

がん遺伝子パネル検査の心理社会的影響と 関連する患者の期待と医師の態度に関する研究

国立がん研究センター
社会と健康研究センター 室長 藤森 麻衣子

(共同研究者)

国立がん研究センター 中央病院 支持療法開発部門長 内富 庸介
国立がん研究センター 中央病院 先端医療科 小山 隆文

はじめに

2019年5月29日、我が国でも次世代シーケンサーを用いた、がん遺伝子パネル検査が保険償還された。「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」と「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」の2つが保険適用されたがん遺伝子パネル検査だが、いずれも施行は患者1人につき生涯1回で、標準的治療がない固形がん患者または局所進行や転移が認められ標準的治療が終了となった固形がん患者が対象となる。検査実施料は8,000点、検査判断・説明料は4万8,000点、合計の医療費は5万6,000点（56万円）と高額なものであるが、プレジジョンメディシン（精密医療）、すなわち、患者の個人レベルで最適な治療方法を分析・選択し、治療を行うことを実現できる可能性がある。その一方で、Actionable な遺伝子変異が必ずしもみつかるわけではないこと、そして、検査結果から治療につながる可能性が全体の1-2割程度と言われている（Sunami et al., 2019）ことから、その恩恵に預かれる集団はまだ多いとは言えず、大きな注目・期待に見合わず、患者に落胆や心理的苦痛が生じうる可能性も懸念されている。

我が国においてはがん遺伝子パネル検査の心理的影響に関する報告は見られないが、海外の先行研究では、スペインにおける乳がんの家族性腫瘍に関する遺伝子検査を受ける方を対象とした調査とアメリカにおける乳がん、子宮頸がんの家族性腫瘍に関する遺伝子パネル検査を受ける方を対象とした調査の結果が報告されている。スペインの調査では30施設、187名のがん遺伝子パネル検査を受けたがん患者を対象に、検査前の遺伝カウンセリング後にベースライン調査、結果開示後1週間、3か月、12か月後にフォローアップ調査を実施し、検査結果に関する意向、がんに対する不安、心理的苦痛、不確実感を評価した結果、変異が明らかな場合、患者の心理的苦痛、不確実感への影響は見出されなかったが、変異が中程度である場合には、検査結果開示1年後に患者の心理的苦痛が高いことが指摘されている（Esteban et al., 2018）。また、アメリカの調査では乳がん、子宮がんの遺伝子検査を受けた232名を対象にがん遺伝子パネル検査の心理的なインパクト、理解、遺伝情報の利用状況を調査し、乳がん、子宮がんの家族歴を有する未がんの方は心理的インパクトが大きいこと、

関連要因として若年、教育歴の低さ、遺伝に関する知識の乏しさが示唆された (Lumish et al., 2017)。いずれも家族性腫瘍に関するがん遺伝子パネル検査を受けるものが対象であり、本研究対象である、がん遺伝子パネル検査を受けることが可能な標準治療終了後の患者を対象とした研究はこれまで報告されていない。また、その結果により一部の患者の心理面に負の影響を及ぼす可能性が言及されているが、その有症率や臨床経過、関連要因は明らかではない。さらに、家族等同伴者への心理的影響も、患者同様に想定されるが、これもまた、これまで検討されていない。

我が国のがん遺伝子パネル検査の実施は、令和3年11月18日現在全国12施設のがんゲノム医療中核拠点病院、全国33施設のがんゲノム拠点病院および181施設のがんゲノム医療連携病院に限定されており、がんゲノム医療の均てん化がなされているとは言えない。検査の結果、臨床試験（治験を含む）等治療法が治療法の候補になったとしても実施施設はさらに限られていることから患者の治療へのアクセス上の制限がある。患者のソーシャルサポートの有無によって、治療選択に差が生じている懸念もある。Townesley & Selby (2005)によれば、高齢がん患者の臨床試験への参加を妨げる要因について文献をレビューした結果、併存疾患の制限、身体機能に加え、ソーシャルサポートの欠如や登録のための時間やリソースの必要性が指摘されている。

以上から、がん遺伝子パネル検査施行における、不安・懸念などの心情の揺らぎ、ソーシャルサポートの実態を調査することは、がん患者の現状把握と今後の新たな支援・指針を得るために重要と考える。そこで本研究の目的は、以下の2点である。

1. がん遺伝子パネル検査、およびその結果が患者、同伴者の心理的苦痛、およびQOLに及ぼす影響を検討する。
2. 患者背景、医師の検査の説明、検査結果等、がん遺伝子パネル検査を受けた患者、同伴者の心理的苦痛、QOLに関連する要因を検討する。

方 法

【対象】 国立がん研究センター中央病院でがん遺伝子パネル検査を予定しているもの。インフォームド・コンセントが得られるもの。

【研究のデザイン】 前向きコホート研究

【研究対象者数】 患者300例（がん遺伝子パネル検査を受ける患者400例/年、参加率75%と推定）

【評価項目】 主要評価項目：患者の検査前 (T0)、結果開示直後 (T1)、3 (T2)、6ヶ月後 (T3) のうつ病の有病率 (PHQ-9が10点以上) を評価する。

副次評価項目：SCID; GAD-7; EORTC QLQ-C30; ESAS-r-J; 検査結果開示時の医師のコミュニケーションの質：米国において実施されている健康情報に関する調査HINTS：医療者のコミュニケーションの質評価11項目 (Nelson et al., 2010)；理解：がん遺伝子パ

ネル検査に関するパンフレットに記載されている内容から作成した10項目について自己記入式質問票を用いて評価する。医学的背景：検査結果、確定診断からの期間、がんの部位、病期、治療歴、身体活動度。社会学的背景（聴取）：年齢、性別、家族構成、教育年数、婚姻状況、雇用状況、ソーシャルサポートをカルテから抽出する。

【評価方法】 遺伝子パネル検査コーディネーターが面談した患者に対して、研究調査者が十分な説明の上書面による同意が得られた対象者に対して、質問票への回答を求める。また、検査の結果開示後、3か月後、6か月後に同様の質問票への回答を求める。

【統計解析方法】 記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値、95%信頼区間、閾値以上/以下の割合）を算出し、各変数の関連を相関分析、カイ二乗検定、t検定、ANOVA、Kruskal-Wallis検定により検討する。検査結果、コミュニケーションの質、検査結果の知識、理解が各時点でのうつ病の有病率に及ぼす影響を回帰分析により検討する。有意水準は両側5%とする。

結 果

2020年5月に症例登録を開始し、2021年9月30日に症例登録を完了した。

現在、フォローアップ調査を継続するとともに、データのクリーニングを開始している。

調査フローを図1に示す。

次に、調査参加者の診療科を図2に示す。

図1 調査フロー

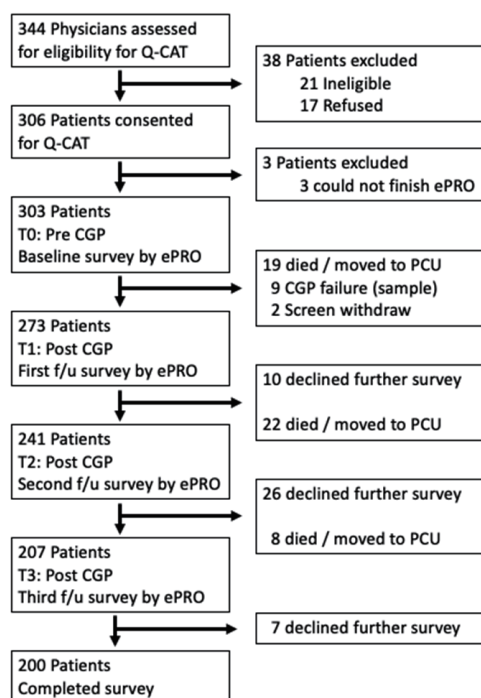
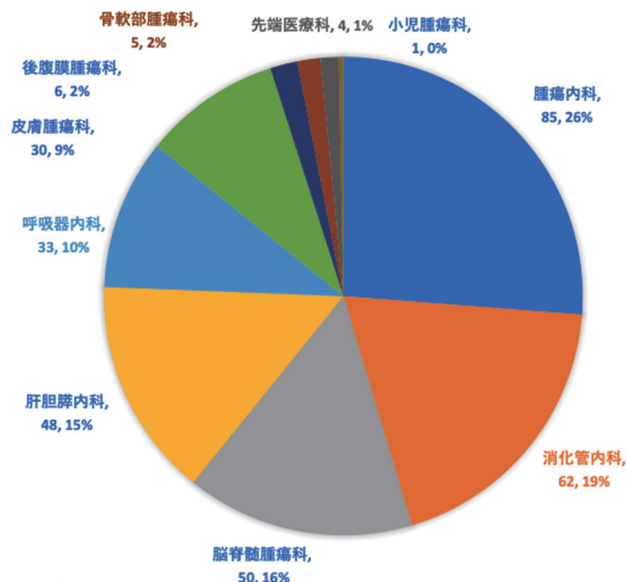


図2 参加者の診療科



がん遺伝子パネル検査前（T0）、結果開示直後（T1）調査参加者のうち適格基準を満たさない患者を除外した本研究対象者の中で、主要評価項目であるPHQ-9のカットオフポイントを超えた（10点以上）のは、T0では47例（10.6%）、T1では65例（23.8%）であった。

T2、T3、および他の評価項目に関しては、現在、データ整理を進めている。

考 察

本研究では、がん遺伝子パネル検査、およびその結果開示が患者、同伴者の心理的苦痛、およびQOLに及ぼす影響、および患者背景、医師の検査の説明、検査結果等、がん遺伝子パネル検査を受けた患者、同伴者の心理的苦痛、QOLに関連する要因を検討することを目的として、がん遺伝子パネル検査を受ける患者を対象に調査を実施した。

調査開始予定時期にコロナ禍となり、2020年5月に症例登録を開始し、2021年9月30日に症例登録を完了した。当初、1年間の症例登録機関を設定したが、診療状況の制限から開始が遅れた。しかし症例登録期間を延長することで当初の予定を完遂した。

主要評価であるがん遺伝子パネル検査説明時、検査結果開示後のうつ病の有病率は、それぞれ10.6%、23.8%と非常に高い割合であることが示唆された。これまでの報告では、日本の診療報酬情報を用いた分析により、がん患者のうつ病の有病率は6.3%であること、がんを有さないものよりも有病率が高いことが報告されている（Akechi et al., 2021）。本研究は質問紙を用いた患者評価であることから、先行研究と比較して有病率が高くなっている可能性はあるが、検査説明時よりも検査結果開示後に有病率が高くなっていることを鑑みるとがん遺伝子パネル検査の影響は少なからずあると考えられる。

今後、さらに長期的なフォローアップを評価するとともに、不安、QOLについての検討を進め、関連する要因を明らかにする必要がある。そして、患者の抑うつ・不安、QOLの維持改善を目指した支援法を開発し、その有効性を検討する必要がある。

本研究は、1施設での観察研究であり、本研究結果を一般化するためには、多施設での観察研究が必要である。

要 約

2019年5月29日、我が国でも次世代シーケンサーを用いた、がん遺伝子パネル検査が保険償還された。いずれも施行は患者1人につき生涯1回で、標準的治療がない固形がん患者または局所進行や転移が認められ標準的治療が終了となった固形がん患者が対象となる。検査実施料は8,000点、検査判断・説明料は4万8,000点、合計の医療費は5万6,000点（56万円）と高額なものであるが、プレシジョンメディシンを実現できる可能性がある。その一方で、検査結果から治療につながる可能性が全体の1-2割程度と言われている（Sunami et al., 2019）ことから、その恩恵に預かれる集団はまだ多いとは言えず、大きな注目・期待に

見合わず、患者に落胆や心理的苦痛が生じうる可能性も懸念されている。しかしその実態は明らかではない。

また、我が国のがん遺伝子パネル検査の実施可能な施設は限られており、がんゲノム医療の均てん化がなされているとは言えず、患者の治療へのアクセス上の制限がある。患者のソーシャルサポートの有無によって、治療選択に差が生じている懸念もある。

以上から、がん遺伝子パネル検査施行における、不安・懸念などの心情の揺らぎ、ソーシャルサポートの実態を調査し、がん患者の現状把握と今後の新たな支援・指針を得るために、がん遺伝子パネル検査、およびその結果開示が患者、同伴者の心理的苦痛、およびQOLに及ぼす影響、および患者背景、医師の検査の説明、検査結果等、がん遺伝子パネル検査を受けた患者、同伴者の心理的苦痛、QOLに関連する要因を検討することを目的とする。

対象は、国立がん研究センター中央病院で遺伝子パネル検査を予定しているもの300名とその同伴者である。がん遺伝子パネル検査前(T0)、結果開示後(T1)、3か月後(T2)、6か月後(T3)に抑うつ(PHQ-9)、不安(GAD-7)、QOL(EORTC-QLQ-C-30)、コミュニケーションの質、理解度について患者評価を求め、T0で社会的医学的背景、ソーシャルサポート、T1で検査結果をカルテから得た。

2020年5月から2021年9月までに300例以上の患者が本研究に登録された。現在、フォローアップ調査を継続している。参加者が通院している診療科は、腫瘍内科、消化管内科、脳脊椎腫瘍科、肝胆膵内科、呼吸器内科、その他であった。T0、T1において、主要評価であるPHQ-9のカットオフポイント(10点)を超えるうつ病の状態にある患者は、それぞれ47例(10.6%)、65例(23.8%)であった。

本研究の結果から、遺伝子パネル検査説明時、検査結果開示後のうつ病の有病率は、それぞれ10.6%、23.8%と非常に高い割合であることが示唆された。今後、さらに長期的なフォローアップを評価するとともに、不安、QOLについての検討を進め、関連する要因を明らかにする。

文 献

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993; 85 (5) : 365-76.
2. Esteban I, Vilaró M, Adrover E, et al. Psychological impact of multigene cancer panel testing in patients with a clinical suspicion of hereditary cancer across Spain. Psychooncology. 2018;27 (6) :1530-1537.
3. 高橋三郎監修、北村俊則、岡野禎治 訳：精神科診断面接マニュアル使用の手引き・テスト用紙〔第2版〕日本評論社、2010年6月
4. 岩佐一、権藤恭之、増井幸恵、他、日本語版「ソーシャル・サポート尺度」の信頼性並びに妥当

- 性—中高年者を対象とした検討—厚生の指標. 2007 ; 54 (6) : 26-33.
5. Lumish HS, Steinfeld H, Koval C, et al. Impact of Panel Gene Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer on Patients. *J Genet Couns.* 2017;26 (5) :1116-1129.
 6. Mehnert A, Brähler E, Faller H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol.* 2014;32 (31) :3540-6.
 7. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11 (2) :121-8
 8. 下妻晃二郎、江口成美：がん患者用QOL尺度の開発と臨床応用（I）. 日医総研ワーキングペーパー No. 56 2001年11月
 9. Smith SG, Wolf MS, von Wagner C. Socioeconomic status, statistical confidence, and patient-provider communication: an analysis of the Health Information National Trends Survey (HINTS 2007) . *J Health Commun.* 2010;15 Suppl 3:169-85.
 10. 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 Apr;110 (4) :1480-1490
 12. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol.* 2005 May 1;23 (13) :3112-24.
 13. Yokomichi N, Morita T, Nitto A, et al. Validation of the Japanese Version of the Edmonton Symptom Assessment System-Revised. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50 (5) :718-23.
 14. Akechi T, Mishiro I, Fujimoto S, Murase K. Risk of major depressive disorder in Japanese cancer patients: A matched cohort study using employer-based health insurance claims data. *Psychooncology.* 2020 Oct;29 (10) :1686-1694.