

乳がん患者の術後慢性痛に関する質問票の開発

主任研究者

山本 精一郎 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部がん統計解析室 室長

分担研究者

安藤 正志 国立がんセンター中央病院第一領域外来部第二通院治療センター 医長

下山 直人 国立がんセンター中央病院手術部 部長

研究要旨

本分担研究では、乳がん患者の主たる術後慢性痛であるリンパ浮腫、乳房切除後疼痛症候群、幻乳痛について、患者自身が評価を行うための自記式質問票の開発を行った。質問票の作成にあたっては、臨床の場において用いられている診断規準や専門医の意見、先行研究などを参考とした。

これらの痛みを早期に発見し、早い段階で緩和ケアを導入するためにも、本研究で開発した質問法は重要であると考えられる。さらに、痛みが慢性痛し、重症化する前に、患者自身で評価することが可能になれば、広く簡便に患者のニーズ把握を行うことが期待できる。本質問票の簡便さをいかし、広い対象で用いることができれば、乳がん患者における痛みの発現頻度すなわち緩和ケアのニーズを系統的に明らかにすることも可能である。今後は、質問票の妥当性について検証を行うことを予定している。

A. 研究目的

乳がんの手術後、転移を伴わない患側上肢の浮腫（リンパ浮腫）や乳房切除後疼痛症候群（Post-mastectomy pain syndrome; 以下 PMPS）、幻乳痛、運動障害に伴う筋肉性の痛みなどの慢性痛が起こることが知られている。術後のリンパ浮腫や PMPS、幻乳痛については、発現割合や分布などに関する調査が行われているが、発現割合はリンパ浮腫では 0～56%、PMPS で 13～68%、幻乳痛で 0～53% となっており、結果が一定ではない。これは、これらの慢性痛に関して、標準化された診断規準や定義、尺度が存在していないため、発現割合やその後の経過、関連要因などについて信頼に足るデータは得られていないことが理由として考えられる。また、臨床の場においては、再発を防ぐことが重要な目標とされるた

め、患者の慢性痛が過小評価される可能性も指摘されている。

慢性的に続く痛みは患者の身体活動を妨げるのみならず、心理社会的な機能にも影響を与えることや、ストレス、抑うつ、不安などの精神的な問題を増加させることが知られており、患者の QOL に大きな影響を与えると考えられる。

一方で、がん治療の早期から、痛みなどに対する治療として緩和ケアの導入の必要性が主張されている。痛みなどが発生した時点で、患者の苦痛を取り除くことが重要であるのはもちろん、慢性痛は一度発症すると長期化してしまうことも多いため、早期のケアが望まれる。さらに、QOL を含む長期的な予後を改善するうえでも、患者の痛みを早期にケアすることは重要と考えられる。

しかし、緩和ケアの長期影響を前向き研究として調べた報告はほとんど存在せず、緩和ケアを早期導入することの効果を定量的に示すことはできていない。そのため、本邦において緩和ケアの早期導入を促進するためにも、乳がん患者における痛みの発現頻度すなわち緩和ケアのニーズや、緩和ケアの普及の現状、緩和ケアの長期的な予後への影響を系統的に明らかにすることは重要と考えられる。

一般的に、患者の慢性痛に関する診断は、医療者による評価によって行われるが、早い段階での変化を発見するためにも、患者自身による評価も臨床的に重要であると考えられている。しかし、医療機関で行われている診断規準を、患者本人が用いて評価することは簡単ではない。そこで本研究では、慢性痛の有無を患者自身によって評価することが可能となるような、診断規準に準じた妥当性・再現性のある質問票を開発することを目的とする。

## B. 研究方法

臨床の場における診断規準や専門医の意見、先行研究などを参考に、リンパ浮腫、PMPS、幻乳痛の診断を行うための自記式質問票の開発を行う。

### (倫理面への配慮)

本研究は、診断規準や文献のレビューに基づき質問票の開発を行うため、対象者に対するリスクはない。

## C. 研究結果

乳がん患者の主たる術後慢性痛であるリンパ浮腫、PMPS、幻乳痛の診断のための自記式質問票の開発を行った(付録 2)。いずれについても、十分標準化された診断規準や尺度が存在しないため、臨床の場において用いられている診断規準や専門医の意見、先行研究などを参考に項目を作成した。また、それぞれの痛みに関して、症状の継続期間や頻度、治療について尋ねる。

具体的には、リンパ浮腫については、International Society of Lymphology によるステージ分類(表 1)およ

び片側リンパ浮腫の重症度分類(表 2)、National Cancer Institute の PDQ®の recommendation(表 3)をもとに、本研究の質問項目を作成した(表 4, 表 5)。

PMPSはHarlod & Nikolai(1994)による定義(表 6)や先行研究、臨床の場で用いられている質問票をもとに項目を作成した(表 7)。

幻乳痛についても先行研究を参考に、幻乳感および幻乳痛についてそれぞれ質問項目を作成した(表 8)。

また、手術に伴う筋肉性の痛み(表 9)やその他の痛み全般についても尋ねる。

## D. 考察

本研究では、乳がん患者の主たる術後慢性痛であるリンパ浮腫、PMPS、幻乳痛を患者本人によって評価するための、診断規準に準じた自記式質問票を開発を行った。また、本研究で作成した質問票では、筋肉性の痛みやその他の痛みについても尋ねている。今後は、質問票による患者の評価と医療者による診断とを合わせて行う妥当性研究を行い、質問票の妥当性について検証していく予定である。

妥当性が検証されれば、本質問票を用いて、術後の慢性痛を包括的に把握することが可能となる。また、本質問票を用いると、症状が顕在化し医療機関を受診する前の段階で、患者本人がむくみや痛みなどの変化を評価することができるため、早期発見のためのスクリーニングツールとしても有用であると考えられる。

本研究において作成した質問票は、2008 年度より開始されるコホート研究 06 において、手術直後、術後約 1 年の 2 時点での患者の痛みの評価に用いられる。これにより、術後早い段階での痛みの発現割合や慢性化後の痛みの発現割合、累積罹患率を調べられるとともに、その時点での痛みの有無が他の項目に与える影響についても検討することが可能である。

## E. 結論

本分担研究では、乳がん患者の術後のリンパ浮腫、PMPS、幻乳痛などの慢性痛を患者自身によって把握するための自記式質問票の開発を行った。これらの痛みを早期に発見し、早い段階で緩和ケアを導入するためにも、本研究で開発した質問票は重要であると考えられる。さらに、痛みが慢性痛し、重症化する前に、患者自身で評価することが可能になれば、広く簡便に患者のニーズ把握を行うことが期待できる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 下山直人. がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果. 統合医療 基礎と臨床 (日本統合医療学会, 渥美和彦編), *ゾディアック*, 2007, pp.66-73.
- 2) 下山直人. 緩和治療・痛みへのケア. 別冊暮しの手帖 がん安心読本(暮しの手帖ブックス編集部編). 暮しの手帖社, 2007, pp.76-81.
- 3) 高橋秀徳, 下山直人. II. 緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性 2. 緩和ケアチームで活躍する医師の役割と実際-1)緩和ケア担当医の立場から. *ホスピス緩和ケア白書 2007*((財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会編). (財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 2007, pp.24-7.
- 4) 中山理加, 高橋秀徳, 村上敏史, 服部政治, 下山直人. 癌性疼痛. *臨牀と研究*. 2007;84(6): 57-61.
- 5) 中山理加, 高橋秀徳, 下山直人. QOL 維持のための疼痛管理. *からだの科学*. 2007;253:178-82.

### 2. 学会発表

なし

## G.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

表1 International Society of Lymphologyによるステージ分類

0期	リンパ輸送が障害されているが浮腫が明らかでない潜在性または無症候性の病態
1期	比較的タンパク成分が多い液体の初期貯留であり、四肢を挙げることにより治まる、圧痕がみられることがある
2期	四肢の挙上だけではほとんど組織の膨張が軽快することがなくなり、圧痕が明白となる
2期後期	組織の繊維化を併発するとともに四肢の圧痕がみられなくなる
3期	圧痕がみられないリンパうっ滞性象皮病のほか、アカントーシス、脂肪沈着および症状の過形成など、栄養障害性皮膚変化がみられるようになる

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Lymphology 2003;36(2):84-91.

表2 International Society of Lymphology  
による片側リンパ浮腫の重症度分類

軽度	<20%の増大
中等度	20~40%の増大
重度	>40%の増大

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Lymphology 2003;36(2):84-91.

表3 National Cancer Institute の PDQ® による「分類」

1+	浮腫はほとんど検知できない
2+	皮膚を押すと、わずかなくほみが目で確認できる
3+	深い指圧痕が5~30秒後に正常に戻る
4+	四肢が正常な大きさの1.5~2倍になる

表4 本研究で作成したリンパ浮腫のステージ分類に関する質問項目

<質問文> 手術を受けた側の腕について、次のような状態になったことがありますか(なっていますか)?	
<選択肢>	<対応するステージ>
浮腫やむくみなどの症状はほとんどない	0期
皮膚を押すと、指のあとが残ることがあるが、すぐ元に戻る	1期
皮膚を押すと、指のあとが残り、数十秒してから元に戻る	2期
上記の症状が進行し、皮膚が硬くなって、皮膚を押してもあとが残らなくなっている	2期後期
さらに進行し、皮膚の色が変わったり、象の皮のように硬くなっている	3期

表5 本研究で作成したリンパ浮腫の重症度分類に関する質問項目

<質問文> 手術を受けた側の腕の太さに変化はありましたか? 手術を受けた側の腕とそうでない側の腕の太さを比べることが目安になります。	
<選択肢>	<対応する重症度>
少しだけ太くなった	軽度
やや(1.5倍くらい)太くなった	中等度
かなり(1.5倍以上)太くなった	重度

表6 Harold & Nikolai (1994) によるPMPSの定義

痛みの部位	患側の胸部、脇窩、上腕
痛みの始まり	通常は術後すぐ(例外あり)
痛みの性質	ヒリヒリ、チリチリ、触る、擦れるなどで増強
痛みの間隔	持続的～間欠的
持続期間	術後3ヶ月以上
臨床所見	感覚の低下や消失、アロディニアなどの異常感覚
原因	神経損傷による神経障害性疼痛

Harold M, Nikolai B. Postmastectomy pain syndrome.  
In Classification of Chronic Pain. 1994, IASP Press, Seattle, p142.

表7 本研究により作成したPMPSに関する質問項目

<質問文>

手術を受けた側の胸、わき、上腕に、ひりひりするような痛みやチリチリするような痛みを感じたり、衣服や下着が擦れた時に痛みを感じたりすることがありますか？

<選択肢>

おおいにある, 少しある, ない

<質問文>

手術を受けた側の胸、わき、上腕に、しびれやだるさ、重い感じ、つっぱった感じ、ざわざわする感じ、感覚がないなどの症状がありますか？

<選択肢>

おおいにある, 少しある, ない

表8 本研究により作成した幻乳痛に関する質問項目

幻乳感

<質問文>

乳房全摘出手術を受けた方にうかがいます。  
手術を受けた側の胸に、切除した乳房がまだあるような感覚があり、その乳房に痛みを伴わない不快感(ちくちくする感じや、針で刺すような感じ、圧迫感、何かが触れているような感覚、温かさや冷たさなどの症状)がありますか？

<選択肢>

おおいにある, 少しある, ない

幻乳痛

<質問文>

乳房全摘出手術を受けた方にうかがいます。  
手術を受けた側の胸に、切除した乳房がまだあるような感覚があり、その乳房に痛みを感じるがありますか？

<選択肢>

おおいにある, 少しある, ない

表9 本研究により作成した筋肉性の痛みに関する質問項目

<質問文>

手術を受けた側の腕や肩を手術前と同じように動かせますか？

<選択肢>

おおいにある, 少しある, ない

<質問文>

腕や肩を動かすときに、手術した側の胸やわき、腕、背中、肩、首などにひきつれるような痛みや、つっぱるような痛み、だるいような痛みはありますか？

<選択肢>

おおいにある, 少しある, ない

### Ⅲ. 付録



## 付録 1

### 乳がん患者の多目的コホート研究 05 実施計画書

## 乳がん患者の多目的コホート研究 05

Breast cancer cohort study in Japan with N-SAS BC05

### 実施計画書

研究代表者

山本 精一郎

国立がんセンター がん対策情報センター がん情報・統計部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511（内線 3373）

FAX：03-3547-8577

E-mail：siyamamo@ncc.go.jp

研究事務局

山本 精一郎、溝田 友里

国立がんセンター がん対策情報センター がん情報・統計部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511（内線 3373）

FAX：03-3547-8577

ドラフト：	2006年 10月 24日
独立モニタリング委員会承認：	2007年 7月 27日
第1.0版：	2007年 8月 8日
第1.1版：	2007年 8月 24日
第1.2版：	2007年 9月 9日

## 0. 概要

### 0.1 研究デザイン

N-SAS BC05（閉経後乳がんの術後内分泌療法 5 年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール 5 年延長のランダム化比較試験）に登録される乳がん患者 2500 人を対象に、生活習慣（食事・肥満・運動）や相補代替療法を含む支持療法、ストレスやうつなどがその後の予後（再発や QOL など）に与える影響を調べる前向き観察コホート研究を行う。

### 0.2 目的

本研究では以下の項目の予後（無病生存期間、生存期間、QOL など）への影響を評価することを目的とする。

- 1) 食事・運動をはじめとした生活習慣
- 2) ビタミン剤を中心としたサプリメントや健康補助食品、鍼、灸、ヨガなどの健康法を含む相補代替療法の利用頻度
- 3) ストレス、うつ、psychological well-being、コーピングなど心理社会的要因
- 4) 緩和ケアなどの支持療法

あわせて、乳がん患者を支援するための情報として、対象者の情報ニーズ・支援ニーズも調査することとする。

#### 主要評価項目

無病生存期間（Disease-free survival, DFS）

#### 副次的評価項目

生存期間（Overall Survival, OS）

HRQOL（Health-related QOL）

### 0.3 対象

N-SAS BC05（閉経後乳がんの術後内分泌療法 5 年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール 5 年延長のランダム化比較試験）に参加する患者

### 0.4 調査方法

N-SAS BC05 登録時に無記名自記式質問票を配布し、返送してもらう。質問票は妥当性を検証された項目群を含む 30 ページ程度のものである。

質問項目は生活習慣、相補代替療法の利用、ストレス、うつ、QOL、psychological well-being、情報・支援ニーズなど。

## 0.5 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床試験の情報（治療、臨床情報、予後に関する情報など）とリンクさせることによって、質問票項目とその後の予後との関連を調べる。

## 0.6 予定登録数と調査期間

N-SAS BC05 に準じる。

予定登録数：2500 人

登録期間：（最初の被験者登録から）2 年

研究期間：7 年

予定追跡期間：5 年（最長 7 年）

## 0.7 問い合わせ先

研究全般について：研究事務局

山本 精一郎、溝田 友里

国立がんセンター がん対策情報センター がん情報・統計部

〒104-0045 中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511（内線 3373）

FAX：03-3547-8577

登録等担当医師からの問い合わせ：CSPOR・疫学データセンター

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）内

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 5 階

電話：03-3254-8029

FAX：03-5298-8536

対象者からの問い合わせ：コールセンター コホート 05 担当

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）内

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 御茶ノ水小柳出ビル 5 階

電話：0120-717-411, 0120-711-595

## 目次

0. 概要	2
0.1 研究デザイン	2
0.2 目的	2
0.3 対象	2
0.4 調査方法	2
0.5 解析方法	3
0.6 予定登録数と調査期間	3
0.7 問い合わせ先	3
目次	4
1. 目的	6
1.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	6
1.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	6
2. 背景	7
2.1 乳がん患者における疫学研究	7
2.2 コホート研究設定の根拠	9
2.3 研究参加者に予想される利益と不利益の要約	10
2.4 本研究の意義	10
2.5 N-SAS BC	11
3. 本研究で用いる規準と定義	12
4. 対象者選択規準、除外規準	12
4.1 選択規準	12
4.2 除外規準	13
5. 登録	14
5.1 登録手順	14
6. 研究計画	15
6.1 調査内容	15
6.2 調査方法	15
6.3 調査スケジュール	15
7. 調査項目	16
7.1. 生活習慣や代替療法に関する質問票	16
7.2 治療、臨床情報、予後に関する情報	17
7.3 HRQOL に関する情報	18
7.4 その他の情報	18
8. エンドポイントの定義	19
8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	19
8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	19

9. 統計的事項.....	21
9.1 主たる解析と判断基準.....	21
9.2 サンプルサイズ設計.....	21
9.3 データの解析.....	21
10. 倫理的事項.....	22
10.1 患者の保護.....	22
10.2 インフォームド・コンセント.....	22
10.3 プライバシーの保護と患者識別.....	23
10.4 プロトコールの遵守.....	24
10.5 施設の倫理審査委員会（Institutional Review Board: IRB）の承認.....	24
11. 記録等の保管.....	24
12. 利益相反（conflict of interest）と研究資金源.....	24
13. 研究組織.....	25
13.1 乳がん患者の多目的コホート研究実行委員会.....	25
13.2 N-SAS BC05 実行委員会.....	26
13.3 運営委員会.....	26
13.4 諮問委員会.....	27
13.5 臨床試験小委員会.....	27
13.6 疫学研究小委員会.....	28
13.7 教育研修小委員会.....	29
13.8 広報小委員会.....	29
13.9 独立モニタリング委員会（臨床試験プロトコル審査委員会）.....	30
13.10 データマネジメント委員会.....	30
13.11 CSPOR・疫学データセンター.....	31
13.12 がん臨床研究支援事業事務局.....	31
14. 研究計画の中止・改訂.....	32
14.1 プロトコールの内容変更について.....	32
15. 参加医療機関一覧.....	32
16. プロトコール作成者.....	33
17. 問い合わせ先.....	33
17.1 研究事務局（研究全般）.....	33
17.2 CSPOR・疫学データセンター（登録等担当医師からの問い合わせ）.....	33
17.3 コールセンター コホート 05 担当（対象者からの問い合わせ）.....	33
18. 研究成果の発表.....	33
19. 参考文献.....	34
Appendix A. 生活習慣や代替療法に関する質問票（対象者登録票を含む）	
Appendix B. 登録票受領確認書	
Appendix C. 同意説明文書	

## 1. 目的

本研究では以下の項目の予後（無病生存期間、生存期間、QOL など）への影響を評価することを目的とする。

- 1) 食事・運動をはじめとした生活習慣
- 2) ビタミン剤を中心としたサプリメントや健康補助食品、ヨガや鍼などの健康法を含む相補代替療法の利用頻度
- 3) ストレス、うつ、psychological well-being、コーピングなど心理社会的要因
- 4) 緩和ケアなどの支持療法

あわせて、乳がん患者を支援するための情報として、対象者の情報ニーズ・支援ニーズも調査することとする。

### 1.1 主要評価項目（Primary endpoint）

無病生存期間（Disease-free survival, DFS）

### 1.2 副次的評価項目（Secondary endpoint）

生存期間（Overall Survival, OS）

HRQOL（Health-related QOL）

## 2. 背景

### 2.1 乳がん患者における疫学研究

乳がんは我が国で近年増加している疾病であるが、発症した患者の5年生存割合は約80%であり<sup>1)</sup>、他のがんに比べると比較的患者の予後は良いとされる。そのため、乳がんを経験した多くのがん生存者(cancer survivor)が存在し、今後ますます増えていくことが予想される。乳がんの再発予防には、化学療法やホルモン療法が有効であるが、患者の立場からは、それに加えて、日常的な生活の中においても再発を防ぐ努力をしたいという思いが強い。

欧米では乳がん患者における食事や肥満の再発への影響を評価する臨床試験やコホート研究が計画され実施されている<sup>2-5)</sup>ものの、数も少なく、十分なエビデンスは得られていない。また、わが国においては、乳がん患者を対象とした大規模な疫学研究はほとんど存在していない。しかし、日本人などのアジア系民族の乳がん患者は欧米諸国の乳がん患者よりも予後が良いという結果<sup>6)</sup>などから、遺伝的要因や生活要因などが乳がん患者の予後に強く影響することが示唆されており、欧米諸国の研究結果をそのまま日本人に適用することはできないと考えられる。そのため、生活習慣と乳がん再発の関連に対する日本人におけるエビデンスが必要であると考えられる。

#### 2.1.1 食事習慣

乳がんの発症には、さまざまな生活習慣、例えば低脂肪食や肥満防止、運動などとの関連が多くの研究によって示されている<sup>7)</sup>。その中でも大豆製品摂取はその中に含まれる植物エストロゲンであるイソフラボンの抗エストロゲン作用により、乳がん予防に関連するということが、*in vitro*、*in vivo*、およびヒトに対する疫学研究において実証されつつある<sup>8)</sup>。

それに対し、乳がん患者におけるがんの再発と生活習慣の関連に関しては、それほど多くの研究がなされていない。先に例を挙げた大豆イソフラボンの乳がん患者に対する影響については、その抗エストロゲン作用から再発抑制を示す報告<sup>9-14)</sup>がある一方、エストロゲン作用のために腫瘍促進を増強するという報告<sup>15-26)</sup>もあり、いくつかの学会などでは乳がん患者の大豆やイソフラボンサプリメントの摂取に警告を発している<sup>27-30)</sup>。しかし、これらはほとんどすべて *in vitro* や *in vivo* の実験におけるエビデンスのみであり、ヒトに対しての効果が調べられたものはほとんどない<sup>31)</sup>。日本を含むアジアでは大豆食品は日常的に多く摂取されており、医師の食事制限や生活習慣指導の観点からも、大豆などの食品摂取を始めとする生活習慣と乳がん再発の関連に対するヒトにおけるエビデンスが必要と考えられる。

本研究のパイロット研究として、国立がんセンターに通う乳がん患者約120人に対し、食事摂取頻度と乳がんになってからの食事の変化について尋ねたところ、多くの



患者が、肉類を減らし、緑黄色野菜・果物・大豆製品を多く摂るようになったと回答した。このように、食生活の予後への影響に関するエビデンスが少ないにも関わらず、患者は食事習慣に変容を起こしており、このことから、乳がん患者に対し、エビデンスに基づいた食事習慣に関する情報を発信することは重要と考えられる。

### 2.1.2 肥満と運動

乳がん患者において、化学療法などによる体重の増加や肥満がみられることが報告されており<sup>32-35)</sup>、乳がん患者の体重増加や肥満は、再発や心疾患のリスクであるという議論も多い<sup>36)</sup>。3385人の乳がん患者を対象とした前向きのコホート研究では、BMI30以上と定義された肥満患者は肥満のない患者と比べて、乳がんの再発には差が見られなかったが、全生存期間については肥満患者のほうが短かったことが報告されている<sup>37)</sup>。また、乳がん患者における肥満と、心疾患のリスクとされる高血圧・高脂血症との関連も報告されている<sup>36)</sup>。

運動は、健常者に対し肥満を抑制するとともに、がんや循環器疾患を予防する因子として期待されている。乳がん患者においても、身体活動量と肥満の関連が検討され、患者に身体活動量の低下がみられること、および身体活動量と肥満との関連が明らかにされた<sup>3)</sup>。

運動は介入や医師による指導など対策が行える要因であることから、運動と乳がん予後との関連に関する更なる研究が期待される。しかし、運動や肥満と乳がん予後の前向き疫学研究は計画、実施されているものの、数は少なく、また全て欧米のものである。日本人と欧米人では肥満の程度などに差がみられることから、欧米の結果をそのまま用いることはできないと考えられるため、日本における研究が必要である。

### 2.1.3 相補代替療法

乳がんを含む多くのがん患者が利用しているのが、さまざまな健康補助食品をはじめとする相補代替療法 (complimentary and alternative medicine ; 以下代替療法) である。代替療法とは、健康保険による診療行為の中で行われている治療以外の飲み薬、貼り薬、塗り薬等の使用や、鍼、灸、ヨガ等の健康法などを指す。Hyodoら<sup>38)</sup>は、がん患者を対象とし、代替療法利用に関する自記式質問票を用いた調査を実施した。この研究の対象者には、乳がん患者532人も含まれており、そのうち51%が何らかの代替療法を使用したことがあると回答している。先に述べたパイロット研究でも、乳がん患者125人のうち49%が代替療法を利用した経験を有し、うち3割以上の回答者が1カ月あたり1万円~5万円、1割の回答者が5万円以上の費用をかけていたことが明らかになり、代替療法への関心の高さがうかがわれた。

このように、多くの患者が代替療法を利用しているにも関わらず、代替療法を使用

することが乳がん患者の予後の改善に有効であるかどうかに関しての十分なエビデンスは得られていない<sup>39)</sup>。安全性という点においても、動物実験による評価をもとに行われており、ヒトにおける科学的な評価はほとんど行われていない。さらに、治療との交互作用により悪影響をもたらす可能性や副作用などの問題も考えられ、信頼できるエビデンスに基づいた有効性の検討と情報の発信が求められる。

#### 2.1.4 心理社会的要因

乳がん患者における心理社会的な問題として、抑うつ傾向や hopeless、回避・逃避的なコーピングスタイル、社会経済的な変化等に伴うストレスなどが多くの研究によって示されている<sup>40, 41)</sup>。数は少ないながらも、これらの抑うつや hopeless、回避・逃避型や問題焦点型などのコーピングスタイル、ストレスフルライフイベントと、乳がん患者の予後との関連が検討されてきた。これらの研究により、hopeless や回避・逃避型コーピングスタイル、ストレスフルライフイベントと、再発などの予後との関連が認められたという結果が示される一方、関連がないという結果も示されており、一貫した結果は得られていない<sup>42-45)</sup>。これまで行われてきた研究には方法論的に問題があるものが多いため、十分なエビデンスが得られておらず、医療の場において患者の心理社会的な問題への対応はほとんど行われてこなかった。しかし、長期におよぶ闘病を余儀なくされる乳がん患者においては、医学的な治療だけでなく、心理社会的な側面への支援も含む QOL 向上を目指したケアが望まれる。そのような支援への示唆を得るためには、エビデンスに基づいた、心理社会的要因と予後との関連の検討が必要であると考えられる。

#### 2.1.5 緩和ケア

がん治療の早期から、痛みなどに対する治療として緩和ケアの導入の必要性が主張されている。緩和ケアは痛みなどが発生した時点での患者の苦痛を取り除くことに効果があるのはもちろんであるが、QOL を含む長期的な予後を改善する可能性もある。しかしながら、本邦において緩和ケアの長期影響を前向き研究として調べられた報告はほとんどない。現在、緩和ケアが乳がんの治療においてどのくらい普及しているかについて系統的に調べるとともに、その長期影響を調べることは意義があると考えられる。

## 2.2 コホート研究設定の根拠

がん患者における生活習慣や代替療法の利用などが予後に与える影響についてのエビデンスがほとんどないことは、がん患者に関する研究が、新しい治療方法の開発に偏重してきたことによると考えられる。これは相対的に見て、新しい治療法に比べ、

生活習慣や代替療法などの患者の予後への影響がそれほど大きくないと考えられるからであろう。新しい治療方法の開発ががん患者にとって最も重要なことは論を待たないが、治療法の改善によってがん生存者が増え、それでもがんを完全に治せない現在において、患者のために、また医療者のために、生活習慣など患者自身による改善の取り組みが可能な要因の予後への影響の有無を調べることは、大きな意味のあることであると考えられる。

ある要因の乳がんの予後への効果を調べる研究では、介入研究によって行うことがもっとも科学的なエビデンスレベルの高い方法である。しかし、生活習慣の一つ一つに介入研究を行うことは現実問題として不可能である。また、ほぼ影響がないと思われるもの、さらに悪い影響を持つ可能性があるものについては介入研究を行うことは非倫理的である。従って、これらの影響を調べるための最善の方法は、患者を対象とした大規模前向き観察研究といえる。

### 2.3 研究参加者に予想される利益と不利益の要約

本研究では、参加者に質問票への記入を依頼するため、それが参加者にとって負担となる可能性がある。しかし、本研究の実施可能性を評価するために行ったパイロット研究では、乳がん患者 125 人のうち、全食事項目の 20%以上欠測であった回答者は 12%となっており、多くの患者において、質問票への記入は負担を考慮しても十分可能であることが示唆された。また、回答者に対しては、謝礼（1000 円）を支払うとともに、各自の食生活に関して分析した結果の返却を行うため、食生活の改善への情報提供として、研究参加者の利益になる可能性がある。

### 2.4 本研究の意義

本研究は、乳がん患者に対する治療評価の一連の臨床試験と協力して行うことによって、日本全国の乳がん患者を対象とした、生活習慣や代替療法などと乳がん患者の予後との関連を調べるコホート研究の一部である。これらの要因の乳がん再発への影響を調べることを目的として行われた大規模コホート研究は少なく、国内では初である。このコホート研究を行うことにより、生活習慣や代替療法などが患者の予後（再発、生存、QOL などを含む）に与える影響に関して、観察研究によるエビデンスを作ることができ、患者自らの生活習慣や代替療法への取り組みや、医師による生活習慣指導に関しての情報提供が可能になると考えられる。さらに、大きな影響を与える可能性がある要因が抽出できれば、より詳細に研究を行うことによって、科学的に有益な情報につながることも予想される。

## 2.5 N-SAS BC

National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (N-SAS BC) は、1993 年度に発足した厚生省（現厚生労働省）委託研究事業「薬剤疫学的手法検討事業」のうち、「抗がん剤市販後研究班」に所属する「乳がん術後補助療法研究委員会」の英語名称およびその略称である。1996 年より、実施主体が財団法人パブリックヘルスリサーチセンター がん臨床研究支援事業（Comprehensive Support Project for Oncology Research：以下 CSPOR）となり、すでに 4 つの試験が実施されている。本研究は、現在計画中の試験である「N-SAS BC05（閉経後乳がんの術後内分泌療法 5 年終了患者に対する治療終了とアナストロゾール 5 年延長のランダム化比較試験）」の付随研究と位置付けられる。

本研究は、N-SAS BC05 との協力に加えて、今後開始される CSPOR の臨床試験、並びに現在 CSPOR によって行われている臨床試験との協力も企画しており、全体として様々な時期の乳がん患者に対して、その生活習慣や代替療法利用、心理社会的要因などが再発、生存、QOL などといった予後に与える影響を調べる一連の研究となる。