
厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業

生活習慣や心理社会的要因などが
がん患者の予後や療養生活の質に与える影響を調べる
乳がん患者コホート研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業

生活習慣や心理社会的要因などが
がん患者の予後や療養生活の質に与える影響を調べる
乳がん患者コホート研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 生活習慣や心理社会的要因などががん患者の予後や療養生活の
質に与える影響を調べる乳がん患者コホート研究…………… 7
山本 精一郎

II. 分担研究報告

1. 乳がん患者コホート研究 05、06、07 の研究計画と対象者登録進捗…………… 21
山本 精一郎、溝田 友里、岩崎 基、大橋 靖雄、岩瀬 拓士、岩田 広治、
澤木正孝
2. 乳がん患者コホート研究 05、06 のベースラインデータ集計結果…………… 35
山本 精一郎、溝田 友里
3. 乳がん患者コホート研究 NCC…………… 47
山本 精一郎、溝田 友里、岩崎 基
4. 乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発…………… 53
山本 精一郎、溝田 友里

III. 付録

- 付録 1：回答者に個別返却している栄養計算結果票…………… 61
- 付録 2：本研究班で制作したウェブサイトの概略(公開前)…………… 63
- 付録 3：乳がん患者コホート研究 NCC 実施計画書、説明同意文書、
質問票(1 回目調査)…………… 75

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

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 22 年度 総括研究報告書

生活習慣や心理社会的要因などががん患者の予後や療養生活の質に与える影響を調べる
乳がん患者コホート研究

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部 室長

研究要旨:

【目的】

本研究の目的は、生活習慣や心理社会的要因、代替療法など様々な要因が、乳がん患者のその後の療養生活の質(QOL)や予後(再発、死亡等)に与える影響を疫学的に調べることである。また、その成果を患者、家族、医療関係者等に発信し、効果的に普及させるための方法論を確立する。

【方法】

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、女性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多施設共同臨床試験の共同研究としては、現在3つのコホート研究「乳がん患者コホート研究 05(コホート 05)」、「乳がん患者コホート研究 06(コホート 06)」、「乳がん患者コホート研究 07(コホート 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、「乳がん患者コホート研究 NCC(コホート NCC)」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。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や、研究班ウェブサイト制作などを実施し、研究成果や乳がんに関する情報を効果的に普及させる方法の開発を行う。

【今年度の成果】

今年度の活動として、本研究班の前身となるがん臨床研究班において H19～21 年度に開始した臨床試験参加者のコホート(H19～21 年度までに 589 人の乳がん患者を登録、うち 525 人から有効回答)への患者の登録と本研究質問票によるデータ収集を進めた。H22 年度は新たに 559 人(コホート 05:341 人、コホート 06:185 人、コホート 07:33 人)の患者を登録し、うち 519 人(コホート 05 では 308 人、コホート 06 では 180 人、コホート 07 では 31 人)から有効回答が得られ、登録数を大きく伸ばした。H22 年度より新たに開始したコホート NCC については、研究費の採択が 2010 年 11 月と遅れたため、登録開始も 11 月と遅れたが、2011 年 3 月末までの約 4 カ月半で、33 人から試料の採取も含めた同意を得、うち 21 人から質問票の有効回答を得た。4 つの乳がん患者コホート全体として、2007 年の登録開始から 2011 年 3 月末までに 1,181 人に質問票を配布し、1,065 人から同意を得た上で質問票によるベースラインデータが得られている(有効回収割合 90.2%)。

また、乳がん患者コホートの比較対照群である一般住民コホートでは、H22 年度新たに 1,126 人からベースラインデータが得られた。研究班ウェブサイトについては、デザインを作成し、コンテンツ作りを進めている。

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、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

溝田 友里	国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部 研究員
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
岩崎 基	国立がん研究センターがん予防・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センター 乳腺センター長
岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部長
澤木 正孝	名古屋大学大学院医学系研究科 特任講師

研究協力者

コホートNCC

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

研究班ウェブサイト

青山 英也	レガートドゥエ
小田 良和	国立がん研究センターがん対策情報センター
増田 英明	電通パブリックリレーションズ

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 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。

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心理社会的要因、代替療法利用など様々な要因が、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、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。

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研究や、乳がん術後リンパ浮腫に関して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。さらに、研究に並行して患者支援や、研究成果や乳がんに関する情報を効果的に普及させる方法の開発を行う。

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、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、女性乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。

術後 5 年経過時点の乳がん患者 2,500 名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」の共同研究として、「乳がん患者コホート 05 (以下、コホート 05)」、術前の乳がん患者 1,700 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泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験」の共同研究として「乳がん患者コホート 06 (以下、コホート 06)」、70 歳以上の高齢乳がん患者 300 人を対象とする「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」および同 200~400 人を対象とする「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」の共同研究として「乳がん患者コホート 07 (以下、コホート 07)」をそれぞれ実施している。

単施設におけるコホート研究としては、国立がん研究センター中央病院において手術を受ける全乳がん患者 1,000 人を対象に、「乳がん患者コホート研究 NCC (以下、コホート NCC)」を実施する。全体として数千人規模の登録を目標とする。

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、本研究において作成したリンパ浮腫に関する自記式質問票の妥当性を検証する妥当性研究を行う。また、乳がん患者コホートの比較対照群として、一般住民を対象とするコホート研究を行う。さらに、研究に並行して、電話相談を主とする患者支援や研究班ウェブサイト制作などを実施し、それらを通じて研究成果や乳がんに関する情報を効果的に普及させる方法の検討を行う。

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)。

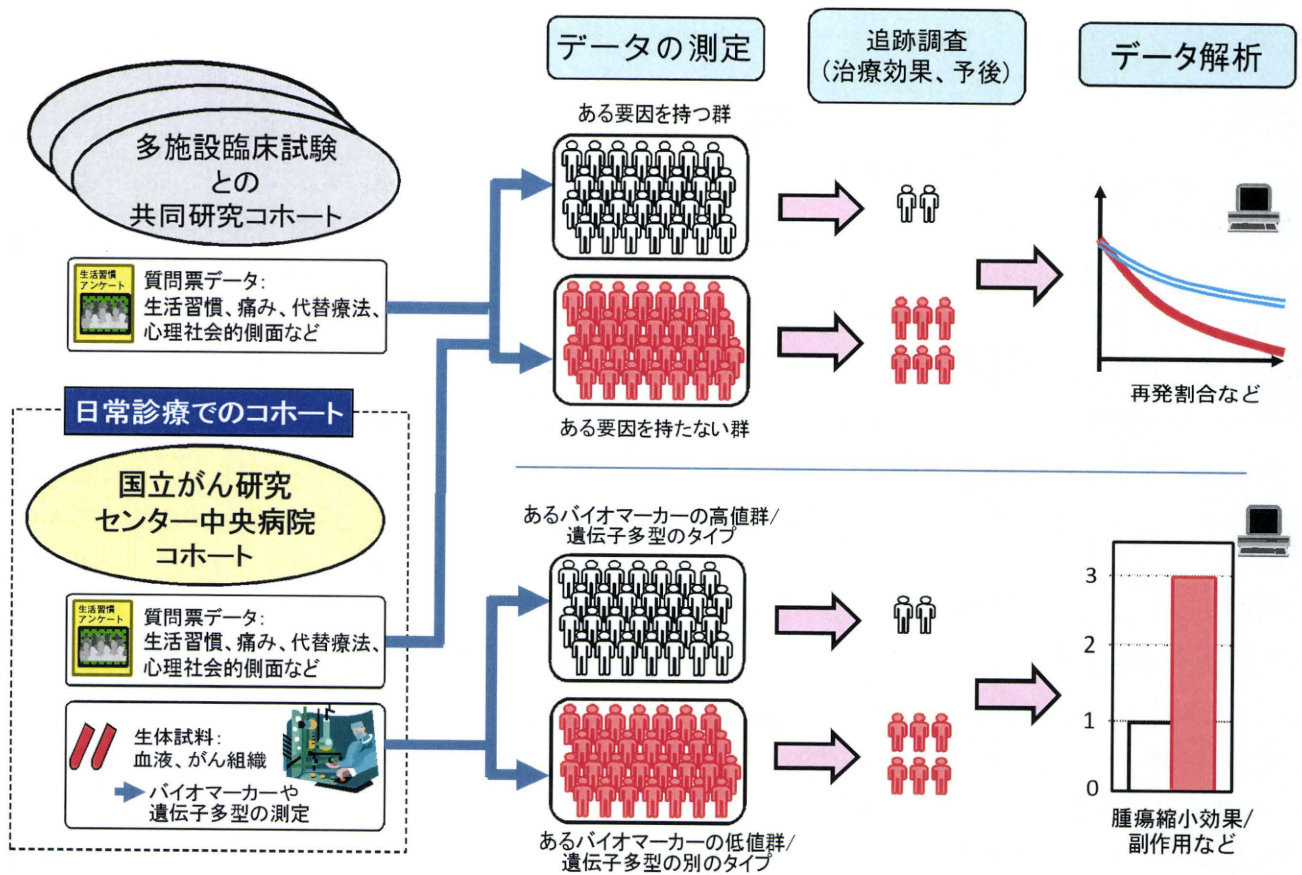


図1 乳がん患者コホート研究の流れ

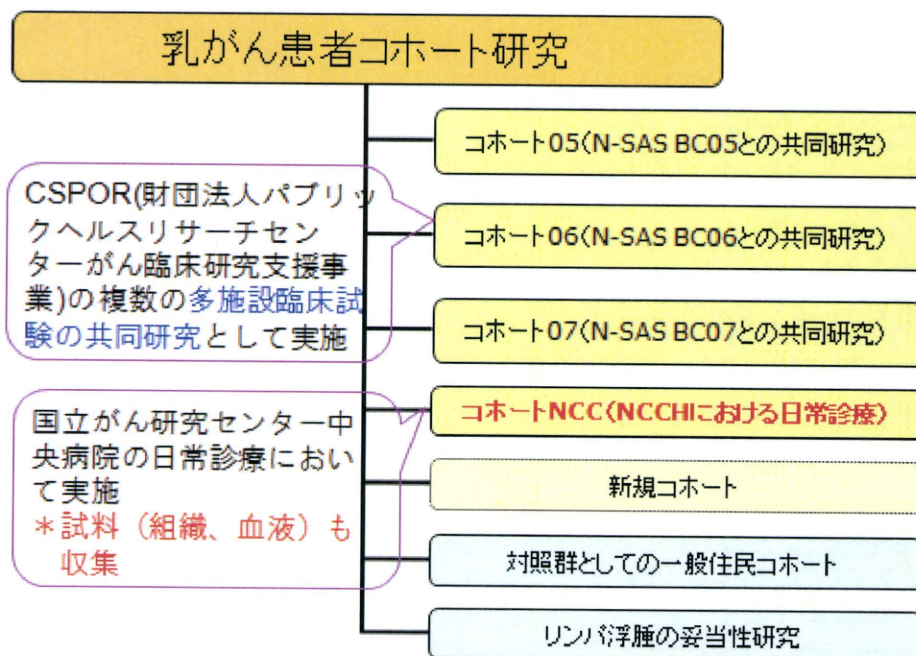


図2 乳がん患者コホートの構成

2. 乳がん患者コホート研究

1) 対象

コホート 05、コホート 06、コホート 07 では、臨床試験に参加する女性乳がん患者それぞれ 2,500 人、1,700 人、500～700 人を対象とする。コホート研究 NCC では、国立がん研究センター中央病院で手術を受ける女性乳がん患者 1,000 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)、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)、代替療法の利用、痛みと支持療法、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。登録期間は最初の対象者が登録されてから 5 年、予定追跡期間は最後の対象者が登録されてから 5 年、研究期間は最大で 10 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 2 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、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、秋田県において実施される厚生労働省第 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。臨床試験は秋田県で実施され、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

本研究では、研究に並行して、患者支援や、研究成果や乳がんに関する情報を効果的に普及させる方法の開発を実施する。

具体的には、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としての活用を目指す。

さらに、本研究に関する情報や、乳がんに関する情報などを発信するための本研究班のウェブサイトを立て上げる。

(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研究センター、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。

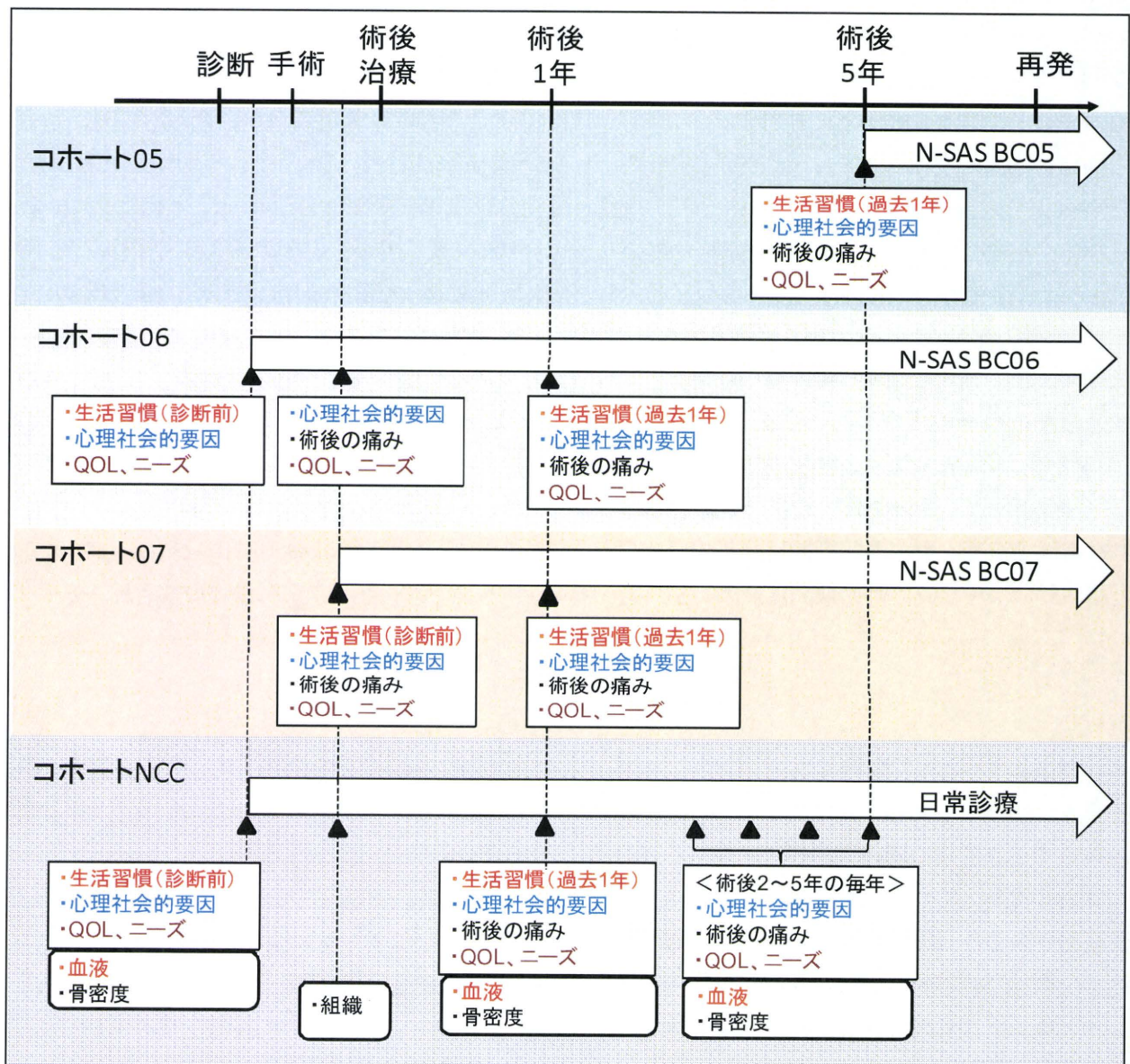


図3 収集するデータとタイミング

C. 研究結果

今年度の活動として、本研究班の前身となるがん臨床研究班において H19～21 年度に開始したコホート 05、06、07 (H19～21 年度までに 589 人の乳がん患者を登録、うち 525 人から有効回答) への患者の登録と本研究質問票によるデータ収集を進めた。また、乳がんコホートの対照群としての一般住民コホート、リンパ浮腫の自記式質問票の妥当性研究についても、引き続き対象者登録を進めた。さらに、コホート NCC については、対象者登録を開始した。

今年度までの研究結果をまとめたものを図に示した。以下、順に述べる。

1. コホート 05

コホート 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、研究代表者の所属する国立がん研究センターで承認を得、臨床試験 N-SAS

BC05 参加施設についても順次審査中である。2011 年 3 月末現在、臨床試験 N-SAS BC05 に参加する 125 施設のうち 111 施設において、倫理審査委員会での審査申請を行い、本研究の研究実施に関する承認が得られた。

登録開始よりこれまでに、臨床試験に登録された 811 人のうち、本研究が実施されている 111 施設の 772 人をコホート 05 に登録し、質問票を渡した。うち 693 人から有効回答が得られている (有効回答割合 89.8%)。質問票未回収者 79 人の内訳は、待機中 (質問票を渡したばかりでまだ返送の締め切りになっていない) が 14 人、リマインド中 40 人、回答拒否などによる回収不可 25 人である。

H22 年度については、341 人の患者に質問票を配布し、308 人から有効回答が得られた。また、質問票に回答した回答者へは、食事摂取部分を一人ずつ集計した栄養計算結果票を栄養素の解説付きで返却している。

研究名称 (附随臨床試験)	対象	予定 登録数	進捗 (2011年3月31日現在)	
臨床試験との共同研究としてのコホート (CSPOR: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)の複数の多施設臨床試験(N-SAS BC臨床試験)との共同)				
コホート05 (with N-SAS BC05)	閉経後、術後 内分泌療法5 年終了患者	2,500人	2007年11月～ 対象者登録中	・111施設のIRB承認 ・772人に質問票配布、うち693人 から回答(89.8%)
コホート06 (with N-SAS BC06)	閉経後、術前 内分泌療法予 定	1,700人	2008年5月～ 対象者登録中	・112施設のIRB承認 ・333人に質問票配布、うち313人 から回答(94.0%)
コホート07 (with N-SAS BC07)	70歳以上の HER2陽性で 根治手術後	500人～ 700人	2009年10月～ 対象者登録中	・75施設のIRB承認 ・43人に質問票配布、うち38人か ら回答(88.4%)
日常診療におけるコホート研究				
コホートNCC	NCCで手術予 定の乳がん患 者全員	1,000人	2010年11月～ 対象者登録中	・33人に同意取得、21人から回答 (63.6%)
その他の附随研究				
対照群としての 一般住民コホート	大腸がん検診 RCT参加者	10,000 人	2009年6月～ 対象者登録中	・2,491人に質問票配布、うち 1,959人から回答(78.6%)
リンパ浮腫 妥当性研究	手術予定、手 術経験患者	200人	2009年10月～ 対象者登録中	・東京、大阪の2施設で ・61人が登録

図 4 研究対象者の登録状況

2. コホート 06

質問票によるデータ収集は臨床試験一次登録時(術前)、二次登録時(術後すぐ)、術後 12 カ月時点の 3 回実施するが、調査実施時期に満たない対象者が多いため、1 回目(術前)の質問票についての回収状況を示す。

コホート研究 06 については、2008 年 5 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、研究代表者の所属する国立がん研究センターで承認を得、臨床試験 N-SAS BC06 参加施設についても順次審査中である。2011 年 3 月末現在、臨床試験 N-SAS BC06 に参加する 138 施設のうち 112 施設において、倫理審査委員会での審査申請を行い、本研究の研究実施に関する承認が得られた。

登録開始よりこれまでに、臨床試験に登録された 399 人のうち、本研究が実施されている 112 施設の 333 人をコホート 06 に登録し、質問票を渡した。うち 313 人から有効回答が得られている(有効回答割合 94.0%)。質問票未回収者 20 人の内訳は、待機中(質問票を渡したばかりでまだ返送の締め切りになっていない)が 6 人、リマインド中 8 人、回答拒否などによる回収不可 6 人である。

H22 年度については、185 人の患者に質問票を配布し、180 人から有効回答が得られた。また、質問票に回答した回答者へは、食事摂取部分を一人ずつ集計した栄養計算結果票を栄養素の解説付きで返却している。

3. コホート 07

質問票によるデータ収集は臨床登録時(術前)、術後 12 カ月時点の 2 回実施するが、調査実施時期に満たない対象者が多いため、1 回目(術前)の質問票についての回収状況を示す。

コホート研究 07 については、2009 年 10 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、研究代表者の所属する国立がん研究センターで承認を得、臨床試験 N-SAS BC07 参加施設についても順次審査中である。

2011 年 3 月末現在、臨床試験 N-SAS BC07 に参加する 83 施設のうち 75 施設において、倫理審査委員会での審査申請を行い、本研究の研究実施に関する承認が得られた。

登録開始よりこれまでに、臨床試験に登録された 45 人のうち、本研究が実施されている 75 施設の 43 人をコホート 07 に登録し、質問票を渡した。うち 38 人から有効回答が得られている(有効回答割合 88.4%)。質問票未回収者 5 人の内訳は、待機中(質問票を渡したばかりでまだ返送の締め切りになっていない)が 1 人、リマインド中 4 人である。

H22 年度については、33 人の患者に質問票を配布し、31 人から有効回答が得られた。また、質問票に回答した回答者へは、食事摂取部分を一人ずつ集計した栄養計算結果票を栄養素の解説付きで返却している。

4. コホート研究 05、06 のベースラインデータの解析

コホート 05、06 について、2010 年 8 月末時点で得られた 608 人(コホート 05:447 人、コホート 06:161 人)について、ベースラインデータの解析を行った。質問票により収集するデータは非常に多岐に渡るが、今回はそのうち食事摂取と心理社会的要因の集計を行った。集計には各項目の分布の把握に加え、同一集団ではないため厳密な比較はできないが、コホート 06 の 1 回目調査のデータを乳がん罹患前の状況、コホート 05 のデータを術後 5 年時点の状況として比較も行った。

結果として、食事摂取に関しては、乳がん罹患前(コホート 06)に比べ、術後 5 年(コホート 05)では多緑黄色野菜、果物、豆類、魚介類、乳類を多く摂取し、穀類、卵、アルコールを少なく摂取する傾向がみられた。また、心理社会面については、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などが明らかになった。

5. コホート研究 NCC

本研究班の前身となるがん臨床研究班の研究期間である H21 年度までに、コホート NCC の研究計画書や質問票、調査実施マニュアル等を作成し、すでに国立がん研究センター倫理審査委員会の審査を経て研究開始の承認も得ていた。しかし、H22 年度の研究費の採択が 2010 年 11 月と遅れたため、コホート NCC の患者への説明・同意取得を行う臨床研究コーディネーター (CRC) の雇用や、採取した血液の処理など登録に関わる研究資金の見込みが立たず、登録が開始できなかった。

2010 年 11 月に研究費が採択されたため、すぐに研究実施体制を整え、11 月半ばには対象者登録を開始した。2011 年 3 月末までの 4 カ月半で、33 人から試料の採取も含めた同意を得、うち 21 人から質問票の有効回答が得られた。

6. 一般住民を対象とするコホート研究

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) を対象に、乳がん患者コホート研究とほぼ同じ項目から成る質問票を配布している。

2011 年 3 月末現在、臨床試験に登録された 2,491 人全員に質問票を配布し、1,959 人から有効回答が得られている (有効回答割合 78.6%)。

H22 年度については、1,126 人からベースラインデータが得られている。また、質問票に回答した回答者へは、食事摂取部分を一人ずつ集計した栄養計算結果票を栄養素の解説付きで返却している。

7. 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。

H22 年度は、昨年度に引き続き、東京のナグモクリニックと大阪市立総合医療センターの 2 施設において、対象者の登録を進めた。

2009 年 10 月より対象者の登録が開始され、2011

年 3 月末までに、61 人の対象者から研究参加の同意を得て、データが収集された。

8. 患者支援

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。

本研究の対象者に対しては、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。回答者に返却している個別の栄養計算結果票を本報告書「Ⅲ. 付録 付録 1」に掲載する。

また、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。H23 年度早々のオープンを予定している。公開予定のウェブサイトの概要を本報告書「Ⅲ. 付録 付録 2」に掲載する。

D. 考察

今年度の活動として、本研究班の前身となるがん臨床研究班において H19～21 年度に開始した臨床試験参加者のコホート (H19～21 年度までに 589 人の乳がん患者を登録、うち 525 人から有効回答) への患者の登録と本研究質問票によるデータ収集を進めた。H22 年度は新たに 559 人 (コホート 05:341 人、コホート 06:185 人、コホート 07:33 人) の患者を登録し、うち 519 人 (コホート 05 では 308 人、コホート 06 では 180 人、コホート 07 では 31 人) から有効回答が得られ、登録数を大きく伸ばした。H22 年度より新たに開始したコホート NCC については、研究費の採択が 2010 年 11 月と遅れたため、登録開始も 11 月と遅れたが、2011 年 3 月末までの約 4 カ月半で、33 人から試料の採取も含めた同意を得、うち 21 人から質問票の有効回答を得た。4 つの乳がん患者コホート全体として、2007 年の登録開始から 2011 年 3 月末までに

1,181 人に質問票を配布し、1,065 人から同意を得た上で質問票によるベースラインデータが得られている(有効回収割合 90.2%)。

コホート 05、06、07 を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 15～25 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、それでも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。

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 NCC を実施することとし、対象者の登録を開始した。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 1,000 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 2,000 人近く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研究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ウェブサイトを立ち上げることとし、来年度には公開予定である。

来年度も、各研究について引き続き着実に対象者の登録とデータの収集を進めるとともに、得られたベ

ースラインデータを用いて、生活習慣や代替療法、心理社会的要因、ニーズなどに関する解析を進め、本研究班のウェブサイトなどから情報を発信していく予定である。

E. 結論

本研究では、生活習慣や心理社会的要因、代替療法など様々な要因が、乳がん患者のその後の療養生活の質(QOL)や予後(再発、死亡等)に与える影響を疫学的に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、3つの臨床試験との共同研究コホートであるコホート 05、06、07 の対象者登録およびベースラインデータの解析を進めた。また、国立がん研究センターにおける単施設コホートであるコホート NCC についても、登録を開始し、試料(組織、血液)も含めたベースラインデータの収集を進めた。乳がん患者コホートの対照群としての一般住民コホートやリンパ浮腫質問票に関する妥当性研究についても、対象者の登録とデータ収集を進めた。さらに、情報提供および患者支援のための研究班ウェブサイトのコンテンツ作成も行った。

来年度は、引き続き対象者の登録とデータの収集を進めるとともに、得られたベースラインデータを用いて、生活習慣や代替療法、心理社会的要因、ニーズなどに関する解析を進め、情報を発信していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 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*. 2010;62:466-75.
- 2) 山本精一郎. がん臨床試験の生物統計学. 産科と婦人科. 2010;77(5):495-502.
- 3) 溝田友里, 山本精一郎. 乳癌疫学の最近の動向. 最新医学 2010;65(6月増刊号):1251-63.
- 4) 山本精一郎. 研究倫理と被験者保護:国内外における現状と今後の方向性. 血液・腫瘍科. 2010;60(5): 667-72. 科学評論社
- 5) Toi M, Ohashi Y, Sweow A, Moriya T, Tse G, Sasano H, Park BW, Chow LWC, Laudico AV, Yip CH, Ueno E, Ishiguro H, Bando H.: The Breast Cancer Working Group Presentation was Divided into Three Sections: The Epidemiology, Pathology and Treatment of Breast Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*2010;40(Supplement 1):i13-i18
- 6) Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Willett WC, Tsugane S. Green tea drinking and subsequent risk of breast cancer in a population to based cohort of Japanese women. *Breast Cancer Res* 2010;12:R88.

2. 学会発表

なし

- 1) Yamamoto S & Mizota Y. 'Informing the Public about Breast Cancer: Communication and Prevention in Japan.' International Symposium on breast cancer prevention: Nutrition, communication and public policy, West Lafayette, USA, October, 2010.
- 2) 溝田友里, 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48回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2010年10月.
- 3) Yamamoto S & Mizota Y. 'Risk factors for breast cancer in Japan'. The 20th HCS - The 4th Three Universities' Consortium International Symposium, Hiroshima, Japan, October, 2010.
- 4) Mizota Y & Yamamoto S. 'Breast cancer cohort in Japan'. The 20th HCS - The 4th Three Universities' Consortium International Symposium, Hiroshima, Japan, October, 2010.
- 5) Yamamoto S & Mizota Y. 'Overview of the Study Design for patients cohort in breast cancer' International Workshop for Cancer Patients Cohort Study, Seoul, South Korea, November, 2010.
- 6) 溝田友里, 岩崎基, 北條隆, 吉田輝彦, 山本精一郎. 乳がん患者の多目的コホート研究: 2010年度までの進捗. 第21回日本疫学会学術総会, 札幌, 2011年1月.

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

II. 分担研究報告

乳がん患者コホート研究 05、06、07 の研究計画と対象者登録進捗

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究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

溝田 友里 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部

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

岩崎 基 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究部

岩瀬 拓士 癌研究会有明病院乳腺センター

岩田 広治 愛知県がんセンター中央病院

澤木 正孝 名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨:

本研究班では、生活習慣や心理社会的要因、代替療法など様々な要因が、乳がん患者のその後の療養生活の質(QOL)や予後(再発、死亡等)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、女性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名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」の共同研究として、「乳がん患者コホート05(以下、コホート05)」、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泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験」の共同研究として「乳がん患者コホート06(以下、コホート06)」、70歳以上の高齢乳がん患者300人を対象とする「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」および同200~400人を対象とする「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」の共同研究として「乳がん患者コホート07(以下、コホート07)」をそれぞれ実施している。

コホート研究05は2007年11月に、コホート06は2008年5月に、コホート07は2009年10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、7人がコホート研究への参加に同意し、質問票を返信した。H22年度も対象者登録を進め、コホート05は新たに341人に質問票を配布し308人から有効回答を得、コホート06は新たに185人に質問票を配布し180人から有効回答を得、コホート07では新たに33人に質問票を配布し31人から有効回答を得ている。全体としてH22年度は新たに519人から同意を得て質問票によるベースラインデータが得られている。

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、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3つのコホート研究を実施する。

研究名称:乳がん患者コホート研究 05(以下、コホート 05)

研究名称:乳がん患者コホート研究 06(以下、コホート 06)

研究名称:乳がん患者コホート研究 07(以下、コホート 07)

コホート 05、コホート 06、コホート 07 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 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 05を実施する。対象は、臨床試験に登録予定の乳がん患者(80 歳以下)2,500 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 5 年、追跡期間は最後の対象者登録から 5 年、研究期間は最長 10 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 月に開始された。

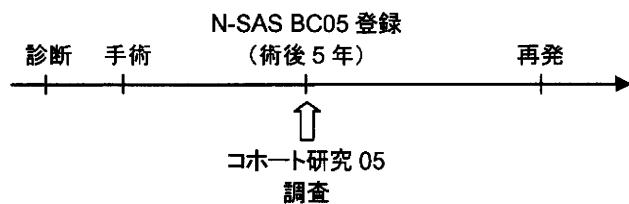


図 1 コホート 05 調査時期

2. コホート 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 06 を実施する。対象は、臨床試験に登録予定の乳がん患者(75 歳以下)1,700 人とする。

2) 曝露要因の収集

コホート 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 5 年、追跡期間は最後の対象者登録から 5 年、研究期間は最長 10 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。

対象者の登録は 2008 年 5 月より開始された。

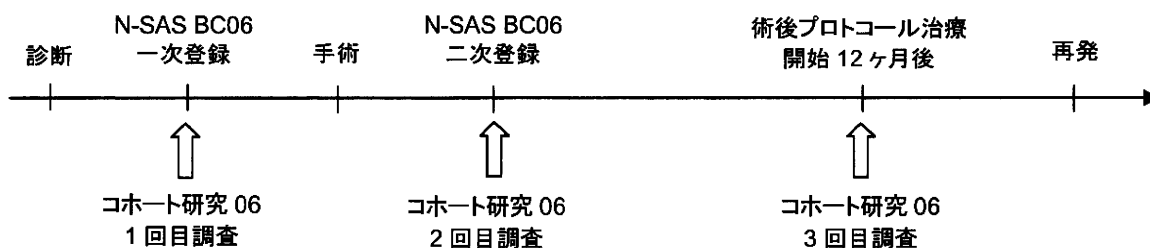


図 2 コホート 06 調査時期