

生活習慣や支持療法などが乳がん患者の予後に与える影響を調べる 多目的コホート研究: 研究計画と進捗



溝田友里¹⁾、岩崎基¹⁾、安藤正志¹⁾、大橋靖雄²⁾、山本精一郎¹⁾

1) 国立がんセンター 2) 東京大学大学院

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
E-mail: ymizota@ncc.go.jp (溝田友里)

背景

- 乳がんは予後がよく、多くのsurvivorが存在
- 患者自身は、予後向上のために自分が実践できること(食事、飲酒、運動などの生活習慣や、代替療法、ストレス、こころの問題...)にも関心が高く、実際に多くの患者が実践

目的

- 本研究の目的は、乳がん患者を対象に、生活習慣、代替療法、心理社会的要因(ストレス、うつなど)、痛みと緩和ケアなどがその後の予後やQOLに与える影響について調べ、患者に有用な情報を発信すること
- 本報告では、実現可能なコホート研究の計画立案および開始したコホート研究の進捗について報告する

方法

研究計画の立案および実施のために

- 乳がんの発症と再発のリスクに関して、二次資料を中心に、現在までに利用可能なエビデンスのレビューを行う(再発リスクと関連のある要因も含まれると考えられるため、発症リスクについても)
- 研究を実際に実施するため、研究デザインのレビューを行う
- パイロット研究を実施
- 実際の研究計画を作成し、コホート研究を実施

結果1: 乳がんの再発に関連する要因のレビュー

乳がんの発症および再発と生活習慣(食事、栄養、身体活動)などとの関連

	乳がん発症のリスク			乳がん再発のリスク
	WCRF / AICRIによる 閉経前乳がん ¹⁾	WCRF / AICRIによる 閉経後乳がん ¹⁾	厚生労働省研究班による 日本における乳がん ²⁾	
授乳	Convincing (↑)	Convincing (↑)	Probable (↑)	PDQ® ³⁾
成人期の身長	Probable (↑)	Convincing (↑)	—	—
出生時体重	Probable (↑)	Limited-no conclusion	—	—
体脂肪(肥満)	Probable (↑)	Convincing (↑)	—	—
身体活動	Limited-suggestive (↓)	Probable (↓)	Limited-no conclusion	—
喫煙	—	—	Limited-suggestive (↑)	—
アルコール	Convincing (↑)	Convincing (↑)	Limited-no conclusion	(↑)再発・死亡とビールの摂取が関連
野菜・果物	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	(↓)野菜・果物摂取、βカロテン
大豆製品	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-suggestive (↓)	(?)リスク低下のエビデンスはないが、リスク上昇のエビデンスもない
ビタミンC	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	—	(↓)
総脂肪	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	(↑)高脂肪/高エネルギー

1) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective をもとに作成
2) 厚生労働省科学研究費補助金-第3次対がん総合戦略研究事業「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究」をもとに作成
3) NCI PDQ® (Physician Data Query) をもとに作成

すべて limited-suggestive
または
limited-no conclusion

リスクに関するメカニズムの相同性が予想されることから、発症と再発について同じ要因が検討されている

乳がんの発症に関連する要因は明らかになりつつある

- 国際的→WCRF / AICRIによるレビュー
- 日本→厚生労働省多目的コホート研究(JPHCStudy) など

乳がんの再発に関連する要因について、PDQ® による recommendation のほか、レビューや single report が多少はあるが、すべて limited-suggestive または limited-no conclusion であり、エビデンスが絶対的に不足



ランダム化比較試験により効果の検証が行えるほど、効果が期待できる要因が明らかになっていない



コホート研究(前向き観察研究)を行い、さまざまな要因に関してエビデンスを蓄積していくことが必要

結果2: 研究デザインのレビュー

*レビュー結果の一部を紹介

LACE Study (アメリカ)

- 目的: 体重、身体活動、食事など予後との関連をみる
- コホートの設定: Kaiser Permanente Northern California (HMO: 健康維持組織) とユタ州がん登録に登録された初期乳がん患者に依頼(多施設)
- サンプルサイズ: 2,300人
- 曝露要因の収集: 質問票1回目(診断後9ヶ月~3年)、2回目(5~7年)
- エンドポイント: 再発、死亡までの期間(平均追跡期間: 5年)
- 追跡情報の収集: 患者本人への定期的な調査(質問票、電話)と Kaiser Permanente Northern California およびがん登録のデータベース

ビタミンDと予後(カナダ) Goodwin, P et al., 米国臨床腫瘍学会(ASCO)2008

- 目的: 血中バイオマーカーを用いて予後との関連をみる
- コホートの設定: Toronto 大学で1989~96年に診断された乳がん患者(単施設)
- サンプルサイズ: 512人
- 曝露要因の収集: 乳がん診断時の血液検体(冷凍保存)
- エンドポイント: 再発、死亡までの期間(追跡期間: 2006年まで10~17年追跡)
- 追跡情報の収集: カルテから収集

コホート研究実施上の問題点

- 要因と予後との関連を調べるには、数百~数千人規模のサンプルサイズが必要
- 予後に影響を与える治療や臨床情報などのデータも必要
- エンドポイントを計測するために対象者の追跡が必要



大規模臨床試験の共同研究として実施することがひとつの解決策

結果3: パイロット研究

対象: 国立がんセンター中央病院の乳がん患者125人

調査期間: 2006年3~8月

代替療法の利用経験

- 経験あり: 61人(49%)
- 1ヶ月あたり1~5万円: 23人(38%)
- 1ヶ月あたり5万円以上: 6人(10%)

コホート質問票による調査の実施可能性

- 欠損項目はあまりなく、回答の負担感も許容範囲
- 経過経過観察、血液、遺伝情報の収集にも理解あり



調査の実施可能性が高いことが示された

結果4: 研究計画と進捗

デザイン: コホート研究(前向き観察研究)

- CSPOR(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)などの複数の多施設共同臨床試験の共同研究として実施(うち本報告では2つを紹介)
- 臨床試験とは独立し、日常診療でもコホート研究を実施(単施設、コホート研究NCC)

サンプルサイズ: 全体で1万人規模のコホート

エンドポイント

- プライマリ・エンドポイント: 無病生存期間
- セカンダリ・エンドポイント: 全生存期間、HRQOL

臨床情報、追跡情報: 臨床試験、カルテから収集(予定追跡期間: 7~8年)

妥当性研究: コホート研究で作成したリンパ浮腫の自己診断スケールの妥当性を検証

調査項目とデータ収集時期

コホート質問票の調査項目

- 生活習慣
 - 食事、身体活動状況 → JPHC studyの質問票を利用
 - 代替療法 → サプリメント、鍼、灸、ヨガなど
- 心理社会的要因
 - ストレス、うつ(CES-D)
 - Psychological well-being (Herth Hope Index)
 - Perceived positive change
 - 生きがいが、社会活動、ソーシャルネットワーク
- 術後の痛みと支持療法
 - リンパ浮腫
 - 乳房切除後疼痛症候群(PMPS)
 - 幻乳痛
- QOL、ニーズ
 - 全般的QOL
 - さまざまな時期ごとの支援・情報へのニーズ

コホート研究05の研究計画と進捗

- 多施設共同臨床試験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astroゾール5年延長ランダム化比較試験)と協力
- サンプルサイズ: 2,500人
- 曝露要因の収集: コホート質問票
- 進捗(2009年1月20日現在)
 - 国立がんセンターおよびN-SAS BC05参加80施設のうち65施設の倫理審査委員会承認
 - 臨床試験に登録された126人のうち123人に質問票を配布、うち、93人から回答が得られている

コホート研究06の研究計画と進捗

- 多施設共同臨床試験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)と協力
- サンプルサイズ: 1,700人
- 曝露要因の収集: コホート質問票
- 進捗(2009年1月20日現在)
 - 国立がんセンターおよびN-SAS BC06参加54施設のうち42施設の倫理審査委員会承認
 - 臨床試験に登録された43人のうち38人に質問票を配布、うち、31人から回答が得られている

コホート研究NCCの研究計画と進捗

- 国立がんセンター中央病院において、日常診療でもコホート研究を実施(単施設)
- サンプルサイズ: 1,000人
- 曝露要因の収集: コホート質問票と試料(血液、組織)の採取
 - コホート研究共通の仮説に加え、血中バイオマーカーやがん組織の分子解析情報、遺伝子多型などと予後との関連や、治療との交互作用を検討
- 進捗(2009年1月20日現在)
 - プロトコル作成中。倫理審査委員会承認後、2009年春から開始予定

リンパ浮腫診断の妥当性研究の研究計画と進捗

- コホート質問票において作成したリンパ浮腫自己診断のスケールの妥当性を検証
- 方法: 乳腺クリニックおよびリンパ浮腫専門クリニックにおいて、自記式スケールによるリンパ浮腫のstageおよび重症度を、goldstandard(医師の診断および実際の測定値)を用いて妥当性検証

進捗: (2008年1月20日現在)

プロトコル作成中。倫理審査委員会承認後、2009年春から開始予定

考察

- コホート研究の質問票を渡すことができた対象者については、配布から回収までのタイムラグを考慮すると、ほぼ全員から回答が得られている
 - 臨床試験に登録される患者が増えれば、共同研究であるコホート研究の回答者の増加も期待できる
 - 今後開始予定の複数の臨床試験についても、共同研究としてコホート研究を計画中
- 臨床試験の共同研究として行う場合の問題として、対象者の登録が臨床試験に依存すること、多施設共同臨床試験であると試料の採取が行いにくいことがあげられる
 - 臨床試験の参加者増加のための方策をとるとともに、臨床試験とは独立して、単施設において日常診療でも試料の採取を含めたコホートの設定を行う

本研究は、平成19年度厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業「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」(研究代表者 山本精一郎)によるものである。