

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

研究代表者: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. 本年度の研究成果

1) 研究内容

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の予後や QOL への影響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、患者が自ら実践できる要因について、それらが予後やその後の QOL に与える影響を調べることを目的とする。

本研究の研究デザインは、乳がん患者の前向きコホート研究(観察研究)とする。2007~9 年に開始される、乳がん患者を対象とする複数の数千人規模の臨床試験との共同研究としてコホートを開始するほか、日常診療においても患者コホートの設定を行う。

曝露要因の収集には、無記名自記式質問票を用いる。調査項目は、生活習慣(食事、運動など)、代替療法の利用、痛みと支持療法、心理社会的要因(ストレス、サポートなど)などである。また、一部対象者に対しては、試料(血液、組織)の採取も行う。

プライマリ・エンドポイントは無病生存期間、セカンダリ・エンドポイントは全生存期間と健康関連 QOL とする。追跡情報は、臨床試験および診療録から収集されるデータを用いる。予定追跡期間は 7~8 年とする。

本研究費による研究期間内には、登録時に収集した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。さらに、本研究費による研究期間が終了した後も追跡を行うことにより、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も行う。

2) 研究進捗

(1) 乳がん患者を対象とするコホート研究

乳がん患者を対象として実施しているコホート研究については、3 つのコホート研究(下記①~③)を開始し、1 つ(④)は倫理審査中である。開始された 3 つのコホート研究では、2009 年 11 月末現在、合計 415 人の対象者が登録され、毎月 20 人以上のペースで順調に登録が進んでいる。うち、2009 年 6 月末時点で得られた 266 人(術前 69 人、術後 5 年経過時点 197 人)のベースラインデータを用いて横断的な解析を行った結果、術後 5 年経過時点の回答者の 47%がサプリメント等の相補代替療法の利用経験があることや、術前に登録された回答者の 31%、術後 5 年経過時点の回答者の 22%が CES-D 得点において抑うつ傾向がみられること、その他具体的な情報や支援に関するニーズなどが明らかになった。

4 つの各コホート研究の進捗の詳細については、以下に記載する。

①コホート研究 05

最終年度である 2009 年度は、1、2 年目に引き続き、2007 年 11 月に登録が開始された臨床試験「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)」に登録される乳がん患者(予定対象者数 2500 人)を対象とし、臨床試験登録時にデータ収集を進めた(研究名称:コホート研究 05)。2009 年 11 月末現在、臨床試験に登録された 356 人のうち、342 人に質問票を配布し、うち 303 人から回答が得られている。

②コホート研究 06

2008 年 5 月より登録開始の臨床試験「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(N-SAS BC06)」に登録される乳がん患者(予定対象者数 1700 人)を対象とするコホート研究の対象者登録を、昨年度に引き続き行った(研究名称:コホート研究 06)。2009 年 11 月末現在、臨床試験に登録された 141 人のうち、115 人に質問票を配布、うち 110 人から回答が得られている。

③コホート研究 07

新たに、2009年10月より登録開始の臨床試験「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(N-SAS BC07 RCT)」およびその附随研究である「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(N-SAS BC07 観察研究)」に登録される乳がん患者(予定対象者数500~700人)を対象とするコホート研究を実施することとし、研究計画および質問票の作成を行い、対象者の登録も開始した(研究名称:コホート研究 07)。登録はまだ開始されたばかりであるが、2009年11月末現在、臨床試験に登録された2人ともに質問票を配布し、回答も得られている。

④コホートNCC

新たに、臨床試験とは独立して日常診療でも調査実施が可能になるよう研究枠組みを作成し、国立がんセンター中央病院において手術を受ける乳がん患者全員を対象に、試料(血液、組織)の採取を含めたコホートの設定を行うこととした(研究名称:コホートNCC)。コホートNCCでは、コホート研究05、06と共通の仮説に加えて、血中バイオマーカー(ビタミンD、イソフラボンなど)や、がん組織の分子解析情報、遺伝子多型等と予後や治療との相互作用との関連を検討する。今年度は研究計画および質問票を完成させ、対象者登録システム等の作成を行った。2009年11月末現在、国立がんセンターにおいて遺伝子解析研究倫理審査委員会にて審査中であり、承認が得られ次第、研究を開始する。

(2)リンパ浮腫診断のための自記式質問票の開発と妥当性の検証

本研究において作成したリンパ浮腫診断のための自記式質問票の妥当性検証を目的とする研究を2009年10月より開始した。予定対象者数は200人で、乳腺クリニックに通院中の乳がん患者を対象とし、質問票の回答とリンパ浮腫専門医師・看護師による測定を比較する。2009年11月末までに、国立がんセンターおよび東京、大阪の研究実施施設について倫理審査委員会の承認が得られており、対象者15人が登録されている。その他、千葉、大阪の計2施設でも研究を開始予定であり、現在、各施設の倫理審査申請準備中である。

(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対照群として、今年度新たに、一般住民を対象とするコホート研究を実施することとした。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。今年度は、研究計画および質問票を作成し、対象者の登録も開始した。対象は、2009年6月より登録が開始された「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」に登録される一般住民(予定対象者数1万人)である。2009年11月末現在、臨床試験に登録された1465人全員に質問票を配布し、1078人から回答が得られている。

(4)患者支援

前年度に引き続き、研究に並行して、電話相談を主とする患者支援を行った。これは、本研究対象者への直接的支援であるとともに、より広い対象への支援方法を検討するパイロット研究という位置づけも兼ねている。NPO法人日本臨床研究支援ユニット内にコールセンターを試験的に立ち上げ、研究対象者に対し、研究内容を中心とする問い合わせ受付を行っている。また、すべての研究に関して、質問票への回答が得られた対象者には、個別の栄養計算結果票を返却している。

2. 前年までの研究成果

前年度(1年目、2年目)までには、コホート05、06の研究計画の策定および対象者の登録を進めた。コホート05については、2009年3月末までに、臨床試験に登録された171人のうち165人に質問票を配布、うち139人から回答が得られた。コホート06については、2009年3月末までに、臨床試験に登録された64人のうち56人に質問票を配布、うち50人から回答が得られた。コホートNCCおよびリンパ浮腫妥当性研究については、研究計画を作成し、関係者との打ち合わせを進めた。

また、本研究参加者・参加候補者を対象とするコールセンターの立ち上げを行った。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

今年度は、乳がん患者数千人規模の 2 つの臨床試験に加えて、新たに数百人規模の臨床試験との共同研究としてのコホート研究を開始するとともに、日常診療においても患者の登録が行える研究枠組みを作成した。臨床試験の登録が順調に進んでいることや臨床試験に登録された患者のほぼ全員から本研究の調査票への回答が得られていることを考えると、日常診療においても登録が行えるようになれば、本研究への協力者が劇的に増加することが期待できる。研究期間の 3 年間で、研究枠組みおよび対象者登録のシステムがほぼ確立されたため、現在のペースで順調に登録数が増加すれば、数千人規模という、世界最大の乳がん患者コホートとなることが見込まれる。

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 400 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。ベースラインデータの解析により、乳がん患者の生活習慣や支持療法、代替療法利用などの実態や、心理社会的要因の現状、罹患してからの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、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。さらに今後は、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、治療効果や短期的 QOL に与える影響の検討も行える。また、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。研究期間終了後においても、対象者の追跡を予定しており、数年後には対象者のなかでも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。

本研究で開発し、今年度妥当性の検証を進めているリンパ浮腫診断のための自記式質問票により、痛みが慢性化し重症化する前に自己診断することが可能となると考えられ、早い段階で緩和ケアを導入するために広く活用されることが期待される。

また、今年度より、一般住民を対象とするコホート研究を開始し、すでに 1000 人以上のベースラインデータが得られている。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、患者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とともに、乳がん発症に関連する要因の探索も可能となる。

本研究では、乳がん患者の日常生活における困難やニーズについても調査を行っているため、がん患者に対する支援のあり方についても有意義な情報が得られる。さらに、相談支援センターを設置することにより、本研究対象者への直接的支援とともに、がん患者の支援に対する方法論的示唆も得られる。

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、患者や家族、医療関係者、拠点病院に対する情報として発信する予定であり、がん患者に対する政策決定の基礎資料となることが期待される。さらに、本研究の枠組み内においても、患者に研究の進捗や成果などの情報提供を行うサイトを立ち上げることとし、現在コンテンツの作成を進めている。本年度が最終年度となるが、3 年の研究期間内において大規模患者コホートを開始する枠組みを設定するという、本研究の当初の目的は達したと考える。今後、患者の登録と追跡調査を続けることにより、研究成果の創出が期待できるが、体制と結果のさらなる充実のために研究費の獲得を目指したい。

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関係する指針（「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床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）に従って本研究を実施している。また本研究は臨床試験の実施主体である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の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、臨床試験参加施設の倫理委員会の承認を得て研究を実施している。また、研究実施にあたっては、独立モニタリング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) 山本精一郎. バイオマーカーを用いた臨床試験計画. 特集「がんの個別化治療を目指したバイオマーカー」. 腫瘍内科 4(1);40-47:2009.

- (2) 山本精一郎, 溝田友里. 2. 予防・家族性乳癌 1) 一次予防. 戸井雅和(編). みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床. pp995-1001. 医薬ジャーナル社;東京:2009.
- (3) Ohashi Y. Watanabe T. Sano M. Koyama H.. et al: Efficacy of Oral Tegafur-Uracil(UFT) as Therapy as Compared with Classical Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil(CMF) in Early Breast Cancer: a Pooled Analysis of Two Randomized Controlled Trials(N-SAS-BC 01 Trial and CUBC Trial). Breast Cancer Res Treat 2009. (in press)
- (4) 佐藤隆美, 安藤正志, 他. What's New in Oncology. pp22-9. 南山堂;東京. 2009.
- (5) Iwasaki M, et al. Dietary isoflavone intake, polymorphisms in the CYP17, CYP19, 17β-HSD1 and SHBG genes, and risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. Nutr Cancer. (in press)
- (6) Iwasaki M, Yamamoto S, et al. Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. Cancer Sci 100(5);927-33:2009.
- (7) Iwasaki M, Yamamoto S, et al. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. Breast Cancer Res Treat 116(2);401-11:2009.
- (8) Ma E, Iwasaki M, et al. Dietary intake of folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Japan. Nutr Cancer 61(4);447-56:2009.
- (9) Shimada N, Iwasaki M, et al. Genetic polymorphisms in estrogen metabolism and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. J Hum Genet 54(4);209-15:2009.
- (10) 南雲吉則, 岩瀬哲. 乳癌大百科. 南雲吉則(編). 主婦の友社;東京:2009.
- (11) 岩瀬哲, 北村薫. リンパ浮腫診療における Evidence Based Recommendations. リンパ学. (in press)
- (12) 黒田佑次郎, 岩瀬哲. 乳がん患者の更年期症状と QOL の関係について. 総合病院精神医学. (in press)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
山本 精一郎	研究の計画、実施の総責任者 乳がん疫学の専門家として研究の計画、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・統計部がん統計解析室(がんの疫学・生物統計学)	室長
大橋 靖雄	生物統計学者として、研究の計画、実施	東京大学工学系研究科・昭和53年卒・工学博士	東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学(疫学・生物統計学)	教授
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 臨床試験・治療開発部(内科学)	医長
岩崎 基	乳がんの疫学の専門家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
岩瀬 哲	リンパ浮腫の専門家として研究の計画、実施	埼玉医科大学医学部医学科・平成6年卒	東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部(緩和医療学)	副部長
口羽 文	統計の専門家として研究の計画、実施	東京大学大学院医学系研究科・平成20年卒・博士(保健学)	国立がんセンター研究所(がんの生物統計学)	研究員