

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たと考えられる。

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、リンパ浮腫に対する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、本邦においてリンパ浮腫の予防や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。

昨年度までに、International Society of Lymphology や National Cancer Institute の PDQ®、先行研究などを参考に質問票を開発した。今年度は、昨年度作成した質問票の妥当性を検証するための妥当性研究を開始する。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

リンパ浮腫の診断規準に準じた自記式質問票による患者の自己診断(ステージ分類と重症度分類)の妥当性の検証を行うことを第一の目的とする。ステージ分類については、専門医師の視診および触診による評価と患者の自己診断を比較を行い、重症度分類については、両側上肢体積の測定と比較し、評価を行う。

また、リンパ浮腫の発症および悪化に関連する要因の検討を行う。さらに、複数の評価方法を用いたリンパ浮腫の評価や複数の評価者による評価の比較を行い、その妥当性の検討も行う。

2) 対象

関東および関西の 5 施設の乳腺外来に通院する 20 歳以上の女性乳がん患者 300 人を対象とする。

3) 調査項目

自記式質問票により収集する調査項目は以下のとおりである。

(1) リンパ浮腫のステージ分類

手術を受けた側の腕について、浮腫やむくみの有無、皮膚の状態などを 5 段階で尋ねる。

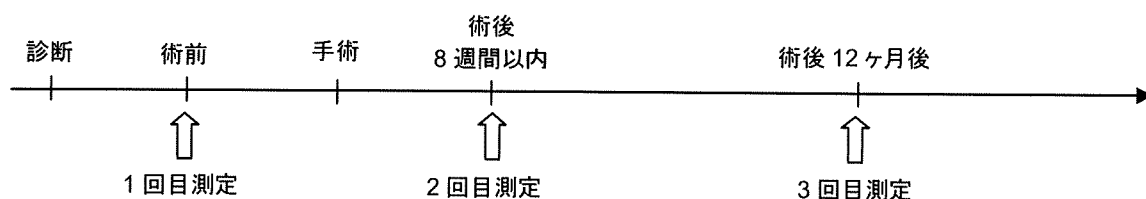


図 1 測定の時期

(2)リンパ浮腫の重症度分類

手術を受けた側の腕の太さの変化について、4段階で尋ねる。

(3)リンパ浮腫の日常生活への影響

家事や仕事、日常生活動作に対するリンパ浮腫による痛みや腫れの影響を明らかにするため、それぞれの困難度について尋ねる。また、QOL についても尋ねる。

(4)リンパ浮腫の発症および悪化に関連する要因

リンパ浮腫の発症や悪化に関連すると考えられる、日常生活における腕を使う動作の頻度について尋ねる。また、リンパ浮腫の予防行動についても尋ねる。

4)測定項目

医療者および患者本人による測定項目は以下のとおりである。

- A. リンパ浮腫専門医師・看護師による視診および触診
- B. 専門ではない看護師による視診および触診
- C. 両側上肢体積の測定
- D. リンパ浮腫専門医師・看護師による両側上肢周り(4箇所)の計測
- E. 専門ではない看護師による両側上肢周り(4箇所)の計測
- F. 患者本人による両側上肢周り(4箇所)の計測

5)Endpoint

(1)Primary endpoint

リンパ浮腫のステージ分類については、専門医師の視診および触診による評価を gold standard とし、「浮腫の有無」について、自記式質問票による患者の評価の gold standard に対する感度(sensitivity)および特異度(specificity)を primary endpoint とする。

重症度分類については、患側上肢体積の測定による評価を gold standard とし、「変化の有無」について、自記式質問票による患者の評価と gold standard との感度、特異度を primary endpoint とする。

質問票の信頼性についても、「浮腫の有無」および「変化の有無」に関して、評価者内信頼性を primary

endpoint とする。

(2)Secondary endpoints

ステージ分類および重症度分類は、自記式質問票による患者の評価と上記 gold standard との一致割合を secondary endpoint とする。

6)研究期間

登録期間は最初の対象者登録から2年、追跡期間は最後の対象者登録から2年とし、研究期間は4年とする。

7)解析方法

自記式質問票による患者の評価と上記 gold standard を用いて、感度および特異度を評価する。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。また研究代表者の所属する国立がんセンターおよび、研究に参加するすべての医療施設において、倫理審査委員会の審査により研究実施の承認が得られた場合のみ、対象者の登録を行う。

プロトコールには対象者の安全やプライバシーの保護、十分な説明に基づく自由意志による同意の取得を必須と定めている。

C. 研究結果

今年度は、研究計画書および質問票を完成させた(付録3)。また、研究代表者が所属する国立がんセンターおよび参加が予定されていた5施設(ナグモクリニック、千葉大学医学部附属病院、大阪市立総合医療センター、大阪府立成人病センター、東京大学医学部附属病院)すべてに関して、倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認が得られた。

参加施設との打ち合わせを重ね調査実施マニュアルを作成し、2009年10月より対象者の登録が開始された。2010年3月末までに、43人の対象者から研究参加の同意を得て、データの収集が開始されている。

D. 考察

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の開発を行っている。

今年度は、研究計画を完成させ、研究に参加する5施設すべての倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認が得られた。2009年10月より対象者の登録が開始された。2010年3月末までに、43人の対象者のデータの収集が開始されている。

妥当性が検証されれば、本質問票を用いて、術後のリンパ浮腫の症状を把握することが可能となる。また、本質問票を用いて自己診断を行うことで、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、今後一連の「乳がん患者の多目的コホート研究」で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となる。

E. 結論

本分担研究では、乳がん患者の術後の主たる慢性痛であるリンパ浮腫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ており、対象者の登録が進められている。本研究で作成した質問票の妥当性が検証されれば、今後の乳がん患者の多目的コホート研究や、日常診療においても活用していくことを予定している。リンパ浮腫を早期に発見し、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

【書籍】

- 1) 南雲吉則、岩瀬哲. 乳癌大百科. 南雲吉則. 乳癌大百科. 主婦の友社. 東京

【雑誌】

- 2) Kondo-Endo K, Nakagawa H, Katsunuma T, Ohashi Y et al. "Development and Validation of a Questionnaire Measuring Quality of Life in Primary Caregivers of Children with Atopic Dermatitis (QPCAD)". *British Journal of Dermatology*. 161. 617-625. 2009.
- 3) 岩瀬哲、北村薫. リンパ浮腫診療における Evidence Based Recommendations. *リンパ学*. in press.
- 4) 黒田佑次郎、岩瀬哲. 乳がん患者の更年期症状と QOL の関係について. *総合病院精神医学*. in press.
- 5) 黒田佑次郎、岩瀬哲. がん告知時に始まる緩和医療. *臨床腫瘍プラクティス*. Vol.5 No.2. 110-112. 2009
- 6) 黒田佑次郎、岩瀬哲. リハビリテーションとサイコオンコロジーの連携について. *Journal of Clinical Rehabilitation*. Vol.18 No.10. 888-894. 2009
- 7) 岩瀬哲、小島博之. 今いちばん新しい がん治療・ケア 実践ガイド. *エキスパートナース*. 7月号. 28-50. 2009
- 8) Kawaguchi T, Iwase S, Kuroda Y. "Chemotherapy with low-dose capecitabine as palliative treatment in a patient with metastatic breast cancer: A case report". *Cases Journal*. in press.

2. 学会発表

- 1) 溝田友里, 安藤正志, 岩崎基, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者の多目的コホート研究 ベースラインデータの集計結果. 第47回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2009.
- 2) 溝田友里, 寺本藍, 岩崎基, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者の多目的コホート研究ベースラ

インデータ:術後 5 年時点における代替療法の使用状況. 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 東京, 2010.

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

Ⅲ. 付録

付録 1

乳がん患者の多目的コホート研究 07 実施計画書



希望の虹プロジェクト



希望の虹プロジェクト

0. 概要 0.1 研究デザイン

「HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法におけるトラスツズマブ単剤と化学療法併用に関するランダム化比較試験（以下 N-SAS BC07 RCT）」への参加に同意した乳がん患者 300 人および附随研究である「HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法における観察研究（以下 N-SAS BC07 観察研究）」への参加に同意した乳がん患者 200～400 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、ストレスやうつ痛みおよび緩和ケア、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や医薬品の利用頻度
- 3) ストレス、うつ、psychological well-being、生きがい、サポート、コーピングなど心理社会的要因
- 4) 痛みおよび緩和ケアなどの支持療法

また、ストレスやうつ、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどについては、登録時、術後治療開始 12 ヶ月経過時の 2 時点において調査し、2 時点での変化や、各時期に応じたニーズの検討も行う。

主要評価項目

無病生存期間 (Disease-free survival, DFS)

副次的評価項目

全生存期間 (Overall Survival, OS)

Health-related QOL (HRQOL)

0.3 対象

臨床試験 N-SAS BC07 RCT への参加に同意した乳がん患者（70 歳以上 81 歳未満）および附随研究である N-SAS BC07 観察研究への参加に同意した乳がん患者（70 歳以上 81 歳未満）のうち、本研究への参加に同意を得られた者。

乳がん患者の多目的コホート研究 07

Breast cancer cohort study in Japan with N-SAS BC07

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、薄田 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

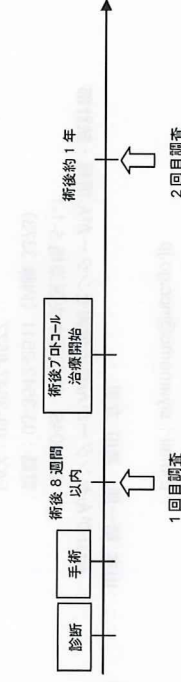
ドラフト： 2009 年 5 月 19 日

独立モニタリング委員会承認： 2009 年 7 月 13 日

第 1.0 版： 2009 年 7 月 19 日

0.4 調査方法

N-SAS BC07 RCT およびN-SAS BC07 観察研究登録時（1回目調査）、術後治療開始1年後（2回目調査）にそれぞれ対象者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「乳がん患者の多目的コホート研究 05」、「乳がん患者の多目的コホート研究 06」で用いたもの（妥当性を検証された項目群を含む10～30ページ程度）をベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え2種類作成する。

主な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、痛み、緩和ケア、情報ニーズ、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 予定登録数と研究期間

N-SAS BC07 RCT およびN-SAS BC07 観察研究に準じる。

予定登録数：N-SAS BC07 RCT 参加者 300 人およびN-SAS BC07 観察研究参加者

200～400 人

登録期間：（最初の対象者登録から）4 年

追跡期間：（最後の対象者登録から）3 年

研究期間：7 年

N-SAS BC07 で上記期間に変更があった場合には、それに従う。

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、薄田 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 07 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	3
0.5 解析方法	3
0.6 予定登録数と研究期間	3
0.7 問い合わせ先	4
1. 目的	8
1.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	8
1.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	8
2. 背景	9
2.1 乳がん患者における疫学研究	9
2.2 コホート研究設定の根拠	12
2.3 研究参加者に予想される利益と不利益の要約	13
2.4 本研究の意義	13
2.5 N-SAS BC	14
3. 本研究で用いる規準と定義	15
4. 対象者選択規準、除外規準	15
5. 登録	17
5.1 登録手順	17
6. 研究計画	18
6.1 調査内容	18
6.2 調査方法	18
6.3 調査スケジュール	19
7. 調査項目	21
7.1 生活習慣や代替療法に関する質問票	21
7.2 治療、臨床情報、予後に関する情報	23
7.3 HRQOL に関する情報	23
7.4 その他の情報	23
7.5 調査時期と調査項目	24
8. エンドポイントの定義	25
8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	25
8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	25

9. 統計的事項	29
9.1 主たる解析と判断基準	29
9.2 予定登録数と研究期間	29
9.3 サンプルサイズ設計	29
9.4 データの解析	29
10. 倫理的事項	30
10.1 患者の保護	30
10.2 インフォームド・コンセント	30
10.3 プライバシーの保護と患者識別	31
10.4 プロトコルの遵守	32
10.5 施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) の承認	32
11. 記録等の保管	32
12. 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	32
13. 研究組織	33
13.1 乳がん患者の多目的コホート研究実行委員会	33
13.2 N-SAS BC07 実行委員会	34
13.3 運営委員会	35
13.4 諮問委員会	35
13.5 臨床試験小委員会	36
13.6 疫学研究小委員会	36
13.7 教育研修小委員会	37
13.8 広報小委員会	38
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)	38
13.10 データマネジメント委員会	38
13.11 CSPOR・疫学データセンター	39
13.12 がん臨床研究支援事業事務局	39
14. 研究計画の中止・改訂	40
14.1 プロトコルの内容変更について	40
15. 参加医療機関一覧	40
16. プロトコル作成者	41
17. 問い合わせ先	41
17.1 研究事務局 (研究全般)	41
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)	41
17.3 コールセンター コホート 07 担当 (対象者からの問い合わせ)	41
18. 研究成果の発表	41
19. 参考文献	42

付表 (Appendix)

- Appendix A. <1回目調査用>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. <2回目調査用>生活習慣や代替療法に関する質問票 (質問票配布連絡票を含む)
- Appendix C. 登録票受領確認書および連絡票受領確認書
- Appendix D. 説明同意文書

目次

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、鍼、灸、ヨガなどの健康法を含む相補代替療法や医薬品の利用頻度
 - 3) ストレス、うつ、psychological well-being、生きている、サポート、コーピングなど心理社会的要因
 - 4) 痛みおよび緩和ケアなどの支持療法
- また、ストレスやうつ、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどについては、登録時、術後治療開始 12 ヶ月経過時の 2 時点において調査し、2 時点での変化や、各時期に応じたニーズの検討も行う。

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)

全生存期間 (Overall Survival, OS)
Health-related QOL (HRQOL)

2. 背景

2.1 乳がん患者における疫学研究

乳がんは日本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¹⁾、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²⁻⁵⁾もの、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⁶⁾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研究によって検討されている⁷⁾。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⁸⁾。

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⁹⁻¹⁴⁾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¹⁵⁻²⁶⁾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²⁷⁻³⁰⁾。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³¹⁾。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、医療者による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。

本研究のバイロット研究として、2006年3～8月に、国立がんセンターに通う乳がん患者約125人に対する調査を実施した。調査において、食事摂取頻度と乳がんになったから

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、患者は食事習慣に姿勢を起しており、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³²⁻³⁵⁾、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³⁶⁾。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³⁷⁾。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³⁸⁾。

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、身体活動量と肥満との関連が明らかにされ、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³⁾。

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 (complementary 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³⁸⁾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2006年のバイロット研究でも、乳がん患者125人のうち約半数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^{40,41)}。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、ストレスフルなライフイベントと、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、ストレスフルなライフイベントと、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⁴²⁻⁴⁵⁾。これまで行われてきた研究には方法的な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、医療現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 高齢者の生きがい

生きる目的や意味に近い概念として、日本では「生きがい」という概念が用いられる。生きがいは人の life を豊かにし、また life を価値あるものにするといわれる⁴⁶⁾。世界一の長寿国となった日本においては、ゴールドプラン 21 で「できる限り多くの高齢者が健康で生きがいを持って社会参加できるよう、活力ある高齢者像を構築すること」が提示された。地域高齢者の生きがい形成に関連する要因として、健康、家族、趣味・生涯学習、友人・地域社会、経済的余裕、社会参加があげられている⁴⁷⁾。また、生きがいは人生を豊かにするというだけでなく、健康との関連においても注目されており、全死亡や循環器疾患、心疾患との関連や、高齢者における抑うつや孤独感などの精神健康との関連が示されている⁴⁸⁻⁵⁴⁾。

このように、高齢者の健康にとって、生きがいは重要な意味をもつと考えられるため、本研究においても、心理社会的要因のなかでも、特に生きがいに着目し、QOL や予後との関連を検討する。

2.1.6 痛みと緩和ケア

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ることが知られている⁵⁵⁾。乳がん手術後のリンパ浮腫や PMPS、幻乳痛については、発症割合や分布などに関する研究が行われているが、リンパ浮腫では 0～56%⁵⁶⁾、PMPS は 13～68%⁵⁵⁾、幻乳痛は 0～53%⁵⁷⁾ 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程や定義、尺度が存在していないため、発症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⁵⁸⁾。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^{55, 59)}、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ももちろん、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られ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は明らかになっていない。そのため、日本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症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。

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、新しい治療法の開発に偏重してきたことよると考えられる。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る。新しい治療法の開発ががん患者にとり最も重要なこととは言えないが、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も、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

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 2006 年に国立がんセンターで実施し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、本研究の対象者は 70 歳以上 81 歳未満と高齢であるため、高齢患者の回答の可否を評価するために、2009 年に岡山大学にて 70 歳以上の乳がん患者を対象に改めてパイロット研究を実施した。このパイロット研究では、16 人中 13 人が、負担はないまたは負担はあるが答えられると回答し、文字の大きさや行間、回答方法などについてもほとんどの回答者が問題なく答えられると回答しており、本研究の実施可能性が示された。回答の欠損値の数についても、先行して行っているコホート研究 05、06 による他の年代（40 歳代～60 歳代）の乳がん患者の回答と比較して特に欠損値の数に大きな違いはなく、これをもって本研究の妥当性が担保されたと考えている。

さらに、回答者に対しては、謝礼（質問票への回答 1 回につき 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を行う複数の臨床試験と協力して行うことにより、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の関連を調べるコホート研究（プロジェクト名：希望の虹プロジェクト）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する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り、科学的に有益な情報につながることも予想される。

また、調査時点における生活習慣だけでなく、診断前の生活習慣と予後との関連を検討

することで、患者本人とともに、一般人口の生活習慣への取り組みについても示唆を得ることができると考えられる。

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「薬剤学的手法検討事業」のうち、「抗がん剤手術後療法研究班」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。

2007 年より開始された「乳がん患者の多目的コホート研究 05」および「乳がん患者の多目的コホート研究 06」は、それぞれ、「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スタゾール 5 年延長ランダム化比較試験）」、「N-SAS BC06（レトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した閉経後乳がん患者に対する術後化学内分泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験）」の附随研究として位置付けられ実施されている。続く本研究は、「乳がん患者の多目的コホート研究 05」、「乳がん患者の多目的コホート研究 06」で培った知識や経験をいかし、「N-SAS BC07 RCT（HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法におけるトラスツマズマブ単剤と化学療法併用に関するランダム化比較試験）および「N-SAS BC07 観察研究（HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法における観察研究）」の附随研究として行う。

本研究は、N-SAS BC05、N-SAS BC06、N-SAS BC07 との協力に加えて、今後開始される CSPOR の臨床試験との協力や国立がんセンター中央病院などの単施設におけるコホート研究も企画しており、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その後の再発、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。

本研究は N-SAS BC07 RCT および N-SAS BC07 観察研究の附随研究である。N-SAS BC07 観察研究は、N-SAS BC07 RCT の適格条件を満たすが、RCT 参加の同意が取得できなかった患者を対象とし、治療や検査等による介入は行わず登録された対象者について通常診療の記録を用いて前向きに調査する観察研究であり、治療方法や研究期間、エンドポイント、研究で用いる基準と定義などは N-SAS BC07 RCT とほぼ同様である。そのため、本実施計画書の本文においては、主に N-SAS BC07 RCT について記載し、両者に違いがある場合のみ、N-SAS BC07 観察研究について示す。

3. 本研究で用いる規準と定義

臨床病期 (stage) 分類、組織学的分類、組織学的分類、Performance Status (PS) の評価、再発の評価は N-SAS BC07 RCT に準じる。詳細は N-SAS BC07 RCT 実施計画書参照。

4. 対象者選択規準、除外規準

N-SAS BC07 RCT または N-SAS BC07 観察研究に登録された患者のうち、本研究の説明同意文書 (Appendix D) により、本研究への参加の同意が得られている患者。N-SAS BC07 RCT の一次登録の選択規準および除外規準を以下に示す。N-SAS BC07 観察研究との違いは、選択規準の同意に関する事項 (N-SAS BC07 RCT の選択規準 9)、N-SAS BC07 観察研究の選択規準 9、10) のみである。

<N-SAS BC07 RCT 実施計画書より抜粋>

4.1.1 選択規準

以下の条件をすべて満たす患者を登録の対象とする。

- 1) 浸潤性乳がんと組織学的に診断され、根治手術がなされた原発性乳がん
- 2) 病期：I (腫瘍径 [pT] ≥ 1 cm)、IIA、IIB、IIIA / MO
- 3) 登録時に 70 歳以上 80 歳以下の女性
- 4) 原発巣の HER2 が陽性；IHC 法にて 3+、または FISH 法にて陽性 (いずれか必須)
- 5) 心機能が標準値内：心エコーまたは MUGA スキャン法で、登録前 4 週以内に測定した左室駆出率 (LVEF) が 55% 以上
- 6) PS：0-1 (ECOG)
- 7) 臓器機能の保持：登録前 4 週以内の臨床検査で以下を満たす
 - ① 白血球数：2,500 mm³ 以上
 - ② 好中球数：1,500 mm³ 以上
 - ③ 血小板数：100,000 mm³ 以上
 - ④ 血清総ビリルビン：基準値上限 (ULN) の 2 倍以下
 - ⑤ ALT (GPT) または AST (GOT)：ULN の 2.5 倍以下
 - ⑥ 血清クレアチニン：ULN の 2 倍以下
 - ⑦ ALP：ULN の 2.5 倍以下
- 8) 乳がんに対する内分泌療法または化学療法の前治療歴がない
- 9) 同意書 (N-SAS BC07 RCT 実施計画書の Appendix A) により、患者本人から試験参加への同意が得られている

4.1.2 除外規準

選択規準を満たしていても、以下のいずれかに該当する患者は登録の対象としない。

- 1) 活動性の重篤がん (同時性重篤がんおよび他臓器浸潤がん)
- 2) 術後病理学的腋窩リンパ節転移の個数が 4 個以上
- 3) 病理組織学的に腋窩リンパ節の評価がなされていない場合
- 4) 乳房温存術で病理組織学的に、断端に明らかながんが存在する場合 (断端の判定は施設基準で行う)
- 5) プロトコル治療に支障をきたすおそれのある薬剤アレルギーの既往
- 6) 以下の心疾患の既往または合併
 - うつ血性心不全、心筋梗塞の既往
 - 治療を要する虚血性心疾患、不整脈、弁膜症の合併
- 7) コントロール不良な高血圧の合併
 - 例：収縮期血圧 > 180 mmHg または拡張期血圧 > 100 mmHg
- 8) コントロール不良な糖尿病の合併
- 9) 日常生活動作 (ADL) の低下などで継続的な通院が困難と予想される場合

10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難な場合

11) その他、本臨床試験の参加を不適切と担当医師が判断した場合

<N-SAS BC07 観察研究実施計画書より抜粋>

4.1.1 選択規準

- 9) 登録前の HRQOL 調査票 (N-SAS BC07 観察研究実施計画書の Appendix C) の提出により、患者本人から研究参加への同意が確認されている
- 10) 以上の N-SAS BC 07 RCT の選格条件を満たし担当医師の説明を行ったにもかかわらず、RCT 参加の同意がなされていない

5. 登録

5.1 登録手順

5.1.1 対象者登録票の送付

各施設の担当医師は、N-SAS BC07 RCT および N-SAS BC07 観察研究の一次登録について適格性を確認の上、登録を行う際に、本研究についても主旨を説明のうえ説明同意書と質問票を手送す。対象者同定のための共通情報として、担当医師は、N-SAS BC07 RCT および N-SAS BC07 観察研究の「症例登録票」に本研究のコホート質問票番号を記入し、本研究の「対象者登録票 (Appendix A の表紙部分)」には N-SAS BC07 RCT または N-SAS BC07 観察研究の被験者識別コードを記入の上、両登録票を CSPOR・疫学データセンターへ FAX 送付する。登録期間は、N-SAS BC07 RCT に準じる（計画では最初の対象者登録から 3 年）。

登録先と受付時間

CSPOR・疫学データセンター

FAX：03-5298-8536

電話：03-3254-8029

受付時間：平日 10 時～17 時（祝祭日、年末年始を除く）

5.1.2 対象者の確認と確認結果の連絡

CSPOR・疫学データセンターでは、「対象者登録票」を確認し、対象者登録票に記載された担当医師宛てに「登録票受領確認書 (Appendix C)」を FAX 送付する。

6. 研究計画

6.1 調査内容

本研究では、N-SAS BC07 RCT または N-SAS BC07 観察研究の参加者に、1 回目調査（登録時）、2 回目調査（N-SAS BC07 術後治療開始 12 ヶ月後）の 2 時点において、それぞれの時期に応じて作成した無記名自記式質問票を配布し、回答してもらう。調査項目は、調査前 1 年間の生活習慣と代替療法利用、現在のストレス、うつ、QOL、psychological well-being、痛みと緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズなどから成る。また、N-SAS BC07 RCT および N-SAS BC07 観察研究により得られた情報も利用する。

6.2 調査方法

1 回目調査時（登録時）に N-SAS BC07 RCT または N-SAS BC07 観察研究への参加に同意し、登録された患者に対し、担当医師は本研究の説明同意文書および質問票を手送す。患者が本研究への参加に同意した場合は、自宅等で質問票に回答し、同封の返信用封筒を用いて CSPOR・疫学データセンターに郵送する。2 回目調査（N-SAS BC07 術後治療開始 12 ヶ月後）については、それぞれの時期に、CSPOR・疫学データセンターより質問票が担当医師に郵送される。担当医師は質問票を患者に手渡し、質問票配布連絡票（2 回目調査の質問票 (Appendix B) 表紙部分）を CSPOR・疫学データセンターに FAX 送付する。患者は、1 回目調査同様、自宅等で質問票に回答し、返信用封筒で CSPOR・疫学データセンターに郵送する。

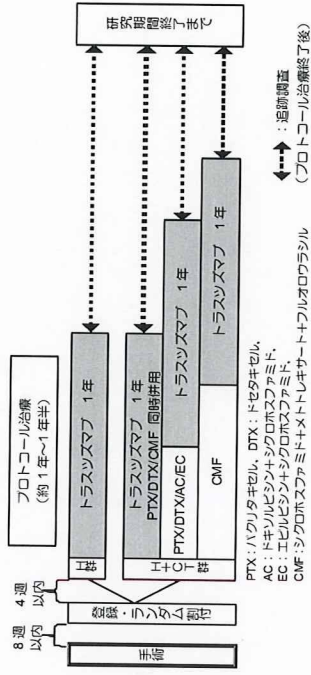


6.3 調査スケジュール

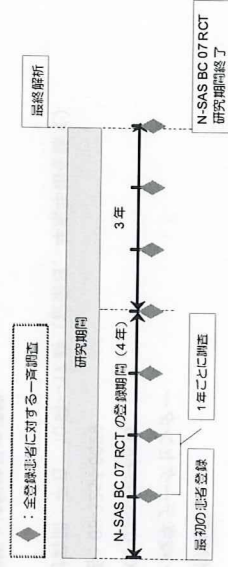
6.3.1 期間の定義

期間の定義は N-SAS BC07 RCT に準じる。N-SAS BC07 RCT および N-SAS BC07 観察研究の期間の定義は以下のとおり。

<N-SAS BC07 RCT 実施計画書より抜粋>



<N-SAS BC07 観察研究実施計画書より抜粋>

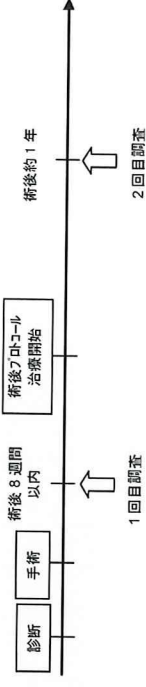


6.3.2 1 回目調査 (登録時)

N-SAS BC07 RCT および N-SAS BC07 観察研究登録時に、いずれかの研究に登録されたすべての患者に、本研究の 1 回目調査の質問票を担当医を通じて手渡し、本研究参加への同意が得られた患者を登録する。

6.3.3 2 回目調査 (術後治療開始 12 カ月後)

術後治療開始 12 カ月後に、本研究の 2 回目の調査を行う。



6.3.5 プロトコール治療中止患者に対する調査

N-SAS BC07 RCT または N-SAS BC07 観察研究において、病勢の進行、合併症の発生や増悪、有害事象などによりプロトコール治療中止となった患者 (PD 群を含む) に対しても、QOL 調査と同様に、患者の協力が得られる限り本研究の調査を行う。また、転院の場合にも可能な限り調査を行う。追跡調査が不可能なためにプロトコール治療中止となった場合は、それ以後の調査は行わない。本研究の調査が中止となる場合には、中止の理由 (病気の悪化、病気以外の理由による患者拒否、など) を調査する。

6.3.6 調査の実施と結果の返却

調査は 2 時点とも、質問票配布後 2 週間をめぐり回答してもらうことを原則とするが、時期がずれてもよいこととする。

登録後、対象者から返送された質問票のデータ固定終了の後すみやかに、食生活に関して分析した結果を担当医師を通じて対象者に返却する。対象者からの質問票の返送が確認できていない場合は、CSPOR・疫学データセンターから担当医師に連絡し、担当医師は対象者の次回受診時に、質問票を再度手渡す。

7. 調査項目

7.1 生活習慣や代替療法に関する質問票

7.1.1 食生活

厚生労働省多目的コホート研究 (Japan Public Health Center-based Prospective Study: 以下 JPHC Study, <http://epi.ncc.go.jp/jphc/>) では、生活習慣における質問票を作成し、多種のがんの罹患に対する生活習慣の影響を検討している。例として、乳がん罹患に対する大豆食品摂取の効果を評価した研究などが挙げられる⁶⁹⁾。この JPHC Study における質問票は既に健康人に対する妥当性研究も行われており⁶⁰⁾、食生活の状況を評価する上で、有用な質問票と考えられるため、この質問票をベースとした質問票を用いる。

・ 診断を受ける前および過去 1 年間の食生活：各食品の摂取頻度と摂取量

・ 飲酒
・ 喫煙

上記に加え、乳がん発症のリスクである植物エストロゲンへの曝露は、思春期前のものが影響するという報告⁶²⁾があるため、思春期以前の食生活についても尋ねる。

7.1.2 代替療法および医薬品の使用

本研究では、Hyodo ら⁴⁷⁾の質問票を参考に、サプリメントなどの健康補助食品および鍼灸、ヨガなどの健康法やその他の代替療法、および医薬品の使用状況について尋ねる。

・ 健康補助食品：過去 1 年間および現在の使用の有無、内容、頻度、費用、利用期間、開始および中止の理由

・ 健康法・その他の代替療法：過去 1 年間および現在の使用の有無、内容、頻度、費用、利用期間、開始および中止の理由

・ 医薬品：習慣的に試用している高脂血症薬などについて、習慣的な使用の有無、内容、使用期間

7.1.3 身体活動

PHC Study によって妥当性・信頼性が検討された過去 1 年の身体活動状況に関する質問に加え、小学生・中学生の頃の身体活動状況についても尋ねる。

・ 過去 1 年間の身体活動状況
・ 小学生・中学生の頃の身体活動状況

7.1.4 心理社会的要因

先行研究によって妥当性・信頼性が検討されている下記の尺度に加え、乳がん特有のストレスフルライフイベントおよび主観的健康状態についても尋ねる。

・ ストレスフルライフイベント
・ ストレス：ストレスに関する評価尺度 (Public Health Research Foundation: PHRF-SCLA⁶²⁾)

・ うつ：抑うつ症状の評価尺度 (CES-D^{63, 64)})
・ psychological well-being：HOPE レベルに関する評価尺度 (Herth Hope Index^{65, 66)})
・ コーピングに関する評価尺度⁶⁷⁾
・ Perceived positive change
・ ソーシャルサポート
・ 生きがい
・ 全般的 QOL

7.1.5 手術後の痛みと緩和ケア

一般的に、患者の慢性痛に関する診断は、医師者による客観的な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、患者による主観的な評価も臨床的に重要であると考えられている^{68, 69)}。そこで本研究では、慢性痛の有無を患者自身による主観的な評価によって行う。質問項目については、十分標準化された診断規準や尺度が存在しないため、National Cancer Institute の PDQ^{69, 72)}を参考に項目を作成した。また、それぞれに関して症状の継続期間や頻度、治療に関しても尋ねる。主観的評価項目の妥当性についても、別途検討を行う。

本研究により、術後の痛みの発現割合、累積罹患率を調べられるとともに、調査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となる。

・ リンパ浮腫
・ PMPS
・ 幻乳痛
・ そのほかの痛み

7.1.6 社会・人口学的因子

・ 身長、体重
・ 小学生・中学生の頃の体格
・ 婚姻状況、同居家族
・ 収入
・ 学歴
・ 就労

7.1.7 生殖要因

・ 初潮・閉経年齢
・ 妊娠・出産経緯 (回数、年齢)
・ ホルモン剤の使用

7.1.8 その他

予後との関連を調べるといふ本研究の目的とは必ずしも一致しないが、本研究を実施する根拠的な理由である。乳がん患者の必要とする情報を提供するという立場から、乳がん罹患後の時期に応じた患者の情報ニーズと支援ニーズ、ならびにそれらの充足状況を調べる。これらは、将来の情報発信並びに患者支援のために利用される。

- ・ 情報ニーズに関する項目
- ・ 支援ニーズに関する項目

7.2 治療、臨床情報、予後に関する情報

対象者の治療、臨床情報、予後に関する情報については、N-SAS BC07にて取得する情報を利用する。主な項目は以下のとおり。

- ・ 基本情報：生年月日など
- ・ 臨床所見：病期、部位など
- ・ 生後要因：結婚歴、出産回数、重複癌、両側乳癌
- ・ 治療：術前治療、手術、薬物療法、放射線療法

7.3 HRQOLに関する情報

がん治療によって得られるトータルベネフィットを評価するという観点から、HRQOL (Health-related QOL) を中心とした患者報告アウトカムの評価は生存期間の評価と並んで極めて重要である。生存期間が量的側面の評価であるのに対し、HRQOL は質的側面の評価であるといえる。N-SAS BC07 においても、治療とHRQOLとの関連を評価する予定である。本研究は、N-SAS BC07 で得られた HRQOL (高齢者総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment: 以下 CGA) を含む) に関するデータを扱い、生活習慣や代替療法の利用などが HRQOL に与える影響についても検討を行う。

7.4 その他の情報

上記に挙げた以外にN-SAS BC07で収集される情報についても生活習慣や代替療法利用などとの関連を検討する。その他の項目には、対象者の基本属性、医療費などが含まれる。

7.5 調査時期と調査項目

7.5.1 2時点で共通の調査項目

上記調査項目のうち、ストレス、うつ、psychological well-being、perceived positive change、コーピング、ソーシャルサポート、生きがい、全般的 QOL、情報ニーズ、支援ニーズについては、1 回目調査から 2 回目調査までの各時点で把握し、予後との関連だけでなく、2 時点における変化の検討も行う。

7.5.2 1 回目調査

診断前について、食生活、運動、飲酒、喫煙など生活習慣、代替療法の利用を尋ねる。また、小学生・中学生の頃の食生活、運動についても尋ねる。現在については、身長、体重、家族構成、収入、就労、血液型、妊娠・出産経験、ホルモン剤などの使用などの基本情報を尋ねる。

7.5.3 2 回目調査

過去 1 年間 (術後約 1 年) の食生活・運動など生活習慣、代替療法の利用について尋ねる。現在 (調査時) については、痛みと緩和ケアについて尋ねる。また、食生活や運動習慣については、変化の有無とその時期についても尋ねる。

8. エンドポイントの定義

8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

8.1.1 無病生存期間 (Disease-free survival, DFS)

N-SAS BC07 RCT に準じる。N-SAS BC07 RCT における定義、イベント、打ち切りについては以下のとおり。

<N-SAS BC07 RCT 実施計画書より抜粋>

11.1 Primary endpoint (主要評価項目)

無病生存期間 (Disease-Free Survival; DFS)

(1) 定義

登録日を起算日とし、最初のイベントがおきた日までの期間

(2) イベント

以下のうちいずれかが発生したものをイベントと定義する。

- 1) 温存乳房再発、局所 (患側胸壁) 再発、所属リンパ節再発、遠隔臓器転移の診断 (3, 4)
- 2) 異時性乳がん、二次がん (皮膚基底細胞がん・有棘細胞がん、子宮の上皮内がんを除く) の診断
- 3) 全ての死亡 (原因を問わない)
- (3) 打ち切り
- 1) 上記イベントがないことを確認した最終日
- 2) 生存患者では最終生存確認日

8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

8.2.1 全生存期間 (Overall survival, OS)

N-SAS BC07 RCT に準じる。N-SAS BC07 RCT における定義、イベント、打ち切りについては以下のとおり。

<N-SAS BC07 RCT 実施計画書より抜粋>

11.2 Secondary endpoint (副次評価項目)

11.2.1 全生存期間 (Overall Survival; OS)

(1) 定義

登録日を起算日とし、原因を問わず死亡した日までの期間

(2) イベント

すべての死亡 (原因を問わない)

(3) 打ち切り

- 1) 生存患者では最終生存確認日
- 2) 追跡不能患者では追跡不能となる以前で生存確認された最終日

8.2.2 HRQOL

N-SAS BC07 の副次的評価項目のひとつである。患者の主観による HRQOL (CGA を含む) を用いる。詳細は N-SAS BC07 RCT に準じる。N-SAS BC07 RCT における尺度、調査スケジュール、調査方法、被験者数は以下のとおり。

<N-SAS BC07 RCT 実施計画書より抜粋、一部加筆>

10.1.2 尺度 (調査票)

HRQOL と高齢者総合的機能の評価尺度として、以下の調査票を用いる (N-SAS BC07 RCT 実施計画書の Appendix C)。

- (1) FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) [30]: がん臨床試験で一般的に用いられる HRQOL 尺度、日本語版 (27 項目) (日本語のみ 29 項目版もあるが、オリジナルと同じ 27 項目版を用いる)
- (2) HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [31]: 不安、抑うつの評価尺度 (14 項目)
- (3) EQ-5D (EuroQol 5 Dimension) [32-34]: 選好に基づく尺度として、医療経済評価における効用値測定に用いる (5 項目法のみ、VAS は除く)
- (4) PNQ (Patient Neurotoxicity Questionnaire) [35-37]: 化学療法による末梢神経毒性の患者評価尺度 (2 項目)
- (5) 老研式活動能力指標 [38]: IADL の測定、手段的自立 5 項目、知的能動性 4 項目、社会的役割 4 項目 (合計 13 項目)
- (6) MMSE (Mini-Mental State Examination) [39]: 認知機能評価 (11 項目)
- (7) PGC (Philadelphia Geriatric Center) モラールスケール [40]: 主観的幸福感の評価 (17 項目)
- (8) その他、社会的活動性やボランティア活動に関する調査 (2 項目)

10.1.3 調査スケジュールと許容期間

各調査票による調査時期は以下とする。

尺度	登録時 (同意取得～登録票 FAX 送信前)	プロトコール 治療開始 2ヶ月後 ²⁾	プロトコール 治療開始 1年後 ²⁾	プロトコール 治療開始 3年後 ²⁾
FACT-G	○●*	○	○	○●
HADS	○●	○	○	○●
EQ-5D	○●	○	○	○●
PNQ	○●	○	○	○●
老研式活動能力指標	○●	○	○	○●
MMSE ⁴⁾	○●	○	○	○●
PGC モラールスケール	○●	○	○	○●
社会的活動性の調査	○●	○	○	○●

注 1) ○は N-SAS BC07 RCT、●は N-SAS BC 観察研究

注 2) N-SAS BC07 観察研究はプロトコール治療開始 2ヶ月後および 1年後には実施しない

注 3) N-SAS BC07 観察研究で無治療の場合は、登録から 3年後とする

注 4) MMSE: 認知機能調査は施設を限定して行う。

** N-SAS BC07 観察研究はプロトコール治療開始 2ヶ月後および 1年後には実施しない

登録時はベースラインとしての意義がある。登録後のQOL 群間比較と経時的変化を捉えるためプロトコル治療開始 2 ヶ月後、1 年後、3 年後に調査する。ただし、MMSE による認知機能の調査は、施設を限定して行う。

各調査の許容期間は以下の通りとする。

- (1)登録時：登録票 FAX 送信前 2 週
- (2)プロトコル治療開始 2 ヶ月後：前後 2 週
- (3)プロトコル治療開始 1 年後、3 年後：前後 2 ヶ月

10.1.4 調査方法

登録時の調査

登録時の QOL、高齢者総合的機能評価は、患者の同意取得～登録票 FAX 送信前に院内で実施する。外来にて調査を行う場合は、診察前に診察室とは別の静かな部屋で記入してもらおうのが望ましい。

*なお、QOL の実践的な調査方法に関しては CSPOR で作成された「CRC のための QOL 調査ガイド」が web (http://www.csp.or.jp/cspor/seminar/text/12/12crc_shimozumaQOL.pdf)にて閲覧可能なので参照のこと。

《手順》

担当医師は、予め郵送により調査票を入手する。担当医師は HRQOL の調査対象患者へ調査票を配布して各時点での記入および提出を依頼する。調査票の提出は、担当医師が定められた時期に調査票を回収しデータセンターに郵送する。対象患者がデータセンターに直接郵送により提出してもよいが、その場合は担当医師が提出状況を確認する。患者の病状の悪化等により患者本人が調査票に記入できない場合は、CRC 等や家族を含む第三者が調査票を読み上げて調査票に記入することも可とする。ただし、この場合はその旨を調査票に記載する。第三者が調査票を行う際の注意点や、記入漏れなどに関する対応については、N-SAS BC07 RCT 実施計画書の Appendix C を参照する。

(1)プロトコル治療開始以降の調査

プロトコル治療開始以降の調査票は、登録後に予めデータセンターより郵送される。各調査時期は、データセンターより FAX にて施設に通知される。以下、手順は登録時と同様。

(2)プロトコル治療中止患者に対する HRQOL、CGA 調査

再発、合併症の発生や増悪、有害事象などによりプロトコル治療中止となった場合には、患者の協力が得られる限り QOL 調査を行う。転院の場合にも、可能な限り HRQOL、CGA 調査を行う。追跡調査が不可能なためにプロトコル治療中止となった場合は、それ以後の HRQOL、CGA 調査は行わない。HRQOL、CGA 調査が中止となった場合には、中止の理由（病気の悪化、病気の理由以外の理由による患者拒否など）を必ず調査し、結果をデータセンターに報告する。

抜粋部分文献

30. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al.: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11:570-9.
31. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70.
32. Brooks R. EuroQoL: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37:53-72.

33. 日本語版 EuroQoL 開発委員会. 日本語版 EuroQoL の開発. 医療と社会. 1998;8:109-23.

34. Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, et al. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ.* 2002;11:341-53.

35. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol.* 2006;33:15-49.

36. Kuroi K, Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, et al. A questionnaire survey of physicians' perspectives regarding the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38:748-54.

37. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer.* In press 2009.

38. 古谷野画, 柴田博, 中里克治, 芳賀博, 須山晴男. 地域老人における活動能力の測定: 老研式活動能力指標の開発. 日本公衛誌. 1987;34:109-14.

39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:129-138.

40. Lawton MP. The Philadelphia Geriatric Center Morale Scale: a revision. *J Gerontol.* 1975;30:85-9.