

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12909

研究課題名(和文)個別化医療時代の遺伝医療における患者・家族 医療者関係と倫理的課題に関する研究

研究課題名(英文) Patient/family-healthcare professional relationship and ethical issues in personalized genomic medicine

研究代表者

高島 響子 (Takashima, Kyoko)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・臨床研究センター・臨床研究統括部 生命倫理研究室長

研究者番号：10735749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、網羅的遺伝子解析を伴う個別化医療時代のゲノム医療における医師・患者・家族関係と倫理的課題を明らかにすることを目的に、文献検討による規範研究と実際のゲノム医療事例を用いた実証研究を行った。規範研究では、1) 網羅的解析に基づくゲノム医療時代の遺伝情報の取扱いと遺伝子例外主義の現在、2) 網羅的遺伝子解析の結果に対する医療者・研究者のフォローアップ責務、3) ゲノム医療の臨床応用が特に進んでいるがん医療を例に検討すべき倫理的課題の整理、4) 患者遺伝情報の血縁者・家系員への共有におけるジレンマに取り組んだ。実証研究では4)の論点について当院の遺伝カウンセリング症例を分析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究実施期間中にも、乳がんまたは卵巣・卵管がん既往の遺伝性乳がん卵巣がん症候群患者に対するリスク低減手術が保険収載されるゲノム医療の臨床応用が少しずつ進み、またんできている。本研究を通じて明らかにされた論点は海外では一定の議論の蓄積が見られるもののまだ国内でのコンセンサスが得られていない。本研究の成果が今後ゲノム医療を進める中で必要な議論、方針を検討する上で一定の寄与をすると考える。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to elucidate the physician-patient/family relationship and ethical issues in the era of personalized genomic medicine through normative and empirical research. Normative research encompassed: 1) reconsideration of genetic exceptionalism in the era of genomic medicine and the management of genetic information in electronic health records, 2) the duty of medical professionals to recontact patients/relatives regarding revised genomic test results, 3) ethical considerations in cancer research and medicine, and 4) dilemmas related to sharing patient genetic information with their relatives. In the empirical study, we analyzed genetic counseling cases at our hospital, focusing on issue 4).

研究分野：生命・医療倫理学

キーワード：ELSI ゲノム医療 患者遺伝情報 患者・家族-医療者関係 守秘義務 医療情報

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

個人のゲノムの網羅的解析に基づく遺伝医療(ゲノム医療)が臨床応用の段階へ入り、本邦でも2019年、がんゲノム遺伝子パネル検査(患者の遺伝子上の変化の有無を同時多数的に調べ、その結果に基づいて治療の適用を判断する)が初めて保険適応となるなど、実臨床における患者個人のゲノムデータ、並びにその解釈を含む遺伝情報の利用が開始された。個人の遺伝情報は従来から、固有性、不変性、共有性、予測性、社会性といった特徴を有することからその取扱いに慎重な配慮が求められてきた。近年、さらなる技術発展により未知性(あるいは、あいまい性:結果の病的意義の判断が変わりうること、病的バリエーション(変異)から予測される発症の有無、発症時期や症状、重症度に個人差がありうること、医学・医療の進歩とともに臨床的有用性が変わりうること等)や、患者と遺伝的背景を共有する血縁者に対する患者遺伝情報の意義(潜在的利益・不利益)に変化が生じてきたことから、その特徴を踏まえた新しい患者・家族—医療者関係における倫理的配慮を伴う医療実践が喫緊の課題となっている。

i: 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2022年3月改訂版)

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、網羅的遺伝子解析を伴う個別化医療時代のゲノム医療において、医師—患者・家族関係はどのように変容するか、またそれに伴う倫理的課題を明らかにし、その解決策を検討することである。

### 3. 研究の方法

文献調査に基づく規範研究と実証研究を実施した。まず規範研究では、以下の4つのテーマに取り組んだ:1) 網羅的解析に基づくゲノム医療時代の遺伝情報の取扱いと遺伝子例外主義の現在、2) 網羅的遺伝子解析の結果に対する医療者・研究者のフォローアップ責務、3) ゲノム医療の臨床応用が特に進んでいるがん医療を例に検討すべき倫理的課題の整理、4) 患者遺伝情報の血縁者・家系員(血縁者が未成年の場合の成人保護者含む)への共有におけるジレンマ。実証研究では、国内におけるゲノム医療・遺伝学的検査の実施状況調査として、申請者の所属機関で過去に実施された遺伝学的検査の概要調査、関係医療者(遺伝カウンセリング実施者、主治医、研究者等)へのインタビュー調査を実施した。実施に際しては所属機関の倫理審査委員会に申請し承認、並びに機関の長の許可を得た後、情報公開や拒否機会の保障等を適切に行った。

### 4. 研究成果

1) 文献調査を通じてゲノム医療時代の遺伝情報の取扱いと遺伝子例外主義の現在について検討した。特に現代ではゲノムデータ・遺伝情報の保管・管理について他の診療情報と分けるべきなのか、電子診療録での保存における留意点といった論点が抽出された。遺伝子例外主義—遺伝情報は他と異なる特徴があるため特別な保護が必要とする考え方 に対する批判 —の論争は古く一定の議論の蓄積がある。一方、ゲノム医療時代の政策を巡る議論においても似たような対立論争が生じており、遺伝情報を他と分けて取り扱おうとする政策が「遺伝子例外主義に基づいている」と批判され議論が非生産的になっているという問題が指摘され、遺伝子例外主義を巡る対立構造からの脱却が現代においても必要であることや遺伝子文脈主義 今問題となっているケースにおいてゲノム情報のどの特徴が突出するかをゲノム情報が使用される文脈が決定する

とする考え方の提案があった。国内に目を向けると法律上ゲノムデータや遺伝情報を他の診療情報と区別して取扱う法規制はない(個人情報保護法における個人識別符号や要配慮個人情報 はゲノムや遺伝情報に特化した規定ではない)。専門家コミュニティのガイドラインでは、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2022年改訂)において「(前略) 遺伝情報は、診療科間、および医療従事者間で患者のプライバシー保護に十分に留意する形で適切に共有され、長期間保持される必要があり、遺伝学的検査の結果や遺伝カウンセリングの内容も、原則として他の診療情報と同様に、診療記録に記載する」(4. 個人情報および個人遺伝情報の取扱い、2) 診療記録への記載)とあり、遺伝情報も他の診療情報と同様の扱いを原則とする。一方で、日本医師会の「かかりつけ医として知っておきたい遺伝子検査、遺伝学的検査 Q&A」(2016年)では、「原則として、遺伝学的情報は一般の臨床情報とは区別して保管される必要があります。」(Q&A15)と、別の見解を示している。後者は2003年の遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」(すでに廃止)の記載を踏襲したものと思われ、今後は日本医学会の記載に寄っていく可能性が考えられるが、現時点では医療現場での混乱を招きかねない。実際、国内の医療機関を対象に行った調査では、遺伝情報の診療録上の取扱いが施設によって異なっており、7割(14/20施設)で一部の遺伝情報にアクセス制限を設けていたほか、制限対象となる遺伝情報の種類にもばらつきが見られた。今後、遺伝情報に基づくがん医療への患者のアクセスの公平性を担保するためには、医療機関間での遺伝情報の取扱いと適切な保護の在り方について共通化していく必要があるだろう。American College of Medical Genetics and Genomics は2020年にゲノム情報の電子診療録での取扱いに関する留意点を発表、

他の医療情報と同様に配慮されるべき点や、ゲノム情報・遺伝情報において追加的な保護が必要となる情報の種類、アクセス方法の工夫等が示されており今後参考になるだろう。

: Annas GJ et al., Drafting the Genetic Privacy Act: science, policy, and practical considerations. *J Law Med Ethics* 1995;23(4):360-6.

: Murray, TH. 1997. Genetic exceptionalism and “Future Diaries”: Is genetic information different from other medical information? In *Genetic secrets: Protecting privacy and confidentiality in the genetic era*, ed. M. A. Rothstein, 60–73. New Haven: Yale University Press.

: Garrison NA et al., Genomic Contextualism: Shifting the Rhetoric of Genetic Exceptionalism. *Am J Bioeth* 2019;19(1):51-63.

: 鈴木みづほ他：日本の医療現場における遺伝子関連情報の取り扱いの実態とその背景 20人の臨床遺伝専門医のインタビュー調査より。日本遺伝カウンセリング学会誌 2021;42(4):427-439.

: 高島響子。「17. がん医療における倫理的原則」。日本臨床腫瘍学会編。『新臨床腫瘍学 改訂第7版』2024年2月、南江堂。

: Grebe et al. The interface of genomic information with the electronic health record: a points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) *Genet Med*. 2020 Sep;22(9):1431-1436

2) 文献調査を通じて網羅的遺伝子解析の結果に対する医療者・研究者のフォローアップ責務について検討した。遺伝子解析技術の向上、利用機会の拡大により遺伝子変異を明らかにする機会は増える一方で、その臨床的意義・有用性とのギャップが今なお存在していることが、研究の背景で述べた遺伝情報の「あいまい性」を生んでいる。解析時点では目的とする疾患と関連があると判断されなかったもの、例えば臨床的意義が不明のバリエーション (VUS) や当該疾患との関連性については明らかでなかったものについては、将来的に解釈が変わりうることから、その臨床的な意義 (診断・治療・予防) に影響する可能性がある。そのため、医療者にはこれらに対するフォローアップ 過去の結果について再解釈を行う、また その新しい結果を患者や血縁者に再連絡する の責任があるのか、という問題が生じる。現状では、臨床の遺伝医療において再連絡の義務を規定する法的根拠はなく、その実施における実現可能性やロジックについての検討は十分ではないものの、倫理的には再連絡は望ましいと考える潮流があることが指摘された。しかしながら再連絡を含むフォローアップを突然に実施することは、患者や血縁者にとってかえって有害となる可能性もあることから、倫理的にも望ましい適切な形で実現するには多くの配慮や準備が必要であり、そのための専門家コミュニティの間での共通認識の形成は重要である。欧米ではすでに学会等からガイドライン類が出され、最初の検査実施時に将来検査結果の解釈が変わりうる可能性やその際の再連絡の意義等について説明し同意を得ておくこと、等の留意点が指摘されていた。特に、再連絡の責任は遺伝学的検査を発注した医療提供者、検査を実施する検査機関、さらには患者の間で共有されることが欧州・米国いずれの文書でも明言されており、患者にも責任の一端があるという認識を拡げることやその方法は本邦においては十分に検討されていない課題と思われた。さらに、ゲノム医療の選択肢が拡大すれば臨床遺伝専門医等の遺伝診療を専門とする医療者のみならず、一般の診療医、看護師、薬剤師、検査技師等が遺伝学的検査の結果に触れる機会も増えることから、医療者コミュニティの中でのリテラシー向上、教育、考え方の共有は至急の課題といえよう。

: Otten E, et al. Is there a duty to recontact in light of new genetic technologies? A systematic review of the literature. *Genet Med*. 2015;17(8):668-78.

: David KL, et al., and ACMG Social Ethical Legal Issues Committee. Patient re-contact after revision of genomic test results: points to consider—a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2019;21(4):769-771.

: Carrieri D, et al., and European Society of Human Genetics. Recontacting patients in clinical genetics services: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2019 Feb;27(2):169-182.

3) ゲノム医療の臨床応用が特に進んでいるがん医療を例に検討すべき倫理的課題を検討した。とりわけ、ゲノム解析やその臨床的有用性の検討はまず研究 (基礎研究、臨床研究、治験) の形で進められ、その後、臨床応用に発展するが、必ずしもその境界は明瞭ではなく、臨床的な目的 目の前の患者個人に臨床的利益をもたらすことを目的とする を包含しつつ研究の枠組みで実施されるグレーゾーンが小さくないのが現状である。臨床研究の実施に求められる被験者保護の枠組みや必要な手続きを踏まえることは重要であるとともに、発展途上にある技術の臨床研究において「研究と治療との誤解」によって患者に不合理 (不適切) な期待を抱かせたり十分な理解に基づかない同意で研究参加することがないように注意することが求められる。詳細については成果を参照<sup>xi</sup>。

xi: 清水千佳子, 高島響子, 森雅紀訳. Gallagher, Colleen, Ewer, Michael 著. がん医療の臨床倫理. 医学書院, 2020年.

4) 文献調査を通じて、患者遺伝情報の家系員 (血縁者及びその保護者を含む) との共有において生じる倫理的課題を検討した。患者遺伝情報は患者の治療にとって有益な情報かつセンシティブ情報であると同時に、患者と遺伝的背景を共有する血縁者にとっても治療や予防に有益な情報となり得るため、患者の権利に関するリスボン宣言や国内の関連学会によるガイドラインでも、血縁者への無危害や善行を理由に患者本人の同意が得られない状況でも当該血縁者が患者遺伝情報にアクセスできる権利や状況を認めているが、実際には現場の医療者にケースバイ

ケースの対応が任されている現状が示された。本結果を基に、以下 5) に示す実証研究を計画、実施した。

5) 患者遺伝情報の家系員との共有において生じる倫理的ジレンマについて、特に遺伝カウンセリングを実施する遺伝専門職の立場から感じるジレンマに焦点をあてて明らかにすることを目的に、過去に実施された遺伝カウンセリング症例の調査(実証研究 A)を行った。具体的には、倫理審査委員会の承認を得た上で、過去の遺伝カウンセリング事例の診療録・遺伝カウンセリング記録のレビュー並びに関係医療者へのインタビューを実施した。収集されたデータから倫理的ジレンマが生じた状況や症例の特徴を整理・分析した。研究対象期間中に遺伝カウンセリングが実施された 65 症例中、10 症例(全て遺伝性腫瘍)について遺伝カウンセリング担当者にジレンマが生じていた。対象 10 症例の診療録・遺伝カウンセリング記録並びに遺伝カウンセリング担当者のインタビューから分析した結果、ジレンマが生じやすい症例の要素が複数抽出された。遺伝情報が家系員の健康管理に医学的に役立つ可能性が高いにもかかわらず患者の意向や家系員と疎遠であるなどにより共有が果たされない場合に特にジレンマが強かった。また患者から家系員への共有(家庭内共有)が果たされても家系員の理解度が不明であったり健康管理に繋がらない場合にジレンマが生じていた。先行研究で従来指摘されてきたような、家系員との情報共有に対する患者の意向と家系員への善行の対立だけでなく、患者の意向と家系員への善行が一致している場合でも様々な阻害要因によってジレンマが引き起こされることが明らかとなった。特に、患者の病状悪化や死亡により情報共有の優先順位が下がったり実現が困難になったりする場合や、家系員に共有した場合であっても家系員側に情報を受け取る準備(知識、心理面等)ができていない場合には情報が有効に活用されない状況があった。単に情報を共有すればよいのではなく、共有された情報が有効活用されるための土壌作りが重要であると示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 山本圭一郎, 井上悠輔, 高島響子, 遠矢和希, 松井健志	4. 巻 53
2. 論文標題 カストディアンシップとバイオバンク 人由来試料・情報の第三者提供の新たな枠組みの提案	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床薬理	6. 最初と最後の頁 147-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3999/jscpt.53.4_147	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 鈴木将平, 河村裕樹, 高島響子, 荒川玲子, 松井健志, 山本圭一郎	4. 巻 32
2. 論文標題 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 病における保因者検査の現状とELSI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生命倫理	6. 最初と最後の頁 76-85
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 -

1. 著者名 Nakada H, Takashima K, Maru Y, Ikka T, Yuji K, Yoshida S, and Matsui K	4. 巻 -
2. 論文標題 Public Attitudes toward COVID-19 Vaccinations before Dawn in Japan: Ethics and Future Perspectives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Bioethics Review	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41649-022-00207-4.	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kyoko Takashima
2. 発表標題 Ethical issues involved in explaining the results of genomic information
3. 学会等名 Human Genetics Asia 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高島響子, 高野梢, 荒川玲子, 下村昭彦, 小島康志, 中西美紗緒, 富尾賢介, 田辺晶代, 北川大, 清水千佳子, 大石元, 加藤規弘
2. 発表標題 患者遺伝情報の家系員との共有における倫理的ジレンマの類型化試行
3. 学会等名 第46回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 高島響子, 河村裕樹, 荒川玲子, 山本圭一郎
2. 発表標題 希少難治性疾患の「克服」の現状や課題に関する専門家インタビューを通じたELSI抽出
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井亜貴子, 中田はる佳, 高島響子, 吉田幸恵
2. 発表標題 がんゲノム医療に関するがん患者の態度と普及に向けた情報提供のあり方の検討
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高野梢, 荒川玲子, 関徳代, 岡崎敦子, 高島響子, 兼重昌夫, 下村昭彦, 横井千寿, 田辺晶代, 高本真弥, 北川大, 清水千佳子, 宮本恵成, 加藤規弘
2. 発表標題 ゲノム医療の実用化に向けたMGen知識ベースのシステム構築
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島響子, 高野梢, 下村昭彦, 清水千佳子, 荒川玲子, 加藤規弘
2. 発表標題 クライアント死亡後に遺伝情報の家系員との共有に倫理的ジレンマが生じた2症例
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸祐一, 高島響子
2. 発表標題 遺伝子例外主義の現在と日本における診療上の遺伝情報の取扱い
3. 学会等名 日本生命倫理学会第32回年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸祐一, 高島響子
2. 発表標題 診療録における遺伝情報の管理に関する諸課題-ACMGのpoints to considerから-
3. 学会等名 第6回クリニカルバイオバンク学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 清水千佳子, 高島響子, 森雅紀	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 456
3. 書名 がん医療の臨床倫理	

1. 著者名 日本臨床腫瘍学会	4. 発行年 2024年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 816
3. 書名 新臨床腫瘍学 改訂第7版	

〔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