

乳がん患者の多目的コホート研究 07

研究代表者

山本 精一郎 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

研究分担者

安藤 正志 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部 医長

岩崎 基 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ゲノム予防研究室 室長

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 教授

研究協力者

平 成人 岡山大学医学部歯学部附属病院乳腺内分泌外科 助教

溝田 友里 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 リサーチレジデント

研究要旨:

本研究班では、生活習慣や支持療法、代替療法、痛み、心理社会的要因などが、乳がん患者の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的に、複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。

本分担研究では、術後の高齢乳がん患者 500 人を対象とする多施設共同臨床試験「HER2 陽性的高齢者原発性乳癌に対する術後補助療法に関するトラスツズマブと化学療法併用のランダム化比較試験」の共同研究として、「乳がん患者の多目的コホート研究 07」を行う。今年度は、研究計画書と質問票の作成を行った。また、本研究の質問票を用いたパイロット研究を行い、研究の実施可能性が示された。来年度より、患者の登録を開始する予定である。

本研究は高齢乳がん患者を対象とするため、コホート研究全体に共通する仮説の検証のみならず、高齢者特有の問題に関しても明らかになり、高齢乳がん患者支援のための重要なデータが得られるものと考えられる。

A. 研究目的

日本において、新たに乳がんと診断される患者数は 2002 年時点で 41960 人と推定されており(がんの統計 2008 年度版)、患者数、罹患率ともに増加傾向にある。そのうち、70 歳以上の患者は 3 割を占めており、乳がん治療の進歩により予後が改善したことや、高齢化の進展に伴い、今後、高齢患者がますます増

加することが考えられる。

患者自身は、食生活を変えたり、代替療法や健康法を利用するなど、再発を防いだり、QOL を高めるためにさまざまな努力を行っていることが示されている。しかし、乳がんを治すための治療以外の要因とその後の QOL や予後との関連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

のため、現在のところ患者に推奨できる再発予防法はないと言わざるを得ない。また、高齢患者の食事パターンや運動習慣は比較的若い世代の患者のものとは異なるため、患者全般のみならず、高齢患者に焦点をあてたエビデンスの構築も、高齢患者の増加を背景に、今後ますます重要になると考えられる。

また、世界一の長寿国となった日本においては、ゴールドプラン 21 で「できる限り多くの高齢者が健康で生きがいを持って社会参加できるよう、活力ある高齢者像を構築すること」が提示された。地域高齢者の生きがい形成に関連する要因として、健康、家族、趣味・生涯学習、友人・地域社会、経済的余裕、社会参加があげられている。高齢者の生きがいやソーシャルネットワークと健康問題との関連については、生きがいと抑うつおよび孤独感との関連や、生きがいと循環器疾患、心疾患の発症との関連、ソーシャルネットワークと生命予後との関連も報告されている。このように、高齢者の健康にとって、生きがいやソーシャルネットワークは重要な意味をもつと考えられるため、本研究においても、心理社会的要因のなかでも、特に生きがいや社会活動、ソーシャルネットワークに着目し、QOL や予後との関連を検討する。

以上より、本分担研究では、乳がん罹患した高齢患者を対象とし、前向きコホートを立ち上げ、それらを追跡することによって、高齢患者における生活習慣や術後の痛みと支持療法、代替療法、生きがいやソーシャルネットワークなどの心理社会的要因が、その後の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的とする。また、手術直後、手術後約1年経過時点の2時点での調査を行い、手術に伴う痛みや心理社会面への影響、情報や支援へのニーズについても系統的に把握する。

## B. 研究方法

研究班全体として、乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を行う。

本分担研究では、高齢乳がん患者を対象とするコホート研究を実施する。また、コホート研究の実施に先駆けて、実施可能性を検証するためのパイロット研究も行うこととした。

### 1. 乳がん患者の多目的コホート研究 07

本研究(研究名称:乳がん患者の多目的コホート研究 07, 以下コホート研究 07)では、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(以下 CSPOR)が実施主体となる、2009 年度開始予定の多施設共同臨床試験「HER2 陽性的高齢者原発性乳癌に対する術後補助療法に関するトラスツマブと化学療法併用のランダム化比較試験(以下 N-SAS BC07)」の共同研究としてコホート研究 07 を行う。対象は、臨床試験に登録される乳がん患者(70 歳以上 80 歳未満)500 人とする。

手術後すぐ～8 週以内の N-SAS BC07 一次登録時(1 回目調査)、術後プロトコール治療開始 12 カ月後(2 回目調査)の計 2 回、対象者に担当医師を通じて無記名自記式質問票を配布し、自宅等で回答のうえ、郵送返却にて回答を得る(図 1)。

質問票は「乳がん患者の多目的コホート研究 05(以下コホート研究 05)」、「乳がん患者の多目的コホート研究 06(以下コホート研究 06)」で用いたもの(妥当性を検証された項目群を含む)をベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え 2 種類作成する。主な質問項目は生活習慣、痛みと緩和ケア、相補代替療法の利用、ストレス、うつ、ソーシャルサポート、QOL、

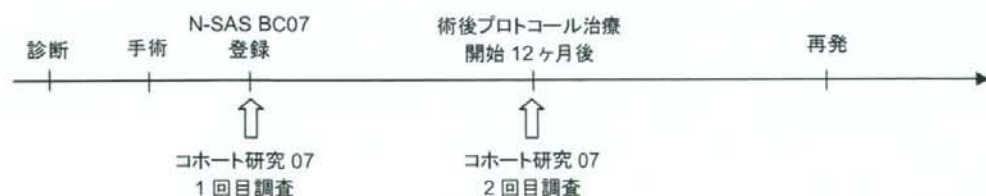


図 1 コホート研究 07 調査時期



psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどである。

今年度は、臨床試験 N-SAS BC07 の進捗に合わせて、研究計画書の作成と質問票の開発を行う。来年度以降、データの収集を行い、得られたデータをベースラインデータとして、臨床試験から得られる情報(治療、臨床情報、予後に関する追跡情報など)とをリンクさせ、関連を調べることによって、上記要因がその後の QOL や予後に与える影響を検討する。

また、痛みやニーズに関する横断的な分析や、ストレス、うつ、psychological well-being、QOL、ニーズなどの経時的変化の把握も行う。

## 2. パイロット研究

一般的に、視覚や聴力、認知機能などの身体機能が低下していることの多い高齢者においては、自記式質問票による調査を行った場合、欠損項目が多いことが知られている。また、分量の多い本研究の質問票に回答することにより、対象者にどの程度の時間的な負担や心理的、身体的な負担感が生じるかは不明である。そこで、本研究に先駆け、本研究の実施可能性を検討し、質問票の回答の質の評価や負担感を明らかにするためのパイロット研究を実施することとした。臨床試験 N-SAS BC07 についても、QOL 評価尺度に関してパイロット研究を行うため、本研究についても併せて行うこととした。

パイロット研究の対象は、岡山大学医学部・歯学部附属病院に入院中または通院中の、70 歳以上の乳がん患者 25 人とし、パイロット研究用の質問票を手渡しまたは郵送にて送付し、パイロット研究への参加を依頼した。

調査項目は、コホート研究 07 で用いる予定の調査項目に加え、回答に要した時間、負担感、文字の大きさ、行間など回答方法に関する意見、わかりづらい箇所などについて尋ねた。

調査は 2009 年 3 月に実施し、質問票を配布した 25 人のうち、2009 年 3 月 27 日現在、14 人から回答が得られている(有効回収割合 56%)。

(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「疫学研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。またコホート研究 07 は臨床試験の実施主体である CSPOR の独立モニタリング委員会、および研究代表者の所属する国立がんセンター、臨床試験参加施設の倫理審査委員会の審査により研究実施の承認が得られた場合のみ、対象者の登録を可能とする。プロトコールには対象者の安全やプライバシーの保護、十分な説明に基づく自由意志による同意の取得を必須と定めている。また、CSPOR 独立モニタリング委員会のモニタリングの下、本研究が遂行される。

パイロット研究については、研究の実施施設である岡山大学の倫理審査委員会で審査が行われ、研究実施の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. 乳がん患者の多目的コホート研究 07

今年度は、臨床試験 N-SAS BC07 に登録される乳がん患者を対象としてコホート研究 07 を実施することとし、N-SAS BC07 の進捗に合わせて、本研究の研究計画書および質問票を作成した。

本研究でも、コホート研究 05、コホート研究 06 と同様に、primary endpoint を無病生存期間 (disease-free survival, DFS) とし、secondary endpoints を生存期間 (overall survival, OS) および Health-related QOL (HRQOL) とした。

曝露要因の収集は、コホート研究 05、コホート研究 06 と同様に、無記名自記式質問票を用いて行う。調査は、手術後すぐ～8 週以内(1 回目調査)、術後プロトコール治療開始 12 カ月後(2 回目調査)の計 2 回実施する。

調査項目については、1 回目と 2 回目に共通して、ストレス、うつ、ソーシャルサポート、psychological well-being、perceived positive change、コーピング、全般的 QOL、情報ニーズ、支援ニーズについて尋ね、予後との関連だけでなく、2 時点における変化の

検討も行う。その他、1 回目調査では、乳がんの診断前について、食生活や運動などの生活習慣、代替療法の利用状況を尋ねる。また、小学生・中学生の頃の食生活、運動についても尋ねる。2 回目調査では、術後約 1 年間の食生活や運動など生活習慣、術後の痛みと緩和ケア、代替療法の利用状況について尋ねる。

今後、質問票への回答によって得られる食生活や身体活動、痛みと緩和ケア、代替療法、うつ、ストレス、psychological well-being、コーピングなどのベースラインデータと、臨床試験により得られる上記 endpoint との関連を検討することによって、それらの要因と再発や死亡などの予後との関連を調べることとする。加えて、高齢患者にとって特に重要な意味をもつと考えられる生きがいや社会活動、ソーシャルネットワークについて焦点をあて、分析を行う。

研究実施に関しても、臨床試験 N-SAS BC07 の進捗に合わせて進めており、2009 年 3 月末現在、N-SAS BC07 の実施主体である CSPOR の疫学小委員会での承認を得て、CSPOR 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の倫理審査委員会での審査に向け、準備中である。研究実施許可が得られ次第、N-SAS BC07 参加医療機関の倫理審査委員会での審査申請し、承認が得られた施設から、臨床試験への患者の登録を行い、本研究の質問票の配布も開始される予定である。

## 2. パイロット研究

コホート研究 07 の実施可能性を検討し、質問票の回答の質の評価や負担感を明らかにするためのパイロット研究を、N-SAS BC07 のパイロット研究と併せて、2009 年 3 月に実施した。対象は、岡山大学医学部・歯学部附属病院に入院中または通院中の、70 歳以上の女性乳がん患者で、質問票を配布した 25 人のうち、2009 年 3 月 27 日現在、14 人から回答が得られた(有効回収割合 56%)。

回答者の年齢は、70 歳代前半が 6 人、70 歳代後半が 6 人、80 歳代前半が 1 人、不明 1 人だった。

回答に要した時間は 43% が 120 分以上 150 分未

満、36% が 180 分以上であったが(図 2)、回答の負担感について尋ねたところ、「負担はあるが、答えられる」が 72%、「負担を感じなかった」が 21% だった。「負担が大きすぎて、答えられない」と回答したのは 1 人のみだった(図 3)。

質問票の構成に関しては、文字の大きさは「特に問題はない」が 86% で(図 4)、行間について「このままでいい」が 86% だった(図 5)。回答の方法は、選択肢の四角にチェックをつける方法が 21%、数字を丸でなぞる方法が 43%、どちらでもいいが 36% だった(図 6)。

回答状況に関しても、大きな欠損箇所はなく、おおむね回答が得られていた。

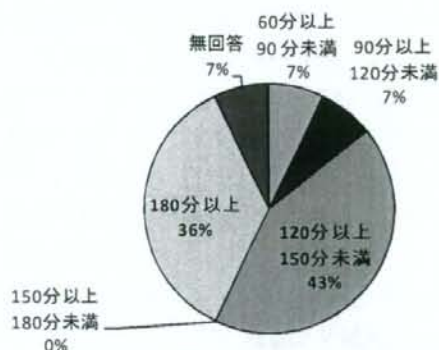


図2 回答時間(N=14)

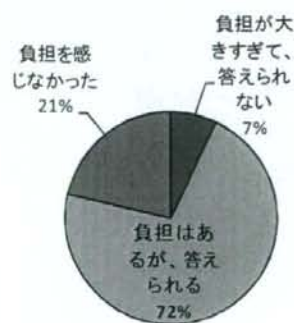


図3 負担感(N=14)



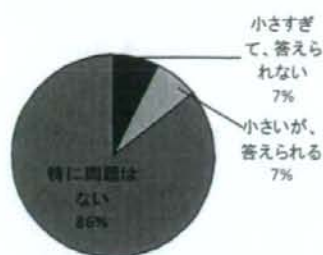


図4 文字の大きさ(N=14)

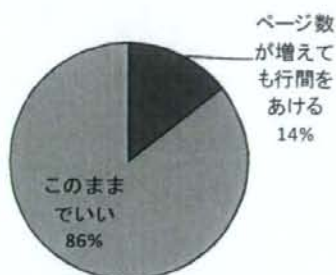


図5 行間(N=14)

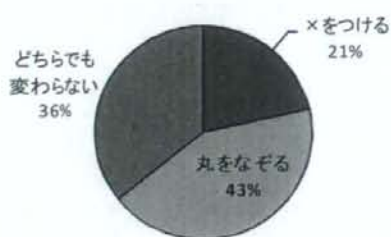


図6 回答方法(N=14)

#### D. 考察

本分担研究では、臨床試験 N-SAS BC07 に参加する乳がん患者を対象とするコホート研究 07 を実施する。今年度は、N-SAS BC07 の進捗に合わせて、本研究の研究計画書と質問票を作成した。今後、データの収集を進め、術前および術後の食生活や運

動などの生活習慣や痛みと支持療法、代替療法、うつ、ストレス、生きがいや社会活動、ソーシャルネットワークなどの要因が、再発や死亡などの予後や QOL におよぼす影響の検討を行う。

コホート研究 07 においても、コホート研究 05、コホート研究 06 とほぼ共通の質問票を用いるため、質問項目数が多いことが懸念されたが、パイロット研究により、対象者の身体的、精神的負担に関して問題がないこと、質問票の文字の大きさやレイアウトに関しても現行のままで行えることが確認され、コホート研究 07 の実施可能性が十分あることが示された。

また本研究では、手術直後、術後約 1 年の 2 時点において調査を行うため、生活習慣や代替療法の利用状況、ストレス、うつ、psychological well-being の予後との関連のみならず、それらの現状や、情報ニーズ、支援ニーズなどについて、経時的に把握することができる。

さらに、高齢者にとって特に重要と考えられている、生きがいや社会活動、サポートの授受などソーシャルネットワークなどに焦点をあてた解析を行うことにより、これらが高齢患者にとってもつ意味を検証することが可能になると考えられる。

これまで、乳がん患者の各時期ごとの問題やニーズを把握する試みが行われてきたが、多くは思い出しによる後ろ向き研究であり、また一部の医療機関に限定された小規模研究がほとんどであった。本研究では、それらを前向きに把握することができるため、より実用的な支援への示唆を得ることが期待できる。

加えて、高齢患者であることに着目した検討を行うことにより、高齢患者の生活習慣の実情に即した情報の提供を行うことができると考えられる。

#### E. 結論

本分担研究では、臨床試験 N-SAS BC07 に登録される 70 歳以上 80 歳未満の乳がん患者 500 人を対象として、コホート研究 07 を実施する。今年度は研究計画書と質問票の作成を行うとともに、本研究の実施可能性を検証するためのパイロット研究を行い、実施可能性が示された。現在、倫理審査委員会の申請の

準備中であり、研究実施の承認が得られ次第、対象者の登録を始め、コホートの立ち上げを開始する予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC). - Rationale, Design, and Population Characteristics - . Circulation Journal 72(10);1563-8:2008.
- 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 18(7);522-30:2008.
- 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). Am J Epidemiol 168(4);391-403:2008.
- 4) Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. Breast Cancer Res Treat 2008 Sep 6 [Epub ahead of print]:2008.
- 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):2009.
- 6) 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 35(13);2351-6:2008.

- 7) 山本精一郎(作成委員). 乳癌診療ガイドライン 5. 疫学・予防 2008 年度版. 日本乳癌学会(編). 金原出版: 東京. 2008.

### 2. 学会発表

- 1) 溝田友里, 山本精一郎, 岩崎基, 大橋靖雄, 安藤正志, 下山直人. 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. 第 46 回日本癌治療学会, 名古屋, 2008, 11.
- 2) 溝田友里, 岩崎基, 安藤正志, 大橋靖雄, 山本精一郎. 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. 第 19 回日本疫学会学術総会, 金沢, 2009, 1.
- 3) 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. 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. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋, 2009, 3.
- 4) 山本精一郎. 乳癌の疫学・予防・統計について. 第57回京滋乳癌研究会, 京都, 2009, 3.

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

平成 20 年度 分担研究報告書

乳がん患者の多目的コホート研究 NCC

研究代表者

山本 精一郎 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

研究分担者

安藤 正志 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部 医長

岩崎 基 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ゲノム予防研究室 室長

下山 直人 国立がんセンター中央病院手術部 部長

研究協力者

小野 麻紀子 国立がんセンター中央病院

口羽 文 国立がんセンター研究所

小泉 史明 国立がんセンター研究所

田村 研治 国立がんセンター中央病院

津田 均 国立がんセンター中央病院

北條 隆 国立がんセンター中央病院

溝田 友里 国立がんセンターがん対策情報センター

吉田 輝彦 国立がんセンター研究所

研究要旨

本研究班では、生活習慣や支持療法、代替療法、痛み、心理社会的要因などが、乳がん患者の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることを目的に、複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。それに加えて、臨床試験とは独立して日常診療において実施するコホート研究を開始することとした。

本分担研究では、国立がんセンター中央病院において、試料の採取も含めたコホート研究として、「乳がん患者の多目的コホート NCC」を行う。対象は、国立がんセンター中央病院で手術を受ける乳がん患者 1500 人とする。今年度は、日常診療においても実施可能な、試料採取も含めた研究デザインを設計し、研究計画書と質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。来年度より、患者の登録を開始する予定である。

本分担研究により、通常のコホート研究と同様に生活習慣などと予後との関連の検討が行えるとともに、血中バイオマーカーや遺伝子多型と予後との関連の検討も可能となるため、乳がん患者の予後向上のための有用なエビデンスが得られるものと思われる。



## A. 研究目的

乳がん患者の予後に関連する要因については、本研究「乳がん患者の多目的コホート研究」のほか、アメリカの Pathways (CCC 2008;19(10):1065-76) やカナダのビタミン C と予後に関する研究 (Goodwin, P et al., 2008 ASCO Annual meeting; abstr 511) など海外でも数例行われ始めている。近年、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・治療と遺伝子多型との相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。

本研究「乳がん患者の多目的コホート研究」の一環である「乳がん患者の多目的コホート研究 05 (以下コホート研究 05)」、「乳がん患者の多目的コホート研究 06 (以下コホート研究 06)」、「乳がん患者の多目的コホート研究 07 (以下コホート研究 07)」はいずれも、大規模多施設臨床試験の共同研究として実施している (コホート研究 07 は計画中)。

多施設臨床試験の共同研究として実施するメリットとして、第一にコホート研究に必要な数百～数千人規模のサンプルサイズを確保しやすい点、第二に予後に影響を与えると考えられる治療に関する情報や臨床情報が正確に得られる点、第三に対象者の予後の追跡が行える点があげられる。しかし、問題点として、研究の進捗 (対象者の登録) が臨床試験の進捗に依存する点と、さまざまな施設において実施するため、質を担保された試料の採取が困難な点がある。

そこで、本分担研究では、単施設での試料の採取も含めたコホート研究を実施することとした。本分担研究では、これまでのコホート研究と同様に、質問票

により把握した生活習慣や術後の痛みと支持療法、代替療法、心理社会的要因などが、その後の QOL や再発、死亡などの予後に与える影響を調べることが目的とすることに加え、血中バイオマーカーや遺伝子多型と予後との関連や、がん体細胞変異の治療効果への影響を検討することも目的とする。

## B. 研究方法

研究班全体として行っている、乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の多施設共同臨床試験との共同研究としての、乳がん患者の大規模コホート研究に、単施設における乳がん患者のコホート研究も加える。

本研究 (研究名称: 乳がん患者の多目的コホート研究 NCC, 以下コホート研究 NCC) では、国立がんセンター中央病院において単施設での試料の採取を含めたコホート研究を行う。対象は、国立がんセンター中央病院で手術を受ける 20 歳以上の女性乳がん患者 1500 人とする。

調査時期と調査内容は術前からの患者を対象とするコホート研究 06 とほぼ同様とし、手術前の本研究登録時 (1 回目調査)、手術後すぐ～8 週以内 (2 回目調査)、術後プロトコル治療開始 12 カ月後 (3 回目調査) の計 3 回、対象者に担当医師を通じて無記名自記式質問票を配布し、自宅等で回答のうえ、郵送返却にて回答を得る (図 1)。

質問票はコホート研究 06 で用いたもの (妥当性を検証された項目群を含む) とほぼ同様とする。主な質問項目は生活習慣、痛みと緩和ケア、相補代替療法の利用、ストレス、うつ、ソーシャルサポート、psychological well-being、全般的 QOL、情報ニーズ、



図 1 コホート研究 NCC 調査時期



支援ニーズなどである。痛みについては、術後の痛みの発現割合や累積罹患率についての検討も行う。

また、試料(血液、組織)を採取するほか、骨密度の測定も行う。

今年度は、単施設における試料採取も含めた研究デザインの開発を行い、次いで、研究計画書および質問票、調査実施マニュアルの作成を行う。

#### (倫理面への配慮)

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言、および文部科学省・厚生労働省・経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(以下、「遺伝子解析指針」)を順守して本研究を実施する。なお、本研究に関係するすべての研究者は遺伝子解析指針に従って研究を実施する。また本研究は、生活習慣などと予後との関連を検討する疫学研究の一環として遺伝子解析も行うため、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針も遵守する。

研究の実施にあたっては、研究代表者が所属する国立がんセンターの倫理審査委員会の審査により、研究実施に関する承認が得られた場合のみ、対象者の登録を可能とする。

プロトコールには対象者の安全やプライバシーの保護、十分な説明に基づく自由意志による同意の取得を必須と定めている。

#### C. 研究結果

今年度は、まず単施設で試料の採取も含めて行うコホート研究を実施するための研究デザインの開発

を行った。次いで、研究デザインをもとに、本分担研究の研究計画書および質問票、調査実施マニュアルを作成した。なお、コホート研究 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、検討を重ねた。

本分担研究で開発した研究デザインの概要を下記に示す。

#### 1. 研究デザイン

単施設での日常診療におけるコホート研究。

#### 2. 対象

国立がんセンター中央病院で手術を受ける 20 歳以上の女性乳がん患者 1500 人とする。

#### 3. 曝露要因の収集(図 2)

##### 1) 質問票

調査は、手術前(1 回目調査)、手術後すぐ~8 週以内(2 回目調査)、術後プロトコール治療開始 12 カ月後(3 回目調査)の計 3 回行う。

質問票により収集する情報に関しては、コホート研究 06 とほぼ同様とした。ストレス、うつ、psychological well-being、perceived positive change、コーピング、ソーシャルサポート、生きがい、全般的 QOL、情報ニーズ、支援ニーズについては、1 回目調査から 3 回目調査までの各時点で把握し、予後との関連だけでな

	術前 (登録時)	術後 8 週以内	術後治療開始 12 カ月後	術後治療開始 5 年後
質問票	○	○	○	
QOL	○			○
血液	○		○	
組織		○		
骨密度	○		○	

図 2 収集する情報と時期

く、3 時点における変化の検討も行う。その他、1 回目調査では、乳がんの診断前について、食生活や運動などの生活習慣、代替療法の利用状況を尋ねる。また、小学生・中学生の頃の食生活、運動についても尋ねる。2 回目調査では、術後の痛みとケアの状況について尋ねる。3 回目調査では、術後約 1 年間の食生活や運動など生活習慣、痛みと緩和ケア、代替療法の利用状況について尋ねる。

## 2) 試料

血液は初診時と術後治療開始 12 カ月後の 2 回行う。組織については、手術時に採取する。

手術摘出標本等のがん組織と血中バイオマーカー測定用血液試料、生殖細胞系列のゲノム遺伝子解析用試料は対象者のインフォームド・コンセントに基づき提供を受ける。

## 4. Endpoint

本研究でも、コホート研究 05、コホート研究 06、コホート研究 07 と同様に、Primary endpoint を無病生存期間 (disease-free survival, DFS) とした。Secondary endpoints は、日常診療から得られるデータを用いるため、生存期間 (overall survival, OS) と Health-related QOL (HRQOL) に加えて、有害事象 (toxicity)、骨粗鬆症 (osteoporosis)、術後合併症 (リンパ浮腫)、腫瘍縮小効果 (response) とした。

HRQOL の測定は術前および術後治療開始 5 年後、骨密度の測定は術前および術後治療開始 12 ヶ月後とした (図 2)。

## 5. 研究期間

登録期間は最初の対象者登録から 5 年、予定追跡期間は 5 年 (最長 10 年) とする。

## 6. 分析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとする。日常診療により得られる予後情報と、質問票から得られる生活習慣などに関する情報、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、その他のバイオマーカーとの関連を検討する。

研究実施に関しては、2009 年 3 月末現在、研究代表者が所属する国立がんセンターの倫理審査委員会での審査に向け、準備中である。研究実施許可が得られ次第、本研究を開始する予定である。

## D. 考察

本分担研究では、今年度、単施設における試料収集も含めたコホート研究であるコホート研究 NCC の研究デザインの開発および研究計画書と質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。

本分担研究の特徴として、1 点目に、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になることがあげられる。2 点目に、血中バイオマーカーを利用することにより、栄養素、肥満、身体活動状況をバイオマーカーによって把握することや、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を行うことができる点があげられる。質問票で測定するよりも、より正確に把握されたそれらの要因や、内因性ホルモンレベル、インスリン抵抗性、慢性炎症状態などと予後との関連が可能となる。3 点目に、遺伝子多型と予後との関連が行える点があげられる。遺伝子多型の直接的な影響のみならず、環境要因・治療との交互作用が検討できるほか、タモキシフェン治療効果に影響する可能性が報告されている酵素である CYP2D6 や、アロマトーゼ阻害剤の効果および副作用に影響する可能性が示唆されている CYP19A1 などの遺伝子多型の影響を検討することが可能となる。最後に、本研究で収集するデータや試料の今後の活用も期待される。本研究では、多目的コホート研究として、収集したデータや試料を現在活用するだけでなく、将来に渡って、乳がんの死亡率を低減させ、QOL を改善するために有用な、多種多様な研究に利用するため、長期的・総合的なリソースの創出を目指している。そのため、収集した試料はバイオリソースバンクとして、そのほかの情報はデータベースとして整備していく。これらのバンクやデータベースは国立がんセンターとして別途検討されている組織的取り組みと積極的に連動し、将来的にはその一部として組み込まれることも想定しつつ、構築を進めること



を計画している。

上述のような特徴を持つ本研究により、一連のコホート研究に加えて新たな仮説の検証を行うことが可能となり、乳がん患者の予後向上のための有用なエビデンスが得られるものと思われる。

#### E. 結論

本分担研究では、国立がんセンター中央病院で手術を受ける女性乳がん患者 1500 人を対象として、単施設における試料採取も含めたコホート研究を実施する。今年度は研究デザインの開発および研究計画書、質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。現在倫理審査申請準備中の国立がんセンターの研究実施の承認が得られ次第、対象者の登録を始め、コホートの立ち上げを開始する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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* 26;1677-83:2008.
- 2) Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Itoh H, Usuda M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. *Sci Total Environ* 402;176-83:2008.
- 3) Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Breast*

*Cancer Res Treat* 2008 Sep 6 [Epub ahead of print]:2008.

- 4) Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2008 Nov 25 [Epub ahead of print]:2008.
- 5) Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Cancer Sci*;(in press):2009.
- 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):2009.
- 7) Shimada N, Iwasaki M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Hamada GS, Nishimoto IN, Iyeyasu H, Motola J Jr, Laginha FM, Kurahashi N, Tsugane S. Genetic polymorphisms in estrogen metabolism and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *J Hum Genet* 2009 Feb 20. [Epub ahead of print]:2009.
- 8) 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* 35(13);2351-6:2008.
- 9) 下山直人, 他. 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* 10(3);11-6:2008.

## 2. 学会発表

- 1) 溝田友里, 山本精一郎, 岩崎基, 大橋靖雄, 安藤正志, 下山直人. 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. 第46回日本癌治療学会, 名古屋, 2008, 11.
- 2) 溝田友里, 岩崎基, 安藤正志, 大橋靖雄, 山本精一郎. 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. 第19回日本疫学会学術総会, 金沢, 2009, 1.
- 3) 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. 生活習慣や支持療法等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. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋, 2009, 3.
- 4) 山本精一郎. 乳癌の疫学・予防・統計について. 第57回京滋乳癌研究会, 京都, 2009, 3.

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

平成 20 年度 分担研究報告書

乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発

研究代表者

山本 精一郎 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

研究分担者

安藤 正志 国立がんセンター中央病院第一領域外来部第二通院治療センター 医長

岩瀬 哲 東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部 副部長

下山 直人 国立がんセンター中央病院手術部 部長

研究協力者

溝田 友里 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 リサーチレジデント

研究要旨

本分担研究では、乳がん患者の主たる術後慢性痛であるリンパ浮腫について、患者自身が診断規準に準じて評価を行うことが可能となる自記式質問票の開発を行っている。

今年度および来年度には、昨年度作成した質問票を用いて、リンパ浮腫のステージ分類および重症度分類に関する妥当性の検証を行う。また、妥当性研究と併せて、リンパ浮腫の発症および悪化に関連する要因の検討も行うこととした。今年度は妥当性研究の実施に向け、研究計画書および質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。来年度より、複数の施設の外来診療において、乳がん患者 200 人を対象に研究を開始する予定である。

リンパ浮腫を早期に発見し、早い段階で緩和ケアを導入するためにも、本研究で開発した質問票は重要であると考えられる。さらに、痛みが慢性化し重症化する前に、患者自身で評価することが可能になれば、広く簡便に患者のニーズ把握を行うことが期待できる。本質問票の簡便さをいかに、広い対象で用いることができれば、乳がん患者における痛みの発現頻度すなわち緩和ケアのニーズを系統的に明らかにすることも可能である。

A. 研究目的

乳がんの手術後の主たる慢性痛として、転移を伴わない患側上肢の浮腫(リンパ浮腫)が起こることが知られている。術後のリンパ浮腫については、発現割合や分布などに関する調査が行われているが、発現割合は0~56%となっており、結果が一定ではない。これは、リンパ浮腫に関して、標準化された診断規準

や定義、尺度が存在していないため、発現割合やその後の経過、関連要因などについて信頼に足るデータは得られていないことが理由として考えられる。また、臨床の場においては、再発を防ぐことが重要な目標とされるため、患者の慢性痛が過小評価される可能性も指摘されている。

慢性的に続く痛みは患者の身体活動を妨げるの

みならず、心理社会的な機能にも影響を与えることや、ストレス、抑うつ、不安などの精神的な問題を増加させることが知られており、患者のQOLに大きな影響を与えると考えられる。

一方で、がん治療の早期から、痛みなどに対する治療として緩和ケアの導入の必要性が主張されている。痛みなどが発生した時点で、患者の苦痛を取り除くことが重要であるのはもちろん、慢性痛は一度発症すると長期化してしまうことも多いため、早期のケアが望まれる。さらに、QOLを含む長期的な予後を改善するうえでも、患者の痛みを早期にケアすることは重要と考えられる。

しかし、緩和ケアの長期影響を前向き研究として調べた報告はほとんど存在せず、緩和ケアを早期導入することの効果を定量的に示すことはできていない。そのため、本邦において緩和ケアの早期導入を促進するためにも、乳がん患者における痛みの発現頻度すなわち緩和ケアのニーズや、緩和ケアの普及の現状、緩和ケアの長期的な予後への影響を系統的に明らかにすることは重要と考えられる。

一般的に、患者の慢性痛に関する診断は、医療者による評価によって行われるが、早い段階での変化を発見するためにも、患者自身による評価も臨床的に重要であると考えられている。しかし、医療機関で行われている診断規準を、患者本人が用いて評価することは簡単ではない。そこで本研究では、慢性痛の有無を患者自身によって評価することが可能となるような、診断規準に準じた妥当性・再現性のある質問票を開発することを目的とする。

昨年度は、International Society of Lymphology や National Cancer Institute の PDQ®、先行研究を参考に、質問票を開発した。今年度は、昨年度作成した

質問票の妥当性を検証するための妥当性研究を行う。

## B. 研究方法

都内の複数の乳腺外来に通院する女性乳がん患者 200 人を対象に、本研究で作成したリンパ浮腫自己診断質問票の妥当性を検証する妥当性研究を行う。

自記式質問票を用いた患者自身の評価によるリンパ浮腫のステージ分類および重症度分類と、医療者による診断を比較して質問票の信頼性・妥当性を検証する。

なお、慢性痛は術後数ヶ月に渡り継続する痛みを指すが、術後 1 ヶ月以内に症状が認められることはリンパ浮腫発症のリスクであり、術後早い段階での痛みの評価が重要と考えられるため、本研究では術後 12 ヶ月後の 3 回目測定時とともに、術後 8 週以内の 2 回目測定時においても、痛みの評価を行う(図 1)。

また、標準化された診断規準や定義、尺度が存在しないため、医療者間でさえ、評価が異なっている可能性も考えられる。そのため、専門医および看護師により、複数の評価方法を用いてリンパ浮腫の評価を行い、その妥当性の検討も行う。

### (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「疫学研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。また研究代表者の所属する国立がんセンターおよび、研究に参加するすべての医療施設において、倫理審査委員会の審査により研究実施の承認が得られた場合のみ、対象者の登録を行う。

プロトコルには対象者の安全やプライバシーの



図 1 測定の時期



保護、十分な説明に基づく自由意志による同意の取得を必須と定めている。

### C. 研究結果

本分担研究では、昨年度作成したリンパ浮腫の自己診断用の自記式質問票の妥当性を検証するための妥当性研究の研究デザインの開発を行った。またそれに基づき、研究計画書および質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。

本分担研究で開発した研究デザインの概要を以下に示す。

#### 1. 研究デザイン

リンパ浮腫の診断規準に準じた自記式質問票による患者の自己診断(ステージ分類と重症度分類)の妥当性の検証を行うことを第一の目的とする。ステージ分類については、専門医師の視診および触診による評価を gold standard とし、重症度分類については、両側上肢体積の測定による評価を gold standard とし、妥当性の評価を行う。

また、リンパ浮腫の発症および悪化に関連する要因の検討を行う。さらに、複数の評価方法を用いたリンパ浮腫の評価や複数の評価者による評価の比較を行い、その妥当性の検討も行う。

#### 2. 対象

都内複数の施設の乳腺外来に通院する20歳以上の女性乳がん患者200人を対象とする。

#### 3. 調査項目

自記式質問票により収集する調査項目は以下のとおりである。

##### 1)リンパ浮腫のステージ分類

手術を受けた側の腕について、浮腫やむくみの有無、皮膚の状態などを「浮腫やむくみなどの症状はほとんどない」～「皮膚の色が変わったり、象の皮のように硬くなっている」までの5段階で尋ねる(表1)。

##### 2)リンパ浮腫の重症度分類

手術を受けた側の腕の太さの変化について、「変わらない」～「かなり(1.5倍以上)太くなった」までの4段階で尋ねる(表2)。

##### 3)リンパ浮腫の日常生活への影響

リンパ浮腫による痛みや腫れの家事や仕事、日常生活動作への影響を明らかにするため、それぞれの困難度について尋ねる。また、QOL についても尋ねる。

##### 4)リンパ浮腫の発症および悪化に関連する要因

リンパ浮腫の発症や悪化に関連すると考えられる、日常生活における腕を使う動作の頻度について尋ねる。また、リンパ浮腫の予防行動についても尋ねる。

#### 4. 測定項目

医療者による測定項目は以下のとおりである。

##### 1)専門医師による視診および触診

##### 2)ナースによる視診および触診

##### 3)両側上肢体積の測定

##### 4)専門医師による両側上肢周り(4箇所)の計測

##### 5)ナースによる両側上肢周り(4箇所)の計測

表1 本研究で作成したリンパ浮腫のステージ分類に関する質問項目

<質問文>	<対応するステージ>
手術を受けた側の腕について、次のような状態になったことがありますか(なっていますか)?	
<選択肢>	
浮腫やむくみなどの症状はほとんどない	0期
皮膚を押すと、指のあとが残ることがあるが、すぐ元に戻る	1期
皮膚を押すと、指のあとが残る、数十秒してから元に戻る	2期
上記の症状が進行し、皮膚が硬くなって、皮膚を押してもあとが残らなくなっている	2期後期
さらに進行し、皮膚の色が変わったり、象の皮のように硬くなっている	3期

表2 本研究で作成したリンパ浮腫の重症度分類に関する質問項目

<質問文>	
手術を受けた側の腕の太さに変化はありましたか？ 手術を受けた側の腕とそうでない側の腕の太さを比べることが目安になります。	
<選択肢>	<対応する重症度>
変わらない	
少しだけ太くなった	軽度
やや（1.5倍くらい）太くなった	中等度
かなり（1.5倍以上）太くなった	重度

## 5. Endpoint

### 1) Primary endpoint

リンパ浮腫のステージ分類については、専門医師の視診および触診による評価を妥当性の gold standard とし、「浮腫の有無」について、自記式質問票による患者の評価と gold standard との感度 (sensitivity)、特異度 (specificity) を primary endpoint とする。

重症度分類については、患側上肢体積の測定による評価を gold standard とし、「太さの変化」について、自記式質問票による患者の評価と gold standard との感度、特異度を primary endpoint とする。

質問票の信頼性についても、「浮腫の有無」および「太さの変化」に関して、評価者内信頼性、再現性を primary endpoint とする。

### 2) Secondary endpoints

ステージ分類および重症度分類について、自記式質問票による患者の評価と、上記 gold standard との一致割合を secondary endpoint とする。

## 6. 研究期間

登録期間は最初の対象者登録から 2 年、予定追跡期間は 2 年 (最長 4 年) とする。

## 7. 分析方法

自記式質問票による患者の評価と上記 gold standard を用いて、感度および特異度を評価する。

研究実施に関しては、2009 年 3 月末現在、研究代表者が所属する国立がんセンターの倫理審査委員会での審査に向けて準備中である。国立がんセン

一および調査実施施設の倫理審査委員会で研究実施許可が得られ次第、本研究を開始する。

## D. 考察

本分担研究では、乳がん患者の主たる術後慢性痛であるリンパ浮腫を患者本人によって評価するための、診断規準に準じた自記式質問票の開発を行っている。

今年度および来年度には、昨年度作成した質問票を用いて、リンパ浮腫のステージ分類および重症度分類に関する妥当性の検証を行う。また、妥当性研究と併せて、リンパ浮腫の発症および悪化に関連する要因の検討も行うこととした。今年度は妥当性研究の実施に向け、研究計画書および質問票、調査実施マニュアルの作成を行った。

来年度早々より、複数の施設の外来診療において、乳がん患者 200 人を対象に研究を開始する予定である。

妥当性が検証されれば、本質問票を用いて、術後のリンパ浮腫の症状を把握することが可能となる。また、本質問票を用いて自己診断を行うことで、症状が顕在化し医療機関を受診する前の段階で、患者本人がむくみや痛みなどの変化を評価することができるため、早期発見のためのスクリーニングツールとしても有用であると考えられる。

本研究において作成した質問票は、今後一連の「乳がん患者の多目的コホート研究」で患者の痛みの評価に用いられる。これにより、術後早い段階での痛みの発現割合や慢性化した後の痛みの発現割合、累積罹患率を調べられるとともに、その時点での痛みの有無が他の項目に与える影響についても検討することが可能となる。

## E. 結論

本分担研究では、乳がん患者の術後の主たる慢性痛であるリンパ浮腫を患者自身によって把握するための自記式質問票の開発を行っている。本研究で作成した質問票の妥当性が検証されれば、今後の乳がん患者の多目的コホート研究や、日常診療におい



でも活用していくことを予定している。リンパ浮腫を早期に発見し、早い段階で緩和ケアを導入するためにも、本研究で開発した質問票は重要であると考えられる。さらに、痛みが慢性化し重症化する前に、患者自身で評価することが可能になれば、広く簡便に患者のニーズ把握を行うことが期待できる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 下山直人, 疼痛緩和のガイドライン. 腫瘍内科 2(5);399-405:2008.
- 2) 高橋秀徳, 下山直人, 他. 癌の痛みを上手にとるには. 外科治療 99(6);580-90:2008.
- 3) 下山直人, 他. 緩和医療の最前線. 頭頸部癌 34(3);300-4:2008.
- 4) 下山恵美, 下山直人, 他. がんと統合医療—緩和医療. モダンフィジシャン 28(11);1605-7:2008.
- 5) 下山直人, 他. がん性疼痛を取り除くための薬剤の知識. Expert Nurse 24(10);33-9:2008.
- 6) 下山直人, 他. 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 10(3);11-6:2008.
- 7) 下山直人. 緩和医療の現状と今後の展望. 東京都医師会雑誌 61(4);75-9:2008.
- 8) 高橋秀徳, 下山直人. 癌性疼痛と疼痛緩和. 中川和彦(編). Cancer Treatment Navigator.メディカルレビュー社: 東京. 2008. pp.272-3.
- 9) 下山恵美, 下山直人. 疼痛管理. 神田善伸(編). 造血幹細胞移植の基礎と臨床(上巻). 医薬ジャーナル社: 東京. 2008. pp.299-302.
- 10) 下山直人, 他. 疼痛のメカニズム. 東原正明(編). 癌緩和ケア. 振興医学出版社: 東京. 2008. pp.6-9.
- 11) 岩瀬哲, 黒田佑次郎(作成委員). リンパ浮腫診療ガイドライン 2008 年度版. リンパ浮腫診療ガイドライン作成委員会(編). 金原出版: 東京. 2009.
- 12) 黒田佑次郎, 岩瀬哲. がん医療における緩和ケア-Overview. 北原規, 相羽恵介(共編). 化学放射線療法プラクティカルガイド. 何山堂: 東京.

2009. pp.73-82.

##### 2. 学会発表

- 1) 溝田友里, 山本精一郎, 岩崎基, 大橋靖雄, 安藤正志, 下山直人. 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. 第 46 回日本癌治療学会, 名古屋, 2008, 11.
- 2) 溝田友里, 岩崎基, 安藤正志, 大橋靖雄, 山本精一郎. 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. 第 19 回日本疫学会学術総会, 金沢, 2009, 1.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study(JALS)Group	Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine(JALS-ECC). - Rationale, Design, and Population Characteristics -	Circulation Journal	72(10)	1563-8	2008
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	18(7)	522-30	2008
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)	Am J Epidemiol	168(4)	391-403	2008
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.	26	1677-83	2008
Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Itoh H, Usuda M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.	Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study.	Sci Total Environ	402	176-83	2008
Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S.	Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians.	Breast Cancer Res Treat	2008 Sep 6. [Epub ahead of print]		2008

Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S.	Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study.	Cancer Causes Control	2008 Nov 25. [Epub ahead of print]		2008
Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S.	Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians.	Cancer Sci	(in press)		2009
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)		2009
Shimada N, Iwasaki M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Hamada GS, Nishimoto IN, Ieyasu H, Motola J Jr, Laginha FM, Kurahashi N, Tsugane S.	Genetic polymorphisms in estrogen metabolism and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians.	J Hum Genet	2009 Feb 20. [Epub ahead of print]		2009
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)		2009
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	35(13)	2351-6	2008
下山直人	疼痛緩和のガイドライン	腫瘍内科	2(5)	399-405	2008
高橋秀徳 下山直人 他	癌の痛みを上手にとるには	外科治療	99(6)	580-90	2008
下山直人 他	緩和医療の最前線	頭頸部癌	34(3)	300-4	2008
下山恵美 下山直人 他	がんと統合医療—緩和医療	モダンフィジシャン	28(11)	1605-7	2008
下山直人 他	がん性疼痛を取り除くための薬剤の知識	Expert Nurse	24(10)	33-9	2008