・対照群全対象を限定して比較する場合（図 4 赤枠）の 2 段階で検討する。

サンプルサイズの計算は、片側検定で  $\alpha$  値 0. 05、検出力 70％とした<sup>19)</sup>。研究対象となる新潟県の 60～64 歳の胃がん死亡率（2008 年度人口動態調査特殊報告）は 65. 0（/10 万）とした。本研究班の症例対照研究の結果、4 年以内に少なくと

も1度胃内視鏡検診を受診した場合のオッズ比 0.556 をもとに介入群・対照群のリスクを算出した。介入群と対照群の割合は1:1とした。

対照群全体（図4 青枠）における検診受診者は5～10%と想定される。60歳代の受診率は30%前後であり、50歳代に比べて全体で10%弱増加する。大半は繰り返しの受診者であることから、受診歴のない受診者の増加分は10%程度となる。この増加分には、前年のみ受診がない者と2年以上の受診がない者で構成される。従って、本研究の対象者である2年以上の受診がない者の増加分は5%前後であり、10%を上回ることはいない。

### 3.12.1 介入群・対照群全対象を比較する場合（図4 青枠）

対照群のうち、自主的受診者を5%と仮定すると、対照群全体のリスクは0.9778となる。介入群の内視鏡受診者の割合（研究検診受診プラス+自主受診）が45%の場合、介入群全体のリスクは0.800、介入群と対照群のサンプルサイズは407,851人年となり、10年間追跡をすることから、サンプルサイズは40,785人、うち介入群では18,353人が内視鏡検査を少なくとも1度は受診する必要がある。

対照群のサンプルサイズは40,000～45,000人で固定されることから、内視鏡検診の効果を検証するには、介入群の内視鏡受診者の割合（研究検診受診+自主的受診）は45～50%となる。介入群に対して勧奨を行った場合でも、内視鏡検視の通常の受診率を上回る50%とすることは困難と推察される。

表2. 図4 青枠のサンプルサイズ

| 対照群(図4 青枠) |                         |                  |                  |
|------------|-------------------------|------------------|------------------|
|            | 自主受診者<br>リスク            | 5%<br>0.9778     | 10%<br>0.9556    |
| 介入群        | 受診者(研究受診+自主的受診)         | 55%              | 55%              |
|            | リスク                     | 0.756            | 0.756            |
|            | サンプルサイズ<br>(うち、内視鏡受診者数) | 24,450<br>13,448 | 31,085<br>17,097 |
|            | 受診者(研究受診+自主的受診)         | 50%              | 50%              |
|            | リスク                     | 0.778            | 0.778            |
|            | サンプルサイズ<br>(うち、内視鏡受診者数) | 31,823<br>15,912 | 39,767<br>19,884 |
|            | 受診者(研究受診+自主的受診)         | 45%              | 45%              |
|            | リスク                     | 0.800            | 0.800            |
|            | サンプルサイズ<br>(うち、内視鏡受診者数) | 40,785<br>18,353 | 52,632<br>23,684 |

### 3. 12. 2 介入群・対照群を限定して比較する場合（図 4 赤枠）

介入群（図 4 赤枠）の構成は自主的受診者と研究検診受診者となり、少なくとも 1 度は内視鏡検診を受診する。対照群（赤枠）の構成は自主的受診者と受診予備群となる。両群の自主的受診者の割合は同等と仮定する。2 年間の未受診者の割合を 70%と仮定すると、介入群は 40, 230 人、対照群は 39, 335 人となる。対照群（図 4 青枠）の内視鏡割合を 4. 3～10. 8%とした場合、対照群（図 4 赤枠）の内視鏡割合は 2～35%となる（表 3）。

対照群（赤枠）の内視鏡検診割合を 25%とすると、対照群（青枠）の内視鏡割合は 6. 0%であり。サンプルサイズは 9, 429 人、自主的受診者数は 2, 357 人となる。一方、介入群のサンプルサイズ、自主的受診者数は同等であることから、研究検診群として必要なリクルート数は 7, 072 人となる。介入群（図 4 青枠）全体からみた内視鏡検診受診割合は 23. 4%となる。年間 1, 500～2, 000 人程度、3～5 年間でリクルートすることになるが、新潟市 8 区の割り当ては 1 区あたり年間 200 人前後であることから達成可能であり、また内視鏡実施医療機関における診療への支障は来さないと考えられる。

表 3. 図 4 赤枠のサンプルサイズ

| 対照群(図 4 赤枠)の内視鏡受診割合(%)           | 20%   | 25%   | 30%    | 35%    |
|----------------------------------|-------|-------|--------|--------|
| 対照群(図 4 赤枠)リスク                   | 0.911 | 0.889 | 0.867  | 0.845  |
| 対照群(図 4 赤枠)サンプルサイズ               | 8,415 | 9,429 | 10,658 | 12,168 |
| 対照群(図 4 赤枠)自主的受診者数               | 1,683 | 2,357 | 3,197  | 4,259  |
| 対照群(図 4 青枠)の内視鏡受診割合              | 4.3   | 6.0   | 8.1    | 10.8   |
| 61～64 歳全体における対照群(図 4 青枠)の内視鏡受診割合 | 3.0   | 4.2   | 5.7    | 7.6    |
| 介入群(図 4 赤枠)サンプルサイズ               | 8,415 | 9,429 | 10,658 | 12,168 |
| 介入群(図 4 赤枠)研究検診群数(必要リクルート数)      | 6,732 | 7,072 | 7,461  | 7,909  |
| 介入群(図 4 青枠)の内視鏡受診割合(%)           | 20.9  | 23.4  | 26.5   | 30.2   |

## 4. 介入群の選択

### 4. 1 介入群の適応基準

- 研究開始年度に満 61 歳の地域住民
- 研究開始年度の 3 年前から、新潟市に住んでいること

### 4. 2 介入群の除外基準

- がんの既往歴のある者
- 過去 2 年間の胃がん検診受診歴がある者

#### 4.3 中止基準

- 登録時に 4.2 の状態があったことが、登録後に確認された場合
- 死亡
- 新潟市から転出した場合

#### 4.4 介入群を募集する集団

2012年度に満57～61歳（生年月日が1951年4月1日から1956年3月31日に該当する）となる新潟市住民57,412人を対象としてリクルートを行う。介入群・対照群の生年月日と受診歴確認期間、追跡期間を図5に示した。

新潟市は8区に分かれており、各地区での具体的な対象設定・募集方法は、各地区の実情に合わせて決定する。

#### 4.5 介入群の抽出

以下の作業を毎年行う。

- 1) 研究実施年度に満 61 歳となる住民を住民基本台帳より抽出する。この際、研究開始時の 3 年前から居住している者に限定する。
- 2) 1) の名簿と新潟県がん登録を照合し、がん既往歴のある者を除外する。
- 3) 1) の名簿と胃がん検診受診者名簿を照合し、過去 2 年以内の住民検診の胃がん検診受診歴のない者を抽出し、介入群とする。

#### 4.6 介入群の登録

4.5 で抽出された介入群について、以下を登録する。

- 氏名
- 性別
- 生年月日
- 住所

#### 4.7 研究検診群と研究検診非参加群の識別

以下の作業を毎年行う。

- 1) 介入群対象者に研究の説明とその説明会の案内を個別に送付する。この際、研究参加条件を提示する。
- 2) 説明会に出席あるいは研究班事務局に申し込みがあった場合、適応条件を確認し、口頭及び文書で研究協力の同意を得られた者を研究検診群の対象者とする。
- 3) 研究協力に同意が得られた住民に、内視鏡検査の予約票を配布し、実際に内視鏡検診を実施する。
- 4) 介入群のうち、研究検診受診参加の回答が得られなかった者を研究検診非参加群とする。ただし、説明会に出席し、口頭及び文書による研究協力の同意が得られなかった者は、研究検診非参加群には含めない。

図5 研究対象者と追跡期間

| 群       | 生年月日                     | 06<br>年度 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |
|---------|--------------------------|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 対照<br>群 | 1947年4月1日<br>～1948年3月31日 |          |    | 61 |    |    |    | 65 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|         | 1948年4月1日<br>～1949年3月31日 |          |    |    | 61 |    |    | 64 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|         | 1949年4月1日<br>～1950年3月31日 |          |    |    |    | 61 |    | 63 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|         | 1950年4月1日<br>～1951年3月31日 |          |    |    |    |    | 61 | 62 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 介入<br>群 | 1951年4月1日<br>～1952年3月31日 |          |    |    |    |    |    | 61 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|         | 1952年4月1日<br>～1953年3月31日 |          |    |    |    |    |    | 60 | 61 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|         | 1953年4月1日<br>～1954年3月31日 |          |    |    |    |    |    | 59 |    | 61 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|         | 1954年4月1日<br>～1955年3月31日 |          |    |    |    |    |    | 58 |    |    | 61 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|         | 1955年4月1日<br>～1956年3月31日 |          |    |    |    |    |    | 57 |    |    |    | 61 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

注) グレー部分：胃がん検診受診歴なしの期間（2年間）

オレンジ部分：追跡期間（61歳から10年間）

白枠部分：内視鏡実施年度

#### 4.8 研究検診群の適応基準

- 研究開始年度に満61歳の地域住民
- 研究開始年度の3年前から、新潟市に住んでいること
- 研究検診に先立ち、研究内容に関する口頭かつ文書での説明を受け、書面で研究協力の同意を得た者

#### 4.9 研究検診群の除外基準

- がんの既往歴のある者
- 過去2年間の胃がん検診受診歴がある者
- 研究内容の説明時に「がん」の既往や治療中であることなどが確認された場合
- 研究内容の説明時に胃疾患で治療中であることなどが確認された場合
- 新潟市・新潟市医師会による「胃がん施設検診実施要領」<sup>21)</sup>（添付資料7）に規定される、以下の重篤な疾患等があり、新潟市の内視鏡検診の除外となる者

1) 咽頭や呼吸器に重篤な炎症や疾患がある場合

2) 新しい心筋梗塞や重篤な不整脈などの心不全がみられる場合

- 3) 明らかな出血傾向またはその疑いがある場合
- 4) 高齢者で一般状態の悪い者
- 5) 抗凝固薬を服用中の者

#### 4. 10 研究検診非参加群の適応基準

- 研究開始年度に満 61 歳の地域住民
- 研究開始年度の 3 年前から、新潟市に住んでいること
- 研究協力について未回答の者

#### 4. 11 研究検診非参加群の除外基準

- がんの既往歴のある者
- 過去 2 年間以内の胃がん検診受診歴がある者
- 研究内容の説明時に研究検診の受診及び追跡調査を拒否した者

### 5. 対照群の選択

#### 5. 1 対照群の適応基準

- 2012 年度に満 62～65 歳となる者
- 満 61 歳となる年度の 3 年前から、新潟市に住んでいること

#### 5. 2 対照群の除外基準

- がんの既往歴のある者
- 過去 2 年間以内に胃がん検診の受診歴がある者

#### 5. 3 中止基準

- 登録時に 5. 2 の状態があったことが、登録後に確認された場合
- 胃がん死亡
- 胃がん以外の死亡
- 新潟市から転出した場合

#### 5. 4 対照群を抽出する集団

2012 年度に満 62～65 歳となる 56, 193 人（生年月日が 1947 年 4 月 1 日から 1951 年 3 月 31 日に該当する）となる新潟市住民を対象とする。

#### 5. 5 対照群の抽出

以下の作業は、2012 年度に実施する。

- 1) 2012 年度満 61～64 歳を住民基本台帳より抽出する。満 61 歳となる年の 4 月 1 日に生存している者を抽出する（このため、データ抽出時には転出、死亡した例も含む）
- 2) 1) の名簿と新潟県がん登録を照合し、満 61 歳以前にがん既往歴のある者を除外する。
- 3) 1) の名簿と胃がん検診受診者名簿を照合し、満 61 歳となる年度から過去 2 年間以内の受診歴のない者を抽出し、対照群とする。

## 5.6 対照群の登録

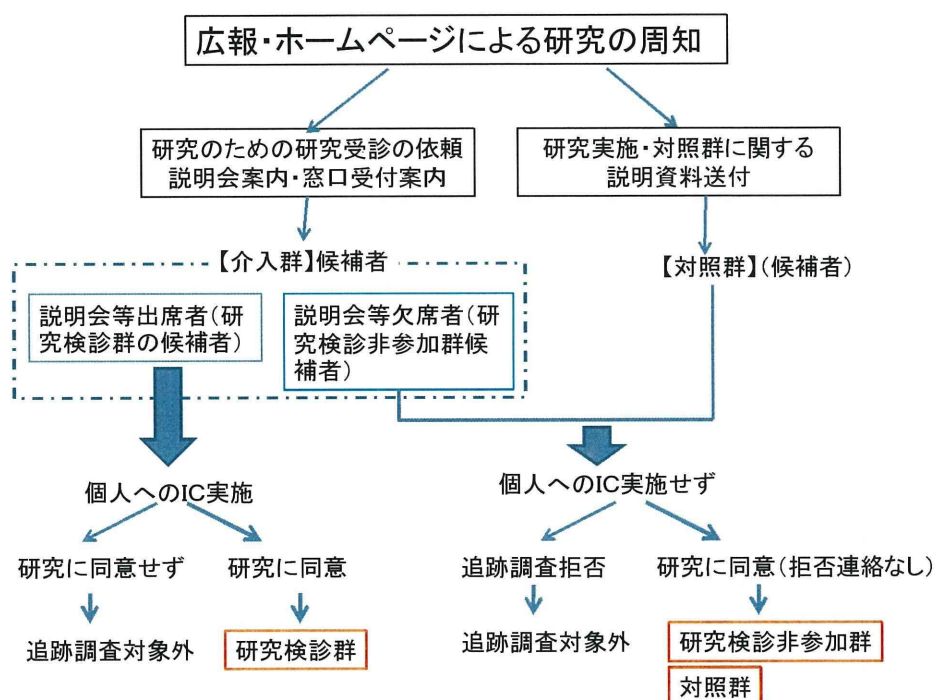
対照群の適応・除外基準に合致したものについて、以下を登録する。

- 氏名
- 性別
- 生年月日
- 住所

## 6. インフォームド・コンセント

研究の実施について、新潟市の広報や研究班ホームページを通じて公開・周知する。介入群・対照群に対するインフォームド・コンセントについて、図 6 に示した。

図 6 介入群・対照群に対するインフォームド・コンセント (IC)



### 6.1 介入群へのインフォームド・コンセント

介入群候補者に対しては研究のための研究検診受診の依頼（添付資料 1 同意説明文書）と説明会案内・窓口受付案内を送付する。説明会に出席できない場合でも、研究班事務局において研究参加の受付を行えるよう窓口を設定する。説明会等に出席し、口頭及び文書による同意が得られた者を研究検診群とする。説明会等の欠席者、未回答の者を研究検診非参加群とする。

介入群全体への説明は、以下の点を含める。

#### 1. 研究の背景

2. 研究の目的と方法
3. 対象者の選定
4. 健康状態や疾病に関する調査
5. 予想される利益と不利益（偶発症も含む）
6. 経済的負担
7. 研究協力に同意しない場合でも不利益を受けず、また同意後も随時撤回できること
8. 研究結果の公表とプライバシーの保護
9. 受検者の人権保護

健康状態や疾病に関する調査は、研究検診への参加にかかわらず、既存資料による追跡調査を行うことを明記する。該研究対象からの除外の申し入れが可能なこと、また研究検診の参加を拒否した場合でも、住民検診の受診には支障がなく、また不利益がないことを明記する。

#### 6. 1. 1 研究検診群（介入群）

インフォームド・コンセントは、口頭かつ文書（添付資料 1）での本人に対する説明を原則とし、研究検診の受診は本人からの文書での同意を必須とする。説明事項及び厳守する事項を以下に示す。

1. 研究の背景
2. 研究の目的と方法
3. 対象者の選定
4. 健康状態や疾病に関する調査の承諾
5. 予想される利益と不利益（偶発症も含む）
6. 経済的負担
7. 研究協力同意しない場合でも不利益を受けず、また同意後も随時撤回できること
8. 研究結果の公表とプライバシーの保護
9. 受検者の人権保護
10. 口頭及び文書による研究協力の同意

#### 6. 1. 2 研究検診非参加群（介入群）

介入群に対しては研究検診受診の依頼（添付資料 1）と研究説明会案内・窓口受付案内を送付し、その後、回答が得られなかった者を研究検診非参加群とする。同意説明文書には、希望があれば、研究対象から除外すること、またその場合に不利益がないことを明記する。ただし、説明会に出席し、口頭及び文書による同意が得られなかったものは、研究検診非参加群には含めず、追跡対象からは除外する（図 6）。

介入群のうち、研究検診非参加群へは検査などの介入は行わず、また住民検診への受診を妨げることはない。がん罹患・死亡の追跡調査や胃がん検診受診歴は既存データを用いることから、個々人へのインフォームド・コンセントは行わない。

## 6.2 対照群へのインフォームド・コンセント

対照群へは、研究の実施と対照群に関する説明資料（添付資料 2）を個別に郵送する。希望があれば、研究対象から除外すること、またその場合に不利益がないことを明記する。

対照群には、特段の介入は行わず、また住民検診への受診を妨げることは無い。がん罹患・死亡の追跡調査や胃がん検診受診歴は既存データを用いることから、個々人へのインフォームド・コンセントは行わない。

## 6.3 研究検診非参加群（介入群）・対照群にインフォームド・コンセントを実施しない理由

### 6.3.1 研究の必要性

わが国において、胃がんは現在なお罹患率・死亡率が高く、その疾病負担は無視できない。しかし、現在行われているX線検診については、受診率の低迷だけでなく、検診システムの維持が困難になることが予想されることから、新たな検診方法への転換が求められている。その可能性としては、内視鏡検診が最も有望ではあるが、確固たる評価が得られていない。

### 6.3.2 研究検診非参加群（介入群）・対照群の追跡の必要性

本研究の解析を行う場合に、介入群と対照群の全対象を比較検討することが望ましいと考えられる。しかし、現段階では研究検診群としてリクルート数、及び自主的受診者数の予測は不可能である。目的とする介入群・対照群の全数比較に必要な内視鏡受診者が確保できなくなった場合には、第 2 の方法として考えられるハイリスク者と受診意思のない者を除外した、図 4 の赤枠での両群の比較を想定している。このため、研究期間において、対照群と研究検診非参加群に対して、既存資料（住民基本台帳、受診者名簿、がん登録、死亡小票）による追跡を行い、自主的受診者を把握する必要がある。

### 6.3.3 臨床研究に関する倫理指針との関連

介入群（研究検診非参加群）・対照群の総数は 7～9 万人と予想され、個別の同意取得を実施する環境整備は困難な状況である。対照群及び研究検診非参加群（介入群）には特定の介入は行わないが、住民検診への受診を妨げるものではない。対照群に関する情報収集は住民基本台帳、死亡小票、新潟県がん登録、新潟市胃がん検診受診者名簿などの既存資料を用いる。このため、対照群は研究対象者となることについて特段の不利益はない。

特段の介入を行わない場合のインフォームド・コンセントについて「臨床研究に関する倫理指針」の以下の記載に該当する。

「臨床研究に関する倫理指針」の〔第 4 インフォームド・コンセント等〕における（2）②観察研究を行う場合 『イ 人体から採取された試料を用いない場合』 である。「研究者等は、被験者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも必要としない」ことが明記されているが、「研究者等は、当該臨床研究の目的を含む研究の実施について情報を公開する」ことが必要とされている。

新潟市の広報や研究班ホームページにより研究を周知すると共に、対照群にも個別に説明資料（添付資料 2）を送付し、研究実施について説明をする。説明資料には、希望があれば研究対象から除外できること、またその場合に不利益がないことを明記する。

#### 6.3.4 諸外国における事例

フィンランドでは、S 状結腸内視鏡検査（大腸がん検診）や PSA 検査（前立腺がん検診）、HPV 検査（子宮頸がん検診）について無作為化比較対照試験が現在実施されている。研究の実施には既存の住民検診の枠組みが利用されており、無作為割り付け後、介入群に限定し、インフォームド・コンセントを行っている。検診を実施していない対照群にはインフォームド・コンセントは行わず、既存資料を利用し追跡調査が行われている。

#### 6.3.5 対応

研究の実施について、新潟市の広報や研究班ホームページを通じて周知する。詳細情報はホームページに掲載するが、研究実施についての広報には必ず研究についての問い合わせ先を明記する。

ホームページには、研究対象として登録されているか否かの確認、登録されていた場合、希望すれば研究対象から除外できること、除外の方法、問い合わせ先を明示する。

#### 6.4 研究検診群の同意撤回の手順

研究検診群（介入群）から、研究協力について同意撤回の申し入れがあった場合には、同意撤回書（添付資料 3）を送付する。同意撤回書の返信後に確認を行う。その上で研究対象からの登録除外の手続きを行い、研究責任者が署名した同意撤回書を該当者へ送付し、研究班事務局では同意撤回書のコピーを保管する。該当者について、以降追跡調査は行わない。同意撤回時には、同意撤回による不利益がないことを説明する。同意撤回の具体的な手順については、研究班ホームページでも提示する。

#### 6.5 研究検診非参加群及び対照群における登録除外の手順

地域住民から、対照群や研究検診非参加群（介入群）に該当するかどうかについて、研究班事務局に問い合わせがあった場合には回答する。また、研究検診非参加群（介入群）・対照群として研究に登録されていることについて登録除外の申し入れがあった場合には、登録除外の手続きを行い、作業完了後に申し入れのあった該当者へ書面（添付資料 4 研究登録除外確認書）で連絡し、以降追跡調査は行わない。研究班事務局では、研究登録除外確認書のコピーを保管する。その際、研究対象から登録を除外することによる不利益がないことを説明する。研究登録除外の具体的な手順については、研究班ホームページでも提示する。

## 7. スクリーニング方法

### 7.1 研究検診群（介入群）

#### 7.1.1 内視鏡検査

研究検診群（介入群）に対し、胃内視鏡検査を行う。検診のための内視鏡検査は、原則として生検・色素散布は行わない。研究検診群に対して、1年おきの内視鏡検査を3回行う。第3回目の内視鏡検査を最終として、以降は特段の受診勧奨は行わない。

#### 7.1.2 ヘリコバクタ・ピロリ抗体検査及びペプシノゲン検査

研究検診群（介入群）に対し、初回受診時にヘリコバクタ・ピロリ抗体検査及びペプシノゲン検査を実施する。

### 7.2 研究検診非参加群（介入群）

研究検診非参加群（介入群）には特段の介入は行わないが、個人の意志で新潟市の胃がん検診に参加することができることから、一部は自主的受診者となる。住民検診は毎年提供されているが、受診の継続も個人の判断による。

### 7.3 対照群

対照群には特段の介入は行わないが、個人の意志で新潟市の胃がん検診に参加することができる。この場合、個人の判断により、X線あるいは内視鏡の受診を選択する。検診は毎年提供されているが、住民受診の継続も個人の判断による。

## 8. アンケート調査

### 8.1 内視鏡検診受診時のアンケート調査

研究検診群（介入群）には内視鏡検診受診時（初回受診時、3年目、5年目）に、新潟市の胃がん検診時の問診票では捕捉できない以下の項目についてアンケート調査を行う（添付資料5）。EQ5Dの5項目については、公式タリフによる効用値換算のため、公式日本語版として承認された翻訳版を用いる<sup>20)</sup>。

- 医療機関受診の有無
- 胃がん検診受診歴
- 喫煙の有無
- ヘリコバクタ・ピロリ除菌の有無
- かかりつけ医の有無
- 仕事の有無
- 世帯収入
- 検診受診機関までの所要時間・費用・交通手段
- EQ5Dの5項目  
(移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み/不快感、不安/ふさぎこみ)
- 健康状態全体の評価

## 8.2 追跡期間内のアンケート調査

研究検診群（介入群）には初回受診時から7年目と10年目にアンケート調査を行う（添付資料6）。EQ5Dの5項目については、日本語版として承認された翻訳版を用いる<sup>20)</sup>。

- 医療機関受診の有無
- 既往歴
- 胃がん検診受診歴
- 喫煙の有無
- ヘリコバクタ・ピロリ除菌の有無
- かかりつけ医の有無
- 仕事の有無
- 世帯収入
- EQ5Dの5項目  
(移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み/不快感、不安/ふさぎこみ)
- 健康状態全体の評価

## 9. スクリーニングの精度管理

### 9.1 内視鏡検査

内視鏡検査の実施については、新潟市・新潟市医師会による胃がん施設検診実施要領<sup>21)</sup>（添付資料7）に準拠する。

#### 9.1.1 内視鏡検査の実施設

内視鏡検査の実施設は、新潟市医師会において内視鏡検診実施機関として認定された施設に限定する。

#### 9.1.2 内視鏡検査の撮影方法

内視鏡検査の撮影方法については、新潟市・新潟市医師会による胃がん施設検診実施要領<sup>21)</sup>（添付資料7）に準拠する。

#### 9.1.3 内視鏡検査の読影方法

内視鏡検診の読影方法については、新潟市・新潟市医師会による胃がん施設検診実施要領<sup>21)</sup>（添付資料7）に準拠し、二重チェックを原則とする。

#### 9.1.4 内視鏡検査の判定と指導区分

内視鏡検査の判定と指導区分については、新潟市・新潟市医師会による胃がん施設検診実施要領<sup>21)</sup>（添付資料7）に準拠する。内視鏡検査結果報告には、胃がん施設検診実施要領<sup>21)</sup>（添付資料7）に規定された報告書を用いる。

### 9.2 ヘリコバクタ・ピロリ抗体検査及びペプシノゲン検査

研究検診群に初回に実施するヘリコバクタ・ピロリ抗体検査及びペプシノゲン検査については、検査キットを統一し、同一検査機関で計測する。