

女性の生活習慣と健康に関する疫学研究

- 全国ナースを対象にした大規模コホート研究 -

研究計画書

Japan Nurses Health Study - 2002-

プロトコール番号：JNHS0201

連絡先：〒371-8514 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
群馬大学医学部保健学科医療基礎学
林 邦彦
Phone & FAX: 027-220-8974
E-mail: khayashi@health.gunma-u.ac.jp

Ver.1.00(2002年06月07日)
Ver.1.10(2002年06月12日)
Ver.1.50(2002年07月04日)
Ver.1.60(2002年07月08日)
Ver.2.00(2002年07月18日)
Ver.2.01(2002年07月19日)
Ver.2.10(2002年07月24日)
Ver.2.11(2002年07月30日)
Ver.2.12(2002年08月13日)
Ver.2.13(2002年08月21日)
Ver.2.14(2002年08月22日)
Ver.2.14a(2002年10月04日)
Ver.2.14c(2002年10月09日)
Ver.2.15(2002年10月09日)
Ver.2.16(2003年5月22日)
Ver.2.17(2003年10月03日)

目次

1. 研究の概要	P2
2. 研究の背景・経緯	P3
3. 研究の名称	P4
4. 研究の目的	P4
5. 研究のデザイン	P4
6. 研究対象	P5
7. 研究方法	P5
8. 研究の主たるエンドポイント	P6
9. 統計解析	P7
10. データ・マネジメント	P7
11. サンプル・サイズおよび設定の根拠	P7
12. 倫理的配慮およびプライバシーの保護	P9
13. 研究組織	P9
14. 予定研究期間	P13
15. 研究への援助	P14
16. 結果の公表	P15
17. 当研究における潜在的なバイアスおよび限界	P15
18. 研究計画書の履歴	P16
19. 参考文献	P16

添付資料

添付- 1	ベースライン調査票（含、同意書）・ベースライン計画書
添付- 2	写真付き女性ホルモン製剤リスト
添付- 3	ベースライン調査フェース・シート
添付- 4	不明・死因調査手順書

1. 研究の概要

研究の名称：

女性の生活習慣と健康に関する疫学研究
全国ナースを対象にした大規模コホート研究
(*Japan Nurses Health Study 2002-*)

研究デザイン：

前向きコホート研究 (*Prospective Occupational Cohort Study*)

研究の概要：

本研究の主たる目的は、わが国の女性における生活習慣、保健医療習慣とともに女性ホルモン剤の利用実態を把握し、リプロダクティブ・ヘルスの変化、各種疾患の発生との関連を前向きに追跡観察することにより、生活習慣の健康への影響や女性ホルモン剤の長期利用にかかわる有効性と安全性の評価を確立することにある。

全国の看護協会および日本更年期医学会の協力のもと、30歳以上の女性看護師および女性准看護師（以下、ナース）を対象とし、喫煙、飲酒、運動といった生活習慣、女性ホルモン剤、ビタミン剤といった保健医療習慣、リプロダクティブ・ヘルス、各種疾患の罹病歴に関する自記式調査票を用いて、郵送法によるベースライン調査を実施する。

ベースライン調査時に追跡観察に同意したナース 50,000 人を目標に、コホートを設定する。コホート対象者には、ベースライン調査以降 2 年ごとに 5 回自記式調査票を送付し、10 年間における各種疾患の発生を前向きに追跡観察する。また、死亡したコホート対象者については、人口動態調査死亡票を用いて死因の確認を行う。

予定研究期間：

ベースライン調査：

研究計画： 2001 年 04 月～2001 年 07 月
研究協力機関・対象者の募集： 2001 年 11 月～2003 年 03 月

追跡調査：2012 年までの追跡調査とする。

追跡調査対象者の確認

第 1 回ニュース・レターの発送： 2002 年 10 月

第 1 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2003 年 10 月～12 月

第 2 回ニュース・レターの発送： 2004 年 10 月

第 2 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2005 年 10 月～12 月

第 3 回ニュース・レターの発送：2006 年 10 月

第 3 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2007 年 10 月～12 月

第 4 回ニュース・レターの発送：2008 年 10 月

第 4 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2009 年 10 月～12 月

第 5 回ニュース・レターの発送：2010 年 10 月

第 5 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2011 年 10 月～12 月

第 6 回ニュース・レターの発送：2012 年 10 月

2．研究の背景・経緯

ホルモン補充療法、経口避妊薬といった女性ホルモン剤の利用は、欧米諸国においては既に 40 年近くに及ぶ歴史を有している。欧米では、大規模観察的疫学研究や大規模臨床試験により、女性ホルモン剤の長期使用におけるメリットとリスクが検討され、例えば、ホルモン補充療法における骨粗鬆症予防、大腸がん予防のエビデンスなどが提供されてきた。また、それらの成果にもとづいて、特に長期使用での安全性の側面からホルモン製剤の改良などもなされている。

一方、わが国では、欧米と比較して女性ホルモン剤の利用はこれまでわずかであったが、ホルモン補充療法の普及や第三世代の経口避妊薬の使用開始など、女性を取り巻く性ホルモン使用状況は現在急速に変化しつつある。こうした状況の中、わが国での女性ホルモン剤利用におけるエビデンスは極めて乏しいものと言える。欧米諸国とは、人種、生活習慣、社会的文化的環境が大きく異なるわが国において、女性ホルモン剤利用のメリットとリスクに関わる根拠を確立することが、強く求められている。

女性ホルモン剤は、避妊、生理不順治療、不妊治療、ホルモン補充療法など、女性の一生涯を通じて、各年代でさまざまな目的のために利用されている。そのため、女性の生涯を通じての女性ホルモン剤の使用、リプロダクティブ・ヘルス、種々の疾患への影響を検討するには、特定の受療患者集団を観察するだけでなく、各年代の女性により構成された一般女性集団を対象に経時的に観察することが重要である。このような一般女性を対象にした大規模疫学研究の代表的な先行研究として、米国ハーバード大学の研究者によって実施されている Nurses Health Study¹⁾がある。この米国Nurses Health Studyは、医学的専門知識を有し医学・疫学研究に協力が得られやすい看護師（121,700 人、後に若年層 116,000 人を追加）を対象に、自記式調査票を用いることにより、信頼性が高くかつ比較的低コストで調査を実施することに成功している。この研究からは、閉経後のエストロゲン投与による骨折予防やビタミンE栄養補給による冠動脈疾患のリスク減少など、数

多くの知見が報告されている^{2),3)}。また、多くのバリデーション研究もなされ、自己記入式による栄養素摂取などの生活習慣状況の把握の妥当性、また乳癌をはじめとする自己申告での疾病発生把握の妥当性などが検討されている⁴⁾。

われわれは、米国Nurses Health Studyで使用されたリプロダクティブ・ヘルス調査票を基礎に、わが国の実情に応じた自記式調査票を開発した。この自記式調査票を用いて、群馬県下の女性保健医療従事者（看護師・保健師・助産師）1,748名を対象に、わが国における大規模女性コホート研究の実施可能性について確認するための予備調査を、1999年に実施した。また、一部の対象者では、自記式調査の信頼性・妥当性の検討として、テスト・リテスト調査、面接調査、身体・生体試料測定も実施した。その結果、わが国の女性保健医療従事者においても、米国Nurses Health Studyと同様に、長期追跡調査への積極的な協力参加が予想された^{5),6),7)}。

今回、全国の30歳以上のナースを対象に、自記式調査票によりベースライン調査を行い、その中から以降の追跡観察への同意者を対象に、長期に追跡可能な大規模女性コホート50,000人を目標に設定することとした。

3. 研究の名称

女性の生活習慣と健康に関する疫学研究

全国ナースを対象にした大規模コホート研究

Japan Nurses Health Study (Baseline 2001)

4. 研究の目的

本研究の主たる目的は、わが国の女性における生活習慣、保健医療習慣とともに女性ホルモン剤の利用実態を把握し、リプロダクティブ・ヘルスの変化、各種疾患の発生との関連を前向きに長期追跡観察することにより、生活習慣の女性の健康への影響や女性ホルモン剤の長期利用にかかわる有効性と安全性の評価を確立することにある。

- 1) 短期的な目標として、全国の30歳以上のナースを対象とし、自記式調査票によるベースライン調査を実施し、わが国の女性における生活習慣および女性ホルモン剤利用など保健医療習慣の実態把握を行う。また、可能であれば、ベースライン調査のデータから、生活習慣・保健医療習慣と各種疾患の関連を、後向きに探索的に検討する。
- 2) ベースライン調査参加者のうち、以降の長期追跡観察へ同意した女性を対象に、前向き大規模女性コホートを設定する。コホート対象者には、ベースライン調査以降、10年間にわたり2年に1度の自記式調査票による追跡調査を実施し、生活習慣、保健医療習慣、リプロダクティブ・ヘルスの変化を把握するとともに、各種疾患の発生との関連を評価する。

5. 研究のデザイン

前向きコホート研究 (*Prospective Occupational Cohort Study*)

ベースライン調査後2年に1度を基本とし、コホート対象者に対して自記式調査票による追跡調査を行う。また、それ以外にも、死亡したコホート対象者の死因を人口動態調査死亡票により確認するとともに、必要に応じて追加調査を行う。

6. 研究対象

2001年～2002年にわが国に在住する30歳以上の女性が、想定母集団である。ただし、自記式調査票を用いた回答の信頼性を高めるために、研究対象集団は医学的専門知識を有するナースとする。

1) ベースライン調査対象者の定義

全国の看護協会および日本更年期医学会を通じて紹介された、全国の医療機関に勤務する30歳以上のナースを募り、ベースライン調査の対象者とする。

2) コホート対象者の定義

ベースライン調査への回答者のうち、追跡調査への参加について書面にて同意した者をコホート対象者とする。コホート対象者は、50,000人を目標とする。

7. 研究方法

7.1 ベースライン調査

調査項目

(対象者の属性)

生年月日、現在の体重、18歳時の体重、身長、出生地、職域、勤務状況、婚姻状況、喫煙歴、スポーツ・運動歴、飲酒習慣、家族の既往歴

(身体状況・検診歴)

血圧値、血清コレステロール値、HDL値、HbA1c値、検診歴(乳癌検診、子宮癌)、体型

(リプロダクティブ・ヘルス歴)

初経年齢、不妊歴、妊娠歴、避妊歴、出産歴、妊娠中毒歴、月経状態、閉経、月経、周期

(疾患の既往)

高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、心筋梗塞・狭心症、脳卒中・一過性脳虚血、良性、乳腺腫瘍、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、乳癌、胃癌、大腸癌・直腸癌、骨粗鬆症など

(女性ホルモン剤曝露歴)

経口避妊薬使用歴、ホルモン補充療法歴、その他の薬剤服用歴

(追跡調査への同意)

同意の有無、氏名、住所、今後の連絡先

調査項目・調査方法等の詳細に関しては「ベースライン調査計画書」を参照のこと。

7.2 追跡調査

1) 第1回～第5回追跡調査:

ベースライン調査への回答者のうち、追跡調査への参加について書面にて同意した者を対

象として、ベースライン調査後2年ごと10年間にわたり、過去2年間の生活習慣や保健習慣の変化、過去2年間の女性ホルモン剤への曝露、および過去2年間に新たに発生した疾患とその治療法について、自記式追跡調査票を、コホート対象者あてに郵送する。対象者は、みずから追跡調査票に記入し、返信用封筒に密封した記入済み追跡調査票を、対象者各自が研究事務局まで郵便にて返送する。

また、追跡調査1年後には、調査の結果、女性の健康についての疫学研究・医学研究の最近の知見について、ニュース・レターを発行し、コホート対象者に郵送する。

その他詳細にあたっては、各「追跡調査計画書」に記載する事とする。

2) 追跡不明者および死亡者についての調査：

第1回～第5回の追跡調査およびニュース・レターの送付により判明した追跡不明者について、住民基本台帳により居住状態(生存、死亡、転出)を確認する。死亡の場合は死亡年月日、転出の場合は転出年月日と転出先の情報を収集する。

第1回～第5回の追跡調査、ニュース・レターの送付および上記の追跡不明者についての調査により判明した死亡者について、死因を確認する。死因確認のため、人口動態調査死亡票の目的外使用の承認を得る。死亡した対象者の住所地、性別、生年月日および死亡年月日を用いて、承認された人口動態調査死亡票の磁気化された情報との照合を行い、死因についての情報を得る。

なお、詳細については、「追跡不明者および死亡者についての調査：調査手順書」に定める。

8. エンドポイント

1) 標的疾患の発生

自記式調査票を用いた追跡調査における以下の主たる疾患の発生

乳癌、子宮体癌、卵巣癌、大腸癌、心筋梗塞、狭心症、くも膜下出血、脳梗塞、脳出血、胆石症、肺塞栓

自記式調査票を用いた追跡調査における副次的な疾患の発生

糖尿病、大腿骨頸部骨折、前腕骨骨折、肺癌、胃癌、子宮内膜症、子宮筋腫、良性乳腺腫瘍、その他の癌、静脈血栓症、足の動脈血栓症、高血圧、高コレステロール血症

自記式調査票を用いた追跡調査におけるその他の疾患の発生

骨粗鬆症、大腸ポリープ、白内障、関節リウマチ、結合織疾患、肝炎、甲状腺疾患、全身性エリテマトーデスなど

2) 標的疾患による死亡

人口動態調査死亡票により特定された以下の死因の死亡。

乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、大腸癌、胃癌、胆嚢癌、および全癌死死亡
心筋梗塞、虚血性心疾患、くも膜下出血、脳梗塞、脳出血

3) 付随研究

各疾患発生において、発生・死亡比などの指標に基づいた妥当性の検討や、医療記録と自己申告との検討などのバリデーション研究については、別途計画書を作成する。

9. 統計解析

生活習慣、女性ホルモン剤の服用の有無と各種疾患発生および死亡との関連を、相対リスク（発生率比）を算出し検討する。また、年齢、属性など他の要因の調整では、比例ハザードモデルやポアソン回帰モデルなどの統計モデルを用いた相対リスクを算出する。推定での信頼係数は95%、モデル選択など検定を用いる場合には、有意水準を5%とする。

統計解析の詳細については、データ解析委員会にて検討し、解析データ固定前に解析計画書を作成する。

10. データ・マネジメント

回収した調査票は、すべてコンピュータ・データベースに入力する。入力に際して、委託をする場合は、機密保持契約を結び情報の管理保持に十分配慮する。また、氏名、住所など個人が同定できる調査項目は、集計用データ・ファイルとは別の独立したファイルとして管理する。

データ入力はいわゆるダブル・エントリー方式により行い、論理チェック、範囲チェックなどを併用して品質管理を十分行う。データ・マネジメントの詳細に関しては、データ管理解析委員会にて検討し、データの取り扱いに関する手順書を定める。また、研究の進捗のモニタリングとともに、データおよび解析結果の品質について、研究組織とは独立した外部評価委員会により監査されるものとする。

11. サンプル・サイズおよび設定の根拠

追跡調査の同意者（コホート対象者）は50,000人を目標とする。

設定の根拠：

標的疾患（乳癌もしくは子宮体癌）の発生率（平成8年がんの統計・年齢階級別乳癌罹患率より）を0.0015/人年とし、集団中の曝露割合（女性ホルモン利用割合）を20%、発生率の比を1.3と仮定し、平均追跡期間を10年とする。両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ のとき、必要となるサンプル・サイズは39,750人である。また、観察開始時に既に標的疾患を発症している対象を考慮して、コホートの目標サンプル・サイズを50,000人に設定した。以下に目標サンプル・サイズを50,000人、各標的疾患の発生率ないし死亡率の比を1.3以上もしくは0.7以下に設定した際の、標的疾患別（40～60歳）の発生ないし死亡について予想される検出力を示す⁹⁾。

1) 標的疾患の発生

標的疾患	発生率 (/10 万人・年) **	検出力 (発生率比 1.3)	検出力 (発生率比 0.7)
乳癌	160	0.90	0.96
子宮頸癌	92	0.70	0.78
子宮体癌	116	0.79	0.88
卵巣癌	48	0.45	0.48
大腸癌	133	0.84	0.92
心筋梗塞	17	0.21	0.18
狭心症	173	0.92	0.97
くも膜下出血	28	0.30	0.30
骨粗鬆症	380	0.99	0.99
糖尿病	290	0.99	0.99
胆石症	263	0.99	0.99
子宮内膜症	106	0.76	0.84
子宮筋腫	881	0.99	0.99
脳出血	9	0.14	0.11
脳梗塞	54	0.49	0.54
一過性脳虚血発作	94	0.71	0.79
良性乳腺腫瘍	108	0.77	0.85
肝炎	326	0.99	0.99
甲状腺疾患	187	0.94	0.98
静脈血栓症・肺梗塞	13	0.18	0.14
足の動脈血栓症	22	0.25	0.23
高コレステロール血症	1519	0.99	0.99

** JNHS ベースライン調査による

2) 標的疾患による死亡

標的疾患	死亡率 (/10 万人・年) *	検出力 (死亡率比 1.3)	検出力 (死亡率比 0.7)
乳癌	20 ~ 30	0.28	0.26
子宮癌(頸・体癌)	5 ~ 15	0.15	0.11
大腸癌	5 ~ 20	0.17	0.14
胃癌	10 ~ 25	0.21	0.19

胆嚢癌	1～7	0.09	0.06
全癌死亡	50～200	0.82	0.90
心疾患（合計）	10～30	0.24	0.21
心筋梗塞	2～10	0.11	0.08
その他の虚血性心疾患	0.6～4	0.08	0.05
脳血管疾患（合計）	10～30	0.24	0.21
くも膜下出血	4～13	0.13	0.10
脳出血	2～12	0.12	0.09
脳梗塞	1～6	0.09	0.06

* 平成8年「がんの統計」、平成11年「人口動態統計」による

12. 倫理的配慮およびプライバシーの保護

当研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日、14文科振第123号、科発第0617001号）および国際薬剤疫学会により発表された米国薬剤疫学研究ガイドライン（Good Epidemiology Practice）⁸⁾に準拠して実施される。ベースライン調査では、研究の趣旨に賛同し調査に回答したもののみが対象となる（インプライド・コンセント）。以降の追跡調査では、ベースライン調査時に、追跡調査への同意を書面にて入手する（同意書は、ベースライン調査の調査票に添付）。また、研究は、外部評価委員会の審査および群馬大学医学部のIRB（施設内審査委員会）の承認を得てから実施されるものとする。また、「追跡不明者および死亡者についての調査」（7.2.2）については、国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会の承認を得る。

研究結果は、個人が同定できない統計解析結果の形として公表する。研究にて入手した個人に関する全ての情報は、主任研究者が指名した研究者のみがアクセスできるものとし、また研究目的以外には使用しない。個人が同定できる、氏名、住所などの項目は、集計用データ・ファイルとは、別のファイルとして作成管理する。また、回収された調査票は、調査票本体もしくは電子ドキュメントの調査票として、調査終了後5年間は主任研究者が厳重に保管管理する。

また、主任研究者の指名した研究者による情報の秘密保持に関しては別途定めるものとする。

13. 研究組織

研究実施組織（*：日本更年期医学会委員、順不同）

主任研究者：

研究の立案・計画・実施・分析の総括および責任者。

群馬大学医学部保健学科医療基礎学

林 邦彦

〒371-8514 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

Phone & FAX: 027-220-8974, e-mail: khayashi@health.gunma-u.ac.jp

運営委員：

研究および研究組織の運営を行う。

東京医科歯科大学医学部産科婦人科学	麻生 武志*
東京大学医学部公衆衛生学	小林 廉毅 (-2001年)
群馬大学医学部，群馬産業保健推進センター	鈴木 庄亮
国立保健医療科学院疫学部	藤田 利治 (2002年-)
弘前大学医学部産科婦人科学	水沼 英樹*

プロトコール検討委員

研究計画書の検討を行い、研究計画書・調査票を確定する。

聖マリアンナ医科大学産婦人科学	石塚 文平*
東京医科歯科大学医学部産科婦人科学	久保田俊郎*
横浜国立大学大学院環境研究院	中井 里史
国立がんセンター研究所がん情報研究部	山本精一郎
群馬大学医学部臨床検査医学	藤巻 淑

データ管理解析委員

研究事務局、データ入力者、データ解析者と協力して、回収されたデータの管理およびデータ入力・データ解析における質の確保を行う。

新潟大学医学部保健学科看護学	高木 廣文
国立保健医療科学院疫学部	藤田 利治
国立健康・栄養研究所 健康栄養情報・教育研究部	松村 康弘
東京大学医学部健康科学・看護学科	李 廷秀
国立健康・栄養研究所 健康栄養情報・教育研究部	片野田耕太

疾病評価委員

調査データにおける疾患の確定など、特にエンドポイントとしての疾患発生に関して協議する。

筑波大学社会医学系	磯 博康
東京女子医科大学医学部産科婦人科学	太田 博明*
九州大学医学部第二内科久山町研究室	清原 裕
つくば総合検診センター	前野 貴美

フォローアップ委員

追跡調査での非回答者に対する調査および死亡者における死因確認を行う。

国立保健医療科学院疫学部	藤田 利治
国立健康・栄養研究所 健康栄養情報・教育研究部	松村 康弘

女性看護専門委員

女性の日常生活、また看護職における健康問題などについて、追跡調査時に調査票の設問作成に協力する。

群馬大学医学部保健学科	今関 節子
日本看護協会専務理事	岡谷 恵子
東京大学大学院医学系研究科家族看護学	杉下 知子
札幌医科大学保健医療学部看護学	野地 有子

地域連絡担当委員（予定：*日本更年期医学会からの協力委員、**母性看護からの協力委員）
都道府県看護協会、医療機関との連絡など、各地区における対象者募集および事務局との連絡を担当する。

地域ブロック担当者

北海道ブロック：	北海道大学医学部生殖発達医学	藤本征一郎*
	旭川医科大学産婦人科学	石川 睦男*
東北ブロック：	秋田大学医学部産科婦人科学	田中 俊誠*
	山形大学医学部産科婦人科学	倉智 博久*
	永井病院（仙台）	永井 宏 *
関東ブロック：	慶応義塾大学医学部産婦人科学	野澤 志朗*
	獨協医科大学産婦人科学	稲葉 憲之*
	埼玉医科大学産科婦人科学	石井 康德*
甲信越ブロック：	信州大学医学部産科婦人科学	小西 郁生*
	新潟大学医学部産婦人科学	田中 憲一*
中部北陸ブロック：	名古屋大学医学部発達加齢医学	水谷 栄彦*
	三重大学医学部産科婦人科学	豊田 長康*
近畿ブロック：	京都府立医科大学医療技術短期大学部	宮中 文子*
	京都大学医学部婦人科産科学	藤井 信吾*
	大阪医科大学産婦人科学	後山 尚久*
四国・中国ブロック：	山口大学病院周産母子センター	中村 康彦*
	高知医科大学産婦人科学	相良 祐輔*
	広島大学医学部産科婦人科学	真田 光博*
九州・沖縄ブロック：	九州大学医学部生殖病態生理学	中野 仁雄*
	大分医科大学産科婦人科学	宮川 勇生*
	鹿児島大学医学部保健学科	嶋田紀鷹子*

都道府県別担当者

北海道：	北海道大学医療技術短期大学部	岩田 銀子**
青森：	弘前大学医学部保健学科	西野加代子**
岩手：	岩手県立大学看護学部	石井 トク**

宮城：	東北大学医療技術短期大学部	佐藤喜根子**
秋田：	秋田大学医療技術短期大学部	櫛引美代子**
山形：	山形大学医学部看護学科	高橋みや子**
福島：	福島県立医科大学看護学部	内藤 和子**
茨城：	茨城県立医療大学保健医療学部	小松美穂子**
栃木：	自治医科大学看護短期大学	川崎佳代子**
群馬：	群馬大学医学部保健学科	今関 節子**
埼玉：	埼玉県立大学保健医療福祉学部看護学科	渡部 尚子**
千葉：	千葉大学看護学部	森 恵美**
東京：	杏林大学医学部附属病院	福井トシ子**
	東京都看護協会常務理事	吉村 知子**
	東京大学医学部健康科学・看護学科	李 廷秀
神奈川：	北里大学看護学部	黒田 緑**
	横浜国立大学大学院環境研究院	中井 里史
山梨：	山梨県立看護大学看護学部	遠藤 俊子**
長野：	長野県看護大学看護学部	吉沢豊予子**
新潟：	新潟大学医学部保健学科	佐山 光子**、高木 廣文
富山：	富山医科薬科大学医学部看護学科	永山くに子**
石川：	石川県立看護大学	杵渕恵美子**
福井：	福井医科大学医学部看護学科	田邊美智子**
岐阜：	岐阜大学医学部看護学科	西村 正子**
静岡：	未定です。	
愛知：	名古屋大学医学部保健学科	森田せつ子**
三重：	三重県立看護大学看護学部	村本 淳子**
滋賀：	滋賀医科大学医学部看護学科	宮田 久枝**
京都：	京都府立医科大学医療技術短期大学部	宮中 文子**
大阪：	大阪府立看護大学	末原紀美代**
兵庫：	神戸大学医学部保健学科	喜多 淳子**
奈良：	奈良県立医科大学看護短期大学部	脇田満里子**
和歌山：	和歌山県看護協会	谷 真子**
鳥取：	鳥取大学医学部保健学科	前田 隆子**
島根：	島根県立看護短期大学	三島みどり**
岡山：	岡山大学医学部保健学科	小野 清美**
広島：	広島大学医学部保健学科	横尾 京子**
山口：	山口県立大学看護学部	田中満由美**
徳島：	徳島大学医療技術短期大学部	竹内美恵子**
香川：	香川医科大学医学部看護学科	内藤 直子**
愛媛：	愛媛県立医療技術短期大学	豊田 卓枝**

高知：	高知県立総合看護専門学校	光本 朱實**
福岡：	九州大学医学部保健学科	平田 伸子**
佐賀：	佐賀医科大学医学部看護学科	斎藤ひさ子**
長崎：	長崎大学医療技術短期大学部	大石 和代**
	長崎大学医学部原研疫学	本田 純久
熊本：	熊本大学医学部保健学科	山内 葉月**
大分：	大分県立看護科学大学看護学部	宮崎 文子**、佐伯圭一郎
宮崎：	宮崎医科大学医学部看護学科	長川トミエ**、大石 時子**
鹿児島：	鹿児島大学医学部保健学科	嶋田紀鷹子**
沖縄：	沖縄県立看護大学	加藤 尚美**、金城 芳秀

研究アドバイザー

米国 Nurses Health Study の経験などから、研究にアドバイスを行う。

Alexander Walker: Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health

Walter Willett: Department of Nutrition and Epidemiology, Harvard School of Public Health

Michael Reich: Department of International Health, Harvard School of Public Health

- ・研究事務局：〒371-8514 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

群馬大学医学部保健学科医療基礎学 江原加代子、石島 愛、北原 慈和

Phone & FAX: 027-220-8974, e-mail: eba@health.gunma-u.ac.jp

研究実施組織から独立した外部評価委員

研究計画書および研究実施・進行について、研究組織から独立した第三者の立場から、レビューする。

東京大学大学院医学系研究科生物統計学	大橋 靖雄（疫学・生物統計学）
京都大学大学院医学研究科医療統計学	佐藤 俊哉（疫学・生物統計学）
東京大学医学部産科婦人科学	武谷 雄二（産科婦人科学）
東京大学医学部老年病学	大内 尉義（加齢医学）
和歌山県立医科大学医療福祉学	佐藤 恵子（医療倫理）
日本看護協会会長	南 裕子（看護学）
群馬県看護協会会長	正田美智子（看護学）

14. 予定研究期間：

ベースライン調査：

研究計画：	2001年04月～2001年07月
研究協力機関・対象者の募集：	2001年11月～2003年3月
データ処理・データ解析：	2003年01月～2003年02月

結果の公表：

2003 年 03 月

追跡調査：2012 年までの追跡調査とする。

追跡調査対象者の確認

第 1 回ニュース・レターの発送：2002 年 11 月

第 1 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2003 年 10 月～12 月

第 2 回ニュース・レターの発送：2004 年 10 月

第 2 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2005 年 10 月～12 月

第 3 回ニュース・レターの発送：2006 年 10 月

第 3 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2007 年 10 月～12 月

第 4 回ニュース・レターの発送：2008 年 10 月

第 4 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2009 年 10 月～12 月

第 5 回ニュース・レターの発送：2010 年 10 月

第 5 回追跡調査

追跡調査票発送・回収 2011 年 10 月～12 月

第 6 回ニュース・レターの発送：2012 年 10 月

15. 研究への援助

この研究の一部は、日本更年期医学会の財政的援助を得て行われる。

平成 13 年度ベースライン調査において、耐糖能関連調査においては厚生労働省科学研究・21 世紀型医療開拓推進事業：13071901「脳卒中注および虚血性心疾患の危険因子としての糖尿病の大規模追跡共同研究」、女性ホルモン曝露調査においては厚生労働省科学研究・生活安全総合研究事業：H11-生活-006「ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究」の援助を受けた。また、平成 14 年度においては、文部科学省科学研究費・基盤研究(B)：14370133「全国看護婦コホートにおける女性の生活習慣と健康に関する経時的観察調査」および特定領域研究(1)「領域：がんの疫学研究」：14031101「大規模女性コホート研究による生活習慣・女性ホルモン服用と乳癌・子宮癌の関連の検討」の援助を受けている。

16. 結果の公表

結果の公表は、医学専門雑誌への投稿もしくは学会における発表を通じて行う予定である。オーサーシップに関しては、別途研究者で協議する。

17. 当研究における潜在的バイアスおよび限界

研究を計画するにあたり、以下の点がバイアスの可能性および当研究における限界として考慮された。当研究の結果の解釈にあたっては、同様の点に配慮して行うこととする。

- 1) 想定母集団は一般女性ではあるが、本研究では調査法の信頼性を高めるために、医学的知識を有し自己の生活習慣、保健医療習慣、女性ホルモン服用、疾病発生、治療法について正確に回答ができると考えられるナースを対象としている。しかし、ナースにおける日常生活・保健医療習慣などが一般女性と大きく異なることがあれば、当研究で得られた結果をそのまま一般女性に普遍化することには限界がある。ただし、コホート内の比較における普遍性については、対象がナースによる問題は生じないと考えられる。
- 2) 研究対象者は2001年または2002年現在、医療機関に勤務する30歳以上のナースである。この場合、調査時点において、身体的に健康でナースとして働くことが可能なもののみが対象となる（勤務不能な健康状態の者は対象とならない）。そのため、ベースライン調査データから、現疾病と過去の要因への曝露歴との関連を探索する場合には注意を要する。この弱点は、コホートを定義して、コホート対象者を追跡観察することによって補強することができる。
- 3) 研究の趣旨に賛同し研究対象となることに同意したもののみが研究対象となる。そのため、特に追跡調査への同意者（コホート対象者）と非同意者の間における曝露や疾病の差異については分析できない。このことは、唯一、追跡調査への同意割合を上げることによってしか解決できない。当研究では、追跡調査への同意者には、研究成果のフィード・バック、および医学研究・疫学研究への関心や知識の向上のために、ニュース・レターを発行し、追跡調査への協力に対するベネフィットとしている。
- 4) ベースライン調査では、有病者ほど過去の曝露を思い出しやすいという、いわゆる「recall bias」が存在し得る。このバイアスの排除のため、当研究では特に女性ホルモン服用については、入手可能なホルモン製剤を収載した薬剤写真リスト等を同封している。しかしながら、追跡調査によって健康事象の発生を前向きに調査を行うことによって、このバイアスの影響は受けないと考えられる。
- 5) 前向きコホート研究では、追跡不能例がバイアスをもたらすことが知られている。ベースライン調査時に、事前に追跡観察に関する説明と書面による同意を得ることにより、追跡不能例の減少を期待している。また、同意者には、米国 Nurses Health Study と同様の方法で、万が一本人に連絡が取れなくなった場合の連絡先（家族、友人など）を登録して

もらうことによって、追跡不能例を予防する。その上で、連絡が取れなくなった対象者については、住民基本台帳により居住状態（生存、死亡、転出）を確認する。

- 6) 当コホート研究における主たるエンドポイントは各種疾病の発生である。自記式調査票による回答の信頼性・妥当性については、米国 Nurses Health Study、群馬パイロット研究においてもバリデーション研究がなされ確認されているが、当研究においても一部対象者で、生体試料、医療記録、面接法との整合性の確認を行う。また、長期追跡調査においては、疾患発生のみならず、よりハードなエンドポイントである生死、死因といった項目による確認を行うこととする。

18. 研究計画書の履歴

- 研究計画書案作成： 2002年07月05日（合同検討委員会）
研究計画書最終案作成： 2002年08月22日
IRBによる計画の承認： 2001年07月30日（群馬大学医学部）
2003年02月03日（国立保健医療科学院 研究倫理審査委員会）
外部評価委員会の承認： 2002年08月22日条件付き承認
2002年10月9日、佐藤委員長による確認後、承認

IRB 承認後の変更点：

- 1.
- 2.
- 3.

19. 参考文献

- 1) Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE: The nurses health study 20-year contribution to the understanding of health among women. J Women s health 1997; 6(1): 49-62.
- 2) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med 1991; 325: 756-62.
- 3) Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, and Willett WC: A prospective study of vitamin E consumption and risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993, 328:1444-1449.
- 4) Marshall MJ, Celia B, and Graham AG: Postmenopausal Hormone Use, Screening, and Breast Cancer: Characterization and Control of a Bias. Epidemiology 2001, 12:429-438.
- 5) 林邦彦, 太田晶子, 小林廉毅, 水沼英樹, 中井里史, 大橋靖雄, 鈴木庄亮: わが国における女性コホート研究の実施可能性の検討 - Japan Nurses Health Study: Gunma Pilot Study -. 日本公衆衛生学会学術総会, 2000.
- 6) 前野貴美, 太田晶子, 林邦彦, 小林廉毅, 水沼英樹, 中井里史, 大橋靖雄, 鈴木庄亮: 女性医療従事者における喫煙状況とリプロダクティブ・ヘルス - Japan Nurses Health Study: Gunma

Pilot Study -. 日本公衆衛生学会学術総会, 2000.

- 7) 太田晶子, 林邦彦, 水沼英樹, 小林廉毅, 中井里史, 大橋靖雄, 鈴木庄亮: わが国における女性ホルモン剤使用状況の検討 - Japan Nurses Health Study: Gunma Pilot Study -. 日本薬剤疫学会学術総会, 2000.
- 8) International Society for Pharmacoepidemiology: Guidelines for good epidemiology practices for drug, device, and vaccine research in the United States. Pharmacoepidemiol Drug Safety 1996; 5: 333-8.
(日本薬剤疫学会編集員会訳: アメリカ合衆国における薬物、医療器具、ワクチンの疫学研究に関するガイドライン. 薬剤疫学 1998; 3(2):135-46.)
- 9) Schlesselman JJ: Sample Size Requirements in Cohort and Case-Control Studies of Disease. Am J Epidemiol 1974, 99:381-384.

女性の生活習慣と健康に関する疫学研究

追跡不明者および死亡者についての調査

調査手順書

Ver. 1.01 (2002年07月25日)

この調査手順書では、「女性の生活習慣と健康に関する疫学研究」での「追跡不明者および死亡者についての調査」の調査実施手順を定め、関連する倫理およびプライバシー保護について記載する。

1. 追跡不明者についての調査の実施手順

追跡不明者についての調査は、第1回～第5回の追跡調査およびニュース・レターの送付により判明した追跡不明者について実施する。なお、追跡不明者とは、登録されている対象者の連絡先およびその知り合いの連絡先への問合せによっても居住状態が不明なものである。

追跡不明者のリストを作成する。追跡不明者リストは、対象者の氏名、住所地、性別、生年月日およびID番号の個人識別情報のみからなり、ベースライン調査票および追跡調査票での他の項目は一切含まれない。＜主任研究者が指名した研究者。（担当者。以下、同じ）＞追跡不明者リストを、フォローアップ委員会に送付する。＜主任研究者が指名した研究者＞該当する市区町村に対して、追跡不明者についての照会を行う。すなわち、追跡不明者の住所地の市区町村に、居住状態（生存、死亡、転出）を照会する。照会方法は文書により実施することを原則とするが、それぞれの市区町村の実情に応じた方法で実施する。収集する情報は、居住状態（生存、死亡、転出）、死亡の場合は死亡年月日、転出の場合は転出年月日、転出先の住所である。＜フォローアップ委員会＞

追跡不明者の生死および転出についての情報を、主任研究者に送付する。＜フォローアップ委員会＞

転出が判明した追跡不明者について、追跡調査への参加継続のための連絡を行う。＜主任研究者が指名した研究者＞

2. 死亡者についての死因確認の手順

死因の確認を、第1回～第5回の追跡調査、ニュース・レターの送付および上記の追跡不明者についての調査により判明した死亡者について実施する。第1回～第5回の追跡調査およびニュース・レターの送付により判明した死亡者については、住所地（都道府県および市区町村）、性別、生年月日、死亡年月日およびID番号のみからなる死亡者リストを作成し、フォローアップ委員会に送付する。＜主任研究者が指名した研究者＞

人口動態調査死亡票の目的外使用の承認を得る。＜フォローアップ委員会＞

死亡者の住所地、性別、生年月日および死亡年月日を用いて、承認された人口動態調査死亡票の磁気化された情報との照会を行い、死因を把握する。＜フォローアップ委員会＞

ID番号および死因の情報を、主任研究者に送付する。＜フォローアップ委員会＞

死因を追加した匿名結合不能な集計用データ・ファイルを作成する。＜主任研究者および主任研究者が指名した研究者＞

3. 倫理およびプライバシーの保護

追跡不明者および死亡者についての調査は、参加について書面にて同意した対象者について実施する。これらの対象者は、健康状態についての10年以上にわたる追跡調査が予定されていること、同意後でもいつでも参加を取りやめることができることなどについて、同意した際に書面にて説明を受けている。

個人識別情報と自記式調査票に基づく情報へのアクセスは、主任研究者が指名した研究者に限定され、厳重に保管管理されている。

対象者が特定できる形で公表されることはない。集計用データ・ファイルは、個人識別情報が削除された匿名結合不能なものである。したがって、対象者が不利益をこうむったり、その人権が侵害されたりする恐れは極めて小さい。

主任研究者とフォローアップ委員会との間で、秘密保持にかかわる文書を取り交わす。

追跡不明者および死亡者についての調査は、独立研究評価委員会の審査、群馬大学医学部のIRB（施設内審査委員会）の承認および国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会の承認を得てから実施されるものとする。