

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2019

課題番号：24730595

研究課題名(和文)個別化医療に対する患者の意識と心理的ストレスに関する臨床心理学的研究

研究課題名(英文) Exploratory and clinical psychological study for patients' psychological distress to precision medicine

研究代表者

田辺 記子(安藤記子)(Tanabe, Noriko)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・遺伝カウンセラー

研究者番号：30586376

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文): 個別化医療を目的とするがんゲノム医療(治療選択を目的としたがんゲノムプロファイリング検査)において、二次的所見(生殖細胞系列の病的バリエーション)が認められた人における心理的影響を調査することを目的とし、診療録調査研究を行った。

2016年5月から2018年3月までに、NCCオンコパネルを用いたがん遺伝子プロファイリング研究参加に同意し、生殖細胞系列に病的バリエーションが検出された患者は20名であり、そのうち遺伝カウンセリングを受診した患者の心理的応答としては、「子への遺伝に対する不安」「遺伝という事項へのあきらめ」「予測外の出来事であることへのとまどい」などがあつた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんゲノム医療(腫瘍組織の遺伝子プロファイリング検査)は、個別化医療の一つとして注目されている。本研究では、がんゲノム医療に対する患者の意識や心理的ストレスを明らかとすることを目的とした。国立がん研究センター中央病院で実施したNCCオンコパネルを用いた臨床研究に参加した患者から、副次的結果として遺伝性腫瘍診断を受けた患者を対象とし、心理的ストレスに係る事項を診療録より抽出した。子への遺伝に対する心配、遺伝という事項への運命論的思考、遺伝性腫瘍診断という予測外の出来事へのとまどい、などが抽出され、従来の遺伝性腫瘍診断とは異なる通路で診断された患者に対する支援の在り方への示唆を得ることができた。

研究成果の概要(英文): In this research topic, we would like to reveal more about patients' psychological distress to precision medicine, especially for cancer genome medicine. In this study, we investigated the characteristics and outcomes of cases where germline pathogenic variants were detected in the cancer genome profiling testing (NCC oncopanel), with the aim of obtaining suggestions for collaboration between cancer treatment and genetic medicine.

Among the patients who participated in the cancer genome profiling project "TOP-GEAR project phase 2 (from May 2016 to April 2018)" at National Cancer Center Hospital, pathogenic germline variants were detected in twenty patients. The clinical records showed that patients had psychological distress such as "worry about inheritance to children", "fatalism to heredity", "confusing to unexpected events" and so on.

研究分野: 医療心理学、遺伝カウンセリング

キーワード: 個別化医療 医療心理学 遺伝カウンセリング ゲノム医療 がん

## 1. 研究開始当初の背景

研究開始当初、医療現場において、患者個人の病態に合った最適な治療方法を計画する「個別化医療」が導入されていた。これらの医療は、治療効果予測・副作用予測に関する生物学的知見に基づいたものである。個別化医療では、患者の体質や患者に生じた疾患(がんでいえば、腫瘍特性)に基づく治療が提供されるが、個別化医療受療による患者自身における心理的影響が生じることも考えられる。しかしながら、個別化医療に対して患者が抱く意識や心理的ストレスに関する知見は見られなかった。

研究開発当初、がん医療現場における個別化医療の例を挙げると、EGFR 遺伝子変異陽性肺がんに対するゲフィチニブ服用、HER2 陽性乳がんに対するハーセプチンを用いた治療、ホルモン陽性乳がんに対するホルモン療法などがあった。しかしながら、この数年でがんの個別化医療には劇的な変容があった。具体的には、新規の分子標的薬およびコンパニオン診断の医療実装、そして、個別化医療を目的とした腫瘍組織の遺伝子変異プロファイリング検査が臨床実装されたことである。

研究者の所属機関変更(北里大学薬学部→国立がん研究センター中央病院)、当該研究課題の3年間の研究中断があったこと、また個別化医療に係る医療現場の変容も踏まえ、個別化医療に係る研究課題の再設定が望ましいと考えた。そこで、研究開始当初に設定していた研究対象者を見直し、国立がん研究センター中央病院への異動後に研究対象者の再設定を実施した。これにより、時代に応じた最新の個別化医療に対する患者の意識と心理的ストレスに係る知見を収集することとした。

## 2. 研究の目的

医療現場において、患者個人に最適な治療方法を計画する「個別化医療」が導入されてきている。個別化医療による治療効果予測・副作用予測に関する生物学的知見は多く報告されているが、個別化医療に対する患者の意識や反応、および個別化医療に伴う心理的ストレスに関する調査研究は国際的にも未だ少ない。本研究では、実際に個別化医療を受ける患者に対して心理学的手法を用いた調査を行い、個別化医療に対する患者の意識や反応、それに伴う心理的ストレスを把握することを目的とした。

研究者が所属する国立がん研究センター中央病院では、2013年よりTOP-GEAR(Trial of Onco-Panel for Gene-profiling to Estimate both Adverse events and Response)プロジェクトを立ち上げた。日本では先駆けとなるがんゲノムプロファイリング検査として、がん関連多遺伝子パネル検査であるNCCオンコパネルの開発と実施を進めていた。TOP-GEARプロジェクト第2期からは、Matched-Pair解析を採用しており、生殖細胞系列病的バリエーションの特定が可能である。

本研究では、当該プロジェクト第2期における生殖細胞系列病的バリエーション検出症例(すなわち、がん治療の薬剤選択を主目的とした検査において、主目的外の結果である遺伝性腫瘍の診断を受けた症例)の特徴および転帰から、生殖細胞系列の病的バリエーションが認められた人における心理的影響を調査する事を目的とした。

(研究開始当初は、薬物療法を受ける手術不能の肺がん患者(再発・転移患者を含む)を対象としたインタビュー調査を実施していたが、研究中断・研究者異動もあり、研究データ解析には至っていないため、本報告書では国立がん研究センター中央病院にて実施した研究についてまとめた。)

## 3. 研究の方法

### 【対象者】

2016年5月から2018年3月までに「NCCオンコパネルを用いたがん遺伝子プロファイリング研究」参加に同意した患者658名のうち、大半の解析データ取得に至らなかった症例を除いた559名が本研究の解析対象となった。このうち、生殖細胞系列に病的バリエーションが検出された患者については、診療録より抽出した情報について集計および解析を行った。

### 【診療録調査】

TOP-GEARプロジェクト第2期登録時の研究参加者情報より、登録時年齢、登録時診断名を抽出した。

また、生殖細胞系列病的バリエーションを保有していることが判明した患者を抽出し、診療録調査を行った。診療録から「性別」「重複がんの有無」「重複がんの種類」「自己記入式問診票に記載されたがんの家族歴(本人との関係、がんの種類、発症年齢)」「医師の問診により聴取されたがんの家族歴」「genetic counselingの受診有無」「患者の転帰(生存、BSC、死亡)」「患者からのDNAR取得有無」に関する情報を抽出した。患者が遺伝性腫瘍症候群である可能性については、各種ガイドライン等に記載の基準を用いた。

さらには、生殖細胞系列病的バリエーションを保有していることが判明した患者のうち、当院遺伝相談外来を受診した患者に関しては、診療録を後ろ向きに調査し、さまざまな心理的反応に係る記述を医師記録および看護記録より抽出した。

### 【データの分析】

最初に、TOP-GEAR プロジェクト第2期に参加した被験者内での比較として、生殖細胞系列病的バリエーションを保有している患者と生殖細胞系列病的バリエーションを保有していない患者の間で、登録時年齢に差があるかどうかを調べるために  $t$  検定を行い、性別に偏りがあるかどうかを調べるために  $\chi^2$  乗検定を行った。

次に、生殖細胞系列病的バリエーションを保有していた患者について性別、研究参加時年齢、解析対象となった腫瘍の診断年齢、ゲノムプロファイリング検査の解析対象となった腫瘍の種類、患者が経験した原発腫瘍数について記述した。生殖細胞系列病的バリエーションを保有していた患者の詳細、すなわち、ゲノムプロファイリング検査の解析対象となった腫瘍の種類、検出された生殖細胞系列病的バリエーション、がんの既往歴、自己報告式問診票に記載されたがんの家族歴、主治医によって聴取されたがんの家族歴（ただし、自己報告されなかったもの）、患者が遺伝性腫瘍症候群である可能性、院内遺伝カウンセリング受診の有無について、記述した。

第三に、生殖細胞系列病的バリエーションを保有していることを開示された患者を、院内の遺伝カウンセリング外来を受診した患者と受診していない患者に分け、遺伝カウンセリングを受診しなかった患者の診療録の詳細な調査から、遺伝カウンセリングを受診しなかった理由として考えられる要因を抽出した。

最後に、当院遺伝相談外来を受診した患者に関しては、診療録を後ろ向きに調査からさまざまな心理的反応に係る医師記録および看護記録より抽出し、要約的内容分析を行った。

## 4. 研究成果

### 【生殖細胞系列バリエーション保有者の特徴など】

遺伝子解析によって何らかの結果が得られ、遺伝子解析結果が主治医に報告されたのは 559 名であり、そのうち 13 名の遺伝性腫瘍責任遺伝子に病的バリエーションを認められたのは 20 名（3.6%）で、BRCA1 に 8 症例、BRCA2 に 6 症例、TP53 に 3 症例、MSH2 に 2 症例、RBI に 1 症例であった。

本研究解析対象者全体（男性 269 名、女性 290 名、平均年齢 50.8 歳）において、生殖細胞系列病的バリエーションが検出された患者 20 名と生殖細胞系列病的バリエーションが検出されなかった患者 539 名の間で、性別、年齢に偏りがあるかどうかを調べた。その結果、両者の間に統計学的な有意差は認められなかった（性別： $\chi^2=2.728, p=0.114$ 、年齢： $t=0.406, p=0.685$ ）。また、検査の結果判明する生殖細胞系列バリエーションの開示対象者（16 歳以上の研究参加者 657 名）のうち、開示希望していたのは 638 名（97%）であった。生殖細胞系列病的バリエーションが検出された患者 20 名のうち、小児（生殖細胞系列バリエーション開示対象外）を除く 19 症例全員が生殖細胞系列病的バリエーション結果開示を希望していた。

### 【遺伝カウンセリング受診の障壁】

生殖細胞系列病的バリエーションが認められた 19 症例のうち、遺伝カウンセリングを受診した患者及び患者家族は 10 症例、受診しなかった患者及び患者家族は 9 症例であった。遺伝カウンセリングの受診有無に影響を与える要因を明らかとするために、患者年齢、性別、原発腫瘍数、臨床情報による遺伝性腫瘍の可能性の有無、プロジェクト参加同意から 6 か月以内の転帰の各要因と、遺伝カウンセリング受診有無について単変量解析を行った。その結果、年齢が若いほど、また、6 か月後の転帰が生存もしくは BSC の患者よりも DNAR 指示下にある・死亡している患者の方が、有意に遺伝カウンセリングを受診していなかった（Table 1）。また、6 か月以内の転帰が生存もしくは BSC の患者（11 名）の平均年齢は 55.3±15.8 歳、DNAR 指示下にあるもしくは死亡している患者（6 名）の平均年齢は 48.7±17.6 歳であった。2 名は転帰が不明であった。

遺伝相談外来を受診のない 9 症例の未受診理由として、「検査結果報告前の本人死亡・体調悪

Table 1: 遺伝カウンセリング受診有無に関連する要因（単変量解析）

		遺伝カウンセリング		$t/\chi^2$ 値	$p$ 値
		受診済 (n=10)	未受診/不明 (n=9 or 7)		
研究登録時年齢	平均値 (SD)	58.4 (10.8)	43.2 (17.9)	$t=2.265$	<b>0.037</b>
性別	男性	2	3	$\chi^2=0.434$	0.628
	女性	8	6		
原発腫瘍数	1 個	6	5	$\chi^2=0.038$	1.000
	2 個以上	4	4		
自己記入式問診票に基づく遺伝性腫瘍の可能性	あり	6	4	$\chi^2=0.460$	0.656
	なし	4	5		
TOP-GEAR 同意取得から 6 か月以内の転帰*	生存/BSC	9	2	$\chi^2=6.804$	<b>0.035</b>
	DNAR/死亡	1	5		

\*2名の患者は転帰不明

化」「検査目的のみの当院受診/紹介元遺伝外来受診推奨」「遺伝相談外来未受診を選択」が抽出された。遺伝相談外来を受診しないことを選択する事由として、今はこれ以上のことを考えたく

ないとする心理的な負荷が存在することも示唆された。

【がんゲノムプロファイリング検査から判明した生殖細胞系列病的バリエーションへの心理的反応】

当院遺伝相談外来を受診した 10 症例の診療録に対して後ろ向き調査を行い、生殖細胞系列病的バリエーション検出に対する心理的反応に係る記述を医師記録および看護記録より抽出し、要約的内容分析を行った。その結果、Table2 に示すコードが得られた。中でも「不安・心配」のうち、子への遺伝を心配することの出現数が一番多く認められた。

Table 2 生殖細胞系列病的バリエーションに対する心理的反応

第1コード (出現数)	第2コード (出現数)
不安・心配 (6)	子への遺伝 (5)
	治療法がないこと (1)
予期 (1)	家族歴の多さ (1)
期待 (1)	治療 (1)
とまどい (1)	予測外の出来事 (1)
あきらめ (1)	遺伝という運命論 (1)
放棄 (1)	家族への委任 (1)

【まとめ】

がんゲノムプロファイリング検査によって生殖細胞系列病的バリエーションが検出されることは、治療選択を主目的とした検査としては、二次的な所見(検査の主目的外の所見)であると言える。

二次的な所見を受け取った患者に対しては、遺伝カウンセリングの受診が推奨されるが、全例が受診するわけではなかった。その事由としては、本人死亡・体調悪化および若年であることが関連要因として抽出された。しかしながら、若年である患者は死亡や体調悪化という転帰を有していることが多いことがわかり、遺伝カウンセリングの受診しない最大の事由としては、本人死亡・体調悪化が要因であることが示唆された。一方で、がん治療に取り組んでいる中で「今はこれ以上のことを考えたくない」とする心理的な負荷があることも診療録調査より認められた。

また、遺伝カウンセリング受診患者が表出する心理的反応としては「子への遺伝」に対する不安・心配が挙げられ、従来の遺伝カウンセリング(遺伝を心配して受診する来談者)と共通の要因であることがわかった。しかしながら、今回の研究対象者は、主目的外の結果として遺伝素因を伝えられた来談者であるという点において配慮すべきであろう。

今回の調査によって、がんゲノムプロファイリング検査によって生殖細胞系列病的バリエーションが検出された患者における心理的支援について貴重な知見を得ることができた。一方で、対象者数は少数であり、今後のさらなる情報の集積が求められる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 田辺記子	4. 巻 24
2. 論文標題 遺伝カウンセリングとがんゲノム医療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 384-389
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 田辺記子、清水千佳子、藤原康弘	4. 巻 106
2. 論文標題 遺伝性腫瘍における乳がんへの先制医療 - 遺伝性乳がん卵巣がんを中心に -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 診断と治療	6. 最初と最後の頁 98-105
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 田辺記子	4. 巻 260
2. 論文標題 がん個別化医療のクリニカルシーケンシングにおける偶発的・二次的所見	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 961-966
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 Noriko Ando-Tanabe, Yumi Iwamitsu, Masaru Kuranami, Shigemi Okazaki, Hiroe Yasuda, Yuki Nakatani, Kenji Yamamoto, Masahiko Watanabe, Hitoshi Miyaoka	4. 巻 Sep, 14
2. 論文標題 Cognitive function in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy and healthy controls	5. 発行年 2012年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12282-012-0405-7	査読の有無 有
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 有田悦子, 田辺(安藤)記子	4. 巻 10
2. 論文標題 薬剤師が「がんサバイバー」に対応する際の留意点に関する一考察 研修会参加者アンケートの質的分析	5. 発行年 2012年
3. 雑誌名 日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会誌	6. 最初と最後の頁 16-24
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 有
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7件(うち招待講演 6件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田辺記子, 平田真, 吉田輝彦
2. 発表標題 <会長企画シンポジウム: 遺伝性腫瘍診断に結びつき得る遺伝子関連検査実施の基礎知識> 遺伝性腫瘍診断に結びつき得る遺伝子関連検査実施説明時の要点
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田辺記子, 角南久仁子, 市川仁, 久保崇, 加藤護, 藤原豊, 下村昭彦, 小山隆文, 柿島裕樹, 北見繭子, 清水俊雄, 菅野康吉, 平田真, 平岡伸介, 田村研治, 吉田輝彦, 藤原康弘, 河野隆志, 山本昇
2. 発表標題 NCCオンコパネルを用いたがん遺伝子プロファイリング研究(TOP-GEARプロジェクト第2期)における生殖細胞系列病的バリエント検出症例の特徴
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田辺記子
2. 発表標題 <シンポジウム: 網羅的ゲノム解析におけるgenomic counselingと遺伝専門職に求められるもの> がん関連ゲノム解析時代において認定遺伝カウンセラーに求められるもの
3. 学会等名 臨床遺伝 in Sapporo(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田辺 記子
2. 発表標題 がんゲノム医療の本格的な幕開け 遺伝カウンセラーが見たがんゲノム医療の現場について
3. 学会等名 第28回がん臨床研究フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田辺記子
2. 発表標題 がんゲノム医療における遺伝カウンセラーの新たな役割
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田辺記子
2. 発表標題 遺伝性腫瘍への患者の意識と遺伝性腫瘍に係る遺伝カウンセリングの課題
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田辺記子
2. 発表標題 NGS時代のがんの遺伝カウンセリング
3. 学会等名 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 (分担執筆) 田辺記子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 188
3. 書名 遺伝性腫瘍ハンドブック	

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