

令和 5 年 4 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23227

研究課題名（和文）遺伝性神経筋疾患における発症前診断の心理社会的支援に関する調査

研究課題名（英文）Investigation of psychosocial support for predictive genetic testing in inherited neuromuscular diseases.

研究代表者

木村 緑（KIMURA, Midori）

九州大学・大学病院・学術研究員

研究者番号：40883989

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000円

研究成果の概要（和文）：全国の遺伝子診療部門と当事者（遺伝性脊髄小脳変性症、筋強直性ジストロフィー1型）を対象にアンケート調査を実施した。遺伝子診療部門では、治療法・予防法のない遺伝性疾患の発症前診断を実施している施設の割合は約55%（37施設）であり、さらに手順書を設けている施設は約27%（18施設）であった。当事者では、発症前診断の受検経験がある者が約16%（10名）いたが、残りの約84%（53名）は経験がなかった。結果から、本邦における治療法のない遺伝性神経筋疾患の発症前診断のガイドラインの必要性、当事者が発症前診断の利用可能性を知ることの重要性、「遺伝性」を血縁者に知らせるためのサポートの重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦には治療法・予防法のない遺伝性神経筋疾患における発症前診断のガイドラインは未だない。本研究では、当事者から意見や経験を得ることで、このガイドラインの必要性を示唆することにつながった。また、当事者の中にも「発症前診断」の存在を知らなかった者（36名中8名）や、そもそも「遺伝性」疾患だと知らなかった当事者（36名中6名）もいたため、遺伝医療の専門家が当事者や一般市民に対する情報周知の必要性や、血縁者への「遺伝性」についての共有を支援するための体制整備や研究等の必要性の示唆につながったと考えられる。

研究成果の概要（英文）：A questionnaire survey was conducted among genetic medicine departments and parties (hereditary spinocerebellar degeneration and myotonic dystrophy type 1) nationwide. In the genetic practice departments, about 55% (37 facilities) had predictive genetic testing for hereditary diseases for which no treatment or prevention methods were available, and an additional 27% (18 facilities) had written procedures in place. About 16% (10 persons) of the parties involved had had experience with predictive genetic testing, while the remaining 84% (53 persons) had not. The results suggest the need for guidelines for predictive genetic testing for hereditary neuromuscular diseases without treatment in Japan, the importance of parties being aware of the availability of predictive genetic testing, and the importance of support to inform blood relatives of "hereditary" conditions.

研究分野：遺伝カウンセリング

キーワード：発症前診断 遺伝カウンセリング 心理社会的支援 遺伝性神経筋疾患

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

発症前診断とは、その時点では未発症の者が遺伝学的検査によって将来の発症可能性を調べる検査である。特に有効な治療法および予防法が確立されていない遺伝性疾患においては、発症前診断による医学的メリットは乏しく、本人や家族に大きな精神的負担が生じることが予想される。さらに、多くの倫理的・法的・社会的課題 (Ethical Legal and Social Issues, ELSI) を孕んでいる。発症前診断を実施するためには、被検者が判断能力のある成人であり、自発的に希望しており、結果による将来設計について熟慮できており、医療機関は検査後も適切なフォローを実施できることなどの条件が満たされる必要がある。発症前診断の実施前後には、遺伝カウンセリング (GC) を行うことが必須であり、とくに発症前の予防法や治療法が確立されていない疾患においては、被検者に対する配慮および支援が重要である。しかし、本邦においては、治療法や予防法のない遺伝性疾患に対する発症前診断において、被検者やその家族を対象とした心理的支援に関する研究はほとんどなされていない。海外においては、ハンチントン病の発症前診断の手順を規定したプロトコルが使用されており、近年では様々な遺伝性神経疾患に適用されている。しかし、本邦においては、発症前診断の具体的な手順や内容に関しては、学会等で統一された指針などはなく、各実施施設に委ねられているのが現状である。

### 2. 研究の目的

本研究では、有効な治療法のない遺伝性疾患の発症前診断の本邦における当事者の心理社会的側面を含んだ現状と課題を提示することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 当事者

筋強直性ジストロフィー患者会 (DM-family) および、全国脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 (SCD・MSA) 友の会から情報発信していただき、回答者を募った。回答者は患者会会員に限定せず、血縁者が遺伝性神経筋疾患と診断されている者 (ただし、未成年者および認知機能の低下により回答することが困難な者を除く) であれば、回答者自身の発症の有無にかかわらず回答可能とした。アンケート調査は、オンラインアンケートツール (SurveyMonkey, San Mateo, USA) を用いて実施した。アンケート調査の専用 Web ページを設置し、アンケート説明文書や回答フォーム等へ回答者がアクセスできるようにした。また、オンラインでの回答が困難な者については、紙媒体での回答でも可能とした。アンケート内容は、基本属性の他に、発症前診断を受けた経験の有無やそれに対する意見や思いを尋ねる内容とした。

#### (2) 遺伝診療部門

本邦の全国遺伝子医療部門連絡会議の会員施設 130 施設 (自施設を除く、2020 年 12 月時点) にアンケート説明文書およびアンケート用紙を郵送し、各施設代表者 1 名に無記名の回答を得た。アンケート内容は、施設の基本属性の他に、発症前診断の実施の有無、手順書の有無、実施している場合にはその手順やフォローアップの内容、および、全施設の回答者に対して治療法のない遺伝性神経筋疾患の発症前診断に対する意見を尋ねる内容とした。

#### (3) 分析

Microsoft® Excel for Mac を用いて、アンケート結果を集計した。合計、割合、平均値、中央値、標準偏差を算出した。自由記述の回答は、著者と共著者によって関連するキーワードが抽出された。

#### (4) 倫理委員会の承認

本研究は、九州大学医系地域部局臨床研究倫理審査委員会による承認を得た (許可番号: 2020-728)。

### 4. 研究成果

#### 4-1. アンケート調査結果

##### (1) 基本属性

###### 1) 当事者

63 名から回答を得、疾患別の内訳は、筋強直性ジストロフィー (DM1) が 11 名、および、脊髄小脳変性症 (SCD) が 52 名であった。回答者の平均年齢は  $57 \pm 13$  歳であり、性別は男性 33 名、および、女性 30 名であった。

###### 2) 遺伝診療部門

130 施設のうち 67 施設から回答を得、回答率は 51.5% であった。施設の種類の、大学病院が 48 施設、総合病院が 10 施設、専門病院が 8 施設、および、その他と回答した施設が 1 施設であった。その他と回答した施設には、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーが一人ずつ在籍してい

たが、発症前診断は実施されていなかった。

## (2) 当事者が経験した発症前診断

発症前診断を受けた経験がある当事者は10名(15.9%)であり、DM1が3名(男性1名、女性2名)および、SCDが7名(男性2名、女性5名)であった。アンケート回答時の平均年齢は47±11歳(最小31歳、最高62歳)であった。

発症前診断の結果は、陰性が6名、陽性が3名、および、どちらか不明が1名であった。

遺伝診療部門で発症前診断を受けた者が6名と最も多かったが、残りの4名は、総合病院などの一般診療科にて受けたと回答した。

採血までに実施された遺伝カウンセリング(GC)は平均3回であったが、遺伝診療部門では3~5回以上実施しているのに対し、一般診療科では1~2回の実施であった。

1回あたりのGC時間は平均60分であったが、90~120分要した遺伝診療部門もあれば、5分だけの一般診療科もあった。

ほとんどの当事者は、経験したGC回数および時間は適切だったと回答したが、GC回数については、1回あるいは5回の場合に適切でなかったと回答した者がいた。GC時間については、5分および30分遺伝カウンセリングに要した回答者は適切でなかったと回答した。

GCの内容について、次の1)~8)(1)発端者の遺伝子解析結果の確認、2)家族や家系情報の確認、3)きっかけや動機の確認、4)疾患の説明、5)Anticipatory guidance(AG)、6)脳神経内科の受診と診察、7)精神科の受診、8)その他)から選択回答を得た結果、1)~4)、および6)については半数以上の回答者が経験していたが、5)、7)、および8)について経験した回答者は半数未満であった。8)その他の内容については、「血縁者以外の親族との面談」および「性格診断、心理テスト、IQテスト」との回答があった。

さらに、5)AGについては、経験のある当事者10名中4名が経験しており、全て遺伝診療部門においてであった。

陽性だった3名中2名は脳神経内科にてフォローアップを受けており、陰性だった6名中4名は、GC、メール、あるいは電話にてフォローアップを受けていたが、2名は受けていなかった。検査結果陽性だった2名からは、「疾患に対して、今後どのようにしたらよいのかという情報がほしかった。患者会を紹介してほしかった。」「限られた遺伝カウンセリングの中で理解しきれないこともあるため、メールなど、些細な質問等がしやすい環境がほしかった。」という意見があった。

陰性だった場合には、特にフォローアップは必要ないという意見が少なくとも3名からあったが、陰性だった6名中2名からは、「数回の電話で十分だった」という意見と「希望した場合にはGCを受けられるようにしてほしい。血縁者が希望した場合には、血縁者にもフォローアップして欲しい。」と希望する意見があった。

陽性だった回答者の発症前診断に対する意見や思いについては、1)精神的負担が生じた、2)生殖の選択肢のために受けた、および3)遺伝的差別があった、という主旨の自由記述が得られた。陰性だった回答者からは、1)安堵と将来を考えるきっかけになった、および2)検査を受けやすくしてほしい、という記述内容が見受けられた。どちらかわからない結果だった回答者からは、発症前診断での対応への憤りの思いが表出されていた。

## (3) 遺伝診療部門における発症前診断

全国遺伝子医療部門連絡会議の会員の130施設のうち回答が得られた67施設において、治療法のない遺伝性神経筋疾患の発症前診断を実施している施設は37施設(55.2%)であった。このうち、発症前診断の手順書がある施設は18施設(26.9%)であった。

手順書がある18施設における、採血までのGCは3~6回実施しており、1回あたりのGC時間は約60分(最短30分、最長90分)設ける施設が多かった。

手順書がある18施設に対して、次の1)~9)の実施内容(1)発端者の遺伝子解析結果の確認、2)家族や家系情報の確認、3)きっかけや動機の確認、4)疾患の説明、5)Anticipatory guidance、6)脳神経内科医による診察、7)精神的評価、8)フォローアップ方法の説明、9)配偶者や血縁者の同席)について、それぞれ何回目のGCで実施しているか選択回答(複数選択可)を得た。これに加えて、その他の実施内容や補足事項があれば、それを記入するように求めた。

その結果、1施設からは回答が得られなかったが、回答が得られた17施設においては、2)、3)、5)、8)、および9)については少なくとも1回は実施されていたが、1)、4)、6)および7)については実施していない施設もあった。特に5)Anticipatory guidanceは、17施設中11施設(64.7%)で2回以上実施されていた。また、注意点や補足事項等の自由回答欄については、PGT-M(Preimplantation Genetic Testing for Monogenic)や出生前診断などの生殖オプションに関する記述はなかった。

フォローアップについては、陽性だった場合には、GCなど何らかのフォローアップが行われており、脳神経内科での診察、および患者会の紹介も行われていた。陰性だった場合には、15の実施施設においてはフォローアップが実施されており、電話でのフォローアップが10施設と最も多かったが、18施設中3施設では実施されていなかった。

#### (4) 発症前診断の経験がない当事者の思い

発症前診断の経験がない53名の当事者に対して、発症前診断を受けたい/受けたかどうかを尋ねたところ、「受けたくない」が26名(49.1%)と最も多く、「受けたい/受けたかった」が11名(20.8%)、「わからない」が10名(18.9%)、無回答が6名(11.3%)であった。その理由について自由記述による回答を得た結果、「受けたくない」理由としては、「恐怖、不安、精神的負担」、「治療法・予防法がない」、「メリットがない」という回答が多く、「受けたい/受けたかった」理由としては、「人生設計ができる」、「子どものため、子どもに遺伝的リスクを知らせたい」という回答が多く、「生殖(着床前診断や出生前診断)の選択肢のため」に受けたいと回答した者もいた。しかし、そもそも「発症前診断を知らなかった」と自由記述による回答をした当事者が36名中8名、「遺伝性疾患であることを知らなかった」と回答した当事者が36名中6名いた。

#### 4-1. アンケート調査結果の考察

##### (1) 治療法のない遺伝性疾患の発症前診断に関するガイドラインや提言などの必要性

本研究の結果から、遺伝診療部門ではない一般診療科においても発症前診断が提供されている可能性が示唆された。Anticipatory guidanceなどを含まず、十分に適切な遺伝カウンセリングが実施されなかった場合には、発症前診断のプロセスが当事者にとって適切でないと印象づけられる可能性もある。さらに言えば、陽性の結果を受け取り自害する当事者や陰性の結果を受け取っても精神症状をきたす当事者も中にはいる。

当事者が発症前診断を受けることがゴールなのではなく、それを受けるプロセスを通して、当事者自身の将来について具体的に考えることが醍醐味なのではないだろうか。そのため、不適切な発症前診断前後のプロセスを防ぎ、発症前診断による当事者の危害を最小限に止めるガイドラインが発症前診断の質の担保には必要であると考えられる。

さらに、本調査結果では、PGT-Mを受けるために発症前診断を受けた当事者がいたが、遺伝診療部門の発症前診断の実施内容に関する自由記述においてはPGT-Mあるいは出生前診断に関する記述内容はなかった。実際に日本においては、これまでに、ハンチントン病や脊髄小脳変性症などの遺伝性神経疾患がPGT-Mの対象になった報告はないが、今後はPGT-Mの対象疾患が拡大される見通しである。

しかし、当事者の中にはPGT-Mの情報に敏感な者もいる。発症前診断のプロセスにおいては、来談者の動機や目的を聞き取り、柔軟に対応する必要がある。さらに、発症前診断とPGT-Mは密接に関連しているため、今後のPGT-Mの拡大とともに、発症前診断のガイドラインに関してもアップデートさせていくことが望まれる。

我々は当事者が発症前診断を受けることがゴールなのではないと述べたが、継続したフォローアップが検査後の肝になり、フォローアップの方法に関してもガイドラインに加える必要がある。当事者それぞれに合わせたフォローアップを提供することが重要なのは言うまでもないが、陽性あるいは陰性の結果を受け取った当事者に対するピアサポートあるいはナラティブグループワークの実施や、血縁者を含めたフォローアップが役立つ可能性も考えられる。そして、陰性であっても、ネガティブな心理社会的影響が生じる者もいるため、本人の状況に応じた実施が望まれる。

また一方で、海外においては、発症前診断の手順に関してはほとんどの被験者には好意的に受け止められていたが、不満を抱いた者からは、複数回来院しなければならなかった、GCを受ける前に発症前診断の決定を慎重にしていた、忙しかった、という理由が挙げられていた。

発症前診断を検討する当事者が来院に至る経緯や背景はそれぞれ異なるため、ガイドラインを設けつつも、当事者に合わせて柔軟に対応できる体制が重要である。

##### (2) 当事者が情報にアクセスできる必要性

治療法や予防法のない疾患における発症前診断は推奨されている検査ではなく、さまざまなメリットやデメリットがある。

実際に発症前診断を受ける当事者は少数派であり、本調査においても経験のない当事者のたった約20%が発症前診断を「受けたい」と回答した。

発症前診断を検討する動機は、子どもをもつかどうかの選択のため、人生設計のため、子どもの遺伝的リスク評価とリスクを知らせるため、不確実性をなくすため、などである。

さらに、将来的には、着床前診断の選択肢(特に本邦において)将来的な治験への参加など、時代とともに発症前診断に対する動機が変わってくることが予想される。

本調査においては、実際に発症前診断を受けた当事者の中には、発症前診断の窓口へのアクセスに苦難した当事者がいたり、そもそも、発症前診断を知らなかった当事者もいた。

発症前診断を受ける権利が本人にはあるため、発症前診断という選択肢があるということを知っておくことは重要である。

そのためにも、遺伝診療部門は、事前に発症前診断に関して対応可能な窓口を示しておき、本人が発症前診断を受けることを希望する、あるいは、受けるかどうかを検討する際に本人がそこにアクセスできることが重要である。

##### (3) 疾患の「遺伝性」を血縁者や家族にどのように伝えるか、伝えないかに対する支援の重要

性

発症前診断の経験がない当事者の中には「遺伝性疾患であることを知らなかった」と自由記述した者もいた。

「遺伝性」であることを知っていれば、発症前診断を検討できたり、着床前診断などの生殖の選択肢ができたり、将来的な治験への参加や早期治療が可能になったりする可能性もある。

また、遺伝的リスクのある血縁者には、自身が将来発症するかどうかを「知る権利」と「知らないでいる権利」がある。しかし、家系内に遺伝性疾患があるということを知っていなければ、そもそもこの権利は生じ得ない。そのため、「遺伝性」を血縁者に伝えないことは血縁者の権利を剥奪している状況とも言える。

しかし、血縁者が「遺伝性」を知ることによって、大きな精神的負担が生じる可能性があるのも事実である。

オーストラリアのガイドラインや報告では、発症前診断を受けるかどうかにかかわらず、子どもや若者に遺伝的状态とその影響についての認識を育むように推奨されるべきであり、そうすることによって疾患に対する知識を習得でき、成熟の様々な段階において家庭内でこの情報について話し合うことによって、子どもや若者のより良い理解や多くの情報に基づいた選択ができるようになるとしている。

特に有効な治療法や予防法のない疾患の場合、発端者から血縁者に対して「遺伝性」について伝えることは容易なことではない。

遺伝カウンセリングにおいては、伝えるかどうかの相談に応じる（Anticipatory guidanceのような具体的なシミュレーションが役立つ可能性も考えられる）、伝えるための資料を一緒に作成するなどによる支援が可能であると考えられる。また、特に伝えられた家族の心理社会的側面に関してはほとんど研究がなされていないため、それに関する調査を行うことは有意義であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 1件）

1. 著者名 Kimura Midori, Matsuzaki Sawako, Ishii Kanako, Ogawa Masanobu, Kato Kiyoko	4. 巻 66
2. 論文標題 Individual experiences and issues in predictive genetic testing for untreatable hereditary neuromuscular diseases in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 104667 ~ 104667
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejmg.2022.104667	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村 緑、石井加奈子、小川昌宣、鹿田佐和子、加藤聖子
2. 発表標題 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の一例 クライエントの語りから遺伝性であることの家族への伝え方を考える
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村 緑 , 石井加奈子 , 小川昌宣 , 鹿田佐和子 , 加藤聖子
2. 発表標題 治療法のない遺伝性神経筋疾患の発症前診断における当事者の経験と課題
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

遺伝性神経筋疾患の発症前診断における心理社会的支援に関するアンケート調査  
<https://webquestion.wixsite.com/website>

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