

研究計画書

ヘリコバクター・ピロリ菌除菌症例の全国前向き調査
- 全国除菌レジストリー -

一般社団法人日本ヘリコバクター学会
臨床研究推進委員会 除菌レジストリー委員会

① 研究の名称

- ヘリコバクター・ピロリ菌除菌症例の全国前向き調査 - 全国除菌レジストリー -

②研究の実施体制(研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。)

本研究は日本ヘリコバクター学会研究推進委員会が行う多施設共同研究である。研究者は、日本ヘリコバクター学会会員で臨床研究講習(※)を受講者とする。追加参加希望者で条件を満たす者は研究協力者として、所属施設は研究協力施設として順次追加される。所属施設に倫理審査委員会がない場合は日本ヘリコバクター学会倫理審査委員会審査承認をもって参加可能である。所属施設に倫理審査委員会がある場合に所属施設での倫理審査を受けるかどうかは個々の判断とする。

(※) CITI「人を対象とした研究基盤編」または、ICR-web「臨床研究の基礎知識講座」または各施設主催の準じた内容

(1)研究実施医療機関

1) 共同研究(なお、全ての研究者は臨床研究講習を受講している)

研究代表者	慶應義塾大学医学部医学教育統轄センター	鈴木秀和
研究分担者	国立病院機構函館病院 消化器科	間部克裕
研究分担者	富山大学医学部第三内科	加藤智恵子
研究分担者	京都府立医科大学消化器内科	半田 修
研究分担者	朝日大学村上記念病院	八木信明
研究分担者	大阪市立大学医学部消化器内科	渡辺俊雄
研究分担者	川崎医科大学健康管理学	鎌田智有
研究分担者	香川県立中央病院消化器内科	稲葉知己
研究分担者	杏林大学医学部第三内科	徳永健吾
研究分担者	大分大学福祉健康科学部	兒玉雅明
研究分担者	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学 オブザーバー(理事長)	宮田裕章 杉山敏郎

(2)事務局

日本ヘリコバクター学会事務局

日本ヘリコバクター学会臨床研究推進委員会 除菌レジストリー委員会 事務局

③研究の目的及び意義

*H. pylori*は幼少期に感染し、一生にわたり人の胃に持続感染し、慢性胃炎、消化性潰瘍、胃過形成性ポリープ、胃 MALT リンパ腫、胃腺腫、胃癌などの様々な疾患を引き起こす。また、上下水道が整備される以前は水系感染が主な感染経路であったと考えられるが、現在は感染経路の殆どが家族内感染と言われている。従って、*H. pylori*感染者に除菌治療を行うことにより、様々な疾患の予防と今後の *H. pylori* 新規感染率の低下が期待される。日本ヘリコバクター学会は「*H. pylori*感染の診断と治療ガイドライン 2009 改訂版」を作成し、全ての *H. pylori* 感染症を *H. pylori* 除菌治療の適応として推奨した。2013 年 2 月には *H. pylori* 感染胃炎に対する除菌治療が保険適用となり、全ての *H. pylori* 感染症に対する除菌治療が可能となった。

*H. pylori*による胃発がんおよび、除菌による発がん予防は特に重要な問題である。1994 年に *H. pylori* 感染が胃癌の確実な発がん因子とされ、その後、前向きコホート研究や動物実験においても *H. pylori* 感染が胃癌の原因として証明されてきた。2008 年には Japan Gast Study Group(JGSG)による多施設前向き無作為化試験により、

*H. pylori*除菌により胃癌が予防されることが示された。このように、早期胃癌内視鏡治療後の除菌治療が2次胃癌発生を抑制することがランダム化試験で示され、本邦の複数の消化性潰瘍に対する除菌治療例に対するコホート研究でも除菌治療による胃癌予防効果が示されている。また、2014年には中国における15年の長期経過観察を行った大規模ランダム化試験で慢性胃炎患者に対する除菌治療により胃癌罹患率の有意な低下が示された。しかし、いずれの試験でも除菌後に胃癌が発見されている。すなわち、小児期に感染する *H. pylori* 感染症に対して感染後長期間を経てから除菌治療を行った場合、除菌後胃癌を見逃さないために経過観察を行う必要がある。

現在、保険適用となった慢性胃炎（ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎）に対する本邦における除菌治療の胃癌予防効果に関するエビデンスは不足しており、全国的データの収集と解析が求められている。

本研究は日本ヘリコバクター学会臨床研究推進委員会除菌レジストリー委員会が主導して、*H. pylori*除菌成功が確認された症例を登録し、除菌治療後の胃癌発症について前向きに観察する研究である。除菌治療後の胃癌発症リスクを解析することにより、「*H. pylori*感染の診断と治療ガイドライン2016改訂版」及び *H. pylori*感染胃炎に対する除菌治療の保険適用拡大の有用性とその課題を検証し、除菌による胃癌の発生率の変化を全国レベルの大規模調査で明らかにすることを目的としており、学会主導型研究としてふさわしい内容である。

④研究の方法及び期間

(1) 研究の種類・デザイン: 前向き観察研究(学会主導の症例登録型研究)

(2) 観察の対象となる治療及び検査方法

対象となる被験者に対し、通常の診療として除菌治療前に上部消化管内視鏡検査及び *H. pylori*感染検査を行い、陽性の場合に保険診療または自由診療で除菌治療を行う。除菌終了後4週間以降に除菌判定検査を行った対象となる被験者に対し、その後の上部消化管内視鏡検査による経過観察は通常の診療に準じて行う。

(3) 観察および検査項目(別紙参照)とその実施方法

* 調査実施施設の登録: 本研究に参加する施設は、調査期間の登録例管理のため、専用WEB画面の施設登録画面に施設情報(施設名、診療科、〒番号、住所、電話番号、FAX番号)と研究責任者、分担研究者情報(氏名、メールアドレス)を登録する。専用WEB画面はそれぞれの研究者に付与したIDとパスワードを使用した際のみ登録、閲覧が可能とする。

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

- ①患者基本情報:性別、生年月、登録施設でのみ連結可能な匿名化ID、胃癌治療歴(時期、方法)
- ②除菌前の内視鏡実施日、胃粘膜萎縮の程度、鳥肌胃炎の有無、除菌対象疾患
- ③除菌治療開始日
- ④除菌判定日、除菌成功確認日、判定方法。
- ⑤除菌成功後の前向き経過観察時:登録後の内視鏡検査実施日、胃癌発見の有無
- ⑥胃癌発見時:早期・胃癌進行の区別、治療法
- ⑦なお、登録時に患者カードを渡し、転居などに伴い登録施設から転院する場合でも、本研究に継続して参加する意向がある場合には、本研究に参加している施設を紹介先の候補として提示し、希望があれば紹介できるよう配慮する。紹介先施設から上記の⑤⑥についての医療情報を受け取り、観察研究を継続する。

* 観察および検査スケジュール表(灰色網掛け部は通常の診療)

期間	除菌前	除菌	除菌4週後以降	除菌成功確認後	観察期間（20年間）
登録				○	
患者背景	○				
<i>H. pylori</i> 検査	○		○		
内視鏡検査	○				○適宜
治療		○			

(4) 被験者の研究参加予定期間

各被験者は同意後、20年間の観察期間で参加する

(5) 研究終了後の対応

本研究は通常の診療行為の登録研究であるため、実施中も、終了後においても被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

日本ヘリコバクター学会は登録施設の登録症例について、登録後の経過観察の実施の有無、検査結果、各施設の登録症例一覧を初回登録開始以降定期的に送付する。

(7) 試験の流れ

1) 主要目的

H. pylori 除菌治療が成功した患者の胃癌発生率と発生時期

2) 副次的目的

・登録時背景因子と胃癌発生率との相関

・経過観察率及び経過観察の間隔と胃癌発見率、発見胃癌の進行度

主要目的と副次的目的について1年毎に解析し評価する。

⑤ 研究対象者の選定方針

(1) 対象

H. pylori 除菌療法を実施し、除菌成功が確認できた症例

(2) 選択基準

40歳以上75歳未満で *H. pylori* 除菌療法を実施し除菌成功が確認できた患者。ただし、性別及び除菌治療の対象疾患（胃炎、消化性潰瘍など）、保険診療、自由診療の別は問わない。

(3) 除外基準

患者が、本研究への参加を拒否した場合。その他、研究責任者が被験者として不相当と判断した患者

目標症例数、研究実施期間

(1) 目標症例数

総登録目標症例数 100,000 例とした。

<設定理由>

本研究は、探索的に除菌の影響を観察するものであるため、偏りのない登録と経過観察が実際に行えること(feasibility)を考慮して、目標症例数を算定した。日常診療の中での登録、経過観察で無理のない数字として、例えば、日本ヘリコバクター学会の *H. pylori* 感染症認定医が約1,000名であり、専門医1人あたり2年間に除菌治療を行う症例を少なくとも100人と仮定した場合、100,000例となる。

(2) 研究期間

エントリー期間:平成 29 年 4 月 1 日(承認後)から 3 年間
経過観察は登録後 20 年間とし、適時中間解析を行う。

⑥研究の科学的合理性の根拠

H. pylori 感染が胃癌の原因であり、除菌治療により初発癌、二次癌共に発生が抑制されることが明らかにされ、*H. pylori* 感染胃炎に対する除菌治療が保険適用となった。本邦における *H. pylori* 感染胃炎に対する除菌治療の胃癌予防効果の検討は殆どないため、本研究により、除菌による胃癌の発生率を全国レベルの大規模調査で明らかにし、除菌治療の保険適用拡大の有用性と課題を検証する。

⑦第 12 の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等(インフォームド・コンセントを受ける場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む。)

本研究は前向き介入を伴わない日常診療記録を用いる観察研究なので、患者医療情報の提供者からインフォームド・コンセントを取得しない。また、厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針第3章第1項に基づき、研究の目的を含む研究の実施についての情報を院内掲示のポスター、およびインターネット上の日本ヘリコバクター学会ホームページで公開する。患者医療情報の提供者が本研究に非同意の場合は、速やかに研究担当者に申し出、この申し出により不利益を得ることはない。また、研究担当者はこの申し出により、それまでに得られたこの提供者に関する一切の患者医療情報を本研究から消去する。なおポスターおよびホームページ上には、以下の情報を記載する。

1. 個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧
2. 研究成果の発表および特許が発生した場合の取扱い
3. 研究に係る被験者の費用負担、研究資金源との利益相反
4. 研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口(連絡先)

本研究は、「ヘルシンキ宣言 ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」(2013 年 10 月改正、ブラジル)及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)の精神を遵守して実施する。患者個人情報は各研究機関のみにおいて特定情報を保持することとし、日本ヘリコバクター学会研究推進委員会除菌レジストリー委員会での研究情報収集は医学データのみとする。

⑧個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む。)

研究担当医師は、患者から調査した症例登録票に基づいて日本ヘリコバクター学会ホームページからリンクした専用の WEB 画面から登録を行う。症例登録票には特定の個人を識別することが可能な情報は記入しない。症例登録票は各施設の研究責任医師が厳重に管理し、施設外には個人情報の持ち出しを行わない(連結可能匿名化)。

⑨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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は日常診療として行われる *H. pylori* 除菌治療及び検査について登録するもので、本研究のために特別に実施する観察・検査(生検を含む)・治療はない。そのため、本研究のために、通常の検査・治療時と異なり不利益あるいは危険性が増加することは無い。被験者が本研究に参加することに伴う不利益および危険性は無いが、研究担当医師は通常の診療時と同様に細心の注意を払い診療を実施する。

⑩予想される有害事象

この研究は、通常の診療の一環として行なわれ、研究への登録は、除菌治療成功後であるために、新たな有害事象が生じる可能性はない。参考までに *H. pylori* 除菌治療に伴う副作用は 14.8 ～ 66.4%と報告されている。最も多いものが下痢、軟便で約 10 ～ 30%、味覚異常、舌炎、口内炎が 5 ～ 15%、皮疹 2 ～ 5%、その他腹痛、放屁、腹鳴、便秘、頭痛、頭重感、肝機能障害、めまい、掻痒感等の報告がある。下痢や出血性腸炎については整腸剤の併用が有用と言われている。高齢者における副作用発生頻度について、65 歳以上の 325 例を対象にした市販後調査では、副作用頻度は 10.15%で、高齢者で特に高いという結果ではなかった。

⑪研究実施計画書の変更及び研究中止の手順

研究実施計画書の変更または中止の必要性が生じた際は、研究代表者はその内容、理由を各施設の研究責任医師に速やかに連絡する。研究責任医師は実施計画書の重大な変更または中止の場合には、各実施医療機関長へその旨を文書で報告し、了承を得る。また、その妥当性を倫理審査委員会が承認していることを確認する。

⑫資料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む。)の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書(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、同意書、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等)を、研究の中止または終了後 5 年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

症例登録票原本についてさらに長期の保管を必要とする医療機関においては保管方法について日本ヘリコバクター学会研究推進委員会除菌レジストリー委員会と各研究実施医療機関との間で協議する。

⑬研究機関の長への報告内容及び方法

日本ヘリコバクター学会倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合には研究を中断する。各施設の研究責任医師は、本研究を中止または中断した場合には、実施医療機関の長に速やかにその旨を文書で報告する。

⑭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

本研究の計画、実施、報告において研究の結果および解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利益の衝突(研究者個人の利益、立場等が、研究の公正、公平な計画、実施、報告に影響を及ぼす可能性)」は存在しない。また、本研究の実施が被験者の権利、利益を損ねることはない。

⑮研究に関する情報公開の方法

本研究結果の公表については、日本ヘリコバクター学会研究推進委員会除菌レジストリー委員会により決定し、適切な時期に学会発表および論文投稿等を行う。学会や論文などで結果を公表する場合にも症例番号を使用し、被験者を特定できる情報は使用しない。

⑯研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究は通常診療範囲内で行なわれるため、研究によって個人への不利益や危険性が新たに生ずる可能性

はないが、健康被害が発生した場合には、研究責任医師および研究分担医師は速やかに最善の処置を適切に講じる。

⑰研究対象者の経済的負担又は謝礼

本研究は観察研究であり、研究対象者に経済的負担を生じることはない。また、謝礼も生じない。

⑱侵襲を伴う研究の場合に重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は観察研究であり、有害事象を生じない。

⑲侵襲を伴う研究の場合に当該研究によって生じた健康被害に対する保障の有無およびその内容

本研究は観察研究であり、健康被害を生じない。

⑳通常の診療を越える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

該当無し。

㉑研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者にかかわる研究結果の取り扱い

該当無し。

㉒研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容および受託先の監督方法

該当無し。

㉓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於いて想定される内容

該当無し。

㉔モニタリングおよび監査を実施する場合には、その実施体制および実施手順

該当無し。