

근거 중심의 유전자검사 도입

Evidence—based Entry of Genetic Testing

이 유 경

순천향의대 진단검사의학과

You Kyoung Lee, MD

Department of Laboratory Medicine

Soonchunhyang University College of Medicine

E-mail : cecilia@schbc.ac.kr

Abstract

Before the completion of the Human Genome Project (HGP), the genetics tended to be reserved only to the experts in research fields. Now genetic information has become a matter of grave concern to consumers. Among other changes, genetic testing has increased our ability to understand and treat disease; it is increasing our understanding of the causes of diseases and is creating new challenges in relation to the delivery of health care. Consumers and health—care professionals have raised issues about the current status of the implementation and oversight of genetic testing, including the need to provide a line of evidence to establish the efficacy and cost—effectiveness before the tests become commercialized. In addition, as consumers' interests in and demand for new genomic technologies continue to rise, the need for timely and reliable information becomes increasingly crucial. The application of the principles of evidence—based medicine (EBM) seems to be difficult in clinical genetic testing for health—care providers, although practically relevant. This is because the demand for rapid advances in the diagnosis and treatment of disease is often at odds with the slow evolution of sound evidence. However, genetic information is inherently unique in that it runs through generations, can be predictive of future disease, can be used to stigmatize and discriminate individuals, and has potential psychological impacts. This is why genetic information deserves special considerations and should be dealt with differently from other medical information.

Keywords : Genetic testing; Evidence—based medicine; Genetic testing implementation, Genetic information

핵심어 : 유전자검사: 근거중심의학: 유전자검사 도입: 유전정보

유전자와 개인정보

인간을 대상으로 한 유전의 개념은 찰스 다윈이 1859년 “종의 기원(The Origin of Species)”을 발표함으로써 인류에 처음으로 도입되었다. 이후 유전학은 빠른 속도로 발전하여 2003년 인간 게놈 프로젝트(Human Genome Project)가 완성되고, 2006년 5월 20일 현재 1,266 종류의 질병 관련 유전자검사가 개발되어 있고 이 중 968가지의 검사는 실제 임상적용이 이루어지는 성과를 이루었다(1). 이러한 실질적인 성과와 더불어 연구 영역에서 발표되는 유전자 관련 이슈들이 언론의 집중 조명을 받으면서 사람들은 유전학을 “질환 정복”이나 “난치병 치료”, 혹은 “잠재적 경제 성장 동력” 등 인류의 미래를 밝혀줄 “꿈의 학문”으로 받아들이게 되었고 “유전자”에 대하여 막연한 신뢰가 자리잡게

되었다. 그러나 미국이나 영국 등의 서구에서는 이미 유전자검사와 관련한 고용에서의 차별(discrimination)과 유전자 결정론적 사고, 낙인(stigmatization) 등으로 인한 문제가 실제 보고되었고 사회적인 이슈가 되고 있는 등 짚고 넘어가야 할 어두운 측면도 만만치 않은 실정이다(2~5).

유전자란 개인의 일생을 통하여 변하지 않는 건강정보의 한 형태일뿐 아니라 본인과 그 친족의 유전적 특성을 설명할 수 있으므로 개인의 유전자와 관련한 정보는 질환의 진단이나 예측 등의 의미를 넘어서 개인과 그 친족에 대한 심리적, 사회적 파괴력까지 소유한다. 이것이 우리가 유전자검사를 일상적으로 임상에서 시행하고 있는 진단 혹은 예측 목적의 검사들과는 차별화하여 “민감한 개인정보”로 다루어야 하는 이유이다.

유전자검사는

명확한 근거의 확보로부터 시작해야 한다

유전자검사를 시행함으로써 우리가 얻을 수 있는 여러 이점이 있다. 첫번째는 유전자의 변이로 질환에 이환된 친척이 있는 가족 구성원 중 어느 개인의 유전자검사 결과가 음성이라면 이는 질환의 발생 위험성이 낮을 것으로 간주할 수 있다. 이는 어떤 질환에 대해서는 대상자로 하여금 질환에 대한 불안감을 줄여줄 수 있고 질환을 조기 발견하기 위한 주기적 검사(예: 유방암을 발견하기 위한 유방조영술)의 빈도를 줄일 수 있다. 두번째로 “양성”의 유전자검사 결과는 개인으로 하여금 질환에 대한 대비를 할 수 있도록 해준다. 또한 보인자 검색(carrier screening)에서 발견된 부모는 아이를 갖는 단계에서부터 환아 출생을 피할 수 있게 해준다. 질환의 발현이 예상되는 경우라 하더라도 원인 유전자검사를 이용하여 질환위험유

전자가 후대로 유전되는 것을 피하는 방법을 강구할 수 있으며 추후 발생할 질환에 대한 준비를 가능하게 할 수 있다. 세 번째는 특정 질환에 대한 감수성을 증가시키는 유전자를 유전받았거나 혹은 건강보유자인 경우, 그 친지들에게 위험을 갖고 있을 수 있다는 정보를 제공할 수 있다.

위와 같은 여러 장점이 있지만 진료 영역에서 광범위하게 이용하기 위해서는 반드시 해결해야 할 몇 가지 문제점들을 가지고 있다. 먼저 진단과 치료 사이에는 공백이 존재한다(6). 대부분의 유전 질환(inherited disease)은 치료 성과를 개선할 수 있는 효과적 치료 방법이 아직 존재하지 않는다. 대부분의 멘델유전질환(Mendelian genetic disorder)은 원인 유전자를 발견하여 정확한 유전자 진단법을 고안하거나 혹은 위험 유전자를 발견하여 유전자검사로서 질환 발생 위험도를 측정하는 것이 그리 어려운 작업은 아니다. 이에 비하여 멘델유전질환들에 대한 치료 방법 혹은 예방 방법을 고안하는 것은 훨씬 어려운 일이라는 것이 학자들의 합일된 의견이다. 즉 치료 공백(therapeutic gap)이 존재하며 이에 대한 진지한 윤리적 측면의 고려가 필요하다. 두 번째는 정상 결과라 해서 질환의 미래 발생을 완전히 배제할 수 없다. 단일유전자질환의 경우라 하더라도 검사법에 따라서 질환의 원인이 되는 유전자 변이를 모두 검출하지 못할 수 있다. 이 외에 다른 일반질환(common disease)들의 경우에는 유전한다고 알려진 위험 유전자 변이 혹은 유전자 다형성이 검사에서 모두 음성(혹은 정상)인 결과를 얻었음에도 질환이 발생하는 경우가 흔히 발생한다. 반대로 유전자 검사에서 양성의 결과를 얻었더라도, 이 결과가 필연적으로 질환의 발생을 의미하지는 않는다. 이는 특히 일반질환(common disease)에서 문제가 되는 사항이다. 질환이 생긴다고 하더라도 질환이 발생하는 나이나 중증도 그리

고 치료 반응에 대한 예측이 쉽지 않다. 이러한 문제는 멘텔유전질환의 경우에도 동일한데, 예를 들면 낭성섬유증(cystic fibrosis)에서 가장 생명을 위협하는 문제인 폐 침범의 중증도는 낭성섬유증을 갖는 환자의 유전자 변이로서 예측할 수 없는 것을 예로 들 수 있다(7).

검사(檢査)의 뜻을 사전에서 찾아보면 ‘옳고 그름, 좋고 나쁨 따위의 사실을 살피어 검토하거나 조사하여 판정함, 또는 그런 일’로 풀이하고 있다. 그렇기 때문에 유전자 검사를 시행하는 것을 자칫 유전자를 통하여 개인의 건강 혹은 질병 상태를 “판정”하는 것으로 오해할 수 있다. 실제로 암유전자를 가지고 있는 것으로 진단을 받은 여성들이 보통 3~6주 후에 만성적 근심, 혼란, 수면장애 등을 경험한다는 보고도 있다. 이러한 심리적 문제는 치료방법이 아직 개발되지 않은 유전질환의 경우 더 심각하여, 예측 유전자검사를 시행하여 헌팅톤병 유전자를 보유하는 것으로 진단받은 사람의 경우 1년 후 약 20%에서 우울증 진단을 받은 보고가 있다(5). 또한 알츠하이머성 치매나 헌팅톤병에 대한 유전자검사에서 양성 판정을 받은 환자가 자살을 시도한 사건들도 보고되고 있다(2~5). 유전학의 지속적인 발전으로 미래에는 현재 존재하는 각종 불확실성은 감소할 것이다. 그러나 이러한 불확실성의 극복을 위해서는 많은 연구 결과들의 축적을 통하여 양질의 근거를 확보해야 하는 과정이 남아있다.

최근 과학의 발전 속도가 대단히 빨라졌는데, 일례로 의학 분야만 놓고 보더라도 메드라인(Medline)의 연간 등재논문 수가 40만건을 넘고 있다. 도저히 한 사람이 습득하기에는 어려운 양이다. 이런 발전 속도에 비해 의사들의 지식습득 방법은 매우 제한되어 있어서 의학의 발전에 발맞추는 것이 어렵다. 때문에 많은 의료인들은 의사결정의 근거를 얻음에 있어 논문인용지수(Impact Factor)가 높은 잡지에 게재된 논문의 연구 결과나 특정

분야의 전문가가 제시하는 의견에 높은 신뢰를 보내고 근거로서 높은 가치를 두는 경향이 강하다. 이 모두 전문가의 노력과 열정을 가지고 얻은 결과들이므로 그 자체가 매우 귀중하고 존중되어야 하는 의견이다. 그러나 때로는 이러한 열정적 식견이나 연구 결과들이 매우 주관적인 편견을 담고 있기도 하다(8). 그러므로 보건의료 분야의 의사결정은 포괄적이고 명료하며 객관적인 방식으로 얻어진 근거에 의해 보완되고 균형을 잡을 필요가 있다.

최고의 연구근거란 다양한 임상관련 연구에서 얻어지는 결과를 뜻한다(8). 기초의학 분야의 연구에서부터 환자 대상 임상연구, 진단검사의 정밀성과 정확성을 평가하는 연구, 예후인자의 감지력을 평가하는 연구 그리고 치료, 재활, 예방서비스의 효능을 평가하는 연구들이 포함된다. 임상 연구를 통해서 새로운 근거가 제시되면 기존에 활용되던 진단 및 치료법이 폐기되고 보다 정확하고 효과적이면서도 안전한 새로운 방법이 도입된다.

최선의 근거를 확보하기 위해 “근거중심의학(Evidence-based Medicine)”의 문헌에 대한 체계적인 검색과 평가를 이해할 필요가 있다. 근거중심의학에서는 개별 연구 결과의 타당도를 평가하여 근거의 질(quality of evidence)과 권고의 강도(strength of recommendation)를 결정한다(9, 10). 유전자 검사를 임상 진료에 실제 도입하기 위한 첫 출발점은 우수한 근거의 질과 높은 수준의 권고의 강도를 갖는 연구 결과로부터 시작해야 한다.

근거 중심의 유전자검사 도입의 실제

유전자검사가 실제 임상 진료에 도입되기 위해서는 명백하고 타당한 과학적 근거의 확보에서 출발해야 한다. 미국에서는 CDC 주도로 유전자 검사의 실제 임상 도입

을 위한 평가 절차를 개발중이다(12~14). 이들이 개발하고 있는 평가 절차의 시작도 역시 과학적 근거의 확보로부터 출발한다. 이미 2003년 개발 완료된 연구인 ACCE 평가체계(analytical validity와 clinical validity, clinical utility, ethical and social implications)에서 근거 확보를 위한 평가를 유전자와 질환 관련성, 유전자 검사의 분석적 타당성, 임상적 타당성 및 유용성 그리고 사회 윤리적 고려점 등에 관하여 시행한다(14).

1. 분석적 타당성 평가

유전자 검사의 분석적 타당도는 대상 유전자를 정확하게 측정하는 능력 혹은 신뢰성있는 측정 능력 등으로 정의할 수 있다. 이 부분이 주로 검사실 영역에서 주된 관심을 갖는 평가 영역이다. 분석적 타당도는 분석의 민감도(analytical sensitivity or analytical detection rate)와 분석의 특이도(analytical specificity), 검사의 정도관리(laboratory quality control), 분석의 견고성(assay robustness)의 4가지 요소를 평가한다.

2. 임상적 타당성 평가

유전자 검사의 임상적 타당도란 해당 질환을 발견(진단)하거나 예측할 수 있는 능력으로 정의한다. 앞서 언급한 분석적 타당도에 해당하는 4가지의 주요 요소들은 임상적 타당도의 평가와 당연히 밀접한 연관을 가져야 하며 이 외 6가지 주요 요소, 즉 임상적 민감도(clinical sensitivity 또는 clinical detection rate)와 임상적 특이도(clinical specificity), 질환 발생 빈도(prevalence of the specific disorder), 양성 예측도와 음성 예측도(positive predictive value and negative predictive value), 투과도(penetrance), 영향인자들(modifiers: gene or environmental)들에 관한 평가로 구성된다. 투과도(pene-

trance)는 유전형(genotype)과 표현형(phenotype) 사이의 관계로 정의하며, 특정 유전형이 임상적으로 표현되는 빈도(expressivity)로 표시한다. 임상적 민감도(clinical sensitivity)는 전형적인 질환을 갖는 환자군에서 양성 검사결과를 보이는 환자의 비율로 표현한다. 임상적 특이도(clinical specificity)는 질환을 갖지 않는 정상군에서 음성검사 결과를 얻은 경우의 빈도로 표현한다. 유병률(prevalence)은 특정 상황에서 질환의 표현형을 갖는 환자와 질환이 발생할 잠재적 환자들을 합한 빈도로서 구한다. 양성 및 음성 예측도는 임상적 민감도와 특이도, 질환빈도를 토대로 도출하며 유전자 검사의 효율(performance)을 나타내는 좀 더 의미있는 지수이다.

3. 임상적 유용성 평가

유전자검사의 임상적 유용성(clinical utility)은 해당 유전자검사가 일상 검사(routine practice) 혹은 공공의료 영역으로 진입하였을 때 이익(benefits)과 위험(risks)을 평가하는 과정을 포함한다. 이익과 위험을 판정하기 위해서는 해당 질환의 자연 경과(natural history)를 반드시 이해할 필요가 있으며 검사의 시행은 대상자의 적절한 나이를 고려하여 이루어져야 한다. 또 다른 고려 인자로는 유전자 검사로서 진단에 이르렀을 때 질환의 부정적 경과를 변화시키거나 피할 방법이 있는지 하는 것이다. 만약 질환의 부정적 경과를 피할 방법이 없다면 검사 시행은 바람직하지 않다. 정도관리 평가(quality assurance access)는 검사 전, 검사 단계, 검사 후에 발생하여 검사로 인한 이익이나 위험에 영향을 미칠 수 있는 모든 것들에 대한 평가이다. 모의 평가(pilot trials)를 통해 실제 상황에서 발생할 수 있는 검사 과정의 수행능력(performance)에 관한 평가를 해야 한다. 건강 위험(health risks)이란 양성 혹은 음성의 검사 결과를 나타


내는 개인에서 검사 시술 혹은 검사 결과와 관련하여 발생하는 이상 반응(adverse effects)들을 일컫는다. 경제적 측면의 평가는 검사를 위한 투자에 대비하여 얻을 수 있는 이익으로 평가한다. 설비(facility) 측면은 서비스의 모든 단계를 관리하기 위해 구비된 자원 역량(capacity of existing resources)으로 평가한다. 교육 측면은 검진 서비스의 모든 단계와 관련하여 전문가와 정보자료(informational materials)들의 질과 이들을 쉽게 이용할 수 있는지 여부에 대한 평가가 이루어진다. 감시(monitoring)와 평가(evaluation)는 프로그램의 활동(activity)과 조정(adjustment) 장치에 대한 관리활동(surveillance)을 유지하는 능력을 평가한다.

이 외에도 ACCE 평가에서는 유전자검사가 실제 임상 진료에 적용됨으로 인해 발생할 수 있는 사회적, 윤리적 문제에 대한 평가도 함께 이루어지도록 고안되어 있다.

ACCE 평가체계는 각 평가 분야에 대하여 총 44개의 질문문항으로 구성되어 있다(13). 현재에는 CDC에서는 ACCE 평가체계에서 개발된 평가문항을 기반으로 좀 더 체계적이고 조직화된 평가시스템을 구축하고자 Office of Genomics and Disease Prevention(OGDP) 주도 하에 3년 계획으로 EGAPP(Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention)의 프로젝트를 진행하고 있다. 이 프로젝트는 연구 영역의 유전자검사를 임상의료와 공공의료 시스템으로 적용하는 통합적 평가 과정(coordinated process for evaluating genetic tests)을 정립하기 위한 미국의 첫 번째 시도이다.

맺 음 말

예전의 의료가 인류 역사와 더불어 경험을 바탕으로 한

경험적 의료 혹은 수술적 의료로 존재해 왔다면, 현재의 의료는 과학적 지식을 근간으로 한 근거중심 혹은 근거위주의 과학적 의료라 할 수 있다. 유전학은 가장 빠르게 발전하고 있는 과학의 한 분야로서 이것이 의료 영역에 도입되고 이용되는 것은 너무도 당연한 일이라 하겠으며 이미 다양한 유전자검사를 진단 영역에서 활발하게 이용하고 있다. 현재의 유전자검사는 주로 단일유전자질환 혹은 약물유전학 분야에서 이용되고 있으나 앞으로 적용 영역은 더욱 확대될 것이다. 이미 많은 유전자검사 종목들이 임상 의료영역에 실제 적용을 위한 후보로서 각각의 과학적 근거 확보를 위한 노력들이 이루어지고 있다. 그러나 과학적 근거 확보 없이 너무 조급하게 임상 적용이 이루어진다면 이는 경험적 혹은 수술적 의료와 별반 다를 것이 없어 보인다. 과학에 영원불변의 진리가 존재한다고 생각하지는 않는다. 그래도 의료행위는 현 시점에서 확보할 수 있는 최고, 최선의 근거를 바탕으로 하고자 끊임없이 노력해야 할 것이다. 

참 고 문 헌

1. GeneTests website [cited 2006 May 20]. Available from URL: <http://www.genetests.org>
2. Council for Responsible Genetics, Genetic discrimination: A position paper presented by the Council for Responsible Genetics (2001). available from <http://gene-watch.org/programs/privacy/genetic-disc-position.html>
3. Faces of Genetic Discrimination, How genetic discrimination affects real people. National partnership for women & families on behalf of the Coalition for Genetic Fairness (July 2004). available from <http://www.nationalpartnership.org/portals/p3/library/GeneticDiscrimination/FacesofGeneticDiscrimination.pdf>

4. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. Trends in Genetics 1993; 9: 138 - 41
5. Codori AM, Slavney PR, Rosenblatt A, Brandt J. Prevalence of major depression one year after predictive testing for Huntington's disease. Genet Test 2004; 8: 114 - 9
6. Holtzman NA, Shapiro D. Genetic testing and public policy. BMJ 1998; 316: 852 - 6
7. Cystic Fibrosis Genotype—Phenotype Consortium: Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine 1993; 329: 1308 - 13
8. 안형식, 배희준, 이영미 등. 근거중심의학(역서) 서론. translated from Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence—Based Medicine. How to practice the team EBM, 2nd ed. 아카데미아 2004
9. 건강보험심사평가원. 의료기술평가보고서 “실시간 정량적 중합효소연쇄반응”. 2005
10. 대한의학회. 보완대체요법 근거수준 결정 방법론 개발과 적용. 2005
11. National Institutes of Health. Final Report of the National Institutes of Health—Department of Energy Task Force on Genetic Testing [online] 1997 [cited 2006 May 20]. Available from URL: <http://www.genome.gov/10001733>
12. Enhancing the Oversight of Genetic Tests: Recommendations of the SACGT [online] 2001 [cited 2006 May 20]. Available from URL: <http://www4.od.nih.gov/oba/sacgt/gtdocuments.html>.
13. Centers for Disease Control. ACCE: A CDC—Sponsored Project Carried Out by the Foundation for Blood Research [online] 2003 [cited 2006 May 20]. Available from URL: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE.htm>.
14. ACCE model system for collecting, analyzing and disseminating information on genetic tests [online] 2005 [cited 2006 May 20]. available form URL: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/fbr.htm>



Peer Reviewer Commentary

민 원 기 (울산의대 진단검사의학과)

본 논문에서는 진단과 치료 사이에 공백이 있다는 점 등의 몇 가지 문제점을 제시하면서, 유전자검사가 실제 임상진료 영역에 도입되기 위해서는 명백하고 타당한 과학적 근거의 확보에서 출발하여야 한다고 기술하였다. 또한 유전자검사 도입의 타당성 평가 항목인 유전자와 질환 관련성, 유전자검사의 분석적 타당성, 임상적 타당성 및 유용성 그리고 사회 윤리적 고려점에 대해 간략하게 소개하고 있다. 이 논문은 최근 일부 벤처회사에서 무분별하게 도입되고 있는 유전자검사에 대해 근거중심의 평가를 할 수 있는 방법을 제시하였다는 점에서 의의가 있으며, 향후 국내에서도 자체적 유전자검사 평가체계를 개발할 필요가 있다고 사료된다.