

희귀질환 유전자 진단지원

질병관리청 만성질환관리국 희귀질환관리과 황주연, 박소연, 오경원*

*교신저자: kwoh27@korea.kr, 043-719-7460

초 록

희귀질환은 질환정보 및 전문가가 부족하고, 진단검사 비용 부담으로 적시 치료 기회를 놓쳐 증상이 악화되는 문제가 발생하고 있다. 특히 극희귀질환이나 상세불명질환의 경우 의학적 정보가 희소하고 진단 자체가 어려운 실정이다. 희귀질환의 정확한 진단을 위해서는 원인유전자 검사를 통한 정밀 진단 및 분석법 개발이 필요하다. 이에 질병관리청 희귀질환관리과에서는 175개 극희귀질환을 대상으로 유전자 진단지원사업을 통해 조기에 진단하여 적기에 치료를 받을 수 있도록 지원하고 있다. 본 보고서에서는 희귀질환 유전자 진단지원 프로그램을 소개하고 주요 결과를 정리하였다. 향후 희귀환자들의 의료 접근성 및 진단 양성을 향상을 위한 중장기 전략을 수립하고, 지원 범위와 대상을 지속 확대할 계획이다.

주요 검색어 : 희귀질환, 극희귀질환, 유전자, 진단지원

들어가는 말

희귀질환이란 희귀질환관리법(2016.12.30. 시행)에 따라 유병인구 2만 명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환으로 정의하고 있다[1]. 희귀질환은 원인과 증상이 다양하여, 동일 질환을 가진 환자임에도 환경적 영향에 따라 발병 시기나 임상 양상 및 중증도의 발현 차이가 다르게 나타나고 있다[2]. 희귀질환은 발병 후 회복·완치가 어렵고 평생에 걸쳐 장기적으로 치료를 받아야 하는 경우가 대부분이며, 특이적인 치료약이 없거나 고가인 경우가 많아 환자 및 그 가족의 사회적·경제적 부담이 발생한다[3]. 따라서 질환정보 및 전문가 부족, 비용 부담 등에 따라 적시 치료 기회를 놓쳐 증상이 악화되는 환자들의 진단 방랑(diagnostic odyssey)에 대한 해결 방법으로 과학적 근거 기반의 정밀의료 서비스 지원이 필요하다.

희귀질환은 대부분(80%) 유전질환으로 시장성이 낮아 병원 또는 일반 검사기관에서 서비스가 되지 않아 질병이 의심되어도 확진을 위한 유전자 진단이 어려웠고, 고가의 검사 비용이 소요되어

환자들에게 부담이 되고 있다. 희귀유전질환은 환자의 임상정보와 알려진 원인유전자 검사를 통해 진단된다[4]. 유전자 진단 검사는 크게 1) 환자 의뢰, 2) 전문 의료인 진료, 3) 유전자 염기서열 해독, 4) 변이 검출·판독, 5) 변이 정보 해석, 6) 질환 진단 및 유전 상담 등 순서로 진행된다. 최근 민간에서는 유전체 해독 기술 발전과 더불어, 변이 분석, 인공지능 기반의 변이 해석 등 다양한 유전자 진단 서비스를 제공하고 있다. 그러나 유전자 진단 서비스 급여화에 따라 환자 이용 접근성은 높아지고 있으나, 적용범위 및 검사항목이 일부 알려진 유전성 질환에 국한되어 있어 희귀질환 진단검사에 대한 민간 서비스 한계가 존재한다. 특히 극희귀질환은 환자 수는 적고 임상양상이 복잡하여, 개별 환자나 질환에 대한 진단 패널을 개발·제작하거나 상용화하기에 상업성이 낮아 국가차원의 지속적인 진단 지원 및 확대가 필요하다.

몸 말

1. 추진 현황

희귀질환 유전자 진단지원 사업은 희귀질환관리법 제8조제3항, 제9조 및 제1차 희귀질환관리 종합계획을 근거로 민간영역에서 진단이 어려운 극희귀질환을 대상으로 진료협력 네트워크를 구축하고 진단 검사법 확립을 통해 환자들에게 유전자 검사 서비스를 제공하고 있다. 극희귀질환이란 독립된 질환으로 유병인구가 200명 이하로 유병률이 극히 낮거나 별도의 상병코드가 없는 질환이다[5]. 2019년도 희귀질환자 통계 연보의 주요 내용을 살펴보면, 신규 희귀질환자 발생자 수는

55,499명(주민등록연앙인구 대비 0.1%)이며, 남자는 26,148명(47.1%), 여자는 29,351명(52.9%)이었다. 이중 극희귀질환은 775명(1.4%)이며, 남자 411명(53%) 및 여자 364명(47%)으로 남자가 다소 높게 나타났다. 또한 극희귀질환의 전국 질병별 주요 신규 발생자수는 카다실이 가장 높게 나타났으며, 베크위트-비데만 증후군, 단백질S 결핍, 유전성 만성 췌장염 순서였다[6](그림 1).

그간 사업 추진 경과로 2012년 「희귀질환 유전자진단지원 시범사업」을 거쳐 유전자 진단법을 개발하고 2014년부터 28개 유전질환에 대한 단일유전자 및 다중유전자 진단지원서비스를 실시하였다. 기존에 지원하던 희귀질환의 유전자 검사가 급여됨에 따라 비급여 산정특례 대상인 극희귀질환에 대하여 유전자진단을 지원하였고, 2018년 51개 질환을 시작으로, 신규

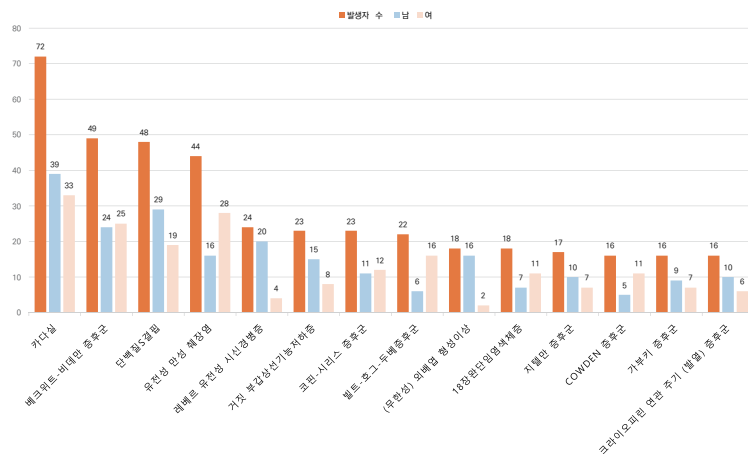


그림 1. 2019년 신규 발생자 수에 따른 주요 극희귀질환

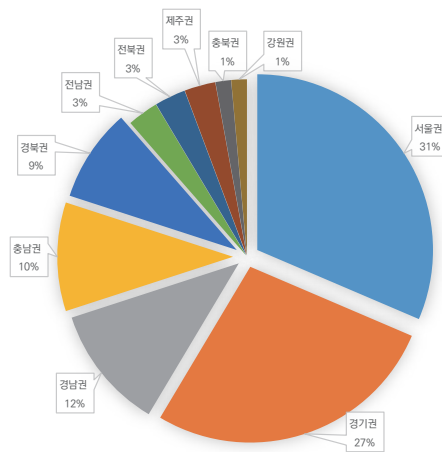


그림 2. 국내 권역별 진단지원 의뢰기관 분포

희귀질환 지정과 함께 2019년에는 87개(+36개), 2020년에는 126개(+39개)의 극희귀질환을 대상으로 누적 1,230건 이상의 진단을 지원하였다. 2021년에는 49개 질환이 추가되어 총 175개 극희귀질환에 대해 전국 71개 의뢰기관으로부터 유전자 검사 의뢰건에 대해 지원하고 있다. 국내 유전자 진단지원 의뢰기관을 권역별로 살펴보면, 서울권에 22개 병원이 지정되어 가장 높은 기관수(31%)를 나타냈고, 다음 권역별 순서로 경기권 19개(27%), 경남권 8개(12%), 경북권 6개(9%) 그리고 충남권 7개(10%) 병원이 지정되어 5개 권역이 89%를 차지하고 있다(그림 2).

2. 유전자 진단 지원 주요 결과

2020년도 126종 대상 극희귀질환 유전자 진단 지원 결과, 다빈도(5건 이상) 진단 의뢰 질환은 지텔만 증후군이 22건으로 가장 많았고 다음 순으로 가족성 고콜레스테롤혈증 및 유전성 림프부종이었다. 2019년도 통계 연보에 발표된 극희귀질환 중 신규 발생자 수가 높게 나타났던 질환으로 지텔만 증후군, 가부키 증후군, 베크위트-비데만 증후군, 코핀-시리스 증후군, (무한성) 외배엽 형성이상, 거짓 부갑상선기능저하증 이었고[6], 이러한 극희귀질환들은 실제 2020년도 유전자 진단 검사 시 의뢰되었던 주요 지원 대상 질환이었다(그림 3).

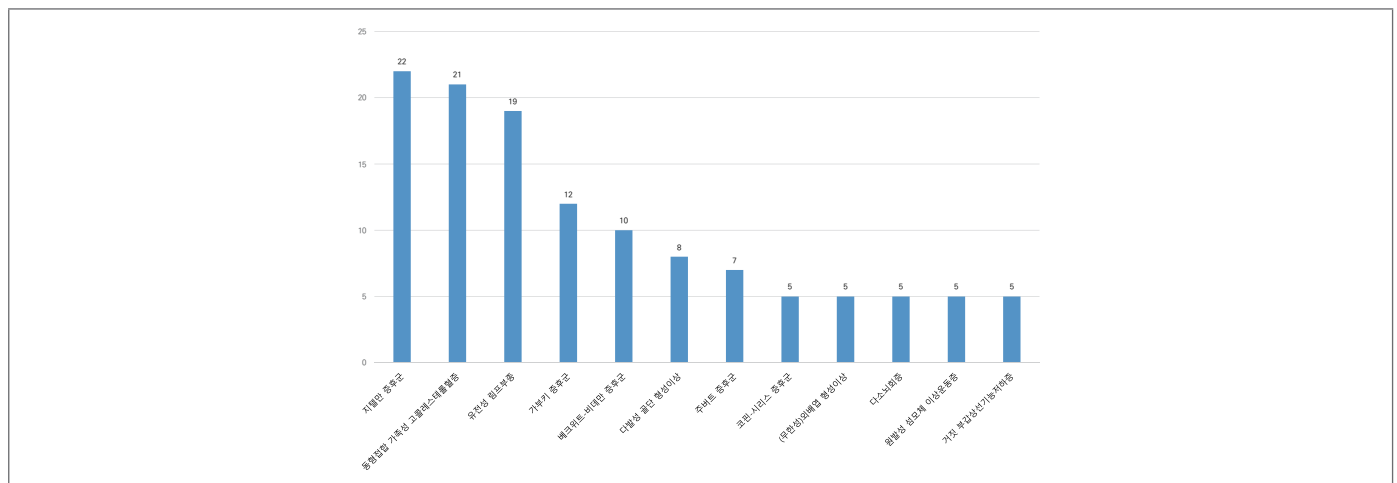


그림 3. 2020년 다빈도 유전자 진단지원 질환

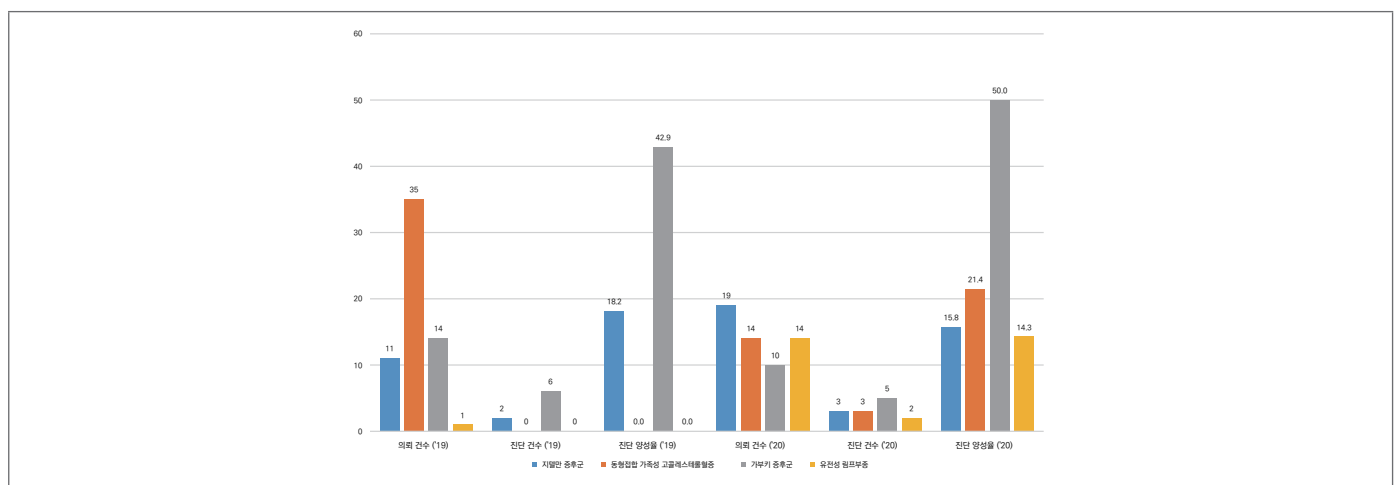


그림 4. 극희귀질환 진단 양성률 비교(2019~2020년)

본 유전자 진단지원 사업을 통해 생산된 희귀질환 양성률 통계는 2019년도 61/185건(33.0%)에 비해 2020년도에는 69/174건(39.7%)으로 다소 높게 나타났으며, 특히 다빈도 의뢰 질환을 중심으로 살펴보면 전년 대비 10%p 이상으로 진단 양성률이 증가되었음을 확인하였다(그림 4). 이는 진단 기술 및 진단 검사법 확립, 진단 의뢰기관의 전문 교육을 통해 유전자 진단 지원에 대한 진단 정확도가 향상되고 있다고 볼 수 있다. 향후 질환별 양성률이 낮은 질환에 대한 선별, 중점 관리 및 개선방안을 도출하고, 유전자 진단 검사 음성 결과에 대한 재분석 등을 통해 진단 검사 관리체제와 기능을 더욱 강화하고, 매년 추가로 지정되는 신규 희귀질환별 진단검사법을 확립할 계획이다. 희귀질환 유전자 진단지원사업에 대한 세부 업데이트 정보는 '희귀질환 헬프라인(<http://helpline.kdca.go.kr>)' 누리집을 통해 제공하고 있다.

맺는 말

희귀질환 진단 및 치료 지원 확대를 위해 유전자 진단지원 사업의 지속적 확대 추진은 중요하다. 조기 진단 및 진단 검사 체계의 전문성·신속성·효율성을 높이고자, 유전자 진단지원 대상 질환에 대한 관리체계를 강화하고, 권역별 진단 의료기관의 확대 및 진단 지원 품질 향상을 위한 전문 교육을 강화할 계획이다. 또한 미진단 진단 프로그램과의 연계 등 국내외 전문가 네트워크 그룹과 비의료 정책 전문가 그룹을 통합 구성하고 지속적인 자료 확보와 연계 연구를 통해 정밀 진단지원을 위한 다각적 해결 방안 모색이 이루어져야 할 것이다.

① 이전에 알려진 내용은?

희귀질환은 발병 후 회복·완치가 어렵고 평생에 걸쳐 장기적으로 치료를 받아야 하는 경우가 대부분이며, 특이적인 치료약이 없거나 고가인 경우가 많아 환자 및 그 가족의 사회적·경제적 부담이 발생한다. 질환정보 및 전문가 부족, 검사 비용 부담 등에 따라 적시 치료 기회를 놓쳐 증상이 악화되는 환자들을 해결하기 위한 진단 지원이 필요하다.

② 새로이 알게 된 내용은?

국내 유전자 진단지원 대상 질환 중 주요 다빈도 희귀질환에 대한 현황 파악과 희귀질환 권역별 진단 의뢰기관 등 관련 의료진 대상 전문 교육 및 정보 공유를 통해 전년 대비 진단 양성률이 향상되었다.

③ 시사점은?

신생 돌연변이나 새로운 유전자에 의해 발생하는 상세불명 질환 및 신규 희귀질환 지정에 따른 진단법을 확립하고, 진단 양성률 제고를 위한 다각도 연계 연구와 협력 네트워크 강화를 통한 지속적인 유전자 진단지원 확대가 필요하다.

참고문헌

1. 희귀질환관리법, 법률 제17472호, 2020. 8. 11., 타법개정, 제2조.
2. Asrul Akmal Shafie, Nathorn Chaiyakunapruk, Azuwana Supian, Jeremy Lim, Matt Zafra and Mohamed Azmi Ahmad Hassali. State of rare disease management in Southeast Asia. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:107.
3. Kathleen Bogart and Veronica Irvin. Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017;12:177.
4. Soo Yeon Kim, Byung Chan Lim, Jin Sook Lee, Woo Joong Kim, Hyuna Kim, Jung Min Ko, Ki Joong Kim, Sun Ah Choi, Hunmin Kim, Hee Hwang, Ji Eun Choi, Anna Cho, Jangsup Moon, Moon Woo Seong, Sung Sup Park, Yun Jeong Lee, Young Ok Kim, Jon Soo Kim, Won Seop Kim, Young Se Kwon, June Dong Park, Younjhin Ahn, Joo-Yeon Hwang, Hyun-Young Park, Youngha Lee, Murim Choi and Jong-Hee Chae. The Korean undiagnosed diseases program: lessons from a one-year pilot project. Orphanet J Rare Dis. 2019;14:68.
5. 희귀 및 상세불명 희귀, 기타염색체 이상질환 산정특례 운영지침. 2020. 1.
6. 2019 희귀질환자 통계 연보, 국가승인통계 승인번호 제 117106호, 2020. 12.

Abstract

National Supporting Program for Genetic Diagnosis of Rare Diseases in Korea

Hwang Joo-Yeon, Park So Yeon, Oh Kyungwon

Division of Rare Disease Management, Bureau of Chronic Disease Prevention and Control, KDCA

In Korea, according to the Rare Disease Act of 2016, a rare disease is defined as a condition that affects fewer than 20,000 persons. Patients with a rare disease receive a misdiagnosis more than once due to low prevalence and low awareness. Patients and their families endure an unpredictable journey, also referred to as a year-long diagnostic odyssey. These rare medical conditions cause excessive medical costs and long-term social burdens.

The purpose of this report was to summarize the findings from a rare disease genetic testing diagnostic program. Using genetic diagnosis workflow, this study achieved a diagnostic rate of 39.7% in 2020 and established the need for sustainable development. Also, this study anticipates that medically actionable genetic findings may increase the diagnostic yield in undiagnosed or misdiagnosed patients.

Keywords: Rare disease, Ultra rare disease, Gene, Genetic diagnosis

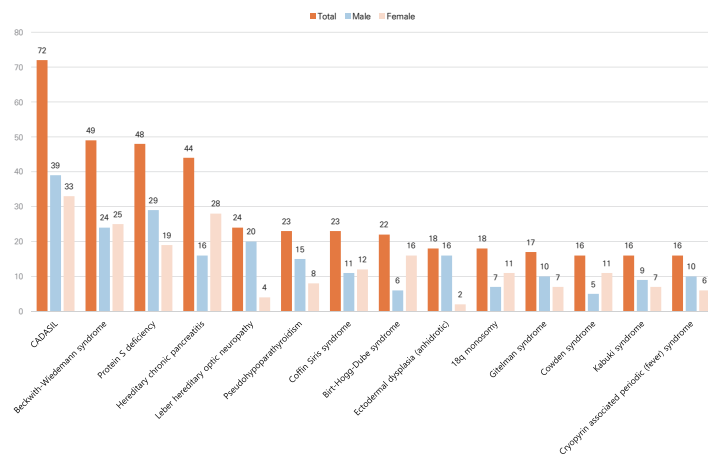


Figure 1. Ultra rare disease according to the number of new patients in 2019

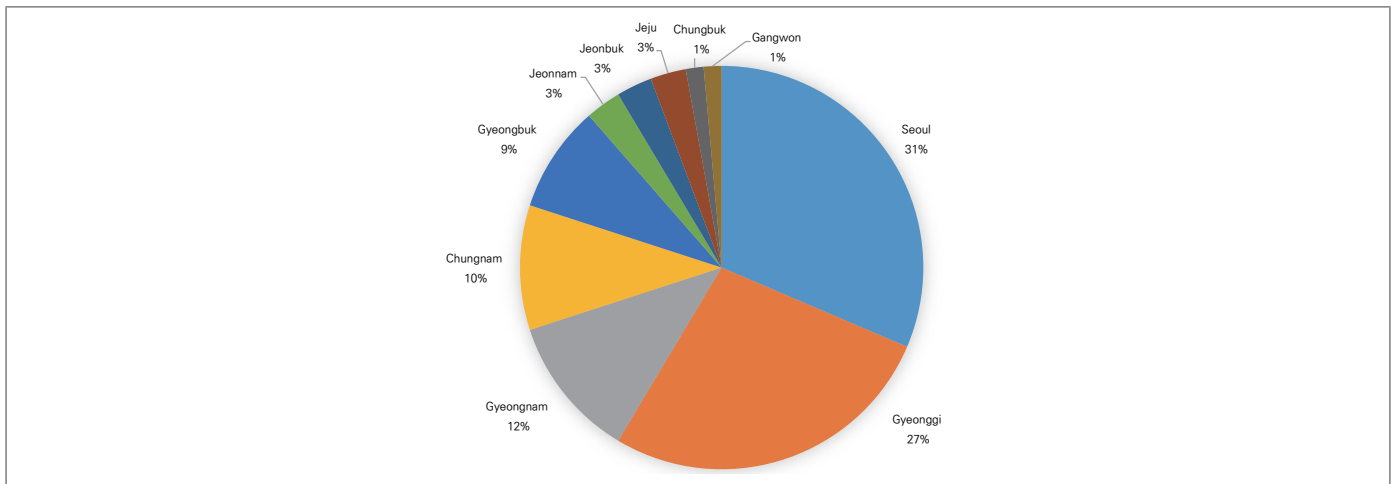


Figure 2. Distribution of agencies requesting diagnosis support by region in Korea

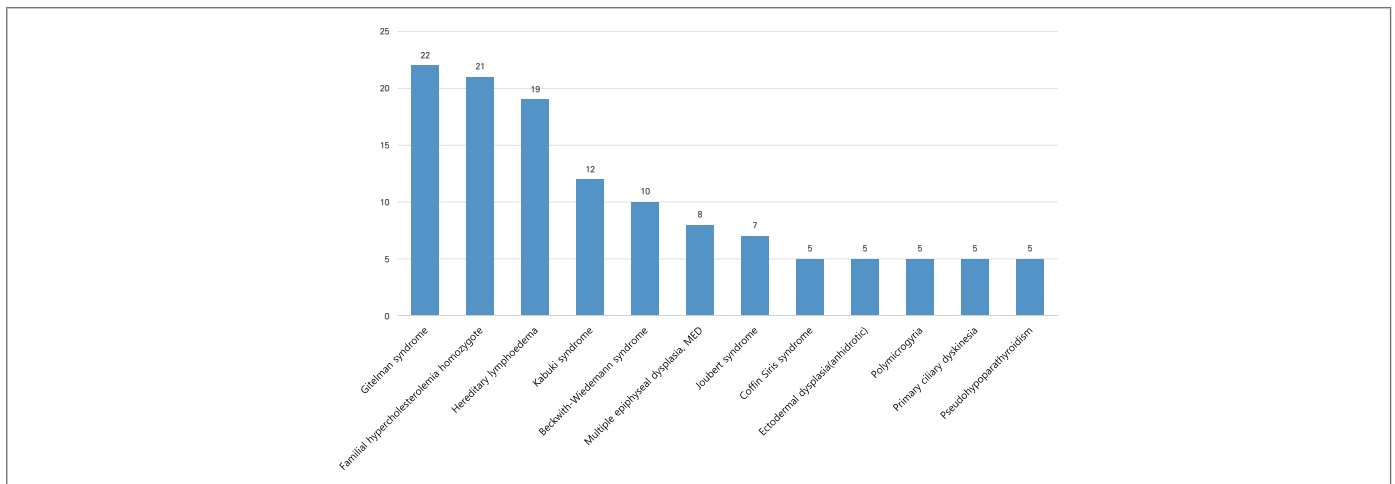


Figure 3. Multi-frequency genetic diagnosis diseases in 2020

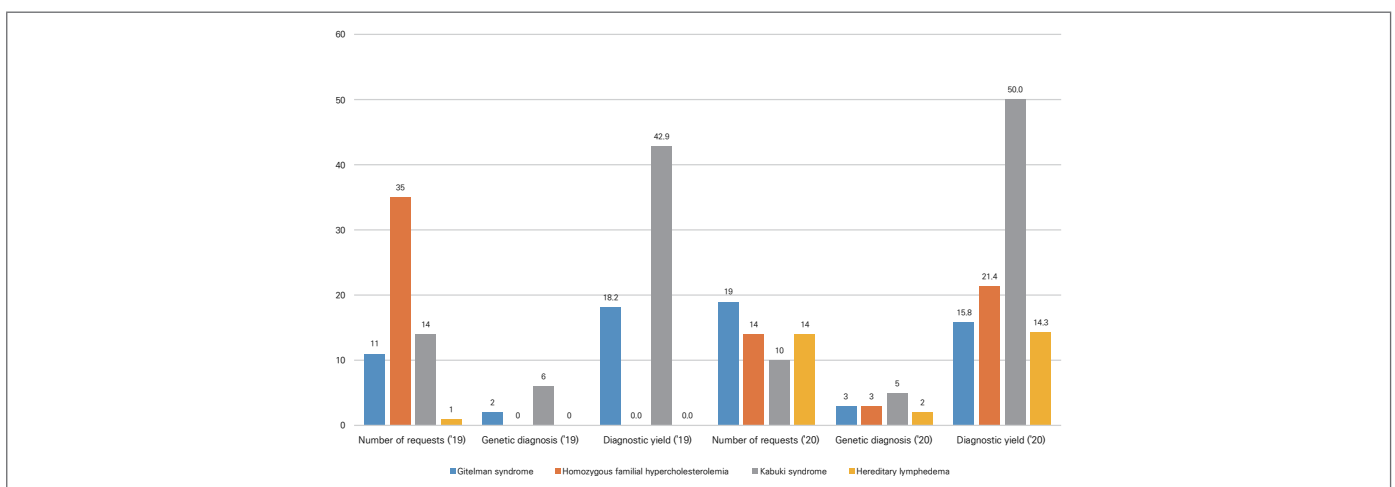


Figure 4. Comparison of positive rates for diagnosis of ultra rare diseases (2019–2020)