

201221034A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 25 (2013) 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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 25 (2013) 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 05、06、07 の研究計画と対象者登録進捗…………… 23
山本 精一郎、溝田 友里、大橋 靖雄、澤木正孝、平成人
2. 乳がん患者コホート NCC の研究計画と対象者登録進捗…………… 37
山本 精一郎、溝田 友里、岩崎 基
3. 乳がん患者コホート瀬戸内の研究計画と対象者登録進捗…………… 45
山本 精一郎、溝田 友里、平 成人
4. 乳がん患者コホート研究 ベースラインデータ集計結果…………… 51
山本 精一郎、溝田 友里
5. がん患者コホート研究に関する文献的検討…………… 69
山本 精一郎、溝田 友里
6. 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…………… 75
山本 精一郎、溝田 友里

III. 資料

乳がん患者コホート研究瀬戸内 実施計画書

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

V. 研究成果の刊行物・別刷

1. 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 24 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提供研究部 室長

研究要旨:

【目的】本研究の目的は、がん患者のサバイバーシップ支援のため、がん患者に対する大規模前向きコホート研究を行うことにより、様々な要因(食事や運動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)やQOLに与える影響を疫学的に調べることである。また、その成果を実際の患者支援の実践につなげるため、患者、家族、医療関係者、行政等に研究成果を提供するとともに、再発予防のための患者の生活指針、支援指針の作成など、エビデンスに基づいたサバイバーシップ支援の具体的なあり方を提案する。

【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。また、本年度は、新たなコホートとして瀬戸内乳がん登録事業の共同研究として「乳がん患者コホート瀬戸内(コホート瀬戸内)」を立ち上げる。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】コホート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、コホートNCCは2010年11月よりそれぞれ対象者の登録を開始し、今年度も引き続き対象者登録を行った。今年度は新規コホートとしてコホート瀬戸内を立ち上げることとし、研究計画作成や倫理審査申請などを進め、2013年2月より登録を開始した。乳がん患者コホート研究全体として、今年度は新たに780人(コホート05:370人、コホート06:201人、コホート07:64人、コホートNCC:118人、コホート瀬戸内:27人)から同意を得、全体として2,655人のベースラインデータを収集し、世界最大級のがん患者コホートとなった。

コホートNCCについては、質問票データに加え、血液、組織の収集も行った。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。対照群とな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2,160人を登録し、2013年3月末現在、5,013人を登録した。

【結論】今年度も順調に対象者登録とデータ収集、ベースラインデータ解析を進めることができた。今年度で研究費の研究期間は終了となるが、今後も引き続き対象者登録と予後データの収集、解析を進めていく。

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
澤木 正孝 愛知県がんセンター中央病院乳腺科部 医長
平 成人 岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 助教

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 キャンサーズキャン
遠峰 良美 株式会社 キャンサーズキャン

A. 研究目的

罹患数の増加や治療法の改善により、がん患者のサバイバーシップ支援の重要性も大きくなっている。国際会議の演題数や論文数の増加で見ても、その注目度は高まっている。身体活動増加や肥満防止、ビタミン摂取、脂肪食・アルコール減、禁煙など、生活習慣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。

しかし、がん患者の生活習慣と予後との関連については、最も研究が進んでいる乳がんについても、欧米で乳がん患者の予後と食事や肥満との関連をみる臨床試験やコホート研究がようやく開始され始めた¹⁻⁶⁾程度で、エビデンスレベルの高い研究は数も少なく、十分なエビデンスは得られていない^{1, 7, 8)}。また、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⁸⁾。そのため、世界中において、再発を防ぐためにどのような療養生活を送ればよいか明らかになっておらず、がん患者の再発予防のための国際的な指針でも、明確な推奨がなく、「がん患者を含めたすべての人が、がん予防のための推奨事項に従う」との記載に留まっている^{1, 9)}。

エビデンスがないにも関わらず、患者は代替療法への高額な出費や食事の自主規制をしていることが本研究のベースラインデータ解析結果からも明らかになり、再発防止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¹⁰⁾。

これらのことから、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、患者の生活に取り入れられやすく、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、がん患者のサバイバーシップ支援の中で、就労については、厚生労働行政の施策でも近年重点的に取り組まれているが、就労は比較的若い患者や男性患者が中心となる。就労はもちろん重要なサ

バイバーシップ支援の要素であるが、定年後の患者や、約 3 分の 2 が主婦である乳がん患者も含めた、全てのがん患者にとって重要なサバイバーシップの要素となり得る、日常生活における食事や身体活動、社会活動、生きがい、サポートネットワークなどにも焦点を当てることが望まれる。サバイバーシップの様々な側面について、患者の予後や長期的 QOL との関連から重要性を示すことが可能となれば、エビデンスに基づいた予後・QOL 改善のための患者への生活指針、支援指針を作成することができる。

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、様々な要因(食事や運動など生活習慣、就労やサポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因、代替療法の利用等)が予後(再発、死亡等)や QOL(療養生活の質)に与える影響を疫学的に調べることを目的とする。

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研究を実施する。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) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, 1997.
- 2) Caan B, Sternfeld B, Gunderson E, et al. Life After Cancer Epidemiology (LACE) Study: a cohort of early stage breast cancer survivors (United States). Cancer Causes Control 2005;16(5):545-56.
- 3) Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma. The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. Cancer 2003;97(7):1746-57.
- 4) Kushi LH, Kwan ML, Lee MM, et al. Lifestyle factors and survival in women with breast cancer. J Nutr 2007;137(1 Suppl):236S-42S.
- 5) Rock CL. Diet and breast cancer: can dietary factors influence survival? J Mammary Gland Biol Neoplasia 2003;8(1):119-32.
- 6) Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factor related to breast cancer survival in Hawaii. Int J Epidemiol 1997;26(6):1151-8.
- 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
2008;35(13):2351-6.

- 8) 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.
- 9) Byers T, Nestle M, McTiernan A, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with Healthy Food Choices and Physical Activity. Cancer J Clin 2002;52(2):92-119.
- 10) 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」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。

今年度さらに、NPO 瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の瀬戸内乳がんコホート研究との共同研究として「乳がん患者コホート瀬戸内(以下、コホート瀬戸内)」の立ち上げ準備を進める。

以上、乳がん患者コホートは、コホート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。

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1,800人、800人、200人を目標登録数とする。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1,200人を目標登録数とする。また、H24年度より開始するコホート瀬戸内については、2,000人を目標登録数とする。

2) 曝露要因の収集

各コホートの調査ポイントと収集するデータを図3に示す。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。

コホート05、06、07については、質問票への回答をもって同意する。コホートNCCについては、血液および組織の採取も行うため、本研究専任のCRC(臨

サバイバーシップ支援のための乳がん患者コホート研究

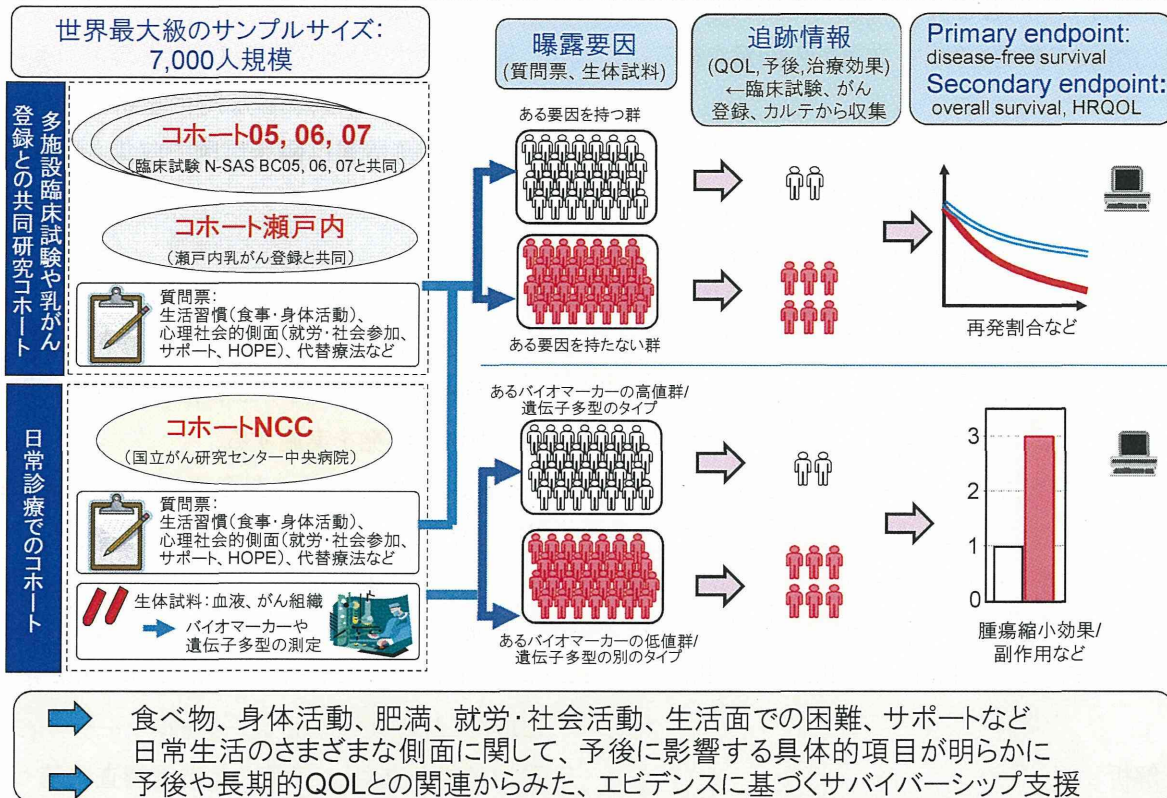


図1 乳がん患者コホート研究の概要

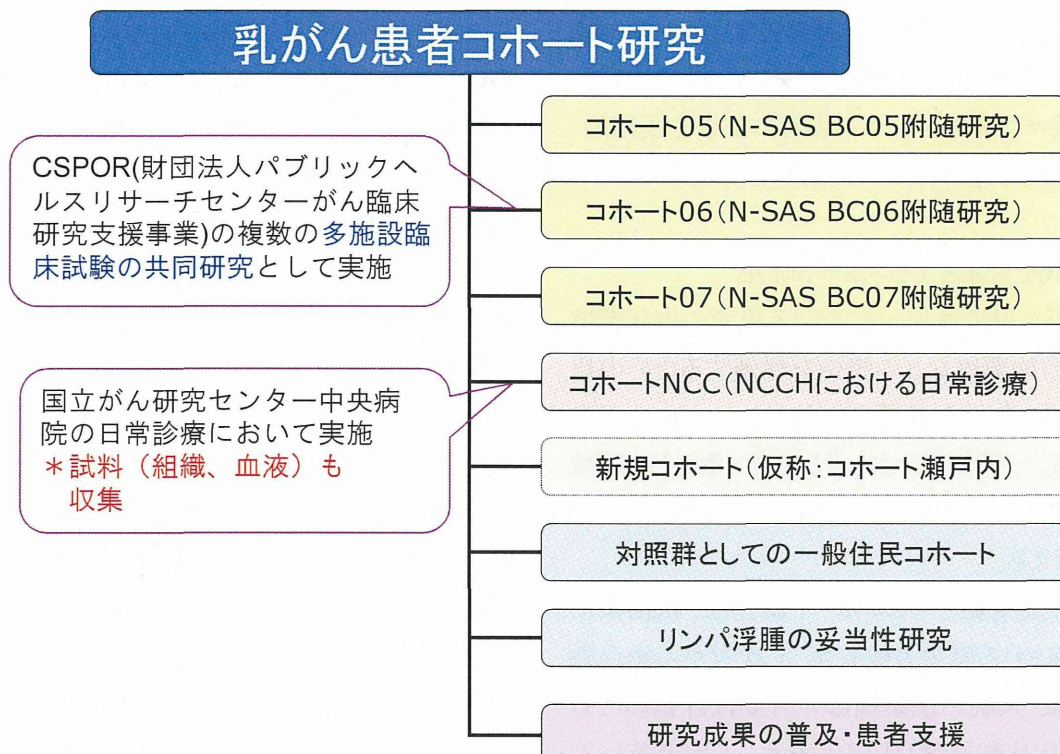


図2 乳がん患者コホート研究に含まれる研究

床研究コーディネーター)が対象者に個別に説明を行い、文書での同意を得る。コホート瀬戸内については、主治医より説明を行い、文書での同意を得る。

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、乳がん登録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コホート07は3年、コホート05、コホートNCC、コホート瀬戸内は5年、コホート06は10年、研究期間は15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. 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。

4. 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。

(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。

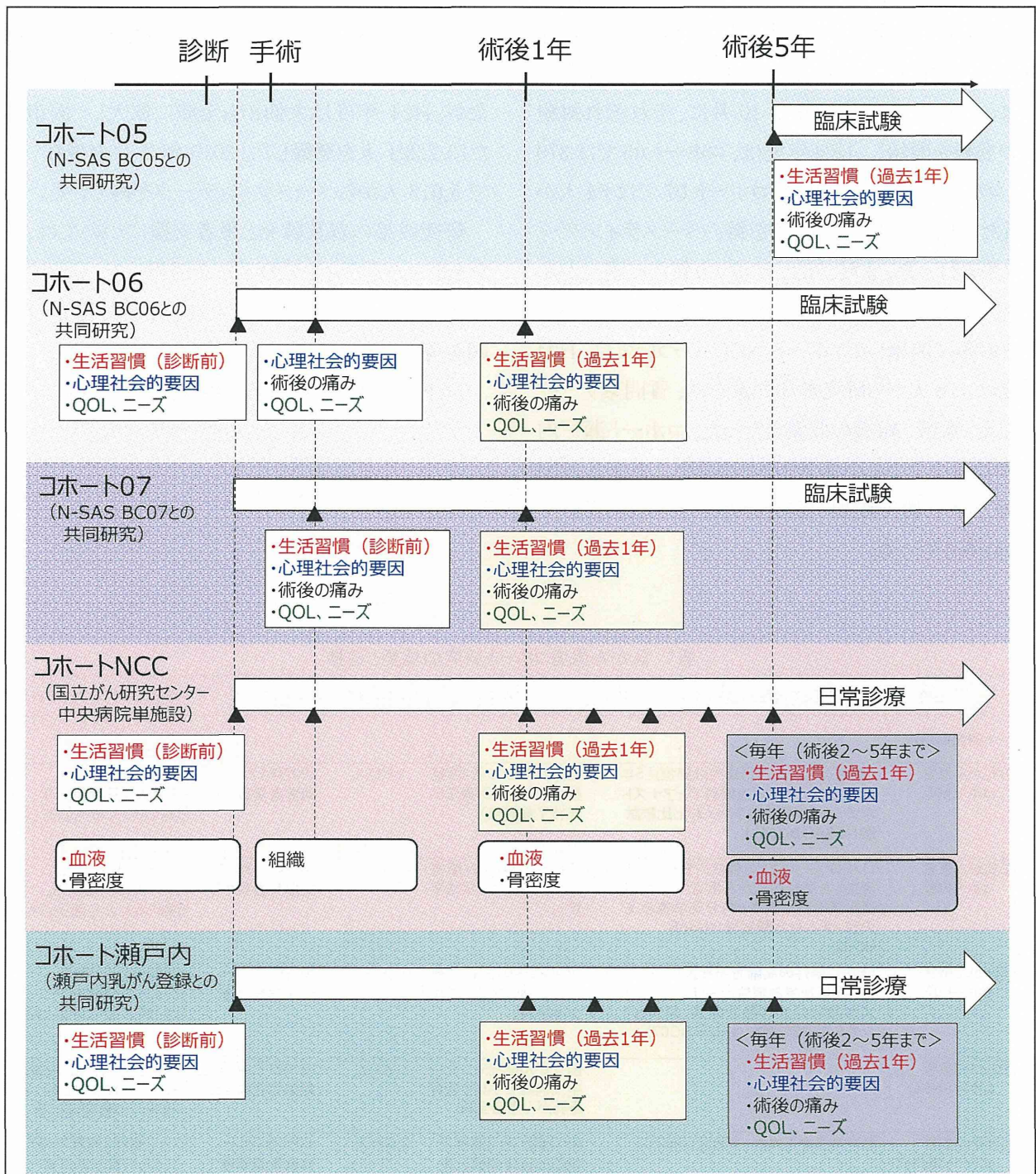


図3 調査ポイントと収集するデータ

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 H22～23 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、H24 年度は、コホート 05 では 370 人、コホート 06 では 201 人、コホート 07 では 64 人から新たに研究参加への同意を得、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、H24 年度は 118 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。コホート瀬戸内は 2013 年 2 月から対象者登録を開始し、約 2 か月間で 27 人から研究参加の同意を得、ベースラインデータの収集を行った。

5 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 2013 年 3 月末までに 2,655 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。

一般住民コホートについては、対象地域を秋田県仙北市全域および大仙市の一部地域で実施していたが、H24 年度は大仙市も全域に拡大し、両市で新たに 2,221 人を登録した。2013 年 3 月末現在、合計で 5,013 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・コホート研究	対象	目標登録数	登録開始	進捗 (2013年3月31日現在)
各コホート研究の内訳					
①乳がん患者 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)	1,800人	2007年11月～ 対象者登録中	・120施設のIRB承認 ・1,591人に質問票配布、 うち1,497人から回答(94.1%)
②乳がん患者 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)	800人	2008年5月～ 対象者登録中	・126施設のIRB承認 ・727人に質問票配布、 うち686人から回答(94.4%)
③乳がん患者 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	・108施設のIRB承認 ・174人に質問票配布、 うち161人から回答(92.5%)
④乳がん患者 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	・284人を登録(同意取得) →284人の試料(血液、組織) →236人の質問票回答
⑤乳がん患者 コホート瀬戸内	瀬戸内乳がんコホート研究(SBCC)	NPO瀬戸内乳癌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	2013年2月～ 対象者登録中	・27人を登録(同意取得) →13人の質問票回答
乳がん患者コホート研究 全体			6,000人	2007年11月～	2,655人を登録し、ベースラインデータ取得済み

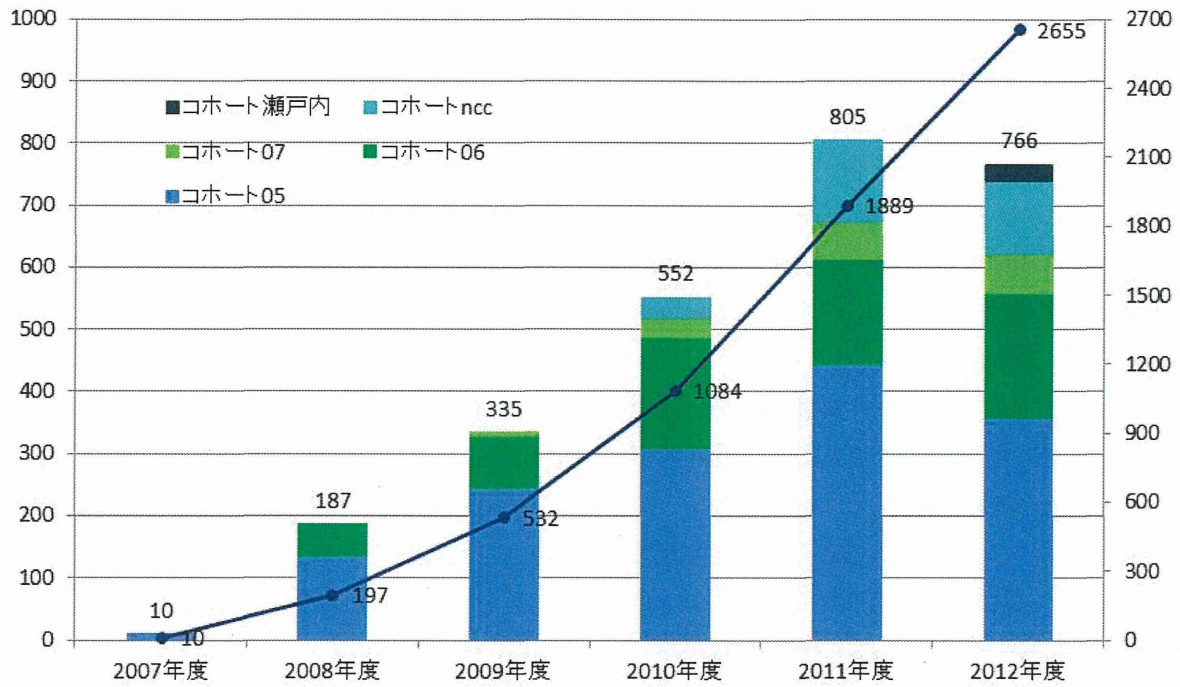


図4 年度別乳がん患者コホートの登録推移図

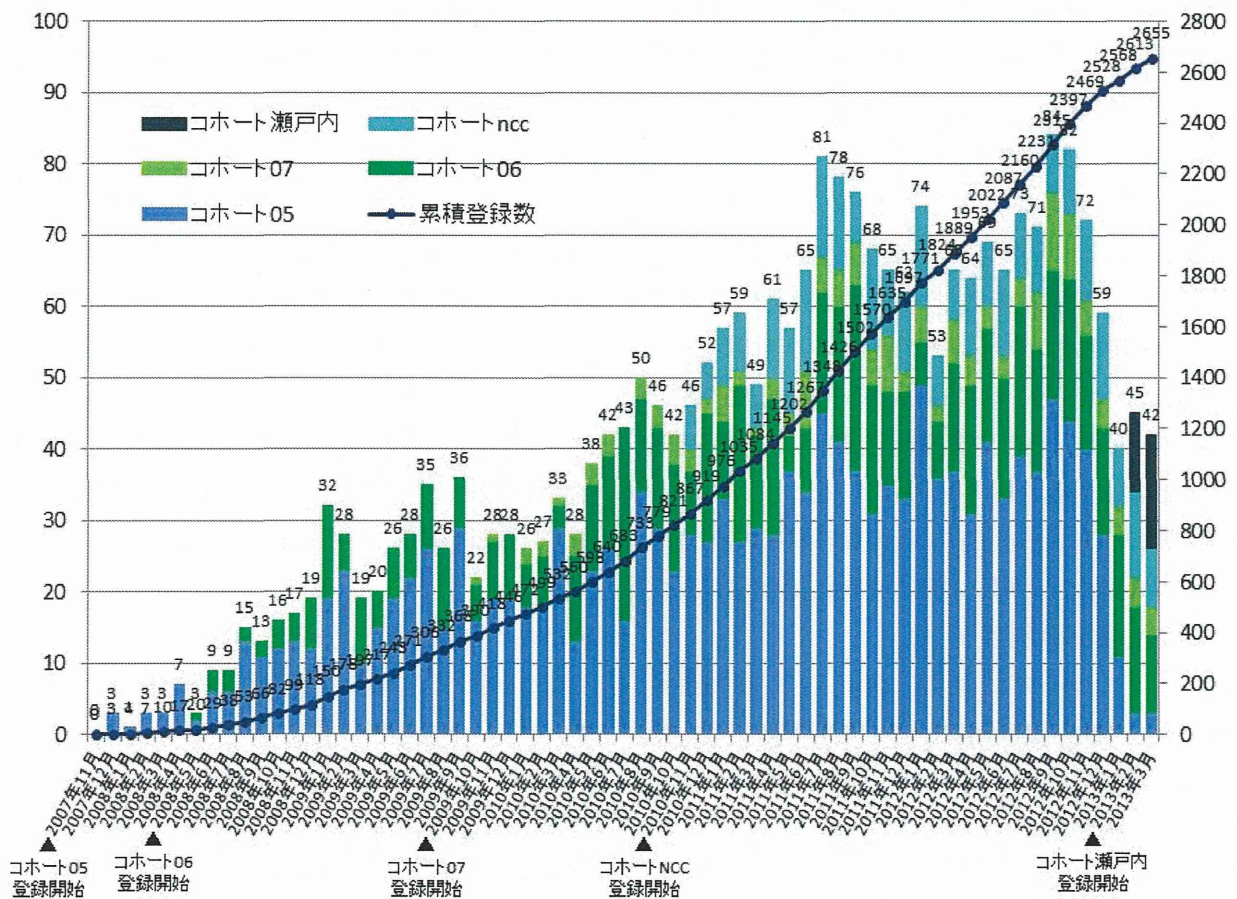


図5 月別乳がん患者コホート研究の登録推移図

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2013年3月末現在、臨床試験N-SAS BC05に参加する120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1,591人に質問票を配布し、1,497人から有効回答が得られている(有効回答割合94.1%)。

H24年度については、新たに370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2013年3月末現在、臨床試験N-SAS BC06に参加する126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727人に質問票を配布し、686人から有効回答が得られている(有効回答割合94.4%)。

H24年度については、新たに201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2013年3月末現在、臨床試験N-SAS BC07に参加する108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174人に質問票を配布し、161人から有効回答が得られている(有効回答割合92.5%)。

H24年度については、新たに64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、今年度も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。

国立がん研究センター中央病院の単施設で実施しているが、登録開始から2013年3月末現在までに、284人から研究参加の同意を得、284人の試料および236人の1回目質問票有効回答が得られている。

H24年度は新たに118人の患者から試料の採取も含めた同意を得た。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。

5. コホート瀬戸内

NPO 瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の瀬戸内乳がんコホート研究との共同研究としてコホート瀬戸内を立ち上げることとし、準備を進めた。今年度は研究計画書および質問票を作成するとともに、現場との調整を重ね、対象者登録体制やデータマネジメント体制を整えた。2013年2月に研究代表者の所属施設である国立がん研究センターの倫理審査委員会を経

て研究実施の承認を得、同月より対象者登録を開始した。3 月末日までの 2 か月弱の間にすでに 27 人から研究参加の同意を得てベースラインデータの収集を行った。

6. 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、2013 年 3 月末時点で得られた 2,648 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。

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・回収している。

H21 年度の研究開始時は、秋田県仙北市全域で実施したが、H23 年度には、対象地域を秋田県大仙市の一部でも開始した。H24 年度にはさらに対象地域を拡大して、大仙市についても全域で対象者の登録を行った。H24 年度は新たに 2,221 人を登録し、2013 年 3 月末現在、合計 5,013 人を登録している。

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。

今年度は、(1) については、昨年度立ち上げた、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の内容の充実を行った。月 1 回ペースで更新し、研究の進捗やがんと生活習慣に関する最新レビュー結果などの情報提供を行った。(2) については、昨年度乳がん患者 20 人を対象に行った面接調査結果をもとに、研究参加への促進要因および阻害要因を考慮した説明同意文書や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行い、コールセンターでの対応マニュアルを充実させた。

D. 考察

1. 今年度の研究成果

3年間の研究期間の最終年度である今年度は、これまで立ち上げた4つの乳がん患者コホートについて、患者の登録と本研究質問票によるデータ収集を進めた。さらに、新たな乳がん患者コホートを立ち上げ、登録を開始した。

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、コホートNCCは2010年11月よりそれぞれ対象者の登録を開始し、今年度は新たに、コホート05については370人、コホート06は201人、コホート07は64人、コホートNCCは118人から同意を得、ベースラインデータを収集した。また、今年度、新規乳がん患者コホート研究として、コホート瀬戸内を立ち上げることとし、研究計画書の作成や登録開始準備を進め、2013年2月に国立がん研究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、同月登録を開始した。コホート瀬戸内は今年度2か月弱の間に27人の対象者から同意を得、乳がん患者コホート全体として2,655人のベースラインデータを収集した。現時点での登録数2,655人は、本研究に先行して欧米で開始された研究と比較しても、世界最大級の乳がん患者コホート研究といえる(溝田, 山本. 医学のあゆみ 2012;241(5):384-90.)). 今年度新たに立ち上げたコホート瀬戸内は予定登録数2,000人であり、今後さらに大きなコホートになることが期待できる。

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いる。2013年3月末時点で実施したベースラインデータ(2,648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、回答者の2割~3割にうつ傾向がみられている一方で、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、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が明らかになり、そのような生活を送っていることが、一般住民と同程度のホープレベルを維持していることと関連していると考えられた。解析結果は学会等で

報告を行うとともに、研究班ウェブサイトでも順次公開している。

2. 研究から得られる示唆と今後の活用

コホート05、06、07を多施設臨床試験の共同研究として、コホート瀬戸内を乳がん登録事業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正確に行える点があげられる。

しかし、問題点として、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、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を対象とするコホート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。コホートNCCはすでに日常診療に組み込まれており、着実な対象者登録と試料採取が今後も期待できる。

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2,600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。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。

研究期間は本年度で終了となるが、研究期間終了後においても、対象者の追跡を行えるよう、対象者の予後(死亡、再発、長期的 QOL など)追跡体制を整えた。数年後には回答者の中でもイベントが発生し、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。

また、H21 年度より、一般住民を対象とするコホート研究を開始し、今年度はさらに対象地域を拡大した。2,221 人を登録し、すでに 5,000 人以上を登録している。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、一般住民コホートに関しても、対象者の追跡体制を整えたため、長期追跡による乳がん発症に関連する要因の探索も可能となる。

本研究における追跡結果と各要因の関連の検討により、乳がん患者が再発を防ぐためにどのような療養生活を送ればいいのか、具体的な項目が明らかになり、再発予防のための生活指針を作成することが可能となる。現在でも患者や家族の多くが再発防止の情報を求め、食事や代替療法など様々な自己流の努力を行っていることから、予後改善に真に効果のある生活習慣が明らかになれば、患者において喜びをもって取り入れられることが期待される。がん予防施策では禁煙や身体活動など予防要因が明らかになっても一般市民の実践に結びつかないことが課題であるが、再発予防施策に関しては、本研究で再発予防要因さえ明らかになればすぐに患者に実践されることが期待され、即効かつ広い普及効果が見込まれる。

また、本研究では、全てのがん患者にとって重要なサバイバーシップの要素となり得る、日常生活における食事や身体活動、社会活動、生きがい、サポートネットワークなどにも焦点を当てている。追跡結果と各要因の関連の検討により、サバイバーシップの様々な側面について、患者の予後や長期的 QOL との関連から重要性を示すことが可能となり、エビデンスに基づいた予後・QOL 改善のための患者への生

活指針、支援指針を作成することができる。また、改善効果の大きさが数値として示せるため、サバイバーシップ支援施策において、限られた予算でより効果的な支援を行うための配分の根拠としても活用できる。

本研究成果の普及に関しては、国際的には、国際誌や国際学会で報告するとともに、山本研究者が revuwer を務める先述の国際的指針(Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective)においても改訂の際などに、本研究成果も組み込んでいく。国内についても、論文や学会発表、講演会を通じて医療関係者や研究者などに広げていくとともに、山本研究代表者および岩崎、平研究分担者が作成委員を務める「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(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(同)」を通じて発信する。

また、乳がん患者およびその家族、一般国民向けの研究班ウェブサイト「希望の虹プロジェクト(<http://rok.ncc.go.jp>)」において、研究成果の積極的な提供を今後も継続していく。

E. 結論

本研究では、がん患者のサバイバーシップ支援のため、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、従来のコホートに加え、予定登録数 2,000 人の新規コホートを立ち上げ、倫理審査による承認を得た後、対象者登録を開始した。H24 年度は新たに 780 人(コホート 05:370 人、コホート 06:201 人、コホート 07:64 人、コホート NCC:118 人、コホート 瀬戸内:27 人)を登録し、5 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 2013 年 3 月末までに計 2,655 人の同意を得、データが得られている。

今年度で研究費の研究期間は終了となるが、対象者追跡体制を整えたため、今後も引き続き対象者登録とデータ収集、解析を進めていくとともに、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) Mizota Y, Yamamoto S. Prevalence of Breast Cancer Risk Factors in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(11):1008-12.
- 2) Shimizu C, Bando H, Kato T, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists. Breast Cancer. 2013;20(3):230-40.
- 3) 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.
- 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 2012;70(増刊号7):37-41.
- 5) 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.
- 6) Nozawa K, Shimizu C, Kakimoto M, Mizota Y, Yamamoto S, Takahashi Y, Ito A, Izumi H, Fujiwara Y. Quantitative assessment of appearance changes and related distress in cancer patients. Psychooncology. 2013 (in press).

- 7) Itoh H, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Yokoyama K, Tsugane S. Dietary cadmium intake and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. International journal of hygiene and environmental health. 2013 (in press).
- 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.

【書籍】

- 1) 山本精一郎, 平成人, 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.
 - 2) 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.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 溝田友里, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者コホート研究: 患者の研究参加の促進要因および阻害要因に関する面接調査結果. 第50回日本癌治療学会学術総会, 横浜, 2012, 10.
 - 2) 山本精一郎, 大橋靖雄, 溝田友里. 乳がん患者コホート研究: 身体活動量に関するベースラインデータの集計結果. 第50回日本癌治療学会学術総会, 横浜, 2012, 10.

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. 分担研究報告

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

澤木 正孝 名古屋大学大学院医学系研究科

平 成人 岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

研究要旨:

本研究班では、がん患者のサバイバーシップ支援のため、がん患者に対する大規模前向きコホート研究を行うことにより、様々な要因(食事や運動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や QOL 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、がん登録との共同研究コホート、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 人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、H24 年度は新たに 635 人(コホート 05:370 人、コホート 06:201 人、コホート 07:64 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、2013 年 3 月末までに 2,655 人から同意を得、ベースラインデータが得られている。

今年度も順調に対象者登録とデータ収集、ベースラインデータ解析を進めることができた。今年度で研究費の研究期間は終了となるが、今後も引き続き対象者登録と予後データの収集、解析を進めていく。