

研究実施計画書

小膵癌発見のための新スコアリングシステムの有用性を 評価する多施設共同後ろ向き試験

Multicenter prospective study on the utility of a new scoring system for the
detection of small pancreatic cancer

研究実務担当者

〒870-1151 大分県大分市大字市 1213 番地
大分三愛メディカルセンター

消化器内科 佐藤 孝生

TEL: 097-541-1311 (内線 809) / FAX: 097-541-5218

E-mail: iwataiwata18@yahoo.co.jp

研究統括者

〒870-1151 大分県大分市大字市 1213 番地
大分三愛メディカルセンター

消化器内科 錦織 英史

TEL: 097-541-1311 (内線 801) / FAX: 097-541-5218

E-mail: nikki@san-ai-group.org

研究計画書

1. 研究の名称

小膵癌発見のための新スコアリングシステムの有用性に関する多施設共同後ろ向き試験

2. 研究の目的

我々は従来報告されてきた膵癌のリスクファクターをそれぞれ Low-grade risk と High-grade risk の 2 群に分類し, Low-grade risk が 3 point 以上ないし High-grade risk が 1 point 以上の症例において膵癌スクリーニングのための超音波内視鏡検査(EUS)やそのほかの検査を行うことで, より効率に膵癌を検索できる新スコアリングシステムの有用性を報告した[1]. 本研究ではこの新スコアリングシステムの有用性について, 多施設共同後ろ向き試験により症例数を増やして検証することで, 小膵癌の発見率向上につながる検査ストラテジーを確立することを目的とする.

3. 研究の背景と意義

膵癌(Pancreatic Cancer; PC)は手術療法や化学療法, 放射線治療などその治療法の進歩には目覚ましい発展が見られるが, いまだ切除不能進行膵癌の長期予後は良好とは言えず, 予後改善のためには手術可能な Stage 0~ I の早期膵癌で発見されることが望まれる. Stage I で診断するためには 10mm 以下の小膵癌で拾い上げを行う必要があり, 10mm 以下の症例の 5 年生存率は 80.4%と報告される[2]. 近年小膵癌の早期発見のため, US で膵管の限局的な異常所見や嚢胞性病変を確認した症例において, EUS 下穿刺吸引細胞組織診(EUS-FNA), ERCP, 複数回の膵液細胞診などの検査の有用性が報告されている[3].

現在までに膵癌には様々なリスクファクターが報告されており, 本邦の膵癌診療ガイドライン(2016 年版)において, 散発性膵癌の家族歴は 1.70~2.41 倍, 糖尿病は 1.94 倍, 肥満(20 歳代の body mass index が 30kg/m² 以上の男性)は 3.5 倍, 慢性膵炎は 6.9 倍, 喫煙は 1.68 倍, アルコールはエタノール 37.5g/日以上 の多量飲酒者は 1.22 倍のリスクになるとされる. また膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)においては壁在結節のない分枝型 IPMN 349 例を 3.7 年(中央値)経過観察した報告では 2.5%に IPMN 由来膵癌, 2%に並存膵癌が認められたとする報告がある[4]. 膵癌症状としては, 腹痛(78~82%), 食欲不振(64%), 早期の腹満感(62%), 黄疸(56~80%), 睡眠障害(54%), 体重減少(66~84%), 糖尿病新規発症(97%), 背部痛(48%)などがあるが, 初期には漠然とした症状が多い[5]. 症状の膵癌特異性は低いものの, 高リスク群においてこのような症状を有する場合は精査が提案されている[6].

しかしここにおいて, 腹部エコーでの小膵癌拾い上げには, 検査感度 48~95%, 精度 46~64%[5]と限界があり, 小膵癌早期発見のために必要な検査ストラテジーとして, リスクファクターを有する患者すべてを検査対象として EUS や CT などを行うことは費用対効果の面で問題があろう. 膵癌発見のためのリスクモデルは考案されているが[7-9], 日常臨床で使用するには複雑すぎる点や, 小膵癌に限定したモデルがないなどの問題がある. 膵癌をより効率的に早期発見するための簡便なスコアリングシステムやそのモダリティを確立することは, 膵癌全体の予後改善に繋がる事になるのみならず, 医療経済や人的資源の有効活用にも繋がる事になる.

4. 研究の方法

4.1. 研究デザイン

本研究では、早期膵癌を発見するために我々が提唱した新スコアリングシステムを用いて膵癌患者の有するリスクファクターを再検証し、本スコアリングシステムが早期膵癌を発見するために有用であるかどうかを多施設で検証する後ろ向き研究である。また、人体から取得された試料を用いない研究であるため、患者への同意説明は必須ではないが、説明機会のある研究対象者については、口頭による個別の同意取得を行う。説明内容と同意の結果についてカルテに記載を行う。また本研究の実施について試料等の利用目的を含む情報をホームページにて公開し、倫理的配慮を徹底する。

4.2. 対象

患者選択基準

- ・ 参加施設で2014年4月から2019年3月の5年の期間中に、膵癌の確定診断となり、Stage 0～I A と診断された症例。腺癌、腺扁平上皮癌、粘液癌、退形成癌(未分化癌)、腺房細胞癌に加え、high-grade Pancreatic Intraepithelial Neoplasm (PanIN)を含む。
- ・ Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN)に併存する通常型膵癌は含む。
- ・ 三愛メディカルセンターでEUSでの膵癌スクリーニングを行った症例。

除外基準

- ・ IPMNの癌化(Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma: IPMC)による膵癌
- ・ 膵外分泌腫瘍および内分泌腫瘍

4.3. 必須観察項目

血液検査	AMY, エラスターゼ1, 腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)
臨床所見	腹痛, 背部痛, 黄疸, 体重減少などの症状の有無
生活習慣	喫煙歴, 多量飲酒歴 (※既往を含む)
既往歴および並存疾患	糖尿病, 肥満(※既往を含む), 膵炎
家族歴	遺伝性膵癌症候群, 遺伝性膵癌
画像所見	AUS・EUS・CT・MRCP等による膵管拡張, 膵嚢胞, IPMN等の有無
その他	癌のstage, 手術の有無, 転帰

各患者ごとに、新スコアリングシステムの基準(低リスク因子3ポイント以上 and/or 高リスク因子1ポイント以上)を満たしているかどうかを検証する。各群のスコアは簡便に1因子=1ポイントと規定する。これまで新スコアリングシステムに含めていなかった「膵管拡張(≥2.5mm)の有無」に関して、膵癌において重要なリスクファクターの一つとして報告されており^[10]、スコアリングシステムの改変のためにデータを収集する。

<p><u>Low-grade risk score $\geq 3P$</u></p> <p>散発的な膵癌家族歴 糖尿病, 糖尿病の増悪 飲酒(エタノール 37.5g /日以上) 喫煙 肥満 腹部症状 or 背部痛 体重減少 膵酵素上昇</p>	and/or	<p><u>High-grade risk score $\geq 1P$</u></p> <p>糖尿病の新規発症 家族性膵癌 黄疸 腫瘍マーカー上昇(CEA/CA19-9) 慢性膵炎 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN) 膵嚢胞 遺伝性膵癌症候群, 遺伝性膵癌</p>
--	--------	--

4.4. 研究の方法

大分県内の参加施設の病歴管理データベースで「膵癌」のキーワードで検索,あるいはカルテで検索し, stage 0~ I A の膵癌症例患者を抽出する. 症例毎にカルテを参照し, 各リスク因子の有無を確認する. 施設都合でデータベースやカルテの情報収集への人的資源が不足していた場合, 当研究の実務担当者らがそれを代行, 補填する. また膵癌患者の対照として, 三愛メディカルセンターにて EUS で膵癌スクリーニング検査を行い, 膵癌を認めなかった患者と比較することで, スコアリングシステムの cutoff 値の再検討や, 各リスクファクター毎の重み付け, 新規リスクファクターの検証を行う.

5. 研究期間

登録期間: 倫理委員会承認後~2019年12月31日まで

総研究期間: 倫理委員会承認後~2020年7月31日まで

6. エンドポイント(評価項目)

6.1. 主評価項目

(1) 登録された Stage0~ I A 膵癌患者において, 新スコアリングシステムの基準を満たした患者の割合

6.2. 副次的評価項目

(1) 各膵癌リスク因子毎の Stage 0~ I A 膵癌に対する関連性および非膵癌患者との比較

(2) 膵癌のサイズ別の新スコアリングシステムに対する相関

7. 結果の処理, 集計法

三愛メディカルセンターにて症例のデータ集積・管理を実施する. データの解析は当研究実務担当者が統計ソフトを用いて実施する.

8. 研究参加者への対応

研究への参加の同意が得られなかった場合には臨床データは研究には用いない。

9. 研究組織

9.1. 研究実施責任者

研究統括者 錦織英史（大分三愛メディカルセンター 消化器病・内視鏡センター長）

連絡先: 〒870-1151

大分県大分市大字市 1213 番地 大分三愛メディカルセンター

電話 : 097-541-1311 (内線 801) / FAX : 097-541-5218

E-mail : nikki@san-ai-group.org

研究実務担当者 佐藤孝生（大分三愛メディカルセンター 消化器内科）

連絡先: 〒870-1151

大分県大分市大字市 1213 番地 大分三愛メディカルセンター

電話 : 097-541-1311 (内線 809) / FAX : 097-541-5218

E-mail: t-sato@san-ai-group.org

9.2. 統計解析担当

佐藤孝生（大分三愛メディカルセンター 消化器内科）

9.3. 研究参加施設および共同研究者

医療機関

(1) 大分三愛メディカルセンター

錦織英史（大分三愛メディカルセンター 消化器病・内視鏡センター長）

(2) 未定

10. 研究における倫理的配慮

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針に従い、本計画書を遵守して実施する。

10.1. 個人情報の保護

・登録には患者イニシャル、性別、年齢、治療施行日等、登録症例の同定に可能な最低限の個人情報をを用いることとし、患者氏名は用いない。

・登録患者の同定や照会は登録時に発行する症例登録番号を用いて行い、患者名や ID など第 3 者が職員やデータベースの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報は管理しない。

・データを保管するファイルはパスワードによる利用可能者の制限、盗難防止の措置、インターネット接続禁止措置、ファイルが存在する PC の設置場所の施錠などを行い、個人情報の漏洩には十分な注意を払う。データ保管ファイルを保存する PC は設置場所の保安全管理とパスワード管理を実施するため、研究組織に属さない人間がデータベースにアクセスすることは不可能である。

・試験結果が公表される場合には被験者の個人情報などの秘密はすべて保全されることとする。

・研究参加者からの問い合わせ、苦情などに対しては大分三愛メディカルセンターに連絡していただき、佐藤孝生、錦織英史のいずれかの研究実施医師が対応する。最終的には研究責任者である錦織英史が対応を行う。

10.2 インフォームドコンセント

- ・説明と同意の機会の方法:参加者個人への informed consent は行わず, 各施設のホームページまたは外来の掲示板等で研究内容を告知し, 拒否の機会を提供する(オプトアウト).
- ・研究参加者からの質問, 同意の取り消しなどは外来受診時, 入院時など適宜担当医に申し出ていただく他に, 三愛メディカルセンターに連絡していただく。

11. 費用

本研究は後ろ向き研究であり, 被験者に対する報奨はない。また研究の実施に際してデータ登録などの費用が発生することもない。学会発表・論文発表における投稿料・別刷代などは研究実務担当者の実費および三愛メディカルセンターで負担する。

12. 研究の中止の条件とその対応

- ・試験が中止された場合には速やかに倫理委員会および参加者への報告を実施する。
- ・それまでに得られたデータは個人情報の保全を厳重に実施し, 得られた範囲内で可能な限りデータ解析を行う。

13. 研究成果の取りまとめとその扱い

- ・試験終了後には速やかにその結果をまとめて, しかるべき国内外の学会および学会誌などに発表する。発表および論文は研究統括者の責任のもとに実施する。各研究参加施設および責任者名は発表や論文に際して登録症例数順に可能な限り併記する。

14. 利益相反

- ・特定の企業や団体との利益関係はない。

15. 倫理委員会への経過および最終報告予定

- ・研究終了時に最終報告書を倫理委員会に提出する。

<参考文献>

1. Sagami R, Nishikiori H, Anami K, et al. Utility of EUS screening for small pancreatic cancer and proposal for a new scoring system for screening. *Pancreas*. 2018; 47(2): 257-64.
2. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41(7): 985-92.
3. 花田敬士, 飯星知博, 山雄健太郎ら. 膵癌早期診断における内視鏡的診断戦略. *Gastroenterological Endoscopy* 2012; 54(12): 3773-82.
4. Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40(3): 364-70.
5. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol* 2011; 17(7): 867-97.
6. Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, et al. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815(1): 44-64.

7. Wang W, Chen S, Brune KA, et al. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1417–22.
8. Lu XH1, Wang L, Li H, et al. Establishment of risk model for pancreatic cancer in Chinese Han population. *World J Gastroenterol* 2006; 12(14): 2229–34.
9. Klein AP, Lindström S, Mendelsohn JB, Steplowski E, et al. An absolute risk model to identify individuals at elevated risk for pancreatic cancer in the general population. *PLoS One* 2013 Sep 13; 8:e72311.
10. Tanaka S, Nakao M, Ioka T, et al. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive signs of pancreatic cancer: a prospective study. *Radiology* 2010; 254(3): 965–972.