
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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 22 (2010) 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…… 21
山本 精一郎、岩崎 基、大橋 靖雄、溝田 友里
2. 乳がん患者の多目的コホート研究07…………… 33
山本 精一郎、岩崎 基、大橋 靖雄、溝田 友里
3. 乳がん患者の多目的コホート研究NCC…………… 37
山本 精一郎、安藤 正志、岩崎 基、口羽 文、溝田 友里
4. 乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発…………… 43
山本 精一郎、岩瀬 哲、溝田 友里、黒田 佑次郎

III. 付録

- 付録1：乳がん患者の多目的コホート研究07実施計画書
付録2：乳がん患者の多目的コホート研究NCC実施計画書
付録3：リンパ浮腫質問票の妥当性研究実施計画書

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

(別刷は別添)

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 21 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、乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。全体として数千人規模の登録を目標とする。

乳がん患者を対象とする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(コホート研究 05)」、「乳がん患者の多目的コホート研究 06(コホート研究 06)」、「乳がん患者の多目的コホート研究 07(コホート研究 07)」を実施しており、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(コホート研究 NCC)」を実施している。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や、乳がん患者コホートの比較対照群として一般住民コホートも実施している。さらに、研究に並行して電話相談を主とする患者支援を行い、本研究対象者への直接的支援とともに、より広い対象への支援方法を検討するパイロット研究を行っている。

今年度の活動として、コホート研究 05 およびコホート研究 06 は昨年度に引き続き対象者の登録を進め、2010 年 3 月末日までに、それぞれ 385 人、133 人からの質問票の回答が得られている。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についても、倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得、対象者の登録が開始された。2010 年 3 月末日までにコホート研究 07 は 7 人、リンパ浮腫質問票の妥当性研究では 43 人の対象者が登録され、ベースラインデータが得られている。コホート研究 05、06 については、ベースラインデータの解析を行い、ストレスや抑うつ傾向、ホープ、乳がんになったことによるポジティブな変化などの心理社会的要因の現状と代替療法の利用状況が明らかになった。また、本研究参加者・参加候補者を対象とするコールセンターにおいて、電話相談を主とする患者支援を継続して行っている。乳がん患者コホートの対照群として立ち上げた一般住民コホートについては、2010 年 3 月末日までに、1669 人が登録され、1284 人からベースラインデータが得られた。

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、ベースラインデータを収集するとともに、様々な項目についてベースラインデータの分析を進め、分析結果を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。

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
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
口羽 文 国立がんセンター研究所 研究員

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
小野 麻紀子 国立がんセンター中央病院
小泉 史明 国立がんセンター研究所
田村 研治 国立がんセンター中央病院
津田 均 国立がんセンター中央病院
北條 隆 国立がんセンター中央病院
吉田 輝彦 国立がんセンター研究所

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 방지 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。また、乳がん患者コホートの比較対照群として一般住民コホートも実施する。さらに、研

究に並行して電話相談を主とする患者支援を行っている。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。

附随研究として、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。また、乳がん患者コホートの比較対照群として一般住民コホートを行う。

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. 乳がん患者の多目的コホート研究

1) 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、500～700 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 1000 人を対象とする。

2) 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)。

3) 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。

4) 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。

3. リンパ浮腫妥当性研究

妥当性研究として、本研究で作成した質問票を用いて、関東および関西の5施設の乳腺外来において、乳がん患者 300人を対象に、患者による自己評価と International Society of Lymphology によるステージ分類および重症度分類をもとにリンパ浮腫専門医師・看護師が行う視診・触診と患側上肢体積の測定結果との比較により、質問票の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。

4. 一般住民を対象とするコホート研究

上記乳がん患者コホートにおける患者の生活習慣や心理社会的要因などの特徴を評価するための比較対照群として、今年度新たに、一般住民を対象とするコホート研究を実施することとした。一般住民コホートと患者コホートの比較を行うことにより、乳がん発症に関わる要因についても検討が行える。一般住民を対象とするコホート研究は、厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業「大腸内視鏡検診の有効性評価のためのランダム化比較試験(研究代表者 工

藤進英)」に組み込んで実施する。対象は臨床試験に登録される一般住民(予定対象者数 1万人)である。

乳がんコホート研究とほぼ同じ内容のコホート質問票を作成し、臨床試験参加時に配布し、郵送にて回収する。追跡情報は臨床試験で収集されるデータを用いる。

5. 患者支援

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、研究対象者に対し、研究内容を中心とする問い合わせ受付を行い、電話相談を主とする患者支援を実施する。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。また、すべての研究に関して、質問票への回答が得られた対象者には、個別の栄養計算結果票を返却することとし、食生活を見直すきっかけ作りも行う。

(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、臨床試験との研究の実施にあたっては、上記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

今年度までの研究結果をまとめたものを図 4 に示した。以下、順に述べる。

1. コホート研究 05

3 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。2010 年 3 月末現在、臨床試験 N-SAS BC05 に参加する 109 施設のうち 96 施設において本研究実施に関する承認が得られており、臨床試験に登録された 450 人のうち、430 人に本研究のベースライン質問票を配布し、うち 385 人から回答が得られている(89.5%)。

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。2010 年 3 月末現在、臨床試験に参加している 116 施設のうち 91 施設で、本研究に関して倫理審査委員会の承認を得た。2010 年 3 月末現在、臨床試験に登録された 188 人のうち、148 人に本研究のベースライン質問票を配布、うち 133 人から回答が得られている(89.9%)。

3. コホート研究 05、06 のベースラインデータの解析

2009 年 6 月末時点で得られたコホート研究 05(術後 5 年)の 197 人、コホート研究 06 の 1 回目(術前)の 69 人分のベースラインデータを用いて、心理社会面に関する項目および代替療法の利用状況について、解析を行った。

結果として、就労や経済、社会活動、周囲の人と

の関係、再発に関する不安など、乳がんに起因する具体的なストレスの頻度と強度が明らかになった。また、回答者の 2 割～3 割にうつ傾向がみられること(CES-D による)、ホープレベルは一般住民と同程度維持されていること(HHI による)、全体として、95%以上の回答者が、乳がんになったことによるポジティブな変化を感じていること、回答者の半数がサプリメント等の代替療法を利用した経験があること、現在代替療法に平均で 1 ヶ月あたり 1 万円の費用を費やしていることなど、代替療法利用者の約 2 割が「周りからのすすめで仕方なく」利用を開始したことなどが示された。

4. コホート研究 07

「HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法におけるトラスツズマブ単剤と化学療法併用に関するランダム化比較試験」への参加に同意した乳がん患者 300 人および附随研究である「HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法における観察研究」への参加に同意した乳がん患者 200～400 人を対象に、共同研究として「乳がん患者の多目的コホート研究 07」を行うこととした。

今年度は、研究計画書を完成させ、研究代表者が所属する国立がんセンターの倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得た。2009 年 10 月より対象者の登録が開始され、2010 年 3 月末現在、臨床試験に参加している 39 施設すべてで、本研究に関して倫理審査委員会の承認を得た。臨床試験に登録された 9 人全員に本研究のベースライン質問票を配布、うち 7 人から回答が得られている(77.8%)。

5. 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相互作用との関連を検討する。

今年度は研究計画書を完成させ、研究代表者が所属する国立がんセンターの遺伝子研究倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得た(2010年4月10日承認)。また、研究実施に向け、病院、研究所、がん対策情報センターなど施設内の関係各所との調整を行い、ワークフローを作成した。

2010年7月より対象者の登録が開始する予定である。

6. 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、患者自身が評価を行うための診断基準に準じた自記式質問票の開発を行っている。

今年度は、研究計画書および質問票を完成させ、研究代表者が所属する国立がんセンターおよび、参加が予定されていた5施設すべてに関して、倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認が得られた。2009年10月より対象者の登録が開始され、2010年3月末までに、43人の対象者から研究参加の同意を得て、データの収集が開始された。

7. 一般住民を対象とするコホート研究

今年度は、研究計画および質問票を作成し、対象者の登録も開始した。対象は、2009年6月より登録が開始された「大腸内視鏡検診の有効性評価のためのランダム化比較試験」に登録される一般住民(予定対象者数1万人)である。2010年3月末現在、臨床試験に登録された1599人全員に質問票を配布し、1284人から回答が得られている。

8. 患者支援

昨年度に引き続き、NPO法人日本臨床研究支援ユニット内のコールセンターにて研究参加者や参加候補者と対象とする問い合わせ受付を行った。問い合わせを受けるスタッフである乳がんサバイバーに対し、研究内容などに関する研修を行い、受けた問い合わせ内容の蓄積およびマニュアル化も行った。ま

た、質問票への回答が得られた研究参加者全員に、個人の栄養計算結果と栄養素に関する解説を返却している。

さらに今後、情報提供や研究結果の還元などの患者支援の主たるツールとして、本研究のサイトを立ち上げることとし、今年度はその実施に向け、サイトの構成の検討やコンテンツの作成を行った。

D. 考察

今年度は、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、臨床試験の共同研究である、高齢乳がん患者を対象としたコホート研究07を立ち上げた。多施設臨床試験の共同研究として実施するメリットには、第一にコホート研究に必要な数百～数千人規模のサンプルサイズを全国規模で確保しやすい点、第二に予後に影響を与えると考えられる、治療に関する情報や臨床情報が正確に得られる点、第三に対象者の予後の追跡が行える点があげられる。

しかし、問題点として、研究の進捗(対象者の登録)が臨床試験の進捗に依存する点と、さまざまな施設において実施するため、質を担保された試料の採取が困難な点がある。本研究においても、コホート研究05、06はそれぞれ1か月あたり10～15人程度の対象者が登録され、着実に登録者数を増やしているが、当初の目標に比べ遅れがみであり、本研究独自の対象者登録体制を築くことが課題であった。

そこで、本研究では、単施設での試料の採取も含めたコホート研究として、コホート研究NCCを実施することとした。コホート研究NCCでは、コホート研究と同様の仮説の検証に加え、血中バイオマーカーや遺伝子多型と予後との関連を検討することも可能となる。

本研究は今年度が3年目となるが、今年度までに、乳がん患者数百～数千人規模の3つの臨床試験の附随研究として、コホート研究を実施するとともに、日常診療においても患者の登録が行える研究枠組みを作成した。臨床試験の登録が順調に進んでいることや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登録が行えるようになれば、本研究への協力者が劇的に増加することが期待できる。研究期間の3年間で、研究枠組みおよび対象者登録のシステムがほぼ確立されたため、現在のペースで順調に登録数が増加すれば、数年の間に、数千人規模という、世界最大の乳がん患者コホートとなることが見込まれる。

本研究の研究期間内における成果として、複数のコホートによる乳がん患者400人以上のベースラインデータがすでに得られており、解析を進めていることがあげられる。ベースラインデータの解析により、ストレスや抑うつ傾向、ホープ、乳がんになったことによるポジティブな変化などの心理社会的要因の現状と代替療法の利用状況が明らかになった。さらに解析を進めることにより、乳がん患者の生活習慣、支持療法、代替療法利用などの実態や、心理社会的要因の現状、罹患してからの年数の経過による各要因の変化、および要因間の関連やそれらが短期的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。さらに今後は、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える。また、採取した試料の保存を行うため、将来の仮説に対して対応することもできる。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、数年後には対象者のなかでも予後に違いが生じてくるため、生活習慣など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が可能となる。

本研究で開発し、今年度妥当性の検証を進めているリンパ浮腫診断のための自記式質問票により、痛みが慢性化し重症化する前に自己診断する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、この質問票が広く活用されることが期待される。

また、今年度より、一般住民を対象とするコホート研究を開始し、すでに1000人以上のベースラインデ

ータが得られている。この一般住民コホートと乳がん患者コホートとの比較により、患者の生活習慣や心理社会的要因などの特徴を明らかにすることができるとともに、乳がん発症に関連する要因の探索も可能となる。

本研究では、乳がん患者の日常生活における困難やニーズについても調査を行っているため、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。さらに、相談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、がん患者の支援に対する方法論的示唆も得られる。

本研究で創出されるエビデンスは、その質を評価した後、研究代表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。さらに、本研究の枠組み内においても、患者に研究の進捗や成果などの情報提供を行うサイトを立ち上げることとし、現在コンテンツの作成を進めている。

本年度が最終年度となるが、3年の研究期間内において大規模患者コホートを開始する枠組みを設定するという、本研究の当初の目的は達したと考える。今後、患者の登録と追跡調査を続けることにより、研究成果の創出が期待できるが、体制と結果のさらなる充実のために研究費の獲得を目指したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【書籍】

- 1) 山本精一郎、溝田友里。2. 予防・家族性乳癌 1) 一次予防。戸井雅和。みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床。医薬ジャーナル社。大阪
- 2) 安藤正志。新規に承認された抗癌剤。佐藤隆美ら。What's New in Oncology。南山堂。東京
- 3) 南雲吉則、岩瀬哲。乳癌大百科。南雲吉則。乳

癌大百科. 主婦の友社. 東京

【雑誌】

- 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.* 116. 401-11. 2009
- 5) Saito T, Yamamoto S, et al. Power-Frequency Magnetic Fields and Childhood Brain Tumors: A Case-Control Study in Japan. *J Epidemiol* 2010. 20. 54-61. 2010
- 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, polymorphisms in the CYP17, CYP19, 17 β -HSD1 and SHBG genes, and risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Nutr Cancer.* 62. 466-75. 2010
- 7) 溝田友里, 山本精一郎. 乳がん疫学の最新の動向. 最新医学. in press.
- 8) Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Miura T, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Willett WC, Tsugane S. Plasma tea polyphenol levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* released online.
- 9) Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S; the Japan Public Health Center -Based Prospective Study Group. Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Cancer.* released online.
- 10) 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.* 100(5). 927-33. 2009
- 11) 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.* 20(5). 567-80. 2009
- 12) Ma E, Iwasaki M, Ishihara J, Hamada GS, Nishimoto IN, Carvalho SM, Motola J Jr, Laginha FM, Tsugane S. Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *BMC Cancer.* 9(1). 122. 2009
- 13) 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, vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Japan. *Nutr Cancer.* 61(4). 447-56. 2009
- 14) 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.* 54(4). 209-15. 2009
- 15) 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.* 54(4). 209-15. 2009
- 16) Miura K, Nakagawa H, Harada A, Ohashi Y et al: Four Blood Pressure Indexes and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in Japanese Men and Women A Meta-Analysis of 16 Cohort Studies. *Circulation.* 119. 1892-8. 2009
- 17) Kodama S, Saito K, Tanaka S, Ohashi Y et al: "Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis." *JAMA.* 301. 2024-35. 2009
- 18) Kondo-Endo K, Nakagawa H, Katsunuma T, Ohashi Y et al. "Development and Validation of a Questionnaire Measuring Quality of Life in Primary Caregivers of Children with Atopic Dermatitis (QPCAD)". *British Journal of Dermatology.* 161. 617-625. 2009.
- 19) Ohashi Y, Watanabe T, Sano M, Koyama H. et al. Efficacy of Oral Tegafur-Uracil(UFT) as Therapy as Compared with Classical Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil(CMF) in Early Breast Cancer: a Pooled Analysis of Two Randomized Controlled Trials(N-SAS-BC 01 Trial and CUBC Trial). *Breast Cancer Res Treat.* released online.
- 20) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Ohashi Y, et al. Effect of Daily Oral Minodronate on Vertebral Fractures in Japanese Postmenopausal Women with Established Osteoporosis: a Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Osteoporos.* 20. 1429-38. 2009
- 21) 岩瀬哲、北村薫. リンパ浮腫診療における Evidence Based Recommendations. *リンパ学.* in press.
- 22) 黒田佑次郎、岩瀬哲. 乳がん患者の更年期症状とQOLの関係について. *総合病院精神医学.* in press.
- 23) 黒田佑次郎、岩瀬哲. がん告知時に始まる緩和医療. *臨床腫瘍プラクティス.* Vol.5 No.2. 110-112. 2009
- 24) 黒田佑次郎、岩瀬哲. リハビリテーションとサイコオンコロジーの連携について. *Journal of Clinical Rehabilitation.* Vol.18 No.10. 888-894. 2009
- 25) 岩瀬哲、小島博之. 今いちばん新しい がん治療・ケア 実践ガイド. *エキスパートナース.* 7月号. 28-50. 2009
- 26) Kawaguchi T, Iwase S, Kuroda Y. "Chemotherapy with low-dose capecitabine as palliative treatment in a patient with metastatic breast cancer: A case report". *Cases Journal.* in press.
2. 学会発表
- 1) 溝田友里, 安藤正志, 岩崎基, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者の多目的コホート研究 ベースラインデータの集計結果. 第47回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2009.
- 2) 溝田友里, 寺本藍, 岩崎基, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者の多目的コホート研究ベースラインデータ:術後5年時点における代替療法の使用状況. 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会, 東京, 2010.
- 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

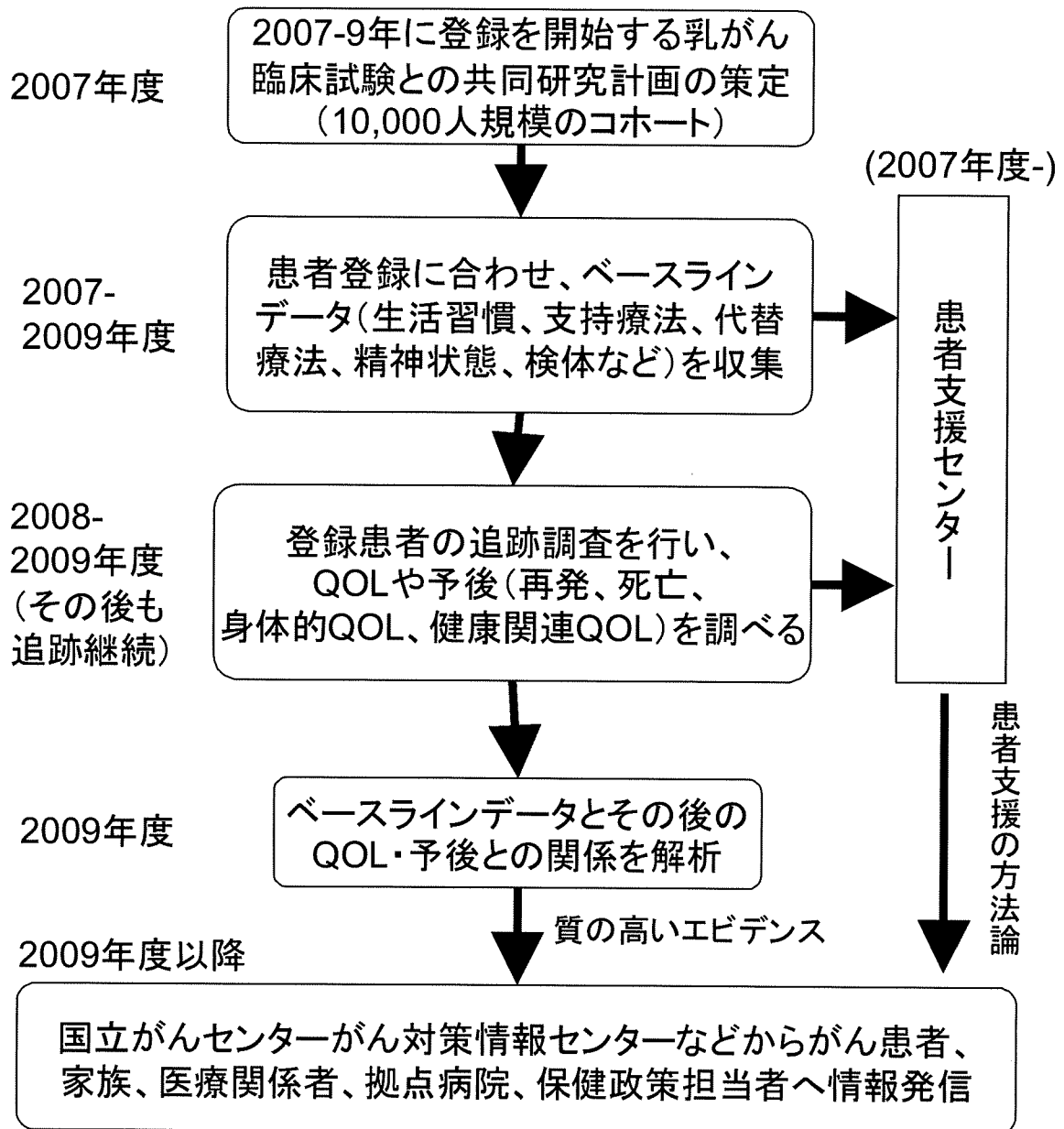


図1 研究の流れ図

乳がん患者の多目的コホート研究

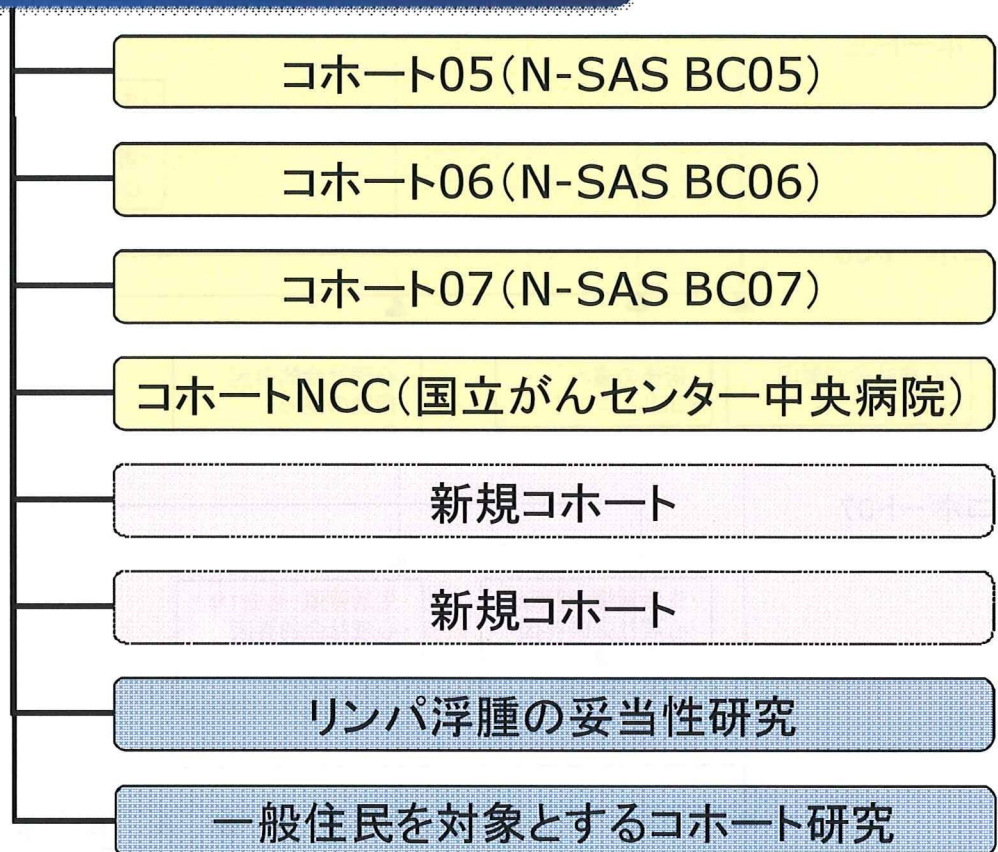


図2 研究計画の概要

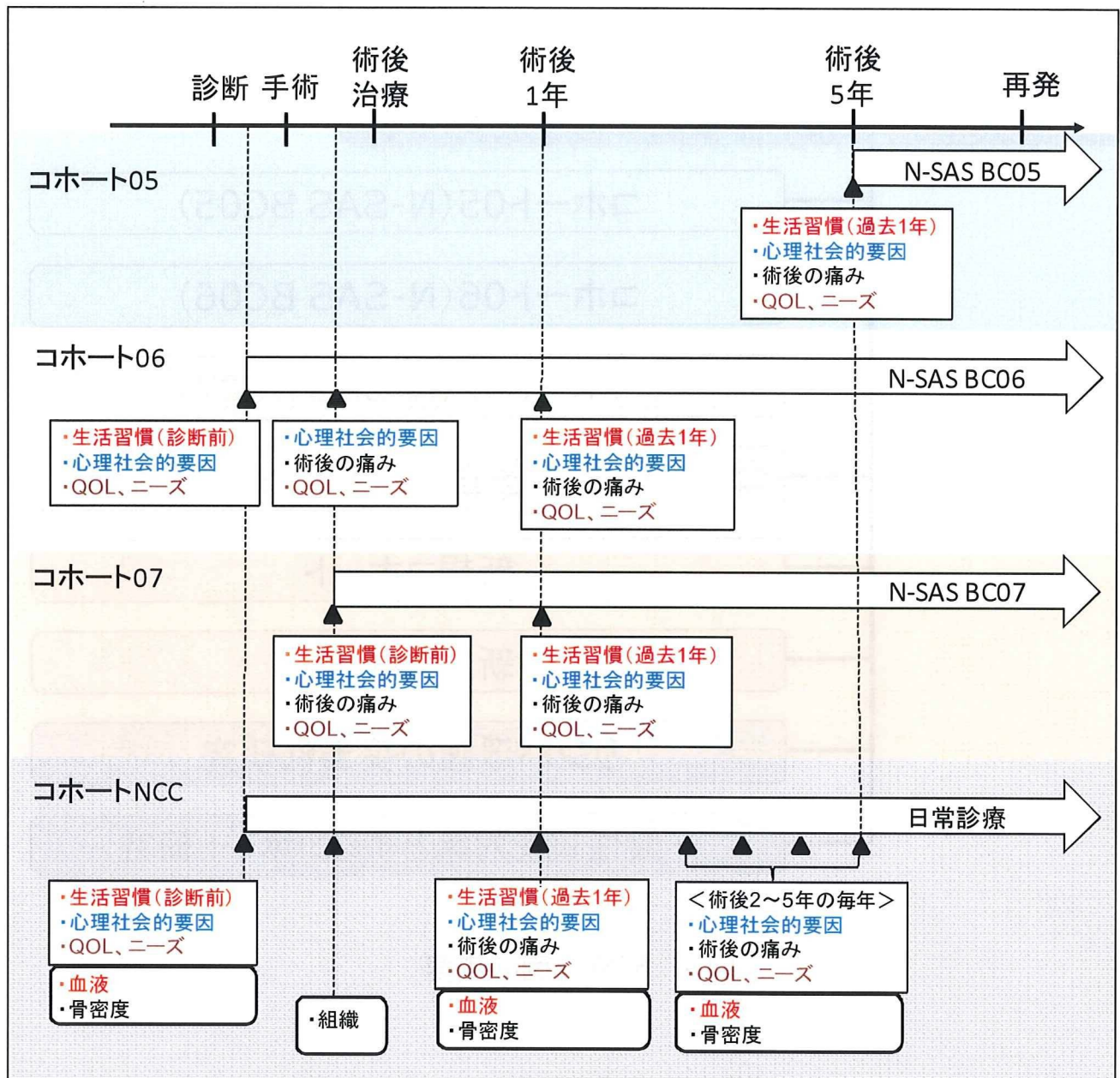


図3 調査のタイミングと調査項目

	予定 登録数	進捗(2010年3月31日現在)	
コホート05 (N-SAS BC05)	2500人	2007年11月～ 対象者登録中	・96施設のIRB承認 ・430人に質問票配布、うち385人から回答 (89.5%)
コホート06 (N-SAS BC06)	1700人	2008年5月～ 対象者登録中	・91施設のIRB承認 ・148人に質問票配布、うち133人から回答 (89.9%)
コホート07 (N-SAS BC07)	500～ 700人	2009年10月～ 対象者登録中	・39施設のIRB承認 ・9人に質問票配布、うち7人から回答 (77.8%)
コホートNCC	1000人	2010年6月～ 対象者登録 開始予定	・NCC遺伝子解析研究倫理審査委員会で 承認(2010年4月)
リンパ浮腫 妥当性研究	200人	2009年10月～ 対象者登録中	・5施設のIRB承認(計5施設参加予定) ・43人が登録
一般住民を 対象とする コホート研究	10000人	2009年6月～ 対象者登録中	・1599人に質問票配布、うち1284人から 回答(80.3%)

図4 研究対象者の登録状況

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 21 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

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

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

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

研究要旨:

本研究班では、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。全体として数千人規模の登録を目標とする。

本分担研究では、術後 5 年経過時点の乳がん患者 2500 人を登録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」および術前の乳がん患者 1700 人を登録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、2010 年 3 月末日までに、それぞれ 385 人、133 人がコホート研究への参加に同意し、質問票を返信した。

ベースラインデータの解析により、就労や経済、社会活動、周囲の人との関係、再発に関する不安など、乳がんに起因する具体的なストレスの頻度と強度が明らかになった。また、回答者の 2 割～3 割にうつ傾向がみられること (CES-D による)、ホープレベルは一般住民と同程度維持されていること (HHI による)、全体として、95% 以上の回答者が、乳がんになったことによるポジティブな変化を感じていること、回答者の半数がサプリメント等の代替療法を利用した経験があること、現在代替療法に平均で 1 ヶ月あたり 1 万円の費用を費やしていることなど、代替療法利用者の約 2 割が「周りからのすすめで仕方なく」利用を開始したことなどが示された。

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、ベースラインデータを収集するとともに、様々な項目についてベースラインデータの分析を進め、分析結果を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、予後が比較的良好いため、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 hopelessness、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、臨床試験に登録予定の乳がん患者(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) 解析方法

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。

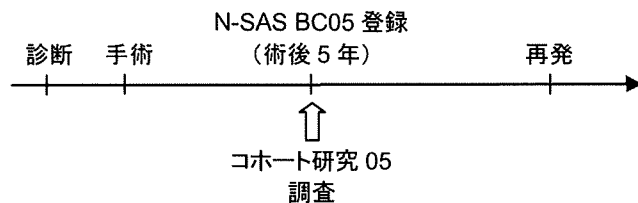


図1 コホート研究 05 調査時期

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、臨床試験に登録予定の乳がん患者(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) 解析方法

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ベースラインデータとその後の予後との関連を調べる。

本年度は昨年度に引き続き、対象者の登録とデータ収集を進める。また、既登録者を対象としてベースラインデータの解析を行う。

(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「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を得てから、対象者の登録を行うものとする。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、本研究を遂行している。

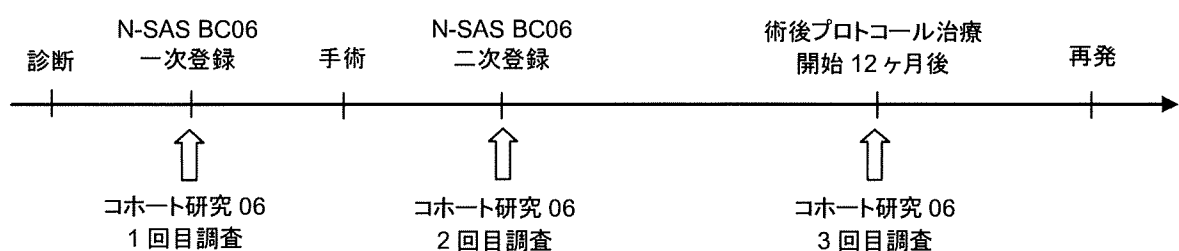


図2 コホート研究 06 調査時期