

# 유전자검사의 임상적용

## Clinical Application of Genetic Testing

### 유 한 옥

울산의대 의학유전학 클리닉 및 검사실

Han Wook Yoo, MD

Medical Genetics Clinic & Laboratory

Ulsan University College of Medicine

E-mail : hwyoo@amc.seoul.kr

### 서 론

유전자 진단(genetic testing)의 정의는 유전자(gene) 자체는 물론이거니와 유전자가 위치한 염색체(chromosome)의 이상(구조적·수적 이상)뿐 아니라 유전자의 산물인 단백질상을 진단하는 DNA testing, cytogenetic & molecular cytogenetic testing, biochemical genetic testing 모두를 포함하나 협의로서는 DNA testing을 뜻하며 본 논문에서는 DNA testing에 국한된 개념만을 다루고자 한다.

인간 유전체의 지도가 완성되면서 많은 유전자들의 기능과 질병과의 연관성도 기하급수적으로 규명되고 있다. 특히 6,000여종의 단일 유전자 이상에 의한 유전병들의 유전자 진단은 유전자의 구조와 기능의 이해, 질병과의 연관성만 확인되면 즉시 유전자 진단을 할 수 있는 상황이 되었고

### Abstract

The completion of the human genome project enables us to understand the molecular pathophysiology of human genetic diseases more deeply. In addition, information from genomics has been utilized for the diagnosis of genetic disorders. The technological innovations have been explosive in the field of genetic testing. However, overwhelming genetic information often misleads physicians as well as patients to a wrong belief in the power of genetic testing. Genetic testing implicates many issues such as ethical, legal and social issues. Diagnostic genetic tests can be divided into three primary but overlapping categories: cytogenetic studies (including routine karyotyping, high-resolution karyotyping, and fluorescent in situ hybridization (FISH) studies), biochemical tests, and DNA-based diagnostic tests. DNA-based testing has grown rapidly over the last decade and includes pre- and postnatal genetic testing for the diagnosis of Mendelian diseases in patients, carrier testing, the determination of individual susceptibility to common complex diseases, and population screening of common genetic diseases in a particular population. Theoretically, once the structure, function, and disease association of a gene are well clarified, the clinical application of the genetic testing seems to be feasible. However, the test has to satisfy certain criteria for clinical application at a routine clinical setting; a high sensitivity and positive predictive values, the availability of a controllable quality assurance program, the determination of whether the test is replacing or is complementary to the traditional test, a cost-benefit issue, the possibility of treatment or disease-course modification, possible pre- and postnatal genetic counseling, and so on. In the near future, the application of genetic testing will be further expanded to common diseases and the pharmacogenetic assessment of individuals.

**Keywords : Genetic testing; DNA-based testing; Clinical application**

**핵심용어 : 유전자검사; DNA 검사; 임상적 적용**

실제 이러한 희귀한 단일 유전자 이상에 의한 유전병의 진단은 임상에 응용되고 있다. 그러나 개개의 질환이 희귀함으로써 모든 유전병을 high throughput으로 하기에는 어려움이 있다. 각 민족에 유병률이 높은 유전병을 중심으로 진단에 이용하게 되는데, population based 진단이 시도되거나 고려되는 질환들의 간단한 예를 들면 Ashkenazi Jewish 경우 Tay-Sachs disease, Gaucher disease, familial dysautonomia, familial breast, ovarian cancer 등이고 백인의 경우 cystic fibrosis, hemochromatosis 등이다. 희귀한 유전병들은 individual family based로 하게 되는데 실제 임상적 유전자 진단이 행해지는 희귀 유전병들을 유전자이름의 알파벳 순으로 나열하면 거의 1,500여종에 이른다. 진단에 이용되는 방법들은 직접적 염기서열 결정(direct DNA sequencing)에서부터 microarray, oligonucleotide ligation assay, triplet expansion assay 등 헤아릴 수 없이 많다. 이들 희귀 유전질환의 유전자 진단은 locus heterogeneity가 없을수록, 즉 특정 유전 질환이 특정 유전자의 이상으로만 발생할 때, genetic heterogeneity가 없을 때, 즉 소수의 유전자형이 대부분의 발병 원인을 차지할 때 임상적으로 진단적 가치가 있다. 희귀한 유전자형의 경우 반드시 기능에 대한 연구가 수반되어 morbid mutation임이 확증될 때 임상적 진단에 응용될 수 있다. 이와 같이 단일 유전자 이상에 의한 유전자 진단의 경우는 그 임상적 해석이 명료하게 된다. 그러나 성인이 되어서야 증상이 나타나는 유전병의 경우(adult onset disease)에 예방적 또는 치료적인 방법이 없는 상황에서는 소아의 유전자 진단은 원칙적으로 시행해서는 안 된다(1).

여러가지 환경적 요인과 다양한 유전자들의 여러 염기서열의 변화(SNP, 반복 염기서열의 copy 수 등)에 의해

발생하는 다인자성 질환들은 유병률이 높아서 의료, 사회 경제적으로 큰 영향을 끼치게 된다. 그러나 SNP에 근거한 유전자 진단은 각 민족에서 대단위 유전적 연구(case-control association, family based association 연구 등)가 선행된 다음에야 임상적 의의를 알 수 있게 된다. 즉 research test와 clinical test를 혼동해서는 안 된다. 질병 감수성을 예측하기 위해 시행하고자 하는 유전자검사의 경우 엄격한 정도 관리 및 효용성과 과학적 타당성에 관한 심의를 요한다. 즉 건강한 사람에게서 미래의 질병을 예측할 목적으로 이용되는 검사, 유전자검사만으로 독립적으로 질병 이환 여부가 확정될 수 없는 검사, 민감도가 낮고 양성 예측도가 낮은 검사, 치료수단이나 예방수단이 이용 가능하지 않거나 효과적이지 않은 경우, 한국인의 유전학적 역학 데이터가 충분하지 않은 경우, 임상적 효용성, 적절성, 과학적 타당성이 확립되지 않은 유전자검사는 연구 목적의 유전자검사(research test)로 간주하고 이는 피검사자의 동의하에 검사자의 재정적 지원으로만 할 수 있게 해야 한다. 현재 일반적으로 인정되는 검사들은 thrombophilia panel(백인의 경우), 관상동맥 심장 질환 panel, 신경관 개존 등의 질환들이다.

기타의 유전자검사로서는 가족성 종양에 관한 유전자검사와 약물반응에 대한 유전자검사를 들 수 있는데, 가족성 종양에 대한 유전자검사는 가족 중 특정 수 이상의 환자가 있는 경우에만 시행한다. 가족성 종양에 대한 유전자검사를 위해 양성 또는 음성 예측치, 민감도와 특이도가 허용수준 이상임을 확인해야 한다. 약물반응에 대한 유전자검사는 약물의 신진대사성 효소 유전자의 다형성을 이용한 약물에 대한 민감도 진단으로 치료를 위한 유용한 정보를 줄 수는 있다. 그러나 결과로 인해 검사 대상자에게 차별 등으로 오용되지 않도록 해야 한다.

Table 1. Categories of Genetic Testing

categories aims	DNA testing	molecular cytogenetic testing	cytogenetic testing	biochemical genetic testing
DNA profiling	individual identification, paternity testing			
Diagnosis of diseases	monogenic disease (Mendelian or Mitochondrial genetic diseases), familial cancer diseases	microdeletion & duplication syndrome	numerical & structural chromosomal disorders	inborn error of metabolism
Disease susceptibility testing	cancer, Alzheimer, diabetes, coronary artery disease			

## 유전자검사(Genetic Testing)의 정의 및 분류

### 1. 유전자검사의 정의

‘Genetic testing(유전자 검사)’란 개인을 식별하거나 특정한 질병 또는 상태의 원인을 확인할 목적으로 유전자(genes: DNA testing—clinical molecular genetic diagnosis), 염색체(chromosome: clinical cytogenetic diagnosis), 유전자 산물(gene product=protein: clinical biochemical genetic diagnosis)를 분석하는 행위를 말한다.

### 2. 분 류

#### 1) 분석목적 및 분석대상을 기준으로 한 유전자검사의 분류

##### (1) DNA testing

PCR—RFLP, DNA sequencing, microarray, ASO hybridization 등 여러 방법을 사용하여, single gene disorder(멘텔유전질환, 사립체 유전질환), polygenic disorder의 susceptibility gene 등을 진단한다.

##### (2) Molecular cytogenetic testing

FISH, SKY, CGH, arrayed CGH 등의 방법을 사용하여 microdeletion, duplication, contiguous gene syndrome 등을 진단한다.

##### (3) Cytogenetic diagnosis

고전적 karyotyping 사용하여 numerical 또는 structural chromosomal abnormalities 등을 진단한다.

##### (4) Biochemical genetic diagnosis

HPLC, GC/MS, MS/MS, RIA 등의 방법을 사용하여 inherited metabolic disorders을 진단하며 산모 혈청의 생화학적 지표를 검사하여 선천성 기형 및 염색체 이상 유무를 스크리닝한다.

#### 2) 과학적 근거 및 임상적 효용성에 따른 분류

##### (1) 임상 검사(Clinical test)

임상 진단 검사로 그 효용성이 이미 확립된 검사이다. 임상 진료의 서비스로 제공되어지며 환자의 부담 하에 이루어진다. 피검사자의 동의를 반드시 필요로 하며 검사 전후 유전상담을 반드시 필요로 한다.

##### (2) 임상 연구(Investigational test)

어느 정도 임상적 효용성은 인정되나 검사 결과를 임상

에 적용하기 위해서는 특정 민족에서 많은 data의 축적을 필요로 한다. 연구자의 비용으로 피검사자의 동의를 반드시 필요로 한다. 검사 전후 유전상담을 반드시 필요로 한다.

### (3) 연구검사(Research test)

아직 임상적 효용성이 확립되지 않은 순수한 연구목적의 검사를 뜻하며 연구자의 비용으로 피검사자의 동의를 반드시 필요로 한다.

## 2. Genetic testing의 역사(2)

- 1959 first human chromosomal abnormality: Lejeune
- 1960 prenatal sexing: Riis and. Fuchs
- 1961 biochemical screening for inborn error of metabolism: Guthrie
- 1963 population based newborn screening in: Massachusetts
- 1966 first prenatal chromosomal analysis: Breg and Steel
- 1972  $\alpha$ -fetoprotein screening: Brock
- 1973 HLA disease associations: Terasaki
- 1978 first DNA diagnosis: Kan
- 1985 DNA fingerprinting: Jeffreys
- late 1980' FISH
- 1990' Routine DNA sequencing, microarray, arrayed CGH, explosive development of high-throughput tools for genotyping

## 유전자검사의 임상 적용에 있어서 고려해야 할 사항들(2)

1) 단일 유전자 이상에 의한 질환으로 유전자의 구조나

위치가 알려져 있어야 하며 그 유전자의 기능이 규명되어 있어야 한다.

2) 유전자를 tracking 할 수 있는 적절한 표지자가 존재하여야 한다.

3) 가능하면 locus heterogeneity가 없어야(유전자 좌—표현형이 1:1 대응) 임상적 효용성을 높일 수 있다.

4) 가능하면 특정 인구에서의 genetic epidemiological data가 축적되어 있는 질환을 선택하여야 한다.

5) 민감도, 양성 예측도가 높아야 한다.

6) 기존 진단법의 대치 또는 보완 여부를 결정하여야 한다.

7) 다음과 같은 경우 엄격한 정도관리 및 유전자검사의 적절성 심의를 요한다.

- ① 건강한 사람에게서 미래의 질병을 예측할 목적으로 이용되는 검사
- ② 유전자검사만으로 독립적으로 질병 이환 여부를 확정될 수 없는 검사
- ③ 민감도가 낮고 양성 예측도가 낮은 검사
- ④ 치료수단이나 예방수단이 이용 가능하지 않거나 효과적이지 않은 경우
- ⑤ 유병률이 높은 질환에 대한 검사
- ⑥ 집단검진(screening)을 위한 검사
- ⑦ 특정 집단에서 유병률이 높은 질환에 선택적으로 이용될 수 있는 검사

## 단일유전자 질환에서 유전자검사의 임상적용의 예(3)

1) 유전성 대사 질환

urea cycle defects, Gaucher disease, Tay-Sachs disease, GSD Ia, hemochromatosis, MCAD(medium chain

acyl CoA dehydrogenase deficiency), cystic fibrosis

2) 유전성 골이형성증(Skeletal Dysplasia)

Achondroplasia, craniosynostosis syndrome

3) 유전성 근육계 질환(Neuromuscular Disorders)

진행성 근이영양증(DMD/BMD), 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy)

4) 삼핵산 반복서열 증폭에 의한 유전병

(Triplet Repeat Expansion Disorders)

Spinocerebellar ataxia, fragile-X syndrome, myotonic dystrophy, Kennedy disease, Huntington's disease, DRPLA

5) 유전성 신경계 질환(Neurogenetic Disorders)

Canavan disease, adrenoleukodystrophy

6) 유전성 혈액 질환(Hematologic Disorders)

Hemophilia, factor V Leiden, prothrombin

7) 가족성 종양 질환(Familial Cancer Syndromes)

BRCA1, BRCA2, APC, Rb

8) 기형 증후군(Dysmorphic Syndromes)

Prader-Willi/Angelman syndrome, Rett syndrome, Waardenburg syndrome, Holt-Oram syndrome, Marfan syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Treacher-Collins syndrome

9) 사립체성 유전 질환(Mitochondrial Disorders)

MELAS, MERRF, LHON, Kearns-Sayres syndrome

10) 유전성 내분비 질환(Endocrine Disorders)

Multiple endocrine neoplasia

**질병 감수성 유전자검사(DNA Testing for Genes in Polygenic Disorders)의 임상적용의 예**(4)

1) 혈액응고성 질환(Thrombophilia Panel)

Factor V Leiden, prothrombin(factor II), MTHFR(methylenetetrahydrofolate reductase)

2) 관상동맥질환

Lipoprotein(Lp(a), apoE), coagulation factor, MTHFR

3) 고혈압: ACE

4) 인슐린 의존형 당뇨병 HLA

5) 종양 질환

Tumor suppressor genes, oncogenes-(n-myc-gene, breakpoint cluster region(bcr)(BCR-ABL), breast cancer, colon cancer

6) Hemochromatosis: population screening

7) Alzheimer Disease: familial vs sporadic

8) 신경관 결손: MTHFR gene

## 임상 유전자검사의 분류 및 검사 전후 유전상담에서 고려해야 할 사항들(5)

### 1. 질병이 발병한 환자를 위한 유전자검사

유전자검사가 질병의 진단을 위해 시행되는 경우로, 진단을 위한 검사라 하더라도 검사 결과가 피검자의 가족 및 친척에게 영향을 줄 수 있음을 설명하여야 한다. 검사 대상자가 동의한 경우에는 가족 및 친척의 질병 예방을 위해 검사로부터 얻은 자료가 가족 및 친척에게 이용될 수 있음을 알려야 한다.

#### 1) 단일 유전자 질환

가계도분석, Mendelian risk의 적용, 그러나 비전형적 유전방식(genomic imprinting, mitochondrial inheritance)의 가능성을 고려한다. 많은 질환에서 직접적 유전자 분석으로 100%의 신뢰도로 risk estimation이 가능해지고 있다.

우성 유전의 경우 germinal mosaicism과 sporadic case와 감별이 중요하다.

#### 2) 다인자성 질환

Empiric risk를 적용, 대개 2~6%의 risk, 정상인 부모가 두 자녀의 환자를 두면 risk는 2배로 증가하고, 부모 중 1명이 환자이고 한 자녀가 환자일 때도 risk는 2배로 증가한다.

### 2. 보인자 진단을 위한 유전자검사

1) 열성 유전 질환 또는 염색체 이상을 가진 환자의 가족인 경우, 보인자 여부와 자손에서의 발병률 여부를 알기 위하여 보인자 진단을 할 수 있다.

2) 보인자 진단 결과는 검사대상자의 건강 자체를 위한

검사라기 보다는 향후 생식(future reproduction)을 위해 이용될 수 있음을 설명해야 한다.

3) 미래의 자율적인 의사 결정을 보호하기 위해 어린이에 대한 보인자 진단은 원칙적으로는 시행하지 말아야 한다.

### 3. 질병 예측을 위한 유전자검사

질병 예측을 위한 유전자검사는 단일 유전자 질환을 거의 확실하게 예측할 수 있는 발병 전 검사(presymptomatic testing)와 다인자 질환의 위험성에 대한 질병소인을 평가하는 감수성 검사(susceptibility testing)가 있다. 질병 예측을 위한 유전자검사 대상자들은 대부분 건강한 사람들이므로 결과에 따른 사생활 보호와 심리적인 지원을 위한 준비가 되어 있어야 한다. 검사 대상자들이 교육, 고용, 보험 등에 불이익을 받지 않도록 해야 한다.

#### 1) 단일 유전자 질환의 발병전 검사

단일 유전자 질환의 발병 전 검사는 기존 진단법의 대치 또는 보완 여부를 결정하여야 한다. 효과적인 치료 또는 예방법들이 없을 경우에 다음과 같은 조건에서만 시행될 수 있다.

(1) 가족 중 환자의 유전자 돌연변이가 확진된 경우로 질병 여부를 유전자검사에 의해 정확하게 진단할 수 있는 경우

(2) 검사 대상자가 자발적으로 검사를 요구하며 질병의 유전양식, 질병의 임상적 특징, 검사의 상세한 방법 및 검사 결과가 가지는 의미를 충분히 이해하고 검사를 원하는 성인의 경우

#### 2) 질병 감수성 검사

(1) 검사는 양성 또는 음성 예측치 및 민감도와 특이도

가 허용수준 이상이어야 한다.

(2) 검사대상자가 검사의 의미를 이해하고 있는지 확인해야 한다. 즉 비록 유전자 변이가 확인되었을지라도 질병의 발병시기와 증상은 다양하며, 표적 유전자 내의 변이를 발견하지 못했을지라도 질병 발생을 완전하게 배제할 수 없다.

### 3) 가족성 종양에 관한 유전자검사

(1) 가족성 종양에 대한 유전자검사는 가족 중에 특정 수 이상의 환자가 있는 경우에만 시행한다.

(2) 가족성 종양에 대한 유전자검사를 위해 양성 또는 음성 예측치, 민감도와 특이도가 허용수준 이상임을 확인해야 한다.

## 3. 약물 반응에 대한 유전자 검사

약물의 신진대사성 효소 유전자의 다형성을 이용한 약물에 대한 민감도 진단은 치료를 위한 유용한 정보를 줄 수는 있다. 그러나 결과로 인해 검사 대상자에게 차별 등으로 오용되지 않도록 해야 한다.

## 4. 산전 진단

(1) 산전 검진 및 진단은 임신 초기 또는 중기에 시행하는 생화학유전학, 세포유전학과 분자유전학 분석을 말한다.

(2) 산전 진단을 위한 유전자검사는 윤리적, 사회적 문제가 있을 수 있기 때문에 다음 사항에 대한 특별한 주의를 기울여야 한다. 즉 질병에 걸린 태아를 가질 가능성에 대한 적절한 설명과 유전상담, 검사 방법에 있어서 진단의 한계점, 임신부와 태아에서의 시술의 위험성, 검사 결과로 인한 잠재적 부작용을 충분히 설명해야 한다(6, 7).

(3) 산전 검사를 위한 시술은 시술에 대하여 경험이 있는 산부인과 전문의에 의해 직접 수행되어야 한다.

(4) 배아 및 태아에 대한 유전자 검사의 범위 : 배아 및 태아에 대한 유전자검사를 무제한 허용할 경우 자칫 인공 임신중절수술로 이어질 우려가 있고, 또한 성감별이나 그 밖에 개인적 소질 등을 확인할 목적으로 배아 및 태아를 남용할 가능성이 있어 현재 국내에서는 유전자검사 대상 유전 질환을 제한하고 있다(참고: 생명윤리및안전에관한 법률시행령안).

## 5. 신생아 집단검진

1) 신생아 유전성 대사질환 검진은 한국인에서 발생빈도가 비교적 높으며 증상만으로 조기진단이 어렵다. 또한 늦게 진단되면 비가역적 뇌손상이 초래되는, 그러나 조기 발견하면 치료방법이 있는 질환을 대상으로 하되 경제적인 집단검진 방법이 확립되어 있어야 한다.


2) 만약 신생아가 검진을 받을 기회를 잃어버렸다면 질병 발생 위험률 증가, 정신지체, 사망과 같은 불이익이 생길 수 있으므로 신생아 검진의 의미에 대해 부모에게 충분히 설명하고 부모(또는 대리인)로부터 동의를 받은 후 검사를 수행한다.

3) 신생아 집단검사는 진단적 검사가 아니라 집단 선별 검사이므로 정밀한 확정 진단검사가 필요함을 인지시키고, 확진된 경우 적절한 치료와 가족의 유전상담을 제공해야 한다.

## 결 론

결론적으로 현재로서는 단일유전자 질환에 의한 유전병의 유전자 진단만이 유전자 진단의 효용성이 극대화될 수 있는 분야이나, 향후 약물반응에 대한 개개인의 차이를 예



측할 수 있는 pharmacogenomic testing이 급속도로 발전할 것이다(8). 그러나 흔한 질병의 발병을 예측하는 질병의 감수성 유전자 진단은 수 많은 질병 관련 유전자와 한국인에서의 그들 SNP들이 유전자들의 기능에 미치는 효과의 합(sum)과 환경적 요인과의 상호작용을 총체적으로 이해하게 될 때에야 임상적 이용이 가능하게 될 것이다. 

### 참 고 문 헌

1. Clayton EW. Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *New Engl J Med* 2003; 349: 562 - 9
2. Strachen T, Read AP, eds. *Human molecular genetics*. 3rd ed. London: Garland Science, 2004: 509 - 36
3. Thompson RM, McInnes RR, Willard HF, eds. *Genetics in medicine*. 6th ed, Philadelphia: WB Saunders Co, 2001: 51 - 76
4. Lewis R, ed. *Human genetics; concepts and application*. 6th ed. Boston: McGraw Hill, 2005: 1 - 20
5. Harper PS, ed. *Practical genetic counselling*. 6th ed. London: Hodder Arnold, 2004: 77 - 130
6. Simpson JL, Elias S, eds. *Genetics in obstetrics and gynecology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003: 345 - 456
7. Donnai D. Genetic counselling and the prepregnancy clinic. In: Brock DJH, Rock CH, Ferguson-Smith M, eds. *Prenatal diagnosis and screening*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 3 - 10
8. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenomics goes genomic. *Nat Rev Genet* 2003; 4: 937 - 47



### Peer Reviewer Commentary

#### 김 종 원 (성균관의대 진단검사의학과)

본 논문은 최근 그 중요성이 재조명되고 있는 유전자검사에 대한 전체적인 조망을 하고 있다. 각 유전검사를 성격 별로 분류하여 이에 따른 임상적인 이용의 기준과 적응증의 수립에 관하여 검토하고 있다. 이러한 원칙들이 개별 검사들에서 국내에서 적용할 수 있는 구체적인 원칙으로 수립되어야 할 과제들로 판단이 된다.