

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： 日常診療におけるコホート研究の研究デザイン



溝田友里、安藤正志、岩崎基、小野麻紀子、口羽文、小泉史明、
田村研治、津田均、北條隆、吉田輝彦、山本精一郎
(国立がんセンター)

〒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
- 乳がん患者の予後に関連する要因は、疫学研究が海外で数例行われ始めている
- 摂取栄養素や肥満、身体活動レベルのより正確な指標としての血中バイオマーカーの予後への影響や、生活習慣・治療と遺伝子多型の交互作用なども注目されているが、大規模な研究はほとんど行われていない

乳がん患者の生活習慣と予後との関連を検討した研究デザインのレビュー

- Pathways (アメリカ)** *レビュー結果の一部を紹介
 - コホートの設定: Kaiser Permanente Northern California (HMO: 健康維持組織) に登録されたすべてのstageの乳がん患者3,000人(多施設)
 - 曝露要因の収集: 質問票と面接、**サンプル採取(血液、唾液)**
 - エンドポイント: 再発、死亡までの期間(平均追跡期間: 4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のデータベース
 - 進捗: 1751人が登録(2008年7月2日現在。登録期間は2006年1月~2009年6月)
- 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
 - 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512人(単施設)
 - 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)
 - 結果: 再発116人(22.7%)、死亡106人(20.7%) * 主な死亡は乳がん
 - 血中バイオマーカーにより、乳がん診断時のビタミンDレベルを deficient (<50nmol/L)、indeficient (50-72nmol/L)、sufficient (>72nmol/L) の3群で比較
 - ビタミンDのdeficient群はsufficient群に比べ、再発、死亡が有意に多い

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、血中バイオマーカー(ホルモン、栄養素など)、遺伝子多型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、コホート研究の概要および、国立がんセンターの日常診療におけるコホート研究の研究デザインについて報告する

研究デザインの問題点と解決策

- 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

↓
大規模多施設臨床試験の共同研究として実施

多施設臨床試験の共同研究とする場合の問題点

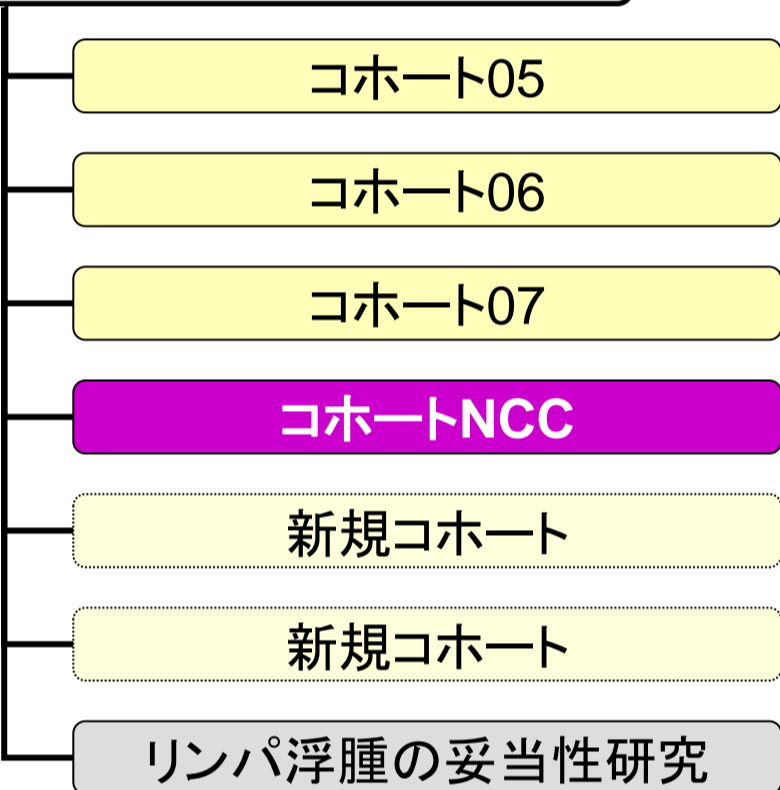
- 研究の進捗(対象者の登録)が臨床試験の進捗に依存
- 質を担保された試料の採取が難しい

↓
単施設で試料の採取も含めたコホート研究を行う

↓
国立がんセンター中央病院でのコホート研究(コホートNCC)

研究計画の概要

乳がん患者の多目的コホート研究



- デザイン:** コホート研究(前向き観察研究)
 - 複数の多施設共同臨床試験の共同研究として実施(コホート05、コホート06、コホート07...)
 - 臨床試験とは独立し、日常診療でもコホート研究を実施(コホートNCC)
 - 今後さらにさまざまなコホートを設定予定
- 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:** 本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

コホート共通質問票の調査項目

- 生活習慣**
 - 食事、身体活動状況
 - 代替療法(サプリメント、鍼、灸、ヨガなど)
- 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
- 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、社会活動、ソーシャルネットワーク
- 各時期ごとのQOL**
- 情報へのニーズ、支援へのニーズ**

コホート05の進捗

- 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ストロゾール5年延長ランダム化比較試験)の共同研究として実施
- サンプルサイズ: 2,500人
- 曝露要因の収集: コホート共通質問票
- 進捗(2009年3月18日現在)
 - 国立がんセンターおよびN-SAS BC05参加84施設のうち71施設の倫理審査委員会承認
 - 臨床試験に登録された163人のうち158人に質問票を配布、うち、134人から回答が得られている

コホート06の進捗

- 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)の共同研究として実施
- サンプルサイズ: 1,700人
- 曝露要因の収集: コホート共通質問票
- 進捗(2009年3月18日現在)
 - 国立がんセンターおよびN-SAS BC06参加68施設のうち53施設の倫理審査委員会承認
 - 臨床試験に登録された58人のうち52人に質問票を配布、うち、47人から回答が得られている

コホートNCCの研究デザイン

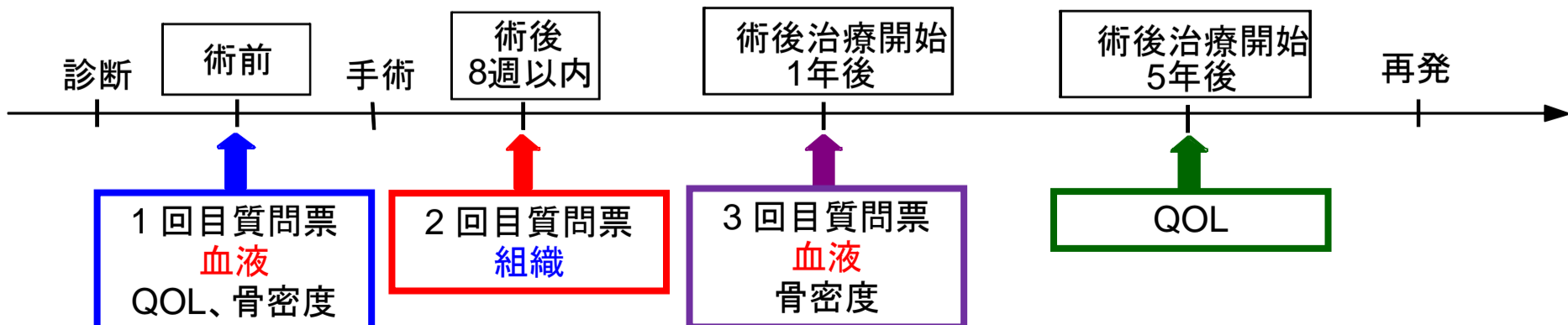
- 国立がんセンター中央病院で実施**
- 対象:** 20歳以上の女性
 - 原発巣が組織診または細胞診で乳癌と確認された初発の症例
 - 国立がんセンター中央病院で手術を施行
 - 対象者本人からのIC(インフォームド・コンセント)取得
- サンプルサイズ:** 1,500人
- 登録期間:** (最初の対象者登録から) 5年
- 追跡期間:** 5年
- 曝露要因の収集**
 - コホート共通質問票、**試料(血液、組織)**
 - QOL、骨密度
- 解析方法**
 - 質問票に回答した患者をコホートとする
 - 予後情報と下記要因との関連を検討
 - 質問票から得られる情報
 - がん組織や血漿・血清試料から得られる各種の体細胞分子情報、遺伝子多型

- 試料の採取**
 - 手術摘出標本等のがん組織と一部の血中バイオマーカー測定用血液試料
 - 国立がんセンターの包括同意による
 - 生殖細胞系列のゲノム・遺伝子解析用試料
 - 対象者のICに基づき提供を受ける
- 試料に関する分析項目**
 - 血清・血漿試料: 内因性ホルモン、インスリン・IGF関連、アディポサイトカイン関連、炎症関連、栄養素関連など
 - 生殖細胞系列のゲノム・遺伝子: ホルモン合成・代謝関連酵素、エストロゲン受容体、IGF関連、酸化ストレス関連などの遺伝子多型
 - 体細胞(がん細胞)ゲノム・遺伝子・蛋白質等: 乳がん関連遺伝子等の構造異常、ゲノム網羅的な構造異常の検索、遺伝子の網羅的な発現プロファイル解析など

- 進捗** (2009年3月18日現在)
 - プロトコール作成中
 - 倫理審査後、2009年春から開始予定

コホートNCCの特徴

- 1施設で手術が行われる乳がん患者のほぼ全数をコホート研究に登録することが可能
- 血中バイオマーカーと予後との関連の検討**
 - 内因性ホルモンレベル
 - インスリン抵抗性、慢性炎症状態など
 - 栄養素、肥満、身体活動のバイオマーカーによる把握
 - 体内での代謝・吸収を反映した、各栄養素の血中レベルの把握
 - イソフラボン、葉酸、ビタミンDなど
- 遺伝子多型と予後との関連の検討**
 - 遺伝要因の直接的な影響
 - 環境要因・治療との交互作用
 - CYP2D6: タモキシフェン治療効果に影響する可能性
 - CYP19A1: アロマトラーゼ阻害剤の効果および副作用に影響する可能性
- 収集する試料の利用**
 - 現在だけでなく、将来にわたり多様な研究に利用するため、長期的・総合的なリソース創出を目指す
 - 試料⇒バイオバンク
 - 抽出したデータ⇒データベース



考察

- すでに開始されたコホート研究(コホート05、コホート06)において、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
 - コホートNCCの実績をマニュアル化し、他施設でも実施する

➡ 1万人規模のコホートを目指す

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。本研究の発表者および研究代表者の利益相反はない。