

臨床研究実施計画書

胃癌リスク評価に資する抗体法適正化に関する多施設研究

**Evaluation of gastric cancer risk by optimized serum antibody titers
against *H. pylori* : a multi-center retrospective study**

日本ヘリコバクター学会 胃癌リスク評価に資する抗体法適正化委員会

研究組織代表者：河合 隆

日本ヘリコバクター学会理事、東京医科大学病院内視鏡センター教授

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

Tel: 03-3342-6111

研究事務局：日本ヘリコバクター学会事務局 安藤三矢子

〒170-0003 東京都豊島区駒込1-43-9 駒込TSビル4F

(一財) 口腔保健協会内

TEL: 03-3947-8891

FAX: 03-3947-8341

2016年8月26日 計画案 Draft Ver. 1.1 作成

2016年9月19日 計画案 Draft Ver. 1.2 作成

2017年1月16日 計画案 Draft Ver. 1.3 作成

2017年2月17日 計画案 Draft Ver. 1.4 作成

目次

1. 研究の背景.....	4
2. 対象患者.....	5
2.1. 選択基準.....	5
2.2. 除外基準.....	5
3. 研究の方法.....	5
3.1. 研究の種類・デザイン.....	5
3.2. 研究のアウトライン.....	5
3.3. 症例登録.....	6
4. 観察・検査・報告項目.....	6
5. 有害事象について.....	6
6. 臨床研究に参加することにより期待される利益及び不利益.....	6
7. 研究の終了、中止、中断.....	7
8. 目標症例数と試験期間.....	7
8.1. 目標症例数.....	7
8.2. 研究期間.....	7
9. エンドポイントの定義.....	7
10. 統計的事項.....	8
10.1. 目標症例数の設定根拠.....	8
10.2. 解析項目・方法.....	8
10.3. 中間解析及び追加前向き解析.....	8
10.4. Secondary endpoint の解析.....	8

10.5. 最終解析	8
11. 倫理的事項	9
11.1. 遵守すべき諸規則	9
11.2. 実施計画書等の変更	9
11.3. 実施計画書からの逸脱について	9
11.4. 説明と同意（インフォームド・コンセント）	10
11.5. 個人情報の保護	10
11.6. プロトコールの遵守	10
12. 研究の費用負担と資金源及び財政上の関係	10
13. 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間	10
14. 研究の登録と進捗状況の確認	11
15. 研究成果の帰属と結果の公表	11
16. 研究組織	11
17. 参考資料・文献リスト	12

1. 研究の背景

日本ヘリコバクター学会（以下本学会）は、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)の基礎的研究のみならず、本邦における *H. pylori* 関連疾患の臨床研究、診療の発展に大きく寄与してきた。その結果、本邦の *H. pylori*に関する診療水準は、世界に類をみないほど高度に発展している。とりわけ、胃癌に関する事象は、本邦における極めて大きな臨床的、社会的課題であり、胃癌の予防、診療に関する取り組みは、本会が持つ極めて重要な社会的責務である。

我が国の胃癌検診は、1950年代にレントゲン検査を用いてはじまった。以後半世紀以上、本邦では胃癌検診対象者の年齢のみを危険因子とし、40歳以上の成人を一律検診対象としてきた。2015年2月に示された新たな指針においては、内視鏡検診が新たに検診項目として追加されたものの、検診対象の選定に関しては従来の考え方を踏襲するものとなっている（対象年齢は50歳以上に変更）^{1,2)}。

一方、胃癌の原因は *H. pylori*感染であることが周知の事実となり、胃癌リスクに関する概念が大きく変化してきた。特に本邦では、若年層における *H. pylori*感染率の低下が顕著であり、従来と比べ疾患構造が明らかに変化している。このため、*H. pylori*感染を胃癌リスクとした新しい胃癌リスク評価方法が提案されており、「がん検診のあり方に関する検討会」においても、その有用性は認知されている³⁾。

上述に関する代表的な方策は、血清抗 *H. pylori*抗体価と血清ペプシノゲン値を評価する所謂「ABCリスク検診」である⁴⁾。近年、自治体が実施している対策型検診の補助手段として、ABCリスク検診は本邦で急速に導入されつつある。本法は、検診対象の集約化には有用な手段であるが、胃癌リスクがないとされる群（血清抗 *H. pylori*抗体陰性、血清ペプシノゲン法陰性：所謂A群）に少なからず胃癌発生があることが明らかとなり⁵⁾、本法には深刻な問題が内在することが指摘されるようになった。その主因の一つは、血清抗体価の基準値にあることが、本学会学術集会などで多く報告されている。そこで本学会では、「血清ピロリ菌抗体検査」結果判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起（平成27年6月30日）を理事長名にて学会ホームページに公表している。この注意喚起では、本邦の血清抗 *H. pylori*抗体測定キットの大部分を占める「Eプレート・栄研・H.ピロリ抗体II」に関しての指摘基準値が示されており、国内各検査会社において2016年4月より運用改定が行われつつある。加えて、測定キットや測定法は一律でなく、その全てにおいて適切な基準値は示されていない。Eプレート・栄研においても、測定法が従来のEIA法からラテックス凝集法に変更されつつあり、新規運用基準が早急に求められている⁶⁾。

そこで、血清抗体価に関する臨床成績を再検討し、各測定系における「胃癌リスク評価に資する最適な測定基準値」を提示することを目的とし、下記の多施設研究を行うこととした。胃癌リスク評価方法として血清診断が担う役割は大きく、本研究成果を社会に還元することは急務である。さらには、特定の専門家による提言ではなく、学会員を代表する学会組織が責任ある提言を行うことには、社会的にも重要な意義がある。

2. 対象患者

2.1. 選択基準

1. 20歳以上の男女
2. 2000年1月1日以降に空腹時採血を行い、血清抗 *H. pylori* 抗体価を測定した症例
3. 上部消化管内視鏡検査ないし、胃エックス線検査が実施され、*H. pylori* 感染状況が診断可能な症例
4. 検診受診者、病院受診者の別は問わないが、各施設で適切な同意のもとに採取された検体であること。

2.2. 除外基準

1. *H. pylori* 除菌後症例
2. *H. pylori* 感染診断に影響を及ぼす薬剤（抗菌薬、PPI など）を服用中の症例
3. 重篤な肝機能障害、腎機能障害を有する症例
4. 悪性新生物を治療中の症例
5. 上部消化管切除術を実施した症例
6. 免疫異常を有する症例
7. 本研究への参加許諾が得られない症例
8. 妊婦している女性
9. 本研究責任/分担医師が本研究の対象として相応しくないと判断した症例

3. 研究の方法

3.1. 研究の種類・デザイン

多施設共同後ろ向き疫学研究（侵襲、介入は伴わない）

3.2. 研究のアウトライン

血清抗 *H. pylori* 抗体測定結果（検査方法を明記）ならびに、*H. pylori* 感染状況に関する情報を中央施設に集約し、解析を行う。その際、胃癌リスクが極めて低く、対策型検診から

除外可能である *H. pylori* 未感染者を特定するに資する血清抗 *H. pylori* 抗体価の基準値を定める。

3.3. 症例登録

研究責任/分担医師は、1) 各施設倫理委員会に研究内容を申請し、本臨床研究実施に関する承認を得る。2) 症例報告書に必要な事項を記入し、連結可能匿名化の上、研究事務局に送付する。3) 中止、脱落等が生じた時には研究責任医師に速やかに報告する。

登録期間は、2017年2月17日（計画書改定）より2017年5月末または公開から2ヶ月、の遅い方とする。

4. 観察・検査・報告項目

1. 患者背景情報
年齢・性別・検診/診療の別
2. 血清抗 *H. pylori* 抗体価実測値、検査方法（測定方法）
3. 画像診断による *H. pylori* 感染状態の診断
H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン⁷⁾ を参照して判定する。
内視鏡検査の場合は、萎縮境界を明記する。
4. 血清抗体以外の *H. pylori* 感染診断結果
UBT、HpSA、または迅速ウレアーゼテストを用いた検査を必須とする。
5. 2-4 による総合判断：胃がんリスク有無の判定

5. 有害事象について

本研究では侵襲、介入は伴わず、有害事象についての想定はない。ただし、個人情報管理については、以下の如く十分留意を行う。

6. 臨床研究に参加することにより期待される利益及び不利益

本研究は、既存の患者情報のみを使用するため、特段の利益・不利益は発生しない。

7. 研究の終了、中止、中断

本研究は、本臨床研究実施計画書に定められた手順の完了をもって、終了とする。研究責任医師は、研究を適正に行うために重要な情報を知った場合、本研究実施計画書に基づく研究の実施の可否を検討する。研究責任/分担医師は、本研究の中止に際して、臨床研究 中止・終了 報告書に必要事項を記載のうえ、各施設倫理委員会に提出し、報告する。研究責任/分担医師は、本研究の終了に際して、臨床研究 中止・終了 報告書に必要事項を記載のうえ、各施設倫理委員会に提出し、報告する。

8. 目標症例数と試験期間

8.1. 目標症例数

本研究は後ろ向き疫学研究のため、目標症例数は設定せず、参加施設からの全登録症例を用いて検討を行う。類似研究を参考に、5,000 例の登録を目標とする。

8.2. 研究期間

以下のいずれか早期に達した場合を研究終了とする。

- 2017 年 1 月 28 日（学会倫理委員会承認日）より 2017 年 12 月末日まで
- 本研究の結果が得られ、成果を公表した場合

9. エンドポイントの定義

1. 主要評価項目（Primary endpoint）
H. pylori 未感染者を診断するため、血清抗 *H. pylori* 抗体価の至適基準値の設定。
2. 副次的評価項目（Secondary endpoint）
 - 各測定方法による、*H. pylori* 感染診断に関する感度、特異度、正診率
 - 診断法相互の診断一致率。

10. 統計的事項

10.1. 目標症例数の設定根拠

本検討では参考となる既存の研究報告がないため、解析可能な症例を可能な限り集積し、解析を行う。

10.2. 解析項目・方法

H. pylori 未感染者を「胃癌リスクのない症例」と定義し、現感染ないし既感染者を「胃癌リスクのある症例」とする。各測定方法別に、胃癌リスクのない症例を診断するための、血清抗 *H.pylori* 抗体価の至適基準値を求め、その際の診断感度、特異度、正診率を求める。

10.3. 中間解析及び追加前向き解析

本研究では中間解析及び追加前向き解析は行わない。

10.4. Secondary endpoint の解析

H.pylori 現感染者を診断するための既存の基準値に関して、診断感度、特異度、正診率を求める。また複数の検査を同時に実施した症例を用い、結果相互の診断一致率を求める。

10.5. 最終解析

全参加施設からの症例登録が終了後、中央解析施設（日本ヘリコバクター学会事務局、広島大学消化器・代謝内科）にて、本計画書に定められた解析を実施する。なお解析終了予定は2017年12月末を目標とする。

11. 倫理的事項

11.1. 遵守すべき諸規則

本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省：平成 26 年 12 月 22 日）」を遵守して施行する。研究責任/分担医師等は、本研究の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重に行う。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも撤回が可能である。また、参加撤回に伴う不利益は受けない。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

11.2. 実施計画書等の変更

実施計画書の変更を行う場合は、予め倫理審査委員会の承認を必要とする。

11.3. 実施計画書からの逸脱について

研究責任/分担医師は、倫理審査委員会の事前の審査及び承認を得ることなく、本臨床研究実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。

研究責任/分担医師は本臨床研究実施計画書からの逸脱行為を全て症例報告書に記録する。本臨床研究実施計画書からの逸脱行為があった場合、研究責任/分担医師は逸脱内容及び理由等を症例報告書に併せて記録する。

研究責任/分担医師は、研究の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような研究のあらゆる変更について、所定の書類に必要事項を記入のうえ、各施設の倫理審査委員会に速やかに提出する。

研究責任/分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情のために、本学倫理審査委員会の事前の承認なしに臨床研究実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。

研究責任/分担医師は、逸脱又は変更の内容及び理由並びに本臨床研究実施計画書の改訂が必要と判断される場合には 11.2 項に則り、本学倫理審査委員会に提出し、承認を得る。

11.4. 説明と同意（インフォームドコンセント）

本研究は既存の臨床データを用いた後ろ向き研究のため、登録症例個人から同意を得ることは想定されていない。各施設倫理委員会承認のもと、opt outにて同意を得る。

11.5. 個人情報の保護

本研究にかかわる情報を整理入力するため、エクセルファイルが事務局より各施設に配布される。研究責任/分担医師等は、本研究に関連する情報をこのファイルに入力し保管する。ファイルは各研究分担施設の施錠可能なロッカーで保管管理を行い、入力完成後に連結可能匿名化した上で、研究事務局へ送付される。事務局で回収したファイルおよび解析結果は、ロッカーに施錠のうえ保存管理する。また、これらのデータは全てネットワークから隔離されたコンピュータ上のデータベースに入力され、管理することとする。

本研究で得られる資料及び測定値等は、本研究以外には利用しない。

11.6. プロトコルの遵守

本研究に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

12. 研究の費用負担と資金源及び財政上の関係

本研究は日本ヘリコバクター学会の研究費を用いて実施する。本研究の計画・実施・報告において研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利害の衝突」は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることは無い。

13. 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

研究責任/分担医師は、研究等の実施に係わる必須文書並びに文書ファイル（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を各施設での鍵のかかるロッカーに保存し、研究発表後5年に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他電子媒体に関しては適切な方法で廃棄する。

14. 研究の登録と進捗状況の確認

本臨床研究は研究実施に先立ち事前に UMIN に臨床研究の登録を行い、研究の進捗状況を 1 年に 1 回倫理委員会に報告する。臨床研究を終了したときは、施設長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

15. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた知的財産権の帰属先は日本ヘリコバクター学会である。また、得られた研究成果は、個人が特定可能な情報を一切除いたうえで、公に認知された学術集会における発表または学術誌における論文発表により、公表する。

16. 研究組織

本研究は下記の日本ヘリコバクター学会胃癌リスク評価に資する抗体法適正化委員会において実施する。本研究において分担施設（分担医師）は下表のごとくで、症例は連続した施設番号で管理する。分担医師は、研究に関する倫理講習を受講することが必要であり、分担医師はホームページなど公開から 1 ヶ月の期間で新たな追加ができる。

東京医科大学 消化器内視鏡学：施設番号=001 河合隆

徳島県総合健康センター：施設番号=002 青木利佳

広島大学病院 消化器・代謝内科：施設番号=003 伊藤公訓（統計解析担当者）

四谷メディカルキューブ：施設番号=004 伊藤慎芳

大泉胃腸科内科クリニック：施設番号=005 大泉晴史

埼玉医科大学 総合医療センター：施設番号=006 岡 政志

宮城県対がん協会がん検診センター：施設番号=007 加藤勝章

愛知医科大学医学部 公衆衛生学：施設番号=008 菊地正悟

ひもんや内科・消化器科診療所：施設番号=009 笹島雅彦

浜松医科大学附属病院 臨床研究管理センター：施設番号=010 古田隆久

大分大学医学部 消化器内科：施設番号=011 村上和成

KKR 高松病院 健康医学センター：施設番号=012 安田 貢

東京大学医学部附属病院 消化器内科：施設番号=013 山道信毅

人間ドックセンターウェルネス：施設番号=014 吉村理江

青山内科クリニック：施設番号=015 青山伸郎

17. 参考資料・文献リスト

1. がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針 (H28.2.4)
2. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年度版 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター
3. がん検診のあり方に関する検討会中間報告書 (H27.9.29)
4. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245-53.
5. Boda T et al. Advanced method for evaluation of gastric cancer risk by serum markers: Determination of true low-risk subjects for gastric neoplasm. *Helicobacter* 2014;19:1-8.
6. 青山伸郎他、日本ヘリコバクター学会誌 2017 18(2) 4-11.
7. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編集