

はじめに

肥大型心筋症は、常染色体性顕性遺伝（優性遺伝）に従う家族性の発症が約半数に認められ、そのうち約半数がサルコメア遺伝子の病的バリエーションが発症に関与することが明らかとなっています。そのため、肥大型心筋症患者のうち、我が国の診療ガイドラインで遺伝カウンセリングや遺伝学的検査の実施が推奨される対象となる患者は多く、2022年4月より保険適用での遺伝学的検査が可能となっています。しかし、診療ガイドラインで推奨されている条件や、どのように実施したらよいのかなどの手順に加え、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査に関する知識が医療従事者や患者に十分に浸透していないため、臨床診断として、適切に遺伝カウンセリングや遺伝学的検査が行われにくい状況です。

そこで、本手引きは、肥大型心筋症の診療を行う医療従事者を対象に、遺伝カウンセリングや臨床診断としての遺伝学的検査の条件や手順、関連する情報を提供するものであり、肥大型心筋症のより良い診療へつなげることを目的とします。

Q. どのような症例が肥大型心筋症の遺伝学的検査の対象になりますか？

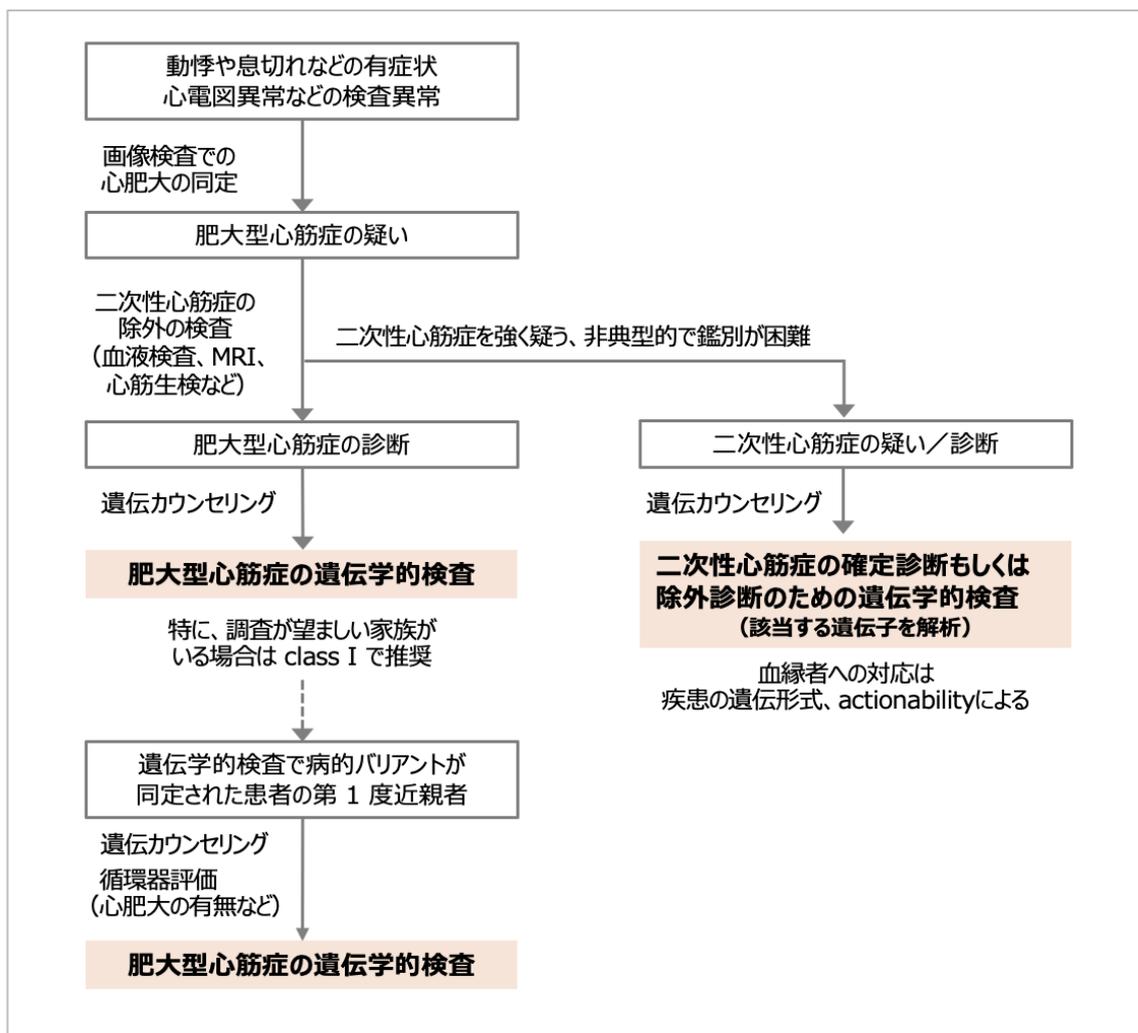
A. 肥大型心筋症と臨床診断された患者が対象となります(図1)。臨床診断とは、画像検査などで左室壁15mm以上(家族歴のある場合は13mm以上)の心肥大が同定され、二次性心筋症が鑑別されたものになります。アミロイドーシスやファブリー病などの二次性心筋症の鑑別は、それぞれの診療ガイドラインで推奨される検査をして除外することが望まれます。二次性心筋症が強く疑われる場合の確定診断や二次性心筋症が除外できない場合には、該当する遺伝性二次性心筋症の原因遺伝子診断が推奨されます(推奨クラスI エビデンスレベルB)。一部の二次性心筋症では、臨床検査での診断が困難で遺伝学的検査により診断が可能となる場合もあります。肥大型心筋症を対象にした遺伝学的検査の実施においては、検査前確率を上げるためにも二次性心筋症の鑑別診断をあらかじめ行うことが必要です。肥大型心筋症の病因と考えられる病的バリエーションを有していても、二次性心筋症のいずれかの疾患の診断基準を満たす場合もあり、鑑別診断を行わずに肥大型心筋症の遺伝学的検査のみで肥大型心筋症と診断することはできません。

肥大型心筋症の診断がついた患者の中で、特に検査が推奨されるのは、肥大型心筋症の有無などの調査が望ましい(調査可能な)家族がいる場合です。家族への影響も考えて、遺伝学的検査を行うことが診療ガイドラインで推奨されています(推奨クラスI エビデンスレベルB)。なかでも、若年発症の場合や肥大型心筋症あるいは突然死の家族歴がある場合には、病的バリエーションの検出率が高まります。

さらに、遺伝学的検査で肥大型心筋症の病的バリエーションが同定された場合、その第1度近親者(両親や子ども、兄弟姉妹)も、遺伝学的検査が推奨される対象となり

ます（推奨クラス I エビデンスレベル B）。循環器評価を行い、肥大型心筋症の所見を認める場合には保険診療での実施が可能ですが、示唆する所見を認めない場合には、通常、保険適用外となります。なお、表現型が現れる割合は年齢とともに増加するため、病的バリエントを有していても年齢によっては未発症状態である可能性にも留意が必要です。

図 1. 遺伝学的検査の対象



Q. 肥大型心筋症で遺伝学的検査を実施する利点、および不利益な点は何ですか？

A. 遺伝学的検査を実施することで疾患の正確な診断につながることで、患者自身や血縁者の健康管理に役立てることができることが利点と考えられます。例えば、病的バリエントが同定された患者で家族スクリーニング検査を行い、血縁者が同じバリエントを有する場合は未発症の場合でも定期的検査を行うなどの管理に影響します。また、病的バリエントによっては突然死リスクや疾患進展速度の違いに関わる

情報が得られることがあります。

一方、遺伝情報には、生涯変化しない、血縁者間で一部共有される、将来の発症を予測できる、という特性があります。このため、検査結果を知ることによって、患者や家族が大きな不安をもつ可能性があります。特に未発症者や子ども・未成年者の場合には、検査を受けることの利益と不利益を慎重に検討し、遺伝カウンセリングを含めた十分な事前対応が必要です。

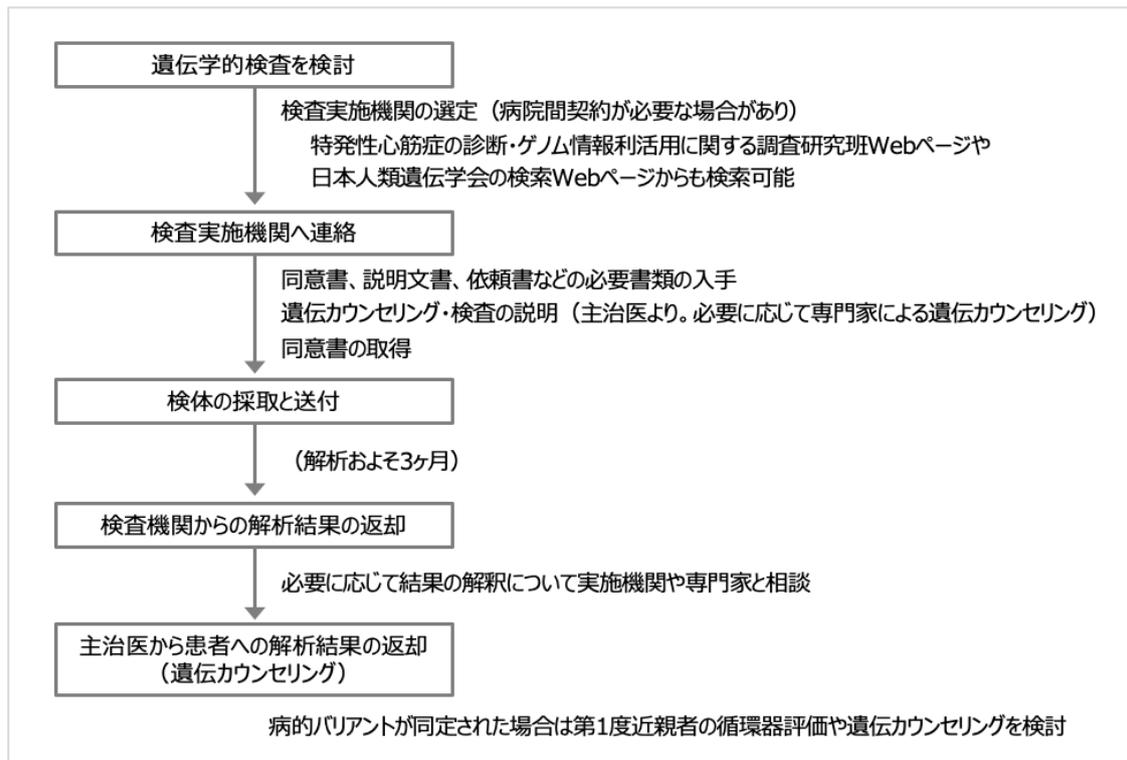
Q. 遺伝学的検査を実施するにはどうしたらよいですか？

A. 肥大型心筋症の遺伝学的検査を実施している施設を選定し、連絡することからはじめます（図2）。遺伝学的検査の同意・了解の確認としての遺伝カウンセリングを行ったのちに検体を採取・送付し、検査機関から返却された解析結果を主治医から患者に説明します。

実施施設については、特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する調査研究班のホームページの「遺伝学的検査」

(<https://www.cardiomyopathy.jp/genome/examination>) または、日本人類遺伝学会の検索ページ (<http://www.kentaikensa.jp/search/>) で調べることができます。

図2. 肥大型心筋症の遺伝学的検査実施の流れ



Q. 肥大型心筋症で遺伝学的検査を実施する前に遺伝カウンセリングは必須ですか？

A. 診療ガイドラインで遺伝学的検査が推奨される対象であっても、遺伝学的検査を実施する前に、検査を受ける希望の有無および何を知りたいかを、患者自身が明確にするために必要な情報を、正しく提供する必要があります。遺伝学的検査の結果次第で、検査を受けた方の血縁者にも肥大型心筋症が見つかるきっかけになる可能性がありますので、検査を受けることを検査対象者の血縁者・家族が知っている、または説明に同席される場合、その血縁者・家族にも説明が必要となる場合があります。遺伝学的検査の同意・了解の確認としての遺伝カウンセリングは、原則としてオーダー医である主治医が行いますが、必要に応じて意思決定のための支援として臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなどの専門家による遺伝カウンセリングを受けることが望まれます。罹患者の予後・重症化リスクや罹患者の家族解析に及ぶ場合、とりわけ、未成年者および家系内非罹患者のカスケードスクリーニング（発症前診断）を行う場合は、専門家による遺伝カウンセリングが必要です。また、遺伝学的検査を実施しない場合であっても、遺伝が関与することが多い肥大型心筋症では、遺伝についての正しい情報を提供する点で遺伝カウンセリングの選択肢を患者、家族へ示すことが必要です。

Q. 遺伝カウンセリングの内容はどのようなものですか？

A. 遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝的要因がもたらす医学的、心理的、社会的影響や、家族への影響を、カウンセリングを受ける方（クライアントと言います）自身が理解し、意思決定することを助けるプロセスとして定義されます。具体的には、疾患の診断や予後、遺伝形式や血縁者の再発率、自然歴、実施可能な治療、健康管理の方法、利用可能な医療、社会資源等を理解できるよう説明が行われます。遺伝カウンセリングでは、心理社会的支援が重要であり、クライアントの心理、感情、プライバシーに十分配慮しながら実施されます。

Q. 遺伝カウンセリングの費用はどうなりますか？

A. 遺伝カウンセリングは、実施される条件（遺伝学的検査の前後、遺伝学的検査にかかわらず実施する時など）により保険診療または自費診療となります。実施される医療機関によって費用も異なりますので、具体的な費用は実施する施設へお問い合わせください。保険適用の遺伝学的検査を行った後に、結果について患者や家族に対して遺伝カウンセリングを行う場合にのみ、遺伝カウンセリング加算として1,000点(3割負担では3,000円)が加算できます（患者1人につき月1回限り）。

Q. 遺伝カウンセリング専門の部署が自分の施設にはなく、遺伝に関する専門家もいません。どうしたらよいでしょうか？

A. 臨床診療で遺伝学的検査を実施する際には、遺伝カウンセリングを行う体制を自施設で整えるか、可能な施設への紹介ができることを確認しておく（連携が取れる体制をとっておく）必要があります。遺伝カウンセリング専門の部署を有する施設は、全国遺伝子医療部門連絡会議のホームページにある「登録機関遺伝子医療体制検索・提供システム」(<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>) から調べるこ

とができます。また、遺伝カウンセリングを行う認定遺伝カウンセラーが在籍する施設は日本認定遺伝カウンセラー協会のホームページ (<https://jacgc.jp/>) で調べることができます。紹介を受けたときの対応は施設により異なりますので、個別にお問い合わせください。

Q. 遺伝学的検査の方法やかかる時間、費用について教えてください

A. 肥大型心筋症を対象とした遺伝学的検査の方法には、次世代シーケンス法 (NGS) をもちいたパネル検査やサンガー法がもちいられています。パネル検査ではあらかじめ設定された既知の遺伝子に該当する病的バリエーションが存在するかどうかの評価されます。なお、設定されている既知遺伝子は実施医療機関により異なります。現時点では、肥大型心筋症の原因としてエビデンスレベルの高い遺伝子は10個ほどが知られています。パネル検査を実施し病的バリエーションが同定されなかった場合でも、報告されていない病的バリエーションが存在する可能性は残ります。検査には、血液検体から抽出したDNAの配列をNGSを用いて解析します。なお、実施機関により異なりますが、解析結果の返却にはおよそ3ヶ月ぐらいかかります。

患者が検査を行う医療機関へ受診した場合は、保険診療の場合その医療機関で、5,000点(3割負担では15,000円)が検査費用として算定されます。検査医療機関が解析機関へ血液検体を送付し検査を行う場合は、依頼元となる医療機関が保険請求を行い、検査費用に関して依頼元機関から解析機関へ、解析機関が定める費用を払う形になります。具体的な検査費用は、検査を実施する医療機関へお問い合わせください。

Q. 遺伝学的検査の結果の解釈の仕方を教えてください。また、患者に返却するときの注意点はありますか？

A. 遺伝情報には、遺伝子バリエーションの病的意義の判断が変わりえること、病的バリエーションから予想される疾患の発症有無、重症度などに個人差があること、医学・医療の進歩に伴い結果の有用性が変わりえること、といったあいまい性が含まれます。このため、病的バリエーションと判断するには、遺伝学、循環器学の専門家によって構成されたチームによって実施される遺伝学的検査の解釈が必要となります。また、病的バリエーションと診断された場合であっても、その解釈が変わる可能性があるなど、あいまい性を含むものであることを説明する必要があります。

Q. 遺伝学的検査の結果は、診療録や臨床調査個人票などに記載しても構いませんか？

A. 既に発症している患者の診断を目的として行われた遺伝学的検査の結果は、原則として、他の臨床検査の結果と同様に、患者の診療に関係する医療者が共有する情報として診療録に記載する必要があります。また、指定難病の申請時には、遺伝学的検査の結果を臨床調査個人票の該当部位に記載します。但し、遺伝情報を含む医療情報にアクセスする医療者は、遺伝情報の取り扱いに関する注意点について十分な教育を受ける必要があります。

Q. 遺伝学的検査についてわからないときはどこに相談したらよいですか？

A. 遺伝学的検査の実施施設にまずお問い合わせください。

(参考文献)

日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン「心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)」

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf

日本循環器学会/日本心臓病学会/日本小児循環器学会合同ガイドライン「2024年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Imai.pdf

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」

https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf

難病情報センター ホームページ

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/177>

特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する調査研究班 ホームページ

<https://www.cardiomyopathy.jp/>

Moriki T, Kubo T, Sugiura K, et al. A Validation Study of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genetic Test Prediction Score for Japanese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*. 2021;85(5):669-674. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0826

(作成)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 (令和5年度～令和7年度)
「特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する調査研究班」

(承認)

日本循環器学会