

乳がん患者コホート研究NCC へのご協力をお願い

コホート研究 NCC 実行委員会

研究代表者：山本 精一郎

(国産がん研究センターがん対策情報センター)

1. 研究の目的



乳がんは比較的治療後の経過のよいがんですが、再発を防ぐために、患者さんがどのような生活（食事や運動など）を送ればよいのか、サプリメントや健康補助食品、ヨガ、鍼（はり）などの代替療法を利用することは良いのか悪いのかなど、治療以外の健康情報に関して、科学的根拠は十分には得られていません。

そこで私たちは、乳がん患者さんの生活習慣や代替療法、ストレスなどの心理状態とその後の経過（再発までの期間など）や QOL（クオリティオブライフ、生活の質）との関連を調べる研究を企画いたしました。この研究で得られる結果は、患者さんご自身やご家族、医療従事者などへの重要な情報発信となるとともに、重要な科学的根拠にもなります。

さらに、生活習慣や代替療法などとともに、術後の痛みやそれに対するケアの状況、情報や支援への要望についてもお尋ねし、患者さんの支援に役立てていく予定です。

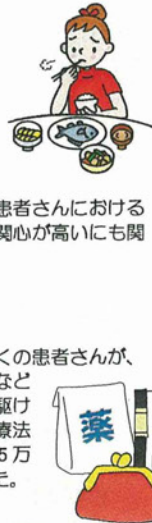
2. 研究を行う理由

1) 生活習慣

乳がんの予防については、これまでたくさんの研究が行われ、低脂肪食や大豆製品の摂取、肥満防止や運動などと、乳がんの予防との関連に関する科学的根拠が蓄積されています。それに比べると、乳がん患者さんにおける再発予防と食事や運動などの生活習慣との関係については、患者さんの関心が高いにも関わらず、十分に研究が行われていません。

2) 代替療法

生活習慣と並んで乳がん患者さんの関心が高いのが代替療法です。多くの患者さんが、再発や進行を予防するために、サプリメントや健康補助食品、ヨガ、鍼などさまざまな代替療法を利用されているようです。私たちがこの研究に先駆けて行った乳がん患者さん 125 名を対象とした研究では、半数の方が代替療法を利用した経験があり、そのうち 3 割以上の方が 1 カ月あたり 1 万円～5 万円、1 割の方が 5 万円以上の費用をかけていたことが明らかになりました。



しかし、今のところ、再発を予防する効果について十分な科学的根拠のある代替療法はなく、また、乳がん患者さんに効果があることを調べた研究はほとんどありません。さらに、代替療法は費用が高額であるということだけではなく、逆に治療に悪い影響を与えてしまう可能性があることや、副作用の情報不十分していることも問題となっています。

そのため、さまざまな代替療法の効果を調べることは、患者さんにとっても重要であると言えます。



3) ストレスなどの心理状態

乳がん患者さんの生活には、治療に関するだけでなく、仕事や家事、家庭生活、周囲の人たちとの関係などにおいて、さまざまなストレスが伴うことが知られています。また、将来に対して希望が持てなくなったり、うつ状態になってしまう患者さんも少なからずいらっしゃいます。

しかしながら、ストレスが多いことや将来に希望がもてないこと、うつ傾向にあることなどが、患者さんのその後の経過に影響を与えるのかどうかを明らかにする研究は十分に行われていません。そのため、患者さんの支援において、そのような心理状態に対するサポートが後まわしにされてしまう傾向にあります。

4) 血中バイオマーカーと遺伝子多型

ホルモンや栄養素などの体の状態を示すバイオマーカーや遺伝子の特性が乳がんの予後（治療との相互作用）や治療による副作用のやすさに関連している可能性が示唆されていますが、十分な研究が行われていません。

血液検査や遺伝子の情報と、治療、生活習慣のような環境要因などとの関係をさまざまな角度から検討することによって、それぞれの患者さんにとって、副作用の少ない治療や、有効な治療法を選択するための示唆が得られると考えられます。

5) 本研究の概要

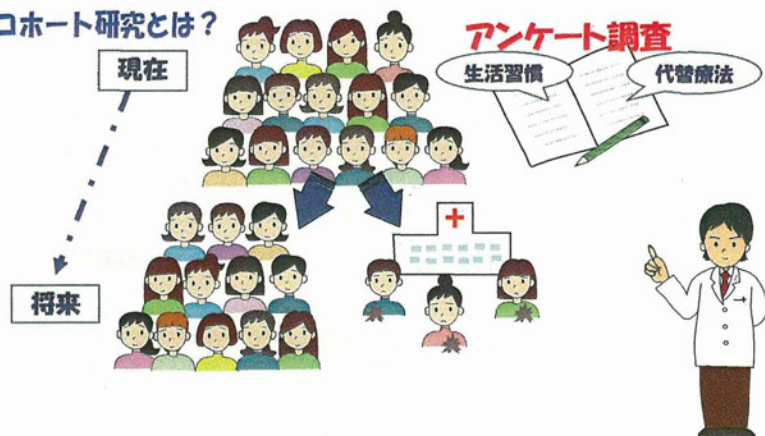
私たちは、以上のような現状を背景として、患者さんがご自身で行える再発予防の方法や QOL を高めるような方法を明らかにし、科学的な根拠に基づいた情報を提供するとともに、患者さんの支援に役立てるために、この研究を企画しました。

この研究では、乳がん患者さんにご協力いただき、診断を受ける前の 1 年間や手術を受けた後 5 年間の、生活習慣や代替療法利用などの状況、および血液検査や遺伝子の情報を調べ、その後、長期間にわたってその方々の健康状態を追跡して把握していきます。そのようにすることによって、生活習慣や代替療法、心理状態、遺伝子多型などと、その後の経過（再発までの期間など）や QOL との関連を明らかにします。

研究のために新たに何かを行っていただく必要はありませんので、普段どおりに生活していただいてもかまいません。

この研究のように、ある集団（コホート）について、コホート内の方々の生活習慣や環境要因などがどのように異なるのかをアンケート調査などによって調べ、それらの違い（ある食品を食べている人といない人など）によって、その後の経過がどのように変わっていくかを調べる研究をコホート研究と言います（次ページの図をご参照ください）。この研究のように、多くの方々を対象とする大規模なコホート研究は、質の高い研究であると認められています。

コホート研究とは？



3. 研究の方法

この研究は、国立がん研究センター中央病院で手術を受ける予定の乳がん患者さん全員に、研究へのご協力をお願いしています。研究期間は2010年からの10年間を予定しています。

4. あなたにお願いすること

この研究の期間は10年間ですが、あなたに実際にお願ひしたいことは、①手術前、②手術後5年間、毎年1回ずつの計6回「生活習慣や代替療法に関する質問票」に回答していただくことです。6回すべてへのご回答をお願いしておりますが、体調がすぐれないなどの事情でどうしてもご回答いただけない場合は、無理をせず、可能な範囲でもかまいません。

質問票は、ご自宅などでお時間があるときに回答してください。1回目と2回目の質問票には多くの質問が盛り込まれているため、回答には時間がかかると思います（3回目以降の質問票は短めになります）。しかし、お尋ねする質問はいずれも、生活習慣や代替療法利用の実態を知るために最低限必要な情報です。また、これまでの研究によって、無駄な項目はなく、優れた質問票であることが確かめられています。

本研究に含まれる質問は、すべて乳がんの方の生活習慣に関連していると考えられているものです。ご回答いただくことによって、あなたご自身の生活習慣を考えるきっかけにいただければと思います。特に食事に関しては、食品の摂取状況についておひとりずつ分析した結果を、担当医師を通じて毎回ご返却させていただくことを予定しております。質問票に正しくご回答いただくことによって、ご自身の食生活やその変化などを把握することができますので、食生活の維持や改善への情報として、お役立てください。

また、研究に用いるために、手術時の点滴の際や検査のための採血時に血液を19mlと、手術で取り除いたがん組織の一部をご提供ください。採血は手術時と、手術後5年間、毎年1回の検査の採血時に追加させていただきます。検査時に採血を行わない方からはいただかないため、この研究のために新たに針を刺すことはありません。血液と組織は凍結保存され、血中バイオマーカーや遺伝子の解析を行います。

このような研究の多くは、研究で得られたデータとみなさまのその後の経過の情報が結びつけられて初めて有意義な研究となります。データの解析は、匿名化（個人を特定できない状態）にした後、数十人もしくはそれ以上の患者さんの情報を集められ、統計学的に

生活習慣情報や血中バイオマーカー、遺伝子などの比較を行います。おひとりおひとりの遺伝子解析の情報は、その方の健康状態を明確に決定するものではありませんので、原則として遺伝子解析の結果はお返ししないことをご了承ください。

あなたには、治療に関する情報、血液と組織、およびその後の経過に関するフォローアップ情報をこのような研究に利用することの許可をお願いいたします。お預かりする個人情報保護には細心の注意を払い、研究を行う場合は、個人情報管理者の責任において、匿名化（個人を特定できない状態）された血液や組織、治療情報などを利用します。

研究協力に同意していただいた方の質問票データ、血液や組織、治療情報、フォローアップ情報は、研究の実行委員会において保管されます。

なお、提供いただいた血液や組織、治療情報は、研究期間終了後も保存し、将来、他の研究機関や医療機関との共同研究を含め、上記の研究以外の医学研究に活用させていただく可能性があります。その場合は、あらかじめ研究計画書が作られ、国立がん研究センター遺伝子解析研究倫理審査委員会あるいは倫理審査委員会で、個人情報や人権の保護を含めて審査され、施設長の承認が得られた研究のみが行われます。



5. 研究に参加されなくても、治療上の不利益をこうむることはありません

研究への参加は、あなたご自身が決めることであり、あなたの自由です。研究への参加を拒否したら担当医師に悪いのではないだろうか、適切な治療が行われなくなるのではないだろうか、臨床試験に支障がでるのではないだろうかといった心配をされるかもしれませんが、決してそんなことはありません。たとえ研究への参加に同意しない場合でも、あなたの治療や看護の内容が変わるようなことはありません。あなたがゆっくりお考えになり、必要があればご家族とも話し合った上で自由にお決めいただいてもかまいません。

6. 研究に参加することの利益と不利益

研究に参加することの、あなたの直接的な利益はほとんどありません。しかし、期待される研究成果として、将来の乳がんのよりよい予防・治療法の確立に貢献するということが挙げられます。

また、予測されるあなたの危険や不利益は極めて小さいです。その理由は、①厳重な匿名化により個人のプライバシーが保護されていること、②上記「4. あなたにお願いすること」でご説明したように、本研究で用いる試料（血液と手術で取り除いた細胞）は手術や検査時にいただくため、この研究のために新たに針を刺すことはありません。なお、末梢血19mlの採血による体への影響はほとんどありません。

7. 研究の参加への同意について

この説明文書の内容を理解し、研究参加に同意してくださる場合は、「同意文書」にご自身でご署名ください。

ただし、いつでも研究協力をとりやめることが可能です。担当医師にご連絡ください。もし、研究協力をとりやめる場合でも、それまでいただいた情報は研究に使わせてください。どうしても情報を破棄することを希望される場合は、申し出ていただければ、個人を特定できる血液および病理組織については、遺伝子情報を解読不能とした後、検体番号などの一切の標識番号・記号などを削除して、医療廃棄物として廃棄します。紙媒体で保管されている質問票、治療情報、フォローアップ情報についても、シュレッダー等で処理して廃棄し、デジタル化された情報があれば、それも消去します。

8. あなたのプライバシーを守ります

この研究では、あなたの健康状態やあなた自身に関するいろいろな情報が集められます。主なものは、質問票の回答、治療情報、血液（検査のための採血に追加した血液）、病理組織（手術の際に取り除いたがん組織の一部）、フォローアップ情報（国立がん研究センター中央病院での診療録）などです。

この研究では、あなたの健康状態やあなた自身に関するいろいろな情報はすべて、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、個人情報管理者が管理します。

また、国立がん研究センターでは、個人情報・安全管理マニュアルを作成し、これらの情報を適切な管理体制により保管しています。このため、研究上の必要性から許可された者だけがその情報を閲覧できるように限定しています。プライバシーの侵害や第三者に漏洩（ろうえい）した場合の就職、結婚、保険加入等の際に不利益の生じる可能性のある個人情報についても、個人情報管理者が管理を徹底し、情報の漏洩を防止します。

食品摂取状況の分析結果は、番号のみ記して厳封した封筒に入れてお返ししますので、内容を担当医師に知られることもありません。

この研究ではあなたのプライバシーを守るために細心の注意を払います。

最終的な研究結果は、学術雑誌や学会にて公表し、乳がん患者さんの支援や医学の発展に役立てていく予定ですが、公表する際にあなたのお名前や個人を特定できるような情報が使用されることはありません。また、ご希望の場合には、担当医師を通してご連絡いただければ、あなたにもその結果をお知らせします。

9. 測定・解析結果をお知らせすることについて

この研究は、ホルモンや栄養素などの体の状態を示すバイオマーカーと同じように、遺伝子の特性が、乳がんの予後や副作用のやすさといった治療の効果に影響するかどうかを調べるものであり、ごく少数の人にしか見られない特殊な特性を調べるものではありません。また、多少の個人差があるという結果が示されても、確定的な証拠を得るためには、さらなる研究が必要となります。

したがって、この研究の結果から、直接あなた個人の病気の治療や、あなたのご家族にとって有益な結果が出る可能性は極めて低いため、原則として、あなたを含め、誰にも解析結果をお知らせすることはありません。

10. 遺伝カウンセリング

もし、遺伝子を解析することで不安に思われるようなことがありましたら、国立がん研究センター中央病院遺伝相談外来にご相談ください。

11. 研究から生じる知的財産権の帰属

今回の研究の結果として、特許権などの知的財産権が生じる可能性、および、それをもととした経済的利益が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関および研究遂行者などに属します。

12. 研究倫理のルールを守って研究を行います

この研究は、「ヘルシンキ宣言」や、「疫学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」を遵守して行います。また、国立がん研究センターの遺伝

子解析研究倫理審査委員会の審査を受け、この研究が参加するみなさんの不利益にならないかということや、目的や方法が科学的に妥当であるか、結果として医学の発展に役立つ情報が得られるかどうかなどが確認され、承認を受けました。

13. 研究の責任者とお問い合わせ先

この研究は、国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部が研究事務局を担当し、「乳がん患者の多目的コホート研究実行委員会」を組織して運営にあたっています。研究責任者は、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）です。また、この研究は、厚生労働省から研究助成を受けて実施されます（平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床総合戦略研究事業（研究代表者：山本精一郎）など）。この研究に関するより詳しい説明や、この研究の途中経過、研究結果をご覧になりたい方は、研究ホームページ（<http://rok.ncc.go.jp/>）をご参照いただくか、下記までご連絡ください。また、ご不明な点や疑問、不安があるときなども、担当CRCや、下記コールセンター、研究事務局にいつでもお気軽にご連絡ください。

○ 担当CRC **高井 美佳（たかい みか）**

電話：03-3542-2511（内線：7743）

ご連絡は月曜日・火曜日・金曜日をお願いします

○ コールセンター コホートNCC担当

電話：0120-717-411, 0120-711-595

住所：〒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
NPO法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）内

○ 研究事務局（担当：山本精一郎、溝田友里）

電話：03-3542-2511（内線 3373, 7871）

住所：〒104-0045 中央区築地5-1-1 国立がん研究センターがん対策情報センター

*お問い合わせは平日10時～17時をお願いします（祝祭日、年末年始を除く）

この研究についてご理解のうえ、ご協力いただける場合は、同意書にご署名ください。ぜひとも研究にご協力いただけますようよろしくお願い申し上げます。



「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC」

研究への協力の同意文書

国立がん研究センター中央病院 病院長 殿

私は、「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC」について、下記に記した説明者により説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しましたので、本研究に参加します。

【説明を受け理解した項目】

1. 研究の目的
2. 研究を行う理由
3. 研究の方法
4. あなたにお願いすること
5. 研究に参加されなくても、治療上の不利益をこうむることはありません
6. 研究に参加することの利益と不利益
7. 研究の参加への同意について
8. あなたのプライバシーを守ります
9. 測定・解析結果をお知らせすることについて
10. 遺伝カウンセリング
11. 研究から生じる知的財産権の帰属
12. 研究倫理のルールを守って研究を行います
13. 研究の責任者とお問い合わせ先

患者さんご自身でご記入ください

同意日： 年 月 日

氏名（自署）：

説明者が記入

説明日： 年 月 日

氏名（自署）：

「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC」

研究への協力の同意文書

国立がん研究センター中央病院 病院長 殿

私は、「乳がん患者の多目的コホート研究 NCC」について、下記に記した説明者により説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しましたので、本研究に参加します。

【説明を受け理解した項目】

1. 研究の目的
2. 研究を行う理由
3. 研究の方法
4. あなたにお願いすること
5. 研究に参加されなくても、治療上の不利益をこうむることはありません
6. 研究に参加することの利益と不利益
7. 研究の参加への同意について
8. あなたのプライバシーを守ります
9. 測定・解析結果をお知らせすることについて
10. 遺伝カウンセリング
11. 研究から生じる知的財産権の帰属
12. 研究倫理のルールを守って研究を行います
13. 研究の責任者とお問い合わせ先

患者さんご自身でご記入ください

同意日： 年 月 日

氏名（自署）：

説明者が記入

説明日： 年 月 日

氏名（自署）：

付録 2

乳がん患者コホート研究瀬戸内 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 瀬戸内

Breast cancer cohort study in Japan with SBCC

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 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 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: ymizota@ncc.go.jp (溝田)
siyamamo@ncc.go.jp (山本)

ドラフト: 2012年7月9日

第1.0版: 2012年11月6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)に参加する女性乳がん患者 2,000 人を対象に、様々な要因(生活習慣、心理社会的要因、相補代替療法の利用など)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) 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、情報ニーズや支援ニーズについても調査を行う。また、ストレスやうつ、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどについては、登録時(術前)、初回治療後1年目、2年目、3年目、5年目の5時点において調査し、5時点での変化や、各時期に応じたニーズの検討も行う。

主要評価項目 (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 (健康関連 QOL, Health-related QOL)

身体症状

有害事象 (toxicity)

0.3 対象

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)に参加する女性乳がん患者。

0.4 調査方法

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。

1) 全調査共通の調査項目

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。

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、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・出産経験、ホルモン剤などの使用などの基本情報を尋ねる。

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、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。

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、1)共通調査項目のみの簡単な調査とする。

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、臨床試験の情報(治療、臨床情報、予後に關する情報など)とリンクさせることによって、質問票項目と其の後の予後との關連を調べる。

0.6 予定登録数と調査期間

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。

0.7 問い合わせ先

研究全般について: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

登録等担当医師からの問い合わせ: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

対象者からの問い合わせ:

コールセンター コホート瀬戸内担当

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

電話:0120-717-411、0120-711-595

SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)研究事務局

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 法人瀬戸内乳癌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)

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	2
0.4 調査方法	3
0.5 解析方法	3
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	8
1.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	8
1.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	8
2. 背景と研究計画の根拠	9
2.1 乳がん患者における疫学研究	9
2.2 コホート研究設定の根拠	16
2.3 研究参加者に予想される利益と不利益の要約	16
2.4 希望の虹プロジェクト	17
2.5 本研究の意義	18
2.6 SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)	19
3. 本研究で用いる規準と定義	20
4. 対象者選択規準	21
4.1 適格規準(組み入れ規準)と除外規準	21
5. 登録	22
5.1 登録手順	22
6. 研究計画	23
6.1 調査内容	23
6.2 調査方法	23
6.3 調査スケジュール	26
6.4 データの保管	27
7. 調査項目と調査スケジュール	28
7.1 生活に関する質問票	28
7.2 治療、臨床情報、予後に関する情報	31
7.3 調査時期と調査項目	31

8. エンドポイントの定義	33
8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	33
8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)	33
9. 統計的事項	35
9.1 主たる解析と判断基準	35
9.2 予定登録数・登録期間・追跡期間	35
9.3 サンプルサイズ設計	35
9.4 データの解析	36
10. 倫理的事項	38
10.1 患者の保護	38
10.2 インフォームドコンセント	38
10.3 個人情報の保護と研究参加者識別	39
10.4 プロトコルの遵守	40
10.5 施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) の承認	40
10.6 プロトコルの内容変更について	40
10.7 研究に関わる者の利益相反 (COI) の管理について	41
10.8 補償について	41
11. 記録等の保管	42
12. 研究組織	43
12.1 本研究の主たる研究班(資金源)	43
12.2 希望の虹プロジェクト実行委員会	43
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	43
12.4 研究事務局	44
12.5 SBCC(Setouchi Breast Cancer Cohort Study、瀬戸内乳がんコホート研究)研究組織	44
12.6 疫学データセンター	46
12.7 コールセンター	46
12.8 組織図	46
13. 研究参加施設一覧	47
14. プロトコル作成	48
15. 研究成果の発表	49
16. 研究から生じる知的財産権の帰属	50
17. 問い合わせ先	51
17.1 研究事務局(研究全般)	51
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)	51
17.3 疫学データセンター	51
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)	51
18. 参考文献	52

19. 付表 Appendix 61

- Appendix A. <1 回目調査用>生活に関する質問票
(対象者登録票を含む、SBCC と共通)
- Appendix B. <2 回目調査用>生活に関する質問票
(質問票配布連絡票を含む、SBCC と共通)
- Appendix C. <3~5 回目調査用>生活に関する質問票
(質問票配布連絡票を含む、SBCC と共通)
- Appendix D. 登録確認書(SBCC と共通)
- Appendix E. 説明文書・同意書(SBCC と共通)

1. 目的

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

- 1) 食事、運動をはじめとした生活習慣や個人の属性
- 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) 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、情報ニーズや支援ニーズについても調査を行う。また、ストレスやうつ、psychological well-being、情報ニーズ、支援ニーズなどについては、登録時(初回治療開始前)、初回治療開始 1 年後、2 年後、3 年後、5 年後の 5 時点において調査し、5 時点での変化や、各時期に応じたニーズの検討も行う。

1.1 主要評価項目(Primary endpoint)

無病生存期間(Disease-free survival, DFS)

1.2 副次的評価項目(Secondary endpoint)

全生存期間(Overall Survival, OS)

HRQOL(健康関連 QOL, Health-related QOL)

身体症状

有害事象(toxicity)

2. 背景と研究計画の根拠

2.1 乳がん患者における疫学研究

2.1.1 乳がんの疫学と乳がん発症のリスクファクター

わが国における乳がんの動向は、女性乳がん死亡者数が 11,797 人、年齢調整死亡率 11.9 人(2008 年)であり、女性乳がん罹患数の推計は 50,549 人、年齢調整罹患率は 62.0 人(2004 年)である¹⁾。女性のがんでは、年齢調整死亡率が 2 位、年齢調整罹患率は 1 位であり、いまだ一貫した増加傾向にある。

生活習慣を主とする乳がん発症のリスクファクターについて、表 1 にまとめた。その他、内分泌環境因子・社会環境因子として、初経年齢が早いこと、自然閉経年齢が遅いこと、出産経験がないこと、初産年齢が遅い(30 歳以上)こと、ホルモン補充療法、経口避妊薬の利用(エストロゲン単独、エストロゲンとプロゲステロンの併用のいずれも)などがリスクファクターとしてあげられている²⁾。

初経年齢の低さ、出産経験のない者の割合、高身長、経口避妊薬の利用、閉経後のホルモン剤の利用、アルコール摂取などの乳がん発症のリスクファクターは、近年増加の傾向にあることが明らかになり³⁾、今後も乳がん患者の増加の傾向が続くものと考えられる。一方で、乳がんを発症した患者の 5 年生存割合は 80%を超えており¹⁾、他のがんに比べると比較的患者の予後は良いとされる。そのため、乳がんを経験した多くのがん生存者(cancer survivor)が存在し、今後もますます増えていくことが予想される。

表1 乳がんの発症と、食事、栄養、身体活動との関連

	WCRF / AICRによる 閉経前乳がん ¹⁾	WCRF / AICRによる 閉経後乳がん ¹⁾	厚生労働省研究班による 日本における乳がん ²⁾	乳癌診療ガイドラインによる 閉経前乳がん ³⁾	乳癌診療ガイドラインによる 閉経後乳がん ³⁾
授乳	Convincing(↓)	Convincing(↓)	Probable(↓)	Convincing(↓)	Convincing(↓)
成人期の高身長	Probable(↑)	Convincing(↑)	—	Probable(↑)	Convincing(↑)
出生時体重が重い	Probable(↑)	Limited-no conclusion	—	Probable(↑)	Limited-no conclusion
体脂肪(肥満)	Probable(↑)	Convincing(↑)	—	Probable(↑)	Convincing(↑)
身体活動	Limited-suggestive(↓)	Probable(↓)	Limited-no conclusion	Limited-suggestive(↓)	Probable(↓)
喫煙	—	—	Limited-suggestive(↑)	Probable(↑)	
アルコール	Convincing(↑)	Convincing(↑)	Limited-no conclusion	Convincing(↑)	Convincing(↑)
野菜・果物	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion
大豆製品	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-suggestive(↓)	Limited-suggestive(↓)	
ビタミンC	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	—	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion
総脂肪	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-no conclusion	Limited-suggestive(↑)

1) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. <http://www.dietandcancerreport.org/> (Accessed October 31, 2012)をもとに作成

2) 厚生労働省科学研究費補助金・第3次対がん総合戦略研究事業「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究」 http://epi.ncc.go.jp/can_prev/ (Accessed October 31, 2012)をもとに作成

3) 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版学・診断編 2011年版をもとに作成

2.1.2 乳がん再発のリスクファクター

乳がん発症のリスクファクターについては多くの研究が行われ、エビデンスが蓄積されているもの^{2),4)}、乳がんの再発については、再発や死亡といった予後に関連する生活習慣を明らかにするエビデンスレベルの高い疫学研究が、日本のみならず世界的にも不足している。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ようやく開始され始めた⁵⁻¹⁰⁾ものの、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¹¹⁾。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¹¹⁾。NCI(米国立がん研究所)の PDQ® (Physician Data Query®)¹²⁾や日本乳癌学会の科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン¹³⁾でも乳がんの再発や死亡のリスクファクターのレビューを行っているが(表2にまとめた)、そこでも、ほとんどの要因について、エビデンスが不足しており、結論が得られていない。

そのため、生活習慣を中心に、がんの発症や再発との関連を検討した研究のシステマティック・レビューを行い作成された American Cancer Society (ACS, 米がん協会)の“Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention”¹⁴⁾や World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research (WCRF, 世界がん研究基金 / AICR, 米がん研究財団)の“Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective”¹⁵⁾においても、再発予防のためのがん患者への指針については、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。

表2 乳がんの再発・死亡と、食事、栄養、身体活動との関連

	PDQ® ¹⁾	乳癌診療ガイドライン ²⁾
診断時の体脂肪(肥満)	—	再発・死亡: Convincing(↑)
診断時の体脂肪(肥満)	—	死亡: Probable(↑)
身体活動	—	死亡: Limited-suggestive(↓)
喫煙	—	死亡: Limited-suggestive(↑)
アルコール	(↑?)再発・死亡とビールの摂取が関連	Limited-no conclusion
野菜・果物	(↓?)野菜・果物摂取、βカロチン	—
大豆製品	Limited-no conclusion	—
ビタミンC	(↓?)	—
総脂肪	(↑?)高脂肪/高エネルギー	Limited-no conclusion

1) NCI編 PDQ®(Physician Data Query®)をもとに作成

2) 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版学・診断編 2011年版をもとに作成

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。再発予防に関する十分なエビデンスがないにも関わらず、「乳がんと牛乳」といった再発予防に関する書籍は世界中でベストセラーとなり、患者は代替療法への高額な出費や、食事や

生活面の様々な自主規制を行っている。研究代表者らが、本研究に先立ち国立がん研究センター中央病院の乳がん患者を対象に実施したパイロット調査でも、患者の多くが高額な代替療法の利用や自己流の食事制限を行っていることが明らかになり、療養情報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。これらのことから、患者側に立った、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、患者の予後向上および QOL 向上に大きく寄与すると考えられる。

本研究では、非常に多岐に渡る要因について検討が可能であるが、以下、本研究で特に注目する個別の要因について、詳細を述べる。

(1) 食事習慣

乳がんの発症には、さまざまな食事習慣、例えば低脂肪食やアルコール摂取などとの関連が多く研究によって検討されている^{2,4,5)}。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¹⁵⁾。

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¹⁶⁻²¹⁾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²²⁻³³⁾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³⁴⁻³⁷⁾。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³⁸⁾。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。

アルコール摂取については、乳がん発症のリスクファクターであることから、乳がん罹患後の予後についても、死亡や再発リスクを高める可能性が考えられる。そのため、いくつかのコホート研究で、乳がん罹患後のアルコール摂取と死亡や再発などの予後との関連が検討されている。結果は、死亡や再発との関連がみられなかった報告³⁹⁻⁴¹⁾と、再発リスク上昇との関連がみられた報告⁴²⁾とに分かれており、研究数が少なく、結果も一致していないことから、エビデンスの蓄積が必要である。

脂肪の食事摂取(総死亡)についても、エビデンスが十分ではないものの、日本乳癌学会の科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン¹³⁾では、閉経後乳がんの発症リスクを高める可能性ありとされている。そのため、予後にも関連している可能性が考えられ、脂肪摂取を減らす介入研究や、医療現場での指導も少なからず行われている。しかし、乳がん患者の初期治療後の総脂肪の摂取と乳がんの再発や死亡との関連については、比較的古い 1990 年代の論文では関連がみられたとの報告があるが⁴³⁻⁴⁵⁾、最近の信頼性の高い論文

では関連がないと報告されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。総脂肪についても、研究数が非常に少ないため、結論が得られておらず¹³⁾、エビデンスの蓄積が必要である。

(2) 肥満

肥満は乳がん発症のリスクファクターであるが、乳がん患者の予後と肥満との関連については、乳がん診断時における肥満と、乳がん診断後の肥満に分けられる。

乳がん診断時における肥満と乳がんの予後に関しては、欧米を中心に多くの報告がみられ、乳がんの再発および死亡のリスクファクターであると考えられている^{49,50)}。

一方で、乳がん診断後の体重増加や肥満については、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いる⁵¹⁻⁵⁴⁾にも関わらず、再発や死亡との関連を検討した研究が少ない。少ない研究報告についても、診断後の BMI や体重の増加と乳がん死亡リスクとの関連があるという報告⁵⁵⁻⁵⁷⁾、関連がないという報告⁵⁸⁻⁶⁰⁾とがあり、結果が一致していない。論文の信頼性の高さなどの評価から、乳がん診断後の体重増加や肥満が乳がん死亡リスクを上昇させることはほぼ確実と考えられているが¹³⁾、研究自体の数が少ないことに加え、多くが欧米のものである。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。

(3) 身体活動

日常生活を活発に過ごしたり、意識的に運動を行うなど、身体活動を増やすことは、一般人口に対し、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推奨されている。乳がんについても、閉経前乳がんおよび閉経後乳がんの発症リスクを減少させると考えられている。

乳がん患者の身体活動については、コホート研究やメタアナリシス⁶¹⁾の結果から、診断前および診断後の身体活動が再発や死亡などのリスクを減少させる可能性があると考えられている¹³⁾。しかし、エビデンスの数は少なく、またほとんどが欧米のものであるため、エビデンスの蓄積と日本人のデータが必要である。

治療などの影響により、乳がん患者に身体活動量の低下がみられること⁷⁾が示されていることや、身体活動量の増加は、医療従事者等による介入や、患者の生活習慣の改善などの対応が可能な要因であることなどからも、対策として導入し患者を支援していくために十分なエビデンスを蓄積していくことが期待される。

(4) 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(complimentary 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⁶²⁾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⁶³⁾。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。

(5) 心理社会的要因

① 心理社会的な問題(抑うつ、不安、絶望感、ストレスなど)

乳がん患者における心理社会的な問題として、抑うつ傾向や絶望感、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^{64, 65)}。数は少ないながらも、これらの抑うつや絶望感、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、絶望感や回避・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⁶⁶⁻⁶⁹⁾。

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。

② 心理社会的な良好さ

<生きがい>

生きる目的や意味に近い概念として、日本では「生きがい」という概念が用いられる⁷⁰⁾。生きがいは人のlifeを豊かにし、またlifeを価値あるものにするといわれる⁷¹⁾。日本においては、ゴールドプラン21で「できる限り多くの高齢者が健康で生きがいを持って社会参加できるよう、活力ある高齢者像を構築すること」が提示された。地域高齢者の生きがい形成に関連する要因として、健

康、家族、趣味・生涯学習、友人・地域社会、経済的余裕、社会参加があげられている⁷²⁾。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⁷³⁻⁷⁹⁾おり、「ikigai」という言葉とともに、世界に発信され始めている。生きがいと乳がん発症との関連について検討した研究では、生きがいをもつことと乳がん発症リスクの低さとの関連が報告されている⁸⁰⁾が、研究は始まったばかりであり、研究の蓄積が待たれている。

このように、一般人口のみならずがん患者の健康にとっても、生きがいは重要な意味をもつと考えられるが、このような概念については研究が始まったばかりである。

<ホープ>

精神的な良好さ(psychological well-being)の代表的な指標のひとつにホープがあげられる。ホープは、がん患者やターミナル期の患者を含め、あらゆる人々のあらゆるステージにおけるlifeの根幹をなす、lifeに不可欠な要素のひとつであり⁸¹⁻⁸⁴⁾、逆境のなかにあっても生きる意味や希望を見出し、困難に適応していくための適応能力や対処戦略であると考えられている^{81, 85)}。

がん患者についても、ホープレベルの高さは、体調の維持において重要な役割を果たし、病いへの適応と強く関連していることが示されている^{86, 87)}。しかし、乳がん患者の予後との関連について検討したエビデンスレベルの高い研究はほとんどない。

<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⁸⁸⁻⁹⁰⁾。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、がんなどの疾患をもつ人や、災害、死別、犯罪被害などを経験した人にはPTSDや抑うつ・不安傾向など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⁹¹⁻⁹⁴⁾。このようなpositive changeは病気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⁹⁴⁻⁹⁵⁾、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⁹⁶⁻⁹⁷⁾、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⁹⁸⁾。また、治療やQOLの改善につながることも期待されている⁹⁹⁾。

③乳がん患者への心理社会的介入

乳がん患者への心理社会的介入の効果を検証する研究は数多く行われているが、レビューの結果、再発や死亡などの予後を改善するという結論は得られていない¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾。これには、介入プログラムの信頼性・妥当性の問題や、エンドポイントの曖昧さ、対象者数の設定、解析方法などの研究の方法論的問題、追跡期間の短さなどが指摘されている¹³⁾。加えて、そもそも、心理社会的要因のうち、どのような概念が患者の予後に影響し、介入を行うべきかがほとんどわかっていないことが問題として考えられる。

そこで、本研究では、心理社会的な要因について、明確なエンドポイントを用いて、予後との関連の検討を行う。また、本研究では、これまで十分ではないが研究が行われてきた抑うつやストレスなど心理社会的な問題に加え、近年注目されている心理社会的な良好さにも焦点をあてる。心理社会的な良好さに着目することで、「心理社会的な問題がないこと」だけでなく、「心理社会的に良好な状態が存在すること」までを患者支援のための評価指標として拡張して評価していくことにより、今後ますます増加するサバイバーへのより積極的な支援につなげることが期待される。

2.2 コホート研究設定の根拠

がん患者における生活習慣や代替療法の利用などが予後に与える影響についてのエビデンスがほとんどないことは、がん患者に関する研究が、新しい治療方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。新しい治療方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ともと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 研究参加者に予想される利益と不利益の要約

本研究では、参加者に質問票への記入を依頼するため、それが参加者にとって負担となる可能性がある。しかし、本研究の実施可能性を評価するために行ったパイロット研究では、乳がん患者 125 人のうち、全食事項目の 20% 以上欠測であった回答者は 12% となっており、多くの患者において、質問票への記入は負担を考慮しても十分可能であることが示唆された。また、本研究とほぼ同じ質問票を用いて実施している一連の乳がんコホート研究（「2.4 希望の虹プロジェクト」参照）では、これまで調査協力依頼を行った対象者のうち 90% 以上にあたる 2,338 人から有効回答を得られている。

研究参加者への利益については、本研究では謝金や謝品の支給は行わないが、回答者に対し、各自の食生活に関して分析を行った結果の返却を行うとともに、乳がんサバイバーが主体となっているコールセンターでの問い合わせ受付を行うため、食生活の改善への情報提供やサポートが得られるという点で、利益になる可能性がある。

2.4 希望の虹プロジェクト

本研究は、日本全国の乳がん患者を対象とした、生活習慣や心理社会的要因、代替療法などと乳がん患者の予後との関連を調べるコホート研究(「乳がん患者の多目的コホート研究」プロジェクト名:希望の虹プロジェクト、英語名:ROK Study)の一部である。

希望の虹プロジェクトの概要と進捗を表3に示す。希望の虹プロジェクトでは、乳がん患者に対する治療評価を行う3つの臨床試験との共同研究として実施されている3つのコホート研究(「乳がん患者の多目的コホート研究 05」、「乳がん患者の多目的コホート研究 06」、「乳がん患者の多目的コホート研究 07」)および国立がん研究センター中央病院で手術を受けるすべての乳がん患者を対象とし、血液、組織の採取も行うコホート研究である「乳がん患者の多目的コホートNCC」の4つのコホート研究を実施している。2007年より対象者の登録を開始し、2012年10月末現在、合計2,377人の対象者から研究参加の同意を得て、ベースラインデータが得られている。

表3 乳がん患者コホート研究「希望の虹プロジェクト」の概要と進捗

研究名称	共同研究となる臨床試験・乳がん登録	対象	目標登録数	登録開始	進捗(2012年10月31日現在)
各コホート研究の内訳					
①コホート05	「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(N-SAS BC05)」	臨床試験参加者(閉経後、術後内分泌療法5年終了後時点)	2,500人	2007年11月～ 対象者登録中	・120施設のリB承認 ・1,529人に質問票配布、 うち1,395人から回答(91.2%)
②コホート06	「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(N-SAS BC06)」	臨床試験参加者(閉経後、術前内分泌療法予定)	1,200人	2008年5月～ 対象者登録中	・126施設のリB承認 ・645人に質問票配布、 うち610人から回答(94.6%)
③コホート07	「HER2陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法におけるトラスツズマブ単剤と化学療法併用に関するランダム化比較試験(N-SAS BC07)」	臨床試験参加者(70歳以上のHER2陽性で根治手術後)	200人	2009年10月～ 対象者登録中	・101施設のリB承認 ・149人に質問票配布、 うち139人から回答(93.3%)
④コホートNCC	—	国立がん研究センター中央病院で手術を受ける乳がん患者全員	1,200人	2010年11月～ 対象者登録中	・233人を登録(同意取得) →233人の試料(血液、組織) →194人の質問票回答
⑤コホート瀬戸内	瀬戸内乳がんコホート研究(SBCC)	NPO瀬戸内乳癌専業包括的支援機構の参加施設で治療を受ける乳がん患者全員	2,000人	—	—
希望の虹プロジェクト全体	—	—	7,100人	2007年11月～	2,377人から同意を得、ベースラインデータを取得

2.5 本研究の意義

本研究「乳がん患者の多目的コホート研究 瀬戸内」は、希望の虹プロジェクトの5番目のコホート研究であり、プロジェクト全体として、7,000人超の乳がん患者コホート研究となる。生活習慣や心理社会的要因などががん再発や死亡への影響を調べることを目的として行われた大規模がん患者コホート研究は、乳がんのみならず、他のがん種についても、国内では初である。また、世界的に見ても、研究の数は少なく、表4に示すように、主たる乳がん患者コホート研究のうち、希望の虹プロジェクトは最大規模の研究となる予定である¹¹⁾。このコホート研究を行うことにより、生活習慣や心理社会的要因などが患者の予後(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。

表4 乳がん患者の生活習慣や心理社会的要因等と予後との関連を調べる主な大規模前向き疫学研究

Study name	Setting	Approximate number of enrolled	
		Current * /	Projected
ランダム化比較試験			
Women's Intervention Nutrition Study (WINS)	U.S. (multicenter)	2,437	2,437
Women's Healthy Eating and Living Study (WHEL Study)	U.S. (multicenter)	3,088	3,088
前向きコホート研究			
Health, Eating, Activity and Lifestyle Study (HEAL Study)	Puget Sound, Los Angeles County, New Mexico	1,182	1,182
Life After Cancer Epidemiology Study (LACE) Study	Kaiser Permanente Northern California, Utah, other	2,321	2,321
Shanghai Breast Cancer Survivors Study (Shanghai BCSS)	Shanghai	5,033	~5,000
DietCompLyf Study	U.K. (multicenter)	~1,560	~3,000
Pathways	Kaiser Permanente Northern California	~2,279	>4,000
希望の虹プロジェクト (ROK Study)	Japan (multicenter)	~2,377	7,100

* 著者ら調べ(2012年3月5日PubMed)

Kushi et al, 2007¹¹⁾をもとに著者らが加筆

2.6 SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)

本研究(乳がん患者の多目的コホート研究 瀬戸内)は SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)との共同研究として実施する。

SBCC(瀬戸内乳がんコホート研究)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される。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、柱となる専門医育成事業、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、SBCC 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位置づけられる。

SBCC の目的は、1) modifiable lifestyle(食品、運動、喫煙、飲酒、嗜好品、代替療法など)が乳がんアウトカム(無病生存期間、全生存期間、健康関連 QOL、有害事象)に及ぼす影響を明らかにすること、2) cancer survivorship research を通じて、乳がんの診断や治療が身体面、機能面、心理面、社会面に及ぼす長期的な影響を包括的に調査し、cancer survivor の実態やニーズの把握、長期的な影響に関する予測因子の同定を行い、乳がんアウトカム(無病生存期間、全生存期間、健康関連 QOL、有害事象)との関連性を明らかにすること、を目的としており、我々が実施してきた一連の乳がん患者コホート研究である希望の虹プロジェクトともコンセプトが一致する。SBCC は対象が中国・四国地域に限定されるが、本研究とデータを統合することにより、地域性の比較も含めた全国規模での解析が可能となる。

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。そのため、本研究を SBCC との共同研究として実施し、希望の虹プロジェクトの 5 番目のコホートとして位置付けることとした。SBCC では、化学療法前後の質問票による調査や施設を限定した半構造化面接などを行うが、それらに加え、希望の虹プロジェクトで用いていた本研究質問票を SBCC に組み込み、データの収集を行う。

3. 本研究で用いる規準と定義

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

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

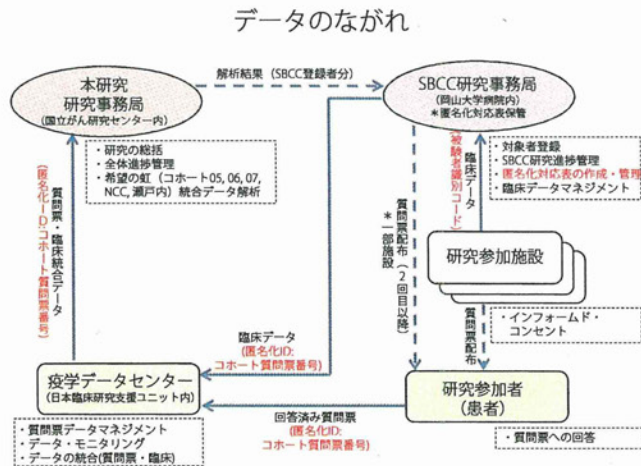
SBCC 研究事務局では、対象者登録票を確認し、対象者登録票に記載された担当医師宛てに「登録確認書(Appendix D)」を FAX にて送信する。SBCC 研究事務局では、対象者登録票のコホート質問票番号と SBCC 被験者識別コードから匿名化対応表を作成し、厳重に保管する。2 回目以降の調査についても、SBCC 研究事務局において、質問票配布連絡票のコホート質問票番号と SBCC 被験者識別コードから、匿名化対応表に 2 回目以降のコホート質問票番号を追加していく。

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

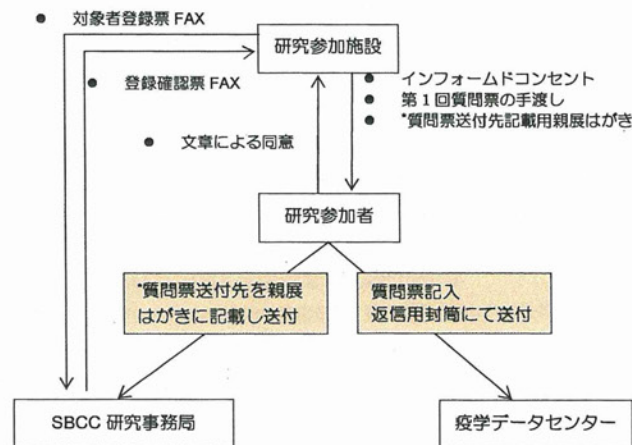
1 回目調査時 (SBCC 登録時) の質問票については、研究対象者の同意取得時に、各研究参加施設の担当者から研究参加者に手渡しにて配布する。

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。

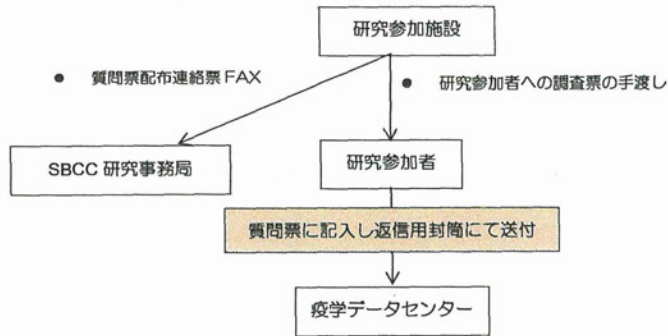
1) 登録時および第 1 回目の質問票の配布と回収のながれ: 全施設共通



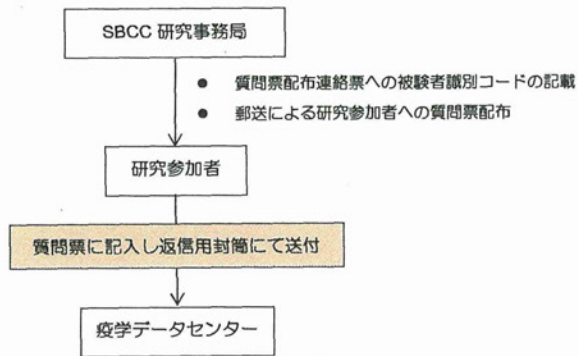
*1 年目以後の調査票配布を事務局からの郵送で実施することを選択した施設のみ必要

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



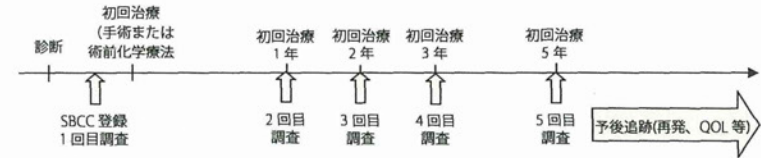
6.2.2 治療、臨床情報、予後に関する情報の取得

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へ連絡する。

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¹⁰³⁾。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¹⁰⁴⁾、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。

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¹⁰⁵⁾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⁶²⁾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¹⁰⁶⁾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-SCLA¹⁰⁷⁾)
- ・うつ: 抑うつ症状の評価尺度 (CES-D^{108, 109)})
- ・不安・抑うつ: 不安や抑うつの評価尺度 (Hospital Anxiety and Depression Scale)^{110, 111)}

- ・ホープ: ホープに関する評価尺度 (Herth Hope Index^{112, 113)})
- ・コーピング: ストレスコーピングに関する評価尺度¹¹⁴⁾
- ・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¹¹⁵⁾。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)¹¹⁶⁾

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拠的な理由である、乳がん患者の必要とする情報を提供するという立場から、乳がん罹患後の時期に応じた患者の情報ニーズと支援ニーズ、ならびにそれらの充足状況を調べる。これらは、将来の情報発信並びに患者支援のために利用される。

- ・情報ニーズに関する項目
- ・支援ニーズに関する項目