

令和元年6月18日現在

機関番号：32633

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2018

課題番号：26861909

研究課題名(和文) 遺伝性乳がん卵巣がん遺伝子検査受検者および遺伝子検査陽性者のサポートツールの開発

研究課題名(英文) Support tool for diagnosed or potential people with Hereditary Breast and Ovarian Cancer

研究代表者

青木 美紀子(AOKI, Mikiko)

聖路加国際大学・大学院看護学研究科・准教授

研究者番号：30434187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、遺伝性乳がん卵巣がん症候群の遺伝学的検査を受検するか否かを考える人々および遺伝学的検査の結果、BRCA1/BRCA2の遺伝子変異を有していることが判明した人々(以下、遺伝子検査陽性者)のニーズを明らかにし、サポートツールを開発することである。BRCA遺伝学的検査を検討する人々や遺伝子検査陽性者のニーズを明らかにするために、文献検討・インタビュー・ヒアリングを実施した。また当事者および一般の人々が活用できるHBOCに関するホームページを作成し、当事者の方のフィードバックを参考に改良を重ねて公開した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「がん」と「遺伝」をめぐる状況は、近年臨床現場への実装が進んでいるが、一方で患者や家族の心理社会的課題が不変的に存在することに目を向けたケアがより求められている。患者や家族それぞれが遺伝学的検査がもたらす意味を考えられる環境を構築することは喫緊の課題であるが、本研究成果は当事者が活用できるツールの一助となると考える。また本研究を基盤に、より充実したツールの計画の着想にもつながった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this project is to clarify what people with, or at high risk for, hereditary breast and ovarian cancer needs and develop support tool.

The literature review, interview and hearing were conducted in the following points: women's experience of exploring the risk reduction mastectomy and risk reducing salpingo-oophorectomy, communicating cancer risk and hereditary cancer with extended family members and children, and the psychological impact on the person whose genetic result was negative. In addition, web contents concerning hereditary breast and ovarian cancer were created based on users' suggestions and published. This project lead to next idea about a better support tool for patients, family and health care providers.

研究分野：遺伝看護

キーワード：遺伝カウンセリング 遺伝性腫瘍 遺伝看護 遺伝学的検査 遺伝子検査 遺伝性乳がん卵巣がん症候群

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

乳がんや卵巣がん罹患者が複数存在する家系に関する研究によって、乳がんや卵巣がんの発症と関連している 2 種類の遺伝子 *BRCA1*、*BRCA2* が同定されている。これらの遺伝子のいずれかに生殖細胞系列の病的バリエーションがあると乳がんおよび卵巣がんの発症リスクが高まることが知られており、遺伝性乳がん卵巣がん (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) と呼ばれ、常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる。常染色体優性遺伝では病的バリエーションを有する人の子どもが同じ病的バリエーションを受け継ぐ確率は 1/2 (50%) であり、性による影響は受けない。*BRCA1*、*BRCA2* 遺伝子のいずれかに病的バリエーションが存在する場合、乳がんおよび卵巣がんの発症リスクが一般集団より高くなり、70 歳までの乳がんの発症リスクが *BRCA1*、*BRCA2* 病的バリエーションをもつ場合それぞれ 57% (95%CI47-66%)、49% (95%CI40-57%)、卵巣がんについては同様に 70 歳までで *BRCA1*、*BRCA2* 病的バリエーションをもつ場合それぞれ 40% (95%CI35-46%)、18% (95%CI13-23%) とされている (Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. J Clin Oncol. 2007;25(11):1329-33)。

遺伝的に乳がん発症リスクが高いと考えられる人に対しては、リスク状況に応じて適切な対策を考慮し、その情報を当人に伝え、それらの対策を実施することが推奨されている (乳がん診療ガイドライン 疫学・診断編 2018 年版)。乳がんの手術前であれば遺伝学的検査の結果が術式の決定に影響を及ぼすことがある。手術後であれば、乳房や卵管卵巣のリスク低減手術やサーベイランス、残存乳房の医学的管理に影響する。乳房については MRI を含んだ検診が推奨されており、リスク低減乳房切除術については、予防の程度や乳房再建の選択肢やリスクについて話し合ったうえで、手術を希望する女性に対して、その意思を尊重した対応が求められている (NCCN Guidelines Version2. 2019:Genetic/Familial High - Risk Assessment)。リスク低減乳房切除術は選択肢の一つである一方で、卵巣がんに対しては経膈超音波検査や CA125 の測定は考慮されるが、推奨されるだけの十分な感度や特異度はなく、検診の有用性は証明されていない。そのため医学的な観点からリスク低減卵管卵巣摘出術が推奨されている (NCCN Guidelines Version2. 2019:Genetic/Familial High - Risk Assessment)。

研究代表者は、修士論文・博士論文を含め、これまで遺伝学的検査や遺伝カウンセリングの意思決定やケアに関する研究を行ってきた。また認定遺伝カウンセラーや家族性腫瘍カウンセラー資格を取得して、遺伝カウンセリングの臨床にも従事している。HBOC については、臨床現場でのセミナーの企画、セミナー・勉強会や大学にて複数の講演および講義実績、一般向けの書籍の発刊の他、遺伝カウンセリングおよび遺伝カウンセリング後のフォローを実践している。遺伝学的検査を受検するか否かを悩む者や、リスク低減手術、血縁者 (兄弟・姉妹、子ども等) に遺伝学的検査結果を開示する時期や方法等について悩む遺伝学的検査陽性者に対応する機会を通じて、ニーズを明らかにし、より良い支援のあり方を検討することは、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の診療体制の充実化に向けた一助になると考え、本研究の着想に至った。

なお HBOC をはじめとする遺伝性腫瘍をめぐる状況は、本研究実施中に大きな変化があった。まずコンパニオン診断 (使用する治療薬に最も奏功すると予想される患者を選択し、最適な投与量で治療するための検査) として *BRCA* 遺伝学的検査が実施されるようになった。つまり患者本人にとって必要な治療を受けられるかどうかを判定するための検査である。対象要件に該当する患者に保険適応されている。これを機に *BRCA* 遺伝学的検査の実施体制およびケアの充実が求められた医療機関が多数存在する。また、がん治療の選択肢として「がん遺伝子パネル検査」が検討されるようになった。がん遺伝子パネル検査とは、がんの治療、予後予測などのために、がん細胞の体細胞変異を検出する目的で実施する検査である。しかし、本来の検査目的ではないものの、解析結果から生殖細胞系列に病的と確定できる病的バリエーションが見つかることがある (二次的所見)。コンパニオン診断としての遺伝学的検査やがんの遺伝子パネル検査は共に患者のがん治療の選択肢の検討のために実施される。しかし、患者・家族にとっては本来の目的とは異なる「家系内の遺伝」という新たな課題を導くことになる。「がん」と「遺伝」をめぐる状況は、臨床現場への実装が進んでいるが、一方で患者や家族の心理社会的課題は不変的に存在することに目を向けたケアがより求められている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、遺伝性乳がん卵巣がん症候群の遺伝学的検査を受検するか否かを考える人々および遺伝学的検査の結果、*BRCA1*、*BRCA2* の遺伝子変異を有していることが判明した人々 (以下、遺伝学的検査陽性者) のニーズを明らかにし、サポートツールを開発・評価することである。

### 3. 研究の方法

- (1) *BRCA* 遺伝学的検査を検討する人々や遺伝学的検査陽性者のニーズを明らかにするために文献検討を実施した。文献検索には PubMed, CHINAHL, 医学中央雑誌 Web の他、日本で発刊された HBOC に関する書籍等を用いた。
- (2) 米国 HBOC のサポート団体 FORCE (Facing Our Risk of Cancer Empowered) の Annual Conference に参加し、活動を視察した。
- (3) HBOC に関連してリスク低減手術を選択した女性や、*BRCA* 遺伝学的検査を受けた女性、*BRCA* 遺伝学的検査を検討したが受けなかった女性にヒアリングおよびインタビュー

- ユー研究を実施した。
- (4) 当事者および一般の人々が活用できる HBOC に関するホームページを作成した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 文献検討

##### リスク低減乳房切除術を選択した女性の思い

リスク低減乳房切除術を選択した女性の体験が記載され、且つ日本で発刊された3冊の書籍(小倉孝保(2017)がんになる前に乳房を切除する・文藝春秋 フリードマン他, 田口淳一監訳(2017)遺伝性乳がん・卵巣がんと生きる・彩流社 山内英子・吉野美紀子(2013)乳がんって遺伝するの?・主婦の友社)、18名の体験を分析の対象とした。18名中、遺伝学的検査の結果 BRCA 病的バリエーションが検出されたものは12名、検出されなかったものは2名、遺伝学的検査を未受検は3名、遺伝学的検査実施という選択肢が存在する以前にリスク低減乳房切除術を選択した女性は1名であった。

分析の結果、リスク低減乳房切除術を選択した女性の思いとして【「遺伝」という現象への思い】【子どもに対する思い】【リスク低減乳房切除術を受けたことへの思い】【乳房再建術の選択に関する思い】【リスク低減乳房切除術を経て獲得したものの思い】が抽出された。遺伝に対する無力感やリスク低減乳房切除術を選択することの困難さ、乳房切除に伴う喪失感に関する体験など否定的な側面に言及した体験もあったが、体験の多くは、リスク低減乳房切除術によって解放された乳がん罹患への不安やリスク低減乳房切除術を経て認識した自己の姿などから、リスク低減乳房切除術を後悔のない選択と肯定的に捉えていた。さらにリスク低減乳房切除術をめぐる体験が他者に活用されることを目指して、新たな役割が見いだされることもあった。

##### 家系内での遺伝性腫瘍に関する情報共有

PubMed、CINAHL を用いて検索を行った。キーワードは hereditary cancer、family communication、barrier、share、disclose である。検索式は【hereditary breast and ovarian cancer OR BRCA1 OR BRCA2】AND【communication】、【Lynch Syndrome OR HNPCC OR Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer】AND【communication】、【familial adenomatous polyposis OR FAP】AND【communication】とした。さらに収集された文献からハンドサーチを行い、各文献から抽出された情報共有に関連した要因について、受検者の感情、血縁者の感情、情報共有した理由、障壁と感じた理由について記述内容を整理し、統合した。

分析の結果、[ 遺伝情報の共有内容・手段 ][ 遺伝情報共有に影響した要因 ][ 遺伝情報共有の理由 ][ 遺伝情報共有の障壁となる要因 ]に分類することができた。血縁者へ情報共有する際の主な要因は血縁者の健康管理につなげるためであった。そして、受検者は情報共有したことを肯定的に捉えていたが、血縁者では否定的な感情も認められた。[ 遺伝情報共有の障壁となる要因 ]については治療方法の不足が挙げられ、100%がんの発症を予防できないこと、明確な解決策がない状況で遺伝情報・受検の結果を知ることが負担であり、その負担感が障壁へと繋がっていた。また、遺伝についての話題を避けることも挙げられ、疾患の特徴から血縁者ががん罹患していることや他界しているケースも多く、家系内でがんや遺伝について話すことが苦痛となっていることが明らかになった。

##### 母親が BRCA 遺伝学的検査について子どもと情報共有する際の要因と心理

PubMed を用い、検索キーワードを【BRCA1/2】AND【disclosure】、【BRCA】AND【children】、【breast cancer】AND【risk】AND【disclosure】、【breast cancer】AND【risk】AND【information】AND【disclosure】とした。分析の結果、共有した主な理由としては子どもにも遺伝学的検査の結果や遺伝のリスクを知る権利があること、がんへの意識づけをするといった目的であり、共有しない理由としては子どもが幼く、理解できないと判断したためであった。共有する際、結果が陽性だった場合は、陰性だった場合と比べて子どもも親も心理的負担がかかりやすいということが分かった。そして、結果共有後の影響として半数以上の親が大きな変化はなかったと答えたが、一部の親は関係の強化を感じ、また、子どもとの共有によって子どもに心理的に悪影響を及ぼした例もあるということが報告された。以上のことから、結果の共有を決定する際の要因は家族によって異なるが、それは親が大切にしていることは何かを知ることが大切であり、共有する際や共有するかどうかを決定する際には家族の元々のコミュニケーション状況や家族の精神状態、価値観を考慮する必要がある。

##### 遺伝学的検査の結果が陰性であった場合の心理的影響

PubMed、CHINAHL、医学中央雑誌 Web を用いて検索を行った。遺伝学的検査、陰性、心理、サバイバーズギルトを各々組み合わせて検索した。分析の結果、遺伝学的検査を受けた人の現病歴・既往歴や性別、検査対象となった疾患の種類や結果開示から経過した期間について、心理的影響が明らかになった。検査結果が陰性かつ既往歴または現病歴のある人は、結果開示後から次第に QOL や幸福感が増大していた。「性別」においては、女性の方が男性よりも不安や抑うつなどを長期的に感じていることが分かった。そして遺伝学的検査の対象疾患の種類および結果開示後からの経過期間においては、一部の疾患に共通して結果開示直後から喜びや感謝、安心感を覚えていた。一方で罪悪感や不安、抑うつなども長期的に認められ、陰性である自己

の存在を再定義するために数年を要していた。

## (2) 米国のサポート団体 FORCE(Facing Our Risk of Cancer Empowered)の Annual Conference

米国で活動する FORCE の活動を視察する機会を得た。Annual Conference は以下の人々を対象に開催している。

- BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, PTEN, BRIP1, BARD1, D1, RAD51, STK11, CDH1, TP53, NBN, NF1 and Lynch の病的バリエーションを有する人々
- 乳がん、卵巣がん、前立腺がん、大腸がん、膵がんの家族歴が濃厚な人やサバイバー
- 上記の人々の配偶者、パートナー、ケアギバー
- 遺伝性腫瘍を有する人々や、その可能性がある人々をケアする医療者(遺伝カウンセラー、医師、オンコロジーナース、ソーシャルワーカーなど)
- 当事者団体

プログラムは多岐にわたり、研究による知見に加え、当事者の生活に関すること(生命保険、法的権利、運動、栄養と遺伝性腫瘍の関連、セクシャリティ、がんリスクに関して血縁者や子どもにどのように伝えるのか)など多岐にわたるテーマが展開されており、約 90 分にわたる各セッションの中では参加者間の経験や考えのディスカッションが積極的に行われていた。当事者や関係者を対象とした会を展開する上での重要な示唆を得た。

## (3) インタビューおよびヒアリング

乳がん罹患したことを契機に HBOC と診断され、リスク低減手術を選択した女性 4 名にインタビューを実施し、質的記述的方法に基づき分析を行った。

分析の結果、乳がん罹患したことを契機に HBOC と診断され、リスク低減手術を選択した女性の体験は【がんという病気が当事者とその周囲の人に与える影響を実感する】【いつがん罹患しても慌てないように心構えをしながら生活する】【自分のことよりもがんや遺伝による周囲への影響を心配する】【遺伝子検査結果に抱いていた不安と期待が落胆に変化する】【リスク低減手術に対する葛藤を経て最終的にがんのリスクを減らすことを優先する】などの 10 の体験が明らかになった。協力者らの体験から、リスク低減手術を選択した女性は、乳がん罹患する前から、長期にわたるがんに対する恐怖心との共存があったこと、リスク低減手術の選択には葛藤が伴っていたことが示され、過去のがん体験に配慮した対象の理解を行うことや適切な情報提供を行うことが、看護として重要であることが示唆された。

第 6 回日本 HBOC コンソーシアム学術総会 市民公開講座(2018 年 1 月 20 日)と協働し、市民公開講座の演者となった方々の記録を作成するとともに、ヒアリングを実施した。それらの内容を後述するホームページにまとめ、多くの人々が閲覧可能な形で掲載した。HBOC と診断された方だけでなく、遺伝学的検査を提案されたが受けない選択をした方、遺伝学的検査の結果病的バリエーションがなかった方など、HBOC に関連した多様な体験を掲載することができた。

## (4) HBOC に関するホームページ

聖路加国際大学遺伝看護学研究室のホームページ内に、HBOC に関するページを作成した。

<https://luke-gn.com/hboc>

ページ内に、「HBOC 市民公開講座+」として、上記(3)の内容を掲載している。サポートツールとして活用するために当事者の方に内容を確認・評価していただき、それらを反映したものを現時点の完成版とした。このページは HBOC コンソーシアムのホームページ内でも紹介されている。

[http://hboc.jp/about\\_hboc/voice/](http://hboc.jp/about_hboc/voice/)

現行のページをさらに発展させ、当事者や HBOC の可能性がある人々、家族、医療者がより活用できるように、「HBOC Voice」(HBOC に関して様々な経験をしている人々の声)を集積し、検索・活用できるツールを計画している。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

大川恵, 青木美紀子, 有森 直子, 乳がん罹患を契機に遺伝性乳がん卵巣がんと診断された女性が乳がんと診断されてからリスク低減手術を終えるまでの体験、日本がん看護学会誌、査読有、32、2018、98-108

青木美紀子, HBOC 患者・家族へのかかわり : 認定遺伝カウンセラーの立場から (特集 がん治療の最前線 遺伝性腫瘍に対する遺伝子診療と看護師の役割) -- (遺伝子診療の実際 : 聖路

加国際病院における HBOC 診療を例として)、看護技術、査読無、60(14)、2014、 1431-1436.

〔学会発表〕(計5件)

橋本美紀、青木美紀子、リスク低減乳房切除術を選択した女性の思い-体験記の質的分析-  
第25回日本家族性腫瘍学会学術集会 2019年6月15日

高田絵梨、青木美紀子、家系内での遺伝性腫瘍の遺伝情報共有に関する文献レビュー、日本  
遺伝看護学会第15回学術大会、2016年9月25日

出森彩乃、青木美紀子、大川恵、鈴木美慧、深山香代子、山中美智子、遺伝性乳がん卵巣がん  
症候群における婦人科看護職の役割、日本遺伝看護学会第15回学術大会 2016年9月25  
日

青木美紀子、矢形寛、大川恵、秋谷文、塩田恭子、山内英子、山中美智子、一般病院における  
家族性腫瘍に対する遺伝診療部の取り組み、第20回日本家族性腫瘍学会、2014年5月15日

吉野美紀子、矢形寛、大川恵、金井久子、小松浩子、村上好恵、矢ヶ崎香、山内英子、遺伝性乳  
癌卵巣癌症候群に関する遺伝カウンセリングのクライアントの背景および遺伝子検査の現状、  
第22回日本乳癌学会、2014.

〔図書〕(計2件)

青木美紀子(担当:分担執筆、範囲:遺伝学的検査を検討する人への支援)、がんサバイバーシ  
ップ第2版 がんとともに生きる人びとへの看護ケア、医歯薬出版 2019

青木美紀子(担当:分担執筆、範囲:遺伝カウンセリングによる支援)、女性性を支えるが  
ん看護(がん看護実践ガイド) 一般社団法人日本がん看護学会、医学書院、2015

〔その他〕

ホームページ

聖路加国際大学遺伝看護学研究室のホームページの中に作成 <https://luke-gn.com/hboc>