

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社会と健康研究センター保健社会学研究部 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、二次がん等)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10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 (2016年11月28日現在)	H26年度の登録数	H27年度の登録数	H28年度の登録数 *8カ月間
臨床試験・乳がん登録との共同研究コホート								
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ズマブ単剤と化学療法併用に關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	・16施設のIRB承認 ・1,579人を登録(同意取得) →1,221人の質問票回答	+453人	+384人	+187人
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)								
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	・1,388人を登録(同意取得) →1,388人の試料(血液と組織) →1,066人の質問票回答	+278人	+399人	+309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	5,523人を登録し、 データ取得済み	+793人	+788人	+496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ている。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、CRCの増員や手順の変更、研究の広報などによる登録体制強化により、今年度の8ヵ月間でそれぞれ新たに187人、309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H26年度は793人、2年目にあたるH27年度は788人、3年目にあたる今年度もこれまでの8ヵ月間ですでに496人を登録しており目標登録数を大きく上回っている。2016年11月28日現在、合計5,523人を登録し、世界の主たる乳がん患者コホートの中で最大のコホートとなった。

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1回データ・モニタリングを実施している。

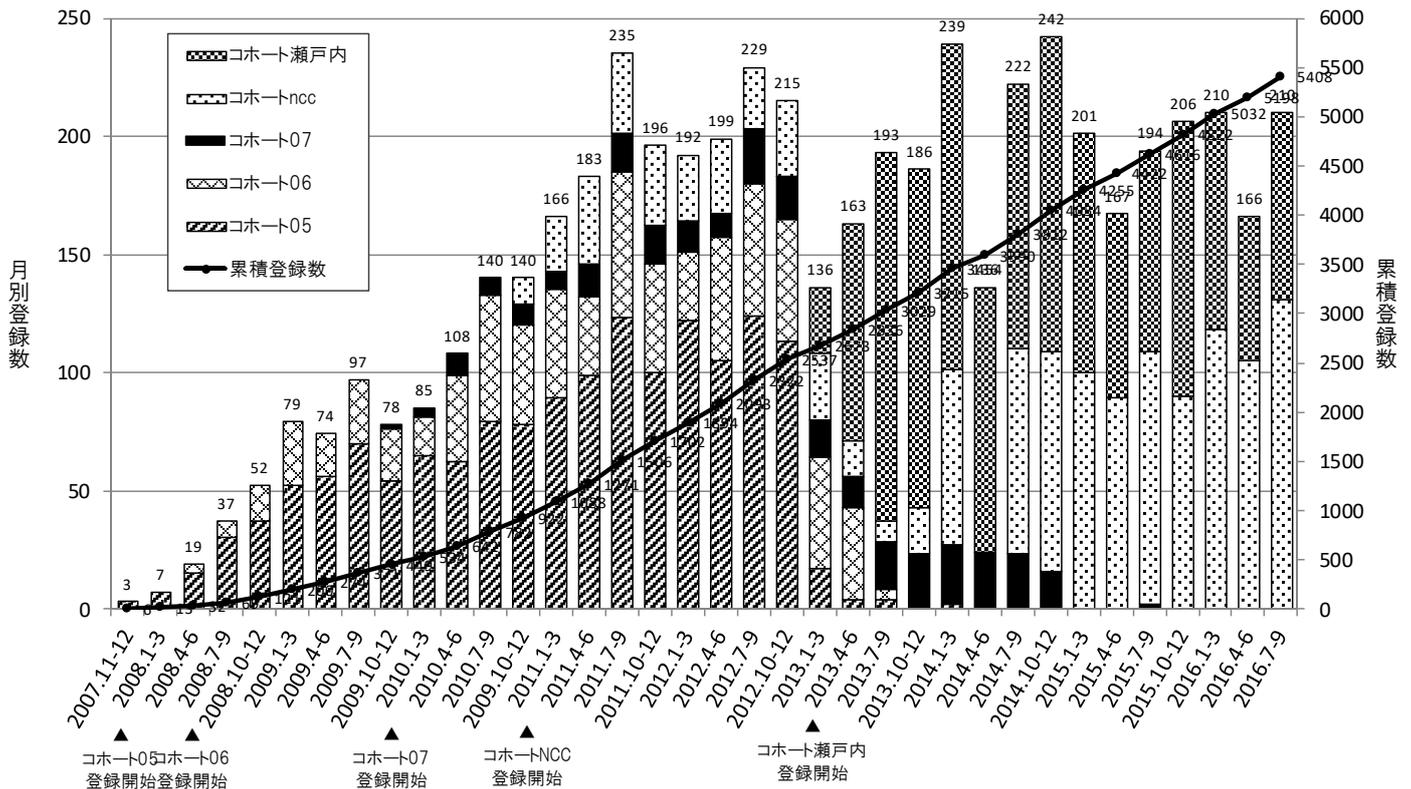


図1 乳がん患者コホート研究登録推移図 (2007年11月～2016年9月、3ヵ月ごと)

2) 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については、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行い、ベースラインデータを固定した。現在、データの横断的な解析を進めている。コホート05、07については、追跡期間が来年度終了し予後情報が得られるため、臨床試験の結果発表に続いて主要な縦断的解析を開始する予定である。

3) ベースラインデータの横断的解析

H28年3月末時点でデータ化の完了した4,647人のベースラインデータについて、横断的解析を実施した。項目は食事、喫煙、飲酒、身体活動、代替療法利用、就労・社会活動、生きがい、抑うつ・不安傾向、ストレス、HOPE、perceived positive change、サポートなど非常に多岐に渡る。結果の一部を抜粋すると、①就労・社会活動については、乳がん罹患後、約1割の回答者が仕事を辞め、約2割が仕事の量を減らしており、全体の約5割が乳がん罹患により仕事で困難を感じていること、約3割の回答者が乳がん罹患により経済面で困難が生じたと感じていること、約3割が社会活動や社会参加の機会が減ったと感じていることが明らかになった。②周囲の人との関係については、約2割の回答者が家族との関係が悪化した、約2割が友人との関係が悪化したと感じている一方で、98%が支えとなってくれている人がいると感じており、同じく98%が自分

もいずれかの人の支えになっていると回答していた。③病気の生活への影響については、約 3 割が家庭での役割への困難、約 2 割が性生活への困難を感じており、約 4 割が趣味やたのしみが減ったと回答している。また、約 3 割が好きなものを好きだけ食べられなくなったことへのストレスを感じていることが明らかになった。④再発への不安に関しては、回答者の約 8 割が再発など病気の悪化についての不安を感じており、ストレス強度も他のストレスに比べ最も高いこと、⑤精神的な健康状態については、CES-D スコアにより軽度な抑うつ傾向が疑われる回答者が約 2 割、重度な抑うつ傾向が疑われる回答者が約 1 割存在した。一方で、⑥乳がん罹患により得たもの・学んだものがあると感じられること(perceived positive change)について、回答者の 97%が 1 つ以上あると回答し、9 割以上の回答者が生きがいを感じていた。⑦精神健康の良好さを表す指標である HOPE スコアでは、一般住民に比べ、術前・術直後では値が低くなるが、術後 1~5 年で一般住民と同程度に回復すること、などが明らかになった。

上記は結果のごく一部であるが、乳がん患者の乳がんに関与する困難やストレスの具体的な内容が明らかになった。また病への適応や精神健康の良好さにつながる可能性が期待される perceived positive change や生きがいなどについても具体的な内容が明らかとなり、支援への示唆が得られるとともに、今後これらの予後への影響についても検討が可能となる。

4) 乳がん患者コホート研究の国際共同研究

本研究は現時点で世界第 1 位の規模のコホート研究となっており、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、共同でプロトコール作成を行った。

5) 研究結果の普及とサバイバーシップ支援

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、学会での発表やブースを設置し、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 年度厚労科がん臨床研究事業より 10 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、世界最大級のがん患者コホートとなっている。H26 年度は本研究期間の初年度として 793 人、H27 年度は 788 人の乳がん患者をそれぞれ登録し、ベースラインデータを収集した。また、患者や家族などに向けて研究班ウェブサイトを通じた情報提供を定期的に行っている。

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ている。本年度は 8 ヶ月間ですでに登録目標を大きく上回る 496 人を登録し、2016 年 11 月 28 日現在、計 5,523 人と世界最大のがん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の 1 つとなっていたが、さらに登録数が増えたことで、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、今年度行った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) Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, et al. 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). Lancet. 2016;387(10016):341-8.
- (2) 溝田友里、山本精一郎. 食生活と乳癌. 乳癌の臨床 2016;31(3):167-73.
- (3) 山本精一郎、溝田友里. J-START ならびに最近の新しい臨床研究について. 腫瘍内科 2016;18(3):247-51.
- (4) 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 2017 (in press)
- (5) 溝田友里、山本精一郎. 我が国における乳癌の疫学的動向と国際比較. 日本臨床 増刊号 2017 (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 社会と健康研究センター 保健社会学研究部 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 社会と健康研究センター 保健社会学研究部 健康増進科学研究室 保健医療社会学・健康教育学 (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	がん研究会有明病院 乳腺センター 乳腺外科学 (同上)	がん研究会 有明病院 乳腺センター 乳腺外科部長
岩田 広治	乳がん治療の専門家としてデータ収集	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部 乳腺外科学 (同上)	愛知県がんセンター中央病院 副院長兼乳腺科 部長
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	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部 乳腺外科学 (同上)	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科医長
平 成人	乳がん治療の専門家としてデータ収集	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
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