

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：82606

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22788

研究課題名（和文）乳がんサバイバーの行動変容と患者ケアの効果予測

研究課題名（英文）Effect prediction of behavioral change and patient care in breast cancer survivors

研究代表者

高橋 宏和（takahashi, hirokazu）

国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策研究所・室長

研究者番号：70438159

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：乳がんサバイバーにおけるサバイバーシップケアにより、その後のQuality of Life（QOL）をどの程度改善するか、マイクロシミュレーションを用いて検討した。乳がんサバイバーの身体活動に関連論文から、シミュレーションモデル作成に用いるパラメーターとなるデータを抽出・検討した。乳がんサバイバーに対する身体活動介入により、改善するQOLなどの指標および介入に関わる費用の算出を行った。これらのパラメーターを用い、マルコフモデルによる状態遷移モデルおよび費用効果モデルについて検討を続け、日本人における適切なモデルを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人女性に最も多い乳がんにおける、サバイバーシップケアについて、身体活動がどの程度効果的か、科学的根拠に基づいたシミュレーションモデルにより示すことにより、適切なケアについて推奨できる可能性がある。今後は、新たな科学的根拠の追加や、モデルの改善により、より効果的なケアの推奨を目指す。

研究成果の概要（英文）：We investigated how much survival care in breast cancer survivors would improve the subsequent Quality of Life (QOL) using microsimulation. We extracted and examined the data that are the parameters used to create the simulation model, from papers related to the physical activity of breast cancer survivors. Indicators such as QOL that improve by physical activity intervention for breast cancer survivors and the cost related to the intervention were calculated. Using these parameters, we continued to study the state transition model and cost-effectiveness model by the Markov model, and constructed an appropriate model for Japanese population.

研究分野：がん医療、がん検診

キーワード：乳がん サバイバーシップケア シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、国立がん研究センター主幹のがん統計を毎年集計し、がん種別の罹患数を公表している。これによると、乳がんは日本人女性で最も多いがんであり、**2014**年には**7万6千例**の新規罹患が報告され、その数は大腸がん(**5万7千例**)や胃がん(**3万9千例**)を大きく引き離している。高齢者に多い他のがん種とは違い、乳がんは**40代~50代**での新規罹患が多く、働き盛り世代の乳がんサバイバーの生存率向上や**QOL**の改善は喫緊の課題である。一方、乳がんと診断された後の予後に関する研究は欧米で幾つか報告されているが、体型や食習慣が欧米とは異なる日本人集団に適用できる可能性は低い。そのため、我が国では乳がんサバイバーの予後改善につながる具体的なガイドラインも未整備である。

申請者らは、これまでがんサバイバーの診断後の疾病リスクや生存率についての研究に取り組んできた。研究計画を進めていく上で、申請者らは次のような予備的な研究結果を得ている。

(1) 米国では、**National Cancer Institute**が運営するがんのシミュレーションネットワークである**CISNET**が、様々な介入シミュレーション結果を用いて国のがん対策ガイドライン作成を行っている。申請者らは、**CISNET**乳がんグループとの連携体制を確立し、乳がん発生機序を再現するシミュレーションモデルを構築した(**Hori et al. IACR Annual Conference 2017**)。

(2) がんサバイバーが高い身体活動を継続して行った場合、動脈硬化の抑制や糖脂質代謝異常の改善につながることを明らかにした(**Tsujii K et al. J Phys Fitness Sports Med. 2019**)。

(3) がん患者を対象とした実態調査を行い、情報提供やセルフケア支援の必要性を明らかにした(木村安貴, 清水陽一, 他, **Palliative Care Research 2017**)。

(4) がんサバイバーにおける診断後の脳卒中・心筋梗塞などの循環器疾患発症リスクを、大規模コホート研究データを用い、乳がんを含む主要がん種別に検討した(齋藤:未発表)。

2. 研究の目的

研究方法と研究体制は以下の通り。

(1) 介入がない場合の自然史シミュレーションモデル構築: 個々人の背景要因を反映させた上で健康アウトカムを予測することが可能なマイクロシミュレーションの手法を用い、健康行動介入およびサーベイランスがない場合の乳がんサバイバーの死亡率・再発率・**QOL**を予測する自然史シミュレーションモデルを構築し、その外的妥当性を検証する。【自然史モデル構築と妥当性検証: 高橋/齋藤/堀】

(2) 介入シナリオ決定: 先行研究で乳がんサバイバーの死亡・再発リスクを確実に低下させると報告されているサバイバーシップケアに焦点を当て、運動および食物繊維・イソフラボン摂取などの健康行動介入、診断後のサーベイランスと患者ケアを合わせ、シミュレーションで用いる介入シナリオ(対象年齢の下限と上限、シナリオ別の遷移確率、健康行動の実施率、サバイバーシップケア詳細など)を特定する。既存の疫学研究の系統的レビューとメタ解析も併せて行う。【運動: 街/大久保、栄養: 小手森、サーベイランス: 高橋、患者ケア: 清水】

(3) データ収集: 本研究では、日本人全体、あるいは乳がん患者全体を代表すると考えら

れるデータ（地域がん登録、がん診療連携拠点病院全国集計、人口動態統計、国民健康・栄養調査、国民生活基礎調査、大規模コホート研究データ等）を収集し、必要に応じて二次利用申請を行う。【データ収集：高橋/齋藤/堀/大久保/清水/小手森】

（４）それぞれの介入シナリオを自然史モデルに組み込み、介入による利益と害を加味したアウトカム変化を検証するための効果比較分析を行い、死亡率および再発率減少効果、**QOL**改善効果の高いサバイバーシップケアを明らかにする（図1 研究イメージ図）。【高橋/齋藤】

図1 研究イメージ図

研究方法と研究体制は以下の通り。

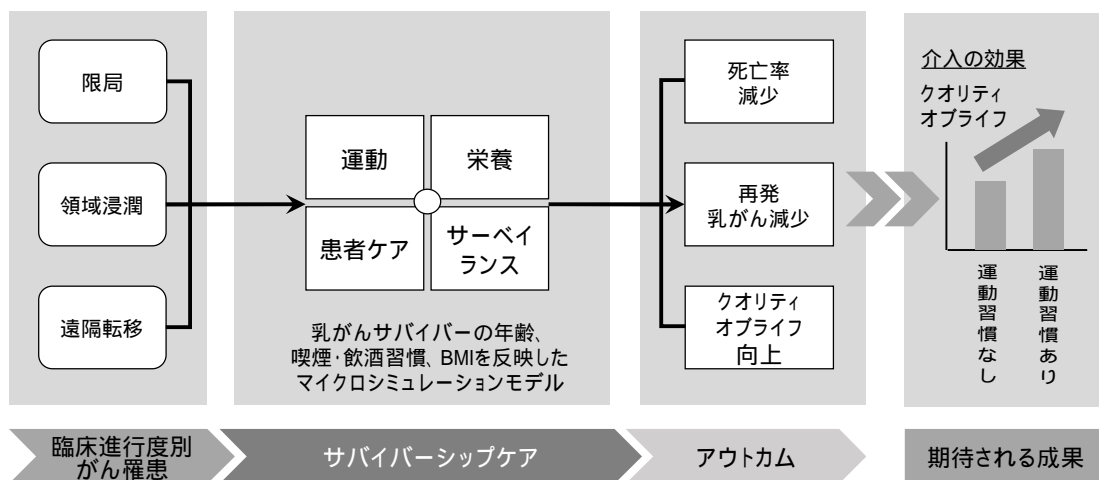
介入がない場合の自然史シミュレーションモデル構築：個々人の背景要因を反映させた上で健康アウトカムを予測することが可能なマイクロシミュレーションの手法を用い、健康行動介入およびサーベイランスがない場合の乳がんサバイバーの死亡率・再発率・**QOL**を予測する自然史シミュレーションモデルを構築し、その外的妥当性を検証する。【自然史モデル構築と妥当性検証：高橋/齋藤/堀】

介入シナリオ決定：先行研究で乳がんサバイバーの死亡・再発リスクを確実に低下させると報告されているサバイバーシップケアに焦点を当て、運動および食物繊維・イソフラボン摂取などの健康行動介入、診断後のサーベイランスと患者ケアを合わせ、シミュレーションで用いる介入シナリオ（対象年齢の下限と上限、シナリオ別の遷移確率、健康行動の実施率、サバイバーシップケア詳細など）を特定する。既存の疫学研究の系統的レビューとメタ解析も併せて行う。【運動：街/大久保、栄養：小手森、サーベイランス：高橋、患者ケア：清水】

データ収集：本研究では、日本人全体、あるいは乳がん患者全体を代表すると考えられるデータ（地域がん登録、がん診療連携拠点病院全国集計、人口動態統計、国民健康・栄養調査、国民生活基礎調査、大規模コホート研究データ等）を収集し、必要に応じて二次利用申請を行う。【データ収集：高橋/齋藤/堀/大久保/清水/小手森】

それぞれの介入シナリオを自然史モデルに組み込み、介入による利益と害を加味したアウトカム変化を検証するための効果比較分析を行い、死亡率および再発率減少効果、**QOL**改善効果の高いサバイバーシップケアを明らかにする（図1 研究イメージ図）。【高橋/齋藤】

図 1 研 究 イ メ ー ジ 図



3. 研究の方法

研究方法を以下に示す。

(1) 介入がない場合の自然史シミュレーションモデル構築：個々人の背景要因を反映させた上で健康アウトカムを予測することが可能なマイクロシミュレーションの手法を用い、健康行動介入およびサーベイランスがない場合の乳がんサバイバーの死亡率・再発率・**QOL**を予測する自然史シミュレーションモデルを構築し、その外的妥当性を検証する。

(2) 介入シナリオ決定：先行研究で乳がんサバイバーの死亡・再発リスクを確実に低下させると報告されているサバイバーシップケアに焦点を当て、運動および食物繊維・イソフラボン摂取などの健康行動介入、診断後のサーベイランスと患者ケアを合わせ、シミュレーションで用いる介入シナリオ(対象年齢の下限と上限、シナリオ別の遷移確率、健康行動の実施率、サバイバーシップケア詳細など)を特定する。既存の疫学研究の系統的レビューとメタ解析も併せて行う。

(3) データ収集：本研究では、日本人全体、あるいは乳がん患者全体を代表すると考えられるデータ(地域がん登録、がん診療連携拠点病院全国集計、人口動態統計、国民健康・栄養調査、国民生活基礎調査、大規模コホート研究データ等)を収集し、必要に応じて二次利用申請を行う。

(4) それぞれの介入シナリオを自然史モデルに組み込み、介入による利益と害を加味したアウトカム変化を検証するための効果比較分析を行い、死亡率および再発率減少効果、**QOL**改善効果の高いサバイバーシップケアを明らかにする。

4. 研究成果

3年の研究期間内に、乳がんサバイバーにおけるサバイバーシップケアが、その後の死亡率、再発率および **Quality of Life (QOL)** をどの程度改善するか、マイクロシミュレーション(数理モデルの応用)を用いて検討する。最終年度となる本年度は、**1)** シミュレーションモデルの検討、**2)** 乳がんサバイバーにおけるアウトカムに関する文献的検索を行った。

乳がんサバイバーの身体活動に関連論文から、シミュレーションモデル作成に用いるパラメーターとなるデータを収取・検討した。身体活動による介入により、乳がんサバイバーに対する身体活動介入により、改善する **QOL** などの指標および介入に関わる費用の算出を行った。これらのパラメーターを用い、マルコフモデルによる状態遷移モデルおよび費用効果モデルについて検討を続け、日本人における適切なモデル構築を行った。また、文献的検索により、乳がんサバイバーにおける生存率などのアウトカムを変異遺伝子別に類型化し、論文として報告予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Jun Yasuda, Tatsunosuke Gomi, Ayaka Kotemori, Yuri Yokoyama, Takahiro Yoshizaki, Azumi Hida, Yuki Tada, Yoichi Katsumata, Yukari Kawano	4. 巻 83
2. 論文標題 Breakfast before resistance exercise lessens urinary markers of muscle protein breakdown in young men: A crossover trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2020.111088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Calistus Wilunda, Norie Sawada, Atsushi Goto, Taiki Yamaji, Ribeka Takachi, Junko Ishihara, Nagisa Mori, Ayaka Kotemori, Motoki Iwasaki, Shoichiro Tsugane	4. 巻 60
2. 論文標題 Associations between changes in fruit and vegetable consumption and weight change in Japanese adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Nutr	6. 最初と最後の頁 217-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00394-020-02236-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Saito E, Inoue M, Sawada N, Kokubo Y, Yamagishi K, Iso H, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S	4. 巻 11
2. 論文標題 JPHC Study Group. Risk of stroke in cancer survivors using a propensity score-matched cohort analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83368-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shirabe R, Saito E, Sawada N, Ishihara J, Takachi R, Abe SK, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S	4. 巻 10
2. 論文標題 JPHC Study Group. Fermented and nonfermented soy foods and the risk of breast cancer in a Japanese population-based cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 757-771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3677	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yang JJ, Yu D, Wen W, Saito E, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Association of Diabetes With All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asia: A Pooled Analysis of More Than 1 Million Participants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Netw Open.	6. 最初と最後の頁 e192696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2019.2696.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Svensson T, Inoue M, Saito E, Sawada N, Iso H, Mizoue T, Goto A, Yamaji T, Shimazu T, Iwasaki M, Tsugane S.	4. 巻 -
2. 論文標題 The association between habitual sleep duration and mortality according to sex and age: the Japan Public Health Center-based Prospective Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Epidemiol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190210.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ono A, Inoue M, Sawada N, Saito E, Yamaji T, Shimazu T, Goto A, Iwasaki M, Tsugane S	4. 巻 133
2. 論文標題 JPHC Study Group. Impact of alcohol drinking on cancer risk with consideration of flushing response: The Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort (JPHC study)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prev Med.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ypmed.2020.106026.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Calistus Wilunda, Norie Sawada, Atsushi Goto, Taiki Yamaji, Ribeka Takachi, Junko Ishihara, Nagisa Mori, Ayaka Kotemori, Motoki Iwasaki, Shoichiro Tsugane	4. 巻 -
2. 論文標題 Associations between changes in fruit and vegetable consumption and weight change in Japanese adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Nutr.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00394-020-02236-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kito K, Ishihara J, Yamamoto J, Hosoda T, Kotemori A, Takachi R, Nakamura K, Tanaka J, Yamaji T, Shimazu T, Ishii Y, Sawada N, Iwasaki M, Iso H, Sobue T, Tsugane S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Variations in the estimated intake of acrylamide from food in the Japanese population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutr J.	6. 最初と最後の頁 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12937-020-00534-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kotemori A, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shivappa N, Hebert JR, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S	4. 巻 69
2. 論文標題 JPHC FFQ Validation Study Group. Validating the dietary inflammatory index using inflammatory biomarkers in a Japanese population: A cross-sectional study of the JPHC-FFQ validation study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition.	6. 最初と最後の頁 110569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2019.110569	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sanjeev Budhathoki; Norie Sawada; Motoki Iwasaki; Taiki Yamaji; Atsushi Goto; Ayaka Kotemori; Junko Ishihara; Ribeka Takachi; Hadrien Charvat; Tetsuya Mizoue; Hiroyasu Iso, and Shoichiro Tsugane	4. 巻 179
2. 論文標題 Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1509-1518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamainternmed.2019.2806.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okubo R, Wada S, Shimizu Y, Tsuji K, Hanai A, Imai K, Uchitomi Y, Fujiwara Y, Tsugane S, Matsuoka YJ.	4. 巻 49
2. 論文標題 Expectations of and recommendations for a cancer survivorship guideline in Japan: a literature review of guidelines for cancer survivorship.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 812-822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz070.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji K, Ochi E, Okubo R, Shimizu Y, Kuchiba A, Ueno T, Shimazu T, Kinoshita T, Sakurai N, Matsuoka YJ.	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of home-based high-intensity interval training and behavioral modification using information and communication technology on cardiorespiratory fitness and exercise habits among sedentary breast cancer survivors: the habit-B study protocol for a randomized controlled trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e030911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-030911	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka YJ, Okubo R, Shimizu Y, Tsuji K, Narisawa T, Sasaki J, Sasai H, Akashi-Tanaka S, Hamaguchi T, Iwasa T, Iwata S, Kato T, Kurotani K, Maruyama D, Mori A, Ogawa A, Sakurai N, Shimazu T, Shimizu C, Tabuchi T, Takahashi M, Takano T, Tatematsu N, Uchitomi Y, Watanabe C, Fukui T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Developing the structure of Japan's cancer survivorship guidelines using an expert panel and modified Delphi method.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cancer Surviv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11764-019-00840-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Y, Tsuji K, Ochi E, Arai H, Okubo R, Kuchiba A, Shimazu T, Sakurai N, Narisawa T, Ueno T, Iwata H, Matsuoka Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Study protocol for a nationwide questionnaire survey of physical activity among breast cancer survivors in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e032871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-032871	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kono K, Matsuda K, Machii R, Saika K, Takahashi H, Nakayama T
2. 発表標題 1.The status of compliance with guideline of cancer screening in Japan.
3. 学会等名 12th European Public Health Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi H, Matsumoto A, Matsuda K, Machii R, Saika K, Nakayama T
2. 発表標題 2.Overdiagnosis by conducting cancer screening other than guidelines in Japan
3. 学会等名 Guidelines International Network (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 1.Tsuji K, Ochi E, Shimizu Y, Kuchiba A, Narisawa T, Ishino Y, Okubo R, Ueno T, Shimazu T, Kinoshita T, Sakurai N, Matsuoka J Y.
2. 発表標題 Effect of home-based high-intensity interval training and behavioral modification using information and communication technology on cardiorespiratory fitness and exercise habits among sedentary breast cancer survivors: the habit-B randomized controlled trial in progress.
3. 学会等名 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 2.Shimizu Y, Tsuji K, Ochi E, Okubo R, Shimazu T, Tatematsu N, Iwata H, Sakurai N, Matsuoka J Y.
2. 発表標題 Oncology care providers' attitudes, practices, barriers and facilitators of physical activity promotion in breast cancer survivors: A nation-wide cross sectional web-based survey.
3. 学会等名 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 4. 齋藤英子、片野田耕太	4. 発行年 2019年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 -
3. 書名 「第2章 医薬品市場・売上予測の手法と患者数予測の活用 第6節 がんの年齢階級別罹患数の将来予測」、医薬品マーケティングにおける市場・売上予測と戦略策定	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	齋藤 英子 (SAITO EIKO) (60738079)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・国際医療協力局・上級研究員 (82610)	
研究分担者	大久保 亮 (OKUBO RYO) (00803470)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナル・メディカルセンター・室長 (82611)	
研究分担者	堀 芽久美 (HORI MEGUMI) (20735732)	静岡県立大学・看護学部・准教授 (23803)	
研究分担者	小手森 綾香 (KOTEMORI AYAKA) (70701233)	麻布大学・生命・環境科学部・助教 (32701)	
研究分担者	街 勝憲 (TSUJI KATSUNORI) (80838219)	法政大学・その他部局等・特別研究員 (32675)	
研究分担者	清水 陽一 (SHIMIZU YUICHI) (50791935)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・看護師 (82606)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------