

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ルに従って行う予定でいる。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は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いる。

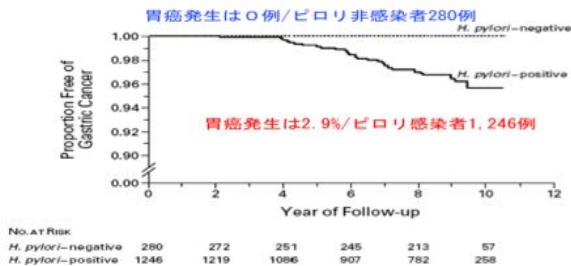
本研究はピロリ菌低感染率の時代、さらには胃癌が減少する将来にも備えられる効率的で持続可能な対策型胃癌検診体制構築のための第一歩になると確信する。

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

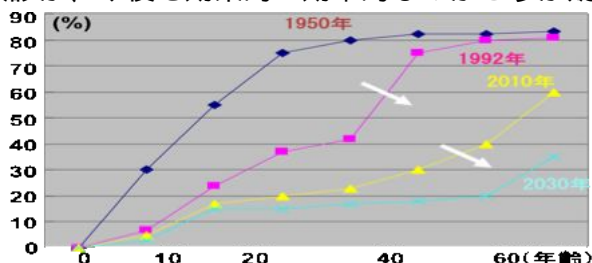
本研究の目的は、対策型胃がん検診で用いられている「X線検査・精査内視鏡検査群」と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」の2群に無作為に振り分け比較することで、新しい胃がん検診システムの評価を行うことである。

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いる。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いる。

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癌検診システムの提唱が可能となる。また、胃癌頻度が高く、また胃癌研究のトップランナーである日本から新しい対策型胃癌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

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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癌検診システム構築に向けての試み- GALAPAGOSS Study- .*Helicobacter Research* 15:439-447,2011
- ・ 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
- ・ 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。