

## 腫瘍のプライマリケア遺伝診療の量的・質的評価；日米比較

岩泉 守哉

浜松医科大学 医学部臨床検査医学／附属病院遺伝子診療部 助教  
(助成時：浜松医科大学 医学部内科学第一／附属病院遺伝子診療部 助教)

私はベースが消化器内科医で、現在、がん患者の薬物療法と遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングと遺伝子関連検査を主に担当しております。

もともと、この研究は2年前に助成いただいたのですが、なぜ遺伝性腫瘍を疑うような患者さんやご家族を拾い上げるべきときに拾い上がらないのかというのが最も素直な疑問でした。健康管理の方法は、遺伝性腫瘍の家系とそうでない家系ではだいぶ違ってきますので、拾い上げは非常に重要ではないかと思っておりました。しかしながら、なかなか拾い上がらないのはどういったところだろうか。たまたま家庭医の先生とそういう話を立ち話したときに、家庭医の先生の気持ちを聞いた中で、「これを研究にしていきたいな」ということでこの研究に至りました。

この研究は、アメリカミシガン大学の家庭医療学講座…そこはチェアの先生が遺伝性難聴のプライマリ・ケア遺伝診療をやっているところで、そこの先生が私どもの共同研究の静岡家庭医養成プログラムに指導医として年に数回指導と研究の指導に来ていただいていることと、もう一つはミシガン大学のCancer Genetics Clinic (がん遺伝診療部) と私が2009年から交流があったという関係もあって、日米の遺伝診療部と家庭医療の共同研究の一部をお話させていただきます。

### 【ポスター1】

背景です。

先ほど言った疑問が実は背景だったのですが、この2年間でがんゲノム医療は非常に変わってきております。がんゲノム医療というのは、今、体細胞変異のNGS検査(パネル検査)で標的治療の治療薬を選ぶという医療が厚労省中心に進められているのがご存じだと思います。そういったがんゲノム医療の実施の中で遺伝性のGermline

mutation(生殖細胞突然変異)が見つかることがあります。そういった遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能であることが要件の一つになっております。

### ポスター1

#### 背景

がんゲノム医療の実施には「遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である」ことが要件のひとつであり、当該施設は遺伝医療専門職による遺伝カウンセリングなどが実施可能な体制にあると思われる。

一方「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」でも想定されているように、がん遺伝子パネル検査本来の検査目的の説明とのバランスに配慮しておこなう二次的所見に関する事前の説明は、がん薬物療法の専門家などの担当医が中心に行われている。

しかしながらこのような日常診療の場で、本来の目的ではないにせよ、遺伝についてどのように説明し始めたらよいかは定まっていない。

また、初期診療において遺伝性腫瘍が疑われる患者が目前にいる場合、家族歴の聴取をどこまで踏み込んで聴取するべきか、家系内の遺伝学的なリスク評価を行うことに対する患者や家族への影響にはどのようなものがあるのか、遺伝カウンセリングにつなげる意義はどのようなものがあるのか、についての認識度は明らかではない。

われわれの施設は、遺伝医療専門職による遺伝カウンセリングが実施可能な体制になっているのですが、遺伝カウンセリングがなかなかそれは浸透していないという状態です。

一方、『ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言』でも想定されているように、がん遺伝子パネル検査本来の目的…これは体細胞異変が見つかったときそれを標的にする治療薬を見つけるのが目的なのですが、その説明とバランスを配慮して行う二次的所見…これは遺伝性腫瘍の原因遺伝子が見つかるということでありますが、その事前の説明、検査を受ける前の説明をどのようにするかということに関しては、実はがん薬物療法の専門家などの外来の診療医が中心に行われています。で、「遺伝医療に関してどのように説明したらいいかわからない」と言われることが多いのです。

*BRCA1*、*2*の生殖細胞変異に対して、オラパリブが保険適用になりました。そのときの事前説明として、「*BRCA*の*1*、*2*の遺伝子変異があるとオラパリブは効きますよ」ということは、治療したい医者は積極的に言うわけであります。その一方で、「あなたは遺伝性乳がん・卵巣がんですよ」と言いにくい外科医、乳腺外科の先生が非常に多くいらっしゃいまして、その説明をしてくれということで、私が外来に来て紹介を受けるというのが実態であります。

ということで、日常診療でどのように説明したらいいかわからない、あるいは定まっているというものが事実であります。また、プライマリ・ケア領域の初期診療において、遺伝性腫瘍が疑われる患者が目の前にいる場合に、家族歴をどこまで踏み込んで聴取すべきか、家系内の遺伝学的なリスク評価を行うことに対する家族や患者への影響にはどのようなものがあるか、遺伝カウンセリングにつなげる意義はどのようなものがあるかについての認識度は、明らかになっておりません。

## 【ポスター2】

そこで今回、われわれは、プライマリ・ケアと遺伝診療部門の連携について、遺伝カウンセラーからの視点でインタビューをして日米比較をしました。

方法は、ミシガン大学Cancer Genetics Clinicに所属する遺伝カウンセラー4名と、日本国内の遺伝カウンセラー5名…これはどちらも Board Certified Genetic Counselor（認定遺伝カウンセラー）ですけども、4名と5名を対象にしました。

インタビューガイドを作成しました。バックグラウンドのインタビューの他に、これから示す6つについてのインタビューガイドを作成して、半構造的インタビューを行いました。

テープ起こしを実施して、出会った話について比較をすることを行いました。

### ポスター 2

<p><b>目 的</b></p> <p>プライマリ・ケアと遺伝子診療部門の連携について遺伝カウンセラーへのインタビューにより日米比較する</p>
<p><b>方 法</b></p> <p>ミシガン大学に所属する遺伝カウンセラー 4名 日本国内の遺伝カウンセラー 5名</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. インタビューガイドを作成。</li> <li>2. インタビューガイドに従って半構造的インタビューにインタビューを実施。</li> <li>3. テープ起こしを実施。</li> <li>4. 質問項目ごとにインタビューの中で出た話について比較。</li> </ol>

【ポスター3】

その結果ですけれども、アメリカの遺伝カウンセラー、日本の遺伝カウンセラーで番号がついておりませんが、どのように遺伝カウンセリングの部門に紹介されるかというパターンです。

これは保険制度の違いもあって州によってだいぶ違うのですが、ミシガン州では腫瘍関連診療科からの紹介は非常に多いのですが、実はそれよりもプライマリ・ケア医からの紹介が多いということがインタビューで分かりました。

それに対して日本ではどうかといいますと、自費診療という枠組みが遺伝カウンセリングでありますので、クライアントから直接遺伝子診療部へ電話をいただくことがほとんどです。自分もやっていてそれを感じます。紹介いただく場合はどういう場合かという、例えば乳腺外科の先生でも遺伝に興味ある、大腸外科の先生でも臨床報告に興味あるという一部の方に限っては相談いただけることが分かりました。

【ポスター4】

では、プライマリ・ケア・フィジシャンにフォーカスを当てると、ミシガンではおおむね適切に評価されている。家系図、ファミリーヒストリーを書いてちゃんと紹介してくれている。患者のご希望が強いときには適切な評価なく紹介されることもありますけれども、おおむね適切に紹介されている。

それに対して日本ではどうかという、どの遺伝カウンセラーもプライマリ・ケアからの紹介は「ほとんどありません」「聞いたことありません」というのが実態でした。これが最もインパクトのある結果でした。

ここから先は似たようなところがあります。

ポスター 3

### REFERRAL PATTERNS

GC01	GC02	GC03	GC04
-referrals from oncologists or PCPs	-about half of patients have cancer or polyps history; about half worried about cancer risk because of family history -referrals from gastroenterology, medical and surgical oncology, PCPs, dermatology	-mostly from PCPs or treating physician (e.g., oncologists when patient has cancer) -maybe 10% self-referrals -referrals dependent on individual physician – some are more “forward-thinking” than others	-3 largest referred groups: 1) individuals with newly diagnosed cancers; 2) Individuals with strong family history of cancer; 3) individuals with cancer history -more referrals come from specialists than from PCPs

✓ 腫瘍関連診療科からの紹介、プライマリ・ケア医からの紹介が多い

GC01	GC02	GC03	GC04	GC05
Having a familial history of cancer, cancer occurrence at younger age, multiple cancer occurrence, Although a few clients visit GC clinic by themselves, almost all the case is referred by physician.	People who worry about themselves because have family members with cancer. People sometimes want to directly (not through doctors’ referral) visit GC clinic because their familial member have already taken GC.	Having a familial history of cancer, cancer occurrence at younger age, want to take genetic testing. Want to take PGD.	People having cancer at younger occurrence. Pt who has renal cell carcinoma wanted to genetic testing. A patient with colorectal cancer at younger age want to take MSI testing.	People having cancer at younger occurrence (especially breast cancer or gynecological cancer). Pt who has renal cell carcinoma wanted to genetic testing. A patient with colorectal cancer at younger age want to take MSI testing.

✓ クライアントから直接遺伝子診療部に相談の電話がくる。  
✓ 遺伝性腫瘍を気にしている担当医であれば相談がくる。

ポスター 4

### PCP REFERRALS

GC01	GC02	GC03	GC04
“quite a lot” from PCPs -mostly appropriate	-tend to be for “unaffected” patients (i.e., without cancer history), but mostly appropriate -seem to be initiated by patient rather than PCP	-specialists tend to give more appropriate referrals -from PCPs, referrals are either obviously appropriate or generally not appropriate	-mostly “right on target” -inappropriate referrals tend to be when patient has insisted on being referred -mostly for BRCA screening or treatment options

✓ 概ね適切に紹介されるが、患者のご希望が強いときは適切な評価なく紹介されることもある

GC01	GC02	GC03	GC04	GC5
None	None	None	Only Once	None

✓ プライマリ・ケア医からの紹介経験はほとんどなし。

【ポスター5】

何で遺伝学的検査を、遺伝カウンセラーに受けようと思いましたがという質問に関しては、ミシガンのほうでは、自分のこともそうですけど、大体、家系員…特に子どもです。自分はいいけど子どもの今後のリスク評価につなげたい、発端者自身に合った治療やサーベイランスの参考にしたいということでした。

日本でも同じです。あとは、自費診療の枠組みがあるので、金銭的に余裕があるから受けたいということもありました。

【ポスター6】

逆に「遺伝子検査をしたくないです」という方もいますが、遺伝学的検査をしたくない理由としては、費用が気になる、と。この費用の程度というのは、実は日米で認識が違うのではないかなとは思っているのですが、いずれにせよ気になる。あと、結果に対する不安があるので聞きたくない。また、子どもがいないからいいだろうと、そういった方もいらっしゃいました。

【ポスター7】

あとは、文化的な違いはどうか。人種です。

ミシガンのアナーバーは80%がコケイシアン、あと

ポスター 5

PATIENTS WHO CHOOSE TO GET GENETIC TESTING				
<b>GC01</b> -personal/family history indicates risk -want to check risk for family members (e.g., kids) -oncologist has encouraged them to check eligibility for clinical trials -to guide management of current/future health conditions -to explain past CA history	<b>GC02</b> -concern for family members' risk and want to give them as much information as possible -concern for one's own risk and want to be "proactive" -already have cancer history, and testing can help them understand why, understand future risk	<b>GC03</b> -majority of patients choose to get testing after counseling	<b>GC04</b> -use it to make decisions about current cancer treatment or future screenings -concerned about risk for children and other family members	
● <b>✓ 家系員のリスク評価につなげたい、発端者自身の治療やサーベイランスの参考にしたい</b>				
<b>GC01</b> Occurrence at younger age. Client have a kids. Want to participate a clinical trial.	<b>GC02</b> having familial history of cancer. To participate clinical trial (PARP inhibitor for BRCA mutated Breast cancer etc., have afford to take genetic testing. Recommend by familial member.	<b>GC03</b> Want to get information associated with therapeutic option for the familial tumor syndrome. Want to know the cause of family history of cancer, want to know if clients' kids have a mutation or not, when recommended by physician.	<b>GC04</b> when client with ovarian and breast cancer has daughter, when client have any cancer and want to know genetic risk for their kids, good relationship with their sibling, want to join clinical trial	<b>GCS</b> afford to take genetic testing, family member want client to take genetic testing, want to make use of information by the result of genetic testing.
● <b>✓ 家系員のリスク評価につなげたい、発端者自身の治療やサーベイランスの参考にしたい</b> ● <b>✓ 金銭面に余裕があるので遺伝子検査を受けたい。</b>				

ポスター 6

PATIENTS WHO CHOOSE NOT TO GET GENETIC TESTING				
<b>GC01</b> -testing is too expensive -concern about not being eligible for life insurance or long-term disability care -counselors recommend a different relative get testing instead -elderly and with no living family members	<b>GC02</b> -counselors don't recommend it -anxiety about awareness of higher cancer risk -concern about negative effects on life insurance or health insurance -too expensive and/or insurance won't cover it	<b>GC03</b> -not sure how they'll handle knowing the test results -cost is prohibitive and/or insurance won't cover -prefer not to know	<b>GC04</b> -don't have children -have already been through cancer treatment and don't think testing would be helpful -anxiety, don't want test information -lack of insurance coverage for testing	
● <b>✓ 費用面が気になる、結果に関する不安感、子供がいない・家系員が高齢</b>				
<b>GC01</b> Having no family history, having no kids, clinical course is not so good at this point	<b>GC02</b> another family member does not want to visit GC clinic. having no kids, thought to having low risk with pathogenic mutation.	<b>GC03</b> Thought it cost too high, when thought that symptom of familial tumor syndrome is not so serious, client have no tumor despite another family members have, does not think they should, don't want to know the result of genetic testing	<b>GC04</b> client with breast and ovarian cancer have son (not daughter), have no kids, not so good relation with siblings, when thinking the cost too high, when do not want to talk about genetic/heredity, focusing on chemotherapy etc. at this time,	<b>GCS</b> do not afford it, have no kids, do not want to know genetic issue, will take medical checkup whatever receive any result by genetic testing
● <b>✓ 費用面が気になる、結果に関する不安感、子供がいない・家系員が高齢</b>				

ポスター 7

EFFECTS OF PATIENTS' CULTURAL BACKGROUNDS				
<b>GC01</b> -no one has ever refused for "cultural reasons" -limited experience with diverse population, incl. Asians -no noticeable differences between Caucasian and non-Caucasian populations	<b>GC02</b> -patients have different theories about what causes cancer, regardless of cultural background -no noticeable differences between Asian and Caucasian patients -patients differ on how much direction they want from their doctors	<b>GC03</b> -African American patients tend to be more reluctant to get tested than Caucasian patients for a variety of reasons -younger patients tend to be more willing to get tested than older patients -no-shows can be culturally or economically driven -Asians tend to follow the advice of their doctors and pursue genetic testing when recommended to do so	<b>GC04</b> -no major differences between cultural groups in US -sometimes confusion over what testing means if explaining through interpreter	
● <b>✓ あまり文化的・人種的な背景を気にしたことはない。まれに気になる場合がある</b>				
<b>GC01</b> Have not considered	<b>GC02</b> Have not considered	<b>GC03</b> Have not considered	<b>GC04</b> Have not considered	<b>GCS</b> Have not considered
● <b>✓ 文化的・人種的な背景を気にしたことはない。</b>				

はアフリカン・アメリカンと、アジア人とヒスパニックということで、複数人種が混ざった所ではあるのですが、あまり背景を気にしていない。日本では、モノカルチュラルなバックグラウンドですので、全く気にしていないということが出ました。

### 【ポスター8】

ここもちょっと特徴的だと思うのですが、遺伝カウンセラーがガイドラインをどう利用していますかということですけれども、アメリカではサーベイランス以外に、保険でカバーされるかどうか。実は、遺伝性疾患に対して保険収載されるのではなくて、家系を見て濃厚かどうかで保険収載されます。遺伝学的検査も、です。なので、そこをカンファレンスでよく相談する。日本ではサーベイランス、あるいは治験に入れるかだけだということでありました。

ポスター 8

USE OF GUIDELINES				
GC01	GC02	GC03	GC04	
-don't affect counselor-patient interactions -play a role in management, determining insurance coverage for testing (esp. Medicare)	-insurance companies use them for determining testing coverage -useful for training genetic counselors, useful as a resource -weekly case conferences about whether testing is indicated for certain patients	-ensure appropriate testing for appropriate patients -insurance guidelines haven't caught up to new genetic information, so can be constraining -clinic conferences to discuss cases where counselors feel testing is indicated but it's not covered by insurance	-use guidelines to decide who is eligible for testing, but sometimes counselors' opinion and guideline recommendation (and thus insurance coverage) differ -weekly conferences for cases that don't fit criteria -can call lab for confusing cases (see quote below)	
✓ 遺伝子検査が保険でカバーされるかの確認、カンファレンスで利用				
GC01	GC02	GC03	GC04	GC5
Using NCCN guidelines to check assessment, Dx, surveillance, for pick up,	Use guideline to establish Clinical practice system for pick up, to make criteria for entry, follow up after Dx,	Guideline plays an important role for assessment, information. Very important to perform Evidence based genetic Medicine. Use guideline to establish criteria for entry.	Guideline plays an important role for assessment, information. Very important to perform Evidence based genetic Medicine. Use guideline to establish criteria for entry.	Use guideline to establish Clinical practice system for pick up, to make criteria for entry, follow up after Dx,
✓ 主にサーベイランスのための参考にする。 ✓ 関連の治験に入れるか否かの参考にする。				

### 【ポスター9】

こういったことで、結論からしますと、やはり米国では日本に比べて遺伝カウンセリングに来談する前の段階、すなわち地域のクリニックや家庭医療などプライマリ・ケアの場で遺伝子検査、遺伝学的検査に関する説明を含む遺伝診療が効果的に行われていると推察されます。

少し追加ですが、実は、家庭医の側からのインタビューも行っておりまし

て、それは米国はやっていません。500人のオンラインクエスチョンを行いました。それを質的にも評価しました。そうしたところ、やはり家庭医は知識がないのでどう話したらいいかわからないといったところが主な答えでありました。

ポスター 9

結 論
米国では日本に比べ、遺伝カウンセリングに来談する前の段階、すなわち地域のクリニックや家庭医療などプライマリ・ケアの場で遺伝子検査に関する説明を含む遺伝診療が効果的に行われていると推察される。

## 質疑応答

**座長：** ありがとうございます。貴重なご報告だと思います。一点だけ最初に確認ですが、日本の場合にはやはりもっとプライマリ・ケアとの連携を強化すべきだというのが先生のおっしゃりたいことの一つと考えてよろしいですか。

**岩泉：** はい。一つは卒前の教育で遺伝学、臨床遺伝学の幅がちょっと少ないということと、遺伝医療をやっている人たちはその人たちの枠組みで、「私たちはこういうことをやっているからいいよね」ということで完結して、クローズになっていて、家庭医とジョイントするコミュニケーションが取れていない、ということを感じて…。

**座長：** 問題意識ですね。

**岩泉：** はい。

**会場：** 非常に面白いお話であり、身につまされるお話で、ありがとうございます。質問が2つありまして、1点目は簡単な質問ですが、プライマリ・ケア医からの紹介ってほとんど聞いたことないのですけれども、1件だけあったのがどんな方だったのかな、と。

**岩泉：** 1件は、その家庭医の方が、20代で胃がん…遺伝性びまん性胃がんだったのですが、あまりにも胃がんの方が多くて、何らかの遺伝の可能性はないかということで、遺伝子診療部に電話したといった経緯でした。本当に濃厚でインパクトが強すぎたといったところでした。家庭医の先生も知識が全くないので、やはり変だと思ったのがきっかけだそうです。

**会場：** ありがとうございます。あとは、僕はオンコロジストなのですが、オンコロジスト自身の遺伝の勉強も、「半分しょうがなく」と言ったら申し訳ないのですが、やっている段階です。なかなかプライマリ・ケア医とかの先生方の教育となると、もちろん卒前教育もそうですが、非常に難しいというイメージになってしまうのですが、先生はどのような手段が一番理想的だと思われませんか。

**岩泉：** ありがとうございます。実はオンコロジストよりも、こういった幅広い方々に啓発するほうがやりやすいことがあります。というのは、遺伝医療は、がんだけではないです。例えばファミリー病だとか神経筋疾患もかかわってきますので、そういったいろいろな場面の事例を共有してディスカッションする場をグループワークで与えたりロールプレイしたりとか、そういったものを試しております。なので、幅広いところで拾い上げていくことが大事だと思いますので、むしろ時

---

間がたてばやりやすいかなと、地道にやっているところであります。

**会場：** 僕も臨床遺伝専門医資格を持って、僕の場合は先天性難聴の遺伝子診断で原因の診断をしているのですが、この場合は将来起こるかもしれないことを診断していくわけですね。「将来あなたはがんになるかもしれません」と。その場合、先ほど保険点数的なことがありましたが、現状そういう保険点数はまだついていないと思うのですが、今後どうなりそうなのでしょうか。

**岩泉：** 現状は網膜芽細胞腫とMENに関しては遺伝カウンセリングも保険がついています。その他は全て…「全て」というのは、遺伝カウンセリングも遺伝子検査もですが自費診療、あるいは研究としてご協力いただく形で、無料で行っています。ただ、診療自体は自費であろうが、保険収載のものであろうが、やっている遺伝医療は同じです。やはり診療として行うということは外れない。探索的に冒険心で研究としてやるのは、それは別の枠組みで行うという態度でわれわれ遺伝医療の専門職はみんなやっていると思いますので、それが充実して保険診療の枠組みにだんだん入って行ってほしいなというところが僕の希望であります。

**会場：** ありがとうございました。

**座長：** ありがとうございました。貴重なご研究だと思います。