

研究課題名： がん患者の健康増進のための乳がんサバイバーシップコホート研究

課題番号： H26-がん政策—一般-001

研究代表者： 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター保健政策研究部 部長 山本 精一郎

## 1. 本年度の研究成果

### <研究内容>

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。

本研究は、H19年度厚労科研がん臨床研究事業より9年間継続しており、H19年末から対象者登録を開始し、本研究期間開始前のH25年度末時点で登録患者数3,272人と、世界最大級の乳がん患者コホートとなっている。本研究期間は、50人/月ペースを目標に引き続き対象者登録を進めるとともに、登録完了後のコホートの予後情報追跡体制を確立することを計画している。

### <研究進捗>

#### 1) 乳がん患者コホート対象者登録の推進と研究維持のための体制作り(表1、図1)

乳がん患者を対象として実施しているコホート研究は、多施設臨床試験の共同研究として、臨床試験参加者を対象に実施している3つのコホート(表1の①～③)と、乳癌登録との共同研究コホート(同④)、国立がん研究センター中央病院の日常診療のなかで、同院で手術を受ける全乳がん患者を対象とするコホート(同⑤)の計5つのコホートから成っている。

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	目標登録数	登録期間	進捗 (2015年10月30日現在)	H26年度の登録増加数	H27年度の登録増加数 *7カ月
<b>臨床試験・乳がん登録との共同研究コホート</b>							
①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年終了後時点)	1,800人	2007年11月～ 2014年3月 登録完了 追跡中	・120施設のIRB承認 ・1,592人に質問票を配布、 1,510人から回答 (94.8%)	—	—
②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)	800人	2008年5月～ 2013年9月 登録完了 追跡中	・126施設のIRB承認 ・767人に質問票を配布、 735人から回答(95.8%)	—	—
③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)	500人	2009年10月～ 2015年9月 登録完了 追跡中	・124施設のIRB承認 ・326人に質問票を配布、 311人から回答(95.4%)	+62人	+5人
④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瀬戸内乳癌事業 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	2,000人	2013年2月～ 対象者登録中	・15施設のIRB承認 ・1,243人を登録(同意取得) →1,056人の質問票回答	+453人	+235人
<b>日常診療コホート(国立がん研究センター単施設)</b>							
⑤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	1,200人	2010年11月～ 対象者登録中	・930人を登録(同意取得) →930人の試料 (血液と組織) →722人の質問票回答	+278人	+250人
乳がん患者コホート研究 全体			6,300人	2007年11月～ 対象者登録中	4,729人を登録し、 データ取得済み	+793人	+490人

図1に対象者の登録状況を示した。対象者の登録は、2007年11月より開始した。開始当初は5人/月程度の登録数であったが、その後、新規コホートを増やしたため、登録数が大きく伸び、50人/月ペースで登録を進めている。

本年度の登録については、コホート05、06、07(表1の①、②、③)は共同研究である臨床試験の登録終了に伴い、対象者登録を終了し、予後追跡期間に入った。対象者登録中のコホートはコホート瀬戸内(同④)とコホートNCC(同⑤)の2つになったが、昨年度実施したCRCの増員や協力医師への働きかけ、手順の変更などによる登録体制強化により、今年度の7ヵ月間でそれぞれ新たに235人、250人を登録し、ベースラインデータを収集した。研究計画における年次目標登録数は50人/月(600人/年)であったが、初年度にあたる昨年度は793人、2年目にあたる今年度もこれまでの7ヵ月間ですでに490人を登録しており目標登録数を大きく上回っている。2015年10月30日現在、合計4,729人を登録し、世界最大級のコホートと成っている。

収集したデータについては、データの質を担保するため、1年に2回データ・モニタリングを実施している。

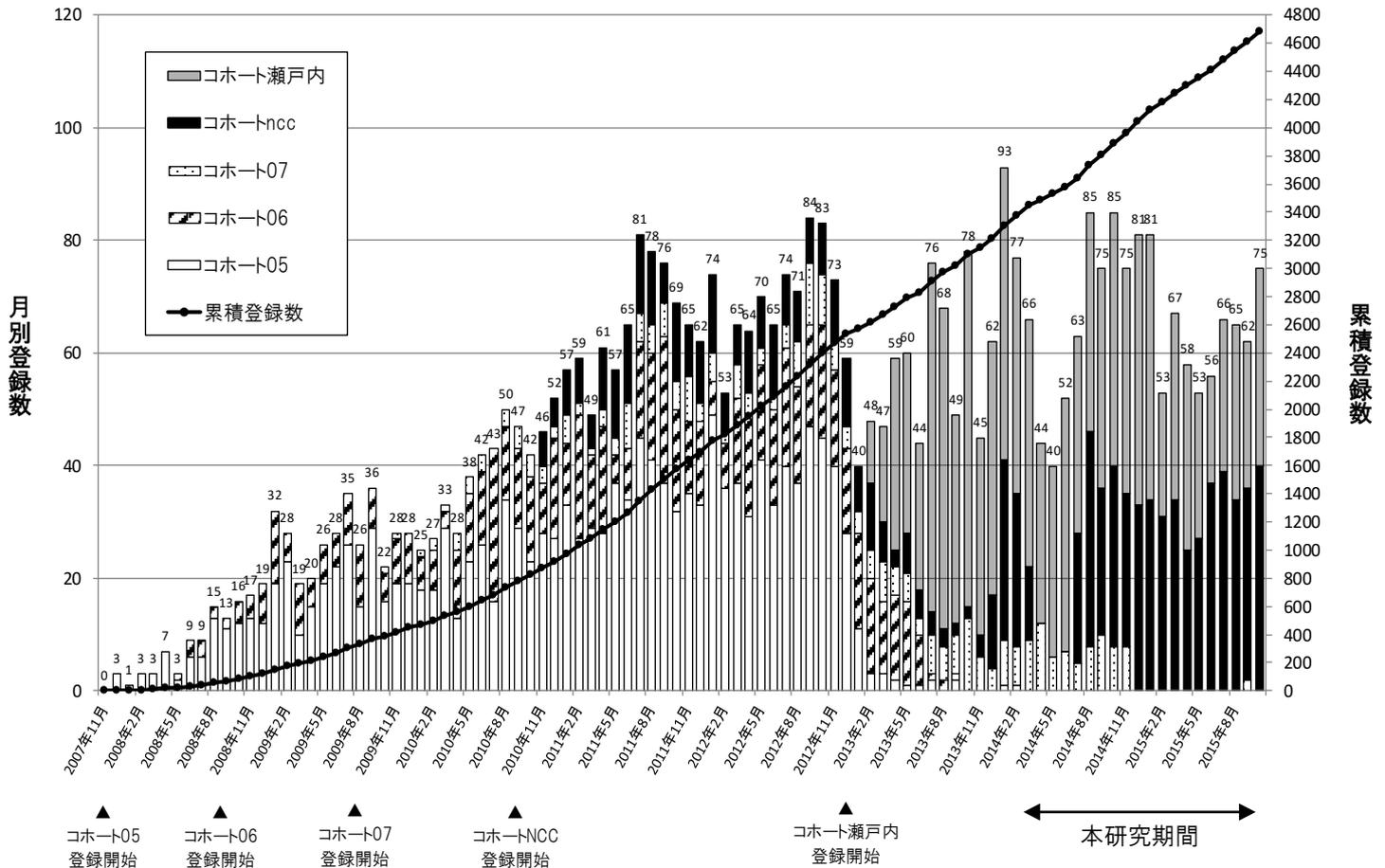


図1 乳がん患者コホート研究登録推移図 (2015年10月末時点)

2) 一般住民を対象とするコホート研究(図2)

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、一般住民を対象とするコホート研究を実施している。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。

登録推移図を図2に示す。研究期間の途中であるが、2015年10月末までの7ヵ月間で545人の対象者を新たに登録し、2009年の登録開始以降、

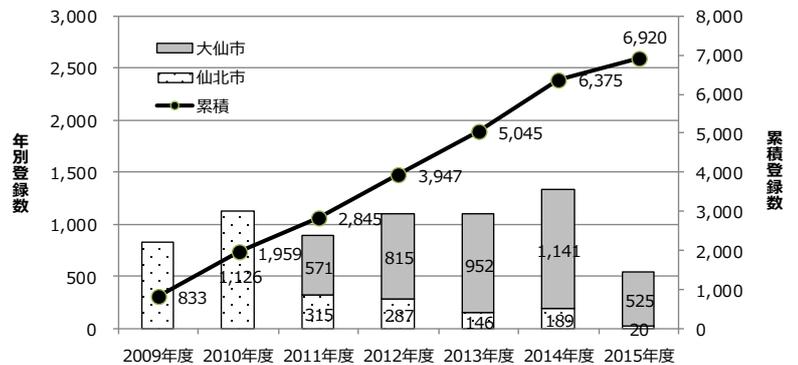


図2 一般住民コホート登録推移図 (2015年10月末時点)

合計6,920人のベースラインデータを収集した。得られたデータを用い、乳がん患者のデータとの比較を進めている。また、一般住民コホートについても、追跡情報取得の体制を整えたため、将来的にはがんなど疾患の発症と、生活習慣や心理社会的要因等との関連の検討も可能となる。

#### 3) 乳がん患者コホート 05、06、07 の予後情報収集およびベースラインデータの固定

登録期間を終了したコホート 05、06、07 について、予後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た。またデータの固定化に向け、現在、マークシートの読み込みエラーの確認や回答の論理チェックなどの確認作業を進めている。固定を完了できれば、追跡情報を含まない、横断的なデータの集計・報告を行う予定である。

#### 4) 乳がん患者コホート研究の国際共同研究

本研究は現時点でも世界第 2 位の規模のコホート研究であり、本研究のみでも多くのエビデンスが創出できるが、さらに多くの観点からエビデンスを創出していくため、アメリカ、中国、イギリスなどの世界最大規模の乳がん患者コホートと国際共同研究を行うこととした。将来的なプール解析に向け、現在共同でプロトコール作成作業を進めている。

#### 5) 研究結果の普及とサバイバーシップ支援

##### (1) 患者支援: コールセンター

研究に並行して、電話相談を主とする患者支援を続けている。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うとともに、相談内容を蓄積している。今後、グラウンデッドセオリーに基づく質的分析を行い、患者や家族の普及啓発に還元することを予定している。また、本研究では、乳がん患者コホートおよび一般住民コホートにおいて、質問票への回答が得られた対象者には、栄養素の説明付の個別の栄養計算結果票を返却している。

##### (2) 普及啓発: ウェブサイト、講演

がん患者のサバイバーシップ支援や情報提供として、研究班ウェブサイトを月 1 回ペースで更新し、研究の進捗や国内外の最新の知見の紹介を行っている。また、2015 年 10 月には、日本癌学会にて当コホートについての講演を行い、11 月の日本公衆衛生学会では、当研究についてのブースを設置し、患者や家族などに向けて活動の紹介を行った。ニーズの大きさに応えるため、これらの広報活動についても研究班ウェブサイト上にて順次公開している。

#### 2. 前年度までの研究成果(H26 年度採択)

本研究は、H19 年度厚労科研がん臨床研究事業より本研究期間開始までに 7 年間継続しており、H19 年末から対象者登録を開始し、本研究期間開始前前の H25 年度末時点で登録患者数 3,272 人と、世界最大級のがん患者コホートと成っている。H26 年度は本研究の初年度として、合計 793 名の登録を行い、ベースラインデータを収集した。一般住民コホートについても新規に 1,330 名を登録した。また、患者や家族などに向けてサバイバーシップシンポジウムを共催するとともに、研究班ウェブサイトを通じた情報提供を定期的に行った。

#### 3. 研究成果の意義および今後の発展性

乳がん患者コホートは 5 つのコホートから成るが、3 つのコホートは登録終了となり予後追跡期間に入った。現在登録を行っているコホートは 2 つであるが、登録体制を強化したため、登録数を大きく伸ばした。本年度は 7 ヶ月間ですでに登録目標を大きく上回る 490 人を登録し、2015 年 10 月 30 日現在、計 4,729 人の患者コホートとなった。本研究期間開始前から世界最大級のコホートとなっているが、さらに登録数が増えることで、より質の高いエビデンスの創出が見込まれる。

本研究の研究期間内における成果として、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(食事、喫煙、飲酒、身体活動など)や、就労・社会活動など心理社会面での困難、代替療法利用、生きがいなどについての実態やニーズが明らかになり、サポートへの具体的な示唆を得ることができる。さらに今後、それらの要因が予後や長期的 QOL に与える影響を検討することで、臨床試験に次ぐ質の高いエビデンスをつくることができる。

本研究では、得られた結果を慎重に評価し、今後、がん患者の健康増進やサバイバーシップ支援に関して、エビデンスに基づいた生活指針、支援指針を作成し、患者、家族、医療関係者、行政等に提供することを予定している。また、申請者の山本と平研究分担者が編集委員の日本乳癌学会編「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン」及び「患者さんのための乳癌診療ガイドライン」にも研究成果を組み込むことを予定している。

サバイバーシップ支援の中で、就労については近年重点的に取り組まれているが、対象は比較的若い患者や男性患者が中心となる。本研究では就労に加え、リタイア後の患者や約3分の2が主婦である乳がん患者も含め、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様々な側面について患者の予後やQOLとの関連から重要性を示すことができる。また、改善効果の大きさが数値として示せるため、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。

がん発症予防では禁煙や身体活動など予防要因が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、エビデンスがない現在でも患者や家族の多くが再発防止のため食事や代替療法など自己流の努力を行っていることから、本研究で再発予防要因さえ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。

#### 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(「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)に従って本研究を実施している。また本研究では、研究に参加する全ての医療施設において倫理審査を申請し、研究実施の承認を得た上で進めている。

#### 5. 発表論文

- (1) Taira N, Arai M, Ikeda M, Iwasaki M, Okamura H, Takamatsu K, Yamamoto S, Ohsumi S, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. Breast Cancer. 2015;22(1):16-27.
- (2) Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Perception and needs of reproductive specialists towards fertility preservation of young breast cancer patients, Int J Clin Oncol 2015 Feb;20(1):82-9
- (3) Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, Narikawa Shiono Y, Saito H, Kuriyama S, Tohno E, Endo T, Fukao A, Tsuji I, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuda M, Ishida T for the J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of ultrasound and mammography screening for breast cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the Japan strategic anti-cancer randomised controlled trial (J-START). The Lancet. Published online November 4, 2015.
- (4) Taira N, Akiyama I, Ishihara S, Ishibe Y, Kawasaki K, Saito M, Shien T, Nomura T, Hara F, Mizoo T, Mizota Y, Yamamoto S, Ohsumi S, Doihara H, Executive Committee for the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. Impact of modifiable lifestyle factors on outcomes after breast cancer diagnosis: the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. Jpn J Clin Oncol 2015 Jun;45(6):600-2.
- (5) 山本精一郎, 溝田友里. 大豆と乳がん. 株式会社ひでじま 2015. 643;11月号(in press)

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④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。生物統計・乳がん疫学の専門家として研究の計画と実施、データの解析。	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 保健政策研究部 がんの疫学・生物統計学 (同上)	部長
溝田 友里	研究の計画、実施の実務責任者。QOL研究・患者支援の専門家として研究の実施、データ解析、研究成果の普及。	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 保健政策研究部予防・検診普及研究室 保健医療社会学・社会調査 (同上)	室長
岩瀬 拓士	乳がん治療の専門家としてデータ収集、研究の実施。	がん研究会有明病院乳腺センター 乳腺外科学 (同上)	乳腺 センター長
大橋 靖雄	生物統計家としてデータのマネジメント・解析。	中央大学理工学部人間総合理工学科 生物統計学 (同上)	教授
澤木 正孝	乳がん治療の専門家としてデータ収集、研究の実施。	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科 乳腺外科学 (同上)	医長
平 成人	乳がん治療の専門家としてデータ収集、研究の実施。	岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 乳がん・甲状腺疾患・副甲状腺疾患 (同上)	講師
高橋 都	がん患者支援の専門家として研究の実施、研究成果の普及。	国立がん研究センターがん対策情報センター がんサバイバーシップ支援研究部 公衆衛生学 (同上)	部長
向井 博文	乳がん治療の専門家として研究の実施、研究成果の普及。	国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科 腫瘍内科学 (同上)	医長
吉田 輝彦	遺伝医学の専門家として試料の保管、解析。	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 分子腫瘍学 (同上)	分野長

