第22回 The 22nd Annual Meeting of the National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics
全国遺伝子医療部門連絡会議

2024年11月23日（土）

WS3
「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」の臨床実装

リーダー：稲垣 夏子 （東京医科大学病院遺伝子診療センター ）
リーダー：後藤 景子 （順天堂大学医学部遺伝医学 ）

サポートスタッフ：
桐林 和代（東京医科大学病院遺伝子診療センター　助教・認定遺伝カウンセラー）
清水 絵理（順天堂大学医学部臨床遺伝学研究室　非常勤助手）
田嶋 佐和子（東京医科大学病院遺伝子診療センター　認定遺伝カウンセラー）
董 倞伊（東京医科大学病院遺伝子診療センター　認定遺伝カウンセラー）

スライド：1

背景　2022年 WS6「遺伝性循環器疾患の診療体制」

第20回 The 20th Annual Meeting of the National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics
全国遺伝子医療部門連絡会議

提言

- 循環器内科/小児循環器/遺伝子医療部門の保険診療内での連携・協働
  臨床診断、遺伝学的検査の前後のGC、結果解釈、フォロー、血縁者への介入、小児から成人期への移行医療のすべての流れにおいて相談、紹介しやすくする
- 臨床力とバリアント解釈の知識を兼ね備えた人材・チームの育成
  結合織疾患　臨床遺伝領域（小児遺伝など）が主体となるのが望ましい
  ＬＱＴ・心筋症　循環器領域が主体となるのが望ましい
  専門医到達目標　循環器領域、臨床遺伝領域の双方に組み込む
  臨床遺伝専門医制度　単位認定　専門領域間格差の是正　循環器領域の単位がとれない
  人類遺伝学会＋循環器学会で閲覧できる教育ツール
- 画一化された診療体制
  遺伝型を踏まえた治療指針の充実（ガイドライン）
  家族調査に関する指針（ガイドライン）
- 患者・家族への教育
  患者・家族の疾患理解、アドヒアランス維持のための教育コンテンツ（ガイドブックやWebサイト）

スライド：2

背景　13年ぶりのガイドライン改訂

2024 年 3 月 8 日発行

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

JCS/JCC/JSPCCS 2024 Guideline on genetic testing and counseling in cardiovascular medicine

改定にあたって

心臓・血管疾患患者の診療に従事する医療従事者を対象とし，心臓・血管疾患における**遺伝学的検査**，**遺伝カウンセリングに関する基本事項**をまとめたものであり，臨床医が遺伝学的検査の適応判断あるいはその実施を決定する際のガイドとなることを目指し作成されている．

各論においてはこのガイドラインを利用する循環器領域の内科系・外科系を問わず臨床医が各々の**疾患・病態**および**遺伝学的検査**，さらに将来臨床応用される可能性のある**遺伝学的研究**について理解を深めるため，遺伝学的検査が本ガイドライン作成時（2022~2023年）現在において必ずしも日常診療にまで至っていないものについても，必携知識はもちろんのこと参考にすべき内容について詳述した．

スライド：3

本ガイドラインの**最後**に，循環器疾患において遭遇機会が多い遺伝性疾患における患者・リスクを有する血縁者へのアプローチについて要点を一覧としてまとめた．（**付表１**）
是非，**臨床現場**でご活用されたい．

付表１　循環器遺伝医療の実践

疾患	原因遺伝子	浸透率*	推奨事項							
			発端者	at risk 血縁者			発端者	at risk 血縁者		
			介入	cascade screening 時期	サーベイランス	介入	介入	cascade screening 時期	サーベイランス	介入
肥大型心筋症	*MYH7*	中~高（加齢とともに増加）	β遮断薬，ICD，リスクを避ける（競技スポーツや激しい運動を制限），妊娠前～分娩後の管理	～中学入学前	病歴，ECG，心エコー[1]	心肥大の出現なければ介入なし	セリプロロール，リスク（身体接触を伴う競技，重量挙げ，高負荷筋トレ）を避ける，妊娠前～分娩後の管理	就学前（先天性内反足，斜頸など内出血など関連症状があれば乳幼児期でも）	X線，ECG，US，CT/6 ヵ月	セリプロロール，リスク（身体接触を伴う競技，重量挙げ，高負荷筋トレ）を避ける，妊娠前～分娩後の管理
	MYBPC3	中~高（加齢とともに増加）								
拡張型心筋症	*LMNA*	高（加齢とともに増加）	薬物療法，ICD，心臓移植を考慮，リスクを避ける（激しい運動を制限），妊娠前～分娩後の管理	中学入学前	病歴，ECG，心エコー / 年	心異常の出現なければ介入なし	採血（LDL-C 値を含む脂質プロファイル）/ 年	10 歳まで		高コレステロール血症に対して食事療法，運動療法を含む生活習慣の改善，スタチン，エゼチミブ，PCSK9 阻害薬
	TTN	中	薬物療法，リスクを避ける（激しい運動を制限），妊娠前～分娩後の管理							
QT 延長症候群	*KCNQ1*	中~高	β遮断薬，メキシレチン，交感神経節切除，ICD，リスク[2]を避ける（QT 時間を延長する薬剤不使用，運動制限）	乳幼児期～就学前	安静時 ECG（年 1 ～ 2 回），運動負荷 ECG，ホルター ECG（適時）	リスク[2]管理（QT 延長程度により異なる）				
	KCNH2	中~高								
	SCN5A	中~高								
	CALM1	高								
	CALM2	高								
	CALM3	高								
Brugada 症候群	*SCN5A*	男性：中~高（成人以降），女性：低	ICD，薬物療法，発熱時の解熱剤使用	中学生以降	ECG/ 年	高熱を避ける				
カテコラミン誘発多形性心室頻拍	*RYR2*	高	β遮断薬，フレカイニド，交感神経節切除，ICD，リスクを避ける（心拍数が急激に上昇する運動の制限，ストレス回避）	乳幼児期～就学前	運動負荷 ECG，ホルター ECG（適時）	β遮断薬，心拍数が急激に上昇する運動の制限，精神的ストレスの回避				
	CASQ2	高（ホモ）								
		不明（ヘテロ）								
	CALM1	高								
	CALM2	高								
	CALM3	高								
不整脈原性右室心筋症	*PKP2*	中	β遮断薬，心不全治療薬，ICD，競技スポーツへの参加制限，心臓移植を考慮	中学入学前	心電図，心エコー，CMR/1 ～ 3 年	競技スポーツへの参加制限				
	DSG2	高（ホモ）								
		低（ヘテロ）								
Marfan 症候群・類縁疾患	*FBN1*	高	β遮断薬，ARB（Marfan 症候群のみ），大動脈基部置換，リスク（急停止動作を伴う競技・跳躍，強い等尺性運動）を避ける，妊娠前～分娩後の管理	乳幼児期～就学前	X 線，ECG，US（CT1/ 6 ヵ月	β遮断薬，ARB（Marfan 症候群のみ），リスク（身体接触を伴う競技・跳躍，強い等尺性運動）を避ける，妊娠前～分娩後の管理				
	TGFBR1									
	TGFBR2									
	SMAD3									

（次ページに続く）

疾患	原因遺伝子	浸透率*	推奨事項							
			発端者	at risk 血縁者			発端者	at risk 血縁者		
			介入	cascade screening 時期	サーベイランス	介入	介入	cascade screening 時期	サーベイランス	介入
血管型 Ehlers-Danlos 症候群	*COL3A1*	高	セリプロロール，リスクを避ける（身体接触を伴う競技，重量挙げ，高負荷筋トレ），妊娠前～分娩後の管理	就学前（先天性内反足，斜頸など内出血など関連症状があれば乳幼児期でも）	X 線，ECG，US，CT/6 ヵ月	セリプロロール，リスク（身体接触を伴う競技，重量挙げ，高負荷筋トレ）を避ける，妊娠前～分娩後の管理				
家族性高コレステロール血症	*LDLR*	高（ヘテロ）	高コレステロール血症に対して食事療法，運動療法を含む生活習慣の改善，スタチン，エゼチミブ，PCSK9 阻害薬	10 歳まで	採血（LDL-C 値を含む脂質プロファイル）/ 年	高コレステロール血症に対して食事療法，運動療法を含む生活習慣の改善，スタチン，エゼチミブ，PCSK9 阻害薬				
	PCSK9	高（ヘテロ）								
Osler 病	*ENG*	高（加齢とともに増加）	鼻出血，AVM（さまざまな部位）それぞれに	新生児期（頭蓋内 AVM を検索），頭蓋内 AVM があり：専門医として専門・遺伝学的検査，頭蓋内 AVM なし：乳幼児期～就学前	SpO_2，X 線，ECG，US，CT（AVM）/6 ヵ月	AVM を有する場合，血管内治療・外科的手術，低酸素血症・肺高血圧を有する場合，酸素，肺血管拡張薬				
	ACVRL1									
肺動脈性肺高血圧症	*BMPR2*	男性：低，女性：中	酸素，利尿剤，肺血管拡張剤	乳幼児期～就学前	SpO_2，X 線，ECG，US/6 ヵ月～ 1 年	診断（発症確認）後ただちに肺血管拡張薬				

* 低：～40%，中：50～70%，高：80～100%．
[1] 20 歳までは少なくとも 1 年～ 1 年半ごと，20 歳以降は少なくとも 5 年に 1 回．
[2] LQTS のリスク：QT 延長作用の薬剤・各遺伝子型共通，*KCNQ1*：強い運動（特に長距離走・水泳など），*KCNH2*：精神的ストレス・音刺激・妊娠出産など，*SCN5A*：発熱，*CALM1*~3：運動等．
ICD：implantable cardioverter defibrillator（植込み型除細動器），ECG：electrocardiogram（心電図），CMR：cardiovascular magnetic resonance（心血管 MR），US：ultrasonography（超音波検査），AVM：arteriovenous malformation（動静脈異常），SpO_2：oxygen saturation of peripheral artery（末梢動脈血酸素飽和度）

スライド：4

背景　2024年 WS3 「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」の臨床実装

第22回 The 22nd Annual Meeting of the National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics
全国遺伝子医療部門連絡会議

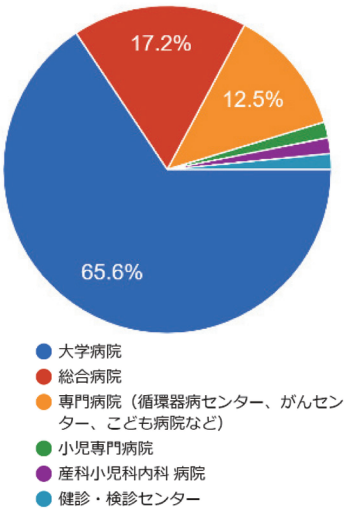
WS3遺伝性心血管疾患における遺伝医療（遺伝カウンセリング）に関する実態調査

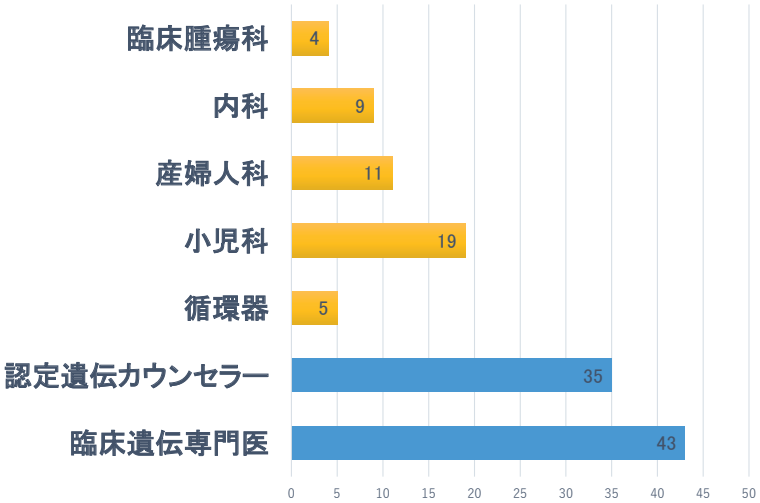
対象者
・施設会員向けとして会員の遺伝子医療部門代表者
・参加者
実施
2024年10月23ー11月5日

スライド：5

WS3

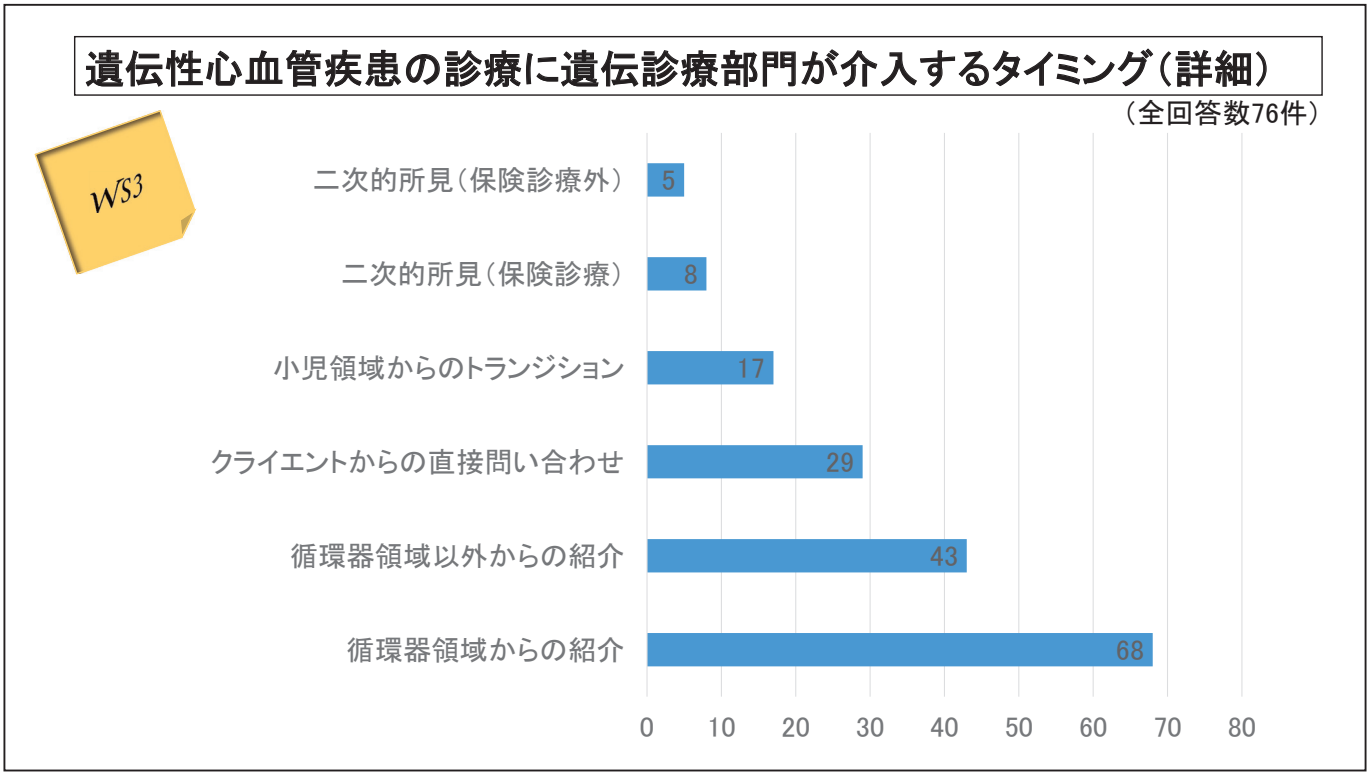
回答者　属性　（全回答数79件）



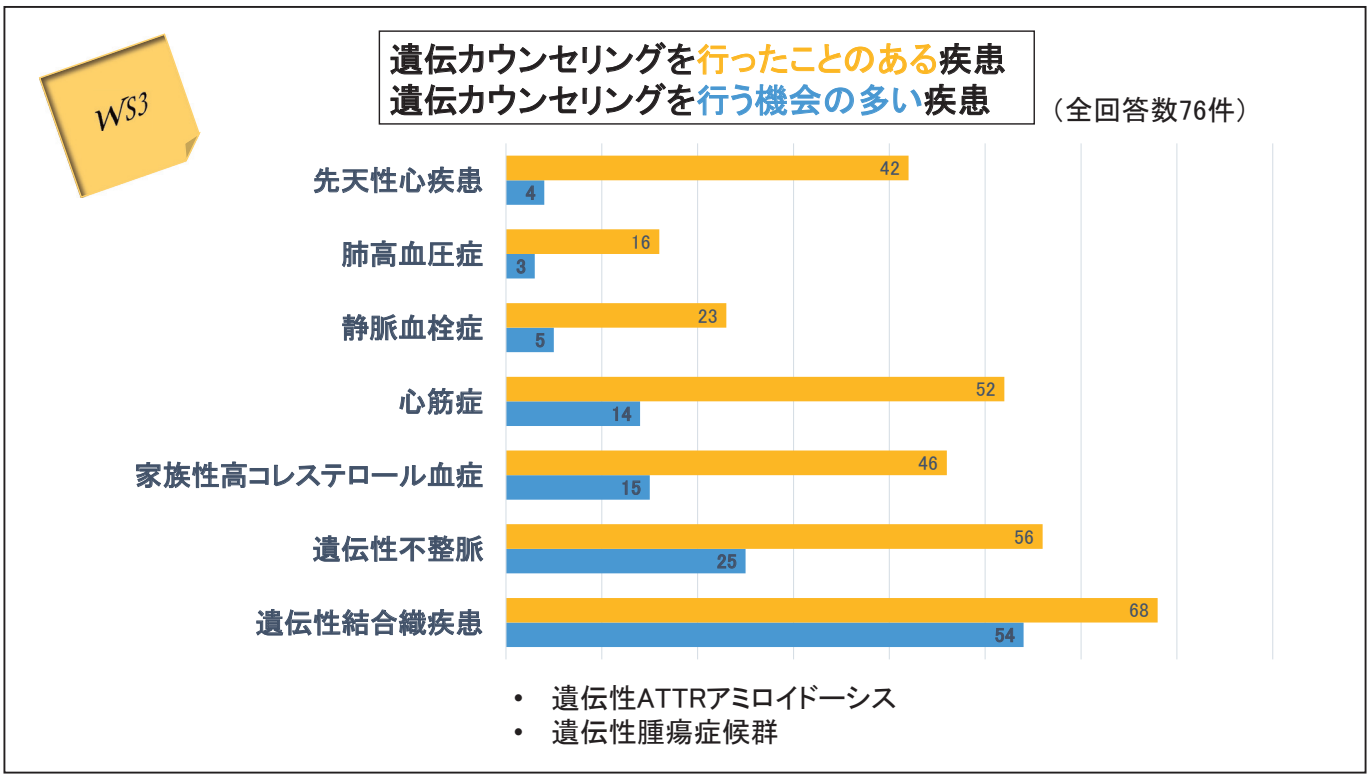


回答者（＝遺伝診療部門）の9割が遺伝性心血管疾患の診療に何らかの形で関わっている

スライド：6


遺伝性心血管疾患の診療に遺伝診療部門が介入するタイミング（詳細）
（全回答数76件）
WS3
二次的所見（保険診療外）
5
二次的所見（保険診療）
8
小児領域からのトランジション
17
クライエントからの直接問い合わせ
29
循環器領域以外からの紹介
43
循環器領域からの紹介
68
0
10
20
30
40
50
60
70
80

スライド：7

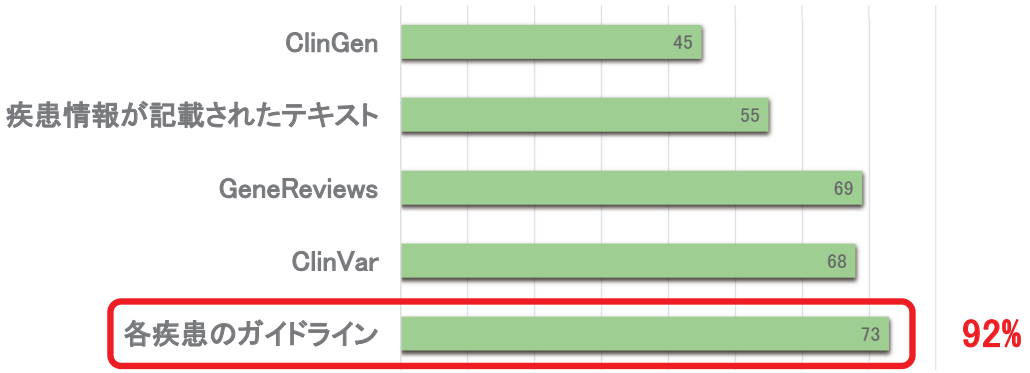

遺伝カウンセリングを行ったことのある疾患
遺伝カウンセリングを行う機会の多い疾患
（全回答数76件）
WS3
先天性心疾患
42
4
肺高血圧症
16
3
静脈血栓症
23
5
心筋症
52
14
家族性高コレステロール血症
46
15
遺伝性不整脈
56
25
遺伝性結合織疾患
68
54
• 遺伝性ATTRアミロイドーシス
• 遺伝性腫瘍症候群

スライド：8

WS3

遺伝医療提供時に参考にする資料

（全回答数79件）



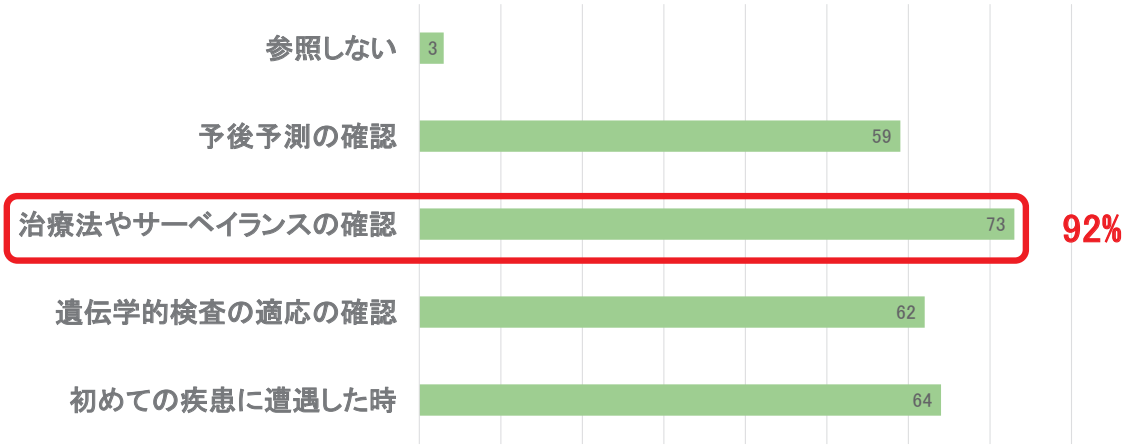
- 各種データベース
- 論文情報、最新の関連文献
- 難病センターホームページ（小児慢性特定疾患情報センター、指定難病等）
- 患者会の情報

スライド：9

WS3

どのような時にガイドラインを使用したいと思いますか（複数選択可）

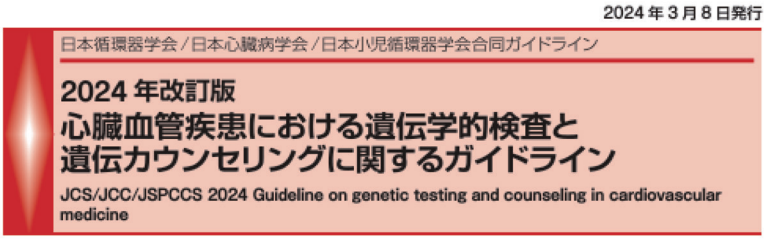
□初めての疾患に遭遇した時
□遺伝学的検査の適応があるか判断したいとき
□治療法やサーベイランスを確認したいとき
□予後予測を確認したいとき
□遺伝医療では参照したいと思わない
□その他（　　）



スライド：10

WS3の問い

このガイドラインをより**臨床実装**させるにはどうするべきか？



循環器病ガイドラインシリーズの一環として「診断」カテゴリーに新たに公開されたこのガイドラインは、**適用が広がる遺伝学的検査の基本的事項**について取り上げられています。
循環器領域における遺伝診療の実践には、既存の「疾患」カテゴリーの診療ガイドラインも重要な役割を果たしています。

本ワークショップでは、事前に各施設を対象にアンケート調査を実施し、
今後の遺伝診療に必要な情報やリソースは何なのか、未来に向けた具体的な方向性を探ります。

スライド：11

WS３　検討の視点

「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」の臨床実装

グループワークでの検討課題：

（13年ぶりに改定された）ガイドライン活用に関する現場の現状把握と問題点の整理
ガイドラインを臨床実装させるには何が必要か

- 遺伝性心血管疾患での循環器領域・遺伝領域それぞれの専門家との協働の仕方

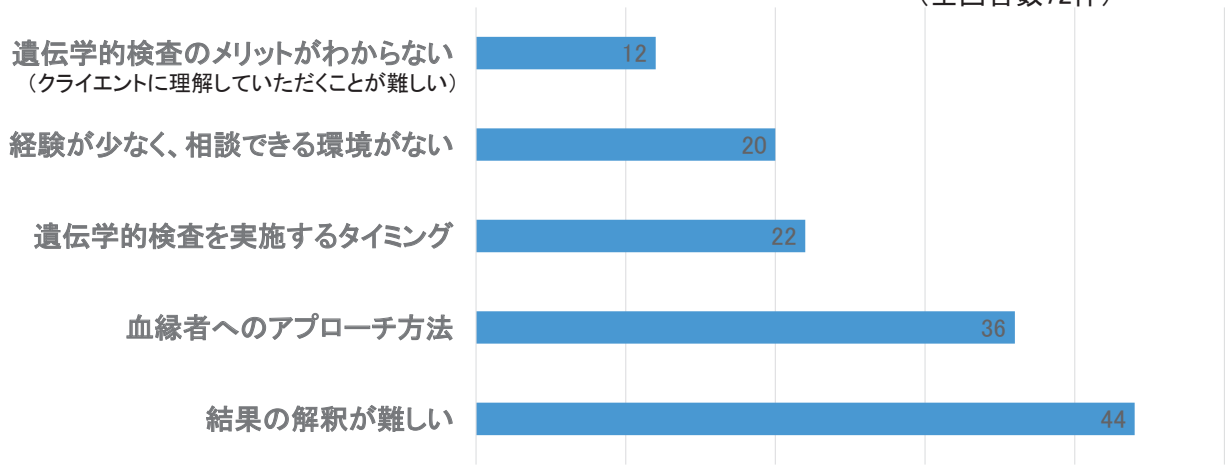
- 当ガイドラインの活用方法
  （そのまま活用できない場合は＋α何が必要なのか）

スライド：12

WS3

「遺伝子医療部門」が「心臓血管疾患診療」へ介入する時の問題点

（全回答数72件）



スライド：13

WS3　「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」の臨床実装

検討テーマ

①	遺伝学的検査結果の解釈が困難であること
②	血縁者へのアプローチ方法
③	診断後の治療法やサーベイランスの情報が遺伝カウンセリングの中でどこまで必要か
④	遺伝学的検査を実施するタイミング遺伝カウンセリングの介入時の問題

14

スライド：14

テーマ① 遺伝学的検査結果の解釈が困難であること＿ガイドライン関連箇所一部抜粋

第4章　遺伝学的検査の実際
2.3 NGSを用いた遺伝学的検査の詳細

ACMG/AMP ガイドライン2015 [1]およびClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group の推奨事項[2] にしたがって評価（P23）

1)Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5.
2)https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/

第５章　遺伝学的検査を用いた診療・遺伝カウンセリング
1.4　結果の開示・説明

家系内での整合性など結果の解釈について**説明可能な医師が結果の説明を行うべきである**（P25）

第８章　心筋症・心筋疾患
2　拡張型心筋症（DCM）

*LMNA,TTN,MYH7,SCN5A,EYA4,RBM20*に関しては、DCM家系の連鎖解析から責任染色体座位が判明しさらに原因変異同定に至った．しかし，DCMでは連鎖解析に足る大家系が少ないこともあり，その他に関しては，候補遺伝子アプローチにより同定された「原因変異」である．DCMはヘテロな発症原因・発症機序が混在した疾患カテゴリーである（P54 ）

第８章　心筋症・心筋疾患
3　不整脈源生右室心筋症（ARVC）

表 25　ARVC の遺伝学的検査に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
臨床的もしくは剖検で ARVC と診断された人を対象とする，ARVC の原因遺伝子として確率された遺伝子に対する遺伝学的検査を行う．	I	C
ARVC の原因遺伝子として確立されたすべての遺伝子に対する遺伝学的検査を行う．	I	C
遺伝カウンセラーや専門の臨床医によって３世代にわたる家族歴の病歴聴取を行う．	I	C
遺伝学と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を考慮する．	IIa	C

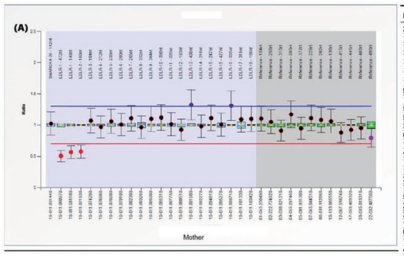
15

スライド：15

テーマ①遺伝学的検査結果の解釈が困難であること＿家族性高コレステロール血症（FH）の場合

FHの約10%が*LDLR*の構造異常

- *LDLR* exon 1 は受容体の細胞表面の輸送のために小胞体に局在化させるシグナル配列が含まれている。
- Promotor結合部位を含むexon 1/2のdeletion（null variant）の症例が多い。この場合解析手法によっては検出困難。



Height	Area	Ratio*	Stdev	[REF]
23144	148926	1.02	0.09	=
1311	12030	0.51	0.05	<<
11690	75538	0.67	0.05	<<
10155	65811	0.58	0.05	<<
17525	117109	1.07	0.1	=
12914	86265	0.97	0.09	=
12475	82266	1.06	0.1	=
9628	70247	1.01	0.09	=
11254	78359	1.11	0.1	=
5152	40888	0.97	0.09	=
5479	44788	1.1	0.1	=
3419	26870	1.12	0.1	=
6909	51544	1.01	0.09	=
14212	93311	0.93	0.09	=
4569	38212	1.32	0.12	>>
14522	97496	0.68	0.09	=
13571	96543	1.11	0.1	=
3889	32639	1.01	0.09	=
7875	60384	1.39	0.12	>>
5006	45490	1.09	0.1	=
20497	132455	1.1	0.1	=
23884	159631	1.1	0.1	=
11248	79035	1.05	0.1	=
6644	47826	0.91	0.08	=
10788	74137	1.17	0.11	=
4646	34937	0.95	0.09	=
13926	94963	1.11	0.1	=
14600	96012	1.08	0.1	=
23294	151002	1.06	0.1	=
3253	26740	0.88	0.08	=
3181	27066	0.92	0.08	=
1871	16453	0.85	0.09	=
1460	13107	0.79	0.07	<<
10155	70247	1.02	0.09	

MLPA解析　Exon1の２つのプローブとExon２の１つのプローブの連続したシグナル減少（研究解析　順天堂大学）

Cis-Trans異数体の判別

- 短鎖系NGSでシスかトランスか不明で、Bi-allelicなHomozygousか確認できないことがある。

16

スライド：16

テーマ② 血縁者のアプローチ方法＿ガイドライン関連箇所と現場の課題

第1章　本ガイドラインの基本姿勢

得られる遺伝情報については本人あるいは血縁者の医療のために利用されなければならず，本人およびその血縁者が遺伝的差別などの社会・経済的不利益を被ることがないよう十分な配慮がなされなければならない（P8）

第3章　遺伝学的検査の目的

患者本人のみならず，血縁者に影響しうる情報であるため，遺伝情報にアクセスできる医療従事者に対して，遺伝医学の基本的知識および個人の遺伝情報の適切な取り扱いに関する事項について充分な教育・研修が求められる。
検査結果について受検者の同意なく血縁者を含む第三者へ開示してはならない，ただし，受検者の検査結果が血縁者の健康管理に役立ち，かつ他に同等の方法がない場合には倫理委員会等での承認を得て開示することも考慮される（P11）

☞ **現場の課題**

他医療機関で実施された遺伝学的検査「レポート」は受検者の同意下の兄弟（親子）間で共有され、血縁者の評価も「診察室にて手渡し」でご相談頂く場合や「郵送」される場合がある。

17

スライド：17

テーマ② 血縁者のアプローチ方法＿家族性高コレステロール血症（FH）での海外事例

オランダ保健省のFHカスケードスクリーニングプログラム終了後の検出患者数の激減

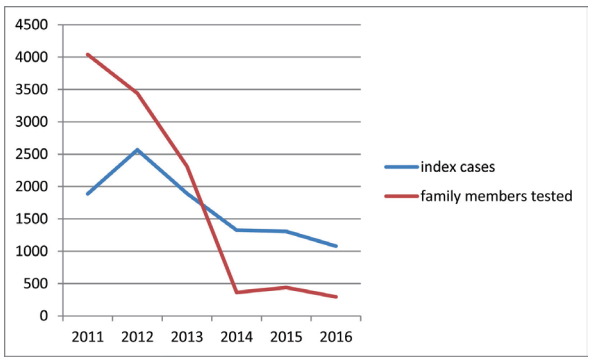


図2 2011年から2016年までにオランダで遺伝子検査のためにFHと臨床的に診断された患者（index cases）と検査を受けた家族

Atheroscler Suppl. 2017 Nov: 30: 77-85. 図 3

- 1994年から2014年まで、オランダでは政府補助による全国規模のカスケードスクリーニングプログラムがFH患者を特定するために機能。
- 特別な訓練を受けたgenetic field workerと呼ば れる訓練を受けた看護師らが，電話又は郵便でカウンセリングや検査結果の説明，クライエントの 自宅での採血，FH検査結果が陽性となった場合 の一般開業医または専門医への連絡の推奨を担当。
- しかし、カスケード検査がオランダの通常の医療システムに組み込まれ た2014年以降，制度上医療従事者による家族への 積極的なアプローチが適応できなくなり，検査を 受けた家族は500人未満へ激減した[7]（左図2）。
- 初期の段階で FHの遺伝的診断後，手頃な生命保険へのアクセ スの減少が報告されたことから，適切に治療され たLDL-Cレベルの患者の受入れを保証する保険会 社間の協定締結後，FH患者の生命保険の無条件 引き受けが77％から86％へ増加したとされた[8]．

7） 社会保障研究 Vol.9　No.1 ／Atheroscler Suppl. 2017 Nov:30:77-85.
8）Eur J Hum Genet. 2012 Jul;20(7):722-8.

18

スライド：18

テーマ② 血縁者のアプローチ方法＿国内関連指針と提言案

プライバシー規制と家族コミュニケーション

- 世界中のプライバシー規則は，医療提供者が検査を受けた個人以外の者に遺伝情報を明らかにすることに抑制的な解釈がなされている。
- 遺伝学的検査の結果を家族に共有する責任はほぼ独占的に病的バリアント保有者にあり，情報を開示しない権利があると考えられている。
- このため潜在的な遺伝的リスクを親族に知らせるよう奨励する，間接的または患者介在のリスク通知が行われてきた[9]。
- 米国では，医療提供者 に親族に警告を行う広範な法的義務は存在していないと解釈されている。
- 2018年にオランダの患者，親族，一般住民を対象として実施されたオンライン調査では，ほとんどの参加者が，発端者と医療専門家がリスクのある親族への情報提供に関与すべきであり，患者の秘密保持よりリスクにさらされている血縁者への情報提供がより重要であると考えていると報告された[10]。

生存の有無にかかわらず検査を受けた**個人のプライバシーを保護する必要性と、リスクのある血縁者への通知との間には矛盾が残っている。このプロセスを促進する**必要性が高まっている[11]。

☞**「診療情報の提供に関する指針」改訂必要は？**
遺伝医療における血縁者への診療情報の項目の追加

R6時点の「診療情報の提供に関する指針」
6　診療中の診療情報の提供
7　診療記録の開示
8　診療情報の提供を拒み得る場合
9　遺族に対する診療情報の提供
10　他の医療従事者からの求めによる診療情報の提供
11　診療情報の提供に関する苦情処理
12　診療情報の提供に関する規程の整備

一部改正R5年1月25日　医政発0125第15号
オンラインによる開示手続きの追加

9) Genet Med. 2018 Mar;20(3):285-290.
10 J Genet Couns. 2019 Dec 30;29(5):786–799.
11) 社会保障研究 Vol.9　No.1

19

スライド：19

テーマ③ 診断後の治療法やサーベイランスの情報が遺伝カウンセリングの中でどこまで必要か

第５章　遺伝学的検査を用いた診療・遺伝カウンセリング
2.6　血縁者の遺伝カウンセリング

患者に明らかな病的バリアントが見つかっている場合には，病的バリアントを血縁者が有しているかどうかを遺伝学的検査（cascade screening）によって診断しリスク状態を確定し，予防戦略を提示することができる。 cascade screeningに基づくサーベイランスは費用対効果を含め有用性が高い（P30 ）

付表１
循環器遺伝医療の実践

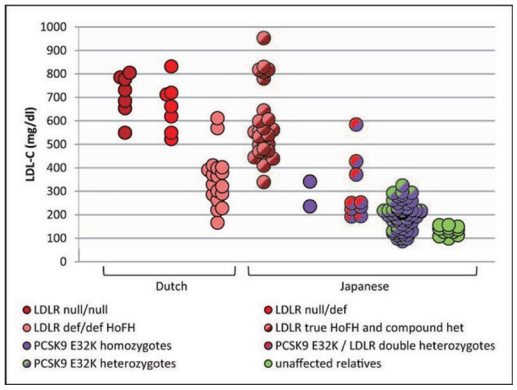
患者・リスクを有する血縁者へのアプローチについて要点の一覧（P89 ）

20

スライド：20

テーマ③ 診断後の治療法やサーベイランスの情報が遺伝カウンセリングの中でどこまで必要か_FH

HoFHのvariantと未治療のLDL-C値



オランダと日本のFHホモ接合体
*LDLR*遺伝子のnullとdefectiveの様々な組み合わせ

Curr Opin Lipidol. 2017 Apr;28(2):144-151.　Fig1

Null/Defective variantの治療反応

- LDL受容体の活性がない（null, 2%未満）か機能完全（Defective , 2～25%）かで治療反応が違う。
- エボロクマブ（モノクローナル抗体）や inclisiran（siRNA）はHeFH患者の肝臓におけるLDL受容体のアップレギュレーションにより血中LDL-C低下治療反応が得られることが想定される。
- BiallelicなHoFHであってもLDL受容体のDefectiveな病的バリアントに留まる患者や、Defective/Nullの患者には有意な効果が見られる。Null/Nullの患者は治療に反応しない可能性がある [5)6)]。

5)Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):341-50.Table3
6)Circulation. 2024 Jan 30;149(5):354-362.

臨床診断に遺伝的診断を加えた総合的な診断と治療が併行して実施されている

21

スライド：21

テーマ④ 遺伝学的検査を実施するタイミング・遺伝カウンセリングの介入時の問題

第 5 章　遺伝学的検査を用いた診療・遺伝カウンセリング 1.2 適応の決定

疾患ごとの遺伝学的検査の適応決定については，
各診療ガイドラインに従う（P25 ）

第 9 章　不整脈疾患
1.3　遺伝学的検査の適応

先天性LQTS の遺伝学的検査の適応は、改訂された4大陸合同指針[4)]では，Schwartz score を基準に≧ 3.5 点の確実なLQTS 患者，またはJLN 症候群，Timothy 症候群，Andersen-Tawil 症候群，Triadin 症候群を疑うような患者は遺伝学的検査を強く推奨とされた.
必ずしも常に表現型を満たすとは限らず，循環器医が強くLQTSを疑う症例についても遺伝学的検査が望ましい。発端者に同定されたLQTS の原因遺伝子変異に対する家系調査は推奨

☞ガイドラインの構造はやや複雑

Schwartz score基準の詳細は診療ガイドライン

遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017年改訂版）

4) Europace. 2022 Sep 1;24(8):1307-1367. doi: 10.1093/europaceeuac030.

22

スライド：22

WS3　「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」の臨床実装

第22回 The 22nd Annual Meeting of the National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics
全国遺伝子医療部門連絡会議

各グループのディスカッションテーマ

Aグループ	① 遺伝学的検査結果の解釈が困難であること
Bグループ	② 血縁者へのアプローチ方法
Cグループ	③ 遺伝学的検査を実施するタイミング 遺伝カウンセリングの介入時の問題
Dグループ	④ 診断後の治療法やサーベイランスの情報が 遺伝カウンセリングの中でどこまで必要か

23

スライド：23

Aグループ	① 遺伝学的検査結果の解釈が困難であること	現状の課題

1. 表現型とバリアントの不一致
- 遺伝学的検査が陽性であっても、結局は臨床所見と照らし合わせて判断していく必要がある
  例：表現型は軽症だが、pathogenic判定の陽性者が存在。その場合、フォローアップも課題
- 家系内であっても発端者と血縁者で表現に幅がある。フォローアップ方法や頻度、検査項目は異なる
- この疾患はこの治療、と一筋縄ではいかず複雑。バリアントによって重症度や浸透度が異なる
- 遺伝学的検査が保険適応で可能だからこそ、教科書的ではない表現型の症例への対応は様々

2. VUSの解釈
- LQT、心筋症、FH、マルファン症候群などの遺伝学的検査ではVariant unknown significance(VUS)の検出が多い。既報のないバリアントの解釈は悩ましい
- 循環器内科では心電図や心エコーなどフォローアップのモダリティは多く、いずれかの検査よる年単位の経過観察を行うこともある

3. データベース（DB）への登録
- 海外と比較して国内からclinvarへ登録がほとんど行われていない。衛生検査所にデータは蓄積されているが、かずさDNA研究所へは、難聴の遺伝学的検査の際添付する簡易な臨床所見は送っていない。データベース化には臨床情報は必要だが負担との兼ね合いも課題

4. その他
- 遺伝診療側での説明の後、循環器でどのような説明がなされているかが不明なままになりがち。解釈が異なることがないよう、病院として症例カンファレンスへの出席や、外来同席などの連携のための工夫が必要
- 衛生検査所のコメントは重要だが、作業や臨床的な解釈の支援レベルを個人に頼っているところがある

スライド：24

Aグループ	① 遺伝学的検査結果の解釈が困難であること	提言

短期的対策

● **エキスパートパネルの実施**

バリアントの意義や解釈の基準の他、対象をVUSや疑義照会範囲とするなど効率的な運用の工夫と検討も必要

中長期的対策

● **国内共通のデータベースを作成**

解析されたバリアント情報と、病院側で把握している臨床症状や画像所見や生化学的検査の結果等を組み合わせたデータベースを日本として共同で蓄積していきたい

保険診療で遺伝学的検査をできる国は少ないので活用する意義がある

情報へのアクセスはできるだけ自由であることが期待される

Clinvar※へのより積極的な登録も促進していく

※Clinvar: 国立衛生研究所（NIH）が管理するヒトの遺伝子変異と疾患およびその他の状態との関係の解釈を無料で利用できる公開アーカイブ

スライド：25

Bグループ	②血縁者へのアプローチ方法	現状の課題

1. 臨床所見の確認

- 自覚症状のない血縁者に対し臨床所見の確認が必要であることを説明する難しさがある。この課題には循環器診療側での対応も必要である
- 臨床的なスクリーニング項目が明確ではない
- 血縁者が遠方在住の場合、状況の把握が難しく、他院での臨床的なスクリーニングを勧めるに留まる
- 遺伝情報では分からないことが多く、臨床所見を確認する必要がある
- ガイドラインでは遺伝学的検査→臨床所見の確認という順序に読めるため、現場が困惑している
- いつ起こるかわからない突発的なイベントの対応に苦慮している。その一方、症状自体は緩やかに進んでいるため、血縁者は自覚していない場合がある。

2. カスケードスクリーニングの範囲

- どこまでの血縁者が対象かが明確でない
- 発端者の遺伝学的検査の結果がVUSである場合、血縁者へどのタイミングでどうアプローチするか対応が悩ましい
- VUSの時は健康管理や臨床スクリーニングにつなげるにはしっかりとした遺伝カウンセリングが必要

3. フォローアップ体制

- 定期フォローを行う成人循環器科医師との連携・情報共有の場が不足している。（例：発端者は小児循環器が対応、両親は成人循環器が対応）

スライド：26

Bグループ	②血縁者へのアプローチ方法	提言

短期的対策	● **血縁者への臨床所見の確認に関する明確な文言の追加。** ● **血縁者も臨床スクリーニングなどにより臨床所見を確認したのち、遺伝学的検査の施行を検討する。** ● **オンライン遺伝カウンセリングの積極的導入（遠距離の課題を改善）** ● **認定遺伝カウンセラーの認知度向上** 遺伝カウンセリングが非医学的なサポート（家系内コミュニケーション）を相談支援可能な場であることの周知
中長期的対策	● **バリアント評価のデータベースの統一・充実**（テーマ①共通） 血縁者へのVUS結果の対応を検討しやすくする ● **血縁者のアプローチについてのガイドラインの作成**

スライド：27

Cグループ	③ 治療法やサーベイランスの情報が遺伝カウンセリングの中でどこまで必要か	現状の課題

1. 循環器領域と遺伝領域の共働
- 主治医と患者のこれまでの関係を確認するためにも事前に主治医との話し合いが有効であるが、困難な場合も多い。循環器内科と遺伝部門で、疾患説明、遺伝の説明の分担が難しい
- 学校心臓健診での指摘をきっかけに来談された場合など、遺伝部門では検査適応判断が難しい場合がある
- 遺伝学的検査を検討する判断基準が主治医によってそれぞれ違いがあり、遺伝的病態への関心の温度差もある。また、主治医からの紹介ではなく、患者からの問い合わせで遺伝カウンセリングにつながることもある

2. 未発症バリアント保持者への対応
- 施設によっては、遺伝部門で循環器疾患の対応経験があまりなく、初めて対応する疾患で不慣れな場合もある
- より明確な表現型による診断がつくまでサーベイランスをどのように提供するかの課題
- 指針が明確ではなく、どのような体制でどのようにフォローアップしていくか難しい
- at riskの未発症者のフォローアップについて保険適応かの判断に課題がある

3. 施設、地域格差
- 診断が付いた後の治療方針について、継続した治療や対応の見通しが付かないと遺伝カウンセリングの場で情報提供しづらい。院内のみならず、医療機関同士の連携も必要。
- 結果に合わせて患者がどのような医療サービスを受けられるか情報提供が必要
- 臨床診断が付いている場合の遺伝学的検査の意義が難しい。

スライド：28

Cグループ	③ 治療法やサーベイランスの情報が 遺伝カウンセリングの中でどこまで必要か	提言

短期的対策

- **学会主導の循環器領域の勉強会・学術集会セッションの企画【遺伝部門側】**

遺伝子医療部門では循環器疾患の経験が少なく、遺伝学的検査の適応判断が困難。また、疾患説明や診断後の治療についての情報提供が難しい

- **学術集会でのチーム医療セッション等企画【循環器側】**（テーマ④共通）

本会議や関連学会と日本循環器学会の連携強化

- **未発症バリアント保持者のフォローアップへの遺伝部門の関与**

循環器のみならず遺伝部門も関与し、発端者のみならず血縁者への情報提供も遺伝部門が行うなどによって継続的受診につなげる。

中長期的対策

- **at riskな血縁者に対するカスケード検査（臨床所見確認・遺伝学的検査）や未発症バリアント保持者のフォローアップや保険適応に関する疑義の解消**

スライド：29

Dグループ	④ 遺伝学的検査を実施するタイミング 遺伝カウンセリングの介入時の問題	現状の課題

1. **循環器領域の遺伝カウンセリング経験の不足**
   - 多岐にわたる保険診療遺伝学的検査と研究解析が行われている
   - 家族性高コレステロール血症や遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス等の出検が増加している
   - 心筋症の経験が少ない
2. **循環器内科医の遺伝学的検査に対する理解が不十分**
   - 循環器領域の臨床遺伝専門医が少ない
   - 循環器内科医の遺伝学的検査に対する期待度が現実より大きい
   - 遺伝学的検査の必要性について、検査を行わないことが治療に影響があるかが不透明でタイミングが悩ましい
   - 遺伝学的検査にフォローアップやライフイベント対応方針の明確化などのすべて依存することがある
3. **遺伝部門側の循環器領域の知識不足**
   - 遺伝部門で循環器領域のフォローアップに応じきれないことがある。
4. **遺伝部門側と循環器内科側のコミュニケーションの不足**
   - コミュニケーション方法が整っていない。
   - 臨床的有用性、サーベイランス、血縁者対応、VUS判断について症例毎に共通認識を確認することができていない。クライエント側のモチベーションがマッチしていないこともある。
5. **二次的所見の対応の難しさ**
   - 二次的的所見としてバリアントが検出された、症状のないクライエントへの対応は極めて難しい。
   - 成人発症の発症予測は困難で、低浸透率のバリアントもあり、二次的所見を返却すべきかどうか相談できるスタッフも少ない。

スライド：30

Dグループ	④ 遺伝学的検査を実施するタイミング 遺伝カウンセリングの介入時の問題	提言
短期的対策	● **遺伝医療と循環器側のコミュニケーション不足の解消**（テーマ③共通） ● **遺伝学的検査の目的の明確化。循環器領域の医師が患者へ伝える役割の重要性** 遺伝学的検査の「重症化予防」「突然死予防」などの意義を可能な限りのガイドラインへの明示。循環器主導のチーム医療の構築や協働による経験の蓄積。	
中長期的対策	● **循環器内科の臨床遺伝専門医の確保・エキスパートパネル人材育成** 各施設1名以上配置を日本循環器学会・日本人類遺伝学会で推進 全国の拠点・連携病院でエキスパートパネルを実施できるよう人材育成が目標 ● **ガイドラインの定期的な改訂** バリアント解釈から治療法まで結びつく情報の有用性や治療薬開発の加速状況への対応 ● **包括的な解釈と治療選択のプロファイリング資料** 遺伝的変化と臨床診断を包括的に解釈し治療選択へ反映させる説明資料やシステムが必要。	

スライド：31

第 22 回 The 22nd Annual Meeting of the National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics
全国遺伝子医療部門連絡会議

「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」の臨床実装

2024年11月23日（土）

WS3 提言

スライド：32

1.　国内データベースの構築・活用

保険診療遺伝学的検査の活用も考慮

バリアント評価の統一にあたっても必要

現場負担にならず自由なアクセスが可能であることも重要

2.　バリアント解釈の知識を兼ね備えた人材・チームの育成

3.　エキスパートパネルのシステム構築

対照範囲を限定するなどの柔軟な運用も考慮

検査システムや窓口の見える化

4.　循環器主導の遺伝医療提供体制の構築

循環器主導のチーム医療の構築や協働による経験の蓄積

循環器のみならず遺伝部門も関与し、発端者のみならず血縁者への情報提供を行うなどによる継続的受診が重要

チーム医療の構築や協働により経験を蓄積する

5.　遺伝領域　X　循環器領域 の教育の充実・情報パイプライン

学会主導の勉強会や学術集会セッション企画の充実

全国遺伝子医療部門連絡会議の内容を日本循環器学会との共有

スライド：33

6.　ガイドラインの更なる充実・定期改訂

「疾患」ガイドラインの改訂や、新薬出現時に時代のニーズに合わせたタイムリーなガイドラインのマイナーバージョンアップが必要

付表と疾患別ガイドラインとの紐付け・構造整理

臨床スクリーニングの後に、遺伝学的検査の施行を検討する文言の追記

遺伝学的検査の「重症化予防」「突然死予防」などの意義を可能な限り明示。

血縁者へのアプローチに対応する項目の追加

治療や生活管理の項目追加の検討

班員として小児循環器領域の医師の参加

7.　関連事項

「診療情報の提供に関する指針」へ「血縁者への診療情報の提供」に関する項目の追加が必要

用語の定義、語彙について今後も細心の注意が必要（関係する用語定義委員会間の情報共有）

保険適応に関する疑義の解消

スライド：34