

. 分担研究報告

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

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健康増進科学研究室

岩瀬 拓士 名古屋第一赤十字病院乳腺内分泌外科

岩田 広治 愛知県がんセンター乳腺科部

大橋 靖雄 中央大学理工学部人間総合理工学科

澤木 正孝 愛知県がんセンター乳腺科部

向井 博文 国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科

研究要旨:

本研究課題では、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に、女性乳がん患者を対象とするサバイバーシップコホート研究を実施している。コホートは、3 つの多施設共同臨床試験との共同研究コホート、がん登録との共同研究コホート、および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の、計 5 つのコホートから成っており、全体として 6,000 人超の登録を目標としている。

本分担研究では、術後 5 年経過時点の乳がん患者 2,500 人を対象とする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「コホート 05」、術前の乳がん患者 1,200 人を対象と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「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 陽性的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 陽性的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「コホート 07」をそれぞれ実施している。

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、それぞれ対象者の登録を開始し、2014 年 3 月、2013 年 9 月、2015 年 9 月(同順)に新規登録を完了し、追跡期間に入った。コホート 05 は追跡期間を終了したため、今年度、予後情報を用いた縦断的解析を開始した。コホート 07 は予後情報の確認・修正を進めている。来年度は引き続き予後情報を用いた縦断的解析を進める。

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。

- 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: .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

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が、本研究課題ではそのうち3つのコホートを実施している。

本分担研究では、乳がん患者に対する治療法の評価を行う多施設共同臨床試験との共同研究として下記3つの乳がん患者の大規模コホートを実施する。

研究名称: 乳がんサバイバーシップコホート研究 05 (以下、コホート 05)

研究名称: 乳がんサバイバーシップコホート研究 06 (以下、コホート 06)

研究名称: 乳がんサバイバーシップコホート研究 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 年開始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、臨床試験に登録された乳がん患者(80 歳以下)のうち、本研究に同意を得られた患者とする(目標登録数 1,800 人)。質問票への回答をもって本研究への参加同意とする。

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(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である。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。

生活習慣については、調査時点である術後 5 年時点で、過去 1 年間の平均的な生活習慣について尋ね、心理社会的要因や QOL については回答時点について尋ねる。

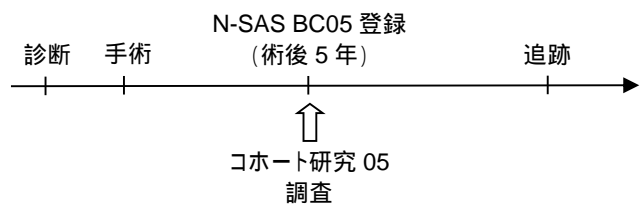


図 1 コホート 05 調査時期

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 7 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 12 年とする。

5) 解析方法

質問票に回答した研究参加者の集団をコホートとし、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後、QOL に関する情報など)とリンクさせることによって、質問票の各項目とその後の予後との関連を調べる。

2. コホート 06

1) 対象

CSPOR が実施主体となる、2008 年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、臨床試験に登録された乳がん患者(75 歳以下)のうち、本研究への同意が得られた患者とする(目標登録数 800 人)。質問票への回答をもって本研究への参加同意とする。

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、対象者に担当医師または臨床研究コーディネーター(CRC)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)。

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(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である。

術前の 1 回目調査では乳がん罹患前の生活習慣について、術後 1 年の 3 回目調査では術後の生活習慣について尋ねる。心理社会的要因や QOL については各調査時点について尋ねる。術後 8 週以内の 2 回目調査は、QOL を中心とする分量の少ない質問票とする。

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

質問票に回答した研究協力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。

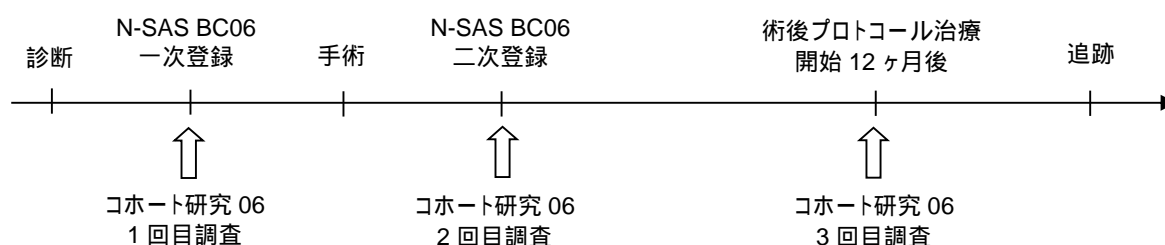


図 2 コホート 06 調査時期

3. コホート 07

1) 対象

CSPOR が実施主体となる、2009 年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および N-SAS BC07 観察研究に登録される乳がん患者 (いずれも 70 歳以上 81 歳未満) のうち、本研究への同意が得られた患者とする (目標登録数両研究合計で 500 人)。質問票への回答をもって本研究への参加同意とする。

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、対象者に担当医師または CRC 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 (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である。

術後 8 週以内の 1 回目調査では乳がん罹患前の生活習慣について、術後 1 年の 2 回目調査では術後の生活習慣について尋ねる。心理社会的要因や QOL については各調査時点について尋ねる。

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 BC07 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 3 年とし、研究期間は最長 8 年とする。

5) 解析方法

質問票に回答した研究協力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。

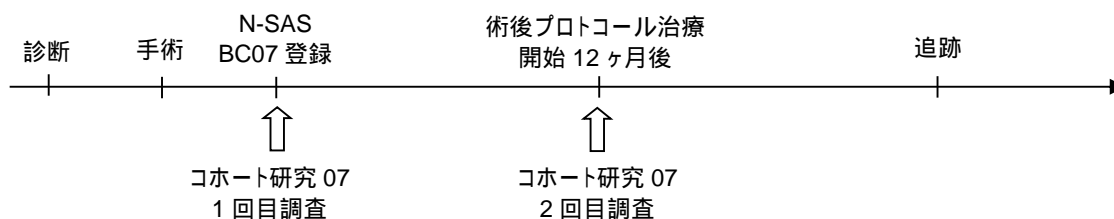


図 3 コホート 07 調査時期

(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。

C. 研究結果

以下順に、コホート 05、06、07 の対象者の登録進捗について示す。

1. コホート 05

表 1 に質問票配布数および有効回答者数、表 2 に施設別有効回答者数、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、表 1 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、2014 年 3 月に新規対象者登録を終了した。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臨床試験 N-SAS BC05 に参加している 120 施設において、倫理審査委員会での審査を経て、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、臨床試験参加者 1,592 人に質問票を配布し、1,510 人から有効回答が得られている(有効回答割合 94.8%)。

2017 年 12 月に追跡期間を終了したため、予後情報のデータベース化と確認・修正を行った。今年度は、予後情報を用いた縦断的解析を開始し、報告を行った(別報告)。

表 1 コホート 05 質問票配布数および有効回答者数

質問票配布数	仮登録者数	有効回答者数	登録者数	未回収者数 ¹⁾	不適格者数
1604	1592	1510	1510	82	12

¹⁾未回収者数(82件)内訳:

待機中0件、リマインド中13件、回収不可67件*、未記入質問票回収(非同意)2件

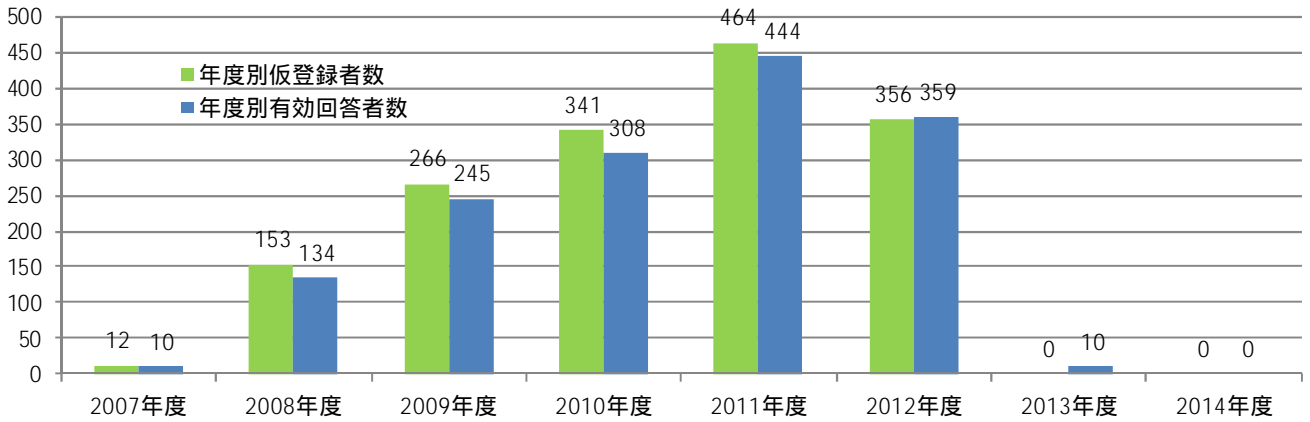


図4 コホート05 年度別登録推移図

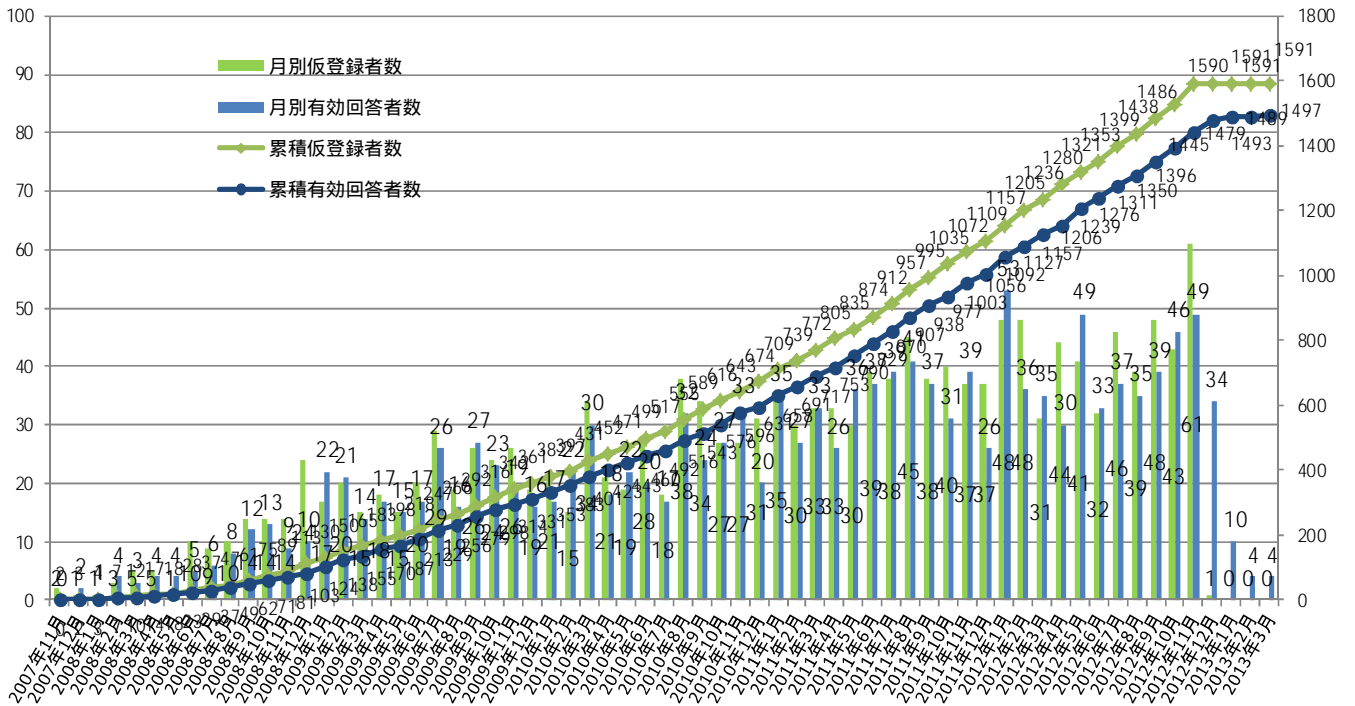


図5 コホート05 月別登録推移図

表2 コホート05 施設別登録者(有効回答者)数

施設	登録数	%	施設	登録数	%
公益財団法人がん研究会有明病院	330	21.85	宮良クリニック	5	0.33
広島市立広島市民病院	82	5.43	呉医療センター	4	0.26
埼玉県立がんセンター	53	3.51	熊本大学医学部附属病院	4	0.26
群馬県立がんセンター	51	3.38	岡山大学医学部附属病院	3	0.20
愛知県がんセンター中央病院	49	3.25	JA北海道厚生連帯広厚生病院	3	0.20
名古屋医療センター	48	3.18	大阪労災病院	3	0.20
自治医科大学附属病院	46	3.05	群馬大学医学部附属病院	3	0.20
弘前市立病院	37	2.45	青森市民病院	3	0.20
社会保険久留米第一病院	36	2.38	市立堺病院	2	0.13
聖路加国際病院	31	2.05	三重県立総合医療センター	2	0.13
名古屋市立大学病院	28	1.85	財団法人甲南病院	2	0.13
北海道がんセンター	26	1.72	健康保険人吉総合病院	2	0.13
四国がんセンター	25	1.66	西群馬病院	2	0.13
北海道大学医学部附属病院	25	1.66	北九州市立医療センター	2	0.13
国立がん研究センター中央病院	21	1.39	三井記念病院	2	0.13
大阪医療センター	21	1.39	松下記念病院	2	0.13
九州がんセンター	21	1.39	新潟県立中央病院	2	0.13
広島市立安佐市民病院	20	1.32	市立秋田総合病院	1	0.07
足利赤十字病院	19	1.26	公立那賀病院	1	0.07
関西労災病院	19	1.26	西神戸医療センター	1	0.07
八尾市立病院	18	1.19	名古屋第二赤十字病院	1	0.07
豊橋市民病院	18	1.19	岩手県立中央病院	1	0.07
伊勢崎市民病院	17	1.13	済生会新潟第二病院	1	0.07
京都桂病院	16	1.06	青森県立中央病院	1	0.07
安城更生病院	16	1.06	近畿大学医学部附属病院	1	0.07
静岡県立総合病院	16	1.06	関西医科大学附属枚方病院	1	0.07
博愛会相良病院	15	0.99	JA広島総合病院	1	0.07
藤田保健衛生大学病院	15	0.99	福井県済生会病院	1	0.07
札幌こども乳癌クリニック	15	0.99	にゅうわ会及川病院	1	0.07
函館五稜郭病院	14	0.93	福岡大学病院	1	0.07
大阪警察病院	13	0.86	KKR札幌医療センター斗南病院	1	0.07
熊本市立熊本市市民病院	12	0.79	浦添総合病院	1	0.07
福井県立病院	12	0.79	別府医療センター	1	0.07
静岡県立静岡がんセンター	12	0.79			
うえお乳腺外科	12	0.79		1510	100
兵庫県立がんセンター	11	0.73			
神戸市立医療センター 西市民病院	11	0.73			
倉敷中央病院	11	0.73			
横浜市立大学附属病院	11	0.73			
大阪府済生会富田林病院	10	0.66			
手稲溪仁会病院	10	0.66			
大垣市民病院	9	0.60			
神奈川県立がんセンター	9	0.60			
公立学校共済組合中国中央病院	9	0.60			
聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院	9	0.60			
りょうクリニック	9	0.60			
京都第一赤十字病院	9	0.60			
JA静岡厚生連静岡厚生病院	8	0.53			
昭和伊南総合病院	8	0.53			
大阪プレストクリニック	8	0.53			
豊川市民病院	7	0.46			
りんくう総合医療センター	7	0.46			
広島大学病院	7	0.46			
米子医療センター	6	0.40			
がん・感染症センター都立駒込病院	6	0.40			
金沢大学医学部附属病院	6	0.40			
東京共済病院	6	0.40			
静岡市立清水病院	6	0.40			
大阪医科大学附属病院	6	0.40			
さいたま赤十字病院	5	0.33			
東海大学医学部附属病院	5	0.33			
相原病院	5	0.33			
一宮市立市民病院	5	0.33			
JA北海道厚生連旭川厚生病院	5	0.33			
市立貝塚病院	5	0.33			
浜松医科大学医学部附属病院	5	0.33			
熊本赤十字病院	5	0.33			

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。各調査の質問票配布数および有効回答者数を表 3 に、施設別登録者(有効回答者)数を表 4 に示す。

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中心に述べることにし、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(1 回目質問票)の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

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、2013 年 9 月に新規対象者登録を終

了した。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臨床試験 N-SAS BC06 に参加している 126 施設において、倫理審査委員会での審査を経て、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、臨床試験参加者 767 人に質問票を配布し、735 人から有効回答が得られている(有効回答割合 95.8%)。

今年度は、データのクリーニングを実施し、臨床情報・予後情報の不足や不明点などの確認・修正を行った。予定通り 2023 年まで追跡を行う予定である。

表 3 コホート 06 質問票配布数および有効回答者数

	質問票配布数	仮登録者数	有効回答者数	登録者数	未返送者数 ¹⁾	不適格者数 ²⁾
1回目	768	767	735		32	1
2回目	692	692	638	754	54	0
3回目	631	631	595		36	0

1 回目質問票

¹⁾未返送者数(32件)内訳:

待機中0件、リマインド中4件、回収不可25件^{*}、未記入質問票回収(非同意)1件、回収後データ使用不可希望2件

2 回目質問票

¹⁾未返送者数(54件)内訳:

リマインド中19件、回収不可35件^{*}

3 回目質問票

¹⁾未返送者数(36件)内訳:

待機中1件、リマインド中24件、回収不可11件^{*}

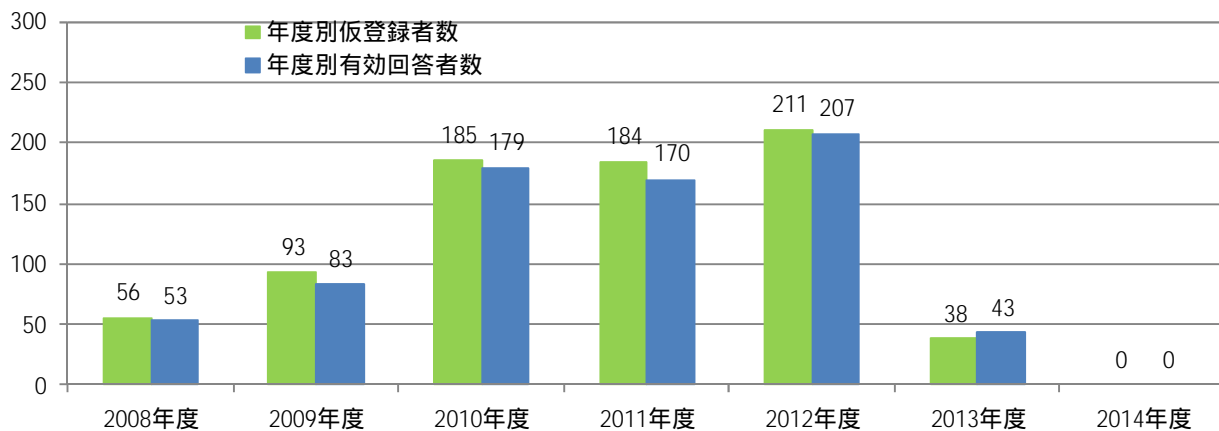


図6 コホート06 年度別登録推移図(1回目調査)

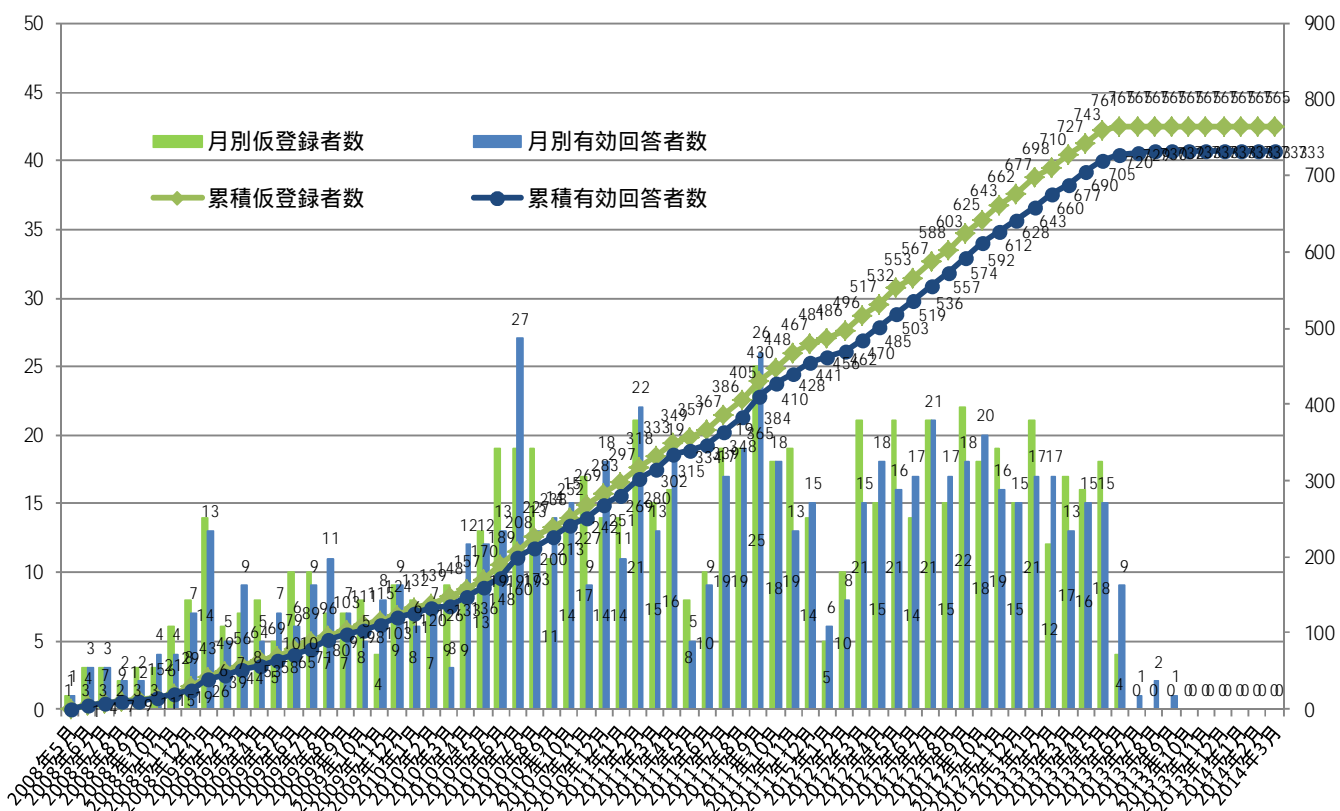


図7 コホート06 月別登録推移図(1回目調査)

表4 コホート06 施設別登録者（有効回答者）数（1回目調査）

施設	登録数	%	施設	登録数	%
愛知県がんセンター中央病院	61	8.12	大阪労災病院	2	0.27
財団法人癌研究会明病院	57	7.59	公立那賀病院	2	0.27
千葉県がんセンター	54	7.19	三井記念病院	2	0.27
弘前市立病院	53	7.06	大阪府済生会富田林病院	2	0.27
広島市立広島市民病院	51	6.79	久留米大学病院	2	0.27
群馬県立がんセンター	48	6.39	金沢大学附属病院	2	0.27
JA北海道厚生連旭川厚生病院	30	3.99	青森市民病院	2	0.27
北海道がんセンター	20	2.66	石川県立中央病院	2	0.27
自治医科大学附属病院	18	2.4	東北公済病院	2	0.27
兵庫医科大学病院	17	2.26	横浜旭中央総合病院	2	0.27
大阪医療センター	16	2.13	札幌医科大学附属病院	2	0.27
りんくう総合医療センター	15	2	安城更生病院	2	0.27
九州がんセンター	15	2	那覇西クリニック	2	0.27
博愛会相良病院	14	1.86	健康保険人吉総合病院	1	0.13
手稲溪仁会病院	14	1.86	名古屋市立東部医療センター東市民病院	1	0.13
新潟県立中央病院	14	1.86	函館中央病院	1	0.13
岩手医科大学附属病院	14	1.86	香川県立中央病院	1	0.13
名古屋市立大学病院	12	1.6	北九州市立医療センター	1	0.13
青森県立中央病院	12	1.6	千葉大学医学部附属病院	1	0.13
名古屋大学医学部附属病院	11	1.46	聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院	1	0.13
函館五稜郭病院	11	1.46	兵庫県立塚口病院	1	0.13
熊本大学医学部附属病院	10	1.33	横浜市立大学附属病院	1	0.13
医療法人社団神鋼会神鋼病院	10	1.33	近畿大学医学部附属病院	1	0.13
北海道大学病院	9	1.2	小牧市民病院	1	0.13
中頭病院	9	1.2	名古屋セントラル病院	1	0.13
八尾市立病院	8	1.07	高崎総合医療センター	1	0.13
国立がん研究センター東病院	8	1.07	福岡県済生会福岡総合病院	1	0.13
兵庫県立がんセンター	7	0.93			
東京都立駒込病院	7	0.93		751	100
筑波大学臨床医学系	7	0.93			
済生会新潟第二病院	6	0.8			
神奈川県立がんセンター	5	0.67			
広島市立安佐市民病院	5	0.67			
静岡県立総合病院	5	0.67			
群馬大学医学部附属病院	5	0.67			
西神戸医療センター	4	0.53			
三重県立総合医療センター	4	0.53			
広島大学病院	4	0.53			
京都桂病院	4	0.53			
関西医科大学附属枚方病院	4	0.53			
大阪警察病院	3	0.4			
岡山大学病院	3	0.4			
社会保険久留米第一病院	3	0.4			
四国がんセンター	3	0.4			
市立堺病院	3	0.4			
東京女子医科大学東医療センター	3	0.4			
日本海総合病院	3	0.4			
伊勢崎市民病院	3	0.4			
静岡県立静岡がんセンター	3	0.4			
済生会兵庫県病院	3	0.4			
西群馬病院	3	0.4			

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)の1回目調査、術後1年時点の2回目調査の計2回実施する。各調査の質問票配布数および有効回答者数を表5に、施設別登録者(有効回答者)数を表6に示す。

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中心に述べることにし、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(1回目質問票)の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

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、2015年9月に登録を終了した。

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2015年3月末現在、臨床試験N-SAS BC07に参加する124施設において、倫理審査委員会での審査申請を経て、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326人をコホート07に質問票を配布し、うち311人から有効回答が得られている(有効回答割合95.4%)。

2017年10月に追跡期間が終了したため、今年度は、データのクリーニングを実施し、臨床情報・予後情報の不足や不明点などの確認・修正を行い、データ固定を完了した。現在、解析を開始したところである。

表5 コホート07 質問票配布数および有効回答者数

	質問票配布数	仮登録者数	有効回答者数	登録者数	未返送者数 ¹⁾	不適格者数 ²⁾
1回目	328	326	311	313	15	2
2回目	243	242	231		11	1

1回目質問票

¹⁾未返送者数(15件)内訳:

リマインド中2件、回収不可13件

²⁾不適格者数(2件)内訳:

2回目質問票

¹⁾未返送者数(11件)内訳:

リマインド中6件、回収不可5件

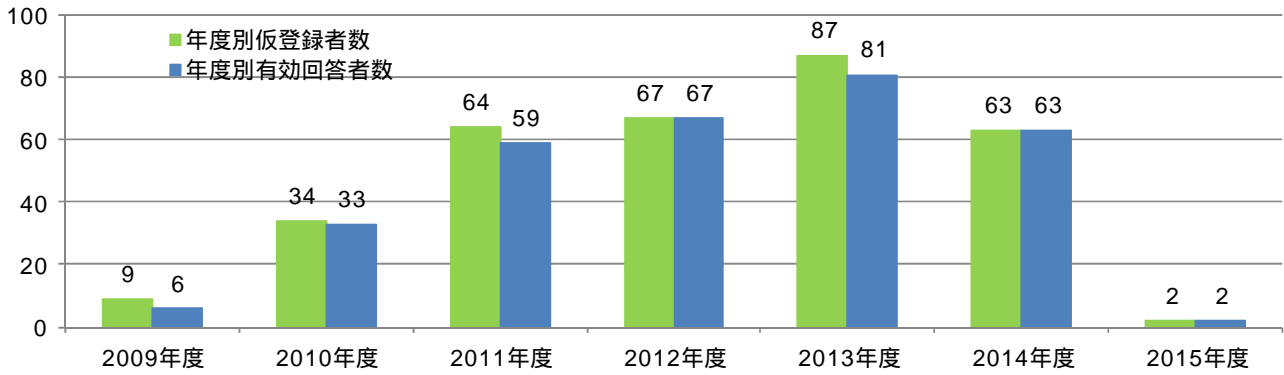


図8 コホート07 年度別登録推移図(1回目調査)

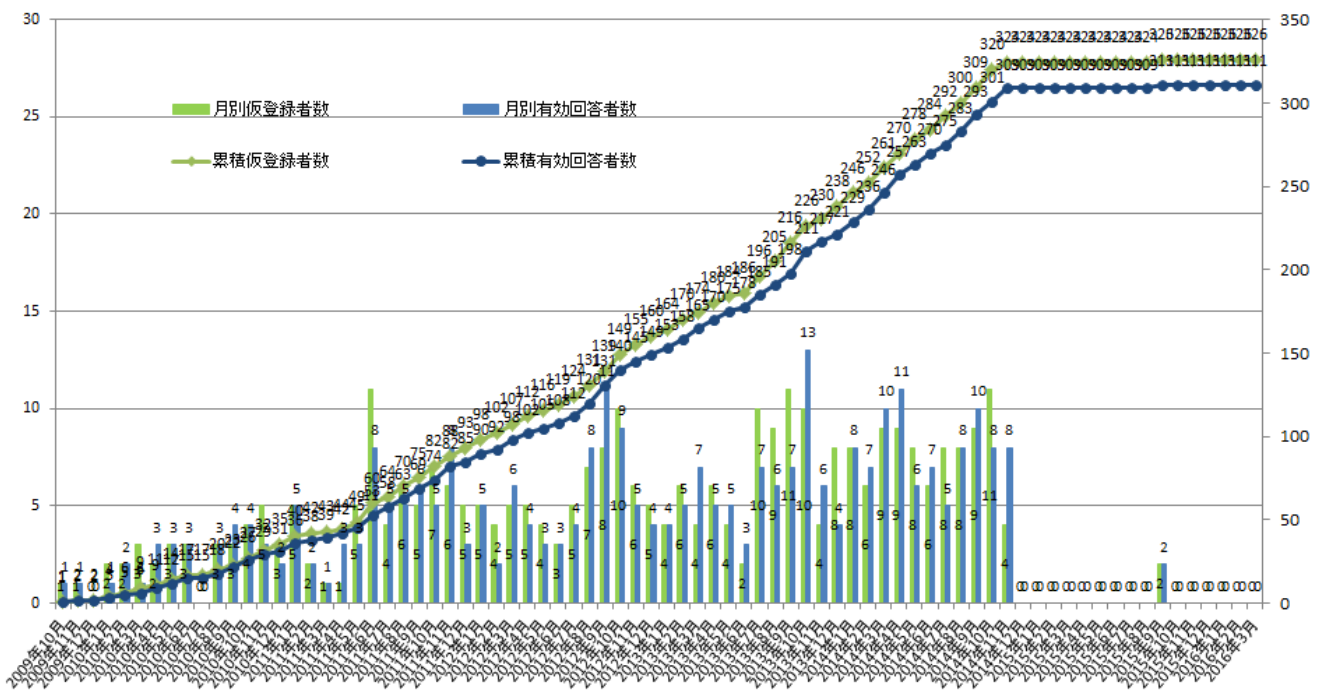


図9 コホート07 月別登録推移図(1回目調査)

表6 コホート07 施設別登録者（有効回答者）数（1回目調査）

施設	登録数	%	施設	登録数	%
さいたま赤十字病院	17	5.52	金沢大学医学部附属病院	2	0.65
愛知県がんセンター中央病院	14	4.55	伊勢崎市民病院	2	0.65
北海道がんセンター	11	3.57	群馬大学医学部附属病院	2	0.65
静岡県立総合病院	10	3.25	札幌医科大学附属病院	2	0.65
博愛会相良病院	9	2.92	広島市立安佐市民病院	2	0.65
自治医科大学附属病院	9	2.92	JA北海道厚生連旭川厚生病院	2	0.65
公益財団法人がん研究会有明病院	8	2.60	藤田保健衛生大学病院	2	0.65
青森市民病院	7	2.27	京都桂病院	2	0.65
大阪医療センター	7	2.27	福岡大学病院	2	0.65
名古屋市立大学病院	7	2.27	県立広島病院	2	0.65
群馬県立がんセンター	6	1.95	市立四日市病院	2	0.65
社会保険久留米第一病院	6	1.95	福岡県済生会福岡総合病院	2	0.65
大阪市立大学医学部附属病院	6	1.95	太田記念病院	2	0.65
大阪プレストクリニック	6	1.95	大崎市民病院	2	0.65
筑波大学附属病院	6	1.95	東札幌病院	2	0.65
聖マリアンナ医科大学病院	6	1.95	昭和伊南総合病院	1	0.32
国立がん研究センター東病院	5	1.62	県西部浜松医療センター	1	0.32
浜松医科大学医学部附属病院	5	1.62	大阪労災病院	1	0.32
埼玉県立がんセンター	5	1.62	大阪医科大学附属病院	1	0.32
済生会兵庫県病院	5	1.62	東海大学医学部附属病院	1	0.32
うえお乳腺外科	5	1.62	大垣市民病院	1	0.32
静岡市立清水病院	4	1.30	関西医科大学附属枚方病院	1	0.32
八尾市立病院	4	1.30	近畿大学医学部附属病院	1	0.32
九州がんセンター	4	1.30	豊川市民病院	1	0.32
兵庫県立がんセンター	4	1.30	岡山医療センター	1	0.32
がん・感染症センター都立駒込病院	4	1.30	大阪大学医学部附属病院	1	0.32
四国がんセンター	4	1.30	杏林大学医学部附属病院	1	0.32
虎の門病院	4	1.30	東京大学医学部附属病院	1	0.32
岩手医科大学附属病院	4	1.30	新潟県立中央病院	1	0.32
JA広島総合病院	4	1.30	久留米大学病院	1	0.32
兵庫医科大学病院	4	1.30	那覇西クリニック	1	0.32
千葉県がんセンター	4	1.30	日本海総合病院	1	0.32
大阪府立成人病センター	4	1.30	西群馬病院	1	0.32
名古屋大学医学部附属病院	3	0.97	名古屋セントラル病院	1	0.32
弘前市立病院	3	0.97	はしづめクリニック	1	0.32
三重大学医学部附属病院	3	0.97	松山赤十字病院	1	0.32
青森県立中央病院	3	0.97	手稲溪仁会病院	1	0.32
岡山大学病院	3	0.97	KKR札幌医療センター 斗南病院	1	0.325
広島大学病院	3	0.97	千葉大学医学部附属病院	1	0.325
広島市立広島市民病院	3	0.97			
東大阪市立総合病院	3	0.97			
札幌ことに乳腺クリニック	3	0.97			
新潟市民病院	3	0.97			
大分県立病院	2	0.65			
済生会新潟第二病院	2	0.65			
香川県立中央病院	2	0.65			
北村山公立病院	2	0.65			
北海道大学病院	2	0.65			
熊本大学医学部附属病院	2	0.65			
りんくう総合医療センター	2	0.65			
相原病院	2	0.65			
				308	100

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を実施している。対象者は広く全国から登録されているが、本研究参加への依頼に対し、各コホートとも95%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ている。

今年度は、コホート05では予後情報を用いた縦断的解析を行い、結果を報告した。コホート06については、追跡を継続中である。コホート07については、全国の参加施設から収集した予後情報および臨床情報のクリーニングを行い、データの確認と修正を行い、データ固定をすることができた。

来年度以降も、予後情報を用い、食事や喫煙、飲酒、身体活動などの生活習慣、代替療法の利用、心理社会的要因などと予後との関連についての縦断的解析を行う。

E. 結論

本分担研究では、臨床試験 N-SAS BC05、N-SASBC06、N-SAS BC07 に登録される女性乳がん患者各 2,500 人、1,200 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、コホート05については縦断的解析、コホート06については予後追跡、コホート07については全国の参加施設から収集した予後情報および臨床情報のクリーニングを行い、データの確認と修正、固定を行った。

来年度以降は、追跡完了したコホートについて、引き続き各要因と予後との関連についての解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, Ohtani S, Taira N, Sakai T, Hasegawa Y, Nakamura R, Akabane H, Shibahara Y, Sasano H, Yamaguchi T, Sakamaki K, Bailey H, Cherbavaz DB, Jakubowski DM, Sugiyama N, Chao C, Ohashi Y. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jan;173(1):123-133.
- 2) Ohno S, Mukai H, Narui K, Hozumi Y, Miyoshi Y, Yoshino H, Doihara H, Suto A, Tamura M, Morimoto T, Zaha H, Chishima T, Nishimura R, Ishikawa T, Uemura Y, Ohashi Y. Participants in a randomized controlled trial had longer overall survival than non-participants: a prospective cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2019 Aug;176(3):631-635.

【書籍】

- 3) 岩田広治(診療ガイドライン委員会委員長)、山本精一郎(疫学・予防小委員会委員)、溝田友里(協力者)、他. 乳癌診療ガイドライン 2018 年度版〔追補 2019〕. 日本乳癌学会(編), 金原出版. 2019.
- 4) 山本精一郎、溝田友里. 4.一次予防. 乳がんの基礎と臨床改訂版. pp,251-7(in press)

2. 学会発表

- 1) Mizota Y, Iwase T, Ohashi Y, Mukai H, Yamamoto S. The effect of smoking and smoking cessation on postmenopausal breast cancer recurrence -results from the Cohort 05 of the Rainbow of KIBOU

(ROK) study: a prospective Breast Cancer Survivor Cohort in Japan. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, USA. 2019.12

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