

- 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) 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>
  - 11) 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やがん登録の共同研究の共同研究としてのコホート、また国立がん研究センター中央病院単施設の cohorts の複数の cohorts から成る乳がん患者の大規模コホート研究を行っている。

そのうち本分担研究では、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) の共同研究として「乳がんサバイバーシップコホート研究瀬戸内 (以下、コホート瀬戸内)」を実施する。

以下、具体的な研究方法について記載する。

### 1. 対象

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。

### 2) 曝露要因の収集

対象者候補に対し、担当医師または 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。

曝露要因は、無記名自記式質問票により収集する。手術前の登録時 (1 回目調査)、初回治療 (手術) 1 年 (2 回目調査)、初回治療 (手術) 2 年 (3 回目調査)、初回治療 (手術) 3 年 (4 回目調査)、初回治療 (手術) 5 年 (5 回目調査) に無記名自記式質問票を配布し、返送してもらう (図 1)。

質問票は、本研究を含む一連の乳がん患者を対象とする乳がんサバイバーシップコホートで用いているもの (妥当性を検証された項目群を含む 40 数ページ程度) 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 や術後の痛み、ニーズを中心とする数ページ程度のものとする。

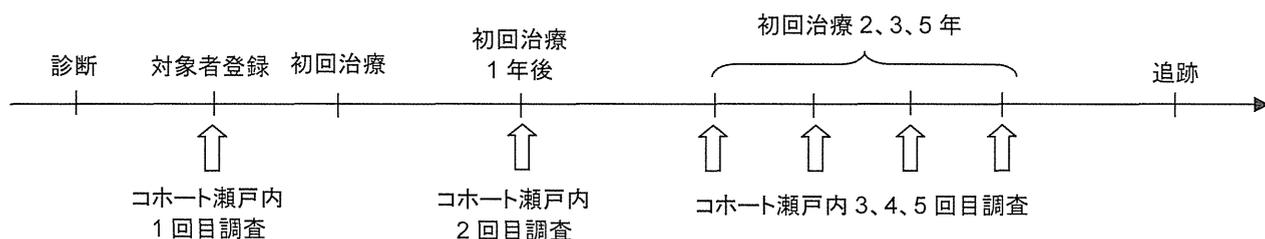


図 1 コホート瀬戸内調査時期

### 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数

	登録者数	有効回答者数	未回収者数 <sup>1)</sup>
1回目		1221	165
2回目	1386	837	190
3回目		388	86
4回目		31	28

#### ■1回目質問票■

<sup>1)</sup>未回収者数(165件)内訳:  
待機中160件、回収不可5件\*

#### ■2回目質問票■

<sup>1)</sup>未回収者数(190件)内訳:  
待機中186件、回収不可4件\*

#### ■3回目質問票■

<sup>1)</sup>未回収者数(86件)内訳:  
待機中86件

#### ■4回目質問票■

<sup>1)</sup>未回収者数(28件)内訳:  
待機中28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、2016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。

登録開始から3年目にあたる今年度も引き続き

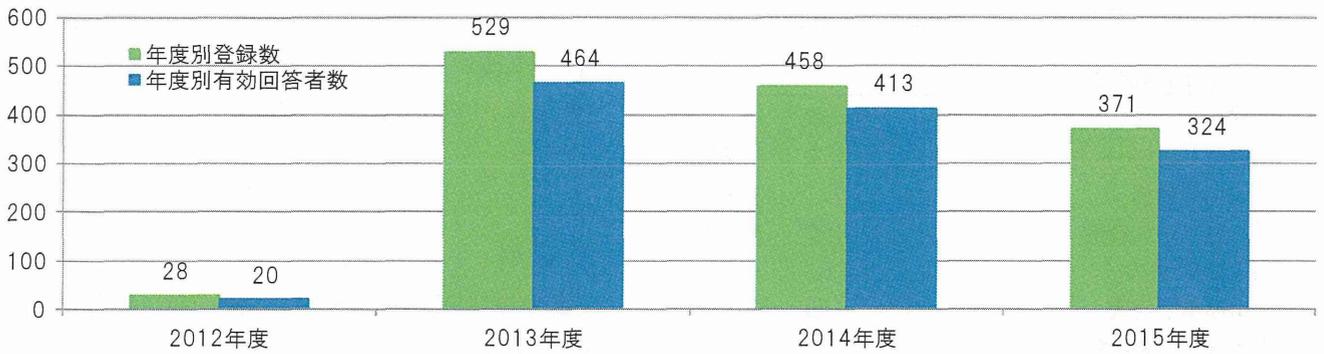


図2 コホート瀬戸内 年度別登録推移図 (1回目調査)

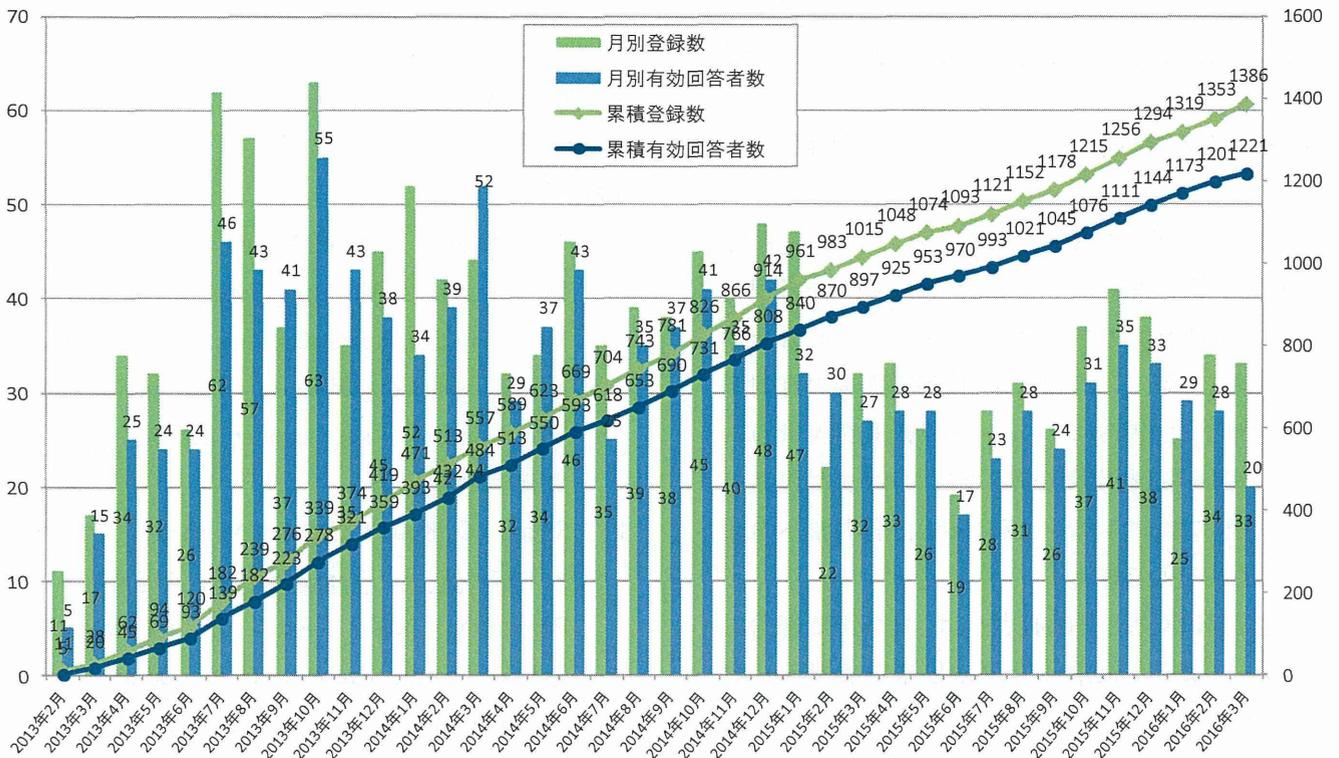


図3 コホート瀬戸内 月度別登録推移図 (1回目調査)

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

新規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 384 人から文書による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 1,392 人から研究参加の同意を得、1,221 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 160 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 法人瀬戸内乳癌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 3 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 384 人を登録し、合計 1,392 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 法人瀬戸内乳癌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 384 人を登録し、合計 1,392 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, 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.
- 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, 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

Jun;45(6):600-2.

- 4) 山本精一郎、溝田友里. 大豆と乳がん. 株式会社ひでじま 2015. 643;11月号:82-7.
- 5) 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.

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

#### 【書籍】

- 1) 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, pp92-101. 2015.

#### 2. 学会発表

- 1) Yuri Mizota, Yukihide Kanemitsu, Dai Shida, Shunsuke Tsukamoto, Hiroki Ochiai, Rika Nakamura, Kumiko Toyoshima, Seiichiro Yamamoto. Study design of new cancer patient cohort study: Colorectal cancer cohort at National Cancer Center. The 26th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association. January 23, 2016. Tottori.
- 2) 山本精一郎、溝田友里. ライフスタイルと乳がん予後. シンポジウム 乳がん研究と治療の最先端. 第74回日本癌学会学術総会. 2015年10月9日. 名古屋.
- 3) 山本精一郎、溝田友里. がんサバイバーと生活習慣. シンポジウム がんサバイバーシップを科学する～研究と実践の橋渡しを目指して. 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2015年7月17日. 東京

## 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社会と健康研究センター保健社会学研究部

### 研究分担者

溝田 友里 国立がん研究センター社会と健康研究センター保健社会学研究部

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で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かかわらず、昨年度は前々年度の 2 倍以上にあたる 278 人を新規に登録した。さらに今年度は、院内での研究の周知も積極的に行った結果、昨年度の登録ペースを上回る 399 人を登録した。

登録開始以降、合計 1,079 人から試料の採取も含めた研究参加の同意を得、ベースラインデータの収集を進めている。

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。

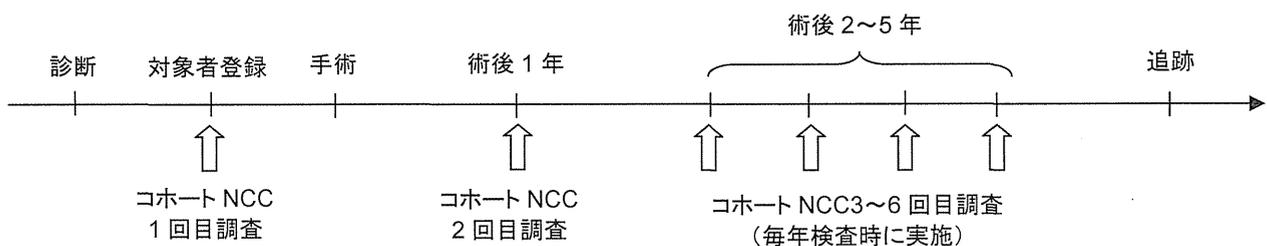


図 1 コホート NCC 調査時期

## 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、5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

表1 コホートNCC登録数および質問票有効回答数

	登録者数	有効回答者数	未回収者数 <sup>1)</sup>
1回目		860	227
2回目		406	174
3回目	1087	78	31
4回目		50	16
5回目		63	24
6回目		8	14

#### ■ 1回目質問票 ■

<sup>1)</sup>未回収者数(227件)内訳:

待機中130件、回収不可97件\*

#### ■ 2回目質問票 ■

<sup>1)</sup>未回収者数(174件)内訳:

待機中148件、回収不可25件\*、未記入質問票回収1件

#### ■ 3回目質問票 ■

<sup>1)</sup>未回収者数(31件)内訳:

待機中29件、回収不可2件\*

#### ■ 4回目質問票 ■

<sup>1)</sup>未回収者数(16件)内訳:

待機中14件、回収不可2件\*

#### ■ 5回目質問票 ■

<sup>1)</sup>未回収者数(24件)内訳:

待機中16件、回収不可8件\*

#### ■ 6回目質問票 ■

<sup>1)</sup>未回収者数(14件)内訳:

待機中12件、回収不可2件\*

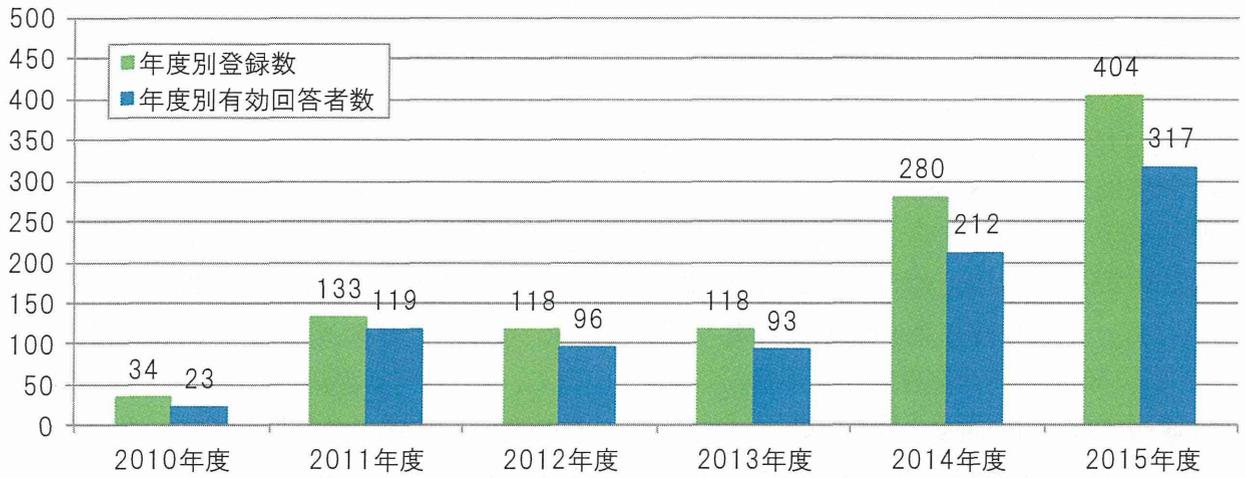


図3 コホートNCC 年度別登録推移図

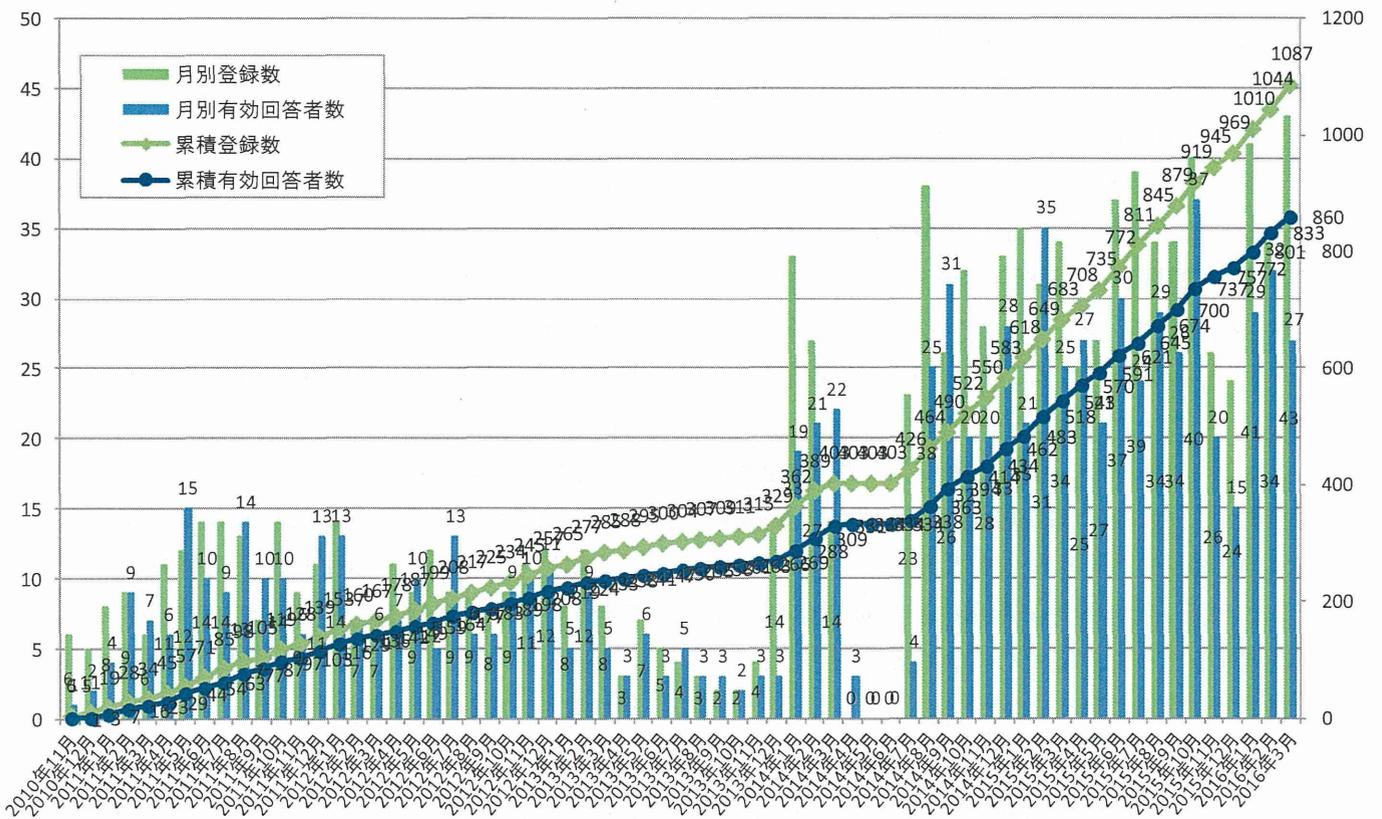


図4 コホートNCC 月別登録推移図

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。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、すべての患者に渡る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、昨年度および今年度を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。

さらに今年度は、新規対象者の安心および説明時間の短縮や、登録1年後以降の研究参加者に研究のことをおぼえてもらうため、研究周知のためのポスターを作成した(本分担研究報告最終頁「参考」に掲載)。ポスターを外来診察室や待合スペース、検査室などに掲示したことにより、患者さんが研究について目にする機会が増えたため、1年ぶりの質問票回答依頼であっても研究のことをおぼえている研究参加者が増え、また複数の研究未登録の患者さんから研究参加の申し出をいただくなど、研究の周知の効果が得られている。

さらに、研究参加者の増加に対応し、登録1年後以降の研究参加者の採血を確実にを行うため、研究参加者の同意を得た上で、来院予定にあわせて事前に電話やメールで連絡し、CRCとの待ち合わせを行うこととした。本研究では、研究参加のための新たな針刺しは行わず検査の際に研究利用分の採血を行うことにしているため、これまでは研究参加者とCRCが会う前にすでに検査を終了してしまっている場合があったが、待ち合わせを行うことにより、研究参加者の採血の取りこぼしが減少した。

昨年度は、約4か月間の登録中止期間があったにも関わらず、前々年度の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。今年度はさらに登録数をのばし、399人から同意を得てベースラインデータの収集を行った。

登録開始からこれまでに1,079人から同意を得、1,079人の試料および858人の1回目質問票の有効

表2 乳がん患者コホートNCCの登録数増加への対応

	対応	理由・目的
2013年12月	プロトコール改訂 →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	プロトコール改訂 →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、研究所コアファシリティ(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
2015年6月	研究周知のためのポスターの作成	・新規対象者の安心と説明時間の短縮 ・登録1年後以降も研究のことをおぼえてもらうことで説明時間の短縮
2015年10月	登録1年後以降の研究参加者への電話・メール連絡と待ち合わせを開始	・登録1年後以降の研究参加者に確実に採血を行う

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、4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。さらに今年度は研究参加者の増加への対応および研究の質を高めるための方策をとったため、昨年度は278人、今年度は399人と、前々年度の118人の2~3倍のペースで登録を進めた。コホートNCC全体として、登録開始よりこれまでに1,079人から研究参加の同意を得、1,079人の試料および858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・治療との相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、昨年度に引き続き登録体制をさらに強化したため、新たに399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 1,079 人から研究参加の同意を得、1,079 人の試料および 858 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) 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.
- 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) Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, Narikawa Shiono Y, Saito H, Kuriyama S, Tohno E, Endo T, Fukao A, Tsuji I, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuda M, Ishida T for the J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of ultrasound and mammography screening for breast cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the Japan strategic anti-cancer randomised controlled trial (J-START). The Lancet. Published online November 4, 2015.
- 4) 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 Jun;45(6):600-2.

- 5) 山本精一郎、溝田友里. 大豆と乳がん. 株式会社ひでじま 2015. 643;11月号:82-7.
- 6) 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.
- 7) 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) 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, pp92-101. 2015.
- 2) 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.
- 3) 山本精一郎、溝田友里. 大腸癌検診の意義とその実際は? 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.331-2. 2015.

### 2. 学会発表

- 1) Yuri Mizota, Yukihide Kanemitsu, Dai Shida, Shunsuke Tsukamoto, Hiroki Ochiai, Rika Nakamura, Kumiko Toyoshima, Seiichiro Yamamoto. Study design of new cancer patient cohort study: Colorectal cancer cohort at National Cancer Center. The 26th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association. January 23, 2016. Tottori.
- 2) 山本精一郎、溝田友里. ライフスタイルと乳がん予後. シンポジウム 乳がん研究と治療の最先端. 第 74 回日本癌学会学術総会. 2015 年 10 月 9 日. 名古屋.
- 3) 山本精一郎、溝田友里. がんサバイバーと生活

習慣. シンポジウム がんサバイバーシップを科学する～研究と実践の橋渡しを目指して. 第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2015 年 7 月 17 日. 東京

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



あなたの経験が  
これからの乳がん患者さんの  
“ちから”になります

「乳がん患者コホート研究NCC」では、乳がんの再発を防止するために、調査へのご協力をお願いしています。

生活習慣を変えると乳がんの再発を妨ぐ可能性があるといわれています。

- どんな食品を食べたほうがいいのか?
- 運動をしたほうがいいのか?
- ストレスと再発は関係があるのか?

年に一度のご協力をお願いします。

**お願いすべし** 手術前と手術後5年間、1年に1度「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくこと、術後の定期検査の採血の際に追加で血液をいただきます。  
【研究のための新たな計測は行いません】

**希望の虹プロジェクト** この研究は、国立がん研究センターの乳癌外科と保健医療研究部が共同で進めています。(担当CRC内線番号:2824, 7743)



あなたの経験が  
これからの乳がん患者さんの  
“ちから”になります

「乳がん患者コホート研究NCC」では、乳がんの再発を防止するために、調査へのご協力をお願いしています。

生活習慣を変えると乳がんの再発を妨ぐ可能性があるといわれています。

- どんな食品を食べたほうがいいのか?
- 運動をしたほうがいいのか?
- ストレスと再発は関係があるのか?

年に一度のご協力をお願いします。

**お願いすべし** 手術前と手術後5年間、1年に1度「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくこと、術後の定期検査の採血の際に追加で血液をいただきます。  
【研究のための新たな計測は行いません】

**希望の虹プロジェクト** この研究は、国立がん研究センターの乳癌外科と保健医療研究部が共同で進めています。(担当CRC内線番号:2824, 7743)



あなたの経験が  
これからの乳がん患者さんの  
“ちから”になります

「乳がん患者コホート研究NCC」では、乳がんの再発を防止するために、調査へのご協力をお願いしています。

生活習慣を変えると乳がんの再発を妨ぐ可能性があるといわれています。

- どんな食品を食べたほうがいいのか?
- 運動をしたほうがいいのか?
- ストレスと再発は関係があるのか?

年に一度のご協力をお願いします。

**お願いすべし** 手術前と手術後5年間、1年に1度「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくこと、術後の定期検査の採血の際に追加で血液をいただきます。  
【研究のための新たな計測は行いません】

**希望の虹プロジェクト** この研究は、国立がん研究センターの乳癌外科と保健医療研究部が共同で進めています。(担当CRC内線番号:2824, 7743)



あなたの経験が  
これからの乳がん患者さんの  
“ちから”になります

「乳がん患者コホート研究NCC」では、乳がんの再発を防止するために、調査へのご協力をお願いしています。

生活習慣を変えると乳がんの再発を妨ぐ可能性があるといわれています。

- どんな食品を食べたほうがいいのか?
- 運動をしたほうがいいのか?
- ストレスと再発は関係があるのか?

年に一度のご協力をお願いします。

**お願いすべし** 手術前と手術後5年間、1年に1度「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくこと、術後の定期検査の採血の際に追加で血液をいただきます。  
【研究のための新たな計測は行いません】

**希望の虹プロジェクト** この研究は、国立がん研究センターの乳癌外科と保健医療研究部が共同で進めています。(担当CRC内線番号:2824, 7743)



あなたの経験が  
これからの乳がん患者さんの  
“ちから”になります

「乳がん患者コホート研究NCC」では、乳がんの再発を防止するために、調査へのご協力をお願いします。

年に一度のご協力をお願いします。

生活習慣を変えると乳がんの再発を防ぐ可能性があるとわれています。

- どんな食品を食べたほうがいいの？
- 運動をしたほうがいいの？
- ストレスと再発は関係があるの？

**お願いすること** 手術前と手術後5年間、1年に1度「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくこと、術後の定期検査の採血の際に追加で血液をいただきます。  
(研究のための新たな針刺しは行いません)

**希望の虹プロジェクト** この研究は、国立がん研究センターの乳癌外科と乳腺腫瘍研究部が共同で進めています。(担当CRC内線番号: 2824、7743)



あなたの経験が  
これからの乳がん患者さんの  
“ちから”になります

「乳がん患者コホート研究NCC」では、乳がんの再発を防止するために、調査へのご協力をお願いします。

年に一度のご協力をお願いします。

生活習慣を変えると乳がんの再発を防ぐ可能性があるとわれています。

- どんな食品を食べたほうがいいの？
- 運動をしたほうがいいの？
- ストレスと再発は関係があるの？

**お願いすること** 手術前と手術後5年間、1年に1度「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくこと、術後の定期検査の採血の際に追加で血液をいただきます。  
(研究のための新たな針刺しは行いません)

**希望の虹プロジェクト** この研究は、国立がん研究センターの乳癌外科と乳腺腫瘍研究部が共同で進めています。(担当CRC内線番号: 2824、7743)



あなたの経験が  
これからの乳がん患者さんの  
“ちから”になります

「乳がん患者コホート研究NCC」では、乳がんの再発を防止するために、調査へのご協力をお願いします。

年に一度のご協力をお願いします。

生活習慣を変えると乳がんの再発を防ぐ可能性があるとわれています。

- どんな食品を食べたほうがいいの？
- 運動をしたほうがいいの？
- ストレスと再発は関係があるの？

**お願いすること** 手術前と手術後5年間、1年に1度「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくこと、術後の定期検査の採血の際に追加で血液をいただきます。  
(研究のための新たな針刺しは行いません)

**希望の虹プロジェクト** この研究は、国立がん研究センターの乳癌外科と乳腺腫瘍研究部が共同で進めています。(担当CRC内線番号: 2824、7743)



あなたの経験が  
これからの乳がん患者さんの  
“ちから”になります

「乳がん患者コホート研究NCC」では、乳がんの再発を防止するために、調査へのご協力をお願いします。

年に一度のご協力をお願いします。

生活習慣を変えると乳がんの再発を防ぐ可能性があるとわれています。

- どんな食品を食べたほうがいいの？
- 運動をしたほうがいいの？
- ストレスと再発は関係があるの？

**お願いすること** 手術前と手術後5年間、1年に1度「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくこと、術後の定期検査の採血の際に追加で血液をいただきます。  
(研究のための新たな針刺しは行いません)

**希望の虹プロジェクト** この研究は、国立がん研究センターの乳癌外科と乳腺腫瘍研究部が共同で進めています。(担当CRC内線番号: 2824、7743)

## 最新資料による生活習慣と乳がん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社会と健康研究センター保健社会学研究部

研究分担者

溝田 友里 国立がん研究センター社会と健康研究センター保健社会学研究部

### 研究要旨:

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、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。乳がん罹患数の大きな増加に対して、日本人における遺伝的要因は戦後それほど大きく変化しているとは考えにくいいため、罹患数の増加の背景として、生活習慣や環境の変化の影響が多いものと考えられる。

これらのことから、乳がんの増加に早急に対応するために、まずは利用可能なエビデンスの中から、予防行動につなげていくことが重要である。そこで本分担研究では、食生活など修正可能な生活習慣を中心に、最新の資料を用い、乳がん罹患との関連についてレビューを行った。

結果として、最新資料においても、これまでと同様の傾向がみられ、肥満、身体活動、飲酒、大豆・大豆食品などと乳がん発症との関連がみられた。喫煙については、これまで乳がん発症との関連は認められていなかったが、近年は関連ありとする傾向にあることが明らかになった。

十分なエビデンスがあるものは多くないが、エビデンスが集積するまで待っていては手遅れになってしまう。利用可能なエビデンスの中で、他の疾患への影響も含め、リスクとベネフィットを考慮して予防行動につなげるべきであろう。

## 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。

わが国における乳がんの動向は、女性乳がん死亡者数が13,148人、年齢調整死亡率12.0人(2013年)であり、女性乳がん罹患数の全国推計値は72,472人、年齢調整罹患率は82.2人(2011年)である。乳がん死亡は横ばいになりつつあるものの、罹患については全国推計値が計算され始めた1975年以降、いまだに増加傾向にある<sup>1)</sup>。女性のがんの中では、死亡数が2位、罹患数が1位であり、女性のがん対策において乳がんへの対策を行うことは不可欠である。

乳がん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、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。乳がん罹患数の大きな増加に対して、日本人における遺伝的要因は戦後それほど大きく変化しているとは考えにくい<sup>2)</sup>ため、罹患数の増加の背景として、生活習慣や環境の変化の影響が多いものと考えられる。

本研究班は生活習慣や心理社会的要因と乳がんの予後との関連を明らかにすることを目的にコホート研究を実施しているが、生活習慣は必ずしも罹患後のものだけでなく、罹患前のものも影響していると考えられるため、罹患前の生活習慣も重要である。そこで、本分担研究では、最新のエビデンスを用い、生活習慣と乳がんの発症について、国内外の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乳がん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”<sup>2)</sup>は1997年に第1版が発表されて以降、順次エビデンスのアップデートも行われており、2007年には第2版、2010年には乳がんについてのアップデートが公開された<sup>3)</sup>。なお、特に記載がない限り、本報告では2010年のアップデート結果について述べる。

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<sup>4)</sup>では、発がん物質の評価を行っている。

日本人に関しては、国立研究開発法人国立がん研究センター予防研究グループを中心とする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<sup>5)</sup>。

もうひとつの日本で行われているレビューとして、日本乳癌学会による「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」がある。これは、乳癌学会の診療ガイドライン作成小委員会(疫学・予防)により、システマティックレビューの手法に則って作成されたものであり、このガイドラインでも前述のWCRF/AICR や IARC、国立がん研究センターを中心とする研究班のレビューを二次情報として用いている。

本分担研究では、これら4つのシステマティックレビューを中心に、最新知見について文献的検討を行う。

(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は行わない。

## C. 研究結果

生活習慣と乳がんの発症について、主たる要因をまとめたものを表に示す。以下、表に沿って各要因について順にみていく。

### 1. Unmodifiable risk factor(予防に用いることのできないリスクファクター)

ここでは主なリスクファクターについて簡単にまとめる。

乳がんはホルモン関連がんであり、内因性のエストロゲン曝露が乳がんリスクに関連すると考えられる。実際、初経年齢が早いこと、自然閉経年齢が遅いこと、出産経験がないこと、初産年齢が遅い(30歳以上)ことは、疫学的なエビデンスからも、すべて乳がんの確実(convincing)、あるいはほぼ確実(probable)なリスクファクターである。同様に授乳経験がないことも乳がんリスクを増加させることは確実である。逆に言うと、初経年齢の遅さ、自然閉経年齢の早さ、出産経験があること、初産年齢の早さ、授乳期間の長さは乳がんリスクの減少と関連がある。WCRF/AICRのレビューでは、成人期の身長が高いことや出生体重が大きいことも確実、あるいはほぼ確実なリスクファクターとして挙げられている。また、BRCA1やBRCA2遺伝子変異のあることや、乳がん家族歴があることも乳がんのリスクを増加させる。

しかし、これらは乳がん予防のためにコントロールできる要因ではない。むしろ、これら的高リスクと考えられる要因を持つ女性は、次項のリスクファクターが存在するとさらに発症リスクが高くなる可能性があるため、より積極的に乳がん予防や早期発見のための検診を受診することが重要と考えられる。

### 2. Modifiable risk factor(予防に用いることができるリスクファクター)

前述のとおり、乳がんはホルモン関連がんであり、閉経前に診断される場合と閉経後に診断される場合(閉経後に診断される方が多い)で、リスクファクターは同じではない。そのため、各要因について、閉経前乳がん、閉経後乳がんについてそれぞれみて

いく。閉経前乳がんと閉経後乳がんについて分けた記載のないものについては、両乳がんを合わせて記載した。

### 1) 体型・身体活動

#### (1) 体型(肥満)

肥満に関して、WCRF/AICRでは、閉経前女性では、肥満が乳がん罹患リスクを減少させ(ほぼ確実)、閉経後乳がんでは罹患リスクを増加させる(確実)としている。しかしながら、国立がん研究センターのグループでは、日本の8つのコホート研究18万人以上のデータを合わせたプール解析により、閉経後乳がんだけでなく、閉経前乳がんにおいても、BMIが大きい群でリスクの大きな上昇がみられた。乳癌診療ガイドラインでも、この日本人に対する結果を大きく評価し、閉経前女性でも肥満が乳がんリスクを増加させる可能性あり(Limited suggestive)、閉経後では確実に増加させる、としている。これらは欧米諸国と日本、ないしアジア諸国で乳がんリスクが異なることを示唆している。

閉経後乳がんに限らず、肥満は高血圧や糖尿病といった多くの生活習慣病の疾患のリスクを上昇させることや、BMIが高BMIの集団が現在の日本においてはそれほど多くないことを考慮すると、太りすぎないことはもとより、やせすぎないこと、すなわち適正体重を保つということががん予防をはじめ、健康の維持に大切であるといえる。

#### (2) 身体活動

身体活動に関しては、余暇時間の運動のみではなく、身体活動量としてレビューが行われている。乳癌診療ガイドラインでは閉経前女性では証拠不十分(limited-no conclusion)、閉経後女性で乳がんリスクを減少させることはほぼ確実であるとされている。WCRF/AICRでは、閉経後乳癌に対してはほぼ確実なリスク減少効果があるとしており、国立がん研究センターのグループでは可能性ありとしている。たとえば、乳がんに対しての証拠が不十分であったとしても、大腸がんや糖尿病など他の生活習慣病のリスク