

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 7 月 13 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591915

研究課題名(和文) 高リスク女性に対する個別化検診をめざした乳癌罹患定量的アルゴリズムの開発

研究課題名(英文) Development of breast cancer risk prediction quantitative algorithms aiming at personalized medical check-up for high-risk Japanese women

研究代表者

千島 隆司 (CHISHIMA, Takashi)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・客員准教授

研究者番号：70438141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：日本人女性における乳癌検診効率向上をめざして、罹患リスクを予測するためのリスクアセスメントモデルを開発するために15医療施設においてアンケート調査を行った。総計3975名の検診受診者からデータを回収し、開発の基盤となるデータベース作成を行った。このデータベースを用いて、乳癌発症に関わるリスク因子を抽出し、また因子間の相関関係の検討を行い、リスクアセスメントモデルを構築している。

研究成果の概要(英文)：We aim to create a Japanese model of risk assessment for breast cancer for further accuracy in breast medical checkup and efficacy in earlier detection of breast cancer, and conducted an investigation by questionnaires for Japanese women in fifteen medical institutions. A database of 3975 participants was created. We have been investigating breast cancer risk factors and correlation between them, and will continue to work on developing a breast cancer risk assessment model for Japanese women.

研究分野：乳腺外科学

キーワード：国際情報交換 乳癌罹患リスク リスク予測 リスク因子解析

1. 研究開始当初の背景

(1)

日本における乳癌の発症数、死亡数の増加に対し、生活習慣の改善と共に乳癌検診による早期発見の必要性がある。その一方で、本邦女性の検診受診率は、職域健診を含めてもわずか 15%程度であり、乳癌検診受診率の低さが問題となっている。検診受診を推進する動きにもかかわらず検診受診率が改善しないことから、すべての女性を対象とした、現行の検診システムでは不十分であることが否めない。

(2)

欧米諸国では、多くの文献で統計学的乳癌発症予測モデルを利用したリスクアセスメントモデルを使用し、国民に自身の乳がん罹患リスクを知るよう呼びかけられている。しかし、乳癌リスク解析には人種による影響が大きく、欧米で開発されたモデルを日本人に応用することはできないのが実情である。現時点で、日本人に対する確立されたリスクアセスメントモデルは開発されていない。

(3)

我々は、これまで ABCC11 遺伝子多型に注目し、耳垢タイプから「乳癌罹患ハイリスク女性」を抽出することで、より効率的に乳癌検診を行う「個別化検診」の開発について研究してきた (Ota I, Chishima T et al; Anticancer Res.2010;30:189-94)。また、神奈川県における日常の乳癌検診に多く貢献するとともに、多岐にわたって検診制度の在り方について見直しをはかるよう努めており (予防医学 2007、日本乳癌検診学会雑誌 2002、Anticancer Res. 2010)、さらなる検診精度の向上と、効率的な早期乳癌発見に向けた研究を行っている。

2. 研究の目的

(1)

本研究においては、より効率的に「個別化検診」を推進するために、乳癌発症に関わる因子の検索、および各因子の相関の検討し、乳癌罹患リスクを予測するための定量的アルゴリズムを開発することを目的としている。

(2)

罹患リスクを明らかにすることで、各個人の疾患に対する意識を高め、生活習慣の修正 (一次予防) や、ハイリスク女性の検診受診率の向上 (二次予防) が期待される。このように乳癌の罹患リスクを啓発することで、乳癌検診の究極である「乳癌の罹患率を低下」に結び付けることも目的としている。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

日本人女性における乳癌発症に関わる因子の検索、症例群 (乳癌罹患歴あり) と対照群 (乳癌罹患歴なし) における各因子の比較検討、および相対罹患リスクを検討するために、後向きの症例対照研究を行った。

(2) 対象・期間

平成 26 年 10 月から平成 27 年 12 月までに、乳腺に対する検診または精密検査、乳腺疾患治療後定期検査を受診した 20 歳から 80 歳の日本人女性を対象とした。調査は、横浜市立大学附属病院臨床腫瘍科・乳腺外科、横浜市民総合医療センター乳腺外科、神奈川県予防医学協会、横浜医師会主催乳癌検診参加 12 施設 (飯田医院、賛育会病院、みなとみらいメディカルスクエア、もみやまクリニック、横浜青葉台クリニック、横浜栄共済病院、横浜市民病院、横浜船員保険病院、横浜ソーワクリニック、横浜桐峰会病院、よこはま乳腺胃腸クリニック、横浜労災病院) の 15 施設で行われた。横浜市立大学の倫理委員会の承認 (承認番号 1301100035)、他各協力施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

(3) 調査方法

調査はアンケート形式で行われ、対象者全員に調査用紙を配布し、研究主旨にご同意いただいた方による記入性の任意回答とした。調査項目の概要は表 1 に示す。

年齢

身長・体重

乳腺疾患既往・罹患年齢

組織生検検査の有無 (年齢、異型細胞の有無)

乳がん検診受診の有無・頻度

ホルモン補充療法の有無・年齢

初潮年齢

閉経年齢

経口避妊薬内服歴

妊娠回数

出産回数・各出産時年齢

授乳歴・授乳した子の数・授乳期間

婦人科疾患手術歴・手術部位・疾患名・年齢

豊胸手術の有無・方法

乳がん家族歴 (罹患親族との関係・年齢)

男性乳癌罹患親族の有無・罹患親族との関係

卵巣癌罹患親族の有無・罹患親族との関係

膵臓癌罹患親族の有無・罹患親族との関係

喫煙の有無・喫煙本数詳細

飲酒の有無・飲酒頻度、銘柄、量

運動 (種類、頻度、時間、期間)

食事の嗜好

表 1 調査項目の概要

(4) 統計学的解析

データ集計、解析には Excel2016、Rstudio Version 0.99.441 を用いる。

症例群と対照群の 2 群間における比較には、t-test, Chi square test, Mann-Whiney の U 検定を用い、2 群間の相関関係の検討には、Pearson の相関係数を用いる。さらに、乳癌罹患因子の検討には、単変量解析、無条件ロジスティック回帰分析、AIC (赤池情報量基準)、ROC (receiver operating characteristic) 解析で検討を行っている。t-test, Chi square test, Mann-Whitney の U 検定、単変量解析、多変量無条件ロジスティック回帰分析においては、 $p < 0.05$ を統計学的有意とする。

4. 研究成果

(1) 症例数は、症例群1577例、対照群2398例、合計3975症例であった。任意回答のため、各変数に渡り多くの欠損値(無回答)を認めた。検討項目に関して、欠損値を持つ症例を削除した無欠損データ(完全にすべての回答を得たデータ)の症例数は、症例群1093例、対照群1401例、合計2494症例であった。今回は無欠損データに関してリスク因子に関する集計を行った。欠損値を持つ全体のデータに関しては、欠損値補完法を用いて解析した。

(2) 症例群、対照群の両群ともに、閉経前(20歳~45歳未満)、閉経期(45歳~55歳)、閉経後(56歳~80歳)の3つのサブグループに分類し検討を行った。各サブグループの症例数は、症例群で閉経前グループ222症例、閉経期グループ404症例、閉経後グループ467症例、対照群ではそれぞれ、332症例、537症例、532症例であった。各グループの集計結果の一部を表2(症例群)、表3(対照群)に示す。注:集計結果の()内は、各群内における割合(%)を表す。

(3) 各調査項目に対し統計学的解析を行った。今回検討が特に有意であった閉経後グループにつき多変量無条件ロジスティック回帰分析の結果を表4に示す。この解析では、各個人をとりまく環境全体において総合的に罹患リスクを検討する。各項目の相互作用も含めたうえで、自身の罹患リスクが他と比べてどの程度であるかを表すものである。閉経後グループにおいては、閉経後年齢を重ねること、高いBMI値(body mass index; 身長²の二乗に対する体重の比で体格を表す指数)、第一親等内に乳癌罹患親族の方がいらっしゃる、などが罹患リスクの上昇へ関与し、また、運動の習慣によって罹患リスクの軽減効果があることが示唆された。また、生涯喫煙本数が多くなるにつれ、罹患リスクが上昇する傾向があることが示唆された。

(4) 今回の検討では、閉経後グループにおいて、年齢、BMI値、家族歴、運動の習慣、喫煙などによる総合的な乳癌罹患リスクへの関与と疫学的関係が示唆された。また、ハイリスク女性の抽出に必要な相対リスク算出の基礎を構築した。現在ハイリスク女性の抽出モデルの実用化に向けての準備を行っており、今後はハイリスク症例に対する個別化検診を前向きコフォート研究として展開していく予定である。

項目	グループ	集計結果		
年齢(歳)	全体	23-80	平均	
	閉経前	23-44	54.03	
	閉経期	45-55	39.63	
	閉経後	56-80	49.46	
			64.82	
身長(cm)	全体	140-170	平均	
	閉経前	145-170	156.60	
	閉経期	140-172	159.08	
	閉経後	140-170	157.83	
			154.36	
体重(kg)	全体	31-100.5	平均	
	閉経前	37-90	54.61	
	閉経期	38-96	54.35	
	閉経後	31-100.5	55.22	
			54.21	
初潮年齢(歳)	全体	8-21	平均	
	閉経前	9-17	12.83	
	閉経期	8-17	12.35	
	閉経後	10-21	12.51	
			13.33	
出産回数(回)	全体	1-5	平均	
	閉経前	1-4	1.66	
	閉経期	1-5	1.23	
	閉経後	1-5	1.56	
			1.95	
授乳歴	全体	なし	あり	
	閉経前	260(23.79)	833(76.21)	
	閉経期	80(36.0)	142(64.0)	
	閉経後	86(21.3)	318(78.7)	
		94(20.1)	373(79.9)	
授乳した子の数(人)	全体	1-5	平均	
	閉経前	1-4	1.46	
	閉経期	1-5	1.16	
	閉経後	1-4	1.47	
			1.60	
授乳期間(カ月)	全体	0-90	平均	
	閉経前	0-69	12.27	
	閉経期	0-72	11.27	
	閉経後	0-90	12.58	
			12.48	
乳癌罹患 第一親等親族の有無	全体	なし	あり	
	閉経前	785(71.82)	308(28.18)	
	閉経期	158(71.17)	64(28.83)	
	閉経後	289(71.53)	115(28.47)	
		338(72.38)	129(27.62)	
乳癌罹患 第一親等親族の数 (人)	全体	0	1	2
	閉経前	957(87.56)	126(11.53)	10(0.91)
	閉経期	198(89.19)	24(10.81)	0(0)
	閉経後	363(89.85)	39(9.65)	2(0.50)
		396(84.80)	63(13.49)	8(1.71)
喫煙の有無	全体	なし	あり	
	閉経前	882(80.70)	211(19.30)	
	閉経期	175(78.83)	47(21.17)	
	閉経後	295(73.02)	109(26.98)	
		412(88.22)	55(11.78)	
飲酒の有無	全体	なし	あり	
	閉経前	552(50.50)	541(49.50)	
	閉経期	88(39.63)	134(60.36)	
	閉経後	173(42.82)	231(57.18)	
		291(62.31)	176(37.69)	
運動の習慣	全体	なし	あり	
	閉経前	652(59.65)	441(40.35)	
	閉経期	151(68.02)	71(31.98)	
	閉経後	256(63.37)	148(36.63)	
		245(52.46)	222(47.54)	

表2 症例群集計結果

項目	グループ	集計結果	
年齢(歳)	全体	2.3-8.0	平均 52.30
	閉経前	2.3-4.4	39.22
	閉経期	4.5-5.5	49.75
	閉経後	5.6-8.0	63.02
身長(cm)	全体	137-173	157.29
	閉経前	137-172	158.41
	閉経期	145-173	158.27
	閉経後	140-173	155.59
体重(kg)	全体	33.5-94	52.46
	閉経前	39-86	52.20
	閉経期	38-94	52.83
	閉経後	33.5-77	52.26
初潮年齢(歳)	全体	9-25	12.65
	閉経前	9-19	12.27
	閉経期	9-17	12.49
	閉経後	10-25	13.04
出産回数(回)	全体	1-5	1.45
	閉経前	1-4	0.93
	閉経期	1-4	1.45
	閉経後	1-5	1.79
授乳歴	全体	なし	あり
	閉経前	4.03(28.77)	9.98(71.23)
	閉経期	1.53(46.1)	1.79(53.9)
	閉経後	1.40(26.1)	3.97(73.9)
		1.10(20.7)	4.22(79.3)
			平均
授乳した子の数(人)	全体	1-5	1.32
	閉経前	1-4	0.89
	閉経期	1-4	1.37
	閉経後	1-5	1.55
授乳期間(カ月)	全体	0-99	12.02
	閉経前	0-93	11.49
	閉経期	0-80	13.21
	閉経後	0-99	11.16
乳癌罹患 第一親等親族の有無	全体	なし	あり
	閉経前	1100(78.52)	301(21.48)
	閉経期	256(77.11)	76(22.89)
	閉経後	419(78.03)	118(21.97)
		425(79.89)	107(20.11)
			平均
乳癌罹患 第一親等親族の数 (人)	全体	0	1
	閉経前	1269(90.58)	123(8.78)
	閉経期	304(91.57)	28(8.43)
	閉経後	492(91.62)	44(8.19)
		473(88.91)	51(9.59)
			2
			9(0.64)
			0(0)
			1(0.19)
			8(1.50)
喫煙の有無	全体	なし	あり
	閉経前	1257(89.72)	144(10.28)
	閉経期	290(87.35)	42(12.65)
	閉経後	482(89.76)	55(10.24)
		485(91.17)	47(8.83)
			平均
飲酒の有無	全体	なし	あり
	閉経前	592(42.26)	809(57.74)
	閉経期	105(31.63)	227(68.37)
	閉経後	199(37.06)	338(62.94)
		288(54.14)	301(45.86)
			平均
運動の習慣	全体	なし	あり
	閉経前	807(57.60)	594(42.40)
	閉経期	244(73.49)	88(26.51)
	閉経後	332(61.82)	205(38.18)
		231(43.42)	301(56.58)

表3 対照群集計結果

	Estimate	Std. Error	Z value	Pr(> z)
(Intercept)	-7.175e+00	1.018e+00	-7.051	1.78e-12**
年齢	5.296e-02	1.266e-02	4.185	2.86e-05***
BMI	1.154e-01	2.173e-02	5.309	1.10e-07***
初潮年齢	8.440e-02	4.823e-02	1.750	0.08012
授乳した子の数	5.605e-02	6.724e-02	0.834	0.40451
乳癌罹患第一親等親族の有無	4.035e-01	1.558e-01	2.590	0.00959**
生涯喫煙本数	2.754e-06	1.435e-06	1.919	0.05504.
一週間の摂取アルコール量(g)	-1.225e-04	1.964e-04	-0.623	0.53300
運動の習慣の有無	-3.963e-01	1.337e-01	-2.965	0.00303**

“***” p<0.001, “**” p<0.001, “*” p<0.05, “.” p<0.1

表4 閉経後グループにおける多変量無条件ロジスティック回帰分析結果

<引用文献>

Toi M. The Breast Cancer Working Group presentation was divided into three sections: the epidemiology, pathology and treatment of breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010 Sep;40 Suppl 1:i13-18.

Matsuda T., et al. (2008) Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002: based on data from 11 population-based cancer registries. Jpn J Clin Oncol 38:641-648

Minami Y., et al. (2004) The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. Int J Cancer 108:901-906

www.cancer.gov/bcrisktool/

Rosner B., Colditz GA. Nurses' health study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst 1996 Mar 20;88(6):359-64.

Gail MH., et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst (1989) vol. 81 (24) pp. 1879-86

Desantis C., et al. Breast cancer statistics, 2011. CA Cancer J Clin. 2011 Oct 3.

Chih-Lin, Chi. Using modeling and simulation on personalized medical decision support informs. HealthCare 2011, June 20-22, 2011, Montreal, et al., Canada

田村晃一、松本健一、欠損値処理法を用いた工数予測におけるデータ件数と予測精度の関係、コンピュータソフトウェア、vol.27、No.2(2010)、100-105

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

なし

〔学会発表〕(計0件)

なし

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

なし

取得状況(計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

千島 隆司 (CHISHIMA, Takashi)
横浜市立大学・医学研究科・客員准教授
研究者番号 : 7 0 4 3 8 1 4 1

(2) 研究分担者

石川 孝 (ISHIKAWA, Takashi)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 8 0 2 7 5 0 4 9
(平成 2 6 年度より連携研究者)

菅江 貞亨 (SUGAE, Sadatoshi)
横浜市立大学・医学部・助教
研究者番号 : 6 0 6 4 4 4 9 0

成井 一隆 (NARUI, Kazutaka)
横浜市立大学・市民総合医療センター・助教
研究者番号 : 7 0 4 6 8 1 7 2

山田 美千代 (YAMADA, Michiyo)
横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号 : 1 0 3 2 8 4 3 7

(3) 研究協力者

Peter J. Tonellato
Harvard Medical School
Department of Biomedical Informatics