

乳がん患者コホート瀬戸内の研究計画と対象者登録進捗

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供研究部

研究分担者

溝田 友里 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供研究部

平 成人 岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

研究要旨:

本研究班では、がん患者のサバイバーシップ支援のため、がん患者に対する大規模前向きコホート研究を行うことにより、様々な要因(食事や運動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や QOL に与える影響を疫学的に調べることを目的に、女性乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。コホートは、複数の多施設共同臨床試験との共同研究コホートや、がん登録との共同研究コホート、国立がん研究センター中央病院単施設におけるコホートから成っており、全体として数千人規模の登録を目標とする。

本分担研究では、NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の乳がん登録による SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)に参加する女性乳がん患者 2,000 人を対象に、共同研究として、「乳がん患者コホート瀬戸内(以下、コホート瀬戸内)」を実施する。

今年度は研究計画作成や倫理審査申請などを進め、倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得、2013 年 2 月より登録を開始した。登録開始からの 1 か月半で、27 人から研究参加の同意を得、ベースラインデータの収集を開始した。

コホート研究におけるサンプルサイズは、その質を規定する重要な因子の一つである。現時点でも、全体として登録数 2,655 人と世界最大規模のがん患者コホートとなっているが、さらにサンプルサイズを大きくすることで、より小さい効果の有無も調べることが可能となるなど、より良質な研究成果が得られる。本研究費による研究期間は本年度で終了となるが、今後も引き続き対象者登録と予後データの収集、解析を進めていく。

A. 研究目的

罹患数の増加や治療法の改善により、がん患者のサバイバーシップ支援の重要性も大きくなっている。国際会議の演題数や論文数の増加で見ても、その注目度は高まっている。身体活動増加や肥満防止、ビタミン摂取、脂肪食・アルコール減、禁煙など、生活習慣の再発予防効果が世界中で期待されており、わが国においても、がん研究専門委員会の検討による「～今後のがん研究のあり方について～」(がん対策推進協議会, 2011)で患者コホート研究の優先的な研究費の配分の必要性が示されている。

しかし、がん患者の生活習慣と予後との関連については、最も研究が進んでいる乳がんについても、欧米で乳がん患者の予後と食事や肥満との関連をみる臨床試験やコホート研究がようやく開始され始めた¹⁻⁶⁾程度で、エビデンスレベルの高い研究は数も少なく、十分なエビデンスは得られていない^{1, 7, 8)}。また、わが国においては、他がん種も含め、全国に渡る大規模がん患者コホート研究は本研究のみである⁸⁾。そのため、世界中において、再発を防ぐためにどのような療養生活を送ればよいか明らかになっておらず、がん患者の再発予防のための国際的な指針でも、明確な推奨がなく、「がん患者を含めたすべての人が、がん予防のための推奨事項に従う」との記載に留まっている^{1, 9)}。

エビデンスがないにも関わらず、患者は代替療法への高額な出費や食事の自主規制をしていることが本研究のベースラインデータ解析結果からも明らかになり、再発防止に対する関心の高さとともに、そのような行動がむしろ QOL を低めている可能性があることが明らかになった¹⁰⁾。

これらのことから、実践するに足る、効果のある生活習慣等を明らかにすることは、患者の生活に取り入れられやすく、患者の予後向上および QOL 向上に大きく寄与すると考えられる。

また、がん患者のサバイバーシップ支援の中で、就労については、厚生労働行政の施策でも近年重点的に取り組まれているが、就労は比較的若い患者や男性患者が中心となる。就労はもちろん重要なサ

バイバーシップ支援の要素であるが、定年後の患者や、約 3 分の 2 が主婦である乳がん患者も含めた、全てのがん患者にとって重要なサバイバーシップの要素となり得る、日常生活における食事や身体活動、社会活動、生きがい、サポートネットワークなどにも焦点を当てることが望まれる。サバイバーシップの様々な側面について、患者の予後や長期的 QOL との関連から重要性を示すことが可能となれば、エビデンスに基づいた予後・QOL 改善のための患者への生活指針、支援指針を作成することができる。

以上より、本研究では、術前、術直後、術後数年経過など、さまざまな時期にある乳がん患者を対象に、前向き大規模コホートを立ち上げ、それらを追跡することによって、様々な要因(食事や運動など生活習慣、就労やサポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因、代替療法の利用等)が予後(再発、死亡等)や QOL(療養生活の質)に与える影響を疫学的に調べることを目的とする。

- 1) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, 1997.
- 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) 溝田友里、山本精一郎. III. 乳がんのリスクファクター 世界のエビデンスと日本のエビデンス 癌と化学療法 2008;35(13):2351-6.
- 8) 溝田友里、山本精一郎. がん患者コホート研究: 予後改善へのエビデンス. *医学のあゆみ* 2012;241(5):384-90.
- 9) Byers T, Nestle M, McTiernan A, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with Healthy Food Choices and Physical

Activity. Cancer J Clin 2002;52(2):92-119.

10) Mizota Y, Ohashi Y, Yamamoto S. Breast Cancer Cohort in Japan: Study design and baseline data. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会, 横浜, 2011, 7.

B. 研究方法

研究班全体として、乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の多施設共同臨床試験との共同研究やがん登録の共同研究の共同研究としてのコホート、また国立がん研究センター中央病院単施設のコホートの複数のコホートから成る乳がん患者の大規模コホート研究を行う。

そのうち本分担研究では、NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の乳がん登録による SBCC (瀬戸内乳がんコホート研究) の共同研究として「乳がん患者コホート瀬戸内 (以下、コホート瀬戸内)」を実施する。

以下、具体的な研究方法について記載する。

1. 対象

NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の乳がん登録による SBCC (瀬戸内乳がんコホート研究) に参加する女性乳がん患者 2,000 人。

2) 曝露要因の収集

対象者候補に対し、担当医師より文書による説明を行い、書面による同意を得られた者を本研究の対象者として登録を行う。

曝露要因は、無記名自記式質問票により収集する。手術前の登録時 (1 回目調査)、初回治療開始 1 年 (2 回目調査)、初回治療開始 2 年 (3 回目調査)、初回治療開始 3 年 (4 回目調査)、初回治療開始 5 年 (5 回目調査) に無記名自記式質問票を配布し、返送してもらう (図 1)。

質問票は、本研究を含む一連の乳がん患者の多目的コホート研究「希望の虹プロジェクト」として実施されている「乳がん患者の多目的コホート研究 05、06、07、NCC」で用いているもの (妥当性を検証された項目群を含む 40 数ページ程度) をベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え作成する。3 回目以降の調査については、QOL や術後の痛み、ニーズを中心とする数ページ程度のものとする。

3) Endpoint

Primary endpoint は無病生存期間 (disease-free survival, DFS)、Secondary endpoints は、全生存期間 (overall survival, OS) および Health-related QOL (以下 HRQOL)、身体症状、有害事象 (toxicity) とする。

4) 研究期間

研究期間は共同研究である SBCC に準じ、登録期間は最初の対象者登録から 5 年、追跡期間は最後の対象者登録から 5 年、研究期間は最長 10 年とする。

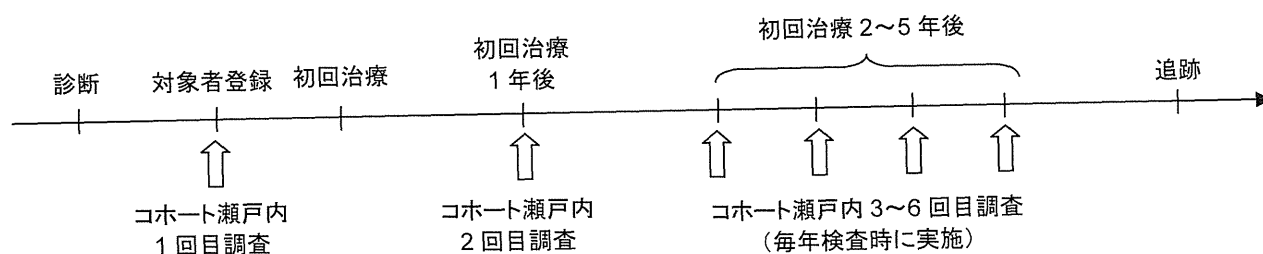


図 1 コホート瀬戸内調査時期

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。

6) 今年度の方針

本年度は研究計画を作成し、倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得る。また、並行して登録施設やデータセンターとの調整を進め、対象者登録体制を作る。

(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関係する指針(「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など)に従って本研究を実施する。

また本研究は研究代表者が所属する国立がん研究センター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て対象者の登録を行う。研究計画書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

1. 研究開始準備

今年度は、研究開始に向け、研究計画書および質問票を作成した。続いて、研究代表者の所属する国立がん研究センターの倫理審査委員会の審査を受け、研究実施の承認を得た。

倫理審査と並行して、共同研究グループ、データマネジメントを依頼している外部疫学データセンター、本研究の質問票の読み込みを依頼している会社と打合せを繰り返し、対象者登録やデータ管理に関するマニュアルを作成した。

2. 対象者登録

2013年2月に研究実施の承認を得、対象者登録

を開始した。2013年3月末までの約1か月半で、27人から研究参加の同意を得、ベースラインデータの収集を開始した。

D. 考察

今年度は、コホート瀬戸内について、研究計画の作成および倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得た。また、並行して共同研究グループやデータセンター等との調整を行い、対象者登録体制およびデータ収集体制を整えた。

コホート瀬戸内は、乳がん患者コホート研究の5つめのコホートとなる。乳がん患者コホート研究は2013年3月末までに2,655人を登録し、すでに世界最大規模のがん患者コホートとなっている。これに加え、目標登録数2,000人の本分担研究コホート瀬戸内を開始することにより、さらに大きなサンプルサイズとなる。コホート研究におけるサンプルサイズは、その質を規定する重要な因子の一つである。サンプルサイズが大きくなれば、より小さい効果の有無も調べることが可能となり、より良質な研究結果が得られる。

本研究費における研究期間は今年度で終わりになるが、今後も引き続き対象者登録とデータ収集を行うとともに、ベースラインデータの解析を進め、有用な情報を発信していく予定である。

E. 結論

本分担研究では、NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構の乳がん登録による SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)に参加する女性乳がん患者2,000人を対象に、乳がん患者コホート瀬戸内を実施している。

今年度は、研究計画を作成し、倫理審査委員会の審査を経て研究実施の承認を得るとともに、対象者登録体制およびデータ収集体制を整えた。2013年2月より対象者登録を開始し、約1か月半で27人から研究参加の同意を得、質問票によるデータ収集を開始した。今後も引き続き対象者登録とベースラインデ

ータの収集を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- 1) Mizota Y, Yamamoto S. Prevalence of Breast Cancer Risk Factors in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(11):1008-12.
- 2) 溝田友里, 山本精一郎. がん患者コホート研究: 予後改善へのエビデンス. 医学のあゆみ 2012;241(5):384-90.
- 3) 溝田友里, 山本精一郎. 日本における乳がんの疫学的動向. 日本臨牀 2012;70(増刊号7):37-41.

【書籍】

- 1) 山本精一郎, 平成人, 岩崎基(作成委員). 日本乳癌学会編. 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2012年版. 金原出版株式会社. 東京. 2012.

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

乳がん患者コホート研究 ベースラインデータ集計結果

研究代表者

山本 精一郎 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供研究部

研究分担者

溝田 友里 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供研究部

研究要旨:

本研究班では、がん患者のサバイバーシップ支援のため、がん患者に対する大規模前向きコホート研究を行うことにより、様々な要因(食事や運動など生活習慣、就労や社会活動、サポート、ストレス、困難、生きがいなど心理社会的要因等)が予後(再発、死亡等)や QOL に与える影響を疫学的に調べることを目的に、女性乳がん患者の大規模コホート研究を実施している。コホートは、複数の多施設共同臨床試験との共同研究コホートや、がん登録との共同研究コホート、国立がん研究センター中央病院単施設におけるコホートから成っており、全体として数千人規模の登録を目標とする。

本分担研究では、術後 5 年経過時点の乳がん患者 2,500 人を登録予定の多施設共同臨床試験の共同研究である「乳がん患者コホート 05(以下、コホート 05)」、術前の乳がん患者 1,700 人を登録予定の多施設共同臨床試験の共同研究である「乳がん患者コホート 06(以下、コホート 06)」、70 歳以上の高齢乳がん患者 300 人を対象とする臨床試験および同 200~400 人を対象とする観察研究の共同研究である「乳がん患者コホート 07(以下、コホート 07)」、国立がん研究センター中央病院の日常診療における「乳がん患者コホート NCC(以下、コホート NCC)」の 4 つのコホートについて、ベースラインデータの集計を行った。

質問票により収集するデータは非常に多岐に渡るが、今回はそのうち心理社会的要因に焦点を当てた集計を行った。集計には、2013 年 3 月末時点で得られた 2,542 人(コホート 05:1,497 人、コホート 06:686 人、コホート 07:161 人、コホート NCC:198 人)の回答をベースラインデータとして用いた。

結果として、回答者は乳がん罹患後就労や社会活動に関する困難を抱えており、2 割から 3 割が仕事の量を減らしたり、仕事を辞めたりしていること、回答者の 2 割~3 割にうつ傾向がみられること(CES-D による)、一方で、9 割以上の回答者が生きがいをもち、サポートを提供しているだけでなく提供もしていること、95%以上の回答者が、乳がんになったことによるポジティブな変化を感じていること、ホープレベルは一般住民と同程度維持されていること(HHI による)などが明らかになった。

本研究費による研究期間は今年度で終了となるが、今後、引き続き質問票の配布と回収を行い、対象者のベースラインデータを収集するとともに、様々な項目についてベースラインデータの分析を進め、分析結果を情報提供などを通じて患者支援にも活用していく予定である。

A. 研究目的

1. 乳がんの再発と生活習慣

乳がんの発症と生活習慣との関連については、さまざまな生活習慣、例えば低脂肪食や肥満防止、運動などが多くの研究によって検討されている。

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行われておらず、信頼に足るエビデンスもほとんど得られていない。

本研究のパイロット研究として、国立がん研究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. 乳がん患者における心理社会的要因の検討

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。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。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。

従来、慢性疾患を抱えた人々への支援には、治療や金銭面での制度など疾患によるネガティブな変化への対応が主として行われてきた。それらは早急に対応されるべき重要な課題であるが、乳がんの予後の改善や患者数の増加により乳がんとともに生きる人々が増えていくことに伴い、支援の目標を「心理社会的に問題がないこと」から、「心理社会的に良好であること」とする必要があると考えられる。そこで、本研究では、乳がんとともに「よりよく生きる」ために、心理社会的な良好さにも着目し、乳がんに伴うストレスや抑うつ傾向などと同時に、前向きな思いをもつことや、疾患により成長感など得たものがあつたと思えることについても把握し、それらの実態およびそれぞれが QOL を含むその後の予後にどのような影響を与えるのかを検討することとしている。

以上を背景に、本分担研究では、食事摂取と心理社会面について、ベースラインデータの一部を用い、現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

研究班全体として、乳がん患者に対する治療法の評価を行う複数の多施設共同臨床試験との共同研究として、乳がん患者の大規模コホート研究を行っている。

そのうち、本分担研究では、術後 5 年経過時点の乳がん患者 2,500 人を登録予定の多施設共同臨床試験「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」の共同研究である「乳がん患者コホート 05(以下、コホート 05)」、術前の乳がん患者 1,700 人を登録予定の多施設共同臨床試験「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」の共同研究である「乳が

ん患者コホート06(以下、コホート06)」、70歳以上の高齢乳がん患者300人を対象とする「HER2陽性的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」および同200～400人を対象とする「HER2陽性的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」の共同研究である「乳がん患者コホート07(以下、コホート07)」、国立がん研究センター中央病院の日常診療におけるコホートである「乳がんコホートNCC」のベースラインデータの集計を行った。集計には2013年3月末時点で得られた2,542人(コホート05:1,497人、コホート06:686人、コホート07:161人、コホートNCC:198人)のデータを用いた。

(倫理面への配慮)

本分担研究に関しても、本研究班全体と同様に、倫理面について、以下の配慮を行う。

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関係する指針(「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など)に従って本研究を実施する。また本研究は臨床試験の実施主体である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の独立モニタリング委員会および研究代表者が所属する国立がん研究センター、臨床試験参加施設において、倫理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、対象者の登録を可能とする。研究計画書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。また、臨床試験との研究の実施にあたっては、上記独立モニタリング委員会のモニタリングの下、研究を遂行する。

C. 研究結果

2013年3月末時点で得られた2,542人(コホート05:1,497人、コホート06:686人、コホート07:161人、コホートNCC:198人)のデータを用いて、基本属性および心理社会面に関する項目について、解析を行った。

心理社会面については、社会との関わりとして就労、社会活動、生きていくうえでの楽しみや支え、サポートの授受、ストレスについて尋ね、抑うつ傾向は、CES-D(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Radloff, 1977)の日本語版を用い、精神健康の良好さの指標としてホープを、HHI(Herth Hope Index; Herth, 1992)日本語版を用いて測定した結果を集計した。また、先行研究や乳がん患者へのヒアリングをもとに本研究で作成した尺度を用いて、Perceived Positive Change(乳がんになって「得たもの」)についても解析を行った。

本研究では、同一集団について縦断的な調査を行い、様々な項目について、術前から術後5年までの変化も明らかにする。しかし、現時点では、ベースラインデータの横断的解析となるため、同一集団による厳密な比較はできないが、コホートNCCおよびコホート06の1回目調査のデータを乳がん罹患前の状況、コホート07の1回目調査のデータを術後8週以内、コホート05のデータを術後5年時点の状況として比較も行った。

以下の図表については、上記の順で示す。

1) 回答者の年齢(図1)

回答者の年齢はコホート研究05、06、コホートNCCでは、60歳代が最も多く、次いで50歳代、70歳代だった。コホート07では対象者が70歳代であるため、70歳代前半が7割となっていた。コホートNCCでは、30歳代が6.6%、40歳代が20.5%だった。

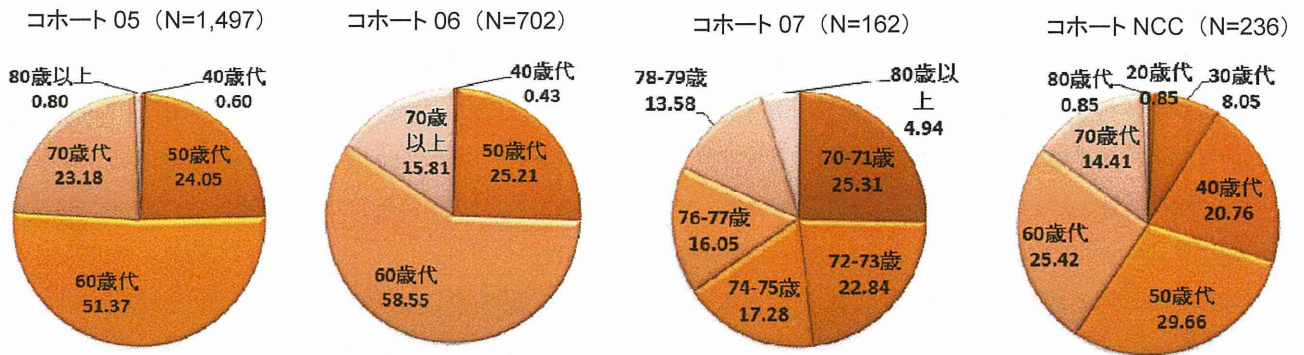


図1 回答者の年齢分布

表1 現在の職業

	術前 コホートNCC (N=198)		術前 コホート06 (N=621)		術後8週以内 コホート07 (N=143)		術後5年 コホート05 (N=1,442)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
専業主婦	82	41.41	269	43.32	72	50.35	675	46.81
非正規従業員・パートタイマー	39	19.7	110	17.71	5	3.5	244	16.92
常勤	38	19.19	74	11.92	1	0.7	140	9.71
自営業主	12	6.06	54	8.7	10	6.99	99	6.87
無職	19	9.6	86	13.85	39	27.27	219	15.19
無効回答(未記入・マークミス)	8	4.04	28	4.51	16	11.19	65	4.51

表2 乳がん罹患後の仕事の変化

	術前 コホートNCC (N=198)		術前 コホート06 (N=621)		術後8週以内 コホート07 (N=143)		術後5年 コホート05 (N=1,442)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
仕事を辞めた	23	11.62	51	8.21	9	6.29	217	15.05
仕事の量を減らした	53	26.77	78	12.56	31	21.68	199	13.8
変わらない	107	54.04	459	73.91	83	58.04	921	63.87
仕事の量を増やした	1	0.51	0	0	0	0	7	0.49
仕事を新たに始めた	0	0	2	0.32	0	0	27	1.87
無効回答(未記入・マークミス)	14	7.07	31	4.99	20	13.99	71	4.92

2) 就労

(1) 現在の職業(表 1)

現在の職業については、各コホートとも、専業主婦が最も多く、約 4 割から 5 割となっていた。コホート NCC(術前)では次いで常勤と非正規従業員・パートタイマーがそれぞれ約 20%であった。コホート 06(術前)およびコホート 05(術後 5 年)では、非正規従業員・パートタイマーが 17%前後、常勤が 10%前後となっていた。コホート 07(術後 8 週以内)では、無職が約 3 割だった。

(2) 乳がん罹患後の仕事の変化(表 2)

乳がん罹患後の仕事の変化については、全体として半数以上が「変わらない」だったが、次いで約 1 割から 3 割が「仕事の量を減らした」、約 1 割前後が「仕事を辞めた」と回答した。常勤や非正規従業員・パートタイマーが多いコホート NCC では「仕事を辞めた」が 11.62%、「仕事の量を減らした」が 26.77%だった。術後 5 年経過時点であるコホート 05 については、「仕事を辞めた」「仕事の量を減らした」がそれぞれ約 14~15%であり、各時点の中で最も仕事を辞めた人の割合が大きくなっていた(表 2)。

3) 社会活動(図 2)

コホート NCC およびコホート 07 では、社会活動について複数回答で尋ねている。

コホート NCC では「特にない」が 46.97%と最も多く、次いで「趣味の集まりやサークル、おけいこごと」が 37.37%、「町内会・PTA 等の地域団体活動」が 11.62%だった。

コホート 07 では、「趣味の集まりやサークル、おけいこごと」が最も多く 45.45%、次いで「特にない」が 29.76%、「講座・学習会などの教養・学習活動」「ボランティアなどの社会福祉活動」「町内会・PTA 等の地域団体活動」がそれぞれ約 2 割となっていた。

4) 生きていくうえでの楽しみや支え(図 3)

生きていくうえでの楽しみや支えになっているものについて、コホート NCC(術前)、コホート 07(術後 8 週以内)、コホート 06(術前)、コホート 05(術後 5 年)のそれぞれにおいて複数回答で尋ねた。

全体として最も多いのが「家族・恋人」で各コホートとも 4 割から 6 割強の回答者が選択していた。次いで「友人」で 4 割から 5 割強の回答者が選択した。また、「趣味・レジャー・スポーツ」も 4 割から 5 割が選択していた。コホート NCC、コホート 06、コホート 05 では、「仕事・勉強」を 25%前後の回答者が選択していたが、コホート 07 では 5.95%となっていた。一方で、「特にない」は、コホート NCC、コホート 06、コホート 05 では約 6%であったが、コホート 07 では 11.89%となっていた。

5) サポートの授受

(1) 必要とするときに、心の支えになってくれる人(図 4)

「あなたが必要とするとき、心の支えになってくれる人」について複数回答で尋ねたところ、全体として「子ども」が最も多く、各コホートともに 7 割前後の回答者が選択していた。次いで、「友人・知人」が約 6 割から 7 割、「配偶者・恋人」が約 5 割から 6 割の回答者からあげられた。

比較的年齢の若いコホート NCC(術前)では「父・母」が 31.82%と他のコホートに比べ多くなっていた。コホート 06(術前)では、他のコホートに比べ「患者仲間」が少なくなっていた。また、70 歳以上のコホート 07(術後 8 週以内)では、「配偶者・恋人」が他のコホートより少ない一方、「孫」を 32.17%が選択していた。またコホート 07 では、他のコホートよりも「病院の医師」「病院の看護師」が多く、それぞれ 42.66%、23.08%の回答者が選択していた。

すべてのコホートとも、95%以上の回答者が、心の支えになってくれる人がいると回答していた。

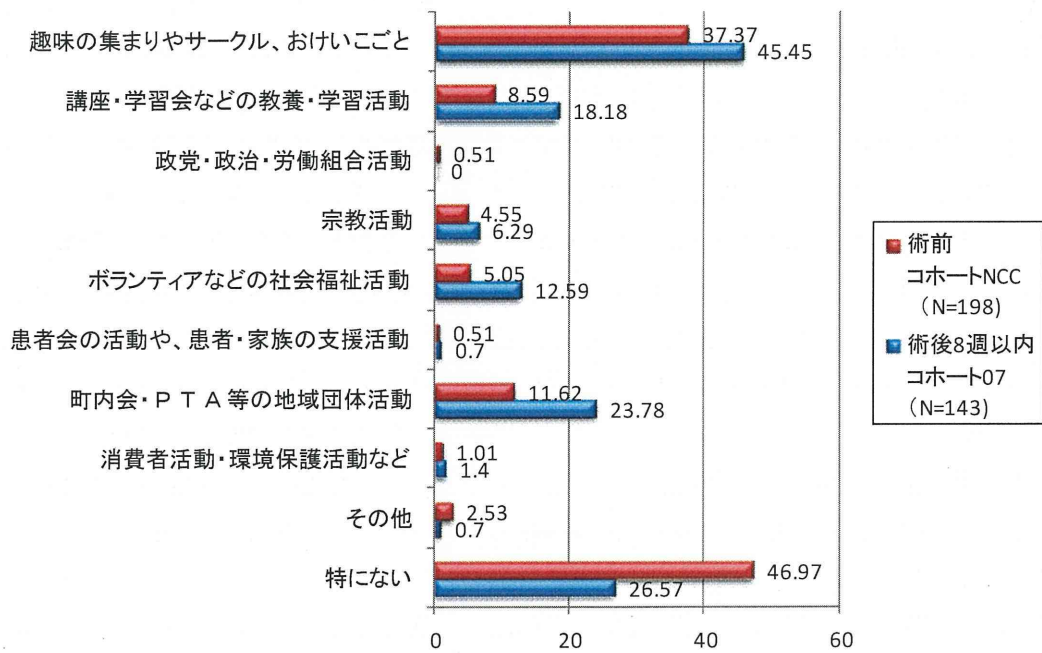


図2 社会活動

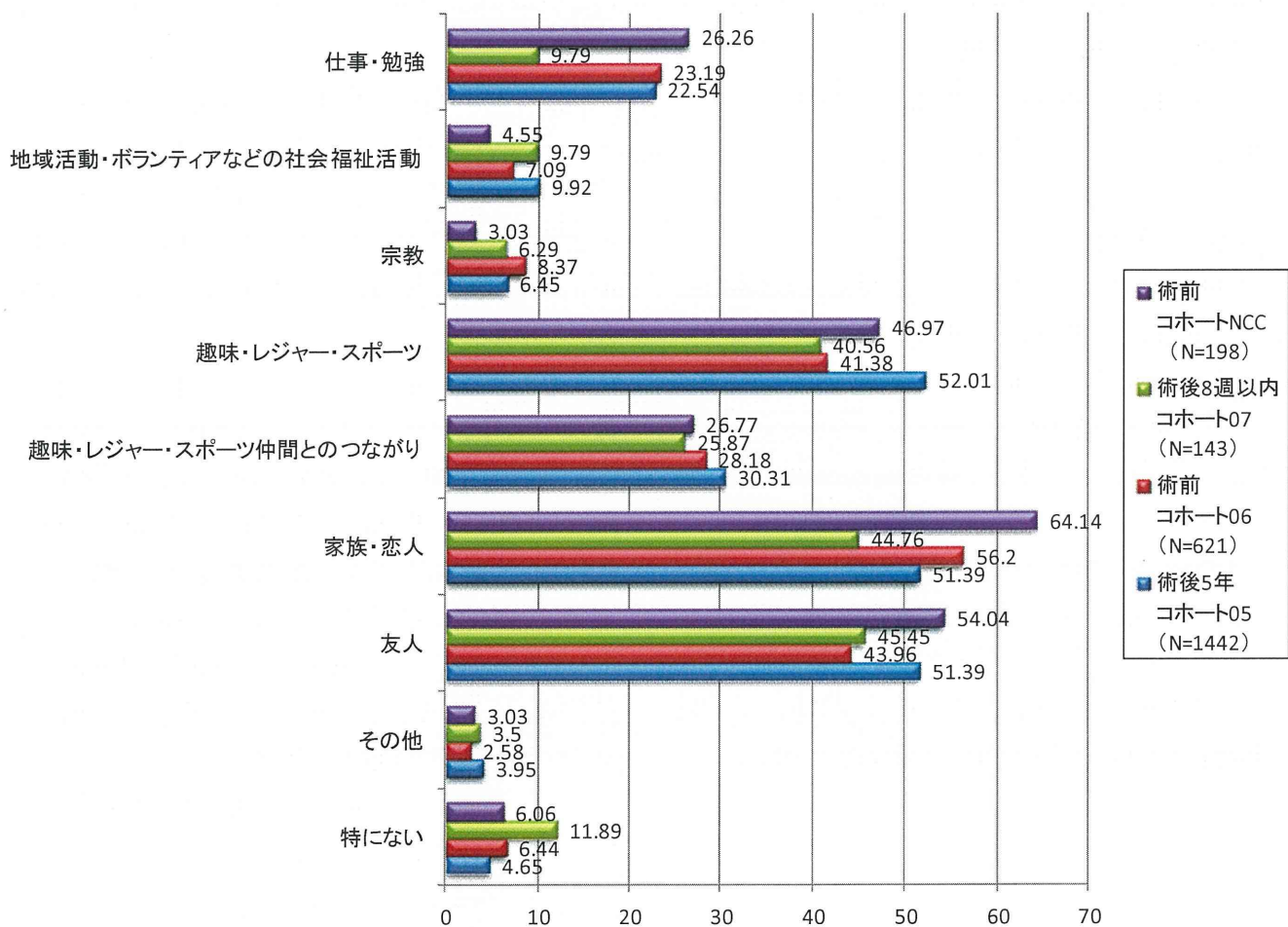


図3 生きていくうえでの楽しみや支え

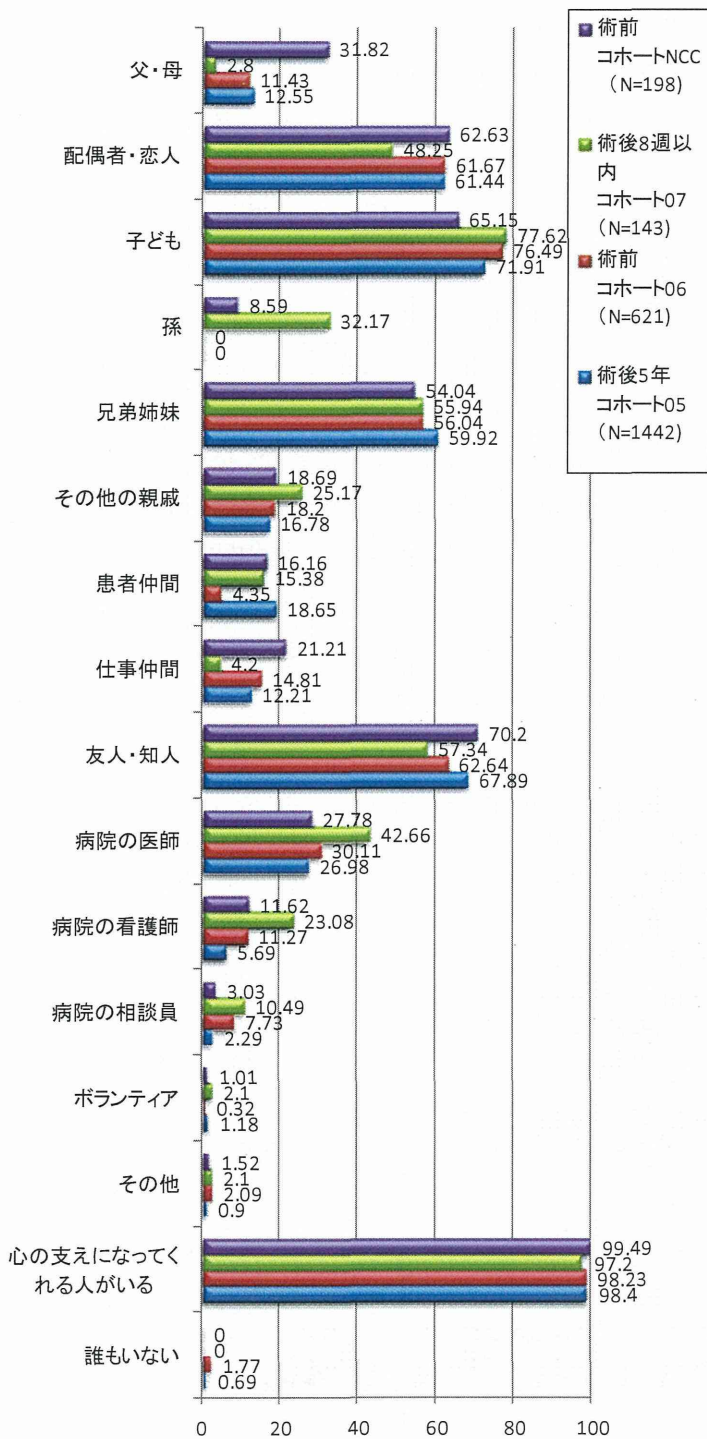


図4 支えになってくれている人

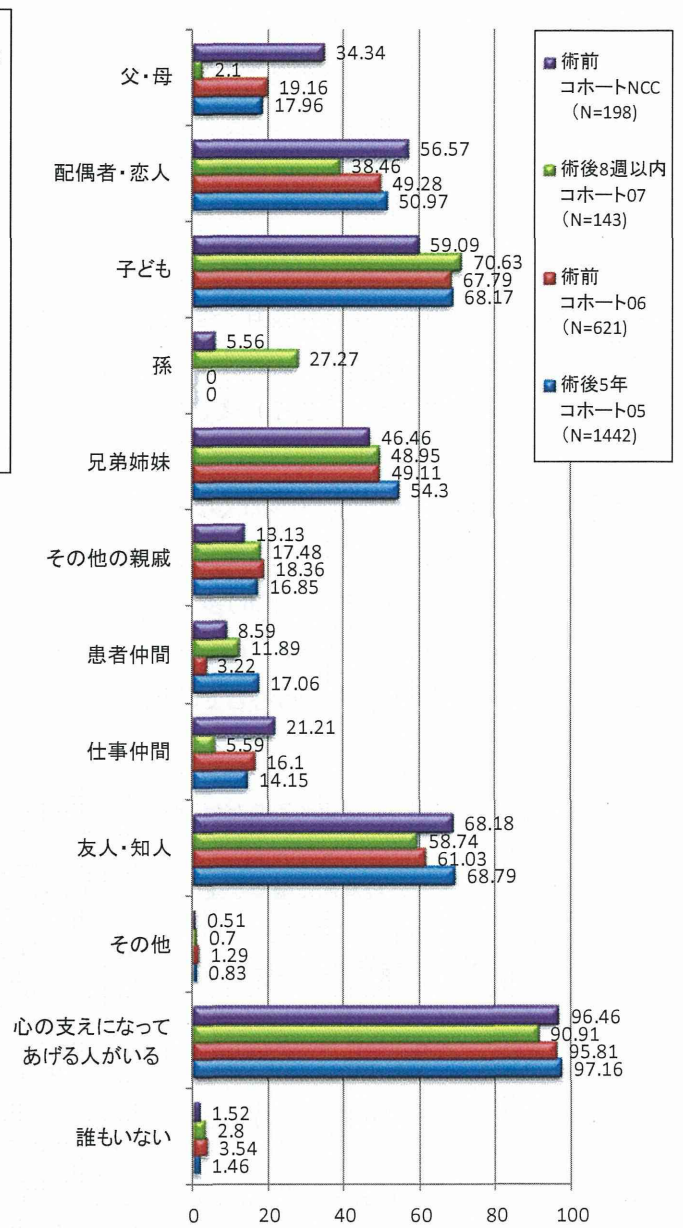


図5 支えになってあげている人

(2)心の支えになってあげている人(図5)

「逆に、あなた自身が、心の支えになってあげている人」について複数回答で尋ねたところ、全体として「子ども」「友人・知人」が多く、約6割から7割の回答者が選択していた。

比較的年齢が若いコホート NCC(術前)では「父・母」「仕事仲間」が他のコホートに比べ多くなっていた。コホート 06(術前)では、他のコホートに比べ「患者仲間」が少なくなっていた。また、70歳以上のコホート 07(術後8週以内)では、「父・母」「配偶者・子ども」「仕事仲間」が他のコホートより少なくなっている一方、「孫」を27.27%が選択した。術後5年時点コホート05では、「患者仲間」が17.06%比較的が多くなっていた。

すべてのコホートとも、90%以上の回答者が、心の支えになってくれる人がいると回答していた。

7)ストレス(図6、図7)

先行研究や乳がん患者へのヒアリングをもとに、「乳がんになったことによる」ストレスの有無およびストレスの強度について尋ねた。術前では『乳がんになったことで診断以降今までに』、術後8週以内では『乳がんの手術に関連して手術前後に』、術後1~5年時点ではそれぞれ『乳がんになったことで過去1年間に』について、「仕事で困難が生じた」「家族との関係が悪化した」「再発など病気の悪化について不安がある」「好きなものを好きなだけ食べられなくなった」など13項目について、出来事や状況の有無および「有」の場合はストレスの強度を4段階の選択肢(「強いストレスを感じた(感じている)」~「全くストレスを感じなかった(感じていない)」)で尋ね、4段階の選択肢それぞれに0-1-2-3点を与えた。

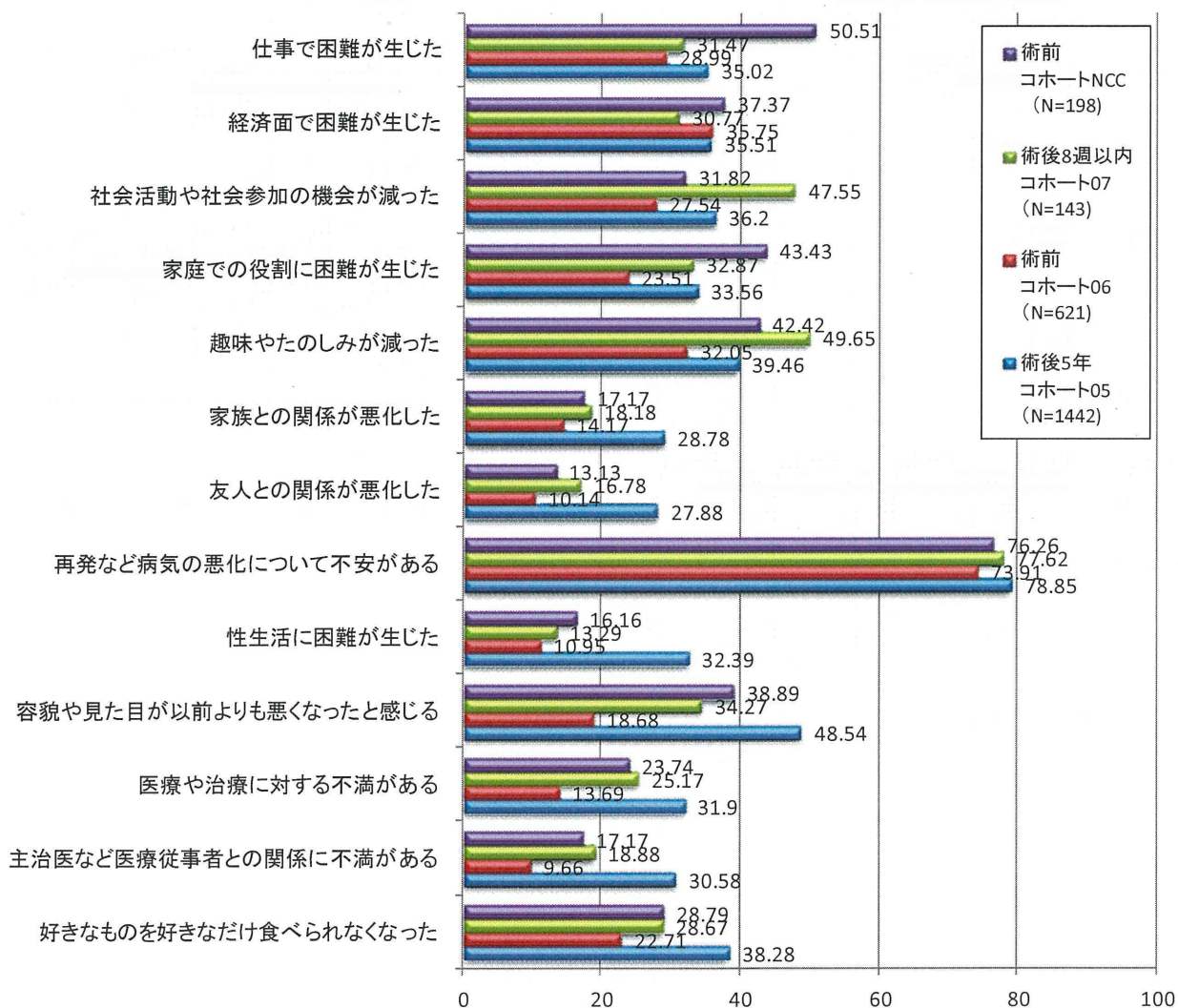


図6 乳がんになったことに起因するストレスの有無

ストレスの有無を図 6 に示した。「再発など病気の悪化について不安がある」を各コホートとも 8 割近くの人が「有」とした。次いで、「趣味やたのしみが減った」「社会活動や社会参加の機会が減った」をそれぞれ 4 割から 5 割の回答者が「有」と回答した。また、比較的年齢の若いコホート NCC(術前)の回答者では「仕事で困難が生じた」「家庭での役割に困難が生じた」が多くみられた。また、コホート 07(術後 8 週以内)では、「社会活動や社会参加の機会が減った」を半数近くの回答者が「有」と回答した。コホート 05(術後 5 年)では、「家族との関係が悪化した」「友人との関係が悪化した」「性生活に困難が生じた」「容姿や見た

目が以前よりも悪くなったと感じる」「主治医や医療従事者との関係に不満がある」「好きなものを好きなだけ食べられなくなった」などを「有」と回答する人が、他のコホートに比べ多くみられた。

ストレス強度の平均値を図 7 に示した。項目ごとのストレス強度については、「仕事で困難が生じた」「経済面で困難が生じた」「趣味やたのしみが減った」「再発など病気の悪化について不安がある」などで、全般的にストレス強度が高くなっていった。各コホート別にみると、全体として、コホート 05(術後 5 年)の回答者ではストレス強度が低い傾向がみられた。

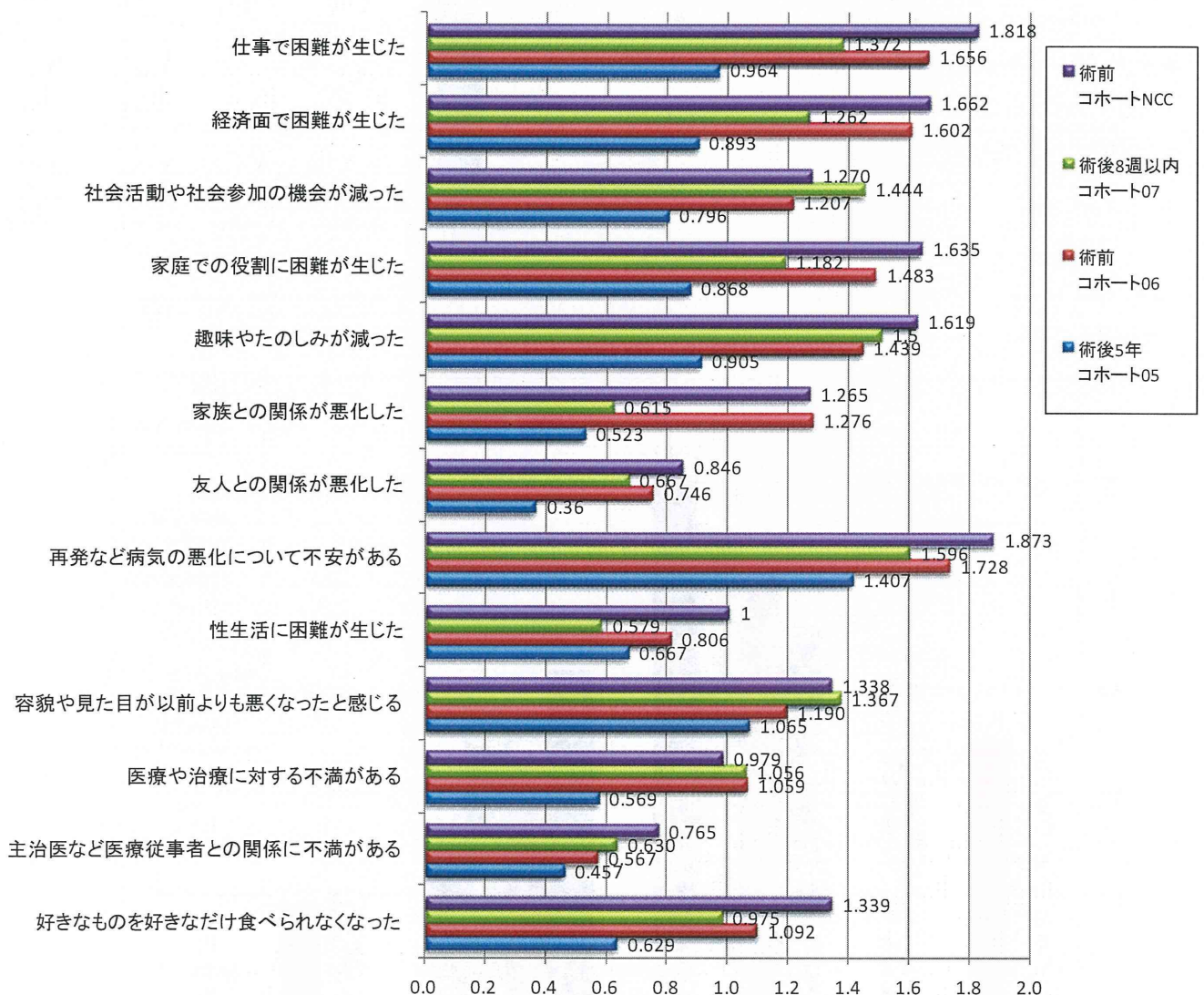


図 7 乳がんになったことに起因するストレスの強さの平均値

8) 抑うつ傾向(図 8、図 9)

抑うつ傾向については、CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Radloff, 1977) の日本語版を用いた。CES-D は抑うつ傾向を調べるための尺度で、過去 1 週間における「物事に集中できない」「ゆううつだ」など 20 項目について、4 段階の選択肢(「1 日未満」～「5 日以上」)で答える。4 段階の選択肢それぞれ 0-1-2-3 点を与える(合計得点の範囲は 0～60 点)。単純加算した合計得点が高いほど、抑うつ傾向が疑われ、合計得点が 16～26 点で軽度なうつ状態、27 点以上の場合、重度なうつ状態が疑われる。

コホート NCC および 06 で術前に『過去 1 週間』について尋ねた結果を「術前」、コホート 07 で『過去 1 週間』と尋ねた結果を「術後 8 週以内」、コホート 05 で術後 5 年時点で『過去 1 週間』について尋ねた結果を「術後 5 年」とした。

CES-D 得点の平均値および分布を図 8、図 9 に示す。CES-D 得点の平均値はコホート NCC (術前) が 15.1、コホート 06 (術前) が 13.6、コホート 07 (術後 8 週以内) が 14.1、コホート 05 (術後 5 年) が 11.3 点だった。また、うつ状態が疑われる 16 点以上はコホート NCC で 42.4%、コホート 06 で 32.8%、コホート 07 で 32.8%、コホート 05 で 18.6%だった。

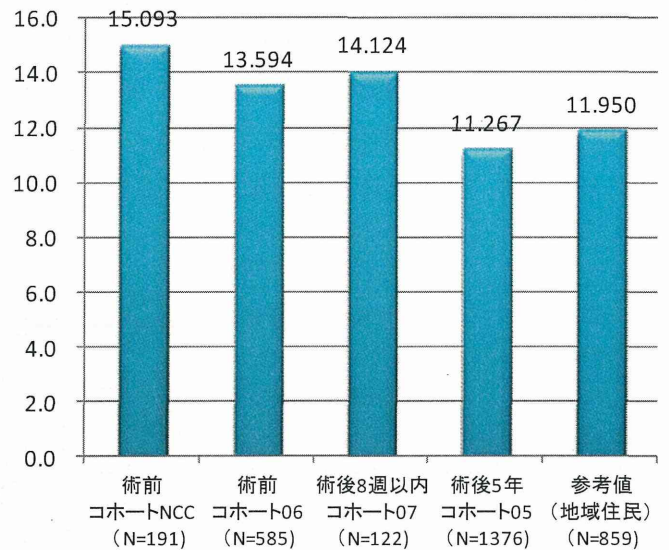


図 8 CES-D 得点の平均値

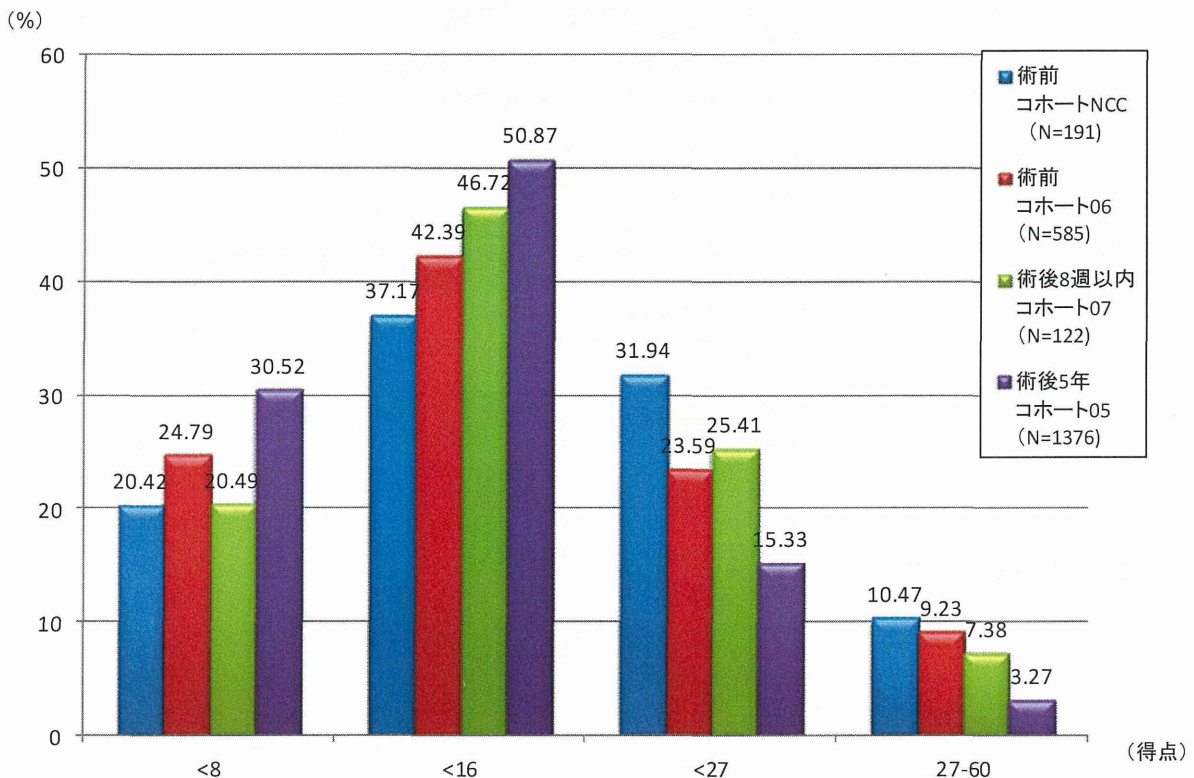


図 9 CES-D 得点の分布

9) Perceived Positive Change (乳がんになって「得たもの」) (図 10、図 11)

病気などのトラウマティックな経験や逆境は、経験した人に抑うつなどの負の影響をもたらす一方で、「得たものがあると感じられること」(正の影響)をももたらすことが知られている。このような正の影響は Perceived Positive Change などと呼ばれ、近年注目されている概念である。本研究では、先行研究や乳がん患者へのヒアリングをもとに尺度を作成した。

「精神的な強さが強くなった」「人や社会のために役立ちたいという思いが強くなった」など 9 項目について、4 段階の選択肢(「全くそう思わない」～「とてもそう思う」)で答え、変化がない場合に 0 点、あった場合に 1 点を与える(合計得点の範囲は 0～9 点)。さらに付け加えてポジティブな変化があった人には「その他」として自由記述で回答してもらい、さらに 1 点を加えた。単純加算した合計点が高いほど、ポジティブな変化を感じていると考えられる。

コホート NCC および 06 で術前に『過去 1 週間』について尋ねた結果を「術前」、コホート 07 で『過去 1 週間』と尋ねた結果を「術後 8 週以内」、コホート 05 で術後 5 年時点で『過去 1 週間』について尋ねた結果を「術後 5 年」とした。

Perceived Positive Change の得点の平均および分布を図 10、図 11 に示す。平均値はコホート NCC (術前)、コホート 06 (術前)、コホート 07 (術後 8 週以内) が 5.6 点前後、コホート 05 (術後 5 年) が 6.5 点だった。得点の分布をみると、すべてのコホートについて、95%以上の回答者が 1 つ以上のポジティブな変化を感じていた。9 つの選択肢すべてがあてはまると回答した 9 点の回答者も、最も少ないコホート NCC でも 19.7%、最も多いコホート 05 では 31.2%となっていた。

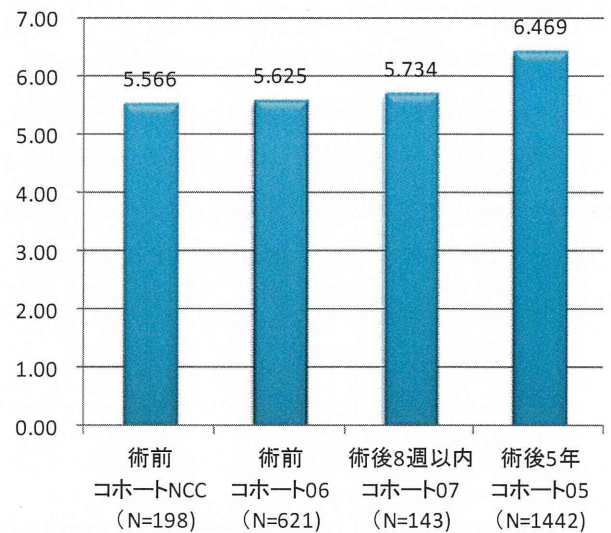


図 10 Perceived Positive Change の平均値

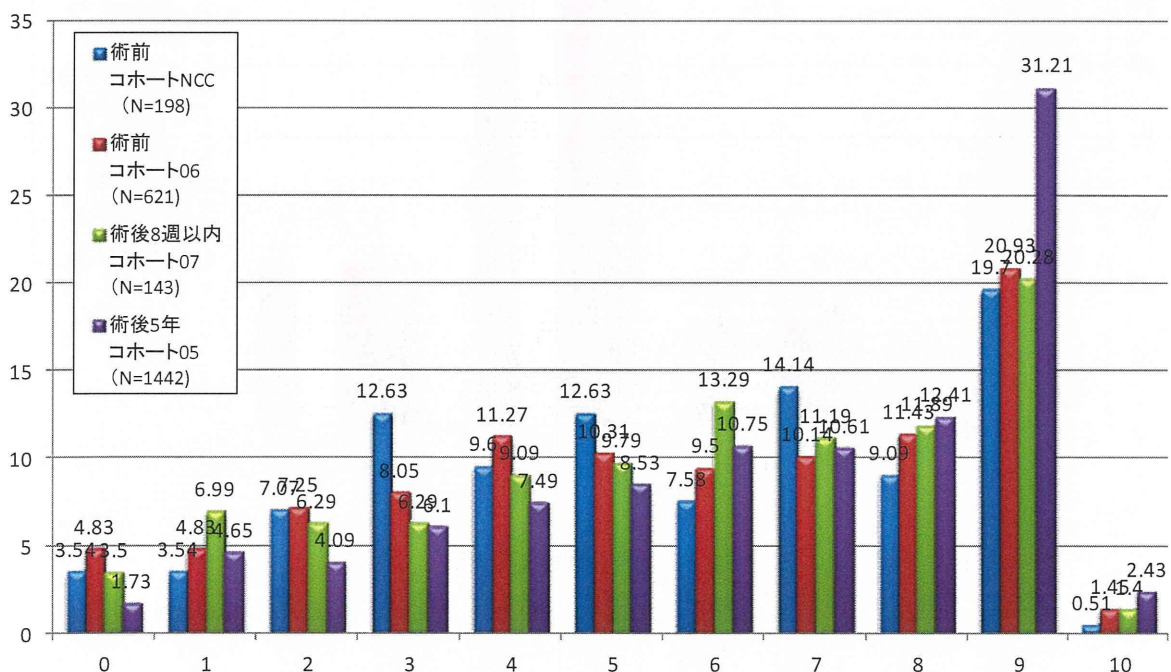


図 11 Perceived Positive Change の得点の分布

7) ホープ(図 12、図 13)

精神健康の良好さの指標としてホープを、HHI (Herth Hope Index; Herth, 1992) 日本語版を用いて測定した。HHI は、人が病気などの困難な状況やストレスの多い状況に直面したときに、生きる意味や意欲を見出せているか否かを調べる尺度で、「わたしは困難のまっただ中でも可能性を見出すことができる」など 12 項目について、4 段階の選択肢(「全くそう思わない」～「とてもそう思う」)で答え、それぞれに 1-2-3-4 点を与える(合計得点の範囲は 12~48 点)。単純加算した合計点が高いほど、ホープレベルが高い(生きる意味や意欲を見出せている)と考えられる。

コホート NCC および 06 で術前に『過去 1 週間』について尋ねた結果を「術前」、コホート 07 で『過去 1 週間』と尋ねた結果を「術後 8 週以内」、コホート 05 で術後 5 年時点で『過去 1 週間』について尋ねた結果を「術後 5 年」とした。

HHI 得点の平均値および分布を図 12、図 13 に示す。平均値は各コホートともほぼ同じで 36 点前後だった。分布についてもほぼ同様の分布で、32~40 点が最も多かった。

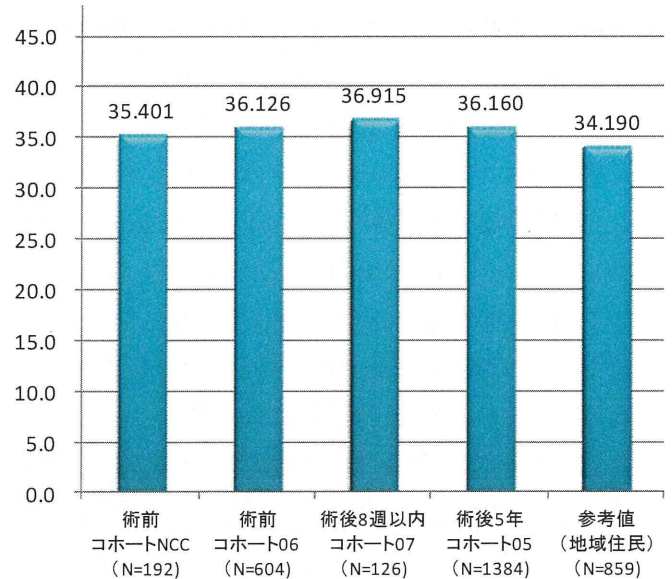


図 12 HHI の平均値

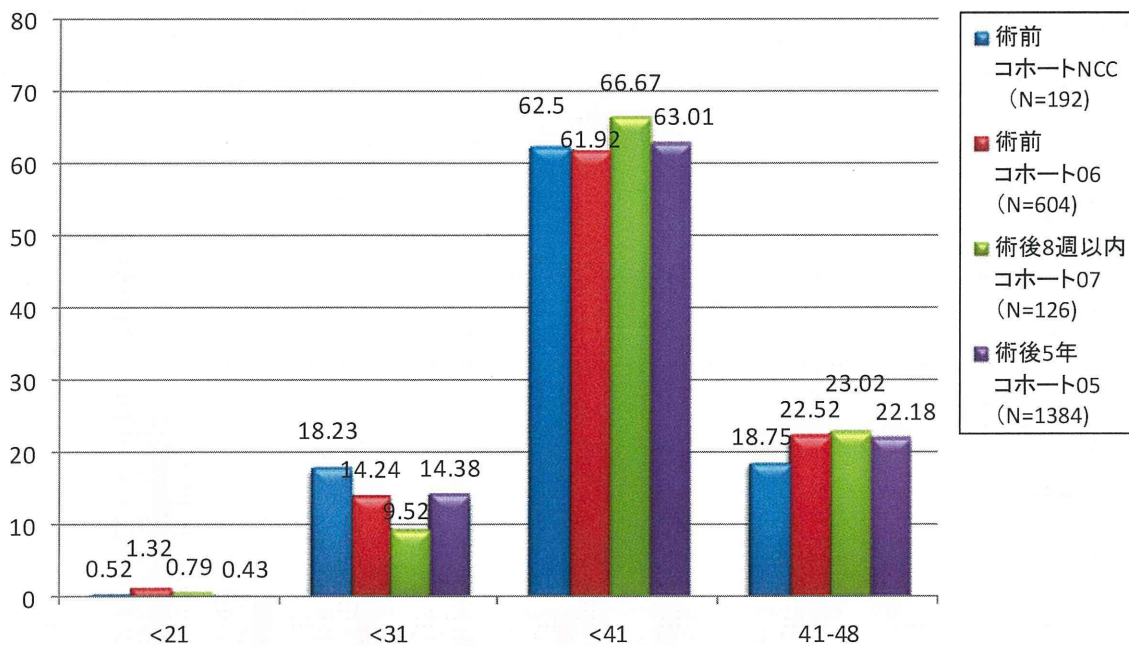


図 13 HHI 得点の分布

D. 考察

本分担研究では、3つの臨床試験の共同研究として実施しているコホート05、コホート06、コホート07および国立がん研究センター中央病院におけるコホートNCCについて、2013年3月末時点で得られた2,542人(コホート05:1,497人、コホート06:686人、コホート07:161人、コホートNCC:198人)の回答をベースラインデータとして集計した。

本研究では、同一集団について縦断的な調査を行い、様々な項目について、術前から術後5年までの変化も明らかにすることも目的としている。しかし、現時点では、ベースラインデータの横断的解析となるため、同一集団による厳密な比較はできないが、コホートNCCおよびコホート06の1回目調査のデータを乳がん罹患前の状況、コホート07の1回目調査のデータを術後8週以内、コホート05のデータを術後5年時点の状況として、比較も行った。

1. 回答者の年齢の分布

回答者の年齢の分布は、全年代を対象としているコホートNCCでは、40歳代、50歳代、60歳代がそれぞれ2割から3割であり、閉経後の患者を対象としているコホート05と06については、60歳代が約半数、50歳代が約1/4であった。コホート07は70歳から81歳の患者を対象としているため、95%が70歳代であった。

2. 就労・社会活動

就労および社会活動については、コホート07(術後8週以内)は全員が70歳以上と年代の分布が異なるため、他のコホートと分けて考察する。コホートNCC(術前)、コホート06(術前)、コホート05(術後5年)では、4割以上の回答者が現在専業主婦であり、2割弱が非正規従業員・パートタイマーと回答した。常勤職員の割合は、比較的年齢が若いコホートNCCの回答者で約2割、コホート06、コホート05では1割前後であった。

乳がん罹患後の仕事の変化については、コホートNCC(術前)で11.6%、コホート06(術前)で8.2%、コ

ホート05(術後5年)で15.1%の回答者が仕事を辞めたと回答し、コホートNCCでは26.8%、コホート06では12.6%、コホート05では13.8%が仕事の量を減らしたと回答しており、各コホートともそれぞれ2割から3割の回答者が仕事の量を減らしたり、仕事を辞めたりしていた。後述の乳がんになったことに起因するストレスの項目でも3割から5割の回答者が仕事で困難が生じたと回答しており、かつそのストレスの強さは他のストレス(ストレスの要因)に比べ高い値となっていた。このことから、回答者は乳がん罹患により様々な困難に直面し、結果として仕事の量を減らしたり仕事をやめたりしていることが推察される。

コホート07の回答者では、専業主婦が約5割、無職が約3割であった。

コホートNCC(術前)とコホート07(術後8週以内)では、社会活動状況についても尋ねている。コホートNCCでは回答者の約4割が趣味の集まりやサークル、おけいこごとに参加しており、何らかの社会活動に参加しているのは約5割だった。一方、コホート07の回答者では、7割以上が何らかの社会活動に参加しており、就労の代わりに社会活動によって、社会参加を行っている様子がうかがえた。しかし、後述のストレスの項目で約3割から5割弱の回答者が「社会活動や社会参加の機会が減った」と回答しており、乳がん罹患により、社会との繋がりを保つことに困難が生じていると考えられた。

3. 生きていくうえでの楽しみや支え

生きていくうえでの楽しみや支えとして、全体として最も多くあげられたのが家族・恋人で、次いで友人、趣味・レジャー・スポーツだった。仕事・勉強に関しても、就労者の割合の比較的高いコホートNCC、コホート05、コホート06では、25%前後の回答者が選択していた。生きていくうえでの楽しみや支えが「特にない」と回答したのは、コホートNCC、コホート05、コホート06では5%前後であったが、70歳以上のコホート07では11.9%にのぼった。

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¹⁾、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²⁻⁸⁾。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 でも「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」が提示されている。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が⁹⁾、今回の回答者においては健康に問題や不安を有しており、その影響も少なからず存在することも考えられる。がん患者が生きがいをもって生活できるよう、趣味や学習、社会参加などに関して支援することも、これからの支援に望まれる。

1. 神谷美恵子 生きがいについて みすず書房 東京 1980.
2. 関奈緒. 歩行時間,睡眠時間,生きがいと高齢者の生命予後の関連に関するコホート研究. 日本衛生学雑誌 2001;56(2):535-40.
3. 坂田清美, 吉村典子, 玉置淳子, 橋本勉. 生きがい, ストレス, 頼られ感と循環器疾患, 悪性新生物死亡との関連. 厚生指標 2002;49(10):14-8.
4. Nakanishi N, Fukuda H, Takatorige T, Tataru K. Relationship between self-assessed masticatory disability and 9-year mortality in a cohort of community-residing elderly people. J Am Geriatr Soc 2005;53:54-8.
5. Koizumi M, Ito H, Kaneko Y, Motohashi Y. Effect of a sense of purpose in life on the risk of death from cardiovascular disease. J Epidemiol 2008;18(5):191-6.
6. Sone T, Nakaya N, Ohmori K, Shimazu T, Higashiguchi M, Kakizaki M, Kikuchi N, Kuriyama S, Tsuji I. Sense of Life Worth Living (Ikigai) and Mortality in Japan: Ohsaki Study Psychosom Med 2008;70(6):709-715
7. 溝田友里. 薬害 HIV 感染被害者遺族の困難と成長. 日本保健医療社会学論集 2007;17(2):1-11.
8. Mizota Y, Ozawa M, Yamazaki Y. Daily difficulty and desire of the bereaved: A study of bereaved families of HIV-infected hemophiliacs in Japan. Bulletin of Social Medicine 2007;24:43-56.
9. 松田晋哉, 筒井由香, 高島洋子. 地域高齢者のいきがい形成に関連する要因の重要度の分析. 日本公衆衛生雑誌 1998;45(8):704-12.

4. サポートの授受

サポートの受領に関し、現在の困難な状況を測定するのではなく、個人の持つ社会的資源としてのサポートの有無を尋ねるために、「必要なときに心の支えになってくれる人」について尋ねた。複数選択に

より、全体として最も多くあげられたのが子どもで、次いで友人・知人、配偶者・恋人、兄弟姉妹であった。比較的年齢の若いコホートNCCの回答者では父・母が3割と他のコホートに比べ多く、また、70歳以上のコホート07の回答者では孫および病院の医師や看護師の割合が高くなっていった。全体として、ほぼすべての回答者が、いずれかの心の支えになってくれる人が存在すると感じていることが明らかになった。

サポートを提供されるだけでなく、自分も人に対してサポートを提供していると感じているかを尋ねるため、「逆に、自分が心の支えになってあげている人」についても尋ねた。全体として子ども、友人・知人、兄弟姉妹、配偶者・恋人が多くの回答者からあげられた。就労者の割合の多いコホートNCCの回答者では仕事仲間が2割、また術後5年経過時点のコホート05の回答者では患者仲間が約2割と、他のコホートに比べ比較的多くなっていた。サポートの提供に関しても、95%以上の回答者がいずれかの人の心の支えになっていると感じていた。これらの結果から、多くの回答者はサポートを受けているだけでなく、自分も他者にサポートを提供していると感じていることが明らかになった。

5. ストレス

乳がんになったことに起因するストレスとして、各コホートに共通して、「再発など病気の悪化について不安がある」を約8割の回答者が選択しており、術前術後の違いや術後の経過年数の違い、回答者の年齢によらず、多くの患者が病気の悪化について不安を感じていることが明らかになった。また、比較的年齢が若く、就労者の多いコホートNCCでは「仕事で困難が生じた」を5割が選択し、「家庭での役割に困難が生じた」「容姿や見た目が以前よりも悪くなったと感じる」などが多くみられた。70歳以上のコホート07では「社会活動や社会参加の機会が減った」を約5割の回答者が選択しており、他のコホートに比べて多くなっていた。また、術後5年経過時点のコホート05では、「家族との関係が悪化した」「友人との関係が悪化した」「性生活に困難が生じた」「容姿や見た

目が以前よりも悪くなったと感じる」「主治医や医療従事者との関係に不満がある」「好きなものを好きなだけ食べられなくなった」などを「有」と回答する人が、他のコホートに比べ多くみられ、様々なストレスを感じていることが明らかになった。

項目ごとのストレス強度については、「仕事で困難が生じた」「経済面で困難が生じた」「趣味やたのしみが減った」「再発など病気の悪化について不安がある」などで、全般的にストレス強度が高くなっており、かつそれらは頻度としても高く、患者にとって大きな負担になっていることが明らかになった。

各コホート別にみると、70歳以上のコホート07では、「医師や治療に対する不満がある」「主治医など医療従事者との関係に不満がある」などが他のコホートと比べ、ストレス強度が高くなっていった。一般に、高齢患者のほうが「医師に任せたい」という医師表明が多くみられると言われているが、サポートの受領に関しても、医師や看護師が心の支えになっていると感じている回答者が比較的多いことから、コホート07の回答者では、医療関係者への信頼が強い一方で、その結びつきの強さから、不満を感じたときのストレスが大きくなっていることが推察された。また、コホート05(術後5年)の回答者ではストレス強度が全体として低い傾向がみられ、生活の様々な側面に関して、広く浅くストレスを感じていると考えられた。

6. 精神健康

1) 抑うつ傾向

精神健康面での問題として、抑うつ傾向をみる尺度である CES-D を用いた。CES-D 得点では、コホート NCC(術前)、06(術前)、07(術後8週以内)、一般住民に比べて点数がやや高くなっていった。うつ状態が疑われる 16 点以上はコホート NCC(術前)で 42.4%、コホート 06(術前)で 32.8%、コホート 07(術後8週以内)で 32.8%と3割以上にのぼった。コホート05(術後5年)では平均値が 11.3、16 点以上が 18.6 と、地域住民のデータと比べほとんど差がなかった。コホート別にみると、術前(コホート NCC、コホート 06)や術後すぐ(コホート 07)の回答者のほうが、術後 5

年(コホート 05)に比べて、CES-D 得点が高くなっており、術前や術後すぐで精神健康状態の悪化がみられるが、術後の年数の経過に伴い回復がみられると考えられた。

2) Perceived positive change(肯定的に評価できる変化)

病いとともに生きることや、災害、犯罪被害、死別の経験などの逆境に関する研究は長い間、人々の life がどのように変えられ、どのように阻害されるかというネガティブな影響に焦点をあてて理論が構築されてきた¹⁰⁻¹²⁾。これらの理論は、逆境にある人々の困難の理解に大きく貢献してきた。しかし、ネガティブな影響ばかりを強調することに対する批判から、この 20 年ほどの間に、逆境のポジティブな影響にも目を向けられるようになった。ポジティブな影響に着眼することにより、がんや心筋梗塞、関節リウマチなどの疾患をもつ人や、火災や災害、戦争、死別、性犯罪、虐待などを経験した人には PTSD や抑うつ・不安傾向など psychological dysfunction に代表されるネガティブな影響だけでなく、家族や友人、社会など周囲との関係の強まりや、自分自身の成長、セルフエフィカシーの向上や価値観の変化、特に欧米を中心とする信仰心の強まりなどの perceived positive change(肯定的に評価できる変化)がもたらされることが示されてきた^{7), 13-16)}。このような positive change は病いなどの逆境への適応の過程でもたらされる産物であるとともに、適応のためのコーピングストラテジーともなりうるため¹⁶⁻¹⁷⁾、逆境への認知的適応理論においても重要な役割を果たしており¹⁸⁻¹⁹⁾、慢性疾患患者の life の再構築と病いへの適応を促進することが示されている²⁰⁾。また、positive change に着目することにより、治療やトラウマの克服に役立たせることや、逆境にさらされた人の life の改善につながることも期待されている²¹⁾。

そこで、本研究でも乳がんになったことによるポジティブな変化として、Perceived positive change(乳がんになって「得たもの」)について調べた。すべてのコホートについて、ほとんどの回答者が乳がんになった