

令和2年度 博士論文

乳がんサバイバーの健康課題解決に向けた包括的検討

—体力、身体活動量、体重変化に着目して—

筑波大学大学院

人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻

201830360

奥松功基

## 目次

関連論文.....	3
I. 緒言.....	4
1. 本研究の背景.....	4
2. 本研究の仮説.....	6
3. 本研究の目的.....	6
4. 本研究の意義.....	7
II. 文献研究.....	8
1. 乳がん罹患者数および有病者数の将来推移.....	8
2. 乳がん治療の主な流れ.....	12
3. 乳がんサバイバーの低体力.....	14
4. 乳がんサバイバーの体重増加.....	16
5. 肥満が乳がん再発と関連する機序.....	19
6. 乳がんサバイバーと倦怠感.....	20
7. 乳がんサバイバーの生活の質.....	22
8. 乳がんサバイバーに対する運動指導.....	23
9. 乳がんの再発要因.....	27
10. 乳がんサバイバーの運動時の注意点.....	32
III. 研究課題の選定.....	35
IV. 研究課題 1.....	36
1. 緒言.....	36
2. 方法.....	38
3. 結果.....	44
4. 考察.....	52
5. 結論.....	56
V. 研究課題 2.....	57
1. 緒言.....	57
2. 方法.....	59
3. 結果.....	64
4. 考察.....	72

5.	結論.....	80
VI.	研究課題 3.....	81
1.	緒言.....	81
2.	方法.....	82
3.	結果.....	88
4.	考察.....	95
5.	結論.....	101
VII.	総合考察.....	102
1)	結論.....	102
2)	今後の検討課題.....	104
3)	本研究で得られた知見の意義.....	109
VIII.	謝辞.....	111
IX.	参考文献.....	113

## 関連論文

本論文は、以下に記した論文に未発表の研究結果を加えてまとめた。

**Okumatsu K**, Tsujimoto T, Wakaba K, Seki A, Kotake R, Yamauchi T, Hirayama S, Kobayashi H, Yamauchi H, Tanaka K. Effects of a combined exercise plus diet program on cardiorespiratory fitness of breast cancer patients. *Breast Cancer* 26(1): 65–71. 2018.

**奥松功基**, 辻本健彦, 若葉京良, 関晶南, 固武利奈, 山内照夫, 平山智, 小林弘幸, 坂東裕子, 山内英子, 田中喜代次. 日本人乳がんサバイバーの体力水準. *体力科学* 67(2): 169–176. 2018.

**Okumatsu K**, Yamauchi H, Goshō M, Kotake R, Nakata Y. Association between endocrine therapy and weight gain after breast cancer diagnosis among Japanese patients: A retrospective observational study. (投稿中)

**奥松功基**, 山内英子, 中田由夫. 日本人乳がんサバイバーにおける身体活動量および食事摂取量の実態. (投稿中)

# I. 緒言

## 1. 本研究の背景

乳がんは日本人女性の中で最も罹患数の多いがんであり、2015年には約9万人が乳がんと診断された（国立がん研究センター, 2020b）。国立がん研究センターによると、乳がん罹患患者数は2015–2019年の平均が89,850人だが、2030–2034年の平均が113,930人と今後も乳がん罹患患者数が増加する見込みである（国立がん研究センター, 2020b）。乳がんの5年後生存率は92.3%と他のがん部位と比べて高く、乳がん治療後は多くの乳がんサバイバーが社会復帰していく。

乳がんサバイバーは乳がん治療に伴って様々な健康課題が指摘されており、心血管疾患、体力低下、体重増加、倦怠感等が報告されてきた（Carreira et al., 2018; Gernaat et al., 2018; Lakoski et al., 2013）。乳がんサバイバーの心血管疾患発症リスクは乳がんと診断されていない同世代の健常女性よりも高く（OR [odds ratio]: 1.44; 95%信頼区間 [95% confidence interval: 95% CI]: 1.00–2.06）（Gernaat et al., 2018）、心血管疾患死亡リスクも同世代の健常女性より有意に高いことが報告されている（OR: 1.80; 95% CI: 1.30–2.50）（Bradshaw et al., 2016）。乳がんサバイバーの心血管疾患が多い理由の1つとして化学療法に伴う心毒性が指摘されており、Klassen et al. (2014) は化学療法を受けていない乳がんサバイバーの最高酸素摂取量は  $19.8 \pm 5.4$  mL/kg/min であったのに対し、化学療法後の乳がんサバイバーの最高酸素摂取量は  $15.5 \pm 4.8$  mL/kg/min と有意に低かったと報告した。Peel et al. (2014) の総説によれば、補助療法（手術、化学療法、放射線療法）後の乳がんサバイバーの最

最大酸素摂取量は 22.2 mL/kg/min で、乳がんと診断されていない健常女性の 29.7 mL/kg/min よりも有意に低かったと報告した。一般的に心肺持久力は心血管死亡リスクと負の関連があり、乳がんサバイバーにおける心肺持久力の低下は長期的に乳がん予後に悪影響を与える可能性がある (Kodama et al., 2009)。また、乳がんサバイバーの肩関節可動域も低値であることが報告されており、Harrington et al. (2011) は乳がん手術、化学療法を終了した乳がんサバイバーの肩関節屈曲角度は、健常女性よりも有意に低いことを報告した。乳がんサバイバーは心肺持久力や柔軟性が低く、日常生活に支障をきたしている可能性が考えられる。

乳がんサバイバーは乳がん診断後に体重が増加することも多くの研究で報告されており、Irwin et al. (2005) は乳がん診断から 3 年以内に、68%の乳がんサバイバーで体重増加があったと報告している。Kroenke et al. (2005) は BMI 2 kg/m<sup>2</sup> 以上の過度な体重増加は乳がん再発と関連したと報告しており、乳がん再発を予防するために過度な体重増加を防ぐことは重要である。その他の健康課題として倦怠感の上昇も指摘されており (Jacobsen et al., 2007)、様々な副作用の影響を受けて乳がんサバイバーの生活の質 (quality of life: QoL) の低下が懸念されている (Carreira et al., 2020)。上記に記載した乳がんサバイバーの健康課題の解決に向けて、適度な運動実践および食習慣改善は効果が期待でき、欧米では複数のランダム化比較試験 (randomized control trial: RCT) がおこなわれてきた。Scott et al. (2020) は 174 人の乳がんサバイバーを 3 群 (週 160 分の運動群、週 120 分未満の運動群、対照群) にランダムに割り振り、最大酸素摂取量の変化を調査した結果、運動群は最高酸素摂取量が有意に上昇したが、対照群で有意な変化は認められなかった。Goodwin et al. (2014) は 338 人の乳がんサバイバーを運動および食事介入

群と対照群にランダムに割り振り減量効果を調査した結果、6ヵ月後の介入群の体重減少率は  $5.3 \pm 4.9\%$ 、対照群は  $0.7 \pm 4.9\%$  で有意な交互作用が認められ、介入群の身体的 QoL の改善も認められた。このように、乳がんサバイバーにおいて運動実践および食習慣改善は健康課題の解決に効果的な可能性があるが、日本では乳がんサバイバーを対象とした運動や食事の介入研究は非常に少ない。その理由として、日本と海外では診療報酬システムが異なり (Mewes et al., 2015)、乳がんサバイバーを対象とした運動指導の経済的インセンティブが少ないことや、日本における乳がんサバイバー向けの運動は比較的新しい分野であることが挙げられる。欧米と日本では乳がんサバイバーの体格や生活習慣が異なる (WHO Expert Consultation, 2004) ことを考慮すると、日本人乳がんサバイバーを対象に、運動実践および食習慣改善が乳がんサバイバー特有の健康課題にどのような影響があるかを検討することが必要だと考えられる。

## 2. 本研究の仮説

本研究では「乳がんサバイバーにおける運動実践および食習慣改善は乳がんサバイバーの健康課題（低体力・体重増加・倦怠感・生活の質）を改善する」と仮説を立てた。

## 3. 本研究の目的

本研究では乳がんサバイバーにおける運動実践および食習慣改善が乳がんサバイバーの健康課題（低体力・体重増加・倦怠感・生活の質）に与える影響を調査することを目的とした。

#### 4. 本研究の意義

日本において乳がんサバイバーに特化した運動や食事の研究は不足している。その理由として、世界各国で診療報酬のシステムが異なり、日本では病院側が乳がんサバイバーを対象に運動指導をする経済的インセンティブが少ないことや、乳がんサバイバー向けの運動は比較的新しい分野であることが挙げられる。運動や食事は乳がんサバイバーの様々な健康課題解決に効果的な可能性があり、日本人乳がんサバイバーを対象に研究をおこなうことで、将来的には日本人乳がんサバイバーに特化した健康課題解決のための運動・食事プログラムの開発が期待される。また、乳がんサバイバーの視点に立つと、乳がん診断から5年間の医療費総額の中央値は190-220万円（濱島, 2014）と高額で、経済的負担は乳がんサバイバーの不安要素の大きな一因となっている。運動や食事は乳がんサバイバー自身で取り組める上に経済的でもあり、運動実践や食習慣改善の効果を検討することは乳がんサバイバーにおいて様々な利点があると考えられる。

## II. 文献研究

### 1. 乳がん罹患者数および有病者数の将来推移

日本における乳がん罹患者数は年々増加しており、図 1 に示す通り、2003 年は 43,718 人であったが、2015 年には 87,050 人が乳がん罹患者に罹患している（国立がん研究センター, 2020b）。

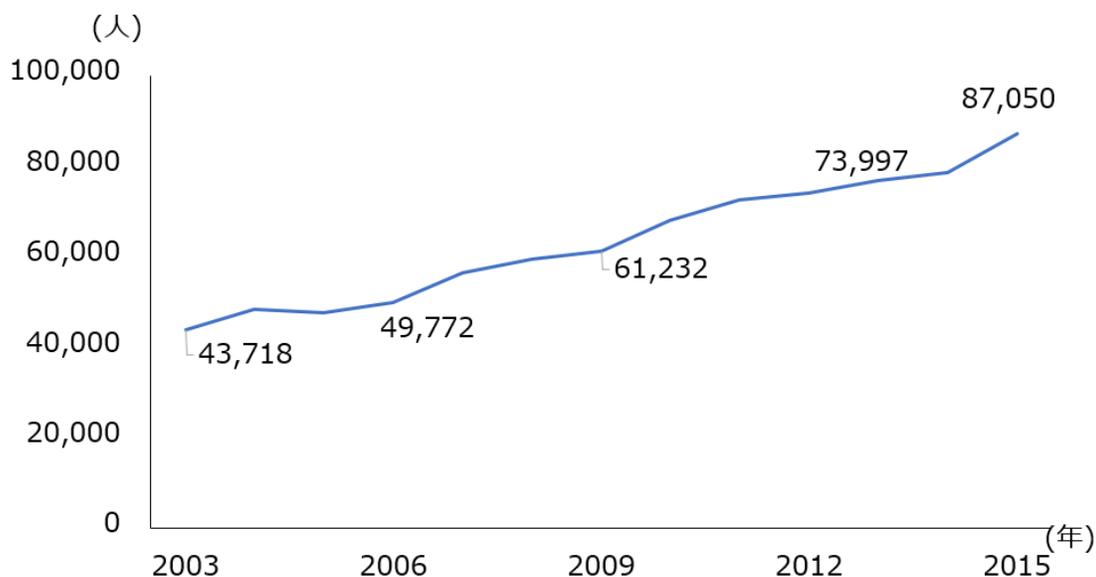


図 1. 日本における乳がん罹患者数の推移（国立がん研究センター, 2020b）

乳がんは女性のがんで最も罹患者数の多いがんであり、日本人女性における一生涯のうちに乳がん罹患者になる確率は 10.6% で 9 人に 1 人の割合である。国立がん研究センター（2020b）のがん統計によると、乳がん罹患者数の将来推移は 2020–2024 年の平均が 104,220 人、2025–2029 年の平均が 112,620 人、2030–2034 年の平均が 113,930 人と年々増加することが見込まれている。年齢階級別の罹患者数将来推

移を見ると、15-44歳は2015-2019年の10,380人から、2030-2034年が7,610人と減少が見込まれ、45-54歳も2015-2019年の18,850人から、2030-2034年が15,810人と将来的には減少する見込みである。一方で、55歳以上では将来的な乳がん罹患患者数が増加する見込みであり、特に75歳以上の乳がん罹患患者数は2015-2019年は19,350人だが、2030-2034年は40,600人が乳がん罹患すると見込まれ、後期高齢者の乳がん罹患患者が増加することが予想される。

また、その年に存在している乳がん患者数を示す有病者数で見ると、2015-2019年の平均が413,970人、2020-2024年の平均が476,810人、2025-2029年の平均が511,660人と乳がん有病者数が増加することが見込まれている。年齢階級別の有病者数で見ると、罹患患者数と同様に55歳未満の有病者数は減少する見込みだが、55歳以上の有病者数は増加する見込みであり、特に75歳以上の乳がん有病者数は2015-2019年の平均は80,300人だが、2030-2034年の平均は165,500人と、この10年で約2倍に増える見込みである。

乳がん死亡者数の将来推移に関しては、2015-2019年の平均が13,670人、2020-2024年の平均が14,600人、2025-2029年の平均が15,110人、2030-2034年の平均が15,160人と微増することが見込まれている。年齢階級別に見ると、15-74歳の乳がん死亡者数は減少する見込みであるが、75歳以上の乳がん死亡者数は2015-2019年の平均は4,950人であるのに対して、2030-2034年の平均は8,320人へと増加する見込みである。将来的には乳がん罹患患者数、有病者数、死亡者数は増加することが予想され、75歳以上の後期高齢者の割合が高くなる見込みである。

乳がん罹患患者数が増加している理由としては、高齢化、乳がん検診の普及、欧米化した食生活などが挙げられる。図2は2015年の年齢別乳がん罹患患者数を示し

しており、40歳以降で乳がん罹患者数が多く、特に60歳代が多い。将来的には高齢者数が更に増えることによって乳がん罹患者数の増加が見込まれる。

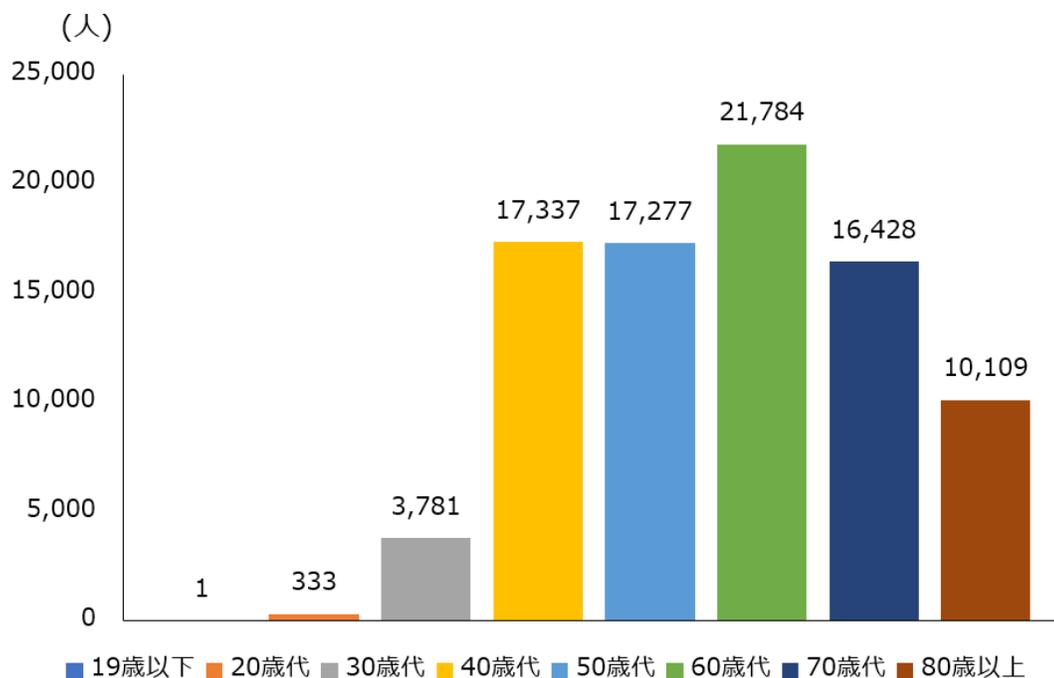


図2. 2015年の年齢別の乳がん罹患者数（国立がん研究センター, 2020b）

一方、年齢調整乳がん罹患者数も増加しており、図3は10万人当たりの年齢調整乳がん罹患者数の推移を示した。年齢の影響を調整しても乳がん罹患者数は年々増加傾向にあり、この理由としては、検診率の向上や食生活の欧米化が挙げられる。40-69歳における乳がん検診率は2010年が39.1%、2013年が43.4%、2016年が44.9%、2019年が47.4%で年々増加しており、検診率の上昇に伴い乳がん罹患者数が増加する可能性がある（国立がん研究センター, 2020a）。

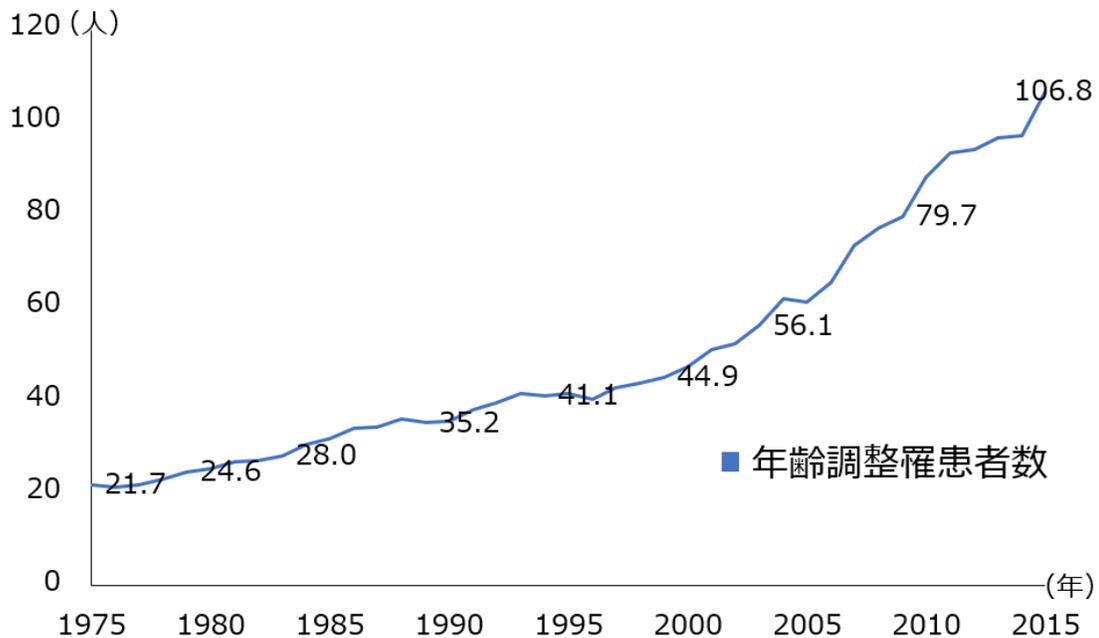


図 3. 10 万人当たりの年齢調整乳がん罹患患者数の推移

(国立がん研究センター, 2020a)

食生活の欧米化が進み、高たんぱく・高脂肪の食事が増え日本人の体格が良くなった結果、初潮が早く閉経が遅い女性が増え、エストロゲンの分泌期間が長くなったことも理由として考えられる (Hoshi et al., 1981)。Nomura et al. (1978) は 6,860 人の日本人男性を対象としたコホート研究をおこない、そのうちの 86 人が乳がんを発症した女性と結婚していた。乳がんを発症した女性と結婚した男性の食生活を調査した結果、乳がんを発症していない女性と結婚した男性と比較して、多くの肉、バター、マーガリンを摂取しており、夫婦間で食生活が似ていることを仮定すると、欧米風の食習慣が乳がん発症に関連している可能性が指摘された。

その他の理由として、日本人女性における出産年齢が遅くなったこと、女性のアルコール摂取割合が増えたこと、平均身長が伸びたこと等、乳がん発症のリスクファクターを持つ女性の割合が増えたことが乳がん罹患者数の増加につながった可能性が考えられる (Mizota et al., 2012)。

## 2. 乳がん治療の主な流れ

乳がん治療の主な種類として、手術、放射線治療といった局所治療と、化学療法（抗がん剤）や内分泌療法（ホルモン療法）などの全身治療がある（日本乳癌学会, 2019）。乳がん治療の場合、最適な治療方針を決定するためにも正しい診断が不可欠であり、乳がんの性格や広がり进行评估するために、がんの浸潤の有無、ホルモン受容体の状況やがんの進行度（ステージ）などを診断する。ホルモン受容体とは、エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体のことで、乳がんがこのどちらかにあれば、ホルモン受容体陽性と呼ぶ（日本乳癌学会, 2019）。日本人乳がんサバイバーにおけるホルモン受容体陽性の割合は 70–80%程度であり (Yamashita et al., 2011)、ホルモン受容体陽性の乳がんサバイバーにはエストロゲンの分泌や働きを抑える内分泌療法が有効で、乳がん再発予防が期待できる (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998)。

乳がんのステージは 0 から IV までの 5 段階があり、ステージ 0（非浸潤がん）の場合、がん細胞が乳管・小葉の中にとどまる乳がんで、適切な治療を行えば、転移や再発をすることはほぼないと考えられる（日本乳癌学会, 2019）。非浸潤癌の場合は微小転移を伴う可能性はとても低いと考えられるため、多くの場合は術後

に薬物療法はおこなわれない。ただし、ホルモン受容体陽性の乳がんの場合には、乳房温存手術後にタモキシフェン（内分泌療法）を5年間内服する選択肢もある。

ステージI以降は、がん細胞が乳管・小葉の範囲にまで広がった浸潤がんを指し、乳がんとして診断される場合の約8割以上は浸潤がんである。ステージIはしこりの大きさが2 cm以下でリンパ節転移がない状態を指す。ステージIでもマンモグラフィで広い範囲に石灰化が認められる場合や、CTやMRIで乳房内にがんが広く広がっていると考えられる場合には乳房全切除術をおこなう。ステージII以上はしこりの大きさやリンパ節転移の有無、リンパ節転移の範囲等でステージが決定される。ステージIからIII A の場合、腫瘍の大きさが比較的小さい場合は乳房温存手術が可能となる。乳房温存手術を選択した場合には、原則として術後放射線治療が必要となり、必要に応じて術後化学療法をおこなう。また、腫瘍が比較的大きい場合は、手術前化学療法をおこなってから手術、または手術をおこなってから術後化学療法の主に2パターンに分かれる。手術前に化学療法をおこなう理由としては、手術をおこなうことが困難な進行がんを手術できるようにしたり、しこりが大きいために乳房温存手術ができないケースで、手術前に化学療法をおこない乳がんを小さくして、温存手術がおこなえるようにすること等が挙げられる。化学療法は術前におこなっても、術後におこなっても乳がん再発率や生存率は同じであり、手術前に化学療法をすることで70–90%の乳がんが小さくなることから、手術前の化学療法は手術での切除範囲が少なく済むことで、より美容性の高い手術ができる可能性がある（日本乳癌学会, 2019）。ただし、がんが広範囲に及んでいるケースや、もともとの腫瘍が小さい乳がん患者においては、手術前化学療法のメリットは少ない。ステージIII B、III C はがん細胞が乳房表面の皮膚や胸壁に及んでい

る状態等を指し、からだのどこかに微小転移を伴う可能性が高く、薬物療法が主たる治療手段として用いられる（日本乳癌学会, 2019）。またステージIVは肺や他の臓器への遠隔転移を伴っている状態であり、薬物療法が主たる治療手段として用いられる。

### 3. 乳がんサバイバーの低体力

体力には様々な分類があるが、本章では乳がんサバイバーを対象に検討が進んでいる心肺持久力、筋力、柔軟性に焦点を当て記述していく。乳がんサバイバーは健常女性と比較して、様々な体力が低いことが報告されている。Jones et al. (2007b) は内分泌療法中の乳がんサバイバー47人を対象に最高酸素摂取量を調査した結果、乳がんサバイバーの最高酸素摂取量は  $17.9 \pm 4.3$  mL/kg/min で、年齢でマッチングした対照群は  $22.2 \pm 3.8$  mL/kg/min と2群間で有意差が認められた。また、化学療法中の乳がん患者26人を対象に最高酸素摂取量を調査した結果では、乳がん患者の最高酸素摂取量は  $19.2 \pm 4.6$  mL/kg/min、年齢でマッチングした対照群は  $26.1 \pm 8.6$  mL/kg/min で、2群間で有意差が認められた (Jones et al., 2007a)。このように、乳がんの異なる治療期間においても乳がんサバイバーの心肺持久力は低く、乳がんサバイバーの約3割が日常生活に必要な心肺持久力の基準（最高酸素摂取量 $>15.4$  mL/kg/min）を満たしていないことが報告されている (Jones et al., 2012)。心肺持久力は心血管疾患死亡リスクと関連し、乳がんサバイバーの心血管疾患死亡リスクは同世代の健常女性と比較して高いことが報告されている (hazard ratio [HR]: 1.80, 95% CI: 1.50–2.10) (Bradshaw et al., 2016)。乳がんサバイバーの心肺持

久力が低下する理由として、主に化学療法の影響が考えられており、Klassen et al. (2014) は化学療法後の乳がんサバイバーの最高酸素摂取量は  $15.5 \pm 4.8$  mL/kg/min で、化学療法を受けていない乳がんサバイバーの値 ( $19.8 \pm 5.4$  mL/kg/min) よりも有意に低かったと報告した。化学療法で心肺持久力が低下するメカニズムとして、化学療法の1つであるアントラサイクリンによる心毒性が考えられる。アントラサイクリンは細胞の増殖に必要な DNA や RNA の合成を阻害することで抗腫瘍効果を持つ薬である。アントラサイクリンはその作用の中で活性酸素を産生することが知られており、活性酸素が心毒性発生の主な理由として考えられている (Shan et al., 1996)。

筋力についても乳がんサバイバーは同世代の健常女性より低いことが報告されている。Klassen et al. (2017) は、化学療法終了後の乳がんサバイバー28人の膝伸展筋力は  $77.7$  N/m (95% CI:  $69.9$ – $85.5$  N/m) であり、同世代の健常女性の  $97.5$  N/m (95% CI:  $89.5$ – $105.6$  N/m) よりも有意に低かったと報告した。さらに、乳がんサバイバーの膝伸展筋力は化学療法開始群が  $92.6$  N/m (95% CI:  $86.5$ – $98.7$  N/m) であったが、化学療法終了群は  $77.7$  N/m (95% CI:  $69.9$ – $85.5$  N/m) であり、化学療法後で特に筋力が低い可能性も報告された。上半身の筋力も同様に、Harrington et al. (2011) は 23 人の乳がんサバイバーを対象に上半身の筋力を調査した結果、体重で標準化された肩甲骨内転・下方回旋方向の筋力は  $0.11 \pm 0.05$  (95% CI:  $0.09$ – $0.13$ ) で同世代の健常女性の平均値の  $0.16 \pm 0.03$  (95% CI:  $0.14$ – $0.18$ ) よりも有意に低かったと報告した。乳がんサバイバーの筋力が低い原因の1つに身体不活動が挙げられる。Gal et al. (2019) は乳がん診断から6ヵ月後のオランダ人乳がんサバイバー 1,414 人を対象に身体活動量を調査した結果、身体活動ガイドラインを満たしてい

る乳がんサバイバーの割合は 38%であり、対照群の健常女性の 43%と比較して、有意に低いことを報告している。

柔軟性に関して、Harrington et al. (2011) は手術、化学療法を終了した 23 人の乳がんサバイバーの肩関節の可動域を調査し、乳がんサバイバーの肩関節屈曲角度は  $157.0 \pm 10.3$  度で、対照群の  $168.2 \pm 6.0$  度と比較して、有意に低かったことを報告した。さらに、肩関節伸展角度も同様に、乳がんサバイバーでは  $25.8 \pm 7.0$  度であったが、対照群では  $32.0 \pm 6.2$  度と 2 群間で有意差がみられた。乳がんサバイバーの肩関節可動域が小さい理由としては、手術の影響が考えられる。Belmonte et al. (2018) は 28 人の乳がんサバイバーの肩関節可動域に関して、手術前と手術後 1 年の変化を測定し、肩関節屈曲、伸展、外転、内転の合計角度が手術前は  $525.0 \pm 18.8$  度だったが、手術 1 年後は  $508.9 \pm 24.1$  度で有意に低下したと報告した。一般的に高い棚にある物を取るためには肩関節屈曲角度が 148 度以上必要と言われるが、Fisher et al. (2020) は 51 人中 30 人 (59%) の乳がんサバイバーの肩関節屈曲角度が 148 度未満であることを報告しており、低い柔軟性は日常生活動作に支障をきたしている可能性が考えられる。

#### 4. 乳がんサバイバーの体重増加

乳がんサバイバーは乳がん診断後に体重が増加することが多くの研究で報告されている。Irwin et al. (2005) は乳がんサバイバー 514 人の体重推移を調査し、乳がん診断から 3 年以内に 68%の乳がんサバイバーで体重増加があったと報告し、Heideman et al. (2009) は 173 人の乳がんサバイバーの体重推移を調査した結果、

診断から平均 3.4 年後の体重増加量は  $2.4 \pm 5.6$  kg と報告した。乳がんは 40 歳以降の発症が多く、一般的に 40–50 歳の期間は体重が増えやすい時期である（厚生労働省, 2018）。しかしながら、Gross et al. (2005) は 303 人の乳がんサバイバーと 307 人の健常女性の体重増加量を比較した結果、健常女性と比較して、乳がん診断から 5 年未満の乳がんサバイバーの 5% 以上の体重増加オッズ比は 1.66 (95% CI: 1.05–2.62) と報告しており、乳がんサバイバーの体重増加は健常女性よりも起こりやすいことが示唆されている。乳がんサバイバーにおいて体重が増えやすい理由は明確には分かっていないものの、可能性として内分泌療法や化学療法等の影響が考えられる。内分泌療法は女性ホルモンの分泌や働きを抑える作用があるが、それに伴い女性ホルモンが欠乏し、インスリン抵抗性が上昇することが報告されている (Gibb et al., 2019)。Nestoriuc et al. (2016) は内分泌療法中の乳がんサバイバー 88 人を対象に質問紙調査をおこない、53.4% の乳がんサバイバーが内分泌療法の副作用で体重増加があったと報告した。一方で、Nyrop et al. (2016) は内分泌療法と体重推移の関連に関して文献レビューをおこなった結果、内分泌療法と体重増加に有意な関連はみられなかったと報告した。さらに Kim et al. (2013) も内分泌療法と体重増加の間に有意な関連はみられなかったと報告しており、内分泌療法と体重増加の関連については意見が分かれている。

体重増加の関連要因として化学療法も指摘されており、Goodwin et al. (1999) は乳がん診断 1 年後に化学療法を受けていた乳がんサバイバーの平均体重増加量は 2.5 kg (95% CI: 1.8–3.2 kg) で、化学療法や内分泌療法を受けていない群の体重増加量の平均値 0.63 kg (95% CI: 0.01–1.3 kg) よりも有意に多かったと報告した ( $P < 0.001$ )。また、Demark-Wahnefried et al. (2001) も同様の結果を報告しており、化

学療法を受けた乳がんサバイバーの体重増加量は2.1 kgだったが、手術と放射線治療のみの乳がんサバイバーの体重増加量は1.0 kgと2群間で有意差が認められた ( $P = 0.02$ )。化学療法の種類は複数あり、それぞれの薬と体重増加の関連はまだ明らかになっていないものの、アントラサイクリン系薬剤を含むAC療法（ドキシソルビシン+シクロフォスファミド）はFEC療法（フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミド）などよりも5 kg以上の体重増加者の割合が少ないという報告がある（AC療法は28.2%、FEC療法は36.4%）（Ingram et al., 2004）。しかし、Irwin et al. (2005) は乳がん診断後3年以内の乳がんサバイバーを対象に体重増加量を調べた結果、手術のみ群の平均体重増加量は  $2.0 \pm 0.5$  kg、手術+放射線療法群の平均体重増加量は  $1.5 \pm 0.3$  kg、化学療法を受けた群の平均体重増加量は  $2.0 \pm 0.5$  kg であり、群間で有意差は認められなかったと報告した。その他の先行研究でも化学療法と体重増加について一貫した結果は得られていない（Saquib et al., 2007）。

その他の体重増加の関連要因として閉経の有無が報告されているが、一貫した結果は得られていない。Heideman et al. (2009) はステージ0からIIIの乳がんサバイバー173人の体重推移を調査した結果、閉経前女性の平均体重増加量は  $3.9 \pm 5.8$  kgだったが、閉経後女性の平均体重増加量は  $1.1 \pm 5.0$  kgで2群間で有意差を認めた。Caan et al. (2006) も乳がん診断時に閉経していた群の体重増加量は  $3.0 \pm 9.3$  kgだったが、閉経前女性群の体重増加量は  $5.6 \pm 10.2$  kgで、閉経前群の体重増加量が有意に多かったと報告している。閉経前女性の体重増加量が多い理由としては、治療に伴う閉経が考えられ、女性ホルモンのバランスの変化が体重増加と関連している可能性もある（Gibb et al., 2019）。ただし、Nyrop et al. (2018) は438人の乳がんサバイバーの体重推移を調査した結果、未調整の場合は閉経前の体重増加オ

ッズ比は 1.29 (95% CI: 1.03–1.52) だったが、年齢やがんのステージ、化学療法等の有無で調整したオッズ比は 0.97 (95% CI: 0.83–1.13) で有意な関連はみられなかったと報告した。閉経の有無と体重増加の関連については、各先行研究におけるリクルート期間やフォローアップ期間の違い、身体活動量や食事摂取量などの交絡要因の未調整などが影響している可能性があり、更なる検討が求められる (Vance et al., 2011)。

## 5. 肥満が乳がん再発と関連する機序

肥満が乳がん再発と関連する機序はまだ明らかとなっていないものの、肥満が乳がん発症と関連する機序を参考にすると、脂肪細胞の機能異常が乳がん再発と関連している可能性がある。阪口 (2015) によれば、エネルギー摂取が過剰になると脂肪細胞が肥大し、アディポカインなどの内分泌機能に影響が及ぶ。アディポカインにはアディポネクチンやレプチンなどがあるが、アディポネクチンはインスリン抵抗性、慢性炎症を抑制したり、腫瘍増殖や血管新生を抑制したりすることで腫瘍抑制的に働く。逆に、レプチンはインスリン抵抗性を増強させたり、腫瘍増殖、血管新生を促したりし、腫瘍増殖的に作用する。一般的に肥満の状態ではレプチンの分泌が増加し、アディポネクチンの分泌が低下する。これらのアディポカインの分泌の不均衡によってインスリン抵抗性が増大し、発がんを引き起こす可能性が考えられる (阪口, 2015)。Iyengar et al. (2017) は血中レプチン濃度は脂肪細胞の大きさとも関連することを報告し、レプチン濃度はアロマターゼの発現とも関連していることを報告している。アロマターゼは脂肪細胞等にある

酵素であり、副腎皮質から分泌されるアンドロゲン（男性ホルモン）をエストロゲンに作りかえる作用を持つ（日本乳癌学会, 2019）。乳がんサバイバーの 70–80% はエストロゲンを栄養に乳がん細胞が増殖するエストロゲン受容体陽性者であるため（Yamashita et al., 2011）、肥満によるエストロゲンの産生が乳がん再発と関連している可能性がある。その他に報告されている肥満と乳がん発症のメカニズムとしては、肥満者において飽和脂肪酸がマクロファージや脂肪細胞の炎症反応を促進し、炎症マーカーの tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )、interleukin-6 (IL-6) 等を増加させ、それらの活動が脂肪細胞におけるアロマターゼの発現を促していることが報告されている（Simpson et al., 2013）。

## 6. 乳がんサバイバーと倦怠感

乳がんサバイバーで頻繁に報告される副作用として倦怠感がある。National Comprehensive Cancer Network (2003) のガイドラインによると、がんに伴う倦怠感とは、最近の活動に合致しない、日常生活機能の妨げとなるほどの、がんまたはがん治療に関連した、つらく持続する主観的な感覚で、身体的、感情的かつ/または認知的倦怠感または消耗感を指す。先行研究によって差はあるが、乳がんサバイバーの多くが倦怠感を報告し、その割合は 60–90%とされている（Bardwell et al., 2008）。特に化学療法中の報告が多く、80–96%のサバイバーが倦怠感を報告しており（Meyerowitz et al., 1983）、放射線療法中の倦怠感の報告者割合は 60–93%であった（Cella et al., 2001）。Andrykowski et al. (2005) は化学療法を受けた乳がんサバイバーは放射線療法のためのサバイバーと比較して、倦怠感の報告率が2倍だっ

たと報告した。倦怠感の発生メカニズムに関して、先行研究の多くは横断研究であるため、因果の逆転の可能性もあり明確な結論は出ていないが、様々な要因が考えられる (Bower, 2014)。具体的には、TNF や C-reactive protein (CRP) と IL-1 が挙げられており、Bower et al. (2011) は 103 人の乳がんサバイバーを対象に倦怠感および TNF を調べた結果、化学療法を受けた群の倦怠感および TNF 受容体IIが高かったことを報告している。また、放射線療法中の乳がんサバイバーの倦怠感が上昇することも報告しており、炎症性サイトカインの CRP と IL-1 が倦怠感と有意な関連があったことも報告している (Bower et al., 2009)。

抑うつも倦怠感と関連していることが報告されており、Andrykowski et al. (2005) は 288 人の乳がんサバイバーを対象に調査した結果、倦怠感を報告した 5 人に 1 人は抑うつを報告しており、抑うつと倦怠感の関連性を示唆した。睡眠障害も倦怠感と関連するが、因果関係は不明である (Bower, 2014)。新しくがんと診断されたがん患者における睡眠障害の割合は 30–75% であり (Ancoli-Israel et al., 2001)、この値は健常群の約 2 倍の値であった (Berger et al., 2005)。身体不活動も倦怠感と関連することが複数の研究で報告されており、Winters-Stone et al. (2008) は高齢乳がんサバイバー 47 人を対象に調査した結果、身体活動量が低い群は倦怠感が高いことが報告された。身体不活動は身体機能障害を引き起こし、日常生活動作における様々な障害が倦怠感を引き起こす可能性がある。実際、乳がんサバイバーは治療に伴って心肺持久力や上半身の筋力等が低下することが報告されており (Jones et al., 2007b)、乳がん診断前は苦勞なくおこなえていた動作が治療中および治療後に難しくなり、倦怠感が生じる可能性が考えられる。

肥満も倦怠感と関連することが指摘されており、Reinertsen et al. (2010) は乳がん診断 3 年後の乳がんサバイバー249 人の倦怠感を調査した結果、乳がん診断後の肥満等が倦怠感と有意な関連があり、各交絡を調整した予測因子の中でも肥満と倦怠感のオッズ比が最も高かった (OR: 3.68; 95% CI: 1.47–9.23)。乳がんサバイバーにおける倦怠感のリスクファクターは多岐に渡り、乳がん診断を聞いた後の心の持ちようも倦怠感のリスクファクターとして報告されている。Jacobsen et al. (2004) はがんと知った後に、極度にネガティブな感情 (全てうまくいかない・この状況に耐えられない等) は倦怠感と関連すると報告した。また、孤独な状況も倦怠感の上昇と関連することが報告されている (Jaremka et al., 2014)。

## 7. 乳がんサバイバーの生活の質

乳がんサバイバーは治療過程で様々な副作用 (体重増加、倦怠感、抑うつ等) があり、QoL の低下が懸念されている (Shapiro et al., 2001)。Mols et al. (2005) は乳がんサバイバーの QoL に関するシステマティックレビューをおこない、QoL の強い予測因子として、化学療法、ソーシャルサポート、収入、合併症が QoL の強い予測因子であると報告した。Ganz et al. (2002) は乳がんサバイバー817 人を対象に QoL の変化を調査した結果、過去の化学療法歴と QoL の間に有意な関連が認められたと報告した。化学療法が QoL と関連する理由の 1 つとして、性機能障害 (膣の乾燥、性交時の痛み等) が挙げられ、Kornblith et al. (2003) は乳がんサバイバー153 人を対象に性機能障害について調査した結果、29%のサバイバーが性的障害を 1 つ以上報告しており、その内訳として多かったのが性的活動の興味減少

(13%)、性活動の減少 (12.5%)、性的魅力の減少 (14.5%) であった。性機能障害の割合については、年齢別および閉経の有無別で有意差が認められなかったことも報告されており、様々な年齢で化学療法終了後も性的側面の QoL 指標が低いことが報告されている (Ganz et al., 1998)。また、合併症も QoL と関連すると報告されており、合併症の 1 つであるメンタルヘルスの悪化が QoL 悪化の予測因子になることが報告されている (Ganz et al., 2002)。

ソーシャルサポートも QoL の重要な予測因子であり、ここでのソーシャルサポートとは家族や友人との連携を指す。Bloom et al. (2004) はソーシャルサポートの減少を抑制した群は、そうでない群と比較して、乳がん診断後の QoL が高かったと報告した。収入についても、年間\$45,000 未満の収入は QoL の低下と関連することが報告されている (Ganz et al., 2002)。乳がんサバイバーの QoL を良好に保つことは、サバイバー自身、そして、家族や周囲の人々においても重要と考えられる。

## 8. 乳がんサバイバーに対する運動指導

日本において乳がんサバイバーを対象とした 12 週間以上の運動を介入した RCT は、Arinaga et al. (2019) がリンパ浮腫のある乳がんサバイバーを対象におこなった RCT と、Tsuji et al. (2019) の自宅運動を中心とした RCT の 2 件のみである。一方、欧米を中心に世界的には 2,500 件以上の運動の RCT がおこなわれており (Campbell et al., 2019)、日本人を対象とした運動介入 RCT は非常に少ない。日本で運動介入の研究が少ない理由としては、各国の診療報酬の違いもあり、日本における運動とがん分野の研究は比較的新しい分野であることが考えられる。

日本では乳がんサバイバーを対象に病院で運動指導がおこなわれるケースは稀であり、その背景として診療報酬によるインセンティブが小さいことが考えられる。日本の診療報酬では、がんサバイバーを対象に運動の保険診療が使える場合は、生活習慣病管理料に限られる。生活習慣病管理料は高血圧、脂質異常症、糖尿病を持つ乳がんサバイバーに対して、生活習慣に関する総合的な治療管理計画を策定し、運動指導等の総合的な指導および治療管理をおこなった場合に適用される。疾患別で保険点数は異なるものの、保険薬局において調剤を受けるために処方箋を交付する場合は、脂質異常症が 650 点、高血圧症が 700 点、糖尿病が 800 点（1 点 10 円）になっている（厚生労働省, 2020）。ただし、生活習慣病管理料は月に 1 回のみしか算定できず、また、病床数が 200 床未満の病院または診療所に限られ、指導者の保有資格として健康運動指導士等が求められるケースもあり、現場ではあまり使われていない（厚生労働省, 2008）。その理由としては、特に小規模のクリニックでは運動指導を担当するコメディカルの人件費が賄えないこと、算定に必要な書類の煩雑さ等が考えられ、病院にて乳がんサバイバーを対象に運動指導をおこなう経済的インセンティブは小さく、それと関連し、乳がんサバイバーに対する運動介入の研究が進んでいない可能性が考えられる。海外の場合、オーストラリア、ドイツ等は一定の条件が整えば、がんサバイバーに対する運動指導（職場復帰のための支援）に補助金が出る仕組みになっており、ドイツの場合は、がんサバイバーが職場に早期復帰するための費用は、雇用主、健康保険、年金保険によって支払われ、将来的な生産性・医療費削減・労働力の維持を考慮すると、ステークホルダー全員にとって経済的メリットがある仕組みになっている（Mewes et al., 2015）。このように、乳がんサバイバーを対象に運動指導をおこ

なうインセンティブ設計が既に整備されている国では、乳がんサバイバーを対象とした運動介入 RCT が実施しやすい可能性が考えられる。

日本で乳がんサバイバーを対象とした運動介入研究が少ないもう 1 つの理由としては、がんサバイバーを対象に運動の有効性が実証されてきたのが比較的最近であり、日本で乳がんサバイバー向けの運動介入の研究分野が確立していなかったことが挙げられる。海外においても、1996 年に「Breast-cancer survivors begin to challenge exercise taboos」という論文が発表されており、当時乳がんサバイバーを対象とした運動の研究が不足しており、乳がんサバイバーの運動に対して慎重な意見が出ていたことが報告されている (Kent, 1996)。その後、多くの乳がんサバイバーが社会復帰する中で、がんサバイバーシップという考え方が重要視されるようになってきた。がんサバイバーシップとは、がんの状態に関わらず、がんを経験したすべての人、およびその家族、友人など、支える全ての人の生き方と考え方を指すと定義されている (山内, 2018)。がんサバイバーシップの普及に伴い、運動とがんの研究も徐々に進んできたのが現状である。日本における乳がんサバイバーに対する運動に関する研究について、以下にまとめた。

Mizota et al. (2018) は、乳がんサバイバーにおける様々な生活習慣および代替医療等と乳がん予後の関連を調査するために、目標サンプル数 7,200 人のコホート研究をおこなっている。対象者の医療データ、身体活動量や食事摂取量、血液生化学検査の値などが収集され、主要評価項目は乳がん死亡、副次的評価項目は全死亡リスクおよび QoL である。フォローアップ期間は最低で 5 年の見込みで、本コホートのリクルートは 2007 年から始まり、2017 年 4 月の時点で 5,852 人が登録されており、当該分野において世界最大のコホート研究である。本コホートが調

査しているアウトカムの1つに再発がある。再発に関するコホート研究は長い追跡時間が求められるため、日本では当該分野の研究が少なく、多くの人にとって重要な研究になることが予想される。

介入研究としては、山内ら（2015）は20人の乳がんサバイバーを対象に、1回当たり75分のヨガ教室を12週間おこない、倦怠感への影響を検討した。この研究は単群の介入研究であり、対象者の倦怠感は12週間の運動介入を通して有意に減少し、ヨガが乳がんサバイバーの倦怠感改善に効果的であることが示唆された。土井ら（2018）は、乳がんサバイバー16人を対象に運動介入の効果を検討し、希望に応じて運動介入群と対照群に参加者を割り振り、運動が精神的指標等に及ぼす影響を検討した。10人の運動群は週1回、60分間のボールと椅子を使った体操を計3ヵ月実施した。Profile of Mood States（POMS）で評価した精神的スコアについては運動群および対照群で共に改善がみられたが、混乱に関連する項目は対照群でのみ改善がみられ、運動群ではスコアが低下（悪化）していた。この原因として、運動群は仲間の動作も見ながら一緒に運動するため、自分を他人と比較してしまい、仲間の人たちよりも自分自身の腕の上がりが悪かったり痛みでストレッチができなかったりすると落ち込んだり、イライラしてしまう場面が多くみられたことを報告している。

Arinaga et al.（2019）はリンパ浮腫のある乳がんサバイバー43人（介入群22人、対照群21人）を対象に、運動がリンパ浮腫に与える影響を検討した。介入群はラジオ体操やリンパ節マッサージ等を6ヵ月おこない、対照群は通常治療を受けた結果、手の浮腫体積の変化で交互作用が認められ、運動がリンパ浮腫のある乳がんサバイバーのセルフケアとして有効である可能性が示唆された。Tsuji et al.（2019）

は過去に化学療法歴の無い乳がんサバイバーを対象に、ウェアラブルデバイスを用いた間欠的高強度運動が心肺持久力に与える影響を調査している。この研究は現在進行中であり、結果は発表されていない。

## 9. 乳がんの再発要因

乳がんサバイバーが抱える不安の 1 つとして乳がん再発があり、乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会, 2018）においても、再発は最も重みづけの高い「重要度」9点（10点満点）が割り振られている。乳がん再発を予防することは臨床的に非常に重要であり、再発予防のための取り組みは社会的意義が高い。乳がん再発のリスクファクターとしては、腫瘍の大きさ、リンパ節転移、年齢等が挙げられており（Lafourcade et al., 2018）、その中でも日常生活で修正可能な因子として、喫煙や肥満、身体活動量が挙げられる（日本乳癌学会, 2018）。

乳癌診療ガイドラインによると、喫煙は乳がん再発リスクを高める可能性があり（日本乳癌学会, 2018）、3つのコホート研究のプール解析では pack-year が 20 以上（例：毎日 20 本入り 1 箱を 20 年間喫煙）の過去喫煙者および現在喫煙者において有意なリスク増加（HR: 1.2; 95% CI: 1.01–1.48）がみられた（Pierce et al., 2014）。乳がんサバイバーにおいて再発予防のために禁煙が望ましいが、日本人女性の平均喫煙率 8.1%（厚生労働省, 2018）に対して、日本人乳がんサバイバーを対象とした研究では、現在の喫煙率が 3.1%（Okumatsu et al., 2018）であり、中国人乳がんサバイバー4,561 人を対象としたコホート研究においても喫煙率は 2.7%（Chen et al., 2011）と、乳がんサバイバーの喫煙者の割合が同世代の健常女性よりも比較的

少なく、禁煙の介入効果は限定的である。図4は喫煙の乳がん再発に対するリスクを示しており、この図は人口寄与割合（population attributable fraction: PAF）と呼ばれる。PAFは、集団の罹患のうち、ある要因の曝露を取り除くことによって減少できる部分の割合を示す。図4の縦軸はリスク比を示し、横軸は全体に対する各群の割合を示す。例えば、リスク比が高い場合でも全体に対する群の割合が小さい場合はPAFの面積は小さくなる。喫煙の乳がん再発に対するPAFは3%であり、言い換えると喫煙に起因する乳がん再発の割合は3%である。ただし、図4のPAFは海外の先行研究（Pierce et al., 2014）を参考にしており、日本は海外よりも喫煙率が低いことを考慮すると、日本人乳がんサバイバーを対象とした場合はPAFの値がさらに小さくなる可能性もある。

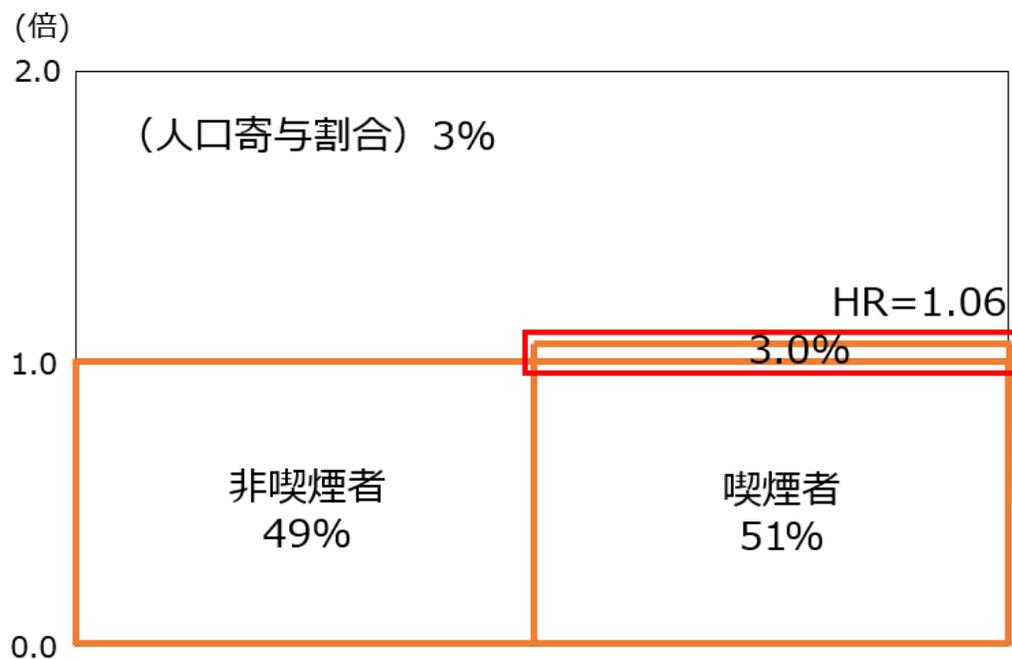


図4. 喫煙の乳がん再発に対する人口寄与割合

乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会, 2018）には「乳がん診断時より肥満度が上昇した患者において乳がん再発リスクが高いことはほぼ確実」と記載されており、5件のメタ解析の結果、効果に異質性は少なく、肥満と乳がん再発リスクとの間に有意な関連が認められた（HR: 1.28; 95% CI: 1.09–1.51）。本メタ解析は報告バイアスも認められず、結果の信頼性は比較的高い。Irwin et al. (2005) の先行研究によると68%の乳がんサバイバーが診断から3年以内に体重増加があったと報告しており、総説では乳がん診断後の平均体重増加量は2.5 kgから6.2 kgだったと報告されている（Rock et al., 2002）。先行研究の値を参考にとすると、日本人乳がんサバイバーも乳がん診断後から体重増加の可能性が考えられ、再発予防の観点から見ても乳がんサバイバーにおける肥満予防の重要度は高い。図5は過度な体重増加（BMI 2 kg/m<sup>2</sup>以上の増加）の乳がん再発に対するPAFを示した。PAFは7%で、過度な体重増加に起因する乳がん再発の割合は7%である。ただし、図5は海外の先行研究（Kroenke et al., 2005）を参考に行っているため、日本人乳がんサバイバーを対象にした結果は不明である。

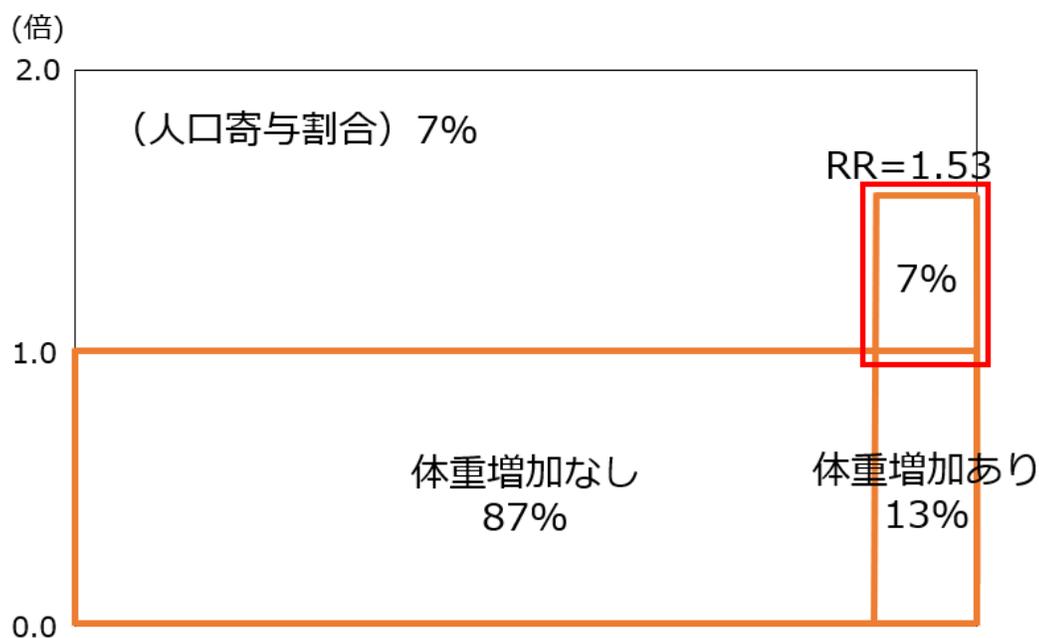


図 5. 過度な体重増加の乳がん再発に対する人口寄与割合

また、身体活動量は乳がん再発リスクの減少に効果的な可能性がある。Holmes et al. (2005) は医療従事者を対象とした大規模コホートにおいて、2,987 人の乳がんサバイバーを約 20 年間追跡したところ、身体活動量が最も少ない群と比較して、中高強度の身体活動量が週に 3 時間以上ある群の乳がん再発リスクは 43% 低かったと報告した。Cannioto et al. (2020) がおこなった 1,340 人の乳がんサバイバーを対象とした観察研究では、乳がん診断 1 年前と乳がん診断 1 年後の身体活動量がガイドラインの基準を満たしている乳がんサバイバーは、身体活動量が最も少ない群と比較して、再発リスクが 41% 低かったと報告している (HR: 0.59; 95% CI: 0.42–0.82)。一方、乳癌診療ガイドライン (日本乳癌学会, 2018) で採択された乳がん診断後の身体活動量と乳がん再発の関連を評価した 3 つの論文においては、いずれも有意な関連が認められなかった (de Glas et al., 2014; Holmes et al., 2005; Sternfeld et

al., 2009)。ただし、3つの研究全てで点推定値は1未満であり、プール解析のリスク比は0.81（95% CI: 0.64–1.04）であった。また、効果に異質性は認められず、報告バイアスもみられなかった。身体活動量が乳がん再発リスク減少に効果的な可能性はあるものの、現時点では明確な結論は得られていない。図6は身体不活動の乳がん再発に対するPAFを示した。PAFは5%で、身体不活動に起因する乳がん再発の割合は5%である。ただし、PAFを作成する中で身体不活動の定義を週15メッツ時未満としたため、その定義によってPAFは変動する。

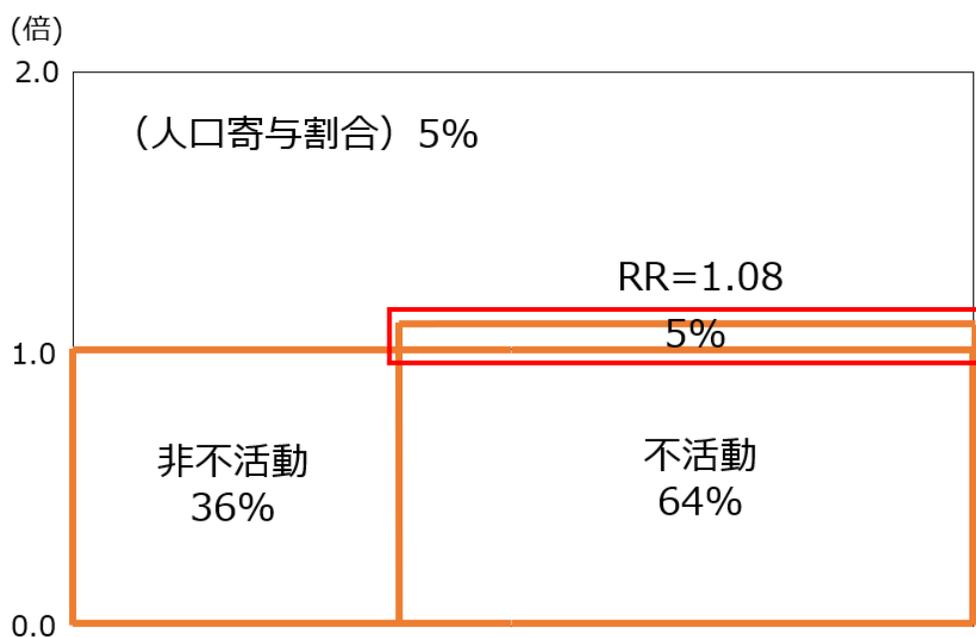


図6. 身体不活動の乳がん再発に対する人口寄与割合

以上のことから、乳がん再発を予防する上で、修正可能な要因としては喫煙、肥満、身体活動が挙げられるが、日本人乳がんサバイバーの場合、喫煙率が健常女性よりも低く介入の対象者が限定される点、身体活動量については明確な結論が得られていない点を考慮すると、肥満予防が再発リスク改善のために、臨床的

にも学術的にも重要だと考えられる。一般的に、体重管理には運動実践および食習慣改善が効果的であるが (Foster et al., 2012)、乳がんサバイバーの場合、同世代の健常女性と比較して、外科手術および化学療法等の影響で身体的特性や生活習慣が異なる可能性があり (Fisher et al., 2020; Gal et al., 2019)、乳がんサバイバーに特化した肥満予防のためのプログラムが求められる。また、欧米の先行研究では乳がんサバイバーにおける体重増加の関連因子として、身体活動量や食事摂取量以外に、乳がん治療に伴う化学療法や内分泌療法などの薬物療法も報告されており (Nestoriuc et al., 2016)、がんサバイバー特有の体重関連因子があることが報告されてきた。しかし、日本では乳がんサバイバーを対象とした運動実践や食習慣改善が体重変化に与える影響や、体重増加の関連因子に関して包括的な検討は行われておらず、生活習慣の違いや人種差を考慮すると、日本人を対象とした研究が求められる。

## 10. 乳がんサバイバーの運動時の注意点

Campbell et al. (2019) は、がんサバイバーを対象とした運動時の注意点を報告している。主な注意点として、骨転移や骨粗しょう症のあるがんサバイバーに対しては、高強度の筋力トレーニングをおこなわず、転倒に注意する。高齢者のがんサバイバーの場合、がん治療によりサルコペニアや倦怠感、認知障害などが悪化しやすいことを念頭に指導する。末梢神経障害があるがんサバイバーに対しては、運動前にバランス能力や歩行能力の評価をおこない、バランス能力が下がっている場合は固定バイク（自転車）や水中運動を推奨する。末梢神経障害のある

がんサバイバーが、ダンベルやマシンなど手で握る種目の筋力トレーニングをおこなう際は、対象者の体調やフォームに注意を払う。

Hayes et al. (2019) も、がんサバイバーに対する運動時の注意点を報告している。悪液質のあるがんサバイバーに対しては、慢性的な吐き気による食事摂取量の低下や筋肉量の減少を考慮して、栄養士との連携や高カロリーの補食の検討をおこなう。サルコペニアのあるがんサバイバーに対しては、大筋群を対象とした筋力トレーニングを重視し、状況に応じて有酸素性運動の割合を調整する（減らす）。抗がん剤や放射線療法による心機能の低下（左室駆出率の低下）等では、監視下で運動をおこない、胸痛のあるがんサバイバーに対しては運動をおこなわない。リンパ浮腫と運動については、少なくとも初回は監視下で、リンパ浮腫のリスクファクターであるリンパ節郭清や肥満、座位活動時間等を事前に調査し、生活習慣改善をおこなうことや、低強度の運動から開始しリンパ浮腫の悪化が無ければ強度を徐々に高めていくことが推奨されている。脱毛が気になるがんサバイバーに対しては、自宅での運動が主な選択肢となり、ウィッグを着用しての運動は過度な発汗を引き起こす可能性もあるため、涼しい場所での運動やこまめに汗を拭く等の対応が求められる。また、がんサバイバーを対象とした運動処方の手順についても言及されており、まずは対象者およびその家族の状態（がん経過年数や現在のがん治療の内容、合併症の有無、副作用の有無、運動歴）を確認する。その次に、対象者の長期的な健康維持のために、どの項目を改善していくかの優先順位付けをする。次のステップとして、対象者の身体状況や精神的状況、経済的状況、交通の便、運動種目の好み、運動を妨げる事例の把握が必要となり、これらのアセスメントが終了した後に、対象者に応じた運動療法を決定する。運動後

は、定期的にあセスメントの手順を繰り返すことも重要となる。

運動前のスクリーニングの方法としては、Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q) やアメリカスポーツ医学会の運動処方ガイドラインの活用が推奨されている (Riebe et al., 2015)。PAR-Qは7つの質問で構成されており、「身体を動かすと生じるような胸の痛みはありますか?」「血圧または心臓の薬を服用中ですか?」等の質問が含まれる (Thomas et al., 1992)。ただし、これらの質問紙はがんサバイバー向けに作成されていないため、Hayes et al. (2019) はがんサバイバーに特化して作られたQoL質問紙のFunctional Assessment of Cancer Therapy-Breast (Fact-B) の併用についても言及している。

### III.研究課題の選定

緒言および文献研究を踏まえ、本博士論文では以下の 3 つの研究課題を設定した。課題設定の主な流れとしては、課題 1 および 2 で乳がんサバイバーの健康課題（低体力、体重増加、身体活動量、食事摂取量）の現状を調査した上で、課題 3 で実際に運動実践および食習慣改善をおこない、それらが乳がんサバイバーの健康課題解決に向けてどの程度効果が見込めるかを検証した。

1. 日本人乳がんサバイバーにおける体力水準
2. 日本人乳がんサバイバーを対象とした体重増加の関連要因の包括的検討
3. 日本人乳がんサバイバーを対象とした運動実践および食習慣改善プログラムが健康課題に与える影響

## IV.研究課題 1

### 乳がんサバイバーの体力水準の検討

#### 1. 緒言

乳がんの主な治療法として化学療法（抗がん剤治療）や内分泌療法（ホルモン療法）があり、乳がんの再発率や死亡率を減少させる効果がある（Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998）。一方、これらは心血管系機能および心肺持久力に悪影響を与える可能性があるとして報告されている（Knobf et al., 2017）。Peel et al. (2014) の総説によると、乳がん歴のある女性は健常女性と比較して、心肺持久力が有意に低値を示しており、乳がんサバイバーの約3割が日常生活に必要な心肺持久力（ $VO_{2peak} < 15.4 \text{ mL/kg/min}$ ）の基準を満たしていないことも報告されている（Jones et al., 2012）。その他の体力指標においても同様の問題が報告されており、Gomes et al. (2014) は50歳代の乳がんサバイバーと健常女性の握力を比較した結果、乳がんサバイバーの握力は有意に低かったと報告している（乳がんサバイバー  $18.3 \pm 8.9 \text{ kg}$  vs 健常女性  $26.3 \pm 7.8 \text{ kg}$ ）。また、Petrick et al. (2014) がおこなったコホート研究によれば、乳がんサバイバーは同世代の健常女性と比較して、日常生活における移動や家事に関する身体機能が有意に低下していた。上記の先行研究を踏まえると、乳がんサバイバーは健常女性よりも体力水準が低く、日常生活に支障をきたしている可能性が考えられる。欧米では乳がんサバイバーの体力水準を検討した研究は存在するが、日本人乳がんサバイバーを対象に心肺持久力や筋力、柔軟性等を幅広く検討した研究は皆無である。そこで本研究課題では、

日本人乳がんサバイバーにおける様々な体力水準および健康水準を検討し、運動習慣の有無で体力特性にどのような違いがあるかを検討することを目的とした。この課題を検討することで得られる知見は、乳がんサバイバーの体力維持・向上に関する一助となり得ると考えられる。

## 2. 方法

### 1) 対象者

対象者の選定基準は乳がん専門医と相談のもと、術後 1 年以上経過し、医師から運動をおこなうことに対して了承を得られている乳がんサバイバーとし、かつ自由意思に基づいて参加を希望する 20–74 歳の女性とした。他の疾患を有している乳がんサバイバーは本研究から除外しなかったが、医師から本研究への参加承諾を得ている場合にのみ参加可能とした。参加者募集については、聖路加国際病院および筑波大学附属病院の医師や乳がんサバイバーまたは、乳がん関連の患者会、NPO 法人に所属している乳がんサバイバーに周知し、参加者自らが自由意思によって参加した。すべての対象者には測定に先立ち、研究の目的について説明文書を用いて説明し、研究に参加することについて本人の自由意思による文書同意を得た。測定には 53 人が参加したが、乳がんサバイバーではない 3 人を除いた 50 人を本研究の最終分析対象者とした。なお、本研究はヘルシンキ宣言に沿って実施計画書を作成し、筑波大学水戸協同病院倫理委員会（承認番号 15-39）および聖路加国際病院倫理委員会（承認番号 16-R062）の承認を得て実施された。

### 2) 測定期間

体力測定は 2016 年 1 月から 12 月にかけて実施し、参加者に対して、測定前日の暴飲暴食、過度な運動を控えるように求めた。測定項目の詳細は下記に記載する。

### 3) 形態および体組成

身長は身長計（TG-200, ヤガミ社製）を用いて 0.1 cm 単位で測定した。体重は体重計（TBF551, タニタ社製）を用いて 0.1 kg 単位で測定した。その際、着衣分の重量（0.8–1.5 kg）を測定値から差し引いた。着衣の重量は半袖・長ズボンのジャージの場合は 0.8 kg を差し引き、ジャージ等の長袖・長ズボンの場合は衣類の状態に応じて 1.0–1.5 kg を差し引いた。ほとんどの参加者は 0.8 kg 分を差し引き、体重を測定した。Body mass index（BMI）は体重（kg）を身長（m）の二乗で除すことにより算出した。乳がん診断後の体重変化を求めるため、質問紙を用いて 0.1 kg 単位で、乳がん診断時の体重と現在の体重について調査した。また、体脂肪率はインピーダンス法（MC-190, タニタ社製）により測定した。腹囲は非伸縮性のメジャーにて 0.1 cm 単位で測定した。測定部位は臍位で立位呼息時に 2 度測定し、その平均値を採用した。測定時には、対象者の前方および側方からメジャーが水平であることを確かめた。

#### 4) 血圧

収縮期血圧、拡張期血圧は自動血圧計（HEM7511T, オムロン社製）を使用し、座位で 5 分の安静後、看護師が 2 回測定し、低い値を採用した。

#### 5) 血液生化学検査

血液生化学検査の項目は総コレステロール、低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein: LDL）コレステロール、高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein: HDL）コレステロールおよび中性脂肪であり、看護師の協力のもと採血をおこなった。血液分析は聖路加国際病院および江東微生物研究所（つくば市）に依頼した。

## 6) 活力年齢

活力年齢とは様々な健康関連因子を組み合わせて算出する総合的な体の年齢である（田中ら, 1990）。活力年齢の算出式は、様々な疾病リスクの要因となる血圧、血中脂質、形態などの情報に加えて、ヒトの老化を如実に反映する運動時の生理的応答や体力に関わる複数の項目から構成されている。また、健康群の活力年齢平均値と暦年齢平均値がほぼ一致するように作成されている。

## 7) 心肺持久力

心肺持久力の指標として、自転車エルゴメータ（828E, Monark 社製）を用いて最高酸素摂取量を測定した。測定ではペダルの回転数を 60 rpm に維持させ、0.25 kp の負荷で 2 分間のウォーミングアップをおこなわせた後、主観的限界または脚の RPE が 15 以上に至るまで毎分 0.25 kp ずつ段階的にトルクを高める多段階漸増負荷法を採用した。運動中は、心電図と心拍数を心電計（DS-2150, フクダ電子社製）で連続的に観察し、データの収集とともに事故防止に努めた。最高酸素摂取量の算出は、Okura et al. (1999) の推定式を用いて算出した。この算出式の信頼性は既に報告されている（ $r=0.828$ ,  $SSE=4.16$  mL/kg/min）。なお、活力年齢算出式には乳酸性閾値時の酸素摂取量と心拍数が用いられるが、本研究では無酸素性作業閾値時の酸素摂取量と心拍数で代用し、活力年齢を求めた。心肺持久力の測定は、専門スタッフの監視のもと、自動体外式除細動器を備えた会場でおこなわれた。

## 8) 反復横とび

反復横とびは 1 m 間隔に引いた 3 本の線のうち、中央線をまたいで立ち、合図とともに左右のどちらかへ移動し、一方の外側の線、中央の線、他方の外側の線を踏むか踏み越えるという一連の動作を 20 秒間続け、線をまたいだ回数を記録した。測定は対象者の疲労を考慮して 1 回とした。

#### 9) 閉眼片足立ち

閉眼片足立ちは、立位姿勢で腰に手をあてた後、片方の足を床から浮かせた状態でバランスをとるよう求め、その直後に目を閉じるように指示した。測定値は支持足が定位置から動くまで、または非支持足が接地したり手が腰から離れたりするまでの時間とし、正しい状態で閉眼片足立ちをしている静止時間を測定した（最大 60 秒間）。測定は 2 度おこない、高い方の値を採用した。

#### 10) 握力

握力はスメドレー式握力計（T.K.K.5401, 竹井機器製）を用い測定した。測定は左右 2 回ずつ合計 4 回おこない、左右それぞれの高値を平均して握力値を算出した。また、手術を受けた側（患側）と受けていない側（健側）の平均握力も測定し、左右両方の胸を切除している場合は両方の握力平均を患側のデータとした。

#### 11) 長座体前屈

長座体前屈は長座体前屈計（MG-4201, 日本メディックス製）を用いて測定した。測定は 2 回おこない、高値を採用した。

## 12) 垂直とび

垂直とびは垂直とび計 (T.K.K.5106, 竹井機器社製) を用いて測定した。測定は 2 回おこない、高値を採用した。

## 13) 1 秒量

1 秒量は電子スパイロメータ (SP-310, フクダ電子社製) を使用し、努力性肺活量の測定時に、最初の 1 秒間に記録された呼気量を求めた。測定は 2 度おこない、高値を採用した。

## 14) 運動習慣

運動習慣は独自の質問紙を用いて調査し、1 週間当たりの運動の有無 (家事・通勤を除く) や頻度、時間、強度および継続年数を調査した。1 回当たり 30 分以上の運動を週に 1 回以上かつ 1 年以上継続している人を運動習慣あり群と定義し、そうでない人は運動習慣なし群とした。

## 15) 統計解析

記述統計の数値は全て平均値  $\pm$  標準偏差で表し、Table 1 および 5 の ( ) 内は割合 (%) を示した。2 群比較には対応のない T 検定を用いたが、正規分布していない項目については U 検定 (Mann-Whitney test) を用いた。体力の Z 得点および T 得点は次の式より求めた。

$$Z \text{ 得点} = (X - \bar{X}) / S$$

$$T \text{ 得点} = 50 + 10Z$$

( $X$ : 測定値,  $\bar{X}$ : 測定値の平均値,  $S$ : 測定値の標準偏差)

また、運動習慣あり群と運動習慣なし群の体力の比較の際には多変量解析を用いて、乳がんのステージを要因とし、研究参加時の体重を共変量として解析した。統計学的有意水準は 5% に設定した。解析には統計ソフト IBM SPSS Statics Version 21 (IBM 社製) を用いた。

### 3. 結果

Table 1 は、本研究に参加した 50 人の乳がんサバイバーの基礎情報を示している。平均年齢は  $51.7 \pm 6.1$  歳、平均術後年数は  $4.2 \pm 2.3$  年であった。がんのステージに関して 54%の参加者がステージ 0-I であった。ステージ 0 はがん細胞が乳腺内にとどまり、しこりは見えない状態を指し、ステージ I はしこりが 2 cm 以内でリンパ節への転移がない状態を指す。ステージ 0 および I は早期がんと言われている。

Table 1. Characteristics of study participants

	Overall (n = 50)	Exercise habituation group (n = 25)	Non-exercise group (n = 25)	P
Age, years (mean $\pm$ SD)	51.7 $\pm$ 6.1	52.8 $\pm$ 6.1	50.7 $\pm$ 5.9	0.22
Time since cancer surgery, year (mean $\pm$ SD)	4.2 $\pm$ 2.3	4.2 $\pm$ 2.3	4.2 $\pm$ 2.3	0.99
Disease stage, n (%)				0.51
0	1 (2)	0 (0)	1 (4)	
I	26 (52)	15 (60)	11 (44)	
II	17 (34)	8 (32)	9 (36)	
III	6 (12)	2 (8)	4 (16)	
Cancer treatment, n (%)				0.78
Surgery	50 (100)			
Chemotherapy	25 (50)	12 (48)	13 (52)	
Radiation	36 (72)	19 (76)	17 (68)	
Endocrine therapy	48 (96)	25 (100)	23 (92)	0.15
Smoking habit, n (%)				0.35
Never	40 (80)	21 (84)	19 (76)	
Former	9 (18)	3 (12)	6 (24)	
Current	1 (2)	1 (4)	0 (0)	
Habitual exercise (1 year or more), n (%)				
Yes	25 (50)			
No	25 (50)			
Changes of physical fitness after surgery, n (%)				0.14
Decreasing	33 (66)	14 (56)	19 (76)	
No change or increasing	17 (34)	11 (44)	6 (24)	

Abbreviation: SD, standard deviation.

Table 2 は運動習慣別に、参加者の身体的特性および血液生化学の項目を示している。年齢、身長については運動習慣あり群と運動習慣なし群で有意差は認められなかったが、BMI は運動習慣あり群よりも運動習慣なし群で高値を示した ( $P = 0.006$ )。また、体重や体脂肪率および腹囲においても運動習慣あり群と運動習慣なし群との間で有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。血液生化学検査値については、血圧、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールおよび中性脂肪について有意差は認められなかった ( $P > 0.05$ )。また、50 人の全参加者のうち、13 人 (運動習慣あり群 8 人、なし群 5 人) が LDL コレステロール基準値 (140 mg/dL) を上回り、10 人 (運動習慣あり群 6 人、なし群 4 人) が中性脂肪基準値 (150 mg/dL) を上回ったが、HDL コレステロール基準値 (40 mg/dL) を下回る参加者はいなかった。

Table 2. Anthropometric, blood pressure, biochemical blood characteristics in both groups (n = 50)

	Overall (n = 50)		Exercise habituation group (n = 25)		Non-exercise group (n = 25)		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age, year	51.7	6.1	52.8	6.1	50.7	5.9	.193
Height, cm	157.2	4.7	156.9	5.0	157.5	4.4	.347
Weight, kg	57.7	9.7	53.8	7.3	61.6	10.4	.006*
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.4	3.9	21.8	2.7	24.9	4.4	.006*
Percent body fat, %	33.2	7.0	30.7	5.8	35.8	7.3	.007*
Abdominal circumference, cm	82.6	10.2	78.8	7.5	86.5	11.1	.012*
Weight gain since cancer diagnosis, kg	3.3	4.4	2.2	4.1	4.4	4.6	.135
Systolic blood pressure, mm Hg	118.6	17.2	119.9	17.8	117.3	16.8	.593
Diastolic blood pressure, mm Hg	79.6	9.7	80.9	10.0	78.3	9.5	.272
Total cholesterol, mg/dL	209.6	35.4	213.6	34.5	205.5	36.6	.367
LDL cholesterol, mg/dL	117.2	33.8	121.6	31.5	112.8	36.1	.281
HDL cholesterol, mg/dL	68.8	15.6	67.0	14.7	70.8	16.5	.320
Triglyceride, mg/dL	117.5	70.2	126.9	78.2	108.0	61.4	.509

Abbreviations: SD, standard deviation; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

\*: Significant difference between exercise habituation group and non-exercise group by Mann-Whitney test.

Table 3 は各群の体力値および活力年齢を示しており、長座体前屈は運動習慣あり群が運動習慣なし群よりも有意に高かったが ( $P < 0.05$ )、体重と乳がんのステージを調整した多変量解析では有意な群間差は認められなかった。また、その他の体力要素に有意な群間差は認められず、活力年齢についても、両群において有意な群間差が認められなかった ( $P > 0.05$ )。

Table 3. Physical fitness, and vital age in both groups

	Overall (n = 50)		Exercise habituation group (n = 25)		Non-exercise group (n = 25)		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Vertical jump, cm	27.7	4.7	27.6	4.7	27.9	4.8	.899
Single-leg balance with eyes closed, sec	18.1	18.1	19.6	18.9	16.5	17.5	.383
VO <sub>2peak</sub> , mL/kg/min	26.9	4.8	28.5	5.1	25.5	3.9	.079
VO <sub>2AT</sub> , mL/kg/min	15.8	2.5	16.3	2.9	15.2	1.8	.129
Trunk flexion, cm	39.8	8.1	42.4	8.3	37.2	7.2	.021*
Grip strength, kg	23.5	4.0	23.4	3.8	23.7	4.2	.854
Grip strength (affected side), kg	23.6	3.5	23.0	3.9	24.8	3.3	.341
Grip strength (unaffected side), kg	23.7	3.5	23.1	3.8	24.4	3.4	.539
Side-to-side steps, n/20sec	34.1	5.8	35.0	6.1	33.1	5.4	.683
FEV <sub>1.0</sub> , L	2.4	0.4	2.4	0.4	2.3	0.4	.589
Vital age, year	49.9	8.6	49.5	9.4	50.3	7.8	.347
Vital age - Chronological age, year	-1.8	8.4	-3.3	9.1	-0.4	7.6	.073

Abbreviations: SD, standard deviation; VO<sub>2peak</sub>, peak oxygen consumption; AT, anaerobic threshold; FEV<sub>1.0</sub>, forced expiratory volume in one second. \*: Significant difference between exercise habituation group and non-exercise group by Mann-Whitney test.

Table 4は運動習慣別の T 得点を示している。本研究の対象となった 50 人の乳がんサバイバーの閉眼片足立ち、長座体前屈、握力の T 得点は東京都立大学体力標準値研究会（2000）が示す平均的な日本人女性の体力値と比較して有意に低かったが、心肺持久力の T 得点は有意に高かった（ $P = 0.008$ ）。また運動習慣の有無に関わらず、乳がんサバイバーの握力は平均的な日本人女性よりも有意に低かった（ $P < 0.001$ ）。

Table 4. T-score of physical fitness in both groups

	Overall			Exercise habituation group			Non-exercise group		
	Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P
Vertical jump	48	8	.087	49	8	.563	47	8	.083
Single-leg balance with eyes closed	45	4	.000*	46	4	.000 <sup>†</sup>	45	4	.000 <sup>‡</sup>
VO <sub>2peak</sub>	55	10	.003*	59	10	.000 <sup>†</sup>	51	8	.591
Trunk flexion	46	10	.024*	49	10	.795	42	9	.000 <sup>‡</sup>
Grip strength	41	9	.000*	42	10	.000 <sup>†</sup>	40	9	.000 <sup>‡</sup>
Side-to-side steps	51	11	.847	53	12	.437	48	10	.261

Abbreviation: SD, standard deviation; VO<sub>2peak</sub>, peak oxygen consumption

\*: Significant difference between participants (overall) and average Japanese women group by Mann-Whitney test.

<sup>†</sup>: Significant difference between exercise habituation group and average Japanese women group by Mann-Whitney test.

<sup>‡</sup>: Significant difference between non-exercise habituation group and average Japanese women group by Mann-Whitney test.

Table 5 には、25 人の運動習慣あり群が習慣的におこなっている運動の種類を示した（複数回答可）。ウォーキング実施者の割合は 60%であり、ストレッチ実施者の割合は 36%であった。

Table 5. Favorite sports of participants who have already had exercise habituation (multiple answers allowed)

	Exercise habituation (n = 25)
Walking, n (%)	15 (60)
Stretching, n (%)	9 (36)
Social dance, n (%)	8 (32)
Running, n (%)	7 (28)
Aqua exercise, n (%)	5 (20)
Aerobic exercise dance, n (%)	5 (20)
Yoga/Pilates, n (%)	3 (12)
Thai-chi, n (%)	2 (8)
Resistance training, n (%)	2 (8)
Cycling, n (%)	1 (4)
Golf, n (%)	1 (4)

## 4. 考察

本研究の目的は、日本人乳がんサバイバーを対象に、様々な体力水準および健康水準を検討することであった。体力要素別に検討した場合には、バランス、柔軟性、筋力が平均的な日本人女性よりも有意に低く、心肺持久力は有意に高かった。また、瞬発力や敏捷性は健常女性と同程度であることが示唆された。運動習慣別に検討した結果では、運動習慣あり群は健常女性よりも心肺持久力が有意に高かったが、運動習慣に関わらず、筋力は健常女性と比較して有意に低かった。体力以外の面では、体重、BMI、体脂肪率および腹囲に関して、運動習慣あり群よりも運動習慣なし群で有意な高値を示した。これらのことから、乳がんサバイバーにおいて定期的な運動実践は体力や体型等に関連することが示唆された。

### 1) 乳がんサバイバーの体型

本研究では、運動習慣あり群の体重、BMI、体脂肪率、腹囲は有意に低値を示し、1年以上の運動実践は体重等の身体的特性に関連することが示唆された。Blanchard et al. (2010) は、乳がんサバイバーを対象に、BMI と身体活動量の関連を横断的に検討した結果、肥満の乳がんサバイバーは適正体重の乳がんサバイバーと比較して、週150分以上の身体活動量をおこなっている人の割合が低かったと報告している (OR = 0.62, CI: 0.39–0.98)。また、Lynch et al. (2010) は、乳がんサバイバーにおける中高強度の身体活動量と BMI の間に負の関連があると報告した。これらの先行研究を考慮すると、身体活動量と体重の間に関連性があり、運動習慣あり群は身体活動量が高く、その結果として、体重等が低値となった可能性が考えられる。しかし、本研究では対象者の身体活動量を定量的に評価しておらず、

運動習慣と体重の関連性に対し、身体活動量がどのように影響しているかを検討することはできない。また、本研究は横断研究であるため、因果関係に言及することはできない。Schwartz et al. (2009) の RCT によれば、乳がんサバイバー101人を対象に12週間の有酸素性運動をおこなった結果、運動群の体重は12週間で2.5 kg 減少したのに対し、対照群は5.9 kg 増加したと報告している ( $P < 0.05$ )。このことから、乳がんサバイバーに対する運動推奨は、適正体重の維持に有効である可能性があるが、今後さらに検討する必要がある。

## 2) 乳がんサバイバーの体力特性

本研究では、日本人女性の体力基準値を用い、乳がんサバイバーの様々な体力水準を T 得点化した。T 得点は平均が 50、標準偏差が 10 の分布に近似するように変換した値であり、本研究の対象者の T 得点から、乳がんサバイバーは、バランス、柔軟性、筋力が、平均的な日本人女性よりも低いことが示唆され、一方、持久力は有意に高かった。また、運動習慣あり群の持久力は、日本人女性の平均よりも有意に高かった。運動習慣あり群に対する調査結果から、定期的におこなっている運動のうち、ジョギングと回答した人の割合が 60% と最も多く、そのことが持久力に好影響を与えていたと考えられる。先行研究においても、乳がんサバイバーを対象に有酸素性運動を実践した結果、 $VO_{2peak}$  等の心肺持久力が有意に向上したという報告があり (Casla et al., 2015; Sturgeon et al., 2014)、効果と実施可能性の両面で有酸素性運動が乳がんサバイバーにとって有効であると考えられる。

一方、運動習慣なし群において、バランス、柔軟性は平均的な日本人女性よりも有意に低く、筋力については運動習慣の有無に関わらず、有意に低い値であった。Gomes et al. (2014) は、乳がん術後 6 ヶ月の乳がんサバイバーと同年代の健常

女性の握力を比較した結果、乳がんサバイバーの握力は健常女性よりも有意に低かったと報告しており、本研究と結果が一致している。本研究における運動習慣あり群においても、筋力トレーニングをしている人の割合が 8%と低いことが影響している可能性もあり、より積極的に筋力トレーニングを推奨していく必要が考えられる。

### 3) 乳がんサバイバーの活力年齢

本研究において、乳がんサバイバーの活力年齢は  $49.9 \pm 8.6$  歳であり、運動習慣あり群の  $49.5 \pm 9.4$  歳、運動習慣なし群の  $50.3 \pm 7.8$  歳との間に有意差は認められなかった。また、研究参加者の暦年齢は  $51.7 \pm 6.1$  歳であり、活力年齢と暦年齢との間にも有意差は認められなかった。このことから、総合的な健康度は同世代の健常女性と差がないことが示唆された。この理由としては、活力年齢算出に必要な項目のうち、総コレステロール等の生化学検査値がおおむね基準の範囲内であり、持久力に関しても、運動習慣の有無に関わらず、同世代女性の平均的な値に近かったことが影響していると考えられる。先行研究において、江藤ら（2012）は肥満者を対象に、食習慣改善または運動実践が活力年齢に及ぼす影響を調査し、食事・運動ともに活力年齢の改善に寄与することを報告している。特に運動については、体力の改善が期待できると述べており、乳がんサバイバーにとっても、ウォーキングやストレッチ運動が体力改善および総合的な健康度の向上に効果的である可能性が考えられる。

### 4) 研究の限界および今後の課題

本研究はいくつかの限界と課題を有している。第一に本研究の参加者は参加募集のチラシ、医師の紹介またはがん関連の NPO 等を通して募集されたため、健康

意識の高い乳がんサバイバーが多く含まれていた可能性を否定できない。今回の測定において、正確な数を把握できていないものの、測定に参加できなかった人の主な理由として、平日の夕方までは仕事の関係で時間が取れず、休日は家庭の用事があるため、測定に参加できないという声が多かった。乳がん発症は40歳以降が多く、術後に職場復帰しているも多いため、時間的制約が影響したと考えられる。今後は、幅広く対象者を集めるために、平日の夕方以降に測定をおこなう等、仕事や家事等で多忙な人でも測定に参加しやすい設定にすることで、より母集団全体を反映した標本集団になると考える。第二に本研究は横断研究であるため、因果関係には言及できない。また、測定できていない交絡因子がある可能性もあり、その点も研究の限界として位置づけられる。しかしながら、運動が乳がんサバイバーの体力向上に効果的であることは、RCTのシステマティックレビューで言及されており（Gebruers et al., 2018）、運動は乳がんサバイバーの体力向上に効果的であると考えられる。第三に、本研究の参加者は全員が外科手術を経験しているため、手術を受けていない乳がんサバイバーに対しは、一般化できない可能性がある。以上のような限界と課題を有しているものの、50人の乳がんサバイバーに対し、運動習慣と体力水準の関連性を検討したことは、術後乳がんサバイバーがスムーズに日常生活に復帰するための運動指針を作成する上で、有用な資料として活用できると考えられる。

## 5. 結論

研究課題 1 の目的は、術後乳がんサバイバーを対象に、様々な体力水準を検討し、運動習慣別に体力にどのような違いがあるかを検討することであった。その結果、以下の知見が得られた。

1) 運動習慣あり群は運動習慣なし群と比べて、体重、BMI、体脂肪率が有意に低く、運動習慣と体重等の身体的特性に関連があることが示唆された。

2) 乳がんサバイバーの体力を T 得点化し運動習慣の有無で比較した結果、日本人女性の平均値よりも運動習慣あり群の心肺持久力は有意に高かった。しかし、筋力（握力）は、運動習慣の有無に関わらず、日本人女性の平均値よりも有意に低いことが示唆された。

3) 術後乳がんサバイバーの総合的な健康度（活力年齢）は、健常女性とほぼ同程度であることが示唆された。また、運動習慣の有無により、総合的な健康度に有意な違いは認められなかった。

## V. 研究課題 2

# 乳がんサバイバーの体重変化と関連する要因の包括的 検討

### 1. 緒言

乳がんサバイバーにおける身体的課題の 1 つに体重増加があり (Demark-Wahnefried et al., 2012)、Irwin et al. (2005) は、68%の乳がんサバイバーが診断から 3 年以内に体重増加があったと報告している。また、Rock et al. (2002) の総説においても、乳がん診断から 1 年後の平均体重増加量は 2.5 kg から 6.2 kg であることが報告されている。過度な体重増加およびそれに伴う肥満は、乳がんサバイバーにおける全死亡リスクや乳がん再発リスクを高めることがほぼ確実と言われており (Kroenke et al., 2005; 日本乳癌学会, 2018)、適正体重の管理は乳がんサバイバーの予後を良好に保つために非常に重要である。

乳がんサバイバーにおける体重増加の 1 つの要因として内分泌療法が挙げられており、Nestoriuc et al. (2016) がおこなった内分泌療法中の乳がんサバイバーを対象とした副作用の調査では、53.4%の乳がんサバイバーが体重増加を報告している。一方、Nyrop et al. (2017) は内分泌療法と体重増加は関連しないと報告しており、内分泌療法と体重の関連性については議論が分かれている。体重変化の関連因子としては、内分泌療法以外に、身体活動量や食事摂取量なども考えられる。Brown et al. (2014) は 30%の乳がんサバイバーが乳がん治療後に身体活動量が低下

したと報告しており、低い身体活動量は体重増加を引き起こす可能性がある。

Chen et al. (2011) は、乳がんサバイバーを対象に食事摂取と体重変化の関連を調査し、総食事摂取量が多い群は少ない群と比較して、体重増加を報告した人の割合が高かったことを報告している。このように、体重増加に関連する要因は複数あり、内分泌療法中の乳がんサバイバーを対象に、身体活動量や食事摂取量など、体重に関連する項目を同時に包括的に検討することが望ましい。

一部の先行研究では内分泌療法、身体活動量、食事摂取量と体重変化の関連を同時に調査しているものの、身体活動量や食事摂取量の評価に関していくつかの限界点がある。多くの先行研究は、身体活動量を質問紙で評価しているが (Irwin et al., 2003; Kang et al., 2017; Shin et al., 2017)、質問紙は加速度計と比較して身体活動量を過大評価する傾向がある (Fukuoka et al., 2016; Prince et al., 2008)。また、食事摂取量を調査した先行研究のほとんどは、欧米でおこなわれており、アジア系と欧米では食習慣に違いがあり、日本人を対象に妥当性の確認された質問紙で乳がんサバイバーの食習慣を調査した研究は少ない (Kobayashi et al., 2011; National Cancer Institute, 2018; The EPIC-Norfolk study, 2017; Velentzis et al., 2011)。アジア系の乳がんサバイバーを対象として、加速度計を用いた身体活動量の調査および妥当な食事質問紙を用いた食事摂取量の調査を同時に実施した研究は皆無である。

本研究の目的は乳がんサバイバーの体重変化と関連する要因を包括的に検討することであり、内分泌療法中の乳がんサバイバーは、内分泌療法を受けていない乳がんサバイバーよりも、体重増加量が有意に多いという仮説を立てた。

## 2. 方法

### 1) 研究デザイン

本研究は縦断的観察研究であり、日本人乳がんサバイバーを対象に内分泌療法、身体活動量、および食事摂取量と体重変化の関連を検討した。本研究課題は、ヘルシンキ宣言に沿って研究実施計画書を作成し、聖路加国際病院（承認番号: 18-R059）および筑波大学体育系研究倫理委員会（承認番号: 体 30-22）から承認を受けた。研究参加者には、口頭および文書で研究内容を説明し、文書で同意を得た。なお、本研究の遂行にあたっては日本体育測定評価学会から研究助成を受けた。

### 2) 選定基準

2018年12月から2019年10月にかけて研究対象者をリクルートした。研究対象者の選定基準は、1) 20–64歳、2) 重度の認知機能障害が無い、3) 転移のない乳がんサバイバーとした。内分泌療法をおこなっている乳がんサバイバーについては、内分泌療法を開始してから2年以上経過していることを条件とし、内分泌療法をおこなっていない乳がんサバイバーについては、乳がん診断から2年以上経過していることを条件とした。

### 3) 研究プロセス

研究対象者のリクルートに際しては、聖路加国際病院にて専門スタッフが研究内容の詳細な説明をおこない、文書にて同意が得られた後、次項以降で説明する評価項目について、データを収集した。

#### 4) 主要評価項目

主要評価項目は乳がん診断後の体重変化とした。現在の体重は同意取得時に体重計（TB-150, タニタ社製）を用いて 0.1 kg 単位で測定し、対象者は薄着で靴を脱いだ状態で測定した。乳がん診断時の体重は電子カルテから抽出した。

#### 5) その他の身体的特性

身長、内分泌療法の服薬状況、乳がん診断時の閉経の有無は電子カルテから抽出し、BMI は身長を体重の二乗で除して計算した。

#### 6) 社会的特性

対象者の社会的特性は質問紙を用いて調査し、教育歴、経済状況（世帯所得）、現在の喫煙状況、現在の月経の有無を調査した。また、乳がん診断後の経過年数は電子カルテから抽出した。

#### 7) 身体活動量

現在の身体活動量は三軸加速度計（Active style Pro HJA-750C, オムロンヘルスケア社製）および International Physical Activity Questionnaire（IPAQ）を用いて調査した（Cleland et al., 2014）。参加者は加速度計を腰部に装着し、水中活動や接触を伴うスポーツ活動、睡眠時以外は装着するように指示された。加速度計で評価された身体活動量は、1.5 メッツ未満が座位活動、1.6–2.9 メッツが低強度の身体活動量、3 メッツ以上が中高強度の身体活動量に分類された。加速度計を 60 分以上装着し

ていない場合を非装着と定義し、1日当たりの加速度計装着時間が10時間以上の日が3日以上ある人を解析対象とした (Sasai et al., 2017)。3メッツ以上が中高強度の身体活動量 (moderate-to-vigorous physical activity: MVPA) を身体活動量の主な指標とした。

#### 8) 食事摂取量

食事摂取量の評価には、日本人を対象に妥当性が検証されている簡易型自記式食事歴質問票 (brief-type self-administrated diet history questionnaire: BDHQ) を用いた (Kobayashi et al., 2011; Shiraishi et al., 2015)。BDHQ は自記式食事歴法質問票 (self-administered diet history questionnaire: DHQ) の短縮版であり、58項目の食品および飲料の摂取頻度を調査する、4ページの質問紙である。BDHQ に記載されているほとんどの食品は DHQ から抜粋したものであり、日本で頻繁に摂取されている食品から構成されている。また、食品のポーションサイズは国民健康栄養調査および日本料理に関するレシピ本などから抜粋されている (National Institute of Health and Nutrition, 2015)。

#### 9) サンプルサイズ

サンプルサイズの計算には G-power (Heinrich Heine University) を用いて計算した (Faul et al., 2007)。オランダ人乳がんサバイバーの体重推移を調査した Heidman et al. (2009) の先行研究において、診断から5年後の体重増加量は内分泌療法をおこなっている群で  $4.7 \pm 6.3$  kg、内分泌療法をおこなっていない群で  $1.7 \pm 5.1$  kg であり、先行研究を参考にしつつ、保守的に効果量を 0.4 と推定した。 $\alpha$  エラーを

0.05、検定力を 0.8 として、必要サンプルサイズを計算したところ、各群 100 人ずつの合計で 200 人となった。研究に伴う欠損値を考慮し、目標サンプルサイズは各群 125 人ずつの計 250 人とした。

研究開始後、内分泌療法をおこなっている群とおこなっていない群で比率が異なり、均等なリクルートが困難であることが分かったため、先行研究 (Kurebayashi et al., 2015) を参考に、内分泌療法をおこなっている群とおこなっていない群の分布を 7:3 に修正し、同様の検出力を確保するために必要なサンプルサイズを計算した結果、内分泌療法をおこなっていない群から 125 人同意取得できるまでリクルートを継続することに計画を変更した。

#### 10) 統計手法

全解析は ITT の原則に基づいておこなわれた。すべての連続変数は平均値 ± 標準偏差で記載した。2 群比較には対応のない T 検定を用いたが、正規分布していない項目については U 検定 (Mann-Whitney test) を用い、U 検定をおこなった項目は中央値および四分位を記載した。3 群以上の比較には一元配置分散分析を用いた。また、カテゴリー変数の比較にはカイ二乗検定を用いた。主要評価項目は診断後からの体重変化量であり、多変量解析を用いて内分泌療法の有無、乳がんのステージを要因とし、乳がん診断時の体重を共変量として解析した。また、内分泌療法、身体活動量、食事摂取量と体重変化の関連を評価するためにロジスティック回帰分析を用いた。その際、身体活動量および食事摂取量は 4 分位に分類された。乳がん診断後からの体重変化率は現在の体重から乳がん診断時の体重を差し引き、乳がん診断時の体重で除したものに 100 をかけて算出した。体重増加の定義は、先

行研究 (Caan et al., 2008, 2012) を参考に、臨床的に意味のある 5%以上の体重増加とした。また、食事質問紙への過小過大申告者を除外するために、1 日あたり 600 kcal 未満、4000 kcal 以上のエネルギーを摂取していた参加者を解析から除外し、(Asakura et al., 2015) データセットを作成した。全解析における有意水準は 5%未満とし、統計解析には SPSS26.0 (IBM 社製) を用いた。

### 3. 結果

本研究参加者のフローチャートを Figure 7 に示した。合計で 300 人から研究参加についての同意を得て、乳がん診断時の体重の情報がない 8 人を除外した 292 人を解析の対象とした。そのうち、172 人は内分泌療法群、120 人が非内分泌療法群であった。

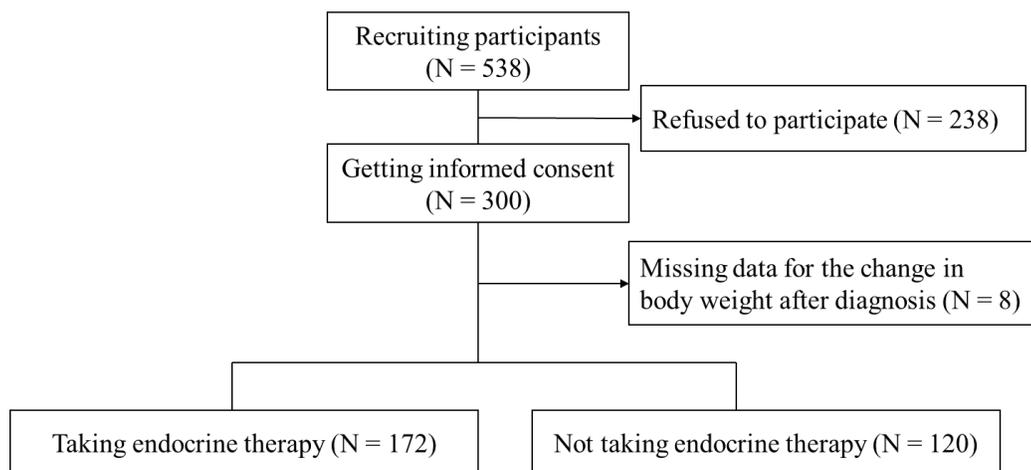


Figure 7. 研究参加に関するフローチャート

乳がん診断時の参加者特性について、Table 6 に示した。全ての参加者が乳がん手術を受けており、平均年齢は  $46.6 \pm 6.9$  歳、平均 BMI は  $21.3 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$  であった。乳がん診断時の体重は 2 群間で有意差が認められたが、BMI に有意差は認められなかった。また、乳がんのステージにおいて 2 群間で有意差が認められた。化学療法および放射線療法において、有意差はみられなかった。

Table 6. Participant characteristics at the diagnosis of breast cancer

Variable at diagnosis	Overall N = 292	Taking endocrine therapy N = 172	Not taking endocrine therapy N = 120	P
Age at diagnosis	46.6 ± 6.9	47.0 ± 6.3	46.2 ± 7.6	0.37

(years)								
Weight (kg)	53.7	± 7.8	54.4	± 8.5	52.7	± 6.5		0.049
Height at surgery (cm)	158.6	± 5.1	158.6	± 5.0	158.6	± 5.1		0.998
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.3	± 2.9	21.6	± 3.1	20.9	± 2.6		0.057
Underweight (<18.5)	41	(14.0%)	21	(12.2%)	20	(16.7%)		0.20
Normal (18.5 to <25)	219	(75.0%)	128	(74.4%)	91	(75.8%)		
Obese (≥25)	32	(11.0%)	23	(13.4%)	9	(7.5%)		
Breast cancer stage (number)								
0	51	(17.5%)	2	(1.2%)	49	(40.8%)		< 0.01
I	99	(33.9%)	71	(41.3%)	28	(23.3%)		
II	115	(39.4%)	84	(48.8%)	31	(25.8%)		
III	27	(9.2%)	15	(8.7%)	12	(10.0%)		
Subtype (number)								
Luminal	198	(68.3%)	150	(88.2%)	48	(40.0%)		< 0.01
Triple positive	20	(6.9%)	18	(10.6%)	2	(1.7%)		
Her2	28	(9.7%)	0	(0%)	28	(23.3%)		
Triple negative	44	(15.1%)	2	(1.2%)	42	(35.0%)		
Chemotherapy								
Yes (number)	139	(47.6%)	83	(48.3%)	56	(46.7%)		0.79
No (number)	153	(52.4%)	89	(51.7%)	64	(53.3%)		
Radiation therapy								
Yes (number)	194	(66.4%)	120	(69.8%)	74	(61.7%)		0.15
No (number)	98	(33.6%)	52	(30.2%)	46	(38.3%)		
Type of endocrine therapy (number)								
Tamoxifen			99	(57.6%)				
Aromatase inhibitor			30	(17.4%)				
Combined			43	(25.0%)				
Postmenopausal (number)	73	(25.0%)	43	(26.2%)	30	(25.9%)		0.95

Note: Age at diagnosis and body mass index are presented as mean and standard deviation, other data are presented as number and ratio. P-values were calculated using student's T-test for continuous variables and the chi-square test was used for categorical variables.

同意取得時の参加者特性について、Table 7 に示した。全体の 13.4%が BMI 18.5 未満の痩せで、70.2%が普通体重、16.4%が BMI 25 以上の肥満であった。乳がん診断後の平均体重増加量は  $1.3 \pm 3.9$  kg であり、全体の 30.8%にあたる 90 人が乳がん診断時から体重が 5%以上増加していた。ステージ別の体重増加量は、ステージ 0 (51 人) が  $0.7 \pm 3.0$  kg、ステージ I (99 人) が  $1.8 \pm 3.6$  kg、ステージ II (115 人) が  $1.0 \pm 4.1$  kg、ステージ III (27 人) が  $2.3 \pm 5.3$  kg (P = 0.16) で、乳がんのステー

ジと体重増加量の間には有意な差は認められなかった。乳がん診断後の体重増加について内分泌療法群と非内分泌療法群の間に有意差は認められず、内分泌療法群の平均体重増加量は  $1.3 \pm 4.0$  kg、非内分泌療法群の平均体重増加量は  $1.4 \pm 3.8$  kg であった。BMI、加速度計で評価された MVPA、食事摂取量について 2 群間で有意差は認められなかったが、同意取得時の月経の有無に有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。

Table 7. Participant characteristics at recruitment

Variable at recruitment	Overall N = 292	Taking endocrine therapy N = 172	Not taking endocrine therapy N = 120	P
Time since diagnosis (year)	3.0 [3.0–5.0]	3.0 [3.0–5.0]	3.0 [2.0–5.0]	0.17
Weight (kg)	55.0 ± 9.1	55.7 ± 9.5	54.0 ± 8.5	0.12
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.9 ± 3.5	22.1 ± 3.5	21.5 ± 3.5	0.13
Underweight (<18.5)	39 (13.4%)	18 (10.5%)	21 (17.5%)	0.19
Normal (18.5 to <25)	205 (70.2%)	123 (71.5%)	82 (68.3%)	
Obese (≥25)	48 (16.4%)	31 (18.0%)	17 (14.2%)	
Weight change from diagnosis (kg)	1.3 ± 3.9	1.3 ± 4.0	1.4 ± 3.8	0.92
Weight gain more than 5% (number)	90 (30.8%)	57 (33.1%)	33 (27.5%)	0.31
MVPA using IPAQ (min/week)	300.0 [180.0–615.0]	307.5 [185.0–660.0]	300.0 [150.0–500.0]	0.26
Objectively measured MVPA (min/week)	462 ± 186	466 ± 181	456 ± 193	0.68
Objectively measured sedentary behavior (min/d)	503 ± 109	502 ± 110	505 ± 107	0.83
Dietary intake (kcal)	1643 ± 479	1645 ± 500	1641 ± 450	0.94
Fish and shellfish (kcal)	124.5 ± 88.2	118.6 ± 83.7	133.0 ± 93.9	0.18
Meat (kcal)	138.3 ± 80.9	139.1 ± 82.8	137.2 ± 78.4	0.84
Total vegetables (kcal)	72.7 ± 42.5	71.8 ± 40.0	74.4 ± 46.0	0.66
Smoking habit (number)				
Never	211 (75.6%)	122 (74.4%)	89 (77.4%)	0.73
Former	64 (22.9%)	39 (25.6%)	25 (22.6%)	
Currently	4 (1.4%)	3 (1.8%)	1 (0.9%)	
Education (number)				
High school	35 (12.5%)	24 (14.6%)	11 (9.6%)	0.20
Some college	117 (41.9%)	72 (43.9%)	45 (39.1%)	

≥University	127	(45.5%)	68	(41.5%)	59	(51.3%)	
Postmenopausal (number)	197	(70.6%)	128	(78.0%)	69	(60.0%)	< 0.01
Household income (number)							
≤5 million yen	56	(20.3%)	34	(20.7%)	22	(19.6%)	0.89
<10 million yen	111	(40.2%)	64	(39.0%)	47	(42.0%)	
≥10 million yen	109	(39.5%)	66	(40.2%)	43	(38.4%)	

Note: IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; MVPA, moderate-to-vigorous physical activity. Time since diagnosis, weight, body mass index, weight change from diagnosis, MVPA using IPAQ, objectively measured MVPA, and dietary intake are presented as mean and standard deviation for continuous variables. All other data are presented as number and ratio. P-values were calculated using student's T-test for continuous variables, Mann-Whitney test for non parametric data, and the chi-square test was used for categorical variables.

Table 8 は、5%の体重増加に対する各項目のオッズ比を示した。内分泌療法、身体活動量および食事摂取量と 5%の体重増加との間に有意な関連は認められなかった。乳がん診断時の年齢のみ、5%以上の体重増加と関連し、交絡因子の調整後も有意な関連が認められた (OR: 0.94; 95% CI: 0.88–0.99)。

Table 8. Odds ratio for 5% weight gain after diagnosis (N = 271)

Variable	Crude odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)
Age at diagnosis (years)	0.95 (0.92–0.989)	0.94 (0.88–0.99)
Body mass index at diagnosis (kg/m <sup>2</sup> )		
Underweight (<18.5)	Ref	Ref
Normal (18.5 to <25)	0.52 (0.26–1.04)	0.51 (0.23–1.13)
Obese (≥25)	1.10 (0.43–2.80)	1.06 (0.33–3.40)
Breast cancer stage		
0	Ref	Ref
I	1.99 (0.91–4.36)	1.73 (0.61–4.94)
II	1.40 (0.64–3.07)	1.16 (0.34–3.95)
III	2.91 (1.06–7.99)	1.99 (0.44–8.99)
Chemotherapy		
No	Ref	Ref
Yes	1.39 (0.85–2.29)	1.29 (0.57–2.92)
Endocrine therapy		
No	Ref	Ref
Yes	1.31 (0.78–2.18)	1.16 (0.58–2.32)
Radiation therapy		
No	Ref	Ref
Yes	1.27 (0.74–2.16)	1.28 (0.67–2.46)
Time since diagnosis (year)	1.04 (0.92–1.19)	0.997 (0.85–1.17)
Postmenopausal at diagnosis		
Yes	Ref	Ref
No	1.78 (0.95–3.33)	1.22 (0.49–3.01)
Smoking		
Never	Ref	Ref

Former & Currently Education	1.34 (0.75–2.40)	1.14 (0.59–2.20)
High school	Ref	Ref
Some college	0.75 (0.35–1.63)	0.73 (0.31–1.74)
≥College	0.51 (0.23–1.11)	0.45 (0.18–1.13)
Household income		
≤5 million yen	Ref	Ref
<10 million yen	1.56 (0.76–3.21)	1.62 (0.73–3.56)
≥10 million yen	1.19 (0.57–2.48)	1.17 (0.50–2.72)
MVPA using IPAQ (min/week)		
Q1 ≤180	Ref	Ref
Q2 181–300	1.27 (0.64–2.54)	-
Q3 301–618	0.50 (0.24–1.06)	-
Q4 ≥619	0.80 (0.40–1.61)	-
Objectively measured MVPA (min/d)		
Q1 ≤328	Ref	Ref
Q2 328 – 439	0.46 (0.22–0.97)	0.45 (0.20–1.02)
Q3 440 – 565	0.60 (0.29–1.23)	0.52 (0.23–1.18)
Q4 ≥565	0.85 (0.42–1.70)	0.88 (0.40–1.95)
Dietary intake (kcal/d)		
Q1 ≤1335	Ref	Ref
Q2 1335–1602	1.23 (0.60–2.52)	1.001 (0.45–2.25)
Q3 1603–1874	1.03 (0.50–2.13)	0.75 (0.32–1.73)
Q4 ≥1875	1.05 (0.51–2.18)	0.85 (0.37–1.97)

Note: IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; MVPA, moderate-to-vigorous physical activity. All data are shown as odds ratios and 95% confidence intervals. Adjusted for age at diagnosis, body mass index at diagnosis, breast cancer stage, chemotherapy, endocrine therapy, radiation therapy, time since diagnosis, postmenopausal status, smoking, education, household income, objectively measured MVPA, and dietary intake.

Table 9 は、同意取得時に BMI 25 以上の乳がんサバイバーを対象に、5%の体重増加に対する各項目のオッズ比を示した。乳がん診断時の年齢（OR: 0.88; 95% CI: 0.80–0.98）、内分泌療法の有無（OR: 0.23; 95% CI: 0.23–0.96）、乳がん診断時の閉経の有無（OR: 5.25; 95% CI: 1.21–22.74）が 5%以上の体重増加と有意な関連が認められた。同意取得時に BMI 25 以上の乳がんサバイバーは 48 人であり、調整オッズ比に関してはサンプルサイズが不足し計算がおこなえなかったため、単変量の解析結果のみ記載した。

Table 9. Odds ratio for 5% weight gain among breast cancer survivors with BMI ≥25 (N = 48)

Variable	Crude odds ratio (95% CI)
Age at diagnosis (years)	0.88 (0.80–0.98)

Breast cancer stage	
0	Ref
I	0.40 (0.03–4.68)
II	0.30 (0.03–3.14)
III	0.75 (0.05–11.31)
Chemotherapy	
No	Ref
Yes	2.16 (0.66–7.10)
Endocrine therapy	
No	Ref
Yes	0.23 (0.06–0.96)
Radiation therapy	
No	Ref
Yes	0.79 (0.20–3.11)
Time since diagnosis (year)	1.17 (0.88–1.55)
Postmenopausal at diagnosis	
Yes	Ref
No	5.25 (1.21–22.74)
Smoking	
Never	Ref
Former & Currently	2.17 (0.39–12.06)
Education	
High school	Ref
Some college	0.72 (0.14–3.67)
≥College	1.50 (0.22–10.10)
Household income	
≤5 million yen	Ref
<10 million yen	1.61 (0.31–8.32)
≥10 million yen	1.31 (0.29–5.98)
Objectively measured MVPA (min/d)	
Q1 <328	Ref
Q2 328 – 439	1.39 (0.19–9.97)
Q3 440 – 565	0.46 (0.09–2.32)
Q4 >565	3.89 (0.37–41.33)
Dietary intake (kcal/d)	
Q1 <1335	Ref
Q2 1335–1602	4.00 (0.33–48.66)
Q3 1603–1874	0.83 (0.11–6.11)
Q4 >1875	0.56 (0.11–3.02)

Note: MVPA, moderate-to-vigorous physical activity. All data are shown as odds ratios and 95% confidence intervals.

乳がんサバイバーの体重増加の関連要因である身体活動量と食事摂取量について、食事摂取量の過小・過大申告者を除外した 273 人の結果を Table 10 に記載した。食事質問紙への過小過大申告者を除外するために、600 kcal 未満、4000 kcal 以上のエネルギーを摂取していた参加者を解析から除外した (Asakura et al., 2015)。

なお、一般的な日本人女性の食事摂取量と比較するために、密度法によるエネルギー調整値を記した。総エネルギー摂取量は  $1652.0 \pm 473.6$  kcal/d で、タンパク質は  $16.1 \pm 3.1\%$  per energy、脂質は  $29.1 \pm 5.8\%$  per energy、炭水化物は  $50.4 \pm 8.5$  per energy、アルコールは  $3.8 \pm 7.6$  per energy であった。

Table 10. Physical activity and dietary intake at recruitment (N = 273)

	Crude		Energy-adjusted by the density method		
	Mean	SD	Mean	SD	
Age at recruitment (years)	51.1	± 7.1			
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.7	± 3.4			
Postmenopausal Breast cancer stage (number)	195	(71.4)			
0	49	(18.0%)			
I	90	(33.1%)			
II	110	(40.4%)			
III	23	(8.5%)			
Chemotherapy (Yes, number)	130	(47.8%)			
Radiation therapy (Yes, number)	181	(66.5%)			
Endocrine therapy (Yes, number)	159	(58.2%)			
Objectively measured MVPA (min/w)	463.0	± 185.5			
Step (step/day)	8079.3	± 2590.3			
Objectively measured Sedentary activity (min/d)	501.7	± 109.4			
Energy (kcal/d)	1652.0	± 473.6			
Protein (g/d)	66.4	± 23.1	% energy	16.1	± 3.1
Fat (g/d)	53.1	± 17.8	% energy	29.1	± 5.8
Carbohydrate (g/d)	207.2	± 66.2	% energy	50.4	± 8.5
Saturated fat (g/d)	14.3	± 5.3	% energy	7.1	± 1.6
Alcohol (g/d)	9.4	± 20.4	% energy	3.8	± 7.6
Cholesterol (mg/d)	376.3	± 173.8	mg/ 10MJ	545.6	± 252.0
n-3 polyunsaturated fat (g/d)	2.6	± 1.1	% energy	1.4	± 0.4
Total dietary fiber (g/d)	12.4	± 4.7	g/ 10MJ	17.9	± 6.8
Vitamin C (mg/d)	121.1	± 57.4	mg/ 10MJ	175.5	± 83.2
Vitamin D (µg/d)	12.5	± 8.6	mg/ 10MJ	18.1	± 12.5
Vitamin E(mg/d)	7.6	± 2.7	mg/ 10MJ	11.0	± 3.9
Sodium (mg/d)	3794.4	± 1080.7	mg/ 10MJ	5501.9	± 1567.0
Potassium (mg/d)	2579.5	± 919.2	mg/ 10MJ	3740.3	± 1332.8

Calcium (mg/d) 536.7 ± 222.5 mg/ 10MJ 778.3 ± 322.7

---

Note: MVPA, moderate-vigorous-intensity physical activity.

## 4. 考察

本研究では、乳がん診断時からの体重変化量を調査し、体重増加と関連する要因を包括的に検討した。本研究の仮説として、内分泌療法中の乳がんサバイバーは非内分泌療法群よりも体重増加量が有意に多いことを想定したが、本研究の結果は仮説を支持しなかった。また、ロジスティック回帰分析の結果、内分泌療法、身体活動量および食事摂取量と体重増加の間に有意な関連は認められなかった。

### 1) 内分泌療法と体重増加

内分泌療法と体重増加の関連について先行研究では意見が分かれており、明確な結論は得られていない。Nestoriuc et al. (2016) は内分泌療法をおこなっている乳がんサバイバーの 53.4%が体重増加の副作用があったと報告し、Mortimer et al. (2013) も内分泌療法をおこなっている乳がんサバイバーの 32%で、深刻な副作用としての体重増加があったと報告している。一方で、Nyrop et al. (2017) がおこなった観察研究では、内分泌療法の種類と体重増加に有意な関連は認められなかった。Kim et al. (2013) も内分泌療法と体重増加の間に有意な関連は認められなかったと報告している (OR: 0.69; 95% CI: 0.22–2.22)。本研究において、内分泌療法群と非内分泌療法群の体重増加量に有意差は認められず、Nyrop et al. (2017) の先行研究を支持する形となった。内分泌療法群が体重増加と関連しなかった理由の 1 つとして人種差が考えられる。我々がサンプルサイズの計算を行った時に Heideman et al. (2009) のオランダの先行研究を参考にしたが、その研究では内分泌療法群の体重増加量は診断から 5 年で平均  $4.7 \pm 6.3$  kg、非内分泌療法群の平均体重増加量は  $1.7 \pm 5.1$  kg であった。また、欧米の乳がんサバイバーを対象とした総

説では平均体重増加量は 2.5 kg から 6.2 kg であった (Rock et al., 2002)。しかしながら、本研究における乳がんサバイバーの平均体重増加量は診断後 4 年で  $1.3 \pm 3.9$  kg (内分泌療法群:  $1.3 \pm 4.0$  kg、非内分泌療法群:  $1.4 \pm 3.8$  kg、 $P = 0.92$ ) であった。

Gu et al. (2010) は中国人乳がんサバイバーを対象に乳がん診断から 3 年後の体重変化量を調査した結果、平均 1.0 kg の体重増加量であり、内分泌療法と体重増加に関連は認められなかったと報告している。欧米の先行研究と比較するとアジア人乳がんサバイバーは体重が増えにくく、体重増加に人種差がある可能性が考えられるが、今後の更なる検討が必要である。

## 2) 身体活動量と体重増加

一般的に身体活動量は体重変化と関連する可能性があり (Jakicic et al., 2019)、アジア人乳がんサバイバーを対象に複数の先行研究が身体活動量と体重変化の関連性を検討している。本研究では身体活動量を加速度計で評価し、ロジスティック回帰分析を用いて体重増加との関連を検討した。その結果、身体活動量と体重増加に有意な関連は認められなかった。その理由の 1 つとして、本研究では身体活動量を同意取得時の一時点でのみ評価しており、乳がん診断後からの身体活動量の変化を経時的に調査できなかったことが挙げられる。Kwan et al. (2012) は 1,696 人の乳がんサバイバーを対象に、乳がん診断時付近と診断 8 ヶ月後の MVPA を縦断的に調査し、週当たりの MVPA は、乳がん診断時付近が 4.69 時間 (四分位範囲: 1.88–8.56 時間) で 8 ヶ月後が 3.38 時間 (1.19–6.75 時間) と、有意に低下していることを報告した。この結果より、乳がんサバイバーの身体活動量は治療などに伴って変化することが予想され、経時的に身体活動量を調査する必要性が示唆された。また、Lynch et al. (2010) はアメリカ人乳がんサバイバー 110 人を対象に

横断的に身体活動量と腹囲の関連性を調査し、有意な負の関連が認められたと報告した ( $\beta = -9.805$ , 95% CI: -15.8 to -3.7 cm)。Kim et al. (2013) は韓国人乳がんサバイバー132 人を対象に質問紙を用いて身体活動量と体重増加の関連を検討し、有意な関連は認められなかったと報告した。Yaw et al. (2014) はマレーシア人乳がんサバイバーを対象に身体活動量の変化と体重増加量の関連を検討した。体重変化は体重計を用いて調査され、身体活動量は質問紙を用いて、乳がん診断1年前と研究エントリー時の2時点を評価した。対象者は乳がん診断から平均で  $4.9 \pm 3.5$  年経過しており、身体活動量の変化と体重増加に有意な関連は認められなかった。これらの先行研究において研究デザインや測定手法がそれぞれ異なっており、異質性が高かった。将来的には比較可能な研究デザイン、評価手法を用いることが望まれる。

### 3) 食事摂取量と体重変化

本研究では食事摂取量を BDHQ で評価し、ロジスティック回帰分析を用いて体重増加との関連を調査した。その結果、食事摂取量と体重増加に有意な関連は認められなかった。その理由の1つとして、身体活動量と同様に、食事摂取量を同意取得時の一時点でのみ評価しており、乳がん診断後からの食事摂取量の変化を経時的に調査できなかったことが挙げられる。Chen et al. (2011) は中国人乳がんサバイバー4,561 人を対象に観察研究をおこない、食事摂取量と 5 kg 以上の体重増加のオッズ比を調査した結果、食事摂取量が最も多い群の 5 kg 以上の体重増加オッズ比は 1.43 (95% CI: 1.12–1.82) であったと報告している。Lei et al. (2018) は中国人乳がんサバイバー1,462 人の食事摂取量の変化を調査するために観察研究をおこない、乳がん診断時と乳がん診断 36 ヶ月後の食事内容を質問紙で検討した。そ

の結果、野菜果物摂取量は1日当たり4.5サービングから5.6サービングに上昇しており、赤身肉や加工肉、砂糖飲料の摂取量は有意に減少していた。この結果は乳がんサバイバーの食習慣は乳がん診断後から改善する可能性があることを示唆しており、本研究は1時点のみで身体活動量および食事摂取量を評価しているため慎重な解釈が求められる。

#### 4) 年齢と体重変化

本研究では、年齢と体重増加の間に有意な負の関連が認められた。Koo et al. (2016) は乳がんサバイバーを54歳以下と55歳以上の2群に分けて体重増加量を検討したところ、若年群の方が体重増加のオッズ比が有意に高かったと報告した (OR: 2.5; 95% CI: 1.6–3.9)。本研究の結果は先行研究を支持するものであり、同様のパターンはがんと診断されていない健常女性でも確認されている (Williamson, 1993)。年齢は体重増加と関連する可能性があるが、乳がんサバイバーと健常女性で、年齢と体重増加の関連にどの程度違いがあるかは、更なる検討が必要である。

#### 5) 乳がんサバイバーの身体活動量

本研究の結果から、日本人乳がんサバイバーにおける身体活動量および食事摂取量の実態が明らかとなった。身体活動量は1週間当たりのMVPAが $463 \pm 186$ 分とアメリカスポーツ医学会が推奨する週150分以上の中高強度以上の身体活動量を上回った (Schmitz et al., 2010)。先行研究において、久山町在住の健常日本人女性1,042人を対象に加速度計を用いて身体活動量を評価したコホート研究では、40–64歳の女性における1週間平均のMVPAが431.9分であり、本研究のMVPAの値と近い数値であった (Chen et al., 2018)。また、本研究の歩数合計は $8079.3 \pm 2590.3$ 歩と国民健康・栄養調査による50–59歳の日本人女性平均値の6809歩よりも多か

った (Ministry of Health Labour and Welfare of Japan, 2020b)。座位活動に関して本研究の座位時間は  $501.7 \pm 109.4$  分であり、先述の 40–64 歳の健常日本人女性を対象とした久山町コホート研究では 1 週間当たりの平均座位時間 416.4 分で、本研究の座位時間の方が多かった。本研究における乳がんサバイバーの身体活動量が、アメリカスポーツ医学会の推奨値を大幅に上回った 1 つの理由として、選択バイアスが考えられる。本研究は、聖路加国際病院の乳がんサバイバーを対象としており、対象者の 39.2% は世帯所得が 1,000 万円以上であった。厚生労働省の発表によると、日本人の世帯所得の中央値は 560 万円と報告されている (Ministry of Health Labour and Welfare of Japan, 2018)。また、教育歴についても、本研究の参加者の 45.5% は大学卒であるが、同時期 (1999 年入学) の女性の平均大学進学率は 16.1% であり (Portal Site of Official Statistics of Japan, 2020)、本研究の対象者は母集団を代表していない可能性が考えられ、結果の解釈には注意が必要である。しかしながら、久山町コホートとは著差はなく、この点についても、更なる検討が必要である。

#### 6) 乳がんサバイバーの食事摂取量

食事摂取量については、本研究の対象となった乳がんサバイバーの食事摂取量が、他の日本人女性とどのような違いがあるかを調査するために、同じ食事質問紙を用いて日本の異なる 3 地域 (大阪、長野、鳥取) 在住の健常女性 92 人を対象に調査した Kobayashi et al. (2012) との比較を下記に記載する。本研究の平均エネルギー摂取量が  $1652.0 \pm 473.6$  kcal であり、先行研究の平均値の 1713 kcal と比較して著差はなかった。本研究のタンパク質のエネルギー比率は  $16.1 \pm 3.1\%$  per energy で先行研究の  $15.7\%$  per energy と近く、脂質のエネルギー比率は本研究が  $29.3 \pm 5.9\%$  per energy で、先行研究の  $25.2\%$  per energy よりもやや高い傾向であった。炭

水化物のエネルギー比率は本研究が  $50.3 \pm 8.5\%$  per energy、先行研究が  $56.0\%$  per energy と本研究の方がやや低い傾向であった。食事摂取基準 2020 (Ministry of Health Labour and Welfare of Japan, 2020a) では、生活習慣病の発症予防を目的とした指標を目標量と言ひ、50代女性の目標量は、タンパク質が  $14\text{--}20\%$  per energy、脂質が  $20\text{--}30\%$  per energy、炭水化物が  $50\text{--}65\%$  per energy になっており、本研究の対象者のエネルギー比率は食事摂取基準 2020 の目標量のおおむね範囲内であった。また、乳がん治療との関連が指摘されている (De Cicco et al., 2019)、n-3系脂肪酸、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンEに関して、本研究を Kobayashi et al. (2012) の先行研究あるいは食事摂取基準 2020 と比較すると、本研究の対象者の食事摂取量が特段外れ値である可能性は低く、先行研究と比較して著差はなかった。

乳がん再発との関連が指摘されているアルコール摂取量について、1週間当たりのアルコール摂取量が 140 g 以上の割合は本研究が 14.7%であり、国民健康栄養調査に記載されている日本人女性の年齢調整平均の 9.4%よりも高い傾向であった (Ministry of Health Labour and Welfare of Japan, 2020b)。本研究のアルコール摂取量のエネルギー調整値は  $3.8 \pm 7.6\%$  per energy で、Kobayashi et al. (2012) の先行研究の  $0.6\%$  per energy よりも高い傾向であった。De Vries et al. (2017) の報告では乳がんサバイバーの1日当たりのアルコール摂取量は  $51 \pm 6.5$  kcal で健常女性が  $75 \pm 7.5$  kcal と乳がんサバイバーの方が有意にアルコール摂取量が低く、本研究は先行研究の結果と一致しなかった。この理由としては、先述の通り本研究は選択バイアスが生じている可能性があり、今後、違う都市部や地方で同様の研究が求められる。

#### 7) 本研究の強みおよび限界点

本研究の強みは、客観的指標である加速度計を用いて身体活動量を評価できた

点である。アジア系を対象とした先行研究の大部分は質問紙を用いて身体活動量を評価しているが、質問紙は身体活動量を過大評価する傾向にある (Sallis et al., 2000)。そのため、本研究は乳がんサバイバーの身体活動量をより正確に評価できた可能性がある。また、身体活動量だけでなく、食事摂取量も同時に評価することで、体重変化に関連する要因をより包括的に調査することができた。

一方、本研究の限界としては、上記でも挙げた通り、身体活動量および食事摂取量を1時点でのみ評価したため、乳がんサバイバーの術後の生活の変化を詳細に検討することができなかった。乳がんサバイバーの生活習慣は、治療の経過と共に変化する可能性があるため、体重推移に加えて様々な生活習慣も複数の時点で測定することが求められる。Lei et al. (2018) は乳がん診断から 18 ヶ月後、36 ヶ月後に食事摂取量を調査し、診断 18 ヶ月後には穀類や卵の摂取量が有意に変化していることを報告しており、このことから 2 時点の調査が必要と考える。

また、本研究では、リクルートの際に 538 人に声かけをおこない、238 人から同意取得を断られたことから選択バイアスの問題があり、また、本研究の対象者の世帯所得や教育歴が高いこと等を考慮すると、日本人乳がんサバイバーの母集団を代表していない可能性があることから、結果の解釈には注意が必要である。本研究において、同意が得られなかった主な理由として、仕事や家庭の事情で忙しいことが挙げられた。このことは、本研究で実施した身体活動量調査や食事摂取量調査が負担になった可能性がある。体重推移であれば、電子カルテから後ろ向きにデータを抽出できることから、体重推移についてはオプトアウト形式で同意を取得し、身体活動量や食事摂取量については文書で同意を取得する、二段階で同意を取得する計画にすることが、将来的に同様の研究をおこなう際の選択

肢となる。

その他の限界点としては、本研究におけるホルモン療法群と非ホルモン療法群で乳がんのステージに有意差がみられ、ステージの違いによる治療法の違いを考慮できなかった点が挙げられる。本研究では各項目と 5%以上の体重増加のオッズ比の多変量解析の際に、乳がんのステージを共変量として投入しているが、ホルモン療法群は主にステージIやIIが多く、非ホルモン療法群はステージ0が多かったことを考慮すると、元々の治療内容や体力などに差があることが考えられる。ホルモン療法と体重増加の関連をより正確に検討するためには、ホルモン受容体や乳がんのステージを統一した上で、化学療法をおこなっていない乳がんサバイバーを対象に、ホルモン療法の有無と体重推移の関連を調査する必要がある。ただし、この場合はリクルートの長期化が想定される。ホルモン療法と体重推移の関連をより正確に検討するためには、リクルートが長期化することも考慮して、計画を立てる必要がある。

## 5. 結論

研究課題 2 の目的は、乳がんサバイバーの体重変化と関連する要因を包括的に検討することであり、内分泌療法中の乳がんサバイバーは、内分泌療法を受けていない乳がんサバイバーよりも、体重増加量が有意に多いという仮説を立てた。その結果、以下の知見が得られた。

- 1) 乳がんサバイバーは、乳がん診断後から平均 4 年で体重増加量は  $1.3 \pm 4.0$  kg であり、内分泌療法の有無で体重増加量に有意差は認められなかった。
- 2) 内分泌療法、身体活動量および食事摂取量と体重増加の間に有意な関連は認められなかった。

## VI.研究課題 3

# 運動実践および食習慣改善が体重変化、体力、倦怠感、生活の質に与える影響

### 1. 緒言

先行研究によると、化学療法や内分泌療法は乳がんサバイバーの体重増加を引き起こす可能性があり (Nestoriuc et al., 2016)、Irwin et al. (2005) は乳がんサバイバーの 68%が乳がん診断 3 年以内に体重が増加したと報告している。肥満は乳がん再発率や死亡率を上昇させることが多くの研究で報告されており (Kroenke et al., 2005)、乳がんサバイバーにおいて適正体重を維持することは、再発予防のために非常に重要である。乳がんサバイバーは体重増加だけでなく、低体力、倦怠感等の健康課題が指摘されており (Bardwell et al., 2008; Jones et al., 2007a)、乳がんサバイバーの QoL の低下が懸念される (Shapiro et al., 2001)。乳がんサバイバーの体重増加、倦怠感、体力の低下などの健康課題に対して、運動実践や食習慣改善が効果的という報告も多い (Cramp et al., 2012; McNeely et al., 2006; Playdon et al., 2013)。一方、日本人乳がんサバイバーを対象に 12 週間以上の運動または食事プログラムが体重、体力、倦怠感、QoL に与える影響を検討した研究は少なく、運動や食事の効果を更に検討する必要がある。そこで、本研究は日本人乳がんサバイバーを対象に、運動実践および食習慣改善が体重増加、倦怠感、体力、QoL 等の健康課題に与える影響および実現可能性を調査することを目的とした。

## 2. 方法

### 1) 参加者特性

2016年8月27日から2016年9月6日に、東京都内の聖路加国際病院にて研究対象者を募集し、内分泌療法をおこなっている32人の乳がんサバイバーから研究参加の同意を得た。研究対象者の選定基準は、1) 診断から1年以上経過した20-74歳の女性乳がんサバイバー、2) 内分泌療法（アロマターゼ阻害薬またはタモキシフェン）を服用している、3) 運動実践および食習慣改善に関して医師から参加が認められている、4) 内分泌療法に伴う副作用として、体重増加、がん関連の倦怠感、生活の質の悪化などを感じている乳がんサバイバーとした。

参加者は希望に応じて非ランダムに介入群（運動実践および食習慣改善）と対照群（通常治療群）に割り振られた。本研究課題は、ヘルシンキ宣言に沿って研究実施計画書を作成し、聖路加国際病院（承認番号: 16-R062）および筑波大学体育系研究倫理委員会（承認番号: 15-39）から承認を受け、UMIN臨床試験登録システムに登録した（UMIN000025890）。研究参加者には、口頭および文書で研究内容を説明し、文書で同意を得た。

### 2) 食習慣改善プログラム

全参加者は1日当たり1,200 kcalを目標とする食習慣改善プログラムをおこなった。食習慣改善プログラムは、各食品を類似した栄養素の4群に割り振る、4群点数法をベースにおこなわれた（1群: 卵・乳製品、2群: 肉類・魚介類・豆製品、3群: 野菜類・イモ類・海藻類・果実類、4群: 穀類・油脂類・砂糖などの調味料・嗜好品）。1日3回の食事を基本として、1食400 kcal、1日1,200 kcalを目標とし、栄

養素の過不足がなくなるような食事をするよう指導した (Nakata et al., 2009)。特に、脂質と糖質の摂取を適量に留めることと、たんぱく質やビタミン、ミネラルが不足することのないよう留意した。参加者には食品の重量を計り、毎食の食事内容をできる限り詳細に食事日記へ記録するよう求め、研究スタッフは介入群全員が記録する食事日記を確認し、アドバイス (コメント記入) をおこなった。介入群は週に 1 回の食事教室に 12 週間参加し、1 回当たりの講義時間は 90 分であった。また、本研究の開始前に事前に乳腺専門医に食事プログラムの内容を説明し、食事プログラムが乳がんサバイバーにとって安全であることを確認した。

### 3) 運動実践プログラム

12 週間におよぶ運動実践プログラムは有酸素性運動と筋力トレーニングの組み合わせから成り立っており、週 1 回の運動教室では 45 分ずつ有酸素性運動および筋力トレーニングをおこなった。都内のスポーツジムの協力を借り、運動指導は各種団体から認定を受けたエクササイズトレーナーがおこなった。毎回の運動教室後に参加者は運動の種類、時間、強度をノートに記入し、その記録を用いて運動継続率の測定や体調確認に利用した。本プログラムは、Irwin et al. (2015) が乳がんサバイバーの関節痛改善を目的におこなった運動プログラムを参考に組み立て、有酸素性運動は主にエアロビックダンスやヨガ、ウォーキングなどで構成され、参加者はトレッドミルやプールでの水中ウォーキングなど様々なエクササイズをおこなった。筋力トレーニングは主に 6 種類の運動 (チェストプレス、ラットプルダウン、シーテッドロウ、レッグプレス、レッグカール、レッグエクステンション) で構成され、参加者は 1 セット当たり 8-20 回を合計で 2-3 セットおこな

った。筋力トレーニングの際、スタッフは参加者を5-7人の少人数グループに割り振り、各グループの運動の様子を確認し、フォームが乱れている場合などには、適切なフォームを指示した。最初の4週間は運動強度を低め（自覚的運動強度7-12）に設定し、4週目以降は中程度の運動強度（自覚的運動強度10-15）に設定した。また、本研究の開始前に事前に乳腺専門医に運動プログラムの内容を説明し、運動プログラムが乳がんサバイバーにとって安全であることを確認した。

#### 4) 身体的特性および血液生化学検査

身長は身長計（YG-200, ヤガミ社製）を用いて0.1 cm単位で測定し、体重は体重計（TBF-551, タニタ社製）を用いて0.05 kg単位で測定した。体重測定の際、参加者は薄着で靴を脱いで、スタッフが参加者の体重を測定した。Body mass index（BMI）は体重（kg）を身長（m）の二乗で除して算出した。体脂肪率は生体インピーダンス法を用いた体脂肪計（MC-190, タニタ社製）で測定した。腹囲は臍位で非伸縮性のメジャーを用いて0.1 cm単位で測定した。血圧は血圧計（HEM-7511T, オムロンヘルスケア社製）を用い、座位で5分間安静にした後に測定し、2回の測定値の平均値を解析に用いた。

血液生化学検査の項目はLDL コレステロール、HDL コレステロールおよびHbA1cであり、看護師の協力のもと採血をおこなった。血液分析は江東微生物研究所（つくば市）に依頼した。

#### 5) 体力測定

心肺持久力の指標として、自転車エルゴメータ（828E, Monark 社製）を用いて最高酸素摂取量を測定した。測定ではペダルの回転数を 60 rpm に維持させ、0.25 kp の負荷で 2 分間のウォーミングアップをおこなわせた後、主観的限界または脚の RPE が 15 以上に至るまで毎分 0.25 kp ずつ段階的にトルクを高める多段階漸増負荷法を採用した。運動中は、心電図と心拍数を心電計（DS-2150, フクダ電子社製）で連続的に観察し、データの収集とともに事故防止に努めた。最高酸素摂取量の算出は、Okura et al. (1999) の推定式を用いて算出した。この算出式の信頼性はすでに報告されている ( $r = 0.828$ ,  $SSE = 4.16 \text{ mL/kg/min}$ )。心肺持久力の測定は、専門スタッフの監視のもと、自動体外式除細動器を備えた会場でおこなわれた。

#### 6) 社会的特性

参加者はベースライン時に社会的特性に関する質問紙に記入した。社会的特性として、教育歴、がん診断後年数、現在の喫煙状況、飲酒状況を収集し、がんのステージや治療内容についても収集した。

#### 7) 食事摂取量

食事摂取量の調査には 3 日間の食事記録法を用いた。参加者は平日 2 日、休日 1 日の計 3 日間、摂取したすべての食品・飲料を専用の記録用紙に記入した。食事摂取量の調査タイミングは、研究参加 1 週間前と 11-12 週目の 2 回とした。食事摂取量および微量栄養素は、専用のソフトウェア（エクセル栄養君, 建帛社製）を用いて栄養士が算出した。

## 8) 倦怠感

倦怠感の調査には Cancer Fatigue Scale (CFS: がん倦怠感尺度) を用いた。CFS は身体的倦怠感 7 項目、精神的倦怠感 4 項目、認知的倦怠感 4 項目の全 15 項目によって構成される自記式質問紙であり、Okuyama et al. (2000) によって信頼性・妥当性が検証されている。対象者は各項目に対して、「いいえ」「すこし」「まあまあ」「かなり」「とても」で回答し、それぞれ 1-5 点の配点とするもので、最高得点は身体的倦怠感 28 点、精神的倦怠感 16 点、認知的倦怠感 16 点、総合得点 60 点で高得点ほど強い倦怠感を表す。CFS のカットオフ値は、日常生活活動に支障があるレベルの倦怠感とされる、総合得点 19 点以上である (Okuyama et al., 2001)。

## 9) 生活の質

QoL は乳がんサバイバーを対象に妥当性が検証されている質問紙の Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) を用いて調査した (Cella et al., 1993)。FACT-B は一般的ながん関連の質問 (General subscale on cancer: FACT-G) と乳がんに関連した質問 (Additional Concern on Breast-specific subscale: BCS) の 2 つで構成されている。FACT-G は身体的 QoL (physical well-being)、社会的 QoL (social/family well-being)、感情的 QoL (emotional well-being)、機能的 QoL (functional well-being) で構成されている。本質問紙は点数が高いほど、高い生活の質を表す。

## 10) 有害事象

Scott et al. (2018) がおこなった乳がんサバイバーを対象とした運動介入の実現可能性研究を参考に、本研究における有害事象は、1) 極度の体調不良、2) 乳がん治療に伴う副作用の悪化と定義し、有害事象の有無は毎週の運動教室の体調確認時および運動教室の際に参加者が提出した体調チェックノートの記録を見て確認した。なお、筋肉痛は有害事象には含めていない。

#### 11) 統計解析

連続変数は平均値および標準偏差で表し、群間における平均値の差は T 検定を用いて比較し、カテゴリ変数の比較にはカイ二乗検定を用いた。各測定項目の介入前後の変化における群間差を検証するために、時間（介入前後）および群（介入群と対照群）を要因とする繰り返しのある二元配置分散分析を用いた。また、主要評価項目は介入前後の体重変化量であり、多変量解析を用いて、乳がんのステージを要因とし、乳がん診断時の体重および乳がん診断後年数を共変量として解析した。本解析は ITT 解析の原則に基づき、介入後測定時の欠損値は介入前の値で外挿した。本解析は SPSS 21.0 (IBM 社製) を用い、有意水準は 5%未満に設定した。

### 3. 結果

本研究における参加者のフローチャートを Figure 8 に示した。本研究では 39 人が研究説明会に参加し、ベースライン測定前に 7 人の対象者が選定基準を満たさない、または忙しい等の理由で研究対象から除外された。選定基準を満たした 32 人の乳がんサバイバーを対象に、希望に応じて非ランダムで 21 人の介入群（運動実践+食習慣改善）と 11 人の対照群（通常治療群）に割り振った。

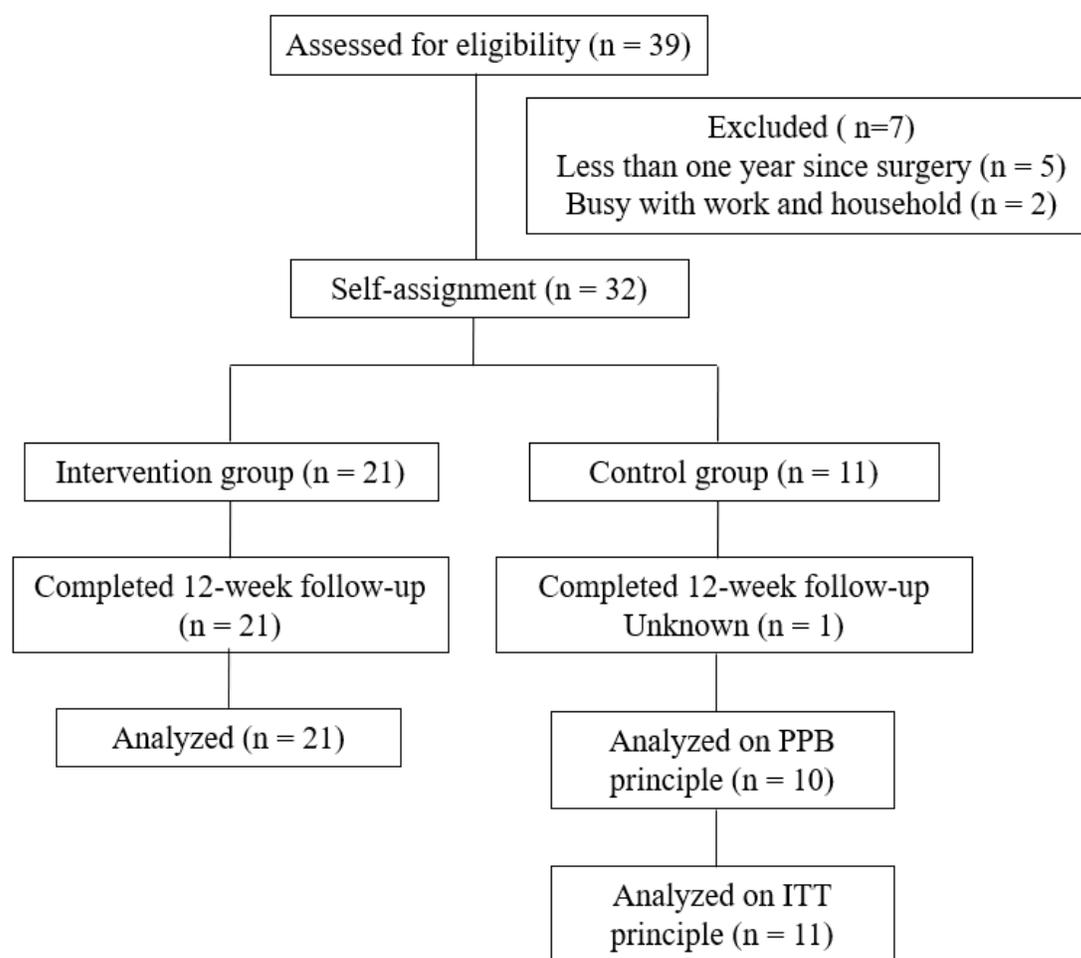


Figure 8. 研究参加に関するフローチャート

Table 11 はベースライン時の参加者特性を示しており、59%の参加者は乳がんの

ステージがIまたはIIであり、全参加者の平均年齢は  $54 \pm 5$  歳（42–64 歳）であった。

また、教育歴以外の項目で介入群と対照群の間に有意差は認められなかった。

Table 11. Baseline Characteristics of Study Participants

Characteristics	Intervention group (n = 21)	Usual-care group (n = 11)	P
Age, years (mean $\pm$ SD)	51 $\pm$ 6	53 $\pm$ 5	.14
Race, n (%)			
Asian	21 (100)	11 (100)	
Education, n (%)			.04
High school	6 (29)	0	
Some college	12 (57)	5 (45)	
$\geq$ College	3 (14)	6 (55)	
Time since cancer diagnosis, years (mean $\pm$ SD)	4 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	.14
Disease stage, n (%)			.71
0	1 (5)	0 (0)	
I	10 (48)	8 (73)	
II	7 (33)	2 (18)	
III	3 (14)	1 (9)	
Cancer Treatment, n (%)			
Surgery	21 (100)	11 (100)	-
Chemotherapy	8 (38)	3 (27)	.31
Radiation	13 (62)	8 (73)	.66
Tamoxifen	14 (67)	7 (64)	.14
Aromatase Inhibitor	7 (33)	4 (36)	-
Smoking Habit, n (%)			.68
Never	16 (76)	8 (73)	
Former	4 (19)	3 (27)	
Current	1 (5)	0 (0)	

Abbreviation: SD, standard deviation.

Table 12 は介入前後における各項目の変化を示している。体重、BMI、体脂肪率および腹囲に関して、介入群と対照群の間に有意な交互作用が認められた。各教室の参加率に関して、運動教室の参加率は 88%（76–95%）、食事教室の参加率は 81%（67–100%）であった。介入群は 1 人も脱落することなく介入を終了した。対

照群については 12 週間の間で 1 人が脱落した。また、介入群において、有害事象は報告されなかった。

Table 12. Characteristics of the participants before and after the program

Measures	Intervention group (n = 21)		Usual-care group (n = 11)		P for interaction
	Mean	SD	Mean	SD	
Weight, kg					<.001**
Baseline	60.2	10.8	54.1	8.0	
12 week	54.7	9.9*	53.9	7.9	
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>					<.001**
Baseline	24.3	4.2	21.9	3.8	
12 week	22.2	3.9*	21.9	3.5	
Body fat, %					<.001**
Baseline	33.5	7.7	30.4	7.2	
12 week	29.1	8.0*	30.4	6.5	
Abdominal circumference, cm					<.001**
Baseline	86.5	11.2	81.2	7.4	
12 week	79.9	12.0*	82.7	5.8	
Systolic blood pressure (mmHg)					.175
Baseline	120.5	21.3	119.6	10.9	
12 week	114.5	17.6*	118.2	9.8	
Diastolic blood pressure (mmHg)					.527
Baseline	81.4	11.2	81.7	8.3	
12 week	80.0	9.7*	79.6	8.6	
LDL cholesterol (mg/dL)					.002
Baseline	107.2	37	110.6	24.7	
12 week	95.8	30.7*	114.5	24.2	
HDL cholesterol (mg/dL)					.745
Baseline	67.4	16.0	64.8	14.3	
12 week	72.1	17.2	70.7	14.8	
HbA1c (%)					.164
Baseline	5.9	0.6	5.7	0.3	
12 week	5.7	0.3	5.7	0.3	
VO <sub>2peak</sub> , mL/kg per minute					.002**
Baseline	26.7	4.6	26.9	5.0	
12 week	30.4	5.4*	26.9	5.1	
VO <sub>2peak</sub> , mL per minute					.244**
Baseline	1569	171	1467	259	
12 week	1622	139*	1458	213*	
Weight gain since cancer diagnosis, kg	4.8	3.6	2.0	5.0	.180
Weekly exercise session attendance, %	88.1	7.1	NA		

Weekly diet session attendance, %	81.0	11.8	NA
Adverse effects, %	0	-	

---

SD, standard deviation; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; VO<sub>2peak</sub>, peak oxygen consumption. \*: Significant change within group by paired T-test (P < 0.05). †: Significant difference between the groups at baseline by unpaired T-test (P < 0.05). \*\*: P < 0.05 for analysis of covariance adjusted for age, stage of breast cancer, and time since cancer diagnosis.

Table 13 には各群における食事摂取量の変化を示した。平均エネルギー摂取量は介入群の介入前が 1765 ± 289 kcal、介入後は 1461 ± 316 kcal で、有意に減少した。また、脂質および炭水化物摂取量が介入群において有意に減少した。

Table 13. Change in dietary intake during 3-month intervention

	Intervention group			Usual-care group			P	
	Baseline	12 weeks	Change	Baseline	12 weeks	Change	Group difference at baseline	Interaction
Dietary intake, kcal/day	1765 ± 289	1461 ± 316	-303 -491 to -116 †	1618 ± 222	1578 ± 302	-40 -330 to 251	.242	.101
Protein intake, g/day	66 ± 15	63 ± 15	-4 -12 to 4	67 ± 15	63 ± 17	-4 -16 to 8	.766	.963
Fat intake, g/day	62 ± 13	52 ± 11	-10 -18 to -2 †	52 ± 9	51 ± 16	-1 -14 to 12	.050	.197
Carbohydrate intake, g/day	220 ± 50	180 ± 53	-40 -70 to -9 †	217 ± 30	213 ± 41	-4 -44 to 34	.984	.151

Values are presented as mean ± standard deviation. Changes from baseline are presented as mean (95% confidence interval).

\*: Significant difference between the groups at baseline by un-paired T-test (P < 0.05)

‡: Significance of time effect and interaction analyzed by repeated two-way (time by group) analysis

†: Significant difference between the baseline and post by paired T-test (P < 0.05)

Table 14 は倦怠感の変化を示した。介入群の総合的な倦怠感および身体的な倦怠感が有意に減少したが、対照群に変化は認められず、総合的および身体的倦怠感の変化に関して交互作用が認められた。また、乳がん診断時の年齢、乳がんのステージ、乳がん診断後年数を調整した結果、総合的倦怠感および精神的倦怠感の変化量に関して 2 群間で有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。

Table 14. Cancer related fatigue of the participants before and after the program

Measures	Intervention group (n = 21)		Usual-care group (n = 11)		P for interaction
	Mean	SD	Mean	SD	
Total					<.001**
Baseline	20	11	25	10	
12 week	13	6*	25	11	
Physical					<.001
Baseline	7	6	8	5	
12 week	3	3*	8	5	
Psychological					.47**
Baseline	6	3	8	2	
12 week	4	3	8	3	
Cognitive					.63
Baseline	7	4	10	4	
12 week	6	4	10	5	

SD, standard deviation.

\*: Significant change within group by paired T-test ( $P < 0.05$ ).

\*\* :  $P < 0.05$  for analysis of covariance adjusted for age, stage of breast cancer, and time since cancer diagnosis.

Table 15 は QoL の変化を示した。ベースライン時において介入群と対照群の間で有意差は認められなかった。機能的 QoL、乳がん関連 QoL および総合的 QoL に関して、介入群と対照群の間で有意な交互作用が認められた。

Table 15. Changes in quality of life

	Intervention group	Usual-care group	P for interaction
--	--------------------	------------------	-------------------

Measure	(n = 21)		(n = 11)		
	Mean	SD	Mean	SD	
Physical well-being					.47
Baseline	22	6	19	8	
12week	26	2*	24	3	
Social / family well-being					.23
Baseline	17	6	15	6	
12week	18	5	14	5	
Emotional well-being					.42
Baseline	18	7	16	6	
12week	21	2	17	3	
Functioning well-being					<.001**
Baseline	18	3	18	3	
12week	24	4*	19	5	
Breast cancer concerns					<.001**
Baseline	21	6	23	5	
12week	28	7*	20	4*	
Overall scales (Total)					<.001**
Baseline	97	20	91	15	
12week	116	15*	94	14	

SD, standard deviation.

\*: Significant change within group by paired T-test ( $P < 0.05$ ).

†: Significant difference between the groups at baseline by unpaired T-test ( $P < 0.05$ ).

\*\* $P < 0.05$  for analysis of covariance adjusted for age, stage of breast cancer, and time since cancer diagnosis.

## 4. 考察

本研究では、術後 1 年以上経過した乳がんサバイバーを対象に、運動実践および食習慣改善が体重変化に与える影響を調査した。12 週間の介入プログラムの結果、介入群の体重および体脂肪率は有意に減少し、対照群との間に有意な交互作用が認められた。また、介入群において心肺持久力の有意な上昇、倦怠感の有意な低下、QoL の有意な上昇が認められ、有害事象は報告されなかった。

### 1) 体型の変化

本研究において介入群の体重、体脂肪率、BMI は有意に減少し、対照群との間に有意な交互作用が認められた。一般的に運動実践および食習慣改善は体型の改善に効果的であり、Foster et al. (2012) は閉経中年肥満女性群を対照群、運動実践群、食事改善群、運動実践および食習慣改善群に分け、減量効果を調査した結果、12 ヶ月後の減量率は対照群が 0.8%、運動実践群が 2.4%、食習慣改善群が 8.5%、運動実践+食習慣改善群が 10.8%であり、運動実践や食習慣改善が体重減少に効果的であることを報告している。乳がんサバイバーの場合でも運動実践および食習慣改善が体重減少に効果的であることが複数の研究から報告されており、Rock et al. (2015) は運動実践および食習慣改善を通して、乳がんサバイバーの体重が 12 ヶ月後に 6%減少し、対照群との間に有意な交互作用が認められたと報告した。Harrigan et al. (2016) は乳がんサバイバーを対象に運動実践および食事制限をおこない減量効果を調査した結果、運動実践および食事制限群の体重減少率は 6 ヶ月で 6.4%、対照群は 2.0%で有意な交互作用を認めた。Mefferd et al. (2007) は運動実践および食習慣改善が乳がんサバイバーの BMI に与える影響を調査し、16 週間の運

動実践および食習慣改善プログラムが BMI の減少に効果的であった一方、対照群に有意な変化は認められなかったと報告している。本研究結果は先行研究の結果と一致しており、運動実践および食習慣改善は通常治療と比較して、乳がんサバイバーの体重減少に効果的であることが示唆された。

## 2) 体力の変化

本研究の結果から、運動実践および食習慣改善は通常治療と比較して、乳がんサバイバーの心肺持久力向上に効果的である可能性が示唆された。本研究では介入群の最高酸素摂取量が有意に上昇したが、その理由としては、(1) 体重減少による見かけ上の最高酸素摂取量の向上、(2) 運動実践による最高酸素摂取量の絶対量の上昇の2つが考えられる。先述の通り、運動実践および運動実践および食習慣改善は乳がんサバイバーの体重減少に効果的であることが、複数の先行研究で報告されており (Rock et al., 2015)、最高酸素摂取量の値は体重の影響を受けるため、体重減少が見かけ上の最高酸素摂取量の向上につながった可能性がある。一方で、体重の影響を除外した最高酸素摂取量の絶対量で見ても、介入群の値は有意に上昇していた。このことから、介入群は定期的な運動の継続によって、心肺持久力を向上させた可能性が考えられる。したがって、本研究の介入プログラムは体重減少を伴いつつも、心肺持久力の向上に効果的であることが示唆された。Speck et al. (2010) のメタ解析によると、乳がんサバイバーを対象に身体活動介入をおこなった研究の多くで有酸素能力の改善が報告されており、本研究の結果と一致している。

## 3) 倦怠感の変化

本研究における介入群の全身倦怠感は介入前が  $20 \pm 11$  点で、介入後は  $13 \pm 6$  点と有意に減少し、対照群との間に有意な交互作用が認められた。この結果は、食習慣改善および運動実践が乳がんサバイバーの総合的倦怠感の改善に効果的であることを示唆するものである。総合的倦怠感が改善した主な理由としては、運動実践および食習慣改善による体重減少および運動実践による心肺持久力の向上が考えられる。Michael et al. (2010) は 304 人の内分泌療法中の乳がんサバイバーを対象に倦怠感と BMI について観察研究をおこない、倦怠感を訴えるサバイバーの BMI は倦怠感のない乳がんサバイバーよりも有意に高いことを報告した。これは BMI と倦怠感に関連があることを示唆しており、体重減少に伴って身体への負担が軽減され倦怠感が改善する可能性が考えられる。ただし、Michael et al. (2010) の研究は観察研究であるため、因果関係について言及することはできない。また、本研究における介入群は最高酸素摂取量が有意に向上しており、心肺持久力の向上が倦怠感改善と関連があった可能性がある。先行研究においても、Cornette et al. (2016) は乳がんサバイバー 22 人を対象に有酸素性運動を 27 週間おこない、運動群の最高酸素摂取量が有意に向上し、倦怠感も有意に改善したと報告した。また、Meneses et al. (2015) がおこなったメタ解析では、有酸素性運動および筋力トレーニングともに乳がんサバイバーの倦怠感改善に効果的であることが報告されており、QoL 改善の 1 つの手段として運動実践をおこなうことを推奨している。本研究は先行研究と同様の知見を示すものであり、運動に伴う心肺持久力の増加が日常生活の負担を軽減し、倦怠感の改善に効果的だった可能性がある。

#### 4) QoL の変化

本研究において介入群の総合的 QoL は有意に改善し、特に機能的 QoL、乳がん関連 QoL の改善に効果的であることが示唆された。機能的 QoL は日常生活に関する様々な質問が含まれ、「仕事をする事ができる・生活を楽しむことができる・いつもの娯楽を楽しんでいる」等が含まれる。本研究の乳がんサバイバーは運動および食事を通して、体力が向上し体重が減少したことで日常生活動作が楽になった可能性があり、それらが機能的 QoL の改善に寄与したと考えられる。乳がん関連 QoL とは、乳がんに関連した質問項目で構成されており、具体的には「どのような服をどう着るか」「人目が気になる」「女性としての魅力があると思う」「片方あるいは両方の腕に腫れまたは痛みがある」「体重の変化に悩んでいる」等がある。本研究の対象者は運動実践および食習慣改善を通して好ましい体重管理ができた点や、適度な運動はリンパ浮腫の悪化抑制に効果的であり、潜在的にリンパ浮腫を予防できた点で、乳がん関連 QoL に寄与した可能性がある。Arinaga et al. (2019) はリンパ浮腫のある乳がんサバイバーを対象に、運動がリンパ浮腫に与える影響を検討し、運動介入がリンパ浮腫のある乳がんサバイバーのセルフケアに効果的である可能性があることを報告した。本研究はリンパ浮腫について評価をしていないため、直接的な因果関係に言及できないが、運動実践および食習慣改善が潜在的にリンパ浮腫悪化の抑制に貢献しており、その結果、乳がん関連 QoL の改善に寄与した可能性が考えられる。また、本研究では総合的な QoL も改善しており、その理由としては、介入群の体力向上、倦怠感改善、体重減少など様々な健康課題が改善したことが影響したと考えられる。

##### 5) 有害事象

本研究において有害事象は報告されず、運動介入の参加率は平均で  $88.1 \pm 7.1\%$ 、食事介入の参加率は平均で  $81.0 \pm 11.8\%$ であり、乳がんサバイバーを対象にした運動実践および食習慣改善プログラムの実現可能性が示唆された。Knobf et al. (2014) は乳がんサバイバーを対象に週3回の中強度の身体活動介入をおこない、介入プログラムの継続率を調査した結果、継続率は75–98%と高く、実現可能性があることが示唆された。Komatsu et al. (2016) は、化学療法中の乳がんサバイバーを対象に自宅ヨガプログラムの実現可能性を検証しており、4週間のヨガプログラムの完遂率は94.4%と高く、1人が中程度の筋肉痛を報告したものの深刻な有害事象は報告されなかった。Playdon et al. (2013) は、乳がんサバイバーを対象とした減量介入のシステマティックレビューをおこない、対面の減量指導がベストな選択肢であるが、電話やインターネットを用いた減量介入は、コスト削減や実現可能性の改善に効果的である可能性があるとして報告している。Scott et al. (2018) は、転移のある乳がんサバイバーを対象に運動介入の実現可能性を検証し、33人が運動群に割り振られた結果、有害事象を報告した人数は24人(73%)で、入院や生命の危機に関する重篤な有害事象は報告されなかったものの、通常とは異なる心拍数(10人、30%)や四肢の痛み(9人、27%)、倦怠感(8人、24%)等が有害事象として報告され、ステージIVの乳がんサバイバーにおいては、運動介入の安全性について、更なる検証が必要である。

#### 6) 研究の限界点

本研究の限界点の1つ目として、参加者が少なく、第二種の過誤の可能性がある。2つ目として、12週間のプログラムは長期的な体重変化を調査するには不十分であり、リバウンドの可能性について本研究では調査できなかった。3つ目として、

本研究は参加者の希望に応じて非ランダムに群分けしたため、選択バイアスが混入した可能性が考えられる。例えば、健康で活動的な乳がんサバイバーが介入群に多く含まれ、介入期間中により意識の高い生活習慣を継続したことが本研究の結果に影響を与えた可能性を否定できない。4つ目に、本研究の参加者は運動実践および食習慣改善プログラムを同時期におこなったため、体重減少が運動によるものなのか、食事によるものなのかを判別することはできない。

## 5. 結論

研究課題 3 の目的は、日本人乳がんサバイバーを対象に、運動実践および食習慣改善が体型、倦怠感、体力、QoL 等の健康課題に与える影響および実現可能性を調査することであり、以下の知見が得られた。

1) 12週間の運動実践および食習慣改善プログラムをおこなった介入群は、体重および体脂肪率が有意に減少し、対照群との間に有意な交互作用が認められた。

2) 介入群は体力、倦怠感、QoL が有意に改善し、運動実践および食習慣改善が乳がんサバイバーの健康課題解決に効果的であることが示唆された。

3) 介入期間中に有害事象は報告されず、乳がんサバイバーを対象とした運動実践および食習慣改善の実現可能性が示唆された。

## VII.総合考察

### 1) 結論

本博士論文では、日本人乳がんサバイバーを対象に健康課題の解決に向けた運動や食事の効果を検討することを目的とし、以下の研究課題を設定し検討した。

- 1) 日本人乳がんサバイバーを対象に体力水準を検討した。
- 2) 日本人乳がんサバイバーを対象に体重増加に関連する要因を検討した。
- 3) 日本人乳がんサバイバーを対象に運動実践および食習慣改善プログラムが健康課題に与える影響を検討した。

上記の研究課題を検討することで、以下の結論を得た。

- 1) 乳がんサバイバーの体力を要素別に検討した結果、バランス、柔軟性、筋力は平均的な日本人女性よりも有意に低く、乳がんサバイバーは一部の体力が健常女性よりも低い可能性があることが示唆された。また、運動習慣別に検討した結果、運動習慣あり群は健常女性よりも心肺持久力が有意に高かったが、運動習慣を問わず、筋力は健常女性と比較して有意に低いことが示唆された。
- 2) 本研究の対象となった乳がんサバイバーは、乳がん診断後から平均4年で体重増加量は  $1.3 \pm 4.0$  kg であり、予想に反して、内分泌療法、身体活動量および食事摂取量と体重増加の間に有意な関連は認められなかった。
- 3) 12 週間の運動実践および食習慣改善プログラムを通して、介入群の体重は

有意に減少し、対照群との間に有意な交互作用が認められた。また、介入群の体力、倦怠感、QoL も有意に改善し、対照群との間に有意な交互作用が認められた。介入期間中に有害事象は報告されず、運動実践および食習慣改善プログラムは、乳がんサバイバーが抱える様々な健康課題の解決に効果的である可能性が示唆された。

上記 3 つの研究課題の結論には、選択バイアス等の問題が含まれる可能性もあるが、乳がんサバイバーは、再発予防に向けて健康意識が高まっており、ウォーキング等の有酸素性運動を実施する者が多く、体重管理にも気を配っていると推察された。そのため、課題 1 で心肺持久力が高く、課題 2 で体重増加が確認されなかった可能性がある。とはいえ、乳がんサバイバーにとって体重管理は、再発予防のために関心の高いトピックであることに変わりはなく、課題 3 においてその実行可能性と有効性を示唆できた点は、本博士論文の成果のひとつである。海外では乳がんサバイバーを対象に多くの RCT がおこなわれており、本研究と同様の結果が報告されていることを考慮すると、本研究の成果も、一般化できる可能性がある。また、倦怠感や QOL を含め、乳がんサバイバーの健康課題を解決するために、運動実践が効果的であることが示唆された。これは、運動がもたらす生理学的な作用のみならず、特に集団で運動を実践した場合に自然に生じるピアサポートの効果もあると考える。これらの各効果をもたらす機序については、今後の研究によってより詳細に明らかにされることを期待する。わたし自身としては、乳がんサバイバーの健康課題解決に向けて、運動実践が選択肢のひとつとして自然と提示できる社会の実現に向けて、取り組んでいきたい。

## 2) 今後の検討課題

本博士論文で得られた結論を一般化および発展させるためには、以下の点に留意しながら、更に検討を加える必要がある。

### 1) 幅広い社会的特性を考慮した調査

本研究の主な対象者は都内の聖路加国際病院の乳がんサバイバーであり、質問紙から得られた世帯所得および教育歴を考慮すると、母集団を代表しているとは必ずしも言えない。今後、非都市部などにおける更なる検討が必要である。また、過度な体重増加が乳がん再発のリスクファクターであることは、近年よく知られるようになっており、乳がんサバイバー自身が日頃から体重増加が起こらないように生活習慣に配慮する傾向が、今後さらに高まる可能性が考えられる。将来的に体重推移の調査をおこなう場合、乳がんサバイバーの体重増加量の平均値がさらに小さくなる可能性も考慮する必要がある。

日本人乳がんサバイバーを対象に都市部と非都市部での身体活動量や食事摂取量を比較した研究は報告されていないが、健常女性を対象とした場合、井原ら(2016)は、国民健康・栄養調査のデータを用い日本の都市規模による女性の歩数の違いを検討している。地方都市の高齢化の影響を取り除くために年齢調整をしても、都市規模の大きい都市(12大都市・23特別区)の居住者1日当たりの平均歩数は $6,767 \pm 3,648$ 歩で、都市規模が小さい居住者(町・村)の1日当たりの平均歩数は $6,070 \pm 3,649$ 歩と、都市規模が大きい地域の在住者の平均歩数が有意に多いことが示された。また、食事摂取量に関して Kobayashi et al. (2011)は、健常女

性 92 人を対象に大阪（都市部）、長野（内陸部）、鳥取（沿岸部）の 3 つの地域で食事摂取量を調査した結果、地域別の結果は全地域をまとめた結果と類似していたことを報告した。一方、食習慣には季節性があり、Tokudome et al. (2002) は健康日本人女性 80 人を対象に食事摂取量を調査した結果、ビタミン A、ビタミン C、食物繊維等で季節差があったことを報告している。乳がんサバイバーの生活習慣の実態を明らかにするためには、異なる地域間の調査に加えて、異なる時期での調査も求められる。

## 2) 運動介入および食事介入の各効果の検討

本博士論文では運動実践および食習慣改善を同時に実施したため、減量効果が運動によるものなのか、あるいは食事によるものなのか検討できなかった。Schmitz et al. (2019) は、リンパ浮腫のある肥満乳がんサバイバー 351 人を運動実践群・食習慣改善群・運動実践+食習慣改善群・対照群の 4 群にランダムに割り振り、減量幅を調査した結果、各群の減量率は運動実践群が 0.44% (95% CI: -0.93%–1.81%)、食習慣改善群が 7.37% (95% CI: 5.84%–8.90%)、運動実践および食習慣改善群は 8.06% (95% CI: 6.29%–9.82%)、対照群は 0.55% (95% CI は非表記) であった。一般的に運動実践よりも食習慣改善で減量効果が大きく (Foster et al., 2012)、乳がんサバイバーの場合でも食習慣改善の方が運動実践よりも減量効果が高いことが予想されるが、欧米と日本では食習慣や運動習慣者の割合が異なるため、異なる検討が求められる。

本研究課題 3 においては、運動および食事教室の際に参加者同士が頻繁に会話する場面が多くみられ、参加者同士のピアサポートが一定の減量効果を発揮した可能性がある。Adamsen et al. (2017) は、運動経験のなかった乳がんサバイバー

が運動をするようになった理由を調査した結果、関連要因の1つとしてピアサポートがあったことを報告しており、乳がんサバイバーにおいてピアサポートが身体活動量を高めるための有効な手段であることが予想される。今後は運動介入、食事介入それぞれが様々なアウトカムに対して与える影響を検証しつつ、ピアサポートの有無が各アウトカムにどのような影響を与えるかも調査することが求められる。

本博士論文は横断研究、縦断的観察研究、非ランダム化の介入研究で構成されており、健康関連アウトカムに対する運動介入の有効性について、因果関係の証明には至っていない。また、運動と様々な健康関連アウトカム改善の機序については明らかになっていない部分も多い。将来的には乳がんサバイバーを対象とした運動介入の RCT が求められるが、既に日本乳癌学会から、乳がんサバイバーを対象に運動が推奨されていることを考慮すると（日本乳癌学会, 2019）、運動介入をおこなわない対照群を設定することは、倫理的に許容されない可能性がある。したがって、RCT をおこなう際は、対照群（通常治療群）に対して、介入後に運動介入をおこなう、もしくは、対照群にも運動介入をおこない、介入内容の違いによる効果を検証する等の配慮が求められる。Knobf et al. (2017) は 154 人のがんサバイバーを対象に、フィットネスセンターにおける監視型運動と自宅運動が心肺持久力に与える影響を調査しており、どちらの群も積極的な運動が推奨されている。このように、対照群に対してもガイドラインで推奨されている運動量を達成できる取り組みが必要であると考えられる。また、運動効果の機序の解明に向けては、血液生化学検査等を充実させる必要がある。運動は閉経後女性のエストロゲン濃度を下げ、乳がんを予防する可能性があることが報告されているが（Friedenreich

et al., 2010)、詳しい機序は明らかになっておらず、乳がんサバイバーを対象とした検討も進んでいない。乳がんサバイバーを対象とした先行研究では、起床時の尿中エストロゲン濃度が調査されている (Schmitz et al., 2015)。日本人乳がんサバイバーのエストロゲン濃度は、通常診療の中で測定されるケースもあり、病院の電子カルテデータを利用することで、運動効果の機序の解明にも言及することができるかもしれない。

### 3) 運動プログラムの更なる検討

本研究課題 3 でおこなった運動介入では、ヨガや筋トレ等、様々な運動を実践しており、どの運動が健康課題の改善に効果的だったか不明である。がんサバイバー向けの運動ガイドラインによると、広く使われている運動の様式として有酸素性運動があり、身体機能の向上、うつや不安の改善が期待でき、メタ解析でも有酸素性運動が乳がんサバイバーの心肺持久力の向上に効果的であったことが報告されている (Maginador et al., 2020)。筋力トレーニングは有酸素性運動と同様に身体機能の向上が期待されるが、筋力トレーニングだけであると、うつ症状や不安等の特定のアウトカムに対しての改善効果は十分に報告されていない (Campbell et al., 2019)。上記のように運動の様式により期待される効果が異なることがあるため、対象者の症状やニーズに応じた運動処方が重要となる。また、ヨガやストレッチが乳がんサバイバーの各体力要素にどのような効果があるかは報告が少なく、更なる検討が求められる。

監視下の運動の方が自宅エクササイズより効果的という報告もあり、その理由として、監視下であると運動量が増えやすいことや、モチベーションが向上しやすいこと等が挙げられる (Campbell et al., 2019)。将来的には運動の様式 (筋力ト

レーニング、有酸素性運動、ストレッチ、ヨガ等) 別の各健康課題への影響および様々な環境 (監視下、自宅、運動指導者の種類等) も考慮した検討が望まれる。

#### 4) 食事プログラムの更なる改善

本研究課題 3 でおこなった食事介入は、1 日当たりの目標摂取カロリーが 1200 kcal と比較的厳しい食事制限であり、長期的な継続は難しいと考えられる。Nakata et al. (2014) は中年肥満日本人を対象に減量達成から 2 年後の体重推移を調査した結果、長期的に見ると最大減量時と比較して 2 年後には緩やかに体重が増加することを報告している。極端に目標エネルギー摂取量を下げ過ぎてしまうと、外食の際に容易に目標エネルギー摂取量を上回ってしまう場合があり、減量目標が達成できず肥満予防や QoL の改善が見込めない可能性も考えられる。乳がんサバイバーの場合は、肥満が乳がん再発のリスクファクターになることから、長期的な適正体重の維持が求められる。乳がんサバイバーを対象にした減量研究は数多く報告されているが、その中でも比較的長期の追跡 (12 ヶ月後) で良好な成果を残した先行研究を下記に記載する。

Djuric et al. (2002) は肥満乳がんサバイバーを個別カウンセリング群、Weight Watcher 群、個別カウンセリング+Weight Watchers 群、対照群の 4 群に割り振り 12 ヶ月後の減量幅を調査した。個別カウンセリングでは体重維持に必要な推定エネルギー摂取量から 500-1000 kcal 下回るように指導され、野菜果物や食物繊維および全粒粉穀類の重要性の説明がおこなわれた。Weight Watcher 群は減量に関するミーティングに週 1 回参加するように促され、ピアサポートの形成が予想されるが、その他の食事や運動の指示は受けていなかった。対照群は適切な食習慣を促すためのパンフレットが配布されたが、その他の食事指導はおこなわれなかった。12

ヵ月後の体重推移は対照群が  $0.85 \pm 6.0$  kg、Weight Watcher 群が  $-2.6 \pm 5.9$  kg、個別  
カウンセリング群が  $-8.0 \pm 5.5$  kg、個別カウンセリング+Weight Watchers 群が  $-9.4 \pm$   
 $8.6$  kg で、個別カウンセリング+Weight Watcher 群の減量幅が最も大きかった ( $P <$   
 $0.05$ )。12 ヶ月後の体重推移に関して、Weight Watcher 群は対照群と比較して体重  
減少量に有意差が認められず、個別サポート群および個別サポート+Weight  
Watcher 群の 2 群が対照群よりも有意に体重が減少していた。これらのことから、  
体重減少に関してピアサポートは体重減少を促す可能性はあるものの、ピアサポ  
ートだけでは長期的な減量効果は小さく、肥満予防のためには専門的な食事のア  
ドバイスが必要であることが示唆された。

がんサバイバーは化学療法の副作用で味覚の変化が生じたり (Boltong et al.,  
2014)、乳がん診断後から赤身肉の摂取量が減ることも報告されているため (Lei et  
al., 2018)、乳がんの治療過程を把握した栄養士などの専門スタッフが食事指導を  
おこなうと、より顕著な成果が期待できる。Djuric et al. (2002) の研究は対象者数  
が 48 人と小規模だったため、将来的には乳がんの治療過程を把握した専門スタッ  
フによる、より多人数を対象とした食習慣改善の介入研究が求められる。

### 3) 本研究で得られた知見の意義

本研究で得られた一連の結果は、乳がんサバイバーに対して運動実践および食  
習慣改善プログラムが、乳がんサバイバーの抱える健康課題の解決に向けて効果  
的であることを示唆する。また、乳がんサバイバーの身体活動量や食事摂取量、  
体重推移、体力水準等、これまで明らかになっていなかった日本人乳がんサバイ

バーの身体的特性や生活習慣について、データで示すことができた。乳がんサバイバーは治療の過程で様々な健康課題が生じるため、これらの健康課題を解決することは、臨床的にも意義がある。

歴史的に、1990年頃は欧米においても乳がんサバイバーに対する運動はタブーとみなされており (Kent, 1996)、日本では現在においても、多くの医療機関で乳がんサバイバーに対する運動療法は一般的ではない。本博士論文は、日本において乳がんサバイバーを対象に運動と食事の効果をいち早く検証した点において、社会的な意義があると考えられる。

## VIII.謝辞

本博士論文を作成するにあたり、3年間親身に、常に建設的なアドバイスを送り続けてくださった筑波大学体育系准教授 中田由夫博士に心より感謝いたします。研究面だけでなく事務作業の面でも沢山ご迷惑おかけしましたが、最後まで暖かくご支援してくださり、ありがとうございます。研究室の Zoom 勉強会にて、色々な質問を中田先生に投げかけた後に、的確に分かりやすくお答えしてくださる中田先生の姿を見て、質疑応答の方法など大変勉強になりました。あっという間の3年間でしたが、中田先生のもとで勉強できて本当に良かったです。心より感謝申し上げます。筑波大学体育系教授 前田清司博士におかれましては、予備審査時に博士論文の数多くの課題点を的確にご指摘してくださり、誠にありがとうございます。予備審査時にいただいたコメントのメモ用紙を何度も見返しながら、博士論文の作成に取り組みました。前田先生のご指摘があったからこそ、博士論文の質を高めることができたと思います。誠にありがとうございます。筑波大学医学医療系教授 小林裕幸博士におかれましては、修士 1 年の時から乳がん研究に関して継続的にサポートをしてくださり、誠にありがとうございます。特に研究計画書作成の際に大変お世話になりました。小林先生のご協力無くして、研究を遂行することはできませんでした。大変ご多忙にも関わらず、継続的にご支援いただき心より感謝申し上げます。筑波大学医学医療系准教授 坂東裕子先生におかれましては、乳がんサバイバーの体力水準の研究の際から運営面や論文執筆など様々な面で研究にご協力いただき、誠にありがとうございます。2017 年のサンアント

ニオ乳がん学会のポスター会場でお会いした際、坂東先生からいただいた暖かい応援コメントを励みに学会発表も頑張ることができました。診察等で非常にご多忙な中、博士論文審査を引き受けてくださり誠にありがとうございます。

聖路加国際病院の山内英子先生にも 5 年以上にわたり大変お世話になりました。患者さんに常に寄り添う先生の姿やエネルギー溢れる講演会の様子を見て、私自身非常に刺激を受けました。この 5 年間の間で大変なことも沢山ありましたが、ブレストセンターで「奥松君、最近どう？」と気にかけてくださり、本当に励みになりました。先生にお会いできたことは私の大切な財産です。また、聖路加病院乳腺外科の先生の皆様、看護師の皆様、受付の皆様、研究事務の皆様にも研究を進めるにあたって、大変お世話になりました。皆様のご協力があったからこそ、博士論文を作成することができました。心より感謝申し上げます。

中田研究室 秘書の坂入様におかれましては、事務的な手続きで献身的にサポートしてくださり、誠にありがとうございます。事務作業が絶望的に苦手な私が研究をおこなえたのは坂入様のサポートがあったからにほかなりません。研究室で長話しをする時とても楽しかったです。こんな私を暖かく見守ってくださり、本当にありがとうございます。

## IX. 参考文献

- Adamsen L, Andersen C, Lillelund C, Bloomquist K, Moller T. Rethinking exercise identity: a qualitative study of physically inactive cancer patients' transforming process while undergoing chemotherapy. *BMJ Open*, 7(8): e016689, 2017.
- Ancoli-Israel S, Moore P J, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 10(4): 245-255, 2001.
- Andrykowski M A, Donovan K A, Laronga C, Jacobsen P B. Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*, 116(24): 5740-5748, 2010.
- Andrykowski M A, Schmidt J E, Salsman J M, Beacham A O, Jacobsen P B. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 23(27): 6613-6622, 2005.
- Arinaga Y, Piller N, Sato F, Ishida T, Ohtake T, Kikuchi K, Sato-Tadano A, Tada H, Miyashita M. The 10-Min Holistic Self-Care for Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema: Pilot Randomized Controlled Study. *Tohoku J Exp Med*, 247(2): 139-147, 2019.
- Asakura K, Haga M, Sasaki S. Relative validity and reproducibility of a brief-type self-administered diet history questionnaire for Japanese children aged 3-6 years: application of a questionnaire established for adults in preschool children. *J Epidemiol*, 25(5): 341-350, 2015.
- Bardwell W A, Ancoli-Israel S. Breast Cancer and Fatigue. *Sleep Med Clin*, 3(1): 61-71, 2008.
- Belmonte R, Messaggi-Sartor M, Ferrer M, Pont A, Escalada F. Prospective study of shoulder strength, shoulder range of motion, and lymphedema in breast cancer patients from pre-surgery to 5 years after ALND or SLNB. *Support Care Cancer*, 26(9): 3277-3287, 2018.
- Berger A M, Parker K P, Young-McCaughan S, Mallory G A, Barsevick A M, Beck S L, Carpenter J S, Carter P A, Farr L A, Hinds P S, Lee K A, Miaskowski C, Mock V, Payne J K, Hall M. Sleep wake disturbances in people with cancer and their caregivers: state of the science. *Oncol Nurs Forum*, 32(6): E98-126, 2005.

- Blanchard C M, Stein K, Courneya K S. Body mass index, physical activity, and health-related quality of life in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*, 42(4): 665-671, 2010.
- Bloom J R, Stewart S L, Chang S, Banks P J. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology*, 13(3): 147-160, 2004.
- Boltong A, Aranda S, Keast R, Wynne R, Francis P A, Chirgwin J, Gough K. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PLoS One*, 9(7): e103512, 2014.
- Bower J E. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*, 11(10): 597-609, 2014.
- Bower J E, Ganz P A, Irwin M R, Kwan L, Breen E C, Cole S W. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol*, 29(26): 3517-3522, 2011.
- Bower J E, Ganz P A, Tao M L, Hu W, Belin T R, Sepah S, Cole S, Aziz N. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 15(17): 5534-5540, 2009.
- Bradshaw P T, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum S L, Neugut A I, Gammon M D. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*, 27(1): 6-13, 2016.
- Brown J C, Mao J J, Stricker C, Hwang W T, Tan K S, Schmitz K H. Aromatase inhibitor associated musculoskeletal symptoms are associated with reduced physical activity among breast cancer survivors. *Breast J*, 20(1): 22-28, 2014.
- Caan B J, Emond J A, Natarajan L, Castillo A, Gunderson E P, Habel L, Jones L, Newman V A, Rock C L, Slattery M L, Stefanick M L, Sternfeld B, Thomson C A, Pierce J P. Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 99(1): 47-57, 2006.
- Campbell K L, Winters-Stone K M, Wiskemann J, May A M, Schwartz A L, Courneya K S, Zucker D S, Matthews C E, Ligibel J A, Gerber L H, Morris G S, Patel A V, Hue T F, Perna F M, Schmitz K H. Exercise Guidelines for Cancer Survivors:

- Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*, 51(11): 2375-2390, 2019.
- Cannioto R A, Hutson A, Dighe S, McCann W, McCann S E, Zirpoli G R, Barlow W, Kelly K M, DeNysschen C A, Hershman D L, Unger J M, Moore H C F, Stewart J A, Isaacs C, Hobday T J, Salim M, Hortobagyi G N, Gralow J R, Albain K S, Budd G T, Ambrosone C B. Physical activity before, during and after chemotherapy for high-risk breast cancer: relationships with survival. *J Natl Cancer Inst*, 2020.
- Carreira H, Williams R, Dempsey H, Stanway S, Smeeth L, Bhaskaran K. Quality of life and mental health in breast cancer survivors compared with non-cancer controls: a study of patient-reported outcomes in the United Kingdom. *J Cancer Surviv*, 2020.
- Carreira H, Williams R, Muller M, Harewood R, Stanway S, Bhaskaran K. Associations Between Breast Cancer Survivorship and Adverse Mental Health Outcomes: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst*, 110(12): 1311-1327, 2018.
- Casla S, Lopez-Tarruella S, Jerez Y, Marquez-Rodas I, Galvao D A, Newton R U, Cubedo R, Calvo I, Sampedro J, Barakat R, Martin M. Supervised physical exercise improves VO<sub>2</sub>max, quality of life, and health in early stage breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*, 153(2): 371-382, 2015.
- Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G, Fatigue C. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol*, 19(14): 3385-3391, 2001.
- Cella D F, Tulsky D S, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen S B, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 11(3): 570-579, 1993.
- Chen T, Kishimoto H, Honda T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Shibata M, Ninomiya T, Kumagai S. Patterns and Levels of Sedentary Behavior and Physical Activity in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *J Epidemiol*, 28(5): 260-265, 2018.
- Chen X, Lu W, Gu K, Chen Z, Zheng Y, Zheng W, Shu X O. Weight change and its correlates among breast cancer survivors. *Nutr Cancer*, 63(4): 538-548, 2011.

- Cleland C L, Hunter R F, Kee F, Cupples M E, Sallis J F, Tully M A. Validity of the global physical activity questionnaire (GPAQ) in assessing levels and change in moderate-vigorous physical activity and sedentary behaviour. *BMC Public Health*, 14: 1255, 2014.
- Cornette T, Vincent F, Mandigout S, Antonini M T, Leobon S, Labrunie A, Venat L, Lavau-Denes S, Tubiana-Mathieu N. Effects of home-based exercise training on VO<sub>2</sub> in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, 52(2): 223-232, 2016.
- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD006145, 2012.
- De Cicco P, Catani M V, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*, 11(7), 2019.
- De Glas N A, Fontein D B, Bastiaannet E, Pijpe A, De Craen A J, Liefers G J, Nortier H J, de Haes H J, van de Velde C J, van Leeuwen F E. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. *Cancer*, 120(18): 2847-2854, 2014.
- De Vries Y C, van den Berg M, de Vries J H M, Boesveldt S, de Kruif J, Buist N, Haringhuizen A, Los M, Sommeijer D W, Timmer-Bonte J H N, van Laarhoven H W M, Visser M, Kampman E, Winkels R M. Differences in dietary intake during chemotherapy in breast cancer patients compared to women without cancer. *Support Care Cancer*, 25(8): 2581-2591, 2017.
- Demark-Wahnefried W, Campbell K L, Hayes S C. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer*, 118(8 Suppl): 2277-2287, 2012.
- Demark-Wahnefried W, Peterson B L, Winer E P, Marks L, Aziz N, Marcom P K, Blackwell K, Rimer B K. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 19(9): 2381-2389, 2001.
- Djuric Z, DiLaura N M, Jenkins I, Darga L, Jen C K, Mood D, Bradley E, Hryniuk W M. Combining weight-loss counseling with the weight watchers plan for obese breast cancer survivors. *Obes Res*, 10(7): 657-665, 2002.

- 土井卓子, 岡橋優子, 井上謙一, 三角みその, 水野香世, 萬谷睦美, 長嶺美樹, 山口ひとみ. 乳がんと運動療法. *外科と代謝・栄養*, 52(6): 307-315, 2018.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 351(9114): 1451-1467, 1998.
- 江藤幹, 笹井浩行, 松尾知明, 片山靖富, 大久保寛之, 中田由夫, 田中喜代次. 食事改善または運動実践が肥満男性の活力年齢に及ぼす影響. *健康支援*, 14(1): 13-23, 2012.
- Faul F, Erdfelder E, Lang A G, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2): 175-191, 2007.
- Fisher M I, Capilouto G, Malone T, Bush H, Uhl T L. Comparison of Upper Extremity Function in Women With and Women Without a History of Breast Cancer. *Phys Ther*, 100(3): 500-508, 2020.
- Foster-Schubert K E, Alfano C M, Duggan C R, Xiao L, Campbell K L, Kong A, Bain C E, Wang C Y, Blackburn G L, McTiernan A. Effect of diet and exercise, alone or combined, on weight and body composition in overweight-to-obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*, 20(8): 1628-1638, 2012.
- Friedenreich C M, Woolcott C G, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Brant R F, Stanczyk F Z, Terry T, Boyd N F, Yaffe M J, Irwin M L, Jones C A, Yasui Y, Campbell K L, McNeely M L, Karvinen K H, Wang Q, Courneya K S. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *J Clin Oncol*, 28(9): 1458-1466, 2010.
- Fukuoka Y, Haskell W, Vittinghoff E. New insights into discrepancies between self-reported and accelerometer-measured moderate to vigorous physical activity among women - the mPED trial. *BMC Public Health*, 16(1): 761, 2016.
- Gal R, Monninkhof E M, Peeters P H M, van Gils C H, van den Bongard D, Wendel-Vos G C W, Zuithoff N P A, Verkooijen H M, May A M. Physical activity levels of women with breast cancer during and after treatment, a comparison with the Dutch female population. *Acta Oncol*, 58(5): 673-681, 2019.

- Ganz P A, Desmond K A, Leedham B, Rowland J H, Meyerowitz B E, Belin T R. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst*, 94(1): 39-49, 2002.
- Ganz P A, Rowland J H, Desmond K, Meyerowitz B E, Wyatt G E. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol*, 16(2): 501-514, 1998.
- Gebruers N, Camberlin M, Theunissen F, Tjalma W, Verbelen H, Van Soom T, van Breda E. The effect of training interventions on physical performance, quality of life, and fatigue in patients receiving breast cancer treatment: a systematic review. *Support Care Cancer*, 27(1): 109-122, 2018.
- Gernaat S A M, Boer J M A, van den Bongard D H J, Maas A, van der Pol C C, Bijlsma R M, Grobbee D E, Verkooijen H M, Peeters P H. The risk of cardiovascular disease following breast cancer by Framingham risk score. *Breast Cancer Res Treat*, 170(1): 119-127, 2018.
- Gho S A, Munro B J, Jones S C, Steele J R. Perceived exercise barriers explain exercise participation in Australian women treated for breast cancer better than perceived exercise benefits. *Phys Ther*, 94(12): 1765-1774, 2014.
- Gibb F W, Dixon J M, Clarke C, Homer N Z, Faqehi A M M, Andrew R, Walker B R. Higher Insulin Resistance and Adiposity in Postmenopausal Women With Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(9): 3670-3678, 2019.
- Gomes P R, Freitas Junior I F, da Silva C B, Gomes I C, Rocha A P, Salgado A S, do Carmo E M. Short-term changes in handgrip strength, body composition, and lymphedema induced by breast cancer surgery. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 36(6): 244-250, 2014.
- Goodwin P J, Ennis M, Pritchard K I, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, Trudeau M, Hood N, Redwood S. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*, 17(1): 120-129, 1999.
- Goodwin P J, Segal R J, Vallis M, Ligibel J A, Pond G R, Robidoux A, Blackburn G L, Findlay B, Gralow J R, Mukherjee S, Levine M, Pritchard K I. Randomized trial of a telephone-based weight loss intervention in postmenopausal women with breast cancer receiving letrozole: the LISA trial. *J Clin Oncol*, 32(21): 2231-2239, 2014.

- Gross A L, May B J, Axilbund J E, Armstrong D K, Roden R B, Visvanathan K. Weight change in breast cancer survivors compared to cancer-free women: a prospective study in women at familial risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24(8): 1262-1269, 2015.
- Gu K, Chen X, Zheng Y, Chen Z, Zheng W, Lu W, Shu X O. Weight change patterns among breast cancer survivors: results from the Shanghai breast cancer survival study. *Cancer Causes Control*, 21(4): 621-629, 2010.
- Harrigan M, Cartmel B, Loftfield E, Sanft T, Chagpar A B, Zhou Y, Playdon M, Li F, Irwin M L. Randomized Trial Comparing Telephone Versus In-Person Weight Loss Counseling on Body Composition and Circulating Biomarkers in Women Treated for Breast Cancer: The Lifestyle, Exercise, and Nutrition (LEAN) Study. *J Clin Oncol*, 34(7): 669-676, 2016.
- Harrington S, Padua D, Battaglini C, Michener L A, Giuliani C, Myers J, Groff D. Comparison of shoulder flexibility, strength, and function between breast cancer survivors and healthy participants. *J Cancer Surviv*, 5(2): 167-174, 2011.
- Hayes S C, Newton R U, Spence R R, Galvao D A. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. *J Sci Med Sport*, 22(11): 1175-1199, 2019.
- Heideman W H, Russell N S, Gundy C, Rookus M A, Voskuil D W. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. *Eur J Cancer*, 45(1): 119-126, 2009.
- Holmes M D, Chen W Y, Feskanich D, Kroenke C H, Colditz G A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, 293(20): 2479-2486, 2005.
- Hoshi H, Kouchi M. Secular trend of the age at menarche of Japanese girls with special regard to the secular acceleration of the age at peak height velocity. *Hum Biol*, 53(4): 593-598, 1981.
- 井原正裕, 高宮朋子, 大谷由美子, 小田切優子, 福島教照, 林俊夫, 菊池宏幸, 佐藤弘樹, 下光輝一, 井上茂. 都市規模による歩数の違い: 国民健康・栄養調査 2006-2010年のデータを用いた横断研究. *日本公衆衛生誌*, 63(9): 549-559, 2016.
- Ingram C, Brown J K. Patterns of weight and body composition change in premenopausal women with early stage breast cancer: has weight gain been overestimated? *Cancer Nurs*, 27(6): 483-490, 2004.

- Irwin M L, Cartmel B, Gross C P, Ercolano E, Li F, Yao X, Fiellin M, Capozza S, Rothbard M, Zhou Y, Harrigan M, Sanft T, Schmitz K, Neogi T, Hershman D, Ligibel J. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*, 33(10): 1104-1111, 2015.
- Irwin M L, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland F D, Kriska A, Ballard-Barbash R. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer*, 97(7): 1746-1757, 2003.
- Irwin M L, McTiernan A, Baumgartner R N, Baumgartner K B, Bernstein L, Gilliland F D, Ballard-Barbash R. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *J Clin Oncol*, 23(4): 774-782, 2005.
- Iyengar N M, Brown K A, Zhou X K, Gucalp A, Subbaramaiah K, Giri D D, Zahid H, Bhardwaj P, Wendel N K, Falcone D J, Wang H, Williams S, Pollak M, Morrow M, Hudis C A, Dannenberg A J. Metabolic Obesity, Adipose Inflammation and Elevated Breast Aromatase in Women with Normal Body Mass Index. *Cancer Prev Res (Phila)*, 10(4): 235-243, 2017.
- Jacobsen P B, Andrykowski M A, Thors C L. Relationship of catastrophizing to fatigue among women receiving treatment for breast cancer. *J Consult Clin Psychol*, 72(2): 355-361, 2004.
- Jacobsen P B, Donovan K A, Small B J, Jim H S, Munster P N, Andrykowski M A. Fatigue after treatment for early stage breast cancer: a controlled comparison. *Cancer*, 110(8): 1851-1859, 2007.
- Jakicic J M, Powell K E, Campbell W W, Dipietro L, Pate R R, Pescatello L S, Collins K A, Bloodgood B, Piercy K L, Physical Activity Guidelines Advisory C. Physical Activity and the Prevention of Weight Gain in Adults: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*, 51(6): 1262-1269, 2019.
- Jaremka L M, Andridge R R, Fagundes C P, Alfano C M, Pivoski S P, Lipari A M, Agnese D M, Arnold M W, Farrar W B, Yee L D, Carson W E, 3rd, Bekaii-Saab T, Martin E W, Jr., Schmidt C R, Kiecolt-Glaser J K. Pain, depression, and fatigue: loneliness as a longitudinal risk factor. *Health Psychol*, 33(9): 948-957, 2014.

- Jones L W, Courneya K S, Mackey J R, Muss H B, Pituskin E N, Scott J M, Hornsby W E, Coan A D, Herndon J E, 2nd, Douglas P S, Haykowsky M. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol*, 30(20): 2530-2537, 2012.
- Jones L W, Haykowsky M, Peddle C J, Joy A A, Pituskin E N, Tkachuk L M, Courneya K S, Slamon D J, Mackey J R. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(5): 1026-1031, 2007a.
- Jones L W, Haykowsky M, Pituskin E N, Jendzjowsky N G, Tomczak C R, Haennel R G, Mackey J R. Cardiovascular reserve and risk profile of postmenopausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor--positive operable breast cancer. *Oncologist*, 12(10): 1156-1164, 2007b.
- Kang K D, Bae S, Kim H J, Hwang I G, Kim S M, Han D H. The Relationship between Physical Activity Intensity and Mental Health Status in Patients with Breast Cancer. *J Korean Med Sci*, 32(8): 1345-1350, 2017.
- Kent H. Breast-cancer survivors begin to challenge exercise taboos. *CMAJ*, 155(7): 969-971, 1996.
- Kim S H, Cho Y U, Kim S J. Weight Gain and its Correlates among Breast Cancer Survivors. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 7(4): 161-167, 2013.
- Klassen O, Schmidt M E, Scharhag-Rosenberger F, Sorkin M, Ulrich C M, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K, Wiskemann J. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Acta Oncol*, 53(10): 1356-1365, 2014.
- Klassen O, Schmidt M E, Ulrich C M, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K, Wiskemann J. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 8(2): 305-316, 2017.
- Knobf M T, Jeon S, Smith B, Harris L, Thompson S, Stacy M R, Insogna K, Sinusas A J. The Yale Fitness Intervention Trial in female cancer survivors: Cardiovascular and physiological outcomes. *Heart Lung*, 46(5): 375-381, 2017.
- Knobf M T, Thompson A S, Fennie K, Erdos D. The effect of a community-based exercise intervention on symptoms and quality of life. *Cancer Nurs*, 37(2): E43-50, 2014.

- Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol*, 22(2): 151-159, 2012.
- Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr*, 14(7): 1200-1211, 2011.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, 301(19): 2024-2035, 2009.
- 国立がん研究センター．がん検診の実施状況．2020a.  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl\\_screening/index.html#a16](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl_screening/index.html#a16).
- 国立がん研究センター．最新がん統計．2020b.  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html).
- Komatsu H, Yagasaki K, Yamauchi H, Yamauchi T, Takebayashi T. A self-directed home yoga programme for women with breast cancer during chemotherapy: A feasibility study. *Int J Nurs Pract*, 22(3): 258-266, 2016.
- Koo H Y, Seo Y G, Cho M H, Kim M J, Choi H C. Weight Change and Associated Factors in Long-Term Breast Cancer Survivors. *PLoS One*, 11(7): e0159098, 2016.
- Kornblith A B, Herndon J E, 2nd, Weiss R B, Zhang C, Zuckerman E L, Rosenberg S, Mertz M, Payne D, Jane Massie M, Holland J F, Wingate P, Norton L, Holland J C. Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(4): 679-689, 2003.
- 厚生労働省．生活習慣病治療に対する患者の満足度．2008.  
[https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0709-7b\\_0003.pdf](https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0709-7b_0003.pdf).
- 厚生労働省．国民健康栄養調査．2018.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html).
- 厚生労働省．診療報酬の算定方法の一部を改正する件（告示）．2020.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000603749.pdf>.

- Kroenke C H, Chen W Y, Rosner B, Holmes M D. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*, 23(7): 1370-1378, 2005.
- Kurebayashi J, Miyoshi Y, Ishikawa T, Saji S, Sugie T, Suzuki T, Takahashi S, Nozaki M, Yamashita H, Tokuda Y, Nakamura S. Clinicopathological characteristics of breast cancer and trends in the management of breast cancer patients in Japan: Based on the Breast Cancer Registry of the Japanese Breast Cancer Society between 2004 and 2011. *Breast Cancer*, 22(3): 235-244, 2015.
- Kwan M L, Sternfeld B, Ergas I J, Timperi A W, Roh J M, Hong C C, Quesenberry C P, Kushi L H. Change in physical activity during active treatment in a prospective study of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*, 131(2): 679-690, 2012.
- Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault M C, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer*, 18(1): 171, 2018.
- Lakoski S G, Barlow C E, Koelwyn G J, Hornsby W E, Hernandez J, Defina L F, Radford N B, Thomas S M, Herndon J E, 2nd, Peppercorn J, Douglas P S, Jones L W. The influence of adjuvant therapy on cardiorespiratory fitness in early-stage breast cancer seven years after diagnosis: the Cooper Center Longitudinal Study. *Breast Cancer Res Treat*, 138(3): 909-916, 2013.
- Lei Y Y, Ho S C, Cheng A, Kwok C, Cheung K L, He Y Q, Lee C I, Lee R, Yeo W. Dietary changes in the first 3 years after breast cancer diagnosis: a prospective Chinese breast cancer cohort study. *Cancer Manag Res*, 10: 4073-4084, 2018.
- Lynch B M, Dunstan D W, Healy G N, Winkler E, Eakin E, Owen N. Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003-2006). *Cancer Causes Control*, 21(2): 283-288, 2010.
- Maginador G, Lixandrao M E, Bortolozzo H I, Vechin F C, Sarian L O, Derchain S, Telles G D, Zopf E, Ugrinowitsch C, Conceicao M S. Aerobic Exercise-Induced Changes in Cardiorespiratory Fitness in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 12(8), 2020.

- Massy-Westropp N M, Gill T K, Taylor A W, Bohannon R W, Hill C L. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*, 4: 127, 2011.
- McNeely M L, Campbell K L, Rowe B H, Klassen T P, Mackey J R, Courneya K S. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 175(1): 34-41, 2006.
- Mefferd K, Nichols J F, Pakiz B, Rock C L. A cognitive behavioral therapy intervention to promote weight loss improves body composition and blood lipid profiles among overweight breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*, 104(2): 145-152, 2007.
- Meneses-Echavez J F, Gonzalez-Jimenez E, Ramirez-Velez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 15: 77, 2015.
- Mewes J C, Steuten L M, Groeneveld I F, de Boer A G, Frings-Dresen M H, MJ I J, van Harten W H. Return-to-work intervention for cancer survivors: budget impact and allocation of costs and returns in the Netherlands and six major EU-countries. *BMC Cancer*, 15: 899, 2015.
- Meyerowitz B E, Watkins I K, Sparks F C. Quality of life for breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Nurs*, 83(2): 232-235, 1983.
- Ministry of Health Labour and Welfare of Japan. Average income per one household or one household member by income quintile level by year. 2018. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa18/dl/03.pdf>.
- Ministry of Health Labour and Welfare of Japan. Dietary Reference Intakes for Japanese (2020): DAI-ICHI syuppan.2020a.
- Ministry of Health Labour and Welfare of Japan. National Health and Nutrition Survey results. 2020b. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000688863.pdf>.
- 濱島ちさと.がんによる生涯医療費の推計と社会的経済的負担に関する研究. 2014. <https://www.jcancer.jp/wp-content/uploads/2016/12/14hamashima.pdf>.
- 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*, 25(1): 60-67, 2018.

- Mizota Y, Yamamoto S. Prevalence of breast cancer risk factors in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 42(11): 1008-1012, 2012.
- Mols F, Vingerhoets A J, Coebergh J W, van de Poll-Franse L V. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer*, 41(17): 2613-2619, 2005.
- Mortimer J, Behrendt C E. Severe menopausal symptoms are widespread among survivors of breast cancer treatment regardless of time since diagnosis. *J Palliat Med*, 16(9): 1130-1134, 2013.
- Nakata Y, Okada M, Hashimoto K, Harada Y, Sone H, Tanaka K. Weight loss maintenance for 2 years after a 6-month randomised controlled trial comparing education-only and group-based support in Japanese adults. *Obes Facts*, 7(6): 376-387, 2014.
- Nakata Y, Okura T, Matsuo T, Tanaka K. Factors alleviating metabolic syndrome via diet-induced weight loss with or without exercise in overweight Japanese women. *Prev Med*, 48(4): 351-356, 2009.
- National Cancer Institute. Usual Dietary Intakes: NHANES Food Frequency Questionnaire (FFQ). 2018. <https://epi.grants.cancer.gov/dhq3/dhq3-past-month-with-serving-sizes-questionnaire.pdf>.
- National Comprehensive Cancer N. Cancer-related fatigue. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 1(3): 308-331, 2003.
- National Institute of Health and Nutrition. The National Health and Nutrition Survey in Japan (in Japanese). 2015. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html>.
- Nestoriuc Y, von Blanckenburg P, Schuricht F, Barsky A J, Hadji P, Albert U S, Rief W. Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Ann Oncol*, 27(10): 1909-1915, 2016.
- 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン: 金原出版.2018.
- 日本乳癌学会. 患者さんのための乳がん診療ガイドライン: 金原出版.2019.
- Nomura A, Henderson B E, Lee J. Breast cancer and diet among the Japanese in Hawaii. *Am J Clin Nutr*, 31(11): 2020-2025, 1978.
- Nyrop K A, Deal A M, Lee J T, Muss H B, Choi S K, Dixon S, Wheless A, Carey L A, Shachar S S. Weight changes in postmenopausal breast cancer survivors over 2

- years of endocrine therapy: a retrospective chart review. *Breast Cancer Res Treat*, 162(2): 375-388, 2017.
- Nyrop K A, Deal A M, Lee J T, Muss H B, Choi S K, Wheless A, Carey L A, Shachar S S. Weight gain in hormone receptor-positive (HR+) early-stage breast cancer: is it menopausal status or something else? *Breast Cancer Res Treat*, 167(1): 235-248, 2018.
- Nyrop K A, Williams G R, Muss H B, Shachar S S. Weight gain during adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer: What is the evidence? *Breast Cancer Res Treat*, 158(2): 203-217, 2016.
- Okumatsu K, Tsujimoto T, Wakaba K, Seki A, Kotake R, Yamauchi T, Hirayama S, Kobayashi H, Yamauchi H, Tanaka K. Effects of a combined exercise plus diet program on cardiorespiratory fitness of breast cancer patients. *Breast Cancer*, 2018.
- Okura T, Tanaka K. Development of prediction equations for cardiorespiratory fitness using ratings of perceived exertion in Japanese men and women. *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 48(1): 111-123, 1999.
- Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Shima Y, Maruguchi M, Hosaka T, Uchitomi Y. Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 19(1): 5-14, 2000.
- Okuyama T, Tanaka K, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Nishiwaki Y, Hosaka T, Uchitomi Y. Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer: prevalence, correlated factors, and screening. *J Pain Symptom Manage*, 22(1): 554-564, 2001.
- Ottenbacher A, Sloane R, Snyder D C, Kraus W, Sprod L, Demark-Wahnefried W. Cancer-specific concerns and physical activity among recently diagnosed breast and prostate cancer survivors. *Integr Cancer Ther*, 12(3): 206-212, 2013.
- Peel A B, Thomas S M, Dittus K, Jones L W, Lakoski S G. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc*, 3(1): e000432, 2014.
- Petrack J L, Reeve B B, Kucharska-Newton A M, Foraker R E, Platz E A, Stearns S C, Han X, Windham B G, Irwin D E. Functional status declines among cancer

- survivors: trajectory and contributing factors. *J Geriatr Oncol*, 5(4): 359-367, 2014.
- Pierce J P, Patterson R E, Senger C M, Flatt S W, Caan B J, Natarajan L, Nechuta S J, Poole E M, Shu X O, Chen W Y. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *J Natl Cancer Inst*, 106(1): djt359, 2014.
- Playdon M, Thomas G, Sanft T, Harrigan M, Ligibel J, Irwin M. Weight Loss Intervention for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Curr Breast Cancer Rep*, 5(3): 222-246, 2013.
- Portal Site of Official Statistics of Japan. Annual statistics; Basic Survey of Schools in Japan. 2020. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003147040>.
- Prince S A, Adamo K B, Hamel M E, Hardt J, Connor Gorber S, Tremblay M. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 5: 56, 2008.
- Reinertsen K V, Cvancarova M, Loge J H, Edvardsen H, Wist E, Fossa S D. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 4(4): 405-414, 2010.
- Riebe D, Franklin B A, Thompson P D, Garber C E, Whitfield G P, Magal M, Pescatello L S. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Med Sci Sports Exerc*, 47(11): 2473-2479, 2015.
- Rock C L, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol*, 20(15): 3302-3316, 2002.
- Rock C L, Flatt S W, Byers T E, Colditz G A, Demark-Wahnefried W, Ganz P A, Wolin K Y, Elias A, Krontiras H, Liu J, Naughton M, Pakiz B, Parker B A, Sedjo R L, Wyatt H. Results of the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial: A Behavioral Weight Loss Intervention in Overweight or Obese Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*, 33(28): 3169-3176, 2015.
- 阪口晃一. 肥満と乳がん. *京府医大誌*, 124(2): 83-90, 2015.
- Sallis J F, Saelens B E. Assessment of physical activity by self-report: status, limitations, and future directions. *Res Q Exerc Sport*, 71 Suppl 2: 1-14, 2000.

- Saquib N, Flatt S W, Natarajan L, Thomson C A, Bardwell W A, Caan B, Rock C L, Pierce J P. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat*, 105(2): 177-186, 2007.
- Sasai H, Ueda K, Tsujimoto T, Kobayashi H, Sanbongi C, Ikegami S, Nakata Y. Dose-ranging pilot randomized trial of amino acid mixture combined with physical activity promotion for reducing abdominal fat in overweight adults. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 10: 297-309, 2017.
- Schmitz K H, Courneya K S, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao D A, Pinto B M, Irwin M L, Wolin K Y, Segal R J, Lucia A, Schneider C M, von Gruenigen V E, Schwartz A L, American College of Sports M. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*, 42(7): 1409-1426, 2010.
- Schmitz K H, Williams N I, Kontos D, Domchek S, Morales K H, Hwang W T, Grant L L, DiGiovanni L, Salvatore D, Fenderson D, Schnall M, Galantino M L, Stopfer J, Kurzer M S, Wu S, Adelman J, Brown J C, Good J. Dose-response effects of aerobic exercise on estrogen among women at high risk for breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*, 154(2): 309-318, 2015.
- Schmitz K H, Troxel A B, Dean L T, DeMichele A, Brown J C, Sturgeon K, Zhang Z, Evangelisti M, Spinelli B, Kallan M J, Denlinger C, Cheville A, Winkels R M, Chodosh L, Sarwer D B. Effect of Home-Based Exercise and Weight Loss Programs on Breast Cancer-Related Lymphedema Outcomes Among Overweight Breast Cancer Survivors: The WISER Survivor Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 5(11): 1605-1613, 2019.
- Schwartz A L, Winters-Stone K. Effects of a 12-month randomized controlled trial of aerobic or resistance exercise during and following cancer treatment in women. *Phys Sportsmed*, 37(3): 62-67, 2009.
- Scott J M, Iyengar N M, Nilsen T S, Michalski M, Thomas S M, Herndon J, 2nd, Sasso J, Yu A, Chandarlapaty S, Dang C T, Comen E A, Dickler M N, Peppercorn J M, Jones L W. Feasibility, safety, and efficacy of aerobic training in pretreated patients with metastatic breast cancer: A randomized controlled trial. *Cancer*, 124(12): 2552-2560, 2018.

- Scott J M, Thomas S M, Peppercorn J M, Herndon J E, 2nd, Douglas P S, Khouri M G, Dang C T, Yu A F, Catalina D, Ciolino C, Capaci C, Michalski M G, Eves N D, Jones L W. Effects of Exercise Therapy Dosing Schedule on Impaired Cardiorespiratory Fitness in Patients With Primary Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 141(7): 560-570, 2020.
- Shan K, Lincoff A M, Young J B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*, 125(1): 47-58, 1996.
- Shapiro C L, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 344(26): 1997-2008, 2001.
- Shin W K, Song S, Jung S Y, Lee E, Kim Z, Moon H G, Noh D Y, Lee J E. The association between physical activity and health-related quality of life among breast cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes*, 15(1): 132, 2017.
- Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. The biomarker-based validity of a brief-type diet history questionnaire for estimating eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intakes in pregnant Japanese women. *Asia Pac J Clin Nutr*, 24(2): 316-322, 2015.
- Simpson E R, Brown K A. Minireview: Obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism. *Mol Endocrinol*, 27(5): 715-725, 2013.
- Speck R M, Courneya K S, Masse L C, Duval S, Schmitz K H. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*, 4(2): 87-100, 2010.
- Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry C P, Jr., Castillo A L, Kwan M, Slattery M L, Caan B J. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(1): 87-95, 2009.
- Sturgeon K M, Ky B, Libonati J R, Schmitz K H. The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 143(2): 219-226, 2014.
- 田中喜代次, 松浦義行, 中塘二三生, 中村栄太郎. 主成分分析による成人女性の活力年齢の推定. *体育学研究*, 35(2): 121-131, 1990.
- The EPIC-Norfolk study. The EPIC-Norfolk Food Frequency Questionnaire and FETA Software. 2017. <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/epicffq/index.shtml>.

- Thomas S, Reading J, Shephard R J. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Can J Sport Sci*, 17(4): 338-345, 1992.
- 東京都立大学体力標準値研究会. 新・日本人の体力水準値: 不昧堂出版. 2000.
- Tokudome Y, Imaeda N, Nagaya T, Ikeda M, Fujiwara N, Sato J, Kuriki K, Kikuchi S, Maki S, Tokudome S. Daily, weekly, seasonal, within- and between-individual variation in nutrient intake according to four season consecutive 7 day weighed diet records in Japanese female dietitians. *J Epidemiol*, 12(2): 85-92, 2002.
- Tsuji K, Ochi E, Okubo R, Shimizu Y, Kuchiba A, Ueno T, Shimazu T, Kinoshita T, Sakurai N, Matsuoka Y. Effect of home-based high-intensity interval training and behavioural modification using information and communication technology on cardiorespiratory fitness and exercise habits among sedentary breast cancer survivors: habit-B study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 9(8): e030911, 2019.
- Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev*, 12(4): 282-294, 2011.
- Velentzis L S, Keshtgar M R, Woodside J V, Leathem A J, Titcomb A, Perkins K A, Mazurowska M, Anderson V, Wardell K, Cantwell M M. Significant changes in dietary intake and supplement use after breast cancer diagnosis in a UK multicentre study. *Breast Cancer Res Treat*, 128(2): 473-482, 2011.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403): 157-163, 2004.
- Williamson D F. Descriptive epidemiology of body weight and weight change in U.S. adults. *Ann Intern Med*, 119(7 Pt 2): 646-649, 1993.
- Winters-Stone K M, Bennett J A, Nail L, Schwartz A. Strength, physical activity, and age predict fatigue in older breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*, 35(5): 815-821, 2008.
- Yamashita H, Iwase H, Toyama T, Takahashi S, Sugiura H, Yoshimoto N, Endo Y, Fujii Y, Kobayashi S. Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol*, 22(6): 1318-1325, 2011.
- 山内英子. がんサバイバーシップ. *体力科学*, 67(2): 137-139, 2018.

- 山内やよい, 中村好男. 日本人乳がんサバイバーの倦怠感と身体活動量：12 週間ヨ  
ガ介入プログラムの結果. *体力科学*, 64(4): 379-406, 2015.
- Yaw Y H, Shariff Z M, Kandiah M, Weay Y H, Saibul N, Sariman S, Hashim Z. Diet  
and physical activity in relation to weight change among breast cancer patients.  
*Asian Pac J Cancer Prev*, 15(1): 39-44, 2014.