

C. 研究結果

1. 対象者登録状況

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順次審査中であり、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、本研究の研究実施に関する承認が得られた。臨床試験に登録された 450 人のうち、430 人にコホート研究 05 の質問票を渡し、うち 385 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順次審査中であり、2010 年 3 月末日までに、臨床試験に参加している 116 施設のうち 91 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。臨床試験に登録された 188 人のうち 148 人にコホート研究 06 の質問票を渡し、うち 133 人から回答が得られている。

2. ベースライン集計結果

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。

心理社会面については、乳がん起因するストレスに関して、頻度と強度を尋ねた結果を集計した。抑うつ傾向については、CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Radloff, 1977) の日本語版を用い、精神健康の良好さの指標としてホープを、HHI (Herth Hope Index; Herth, 1992) 日本語版を用いて測定した結果を集計した。また、先行研究や乳がん患者へのヒアリングをもとに本研究で作成した尺度を用いて、Perceived Positive Change (乳がんになって「得たもの」) についても解析を行った。

1) 回答者の属性

解析対象者の年齢はコホート研究 05、06 ともにほぼ同じで、50 歳代が 3 割、60 歳代が 3 割だった (図 1)。婚姻状況については 7 割が結婚・再婚・内縁であり、4 割が専業主婦、2 割が非正規従業員・パートタイマーで、常勤の職を持つものは 1 割だった (図 2、3)。主に通院している医療機関の所在地域は東京が最も多く、次いで愛知県、大阪府、北海道だった (図 4)。

コホート05 (N=197) コホート06 (N=69)

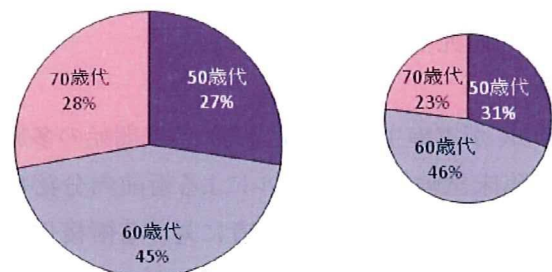


図 1 回答者の年齢

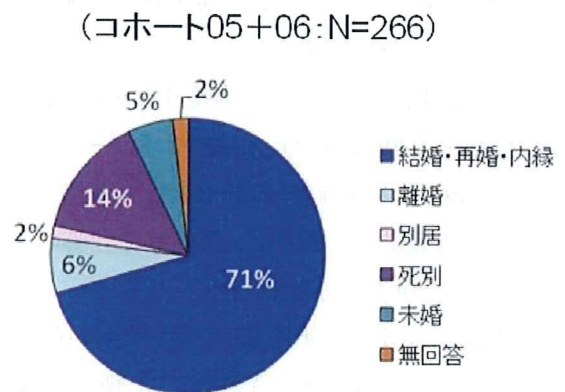


図 2 回答者の婚姻状況

(コホート05+06: N=266)

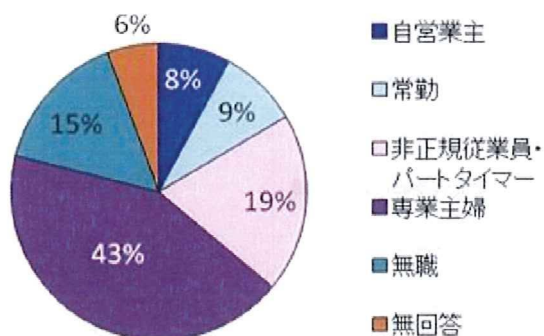


図3 回答者の職業

(%) (コホート05+06: N=266)

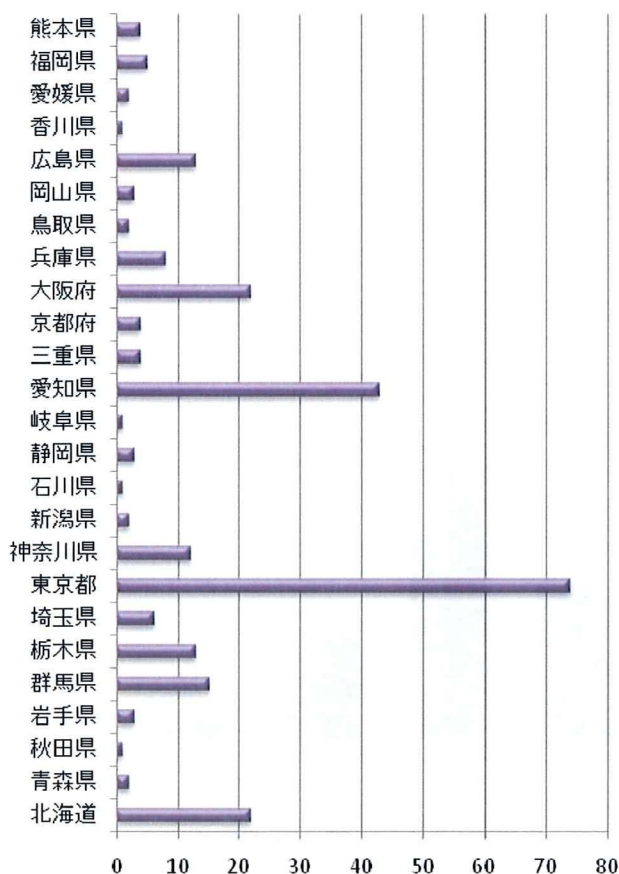


図4 主に通院している医療機関の所在地域

2) 心理社会面

(1) ストレス

心理社会面については、乳がん起因するストレスに関して、頻度と強度を尋ねた。乳がんになったことに起因するストレスの有無については、仕事や経済面の困難、社会活動や趣味やたのしみなど減少はコホート 06(術前)で多く、性生活における困難や容姿に関する問題、「好きなものを好きにだけ食べられなくなった」はコホート 05(術後 5 年)が多い。再発や病気の悪化に関する不安はどちらも多く、それぞれ 73.9%が感じていた(表 1)。

それぞれのストレスについて、出来事や状況が当てはまると回答した人にストレスの強度について尋ね、「強いストレスを感じた」=3、「中程度のストレスを感じた」=2、「弱いストレスを感じた」=1、「まったくストレスを感じなかった」=0 として得点化し、平均値を算出した結果を図 5 に示した。全体として、コホート 05(術後 05)よりもコホート 06(術前)の回答者の方がストレスを強く感じている傾向がみられた。コホート 06 回答者で特に強くストレスを感じていたのは、仕事や経済、役割、周囲の人との関係、容姿に関するストレスだった。また、再発など病気の悪化に関する不安は、コホート 05、06 ともに強いストレスとなっていた(図 5)。

表 1 乳がん起因するストレスの有無 (%)

	コホート05 (N=197)		コホート06 (N=69)
仕事で困難が生じた	13.8	<	23.2
経済面で困難が生じた	15.2	<	26.1
社会活動や社会参加の機会が減った	15.2	<	27.5
家庭での役割に困難が生じた	11.7		14.5
趣味やたのしみが減った	20.8	<	34.8
家族との関係が悪化した	4.1		7.3
友人との関係が悪化した	6.1		1.5
再発など病気の悪化について不安がある	73.9		73.9
性生活に困難が生じた	14.7	>	1.5
容姿や見た目が以前よりも悪くなったと感じる	32.0	>	10.1
医療や治療に対する不満がある	5.6		1.5
主治医など医療従事者との関係に不満がある	4.6		0.0
好きなものを好きにだけ食べられなくなった	22.5	>	15.9

注) 経験があったと答えた人の割合 (%)

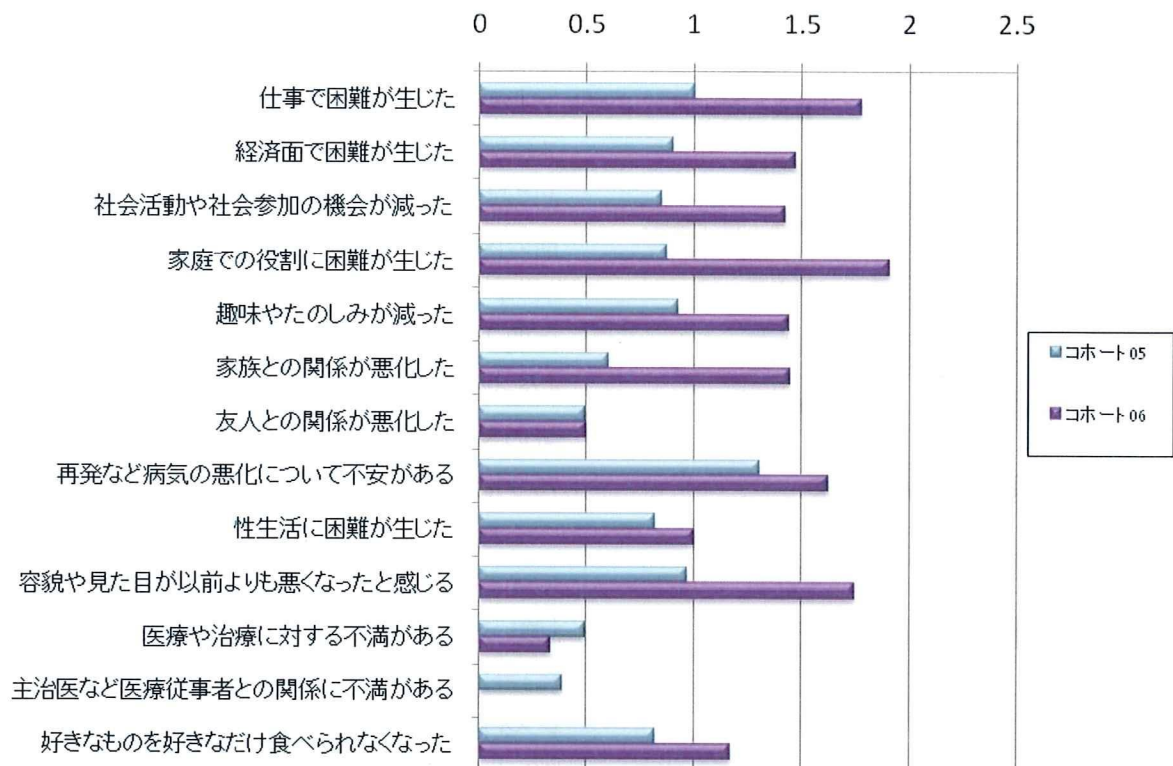


図5 乳がん起因するストレスの強さ

(2) 抑うつ傾向

抑うつ傾向については、CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Radloff, 1977) の日本語版を用いた。CES-D は抑うつ傾向を調べるための尺度で、過去 1 週間における「物事に集中できない」「ゆううつだ」など 20 項目について、4 段階の選択肢（「1 日未満」～「5 日以上」）で答える。4 段階の選択肢それぞれ 0-1-2-3 点を与える（合計得点の範囲は 0～60 点）。単純加算した合計点が高いほど、抑うつ傾向が疑われ、合計得点が 16～26 点で軽度なうつ状態、27 点以上の場合、重度なうつ状態が疑われる。

CES-D 得点の分布を図6に示す。平均値はコホート05が11.5点、コホート06が12.9点だった。また、うつ状態が疑われる16点以上はコホート05で22.3%、コホート06で30.9%だった(図6)。

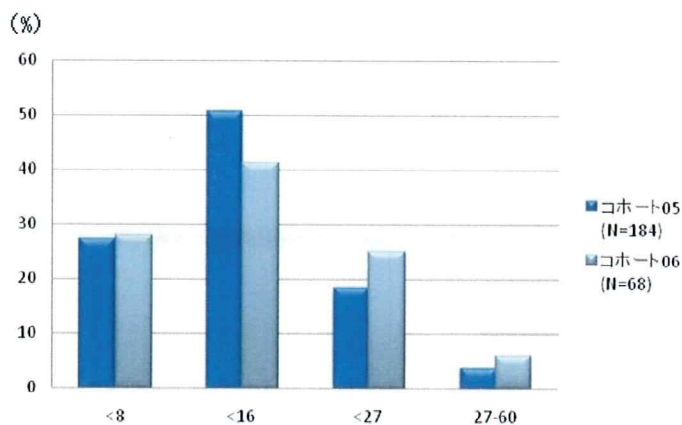


図6 CES-D 得点の分布

(3) ホープ

精神健康の良好さの指標としてホープを、HHI (Herth Hope Index; Herth, 1992) 日本語版を用いて測定した。HHI は、人が病気などの困難な状況やストレスの多い状況に直面したときに、生きる意味や意欲を見出せているか否かを調べる尺度で、「わたしは困難のまっただ中でも可能性を見出すことができる」など 12 項目について、4 段階の選択肢(「全くそう思わない」～「とてもそう思う」)で答え、それぞれに 1-2-3-4 点を与える(合計得点の範囲は 12~48 点)。単純加算した合計点が高いほど、ホープレベルが高い(生きる意味や意欲を見出せている)と考えられる。

HHI 得点の分布を図 7 に示す。平均値はコホート 05 が 36.0 点、コホート 06 が 36.1 点だった。また、得点の分布でも、8 割以上の回答者が 31 点以上の高得点となっていた(図 7)。

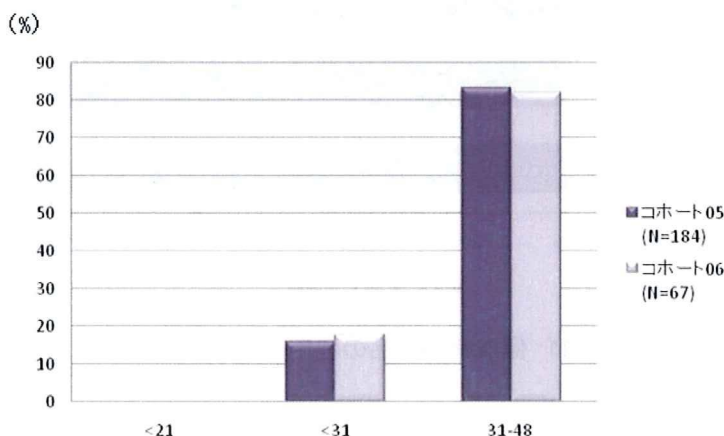


図 7 HHI 得点の分布

(4) Perceived Positive Change (乳がんになって「得たもの」)

病気などのトラウマティックな経験や逆境は、経験した人に抑うつなどの負の影響をもたらす一方で、「得たものがあると感じられること」(正の影響)をももたらすことが知られている。このような正の影響は Perceived Positive Change などと呼ばれ、近年注目されている概念である。本研究では、先行研究や乳がん患者へのヒアリングをもとに尺度を作成した。

「精神的な強さが強くなった」「人や社会のために役立ちたいという思いが強くなった」など 9 項目について、4 段階の選択肢(「全くそう思わない」～「とてもそう思う」)で答え、変化がない場合に 0 点、あった場合に 1 点を与える(合計得点の範囲は 0~10 点)。単純加算した合計点が高いほど、ポジティブな変化を感じていると考えられる。

Perceived Positive Change の得点の分布を図 8 に示す。平均値はコホート 05 が 6.4 点、コホート 06 が 5.7 点だった。得点の分布をみると、コホート 05、06 ともに、95%以上の回答者が 1 つ以上のポジティブな変化を感じていた。また、コホート 05(術後 5 年)では、約 3 割の回答者が 10 項目中 9 項目のポジティブな変化について、あてはまると回答していた(図 8)。

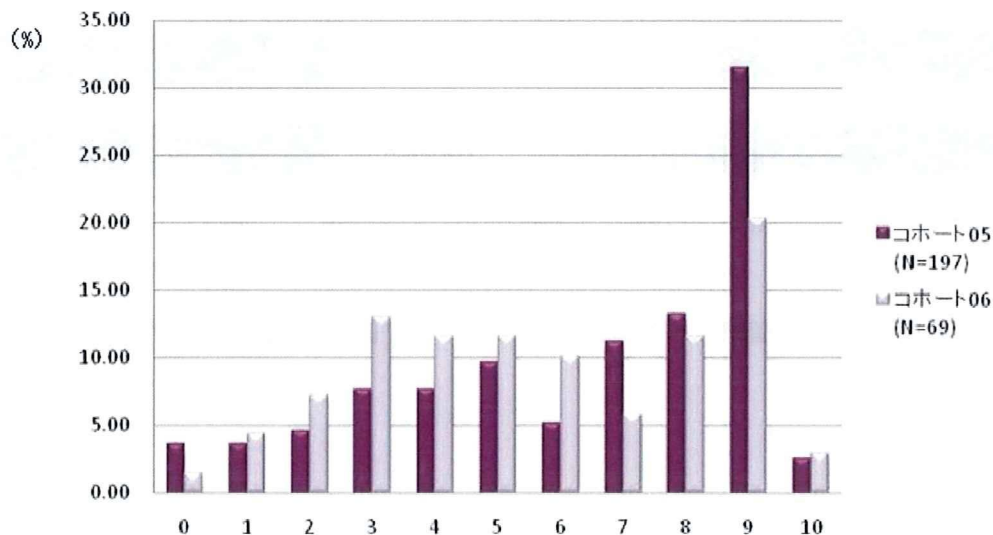


図 8 Perceived Positive Change の得点の分布

3) 代替療法の利用

術後の代替療法利用状況について、コホート研究05(術後5年)の回答者197人分のデータの解析を行った。

(1) 代替療法に対する関心

代替療法をサプリメント等の健康補助食品と、鍼・灸・ヨガ等の健康法やその他の代替療法に分けて、関心および利用経験について尋ねた。関心については、健康補助食品に対しては、15%がおおいに興味がある、48%が少し興味があると回答した。健康法やその他の代替療法に対しては、11%がおおいに、39%が少し興味があると回答した。年代別にみると、比較的若い年代のほうが、関心が高い傾向がみられた(図9、10)。

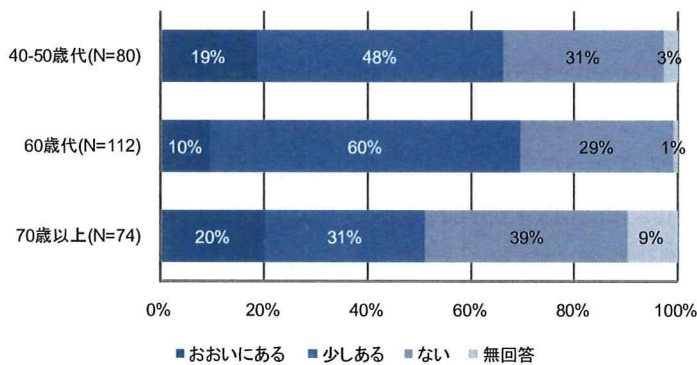


図9 健康補助食品への興味

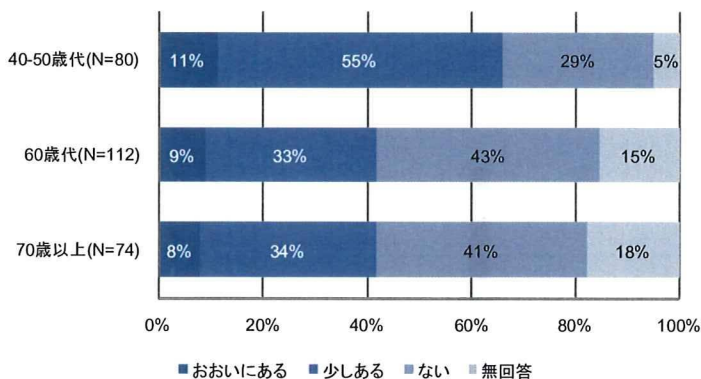


図10 健康法やその他の代替療法への興味

(2) 乳がん発症後の代替療法の利用経験

利用経験については、回答者の47%が、健康補助食品を利用したことがあると回答し、20%が健康法やその他の代替療法を利用したことがあると回答した。年代別にみると、70歳以上では、健康補助食品が少なく、健康法等がやや多い傾向がみられた(図11、12)。利用している代替療法の具体的な内容に関しては、健康補助食品ではプロポリス、ビタミン系、アガリクス、カルシウム、青汁などがあげられた。その他の代替療法では、ヨガ、太極拳、鍼、灸などがあげられた(図13)。

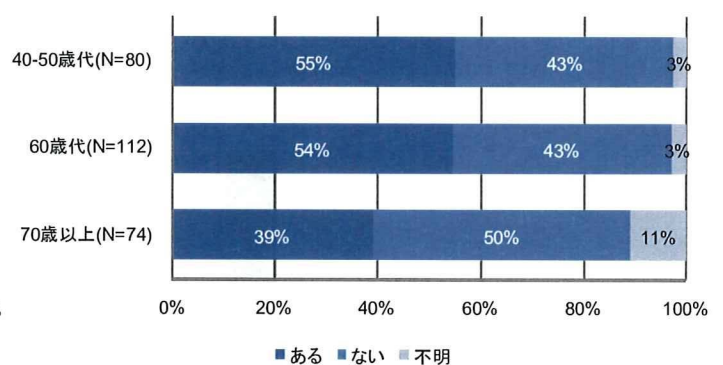


図11 健康補助食品の利用経験の有無

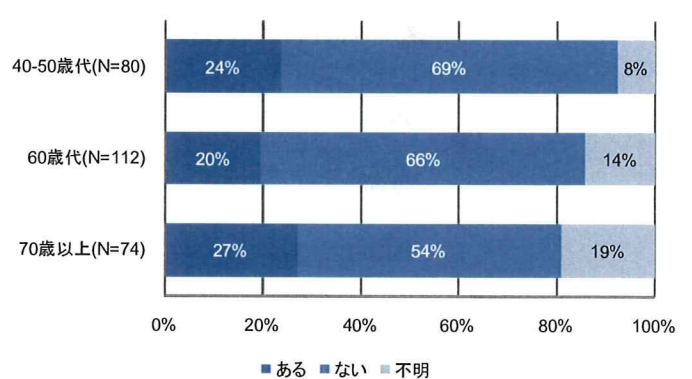


図12 健康法やその他の代替療法の利用経験の有無

1. 代替医療体系 (Alternative Medical Systems) 漢方薬(2)	3. 精神・身体インターベンション (Mind-Body Interventions) ヨガ(4)
2. 生物学に基づく療法 (Biologically Based Therapies) ビタミン系(16) カルシウム系(11) 青汁(8) フコイダン(コンブ、ワカメ、モズク、メカブなど褐藻類の粘質物に多く含まれる硫酸多糖の一種)(3) プルーン(3) 霊芝(キノコの種類)(3) セサミン(3) クロレラ(2) メシマコブ(キノコの種類)(2) プロポリス(18), アガリクス(12), イソフラボン(2)	4. 整体や身体を基礎とした方法 (Manipulative and Body-Based Methods) 鍼(2) 灸(2) 太極拳(3) 岩盤浴(2) マッサージ(2)
	5. エネルギー療法 (Energy Therapies) 2人以上の回答はなかったが、気功(1)など

図 13 代替療法の具体例(N=134)

(3) 代替療法の個数と費用

現在、代替療法を利用している人に、利用している個数を尋ねたところ、サプリメント等の健康補助食品利用者では半数が 2 種類以上を利用しており、2 割が 3 種類以上を併用していた。健康方法やその他の代替療法利用者では 8 割が 1 種類のみだった(図 14)。

1 か月あたりの費用については、健康補助食品は平均 10,462 円で、その他の代替療法は 8,105 円だった(表 2)。また、分布をみると、健康補助食品、その他の代替療法ともに 1 万円程度までが中心となっていた(図 15)。

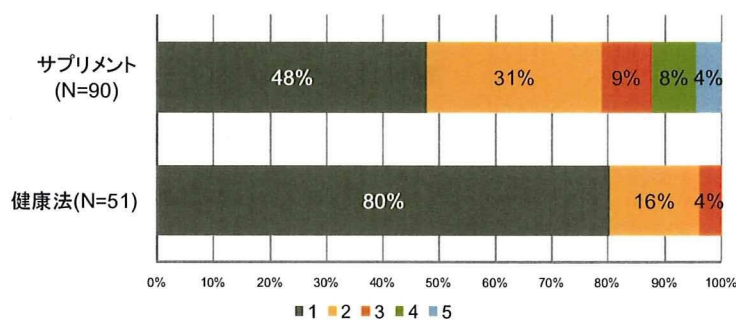


図 14 健康補助食品の利用経験の有無

表 2 代替療法利用者の 1ヶ月あたりの費用(円)

	N	中央値	平均値	最大値
サプリメント	55	5,900	10,462	80,000
健康法	44	6,250	8,105	30,000

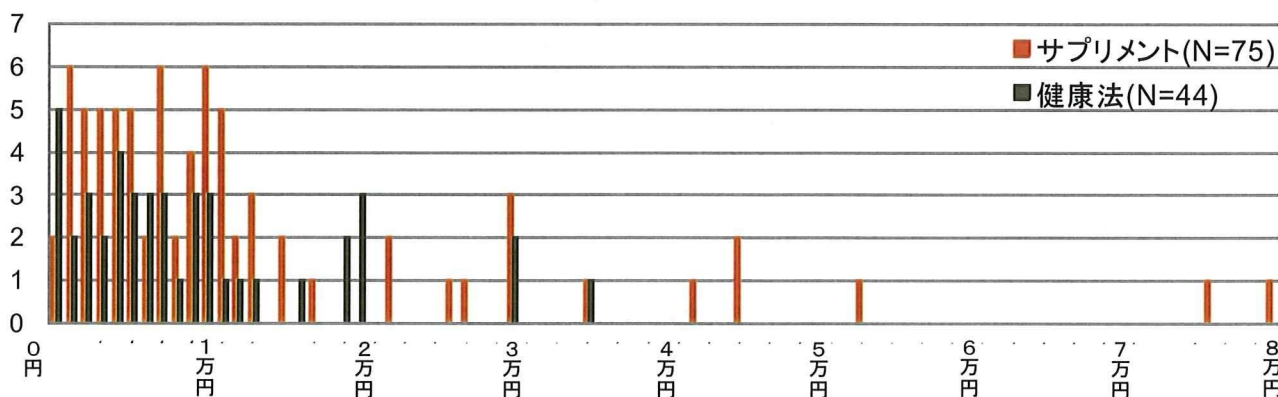


図 15 1ヶ月あたりの費用の分布

(4) 代替療法の開始理由、中止理由

代替療法を始めた理由として多くあげられたのは「乳がんの改善・進行を抑えることを期待」「痛みや抗がん剤の副作用などが軽くなることを期待」だった。また、サプリメント等の健康補助食品利用者では「周りの人からのすすめでしかたなく」も2割以上の回答者からあげられた(図16)。

中止の理由として、「効果がない」と「費用がかかる」がサプリメント問う健康補助食品利用者およびその他の健康法の回答者から多くあげられた。また、健康補助食品では、「症状の悪化や副作用など、悪い影響がでることが心配になったから」も2割近くの回答者からあげられた(図17)。

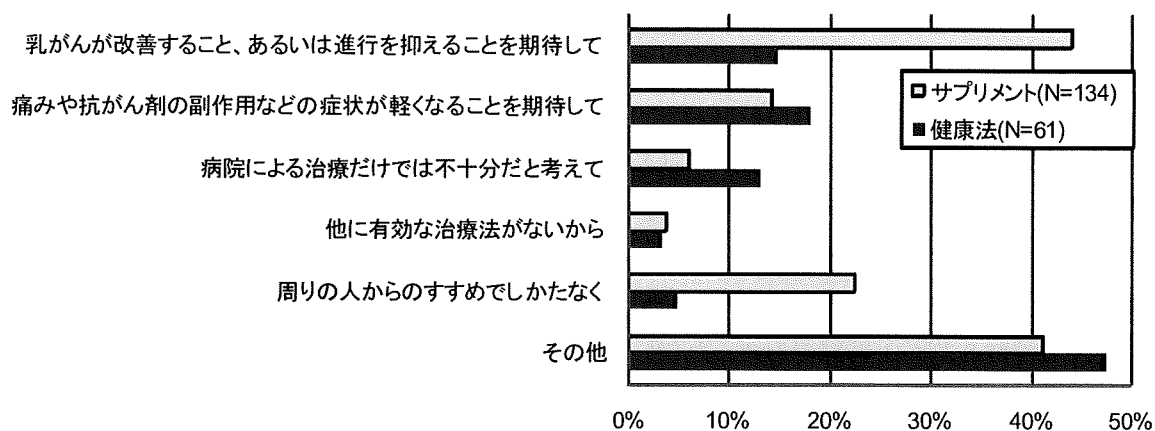


図16 代替療法を始めた理由

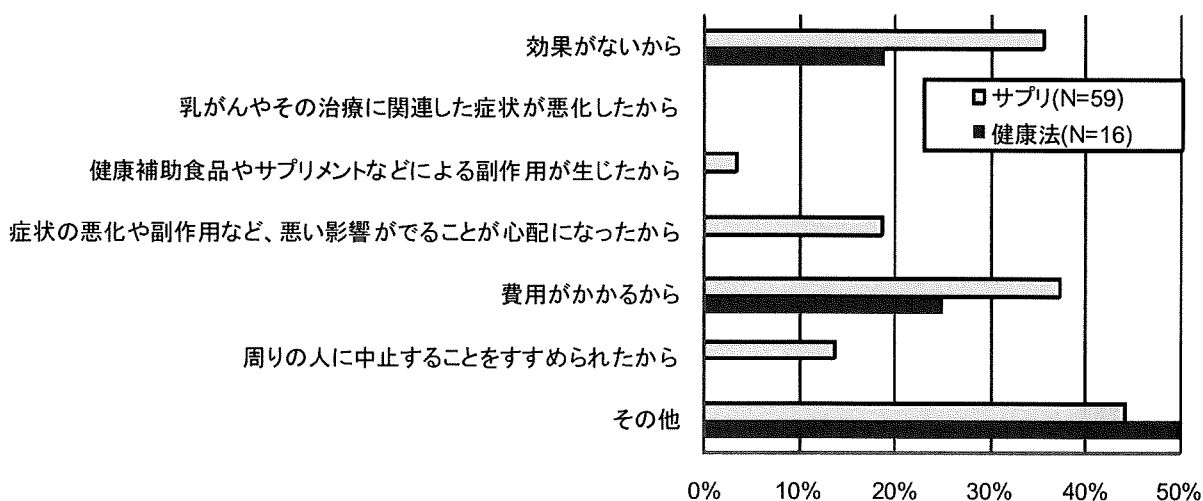


図17 代替療法を中止した理由

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実施しているコホート研究05、コホート研究06について、引き続き対象者の登録を行った。

2009年6月末時点で得られたコホート研究05(術後5年)197人、コホート研究06の1回目(術前)69人の回答をベースラインデータとして集計した。

ストレスについては、コホート研究06(術前)回答者のほうがコホート研究05(術後5年)回答者に比べ、ストレスが強い傾向がみられた。項目ごとに見ていくと、仕事や経済面の困難や社会活動、趣味たのしみの減少などは、術前患者、すなわち乳がんの告知後、様々な変化を経験する時期に多くみられると考えられた。一方容姿や見た目が悪くなったと感じることや、好きなものを好きなだけ食べられなくなったというストレスは術後5年経過し、ある程度落ち着いた時期にみられると考えられた。

抑うつ傾向をみる尺度であるCES-D得点については、コホート研究05、06ともに、一般住民に比べて点数が高く、精神健康状態が悪い傾向がみられた。また、ストレスと同様、抑うつ傾向についても、コホート研究06(術前)回答者のほうが、コホート研究05(術後5年)に比べて、CES-D得点が高くなっていた。

一方、精神健康の良好さの指標としてHHIを用いて測定したホープについては、コホート研究05、06でも違いはなかった。また、一般住民における得点と比較してもほとんど違いはなく、乳がん罹患後もホープが維持できていると考えられた。

Perceived positive changeについては、ほとんど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1つ以上感じていた。個数でみると、コホート研究05(術後5年)の回答者のほうが、より多くの変化を感じている傾向がみられた。

代替療法に関しては、サプリメント等の健康補助食品では6割の回答者が関心をもっており、半数は実際に利用した経験があった。健康法等その他の代替療法についても、半数が関心をもっており、2割に利用経験があった。健康補助食品の利用経験者の割合については、乳がん患者を対象とした他調査とも

ほぼ同様の値だった。

健康時補助食品の利用を開始した理由としては「乳がんの改善や進行を抑えることを期待して」が4割以上の利用者からあげられたが、「周囲からのすすめでしかたなく」も2割以上の回答者からあげられており、自らの意志ではなく、すすめられて始めることも少なくないことが明らかになった。

中止理由として、「費用がかかるから」が多くあげられており、実際に、1ヶ月あたり平均で1万円程度費用がかかけられていた。また、「効果がないから中止した」も多くの回答者からあげられており、効果が不確かな代替療法利用が患者の負担になっている様子もうかがわれた。

このように、多くの患者が代替療法を利用しているにも関わらず、代替療法を使用することが乳がん患者の予後の改善に有効であるかどうかに関しての十分なエビデンスは得られていない。安全性という点においても、たとえ安全性が認められているとしても、動物実験による評価をもとに行われており、ヒトにおける科学的な評価はほとんど行われていない。さらに、治療との交互作用により悪影響をもたらす可能性や副作用などの問題も考えられる。そのため、信頼できるエビデンスに基づいた有効性の検討と情報の発信が求められる。

今年度は、心理社会的要因および代替療法の利用に関してベースラインデータの解析を行った。来年度は、引き続き対象者登録とデータ収集を行うとともに、食事や身体活動、就労と社会参加、情報ニーズ、支援ニーズなど様々な項目について、引き続きベースラインデータの解析を行い、有用な情報を発信していく予定である。

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、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た。

2009年6月時点のベースラインデータの解析を行

い、回答者のストレスや抑うつ傾向、ホープ、Perceived positive changeなどの心理社会的要因および代替療法の利用状況を明らかにした。

F. 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

【雑誌】

- 2) 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
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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
- 6) 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

- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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. *エキスパートナーズ*. 7月号. 28-50. 2009

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.

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

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 07

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、「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。今年度は、研究計画書を完成させ、2009 年 11 月より対象者の登録を開始した。2010 年 3 月末日現在、臨床試験参加 39 施設の倫理審査委員会の研究承認を得、臨床試験に登録された乳がん患者 9 人にコホート研究 07 の質問票を配布し、7 人から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、先行して開始したコホート研究 05 および 06 のデータと同様に解析を行う。また本分担研究は、高齢乳がん患者を対象とするため、コホート研究全体に共通する仮説の検証のみならず、高齢者特有の問題に関しても明らかになり、高齢乳がん患者支援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

日本において、新たに乳がんと診断される患者数は 2002 年時点で 41960 人と推定されており(がんの統計 2008 年度版)、患者数、罹患率ともに増加傾向にある。そのうち、70 歳以上の患者は 3 割を占めてお

り、乳がん治療の進歩により予後が改善したことや、高齢化の進展に伴い、今後、高齢患者がますます増加することが考えられる。

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ことが示されている。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、高齢患者の食事パターンや運動習慣は比較的若い世代の患者のものとは異なるため、患者全般のみならず、高齢患者に焦点をあてたエビデンスの構築も、高齢患者の増加を背景に、今後ますます重要になると考えられる。

また、世界一の長寿国となった日本においては、ゴールドプラン 21 で「できる限り多くの高齢者が健康で生きがいを持って社会参加できるよう、活力ある高齢者像を構築すること」が提示された。地域高齢者の生きがい形成に関連する要因として、健康、家族、趣味・生涯学習、友人・地域社会、経済的余裕、社会参加があげられている。高齢者の生きがいやソーシャルネットワークと健康問題との関連については、生きがいと抑うつおよび孤独感との関連や、生きがいと循環器疾患、心疾患の発症との関連、ソーシャルネットワークと生命予後との関連も報告されている。このように、高齢者の健康にとって、生きがいやソーシャルネットワークは重要な意味をもつと考えられるため、本研究においても、心理社会的要因のなかでも、特に生きがいや社会活動、ソーシャルネットワークに着目し、QOL や予後との関連を検討する。

以上より、本分担研究では、乳がん罹患した高齢患者を対象とし、前向きコホートを立ち上げ、それらを追跡することによって、高齢患者における生活習慣や術後の痛みと支持療法、代替療法、生きがいやソーシャルネットワークなどの心理社会的要因が、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、手術直後、手術後約1年経過時点の2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。本分担研究では、高齢乳がん患者を対象とするコホート研究である「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)」を実施する。

を実施する。

1) 研究デザイン

本研究では、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、2009 年度開始の多施設共同臨床試験「HER2 陽性的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(以下 N-SAS BC07 RCT)」および附随研究である「HER2 陽性的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(以下 N-SAS BC07 観察研究)」との共同研究としてコホート研究 07 を行う。

2) 対象

対象は、N-SAS RCT に登録される乳がん患者 300 人および N-SAS BC 観察研究に登録される乳がん患者 200~400 人(いずれも 70 歳以上 81 歳未満)とする。

3) 曝露要因の収集

手術後すぐ~8 週以内の N-SAS BC07 一次登録

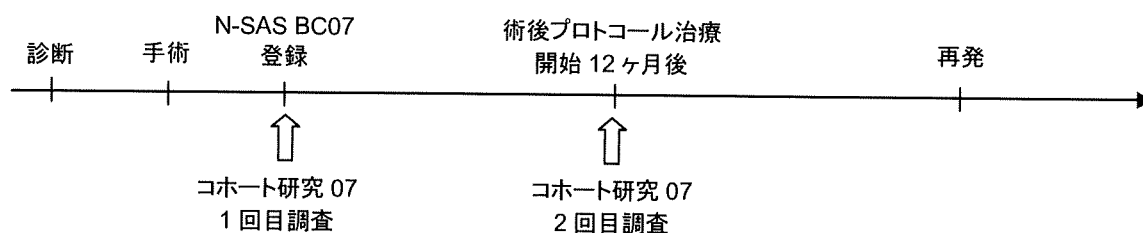


図1 コホート研究 07 調査時期

時(1回目調査)、術後プロトコール治療開始12カ月後(2回目調査)の計2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(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)」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2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、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。

4) 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。

5) 研究期間

研究期間は共同研究である臨床試験 N-SAS BC07 に準じ、登録期間は最初の対象者登録から4年、追跡期間は最後の対象者登録から3年とし、研究期間は7年とする。

6) 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。

今年度は研究計画書および質問票を完成させ、各施設の倫理審査委員会の審査を経て研究開始の承認を得たのち、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。またコホート研究 07 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り研究実施の承認が得られた場合のみ、対象者の登録を行う。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、本研究を遂行する。

C. 研究結果

コホート研究 07 の研究計画書および質問票を完成させた(付録1)。

また、2009年7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、臨床試験 N-SAS BC07 参加施設についても順次審査中である。2010年3月末日までに、臨床試験に参加している39施設すべてにおいて本研究の研究実施に関する承認が得られた。臨床試験に登録された9人すべてにコホート研究 07 の質問票を渡し、うち7人から回答が得られている。

D. 考察

本分担研究では、今年度、臨床試験 N-SAS BC07 に参加する乳がん患者を対象とするコホート研究 07 の研究計画書と質問票を完成させ、倫理審査委員会の審査を経て、対象者の登録を開始した。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、生きがいや社会活動、ソーシャルネットワークなどの要因が、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。

本研究では、手術直後、術後約1年の2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 の予後との関連のみならず、それらの現状や、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。

さらに、高齢者にとって特に重要と考えられている、生きがいや社会活動、サポートの授受などソーシャルネットワークなどに焦点をあてた解析を行うことによ

り、これらが高齢患者にとってもつ意味を検証することが可能になると考えられる。

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、より実用的な支援への示唆を得ることが期待できる。

加えて、高齢患者であることに着目した検討を行うことにより、高齢患者の生活習慣の実情に即した情報の提供を行うことができると考えられる。

E. 結論

本分担研究では、「HER2 陽性的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 陽性的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。今年度は、研究計画書を完成させ、2009 年 11 月より対象者の登録を開始した。2010 年 3 月末日現在、臨床試験参加 39 施設の倫理審査委員会の研究承認を得、臨床試験に登録された乳がん患者 9 人にコホート研究 07 の質問票を配布し、7 人から回答が得られている。来年度以降も引き続き対象者の登録を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

【書籍】

- 1) 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

【雑誌】

- 2) 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

- 3) 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.

- 4) 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

- 5) 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.

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

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 NCC

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

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

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

口羽 文 国立がんセンター研究所

研究協力者

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

溝田 友里 国立がんセンターがん対策情報センター

吉田 輝彦 国立がんセンター研究所

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。

しかし、臨床試験との共同研究では、対象者の登録が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課題であった。そこで、本分担研究では、臨床試験とは独立して、国立がんセンター中央病院の日常診療において「乳がん患者の多目的コホート NCC」を開始することとした。

対象は、国立がんセンター中央病院で手術を受ける乳がん患者 1000 人とする。今年度は、研究計画書と質問票を行い、国立がんセンター倫理審査委員会の審査を経て研究開始の承認を得た(2010 年 4 月 10 日)。また、ワーキンググループを中心として施設内の調整を重ね、研究実施フローの作成も行った。来年度より、患者の登録を開始する予定である。

本分担研究では、試料採取も行うため、通常のコホート研究と同様に生活習慣などと予後との関連の検討が行えるとともに、血中バイオマーカーや遺伝子多型と予後との関連の検討も可能となるため、乳がん患者の予後向上のための有用なエビデンスが得られるものと思われる。

A. 研究目的

乳がん患者の予後に関連する要因については、本研究「乳がん患者の多目的コホート研究」のほか、アメリカの Pathways (CCC 2008;19(10):1065-76) やカナダのビタミン C と予後に関する研究 (Goodwin, P et al., 2008 ASCO Annual meeting; abstr 511) など海外でもいくつか研究が行われ始めている。近年、摂取栄養素や肥満、身体活動レベルのより正確な指標としての血中バイオマーカーの予後への影響や、生活習慣・治療と遺伝子多型との相互作用なども注目されているが、大規模な研究はほとんど行われていない。

本研究「乳がん患者の多目的コホート研究」の一環である「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)」はいずれも、大規模多施設臨床試験の共同研究として実施している。

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。

そこで、本分担研究では、単施設での試料の採取も含めたコホート研究を実施することとした。本分担

研究では、これまでのコホート研究と同様に、質問票により把握した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が目的とすることに加え、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目的とする。

B. 研究方法

研究班全体として行っている、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の、乳がん患者の大規模コホート研究に、単施設における乳がん患者のコホート研究である「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC (コホート研究 NCC)」も加える。

1) 研究デザイン

本研究 (研究名称: 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) では、国立がんセンター中央病院において単施設での試料の採取を含めたコホート研究を行う。

2) 対象

対象は、国立がんセンター中央病院で手術を受ける 20 歳以上の女性乳がん患者 1000 人とする。

3) 曝露要因の収集

コホート研究 05、06、07 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。

術前 (1 回目調査)、術後プロトコール治療開始 1 年後 (2 回目調査)、2 年後 (3 回目調査)、3 年後 (4 回目調査)、4 年後 (5 回目調査)、5 年後 (6 回目) の計 6 回、無記名自記式質問票を配布し、自宅などで記入の上、返送してもらう (図 1)。1 回目および 2 回目調査の質問票はコホート研究 06 で用いたものをベ-

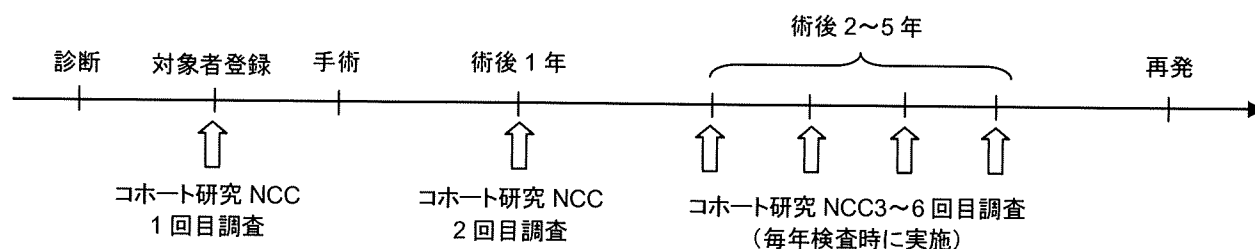


図 1 コホート研究 NCC 調査時期

スとし、各時点で内容を適宜入れ替え作成する。3回目以降の調査については、QOL や精神健康状態、術後の痛みを中心とする数ページ程度のものとする。

試料の採取に関しては、手術摘出標本等がん組織や、一部の血中バイオマーカー測定用血液試料は、国立がんセンター中央病院のいわゆる包括同意により提供され、保管されている試料を用いる。一方、生殖細胞系列のゲノム・遺伝子解析用試料は、本研究の個別の説明・同意に基づいて提供を受ける以下の2種類の試料を収集する：(1)研究のために追加で採血する約10mLの末梢血試料、(2)診療のために切除された手術組織等の保管剰余試料のうち、非がん部組織(図2)。

4) Endpoint

本研究でも、コホート研究05、コホート研究06、コホート研究07と同様に、Primary endpointを無病生存期間(disease-free survival, DFS)とした。Secondary endpointsは、生存期間(overall survival, OS)とHealth-related QOL(HRQOL)に加えて、有害事象(toxicity)、骨粗鬆症(osteoporosis)、術後合併症(リンパ浮腫)、腫瘍縮小効果(response)とした。

HRQOLの測定は術前および術後治療開始5年後、骨密度の測定は術前および術後治療開始12ヶ月後とした(図2)。

臨床情報および追跡データは、施設の診療録データベースから収集する。

5) 研究期間

登録期間は最初の対象者登録から5年とし、追跡期間は最後の対象者登録から5年とする。研究期間は10年となる。

6) 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、日常診療から得られる情報(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関連を調べる。

また、試料に関しては、がん組織や血漿・血清試料から得られる各種の体細胞分子情報と、生殖細胞系列の遺伝子多型の両者についてその後との関連を中心に解析を行う。既存の知識あるいは仮説から想定される特定の候補分子を、報告されている方法に準じて解析する以外に、ゲノム・トランスクリプトーム等に関する最新の分子網羅的解析技術を用いたスクリーニングにより、仮説創成のための探索も行う。

今年度は、研究計画書および質問票を完成させるとともに、調査実施に向けた調整を行う。

(倫理面への配慮)

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言、および文部科学省・厚生労働省・経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(以下、「遺伝子解析指針」)を順守して本研究を実施す

	登録時	手術時	術後治療開始 1年後	術後治療開始 2年後	術後治療開始 3年後	術後治療開始 4年後	術後治療開始 5年後
質問票	○		○	○	○	○	○
血液	○		○	○	○	○	○
組織		○					
骨密度	○		○*	○	○	○	○

図2 収集する情報と時期

る。なお、本研究に関係するすべての研究者は三省指針に従って研究を実施するが、本研究は、生活習慣などと予後との関連を検討する一要因として遺伝子解析も行うため、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針も遵守する。

研究代表者が所属し、かつ研究の実施施設である国立がんセンターの遺伝子解析研究倫理審査委員会の審査により研究実施に関する承認が得てから、対象者の登録を行う。

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。

C. 研究結果

コホート研究 NCC の研究計画書および質問票を完成させた(付録 2)。

また、2010年4月10日に国立がんセンターの遺伝子解析研究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。

研究実施体制については、疫学者、統計家、社会学者に加え、国立がんセンターの内科医、外科医、病理医、トランスレーショナルリサーチを専門とする研究者、ゲノム解析を専門とする研究者などから成るワーキンググループにおいて検討を重ね、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。

D. 考察

本分担研究では、今年度、単施設における試料収集も含めたコホート研究であるコホート研究 NCC の研究計画書および質問票を完成させ、国立がんセンター遺伝子解析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。また、対象者登録開始に向け、ワークフローの作成も行った。今年度の研究成果により、来年度春より対象者の登録を開始することが可能となった。

本分担研究の特徴として、第1に、1施設で手術が行われる乳がん患者のほぼ全数をコホート研究に登録することが可能になることがあげられる。2点目に、血中バイオマーカーを利用することにより、栄養素、

肥満、身体活動状況をバイオマーカーによって把握することや、体内での代謝・吸収を反映した、各栄養素の血中レベルの把握を行うことができる点があげられる。質問票で測定するよりも、より正確に把握されたそれらの要因や、内因性ホルモンレベル、インスリン抵抗性、慢性炎症状態などと予後との関連が可能となる。3点目に、遺伝子多型と予後との関連が行える点があげられる。遺伝要因の直接的な影響のみならず、環境要因・治療との交互作用が検討できるほか、タモキシフェン治療効果に影響する可能性が報告されている酵素であるCYP2D6や、アロマターゼ阻害剤の効果および副作用に影響する可能性が示唆されているCYP19A1などの遺伝子多型の影響を検討することが可能となる。最後に、本研究で収集するデータや試料の今後の活用も期待される。本研究では、多目的コホート研究として、収集したデータや試料を現在活用するだけでなく、将来に渡って、乳がんの死亡率を低減させ、QOLを改善するために有用な、多種多様な研究に利用するため、長期的・総合的なリソースの創出を目指している。そのため、収集した試料はバイオリソースバンクとして、そのほかの情報データベースとして整備していく。これらのバンクやデータベースは国立がんセンターとして別途検討されている組織的取り組みと積極的に連動し、将来的にはその一部として組み込まれることも想定しつつ、構築を進めることを計画している。

上述のような特徴を持つ本研究により、一連のコホート研究に加えて新たな仮説の検証を行うことが可能となり、乳がん患者の予後向上のための有用なエビデンスが得られるものと思われる。

E. 結論

本分担研究では、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人を対象として、単施設における試料採取も含めたコホート研究を実施する。今年度は対象者登録開始に向け、倫理審査委員会の審査を経て研究実施承認を得、施設内の調整を行いワークフローを作成した。来年度夏より対象者の登録を開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) 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
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

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.

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

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

乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発

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

岩瀬 哲 東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部

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

黒田 佑次郎 東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部

研究要旨

本分担研究では、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。

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。

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。

リンパ浮腫を早期に発見し、早い段階で緩和ケアを導入するためにも、本研究で開発した質問票は重要であると考えられる。さらに、痛みが慢性化し、重症化する前に、患者自身で評価することが可能になれば、広く簡便に患者のニーズ把握を行うことが期待できる。本質問票の簡便さをいかし、広い対象で用いることができれば、乳がん患者における痛みの発現頻度すなわち緩和ケアのニーズを系統的に明らかにすることも可能である。

A. 研究目的

乳がんの手術後の主たる慢性痛として、転移を伴わない患側上肢の浮腫(リンパ浮腫)が起こることが知られている。術後のリンパ浮腫については、発現割

合や分布などに関する調査が行われているが、発現割合は0~56%となっており、結果が一定ではない。これは、リンパ浮腫に関して、標準化された診断規準や定義、尺度が存在していないため、発現割合やそ