

分担研究報告書

若年成人未婚女性乳がん患者を対象とした妊孕性温存に関する心理カウンセリングの効果研究

研究分担者 小泉智恵 聖マリアンナ医科大学産婦人科学非常勤講師

研究要旨

研究目的は、若年成人未婚女性を対象とした、メンタルヘルスの改善と妊孕性温存の意思決定に関する心理カウンセリングを開発し、それによる介入を行い、精神的健康、精神的回復力、意思決定葛藤に対して改善効果があるか否かを検討することである。具体的には、ランダム化比較試験でメンタルヘルスの改善と妊孕性温存の意思決定に関する、2回シリーズの心理カウンセリングによる介入をおこない、介入の事前と事後で精神的健康、精神的回復力、意思決定葛藤をたずねるアンケートを実施し、事前と2回目アンケートの得点差について解析することを主目的とする。本試験は、心理エンパワメントカウンセリングチームによる立ち直りと意思決定（Recovery and Shared-decision-making by Psychological Empowerment Counseling Team）臨床試験名 RESPECT と命名し、当研究班が2017年度に開発した。

2018年度はRESPECT心理カウンセリングを用いた介入研究RESPECT試験を多施設合同ランダム化比較試験で2018年9月から開始した。2018年度は8施設が倫理委員会の承認を得、6施設で試験開始し、8症例が登録された。有害事象の発生はなかった。2019年度は4施設が加わり、症例登録と試験遂行を加速していく予定である。

実施に際し、RESPECT試験と同様の研究デザインの研究を把握するため、システムティック・レビューをおこない、同様の研究がほぼ皆無であることを確認した。唯一の同様の研究として、当研究班が実施したO!PEACE試験（H26-がん政策-一般-017）であった。O!PEACE試験は2018年度に結果が公表された。

研究代表者：

鈴木 直（聖マリアンナ医科大学産婦人科学）

研究分担者：

大須賀穰（東京大学医学部・産婦人科学）

津川浩一郎（聖マリアンナ医科大学乳腺・内分泌外科学）

山内英子（聖路加国際大学研究センター乳腺外科）

杉本公平（獨協医科大学埼玉医療センター・リプロダクションセンター産婦人科）

野木裕子（東京慈恵会医科大学外科学）

川井清考（亀田総合病院不妊生殖科）

福間英祐（亀田総合病院乳腺科）

古井辰郎（岐阜大学大学院医学系研究科産婦人科学分野）

二村学（岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍外科（乳腺外科））

高井泰（埼玉医科大学総合医療センター産婦人科学）

矢形寛（埼玉医科大学総合医療センターブレストケア科）

松本広志（埼玉県立がんセンター乳腺外科）

大野真司（がん研有明病院乳腺センター乳

腺外科)

木村文則 (滋賀医科大学産婦人科)

杉下陽堂 (聖マリアンナ医科大学産婦人科学)

研究協力者:

片岡明美 (がん研有明病院乳腺センター乳腺外科)

阿部朋未 (がん研有明病院乳腺センター乳腺外科)

拝野貴之 (東京慈恵会医科大学病院産婦人科)

固武利奈 (聖路加国際病院ブレストセンター)

奈良和子 (亀田総合病院臨床心理室、臨床心理士; 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室、臨床心理士; がん・生殖医療専門心理士)

吹谷和代 (聖マリアンナ医科大学産婦人科学、臨床心理士)

伊藤由夏 (岐阜大学大学院医学系研究科産婦人科学、臨床心理士; がん・生殖医療専門心理士)

山谷佳子 (国立がん研究センターがん情報センター、臨床心理士)

塚野佳世子 (横浜労災病院心療内科、臨床心理士; がん・生殖医療専門心理士)

福栄みか (横浜みなと赤十字病院臨床心理室、臨床心理士)

小林清香 (埼玉医科大学総合医療センターメンタルクリニック、臨床心理士)

中島美佐子 (木場公園クリニック、臨床心理士; 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; 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; がん・生殖医療専門心理士)

A. 研究目的

目的

若年成人未婚女性を対象とした、メンタルヘルスの改善と妊孕性温存の意思決定に関する心理カウンセリングを開発し、それによる介入を行い、精神的健康、精神的回復力、意思決定葛藤に対して改善効果があるか否かを検討する。具体的には、ランダム化比較試験でメンタルヘルスの改善と妊孕性温存の意思決定に関する、2回シリーズの心理カウンセリングによる介入をおこない、介入の事前と事後で精神的健康、精神的回復力、意思決定葛藤をたずねるアンケートを実施し、事前と2回目アンケートの得点差について解析することを主目的とする。本試験は、心理エンパワメントカウンセリングチームによる立ち直りと意思決定 (Recovery and Shared-decision-making by Psychological Empowerment Counseling Team) 臨床試験名 RESPECT と命名した。

システマティック・レビュー

本研究開始時に先行研究のシステマティック・レビューをおこなった (小泉ほか, 2019)。RESPECT 試験と同様の研究が行われているかを調べるため、RESPECT 試験の研究デザインを基に下記クリニカル・クエスチョンを立てた;

P: 妊孕性低下が懸念され妊孕性温存の検討可能性のある女性がん患者

I : 心理支援 (心理カウンセリング、意思決定支援、対人関係支援、心理療法等)

C : 心理支援を受けない者等

O : 心理社会面の改善 (精神症状の軽減、意思決定葛藤の解消、コミュニケーションの改善等)。

方法としては、2019年1月29日にPubMed、PsycINFO を用いて「がん」「妊孕性温存」「心理支援」「ランダム化比較試験」という検索語で文献検索をおこなった。その手順は、まず抽出された文献から重複を取り除き、2人のレビューアー (KF、TK) が独立して評

価した後、評定の一致不一致を確認し、不一致があった時は第三者(NS)が調整する、とした。

結果として抽出された文献数は、PubMed 37 件、PsycINFO 2 件で、重複は 2 件あったので取り除き、合計文献数は 37 件であった。

第 1 段階では、レビューアーが独立して適格性評価し PICO に合致しない文献を取り除いた (図 1)。その結果、35 件が除外された (表 1)。第 2 段階では、残った 2 件を質の評価した。レビューアーが独立して精読しリスクオブバイアス、研究の質を評価した。その結果、2 件とも少数サンプルによるパイロット研究であったため詳細の記載が省略されている部分が多かったこと、介入はがん治療と性腺毒性や妊孕性の低下、妊孕性温存に関する情報提供と意思決定支援、コミュニケーションスキルトレーニングなど心理教育的アプローチであったこと、心理的ディストレスに対する介入の効果量は小～中程度であったことが示された (表 2)。

考察としては、1) RCT は非常に少なかった。RCT では患者獲得に時間がかかっていた。2) 介入は医療情報提供が含まれていたが、介入提供者により意思決定ツール提供による支援か、心理士による心理支援であった。3) 心理士による心理支援は精神症状の低下、不安や困り事の低下、コミュニケーションスキル向上などの効果が見られたが、小サンプル研究のため質は高くなかった。4) 意思決定ツールとして情報のみと決定支援ありでは大差はなかった。決定支援ありは葛藤上昇させたので対面心理支援が必要だ、という 4 点が主に議論された。

鈴木班 O!PEACE 試験の結果

システマティック・レビューによって若年女性がん患者を対象とした忍容性温存に

関する心理支援の RCT はほぼ皆無であった。しかし我々は、厚生労働科学研究費補助金 (がん対策推進総合研究事業) (H26-がん政策一般-017) 「若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の構築」において若年乳がん女性とその配偶者を対象とした妊孕性温存に関する心理教育プログラムの効果評価を多施設合同 RCT で実施した (聖医大生命倫理委員会承認第 2874 号;試験登録番号 UMIN000017754)。その結果、ANCOVA を用いた ITT 解析で、乳がん女性の PTSD 症状 ($p=.041$)、妊孕性温存の知識 ($p=.015$)、夫のストレスコーピングの責任転嫁因子 ($p=.015$) において、介入群は統制群に比べて、介入で妻の PTSD 症状が有意に減少し、妊孕性温存の知識理解が増加し、夫の責任転嫁する対処行動が減少した。SGA では ITT の結果に加え、妻の夫婦間親密性が有意に上昇し、夫の夫婦間葛藤が減少し、妻への回避的コミュニケーションが減少したことが明らかにされた。要するに、医師による妊孕性温存診療に、2 回の心理支援を加えることで患者は妊孕性温存の理解が深まり、不安が軽減し、夫も患者を支えるようになり、夫婦関係が改善した。のちの QOL やサバイバーシップの向上にもつながることが示唆された (小泉ほか, 2019)。

そこで、本研究では O!PEACE 試験を参考に、未婚の若年乳がん女性を対象とした RESPECT 心理カウンセリングを開発し、その効果評価を多施設合同臨床試験でおこなう。RESPECT 心理カウンセリングは本研究課題として 2017 年度に開発を終え報告している。本年度は倫理承認を得て、RCT を実施している。その状況を下記に報告する。

B. 研究方法

RESPECT 心理カウンセリングの開発概要

まず妊孕性温存の意思決定における心理専門家による心理カウンセリングの6要素 (Lawson, 2015)、意思決定支援の方略 (中山, 2014) を考慮し、ブリーフサイコセラピー、ソリューションフォーカストアプローチを土台に2回完結の「RESPECT 心理カウンセリング」を経験5年以上の臨床心理士、がん・生殖医療専門心理士が中心となって開発し、詳細マニュアルを作成した。医学的内容と総合編集は医師の指導を得て完成させた。

介入は心理士が実施するため、心理士11名のトレーニングを行い、提供するカウンセリングにおいて高い信頼性を得た。心理士は誰もマニュアルに従って均質な心理カウンセリングを提供できるように準備した。

多施設合同 RCT

RESPECT 試験のプロトコールを図2のように作成し、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認 (第3200号) を得て、UMIN-CTR に試験登録し (UMIN000034218)、多施設合同 RCT を開始した。2018年度の実施施設は6施設である (表3)。

C. 研究結果

2018年度は8施設が各施設の倫理委員会の承認を得た。最初は、2018年9月20日から聖マリアンナ医科大学病院で RESPECT 試験を開始した。その後、10月から聖マリアンナ医科大学ブレストアンドイメージングセンター、岐阜大学附属病院が開始し、11月から聖路加国際病院、12月から亀田総合病院、3月から埼玉医科大学総合医療センターが各施設の倫理承認を得て順次開始した。

2018年度の登録は8症例であった。内訳は聖マリアンナ医科大学病院3症例、聖マリアンナ医科大学附属ブレストアンドイメ

ージングセンター2症例、岐阜大学医学部附属病院1症例、聖路加国際病院1症例、亀田総合病院1症例であった。

有害事象の発生は現時点で皆無であり、RESPECT 試験を安全に実施できていた。

D. 考察

RESPECT 試験は2018年9月から開始され、2018年度末で8施設が倫理委員会の承認を得、6施設で試験開始し8症例が登録された。臨床試験が開始して間もないため症例登録は多くなかったが、有害事象の発生はなく安全に実施できた。

受診予約一覧から該当症例をピックアップすると、乳がん治療開始後の患者より開始前の患者の方が少なく、既婚者より未婚者の方が少ない状況であった。こうした受診状況も症例登録の進捗に影響すると考えられた。

2019年度は4施設が参加し、症例登録と試験遂行を加速していく予定である。

E. 結論

当研究班が2017年度に開発した RESPECT 心理カウンセリングを用いた介入研究 RESPECT 試験を多施設合同ランダム化比較試験として2018年9月から開始した。2018年度は6施設で実施し、8症例が登録された。有害事象の発生はなかった。2019年度は5施設が加わり、症例登録と試験遂行を加速していく予定である。

実施に際し、RESPECT 試験と同様の研究デザインの研究を把握するため、システマティック・レビューをおこない、同様の研究がほぼ皆無であることを確認した。唯一の同様の研究として、当研究班が実施した O!PEACE 試験の結果が公表された (H26-がん政策-一般-017)。

F. 健康危険情報

なし

(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

Koizumi T, Nara K, Hashimoto T, Takamizawa S, Sugimoto K, Suzuki N, Morimoto Y. Influence of Negative Emotional Expressions on the Outcomes of Shared Decision-making During Oncofertility Consultations in Japan. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 2018(7):4, 504-508.

Shiraishi E, Sugimoto K, Shapiro JS, Ito Y, Kamoshita K, Kusuhara A, Haino T, Koizumi T, Okamoto A, Suzuki, N. Study of the Awareness of Adoption as a Family-Building Option Among Oncofertility Stakeholders in Japan. *Journal of global oncology*. 2018(4):1-7

奈良和子・小泉智恵・吉田沙蘭・渡邊裕美・林美智子 妊孕性温存における心理支援と心理職の役割 日本がん・生殖医療学会誌. 2019: 2:1; 57-61.

小泉智恵 2019 がん・生殖医療における心理ケア 『新・不妊ケアABC』 p.225-226 医歯薬出版.

2. 学会発表

小泉智恵、吹谷和代、奈良和子、宮川智子、橋本知子、杉下陽堂、鈴木直 若年女性がん患者に対する心理社会的支援の介入効果：システムティック・レビューとRESPECT試験プロトコール 日本がん・生殖医療学会第10回学術集会、2019/2/10、岐阜

小泉智恵、鈴木由妃、杉下陽堂、奈良和子、

宮川智子、杉本公平、中島美佐子、鈴木直 乳がん女性とその夫の妊孕性温存に関する心理教育プログラム (O!PEACE) の効果評価：多施設合同によるランダム化比較試験 日本生殖心理学会第16回学術集会、2019/2/24、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

RESPECT心理カウンセリングの効果が明らかになった時に出願を予定している。



図1 フローチャート

表1 除外理由

PICOに合致	2
不一致(理由は多重回答)	
①RCTではない	20
②I, Oで心理社会的側面を含まない	5
③対象者が男性のみ	4
④対象者ががん以外	9
⑤妊孕性温存の検討時期を過ぎた	5

表2 質的評価した論文

第一著者	出版年	論文タイトル	該当基準	獲得数	がん種	試験実施の時期	介入内容	介入提供者	無作為化割付法	欠損値処理	結果
Canada	2007	A pilot intervention to enhance psychosexual development in adolescents and young adults with cancer	15-25歳、がん治療中かがん治療終了して5年以内、英語で会話できる	24人登録。21人コンプライト(介入群10人、統制群11人)。Pre:21人、t1:19人、t2:17人。	不問	試験実施18か月。両群とも6割ががん治療終了後に参加。	Psychosexual and fertilityの情報提供、パートナー関係に対する不安の軽減とコミュニケーションスキルトレーニング	心理士	minimization	なし	介入群は精神症状低下、性的困り事低下、ボディイメージ改善、パートナーとのコミュニケーションスキル改善。
Garvelink	2017	Feasibility and effects of a decision aid about fertility preservation	18-40歳の乳がんので化学療法予定で妊孕性温存適用であるオランダ語が話せてインターネットできる	62人該当、36人同意、26人介入実施。	乳がん	試験実施16か月。がん診断時またはFP相談時に募集	両群ともがん治療と妊孕性低下の医療情報を提供し、介入群のみ意思決定支援を加えた	web	block randomization	多重代入法	両群とも知識が増加した。介入群は決定葛藤がわずかに上昇した。

図2 RESPECT試験のプロトコール

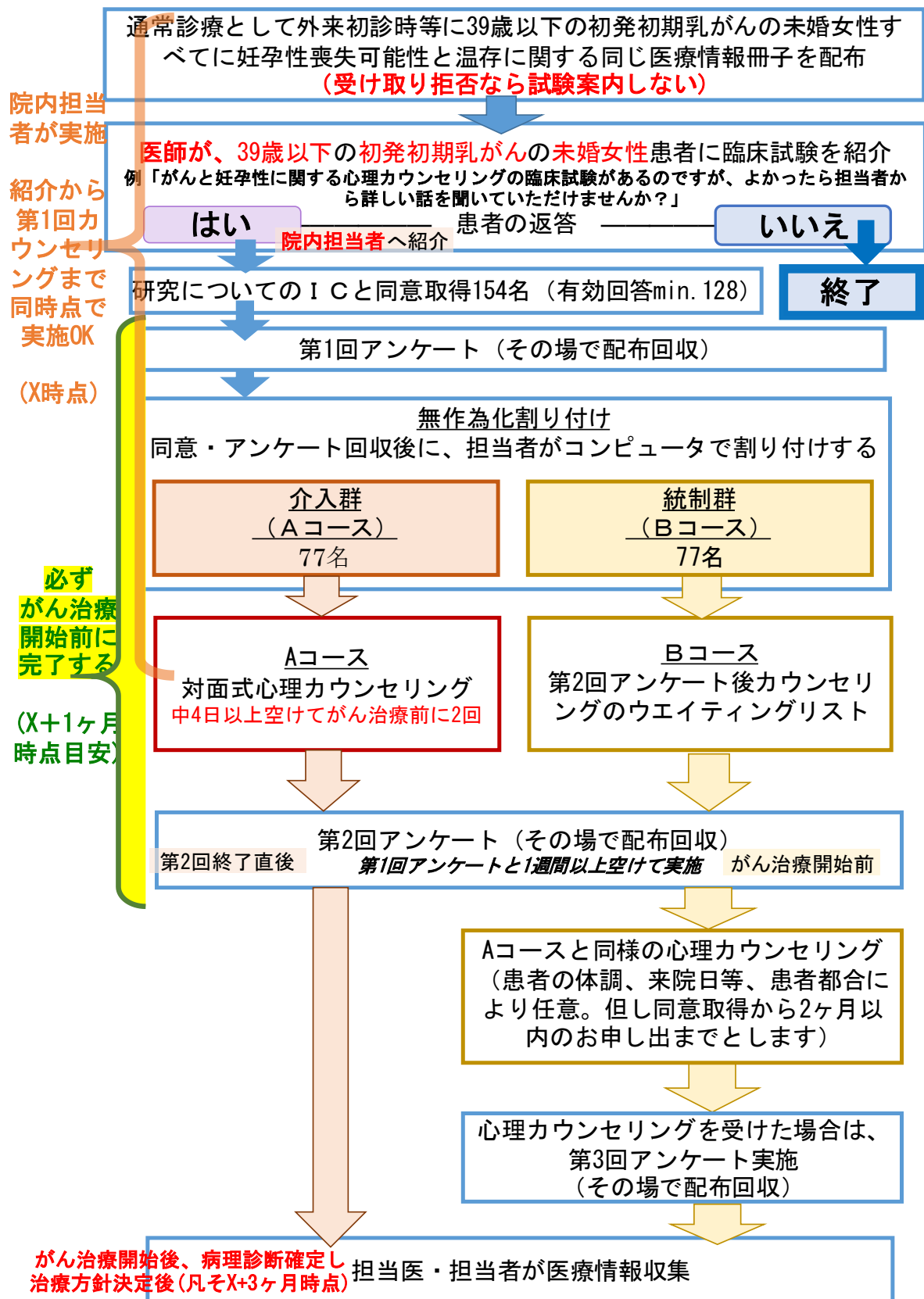


表3 RESPECT試験 参加施設一覧

参加施設名	倫理申請、申請担当者 2018/3/31	倫理申請書の目標 症例数
聖マリアンナ医科大学(大学病院、プレストアンドイメージングセンター)	承認済、鈴木直・小泉智恵・杉下陽堂・高江正道	100
岐阜大学医学部附属病院	承認済、二村学・古井辰郎	10
聖路加国際病院	承認済、山内英子	10
亀田総合病院	承認済、川井清考・福間英祐・奈良和子・宮川智子	20
埼玉医科大学総合医療センター	承認済、高井泰・矢形寛・重松幸佑	10
埼玉県立がんセンター	承認済、松本広志	15
獨協大学埼玉医療センター	承認済、杉本公平・岡田弘	10
がん研究会 有明病院	申請中、大野真司・片岡明美・阿部朋未	40
滋賀医科大学医学部附属病院	申請中、木村文則	5
東京慈恵会医科大学	未申請	
東京大学医学部附属病院	未申請	