

研究計画書

研究課題名

新規抗壁細胞抗体測定系の診断性能を検証する多施設共同観察研究

研究代表者名

丸山 保彦

(藤枝市立総合病院 消化器内科)

事務局

伊藤 公訓

(広島大学病院 総合内科・総合診療科)

2025/11/6 ver 1.1

2025/12/31 ver 1.2

目次

0. 研究の概要

1. 研究の背景	3
2. 研究の目的及び意義	4
3. 研究対象者の選定および適格性の基準と目標症例数	4

4. 研究方法	5
5. アウトカムデータの評価	6
6. 統計的事項	6
7. 倫理的事項	6
8. 研究対象者の個人情報の取り扱い	6
9. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法	7
10. 試料・情報の二次利用	7
11. 安全性について	7
12. 研究費とその由来	7
13. 研究資金および利益相反	7
14. 研究機関長への報告内容及び方法	7
15. 研究実施体制	8
分担研究施設 別紙に記載.....	8
16. 試験登録および研究結果の公表	8
17. 参考資料・文献リスト	8

0 研究の概要

研究課題名：新規抗壁細胞抗体測定系の診断性能を検証する多施設共同観察研究

1. 研究の目的：

内視鏡にてAIGを疑い病理検査で診断を行ったAIGと非AIG検体について、新たに開発した抗壁細胞抗体測定系の診断性能を検証する。

2. 研究デザイン

多機関共同観察研究（侵襲、介入は伴わない）

3. 研究のアウトライン

各施設で採取された血清検体について、新規抗壁細胞抗体(anti-parietal cell antibody; APCA)測定系により抗体価を測定する。また従来のAPCA測定法である蛍光抗体法と抗内因子抗体(Anti-intrinsic factor antibody ; IFA)についても測定を行う。

4. 選択除外基準

制酸剤（H2ブロッカー・PPI・PCAB）内服中の症例・免疫抑制剤投与例など、担当医が不適切と認めた例。

5. 評価項目

内視鏡にてAIGを疑い、病理検査にて診断を行ったAIGと非AIG検体について、

1. 主要評価項目。従来のAPCA測定法である蛍光抗体法と抗内因子抗体(Anti-intrinsic factor antibody ; IFA)と開発試薬の測定を行い、感度、特異度、正診率を算出する。

2. 副次評価項目。内視鏡的および血清学的萎縮度別の新規APCA測定法の感度、特異度、正診率を確認する。

6. 研究方法

登録症例の血清検体を中央測定施設に送付し、従来法のAPCAとIFAと同時に新規APCAを用いて測定を行う。病理組織学的にAIGと診断された症例に対する、各血液マーカーの感度、特異度、正診率を評価する。

7. 目標症例数及び試験期間

目標症例数

1. 内視鏡でAIGを疑い病理検査でAIG又は非AIGと診断された検体最低各30検体（最大各50検体）

2. 内視鏡所見AIG-atrophic stage（AIG-AS）¹⁾の各期(0-1期、2期、3期)について最低5検体（最大50検体）

※1、2の検体は兼ねることが可能である。期間中に収集できなかった場合は、収集できた検体のみで解析を行う

検体収集期間 2020年12月31日～2026年9月30日

1. 研究の背景

現在のAIG診断基準は、内視鏡所見ならびに組織所見という形態診断が基本となっている。ところが、高度萎縮の*H. pylori*既感染胃炎とAIGとの鑑別においては、AIG正診率は61%であったと報告されている²⁾。さらに組織学的診断においては、生検採取部位や標本作成プロセス、さらには病理医の専門性の違いにより、診断のばらつきが生じることが懸念される。加えて、胃がん検診目的の内視鏡検査においては、非腫瘍性疾患の診断のために胃生検を実施することは適当ではないとされており³⁾、組織学的検査によるAIG診断には制約がある。

一方、血清学的診断は客観性・再現性に優れており、その有用性が期待される。ところが現在の血清

診断（APCA測定系）は、ラット胃を用いた蛍光抗体法であり、再現性に疑問がある上に偽陽性率が高いことが報告されている⁴⁾。AIG診断基準においても、抗壁細胞抗体は「10倍以上を陽性とするが、偽陽性を考慮し今後変更される可能性がある」と明記されている。

正しいAIG診断のためには正確で客観性に優れた血清診断法の確立が求められる。そこで広島大学を含む多施設共同研究として、「AIGの診断に資する抗壁細胞抗体新規測定系の開発（広島大学倫理審査：No.E2022-0257-02）」が実施された。既に先行研究において、AIG症例におけるAPCAの主要な自己抗原はプロトンポンプβサブユニットであることが明らかとなっていた⁵⁾。そこで抗原として、ヒトプロトンポンプβサブユニットから設計した組み換え蛋白を作成し、ラテックス比濁法を基本原理とした抗体価測定系を開発した。ラテックス比濁法は、既存の蛍光抗体法に比べ、広く普及している生化学自動分析装置を用いることが可能であり測定時間も極めて短時間である。さらには、目視による判定ではないため、客観性、再現性に優れている。両法のAIG診断能を比較したところ、特異度、正診率においてラテックス比濁法で優れた結果が得られている⁶⁾。しかし、進行期のAIGと類似する高度萎縮の*H. pylori*既感染胃炎や、萎縮の乏しい早期AIGなど診断が難しい内視鏡疑診例などとの鑑別能や萎縮の進行度（AIG-AS）別での診断能については未だ明らかになっていない。

2. 研究の目的及び意義

本測定キットを用いることにより内視鏡疑診例に対するAIGの診断を客観的かつ正確に実施することが期待される。またAIGの病期ごとの診断能を確認することにより、本マーカーの特徴を知り、適応対象となる好適病期を知ることができる。本測定キットは2025年11月より販売されており、本測定キットが臨床で広く使用され、AIGが客観的かつ正確に診断されることが期待される。

3. 研究対象者の選定および適格性の基準と目標症例数

1) 選択基準

- 1) 上部内視鏡検査によりAIGを疑い病理検査を実施した検体。
なお、病理組織学的診断は日本消化器内視鏡学会の附置研究会「A型胃炎の診断基準確立に関する研究会」の「自己免疫性胃炎の診断基準」⁴⁾に従い行う。
- 2) 登録症例が入力必須項目を満たしている。
- 3) 客観的に評価できる適切な内視鏡画像が記録されていること*。
*「客観的に評価できる適切な内視鏡画像」とは、
胃体部の見下ろし像と見上げ像で、ROMの病期が判定できる。
胃体大彎のヒダが離れる程度に十分な送気量で観察されている。

2) 除外基準

- 1) 免疫抑制剤投与例
- 2) 制酸剤（H2ブロッカー・PPI・PCAB）内服中の症例(要wash out期間：3か月)
- 3) 内視鏡的なROMの広さの客観的評価が困難な例
- 4) 本人または代理人から参加拒否の申し出があった場合

5)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) 目標症例数

- 1.内視鏡でAIGを疑い病理検査でAIG又は非AIGと診断された検体最低各30検体
(最大各50検体)
- 2.AIG-AS (0-1期、2期、3期)各期について最低5検体
(最大50検体)

4. 研究方法

1. 研究のデザイン

多機関共同観察研究（侵襲、介入は伴わない）

空腹時採血を行い、血清を中央測定施設(富士フイルム和光純薬株式会社)に送付し、その後委託施設(富士フイルム株式会社)又は外部施設にて、APCA測定(ラテックス比濁法と蛍光抗体法)とIFA、PGI/II、Hp抗体測定を行う。残余血清は測定施設において破棄する。測定結果は中央解析施設（広島大学）に連結可能匿名化処理を行い、送付する。病理学的評価は1名の病理医により中央判定する。

2. 研究実施期間

承認日～2027年3月31日

3. 研究に用いる患者情報

① 基本情報：生年月日、性別、合併症、過去の手術歴、内服薬、Hp除菌歴

② 併存疾患情報

1)内視鏡所見

内視鏡施行日

(必須入力項目)：残存胃底腺粘膜（remnant oxyntic mucosa：ROM）病期
(AIG-AS:0期、1期、2期、3期)

(任意入力項目)：木村・竹本分類

2) 合併病変

胃癌の有無、胃NETの有無

3) 血液検査所見：

内視鏡検査日に近い検査データが望ましいが、内視鏡検査日前後の1年以内の最も近いデータを用いてもよい。ただし、内視鏡検査日以降にHp除菌治療を実施していた場合は除菌後のデータは用いない。

(必須入力項目)：採血日、Hb、MCV

(任意入力項目)：必須ではないが、可能な限り入力する。

Fe、ビタミンB₁₂、フェリチン、ガストリン（空腹時・非制酸剤内服時）

血清Hp抗体価、Hp便中抗原、Hp遺伝子検査、甲状腺

疾患（抗甲状腺抗体陽性例を含む、腫瘍性疾患を除く）の有無、

甲状腺以外のAPS(autoimmune polyglandular syndrome) 関連疾患の有無と疾患名

- 4) 病理所見（必須項目）：前庭部大彎、胃体中～上部大彎
病理所見：上記以外の部位

5. アウトカムデータの評価

1) 主要評価項目

1. 上部内視鏡検査にてAIG疑い病理検査を実施した症例について、従来のAPCA測定法である蛍光抗体法と抗内因子抗体(IFA)と開発試薬の測定を行い、病理検査を基準とした時の感度、特異度、正診率を算出し、比較することで開発試薬の臨床有用性を確認する。

2) 副次評価項目

1. 主要評価項目1について、内視鏡的萎縮度AIG-AS（0-1期、2期、3期）毎の開発試薬の感度・特異度・正診率を算出し、開発試薬の内視鏡的病期毎の診断能を明らかにする。

2. 主要評価項目1について、血清学的な胃の萎縮指標(PG1/2比)と開発試薬の感度・特異度・正診率を比較することで、開発試薬の血清学的萎縮度による診断能を明らかにする。

6. 統計的事項

AIG-AS各病期グループ間における上記評価項目のノンパラメトリック検定および必要な調整を行う。必要に応じて、広島臨床研究開発支援センターにコンサルティングを依頼する。

7. 倫理的事項

1. 遵守すべき諸規定

本研究は「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」及び「人を対象とする生命科学医学系研究に関する倫理指針」（令和3年6月30日施行）を遵守して実施する。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。研究参加については、本学ホームページで拒否機会を提供する。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。

2. インフォームド・コンセント

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。研究参加については、研究参加施設のホームページで情報公開文を掲示し拒否機会を提供する。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。情報公開文書の内容は別途記載する。

3. インフォームド・アセントを受ける場合

該当なし

8. 研究対象者の個人情報の取り扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。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研究事務局施設（本院）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、パスワードを設定した上で保管する。ファイルは各研究分担施設で保管管理を行い、入力完成後に対応表を残す匿名化した上で、研究責任者施設へ送付される。

9. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

研究事務局施設で回収したファイルおよび解析結果は、研究事務局施設の医局内の施設できる指定された保管庫で管理する。論文作成時、学会発表時には個人が特定できる情報は一切用いない。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。

保存期間は本研究の終了報告から5年を経過した日または本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過したいずれか遅い日までの期間とする。廃棄する際は、復元不可能な状態とし廃棄する。対象者及びその家族等から参加拒否または同意撤回があった場合には、対象患者に関する試料・データはすみやかに廃棄する。

10. 試料・情報の二次利用

・二次利用の有無 有

本研究で得られた情報は、その性格からのちに当研究会での議論を踏まえたうえで、発展的研究のために2次利用される可能性がある。その旨は情報公開文書にも記載する。二次利用を伴う研究が発生する場合は、改めて研究計画書を提出し倫理審査に諮る。

11. 安全性について

本研究は、通常の診療の範囲内で得られた情報を研究対象にするので、研究対象者に対する介入は一切行わない。そのため、本研究に起因する健康被害が発生することはない。

12. 研究費とその由来

抗壁細胞抗体、抗内因子抗体、PGI/II、Hp抗体等の血液検査の測定、測定病理検査に関する費用は富士フイルム和光純薬株式会社が負担する。

13. 研究資金および利益相反

本研究は広島大学病院倫理審査委員会（疫学研究）に必要事項を申告し、その審議と承認を得るものとする。

14. 研究機関長への報告内容及び方法

以下の場合には文書にて病院長に報告する。

- 1) 研究の進捗状況（1年に1回）
- 2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合
- 3) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼性を損なう事実等の情報を得た場合
- 4) 研究を終了・中止した場合

15. 研究実施体制

分担研究施設 別紙に記載

15.1 研究代表者：

藤枝市立総合病院 消化器内科 副院長 丸山保彦
連絡先 〒426-8677 静岡県藤枝市駿河台4丁目1番11号
電話番号：054-646-1111

15.2 研究事務局：

広島大学病院 総合内科・総合診療科 伊藤公訓

15.3 共同研究施設 研究者名

川崎医科大学：春間 賢
富士フイルム株式会社および富士フイルム和光純薬株式会社：大橋利成、坂本知隆、花井一馬、大窪喜丸、板井友和
加古川中央市民病院：寺尾秀一
藤枝市立総合病院：丸山保彦
湘南鎌倉総合病院：佐々木亜希子、隅田ちひろ
春藤内科胃腸科：春藤譲治
株式会社ピーシーエルジャパン：渡辺英伸（施設名が問題ないか渡辺先生に確認必要）

15.4 研究協力施設

「自己免疫性胃炎の診断基準確立とその臨床病理学的意義に関する研究会」等参加施設

16. 試験登録および研究結果の公表

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

17. 参考資料・文献リスト

- 1) 丸山保彦, 他：自己免疫性胃炎の内視鏡診断. 一早期, 中期, 終末期の内視鏡所見. AIG-atrophic stage (AIG-AS) の提案. 胃と腸 59: 34-46, 2024.
- 2) 丸山保彦, 他：自己免疫性胃炎の内視鏡診断 日本消化器病学会雑誌 119; 511-519, 2022.
- 3) 対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル（改訂第2版）：日本消化器がん検診学会 対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル改訂版編集委員会, 2024
- 4) 鎌田智有 他：自己免疫性胃炎の診断基準に関する附置研究会からの新提案 日本消化器内視鏡学会雑誌65; 173-182, 2023
- 5) Ito M, et al: Role of anti-parietal cell antibody in *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: evaluation in a country of high prevalence of atrophic gastritis. Scand J Gastroenterol. 37:287-93, 2002

- 6) Ito M, et al: A new anti-parietal cell antibody titer measurement kit for diagnosis of autoimmune gastritis. Digestion. 2025 Apr 12. doi: 10.1159/000545454. Online ahead of print.