

令和 6 年 9 月 19 日現在

機関番号：32612

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2021～2023

課題番号：21KK0225

研究課題名（和文）アルツハイマー病の発症リスクを知る権利の医療実装：実証的な生命倫理学研究

研究課題名（英文）Medical implementation of the right to know the risk of developing Alzheimer's disease

研究代表者

和氣 大成（Wake, Taisei）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：80815845

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 7,700,000円

渡航期間： 24ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究は、臨床におけるアルツハイマー病発症予測の応用倫理的な正当化を目指した。とこが疾患の進行を抑制する疾患修飾薬が複数承認を受けるという歴史的転換となる出来事が起こり、本研究の議論の前提となる医学的対処可能性のあり様に変化した。そこで、わが国でも販売開始された疾患修飾薬の効果を評価した臨床研究、承認手続き、保険収載に関する国内外の議論、臨床上の効果とリスク、当事者および家族の受け止め、専門家の見解など網羅的に情報を収集・整理した。同時に、Direct-to-consumer(DTC)による発症前予測検査の開発動向における倫理的論点を抽出した。これらをもとに論文を執筆中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予防法や治療法を中心とする医学的対処可能性という医学的利益は、利益として限定的である。実際、人々が重要と認識するのは医学的対処可能性だけではないことが報告されている。世界保健機構（WHO）も示すウェル・ビーイング（Well-being）という、より包括的な概念に表立って反論する向きは医療者の中に多くない。とはいえ、とすれば「健康」や「安全」が優先される医療現場では、倫理学の規範と臨床実践との間にギャップが生じやすい。本研究の意義は、こうしたギャップを埋める議論を展開するだけでなく、社会科学的手法の1つである統計学的アプローチを用いることで、実証性との接続を図ることである。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to explore the ethical rationale of disclosing amyloid status for a risk of developing Alzheimer's disease to cognitively normal older adults in clinical settings beyond research settings. However, the approval of several disease-modifying drugs that inhibit disease progression has changed the nature of the concept of medical actionability, which is the fundamental premise of this study's discussion. Therefore, we collected and organized comprehensive information on the efficacy of the disease-modifying drugs, approval procedures, domestic and international discussions on insurance coverage, clinical benefits and risks, perceptions of the patients and their families, and expert opinions. At the same time, ethical issues were extracted in the development of direct-to-consumer (DTC) pre-onset predictive testing. Based on these discussions, a paper is being written.

研究分野：臨床心理学

キーワード：実証的生命倫理学 アルツハイマー病 知る権利 自律 医学的対処可能性 Empirical Bioethics

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

認知症は2050年に世界の患者数が1億5200万人に達する見込みで、原疾患の5割以上を占めるアルツハイマー病への対策は、医療・公衆衛生・経済上の喫緊の課題である。そして社会レベルのみならず、ひとりひとりの個人にとっても関心が高い。とりわけ、発症の約20年前からすでに異常な蓄積が始まるとされる原因物質（アミロイド）を可視化し発症リスクを予測する、アミロイドPETというバイオマーカー検査が開発され注目を集めている。

自分がアルツハイマー病を発症するリスクが高いのか「知りたい」と望む声は多い。しかしガイドラインでは無症状の人を対象とした臨床での発症予測を禁じている。なぜなら、(1) 予防や治療法という医学的な利益、すなわち「医学的な対処可能性 (medical actionability)」がなく、知った本人が絶望するだけであり、(2) 発症予測の結果が複雑で不確かなため誤解される恐れがあるため、とする。

たしかに発症予測は可能だが予防法も治療法もないことから倫理的なジレンマが発生し、発症予測には賛否両論がある。ところで一般的に臨床研究でまず検証されるべきは「安全性」である。その観点では、反対論が根拠とする「結果開示は心理的危害をもたらす」という主張は実証的なデータに合致しない。なぜなら本研究課題の研究代表者らの報告をはじめ、1,700人もの被験者を対象とした最大規模の米国の調査でも、明らかな心理的危害はみられていないからである。

一方で研究では、発症リスクの高い人だけが薬の効果検証の治験に参加できる研究デザインのもと、無症状の人もリスクを知ることができる仕組みとなっている。この背景には、利益と不利益を比較する際、臨床では「本人」が対象であるのに対し、研究では「社会」が加わる違いがある。

言い換えるならば、臨床で未発症の人へアルツハイマー病の発症予測を実施し、結果を開示することが倫理的に正しいと主張するためには、なぜ本人の「利益」が「不利益」を上回るか、またどのような条件を整備すれば上回るかを、根拠を持って論じなくてはならない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、基課題の「結果開示の手引き」をアップデートして臨床用に発展させることで、英国の専門家とともに臨床での発症予測の応用倫理的な正当化を試みることであった。

3. 研究の方法

アルツハイマー病の発症予測の現状について、文献収集およびその精査を行なった。特に、研究と臨床の相違、遺伝学的検査とアミロイドPETその他のバイオマーカーの手段の違いを明確にして議論を整理した。

その後、本研究の実施中に生じた、アルツハイマー病治療の歴史的な大きな転換となる3つの出来事について情報収集および精査を行った。その3つとは、第1にアデュカナマブの米国食品医薬品局 (FDA) が条件付きで販売を認める迅速承認を受けた一方で、高額な値段や公的保険の適用制限などを受け商業的には限定的な結果を残し、わが国でも「有効性を明確に判断できない」として承認が見送られたことである。FDAの迅速承認という結論に対して諮問委員が疑義を示し講義の形で辞任するにまで至るなど、承認の過程において多くの専門家を巻き込んだ激しい議論が起こった。

第2に、その後「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」の効果を示すことに成功したとして、新たな疾患修飾薬であるレカネマブが米国FDAで完全承認されたことである。わが国でも2023年に厚生労働省で正式に承認され、中央社会保険医療協議会で保険適用の対象となることも決定された上、同年に販売も開始された。

だが、臨床的な効果や介護負担軽減への影響の程度、また薬価や通院の個人負担、副作用のリスク、社会的な医療費の増大などリスク・ベネフィット評価において、大きな期待が寄せられる一方で十分なコンセンサスが得られているとまでは言い難い状況である。これらは当然、本研究が前提とするアルツハイマー病における「医学的対処可能性」の有無や程度の核心的な土台となり、現在も目を見張る速度で進行中である新薬の開発、販売、臨床での使用状況に対し、幅広い専門家による見解を集める必要があった。このためヨーロッパおよびわが国における認知症、核医学、生命倫理、老年心理学などの専門家に直接またはオンラインによるインタビューを実施し、意見を精査した。

第3に、患者や健常者個人に対して医療機関を通さずに営利企業が直接サービスや製品を販売する Direct-to-consumer (DTC) が、遺伝学的検査の領域においても急激に発展している。アルツハイマー病でも、アミロイドとリン酸化タウ蛋白 (p-tau) の血中レベルを特定する検査も高い精度での開発が目指されており、営利企業が検査サービスを提供し、消費者が利用可能となえる日も近い。類似の問題として、わが国の新型出生前診断 (NIPT) においても、国や専門学会の認定や認証を受けないままにビジネス化する事態が課題となっている状況を考慮し、臨床の枠外でアルツハイマー病の発症リスクを知ることができる場面向けた対策や、検査結果が意味するところを正確に伝える情報提供が必要と考えられる。そこでこれについても、上記の各領域における専門家にそれぞれ意見を求め、本研究との関連を整理した。

4. 研究成果

以上に加え、第45回神経心理学会での発表および雑誌「臨床精神医学」への寄稿も踏まえ、学術論文として成果をまとめている。具体的には、アミロイドPETの結果告知を健常者に対して行うことについて、医療倫理四原則の無危害、善行、自律の原則のそれぞれの観点から検討を加えた。非常に流動的な治療開発状況を受け、研究期間内に刊行までに至らなかったことはタイムキーピングの不正確さを厳に検討すべきであると捉えている。しかし、こうした状況の大きな変化により翻って本研究の前提である医学的対処可能性の定義、もしくはそもそも定義づけに関する国内における議論の発展がさらに必要とされる点に警鐘を鳴らしたことは大きな意義があったと考える。

今後、さまざまなバイオマーカーが開発され臨床で使用されることに鑑みると、発症「リスク」について、当事者と医療者との間の丁寧なコミュニケーションがますます不可欠となる。確率という、得体の知れない不確かな医療選択が生活者に与えるネガティブな心理的影響を可能な限り低減することは重要な課題となる。こうした大きな流れの中、本研究が当事者(people with lived experience)の声に耳を傾ける議論に道筋をつけたことは、たしかな意義であったと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 和氣 大成	4. 巻 52(9)
2. 論文標題 疾患修飾薬と超早期告知の課題	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 1061-1068
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 Tanahashi I, Shiganami T, Iwayama T, Wake T, Kobayashi S, Yoshimasu H	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between psychotropic prescriptions and the total amount of psychotropics ingested during an intentional overdose: A single-center retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep	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） 10.1002/npr2.12242	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 和氣大成
2. 発表標題 医学的対処可能性のない疾患の発症リスクを安全で効果的に情報開示する最善の手続きの開発
3. 学会等名 第45回日本神経心理学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	Julian SAVULESCU (Julian SAVULESCU)	University of Oxford・Uehiro Centre for Practical Ethics・Professor	

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			
英国	University of Oxford			