

令和元年6月2日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09090

研究課題名（和文）個別乳がん予防介入ツール実用化を目指した健診受診者を対象とする有用性評価研究

研究課題名（英文）Evaluation of clinical utility for the individualized breast cancer risk prediction in asymptomatic Japanese population

研究代表者

細野 覚代（Hosono, Satoyo）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：80402600

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：これまでに乳がん・子宮頸がん検診を受けたことがない無症候性の女性を対象に無作為化比較試験を実施した。研究参加者144名を対照群（婦人科がんに関する健康教育のみ）と介入群（健康教育に加え、遺伝的がん罹患リスクを開示）に1:1割付した。追跡期間中の両群のがん検診受診率を比較し、遺伝的がん罹患リスク認知ががん検診受診を促す効果があるか検討した。統計解析の結果、遺伝的がん罹患リスク認知は乳がん・子宮頸がん検診受診に有意な影響を与えなかった。遺伝的罹患リスク予測のがん予防における役割についてはさらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年日本では乳がんや若年子宮頸がん罹患率が増加しているが、がん検診受診率は低値に止まっている。本研究では、市販の遺伝的がん罹患リスク予測サービスに注目し、このサービスががん検診未受診者に対する積極的な受診勧奨となるのかを検討した。乳がん検診・子宮頸がん検診未受診の女性を対象に無作為化比較試験を実施した。介入は遺伝的がん罹患リスク開示、追跡期間中のがん検診受診率を行動レベルの指標として評価した。遺伝的リスク認知が市民の健康行動に与える影響を厳密に評価した国内の報告はこれまで無い。また、がん予防における遺伝的がん罹患リスク予測サービスの役割に関する科学的考察にも大きな意義がある。

研究成果の概要（英文）：A randomized controlled trial to evaluate the association between the genetic cancer risk prediction and a cancer screening participation was performed among female non-responders of cancer screening. A total 144 women randomly allocated to the intervention group (n=72) or the control group (n=72) using the simple sealed envelope method. The intervention group was provided a commercial genetic cancer risk prediction and health education for cancer prevention. On the other hand, the control group was provided health education for cancer prevention. The primary outcome was to compare the participation rate of breast and cervical cancer screening between two arms during the follow-up period.

After adjusting for potential confounders, a non-significant impact of genetic risk prediction on breast and cervical cancer screening participation was observed. Further investigation to evaluate the role of disease risk prediction for cancer prevention is warranted.

研究分野：がん疫学

キーワード：無作為化比較試験 がん検診 遺伝的罹患リスク 乳がん 子宮頸がん DTC検査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本では乳がん罹患が増加しており、女性のがん部位別の罹患数第1位である。合計特殊出生率低下や肥満、飲酒等の生活習慣の変化に伴って、今後も罹患数増加が予測される。しかし、日本人の乳がん検診受診率は約44.9% (平成28年国民生活基礎調査) と改善傾向ではあるが、諸外国に比べると低値に止まっている。

近年乳がんのゲノム関連解析研究 (GWAS研究) で報告された乳がんの易罹患性に関連する遺伝子多型データと生活習慣情報を組み合わせた日本人女性乳がんリスク予測モデルを報告されている (Sueta A, et al. Breast Cancer Res Treat. 2012, 132(2): 711-721)。また、地域がん登録データを使って、乳がん罹患リスクを累積罹患リスクで記載する試みも行われている (Ito H, et al. Breast Cancer. 2016, 23(1): 33-38)。我々は、平成25年度より科学研究費助成を受けて (課題番号 25460786)、一般市民に対する遺伝医学と生活習慣指導を含めたカウンセリング法や健康教育法の確立にも取り組んできた。この研究では、個別リスクに応じた的確な健康教育を行えば、より積極的な生活習慣改善や検診受診の動機付け (認知レベルでの変化) になることを明らかにした。

本研究では、乳がん検診と子宮頸がん検診を受けたことがない無症候性の女性を対象に、遺伝的がん罹患リスクを開示し、行動レベルで生活習慣改善や検診受診を促す効果があるかをプライマリーエンドポイントに検討する。副次的に自分のがん罹患リスクを知った時の心理的不安やリスク予測の理解度も評価する。

2. 研究の目的

- (1) 本研究では、乳がん検診・子宮頸がん検診を受けたことがない無症候性の女性を対象に無作為化比較試験を実施する。研究参加者を対照群 (婦人科がんに関する健康教育のみ) と介入群 (健康教育に加え、遺伝的がん罹患リスクを開示) に割付し、遺伝的がん罹患リスク認知が行動レベルで生活習慣改善や検診受診を促す効果があるかをプライマリーエンドポイントに検討する。
- (2) 副次的に自分の乳がん・子宮頸がん罹患リスクを知った時の心理的不安やリスク予測の理解度も評価する。

これらの検討の結果、がん検診に対して無関心な市民において遺伝的がん罹患リスク認知がより実用的ながん検診の受診勧奨となりうるかを明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 婦人科がん検診未受診者を対象に婦人科がん検診における遺伝的がん罹患リスクサービスの効果を評価するための無作為化比較試験の実施 (図1)

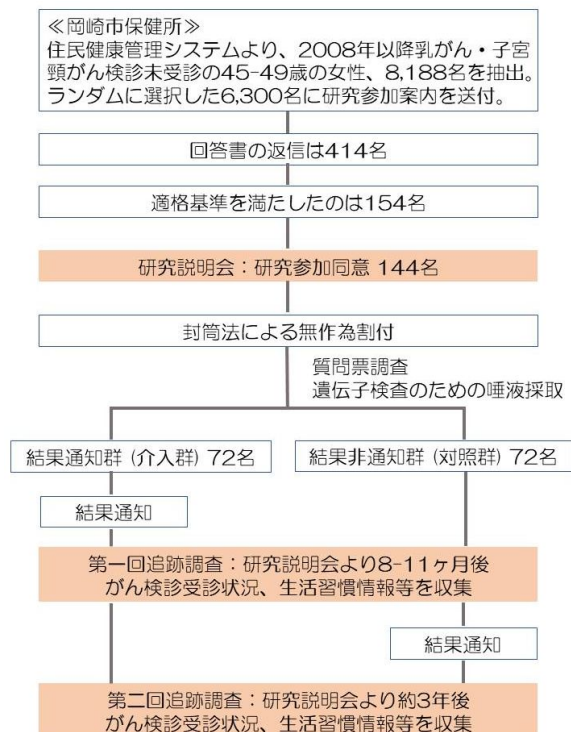
研究対象者の適格基準:

- 1) 2018年3月31日時点で45-49歳の女性。
- 2) がんの既往がなく健康であること。
- 3) これまでに乳がん検診・子宮頸がん検診を受けたことがない。
- 4) 研究説明会に参加できる。
- 5) がん検診受診状況・生活習慣に関する追跡調査に参加できる。
- 6) インターネットが利用できる環境にある。
- 7) 使用可能な個人用のメールアドレスを保有している。

介入群と対照群のサンプルサイズ設定: 本研究では、乳がん・子宮頸がん検診未受診者を介入群 (通常の健康教育+リスク結果通知) と対照群 (通常の健康教育のみ、リスク結果未通知) に無作為に1:1に割り付けた。市販の疾病罹患リスク予測サービスを実施後のがん検診受診率を介入群で30%、対照群で10%と予測し、エラー0.05、エラーを0.8としてサンプルサイズを算出すると、各群72例となった。

参加者募集: 中核市である愛知県岡崎市を管轄する岡崎市保健所から研究協力を受けた。同保健所スタッフによって、2008年以降10年間乳がん検診・子宮頸がん検診を受診した記録がない45-49歳の女性8188名をリストアップしていただいた (2018年3月時点)。8,188名のうち、ランダムに6,300名を抽出し、郵送で研究参加案内を送付した。

図1 研究の方法



研究参加希望の返信があった女性 414 名に対して適格基準を満たすか確認した。また、研究説明会を欠席した 10 名も除外した。最終的に各群 72 例、計 144 名が研究に参加した。

個別がん罹患リスクの測定: 遺伝的がん罹患リスク予測は、DeNA ライフサイエンス (株) が提供する MYCODE がんパック (<https://mycode.jp/plans/cancers.html>) を使用した。MYCODE がんパックは、唾液サンプルから DNA を抽出し、GWAS を行う。ジェノタイプング結果を元に DeNA ライフサイエンス (株) が独自に考案したアルゴリズムにより 38 種類のがん罹患リスクを予測し、市民に提供する DTC (Direct to Consumer) 遺伝子検査である。このサービスには乳がんリスクと子宮頸がんリスクも含まれる。参加者に開示されるデータは、日本人の平均を 1 とした場合のオッズ比と、生涯罹患リスクである。

また、リスク予測データだけでなく食事等の生活習慣改善や各種がんに関する健康情報コンテンツも Web 上で閲覧することができる。結果非通知群 (対照群) はリスク結果開示されるまでこれらのデータやコンテンツを閲覧できない。

無作為化: 2018 年 3 月から 5 月にかけて岡崎市医師会はるさき健診センターで研究説明会を実施した。研究説明会に参加した女性から書面で研究参加同意を得た。その後封筒法によるくじ引きで 1:1 割り付けを行った。

生活習慣やがん検診受診状況等に関する自記式質問票を記入し、遺伝子検査のための唾液採取を全員が行った。ただし、対照群は MYCODE がんパックの結果開示を第一回追跡調査後 (2019 年 5 月以降) とした。

第一回追跡調査: 2019 年 1 月末に、現在の生活習慣と研究説明会終了後 (2018 年 6 月) にかん検診を受けたか調べるために自記式質問票を郵送した。また、研究参加後の生活習慣やがんリスク認知等の情報も収集した。カイ二乗検定やロジスティック回帰分析を使って、介入群と対照群のがん検診受診率等を比較した。

2019 年 5 月に対照群に対して MYCODE がんパックの結果を開示した。

第二回追跡調査:

2021 年 1 月追跡調査実施時の生活習慣と研究説明会終了後 (2018 年 6 月) 以降 2021 年 1 月までにかん検診を受けたか調べるために自記式質問票による調査を実施する予定である。

(2) 統計解析

自記式質問票で収集した研究参加者の特性は、カテゴリー変数についてはカイ二乗検定、連続変数はウィルコクソン検定を用いて検定した。遺伝的がん罹患リスク予測とがん検診受診との関連はロジスティック回帰分析で検討した。また、がん検診受診に関する交絡因子で補正して、多変量解析を行った。P 値が 0.05 以下を統計学的に有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) 研究参加者の特性

研究参加同意を得られた 144 名の女性を封筒法で、介入群 (通常健康教育+リスク結果通知) と対照群 (通常健康教育のみ、リスク結果未通知) に 1:1 割付した。

研究参加者の一般的な特性を表 1 に示す。研究対象者は 2018 年 3 月 31 日現在で 45-49 歳の女性であり、研究説明会実施時に 50 歳になっている女性も 5 名いた。年齢の中央値は対照群 47 歳に対して、介入群 48 歳、統計学的に有意に介入群の年齢が高かった (P=0.015)。Body Mass Index (BMI)、教育歴、飲酒習慣、喫煙習慣、婚姻状態は両群間で有意な差は無かった。

ついで、介入群と対照群別に、親や親しい友人のがん罹患状況と研究同意日より先行する 1ヶ月以内の主観的健康観・主観的幸福感を表 2 に示す。これらの変数は両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

さらに、介入群と対照群別に、ヘルスリテラシーを評価した。ヘルスリテラシーは Suka らが開発した FCCHL (慢性疾患患者向けヘルスリテラシー尺度) を用いて測定した (Suka M, et al. Environ Health Prev Med. 2013, 18: 407-415)。

このヘルスリテラシー尺度は、機能的・伝達の・批判的ヘルスリテラシーからなり、それぞれの合計点と三種のヘルスリテラ

表 1 研究参加者の特性

| | 対照群 (n=72) | | 介入群 (n=72) | | P value |
|-----------------------|------------|-----------|------------|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | |
| 年齢 | | | | | |
| | 45 | 13 (18.1) | 7 | (9.7) | |
| | 46 | 18 (25.0) | 13 | (18.1) | |
| | 47 | 12 (16.7) | 10 | (13.9) | |
| | 48 | 17 (23.6) | 18 | (25.0) | |
| | 49 | 9 (12.5) | 22 | (30.6) | |
| | 50 | 3 (4.2) | 2 | (2.8) | |
| 中央値 | 47 | | 48 | | 0.015 |
| Body Mass Index (BMI) | | | | | |
| <25 | 51 | (70.8) | 54 | (75.0) | 0.574 |
| ≥25 | 21 | (29.2) | 18 | (25.0) | |
| 教育歴 | | | | | |
| 中学校 | 1 | (1.4) | 5 | (6.9) | 0.323 |
| 高等学校 | 36 | (50.0) | 29 | (40.3) | |
| 専門学校 | 8 | (11.1) | 11 | (15.3) | |
| 短大・高専 | 17 | (23.6) | 20 | (27.8) | |
| 大学 | 10 | (13.9) | 7 | (9.7) | |
| 飲酒 | | | | | |
| 飲む | 31 | (43.1) | 31 | (43.1) | 0.899 |
| やめた | 3 | (4.2) | 2 | (2.8) | |
| 飲まない | 38 | (52.8) | 39 | (53.5) | |
| 喫煙 | | | | | |
| 吸う | 16 | (22.2) | 11 | (15.3) | 0.510 |
| やめた | 11 | (15.3) | 10 | (13.9) | |
| 吸わない | 45 | (62.5) | 51 | (70.8) | |
| 婚姻 | | | | | |
| なし | 6 | (8.3) | 9 | (12.5) | 0.128 |
| あり | 43 | (59.7) | 52 | (72.2) | |
| 離婚・死別 | 19 | (26.4) | 9 | (12.5) | |
| 不明 | 4 | (5.6) | 2 | (2.8) | |

シーの合計点を検定した。表 3 に示すように両群間で統計学的に有意ではなかったが、介入群において批判的ヘルスリテラシー得点が高い傾向にあった。その他の項目は両群間で有意差はなかった。

表 2 研究参加者の特性

| | 対照群 (n=72) | | 介入群 (n=72) | | P value |
|--------------|------------|--------|------------|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | |
| 主観的健康観 | | | | | |
| とても良い・良い | 57 | (79.2) | 50 | (69.4) | 0.182 |
| あまり良くない・良くない | 15 | (20.8) | 22 | (30.6) | |
| 主観的幸福感 | | | | | |
| ほぼいつも・時々感じる | 61 | (84.7) | 64 | (88.9) | 0.460 |
| まれに感じる・全くない | 11 | (15.3) | 8 | (11.1) | |
| 親のがん罹患 | | | | | |
| なし | 42 | (58.3) | 47 | (65.3) | 0.391 |
| あり | 30 | (41.7) | 25 | (34.7) | |
| 友人的がん罹患 | | | | | |
| なし | 47 | (65.3) | 45 | (62.5) | 0.729 |
| あり | 25 | (34.7) | 27 | (37.5) | |

表 3 研究参加者の特性

| | 対照群 (n=72) | | 介入群 (n=72) | | P value |
|----------------|----------------|------------|----------------|------------|---------|
| | 中央値 (最小値, 最大値) | 平均値±SD* | 中央値 (最小値, 最大値) | 平均値±SD* | |
| 機能的ヘルスリテラシー | | | | | |
| 中央値 (最小値, 最大値) | 19 (11, 25) | 18.84±3.90 | 19 (11, 25) | 18.71±4.16 | 0.903 |
| 平均値±SD* | | | | | 0.837 |
| 伝達的ヘルスリテラシー | | | | | |
| 中央値 (最小値, 最大値) | 19 (5, 25) | 18.42±3.27 | 19 (10, 25) | 18.68±3.23 | 0.696 |
| 平均値±SD* | | | | | 0.628 |
| 批判的ヘルスリテラシー | | | | | |
| 中央値 (最小値, 最大値) | 14 (4, 20) | 14.21±2.48 | 15 (8, 19) | 14.86±2.11 | 0.101 |
| 平均値±SD* | | | | | 0.091 |
| 合計 | | | | | |
| 中央値 (最小値, 最大値) | 51 (28, 66) | 51.47±6.68 | 52 (40, 66) | 52.25±6.64 | 0.599 |
| 平均値±SD | | | | | 0.485 |

*SD: Standard deviation

(2) 遺伝的がん罹患リスク予測とがん検診受診行動との関連

第一回追跡調査に返信があった 139 名の婦人科がん検診受診状況を表 4 に示す。乳がん検診受診者は 17 名 (対照群 7 名・介入群 10 名)、子宮頸がん検診受診者は 18 名 (対照群・介入群共に 9 名) でカイ二乗検定では両群に有意な差は認められなかった。

多変量解析では、年齢・学歴・主観的健康観・主観的幸福感・親と友人のがん罹患の有無・喫煙・飲酒・婚姻・三種類のヘルスリテラシーの合計点を調整した。対照群と比較して、介入群のオッズ比は、乳がん検診では 1.52 (95%信頼区間, 0.48-4.82)、子宮頸がん検診では 0.86 (95%信頼区間, 0.28-2.66) であった。介入以外のいずれの調整因子もがん検診受診と統計学的に有意な関連は認められなかった。

表 4 遺伝的がん罹患リスク予測とがん検診受診との関連

| | 対照群 (n=72) | | 介入群 (n=72) | | P value | 単変量解析* | | 多変量解析** | |
|---------|------------|--------|------------|--------|---------|------------------|----------------|------------------|--|
| | n | (%) | n | (%) | | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | | |
| 乳がん検診 | | | | | | | | | |
| 受診していない | 62 | (86.1) | 60 | (83.3) | 0.456 | 1 | | 1 | |
| 受診した | 7 | (9.7) | 10 | (13.9) | | 1.52 (0.53-4.34) | | 1.52 (0.48-4.82) | |
| 不明 | 3 | (4.2) | 2 | (2.8) | | - | | - | |
| 子宮頸がん検診 | | | | | | | | | |
| 受診していない | 60 | (83.3) | 61 | (84.7) | 0.974 | 1 | | 1 | |
| 受診した | 9 | (12.5) | 9 | (12.5) | | 1.06 (0.38-2.90) | | 0.86 (0.28-2.66) | |
| 不明 | 3 | (4.2) | 2 | (2.8) | | - | | - | |

*調整因子：年齢

**調整因子：年齢・学歴・主観的健康観・主観的幸福感・親と友人のがん罹患の有無・喫煙・飲酒・婚姻・三種類のヘルスリテラシーの合計点

(3) 考察

乳がん検診・子宮頸がん検診未受診者を対象に遺伝的がんリスク罹患予測を介入法として、無作為化比較試験を実施した。遺伝的がん罹患リスク予測による介入はがん検診受診に有意な影響を与えなかった。がん検診受診に関連する交絡因子のいずれも有意な効果を示さなかった。

本研究は乳がんと子宮頸がんの未受診者を対象としており、彼女らががん検診を受けない理由も調査した。最も多い理由は「検査に伴う苦痛」(63.2%) であった。また、「心配な時はいつでも医療機関を受診できる」(51.3%)、「検診を受ける時間が無い」(43.1%)、「がんであると分かるのが怖い」(38.2%) などの理由も多かった。主観的健康観は約 74% が良いと考えており、ヘルスリテラシーも先行研究 (Suka M, et al. Environ Health Prev Med. 2013, 18: 407-415) と比較して、低くは無かった。本研究参加者の約 89% ががんの早期発見の重要性を理解していた。また、介入群の約 65% が「(遺伝的リスク予測の) 結果を見たら、がん検診を受診しようと考えている」と回答したが、最終的な乳がん検診受診率は 13.9%、子宮頸がん受診率は 12.5% であった。

一方、遺伝的リスク予測による介入の有無にかかわらず、これまで婦人科がん検診を受けたことが無い女性の約 10% が検診を受診したことから、研究説明会で実施したがんに関する健康教育の有用性、本研究に参加したことで自分の健康について関心を持つようになった等の可能性が考えられる。

また、生活習慣改善やセカンドリーアウトカムである DTC 遺伝子検査が市民に与える心理的影響や理解度の調査は第一回追跡調査でも検討しているため、これからとりまとめる。

遺伝的罹患リスク予測のがん予防における役割については今後もさらなる調査が必要であるが、ま

ずは自分の健康への関心を持たせる・がん検診への不安や心理的負担を軽減させた上で、さらなる積極的な受診勧奨の選択肢として任意型検診で活用できるのではないかと考える。任意型検診であれば、遺伝子検査に関する市民の誤解や誤った健康行動への対応が可能であり、心理的負担についてもサポートできる。

今後は研究参加者全員に遺伝的がん罹患リスク予測の結果を開示し、2021年1月ごろに第二回追跡調査を行う。第一回追跡調査では、遺伝的リスク認知ががん受診行動や心理に与える短期的な影響を評価したが、第二回追跡調査は長期的な影響を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

(1) Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima C, Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese women: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Sci.誌*, 査読有, Vol.109, No.4, 2018, 934-943. DOI: 10.1111/cas.13549.

(2) Nakagawa-Senda H, Hachiya T, Shimizu A, Hosono S, Tanaka H, et al (36名中4番目). A genome-wide association study in the Japanese population identifies the 12q24 locus for habitual coffee consumption: The J-MICC Study. *Sci Rep.誌*, 査読有, Vol.8, No.1, 2018, 1493. DOI: 10.1038/s41598-018-19914-w.

〔学会発表〕(計3件)

渡邊美貴、細野覚代、遺伝的リスク認知が市民の健康行動に与える影響を検討する無作為化比較試験デザイン、第77回日本公衆衛生学会総会、2018年10月24~26日、ビッグパレットふくしま(郡山市)

渡邊美貴、細野覚代、多因子疾患リスクの情報提供コンテンツ制作プロセスの報告 ~科学コミュニケーション的視点から~、第27回日本疫学会学術総会、2017年1月25~27日、ベルクラシック甲府(甲府市)

細野覚代、乳がん個別予防実用化への試み~リスク予測に対する認知と行動変容に関する追跡調査)、第27回日本疫学会学術総会、2017年1月25~27日、ベルクラシック甲府(甲府市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

遺伝的リスク認知ががん検診受診行動等に及ぼす影響を調べる研究

(UMIN 試験 ID:UMIN000031709)

https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000036090

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。