

二次的所見の検討

研究分担者：小杉 眞司 国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科

研究要旨

我が国における難病領域の網羅的遺伝子解析依頼施設の二次的所見開示の状況の把握するため、全国遺伝子医療部門連絡会議構成施設と日本小児総合医療施設評議会構成施設を対象に無記名式アンケートを実施した。回答したうちの45%の施設が二次的所見の取り扱い経験があった。二次的所見に関する取扱いの方針としては、臨床的有用性のある二次的所見については開示とすると回答した施設が半数を超えていたが、すべて開示の施設やすべて非開示の施設もあった。開示対象決定の具体的な困難の内容と解消法についての自由記載の内容分析を行ったところ、困難の内容としては、開示基準が定まっていないことからくる困難などが挙げられ、その解消法としては、エキスパートへの相談体制やガイドラインの策定などが挙げられた。また、開示する際の遺伝カウンセリングでの困難としては、クライアントの心理的、経済的負担などが挙げられ、その解消法としては、遺伝医療専門職配置の拡充や、十分な遺伝カウンセリング、また、開示後のサーベイランス体制の整備および未発症者に対する医療の保険収載も挙げられた。

A.研究目的

我が国における難病領域の網羅的遺伝子解析依頼施設の二次的所見（SF）開示の状況の把握。

B.研究方法

全国遺伝子医療部門連絡会議構成施設134施設と日本小児総合医療施設評議会構成施設38施設に対し、本調査に協力いただけるかどうかのプレ調査を実施し、89施設より回答を得た。うち、網羅的遺伝子解析を依頼したことがないなどの施設を除外し、最終的に60施設を対象に無記名式アンケートを実施し、40施設より回答を得た。

（倫理面への配慮）

本調査に協力いただけるかどうかのプレ調査を実施。無記名式アンケートでの実施。

C.研究結果

依頼している遺伝子解析の内容としては、研究でのエクソーム解析が一番多く、疾患横断的パネル解析や全ゲノム解析に関しても、基本的に研究での実施だった。回答したうちの45%の施設が二次的所見の取り扱い経験があった。二次的所見に関する取扱いの方針としては、臨床的有用性のある二次的所見については開示とすると回答した施設が半数を超えていたが、すべて開示の施設やすべて非開示の施設もあった。

小児を対象とした場合には、浸透率が高く、小児期発症であり、対応法があるものを有意に開示していた。成人を対象とした場合には、浸透率が高く、対応法のあるものを有意に開示対象と考慮していた点は同じだが、発症時期による開示率には有意差が認められなかった。

二次的所見開示への医療従事者の考えを海外対日本で比較したところ、Actionableな疾患に関して開示すべきと考える割合は、86%対65%、Actionableでない疾患に関しては62%対16%と、本邦では二次的所見開示に対して海外よりも消極的であると考えられた。

二次的所見に関わる困難の有無としては、開示対象決定については51%が、開示の遺伝カウンセリングでは38%の施設が困難を感じていた。開示対象を決定する際に、困難を感じている群と、感じていない群で決定方法を比較した。困難あり群では有意に他施設とのカンファレンスで検討し、小杉班のガイドラインを参考にしていた。このことから、開示対象決定に困難を感じている施設にとって、自施設のみでの決定は困難であり、他施設との連携や開示対象決定の方針を定めたガイドラインが重要であることが示唆された。一方、困難なし群では所属施設の方針や担当者間での検討のみを重視している傾向があり、他施設とのカンファレンスやガイドラインを参考にすることが少なく、客観性に乏しい判断

をしている可能性もあった。

開示対象決定の具体的な困難の内容と解消法についての自由記載の内容分析を行ったところ、困難の内容としては、開示基準が定まっていないことからくる困難などが挙げられ、その解消法としては、エキスパートへの相談体制やガイドラインの策定などが挙げられた。また、開示する際の遺伝カウンセリングでの困難としては、クライアントの心理的、経済的負担などが挙げられ、その解消法としては、遺伝医療専門職配置の拡充や、十分な遺伝カウンセリング、また、開示後のサーベイランス体制の整備および未発症者に対する医療の保険収載も挙げられた。

D. 考察

遺伝医療専門職配置の拡充や、十分な遺伝カウンセリング、また、開示後のサーベイランス体制の整備および未発症者に対する医療の保険収載など実現によって、二次的所見の開示対象の決定と実際の遺伝カウンセリングの両方の場面での困難感を減少させられると期待される。

がん領域と比較した。がん遺伝子パネル検査は保険収載されており、結果返却までの期間が定まっている。しかし、難病領域では、研究での実施が多いため、結果返却までの期間が定まっていなかったり、長いことが多い。その為、結果開示までに開示希望が変化していたり、情報提供の内容を忘れていたり、クライアントの理解度や開示の意向に関与すると考えられる。がん領域では、施設を超えたエキスパートパネルで遺伝性腫瘍の可能性についても議論する。そのため、施設ごとの困難は比較的少ないと考えられる。しかし、難病領域では、それぞれの疾患毎のエキスパートは限られており、相談体制整備も十分とは言えない。そのため、バリエーションの評価や二次的所見の開示対象決定に関する施設ごとの困難が大きい可能性がある。そのため、施設や地域を超えた相談体制整備の必要性がある。

E. 結論

難病領域の網羅的解析の医療実装に向けて、未発症者に対する医療の保険収載などのサーベイランス体制や遺伝医療専門職配置の拡充を行い、施設を超えたエキスパートへの相談体制やガイドラインの整備を進めていくことで、二次的所見開示に関わる困難が減少することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【論文（雑誌）】

1. Matsukawa M, Torishima M, Satoh C, Honda S, Kosugi S. Japanese women's reasons for accompaniment status to hereditary breast and ovarian cancer-focused genetic counseling. *Journal of genetic counseling*. 31(2): 497-509, 2022
2. Inaba A, Yoshida A, Maeda A, Kawai K, Kosugi S, Takahashi M. Perception of genetic testing among patients with inherited retinal disease: Benefits and challenges in a Japanese population. *J Genet Couns*. 31(4): 860-867, 2022
3. Kondo T, Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Yamada A, Matsubara J, Quy PN, Yoshioka M, Yamada T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Germline sequencing for presumed germline pathogenic variants via tumor-only comprehensive genomic profiling. *Int J Clin Oncol*. 27(8): 1256-1263, 2022
4. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet*. 67(9): 505-513, 2022
5. Minamoto A, Yamada T, Shimada S, Kinoshita I, Aoki Y, Oda K, Ueki A, Higashigawa S, Morikawa M, Sato Y, Hirasawa A, Ogawa M, Kondo T, Yoshioka M, Kanai M, Muto M, Kosugi S. Current status and issues related to secondary findings in the first public insurance covered tumor genomic profiling in Japan: multi-site questionnaire survey. *J Hum Genet*. 67(10): 557-563, 2022
6. Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Kondo T, Yoshioka M, Kou T, Quy PN, Kimura-Tsuchiya R, Yamada T, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Prevalence of pathogenic germline variants in the circulating tumor DNA testing. *Int J Clin Oncol*. 27(10): 1554-1561, 2022
7. Kawasaki H, Yamada T, Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S; Neonatal Research Network of Japan. Mortality and morbidity of infants with trisomy 21, weighing 1500 grams or less, in Japan. Neonatal Research Network of Japan. *J Hum Genet*. 67(11): 623-628, 2022
8. Koike K, Nishigaki M, Wada T, Kosugi S. Implementation of Molecular Autopsy for Sudden Cardiac Death in Japan - Focus Group Study of Stakeholders. *Circulation Journal*. 23;87(1): 123-129, 2022
9. Yamaguchi Y, Yamada T, Goto M, Kawasaki H, Wada T, Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Hayashi M, Tanaka S, Takahashi R, Nakayama T, Murashima A, Kosugi S. Analysis of triptan use during pregnancy in Japan: A case series. *Congenital Anomalies*. *Congenital Anomalies*. 62(2): 78-81, 2022
10. Nakagawa S, Takahashi Y, Nakayama T, Muro S,

- Mishima M, Sekine A, Tabara Y, Matsuda F, Kosugi S. Gender Differences in Smoking Initiation and Cessation Associated with the Intergenerational Transfer of Smoking across Three Generations: The Nagahama Study. *Int J Environ Res Public Health*. 19(3): 1511, 2022
11. Hiromoto K, Yamada T, Tsuchiya M, Kawame H, Nanba E, Goto Y, Kosugi S. Challenges of secondary finding disclosure in genomic medicine in rare diseases: A nation-wide survey of Japanese facilities outsourcing comprehensive genetic testing. *Hum Genet*. 68: 1-9, 2023
 12. Sakai E, Yamada T, Funaki T, Iwakuma M, Osawa H, Morimoto K, Kosugi S. Fundamental knowledge taught in compulsory education for effective genetic counseling: a qualitative study of descriptions in textbooks. *J Community Genet*. 2023 Feb 28. doi: 10.1007/s12687-023-00641-3. Online ahead of print.
 13. 十川麗美, 和田敬仁, 榎朗兆, 岩本結香子, 黒飛恵子, 金井雅史, 近藤知大, 本田明夏, 山田崇弘, 平沢晃, 武藤学, 小杉眞司. がんゲノム医療に対する一般市民のリテラシー向上を目的とした教材の開発と評価. *日本遺伝カウンセリング学会誌*. 43(1):15-27, 2022
- ## 2.学会発表
1. 服部響子, 川口展子, 仙田典子, 稲垣有希子, 岩野由季, 高田正泰, 鳥井雅恵, 川島雅央, 河口浩介, 松本純明, 山口絢音, 村上裕美, 本田明夏, 山田崇弘, 高原祥子, 鈴木栄治, 小杉眞司, 小川誠司, 戸井雅和. 1995 例の乳癌症例の生殖細胞系列の解析において CHEK2 または ATM に病的バリエーションを認めた 6 例の臨床像. 第 30 回日本乳癌学会総会. 横浜 2022.6.30 (ポスター)
 2. 岡知美, 諫田淳也, 渡邊瑞希, 岩崎惇, 櫻田麻希, 山田崇弘, 南谷泰仁, 越智陽太郎, 小川誠司, 小杉眞司, 高折晃史. 血液腫瘍の網羅的遺伝子解析で検出された二次的所見開示の取り組み. 第 84 回日本血液学会学術集会. 福岡. 2022.10.16
 3. 佐藤史顕, 辻なつき, 古田希, 鳥嶋雅子, 河本泉, 小杉眞司, 今村正之. Mahvash 病の 1 例. 第 28 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 岡山. 2022. 6.17-18 (ポスター)
 4. 山田敦, 土井ゆかり, 南口早智子, 近藤知大, 浮田真沙世, 濱西潤三, 瀬尾智, 増井俊彦, 田浦康二郎, 小林恭, 河田健二, 小濱和貴, 鳥嶋雅子, 村上裕美, 中島健, 山田崇弘, 小杉眞司, 菅野康吉. 若年発症非大腸リンチ症候群関連癌を対象としたリンチ症候群スクリーニング. 第 28 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 岡山. 2022.6.17
 5. 乾智恵, 和田敬仁, 川崎秀徳, 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 高谷明秀, 中島健, 山田崇弘, 稲葉慧, 本田明夏, 村上裕美, 小杉眞司. ゲノム医療に必要な専門的人材養成のための教材開発認定遺伝カウンセラー養成課程の学生を対象とした学習支援教材. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3 (ポスター)
 6. 宇都笑李, 和田敬仁, 春山瑛依子, 高塚美衣, 森本佳奈, 小杉眞司. 教員免許取得を目指す大学生を対象としたワークショップ実践ヒト遺伝リテラシー向上のプログラム開発のための質的探索的研究. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3 (ポスター)
 7. 佐々木元子, 川目裕, 松尾真理, 小杉眞司, 櫻井晃洋, 由良敬, 高島響子, 李怡然, 松川愛未, 大住理沙, 神原容子, 三宅秀彦. 難病医療における遺伝カウンセリングに関する動画教材の作成. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3 (ポスター)
 8. 安部東子, 大高理生, 吉田晶子, 和田敬仁, 小杉眞司. 家系内で初めて常染色体優性遺伝性疾患と診断された患者が抱く遺伝性疾患への認識と課題. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3 (ポスター)
 9. 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 川崎秀徳, 中島健, 高谷明秀, 乾智恵, 飯尾智美, 山口園美, 入駒麻希, 山田崇弘, 稲葉慧, 村上裕美, 本田明夏, 和田敬仁, 大内憲明, 小杉眞司. 婦人科検診時に家族歴から遺伝性腫瘍のリスクを示唆されたクライアントにおける遠隔遺伝カウンセリングの後方視的研究.(会議録). 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3 (ポスター)
 10. 仙田典子, 山田崇弘, 川口展子, 村上裕美, 戸井雅和, 小杉眞司. 高-中等度リスク乳癌関連遺伝子 GPV の保有とその臨床情報の特性について. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3 (ポスター)
 11. 大高理生, 中島健, 山田崇弘, 川崎秀徳, 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 小杉眞司. 遺伝性乳癌卵巣癌患者の血縁者を遺伝カウンセリングに導くために克服すべき課題. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.3
 12. 酒井恵利, 山田崇弘, 舟木友美, 岩隈美穂, 大澤春萌, 森本佳奈, 小杉眞司. 義務教育で伝達されるクライアントの基盤知識教科書における記述の質的探索的研究(会議録). 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.3
 13. 藤本康二, 小松原隆司, 結縁幸子, 山神和彦, 小杉眞司. 女性膵癌患者における HBOC 診療の課題. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.2
 14. 森本佳奈, 山田崇弘, 佐野敦子, 菅野撰子, 池

- 袋真, 坂本美和, 廣瀬達子, 関沢明彦, 小杉眞司, 白土なほ子. ドイツの妊娠葛藤相談法を参考にした出生前遺伝学的検査に関連した支援体制. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
15. 松川愛未, 鳥嶋雅子, 佐藤智佳, 本田明夏, 小杉眞司. 遺伝カウンセリング初回来談時、同伴者有無の理由遺伝性乳癌卵巣癌疑いで来談した人を対象とした質的研究. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
 16. 洪本加奈, 山田崇弘, 土屋実央, 川目裕, 難波栄二, 後藤雄一, 小杉眞司. 難病領域における次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析出検施設の二次的所見開示の現状と困難アンケート調査. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
 17. 小杉眞司. ゲノム医療と遺伝カウンセリング. 第 24 回日本医療マネジメント学会学術集会. 神戸. 2022.7.8
 18. 森本佳奈, 山田崇弘, 佐野敦子, 池袋真, 坂本美和, 佐村修, 菅野摂子, 清野仁美, 田中慶子, 拓殖あづみ, 廣瀬達子, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子. 出生前検査の情報提供において、市町村母子保健担当保健師等に求められる支援. 第 29 回日本遺伝子診療学会大会. 金沢. 2022.7.15
 19. 村田彩音, 山田崇弘, 蝦名康彦, 小杉眞司. わが国の生殖医療における倫理的問題についての歴史的背景の検討. 第 24 回北海道出生前診断研究会. 札幌. 2022.10.8 (口演)
 20. 森本佳奈, 山田崇弘, 池袋真, 坂本美和, 佐村修, 清野仁美, 廣瀬達子, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子. 出生前検査の新たな提供体制において、行政機関に期待すること. 第 8 回産科婦人科遺伝診療学会学術講演会. 新潟. 2022.10.30
 21. 山本佳宏, 福山啓太, 金井雅史, 近藤知大, 吉岡正博, 高忠之, ゲン・クイーファム, 木村礼子, 山田崇弘, 松本繁巳, 小杉眞司, 武藤学. 腫瘍組織検査とリキッドバイオプシーにおける生殖細胞系列バリエーションの検証シーケンス. 第 60 回日本癌治療学会学術集会. 2022.10.22
 22. 小杉眞司. 遺伝学的検査の二次的所見開示における現状と課題. シンポジウム. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15
 23. 森本佳奈, 山田崇弘, 菅野摂子, 佐野敦子, 池袋真, 坂本美和, 廣瀬達子, 佐村修, 清野仁美, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子. 妊産婦へのアンケート調査とドイツの取り組みから検討した、出生前検査に関する行政機関の支援体制. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.16. (口演)
 24. 四本由郁, 原田敦子, 中田有紀, 立花久嗣, 村越誉, 稲葉慧, 和田敬仁, 小杉眞司, 小崎健次郎, 玉置知子. 軽度の大動脈弁狭窄および肺動脈弁狭窄と三角頭蓋を契機に SHORT 症候群と診断された一例. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
 25. 堀江理恵, 本田明夏, 中川奈保子, 稲葉慧, 井口福一郎, 藤本康子, 神田智子, 小島憲, 伊藤壽一, 大森孝一, 和田敬仁, 小崎健次郎, 小杉眞司. 混合性難聴から IRUD 研究解析を経て Verheij Syndrome の確定診断に至った症例. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
 26. 高塚美衣, 稲葉慧, 中川奈保子, 和田敬仁, 小杉眞司. 網羅的遺伝学的検査を受けた未診断児の親は何を経験したか? : システムティックレビュー. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
 27. 大澤春萌, 松川愛未, 和田敬仁, 小杉眞司. ハンチントン病の発症前診断を受検した陰性者の結果開示後の影響についての文献調査. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
 28. 稲葉慧, 吉田晶子, 河合加奈子, 前田亜希子, 小杉眞司, 高橋政代. 遺伝性網膜変性疾患患者における遺伝子診断の認識: ベネフィットと課題. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
 29. 三宅秀彦, 小杉眞司, 櫻井晃洋, 川目裕, 松尾真理, 佐々木元子, 由良敬, 高島響子, 李怡然, 神原容子, 松川愛未, 大住理沙. 難病診療の遺伝カウンセリングに関する現状認識と解決策の提案. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
 30. 岡知美, 諫田淳也, 渡邊瑞希, 岩崎惇, 竹田淳恵, 山田崇弘, 南谷泰仁, 越智陽太郎, 小川誠, 小杉眞司, 高折晃史. Germline pathogenic variant を持つ患者の血縁ドナー選択における当科の取り込み. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会. 名古屋 2023.2.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし