

201221034B

---

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 22～24 年度 総合研究報告書

---

研究代表者 山本 精一郎

平成 25 (2013) 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 22～24 年度 総合研究報告書

---

研究代表者 山本 精一郎

平成 25 (2013) 年 4 月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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

### II. 資料

資料1：乳がん患者コホート研究 NCC 実施計画書

資料2：乳がん患者コホート研究瀬戸内 実施計画書

資料3：乳がん患者コホート研究モニタリングレポート（抜粋）

資料4：一般住民コホート研究（大腸内視鏡検査の有効性評価のためのランダム化  
比較試験参加者）モニタリングレポート（抜粋）

資料5：回答者へ返却する栄養計算結果票

資料6：研究ロゴ

資料7：研究ウェブサイト（抜粋）

資料8：研究紹介リーフレット

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 1. 総合研究報告

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】** 前研究期間(H19-21 年度)より、複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、3 つの女性乳がん患者の大規模コホート研究「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)」を実施している。本研究期間(H22-24 年度)には、新たなコホートとして、国立がん研究センター中央病院の日常臨床におけるコホート研究「乳がん患者コホート研究NCC(コホートNCC)」、および瀬戸内乳がん登録事業の共同研究である「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。

**【研究成果】** 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 月に開始し、前研究期間までに合計 522 人を登録した。本研究期間には、新たに 2 つのコホートを立ち上げた。コホート NCC は 2010 年 11 月より、コホート瀬戸内は 2013 年 2 月より、それぞれ登録を開始した。

乳がん患者コホート研究全体として、本研究期間中に新たに 2,133 人(コホート 05:1,114 人、コホート 06:553 人、コホート 07:155 人、コホート NCC:284 人、コホート瀬戸内:27 人)から同意を得てベースラインデータを収集した。全体として登録数 2,655 人と、世界最大規模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。対照群となる一般住民コホートについては、本研究期間に本研究対象地域を拡大し、新たに 3,344 人を登録し、2013 年 3 月末現在、5,013 人を登録し、ベースラインデータを収集した。

**【結論】** 本研究期間には、登録体制を軌道に乗せるとともに、新たな乳がん患者コホートを 2 つ立ち上げたため、登録患者数は 522 人から 2,655 人と、飛躍的に増加させることができた。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
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 (H22、23 年度)
岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部長 (H22 年度)
澤木 正孝	名古屋大学大学院医学系研究科 特任講師 (H22、23 年度) 愛知県がんセンター中央病院乳腺科部 医長 (H24 年度)
平 成人	岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 助教 (H24 年度)

#### 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<sup>1-6)</sup>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<sup>1, 7, 8)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>1, 9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

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。

本研究は、前研究期間(H19-21年度)から継続して実施しており、本研究期間(H22-24年度)は二期目にあたる。

#### 1) 前研究期間(H22-24年度までの実績)

以下、各コホートの概要と進捗は表1に示した。前研究期間においては、3つの他施設共同臨床試験との共同研究として、術後5年経過時点の乳がん患者を登録する「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)」、術前の乳がん患者を登録する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を登録する「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「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)」を立ち上げ、登録を開始した。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月に開始し、前研究期間までに3つのコホートで合計522人を登録した。

#### 2) 本研究期間(H22-24年度)の研究計画

本研究期間においては、すでに開始した3つのコホートについては、登録体制を確立し、登録を軌道に乗せる。

さらに、本研究期間には、新たな乳がん患者コホートを2つ立ち上げる。

1つめの新規コホートは、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人を対象に実施する「乳がん患者コホート研究 NCC(以下、コホート NCC)」である。単施設におけるコホート研究であるため、試料(血液、組織)の採取も行うこととする。

2つめの新規コホートは、NPO 瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の瀬戸内乳がん患者コホート研究との共同研究として行う「乳がん患者コホート瀬戸内(以下、コホート瀬戸内)」である。コホート瀬戸内では、瀬戸内乳がん登録に参加する施設の全乳がん患者を対象とし、目標登録数は2,000人である。

以上、乳がん患者コホートは、5つの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



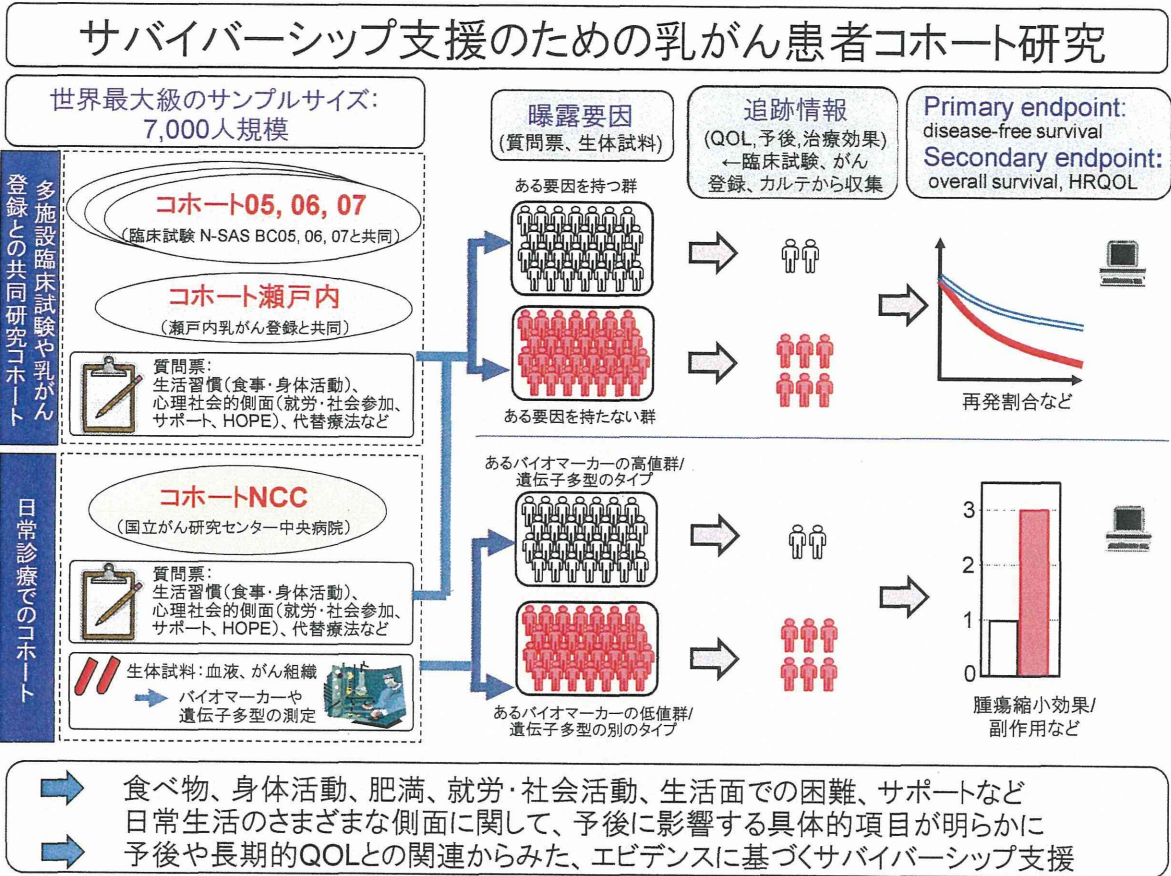


図1 乳がん患者コホート研究の概要

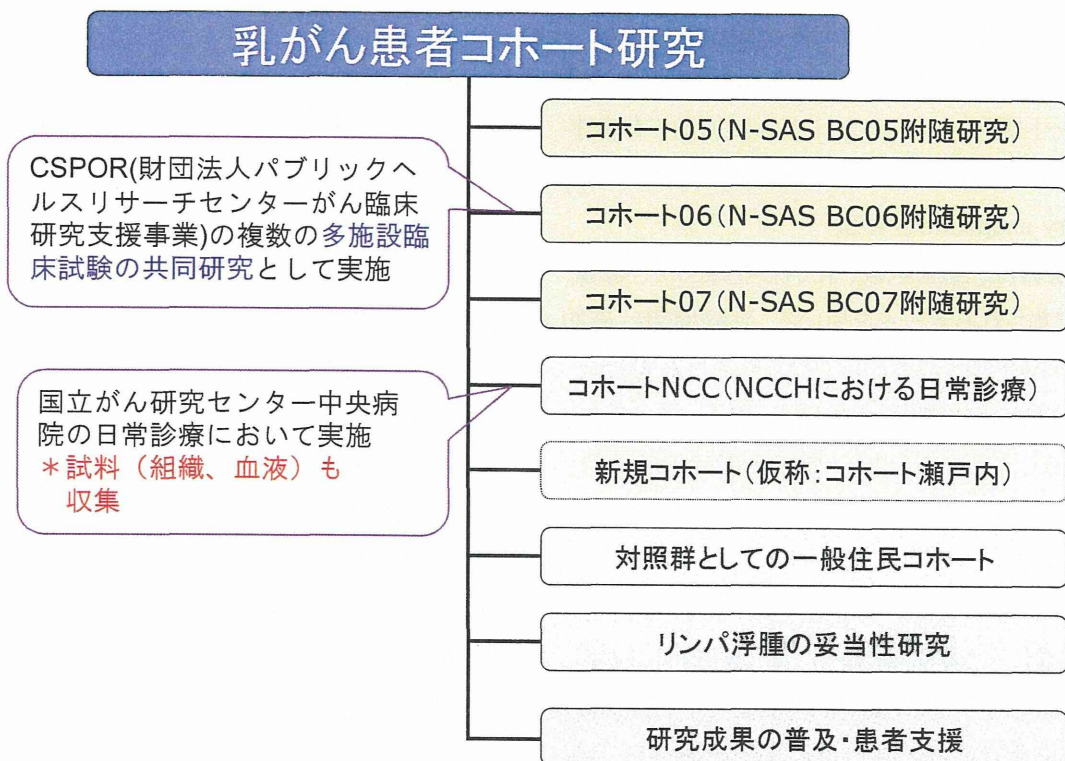


図2 乳がん患者コホート研究に含まれる研究

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。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。

乳がん患者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

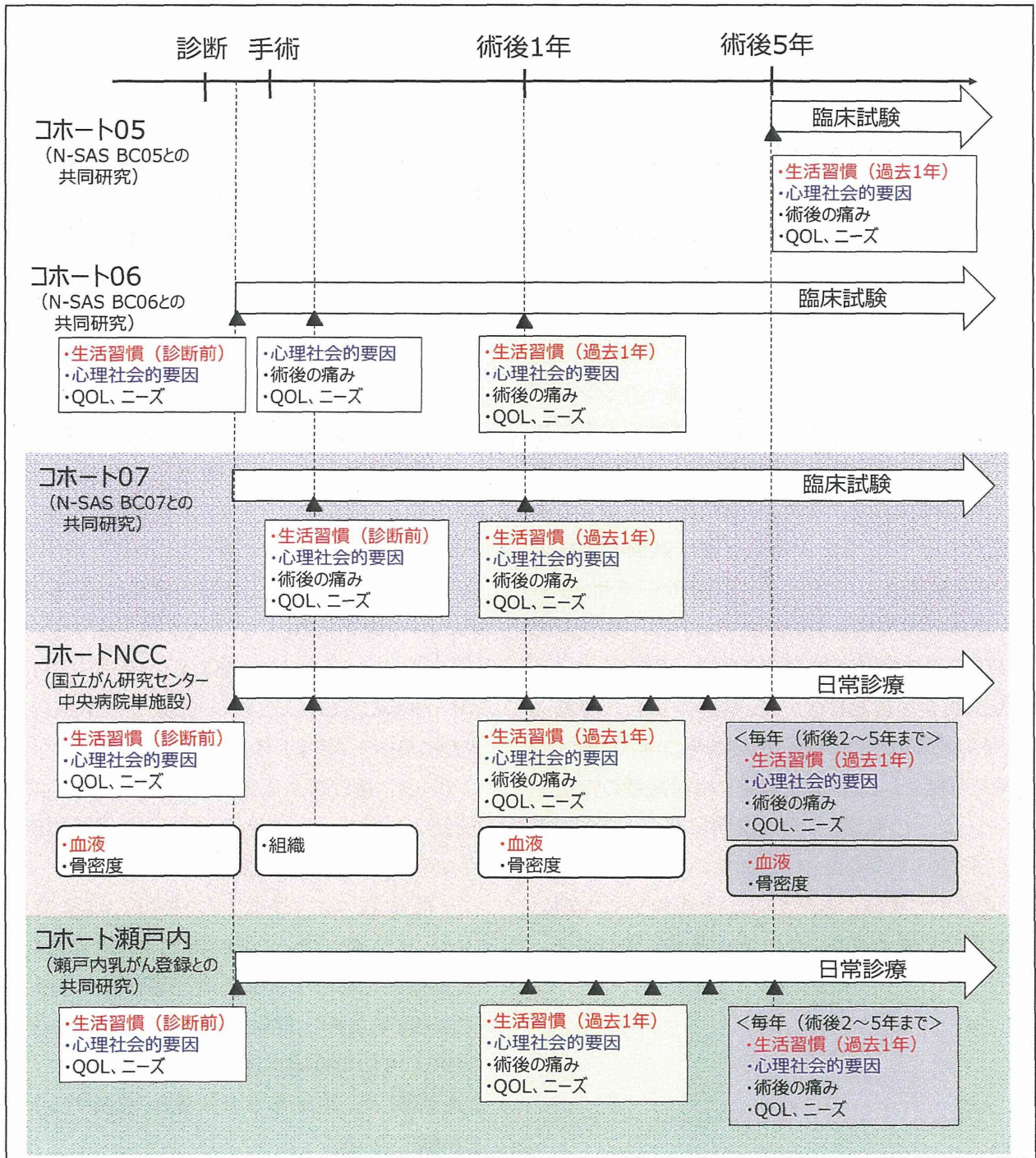


図3 調査ポイントと収集するデータ

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。

#### 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。

本研究期間(H22-24年度)は、前研究期間(H19-21年度)に開始したコホート05、コホート06、コホート07の3つのコホートについて、引き続き対象者登録を行うとともに、2つの新規コホートを立ち上げた。

新たな2つのコホートについては、コホートNCCを2010年11月より、コホート瀬戸内を2013年2月より、立ち上げ、登録を開始した。

前研究期間(H19-21年度)には、コホート05を2007年11月に、コホート06を2008年5月に、コホート07を2009年10月に開始し、前研究期間までに合計512人を登録した。本研究期間には、乳がん患者コホート研究全体として、新たに2,133人(コホート05:1,114人、コホート06:553人、コホート07:155人、コホートNCC:284人、コホート瀬戸内:27人)から同意を得てベースラインデータを収集した。

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。

一般住民コホートについては、前研究期間(H19-21年度)である2009年より対象者登録を開始し、前研究期間には833人を登録した。本研究期間(H22-24年度)は、対象地域を秋田県仙北市全域のみから、大仙市全域に拡大し、両市で新たに3,114人を登録した。2013年3月末現在、合計で5,013人を登録している。

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 <b>1,497人</b> 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 <b>686人</b> 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 <b>161人</b> 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	・ <b>284人</b> 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	2013年2月～ 対象者登録中	・ <b>27人</b> 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～	<b>2,655人</b> を登録し、ベースライン データ取得済み

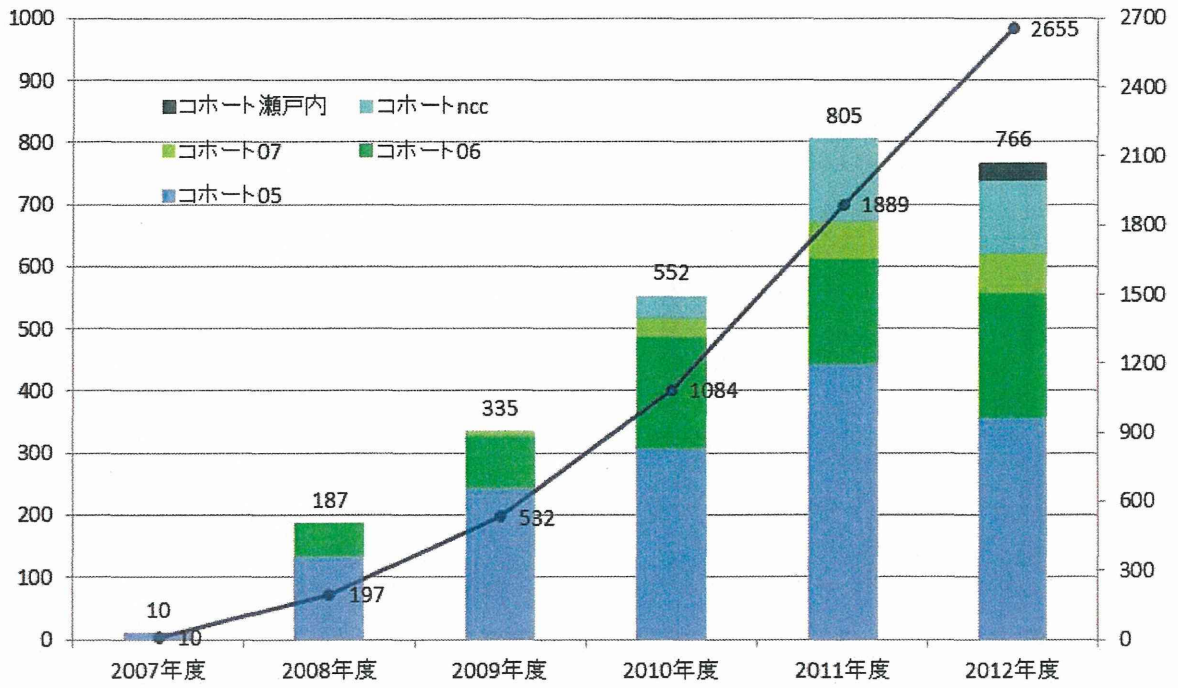


図4 年度別登録推移図

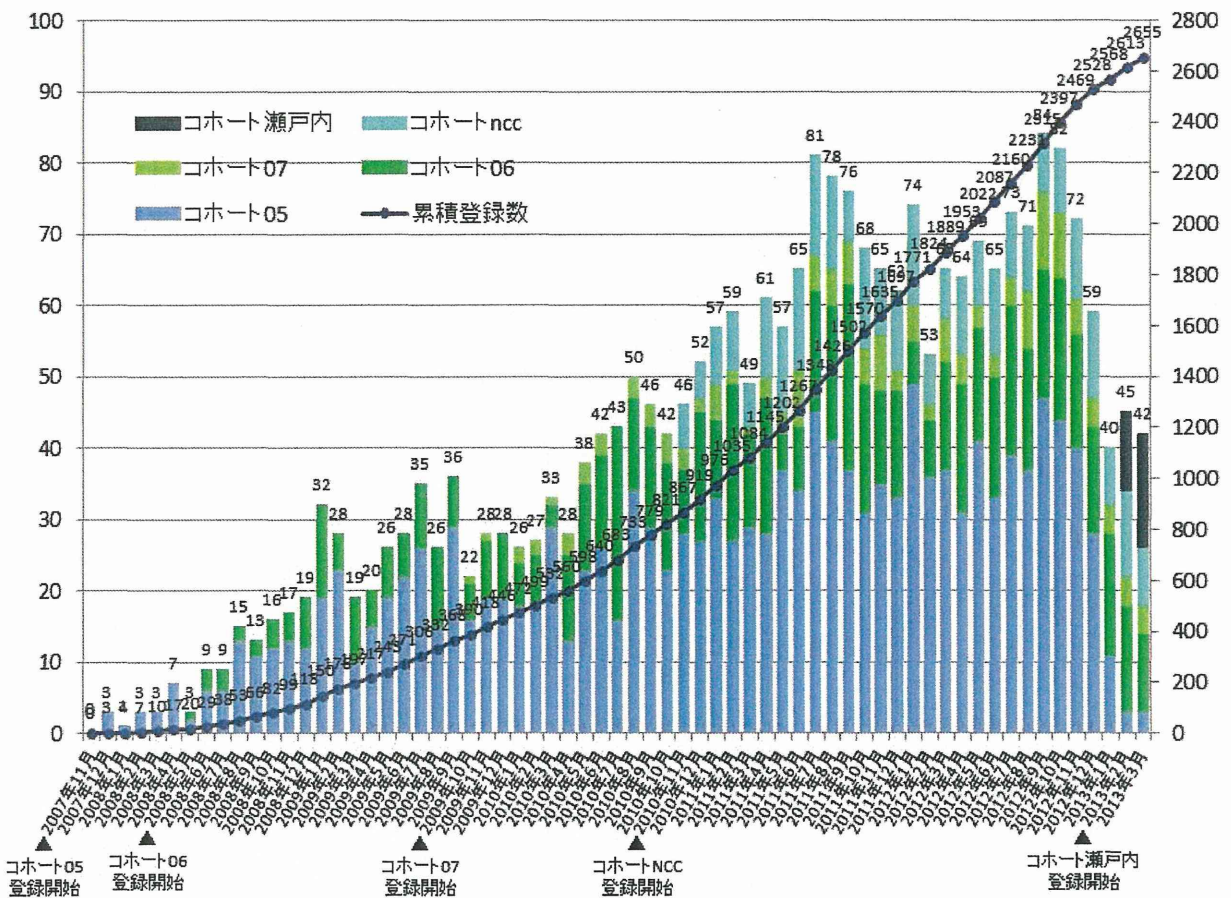


図5 月別登録推移図

## 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、前研究期間 (H19-21) 年度までに 383 人を登録した。

本研究期間は、登録体制を整え、登録を軌道にのせた。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。

本研究期間 (H22-24 年度) は、新たに 1,114 人から研究参加の同意を得、ベースラインデータを収集した。

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%)。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、前研究期間 (H19-21 年度) までに 133 人を登録した。

本研究期間 (H22-24 年度) は対象者登録体制を整え、登録を軌道に乗せた。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。

本研究期間 (H22-24 年度) は、新たに 553 人から研究参加の同意を得、ベースラインデータを収集した。

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%)。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、前研究期間 (H19-21 年度) の最終年にあたる 2009 年 10 月より対象者の登録を開始した。前研究期間においては、6 か月で 6 人を登録した。

本研究期間 (H22-24 年度) は、対象者登録施設を増やし、登録体制を整えた。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。

本研究期間 (H22-24 年度) は新たに 155 人から研究参加の同意を得、ベースラインデータを収集した。

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%)。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

本研究期間 (H22-24 年度) の新たなコホートとして、国立がん研究センター中央病院の単施設で手術を受ける前乳がん患者を対象にコホート研究を実施することとした。プロトコール作成や登録準備を進め、倫理審査を経て研究実施の承認を得、2010 年 11 月より対象者登録を開始した。

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。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

本研究期間(H22-24 年度)の 2 つめの新たなコホートとして、NPO 瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の瀬戸内乳がん患者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。H24 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

本研究では、収集したデータに関して、毎年 2 回、データ・モニタリングを実施し、モニタリングレポートを作成している。また、各要因の分布や頻度を明らかにするため、毎年ベースラインデータに関して横断的解析を行っている。解析結果は、学会等で発表するとともに、報告書やウェブサイトでも公開している。

H24 年度は、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 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

本研究では、乳がん患者コホート研究の対照群として、一般住民を対象とするコホート研究を実施している。

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)であり、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。

前研究期間(H19-21 年度)については、3 年目にあたる 2009 年 4 月より対象者の登録を開始し、1,669 人を登録し、ベースラインデータを得た。

本研究期間(H22-24 年度)は、対象地域の拡大を行った。H21 年度の登録開始時は秋田県仙北市全域のみで実施したが、H23 年度には、対象地域を秋田県大仙市の一部に拡大し、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。

本研究期間(H22-24 年度)には、新たに 3,344 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。

前研究期間(H19-21 年度)には、本研究の参加者を主たる対象に、コールセンターを立ち上げ、研究に関する質問への対応や相談の受付を開始した。

本研究期間(H22-24 年度)は、本研究における普及啓発および患者支援の最大の特徴として、ソーシ



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ことにした。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。

本研究期間(H19-21年度)は、(1)については、「がんとともにある社会」の実現を目的に、乳がん普及啓発を目的に研究班のロゴ、ウェブサイトを作成した。作成にあたっては、ソーシャルマーケティングの手法を用い、マーケティングの専門家やPRの専門家などの協力を得て進めた。また、研究に対する参加感や「自分の経験が役に立っている(社会的に意味がある)」という思いを高める象徴となるよう、多くの乳がん患者の意見も取り入れた。2011年6月に、患者や家族に正確な情報および乳がん患者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開設した。ウェブサイトは月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ている。

(2)については、対象者登録の推進および乳がん患者への情報提供の在り方を検討することを目的に、乳がん患者20人を対象とする個別の半構造化面接を2011年に実施した。質的研究の専門家によるグラウンデッドセオリーに基づく質的分析およびソーシャルマーケティングの専門家によるニーズの分析を行い、研究への参加促進要因、阻害要因、理解が難しい内容、療養生活へのニーズなどを具体的に明らかにした。続いて、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、(2)の面接調査結果およびコールセンターにおける質問や相談内容の蓄積内容についてニーズの分析を行った。分析結果をもとに、研究班ウェブサイトの充実や、コールセンターでの対応マニュアルの充実を行った。

#### D. 考察

##### 1. 本研究期間(H22-24年度)の研究成果

本研究期間(H22-24年度)は、前研究期間(H19-21年度)に立ち上げた3つの乳がん患者コホートについて、対象者登録体制を整え登録を軌道に乗せた。さらに、2つの乳がん患者コホートを新たに立ち上げ、登録を開始した。

前研究期間(H19-21年度)には、コホート05を2007年11月に、コホート06を2008年5月に、コホート07を2009年10月に開始し、前研究期間までに合計522人を登録した。本研究期間(H22-24年度)には、乳がん患者コホート研究全体として、新たに2,133人(コホート05:1,114人、コホート06:553人、コホート07:155人、コホートNCC:284人、コホート瀬戸内:27人)から同意を得てベースラインデータを収集した。

全体として登録数2,655人と、世界最大規模のがん患者コホートとなった。

本研究に先行して欧米で開始された研究と比較しても、現時点での登録数2,655人は世界最大級の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.)。加えて、2013年に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、本研究期間(H22-24年度)には、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を新たに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、前研究期間(H19-21年度)より、一般住民を対象とするコホート研究を開始し、本研究期間(H22-24年度)はさらに対象地域を拡大した。登録数は前研究期間の833人に加え、本研究期間には3,114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 reviewer 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。

本研究期間(H22-24 年度)は、前研究期間(H19-21 年度)に立ち上げた 3 つの乳がん患者コホートについて、対象者登録体制を整え登録を軌道に乗せた。さらに、2 つの乳がん患者コホートを新たに立ち上げ、登録を開始した。

前研究期間(H19-21 年度)は 3 つの乳がん患者コホートで合計 522 人を登録したが、本研究期間(H22-24 年度)には、乳がん患者コホート研究全体として、新たに 2,133 人(コホート 05:1,114 人、コホート 06:553 人、コホート 07:155 人、コホート NCC:284 人、コホート瀬戸内:27 人)を登録し、飛躍的に登録数を増やすことができた。

全体として登録数 2,655 人と、すでに世界最大規模のがん患者コホートとなった。コホート研究の質はサンプルサイズに依存するため、サンプルサイズが大きくなれば、より詳細な仮説の検証が可能となる。2013 年より新たに立ち上げたコホート瀬戸内の予定登録数は 2,000 人であり、引き続き対象者登録を進めることで、さらにサンプルサイズが大きくなり、世界的にみても、科学的・社会的に大きな意義をもつ成果を創出することができる。

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】

H24 年度

- 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

H23 年度

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci* 2011;102:1607-14.
- 5) 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.
- 6) 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.