

Ⅲ. 資料



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...)にも関心が高い
- 実際に多くの患者が生活習慣を変えたり、代替療法を利用
- 治療以外の要因の予後に及ぼす影響はあまりわかっていない
- 代替療法などほとんど評価されていない
- ひとつひとつの要因の効果をRCTで検証するのは不可能
- ⇒ コホート研究(前向き観察研究)が改善のエビデンス
- コホート研究実施上の問題点
 - 要因と予後の関連を調べるには、数千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

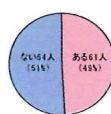
海外での乳がん患者コホート研究例

- LACE Study(アメリカ)
 - 対象: 2300人のearly stageの乳がん患者
 - 目的: 体重、生活習慣などと予後との関連をみる
 - 方法: 質問票1回目(診断後9ヶ月~3年)、2回目(5~7年)
 - 結果: 2280人がエントリー、平均追跡期間は5年
 - ・再発287人、死亡258人(うち、乳がんによる死亡151人)
 - ・身体活動量は全死亡に関連
 - ・Prudent diet、Western dietは再発、乳がん死亡に関連
 - ・引き続きさまざまな要因に関して解析を行う
- Pathways(アメリカ)
 - 乳がん患者3000人を目指して2006年1月から対象者の登録を開始

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
- アンケートの実施可能性高し
 - ← 欠損項目はあまりなく、回答の負担感も許容範囲
 - ← 経過観察、血液、遺伝情報の収集にも理解あり

代替療法の利用経験



<代替療法経験者の具体例> (N=61)
プロポリス(18)、アガリクス(12)、マルチビタミン(7)、ビタミンC(6)、ビタミンB(6)、ケール(6)、メシマコブ(4)、AHCC(4)、コエンザイムQ-10(2)、イソフラボン(2)、グルコサミン(2)、サメ軟骨(2)、キトサン(2)、マキシモル(フルーツエキス)(2)、フコイダン(2)、薑芝(2)、肝油(2)、ヨガ(4)、氣功(3)、鍼(2)、灸(2) など

目的

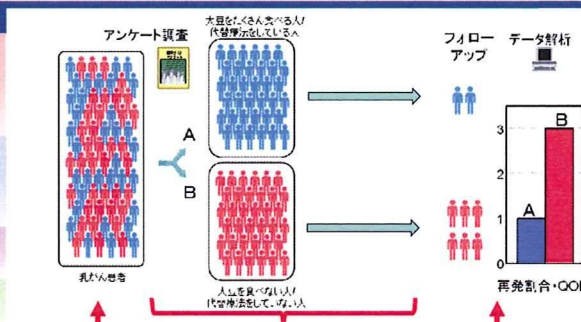
乳がん患者を対象に生活習慣、代替療法、心理社会的要因(ストレス、うつなど)、痛みと緩和ケアなどがその後の予後やQOLに与える影響について調べ、患者に有用な情報を発信すること

方法

- 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臨床研究支援事業)などの複数の臨床試験の附随研究として実施(うち、本報告では2つを紹介)
 - ー コホート研究05: 臨床試験N-SAS BC05の附随研究
 - ー コホート研究06: 臨床試験N-SAS BC06の附随研究
- 全体で10,000人規模のコホート
- 曝露要因: 自記式質問票にて収集
- 臨床情報、予後に関する情報: 臨床試験から収集
 - 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

結果1: 研究計画の作成

- 生活習慣
 - 食事、身体活動状況: 厚生労働省多目的コホート研究(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)
 - ソーシャルネットワーク
- 術後の痛み
 - リンパ浮腫、乳房切除後疼痛症候群(PMPS)、幻乳痛など
- QOL、ニーズ
 - さまざまな時期ごとの全般的QOL、支援、情報へのニーズ



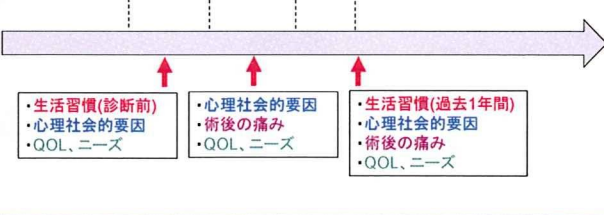
結果2: コホート研究05の研究計画と進捗

- 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)と協力
- 予定登録数: 2,500人
- 進捗(2008年10月24日現在)
 - 国立がんセンターおよびN-SAS BC05参加74施設のうち、62施設の倫理審査委員会承認
 - 臨床試験に登録された74人のうち、69人に質問票を配布うち、57人から回答を得られている



結果3: コホート研究06の研究計画と進捗

- 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療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験)と協力
- 予定登録数: 1,700人
- 進捗(2008年10月24日現在)
 - 国立がんセンターおよびN-SAS BC06参加42施設のうち、34施設の倫理審査委員会承認
 - 臨床試験に登録された16人のうち、15人に質問票を配布うち、14人から回答を得られている



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、附随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、附随研究としてコホート研究を計画中
- 臨床試験とは別に、日常診療においても同じデザインで調査を行えるよう、研究計画を作成した(組織、血液などの検体採取も含む)
 - ⇒ 2009年に国立がんセンター中央病院で開始予定
- 本研究で作成した質問項目の妥当性研究も順次行っていく
 - ⇒ 2009年にリンパ浮腫の自記式質問票による診断に関する妥当性研究を開始予定

本研究は、平成19年度厚生労働省科学研究費補助がん臨床研究事業「生活習慣や支持療法などが乳がん患者の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。



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
1. 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)
2. 研究を実際にも実施するため、研究デザインのレビューを行う
3. パイロット研究を実施
4. 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⁾	PDQ ³⁾
授乳	Convincing (1)	Convincing (1)	Probable (1)	-
成人期の身長	Probable (1)	Convincing (1)	-	-
出生時体重	Probable (1)	Limited-no conclusion	-	-
体脂肪(肥満)	Probable (1)	Convincing (1)	-	-
身体活動	Limited-suggestive (1)	Probable (1)	Limited-no conclusion	-
喫煙	-	-	Limited-suggestive (1)	-
アルコール	Convincing (1)	Convincing (1)	Limited-no conclusion	(1)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	(1)野菜・果物摂取、βカロテン
大豆製品	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-suggestive (1)	(?)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	-	(1)
総脂肪	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	(1)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

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

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足りていない
● 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

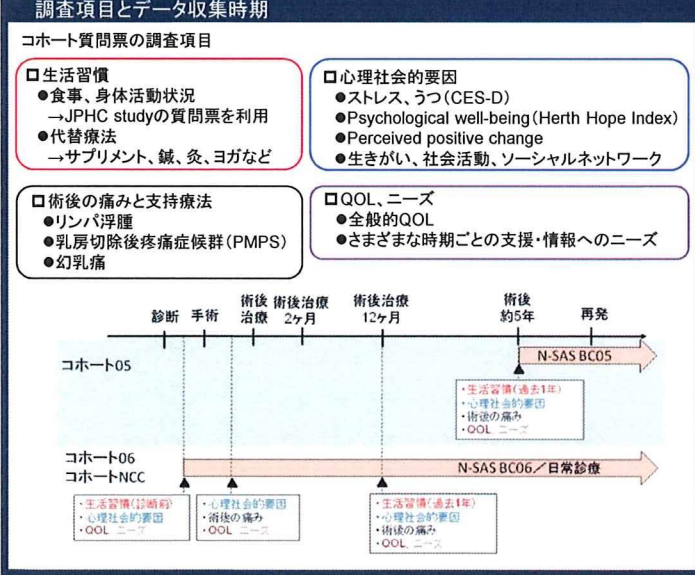
調査の実施可能性が高いことが示された

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



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。

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)

<p>背景</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> Pathways (アメリカ) *レビュー結果の一部を紹介 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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), indeterminate (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 	<p>目的</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>研究デザインの問題点と解決策</p> <ul style="list-style-type: none"> コホート研究実施上の問題点 <ul style="list-style-type: none"> 要因と予後との関連を調べるには、数百~数千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 <ul style="list-style-type: none"> 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

- コホート05
- コホート06
- コホート07
- コホートNCC**
- 新規コホート
- 新規コホート
- リンパ浮腫の妥当性研究

- 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
 - 生きがいが、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66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中
 - 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などが乳がん患者の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。

乳がん患者の多目的コホート研究: ベースラインデータの集計結果



溝田 友里 (国立がんセンターがん対策情報センター)、
大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)、
山本 精一郎 (国立がんセンターがん対策情報センター)
東京都中央区築地5-1-1, e-mail: ymizota@ncc.go.jp (Yuri Mizota)

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...)にも関心が高い
- 実際に多くの患者が生活習慣を変えたり、代替療法を利用
- 治療以外の要因の予後に及ぼす影響はあまりわかっていない
- 代替療法などほとんど評価されていない
- ひとつひとつの要因の効果をRCTで検証するのは不可能
- ⇒ **コホート研究(前向き観察研究)が次善のエビデンス**

目的

女性乳がん患者を対象に生活習慣、代替療法などがその後の予後やQOLに与える影響を明らかにし、患者に有用な情報を発信する

方法

乳がん患者の多目的コホート研究

- 前向き観察研究(コホート研究)
- 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)の複数の臨床試験の共同研究として実施
- 「希望の虹プロジェクト」:
複数のコホートから成る大規模コホート
 - 臨床試験との共同研究(コホート05、06、07)
 - 国立がんセンターでのコホート(コホートNCC)
- 曝露要因: 自記式質問票にて収集
- 予定追跡期間: 7~8年
- サンプルサイズ: 全体として10000人の登録をめざす
- アウトカム: QOLや予後を臨床試験のデータや日常臨床から収集
 - 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、健康関連QOL

本報告で用いるベースラインデータ

□コホート05

- **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)と協力
- 調査時期: **術後5年経過時点**の1回
- 予定登録数: 2,500人
- 進捗(2009年10月19日現在):
 - N-SAS BC05参加施設99施設のうち85施設の倫理審査委員会承認
 - 2007年11月より登録開始、臨床試験に登録された316人のうち、305人に質問票を配布し、272人から回答

□コホート06

- **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
- 調査時期: **術前、術後8週以内、術後12~15ヶ月時点**の3回
- 予定登録数: 1,700人
- 進捗(2009年10月19日現在):
 - N-SAS BC06参加99施設のうち85施設の倫理審査委員会承認
 - 2008年5月より登録が開始され、臨床試験に登録された127人のうち、106人に質問票を配布、98人から回答

○うち、本報告では、2009年6月末時点で得られた回答をベースラインデータとして集計
- コホート05(術後5年): 197人、コホート06の1回目(術前): 69人

○術前(コホート06)と術後5年経過時点(コホート05)との比較としての検討も行う

結果・考察

結果1-1: 回答者の年齢

コホート05(術後5年) N=197 コホート06(術前) N=69

コホート05-06 N=266

結果1-2: 回答者の就労状況

結果2: 乳がん起因するストレスの有無

	コホート05 (N=197)	コホート06 (N=69)
仕事で困難が生じた	13.8	23.2
経済面で困難が生じた	16.2	26.1
社会活動や社会参加の機会が減った	16.2	27.6
家庭での役割に困難が生じた	11.7	14.5
趣味やたのしみが減った	20.8	34.8
家族との関係が悪化した	4.1	7.3
友人との関係が悪化した	6.1	1.5
再発など病気の悪化について不安がある	73.9	73.9
性生活に困難が生じた	14.7	1.5
容姿や見た目が以前よりも悪くなったと感じる	32.0	10.1
医療や治療に対する不満がある	5.6	1.5
主治医など医療従事者との関係に不満がある	4.6	0.0
好きなものを好きなだけ食べられなくなった	22.5	16.9

注) 経験があったと答えた人の割合(%)

結果3: 乳がん起因するストレスの強さ

結果4: うつ傾向(CES-Dによる)

平均値 得点の分布

16点以上でうつ状態が疑われる

コホート	N	平均
コホート05(術後5年)	184	11.45
コホート06(術前)	68	12.91

結果5: 精神健康状態の良さ(ホープ:HHIによる)

平均値 得点の分布

結果6: Perceived Positive Change(乳がんになって「得たもの」)

平均値 得点の分布

□年齢構成はコホート05、コホート06ともに同じ。

□乳がん起因するストレスは、仕事や経済面の困難、社会活動や趣味やたのしみなど減少はコホート06(術前)で多く、性生活における困難や容姿に関する問題、「好きなものを好きなだけ食べられなくなった」はコホート05(術後5年)で多い。再発や病気の悪化に関する不安はどちらも73.9%が感じている(結果2)。

□全体に、コホート06(術前)のほうが、ストレスが強い傾向(結果3)。

□うつ傾向については、CES-D得点が全体に一般人口より高く(得点が高いほどうつ状態が疑われる)、精神健康状態が悪い傾向。かつコホート06(術前)で高い。うつ状態が疑われる16点以上はコホート05で22.3%、コホート06で30.9%(結果4)。

□ホープレベル(生きる意味や意欲が見出せているか)は高く、一般人口と得点に違いはなかった。コホート05とコホート06でも違いはない(結果5)。

□全体として、95%の回答者が、乳がんになったことによるポジティブな変化を1つ以上感じている(結果6)。

今後に向けて

□コホート05は15人/月、コホート06は10人/月のペースで、対象者の登録が進んでいる。また、質問票を渡すことができた対象者については、ほぼ全員から回答が得られている。

□今後も複数の臨床試験との共同研究を実施(コホート07など)

□臨床試験とは独立して、日常臨床でも対象者を登録できるしくみを作成し、試料(血液、組織)の採取を含めたコホート研究を開始予定(コホートNCC)

⇒ ささまざまなかたちのコホート研究を実施し、全体として、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がん臨床研究事業(研究代表者 山本精一郎)によるものである。
<COI開示> 溝田友里: 私は今回の演題に関連して開示すべきCOIはありません。

資料5:
第8回日本臨床腫瘍学会
(2010年)

乳がん患者の多目的コホート研究 ベースラインデータ: 術後5年時点における代替療法の使用状況

清田 友里 (国立がんセンターがん対策情報センター)
寺本 藍 (NPO日本臨床研究支援ユニット)
岩崎 基 (国立がんセンターがん予防・検診研究センター)
大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)
山本 精一郎 (国立がんセンターがん対策情報センター)

研究背景

- 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に
関心が高い
 - ・ 生活習慣 (食事、飲酒、運動など)、代替療法、ストレス...
 - ・ 実際に多くの患者が生活習慣を変えたり、代替療法を利用
- これらの要因の予後におよぼす影響はあまりわかっていない
 - ・ 代替療法などほとんど評価されていない
- ひとつひとつの要因の効果をRCTで検証するのは不可能

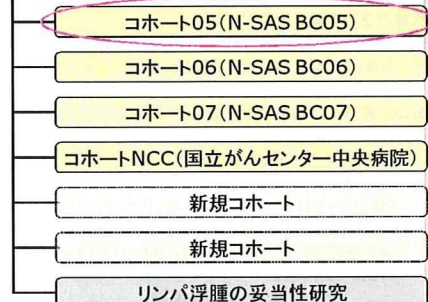
↓
コホート研究 (前向き観察研究) でエビデンスを蓄積

研究目的と方法

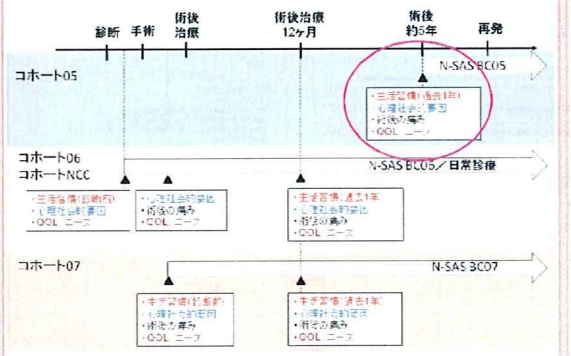
- 研究目的
 - ・ 乳がん患者を対象に生活習慣、代替療法、心理社会的要因などがその後の予後やQOLに与える影響について調べ、患者に有用な情報を発信する
- 研究方法
 - ・ 前向き観察研究 (コホート研究)
 - ・ 「希望の虹プロジェクト」:
 - 複数のコホートから成る大規模コホート
 - 臨床試験との共同研究 (コホート05、06、07)
 - 国立がんセンターでのコホート (コホートNCC)
 - ・ CSPOR (財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業) などの複数の臨床試験の附随研究として実施
 - ・ 全体で10,000人規模
 - ・ 曝露要因: 自記式質問票にて収集
 - ・ アウトカム: QOLや予後を臨床試験や日常臨床から収集

全体の研究計画

乳がん患者の多目的コホート研究



調査スケジュール



研究の進捗

	予定登録数	進捗 (2010年3月16日現在)
コホート05 (N-SAS BC05)	2500人	2007年11月～対象者登録中 ・96施設のIRB承認 ・418人に質問票配布、うち367人から回答 (87.8%)
コホート06 (N-SAS BC06)	1700人	2008年5月～対象者登録中 ・89施設のIRB承認 ・142人に質問票配布、うち133人から回答 (93.7%)
コホート07 (N-SAS BC07)	600人	2009年10月～対象者登録中 ・39施設のIRB承認 ・8人に質問票配布、うち6人から回答 (75.0%)
コホートNCC	1000人	NCC遺伝子解析研究倫理審査委員会で審査中
リンパ浮腫 妥当性研究	200人	2009年10月～対象者登録中 ・3施設のIRB承認 (計4施設参加予定) ・15人が登録

コホート研究に506人が登録、ベースラインデータ収集済み
研究の枠組みおよび対象者登録のシステムはほぼ確立!

希望の虹プロジェクト

本報告で用いるデータ: コホート研究05

- 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、研究代表者: 岩瀬拓士先生)の附随研究として実施

- 本報告では、2009年9月末時点で得られた回答272人分をベースラインデータとして集計

7



代替療法の使用

希望の虹プロジェクト

がん患者における代替療法利用

- 乳がんを含む多くのがん患者がさまざまな相補代替療法 (complementary and alternative medicine; 代替療法) を利用
- 代替療法の定義: 健康保険による診療行為の中で行われている治療以外の飲み薬、貼り薬、塗り薬等の使用や、鍼、灸、ヨガ等の健康法など
- 乳がん患者の代替療法利用状況
 - Hyodo et al. (2005)
 - がん患者1,382人の代替療法利用状況を自記式質問票で調査
 - 乳がん患者532人のうち、51.3%が代替療法の利用経験あり
 - 本研究のパイロット研究 (2006年、国立がんセンター中央病院で実施)
 - 乳がん患者125人のうち、49.0%が代替療法の利用経験あり
 - 利用経験者の3割以上が1カ月あたり1万円~5万円
 - 1割が5万円以上

⇒ 代替療法への強い関心

9

希望の虹プロジェクト

代替療法の予後改善効果

- 多くの患者が代替療法を利用しているにも関わらず、代替療法の予後の改善効果についての十分なエビデンスは得られていない (Ernst, 2006)
- 安全性という点においても、動物実験による評価をもとに行われており、ヒトにおける科学的な評価はほとんど行われていない
- さらに、治療との交互作用により悪影響をもたらす可能性や副作用などの問題

↓

信頼できるエビデンスに基づいた
有効性の検討と情報の発信が必要

↓

本報告では、術後5年経過時点での代替療法利用状況を調べる
将来的には、長期追跡により、代替療法の効果を検討

10

希望の虹プロジェクト

調査項目: サプリメントなど

※ 代替療法についてお聞きします ※

※ 代替療法とは、健康保険が適用されない治療法を指します。健康保険が適用される治療法とは異なります。下の表に記入してください。

※ 代替療法の種類 ※

※ 代替療法の利用状況 ※

※ 代替療法の利用状況 ※

項目	利用状況	利用頻度	利用期間	利用金額
1. サプリメント	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 漢方薬	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 漢方茶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 漢方酒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 漢方油	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 漢方糖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 漢方塩	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 漢方粉	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

希望の虹プロジェクト

調査項目: 健康法など

※ 代替療法とは、健康保険が適用されない治療法を指します。健康保険が適用される治療法とは異なります。下の表に記入してください。

※ 代替療法の種類 ※

※ 代替療法の利用状況 ※

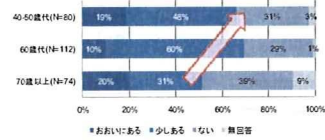
※ 代替療法の利用状況 ※

項目	利用状況	利用頻度	利用期間	利用金額
1. ヨガ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 気功	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 瞑想	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 呼吸法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 体操	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 散歩	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 水泳	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. その他	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

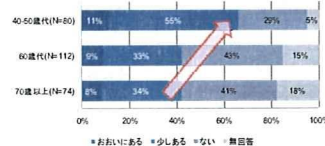
結果・考察

代替療法への興味(年代別)

健康補助食品やサプリメントへの興味



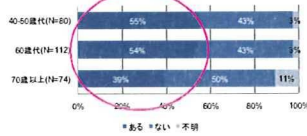
健康法やその他の代替療法への興味



- サプリメント等に対しては5割~7割が興味あり
- 健康法等に対しても、4~6割が興味あり
- 比較的若い年代のほうが関心強い傾向

代替療法の利用経験(年代別)

健康補助食品やサプリメント利用経験の有無

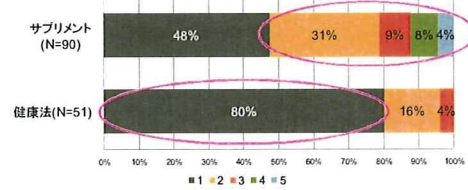


健康法やその他の代替療法利用経験の有無



- サプリメント等は5割前後が利用経験あり
- ⇒ 日本人の乳がん患者を対象とした先行研究と同程度
- 健康法等は2割程度が利用経験あり
- 70歳以上では、サプリメント等が少なく、健康法等がやや多い傾向

現在利用者の代替療法利用個数



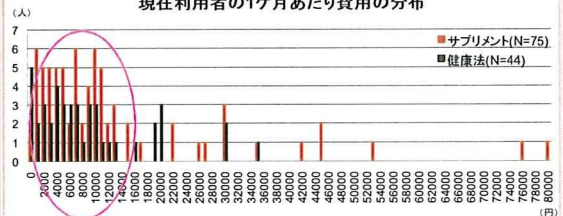
- 現在、代替療法を利用している人の利用個数
- サプリメントは半数が2種類以上を利用、2割が3種類以上を併用
- 健康法等は8割が1種類

利用経験がある代替療法(N=134)

1. 代替医療体系 (Alternative Medical Systems) 漢方薬(2)	3. 精神・身体インターベンション (Mind-Body Interventions) ヨガ(4)
2. 生物学に基づく療法 (Biologically Based Therapies) ビタミン系(16) カルシウム系(11) 青汁(8) フコイダン(コンブ、ワカメ、モズク、メカブなど褐藻類の粘質物に多く含まれる硫酸多糖の一種)(3) ブルーン(3) 雲芝(キノコの一つ)(3) セサミン(3) クロレラ(2) メシマコ(キノコの一つ)(2) プロポリス(18)、アガリクス(12)、イソフラボン(2)	4. 整体や身体を基礎とした方法 (Manipulative and Body-Based Methods) 鍼(2)、 灸()プラス1、 太極拳(3) 岩盤浴(2) マッサージ(2)
	5. エネルギー療法 (Energy Therapies) 2人以上の回答はなかったが、 気功(1)など

1ヶ月あたりの費用

現在利用者の1ヶ月あたり費用の分布

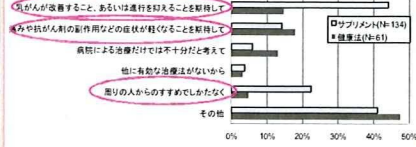


	N	中央値	平均値	最大値
サプリメント	55	5,900	10,462	80,000
健康法	44	6,250	8,105	30,000

- サプリメント、健康法のどちらも1万円程度までが中心

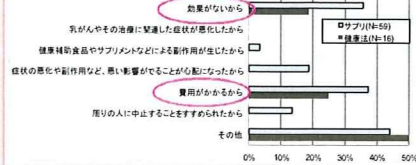
代替療法を始めた理由、中止した理由

始めた理由



始めた理由で多いのは「乳がんの改善・進行を抑えることを期待」「痛みや抗がん剤の副作用などが軽くなることを期待」

中止した理由



サプリメントで「周りの人からのすすめでしかたなく」⇒勧誘されて始めることも少なくない

中止の理由は「効果がなから」「費用がかかる」

今後に向けて

- コホート05は15人/月、コホート06は10人/月のペースで、対象者の登録が順調に進んでいる
- 臨床試験とは独立して、日常臨床でも対象者を登録できるしくみを作成し、試料(血液、組織)の採取を含めたコホート研究を開始予定(コホートNCC)



- 登録が進めば、各時期(術後2カ月、術後1年～5年)における代替療法の利用状況の比較も可能
- 長期追跡後、代替療法利用と予後との関連を検討する

IV. 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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下山直人	がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果	日本統合医療学会, 渥美和彦	統合医療 基礎と臨床	ゾディアック	静岡	2007	66-73
下山直人	緩和治療・痛みのケア	暮らしの手帖ブックス編集部	別冊暮らしの手帖 がん安心読本	暮らしの手帖社	東京	2007	76-81
高橋秀徳, 下山直人	Ⅱ. 緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性 2. 緩和ケアチームで活躍する医師の役割と実際-1) 緩和ケア担当医の立場から	(財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会	ホスピス緩和ケア白書 2007	(財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団	神奈川	2007	24-7
高橋秀徳, 下山直人	癌性疼痛と疼痛緩和	中川和彦	Cancer Treatment Navigator	メディカルレビュー社	東京	2008	272-3
下山恵美, 下山直人	疼痛管理	神田善伸	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	299-302
下山直人, 他	疼痛のメカニズム	東原正明	癌緩和ケア	振興医学出版社	東京	2008	6-9
岩瀬哲, 黒田佑次郎		リンパ浮腫診療ガイドライン作成委員会	リンパ浮腫診療ガイドライン	金原出版	東京	2009	1-56
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	化学放射線療法プラクティカルガイド	何山堂	東京	2009	73-82
山本精一郎, 溝田友里	2. 予防・家族性乳癌 1) 一次予防	戸井雅和	みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2009	995-1001
安藤正志	新規に承認された抗癌剤	佐藤隆美ら	What's New in Oncology	南山堂	東京	2009	22-29
南雲吉則, 岩瀬哲	乳癌大百科	南雲吉則	乳癌大百科	主婦の友社	東京	2009	

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
Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group.	Body Size and Risk for Breast Cancer in Relation to Estrogen and Progesterone Receptor Status in Japan.	Ann Epidemiol.	17(4)	304-12	2007
Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.	Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan.	Eur J Cancer Prev.	16(2)	116-23	2007
Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.	Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan.	Am J Epidemiol.	165(9)	1039-46	2007
Matsuno RK, Anderson WF, Yamamoto S, Tsukuma H, Pfeiffer RM, Kobayashi K, Devesa SS, Levine PH.	Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	16(7)	1437-42	2007
中山理加, 高橋秀徳, 村上敏史, 服部政治, 下山直人	癌性疼痛	臨牀と研究	84(6)	57-61	2007
中山理加, 高橋秀徳, 下山直人	QOL維持のための疼痛管理	からだの科学	253	178-82	2007
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, <u>Yamamoto S</u> , 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)	American Journal of Epidemiology	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
Tanaka S, <u>Yamamoto S</u> , 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	48(2)	128-33	2009
溝田友里、 <u>山本精一郎</u>	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
<u>下山直人</u>	疼痛緩和のガイドライン	腫瘍内科	2(5)	399-405	2008
高橋秀徳、 <u>下山直人</u> 、他	癌の痛みを上手にとるには	外科治療	99(6)	580-90	2008
<u>下山直人</u> 、他	緩和医療の最前線	頭頸部癌	34(3)	300-4	2008
下山恵美、 <u>下山直人</u> 、他	がんと統合医療—緩和医療	モダンフイジシャン	28(11)	1605-7	2008
<u>下山直人</u> 、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
<u>下山直人</u> 、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
<u>下山直人</u>	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

<u>Iwasaki M</u> , 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, <u>Yamamoto S</u> , 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	116	401-11	2009
Saito T, <u>Yamamoto S</u> , et al.	Power-Frequency Magnetic Fields and Childhood Brain Tumors: A Case-Control Study in Japan.	J Epidemiol 2010	20	54-61	2010
<u>Iwasaki M</u> , 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, <u>Yamamoto S</u> , Hanaoka T, Tsugane S.	Dietary isoflavone intake, polymorphisms in the CYP17, CYP19, 17 β -HSD1 and SHBG genes, and risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians.	Nutr Cancer	62	466-75	2010
溝田友里, 山本精一郎	乳がん疫学の最新の動向	最新医学	in press		
<u>Iwasaki M</u> , Inoue M, Sasazuki S, Miura T, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Willett WC, Tsugane S.	Plasma tea polyphenol levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study.	Breast Cancer Res Treat	released online		
Suzuki R, <u>Iwasaki M</u> , Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S; the Japan Public Health Center - Based Prospective Study Group.	Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study.	Int J Cancer.	released online		
<u>Iwasaki M</u> , 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,	Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians.	Cancer Sci.	100(5)	927-33	2009

Hanaoka T, Tsugane S.					
Itoh H, <u>Iwasaki M</u> , 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.	20(5)	567-80.	2009
Ma E, <u>Iwasaki M</u> , Ishihara J, Hamada GS, Nishimoto IN, Carvalho SM, Motola J Jr, Laginha FM, Tsugane S.	Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women.	BMC Cancer.	9(1)	122	2009
Ma E, <u>Iwasaki M</u> , Kobayashi M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S.	Dietary intake of folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Japan.	Nutr Cancer	61(4)	447-56	2009
Shimada N, <u>Iwasaki M</u> , 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	54(4)	209-15	2009
Shimada N, <u>Iwasaki M</u> , 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	54(4)	209-15	2009
Miura K. Nakagawa H. Harada A. <u>Ohashi Y</u> et al:	Four Blood Pressure Indexes and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in Japanese Men and Women A Mete-Analysis of 16 Cohort Studies.	Circulation	119	1892-8	2009
Kodama S. Saito K. Tanaka S. <u>Ohashi Y</u> et al:	Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis.	JAMA	301	2024-35	2009

Kondo-Endo K. Nakagawa H. Katsunuma T. Ohashi Y et al	Development and Validation of a Questionnaire Measuring Quality of Life in Primary Caregivers of Children with Atopic Dermatitis (QPCAD)	British Journal of Dermatology	161	617-625	2009
<u>Ohashi Y.</u> Watanabe T. Sano M. Koyama H.. et al	Efficacy of Oral Tegafur-Uracil(UFT) as Therapy as Compared with Classical Cyclophosphamide, Methotrexate , and 5-Fluorouracil(CMF) in Early Breast Cancer: a Pooled Analysis of Two Randomized Controlled Trials(N-SAS-BC 01 Trial and CUBC Trial)	Breast Cancer Res Treat	released online		
Matsumoto T. Hagino H. Shiraki M. <u>Ohashi Y.</u> et al	Effect of Daily Oral Minodronate on Vertebral Fractures in Japanese Postmenopausal Women with Established Osteoporosis: a Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study	Osteoporosis	20	1429-38	2009
<u>岩瀬哲</u> 、北村薫	リンパ浮腫診療におけるEvidence Based Recommendations	リンパ学	in press		
黒田佑次郎、 <u>岩瀬哲</u>	乳がん患者の更年期症状とQOLの関係について	総合病院精神医学	in press		
黒田佑次郎、 <u>岩瀬哲</u>	がん告知時に始まる緩和医療	臨床腫瘍プラクティス	5(2)	110-112	2009
黒田佑次郎、 <u>岩瀬哲</u>	リハビリテーションとサイコオンコロジーの連携について	Journal of Clinical Rehabilitation	18(10)	888-894	2009
<u>岩瀬哲</u> 、小島博之	今いちばん新しい がん治療・ケア 実践ガイド	エキスパートナーズ	7月号	28-50	2009
Kawaguchi T, <u>Iwase S.</u> Kuroda Y	Chemotherapy with low-dose capecitabine as palliative treatment in a patient with metastatic breast cancer: A case report	Cases Journal	in press		

