

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：32620

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K18439

研究課題名(和文) プレシジョンメディスンは患者にとってがん治療の救世主になるのか？

研究課題名(英文) Does Precision Medicine become patient's saviour?

研究代表者

櫻井 しのぶ (Sakurai, Shinobu)

順天堂大学・医療看護学部・教授

研究者番号：60225844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では最先端のがん治療であるプレシジョンメディスンの現状における問題を明らかにし、関連する要因を探索しがんゲノム医療の在り方の提案を目的とした。調査対象は日本全国の医療職者30人からインタビュー調査を行った。米国ではがんゲノム医療の最先端病院と一般クリニックにて調査を行い、米国の一般的な標準化されたがん治療の流れが把握した。遺伝パネル検査の保険適用には医療費やシステム自体に多くの課題が判明し、医療現場の混乱が見られた。実際にエキスパートパネルを経て治療に至るのは約10パーセントであり、本来の効果もまだ明確ではない。患者のQOLの維持やターミナル医療とのリンクが重要であることが指摘された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「がん」は我が国の死因のトップで国民の2人に1人が罹患する。そこでプレシジョンメディスンとして、がんゲノム医療の実現のために、第一段階としてエキスパートパネルを令和元年6月に保険適用とした。しかし、エキスパートパネルを経て治療につながるのは1割程度であり、生存期間の延長効果も不明である。標準治療が無く、ゲノム医療に頼った患者には利益が薄く、医療側もゲノム医療の理解不足、対応する物理的時間の欠如、コメディカルの絶対的不足が影響していた。治療対象外となった90%の患者の気持ちに寄り添い今後の療養に向き合えるような、がんゲノム医療とターミナルケアやQOL維持を同時に行うシステム創りが急務である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to identify problems in the current state of precision medicine, to explore related factors and propose a way forward for cancer genome medicine. The study subjects were 30 medical professionals from all over Japan who were interviewed. In the U.S., the survey was conducted at a cancer genome medicine hospital and a general clinic to understand the basic flow of standardized cancer treatment in the U.S. Many challenges to insurance coverage of genomic medicine, so called "expert-panel" were identified in terms of medical costs and the system itself, and confusion was observed in the hospital. Only about 10 percent of patients actually can access the drug as a clinical trial and treatment, and the original effectiveness of the system is not yet clear. It was pointed out that it is important issues to maintain the patient's quality of life and to link this with terminal care.

研究分野：公衆衛生看護学

キーワード：プレシジョンメディスン がんゲノム医療 遺伝子パネル検査 インタビュー調査 遺伝カウンセリング がん患者QOL

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

背景 昭和56年から我が国の死因のトップは常に「がん」であり、国民の2人に1人が罹患すると推測されている。我が国は年齢調整死亡率で見ると減少傾向にはあるが、死亡数は年々増加し、実際には米国の約1.7倍(人口10万人あたりの死亡者数)である。図に我が国のがん治療の推移を示したが、従来のがん治療は病名に基づいて治療法を選択するため、個人の特性に合わない治療選択もあり、その効率性は50%以下であり、それゆえに不治の病と言われてきた。その後、多くの研究の成果とゲノム解析の完了に伴い、テーラーメイド医療という概念が出現、個々の患者の遺伝子の特徴病変の状態に応じた治療法の選択が可能になり分子標的薬とそれらの標的を検査する方法(コンパニオン診断: Companion Diagnostics: 以下 CoDx)が用いられている。しかし、これまでのマス向けの医療と異なり、テーラーメイドゆえ医療費は高額であり、更には藁をもすがる思いの患者は過剰な期待を抱き、自由診療で不適切な医療を行う場合も少なからず存在する。これとオーバーラップする形で、最も効果が期待できるがん患者を特定の患者集団として分類し、その集団ごとの治療し、予防も視野にいれるのがプレジジョンメディスンである。日本は2015年よりPM推進にむけてスクラムジャパンというプロジェクトを展開している。この分野では米国が最先端を行くが、一方その功罪として患者への不公平なアクセスなど患者本位の医療に問題が生じている。研究代表者の櫻井は三重県や千葉県データのヘルス計画の分析と保健活動の評価研究を遂行しているが、がん治療にかかる医療費の高騰など、地域医療の適正化に多くの問題を生じていると認識していた。また、研究分担者の白石は前立腺がん診断の国内における第一人者であり、多くのがんの診断に携わっているが、患者

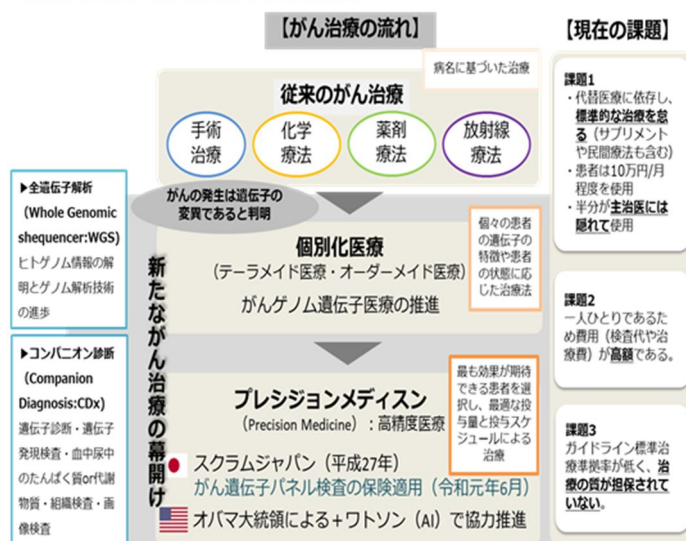
又は医療者から診断結果や医療選択に関して頻繁に相談を受け、革新的治療における選択の難しさや医療の不透明性ゆえの問題を痛感していた。日々進歩する医療においてがん治療は、がんの遺伝子変化を調べるDNAシーケンシング、遺伝子検査、分子プロファイリング、腫瘍プロファイリング、精度管理など高度で専門的すぎる病態と付随する治療内容の情報は膨大である。一方で情報通信技術の発展に伴いネット上には様々な情報が氾濫し、また著名人のSNSの影響などで信頼性の乏しい治療法を求める患者も多い。患者本位の医療を政府は目指しているが、この高度情報の発展が逆に人々の自己決定権を侵害し、的確な治療選択を困難にし、がん治療の進展を遅らせている。本研究により、最先端を行く米国とその後ろ姿を追う日本で、今臨床現場で何が起きているのかを丁寧に質的分析にて影響要因も含め抽出し、妄信的に進んでいくゲノム医療・プレジジョンメディスンにおいてその問題点を明らかにし、高度先進技術を無批判に追従する医学生物学分野の医療側の姿勢にも一石を投じたい。「がん医療の透明性」の推進に寄与できることである。

## 2. 研究の目的

近年は全ゲノム情報の解析が急速に進み、個人の遺伝子を調べ、個人の体質や病状に適した医療を行う概念として個別化医療(テーラーメイド医療)と呼ばれ、現在は更にそれが進んだ形で高精度医療(プレジジョンメディスン: Precision Medicine 以下 PM)に移り、政府は欧米に追従する形でがんの撲滅を目指している。しかし、患者が治療の決定をするには、非常に高度専門的で大量な医療情報が提示され、患者本位の最適な医療の決定ができない事態が生じている。また一方でネット社会は玉石混合ながん治療(エビデンスの低い治療)や専門的すぎる治療情報が氾濫し、標準的治療が遅れがんの病状が進んでしまう例も少なくない。このように、本来ならばがん治療の最先端で救世主となるPMは実際本当はがん患者に役立つものになっているとは言えない。なぜ、このような状況が生じるのか?曖昧で不確かな情報が蔓延するのは、医療側にも多々問題があるのではないのか?そこで、本研究ではPMの現状における問題を患者医療者側の双方から明らかにし、それに関連する要因を探索し、その問題を解決すべく方策として新たなサポート体制を提案することを目的としている。

(1) 研究1: 国内外におけるがん拠点病院におけるがんゲノム医療(PM)に携わる医療従事者に対してインタビュー調査を実施し、高度技術と専門的知識の急速な発展に伴ったゲノム医療の利点と欠点に焦点を当て多職種の視点から問題点を明らかにする。

### <我が国におけるがん治療の経緯と課題>



(2) 研究2: 患者や家族、一般の人々に流布しているがんゲノム医療 (PM) に関する情報がどのようなものであり、それが真に有用な治療選択に結びつくような内容であるのかの検討するために、インターネットで提供されているがんゲノム医療に関する情報の内容、質を精査し、ネット上の情報に関する問題を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) 研究1 『国内外におけるがん拠点病院やがんゲノム 治療に関係する医療者への聞き取り調査』

プレジジョンメディスンを推進しているがん拠点病院やがんゲノム治療に携わる医療従事者に対して、現在何が起っているのか? 何が問題で、どのような事態が医療現場 (患者の治療コンプライアンスなどや、治療参加の状態) で発生しているのかを、インタビューをし、その現象を代表的な質的分析方法であるグランデッドセオリーを使用し、その実態を言語化し問題を明らかにする。特に、高度技術と専門的知識の急速な発展に伴ったゲノム医療の利点と欠点に焦点を当てる。これに関しては、プレジジョンメディスンに関連する技術を扱う医師、看護師、検査部、薬剤師などの多職種の視点から問題点を浮き彫りにする。

対象者 全国のがん拠点病院にてがん治療携わる腫瘍内科医や外科の医師、コンパニオン診断) に携わる病理医や化学療法を担う薬剤師、患者サポートをエビデンスに基づいて支援する看護師、其々 計30名 その他米国はメモリアルスローンケタリング病院病理とマウントサイナイ病院、スタンフォード大学病院と提携しているクリニックで実態をインタビュー調査を通して、情報を収集 調査内容: a. 職歴や教育歴など個人の属性に関しては質問紙調査 b. PM における問題点に関して、インタビューガイドに基づいた半構成的なインタビュー、IC レコーダーに録音、データ化し現状と課題を内容毎に整理し提示する。

(2) 研究2 『がんゲノム治療 (PM) の最先端であるもの) の一般人への流布している情報の実態の解析』

我が国におけるネット上で流通しているがんゲノム治療に関連する情報を WEB 検索の検索エンジン Yahoo にて検索ワードを 肺がん×ゲノム医療 乳がん×ゲノム医療 大腸がん×ゲノム医療で検索し、その結果から上位 100 のウェブサイトを選択し、その URL を特定日にて記録収集、ウェブサイトの情報源と引用の分類を厚生労働省・国立がん研究センター・がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療連携病院・大学病院・病院(大学以外)・がんゲノムに関する広告情報サイト・新聞・その他以上の9つの種類で分類を行い、その後その内容を精査するために情報の種類ごとに分類する基準 Cancer Information Index において5つの基準として、査読を行っていると思われるがん専門機関による情報、個人または団体による査読されていないがん情報、メディアに対する情報提供、商用目的の情報提供、検索ノイズで分類した。その後その情報の質の評価をするために医療・健康関連ウェブサイトの質と信頼性改善に取り組む Health on Net Foundation が運営する NGO により提供されている HONcode を用いた医療情報の質の評価を行った。8つの基準があり、信頼性、相補性、プライバシー、帰属性、正当性、透明性、収益源開示、広告ポリシーである。

### 4. 研究成果

(1) 研究1 『国内外におけるがん拠点病院やがんゲノム 治療に関係する医療者への聞き取り調査』

調査時期の違いにより結果が異なるため、平成19年6月以降に聞き取り調査を行った内容を主に報告する

調査期間は 平成18年7月~令和3年12月

調査対象者は国内がんゲノム拠点病院20か所医師(遺伝子専門医、呼吸器内科医、腫瘍内科医、病理医)及び関連職種(看護師、遺伝カウンセラー、薬剤師)及び遺伝子研究者 合計32名、国外 がん専門病院1か所、高度先端病院1か所、大学付属病院連携クリニック1か所の病理医、病理診断部門、研究部門、ファミリードクター、がん専門看護師合計4名

#### がんゲノム医療の実態

がんゲノム医療は2013年7月に国立がん研究センターで開始され TOP-GEAR

プロジェクトとよばれたがん関連多遺伝子パネル検査の開発とその実装にむけてのもので、これには NCC オンコパネルを利用した遺伝子異常の探索を行い、個別化医療すなわちプレジジョンメディスンにつながるものとして行ったものである。その結果、本来であれば、標準治療では適応外となってしまう治療でもその適応に可能性があるならば遺伝子変異別の臨床試験(治療)参加ということで治療に結びつくことができるということになった。その成果を元に、2019年6月1日よりがん遺伝子パネル検査が保険適用となり、国民健康保険の枠組みの中で医療が受けられるようになった。この保健掲載された、がんゲノムの医療の対象者は標準治療を全て終了しているか(標準治療がない)、終了することが予想され、検査結果の判明後において治療や臨床試験を受けられるような PS (performance stage) の良好な患者とされている。その後の流れは 患者説明において遺伝子解析検査の目的や費用、遺伝子検査の長所短所の説明をして、IC (インフォームドコンセント) をきちんと取る。検体(腫瘍組織と血液の両方、または腫瘍組織のみ)を準備して、遺伝子解析(次世代シーケンサー)の実施 次世代シーケンサーで解析されたゲノム情報は、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)に送付 C-C

A Tにてレポートが作成される 医療現場にレポート(解析結果に臨床的な意義づけが行われ)が返却 それぞれの中核拠点病院を中心となって担当医、がん薬物療法の専門知識を所有する臨床医、病理医、ゲノム研究者、遺伝医学の専門医等から構成されたエキスパートパネルにおいて、治療に関しての検討を行い、何らかの結論を出し、報告書を作成 報告書を元に、担当医は患者への結果の説明を行い、今後の治療に関して説明を行う もしも、最適とされた治療が治験等に該当し、可能となれば患者の同意の元治療に進む。医療体制として実施できる病院は決して多くなく、中核拠点病院は 11 か所、がんゲノム医療拠点病院は 34 か所、がんゲノム医療連携病院が 156 か所である。実際にエキスパートパネルを実施できるのはがんゲノム医療拠点病院と中核拠点病院である。費用については 56 万円がかかるが、患者の負担は 1 割~3 割となっている。このような状況下の中で以下の点について課題が明らかになった。

治療の実態：がんゲノム医療への到達の低さ。どの医療施設も 1 割程度もしくはそれ以下であり、実際の奏効率も高くない。(1 か月延命するのかわずか。)また、患者の状態が悪化することが多く、治療ができる状態ではない場合も多い。**すなわちあまり治療には結びついていないのが現在の実態。** 遺伝子疾患の 2 次的所見に対する対応：生まれつきの遺伝変異によりがんの遺伝性の遺伝子変異(二次的所見)が数%発見する。これはがん発症の可能性が容易に予測できるが、逆に患者及び家族(子供や親や親族)に対する精神的負担を誘発する内容にもつながり、患者の受け止め方やその後の**対応を慎重に行う必要がある。それに対する対応は担当医のみができることには限界もあり、また、遺伝カウンセラー等も数が少なく、医療側にも負担が大きい。** エキスパートパネル対象の患者の獲得の限界とそれに対する無理な勧誘：ゲノム医療は最近の治療でありまだまだ医療者間においてもその認知が乏しい状態である。エキスパートパネルを行い、ゲノム医療を行えるための医療機関認定を得るにはどうしても、その実績が必要だが、**ゲノム医療に熱心な医師個人力量に依存するため、施設によってがんの種類や疾患に偏りがある。**また、最近ではでコンパニオン診断自体の保険適応の内容も改善されてきており、それで十分という臨床医からの意見も多い。 エキパネの費用：当初から言われている費用が非常に高額であるのに、患者が亡くなってしまい、その費用を患者には請求できなくなり、**病院側の持ち出しになる。**エキスパートパネルは患者に説明して、初めて費用が請求できるという仕組みにしたためであった。そこで、各々の医療機関は財政負担を回避するために、**事前に自費で患者から一部を徴収するところもかなり見られた。しかしながら、それはとりもなおさず患者への負担を強いることとなった。**(22 年度の保険改定で改善され、検体提出で 44 万円、検査後の説明において 12 万円という形になった。すなわち、最初の検査を行う時点で 44 万円の保険請求が可能。医療機関の持ち出しがかなり改善) エキスパートパネルのプロセス全体において患者への対応に時間を要する：スタッフ(遺伝カウンセラーや遺伝専門の看護師等)の不足、医師の過重労働(時間を要する作業が多い)、ゲノム治療ができない場合のその後の対応(主治医に戻すだけでは不十分で緩和ケアやターミナルケアとの包括的な対応が必要となる)に割く時間が無い。また、エキスパートパネルに費やす**時間は約 1 か月ほどかかり、その間に患者の全身状態が悪化するパターンも多い。つまり治療には至らない。** がんゲノム医療に関する医療者側の理解不足：日本の医療の仕組みの中で地域医療を担う開業医等も含めがんの治療は非常に進歩が速く、まだまだ臨床情報との蓄積も進んでいない中で医療者側の知識が追いついていない状況。看護師等はゲノムというと遺伝疾患がほとんどのカバー範囲で**がん専門看護師はゲノム医療についてはほとんど知識がなく、関わりももっていないのが現状であり、幅広く医療者への人材育成が必要である。** 保険で収載する意味：保険であれば条件や制限があり、自費の方がやりやすい(独自のゲノム検査：遺伝子の数を減らしたものをしているところも多い)という事例がしばしばみられ、保険適応した内容が本当にがん患者の治療に役立っているのかは今のところあまりに不確か。 政自体に対して、本当にこのシステムで良いのか?対象の選定、エキパネの在り方、データの処理の仕方等、等、研究ベースなのか?治療ベースなのか?厚生行政としてまた、がん対策の方向性の明確化が必要。**今後のゲノム医療に対して費用対効果など患者への有益性を考える必要がある。**

(2) 研究 2 『がんゲノム治療(PMの最先端であるもの)の一般人への流布している情報の実態の解析』

各がんに共通に見られたのは、引用無しのウェブサイトで約 67%であり、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療連携病院では 31.4%、大学病院では 44.8%、その他の病院(大学以外)では 80%と病院の情報ですら引用が不明なものが多い。がんゲノム医療に関する広告では情報源の中で最も多い(15.0%) Cancer Information Index を用いた種類の分析：全て、「商用目的(C-4)」が 30~40%。肺がんの「査読を行っていると思われる情報(C-1)」の割合は乳がん・大腸がんより 10~15%ほど高い。乳がんは「査読を行っていると思われる情報(C-1)」と「商用目的(C-4)」の割合が 30%「査読されていないがん情報(C-2)」が最も多い。

)HONcode を用いた医療情報の質の評価：共通して全ての情報発信先において相補性が低く、基本的にがん専門機関が質の評価は高いが、特に乳がんなどは個人のブログなどが多く、信用性が引くいものがかかなり混在。インターネット上のがんゲノム医療に関する情報の約 7 割が情報源や引用を明記しておらず、病院が提供している情報であっても情報の引用が不明なものが多数存在する。エビデンスが明らかでない治療や検査などを紹介をした商用目的の情報サイトが多く存在することが挙げられる、**がんゲノムの医療の情報は正確に伝わっているとは考えにくく、プレジジョンメディスンへのヘルスリテラシーの教育が必要**であると痛感した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	白石 泰三  (Shiraishi Taizo)  (30162762)	三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト   (14101)	
研究分担者	南 唯公(中西唯公)  (Minami Yuko)  (50582110)	順天堂大学・スポーツ健康科学部・准教授   (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関