

## . 研究全体の報告

## がん患者の健康増進および患者と家族の社会的問題の解決に資する 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対策情報センター 特任研究部長

### 研究要旨:

【目的】 がん患者の健康増進やサバイバーシップの支援の必要性が高まっているにも関わらず、再発予防や予後改善に効果のある modifiable な生活習慣等の要因は世界的にも明らかになっていない。そこで本研究は、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。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 12 年間継続しており、本研究期間開始前の H28 年度末時点で日本全国から 4,235 人を登録している。

【研究の成果】 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り、本研究期間中にすべてのコホートで登録を終了し、合計 6,338 人の世界最大の乳がんコホート研究を構築することができた。H28 年度に追跡が完了した 2 つのコホートについては予後情報・臨床情報の収集・データベース化を行い、ベースラインデータの横断的解析を行った。うち、1 つのコホートについては予後情報を用いた縦断的解析を行った。残りの 3 コホートについては追跡を継続し、うち 2 つのコホートについては、術後 5 年まで毎年、質問票を用いデータの収集を行っている。そのうち 1 つのコホートについては生活習慣の長期的な影響を調べるため、さらに 5 年度の追跡期間延長のプロトコル改訂を行った。さらに、国際共同研究として開始した 3 カ国 5 コホートによる乳がん患者コホートコンソーシアムについては、プール解析の体制作りを進めた。さらに、がん患者のサバイバーシップ支援として、当事者参加型アクションリサーチやソーシャルマーケティングの手法を活用し、研究班ホームページ等からの情報発信を行った。

【結論】 本研究期間中に予定登録数を達成し、世界最大の乳がん患者コホートを構築した。2 つのサブコホートについては追跡を終了し、結果の公表を開始した。残り 3 つのサブコホートについては、今後も引き続き、追跡を継続する。

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 特任研究部長

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 室長

岩瀬 拓士 名古屋第一赤十字病院乳腺内分泌外科 乳腺センター長

岩田 広治 愛知県がんセンター・乳腺科部 副院長兼 乳腺科部長

大橋 靖雄 中央大学理工学部人間総合理工学科 教授

金光 幸秀 国立がん研究センター中央病院大腸外科

澤木 正孝 愛知県がんセンター乳腺科部 医長

首藤 昭彦 国立がん研究センター中央病院乳腺外科

平 成人 岡山大学病院乳腺・内分泌外科 准教授

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基盤的臨床開発研究コアセンター センター長

## 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<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きた<sup>1, 9)</sup>。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<sup>10)</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等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>11)</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(・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

### 1. 全体の研究計画

本研究の流れを図 1 に、各サブコホートの詳細について表 1 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(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。

また、NPO 瀬戸内乳腺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、単施設におけるコホート研究として、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 2,000 人を対象に、「乳がん患者コホート研究 NCC(以下、コホート NCC)」を実施している。

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、研究に並行して、患者支援として研究班ウェブサイトや講演などを通じ、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 2,000 人を目標登録数としている。

# がん患者の健康増進のための乳がんサバイブシップコホート研究

世界最大級のサンプルサイズ：  
6,000人規模

多施設臨床試験や乳がん登録の共同研究プラットフォーム

**コホート05, 06, 07**  
(臨床試験 N-SAS BC05, 06, 07と共同)

**コホート瀬戸内**  
(瀬戸内乳がん登録と共同)

質問票：  
生活習慣(食事・喫煙・飲酒・身体活動)、心理社会的側面(就労・社会参加、サポート、HOPE)、代替療法等

**コホートNCC**  
(国立がん研究センター中央病院)

質問票：  
生活習慣(食事・喫煙・飲酒・身体活動)、心理社会的側面(就労・社会参加、サポート、HOPE)、代替療法等

生体試料：血液、がん組織  
→ バイオマーカーや遺伝子多型の測定

日常診療のCTプラットフォーム

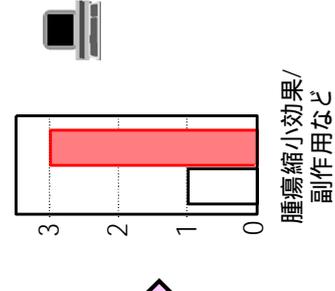
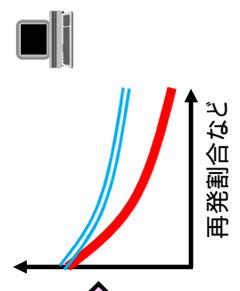
**曝露要因**  
(質問票、生体試料)

ある要因を持つ群  
ある要因を持たない群

あるバイオマーカーの高値群/  
遺伝子多型のタイプ  
あるバイオマーカーの低値群/  
遺伝子多型の別のタイプ

**追跡情報**  
少なくとも5年追跡  
(予後、QOL、合併症、副作用、治療効果)  
←臨床試験、がん登録、カルテから収集

**Primary endpoint:**  
disease-free survival  
**Secondary endpoint:**  
overall survival, HROOL



↑  
↑  
食べ物、喫煙、飲酒、身体活動、肥満、就労・社会活動、生活面の困難、サポート等  
日常生活のさまざまな側面に関して、予後やQOLに影響する具体的項目が明らかに  
予後や長期的QOLとの関連からみた、エビデンスに基づくサバイブシップ支援

図1 乳がんサバイブシップコホート研究の概要

## 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、家族や周囲の人との関係、psychological well-being など)、相補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、一部コホートに関しては、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。コホート瀬戸内およびコホートNCC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)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。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) サンプルサイズ設計

がん患者コホート研究の主要評価項目である無病生存期間に対する曝露要因の効果を検討するための解析について、検出力を求めた結果を下記表に示す。乳がんサバイバーシップコホートの対象者を曝露の値により2群に分け、非曝露群の5年無再発生存割合を45-90%、非曝露群に対し、曝露群が5%ないし10%再発リスクが減少する場合に必要なサンプルサイズを検出力80%として計算した。本研究では、実現可能性の点も考慮し、国立がん研究センター中央病院における乳がんコホートNCCの対象者数2,000人を目標としており、以下の表より1,000例、あるいは2,000例によってある程度の関連を検出することができる。

表. 80%の検出力を得るために必要なイベント数とサンプルサイズ

シナリオ				両群合わせた必要数		
5年無再発生存割合			曝露群の非曝露群に対するハザード比	イベント数	サンプルサイズ	
非曝露群	曝露群	曝露群と非曝露群の差			7年登録 5年追跡	7年登録 10年追跡
90%	95%	5%	0.49	67	550	358
85%	80%	5%	0.65	173	862	576
80%	85%	5%	0.73	318	790	790
75%	80%	5%	0.78	491	1,152	994
70%	75%	5%	0.81	684	1,646	1,186
65%	70%	5%	0.83	884	1,842	1,364
60%	65%	5%	0.84	1,084	2,002	1,520
60%	70%	10%	0.70	246	484	362
55%	65%	10%	0.72	296	520	398
50%	60%	10%	0.74	338	544	428
45%	55%	10%	0.75	377	556	450

しかしながら、乳がんにおいては、閉経前乳がんと閉経後乳がんを分けて解析する必要があること、罹患前の生活習慣で層別して解析することがあること、現在同時期に行われている世界的規模の研究が2,000～5,000人規模であることから、乳がんサバイバーシップコホート研究プロジェクト全体(5つのコホート全体)では、6,000人を目標対象者数とした。これにより、各コホートのみでの解析及び、全国規模の解析の両方で異なる仮説を検討することができる。

#### 5) 解析

生活習慣と予後との解析は、WCRF/AICR(World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research)のBreast Cancer Survivorshipに対するレビューに準じ、罹患前の生活習慣と予後、罹患後12か月以降の生活習慣と予後のそれぞれについて解析を行う。また、罹患後の生活習慣と予後の解析を行う際には、罹患前の生活習慣で調整を行った解析も実施する。これにより、罹患後の生活習慣の変化が予後に寄与するかどうかを調べることができる。

通常、コホート研究において曝露要因の情報を複数回収している場合、途中の曝露を解析に用いることには注意が必要である。これは、曝露イベントの間に途中の曝露がある場合(中間変数)、それを調整することによって曝露の本来の影響が正しく推定できない場合があるからである。たとえば、喫煙によって調子が悪くなり、次回の曝露要因情報収集時にはたばこをやめていて、最終的に胃がんになった場合、2回目測定時には非喫煙者(過去喫煙者)として扱われるため、非喫煙者のほうが肺がんになりやすいという結果になりかねない。したがって、このような要因については、長期喫煙者とまったく吸わない人を取り出して解析する、という単純な方法を用いる。一方、このような因果連鎖の途中にない場合には、時間依存性共変量として解析を行う。

#### 3. 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、当事者参加型アクションリサーチおよび行動科学やソーシャルマーケティングの手法を取り入れる点である。当事者参加型アクションリサーチとは、研究の企画立案から成果の発表までのすべての過程を当事者と研究者の協働で進める研究手法である。また、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。これらの手法の活用により、より当事者の問題意識やニーズに即した研究を行うことができるとともに、研究対象者の保護が可能となる。また、当事者のニーズに沿った示唆が得られるため、より効果的な研究成果の普及啓発も可能となる。

本研究期間においては、ウェブサイトや講演会などを中心とする患者・家族の普及啓発を行う。

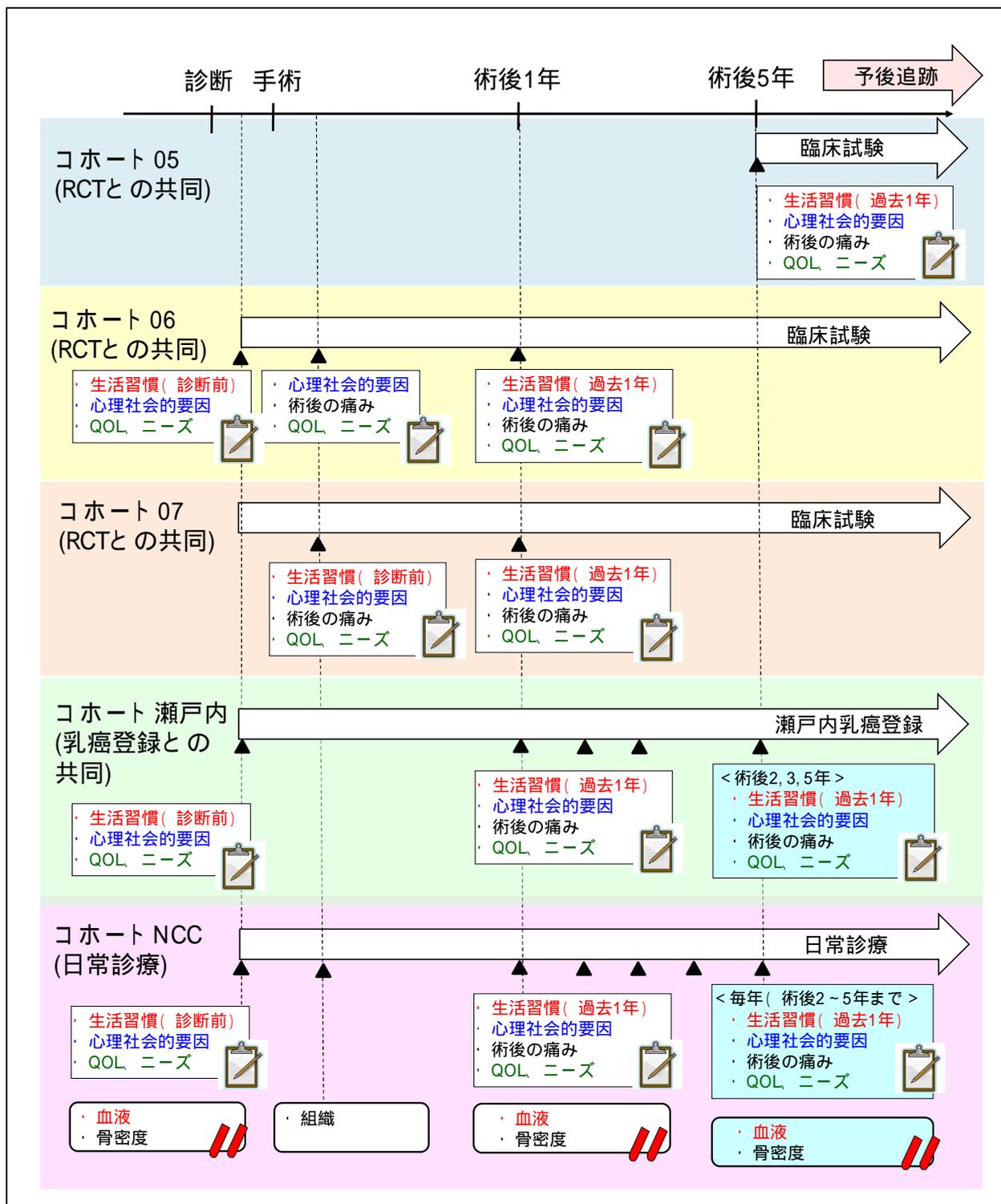


図3 調査ポイントと収集するデータ

(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、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て、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つのサブコホートの概要および登録状況の進捗を、図4に2ヵ月ごとの登録推移図を示した。また表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4期目の第1年(10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 )

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月に登録を終了し、2017年12月末に追跡期間が終了した。最終的な有効回答率は94.8%である。

臨床情報に加え、予後情報を用いた解析を進めている。

#### 2. コホート06(表1の )

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月に登録を終了した。最終的な有効回答率は95.8%である。2023年5月末に追跡期間を終了する予定である。

臨床情報のデータベース化を終え、予後情報の収集を行っている。

#### 3. コホート07(表1の )

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きた。共同研究である臨床試験の対象者登録終了に伴い、311人を登録し、2015年9月に登録を終了し、2017年10月末に追跡期間が終了した。最終的な有効回答率は95.4%である。

データベース化を終え、現在、予後情報の確認と修正を進めている。

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	登録期間	進捗 (2018年12月1日現在)	追跡期間 終了予定	H29年度の 登録数	H30年度の 登録数
<b>臨床試験・乳がん登録との共同研究コホート</b>							
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)	2007年11月～ 2014年3月 登録完了 追跡期間終了	2007年11月～ 2014年3月 1,592人に質問票を配布、 1,510人から回答 (94.8%)	2017年 12月31日		
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)	2008年5月～ 2013年9月 登録完了 追跡中	2008年5月～ 2013年9月 767人に質問票を配布、 735人から回答(95.8%)	2023年 5月31日		
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」	臨床試験参加者 (70歳以上のHER2陽性で根治手術後)	2009年10月～ 2015年9月 登録完了 追跡期間終了	2009年10月～ 2015年9月 326人に質問票を配布、 311人から回答(95.4%)	2017年 10月31日		
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	2013年2月～ 2018年2月 登録完了 追跡中	2013年2月～ 2018年2月 1,932人を登録(同意取得) 1,716人の質問票回答		+253人	
<b>日常診療コホート(国立がん研究センター中央病院単施設)</b>							
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	2010年11月～ 2018年11月 登録完了 追跡中	2010年11月～ 2018年11月 1,953人の試料 (血液と組織) 1,699人の質問票回答		+431人	+197人
乳がん患者コホート研究 全体						+684人	+197人
						6,638人を登録し、 データ取得済み	

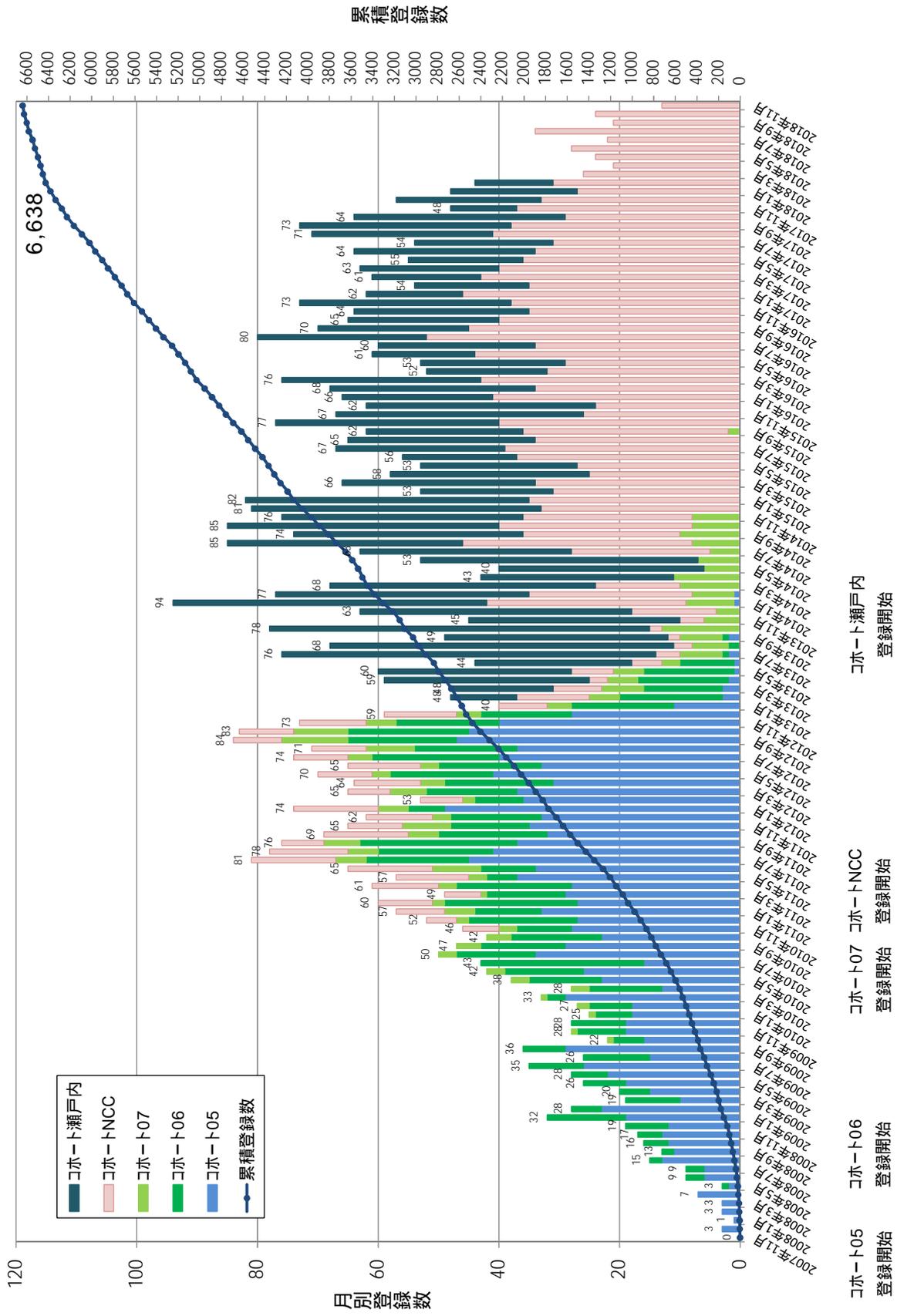


図3 乳がんサバイバーシップコホート登録推移図

#### 4. コホート瀬戸内(表 1 の )

コホート瀬戸内は 2013 年より登録を開始し、瀬戸内地域の 16 施設において実施している。合計 1,932 人から文書による研究参加の同意を得、2018 年 2 月に新規対象者登録を終了した。自記式質問票による生活習慣等ベースラインデータの収集は登録時(術前)から術後 5 年まで継続するため、来年度以降も引き続き質問票の配布と回収を行う。

#### 5. コホート NCC(表 1 の )

コホート NCC は国立がん研究センター中央病院の日常診療において実施している単施設コホートであり、2010 年 11 月より対象者登録を開始した。今年度は新たに 197 人を登録し、合計 2,150 人からベースラインデータを得た。目標登録数を達成したため、2018 年 11 月に新規対象者登録を終了した。自記式質問票による生活習慣等ベースラインデータの収集および採血は登録時(術前)から術後 5 年まで継続するため、来年度以降も引き続きデータ収集を行う。より長期的な影響を調べるため、術後 5 年目よりさらに 5 年間の追跡延長の計画し、国立がん研究センター研究倫理委員会の承認を得た。

#### 6. 乳がんサバイバーシップコホート全体(表 1、2、図 3)

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. をもとにアップデート )

Study name	Setting	Recruitment open	N enrolled
<b>ランダム化比較試験</b>			
Women's Intervention Nutrition Study (WINS)	U.S. (multicenter)	No	2,437
Women's Healthy Eating and Living Study (WHEL Study)	U.S. (multicenter)	No	3,088
<b>前向きコホート研究</b>			
Health, Eating, Activity and Lifestyle Study (HEAL Study)	Puget Sound, Los Angeles County, New Mexico, U.S.	No	1,182
Life After Cancer Epidemiology Study (LACE Study)	Kaiser Permanente Northern California, Utah, other	No	2,263
Shanghai Breast Cancer Survival Study (Shanghai BCSS)	Shanghai	No	5,042
DietCompLyf Study	U.K. (multicenter)	No	3,159
Pathways	Kaiser Permanente Northern California, U.S.	No	4,505
Women's Circle of Health Follow-Up Study	New Jersey, U.S.	Yes	1,980
<b>本研究: Rainbow of KIBOU (ROK Study)</b>	<b>Japan (multicenter)</b>	<b>Yes</b>	<b>6,638</b>

すべてのサブコホートについて新規対象者登録を終了し、全体の登録数は 6,638 人となり、下記表 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 LACE Study, Shanghai BCSS, Pathways, Women's Circle of Health Follow-Up Study)との共同研究を実施することとし、各コホートの項目の共有を進めた。

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。

#### 6. 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にてし、研究の進捗や国内外の最新の知見の紹介を行っている。

## 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4期目の第2年(12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、5つのサブコホートとして運営してきた。コホート05およびコホート07については登録および追跡を完了したところである。コホート06については2013年に登録を終了し、2023年まで追跡を行う予定である。それに伴い、05および07については臨床情報および予後情報の収集を完了し、06についてはこれらの情報の収集を開始した。コホート瀬戸内およびコホートNCCについても、それぞれ2018年2月、11月に新規対象者登録を終了し、継続して質問票調査を行っているところである。

乳がんサバイバーシップコホート全体では、合計登録数6,638人となり、世界最大規模のがん患者コホートといえる。

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。イソフラボン摂取と乳がん発症との負の関連は、大豆製品の摂取が多いアジア人女性でみとめられてきたことや、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、主たる世界の乳がん患者コホートの共同研究の準備を進めている。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、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。

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6,000人以上のベースラインデータがすでに得られており、横断的解析を進めていることがあげられる。コホート05についてはすでに縦断的解析の結果の報告も行っている。

本研究では、登録終了後5年間を追跡期間としているが、コホート07は2017年10月末に、コホート05は2017年12月末に追跡期間が終了した。コホート05については、再発、死亡、長期的QOLなどの予後と、食事や身体活動、心理社会的要因など様々な要因との関連についての縦断的解析を開始している。コホート07については、現在、対象者の通院する全国の医療機関に対し、臨床情報や予後情報の収集および確認、修正作業を進めているが、データの固定後は縦断的解析を開始することとしている。国立がん研究センター中央病院のコホートNCCについては、生活習慣等のさらなる長期影響を調べるために、術

後5年からさらに5年、合計10年の影響がみられるよう、研究計画の変更を行った。

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い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が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、山本研究代表者および溝田研究分担者がレビュー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ことを目標としている。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、山本研究代表者が作成委員、溝田友里分担研

究者が協力者を務める「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 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、家族や周囲との関係、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、すでに新規対象者登録が終了した3つのコホートについて、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、データ固定が完了したコホートから横断的解析に加えて縦断的解析を開始している。2018年に新規対象者登録を終了した2つのコホートについては、登録後5年間調査を実施するため、今後もデータを収集する。

乳がんサバイバーシップコホート全体では、合計6,638人を登録し世界最大規模のがん患者コホートとなった。今後もベースラインデータの横断的解析を行うとともに、予後を用いた縦断的解析を行い、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) Saito H, Kudo SE, Takahashi N, Yamamoto S, Kodama K, Nagata K, Mizota Y, Ishida F, Ohashi Y. Efficacy of screening using annual fecal immunochemical test alone versus combined with one-time colonoscopy in reducing colorectal cancer mortality: the Akita Japan population-based colonoscopy screening trial (Akita pop-colon trial). *Int J Colorectal Dis.* 2020 ;35(5):933-939.
- 2) Fujita T, Yamamoto S, Soble J, Atsuji H, Horii Y, Naito K, Okamoto M, Onodera R, Suzue Y, Miyata Y, Tanaka Y. APPA – Authorized Public Purpose Access: Building Trust into Data Flows for Well-being and Innovation. *World Economic Forum.* <https://www.weforum.org/whitepapers/appa-authorized-public-purpose-access-building-trust-into-data-flows-for-well-being-and-innovation>
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Mizota Y, Kanemitsu Y, Tsukamoto S, Shida D, Ochiai H, Yamamoto S. ROK Study-C (Rainbow of KIBOU Study-Colorectum): a Colorectal Cancer Survivor Cohort in Japan. -Longitudinal study on food, nutrition, physical activity, psychosocial factors and its influences on colorectal cancer recurrence, survival and quality of life. *BMC Cancer.* 2018;18(1):953. doi: 10.1186/s12885-018-4830-7.
- 6) Mizota Y, Yamamoto S. How long should we continue gastric cancer screening? From an epidemiological point of view. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):456-62.
- 7) 溝田友里, 山本精一郎. 乳癌の疫学. *日本臨牀* 2018;76(5):688-700.
- 8) Mizota Y, Ohashi Y, Iwase T, Iwata H, Sawaki M, Kinoshita T, Taira N, Mukai H, Yamamoto S. Rainbow of KIBOU (ROK) study: a breast cancer survivor cohort in Japan. *Breast Cancer.* 2018;25(1):60-7.
- 9) Tanabe Y, Tsuda H, Yoshida M, Yunokawa M, Yonemori, K, Shimizu C, Yamamoto S, Kinoshita T, Fujiwara Y, Tamura K. Pathological features of triple-negative breast cancers that showed progressive disease during neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Science*

2017;108(7):1520-9.

- 10) 溝田友里、山本精一郎. 乳癌の疫学. 日本臨牀 2018;76(5):688-700.
- 11) 溝田友里、山本精一郎. わが国および世界の最新乳癌統計. 日本臨牀 2017;75(増刊号3):49-63.

#### 【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) 溝田友里. ソーシャルマーケティング. 健康行動学 - 健康教育理論の変遷とその実践. 日本健康教育学会(編), 医学書院.pp.216-36. 2019.
- 3) 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)
- 4) 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 疫学・診断編 2018 年度版. 日本乳癌学会(編), 金原出版. 2018.
- 5) 溝田友里、山本精一郎. 最近の乳癌リスクファクター 日本のデータを中心に . これからの乳癌診療 2017-2018. 園尾博司(監), 福田護、池田正、佐伯俊昭、鹿間直人(編), 金原出版. pp.82-90. 2017.
- 6) 溝田友里、山本精一郎. 再発予防の見地から実際の患者への対応. 乳がん患者ケアパーフェクトガイド. 阿部恭子、矢形寛(編), 学研メディカル秀潤社. pp292-6. 2017.

#### 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

- 2) 溝田友里、豊嶋久美子、中村理香、山本精一郎. がん患者の健康増進のためのサバイバーシップ コホート研究: 研究進捗とベースラインデータ集計結果. 第 55 回 癌治療学会. 横浜. (2017.10.21)

#### 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

