

유전 역학에서 음성 결과의 해석

박흥우

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과

Interpretation of negative results in genetic epidemiology

Heung-Woo Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

수많은 임상 연구가 진행되지만 그 결과가 동료들이 평가하는 검증 과정을 거쳐 의학 잡지에 출판되어야만 비로서 우리는 지식으로 인정하는 경향이 있다. 그러나 출판되기 쉽고, 인정을 받아 인용이 잘 될 것이라는 믿음 하의 양성 결과만이 의학 잡지에 투고되고, 실제로 더 많이 출판되는 ‘출판 비뮴림(publication bias)’이 있음은 잘 알려져 있다.¹ 인간 게놈상 수백 만개의 유전자 변이가 존재하고 최근 유전자 분석 기술로 폭발적인 연구 결과가 쏟아져 나오는 유전 역학 분야에 있어 출판 비뮴림의 문제는 특히 중요하다. 우리나라처럼 비영어권 국가에서 행해진 임상 연구 결과는 두 가지의 출판 경로를 밟게 된다. 하나는 세계적 데이터베이스에 올라가는 영문 잡지 출판이고 다른 하나는 자국 데이터베이스에만 올라가는 (그래서 다른 나라 연구진의 접근이 어려운) 비영문 잡지 출판이다. 이와 관련하여 Pan 등²은 매우 재미있는 연구 결과를 발표하였다. 중국에서 수행된 주요 13개 질환의 유전자 연관성 연구를 분석하였고 음성이거나, 양성이어도 대상 수가 적어 확신을 가지기 어려운 결과는 주로 중국어 잡지에 출판됨을 확인할 수 있었다. 그러나 좋은 연구 디자인을 가진 음성 결과의 출판은 장려될 필요가 있다. 기존 유전 역학 연구의 확대 수행 혹은 재현성 확인 추적 연구 등을 계획하는 데 있어 음성 연구 결과는 중요한 방향성을 제시하기 때문이다.^{3,4)}

이번 호에 게재된 원저 “Lack of associations between tumor necrosis factor- α genetic polymorphism -308G/A and antituberculous drug-induced maculopapular eruption”는 69명의 항결핵제 유발 반구진 발진 환자와 229명의 대조군 환자를 대상으로 tumor necrosis factor (TNF)- α -308G/A의 유전형 빈도를 조사하였으나

열성 대립유전자를 포함한 유전형의 빈도가 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않은 음성 결과를 보고하고 있다.⁵⁾ 이 연구는 앞서 기술한 ‘좋은 연구 디자인을 가진 음성 결과’라고 말하기 어려운 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 우선 대상 환자 수가 너무 적고 표현형 정의가 명확하지 않으며 무엇보다 연구 결과의 재현성이 검증되지 않았다. 그러나 이 음성 연구 결과를 저자들이 제시한 바와 같이 “TNF- α -308G/A의 유전적 다형성은 약물 유발성 반구진 발진과 의미 있는 연관성이 없다. 항결핵제에 의한 간염 발생과 달리 반구진 발진의 발생에는 다른 유전적 소인이 관여할 것이라는 것을 의미한다”라고 단정적으로 결론 짓기는 어렵다고 생각된다. 이보다는 “TNF- α -308G/A의 유전적 다형성과 약물 유발성 반구진 발진의 연관성을 본 연구 결과만으로는 알 수 없다. 따라서 추가적인 대규모 연구가 필요하다”라고 하는 것이 합리적인 결론일 것이다. 왜냐하면 이 연구가 가진 디자인상의 제한점은 ‘연구 결과를 확정적으로 받아들이기 어렵다’를 의미하는 것이지 ‘연관성이 없다’를 의미하는 것은 아니기 때문이다. 연구 대상 수를 충분히 늘리면 유의한 연관성을 얻을 가능성을 완전히 배제할 수 없다.⁶⁾ 이 연구에 사용된 다변량 로지스틱 회귀 분석 이외의 다른 통계 방법을 이용하여 연관성을 찾아볼 수도 있다.⁷⁾ 유전형뿐만 아닌 유전자 발현, 대사체 등의 다양한 -omics 자료를 활용하면 유전자와 질병의 연관성을 찾을 수 있는 가능성이 커진다.^{8,9)}

유전 역학 연구에 있어 음성 연구 결과는 나름의 중요한 의미를 지닌다. 연구자나 의학 잡지는 음성 결과라도 잘 디자인된 연구라면 적극적으로 출판하려는 노력을 기울일 필요가 있다.

Correspondence to: Heung-Woo Park
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-0699, Fax: +82-742-3291, E-mail: guinea71@snu.ac.kr
Received: February 26, 2015 Revised: February 27, 2015 Accepted: February 27, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

REFERENCES

1. Tang JL. Selection bias in meta-analyses of gene-disease associations. *PLoS Med* 2005;2:e409.
2. Pan Z, Trikalinos TA, Kavvoura FK, Lau J, Ioannidis JP. Local literature bias in genetic epidemiology: an empirical evaluation of the Chinese literature. *PLoS Med* 2005;2:e334.
3. NCI-NHGRI Working Group on Replication in Association Studies, Chaoock SJ, Manolio T, Boehnke M, Boerwinkle E, Hunter DJ, et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* 2007;447:655-60.
4. Ioannidis JP, Gwinn M, Little J, Higgins JP, Bernstein JL, Boffetta P, et al. A road map for efficient and reliable human genome epidemiology. *Nat Genet* 2006;38:3-5.
5. Suh WY, Kim YH, Joo HD, Park SJ, Ryuo SH, Choi JS, et al. Lack of associations between tumor necrosis factor- α genetic polymorphism -308G/A and antituberculous drug-induced maculopapular eruption. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:124-7.
6. Hong EP, Park JW. Sample size and statistical power calculation in genetic association studies. *Genomics Inform* 2012;10:117-22.
7. Wellek S, Schumann G. Statistical confirmation of negative results of association studies in genetic epidemiology. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;128B:126-30.
8. Ciesielski TH, Pendergrass SA, White MJ, Kodaman N, Sobota RS, Huang M, et al. Diverse convergent evidence in the genetic analysis of complex disease: coordinating omic, informatic, and experimental evidence to better identify and validate risk factors. *BioData Min* 2014;7:10.
9. Park HW. Systems biology approaches in asthma pharmacogenomics study. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:326-31.