

201411001A

厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業
(がん政策研究事業)

がん患者の健康増進のための
乳がんサバイバーシップコホート研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業

がん患者の健康増進のための
乳がんサバイバーシップコホート研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- がん患者の健康増進のための乳がんサバイバーシップコホート研究…………… 7
山本 精一郎

II. 分担研究報告

1. 乳がんサバイバーシップコホート 05、06、07 の研究計画概要と対象者登録進捗…………… 25
山本 精一郎、溝田 友里、岩瀬 拓士、大橋 靖雄、澤木 正孝、向井 博文
2. 乳がんサバイバーシップコホート瀬戸内の研究計画と対象者登録進捗…………… 41
山本 精一郎、溝田 友里、平 成人
3. 乳がんサバイバーシップコホート NCC の研究計画と対象者登録進捗…………… 49
山本 精一郎、溝田 友里、向井 博文、吉田 輝彦
4. 食事や身体活動等生活習慣と乳がんの予後に関する文献的検討…………… 57
山本 精一郎、溝田 友里
5. がん患者のサバイバーシップ支援に関する研究…………… 67
山本 精一郎、溝田 友里、高橋 都

III. 資料

ベースラインデータ集計値：回答者の基本属性

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

がん患者の健康増進のための乳がんサバイバーシップコホート研究

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター保健政策研究部 部長

研究要旨:

【目的】 本研究は、乳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(食事や喫煙、飲酒、身体活動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や合併症(リンパ浮腫等)、QOL に与える影響を疫学的に調べることを目的とする。また、その成果を患者支援の実践につなげるため、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し、患者、家族、医療関係者、行政等に研究成果を提供する。

【方法】 研究参加に同意を得られた乳がん患者をコホートとし、術前、術後 8 週、術後 1~5 年の各時点に研究参加者に対し自記式質問票を配布し、生活習慣や心理社会的要因等のベースラインデータを収集する。一部コホートでは試料採取も行う。5~10 年追跡し、各要因と予後情報(再発や死亡、二次がん、QOL 等)との関連を明らかにする。本研究は、H19 年度厚労科研がん臨床研究事業より 7 年間継続している。H19 年末から対象者登録を開始し、H25 年度末までに 3,272 人を登録した。本研究期間は登録数を約 2,000 人増加させ、6,000 人超の世界最大規模の乳がん患者コホート研究とする。

【今年度の成果】 乳がんサバイバーシップコホートは計 5 つのコホートから成る。3 年計画の第 1 年次にあたる今年度は、対象者登録が終了した 2 つのコホートについては予後情報および臨床情報の収集・データベース化の体制を整え、情報の収集を開始した。対象者登録中の 3 つのコホートについては、目標を上回る 66 人/月ペースで登録を進め、今年度新たに 793 人(コホート 07:62 人、コホート瀬戸内:453 人、コホート NCC:278 人)を登録し、合計 4,239 人のベースラインデータを収集した。

対照群としての一般住民コホートについても対象者登録を進め、今年度新たに 660 人を登録し、合計 6,360 人のベースラインデータを収集した。

がん患者のサバイバーシップ支援として、研究班ウェブサイトをも 1 回ペースで更新し、研究の進捗や国内外の最新の知見の紹介を行っている。また、2014 年 11 月には、患者や家族などに向けシンポジウムを開催した。参加者は定員の 200 人を上回り、ニーズの大きさに応えるため、シンポジウム内容を研究班ウェブサイト上で公開した。

【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。来年度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。

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター保健政策研究部 部長

研究分担者

溝田 友里 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター保健政策研究部
予防・検診普及研究室 室長

岩瀬 拓士 がん研究会有明病院乳腺センター 外科部長

大橋 靖雄 中央大学工学部人間総合理工学科 教授

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 講師

高橋 都 国立がん研究センターがん対策情報センターがんサバイバーシップ支援研究部
部長

向井 博文 国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科 医長

吉田 輝彦 国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野 分野長

A. 研究目的

罹患者数の増加や治療法の改善により、がんサバイバーが増え、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。身体活動量の増加や肥満防止、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きた^{1, 9)}。2014年によくがん患者の療養生活に関するレビューが最も研究が進んでいる乳がんについて出されたが、そこでも「食事、栄養(身体組成含む)、身体活動の、乳がん診断後の女性、特にその死亡率の減少に対する影響について固い結論を出すことが不可能であると判断した」と結論づけられている¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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(・無職)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(食事や喫煙、飲酒、身体活動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や合併症(リンパ浮腫等)、QOL 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の普及啓発を行う。

- 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) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors, 2014. <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf>
 - 11) 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、関連研究も含めた乳がんサバイバーシップコホート研究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(臨床試験グループCSPOR)や乳がん登録グループとの共同研究、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(N-SAS BC05)」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(N-SAS BC06)」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(N-SAS BC07)」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。

NPO 瀬戸内乳癌事業包括的支援機構の瀬戸内乳がん登録における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)」を行う。

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1,200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。

以上、乳がん患者コホートは、コホート全体として6,000人超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の普及を行う。

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、500人を目標登録数とする。コホート瀬戸内は2,000人を目標登録数とする。コホート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。

がん患者の健康増進のための乳がんサバイバーシップコホート研究

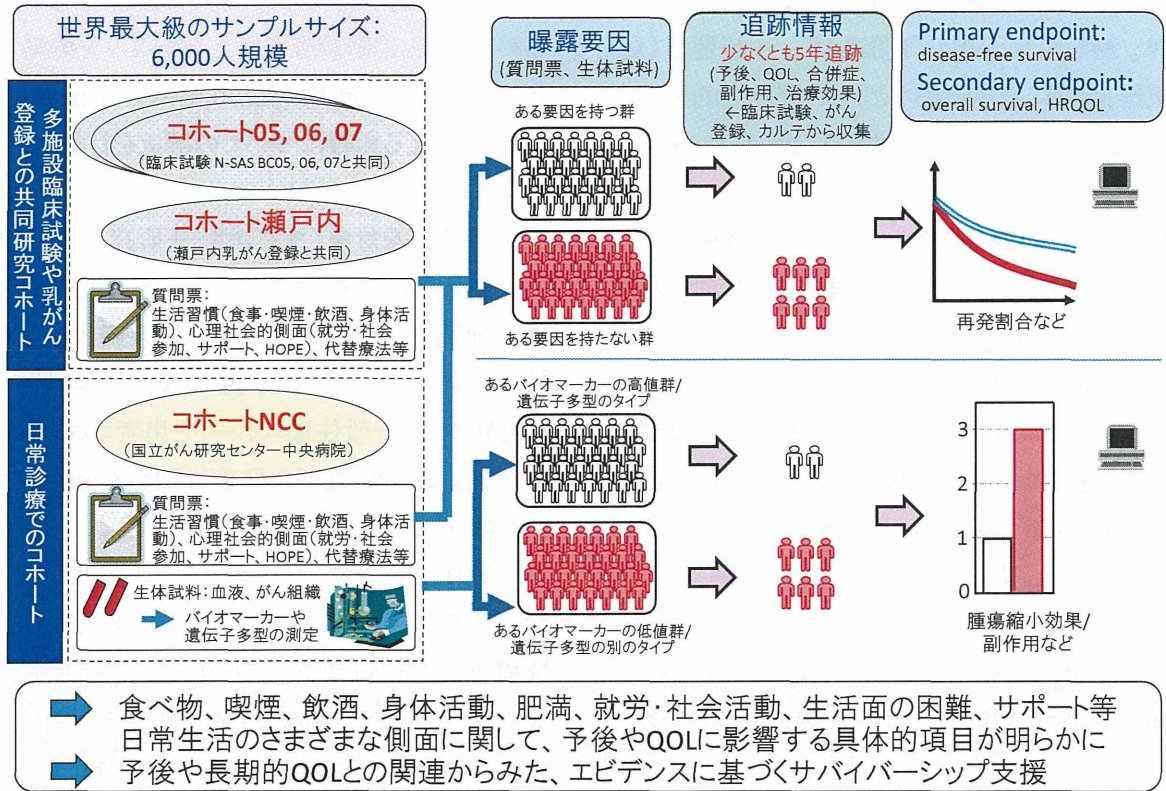


図1 乳がんサバイバーシップコホート研究の概要

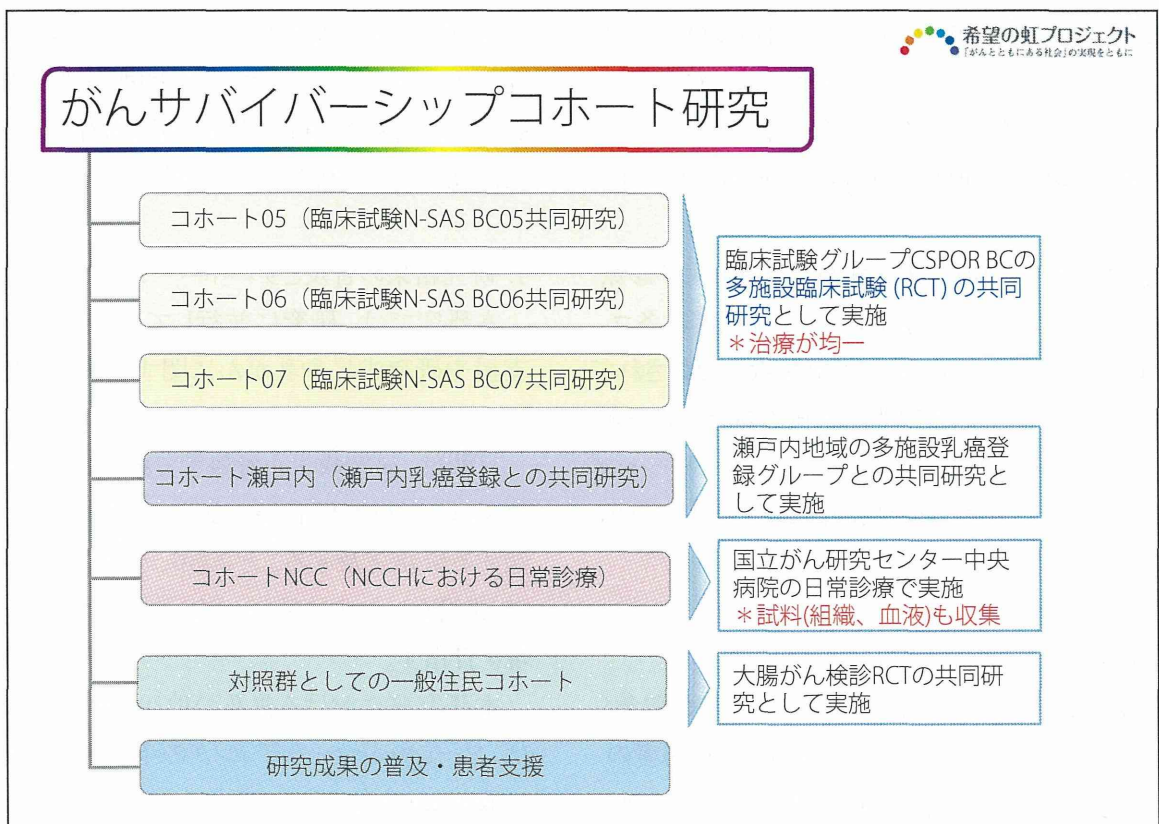


図2 乳がんサバイバーシップコホート研究に含まれる研究

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、喫煙、飲酒、身体活動など)、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、一部コホートに対しては、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。コホート瀬戸内については、主治医または Clinical Research Coordinator (臨床研究コーディネーター、以下 CRC)、看護師より説明を行い、文書での同意を得る。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 が対象者に個別に説明を行い、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。また、コホート瀬戸内およびコホート NCC では、これらに加えて二次がん、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。登録期間は各コホートによって異なるが、最初の対象者が登録されてから 5~8 年、予定追跡期間は最後の対象者が登録されてから 3~10 年である。乳がんサバイバーシップコホート全体としては、研究期間は 2007 年からの 21 年である。

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している平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費(革新的がん医療実用化研究事業)「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)」に組み込んで実施している。このランダム化比較試験は秋田県で実施しており、ランダム化比較試験に登録される一般住民(予定対象者数約 1 万人)である。

研究方法は、乳がんサバイバーシップコホート研究とほぼ同じ内容のコホート質問票を研究参加時に配布し、郵送にて回収する。追跡情報はランダム比較試験で収集されるデータを用いる。

4. 研究結果の普及とサバイバーシップ支援

本研究では、研究に並行して、サバイバーシップ支援や研究成果や乳がんに関する情報の提供を行う。

目的は、研究成果を対象者である乳がん患者やその家族、医療関係者等に加え、広く国民にもがんに関する情報普及することであり、普及を通じて、患者がより暮らしやすい社会、がんとともにある社会の実現を目指す。

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、

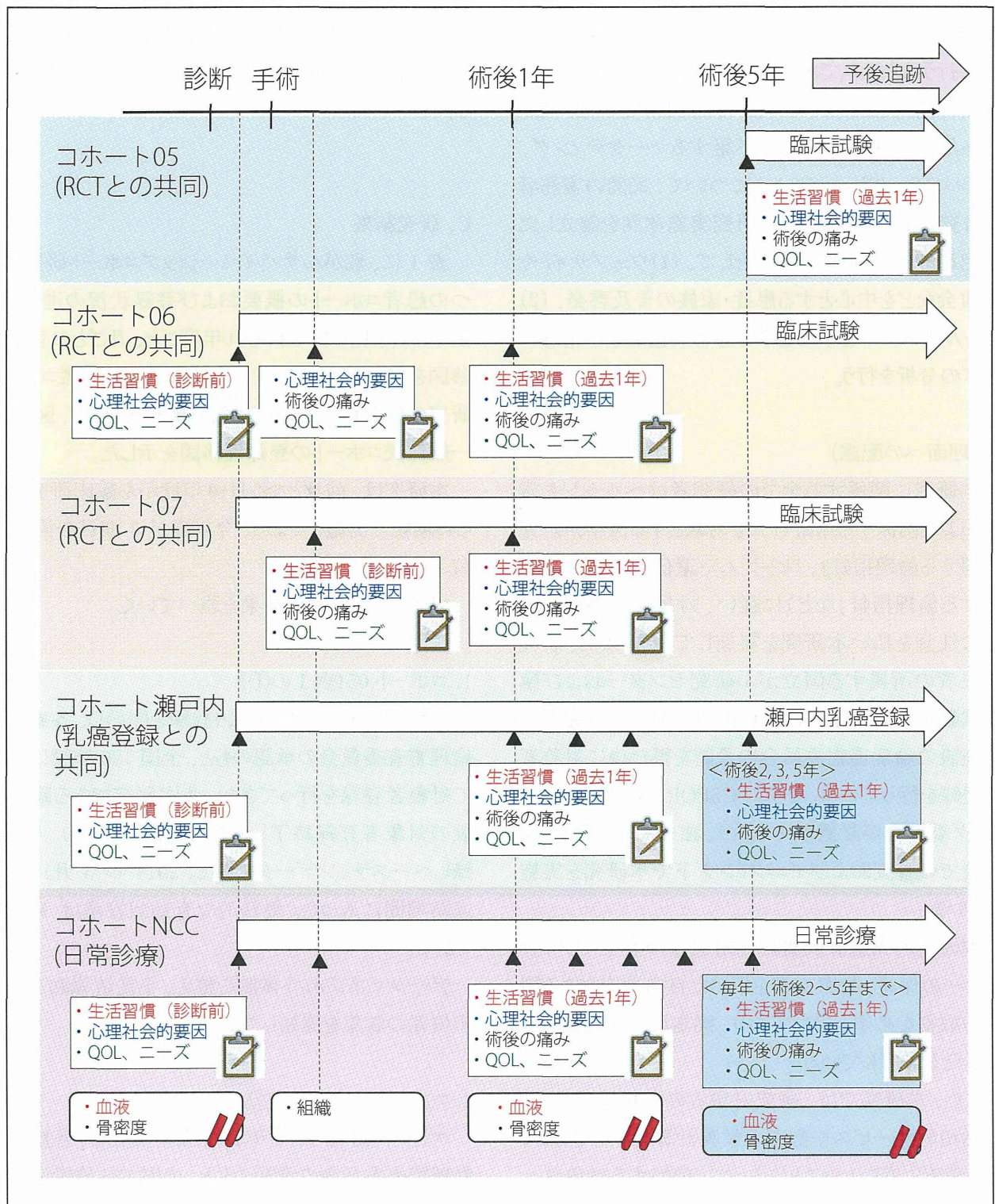


図3 調査ポイントと収集するデータ

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)ウェブサイトや講演会などを中心とする患者・家族の普及啓発、(2)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(「人を対象とする医学系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)に従い、対象者の保護に細心の注意を払い本研究を実施している。また、研究代表者の所属する国立がん研究センターおよび臨床試験の実施主体である CSPOR、全国の研究参加各施設の倫理審査委員会の承認を得た後に対象者の登録を行っている。さらに、CSPORには独立モニタリング委員会が設置されており、独立モニタリング委員会での審査およびモニタリング下で本研究を実施している。

本研究の実施計画書には対象者の安全やプライバシーの保護、説明文書を用いた自由意志による同意の取得を必須と定めており、実施計画書を厳守して研究を遂行している。

また、本研究では、研究対象者の負担を考慮し、電話相談サービスや個別の栄養計算結果の返却などを研究に盛り込むことによって、参加する対象者へのメリットにも配慮し、研究を実施している。さらに、研究対象者がいつでも研究内容や進捗、解析結果を知ることができるよう、研究班のウェブサイトを立ち上げ、月1回のペースで更新を行い研究に関する情報を公開している。また、患者や家族、医療従事者を対

象とする講演会も開催している。ウェブサイトや講演会では、研究対象者のみならず、広く社会に研究成果を還元するため、研究成果に加え、最新知見のレビュー結果や予防に関する情報なども提供している。

C. 研究結果

表1に、乳がんサバイバーシップコホート研究の5つの患者コホートの概要および登録状況の進捗を、図4および図5にそれぞれ年度ごと、月ごとの登録推移図を示した。表2に世界の主な乳がん患者コホート研究の概要(ランダム化比較試験を含む)を、図6に一般住民コホートの登録推移図を示した。

本研究は、前身となるH19年度がん臨床研究班からの継続で実施しており、今年度が3期目の第1年(7年目)となる。

以下、各テーマの結果を述べていく。

1. コホート05(表1の①)

コホート05は2007年より登録を開始し、各施設の倫理審査委員会の承認のもと、全国120施設において対象者登録を行ってきた。共同研究である臨床試験の対象者登録終了したことに伴い、1,510人を登録しベースラインデータを得て、2014年3月に予後追跡期間に入った。最終的な有効回答率は94.8%である。

データマネジメント体制を整え、予後情報および臨床情報の収集を開始した。

2. コホート06(表1の②)

コホート06は2008年より登録を開始し、各施設の倫理審査委員会の承認のもと、全国126施設において対象者登録を行ってきた。共同研究である臨床試験の対象者登録終了に伴い、735人を登録しベースラインデータを得て、2013年9月より予後追跡期間に入った。調査は術後1年時点でも行うため、今年度は術後1年時点の質問票の配布と回収も行った。

表1 乳がん患者サバイバーシップ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	登録期間	進捗 (2015年3月31日現在)	H25年度の登録増加数	H26年度の登録増加数
臨床試験・乳がん登録との共同研究コホート							
①乳がん患者 コホート05	臨床試験N-SAS BC05 「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」	臨床試験参加者(閉経後、術後内分泌療法5年終了時点)	1,800人	2007年11月～ 2014年3月 登録完了 追跡中	・120施設のIRB承認 ・1,592人に質問票を配布、 1,510人から回答 (94.8%)	+10人	—
②乳がん患者 コホート06	臨床試験N-SAS BC06 「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」	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～ 2013年9月 登録完了 追跡中	・126施設のIRB承認 ・767人に質問票を配布、 735人から回答(95.8%)	+43人	—
③乳がん患者 コホート07	臨床試験N-SAS BC07 「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マブ単剤と化学療法併用に関するランダム化比較試験」	臨床試験参加者(70歳以上のHER2陽性で根治手術後)	500人	2009年10月～ 対象者登録中	・124施設のIRB承認 ・324人に質問票を配布、 306人から回答(94.4%)	+79人	+62人
④乳がん患者 コホート瀬戸内	コホート研究 「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	・15施設のIRB承認 ・1,008人を登録(同意取得) →878人の質問票回答	+527人	+453人
日常診療コホート(国立がん研究センター単施設)							
⑤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	・680人を登録(同意取得) →680人の試料(血液と組織) →538人の質問票回答	+118人	+278人
乳がん患者コホート研究 全体			6,300人	2007年11月～ 対象者登録中	4,239人を登録し、 データ取得済み	+777人	+793人

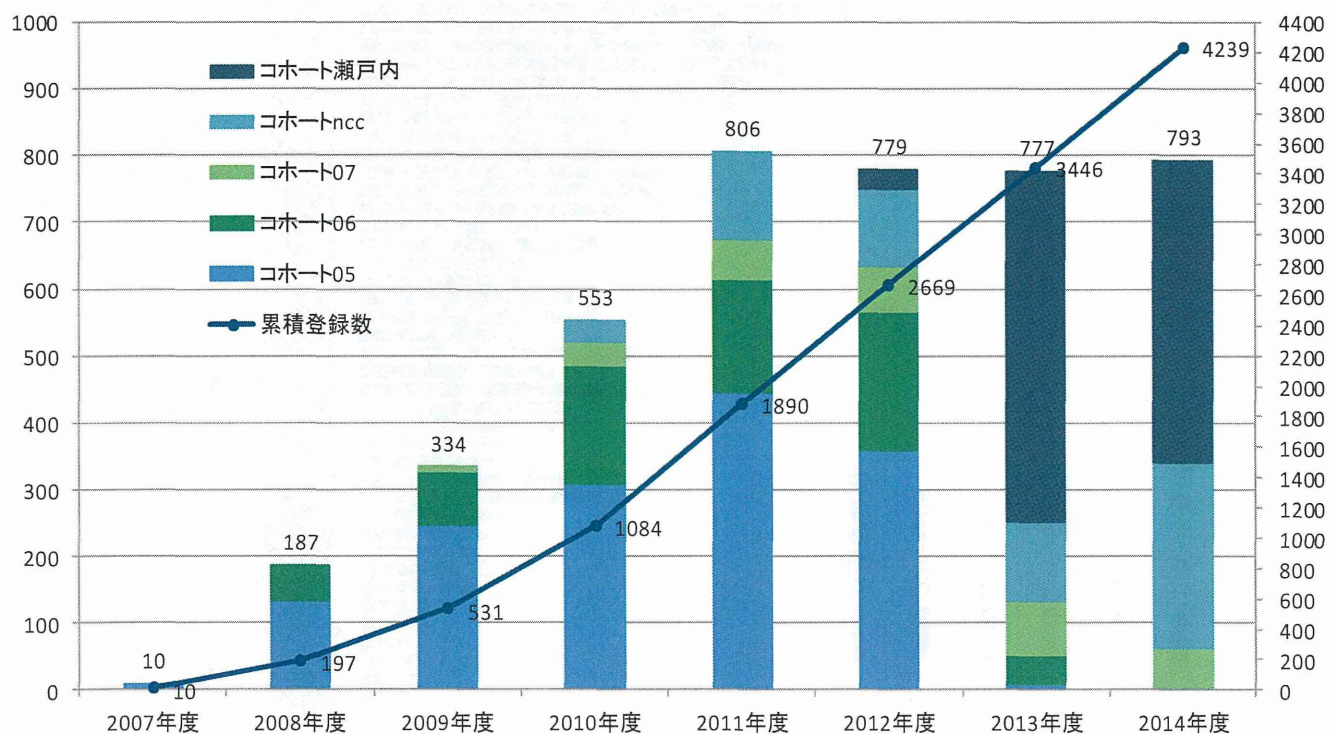


図4 年度別乳がんサバイバーシップコホートの登録推移

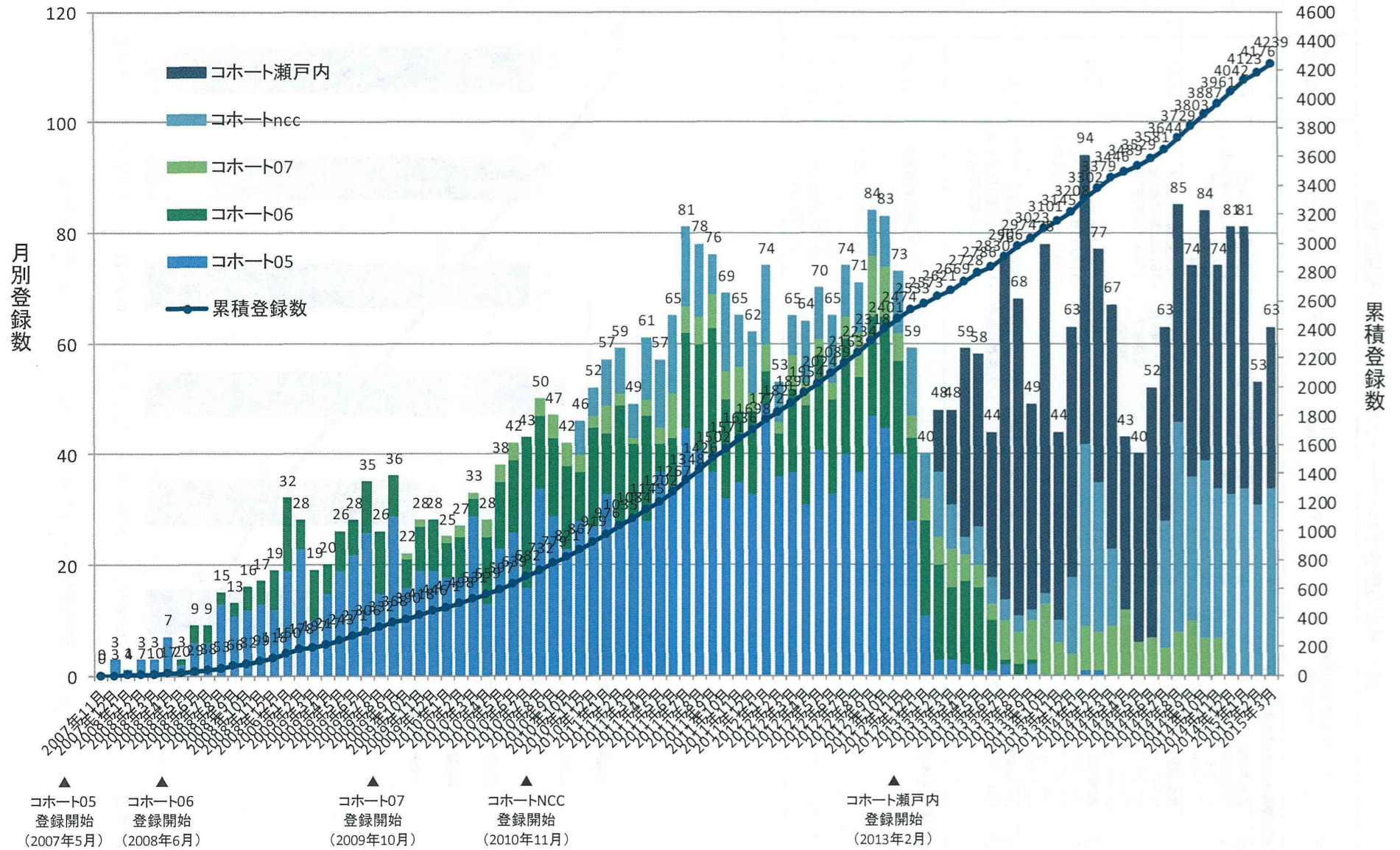


図5 月別乳がんサバイバーシップコホート研究の登録推移図

コホート 06 についても、データマネジメント体制を整え、予後情報および臨床情報の収集を開始した。

3. コホート 07 (表 1 の③)

コホート 07 は 2009 年に登録を開始し、各施設の倫理審査委員会の承認のもと、全国 124 施設で登録を行っている。今年度も順調に登録数を増やし、新たに 62 人を登録し、合計 306 人からベースラインデータを得た。

来年度で登録終了予定であるが、術後 1 年時点でも調査を行うため、質問票の配布と回収を継続する。並行して、予後情報の収集も開始する。

4. コホート瀬戸内 (表 1 の④)

コホート瀬戸内は最も新しいコホートで 2013 年より登録を開始した。2015 年 3 月末現在、瀬戸内地域の 15 施設において、倫理審査委員会の承認のもと、対象者登録を進めている。今年度も順調に登録数を増やし、新たに 453 人を登録し、合計 1,008 人から文書による研究参加の同意を得た。うち 878 人から質問票有効回答が得られている。来年度も引き続き対象者登録を行う。

5. コホート NCC (表 1 の⑤)

コホート NCC は 2010 年より登録を開始した。説明・同意担当の CRC の不足などから登録数がやや伸び悩んでいたが、今年度より CRC を増員し、登録体制を強化したため、昨年度の 118 人を大きく上回る 278 人を新たに登録した。合計 680 人から研究参加の同意を得、682 人の試料と 540 人の質問票有効回答が得られている。

6. 乳がんサバイバーシップコホート全体 (表 1、2、図 4、5)

2 つのコホート (コホート 05、コホート 06) が昨年度までで対象者登録を終了し、登録中は 3 つのコホート (コホート 07、コホート瀬戸内、コホート NCC) となった。しかし、今年度、予算配分をコホート NCC に多く

まわすことで CRC 増員など登録体制の強化が可能となり、昨年度の 2 倍以上の対象者を登録したため、乳がんサバイバーシップコホート全体では、昨年度をやや上回る登録ペースとなった。研究計画における今年度 (第 1 年次) の目標登録数は 600 人/年 (50 人/月) であったが、目標を上回る 793 人を登録し、ベースラインデータを得た。

全体の登録数は 4,239 人となり、表 2 に示すように、世界最大規模のがん患者コホートとなった。また、将来的に世界の複数の乳がん患者コホート研究を合わせたプール解析を行うため、米国の世界最大規模の乳がん患者コホート研究 (表 2 の Pathways) との共同研究計画の策定を開始した。

すべてのコホートについて、質問票に回答した研究参加者へは、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。また、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。

7. 一般住民を対象とするコホート研究 (図 6)

乳がんサバイバーシップコホートの対照群としての一般住民コホートについては、2009 年より秋田県仙北市において登録を開始し、2011 年より対象地域を秋田県大仙市にも拡大し、登録を進めてきた。今年度は新たに 660 人を登録し、合計で 6,360 人を登録、うち 6,246 人から質問票有効回答が得られている。

8. 研究成果の普及啓発と患者支援

がん患者のサバイバーシップ支援として、研究班ウェブサイト毎月 1 回ペースで更新し、研究の進捗や国内外の最新の知見の紹介を行っている。また、2014 年 11 月には、患者や家族などに向け「サバイバーシップシンポジウム 2014 がんと健康増進～診断・治療後を健やかに暮らすヒント～」を開催した。参加者は定員の 200 人を上回り、先着順となった。ニーズの大きさに応えるため、シンポジウム内容を研究班ウェブサイト上で公開した。

表2 乳がん患者の生活習慣や心理社会的要因等と予後との関連を調べる主な大規模前向き疫学研究
(溝田, 山本. 医学のあゆみ 2012;241(5):384-90. より)

Study name	Setting	Recruitment open	N enrolled	Target enrollment
ランダム化比較試験				
Women's Intervention Nutrition Study (WINS)	U.S. (multicenter)	No	2,437	2,437
Women's Healthy Eating and Living Study (WHEL Study)	U.S. (multicenter)	No	3,088	3,088
前向きコホート研究				
Health, Eating, Activity and Lifestyle Study (HEAL Study)	Puget Sound, Los Angeles County, New Mexico, U.S.	No	1,182	1,182
Life After Cancer Epidemiology Study (LACE Study)	Kaiser Permanente Northern California, Utah, other	No	2,321	2,321
Shanghai Breast Cancer Survival Study (Shanghai BCSS)	Shanghai	No	5,042	5,000
DietCompLyf Study	U.K. (multicenter)	No	3,159	3,000
Pathways	Kaiser Permanente Northern California, U.S.	No	4,505	4,000
Women's Circle of Health Follow-Up Study	New Jersey, U.S.	Yes	1263**	~1,980
本研究: Rainbow of KIBOU (ROK Study)	Japan (multicenter)	Yes	4,239	~7,200

*Kushi et al. 2007 をもとに著者らが加筆

** 著者ら調べ (2015年3月末現在)

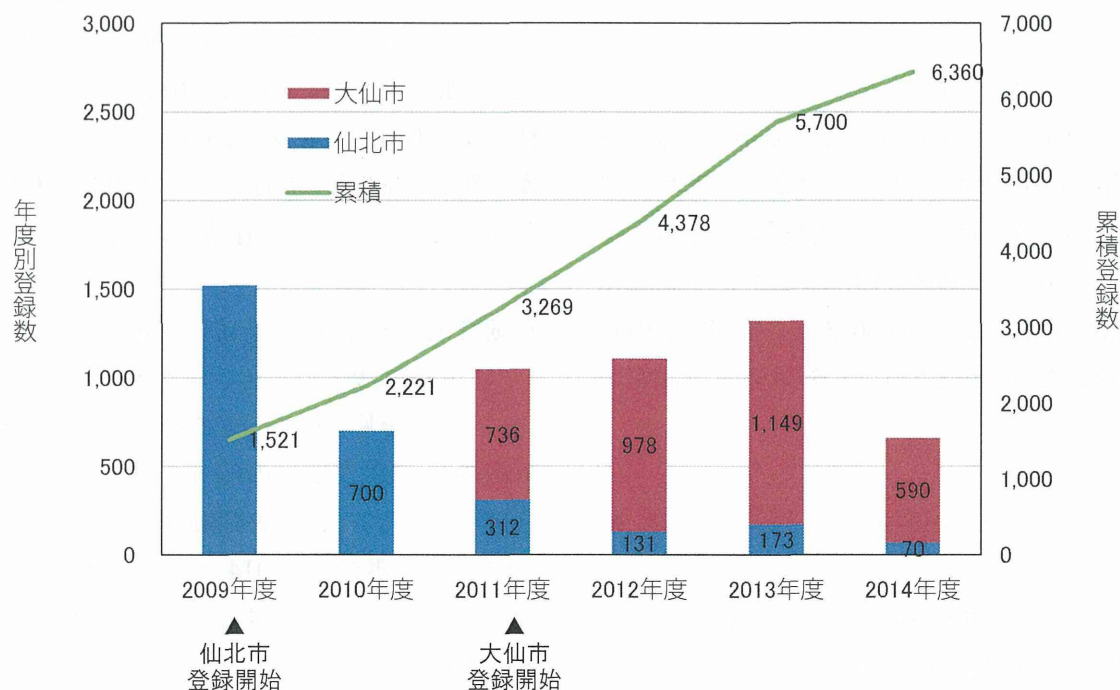


図6 一般住民コホート 登録推移図

D. 考察

1. 今年度の研究成果

本研究は、前身となるH19年度がん臨床研究班からの継続で実施しており、今年度が3期目の第1年(7年目)となる。

乳がんサバイバーシップコホートの対象者登録は2007年11月から開始し、これまで5つのコホートを立ち上げた。2つのコホート(コホート05、コホート06)については、昨年度までで新規の対象者登録を終了し、追跡期間に移行した。それに伴い、データマネジメント体制を整え、臨床情報および予後情報の収集を開始した。

現在、新規対象者の登録を行っているのは3つのコホート(コホート07、コホート瀬戸内、コホートNCC)のみとなった。コホートNCCについては、専任CRCによる説明と同意取得に加え、5年間毎年採血を行うため、CRCによる研究参加者対応が多く十分手が回らずに新規の対象者登録が伸び悩んでいた。しかし、今年度より登録中のコホートが3つとなったため、予算配分をコホートNCCに多くまわすことでCRC増員など登録体制の強化が可能となった。そのため、コホートNCCは2010年の登録開始以降、120人/前後の登録数であったが、今年度は例年の2倍以上となる278人を登録した。

乳がんサバイバーシップコホート全体では、昨年度登録数および目標登録数を上回る793人を登録し、合計登録数4,239人となった。

2015年3月末時点での登録数4,239人は、世界最大規模のがん患者コホートといえる。本研究では、さらに登録を進め、6,000人超と世界最大のコホートを目指す。

現時点でも世界最大規模のがん患者コホートとなったが、登録数を増やすことにより、より小さい効果の有無や日本人女性における肥満など分布の少ない要因の検討も可能となり、さらに良質な研究結果が得られる。最近の報告では、日本人女性において閉経前乳がんと肥満(BMI)との間に正の関連がみられ、欧米人女性と逆の結果が示された(Wada et al. Ann

Oncol 2014;25(2):519-24)ことなどからも、十分な対象者数を確保し、日本人女性で研究結果を出していくことが期待される。

また、本研究では、将来的に世界の複数の乳がん患者コホート研究を合わせたプール解析を行うため、米国の世界最大規模の乳がん患者コホート研究との共同研究計画の策定を開始した。本研究単独の解析結果に加え、世界の乳がん患者コホートと合わせた解析を行うことにより、さらに多くの質の高い研究成果を世界に発信していくことが可能となる。

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4,300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 QOL に与える影響の検討も行える。また、バンキング体制を整え、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。

本研究期間は横断的解析や短期的 QOL に関する解析が主になるが、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)追跡体制を整えている。数年後には回答者の中でも死亡や再発などが発生し、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、2009 年より、一般住民を対象とするコホート研究を開始し、すでに 6,000 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、乳がんサバイバー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。さら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、山本研究代表者が *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

本研究は、乳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(食事や喫煙、飲酒、身体活動など生活習慣、就労や社会活動、サ

ポート、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や合併症(リンパ浮腫等)、QOL に与える影響を疫学的に調べることを目的としている。

今年度は、対象者登録が終了した 2 つのコホートについては予後情報情報および臨床情報の収集・データベース化の体制を整え、情報の収集を開始した。対象者登録中の 3 つのコホートについては、目標を上回る 66 人/月ペースで登録を進め、今年度新たに 793 人(コホート 07:62 人、コホート瀬戸内:453 人、コホートNCC:278 人)を登録し、合計 4,239 人のベースラインデータを収集した。

来年度も引き続き対象者登録と予後データの収集、解析を進めていくとともに、その成果を患者や家族、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) Taira N, Akiyama I, Ishihara S, Ishibe Y, Kawasaki K, Saito M, Shien T, Nomura T, Hara F, Mizoo T, Mizota Y, Yamamoto S, Ohsumi S, Doihara H; Executive Committee for the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. Impact of modifiable lifestyle factors on outcomes after breast cancer diagnosis: the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. Jpn J Clin Oncol 2015;45(6):600-2.
- 2) Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. Int J Clin Oncol 2015;20(1):82-9.

- 3) Taira N, Arai M, Ikeda M, Iwasaki M, Okamura H, Takamatsu K, Yamamoto S, Ohsumi S, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. Breast Cancer 2015;22(1):16-27.

- 4) 山本精一郎, 溝田友里. がん領域における今後十年の先制医療の動向. 実験医学 2015;33(7)増刊:1134-9.

- 5) 山本精一郎, 田代志門. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の要点. Cancer Board of the Breast. 戸井雅和ら(編). メディカルレビュー社. 2015. (in press)

- 6) 水澤純基. サンプルサイズ計算の考え方. 病理医のための統計学講座. 山中竹春、柴田大朗、山本精一郎編. 病理と臨床. メディカルレビュー社. 2015. (in press)

- 7) 大庭真梨. 検定方法の基礎. 病理医のための統計学講座. 山中竹春、柴田大朗、山本精一郎編. 病理と臨床. メディカルレビュー社. 2015. (in press)

- 8) 野村尚吾. ランダム化比較試験. 病理医のための統計学講座. 山中竹春、柴田大朗、山本精一郎編. 病理と臨床. メディカルレビュー社. 2015. (in press)

- 9) 坂巻顕太郎. 診断に関する基本的事項. 病理医のための統計学講座. 山中竹春、柴田大朗、山本精一郎編. 病理と臨床. メディカルレビュー社. 2015. (in press)

- 10) 溝田友里, 山本精一郎. 最新大腸がん統計. 医学のあゆみ 2015;253(10):963-70.

【書籍】

- 1) 山本精一郎, 平成人 他(作成委員). 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2014 年度版. 日本乳癌学会(編). 金原出版: 東京, 2014.
- 2) 溝田友里, 山本精一郎. 我が国および世界の最新乳癌統計. これからの乳癌診療 2015-2016.

金原出版, pp111-7. 2015. (in press)

- 3) 溝田友里、山本精一郎. 大腸癌罹患のリスク因子は? ガイドラインサポートハンドブック大腸癌 2014 年版. 杉原健一(編), 医薬ジャーナル, pp.327-30. 2015.
- 4) 山本精一郎、溝田友里. 大腸癌検診の意義とその実際は? ガイドラインサポートハンドブック大腸癌 2014 年版. 杉原健一(編), 医薬ジャーナル, pp.331-2. 2015.
- 5) Yamamoto S et al. (Reviewer) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Breast cancer survivors 2014 report, Washington DC: AICR, 2014.

2. 学会発表

- 1) 溝田友里、高橋都、山本精一郎 他. シンポジウム開催. サバイバーシップシンポジウム 2014 「がんと健康増進～診断・治療後を健やかに暮らすヒント～」東京, 2014. (シンポジウム主催)

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