

研究課題：生活習慣や支持療法等が乳がん患者の QOL に与える影響を調べる多目的コホート研究

課題番号：H19 - がん臨床 - 一般 - 006

主任研究者：国立がんセンター がん対策情報センター がん情報・統計部 がん統計解析室室長
山本精一郎

1. 研究目的および今年度の研究計画

(研究目的)

乳がんは罹患率も高いが予後も比較的よいため、今後ますますがん生存者が増えていくことが予想される。有効な治療が多く存在するものの、患者の立場からは日常的な生活の中においても再発を防ぎ QOL を高めるために努力をしたいという思いが強い。しかしながら、乳がんを治すための治療以外の要因とその後の QOL や予後との関連を調べたエビデンスレベルの高い研究は国内外ともにほとんど存在しない。そこで本研究では、10,000 人規模の乳がん患者からなる前向き大規模集団（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（生活習慣、支持療法、代替療法、心理社会的要因など）がその後の QOL や予後（再発、死亡、身体的 QOL、健康関連 QOL など）に与える影響を調べることを目的とする。

(今年度の研究計画)

乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の大規模臨床試験の附随研究として乳がん患者のコホート研究を立ち上げる。附随研究の本体研究となる臨床試験として、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）が実施するものなど、複数の臨床試験との共同研究を計画する。本研究は、それらの臨床試験に登録される乳がん患者を研究対象者とし、研究対象者に本研究の質問票(生活習慣や代替療法・支持療法利用など)に回答してもらい、臨床試験から得られる追跡情報との関連を調べることによって、それらの要因がその後の QOL や予後に与える影響を調べることを全体計画とする。

今年度は、2007 年登録開始予定の臨床試験「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）」に登録される乳がん患者 2500 人を対象とし、臨床試験登録時にデータ収集を行う。

2. 今年度の研究成果

今年度は、臨床試験 N-SAS BC05 に登録される乳がん患者を対象とする附随研究の研究計画書及び質問票を作成した(研究名称:コホート研究 05)。コホート研究 05 では、術後 5 年経過時点で、生活習慣や代替療法・支持療法利用などに関する調査を 1 回行い、その後の QOL や予後との関連を調べるベースラインデータとする。質問票は先行研究および本研究のパイロット研究によって妥当性が検討された質問項目（食生活、身体活動、代替療法、うつ、psychological well-being、コーピング）と今回新たに作成した乳がん特有の項目（ストレス、痛み、支持療法や緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズ）などから成る。コホート研究 05 は CSPOR の疫学小委員会と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センターの倫理審査委員会で研究実施の承認を得た。その後 N-SAS BC05 参加医療機関の倫理審査委員会において順次審査中であり、2007 年 11 月末現在、13 施設で承認が得られている。倫理審査で承認が得られた施設では N-SAS BC05 および本研究の対象者の登録が開始され、11 月末現在 2 例の対象者が登録された。

今年度は、2008 年登録開始予定の臨床試験「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**)」に登録される乳がん患者 1700 人を対象とする附随研究の研究計画書及び質問票も作成した(研究名称: コホート研究 06)。コホート研究 06 では、術前、術後 8 週以内(術後プロトコール治療開始前)、術後プロトコール治療開始 1 年後の 3 時点で質問票調査を行う。生活習慣については、1 時点目の調査では乳がん発症前、3 時点目の調査では術後 1 年間について尋ね、その後の QOL や予後との関連を調べる。また、2 時点目および 3 時点目の調査では乳房切除後疼痛症候群やリンパ浮腫などの痛みとケアについて尋ね、それらの分布や手術方法などの要因との関連を調べる。さらに、うつ、psychological well-being、コーピング、ストレス、代替療法、痛み、緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズなどについては 1 から 3 回目の各時点で把握し、予後との関連だけでなく、3 時点での変化についても検討する。コホート研究 06 については、2007 年 11 月末現在 CSPOR 疫学小委員会での研究承認を得ており、今後、CSPOR 独立モニタリング委員会や国立がんセンター、N-SAS BC06 参加医療機関の倫理審査委員会の審査を受ける予定である。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

今年度は、**N-SAS BC05** 臨床試験との共同研究を開始し、**N-SAS BC06** との共同研究もまもなく開始の予定である。研究初年度に研究計画書及び質問票を確定し、数千例規模の 2 つの臨床試験と共同研究を開始できることは順調な滑り出しと言える。今後の発展性に関して、今年度および来年度に収集されるベースラインデータをもとに、乳がん患者の生活習慣や代替療法・支持療法利用の実態などを明らかにするとともに、2008~9 年度には対象者の追跡調査を行い、ベースラインで収集した要因がその後の短期的 QOL に与える影響を検討する。これにより、乳がん患者の生活習慣や代替療法・支持療法利用などの短期的 QOL への影響に関して、臨床試験に次ぐ質の高いエビデンスを創出することができる。

さらに、本研究は 3 年以降も追跡を予定している。長期に追跡していくことより、生活習慣や代替療法・支持療法などが再発・死亡といった予後に与える影響に関し、質の高いエビデンスを創出していくことが可能である。

本研究で創出されるエビデンスは、その質を評価した後、研究代表者が所属する国立がんセンターがん対策情報センターなどから患者および家族、医療関係者、拠点病院に対する情報として発信され、がん患者に対する政策決定の基礎資料となる。

4. 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「疫学研究に関する倫理指針」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 CSPOR および国立がんセンター、臨床試験参加施設の倫理委員会の承認が得られた場合のみ対象者の登録が可能となる。研究計画書には対象者の安全やプライバシーの保護、十分な同意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いる。また、CSPOR には独立モニタリング委員会があり、委員会のモニタリングの下、研究が遂行される。

5. 発表論文

1. Matsuno RK, Anderson WF, Yamamoto S, Tsukuma H, Pfeiffer RM, Kobayashi K, Devesa SS, Levine PH. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul;16(7):1437-42.
2. Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S; for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev.* 2007 Apr;16(2):116-23.
3. Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi S, Miura T, Yamamoto S, and Tsugane S. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study *J Clin Oncol* (in press)
4. 山本精一郎、サプリメントとがん「診療と新薬」第44巻・第8号
5. 高橋秀徳、下山直人：II. 緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性2. 緩和ケアチームで活躍する医師の役割と実際－1) 緩和ケア担当医の立場から、ホスピス緩和ケア白書2007 ((財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会編集)、(財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団、p24-27,2007
6. 下山直人：がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果、統合医療 基礎と臨床 (日本統合医療学会、渥美和彦編集)、株式会社ゾディアック、p66-73,2007
7. 中山理加、高橋秀徳、下山直人：QOL維持のための疼痛管理、からだの科学、253:178-182,2007

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
山本精一郎	研究の計画、実施の総責任者、乳がんの疫学者として研究の計画、実施	東京大学大学院医学系研究科・平成8年卒・博士(保健学)	国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部(がんの疫学・生物統計学)	室長
安藤正志	乳がん治療の専門家として研究の計画、実施	名古屋市立大学医学部・平成元年卒	国立がんセンター中央病院・第一領域外来部乳腺科(内科学・臨床腫瘍学)	医員
岩崎基	乳がんの疫学者としてコホート研究の計画、実施	群馬大学大学院・平成14年卒・医学博士	国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部(疫学・公衆衛生学)	室長
下山直人	支持療法 of 専門家として研究の計画・実施	千葉大学医学部・昭和57年卒・医学博士	国立がんセンター中央病院手術部(緩和医療学)	部長
今津芳恵	患者さんの相談支援の専門家として研究の計画・実施	早稲田大学大学院・平成18年卒・教育学博士	財団法人パブリックヘルスリサーチセンター・日本大学板橋病院心療内科(臨床心理学・健康心理学)	研究員・医療員