厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業））

分担研究報告書

臨床試験O!PEACEの中間報告

研究分担者　小泉　智恵　（国立成育医療研究センター・研究所・副所長室・研究員）

研究要旨

臨床試験 O!PEACE の中間分析をおこなった。目標症例数 74 に対して本分析では分析対象数 48 と 26 症例不足しているため、検定力が弱い可能性、目標症例数獲得後の分析結果とは異なる可能性を明記したうえで実施した。その結果、参加者は全員乳がんの告知を受けていた。治療は「手術が予定されている」93.8%であったが、そのほかの治療は未定が多かった。妊孕性温存は 11 人が治療を受け、9 人が受精卵凍結し、1 人が卵巣組織凍結と受精卵凍結をおこなった。結婚年数、子どもの数、精神科既往歴など背景因子に介入群と統制群で有意差はみられなかった。プライマリエンドポイントは、妻の PTSD 症状、抑うつ症状で介入による改善効果が認められた。セカンダリエンドポイントは、妻の回復力のある思考、夫婦コミュニケーションで介入による改善効果が認められた。他方、介入による夫のメンタルヘルス改善ははっきりとは認められなかったが、夫婦コミュニケーション改善は認められた。今後は、目標症例数到達に向けて早急に臨床試験を進め完遂した上で最終分析をする必要がある。

研究代表者：

鈴木直（聖マリアンナ医科大学医学部・産婦人科学・教授）

研究分担者：

大須賀穣（東京大学医学部・産婦人科学・教授）

津川浩一郎（聖マリアンナ医科大学医学部・乳腺・内分泌外科学・教授）

杉本公平（東京慈恵会医科大学医学部・産婦人科学講座・講師）

野木裕子（東京慈恵会医科大学・外科学・講師）

川井清考（亀田総合病院・不妊生殖科・不妊生殖科部長）

福間英祐（亀田総合病院・乳腺科・乳腺科主任部長）

古井辰郎（岐阜大学大学院医学系研究科・産婦人科学分野・准教授）

二村学（岐阜大学医学部・腫瘍外科（乳腺外科）・准教授）

高井泰（埼玉医科大学総合医療センター・産婦人科学・教授）

矢形寛（埼玉医科大学総合医療センター・ブレストケア科・教授）

松本広志（埼玉県立がんセンター・乳腺外科・乳腺外科部長）

大野真司（がん研有明病院・乳腺センター、乳腺外科・乳腺センター長）

山内英子（聖路加国際大学研究センター（聖路加国際病院・乳腺外科）・乳腺外科部長）

研究協力者:

西島千絵（聖マリアンナ医科大学・産婦人科学・助教）

高橋由妃（聖マリアンナ医科大学・産婦人科学・助教）

片岡明美（がん研有明病院・乳腺センター・乳腺外科医長）
阿部朋未（がん研有明病院・乳腺センター・乳腺外科医師）
拝野貴之（東京慈恵会医科大学病院産婦人科・助教）
白石絵莉子（東京慈恵会医科大学病院産婦人科・助教）
固武利奈（聖路加国際病院・ブレストセンター・アシスタント）
奈良和子（亀田総合病院・臨床心理士・生殖心理カウンセラー・がん・生殖医療専門心理士）
宮川智子（亀田総合病院・臨床心理士・生殖心理カウンセラー・がん・生殖医療専門心理士）
中島美佐子（木場公園クリニック・臨床心理士・生殖心理カウンセラー・がん・生殖医療専門心理士）
上野桂子（大分県不妊専門相談センター・臨床心理士・生殖心理カウンセラー・がん・生殖医療専門心理士）
星山千晶（カウンセリングルームふらっと・臨床心理士・生殖心理カウンセラー・がん・生殖医療専門心理士）
永井静香（はるねクリニック銀座・がん・生殖専門心理士・生殖心理カウンセラー）
越川和子（東京都スクールカウンセラー・臨床心理士・助産師）
山本美幸（東京ウィメンズプラザ相談室・生殖心理カウンセラー・臨床心理士）
後ユミ子（ウィメンズ・クリニック大泉学園・がん・生殖専門心理士・生殖心理カウンセラー・臨床心理士）
佐藤麻美（八千代病院・生殖心理カウンセラー・臨床心理士）
玉澤知恵美（心理支援ネットワークPLUS・亀田総合病院・臨床心理士）
柴田弥生（大田区教育センター・臨床心理士）
山下真由（北里大学健康管理センター・臨床心理士）
増田友季美（横浜市教育総合相談センター・臨床心理士）
石井慶子（ART 岡本ウーマンズクリニック・がん・生殖専門心理士・生殖心理カウンセラー）
金子恵（青山渋谷メディカルクリニック・臨床心理士）
島田祐子（川村総合診療院・臨床心理士）
小林加代子（練馬区子ども発達支援センター・臨床心理士）
宮下真由美（東京都、千葉県スクールカウンセラー・臨床心理士）
伊藤由夏（LUNA 大曽根心療科・がん・生殖専門心理士・生殖心理カウンセラー・臨床心理士）
小林志保（元中部労災病院、現所属なし・生殖心理カウンセラー・臨床心理士）
小倉智子（高橋ウィメンズ・クリニック・NPO 法人 Fine・生殖心理カウンセラー・臨床心理士）
河田幸子（亀田総合病院・臨床心理士）
中山松美（がん研有明病院乳腺センター・乳がん看護認定看護師）
布谷玲子（埼玉医科大学総合医療センター・ブレストケア科・乳がん看護認定看護師）
北出和美（東京慈恵会医科大学病院乳腺外科・乳がん看護認定看護師）
稲川早苗（東京慈恵会医科大学病院産婦人科・不妊症看護認定看護師）

Ａ．研究目的

臨床試験 O!PEACE は、研究主幹の聖マリアンナ医科大学倫理審査で2015年2月に承認をいただき、実施準備したのち、2015 年 6 月 1 日から実施してきた。2017 年 1 月 25

日現在リクルート数は93症例、獲得症例数は55症例であった。リクルート数に占める獲得症例数の割合は59.1%であった。

55症例のうち、5例が脱落し同意撤回した。脱落理由は夫が仕事で参加できなくなった1例、がん治療が早くなった1例、転院1例、関心がなくなった1例、入力ミスで同じケースの二重登録1例データ収集が完了した。

脱落していない50例のうち2例は試験実施中であったため、試験終了した48症例について中間解析を実施した。48症例の内訳は、Aコース（O!PEACE群）24症例、Bコース（通常診療群）24症例であった。

B．研究方法

分析の手順

中間解析であるため、まず結婚年数や子どもの数、精神科既往などの背景因子、乳がんの状況、妊孕性温存についてデータを整理し統計を算出した。次に、A コース（O!PEACE群）とBコース（通常診療群）でメンタルヘルスなど比較した。

C．研究結果

１．背景因子

結婚年数、子どもの有無、子どもの数、夫婦の精神科既往にO!PEACE群と通常診療群で差があるか検討した(表１)。その結果、ほとんどの項目で有意差が認められなかった。唯一見つかったのは、こどもがいる夫婦数はχ^2検定の結果p=.074であったことから傾向差が認められた。子どもがいる夫婦の数はO!PEACE群より通常診療群のほうが多かった。

試験開始時の妻の平均年齢34.4歳±8.9、夫の平均年齢37.3歳±4.0であった。

２．がんの状況

参加者は全員乳がんの告知を受けていた。治療は「手術が予定されている」93.8%、「放射線療法が予定されている」25.0%、「ホルモン療法が予定されている」31.3%、「化学療法が予定されている」8.3%であった（図１)。放射線療法、ホルモン療法、化学療法は未確定である人が多数を占めていた。

がんのサブタイプは、Luminal タイプ62.5%、Luminal-HER2 タイプ 20.8%、HER2タイプ 8.3%、Triple negative8.3%であった（図２)。

３．不妊治療の経験

不妊治療経験があった人は4人であった。

４．妊孕性温存の状況

妊孕性温存を実施しなかった人33人、妊孕性温存を実施した人は 11 人、無回答 4人であった。実施した人のうち9人は受精卵凍結のみで、1 人は卵巣組織凍結で受精卵も凍結できた。

５．プライマリエンドポイントの中間分析

まず、エンドポイントである HADS、K6、IES-R の得点に群間差がないかどうかを検討した。その結果、有意差は認められなかった（表２)。そこで、子どもの有無を共分散に投入し、割付（介入群、統制群の2水準）×時点（介入前、介入後）の2元配置分散分析をおこなった。その結果（図４)、妻のPTSD症状（IES-R得点）で割付×時点の交互作用に有意差が認められたため、単純主効果を分析したところ、介入群に、介入後有意に症状が低下すること、しかもその低下は介入前にカットオフ以上であった得点が介入後にカットオフ未満になることが示された。統制群は介入前後で得点に有意な変化はなかった。

妻の抑うつ症状（HADS抑うつ得点）で分析したところ、割付×時点の交互作用に有意差が認められた。そこで単純主効果を分析したところ、介入群は介入後に有意に抑

うつ症状が低下することが示された。統制群は介入前後で得点に有意な変化はなかった（図５）。

６．セカンダリエンドポイントの中間分析

夫婦関係の下位尺度である妻の夫に対する親密性で、割付×時点の交互作用に有意差が認められた。そこで単純主効果を分析したところ、統制群に、2 回目アンケートで有意に親密性が低下していた(自然悪化)。介入群は親密性が高い状態で変化がなかった（図６）。

７．夫の心理状態の分析

次に、夫の心理状態について分析した。介入前の各指標について群間差を検討したところ､夫の抑うつのみ p=.069 と傾向差が認められたが、他はなかった（表３）。

夫の抑うつ症状に割付×時点の交互作用に有意差が認められた。そこで単純主効果を分析したところ、統制群の抑うつの変化に有意差がみられ、統制群の抑うつは 2 時点目に低下する、という結果であった（図７)。これは統制群の夫は介入前に抑うつがたかかったが、時間経過で自然治癒したと解釈された。

８．夫の認知する夫婦関係(図８)

夫の認知する夫婦関係について分析した。夫の妻に対する我慢譲歩的コミュニケーションは、割付×時点の交互作用に有意差が認められた。そこで単純主効果を分析したところ、介入群に介入後我慢譲歩が有意に低下した。つまり、夫は介入後に無理をしなくなったと解釈された。

９．セカンダリポイント：妻の回復力のある思考についての分析（図９）

最後に、妻の回復力のある思考の下位尺度である回避的思考を取り上げて分析した。妻の回避的思考について割付×時点の交互作用に有意差がみられた。そこで単純主効果を分析したところ、介入群に介入後回避的思考が低下した。つまり、妻は介入後に考えることを拒否したり逃げたりしなくなったと解釈された。

D．考察

本論文は中間分析であるため、最終分析とは異なる可能性があることを明記したうえで、現在の中間分析について考察する。

まず、プライマリエンドポイントは妻の PTSD 症状、抑うつ症状で、介入群は介入後に症状が改善されたことが明らかにされた。介入直後にメンタルヘルスを 2 回目アンケートで測定していることから、介入による効果と考えていいだろう。

介入によって心理面の辛さや心身症状を認識・確認でき、調子が悪いことや辛いことを夫や心理士の前では発言できる安心感・信頼感から、精神症状が軽減されたと考えられた。

次に、セカンダリエンドポイントでは、妻の回復力のある思考、夫婦コミュニケーションに介入が改善をもたらしたことが示唆された。、具体的には、妻は介入後に、辛いことから逃げたり回避しなくなったこと、夫婦お互いの信頼感や愛情が下がらなかったことが示された。これは夫婦で心理教育プログラムで、お互いの本音を知る機会を得、加えてお互いに信頼し合い支え合っていく機会を得たことが奏功したと考えられる。

最後に、夫に対する効果については、介入による夫自身のメンタルヘルスの改善ははっきりと認められなかったが、夫婦コミュニケーションの改善は認められた。

全体として、目標症例数に対して本分析では 26 症例不足しているため､検定力が弱い可能性がある｡早急に目標症例を獲得し、最終結果をまとめる必要がある。倫理審査

では平成30年3月31日までの実施許可を得ているため、来年度も引き続き継続する予定である。

E．結論

臨床試験O!PEACEの中間分析をおこなった。目標症例数74に対して本分析では分析対象数48と26症例不足しているため、検定力が弱い可能性、目標症例数獲得後の分析結果とは異なる可能性を明記したうえで実施した。その結果、参加者は全員乳がんの告知を受けていた。治療は「手術が予定されている」93.8%であったが、そのほかの治療は未定が多かった。妊孕性温存は 11人が治療を受け、9 人が受精卵凍結し、1人が卵巣組織凍結と受精卵凍結をおこなった。結婚年数、子どもの数、精神科既往歴など背景因子に介入群と統制群で有意差はみられなかった。プライマリエンドポイントは、妻のPTSD症状、抑うつ症状で介入による改善効果が認められた。セカンダリエンドポイントは、妻の回復力のある思考、夫婦コミュニケーションで介入による改善効果が認められた。他方、介入による夫のメンタルヘルス改善ははっきりとは認められなかったが、夫婦コミュニケーション改善は認められた。今後は、目標症例数到達に向けて早急に臨床試験を進め完遂した上で最終分析をする必要がある。

F．健康危険情報

臨床試験中や試験後に患者夫婦が体調不良を訴えたり、臨床試験による心身反応を訴えることはなかった。

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1．論文発表

小泉智恵　2015　がん治療の妊孕性温存における心理士の役割．医学のあゆみ;253;4;315-316.

小泉智恵・照井裕子・北村誠司・伊藤順一郎・柏木惠子　2015　不妊の受容における規定要因と人格発達に及ぼす影響．　日本生殖心理学会誌;1:1;58-65.

小泉智恵・高見澤聡・平山史朗・奈良和子・上野桂子・宮川智子・橋本知子・山崎圭子・杉本公平・鈴木直・森本義晴．2015　生殖心理カウンセラーによるがん・生殖医療外来の陪席：混合研究法による女性がん患者の否定的感情の表出と心理支援の可能性の関連.
日本生殖心理学会誌;1:2;46-54.

2．学会発表

Tomoe Koizumi, Chie Nishijima, Yodo Sugishita, Keiko Ueno, Noriko Hiraki, Kazuko Nara, Shiro Hirayama, Tomoko Miyagawa, Tomoko Hashimoto, and Nao Suzuki. 2014 The Oncofertility! Psycho-Education And Couple Enrichment therapy (O!PEACE): An intervention study protocol for a randomized controlled trial in Japan. 2014 Oncofertility Conference, Chicago, IL, U.S.A.

Tomoe Koizumi, Chie Nishijima, Seido Takae, Kazuko Nara, Tomoko Miyagawa, Misako Nakajima, Keiko Ueno, Chiaki Hoshiyama, Kouhei Sugimoto, and Nao Suzuki. 2015 Examining fidelity of the Oncofertility! Psycho-Education And Couple Enrichment (O!PEACE) therapy for the young breast cancer patients and their husbands. 2015 Oncofertility Conference, Chicago, IL, U.S.A.

Tomoe Koizumi, Chie Nishijima, Kazuko Nara, Tomoko Miyagawa, Misako Nakajima, Kouhei Sugimoto, Tatsuro Furui, Yasushi

Takai, Hiroshi Matsumoto, Hideko Yamauchi, Shinji Ohno, Akemi Kataoka, and Nao Suzuki. 2016 Oncofertility! Psycho-Education And Couple Enrichment (O!PEACE) therapy: the progress report of the randomized control trial in Japan. 2016 Oncofertility Conference, Chicago, IL, U.S.A.

小泉智恵　新しい心理社会的ケアの在り方：多職種が様々なレベルで.　2017　第14 回日本生殖心理学会学術集会・招待講演.

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

なし

３．その他

なし

表１　背景因子における群間差の検討

	O!PEACE群	通常診療群	P値
症例数	24夫婦	24夫婦	–
結婚年数	5.9年	7.6年	.197
子どもがいる夫婦数	12夫婦	18夫婦	.074
子どもの数	1.4人	1.6人	.454
精神科既往あり（妻）	3人	5人	.701
精神科既往あり（夫）	2人	2人	1.000

図１　がんの状況

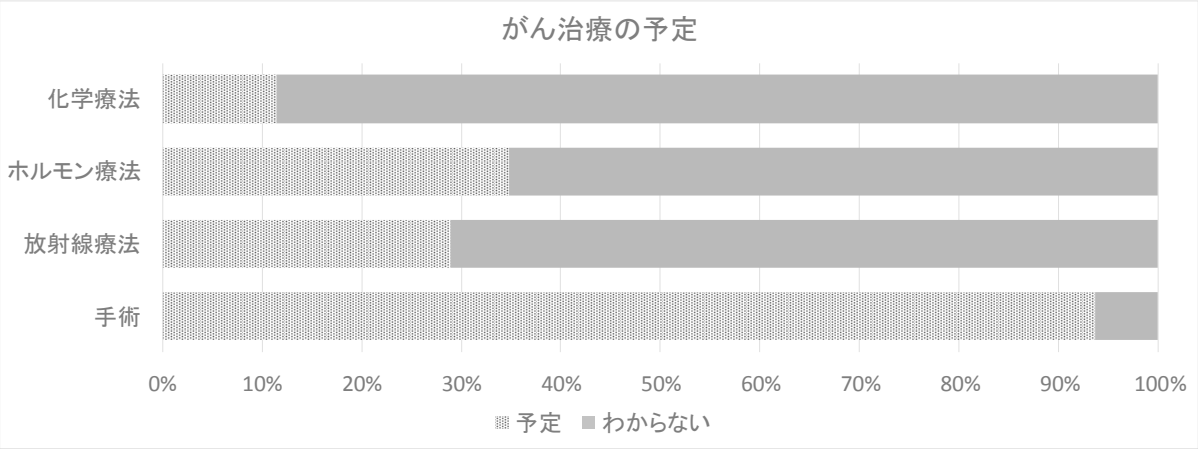


図２　乳がんのサブタイプの割合

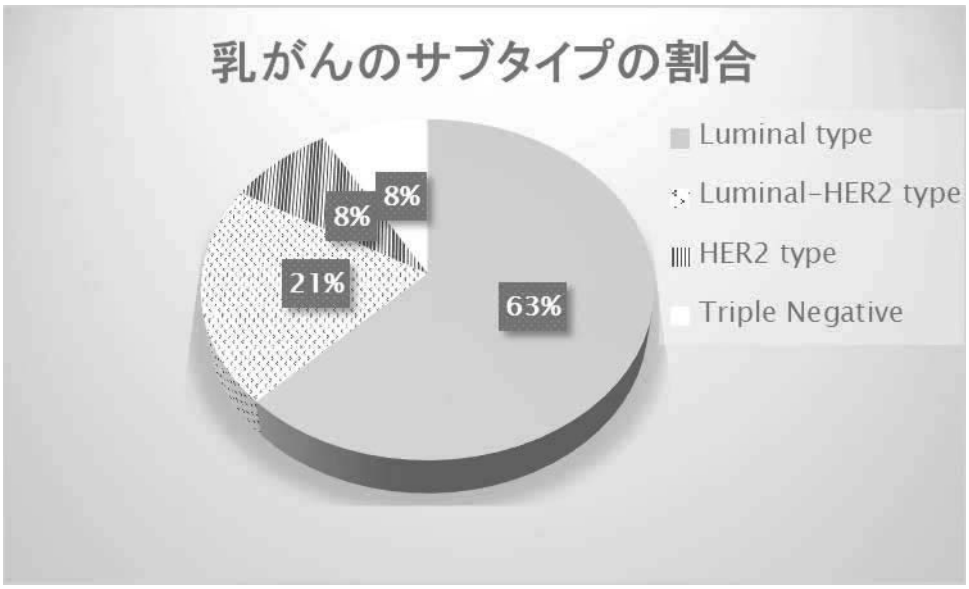


図３　妊孕性温存の受診の有無

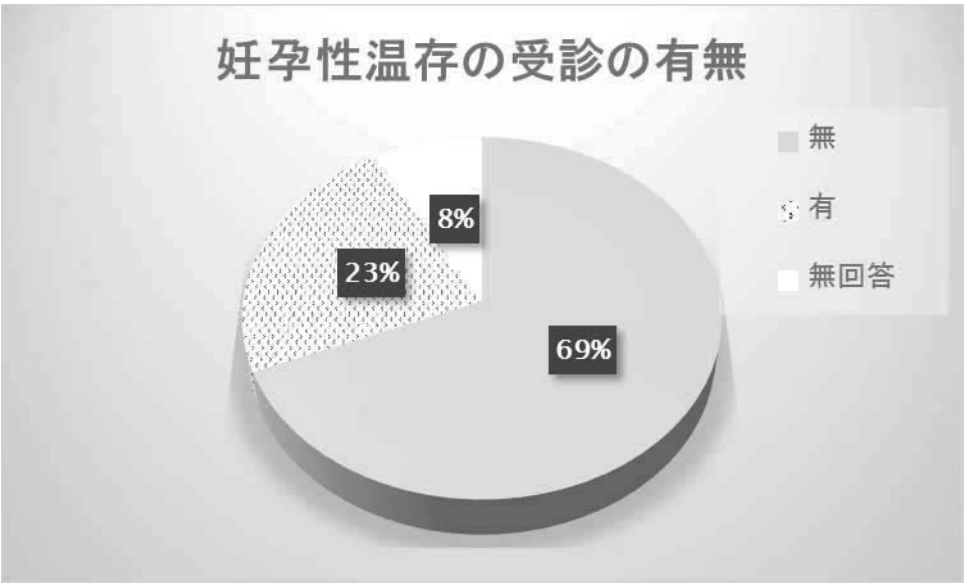
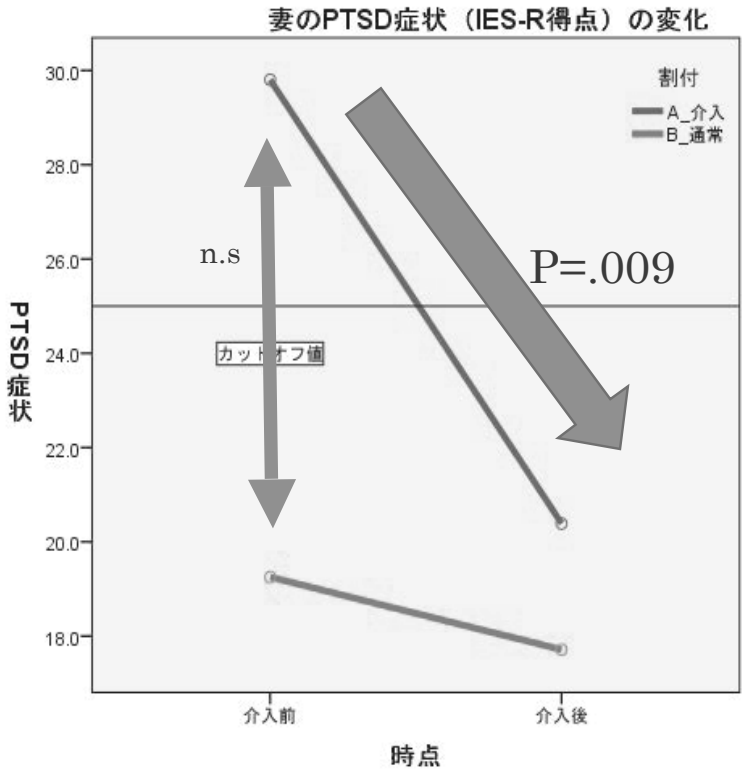


表２　介入前の群間差

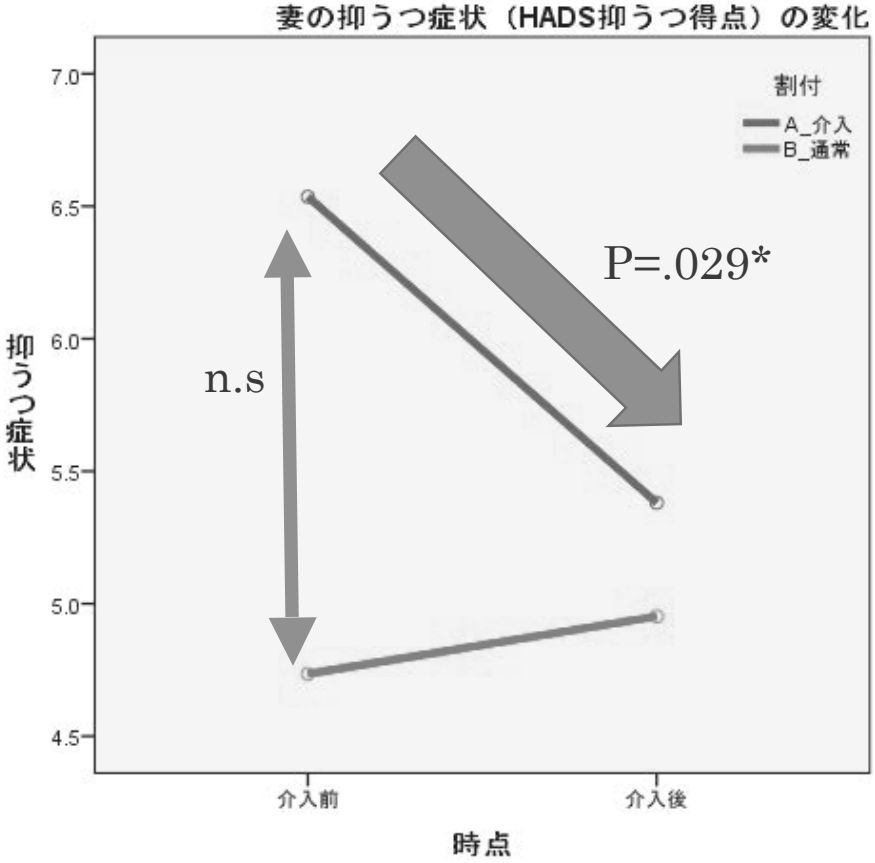
	O!PEACE 群	通常診療群	P 値
妻の PTSD 症状（IES-R）	27.9±19.9	21.1±14.6	.187
妻の抑うつ（HADS 抑うつ得点）	6.3±3.6	5.0±2.9	.189
妻の夫に対する親密性	4.6±0.5	4.2±0.8	.386

図４　介入の効果評価　プライマリエンドポイント



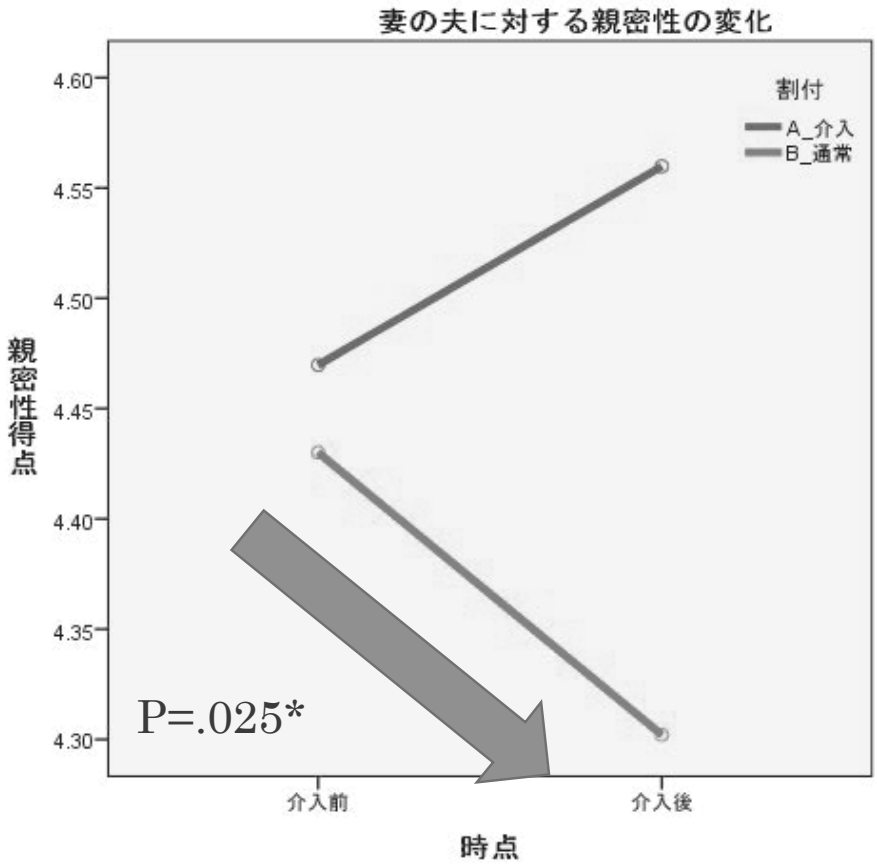
注）　共変量として子どもの有無を投入

図５　介入の効果評価　プライマリエンドポイント



注）　共変量として子どもの有無を投入

図６　介入の効果評価　セカンダリエンドポイント（夫婦関係）

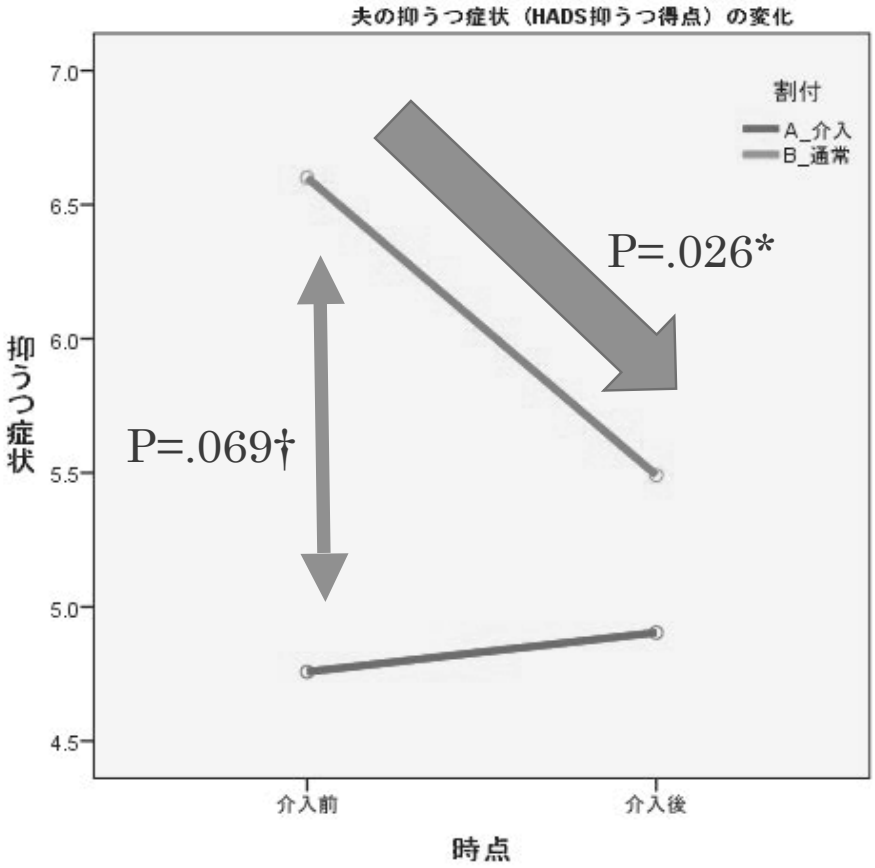


注）　共変量として子どもの有無を投入

表３　介入前の群間差

	O!PEACE 群	通常診療群	P 値
夫の抑うつ（HADS 抑うつ得点）	4.7±2.8	6.7±4.2	.069
夫の妻に対する我慢譲歩的コミュニケーション	1.8±0.8	2.0±0.5	.559
妻の回避的思考（TAC-24）	4.1±2.8	3.5±2.6	.420

図７　夫の抑うつ症状の変化



注）　共変量として子どもの有無を投入

図８　夫の認知する夫婦関係の変化

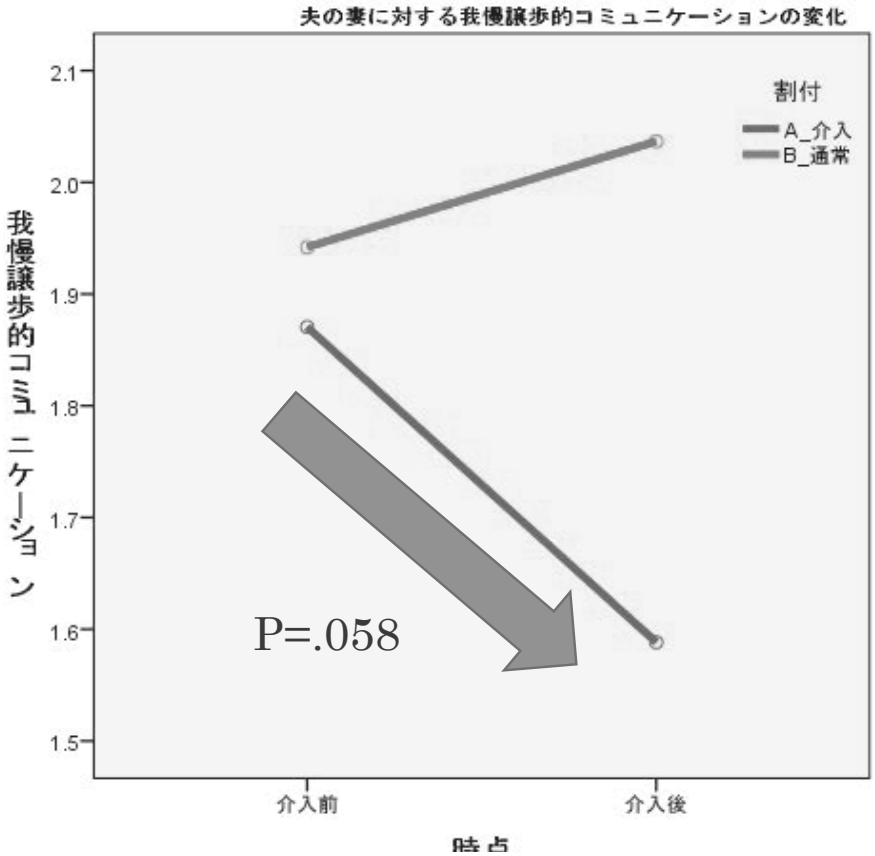
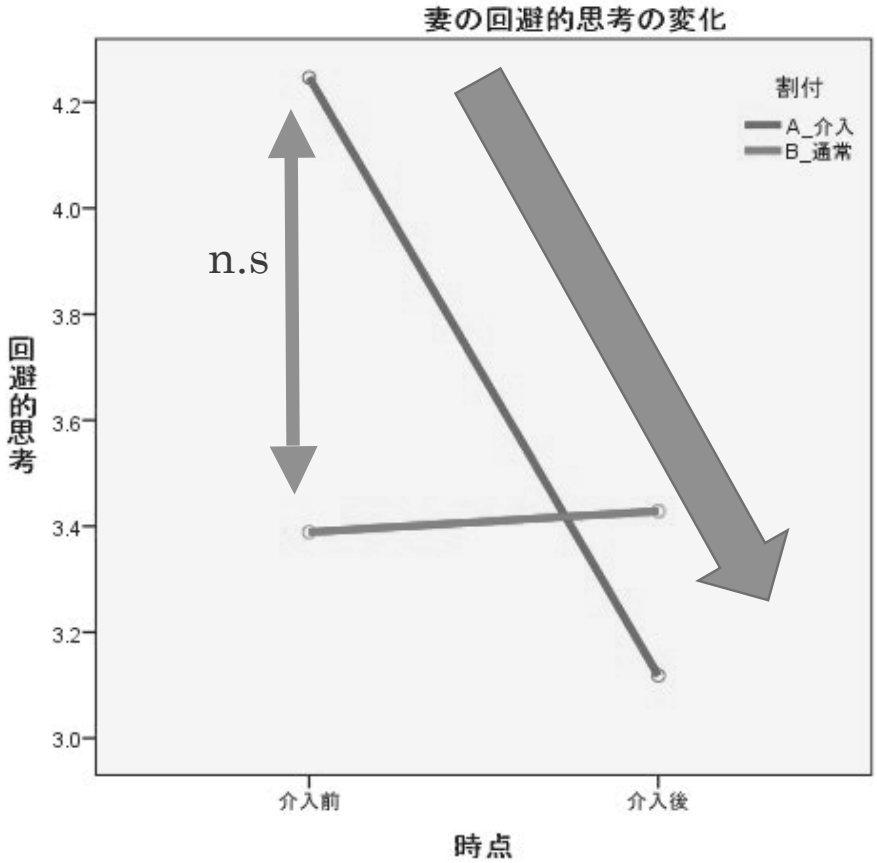


図９　介入の効果評価　回復力のある思考への変容（TAC-24回避的思考）



注）　共変量として子どもの有無を投入