

3) Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間、secondary endpoints は全生存期間と Health-related QOL、二次がん、有害事象、術後合併症、腫瘍縮小効果も secondary endpoints とする。

追跡情報は、乳がん登録収集されるデータを用いている。

4) 研究期間

研究期間は共同研究である SBCC 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。

6) 今年度の方針

本年度は昨年度に引き続き対象者の登録とベースラインデータ収集を進める。

(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(「人を対象とする医学系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)に従い、対象者の保護に細心の注意を払い本研究を実施している。また、研究代表者の所属する国立がん研究センターおよび臨床試験の実施主体である CSPOR、全国の研究参加各施設の倫理審査委員会の承認を得た後に対象者の登録を行っている。さらに、CSPORには独立モニタリング委員会が設置されており、独立モニタリング委員会での審査およびモニタリング下で本研究を実施している。

本研究の実施計画書には対象者の安全やプライバシーの保護、説明文書を用いた自由意志によ

る同意の取得を必須と定めており、実施計画書を厳守して研究を遂行している。

また、本研究では、研究対象者の負担を考慮し、電話相談サービスや個別の栄養計算結果の返却などを研究に盛り込むことによって、参加する対象者へのメリットにも配慮し、研究を実施している。さらに、研究対象者がいつでも研究内容や進捗、解析結果を知ることができるよう、研究班のウェブサイトを立ち上げ、月1回のペースで更新を行い研究に関する情報を公開している。

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。登録数および各調査の質問票有効回答者数を表1に、施設別登録者数を表2に示す。また、図2にコホート瀬戸内の年度別登録数および1回目調査質問票有効回答者数を、図3にコホート瀬戸内の月別・累積登録数および有効回答者数を示す。

表1 コホート瀬戸内登録数および質問票有効回答者数

	登録者数	有効回答者数	未回収者数 ¹⁾
1回目		878	130
2回目	1008	420	183
3回目		40	52

■1回目質問票■

¹⁾未回収者数(130件)内訳:

待機中19件、リマインド中106件、回収不可5件*

■2回目質問票■

¹⁾未回収者数(183件)内訳:

待機中42件、リマインド中140件、回収不可1件*

■3回目質問票■

¹⁾未回収者数(52件)内訳:

待機中41件、リマインド中11件

ここでは1回目調査を中心に述べる。2013年2月より対象者登録を開始し、2015年3月末までに瀬戸内地域の15施設において倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得た。

2年目にあたる今年度も引き続き新規対象者登

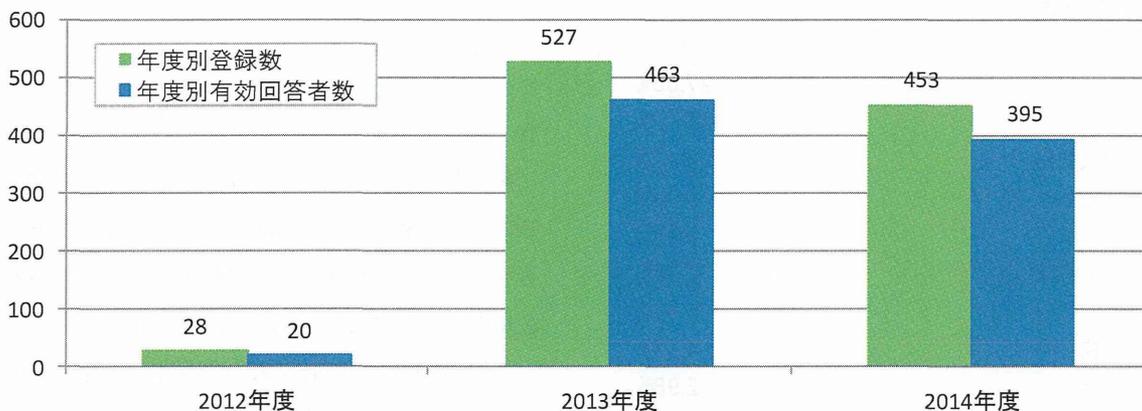


図2 コホート瀬戸内 年度別登録推移図（1回目調査）

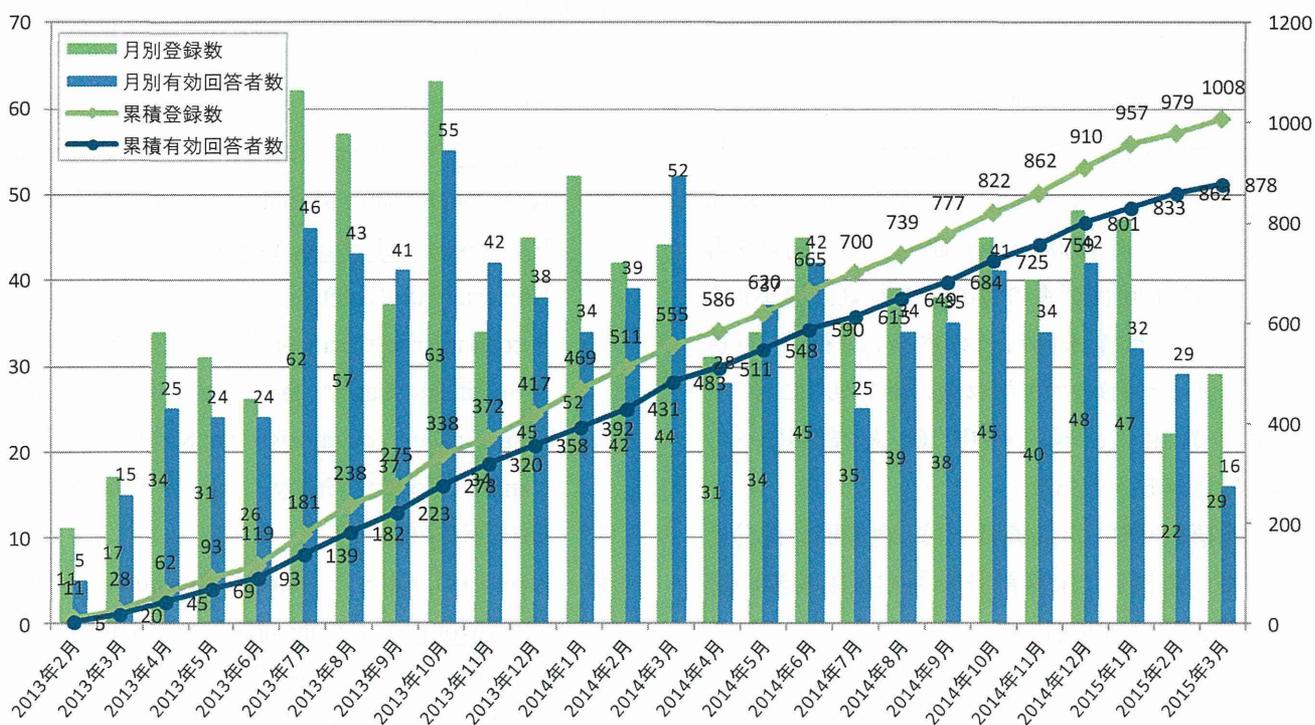


図3 コホート瀬戸内 月度別登録推移図（1回目調査）

表2 コホート瀬戸内 施設別登録者(有効回答者)数
(1回目調査)

施設	登録数	%
四国がんセンター	279	27.68%
岡山大学病院	231	22.92%
香川県立中央病院	102	10.12%
福山医療センター	61	6.05%
岡山赤十字病院	56	5.56%
愛媛県立中央病院	48	4.76%
高知医療センター	47	4.66%
福山市民病院	42	4.17%
岡山労災病院	30	2.98%
水島協同病院	28	2.78%
広島市民病院	26	2.58%
松江赤十字病院	24	2.38%
姫路聖マリア病院	16	1.59%
岡山医療センター	14	1.39%
倉敷第一病院	4	0.40%
	1008	100

録とベースラインデータ収集を行った。

今年度は新たに453人から研究参加の同意を得、登録を行った。コホート瀬戸内全体として、登録開始よりこれまでに1,008人から研究参加の同意を得、878人から1回目調査の質問票の有効回答が得られている。質問票未回収者の内訳は、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19人、リマインド中106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。

D. 考察

本分担研究では、NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の乳がん登録による SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)に参加する女性乳がん患者2,000人を対象に、共同研究として、「コホート瀬戸内」を実施している。

登録開始から2年目にあたる今年度は、前年度と同じペースで登録を進め、新たに453人を登録し、

合計1,008人を登録した。来年度も引き続き対象者登録および質問票の配布と回収を行う予定である。

E. 結論

本分担研究では、NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の乳がん登録による SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)に参加する女性乳がん患者2,000人を対象に、コホート瀬戸内を実施している。

今年度は新たに453人を登録し、合計1,008人から研究参加の同意を得、ベースラインデータの収集を進めた。来年度も引き続き対象者登録とベースラインデータの収集を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) Taira N, Akiyama I, Ishihara S, Ishibe Y, Kawasaki K, Saito M, Shien T, Nomura T, Hara F, Mizoo T, Mizota Y, Yamamoto S, Ohsumi S, Doihara H; Executive Committee for the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. Impact of modifiable lifestyle factors on outcomes after breast cancer diagnosis: the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(6):600-2.
- 2) Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2015;20(1):82-9.
- 3) Taira N, Arai M, Ikeda M, Iwasaki M, Okamura H, Takamatsu K, Yamamoto S, Ohsumi S, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(1):16-27.

- 4) 山本精一郎、溝田友里。がん領域における今後十年の先制医療の動向。実験医学 2015;33(7)増刊:1134-9.

【書籍】

- 1) 山本精一郎、平成人 他(作成委員)。患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2014 年度版。日本乳癌学会(編)。金原出版: 東京, 2014.
- 2) 溝田友里、山本精一郎。我が国および世界の最新乳癌統計。これからの乳癌診療 2015-2016。金原出版, pp111-7. 2015. (in press)
- 3) Yamamoto S et al. (Reviewer) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Breast cancer survivors 2014 report, Washington DC: AICR, 2014.

2. 学会発表

- 1) 溝田友里、高橋都、山本精一郎 他。シンポジウム開催。サバイバーシップシンポジウム 2014 「がんと健康増進～診断・治療後を健やかに暮らすヒント～」東京, 2014。(シンポジウム主催)

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

乳がんサバイバーシップコホート NCC の研究計画概要と対象者登録進捗

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター保健政策研究部

研究分担者

溝田 友里 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター保健政策研究部

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、乳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(食事や喫煙、飲酒、身体活動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や合併症(リンパ浮腫等)、QOL に与える影響を疫学的に調べることを目的に、女性乳がん患者を対象とするサバイバーシップコホート研究を実施している。コホートは、3 つの多施設共同臨床試験との共同研究コホート、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の 5 つのコホートから成っており、全体として 6,000 人超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「乳がんサバイバーシップコホート 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、7 年の登録期間で 1,200 人を登録する。毎年 1 回、計 6 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、本研究専任の臨床研究コーディネーター(CRC)が行う。

2010 年 11 月より対象者の登録を開始したが、登録数が 1 人/週程度と伸び悩んでいた。しかし、登録体制を見直すことにより、10 人/週ペースと大きく登録数を伸ばすことができた。しかし今度は登録数の増加に人手および費用面に対応しきれなくなったため、2014 年 3~7 月まで登録を中断した。その間に CRC を育成・増員し、検体処理を外部委託から当施設内で行える体制を整えたことにより、登録を再開することができた。4 ヶ月間の登録中止期間があったにも関わらず、今年度は昨年度の 2 倍以上にあたる 278 人を新規に登録した。登録開始以降、合計 680 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ている。

来年度以降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。

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「乳がんサバイバーシップコホート研究」の一環である「乳がんサバイバーシップコホート 05 (以下コホート 05)」、「乳がんサバイバーシップコホート 06 (以下コホート 06)」、「乳がんサバイバーシップコホート 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、2013 年からは瀬戸内乳がん登録事業の共同研究として「乳がんサバイバーシップコホート瀬戸内(コホート瀬戸内)」を立ち上げ、登録を進めている。

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られ、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、乳がん患者を対象とする大規模コホート研究「乳がんサバイバーシップコホート」に、単施設における乳がん患者のコホート研究である「乳がんサバイバーシップコホート NCC (以下、コホート NCC)」も加える。

1) 研究デザイン

本研究(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。

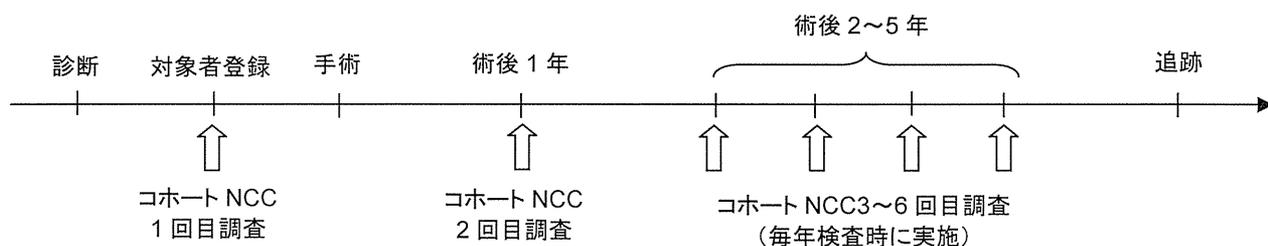


図 1 コホート NCC 調査時期

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、本研究専任の臨床研究コーディネーター(以下、CRC)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(2 回目調査)、2 年(3 回目調査)、3 年(4 回目調査)、4 年(5 回目調査)、5 年(6 回目)の計 6 回、無記名自記式質問票を手渡し、自宅などで記入の上、データセンターに返送してもらう(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。

収集する試料の種類と手順は以下のとおりである(図 2)。

(1) がん組織と術前(1 回目)採血

手術摘出標本等がん組織や、術前(1 回目)の末梢血液については、国立がん研究センターのいわゆる包括的同意により提供され、保管されている試料を用いる。

包括的同意に参加しない対象者については、本研究の個別の説明・同意に基づき、がん組織および 19ml の末梢血液を手術時に採取する。本研究のために新たな針刺しは行わず、麻酔の際に採血を行う。また、包括的同意に参加しているが、術前に採血が行われなかった対象者についても、本研究の個別の説明・同意に基づき上記と同様に採血を行う。

(2) 術後プロトコール治療開始 1～5 年後(2～6 回目)採血

本研究の個別の説明・同意に基づき、14ml の末梢血試料および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、非がん部組織を採取する。本研究のために新たな針刺しは行わず、検査の際の採血にあわせて行う。

本研究は多目的なコホート研究として、乳がんの死亡率を低減させ、QOL を改善するために有用な、現在及び将来の多種多様な研究を展開する研究の場を長期的かつ総合的に創出することを目指しており、収集した試料はバイオリソースバンクとして、情報はデータベースとして整備していく。

4) Endpoint

本研究でも、コホート 05、06、07、瀬戸内と同様に、Primary endpoint を無病生存期間(disease-free survival, DFS)とした。Secondary endpoints は、全コホートに共通項目として、全生存期間と Health-related QOL とする。また、コホート瀬戸内およびコホート NCC では、これらに加えて二次がん、有害事象、骨粗鬆症、術後合併症、腫瘍縮小効果も

	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

secondary endpoints とする。

臨床情報および追跡データは、研究参加者の同意に基づき、国立がん研究センター中央病院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7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12年となる。

6) 解析方法

質問票に回答した研究参加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の予後との関連を調べる。

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、4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)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および関係する指針(「人を対象とする医学系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)に従い、対象者の保護に細心の注意を払い本研究を実施している。また、研究代表者の所属する国立がん研究センターおよび臨床試験の実施主体である CSPOR、全国の研究参加各施設の倫理審査委員会の承認を得た後に対象者の登録を行っている。さらに、CSPORには独立モニタリング委員会が設置されており、独立モニタリング委

員会での審査およびモニタリング下で本研究を実施している。

本研究の実施計画書には対象者の安全やプライバシーの保護、説明文書を用いた自由意志による同意の取得を必須と定めており、実施計画書を厳守して研究を遂行している。

また、本研究では、研究対象者の負担を考慮し、電話相談サービスや個別の栄養計算結果の返却などを研究に盛り込むことによって、参加する対象者へのメリットにも配慮し、研究を実施している。さらに、研究対象者がいつでも研究内容や進捗、解析結果を知ることができるよう、研究班のウェブサイトを立ち上げ、月1回のペースで更新を行い研究に関する情報を公開している。

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。また、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。

表1 コホートNCC登録数および質問票有効回答者数

	登録者数	有効回答者数	未回収者数 ¹⁾
1回目		538	142
2回目		202	87
3回目	680	31	9
4回目		17	2
5回目		7	6

■1回目質問票■

¹⁾未回収者数(142件)内訳:

待機中22件、リマインド中45件、回収不可75件*

■2回目質問票■

¹⁾未回収者数(87件)内訳:

待機中20件、リマインド中59件、回収不可7件*、未記入質問票回収1件

■3回目質問票■

¹⁾未回収者数(9件)内訳:

リマインド中7件、回収不可2件*

*回収不可2件:内訳

■4回目質問票■

¹⁾未回収者数(2件)内訳:

リマインド中1件、回収不可1件*

■5回目質問票■

¹⁾未回収者数(6件)内訳:

待機中2件、リマインド中3件、回収不可1件*

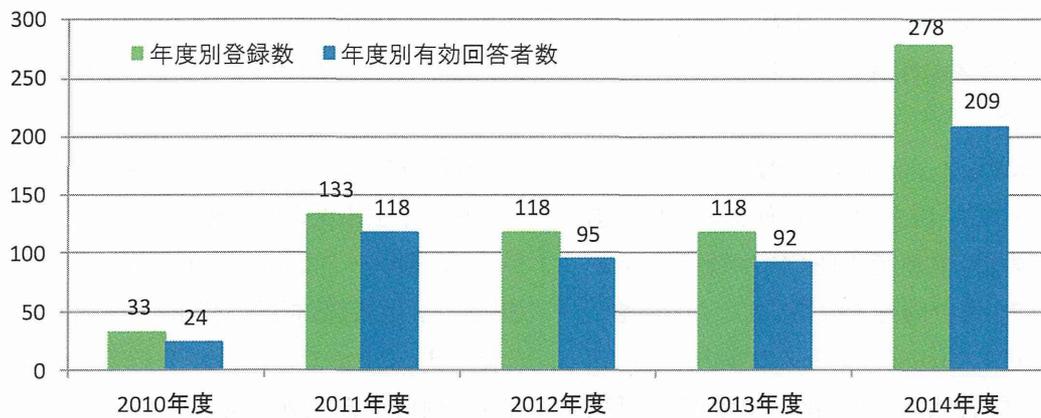


図3 コホートNCC 年度別登録推移図

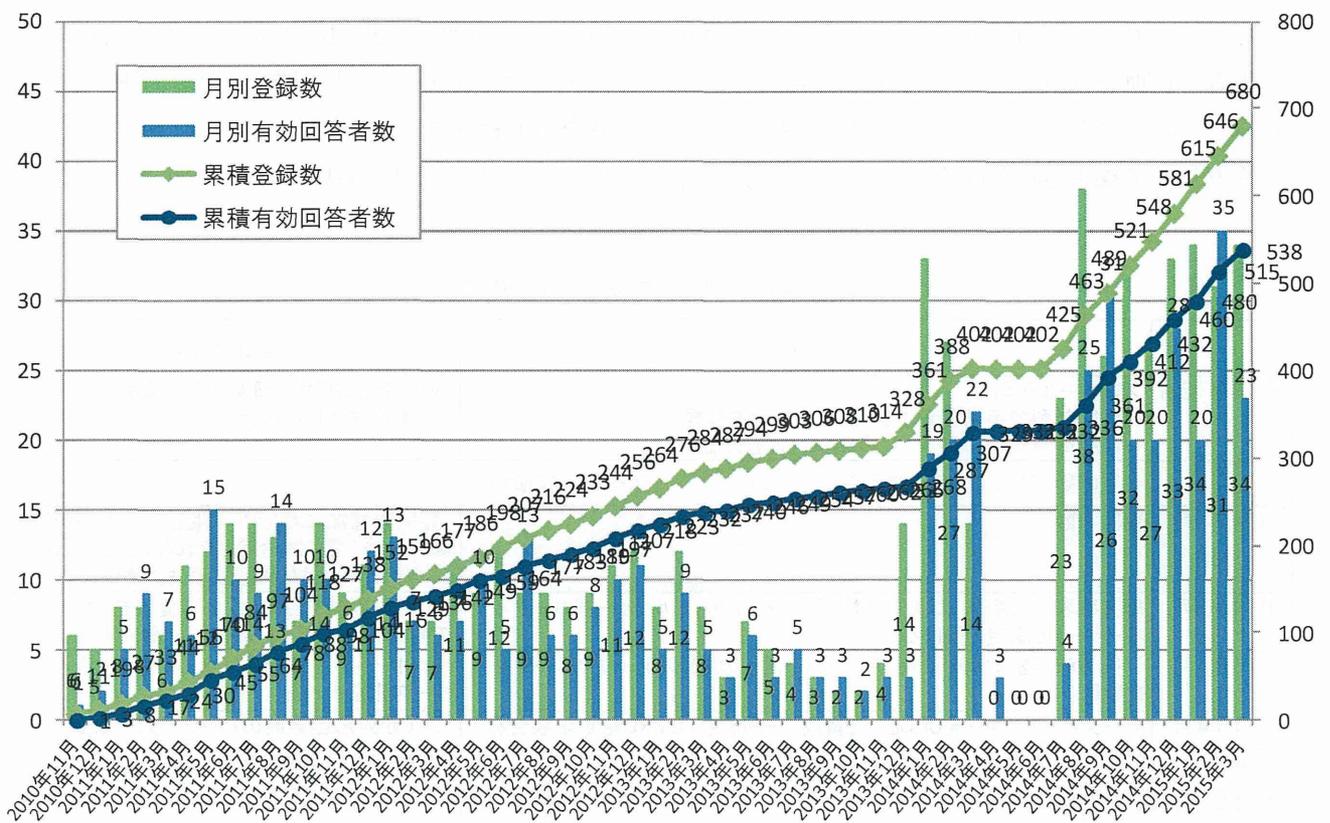


図4 コホートNCC 月別登録推移図

ここでは1回目調査を中心に述べる。

2010年11月より対象者登録を開始し、4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。

2013年ごろには、1人/週程度と登録が伸び悩んでいた。コホートNCCは主治医から研究の案内を患者に手渡し、その後、本研究専任CRCが患者の元を訪れ、説明文書を用い同意を取得していたが、忙しい日常診療の中で主治医が本研究の案内を渡し忘れることも少なくなく、また各主治医への個別の研究協力依頼となっていたため、必ずしも乳腺外科全体の協力は得られていなかった。そこで、乳腺外科全体に協力を依頼し、乳腺科全体として登録してもらう新体制を立ち上げた。新体制では、各主治医を通して渡していた研究の案内を手術の際の説明資料一式に含め、すべての患者に渡すよう手順を変更した。

さらに、本研究では手術時から術後5年まで毎年対象者の採血を行っているが、手術時の採血について、国立がん研究センターのいわゆる包括的同意（「診療目的で採取された血液・組織などの研究用保

管と、研究用採血による医学研究へのご協力をお願い(ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワークプロジェクト)」)を利用することとし、採血回数を減らした。

これらのことにより、全対象者への説明、対象者の負担軽減、主治医の負担軽減が可能となり、登録数が1人/週ペースから5~10人/週ペースと大きく増加した。また、包括同意の利用により、検体処理費用を軽減することができるため、登録数が増加しても研究費で対応することが可能となった。

しかし、次は逆に登録ペースが増えすぎたため、対象者への説明担当のCRCが1人では対応しきれなくなったこと、および研究費の不足のため、2014年3月に一時登録を中断した。研究の質を高め、かつ研究資金を節約するため、今年度実施した登録数増加への方策を表2に示す。登録数増加に対応するため、CRCの増員が必須となるが、有資格者を限られた研究費で雇用することが難しいため、CRC未経験者を研究補助員として雇用してCRCとして育成し、合計3人体制で患者対応を行うこととした。また、対

表2 コホートNCCの登録数増加への対応

	対応	理由・目的
2013年12月	プロトコル改訂 →乳腺外科で手術を受けるすべての患者を登録 →包括同意採血の利用(登録時採血に替える)	・対象者を増やし、研究の質を高める ・検体処理費用の節減
	⇒登録数が1人/週ペースから、5~10人/週ペースへと大きく増加	
2014年3月	登録中断	・登録数増加により、CRC(臨床研究コーディネーター)1名では対応しきれなくなったため ・このままでは検体処理費用も大きくなりすぎる
2014年3月	研究事務局(溝田、山本)がGMRC(ゲノムメディカルリサーチコーディネーター)の認定を受ける	・人件費削減を目的に、CRC資格をもたない研究補助員を採用し、CRCとして育成するため
2014年4月	予後情報・臨床情報収集・データベース化のためのデータマネージャーを雇用	・2コホートが追跡期間に入ったため、データベース化を進める
2014年4月	データマネージャーをCRCとして育成(→同8月にGMRC認定試験合格)	・CRCが対応困難時のバックアップのため
2014年7月	CRC(臨床研究コーディネーター)を増員	・登録体制強化のため
2014年7月	登録再開	
2014年7月	乳腺外科での包括的同意による採血を増やすための体制作り、システム改善を行う	・対象者の採血による負担を減らす ・検体処理費用を削減する
2014年9月	CRC未経験者を研究補助員として雇用し、CRCとして育成	・登録体制強化 ・人件費削減
2014年10月	CRC未経験者を研究補助員として雇用し、CRCとして育成	・登録体制強化・人件費削減
	⇒CRC3人体制で、登録数10~12人/週ペースと、さらに増加	
2014年11月	プロトコル改訂 →包括的同意による検体数増加に伴い、本研究独自の採血分の検体処理を、研究所コアファンリティ(包括的同意検体の処理を行う)に依頼 →DNA、RNA抽出の外部委託終了	・検体処理費用の削減 ・検体処理方法を均一とし、研究の質を高める ・検体処理の外部委託を終了することで、より強固な個人情報保護体制となる

象者の採血回数を減らし、検体の質を均一にするとともに、外部委託を行っていた検体処理費用を削減するため、包括的同意の採血数を増やすとともに、検体処理も包括的同意とあわせて国立がん研究センター研究所コアファシリティに依頼することとし、プロトコール改訂を行った。これらにより、研究費の範囲内でさらに登録数を増やし、かつ検体処理を行うことが可能となった。2014年10月以降、登録中断前よりさらに多い10～12人/週ペースで登録を進めている。

約4か月間の登録中止期間があったにもかかわらず、今年度は昨年度の2倍以上にあたる278人の患者から試料の採取も含めた研究参加同意を得た。登録開始からこれまでに680人から同意を得、680人の試料および538人の1回目質問票の有効回答を得られている。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。

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、乳がんサバイバーシップ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などから成る研究実行委員会を立ち上げ、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も対象者登録とベースラインデータ収集を進めた。

研究体制の強化と国立がん研究センターのいわゆる包括的同意であるバイオバンクリソースの活用により登録数を大きく伸ばしたが、人手と費用面で登録数の増加に対応しきれなくなり、登録を一時中断した。しかし、育成担当のCRCの育成と増員や研究所の協力を得ることにより、研究体制をさらに強化すること

が可能となり、2014年7月以降はこれまでの数倍のペースで登録を進めた。そのため、今年度は4か月間の登録中止期間があったにもかかわらず、昨年度の118人の2倍以上にあたる278人の患者から試料の採取も含めた同意を得、209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680人から研究参加の同意を得、680人の試料および538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。遺伝的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 1,200 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。

今年度は登録体制を大きく変更し強化したため、新たに 278 人の患者から試料の採取も含めた同意を得て登録を行った。コホートNCC全体として、登録開始よりこれまでに 680 人から研究参加の同意を得、680 人の試料および 538 人の 1 回目質問票有効回答が得られている。

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) Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2015;20(1):82-9.
- 2) Taira N, Arai M, Ikeda M, Iwasaki M, Okamura H, Takamatsu K, Yamamoto S, Ohsumi S, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(1):16-27.
- 3) 山本精一郎、溝田友里. がん領域における今

後十年の先制医療の動向. *実験医学* 2015;33(7)増刊:1134-9.

【書籍】

- 1) 山本精一郎、平成人 他(作成委員). 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2014 年度版. 日本乳癌学会(編). 金原出版: 東京, 2014.
- 2) 溝田友里、山本精一郎. 我が国および世界の最新乳癌統計. これからの乳癌診療 2015-2016. 金原出版, pp111-7. 2015. (in press)
- 3) Yamamoto S et al. (Reviewer) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Breast cancer survivors 2014 report, Washington DC: AICR, 2014.

2. 学会発表

- 1) 溝田友里、高橋都、山本精一郎 他. シンポジウム開催. サバイバーシップシンポジウム 2014 「がん健康増進～診断・治療後を健やかに暮らすヒント～」東京, 2014. (シンポジウム主催)

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

食事や身体活動等生活習慣と乳がんの予後に関する文献的検討

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター保健政策研究部

研究分担者

溝田 友里 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター保健政策研究部

研究要旨:

診断・治療技術の向上や人口構成の変化、生活習慣の変化など様々な要因を背景に、がんサバイバー、すなわちがんを抱えながら生活する人が増えている。患者の立場からは再発の不安も大きく、日常生活の中でも再発を防ぐために努力をしたいという思いが強いが、再発や死亡といった予後に関連する生活習慣を明らかにするエビデンスレベルの高い疫学研究が、日本のみならず世界的にも不足している。そのため、再発予防のためのがん患者への指針については、明確な推奨がなく、生活習慣とがんの発症や予後との関連を検討した世界の代表的なシステマティック・レビューである“Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective”でも、「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きた。

そのような現状を背景に、近年、乳がんを中心に、生活習慣と予後との関連を調べる大規模前向き疫学研究が開始され、患者の予後向上と療養生活の質の向上につながることを期待されている。本分担研究では、“Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective”の2014年のアップデートを含めた乳がんの発症および予後と生活習慣に関する世界の研究のレビューを行う。

レビューの結果として、生活環境因子と乳がん患者の予後との関連については、診断時や診断後の体脂肪(肥満)と全死亡・乳がん死亡とに正があること、身体活動と全死亡とに負の関連があること、喫煙と全死亡・乳がん死亡の性の関連があること、食物繊維と全死亡との負の関連がある可能性が示唆された。しかし、エビデンスは増えてきているものの、研究デザインや実施上の制限などにより、質を担保された研究は少なく、観察された関連が因果によるものか判断するには限界がある。先述の世界的システマティック・レビューの2014年のアップデートでも、食事、栄養(身体組成含む)、身体活動の、乳がん診断後の女性、特にその死亡率の減少に対する影響について固い結論を出すことが不可能であると判断したと結論づけられている。最も研究が進んでいる乳がんですら、予後と生活習慣との関連についてほとんどわかっていない現状の中、質の高いエビデンスを創出することが求められる。

本乳がんサバイバーシップコホート研究を含め、現在研究が進行中の大規模患者コホート研究では、今年度より将来的なプール解析の実施に向けた共同研究の準備を開始した。個々のコホートの結果に加え、プール解析も行うことで、さらに質の高いエビデンスを創出していくことが可能となる。

A. 研究目的

本研究班では、乳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(食事や喫煙、飲酒、身体活動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や合併症(リンパ浮腫等)、QOLに与える影響を疫学的に調べることを目的に、女性乳がん患者を対象とするサバイバーシップコホート研究を実施している。

日本人における乳がん罹患率は1975年以降、大きく上昇を続けており、また、米国に移住した日系人の移民の罹患率は、移住国の罹患率に近くなり、日本に住む日本人よりも高くなっている。これらのことから、乳がん罹患率の上昇に遺伝的要因が大きく影響しているとは考えられず、乳がん罹患率における国際的な違いは、生活習慣など環境要因の影響が大きいことが示唆される。そこで、本分担研究では、がん患者の生活習慣と予後との関連を調べる大規模前向き疫学研究の中で他のがん種に先行して研究が進められている乳がんに関して、国内外で研究レビューのアップデートを行う。

B. 研究方法

生活環境因子を中心としたがんの発症や予後のリスクファクターについてシステマティック・レビューを行い、広く世界中で活用されているものに、World Cancer Research Fund(WCRF, 世界がん研究基金) / American Institute for Cancer Research(AICR, 米国がん研究財団)の、食事、栄養、身体活動に関するレビューがある。その報告書である“Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective”¹⁾は2007年に発表され、その後、乳がんの発症に関するアップデート²⁾が2010年に、乳がんの予後に関するアップデート³⁾が2014年に発表された。また、International Agency for Research on Cancer(IARC, 国際がん研究機構)の“*IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks on Humans*”シリーズ⁴⁾では、発がん物質の評価を行

っている。日本人に関しては、厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業や独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費の研究班の活動により、日本人を対象とした疫学研究のレビューが行われている⁵⁾。また、乳がんに関しては、乳癌診療ガイドラインでもレビューを行っている⁶⁾。

これらのシステマティック・レビュー結果を中心に最新知見に関する文献的検討を行う。

- 1) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR, 2007.
- 2) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Breast Cancer 2010 Report. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Breast Cancer. 2010.
<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-2010-Report.pdf> (Accessed March 31, 2015)
- 3) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors. 2014.
<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf> (Accessed March 31, 2015)
- 4) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks on Humans. <http://monographs.iarc.fr/> (Accessed March 31, 2015)
- 5) 独立行政法人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グループ. 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究. http://epi.ncc.go.jp/can_prev/ (Accessed March 31, 2015)
- 6) 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2013年版.

(倫理面への配慮)

本分担研究は、文献的検討のみを行うものであり、人を対象とする調査等を行わない。

C. 研究結果

1. 乳がん発症に関わる要因

表 1 に乳がんの発症と食事、栄養、身体活動、身体組成との関連をまとめたものを示す。世界の評価については、喫煙は IARC によるレビューを、喫煙以外の要因は WCRF/AICR によるレビュー結果をもとに作成した。日本の評価については、厚生労働省研究班によるレビューと乳癌診療ガイドラインのレビュー結果をもとに作成した。

評価は確実 (Covincing)、ほぼ確実 (Probable)、可能性あり (Limited-suggestive)、データ不十分 (Limited-no conclusion)、関連なし (Substantial effect on risk unlikely) の 5 段階で行われている。

国際評価と日本の評価はエビデンスレベルに違いがあるものの、ほぼ同じ傾向だった。

食事に関して確立されたリスクファクターは、現在のところアルコール摂取のみである。アルコール摂取が乳がんのリスクファクターであることは、閉経前後を問わずすべての年齢において「確実」である。穀類や食物繊維、野菜と果物、大豆、乳製品、脂質、糖類、ビタミン、イソフラボンなどが注目され、乳がんとの関連が検討されてきたが、これらに関しては全般的に「データ不十分」である。日本の評価では、大豆製品の摂取がリスクを低下させることが「可能性あり」、脂肪摂取が閉経後乳がんのリスクを高めることが「可能性あり」とされている。

喫煙については、IARC による世界の評価では「データ不十分」であるが、日本の評価ではリスクを高めることが「可能性あり」または「ほぼ確実」である。

体格については、成人期の高身長が乳がんのリスクになることは、世界および日本の評価において、閉経後乳がんについては「確実」、閉経前乳がんについても「ほぼ確実」である。また、出生時の高体重が、閉経前乳がんのリスクであることは「ほぼ確実」とされている。

体脂肪 (肥満) が閉経後乳がんのリスクであることは「確実」であり、一方で、体脂肪 (肥満) が、閉経前乳がんにおいては予防的な効果をもつことも「ほぼ確実」である。しかし、最新の日本人に関するレビュー

結果 (Wada K et al., Ann Oncol 2014;25(2):519-24) では、閉経前乳がんと体脂肪 (肥満) とのあいだに正の関連がみられ、予防的効果ではなくリスクファクターであることが示され、欧米人女性とアジア人女性では体脂肪 (肥満) と乳がんとの関連が異なる可能性が示唆された。閉経前乳がんと体脂肪 (肥満) との関連については、今後の評価の動向が注目される。

身体活動量が多いと乳がんリスクが低減することは、閉経後乳がんに関しては、世界および日本の評価で「ほぼ確実」である。閉経前乳がんに関しては、日本の評価で「可能性あり」である。世界の評価については、WCRF/AICR の評価で 2007 年の second report では「可能性あり」であったが、2010 年のアップデートでは「データ不十分」となっている。身体活動については、月経・排卵周期や内因性ホルモンレベルへの影響を介したメカニズムも考えられているが、身体活動を行うことによって体脂肪の増加や体重の増加、閉経後の肥満が予防され、結果として乳がんのリスク低下に関連していると考えられている。

2. 乳がんの予後に関わる要因

表 2 に乳がんの予後 (二次がん、再発、乳がん死亡、全死亡) と食事、栄養、身体活動、身体組成との関連に関するレビュー結果を示した。

乳がん予後については、食事や栄養、身体活動と、乳がんの再発などとの関連を検討する疫学的研究が、日本のみならず世界的にも不足している。NCI (National Cancer Institute) の PDQ® (Physician Data Query) (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>) では、ビール摂取や脂肪摂取、高エネルギー摂取とリスク上昇、野菜・果物摂取とリスク低下などが紹介されているが、いずれもシングルレポートが中心で、エビデンスレベルも低い。そのため、WCRF/AICR の 2007 年の second report でも再発や死亡については一定水準を満たす研究が不十分であるため明確な推奨は行われておらず、サバイバーへの推奨は「がん予防のための推奨に従う」とされていた。しかし、2014 年に他がん種に先駆け乳がん初めて予後と生活習慣等との関連に関するレビューが報告された。

表1 乳がんの発症と、食事、栄養、身体活動との関連

	世界の評価		日本の評価		
	WCRF / AICRによる 閉経前乳がん ^{1) 2)}	WCRF / AICR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 ³⁾	乳癌診療ガイドラインによる 閉経前乳がん ⁴⁾	乳癌診療ガイドラインによる 閉経後乳がん ⁴⁾
授乳	確実 (↓)	確実 (↓)	可能性あり (↓)	確実 (↓)	確実 (↓)
成人期の高身長	ほぼ確実 (↑)	確実 (↑)	—	ほぼ確実 (↑)	確実 (↑)
出生時体重が重い	ほぼ確実 (↑)	データ不十分	—	ほぼ確実 (↑)	データ不十分
成人になってからの体重増加	データ不十分	ほぼ確実 (↑)	—	データ不十分	ほぼ確実 (↑)
体脂肪 (肥満)	ほぼ確実 (↓)	確実 (↑)	(閉経前) データ不十分	確実 (↑)	ほぼ確実 (↓)
腹部肥満	—	ほぼ確実 (↑)	—	—	ほぼ確実 (↑)
身体活動	データ不十分	ほぼ確実 (↓)	可能性あり (↓)	可能性あり (↓)	ほぼ確実 (↓)
喫煙	データ不十分		可能性あり (↑)	ほぼ確実 (↑)	
アルコール	確実 (↑)	確実 (↑)	データ不十分	確実 (↑)	確実 (↑)
野菜・果物	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
大豆製品	データ不十分	データ不十分	可能性あり (↓)	可能性あり (↓)	
乳製品	データ不十分		データ不十分	可能性あり (↓)	
ビタミンC	データ不十分	データ不十分	—	データ不十分	データ不十分
脂肪摂取	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり (↑)

1) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective(2007). Breast Cancer 2010 Report. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Breast Cancer(2010). <http://www.dietandcancerreport.org/> (Accessed March 31, 2015)をもとに作成

2) 喫煙についての世界の評価はInternational Agency for Research on Cancer: IARC. Monographs. <http://monographs.iarc.fr/> (Accessed March 31, 2015)をもとに作成

3) 独立行政法人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グループ. 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究. http://epincc.go.jp/can_prev/ (Accessed March 31, 2015)をもとに作成

4) 日本乳癌学会編 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2疫学・診断編 2013年版 をもとに作成

表2 乳がんの再発・死亡と食事、栄養、身体活動、身体組成との関連

	世界の評価			日本の評価
	WCRF / AICRによる (診断前の ライフスタイル) ¹⁾	WCRF / AICRによる (診断後12か月未満の ライフスタイル) ¹⁾	WCRF / AICRによる (診断後12か月以降の ライフスタイル) ¹⁾	乳癌診療ガイドライン ²⁾
診断時の体脂肪 (肥満)	全死亡・乳がん死亡・ 二次がん:可能性あり(↑)	-	-	再発・全死亡・ 乳がん死亡: 確実(↑)
診断後の体脂肪 (肥満)	-	全死亡・乳がん死亡・ 二次がん:可能性あり(↑)	全死亡:可能性あり(↑)	乳がん死亡: ほぼ確実(↑)
身体活動	全死亡・乳がん死亡: 可能性あり(↓)	データ不十分	全死亡:可能性あり(↓)	全死亡: ほぼ確実(↓)
喫煙	-	-	-	全死亡・乳がん死亡: 可能性あり(↑)
食物繊維	全死亡:可能性あり(↓)	データ不十分	全死亡:可能性あり(↓)	-
アルコール	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
野菜・果物	データ不十分	データ不十分	データ不十分	-
大豆製品	データ不十分	データ不十分	全死亡:可能性あり(↓)	再発:可能性あり(↓)
乳製品	-	-	-	データ不十分
飽和脂肪酸	全死亡:可能性あり(↑)	データ不十分	データ不十分	-
脂肪摂取	全死亡:可能性あり	データ不十分	データ不十分	データ不十分

1)World Cancer Research Fund Internation. Diet, nutrition, physical activity and Breast Cancer Survivors 2014をもとに作成
<http://www.dietandcancerreport.org/> (Accessed March 31, 2015)

WCRF / AICRでは、再発、長期的副作用、QOLについてはエンドポイントとしての測定が難しく正確な医療記録が必要になるため、評価を行っていない

2)日本乳癌学会編 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2.疫学・診断編 2013年版をもとに作成

WCRF/AICR の 2014 年アップデートと日本の乳癌診療ガイドラインによるレビュー結果をまとめたものが表 2 である。なお、WCRF/AICR のレビューでは、再発、長期的副作用、QOL についてはエンドポイントとしての測定が難しく、正確な医療記録が必要となるため、評価を行っておらず、二次がん、乳がん死亡、全死亡のみ評価を行っている。日本の評価では、各要因について診断前と診断後に分けた評価は行っていない。

体脂肪(肥満)については、診断時および診断後について、全死亡や乳がん死亡、二次がんのリスクを高めることが世界の評価では「可能性あり」、日本の評価では「確実」または「ほぼ確実」である。

身体活動については、世界の評価では全死亡または乳がん死亡のリスクを低めることが「可能性あり」であり、日本の評価では全死亡について「ほぼ確実」である。また、日本の評価では喫煙は全死亡と乳がん死亡のリスクを高めることが「可能性あり」である。

食事や栄養素については、世界の評価では食物繊維と大豆製品の摂取が全死亡のリスクを低下させることが「可能性あり」、飽和脂肪酸と脂肪摂取が全死亡のリスクを高めることが「可能性あり」とされている。日本の評価では、大豆製品が再発リスクを低下させることが「可能性あり」とされているが、その他の食事や栄養素についてはデータ不十分である。

乳がんの予後に関連する要因の検討については、これまで述べてきたように質の高い研究が不足しており、WCRF/AICR の 2014 年乳がんサバイバーのアップデートのまとめでも、「エビデンスは増えてきているものの、研究デザインや実施上の制限により、観察された関連が因果によるものか判断するには限界がある。委員会は、食事、栄養(身体組成含む)、身体活動の、乳がん診断後の女性、特にその死亡率の減少に対する影響について固い結論を出すことが不可能であると判断した」と結論づけられた。

3. 乳がんの予後に関する大規模前向き疫学研究

診断・治療技術の向上や人口構成の変化、生活習慣の変化など様々な要因を背景に、がんサバイバ

一、すなわちがんを抱えながら生活する人が増えている。効果のある治療法が存在しても、患者の立場からは再発の不安も大きく、日常生活の中でも再発を防ぐために努力をしたいという思いが強い。特に、食事や運動、病気との付き合い方など、自分でも変更が可能な生活習慣の中で、再発予防効果を持つものを取り入れたいという期待が大きい。しかし、前述のとおり、治療以外の要因と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極めて少なく、どのような療養生活を送ればよいか明らかになっていない。エビデンスがないにも関わらず、「乳がん」と牛乳」といった再発予防に関する書籍は世界中でベストセラーとなり、患者は代替療法への高額な出費や、食事や生活面の様々な自主規制を行っている。本研究班の乳がん患者コホート研究のベースラインデータの解析結果も、患者の多くが高額な代替療法の利用や自己流の食事制限を行っていることが明らかになり、療養情報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。これらのことから、患者側に立った、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、患者の予後向上および QOL 向上に大きく寄与すると考えられる。

このようなニーズを背景として、がん患者における生活習慣と予後との関連を明らかにしようとする大規模前向き疫学研究が国内外ともようやく開始され始めた。現時点で、先述のシステマティック・レビューに引用された、生活習慣を曝露要因、予後(再発、死亡)をエンドポイントとした大規模前向き疫学研究には、Women's Intervention Nutrition Study (WINS Study)、Women's Healthy Eating and Living randomized trial (WHEL Study)、Women's Intervention Nutrition Study (LACE Study)、Shanghai Breast Cancer Study (Shanghai BCSS) などがあり、そのほとんどは乳がん患者が対象である。

また、日本の大規模前向き疫学研究では、愛知県がんセンターの Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC) のデータを用いた全がんを対象とする

表3 乳がん患者の生活習慣や心理社会的要因等と予後との関連を調べる主な大規模前向き疫学研究
(溝田, 山本. 医学のあゆみ 2012;241(5):384-90. より)

Study name	Setting	Recruitment open	N enrolled	Target enrollment
ランダム化比較試験				
Women's Intervention Nutrition Study (WINS)	U.S. (multicenter)	No	2,437	2,437
Women's Healthy Eating and Living Study (WHEL Study)	U.S. (multicenter)	No	3,088	3,088
前向きコホート研究				
Health, Eating, Activity and Lifestyle Study (HEAL Study)	Puget Sound, Los Angeles County, New Mexico, U.S.	No	1,182	1,182
Life After Cancer Epidemiology Study (LACE Study)	Kaiser Permanente Northern California, Utah, other	No	2,321	2,321
Shanghai Breast Cancer Survival Study (Shanghai BCSS)	Shanghai	No	5,042	5,000
DietComplyf Study	U.K. (multicenter)	No	3,159	3,000
Pathways	Kaiser Permanente Northern California, U.S.	No	4,505	4,000
Women's Circle of Health Follow-Up Study	New Jersey, U.S.	Yes	1,263**	~1,980
本研究: Rainbow of KIBOU (ROK Study)	Japan (multicenter)	Yes	4,239	~7,200

*Kushi et al. 2007 をもとに著者らが加筆

** 著者ら調べ (2015年3月末現在)

患者コホート研究や、本研究班で開始した乳がんサバイバーシップコホート研究である Rainbow of KIBOU Study (ROK Study) などがある。

そのうち、主なものを表 3 に示す。

これらの研究により、アルコールや脂肪、ビタミン D、イソフラボンの摂取などの食事や、喫煙、肥満、身体活動、代替療法利用などを始めとする様々な要因と乳がんの予後についての関連の検討が進行中あるいは行われる予定である。また、表 1 の Pathways study を中心に、将来的にプール解析を行うこととなり、今年度より打合せを開始し、研究計画の策定を行った。今後、個々のコホート研究のみならずそれらのシステマティック・レビューやプール解析などから、がんの再発予防に寄与する要因が明らかになることが期待されている。

D. 考察

本分担研究では、乳がんの発症および予後と食事や栄養素、身体活動、身体組成などとの関連につい

でのレビューのアップデートを行った。

乳がん発症のリスクファクターとして、乳がん家族歴や BRCA1、BRCA2 遺伝子などの遺伝的素因、初経や閉経に関する内分泌環境因子、出産や授乳など社会環境とともに、予防が可能な生活環境要因として、本研究でレビューを行った体脂肪(肥満)や身体活動、アルコール摂取などが明らかになっている。

乳がんの再発、死亡、二次がんなどの予後に関するリスクファクターとしては、近年ようやく体脂肪(肥満)や身体活動などが明らかになりつつあるが、世界のレビューのまとめでも「エビデンスは増えてきているものの、研究デザインや実施上の制限により、観察された関連が因果によるものか判断するには限界がある。委員会は、食事、栄養(身体組成含む)、身体活動の、乳がん診断後の女性、特にその死亡率の減少に対する影響について固い結論を出すことが不可能であると判断した」と結論づけられているように、質の高い研究が不足しており、現状では明確な推奨を出すことができていない。

そのような現状を背景に、本乳がんサバイバーシッ

プロコホート研究を含め、世界においていくつかの大規模前向き疫学研究が開始され始めた。これらの研究により、乳がんの予後改善に効果のある要因が明らかになり、予後改善のための推奨を出すことが期待される。

E. 結論

本分担研究では、乳がんの発症や予後と食事、栄養、身体活動、身体組成など変更可能な要因についてのレビューのアップデートを行った。

レビューの結果として、診断時や診断後の体脂肪(肥満)と全死亡・乳がん死亡とに正があること、身体活動と全死亡とに負の関連があること、喫煙と全死亡・乳がん死亡の性の関連があること、食物繊維と全死亡との負の関連がある可能性が示唆された。しかし、エビデンスは増えてきているものの、研究デザインや実施上の制限などにより、質を担保された研究は少なく、世界的システムティック・レビューの2014年のアップデートでも、食事、栄養(身体組成含む)、身体活動の、乳がん診断後の女性、特にその死亡率の減少に対する影響について固い結論を出すことが不可能であると判断したと結論づけられている。本乳がんサバイバーシップコホート研究を含め、現在研究が進行中の大規模患者コホート研究では、今年度より将来的なプール解析の実施に向けた共同研究の準備を開始した。個々のコホートの結果に加え、プール解析も行うことで、さらに質の高いエビデンスを創出していくことが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) Taira N, Akiyama I, Ishihara S, Ishibe Y, Kawasaki K, Saito M, Shien T, Nomura T, Hara F, Mizoo T, Mizota Y, Yamamoto S, Ohsumi S, Doihara H; Executive Committee for the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. Impact of

modifiable lifestyle factors on outcomes after breast cancer diagnosis: the Setouchi Breast Cancer Cohort Study. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(6):600-2.

- 2) Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2015;20(1):82-9.
- 3) Taira N, Arai M, Ikeda M, Iwasaki M, Okamura H, Takamatsu K, Yamamoto S, Ohsumi S, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(1):16-27.
- 4) 山本精一郎、溝田友里. がん領域における今後十年の先制医療の動向. *実験医学* 2015;33(7)増刊:1134-9.
- 5) 溝田友里、山本精一郎. 最新大腸がん統計. *医学のあゆみ* 2015;253(10):963-70.

【書籍】

- 1) 山本精一郎、平成人 他(作成委員). 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2014 年度版. 日本乳癌学会(編). 金原出版: 東京, 2014.
- 2) 溝田友里、山本精一郎. 我が国および世界の最新乳癌統計. これからの乳癌診療 2015-2016. 金原出版, pp111-7. 2015. (in press)
- 3) 溝田友里、山本精一郎. 大腸癌罹患のリスク因子は? ガイドラインサポートハンドブック大腸癌 2014 年版. 杉原健一(編), 医薬ジャーナル, pp.327-30. 2015.
- 4) Yamamoto S et al. (Reviewer) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Breast cancer survivors 2014 report, Washington DC: AICR, 2014.