
【2024年度 第23回セミナー報告 アドバスコース】

演習レポート

**乳がん患者に対する術前化学療法中における運動療法の併用が
局所再発に及ぼす影響：ランダム化比較試験**

報告者 氏名 真辺 智規

グループ名：エキセントリック

メンバー：氏名	所属	(担当)
：大石 寛	同志社大学	(書記)
：梨本 実花	帝京大学公衆衛生大学院	(発表者、リーダー)
：真辺 智規	慶應義塾大学	(書記、報告者)

【背景・目的】

我が国の全国がん登録データによると、女性のがん罹患患者数のうち乳がんは22.2%を占めており、女性のがんの中で最も頻度が高い部位である。また、女性のがん死亡数のうち乳がんは9.5%を占め、大腸がん、肺がん、膵臓がん、胃がんに次いで第5位に位置している（厚生労働省 2022）。さらに、乳がんの罹患率や死亡率は加齢とともに増加し、特に死亡率は60歳以上で顕著に増加傾向を示している（Katanoda et al., 2021）。これらより、日本の高齢化が進む中で、今後ますます乳がんの罹患率および死亡率が増加すると予測され、効果的な治療および予防対策が求められている。

乳がん患者の治療においては、化学療法が主要な治療法の一つであるが、これに伴う身体的および精神的な負担は大きく、治療による副作用が生活の質に悪影響を及ぼす（Sook et al., 2013；Tachi et al., 2015）。代表的な副作用として、倦怠感、筋力低下、免疫機能の低下、そして体力の著しい減少（CTCAE v5.0-JCOG）が挙げられ、これらにより患者の化学療法が計画通りに進まない場合、最終的な治療効果や生存率に悪影響を及ぼすリスクが考えられる（Luis et al., 2018；Gagliato et al., 2018；Zanuso et al., 2020）。

術前の化学療法は、悪性腫瘍を縮小させることで、乳がんの根治性を高め、手術の成功率を向上させるために重要な働きをしている（Fisher et al., 1997；Fisher et al., 2023）。これまで、乳がん患者の術前の化学療法中の取組として、心理療法や食事療法による介入によって、乳がん再発および死亡リスクの軽減が認められている（Andersen et al., 2008；Limon-Miro et al., 2017）。特に、運動療法に着目すると、乳がん診断直後から有酸素運動および筋力トレーニングを組み合わせた運動プログラムを行うことによって身体的疲労、心肺機能、筋力に良い効果が得られている（Travier et al., 2015）。また、乳がん患者における化学療法中の運動療法は疲労感、QOLを改善することが示唆されている（Ligibel et al., 2022）さらに、化学療法による有害な副作用を軽減し、術後の体力維持に貢献する（Miller et al., 2020）。これらより、化学療法中の乳がん患者における運動療法は、健康関連アウトカムに対して良い効果をもたらすことが推察される。しかし、乳がん患者の術前化学療法中の運動介入が局所再発や術後の転帰に与える影響については明らかになっていない（Loughney et al., 2018）。このようなエビデンスの不足により、術前の化学療法における運動療法に関しては現行の乳がんに関するガイドラインでは具体的な記載はされていない。

また、数少ない術前化学療法における運動療法について検証した研究でも、その介入内容がレジスタンス運動、有酸素運動などの運動介入を週3回以上行わせたり（Courneya et al., 2007）、1週間に150分以上の運動介入を行わせていた（Courneya et al., 2013）。一方で、我が国の乳がん患者の化学療法レジメンは2-3週間に1度程度であり、監視下で先行研究のような運動介入を行うことは、患者の負担を考慮すると現実的ではない。

以上より、本研究では乳がん患者に対する術前化学療法中における運動療法の併用が局所再発に及ぼす影響について検証することを目的とした。

【方法】

1) 研究デザイン

単盲検ランダム化比較試験

2) 研究のセッティング

C 県 K 市の某総合病院で 2026 年 4 月-2028 年 3 月に乳がんの診断を受けた者

3) 選択基準・除外基準

選択基準	除外基準
<ul style="list-style-type: none">• Stage I-III A の乳がん患者• 18 歳以上の女性• performance status 0-1• 標準治療 (ddAC-ddDXT 療法) である• 4 カ月の化学療法を受ける者	<ul style="list-style-type: none">• Stage III A 以上の乳がん患者• 重篤疾患を併存・コントロールされていない高血圧・糖尿病があるもの• 主治医から許可を得られない患者• 同意が得られない者

4) 介入内容

- 【実施場所】 : C 県 K 市の某総合病院で実施
- 【術前化学療法の頻度】 : 2 週間毎×8 クール
- 【実施時期】 : 化学療法投与日の化学療法投与前
- 【実施期間】 : 化学療法中の 4 カ月
- 【実施頻度】 : 2 週間に 1 回
- 【実施内容】 :
 - a. 介入群
 - 1 回 50-60 分の有酸素運動 (監督下で自転車エルゴメーター、トレッドミル、またはこれら組み合わせ)
 - 最大酸素摂取量 (V02peak) : 開始時 (55% - 60%)
 - 6 週目までに V02peak の 70% - 75% まで増加
 - 運動メモを記録指示
 - 2 週間に 1 回、理学療法士等の専門職より運動メモ (運動実施状況 : 運動内容、頻度等) をもとにフィードバックする (週 150 分中高強度身体活動を目標として)
 - b. 対象群
 - 運動メモを記録指示
- 【その他】 化学療法は血圧が正常化したら開始

5) 評価項目 (アウトカム)

- a. 主要アウトカムとその評価方法
 - pCR 率 (手術標本に対する病理レポートによる組織学的評価)
- b. 副次的アウトカムとその評価方法
 - RDI (Relative Dose Intensity: 相対的抗がん剤投与率)
{実際の投与量 (mg/day) × 投与日数 (days) / 全治療に要した日数 (days)} / {2000mg/m² × 体表面積 (m²) × 14 (days) / 21 (days) × 8 コース} × 100
 - 化学療法による副作用 (CTCA : 有害事象共通用語規準に基づく)
(血液毒性、感染、疲労感、食欲減退、消化器毒性、皮膚症状などを評価)
 - QOL 関連 : EQ-5D
 - 精神苦痛 : K6
 - 運動プログラムの実施状況、普段の身体活動 (MVPA 週 150 分) アドヒアランス

6) データ収集・管理方法

電子カルテもしくはアンケートより下記内容を聴取する。

- 【対象者特性】 : 年齢、性別、現病歴、既往歴、合併症、使用化学療法レジメン
- 【社会経済要因】 : 教育年数、就労状況、生活状況 (喫煙・飲酒の有無)
- 【身体的所見】 : 体重、身長、血圧、脈拍、酸素飽和度
- 【乳癌病理学的特徴】 : 腫瘍径、リンパ節転移の有無、遠隔転移有無、組織学分類、グレード

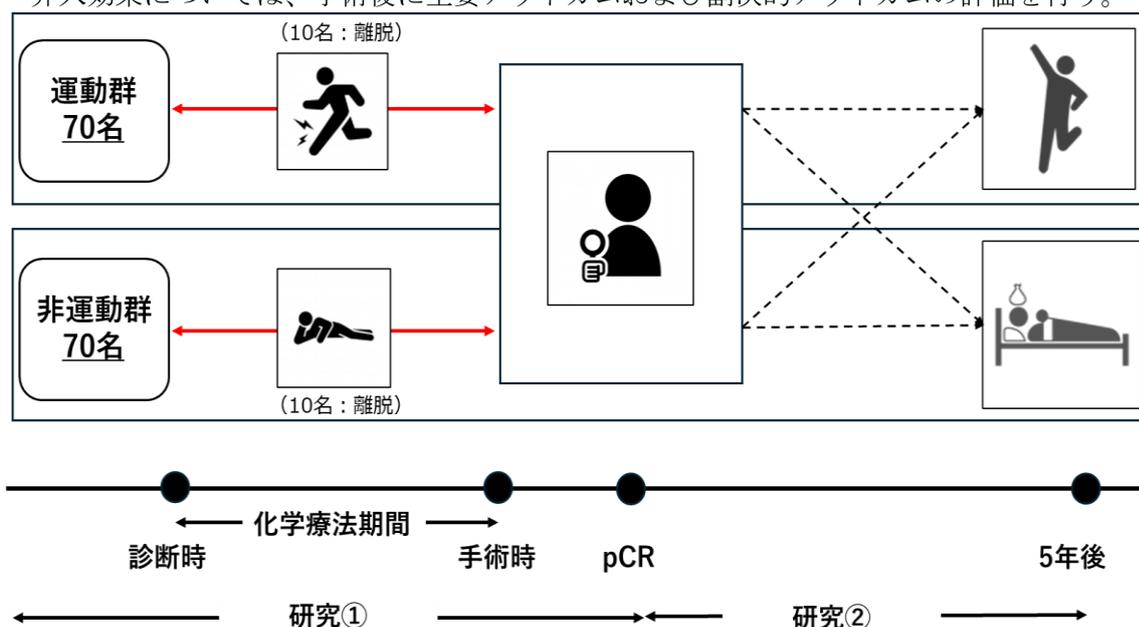
- ・【身体活動量】：国際標準化身体活動質問紙表（IPAQ）

7) 参加者のスケジュール（組み入れ、介入、評価などのタイムスケジュール）

本研究では、C 県 K 市の某総合病院において、2026 年 4 月-2028 年 3 月に乳がんの診断を受けた者を対象とする。診断を受けたものは研究同意説明を実施し、了承が得られた場合は、運動群または非運動群へ割り当てられる。症例数は 120 名程度であり、両群 10 名の脱落者を考慮して 140 名を募集する。

各群に割り当てられた対象者は、電子カルテおよびアンケート調査によって、人口統計学的特徴、身体的所見、乳がん病理学的特徴、身体活動量などを評価する。また、化学療法レジメンに基づき 2 週間に 1 回の来院時に、術前の化学療法前に運動療法を実施する。これを術前化学療法が終了するまで実施する。

介入効果については、手術後に主要アウトカムおよび副次的アウトカムの評価を行う。



本研究の概要と将来展望を含めた全体像

8) 症例数（サンプルサイズ）

サンプルサイズの計算に関しては、G*Power 3.1.9.2 を使用した。まず、本研究はメインアウトカムを二値の名義尺度としたランダム化比較試験を想定しており、 χ^2 乗検定を行うものとして、両側検定サンプルサイズの計算を行った。

- 乳がん患者（Stage I -III を対象）における運動及び栄養介入による pCR への効果を検証した研究（Sanft et al., 2023）によると、非運動群での pCR 率は 28% であった。したがって本研究でも非介入群における想定割合は 0.3:0.7 とした。一方でその先行研究での介入群における pCR 率は 53% であった。一方で本研究は運動による介入のみであることを考慮し、pCR 率を 43% と想定した。すなわち、運動群における想定割合は 0.43:0.57 とした。それらの割合から計算された効果量 w は 0.334 であった。サンプルサイズは有意水準 5%、検出力 80% に設定し、両側検定で計算した。その結果、必要なサンプルサイズは 117 名であった。加えて各群 10 名ずつの脱落を想定し、140 名のサンプルサイズを設定した。

9) ランダム化の方法

a. 順序の作成（割振り方法、タイプ（ブロック化など））

- ・医師の診断を受けた、以下の適格基準を満たす患者に研究への協力を依頼
- ・ランダム割付：対象者は「介入群（運動群）」または「非介入群（非運動群）」にランダムに

割り付けられる（ベースラインの質問票の回答が完了した後に実施）

- ・ランダム化の方法：単純ランダム化であり、割付けはコンピュータで生成されたランダム

化リストに基づき、事前に割付け順が知られない形で実施する。

*層別化しない理由：研究対象が Stage I-III A の乳がん患者であり、想定サンプルサイズは 140 名であり、サンプルサイズが限られているため、年齢やステージによる層別化を行うと、各層におけるサンプル数が少なくなり統計的検出力の低下が懸念される。したがって、年齢やステージの層別化は実施せず、単純ランダム化を用いる。

b. 割振りの隠蔽機構（割振りに用いられた機構、割付け終了まで割振り順が隠蔽されていたかどうか）

割振りに用いるランダム化リストは割付け終了まで完全に隠蔽されており、これにより割振りバイアスを防ぐことができる。

c. 実施（誰が参加者を組み入れ、割付けたか）

参加者の組み入れは診断を担当した医師が行い、割付けは研究チーム内の独立したデータマネージャーが、コンピュータで生成されたランダム化リストに基づいて実施する。医師や介入を担当するスタッフは割付け順を知ることができないようにしている。

10) ブラインディング（マスキング）

本研究は単盲検化を採用し、以下の部分に盲検化を適用する

- ・主要アウトカム評価者：病理学的完全奏効率の評価を行う病理医が対象者の介入群/非介入群の割付を知らないようにする。
- ・データ解析者：統計解析を担当する研究者は各対象者がどの群に割り付けられているかを知らない形で解析を実施する。

11) 統計解析

- ・ Intention-to-treat 解析・Per-protocol 解析を実施する。
- ・ 評価項目について基本統計量を記述する。
- ・ 運動群と非運動群の pCR（病理学的完全奏効）に関しては、 χ^2 検定を用いて比較する。
- ・ サブグループ分析：65 歳未満または 65 歳以上で層別解析を実施する。
- ・ 欠損データ：
Per-protocol 解析：プログラムを完了した者だけを対象として効果検証
Intention-to-treat 解析：すべての研究参加者を対象に線形混合効果モデル等で効果検証
- ・ 有意水準は両側 $\alpha=0.05$ と定義する。
- ・ 統計ソフト：R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)

12) 倫理的配慮

- ・ 本研究は、研究実施施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施する。
- ・ 研究参加者には、本研究の目的・方法・リスク・ベネフィットを説明する。
- ・ 文書による同意を取得する。
- ・ 個人情報保護は、匿名化されたデータを使用し、外部からのアクセスを制限する。

【期待される効果・意義】

本研究は乳がん治療の一環として術前化学療法中における運動療法の可能性を探る。本研究において、「術前化学療法中における運動療法を併用していた群において、pCR 率が上昇した」という結果が得られた暁には、術前化学療法中における運動療法の有効性が示されたこととなり、乳がん治療ガイドラインの改訂や健康政策に貢献できる。

【研究予算】

研究予算案	
データ収集 ・ アンケート、運動メモ印刷	100,000 円

・データ管理, 分析用 PC	300,000 円
論文関係 : ・論文投稿費 ・投稿費	600,000 円
合計	1,000,000 円

【質疑応答の記録】

- ▶ 運動内容は結構厳しいのではないかと何か意図があるのか？
⇒大腸がん患者を対象とした運動介入の研究において、週3回、150分以上の運動介入で効果が得られていたことを考慮した。本研究では、乳がん患者の化学療法レジメンの期間、患者の来院頻度、患者の負担等を鑑みて、2週間に1回の対面での運動介入および週150分程度の身体活動を勧め、対面時にフィードバックを行うこととした。

- ▶ 先行研究のアドヒアランスについてはどうだったのか？
⇒乳癌患者の運動介入に関するメタアナリシスではアドヒアランス（介入遵守率）は平均約77%であったと報告されている。また全体では、介入に対する脱落率が20%以上に達した試験がいくつかありこの結果から、多くの参加者が一定の範囲で身体活動に取り組んでいたことが示されている。

- ▶ 生活指導の充実をした方がいいのでは？
⇒現在のがん患者に対する推奨事項は、不活動を避け、手術後できるだけ早く通常の日常生活に戻り、非手術治療中およびその後もこれらの活動を続け、週に150分の中程度の有酸素活動または抵抗運動（週に少なくとも2日間の強度トレーニング運動）を行うことである（Geijsen et al., 2021）。しかし、実際活動量を満たしているものは10-15%程度、現在の推計では、乳がん生存者の50%から80%が身体活動のガイドライン（週150分のMVPA）を満たしていないとされている（Brunet et al., 2013）。そのため生活指導の充実だけでは不十分であり、実際に運動を継続的に行える環境を整える運動療法が不可欠である。専門的な指導やサポートを通じて、患者が持続的に運動を行えるような仕組みを提供する必要がある。

- ▶ 研究費において、人件費はかからないのか？
⇒現在、K病院では健康運動指導士による45分間の運動療法を1回1,650円で提供しておりその分の人件費が発生する可能性があるが、病院全体として乳がん患者における運動療法プログラムの導入に協力的で、この研究にも前向きな姿勢を示しているため、人件費に関しては今後の病院との話し合い次第であり、現時点では人件費を0円と見込んだ。

【感想】

- ◆ 臨床現場での運動介入という、これまで私が取り組んできた研究とは大きく異なる現場での運動介入ということで、はじめは戸惑いが大きかった。一方で取り組んでいく中で、梨本さん、真辺さんから臨床現場の知識や体験を教えていただき、それだけでも良い経験となった。さらに、研究計画に落とし込んでいく中で、これから様々な立場、現場で運動介入を行っていきたい身として、大変貴重な経験となった。

(大石 寛)

- ◆ 実臨床での問題を解決するために上記のような介入研究を考えたが、果たしてこの研究は本当に求められているものなのか。過去の先行研究でもされているがどこに実装されていない理由があるのか深く考えることが出来ました。

(梨本 実花)

- ◆ 有疾患者を対象とした介入研究について検討したのは、初めてでしたが、現状、ガイドライン、研究などをグループメンバーと調べる中で新たな知識や視点を取り入れることができました。また、研究での何を明らかにしたいのか、どのアウトカムを評価すべきかなどをグループメンバーおよび講師の先生方のご意見聞くことで、大変勉強になりました。今後、今回学んだことや、運動疫学セミナーでのつながりをもとに研究を進めていきたいと思えます。

【講師のコメント】

田島 敬之（東京都立大学）

今回のセミナーは初の四国開催となりましたが、遠方からお越しいただきありがとうございました。移動時間の兼ね合いで例年よりも3日目の終了時間が早く、グループワークも非常にタイトなスケジュールだったかと思います。それにもかかわらず、みなさま素晴らしい発表をされていました。

特に、このチームに関しては、3日間を通して一貫して「乳がん患者を対象とした運動介入」というテーマに非常に意欲的に取り組まれていたことが印象的でした。乳がん患者に対する運動介入の重要性は非常に高く、このテーマが臨床現場で実践されることが今後非常に期待されます。短期間のセミナーでしたが、先行研究をよく調査されており、特に乳がん患者の化学療法レジメンを考慮した運動介入の実施頻度や患者への負担を慎重に検討されていた点が際立っていました。現実的な問題点に配慮しつつも、運動介入が再発予防や生活の質向上にどう貢献できるかを追求する姿勢が非常に印象的でした。

研究計画を立案する過程で、対象患者の選定基準、運動介入の具体的な方法、アウトカムの測定基準について深く掘り下げて検討されたことは、今後の研究にとって大きな財産になると思います。特に、リサーチクエスションの設定やサンプルサイズの計算など、研究の基礎を形成する重要な部分に緻密な計画が立てられていたことは、非常に評価できる点です。

もちろん、まだ改善の余地もあります。たとえば、運動介入の具体的な内容や患者のアドヒアランス確保の方法、脱落者を減らす工夫、具体的な解析方法などが今後の課題として残っています。これらをさらにブラッシュアップしていただければ、本セミナーで計画されたテーマが実際の臨床研究として実現されることを強く期待しています。本当にお疲れ様でした。