
厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

がん患者の健康増進のための
乳がんサバイバーシップコホート研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 精一郎

平成 29（2017）年 3 月

目 次

・ 総括研究報告	
がん患者の健康増進のための乳がんサバイバーシップコホート研究……………	7
山本 精一郎	
・ 分担研究報告	
1. 乳がんサバイバーシップコホート 05、06、07 の研究計画概要と進捗……………	25
山本 精一郎、溝田 友里、岩瀬 拓士、岩田 広治、大橋 靖雄、澤木 正孝	
2. 乳がんサバイバーシップコホート瀬戸内の研究計画と進捗……………	41
山本 精一郎、溝田 友里、平 成人	
3. 最新資料を用いた生活習慣と乳がんに関する文献的検討……………	47
- 日本人のデータを中心に - ……………	
山本 精一郎、溝田 友里、吉田 輝彦	
4. がん患者のサバイバーシップ支援に関する研究……………	59
山本 精一郎、溝田 友里、向井 博文	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	69
・ 研究成果の刊行物・別刷	73

. 総括研究報告

がん患者の健康増進のための乳がんサバイバーシップコホート研究

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 部長

研究要旨:

【目的】 がん患者の健康増進やサバイバーシップの支援の必要性が高まっているにも関わらず、再発予防や予後改善に効果のある modifiable な生活習慣等の要因は世界的にも明らかになっていない。そこで本研究は、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とする。

また、その成果を患者支援の実践につなげるため、再発予防のための患者の生活指針、支援指針の作成など、エビデンスに基づいたサバイバーシップ支援の具体的なあり方を提案し、患者、家族、医療関係者、行政等に研究成果を提供する。

【方法】 研究参加に同意を得られた乳がん患者をコホートとし、術前、術後 8 週、術後 1~5 年の各時点で研究参加者に対し自記式質問票を配布し、生活習慣や心理社会的要因等のベースラインデータを収集する。一部コホートでは試料採取も行う。5~10 年追跡し、各要因と予後情報(再発や死亡、二次がん、QOL 等)との関連を明らかにする。本研究は、H19 年度厚労科研がん臨床研究事業より 9 年間継続している。H19 年末から対象者登録を開始し、H25 年度末までに 3,272 人を登録した。本研究期間は登録数を約 2,000 人増加させ、6,000 人超の世界最大規模の乳がん患者コホート研究とする。

【今年度の成果】 乳がんサバイバーシップコホートは計 5 つのコホートから成るが、本研究課題ではそのうち 4 つのコホートを実施している。3 年計画の最終年度にあたる今年度は、対象者登録が終了した 3 つのコホートについて、予後情報・臨床情報の収集・データベース化の体制を整え、情報の収集を開始した。対象者登録中の 2 つのコホートについては、それぞれ 30 人/月を超えるペースで登録を進め、5 つのコホート全体で計 730 人を新たに登録した。乳がんサバイバーシップコホート全体の登録数は 5,757 人(H29 年 3 月末現在)となり、世界最大規模のがん患者コホートとなった。また、将来的にプール解析を行うため、米国の世界最大規模の乳がん患者コホート研究との共同研究計画の策定を行っている。

また、今年度も引き続き、がん患者のサバイバーシップ支援として、研究班ウェブサイト毎月 1 回ペースで更新し、研究の進捗や国内外の最新の知見の紹介を行った。

【結論】 今年度も順調にデータ収集を進めることができた。来年度は臨床試験の共同研究として実施している 2 つのコホートの追跡期間が終了となるため、予後データを用いた解析を開始する予定である。

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 部長

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
健康増進科学研究室 室長

岩瀬 拓士 がん研究会有明病院乳腺センター 外科部長

岩田 広治 愛知県がんセンター・中央病院乳腺科部 副院長兼 乳腺科部長

大橋 靖雄 中央大学理工学部人間総合理工学科 教授

澤木 正孝 愛知県がんセンター中央病院乳腺科部 医長

平 成人 岡山大学病院乳腺・内分泌外科 講師

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

吉田 輝彦 国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野 分野長

A. 研究目的

罹患者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⁾。

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¹¹⁾。

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(・無職)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とする。

また、乳がん患者コホートの比較対照群として一般住民コホート研究を実施する。さらに、術前、術後の各時点での情報や支援へのニーズについても検討を行う。さらに、研究に並行して患者支援や、研究成果や乳がんに関する情報の普及啓発を行う。

- 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>
 - 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

1. 全体の研究計画

本研究の流れを図1に、関連研究も含めた乳がんサバイバーシップコホート研究に含まれる研究を図2に示した。

本研究では、複数の多施設共同臨床試験(臨床試験グループCSPOR)や乳がん登録グループとの共同研究、単施設におけるコホート研究として、女性乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。

術後5年経過時点の乳がん患者2,500名を登録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(N-SAS BC05)」の共同研究として、「乳がん患者コホート05(以下、コホート05)」、術前の乳がん患者1,700人を登録予定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(N-SAS BC06)」の共同研究として「乳がん患者コホート06(以下、コホート06)」、70歳以上の高齢乳がん患者300人を対象とする「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」および同200~400人を対象とする「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(N-SAS BC07)」共同研究として「乳がん患者コホート07(以下、コホート07)」をそれぞれ実施している。

NPO 瀬戸内乳がん事業包括的支援機構の瀬戸内乳がん登録におけるコホート研究との共同研究として「乳がん患者コホート瀬戸内(以下、コホート瀬戸内)」を行う。

本研究課題では上記4つのコホートを実施しているが、その他、単施設におけるコホート研究として、国立がん研究センター中央病院において手術を受ける全乳がん患者1,200人を対象に、「乳がん患者コホート研究 NCC(以下、コホート NCC)」を実施している。

以上、乳がん患者コホートは、コホート全体として6,000人超の登録を目標とする。

また、乳がん患者コホートの比較対照群として、一般住民を対象とするコホート研究を行う。さらに、研究に並行して、電話相談を主とする患者支援や研究班ウェブサイト制作などを実施し、それらを通じて研究成果や乳がんに関する情報の普及を行う。

2. 乳がん患者コホート研究

1) 対象

コホート05、コホート06、コホート07では、臨床試験に参加する女性乳がん患者それぞれ1,800人、800人、500人を目標登録数とする。コホート瀬戸内は2,000人を目標登録数とする。本研究課題外であるが、コホート NCC 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人を目標登録数としている。

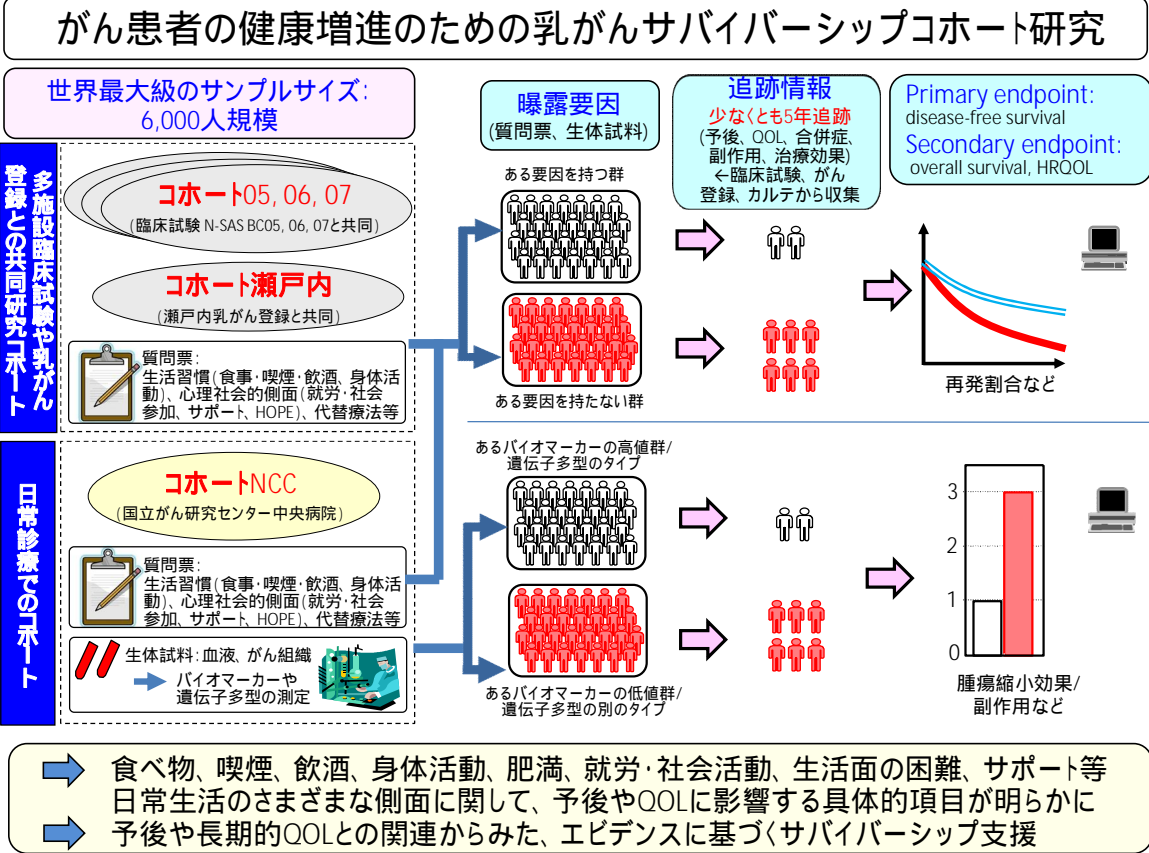


図1 乳がんサバイバーシップコホート研究の概要

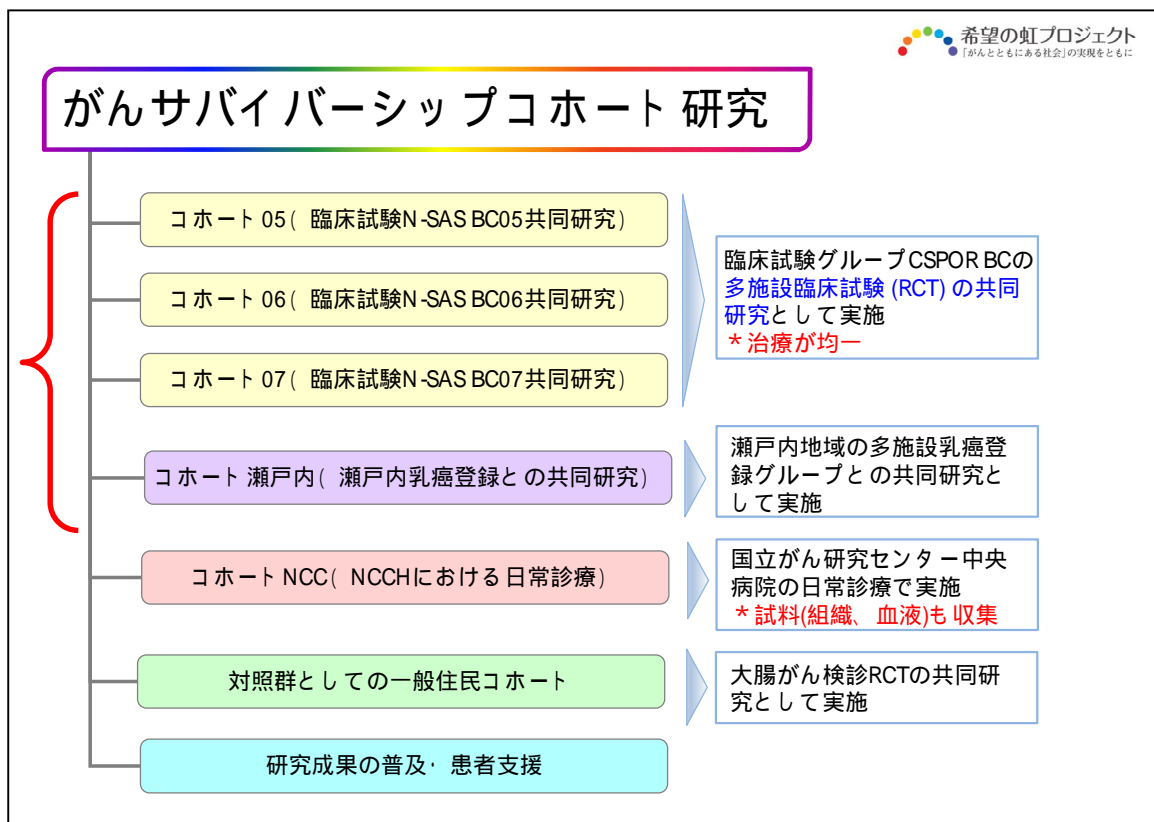


図2 乳がんサバイバーシップコホート研究に含まれる研究

2) 曝露要因の収集

各コホートの調査ポイントと収集するデータを図3に示す。無記名自記式の質問票から、生活習慣(食事、喫煙、飲酒、身体活動など)、心理社会的要因(ストレス、うつ、ソーシャルサポート、psychological well-being など)、相補代替療法の利用などについての情報を収集する。曝露要因は、コホート研究登録時のベースライン時のほか、術後のさまざまな時期に複数回、収集を行う。また、一部コホートに対しては、試料(血液、組織)の採取も行う。

コホート05、06、07については、質問票への回答をもって同意する。コホート瀬戸内については、主治医または Clinical Research Coordinator (臨床研究コーディネーター、以下 CRC)、看護師より説明を行い、文書での同意を得る。本研究課題外ではあるが、コホートNCCについては、血液および組織の採取も行うため、本研究専任のCRCが対象者に個別に説明を行い、文書での同意を得る。

3) Endpoint

Primary endpointは無病生存期間、secondary endpointsは全生存期間と 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 secondary endpoints とする。

追跡情報は、臨床試験、乳がん登録および診療録から収集されるデータを用いる。登録期間は各コホートによって異なるが、最初の対象者が登録されてから5~8年、予定追跡期間は最後の対象者が登録されてから3~10年である。乳がんサバイバーシップコホート全体としては、研究期間は2007年からの21年である。

4) サンプルサイズ設計

がん患者コホート研究の主要評価項目である無病生存期間に対する曝露要因の効果を検討するための解析について、検出力を求めた結果を下記表に示す。乳がんサバイバーシップコホートの対象者を曝露の値により2群に分け、非曝露群の5年無再発生存割合を45-90%、非曝露群に対し、曝露群が5%ないし10%再発リスクが減少する場合に必要なサンプルサイズを検出力80%として計算した。本研究では、実現可能性の点も考慮し、国立がん研究センター中央病院における乳がんコホートNCCの対象者数1,000人を目標としており、以下の表より1,000例、あるいは2,000例によってある程度の関連を検出することができる。

表. 80%の検出力を得るために必要なイベント数とサンプルサイズ

シナリオ				両群合わせた必要数		
5年無再発生存割合			曝露群の非曝露群に対するハザード比	イベント数	サンプルサイズ	
非曝露群	曝露群	曝露群と非曝露群の差			7年登録 5年追跡	7年登録 10年追跡
90%	95%	5%	0.49	67	550	358
85%	80%	5%	0.65	173	862	576
80%	85%	5%	0.73	318	790	790
75%	80%	5%	0.78	491	1,152	994
70%	75%	5%	0.81	684	1,646	1,186
65%	70%	5%	0.83	884	1,842	1,364
60%	65%	5%	0.84	1,084	2,002	1,520
60%	70%	10%	0.70	246	484	362
55%	65%	10%	0.72	296	520	398
50%	60%	10%	0.74	338	544	428
45%	55%	10%	0.75	377	556	450

しかしながら、乳がんにおいては、閉経前乳がんと閉経後乳がんを分けて解析する必要があること、罹患前の生活習慣で層別して解析することがあること、現在同時期に行われている世界的規模の研究が2,000～5,000人規模であることから、乳がんサバイバーシップコホート研究プロジェクト全体(5つのコホート全体)では、6,000人を目標対象者数とした。これにより、各コホートのみの解析及び、全国規模の解析の両方で異なる仮説を検討することができる。

5) 解析

生活習慣と予後との解析は、WCRF/AICR(World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research)のBreast Cancer Survivorshipに対するレビューに準じ、罹患前の生活習慣と予後、罹患後12か月以降の生活習慣と予後のそれぞれについて解析を行う。また、罹患後の生活習慣と予後の解析を行う際には、罹患前の生活習慣で調整を行った解析も実施する。これにより、罹患後の生活習慣の変化が予後に寄与するかどうかを調べることができる。

通常、コホート研究において曝露要因の情報を複数回収している場合、途中の曝露を解析に用いることには注意が必要である。これは、曝露イベントの間に途中の曝露がある場合(中間変数)、それを調整することによって曝露の本来の影響が正しく推定できない場合があるからである。たとえば、喫煙によって調子が悪くなり、次回の曝露要因情報収集時にはたばこをやめていて、最終的に胃がんになった場合、2回目測定時には非喫煙者(過去喫煙者)として取り扱われるため、非喫煙者のほうが肺がんになりやすいという結果になりかねない。したがって、このような要因については、長期喫煙者とまったく吸わない人を取り出して解析する、という単純な方法を用いる。一方、このような因果連鎖の途中にない場合には、時間依存性共変量として解析を行う。

3. 研究結果の普及とサバイバーシップ支援

本研究では、研究に並行して、サバイバーシップ支援や研究成果や乳がんに関する情報の提供を行う。

目的は、研究成果を対象者である乳がん患者やその家族、医療関係者等に加え、広く国民にもがんに関する情報普及することであり、普及を通じて、患者がより暮らしやすい社会、がんとともにある社会の実現を目指す。

本研究班における普及の取り組みの最大の特徴は、ソーシャルマーケティングの手法をがん患者支援に取り入れる点である。ソーシャルマーケティングとは、費用効果を重視し、徹底した市場調査に基づき商品等のプロモーションを行うマーケティング手法を、公衆衛生に取り入れ、一般市民への普及啓発を戦略的に行う取り組みであり、欧米では国の施策として積極的に活用され始めている。本分担研究では、実施にあたり、研究者だけでは不足するマーケティング、PR(パブリックリレーション)について、民間の実務者を研究協力者として加え、研究実施体制を確立した。分担研究における取り組みとして、(1)ウェブサイトや講演会などを中心とする患者・家族の普及啓発、(2)コールセンターを中心とする患者支援および情報ニーズの分析を行う。

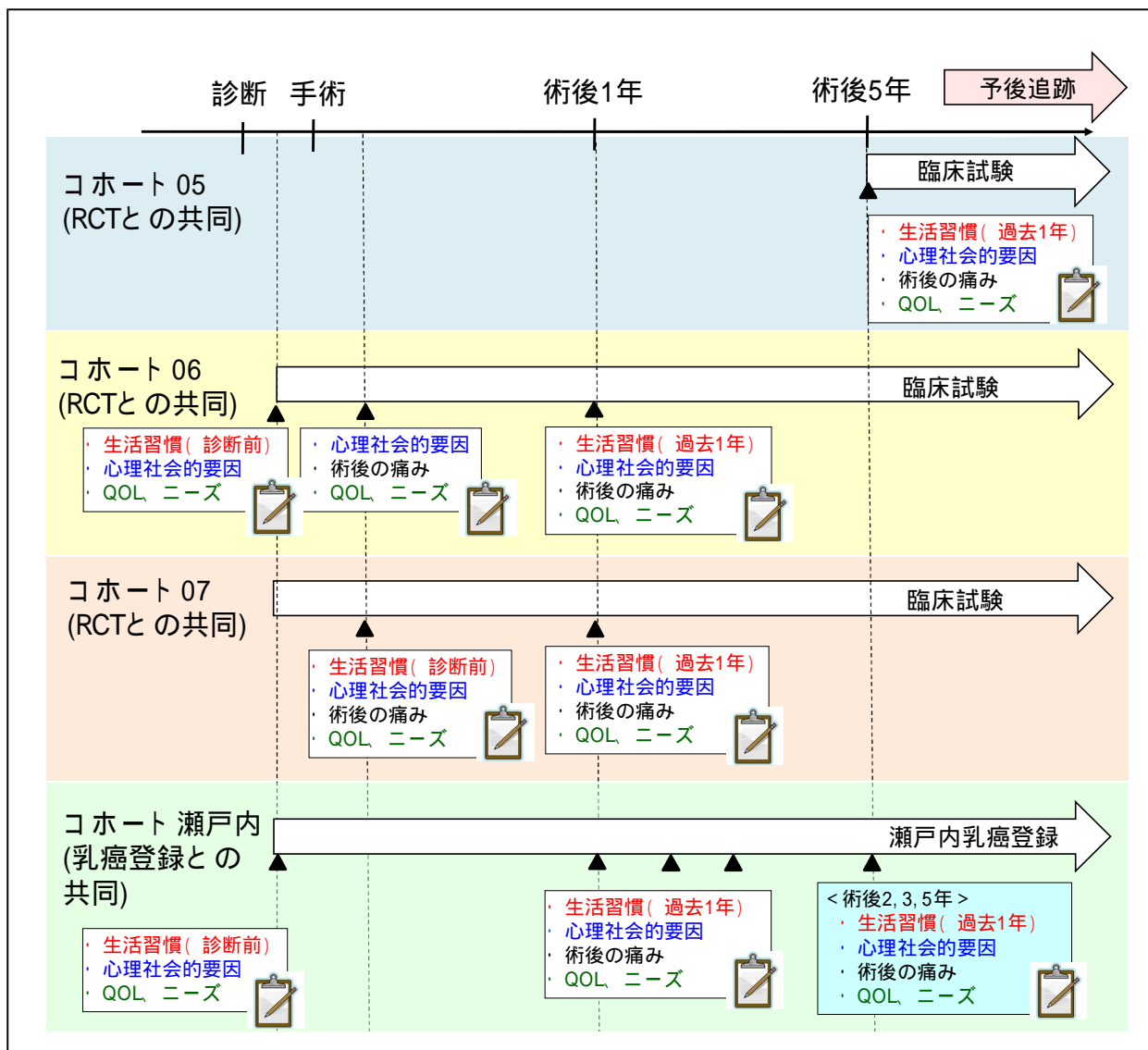


図3 調査ポイントと収集するデータ

(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て、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。また、患者や家族、医療従事者を対象とする講演会も開催している。ウェブサイトや講演会では、研究対象者のみならず、広く社会に研究成果を還元するため、研究成果に加え、最新知見のレビュー結果や予防に関する情報なども提供している。

C. 研究結果

表1に、乳がんサバイバーシップコホート研究の5つの患者コホートの概要および登録状況の進捗を、図4に3ヵ月ごとの登録推移図を示した。また表2に世界の主な乳がん患者コホート研究の概要(ランダム化比較試験を含む)を示した。

本研究は、前身となるH19年度がん臨床研究班からの継続で実施しており、今年度が3期目の第3年(9年目)となる。

以下、各テーマの結果を述べていく。

1. コホート05(表1の)

コホート05は2007年より登録を開始し、各施設の倫理審査委員会の承認のもと、全国120施設において対象者登録を行ってきた。共同研究である臨床試験の対象者登録終了したことに伴い、1,510人を登録しベースラインデータを得て、2014年3月に予後追跡期間に入った。最終的な有効回答率は94.8%である。

データマネジメント体制を整え、予後情報および臨床情報の収集を行っている。

2. コホート06(表1の)

コホート06は2008年より登録を開始し、各施設の倫理審査委員会の承認のもと、全国126施設において対象者登録を行ってきた。共同研究である臨床試験の対象者登録終了に伴い、735人を登録しベースラインデータを得て、2013年9月より予後追跡期間に入った。最終的な有効回答率は95.8%である。コホート06についても、データマネジメント体制を整え、予後情報および臨床情報の収集を行っている。

3. コホート07(表1の)

コホート07は2009年に登録を開始し、各施設の倫理審査委員会の承認のもと、全国124施設で登録を行ってきた。共同研究である臨床試験の対象者登録終了に伴い、311人を登録し、2015年9月より予後追跡期間に入った。最終的な有効回答率は95.4%である。コホート07についても、予後情報および臨床情報の収集を開始した。

表1 乳がん患者サバイバーシップコホート研究の概要と進捗

研究名称	共同研究となる臨床試験・コホート研究	対象	登録期間	進捗 (2018年3月31日現在)	H26年度 の 登録数	H27年度 の 登録数	H28年度 の 登録数
臨床試験・乳がん登録との共同研究コホート							
乳がん患者 コホート05	臨床試験N-SAS BC05 「閉経後乳がんの術後内分泌療法 5年終了患者に対する治療終了とア ナストロゾール5年延長のランダム化 比較試験」	臨床試験参加者 (閉経後、術後内 分泌療法5年終 了後時点)	2007年11月～ 2014年3月 登録完了 追跡中	・120施設のIRB承認 ・1,592人に質問票を配布、 1,510人から回答 (94.8%)			
乳がん患者 コホート06	臨床試験N-SAS BC06 「レト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」	臨床試験参加者 (閉経後、術前内 分泌療法予定)	2008年5月～ 2013年9月 登録完了 追跡中	・126施設のIRB承認 ・767人に質問票を配布、 735人から回答(95.8%)			
乳がん患者 コホート07	臨床試験N-SAS BC07 「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 スツマブ単剤と化学療法併用に 関するランダム化比較試験」	臨床試験参加者 (70歳以上の HER2陽性で根治 手術後)	2009年10月～ 2015年9月 登録完了 追跡中	・124施設のIRB承認 ・326人に質問票を配布、 311人から回答(95.4%)	+62人	+5人	-
乳がん患者 コホート瀬戸内 (SBCC)	コホート研究 「瀬戸内乳がんコホート研究 (SBCC)」	NPO瀬戸内乳腺 事業包括的支援 機構の参加施設 で治療を受ける 乳がん患者全員	2013年2月～ 対象者登録中	・16施設のIRB承認 ・1,679人を登録(同意取得) 1,479人の質問票回答	+453人	+384人	+287人
日常診療コホート(国立がん研究センター中央病院単施設)							
乳がん患者 コホートNCC		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	2010年11月～ 対象者登録中	・1,522人を登録(同意取得) 1,522人の試料 (血液と組織) 1,204人の質問票回答	+278人	+399人	+443人
乳がん患者コホート研究 全体			2007年11月 ～ 対象者登録中	5,757人 を登録し、 データ取得済み	+793人	+788人	+730人

4. コホート瀬戸内(表1の)

コホート瀬戸内は最も新しいコホートで2013年より登録を開始した。2017年3月末現在、瀬戸内地域の15施設において、倫理審査委員会の承認のもと、対象者登録を進めている。今年度も順調に登録数を増やし、新たに287人を登録し、合計1,679人から文書による研究参加の同意を得た。同意取得からのタイムラグがあるが、同意を得た研究参加者のうち1,479人から質問票有効回答が得られている。

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行う。

5. 乳がんサバイバーシップコホート全体(表1、2、図4)

本研究課題によるコホートはコホート05、06、07、瀬戸内の4つであるが、ここではコホートNCCを含めた乳がんサバイバーシップコホート全体について結果をまとめる。

3つのコホート(コホート05、06、07)が対象者登録を終了しており、H28年度末時点で登録中は2つの

コホート(コホート瀬戸内、コホートNCC)となった。

全体の登録数はH28年度末時点で5,757人となり、表2に示すように、世界最大規模のがん患者コホートとなった。また、将来的に世界の複数の乳がん患者コホート研究を合わせたプール解析を行うため、米国の世界最大規模の乳がん患者コホート研究(表2のPathways)との共同研究計画の策定を行い、各コホートの項目の共有を進めた。

すべてのコホートについて、質問票に回答した研究参加者へは、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。また、データに関しては、1年に2回データ・モニタリングを行うとともに、ベースラインデータの横断的解析を行っており、結果も順次公開している。

6. 研究成果の普及啓発と患者支援

がん患者のサバイバーシップ支援として、研究班ウェブサイト毎月1回ペースで更新し、研究の進捗や国内外の最新の知見の紹介を行っている。

表2 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. をもとにアップデート)

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	5,757	6,000

*Kushi et al. 2007 をもとに著者らが加筆

** 著者ら調べ(2016年3月末現在)

D. 考察

1. 今年度の研究成果

本研究は、前身となるH19年度がん臨床研究班からの継続で実施しており、今年度が3期目の第3年(9年目)となる。

乳がんサバイバーシップコホートの対象者登録は2007年11月から開始し、これまで5つのコホートを立ち上げた。3つのコホート(コホート05、コホート06、コホート07)については、2015年までに新規の対象者登録を終了し、追跡期間に移行した。それに伴い、データマネジメント体制を整え、臨床情報および予後情報の収集を開始した。

H28年度末現在、新規対象者の登録を行っているのはコホート瀬戸内のみとなった。コホート瀬戸内については、今年度も順調に登録を進め、目標登録数を上回る287人から新たに研究参加の同意を得てベースラインデータの収集を行った。

本研究課題外の1つのコホート(コホートNCC)を加えた乳がんサバイバーシップコホート全体では、今年度730人を登録し、H28年度末時点で合計登録数5,757人となった。登録数5,757人は、世界最大規模のがん患者コホートといえる。本研究では、さらに登録を進め、6,000人超と世界最大のコホートを目指す。

現時点でも世界最大規模のがん患者コホートとなったが、登録数を増やすことにより、より小さい効果の有無や日本人女性における肥満など分布の少ない要因の検討も可能となり、さらに良質な研究結果が得られる。イソフラボン摂取と乳がん発症との負の関連は、大豆製品の摂取が多いアジア人女性でみとめられてきたことや、最近の報告では、日本人女性において閉経前乳がんと肥満(BMI)との間に正の関連がみられ、欧米人女性と逆の結果が示された(Wada et al. Ann Oncol 2014;25(2):519-24)ことなどからも、十分な対象者数を確保し、日本人女性で研究結果を出していくことが期待される。

また、本研究では、将来的に世界の複数の乳がん

患者コホート研究を合わせたプール解析を行うため、主たる世界の乳がん患者コホートの共同研究の準備を進めている。本研究単独の解析結果に加え、世界の乳がん患者コホートと合わせた解析を行うことにより、さらに多くの質の高い研究成果を世界に発信していくことが可能となる。

2. 研究から得られる示唆と今後の活用

コホート05、06、07を多施設臨床試験の共同研究として、コホート瀬戸内を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全国規模で確保しやすい点、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正確に行える点があげられる。

しかし、問題点として、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、本研究課題外であるが、単施設での試料の採取も含めたコホート研究として、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を対象とするコホートNCCを実施することとした。コホート研究NCCでは、コホート研究と同様の仮説の検証に加え、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可能となる。コホートNCCはすでに日常診療に組み込まれており、着実な対象者登録と試料採取が今後も期待できる。

本研究の研究期間内における成果として、複数のコホートによる乳がん患者6,000人以上のベースラインデータがすでに得られており、横断的解析を進めていることがあげられる。

本研究では、登録終了後5年間を追跡期間としているが、コホート07は2017年10月末に、コホート05は2017年12月末に追跡期間終了を予定している。追跡期間終了後は、対象者の予後情報(再発、死亡、長期的QOLなど)が利用可能となるため、食事や身体活動、心理社会的要因など様々な要因と予後との

関連の検討が行える。

追跡結果と各要因の関連の検討により、乳がん患者が再発を防ぐためにどのような療養生活を送ればいいのか、具体的な項目が明らかになり、再発予防のための生活指針を作成することが可能となる。現在でも患者や家族の多くが再発防止の情報を求め、食事や代替療法など様々な自己流の努力を行っていることから、予後改善に真に効果のある生活習慣が明らかになれば、患者において喜びをもって取り入れられることが期待される。がん予防施策では禁煙や身体活動など予防要因が明らかになっていても一般市民の実践に結びつかないことが課題であるが、再発予防施策に関しては、本研究で再発予防要因が明らかになればすぐに患者に実践されることが期待され、即効かつ広い普及効果が見込まれる。

また、本研究では、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ている。追跡結果と各要因の関連の検討により、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り、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。また、改善効果の大きさが数値として示せるため、サバイバーシップ支援施策において、限られた予算でより効果的な支援を行うための配分の根拠としても活用できる。

本研究成果の普及に関しては、国際的には、国際誌や国際学会で報告するとともに、山本研究代表者が *revuwer* を務める先述の国際的指針 (Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective) においても改訂の際などに、本研究成果も組み込んでいく。国内についても、論文や学会発表、講演会を通じて医療関係者や研究者などに広げていくとともに、山本研究代表者および平研究分担者が作成委員を務める「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編(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(同)」を通じて発信する。

また、乳がん患者およびその家族、一般国民向けの研究班ウェブサイト「希望の虹プロジェクト (<http://rok.ncc.go.jp>)」において、研究成果の積極的な提供を今後も継続していく。

E. 結論

本研究は、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としている。

今年度は、対象者登録が終了した 3 つのコホートおよびについて、予後情報情報および臨床情報の収集・データベース化の体制を整え、情報の収集を開始した。対象者登録中の 1 つのコホートについては、目標を上回るペースで登録を進め、今年度新たに 287 人を登録した。

5 つのコホートをあわせた乳がんサバイバーシップコホート全体では、合計 5,757 人を登録し、ベースラインデータを収集した。

来年度以降も引き続き対象者登録を進めるとともに、予後を用いた解析を行い、成果を患者や家族、医療関係者等に発信していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) 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. 2017 (in press)

- 2) 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.
- 3) 山本精一郎, 溝田友里. J-STARTならびに最近の新しい臨床研究について. 腫瘍内科 2016;18(3):247-51.
- 4) 溝田友里, 山本精一郎. 食生活と乳癌. 乳癌の臨床 2016;31(3):167-73.

【書籍】

- 1) 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.
- 2) 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 (in press)
- 3) 山本精一郎, 溝田友里. 4.一次予防. 乳癌の基礎と臨床 改訂版. 医薬ジャーナル社 pp.251-7. 2017.
- 4) 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 2016 年度版. 日本乳癌学会(編). 金原出版. 2016.

2. 学会発表

- 1) 河田 健吾, 平成人, 土井原 博義, 野上 智弘, 岩本 高行, 元木 崇行, 枝園 忠彦, 松岡 順治, 溝田友里, 山本精一郎. 乳がん初期治療後の運動介入プログラムが、長期的な身体活動性に及ぼす影響を検証するランダム化比較試験. 第24回日本乳癌学会総会 2016.6. 東京, 日本.
- 2) Kawada K, Taira N, Minami H, Doihara H,

Ogasawara Y, Takabatake D, Yoshitomi S, Kiyoto S, Yamamoto S, Mizota Y, Oka K. Influence of exercise or educational programs on long-term physical activity by patients after surgery for primary breast cancer: a randomized trial. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016.12. TX, USA.

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

. 分担研究報告

乳がんサバイバーシップコホート 05、06、07 の研究計画概要と進捗

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

岩瀬 拓士 がん研究会有明病院乳腺センター

岩田 広治 愛知県がんセンター中央病院乳腺科部

大橋 靖雄 中央大学理工学部人間総合理工学科

澤木 正孝 愛知県がんセンター中央病院乳腺科部

向井 博文 国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科

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。

本分担研究では、術後 5 年経過時点の乳がん患者 2,500 人を登録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」の共同研究として、「コホート 05」、術前の乳がん患者 1,200 人を登録予定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」の共同研究として「コホート 06」、70 歳以上の高齢乳がん患者 300 人を対象とする「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」および同 200 ~ 400 人を対象とする「HER2 陽性的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」の共同研究として「コホート 07」をそれぞれ実施している。

コホート 05 は 2007 年 11 月に、コホート 06 は 2008 年 5 月に、コホート 07 は 2009 年 10 月に、それぞれ対象者の登録を開始し、2014 年 3 月、2013 年 9 月、2015 年 9 月(同順)に新規登録を完了し、追跡期間に入っている。今年度は、今年度は予後情報および臨床情報の収集・データベース化の体制を整え、情報の収集を開始した。来年度は 2 つのコホートについて追跡期間終了となるため、予後情報を用いた各要因との関連の検討を開始する。

A. 研究目的

罹患者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⁾。

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¹¹⁾。

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(・無職)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>
- 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

乳がんサバイバーシップコホートは計5つのコホートから成るが、本研究課題ではそのうち4つのコホートを実施している。

本分担研究では、乳がん患者に対する治療法の評価を行う多施設共同臨床試験との共同研究として下記3つの乳がん患者の大規模コホートを実施する。

研究名称: 乳がんサバイバーシップコホート研究 05 (以下、コホート 05)

研究名称: 乳がんサバイバーシップコホート研究 06 (以下、コホート 06)

研究名称: 乳がんサバイバーシップコホート研究 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 年開始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、臨床試験に登録された乳がん患者(80 歳以下)のうち、本研究に同意を得られた患者とする(目標登録数 1,800 人)。質問票への回答をもって本研究への参加同意とする。

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(食事、喫煙、飲酒、身体活動など)、心理社会的要因(ストレス、うつ、ソーシャルサポート、psychological well-being など)、代替療法の利用などである。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。

生活習慣については、調査時点である術後 5 年時点で、過去 1 年間の平均的な生活習慣について尋ね、心理社会的要因や QOL については回答時点について尋ねる。



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 7 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 12 年とする。

5) 解析方法

質問票に回答した研究参加者の集団をコホートとし、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後、QOL に関する情報など)とリンクさせることによって、質問票の各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、臨床試験に登録された乳がん患者(75 歳以下)のうち、本研究への同意が得られた患者とする(目標登録数 800 人)。質問票への回答をもって本研究への参加同意とする。

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、対象者に担当医師または臨床研究コーディネーター(CRC)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(食事、喫煙、飲酒、身体活動など)、心理社会的要因(ストレス、うつ、ソーシャルサポート、psychological well-being など)、代替療法の利用などである。

術前の 1 回目調査では乳がん罹患前の生活習慣について、術後 1 年の 3 回目調査では術後の生活習慣について尋ねる。心理社会的要因や QOL については各調査時点について尋ねる。術後 8 週以内の 2 回目調査は、QOL を中心とする分量の少ない質問票とする。

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

質問票に回答した研究協力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。

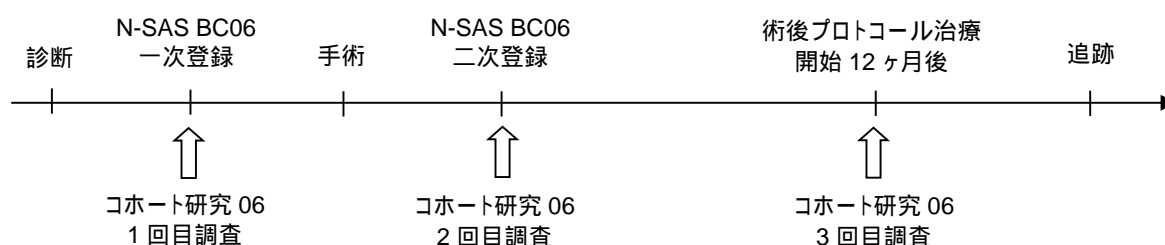


図 2 コホート 06 調査時期

3. コホート 07

1) 対象

CSPOR が実施主体となる、2009 年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および N-SAS BC07 観察研究に登録される乳がん患者 (いずれも 70 歳以上 81 歳未満) のうち、本研究への同意が得られた患者とする (目標登録数両研究合計で 500 人)。質問票への回答をもって本研究への参加同意とする。

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、対象者に担当医師または CRC 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)。

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 (食事、喫煙、飲酒、身体活動など)、心理社会的要因 (ストレス、うつ、ソーシャルサポート、psychological well-being など)、代替療法の利用などである。

術後 8 週以内の 1 回目調査では乳がん罹患前の生活習慣について、術後 1 年の 2 回目調査では術後の生活習慣について尋ねる。心理社会的要因や QOL については各調査時点について尋ねる。

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 BC07 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 3 年とし、研究期間は最長 8 年とする。

5) 解析方法

質問票に回答した研究協力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。

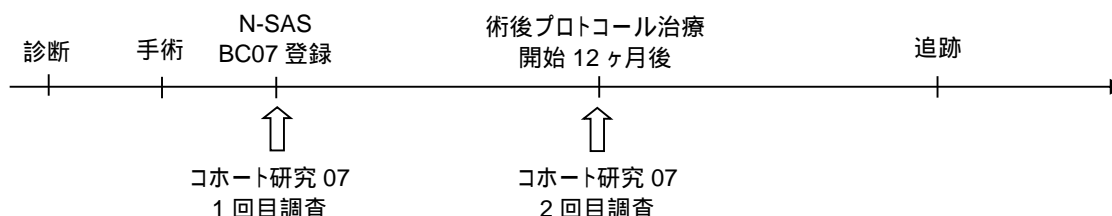


図 3 コホート 07 調査時期

(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

以下順に、コホート 05、06、07 の対象者の登録進捗について示す。

1. コホート 05

表 1 に質問票配布数および有効回答者数、表 2 に施設別有効回答者数、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、表 1 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、2014 年 3 月に新規対象者登録を終了した。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臨床試験 N-SAS BC05 に参加している 120 施設において、倫理審査委員会での審査を経て、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、臨床試験参加者 1,592 人に質問票を配布し、1,510 人から有効回答が得られている(有効回答割合 94.8%)。

新規対象者登録終了後は、予後データおよび臨床情報データの収集体制とデータベースを整え、予後追跡期間として、予後情報の収集を行っている。

表 1 コホート 05 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	未回収者数 ¹⁾	不適格者数
1604	1592	1510	1510	82	12

¹⁾未回収者数(82件)内訳:

待機中0件、リマインド中13件、回収不可67件*、未記入質問票回収(非同意)2件

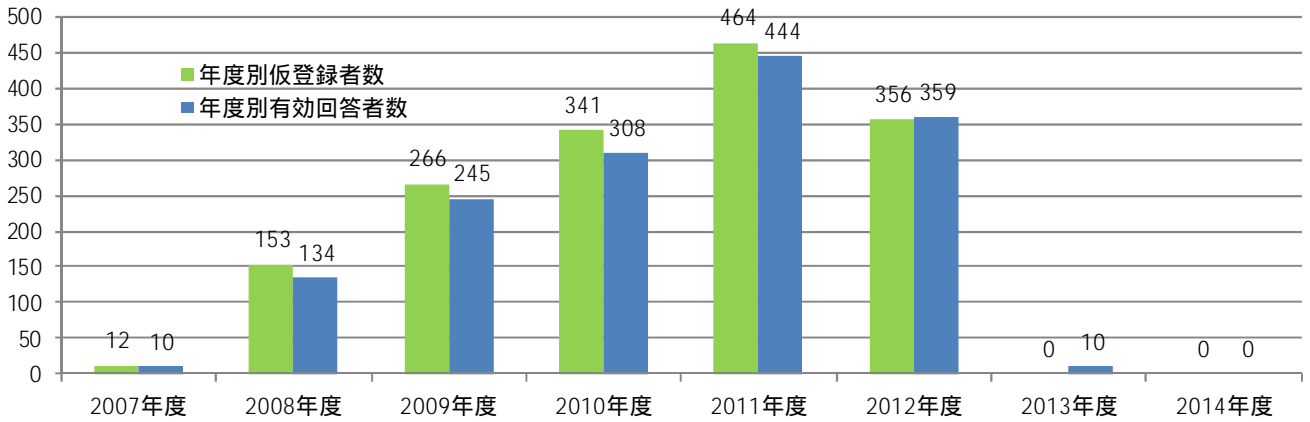


図4 コホート05 年度別登録推移図

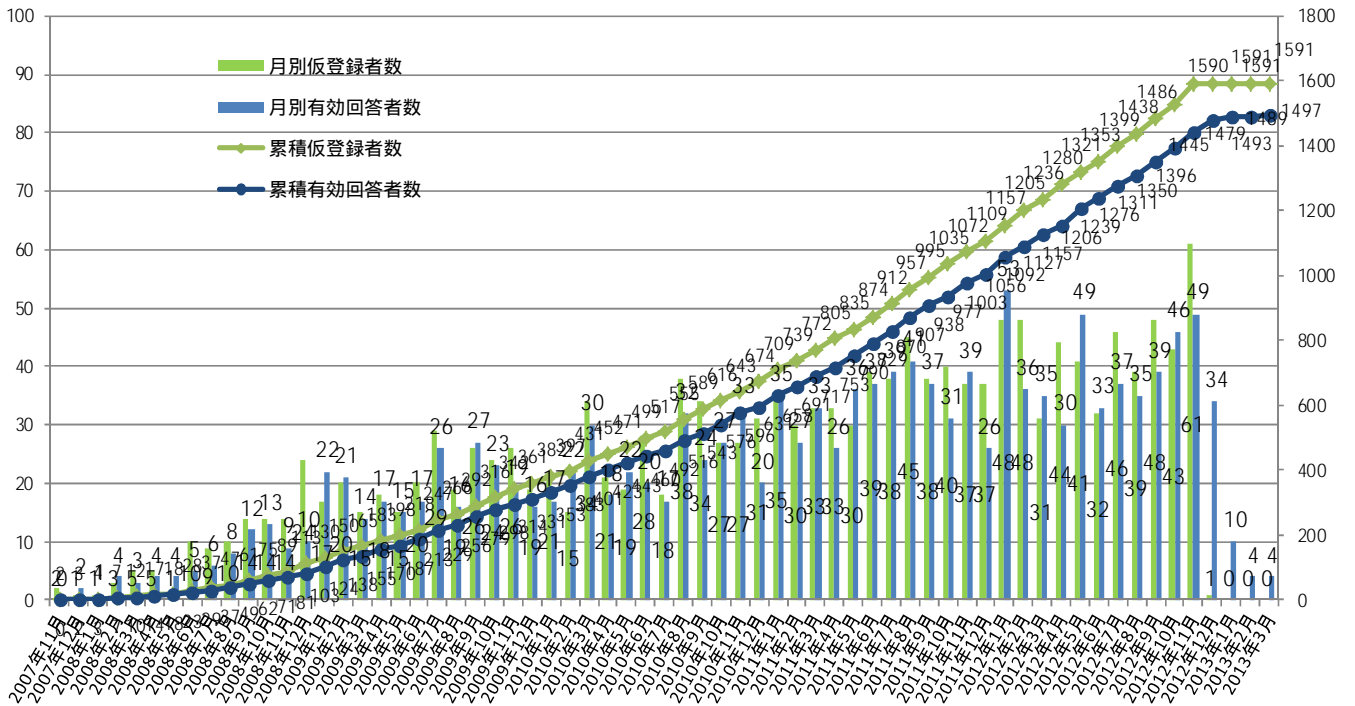


図5 コホート05 月別登録推移図

表2 コホート05 施設別登録者(有効回答者)数

施設	登録数	%	施設	登録数	%
公益財団法人がん研究会有明病院	330	21.85	宮良クリニック	5	0.33
広島市立広島市民病院	82	5.43	呉医療センター	4	0.26
埼玉県立がんセンター	53	3.51	熊本大学医学部附属病院	4	0.26
群馬県立がんセンター	51	3.38	岡山大学医学部附属病院	3	0.20
愛知県がんセンター中央病院	49	3.25	JA北海道厚生連帯広厚生病院	3	0.20
名古屋医療センター	48	3.18	大阪労災病院	3	0.20
自治医科大学附属病院	46	3.05	群馬大学医学部附属病院	3	0.20
弘前市立病院	37	2.45	青森市民病院	3	0.20
社会保険久留米第一病院	36	2.38	市立堺病院	2	0.13
聖路加国際病院	31	2.05	三重県立総合医療センター	2	0.13
名古屋市立大学病院	28	1.85	財団法人甲南病院	2	0.13
北海道がんセンター	26	1.72	健康保険人吉総合病院	2	0.13
四国がんセンター	25	1.66	西群馬病院	2	0.13
北海道大学医学部附属病院	25	1.66	北九州市立医療センター	2	0.13
国立がん研究センター中央病院	21	1.39	三井記念病院	2	0.13
大阪医療センター	21	1.39	松下記念病院	2	0.13
九州がんセンター	21	1.39	新潟県立中央病院	2	0.13
広島市立安佐市民病院	20	1.32	市立秋田総合病院	1	0.07
足利赤十字病院	19	1.26	公立那賀病院	1	0.07
関西労災病院	19	1.26	西神戸医療センター	1	0.07
八尾市立病院	18	1.19	名古屋第二赤十字病院	1	0.07
豊橋市民病院	18	1.19	岩手県立中央病院	1	0.07
伊勢崎市民病院	17	1.13	済生会新潟第二病院	1	0.07
京都桂病院	16	1.06	青森県立中央病院	1	0.07
安城更生病院	16	1.06	近畿大学医学部附属病院	1	0.07
静岡県立総合病院	16	1.06	関西医科大学附属枚方病院	1	0.07
博愛会相良病院	15	0.99	JA広島総合病院	1	0.07
藤田保健衛生大学病院	15	0.99	福井県済生会病院	1	0.07
札幌こども乳癌クリニック	15	0.99	にゅうわ会及川病院	1	0.07
函館五稜郭病院	14	0.93	福岡大学病院	1	0.07
大阪警察病院	13	0.86	KKR札幌医療センター斗南病院	1	0.07
熊本市立熊本市市民病院	12	0.79	浦添総合病院	1	0.07
福井県立病院	12	0.79	別府医療センター	1	0.07
静岡県立静岡がんセンター	12	0.79			
うえお乳腺外科	12	0.79		1510	100
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	0.66			
手稲溪仁会病院	10	0.66			
大垣市民病院	9	0.60			
神奈川県立がんセンター	9	0.60			
公立学校共済組合中国中央病院	9	0.60			
聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院	9	0.60			
りょうクリニック	9	0.60			
京都第一赤十字病院	9	0.60			
JA静岡厚生連静岡厚生病院	8	0.53			
昭和伊南総合病院	8	0.53			
大阪プレストクリニック	8	0.53			
豊川市民病院	7	0.46			
りんくう総合医療センター	7	0.46			
広島大学病院	7	0.46			
米子医療センター	6	0.40			
がん・感染症センター都立駒込病院	6	0.40			
金沢大学医学部附属病院	6	0.40			
東京共済病院	6	0.40			
静岡市立清水病院	6	0.40			
大阪医科大学附属病院	6	0.40			
さいたま赤十字病院	5	0.33			
東海大学医学部附属病院	5	0.33			
相原病院	5	0.33			
一宮市立市民病院	5	0.33			
JA北海道厚生連旭川厚生病院	5	0.33			
市立貝塚病院	5	0.33			
浜松医科大学医学部附属病院	5	0.33			
熊本赤十字病院	5	0.33			

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3に、施設別登録者(有効回答者)数を表4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、2013年9月に新規対象者登録を終

了した。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臨床試験N-SAS BC06に参加している126施設において、倫理審査委員会での審査を経て、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、臨床試験参加者767人に質問票を配布し、735人から有効回答が得られている(有効回答割合95.8%)。

今年度は予後データおよび臨床情報データの収集体制とデータベースを整え、臨床情報の収集と整理を行った。

表3 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 ¹⁾	不適格者数 ²⁾
1回目	768	767	735		32	1
2回目	692	692	638	754	54	0
3回目	631	631	595		36	0

1回目質問票

¹⁾未返送者数(32件)内訳:

待機中0件、リマインド中4件、回収不可25件^{*}、未記入質問票回収(非同意)1件、回収後データ使用不可希望2件

2回目質問票

¹⁾未返送者数(54件)内訳:

リマインド中19件、回収不可35件^{*}

3回目質問票

¹⁾未返送者数(36件)内訳:

待機中1件、リマインド中24件、回収不可11件^{*}

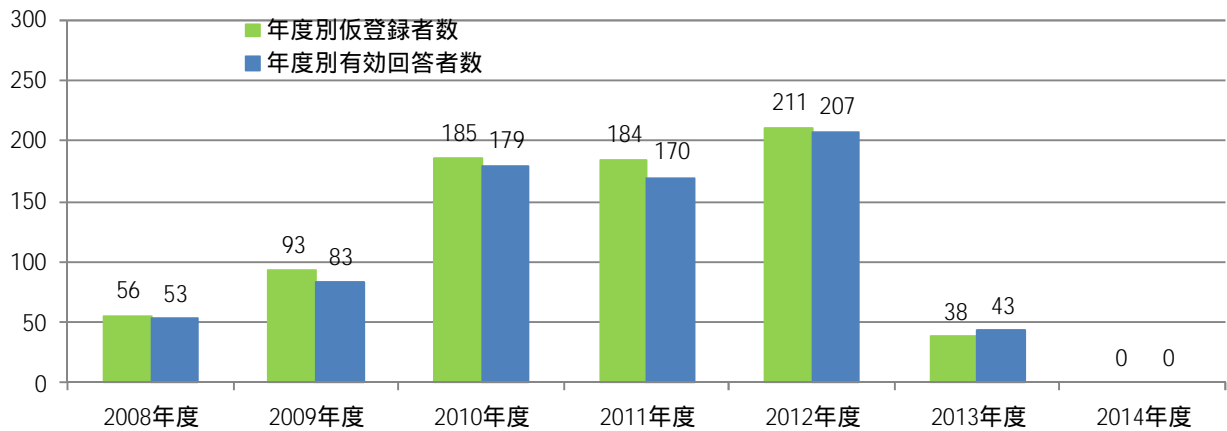


図6 コホート06 年度別登録推移図(1回目調査)

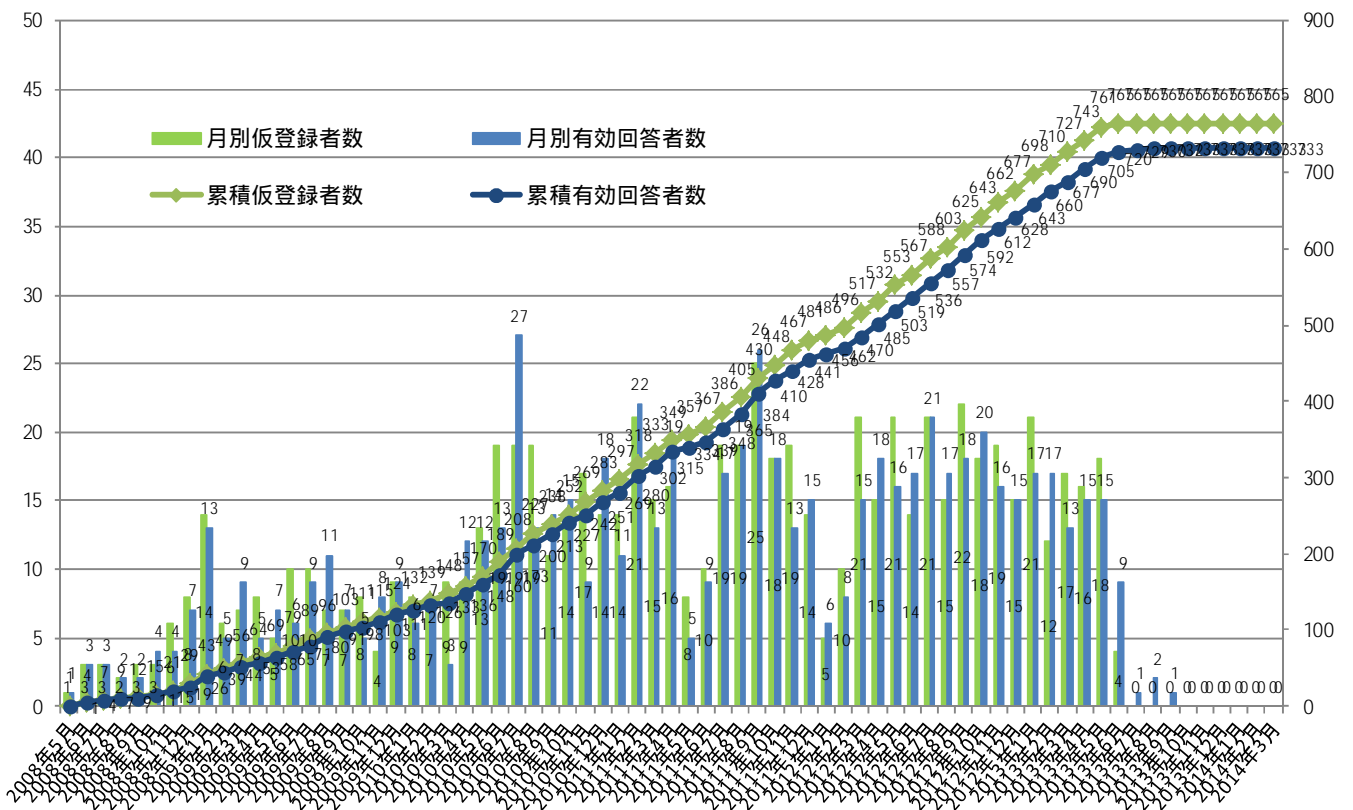


図7 コホート06 月別登録推移図(1回目調査)

表4 コホート06 施設別登録者（有効回答者）数（1回目調査）

施設	登録数	%	施設	登録数	%
愛知県がんセンター中央病院	61	8.12	大阪労災病院	2	0.27
財団法人癌研究会明病院	57	7.59	公立那賀病院	2	0.27
千葉県がんセンター	54	7.19	三井記念病院	2	0.27
弘前市立病院	53	7.06	大阪府済生会富田林病院	2	0.27
広島市立広島市民病院	51	6.79	久留米大学病院	2	0.27
群馬県立がんセンター	48	6.39	金沢大学附属病院	2	0.27
JA北海道厚生連旭川厚生病院	30	3.99	青森市民病院	2	0.27
北海道がんセンター	20	2.66	石川県立中央病院	2	0.27
自治医科大学附属病院	18	2.4	東北公済病院	2	0.27
兵庫医科大学病院	17	2.26	横浜旭中央総合病院	2	0.27
大阪医療センター	16	2.13	札幌医科大学附属病院	2	0.27
りんくう総合医療センター	15	2	安城更生病院	2	0.27
九州がんセンター	15	2	那覇西クリニック	2	0.27
博愛会相良病院	14	1.86	健康保険人吉総合病院	1	0.13
手稲溪仁会病院	14	1.86	名古屋市立東部医療センター東市民病院	1	0.13
新潟県立中央病院	14	1.86	函館中央病院	1	0.13
岩手医科大学附属病院	14	1.86	香川県立中央病院	1	0.13
名古屋市立大学病院	12	1.6	北九州市立医療センター	1	0.13
青森県立中央病院	12	1.6	千葉大学医学部附属病院	1	0.13
名古屋大学医学部附属病院	11	1.46	聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院	1	0.13
函館五稜郭病院	11	1.46	兵庫県立塚口病院	1	0.13
熊本大学医学部附属病院	10	1.33	横浜市立大学附属病院	1	0.13
医療法人社団神鋼会神鋼病院	10	1.33	近畿大学医学部附属病院	1	0.13
北海道大学病院	9	1.2	小牧市民病院	1	0.13
中頭病院	9	1.2	名古屋セントラル病院	1	0.13
八尾市立病院	8	1.07	高崎総合医療センター	1	0.13
国立がん研究センター東病院	8	1.07	福岡県済生会福岡総合病院	1	0.13
兵庫県立がんセンター	7	0.93			
東京都立駒込病院	7	0.93		751	100
筑波大学臨床医学系	7	0.93			
済生会新潟第二病院	6	0.8			
神奈川県立がんセンター	5	0.67			
広島市立安佐市民病院	5	0.67			
静岡県立総合病院	5	0.67			
群馬大学医学部附属病院	5	0.67			
西神戸医療センター	4	0.53			
三重県立総合医療センター	4	0.53			
広島大学病院	4	0.53			
京都桂病院	4	0.53			
関西医科大学附属枚方病院	4	0.53			
大阪警察病院	3	0.4			
岡山大学病院	3	0.4			
社会保険久留米第一病院	3	0.4			
四国がんセンター	3	0.4			
市立堺病院	3	0.4			
東京女子医科大学東医療センター	3	0.4			
日本海総合病院	3	0.4			
伊勢崎市民病院	3	0.4			
静岡県立静岡がんセンター	3	0.4			
済生会兵庫県病院	3	0.4			
西群馬病院	3	0.4			

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)の1回目調査、術後1年時点の2回目調査の計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5に、施設別登録者(有効回答者)数を表6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、2015年9月に登録を終了した。

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2015年3月末現在、臨床試験N-SAS BC07に参加する124施設において、倫理審査委員会での審査申請を経て、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326人をコホート07に質問票を配布し、うち311人から有効回答が得られている(有効回答割合95.4%)。

対象者の新規登録は終了したが、術後1年時点でも調査を実施するため、今年度も質問票の配布と回収を行い、終了した。また、情報および臨床情報の収集体制を整え、それらの情報の収集を行った。

表5 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 ¹⁾	不適格者数 ²⁾
1回目	328	326	311	313	15	2
2回目	243	242	231		11	1

1回目質問票

¹⁾未返送者数(15件)内訳:

リマインド中2件、回収不可13件

²⁾不適格者数(2件)内訳:

2回目質問票

¹⁾未返送者数(11件)内訳:

リマインド中6件、回収不可5件

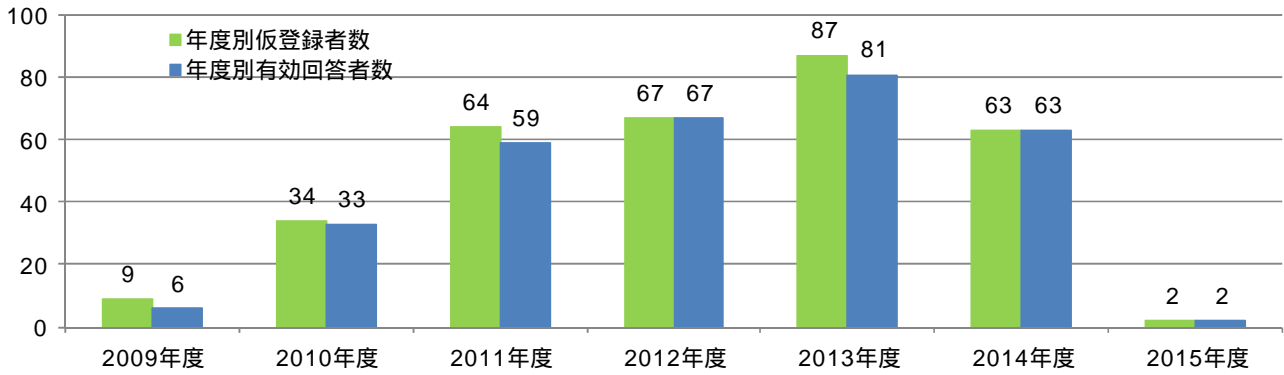


図8 コホート07 年度別登録推移図(1回目調査)

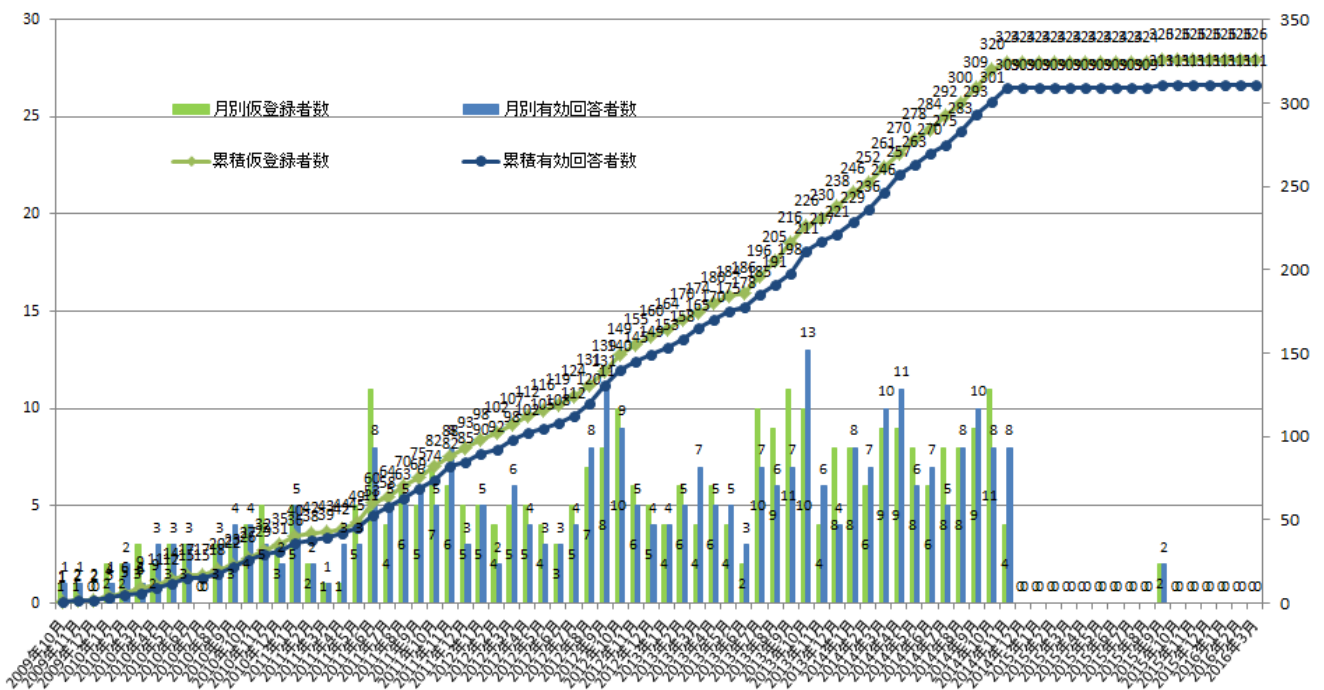


表6 コホート07 施設別登録者（有効回答者）数（1回目調査）

施設	登録数	%	施設	登録数	%
さいたま赤十字病院	17	5.52	金沢大学医学部附属病院	2	0.65
愛知県がんセンター中央病院	14	4.55	伊勢崎市民病院	2	0.65
北海道がんセンター	11	3.57	群馬大学医学部附属病院	2	0.65
静岡県立総合病院	10	3.25	札幌医科大学附属病院	2	0.65
博愛会相良病院	9	2.92	広島市立安佐市民病院	2	0.65
自治医科大学附属病院	9	2.92	JA北海道厚生連旭川厚生病院	2	0.65
公益財団法人がん研究会有明病院	8	2.60	藤田保健衛生大学病院	2	0.65
青森市民病院	7	2.27	京都桂病院	2	0.65
大阪医療センター	7	2.27	福岡大学病院	2	0.65
名古屋市立大学病院	7	2.27	県立広島病院	2	0.65
群馬県立がんセンター	6	1.95	市立四日市病院	2	0.65
社会保険久留米第一病院	6	1.95	福岡県済生会福岡総合病院	2	0.65
大阪市立大学医学部附属病院	6	1.95	太田記念病院	2	0.65
大阪プレストクリニック	6	1.95	大崎市民病院	2	0.65
筑波大学附属病院	6	1.95	東札幌病院	2	0.65
聖マリアンナ医科大学病院	6	1.95	昭和伊南総合病院	1	0.32
国立がん研究センター東病院	5	1.62	県西部浜松医療センター	1	0.32
浜松医科大学医学部附属病院	5	1.62	大阪労災病院	1	0.32
埼玉県立がんセンター	5	1.62	大阪医科大学附属病院	1	0.32
済生会兵庫県病院	5	1.62	東海大学医学部附属病院	1	0.32
うえお乳腺外科	5	1.62	大垣市民病院	1	0.32
静岡市立清水病院	4	1.30	関西医科大学附属枚方病院	1	0.32
八尾市立病院	4	1.30	近畿大学医学部附属病院	1	0.32
九州がんセンター	4	1.30	豊川市民病院	1	0.32
兵庫県立がんセンター	4	1.30	岡山医療センター	1	0.32
がん・感染症センター都立駒込病院	4	1.30	大阪大学医学部附属病院	1	0.32
四国がんセンター	4	1.30	杏林大学医学部附属病院	1	0.32
虎の門病院	4	1.30	東京大学医学部附属病院	1	0.32
岩手医科大学附属病院	4	1.30	新潟県立中央病院	1	0.32
JA広島総合病院	4	1.30	久留米大学病院	1	0.32
兵庫医科大学病院	4	1.30	那覇西クリニック	1	0.32
千葉県がんセンター	4	1.30	日本海総合病院	1	0.32
大阪府立成人病センター	4	1.30	西群馬病院	1	0.32
名古屋大学医学部附属病院	3	0.97	名古屋セントラル病院	1	0.32
弘前市立病院	3	0.97	はしづめクリニック	1	0.32
三重大学医学部附属病院	3	0.97	松山赤十字病院	1	0.32
青森県立中央病院	3	0.97	手稲溪仁会病院	1	0.32
岡山大学病院	3	0.97	KKR札幌医療センター 斗南病院	1	0.325
広島大学病院	3	0.97	千葉大学医学部附属病院	1	0.325
広島市立広島市民病院	3	0.97			
東大阪市立総合病院	3	0.97			
札幌ことに乳腺クリニック	3	0.97			
新潟市民病院	3	0.97			
大分県立病院	2	0.65			
済生会新潟第二病院	2	0.65			
香川県立中央病院	2	0.65			
北村山公立病院	2	0.65			
北海道大学病院	2	0.65			
熊本大学医学部附属病院	2	0.65			
りんくう総合医療センター	2	0.65			
相原病院	2	0.65			
				308	100

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の臨床情報および予後情報の収集を進めた。

対象者は広く全国から登録されているが、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。

新規対象者の登録を終了しているため、ベースラインデータのクリーニングを進めるとともに、予後情報および臨床情報の収集体制を整え、それら情報の収集を行った。

コホート05は2017年12月末に、コホート06は2023年5月末に、コホート07は2017年10月末にそれぞれ追跡期間を終了となる。来年度以降は、予後情報を用い、食事や喫煙、飲酒、身体活動などの生活習慣、代替療法の利用、心理社会的要因などと予後との関連について検討を開始する。

E. 結論

本分担研究では、臨床試験N-SAS BC05、N-SAS BC06、N-SAS BC07に登録される女性乳がん患者各2,500人、1,200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。

コホート05は2014年3月に、コホート06は2013年9月に、コホート07は2015年9月にそれぞれ新規登録を完了したため、今年度は予後情報および臨床情報の収集を行った。コホート05は2017年12月末に、コホート06は2023年5月末に、コホート07は2017年10月末にそれぞれ追跡期間を終了となるため、来年度以降は、各要因と予後との関連について検討を開始する。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) 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. 2017 (in press)
- 2) 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.
- 3) 山本精一郎, 溝田友里. J-STARTならびに最近の新しい臨床研究について. 腫瘍内科 2016;18(3):247-51.
- 4) 溝田友里, 山本精一郎. 食生活と乳癌. 乳癌の臨床 2016;31(3):167-73.

【書籍】

- 1) 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. (in press)
- 2) 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 (in press)
- 3) 山本精一郎, 溝田友里. 4.一次予防. 乳癌の基礎と臨床 改訂版. 医薬ジャーナル社 pp,251-7(in press)

2. 学会発表

- 1) 河田 健吾, 平 成人, 土井原 博義, 野上 智弘, 岩本 高行, 元木 崇行, 枝園 忠彦, 松岡 順治, 溝田 友里, 山本 精一郎. 乳がん初期治療後の運動介入プログラムが、長期的な身体活動性に及ぼす影響を検証するランダム化比較試験. 第24回日本乳癌学会総会 2016.6. 東京, 日本.

- 2) Kawada K, Taira N, Minami H, Doihara H, Ogasawara Y, Takabatake D, Yoshitomi S, Kiyoto S, Yamamoto S, Mizota Y, Oka K. Influence of exercise or educational programs on long-term physical activity by patients after surgery for primary breast cancer: a randomized trial. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016.12. TX, USA.

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

乳がんコホート瀬戸内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

平 成人 岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

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」を実施する。調査は術前の登録時、術後1 年、2 年、3 年、5 年の計5 回実施する。

対象者登録は2013 年2 月から開始し、16 施設で実施している。今年度は新たに287 人を登録し、合計1,679 人から文書による同意を得、ベースラインデータを収集した。質問票に回答した研究参加者にはひとりひとりの回答をもとに作成した栄養計算結果票を返却している。

来年度以降も引き続き対象者登録を進めるとともに、データの収集を行う。

A. 研究目的

罹患者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年にようや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、それでも「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⁾。

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¹¹⁾。

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(・無職)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とする。

また、乳がん患者コホートの比較対照群として一般住民コホート研究を実施する。さらに、術前、術後の各時点での情報や支援へのニーズについても検討を行う。さらに、研究に並行して患者支援や、研究成果や乳がんに関する情報の普及啓発を行う。

- 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>
 - 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

乳がんサバイバーシップコホートは計5つのコホートから成るが、本研究課題ではそのうち4つのコホートを実施している。

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。

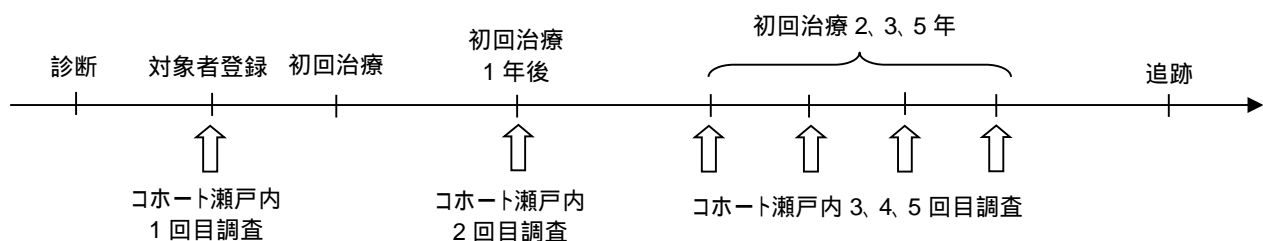


図1 コホート瀬戸内調査時期

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。1 回目(登録時)の調査では乳がん罹患前の生活習慣について、2 回目調査では術後 1 年時点での過去 1 年間の平均的な生活習慣について、5 回目調査では、術後 5 年時点での過去 1 年間の平均的な生活習慣について尋ねる。3 回と 4 回目の調査については、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。

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て、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月別・累積登録数を示す。

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	対象者数	有効回答者数	未回収者数
1回目		1,679	1,479	200
2回目	1,679	1,396	1,097	299
3回目		1,004	756	248
4回目		550	418	132

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、2017 年 3 月末までに瀬戸内地域の 16 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 4 年目にあたる今年度も引き続き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 287 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 1,679 人から研究参加の同意を得、1,479 人から 1 回目調査の質問票

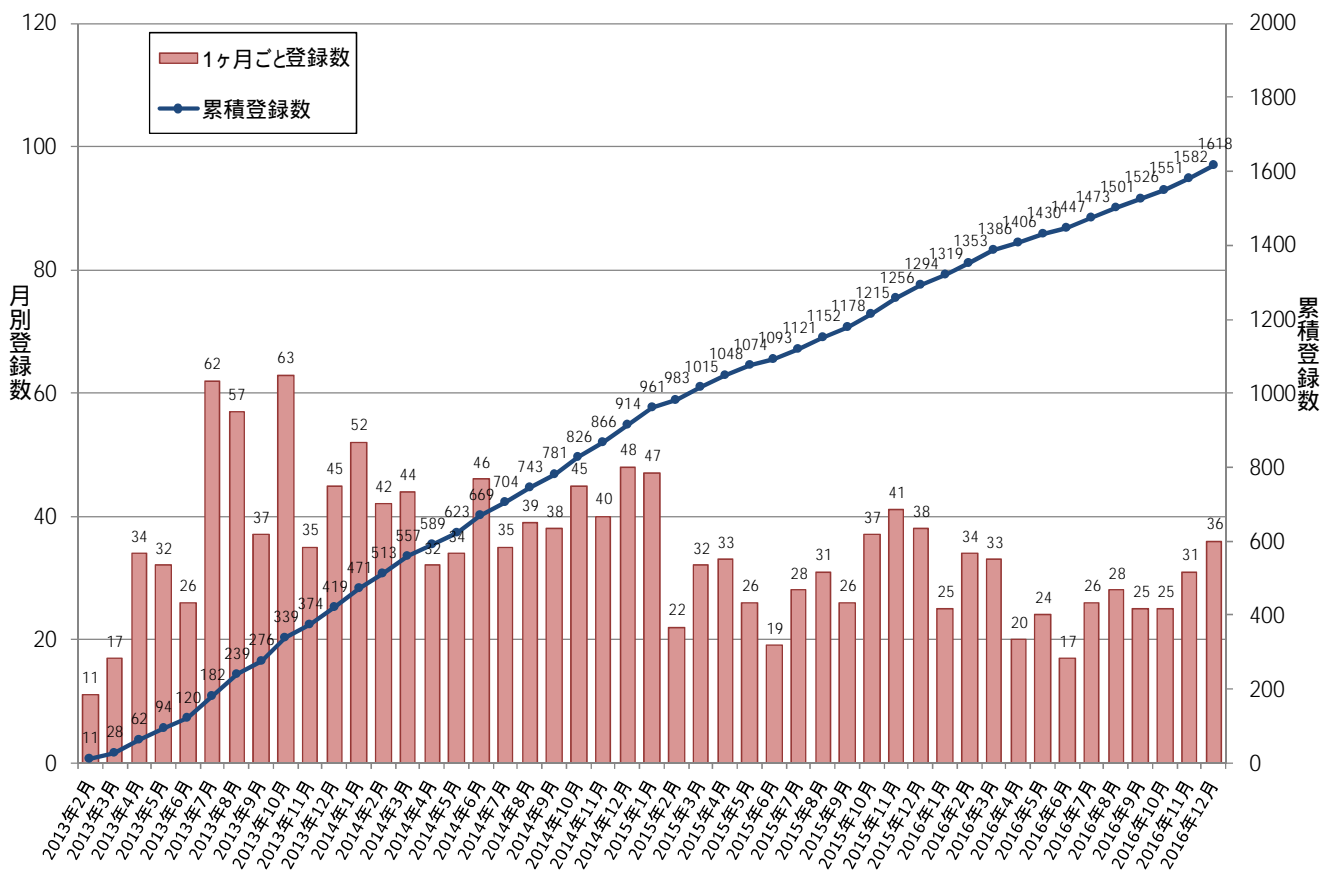


図3 コホート瀬戸内 月度別登録推移図(1回目調査)

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195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4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、目標登録数を上回る

287人から新たに同意を得、合計1,679人を登録した。質問票の配布から回収までのタイムラグがあるが、ほとんどの研究参加者から回答が得られている。

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287人を登録し、合計1,679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) 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. 2017 (in press)
- 2) 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.
- 3) 山本精一郎, 溝田友里. J-START ならびに最近の新しい臨床研究について. 腫瘍内科 2016;18(3):247-51.
- 4) 溝田友里, 山本精一郎. 食生活と乳癌. 乳癌の臨床 2016;31(3):167-73.

【書籍】

- 1) 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. (in press)
- 2) 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 (in press)
- 3) 山本精一郎, 溝田友里. 4.一次予防. 乳癌の基礎と臨床 改訂版. 医薬ジャーナル社 pp,251-7(in press)

2. 学会発表

- 1) 河田 健吾, 平 成人, 土井原 博義, 野上 智弘, 岩本 高行, 元木 崇行, 枝園 忠彦, 松岡 順治, 溝田 友里, 山本 精一郎. 乳がん初期治療後の運動介入プログラムが、長期的な身体活動性に及ぼす影響を検証するラン

ダム化比較試験. 第 24 回日本乳癌学会総会 2016.6. 東京, 日本.

- 2) Kawada K, Taira N, Minami H, Doihara H, Ogasawara Y, Takabatake D, Yoshitomi S, Kiyoto S, Yamamoto S, Mizota Y, Oka K. Influence of exercise or educational programs on long-term physical activity by patients after surgery for primary breast cancer: a randomized trial. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016.12. TX, USA.

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

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)

平成 28 年度 総括研究報告書

最新資料を用いた生活習慣と乳がん発症に関する文献的検討

- 日本人のデータを中心に -

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遺伝医学研究分野

研究要旨:

乳がんの予後と生活習慣との関連については、エビデンスレベルの高い研究は世界的にも少なく、ほとんど明らかになっていない。しかし、エビデンスは少ないながらも、肥満や身体活動量については、乳がん死亡および全死亡との関連が有力視されている。肥満や身体活動量は、乳がん発症との関連においては確立されたリスクファクターであり、これら以外にも、乳がん発症のリスクファクターが乳がんの再発や死亡に関連している可能性が考えられる。

そこで本分担研究では、特に日本人のデータを中心に乳がん発症のリスクファクターについて、最新の資料を用いて、生活習慣と乳がん発症との関連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、乳がん発症の unmodifiable なリスクファクターとして、初経や閉経などに関する生理・生殖要因、経口避妊薬やホルモン補充療法などのホルモン要因、乳癌家族歴、他の疾患の既往歴、高身長などがあげられ、最近の研究では特に糖尿病の履歴と乳がん発症との関連が注目されていることが明らかとなった。一方、予防行動が可能な modifiable なリスクファクターでは、喫煙や身体活動、アルコール摂取などがあげられ、肥満については、国際的な評価では、閉経前女性では、肥満が乳がん罹患リスクを減少させ、閉経後乳がんでは罹患リスクを増加させるとされてきた。しかし、日本人女性を対象とした最近のプール解析では、閉経前女性でも肥満が乳がん発症リスクを上昇させる可能性が示唆され、欧米諸国とは異なる結果となった。

来年度以降、予後情報を入手し、乳がんの予後と生活習慣との解析を行う際には、発症との関連が明らかになっている要因から解析を行うことを予定している。そのため、今後も引き続きレビューのアップデートを行っていく。

A. 研究目的

本研究課題では、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。

乳がんの予後と生活習慣との関連については、エビデンスレベルの高い研究は世界的にも少なく、ほとんど明らかになっていない。しかし、エビデンスは少ないながらも、肥満や身体活動量については、乳がん死亡および全死亡との関連が有力視されている。肥満や身体活動量は、乳がん発症との関連においては確立されたリスクファクターであり、これら以外にも、乳がん発症のリスクファクターが乳がんの再発や死亡に関連している可能性が考えられる。

そこで本分担研究では、特に日本人のデータを中心に乳がん発症のリスクファクターについて、最新の資料を用いて、生活習慣と乳がん発症との関連についてのレビューのアップデートを行う。

B. 研究方法

生活習慣と乳がん発症との関連についての国際的評価および日本人を対象とする評価に関する文献をそれぞれレビューしていく。

1) 国際的評価

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とエビデンスグレードによる評価を行い、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²⁾。なお、特に記載がない限り、本稿では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³⁾では、発がん物質の評価を行っている。

2) 日本人に関する評価

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の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⁴⁾。

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 疫学・診断編」⁵⁾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は、前述のWCRF/AICR や IARC のレビュー結果などの二次資料を参考に個々の研究論文のレビューも行い、日本人のデータを加味した上での評価を行っている。

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、個別の論文も加え、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

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)

表 1 に生理・生殖要因、ホルモン、家族歴・既往歴、体型と乳がんの発症との関連についてのエビデンスグレードを示した。先述のエビデンスグレードによる評価が行われていない要因も多く含まれるため、ここでは国際評価に日本人のエビデンスも加味して評価を行った科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編の評価結果について述べる。

1) 生理・生殖要因

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発症リスクに関連すると考えられる。ほぼ確実 (probable) な乳がんリスクファクターである「初経年齢の早さ」や「閉経年齢の遅さ」は、月経周期に伴うエストロゲンへの曝露期間の長さを示しており、そのことが罹患リスクを上昇させると考えられている。また、「出産歴あり」、「初産年齢が低い」、「授乳歴あり」、「授乳歴が長い」ことが乳がんリスクを低下させることは、いずれも確実 (convincing) であり、これらも妊娠・出産に伴う性ホルモンの変化によるものと考えられる。

2) ホルモン

内因性のエストロゲン曝露に加え、ホルモン補充療法などの外因性エストロゲン曝露も乳がん発症リスクと考えられている。経口避妊薬 (OC) や低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬 (LEP) の使用は可能性あり (Limited-suggestive) のリスクファクターである。また、閉経後女性のホルモン補充療法については、エストロゲン+黄体ホルモン併用療法 (EPT: combined estrogen-progestogen therapy) は確実に乳がん発症リスクを上昇させる。エストロゲン単独療法 (ET: estrogen therapy) については、これまでメタアナリシスや疫学研究からリスクを上昇させる可能性があると示されてきた一方で、ランダム化比較試験ではリスクを上昇させないことが示された。これらの結果から、2013 年に内分泌学や女性医学など 7 つ

の国際学会が共同で閉経後女性のホルモン療法に関するグローバルコンセンサスを発表し、ホルモン補充療法による乳がんリスクの上昇は、主として併用される黄体ホルモンおよび施行期間の長さに関連しているとした⁶⁾。日本人についてはリスクの増加が認められておらず、これらの結果を加味して乳癌診療ガイドラインでは、「5 年未満のエストロゲン単独療法では乳がん発症リスクを増加させないことが示唆されるが、長期施行の影響については結論付けられない」として、証拠不十分 (Limited-no conclusion) と判定している。

3) 家族歴・既往歴

乳がん家族歴は確実な乳がんリスクファクターである。また、良性乳腺疾患の既往は確実、卵巣嚢腫の既往は可能性ありと判定されるリスクファクターである。

これらに加え、近年、糖尿病の既往と癌発症の関連が注目されている。2012 年に発表された国際的なメタアナリシスでは、糖尿病既往者で乳がんのリスクが高いことに加え、胃、大腸、肝臓、膵臓、子宮体部、膀胱癌についてもリスクが上昇することが示された⁷⁾。一方、2013 年に発表された日本人を対象とするコホート研究のプール解析結果では、糖尿病の既往と乳がんリスク上昇について関連は認められなかった⁸⁾。日本人での十分なエビデンスはないが、国際的な評価も合わせて、乳癌診療ガイドラインでは糖尿病既往は乳がんリスク上昇のほぼ確実なリスクファクターと結論づけられている。

4) 体型

成人期の高身長が乳がん発症のリスクを上昇させることは確実とされている。身長の高さは、遺伝的要因に加え、子どもの頃の栄養状態や性ホルモン、成長ホルモンおよびそれに伴う月経を反映する指標とも考えられ、それらの影響により、乳がんリスクに関連すると考えられている。

出生時体重の重さはほぼ確実なリスクファクターである。胎児期に子宮内においてすでにエストロゲ

表1 生理・生殖要因、ホルモン、家族歴・既往歴、体型と乳がんの発症（Unmodifiable risk factor）

日本人のデータを加味した総合的評価 ¹⁾	
生理・生殖要因	
初経年齢の早さ	ほぼ確実（ ）
閉経年齢の遅さ	ほぼ確実（ ）
出産歴あり	確実（ ）
初産年齢が低い	確実（ ）
授乳歴あり	確実（ ）
授乳歴が長い	確実（ ）
ホルモン	
経口避妊薬（OC）/ 低用量エストロゲン・プロゲスチ ン配合薬（LEP）の使用	可能性あり（ ）
閉経後ホルモン補充療法	エストロゲン+黄体ホルモン併用療法（EPT）：確実（ ） エストロゲン単独療法（ET）：証拠不十分
不妊治療	証拠不十分
家族歴・既往歴	
乳がん家族歴	確実（ ）
良性乳腺疾患既往あり	確実（ ）
子宮内膜症の既往あり	証拠不十分
卵巣嚢腫の既往あり	可能性あり（ ）
多嚢胞性卵巣症候群の既往あり	証拠不十分
糖尿病既往あり	ほぼ確実（ ）
スタチンの服用	証拠不十分
体型	
成人期の高身長	確実（ ）
出生時体重が重い	ほぼ確実（ ）

出典

1) 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 疫学・診断編2015年版. 金原出版.

注1) () : リスクを増加させる、() : リスクを減少させる

注2) 確実 : Convincing、ほぼ確実 : Probable、可能性あり : Limited-suggestive、証拠不十分 : Limited-no conclusion

ンやプロゲステロン、成長ホルモンなどに曝露されており、出生時の体重はこれらのホルモンへの曝露の程度を表しているためと考えられている。

5) Unmodifiable risk factor に対する対策

これまで述べてきた unmodifiable risk factor は、個人が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、これらの高リスクと考えられる要因を持つ女性は、次に述べていく modifiable risk factor (予防に用いることができるリスクファクター) 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行動や早期発見のための定期的な検診受診を行う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た結果を表 2 に示す。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。

国際的な評価として WCRF/AICR による評価²⁾を、喫煙に関する国際的な評価として IARC による評価³⁾を、日本人を対象とする研究の評価として国立がん研究センター予防研究グループによる評価⁴⁾を、国際的な評価に日本人データを加味した評価として日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインによる評価⁵⁾をそれぞれ用いている。

本稿では、がん予防対策の推進を目的に、modifiable risk factor については特に予防行動の観点から各要因をみていく。

1) 体型・身体活動

(1) 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(ほぼ確定)、

閉経後乳がんでは罹患リスクを増加させる(確定)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ため、2015 年の評価で肥満と閉経前乳がんとの関連の評価をリスク上昇の「可能性あり(BMI30 以上)」と変更した。乳癌診療ガイドラインでも、この日本人に対する評価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定であるとされている。WCRF/AICR では、閉経後乳がん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、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を減少させること、よほど激しい運動でない限りリスクを増加させることは考えにくいことから、できるだけ習慣的に身体活動量を増やすことはがん予防の重要な要素であると言えるだろう。

表2 主たる生活習慣要因と乳がんの発症に関する評価のまとめ (Modifiable risk factor)

	国際的評価 ¹⁾²⁾		日本人のデータによる評価 ³⁾		日本人のデータを加味した総合的評価 ⁴⁾	
	閉経前	閉経後	閉経前	閉経後	閉経前	閉経後
体型・身体活動						
肥満	ほぼ確実 ()	確実 ()	可能性あり () (BMI30以上)	確実 ()	可能性あり ()	確実 ()
腹部肥満	証拠不十分	ほぼ確実 ()	-	-	-	-
成人になってからの体重増加	証拠不十分	ほぼ確実 ()	-	-	-	-
身体活動	可能性あり ()	ほぼ確実 ()	可能性あり ()	-	証拠不十分	ほぼ確実 ()
喫煙						
喫煙	可能性あり ()	-	可能性あり ()	-	ほぼ確実 ()	-
受動喫煙	証拠不十分	-	可能性あり ()	-	可能性あり ()	-
飲酒						
アルコール	確実 ()	確実 ()	証拠不十分	-	ほぼ確実 ()	-
食品						
野菜	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-
果物	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-
大豆・大豆製品	証拠不十分	証拠不十分	可能性あり ()	-	可能性あり ()	-
牛乳・乳製品	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	可能性あり ()	-
肉類	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-
魚類	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-
穀類	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-
茶	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	証拠不十分	-
食パターン	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-
栄養素						
ビタミン	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-
食物繊維	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-	-
総脂肪	証拠不十分	可能性あり ()	証拠不十分	-	証拠不十分	-
イソフラボン	証拠不十分	証拠不十分	可能性あり ()	-	可能性あり ()	-
葉酸	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-
カロテノイド	証拠不十分	証拠不十分	証拠不十分	-	-	-

出典

- 1) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Breast Cancer 2010 Report.
- 2) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks on Humans. Volume 100E: Personal habits and indoor combustions. 2012. (喫煙・受動喫煙のみ)
- 3) 国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康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 25, 2017)
- 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 疫学・診断編2015年版. 金原出版.

注1) () : リスクを増加させる、() : リスクを減少させる

注2) 確実 : Convincing、ほぼ確実 : Probable、可能性あり : Limited-suggestive、証拠不十分 : Limited-no conclusion

注3) 栄養素は食事からの摂取および血中レベルの研究に基づく結果であり、サプリメント摂取による研究結果は含まない

2) 喫煙

喫煙については、WCRF/AICR のレビューでは喫煙は対象となっていないが、先述の IARC により国際的な評価が継続的に行われている。

(1) 喫煙

喫煙と乳がん発症との関連については、IARC の 2004 年の報告書では、喫煙による発がん性を示唆する証拠はないと判定されたが⁹⁾、2009 年にカナダのオンタリオタバコ研究部門による専門委員会のレビューでは、喫煙と乳がん発症に関して因果関係ありと結論づけられた¹⁰⁾。その後、2012 年の IARC の再評価において、喫煙と乳がん発症については限定的な証拠ありと評価された。日本人を対象としたエビデンスに基づく評価では、喫煙は乳がんの発症のリスクを増加させる可能性ありと評価されている。これらの結果や、他のレビューに基づき、乳癌診療ガイドラインでは、乳がん発症リスクの増加についてはほぼ確実と結論づけている。

(2) 受動喫煙

受動喫煙については、IARC の 2004 年の報告書では発がん性を示唆する証拠なしと判定された¹¹⁾。その後行われたメタアナリシスでは、受動喫煙と閉経前乳がんの発症について、関連ありとする報告¹¹⁾や、コホート研究では関連がみられないがケース・コントロール研究では関連が見られるなど研究デザインにより結果が異なるという報告¹²⁾が行われるなど、結果が一貫していない。そのような中で、IARC の 2012 年の評価では、受動喫煙と乳がん発症との関連について十分なエビデンスはないと結論づけられた。

しかし、2016 年の国立がん研究センターの研究グループによる日本人について研究の評価において、エビデンスの追加と評価の見直しの結果、受動喫煙と乳がん発症との関連を「証拠不十分」からリスク上昇の「可能性あり」に変更した。乳癌診療ガイドラインは 2015 年に発行されたものであるため、この変更は反映されていないが、これまでの研究成果などから総合的に判断し、受動喫煙が乳がん発症リスクを増加させる可能性ありと結論づけている。

(3) がん予防の観点からみた喫煙

喫煙が肺がん発症のリスクを高めることについてはエビデンスが蓄積され疑う余地がない。乳がんの発症については、これまで国内外の疫学研究の歴史の中で、関連ありとするものとなしとするものの両方の結果が見られ、必ずしも結果が一貫していなかった。しかし、近年の評価では、いずれもリスク上昇の可能性あるものと結論づけられており、受動喫煙に関しても同様である。肺がんなど他のがんの大きなリスクであることはすでに明らかであることや、がんだけでなく他の疾患の予防という観点からも、喫煙はすべきでないし、受動喫煙についても避けるようにすべきであると考えられる。

3) アルコール

アルコール摂取と乳がん発症との関連については、WCRF/AICR の評価では閉経前乳がん、閉経後乳がんともにリスク増加は確実と報告している。一方、国立がん研究センターの研究グループによる日本人のエビデンス評価では、アルコール摂取と乳がん発症について証拠不十分と結論づけている。乳癌診療ガイドラインでは、これらの結果に加え、日本人を対象とするエビデンスが少ないことを考慮し、アルコール摂取が乳がん発症リスクを高めることはほぼ確実としている。

基礎研究においては、アルコール飲料に含まれるエタノールおよびその代謝産物のアセトアルデヒドには発癌性があることが示されていることや、エタノールの代謝に伴う酸化ストレス、性ホルモンレベルの増加などの発癌リスク増加のメカニズムが解明されつつあること、WCRF/AICR の評価では乳がん発症のリスク増加のみならず、用量反応関係も明らかであり、かつ閾値は同定されなかったと報告していることなどからも、アルコールと乳がんの発症には関連があるものと考えられる。

日本人で明確な関連が見られていないことについては、日本人では乳がんへの関連が少ないことも可能性としてはあげられるが、研究自体が少ないことに加えて、女性のアルコールの大量摂取者が少な

いために関連が見えにくいことが可能性としてあげられる。全がんリスクで見ると、日本人女性についてはリスクの増加が見られないものの、男性については多量飲酒者でリスクの増加がみられることから¹³⁾、がん予防の観点からは多量飲酒は慎んだほうがいいと言えるだろう。

4) 食品

(1) 大豆・大豆製品(イソフラボン)

大豆摂取に関しては、WCRF/AICR のレビュー結果では証拠不十分としているが、国立がん研究センターの研究グループによる日本人を対象とした研究のレビュー結果では、乳がん発症リスク減少の可能性ありと報告している。乳癌診療ガイドラインのレビューでも、乳がんリスク減少の可能性ありと結論づけている。

アジア人で乳がん罹患率が低く、欧米人で罹患率が高いことを説明する可能性のある要因として、アジアで多く摂取され、欧米では摂取量の少ない大豆製品が注目されてきた。大豆に含まれるイソフラボンはその構造が似ていることから植物性エストロゲンと呼ばれ、SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) として働くことが基礎研究で示されている。欧米の疫学研究のメタアナリシスでは negative results(乳がん発症のリスクを増加させる)、アジアの疫学研究のメタアナリシスでは positive results(乳がん発症のリスクを減少させる)が出る傾向にある。その理由として、大豆やイソフラボンの摂取は欧米では一律低く、アジアでは一律に高いといった摂取量の違いによるコホート内でのばらつきの少なさなどが検討されているが、いまだエビデンスは不十分である。

しかしながら、他のがんや生活習慣病に対してもイソフラボンの影響に関する知見が集積しつつあることや、食事により得られる程度のイソフラボンでは乳がん発症リスクの増加が確認されていないことなどから¹⁴⁾、¹⁵⁾、サプリメントとして多量摂取しない限り、大豆製品は積極的に摂るとよい可能性のある食品として考えてもよいかもしれない。なお、サプリメントと

しての高用量のイソフラボン摂取による乳がんの予防効果および安全性については明らかになっていないことから、厚生労働省ではイソフラボンサプリメントの服用は1日30mg以下にとどめることを勧めている。また、WCRF/AICR の報告でも、がん予防全般に関して、栄養摂取は食物を通してのみとし、食品サプリメント摂取は推奨できないとされている。

(2) 牛乳・乳製品

牛乳・乳製品については、古くから乳がん発症リスクの増加・減少の両面から注目されており、乳製品の摂取量の多い北欧地域を中心に多くの疫学研究が実施されてきた。この背景として、牛乳に含まれるビタミンDやカルシウム、共役リノレン酸などの成分が乳がんの発症リスクを減少させる可能性があることが期待されている一方で、動物性脂質が乳がん発症リスクを増加させる可能性があるとも考えられてきたことがあげられる。

WCRF/AICR のレビューでは、閉経前乳がん、閉経後乳がんともに証拠不十分と報告されており、日本人を対象とした研究レビューでも証拠不十分とされている。乳癌診療ガイドラインでは、これらの結果に加え、2012年9月から2014年9月までの論文レビューの結果から、乳製品の摂取0により乳がん発症リスクが減少する可能性ありと結論づけている。ただし、脂肪含有量の多い乳製品の摂取は乳がん発症のリスクを高めるとする報告もあることから、乳製品の品種や組成を考慮した場合の関連性は不明であるとしている。

(3) 茶(緑茶)

アジア地域で乳がんの発症率が低いことの背景として、大豆・大豆製品とともに期待されているのが茶(緑茶)である。茶の成分であるカテキンに乳がん細胞の増殖を抑制する効果があることが基礎研究により示されていることや、前立腺がん発症が抑制されたとの報告がみられることから乳がん発症リスクの減少が期待されている。

しかし、WCRF/AICR のレビュー、国立がん研究

センターのレビュー、乳癌診療ガイドラインのレビューのいずれも証拠不十分としており、現時点では、茶の摂取による乳がん発症リスクの減少効果は認められていない。

(4) その他の食品

野菜、果物、肉類、魚類、穀類、食事パターンなどいずれについても、現時点では乳がん発症との関連は証拠不十分であり、ある程度以上の関連性があるものは認められていない。

5) 栄養素

栄養素の評価については、いずれの評価も食事からの摂取および血中レベルの研究に基づく結果であり、サプリメント摂取による研究結果は含まない。

(1) 総脂肪

総脂肪摂取と乳がんの発症については、WCRF/AICR の評価では、閉経前乳がんでは証拠不十分、閉経後乳がんでは、リスク増加の可能性ありと報告されている。国立がん研究センターのレビューでは、証拠不十分とされている。乳癌診療ガイドラインでは、これらの結果に加え、近年の研究では多くが総脂肪の摂取と乳がんの発症との関連なしとの結果が出ている一方で、最新の研究では関連を示すものが散見されることなどを考慮し、結果に一貫性がみられないため、証拠不十分としている。

(2) イソフラボン

食事によるイソフラボン摂取と乳がん発症との関連については、WCRF/AICR の評価では閉経前、閉経後乳がんいずれも証拠不十分、国立がん研究センターの研究グループおよび乳癌診療ガイドラインの評価では乳がん発症リスク減少の可能性ありと報告している。

詳細は、4) 食品の(1)大豆・大豆製品(イソフラボン)に大豆・大豆製品と合わせて記載した。

(3) その他の栄養素

ビタミン(ビタミン A、B6、B12、C、D、E)、食物繊維、葉酸、カロテノイド、カルシウム、鉄などについて乳がん発症リスクとの関連の検討が行われているが、現時点ではいずれも証拠不十分である。

引用文献

- 1) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. First expert report (1997), Second expert report (2007).
- 2) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Breast Cancer 2010 Report (2010).
- 3) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks on Humans. Volume 100E: Personal habits and indoor combustions. 2012.
- 4) 国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康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 25, 2017)
- 5) 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 疫学・診断編 2015年版. 金原出版.
- 6) de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al.: Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013; 16: 203-4.
- 7) Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6):793-803.
- 8) Sasazuki S, Charvat H, Hara A, Wakai K, Nagata C, Nakamura K, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Diabetes mellitus and cancer risk: pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci*. 2013;104(11):1499-507.
- 9) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 83: 78, 2004.
- 10) Neil E. Collishaw (Chair), Norman F. Boyd, Kenneth P. Cantor, S. Katharine Hammond, Kenneth C. Johnson, John Millar, Anthony B. Miller, Mark Miller, Julie R. Palmer, Andrew G. Salmon, Fernand Turcotte. Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk. Toronto, Canada: Ontario Tobacco Research Unit, OTRU Special Report Series, 2009.
- 11) Miller MD, Marty MA, Broadwin R, Johnson KC, Salmon AG, Winder B, Steinmaus C; California Environmental Protection Agency. The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: a review by the California Environmental Protection Agency. *Prev Med*. 2007;44(2):93-106.

- 12) Pirie K, Beral V, Peto R, Roddam A, Reeves G, Green J; Million Women Study Collaborators. Passive smoking and breast cancer in never smokers : prospective study and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(5):1069-79.
- 13) Inoue M, Wakai K, Nagata C, et al. Alcohol drinking and total cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Sep;37(9):692-700.
- 14) Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, et al; Japan Public Health Center -Based Prospective Study on Cancer Cardiovascular Diseases Group. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women : a nested case-control study from the Japan Public Health Center -based prospective study group. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (10) : 1677-83.
- 15) Nishio K, Niwa Y, Toyoshima H, Tamakoshi K, Kondo T, Yatsuya H, et al. Consumption of soy foods and the risk of breast cancer: findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Cancer Causes Control.* 2007; 18(8) : 801-8.

D. 考察

本分担研究では、乳がんの発症と食事や栄養素、身体活動、身体組成などとの関連について、日本人のデータを中心に、レビューのアップデートを行った。

レビューの結果、乳がん発症の unmodifiable なリスクファクターとして、初経や閉経などに関する生理・生殖要因、経口避妊薬やホルモン補充療法などのホルモン要因、乳癌家族歴、他の疾患の既往歴、高身長などがあげられ、最近の研究では特に糖尿病の履歴と乳がん発症との関連が注目されていることが明らかとなった。一方、予防行動が可能な modifiable なリスクファクターでは、喫煙や身体活動、アルコール摂取などがあげられ、肥満については、国際的な評価では、閉経前女性では、肥満が乳がん罹患リスクを減少させ、閉経後乳がんでは罹患リスクを増加させるとされてきた。しかし、日本人女性を対象とした最近のプール解析では、閉経前女性でも肥満が乳がん発症リスクを上昇させる可能性が示唆され、欧米諸国とは異なる結果となった。

乳がん予防の観点からは、必ずしもすべての乳癌が予防できるわけではないが、がん検診の定期的な

受診に加え、予防可能な要因については、より積極的な予防行動の実践への支援が重要である。

乳がんサバイバーシップコホート研究に関しては、来年度以降、予後情報を入手可能になる。乳がんの予後と生活習慣との解析を行う際には、発症との関連が明らかになっている要因から解析を行うことを予定している。そのため、今後も引き続きレビューのアップデートを行っていく。

E. 結論

本分担研究では、乳がんの発症と食事、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、乳がん発症のリスクファクターには、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、喫煙などが明らかになっている。

来年度以降、予後情報を入手可能になる。乳がんの予後と生活習慣との解析を行う際には、発症との関連が明らかになっている要因から解析を行うことを予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) 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.* 2017 (in press)
- 2) 溝田友里, 山本精一郎. 食生活と乳癌. 乳癌の臨床 2016;31(3):167-73.

【書籍】

- 1) 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.
(in press)

- 2) 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 (in press)
- 3) 山本精一郎、溝田友里. 4.一次予防. 乳癌の
基礎と臨床 改訂版. 医薬ジャーナル社
pp,251-7(in press)

2. 学会発表

なし

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

がんサバイバーシップ支援に関する研究

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

向井 博文 国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科

研究要旨:

本分担研究では、乳がんサバイバーシップコホート研究に並行して、サバイバーシップ支援や研究成果や乳がんに関する情報の提供を行う。目的は、研究成果を対象者である乳がん患者やその家族、医療関係者等に加え、その他のがん種患者や広く国民にもがんに関する情報普及することであり、普及を通じて、患者がより暮らしやすい社会、がんとともにある社会の実現を目指す。

本分担研究の最大の特色は、ソーシャルマーケティングの手法をがん患者支援に取り入れる点である。ソーシャルマーケティングとは、費用効果を重視し、徹底した市場調査に基づき商品等のプロモーションを行うマーケティング手法を、公衆衛生に取り入れ、一般市民への普及啓発を戦略的に行う取り組みであり、欧米では国の施策として積極的に活用され始めている。本分担研究では、実施にあたり、研究者だけでは不足するマーケティング、PR(パブリックリレーション)について、民間の実務者を研究協力者として加え、研究実施体制を確立した。

分担研究における取り組みとして、(1)ウェブサイトや講演会などを中心とする患者・家族、国民の普及啓発、(2)コールセンターを中心とするサバイバー支援を行うこととした。

今年度も昨年度に引き続き、研究班ウェブサイトを月 1 回ペースで更新し、研究の進捗や国内外の最新の知見の紹介を行った。また、学会発表やシンポジウムなどで講演を行った。直接このような情報提供を行えばいいが、研究班メンバーが全国に出向きこのような会を行うには限界がある。そこで、より積極的に研究班ウェブサイトを活用し、最新知見の普及を行うこととしている。

コールセンターでのサバイバーシップ支援も継続して行っており、相談内容の蓄積と質的分析を行い、マニュアルを充実させた。

来年度も以降も、ウェブサイトや講演会、コールセンター通じた情報提供とサバイバー支援を行うことを予定している。

A. 研究目的

検診の普及や治療法の改善により、がんとともに生活する人が増えている。特に乳がんでは、罹患率も年々増加の傾向にあり、患者の予後改善と相まって、治療後の療養生活の質がますます重要になってきている。

患者の療養生活において、重要な役割を果たすのが情報である。患者において、治療や療養生活に関する情報ニーズが高いことに加え、療養生活において患者が治療や療養生活に関する情報を十分得て満足することが、長期的に患者の精神健康や健康関連 QOL などを高めることも多くの研究により示されている。また、近年のインターネットの普及など情報化が進み、誰でも情報を探しやすくなったことや、患者や家族が情報をもとに主体的に治療等を選択することが求められる消費者主義の流れなどを受け、患者が適切に情報を得ることができる体制づくりや支援がますます重要になってきている。

そのような状況や患者や家族の要望を背景に、2007 年がん対策基本法が成立し、がん情報に関しても、患者・家族・市民へのよりよいがん情報提供を目指し、国の施策として、情報づくりや情報発信が進められることになった。しかし、適切な情報が適切に伝えられていないため、現状として、患者の多くが情報の不足を感じていることが、多くの研究で報告されている¹⁻⁴⁾。

また、術後の療養生活については、身体活動や肥満防止、栄養など、生活習慣に関連する要因の再発予防効果が世界中で期待されているにも関わらず、研究はまだ始まったばかりであり、治療以外の要因とその後の QOL や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ほとんど存在しておらず⁵⁻⁶⁾、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⁷⁻⁸⁾。

そこで、本研究では、大規模な乳がん患者コホート研究を実施し、患者側に立った、実践するに足る、再発予防効果のある療養生活における食事、身体活動などの生活習慣や心理社会的要因などのを明らかにすることとした。それに加えて、患者支援として、

現時点での再発予防に関するエビデンスの有無など正確な情報を、患者や家族に向け普及させることも目的とした。

本分担研究では、研究成果を対象者である乳がん患者やその家族、医療関係者等に加え、その他のがん種の患者や広く国民にもがんに関する情報普及すし、普及を通じて、患者がより暮らしやすい社会、がんとともにある社会の実現を目的に、サバイバースUPPORT支援や研究成果や乳がんに関する情報の提供を行う。

1. 上田稚代子 他. 乳癌患者の術前・術後の心理的状況の分析. 和歌山県立医科大学看護短期大学部紀要 2002;5:19-25.
2. 唐澤久美子 他. 【乳癌治療における精神的 QOL とその改善策】放射線療法を受けた乳癌患者の不安・抑うつとその対応. 乳癌の臨床 2003;18(3):201-11.
3. 花城真理子 他. 乳がん患者のソーシャル・サポート サポートとコンフリクトの分析を通して. 日本看護学会論文集:成人看護 2008;38:176-8.
4. Tsuciya M, Horn S. An exploration of unmet information needs among breast cancer patients in Japan: A qualitative study. European Journal of Cancer Care 2009;18(2):149-55.
5. National Cancer Institute. Physician Data Query (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>)
6. 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
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 35(13);2351-6:2008.
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.

B. 研究方法

先行研究で示されているように、これまで行われてきた情報の普及方法では十分とは言えず、従来とは異なる新しい普及方法が望まれる。そこで本分担研究では、最大の特徴として、欧米で国の施策として取り入れられ始めた先駆的な取り組みであるソーシャルマーケティングの手法を取り入れる。ソーシャルマーケティングとは、費用効果を重視し、徹底した市場調査に基づき商品等のプロモーションを行うマーケティング手法を、公衆衛生に取り入れ、市民への普及啓発を戦略的に行う取り組みである。イギリスでは 2006 年に National Social Marketing Centre が設立され、

全省庁において普及啓発をサポートしている (<http://thensmc.com>)。その実現のために、研究者では不足するマーケティングに関して、マーケティングやPR(パブリックリレーション)の実務者を研究協力者として研究班のメンバーに組み込んでいる。

本分担研究では、以下 2 つの取り組みを実施する。

1. 患者・家族、国民の普及啓発

ウェブサイトや講演を中心に、患者および家族、医療関係者に加え、国民に対する情報発信を行う。

2. コールセンターによるサバイバー支援

本研究では、研究に並行して、電話相談を主とするサバイバー支援を行っている。これは、本研究参加者への直接的支援であるとともに、より広い対象への支援方法を検討するパイロット研究という位置づけも兼ねている。H21 年度より、NPO 法人日本臨床研究支援ユニット内にコールセンターを立ち上げ、研究対象者に対し、研究内容を中心とする問い合わせ受付を行っている。コールセンターで対応を行うのは、相談支援についての訓練を受けた、がん患者経験のある相談専門員である。よくある質問と回答例を記載したマニュアルを提供し、コールセンターで対応できない専門的な質問については、研究者にまわすこととしている。本分担研究では、問い合わせや相談内容を蓄積し、グラウンデッドセオリーに基づく質的分析を行う。また、乳がんコホート研究では、対象者支援として、質問票への回答が得られた対象者には、栄養素の説明付の個別の栄養計算結果票を返却している(図 1、図 2)。

C. 研究結果

1. 患者・家族、国民の普及啓発

ソーシャルマーケティングの手法を用い、マーケティングの専門家や PR の専門家などの協力のもと、研究班のウェブサイトを運営している。ウェブサイトは、乳がん患者およびその家族、一般市民などを対象に、がんに関する普及啓発を行うことを目的としている。

ウェブサイトでは、がんの予防や療養生活に関する情報、世界の最新知見の紹介などを行っている。また、本研究に関して、研究の説明や進捗に加え、ベースラインデータの集計結果、研究資料の公開も行っている。今年度も月 1 回ペースの研究進捗の報告や、最新レビュー結果などコンテンツの追加を行った(図 3)。

また、関連学会での発表や講演など、最新知見の普及を積極的に行った。

2. コールセンターによるサバイバー支援

本研究では、H21 年度より、NPO 法人日本臨床研究支援ユニット(H28 年より株式会社ジェイクルーズに名称変更)内にコールセンターを立ち上げ、研究対象者に対し、研究内容を中心とする問い合わせ受付を行っている。

今年度もこれまでに引き続き問い合わせおよび相談内容の蓄積を行うとともに、質問内容をカテゴリーに分類した。

D. 考察

本分担研究では、ソーシャルマーケティングの手法を用い、マーケティングや PR の専門家の協力を得て、ウェブサイトを中心とする患者・家族、国民への普及啓発と、コールセンターを中心とするサバイバー支援を進めている。

研究班のウェブサイトについては、今年度もコンテンツを追加し、月 1 回のペースで更新を行った。今後も、ウェブサイトの更新を継続し、ウェブサイトから情報提供を行うことを予定している。

がん患者や家族、医療関係者、疫学者などにごん罹患後の健康増進や QOL 向上のための療養生活などに関する最新知見を普及させることを目的とした学会発表やシンポジウムでは、熱心にメモをとる参加者が多く、講演後の質問も多く寄せられ、がん罹患後の生活についての情報が求められていることが改めて感じられた。直接このような情報提供を行えばいいが、研究班メンバーが全国に出向きこのような会を

行うには限界がある。そこで、研究班ウェブサイトからの情報提供をより積極的に行うこととした。

コールセンターを中心とする患者支援および情報ニーズの分析については、今年度も問い合わせおよび相談内容の蓄積および分析を行い、マニュアルの充実を行った。

E. 結論

本分担研究では、乳がんサバイバーシップコホート研究に並行して、サバイバーシップ支援や研究成果や乳がんに関する情報の提供を行っている。目的は、研究成果を対象者である乳がん患者やその家族、医療関係者等に加え、その他のがん種の患者や広く国民にもがんに関する情報普及することであり、普及を通じて、患者がより暮らしやすい社会、がんとともにある社会の実現を目指す。

今年度は、研究班ウェブサイトをも 1 回ペースで更新し、研究の進捗や国内外の最新の知見の紹介を行った。また、学会発表やシンポジウム講演を積極的に行った。

来年度も引き続き、ウェブサイトや講演会、コールセンター通じた情報提供とサバイバー支援を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) 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*. 2017 (in press)
- 2) 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.
- 3) 溝田友里, 山本精一郎. 食生活と乳癌. *乳癌の臨床* 2016;31(3):167-73.

【書籍】

- 1) 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 (in press)

2. 学会発表

- 1) 河田 健吾, 平 成人, 土井原 博義, 野上 智弘, 岩本 高行, 元木 崇行, 枝園 忠彦, 松岡 順治, 溝田 友里, 山本 精一郎. 乳がん初期治療後の運動介入プログラムが、長期的な身体活動性に及ぼす影響を検証するランダム化比較試験. 第 24 回日本乳癌学会総会 2016.6. 東京, 日本.
- 2) Kawada K, Taira N, Minami H, Doihara H, Ogasawara Y, Takabatake D, Yoshitomi S, Kiyoto S, Yamamoto S, Mizota Y, Oka K. Influence of exercise or educational programs on long-term physical activity by patients after surgery for primary breast cancer: a randomized trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2016.12. TX, USA.

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

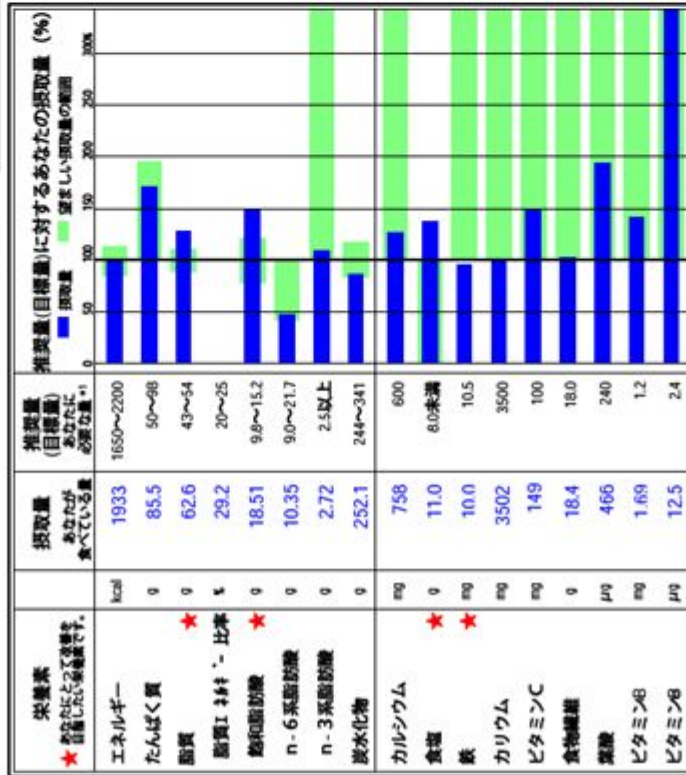
★生活習慣に関する質問票 食物摂取部分の栄養計算結果のお知らせ★

Ver. 大量がん検診

999-999-123456-7

調査にご協力いただきありがとうございます。
 あなたの回答にもとづいて、あなたの1日当たりの平均的な食品と栄養素摂取量を計算しましたので、その結果をお知らせ致します。これからの食生活を見直すきっかけになれば幸いです。
 結果の見かたに関しては、裏面をご覧下さい。
 お問い合わせのある方は、仙北市民福祉部保健課までご連絡下さい。
 アンケートの記入もれなどのために、計算結果に誤差が生ずることがありますのでご了承ください。

女性 60代

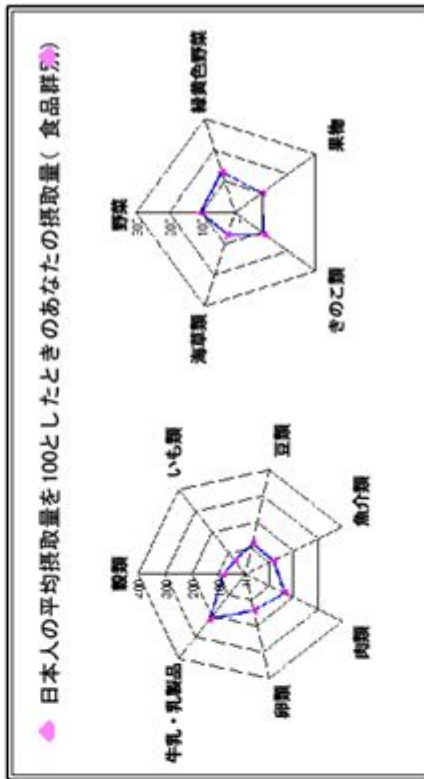


*1 日本人の食事摂取基準2005年版より

カロテン	μg	4934
イソフラボン	mg	45.3

食品群	摂取量 あなたが 食べている量	平均摂取量 日本人が平均的に 食べている量*	食品群	摂取量 あなたが 食べている量	平均摂取量 日本人が平均的に 食べている量*
穀類	9	332	野菜	9	340
いも類	9	43	緑黄色野菜	9	121
豆類	9	81	果物	9	165
魚介類	9	111	きのこ類	9	18
肉類	9	82	海藻類	9	17
卵類	9	43			
牛乳・乳製品	9	231			

*1 平成13年度国民生活意識調査結果より



栄養計算結果票(裏面)



図3 研究班ウェブサイト

希望の虹プロジェクト
「がんとともにある社会」の実現をともに

希望の虹の活動 ▶ 希望の虹Archive

乳がん患者コホート研究の概要

研究名称	共同研究となる臨床試験	対象	目標登録数	登録期間	進捗 (2017年05月31日現在)
各コホート研究の内訳					
①コホート05	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 (N-SAS BC05)	閉経後、術後内分泌療法5年終了患者	2,500人	2007年11月～ 2014年3月 登録完了 追跡期間	・120施設のIRB承認 ・1,592人に質問票配布、 うち1,510人 から回答 (94.8%)
②コホート06	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 (N-SAS BC06)	閉経後、術前内分泌療法予定	1,200人	2008年5月～ 2013年9月 登録完了 追跡期間	・126施設のIRB承認 ・767人に質問票配布、 うち735人 から回答 (95.8%)
③コホート07	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 (N-SAS BC07)	70歳以上のHER2陽性で根治手術後	500人	2009年10月～ 2015年9月 登録完了 追跡期間	・124施設のIRB承認 ・326人に質問票配布、 うち311人 から回答 (95.4%)
④コホート瀬戸内	NPO瀬戸内乳腺事業包括的支援機構による乳がん登録	NPO瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の参加施設で手術予定の乳がん患者全員	2,000人	2013年2月～ 対象者登録中	・16施設のIRB →1,724人に同意取得 →1,511人の質問票データ
⑤コホートNCC	—	NCCで手術予定の乳がん患者	1,000人	2010年11月～ 対象者登録中	・1,628人に同意取得 →1,628人の質問票データ

▶「研究の進捗」を更新しました。
(2016年09月05日)

▶「研究の進捗」を更新しました。

research わたしたちが日々取り組んでいる研究をご紹介します。また、研究の成果・データや、わたしたちが学会や論文で発表したテーマ・要旨もご覧いただけます。

http://rok.ncc.go.jp/review/ review

希望の虹プロジェクト
「がんとともにある社会」の実現をともに

mission/vision review research action opinion about us

「がん」についてわかってきていることについて。
国内外のがん研究のご紹介

エビデンス・レビュー

- 乳がんの疫学的最新動向
- 乳がんのリスクファクター
- 日本における乳がんリスクファクター分布の経緯
- 乳がんの経過(再発、死亡など)に関するリスクファクター
- 明日からできる日本人のためのがん予防法

シングルレポート

トップ > レビュー > エビデンス・レビュー > 明日からできる日本人のためのがん予防法

明日からできる日本人のためのがん予防法

厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略研究事業「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究(研究代表者:津金昌一郎 国立研究開発法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター)」では、研究班の見解として、現時点で科学的に妥当な研究方法で明らかになっている結果をもとに、下記の日本人のためのがん予防法を提示しています。

項目の詳細につきましては、国立がん研究センターがん対策情報センターのがん情報サービス「日本人のためのがん予防法」を参照下さい。

日本人のためのがん予防法 2015年1月27日改訂版

- 喫煙: たばこは吸わない**
他人のたばこの煙をできるだけ避ける
- 飲酒: 飲むなら、節度のある飲酒をする**
- 食事: 食事は偏らずバランスよくとる**
・塩素食品・食塩の摂取は最小限にする
・野菜や果物不足にならない
・飲食物を熱い状態でとらない
- 身体活動: 日常生活を積極的に過ごす**
- 体形: 成人期の体重を適正な範囲で管理する(太りすぎない、やせすぎない)**
- 感染: 肝炎ウイルス感染検査と適切な措置を。機会があればヒロリ菌検査を。**

ganjoho.jp 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス より作成
http://ganjoho.jp/public/evidence/evidence_base03.html

ood, nutrition, physical activity and the

では、再発のリスクファクターについてはエ
ありませんでした。しかし、2014年になって
最も進んでいる乳がんで、再発のリスクファ
されました。また日本では、日本乳癌学会
の2. 疫学・診断編2013年版」^[4]に、世界の研
が掲載されています。

以下に、WCRF/AICRおよび日本乳癌学会のレビュー結果をまとめたものを示します。

ライフスタイルと乳がんの経過 (再発、死亡)

	世界の評価			日本の評価
	WCRF / AICR 2016 (乳がん) 十分なデータ	WCRF / AICR 2016 (乳がん) (2016年12月以前の 十分なデータ)	WCRF / AICR 2016 (乳がん) (2016年12月以前の 十分なデータ)	
診断時の体質量 (BMI)	全死に「可能性あり」 二次がん「可能性あり」(↑)	-	-	再発・全死に 二次がん「可能性あり」(↑)
診断時の体脂肪	-	全死に「可能性あり」 二次がん「可能性あり」(↑)	全死に「可能性あり」(↑)	全死に「可能性あり」(↑)
身体活動	全死に「可能性あり」 二次がん「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)
喫煙	-	-	-	全死に「可能性あり」 二次がん「可能性あり」(↑)
アルコール	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	-
脂肪	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	-
大豆製品	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	再発・全死に「可能性あり」(↓)
赤肉	-	-	-	全死に「可能性あり」(↓)
全死に「可能性あり」(↑)	全死に「可能性あり」(↑)	全死に「可能性あり」(↑)	全死に「可能性あり」(↑)	-
全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	全死に「可能性あり」(↓)	-

(クリックすると拡大します)

表では、「↑」はリスクを高める、「↓」はリスクを低下させることを表し、評価は4段階(確実、ほぼ確実、可能性あり、データ不十分)で行われています。また、リスクについては、全死亡(乳がんに限らずすべての死因による死亡)、乳がん死亡、二次がん、再発について評価を行っています。

結果を見ると、現時点では、診断時の肥満と診断後の肥満が乳がんの経過を悪くする可能性が高いという評価になっています。また、喫煙や飽和脂肪酸の摂取が死亡のリスクを高める可能性ありとなっていますが、確実と言えるほどではありません。

一方、診断前や診断後の身体活動が多いと死亡のリスクを低める可能性については、日本の評価では「ほぼ確実」、世界の評価では「可能性あり」となっています。その

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Mizota Y, Ohashi Y, lwase T, lwata H, Sawaki M, Kinoshita T, Taira N, Mukai H, Yamamoto S.</u>	Rainbow of KIBOU (ROK) study: a breast cancer survivor cohort in Japan.	Breast Cancer		(in press)	2017
<u>溝田友里, 山本精一郎</u>	わが国および世界の最新乳癌統計.	日本臨牀	75 (増刊号3)	49-63	2017
<u>山本精一郎, 溝田友里</u>	J-STARTならびに最近の新しい臨床研究について.	腫瘍内科	18(3)	247-51	2016
<u>溝田友里, 山本精一郎</u>	食生活と乳癌.	乳癌の臨床	31(3)	167-73	2016

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>溝田友里, 山本精一郎</u>	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	金原出版	東京	2017	82-90
<u>溝田友里, 山本精一郎</u>	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	学研メディカル秀潤社	東京	2017	(in press)
<u>山本精一郎, 溝田友里</u>	一次予防	乳癌の基礎と臨床 改訂版	医薬ジャーナル社	東京	2017	251-7
<u>山本精一郎, 平成人 他 (作成委員)</u>		患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2016年度版	金原出版	東京	2016	