

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01714

研究課題名(和文) 乳がん初期治療後の運動介入プログラムの安全性と有効性を検証する研究

研究課題名(英文) Effect of education, and exercise program and on long term physical activity in post-operative breast cancer patients: randomised controll trial

研究代表者

土井原 博義 (DOIHARA, HIROYOSHI)

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：20263569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：初期治療後の乳がん患者に対する、生活習慣に関する教育プログラム、あるいは運動プログラムによる介入が、長期的な身体活動・健康関連quality of life (QoL)・body mass index (BMI)・骨塩・倦怠感・がん関連症状・リンパ浮腫・不安・抑うつなどの、患者の身体及び心理的側面に及ぼす影響を明らかにし、これらの有効性を明らかにするため、ランダム化比較試験を開始した。主要評価項目を1年目の身体活動量として、400例を目標に2016年3月より登録開始した。2018年5月現在、本研究には180例が登録され現在も登録を継続中である。

研究成果の概要(英文)：Primary objective of this study was to evaluate the effect of physical education program on long-term physical activity, quality of life, body mass index, bone density, fatigue, cancer-related symptoms, lymph edema, and psychological aspects in post-operative breast cancer patients. Study design was randomised controll trial, and primary endpoint was physical activity at 1 year after registration. Target sample size was 400, and now on going.

研究分野：乳癌

キーワード：乳癌 ライフスタイル 予後 QOL 身体活動 ランダム化比較試験

1. 研究開始当初の背景

疫学研究の成果：身体活動・肥満が乳がんアウトカムに及ぼす影響

1999年以降、乳がんの罹患者数は一貫して増加傾向にあり、2010年の罹患者数は約6万8千人、女性のがん罹患部位の第一位であり、女性の12人に1人が乳がん罹患する。2012年の乳がん死亡者数は約1万2千人と女性がん死亡の原因の第5位であるが、社会的に重要な役割を果たす40-60歳代女性のがん死亡原因としては第1位であり、社会的な関心は高い。乳がんの罹患リスクには環境要因と遺伝的要因とが影響するが、この内ライフスタイル関連要因として、身体活動の低い女性・肥満女性では、閉経後乳がんの罹患リスクがほぼ確実に増加するとされている(1)。このため、乳がん罹患後の身体活動や肥満も、乳がんの進行や再発に影響を及ぼすのではないかとの仮説のもと、過去に数件の研究報告がある。4件のコホート研究の統合解析を行った最新のメタアナリシスによると、乳がん診断後に高～中等度の身体活動を行った女性では、乳がん特異死亡リスクが約30% (相対危険率 0.71; 95%CI 0.58-0.87)、全死亡リスクが約40% (相対危険率 0.57; 95%CI 0.45-0.72) 有意に低下することが明らかにされており、また小規模なランダム化比較試験の結果から、Quality of Life (QoL) を有意に改善するとの複数の研究報告がある(1,2)。運動と肥満予防には2次がんや生活習慣病の予防としての意義もある。

これらを科学的根拠とし、日本乳癌診療ガイドラインでは、乳癌と診断された後の運動と肥満予防とを推奨している(1)。乳がん罹患患者に対して、臨床医はガイドラインに応じた『適度な運動』と『肥満の予防』を日常的に指導しているが、適切な身体活動の強度、時期、期間やどの程度の体重コントロールが必要なのか、など不明な事項は多く、漠然とした指導内容になっていることは否めない。また医療者間にも認識の相違があり、結果的に乳がん患者に混乱をもたらす事例も見受けられる。

メカニズム

乳がん診断後の身体活動が乳がんの予後やQoLを改善するメカニズムとして、過去のバイオマーカー研究から、身体活動によるインスリン抵抗性の改善、空腹時インスリン値の低下、炎症性サイトカインの低下、アロマターゼ活性の抑制と内因性エストロゲンの低下などが示唆されている(2)。

乳がん患者の肥満と身体活動：先行研究の結果から

我々の実施した症例対照研究の結果、肥満は有意な乳がんリスク因子であり (Body Mass Index が24以上の肥満女性オッズ比は1.54: 95%CI 1.08-2.19)、乳がん女性の余暇の身体活動は、健常者に比べ有意に低かった (余暇の身体活動が6 Metabolic equivalents 以上の女性のオッズ比は0.61: 95% CI 0.39-0.93)。

この結果は、乳がん患者は一般に肥満・身体活動が低いといった背景因子を持つ女性の比率が多いことを示している(3)。また、我々の実施した乳がん罹患後の生活習慣の変容に関する横断研究から、余暇に運動を行う比率は、診断前：55% 診断後：40%と有意な低下が認められており、乳がんの診断と初期治療に伴う社会活動性や身体機能の低下、心理的な不安・抑うつが影響していると考えられる(4)。同時に、就労率・就労時間の有意な低下により就労に伴う身体活動の低下も認められた。

運動介入プログラムの必要性と社会資源の有効活用

乳がん初期治療後の患者に対する漠然とした生活指導による行動変容の効果は、患者の認識が大きく影響し、現状では個人の努力に委ねられている側面がある。また、患者自身は体重のコントロールの重要性を認識しているものの、その実践に苦慮している実態も明らかにされている(5)。身体活動による乳がんアウトカムの改善に関するエビデンスが確立しつつある現在、身体活動はがん治療の一環としてとらえることができ、より積極的ながん治療後の運動介入プログラムの確立は、今後の重要な課題と考えられる(6)。しかし、医療機関を中心として運動介入プログラムを実践することは、人的・設備的・経済的な制約があるため、現代の医療提供システムにおける一般化は困難と予想される。

現代の健康志向の高まりにより、運動トレーニングを提供する民間施設は全国各所に存在しており、これら現存する社会リソースを利用してがん患者の運動介入プログラムを実施することが、現実的な対応として最も適しているのではないかとこの着想の基、本研究を計画するに至った。

【参考文献】

- 1) 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2. 疫学・診断編 2013年, 金原出版.
- 2) Zhong S et al. Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2014;29:391-404.
- 3) Mizoo T, Doihara H et al. Effects of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: a case-control study in Japanese women. *BMC Cancer.* 2013;13:565.
- 4) 西山慶子, 土井原博義他. 乳癌初期治療後の生活習慣の変容に対する横断研究. 日本乳癌学会学術総会, 2012.
- 5) Taira N et al. Associations among baseline variables, treatment-related factors and health-related quality of life 2 years after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128:735-47.
- 6) Ligibel JA et al. American Society of Clinical Oncology Position Statement on

Obesity and Cancer. J Clin Oncol 32. 2014. Published Ahead of Print on October 1, 2014 as 10.1200/JCO.2014.58.4680

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下である。

乳がん初期治療後（手術・化学療法）の患者に対する、現存する社会リソース活用型の身体活動介入プログラムの安全性と有効性、ならびに一般化の可能性を検証する。

付随バイオマーカー研究により、乳がん初期治療後の身体活動が、糖代謝やインスリン抵抗性・炎症性サイトカイン・エストロゲン代謝に及ぼす影響を明らかにし、身体活動による乳がんアウトカム改善のメカニズムを検証する。

3. 研究の方法

ランダム化比較試験の実施

初期治療後（手術・化学療法）の乳がん患者を対象とし、一般的な生活指導を行った群（対照群）と、現存する社会リソース（民間の運動トレーニング施設）を利用した身体活動介入プログラム実施群（介入群）とにランダム化割付し、介入群の安全性と有効性、ならびに一般化の可能性を検証する。

主要な評価項目として健康関連 QoL、副次的評価項目として BMI、骨塩量、倦怠感、がん関連症状、リンパ浮腫、不安・抑うつなど心理的側面、運動プログラム完遂率を評価し、研究期間内に身体活動介入プログラムの有効性と安全性、一般化に関する最終結果を得ることを目標とする。

試験の詳細

研究の種類：介入研究

試験のデザイン：非盲検多施設共同ランダム化比較試験

対象：初期治療（手術・化学療法）の終了した臨床病期 - 期の乳がん患者

試験アーム

対象群：乳がん診断後のライフスタイルとして推奨されている、運動と肥満予防の重要性を掲載した資料を用いて患者教育を実施する。

介入群：現存する社会リソースを利用した運動介入プログラム実施する。

運動プログラムでは、1回 30 分の運動プログラム（有酸素運動、筋力トレーニング、ストレッチの3つの運動を組み合わせたサーキットトレーニング）を週に3回、4カ月間実施する。

利用する社会リソース：本研究では、現存する社会リソースとして『女性だけの健康体操教室カーブス：Curves』のシステムを利用することとした。本研究でカーブスを選択した理由は以下である。

・乳がん患者では、手術による乳房の変形や化学療法による脱毛のため、ボディイメージの低下が認められる。カーブスは女性専用の施設であり、かつインストラクターも全員

が女性であるため、乳がん患者でも通いやすいこと。

・同一プログラムでの3カ月継続率は90%と、女性にとっても無理のない運動プログラムを提供していること。

・全国展開しており、多施設共同研究を行っても、同じ質で運動プログラムを提供できること。

・公的研究機関との共同研究の実績があり、殊に高齢者での共同研究実績があること。

・事前協議により本研究の意義に関する合意形成と研究協力の準備体制が整っていること。

評価項目

主要評価項目：1年目の身体活動

副次的評価項目：BMI・骨塩・倦怠感・がん関連症状・リンパ浮腫・不安・抑うつ

倦怠感の評価には CFS(Cancer Fatigue Scale)を、がん関連症状の評価には Breast Cancer Symptom Scale (BCSS)を、不安・抑うつの評価には HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale)を用いる

QoLの測定には、乳がん患者特異尺度 FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast)を用いる。解析には MID (Minimally Important Difference)の指標を用い、介入プログラムにより臨床的に意味のある改善が得られたかどうかを検証する(3)。

【予想される結果と意義】

がんの初期治療後の患者が実施すべき運動と肥満予防は、今や漠然とした患者教育や理念ではなく、その実践が課題となっている(6)。本研究により、初期治療後の乳がん患者に対して、社会リソースを利用した積極的運動介入プログラムが安全に施行でき、かつ乳がん患者に継続可能なプログラムとして受け入れられる事を検証できれば、一つのモデルケースとして社会に提示でき、cancer survivorを支えるための社会基盤確立の第一歩になる。また、本研究の主要評価項目として検証する QoLの改善が認められれば、運動介入プログラムを積極的に推奨できる科学的根拠を得ることができる。

現在、乳がん患者に対する運動介入プログラムが、乳がんの予後を改善するか否かを検証するためのランダム化比較試験の実施に向けて、運動介入プログラムの安全性と妥当性を検証するため、小規模複数の臨床研究が欧米を中心に計画・進行している。本研究も同一の位置づけであるが、QoLを評価項目としたランダム化比較試験としては、世界最大規模であり、社会リソースの利用は独創的かつ現実的である。さらに、付随研究を含めた本研究の成果は、今後運動介入プログラムが、予後を改善するか否かを検証するための大規模ランダム化比較試験の根拠として、重要な意義を有するものと考えられる。

4. 研究成果

2016年3月より本研究の登録を開始した。
本研究は多施設共同研究として実施し、現在中国・四国地域の6施設が参加している（岡山大学病院、岡山赤十字病院、香川県立中央病院、高知医療センター、四国がんセンター、福山市民病院）
2018年5月現在、180名の乳がん患者が登録され、現在も進行中である。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会報告〕(計1件)

Kawata Kengo, Hiroyoshi Doihara et al.
Influence of exercise or educational programs on long-term physical activity by patients after surgery for primary breast cancer: a randomized trial
SanAntonio Breast Cancer Symposium
2016 Dec 9, San Antonio, Texas

6. 研究組織

(1)研究代表者

土井原 博義 (DOIHARA, Hiroyoshi)

岡山大学・岡山大学病院・教授

研究者番号：20263569

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：