

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. 研究の概要

1) 背景と目的

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。

2) 研究デザイン

乳がん患者の前向きコホート研究(観察研究)を実施する。2007～9年に開始が予定されている、乳がん患者を対象とする複数の数千人規模の臨床試験の附随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(対象者数は1万人を予定)。予定追跡期間は7～8年とする。

3) 曝露要因

無記名自記式質問票から、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)等についての情報を収集する。また、一部対象者に対しては、試料の採取も行う。

4) エンドポイント

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。

5) 解析

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。次に、これらの要因とその後の短期的 QOL(1-2年)との関連を検討する。さらに、本研究費による研究期間が終了しても追跡調査が行える枠組みを構築することにより、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を行う。

2. 本年度の研究成果

1) コホート研究 05

2年目にあたる本年度は、昨年度に引き続き、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)。2008年11月末現在、臨床試験に登録された94人のうち、91人に質問票を配布し、うち73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を開始した(研究名称:コホート研究06)。研究開始にあたって、研究代表者が所属する国立がんセンターを始め、臨床試験に参加している36施設で、本研究に関して倫理審査委員会の承認を得た。2008年11月末現在、臨床試験に登録された23人のうち、21人に質問票を配布、うち18人から回答が得られている。

3) コホート NCC

来年度(2009年度)より、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。本年度はその準備段階として、研究計画書および質問票を作成した。コホートNCCでは試料の採取も行うため、疫学者、統計家、社会学者に加え、国立がんセンターの内科医、外科医、病理医、トランスレーショナルリサーチを専門とする研究者、ゲノム解析を専門とする研究者などから成るワーキンググループを立ち上げ、倫理審査委員会申請に向け検討を進めている。

4) 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、リンパ浮腫診断のための自記式質問票を開発するとともに、質問票の妥当性検証のための研究の研究計画書を作成した。予定対象者数は200人で、来年度早々より、複数の施設で実施する予定である。

3. 前年までの研究成果

1年目にあたる前年度は、研究の全体計画の策定を行った。

また、コホート研究05の研究計画書・質問票を作成し、研究代表者が所属する国立がんセンターを始め、臨床試験に参加している62施設で、本研究に関して倫理審査委員会の承認を得た。2008年3月末までに、臨床試験に登録された16人のうち、12人に質問票を配布、うち9人から回答が得られた。

コホート研究06については、研究計画書および質問票を作成した。

研究に並行して、電話相談を主とする患者支援を行うこととした。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、研究対象者の問い合わせ受付を開始した。

4. 研究成果の意義および今後の発展性

今年度は、数千人規模の2つの臨床試験に加えて、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。臨床試験における患者の登録数は目標に比べ遅れぎみであるが、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患者の登録が行えるようになれば、来年度以降、本研究への協力者が劇的に増加することが期待できる。

本研究の研究期間内における成果として、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、およびそれらが短期的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、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、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も可能である。

本研究で開発し妥当性の検証も行う予定であ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、日常生活における困難やニーズについても調査するため、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、申請者が属する国立がんセンターがん対策情報センター等から、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。

5. 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する。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が得られた場合のみ対象者の登録を可能とする。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、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。

6. 発表論文

1. Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, Yamamoto S, Tsugane S. Plasma Isoflavone Level and Subsequent Risk of Breast Cancer Among Japanese Women: A Nested Case-Control Study From the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. *J Clin Oncol*. 2008, 26(10), 1677-1683.
2. Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group*Daily total physical activity level and premature death in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Ann Epidemiol* 2008 Jul;18(7):522-30
3. Inoue M, Yamamoto S, et al. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study)", *American Journal of Epidemiology* 2008 Aug 15;168(4):391-403
4. 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 Research and Treatment* (in press).
5. Tanaka S, Yamamoto S, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S. Projecting the probability of survival free from cancer and cardiovascular incidence through lifestyle modification in Japan. *Preventive Medicine* (in press)

6. Ma E, Iwasaki M, Kobayashi M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Dietary Intake of Folate, Vitamin B2, Vitamin B6, and Vitamin B12, Genetic Polymorphism of Related Enzymes, and Risk of Breast Cancer: a Case-control Study in Japan. Nutr Cancer (in press)
7. 溝田友里、山本精一郎: III. 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 (in press)
8. 下山直人、鈴木春子、津嘉山洋、花輪壽彦: 研究プロジェクト②がん疼痛に対する代替療法・支持療法、緩和医療学 2008;10(3):11-6

7. 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 乳がんの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 臨床試験支援室 (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
下山 直人	支持療法の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・緩和医療部 (緩和医療学)	部長
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
岩瀬 拓士	乳がん治療の専門家として研究の計画、実施	岐阜大学医学部・昭和56年卒・医学博士	癌研究会有明病院乳腺科 (外科学)	部長