

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%⁽⁴⁷⁾、PMPS は 13~68%⁽⁴⁶⁾、幻乳痛は 0~53%⁽⁴⁸⁾ 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⁽⁴⁹⁾。

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、抑うつ、ストレス、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^(46, 49)、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。

そこで、本研究では、乳がん患者におけるリンパ浮腫など痛みの発症頻度を明らかにするとともに、痛みや痛みへのケアがその後の QOL をはじめとする予後に与える影響について明らかにする。

2.1.6 血中バイオマーカー

内因性ホルモンレベルは、乳がんの発生・増殖に関与する重要な要因の一つである。欧米を中心とした疫学研究によると、閉経状況によらず血中エストロゲン低値に比べて高値の女性の乳がんリスクは高く、またアンドロゲンやプロラクチンなどの内因性ホルモンが高値の場合もリスクが高いことが指摘されている⁽⁵⁰⁾。一方乳がん患者に対しては、内因性エストロゲンの作用を遮断する内分泌療法がしばしば行われているが、乳がん診断時あるいは診断後（治療後）の内因性ホルモンレベルと再発・予後の関連についてのエビデンスはほとんどない。

乳がんのリスク及び予防要因の中で確実なものとして閉経後の肥満と身体活動がある⁽⁷⁾。それらが作用するメカニズムとしては、内因性ホルモンレベルに影響するもの、インスリン抵抗性を介するもの、慢性炎症状態を介するもの、などが想定されている。

インスリン抵抗性を介するメカニズムが想定される背景として、糖尿病が乳がんのリスク上昇と関連していること⁽⁵¹⁾、また高血糖や C-peptide を指標とした高インスリン状態もリスク上昇との関連が示唆されていることがあげられる^(52, 53)。さらに高インスリン状態により IGF1P-1、IGFBP-2 レベルが低下し、bioavailable IGF-1 レベルが上昇すると考えられており、高 IGF-1 レベルが乳がんリスクの上昇に関連することが報告されている⁽⁵⁴⁾。内臓脂肪を中心とする肥満細胞から分泌されるアディポサイトカインの中には炎症性サイトカインがあり、慢性炎症状態との関連も想定されている⁽⁵⁵⁾。このように乳がんの病因解明を目的とした疫学研究が精力的に行われているが、乳がん患者を対象にした研究では、肥満や身体活動と再発・予後の関連を検討した研究はあるものの^(56, 57)、肥満や身体活動に関連したバイオマーカーを用いた研究はほとんどない。

これまでのところ食品・栄養素のうち、確実ないしはほぼ確実と言える乳がんのリスク要因は飲酒のみであり、予防要因は報告されていない⁽⁷⁾。脂肪摂取と乳がんリスクの関連についてこれまで多くの疫学研究が行われてきたが、それらの研究のメタアナリシスの結果を見ると、関連はないか、あってもわずかなリスク上昇にとどまっていた⁽⁵⁸⁾。近年、注目されている栄養成分としては、イソフラボン、葉酸、ビタミン D などがあるが、いずれも一定の結論は出ていない。中でもイソフラボンは、大豆製品に含まれる植物エストロゲンで、エストロゲン受容体に結合してエストロゲン作用ないしは抗エストロゲン作用を示すことが知られている。大豆製品、イソフラボン摂取と乳がんリスクに関するメタアナリシスでは、特にアジアにおいて高摂取によるリスク低下が報告されている^(59, 60)。したがって、食事からのイソフラボン摂取は乳がんに予防的であり、逆にリスクとなる可能性は低い。イソフラボンがエストロゲン作用を持つこと、また動物実験の中には腫瘍促進に働くという報告があることから、乳がん患者を含めて一般にサプリメントなどで大量に摂取することは控えるように勧められている⁽⁶¹⁾。肥満や身体活動と同様に、食事は行動変容によりリスクを変えることが可能な要因であることから、再発・予後に関連する食品・栄養素を明らかにすることは重要な課題であるが、乳がん患者を対象にした研究は非常に少ない⁽³¹⁾。また栄養成分との関連を検討する際には、質問票から把握した摂取量との関連を見るだけでなく、体内での代謝・吸収を反映した血中レベルとの関連を見ることも重要である。以上のように、内因性ホルモンやインスリン抵抗性、慢性炎症状態、食品栄養素摂取のサロゲートとなるバイオマーカーと、乳がんの予後との関連を調べる研究は多くない。しかし、これらを調べる研究は、乳がん患者の予後に影響する要因を調べる基礎研究として有用であると考えられる。

2.1.7 遺伝子多型

乳がんの発生・増殖には、遺伝要因より環境要因の影響が大きいことが示唆されている^{62,63}。しかし、同じ環境要因の曝露でも体質（遺伝要因）の違いによりその影響が異なる可能性が考えられる。乳がんのリスク要因・予防要因についても遺伝・環境交互作用が検討されているが、現在のところ一定の結論が得られている要因はない。また、乳がん患者に対し、遺伝子多型そのものが単独で予後に関連するという報告はみられない。さらに、乳がん患者を対象に再発・予後に関連する環境要因を検討する際に、遺伝要因との交互作用を検討している研究は我々の知る限りでは皆無である。一方乳がん治療においては、術後補助療法で使用されるタモキシフェンの治療効果が、その代謝酵素（CYP2D6）の遺伝子多型によって異なる可能性が指摘されている⁶⁴⁻⁶⁶。したがって、乳がん患者の再発・予後に対して、遺伝要因の直接的影響はもとより、環境要因との交互作用、治療などで使用される薬剤との交互作用などについて調べることは、患者や医師が生活習慣や治療法を選択する際に重要な要因となる可能性がある（具体的に検討している仮説については補遺に記載）。

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。新しい治療法の開発ががん患者にとって最も重要なことは言うまでもないが、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 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一連の臨床試験と協力して行うことになって、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複数のコホート（コホート研究 05、コホート研究 06、コホート研究 07 など）から成るコホート研究（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の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。また、調査時点における生活習慣だけでなく、診断前の乳がん予防を含めた生活習慣への検討することで、患者本人とともに、一般人口の乳がん予防を含めた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。さらに、この研究で得られる結果より、副作用の軽減や、有効な治療法の選択に関する示唆を得ることも期待される。

3. 本研究で用いる規準と定義

3.1 臨床病期 (stage) 分類

「乳癌取り扱い規約 (第 16 版, 2008 年)」を用いる。

UICC-TNM 分類 (第 6 版, 2002 年) 準拠

1) T: 原発巣

TX 評価不能(すでに摘除されている場合など)

T0 原発病巣を認めず^{注 3,4)}

Tis 非浸潤がんあるいは腫瘍を認めない Paget 病

T1 腫瘍最大径が 2cm 以下

T1mic 腫瘍最大径が 0.1cm 以下の microinvasion

T1a 腫瘍最大径が 0.1cm より大きく 0.5cm 以下

T1b 腫瘍最大径が 0.5cm より大きく 1.0cm 以下

T1c 腫瘍最大径が 1.0cm より大きく 2.0cm 以下

T2 腫瘍最大径が 2.0cm より大きく 5.0cm 以下

T3 腫瘍最大径が 5.0cm より大きい

T4 大きさを問わず胸壁または皮膚に直接浸潤が及ぶ

T4a 胸壁に浸潤 (胸壁固定)^{注 5)}あり

T4b 皮膚の浮腫 (peau d'orange を含む) 乳房潰瘍、同側乳房に限局した衛星皮膚結節

T4c T4a と T4b の両方

T4d 炎症性乳がん^{注 5)}

注 1) T は視触診、画像診断により総合的に判定する。

注 2) 胸壁とは、肋骨、胸骨、肋間筋および前鋸筋を指し、胸筋は含まない。

注 3) 視触診、画像診断 (マンモグラフィ、超音波) にて原発巣を確認できない。

注 4) 乳頭分泌例、マンモグラフィの石灰化例などは T0 とはせず判定を保留し、最終病理診断によって Tis, T1mic などに確定分類する。

注 5) 炎症性乳がんは通常腫瘍を認めず、皮膚のびまん性発赤、浮腫、硬結を示す。

注 6) 乳腺内の多発腫瘍の場合は最も高度の T を用いる。

2) N: 所属リンパ節

NX 評価不能(すでに摘除されている場合など)

N0 所属リンパ節に転移を認めない

N1 同側腋窩リンパ節への可動性のある転移を認める

N2

N2a 同側腋窩リンパ節への可動性のない (周囲組織またはリンパ節相互間の固定) 転移を認める

N2b 胸骨傍リンパ節転移を認める (未検索は(-)として扱う)

N3

N3a 同側鎖骨下リンパ節を認める (腋窩リンパ節や胸骨傍リンパ節の有無は問わない)

N3b 腋窩リンパ節転移と胸骨傍リンパ節を認める

N3c 同側鎖骨上リンパ節転移を認める

3) M: 遠隔転移

MX 遠隔転移の有無が評価できない

M0 遠隔転移を認めない

M1 遠隔転移 (同側鎖骨上リンパ節転移を含む) を認める

STAGE GROUPING

	T0	T1	T2	T3	T4
M0	N0 該当せず	I	II A	II B	III B
	N1	II A	II B	III A	III B
	N2	III A	III A	III A	III B
	N3	III C	III C	III C	III C
M1	IV	IV	IV	IV	IV

3.2 組織学的分類

「乳癌取り扱い規約（第16版，2008年）」を用いる。

- 1 非浸潤がん
 - 1a. 非浸潤性乳管がん
 - 1b. 非浸潤性小葉がん
- 2 浸潤がん
 - 2a. 浸潤性乳管がん
 - 2a1 乳頭腺管がん
 - 2a2 充実腺管がん
 - 2a3 硬がん
 - 2b. 特殊型
 - 2b1 粘液がん
 - 2b2 髄様がん
 - 2b3 浸潤性小葉がん
 - 2b4 腺様嚢胞がん
 - 2b5 扁平上皮がん
 - 2b6 紡錘細胞がん
 - 2b7 アポクリンがん
 - 2b8 骨・軟骨化生を伴うがん
 - 2b9 管状がん
 - 2b10 分泌がん（若年性がん）
 - 2b11 その他
- 3 Paget 病

3.3 Performance Status (PS) の評価

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)の PS

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体的活動は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業は出来る。
2	歩行や身の回りのことは出来るが、時に少し介助が必要なこともある。軽労働は出来ないが、日中の50%以上は起床している。
3	身の回りのある程度のことでは出来るが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのことも出来ず、常に介助が必要で、終日就床を必要としている。

3.4 再発の評価

再発の定義：「乳癌取り扱い規約（第16版，2008年）、第一部18参照」

再発とは、組織（細胞）学的に確認された乳がんが治療（手術、放射線治療、化学療法など）により、いったん臨床的に消失したのち再び出現することをいう。ただし、多発癌は除く。

再発はその部位によりつぎのごとく分類する。

- a) 温存術後再発
- b) 局所（患側胸壁）再発^{注1)}
- c) 所属リンパ節再発
- d) 遠隔再発

注 1) ここでいう胸壁とは、上方は鎖骨下縁、下方は肋骨弓、内側は胸骨正中線、

外側は広背筋前縁をいう。境界部付近で判定困難なときは局所に入れる。

4. 対象者選択規準、除外規準

選択規準を満たし、かつ除外規準に該当しない症例。なお、閉経状況は問わない。

4.1 選択規準

以下の適格条件を満たす 20 歳以上の女性の症例とする。

- 1) 原発巣が組織診または細胞診にて乳癌と確認された初発の症例
- 2) 国立がんセンター中央病院で手術が施行される予定の症例
- 3) 対象者本人から文書によるインフォームド・コンセントが得られている

4.2 除外規準

- 1) 民族的に日本人か否かの通常の判断により、明らかに日本人でない者
- 2) その他、担当医師が対象として不適切と判断した症例

5. 登録

5.1 登録手順

5.1.1 対象者登録票の作成

担当医師または CRC は、対象症例が症例選択の適格規準 (4.1) に該当し、除外規準 (4.2) に該当しないことを確認し、質問票番号があらかじめ印字された対象者登録票 (Appendix A) にカルテ番号、担当医師名をすべて記入のうえ、登録票を個人情報管理室に提出する。

5.1.2 対象者登録の連絡

担当医師または CRC は、対象者が登録されたことを疫学データセンターにメールまたは FAX にて連絡する。

連絡先と受付時間

疫学データセンター

FAX : 03-5842-2581

電話 : 03-5842-2580

受付時間 : 平日 10 時～17 時 (祝祭日、年末年始を除く)

5.1.3 登録番号の発行

疫学データセンターでは、登録された対象者数を確認し、登録番号を発行し、質問票番号と併せた登録番号リストを個人情報管理室に送付する。

5.1.4 質問票番号および登録番号の匿名化

個人情報管理室では、担当医師または CRC から提出された対象者登録票と、疫学データセンターから送付された登録番号リストにより、質問票番号と登録番号を匿名化し、以降外部にデータを提供する場合は匿名化番号として登録番号を用いる。

質問票番号と別に匿名化番号として登録番号を用いなければならない理由は、質問票番号は各質問票に固有の番号であり、対象者が質問票をなくした場合や 2 回目以降の質問票に答える場合には、固有な対象者同定番号として用いることができないためである。

6. 研究計画

6.1 研究内容

本研究では、術前、術後1年、術後2年、術後3年、術後4年、術後5年経過時点の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、回答してもらうとともに、試料の採取も行う。質問票の調査項目は、生活習慣と代替療法利用、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。

6.2 方法

以下、本研究で収集するデータの流れについて示す。全体の流れ図は、6.2.5に示す。

6.2.1 インフォームド・コンセント (IC)

選択規準を満たす患者全例に、外来時または入院時にインフォームド・コンセントを行い、同意書を渡す。

6.2.2 質問票

1) 質問票の配布と回収

研究への参加に同意し、登録された患者全員に対し、質問票を渡す。患者は、自宅等で質問票に回答し、同封の返信用封筒を用いて疫学データセンターに郵送する。2回目以降の調査については、それぞれの時期に、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渡し、質問票配布連絡票(2回目以降の調査の質問票表紙部分)を個人情報管理室に提出する。患者は、1回目調査同様、自宅等で質問票に回答し、返信用封筒で疫学データセンターに郵送する。



2) 質問票データの保管

質問票から得られるデータおよび原本は、疫学データセンターが適切に保管する。

3) データの破棄方法およびその際の匿名化の方法

対象者から研究協力への同意の撤回などによりデータの破棄の希望があった場合、その旨記録し、それに合わせてデータの利用方法を決定する。質問票データの破棄の希望があった場合には疫学データセンターにおいて破棄する。電子媒体のデータはデータベースから削除し、紙媒体のデータはシュレッダー処理する。

6.2.3 試料 (血液) 採取

対象患者の同意が得られたら (外来時・手術入院時どちらでも可)、①ベノジェクト II EDTA 採血管 (DNA 用、7ml)、②バクスジーン RNA 採血管 (2.5ml×2)、③ベノジェクト II EDTA 採血管 (血清または血漿用、7ml) に血液を採取する。

6.2.3 試料 (病理組織) の採取

手術検体については、本研究で独自に収集することはせず、中央病院の「初診患者さんへの御厚い」 (<http://www.ncc.go.jp/jp/nccch/consultation/shoshin.html>; Accessed November 25, 2009) への同意 (いわゆる包括的同意) に基づいて提供される腫瘍部の凍結試料およびホルマルリン (メタノール) 固定ブロックを本研究に用いる。包括的同意で病理組織を収集する手順について、以下に記載する。

1) 次週の手術の予定表ができあがった時点で、病理部門の医師と担当者は対象症例の有無について事前に確認する。

2) 病理部門の担当医師は、対象症例の癌組織の DNA、蛋白などの解析が後日可能となるように仮称“家地バイオバンク”に十分量の検体を貯蔵する。個別の研究計画に従って解析を開始する際に対象組織の払い出しを受け、担当者が検体を所定の保管場所へ移す。

3) 病理部門の担当医師は、研究用の癌組織ブロックを余分に作製し、ルーチン業務を通じて HE 標本の作製とブロックの貯蔵を行う。個別の研究計画に従って解析を開始する際に対象組織ブロックがあるいは病理部門で薄切した未染組織切片の払い出しを受け、担当者が検体を所定の保管場所 (病理部門) へ移す。

* バイオバンクカタログシステムにはバンク使用者が検体を使用する際に連絡すべく臨床医、病理医 (各臓器部門責任者等) が記載されており、本研究の障害となるような一般バンクユーズからの当該症例の大量払い出し要求をチャックすることができる。

6.2.4 試料の管理

1) 試料の送付と保存

①ベノジェクト II EDTA 採血管 (DNA 用、7ml)、②バクスジーン RNA 採血管 (2.5ml×2) により採血が行われた血液試料は、エスアールエルによる搬送、および同施設における DNA、RNA 抽出後、国立がんセンター中央病院 11F 計画治療病棟支援施設 (以下支援施設) に、DNA は TE buffer に溶解した状態で (4 度) ^(注1)、RNA は PAX gene 抽出 kit 添付の buffer に溶解し、ドライアイスで搬送される^(注2)。送付後は同施設においてそれぞれ-80℃にて保存される (または-160 度)。③ベノジェクト II EDTA 採血管 (血清または血漿用、7ml) による採血が行われた血清または血漿は、

支援施設で分離された後、保存用チューブ3つに分注し、同施設において-80℃に保存される（または-160度）。(血漿分離後に得られた血球成分沈渣は、DNAのback upとして同施設において-80℃に保存される（または-160度）。試料の送付に際しては個人を特定する情報は添付せず、匿名化識別番号のみを添付する。送付に際しては、発送元の担当者として送付先の担当者で事前に連絡を取り合う。

注1) DNA 濃度総量、OD 値の報告書が添付される。

注2) RNA はエスアールエルによる bioanalyzer を用いて品質チェックし、報告書を添付する。濃度はチューブに記載される。

血液試料の送付先：

国立がんセンター中央病院 11F 計画治療病棟支援施設

(担当者、小泉史明 (血液 DNA, RNA))

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511 FAX：03-3547-5185

検体の搬送及び核酸抽出の委託先：

株式会社エスアールエル

首都圏第一営業部 東京第一営業所

〒103-0007 中央区日本橋浜町 2-62-5

電話：03-5642-7651 FAX：03-5642-7657

2) 検体の質のチェック

血液検体、の RNA, DNA の質のチェックを年間に1ないし2検体用いて施行する。質のチェックは、bioanalyzer を用いる。チェックは支援施設にて行う。

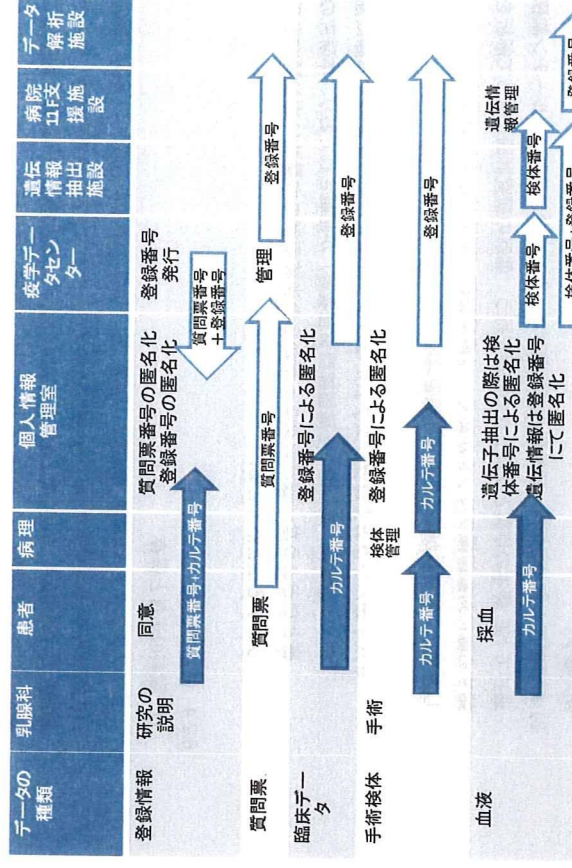
3) 試料の廃棄方法およびその際の匿名化の方法

データおよび試料等の廃棄が必要になる場合として、対象者から研究協力への同意の取り下げがあり、試料およびデータの破棄の希望があった場合、その他研究代表者が廃棄の必要性を認めた場合が考えられる。また、検体番号がラベルやコンピュータの異常などにより認識できなくなった場合や、試料の取り違いや混入が起きるか、またはそれが強く疑われる場合も試料等の廃棄が必要となる。試料等の廃棄が必要になった場合、本研究用に採取した試料はすべて廃棄する。ただし、包括同意検体については、包括同意の取り決めに従う。

廃棄方法については、適宜国立がんセンターにおいて定められている一般の診断用試料・研究用試料の廃棄法に従い廃棄する。その際、連結可能匿名化番号を含む検体番号などを完全に削除した上で廃棄する。

6.2.5 流れ図

試料の流れと匿名化



質問票番号、登録番号、検体番号とカルテ番号の匿名化は個人情報管理室で行われ、対応表は個人情報管理室にしかない。色のついた矢印は個人を識別できる情報、白い矢印は匿名化番号

6.3 調査スケジュール

6.3.1 質問票によるデータ収集の実施と結果の返却

調査は各時点とも、質問票配布後 2 週間をめぐりに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、食生活に関する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、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。

6.3.2 試料の採取

血液の採取は登録時、術後治療開始 1 年後に行う。また、対象者の同意取得の上、可能な限り術後治療開始 2 年後以降も、1 年ごとの検査による採血時に、本研究のために 1 本多く採血を行う。
組織については、手術時に採取する。

6.3.3 骨密度の測定

術後治療開始 1 年後に骨密度の測定を行う。
その他の時期については、可能な限りカルテからデータを収集する。

	登録時	手術時	術後治療開始 1 年後	術後治療開始 2 年後	術後治療開始 3 年後	術後治療開始 4 年後	術後治療開始 5 年後
質問票	○	○	○	○	○	○	○
血液	○	○	○	○	○	○	○
組織	○	○					
骨密度	○	○*	○	○	○	○	○

※術後治療開始 1 年後の骨密度は国立がんセンターにおいて測定。

その他の時期については、可能な患者のみ測定する。

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⁶⁷⁾。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⁶⁸⁾、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⁶⁹⁾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

本研究では、Hyodo ら³⁸⁾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

・ 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

7.1.3 身体活動

JPHC 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・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、乳がんに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-SCLA⁷⁰⁾)

- ・ うつ：抑うつ症状の評価尺度 (CES-D^{71,72})
- ・ psychological well-being：HOPE レベルに関する評価尺度 (Hertth Hope Index^{73,74})
- ・ コーピングに関する評価尺度⁷⁵
- ・ 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、医療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^{49,76}。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[®]や先行研究⁷⁷⁻⁸⁰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。

また、慢性痛は術後数ヶ月～数年に渡り継続する痛みを指すが、術後 1 ヶ月以内に症状が認められることはリンパ浮腫発症のリスクであり⁷⁶、術後早い段階での痛みの評価が重要と考えられるため、本研究では 2 回目調査以降、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。

- ・ 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・出産経験 (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源的な理由である、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 質問票による調査時期と調査項目

7.2.1 各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 6 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、6 時点における変化の検討も行う。

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.2.4 3 回目調査～6 回目調査

上記共通項目のみの簡単な調査とする。

7.3 治療、臨床情報・病理情報、予後に関する情報

7.3.1 治療

・予術前治療

- 1) 治療内容
- 2) 臨床効果

・手術

- 1) 乳房：B1, Bp, Bq
- 2) 腋窩：
 - a) センチネル生検（あり・なし）、迅速病理提出リンパ節（転移リンパ節）提出リンパ節
 - b) 腋窩郭清：郭清レベル（I、I+α、II、III）
- 3) 合併症：後出血・患肢のしびれ・運動障害・むくみ

・術後治療

- 1) ホルモン療法（LH-RH agonist、タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤、その他）：期間・副作用
- 2) 化学療法：内容・回数・副作用
- 3) 分子標的治療：内容・回数・副作用
- 4) 放射線治療：照射部位、総線量
- 5) CTC AE ver.3.0：

有害事象の評価には CTC AE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

7.3.2 病理情報

・病理データ

- 1) 生検材：組織型、Grade、Nuclear grade、ER、PgR、HER2
- 2) 手術材：組織型、腫瘍径、郭清リンパ節数、転移リンパ節数、Grade、Nuclear grade、ER、PgR、HER2、断端、治療効果（術前化学・ホルモン療法例のみ）、Ki67

7.3.3 患者背景データ

・臨床データ

- 1) 年齢、閉経状況、身長・体重（定期的子エック）、乳癌・卵巣癌家族歴（第一近親者・第二近親者・人数）、他癌の既往歴
- 2) cTNM、cStage（腫瘍径、皮膚所見の有無、腋窩・鎖骨下リンパ節転移の有無）
- 3) 術前・術後化学・ホルモン療法の内容、治療効果
- 4) 有害事象の有無
- 5) 精神科薬剤や眠剤の服用歴
- 6) 術式、放射線治療の有無
- 7) 再発年月日（再発部位）・無再発確認日

- 8) 死亡年月日（乳がん死・他病死）・最終来院日
- 9) 再発後の治療
- 10) 重とくな病気の発生 など

7.4 分析項目

7.4.1 血漿・血漿試料の分析項目

- 1) 内因性ホルモン（E1、E2、SHBG、アンドロゲンなど）
- 2) インスリン・IGF 関連（C-peptide、IGF-1、IGFBP-3、IGFBP-1）
- 3) アディポサイトカイン関連（アディポネクチン、レプチンなど）
- 4) 炎症関連（高感度 CRP など）
- 5) 栄養素関連（インソフラボン類、葉酸、ビタミン D など）
- 6) その他（酸化ストレスマーカーなど）

7.4.2 生殖細胞系列のゲノム・遺伝子の分析

上記の血漿試料分析項目に対応する遺伝子多型（SNPs）を中心に

- 1) ホルモン合成・代謝関連酵素の遺伝子多型
- 2) エストロゲン受容体遺伝子多型
- 3) IGF 関連の遺伝子多型
- 4) 葉酸代謝関連酵素の遺伝子多型
- 5) ビタミン D 受容体遺伝子多型
- 6) 酸化ストレス関連遺伝子多型
- 7) 薬剤など化学物質代謝関連酵素の遺伝子多型など。

7.4.3 体細胞（がん細胞）ゲノム・遺伝子・蛋白質等の分析

国立がんセンター中央病院「初診患者さんへの御願い」（いわゆる包括的同意）に基づいて提供されるがん組織凍結試料やパラフィン包埋ブロックなどを用いて以下の解析を行う。

- 1) 乳がん関連遺伝子等の構造異常、遺伝子発現（mRNA 及び蛋白質）の変化
 - 2) ゲノム網羅的な構造異常の検索
 - 3) 遺伝子網羅的な発現プロファイル解析
 - 4) プロテオーム解析
- など。

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)

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。

- a) 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. 定義）
- b) 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
- c) 全ての死亡（原因を問わない）

3) 打ち切り

- a) 上記イベントがないことを確認した最終日
- b) 生存例では最終生存確認日

8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoints)

8.2.1 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）

- a) 打ち切り
- b) 追跡不能例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

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。そこで本研究では、副次的評価項目として、HRQOL を測定し、生活習慣や代替療法の利用などが患者の長期的な HRQOL に与える影響についても検討を行う。

1) 尺度

HRQOL の評価尺度として、以下の尺度を用いる。

- FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)- ES (Endocrine Symptom), B (Breast)⁸¹⁻⁸³ : がん臨床試験で一般的に用いられる QOL 尺度 FACT-G (General, 日本語版 29 項目) の追加尺度として ES (内分泌関連症状、18 項目)、B (乳癌、9 項目)

2) 測定時期と許容期間

生活習慣や代替療法に関する質問票とあわせて QOL 調査も実施する。登録時および、手術後毎年測定を行う。

登録時はベースラインとしての意義がある。生活習慣や代替療法の利用などが患者の短期および長期的な HRQOL に与える影響について検討するため、毎年測定する。

8.2.3 その他の評価項目

- 1) 有害事象
- 2) 骨密度

9. 統計的事項

9.1 主たる解析と判断基準

本研究の主たる目的は、乳がん患者において食事などの生活習慣や代替療法の使用の有無と再発・死亡との関連を評価することである。従って、7章に挙げた要因と8章に挙げたエンドポイントとの関連を評価することが主たる解析となる。それぞれの要因に対し、他の要因を調整し、エンドポイントとの関連を調べる。

また、副次的に、それぞれの要因ごとの関連も調べ、それぞれがどのような形でエンドポイントに影響しているかも検討する。

ポイントに影響しているかも検討する。

9.2 予定登録数と研究期間

予定登録数：1000人

登録期間：（最初の対象者登録から）5年

追跡期間：（最後の対象者登録から）5年

研究期間：10年

統計的検出力は要因の予後に対する関連の大きさとイベントの数に依存する。多様な要因の予後への影響を調べる探索的研究であるため、解析時期は仮説に合わせて設定する。また、集めたデータや検体はバンクやデータベースとして将来的な利用を念頭に置いており、永続的なシステムが構築できた場合には、予定登録数の増加およびそれに伴う登録期間の延長を検討する。

9.3 サンプルサイズ設計

主要評価項目である無病生存期間に対する曝露要因（7章に挙げた要因）の効果を検討するための解析について検出力を求めた結果を示す。

検出力算出のためには、追跡期間、登録者数、ベースラインリスク、相対リスク、曝露要因の分布、有意水準を考える必要がある。さらに、これらの値は興味のある曝露要因や登録者の部分集団によって変わり得る。本研究では、実現可能性の点から対象者数1000人を目標としているので、有意水準両側5%、曝露要因の割合を50%（連続変数の場合、中央値で2群に分けることに対応）、登録期間5年、追跡期間さらに5年と固定し、それに対して、曝露群の非曝露群に対するハザード比を1.2～1.5、非曝露群の10年無再発生存率を60%から80%に変化した場合に対象者数1000人でのどの位の検出力を得られるかを計算したものを表に示す。また、80%の検出力を得るために必要なイベント数も示す。この結果により、ハザード比が1.4以上あれば十分な検出力が得られること、1.3でも非曝露群の10年無再発生存率が70%であれば十分な検出力が得られることがわかる。また、ハザード比が1.2の場合には、イベント数が951

必要であり、これを実現するためには国立がんセンター中央病院における本コホートのみでは不十分であるが、他のコホートとの併合解析をし、数千人規模のサンプルサイズとなれば実現可能であることが分かる⁸⁴⁾。

表. 対象者数を1000人とした場合の各種パラメータと検出力の関係

非曝露群の10年無再発生存率	ハザード比	検出力	80%の検出力を得るのに必要なイベント数
80%	1.5	95%	198
80%	1.4	85%	284
80%	1.3	64%	463
70%	1.3	82%	463
70%	1.2	<60%	951
60%	1.2	63%	951

9.4 データの解析

興味のある曝露要因に対し、収集したデータより得られる交絡因子をモデルに含めた回帰モデルによる相対リスクの推定、検定を主要な解析とする。交互作用についても同様とする。主な評価項目のアウトカムに対して、標準的には以下の検討を行うが、モデルに含める交絡因子の選択やモデルの当てはまりなどに関する詳細な検討、より探索的な解析は個々の研究目的に応じて適宜行う。

1) Time-to-event⁸⁵⁾

無病生存期間のように興味のあるアウトカムがtime-to-eventである場合、記述的な解析として Kaplan-Meier 生存曲線の推定を行う。曝露水準間を比較するためにログランク検定を行う。また、交絡因子を調整するためにコックス比例ハザードモデルを用いてハザード比とその95%信頼区間の推定、フルド検定を行う。

2) 2値データ⁸⁶⁾

合併症の有無のように興味のあるアウトカムが2値である場合には、ある期間におけるイベント割合の比較を行う。分割表に基づきピアソンの χ^2 乗検定、オッズ比とその95%信頼区間の推定を行う。他の共変量で層別した解析が必要であれば、マンテール・ヘンツェル検定、マンテール・ヘンツェルオッズ比とその95%信頼区間を推定する。層間に異質性がみられる場合には、層ごとに検定、推定を行う。また、交絡因子を調整するためにロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比とその95%信頼区間の推定、フルド検定を行う。

3) カウントデータ⁸⁶⁾

ある期間における骨折回数のように興味のあるアウトカムがイベントの回数である場合、単位年あたりの発症率としてデータを要約し、発症率比とその95%信頼区間を推定する。曝露水準間の比較は χ^2 乗検定により行う。また、交絡因子を調整するためにポアソン回帰モデルを用いて発症率比とその95%信頼区間の推定、ワルド検定を行う。

4) 量的データ⁸⁷⁾

FACTから得られるsummary scoreのように興味のあるアウトカムが量的データである場合、単純な曝露水準間の比較は、t検定、あるいは分散分析により行う。量的変数が正規分布から大きく逸脱する場合には、ウィルコクソン順位和検定、あるいはクラスカル・ウォリス検定を行う。また、量的変数に正規性が仮定できる下では、交絡因子を調整するために一般線型モデルを用いてアウトカムの平均値を曝露水準間で比較する。

10. 倫理的事項

10.1 研究の対象とする個人の権利の擁護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言、および文部科学省・厚生労働省・経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（以下、「遺伝子解析指針」）を順守して本研究を実施する。なお、本研究に関係するすべての研究者は三省指針に従って研究を実施するが、本研究は、生活習慣などと予後との関連を検討する一要因として遺伝子解析も行うため、文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針も遵守する。

この研究に参加する、あるいは患者の自由意志に基づいており、研究への参加依頼を断った場合でも不利益になる事はない。また一旦同意してもいつでも撤回できる旨を説明し、説明文書で確認する。

10.2 インフォームド・コンセント

10.2.1 本研究の同意

本研究では、7.4.3で述べたとおり、いわゆる包括的同意に基づいて提供されるがん組織を用いるが、遺伝子解析を行うため、遺伝子解析および血液の提供に関して同意を取得する。

10.2.2 対象者への説明

対象者への説明は、守秘義務を有する医療従事者または、本研究の実行委員（14.2コホート研究 NCC 実行委員会）が行う。説明者は説明文書（Appendix D）を対象者に渡し、以下の説明項目について、適切かつ十分に口頭で説明を行い、対象者が自由意志で研究協力を表明できるようにする。

- 1) 研究の意義、目的
 - 2) 研究協力が任意であること、同意しないことで不利益を被らないこと
 - 3) 同意の撤回も自由であり、撤回により不利益を被らないこと
 - 4) 同意が撤回された場合は試料等が可能な限り破棄されること
- ただし、すでに研究結果が公表されている時は解析結果の破棄は行われないこともあること
- 5) 研究対象者として選ばれた理由
 - 6) 提供をうける試料等の種類およびその匿名化の方法など個人情報保護の保護
 - 7) 研究の方法
 - 8) 研究期間と提供された試料および診療情報、質問票データの使用者、保管、廃棄
 - 9) 研究終了後も試料等は保存され、使用されることがあること
 - 10) 本研究の研究計画が倫理審査委員会で審査されていること
 - 11) 研究から生じる知的財産権の帰属先
 - 12) 研究成果は匿名化された上で公表されること
 - 13) 予測される研究結果、および研究参加者に対して予測される利益と不利益

- 14) その他、研究参加者の権利など（研究計画・方法の開示、試料等提供の対価）
- 15) 研究資金の調達方法、費用負担
- 16) 研究機関名と研究責任者の氏名および職名
- 17) 問い合わせ、苦情等の窓口
- 18) 遺伝子解析研究に関する特記事項
 - (1) 解析対象遺伝子について
 - (2) 試料等またはそれから得られた遺伝情報を他の機関へ提供する可能性と、その場合の倫理審査
 - (3) 研究の一部を委託する場合の匿名化
 - (4) 遺伝子解析結果の開示について
 - (5) 遺伝カウンセリングの利用に関する情報提供について

10.2.3 研究参加者の同意取得

本研究への協力の同意は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って、説明文書（Appendix D）を用いて10.2.1の項目を説明し、同意書（Appendix D）を用いて文書で同意を確認する。同意書は同意年月日、研究参加者および説明者が署名した原本を2部作成し、1部を説明文書とともに研究参加者に渡し、もう1部をファイルに保管する。また原本の写しを一部、研究責任者が保管する。同意は対象者本人から得るものとし代諾は認めない。

10.3 研究参加者に予測される危険、不利益、および予想される利益の要約

10.3.1 質問票への回答に関して

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20歳以上の患者とするため、高齢患者も含まれることが予想される。そこで、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。

また、回答者に対しては、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。

10.3.2 がん組織、血漿・血清等の収集と体細胞分子情報解析に関して

がん組織における遺伝子発現・ゲノム構造異常の情報や、血漿中の蛋白質等の分子の情報など、いわゆる体細胞分子情報の解析は、手術や臨床検査等、診療行為の一環として切除あるいは収集された検体の剰余分を用いて行う。従って試料の収集操作にあたって、被験者に研究のためにあらたに危険や不利益を及ぼすことはない（但し、血漿・血清については、次項10.3.3で提供を受ける血液試料から分離される検体も用いる）。また、これらの試料等の提供は中央病院が行っているいわゆる包括同意（検査試料、生検組織、摘出標本などの研究利用についての意思表示書）に基づいて行われるので、インフォームド・コンセントを与える上での追加の負担も無い。

一方、個々の研究参加者には、直接の利益もない。これは当該試料の提供が無償で行われること、本研究が疫学研究として集団の特性を解明し、その要因の解析を行うため、個々の研究参加者には原則として結果を開示しないことによる。一方、研究はその成果を学会発表・論文・データベース等として公開することにより、我が国の乳がん患者の死亡率やQOLの改善に広く貢献することを目指しており、間接的に個々の研究参加者の健康増進上の利益となる可能性がある。

10.3.3 血液の採取と生殖細胞系列遺伝子解析に関して

本研究で行う生殖細胞系列遺伝子解析のための試料は（1）研究のために追加で採血する約10mLの末梢血試料と、（2）診療のために切除された手術組織等の保管剰余試料のうち、非がん部組織である。このうち（2）については、試料採取操作のために研究参加者に新たに追加される身体的な不利益は無い。一方、（1）については、一般的な末梢血採血としての一時的な痛み、皮下出血等の不利益が考えられるが、今回の採血は原則として、診療のために必要な採血時に同時に約10mlの追加採血を予定しているため、本研究のために新たに追加される不利益は最小限であると考える。

本研究における遺伝子解析により、研究参加者およびその家族等に身体的なもの以外の危険や不利益がおよぶ可能性もまた、極めて小さいと考える。その理由は以下のとおりである。

個人の識別につながる情報は、個人情報管理者により厳重に管理・匿名化された上で遺伝子解析等が行われ、個人情報と連結した遺伝子解析情報が第三者に渡ることはない。また、本研究においては、日本人一般集団中に一定の頻度を持って存在する遺伝的多型と各種評価項目との統計学的関連の評価を行うことを主眼としており、本解析により社会的差別を受ける理由となる遺伝的背景が明らかになる可能性は低いと思われ。したがって、本研究で明らかとなった遺伝子解析情報が万が一漏洩したとしても、研究参加者やその家族に対する差別などの不利益行為につながる可能性は極めて小さいと考えられる。

非常に稀な場合として、遺伝子の分析研究の結果、偶然に重大な病気との関係が見つかるとは否定できない。この場合、患者やその家族、血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合に限り、遺伝子解析研究倫理審査委員会の意見に基づき、患者やその血縁者にその情報の開示への同意に関する照会をすることがある。その場合には、患者に心理的な負担を与えたり、就職、結婚、保険への加入など生活上の問題を生じたりする可能性は否定できない。

10.4 プライバシーの保護と研究参加者の識別

10.4.1 個人情報の保護の方法

提供を受けた個人情報を含む試料や、質問票により収集する生活習慣等の情報・カルテ等から収集する診療情報などの個人情報、「遺伝子解析指針」に定める個人情報管理者が連結可能匿名化し、遺伝子解析担当研究者に提供される。

「遺伝子解析指針」第4条第(3)項に定められているように、個人情報管理者は刑法及び国家公務員法で業務上知り得た秘密の漏洩を禁じられており、他の研究者等と同様、「遺伝子解析指針」、研究計画等に反した場合には懲戒処分などの不利益処分がなされ得ることを良く理解している。かつ国立がんセンターにおいては副院長等の要職にある医師が個人情報管理者の任に付いており、不当に個人情報外部機関に漏洩されることは考えられない。

個人情報管理者は匿名化などの個人情報の管理を、「国立がんセンター個人情報管理者運用細則」に従って行っている。

10.4.2 研究参加者の識別の方法

試料等は、個人識別情報管理者により連結可能匿名化され、遺伝子解析担当の研究者に受け渡され、各種解析が行われる。その結果、特定の症例に関する追加診療情報の請求が必要になったなどの場合は、連結可能匿名化番号を氏名・カルテ番号等の個人情報に変換して臨床側研究者に作業指示をする必要がある。その際は個人情報管理室において定められている所定の様式を提出し、申請を行う。

10.5 研究計画書の遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

10.7 施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) の承認

本研究の開始に際しては、本研究実施計画書および対象者への説明文書が国立がんセンターの遺伝子解析研究倫理審査委員会 (IRB) で審議され、総長により承認されなければならない。

11. 遺伝情報の開示に関する考え方

個々の症例に関する遺伝子等分子情報解析結果は、その試料等の提供者に原則として開示しないということでも最初に同意を求め、その同意にもかかわらず当該提供者が事後に開示を希望した場合は、研究データを開示しない下記の理由を分かりやすく説明する；

本研究で対象にするがんは、単一遺伝子病のように特定の遺伝子変異等により一意識に決定されるのではなく、多種多様ながんの病態、遺伝子多型及び生活習慣や合併症等その他の患者背景因子、診断・治療の内容などが互いに関係し合って規定されている。遺伝病でない、いわゆる「普通の」がんであり、従ってそれらの多くの要因を解明するためには、多数の遺伝子について多くの研究参加者人の解析結果をまとめて集団として統計学的に解析される必要がある。さらに、このような「普通の」がんについては、単に遺伝素因のみではなく、複数の環境要因も重要な影響を及ぼす。従って個々の研究参加提供者の分子情報遺伝子解析結果は、多くの場合その人の健康状態などを評価するための情報としての精度や確実性に欠けており、匿名化されている遺伝子解析結果と個人情報とを連結させ、提供者個人または代諾者に知らせるに十分な意義がない。従って個々の提供者には本研究で得られる遺伝情報を原則として開示しない。

上記の説明にもかかわらず当該提供者がなお開示を希望した場合は、その時期・方法・内容等について個別に相談しつつ、開示する。

ただし、提供者の分子解析の結果が提供者の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、IRB や主治医の意見に基づき、総長の判断により、提供者やその血縁者に対し、その情報の開示への同意に関する照会がなされる場合もある。

12. 遺伝カウンセリングの担当者とその役割

本研究では原則として研究参加者一人一人に遺伝子解析情報を開示しないので、遺伝カウンセリングが必要になる例はほとんど無いと考えられる。しかし、本研究への参加への御願いを聞いた結果、遺伝に関する不安が高まったなど、患者や家族などから求めがあった場合には、倫理的、法的、社会的または精神心理的諸問題の解消または緩和を旨として援助や支援をするための遺伝カウンセリングを、国立がんセンター中央病院の遺伝相談外来で対応する。

国立がんセンター中央病院 遺伝相談外来

菅野 康吉、吉田 輝彦

13. 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源

本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反 (conflict of interest) はない。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関関を含む。

本研究は、平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(研究課題名「生活習慣や支持療法などが乳がん患者の QOL に与える影響を調べる多目的コホート研究 (H19-がん臨床一般-006)」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)) 等による研究である。

14. 研究組織

14.1 希望の虹プロジェクト実行委員会

実行委員長 (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)

試験統計家 (生物統計解析責任者)

山本 精一郎 (国立がんセンターがん対策情報センター)

実行委員 (50 音順)

安藤 正志 (国立がんセンター中央病院)

岩崎 基 (国立がんセンターがん予防・検診研究センター)

大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科)

溝田 友里 (国立がんセンターがん対策情報センター)

希望の虹プロジェクトは、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一連のコホート研究である。コホート研究 NCC も、プロジェクトの一部に含まれる。

14.2 コホート研究 NCC 実行委員会

実行委員長 (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)

試験統計家 (生物統計解析責任者)

山本 精一郎 (国立がんセンターがん対策情報センター)

実行委員 (50 音順)

安藤 正志 (国立がんセンター中央病院)

岩崎 基 (国立がんセンターがん予防・検診研究センター)

小野 麻紀子 (国立がんセンター中央病院)

口羽 文 (国立がんセンター研究所)

小泉 史明 (国立がんセンター研究所)

田村 研治 (国立がんセンター中央病院)

津田 均 (国立がんセンター中央病院)

北條 隆 (国立がんセンター中央病院)

溝田 友里 (国立がんセンターがん対策情報センター)

吉田 輝彦 (国立がんセンター研究所)

コホート研究 NCC 実行委員会のミッション

- ・ データセンターおよび事務局と協力して行う、研究実施に関わる調整作業
- ・ 研究実施状況の臨床試験委員会への報告
- ・ 研究全体の品質管理・品質保証に必要な事項
- ・ 研究に参加する施設の質評価

- ・データセンターに対するデータ管理の支援
- ・試験統計家に対する統計解析の支援
- ・報告書の作成
- ・その他、各研究の円滑かつ効率的な実施に必要な事項

14.3 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)

研究事務局では、希望の虹プロジェクト全体および個々のコホート研究（コホート研究 05、コホート研究 NCC など）の事務局業務を行う。

14.4 疫学データセンター

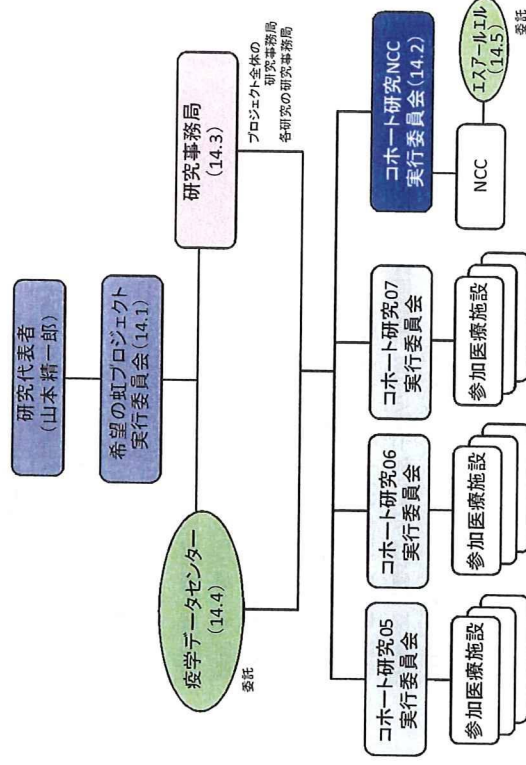
症例登録業務、試験進捗管理業務、モニタリング業務、データマネジメント業務を行う（委託）。

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) 内
 代表（データセンター長）
 大橋 靖雄（東京大学大学院医学系研究科）
 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 御茶ノ水小柳出ビル
 電話：03-5842-2581
 FAX：03-5842-2580

14.5 エスアールエル

検体の搬送および核酸抽出業務を行う（委託）。
 株式会社エスアールエル
 首都圏第一営業部東京第一営業所
 〒103-0007 中央区日本橋浜町 2-62-5
 電話：03-5642-7651
 FAX：03-5642-7657

14.6 組織図



15. 研究計画の中止・改訂

15.1 プロトコールの内容変更について

15.1.1 プロトコールの内容変更の区分

IRB 承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。定義と取扱いは以下の通り。

1) 改正 (Amendment)

研究の primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。施設の IRB の審査承認を要する。

承認を受けた場合は、カバーページに IRB の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

研究の primary endpoint に関連しないプロトコールの変更。実行委員長 (研究代表者) の承認を要する。IRB の審査承認については施設の取り決めに従う。

承認を受けた場合は、カバーページに実行委員長の承認日を記載する。

15.1.2 プロトコール改正・改訂時の IRB 承認

研究中に本研究実施計画書もしくは患者への同意説明文書、質問票の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および同意説明文書、質問票が IRB で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、IRB の審査承認を要するか否かは施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB の承認が得られた場合、IRB 承認文書原本は研究事務局が保管する。

16. プロトコール作成者

山本 精一郎 (国立がんセンターがん対策情報センター)
薄田 友里 (国立がんセンターがん対策情報センター)

17. 問い合わせ先

17.1 研究事務局 (研究全般)

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

17.2 疫学データベース (対象者登録等に関する問い合わせ)

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

電話：03-5842-2581

FAX：03-5842-2580

17.3 コールセンター コホート NCC 担当 (対象者からの問い合わせ)

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

電話：0120-717-411, 0120-711-595

18. 研究から生じる知的財産権の帰属

本研究の結果として、特許権など知的財産権が生じる可能性があるが、その場合、当該知的財産権は国、研究機関および研究遂行者等に帰属する。

19. 研究成果の発表

研究成果の発表は、乳がん患者の多目的コホート NCC 実行委員会が作成するポリシーに沿って行う。また、最終解析結果は関連学会で発表するとともに、国際誌に投稿する。

20. 補遺

本研究で具体的に検討する予定の遺伝子多型と治療の交互作用の一例

① CYP2D6

乳がんに対する補助療法としてタモキシフェンによる治療は長く行われている。近年タモキシフェンの代謝の相違により治療効果に差があり、その主たる代謝産物である endoxifen を産生させる酵素である CYP2D6 には遺伝子多型があることが報告されている¹⁾。そして他型の違いにより代謝産物産生に違いがあり、代謝産物の違いが治療効果や副作用の出現に関係があると報告されている¹⁾⁻²⁾。また乳がん術後にタモキシフェン単独投与した患者において、CYP2D6 の遺伝子多型および CYP2D6 を阻害する薬剤の投与した患者とそれ以外の代謝が正常であると思われる患者との比較を行ったところ、タモキシフェンを正常に代謝できる女性と比べ、無再発期間は有意に短く、無病生存率も有意に低かったといった結果が報告された³⁾。それらの結果より米国においては FDA の承認のもとタモキシフェンの添付文書に CYP2D6 遺伝子検査を行う選択肢について言及することが推奨され、本邦の添付文書にも記載されていることから CYP2D6 が乳癌患者の予後に強く影響すると考えられる。しかし、欧米人と日本人では他型の状況が異なるため、欧米諸国の結果をそのまま日本人に適用することは出来ないと考えられる。また CYP2D6 の遺伝子多型に基づいて、タモキシフェン治療を受ける乳がん患者を選択することが、臨床転帰の改善につながるか否かを見極めるには、前向き研究が必要と考えられる。

② CYP19A1

閉経後の乳がん患者に対する補助療法は、アロマターゼ阻害剤あるいはタモキシフェンがあるが、近年アロマターゼ阻害剤は術後内分泌療法において標準治療としての地位を確立している。閉経後女性のエストロゲンの産生は末梢脂肪中あるいは乳房内のアロマターゼが主に関与しており、アロマターゼ阻害剤はテストステロンから estradiol(E2)への変換を触媒するアロマターゼ酵素を阻害することによって抗腫瘍効果を発揮する。アロマターゼ P450 をコードしている遺伝子である CYP19 はアミノ酸 503 個よりなる手続ローム P450 のスーパーファミリーに属する。CYP19 には 275 の SNP が存在しており、CYP19 の SNP と乳がんの発生との関係^{4),5),6),7)}や CYP19 の SNP とアロマターゼ活性との関係⁸⁾、CYP19 の SNP と骨密度との関係⁹⁾そして CYP19 の SNP とアロマターゼ阻害剤との関係の報告がある¹⁰⁾。このことから CYP19 の SNP と乳がんの予後や、アロマターゼ阻害剤との関連が明らかになってきている。しかし、CYP19 と乳がんの予後や、アロマターゼ阻害剤の効果、副作用との関連を調べた研究はほとんどなく、国内での研究も少ないため、日本での前向き研究が必要と考えられる。

- 1) Jin Y, Desta Z, Stearns V et al (2005) CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 97(1):30-39
- 2) Goetz MP, Rae JM, Suman VJ et al (2005) Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*. 23(36):9312-9318
- 3) Matthew P, Goetz Stacey K, Vera J et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* (2007) 101:113-121
- 4) Yasuo MIYOSHI, Kyoko IWAO, Noriko IKEDA et al. BREAST CANCER RISK ASSOCIATED WITH POLYMORPHISM IN CYP19 IN JAPANESE WOMEN. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*; 89, 325-328 (2000)
- 5) Kathryn E. Talbott A Marilie D. et al. A CYP19 (aromatase) polymorphism is associated with increased premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2007
- 6) Kaoru Hirose, Keitaro Matsuo, Tatsuya Toyama et al. The CYP19 Gene Codon 39 Trp/Arg Polymorphism Increases Breast Cancer Risk in Subsets of Premenopausal Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8), August 2004
- 7) Christopher A. Haiman, Daniel O. Stram, Malcolm C. Pike et al. A comprehensive haplotype analysis of CYP19 and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Human Molecular Genetics*, 2003, Vol. 12, No. 20
- 8) Cynthia X. Ma, Araba A. Adjei, Oreste E et al. Human Aromatase: Gene Resequencing and Functional Genomics. *Cancer Res* 2005; 65: (23), December 1, 2005
- 9) Anna Enjuanes, Natalia Garcia-Giralt b, August Supervia et al. A new SNP in a negative regulatory region of the CYP19A1 gene is associated with lumbar spine BMD in postmenopausal women. *Bone* 38 (2006) 738-743
- 10) Ramon Colomer, Mariano Morzo, Ignasi Tusquets et al. A Single-Nucleotide Polymorphism in the Aromatase Gene Is Associated with the Efficacy of the Aromatase Inhibitor Letrozole in Advanced Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14(3) February 1, 2008

21. 参考文献

1. がんの統計編集委員会 (編) . がんの統計 2007 年度版. 2007, 財団法人がん研究振興財団, 東京, p.18.
2. Caan B, Sternfeld B, Gunderson E, et al. Life After Cancer Epidemiology (LACE) Study: a cohort of early stage breast cancer survivors (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16(5):545-56.
3. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma. *The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study*. *Cancer* 2003;97(7):1746-57.
4. Kushi LH, Kwan ML, Lee MM, et al. Lifestyle factors and survival in women with breast cancer. *J Nutr* 2007;137(1 Suppl):236S-42S.
5. Rock CL. Diet and breast cancer: can dietary factors influence survival? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003;8(1):119-32.
6. Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factor related to breast cancer survival in Hawaii. *Int J Epidemiol* 1997;26(6):1151-8.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, 1997.
8. Yamamoto S, Tsugane S. Soy and breast cancer prevention. In Sugano M (Ed.), *SOY in Health and Disease Prevention*. 2005, Taylor & Francis, Boca Raton, pp.43-72.
9. Messina M, Flickinger B. Hypothesized anticancer effects of soy: evidence points to isoflavones as the primary anticarcinogens. *Pharmaceutical Biology* 2002;40(Suppl 1):6S-23S.
10. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001;141(11):3095S-108S.
11. Lee SK, Song L, Mata-Greenwood E, et al. Modulation of in vitro biomarkers of the carcinogenic process by chemopreventive agents. *Anticancer Res* 1999;19(1A):35-44.
12. Committee CBaAD. Clinical development plan: genistein. *J Cell Biochem Suppl* 1996;26:114-26.
13. Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(8):541-6.
14. Greenwald P. Cancer chemoprevention. *BMJ* 2002;324(7339):714-8.
15. Bouker KB, Hliakivi-Clarke L. Genistein: Does it Prevent or Promote Breast Cancer? *Environ Health Perspect* 2000;108(8):701-8.
16. Sathyamoorthy N, Wang TT, Phang JM. Stimulation of pS2 expression by diet-derived compounds. *Cancer Res* 1994;54(4):957-61.
17. Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996;17(2):271-5.
18. Dees C, Foster JS, Ahamed S, et al. Dietary estrogens stimulate human breast cells to enter the cell cycle. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 3):633-6.
19. Sathyamoorthy N, Wang TT. Differential effects of dietary phyto-oestrogens daidzein and equol on human breast cancer MCF-7 cells. *Eur J Cancer* 1997;33(14):2384-9.
20. Wang C, Kurzer MS. Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997;28(3):236-47.
21. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 1997;27(1):31-40.
22. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, et al. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor- positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58(17):3833-8.
23. Wang C, Kurzer MS. Effects of phytoestrogens on DNA synthesis in MCF-7 cells in the presence of estradiol or growth factors. *Nutr Cancer* 1998;31(2):90-100.
24. Miodini P, Fioravanti L, Di Fronzo G, et al. The two phyto-oestrogens genistein and quercetin exert different effects on oestrogen receptor function. *Br J Cancer* 1999;80(8):1150-5.
25. Petrakis NL, Barnes S, King EB, et al. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(10):785-94.
26. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4017-24.
27. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3328-43.