

201119058A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 24 (2012) 年 4 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 24 (2012) 年 4 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 05、06、07 の研究計画と対象者登録進捗…………… 25
山本 精一郎、溝田 友里、大橋 靖雄、岩瀬 拓士、澤木正孝
2. 乳がん患者コホート NCC の研究計画と対象者登録進捗…………… 41
山本 精一郎、溝田 友里、岩崎 基
3. 乳がん患者コホート研究 ベースラインデータ集計結果…………… 49
山本 精一郎、溝田 友里
4. 乳がん患者の術後慢性痛に関する自記式質問票の開発…………… 67
山本 精一郎、溝田 友里
5. 研究成果の普及啓発と対象者の支援、その方法の開発に関する研究…………… 73
山本 精一郎、溝田 友里

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

- 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 95

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

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提供研究部 室長

研究要旨:

【目的】 本研究では、前身となる研究班において開始した乳がん患者前向きコホート研究の登録を続けるとともに、新たなコホートの立ち上げも行い、数千人規模のコホートを長期に渡り追跡することによって、様々な要因(食事・身体活動など生活習慣、就労・サポート・生きがいなど心理社会的要因、代替療法等)が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。また、その成果を、戦略的な普及方法であるソーシャルマーケティングの手法を用い、効果的に患者や家族、医療関係者等に発信する。

【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、国立がん研究センター中央病院の日常臨床においても、「乳がん患者コホート研究 NCC(コホート NCC)」を実施し、データ収集を進める。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、コールセンターの運営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、各コホート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。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を開始し、H23 年度は新たに 667 人(コホート 05:436 人、コホート 06:172 人、コホート 07:59 人)から研究参加への同意を得、よるベースラインデータ収集を行った。また、H22 年度より新たに国立がん研究センター中央病院で手術を受ける全乳がん患者を対象に開始したコホート NCC については、133 人から研究参加同意を得、質問票データに加え、血液、組織の収集も行った。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 2012 年 3 月末までに 1,875 人から同意を得、データが得られている。データに関しては、1 年に 2 回データ・モニタリングを行うとともに、ベースラインデータの横断的解析を行っており、結果も順次公開している。来年度には、これらに加え新規コホート(仮称:コホート瀬戸内)の立ち上げも予定している。一般住民コホートについては、対象地域を拡大し新たに 894 人を登録し、2012 年 3 月末現在、2,853 人からベースラインデータを得た。研究成果の普及啓発と患者支援については、ソーシャルマーケティングの手法を活用して、研究ロゴの作成やウェブサイトの立ち上げ、乳がん患者の面接調査等を行った。

【結論】 今年度も順調に対象者登録とデータ収集を進めることができた。今後、引き続き対象者の研究へのエントリーを進め、データを収集するとともに、様々な項目についての分析を進め、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提供研究部 研究員／
同 がん予防・検診研究センター検診研究部 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
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

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

研究成果の普及啓発と患者支援

青山 英也 有限会社 レガートドゥエ
増田 英明 株式会社 電通パブリックリレーションズ
福吉 潤 株式会社 キャンサースキャン
遠峰 良美 株式会社 キャンサースキャン

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、今後ますますがんとともに生活する人が増えていくことが予想される。

身体活動や肥満防止、栄養など、生活習慣に関連する要因の再発予防効果が世界中で期待されており、わが国においても、がん研究専門委員会の検討による「～今後のがん研究のあり方について～」(がん対策推進協議会, 2011)で患者コホート研究の優先的な研究費の配分の必要性が示されている。また、患者の立場からも、日常生活の中で再発を防ぎ QOL を高めるために努力をしたいという要望が多く寄せられている。

しかし、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ほとんど存在せず^{1,2)}、どのような療養生活を送ればよいか明らかになっていない³⁾。一般住民の生活習慣とがん罹患に関するコホート研究は国内外とも数多く実施されているものの、がん患者における生活習慣と予後との関連を明らかにしようとする前向き研究は世界的にも始まったばかりである⁴⁾。

わが国においては、他がん種も含め、全国に渡る大規模がん患者コホート研究は本研究のみである。これまでのベースラインデータの集計から、エビデンスがないにもかかわらず、患者は代替療法への高額な出費や、食事等の自主規制をしていることが明らかになり、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⁵⁾。

これらのことから、患者側に立った、実践するに足る、効果のある生活習慣等を明らかにすることは、患者の予後向上および QOL 向上に大きく寄与すると考えられる。

また、乳がん患者の心理社会的な問題として、就労や社会参加機会の減少、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。

- 1) National Cancer Institute. Physician Data Query (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>)
- 2) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007
- 3) 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.
- 4) Rock CL. Diet and breast cancer: Can dietary factors influence survival? J Mammary Gland Biol Neoplasia 8:119-32, 2007.
- 5) Mizota Y, Ohashi Y, Yamamoto S. Breast Cancer Cohort in Japan: Study design and baseline data. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会, 横浜, 2011, 7.

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。また、乳がん患者コホートの概要について表1に、附随研究も含めた乳

がん患者コホートに含まれる研究を図2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。

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ソーシャルマーケティングの手法を活用した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によ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)。

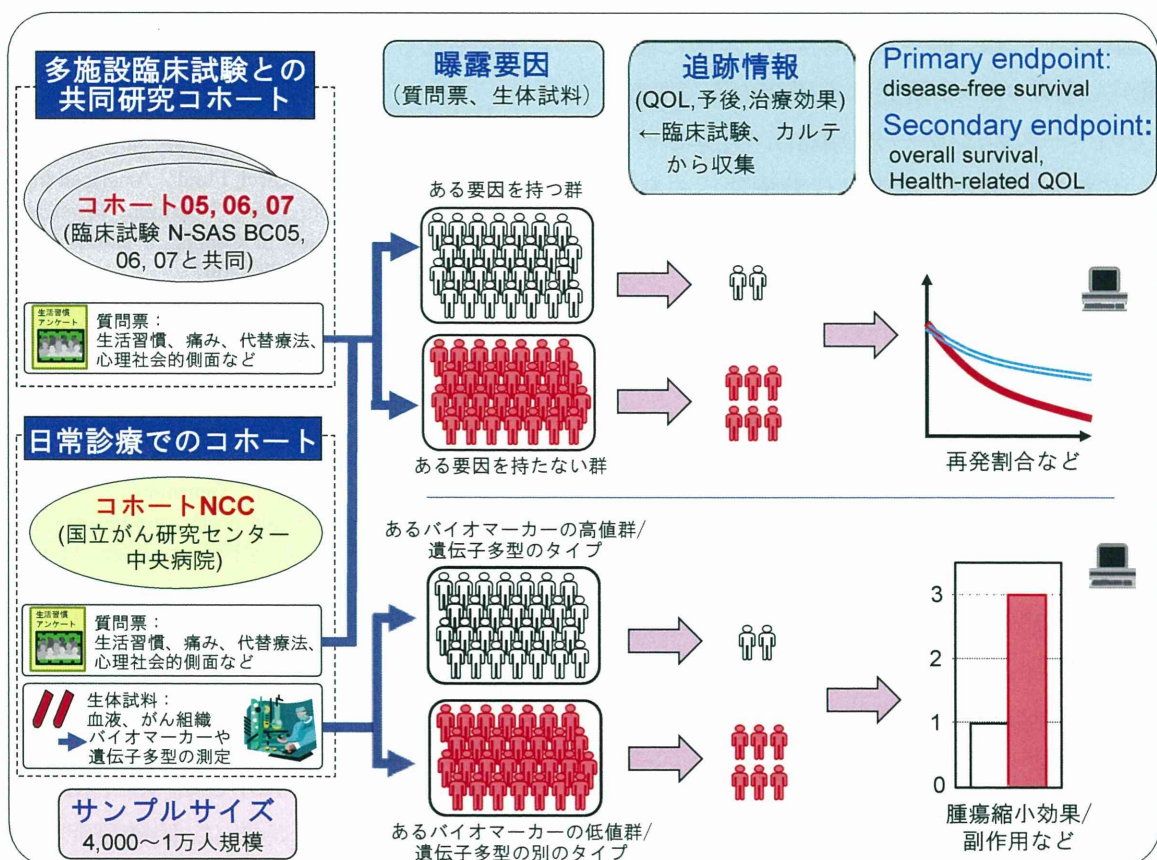


図1 乳がん患者コホート研究の流れ

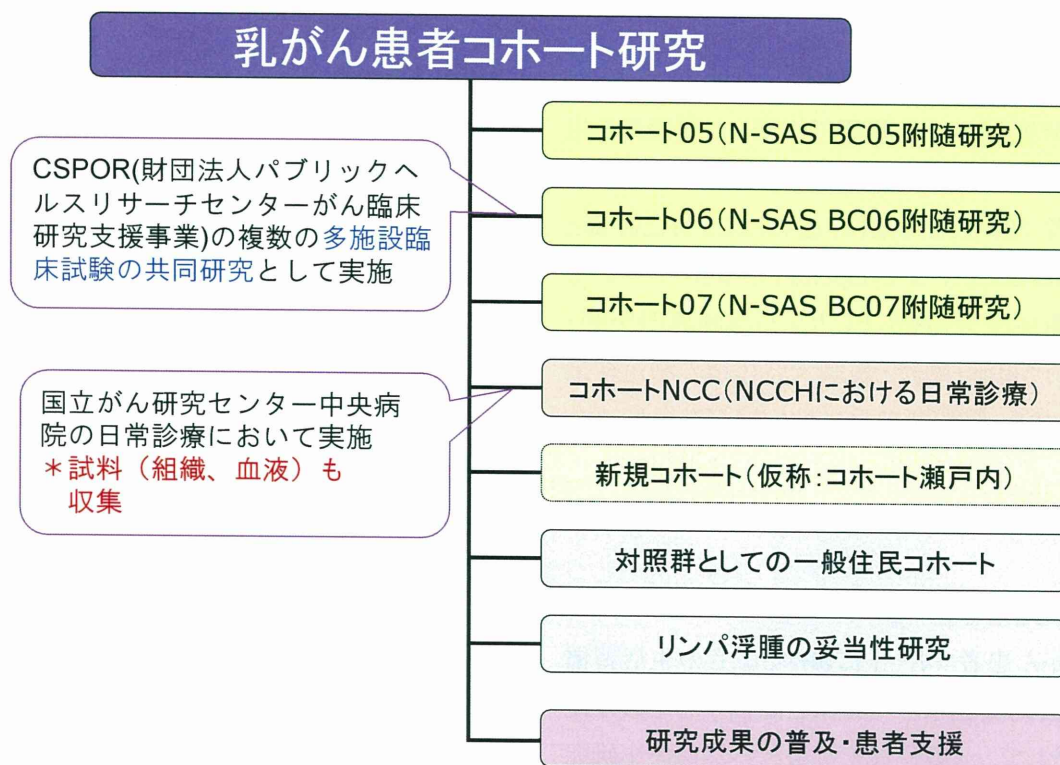


図2 乳がん患者コホート研究に含まれる研究

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. リンパ浮腫質問票妥当性研究

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. 研究成果の普及啓発と患者支援

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。

目的は、研究成果を対象者である乳がん患者や広く国民に普及すること、対象者を支援することであり、それらの実践を通じて、その方法の開発も行う。

本研究班における普及の取り組みの最大の特徴は、ソーシャルマーケティングの手法をがん患者支援

に取り入れる点である。ソーシャルマーケティングとは、費用効果を重視し、徹底した市場調査に基づき商品等のプロモーションを行うマーケティング手法を、公衆衛生に取り入れ、一般市民への普及啓発を戦略的に行う取り組みであり、欧米では国の施策として積極的に活用され始めている。本分担研究では、実施にあたり、研究者だけでは不足するマーケティング、PR(パブリックリレーション)について、民間の実務者を研究協力者として加え、研究実施体制を確立した。分担研究における取り組みとして、(1)ウェブサイトを中心とする患者・家族の普及啓発、(2)面接調査による対象者登録促進および情報ニーズの分析、(3)コールセンターを中心とする患者支援および情報ニーズの分析の3つを柱とすることとした。

(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、研究を遂行する。

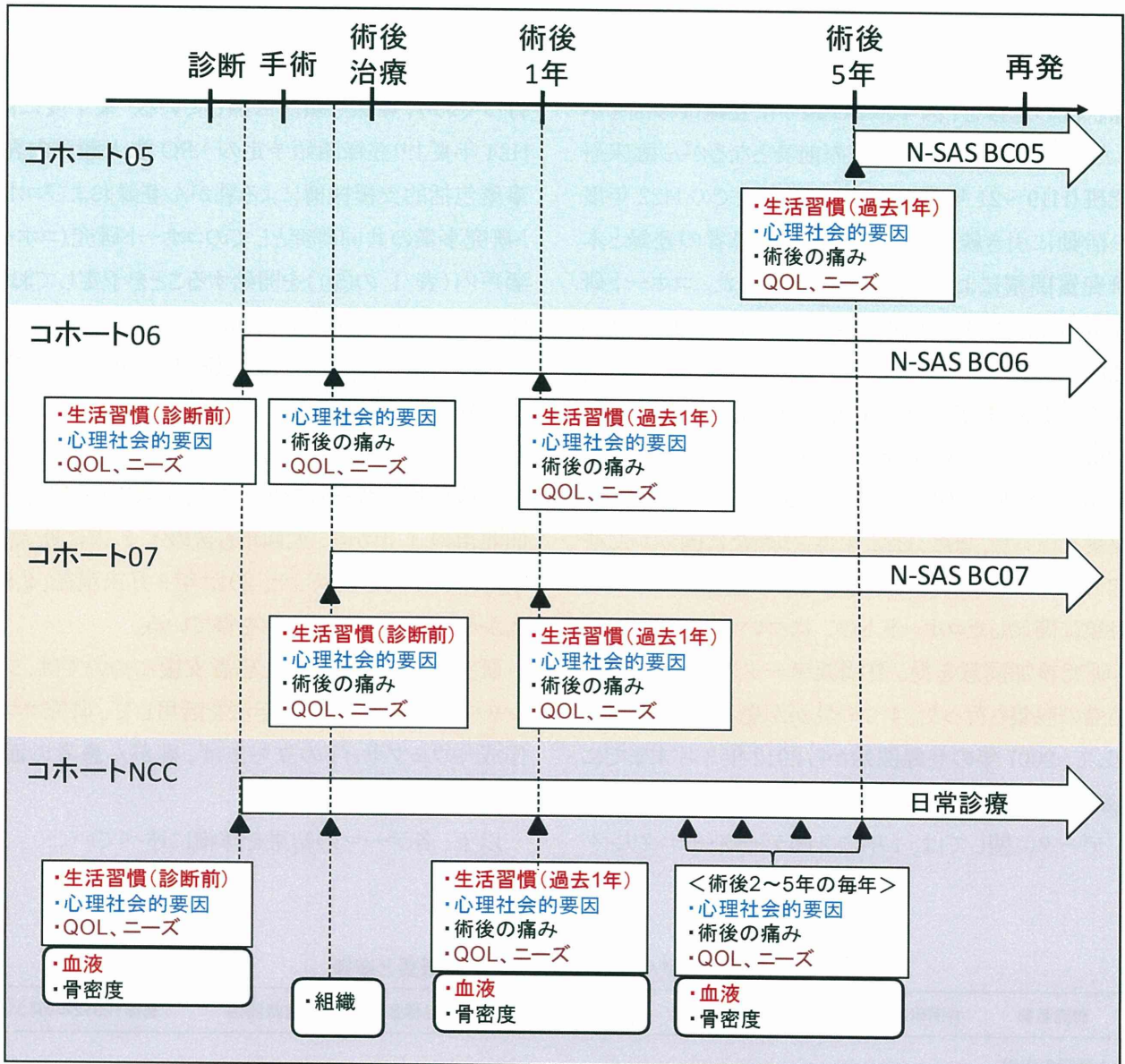


図3 収集するデータとタイミング

C. 研究結果

表 1 に、乳がん患者コホート研究の概要および登録状況の進捗を、図 4 および図 5 に登録推移図を示した。今年度は、本研究班の前身となるがん臨床研究班(H19～21 年度)および本研究班での H22 年度の活動に引き続き、各コホート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。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を開始し、H23 年度は新たに 667 人(コホート 05:436 人、コホート 06:172 人、コホート 07:59 人)から研究参加への同意を得、よるベースラインデータ収集を行った。また、H22 年度より新たに国立がん研究センター中央病院で手術を受ける全乳がん患者を対象に開始したコホート NCC については、133 人から研究参加同意を得、質問票データに加え、血液、組織の収集も行った。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 2012 年 3 月末までに 1,875 人から同意を得、データが得られている。

データに関しては、1 年に 2 回データ・モニタリング

を行うとともに、ベースラインデータの横断的解析を行っており、結果も順次公開している。来年度には、H24 年夏より登録開始予定の NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構による乳がん登録およびコホート研究事業の共同研究としてのコホート研究(コホート瀬戸内(表 1 の⑤))を開始することを予定しており、H23 年度はその準備を進めた。

リンパ浮腫質問票妥当性研究については、2011 年 3 月末までに得られた 45 人分のデータについて、データのクリーニングと解析を進めた。

一般住民コホートについては、対象地域を秋田県仙北市の 1 市から、大仙市も含めた 2 市に拡大し、新たに 894 人を登録した。2012 年 3 月末現在、2,853 人からベースラインデータを得ている。

研究成果の普及啓発と患者支援については、ソーシャルマーケティングの手法を活用して、研究ロゴの作成やウェブサイトの立ち上げ、乳がん患者の面接調査等を行った。

以下、各テーマの結果を詳細に述べていく。

表1 乳がん患者コホート研究の概要と進捗

研究名称	共同研究となる臨床試験・乳がん登録	対象	目標登録数	登録開始	進捗(2012年3月31日現在)
各コホート研究の内訳					
①コホート05	「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(N-SAS BC05)」	臨床試験参加者(閉経後、術後内分泌療法5年終了後時点)	2,500人	2007年11月～対象者登録中	・119施設のIRB承認 ・1,236人に質問票配布、うち1,127人から回答(91.2%)
②コホート06	「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(N-SAS BC06)」	臨床試験参加者(閉経後、術前内分泌療法予定)	1,200人	2008年5月～対象者登録中	・123施設のIRB承認 ・516人に質問票配布、うち485人から回答(94.0%)
③コホート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(N-SAS BC07)」	臨床試験参加者(70歳以上のHER2陽性で根治手術後)	200人	2009年10月～対象者登録中	・89施設のIRB承認 ・107人に質問票配布、うち97人から回答(90.7%)
④コホートNCC	—	国立がん研究センター中央病院で手術を受ける乳がん患者全員	1,200人	2010年11月～対象者登録中	・166人を登録(同意取得) →166人の試料(血液、組織) →139人の質問票回答
⑤コホート瀬戸内	瀬戸内乳がんコホート研究(SBCC)	NPO瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の参加施設で治療を受ける乳がん患者全員	2,000人	2012年夏より対象者登録開始予定	研究計画作成中
乳がんコホート研究 全体			7,100人	2007年11月～	1,875人を登録

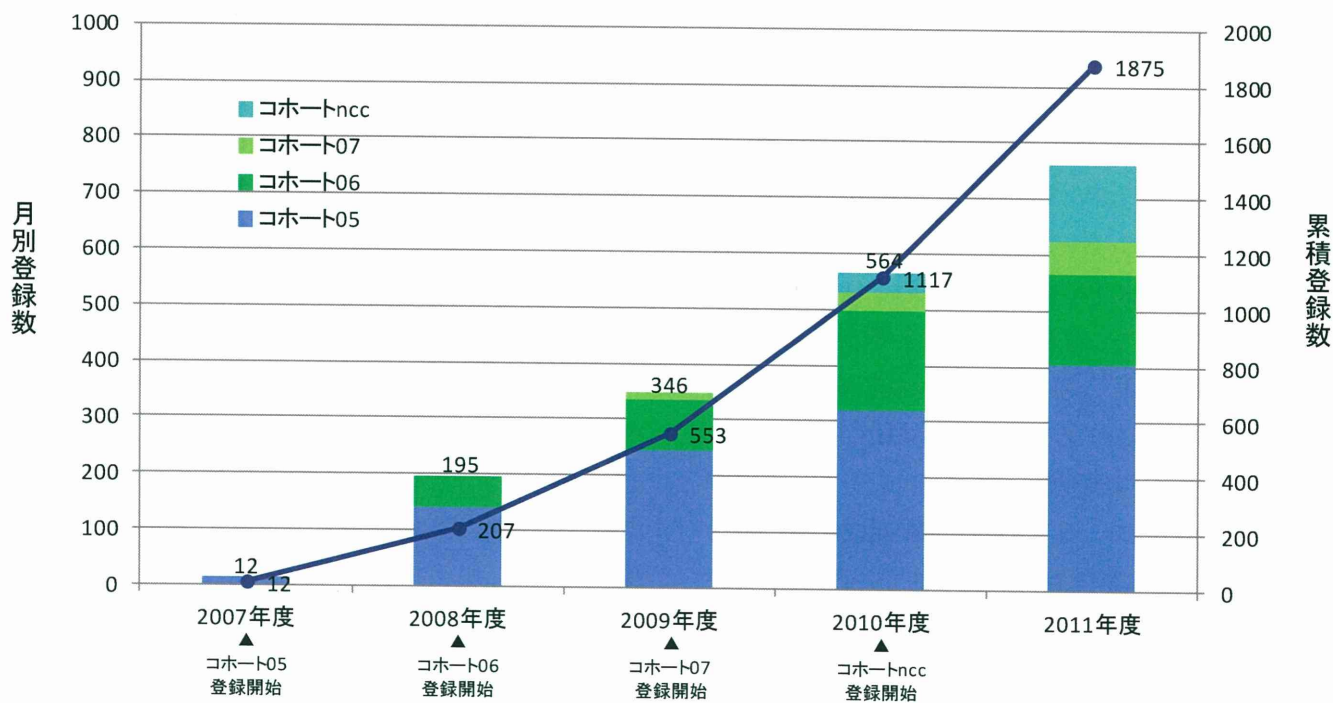


図4 乳がんコホート研究全体の年度別登録数および質問票有効回答者

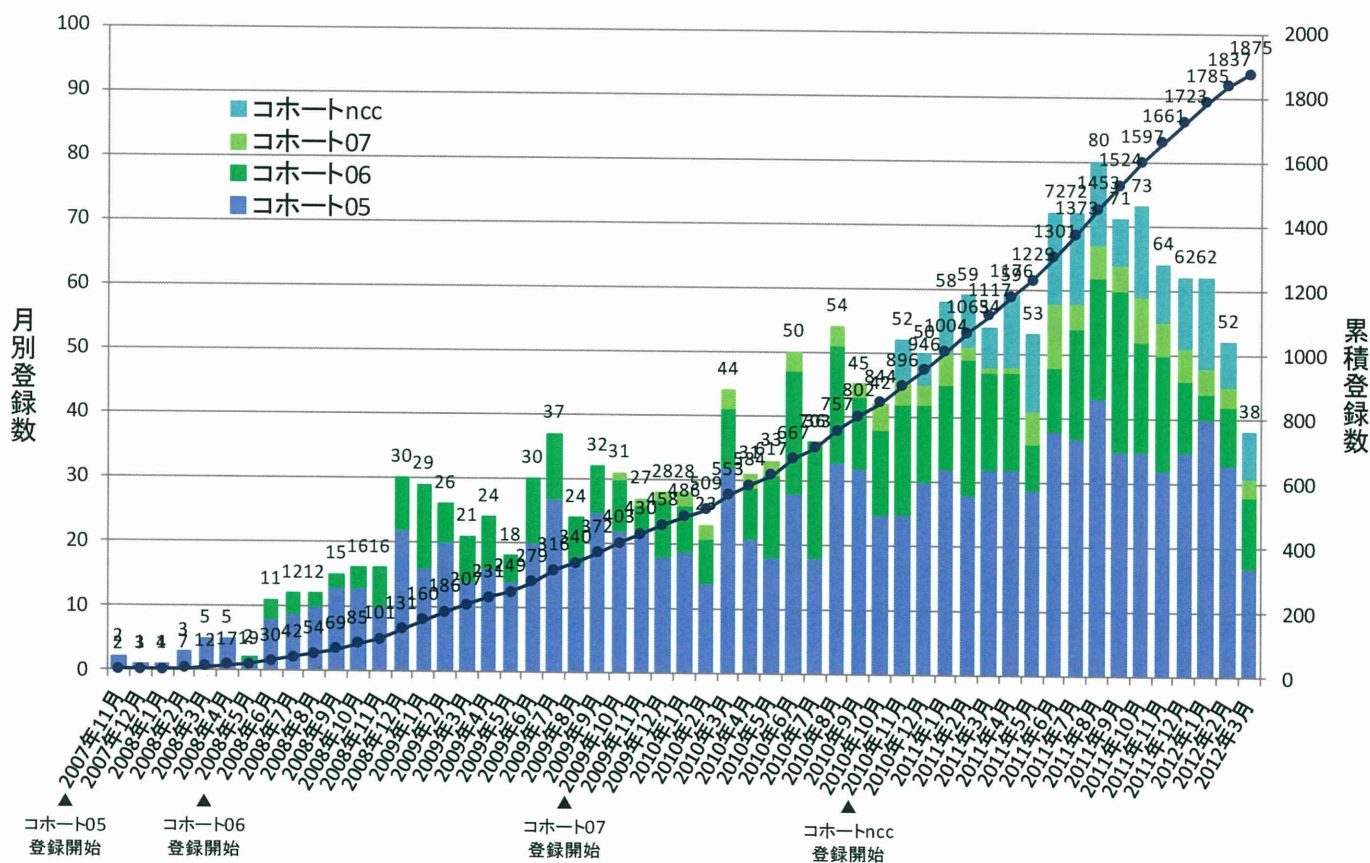


図5 乳がんコホート研究全体の月別・累積登録数および質問票有効回答者数

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および2012年3月末現在、臨床試験 N-SAS BC05 に参加する141施設のうち119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1,302人のうち、本研究が実施されている119施設の1,236人をコホート05に登録し、質問票を渡した。うち1,127人から有効回答が得られている(有効回答割合91.2%)。質問票未回収者109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13人、リマインド中53人、リマインドへの応答なし23人、臨床試験辞退や中止などによる回収不可20人である。

H23年度については、464人の患者に質問票を配布し、436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。

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、2回目以降も回収状況の傾向に大きな違いがないため、ここでは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および2012年3月末現在、臨床試験 N-SAS BC06 に参加する153施設のうち123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ている。

登録開始よりこれまでに、臨床試験に登録された613人のうち、本研究が実施されている123施設の

516人をコホート06に登録し、質問票を渡した。うち485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31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7人、リマインド中10人、リマインドへの応答なし3人、回答拒否などによる回収不可14人である。

H23年度については、183人の患者に質問票を配布し、172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、2回目も回収状況の傾向に大きな違いがないため、ここでは1回目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および2012年3月末現在、臨床試験 N-SAS BC07 に参加する107施設のうち89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ている。

登録開始よりこれまでに、臨床試験に登録された116人のうち、本研究が実施されている89施設の107人をコホート07に登録し、質問票を渡した。うち91人から有効回答が得られている(有効回答割合85.0%)。質問票未回収者10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2人、リマインド中7人、臨床試験中止1人である。

H23年度については、64人の患者に質問票を配布し、59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 NCC

2010年11月より対象者登録を開始し、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、ベースラインデータを収集した。2年目にあたるH23年度は、引き続き対象者登録とベースラインデータ収集を行った。

H23年度は新たに133人の患者から試料の採取も含めた同意を得、118人から登録時に配布する1回目の調査の質問票の有効回答が得られた。コホートNCC全体として、登録開始よりこれまでに166人から研究参加の同意を得、166人の試料および139人の1回目質問票有効回答が得られている。

質問票未回収者27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7人、リマインド中16人、質問票への回答辞退が4人である。

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。

5. 乳がん患者コホートベースラインデータ集計

3つの臨床試験の共同研究として実施しているコホート05、コホート06、コホート07および国立がん研究センター中央病院におけるコホートNCCについて、2012年3月末時点で得られた1,848人(コホート05:1,127人、コホート06:485人、コホート07:97人、コホートNCC:166人)の回答をベースラインデータとして集計した。

結果として、回答者は乳がん罹患後就労や社会活動に関する困難を抱えており、2割から3割が仕事の量を減らしたり、仕事を辞めたりしていること、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)、一方で、9割以上の回答者が生きがいを持ち、サポートを提供しているだけでなく提供もしていること、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、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)などが明らかになった。

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。

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。H23年度は、得られたデータについて、データクリーニングおよび解析を進めた。

7. 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。

H23年度は、対象地域を秋田県仙北市の1市から、大仙市も含めた2市に拡大し、新たに894人を登録した。2012年3月末現在、2,853人からベースラインデータを得ている。

質問票に回答した回答者へは、他のコホートと同様に、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。

8. 研究成果の普及啓発と患者支援

乳がん患者コホート研究と並行して、研究成果を対象者である乳がん患者や広く国民に普及すること、対象者を支援することを目的に、それらの実践およびその方法の開発を行っている。

最大の特色は、ソーシャルマーケティングの手法をがん患者支援に取り入れる点である。ソーシャルマーケティングとは、費用効果を重視し、徹底した市場調査に基づき商品等のプロモーションを行うマーケティング手法を、公衆衛生に取り入れ、一般市民への普及啓発を戦略的に行う取り組みであり、欧米では国の施策として積極的に活用され始めている。本分

担研究では、実施にあたり、研究者だけでは不足するマーケティング、PR(パブリックリレーション)について、民間の実務者を研究協力者として加え、研究実施体制を確立した。分担研究における取り組みとして、(1)ウェブサイトを中心とする患者・家族の普及啓発、(2)面接調査による対象者登録促進および情報ニーズの分析、(3)コールセンターを中心とする患者支援および情報ニーズの分析の3つを柱とすることとした。

平成23年度は、(1)については、多くの乳がん患者の協力のもと、研究の象徴となるロゴを作成した。また、患者や家族に正確な情報および乳がんコホート研究に関する情報を提供するための研究班ウェブサイトを立ち上げた。(2)については、乳がん患者20人を対象に面接調査を行った結果、患者の情報ニーズや「自分の経験をいかしたい」という思いが明らかになった。また、乳がん患者コホート研究に対する参加促進要因および阻害要因を明らかにするとともに、説明同意文書の評価もを行い、説明文書とあわせて使用するリーフレットの開発を行った。(3)については、コールセンターにおける質問や相談内容の蓄積と分析を進めた。

D. 考察

今年度の活動として、各コホート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。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を開始し、H23年度は新たに667人(コホート05:436人、コホート06:172人、コホート07:59人)から研究参加への同意を得、よるベースラインデータ収集を行った。また、H22年度より新たに国立がん研究センター中央病院で手術を受ける全乳がん患者を対象に開始したコホートNCCについては、133人から研究参加同意を得、質問票データに加え、血液、組織の収集も行った。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2012年3月末までに1,875人から同意を得、データが得られている。さらに、

データに関しては、1年に2回データ・モニタリングを行うとともに、ベースラインデータの横断的解析を行っており、結果も順次公開している。来年度には、新たな乳がん患者コホート(仮称:コホート瀬戸内、目標登録数2,000人)の立ち上げも予定しており、コホートのさらなる拡大が期待される。

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2,000人近く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。今年度実施したベースラインデータ(1,848人分)の集計により、回答者は乳がん罹患後就労や社会活動に関する困難を抱えており、2割から3割が仕事の量を減らしたり、仕事を辞めたりしていること、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)、一方で、9割以上の回答者が生きがいを持ち、サポートを提供しているだけでなく提供もしていること、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、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)などが明らかになった。

今後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、本研究では、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、昨年度より、一般住民を対象とするコホート研究を開始し、また今年度はさらに対象地域を拡大し、すでに 3,000 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、研究成果を対象者である乳がん患者や広く国民に普及すること、対象者を支援することを目的に、ソーシャルマーケティングを活用して普及の実践およびその方法の開発を行っている。具体的には 3 つの取り組み「ウェブサイトを中心とする患者・家族の普及啓発」、「面接調査による対象者登録促進および情報ニーズの分析」、「コールセンターを中心とする患者支援および情報ニーズの分析」を進めており、今年度は研究ロゴの作成や研究班ウェブサイトの立ち上げ、乳がん患者 20 人を対象とする面接調査と研究紹介リーフレットの開発、コールセンターにおける質問や相談内容の蓄積と分析を進めた。

来年度は、乳がん患者コホートおよび一般住民コホートについて対象者登録とデータの収集、得られたデータの解析を進めるとともに、研究成果の普及啓発および患者支援についても、今年度の成果をさらに拡充していく。

E. 結論

本研究では、様々な要因(食事・身体活動など生活習慣、就労・サポート・生きがいなど心理社会的要因、代替療法等)が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、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、各コホート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。H23 年度は新たに 800 人(コホート 05:436 人、コホート 06:172 人、コホート 07:59 人、コホート NCC:133 人)、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 2012 年 3 月末までに計 1,875 人から同意を得、デー

タが得られている。

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、研究成果の普及啓発および患者支援のための研究班ウェブサイトの立ち上げや面接調査を行った。

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、その成果を、戦略的な普及方法であるソーシャルマーケティングの手法を用い、効果的に患者や家族、医療関係者等に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) 溝田友里、山本精一郎. がん患者コホート研究: 予後改善へのエビデンス. 医学のあゆみ 2012;241(5):384-90.
- 2) 溝田友里、山本精一郎. がん予防のためのソーシャルマーケティング手法. 体育の科学 2012;62(2):109-18.
- 3) Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49 (J-START): research design. Jpn J Clin Oncol. 2011;41(2):275-7.
- 4) Fujii H, Yamamoto S, Takeda-Imai F, Inoue M, Tsugane T, Kadowaki T, Noda M. Validity and applicability of a simple questionnaire for the estimation of total and domain-specific physical activity. Diabetology International. 2011 ; 2:47-54.
- 5) Tanai C, Eguchi Nakajima T, Nagashima K, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Muro K, Shirao K, Kunitoh H, Matsumura Y, Yamamoto S, Shimada Y. Characteristics and Outcomes of Patients With Advanced Gastric Cancer Who Declined to Participate in a Randomized Clinical Chemotherapy Trial. J Oncol Practice. 2011;7(3):148-53.
- 6) Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. Cancer Sci 2011;102:1607-14.
- 7) Suzuki R, Iwasaki M, Yamamoto S, et al. Leisure-time physical activity and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status-The Japan Public Health Center-based Prospective Study. Prev Med 2011;52:227-33.
- 8) Iwasaki M, Kasuga Y, Yokoyama S, et al. Comparison of postmenopausal endogenous sex hormones among Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. BMC Med 2011;9:16.
- 9) Sawaki M, Mukai H, Tokudome N, Nakayama T, Taira N, Mizuno T, Yamamoto Y, Horio A, Watanabe T, Uemura Y, Ohashi Y. Safety of Adjuvant Trastuzumab for HER2-overexpressing Elderly Breast Cancer Patients: A multicenter cohort study. Breast Cancer 2012;19:253-8
- 10) Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, Murakami S, Yamamoto Y, Kashiwaba M, Iwata H, Uemura Y, Ohashi Y. Evaluation of Trastuzumab Without Chemotherapy as a Postoperative Adjuvant Therapy in HER2 Positive Elderly Breast Cancer Patients: N-SAS BC 07 (RESPECT study). Jpn J Clin Oncol 2011;41:709-12.

- | | |
|--|--|
| <p>11) <u>山本精一郎</u>、<u>溝田友里</u>、<u>吉田輝彦</u>. がん研究企画・評価の方法論とわが国のがん研究支援体制に対する検討. 血液内科. 63(1):135-9, 2011.</p> <p>12) <u>溝田友里</u>、<u>山本精一郎</u>. ソーシャルマーケティングを活用したがん予防行動の「普及」の試み. 公衆衛生情報 2011;40(12):26-9.</p> | <p>H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|--|--|

【書籍】

- 1) 山本精一郎、岩崎基(作成委員). 日本乳癌学会編. 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2012 年版. 金原出版株式会社. 東京. 2012(in press)
- 2) 山本精一郎、岩崎基(作成委員). 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2011 年版. 金原出版株式会社. 東京. 2011
- 3) 山本精一郎、溝田友里. わが国の乳癌リスクファクターの推移. 園尾博司監修. これからの乳癌診療2012～2013. 金原出版株式会社. 東京. 2012. 111-7.
- 4) 溝田友里、山本精一郎. 日本における乳がんの疫学的動向. 日本臨牀 増刊号「乳癌」. 日本臨牀社. 東京. 2012(in press)

2. 学会発表

- 1) Mizota Y, Ohashi Y, Yamamoto S. Breast Cancer Cohort in Japan: Study design and baseline data. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会, 横浜, 2011, 7.
- 2) Yamamoto S, Mizota Y, Yoshida T. Strategy of funding for cancer research in Japan. 第70回日本癌学会, 名古屋, 2011, 10.

Ⅱ. 分担研究報告