

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

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

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

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

岩瀬 拓士 癌研究会有明病院乳腺センター

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、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、痛み、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、女性乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。コホートは、複数の多施設共同臨床試験との共同研究コホートや、国立がん研究センター中央病院単施設におけるコホートから成っており、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、質問票によるベースラインデータ収集を進めた。乳がん患者コホート研究全体として、2012年3月末までに1,875人から同意を得、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

検診の普及や治療法の改善により、がんとともに生活する人が増えている。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^{3,4)}。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、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。

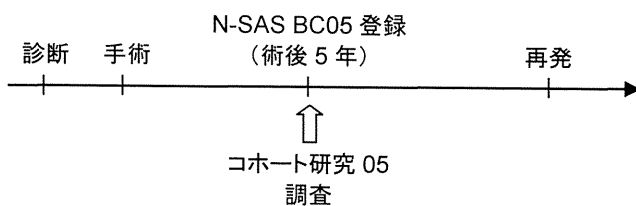


図 1 コホート 05 調査時期

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。

2007 年 11 月に対象者の登録を開始した。

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)。

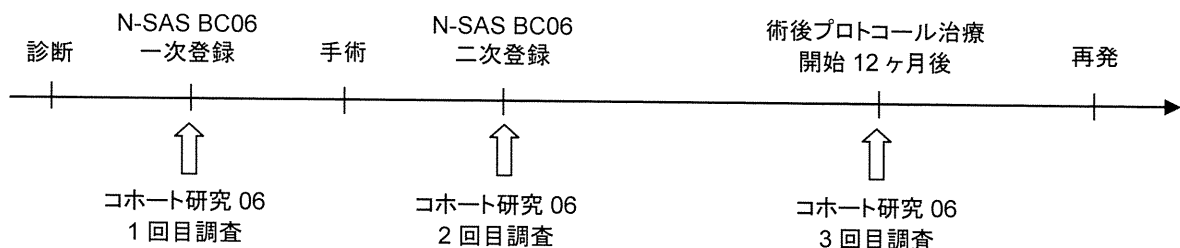


図 2 コホート 06 調査時期

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 10 年、研究期間は最長 15 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。

2008 年 5 月より、対象者の登録を開始した。

3. コホート 07

1) 対象

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(以下 N-SAS BC07 RCT)」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(以下 N-SAS BC07 観察研究)」との共同研究としてコホート 07 を行う。対象は、N-SAS BC07 RCT に登録される乳がん患者 300 人および N-SAS BC07 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。

2) 曝露要因の収集

手術後すぐ~8 週以内の N-SAS BC07 一次登録時(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 3)。

質問票はコホート 05、コホート 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。

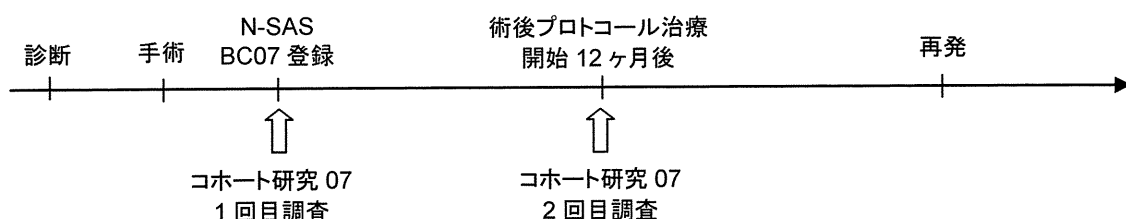


図 3 コホート 07 調査時期

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 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、研究期間は最長 7 年とする。

5) 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後に関する情報など)とリンクさせることによって、質問票項目とその後の予後との関連を調べる。

2009 年 10 月より対象者の登録を開始した。

6) 今年度の方針

コホート 05、06、07 とも、本年度は昨年度に引き続き、対象者の登録とデータ収集を進めるとともに、得られたベースラインデータの横断的解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および関係する指針(「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である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と各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

試験との共同研究部分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

以下順に、コホート 05、06、07 の対象者の登録に関する進捗および回答者の基本属性について示す。

1. 対象者登録に関する進捗

1) コホート 05

図 4 にコホート 05 の年度別登録数および有効回答者数、図 5 にコホート 05 の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

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。

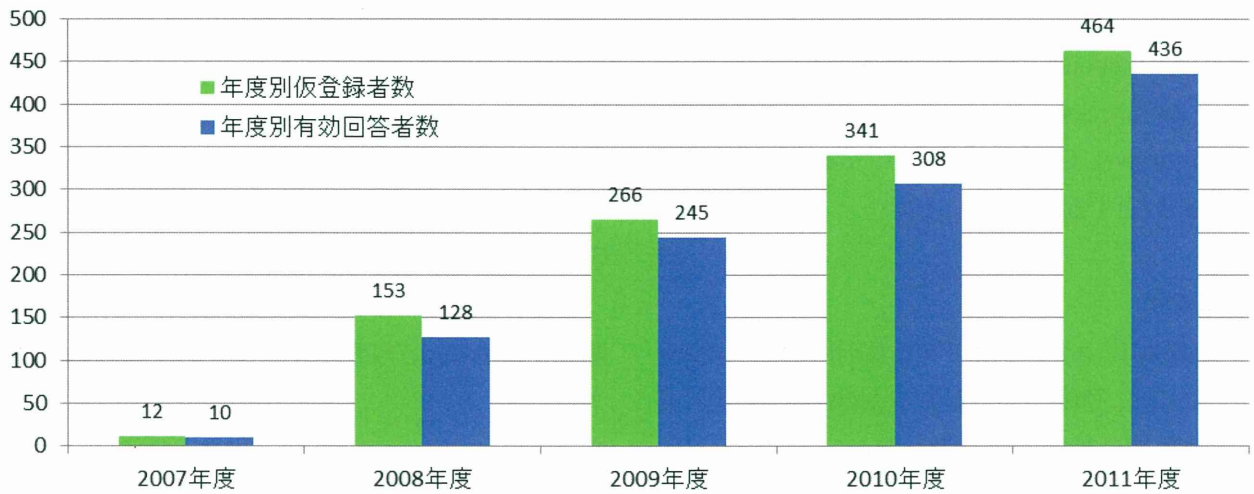


図4 コホート05の年度別登録数および有効回答者数

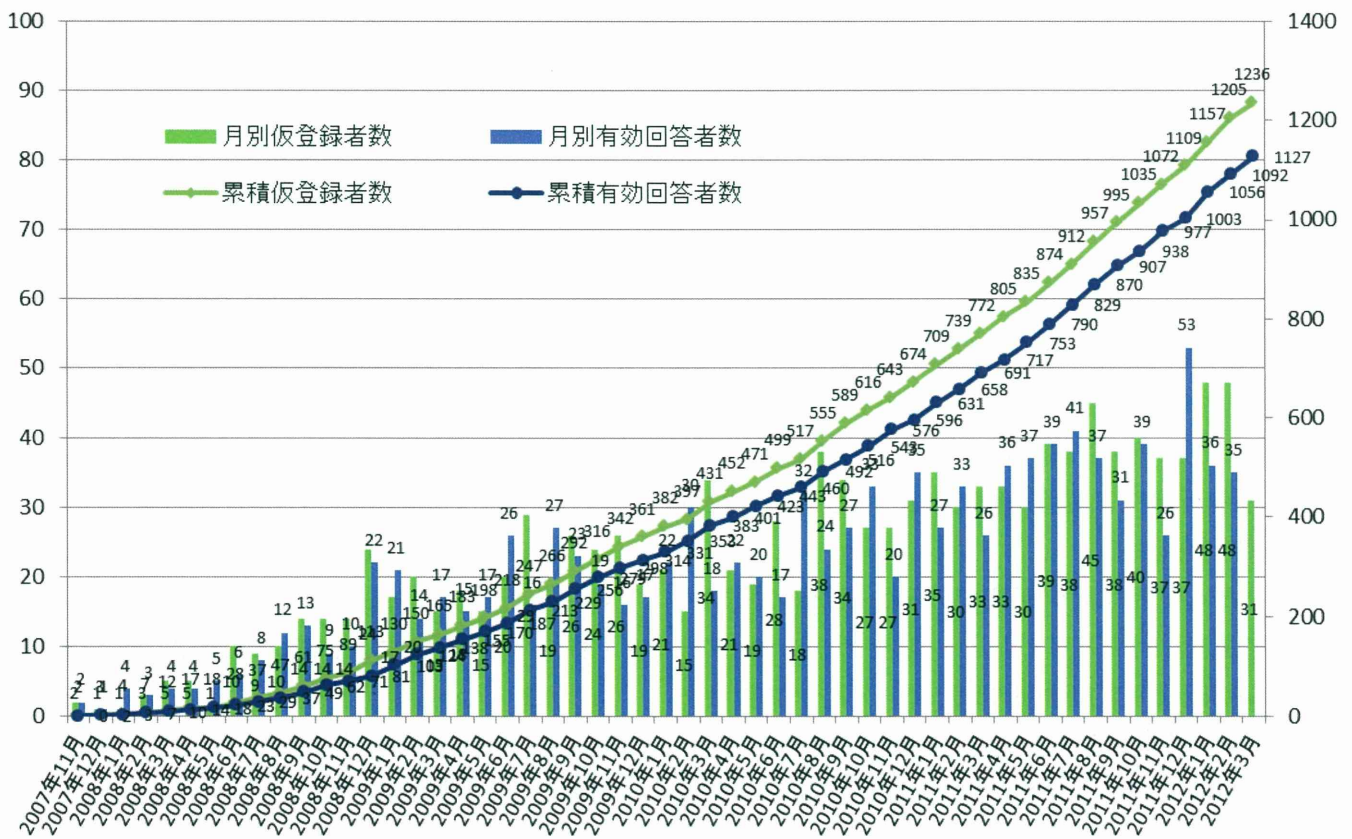


図5 コホート05の月別・累積登録数および有効回答者数

2) コホート 06

図 6 にコホート 06 の年度別登録数および有効回答者数、図 7 にコホート 06 の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。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。

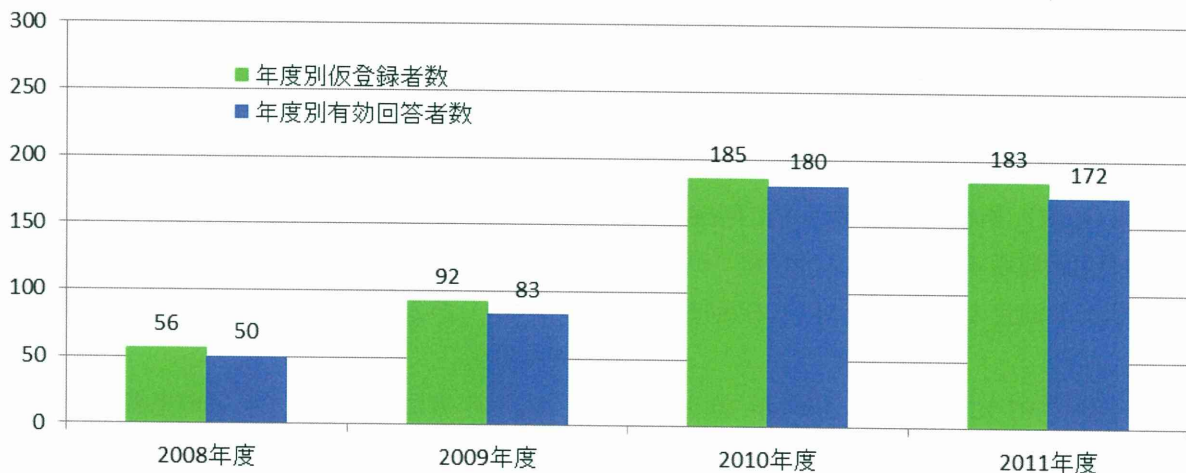


図 6 コホート 06 の年度別登録数および有効回答者数

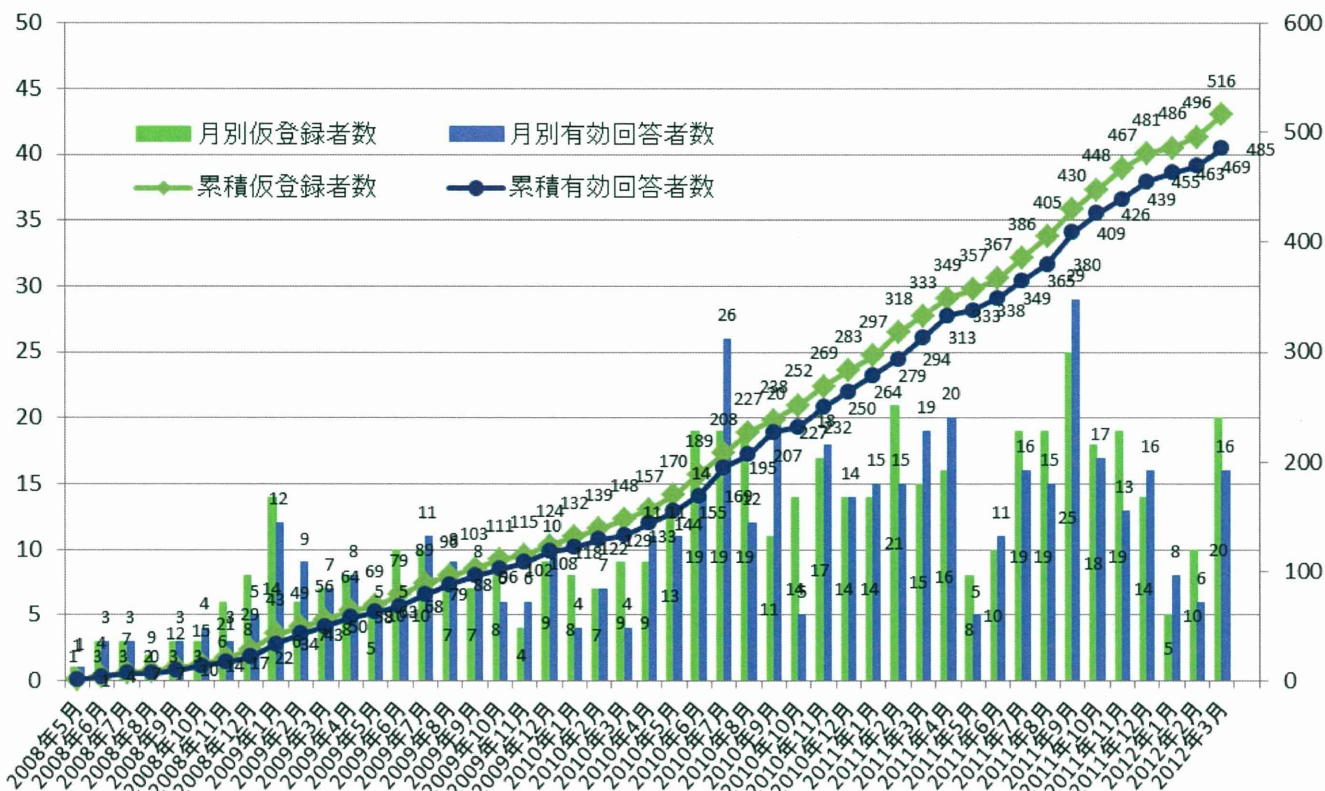


図7 コホート06の月別・累積登録数および有効回答者数

3) コホート07

図8にコホート07の年度別登録数および有効回答者数、図9にコホート07の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。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。

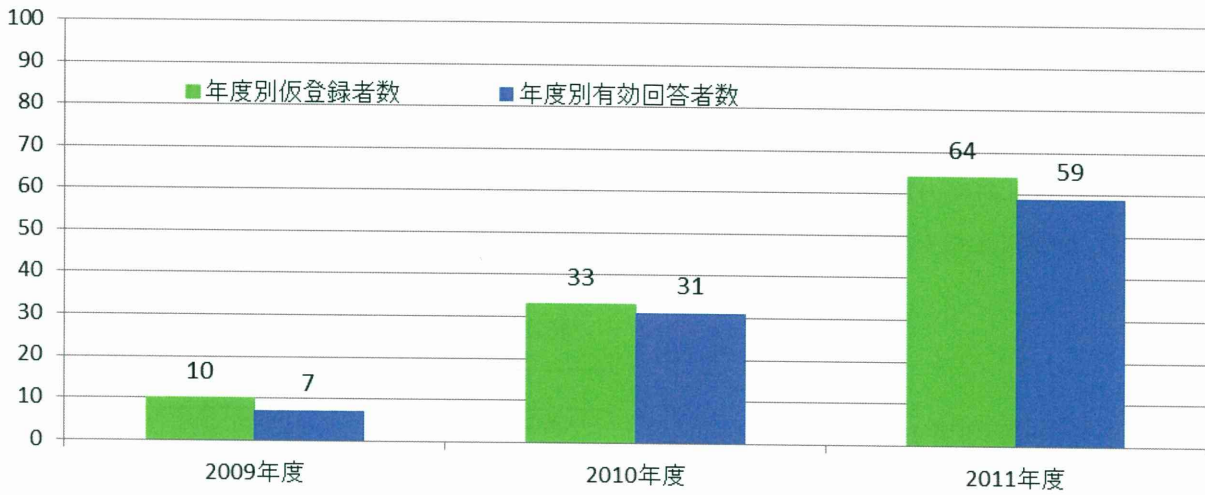


図8 コホート07の年度別登録数および有効回答者数

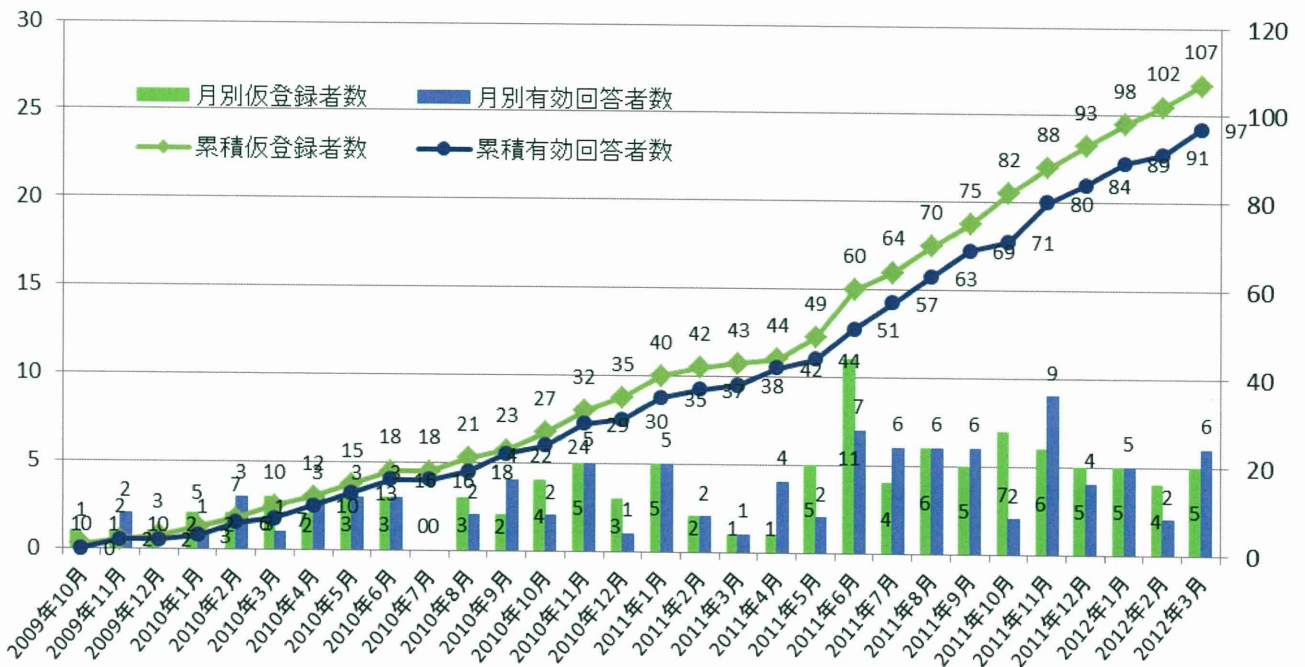


図9 コホート07の月別・累積登録数および有効回答者数

2. 回答者の基本属性

登録開始より2012年3月末までに質問票の回答が得られた回答者の基本属性について、コホート05、06、07の順に示す。本研究の対象者は女性乳がん患者であるため、性別は全員女性である。

1) コホート05

(1) 年齢

コホート05の質問票回答者1,127人の年齢分布を表1に示す。平均値は64.4歳、SD6.84、rangeは42～80歳であり、半数が60歳代であった。

表1 コホート05の回答者年齢分布 (N=1,127)

平均	64.39
標準偏差	6.84
最大値	80
中央値	64
最小値	42
最頻値	60
<hr/>	
年齢階層	人数 %
40歳代	6 0.53
50歳代	270 23.96
60歳代	578 51.29
70歳代	264 23.43
80歳以上	9 0.80
合計	1127 100

(2) 同居家族

表2にコホート05の回答者の同居家族を示した。

組み合わせで見ると、配偶者のみが34.3%と最も多く、次いで配偶者と子どもが28.3%、子どものみが9.0%だった。一人暮らしは13.0%だった。

表2 コホート05の回答者の同居家族 (N=1,003)

	n	%
一人暮らし	130	13.0
配偶者	344	34.3
配偶者と自分の親	10	1.0
配偶者と配偶者の親	19	1.9
配偶者と子ども	284	28.3
配偶者と子どもと自分の親	10	1.0
配偶者と子どもと配偶者の親	25	2.5
配偶者と子どもと配偶者の親とその他の関係	3	0.3
配偶者と子どもと配偶者の親と自分の親	1	0.1
配偶者とその他の関係	2	0.2
配偶者と配偶者の親とその他の関係	1	0.1
配偶者と子どもとその他の関係	17	1.7
配偶者と子どもと配偶者の親とその他の関係	3	0.3
子ども	90	9.0
子どもとその他の関係	2	0.2
子どもと自分の親	5	0.5
子どもと配偶者の親	2	0.2
自分の親	23	2.3
自分の親とその他の関係	4	0.4
配偶者の親	2	0.2
配偶者の親と自分の親	1	0.1
その他の関係	17	1.7
無回答	10	1.0
無効回答	1	0.1

(3) 通院している医療機関

現在通院している医療機関を表 3 に示した。回答者 1,127 人の所属施設は全国 92 施設に渡っており、10 人以上の施設は 31 施設となっていた。

表 3 コホート 05 の回答者の所属施設 (N=1,127)

施設名	n	%
財団法人癌研究会有明病院	253	22.45
広島市立広島市民病院	58	5.15
埼玉県立がんセンター	47	4.17
群馬県立がんセンター	43	3.82
名古屋医療センター	41	3.64
自治医科大学附属病院	40	3.55
愛知県がんセンター中央病院	34	3.02
聖路加国際病院	27	2.4
名古屋市立大学病院	26	2.31
弘前市立病院	24	2.13
北海道大学病院	22	1.95
社会保険久留米第一病院	21	1.86
広島市立安佐市民病院	19	1.69
北海道がんセンター	18	1.6
四国がんセンター	16	1.42
豊橋市民病院	16	1.42
安城更生病院	14	1.24
足利赤十字病院	13	1.15
大阪警察病院	13	1.15
八尾市立病院	12	1.06
大阪医療センター	12	1.06
九州がんセンター	12	1.06
京都桂病院	11	0.98
函館五稜郭病院	11	0.98
国立がん研究センター中央病院	11	0.98
関西労災病院	11	0.98
伊勢崎市民病院	11	0.98
大阪府済生会富田林病院	10	0.89
倉敷中央病院	10	0.89
福井県立病院	10	0.89
静岡県立静岡がんセンター	10	0.89
計	876	77.76

注) 1~9人の施設数: 61

2) コホート 06

(1) 年齢

コホート 06 の質問票回答者 495 人の年齢分布を表 4 に示す。平均値は 63.2 歳、SD5.82、range は 46 ~75 歳であり、半数以上が 60 歳代であった。

表 4 コホート 06 の回答者年齢分布 (N=495)

年齢階層	人数	%
平均	63.20	
標準偏差	5.82	
最大値	75	
中央値	63	
最小値	46	
最頻値	60	
40歳代	3	0.61
50歳代	127	25.66
60歳代	281	56.77
70歳以上	84	16.97
合計	495	100

(2) 同居家族

表 5 にコホート 06 の回答者の同居家族を示した。
組み合わせでみると、配偶者のみが 39.0%と最も多く、次いで配偶者と子どもが 22.0%、子どものみが 9.5%だった。一人暮らしは 13.4%だった。

表 5 コホート 06 の回答者の同居家族 (N=454)

	n	%
一人暮らし	61	13.4
配偶者	177	39.0
配偶者と自分の親	10	2.2
配偶者と配偶者の親	6	1.3
配偶者と子ども	100	22.0
配偶者、子ども、自分の親	7	1.5
配偶者、子ども、自分の親、その他	1	0.2
配偶者、子ども、配偶者の親	10	2.2
配偶者、子ども、配偶者の親、その他	1	0.2
配偶者、子ども、その他	8	1.8
配偶者とその他の関係	2	0.4
子ども	43	9.5
子ども、その他	2	0.4
子ども、自分の親	2	0.4
子ども、配偶者の親	1	0.2
自分の親	9	2.0
自分の親、その他	1	0.2
配偶者の親	1	0.2
その他の関係	11	2.4
無回答	1	0.2

(3) 通院している医療機関

現在通院している医療機関を表 6 に示した。回答者 495 人の所属施設は全国 68 施設に渡っており、5 人以上の施設は 31 施設となっていた。

表 6 コホート 05 の回答者の所属施設 (N=495)

施設	n	%
弘前市立病院	41	8.28
愛知県がんセンター中央病院	36	7.27
広島市立広島市民病院	33	6.67
財団法人癌研究会有明病院	33	6.67
千葉県がんセンター	32	6.46
群馬県立がんセンター	29	5.86
大阪医療センター	16	3.23
北海道がんセンター	15	3.03
博愛会相良病院	13	2.63
りんくう総合医療センター	13	2.63
兵庫医科大学病院	11	2.22
九州がんセンター	10	2.02
自治医科大学附属病院	10	2.02
JA北海道厚生連旭川厚生病院	10	2.02
名古屋市立大学病院	9	1.82
名古屋大学医学部附属病院	9	1.82
新潟県立中央病院	9	1.82
北海道大学病院	9	1.82
青森県立中央病院	9	1.82
手稲溪仁会病院	7	1.41
函館五稜郭病院	7	1.41
済生会新潟第二病院	7	1.41
熊本大学医学部附属病院	6	1.21
岩手医科大学附属病院	6	1.21
八尾市立病院	5	1.01
神奈川県立がんセンター	5	1.01
兵庫県立がんセンター	5	1.01
東京都立駒込病院	5	1.01
広島市立安佐市民病院	5	1.01
国立がん研究センター東病院	5	1.01
筑波大学臨床医学系	5	1.01
計	415	83.83

注)1~4人の施設数:34

3)コホート07

(1)年齢

コホート07の質問票回答者97人の年齢分布を表7に示す。共同研究である臨床試験N-SAS BC07の対象者選択規準が年齢70歳以上81歳未満であるため、平均値は73.8歳、SD3.02、rangeは70～80歳であり、7割が70歳代前半であった。

表7 コホート07の回答者年齢分布 (N=97)

平均	73.84	
標準偏差	3.02	
最大値	80	
中央値	73	
最小値	70	
最頻値	71	
年齢階層	人数	%
70-71歳	29	29.90
72-73歳	24	24.74
74-75歳	15	15.46
76-77歳	14	14.43
78-79歳	11	11.34
80歳以上	4	4.12
合計	97	100

(2)同居家族

表8にコホート07の回答者の同居家族を示した。組み合わせでみると、配偶者のみが32.1%と最も多く、次いで子どもと孫が11.9%、配偶者と子どもと孫が9.5%だった。一人暮らしは19.1%だった。

表8 コホート07の回答者の同居家族 (N=97)

	n	%
一人暮らし	16	19.1
配偶者	27	32.1
配偶者と子ども	7	8.3
配偶者と子どもと孫	8	9.5
配偶者と孫	1	1.2
配偶者と子どもと孫とその他の関係	2	2.38
子ども	6	7.1
子ども、孫	10	11.9
孫	2	2.4
無回答	5	6.0

(3)通院している医療機関

現在通院している医療機関を表9に示した。回答者97人の所属施設は全国47施設に渡っており、2人以上の施設は31施設となっていた。

表9 コホート07の回答者の所属施設 (N=97)

施設	n	%
静岡県立総合病院	6	6.19
北海道がんセンター	5	5.15
愛知県がんセンター中央病院	5	5.15
博愛会相良病院	5	5.15
大阪プレストクリニック	5	5.15
社会保険久留米第一病院	4	4.12
さいたま赤十字病院	4	4.12
浜松医科大学医学部附属病院	4	4.12
青森市民病院	3	3.09
群馬県立がんセンター	3	3.09
大阪市立大学医学部附属病院	3	3.09
自治医科大学附属病院	3	3.09
名古屋大学医学部附属病院	2	2.06
大分県立病院	2	2.06
済生会新潟第二病院	2	2.06
三重大学医学部附属病院	2	2.06
国立がん研究センター東病院	2	2.06
名古屋市立大学病院	2	2.06
四国がんセンター	2	2.06
金沢大学附属病院	2	2.06
虎の門病院	2	2.06
群馬大学医学部附属病院	2	2.06
兵庫医科大学病院	2	2.06
千葉県がんセンター	2	2.06
計	74	76.23

注)1人の施設数:23

D. 考察

本分担研究では、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について、引き続き対象者の登録を行った。

対象者は広く全国から登録されている。本研究参加への依頼に対し、各コホートとも9割前後と多くの患者から同意が得られ、質問票への回答によるベースラインデータを収集することができた。登録は順調に進んでおり、3つのコホートのいずれも、前年度、前々年度の登録実績を大きく上回っている。特に、コホート05、コホート06では登録数が増え、1カ月あたりそれぞれ約25人、15人ずつ登録され、ベースラインデータが得られている。研究体制の確立や研究の認知度の向上に伴い登録が増加しており、来年度以降も順調に登録数を増やしていくことが期待できる。

来年度も、引き続き対象者登録とデータ収集を行うとともに、ベースラインデータの解析を進め、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-SAS BC06、N-SAS BC07に登録される女性乳がん患者各2500人、1700人、500～700人を対象として乳がん患者コホート05、乳がん患者コホート06、乳がん患者コホート07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、大きく登録数を伸ばした。2007年よりコホート05の登録を開始し、順次06、07についても登録を開始したが、3つのコホートでH23年度だけでも667人から研究参加同意と質問票への回答を得、乳がん患者コホート全体として、2012年3月末までに合計1,875人からベースラインデータを得、横断的データの解析を進めている。来年度も引き続き対象者登録とベースラインデータの収集を進める。

F. 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. Cancer Sci 2011;102:1607-14.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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.
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.
- 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

【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)

乳がん患者コホート NCC 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提供研究部

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

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

研究協力者

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

研究要旨

本研究班では、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、痛み、代替療法等)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コホートを立ち上げ、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。

本研究の開始時は、臨床試験との共同研究としてのコホート研究のみを実施していたが、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。また、試料(血液、組織)の採取も課題であった。そこで、本分担研究では、臨床試験とは独立して、国立がん研究センター中央病院的日常診療において「乳がん患者コホートNCC(以下、コホートNCC)」を実施することとした。

対象は、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とし、5年の登録期間で1,000人を登録する。毎年1回、計5回の質問票によるデータ収集に加えて、試料の採取も行う。また、対象者への説明と同意取得は、本研究専任のCRC(臨床研究コーディネーター)が行う。

2010年11月より対象者の登録を開始し、2年目である平成23年度は113人(コホートNCC全体で166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の収集が進められた。来年度も引き続き登録を進める。

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「乳がん患者コホート研究」のほか、アメリカの Pathways (CCC 2008;19(10):1065-76) や中国の Shanghai Breast Cancer Survivors Study (Shanghai BCSS) など、数は少ないが海外でもいくつか研究が行われ始めている。しかし、現在進行中のものが多く、まだ十分なエビデンスは得られていない。

また近年、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交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「乳がん患者コホート研究」の一環である「乳がん患者コホート05(以下コホート05)」、「乳がん患者コホート06(以下コホート06)」、「乳がん患者コホート07(以下コホート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心理社会的要因、代替療法の利用など様々な要因が、その後の療養生活の質(QOL)や予後(再発、死亡等)に与える影響を調べることを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「乳がん患者コホートNCC」も加える。

1) 研究デザイン

本研究(研究名称:乳がん患者コホートNCC, 以下、コホートNCC)では、国立がん研究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。

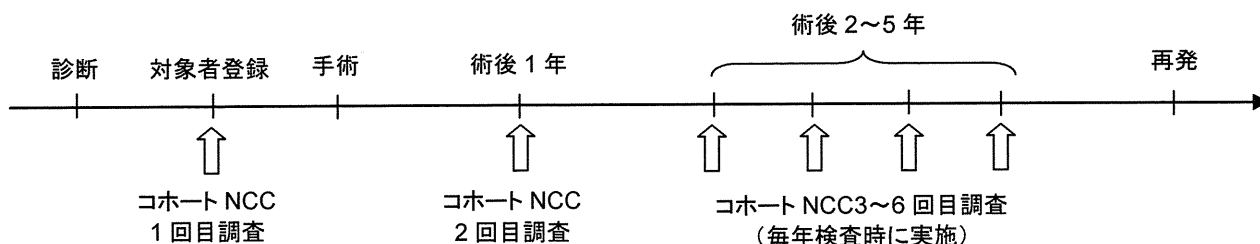


図1 コホートNCC調査時期

2) 対象

対象は、国立がん研究センター中央病院で手術を受ける 20 歳以上のすべての女性乳がん患者で、1,000 人とする。

3) 曝露要因の収集

対象者候補に対し、本研究専任の CRC (臨床研究コーディネーター) より文書による説明を行い、書面による同意を得られた者を本研究の対象者として登録を行う。

曝露要因の収集については、コホート 05、06、07 と同様に、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それぞれコホート 05、06、07 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。

試料に関しては、血液と組織を採取する。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、国立がん研究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、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 05、06、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の子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

	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

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の予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。

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研究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。

また、プロトコールで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

1. 対象者登録に関する進捗

図3にコホートNCCの年度別登録数および有効回答者数、図4にコホートNCCの月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

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。



図3 コホートNCCの年度別登録数および質問票有効回答者数

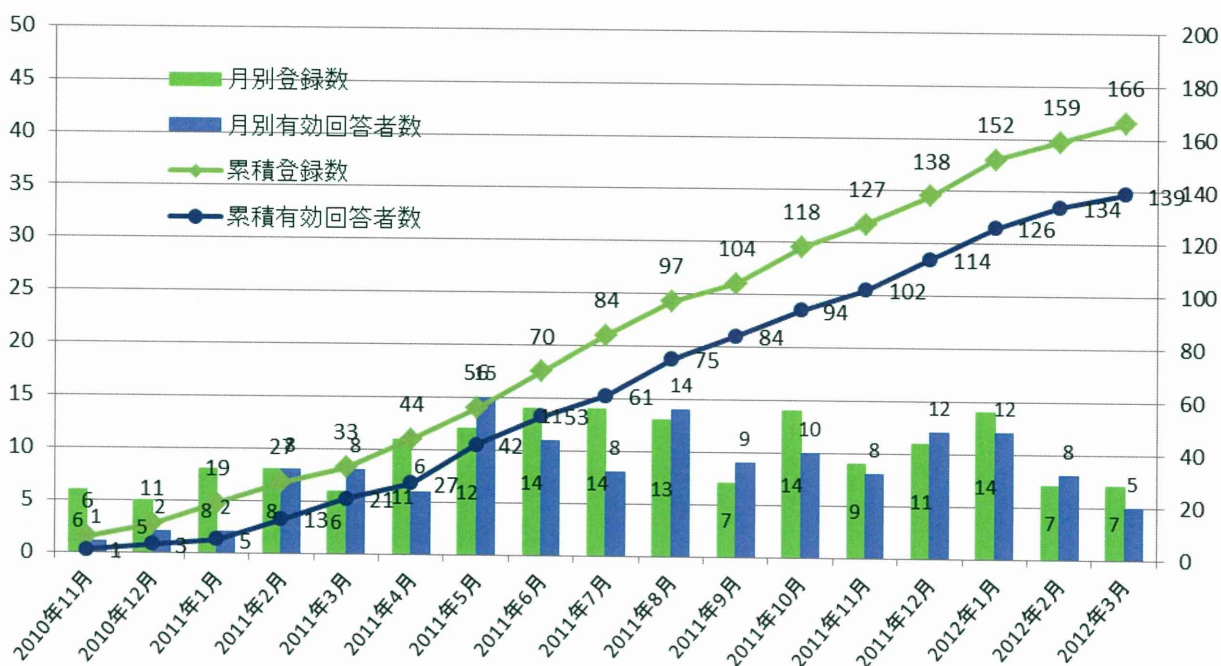


図4 コホートNCCの月別・累積登録数および質問票有効回答者数

表1 コホートNCCの回答者年齢分布 (N=166)

平均	57.34	
標準偏差	12.26	
最大値	85	
中央値	58	
最小値	27	
最頻値	46	
<hr/>		
年齢階層	N	%
20歳代	2	1.20
30歳代	11	6.63
40歳代	34	20.48
50歳代	44	26.51
60歳代	46	27.71
70歳代	26	15.66
80歳代	3	1.81
合計	166	100

2. 回答者の基本属性

登録開始より2012年3月末までに質問票の回答が得られた回答者の基本属性について示す。本研究の対象者は女性乳がん患者であるため、性別は全員女性である。

1) 年齢

コホートNCCの質問票回答者166人の年齢分布を表1に示す。平均値は57.34歳、SD12.26、rangeは27~85歳であり、半数が40歳代、50歳代、60歳代が中心であった。

2) 同居家族

表2にコホートNCCの回答者の同居家族を示した。組み合わせでみると、配偶者のみが29.3%と最も多く、次いで配偶者と子どもが24.1%、子どものみと自分の親のみがそれぞれ6.0%だった。一人暮らしは12.1%だった。