

がんゲノム医療における 遺伝カウンセリングの重要性

服部 浩佳[†]第72回国立病院総合医学会
(2018年11月10日 於 神戸)

IRYO Vol. 74 No. 3 (110–113) 2020

要旨

がんゲノム医療は患者にとって希望の光であるが、目的とするがん治療に到達できる保証はなく、予期せぬ生殖細胞系列変異に遭遇する可能性もあり、現状では不確実な要素が多い医療である。遺伝カウンセリングは、疾患に対する遺伝学的な関与について、患者がその医学的、心理的、および家族への影響を理解し、適応していくこと（行動変容）を支援するプロセスであり、通常医療と異なり非指示性が特徴である。たとえばパネル検査で遺伝性腫瘍の原因遺伝子変異が同定されても発症は抑制できないために、患者自身が置かれた状況に適応する必要がある。がん遺伝子パネル検査の説明の際には、あくまで新たな治療法を探索することが第一義であることを念頭に、二次的所見として、遺伝性腫瘍の原因遺伝子がみつかる可能性、生殖細胞系列変異の特徴として将来の疾患発症の予測（予見性）、家族への影響（共有性）、一生変化しない（不変性）ということも伝える必要がある。遺伝性腫瘍の確定診断となった場合は、患者および血縁者のがんについての予防に繋げられる情報を得た、といったポジティブな面に目を向けていくことも必要である。

キーワード がん遺伝子パネル検査、二次的所見、生殖細胞系列変異

がんゲノム医療に なぜ遺伝カウンセリングが必要か

遺伝カウンセリングの定義は米国遺伝カウンセラー学会¹⁾のものが広く受け入れられており、疾患に対する遺伝学的な関与について、当事者がその医学的、心理的、および家族への影響を理解し、それに適応していくことを支援するプロセスで以下の3つを含むとされている。①疾患の発生や再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、②遺伝、検査、マネジメント、予防、情報リソースや研究についての情報提供、③説明を受けたうえでの選択とリスクや病態への適応を促すためのカウンセリングである。このように現在の医療・医学では解

決できない問題に対して、患者の適応を支援するのが遺伝カウンセリングである。がん遺伝子パネル検査では、治療標的がみつき薬剤投与に至れば従来の医療の流れと同じであるが、実際には治療標的がみつからないだけでなく、求めているものとは異なる答え（二次的所見）が返ってくるなど、患者側の適応を要する部分が存在する²⁾。これががんゲノム医療において遺伝カウンセリングが担う部分であり、通常の医療と混在している。なお遺伝カウンセリングの対象者は、本来であれば「患者」ではなく「クライアント」と表記すべきであるが、本稿ではがんを発症している患者を対象としているため「患者」と統一して記載したことをお詫し願いたい。

国立病院機構名古屋医療センター 遺伝診療科 [†]医師

著者連絡先：服部浩佳 国立病院機構名古屋医療センター 遺伝診療科 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

e-mail: hiroyoshi.hattori@nnh.go.jp

(2019年3月22日受付、2020年1月10日受理)

The Importance of Genetic Counseling in Cancer Personalized Medicine

Hiroyoshi Hattori, Department of Clinical Genetics, NHO Nagoya Medical Center

(Received Mar. 22, 2019, Accepted Jan. 10, 2020)

Key Words : multi-gene panel testing, secondary findings, germline mutation

遺伝カウンセリングの観点からみた がん遺伝子パネル検査の特徴

がん遺伝子パネル検査は遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングを変化させた。従来の（伝統的な）遺伝カウンセリングは最初に遺伝や遺伝性疾患の悩みや不安をもつ、あるいは遺伝性疾患の疑いをもった患者が来談し、遺伝カウンセリングを受けた後に、遺伝性腫瘍か否かを診断する遺伝学的検査を受ける。患者が検査を受ける前に検査結果が陽性と陰性の両方の場合を想定し、どう対応するかまで考えておくよう支援することが遺伝カウンセリングの役割である。つまり理想的な遺伝カウンセリングでは患者は検査を受ける時点で（結果にかかわらず）既に課題に適応できているが、がん遺伝子パネル検査では治療法の有無と遺伝性腫瘍の診断が同時進行であり、遺伝カウンセリングは後付けである。がん遺伝子パネル検査では、本来の目的である治療標的がみつかり薬剤投与を受けられる確率は10-20%であること³⁾、二次的所見として遺伝性腫瘍の生殖細胞の遺伝子変異（あるいはその疑い）が、およそ5%程度の割合で見いだされる可能性があることを念頭に置いて、患者に説明する必要がある。

生殖細胞系列遺伝子変異の特徴

生殖細胞系列変異は、生涯不変であるという不変性、高確率で疾患の発症を予測できる予見性、同一変異を血縁者間で共有する共有性（第1度近親者、親子、同胞間はゲノムの50%を共有する）を持つ。従来型の遺伝カウンセリングは、患者は既に解決不可能な自らの問題を認識しているが、がん遺伝子パネル検査の場合、患者はまだ遺伝学的問題には直面しておらず認識のしようがない。したがって検査前説明では遺伝性腫瘍の診断に繋がる可能性があることを説明し、遺伝学的問題を受容するきっかけを作っておく必要がある。

遺伝子パネル検査前説明文書

既に病気を発症している患者に対する遺伝学的検査説明は主治医が行うということは、2011年の日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」で明記されている。しかし、遺伝医療の専門家でない各診療科主治医が、生殖細胞系列

変異の特殊性などを患者にわかりやすく説明するのは時間的にも難しい。そこで、われわれは遺伝子パネル検査の検査前説明文書を作成した。これはAMED堀部班研究⁴⁾で造血管腫瘍の遺伝子パネル検査を用いた臨床試験の中で使用された。この臨床研究は、遺伝カウンセリングの重要性を踏まえてクリニカルシーケンスがデザインされており、説明パンフレットは同意説明文書の補助資料として使用し、生殖細胞系列・二次的所見についてコンパクトにまとめられている（図1）。

コンパニオン診断としての 遺伝性腫瘍の遺伝学的検査

遺伝子BRCA1/2の遺伝学的検査の主目的は再発乳がん患者におけるPARP阻害剤（オラパリブ）の適応確認であるが、生殖細胞系列を解析するため、病的変異が検出されれば同時に遺伝性乳がん卵巣がん（Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC）と診断が確定する。薬の選択肢が増える一方で、遺伝性腫瘍の診断が確定し、自分自身と家族（血縁者）におけるHBOC関連がんの問題、家族に対する告知における社会心理的問題が生じる。名古屋医療センター（当院）では、このBRCA遺伝学的検査導入にあたり、遺伝性腫瘍が判明しても患者の利益になる体制作りを目標に、院内の検査手順を整備してきた（図2）。具体的には、①HBOCの遺伝学的検査に準じたIC（インフォームドコンセント）文書の作成で、遺伝カウンセリングの要素を取り入れた内容となっている。本検査が出検されれば全例を検査部で把握できるシステムとし、陽性とVariant of unknown significance (VUS) (病的意義不明の変異) の場合は主治医からの結果開示の後、必ず遺伝診療科において遺伝カウンセリングを行うことにしている。

がんゲノム医療遂行における多職種連携と がんゲノム医療相談外来

2次的所見をとまなう網羅的ながん遺伝子パネル検査は想定されていなかった2011年の日本医学会のガイドラインでは主治医の役割が強調されている。しかし患者にがんゲノム医療の特徴をわかりやすく説明するには、主治医や遺伝カウンセラーのみならず、多職種の連携が重要であることはいうまでもな

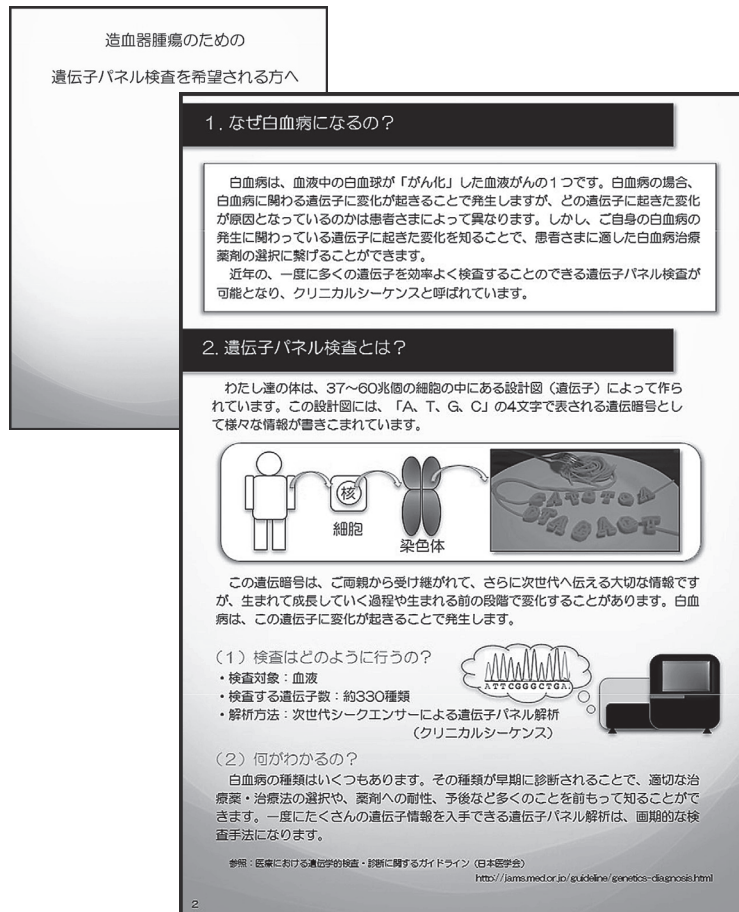


図1 遺伝子パネル検査の検査前説明文書

各診療科医師（臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーではない）が説明する前提で作成した（一部を掲載）。

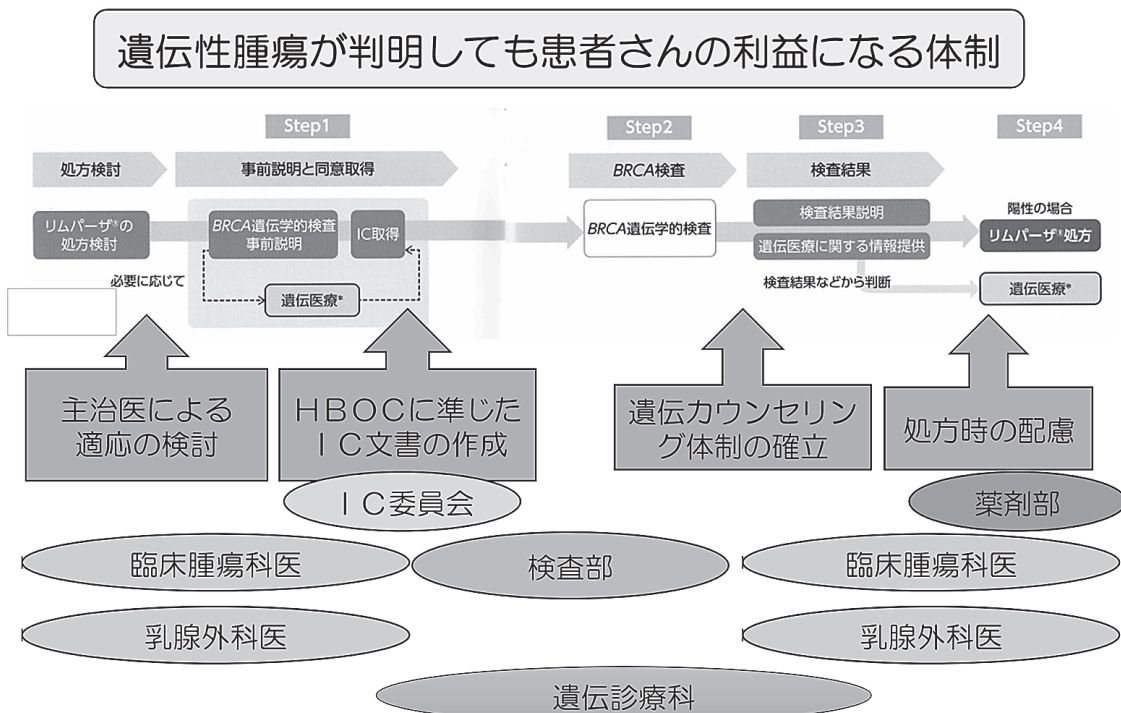


図2 当院におけるBRCA遺伝学的検査体制確立の取り組み

い。患者を、誰がどのようにサポートするかという点を多職種間で取り決め共有する必要がある。第1回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議では、患者への検査の説明の観点から関与する職種を挙げている。そこでは、①診療科担当医（主治医）、②がんゲノム医療コーディネーター（がんのゲノム医療従事者研修事業を受けて修了証を得た者）、③認定遺伝カウンセラー、④臨床遺伝専門医、の合計4つが挙げられている。この中で重要なのは、がんゲノム医療コーディネーターであろう。パネル検査の事前説明、治療標的となり得る遺伝子変異がみつかった患者を治験や臨床試験へ繋ぐ、生殖細胞系列変異が見いだされた患者を遺伝カウンセラーに繋ぐというように、患者と直接かかわり、重要事項の起点となりうる。

キーパーソンが決まれば、患者をサポートしていく場も必要となろう。当院ではNCCオンコパネル（遺伝子診断パネル）の開始に合わせて「がんゲノム医療相談外来」を立ち上げた。がん薬物療法の専門家である腫瘍内科医師が担当し、必要に応じて、遺伝性・家族性腫瘍の専門家である遺伝診療科医師、遺伝カウンセラーがサポートする。担うべき役割は、患者のがん標準療法にいかにかましくがんゲノム医療を組み込み、治験や臨床試験にいかにか繋げるかである。

結 論

がんゲノム医療の遺伝カウンセリングでは、あくまで新たな治療法を探索することが第一義であることを念頭に、二次的所見として、遺伝性腫瘍の原因

遺伝子がみつかるかもしれない（予見性）、家族にも影響する（共有性）、それらは一生変化しない（不変性）ということを伝える必要がある。遺伝性腫瘍の確定診断となった場合は、患者自身ががん検診受診を積極的に進める機会を得た、あるいは血縁者のがん予防に繋げられる情報を得た、といったポジティブな面に目を向けていくことが重要であると考えている。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Resta R, Biesecker BB, Bennett RL et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006 ; **15** : 77-83.
- 2) ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 -がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について- 【初版】より AMED「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：京都大学 小杉真司）。2019.
- 3) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* 2019 ; **110** : 1480-90.
- 4) AMED堀部班平成30年度臨床ゲノム情報統合データベース整備事業「クリニカルシーケンスの実行可能性に関する研究」研究代表者 名古屋医療センター 堀部敬三。2019.