



がん遺伝子診断の心理・社会的側面の同定および 遺伝カウンセリングシステムの構築

(課題番号 14370139)

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金
(基盤研究 (B)(2))

研究成果報告書

平成18年 3月

研究代表者 岡 村 仁
(広島大学大学院保健学研究科 教授)



中央図書館

研究組織

研究代表者：岡村 仁（広島大学大学院保健学研究科 教授）

交付決定額

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	3,700	0	3,700
平成 15 年度	2,900	0	2,900
平成 16 年度	2,700	0	2,700
総計	9,300	0	9,300

研究発表

(1) 学会誌等

1. Murakami Y, Okamura H, Sugano K, Yoshida T, Kazuma K, Akechi T, Uchitomi Y: Psychological distress after disclosure of genetic test results regarding HNPCC: a preliminary report. *Cancer* 101: 395-403, 2004
2. Chujo M, Mikami I, Takashima S, Saeki T, Ohsumi S, Aogi K, Okamura H: A feasibility study of psychosocial group intervention for breast cancer patients with first recurrence. *Support Care Cancer* 13: 503-514, 2005
3. 岡村 仁: サイコオンコロジーの現状と展望 VIII. トピックス がんの遺伝カウンセリング. *臨床精神医学* 33: 693-697, 2004
4. 村上好恵, 岡村 仁, 和泉秀子, 梅澤志乃, 生方 恵, 吉田輝彦, 菅野孝吉: 大腸癌のすべて: 遺伝性大腸癌-遺伝カウンセリング. *消化器外科* 28: 609-613, 2005

(2) 口頭発表

1. Murakami Y, Okamura H, Sugano K, Yoshida T, Kazuma K, Uchitomi Y: Psychological distress after disclosure of genetic test results regarding HNPCC: a preliminary report. 7th World Congress of Psycho-Oncology, Copenhagen, August 25-28, 2004
2. Chujo M, Mikami I, Saeki T, Takashima S, Okamura H: Effects of psychosocial group therapy on the quality of life in women with first recurrence of breast cancer. 7th World Congress of Psycho-Oncology, Copenhagen, August 25-28, 2004

(3) 出版物

1. 岡村 仁: 遺伝カウンセリングでのアプローチ. 新世紀の精神科治療. 4. リエゾン精神医学とその治療学 (松下正明総編集), 中山書店, 東京, pp. 123-130, 2003

研究成果による工業所有権の出願・取得状況
なし

広島大学図書

0130516869



寄贈

研究成果－I

I. 要旨

家族性腫瘍のひとつである遺伝性非ポリポシス大腸がん (HNPCC) に関する遺伝子検査を受け、その結果を開示された者を対象に、遺伝情報開示が与える心理・社会的衝撃とその関連要因について検討を行った。対象は、国立がんセンター中央病院の遺伝相談外来を初診し、家系図調査から HNPCC が疑われ、遺伝子検査の選択肢を呈示された 20 歳以上の者で、心理的衝撃を IES-R, PDEQ, 罪責感により評価するとともに、がんのリスクに対する認識度、遺伝相談担当医の説明に対する理解度、性格傾向 (EPQ-R)、記憶機能 (WMS-R) について評価を行った。その結果、遺伝情報開示後の心理的衝撃において検査結果による差異は認められないこと、心理的衝撃には神経質という性格傾向と言語性記憶が有意に関連していることが明らかとなった。本結果を踏まえ、心理的衝撃に対するハイリスク者へのフォローアップ体制を再検討することにより、遺伝情報開示後の心理的衝撃へのリスクを最小限に抑えることが可能になるのではないかと考えられた。

II. 背景

近年の細胞遺伝学、遺伝生化学および分子遺伝学の進歩は、遺伝医学の発展に多大なる貢献をもたらした。医療においては、これまで難病とされてきた疾患の診断や治療の他に、糖尿病・心臓疾患や高血圧などの疾患までもが遺伝子診断や遺伝子治療の対象とされ、また、がん医療においては、明らかに遺伝性の様相を呈する「家族性腫瘍」の存在が認められ、それに対する遺伝子診断が試みられるようになってきているなど、人類に計り知れない恩恵をもたらす可能性を秘めている。家族性腫瘍のなかでも、全世界において最も高い頻度で遺伝子検査が実施されているのは家族性乳がん／卵巣がんであり、欧米を中心に様々な研究がおこなわれている。

一方、大腸がんについても、発がんおよび進展に関わる数多くの遺伝子の解析が進められ、遺伝性大腸腫瘍として、家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis; FAP)、遺伝性非ポリポシス大腸がん (hereditary non-polyposis colorectal cancer; HNPCC) などの存在が明らかとなってきた。これらは、家系内に大腸がんを含む複数のがん罹患患者の存在、若年発症大腸がん、多重多発がんなどが認められる場合にその可能性が考慮されるもので、いずれも不完全浸透を

示す常染色体優性遺伝性疾患である。このうち HNPCC は、ポリポーシスを伴わない家族集積性のある大腸がんで、右側結腸がんの頻度が比較的高いこと、粘液がん、低分化腺がんなどの組織型を示すものが多いなどの特徴をもつ。近年、原因遺伝子であるミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子が次々と発見され、わが国でもその遺伝子診断が可能になった。

しかしこのような科学技術の進歩の一方で、その応用に伴う心理的あるいは倫理的・法的・社会的問題 (Ethical, Legal and Social Issues; ELSI) に対する危惧や不安も大きい。殊に遺伝子診断においては、生涯変化しない個人の重要な遺伝情報が扱われ、また個人の遺伝情報は血縁者で一部共有され、その影響が個人に留まらないという特徴を有していることから、心理・社会的側面も考慮した、新たな生命医療的規範が求められている状況にある。このため、欧米ではいち早く、ハイリスク者のスクリーニング受検行動に関わる心理・社会的側面、ハイリスク者の心理的側面、遺伝カウンセリングや遺伝子検査への興味、遺伝カウンセリングが与える心理・社会的影響などを同定するための様々な研究が行われるようになった。最近では、実際に遺伝子検査を受け、その結果を伝えられた後の心理・社会的側面について検討した研究も報告されるようになってきたところである。しかしながら、これらの多くは家族性乳がん/卵巣がんを対象としたものであり、遺伝性大腸腫瘍を対象とした研究は、非常に少ないのが現状である。

遺伝子検査に伴う心理的側面においては、近年、心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder; PTSD) の視点から、遺伝情報の開示との関連性について検討した研究が行われるようになってきた。PTSD とは、外傷的な出来事に暴露されることにより発症する疾患で、個体側の感受性が大きく関与していると考えられている。人が強いストレスや持続的なストレスにさらされた際の対処の仕方は様々であり、同じようなストレスでも異なる反応を示し、実際に症状が出現する場合とそうでない場合がある。そのような差異は、ストレスへの脆弱性として捉えられ、発症の原因の一部と考えられている。また、PTSD は、その作用が長期に及ぶことが特徴であり、種々の脳内メカニズムの変動が指摘されている。さらに、PTSD の患者では、外傷体験とは無関係な事柄に関しても集中力や記憶力の減退の訴えがあるという臨床的事実や、画像上も海馬の萎縮が高率に認められるなど、症状の背景にある器質的要因にも注目が高まっている疾患である。遺伝情報開示後の反応としては、変異保有者の場合に精神状態が悪化したとの報告があるが、遺伝情報の開示と心理的衝撃の間に有意な関連性は認められないとした報告も数多い。

特に PTSD と記憶機能の低下については多くの研究報告があり、がん患者において同様の検討を行った研究では、がんによる再体験症状の存在と低い視覚性記憶

との関連が報告されている。その他、BremnerらはPTSDと言語性記憶障害との関連を指摘している。このように、多くの先行研究でPTSDにおける記憶機能の低下が報告されているものの、海馬の障害が外傷体験以前のストレス脆弱性を反映するという説や、外傷体験やPTSDの結果として生じたとする説があり、原因か結果かは未だに不明である。PTSDの研究の大部分はretrospectiveで、prospectiveな研究は極めて困難であることから、この問題に回答するのは困難を極めるが、研究意義の高い課題であるといえる。

以上述べてきたように、遺伝子診断の心理・社会的側面に焦点をあてた研究は欧米を中心として盛んに行われている一方で、日本においては、がんに関する遺伝子診断はHNPCCを皮切りにまだ始まったばかりであり、遺伝情報が開示された後の心理・社会的側面に関する研究は数少なく、遺伝子診断がもたらす心理・社会的影響については、その重要性は述べられるものの、わが国においてはこれまであまり関心が向けられてこなかった。このため、遺伝子診断が及ぼす心理・社会的影響は未知数であり、したがって遺伝に関する情報をどのように提供し、その後の支援をどのように行っていくかということについての指針も現在のところ存在しない。こうした背景から、今回、HNPCCの遺伝子検査を受け、その結果を提供された者を対象に、遺伝情報開示後の心理・社会的衝撃とその関連要因について、特に記憶機能に焦点を当てて検討することを試みた。

III. 研究目的

1. HNPCCに関する遺伝子検査の結果開示が与える短期的な心理・社会的衝撃を、異なった遺伝子検査の結果を提供された各々の群について明らかにすること。
2. 遺伝情報開示後の心理的衝撃に関連する要因について、特に記憶機能との関連に着目して検討すること。

IV. 対象と方法

1. 対象

国立がんセンター中央病院の遺伝相談外来を初診した者のうち、以下の適格条件を満たす者を対象とした。

- 1) 家系図などの調査から、遺伝性非ポリポーシス大腸がん(HNPCC)が疑われ、遺伝子検査の選択肢を呈示された者。
- 2) 年齢が20歳以上の者。

また、以下のいずれかの項目に該当する者は不適格とし、対象から除外した。

- 1) 研究の主旨を理解するのが困難な者 (例;認知症など)
- 2) 重篤な身体状態の者
- 3) 発端者が不明の者

2. 調査項目

(1) 社会—人口統計学的項目

質問票にて、遺伝カウンセリングから検査結果開示までの期間、生年月日、受診時の年齢、性別、婚姻状況、子供の有無・人数、がんの既往、同居者の有無・人数、職業、教育経験、信仰の有無についてデータ収集を行った。

(2) 心理・社会的衝撃

① Impact of Event Scale-Revised (IES-R)

心的外傷の影響を評価する測定法である Impact of Event Scale の改訂版として、1997年にWeissらによって作成された自己記入式質問紙法で、22項目からなっている。従来からの intrusion (再体験症状)、avoidance (回避症状) に、hyperarousal (覚醒亢進症状) を加えた3つの下位尺度から構成されており、日本語版の標準化も行われている。

② Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire (PDEQ)

心的外傷と関連があることが示唆されている、解離症状を評価する自己記入式質問紙法で、1994年にMarmarらによって開発された。出来事が起こった時とその周辺のことの解離症状についての10項目の質問からなり、まったくあてはまらない(0)から非常によくあてはまる(4)の5段階で評価される。

③ 罪責感 (guilt feeling)

遺伝性疾患に関連した特徴的な心理・社会的反応として、「罪責感」が指摘されている。罪責感の程度を4ポイントのLikert scaleを用いて評価するとともに、その内容について自由記載により評価を行なった。

(3) がんのリスクに対する認識度

自身が思うがんのリスクをパーセンテージ(%)で記入してもらい、リスクへの認識度を評価した。

(4) 遺伝相談担当医の説明に対する理解度

遺伝カウンセリング担当医の説明をどの程度理解できたかを、4 ポイントの Likert scale により評価した。

(5) Eysenck Personality Questionnaire-Revised (EPQ-R)

1985 年に Eysenck らによって発表された、性格特性を評価する自己記入式質問紙法で、48 項目からなる。Psychoticism (攻撃性, 非協調性), Neuroticism (神経質), Extraversion/Introversion (外向性/内向性), Lie (自己防衛的態度) の 4 尺度で構成され、日本語版の信頼性、妥当性の検討も行われている。

(6) Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)

記憶機能を客観的に測定する評価手段として開発された Wechsler Memory Scale の改訂版として、1981 年に作成された。verbal memory (言語性記憶), visual memory (視覚性記憶), attention/concentration (注意/集中力), delayed memory (遅延再生) の 4 つの記憶機能を測定するが、今回は、verbal memory (言語性記憶), visual memory (視覚性記憶) のみ評価した。従来より PTSD では脳の海馬容積が減少していることが指摘されており、しかも海馬容積の減少は記憶機能の低下と関連することが報告されていることから、海馬機能の評価として記憶機能の測定を行った。

3. 評価手順

- ① 遺伝カウンセリング終了後に、適格者に対して調査担当者が開示文書に従って調査の内容を説明し、同意を得た。
- ② 同意が得られた対象者に対して、社会—人口統計学的項目、がんのリスクに対する認識度、遺伝相談担当医の説明に対する理解度、性格特性、記憶機能について調査を行い、ベースラインデータとした。
- ③ 遺伝子検査の結果説明 1 ヶ月後における心理・社会的衝撃について調査を行い、結果説明 1 ヶ月後のデータとし

4. 解析方法

- (1) 心理・社会的衝撃を評価する各項目について、遺伝子検査の結果に基づいて分類された群間での比較検討を行うため、Kruskal-Wallis test を用いて解析を行った。

(2) 心理的衝撃の程度に関連する要因を検討するため、Spearman's rank correlation coefficient, Mann-Whitney U-test または Kruskal-Wallis test を用いて、IES-R と他の要因との関連について解析を行った。

全ての検定における p 値は両側であり、 $p < 0.05$ を有意とした。また、全ての統計解析には Statistical Package for the Social Science (SPSS) ver. 13.0J for Windows を用いて行った。

V. 倫理的配慮

本研究は、国立がんセンターの倫理審査委員会の承認を得た後、遺伝カウンセリング終了後に、対象者に対し担当者が研究の主旨・内容等を開示文書に沿って説明し、文書にて同意の得られた対象者にのみに実施した。対象者には、研究参加に同意しない場合でも不利益が生じないこと、同意した後でもいつでもこれを撤回できること、対象者の個人情報及び人権は厳重に保護されること、研究に参加することにより予想されるメリットとデメリット、研究参加による経済的負担はないことなどについての説明を十分に行った。また、実施に際しては、対象者の精神状況の変化に細心の注意を払い、もし何らかの問題が生じた場合には、担当者がすみやかに遺伝相談担当医と連絡をとることとした。

VI. 結果

1. 対象者の研究への参加状況

全対象者 59 名のうち、遺伝子検査を受けることを拒否、研究の主旨を理解するのが困難、家系調査の出発点になる人がいないなどにより、8 名が不適格者となった。このため適格条件を満たした対象者は 51 名となり、このうち 47 名よりベースライン調査への参加同意が得られた。その後、記憶機能検査 (WMS-R) を拒否した 1 名を除き、46 名を最終解析対象者とした。

2. 対象者の基礎属性

最終解析対象者 46 名の内訳は男性 22 名、女性 24 名であり、平均年齢は 49.5 ± 13.0 歳 (21~71 歳) であった。既婚者が 38 名 (82.6%) と多く、子供がいる者も 37 名 (80.4%) と多かった。がんの既往については、32 名 (69.6%) が既往を有し、発端

者は 29 名 (63%) であった。教育年数は、大学・大学院卒業の者が 19 名 (41.3%) と最も多かった。遺伝子検査を受けることに関して、相談する相手がいたのは 28 名 (60.9%) で、相談相手がいなかった者は 18 名 (39.1%) であった。相談に対する満足度については、満足と回答した者が 30 名 (65.2%) と多く、不満と回答した者は 4 名 (8.7%) と少なかった。リスク認識に関しては、リスクを過小評価していた者が 7 名 (15.2%)、正しく認識できていた者が 36 名 (78.3%)、過大評価していた者が 3 名 (6.5%) という結果であった。遺伝相談担当医の説明に対する理解については、46 名全員が理解できたと回答した。遺伝子検査の結果については、遺伝子変異陽性の者が 18 名 (39.1%)、情報不十分の者が 18 名 (39.1%)、遺伝子変異陰性の者が 10 名 (21.7%) であった。性格特性を評価する EPQ-R 各項目の得点結果の平均および標準偏差は、攻撃性・非協調性が 3.4 ± 1.7 、神経質が 4.4 ± 2.5 、外交性/内向性が 6.6 ± 3.3 、自己防衛的態度が 5.5 ± 3.0 であった。記憶機能を評価する WMS-R 各項目の得点結果の平均および標準偏差は、言語性記憶が 100.5 ± 12.5 、視覚性記憶が 118.3 ± 13.1 であった。

3. 心理・社会的衝撃の結果

1) 遺伝子検査の結果と心理的衝撃

検査結果による IES-R と PDEQ の得点について、IES-R、PDEQ の全ての項目において変異陽性者に高い得点傾向がみられたものの、統計学的に有意な差は認められなかった。

2) 遺伝子検査の結果と罪責感 (guilt feeling)

① 罪責感の程度

遺伝子検査の結果によって有意な差はみられず、罪責感の変異陽性者だけでなく、変異陰性者にも同様に認められることが示された。

② 罪責感の内容

遺伝子検査の結果別にみた罪責感の主な内容は、変異陽性の者では、「親の持っているものを子供に受け継がせてしまって申し訳ない気持ちでいっぱいです」や「子供達の将来のことを考えるととても胸が痛みます」などであり、変異陰性の者については、「同じく生まれてきたのにかわいそう」や「この先きっと苦労が多いだろう」などといった内容の罪責感がみられた。罪責感を抱いていたのは全て

女性で、その対象は子供や兄弟に対するものであった。

4. 心理的衝撃に関連する要因

単変量解析を実施した結果、心理的衝撃の指標である IES-R 総得点には、EPQ-R の神経質 ($p=0.010$)、WMS-R の言語性記憶 ($p=0.037$) が有意に関連していた。その他の要因については、有意な関連は認められなかった。

VII. 考察

1. 本研究への参加状況について

本研究では、研究への参加率が 78% と比較的高く、脱落者も 1 名と少なかった。研究への参加率が高かったのは、今回の対象者が遺伝子検査や遺伝カウンセリングを受けることを自ら志願したもので構成されていることや、通常は高額である遺伝子検査や遺伝カウンセリングの費用が研究のために無料であることなどがその主な要因であると推察された。

今回、家系調査の出発点となる者が不明であるために、不適格となった者が 4 名いた。家族性腫瘍疾患を疑った場合には、基本的資料となる正確な家族歴を聴取することが必要となってくる。しかし現在、次第に家系構成員の数が減少してきているという時代背景も相まって、がんの家族集積性に関する研究は困難となりつつある。Nancy らは、乳がん患者を対象に行った研究で、3 世代にわたって家族歴を聴取できないケースが過半数を超えていたことを報告している。今回の結果からも、遺伝傾向を有する患者のリスクを正確に評価することが困難になりつつある現状が浮き彫りとなり、がんのリスク管理や遺伝カウンセリングを受ける機会が失われることが懸念される。今後は、家族性腫瘍疾患が疑われるが、家族歴を聴取できない者への対応についても検討していく必要があると思われる。

今回の研究の中で、遺伝子検査を受けることを拒否した者が 3 名いた。遺伝子検査を受け、結果告知を受けた者を対象とした研究が散見される中、遺伝子検査を拒否した群について調査研究された報告は数少ない。遺伝子検査を取り巻く問題を真の意味で明らかにしていくためには、将来、検査拒否群についても焦点を当てて取り組んでいくべき課題であると考えられる。

2. 対象者の属性について

最終解析対象者 46 名のうち、遺伝子検査に関して相談する相手がいた者は 28 名 (60.9%) であった。これは当初の予測を上回るものであり、遺伝情報というナイーブな問題ではあるものの気持ちを打ち明け、相談するケースが多く存在することが明らかとなった。教育年数は、大学・大学院卒の者が 19 名 (41.3%) と最も多かった。遺伝相談外来での医師の説明に対する理解については、46 名全員が理解できたと回答し、リスク認識についても 36 名 (78.3%) が自身のリスクを正確に認識していた。これらは、検査前や結果開示時の遺伝カウンセリングにおいて詳細な情報提供や丁寧な対応が行われていたことと同時に、対象が比較的教育歴の高い者で構成されていたことによるものと考えられた。

対象者の記憶機能を客観的に測定する WMS-R の得点結果の平均および標準偏差は、言語性記憶が 100.5 ± 12.5 、視覚性記憶が 118.3 ± 13.1 であった。それぞれの指標の平均が 100、標準偏差が 15 であることから、遺伝子検査の結果が開示される前の対象者の記憶機能は標準レベルであったと考えられた。

3. 遺伝子検査結果と心理・社会的衝撃との関連

(1) 遺伝子検査の結果と心理的衝撃

遺伝子検査の結果と心理的衝撃の指標である IES-R および PDEQ の得点との関連について、全項目において変異陽性者で高い得点傾向がみられたものの、統計学的に有意な差は認められなかった。すなわち、遺伝子検査の結果、遺伝子変異が見つかった群、変異が見つからなかった群、変異の有無が明らかにならなかった群の 3 群において、心理的衝撃には差がないことが示唆された。このことについては、大腸がんの家族歴を有する者を対象に行われたこれまでの研究報告に加え、乳がんの家族歴を有する者を対象にした研究においても同様のことが報告されており、先行研究を支持する結果となった。しかし、今回の結果は、遺伝情報の結果開示が与える短期的な心理的衝撃に限定されたものであることから、遺伝情報の結果開示が与える長期的な影響については、今後も継続して検討していく必要があると思われた。

(2) 遺伝子検査の結果と罪責感 (guilt feeling)

遺伝性疾患においてハイリスク者にみられる特徴的な心理的負担の 1 つに、血

縁者に対する罪責感(guilt feeling)があることが報告されている。本研究でも、統計学的に有意な関連は認められなかったものの、対象者のうち変異陽性者2名、変異陰性者2名の計4名が同様の罪責感を体験していた。罪責感を感じていたのはいずれも女性で、陽性者の2名についてはともに母親であり、子供が遺伝子検査を受けておらず、変異の有無が確定していないにもかかわらず、子供に対して「変異遺伝子を受け継がせてしまったことを申し訳なく思う」、あるいは「子供の将来のことを考えると胸が痛む」などといった罪責感を感じていた。一方で、2名の陰性者は、自身の検査結果は陰性であったにもかかわらず、家族に対して罪責感を感じていた。遺伝性腫瘍に罹患した場合には、変異遺伝子を子供たちに伝えることになるかもしれないという罪責感とともに、もし遺伝性疾患に罹患しない場合でも、他の家族の人たちが悩んでいるのに自分だけが苦痛から免れたことに対する survivor's guilt を経験するとされているが、本研究の対象者も他の対象者と同様の心理的反応を示す結果となった。この結果は、罪責感が必ずしも変異陽性者だけに限定されるものではなく、検査を受けた人々全てに生じる可能性があることを示唆するものであり、今後、罪責感に対する心理・社会的介入を考える場合には被検査者全員について検討していく必要があると考えられた。

4. 遺伝情報開示後の心理的衝撃に関連する要因

(1) 性格傾向;神経質

解析結果より、遺伝情報開示後の心理的衝撃に、性格傾向を評価する EPQ-R の項目の中の神経質が有意に関連していることが明らかとなった。先行研究でも、神経症的で不安が強く、抑うつ的なパーソナリティは心理的衝撃の関連因子のひとつであることが報告されており、本研究は先行研究の結果を支持するものであった。また、PTSD 感受性に影響する遺伝子には、性格特徴の形成に関与する遺伝子群の一部が含まれる可能性があることも指摘されており、遺伝情報開示後の心理的衝撃には、各個人のストレスへの脆弱性、感受性や性格傾向が大きく関与するものと推察された。

(2) 記憶機能;言語性記憶

遺伝情報開示後の心理的衝撃と WMS-R の言語性記憶との間に有意な関連がみられた。これまでも Bremner らが行ったベトナム帰還兵の PTSD 患者を対象とした研究や、PTSD と診断された児童期の被虐待経験者を対象とした研究においても、同

様に言語性記憶障害がみられたとの報告がある。その他、認知機能を評価する尺度として California Verbal Learning Test を用い、PTSD には遅延後の想起の障害が顕著であることが示されるなど、PTSD においては言語性記憶の障害が生じているという見解は比較的共通している。本研究結果もこれらの先行研究と同様、心理的衝撃と記憶障害、特に言語性記憶障害との関連を支持するものであった。

PTSD と記憶障害については、生物学的知見が蓄積され、PTSD では海馬を中心とした脳神経系の障害が存在すると想定されている。しかし、記憶障害が PTSD によるものなのか、あるいは元来記憶障害を有する者が PTSD になりやすいのかという問題については様々な議論が行われているものの、明確な回答がでるまでには至っていない。本研究で遺伝情報開示後の心理的衝撃の強さと遺伝情報開示前の低い記憶機能が有意な関連を示したことは、元々記憶機能が低い者ほど、より心理的衝撃を受けやすいことを示唆している。すなわち、外傷体験以前に海馬の障害が存在し、そうした個体での外傷体験、およびそれに付随したストレスへの対処の問題といったストレス脆弱性が、受ける心理的衝撃の強さを規定することが推察された。これについては、Gilbertson らが一卵性双生児を対象に海馬容積の測定を行った PTSD 研究においても同様の報告がなされており、従来から指摘されていた海馬の容積減少が、PTSD の結果というよりもむしろ原因を構成する要素であり、脳神経系機能が低く、ストレス脆弱性をもつ個体では、外傷体験後に PTSD に罹患する危険が高まるという研究結果を支持するものといえる。原因か結果かという問題については、PTSD の関連因子には個体の脆弱性のほか、社会学的要因など実に様々な因子が交絡しているため、関連する要因すべてを考慮したうえで結論を出さなければならず、回答には慎重になるべきである。疾患の特徴を考慮すると厳密な prospective study を行わない限り、正確な回答は不可能であるかもしれない。また、更なる理解のためには、心理・社会的側面だけでなく、生物学的側面との統合的なアプローチが必須である。しかし今回、精神生理学的研究や脳画像診断学的研究が盛んに行われている中で、神経心理学的研究として、外傷体験になりうるであろう出来事の前に記憶機能検査を行い、心理的衝撃との間に有意な関連が見出せたことは興味深い知見と思われる。

5. 研究の限界と今後の展望

本研究の限界として、第 1 に、対象者が遺伝子検査および遺伝カウンセリングを受けることを自ら志願したもので構成されていること、サンプルのサイズが小さいことなどから、本研究の対象者が母集団を代表するに十分な集団であるとは言い難い点が挙げられる。特異的な集団であるために、臨床への応用といった一

般化が困難であることが本研究の限界の1つである。

第2に、遺伝情報開示1ヵ月後の調査が郵送法で行われたことが挙げられる。広域に分散した個々の対象者からデータを得ることが可能な方法ではあるが、回収率や回答の質が落ちる危険性も考えられる。対象者が広域に分散しているため致しかたない面もあるが、より信頼性の高いデータを収集するために、今後再検討の余地がある。

第3は、心理的衝撃を測定する尺度として、特にPTSDに焦点を当てて測定を行ったことである。今後は、遺伝情報開示後の心理的衝撃を測定する尺度をPTSDに限局するのではなく、より深くかつ正確に理解するためにも、抑うつやがん特有の心配・不安などの他の心理的項目についても評価していく必要があると思われる。

最後に、今回の研究では、遺伝情報の結果開示が与える短期間の影響について明らかにするに留まったことがあげられる。遺伝子検査がもたらす心理・社会的衝撃の本質を追及するために、長期的な影響について、今後も更に継続して検討していく必要があると考える。

VIII. 結語

本研究結果より、以下の知見が得られた。

1. 遺伝情報開示後の心理的衝撃については、検査結果による差異は認められなかった。また遺伝性疾患特有の罪責感については、変異陽性者だけではなく、変異陰性者にも存在することが明らかとなった。
2. 遺伝情報開示後の心理的衝撃には、神経質という性格傾向とともに、検査結果開示前の言語性記憶が有意に関連していた。

以上の結果をもとに、心理的衝撃に対するハイリスク者へのフォローアップ体制について再検討することにより、遺伝情報開示後の心理的衝撃へのリスクを最小限に抑えることが可能になるのではないかとと思われる。がんの遺伝子検査はまだ発展途上、研究段階の技術であることから、将来、臨床への応用を円滑に行っていくうえで、遺伝子検査を取り巻く様々な問題について明らかにしていくことは重要である。本研究の結果を踏まえ、今後は心理・社会的側面について更に様々な角度からデータの蓄積を行うとともに、継続して調査を行い、長期的な影響についても検討していく必要があると考えている。

研究成果— II

INTRODUCTION

Hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC), the most common hereditary colon cancer syndrome, is an autosomal dominantly inherited disease associated with an increased lifetime risk of a range of cancers. This syndrome has been associated with germline mutations in either one of the five DNA mismatch repair genes. Mutations in these genes confer a lifetime risk of colon cancer of approximately 80% to 85%. The number of known genetic mutations that are associated with cancer susceptibility is growing at an exponential rate, and the use of genetic testing for cancer susceptibility is becoming more widespread. Genetic testing is now available for the main cancer susceptibility genes, in which rare mutations predispose to uncommon inherited cancer syndromes, such as HNPCC. However, despite these scientific advances, there is a few of data on psychological effects of testing for cancer genetic mutations.

To date, the two studies have evaluated the psychological consequences of undergoing a genetic test for HNPCC. Actan-Collan found that unaffected individuals who received positive test results exhibited increased anxiety immediately after the time of disclosure of the genetic test and that the degrees of anxiety did not change significantly before the first counseling, one and 12 months after disclosure, irrespective of the test results. Although their results provided information on the course of anxiety by including a one-year follow-up evaluation, their subjects consisted of only unaffected relatives. Gritz evaluated psychological outcomes before genetic testing for up to 1 year after disclosure of test results in 155 cancer-affected and -unaffected participants. Affected and unaffected carriers had higher mean test-specific distress scores at 2 weeks postdisclosure compared with noncarriers in their respective groups; however, scores decreased for affected carriers and all unaffected participants from 2 weeks to 12 months postdisclosure.

Because they, however, assessed test-specific distress and anxiety with self-rating questionnaire alone, without the use of more accurate method for the clinical evaluation of psychiatric disorders, it is difficult to compare the rates of clinically significant psychological distress cases. Furthermore, there is little available evidence to suggest that being informed about degree or continuous of feelings of guilt in detail after the disclosure of genetic test results that are a

known specific psychological response among subjects with undergoing genetic testing. Therefore, we proposed the study to identify the short- and long-term psychological distress and feelings of guilt after disclosure of HNPCC genetic test results using the Structured Clinical Interview.

In our short-term result after one month in 42 probands and unaffected relatives, the disclosure of genetic test results did not cause significant psychological distress, such as major depression and/ or posttraumatic stress disorder, in Japanese probands and unaffected relatives. Whereas 12% of participants were mild psychological distress, such as minor depression and/or posttraumatic stress symptoms, especially in individuals with a history of major or minor depression. Moreover, feelings of guilt were exhibited in 12% of probands and relatives, irrespective of their test results. However, because our results did not reach a conclusion whether or not short-term consequences were temporal response, this paper showed the long-term results.

The purpose of this longitudinal study were to identify the prevalence and to explore predictive factors of psychological distress following the disclosure of genetic test results for HNPCC in Japanese, both in probands affected with cancer and in unaffected relatives using a rigorous diagnostic interview at 12 months after the disclosure. We also elucidated the prevalence, levels, and objects of guilty feelings at 12 months after the disclosure of the test results.

MATERIALS AND METHODS

Study procedure

During October 1999 to September 2002, we performed psychological study on the consecutive clients who visited outpatient clinic specialized for familial cancer syndromes the National Cancer Center Hospital (NCCH) in Japan. The Genetic Counseling and Testing Protocol and Psychological study procedure has been described in detail elsewhere (Cancer in submission). Briefly, all eligible probands who fulfilled either the Amsterdam criteria, the Japanese clinical criteria, or the HNPCC-variant criteria and were offered an option for HNPCC genetic testing and unaffected relatives were informed about the psychological study after the genetic counseling and testing session. Those who provided their written consent conducted a baseline interview immediately after the genetic counseling

or within a week.

After two months, the participants were informed of their genetic test results. The subjects who completed the baseline and one month interview were contacted to conduct for at 12-months follow-up interview. Those agreed follow-up interview were assessed for psychological distress and feelings of guilt at 12 months after disclosure. Psychological distress included major and minor depression, posttraumatic stress disorder (PTSD), and posttraumatic stress symptoms.

Measures

Major and minor depression at baseline, one and 12 months after disclosure

We assessed the major and minor depression to obtain information pertaining to the prevalence, each subject was interviewed at baseline, one and 12 months after the disclosure of their genetic test results by a trained nurse (Y.M.) and a psychiatrist (H.O.) using the Structured Clinical Interview, based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition revised (DSM-III-R) (SCID) for major depression. Additionally, criteria for minor depression were adapted from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) research criteria. The reliability of the interview ratings was determined by having a second rater attend a random sample of 30 interviews. The reliability of the minor depression diagnoses was excellent (kappa statistics = 1.0), while a rating for the diagnosis of major depression was not conducted because none of the subjects met the diagnostic criteria.

Genetic test-related distress at one and 12 months after disclosure

A diagnosis of PTSD were made using the Structured Clinical Interview based on the DSM-IV (SCID) at one and 12 months after disclosure. PTSD consists of three posttraumatic stress symptoms (PTSS): re-experience, avoidance, and hyper-arousal. Although a rating for the PTSD diagnoses were not conducted because none of the subjects met the diagnostic criteria, the reliability of the PTSS was excellent (kappa statistics = 1.0).

Feelings of guilt at one and 12 months after disclosure

To assess feelings of guilt, each subject was interviewed one and 12 months

after disclosure and asked whether he or she had felt guilty about anything in connection with the test results and, if so, with whom the guilt was associated. The level of the guilt feelings was assessed using four Likert-style items (1 = not at all, 2 = somewhat, 3 = moderately, 4 = severe). When the subjects indicated that they felt guilty, a semi-structured question was asked to clarify the reason for the guilt (for example, "would you tell me why you feel guilty to somebody?"). Qualitative data were recorded at the time or immediately after the follow-up interview.

Sociodemographic and clinical variables

We evaluated sociodemographic and clinical variables on potential predictive factors for psychological distress. Data on age, sex, marital status, employment status, education level, religion, household size, cancer status, and number of first- and second-degree relatives affected with HNPCC-related cancer were obtained by a semi-structured interview at baseline. We evaluated the subject's history of major and minor depressive disorders and life-time PTSD using the SCID.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to characterize the subjects in terms of their genetic test results, the prevalence of psychological distress, and feelings of guilt. To identify the psychological effect of genetic test result disclosure, we compared the prevalence of major or minor depression at one-month and 12-months follow-up examination using the McNemar test. Psychological distress was dichotomized on the basis of the SCID (present if the subject met the criteria for major or minor depression, PTSD, or PTSS at the 12-months follow-up interview; absent if no psychiatric diagnosis was made). We used the Student *t*-test, and Fisher exact probability test or chi-square test to compare sociodemographic, medical, and psychological factors between subjects with or without psychological distress at the 12-months follow-up. To explore possible predictive factors of psychological distress and feelings of guilt at the 12-months follow-up, baseline variables and genetic test results were included in the univariate analysis. All reported *P* values are two-tailed. The statistical software SPSS 11.0J for Windows was used to perform all the data analyses (SPSS Japan Institute Inc., Tokyo, Japan, 2002). Qualitative data with regard to feelings of guilt were briefly summarized keeping original meaning of the subjects' words.

RESULTS

Achievement of long-term psychological study interviews

Fifty-nine individuals visited the outpatient clinic at NCCH for genetic counseling regarding HNPCC during the study's entry period. Of the 51 eligible individuals, 47 subjects completed the baseline interview and four refused to participate in the psychological study. The four individuals who refused to participate were men who were probands, and included all the three subjects who also rejected the genetic testing protocol. By one month after disclosure, three probands refused to participate because of busyness, and additional two subjects; proband and relative, decided not to receive the genetic test results and did not wish to continue participating in the psychological study any more. Thus, of the 47 subjects who completed the baseline interview, 42 subjects (89%) completed the one-month follow-up interview. By the time of the 12-month follow-up, 3 probands and 6 relatives did not respond for invitation letter of follow-up interview, 1 proband and 1 relative refused to participate because of busyness, and the one proband refused an invitation due to physical burden because she diagnosed with endometrial cancer the third-diagnosis for her and underwent a hysterectomy during the last year. Thus, the final study group consisted of 30 subjects, 22 probands and 8 relatives, representing 58.8% of all eligible subjects. Of these 30 subjects, 2 subjects (5%) completed the follow-up interview by telephone because they lived far from the hospital. The baseline variables, age, sex, marital status, children, education, employment, religion, household size, number of first-degree relatives affected with HNPCC-related cancer, and the presence of psychological distress at baseline and/ or one-month interview of the subjects who completed the 12-months follow-up interview did not differ from those who of the subjects who dropped out.

Characteristics of study subjects

The present sample was comprised of 22 probands and 8 relatives who completed the baseline, one- and 12-months follow-up interviews and received the genetic test results. There was no difference statistically between probands and relatives relating to the baseline variables, which were age, sex, marital status,

children, education, employment, religion, household size, number of first-degree relatives affected with HNPCC-related cancer, and psychological distress of history, at baseline and 1 month after disclosure. Of the 22 probands, 5 (23%) received positive test results and 17 (77%) received uninformative test results. Three of 8 relatives (38%) received positive test results, and 5 of 8 relatives (62%) received a definitive negative test results.

Prevalence of psychological distress at 12 months after disclosure

None of the probands or relatives met the criteria for major depression and/or PTSD at the time of the 12-months follow-up interview. Of the probands, three (13.6%) met the criteria for minor depression and two (9%) met the criteria for PTSS; re-experience and hyper-arousal, respectively, at 12 months after disclosure, and the prevalence of clinical psychological distress was 22.7% (5/22). The subjects with psychological distress at 12 months after disclosure were only probands. Regarding the clinical course of the psychological distress, four probands (100%) with psychological distress at one month (n=4) were diagnosed with same kinds of psychological distress at 12 months continuously. Of these four probands, three had received a positive result and the other one had received an uninformative result. Of the probands without psychological distress at one month (n=18), only one who had received an uninformative result was newly diagnosed with psychological distress (re-experience symptom) at 12-months follow-up interview. On the other hand, the only one relative who met the criteria psychological distress (re-experience) at one month was not diagnosed with any psychological distress at 12 months although she had received a positive result.

Predictive factors for psychological distress at 12 months after disclosure

As a result of the univariate analysis for probands, presence of a history of major depression, lower score of EPQR-extraversion and higher score of EPQR-neuroticism at baseline, and presence of psychological distress and feelings of guilt at one month after disclosure were significantly predicted for psychological distress at 12 months after disclosure.

Feelings of guilt at 12-months after the disclosure of the genetic test results

Of the 22 probands and 8 relatives, three probands (13.6%) and one relative (12.5%), respectively, experienced a sense of guilt at 12-months after the disclosure of the genetic test results (Table 3). All four subjects were female. Two probands (100%) with feelings of guilt at one month (n=2) were persisted with feelings of guilt at 12 months continuously, and they had received a positive test result. Of the probands found not to be feelings of guilt at one month (n=20), only one proband who had received an uninformative result newly experienced with feelings of guilt at 12 months. Of the three relatives were experienced feelings of guilt at one month after disclosure, the only one who had received a definitive negative result had persistent feelings of guilt for one year. Although the three probands were overlapped between psychological distress and feelings of guilt at 12 month after disclosure, the relative did not fulfill the any diagnosis criteria. Of the subjects experienced feelings of guilt, three probands felt guilt towards their children and the one relative experienced a sense of survivor guilt towards a cousin. Among the relatives were experienced feeling of guilt at one-month follow-up interview, 2 relatives did not persist the feeling. One relative who had received a positive result answered that I felt sorry to my children having possibility passing on the my disease gene, but I reconsidered I did not have to feel of guilty because genetic mutation was not able to prevent and was not the consequences of my bad behavior. The other, who had received a definitive negative result and felt guilty at one month to young sister had already diagnosed colon cancer and underwent colectomy, answered that I decided never to say to sister my genetic test result, but I did not have feelings of guilt nowadays.

DISCUSSION

This is the first longitudinal study to assess psychological distress using the SCID in Japanese probands and unaffected relatives during a 1-year period after disclosure of HNPCC genetic test results and to identify predictors of their psychological distress at 12 months after disclosure. In addition, this study revealed the prevalence of feelings of guilt through an investigation extending for 1 year after disclosure.

In our study, none of the subjects met the criteria for major depression and

PTSD at 12 months after the disclosure of their test results. This finding appears to be supported by the previous reports that no serious adverse psychological sequelae of genetic testing have been observed after disclosure of genetic test results, although there is difference of methodology between structured clinical interview and questionnaires. The present findings are distinctly different from the prevalence of major depression associated with following a primary diagnosis of sporadic cancer (14 to 38%) or the prevalence of current PTSD (2.5 to 6%) or lifetime PTSD (4 to 5%) in survivors of breast cancer. Probands who have already experienced disclosure of cancer diagnosis may be less affected by disclosure of genetic test results. Genetic testing results were not life-threatening information for them compared with cancer diagnosis. Furthermore, before taking the genetic testing, many probands already assume that they are mutation carriers, because they experienced some features of hereditary cancer syndrome like diagnosed young age, multiple sites for cancer, and presence of familial members with cancer. Thus, probands may be prepared to receive the test results at the session of disclosure of genetic test results. In contrast, for relatives, although detection of highly penetrant genetic mutations might indicate a substantially higher risk that disease might be inevitable, the genetic information is predictive for future health and is not determinant of current diagnosis and threat to life. Moreover, the limitations of explanation of genetic test results might contribute to the no impact of psychological distress as major depression and PTSD. This study could make comparisons with the rates of clinically significant psychological distress between after disclosure of HNPCC genetic test results and a primary diagnosis of sporadic cancer or current posttraumatic stress disorder using the SCID. It is meaningful for clinical setting of genetic counseling to talk about genetic information with hereditary family members.

However, there was mild psychological distress at 12 months after disclosure of genetic test results. Only probands (22.7%) fulfilled the criteria of minor depression and PTSS, and up to 80% of the probands who met the criteria minor depression and PTSS at one month after disclosure have shown sustained psychological distress during the 1-year period after disclosure. Also, there was a proband met the criteria of psychological distress at 12 months after disclosure newly. Cancer is life-threatening disease and its impact cause serious damage to individuals' psychologic well being. Cancer diagnosis and course of treatment is personal experience for probands. Genetic information, however, is sharing

offspring and they concern about the transmission of a hereditary cancer to a child. It has been reported that individuals with minor depression is associated with significant functional impairment and have the potential to develop major depression. Therefore, adequate psychological assessment and careful follow-up is needed for probands undergoing HNPCC testing. The presence of a history of major depression should be determined during the first counseling session, and if subjects had the risk factor, should be recommended careful follow-up to early detection and intervention for long-term psychological distress. However, it should not ignore that the proband who was neither psychological distress at one month nor history of major depression was newly met the criteria with PTSS at 12 months. Thus, healthcare provider should pay attention to psychological distress that it could happen to every time in addition to the assessment of the first genetic counseling session. Moreover, it might be one strategy to plan the 12-months follow-up counseling when the first counseling session was conducted to detect long-term psychological distress.

In the present study, 13% of the subjects felt a sense of guilt at the 12-months follow-up interview. This is the first report regarding the prevalence of a sense of guilt long-term assessment after disclosure of genetic test results for HNPCC. This study identified that the feelings were not only temporal reaction after one month but also persistent response to 12 months after disclosure of genetic test results. Guilt has normal psychological and social functions, but special intensity characterizes mental disorders, such as depression. For probands were diagnosed with both psychological distress and feelings of guilt at 12 months follow-up interview. Especially, two probands who had the presence of a history of major depression continued feelings of guilt from one month to 12 months. Three mothers probands felt guilty towards their children about their preoccupation with the possibility of developing HNPCC-related cancer in the future, regardless of the fact that their children had not yet undergone genetic testing and it was not known if the children had inherited the mutation. This finding indicates that the identification of adverse effect such as inheritance in women with children may be stressful to mothers, even though it is a possibility. Also, one relative who received negative test results experienced survivor guilt towards a cousin who had been diagnosed with cancer from one month to 12 months after disclosure. Previous study reported that this guilt feeling was related to feelings of inadequacy in helping other relatives who had had cancer. Because the relative no fulfill the

any criteria of psychological distress, this survivor guilt feeling might be normal response. However, they were not shut of kinship and cousin's hereditary cancer has no known complete cure, which means the relative will keep with feeling forever. Therefore, it is necessary for unaffected relatives to monitor the presence of survivor's guilt, regardless of genetic test results. It is also necessary for further study to investigate whether only women experienced feelings of guilt or not. The present study revealed two types of long-term guilty feelings that possibility of the transmission of a genetic disease to a child and survivor guilt, and suggests that potential feelings of guilt should be examined in subjects undergoing HNPCC genetic testing, regardless of their test results.

There are several limitations to our study, indicating a need for caution when interpreting the findings. First, there was sampling bias, because the results were obtained from only one institution, which was a teaching cancer center hospital. In addition, the sample size was relatively small. Second, genetic counseling and testing were offered to participants free of charge. Thus, the participation rates observed in the present study may overestimate that of the general population participating in genetic testing in a clinical setting. Thirdly, it was disappointing that measurement at baseline for psychological distress could not be obtained before first genetic counseling session, thereby limiting the comparison of overall degree of change from pre-counseling psychological functioning. Pre-counseling psychological status in this study may not really reflect baseline mental health because of the high stress of the moment. Finally, the prevalence of psychological distress in Asian countries is generally lower than in western countries, possibly because of cross-cultural differences (ie, social stigma, cultural reluctance to endorse mental symptoms, and low divorce rate). The interpretation of the results in this study is cautious.

We conclude that major depression and PTSD were not detected in Japanese subjects at 12 months after disclosure of genetic test results using the SCID. However, a few probands met the criteria for minor depression and PTSS, regardless of their test results. These results indicate that the possibility of psychological distress should be taken into account when conducting genetic counseling and disclosing genetic test results, especially in individuals with a history of major depression after the first genetic counseling session. Moreover, feelings of guilt were exhibited in both probands and relatives, irrespective of their test results. Furthermore, this study revealed that some of psychological distress

and feelings of guilt at one month were persistent to 12-months follow-up. Thus, healthcare providers should assess the presence of history of major depression at the first genetic counseling session, and continue to monitor these individuals who have the risk factor, and should monitor probands and relatives closely in spite of genetic test results and cancer status.