

## 4. 対象者選択規準

### 4.1 適格規準(組み入れ規準)と除外規準

SBCC に準じる。本研究および SBCC 共通の説明文書・同意書(Appendix E)により、同意が得られた患者。SBCC の選択規準および除外規準は以下のとおり。

<SBCC 実施計画書より抜粋>

#### 4 対象

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

以下の適格基準を満たす 20 歳以上の女性とする。

- 1) 原発巣が組織診または細胞診にて乳がんと確認された初発の症例
- 2) 本研究参加施設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

以下のいずれかを満たす患者は登録の対象としない。

- 1) 乳がん診断時に遠隔転移を有する症例(StageIV)
- 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 対象者登録票の送付

各施設の担当医師または医療職従事者、治験コーディネーター(以下、施設担当者)は、SBCC の登録について適格性を確認の上、登録を行う際に、本研究についても共同研究であることを説明のうえ説明文書・同意書と質問票を手渡す。

登録および対象者同定のための共通情報として、「対象者登録票(Appendix A の表紙部分)」を用いる。対象者登録票には、匿名化番号として、コホート質問票番号があらかじめ印刷されており、施設担当者はそれに登録日、担当医師名、SBCC 被験者識別コード、返信先の FAX 番号の上、下記 SBCC 研究事務局へ FAX にて送付する。

#### 登録先と受付時間

SBCC 研究事務局

(岡山大学病院 臨床研究棟 9 階呼吸器・乳腺内分泌外科内)

TEL: 086-235-7265

FAX: 086-235-7268

受付時間: 平日 9 時～18 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

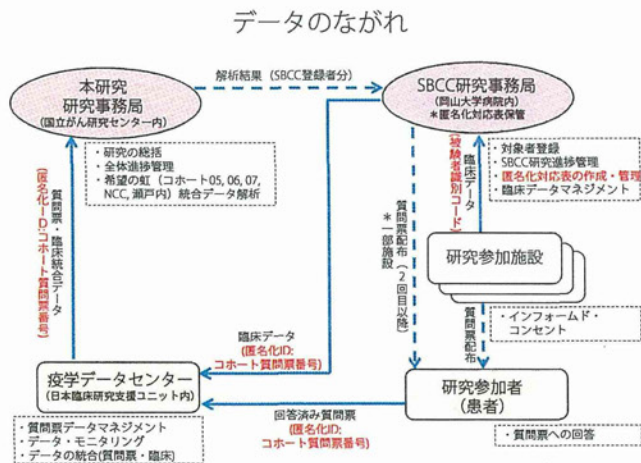
SBCC 研究事務局では、対象者登録票を確認し、対象者登録票に記載された担当医師宛てに「登録確認書(Appendix D)」を FAX にて送信する。SBCC 研究事務局では、対象者登録票のコホート質問票番号と SBCC 被験者識別コードから匿名化対応表を作成し、厳重に保管する。2 回目以降の調査についても、SBCC 研究事務局において、質問票配布連絡票のコホート質問票番号と SBCC 被験者識別コードから、匿名化対応表に 2 回目以降のコホート質問票番号を追加していく。

#### 5.1.3 対象者登録票および登録確認書の保管

各研究参加施設担当者は、対象者登録票原本および SBCC 研究事務局より送付された登録確認書を個人情報保護に基づき施設内で厳重に管理する。以後、各研究参加施設と SBCC 研究事務局間、SBCC 研究事務局と疫学データセンター間での、対象に関わる情報の授受は、匿名化番号であるコホート質問票番号を用いて行う。

6. 研究計画

図 1 に本研究で収集するデータのながれをまとめたものを示す。



6.1 調査内容

本研究では、術前であるSBCC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。質問票は、本研究を含む一連の乳がん患者コホート研究「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。

主な質問項目は生活習慣、ストレス、うつ、QOL、psychological well-being、相補代替療法の利用、痛み、緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズなど。また、SBCC により得られた情報も利用する。

6.2 調査方法

6.2.1 インフォームドコンセント(IC)の取得

本研究のインフォームドコンセントはSBCCのインフォームドコンセントと共通とし、本研究との共同研究である旨を明記した説明文書・同意書(Appendix E)を用いる。SBCC 参加施設の担当者は、説明文書・同意書を用いてインフォームドコンセントを行い、対象者候補に

参加の意思を確認する。研究への参加の同意は、文書により確認する。

インフォームドコンセントの詳細については、「10.2 インフォームドコンセント」に記載する。

6.2.2 質問票の配布と回収

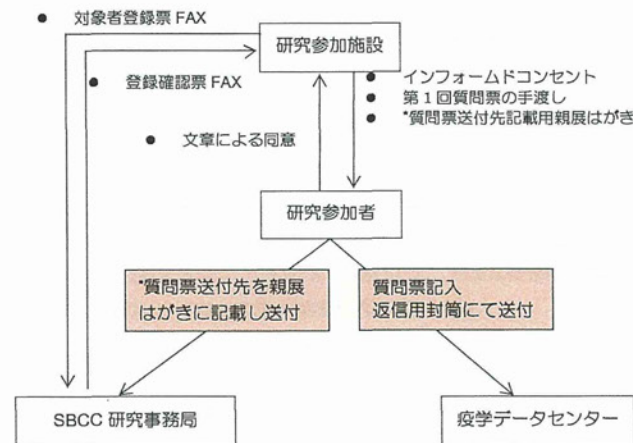
1 回目調査時(SBCC 登録時)の質問票については、研究対象者の同意取得時に、各研究参加施設の担当者から研究参加者に手渡しにて配布する。

2 回目以降の調査に関しては、対象者への手渡しにて質問票の配布を行う場合と、SBCC 研究事務局から研究参加者への郵便送付にて質問票の配布を行う場合のいずれかの方法で実施し、これは参加施設の選択性とする。SBCC 研究事務局から対象者への郵便送付にて質問票の配布を行うことにより、質問票の配布忘れを防止する、参加施設の負担を軽減するなどのメリットが予想されるが、研究参加者からあらかじめこの手法に対する同意を得る必要がある。研究事務局から質問票の配布を選択する施設では、インフォームドコンセントの際に、『1年後、2年後、3年後、5年後の調査票配布は郵送で行うこと』、『調査票配布先の住所を親展はがき(SBCC 研究計画書の Appendix C)に記載してもらい、郵送してもらう必要があること』の2点につき説明し、同意を得ることを条件とする。

研究参加者は、1 回目～5 回目調査のそれぞれについて、自宅等で質問票に回答し、質問票に添付された返信用封筒を用いて疫学データセンターに郵送する。

以下、登録および質問票の配布と回収のながれを示す。

1) 登録時および第1回目の質問票の配布と回収のながれ: 全施設共通

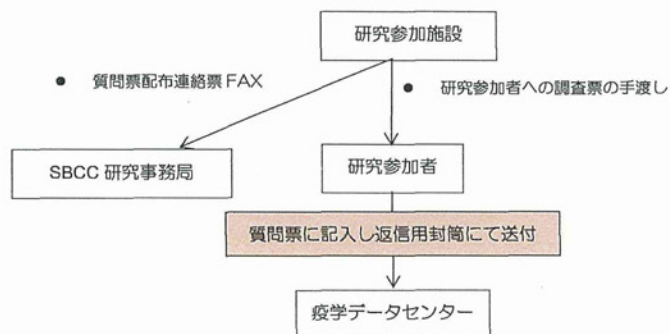


\*1 年目以後の調査票配布を事務局からの郵送で実施することを選択した施設のみ必要

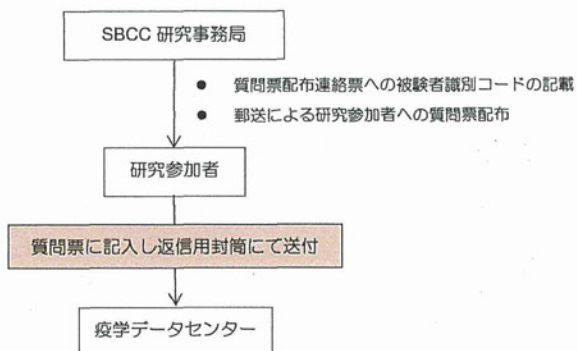


## 2) 第2回目～第5回目調査のながれ

## (1) 研究参加者への質問票の配布を施設担当者から手渡しで実施する施設



## (2) 研究参加者への質問票の配布を SBCC 研究事務局から郵送で実施する施設



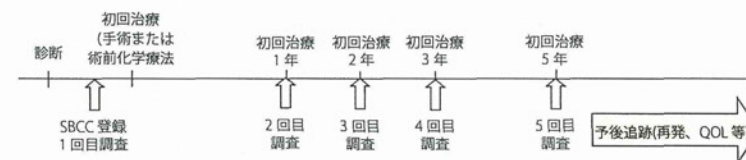
## 6.2.2 治療、臨床情報、予後に関する情報の取得

対象者の治療、臨床情報、予後に関する情報については、SBCC にて取得する情報を利用する。治療、臨床情報、予後情報のデータは、研究参加施設から SBCC 研究事務局に被験者識別コードを用いて送付される。SBCC 研究事務局において、被験者識別コードから、匿名化番号であるコホート質問票番号に変換する。

## 6.3 調査スケジュール

## 6.3.1 期間の定義

期間の定義は SBCC に準じる。



## 1) 1回目調査 (SBCC 登録時)

調査許容期間は、同意取得日から初治療開始日とする(初回治療が手術の場合は手術実施まで、初回治療が化学療法の場合は化学療法剤の最初の投与まで)。

## 2) 2回目調査～5回目調査(初回治療開始1年～5年後)

初回治療開始1年後に本研究2回目調査、2年後に本研究3回目調査、3年後に本研究4回目調査、5年後に本研究5回目調査を行う。調査許容期間は、登録日を起算日とし、各調査時期の1か月前～2か月後までとする。

## 6.3.2 調査の中止

研究参加者が再発した場合、対象患者が調査に耐える健康状態を有し、かつ調査への協力が得られる場合には、予定の調査を継続する。

研究参加者が死亡した場合は、その後の調査は中止する。

## 6.3.3 調査の実施と結果の返却

調査は5時点とも、質問票配布後2週間をめどに回答してもらうことを原則とするが、研究参加者の来院のタイミングなどにより、半年程度時期がずれてもよいこととする。

疫学データセンターでは、研究参加者から返送された質問票のデータを固定し、終了後すみやかに、食生活に関して分析した個別の栄養計算結果を各施設担当者を通じて研究参加者に返却する。研究参加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 SBCC 研究事務局に連絡し、SBCC 研究事務局から各施設担当者に連絡する。1回目調査質問票の再配布については、各施設担当者から研究参加者の次回受診時に、質問票を再度手渡す。2回目以降の調査の質問票の研究参加者への再配布は、各施設担当者からの手渡しまたは SBCC 研究事務局からの郵送により行う。

## 6.4 データの保管

### 6.4.1 質問票データ

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。

### 6.4.2 治療、臨床情報、予後に関するデータ

SBCC 研究事務局が適切に保管する。

## 7. 調査項目と調査スケジュール

### 7.1 生活に関する質問票

#### 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<sup>103)</sup>。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や信頼性研究も行われており<sup>104)</sup>、食生活の状況の評価する上で、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。

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<sup>105)</sup>があるため、思春期以前の食生活について尋ねる。

#### 1) 1 回目調査

診断を受ける前の 1 年間について尋ねる。

- ・食生活 (各食品の摂取頻度と摂取量)
- ・飲酒
- ・喫煙

#### 2) 2 回目調査

過去 1 年間 (診断を受けた後) について尋ねる。

- ・食生活: 各食品の摂取頻度と摂取量
- ・飲酒
- ・喫煙: 喫煙状況、受動喫煙
- ・自己申告による食生活の変化

#### 7.1.2 代替療法

本研究では、Hyodo ら<sup>62)</sup>の質問票や本研究に先行するアメリカの乳がん患者コホート研究の質問票<sup>106)</sup>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。

#### 1) 1 回目調査

診断を受ける前について尋ねる。

- ・健康補助食品: 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: 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

## 2)2 回目調査

診断を受けた以降について尋ねる。

- ・健康補助食品: 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: 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・中学生の頃の身体活動状況についても尋ねる。

## 1)1 回目調査

診断を受ける前の 1 年間について尋ねる。

- ・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

## 2)2 回目調査

過去 1 年間(診断を受けた後)について尋ねる。

- ・過去 1 年間の身体活動状況

## 7.1.4 その他の生活習慣

JPHC Study において用いられてきた質問項目を中心に、食事に関する好み、入浴、睡眠、排便、インターネットの使用に関して尋ねる。

## 1)1 回目調査

診断を受ける前の 1 年間について、上記項目を尋ねる。

## 2)2 回目調査

過去 1 年間について、上記項目を尋ねる。

## 7.1.5 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。

1 回目調査～5 回目調査のすべてにおいて尋ねる。各調査時点における想起期間(回答時点、回答時点から過去 1 週間・過去 1 カ月・過去 1 年など)は、各調査票の規定に準じる。

- ・乳がん特有の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-SCLA<sup>107)</sup>)
- ・うつ: 抑うつ症状の評価尺度 (CES-D<sup>108, 109)</sup>)
- ・不安・抑うつ: 不安や抑うつの評価尺度 (Hospital Anxiety and Depression Scale)<sup>110, 111)</sup>

- ・ホープ: ホープに関する評価尺度 (Herth Hope Index<sup>112, 113)</sup>)
- ・コーピング: ストレスコーピングに関する評価尺度<sup>114)</sup>
- ・Perceived positive change: 乳がんになったことによる肯定的に評価できる変化
- ・ソーシャルサポート: ソーシャルサポートの授受
- ・生きがい
- ・全般的 QOL

## 7.1.5 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、子どもの有無
- ・収入
- ・学歴
- ・就労・社会活動

## 7.1.6 生殖要因

- ・初経年齢、閉経の有無、閉経年齢
- ・妊娠・出産経験(回数、年齢)、授乳歴
- ・ホルモン剤の使用

## 7.1.7 倦怠感

倦怠感はがん患者に多く認められる症状であり、およそ 30% の患者が治療後長期にわたり倦怠感を自覚していた<sup>115)</sup>。本研究では長期的な身体的、精神的、認知的倦怠感に関する調査を行う。

□がん患者の倦怠感評価尺度: Cancer Fatigue Scale (CFS)<sup>116)</sup>

## 7.1.8 その他

予後との関連を調べるという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 治療、臨床情報、予後に関する情報

### 7.2.1 SBCCにて取得する利用する情報

研究参加者の治療、臨床情報、予後に関する情報については、SBCC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
- ・生殖要因: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

### 7.2.2 質問票により取得する情報

1回目～5回目の各質問票により、研究参加者のHRQOL(健康関連QOL, Health-related QOL)に関する情報を収集する。

- ・FACT(Functional Assessment of Cancer Therapy)-ES(Endocrine Symptom)、B(Breast)、Taxane<sup>117-120</sup>:がん臨床試験で一般的に用いられるQOL尺度FACT-G(General, 27項目)の追加尺度としてES(内分泌関連症状, 18項目)、B(乳癌特異尺度, 9項目)、Taxane(タキサン関連症状特異尺度, 16項目)
- ・PNQ(Patient Neurotoxicity Questionnaire):化学療法による末梢神経毒性の患者評価尺度(2項目)<sup>121</sup>
- ・SF-36®(MOS 36-Item Short-Form Health Survey)スタンダード版:健康についての万人に共通した概念のもとに構成された、国際的に最も広く使用されているHRQOL評価尺度。疾病の異なる患者間でのQOLを比較や、一般住民との比較が可能(36項目)<sup>122, 123</sup>

## 7.3 調査時期と調査項目

### 7.3.1 全調査共通の調査項目

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、HRQOL、就労・社会活動、情報ニーズ、支援ニーズについては、1回目調査から5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、5時点における変化や変化に関連する要因など検討も行う。

### 7.3.2 1回目調査

調査許容期間は、同意取得日から初治療開始日とする(初回治療が手術の場合は手術実施まで、初回治療が化学療法の場合は化学療法剤の最初の投与まで)。

調査項目は、7.3.1 共通調査項目に加えて、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・出産経歴、ホルモン剤などの使用などの基本情報を尋ねる。

### 7.3.3 2回目調査

初回治療開始1年後に実施する。調査許容期間は、登録日を起算日とし、1か月前～2か月後までとする。

調査項目は、7.3.1 共通調査項目に加えて、過去1年間(初回治療後約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。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。

### 7.3.4 3回目調査～5回目調査

初回治療開始2年後に本研究3回目調査、3年後に本研究4回目調査、5年後に本研究5回目調査を行う。調査許容期間は、登録日を起算日とし、各調査時期の1か月前～2か月後までとする。

調査項目は、7.3.1 共通調査項目のみの簡単な調査とする。

## 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)

SBCC に準じる。SBCC 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。

<SBCC 実施計画書より抜粋>

#### 1) 定義

登録日を起算日とし、最初のイベントが起きた日までの期間

#### 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(3.5.1)
- 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 endpoint)

#### 8.2.1 全生存期間 (Overall survival, OS)

SBCC に準じる。SBCC 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。

<SBCC 実施計画書より抜粋>

#### 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

全ての死亡(原因を問わない)

#### 3) 打ち切り

- a) 生存例では最終生存確認日
- 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 (健康関連 QOL, Health-related QOL)

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 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、HRQOL を副次的評価項目として用いる。

1 回目～5 回目の各質問票により、研究参加者の HRQOL に関する情報を収集し、生活習慣や心理社会的要因、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。HRQOL の調査項目および調査時期は 7.2 および 7.3 に記載した。

### 8.2.3 その他の評価項目

身体症状および有害事象 (toxicity) については、SBCC より情報を取得する。

## 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。

### 9.2 予定登録数・登録期間・追跡期間

SBCC に準じる。

予定登録数: 2,000 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: 最長 10 年

SBCC で上記期間に変更があった場合には、それに従う。

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、SBCC では、集めたデータ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

本研究は、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」の一部である。「希望の虹プロジェクト」は複数のコホートからなり、合計対象者数は新規コホートの追加も期待されることから、数千人となる予定である。「希望の虹プロジェクト」としての解析は、各コホートの全体ないし一部を使った解析となり、さまざまな仮説に対して十分なサンプルサイズが達成されるように計画されている。

以下、本研究「乳がん患者の多目的コホート 瀬戸内」のみでの解析を行う場合のサンプルサイズの根拠について述べる。SBCC では、下記のようにサンプルサイズ設計を行っている。同様のサンプルサイズを用いることによって、SBCC で想定している各曝露要因の効果以上の差がある要因は同程度以上の検出力を持って調べることができる。また、「希望の虹プロジェクト」として、他のコホートと合わせて解析することによって、より小さい効果の有無も

調べることができる。

<SBCC 実施計画書より抜粋>

#### 3.1 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2000人を目標としているが、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)、登録期間を5年、追跡期間を5年、非曝露群の10年無再発生存率を70%ならびに80%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に変化した場合に対象者数2000人で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。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、ハザード比が1.3の場合でも非曝露群の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、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。

対象者数を2000人と仮定した時の各種パラメーターと検出力関係

非曝露群の 10年無再発生存率	ハザード比	検出力
80%	1.5	89%
80%	1.4	77%
80%	1.3	58%
80%	1.2	33%
70%	1.5	98%
70%	1.4	92%
70%	1.3	76%
70%	1.2	47%

### 9.4 データの解析

データの解析は疫学データセンターと協力し、本研究の研究事務局で行う。追跡に関するデータを確定した後に、全てのエンドポイントに対する解析を行う。

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。交互作用に関しても同様とする。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-event <sup>124)</sup>

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、ワルド検定を行う。

#### 2) 2 値データ <sup>125)</sup>

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。分割表に基づくピアソンの  $\chi^2$  二乗検定、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、マンテル・ヘンツェル検定、マンテル・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、ワルド検定を行う。

#### 3) カウントデータ <sup>125)</sup>

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、単位人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  $\chi^2$  二乗検定により行う。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 <sup>126)</sup>

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 患者の保護

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言、および文部科学省と厚生労働省が共同して策定した「疫学研究に関する倫理指針」(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>) に従って本研究を実施する。

この研究に参加する、しないは対象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 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が行う。説明者は説明文書・同意書 (Appendix E) 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) 研究のデザインの意義と背景

本研究は、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」の一環であり、SBCC との共同研究として実施されること。

本研究は、生活習慣 (食事・肥満・運動) やストレスやうつなど心理社会的要因、代替療法の利用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ための前向き観察コホート研究であること。

- 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くてもあること
- 5) 研究対象者として選ばれた理由
- 6) 提供を受けるデータの種別およびその匿名化の方法など個人情報の保護
- 7) 研究の方法
- 8) 研究期間と提供された診療情報、質問票データの使用者、保管
- 9) 研究終了後も診療情報や質問票データ等は保存され、使用されることがあること
- 10) 研究の研究計画が倫理審査委員会にて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、データ提供の対価)
- 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) 匿名化の方法

#### 10.2.2 対象者の同意取得

本研究への協力の同意は、「疫学研究に関する倫理指針」に従って、説明文書(Appendix E)を用いて 10.2.1 の項目を説明し、同意書(Appendix E)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 部をカルテに保管する(電子カルテの場合は紙文書として取り込み、取り込み後の同意書は各施設の研究責任医師が保管する)。同意は対象者本人から得るものとし代諾は認めない。

研究参加者が同意を撤回した場合は、担当医療従事者を通じて SBCC 研究事務局に連絡し、SBCC 研究事務局から疫学データセンターに連絡する。研究参加者が、過去に収集したデータの破棄を希望する場合には、担当医療従事者を通じて SBCC 研究事務局に連絡し、SBCC 研究事務局から連絡を受けた疫学データセンターは、該当者のデータを破棄する。

#### 10.3 個人情報の保護と研究参加者識別

本研究に携わる研究者や医療従事者、データマネージャーは、個人情報を含む診療上や質問票により収集する生活習慣等の個人情報の保護に責務を負う。また、研究結果の公表に際しては、患者を特定できる情報は用いない。

SBCC 研究事務局では、研究参加者の各施設における ID である被験者識別コードと、本研究の匿名化 ID であるコホート質問票番号を用いて連結可能匿名化を行い、匿名化対応表を管理する。コホート質問票番号はあらかじめ質問票にプリントされているものを用いる。2 回目調査以降も、質問票に固有のコホート質問票番号を用い、SBCC 研究事務局では、質問票配布連絡票の被験者識別コードと 2 回目調査以降のコホート質問票番号から、匿名化対応表に記載を行う。

本研究では、匿名化 ID であるコホート質問票番号のみを用い、被験者識別コードや研究参加者の氏名、イニシャル、住所などは保有しない。

特定の対象者に関する追加診療情報の請求が必要になった場合は、疫学データセンターを通じて SBCC 研究事務局に連絡し、SBCC 研究事務局において、コホート質問票番号を被験者識別コードに変換して、各施設の担当医療従事者に作業指示をする必要がある。その際は SBCC 研究事務局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。

回答者に食生活について分析した栄養計算結果を返却する際にも、匿名化 ID であるコホ

ート質問票番号を用い、厳封した封筒に入れ、SBCC 研究事務局にてコホート質問票番号から各施設における ID である被験者識別コードに変換し、担当医療従事者を通じて回答者に渡す。2 回目以降の質問票の配布を SBCC 研究事務局から研究参加者に直接送付する施設においては、厳封された栄養計算結果を開封しないまま、研究参加者に送付する。

施設、事務局間の対象者データのやり取りは、紙、電子媒体のいかにかわかわらず、対象者登録票を除き、郵送あるいは直接手渡しをすること原則とする。

#### 10.4 プロトコルの遵守

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。

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

##### 10.5.1 研究開始時の承認

本研究の参加に際しては、本研究と共同研究である SBCC の研究実施計画書および患者への説明文書(Appendix E、SBCC と共通)が各施設の倫理審査委員会(IRB)で審査が行われ、施設長により承認されなければならない。承認が得られた場合、承認文書原本は各施設で保管し、コピーは SBCC 研究事務局で保管する。

##### 10.5.2 研究参加施設の承認の年次更新

本研究参加施設における、SBCC および本研究のプロトコルと説明文書・同意書に対する審査承認の年次更新の要否については、各施設の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、本研究事務局では各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

#### 10.6 プロトコルの内容変更について

##### 10.6.1 プロトコルの内容変更の区分

倫理審査委員会承認後のプロトコ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)

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または研究の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。各施設の倫理審査委員会の審査承認および施設長の承認を要する。

承認を受けた場合は、プロトコルのカバーページに倫理審査委員会の承認日を記載する。

###### 2) 改訂 (Revision)

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。研究実行委員長(研究代表者)の承認を要



する。各施設の倫理審査委員会の審査承認および施設長の承認については施設の取り決めに従う。

プロトコルのカバーページに実行委員長の承認日を記載する。

### 3) メモランダム／覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者または研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前に研究実行委員長(研究代表者)の承認が必要である。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

#### 10.6.2 プロトコル改正／改訂時の施設の承認

研究中に本研究実施計画書もしくは対象者への説明文書・同意書、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説明文書・同意書、質問票が各施設の倫理審査委員会で審査を行い施設長の承認を得なければならない。改正に対する承認が得られた場合、各施設の研究担当者は、各医療期間の承認文書のコピーを SBCC 研究事務局へ送付する。承認文書原本は、各施設の研究担当者が保管、コピーは SBCC 研究事務局が保管する。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会での審査および施設長の承認を要するか否かは施設の規定に従う。改訂に対する施設の承認が得られた場合は、承認文書の原本は各施設の研究担当者が保管するが、コピーの SBCC 研究事務局への送付は不要である。

#### 10.7 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

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係を含む。

研究代表者や研究事務局、および各施設研究責任者や施設コーディネーターなど、各研究参加施設において本研究に関わる者の COI については、各施設の規定に従う。

#### 10.8 補償について

本研究は前向き観察コホート研究であり、治療などの介入は行わないため、本研究に参加することによる健康被害は生じない。

#### 11. 記録等の保管

各施設の倫理審査委員会による審査の記録と承認文書、医療機関において作成された記録文書については、各施設の研究責任者が適切に保管し、コピーは SBCC 研究事務局が保管する。

本研究の研究実施計画書、研究総括報告書等については本研究事務局が適切に保管する。保管期間は研究の中止もしくは終了の後 3 年を経過した日までとする。



## 12. 研究組織

### 12.1 本研究の主たる研究班(資金源)

本研究は、平成 22 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「生活習慣や心理社会的要因などががん患者の予後や療養生活の質に与える影響を調べる乳がん患者コホート研究 (H22-がん臨床一般-035)」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))等による研究である。

本研究は、厚生労働科学研究補助金による研究であるが、その性格上、SBCC の共同研究としても位置づけられる。

以下では、最初に本研究に固有の組織である実行委員会および研究事務局、続いて 12.5 では SBCC の組織・委員会等について記載し、12.6 以降では本研究の委託期間について記載する。

### 12.2 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(国立がん研究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(国立がん研究センターがん対策情報センター)

実行委員(50 音順)

岩崎 基(国立がん研究センターがん予防・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(国立がん研究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 瀬戸内も、プロジェクトの一部に含まれる。

### 12.3 乳がん患者の多目的コホート研究瀬戸内 実行委員会

実行委員長(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)

試験統計家(生物統計解析責任者)

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)

実行委員(50 音順)

大橋 靖雄(東京大学大学院医学系研究科)

溝田 友里(国立がん研究センターがん対策情報センター)

乳がん患者の多目的コホート研究瀬戸内実行委員会では、下記役割を担う。

- ・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

### 12.4 研究事務局

溝田 友里、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

〒104-0045 中央区築地 5-1-1

電話: 03-3542-2511(内線 3373)、FAX: 03-3547-8098

E-mail: ymizota@ncc.go.jp(溝田)

siyamamo@ncc.go.jp(山本)

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、06、07、コホート研究 NCC、コホート研究瀬戸内など)の事務局業務を行う。

### 12.5 SBCC(Setouchi Breast Cancer Cohort Study、瀬戸内乳がんコホート研究)研究組織

<SBCC 実施計画書より抜粋>

#### 1) 主たる研究組織

本研究は NPO 法人瀬戸内乳癌事業包括的支援機構の支援を基に実施する。NPO 法人瀬戸内乳癌事業包括的支援機構は、中国・四国地域で実施される乳癌関連事業において、運営面、財政面での包括的な支援を行ない、地域医療の発展と市民の健康の維持と増進に貢献する目的で、平成 22 年 3 月 5 日に設立が承認された非営利組織である(認証番号第 1026 号)。支援を行なう事業は、柱となる専門育成事業、乳癌登録事業、臨床研究事業、組織バンク事業の 4 事業であり、本研究は NPO 法人瀬戸内乳癌事業包括的支援機構の臨床研究事業として実施する。

#### 2) 本研究の実施体制と組織人員

特定非営利活動法人 瀬戸内乳癌事業包括的支援機構 役員

ミッション: 法人活動の管理と運営

理事長

土井原 博義(岡山大学病院乳癌・内分泌外科)

副理事長

大住 省三(独立行政法人国立病院機構四国がんセンター乳癌科)

理事 (50 音順)

- 小笠原 豊 (香川県立中央病院外科)
- 紅林 淳一 (川崎医科大学乳腺甲状腺外科)
- 佐川 庸 (愛媛県立中央病院乳腺甲状腺外科)
- 辻 尚志 (岡山赤十字病院外科)
- 原 享子 (倉敷第一病院外科)

監事

- 石部 洋一 (水島協同病院外科)
- (平成 24 年 4 月 1 日現在)

特定非営利活動法人 瀬戸内乳癌事業包括的支援機構 臨床研究委員会

ミッション:臨床研究事業の推進

委員長

- 大住 省三 (独立行政法人国立病院機構四国がんセンター乳癌科)

副委員長

- 池田 雅彦 (福山市民病院 腺・甲状腺外科)

委員 (50 音順)

- 石原 節子 (済生会岡山病院放射線科)
- 大谷 彰一郎 (広島市立広島市民病院乳腺外科)
- 小笠原 豊 (香川県立中央病院外科)
- 清藤 佐知子 (独立行政法人国立病院機構四国がんセンター乳癌科)
- 枝園 忠彦 (岡山大学病院乳腺・内分泌外科)
- 原文 堅 (独立行政法人国立病院機構四国がんセンター化学療法科)
- 曳野 肇 (松江赤十字病院乳腺外科)
- 船越 拓 (高知大学医学部外科学講座外科 1)
- 船越 真人 (JA 広島総合病院乳腺外科)
- 松岡 欣也 (愛媛県立中央病院外科)

瀬戸内乳がんコホート研究実行委員会

実行委員長(研究代表者)

- 平 成人 (岡山大学病院乳腺・内分泌外科)

委員 (50 音順)

- 秋山 一郎 (独立行政法人国立病院機構岡山医療センター外科)
- 石原 節子 (済生会岡山病院放射線科)
- 石部 洋一 (水島協同病院外科)
- 川崎 賢祐 (香川県立がん検診センター外科)
- 斉藤 誠 (屋島総合病院外科)
- 枝園 忠彦 (岡山大学病院乳腺・内分泌外科)
- 野村 長久 (独立行政法人国立病院機構福山医療センター 乳腺・甲状腺外科)
- 原文 堅 (独立行政法人国立病院機構四国がんセンター化学療法科)
- 溝尾 妙子 (岡山大学病院乳腺・内分泌外科)

実行委員会のミッション

- ・ 研究計画
- ・ 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
- ・ 研究進捗の管理と推進
- ・ 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
- ・ 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

12.6 疫学データセンター

データ・モニタリング業務、データマネジメント業務、データ管理を行う(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 1-2-12 ライオンズプラザお茶の水

電話:03-3254-8029、FAX:03-5298-8536

12.7 コールセンター

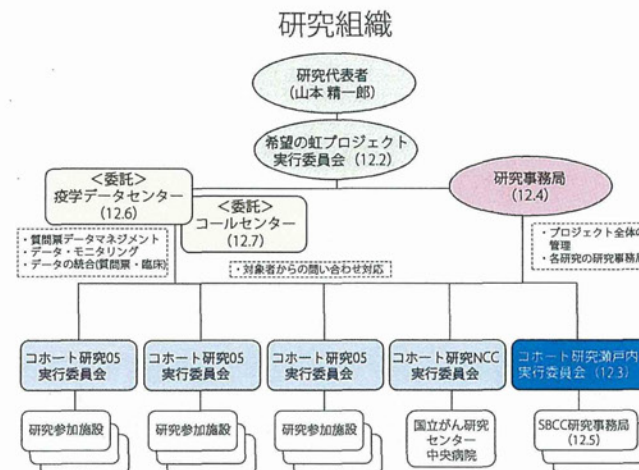
研究対象者からの電話問い合わせ対応を行う(委託)。

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 1-2-12 ライオンズプラザお茶の水

電話:0120-717-411、0120-711-595

12.8 組織図



## 13. 研究参加施設一覧

施設名	診療科	研究責任医師

(最新の参加医療機関一覧は NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構のホームページ  
(URL: <http://setouchi-bp.com/toiawase.html>)に掲載)

## 14. プロトコール作成

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)  
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)



#### 15. 研究成果の発表

研究成果の発表は、希望の虹プロジェクト実行委員会および乳がん患者の多目的コホート研究瀬戸内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。

#### 16. 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。

## 17. 問い合わせ先

## 17.1 研究事務局(研究全般)

溝田 友里、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

〒104-0045 中央区築地 5-1-1

電話:03-3542-2511(内線 3373)、FAX:03-3547-8098

## 17.2 SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)研究事務局(研究参加施設、研究対象者からの問い合わせ)

平 成人、万波 久代

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話:086-235-7265(代表)、FAX:086-235-7268

NPO 法人瀬戸内乳腺事業包括的支援機構 ホームページ

URL: <http://setouchi-bp.com/index.html>

(ホームページ上のお問い合わせフォームから)

## 17.3 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 1-2-12 ライオンズプラザお茶の水

電話:03-3254-8029、FAX:03-5298-8536

## 17.4 コールセンター コホート瀬戸内担当(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 1-2-12 ライオンズプラザお茶の水

電話:0120-717-411, 0120-711-595

## 18. 参考文献

1. 国立がん研究センターがん対策情報センターのがん情報サービス <http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html> (Accessed November 1, 2012)
2. 溝田友里、山本精一郎. 乳癌疫学の最近の動向. 最新医学 2010;65(6月増刊号):1251-63.
3. Mizota Y, Yamamoto S. Prevalence of Breast Cancer Risk Factors in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(11):1008-12.
4. 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.
5. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, 1997.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Rock CL. Diet and breast cancer: can dietary factors influence survival? J Mammary Gland Biol Neoplasia 2003;8(1):119-32.
10. 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.
11. 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.
12. National Cancer Institute. PDQ® <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq> (Accessed November 1, 2012)
13. 日本乳癌学会編 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2011 年版. 2011, 金原出版, 東京.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001;141(11):3095S-108S.
18. 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.
19. Committee CBaAD. Clinical development plan: genistein. *J Cell Biochem Suppl* 1996;26:114-26.
20. Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(8):541-6.
21. Greenwald P. Cancer chemoprevention. *BMJ* 2002;324(7339):714-8.
22. Bouker KB, Hilakivi-Clarke L. Genistein: Does it Prevent or Promote Breast Cancer? *Environ Health Perspect* 2000;108(8):701-8.
23. Sathyamoorthy N, Wang TT, Phang JM. Stimulation of pS2 expression by diet-derived compounds. *Cancer Res* 1994;54(4):957-61.
24. Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996;17(2):271-5.
25. 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.
26. 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.
27. Wang C, Kurzer MS. Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997;28(3):236-47.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Brown J, Byers T, Thompson K, et al. Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2001;51(3):153-87.
36. Affenito SG, Kerstetter J. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: women's health and nutrition. *J Am Diet Assoc* 1999;99(6):738-51.
37. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of botanicals for management of menopausal symptoms. *ACOG Practice Bulletin* 2001;28(June):1-11.
38. Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, et al. Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92(1):11-7.
39. Barnett GC, Shah M, Redman K, et al. Risk factors for the incidence of breast cancer. Do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol*. 2008;26:3310-6.
40. Holmes MD, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 1999;86(5):826-35.
41. Flat SW, Thomson CA, Gold EB, et al. Low to moderate alcohol intake is not associated with increased mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(3):681-8.
42. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4410-6.
43. Hebert JR, Hurley TG, Ma Y. The effect of dietary exposures on recurrence and mortality in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51(1):17-28.
44. Saxe GA, Rock CL, Wicha MS, et al. Diet and risk for breast cancer recurrence and survival. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(3):241-53.
45. Zhang S, Folsom AR, Sellers TA, et al. Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat. The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 1995;76(2):275-83.
46. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, et al. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9295-303.
47. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA*



- 2007;298(2):289-98.
48. Holmes MD, Chen WY, Hankinson SE, et al. Physical activity's impact on the association of fat and fiber intake with survival after breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009;170(10):1250-6.
  49. Chlebowski RT, Aiello E, Mctienan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20(4):1128-43.
  50. Ryu SY, Kim CB, Nam CM, et al. Is body mass index the prognostic factor in breast cancer? : A meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2001;16:610-4.
  51. Demark-Wahnefried W, Peterson B, Winer E, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2381-9.
  52. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *J Clin Oncol* 2005;23(4):774-82.
  53. McInnes J, Knopf M. Weight gain and quality of life in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001;28(4):675-84.
  54. Rock C, Flatt S, Newman V, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. *Woman's Healthy Eating and Living Study Group. J Am Diet Assoc* 1999;99(10):1212-21.
  55. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1370-8.
  56. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, et al. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8(8):1327-34.
  57. Chen X, Lu W, Zheng W, et al. Obesity and weight change in relation to breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(3):823-33.
  58. Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, et al. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;19(10):1319-28.
  59. Goodwin PJ, Panzarella T, Boyd NF. Weight gain in women with localized breast cancer—a descriptive study. *Breast Cancer Res Treat* 1988;11(1):59-66.
  60. Heasman KZ, Sutherland HJ, Camobell JA, et al. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5(2):195-200.
  61. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011;28(3):753-65.
  62. Hyodo I, Amano N, Eguchi K, et al. , Nationwide survey on complementary and

- alternative medicine in cancer patients in Japan, *J Clin Oncol* 2005;23(12):2645-54.
63. Ernst E, Schmidt K, Baum M. Complementary/Alternative therapies for the treatment of breast cancer. A systematic review of randomized clinical trials and a critique of current terminology. *Breast J* 2006;12(6):526-30.
  64. Knopf MT. Psychosocial responses in breast cancer survivors. *Semin Oncol Nurs* 2007;23(1):71-83.
  65. Kornblith AB, Ligibel J. Psychosocial and sexual functioning of survivors of breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30(6):799-813.
  66. McKenna MC, Zebon MA, Corn B, et al. Psychosocial factors and the development of breast cancer: a meta-analysis. *Health Psychol* 1999;18(5):520-31.
  67. Nielsen NR, Grønbaek M. Stress and breast cancer: a systematic update on the current knowledge. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(11):612-20.
  68. Siegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):269-82.
  69. Watson M, Homewood J, Haviland J, et al. Influence of psychological response on breast cancer survival: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Eur J Cancer* 2005;41(12): 1710-4.
  70. Mathews G. What makes life worth living? How Japanese and Americans make sense of their worlds. University of California Press, Berkeley, 1996.
  71. 神谷美恵子 生きがいについて みず書房 東京 1980.
  72. 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.
  73. 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.
  74. 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. *厚生学雑誌* 2002;49(10):14-8.
  75. Nakanishi N, Fukuda H, Takatorige T, Tatara 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.
  76. 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.
  77. 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
  78. 溝田友里. 【病い・老い・トラウマを生きる 保健医療の対象者像(他者像)の再発見】 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.

79. 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.
80. Wakai K, Kojima M, Nishio K, et al. Psychological attitudes and risk of breast cancer in Japan: a prospective study. *Cancer Causes Control* 2007;18(3):259-67.
81. Ffran CJ, Herth KA, Popovich JM. Hope and hopelessness: critical clinical constructs. Sage Publications, London, 1995.
82. Lynch WF. Images of hope: imagination as healer of the hopeless. Helicon Press, Baltimore, 1965.
83. Stephenson C. The concept of hope revisited for nursing. *J Adv Nurs* 1991;16(12):1456-61.
84. Miller JF. Hope-inspiring strategies of the critically ill. *Appl Nurs Res* 1989;2(1):23-9.
85. Herth, K. Abbreviated instrument to measure hope: development and psychometric evaluation. *J Adv Nurs* 1992;17(10):1251-9.
86. Chen M-L. Pain and hope in patients with cancer. *Cancer Nurs* 2003;26(1):61-7.
87. Herth K. The relationship between level of hope and level of coping response and other variables in cancer patients. *Oncol Nurs Forum* 1989;16(1):67-72.
88. Joseph S, Williams R, Yule W. Understanding post-traumatic stress: a psychosocial perspective on PTSD and treatment. Wiley: Chichester, 1997.
89. Wilson JP, Keane TM. (Eds). *Assessing psychological trauma and PTSD*. New York: The Guilford Press, 1997.
90. van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L. (Eds). *Traumatic stress: the effects of overwhelming experience on mind, body, and society*. New York: The Guilford Press, 1996.
91. Joseph S, Linley PA, Harris GJ. Understanding positive change following trauma and adversity: structural clarification. *J Loss & Trauma* 2005;10(1):83-96.
92. Linley PA, Joseph S. Positive change following trauma and adversity: a review. *J Traumatic Stress* 2004;17(1):11-21.
93. Tedeschi RG, Calhoun LG. Posttraumatic growth: conceptual foundations and empirical evidence. *Psychol Inquiry* 2004;15(1):1-18.
94. Tennen H, Affleck G. Benefit-finding and benefit-reminding. In C.R. Snyder & S. Lopez (Eds.), *Handbook of positive psychology* (pp.584-597). New York: Oxford University Press, 2002.
95. Calhoun LG, Tedeschi RG. Posttraumatic growth: future directions. In R.G. Tedeschi, C.L. Park & L.G. Calhoun (Eds.), *Posttraumatic growth: positive changes in the aftermath of crisis* (pp.215-238). Mahwah, NJ: Erlbaum, 1998.

96. Janoff-Bulman R. Shattered assumptions: towards a new psychology of trauma. New York: Free Press, 1992
97. Updegraff JA, Taylor SE, Kemeny ME, et al. Positive and negative effects of HIV infection in women with low socioeconomic resources. *Pers Soc Psychol Bull* 2002;28(3):382-94.
98. Sharpe L, Curran L. Understanding the process of adjustment to illness. *Soc Sci Med* 2006;62(5):1153-66.
99. Calhoun LG, Tedeschi RG. Facilitating posttraumatic growth: a clinician's guide. Mahwah, NJ: Erlbaum, 1999.
100. Edwards AG, Hulbert-Williams N, Neal RD. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004253.
101. Chow E, Tsao MN, Harth T. Does psychosocial intervention improve survival in cancer? A meta-analysis. *Palliat Med* 2004;18(1):25-31.
102. Naaman SC, Radwan K, Fergusson D, et al. Status of psychological trials in breast cancer patients: a report of three meta-analysis. *Psychiatry* 2009;72(1):50-69.
103. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, et al. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):906-14.
104. Tsugane S, Kobayashi M, Sasaki S. Validity of the self-administered food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the JPHC Study Cohort I: comparison with dietary records for main nutrients. *J Epidemiol* 2003;14(1 Suppl):S51-6.
105. Shu XO, Jin F, Dai Q, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(5):483-8.
106. Kwan ML, Ambrosone CB, Lee MM, et al. The Pathways Study: a prospective study of breast cancer survivorship within Kaiser Permanente Northern California. *Cancer Causes Control* 2008;19(10):1065-76.
107. 今津芳恵, 村上正人, 小林恵 他. Public Health Research Foundation ストレスチェックリスト・ショートフォームの作成 ―信頼性・妥当性の検討―. *心身医学* 2006;46(4): 301-8.
108. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general Population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1(3):385-401.
109. 島恒, 鹿野達男, 北村俊則 他. 新しい抑うつ性自己評価尺度について. *精神医学* 1985;27(6):717-23.
110. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
111. Zigmond AS, Snaith RP, 北村俊則. Hospital anxiety and depression scale (HADS 尺



- 度). 季刊 精神科診断学. 1993;4(3):371-2.
112. Herth K. Abbreviated instrument to measure hope: development and psychometric evaluation. *J Adv Nurs* 1992;17(10):1251-9.
113. 八巻知香子. Herth Hope Index (HHI)日本語版作成の取り組み. 患者・障害者・高齢者およびその家族のライフに関する研究会報告. 2003.
114. 尾関友佳子. 大学生用ストレス自己評価尺度の改定: トランスアクション分析に向けて. 久留米大学大学院比較文化研究科年報 1993;1:95-114.
115. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006;106:751-8.
116. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al. Development and validation of the Cancer Fatigue Scale: a brief, three-dimensional, self-ratingscale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manag* 2000;19:5-14.
117. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, et al. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55(2):189-99.
118. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570-9.
119. Brady MJ, Cella DF, Mo F, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol*. 1997;15:974-86.
120. Cella D, Peternan A, Hudgens S, et al. Measuring the side effects of taxane therapy in oncology. The functional assessment of cancer therapy-taxane (FACT-Taxane). *Cancer* 2003;98:822-31.
121. Kawahara M, Tada H, Tokoro A, et al. Quality-of-life evaluation for advanced non-small-cell lung cancer: a comparison between vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus paclitaxel plus carboplatin regimens in a randomized trial: Japan Multinational Trial Organization LC00-03 (BRI LC03-01). *BMC Cancer*. 2011;11:356.
122. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, 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* 2009;17:1483-91.
123. Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1037-44.
124. Agresti A. *Categorical Data Analysis Second Edition*. 2002. New York: John Wiley and Sons.

125. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data Second Edition*. 2002. New York: John Wiley & Sons.
126. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Medical Research Fourth Edition*. 2002. Oxford : Blackwell Scientific Publications.