
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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 21 (2009) 年 3 月

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 21 (2009) 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、乳がん患者の多目的コホート研究 06…… 17
山本 精一郎
岩崎 基
岩瀬 拓士
大橋 靖雄
2. 乳がん患者の多目的コホート研究 07…………… 23
山本 精一郎
安藤 正志
岩崎 基
大橋 靖雄
3. 乳がん患者の多目的コホート研究 NCC…………… 29
山本 精一郎
安藤 正志
岩崎 基
下山 直人
4. 乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発…………… 35
山本 精一郎
安藤 正志
岩瀬 哲
下山 直人

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 41

- IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 47

1. 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 20 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

研究代表者

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との共同研究や、単施設におけるコホート研究として、全体で 1 万人規模の登録を目標とする、乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。

乳がん患者を対象とする 3 つの多施設共同臨床試験の共同研究として、現在 3 つのコホート研究「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」、「乳がん患者の多目的コホート研究 07」を実施し、単施設におけるコホート研究としては、「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC」を実施する。また、コホート研究に附随して、乳がんの主たる術後慢性痛であるリンパ浮腫の自己診断のための自記式質問票の開発と妥当性研究も行う。

今年度は、「乳がん患者の多目的コホート研究 05」および「乳がん患者の多目的コホート研究 06」は対象者の登録を進めており、2009 年 3 月末日までに、それぞれ 139 人、49 人からの質問票の回答が得られている。「乳がん患者の多目的コホート研究 07」、「乳がん患者の多目的コホート NCC」、リンパ浮腫の妥当性研究については、研究デザインの開発や、研究計画書、質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。

来年度は、引き続きコホート研究 05 とコホート研究 06 の質問票の配布と回収を進めるとともに、コホート研究 07、コホート研究 NCC、リンパ浮腫の妥当性研究を開始する。今後は、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。

研究分担者

安藤 正志 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部 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
岩瀬 哲 東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部 副部長
岩瀬 拓士 癌研究会有明病院乳腺科 部長
大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 教授
下山 直人 国立がんセンター中央病院手術部 部長

研究協力者

溝田 友里 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 リサーチレジデント

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なっていない。

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

1. 全体の研究計画

本研究の流れを図 1 に示した。本研究では、2007～2009 年に開始が予定されている、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が実施主体となる、乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の数百～数千人規模の多施設共同臨床試験との共同研究としてコホート研究を実施するとともに、単施設においてもコホート研究を行う。また、コホート研究に附随して、乳がん患者の主たる慢性痛であるリンパ浮腫の自己診断に用いる自記式質問票の作成も行う。さらに、コホート研究および附随研究の実施に並行して、電話相談を主とする患者支援

を開始している。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。

今年度までに、3 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)」、「乳がん患者の多目的コホート研究 07 (以下コホート研究 07)」を行うこととした。また、単施設の日常診療におけるコホート研究として、国立がんセンター中央病院にて「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC (以下コホート研究 NCC)」を行うこととした。さらに、複数の医療機関の乳腺外来に通う乳がん患者を対象に、作成したリンパ浮腫質問票の妥当性を検証する妥当性研究を行うこととした。

今後さらに、新たな臨床試験との共同研究や、新たな施設で行う単施設におけるコホート研究など、コホート研究を増やしていくことを予定している(図 2)。

2. 対象

コホート研究 05、コホート研究 06、コホート研究 07 では、臨床試験に参加する女性乳がん患者それぞれ 2500 人、1700 人、500 人を対象とする。コホート研究 NCC では、国立がんセンター中央病院で手術を受ける女性乳がん患者 1500 人を対象とする。

3. 曝露要因の収集

無記名自記式の質問票から、生活習慣(食事、運動など)、代替療法の利用、痛みと支持療法、心理社会的要因(ストレス、うつ、ソーシャルサポート、psychological well-being など)、全般的 QOL などについての情報を収集する。曝露要因は、コホート研究登録時のベースライン時のほか、術後のさまざまな時期に複数回、収集を行う。また、一部対象者に対しては、試料(血液、組織)の採取も行う(図 3)。

4. Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間、secondary endpoints は全生存期間と Health-related QOL とす

る。コホート研究 NCC では、これらに加えて有害事象、骨粗鬆症、術後合併症、腫瘍縮小効果も secondary endpoints とする。

追跡情報は、臨床試験および診療録から収集されるデータを用いる。予定追跡期間は5~8年とする。

5. 解析

本研究費による研究期間内には、登録時に収集したベースラインデータの横断的解析を行い、患者の生活習慣やそれぞれの要因間の関連を調べる。次に、これらの要因とその後の短期的 QOL(1~2年)との関連を検討する。さらに、本研究費による研究期間が終了しても追跡調査が行える枠組みを構築することにより、様々な要因が乳がん患者の予後や長期的 QOL に与える影響についての解析を行う。

(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関係する指針(「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など)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の独立モニタリング委員会および研究代表者が所属する国立がんセンター、臨床試験参加施設において、倫理委員会の審査により研究実施の承認が得られた場合のみ、対象者の登録を可能とする。研究計画書には対象者の安全やプライバシーの保護、十分な説明に基づく自由意志による同意の取得を必須と定めている。また、研究実施にあたっては、独立モニタリング委員会のモニタリングの下、研究が遂行される。

C. 研究結果

今年度の研究結果を順に述べる。

1. コホート研究 05

2年目にあたる本年度は、昨年度に引き続き、2007年11月に登録が開始された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)」に登録される乳がん患者(予定対象者数 2500人)を対象とし、臨床試験登録時に、本研究の質問票を用いてデータ収集を進めた。2009年3月末現在、臨床試験 N-SAS BC05 に参加する 84 施設のうち 71 施設において本研究実施に関する承認が得られた。臨床試験は 2009年3月末現在、1ヶ月あたり 15人前後のペースで対象者の登録が進められており、臨床試験に登録された 170人のうち、164人に本研究のベースライン質問票を配布し、うち 139人から回答が得られている。

2. コホート研究 06

2008年5月より登録が開始された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)」に登録される乳がん患者(予定対象者数 1700人)を対象とするコホート研究 06 を開始した。2009年3月末現在、臨床試験に参加している 70 施設のうち 55 施設で、本研究に関して倫理審査委員会の承認を得た。臨床試験は 2009年3月末現在、1ヶ月あたり 10人前後のペースで対象者の登録が進められており、臨床試験に登録された 64人のうち、56人に本研究のベースライン質問票を配布、うち 49人から回答が得られている。

3. コホート研究 07

2009年度より登録が開始される多施設共同臨床試験「HER2 陽性の高齢者原発性乳癌に対する術後補助療法に関するトラスツズマブと化学療法併用のランダム化比較試験(以下 N-SAS BC07)」に登録される高齢乳がん患者(予定登録数 500人)を対象とするコホート研究 07 を開始することとした。

今年度は、臨床試験 N-SAS BC07 の進捗に合わせて、パイロット研究を行うとともに、研究計画書と質問票の作成を行った。パイロット研究により、対象が高齢の乳がん患者であっても、本研究が実施可能で

あることが明らかになった。来年度より、患者の登録が開始される予定である。

4. コホート研究 NCC

2009 年度より、臨床試験とは独立して日常診療でも調査実施が可能になるよう研究枠組みを作成し、国立がんセンター中央病院において試料(血液、組織)の採取を含めたコホートであるコホート研究 NCC を開始することとした。コホート研究 NCC では、コホート研究 05、06、07 と共通の仮説に加えて、血中バイオマーカー(ビタミン D、イソフラボンなど)や、がん組織の分子解析情報、遺伝子多型などと予後や治療との交互作用との関連を検討する。今年度はその準備段階として、研究デザインを開発し、研究計画書と質問票、調査実施マニュアルを作成した。来年度より患者の登録が開始される予定である。

5. 乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発

乳がん患者の主たる術後慢性痛であるリンパ浮腫について、患者自身が診断規準に準じて評価を行うための自記式質問票の開発を行っている。

今年度および来年度は、昨年度に作成した質問票を用いて、リンパ浮腫のステージ分類および重症度分類に関する妥当性の検証を行う。また、妥当性研究と併せて、リンパ浮腫の発症および悪化に関連する要因の検討も行うこととした。今年度は、妥当性研究の実施に向け、研究計画書および質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。来年度より、複数の施設の外来診療において、乳がん患者 200 人を対象に研究を開始する予定である。

6. 患者支援センターの設置

昨年度より、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た。今年度も引き続き、研究対象者の問い合わせ受付を行っている。

D. 考察

今年度は、2 つの臨床試験の共同研究であるコホ

ート研究 05、コホート研究 06 に加えて、新たなコホート研究として、高齢乳がん患者を対象としたコホート研究 07 と、単施設の日常診療におけるコホート研究であるコホート研究 NCC を開始するための枠組みを作成した。コホート研究 NCC は、臨床試験と独立して患者の登録を行うことができる。臨床試験における患者の登録数は目標に比べ遅れぎみであるが、臨床試験に登録された患者のほぼ全員から本研究の調査票への回答が得られていることを考えると、日常診療においても患者の登録が行えるようになれば、来年度以降、本研究への協力者が劇的に増加することが期待できる。

本研究の研究期間内における成果として、乳がん患者の生活習慣や支持療法、代替療法利用、ストレスやうつ、psychological well-being などの実態、およびそれらが短期的 QOL に与える影響に関して、臨床試験に次ぐ質の高いエビデンスを創ることができる。また、治療や代替療法の情報も把握するため、それらの効果の評価が行える。さらに、試料の採取も行うため、血中バイオマーカーや遺伝子多型などが、治療効果や短期的 QOL に与える影響の検討も行うことができる。

研究期間終了後においても、対象者の追跡を予定しており、様々な要因が長期的 QOL や予後に与える影響を検討することも可能である。また、本研究で採取した試料はバイオリソースバンクとして長期に渡って保存を行うため、将来の新たな仮説に対しても対応することができる。

本研究では、コホート研究に附随して、術後慢性痛であるリンパ浮腫に関する自己診断用の質問票を開発し、妥当性の検証も行う予定である。この自記式質問票により、痛みが慢性化し重症化する前に、リンパ浮腫の自己診断を行うことが可能となると考えられ、早い段階で緩和ケアを導入するために広く活用されることが期待される。

また、日常生活における困難やニーズについても調査するため、がん患者に対する支援のあり方についても有意義な情報が得られる。本研究では、20 歳以上から 80 歳未満までと、さまざまな年代の患者を

対象としている。食生活や身体活動などの生活習慣や、必要とする支援、情報などは、年代やライフステージにより異なっていることが考えられるが、本研究から得られる結果を詳細に分析することにより、さまざまな年齢の患者に有用な情報を提供できることが期待される。さらに、患者支援センターを設置することにより、本研究対象者への直接的支援とともに、がん患者の支援に関する方法的示唆も得られる。

本研究で創出されるエビデンスは、その質を評価した後、申請者が属する国立がんセンターがん対策情報センターなどから、患者や家族、医療関係者、拠点病院に対する情報として発信する予定であり、がん患者に対する政策決定の基礎資料となることが期待される。

E. 結論

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との共同研究や、単施設におけるコホート研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。

今年度は、2つのコホート研究「乳がん患者の多目的コホート研究 05」および「乳がん患者の多目的コホート研究 06」の対象者登録を進めるとともに、「乳がん患者の多目的コホート研究 07」、「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC」、リンパ浮腫の自記式質問票の妥当性研究の準備を開始し、研究デザインの開発や、研究計画書、質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。

来年度は、引き続きコホート研究 05 とコホート研究 06 の質問票の配布と回収を進めるとともに、コホート研究 07、コホート研究 NCC、リンパ浮腫質問票の妥当性研究を実施する。今後は、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC). - Rationale, Design, and Population Characteristics - . *Circulation Journal* 72(10);1563-8:2008.
- 2) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 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* 18(7);522-30:2008.
- 3) Inoue M, Yamamoto S, et al. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Am J Epidemiol* 168(4);391-403:2008.
- 4) 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* 26;1677-83:2008.
- 5) Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Itoh H, Usuda M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. *Sci Total Environ* 402;176-83:2008.

- 6) Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Sep 6 [Epub ahead of print]:2008.
- 7) Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2008 Nov 25 [Epub ahead of print]:2008.
- 8) Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Cancer Sci*;(in press):2009.
- 9) Ma E, Iwasaki M, Kobayashi M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Dietary Intake of Folate, Vitamin B2, Vitamin B6, and Vitamin B12, Genetic Polymorphism of Related Enzymes, and Risk of Breast Cancer: a Case-control Study in Japan. *Nutr Cancer*;(in press):2009.
- 10) Shimada N, Iwasaki M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Hamada GS, Nishimoto IN, Iyeyasu H, Motola J Jr, Laginha FM, Kurahashi N, Tsugane S. Genetic polymorphisms in estrogen metabolism and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *J Hum Genet* 2009 Feb 20. [Epub ahead of print]:2009.
- 11) Tanaka S, Yamamoto S, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S. Projecting the probability of survival free from cancer and cardiovascular incidence through lifestyle modification in Japan. *Preventive Medicine*;(in press):2009.
- 12) 溝田友里, 山本精一郎. III.乳がんのリスクファクター 世界のエビデンスと日本のエビデンス. *癌と化学療法* 35(13);2351-6:2008.
- 13) 下山直人. 疼痛緩和のガイドライン. *腫瘍内科* 2(5);399-405:2008.
- 14) 高橋秀徳, 下山直人, 他. 癌の痛みを上手にとるには. *外科治療* 99(6);580-90:2008.
- 15) 下山直人, 他. 緩和医療の最前線. *頭頸部癌* 34(3);300-4:2008.
- 16) 下山恵美, 下山直人, 他. がんと統合医療ー緩和医療. *モダンフィジシャン* 28(11);1605-7:2008.
- 17) 下山直人, 他. がん性疼痛を取り除くための薬剤の知識. *Expert Nurse* 24(10);33-9:2008.
- 18) 下山直人, 他. 研究プロジェクト②がん疼痛に対する代替療法・支持療法. *緩和医療学* 10(3);11-6:2008.
- 19) 下山直人. 緩和医療の現状と今後の展望. *東京都医師会雑誌* 61(4);75-9:2008.
- 20) 山本精一郎(作成委員). 乳癌診療ガイドライン 5. 疫学・予防 2008 年度版. 日本乳癌学会(編). 金原出版: 東京. 2008.
- 21) 高橋秀徳, 下山直人. 癌性疼痛と疼痛緩和. 中川和彦(編). *Cancer Treatment Navigator.メディカルレビュー社*: 東京. 2008. pp.272-3.
- 22) 下山恵美, 下山直人. 疼痛管理. 神田善伸(編). *造血幹細胞移植の基礎と臨床(上巻)*. 医薬ジャーナル社: 東京. 2008. pp.299-302.
- 23) 下山直人, 他. 疼痛のメカニズム. 東原正明(編). *癌緩和ケア*. 振興医学出版社: 東京. 2008. pp.6-9.
- 24) 岩瀬哲, 黒田佑次郎(作成委員). リンパ浮腫診療ガイドライン 2008 年度版. *リンパ浮腫診療ガイドライン作成委員会(編)*. 金原出版: 東京. 2009.

25) 黒田佑次郎, 岩瀬哲. がん医療における緩和ケア-Overview. 北原規, 相羽恵介(共編). 化学放射線療法プラクティカルガイド. 何山堂: 東京. 2009. pp.73-82.

2. 学会発表

- 1) 溝田友里, 山本精一郎, 岩崎基, 大橋靖雄, 安藤正志, 下山直人. 生活習慣や支持療法などが乳がん患者の予後に与える影響を調べる多目的コホート研究. 第46回日本癌治療学会, 名古屋, 2008, 11.
- 2) 溝田友里, 岩崎基, 安藤正志, 大橋靖雄, 山本精一郎. 生活習慣や支持療法などが乳がん患者の予後に与える影響を調べる多目的コホート研究: 研究計画と進捗. 第19回日本疫学会学術総会, 金沢, 2009, 1.
- 3) 溝田友里, 安藤正志, 岩崎基, 小野麻紀子, 口羽文, 小泉史明, 田村研治, 津田均, 北條隆, 吉田輝彦, 山本精一郎. 生活習慣や支持療法などが乳がん患者の予後に与える影響を調べる多目的コホート研究: 日常診療におけるコホート研究の研究デザイン. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋, 2009, 3.
- 4) 山本精一郎. 乳癌の疫学・予防・統計について. 第57回京滋乳癌研究会, 京都, 2009, 3.

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

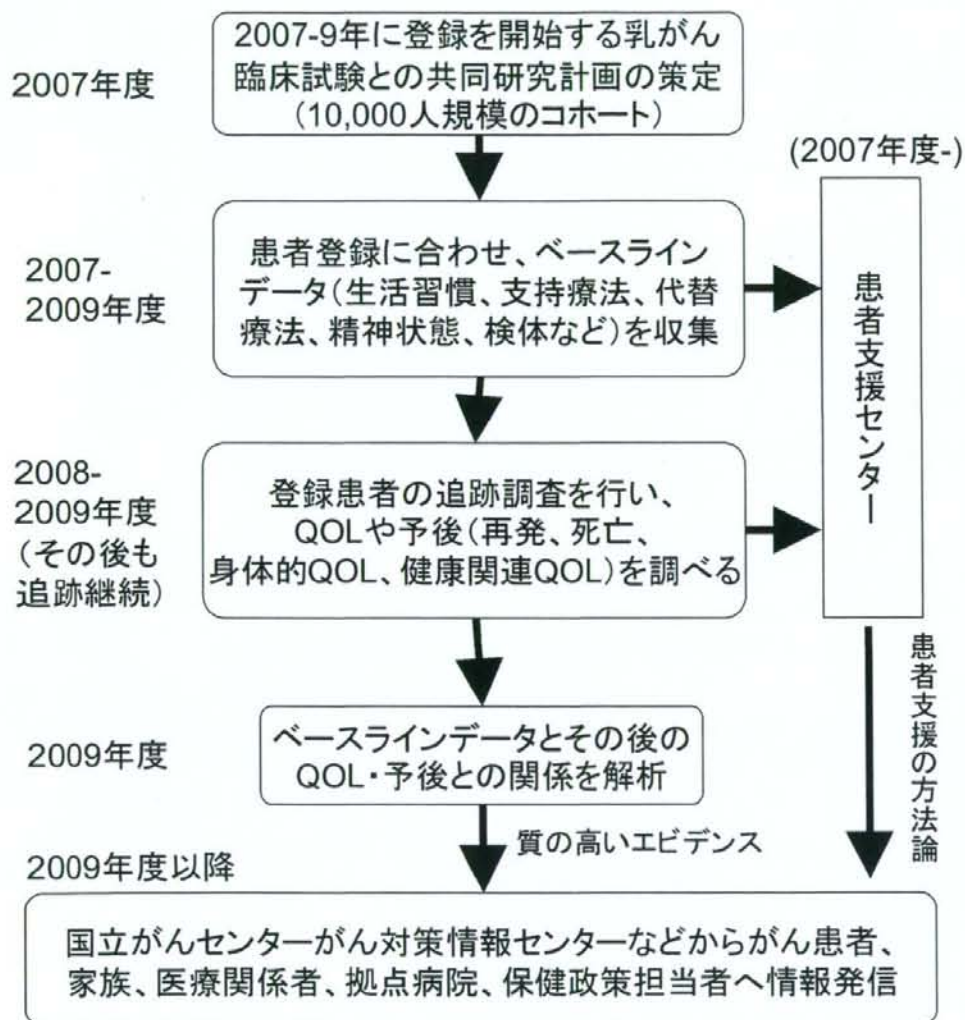


図1 研究の流れ図



図2 研究計画の概要

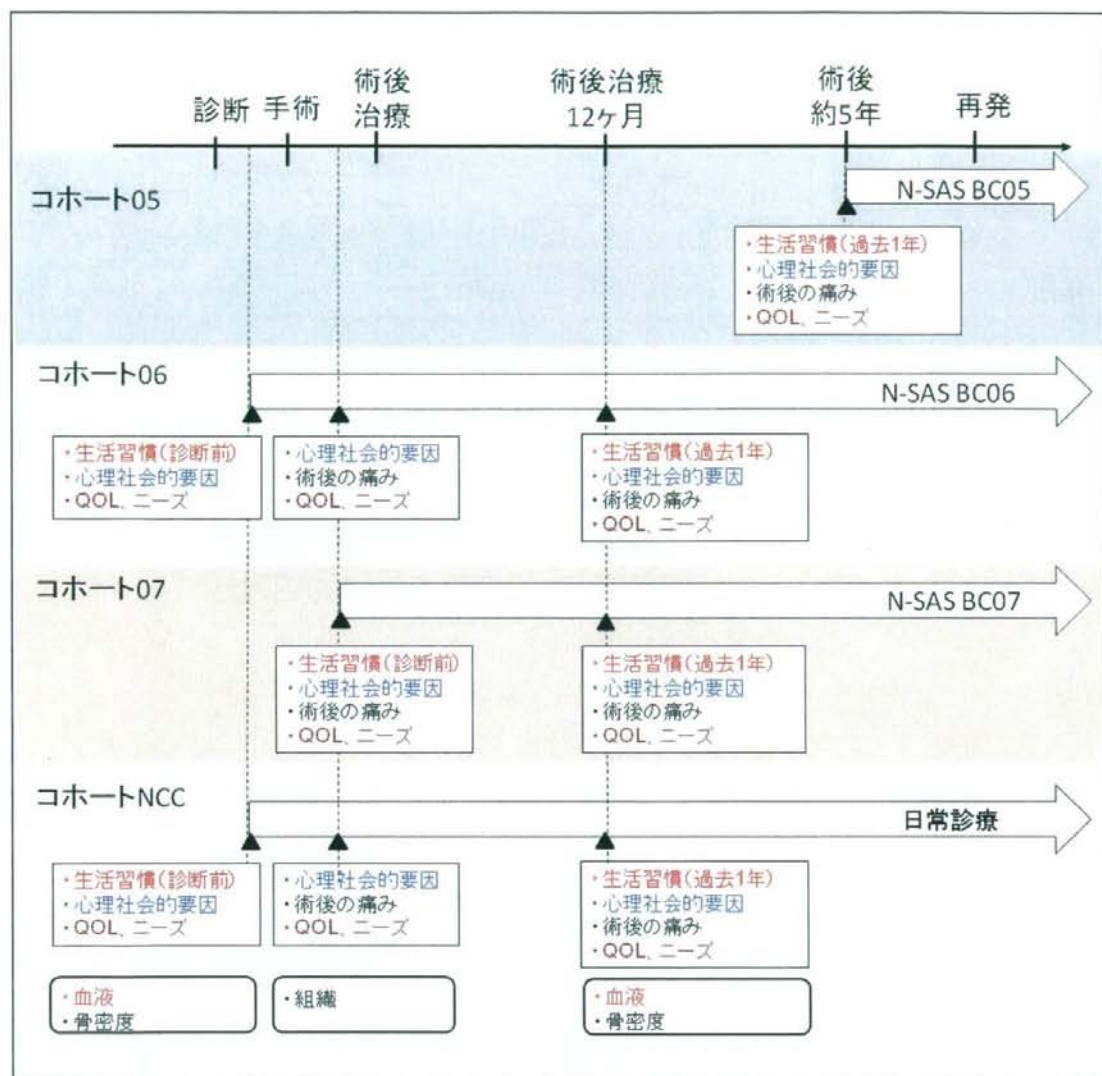


図3 調査のタイミングと調査項目

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 20 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、乳がん患者の多目的コホート研究 06

研究代表者

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

研究分担者

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

岩瀬 拓士 癌研究会有明病院乳腺科 部長

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 教授

研究協力者

溝田 友里 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 リサーチレジデント

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している。

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」および術前の乳がん患者 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、それぞれ「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」を行っている。乳がん患者の多目的コホート研究 05 は 2007 年 11 月に、乳がん患者の多目的コホート研究 06 は 2008 年 5 月にそれぞれ対象者の登録が開始され、2009 年 3 月末日までに、それぞれ 139 人、49 人から質問票の回答が得られている。

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。

乳がん患者の心理社会的な問題として、抑うつ傾向や hopeless、社会経済的な変化に起因するストレスなどが多くの研究によって示されている。しかし、これらの問題と予後との関連については、十分な検討が行われておらず、信頼に足るエビデンスも得られていない。しかし、長期におよぶ闘病を余儀なくされる乳がん患者においては、医学的な治療だけでなく、心理社会的な側面への支援も含む QOL 向上を目指したケアが望まれる。そのような支援への示唆を得るためには、エビデンスに基づいた、心理社会的要因と予後との関連の検討が不可欠であると考えられる。

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

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では、下記2つのコホート研究を実施する。

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)

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)

コホート研究 05 およびコホート研究 06 は、いずれも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)が実施主体となる臨床試験の共同研究として実施する。

以下、具体的な研究方法について記載する。

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(55 歳以上 80 歳以下)2500 人とする。

2) 曝露要因の収集

曝露要因は、無記名自記式質問票により収集する。臨床試験登録時に、対象者に担当医師を通じて質問票を配布し、自宅などで回答のうえ、郵送返却にて回答を得る(図 1)。

調査項目は生活習慣、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、ソーシャルサポート、psychological well-being、全般的 QOL、情報ニーズ、支援ニーズなどから成る。質問票は、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作成する。

3) Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間(disease-free survival, DFS)、Secondary endpoints は、全生存期間(overall survival, OS)および Health-related QOL (以下 HRQOL)とする。

4) 研究期間

研究期間は共同研究である臨床試験 N-SAS BC05 に準じ、登録期間は最初の対象者登録から 2 年、予定追跡期間は 5 年(最長 7 年)とする。

5) 分析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後に関する情報など)とリンクさせることによって、質問票項目とその後との予後との関連を調べる。

対象者の登録は 2007 年 11 月に開始され、今年度は引き続き、データ収集を進める。



図1 コホート研究 05 調査時期

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(60 歳以上 75 歳以下)1700 人とする。

2) 曝露要因の収集

コホート研究 05 と同様に、曝露要因は無記名自記式質問票により収集する。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)。

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、ソーシャ

ルサポート、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどである。

3) Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間、Secondary endpoints は全生存期間および HRQOL とする。

4) 研究期間

研究期間は共同研究である臨床試験 N-SAS BC06 に準じ、登録期間は最初の対象者登録から 3 年、予定追跡期間は 5 年(最長 8 年)とする。

5) 分析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後に関する情報など)とリンクさせることによって、質問票から得られるペーシングデータとその後の予後との関連を調べる。

今年度は、対象者の登録とデータの収集を開始する。

(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、および研究代表者の所属する国立がんセンター、臨床試験参加施設の倫理審査委員会の審査による研究実施承認が得られた場合のみ、対象者の登録を可能とする。プロトコールには対象者の安全やプライバシーの保護、十分な説明に基づく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。



図2 コホート研究 06 調査時期

C. 研究結果

コホート研究 05 については、2007 年 11 月より対象者の登録を開始し、本年度も引き続き対象者を行った。研究実施の承認については、昨年度の国立がんセンターに引き続き、臨床試験 N-SAS BC05 参加施設についても、2009 年 3 月末現在、臨床試験に参加する 84 施設のうち 71 施設において、本研究の研究実施に関する承認が得られた。臨床試験では、1 ヶ月あたり 15 人前後の対象者の登録があり、2009 年 3 月現在、臨床試験に登録された 170 人のうち、164 人にコホート研究 05 の質問票を渡し、うち 139 人から回答が得られている。

コホート研究 06 については、2008 年 4 月に国立がんセンターにおける研究実施の承認が得られた。臨床試験 N-SAS BC06 参加施設についても審査が行われ、2009 年 3 月末日までに、臨床試験に参加している 70 施設のうち 55 施設において本研究の研究実施に関する承認が得られた。臨床試験では、1 ヶ月あたり 10 人前後の対象者の登録があり、2009 年 3 月末現在、臨床試験に登録された 64 人のうち 56 人にコホート研究 06 の質問票を渡し、うち 49 人から回答が得られている。

D. 考察

本分担研究では、2 つの臨床試験の共同研究として、コホート研究 05、コホート研究 06 の立ち上げを行った。

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。

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、質問票を渡してからのタイムラグを考えると、質問票を渡すことができた患者のほぼ全員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、本研究への対象者の登録も増えることが期待できる。

しかし一方で、各施設の事情から、臨床試験に参加するすべての施設で本研究を行うことができるわけではなく、また本研究の対象者の登録は、共同研究である臨床試験の登録状況に依存するため、本研究独自の対象者登録体制を築くことが、今後の課題としてあげられる。

E. 結論

本分担研究では、臨床試験 N-SAS BC05、N-SASBC06 に登録予定の乳がん患者各 2500 人、1700 人を対象としてコホート研究 05、コホート研究 06 を実施している。今年度は、コホート研究 05 については、昨年度に引き続き、臨床試験参加者の本研究への登録を進め、コホート 06 については、倫理審査委員会の審査により研究実施の許可を得、コホートへの対象者登録を開始した。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、他の臨床試験とも共同研究を行うことによって、さまざまな時期にある乳がん患者を対象に加え、大規模コホートを設立していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC).— Rationale, Design, and Population Characteristics —. *Circulation Journal* 72(10);1563-8:2008.
- 2) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 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* 18(7):522-30:2008.
- 3) Inoue M, Yamamoto S, et al. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Am J Epidemiol* 168(4):391-403:2008.
- 4) Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Sep 6 [Epub ahead of print]:2008.
- 5) Tanaka S, Yamamoto S, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S. Projecting the probability of survival free from cancer and cardiovascular incidence through lifestyle modification in Japan. *Preventive Medicine*;(in press):2009.
- 6) 溝田友里, 山本精一郎. III.乳がんのリスクファクター 世界のエビデンスと日本のエビデンス. *癌と化学療法* 35(13):2351-6:2008.
- 7) 山本精一郎(作成委員). 乳癌診療ガイドライン 5. 疫学・予防 2008 年度版. 日本乳癌学会(編), 金原出版: 東京. 2008.
- 金沢, 2009, 1.
- 3) 溝田友里, 安藤正志, 岩崎基, 小野麻紀子, 口羽文, 小泉史明, 田村研治, 津田均, 北條隆, 吉田輝彦, 山本精一郎. 生活習慣や支持療法等が乳がん患者の予後に与える影響を調べる多目的コホート研究: 日常診療におけるコホート研究の研究デザイン. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋, 2009, 3.
- 4) 山本精一郎. 乳癌の疫学・予防・統計について. 第57回京滋乳癌研究会, 京都, 2009, 3.

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

2. 学会発表

- 1) 溝田友里, 山本精一郎, 岩崎基, 大橋靖雄, 安藤正志, 下山直人. 生活習慣や支持療法などが乳がん患者の予後に与える影響を調べる多目的コホート研究. 第46回日本癌治療学会, 名古屋, 2008, 11.
- 2) 溝田友里, 岩崎基, 安藤正志, 大橋靖雄, 山本精一郎. 生活習慣や支持療法などが乳がん患者の予後に与える影響を調べる多目的コホート研究: 研究計画と進捗. 第19回日本疫学会学術総会,