

平成30年6月8日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08713

研究課題名(和文) 乳がん診断後のライフスタイルや代替療法が乳がんアウトカムに及ぼす影響に関する研究

研究課題名(英文) Breast cancer cohort study

研究代表者

平 成人 (TAIRA, NARUTO)

岡山大学・大学病院・准教授

研究者番号：50467734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：平成25年2月より乳癌診断後のライフスタイルと乳癌アウトカムとの関連性の検証を目的とした多施設共同コホート研究を開始した。同コホート研究は、地域の乳がん登録データベース(臨床病理学的情報・治療関連情報・予後情報を網羅)を基盤として、ライフスタイルや代替療法に関する調査を年1回継続している。コホート研究の目的は、包括的な乳がんアウトカムとして、治療関連合併症・心理・身体機能・健康関連QoLを予後情報に加え測定し、modifiable life styleとの関連を明らかにすることである。同コホート研究には、2018年2月にほぼ目標症例数の1942例の登録を完了した。

研究成果の概要(英文)：The primary purpose of this large cohort study is to investigate the effects on breast cancer outcomes of modifiable lifestyle factors after breast cancer diagnosis. These factors include physical activity, smoking, alcohol consumption, obesity and weight gain after diagnosis, alternative medicine, and dietary factors. Women diagnosed with Stage 0 to breast cancer are eligible for participation to this study. Life style, alternative medicine, psychosocial factor, reproductive factors, and HRQoL are assessed using questionnaire at breast cancer diagnosis, and 1, 2, 3 and 5 years after diagnosis. A longitudinal multi-institutional prospective cohort study of lifestyle, alternative medicine, psychosocial and reproductive factors, and HRQoL is planned using a questionnaire for 5 years after breast cancer diagnosis. The primary endpoint will be disease-free survival. Patient recruitment commenced in February 2013 and 1942 breast cancer patients were enrolled.

研究分野：乳癌

キーワード：乳癌 ライフスタイル 予後 QOL 代替療法 身体活動

1. 研究開始当初の背景

これまでの疫学研究の成果：Modifiable life style や代替療法が乳がんアウトカムに及ぼす影響

1999 年以降、乳がんの罹患者数は一貫して増加傾向にあり、2010 年の罹患者数は約 6 万 8 千人、乳がんは女性のがん罹患部位の第一位であり、女性の 12 人に 1 人が乳がん罹患者である。2012 年の乳がん死亡者数は約 1 万 2 千人と女性のがん死亡原因の第 5 位であるが、社会的に重要な役割を果たす 40-60 歳代女性のがん死亡原因としては第 1 位であり、社会的な関心は高い。

一方、乳がんは固形がんの中では比較的予後が良好であるため、乳がんの初期治療後もがんを克服し長期に社会生活をおくる cancer survivor は今後も増加し、社会の majority を形成することが予想される。我々は前向き研究から、乳がんサバイバーは初期治療後も長期にわたり身体的・心理的な問題を抱えていることを明らかにした[1]。また cancer survivor の最大の関心事はがんの再発予防であり、化学療法やホルモン療法に加えて日常生活の中においても再発を防ぐ努力をしたいという思いは強い。この思いは、時に高額な代替療法へとつながる場合もある。

個々の意識により改善可能な食事・運動・飲酒・喫煙といった生活習慣 (modifiable life style) と、がんアウトカムや二次がんとの関連は、cancer survivorship research の拡がりとともに、重視されている研究領域である。modifiable life style の改善が乳がんの予後に好影響を及ぼすならば、それは最も安全な治療手段の一つと言える。一方で、根拠のない食事療法や高額な代替療法による健康被害も懸念される。そのような社会背景を考慮し、乳癌診療ガイドライン疫学編 2013 年版では、modifiable life style と予後に関する Clinical Question を設定しエビデンスの検証を行った[2]。この結果、肥満と予後との関連性は確実、運動と予後との関連性はほぼ確実と結論づけられたが、その他の要因に関する科学的根拠は少なく結論は得られていない。また、modifiable life style の改善と、その後の心理・身体症状、QoL などの健康関連アウトカムとの関連性に関するエビデンスも同様に少ない。さらにガイドライン作成過程で採用されたエビデンスのほとんどが欧米で実施されており、生活習慣の異なる文化・社会で得られたエビデンスを、日本人女性に適用して良いかという根本的な問題も残されている。今後本邦において、これらの課題に対する科学的根拠を明らかにしていくことは、包括的な cancer care や cancer survivor を支える社会体制の整備、乳がん患者への生活指導、ライフスタイル改善のための医療介入に際して極めて重要である。

乳がんの予後に影響を及ぼす、腫瘍因子、治療因子、宿主因子の交絡性

乳がん組織の網羅的な遺伝子解析の結果、乳がんは数種の subtype に分類されることが明らかにされた。この分類は予後や治療反応性の予測・治療標的を同定する上で臨床的に有用であることが示されている。この分類上、最上位の層別因子はエストロゲン受容体の発現であり、がんの生物学的な特性や治療選択を大きく左右している。ある種のライフスタイルは生体の性ホルモン環境にも影響を及ぼすため、life style と予後との検討においては、腫瘍の生物学的特性を加味した検証が必要である。

バイオマーカー研究の意義

バイオマーカー研究によるライフスタイル関連物質の測定や宿主のもつ遺伝学的特性を測定することには、ライフスタイルと予後との関連を検証するための、より強固な因果関係の科学的根拠、メカニズム解明のための基礎情報としての意義がある。

【参考文献】

1. Taira N et al. Associations among baseline variables, treatment-related factors and health-related quality of life 2 years after breast cancer surgery. Breast Cancer Res Treat. 2011;128:735-47.
2. Taira N et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. Breast Cancer. 2014 Aug 2. [Epub ahead of print]
3. がん対策における管理評価指標群の策定とその計測システムの確立に関する研究班 (<http://qi.ncc.go.jp/index.html>)

2. 研究の目的

乳がん初期治療後の modifiable life style (食事・運動・肥満・睡眠・飲酒・喫煙など) や代替療法が、その後の乳がんアウトカム (再発や死亡・治療関連合併症・健康関連 QoL) や二次がんの発生に及ぼす影響を、横断研究の follow up データ解析および前向きコホート研究により明らかにする。

コホート研究では、治療側の因子として乳がん診療の質指標 (Quality Indicator: QI) を用いた評価を行い、診療の質の阻害要因、QI と乳がんアウトカムとの関連を明らかにする。

同時に収集した血液サンプルを用いて、modifiable life style に関連の深いバイオマーカーや遺伝子多型を測定し、これらの乳がんアウトカムを予測するサロゲートマーカーとしての意義や、環境要因と遺伝的素因とが乳がんアウトカムに及ぼす交絡的な影響を明らかにする。

3. 研究の方法

横断研究の実施

乳がん患者を対象とした横断研究により、乳がん初期治療後の modifiable life style (食事、運動、肥満、睡眠、飲酒、喫煙など) が、

その後の再発や死亡といった乳がん予後に及ぼす影響を検討する。また、modifiable life style に関連の深いバイオマーカーや遺伝子多型を測定し、これらの乳がん予後を予測するサロゲートマーカーとしての意義や、環境要因と遺伝的素因とが乳がんアウトカムに及ぼす交絡的な影響を探索的に検証する。

縦断的研究の実施

より信頼度の高い検証を行うため、地域の乳がん登録データベース（臨床病理学的情報、治療関連情報、予後情報を網羅）を基盤とした、多施設共同のコホート研究を実施する。本コホート研究ではより包括的な乳がんアウトカムとして、治療関連合併症、心理・身体機能、健康関連 QoL を予後情報に加え測定し、modifiable life style との関連を明らかにする。この内、研究期間内には短期的アウトカム（治療関連合併症、心理・身体機能、健康関連 QoL）を目的変数とした解析を実施し、同時に長期的アウトカム（予後情報）の解析に備えたデータセットを整えることを、研究期間内の目標とする。また、横断研究のバイオマーカー、遺伝子多型の検証結果を参考として、コホート研究でのこれらの信頼性検証を実施する。

4. 研究成果

横断研究の成果

先行して実施した横断研究では、470 例（平均年齢 59 歳、診断から調査日までの中央値は 2.5 年）を対象に乳がん診断前後でのライフスタイルの変容に関する横断調査と血液試料の収集を行った。主要な知見として、乳がん診断後の喫煙率・飲酒率・飲酒量の低下、肉類・卵類・洋菓子類・インスタント食品摂取量の有意な減少、大豆類・緑黄色野菜・キノコ類の摂取量の有意な増加を認めた。過当たりの METs 平均値は診断前後で差がないものの、診断後の離職率は高く、職場における身体活動は有意に低下していた（研究成果は平成 25 年日本乳癌学会学術総会にて報告）。また、血液試料を用いて乳がんリスクとの関係性が報告されている 11 の遺伝子多型（SNPs）、喫煙とがんリスクとの関連への影響が指摘されている N-acetyltransferase(NAT) の 4 SNPs の解析を終了した。

平成 27 年度には調査対象者の観察期間の中央値は 5 年に達するため、対象者の予後調査を実施し、ライフスタイルの変容と予後との関連性や、SNPs の交絡的影響について解析を実施する。

コホート研究の継続実施：研究の概要
横断研究では選択バイアス、思いだしバイアス等の影響は避けられない。本課題に対するより高いエビデンスの確立のためには、前向き研究が必要である。

研究方法：非介入、観察研究

目的：

modifiable lifestyle（食品・運動・喫煙・飲酒・嗜好品）や代替療法が乳がんアウトカム（無病生存期間・全生存期間・健康関連 QoL・身体症状・有害事象）に及ぼす影響を明らかにする。

cancer survivorship research を通じて、乳がんの診断や治療が身体・機能・心理面・社会面に及ぼす長期的な影響を包括的に調査し、cancer survivor の実態やニーズの把握、長期的な影響に関する予測因子の同定、乳がんアウトカムとの関連性明らかにする。

診療の質指標（Quality Indicator: QI）を用いた診療の質の評価を行い、診療の質の阻害要因、QI と乳がんアウトカムとの関連を明らかにする。

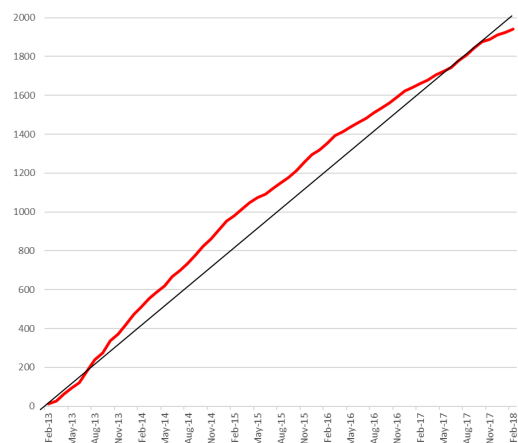
評価項目：

無病生存期間、全生存期間、健康関連 QoL、身体症状、有害事象

予定症例集積数：2000 例

2018 年 2 月までに 1942 例の症例集積を終えた。

瀬戸内コホート 進捗図



5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 1 件）

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. (査読あり) Breast Cancer. 2018 Jan;25(1):60-67. doi: 10.1007/s12282-017-0784-x. Epub 2017 May 25.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平 成人 (TAIRA, Naruto)

岡山大学・岡山大学病院・准教授

研究者番号：50467734

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：