

- 7) Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, Murakami S, Yamamoto Y, Kashiwaba M, Iwata H, Uemura Y, Ohashi Y. Evaluation of Trastuzumab Without Chemotherapy as a Postoperative Adjuvant Therapy in HER2 Positive Elderly Breast Cancer Patients: N-SAS BC 07 (RESPECT study). Jpn J Clin Oncol 2011;41:709-12.
- 8) 溝田友里, 山本精一郎. ソーシャルマーケティングを活用したがん予防行動の「普及」の試み. 公衆衛生情報 2011;40(12):26-9.

#### H22 年度

- 1) Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. Dietary isoflavone intake, polymorphisms in the CYP17, CYP19, 17 $\beta$ -HSD1 and SHBG genes, and risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. Nutr Cancer. 2010;62:466-75.
- 2) 山本精一郎. がん臨床試験の生物統計学. 産科と婦人科. 2010;77(5):495-502.
- 3) 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.
- 4) 山本精一郎. 研究倫理と被験者保護: 国内外における現状と今後の方向性. 血液・腫瘍科. 2010;60(5): 667-72. 科学評論社
- 5) Toi M, Ohashi Y, Sweow A, Moriya T, Tse G, Sasano H, Park BW, Chow LWC, Laudico AV, Yip CH, Ueno E, Ishiguro H, Bando H.: The Breast Cancer Working Group Presentation was Divided into Three Sections: The Epidemiology, Pathology and Treatment of Breast Cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology 2010;40(Supplement 1):i13-i18
- 6) Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N,

Yamaji T, Shimazu T, Willett WC, Tsugane S. Green tea drinking and subsequent risk of breast cancer in a population to based cohort of Japanese women. Breast Cancer Res 2010;12:R88.

#### 【書籍】

##### H24 年度

- 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.
- 2) 山本精一郎, 溝田友里. わが国の乳癌リスクファクターの推移. 園尾博司監修. これからの乳癌診療 2012~2013. 金原出版株式会社. 東京. 2012. 111-7.

##### H23 年度

- 1) 山本精一郎, 岩崎基(作成委員). 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. 金原出版株式会社. 東京. 2011

#### 2. 学会発表

##### H24 年度

- 1) 溝田友里, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者コホート研究: 患者の研究参加の促進要因および阻害要因に関する面接調査結果. 第 50 回日本癌治療学会学術総会, 横浜, 2012, 10.
- 2) 山本精一郎, 大橋靖雄, 溝田友里. 乳がん患者コホート研究: 身体活動量に関するベースラインデータの集計結果. 第 50 回日本癌治療学会学術総会, 横浜, 2012, 10.

##### H23 年度

- 1) 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.

- 2) Yamamoto S, Mizota Y, Yoshida T. Strategy of funding for cancer research in Japan. 第70回日本癌学会, 名古屋, 2011, 10.

H22年度

- 1) Yamamoto S, Mizota Y. 'Informing the Public about Breast Cancer: Communication and Prevention in Japan.' International Symposium on breast cancer prevention: Nutrition, communication and public policy, West Lafayette, USA, October, 2010.
- 2) Yamamoto S, Mizota Y. 'Risk factors for breast cancer in Japan'. The 20th HCS - The 4th Three Universities' Consortium International Symposium, Hiroshima, Japan, October, 2010.
- 3) Mizota Y, Yamamoto S. 'Breast cancer cohort in Japan'. The 20th HCS - The 4th Three Universities' Consortium International Symposium, Hiroshima, Japan, October, 2010.
- 4) 溝田友里, 岩崎基, 大橋靖雄, 山本精一郎. 乳がん患者の多目的コホート研究: ベースラインデータの集計結果. 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2010年10月.
- 5) Yamamoto S, Mizota Y. 'Overview of the Study Design for patients cohort in breast cancer' International Workshop for Cancer Patients Cohort Study, Seoul, South Korea, November, 2010.
- 6) 溝田友里, 岩崎基, 北條隆, 吉田輝彦, 山本精一郎. 乳がん患者の多目的コホート研究: 2010年度までの進捗. 第21回日本疫学会学術総会, 札幌, 2011年1月.

H.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

## II. 付録

## 付録 1

### 乳がん患者コホート研究 NCC 実施計画書



希望の虹プロジェクト

## 乳がん患者の多目的コホート研究 NCC

Breast cancer cohort study in Japan at NCC

### 実施計画書

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  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
電話：03-3542-2511（内線 3373）  
FAX：03-3547-8098

研究事務局 山本 精一郎、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  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
電話：03-3542-2511（内線 3373）  
FAX：03-3547-8098  
E-mail：siyamamo@ncc.go.jp（山本）  
ymizota@ncc.go.jp（溝田）

ドラフト： 2009年 8月 14日  
第0.90版： 2009年 10月 13日  
第1.0版： 2009年 12月 19日

#### 0. 概要

##### 0.1 研究デザイン

NPO 法人瀬戸内乳癌事業包括的支援機構による SBCC（瀬戸内乳がんコホート研究）に登録される乳がん患者 2,000 人を対象に、様々な要因（生活習慣、心理社会的要因、痛み、相補代替療法など）が、その後の予後（再発、死亡、生活の質（QOL）など）に与える影響を調べる前向き観察コホート研究を行う。

##### 0.2 背景と目的

乳がんの発症に関連する食事や運動などの生活習慣との関連は明らかになりつつあるが、乳がん患者の予後に関連する要因は明かになっていない。

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

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

あわせて、乳がん患者支援への示唆を得るため、情報ニーズ、支援ニーズについても調査を行う。

##### 主要評価項目（Primary endpoint）

無病生存期間（Disease-free survival, DFS）

##### 副次的評価項目（Secondary endpoints）

全生存期間（Overall Survival, OS）

HRQOL（Health-related QOL）

有害事象（toxicity）

骨粗鬆症（osteoporosis）

術後合併症（リンパ浮腫）

腫瘍縮小効果（response）

## 0.3 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。

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) 国立がん研究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

除外規準：

- 1) 外見上、明らかに民族的に日本人でないと考えられるもの
- 2) その他、担当医師が対象として不適切と判断した症例

## 0.4 方法

術前（1回目調査）、術後プロトコール治療開始 1 年後（2 回目調査）、2 年後（3 回目調査）、3 年後（4 回目調査）、4 年後（5 回目調査）、5 年後（6 回目）に無記名自記式質問票を配布し、返送してもらう。1 回目および 2 回目調査の質問票は「乳がん患者の多目的コホート研究 06」で用いたもの（妥当性を検証された項目群を含む 15～30 ページ程度）をベースとし、各時点で内容を適宜入れ替え作成する。3 回目以降の調査については、QOL や術後の痛み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、相補代替療法の利用、ストレス、うつ、QOL、psychological well-being、痛み、緩和ケア、情報ニーズ、支援ニーズなど。

試料の採取は、手術摘出標本等がん組織や、一部の血中バイオマーカー測定用血液試料は、国立がん研究センター中央病院のいわゆる包括同意により提供され、保管されている試料を用いる。一方、生殖細胞系列のゲノム・遺伝子解析用試料は、本研究の個別の説明・同意に基づいて提供を受ける以下の 2 種類の試料を収集する：(1) 研究のために追加で採血する約 10mL の末梢血試料、(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。

本研究は多目的コホート研究として、乳がんの死亡率を低減させ、QOL を改善するために有用な、現在及び将来の多種多様な研究を展開する研究の場を長期的かつ総合的に創出することを目指しており、収集した試料はバイオリソースバンクとして、情報はデータベースとして整備していく。これらのバンクやデータベースは国立がん研究センターとして別途検討されている組織的取り組みと積極的に連動し、将来的にはその一部として組み込まれることも想定しつつ、構築を進める。

## 0.5 解析方法

質問票に回答した患者集団をコホートとし、臨床から得られる情報（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。

また、試料に関しては、がん組織や血漿・血清試料から得られる各種の体細胞分子情報と、生殖細胞系列の遺伝子多型の両者についてその後の予後との関連を中心に解析を行う。既存の知識あるいは仮説から想定される特定の候補分子を、報告されている方法に準じて解析する以外に、ゲノム・トランスクリプトーム等に関する最新の分子網羅的解析技術を用いたスクリーニングにより、仮説創成のための探索も行う。

## 0.6 予定登録数と調査期間

予定登録数：1,000 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：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。

## 0.7 問い合わせ先

研究全般について：研究事務局

山本 精一郎、溝田 友里

国立がん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：03-3547-8577

E-mail：siyamamo@ncc.go.jp（山本）

ymizota@ncc.go.jp（溝田）

対象者からの問い合わせ：コールセンター コホート NCC 担当

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）内

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-12 ライオンズプラザお茶の水ビル

電話：0120-717-411, 0120-711-595

## 目次

0. 概要	2
0.1 研究デザイン	2
0.2 背景と目的	2
0.3 対象	3
0.4 方法	3
0.5 解析方法	4
0.6 予定登録数と調査期間	4
0.7 問い合わせ先	4
目次	5
1. 目的	7
1.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	7
1.2 副次的評価項目 (Secondary endpoints)	7
2. 背景	8
2.1 乳がん患者における疫学研究	8
2.2 コホート研究設定の根拠	13
2.3 本研究の意義	14
3. 本研究で用いる規準と定義	15
3.1 臨床病期 (stage) 分類	15
3.2 組織学的分類	17
3.3 Performance Status (PS) の評価	17
3.4 再発の評価	18
4. 対象者選択規準、除外規準	19
4.1 選択規準	19
4.2 除外規準	19
5. 登録	20
5.1 登録手順	20
6. 研究計画	21
6.1 研究内容	21
6.2 方法	21
6.3 調査スケジュール	25
7. 調査項目	26
7.1 生活習慣や代替療法に関する質問票	26
7.2 質問票による調査時期と調査項目	28
7.3 治療、臨床情報・病理情報、予後に関する情報	29
7.4 分析項目	30
8. エンドポイントの定義	31
8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	31
8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoints)	31
9. 統計的事項	33
9.1 主たる解析と判断基準	33
9.2 予定登録数と研究期間	33
9.3 サンプルサイズ設計	33
9.4 データの解析	34

10. 倫理的事項	36
10.1 研究の対象とする個人の権利の擁護	36
10.2 インフォームド・コンセント	36
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	37
10.4 プライバシーの保護と研究参加者の識別	39
10.5 研究計画書の遵守	39
10.7 施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) の承認	39
11. 遺伝情報の開示に関する考え方	40
12. 遺伝カウンセリングの担当者とその役割	41
13. 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	41
14. 研究組織	42
14.1 希望の虹プロジェクト実行委員会	42
14.2 コホート研究 NCC 実行委員会	42
14.3 研究事務局	43
14.4 疫学データセンター	43
14.5 エスアールエル	43
14.6 組織図	44
15. 研究計画の中止・改訂	45
15.1 プロトコルの内容変更について	45
16. プロトコル作成者	46
17. 問い合わせ先	46
17.1 研究事務局 (研究全般)	46
17.2 疫学データセンター (対象者登録等に関する問い合わせ)	46
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)	46
18. 研究から生じる知的財産権の帰属	46
19. 研究成果の発表	46
20. 補遺	47
21. 参考文献	49

Appendix A. &lt;1 回目調査用&gt;生活習慣や代替療法に関する質問票(対象者登録票を含む)

Appendix B. &lt;2 回目調査用&gt;生活習慣や代替療法に関する質問票(質問票配布連絡票を含む)

Appendix C. &lt;3~6 回目調査用&gt;生活習慣や代替療法に関する質問票(質問票配布連絡票を含む)

Appendix D. 説明文書・同意書

## 1. 目的

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

- 1) 治療
- 2) 痛みおよび緩和ケアなどの支持療法
- 3) ビタミン剤を中心としたサプリメントや健康補助食品、鍼、灸、ヨガなどの健康法を含む相補代替療法の利用頻度
- 4) 食事、運動をはじめとした生活習慣や個人の属性
- 5) ストレス、うつ、psychological well-being、コーピングなど心理社会的要因
- 6) 血中バイオマーカー（ホルモン、栄養素など）
- 7) 遺伝子多型
 

あわせて、乳がん患者支援への示唆を得るため、情報ニーズ、支援ニーズについても調査を行う。

### 1.1 主要評価項目（Primary endpoint）

無病生存期間（Disease-free survival, DFS）

### 1.2 副次的評価項目（Secondary endpoints）

全生存期間（Overall Survival, OS）  
 HRQOL（Health-related QOL）  
 有害事象（toxicity）  
 骨粗鬆症（osteoporosis）  
 術後合併症（リンパ浮腫）  
 腫瘍縮小効果（response）

## 2. 背景

### 2.1 乳がん患者における疫学研究

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

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

#### 2.1.1 食事習慣

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

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

本研究の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。

そこで、本研究では、大豆イソフラボンをはじめとする食品の摂取と予後との関連を検討する。

### 2.1.2 肥満と身体活動量

乳がん患者において、化学療法などによる体重の増加や肥満がみられることが報告されており<sup>32-35)</sup>、乳がん患者の体重増加や肥満は、再発や心疾患のリスクであるという議論も多い<sup>36)</sup>。3385人の乳がん患者を対象とした前向きのコホート研究では、BMI30以上と定義された肥満患者は肥満のない患者と比べて、乳がんの再発には差が見られなかったが、全生存期間については肥満患者のほうが短かったことが報告されている<sup>37)</sup>。また、乳がん患者における肥満と、心疾患のリスクとされる高血圧・脂血症との関連も報告されている<sup>38)</sup>。

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

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

以上から、本研究では、身体活動量が多いことや肥満にならないことが乳がん患者の予後に与える影響について明らかにする。

### 2.1.3 相補代替療法

乳がんを含む多くのがん患者が利用しているのが、さまざまな健康補助食品をはじめとする相補代替療法 (complementary and alternative medicine ; 以下代替療法) である。代替療法とは、健康保険による診療行為の中で行われている治療以外の飲み薬、貼り薬、塗り薬等の使用や、鍼、灸、ヨガ等の健康法などを指す。Hyodoら<sup>39)</sup>は、がん患者を対象とし、代替療法利用に関する自記式質問票を用いた調査を実施した。この研究の対象者には、乳がん患者532人も含まれており、そのうち51%が何らかの代替療法を使用したことがあると回答している。先に述べたパイロット研究でも、乳が

ん患者125人のうち約半数が代替療法を利用した経験を有し、うち3割以上の回答者が1カ月あたり1万円～5万円、1割の回答者が5万円以上の費用をかけていたことが明らかになり、代替療法への関心の高さがうかがわれた。

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

そこで本研究では、サプリメントや鍼、灸をはじめとする代替療法と予後との関連を検討し、代替療法の利用が予後に与える影響を明らかにする。

### 2.1.4 心理社会的要因

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

以上から、本研究ではストレスや抑うつなどの状態や、逆に、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が、それぞれ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。

### 2.1.5 痛みと緩和ケア

乳がんの手術後、転移を伴わない患側上肢の浮腫 (リンパ浮腫) や乳房切除後疼痛症候群 (Post-mastectomy pain syndrome ; 以下PMPS)、幻乳痛、運動障害に伴う筋肉性の痛みなどの慢性痛が起こることが知られている<sup>46)</sup>。乳がん手術後のリンパ浮腫

や PMPS、幻乳痛については、発症割合や分布などに関する研究が行われているが、リンパ浮腫では 0~56%<sup>47)</sup>、PMPS は 13~68%<sup>48)</sup>、幻乳痛は 0~53%<sup>48)</sup> 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、臨床の場においては、再発を防ぐことが重要な目標とされるため、患者の慢性痛が過小評価される可能性も指摘されている<sup>49)</sup>。

慢性的に続く痛みは患者の身体活動を妨げるのみならず、心理社会的な機能にも影響を与えることや、ストレス、抑うつ、不安などの精神的な問題を増加させることが知られており<sup>46,49)</sup>、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<sup>50)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>51)</sup>、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<sup>52,53)</sup>。さらに高インスリン状態により IGFBP-1、IGFBP-2 レベルが低下し、bioavailable IGF-1 レベルが上昇すると言われており、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<sup>54)</sup>。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<sup>55)</sup>。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<sup>56,57)</sup>、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<sup>7)</sup>。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<sup>58)</sup>。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<sup>59,60)</sup>。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が、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<sup>61)</sup>。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<sup>31)</sup>。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<sup>62,63)</sup>。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<sup>64-66)</sup>。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よって、日本全国の乳がん患者を対象とした、生活習慣や代替療法などと乳がん患者の予後との関連を調べる複数のコホート（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する情報提供が可能になると考えられる。さらに、大きな影響を与える可能性がある要因が抽出できれば、より詳細に研究を行うことによって、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、診断前の生活習慣と予後との関連を検討することで、患者本人とともに、一般人口の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<sup>注3,4)</sup>

Tis 非浸潤がんあるいは腫瘤を認めない 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)<sup>注2)</sup>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<sup>注5)</sup>

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 A	II B	III A	III B
	N2	III A	III A	III A	III A	III B
	N3	III C	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
  - 2a 1 乳頭腺管がん
  - 2a 2 充実腺管がん
  - 2a 3 硬がん
- 2b. 特殊型
  - 2b 1 粘液がん
  - 2b 2 髄様がん
  - 2b 3 浸潤性小葉がん
  - 2b 4 腺様嚢胞がん
  - 2b 5 扁平上皮がん
  - 2b 6 紡錘細胞がん
  - 2b 7 アポクリンがん
  - 2b 8 骨・軟骨化生を伴うがん
  - 2b 9 管状がん
  - 2b 10 分泌がん（若年性がん）
  - 2b 11 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、肉体的労働は制限を受けるが、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<sup>注1)</sup>
- 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) 国立がん研究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および対象者に渡した質問票番号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：03-5842-7472

電話：03-5842-7471

受付時間：平日 10時～17時（祝祭日、年末年始を除く）

###### 5.1.3 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により、国立がん研究センター中央病院の包括同意の手順に従い、質問票番号と検体を匿名化する。以降外部にデータを提供する場合は匿名化番号を用いる。

## 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。

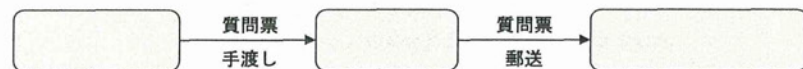
#### 6.2.1 インフォームド・コンセント (IC)

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ペノジェクトⅡ EDTA 採血管（DNA 用、7ml）、②バクスジーン RNA 採血管（2.5ml×2）、③ペノジェクト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願ひ」（<http://www.ncc.go.jp/jp/ncch/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“築地バイオバンク”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ザからの当該症例の大量払い出し要求をチェ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ペノジェクト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、国立がん研究センター中央病院 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）<sup>注1)</sup>、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<sup>注2)</sup>。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ペノジェクト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と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：

国立がん研究センター中央病院 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。

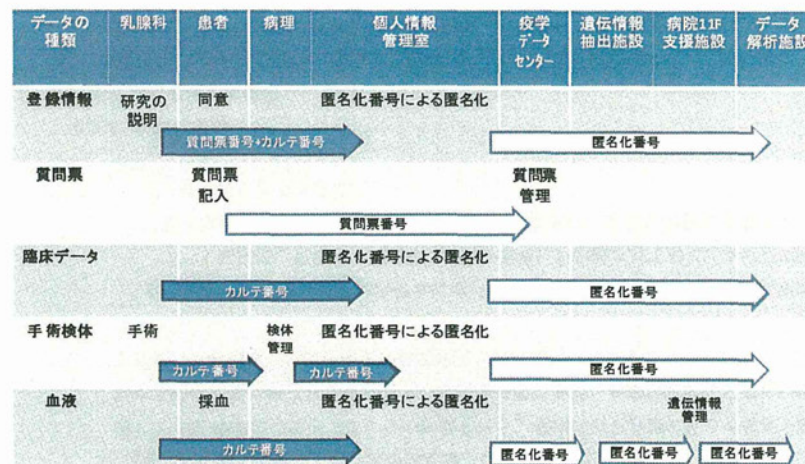
3) 試料の廃棄方法およびその際の匿名化の方法

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ー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、適宜国立がん研究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、食生活に関して分析した結果を担当医師または CRC 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 CRC に連絡し、担当医師または CRC は対象者の次回受診時に確認し、質問票を紛失している場合は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

骨密度の測定は、登録時に実施し、術後治療開始 1 年後以降も 1 年ごとの検査時に行う。

	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	○		○	○	○	○	○

### 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<sup>67)</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も行われており<sup>68)</sup>、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<sup>69)</sup>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<sup>39)</sup>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

##### 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。

- ・ 過去 1 年間の身体活動状況
- ・ 小学生・中学生の頃の身体活動状況

##### 7.1.4 心理社会的要因

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

- ・ ストレスフルライフイベント

- ・うつ：抑うつ症状の評価尺度（CES-D<sup>70,71)</sup>）
- ・psychological well-being：HOPE レベルに関する評価尺度（Herth Hope Index<sup>72,73)</sup>）
- ・コーピングに関する評価尺度<sup>74)</sup>
- ・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<sup>49,75)</sup>。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<sup>®</sup>や先行研究<sup>76-79)</sup>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。主観的な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<sup>75)</sup>、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、毎回痛みの評価を行う。

本研究により、術後早い段階での痛みの発現割合、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
- ・その他の痛み

#### 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 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： Bt, 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（定期的チェック）、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

国立がん研究センター中央病院「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）

##### 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

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)<sup>80-82</sup> : 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