



유전정보를 이용한 고위험군 관리의 과학적 근거

박수경^{1-3*} · 강대희¹⁻³ · 박소영¹ · 강동윤¹ · 박보영^{1,2} · 김성완⁴ · 마승현^{1,2} · 성현아³ · 박병주¹ | 서울대학교 ¹의과대학 예방의학교실, ²암연구소, ³대학원 의과학과, ⁴의과대학 의공학교실

The role of scientific evidence in the management of high-risk groups using genetic information

Sue K. Park, MD^{1-3*} · Daehee Kang, MD¹⁻³ · Soyoung Park, MD¹ · Dong Yoon Kang, MD¹ · Boyoung Park, MD^{1,2} · Sungwan Kim, PhD⁴ · Sung Hyun Ma, MD^{1,2} · Hyuna Sung³ · Byung-Joo Park, MD¹

¹Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, ²Cancer Research Institute, Seoul National University, ³Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Graduate School, ⁴Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Sue K. Park, E-mail: suepark@snu.ac.kr

Received February 14, 2011 · Accepted February 28, 2011

Genetic factors are important host factors that play a role in the development of all diseases through their interaction with environmental factors. Most genetic disorders are the direct result of a mutation in a single gene. However, one of the most difficult challenges currently faced by researchers is the identification of ways in which genes contribute to diseases with complex inheritance patterns, such as cancer, diabetes, asthma, and mental illness. In all of these cases, no single gene determines whether a person will develop a disease. Several genes may contribute to an individual's susceptibility to a disease; genes may also affect how an individual reacts to environmental factors. In this study, we attempted to classify high-risk groups using up-to-date genetic knowledge. We also briefly discuss the role of scientific evidence in the identification (through genetic screening) and management of high-risk subgroups in the population.

Keywords: High risk group; Genetic information; High risk group management

서론

유전요인은 질병 발생에 있어서 환경적 요인과 함께 중요한 역할을 담당한다. 전통적인 유전의 개념에서는 단일 유전자의 돌연변이로 인해 대부분의 유전적 질환이 발생한다고 생각하였다. 유전적 개념에 있어서 가장 난해한 문제는 어떻게 유전자들이 암, 당뇨병, 천식 및 정신질환 등과

같은 복합적 질병들의 유전적 양상에 관여하는가이다. 이러한 경우 하나의 유전자가 질병 발생에 관여하는 것이 아니라 많은 유전자가 질병 발생에 관여하며, 유전적 성향에 따라 부모로부터 질병 성향을 그대로 받을 수도 있지만, 질병에 대한 감수성에 관여하거나 혹은 환경적 요인과의 상호작용으로 인해 질병 위험을 변화시킬 수도 있다.

본 특집 논문에서는 현재까지의 유전적 지식에 근거하여

고위험군을 구분하고, 유전성 고위험군으로서 유전 진단이 필요한 대상자의 범주와 과학적 근거하에서의 유방암 및 난소암에 대한 관리 방안을 논의하고자 한다.

유전성 고위험군의 분류 및 정의

유전상담이란, 유전성 질병의 위험성을 가진 환자나 가족에 대해 유전성 질병의 자연사, 유전성 질병의 진단과 치료, 추후 발생 확률과 예방, 예후 판정 및 보인자의 발견 등의 내용을 상담하는 과정이다. 이 상담 과정은 질병을 예방하거나 완화하기 위한 여러 관리 방안을 설명해 주어 당사자들이 추후 관리 방안을 선택할 수 있게끔 도와주는 과정까지도 포함한다. 따라서 이 과정은 위험성의 예측, 질병 진단과 관리에 대한 방안 등이 모두 포함되는 과정이다[1]. 이러한 유전상담은 어떠한 유전 정보에 근거하였는지에 따라, 즉 어떠한 유전 정보를 가진 고위험군 범주인지에 따라 유전상담을 할 것인지 아닌지, 어느 정도의 강도로 유전상담을 할 것인지를 생각해 보아야 한다.

유전성 고위험군은 네 가지 분류로 구분해 볼 수 있다.

첫째로 염색체 이상으로 발생되는 다운증후군, 클라인펠터증후군 등과 유전자 이상으로 발현되는 낭성섬유증(cystic fibrosis), 낫적혈구병(sickle cell disease), 테이삭스병(Tay-Sachs disease), 헌팅톤병(Huntington's disease) 등과 같은 질병은 돌연변이로 인한 질병으로 요인 노출의 빈도가 매우 드물면서 질병 발생 빈도도 매우 드물다. 이들 질병은 유전자나 염색체의 문제로 발생되어 직접적으로 증후에 영향을 주기 때문에 유전성 고위험군으로 두어 관리하기보다 증후에 대한 환자 진단의 목적으로 관리해야 하는 집단들로 봐야 한다. 만약 가족이나 가까운 친척 중 적어도 1명이 이들 질병으로 진단된 적이 있거나 자녀 중 1명이 심각한 선천성 결손이 있는 임신부의 경우는 유전성 고위험군의 범주에 속하며, 유전상담과 함께 출산 전 태아에 대한 적극적 진단과 관찰이 필요하다[2].

두 번째 유전성 고위험군은 인구집단에서 그 발생빈도가 희귀난치성 질병에 비해 높고, 유전자 이상으로 인한 빈도 또한 희귀난치성 질병에 비해 높은 호발성 복합성질병 중 가

족 성향이 있는 질병들이다. 가족력이란 것은 유전자에 대해 연구가 활발하지 않았던 과거에는 유전성의 대리자로서 사용되었던 변수였으나 가족 간의 환경요인의 공유와도 밀접한 관련성이 있어 가족력은 유전성과 가족 환경의 상호작용 인자로 볼 수 있다. 유전성향과 관련되어 있는 경우 이들 질환들은 대부분 고투과유전자(high penetrance gene)에 의해 발현될 가능성이 높다. 고투과유전자로 인한 질병들은 비교위험도나 기여위험도로 표시되는 요인노출에 대한 질병 발생 위험은 크지만 인구집단 내에서의 노출 빈도와 발생 빈도가 낮아 인구집단기여위험도는 극히 낮게 산출된다. 고투과유전질환은 산발적 질병에 비해 이른 나이에 질병이 발생되거나 해당 질병 발생 이후에도 재발 및 사망 확률이 높기 때문에 환자 발생 이전 단계에서의 직접적 중재와 발생 후에서도 적극적인 중재를 통해 질병의 진행을 막도록 도와주는 것이 유전상담 클리닉의 목적이다. 이 과정에는 고투과유전자의 존재 여부 판정과 추후 해당 질병으로의 발생 가능성(확률)을 예측하고 유전성질환의 집중 관리 대상으로써 환경적 요인에의 집중 교육과 임상적 중재, 예방 방안을 모색하여 관리 방안에 대한 정보를 통해 추후 질병 발생을 예방하도록 하는 체계적 프로그램 하의 모든 것을 포함하고 있다. BRCA1, 2 돌연변이로 발생하는 유전성 유방암인 경우에도 산발적 유방암에서 비해 이른 나이에 발생하거나 질병 발생 이후에 악화될 가능성이 높아 유전상담 클리닉에서의 유전상담이 필요하다[3]. 따라서 가족력이 있는 복합성질환, 특히 암인 경우는 유전상담 클리닉에서의 중재와 상담이 필요한 경우로 분류하는 것이 좋다[2].

세 번째 유전성 고위험군은 산모와 신생아로 볼 수 있다. 이 대상 집단은 명확히 말하면 유전성 고위험군으로 볼 수는 없지만 발생학적으로 문제가 있는 경우 사산이나 유산, 혹은 선천성 결손으로 관찰될 수 있기 때문에 이들을 광의의 고위험군으로 두어 모든 산모를 대상으로 관찰하고 있다. 다운증후군의 발생 빈도가 급격하게 증가하는 35세 이상의 산모인 경우, 자녀 중 1명이 심각한 선천성 결손이 있는 경우, 두 번 이상의 유산이 있었던 여성, 유전적 혹은 생리학적 증후가 있었던 사산을 경험한 여성들은 원인을 명확히 알 수는 없지만 유전성일 가능성을 배제할 수 없기 때문에 이들을 유

전성 고위험군으로 선별하여 출생 전 진단, 장래에 태어날 아이의 유전적 위험(예후), 결혼·임신·출산에 대한 상담과 육아 지도를 포함한 유전상담을 시행하는 것이 필요하다[2].

태어난 지 일주일 이전의 신생아의 경우 상염색체열성으로 유전되는 유전성대사질환에 대한 진단과정을 거치게 되는데, 증상이 나타나기 전에 검사하는 것을 원칙으로 하고 있다. 유전성대사질환은 비교적 발생빈도가 높으면서 보통 6개월 이후 임상증상이 나타나는데, 그렇다 할지라도 임상 증상만으로는 조기진단이 어렵다. 이 질환들은 비가역적 뇌 손상으로 정신지체를 유발하나 조기에 발견 치료하면 장애를 예방할 수 있는, 선별검사법이 있는 질환이다. 우리나라에서는 선천성대사질환 지원사업의 일환으로 모든 신생아에 대해 5가지 질병, 즉 페닐케톤뇨증, 갈락토스혈증, 선천성갑상선기능저하증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증에 대한 무료 검사를 지원하고 있다. 소변과 혈액 검사에서 대사이상으로 인해 증가되어 있는 물질과 그 중간대사산물의 요중 배설을 조사한다. 그 외 고분자화합물의 축적으로 인한 대사이상증은 생검을 통한 병리조직학적 검사를 하게 되며, 효소 이상은 백혈구, 생검 조직 및 피부배양을 통해 진단한다. 초음파 상에서 심장음이나 신경계 및 기타 발생기관의 이상이 있는 경우 심초음파, 뇌파검사, 뇌자기공명영상, 뇌척수액검사 등을 시행하고 태아 진단법으로 양수세포 및 융모막 등 검체에서 효소측정 혹은 DNA 분석을 실시하기도 한다.

네 번째 유전성 고위험군은 저투과유전자(low penetrance gene)의 영향으로 인한 복합성질환일 가능성이 큰 집단이다. 저투과유전자의 질병 발생 위험은 그다지 강력하지 않다. 그러나 인구집단에서의 빈도를 고려할 때 인구집단기여위험도는 고투과유전자보다 훨씬 높다. 환경 인자와 저투과유전자 간의 상호작용으로 인해 질병 발생 빈도가 증가됨이 명확하기 때문에 인구집단 단위의 임상적 중재 방안으로는 개별적 위험 중재 보다 질병 예방에 대해서는 훨씬 중요한 위치를 차지한다. 그러나 저투과유전자의 영향으로 인한 질병 위험성에 대해서는 과학적 근거를 수립하기 위한 타당성 연구가 선행되어야 하기 때문에 아직까지 임상적 응용 단계는 아닌 것으로 본다. 최근 들어 Genome-Wide Association Study (GWAS)를 통한 인구집단 단위의 유전지표

(marker) 연구들이 활발해 지고 있어 조만간 저투과유전자를 이용한 임상적 중재 방안이 마련될 수 있을 것으로 생각된다.

유전성 고위험군으로서 유전 진단이 필요한 대상자

유전성 고위험군일 가능성이 높은 대상자들은 유전 클리닉의 대상으로 두어 유전진단을 받도록 권장하는 것이 좋다. 그 대상자들은 유전 진단 후 유전성이 의심되면 유전상담 처방을 내리는 것이 필요하다.

유전 진단이 필요한 대상자는 다음과 같다[2]. 1) 가족이나 가까운 친척 중 적어도 1명이 유전성 질환으로 진단된 적이 있는 경우, 2) 가족이나 가까운 친척 중 적어도 1명이 동일한 질환으로 진단된 적이 있는 환자, 3) 자녀 중 1명이 심각한 선천성 결손이 있는 경우, 4) 두 번 이상의 유산이 있었던 여성, 5) 유전적 혹은 생리학적 중후가 있었던 사산을 경험한 여성, 6) 35세 이상의 임신부, 7) 유전적일 수 있는 의학적 문제를 가지고 있는 여성 등이다.

가족성 유전성향의 호발성 복합성질환자 중 유전검사를 시행해야 하는 대상자

가족성 유전성향을 보이는 호발성 복합성질환 중 인과학적 근거가 보고된 질환은 유방암, 난소암, 대장암 등이다[4].

유방암의 5-10%는 유전적 요인일 가능성이 있다. 그 중 2/3는 BRCA1, 2 돌연변이에 의해 발생할 가능성이 있다. 난소암 역시 5-10%는 유전성일 가능성이 있고, 그 중 90%가 BRCA1, 2 돌연변이에 의해 발생할 가능성이 있다. 유방암 중 15-20%는 BRCA1, 2 돌연변이와 같이 어떤 한 유전자로 인해 발생된 것은 아니지만 우연에 의해 발생될 가능성 보다는 훨씬 더 높게 가족 내에서 여러 명의 유방암이 발생할 수 있다. 이를 가족성 유방암이라 한다. 가족성 유방암의 원인은 아직 잘 모르지만, 이것은 유전적 인자 뿐 아니라 환경적 인자 또한 이를 유발하였을 가능성이 있다. 다시 말해, 가족성 유방암 중 일부가 유전성 유방암이다. 그러나 가

족성 유방암 중 어떤 대상이 유전성으로 인해, 혹은 환경적 인자로 인해 기인된 것인지 알 수 없기 때문에 가족성 유방암의 대상은 가급적 유전성에 대하여 선별검사를 시행하도록 한다.

대장암의 5-10% 정도도 유전적 요인일 가능성이 있다. 그 중 유전성비폴립대장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer, lynch syndrome)은 전체 대장암의 5% 정도로 관찰되고 있다[5].

가족성 유전성향을 가진 호발성 복합성질환의 경우 유전 검사를 시행해야 하는 대상자의 범주는 다음과 같다.

유방암 유전 검사를 시행해야 할 대상자는 유전자 돌연변이를 확인한 가족이 있는 경우, 2명 이상 가까운 가족이 유방암으로 진단된 경우, 두 세대 이상의 가족 구성원들에게 유방암이 관찰되는 경우, 45세 이전의 유방암 환자, 양측성 유방암 혹은 다발성 유방암, 남성 유방암 환자, 난소암이 있었거나 혹은 난소암과 동시에 발생된 유방암 환자, 췌장암, 전립선암, 대장암이 있었거나 동시에 발생된 유방암 환자 등이다. 미국의 경우 50세 이상의 여성 유방암이 77%를 차지하고 있어 45세 이전 유방암 환자의 경우 유전 경향이 강하며, BRCA1 돌연변이가 있을 때 이차적 유방암 발생이 40-60%로 관찰되어 양측 혹은 다발성 유방암 환자의 경우 유전 검사의 대상자가 된다. 유방암의 1%는 남성이고, BRCA2 돌연변이를 가지는 경우 남성의 유방암 발생은 6% 정도이며, 이는 일반인구 집단의 남성에 비해 100배나 높은 위험성이므로 남성 유방암 환자는 유전 검사의 대상자가 된다. 일반인구 집단의 난소암 발생 위험이 1-2%에 비하여 BRCA1 돌연변이는 15-45%로 난소암 위험을 증가시키고, BRCA2 돌연변이는 10-20%로 난소암 위험을 증가시키므로 난소암이 있었거나 혹은 난소암과 동시에 발생된 유방암 환자는 유전 검사를 시행하는 것이 좋다. 또한 BRCA1 돌연변이는 전립선암과 대장암 위험을 증가시키고, BRCA2 돌연변이는 전립선암, 췌장암, 후두암의 위험을 증가시키므로 이들 질환과 동반된 경우 유전 검사의 대상자가 된다.

난소암 유전 검사를 시행해야 할 대상자는 2명 이상 가까운 가족이 난소암이나 유방암으로 진단된 경우, 40세 이전의 난소암 환자, 유방암과 동시에 발생된 난소암 환자, 췌장

암, 전립선암, 대장암이 있었거나 동시에 발생된 난소암 환자, 다낭성질환력이 있는 난소암 환자 등이다.

대장암 유전 검사를 시행해야 할 대상자는 가족 중 가족성 샘종폴립증(familial adenomatous polyposis, FAP) 혹은 유전성비폴립대장암 유전자 돌연변이를 가지고 있는 경우, 3명 이상 가까운 가족이 대장암으로 진단된 경우, 두 세대 이상의 가족 구성원들에게 대장암이 관찰되는 경우, 적어도 50세 이전의 대장암 환자, 대장암이 있으면서 자궁암, 난소암, 위암, 소장암, 담도암, 췌장암, 비뇨기계암이 동시에 혹은 과거에 발생된 경우 등이다.

대표적 질환별 고위험 유전자와 과학적 근거

유전성 유방암에는 염색체 17q의 BRCA1 돌연변이와 염색체 13q의 BRCA2 돌연변이가 있다. BRCA 돌연변이를 가진 여성의 경우 유방암 위험은 35-84% 정도이며 난소암 위험은 10-50%이다[6]. 이 두 유전자는 암 억제유전자이며, 이들 유전자의 변화는 환경적 요인에 의해 세포분열의 오류를 유발하여 발생된다고 본다. 일반인구 집단의 평생 유방암 위험은 2% 정도인데 비해, BRCA1 유전자 돌연변이는 37-85%, BRCA2 돌연변이는 유방암 위험이 37-85%, 난소암 위험이 10-20%, 남성의 유방암 위험은 6% 정도로 관찰되고 있다. 이는 실제 일반인구 집단의 남성의 유방암 위험에 비해 100배나 높은 수치이다[7]. 최근 한국유방암학회를 중심으로 유전성유방암연구가 2007년부터 시작되었고 거기서 나온 결과에서는 BRCA 돌연변이를 가진 여성의 경우 유방암 위험은 30세 5%, 40세 11%, 50세 이상인 경우 55-72%였고, 난소암 위험은 40세 미만 8%, 50세 이상인 경우는 33-66%로 관찰되었다[8].

가족 중 가족성샘종폴립증이 있는 경우 어린 나이부터 대장에서 많은 폴립이 발견되고 40세 이전에 대장암으로 발생되며 45세 이전에 대장암이 발생할 확률은 거의 100%에 근사한다. 이는 유전자의 이상으로 발생되는데, adenomatous polyposis coli (APC) 유전자 돌연변이에 의해 우성 유전되는 유전성대장증후군(attenuated familial adeno-

matous polyposis)과 전형적인 가족성샘종폴립증과 유사하지만 APC 유전자 검사에서 음성이며 MYH 유전자에 의해 열성 유전되는 MYH관련폴립증(MYH-associated polyposis)으로 구분할 수 있다[9,10]. APC 유전자 돌연변이는 protein truncation test, gene sequencing을 통해 검색할 수 있으며 APC gene sequencing에서 음성이 관찰되면 southern blot에 의해 최종 음성을 확인한다. 가족 중 유전성비폴립대장암 혹은 린치증후군이 있는 경우 역시 대장암의 위험이 증가된다. 이 질환은 DNA mismatch repair system에 의한 오류로 발생되는데, 주로 MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 유전자의 문제로 발생된다. 조직 검사에서 RER (replication error; 복제 오류) 양성, MSI (microsatellite instability)가 높은 상태로 관찰되기도 한다[11].

고위험 유전자를 가진 유방암 및 난소암 환자의 선별검사와 관리방안

유전성 유방암 및 난소암 고위험군인 경우 그에 대한 검사로서 BRCA1, 2 유전자에 대한 검사를 시행해야 한다 [1,4,7]. 그러나 그 전에 본인과 가족의 질병력, 가족력을 확인해야 하고, 질병 발생 예측 모형이 있다면 그 모형을 이용하여 질병 발생 위험성을 산출해야 한다. 또한 해당 대상이 유전적 질병일 가능성이 어느정도 되는 지에 대해 유전적 위험성을 평가해야 한다. 아래의 고위험군 유전자를 가진 환자의 선별 검사와 관리의 원칙은 미국 의학유전학 학회에 의해 만들어진 가이드라인을 기반으로 하였다[1,4,7].

유전성 암을 의심하는 환자이든 아니면 검진을 목적으로 내원한 일반 검진자이든 간에 일단 과거력 상 본인과 가족에 대한 평가를 실시해야 한다. 그 평가를 위해서 암 질병력, 암 가족력, 암의 위험요인 및 기타 건강문제에 대한 질병력과 가족력 등의 기본 정보가 필요하다. 질병력에 대한 평가를 위해서는 이미 발생된 암 및 기타 건강문제에 대한 진단력을 확인해야 하고, 가족력에 대한 평가를 위해서는 가족관계 (1도, 2도, 3도 관계의 가족)와 해당 가족이 어떤 질병이 있었는지, 특히 기존에 알려진 유전성 질병인지 아닌지, 유전성 질병이 있는 가족과 대상자와의 관계를 확인하며, 이미

알고 있는 유전적 상태(돌연변이 검사 여부와 돌연변이 보유 여부를)를 확인하여야 한다. 또한 가계도(pedigree)에 대해 설명하고, 적어도 3세대 혹은 20명의 가족 구성원에 대한 가계도를 확보하도록 하며, 앞서 언급한 바와 같이 각 구성원들의 질병력(질병 종류와 발생되었다면 언제 발생되었는지, 특히 유전성 질병이 발생되었는지, 유전성 질병과 관련된 동반 질병이 있는지), 생존/사망력(사망하였다면 사망일과 사인, 사망 장소 등), 이미 알고 있는 유전적 특성 등을 확인하고 기록하는 것이 필요하다. 가족 구성원 중 유방암이나 난소암 등 유전성 질병이 의심되는 대상에 대해서는 현재 나이(혹은 출생 년도), 대상자의 진단 연령(진단 년도), 유방암의 위치와 형태(unilateral/bilateral), 병기, 다른 동반 질병 및 암 발생력, 환경적 노출력 등을 확인해야 한다. 유방암이 발생된 적이 없는 가족 구성원에 대해서도 가급적 많은 정보를 확인하는 것이 좋다. 이 가계도는 가족 내에서의 유전적 가족 군집의 가능성을 예측하고, 특수한 유전 형태(상염색체 우성, 열성 등)를 확인할 수 있으며 가족이나 친족들의 유전적 위험 발생 가능성을 예측할 수 있다. 또한 아직 발생되지 않은 가족의 관련 증상을 통해 조기 진단을 결정하는데도 주요한 정보원으로 도움을 줄 수 있다. 따라서 가족력, 질병력 및 가계도에 대한 정보는 추후 의학적 관리 방안을 결정하는데 도움이 되는 기초자료이므로 가급적 자세한 정보를 얻도록 노력해야 한다.

특정 유전 돌연변이에 대한 검사 이전에 대상자의 유방암과 난소암 발생 가능성을 평가하여야 한다. 유방암과 난소암 발생은 환자의 유전적 요인 뿐 아니라 환경적 요인에 의해서도 발생되기 때문에 환경적 요인과 유전적 요인을 통합하여 추후 질병 발생 가능성에 대해 평가하는 것이 필요하다. 이를 위험도 평가(risk assessment), 위험도 예측(risk prediction) 혹은 위험도 사정(risk appraisal) 이라 한다. 위험도 평가 과정은 대규모 환자-대조군 연구 혹은 코호트 연구를 기반으로 해당 인구집단에서 주요 위험요인들을 확인하고 이들의 위험도(상대 위험도 혹은 교차비)를 산출하여 전체 인구집단에서의 발생률, 사망률 정보에 따른 기본 위험도와 여러 위험요인의 조합으로부터 관찰되는 복합 위험도(joint risk)의 추산을 통해 산출된다. 이는 해당 연구 집

단 대상이 속한 일반 인구집단에서의 기본 위험율(발생률, 사망률)을 이용하여 수학적 모델로 계산되기 때문에 결국 환자-대조군 연구 혹은 코호트 연구 결과를 일반 인구집단으로 외삽(extrapolation) 결과로 볼 수 있다. 그러나 반대로, 인구 집단에서의 상대적 결과를 개인의 절대적 위험으로 추산하여 설명하기 때문에 위험예측모델에서 산출된 절대 위험도(absolute risk) 결과는 내삽(intrappolation)의 형태로 해석된다고 볼 수 있다. 이러한 과정을 통해 산출된 개인의 암 발생 위험도는 이론적으로 0-100%의 범위 내의 확률을 가지게 되며, 개인별 위험요인 조합에 따라 암 발생 위험이 증가된다. 위험도 예측 모델은 어떤 자료원을 근거로 한 모델인가에 따라 다른 위험요인이 모델을 형성하게 되기 때문에 사용된 자료원을 이해하여야 하며, 외삽과 내삽 과정을 통해 산출된 결과에 불확실성이 게재되어 있음을 기억해야 한다.

또 다른 수학적 모델은 유전적 돌연변이가 있는지를 예측하는 모델인데, 앞서 설명한 암 발생 예측 모델과 같이 어떠한 자료원을 근거로 하는지에 따라 다른 위험요인이 모델을 구성하게 되며, 불확실성을 내포하고 있어 절대적 결과로 해석하기 어렵다.

대체적으로 개인과 가족에 대한 가족력과 질병력을 확인한 다음, 유전적 돌연변이 예측 모델을 사용하여 유전성일 가능성을 확인하게 되는데, 예측 모델에서 유전적 돌연변이 고위험군(미국의 경우는 유전성 예측모델에서 확률이 10% 이상인 경우; 영국의 경우는 20% 이상인 경우)이 의심되는 경우, 유전자 돌연변이 검사를 권고하게 된다. 만약 유전성 예측모델에서의 확률 상 일반적인 고위험군의 확률 미만으로 산출된 경우, 암 발생 위험도 예측모델을 이용하여 개인의 암 발생 위험성에 대해 평가하도록 한다. 암 발생 위험성이 일반인구집단의 일생 동안의 암 발생 위험(대체적으로 80세 혹은 90세까지의 해당 암 발생 확률 = 일반인구집단에서의 평균적인 산발적 유방암 발생확률) 보다 높은 경우 해당 대상의 특성에 따라 일반 인구집단에 대한 유방암의 이차 예방방법 보다 약간 빈번한 정도의 주기적 유방촬영술 및 유방축진 등을 권고하는 것이 좋겠다.

유전성 확률 모델에서 유전적 돌연변이의 고위험군의 범주에 속하는 경우 역시 암 발생 예측 모델에서의 확률을 산

출하고, 두 모델에서 모두 고위험군의 범주에 속하는 경우 유전자 돌연변이 검사를 권고한다. 유전 검사는 DNA 검사를 통해 확인되는데, 유전 검사에서의 양성(유방암 혹은 난소암의 위험이 증가되어 있다는 것을 의미한다).

환자가 유전 검사에 관심이 있는 경우 유전자 검사의 장단점, 위험성, 제한점, 검사 결과에 대한 해석(위양성, 위음성, 불확실성), 윤리적, 사회적, 심리적 문제 등에 대해 환자에게 설명하게 된다. 또한 유전 검사 이외의 다른 관리 방법, 조기진단과 예방방법의 비용효과적 측면에 대해 환자에게 설명한다. 충분한 설명 후에도 유전 검사를 받고자 하는 경우는 검사 동의서를 받는다. 유전자 검사 이후 유전자 이상이 발견되면 유전상담을 실시하고, 특히 임상적으로 중요한 돌연변이가 관찰된 경우 중재 방법에 대해 설명하고 가족들의 유전 검사에 대해 논의한다. 그리고 심리적 지원을 위해 심리상담사에게 상담을 받도록 권고한다.

그러나 유전자 돌연변이 검사에서도 위양성과 위음성이 관찰될 수 있고, 아직까지 임상적 중요성을 잘 모르는 불확실한 번이가 관찰될 수도 있다. 이 결과가 관찰된 경우 그 번이가 암 혹은 다른 질병과 동반될 수 있는지를 여러 정보원과 최신 지견에 의해 확인하여야 한다. 만약 암 혹은 다른 질병과 동반될 수 있는 돌연변이인 경우는 심각한 유전자 돌연변이와 같이 대처하도록 한다. 만약 그렇지 않은 경우는 돌연변이가 비보인자와 같이 대처한다. 돌연변이가 확인되지 않은 경우 검사 방법의 타당성에 대해 고찰하고 문제가 있을 경우 환자에게 그 내용을 설명하도록 한다.

만약 환자가 유전 검사에 관심을 가지지 않는 경우이거나 유전자 돌연변이 확률은 낮으나 암 발생 위험 예측 모델에서의 고위험군인 경우는 일반 인구집단에 대한 유방암의 이차 예방방법 보다 약간 빈번한 정도의 주기적 유방촬영술 및 유방축진 등을 통한 이차적 예방법을 권고하여 적절하게 추적 관찰을 하도록 하고, 암의 환경적 위험요인에 대한 중재를 통해 질병의 일차적 예방에 대해 교육을 시도한다. 적절한 추적관찰의 간격에 대해서는 일반 인구집단에 대한 유방암의 이차 예방방법 보다 약간 빈번한 정도로 추적관찰하도록 권고하기는 하나 아직 확실하게 제안되고 있지는 않다. 미국암협회(American Cancer Society)의 1997년 가이드라

인에서는 40세 이전의 여성일 경우 매월 유방 자가촉진과 3년에 1회 임상적 유방검사, 40세 이상 여성인 경우 매월 유방 자가촉진과 1년에 1회 임상적 유방검사와 유방촬영을 제안하고 있다.

유전 검사를 받고 난 이후는 가족력, 질병력 및 유전검사 결과에 대한 평가를 통해 결과를 환자에게 충분히 설명하여야 한다. 질환과 관련성이 큰 유전자 돌연변이인 경우 환자 이외의 여러 가족들에 대해 이 질환이 유전성일 수 있음을 이해시키고 가족에 대해서도 유전 검사를 받도록 권고한다. 만약 유전 검사 결과에서 아직까지 질환과의 관련성이 불명확한 변이가 관찰된 경우는 가족에 대한 유전 검사 권고가 적절한지를 고려해야 한다. 만약 유방암이 있는 가족 구성원이 검사를 받지 않았거나 고위험군으로 생각하였던 개인에서 돌연변이가 발견되지 않았다 할지라도 고위험 개인은 '유전적 돌연변이가 없다'라고 할 수 없기 때문에 그럼에도 불구하고 지속적인 추적관찰을 받아야 함을 인식시켜야 한다. 또한 만약 검사 결과가 질환과 관련성이 없는 유전적 변이이거나 유전자 변이가 관찰되지 않은 경우 암 발생 위험을 평가하여 일반인구집단의 해당 암 위험과 동일한지 아니면 더 높은지를 평가해야 한다.

유전 검사에 주저하는 경우에는 당장 유전 검사를 하지 않더라도 미래에 유전 검사를 하도록 하는 방안, 가족구성원들의 혈액을 모았다가 자손이나 다른 가족구성원들이 시행하고자 하였을 때 시행하는 방법, 혹은 돌연변이 보인자와 같이 지속적인 선별검사와 추적관찰 방안, 환경적 중재 방안 등 기타 방법들을 통해 대상자를 근접 관찰하는 것이 좋고, 환자에게 추후 어떤 처치/관리를 받을 수 있는 지 설명하는 것이 좋다.

여성이 유전성 유방암의 고위험군이면서 기타 여러 가지 유방암의 알려진 환경적 요인이 관찰되는 경우, 이전에 유방 조직검사에서 비전형적 유관증식증(atypical ductal hyperplasia), 유소엽상피내암종(lobular carcinoma in situ) 등이 있고 BRCA 돌연변이 보인자인 경우에는 일반적 여성의 유방암 선별검사 시작 연령 보다 10년 정도 빠르게 혹은 25세부터(혹은 25-35세부터) 유방암 선별검사를 받도록 권고한다. 우리나라 국립암센터에서는 일반적으로 30세 이상

의 여성에서 매월 유방 자가촉진과 35세 이상 여성에 대해서는 2년 간격으로 의사에 의한 임상진찰, 그리고 40세 이상 여성에서는 1-2년 간격으로 의사에 의한 임상진찰과 유방촬영을 하도록 권고하고 있다. 유전성 유방암 고위험군인 경우, 18세부터 유방 자가촉진을 매달 하도록 하고, 30세 이상 여성은 1년에 1회씩 임상적 유방암 진찰을, 40세 이상 여성은 6개월-1년에 한번씩 의사 진찰을, 그리고 최소한 1년에 1회씩은 유방촬영을 받는 것이 좋다. 난소암에 대해서는 아직 대규모 임상시험에서 효과 있음을 보이는 결과는 없지만 25-35세부터 6-12개월 마다 1회씩 질초음파와 CA-125 검사, 골반 진찰을 받는 것이 좋다.

유방암 및 난소암 발생 위험을 감소하기 위한 적극적 대처 방안으로는 예방적 유방절제술이나 난소절제술을 시행할 수 있다. Mayo Clinic의 1960-1993년까지의 후향적 연구 결과를 보면, 예방적 유방절제술은 유방암 위험을 90%까지, 유방암 사망을 81%까지 감소시킴이 관찰되었다. 예방적 유방절제술은 유방재건술과 같이 시행할 수 있는데 이 결과, 대부분의 여성들이 유방절제술과 재건술에 만족하였지만 일부 여성은 자기 신체 이미지나 자부심에 문제가 되었고, 유두 민감성을 감소시키는 문제점도 관찰되었다[12]. 만약 70세까지 60% 이상 유방조직이 남아 있는 경우 이차적 유방암을 유발할 수 있기 때문에 이를 권고할 수 있다[12].

난소절제술은 난소암의 위험을 감소시킬 수 있다고 보고 있는데, 대규모 임상시험의 결과에서 난소암이 목막에서도 재발될 수 있어 난소암 예방에 대한 확증적 권고안으로 채택되지 않았다. 그러나 만약 40세 이전에 난소가 제거된다면 70%까지 유방암 위험을 감소시킬 수 있고, 40-49세에서는 40%까지, 50세 이후에서는 그다지 큰 변화는 관찰되지 않음을 관찰하여 임신의 만료 후의 난소절제술의 예방 가능성을 시사하였다. 난소암 예방의 목적으로 타목시펜이나 랄로스펜을 5년 동안 처방하는 방안도 있다. 따라서 난소절제술은 더 이상 임신을 하지 않아도 되는 50세 이상인 경우에 더 유리하다. 항에스트로젠을 처방하는 경우에는 최소한 약 복용 중에는 임신하지 않도록 주의해야 하고, 타목시펜 복용 중에는 1년에 1회씩 자궁체부암에 대한 선별검사를 받는 것을 권고한다[12].

결 론

유전자가 건강에 미치는 영향은 아직 많은 부분이 알려져 있지 않아 끊임없이 연구되고 있는 분야이다. 그간의 유전 정보를 이용한 고위험군 관리의 주로 가족력 자료 기반의 연구 성과들 및 고투과유전자 연구에 기반한 것들이 대부분이며, 대상 질환 역시 단일유전자 질환이나 유전적 소인이 높은 것으로 분류되는 만성 질환들에 한정되어 있다. 최근의 의학유전학 연구는 저투과유전자에 대한 연구 및 후성유전 체계적 연구를 통해 유전 정보의 개념을 확장했으며, 유전자들간의 상호 작용 및 유전자-환경 간의 상호 작용까지 고려하는 등 질병의 원인에 대한 다양한 수준의 연구를 시도하고 있다. 이러한 결과가 집적된다면 이전보다 다양한 질병에 대해, 개인별 질병 감수성을 반영한 위험성 평가 및 유전자 검사, 유전상담 등이 가능할 것으로 기대된다.

Acknowledgement

This study was supported by a grant from the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (NRF-2009-353-0066258) and the Seoul National University Brain Fusion Program Research Grant (800-20100249).

핵심용어: 고위험군; 유전 정보; 고위험군 관리

REFERENCES

- Sequeiros J. Definitions of genetic testing [Internet]. Rome: EuroGentest; 2007 [cited 2008 Oct 11]. Available from: http://phgen.eu/typo3/fileadmin/downloads/PHGEN_Rome-Definitions-Feb07.pdf.
- Pletcher BA, Toriello HV, Noblin SJ, Seaver LH, Driscoll DA, Bennett RL, Gross SJ. Indications for genetic referral: a guide for healthcare providers. *Genet Med* 2007;9:385-389.
- Lee EH, Park SK, Park B, Kim SW, Lee MH, Ahn SH, Son BH, Yoo KY, Kang D; KOHBRA Research Group; Korean Breast Cancer Society. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:11-25.
- Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer: assessment, counseling and testing guidelines [Internet]. American College of Medical Genetics Foundation; New York State Department of Health; 1999 [cited 2011 Feb 28]. Available from: <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cancer/obcancer/contents.htm>.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
- Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL; U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;143:362-379.
- Berliner JL, Fay AM; Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007;16:241-260.
- Han SA, Park SK, Ahn SH, Son BH, Lee MH, Choi DH, Noh DY, Han W, Lee ES, Han SK, Kim LS, Jung Y, Kim KS, Suh YJ, Moon BI, Nam SJ, Noh WC, Lee JE, Kim SW. The Breast and ovarian cancer risks in Korea due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a preliminary report. *J Breast Cancer* 2009;12:92-99.
- Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet* 1951;3:167-176.
- Reyes Moreno J, Ginard Vicens D, Vanrell M, Marino Z, Garau I, Llompart A, Obrador Adrover A. Impact of a registry on survival in familial adenomatous polyposis. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:51-52.
- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361: 2449-2460.
- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 유전적 지식에 근거하여 고위험군을 구분하고, 유전성 고위험군으로서 유전 진단이 필요한 대상자의 범주와 유방암 및 난소암에 대한 관리 방안을 과학적 근거 하에서 현재까지의 진행상황을 정리한 논문이다. 현재까지의 유전적 고위험군의 정의와 달리 이 논문에서는 최근 연구현황 및 발생적, 유전환경적 상황을 고려하고 광범위한 범주하에서 유전적 고위험군을 정의하였고, 유전검사의 대상자와 유전성 유방암의 선별과 관리방안을 기존 과학적 근거를 중심으로 정리하였으며, 특히 위험도 평가의 타당성과 제한점에 대한 근거를 제공하였다는 점에서 의의를 가진다. 가족력과 연계된 명확한 유전자 지표인 경우는 어느 정도 evidence에 대한 가이드라인이 마련되어 있지만, low penetrance gene과 같은 기타 유전자 지표는 아직 high risk group에 대한 정의 뿐 아니라 고위험군의 처치에 대한 evidence가 명확하게 마련되어 있지 않다. 따라서 유방암학회 뿐 아니라 여러 관련 학회에서 유전적 고위험군에 대한 기준과 처치 및 예방 방안에 대한 한국인 기반 과학적 증거를 도출하고 이를 기반으로 가이드라인을 생성하는 것이 필요하겠다.

[정리:편집위원회]

자율학습 2011년 2월호 (제2형 당뇨병의 수술적 치료) 정답

1. ④

2. ④

3. ③

4. ①

5. ④

6. ③

7. ①

8. ④

9. ②, ③ (KMA 교육센터 내 "자율학습" 코너에서의 문제풀이 정답은 ②번입니다.)

10. ④