

令和 7 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2024

課題番号：20K19173

研究課題名（和文）未成年者におけるがん発症前診断の遺伝カウンセリングモデルの提示

研究課題名（英文）Development of a Genetic Counseling Model for Pre-Symptomatic Diagnosis of Hereditary Cancer in Minors

研究代表者

松崎 佐和子（鹿田佐和子）（Matsuzaki, Sawako）

九州大学・大学病院・学術研究員

研究者番号：00853053

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、未成年血縁者への発症前遺伝学的検査の実態と課題を明らかにするため、全国142医療機関を対象に調査を実施し、74施設から有効回答を得た。うち29施設が未成年への遺伝カウンセリングを実施しており、インフォームド・アセントにおける親の態度や子の理解度への対応、医療体制や診療科間連携の課題などが明らかとなった。未実施施設では専門職の不在や支援体制の不備も浮き彫りとなり、今後の制度整備への示唆が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、未成年血縁者への発症前遺伝学的検査に関する国内の実施状況と課題を明らかにした。全国142医療機関への調査から、遺伝カウンセリング時の親の不安や子どもの理解力への配慮、インフォームド・アセントの困難、診療科間の連携不足、専門職や支援体制の不在など多岐にわたる問題が明らかとなった。本研究の成果は、遺伝医療の質の向上や、制度整備・支援体制構築に貢献する重要な知見であり、社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the current state and challenges of pre-symptomatic genetic testing for hereditary cancer in minor relatives in Japan. A survey was conducted targeting 142 medical institutions, with valid responses obtained from 74. Of these, 29 institutions had provided genetic counseling to minors. The findings highlighted challenges related to informed assent—such as addressing parents' attitudes and children's understanding—as well as issues with healthcare systems and interdepartmental coordination. In institutions not conducting such testing, the lack of specialized personnel and inadequate support systems were also identified. These results provide important insights for future policy and support system development.

研究分野：遺伝カウンセリング

キーワード：遺伝カウンセリング 発症前診断 未成年 遺伝性腫瘍症候群

1. 研究開始当初の背景

がん遺伝子パネル検査やコンパニオン診断の登場により、遺伝性腫瘍の診断に至る患者が増加し、遺伝カウンセリングの需要は急速に高まっている。遺伝性腫瘍と診断された患者の血縁者、特に未発症の未成年者に対しては、疾患に関連する遺伝子変化の有無を調べる「発症前遺伝学的検査」の重要性が増している。

しかし、未発症の未成年者に対する発症前遺伝学的検査には、明確なガイドラインやエビデンスが不足しており、特に心理的影響や意思決定支援の在り方に関する実践的知見が乏しいのが現状である。実際、申請者が所属する九州大学病院においても、家族性大腸ポリポーシスや多発性内分泌腫瘍 I 型の未発症未成年血縁者に対し遺伝カウンセリングを実施した経験があり、その中で説明内容の調整、親の意向と子の自律性のバランス、心理的配慮の方法など、多くの課題が浮き彫りとなった。これらの臨床経験から、本研究の着想が得られた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本国内における未成年血縁者に対するがん発症前遺伝学的検査の実態とその課題を明らかにし、親権者および未成年被検者の心理的側面に配慮した遺伝カウンセリングモデルを提示することである。特に、インフォームド・アセントの運用や支援体制、診療科間連携の現状を多角的に検討することで、今後の診療体制や制度設計に資するエビデンスを提供することを目指す。

3. 研究の方法

調査研究施設は、遺伝子診療部門およびゲノム診療部門がある全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設、がんゲノム医療中核拠点病院または拠点病院、小児がん拠点病院のいずれかに該当する計 142 施設とした。無記名式の質問紙調査票を、各施設の遺伝子診療部門、遺伝子診療部門のない施設はがんゲノム部門の部門長宛てに郵送し、返送を求める形で回収した。質問紙調査票の質問は、5つのセクション (I: 施設の基本属性, II: 経験した症例情報, III: インフォームド・アセントについて, IV: サーベイランスについて, V: 経験がない施設への質問) からなり、計 19 問で構成した。また、「未成年血縁者」を「発端者と血縁関係があり、発端者が診断された遺伝性腫瘍症候群の関連腫瘍やその他関連所見が認められない 0 から 19 歳までの未成年者」と定義した。調査期間は 2021 年 5 月から 7 月 10 日までとし、2017 年 1 月から 2020 年 12 月までの 4 年間における各施設の未成年血縁者の遺伝性腫瘍発症前診断の実態について調査した。分析方法は、1) 発症前診断の経験とは、未成年者の発症前診断に関する遺伝カウンセリング (親や未成年者)、遺伝学的検査、サーベイランスのいずれかの経験がある場合は、経験ありとした。2) 未成年血縁者の発症前診断の経験がある施設とない施設に分け、遺伝医療専門職の人数との差はノンパラメトリック変数として Wilcoxon/Kruskal-Wallis 検定 (順位和) を用いて調べた。3) 統計学的解析には、JMP®pro (16.0.0) を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。4) 自由記述については、コード抽出を行い、カテゴリー化を行った。

4. 研究成果

(1) 回答施設の属性

1) 全体

142 施設のうち、74 施設より回答を得た（回収率 52.1%）。回答施設の内訳は、大学病院 44 施設、大学病院以外の総合病院 15 施設、がん専門病院 7 施設、小児専門病院とその他がそれぞれ 4 施設であった（図 1）。回答施設に所属する遺伝専門職の平均人数は、臨床遺伝専門医 3.8 人 ± 2.5、認定遺伝カウンセラー® 1.3 人 ± 1.3、遺伝看護専門看護師は 0.04 人 ± 0.2 であった。

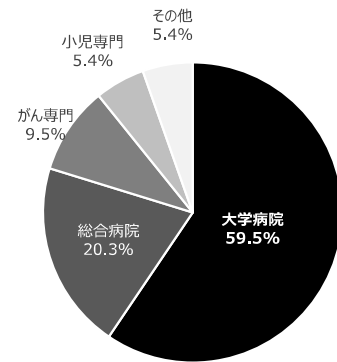


図1：解答施設の内訳 (n=74)

2) 経験の有無

発症前診断の経験がある施設は 29 施設 (39.2%, 29/74) であった。内訳は、大学病院 20 施設、がん専門病院が 5 施設、小児専門病院 3 施設、大学病院以外の総合病院 1 施設であった（図 2a）。経験がある施設と経験のない施設における遺伝専門職の平均人数は、臨床遺伝専門医 (4.5 ± 2.3 vs 3.5 ± 2.5, p < 0.05) と認定遺伝カウンセラー (1.9 ± 1.5 vs 1.0 ± 1.0, p < 0.01) ともに有意に高かった（図 2b）。

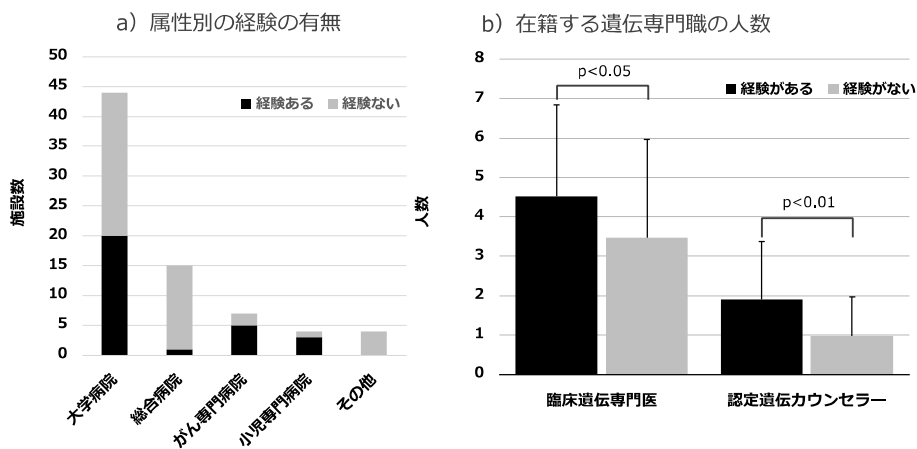


図2：未成年者発症前診断の経験の有無と遺伝専門職の関係 (n=74)

(2) 未成年血縁者の発症前診断の経験がある 29 施設の実施状況

1) 対象となった疾患・年齢

経験がある施設において、対象の 4 年間に 12 疾患 76 症例の未成年血縁者発症前診断に関する相談があった。対象者の平均年齢は 11.2 ± 6.4 歳であった。症例数の多い順に、家族性大腸ポリポーシス (FAP) 17 症例 (平均年齢 12.1 ± 5.1 歳, 中央値 11 歳), Von-Hippel Lindau 病 (VHL) 16 症例 (6.6 ± 5.8 歳, 5 歳), 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 13 症例 (18.5 ± 0.7 歳, 19 歳), 多発性内分泌腫瘍 II 型 (MEN2) 11 症例 (9.4 ± 6.2 歳, 10 歳), Li-Fraumeni 症候群 (LFS) 7 症例 (12.1 ± 6.2 歳, 12 歳), 多発性内分泌腫瘍 I 型 (MEN1) 5 症例 (9.8 ± 4.5 歳, 10 歳), 遺伝性網膜芽細胞腫 (RB) 2 症例で、遺伝性パラングリオーマ (HPPS) (12 歳), Peutz-Jeghers 症候群 (PJS) (1 歳), 遺伝性びまん性胃がん (HDGC) (18 歳), 遺伝性平滑筋腫症・腎細胞癌症候群 (HLRCC) (12 歳), 神経線維腫症 II 型 (NF2) (16 歳) は 1 症例ずつであった。

疾患名	年齢																			n	平均年齢(SD)	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18			19
FAP										3	2									3	17	12.1 (±5.1)
VHL		2	2		2																16	6.6 (±5.8)
HBOC																			5	7	13	18.5 (±0.7)
MEN2					2							2									11	9.4 (±6.2)
LFS																			2		7	12.1 (±6.2)
MEN1																					5	9.8 (±4.5)
RB																					2	-
HPPS																					1	-
PJS																					1	-
HDGC																					1	-
HLRCC																					1	-
NF2																					1	-
年齢別合計	3	5	3	1	4	2	3	3	3	4	5	3	5	1	1	1	4	3	9	13	76	11.2 (±4.5)

(SD) 標準偏差. FAP : 家族性大腸ポリープ症, VHL : Von-Hippel-Lindau病, HBOC : 遺伝性乳がん卵巣がん症候群, MEN2 : 多発性内分泌腫瘍2型, LFS : Li-Fraumeni症候群, MEN1 : 多発性内分泌腫瘍1型, RB : 網膜芽細胞腫, HPPS : 遺伝性バラングリアーマ-褐色細胞腫症候群, PJS : Peutz-Jeghers症候群, HDGC : 遺伝性ひまわり性胃がん, HLRCC : 遺伝性平滑筋腫症-腎細胞がん症候群, NF2 : 神経線維腫症2型

■ n = 2 (かつこ内は症例数) ■ n = 1

図3 : 経験がある29施設で対象となった疾患と発症前診断時の年齢 (n = 76)

2) 遺伝カウンセリングの実施状況

76 症例のうち、親権者の遺伝カウンセリング (GC) を実施した症例は 75 症例 (98.7%) であり、1 例は未成年血縁者を成人としインフォームド・コンセントを実施した症例であった。また、対象の未成年血縁者に対する GC を実施した症例は 57 症例 (平均年齢 13.9 ± 4.7 歳, 中央値 16 歳), GC を実施していない症例は 19 例 (3.0 ± 2.4 歳, 中央値 2 歳) であった。

3) インフォームド・アセントの実施状況と困難さの要因

GC を実施した 57 症例のインフォームド・アセント (IA) の方法について、IA 文書を使用したのは、41 症例 (14.8 ± 4.4 歳, 中央値 16 歳) 口頭 12 症例 (9.0 ± 3.3 歳, 8.5 歳), なし 18 症例 (3.8 ± 4.7 歳, 2 歳), 無回答 5 症例 (13.8 ± 7.2 歳, 17 歳) で、無回答には、成人としてインフォームド・コンセントを実施した症例が含まれていた。また、16 施設 (55.2%, 16/29) で IA に困難を感じていると回答があった。自由記載から、6 つのコード「親の不安」「親の IA への否定的態度」「理解力がわからない」「内容・量が適切か悩む」「関係性を築く時間がない」「理解度が把握できない」が抽出され、【親の否定的態度と意思】と【未成年者の理解力と理解度の把握】に分類した (表 1)。

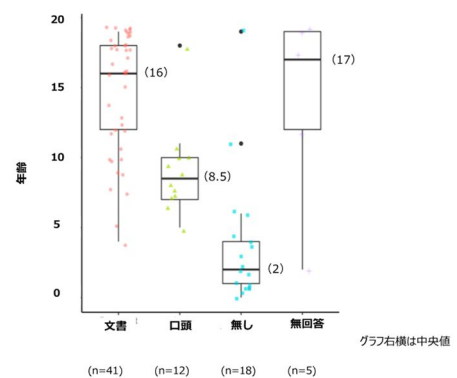


図4 : インフォームド・アセントの状況 (n = 76)

表 1. インフォームド・アセントの困難さの要因

カテゴリ	コード	記述内容
親の否定的態度とその思い	親の不安	両親の思い（伝えたくない場合）との調整・対話。 親の同意が得られないときに難渋している。 子どもに使用して良い言葉（親が伝えてはしくない言葉・内容がある）。
	親のIAへの否定的態度	対象者の両親が、対象者自身への遺伝に関する情報提供やIAを拒否する場合もあり、対応に困難を感じた。 親の意向としては、本人へのアセントをそれほど必要と考えていない場合もあり、検査前に来院回数を増やすことに拒否されることがあった。 また母親が「どうせ子どもは説明しても分からないから・・・」とIAに対して否定的であり、児へのIAの前に母親の理解を得ることが難しいケースであった。
未成年者の理解力と理解度の把握	理解力がわからない	16歳と10歳の姉妹に同時にIAを実施したが、年齢差がありどちらに合わせて話すのか、医師や遺伝カウンセラーが使用する言葉の選択に難しさを感じた。 同じ年齢でも理解力が異なるため、年齢で資料を使い分けるとは難しく、また、理解できているのか疑問が残ります。 未成年の場合、同じ年齢でも理解力に差があると感じる。そのため事前に資料を作成する際、どの程度詳細に説明するか悩んだ経験がある。 各個人の理解状況に応じた説明が必要となる。 未成年本人の理解力が分からない。
	内容・量が適切か悩む	平易な言葉ではあっても、普段からよく話すような話題でないため、理解するのが難しい様子があり、一方的な情報提供になってしまう傾向がある。 情報提供する内容・量が適切かどうか分からない。 アセント用遺伝子同意書を用いているが内容が十分でない。
未成年者の理解力と理解度の把握	関係性を築く時間が無い	クライアントの考えや意思を聞き取る関係性を築けないまま、検査の施行のためにIAを実施すること。
	理解度が把握できない	理解度の把握が難しい。 クライアント（児）の反応と、ではいつになったらもう一度しっかりした医療者側からの説明を行う時期・タイミングなのか両親への説明も難しい。 相手が十分に理解しているか不安を感じる。 子供がきちんと理解しているかどうか把握できない。 中学生の理解度と本音を語ることの難しさに対する支援（大人と比較すると人生経験が少ない中で、どれだけ多角的に理解できているのかが分かりづらいう上に、本音などの思いを言語化して表現することが難しい）。 高校生や大学生に遺伝子検査の話をした時に「大人が思っているより自分たちは自分たちのことを考えている」と意見がありました。そういった意見をいただくことで成人で、区切りをつけることの難しさを感じます。

4) サーベイランスの実施状況と困難さの要因

未成年の未発症変異保有者に対しサーベイランスを実施していると回答した施設は27施設（93.1%, 27/29）であった。また、サーベイランス実施施設のうち多診療科や多職種で構成された「チーム」を構成している施設は11施設（40.7%, 11/27）であった。8施設は、サーベイランスに困難を感じていると回答しており、自由記載から、5コード「連携が難しい」「話し合えていない」「知識・経験不足」「自費診療の経済的負担」「アクセスの課題」が抽出され、【診療科間の隔たり】と【経済的・時間的コスト】に分類した。

(3) 実施経験がない施設の状況と困難さの要因

実施経験がない45施設（60.8%, 45/74）ではその理由として、「今まで一度も問い合わせがなかった」が34施設、「指定期間内ではなかった」は8施設、「問い合わせはあったが実施できなかった」は1施設、「その他」は2施設であった。実施経験のない施設のうち23施設（51.1%, 23/45）が今後未成年血縁者の発症前診断ができるように検討したいと答えた。また、実施の困難さに関する自由記載では、11コード「遺伝専門部署がない」「主治医の知識不足」「専門職不足」「理解が得られない」「自費の受け入れが難しい」「メンタルサポート体制がない」「主科の決定と連携が難しい」「長期フォローができない」「サーベイランスが難しい」「ガイドライン等の必要性」「対策・アイデア」が抽出され、【体制整備の困難】と【指針の必要性】に分類した。

本研究のより詳細なデータ解析と考察については、現在論文投稿に向けて推敲中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 松崎佐和子、久保真、林早織、小川昌宣、加藤聖子、中村雅史	4. 巻 99
2. 論文標題 がんゲノム医療：がん遺伝子パネル検査の拡充と二次的所見への対応について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 999-1005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kai Masaya, Kubo Makoto, Shikada Sawako, Hayashi Saori, Morisaki Takafumi, Yamada Mai, Takao Yuka, Shimazaki Akiko, Harada Yurina, Kaneshiro Kazuhisa, Mizuuchi Yusuke, Shindo Koji, Nakamura Masafumi	4. 巻 8
2. 論文標題 A novel germline mutation of TP53 with breast cancer diagnosed as Li-Fraumeni syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40792-022-01546-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 HAYASHI SAORI, KUBO MAKOTO, MATSUZAKI SAWAKO, KAI MASAYA, MORISAKI TAKAFUMI, YAMADA MAI, KANESHIRO KAZUHISA, TAKAO YUKA, SHIMAZAKI AKIKO, NAGAYOSHI KINUKO, MIZUUCHI YUSUKE, NAKAMURA MASAFUMI	4. 巻 42
2. 論文標題 Significance of the Multi-gene Panel myRisk in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4097 ~ 4102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.15907	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Saori, Kubo Makoto, Kaneshiro Kazuhisa, Kai Masaya, Yamada Mai, Morisaki Takafumi, Takao Yuka, Shimazaki Akiko, Shikada Sawako, Nakamura Masafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Genetic medicine is accelerating in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12282-022-01342-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松崎佐和子、木村緑、田浦裕三子、水内祐介、林早織、久保真、加藤聖子
2. 発表標題 認定遺伝カウンセラーが担当するがんゲノム補助外来がGermline Findings対応へ与える影響
3. 学会等名 第30回 日本遺伝性腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松崎佐和子
2. 発表標題 認定遺伝カウンセラーからの視点
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会 第10回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松崎佐和子、加藤元博
2. 発表標題 ジレンマセッション：遺伝性造血器腫瘍の移植ドナーの遺伝学的検査
3. 学会等名 第47回 日本遺伝カウンセリング学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松崎佐和子
2. 発表標題 造血器腫瘍のcancer predispositionに関する遺伝カウンセリングの経験：血縁ドナー候補の発症前診断における自律的意思決定とは？
3. 学会等名 第29回日本遺伝性腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松崎(鹿田)佐和子、木村緑、石井加奈子、小川昌宣、久保真、加藤聖子
2. 発表標題 未成年血縁者における遺伝性腫瘍発症前診断の実態
3. 学会等名 第28回日本遺伝性腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松崎(鹿田)佐和子、石井加奈子、木村緑、小川昌宣、加藤聖子
2. 発表標題 希少疾患確定診断後に生じた新たな課題
3. 学会等名 第46回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鹿田佐和子
2. 発表標題 未成年血縁者を対象とした遺伝性腫瘍発症前診断の提供体制構築に向けた取り組み
3. 学会等名 日本遺伝カウンセリング学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鹿田佐和子
2. 発表標題 がん遺伝子パネル検査に対する二次的所見開示対象基準作成とその運用
3. 学会等名 第26回 日本遺伝性腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鹿田佐和子
2. 発表標題 がんゲノム医療における認定遺伝カウンセラーの役割
3. 学会等名 第20回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鹿田佐和子
2. 発表標題 認定遺伝カウンセラーからみたがんゲノム医療の現状
3. 学会等名 第58回 日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鹿田佐和子
2. 発表標題 遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）と遺伝カウンセリング - 認定遺伝カウンセラーの立場から -
3. 学会等名 第45回日本外科系連合学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鹿田佐和子
2. 発表標題 二次的所見（Germline Findings）と遺伝カウンセリングにおける現状と課題 ～ 認定遺伝カウンセラーの立場から
3. 学会等名 第41回 日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 認定遺伝カウンセラー制度委員会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 160
3. 書名 遺伝カウンセリング標準テキスト	

1. 著者名 松崎佐和子	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 70
3. 書名 週刊医学のあゆみ 288巻7号 精神疾患における環境要因と遺伝-環境相互作用 多因子疾患の遺伝カウンセリング	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------