

201220020B

厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略研究事業

ピロリ感染率減少時代における新しい対策型胃がん検診システム
構築の検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 後藤田 卓志

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

ピロリ感染率減少時代における新しい対策型胃がん検診システム構築の
検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 後藤田 卓志

平成25(2013)年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
ピロリ感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究	1
後藤田 卓志	
資料1 (研究プロトコル)	
資料2 (研究説明書と同意書)	
資料3 (研究登録適格性確認票)	
資料4 (食事調査・生活習慣アンケート)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
III. 研究成果の刊行物・別刷	55

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総合研究報告書

ピロリ感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究

研究代表者 後藤田 卓志（東京医科大学 消化器内科 准教授）

研究要旨

ピロリ菌感染と胃癌との関連性はよく知られているが、感染率は40歳代では20%、10歳代では5%と低頻度である。ほとんどの日本人がピロリ菌感染している時代に有効であったX線検査が将来も効率的に機能するか疑問がある。ピロリ菌感染率が劇的に減少する時代において、効率的な対策型胃癌検診システムの構築は急務である。

本研究「ピロリ感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究」は、対策型胃癌検診で用いられている「X線検査（バリウム検診）」群と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定（血清胃癌リスク検診）」群に無作為比較試験を実施することで、ピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システムの検証を目的としている。平成22年度より3年計画で本研究を開始し、初年度における研究プロトコールを完成させ、2年目の平成23年6月より症例集積を開始した（UMIN試験ID：UMIN000005962）。

症例登録は順調に行われ、最終年度の平成25年2月28日に集積を終了し、登録数2,962名、参加同意1,207名（同意率は41%）で目標症例数に到達した。集積した症例の最終登録後は、X線検査・精査内視鏡検査群（バリウム検診群）では毎年（少なくとも観察期間6年間で3回）、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群（胃癌リスク検診群）では亜群に従った内視鏡検査を行う追跡調査をプロトコールに従って行う予定である。今後の追跡調査において如何に脱落症例を少なくするかに研究の成否がかかっており、研究参加者と密接な連絡、検査時期の適切な周知など徹底して行く予定である。

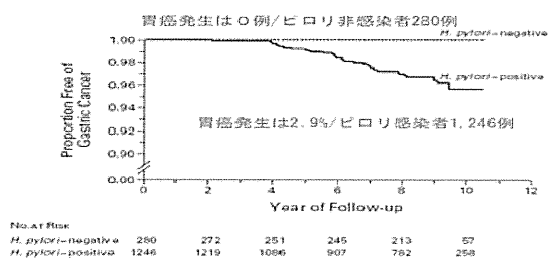
本研究はピロリ菌低感染率の時代、さらには胃癌が減少する将来にも備えられる効率的で持続可能な対策型胃癌検診体制構築のための第一歩になると確信する。

研究者名	所属施設および職名
後藤田卓志	東京医科大学消化器内科 准教授
石川秀樹	京都府立医科大学・大阪研究室・分子標的癌予防医学 特任教授
菅野健太郎	自治医科大学消化器内科 教授
大西洋英	秋田大学大学院医学系研究科・消化器内科学 教授
松山 裕	東京大学大学院医学系研究科・生物統計学 准教授
福田 敬	国立保健医療科学院・研究情報支援センター 上席主任研究官
稲葉 一人	中京大学法科大学院 教授
小西 宏	日本対がん協会・がん検診研究室 研究員
平澤俊明	がん研有明病院 ・消化器内科 副科長
鈴木晴久	国立がん研究センター中央病院・消化管内視鏡科 医員

A. 研究目的

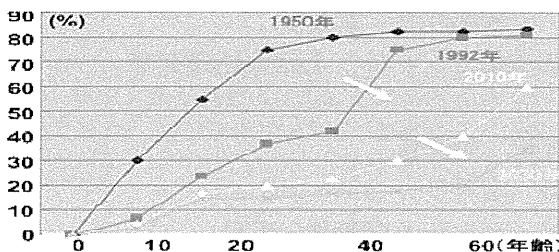
本研究の目的は、対策型胃がん検診で用いられている「X線検査・精査内視鏡検査群」と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」の2群に無作為に振り分け比較することで、新しい胃がん検診システムの評価を行うことである。

X線検査を用いた対策型胃がん検診は、胃がんの死亡率減少に寄与したことが症例対照研究やコホート研究などで証明されているが、科学的な証拠能力が高い無作為化比較試験は実施されていない。一方で、ピロリ非感染群からの胃癌発生は認めないというデータから、ピロリ菌感染を血清学的に測定することで胃がん発症のリスクを加味した検診も一部で行われているが科学的な検証はされていない。



対策型胃がん検診は、死亡率減少を目的とするため、科学的に有効性が証明された検診を正しく行わなければならない。胃がんの検査法をめぐっては、X線検査と新たな方法との無作為比較化対照試験が必要だと指摘されながら、実施されてこなかった経緯がある。本研究はまさに有効性評価に基づく胃がん検診ガイドラインが「喫緊の課題」と指摘する「科学的評価に直結」する。

対策型胃がん検診は、胃がんの死亡率減少に寄与したことが症例対照研究やコホート研究などで証明されているが、科学的な証拠能力が高い無作為化比較試験は実施されていない。一方で、胃がんはピロリ菌感染との関連が示されているが、感染率が低い45歳以下の世代が胃がんの好発年齢(65歳)に達する20年後には、胃がん発生率の減少も確実視される。年々受診率が減少している既存の対策型胃がん検診が、今後も効果的・効率的なのかどうか疑問がある。



本研究に基づく前向き無作為比較化対照試験が実現すれば既存の検診との比較としては本邦初と

なり、限られた資源を集中的に投資するピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃がん検診システムの提唱が可能となる。

B. 研究方法

1. 目的

現在の一般に広く普及している対策型胃がん検診で用いられている手法である「X線検査・精査内視鏡検査群」(バリウム検診群)と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」(胃がんリスク検診群)に無作為に振り分け比較することで、新しい胃がん検診システムの評価を行う。

2. 対象者条件

(1) 対象条件

- (ア) 秋田県の本荘由利地域における対策型胃がん検診受診者(30歳以上、74歳以下)。
- (イ) 通常の胃がん住民検診の申し込み者を対象にし、申込み時に本研究について説明し、同意を得られた者。

(2) 除外基準

- (ア) 胃がんの既往歴のある者(上皮内がんを含む)。
- (イ) 過去5年以内に胃がん以外の悪性腫瘍の既往のある者(同)。
- (ウ) 胃や十二指腸の切除既往者
- (エ) 5年以上の生存が期待できない重篤な全身疾患を有する者。
- (オ) 同意が困難な者。
- (カ) その他、医師が不適切と認めた者。

3. 説明と同意(インフォームド・コンセント)

(1) 説明

研究担当者が、個別に面談により対象者本人へ下記の内容を詳しく説明する。説明・同意文書は、説明するときに対象者本人に手渡す。

(2) 同意取得時期

同意の取得は登録の前とする。

(3) 同意書の保管・管理

同意書は説明文書と一体型で2部作成し、一部は事務局、一部は被験者が保管する。

4. 研究方法

資料の研究プロトコル参照。

5. 検査および評価項目

資料の研究プロトコル参照。

6. エンドポイント、予定症例数とその算定根拠、症例集積期間

資料の研究プロトコル参照。

7. データの集積と解析

資料の研究プロトコル参照。

8. 予想される有害反応

資料の研究プロトコル参照。

9. 倫理的事項

(1) 被験者の保護

本研究の社会的な重要性・意義を踏まえながら、被験者の生命・健康・安全・プライバシー及び尊厳を保護する。研究に参加するかどうかは被験者の自由意思による。参加しなくても、そのことによる不利益は生じない。研究に参加を表明した場合でも、いつでも撤回できるし、それによる不利益は生じない。

(2) 個人情報の保護

プライバシーに関しては、血液等の検体をはじめ研究に用いるデータは厳重に管理する。本研究はヘルシンキ宣言にのっとるとともに、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

(3) 同意の取得

添付の説明書に基づいて説明を行い、被験者自身に、説明を受けて理解した旨を同意書に記入してもらい、署名・捺印を求める。

(4) 施設の倫理審査委員会の承認

東京医科大学の倫理委員会の審査を経るとともに、参加施設の倫理委員会の審査を経て実施する。参加施設に倫理委員会が存在しない場合は、東京医科大学の倫理委員会が一括審査を行うこともある。

C. 研究結果

平成 22 年度より 3 年計画で本研究を開始し、初年度における研究プロトコルを完成させ、2 年目の平成 23 年 6 月より症例集積を開始した (UMIN 試験 ID : UMIN000005962)。

症例登録は順調に行われ、最終年度の平成 25 年 2 月 28 日に集積を終了し、登録数 2,962 名、参加同意 1,207 名 (同意率は 41%) で目標症例数に到達した。

D. 考察

集積した症例の最終登録後は、X 線検査・精査内視鏡検査群 (バリウム検診群) では毎年 (少なくとも観察期間 6 年間で 3 回)、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群 (胃がんリスク検診群) では亜群に従った内視鏡検査を行う追跡調査をプロトコルに従って行う予定である。今後の研究の成否に拘る追跡調査において如何に脱落症例を少なくするかが課題である。研究参加者と密接な連絡、検査時期の適切な周知など徹底して行く予定である。

E. 結論

本研究は、消化器内科、生物統計、法律、医療経済の各専門家、検診機関の担当者が参加する比

較研究であり、実現すれば既存の検診との比較としては本邦初となる。限られた資源を集中的に投資するピロリ感染率減少時代における効率的な対策型胃がん検診システムの提唱が可能となる。また、胃がん頻度が高く、また胃がん研究のトップランナーである日本から新しい対策型胃がん検診システムすることは義務でもあると考える。

F. 健康危険情報

報告すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①. 河合隆、後藤田卓志、森安史典. ペプシノゲンと萎縮性胃炎. 日本消化器病学会雑誌. 110:203-9,2013
- ②. 後藤田卓志、他. ピロリ胃炎の有無によるメリハリのある上部消化管内視鏡検査. 消化器内視鏡. 24:1615-21,2013
- ③. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, Santos C, Rolanda C, Bastos RP, Areia M, Afonso L, Bergman J, Sharma P, Gotoda T, et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 44:236-46,2012
- ④. Gotoda T. Optimal duration of proton pump inhibitor for healing artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Dis Sci* 57:266-8,2012
- ⑤. Abe N, Gotoda T, et al. Multicenter study of the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients 80 years of age or older. *Gastric Cancer* 15:70-5,2012
- ⑥. Abe S, Oda I, Shimazu T, Kinjo T, Tada K, Sakamoto T, Kusano C, Gotoda T. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer* 14:35-40, 2011
- ⑦. Nonaka S, Oda I, Nakaya T, Kusano C, Suzuki H, Yoshinaga S, Fukagawa T, Katai H, Gotoda T. Clinical impact of a strategy involving endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: determining the optimal pathway. *Gastric Cancer* 14:56-62, 2011
- ⑧. Kusano C, Iwasaki M, Kaltenbach T, Conlin A, Oda I, Gotoda T. Should Elderly Patients Undergo Additional Surgery After Non-Curative Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer? Long-Term Comparative Outcomes. *Am J Gastroenterol* 106:1064-1069,2011
- ⑨. 後藤田卓志、他. *Helicobacter pylori*感染率減少時代における新しい対策型胃がん検診システム構築に向けての試み- GALAPAGOSS Study

- .Helicobacter Research 15:439-447, 2011

- ⑩. Tanaka N, Katai H, Taniguchi H, Saka M, Morita S, Fukagawa T, Gotoda T. Trends in characteristics of surgically treated early gastric cancer patients after the introduction of gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 13:74-77, 2010
- ⑪. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg* 97:868-871, 2010

2. 学会発表

後藤田卓志.「第3次対がん総合戦略研究事業「ピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究 (GALAPAGOSS研究)」. シンポジウム：胃癌検診の理想的な住み分け：新しい検診方式を目指して、第54回日本消化器病学会大会 (第20回日本消化器関連学会週間、神戸、2012. 10)

H. 知的財産権の出願・登録状況
報告すべき事項はない。

臨床研究プロトコール

【研究テーマ】

「ピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の
検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究
(厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業、H22-3 次がん-一般-021)」

GAstric cancer screening LAbeled by serum examination in Place of
Aged Gastric cancer Organized Screening System
-GALAPAGOSS Study-

【代表研究者】

東京医科大学 消化器内科
准教授 後藤田卓志

改定版

作成日：平成24年4月24日

1. 概要

胃がんのdefinite carcinogenであるピロリ菌感染率が劇的に減少する時代において、効率的な対策型胃がん検診システムの構築は急務である。現在のX線検査はピロリ菌感染がきわめて高く胃癌罹患が高率な時代には十分に機能してきた。しかし、発癌年齢においてもピロリ菌感染率が20%程度になる2015年後以降、将来に渡って持続可能な胃がん検診システムの開発が望まれる。

そこで、同意の得られた地域検診受診者を対象に、対策型胃がん検診で用いられている「X線検査・精査内視鏡検査群」(バリウム検診群)と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」(胃がんリスク検診群)の2群へ無作為に割付、比較することで、ピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃がん検診システムの検証を行う。

胃がんによる死亡率の減少を最終的な目標として、「血清胃がんリスク検診によって胃がんハイリスク群のスクリーニングをしたうえで内視鏡検査をする方法」が、胃がん検診の現行の標準的な手法である「X線検査(一次検診)を行っただけで要精密検査と判断された場合に二次検診として内視鏡で検査する方法」に比べて効果的・効率的なのかどうか、医療経済的な観点から両群を比較評価することを企画した。

さらに、大規模な無作為割付臨床試験の実施が可能か否かについての情報を収集する。

(1) 対象条件

秋田県の本荘由利地域における対策型胃がん検診受診者(30歳以上、74歳以下)とする。

(2) 主な評価項目

- (ア) 検査費用(総額から検査1例あたりの平均値の比較、胃がん1例を発見するのに要した費用)
- (イ) 初回登録時における両群間の胃がん検出率
- (ウ) 観察期間内における両群の胃がん発見率とその進行度
- (エ) 検査終了時(6年目)の内視鏡検査における胃がん発見率とその進行度
- (オ) 両群におけるプロトコール以外の任意の胃検査の頻度と必要費用

(3) 予定症例数

各群500人、総数1,000とする。

(4) 研究期間

登録期間:倫理審査委員会承認後～平成25年3月31日

実施期間:最終受診者の登録後6年間

追跡期間:由利組合総合病院保健福祉活動室にてデータ保存され追跡補足可能な全期間

2. 背景

胃がんは長らく、罹患数、死亡数とも、日本人のがんの中でトップを占めてきた。死亡数は1998年に肺がんが50,781人と、胃がんの50,680人を上回ったものの、罹患数は91年以来、ずっと10万人を超え続け、がんの罹患の中で依然としてもっとも多い。とくに男性での罹患が目立ち、男性罹患患者数は80年に5万人を、85年に6万人をそれぞれ突破。さらに01年には72267人と7万人を超えている。1947～49年に生まれた「団塊の世代」は約800万人、この世代に続く3年間も、出生数は年に200万人を超える。こうした世代の高齢化に引っ張られる形で著しい高齢化を迎える日本社会にあって胃がんの罹患数は今後しばらく大きく増えることが確実視される。

ピロリ菌感染との関係でみると、現在50歳以上の世代では感染者が半数以上を占めると考えられ、日本人に胃がんが多い要因になっている。当然ながら、団塊の世代も、このピロリ菌感染世代にあたっている。しかしながら、ピロリ菌感染は40歳以下では非常に少ない。この世代が胃がんの好発年齢に達する時代、すなわち20～30年後には、胃がんの罹患率が急減すると推測される。

X線検査(バリウム検診)を用いた胃がんの一次検診の取り組みは古く、東北大学の故黒川俊雄教授らが1960年に世界に先駆けて胃がん検診車による集団検診を始めた。これが、「40歳以上を対象に年に1回、X線検査」を行い、胃がんの疑いがあると判断された場合(要精密検査)に、内視鏡等で詳しい検査(生検を含む)を行う現在の対策型胃がん検診である。X線検査は、胃がんの死亡率減少に寄与したことが症例対照研究やコホート研究で証明されているが、科学的な証拠能力がより高い無作為化比較試験は実施されていない。つまり、X線検査による胃がん検診は、科学的な証拠能力が高い(エビデンスレベルⅡ以上)と国際的に評価されている大規模な無作為化比較試験は実施されていないままに導入され継続されている。

平成16年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班による「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」は、「X線検査に死亡率減少効果」を認め、「対策型検診」「任意型検診」でX線検査を実施することを勧めている(推奨レベルB)。国際対がん連合(UICC)の勧告も、こうした日本での研究を評価し、X線検査による現行の検診実施を支持している。しかし、UICCが日本国内での実施を容認しながらも、日本以外の国での実施を推奨しているわけではないのは、胃がんの罹患の地域差に加え、こうした試験が行われたうえで評価されているわけではないことも影響していると考えられる。

一方、胃の内視鏡検査が人間ドックを中心に普及しているが、任意型検診である人間ドックでは個人の「発見率」が目的である。「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」が「対策型検診として実施することは勧められない」と結論づけているのも、「死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分」なことが理由であり、無作為化比較試験がないことが大きく影響している。

また、長期間のピロリ菌感染による持続する炎症に伴う萎縮性胃炎のある人は胃がん高危険群に属するとの考えがある。萎縮性胃炎との相関がある消化酵素ペプシンの前駆体である血清ペプシノーゲン値(PG)を測定し、胃がんの高危険群を明らかにしようという方法が考案された。さらに、ピロリ菌抗体を同時に測定し、危険度に応じて受診者をA群(ピロリ菌－、PG－)、B群(ピロリ菌＋、

PG-)、C群(ピロリ菌+、PG+)、D群(ピロリ菌-、PG+)に分ける血清胃がんリスク検診が提唱された。しかし、科学的に効果を証明した大規模な前向き臨床研究は実施されていない。

また近年、従来のX線検査による胃がん検診の受診者が年々減少している。平成19年度の対策型胃がん検診の受診者は426万人で(対象は40歳以上の男女で約6,000万人)年々減少してきている(平成20年度地域保健・健康増進事業報告によると、平成20年度は10.2%)。しかし、ピロリ菌感染率が低い(20%~30%)45歳以下の世代が「胃がんの好発年齢(65歳)」に入る時代には、胃がんの発生率の減少も確実視される。このような中、現在の対策型胃がん検診が効果的・効率的なのかどうか、費用対効果の面からも疑問がある。さらに、「がんによる死亡率の20%減」を目指すがん対策推進基本計画が目標に掲げる「50%以上」の達成は胃がん検診に関する限り近付くどころか、逆行している。

がん検診は、がんの早期発見・早期治療によって個々の患者の予後を良くすることで、ひいては一定集団の死亡率を減らすことを目的に実施される。そのためには、科学的に有効性が証明された検診を正しく行わなければならない。一方で、科学技術の進展で新たな検査方法の開発が相次いでいる。そうした検査方法の有効性を科学的に評価することの重要性もかねて指摘されているところである。とりわけ、胃がんの検査方法をめぐっては、X線検査だけでなく、内視鏡検査が人間ドックなどに普及している現在、「有効性評価に直結した研究が喫緊の課題である」(「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」)と指摘されている。

我が国では、死亡率減少効果の検証を目的とした大規模ながん検診法の前向き無作為比較化対照試験は非常に限られている。とくに胃がんの検査方法をめぐっては、有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン以外にも、多くの医師や研究者から、内視鏡検査とX線検査の無作為比較化対照試験が必要だと指摘されながら、実施されてこなかった。本研究はまさに有効性評価に基づく胃がん検診ガイドラインが「喫緊の課題」と指摘する「科学的評価に直結」する。

本研究に基づく前向き無作為比較化対照試験が実現すれば既存の検診との比較としては本邦初となり、限られた資源を集中的に投資するピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃がん検診システムの提唱が可能となる。さらに、10%程度の対策型胃がん検診受診率を国のがん対策推進基本計画の目標である50%を達成するためにも、簡便な血清胃がんリスク検診の評価を行うことは必須であると判断し、本試験を企画した。

3. 目的

現在の一般に広く普及している対策型胃がん検診で用いられている手法である「X線検査・精査内視鏡検査群」(バリウム検診群)と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」(胃がんリスク検診群)に無作為に振り分け比較することで、新しい胃がん検診システムの評価を行う。

4. 対象者条件

(1) 対象条件

- (ア) 秋田県の本荘由利地域における対策型胃がん検診受診者(30歳以上、74歳以下)。
- (イ) 通常の胃がん住民検診の申し込み者を対象にし、申込み時に本研究について説明し、同意を得られた者。

(2) 除外基準

- (ア) 胃がんの既往歴のある者(上皮内がんを含む)。
- (イ) 過去5年以内に胃がん以外の悪性腫瘍の既往のある者(同)。
- (ウ) 胃や十二指腸の切除既往者
- (エ) 5年以上の生存が期待できない重篤な全身疾患を有する者。
- (オ) 同意が困難な者。
- (カ) その他、医師が不適切と認めた者。

(3) 参加者に対する中止基準

次の状況において、担当医師は参加者に対する研究を中止する。ただし、いかなる事態においても、参加者の安全を最優先する。

- (ア) 重篤な有害事象が発現し、研究の参加継続が安全性に著しく影響を及ぼす場合。
- (イ) 参加者から同意の撤回があった場合。
- (ウ) 患者の適格性に問題があったことが、登録後判明した場合。
- (エ) その他、担当医師が投与を中止すべきと判断した場合。

※ 言葉の定義

「対象者」上記対象条件に合致する者。

「参加者」上記対象条件に合致して、インフォームド・コンセントを得て、研究に参加した者。

5. 説明と同意(インフォームド・コンセント)

(1) 説明

研究担当者が、個別に面談により対象者本人へ下記の内容を詳しく説明する。説明・同意文書は、説明するときに対象者本人に手渡す。

- (ア) この研究の目的。
- (イ) どちらの群になるかは、無作為(ランダムに決める方法)で決められること。
- (ウ) この臨床試験への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと。
- (エ) この臨床試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。
- (オ) より有効な治療法が判明した場合について。

(カ) 個人情報 は エントリー 施設 で 保管、管理 され 厳重 に 保管 され、プライバシー や 医療 記録 は 守秘 される。試験 データ は 個人情報 (生年月日、性別 を 除く) を 削除 して 匿名 化 され、大阪 市内 に 設置 された 京都 府 立 医科 大学 大阪 研究 室内 の 事務局 で 管理 される。

(2) 同意の取得

説明 を 行い、対象 者 が これらの 研究 の 内容 を よく 理解 した こと を 確認 した 上で、研究 への 参加 を 依頼 する。対象 者 が 研究 参加 に 同意 した 場合 は、説明 文書 に 自署 による 署名 を 得る。

(2) 同意取得時期

同意 の 取得 は 登録 の 前 と する。

(3) 同意書の保管・管理

同意 書 は 説明 文書 と 一体 型 で 2 部 作成 し、一部 は 事務局 に 保管 し、一部 は 被験 者 に 交付 する。

6. 研究方法

(1) 研究の手順

(ア) 研究 担当 者 は、対策 型 胃がん 検診 受診 者 に対して 「登録 適格 性 確認 票」の チェック リスト を 用い て、適格 か 否 か を 判断 する。

(イ) 適格 条件 を 満た した 場合、対象 者 に 本試験 の 存在 を 説明 し、参加 同意 を 得る。

(ウ) データ センター に インター ネット で アクセス して、最小 化 法 により (層別 化 因子 : 性別 と 年齢 ; 30-59 歳 と 60-74 歳) 割り 付け を 行い、X 線 検査 ・精査 内視鏡 検査 群 (バリウム 検診 群) また は ピロリ 菌 抗体 + ペプシノゲン 測定 ・内視鏡 検査 群 (胃がん リスク 検診 群) の 2 群 に 分け、それぞれ の 検査 を 行う。

(エ) 研究 の 適格 性 確認 票 に 必要 事項 を 記入 して (個人情報 匿名 化 登録 番号 で の 運用)、データ センター に FAX する。

(オ) X 線 検査 ・精査 内視鏡 検査 群 (バリウム 検診 群) では 毎年 また は 隔年 の 検診 (少なく とも 観察 期間 6 年間 で 3 回)、ピロリ 菌 抗体 + ペプシノゲン 測定 ・内視鏡 検査 群 (胃がん リスク 検診 群) では 亜群 に 従った 内視鏡 検査 結果 を ケース シート に 記入 して データ センター に FAX する。

(カ) 観察 最終 6 年 目 の 両群 の 内視鏡 検査 結果 を 同様 に ケース シート に 記入 して データ センター に FAX する。

(キ) 研究 参加 者 への 検査 結果 の 通知 は、JA 秋田 厚生 連 由利 組合 総合 病院 保健 福祉 活動 室 より 行う (参考 資料)。

(ク) 経過観察の検診時に上記検診スケジュール以外で上部消化管内視鏡または上部消化管二重造影レントゲン検査を行ったか否かを把握しデータセンターに報告する。

※ 匿名化個人情報の管理について

試験参加者の匿名化個人情報(生年月日、性別、研究開始日時、個人連絡用登録番号)は、試験精度維持のため、京都府立医科大学分子標的癌予防医学大阪研究室内に設置されたデータセンターで管理し、事務局と連絡を取り合う。

データセンターの作業は、有限会社メディカル・リサーチ・サポートのスタッフがデータセンター内に出向して行う。個人情報保護のため、参加者の個人情報にアクセスできる担当者を限定し、立ち入りが限定される部屋の鍵のかかるキャビネットに資料は保管され、データはインターネットとつながらないコンピューターのみに保存する。担当者とは秘密保持の契約を結ぶ。

参加同意取得後、匿名化個人情報は個人連絡用登録番号で運用されデータセンターにて厳重に管理される。名前などを含む個人情報の保存期間は通常の胃がん住民検診の情報と同様に秋田県総合保健事業団にて厳重に保存する。

名前などの個人情報を含む文書等は、必ず封書による郵便を用い、FAX、E-mail は用いない。

※ 個人情報管理に関わる組織構成

責任医師・事務局:後藤田卓志(東京医科大学消化器内科)

責任医師協力者:安保まり子(JA 秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室)

※匿名化個人情報管理に関わる組織構成

研究班班員:石川秀樹(京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 大阪研究室)

データセンター(メディカル・リサーチ・サポート):大黒奈津子、対馬身知子

(2) 登録場所

登録は JA 秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室にて行う。登録情報は JA 秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室およびデータセンターで管理する。

(3) 割り付け方法

割付方法は、性別と年齢(30-59 歳と 60-74 歳)を割付因子とした最小化法を用いて、無作為に「X 線検査・精査内視鏡検査群」(バリウム検診群)と「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」(胃がんリスク検診群)に分ける。

(4) 有害事象

有害事象が発生した場合、その都度、研究責任者または班長協力者は「有害事象報告書」に必要事項を記入し、データセンターに FAX する。

7. 検査および評価項目

(1) X線検査・精査内視鏡検査群(バリウム検診群)

- (ア) 研究参加同意後に「X線検査・精査内視鏡検査群」(バリウム検診群)に割り付けられた場合、胃X線検査を行う。
- (イ) 所見の読影は、日本消化器がん検診学会の「新・胃X線撮影法ガイドライン」に沿って、秋田県由利本荘市の通常のダブルチェック評価方法で行う。
- (ウ) X線検査読影結果にて要精査となった場合はその理由を記録し、秋田県由利本荘市の通常の二次検診手続きに従って上部消化管内視鏡検査受診を勧告する。なお、上部消化管内視鏡検査および必要と判断した場合の生検検査は保険診療として二次検診提供施設にて実施する。
- (エ) 二次検診結果は、JA秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室を通して追跡調査する。なお、胃がん(上皮内がんを含む)を認めた場合は、その部位、大きさ、進行度、組織型など胃癌取扱い規約第14版に従って記載表記する。
- (オ) 2年目以降のX線検査は逐年受診を原則とするが、研究観察期間内に最低3回のX線検査を受診することとする。検診期間は、少なくとも2年以上開けないこととする。

(2) ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群(胃がんリスク検診群)

- (ア) 研究参加同意後にピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群(胃がんリスク検診群)に割り付けられた場合、採血を行った後にJA秋田厚生連由利組合総合病院にて上部消化管内視鏡検査を行う。
- (イ) 上部消化管内視鏡検査にて異常を認めた場合は生検検査を保険診療として実施する。なお、胃がん(上皮内がんを含む)を認めた場合は、その部位、大きさ、進行度、組織型など胃癌取扱い規約第14版に従って記載表記する。
- (ウ) 2年目以降の胃がん検診は、A群(ピロリ菌-、PG-)は研究終了時の6年目のみ、B群(ピロリ菌+、PG-)は3年おき、C群(ピロリ菌+、PG+)は2年おき、D群(ピロリ菌-、PG+)は逐年(研究観察期間内に最低3回の受診)、のスケジュールで実施する。
- (エ) ピロリ菌除菌既往のある者は、除菌成功・不成功に関わらず、ピロリ菌抗体価に関わらず、ピロリ菌感染陽性としてA~D群に割り付ける。

(3) 研究最終年(6年目)の上部消化管内視鏡検査

- (ア) 研究参加者全員に対して、JA秋田厚生連由利組合総合病院にて上部消化管内視鏡を実施する。
- (イ) 上部消化管内視鏡検査にて異常を認めた場合は生検検査を保険診療として実施する。なお、胃がん(上皮内がんを含む)を認めた場合は、その部位、大きさ、進行度、組織

型など胃癌取扱い規約第 14 版に従って記載表記する。

(ウ) その後、状況の許す限り長期間にわたり、本試験の参加者は追跡調査を実施する。

(4) 血液検査

(ア) 研究参加同意後に X 線検査・精査内視鏡検査群(バリウム検診群)に割付られた場合でも、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定を行い登録する。

(イ) 由利本荘市のがん検診にて通常実施されている血液検査項目(末梢血球数、肝機能、脂質、血糖など)を登録する。

(ウ) なお、血清サンプルは凍結保存するが、遺伝子検索には用いない。

(5) 食事調査、生活習慣アンケートなど

(ア) 研究参加時に自記式食事摂取頻度票(FFQ)にて食事内容を把握し記録する。

(イ) 生活習慣に関するアンケートは、由利本荘市のがん検診にて通常実施されている健康調査票を用いて把握し記録する。

(ウ) ピロリ菌除菌の有無と結果は、研究参加時および毎回の検査時に確認して登録を行う。

(6) 胃がん検診費用計算

(ア) 本研究のプロトコールにて必要とした全ての検査費用を登録する、

(イ) 計画以外の任意の全ての胃がん検診の有無と検査項目、費用を把握し登録する。

8. エンドポイント、予定症例数とその算定根拠、症例集積期間

(1) エンドポイント

主エンドポイントは、研究期間内の検査費用総額から検査 1 例あたりの平均値の比較を各群で比較すること。また、各群において胃がん 1 例を発見するのに要した費用も評価する。

副エンドポイントは、まず初回登録時における両群の胃がん検出率を評価する。さらに、観察期間内における両群の胃がん発見率とその進行度、検査終了時(6 年目)の内視鏡検査における胃がん発見率とその進行度、両群におけるプロトコール以外の任意の胃検査の頻度と必要費用、両群間の死亡率減少効果の比較、各群における偶発症、である。

(2) 予定参加者

各群 500 人、総数 1,000 を目標とする。

登録期間内に予定参加者数に達しても、経過観察中の脱落等を考慮して、募集は継続することとする。

(3) 参加者数算定の根拠

必要症例数については、 α エラーを0.05、パワーを0.8にして、各人にかかった費用の平均値から計算した。必要経費は、対策型胃がん検診コストは4,500円/回/人、上部消化管内視鏡検査費用は保険診療点数(D308)より11,140円/回/人、内視鏡下生検法(D414)が3,100円/回、病理診断料(N006)は5,000円/回、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定の測定費用として2,000円/回で計算した。

ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群(胃がんリスク検診群)では、平均27,800円、SDは14,838円となるので、X線検査・精査内視鏡検査群(バリウム検診群)の平均31,500円との比較にこのSDを用いると、必要症例数は各群254人、全体で508人となる。なお、X線検査・精査内視鏡検査群(バリウム検診群)の要精査率を15%とした。

なお、両群ともに、今回の研究における検査以外に上部消化管内視鏡検査やレントゲン造影検査を受ける可能性がある。特にピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群(胃がんリスク検診群)のA群(ピロリ菌－、PG－)の胃がん検診が研究参加時と研究終了6年目の2回の上部消化管内視鏡検診のみ、通常に対策型胃がんX線検診を受ける人が多くなれば有意差が出づらくなる可能性があるので各群500人、総数1,000人と考えた。

(4) 参加者登録期間

倫理審査委員会承認後～平成25年3月31日

(5) 研究実施期間

最終参加登録後から6年間

(6) 追跡調査期間

JA秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室にてデータ保存され追跡補足可能な全期間

9. データの集積と解析

(1) 患者及びデータの取り扱い

対象者条件を満たした全ての参加登録者を本研究の対象とし、研究期間内の検査費用総額から検査1例あたりの平均値を主エンドポイントとする。

さらに、各群において胃がん1例を発見するのに要した費用の評価を副エンドポイントとする。また、初回登録時における両群の胃がん検出率、観察期間内における両群の胃がん発見率とその進行度、検査終了時(6年目)の内視鏡検査における胃がん発見率とその進行度、両群におけるプロトコル以外の任意の胃検査の頻度と必要費用、両群間の死亡率減少効果の比較、各群における偶発症も副エンドポイントとする。

研究および追跡期間中に他病死、及び事故などの例外的な他因死については、死亡の時

点で打ちきりとして扱う。

追跡不能例は、脱落時点で打ち切りとして扱う。

(2) 登録状況の集計

定期的に、データセンターにて登録状況の集計を行い、データセンター便りとして事務局および JA 秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室に通知する。

(3) 有害事象への対応

有害事象が発生し、本研究において重大であると考えられたとき、対策型胃がん検診に関する新たな情報が得られた場合は直ちに東京医科大学学長に報告し、研究班員にて協議を行う。

10. 予想される有害反応

本研究にて実施する検査方法は、問診のほか、通常の胃がん検診で実施しているX線検査、要精検と判断された場合や人間ドック等で用いられている上部消化管内視鏡検査、日常の診療の中で頻繁に行われている採血以外の方法は用いないため、それらの検査方法に通常伴う合併症以外、特段の危険は生じないものとする。

(1) 有害事象

X線検査・精査内視鏡検査群(バリウム検診群)ではまず、X線への被曝が考えられる。しかし、半世紀にわたって実施されてきた胃がん検診でX線による発がん等、被曝に関するリスクを証明した疫学研究はない。バリウムを飲む際の誤嚥(特に高齢者)が考えられる。胃の集団検診受診者26万人を調査し、0.04%に起きていた、という報告もある。また、頻度は不明ながら、バリウムが原因で腸閉塞が起きることもあり、死亡事故も報告されている。

次いで、検診台からの転落の危険性がある。検診台に横たわったまま回転する等により、高齢者、とくに腕の力が衰えた女性の場合には転落して骨折したケースも報告されている。

上部消化管内視鏡検査においては、検査前に行う喉の麻酔、鎮静剤にアレルギー反応が起きたり、薬剤が効きすぎたりする可能性があるほか、検査中には、咽頭、喉頭、食道、胃などを傷つける場合も考えられる。また、生検検査に伴う出血も考えられる。日本消化器内視鏡学会による偶発症に関する全国調査(1998年~2002年)では、偶発症の頻度は0.012%と報告されている。

(2) 補償

この研究に参加した人に、参加したことによる直接の健康被害が生じた場合、当該施設は治療など適切な対応をとる。ただ特段の新たな検査方法は用いないことから、保険診療の範囲内で対応することとし、研究費等による特別な補償措置はとらない。

本試験に参加する内視鏡医は全員、内視鏡検査事故に対する医療保険に加入することとする。

11. 倫理的事項

(1) 被験者の保護

本研究の社会的な重要性・意義を踏まえながら、被験者の生命・健康・安全・プライバシー及び尊厳を保護する。研究に参加するかどうかは被験者の自由意思による。参加しなくても、そのことによる不利益は生じない。研究に参加を表明した場合でも、いつでも撤回できるし、それによる不利益は生じない。

(2) 個人情報の保護

プライバシーに関しては、血液等の検体をはじめ研究に用いるデータは厳重に管理する。本研究はヘルシンキ宣言にのっとるとともに、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

(3) 同意の取得

添付の説明書に基づいて説明を行い、被験者自身に、説明を受けて理解した旨を同意書に記入してもらい、署名・捺印を求める。

(4) 施設の倫理審査委員会の承認

東京医科大学の倫理委員会の審査を経るとともに、参加施設の倫理委員会の審査を経て実施する。参加施設に倫理委員会が存在しない場合は、東京医科大学の倫理委員会が一括審査を行うこともある。

12. 研究費用

実行可能性調査は、由利本荘市の協力を得て、同市の住民検診をベースに行う。同市では胃がん検診の対象を30歳以上とし、住民の自己負担は30歳から69歳が1,300円で、70歳以上が600円となっている。

本研究におけるX線検査はこの住民検診において賄う。ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群(胃がんリスク検診群)に割り付けられた人については、両群でコスト面での差をつけないようにするため、住民の方々には上記のX線検査を受けた場合と同様の金額を負担してもらい、市側にもX線検査にかかる分の負担をお願いする。上部消化管内視鏡検査との差額、ならびに、全員を対象としたピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定費用に関しては厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)で賄う。

13. 研究成果の発表