
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 19～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

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
研究代表者 山本 精一郎

II. 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
- 付録 2 : 乳がん患者の多目的コホート研究 06 実施計画書
- 付録 3 : 乳がん患者の多目的コホート研究 07 実施計画書
- 付録 4 : 乳がん患者の多目的コホート研究 NCC 実施計画書
- 付録 5 : リンパ浮腫質問票の妥当性研究実施計画書
- 付録 6 : 一般住民を対象とするコホート研究質問票

III. 資料

- 資料 1 : 第 46 回日本癌治療学会発表 (2008 年)
- 資料 2 : 第 19 回日本疫学会学術総会発表 (2009 年)
- 資料 3 : 第 7 回日本臨床腫瘍学会学術集会発表 (2009 年)
- 資料 4 : 第 47 回日本癌治療学会学術集会 (2009 年)
- 資料 5 : 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2010 年)

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

(別刷は別添)

I . 総合研究報告

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～21 年度 総合研究報告書

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、乳がん患者を対象とする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することとした。全体で数千人規模の登録を目標とする。ベースラインデータは患者の記載による自記式質問票から、QOL や予後に関する追跡情報は臨床試験や臨床情報から得る。

3 年の研究期間内に、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、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)」、「同 06 (コホート研究 06)」、「同 07 (コホート研究 07)」を立ち上げ、単施設におけるコホート研究として、「同 NCC (コホート研究 NCC)」を開始した。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開始し、対象者の登録を進めている。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。

2010 年 3 月末日までに、コホート研究 05 は 385 人、コホート研究 06 は 133 人、コホート研究 07 は 7 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 NCC は倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得て(2010 年 4 月 10 日)、平成 22 年度より対象者の登録を開始する。また、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。

リンパ浮腫質問票の妥当性研究は、2010 年 3 月末日までに、43 人の対象者が登録され、ベースラインデータを得た。一般住民コホートについては、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。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。

3 年の研究期間に、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。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、数年後には、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。

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

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

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(平成 20～21 年度)

岩瀬 哲 東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部 副部長(平成 20～21 年度)

岩瀬 拓士 癌研究会有明病院乳腺科 部長(平成 20 年度)

口羽 文 国立がんセンター研究所 研究員(平成 21 年度)

下山 直人 国立がんセンター中央病院手術部 部長(平成 19～20 年度)

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

検診の普及や治療法の改善などにより、がんを抱えながら生活する人が増えている。これらのがんは、有効な治療法が存在するものの、患者の立場からは日常生活の中でも、再発を防ぎQOLを高める努力をしたいという思いが強い。既存のレビューを調べてみても、がん患者における治療以外の要因と予後の関連を調べたエビデンスレベルの高い研究結果は国内外とも全く不十分であり、どのような療養生活を送ればよいか知りたいという患者の要求に応えられていない。

本研究のパイロット研究においても、エビデンスがないにもかかわらず、患者は代替療法へ高額な出費を行ったり、食事などを自主規制していることなどが明らかになり、療養情報に対する関心の高さとともに、そのような行動がむしろQOLを低めている可能性があることが明らかになった。

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、血中バイオマーカーや遺伝子多型などが、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。そして本研究の成果を患者、家族、医療関係者などに発信する。

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(以下CSPOR)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う。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。

研究期間の3年間に、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)」3つのコホート研究を行う。

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)。

乳がん患者の多目的コホート研究

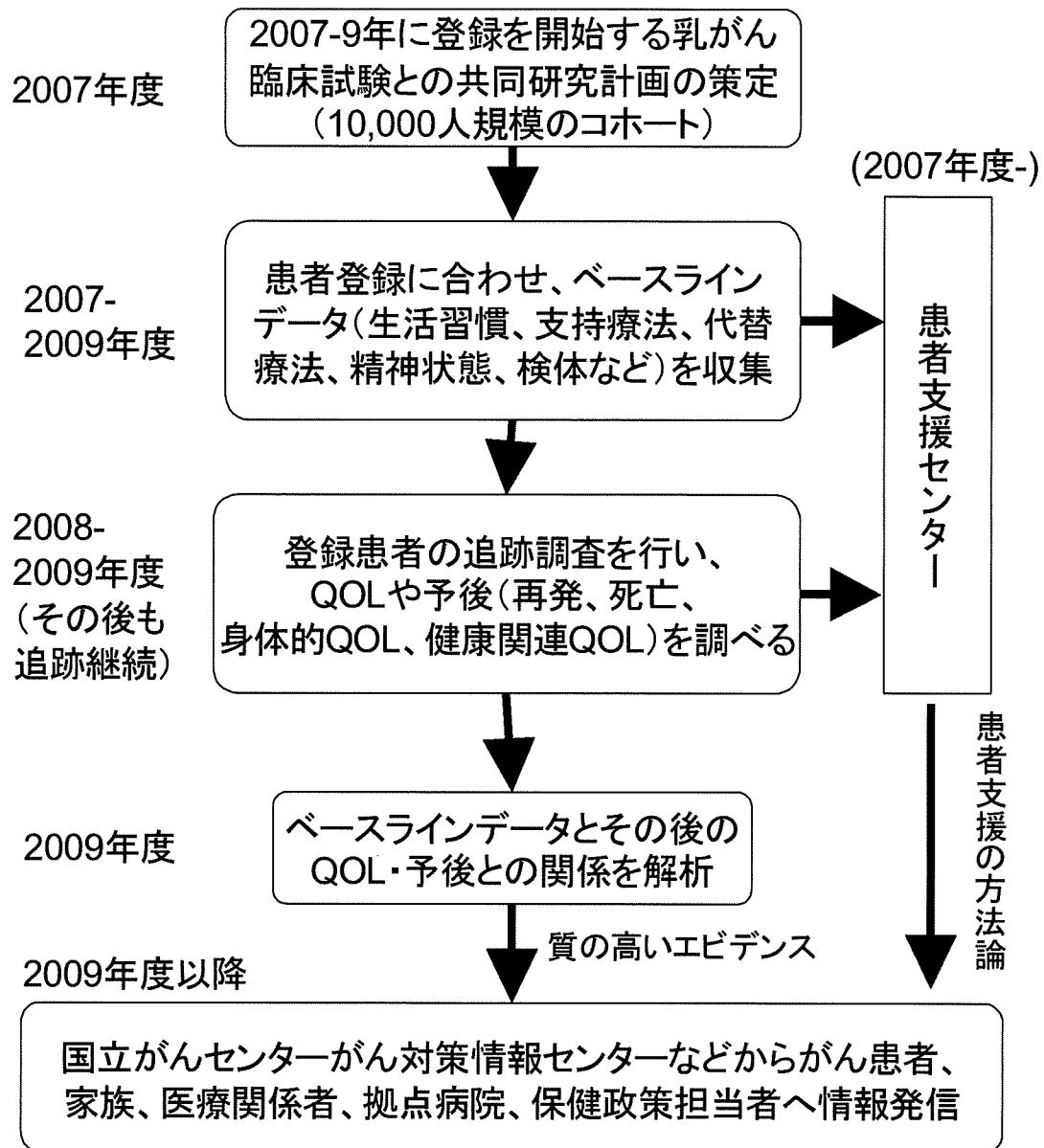


図1 研究全体の流れ図

乳がん患者の多目的コホート研究

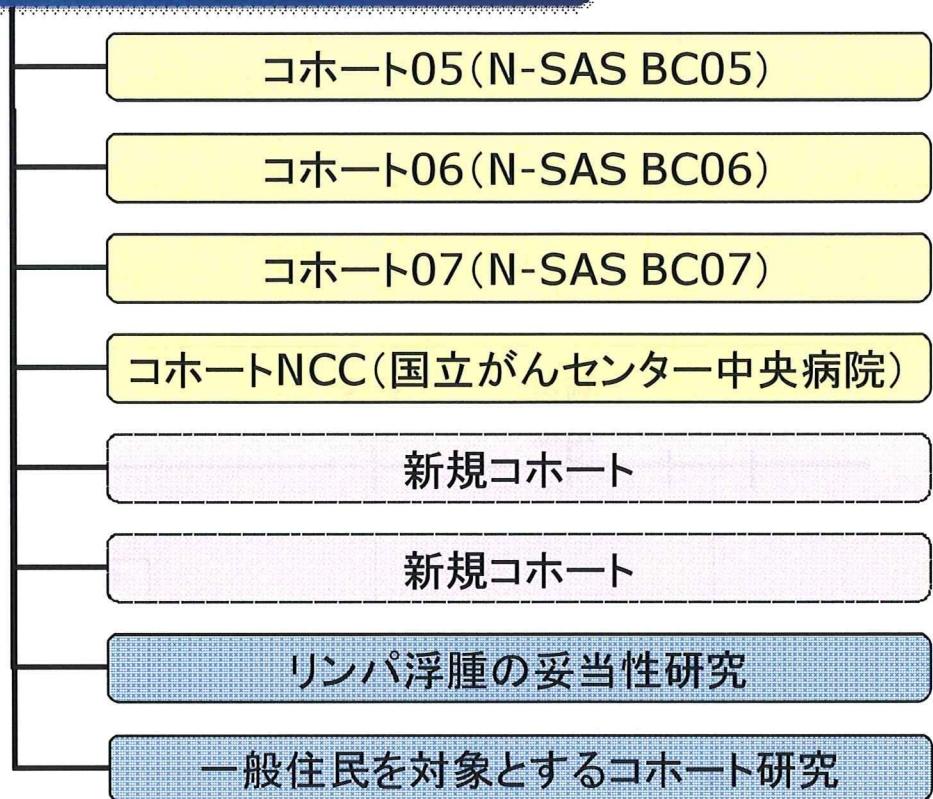


図2 研究計画の概要

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 の対象者は、それぞれ臨床試験 N-SAS BC05 (対象:55~80 歳の女性乳がん患者 2500 人)、N-SAS BC06 (対象:60~75 歳の女性乳がん患者 1700 人)、N-SAS BC07 (対象:70~80 歳の女性乳がん患者 500~700 人)に登録された乳がん患者とする。

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 20 歳以上の女性乳がん患者 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、コホート研究 NCC では、試料(血液、組織)の採取も行い、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(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。

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。

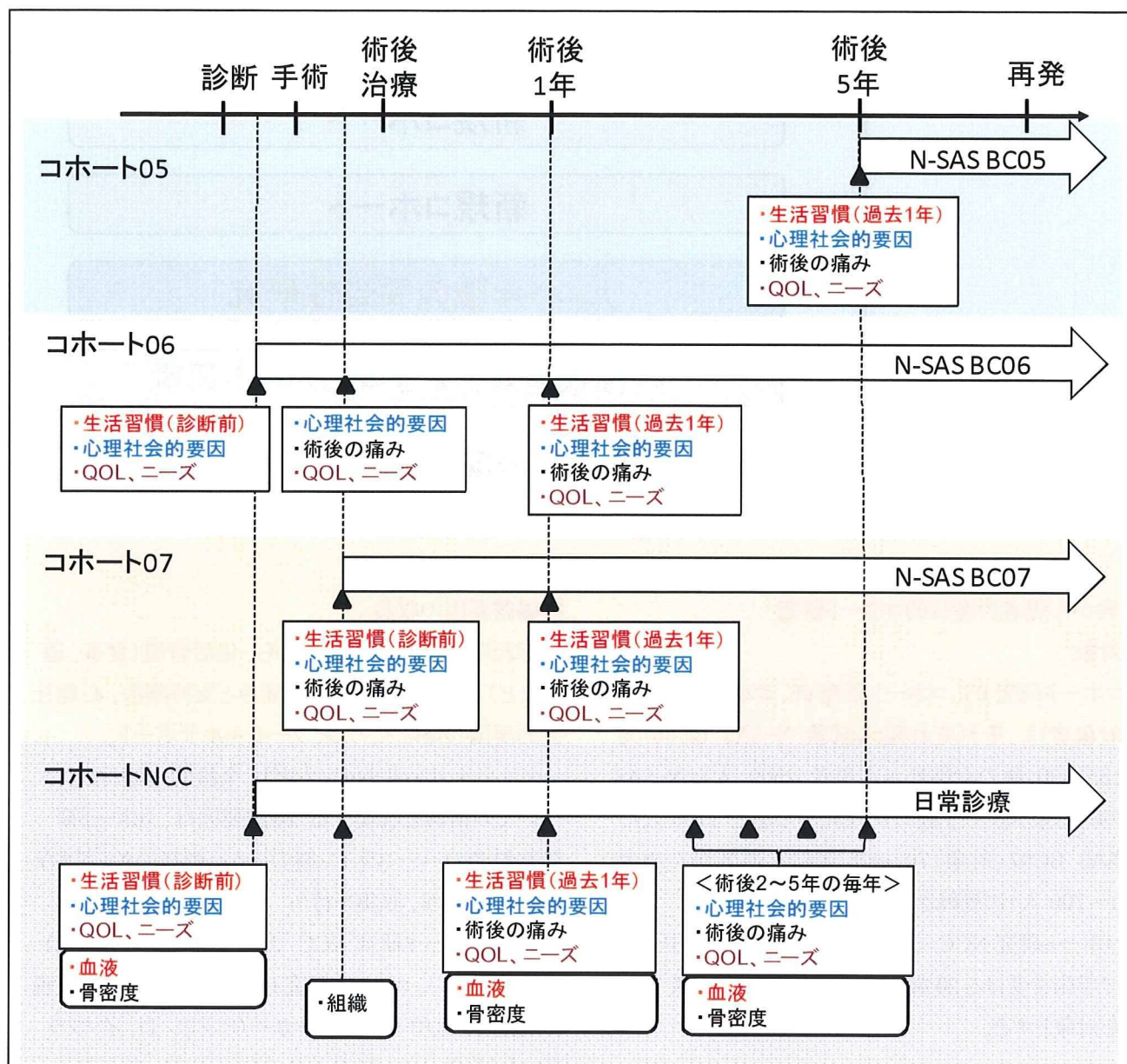


図3 調査のタイミングと調査項目

3. リンパ浮腫妥当性研究

患者の慢性痛に関する診断は、医療者による評価によって行われるが、早い段階での変化を発見するためにも、患者自身による評価も臨床的に重要であると考えられている。しかし、医療機関で行われている診断規準を、患者本人が用いて評価することは簡単ではない。そこで本研究では、慢性痛の有無を患者自身によって評価することが可能となるような、診断規準に準じた妥当性・再現性のある質問票を開発することとした。

まず、自記式質問票を作成し、次いで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人を対象に妥当性の検証を行う。質問票による患者自身の自己評価と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、一般住民を対象とするコホート研究を実施する。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。また本研究は共同研究を行う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、臨床試験との共同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、研究を遂行する。

C. 研究結果

初年度にまず研究全体のデザインを作成した。次いで、各コホート研究を順に開始した(図4)。各研究の結果については以下、順に述べていく。

1. コホート研究 05(付録1)

初年度には研究計画書および質問票を作成した(付録1)。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、2007年7月に研

究実施の承認を得た。次いで、臨床試験 N-SAS BC05 参加施設における倫理審査委員会での審査が行われ、2007 年 11 月より対象者の登録を開始した。

2 年目、3 年目は引き続き対象者の登録を進め、3 年目の 2010 年 3 月末までに、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 (付録 2)

初年度後半より、コホート研究 06 の研究計画書および質問票を作成した (付録 2)。

2 年目には、2008 年 4 月に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て、臨床試験 N-SAS BC06 参加施設における倫理審査委員会での審査も順次行われた。2008 年 5 月より対象者の登録を開始した。

3 年目は、引き続き対象者の登録を進めた。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。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 (資料 1)

3 年目に、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。ベースラインデータの解析結果の詳細は資料に記す。

4. コホート研究 07 (付録 3)

コホート研究 05、06 に次いで、2 年目より、コホート研究 07 の研究計画書および質問票の作成を開始した (付録 3)。コホート研究 07 の対象者は 70 歳以上と比較的高齢である。一般的に、視覚や聴力、認知機能等の身体機能が低下していることの多い高齢者においては、自記式質問票による調査を行った場合、欠損項目が多いことが知られている。また、分量の多い本研究の質問票に回答することにより、対象者ほどの程度の時間的な負担や心理的、身体的な負担感を生じるかは不明である。そこで、研究の実施可能性を検討するためのパイロット研究を実施することとした。対象は、岡山大学医学部・歯学部附属病院に入院中または通院中の、70 歳以上の乳がん患者 25 人とし、作成した質問票への回答および回答に関する負担感等を尋ねた。結果として、対象者の身体的、精神的負担に関して問題がないこと、質問票の文字の大きさやレイアウトに関しても現行のままで行えることが確認され、コホート研究 07 の実施可能性が十分あることが示された。

3 年目には、研究計画書および質問票を完成させ、2009 年 7 月に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を開始し、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 (付録 4)

2 年目より、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 では試料の採取も行うため、施設内での連携が重要となる。そこでまず、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を立ち上げた。ワーキンググループでの検討を重ね、日常診療においても実施可能な、試料採取も含めた研究デザインを設計し、研究計画書と質問票の作成を行った。

3 年目には、研究計画書および質問票を完成させた(付録 4)。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、2009 年 4 月に研究実施の承認を得た。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される予定である。

6. 乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発(付録 5)

初年度は、International Society of Lymphology や National Cancer Institute の PDQ®、先行研究を参考に、リンパ浮腫について、患者自身が評価を行うための診断規準に準じた自記式質問票を作成した。

2 年目には、初年度に作成した質問票を用いて妥当性研究の研究計画書を作成した(付録 5)。

3 年目には、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 8 月 19 日)。次いで、参加が予定されていた 5 施設すべてにおいても、倫理審査により研究実施の承認が得られた。2009 年 10 月から対象者の登録を開始し、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(付録 6)

3 年目より、乳がん患者の多目的コホート研究との比較対照群とするために、一般住民を対象とするコホート研究を開始した。研究計画および質問票を作成し、臨床試験「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」に組み込んだ(付録 6)。2009 年 6 月より対象者の登録を開始し、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

乳がんコホート研究の開始と並行して、初年度より、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、電話による相談や問い合わせを主とする研究参加者および参加候補者に対する支援を開始した。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開始した。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の返却も実施した。

2 年目、3 年目も、引き続き電話相談を主とする患者支援や相談員の研修および相談内容の蓄積とマニュアル化を行った。また、研究参加者への栄養計算結果の返却も参加者全員に行っている。

3 年目にはそれらに加えて、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、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。

		進捗(2010年3月31日現在)	
	予定登録数		
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

D. 考察

本研究では、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、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ぎみであり、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。また、血中バイオマーカーや遺伝子多型に関する仮説の

検証のため、試料の採取を行うことも課題であった。

そこで、臨床試験の共同研究に加えて、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。

研究期間の3年間の成果として、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ことがあげられる。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、数年後には、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。

また、本研究期間内の成果として、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もあげられる。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、乳がん患者の心理社会面生活習慣や支持療法、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、早い段階でリンパ浮腫への緩和ケアを導入するために、本質問票が広く活用されることが期待される。

また、3 年目より、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

【平成 19 年度】

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 下山直人. 緩和治療・痛みのケア. 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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 IHPEP*. 2007;2月号 No.150:20-7.
 - 11) 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.
- 【平成 20 年度】
- 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) 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*. 48(2);128-33:2009.
 - 7) 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.
- 8) 下山直人. 疼痛緩和のガイドライン. 腫瘍内科 2(5);399-405:2008.
- 9) 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.
- 10) 下山直人, 他. 緩和医療の最前線. 頭頸部癌 34(3);300-4:2008.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 【平成 21 年度】
- 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
- 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

【平成 20 年度】

- 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.

【平成 21 年度】

- 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

II. 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



希望の虹プロジェクト