

厚生労働省科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)

総合研究報告書

閉経後乳がん患者における生活習慣の再発への影響

縦断解析結果の概略

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

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健康増進科学研究室

岩瀬 拓士 名古屋第一赤十字病院乳腺内分泌外科

大橋 靖雄 中央大学理工学部人間総合理工学科

向井 博文 国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科 医長

研究要旨:

喫煙や身体活動、食事、中でも大豆やイソフラボン摂取は、乳がん罹患と関連があるという研究が数多く報告されていることから、これらの要因が再発や死亡といった乳がん予後にも影響があるかどうかという仮説には大きな関心が寄せられている。本研究では、これらの仮説を調べるために大規模乳がん患者コホート研究を設立した。既報告の通り、乳がんコホート05については、追跡期間が終了し、データが固定されたために、喫煙・禁煙、身体活動、大豆・イソフラボン摂取と乳がん予後との関連について解析を行った。本研究の研究運営委員会の取り決めにより、不確かなエビデンスを世に広めないため、予後情報を用いた縦断的解析結果の公開は、学会発表もしくは論文の採択通知が来るまでは行わないこととしている。そのため、本報告書ではすでに学会発表を行った喫煙・禁煙と乳がん予後との関係についてのみ報告することとする。追跡期間中央値 4.9 年の追跡の間に、無再発生存期間について 96、無病生存期間について 142、全生存期間について 32 のイベントが観察された。診断後約 5 年目の研究開始からの 5 年無再発生存期間において、非喫煙者に対するハザード比は、喫煙者で 2.13 (95% CI: 1.14 - 3.97)、禁煙者で 1.35 (95% CI: 0.83 - 2.20)であった(治療効果と年齢効果を調整済)。禁煙者を禁煙の時期によって分けた場合、非喫煙者に対するハザード比は、診断前に禁煙した場合には 1.31 (95% CI: 0.74 - 2.34)、診断後に禁煙した場合には 1.47 (95% CI: 0.64 - 3.34)であった。これらは、乳がんの予後の向上には、禁煙が重要なこと、乳がん診断後の禁煙も効果があることを示唆している。

A. 研究目的

1. 乳がんの再発と生活習慣

罹患数の増加や治療法の改善により、がんサバイバーが増え、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。身体活動量の増加や肥満防止、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きた^{1, 9)}。2014年によくがん患者の療養生活に関するレビューが最も研究が進んでいる乳がんについて出されたが、そこでも「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¹⁰⁾。

中でも、喫煙は、乳がん罹患の確立されたリスクファクターであり、乳がんの患者の予後に関しても、喫煙が死亡リスクを増加させるというエビデンスはほぼ確実である。しかしながら、乳がん患者の喫煙が乳がん再発に影響を与えるかどうかについては十分に検討されていない。

これに対し、身体活動は予後改善効果が期待されている要因のひとつである。最近行われた乳がん患者を対象とするメタアナリシスでは、罹患前のみならず、罹患後の身体活動量が大きいほど、乳がんの予後が良好であることが示されているが、日本人についてのデータはほとんどない。

身体活動に加え、イソフラボン摂取も予後改善効果が期待されている要因のひとつである。大豆食品に含まれるイソフラボンの抗エストロゲン作用が乳がん罹患リスクを低下させることは知られており、その抗エストロゲン作用から再発リスクを減少させる可能性があると考えられている。一方、弱いエストロゲン作用から再発リスクを高める可能性があるという考え方もあるが、最近行われたメタアナリシスでは、食事によるイソフラボン摂取は乳がん患者の予後を改善する可能性がある(Limited-suggestive)とされている。より大規模かつ精度の高い研究を行う必要性が示されており、また大豆摂取の多いアジアのデータ中国の研究のみであり、日本人を対象とした研究も必要とされる。

そこで本研究では、術後5年時点の乳がん患者の喫煙状態、身体活動量、イソフラボン摂取量と5～10年後の予後(再発・死亡)との関連を調べることを目的とする。しかしながら、本研究の研究運営委員会の取り決めにより、不確かなエビデンスを世に広めないため、予後情報を用いた縦断的解析結果の公開は、学会発表もしくは論文の採択通知が来るまでは行わないこととしている。そのため、本報告では、関連解析については、すでに学会発表を行った喫煙・禁煙と乳がん予後との関係についてのみ報告することとする。

- 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. 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>

B. 研究方法

すでに本報告書で既報の通り、ROK Study (Rainbow of KIBOU Study) の5つのサブコホートのうち、コホート05については予後調査及びデータ固定が終了したため、コホート05に登録された1,510人の回答を用い、解析を行った。コホート05は全国にわたる多施設臨床試験 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年延長のランダム化比較試験) に参加する乳がん患者を対象に実施している。対象者は閉経後乳がん患者で、術後内分泌療法 5年終了時点で生活習慣などに関するベースラインデータを無記名自記式質問票にて収集した。

身体活動については、身体活動量の指標として広く用いられている METs (Metabolic equivalents) を測定するスケールを用いた (Fujii H, Yamamoto S et al., Diabetology International 2011;2(2):47-54)。METsとは、安静時に対する運動時の消費エネルギーの比であり、身体活動の強度と実施時間によって規定される。座って安静にしている状態が 1METs、普通歩行が 3METs に相当し、それに実施時間をかけたもので身体活動量を評価する。各身体活動の METs は世

界で共通のものが使用されている。大豆摂取量については多目的コホート研究 (Japan Public Health Center-based Prospective Study: JPHC Study) で用いたものと同じ質問項目から摂取量の推定を行った。

プライマリ・エンドポイントは無再発生存期間 (Relapse free Survival time)、セカンダリ・エンドポイントは、無病再発生存期間 (Disease free survival time) および全生存期間 (Overall survival time) である。コホート05は、ランダム化比較試験との共同研究であるので、ほぼ確実に治療効果による交絡を防ぐことができるとともに、臨床情報や再発などの正確な情報を収集することが可能である。

(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人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、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研究を実施している。

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、研究に関する情報を公開している。

C. 研究結果

本研究参加者の喫煙状態と他の因子との関連を Table 1、身体活動と年齢との関連を Table2、METs による身体活動量と他の因子との関連を Table3、イソフラボン摂取量と他の因子との関連を Table4 に示す。

Table 1. Characteristics of Study participants according to Smoking Status in Cohort 05

		Smoker (N=48)		Quitter (N=143)		Nonsmoker (N=939)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Median age	Years	63.5		61.0		64.0	
Median BMI	Kg/m ²	22.0		23.0		23.0	
Treatment	Continue	19	(39.6)	78	(54.5)	456	(48.6)
	Stop	29	(60.4)	65	(45.5)	483	(51.4)
T-stage	T1	21	(43.8)	74	(51.7)	509	(54.2)
	T2	24	(50.0)	63	(44.1)	404	(43.0)
	T3/T4	3	(6.3)	6	(4.2)	26	(2.8)
N-stage	N0	36	(75.0)	99	(69.2)	771	(82.1)
	N1	12	(25.0)	40	(28.0)	154	(16.4)
	N2	0	(0.0)	4	(2.8)	14	(1.5)
Hormone receptor	ER +	48	(100.0)	142	(99.3)	929	(98.9)
	PgR +	36	(75.0)	98	(68.5)	685	(72.9)
Radiotherapy	Yes	17	(35.4)	65	(45.5)	427	(45.5)
	No	31	(64.6)	78	(54.5)	511	(54.5)
Adjuvant chemotherapy	Yes	25	(52.1)	79	(55.2)	577	(61.5)
	No	23	(47.9)	64	(44.8)	361	(38.5)
Endocrine therapy in first 5 years	TAM ANA	44	(91.7)	123	(86.0)	859	(91.5)
	ANA	4	(8.3)	20	(14.0)	80	(8.5)

Table 2. Physical activity of breast cancer patients among age group in cohort 05

Activity	40-49 n=8	50-59 n=354	60-69 n=765	70- n=354	All n=1481	p value
Sedantary time (hours/day)						
Mean	3.9	3.9	3.5	3.2	3.5	0.0068
SD	1.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
Walking time (hours/day)						
Mean	2.3	2.4	2.2	1.9	2.2	0.0376
SD	0.9	0.1	0.1	0.1	0.1	
Standing time (hours/day)						
Mean	3.8	4.1	3.7	3.0	3.6	<.0001
SD	0.8	0.1	0.1	0.1	0.1	
Vigorous activity (hours/day)						
Mean	0.9	0.8	0.7	0.5	0.7	0.0144
SD	0.5	0.1	0.0	0.1	0.0	
Sleeping time (hours/day)						
Mean	6.1	6.4	6.5	6.6	6.5	0.1684
SD	0.2	0.0	0.0	0.1	0.0	
METS (/day)						
Mean	33.6	35.1	34.9	33.2	34.5	0.0021
SD	2.9	0.4	0.3	0.4	0.2	
Leasuretime METS (/week)						
Mean	4.1	14.3	21.0	20.6	19.2	0.0002
SD	0.9	1.2	1.0	1.3	0.7	

Table 3. Characteristics of study participants at baseline according to physical activity in cohort 05

	Physical activity				P for trend
	Lowest (N=370)	Second (N=369)	Third (N=369)	Highest (N=370)	
Age, y	66.0±7.1	63.9±7.2	63.8±6.4	63.8±6.5	<.0001
Menopausal status					0.3819
Premenopause	0.0	0.0	0.0	0.0	
Natural menopause	76.0	78.6	81.2	78.1	
Artificial menopause	24.0	21.4	18.8	21.9	
Body mass index, kg/m ²	23.5±3.8	23.2±3.3	23.1±3.4	23.0±3.2	0.0248
Smoking					0.2674
Current	3.7	3.1	4.4	5.1	
Past	9.7	14.2	13.9	12.4	
Never	86.6	82.7	81.7	82.6	
Total energy intake, kcal/day	1856.5±1176.6	1855.0±769.9	2012.8±1071.0	2180.8±855.1	<.0001
Genistein, mg/day	25.1±35.2	25.2±27.1	25.7±27.4	33.7±37.0	<.001
Physical activity, METS/day	26.9±2.1	31.2±1.0	35.2±1.4	44.7±6.7	<.0001

Table 4. Characteristics of study participants at baseline according to genistein intake in cohort 05

	Genistein				P for trend
	Lowest (N=371)	Second (N=370)	Third (N=370)	Highest (N=370)	
Age, y	64.3±7.0	63.6±6.6	64.5±7.1	65.3±6.6	0.0116
Menopausal status					0.2122
Premenopause	0.0	0.0	0.0	0.0	
Natural menopause	77.0	79.2	75.9	82.3	
Artificial menopause	23.0	20.8	24.2	17.7	
Body mass index, kg/m ²	23.4±3.8	23.0±3.2	23.2±3.3	23.1±3.4	0.2727
Smoking					0.0145
Current	5.9	4.2	4.2	2.0	
Past	13.2	10.7	15.5	10.7	
Never	81.0	85.1	80.2	87.4	
Total energy intake, kcal/day	1576.0±584.4	1804.1±650.0	2017.9±680.8	2511.5±1489.0	<.0001
Physical activity, METS/day	32.8±6.5	34.3±7.0	35.0±8.0	36.0±8.2	<.0001
Genistein, mg/day	6.6±3.2	15.3±2.4	26.6±4.3	61.5±48.6	<.0001

追跡期間中央値 5.1 年の追跡の間に、再発、二次がん、死亡含め 144 のイベントがあった。診断後約 5 年目の研究開始からの 5 年無再発生存期間(術後 10 年)は非喫煙者群で 89.4% (95%信頼区間[CI], 87.4 - 91.5)、禁煙者群で 87.7% (95% CI: 82.0 - 93.4)、喫煙者で 76.1% (95% CI: 62.7 - 89.4)であった(ログラंक検定によるP=0.046)。喫煙者、禁煙者、非喫煙者に対する無再発生存期間、無病生存期間、生存期間の生存曲線を図 1 に示す。(Fig.1)。非喫煙者に対するハザード比は、喫煙者で 2.13 (95% CI: 1.14 - 3.97)、禁煙者で 1.35 (95% CI: 0.83 - 2.20)であった(治療効果と年齢効果を調整済)。禁煙者を禁煙の時期によって分けた場合、非喫煙者に対するハザード比は、診断前に禁煙した場合には 1.31 (95% CI: 0.74 - 2.34)、診断後に禁煙した場合には 1.47 (95% CI: 0.64 - 3.34)であった。

D. 考察

非喫煙者に対し、喫煙者の診断後 5 年めからの 5 年無再発生存期間、無増悪生存期間は、統計的に有意に悪かった。禁煙者の生存期間は非喫煙者と大きく変わらなかった。生存期間についてはイベント数が少なく、確度の高い結果とはいえない。診断後に禁煙した場合でも、喫煙者に対し、再発リスクの減少が見られた。本研究は、乳がん患者の禁煙の重要性を示した。

E. 結論

喫煙状態、身体活動、イソフラボン摂取と乳がん予後との関連解析を行った。ここでは、喫煙状態と乳がん予後との関連を報告したが、喫煙者に比べ、禁煙者、非喫煙者の無再発生存期間は有意に長く、診断後の禁煙であってもリスクが減少する傾向が見られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) Mizota Y, Iwase T, Ohashi Y, Mukai H, Yamamoto S. The effect of smoking and smoking cessation on postmenopausal breast cancer recurrence -results from the Cohort 05 of the Rainbow of KIBOU (ROK) study: a prospective Breast Cancer Survivor Cohort in Japan. (投稿中)
- 2) 溝田友里、山本精一郎. 乳癌の疫学. 日本臨牀 2018;76(5):688-700.
- 3) Mizota Y, Ohashi Y, Iwase T, Iwata H, Sawaki M, Kinoshita T, Taira N, Mukai H, Yamamoto S. Rainbow of KIBOU (ROK) study: a breast cancer survivor cohort in Japan. Breast Cancer. 2018;25(1):60-7.
- 4) 溝田友里、山本精一郎. 乳癌の疫学. 日本臨牀 2018;76(5):688-700.
- 5) 溝田友里、山本精一郎. わが国および世界の最新乳癌統計. 日本臨牀 2017;75(増刊号 3):49-63.

【書籍】

- 1) 岩田広治(診療ガイドライン委員会委員長)、山本精一郎(疫学・予防小委員会委員)、溝田友里(協力者)、他. 乳癌診療ガイドライン 2018 年度版(追補 2019). 日本乳癌学会(編), 金原出版. 2019.
- 2) 山本精一郎、溝田友里. 4.一次予防. 乳がんの基礎と臨床改訂版. pp,251-7(in press)
- 3) 岩田広治(診療ガイドライン委員会委員長)、山本精一郎(疫学・予防小委員会委員)、溝田友里(協力者)、他. 乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編 2018 年度版. 日本乳癌学会(編), 金原出版. 2018.
- 4) 溝田友里、山本精一郎. 最近の乳癌リスクファクター 日本のデータを中心に . これからの乳癌診療 2017-2018. 園尾博司(監), 福田護,

池田正、佐伯俊昭、鹿間直人（編），金原出版. pp.82-90. 2017.

- 5) 溝田友里、山本精一郎. 再発予防の見地から実際の患者への対応. 乳がん患者ケアパーフェクトガイド. 阿部恭子、矢形寛（編），学研メディカル秀潤社. pp292-6. 2017.

2. 学会発表

- 1) Mizota Y, Iwase T, Ohashi Y, Mukai H, Yamamoto S. The effect of smoking and smoking cessation on postmenopausal breast cancer recurrence -results from the Cohort 05 of the Rainbow of KIBOU (ROK) study: a prospective Breast

Cancer Survivor Cohort in Japan. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, USA. 2019.12

- 2) 溝田友里、豊嶋久美子、中村理香、山本精一郎. がん患者の健康増進のためのサバイバーシップコホート研究：研究進捗とベースラインデータ集計結果. 第55回癌治療学会. 横浜. (2017.10.21)

H. 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
- G. 研究発表

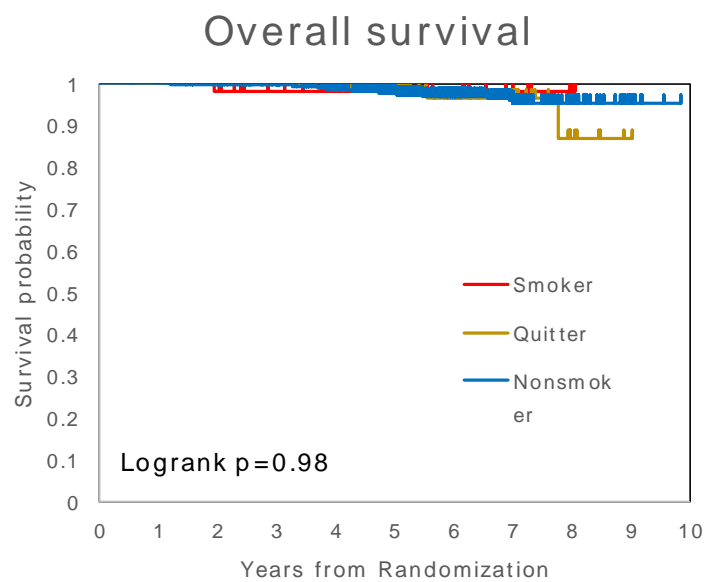
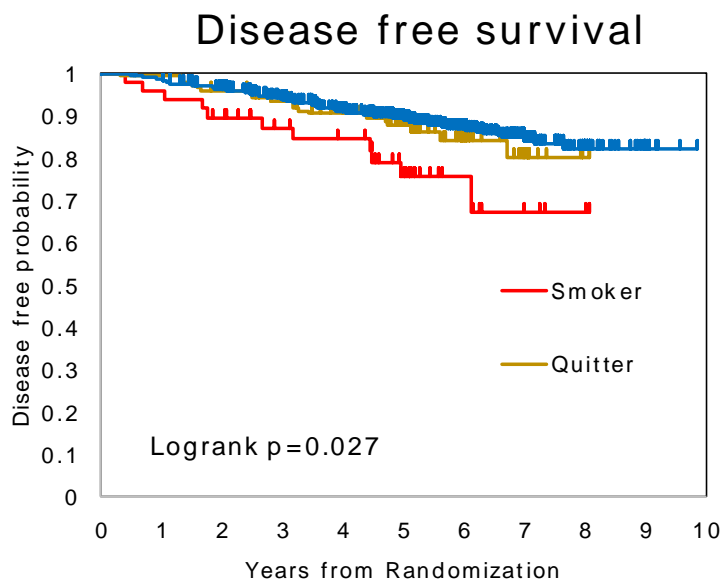
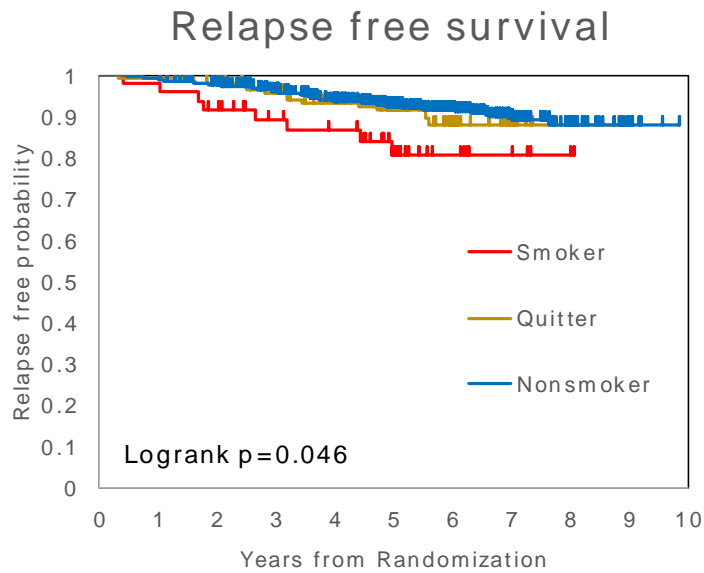


圖 1 喫煙狀態別無再發生存曲線、無病生存曲線、生存曲線

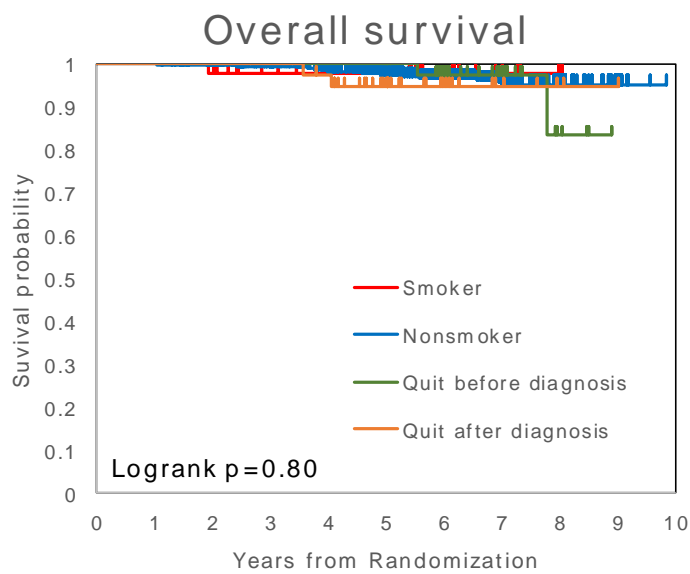
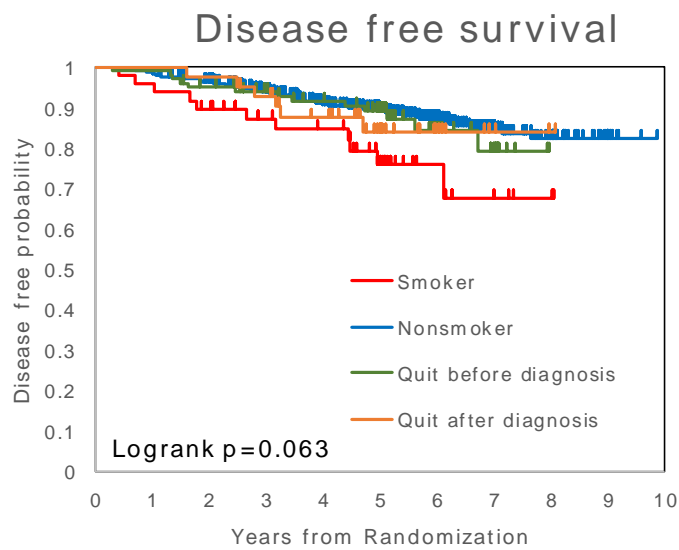
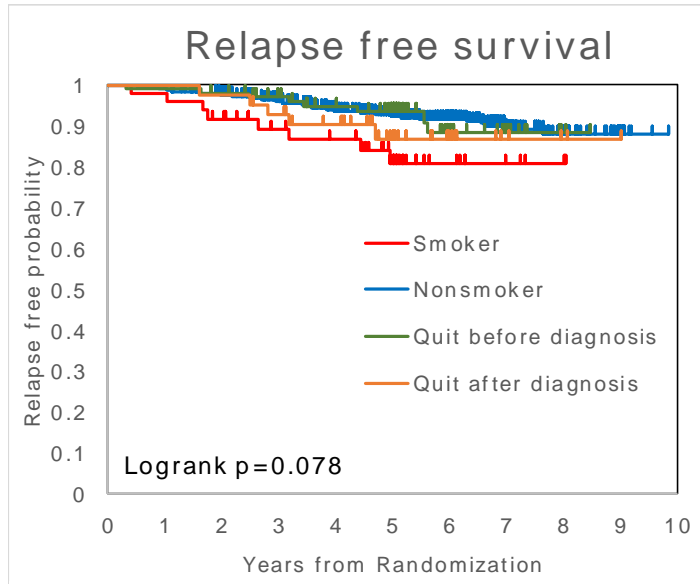


図 2 禁煙時期の乳がん予後の関係