
厚生労働省科学研究費補助金
がん臨床研究事業

生活習慣や支持療法等が乳がん患者の QOL に与える
影響を調べる多目的コホート研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山本 精一郎

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 生活習慣や支持療法等が乳がん患者の QOL に与える影響を
調べる多目的コホート研究…………… 5
山本精一郎

II. 分担研究報告

1. 乳がん患者の多目的コホート研究 05…………… 15
山本 精一郎
安藤 正志
岩崎 基
下山 直人
今津 芳恵
2. 乳がん患者の多目的コホート研究 06…………… 19
山本 精一郎
安藤 正志
岩崎 基
下山 直人
今津 芳恵
3. 乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発…………… 24
山本 精一郎
安藤 正志
下山 直人

III. 付録

- 付録 1: 乳がん患者の多目的コホート研究 05 実施計画書…………… 33
付録 2: 乳がん患者の多目的コホート研究 06 実施計画書…………… 115

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 259

V. 研究成果の刊行物・別刷…………… 265

Ⅰ．総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

平成 19 年度 総括研究報告書

生活習慣や支持療法等が乳がん患者の QOL に与える影響を調べる多目的コホート研究

主任研究者

山本 精一郎 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部がん統計解析室 室長

研究要旨:

本研究では、生活習慣や痛みと支持療法、代替療法、心理社会的要因などが、乳がん患者の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的に、複数の多施設共同臨床試験などの共同研究として乳がん患者の大規模コホート研究を実施する。

今年度は、研究の全体計画の策定を行うとともに、実際に、乳がん患者を対象とする 2 つの多施設共同臨床試験との共同研究として「乳がん患者の多目的コホート研究 05」、「乳がん患者の多目的コホート研究 06」の研究計画書および質問票を作成した。

前者は術後 5 年経過時点の患者 2500 人を対象に調査を行う予定で、すでに研究を開始し、対象者に対し、質問票の配布と回収を行っている。後者については、手術前の患者 1700 人を対象に、術前、術直後、術後約 1 年の 3 回調査を行う予定であり、現在、臨床試験に参加する各施設での倫理審査委員会にて審査中である。

また、乳がん患者の主たる術後慢性痛であるリンパ浮腫、乳房切除後疼痛症候群、幻乳痛について、患者自身が評価を行うための自記式質問票の開発を行い、「コホート研究 06」で用いることとした。

今後、引き続きコホート研究 05 と 06 の質問票の配布と回収を進め、得られたベースラインデータを用いて、生活習慣や痛みと支持療法、代替療法、心理社会的要因などと、その後の QOL や予後との関連を検討する予定である。

分担研究者氏名・所属機関名・職名

安藤 正志 国立がんセンター中央病院第一領域外来部第二通院治療センター 医長

岩崎 基 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部ゲノム予防研究室 室長

下山 直人 国立がんセンター中央病院手術部 部長

今津 芳恵 (財)パブリックヘルスリサーチセンター 研究員・日本大学板橋病院心療内科 医療員

A. 研究目的

乳がんは罹患率が高いが、予後が比較的よいため、今後ますますがん生存者が増えていくことが予想される。有効な治療が多く存在するものの、患者の立場からは日常的な生活の中においても再発を防ぎ QOL を高めるために努力をしたいという思いが強い。しかし、乳がんを治すための治療以外の要因とその後 の QOL や予後との関連を調べたエビデンスレベルの高い研究は国内外ともにほとんど存在しない。

また、乳がん患者の術後の慢性痛に関しては、標準化された診断規準や定義、尺度が存在しておらず、痛みの発現割合や累積罹患率などが把握できるようなデザインの研究は行われていない。そのため、これらの基礎的な疫学データや緩和ケアのニーズも明らかにしていない。

以上より、本研究では、術前、術直後、術後数年経過など、さまざまな時期にある乳がん患者を対象に、前向き大規模コホートを立ち上げ、それらを追跡することによって生活習慣や痛みと支持療法、代替療法、心理社会的要因などが、その後の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的とする。また、術後慢性痛に関しては、診断規準に準じた自記式質問票の開発を行う。さらに、術前、術後の各時点での情報や支援へのニーズについても検討を行う。

B. 研究方法

本研究の流れを図 1 に示した。本研究では、乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の多施設共同臨床試験との共同研究として乳がん患者の多目的コホート研究を実施する。

今年度は 2 つの多施設共同臨床試験との共同研究として「乳がん患者の多目的コホート研究 05 (以下コホート研究 05)」、「乳がん患者の多目的コホート研究 06 (以下コホート研究 06)」の研究計画書の策定と質問票の開発を行う。

1. コホート研究 05

1) 対象

財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業(以下 CSPOR)が実施主体となる、2007 年度開始予定の多施設共同臨床試験「閉経後乳がんの術後内分泌療法 5 年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール 5 年延長のランダム化比較試験(以下 N-SAS BC05)」の共同研究としてコホート研究 05 を実施する。対象は、臨床試験に登録される乳がん患者 2500 人とする。

2) 調査方法

臨床試験登録時に、対象者に担当医師を通じて無記名自記式質問票を配布し、自宅等で回答のうえ、郵送返却にて回答を得る(図 2)。

3) 調査項目

調査項目は生活習慣、痛み、支持療法や緩和ケア、相補代替療法の利用、ストレス、情報ニーズ、支援ニーズなどから成り、先行研究や本研究のパイロット研究により妥当性が検証された項目群をベースに質問票を作成する。

2. コホート研究 06

1) 対象

CSPOR が実施主体となる、2008 年度開始予定の多施設共同臨床試験「レトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した閉経後乳がん患者に対する術後化学内分泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験(以下 N-SAS BC06)」の共同研究としてコホート研究 06 を実施する。対象は、臨床試験に登録される乳がん患者 1700 人とする。

2) 調査方法

手術前の N-SAS BC06 一次登録時(1 回目調査)、手術後すぐ~8 週以内の二次登録時(2 回目調査)、術後プロトコール治療開始 12 カ月後(3 回目調査)の計 3 回、対象者に担当医師を通じて無記名自記式質問票を配布し、自宅等で回答のうえ、郵送返却にて回答を得る(図 2)。

3) 調査項目

質問票はコホート研究 05 で用いたものをベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え 3 種類作成する。主な質問項目は生活習慣、痛み、支持療法や緩和ケア、相補代替療法の利用、ストレス、うつ、QOL、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどである。

3. 乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発

先行研究や臨床の場における診断規準、専門医の意見などを参考に、リンパ浮腫、乳房切除後疼痛症候群 (Post-mastectomy pain syndrome; 以下 PMPS)、幻乳痛の診断を行うための自記式質問票の開発を行う。

(倫理面への配慮)

コホート研究 05 およびコホート研究 06 に関しては、研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。また本研究は臨床試験の実施主体である CSPOR の独立モニタリング委員会、および国立がんセンター、臨床試験参加施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合のみ対象者の登録が可能となる。プロトコールには対象者の安全やプライバシーの保護、十分な説明文書を用いた自由意志による同意の取得を必須と定めている。また、CSPOR 独立モニタリング委員会のモニタリングの下、本研究が遂行される。

術後慢性痛に関する質問票の開発については、診断規準や文献のレビューに基づき質問票の開発を行うため、対象者に対するリスクはない。

C. 研究結果

コホート研究 05 およびコホート研究 06 の研究計画書と質問票を作成した (付録 1, 2)。

いずれも主要評価項目 (primary endpoint) を無病生存期間 (disease-free survival, DFS) とし、副次的評価項目 (secondary endpoint) を生存期間 (overall survival, OS) および HRQOL (health-related QOL) と

する。

作成した質問票は、先行研究および本研究のパイロット研究によって妥当性が検討された質問項目 (食生活、身体活動、うつ、psychological well-being、コーピング) と、今回新たに作成した乳がんやがんに特化した項目 (代替療法、ストレス、痛み、支持療法や緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズ) などから成る。また、術後慢性痛に関しては、リンパ浮腫、PMPS、幻乳痛について、臨床の場において使用されている診断規準や専門医の意見、先行研究などを参考に、患者自身によって評価を行う質問票を作成し、コホート研究 06 に用いることとした。

コホート研究 05 の研究実施に関しては、臨床試験の実施主体である CSPOR の疫学小委員会と独立モニタリング委員会、および主任研究者が所属する国立がんセンターの倫理審査委員会で承認を得た。また、N-SAS BC05 参加医療機関の倫理審査委員会については順次審査中であり、2008 年 3 月末現在、43 施設で承認が得られている。倫理審査で承認が得られた施設では、本研究の対象者である N-SAS BC05 登録患者への質問票の配布が開始された。2008 年 3 月末現在 12 名の対象者に質問票を配布し、9 名から回答が得られている。

コホート研究 06 については、CSPOR の疫学小委員会と独立モニタリング委員会の承認を得た。現在、国立がんセンターの倫理審査委員会で審査中である。N-SAS BC06 参加医療機関の倫理審査委員会においては審査中または申請準備中であり、承認が得られた施設から順次、臨床試験への患者の登録が行われ、質問票の配布も開始される。

また、コホート研究 05 の開始と並行して、NPO 法人日本臨床研究支援ユニット内にコールセンターを試験的に立ち上げ、電話による相談や問い合わせを主とする研究対象者支援を開始した。

来年度以降、データの収集を行い、得られたデータをベースラインデータとして、食生活や痛みと支持療法、身体活動、代替療法、うつ、ストレス、psychological well-being、コーピングなどのベースラインデータと、臨床試験により得られる上記主要評価

項目、副次的評価項目との関連を検討することによって、それらの要因と再発や死亡などの予後との関連を調べることとする。

D. 考察

初年度の取り組みとして、臨床試験 N-SAS BC05、N-SAS BC06 に参加する乳がん患者を対象とするコホート研究の研究計画書を策定し、質問票の開発を行った。また、対象者への質問票の配布と回収を開始し、並行してコールセンターの立ち上げも行った。

本研究で得られたベースラインデータを用い、今後、生活習慣や痛みと支持療法、代替療法、心理社会的要因などと、その後の QOL や予後との関連を検討することが可能となる。また、各調査時点での横断的な分析も行い、分析結果を情報提供などの患者支援に活用する予定である。さらに、コホート研究 06 においては、術前、手術直後、術後約 1 年のまでの 3 時点において調査を行うため、生活習慣や痛みと支持療法、代替療法の利用状況、ストレス、うつ、psychological well-being、情報・支援ニーズなどについて、経時的に把握することもできる。

さらに、今回作成した術後慢性痛に関する質問票については、今後妥当性の検討も行う。この質問票を用いることにより、術後の痛みの発現頻度や累積罹患率も明らかとなるため、乳がん患者における痛みの実態や緩和ケアのニーズの把握のための重要なデータが得られるものと考えられる。

患者支援については、コールセンターを試験的に立ち上げ、電話相談を主とする患者支援を開始した。これは、本研究対象者への直接的支援であるとともに、より広い対象への支援方法を検討するパイロット研究という位置づけも兼ねている。また今後、質問票のデータを用い支援へのニーズの分析も行う予定である。

E. 結論

本研究では、複数の多施設共同臨床試験などとの共同研究として乳がん患者の大規模コホート研究を実施する。1 年目の今年度は、臨床試験 N-SAS

BC05 および N-SAS BC06 に登録予定の乳がん患者を対象とするコホート研究として、研究計画書と質問票の作成を行い、対象者のコホートへの登録を開始した。

今後、今年度作成した研究計画書および質問票をベースに、乳がん患者を対象とする他の臨床試験と共同研究を行う予定である。これにより、さまざまな時期にある乳がん患者のデータを得、生活習慣や代替療法の利用、心理社会的要因などとその後の QOL や予後との関連を検討するための大規模コホートを設立することが可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Daily total physical activity level and premature death in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Ann Epidemiol.* [in press]
- 2) Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, Yamamoto S, Tsugane S. Plasma Isoflavone Level and Subsequent Risk of Breast Cancer Among Japanese Women: A Nested Case-Control Study From the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 3; [Epub ahead of print]
- 3) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Body Size and Risk for Breast Cancer in Relation to Estrogen and Progesterone Receptor Status in Japan. *Ann Epidemiol.* 2007;17(4):304-12.
- 4) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer

- risk in Japan. Eur J Cancer Prev. 2007;16(2): 116-23.
- 5) Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S, for the Japan Public Center-based Prospective Study Group. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Am J Epidemiol. 2007;165(9):1039-46.
- 6) Matsuno RK, Anderson WF, Yamamoto S, Tsukuma H, Pfeiffer RM, Kobayashi K, Devesa SS, Levine PH. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(7): 1437-42.
- 7) 下山直人. がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果. 統合医療 基礎と臨床 (日本統合医療学会, 渥美和彦編), ノディアック, 2007, pp.66-73.
- 8) 下山直人. 緩和治療・痛みへのケア. 別冊暮らしの手帖 がん安心読本(暮らしの手帖ブックス編集部編). 暮らしの手帖社, 2007, pp.76-81.
- 9) 高橋秀徳, 下山直人. II. 緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性 2. 緩和ケアチームで活躍する医師の役割と実際-1)緩和ケア担当医の立場から. ホスピス緩和ケア白書 2007((財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会編). (財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 2007, pp.24-7.
- 10) 中山理加, 高橋秀徳, 村上敏史, 服部政治, 下山直人. 癌性疼痛. 臨床と研究. 2007;84(6): 57-61.
- 11) 中山理加, 高橋秀徳, 下山直人. QOL 維持のための疼痛管理. からだの科学. 2007;253:178-82.
- 12) 山本精一郎. 病院訪問「国立がんセンターがん対策情報センター」がん対策情報センターにおける科学的根拠に基づくエビデンスデータベースの構築とその評価、発信について. Monthly IHEP. 2007;2月号 No.150:20-7.
- 13) 山本精一郎. 第5回がんの予防と検診に関する講演会②サプリメントとがん. 診療と新薬. 2007;44(8):985-1000.
2. 学会発表
なし
- H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

乳がん患者の多目的コホート研究

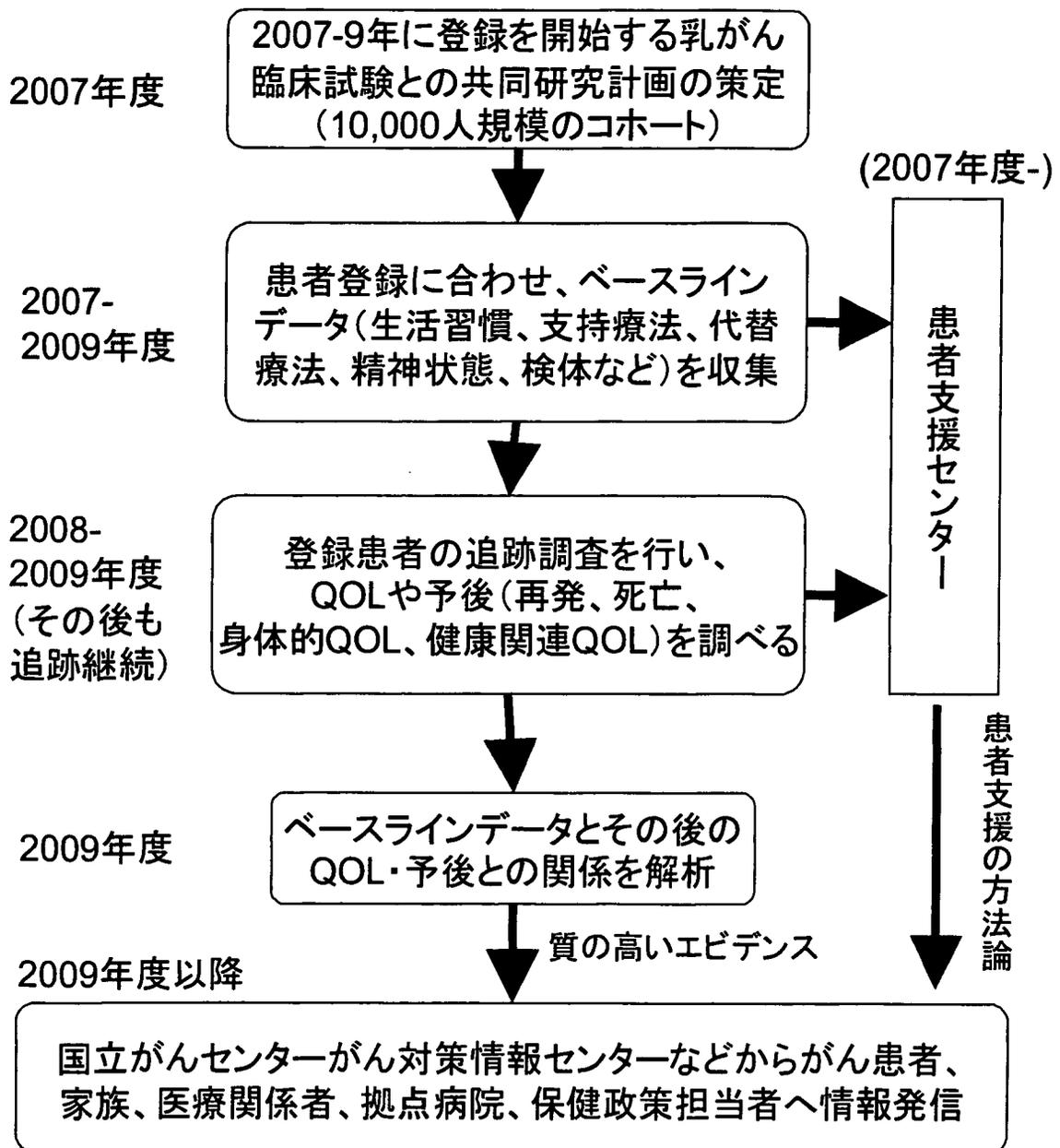


図 1 研究の流れ図

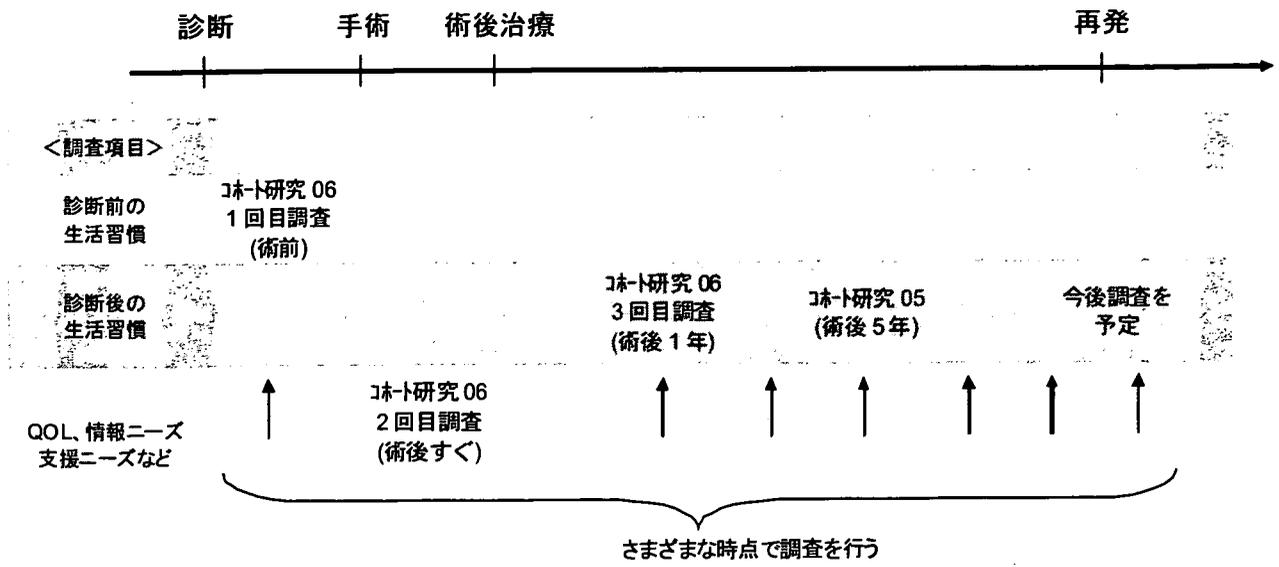


図 2 調査の時期と調査項目

II. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

平成 19 年度 分担研究報告書

乳がん患者の多目的コホート研究 05

主任研究者

山本 精一郎 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部がん統計解析室 室長

分担研究者

安藤 正志 国立がんセンター中央病院第一領域外来部第二通院治療センター 医長

岩崎 基 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部ゲノム予防研究室 室長

下山 直人 国立がんセンター中央病院手術部 部長

今津 芳恵 (財)パブリックヘルスリサーチセンター 研究員・日本大学板橋病院心療内科
医療員

研究要旨:

本研究班では、生活習慣や支持療法、代替療法、痛み、心理社会的要因などが、乳がん患者の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的に、複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を実施する。

本分担研究では、術後 5 年経過時点の乳がん患者 2500 人を対象とする多施設共同臨床試験「閉経後乳がんの術後内分泌療法 5 年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール 5 年延長のランダム化比較試験」の共同研究として乳がん患者の多目的コホート研究 05 を行う。今年度は、研究計画書および質問票を作成し、質問票の配布を開始した。今後、引き続き質問票の配布と回収を行い、対象者の研究へのエントリーを進め、生活習慣や代替療法、心理社会的要因などと、その後の QOL や予後との関連を検討するためのベースラインデータを収集するとともに、横断的な分析も行う。分析結果は、情報提供などを通じて患者支援にも活用する予定である。

A. 研究目的

乳がんは罹患率が高いが、予後が比較的よいため、今後ますますがん生存者が増えていくことが予想される。有効な治療が多く存在するものの、患者の立場からは日常的な生活の中においても再発を防ぎ QOL を高めるために努力をしたいという思いが強い。しかし、乳がんを治すための治療以外の要因とその後の QOL や予後との関連を調べたエビデンスレベルの高い研究は国内外ともにほとんど存在しない。

そこで本分担研究では、術後 5 年が経過した時点

での乳がん患者を対象とし、前向き大規模集団(コホート)を立ち上げ、それらを追跡することによって生活習慣や支持療法、代替療法、心理社会的要因などが、その後の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的とする。また、術後 5 年経過時点での情報や支援へのニーズについても検討を行う。

B. 研究方法

研究班全体として、乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を行う。

そのうち本分担研究(研究名称:乳がん患者の多目的コホート研究 05, 以下コホート研究 05)では、財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業(以下 CSPOR)が実施主体となる、2007年度開始予定の多施設共同臨床試験「閉経後乳がんの術後内分泌療法 5 年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール 5 年延長のランダム化比較試験(以下 N-SAS BC05)」の共同研究としてコホート研究 05 を行う。臨床試験に登録される乳がん患者 2500 人を対象とする。

臨床試験登録時に、対象者に担当医師を通じて無記名自記式質問票を配布し、自宅等で回答のうえ、郵送返却にて回答を得る(図 1)。調査項目は生活習慣、相補代替療法の利用、ストレス、痛み、緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズなどから成り、先行研究や本研究のパイロット研究により妥当性が検証された項目群をベースに質問票を作成する。

今年度は研究計画書の作成と質問票の開発、データ収集を行う。来年度以降は、引き続きデータの収集を行うとともに、得られたデータをベースラインデータとし、臨床試験から得られる情報(治療、臨床情報、予後に関する追跡情報など)とリンクさせ、関連を調べることによって、上記要因がその後の QOL や予後に与える影響を検討する。



図 1 コホート研究 05 調査時期

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って本

研究を実施する。また本研究は臨床試験の実施主体である CSPOR の独立モニタリング委員会、および国立がんセンター、臨床試験参加施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合のみ対象者の登録が可能となる。プロトコールには対象者の安全やプライバシーの保護、十分な同意説明文書を用いた自由意志による同意の取得を必須と定めている。また、CSPOR 独立モニタリング委員会のモニタリングの下、本研究が遂行される。

C. 研究結果

臨床試験 N-SAS BC05 に登録される乳がん患者を対象とする本研究の研究計画書及び質問票を作成した(付録 1)。

本研究では、主要評価項目(primary endpoint)を無病生存期間(disease-free survival, DFS)とし、副次的評価項目(secondary endpoint)を生存期間(overall survival, OS)および HRQOL (health-related QOL)とする。

質問票は、先行研究および本研究のパイロット研究によって妥当性が検討された質問項目(食生活、身体活動、うつ、psychological well-being、コーピング)と、今回新たに作成した乳がんやがんに特化した項目(代替療法、ストレス、痛み、支持療法や緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズ)などから成る。

質問票への回答によって得られる食生活や身体活動、代替療法、うつ、ストレス、psychological well-being、コーピング、痛みなどのベースラインデータと、臨床試験により得られる上記主要評価項目、副次的評価項目との関連を検討することによって、それらの要因と再発や死亡との関連を調べることとした。

研究実施に関しては、臨床試験の実施主体である CSPOR の疫学小委員会と独立モニタリング委員会、および主任研究者が所属する国立がんセンターの倫理審査委員会で承認を得た。また、N-SAS BC05 参加医療機関の倫理審査委員会については順次審査中であり、2008 年 3 月末現在、43 施設で承認が得られている。倫理審査で承認が得られた施設では、本研究の対象者である N-SAS BC05 登録患者への

質問票の配布が開始された。2008年3月末現在、臨床試験に登録された16人のうち、12人の対象者に質問票を配布し、9人から回答が得られた。

D. 考察

本分担研究では術後5年経過時点の患者を対象としたが、本研究で作成した質問票を用いて、他のさまざまな時期にある乳がん患者を対象とする研究を実施することが、今後可能になると考えられる。

本研究は臨床試験に登録された患者を対象に、質問票を配布し研究参加を依頼しているが、質問票を渡すことができた患者の多くから回答が得られている。そのため、今後、臨床試験の登録患者数が増えれば、本研究への回答も増えることが期待できる。

今後、引き続き質問票の配布と回収を進め、生活習慣や支持療法、代替療法、心理社会的要因などと、その後のQOLや予後との関連を検討するためのベースラインデータを収集するとともに、横断的な分析も行い、分析結果を情報提供などの患者支援に活用することを予定している。さらに、今回作成した項目に関しては、今後妥当性の検討も行う予定である。

E. 結論

本分担研究では、臨床試験N-SAS BC05に登録予定の乳がん患者2500人を対象としてコホート研究を実施する。今年度は、研究計画書と質問票の作成を行い、コホートへの登録を開始した。今後、本研究で作成した研究計画書および質問票をベースに、乳がん患者を対象とする他の臨床試験と共同研究を行うことによって、他のさまざまな時期にある乳がん患者のデータを得、生活習慣や支持療法、代替療法の利用、心理社会的要因などとその後のQOLや予後との関連を検討するための大規模コホートを設立する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Daily total physical

activity level and premature death in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Ann Epidemiol*. [in press]

2) Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, Yamamoto S, Tsugane S. Plasma Isoflavone Level and Subsequent Risk of Breast Cancer Among Japanese Women: A Nested Case-Control Study From the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 3; [Epub ahead of print]

3) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Body Size and Risk for Breast Cancer in Relation to Estrogen and Progesterone Receptor Status in Japan. *Ann Epidemiol*. 2007;17(4):304-12.

4) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16(2):116-23.

5) Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S, for the Japan Public Center-based Prospective Study Group. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol*. 2007;165(9):1039-46.

6) Matsuno RK, Anderson WF, Yamamoto S, Tsukuma H, Pfeiffer RM, Kobayashi K, Devesa SS, Levine PH. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jul;16(7):1437-42.

7) 下山直人. がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果. 統合医療 基礎と臨床 (日本統合医療学会, 渥美和彦編), ゾディアック, 2007, pp.66-73.

8) 山本精一郎. 病院訪問「国立がんセンターがん

対策情報センター」がん対策情報センターにおける科学的根拠に基づくエビデンスデータベースの構築とその評価、発信について. Monthly IHEP. 2007;2月号 No.150:20-7.

- 9) 山本精一郎. 第 5 回がんの予防と検診に関する講演会②サプリメントとがん. 診療と新薬. 2007;44(8):985-1000.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

乳がん患者の多目的コホート研究 06

主任研究者

山本 精一郎 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部がん統計解析室 室長

分担研究者

安藤 正志 国立がんセンター中央病院第一領域外来部第二通院治療センター 医長

岩崎 基 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部ゲノム予防研究室 室長

下山 直人 国立がんセンター中央病院手術部 部長

今津 芳恵 (財)パブリックヘルスリサーチセンター 研究員・日本大学板橋病院心療内科
医療員

研究要旨

本研究班では、生活習慣や支持療法、代替療法、痛み、心理社会的要因などが、乳がん患者の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的に、複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を実施する。

本分担研究では、術前の乳がん患者 1700 人を対象とする多施設共同臨床試験「レトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した閉経後乳がん患者に対する術後化学内分泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験」の共同研究として、乳がん患者の多目的コホート研究 06 を行う。今年度は研究計画書と質問票の作成を行った。来年度初めより、患者の登録が開始される予定である。本研究は、術前、手術直後、術後約 1 年のまでの 3 時点において調査を行うため、さまざまな要因の予後への影響のみならず、それらの経時的な把握も可能となる。また、術後の痛みの発現頻度や累積罹患率も明らかとなるため、乳がん患者における痛みの実態や緩和ケアのニーズの把握のための重要なデータが得られるものと考えられる。

A. 研究目的

乳がんの罹患率は年々増加の傾向にあるが、乳がん治療の進歩とともに、予後が改善し、比較的良好的な経過をたどるようになった。しかし、乳がん患者は診断を受けてから手術後までの比較的短期間に、乳がんの診断によるショックや自己概念の変化、手術に伴う身体的苦痛、再発や転移への不安、社会的役割への影響などさまざまな困難を経験することになる。

これらの困難に直面する一方で、患者自身は、食生活を変えたり、代替療法や健康法を利用するなど、再発を防いだり、QOL を高めるためにさまざまな努力を行っている。しかし、乳がんを治すための治療以外の要因とその後の QOL や予後との関連を調べたエビデンスレベルの高い研究は国内外ともにほとんど存在しない。そのため、現在のところ患者に推奨できる再発予防法はないと言わざるを得ない。

また、患者の手術に伴う痛みや心理社会的な問題

についても、再発など予後との関連を検討した前向き疫学研究は少なく、十分なエビデンスは得られていない。さらに、術後の痛みに関しては、痛みの発現割合や累積罹患率などが把握できるようなデザインの研究が行われていないため、これらの基礎的な疫学データや緩和ケアのニーズも明らかになっていない。

しかし、長期的経過をたどる乳がん患者においては、QOL を高めたり、再発を予防するための患者自らの努力を支援することや、痛みや心理社会的な側面も含めた life のさまざまな側面への支援が望まれる。

そこで本分担研究では、手術を受ける前の乳がん患者を対象とし、前向き大規模コホートを立ち上げ、それらを追跡することによって生活習慣や術後の痛みと支持療法、代替療法、心理社会的要因などが、その後の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的とする。また、診断後、手術直後、手術後約1年経過時点の3時点での調査を行い、手術に伴う痛みや心理社会面への影響、情報や支援へのニーズについても系統的に把握する。

B. 研究方法

研究班全体として、乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を行う。

本研究(研究名称:乳がん患者の多目的コホート研究06, 以下コホート研究06)では、財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業(以下 CSPOR)が実施主体となる、2008 年度開始予定の多施設共同臨床試験「レトロゾールによる術前

内分泌療法が奏効した閉経後乳がん患者に対する術後化学内分泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験(以下 N-SAS BC06)」の共同研究としてコホート研究 06 を行う。対象は、臨床試験に登録される乳がん患者 1700 人とする。

手術前の N-SAS BC06 一次登録時(1回目調査)、手術後すぐ~8 週以内の二次登録時(2回目調査)、術後プロトコール治療開始12カ月後(3回目調査)の計3回、対象者に担当医師を通じて無記名自記式質問票を配布し、自宅等で回答のうえ、郵送返却にて回答を得る(図 1)。質問票は「乳がん患者の多目的コホート研究 05」で用いたもの(妥当性を検証された項目群を含む)をベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え 3 種類作成する。主な質問項目は生活習慣、痛みと緩和ケア、相補代替療法の利用、ストレス、うつ、QOL、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどである。痛みについては、後述の分担研究で作成した質問票を用い、術後の痛みの発現割合や累積罹患率についての検討も行う。

今年度は研究計画書の作成と質問票の開発を行う。来年度以降、データの収集を行い、得られたデータをベースラインデータとして、臨床試験から得られる情報(治療、臨床情報、予後に関する追跡情報など)とをリンクさせ、関連を調べることによって、上記要因がその後の QOL や予後に与える影響を検討する。

また、痛みやニーズに関する横断的な分析や、ストレス、うつ、QOL、ニーズなどの経時的変化の把握も行う。

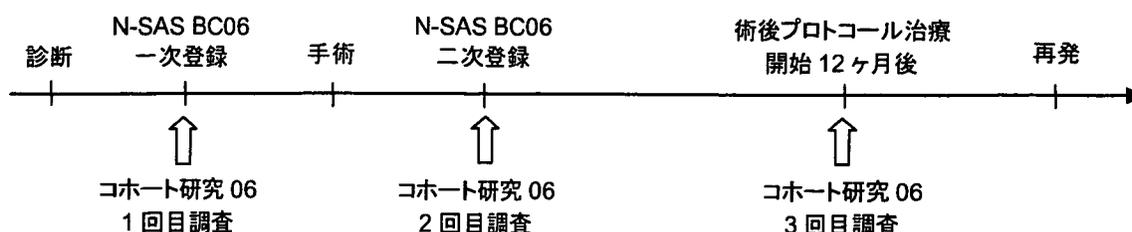


図 1 コホート研究 06 調査時期

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。また本研究は臨床試験の実施主体である CSPOR の独立モニタリング委員会、および国立がんセンター、臨床試験参加施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合のみ対象者の登録が可能となる。プロトコルには対象者の安全やプライバシーの保護、十分な同意説明文書を用いた自由意志による同意の取得を必須と定めている。また、CSPOR 独立モニタリング委員会のモニタリングの下、本研究が遂行される。

C. 研究結果

臨床試験 N-SAS BC06 に登録される乳がん患者を対象とする本研究の研究計画書及び質問票を作成した(付録 2)。

本研究でも、コホート研究 05 と同様に、主要評価項目 (primary endpoint) を無病生存期間 (disease-free survival, DFS) とし、副次的評価項目 (secondary endpoint) を生存期間 (overall survival, OS) および HRQOL (health-related QOL) とした。

調査は、手術前(1 回目調査)、手術後すぐ～8 週以内(2 回目調査)、術後プロトコル治療開始 12 カ月後(3 回目調査)の計 3 回行う。ストレス、うつ、psychological well-being、perceived positive change、コーピング、ソーシャルサポート、生きがい、全般的 QOL、情報ニーズ、支援ニーズについては、1 回目調査から 3 回目調査までの各時点で把握し、予後との関連だけでなく、3 時点における変化の検討も行う。

その他、1 回目調査では、乳がんの診断前について、食生活や運動などの生活習慣、代替療法の利用状況を尋ねる。また、小学生・中学生の頃の食生活、運動についても尋ねる。2 回目調査では、術後の痛みとケアの状況について尋ねる。3 回目調査では、術後約 1 年間の食生活や運動など生活習慣、痛みと緩和ケア、代替療法の利用状況について尋ねる。

手術後の慢性痛は、術後数ヶ月に渡り継続する痛

みを指すが、術後 1 ヶ月以内に症状が認められることはリンパ浮腫発症の予測因子であり、術後早い段階での痛みの評価が重要と考えられている。そのため、痛みに関しては、3 回目調査とともに、2 回目調査においても評価を行うこととした。

今後、質問票への回答によって得られる食生活や身体活動、痛みと緩和ケア、代替療法、うつ、ストレス、psychological well-being、コーピングなどのベースラインデータと、臨床試験により得られる上記主要評価項目、副次的評価項目との関連を検討することによって、それらの要因と再発や死亡などの予後との関連を調べることとする。

研究実施に関しては、2008 年 3 月末現在、臨床試験の実施主体である CSPOR の疫学小委員会と独立モニタリング委員会において承認を得た。主任研究者が所属する国立がんセンターの倫理審査委員会では審査中である。また、N-SAS BC06 参加医療機関の倫理審査委員会においては、審査中または申請準備中であり、承認が得られた施設から順次、臨床試験への患者の登録が行われ、本研究の質問票の配布も開始される。

D. 考察

本分担研究では、今年度、臨床試験 N-SAS BC06 に参加する乳がん患者を対象とするコホート研究の研究計画書と質問票を作成した。今後データの収集を進め、術前および術後の食生活や運動などの生活習慣や痛みと支持療法、代替療法、うつ、ストレスなどの要因が、再発や死亡などの予後や QOL におよぼす影響の検討を行う。

また、痛みについては、手術直後、術後約 1 年の 2 時点で評価を行う。これにより、QOL など長期的な予後への影響だけでなく、術後早い段階での痛みの発現割合や慢性化後の痛みの発現割合、累積罹患率を調べられるとともに、その時点での痛みの有無が他の項目に与える影響についても検討することが可能となる。

さらに、術前、手術直後、術後約 1 年のまでの 3 時点において調査を行うため、生活習慣や代替療法の

利用状況、ストレス、うつ、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどについて、経時的に把握することができる。

これまで、乳がん患者の各時期ごとの問題やニーズを把握する試みが行われてきたが、多くは思い出しによる後ろ向き研究であり、また一部の医療機関に限定された小規模研究がほとんどであった。本研究では、それらを前向きに把握することができるため、より実情に即した支援への示唆を得ることが期待できる。

本研究に先行して行った術後 5 年経過時点の乳がん患者を対象とするコホート研究 05 と、本研究によって、術前、術後、術後数年経過した乳がん患者のコホートを設定し、追跡していくことが可能となった。しかし、いずれの対象も再発乳がん患者は含まれず、比較的健康的な良好な患者に限定されている。再発乳がん患者の治療・療養環境は、初発乳がん患者に比べて極めて過酷であり、生活習慣や痛み、代替療法の利用、ストレス、うつなどの状況が異なることや、情報や支援へのニーズも再発患者に特有のものが含まれることが考えられる。そのため、今後は再発乳がん患者も含め、状態が必ずしも良好でない患者も対象に研究を行うことも必要と考える。

E. 結論

本分担研究では、臨床試験 N-SAS BC06 に登録される乳がん患者 1700 人を対象として、コホート研究を実施する。今年度は研究計画書と質問票の作成を行った。現在審査中の倫理審査の承認が得られ次第、対象者の登録を始め、コホートの立ち上げを開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Daily total physical activity level and premature death in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Ann Epidemiol.*

[in press]

2) Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, Yamamoto S, Tsugane S. Plasma Isoflavone Level and Subsequent Risk of Breast Cancer Among Japanese Women: A Nested Case-Control Study From the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 3; [Epub ahead of print]

3) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Body Size and Risk for Breast Cancer in Relation to Estrogen and Progesterone Receptor Status in Japan. *Ann Epidemiol.* 2007;17(4):304-12.

4) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(2): 116-23.

5) Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol.* 2007;165(9):1039-46.

6) Matsuno RK, Anderson WF, Yamamoto S, Tsukuma H, Pfeiffer RM, Kobayashi K, Devesa SS, Levine PH. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(7): 1437-42.

7) 下山直人. がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果. 統合医療 基礎と臨床 (日本統合医療学会, 渥美和彦編), *ゾディアック*, 2007, pp.66-73.

8) 下山直人. 緩和治療・痛みのケア. 別冊暮しの手帖 がん安心読本(暮しの手帖ブックス編集部編). 暮しの手帖社, 2007, pp.76-81.

9) 高橋秀徳, 下山直人. II. 緩和ケアにおけるコン

サルテーション活動の専門性 2. 緩和ケアチームで活躍する医師の役割と実際－1) 緩和ケア担当医の立場から. ホスピス緩和ケア白書 2007((財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会編). (財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 2007, pp.24-7.

10) 中山理加, 高橋秀徳, 村上敏史, 服部政治, 下山直人. 癌性疼痛. 臨牀と研究. 2007;84(6): 57-61.

11) 中山理加, 高橋秀徳, 下山直人. QOL 維持のための疼痛管理. からだの科学. 2007;253:178-82.

12) 山本精一郎. 病院訪問「国立がんセンターがん対策情報センター」がん対策情報センターにおける科学的根拠に基づくエビデンスデータベースの構築とその評価、発信について. Monthly IHEP. 2007;2月号 No.150:20-7.

13) 山本精一郎. 第5回がんの予防と検診に関する講演会②サプリメントとがん. 診療と新薬. 2007;44(8):985-1000.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし