

. 分担研究報告

乳がんコホートNCC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

金光 幸秀 国立がん研究センター中央病院大腸外科

首藤 昭彦 国立がん研究センター中央病院乳腺外科

向井 博文 国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科

吉田 輝彦 国立がん研究センター研究所基盤的臨床開発研究コアセンター

研究要旨:

本研究班では、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、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する。

本分担研究では、国立がん研究センター中央病院に手術を受ける予定の女性乳がん患者を対象に、「コホートNCC」を実施する。調査は術前の登録時、術後1年、2年、3年、4年、5年の計6回実施する。さらに、バイオマーカーとして血液も採取する。

対象者登録は2010年11月から開始し、合計2,150人を登録して2018年11月に新規対象者登録を終了した。

今年度は引き続き、術後1年、2年、3年、5年における質問票調査を実施するとともに、臨床情報の収集を進めた。また、さらなる長期的影響を調べるために、手術後5年以降もさらに5年間の追跡ができるよう、プロトコール改訂を行った。

A. 研究目的

罹患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年にようや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、それでも「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、患者は代替療法へ的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. 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の1つのコホートを実施している。

本分担研究では、国立がん研究センター中央病院の手術予定の乳がん患者さんを対象に「乳がんサバイバーシップコホート研究 NCC (以下、コホート NCC)」を実施する。

以下、具体的な研究方法について記載する。

1. 対象

国立がん研究センター中央病院で手術が施行される予定の20歳以上の初発乳がん女性患者2,000人。

2. 曝露要因の収集

対象者候補に対し、担当医師またはCRC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。

曝露要因は、無記名自記式質問票により収集する。手術前の登録時(1回目調査)、初回治療(手術)1年(2回目調査)、初回治療(手術)2年(3回目調査)、初回治療(手術)3年(4回目調査)、初回治療(手術)4年(5回目調査)、初回治療(手術)5年(6回目調査)に無記名自記式質問票を配布し、返送してもらう(表1)。

質問票は、本研究を含む一連の乳がん患者を対象とする乳がんサバイバーシップコホートで用いているもの(妥当性を検証された項目群を含む40数ページ程度)をベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え作成する。1回目(登録時)の調査では乳がん罹患前の生活習慣について、2回目調査では術後1年時点での過去1年間の平均的な生活習慣について、6回目調査では、術後5年時点での過去1年間の平均的な生活習慣について尋ねる。3~5回目の調査については、QOLや術後の痛み、ニーズを中心とする数ページ程度のものとする。また、各時点において可能な限り採血を行い、遺伝子情報を含む様々なバイオマーカーと予後の関係についても解析を行う。

	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				- 4 -			

表1. コホート NCC の調査タイミング

3. Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間、secondary endpoints は全生存期間と Health-related QOL、二次がん、有害事象とする。

4. 研究期間

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。(今年度改訂を行った。後述)

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。

6. サンプルサイズ設計

国立がん研究センター中央病院の現在のデータに基づき、サンプルサイズを2,000人と設定した。

表2. 対象者数を2000人とした場合の各種パラメータと検出力の関係

非曝露群の10年無再発生存率	ハザード比	検出力	検出力80%を得るのに必要なイベント数
80%	1.3	89%	462
80%	1.2	59%	951
70%	1.3	>95%	461
70%	1.2	75%	949
60%	1.2	83%	949

(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研究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。

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、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、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、研究に関する情報を公開している。

C. 研究結果

1. 対象者登録に関する進捗

2010年11月より対象者登録を開始し、2018年11月末までに2150人の登録を得、登録を終了した。質問票によるデータ収集は登録時(術前)、術後1~5年の毎年計6回実施する。登録数および各調査の質問票有効回答者数を表3に示す。また、図1にコホート瀬戸内の月別・累積登録数を示す。

表3 コホートNCC登録数および質問票有効回答数

調査回数	登録数	有効回答数	有効回答率
1回目(登録時)	2,150	1,728	80.37%
2回目(初回治療1年後)	1,936	1,514	78.20%
3回目(初回治療2年後)	1,073	874	81.45%
4回目(初回治療3年後)	892	739	82.85%
5回目(初回治療4年後)	661	542	82.00%
6回目(初回治療5年後)	421	307	72.92%

自記式質問票による生活習慣等のベースラインデータの収集は登録時(術前)から術後5年まで計6回行うため、すでに登録されている対象者に対し、今年度は引き続き質問票の配布と回収を行った。質問票の配布から回収までのタイムラグがあるが、1回目~5回目までの各調査において、8割前後の対象者から有効回答が得られている。

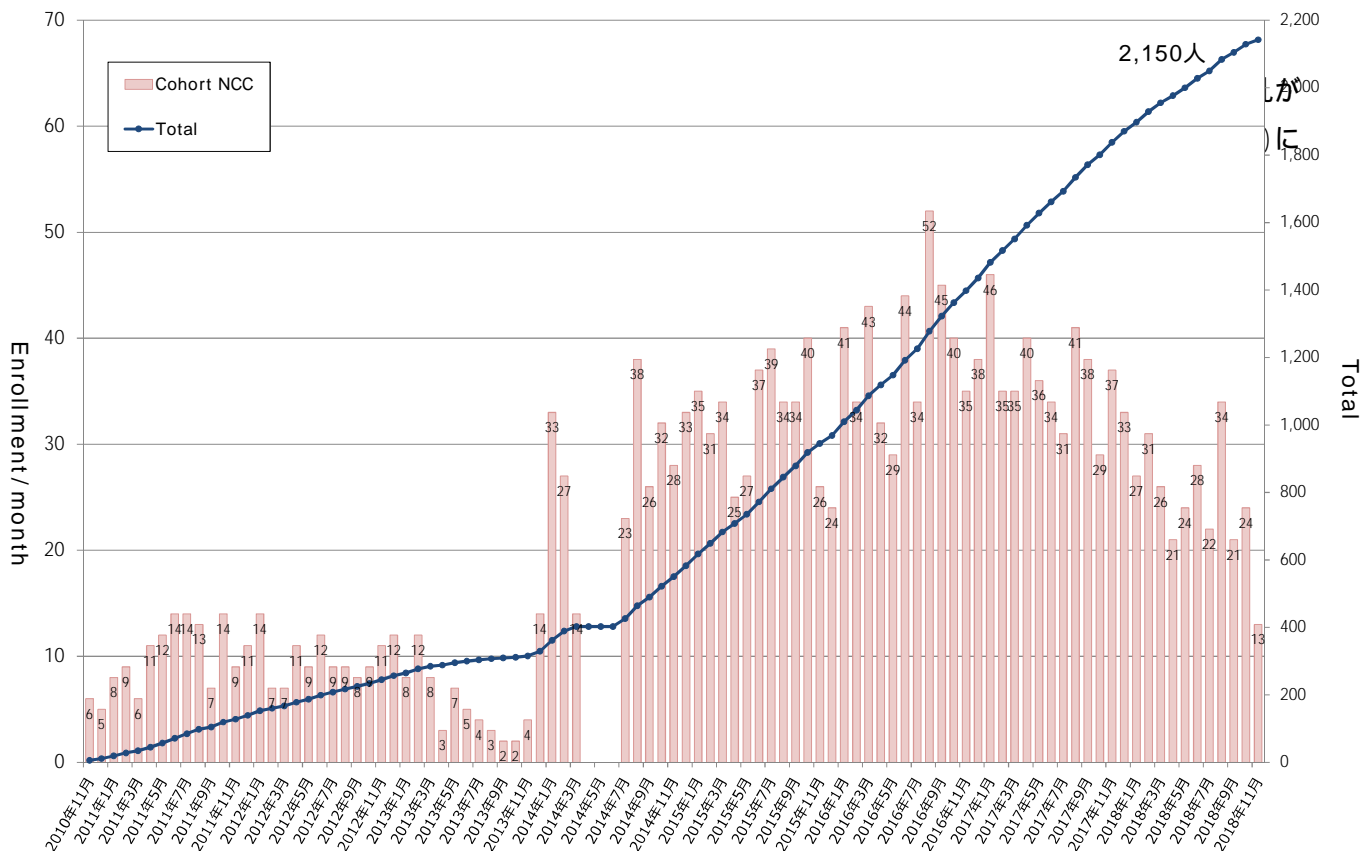


図 1 コホート NCC 月度別登録推移図

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. 臨床情報・予後情報の収集

2018年11月に新規対象者登録を終了したため、今年度はデータベース作成および臨床情報の収集・確認を進めた。

3. 追跡期間の延長

生活習慣などの長期的な影響を調べるため、追跡期間を5年間延長し、追跡期間を最後の登録から10年となるプロトコル改訂を行い、研究倫理審査委員会の承認を得た。

D. 考察

本分担研究では、国立がん研究センター中央病院

の乳がん患者を対象に、「コホート NCC」を実施している。

対象者登録は2010年11月から開始し、合計2,015人を登録し、2018年11月に新規対象者登録を終了した。

今年度は引き続き毎年の質問票調査を行うとともに臨床情報の収集・確認を進めた。さらに、バイオマーカー収集のために、各調査時点で可能な限り採血を行った。

E. 結論

本分担研究では、国立がん研究センター中央病院にて手術予定の女性乳がん患者を対象に、コホート NCC を実施している。合計 2,015 人を登録し、2018 年 11 月に新規対象者登録を終了した。

今年度は引き続き質問票調査を行った。今後も登録後 5 年まで質問票調査を行い、その後さらに

追跡し、生活習慣等と予後との解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

なし

【書籍】

- 1) 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.
- 2) 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

なし

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

