

A. 研究目的

罹患数の増加や治療法の改善により、がん患者のサバイバーシップ支援の重要性も大きくなっている。国際会議の演題数や論文数の増加で見ても、その注目度は高まっている。身体活動増加や肥満防止、ビタミン摂取、脂肪食・アルコール減、禁煙など、生活習慣の再発予防効果が世界中で期待されており、わが国においても、がん研究専門委員会の検討による「～今後のがん研究のあり方について～」(がん対策推進協議会, 2011)で患者コホート研究の優先的な研究費の配分の必要性が示されている。

しかし、がん患者の生活習慣と予後との関連については、最も研究が進んでいる乳がんについても、欧米で乳がん患者の予後と食事や肥満との関連をみる臨床試験やコホート研究がようやく開始され始めた¹⁻⁶⁾程度で、エビデンスレベルの高い研究は数も少なく、十分なエビデンスは得られていない^{1, 7, 8)}。また、わが国においては、他がん種も含め、全国に渡る大規模がん患者コホート研究は本研究のみである⁸⁾。そのため、世界中において、再発を防ぐためにどのような療養生活を送ればよいか明らかになっておらず、がん患者の再発予防のための国際的な指針でも、明確な推奨がなく、「がん患者を含めたすべての人が、がん予防のための推奨事項に従う」との記載に留まっている^{1, 9)}。

エビデンスがないにも関わらず、患者は代替療法への高額な出費や食事の自主規制をしていることが本研究のベースラインデータ解析結果からも明らかになり、再発防止に対する関心の高さとともに、そのような行動がむしろ QOL を低めている可能性があることが明らかになった¹⁰⁾。

これらのことから、実践するに足る、効果のある生活習慣等を明らかにすることは、患者の生活に取り入れられやすく、患者の予後向上および QOL 向上に大きく寄与すると考えられる。

また、がん患者のサバイバーシップ支援の中で、就労については、厚生労働行政の施策でも近年重点的に取り組まれているが、就労は比較的若い患者や男性患者が中心となる。就労はもちろん重要なサ

バイバーシップ支援の要素であるが、定年後の患者や、約 3 分の 2 が主婦である乳がん患者も含めた、全てのがん患者にとって重要なサバイバーシップの要素となり得る、日常生活における食事や身体活動、社会活動、生きがい、サポートネットワークなどにも焦点を当てることが望まれる。サバイバーシップの様々な側面について、患者の予後や長期的 QOL との関連から重要性を示すことが可能となれば、エビデンスに基づいた予後・QOL 改善のための患者への生活指針、支援指針を作成することができる。

以上より、本研究では、術前、術直後、術後数年経過など、さまざまな時期にある乳がん患者を対象に、前向き大規模コホートを立ち上げ、それらを追跡することによって、様々な要因(食事や運動など生活習慣、就労やサポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因、代替療法の利用等)が予後(再発、死亡等)や QOL(療養生活の質)に与える影響を疫学的に調べることを目的とする。

- 1) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, 1997.
- 2) Caan B, Sternfeld B, Gunderson E, et al. Life After Cancer Epidemiology (LACE) Study: a cohort of early stage breast cancer survivors (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16(5):545-56.
- 3) Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma. The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. *Cancer* 2003;97(7):1746-57.
- 4) Kushi LH, Kwan ML, Lee MM, et al. Lifestyle factors and survival in women with breast cancer. *J Nutr* 2007;137(1 Suppl):236S-42S.
- 5) Rock CL. Diet and breast cancer: can dietary factors influence survival? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003;8(1):119-32.
- 6) Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factor related to breast cancer survival in Hawaii. *Int J Epidemiol* 1997;26(6):1151-8.
- 7) 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 2008;35(13):2351-6.
- 8) 溝田友里、山本精一郎. がん患者コホート研究: 予後改善へのエビデンス. *医学のあゆみ* 2012;241(5):384-90.
- 9) Byers T, Nestle M, McTiernan A, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with Healthy Food Choices and Physical

Activity. Cancer J Clin 2002;52(2):92-119.

- 10) Mizota Y, Ohashi Y, Yamamoto S. Breast Cancer Cohort in Japan: Study design and baseline data. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会, 横浜, 2011, 7.

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。

そのうち本分担研究では、下記3つのコホート研究を実施する。

研究名称: 乳がん患者コホート研究 05(以下、コホート05)

研究名称: 乳がん患者コホート研究 06(以下、コホート06)

研究名称: 乳がん患者コホート研究 07(以下、コホート07)

コホート05、コホート06、コホート07は、いずれも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)が実施主体となる臨床試験の共同研究として実施する。

以下、具体的な研究方法について記載する。

1. コホート05

1) 対象

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、2007年度開始予定の多施設共同臨床試験「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年延長のランダム化比較試験(以下 N-SAS BC05)」の共同研究としてコホート05を実施する。対象は、臨床試験に登録予定の乳がん患者(80歳以下)2,500人とする。

2) 曝露要因の収集

曝露要因は、無記名自記式質問票により収集する。臨床試験登録時に、対象者に担当医師を通じて質問票を配布し、自宅などで回答のうえ、郵送返却にて回答を得る(図1)。

調査項目は生活習慣、痛み、支持療法や緩和ケア、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、支援ニーズなどから成る。質問票は、先行研究や本研究のパイロット研究により妥当性が検証された項目群をベースに作成する。

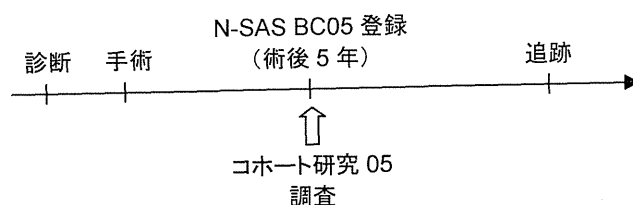


図1 コホート05 調査時期

3) Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間(disease-free survival, DFS)、Secondary endpoints は、全生存期間(overall survival, OS)およびHealth-related QOL(以下 HRQOL)とする。

4) 研究期間

研究期間は共同研究である臨床試験 N-SAS BC05 に準じ、登録期間は最初の対象者登録から5年、追跡期間は最後の対象者登録から5年、研究期間は最長10年とする。

5) 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後に関する情報など)とリンクさせることによって、質問票項目とその後の予後との関連を調べる。

2. コホート06

1) 対象

CSPOR が実施主体となる、2008年度開始の多施設共同臨床試験「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(以下 N-SAS BC06)」の共同研究としてコホート 06 を実施する。対象は、臨床試験に登録予定の乳がん患者(75 歳以下)1,700 人とする。

2) 曝露要因の収集

コホート 05 と同様に、曝露要因は無記名自記式質問票により収集する。手術前の N-SAS BC06 一次登録時(1 回目調査)、手術後すぐ～8 週以内の二次登録時(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、対象者に担当医師を通じて質問票を配布し、自宅等で回答のうえ、郵送返却にて回答を得る(図 2)。

質問票はコホート研究 05 で用いたものをベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え 3 種類作成する。主な質問項目は生活習慣、痛み、支持療法や緩和ケア、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、情報ニーズ、支援ニーズなどである。

3) Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間、Secondary endpoints は全生存期間および HRQOL とする。

4) 研究期間

研究期間は共同研究である臨床試験 N-SAS BC06 に準じ、登録期間は最初の対象者登録から 5 年、追跡期間は最後の対象者登録から 10 年、研究期間は最長 15 年とする。

5) 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後に関する情報など)とリンクさせることによって、質問票から得られるベースラインデータとその後の予後との関連を調べる。

3. コホート 07

1) 対象

CSPOR が実施主体となる、2009 年度開始の多施設共同臨床試験「HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法におけるトラスツズマブ単剤と化学療法併用に関するランダム化比較試験(以下 N-SAS BC07 RCT)」および附随研究である「HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法における観察研究(以下 N-SAS BC07 観察研究)」との共同研究としてコホート 07 を行う。対象は、N-SAS BC07 RCT に登録される乳がん患者 300 人および N-SAS BC07 観察研究に登録される乳がん患者 200～400 人(いずれも 70 歳以上 81 歳未満)とする。

2) 曝露要因の収集

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 3)。

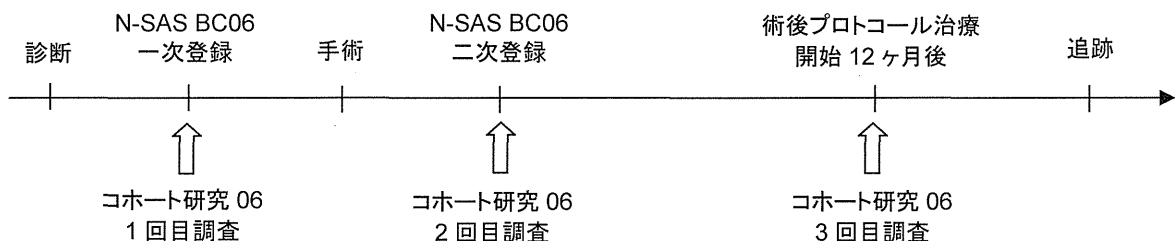


図 2 コホート 06 調査時期

質問票はコホート 05、コホート 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、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどである。

3) Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間 (disease-free survival, DFS)、Secondary endpoints は、全生存期間 (overall survival, OS) および Health-related QOL (以下 HRQOL) とする。

4) 研究期間

研究期間は共同研究である臨床試験 N-SAS BC07 に準じ、登録期間は最初の対象者登録から 4 年、追跡期間は最後の対象者登録から 3 年とし、研究期間は最長 7 年とする。

5) 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後に関する情報など)とリンクさせることによって、質問票項目とその後の予後との関連を調べる。

6) 今年度の方針

コホート 05、06、07 とも、本年度は昨年度に引き続き、対象者の登録とデータ収集を進めるとともに、得られたベースラインデータの横断的解析を行う。

(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関係する指針(「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など)に従って本研究を実施する。

また本研究は共同研究である臨床試験の実施主体である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研究センターと各臨床試験参加施設において倫理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。研究計画書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、臨床試験との共同研究部分の実施にあたっては、上記独立モニタリング委員会のモニタリングの下、研究を遂行する。

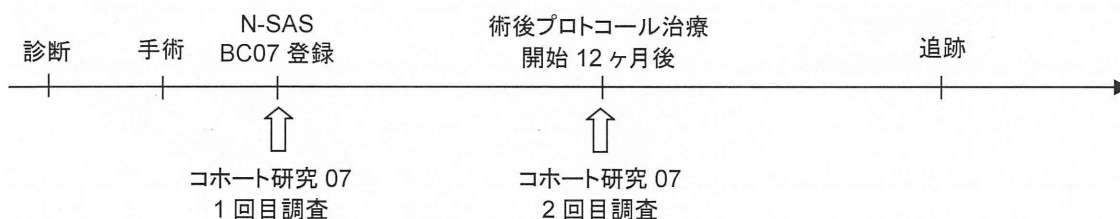


図 3 コホート 07 調査時期

C. 研究結果

以下順に、コホート 05、06、07 の対象者の登録に関する進捗および回答者の基本属性について示す。

1. 対象者登録に関する進捗

1) コホート 05

図 4 にコホート 05 の年度別登録数および有効回答者数、図 5 にコホート 05 の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

コホート 05 については、2007 年 11 月より対象者の登録を開始し、本年度も引き続き対象者を行った。研究実施の承認については、研究代表者の所属する国立がん研究センターおよび 2013 年 3 月末現在、

臨床試験 N-SAS BC05 に参加する 120 施設において、倫理審査委員会での審査申請を行い、本研究の研究実施に関する承認が得られた。

登録開始よりこれまでに、臨床試験参加者 1,591 人に質問票を配布し、1,497 人から有効回答が得られている(有効回答割合 94.1%)。質問票未回収者 94 人の内訳は、リマインド中 24 人、リマインドへの応答なし 42 人、本研究または臨床試験の参加辞退などによる回収不可 26 人である。

H24 年度については、370 人から有効回答が得られた。質問票に回答した回答者へは、食事摂取部分を一人ずつ集計した栄養計算結果票を栄養素の解説付きで返却している。

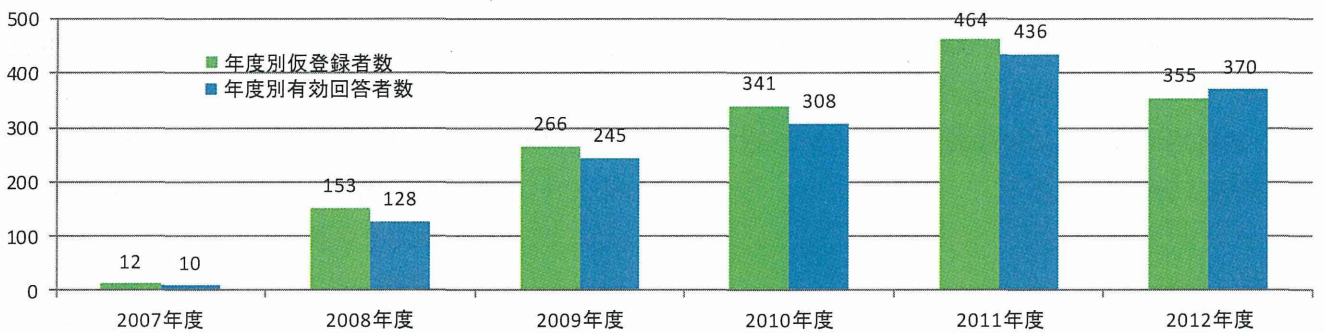


図 4 コホート 05 年度別登録推移図

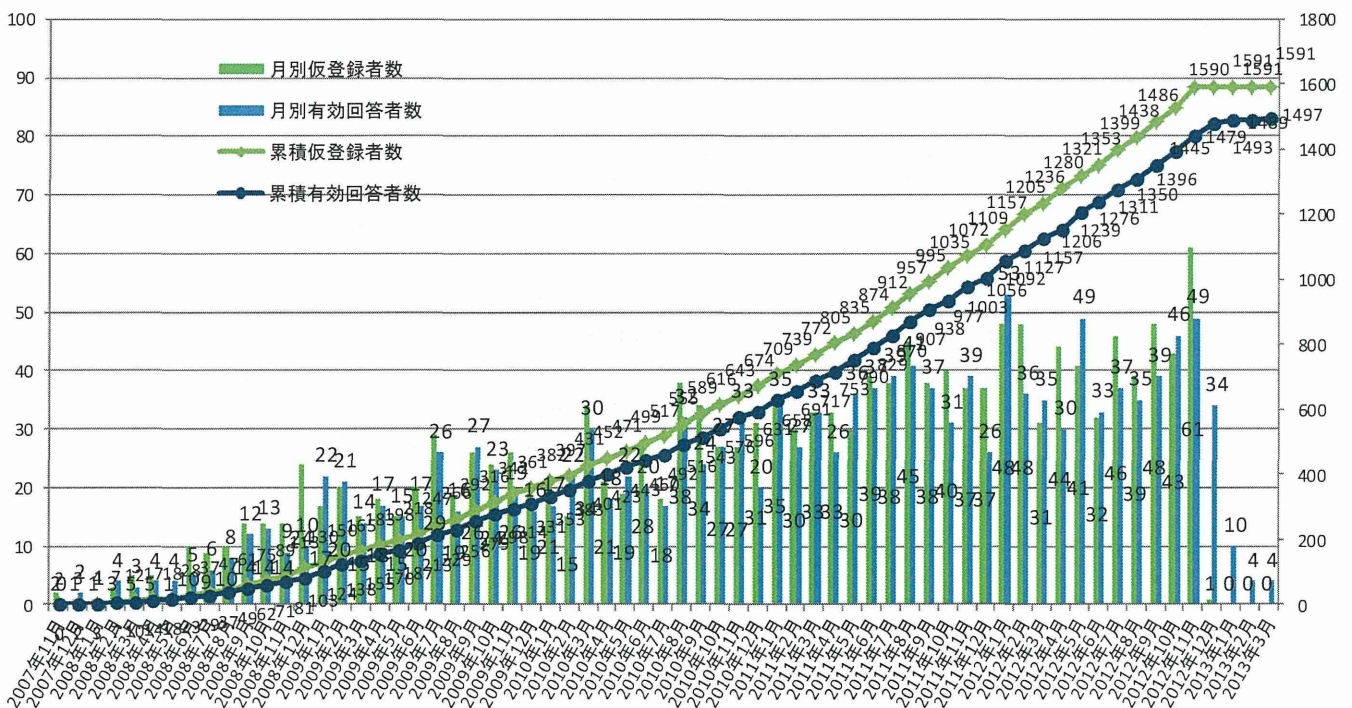


図 5 コホート 05 月別登録推移図

2) コホート 06

質問票によるデータ収集は臨床試験一次登録時(術前)、二次登録時(術後すぐ)、術後 12 カ月時点の3回実施する。各調査の質問票配布数および有効回答者数を表 1 に示す。

2 回目以降も回収状況の傾向に大きな違いがないため、ここでは 1 回目(術前)の質問票についての回収状況を中心に述べることとし、図 6 にコホート 06 の年度別登録数および有効回答者数、図 7 にコホート 06(1 回目質問票)の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

コホート 06 については、2008 年 5 月より対象者の登録を開始し、本年度も引き続き対象者を行った。研究実施の承認については、研究代表者の所属する国立がん研究センターおよび 2012 年 3 月末現在、

臨床試験 N-SAS BC06 に参加する 126 施設において、倫理審査委員会での審査申請を行い、本研究の研究実施に関する承認が得られている。登録開始よりこれまでに、臨床試験に登録された 727 人に質問票を配布し、うち 686 人から有効回答が得られている(有効回答割合 94.4%)。

質問票未回収者 41 人の内訳は、待機中(質問票を渡したばかりでまだ返送の締め切りになっていない)が 5 人、リマインド中 15 人、リマインドへの応答なし 6 人、本研究または臨床試験の参加辞退などによる回収不可 15 人である。

H24 年度については、新たに 201 人から有効回答が得られた。また、質問票に回答した回答者へは、食事摂取部分を一人ずつ集計した栄養計算結果票を栄養素の解説付きで返却している。

表 1 コホート06 質問票配布数および有効回答者数

	質問票配布数	仮登録者数	有効回答者数	登録者数	未返送者数	不適格者数 ¹⁾
1回目調査	728	727	686		41	1
2回目調査	538	538	493	702	45	0
3回目調査	335	335	316		19	0

1) 臨床試験の除外基準への抵触を否定しきらないため、臨床試験への登録を取りやめ

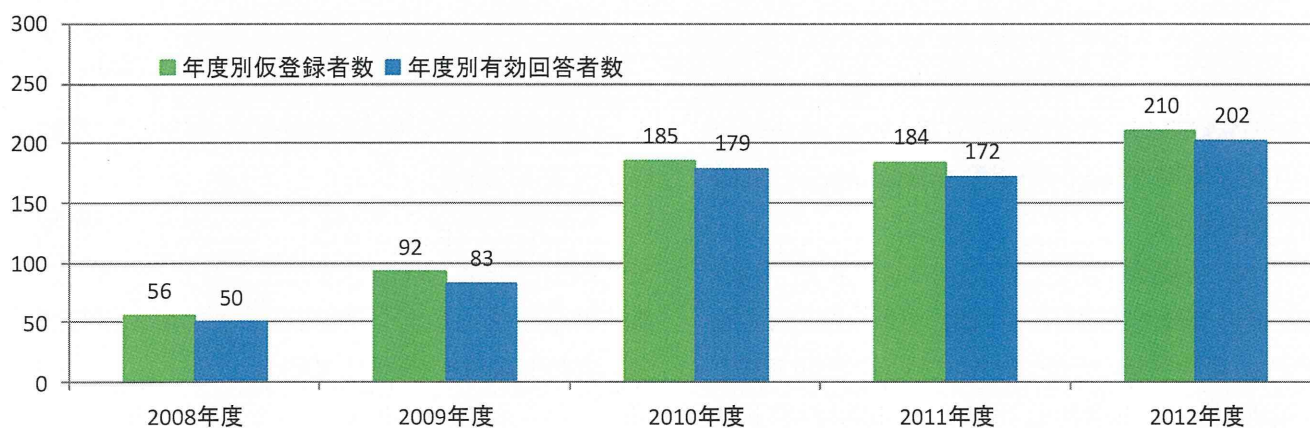


図 6 コホート 06 年度別登録推移図

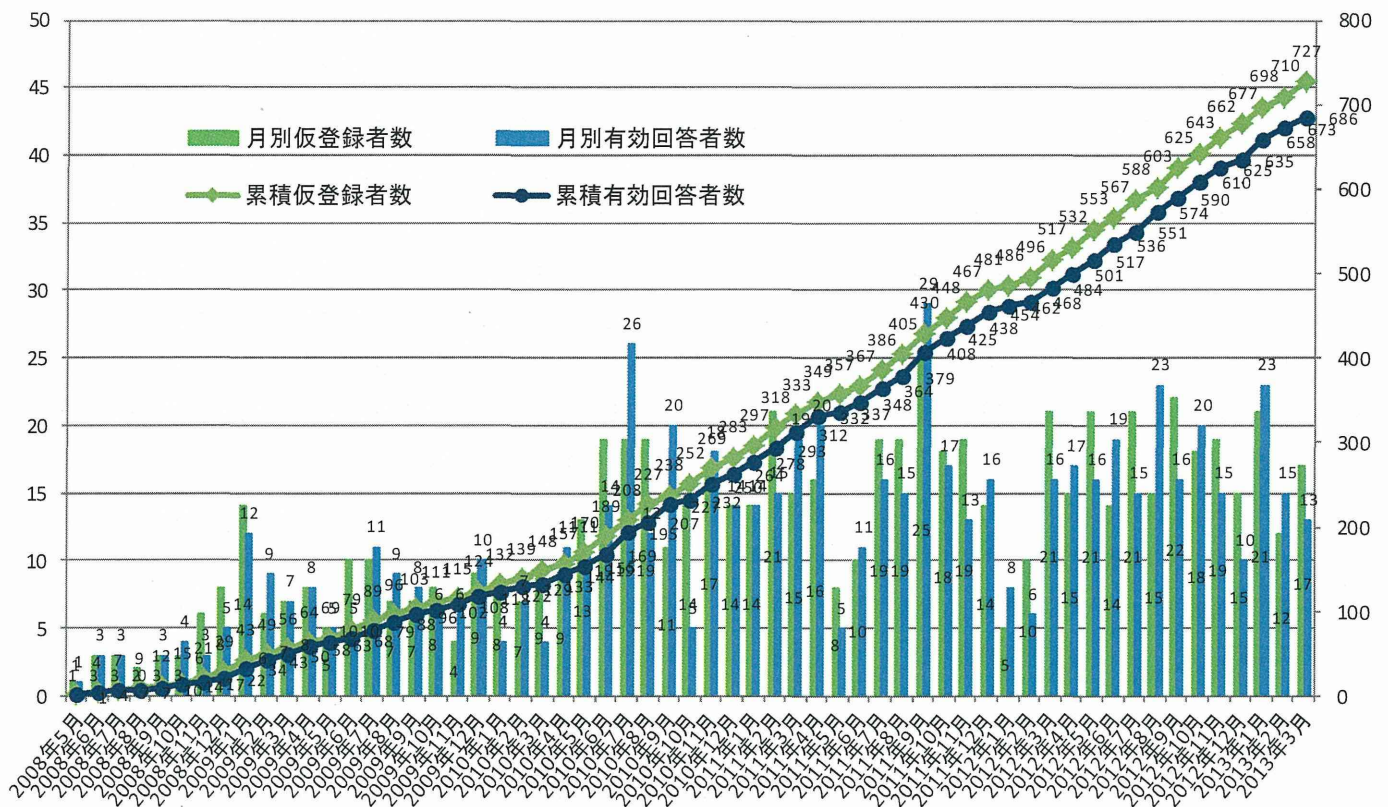


図7 コホート06 月別登録推移図

3) コホート07

質問票によるデータ収集は臨床登録時(術前)、術後12カ月時点の2回実施する。各調査の質問票配布数および有効回答者数を表2に示す。

2回目以降も回収状況の傾向に大きな違いがないため、ここでは1回目(術前)の質問票についての回収状況を中心に述べることにし、図8にコホート07の年度別登録数および有効回答者数、図9にコホート07(1回目質問票)の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

コホート研究07については、2009年10月より対象者の登録を開始し、本年度も引き続き対象者を行った。研究実施の承認については、研究代表者の所属する国立がん研究センターおよび2013年3月末現在、臨床試験N-SAS BC07に参加する108施設において、倫理審査委員会での審査申請を行い、本研究の研究実施に関する承認が得られている。

登録開始よりこれまでに、臨床試験に登録された174人をコホート07に質問票を配布し、うち161人から有効回答が得られている(有効回答割合92.5%)。質問票未回収者13人の内訳は、待機中(質問票を渡したばかりでまだ返送の締め切りになっていない)が2人、リマインド中7人、リマインドへの応答なし2人、本研究または臨床試験の参加辞退などによる回収不可2人である。

H24年度については、新たに64人から有効回答が得られた。また、質問票に回答した回答者へは、食事摂取部分を一人ずつ集計した栄養計算結果票を栄養素の解説付きで返却している。

表2 コホート07 質問票配布数および有効回答者数

	質問票配布数	仮登録者数	有効回答者数	登録者数	未返送者数	不適格者数
1回目調査	175	174	161		13	0
2回目調査	62	62	60	162	2	0

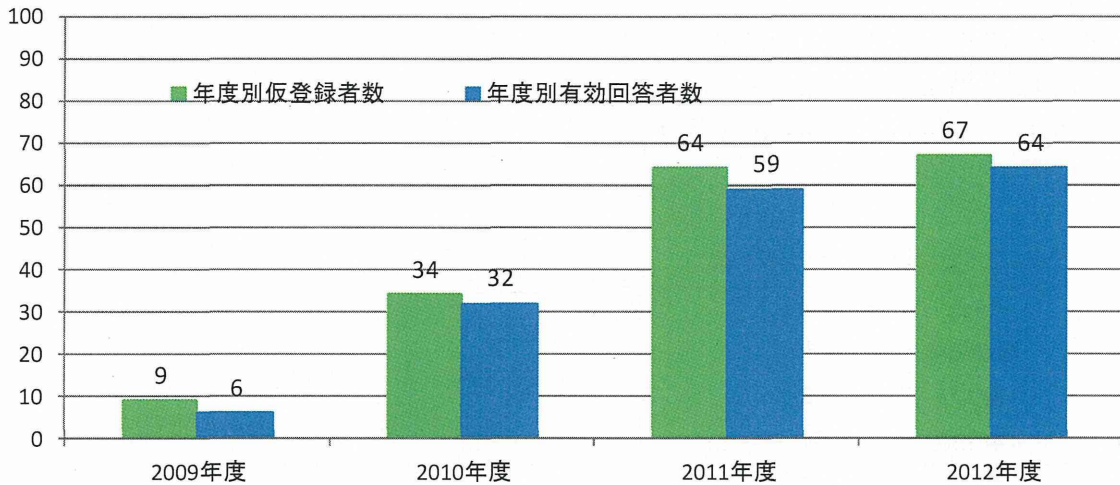


図8 コホート07 年度別登録推移図

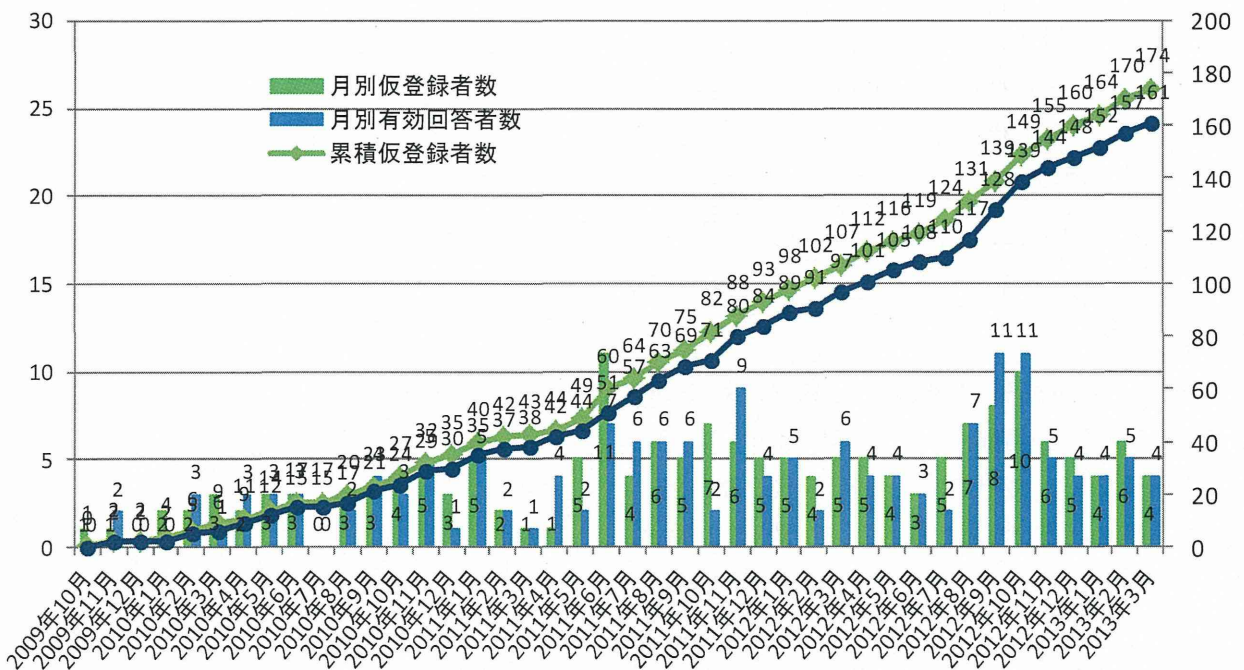


図9 コホート07 月別登録推移図

2. 回答者の基本属性

登録開始より 2013 年 3 月末までに質問票の回答が得られた回答者の基本属性について、コホート 05、06、07 の順に示す。本研究の対象者は女性乳がん患者であるため、性別は全員女性である。

1) コホート 05

(1) 年齢

コホート 05 の質問票回答者 1,497 人の年齢分布を表 3 に示す。平均値は 64.4 歳、SD6.88、range は 42～80 歳、中央値が 64 歳であり、約半数が 60 歳代であった。

表3 コホート05回答者の年齢 (N=1,497)

平均	64.40
標準偏差	6.88
最大値	80
中央値	64
最小値	42
最頻値	62

年齢階層	人数	%
40歳代	9	0.60
50歳代	360	24.05
60歳代	769	51.37
70歳代	347	23.18
80歳以上	12	0.80
合計	1497	100

(2) 婚姻状況

コホート 05 の回答者の婚姻状況を表 4 に示す。回答者の 7 割が既婚・再婚・内縁で、離別は約 6%、死別は約 14% だった。年代別にみると、年代が高くなるにともない死別の割合が大きくなり、70 歳代では約 28% が死別していた。

表として示していないが、現在同居している家族について複数回答で尋ねたところ、配偶者が 70.5%、子どもが 42.7%、配偶者の親が 5.6%、自分の親が 5.1%、一人暮らしが 13.9% だった。

表4 コホート05回答者の婚姻状況

	全体	年代別				
		40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代
n	1442	9	346	741	335	11
結婚・再婚・内縁 (%)	71.64	66.67	78.61	74.22	60.3	27.27
離婚 (%)	5.48	11.11	8.38	5.53	2.39	0
別居 (%)	0.9	0	1.45	0.94	0.3	0
死別 (%)	13.73	11.11	3.18	11.47	27.76	72.73
未婚 (%)	7.00	11.11	7.51	7.02	6.57	0
その他 (%)	0.21	0	0.58	0.13	0	0
無回答 (%)	0.97	0	0.29	0.67	2.39	0
missing (%)	0.07	0	0	0	0.3	0

(3) 通院している医療機関

回答者が通院している医療機関を表 5 に示す。回答者 1,497 人の通院している医療施設は全国 99 施設に渡っており、10 人以上の施設数は 40 施設、1～9 人の施設数は 59 施設であった。

表5 コホート05回答者が通院している医療機関

施設	登録数	%
財団法人癌研究会有明病院	325	21.71
広島市立広島市民病院	81	5.41
埼玉県立がんセンター	53	3.54
群馬県立がんセンター	51	3.41
愛知県がんセンター中央病院	49	3.27
名古屋医療センター	48	3.21
自治医科大学附属病院	46	3.07
弘前市立病院	37	2.47
社会保険久留米第一病院	35	2.34
聖路加国際病院	31	2.07
名古屋市立大学病院	28	1.87
北海道がんセンター	26	1.74
四国がんセンター	25	1.67
北海道大学病院	25	1.67
国立がん研究センター中央病院	21	1.4
大阪医療センター	21	1.4
九州がんセンター	21	1.4
広島市立安佐市民病院	20	1.34
足利赤十字病院	19	1.27
関西労災病院	19	1.27
八尾市立病院	18	1.2
豊橋市民病院	18	1.2
京都桂病院	16	1.07
安城更生病院	16	1.07
静岡県立総合病院	16	1.07
博愛会相良病院	15	1
伊勢崎市民病院	15	1
札幌ことに乳腺クリニック	15	1
函館五稜郭病院	14	0.94
大阪警察病院	13	0.87
藤田保健衛生大学病院	13	0.87
熊本市立熊本市市民病院	12	0.8
福井県立病院	12	0.8
静岡県立静岡がんセンター	12	0.8
うえお乳腺外科	12	0.8
兵庫県立がんセンター	11	0.73
神戸市立医療センター西市民病院	11	0.73
倉敷中央病院	11	0.73
横浜市立大学附属病院	11	0.73
大阪府済生会富田林病院	10	0.67

注) 表では省略しているが、1~9人の施設数は59施設だった

2) コホート06

(1) 年齢

コホート06の質問票回答者702人の年齢分布を表6に示す。平均値は63.2歳、SD5.70、rangeは46~75歳、中央値は63歳であり、半数以上が60歳代であった。

表6 コホート06 回答者の年齢 (N=702)

	平均	63.22
	標準偏差	5.70
	最大値	75
	中央値	63
	最小値	46
	最頻値	62
年齢階層	n	%
40歳代	3	0.43
50歳代	177	25.21
60歳代	411	58.55
70歳以上	111	15.81

(2) 婚姻状況

コホート06の回答者の婚姻状況を表7に示す。回答者の7割が既婚・再婚・内縁で、離別は約8%、死別は約12%だった。年代別にみると、年代が高くなるにともない死別の割合が大きくなり、70歳代では約25%が死別していた。

表として示していないが、現在同居している家族について複数回答で尋ねたところ、配偶者が70.7%、子どもが38.0%、配偶者の親が5.0%、自分の親が6.1%、一人暮らしが13.2%だった。

表7 コホート06 回答者の婚姻状況

	全体	年代別			
		40歳代	50歳代	60歳代	70歳代
n	621	3	155	363	100
結婚・再婚・内縁 (%)	445 71.66	3 100	116 74.84	261 71.9	65 65.00
離婚 (%)	49 7.89	0 0	18 11.61	27 7.44	4 4.00
別居 (%)	4 0.64	0 0	1 0.65	2 0.55	1 1.00
死別 (%)	76 12.24	0 0	7 4.52	44 12.12	25 25.00
未婚 (%)	40 6.44	0 0	12 7.74	24 6.61	4 4.00
その他 (%)	1 0.16	0 0	0 0	1 0.28	0 0
無回答 (%)	5 0.81	0 0	1 0.65	4 1.1	0 0
missing (%)	1 0.16	0 0	0 0	0 0	1 1.00

表8 コホート06 回答者が通院している医療機関

施設	登録数	%
愛知県がんセンター中央病院	57	8.12
弘前市立病院	52	7.41
千葉県がんセンター	52	7.41
財団法人癌研究会有明病院	50	7.12
広島市立広島市民病院	45	6.41
群馬県立がんセンター	44	6.27
JA北海道厚生連旭川厚生病院	23	3.28
北海道がんセンター	18	2.56
兵庫医科大学病院	17	2.42
大阪医療センター	16	2.28
自治医科大学附属病院	15	2.14
博愛会相良病院	14	1.99
りんくう総合医療センター	14	1.99
九州がんセンター	14	1.99
新潟県立中央病院	14	1.99
手稲溪仁会病院	13	1.85
岩手医科大学附属病院	13	1.85
名古屋市立大学病院	12	1.71
青森県立中央病院	12	1.71
名古屋大学医学部附属病院	11	1.57
熊本大学医学部附属病院	10	1.42
函館五稜郭病院	10	1.42
北海道大学病院	9	1.28
医療法人社団神鋼会神鋼病院	9	1.28
八尾市立病院	8	1.14
中頭病院	8	1.14
兵庫県立がんセンター	7	1
東京都立駒込病院	7	1
筑波大学臨床医学系	7	1
国立がん研究センター東病院	6	0.85
済生会新潟第二病院	6	0.85

注)表では省略しているが、1~5人の施設数は46施設だった

(3)通院している医療機関

回答者が通院している医療機関を表8に示す。回答者621人の通院している医療施設は全国77施設に渡っており、6人以上の施設数は31施設、1~5人の施設数は46施設であった。

3)コホート07

(1)年齢

コホート07の質問票回答者162人の年齢分布を表9に示す。共同研究である臨床試験N-SAS BC07の対象者選択規準が年齢70歳以上81歳未満であるため、平均値は74.2歳、SD3.04、rangeは70~80歳、中央値74歳であり、65%が70歳代前半であった。

表9 コホート07 回答者の年齢 (N=162)

平均	74.20
標準偏差	3.04
最大値	80
中央値	74
最小値	70
最頻値	71

年齢階層	人数	%
70-71歳	41	25.31
72-73歳	37	22.84
74-75歳	28	17.28
76-77歳	26	16.05
78-79歳	22	13.58
80歳以上	8	4.94

(2)婚姻状況

コホート07の回答者の婚姻状況を表10に示す。回答者の5割が既婚・再婚・内縁で、離婚は約3%、死別は約31.5%だった。年代別にみると、年代が高くなるにともない死別の割合が大きくなっていった。

表として示していないが、現在同居している家族について複数回答で尋ねたところ、配偶者が55.9%、子どもが39.2%、孫が23.1%、一人暮らしが16.1%だった。

表10 コホート07 回答者の婚姻状況

	全体	年代別					
		70-71 歳	72-73 歳	74-75 歳	76-77 歳	78-79 歳	80歳 以上
n	143	38	32	25	22	19	7
結婚・再婚・内縁 (%)	77 53.85	24 63.16	22 68.75	15 60.00	9 40.91	5 26.32	2 28.57
離婚 (%)	4 2.80	2 5.26	1 3.13	1 4.00	0 0	0 0	0 0
死別 (%)	45 31.47	8 21.05	5 15.63	6 24.00	10 45.45	11 57.89	5 71.43
未婚 (%)	6 4.20	2 5.26	2 6.25	1 4.00	1 4.55	0 0	0 0
無回答 (%)	11 7.69	2 5.26	2 6.25	2 8.00	2 9.09	3 15.79	0 0

表11 コホート07 回答者が通院している医療機関

施設	登録数	%
愛知県がんセンター中央病院	9	5.56
静岡県立総合病院	8	4.94
さいたま赤十字病院	7	4.32
北海道がんセンター	7	4.32
青森市民病院	5	3.09
社会保険久留米第一病院	5	3.09
博愛会相良病院	5	3.09
大阪市立大学医学部附属病院	5	3.09
大阪プレストクリニック	5	3.09
群馬県立がんセンター	4	2.47
財団法人癌研究会 有明病院	4	2.47
国立がん研究センター東病院	4	2.47
浜松医科大学医学部附属病院	4	2.47
千葉県がんセンター	4	2.47
名古屋大学医学部附属病院	3	1.85
三重大学医学部附属病院	3	1.85
八尾市立病院	3	1.85
九州がんセンター	3	1.85
大阪医療センター	3	1.85
東京都立駒込病院	3	1.85
名古屋市立大学病院	3	1.85
自治医科大学附属病院	3	1.85
広島市立広島市民病院	3	1.85
虎の門病院	3	1.85
兵庫医科大学病院	3	1.85

注) 表では省略しているが、1~2人の施設数は42施設だった

(3) 通院している医療機関

現在通院している医療機関を表 11 に示した。回答者 162 人の所属施設は全国 67 施設に渡っており、2 人以上の施設は 25 施設、1~2 人の施設数は 42 施設となっていた。

D. 考察

本分担研究では、3 つの臨床試験の共同研究として実施しているコホート 05、コホート 06、コホート 07 について、引き続き対象者の登録を行った。

対象者は広く全国から登録されている。本研究参加への依頼に対し、各コホートとも 95%前後と多くの患者から同意が得られ、質問票への回答によるベースラインデータを収集することができた。研究体制の確立や各施設における研究の認知度の向上に伴い、登録は順調に進んでおり、3 つのコホートで今年度は 635 人(コホート 05:370 人、コホート 06:201 人、コホート 07:64 人)を新たに登録した。3 つのコホートのいずれも昨年度に登録数を大きく伸ばしたが、今年度も前年度の 3 コホート合計登録数 667 人に比べ、同程度の登録ペースを維持している。特にサンプルサイズの大きいコホート 05 では月 30 人、コホート 06 では月 16 人ペースで登録を進めることができた。

本研究費における研究期間は今年度で終わりになるが、今後も引き続き対象者登録とデータ収集を行うとともに、ベースラインデータの解析を進め、有用な情報を発信していく予定である。

E. 結論

本分担研究では、臨床試験 N-SAS BC05、N-SASBC06、N-SAS BC07 に登録される女性乳がん患者各 2500 人、1700 人、500~700 人を対象として乳がん患者コホート 05、乳がん患者コホート 06、乳がん患者コホート 07 を実施している。

今年度は、昨年度に引き続き、臨床試験参加者の本研究への登録を進め、大きく登録数を伸ばした。2007年よりコホート05の登録を開始し、順次06、07についても登録を開始したが、3つのコホートで今年度だけでも635人から研究参加同意と質問票への回答を得、乳がん患者コホート全体として、2013年3月末までに合計2,344人からベースラインデータを得、横断的データの解析を進めている。今後も引き続き対象者登録とベースラインデータの収集を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) Mizota Y, Yamamoto S. Prevalence of Breast Cancer Risk Factors in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(11):1008-12.
- 2) Shimizu C, Bando H, Kato T, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists. *Breast Cancer*. 2013;20(3):230-40.
- 3) 溝田友里, 山本精一郎. がん患者コホート研究: 予後改善へのエビデンス. *医学のあゆみ* 2012;241(5):384-90.
- 4) 溝田友里, 山本精一郎. 日本における乳がんの疫学的動向. *日本臨牀* 2012;70(増刊号7):37-41.
- 5) Nozawa K, Shimizu C, Kakimoto M, Mizota Y, Yamamoto S, Takahashi Y, Ito A, Izumi H, Fujiwara Y. Quantitative assessment of appearance changes and related distress in cancer patients. *Psychooncology*. 2013 (in press).
- 6) Sawaki M, Mukai H, Tokudome N, Nakayama T, Taira N, Mizuno T, Yamamoto Y, Horio A, Watanabe T, Uemura Y, Ohashi Y. Safety of Adjuvant Trastuzumab for

HER2-overexpressing Elderly Breast Cancer Patients: A multicenter cohort study. *Breast Cancer* 2012;19:253-8.

【書籍】

- 1) 山本精一郎, 平成人, 岩崎基(作成委員). 日本乳癌学会編. 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2012年版. 金原出版株式会社. 東京. 2012.
- 2) 山本精一郎, 溝田友里. わが国の乳癌リスクファクターの推移. 園尾博司監修. これからの乳癌診療 2012~2013. 金原出版株式会社. 東京. 2012. 111-7.

2. 学会発表

- 1) 溝田友里, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者コホート研究: 患者の研究参加の促進要因および阻害要因に関する面接調査結果. 第50回日本癌治療学会学術総会, 横浜, 2012, 10.
- 2) 山本精一郎, 大橋靖雄, 溝田友里. 乳がん患者コホート研究: 身体活動量に関するベースラインデータの集計結果. 第50回日本癌治療学会学術総会, 横浜, 2012, 10.

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

乳がん患者コホート NCC の研究計画と対象者登録進捗

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供研究部

研究分担者

溝田 友里 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供研究部

岩崎 基 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究部

研究協力者

小泉 史明 国立がん研究センター研究所

田村 研治 国立がん研究センター中央病院

津田 均 国立がん研究センター中央病院

北條 隆 国立がん研究センター中央病院

吉田 輝彦 国立がん研究センター研究所

研究要旨

本研究班では、がん患者のサバイバーシップ支援のため、がん患者に対する大規模前向きコホート研究を行うことにより、様々な要因(食事や運動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や QOL に与える影響を疫学的に調べることを目的に、女性乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。コホートは、複数の多施設共同臨床試験との共同研究コホートや、がん登録との共同研究コホート、国立がん研究センター中央病院単施設におけるコホートから成っており、全体として数千人規模の登録を目標とする。

本研究の開始時は、臨床試験との共同研究としてのコホート研究のみを実施していたが、対象者の登録が臨床試験の登録状況に依存するため、本研究独自の対象者登録体制を築くことが課題であった。また、試料(血液、組織)の採取も課題であった。そこで、本分担研究では、臨床試験とは独立して、国立がん研究センター中央病院の日常診療において「乳がん患者コホート NCC (以下、コホート NCC)」を実施することとした。

対象は、国立がん研究センター中央病院で手術を受ける乳がん患者全員とし、5 年の登録期間で 1,000 人を登録する。毎年 1 回、計 5 回の質問票によるデータ収集に加えて、試料の採取も行う。また、対象者への説明と同意取得は、本研究専任の CRC (臨床研究コーディネーター)が行う。

2010 年 11 月より対象者の登録を開始し、今年度は 118 人(コホート NCC 全体で登録開始から 284 人)から試料の採取も含めた同意を得、ベースラインデータの収集が進められた。

本分担研究では、試料採取も行うため、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「乳がん患者コホート研究」のほか、アメリカの Pathways (CCC 2008;19(10):1065-76) や中国の Shanghai Breast Cancer Survivors Study (Shanghai BCSS) など、数は少ないが海外でもいくつか研究が行われ始めている。しかし、現在進行中のものが多く、まだ十分なエビデンスは得られていない。

また近年、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。

本研究「乳がん患者コホート研究」の一環である「乳がん患者コホート 05 (以下コホート 05)」、「乳がん患者コホート 06 (以下コホート 06)」、「乳がん患者コホート 07 (以下コホート 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。また今年度新たに瀬戸内乳がん登録事業の共同研究として「乳がん患者コホート瀬戸内 (コホート瀬戸内)」を立ち上げ、登録を開始した。

多施設臨床試験や乳がん登録事業の共同研究として実施するメリットには、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) が臨床試験や乳がん登録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心理社会的要因、代替療法の利用など様々な要因が、その後の療養生活の質 (QOL) や予後 (再発、死亡等) に与える影響を調べることを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および乳がん登録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である「乳がん患者コホート NCC」も加える。

1) 研究デザイン

本研究 (研究名称: 乳がん患者コホート NCC, 以下、コホート NCC) では、国立がん研究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。

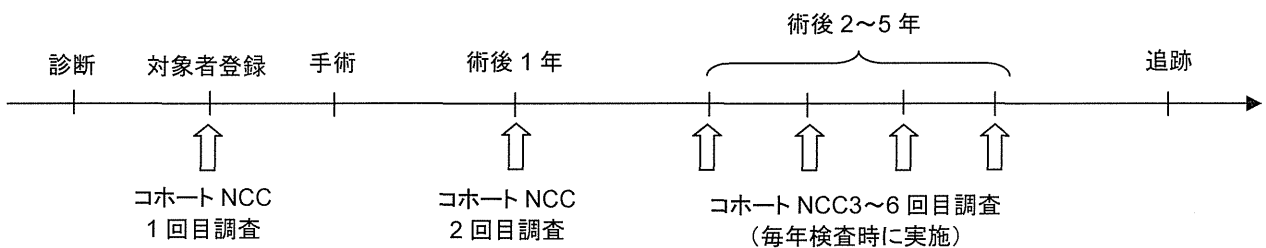


図 1 コホート NCC 調査時期

2) 対象

対象は、国立がん研究センター中央病院で手術を受ける 20 歳以上のすべての女性乳がん患者で、1,000 人とする。

3) 曝露要因の収集

対象者候補に対し、本研究専任の CRC (臨床研究コーディネーター) より文書による説明を行い、書面による同意を得られた者を本研究の対象者として登録を行う。

曝露要因の収集については、コホート 05、06、07、瀬戸内と同様に、無記名自記式質問票により収集する。

術前 (1 回目調査)、術後プロトコール治療開始 1 年後 (2 回目調査)、2 年後 (3 回目調査)、3 年後 (4 回目調査)、4 年後 (5 回目調査)、5 年後 (6 回目) の計 6 回、無記名自記式質問票を配布し、自宅などで記入の上、返送してもらう (図 1)。1 回目および 2 回目調査の質問票はそれぞれコホート 05、06、07、瀬戸内で用いたものをベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え作成する。3 回目以降の調査については、QOL や精神健康状態、術後の痛みを中心とする数ページ程度のものとする。

試料に関しては、血液と組織を採取する。手術摘出標本等がん組織や、一部の血中バイオマーカー測定用血液試料は、国立がん研究センター中央病院のいわゆる包括同意により提供され、保管されている試料を用いる。一方、生殖細胞系列のゲノム・遺伝子解析用試料は、本研究の個別の説明・同意に

基づいて、以下の 2 種類の試料を収集する: (1) 研究のために追加で採血する約 10mL の末梢血試料、(2) 診療のために切除された手術組織等の保管剰余試料のうち、非がん部組織 (図 2)。

4) Endpoint

本研究でも、コホート 05、06、07 と同様に、Primary endpoint を無病生存期間 (disease-free survival, DFS) とした。Secondary endpoints は、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)。

臨床情報および追跡データは、施設の診療録データベースから収集する。

5) 研究期間

登録期間は最初の対象者登録から 5 年とし、追跡期間は最後の対象者登録から 5 年とする。研究期間は 10 年となる。

6) 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、日常診療から得られる情報 (治療、臨床情報、予後に関する情報など) とリンクさせることによって、質問票項目とその後との関連を調べる。

	登録時	手術時	術後治療開始 1年後	術後治療開始 2年後	術後治療開始 3年後	術後治療開始 4年後	術後治療開始 5年後
質問票	○		○	○	○	○	○
血液	○		○	○	○	○	○
組織		○					
骨密度	○		○	○	○	○	○

図 2 収集するデータとタイミング

また、試料に関しては、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と、生殖細胞系列の遺伝子多型の両者についてその後の予後との関連を中心に解析を行う。既存の知識あるいは仮説から想定される特定の候補分子を、報告されている方法に準じて解析する以外に、ゲノム・トランスクリプトーム等に関する最新の分子網羅的解析技術を用いたスクリーニングにより、仮説創成のための探索も行う。

2010年11月より対象者登録を開始し、3年目にあたる今年度も引き続き対象者登録とベースラインデータ収集を行う。

(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三省指針に従って研究を実施するが、本研究は、生活習慣などと予後との関連を検討する一要因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。

研究代表者が所属し、かつ研究の実施施設である国立がん研究センターの遺伝子解析研究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てから、対象者の登録を行う。

また、プロトコールで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

1. 対象者登録に関する進捗

質問票によるデータ収集は登録時(術前)、術後1～5年の毎年計6回実施する。各調査の質問票配布数および有効回答者数を表1に示す。

表1 コホートNCC 質問票配布数および有効回答者数

	同意 取得者数	質問票 配布数	質問票 有効回答数	質問票 未返送者数
1回目調査	284	284	236	48
2回目調査		39	36	3

2回目調査は今年度まだ開始したばかりであるため、ここでは1回目調査を中心に述べる。図3にコホートNCCの年度別登録数および1回目調査質問票有効回答者数、図4にコホートNCCの月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

2010年11月より対象者登録を開始し、3年目にあたる今年度も、引き続き対象者登録とベースラインデータ収集を行った。

今年度は新たに118人の患者から試料の採取も含めた同意を得、97人から登録時に配布する1回目

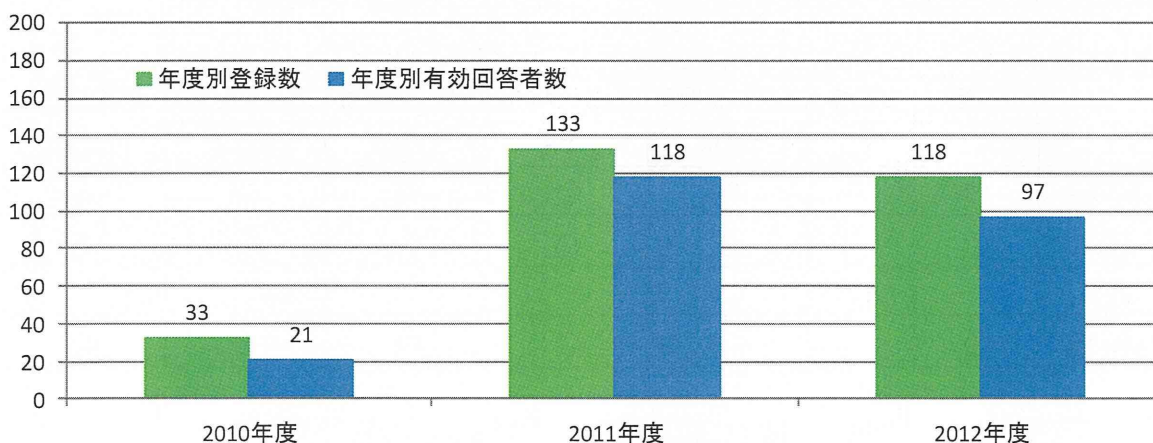


図3 コホートNCC 年度別登録推移図

の調査の質問票の有効回答が得られた。コホートNCC全体として、登録開始よりこれまでに284人から研究参加の同意を得、284人の試料および236人の1回目質問票有効回答が得られている。

質問票未回収者48人の内訳は、待機中(質問票を渡したばかりでまだ返送の締め切りになっていない)が4人、リマインド中39人、質問票への回答辞退が5人である。

質問票に回答した回答者へは、食事摂取部分を一人ずつ集計した栄養計算結果票を栄養素の解説付きで返却している。

2. 回答者の基本属性

登録開始より2013年3月末までに質問票の回答が得られた回答者の基本属性について示す。本研究の対象者は女性乳がん患者であるため、性別は全員女性である。

1) 年齢

コホートNCCの1回目質問票回答者236人の年齢分布を表2に示す。平均値は56.25歳、SD11.89、rangeは27～85歳、中央値は57歳であり、40歳代、50歳代、60歳代がそれぞれ2割～3割だった。40歳未満の患者は約1割だった。

表2 コホートNCC 回答者の年齢 (N=236)

	平均	56.25
標準偏差	11.89	
最大値	85	
中央値	57	
最小値	27	
最頻値	63	
年齢階層	n	%
20歳代	2	0.85
30歳代	19	8.05
40歳代	49	20.76
50歳代	70	29.66
60歳代	60	25.42
70歳代	34	14.41
80歳代	2	0.85

2) 婚姻状況

表3にコホートNCCの1回目調査質問票回答者の婚姻状況を示す。回答者の7割が既婚・再婚・内縁で、離別、死別はそれぞれ約8%だった。

表として示していないが、現在同居している家族について複数回答で尋ねたところ、配偶者が69.2%、子どもが47.0%、配偶者の親が4.0%、自分の親が11.6%、一人暮らしが10.1%だった。

表4 コホートNCC 回答者の婚姻状況

	全体	年代別						
		20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上
n	198	2	15	40	55	55	29	2
結婚・再婚・内縁 (%)	70.71	0	60.00	65.00	78.18	76.36	68.97	0
離婚 (%)	7.58	0	0	12.50	9.09	5.45	6.90	0
別居 (%)	1.52	0	0	0	3.64	1.82	0	0
死別 (%)	7.58	0	0	2.50	3.64	10.91	13.79	100.00
未婚 (%)	11.11	100.00	40.00	20.00	5.45	1.82	6.90	0
その他 (%)	0.51	0	0	0	0	0	3.45	0
無回答 (%)	1.01	0	0	0	0	3.64	0	0

D. 考察

本分担研究では、臨床試験や乳がん登録とは独立して、国立がん研究センター中央病院の日常診療において、乳がんコホート研究を実施している。

なお、本分担研究では、疫学者、統計家、社会学者に加え、国立がん研究センターの内科医、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、CRC などから成るワーキンググループを立ち上げ、研究を遂行している。

2010年11月より対象者登録を開始し、3年目にあたる今年度は、引き続き対象者登録とベースラインデータ収集を行った。

今年度は新たに118人の患者から試料の採取も含めた同意を得、97人から登録時に配布する1回目の調査の質問票の有効回答が得られた。コホートNCC全体として、登録開始よりこれまでに284人から研究参加の同意を得、284人の試料および198人の1回目質問票有効回答が得られている。

本分担研究の特徴として、第1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。遺伝要因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、アロマタ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研究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、国立がん研究センター中央病院で手術を受ける女性乳がん患者1000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している。

H24年度は新たに118人の患者から試料の採取も含めた同意を得、97人から登録時に配布する1回目の調査の質問票の有効回答が得られた。コホートNCC全体として、登録開始よりこれまでに284人から研究参加の同意を得、284人の試料および198人の1回目質問票有効回答が得られている。

本研究費による研究期間は今年度で終了となるが、登録体制を確立したため、来年度も引き続き対象者登録を進めるとともに、ベースラインデータの解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) Mizota Y, Yamamoto S. Prevalence of Breast Cancer Risk Factors in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(11):1008-12.

- 2) Shimizu C, Bando H, Kato T, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists. Breast Cancer. 2013;20(3):230-40.
- 3) 溝田友里, 山本精一郎. がん患者コホート研究: 予後改善へのエビデンス. 医学のあゆみ 2012;241(5):384-90.
- 4) 溝田友里, 山本精一郎. 日本における乳がんの疫学的動向. 日本臨牀 2012;70(増刊号7):37-41.
- 5) Nozawa K, Shimizu C, Kakimoto M, Mizota Y, Yamamoto S, Takahashi Y, Ito A, Izumi H, Fujiwara Y. Quantitative assessment of appearance changes and related distress in cancer patients. Psychooncology. 2013 (in press).
- 6) Itoh H, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Yokoyama K, Tsugane S. Dietary cadmium intake and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. International journal of hygiene and environmental health. 2013 (in press).

【書籍】

- 1) 山本精一郎, 平成人, 岩崎基(作成委員). 日本乳癌学会編. 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2012年版. 金原出版株式会社. 東京. 2012.
- 2) 山本精一郎, 溝田友里. わが国の乳癌リスクファクターの推移. 園尾博司監修. これからの乳癌診療 2012~2013. 金原出版株式会社. 東京. 2012. 111-7.

2. 学会発表

- 1) 溝田友里, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者コホート研究: 患者の研究参加の促進要因お

よび阻害要因に関する面接調査結果. 第 50 回日本癌治療学会学術総会, 横浜, 2012, 10.

- 2) 山本精一郎, 大橋靖雄, 溝田友里. 乳がん患者コホート研究: 身体活動量に関するベースラインデータの集計結果. 第 50 回日本癌治療学会学術総会, 横浜, 2012, 10.

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