

## ゲノム情報の家族レベルの影響と遺伝学的検査： 経済評価に関する文献的レビュー

後藤 景子\*

### 抄 録

世界中の医療機関でゲノム配列決定は利用できるようになりつつある。臨床現場では、すでに広範かつ複雑なゲノム情報が診断に利用されている。これまでに遺伝性疾患と診断された発端者の血縁者に対するカスケード検査は費用対効果が高いと考えられてきた。しかしながら、家族ベースのアプローチに関する研究は不足している。この研究は、2019年から2023年の5年間に発表された発端者と血縁者への遺伝学的検査の費用対効果に関する文献的レビューを行った。臨床診断基準に基づく遺伝学的検査（criteria-based genetic testing: CG）と集団スクリーニング（population screening: PS）のいずれの戦略でも、カスケード検査の追加は費用対効果の利点が強調された。検査を受けた個人のプライバシーの保護と、リスクのある血縁者への通知との間のプロセスを促進するさらなる研究が必要である。ゲノム情報の家族レベルの影響は、情報科学の強化と組み合わせることで臨床適応されることが重要である。

キーワード：ゲノム情報、遺伝学的検査、プライバシー、カスケード検査、費用対効果

社会保障研究 2024, vol.9, no.1, pp.78-89.

### I 背景

#### 1 広範かつ複雑なゲノム情報の臨床における 利用可能性の高まり

「ゲノム」とは、細胞に含まれる遺伝情報の総体のことであり、細胞内にはさまざまなタンパク質をコードする「遺伝子」が2万数千種類存在している。「ゲノム医療」は個人のゲノム情報をはじめとした検査情報をもとに診断を行い、最も適する予防、治療、発症予測が行われることを目指している。がんゲノム医療では主に後天的に発生した体細胞系列遺伝情報を解析することで効果が期待

できる薬の使用が検討されている一方、遺伝性腫瘍および難病領域では主に受精卵形成時点で存在し、生涯変化しない生殖細胞系列遺伝情報を解析することで診断が行われている。DNAは、複製時のエラーや損傷後の修復のミスによって点変異・欠失・挿入、細胞分裂時にコピー数異常（CNV）や構造異常（SV）といった大きな変化が生じる。配列決定（シーケンシング）技術によって得られたゲノム情報は、参照配列と比較することで病原性の変化（バリエーション）を検出し、診断に活用されている。生殖細胞系列遺伝情報が常染色体顕性（優性）遺伝する場合、50%の確率で次世代にも病的バリエーションは伝達される。

\* 順天堂大学医学部臨床遺伝学 准教授

ヒトゲノム配列の解析コストは、2007年以後1000ドル以内に急減し〔Hayden EC (2014)〕、その精度やスループットは進化を継続している。第2世代である次世代シーケンス技術(NGS)は2005年頃登場し、現在の全ゲノム解析の中心的役割を果たしている。ゲノム配列決定は、驚異的な進歩で疾患の分子的原因の特定に寄与し、世界中の医療機関で利用できるようになりつつある。NGSは大規模なデータ量を生み出すことのできる最初のシーケンス技術であり、配列決定には150塩基程度の短鎖伸長反応が利用されている。Pacific Biosciences社やOxford Nanopore Technologies社のロングリードシーケンスは、第3・4世代シーケンサーとされ、現時点における解析コストは高額である。それらの基盤技術は、膜タンパク質の微細孔を通過するイオン電流を読み取ることで、ショートリードのNGSで検出不能な大きなSVの同定や、バリエントが同じアレルに存在するか否かのハプロタイプ決定を可能にした。英国政府による100,000ゲノムプロジェクトでは、推進企業としてGenomics Englandが2013年に法人化された(England G, 2023年5月10日最終確認)。ゲノム情報は電子カルテによる臨床データとともに、マルチペタバイトのストレージを備えたコンピューター環境に保存された。家族構成の登録と、ゲノムデータと患者のカルテ情報のリンクにより、医師が患者の状態について新たな高度な理解を得て、迅速に適切な薬や個別のケアにアクセスできるようになることが期待された〔England G (2017), D. Smedley et al. (2021)〕。

広範囲かつ複雑なデータの利用可能性の高まりによって、ヒトゲノミクスは機械学習の手法の形で人工知能(AI)にとっても注目される領域となっている〔R. Heil et al. (2021)〕。ヒト遺伝型の多様性と表現型との関係を記載しているClinvarは、米国国立衛生研究所によって運営される自由にアクセスできる公開アーカイブである。2013年に27K、2019年には500Kのヒトの遺伝的なバリエントがClinvarに公表された。AIによるバリエントの病原性判定結果が搭載されているVarsomeは、コミュニティ主導のプロジェクトである検索

エンジン、影響分析ツールである〔C. Kopanos et al. (2019)〕。日本国内のゲノム医療を担う遺伝性疾患部門で日常的に利用されているClinvarからVarsomeへは、リンクが容易に可能となっている。疾患特異的データモデルと、表現型の記載方法であるHuman phenotype ontology (HPO)は、AIによる診断を可能にした。HPOの標準化は形態異常学の分野で活動する臨床医の国際グループによってすすめられた〔L. G. Biesecker et al. (2022)〕。全ゲノム配列決定が希少疾患の遺伝学的診断に及ぼす影響を評価した、英国国民保健サービス(NHS)のパイロット研究では、ontology用語と臨床アノテーションの標準化の価値が再確認されている〔D. Smedley et al. (2021)〕。

## 2 ゲノム情報の家族レベルへの影響と遺伝学的検査の経済評価

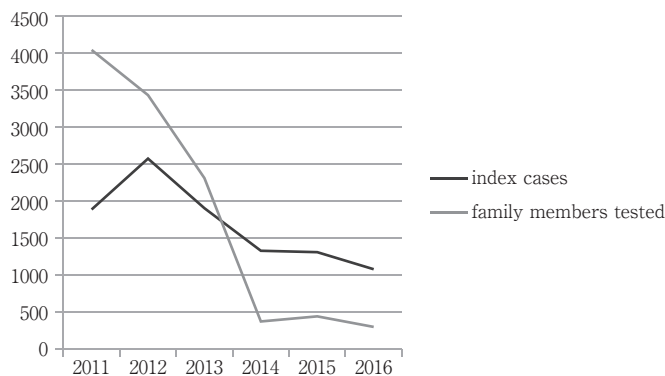
公衆衛生機関は、ゲノミクスに基づく戦略の策定と実施において、潜在的なリスクを軽減しながら、国民の健康を改善する重要な役割が期待されている〔M. J. Houry et al. (2011)〕。ゲノム情報から病原性バリエントを特定する研究への投資が継続されているものの、ゲノム配列決定技術の医療における経済的影響の理解の発展にはほとんど注意が払われてこなかった〔W. G. Feero et al. (2013)〕。ゲノミクスが医療費に与える影響には、医療費の増加の主な原因である技術革新である側面と、ヘルスケアとして不必要な介入を抑制する側面の2つの観点が知られている〔Bodenheimer T. (2005)〕。遺伝性疾患と診断された患者と親族の健康への影響には、医療経済学における効用測定の標準的なアプローチを使用できると考えられている。遺伝学的検査の費用対効果分析には、患者と家族のカスケード検査の両方について、評価に組み込まれることがある。

家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia: FH)は、血漿中のLDL濃度の上昇を特徴とする一般的な常染色体半優性の脂質代謝疾患である。最近のメタ分析によると、ヘテロ接合性の頻度はほとんどの集団で約1:250とされている。アテローム性動脈硬化性心血管疾患

(ASCVD)を引き起こし、死亡の原因となるため公衆衛生上重要なゲノム疾患と位置付けられている。世界で3500万人がFHに罹患していると考えられているが、そのほとんどが未診断または十分な治療を受けていない。国際的に最も広く使用されている臨床診断方法は、患者と第一親等の心血管疾患の病歴と未治療の低密度リポタンパク質コレステロールLDL-CによるDutch lipid Clinics NetworkやSimon-Broome基準である。日本では日本動脈硬化学会FH診断基準が用いられており、重症FHを呈するホモ接合体の場合指定難病と認定され、ヘテロ接合体の場合も特定はより集中的な治療の必要性を示唆し、カスケード検査により影響を受けた家系のASCVD予防につながると考えられている。日本では2022年4月にFHの遺伝学的検査が保険適用となった。Jacksonらは1940年から2015年までの米国国勢調査情報を使用して、病的バリエーションを有するFH発端者の血縁者を対象としたカスケード検査の費用対効果を評価した。出生データを含む複数の情報源を用いてランダムに生成された家系図を用い、米国におけるFHのカスケード検査は第一親等血縁者で40歳未満、第2親等では15歳未満に開始すれば費用対効果が高くなると報告した。この分析では、基準年齢に達した家族全員が検査を受けることが仮定されていた [Jackson CL et al. (2021)]。カスケード

スクリーニングの普及率は、研究における実施と保険適応の費用負担の違いにより大きなばらつきがあり、必要な実態把握には課題があるとされている [Smith HS et al. (2021)]。オランダでは1994年から2014年にかけて、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した。このプロセスでは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、クライア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た。FHのカスケード検査は家族の間で受け入れられた [Louter L et al. (2017)]。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レベルの患者の受け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%へ増加したとされている [R. Huijgen et al. (2012)]。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人未満へ激減したことが報告されている [Louter L et al. (2017)]。

一般に浸透率の高い遺伝子における病的バリア



注：Louter L et al. (2017) で報告された2011年から2016年にオランダで遺伝子検査により臨床的FHと診断された患者と検査を受けた家族。

出所：Atheroscler Suppl. 2017 Nov; 30: 77-85.3図3より引用。

図1 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（2013年）後のFH検出患者数の激減

ントの検出は、遺伝性腫瘍においても診断、治療、監視に役立つと考えられている。遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) は、狭義にはBRCA1あるいはBRCA2の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患者症候群である。常染色体顕性 (優性) 遺伝形式を認め、病的バリエーション保持者の80歳時点の乳癌罹患リスクは、BRCA1/2でそれぞれ72%/69%とされている [K. B. Kuchenbaecker et al, (2017)]。ミスマッチ修復遺伝子に病的バリエーションを有するリンチ症候群 (Lynch syndrome: LS) の大腸がんの平均発症年齢は、約45歳と考えられている [Louter L et al. (2017), M. A. Rothstein, (2018)]。各国の専門機関はこれらの遺伝性腫瘍で病的バリエーションの保有者の血縁者を特定し、リスク管理の選択肢を提案することを推奨している [N. B. Henrikson et al. (2020)]。

### 3 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エーション保有者にあり、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 [M. A. Rothstein (2018)]。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ないと解釈されている。Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA) プライバシー規則における公衆衛生を介在したアプローチは、主に感染症を対象とする例外規定の文脈で運用されている [N. B. Henrikson et al. (2020)]。一方、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

いることが報告された [L. Marleen Van Den Heuvel et al. (2020)]。日本の個人情報の保護に関する法律 (平成十五年法律第五十七号) では、配列決定されたゲノムデータを個人識別符号、医学的解釈が付加されたゲノム情報は病歴と同様、要配慮個人情報に分類している。この法律2条1項で保護される対象は生存する個人の情報であり、プライバシーの保護の対象も生者が対象となることを定義している (個人情報の保護に関する法律, 2023年12月15日最終確認)。遺伝情報の場合、死者に関する情報が、同時に遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人に関する情報にも該当する性質をもつ。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おり、このプロセスを促進する必要性が高まっている。

Baroutsouらは、2020年にHBOCまたはLSのRCTを対象とした、家族のコミュニケーションを改善するための心理社会的、認知的、行動的な要素を含む介入に焦点をあてた研究のメタ解析を報告した。さまざまな職種の医療提供者との広範なカウンセリングセッションによる、家族コミュニケーションの変化の効果量は小さく、有意ではなかった。一方、カスケード遺伝子検査の全体的な効果量は小さいものの有意である可能性を示した [V. Baroutsou et al. (2021)]。日本では、遺伝情報に基づき患者に応じた治療を推進することや差別の防止などを掲げる「ゲノム医療法」が2023年6月に成立した (ゲノム医療法, 2023年12月25日最終確認)。しかしながら、ゲノム医療施策を総合的かつ計画的に推進する上で、家族ベースのアプローチに関する研究は不足している。

### 4 本研究の目的

この研究では、2019年から2023年の最近の5年間に発表された発端者と血縁者への遺伝学的検査の費用対効果に関する文献的レビューを行うことを目的とした。

## II 方法

研究の検索に使用されたデータベースは Pubmed, Web of Science だった。検索は「gene\*」「cascade」と「cost-effective\*」を必須として、2019年1月から2023年12月までの5年間に発行された査読済みジャーナルの関連性のある研究を探索した。選択基準は以下とした：1) 全文利用可能、2) 遺伝性疾患と遺伝学的検査に焦点が当てられている、3) 費用効果分析が当該研究で実施されている。また、除外基準は以下とした：1) レビュー論文、2) 感染症や細菌を対象とする遺伝子検査研究、3) 多因子疾患。

選択された研究のうち、成人を対象として社会的または直接医療費によるヘルスケアの視点から ICER (incremental cost-effectiveness ratio) が算出された入手可能な研究の基本シナリオの index case と cascade test case の ICER 順位表を作成した。ICER 順位表における米ドル以外で報告された incremental cost は 出版日の為替レートで USD へ変換した (1CAD = 0.7627 USD; 2019年2月2日 1CAD = 0.7192; 2020年5月20日, 1AUD = 0.6880 USD; 2019年5月22日, 0.6961 USD; 2019年6月22日, 0.7266 USD; 2021年11月17日, 1CHF = 1.0752 USD; 2021年11月16日)。

既に一般に入手可能な公開されているデータセットを分析した研究であるため、研究倫理指針の適用から除外され倫理審査の必要性は免除された。

## III 結果

検索では、必須用語に基づく432件の研究に達した。重複および、除外基準に該当する417件が除外され、最終的に15件の研究が選択されました。6件は米国から、3件はオーストラリアから、2件はカナダから、続いてタイ、スイス、英国、イスラエルからそれぞれ1件だった。評価された遺伝学的検査戦略は、臨床診断基準に基づく遺伝学的検査 (CG) に関するものが11件だった。このカテゴリーでは遺伝学的検査に続くリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) のような二次予防対策が含まれた。それ以外の4件は集団スクリーニング戦略 (PS) を評価するものだった。対象疾患は HBOC6件 [Hoskins P et al. (2019), Z. Kemp et al. (2019), M. Hurry et al. (2020), G. F. Guzauskas et al. (2020), R. Michaelson-Cohen et al. (2022), P. Lertwilaiwittaya et al. (2023)], FH2件 [Jackson CL et al. (2021), C. Marquina et al. (2022)], LS1件 [I. Salikhanov et al. (2022)], これらの3疾患を含むものの1件 [G. F. Guzauskas et al. (2023)], 小児がん1件 [G. O'Brien et al. (2021)], 先天性疾患1件 [D. Schofield et al. (2019)], 膵がん1件 [Krepline AN et al. (2021)], 小児糖尿病1件 [M. S. Goodsmith et al. (2019)], 拡張型心筋症1件 [M. Catchpool et al. (2019)] だった (表1)。

比較可能なCGとPS戦略のすべての研究で、カスケード検査の追加の費用対効果の利点が強調された (図2)。

CG戦略における高リスク乳がん患者について、

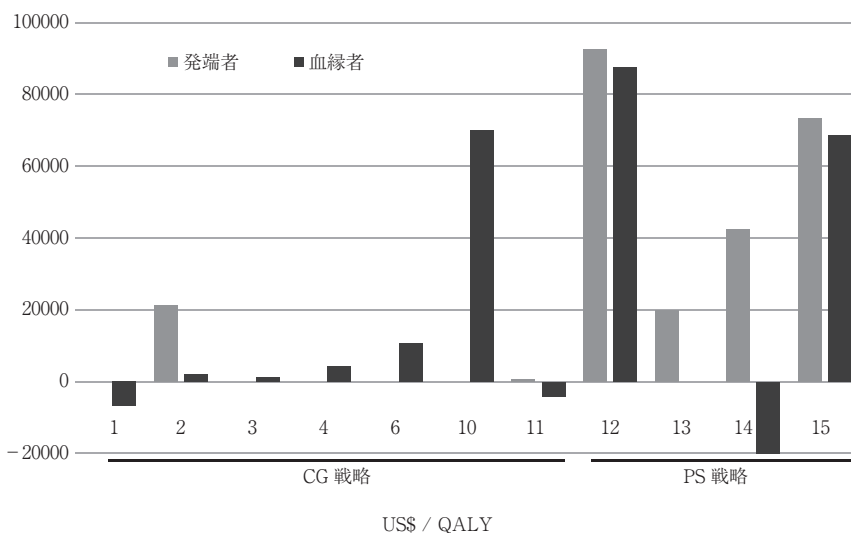
表1 この文献的レビューに含まれた研究の詳細

No	タイトル 筆者、年	国/通貨/ 指標 戦略	遺伝学的検査/ 患者検査コスト	モデル/病的バリエーション保有者の治療	ICER/ 予算影響
1	Targeted surgical prevention of epithelial ovarian cancer is cost effective and saves money in BRCA mutation carrying family members of women with epithelial ovarian cancer. A Canadian model  Hoskins et al., 2019	カナダ /CAD /QALY /CG	BRCA1/2検査 675 \$	50年間、 上皮性卵巣がん BRCA 病的バリエーション保有率12.46% (平均50歳) / リスク低減手術 (腹腔鏡 下両側卵管卵巣切除術)	-8,919 \$ [+]/ Δ2,904,486 \$

2	Long-term economic impacts of exome sequencing for suspected monogenic disorders: diagnosis, management, and reproductive outcomes  <b>Schofield et al., 2019</b>	オーストラリア /AUD /QALY /CG	エクソームシーケンス 2,000 \$ ~3,100 \$	20年間, 単一遺伝性疾患が疑われる0~2歳の乳児	31,144.35 \$ 20,839.57 \$ [+] /-
3	Evaluation of Cancer-Based Criteria for Use in Mainstream BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in Patients With Breast Cancer  <b>Kemp et al., 2019</b>	英国 /USD /QALY /CG	BRCA1/2検査 (306 £ 2017年)	50年間, 乳がん患者に対する病的バリエーション検出率約10%の基準	1,330 \$ [+] /-
4	A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy  <b>Catchpool et al., 2019</b>	オーストラリア /AUD /QALY /CG	エクソームシーケンス 1,200 \$	拡張型心筋症 /生涯にわたる臨床監視, ガイドラインに基づく薬物療法	6,100 \$ [+] /-
5	The Impact of Biomarker Screening and Cascade Genetic Testing on the Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing  <b>GoodSmith et al., 2019</b>	米国 /USD /QALY /CG	MODY遺伝子検査	30年間, 小児糖尿病 抗GAD抗体陰性, Cペプチド陽性/ スルホニルウレア投与	-36,700 \$ -90,692 \$ [+] /-
6	Canadian cost-effectiveness model of BRCA-driven surgical prevention of breast/ovarian cancers compared to treatment if cancer develops  <b>Hurry et al., 2020</b>	カナダ /CAD /QALY /CG	BRCA1/2検査	50年間 乳がん卵巣癌 リスク低減手術	14,942 \$ [+]
7	Cost-effectiveness analysis of universal germline testing for patients with pancreatic cancer  <b>Krepline et al., 2021</b>	米国 /USD /LYG /CG	生殖細胞系列検査 200 \$	全臓器癌患者検査と家病的バリエーション保有確率20%の家族歴に基づく選択的検査比較/個別化治療(PARP)を含む	121,942 \$ /-
8	Cost-effectiveness of cascade genetic testing for familial hypercholesterolemia in the United States: A simulation analysis  <b>Jackson et al., 2021</b>	米国 /USD /LYG /CG	FH遺伝子パネル解析 250 \$	FH有病率0.004, 家系図のシミュレートによるカスケード検査の95%CI上限のWTPとの比較/スタチン, エゼチミブ, PCSK9による薬物治療	第1親等40歳 18,860.2 \$ [+] (95% CI 11618-50083) 第2親等15歳 9,194.85 \$ [+] (95% CI 4927-68650) /-
9	Estimated Cost-effectiveness of Genetic Testing in Siblings of Newborns With Cancer Susceptibility Gene Variants  <b>O'Brien et al., 2021</b>	米国 /USD /LYG /CG	小児がん遺伝子パネル検査	がん感受性病的バリエーションを持つ新生児の兄弟へのカスケード検査/臨床監視	16,910 \$ [+] (95% UI 7060-31440) /-
10	Swiss cost-effectiveness analysis of universal screening for Lynch syndrome of patients with colorectal cancer followed by cascade genetic testing of relatives  <b>Salikhanov et al., 2022</b>	スイス /CHF /QALY /CG	生殖細胞系列検査 3,500CHF	50年間, 全結腸癌検査に続くカスケード検査/血縁者の内視鏡検査と治療	65,058CHF [+] /-
11	A cost-utility analysis of BRCA1 and BRCA2 testing in high-risk breast cancer patients and family members in Thailand: a cost-effective policy in resource-limited settings  <b>Lertwilaiwittaya et al., 2023</b>	タイ /USD /QALY /CG	BRCA1/2検査 666.88 \$	生涯, BRCA病的バリエーション保有率18.6%高リスク乳がん/RRM, RRSO	45歳患者573 \$ 血縁者Δ4,200 \$ [+] /5年間で3,469 \$

12	Cost-effectiveness of Population-Wide Genomic Screening for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the United States <b>Guzauskas et al., 2020</b>	米国 /USD /QALY /PS	BRCA1/2検査 200 \$	生涯, 全女性/RRM・RRSO	30歳女性 92,600 \$ 87,700 \$ [+] /-
13	Population genomic screening of young adults for familial hypercholesterolaemia: a cost-effectiveness analysis <b>Marquina et al., 2022</b>	オーストラリア /AUD /QALY	FHパネル検査 <250 \$ (市販)	若年成人集団有病率0.004	27,705 \$ /-
14	Real World Cost-Effectiveness Analysis of Population Screening for BRCA Variants among Ashkenazi Jews Compared with Family History-Based Strategies <b>Michaelson-Cohen et al., 2022</b>	イスラエル /USD /QALY /PS	BRCA1/2検査 178 \$	病的バリエント保因率 2.5%の全アッシュケナージ系ユダヤ人女性検査とカスケード検査の家族歴による選択検査比較/RRM・RRSO	42,261 \$ -21,187.5 \$ [+] /-
15	Population Genomic Screening for Three Common Hereditary Conditions: A Cost-Effectiveness Analysis <b>Guzauskas et al., 2023</b>	米国 /USD /QALY /PS	LS・HBOC・FHの同時パネル検査 250 \$	全30歳/HBOC向けRRM・RRSO, LS向け結腸内視鏡検査, FH向け脂質低下療法	73,300 \$ (95%UI) 42000-96100) 68,600 \$ [+] (95%UI) 41800-88900) /-

注：[+]：カスケード検査を含むICER ICER: incremental cost-effectiveness ratio CG: criteria-based genetic testing PS: population screening QALY：質調整生存年数 LYG：生存年 FH：家族性高コレステロール血症 WTP：支払い意思額 CI：信頼区間 UI：不確実性区間 RRM：リスク低減乳房切除術 RRSO：リスク低減卵管卵巣摘出術 LS: Lynch syndrome HBOC：遺伝性乳がん卵巣がん症候群。



注：本研究に含まれた研究の詳細（表1）から成人を対象として社会的または直接医療費によるヘルスケアの視点からICERが算出された、11研究の発端者と血縁者を含むICERの順位表を作成。横軸は表1の論文Noを意味する。ICER: incremental cost-effectiveness ratio (増分費用効果比), CG: criteria-based genetic testing, PS: population screening。

図2 診断基準に基づく遺伝学的検査（CG戦略）と集団スクリーニング（PS戦略）のICER順位表

Lertwilaiwittaya (2023) らはBRCA1/2検査は費用対効果が高く、カスケード検査は費用削減効果があることを報告した。また、中所得国であるタイの配列決定および乳がんの入院治療費は比較的安価であり、5年間の推定予算影響は3469万USDであると報告し、これらの結果は2022年に国民医療給付パッケージで承認された。BRCA1/2保有率が2.5%であるアシュケナージ系ユダヤ人におけるPSについて、Michaelson-Cohen (2022) らは費用対効果が高く、標準的なカスケード遺伝子検査が特定される保有者数の制限から必要な監視と予防が妨げられる可能性があることを報告した。ただし、健康保有者の監視コストは、モデルで想定された40歳ではなく30歳の場合、調査期間が10年長くなり、イスラエルのGDP1~3倍未満の支払い意思額に対し費用対効果は高くなるもののコスト削減にはならない可能性があると考えられた〔R. Michaelson-Cohen et al. (2022)〕。一方、HBOCのPS戦略について、Guzauskas (2020) らは30歳女性では費用対効果が高く、45歳では低い可能性を示唆した。

#### IV 考察

2019年から2023年の間に発表された文献における発端者と血縁者への遺伝学的検査の費用対効果について、CGとPSのいずれの戦略もカスケード検査の追加は費用対効果の利点が強調された。発端者の血縁者へのカスケード検査が、ヘルスケアにおける不必要な介入を抑制する影響を果たす可能性があることが示唆された。しかし、PS戦略の支払い意思額に基づく費用対効果は安定しない結果であった可能性があった。

最新の5年間のこの文献レビューの結果は、以前のHBOCにおける日本のCG戦略の経済評価と一致していた。山内らは2018年に日本のBRCA1/2病的バリエーション保有者における監視と予防戦略について、34歳のリスク低減乳房切除術(RRM)、45歳のRRSO、RRM+RRSOのすべてが費用対効果の高い予防戦略であることを報告した〔H. Yamauchi et al. (2018)〕。日本では2020年に

BRCA1/2検査が保険収載された。山内らの研究では、費用対効果にカスケード検査の追加分を評価しておらず、この研究のレビューには日本の研究は含まれなかった。タイにおける高リスク乳がんおよび、カナダにおける上皮性卵巣がんにおけるBRCA1/2検査の第一親等へのカスケード検査は、RRSOの普及による費用削減効果を示唆しており〔Hoskins P et al. (2019), P. Lertwilaiwittaya et al. (2023)〕、山内らの研究結果とも一致していた。

PS戦略は、健康保因者の長期の監視期間にかかるコストが標的となり得ることが指摘されている。このためCG戦略による遺伝学的検査がその後の予防治療のコストを分析の標的とすることと異なる。二次医療診断アプローチを一次医療に当てはめる「診断のダウンシフト」は一般診療の作業負担を増大させ、下流サービス利用や患者の不安など意図しない「市場の失敗」を引き起こし、陽性適中率の低い診断は費用対効果が安定しない可能性があることが指摘されている〔I. M. Sajid et al. (2022)〕。このレビューでは、FHのPS戦略の分析モデルには、遺伝学的検査の感度100%〔C. Marquina et al. (2022)〕、スタチン遵守率の上昇30%〔G. F. Guzauskas et al. (2023)〕などの楽観的モデルが選択された。FHの症例の病的バリエーションの50%以上はLDL受容体遺伝子(LDLR)が原因と考えられている。1987年の初期の解析ではLDLRプロモーターの除去によりヌル対立遺伝子となるエクソン1に関与する $\Delta > 15\text{kb}$ がFHのフランス系カナダ人の63%に報告された〔Hobbs HH et al. (1987)〕。Miyakeらは日本人FH 205人のLDLR遺伝子を分析し、118人の患者(57.6%)で小さなバリエーション(<25 bp)を同定し、病的バリエーションが検出されなかった場合にMLPA解析を行って10.2% (21/205)に大きな欠失を検出した。日本人においてもエクソン1とエクソン2~3の欠失は比較的頻繁であることが報告した〔Miyake Y et al. (2009)〕。筆者は、2022年に収載された保険適応LDLR遺伝学的検査の臨床診断との不一致が、次世代シーケンサーによるコピー数異常の検出精度限界に起因した症例報告した〔Keiko Goto-Hirano et al. (2023)〕。SVの発生しやすさは



遺伝子によって異なり、FHの原因遺伝子である *LDLR*には注意が必要である。PS戦略では、誤った結果によるその後の医学管理を回避するためにより高い検査感度が期待されるため、MLPAまたはロングリードシーケンスのような、ショートリードのNGSよりはるかに解析コストが高額な検査価格の感度分析や、より堅牢なモデル選択が必要となる可能性がある。

ゲノム医療施策を総合的かつ計画的に推進するためには、家族ベースのアプローチに関するさらなる研究が必要である。検査を受けた個人のプライバシーの保護と、リスクのある血縁者への通知との間のプロセスの促進は、ヘルスケアの観点で経済的利益につながる可能性がある。また、世界的なゲノム医療のコミュニティの一員として情報科学の強化が臨床現場においても重要となっている。ゲノム情報の家族レベルの影響と、情報科学の強化は組み合わせることで臨床適応されることが重要である。遺伝情報を用いた診断学は、経験科学からデータサイエンスへと変貌しており、臨床現場の専門医には、バイオインフォマティクスの生命科学と情報科学の両分野を経験、理解して患者に応じた課題を解決する能力が求められている。シンガポール国家精密医療 (NPM) プログラムは、精密医療を確立するための政府全体の10か年計画で、費用対効果が高く、持続可能な臨床応用を特定することで国民の健康を改善することを目的として、2017年に発足し官民パートナーシップの育成、情報テクノロジー、サイバーセキュリティ、人工知能隣接分野の強化が行われた [Wong E et al. (2023)]。The Wellcome Trustは英国最大の科学研究に対する非政府資金提供者であり、その資金提供を受けたWellcome connecting scienceは誰もがゲノム科学とその健康、社会への影響を探索できるようにすることを使命とし、2023年10月に東京で開催されたHuman Genetics Asia 2023参加者に無料でワークショップを開催した。各国のデジタルe-learning担当者、バイオインフォマティシャン、遺伝科医師、オンラインバリエーション解析ツール提供者らのチームは、GitHubと演習用Data fileが用いられた教育ツール、臨床研究または臨

床診断における重要なステップに関するコンテンツを作成し、日本の臨床ゲノミクス分野の臨床医や医療専門家を支援した。急速に変化するゲノミクス分野の進歩を世界中で利用できるようにするには、人材のスキル開発とネットワーキングの機会を統合した教育インフラの必要が高まっている。

この研究にはいくつかの制限がある。1点目は発端者と親族への遺伝学的検査の適応について実証研究と、推定値を用いた研究の両方が含まれた。これは選択されたすべての研究でカスケード遺伝子検査の追加は費用対効果の利点が強調された結果の堅牢性に影響を与えた可能性がある。2点目はICERの順位表に乳幼児および小児に適応される遺伝学的検査が含まれなかった。乳幼児と小児を対象とする増分コストと健康アウトカムは、その後の不確実性の大きさから20年間程度で分析されており、成人発端者が提供される医療を選択し、家族コミュニケーションに果たす役割と異なるため、今回レビューから除外された。

## 付記

本稿はJSPS科研費22H03307および厚生労働科学研究費21FC1009の助成を受けた成果の一部である。

## 参考文献

- Hayden EC. Technology: The \$1,000 genome. *Nature*. 2014; 507 (7492), pp.294-5.
- England G. <https://www.genomicsengland.co.uk/>. (2023年12月15日最終確認)
- England G. The 100,000 Genomes Project protocol. 2017.
- Reinhard Heil NBH, Martina Baumann, Bärbel Hüsing, Daniel Bachlechner, Ulrich Schmoch, Harald König Artificial intelligence in human genomics and biomedicine: Dynamics, potentials and challenges. *Journal for Technology Assessment in Theory and Practice*. 2021; 30 (3), pp.30-6.
- Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. 2019; 35 (11), pp.1978-80.
- Biesecker LG, Adam MP, Chung BH, Kosaki K, Menke LA, White SM, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the trunk and limbs. *Am J Med Genet*

- A. 2022; 188 (11), pp.3191-228.
- Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, Cipriani V, et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021; 385 (20), pp.1868-80.
- Khoury MJ, Bowen MS, Burke W, Coates RJ, Dowling NF, Evans JP, et al. Current priorities for public health practice in addressing the role of human genomics in improving population health. *Am J Prev Med.* 2011; 40 (4), pp.486-93.
- Feero WG, Wicklund C, Veenstra DL. The economics of genomic medicine: insights from the IOM Roundtable on Translating Genomic-Based Research for Health. *Jama.* 2013; 309 (12), pp.1235-6.
- Bodenheimer T. High and rising health care costs. Part 2: technologic innovation. *Annals of internal medicine.* 2005; 142 (11), pp.932-7.
- Jackson CL, Huschka T, Borah B, Agre K, Zordok M, Farwati M, et al. Cost-effectiveness of cascade genetic testing for familial hypercholesterolemia in the United States: A simulation analysis. *Am J Prev Cardiol.* 2021; 8: 100245.
- Smith HS, McGuire AL, Wittenberg E, Lavelle TA. Family-level impact of genetic testing: integrating health economics and ethical, legal, and social implications. *Per Med.* 2021; 18 (3), pp.209-12.
- Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl.* 2017; 30, pp.77-85.
- Huijgen R, Homsma SJ, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ, et al. Improved access to life insurance after genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia: cross-sectional postal questionnaire study. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20 (7), pp.722-8.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017; 317 (23), pp.2402-2416.
- Rothstein MA. Reconsidering the duty to warn genetically at-risk relatives. *Genet Med.* 2018; 20 (3), pp.285-90.
- Henrikson NB, Wagner JK, Hampel H, DeVore C, Shridhar N, Williams JL, et al. What guidance does HIPAA offer to providers considering familial risk notification and cascade genetic testing? *J Law Biosci.* 2020; 7 (1):lsaa071.
- Marleen van den Heuvel L, Stemkens D, van Zelst-Stams WAG, Willeboordse F, Christiaans I. How to inform at-risk relatives? Attitudes of 1379 Dutch patients, relatives, and members of the general population. *J Genet Couns.* 2020; 29 (5), pp.786-99.
- 個人情報情報の保護に関する法律<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=415AC0000000057>. (2023年12月15日最終確認)
- Baroutsou V, Underhill-Blazey ML, Appenzeller-Herzog C, Katapodi MC. Interventions Facilitating Family Communication of Genetic Testing Results and Cascade Screening in Hereditary Breast/Ovarian Cancer or Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (4).
- ゲノム医療法：良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合かつ計画的な推進に関する法律<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=505AC1000000057>. (2023年12月25日最終確認)
- Hoskins P, Eccleston A, Hurry M, Dyer M. Targeted surgical prevention of epithelial ovarian cancer is cost effective and saves money in BRCA mutation carrying family members of women with epithelial ovarian cancer. A Canadian model. *Gynecol Oncol.* 2019; 153 (1), pp.87-91.
- Kemp Z, Turnbull A, Yost S, Seal S, Mahamdallie S, Poyastro-Pearson E, et al. Evaluation of Cancer-Based Criteria for Use in Mainstream BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* 2019; 2 (5):e194428.
- Hurry M, Eccleston A, Dyer M, Hoskins P. Canadian cost-effectiveness model of BRCA-driven surgical prevention of breast/ovarian cancers compared to treatment if cancer develops. *Int J Technol Assess Health Care.* 2020; 36 (2), pp.104-12.
- Guzauskas GF, Garbett S, Zhou Z, Spencer SJ, Smith HS, Hao J, et al. Cost-effectiveness of Population-Wide Genomic Screening for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the United States. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (10):e2022874.
- Michaelson-Cohen R, Cohen MJ, Cohen C, Greenberg D, Shmueli A, Lieberman S, et al. Real World Cost-Effectiveness Analysis of Population Screening for BRCA Variants among Ashkenazi Jews Compared with Family History-Based Strategies. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (24).
- Lertwilaiwittaya P, Tantai N, Maneeon S, Kongbunrak S, Nonpanya N, Hurst ACE, et al. A cost-utility analysis of BRCA1 and BRCA2 testing in high-risk breast cancer patients and family members in Thailand: a cost-effective policy in resource-limited settings. *Front Public Health.* 2023; 11: 1257668.
- Marquina C, Lacaze P, Tiller J, Riaz M, Sturm AC, Nelson MR, et al. Population genomic screening of young adults for familial hypercholesterolaemia: a cost-effectiveness analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43 (34),

- pp.3243-54.
- Salikhanov I, Heinemann K, Chappuis P, Buerki N, Graffeo R, Heinzelmann V, et al. Swiss cost-effectiveness analysis of universal screening for Lynch syndrome of patients with colorectal cancer followed by cascade genetic testing of relatives. *J Med Genet.* 2022; 59 (9), pp.924-30.
- Guzauskas GF, Garbett S, Zhou Z, Schildcrout JS, Graves JA, Williams MS, et al. Population Genomic Screening for Three Common Hereditary Conditions: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of internal medicine.* 2023; 176 (5), pp.585-95.
- O'Brien G, Christensen KD, Sullivan HK, Stout NK, Diller L, Yeh JM, et al. Estimated Cost-effectiveness of Genetic Testing in Siblings of Newborns With Cancer Susceptibility Gene Variants. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (10):e2129742.
- Schofield D, Rynehart L, Shrestha R, White SM, Stark Z. Long-term economic impacts of exome sequencing for suspected monogenic disorders: diagnosis, management, and reproductive outcomes. *Genet Med.* 2019; 21 (11), pp.2586-93.
- Krepline AN, Geurts JL, George B, Kamgar M, Madhavan S, Erickson BA, et al. Cost-effectiveness analysis of universal germline testing for patients with pancreatic cancer. *Surgery.* 2021; 169 (3), pp.629-35.
- GoodSmith MS, Skandari MR, Huang ES, Naylor RN. The Impact of Biomarker Screening and Cascade Genetic Testing on the Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing. *Diabetes Care.* 2019; 42 (12), pp.2247-55.
- Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, Hare DL, James PA, Trainer AH, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med.* 2019; 21 (12), pp.2815-22.
- Yamauchi H, Nakagawa C, Kobayashi M, Kobayashi Y, Mano T, Nakamura S, et al. Cost-effectiveness of surveillance and prevention strategies in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer.* 2018; 25 (2), pp.141-50.
- Sajid IM, Frost K, Paul AK. 'Diagnostic downshift' : clinical and system consequences of extrapolating secondary care testing tactics to primary care. *BMJ Evid Based Med.* 2022; 27 (3), pp.141-8.
- Hobbs HH, Brown MS, Russell DW, Davignon J, Goldstein JL. Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1987; 317 (12), pp.734-7.
- Miyake Y, Yamamura T, Sakai N, Miyata T, Kokubo Y, Yamamoto A. Update of Japanese common LDLR gene mutations and their phenotypes: Mild type mutation L547V might predominate in the Japanese population. *Atherosclerosis.* 2009; 203 (1), pp.153-60.
- Keiko Goto-Hirano HE, Yasushi Okazaki, Atsuko Okazaki, Masami Arai, Takao Kato, Hirotohi Ohmura, Hiroyuki Daida, Tohru Minamino. Discrepancy in insurance covered LDLR genetic testing in familial hypercholesterolemia: A case report. report & quote; *Human Genetics Asia 2023/ 日本人類遺伝学会第68回大会* : 2023.10.12; Tokyo, Japan2023.
- Wong E, Bertin N, Hebrard M, Tirado-Magallanes R, Bellis C, Lim WK, et al. The Singapore National Precision Medicine Strategy. *Nat Genet.* 2023; 55 (2), pp.178-86.

(ごとう・けいこ)

## **Family-level impact of genomic information and genetic testing: a literature review on economic evaluation**

GOTO Keiko\*

### Abstract

Genome sequencing has become increasingly available to healthcare providers worldwide. In clinical practice, extensive and complex genomic information is used for diagnosis. The cascade genetic testing of family members of a proband diagnosed with a genetic disease has been reported to be cost-effective. However, there is a lack of research on family-based approaches. This study reviewed the cost-effectiveness of genetic testing for probands and relatives published in the last five years from 2019-2023. The addition of cascade genetic testing highlights the cost-effectiveness of both clinical diagnostic criteria-based genetic testing and population screening strategies. Further research is needed to facilitate the protection of the privacy of the individuals tested and the right of relatives to be informed of their genetic information. The family-level impact of genomic information must be clinically adapted in combination with enhanced information science.

Keywords : Genome data, Genetic test, Privacy, Cascade test, Cost-effectiveness

---

\* Department of Clinical Genetics, Juntendo University, Associate Professor