

Korean Society for Genetic Diagnostics

# KSGD

## News Forum

Vol.13  
March 2021

ksgd.org | 발행인 서울주 | 간행이사 고대현 | 간행위원 박혜원 김영은 임지숙 | 편집 Hicomp Int.

### 신년사

#### Focus on

착상전 유전 진단

#### Technology Trend

한국로슈진단의 『cobas® MTB』

#### Technology Trend 사용자 경험

#### Notable Research

산전진단을 위한 태아 엑솜시퀀싱(exome sequencing) 검사 적용 시 고려사항들: ACMG 안내 문서

#### 최신 보험정보

#### 임상지침

#### 학회 일정안내

#### 연간 후원사 안내



대한진단유전학회  
Korean Society for Genetic Diagnostics



# 新年辭

## 신년사



안녕하십니까?

대한진단유전학회는 2018년 2월에 뉴스포럼 첫호를 발행했고, 올해 창간 3주년을 맞게 되었습니다. 발행 당시 김종원 회장님의 아이디어에 따라 단순한 소식 전달의 뉴스레터보다는 ‘뉴스포럼’이라는 참신한 형식으로 시작하였고, 초기부터 현재까지 간행위원장을 맡아온 고대현 교수님과 간행위원님들의 열정과 수고에 힘입어 호가 거듭할수록 정보성있는 콘텐츠로 성장하고 있습니다. 2020년부터는 웹진 형식을 추가하여 세련된 디자인과 가독성이 한층 업그레이드된 뉴스포럼으로 변모하였습니다.

‘포럼’의 어원은 고대 로마시의 중심에 있던 집회용 광장으로서, 특정한 주제와 공동의 관심사에 대해 함께 대화하고 정보를 교환하는 토론 장소를 의미합니다.

유전체 기술이 급격히 발전하고 유전학적 지식도 확대됨에 따라 유전검사와 분자진단은 의료 분야뿐만 아니라 산업계로도 크게 확장되고 있습니다. 인공지능, 빅데이터 등 4차 산업기술이 의료계로 도입되면서 유전과 분자진단 분야도 큰 변화의 물결을 타고 있고, 특히 정밀의료에서 유전검사는 진단과 치료의 중심에 위치하게 되었습니다.

이러한 시점에서 우리 학회의 뉴스포럼은 급변하는 의료 환경에서 직면하고 있는 여러 이슈에 대해 의견을 제시하고 함께 고민하는 ‘포럼’의 역할을 담당하고 있다고 생각합니다.

‘포커스온’에는 크리스퍼 유전자가위, 마이크로바이옴, digital PCR, 염색체마이크로어레이검사, 혈액기반종양진단, 항암면역치료, 유전자치료제, 유전체역학, COVID-19 분자진단 등의 최신 토픽에 대해 국내 전문가의 농축된 지식이 실려있고, ‘테크놀로지 트렌드’에서는 최신 분자진단 기술과 검사법을 소개하고 학회 회원들의 현장 사용 경험을 생생하게 기록하고 있습니다. 또한 최근에 발표된 흥미로운 연구 소개, 유전검사 관련 보험정보, 해외학회 참관기, 학회소식 등의 다양한 섹션이 각 호마다 알찬 내용으로 구성되어 있습니다. 그밖에 국내 임상검사실 규제 제도, DTC 질병 유전자검사 허용에 관한 호외편들을 발간하여 국내 유전자검사 정책의 주요 이슈를 제기하고 토론하는 장을 마련하였습니다.

저는 신입 학회회장으로서 뉴스포럼의 금년 신년사 겸 창간 3주년 기념 인사를 드리고 있지만, 무엇보다 뉴스포럼을 애독하는 독자의 입장에서 고마움과 축하의 인사를 전하고 싶습니다.

소중한 원고를 기고해주신 학회원과 국내 여러 전문가 선생님들에게 감사드리며, 바쁜 일상 업무에도 불구하고 헌신적인 노고를 이어오신 고대현 간행위원장님, 박혜원, 최규태, 최종문, 서수현, 김영은, 임지숙 간행위원님에게 깊은 고마움을 표합니다.

대한진단유전학회 뉴스포럼이 유익한 정보 교환과 활발한 의견 교류의 광장이 되도록, 뉴스포럼의 지속적 발전을 위하여 회원 여러분의 적극적인 관심과 참여를 부탁드립니다.  
감사합니다.

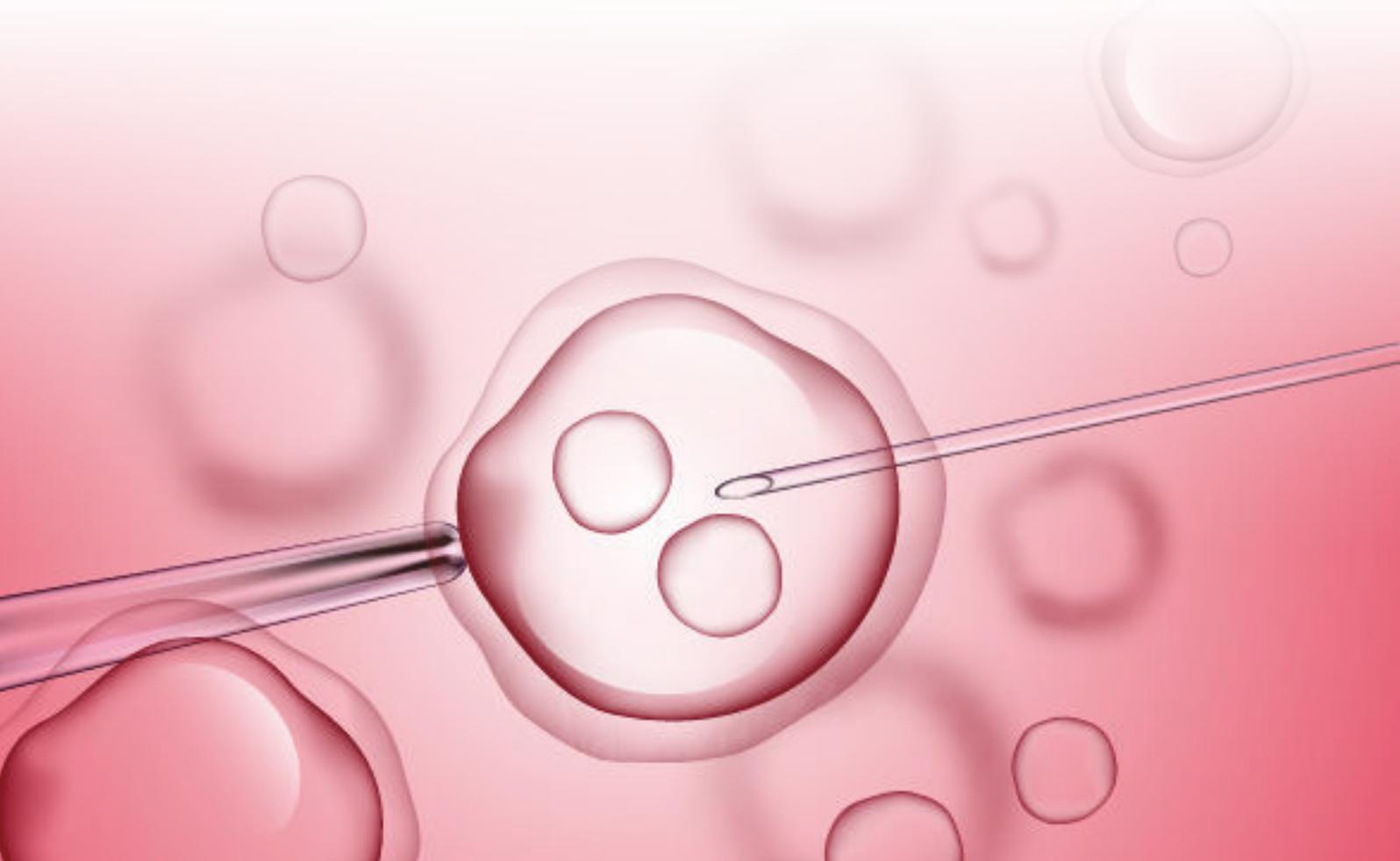
대한진단유전학회 회장 **서울주** 드림

# 착상전 유전 진단

유은정

차의과학대학 차여성의학연구소 서울역센터 산부인과

착상전 유전진단은 착상전 배아 단계에서 유전질환이나 염색체 이상의 유무를 진단하여 이환 되지 않은 배아를 이식함으로써 정상적인 태아를 임신하기 위해 시행되는 방법이다. 2017년 용어 개정에 따라 기존의 착상전 유전 스크리닝 (PGS, preimplantation genetic screening) 은 PGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidy)로 바뀌고, 착상전 유전진단 (PGD, preimplantation genetic diagnosis) 은 단일 유전자 질환에 대한 PGT-M (PGT for monogenic disorder) 과 염색체 구조적 재배열에 대한 PGT-SR (PGT for structural rearrangement)로 나뉘었다 [1]. 이 글에서는 PGT-M 과 PGT-SR에 관하여 소개하고자 한다.



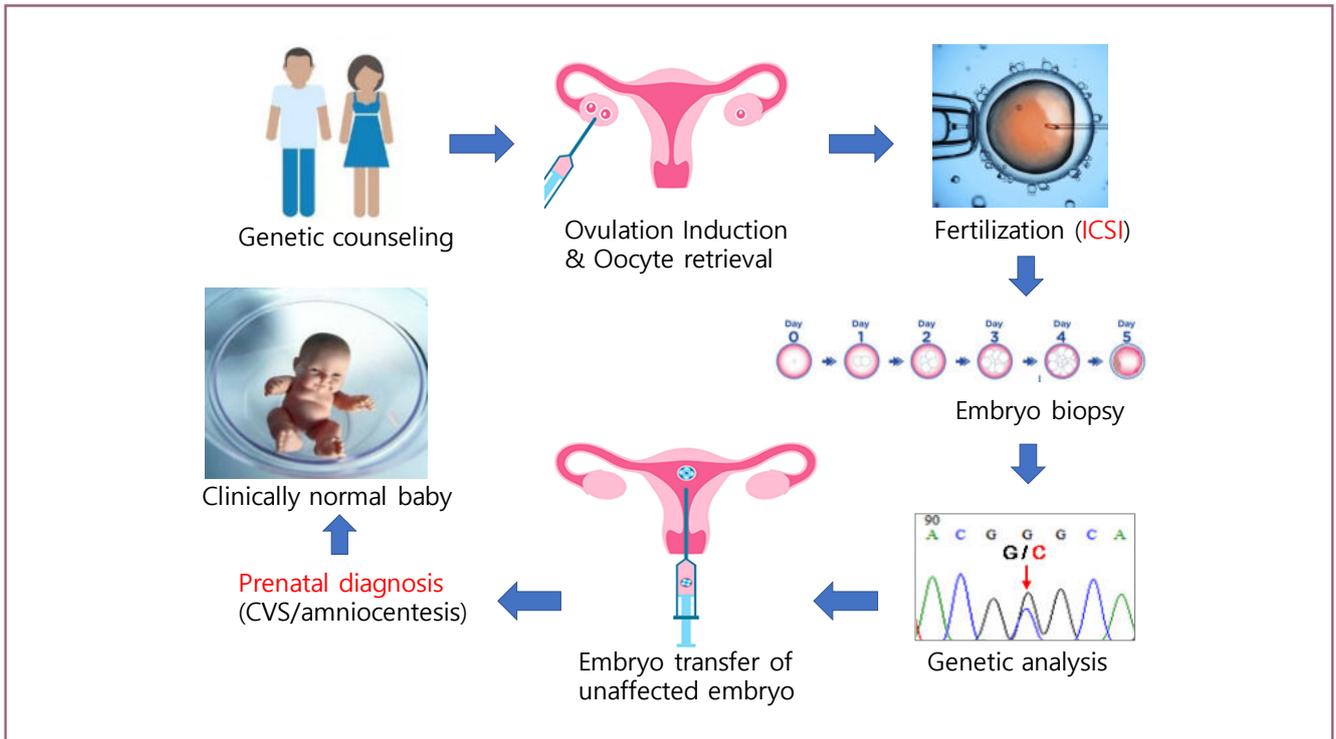


그림1. 착상전 유전 진단의 과정

착상전 유전진단의 과정은 과배란 유도를 통한 체외수정 시술 (IVF-ET, in vitro fertilization and embryo transfer)을 시행하여 얻어진 배아로부터 할구세포(blastomere) 또는 영양외배엽세포(trophectoderm)를 세포를 생검하여 단일세포 수준에서 NGS (next generation sequencing), PCR (polymerase chain reaction)이나 karyomapping 기법 등을 이용한 유전진단을 시행하고, 유전병이 없거나 정상적인 염색체를 갖는 배아를 선별적으로 자궁 내에 이식하여 임신을 시도하는 방법이다 (그림1).

착상전 유전진단의 착안은 배아의 초기 발달 단계에 있어 indeterminate cleavage라는 현상에 기초한다. 즉, 8세포기 정도의 초기 배아로부터는 한개 내지 두개의 할구세포를 떼어내도 배아는 계속 발달

할 수 있다는 것이다 [2]. 최초의 착상전 유전진단은 1990년 Handyside 등이 X-linked recessive 유전 질환을 가진 가계의 부부에서 정상인이나 보인자가 되는 여아를 선택적으로 이식하여 임신, 분만에 성공한 예였다. 배아의 할구 세포에서 PCR 기법을 이용하여 Y 염색체 특이 서열을 증폭시킴으로써 증폭이 없는 경우는 여아로 진단하여 배아 이식을 하였다 [3]. 이처럼 단일세포에서 소량의 DNA(약 6pg/cell)를 증폭시켜 유전 진단을 해야하므로 매우 정밀한 진단 기법 및 고도의 기술이 뒷받침되어야 하며 [4], 전 세계적으로 60여곳에서만 겨우 시행되고 있다. 우리나라의 경우 단일 유전자 이상에 대한 착상전 유전진단은 극히 소수의 병원에서만 시행되고 있으며 차병원 서울역센터는 국내에서 착상전 유전검사가 가장 활발하게 이루어지고 있는 곳의 하나로 한 해 400건 이상의 검사가 이루어지고 있다. 최

근 차병원 서울역센터는 최신NGS 장비와 염기서열 분석기, 이미지 분석 장비 등 첨단 의료장비를 보유하여 착상전 배아의 유전적 진단을 받는 환자들이 최근 들어 2배 가까이 증가하였으며, 이와 맞물려 착상전 유전진단을 통한 임신 성공률은 65%까지 증가하였다 (일반 시험관 아기의 임신 성공률은 45-50%).

(1) 단일 유전자 결함에 대한 착상전 유전진단 (PGT-M)을 시행하는 경우에는 먼저 임상적, 유전적으로 정확한 진단이 이루어져야 하고, 발견된 유전자 변이가 환자에게 질병을 일으킨 변이인지를 정확히 판단하는 것이 매우 중요하다. 그리고 정확한 가계도와 가능한 많은 가족 구성원에 대한 유전정보가 있어야 한다. 기술적으로는 약 6000여종의 유전병을 예방할 수 있지만 신경섬유종, 혈우병, 근이영양증, 샤르코 마리 투스 질환 등 법적으로 보건복지부에서 고시한 200 여종의 유전질환에 대해서만 착상전 유전진단을 시행할 수 있다 (2020.2월, 생명윤리법 제 50조 2항, 시행령 제 21조).

단일 유전자 질환에서는 특정 유전자 돌연변이 부위에 대한 PCR로 유전자를 증폭하여 진단한다. 이때 소수의 세포만을 증폭하여 진단을 하게 되므로 다른 세포의 혼입의 문제, 반응의 특이성 문제, allele drop out (ADO)의 문제 등이 발생할 수 있다. 차병원 서울역센터에서는 ADO를 줄이기 위하여 duplicate로 생검하거나, 민감도가 높은 multiplex PCR 기법과 함께 병을 유발하는 돌연변이 유전자 및 이와 인접한 linked polymorphic marker를 이용한 연관 분석을 이용하여 왔다. 그러나 PCR은 환자에 따라 customized design 이 필요하여 work load 가 많고, pre-clinical test 가 오래 걸리는 단점이 있어서 이에 대한 보완책으로 karyomapping

법을 국내에서 처음으로 도입하여 활발히 사용하고 있다. 이 방법은 primer를 이용해 직접적으로 돌연변이를 확인해야 했던 PCR방법과는 달리 개인의 각 염색체에 있는 특이한 single nucleotide polymorphisms (SNP)을 분석하여 부부의 질병을 일으키는 돌연변이가 배아로 유전되는지를 간접적으로 확인하는 것이다 [5]. 즉, 부모로부터 얻은 SNP 결과를 부모 중 하나와 동일한 돌연변이를 가진 다른 가족 구성원에서 얻은 결과와 비교하여 돌연변이 유전자를 보유한 염색체와 관련된 SNP 대립 유전자의 조합을 확인하게 된다 [6]. 기존의 PCR 방법보다 준비 기간이 적게 걸려 환자들의 만족도가 높으며 본원에서 비교한 임상 결과에서도 PCR기법과 동일한 결과를 확인하였다 (그림2).

preimplantation genetic diagnosis •



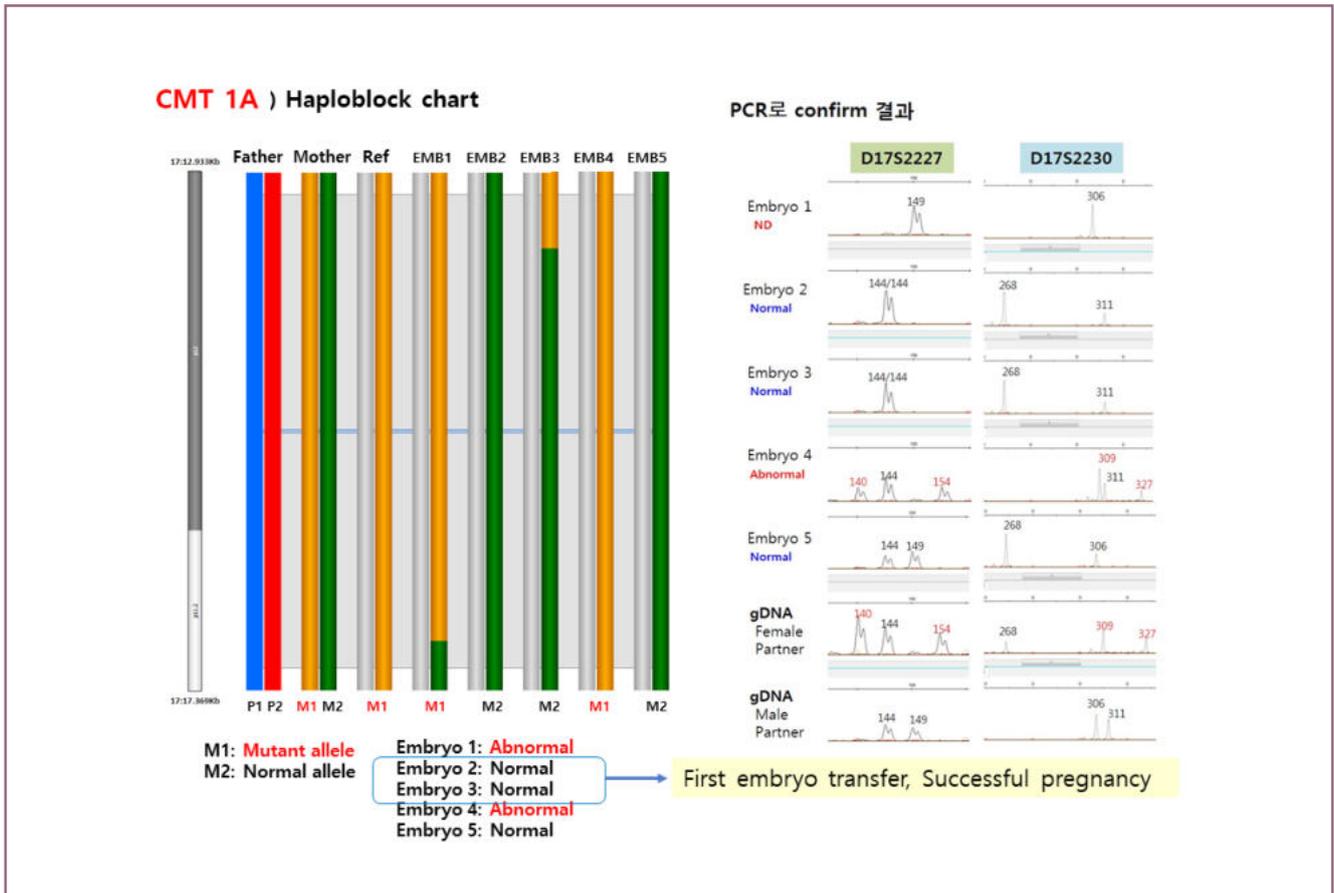


그림2. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)에서 karyomapping 이용한 착상전 유전진단 및 임신 후 양수검사를 통한 PCR 결과 확인

유럽 생식의학회 (ESHRE, European Society for Human Reproduction and Embryology) 산하의 PGD Consortium의 최근 보고에 의하면 착상전 유전 진단을 통해 출생한 아기들에서 건강상 또는 선천 기형 발생에 차이는 없는 것으로 보고되었다 [7]. 그러나 단일 ~ 소수의 세포를 이용한 기술이므로 진단과정의 한계나 배아의 모자이시즘 등으로 진단 오류가 있을 수 있으므로 [8], 유전병이나 염색체의 구조적 이상으로 착상전 유전 진단을 시행하여 임신이 된 경우에는 반드시 융모막 생검이나 양수검사와 같은 산전진단을 통해 태아의 이상유무를 확인해야 한다.

(2) 부부에게 염색체의 구조적 이상이 있을 때 시행하는 착상전 유전진단 (PGT-SR)은 염색체의 상호 균형 전좌 (balanced reciprocal translocation), 로벗슨 전좌 (Robertsonian translocation), 역위 (inversion), 중복 (duplication), 결실 (deletion) 등에서 시행한다. 염색체의 구조적 이상은 습관성유산의 약 5-9%에서 나타나는데, 생식세포의 감수분열 과정에서 염색체의 부분적 중복이나 결손이 발생하여 불균형 염색체를 갖는 배아가 생성됨으로써 약 80-95%에서 자연유산이 된다. 염색체 전좌를 가진 부부에서 차세대 염기 서열 분석 (NGS)를 이용한 착상전 유전검사 시 정상 배아의 비율은 약 20-25% 정도이며, 자연 임신을 시도할 경우 불균형

전좌 (unbalanced translocation)로 인한 높은 유산율과 기형아 출생을 예상된다. 따라서 착상전 유전진단으로 정상 염색체를 갖는 배아를 이식함으로써 유산율을 낮추고 임신율을 높일 수 있다 [9, 10]. 최근 차병원 서울역 센터에서는 21번 염색체의 3.3Mb 미세 중복(microduplication)으로 인한 기형아를 출산했던 부부에서 PGT-SR을 통해 정상아 임신에 성공하였으며, 과거에 8회 자연유산 경력을 가진 복합 염색체 재배열(complex chromosomal rearrangements: 3개 이상의 염색체가 관련된 구조적 이상)을 가진 부부에서도 착상전 유전진단을 통해 정상아를 분만하였다.

과거에는 유전질환이 있는 가계에서 유전병을 피하기 위해서 피임을 하거나, 임신 후 산전 진단을 통해 태아의 유전병 여부나 염색체 이상이 있는 경우 임신중절을 고려할 수밖에 없었다. 임신 중기에서 이러한 임신 중절에 따르는 신체적, 정신적 고통과 윤리적 문제가 있으며, 부부의 염색체 이상으로 인한 반복 자연유산에서는 산전 진단이 가능한 시기 이전에 유산이 일어나기 때문에 산전진단보다 더 조기에 진단할 수 있는 방법이 필요하였다. 착상전 유전 진단은 착상하기 전에 유전질환이나 염색체 이상이 없는 배아를 선택하여 정상적인 태아의 임신을 성립시키는 방법으로서, 그 적응증은 계속 확대되고 있으며, NGS나 PCR, linkage analysis, karyomapping 등의 최신 기법을 이용하여 유전질환이 있는 가계에서 유전 질환의 이환아의 출생을 예방하고, 염색체 구조적 이상과 관련된 습관성 유산을 줄이고 기형아를 예방하여 정상 임신율을 높일 수 있는 매우 유용한 방법으로 사용되고 있다.

## Preimplantation Genetic Diagnosis

## [Reference]

- [1] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de J, Sokol R et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod* 2017;32:1786–1801
- [2] Hardy K, Martin KL, Leese HJ, Winston RM, Handyside AH. Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage. *Hum Reprod* 1990;5:708-714.
- [3] Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990;344:768-770.
- [4] Handyside AH, Robinson MD, Simpson RJ, Omar MB, Shaw MA, Grudzinskas JG et al. Isothermal whole genome amplification from single and small numbers of cells: a new era for preimplantation genetic diagnosis of inherited disease. *Mol Hum Reprod* 2004;10:767-772.
- [5] Handyside AH, Harton GL, B. Mariani, Thornhill AR, N. Affara, M.-A. Shaw et al. Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between parental haplotypes. *J Med Genet* 2010;47;651-658
- [6] Carles Giménez, Jonás Sarasa, César Arjona, Ester Vilamajó, Olga Martínez-Pasarell, Kenny Wheeler et al. Karyomapping allows preimplantation genetic diagnosis of a de-novo deletion undetectable using conventional PGD technology. *Reprod Biomed Online*, 2015;31;770-775
- [7] ESHRE PGT Consortium Steering committee, Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, Moutou C, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of preimplantation genetic testing. *Hum Reprod Open* 2020;3;301-313
- [8] De Rycke, V Goossens, G Kokkali, M Meijer-Hoogeveen, E Coonen, C-Moutou ESHRE PGT Consortium data collection XIV-XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013, *Hum Reprod* 2017; 32:1974-1994
- [9] Munne S, Cohen J, Sable D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications. *Fertil Steril* 2002;78:234-236.
- [10] Lim CK, Jun JH, Min DM, Lee HS, Kim JY, Koong MK, Kang IS. Efficacy and clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis using FISH for couples of reciprocal and Robertsonian translocations: the Korean experience. *Prenat Diagn* 2004;24:556-561.

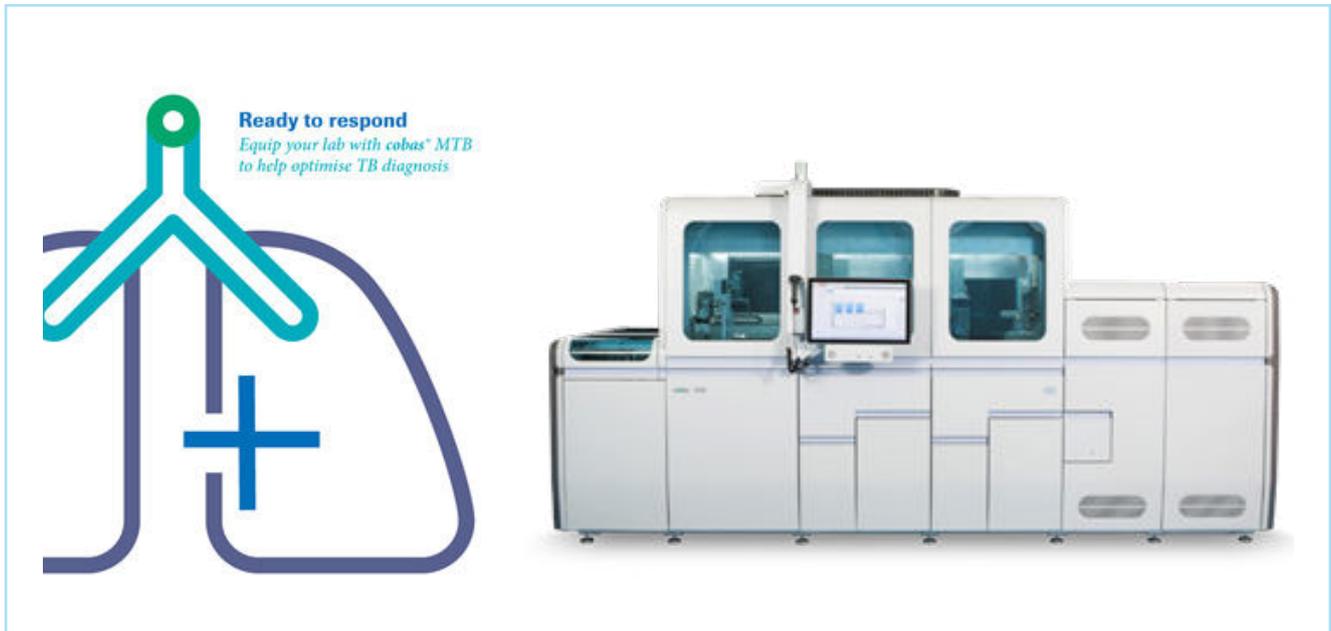
# 한국로슈진단의 『cobas® MTB』

## 한국로슈진단

결핵균(Mycobacterium tuberculosis, MTB) 감염은 공중 보건 분야에서 여전히 중대한 난제 중 하나로 여겨지며 특히 치료제 내성 및 HIV 동반 감염이 문제시되고 있습니다. OECD 회원국 중 발생률과 사망률 모두 최하위로 [1] 우리나라의 결핵 발생자 수는 꾸준히 줄어들고 있지만, 2019년도에도 30,000명 이상의 환자가 발생하였습니다.[2] 2021년 WHO의 새로운 보고에 의하면 다약제내성 결핵(Multi drug-resistant tuberculosis) 환자가 매년 470,000건에 달하는 것으로 나타나고 있습니다 [3].

결핵퇴치협력네트워크(Stop Tuberculosis Partnership)에서는 2030년을 목표로 인구 100,000명당 20건 미만으로 결핵의 종말이라는 WHO의 목표를 달성하고자 결핵퇴치(END tuberculosis) 전략을 글로벌 계획에(Global Plan)에 착수했습니다. 결핵 퇴치를 위해서는 기존 사고방식의 전환, 새로운 진단 전략, HIV와 결핵 진단 서비스 간의 상호 통합이 요구될 것입니다 [4].





cobas®MTB는 cobas 6800 system(체외 수인 15-1087 호) 및 cobas 8800 system(체외 수인 15-1087 호)을 이용하여, 불활성화된 원(raw) 객담, 불활성화된 용해-오염제거(N-acetyl-L-cysteine/NaOH [NALC-NaOH]-처리된) 객담 및 기관지 폐포 세척(bronchoalveolarlavage: BAL) 검체를 포함한 항산균(acid-fast bacilli: AFB) 도말-양성 또는 도말-음성인 불활성화된 사람의 호흡기 검체에서 결핵균 복합체(Mycobacterium tuberculosis complex: MTBC) DNA 를 직접 검출하기 위해 실시간 중합효소연쇄반응(real-time polymerase chain reaction: PCR)으로 정성하는 자동화된 체외진단 의료기기입니다 [5].

cobas®MTB검사는 결핵균(Mycobacterium tuberculosis) 감염이 의심되고 항결핵요법을 받지 않고 있는 환자 검체가 대상이며, 임상징후, 배양 및 기타 검사 결과와 함께 폐결핵 진단을 돕기 위해 사용됩니다 [5].

## Ready to respond

cobas®MTB는 분석 전 검체 액화 및 mycobacteria 불활성화 후 검체 초음파 처리 및 완전 자동화된 검체 준비(핵산 추출 및 정제), PCR 증폭 및 검출을 기반으로 합니다. 검체 액화 및 mycobacteria 불활성화는 cobas Microbial Inactivation Solution (MIS)으로 검체를 배양하는 동안 동시에 일어납니다. 액화 및 불활성화된 검체의 초음파 처리는 cobas 6800/8800 system 에 장착하기 전에 수행됩니다. cobas 6800/8800 system 은 검체 공급 모듈, 이동 모듈, 처리 모듈 및 분석 모듈로 구성되어 있습니다. 자동화된 데이터 관리가 cobas 6800/8800 소프트웨어에 의해 수행되어 모든 검사에 대해 검사 결과를 양성, 음성 또는 무효로 부여합니다. 결과는 장비 화면에서 직접 확인할 수 있으며 외부로 보내거나 보고서를 출력할 수 있습니다 [5].

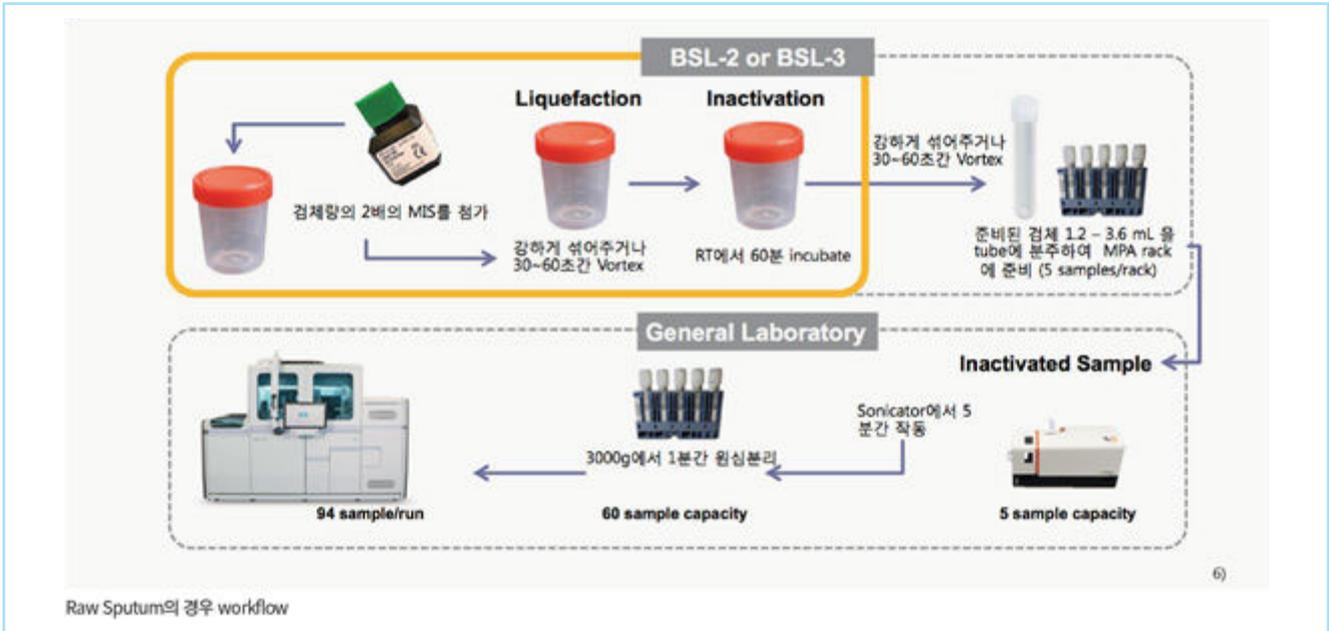


Figure 1. 검체의 전처리 Automation

핵산은 환자 검체 및 외부 대조물질, 첨가된 내부 대조물질 DNA (DNA-IC) 분자에서 동시에 추출됩니다. 요약하면, 박테리아의 핵산은 화학적(cobas Microbial Inactivation Solution (MIS), cobas omni Lysis Reagent), 효소적(proteinase) 및 물리적(초음파처리)인 박테리아 분쇄에 의해 방출됩니다. 방출된 핵산은 첨가된 자성유리입자(magnetic glass particles)의 실리카 표면에 결합합니다. 비결합 물질과 변성단백질, 세포파편, 잠재적인 PCR 저해제 등의 불순물들은 다음 세척단계에서 제거되고 정제된 핵산은 상승된 온도에서 elution buffer 로 자성유리입자에서 분리됩니다. 검체로부터 타깃 핵산의 선택적인 증폭은, 각각의 타깃 유기체 내 매우 보존적인 부분(conserved region)으로부터 선택된 MTB 복합체를 위한 타깃-특이적 정방향 및 역방향 프라이머를 사용하여 이루어집니다 [5].

MTB 는 선택적인 두 세트의 프라이머와 별개의 영역(이중 타깃(dual-target), 16S rRNA gene 및

esx genes - esxJ, esxK, esxM, esxP, 및 esxW) 을 표적으로 하는 2 개의 프로브에 의해 검출됩니다. DNA IC 의 선택적인 증폭은 MTB 복합체 타깃 부위와 상동성(homology) 없는 것으로 선택된 서열-특이적 정방향 및 역방향 프라이머를 사용하여 이루어집니다. 내열성 DNA polymerase 효소가 PCR 증폭에 사용됩니다. 타깃 및 DNA-IC 서열은 온도 단계 와 사이클 수가 미리 지정된 범용 PCR 증폭 profile 을 이용하여 동시에 증폭됩니다. Master mix 는 deoxythimidine triphosphate(dTTP) 대신 deoxyuridine triphosphate(dUTP)가 들어있으며, 이는 새로 합성되는 DNA(amplicon)에 삽입됩니다. 이전 PCR 검사에서 오염된 amplicon 이 있을 경우 PCR master mix 에 들어있는 AmpErase 효소에 의해 첫 번째 thermal cycling 단계에서 제거됩니다. 그러나 AmpErase 효소가 일단 55°C이상의 온도에 노출되면 불활성화되기 때문에 새로 형성된 amplicon 은 파괴되지 않습니다 [5].

cobas®MTB의 master mix 는 MTB 복합체 타깃 서열에 특이적인 2 개의 검출 프로브와 DNA-IC 에 대한 1 개의 검출 프로브를 포함하고 있습니다. 타깃 특이적 프로브는 두 곳의 타깃 채널에서 MTB 복합체 타깃과 DNA IC 가 동시에 검출될 수 있도록 각기 다른 형광 리포터 염료로 표시되어 있습니다. 타깃 서열에 결합되지 않으면, 손상되지 않은 프로브 (intact probe)의 형광 시그널은 quencher 염료에 의해 억제됩니다. PCR 증폭 단계에서, 특이적인 한 가닥 DNA 템플릿(specific single-stranded DNA template)에 프로브가 hybridization 되면 DNA polymerase 의 5' -> 3' exonuclease 활성에 의한 프로브의 cleavage 로 인해 리포터와 quencher 염료가 분리되고 형광 시그널이 생성됩니다. 각 PCR cycle 과 함께, 생성되는 cleaved 프로브가 증가하고 부수적으로 리포터 염료의 누적 시그널이 증가합니다. PCR 제품의 실시간 검출 및 식별은 MTB 복합체 타깃 및 DNA-IC 에 대해 방출된 각각의 리포터 염료의 형광을 측정하여 이루어집니다 [5].

[참고문헌]

- [1] 보건사회연구 37[4], 2017, 179-212 , Health and Social Welfare Review ([http://dx..doi.org/10.15709/hswr.2017.37.4.179](http://dx.doi.org/10.15709/hswr.2017.37.4.179))
- [2] 질병관리본부\_2019 결핵환자\_신고현황\_연보
- [3] World Health organization, Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): 2021. (<https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>)
- [4] Stop TB Partnership. The paradigm shift 2016-2020: Global plan to end TB; 2015. (<http://www.stoptb.org/global/plan/plan2/>. Last accessed August 2018)
- [5] cobas®MTB Package Insert
- [6] Method sheet “cobas® MTB”

[허가사항]

- [1] cobas MTB 체외 수허 19-305호
- [2] cobas 6800\_8800 체외 수인 15-1087호

Sensitivity	Raw sputum	C+/S-	116/134 <b>86.6%</b> [79.6 - 91.8%]
		C+/S+	275/278 <b>98.9%</b> [96.9 - 99.7%]
		C+/S±	391/412 <b>94.9%</b> [92.3 - 96.8%]
	Sediment	C+/S-	116/148 <b>78.4%</b> [70.9 - 84.7%]
		C+/S+	287/289 <b>99.3%</b> [97.5 - 99.9%]
		C+/S±	403/437 <b>92.2%</b> [89.3 - 94.5%]
Specificity	Raw sputum	C-/S-	326/332 <b>98.2%</b> [96.1 - 99.3%]
	Sediment	C-/S-	381/393 <b>96.9%</b> [94.7 - 98.4%]

C: Culture; S: AFB smear. 6)

Table1. 실제 임상검체로 확인된 cobas®MTB의 민감도 및 특이도



## cobas 6800 System을 이용한 mycobacterium Tb 검출의 사용자 경험

구선희  
충남대병원

결핵은 여러 전염병 중 인류를 끈질기게 괴롭혀 온 질병이며 지금도 그 위협은 계속되고 있다. 전 세계적으로 10대 사망 원인 중 하나이기도 하다. 세계 보건 기구(WHO)에 의하면 2017년 약 640만 건의 새로운 결핵 사례가 보고되었다 [1]. HIV 양성이면서 결핵으로 사망한 30만 명을 포함하여, 총 160만명이 결핵으로 사망한 것으로 나타났다. 특히 일차 치료 약제중 하나인 리팜핀에 내성이 있는 결핵은 대략 40만 명 정도에서 발생했고 그 중 80% 정도는 이소니아지드에도 내성이 있는 다제 내성 결핵 환자라고 추정되었다.

국내의 경우 2018년 결핵 환자 수 33,796명, 신환은 26,433명, 사망자는 1800명 정도로 알려져 있는 상황이다. 신환 발생은 감소하는 추세이지만, 여전히 OECD 회원국 중 결핵 발생

율, 사망률은 1위를 하고 있다. 최근에는 면역부전 환자의 증가에 의해서 nontuberculous mycobacterim(NTM) 감염도 증가하고 있다. 결핵균이나 NTM감염의 빠르고 정확한 검사와 진단, 적절한 약제의 선택과 치료는 결핵 퇴치에 매우 중요하다.

임상적으로 결핵을 진단하기 위해서는 흉부 방사선검사, 면역검사, 배양 검사, 항산성 염색, 핵산 증폭 검사 등을 이용하고 있으며, 모두 중요한 검사이지만, 핵산 증폭을 이용한 분자진단검사가 빠른 결과보고와 높은 민감도 등의 이유로 매우 유용하여 많이 쓰이고 있다[2-4].

본원 검사실에서는 Xpert MTB/RIF(Cepheid, Sunny vale,CA), TB/NTM multiplex PCR kit(LG chemistry, Korea,) cobas TaqMan

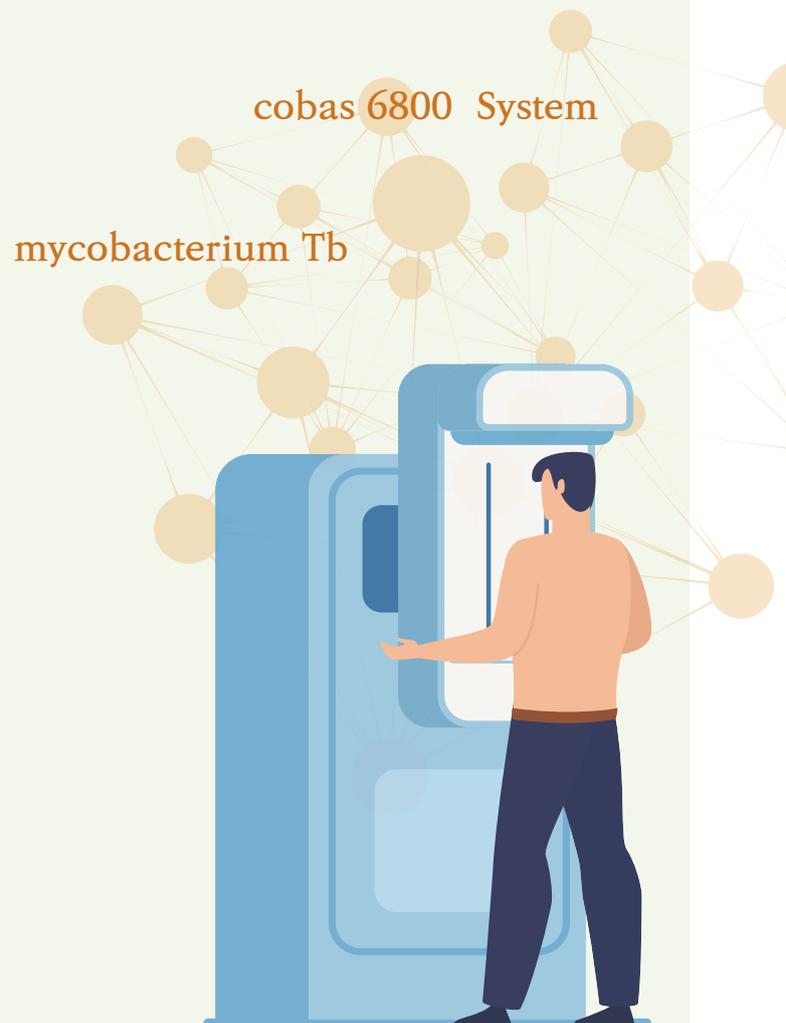
48 Analyzer(Roche Molecular system, Pleasanton, CA, US) 등을 이용하여 결핵 및 NTM의 분자진단을 하고 있다. TaqMan 48 Analyzer가 단종이 예정되어 있어, 같은 회사 제품인 cobas 6800 system으로 교체하기 위하여 비교 검사를 시행하였다. 그 도입 과정에서 경험해 보았던 점들과 비교 분석해 본 결과를 공유하고자 한다.

### 1. 검체 전처리 과정

Cobas 6800 System 을 기존의 장비와 비교를 해보았을 때, 차이점은 검체의 전처리 이후, 핵산 추출 부터 real-time PCR 까지의 과정이 모두 기기 내에서 이루어져 자동화 되어 있다는 점이다. 전처리 후 핵산 추출과 증폭하는 과정이 자동화 되다 보니 작업자 입장에서 손이 덜 가는 면이 있었다. 그러나 전처리 과정 중 시약 첨가 후 한 시간 정도 실온에서 방치해야 되고 약 5분간의 sonication 시키는 과정이 추가되어 있다. 5개씩 검체를 넣어주면 sonication 과정은 자동으로 처리 되었지만 이런 과정 때문에 전처리 시간이 다소 길어져 검체가 적을 경우는 전체적 running time은 비슷하였다. 하지만 많은 검체를 처리 할 때는 이 부분에서 병목 현상이 생겨 많은 검체를 한번에 sonification 할 수 있는

처리 시스템의 보완이 필요하다고 사료 되었다.

또 결핵균은 전염력이 높기 때문에 검체를 조작하는 검사자의 안전 또한 유의해야 한다. 검체를 inactivation 시키는 시약을 넣어 완전 불활화시키고 추출과 PCR이 자동화 기기 내에서 이루어지다 보니 이전 검사보다는 검사자의 안전에 도움을 줄 수 있었고 오염의 기회도 줄일 수 있었다.



## 2. 기존 방법과의 일치율, 민감도와 특이도

결핵균을 검출하는 검사 중 배양 검사가 가장 민감도가 높지만, 배양에 걸리는 시간이 길다는 단점이 있다. 분자진단 검사들은 배양 검사 보다는 민감도가 떨어지지만, 검체 채취를 하고 결과가 나오기까지 걸리는 시간이 굉장히 짧은 큰 장점이 있었다. 기존에 본원에서 사용하던 TaqMan 48의 검사결과에 의한 양성 41 검체, 음성 45 검체로 비교검사를 시행하였다.

양성 검체에서는 두 방법 간 결과의 일치율이 100% 이었으며, 100% positive percent agreement(PPA), 100%의 negative percent agreement(NPA)를 보여주었다. 음성 검체에서의 일치율은 95.56% 이었고 PPA 100%, NPA 95.35%이었다. 기존 기기에서 음성결과를 보여주었던 두 검체에서 6800 기기가 양성으로 판독하였으며 한 검체에서만 액체 배양에서 양성으로 검증되었다. cobas 6800 System을 사용하여 연구한 기존의 다른 보고를 보면 민감도, 특이도, PPV, NPV 부분에서 기존의 장비들과 비슷하거나 약간 더 높은 수치를 나타냈다고 보고하였다[4,5]. 이들 보고에 의하면 민감도는 객담인 경우에 95-98%, 특이도 98.2%를 보여 주고 있고 특히 도말 음성, 배양 양성인 검



체인 경우, 민감도가 86.6%를 나타내었다고 보고하고 있어서 다른 장비나 방법보다 민감도가 약 9% 정도 높게 나온 부분이 눈에 띄는 결과였다 [5]. 본원에서는 이러한 검체 확보가 여의치 못해 study 해보지 못했으나 향후 검증해 볼 만한 중요한 부분으로 생각되었다.

이번 비교 검사에서는, 호흡기 검체뿐 만 아니라 조직, 복수, 흉수, CSF 등 액체 검체들을 이용하였다. 모든 검체의 처리과정은 비교적 간편하였으며 검체 종류와는 상관없이 기존 방법과 비교하여 높은 일치율을 보였다.

이번에는 국내에는 아직 출시되지 않아서 비교 해보지 못했으나 특히 MTB-RIF/INH 부분에서는 특이도가 매우 높다고 보고되고 있다[5]. 객담 검체의 경우에 Rifampin 내성의 특이도 100%, INH 내성의 특이도는 97.5%이었다고 보고하고 있어 이 부분의 검사에서도 기대되는 바이다.

### 3. 검체 처리 능력 및 확장성

기존의 Cobas taqman 48은 검체 처리 할 수 있는 용량이 45 test/ day이었고, 6800은 최대 384 test/ 8 hrs를 처리할 수 있었다. 더구나 HBV, HCV, HIV, NTM, MTB-RIF/INH 등의 검사를 동시에 검사할 수 있어서 비교적 검체가 많은 검사실에서 사용하기에 유용하다고 사료되었다. 아직 국내에 출시되지 못했지만 NTM, 항결핵제에 내성여부(MTB-RIF/INH)까지 빠른 시간

내에 결핵균 관련 질환을 진단할 수 있는 장점을 가지고 있어서 많은 기대가 된다.

물론 TAT는 두 시간 걸리는 Xpert system 만큼 빠르지는 못하였으나, 검체 처리 용량이 Xpert는 64 test/ 8 hrs 이었고, MTB-/RIF 검사만 가능하며 비용면에서의 차이 등을 고려하여 각 검사실에서는 상황과 목적에 맞는 적절한 분자검사를 선택해서 사용하면 좋을 것 같다.

#### [References]

1. World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2018. Geneva, Switzerland; 2018
2. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, Hall SL, Chakravorty S, Cirillo DM, Tukvadze N, Bablishvili N, Stevens W, Scott L, Rodrigues C, Kazi MI, Joloba M, Nakiyingi L, Nicol MP, hebrekristos Y, Anyango I, Murithi W, Dietze R, Lyrio Peres R, Skrahina A, Auchynka V, Chopra KK, Hanif M, Liu X, Yuan X, Boehme CC, Ellner JJ, Denkinger CM, study team: Xpert MTB/RIF ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 2018, 18:76e84
3. Schumacher SG, Wells WA, Nicol MP, Steingart KR, Theron G, Dorman SE, Pai M, Churchyard G, Scott L, Stevens W, Nabeta P, Alland D, Weyer K, Denkinger CM, Gilpin C: Guidance for studies evaluating the accuracy of sputum-based tests to diagnose tuberculosis. *J Infect Dis* 2019, 220:S99eS107
4. Wirden M, Larrouy L, Mahjoub N, Todesco E, Damond F, Delagreverie H, Akhavan S, Charpentier C, Chaix ML, Descamps D, Calvez V, Marcelin AG: Multicenter comparison of the new Cobas 6800 system with Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan and Abbott RealTime for the quantification of HIV, HBV and HCV viral load. *J Clin Virol* 2017, 96:49e53
5. Scott L, David A, Govender L, Furrer J, Rakgokong M, Waja Z, Martinson N, Eisenberg G, Marlowe E, Stevens W. Performance of the Roche cobas MTB Assay for the Molecular Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High HIV Burden Setting. *J Mol Diagn.* 2020 Oct;22(10):1225-1237

# 산전진단을 위한 태아 엑솜시퀀싱(exome sequencing) 검사 적용 시 고려사항들: ACMG 안내 문서

## 임지숙

서울성모병원

전체 임신 중 약 2-4%의 태아에서 구조적 이상이 관찰됩니다. 이런 케이스들에서 현재 시행되고 있는 유전 검사들은 핵형분석, 형광제자리부합법(Fluorescence in situ hybridization, FISH), 염색체마이크로어레이 (Chromosomal microarray, CMA) 및 의심되는 질환에 대한 표적 유전자 검사가 있습니다. 초음파상에서 구조적 결함이 있는 태아는 기형의 중증도와 수에 따라 비정상 핵형일 가능성이 최대 30 %까지 나타날 수 있고, 고해상도 CMA는 초음파이상소견 및 정상핵형 태아에서 4-6% 의 추가적인 진단이 가능합니다. 그러나, 이 기술들을 모두 사용하더라도 구조적 이상이 있는 태아의 절반 이상은 진단되지 않은 채 남게 됩니다. 최근 여러 분야에서의 진단적 성공에 힘입어, genome sequencing (GS) 및 exome sequencing (ES)검사가 산전진단에도 적용되고 있는 추세로, 진단 수율의 증가가 기대되고 있습니다.



최근 발표된 2 건의 대규모 전향적 연구에서, 구조적 이상 소견이 있는 정상핵형의 태아에서 수행된 ES의 결과가 보고되었습니다. Petrovski와 동료들은 태아 구조적 기형이 있는 234건의 코호트에서 trio ES를 수행했고, 결과적으로 전체 태아의 10%에서, 하나 이상의 기형이 있는 태아에서는 19%에서 진단적 변이를 확인했습니다. 변이의 검출률은 표현형의 중증도에 비례했으며, 단일 기형이 있는 태아의 경우 6%, 2개 이상의 기형이 있는 태아의 경우 35% 범위였습니다. Lord와 동료들의 또 다른 연구에서는 610 케이스에서 trio ES를 수행했습니다. 발달과정에 중요한 유전자를 집중적으로 분석하여 전체 태아의 8.5%와 하나 이상의 기형이 있는 태아의 15.4%에서 진단적 변이를 확인했습니다. 두 연구 모두, 정상 핵형 및 정상 CMA 소견이나 구조적 이상이 있는 태아에서 ES의 수행이 진단 수율을 약 8-10% 증가시키고 검출률은 태아 기형의 수와 강한 상관 관계가 있음을 보여줍니다.

GS는 유전체의 단백질 코딩(coding) 및 비코딩(non-coding) 영역을 모두 분석하지만 특정 영역에서는 서열분석 및 분석의 어려움으로 인해 완전한 유전체 서열을 얻기는 어렵습니다. GS는 분석 범위가 넓은 만큼 더 많은 정보를 제공할 수 있지만, 그만큼 많은 데이터 분석이 필요하며 현재로서는 일반적으로 임상 영역에서 사용되고 있지는 않습니다. 반면, ES는 전체 게놈의 약 1-2%를 구성하는 단백질 코딩 영역(20,000개 이상의 유전자)만 분석합니다. ES는 알려진 질병 유발 유전자들만을 대상으로 하거나 (clinical exome sequencing, clinical ES) 또는 임상적인 중요성이 알려지지 않은 유전자들까지 포함하여, 오직 단백질 코딩 영역만을 분석하는 방법으로, 현재 구조적 이상이 발견된 태아를 평가하기 위한 적절한 선택이 될 수 있습니다.



### 검사 전 고려사항

- 태아 기형으로 특정질환의 의심되는 경우, 단일 유전자 검사 또는 표적 유전자 패널이 1차 검사로 고려되어야 합니다. 그러나 일반적인 산전검사들에서 진단되지 않는 경우, ES를 옵션으로 고려할 수 있습니다.

- 검사와 관련하여 임상과의 선택을 돕기 위해 검사 플랫폼의 방법과 한계에 대해 투명해야 합니다.

- ES는 표현형을 기반으로 판독이 이루어지므로, 의뢰의는 적절한 임상 정보를 검사실에 제공해야 합니다.

- Trio 분석은 non-trio 분석에 비해 더 높은 진단 수율을 보여왔으므로, 발단자(proband)와 두 생물학적 부모로 구성된 Trio 분석은 singleton (태아만) 또는 duo (태아 및 한 부모) 분석보다 선호됩니다. Trio 분석으로 de novo 변이 확인, biallelic 변이의 위상(phase) 결정, 동형접합 변이 검출 시 부모의 보인자 상태 확인이 가능합니다. 양쪽 친부모로부터 검체를 받을 수 없는 경우, 가능한 부모에서만이라도 변이에 대한 분리분석(segregation analysis) 또는 다른 밀접하게 관련된 가족 구성원의 검사를 고려해야 합니다.

- 검사 전 상담은 모든 가족 구성원에 대해 가능한 변이 유형을 검토합니다. 검사 전 상담과 사전 동의 절차에는 이차적 발견(secondary findings) 및 부수적 발견(incidental findings) 보고를 동의거부(opt-out)하는 옵션, 비질환 유전자의 변이 보고에 대한 선택 옵션도 포함되어야 합니다. 또한, 기술적 한계로 음성 결과가 나올 수 있는 경우에 대해서도 검토해야 합니다.

- 빠른 TAT가 소아 및 신생아에서 유전 진단을 위해 중요하다는 것이 증명되어왔으므로, 선택(reproductive choice)의 가능성을 최대화하기 위해 소요시간(turnaround time, TAT)이 짧아야 합니다. 산전 ES를 하는 검사실은 이 시간에 민감한 검사에 대해 TAT를 명확히 해야 합니다.

- 태아와 친부모에 대한 유전 검사는 잘못된 또는 공개되지 않은 친자 관계를 드러낼 수 있으므로, 보고할 변이 유형과 어떤 상황에서 보고할 것인지, 임상 의에게 알리는 방법 등에 관한 정책 및 검토가 있어야 합니다.

- 다른 산전검사와 마찬가지로, 결과의 판독에 방해가 되지 않도록 모체세포오염(maternal cell contamination)을 방지해야 합니다.

### 보고 시 고려사항

- 태아의 표현형 확인이 제한적임을 감안할 때, 태아기 ES 분석은 초음파 결과와 관련된 유전자의 변이만 보고하는 것으로 제한할 수 있습니다. 산전 ES를 제공하는 검사실은 태아 표현형과 일치하는 알려진 질병 유전자에서 pathogenic 및 likely pathogenic 변이를 보고하는 것이 권장됩니다.

- 검사실은 태아 표현형에 맞는 유전자에서 VUS의 보고를 고려해야 하며, 특히 상염색체 열성 유전에서 pathogenic 또는 likely pathogenic 변이와 VUS 변이가 trans로 발견되는 경우 보고할 것을 고려해야 합니다.

- 불확실한 의미의 유전자(genes of uncertain significance)에서 확인된 모든 변이는 ACMG 변이분류와 상관없이 VUS보다 높지 않게 분류되어야 합니다. 검사실은 산전 ES 분석 및 보고가 알려진 질병 유전자로만 제한되는지 또는 불확실한 의미의 유전자를 포함 할 수 있는지에 대한 명확한 정책을 가져야 하며 이 정보는 검사 대상자에게 전달되어야 합니다.

### 부수적 발견 (incidental findings)

부수적 발견에는 ACMG 이차적 발견 목록에 포함되지 않고, 일차적 검사 목적과 관련이 없는 유전자의 변이를 의미합니다. 태아에 대한 부수적 발견에는 초음파 이상으로 나타나지 않을 수 있는 신경 발달 장애, 지적 장애 또는 대사와 관련된 유전자의 임상적으로 의미있는 변이가 있을 수 있습니다.

- 태아 표현형과 관련이 없지만 중증의 소아 발병 질환을 유발하는 것으로 알려진 고침투성(high penetrance) pathogenic 변이는 보고하는 것이 좋습니다.

Consideration  
Incidental findings  
ACMG secondary findings



- ACMG 변이 분류에 관계없이, 태아 또는 소아에서의 알려진 표현형이 없는 변이 또는 태아 표현형과 관련이 없는 상염색체 열성 및 X-연관질환에 대한 보인자(여성 태아)는 보고하지 않는 것이 좋습니다.

- 부모 검사에서 부수적 발견(parental incidental findings)은 태아 표현형과 관련이 없는 유전적 상태 또는 신경학적, 신경근육, 심혈관 또는 유전성 암 증후군을 비롯한 후기 발병(late onset)한다고 알려진 유전자의 변이에 대한 보인자 상태의 확인이 포함될 수 있습니다. 검사실은 부모 검사에서 부수적 발견에 보고와 상염색체 열성 및 X-연관 상태에 대한 보인자 상태에 대한 정책을 수립해야 합니다. 부수적 발견에 대한 부모 상태를 보고해야 하는 경우 pathogenic 및 likely pathogenic 변이로 제한하는 것이 좋습니다.

### ACMG 이차적 발견(ACMG secondary findings)

- 이차적 발견에는 ACMG가 결과 보고를 권장하는 유전자 목록의 변이가 포함됩니다.

- 검사실은 이차적 발견 유전자의 보고가 태아에서 확인된 변이로 제한되는지 아니면 양쪽 부모에서 확인된 변이를 포함할지(태아 유전 상태와 관계없이)에 대한 정책이 있어야 합니다. 참고로 검사실의 변이 호출, 필터링 및 분석 과정에서 부모 변이를 태아에 있는 변이로만 제한하도록 설정할 수 있습니다.

### 검사 후 고려사항

- 검사 결과에 관계없이 검사 후 상담을 권장합니다.
- 산전 ES 결과가 음성이라고해서 유전적 원인을 배제하지 않으며, 그 결과가 정상적인 결과에 대한 확신

으로 사용되어서는 안된다는 점을 강조해야 합니다.

- 상담에는 차후 보고된 변이 분류의 변경(up or down grade)가능성에 대한 논의도 포함되어야 합니다.

- 새로운 유전자-질병 연관성의 발견, 출생 후 환아에서 새로운 표현형 발생, 향후 임신 계획 또는 초기 검사 이후 상당한 시간이 경과한 경우(검사실의 재량에 따라 또는 적어도 12 개월 후) 재분석을 고려해 볼 수 있습니다.

- 검사실은 위험이 있는 가족 구성원에 대한 표적 검사에 대한 정책이 있어야 합니다. 태아에서 pathogenic 또는 likely pathogenic 변이가 확인되면, 가족 구성원 및 향후 임신을 위한 보인자 검사가 가능합니다.

### 맺음말

구조적 이상이 있는 태아에서 일반적인 산전 검사로 진단이 되지 않는 경우, ES는 적절한 선택이 될 수 있습니다. 태아기 ES의 데이터를 통해 잘 알려진 유전질환이지만 산전 표현형에 대한 정보가 없는 경우 또는 산전 치사율이 높은 질환이나 희귀 질환의 표현형 스펙트럼 등에 대한 의학적 정보의 확장도 가능할 것입니다.

### [References]

1. Monaghan, K.G., Leach, N.T., Pekarek, D. et al. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 22, 675–680 (2020).

# 최신 보험정보

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
<p>누658 핵산증폭</p>	<p>SARS-CoV-2 [실시간역전사 중합효소연쇄반 응법] 검사의 급여기준</p>	<p>1. 누658라. 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사는 다음과 같은 경우에 요양급여함</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 급여대상</p> <p>1) 질병관리청 「코로나바이러스감염증-19 대응 지침」*에 따른 확진환자, 의사환자, 조사대상 유증상자 등의 진단 및 추적관찰을 위해 실시하는 경우</p> <p>* 진단검사 시행 당일 유효한 질병관리청「코로나바이러스감염증-19 대응 지침(지자체용)」의 사례정의를 기준으로 하며, 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제11조에 따라 관할 보건소를 거쳐 질병관리청에 신고되어야 함</p> <p>2) 코로나19 관련 임상증상이 없이 선별목적으로 실시하는 경우</p> <p>1회 인정</p> <p>(1) 응급실* 내원환자로서, 중증응급환자** 또는 6시간 이상 지연할 수 없는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자**에게 선별목적으로 실시</p> <p>*「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관의 응급실 **「응급의료에 관한 법률 시행규칙」 제18조의3(응급환자의 중증도 분류)에 따른 「한국 응급환자 중증도 분류기준」고시 참고</p> <p>(2) 상급종합병원, 종합병원, 병원, 요양병원, 정신의료기관(상급종합병원, 종합병원은 제외), 재활의료기관으로 입원하는 환자</p> <p>(3) 사회복지시설 중 「노인복지법」제31조제2호에 따른 노인의료복지시설 및 「장애인복지법」제58조제1항제1호에 따른 장애인거주시설에 입소하는 입소자</p> <p>나. 검사방법</p> <p>단독검사와 취합검사로 구분하며 아래의 급여대상별 적용가능검사에 따라 선택하여 실시함</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 - 표1 <sup>1)</sup>(p27-28) 참조</p> <p>다. 수가산정방법</p> <p>검사방법별로 아래와 같이 수가를 적용하며, 상기 급여대상 2)의 경우 상기도검체로 실시한 경우에 한하여 인정함. 취합검사의 경우 신종 감염병 관리의 목적으로 청구코드는 한시적으로 기재함</p>	<p>보건복지부 고시 제2020 - 260호 (2020년 11월 19일부터 시행)</p> <p style="text-align: center; background-color: #d9e1f2;">비 고</p> <p>보건복지부 고시 제2020-246호, (2020.10.30.)을 개정 · 발령</p>

항 목	제 목	세부인정사항	고 시 / 비 고
		<p style="text-align: center;">-아 래 - 표1 1)(p27-28) 참조</p> <p>라. 본인부담률 상기 가. 급여대상 2)의 (2), (3)은 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률 50%로 적용함.</p> <p>마. 기타 1) 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사와의 동시 실시는 불인정함 2) 허가병상이 150병상 미만인 병원은 취합검사가 어려운 경우 단독검사를 1회 인정하며 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따른 본인부담률을 50% 적용함</p> <p>2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」 제16조의2제2항에 따라 실험실 검사능력 평가를 완료한 요양기관으로 하며, 식품의약품안전처장이 긴급사용을 승인한 검사시약을 사용할 수 있는 기간은 식품의약품안전처장이 별도로 정한 기간까지로 함</p> <p>3. 상기 1.의 급여대상 이외에 환자가 원하여 시행하는 경우 등은 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함</p>	
<p>누658 핵산증폭 누680 핵산증폭</p>	<p>코로나바이러스 감염증-19 [핵산증폭법] 응급용선별검사의 급여기준</p>	<p>1. 코로나바이러스감염증-19[핵산증폭법]응급용 선별검사는 빠르게 코로나19 음성을 확인하여 신속한 치료방향 등을 결정하기 위해 선별목적으로 실시하는 검사로 응급 대응 성능 (1시간 내 검사완료)을 고려하여 식품의약품안전처장이 긴급사용을 승인한 응급용 검사 시약을 사용한 검사에 한하여 다음과 같이 요양급여를 인정함</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 급여대상 코로나19 관련 임상증상이 없는 응급실* 내원환자로서, 중증응급환자** 또는 6시간 이상 지연할 수 없는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자** *「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관의 응급실 **「응급의료에 관한 법률 시행규칙」 제18조의3(응급환자의 중증도 분류)에 따른 「한국 응급환자 중증도 분류기준」고시 참고</p> <p>나. 적용수가 상기도 검체로 실시한 경우에 한하여, 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사 유형에 따라 아래와 같이 수가를 적용하고, 신종 감염병 관리의 목적으로 청구코드는 한시적으로 기재함</p>	<p style="text-align: center;">고 시</p> <p>보건복지부 고시 제2020-260호 (2020년 11월 19일부터 시행)</p> <p style="text-align: center;">비 고</p> <p>보건복지부 고시 제2020-246호, (2020.10.30.)을 개정 · 발령</p>

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
		<p style="text-align: center;">-아 래 - 표2<sup>2)</sup> (p28) 참조</p> <p>다. 인정횟수</p> <p>1) 응급실 내원시 1회 급여하며, 코로나바이러스감염증-19 [핵산 증폭법]응급용 선별검사 결과가 양성***인 경우 SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사 (청구코드 D6584, 세부코드(04))의 추가 실시를 인정함</p> <p>***「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제11조에 따라 관할 보건소를 거쳐 질병관리청에 신고되어야 함</p> <p>2) 단, 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사와 SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사의 동시 실시는 불인정함</p> <p>라. 상기 가. 이외에 코로나19 관련 임상증상이 없는 응급실 내원 환자에게 동 검사를 실시한 경우 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함</p> <p>2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사 유형에 따라 아래와 같으며 응급검사인 점을 고려하여 검사위탁은 불가함.</p> <p style="text-align: center;">-아 래 - 표2<sup>2)</sup> (p28) 참조</p> <p>가. 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제16조의2제2항에 따라 실험실 검사능력 평가를 완료한 요양기관</p> <p>1) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 I</p> <p>2) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 III (COVID-19를 포함한 호흡기 바이러스, 폐렴원인균)</p> <p>나. 「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관으로 진단검사의학과 전문의가 상근하는 기관</p> <p>1) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 I</p>	
<p>누680 핵산증폭</p>	<p>누680주3.(01) SARS-CoV-2를 포함한 호흡기 바이러스 검사의 급여기준</p>	<p>1. 누680주3.(01) SARS-CoV-2를 포함한 호흡기 바이러스 검사의 급여기준은 다음과 같이 함.</p> <p style="text-align: center;">-다 음 -</p> <p>가. 급여대상</p> <p>인플루엔자주의보 발표시 코로나바이러스감염증-19 또는 인플루엔자 관련 임상증상이 있는 환자에게 의사가 검사 필요성을 인정한 경우로 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제11조에 따라 관할 보건소를 거쳐 질병관리청으로 신고*되어야 함</p> <p>* 검사 시행 당일 유효한 질병관리청 「코로나바이러스감염증-19 대응지침」(지자체용)의 사례정의를 기준으로 함</p>	

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
		<p>나. 산정횟수 진단시 1회. 다만, 환자상태 등을 고려하여 의사의 판단 하에 1회 추가 인정</p> <p>다. 상기 가. 나. 에도 불구하고 아래의 경우에는 인정하지 아니함. -아래-</p> <p>1) 누658라 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2[실시간역전사중합 효소연쇄반응법]과 같은 날 중복으로 시행 2) 코로나바이러스감염증-19 확진자에게 추적관찰 목적으로 시행</p> <p>라. 상기 가. 이외에 시행한 경우는 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함</p> <p>2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제16조의2제2항에 따라 실험실 검사능력 평가를 완료한 요양기관으로 함</p>	<p>보건복지부 고시 제2020 - 260호 (2020년 11월 19일부터 시행)</p> <p><b>비 고</b></p> <p>보건복지부 고시 제2020-246호, (2020.10.30.)을 개정 · 발령</p>
<p>누680 핵산증폭 누685 핵산증폭</p>	<p>다중그룹 검사의 급여기준</p>	<p>다중그룹 검사는 2종 이상의 분석물질에 대하여 다중 검사키트 (multiplex, panel)를 이용하여 검사를 실시한 경우에 산정하며, 다중그룹 검사의 필수 분석물질 목록과 급여기준은 다음과 같이 함</p> <p>-다 음-</p> <p>가. 다중그룹검사의 필수 분석물질 (우측 첨부 표 참조)</p> <p>나. 인정횟수 다중그룹 검사는 질환의 진단을 위하여 실시한 경우 1회 실시함을 원칙으로 함. 다만, 급격한 증상 변화가 있어 임상적으로 필요한 경우 사례별로 추가 인정함.</p> <p>다. 기타 1) 상기 나.에도 불구하고 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에서 세부인정사항을 별도로 정한 항목은 해당 고시에서 정한 기준을 따름. 2) 다중그룹 검사의 종수 계산에서 분석물질의 아형(subtype)은 여러 개의 아형을 검사해도 해당 아형들이 속한 분석물질만 계산함. 또한 복수의 종(species)이 있는 바이러스의 경우 해당 바이러스가 속한 분석물질 1종에 대해서만 계산함(파라인플루엔자바이러스, 코로나바이러스, 로타바이러스, 아데노바이러스 등).이 밖에 인플루엔자바이러스는 세부사항 고시된 A형과 B형 이외의 형(type)에 대해서는 종수 계산하지 않음.</p> <p><b>표3<sup>3)</sup>(p28-29) 참조</b></p>	<p><b>고 시</b></p> <p>보건복지부 고시 제2020 - 260호 (2020년 11월 19일부터 시행)</p> <p><b>비 고</b></p> <p>보건복지부 고시 제2020-246호, (2020.10.30.)을 개정 · 발령</p>

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
사람유전자 분자유전검사 -나580 유전성 유전자 검사	유전성 유전자검사 항목별 유전자 종류	분류항목 나. 종합효소연쇄반응-확장 (1) 종합효소연쇄반응-교잡반응  유전자명 (11) CYP2C19 Gene	보건복지부 고시 제2020 - 330호 (2021년 1월 1일부 터 시행)
나583 비유전성 유전자검사	EGFR 유전자, 돌연변이 [드롭렛 디지털 종합효소연쇄 반응]	비소세포성 폐암환자에게 치료약제(erlotinib 및 osimertinib) 투 여를 위한 환자 선별 목적으로 실시한 ‘EGFR 유전자, 돌연변이[드 롭렛 디지털 종합효소 연쇄반응]검사’는 나583나(1) 비유전성 유 전자검사-종합효소연쇄반응-확장-교잡반응-(19) EGFR Gene의 소정점수를 산정함.	보건복지부 고시 제2020 - 330호 (2021년 1월 1일 부터 시행)
누604 핵산증폭	누604나 핵산증 폭-정성그룹3-항 결핵약제내성 결 핵균 검사 (리팜피신, 이소 나리아짓)의 급여기준	누604나 핵산증폭-정성그룹3 (03) 항결핵약제 내성 결핵균 검사 (리팜피신)[종합효소연쇄반응교잡반응법], 누604나 핵산증폭-정 성그룹3 (04) 항결핵약제 내성 결핵균 검사(이소나리아짓)[종합 효소연쇄반응교잡반응법], 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (06) 항 결핵약제 내성 결핵균 검사(리팜피신 및 이소나리아짓)[실시간 중 합효소연쇄반응법]의 급여기준은 다음과 같음.  - 다 음 -  가. 급여대상 결핵균이 확인된 결핵환자  나. 급여횟수 1) 치료기간 중 1회 2) 최초 검사 시 약제내성검사 결과가 음성이었으나 이후 치료실 패가 의심이 되어 시행한 경우 추가 1회  다. 기타 1) 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (03)항결핵약제 내성 결핵균 검 사(리팜피신)[종합효소연쇄반응교잡반응법], 누604나 핵산증폭- 정성그룹3 (04) 항결핵약제 내성 결핵균 검사(이소나리아짓)[중 합효소연쇄반응교잡반응법], 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (06) 항결핵약제 내성 결핵균 검사 (리팜피신 및 이소나리아짓)[실시 간 종합효소연쇄반응법]와 동시에 시행하는 누604가 핵산증폭- 정성그룹2 (01) 결핵균[종합효소연쇄반응법], 누604나 핵산증폭- 정성그룹3 (01) 결핵균[이중종합효소연쇄반응법], 누604나 핵산 증폭-정성그룹3 (02) 결핵균 [종합효소연쇄반응교잡반응법]은 요 양급여하지 아니함.	보건복지부 고시 제2021- 21호 (2021.2.1.부터 시 행)

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
		<p>2) 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (06) 항결핵약제 내성 결핵균 검사(리팜피신 및 이소니아아짓)[실시간중합효소연쇄반응법]는 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (03)항결핵약제 내성 결핵균 검사(리팜피신)[중합효소연쇄반응교잡반응법], 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (04)항결핵약제 내성 결핵균 검사(이소니아아짓)[중합효소연쇄반응교잡반응법]와 중복하여 산정하지 않음.</p> <p>3) 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (03)항결핵약제 내성 결핵균 검사(리팜피신)[중합효소연쇄반응교잡반응법], 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (04)항결핵약제 내성 결핵균 검사(이소니아아짓)[중합효소연쇄반응교잡반응법], 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (05) 결핵균 및 리팜핀, 이소니아아짓 내성검사[실시간중합효소연쇄반응법], 누604나 핵산증폭-정성그룹3 (06) 항결핵약제 내성 결핵균 검사 (리팜피신 및 이소니아아짓)[실시간중합효소연쇄반응법], 누604나 핵산증폭-정성그룹4 (01) 결핵균 및 리팜핀 내성검사[실시간 이중중합효소연쇄반응법]는 내성검사 결과가 위양성(위음성)으로 의심되어 내성에 대해 재확인이 필요한 경우에만 중복하여 요양급여함.</p>	
누604 핵산증폭	각 분류항목별 세부 검사항목	<p>나. 정성그룹3</p> <p>(06) 항결핵약제 내성 결핵균 검사 (리팜피신 및 이소니아아짓) [실시간 중합효소연쇄반응법] Rifampicin and Isoniazid Resistance Test</p>	보건복지부 고시 제2021- 21호 (2021.2.1.부터 시행)

1) 표1-1

급여대상	검사방법
1) 확진환자, 의사환자, 조사대상유증상자	단독검사
2) - (1) 코로나19 관련 임상증상이 없는 중증응급환자 또는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자	단독검사
2) - (2) 코로나19 관련 임상증상이 없는 상급종합병원, 종합병원, 병원 입원환자 *단, 허가병상이 150병상 미만인 병원은 취합검사가 어려운 경우 단독검사 가능	취합검사
2) - (2) 코로나19 관련 임상증상이 없는 요양병원, 정신의료기관(상급종합병원, 종합병원은 제외), 재활의료기관으로 입원하는 환자	단독검사
2) - (3) 코로나19 관련 임상증상이 없는 「노인복지법」 제31조제2호에 따른 노인의료복지시설 또는 「장애인복지법」 제58조제1항제1호에 따른 장애인 거주시설 입소자	취합검사

## 1) 표1-2

검사방법	유형	산정기준	적용수가	청구코드
단독검사	-	1인 검사시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법]	D6584 세부코드(04)
취합검사	1단계 (그룹검사)	2~5인 취합 검사시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARP-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] (727.94점)	D6588 세부코드(00)
	2단계 (개별검사)	1단계 검사결과 양성 그룹에 대한 개별검사 실시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARP-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수의 25% (181.99점)	D6589 세부코드(00)

## 2) 표2

유형	적용수가	청구코드
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용선별검사 I	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARP-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수	D6584 세부코드 98
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용선별검사 II		D6584 세부코드 99
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용선별검사 III (COVID-19를 포함한 호흡기 바이러스, 폐렴원인균)	누-680 나. 핵산증폭-다중그룹2 소정점수	D6802 세부코드 98

## 3) 표3

구분	필수 분석물질
급성설사 원인 바이러스	아데노바이러스(Adenovirus) 로타바이러스(Rotavirus) 노로바이러스(Norovirus)
급성설사 원인 세균	캠필로박터균(Campylobacter spp.) 살모넬라균(Salmonella spp.) 시겔라균(Shigella spp.) 장출혈성 대장균 Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC, Shiga 독소 생성 E. coli)

## 3) 표3

구 분	필수 분석물질
뇌수막염 / 뇌염 / 수막뇌염 원인 세균	대장균( <i>Escherichia coli</i> ) 헤모필루스 인플루엔자균( <i>Haemophilus influenzae</i> ) 리스테리아 모노사이토게네스( <i>Listeria monocytogenes</i> ) 수막염균( <i>Neisseria meningitidis</i> ) B군 사슬알균( <i>Streptococcus agalactiae</i> ) 폐렴사슬알균( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )
뇌수막염 / 뇌염 / 수막뇌염 원인 바이러스	엔테로바이러스( <i>Enterovirus</i> ) 단순포진바이러스 1형( <i>Herpes simplex virus type 1</i> ) 단순포진바이러스 2형( <i>Herpes simplex virus type 2</i> ) 수두-대상포진바이러스( <i>Varicella zoster virus(VZV)</i> )
뇌수막염 / 뇌염 / 수막뇌염 원인 진균	크립토코쿠스 네오포르만스/가티( <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> )
폐렴 원인균	폐렴 미코플라즈마( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ) 레지오넬라뉴모필라( <i>Legionella pneumophila</i> )
호흡기 바이러스	인플루엔자바이러스 A( <i>Influenzavirus A</i> ) 인플루엔자바이러스 B( <i>Influenzavirus B</i> ) 호흡기합포체바이러스( <i>Respiratory syncytial virus</i> ) 파라인플루엔자바이러스( <i>Parainfluenza virus</i> ) 아데노바이러스( <i>Adenovirus</i> ) SARS-CoV-2
성매개 감염균(하부요로생식기 감염, 질염 등)	질편모충( <i>Trichomonas vaginalis</i> ) 마이코플라스마 제니탈리움( <i>Mycoplasma genitalium</i> ) 클라미디아 트라코마티스( <i>Chlamydia trachomatis</i> ) 임균( <i>Neisseria gonorrhoeae</i> )
반코마이신 내성 장구균 유전자형	vanA, vanB
성매개 감염균(하부요로생식기 감염, 질염 등)	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48

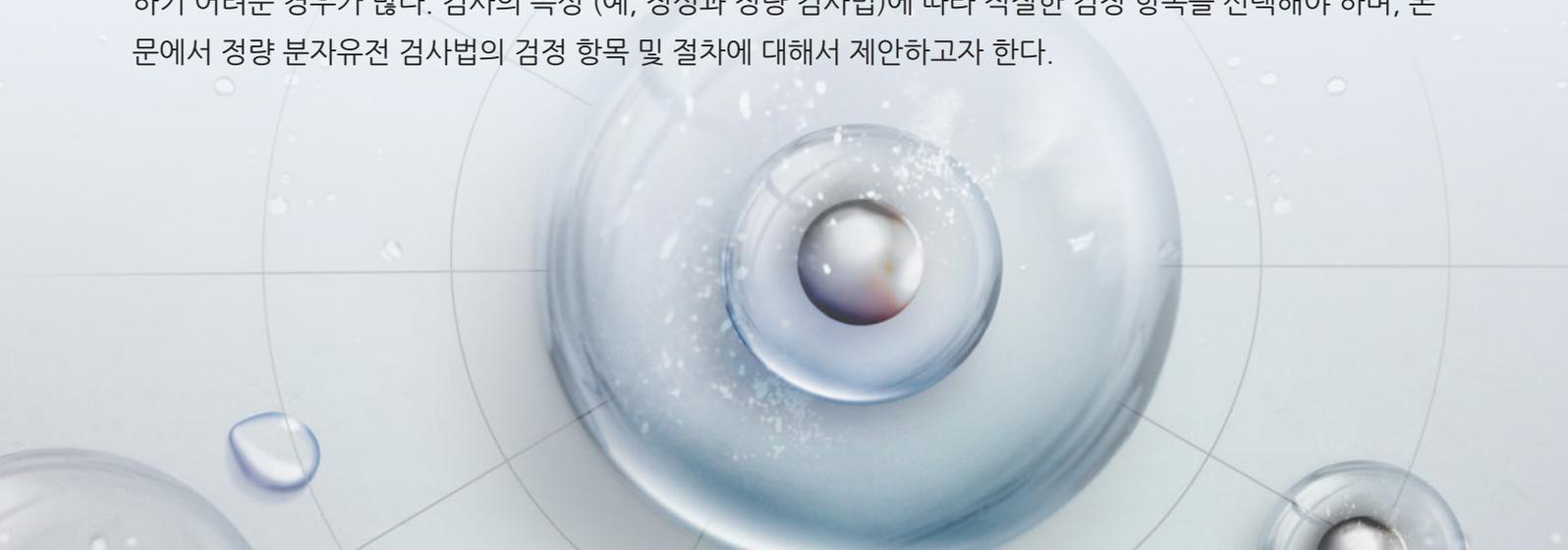
## 정량 분자유전 검사법의 검정 권고안

### 신새암

세브란스병원

환자의 진단 및 추적관찰을 위하여 분자유전 검사법을 이용한 임상 검사의 사용이 점차 증가하고 있다. 중합효소연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 타겟 유전자 혹은 특정 변이의 정량 검사는 병원체 혹은 종양 세포의 검출 및 정량, 치료 반응 평가, 미세잔존질환 (minimal residual disease)의 추적 관찰에 유용하다. 실시간 중합효소연쇄반응법 (real-time PCR)은 민감도와 특이도가 높으며, 상대적으로 낮은 비용과 짧은 검사 소요시간으로 인해 타겟 핵산 분자의 정량을 위해 현재 가장 널리 사용되는 기법이다. 또한 높은 확장성 및 유연성 때문에 다양한 타겟을 대상으로 하는 임상 검사에 적합한 방법이다. 최근에는 표준곡선 (standard curve)를 사용하지 않고도 절대 정량이 가능한 디지털 PCR (digital PCR)이 도입되어 연구는 물론 임상 검사 영역에서도 활용도가 높아지고 있다.

새로운 분자유전 검사법을 임상 검사실에 도입할 때 적절한 검정 (verification) 절차의 수행이 중요하다. 검정이란, 기존에 제시된 검사 성능 정보가 해당 검사실에서 재현될 수 있는지 확인하는 과정이다. 체외진단의료기기 (In-vitro diagnostics devices, IVD)의 경우 제조사에서 제시한 성능 정보를 확인하는 과정에 해당하며, 혹은 검사실에서 수행하고 있는 동일한 기법 (예, 염기서열분석)을 사용하여 새로운 유전자를 추가 할 때 기존 유전자에 상응하는 검사 성능을 보이는지 검증하는 과정도 이에 해당한다. 상대적으로 개별 검사의 건수는 적으며 수기 과정이 많은 분자유전 검사법의 경우 건수가 많고 자동화된 검사에 비하여 표준화된 검정 지침을 적용하기 어려운 경우가 많다. 검사의 특성 (예, 정성과 정량 검사법)에 따라 적절한 검정 항목을 선택해야 하며, 본문에서 정량 분자유전 검사법의 검정 항목 및 절차에 대해서 제안하고자 한다.



### 1. 정확도 (Accuracy)

정확도는 분석 물질의 참값과 검사 결과의 일치도를 평가하는 과정이다. 정확도 평가를 위한 물질은 표준 방법 혹은 다른 방법으로 측정하여 농도를 아는 검체나 표준물질을 사용할 수 있다. 사용하는 물질의 농도 범위는 검사의 보고 범위 (reportable range) 전체에 골고루 분포하도록 선택하는 것이 바람직하다. 적절한 물질의 개수에 대해서는 검사의 난이도, 검사 대상집단에서 타겟 변이의 빈도, 기준 방법의 정확도가 확립되었는지, 제조사의 지침에서 변경하여 시행하는 사항이 있는지 등을 고려하여 결정하는 것이 좋다. 결과의 평가는 기준 검사 결과와 평가 검사 결과 사이의 차이를 분석하여 판정하며, 평균 편향 (average bias)이 사전에 설정된 허용 기준 (allowable limit) 내에 드는지 평가하는 방법이나, t-test나 회귀 분석을 이용할 수 있다.

### 2. 정밀도 (Precision)

정밀도는 규정된 조건에서 반복적으로 수행된 검사 결과 값들 간에 일치도를 평가하는 과정이다. 임상 검체나 표준 물질을 사용 가능하며, 최소 2~3개의 샘플로 수행이 권장된다. 농도의 선택에 있어서는 cutoff 나 참고 한계 (reference limits) 등 임상적으로 중요한 농도나, 검출한계 (limit of detection) 혹은 정량한계 (limit of quantification)를 고려하여 결정할 수 있다. 같은 물질을 동일한 수행 (run)에 반복 측정하여 반복정밀도 (repeatability)를 평가하며, 며칠에 걸쳐 여러 번의 run에 반복 측정하여 총부정확도 (total imprecision)를 평가할 수 있다. 결과는 반복 측정값의 평균과 표준편차 (standard deviation, SD), 변이계수 (coefficient of variation, CV)를 계산하여 제조사에서 제시하는 값이나 임상적으로 허용 가능한 변동값 기준으로 평가할 수 있다.

### 3. 직선성 (Linearity)

직선성은 검사 결과 값이 분석 물질의 농도에 비례하는 범위를 평가하는 과정이다. 임상 검체나 표준 물질을 사용 가능하며, 물질의 농도 범위는 제시된 직선성 범위 전체에 분포하도록 최소 5개의 농도를 사용하는 것이 권장된다. 농도 당 2~4회 반복 측정을 수행하며 하나의 분석 물질에 대한 검사 수행은 하루에 완료하는 것이 좋다. 검사실에서는 분석 물질마다 측정의 허용오류 (allowable error) 목표 값을 설정해야 하며, 임상 지침 내의 요구 조건, 생리적 변이 (physiological variation), 문헌자료, 외부정도관리 판정기준 등을 참고하여 설정할 수 있다.

### 4. 참고 구간 (reference interval)

참고 구간은 건강인 혹은 정상인 검사대상군에서 예상되는 검사 결과 값의 범위를 의미한다. 추적관찰 목적으로 정량 분자유전 검사법이 많이 이용되는 혈액종양 유전자검사의 경우, 변이의 음성 결과 값이 참고치가 되나, 정상인에서 BCR-ABL1 등 융합 전사물질의 검출과 관련된 보고들이 있으며, 클론성 조혈증 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)과 관련된 변이의 가능성도 고려가 필요할 것이다.

[참고문헌]

1. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples. CLSI guideline EP09c. In: Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA, 2018.
2. Quality management for molecular genetic testing. CLSI guideline MM20-A. In: Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA, 2012.
3. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures. CLSI guideline EP6-A. In: Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA, 2003.

✓ 대한진단유전학회 일정안내

개최명		참석인원	개최기간	개최형식
정기 학술대회	제16차 학술대회	350~400명	9월	온라인
	제5차 추계 심포지엄	250~300명	11월 ~ 12월	오프라인(온라인)
온라인 교육센터 교육프로그램	NGS 워크숍1 (Basic)	100~150명	5월 ~ 6월	온라인
	NGS 워크숍2 (Advanced Course)	100~150명	5월 ~ 6월	
	NGS 워크숍3 (Clinical Application)	100~150명	5월 ~ 6월	
	NGS 워크숍4 (Wet WS)	100~150명	5월 ~ 6월	
	세포유전 미니심포지엄	100~150명	7월 경	
	유전상담연수강좌 (Advanced Course)	20~50명	7월 ~ 8월	
	분자미생물 워크숍	100~150명	7월 ~ 8월	

※ 세부 일정과 장소는 추후 안내드리겠습니다.

※ 온라인교육센터는 올해 신설된 과정으로, 4월 오픈 예정입니다(edu.ksgd.org).

## ✓ 유관학회 일정안내

주관/주최	개최명	개최기간	개최형식	사이트
대한진단검사의학회	춘계심포지엄	4월 1일(목) ~ 2일(금)	온라인	kslm.org
	LMCE2021	9월 30일(목) ~ 10월 2일(토)	인천 송도컨벤시아	
대한의학유전학회	춘계학술대회/연수강좌	4월 15일(목)	온라인	ksmg.or.kr
한국유전체학회	The 30th International KOGO Annual Conference	9월 8일(수) ~ 10일(금)	세종대학교 컨벤션센터	kogo.or.kr
대한임상화학회	춘계학술대회	5월 21일(금)	온라인	kscs.or.kr
	추계학술대회	10월 21일(금)		
대한혈액학회	국제학술대회 (ICKSH 2021)	4월 1일(목) ~ 3일(토)	온라인	hematology.or.kr
	추계학술대회	11월 5일(금) ~ 6일(토)	미정	
대한수혈학회	제40차 학술대회	5월 21일(금)	온라인	transfusion.or.kr
	제13차 대한수혈학회/국립장기조직혈액관리원 공동심포지엄	11월 26일(금)	서울더케이호텔	
대한임상병리사협회	제59회 종합학술대회	10월 16일(토) ~ 17일(일)	경주 화백컨벤션센터	kamt.or.kr
Association for Molecular Pathology (AMP)	AMP Europe 2021	6월 14일 ~ 18일	Virtual	amp.org
	AMP 2021 Annual Meeting & Expo	11월 16일 ~ 11월 20일	Pennsylvania Convention Center, Philadelphia	
American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)	ACMG Annual Clinical Genetics Meeting 2021	4월 13일 ~ 4월 16일	Virtual	acmg.net
The American Society of Human Genetics (ASHG)	ASHG Annual Meeting 2021	10월경	미정	ashg.org
European Society of Human Genetics	The European Human Genetics Conference 2021	6월 12일 ~ 15일	Virtual	2021.eshg.org
American Society of Hematology (ASH)	ASH ANNUAL MEETING & EXPOSITION	12월 11일 ~ 14일	Virtual	hematology.org
European Hematology Association (EHA)	EHA Congress 2021	6월 9일~17일	Virtual	ehaweb.org
British Society for Haematology (BSH)	2021 Annual Scientific Meeting	4월 24일 ~ 28일	Virtual	b-s-h.org.uk

## P 플래티넘 PLATIUM



- 대표제품 KAPA Hyper Exome/Choice/Explorer, cobas CMV, cobas 6800/4800 system
- 회사소개 스위스 헬스케어그룹인 로슈의 진단사업부 국내법인으로서 1990년 외국인 투자기업으로 창립되었으며 혈액, 체액, 조직 등을 검사하여 질병의 조기발견, 예방, 진단, 치료 및 모니터링을 위한 혁신적인 제품과 서비스를 공급하고 있습니다.  
로슈진단은 로슈제약과의 공조를 통해 개인의 유전적, 조직적 특성을 진단해 최적의 치료법을 선택할 수 있도록 환자화 의료진 모두를 위한 맞춤형의료시대를 본격적으로 열어 인류의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 노력하고 있습니다. 또한 에이온휴잇(Aon Hewitt)이 선정한 ‘한국 최고의 직장 (Best Employer in Korea)’ 본상을 2015년, 2016년, 2017년 3회 연속 수상했으며, 2019년에는 Great Place To Work Institute 주관 ‘대한민국 일하기 좋은 100대기업 대상’을 수상했습니다.

## G 골드 GOLD



- 대표제품 Ion Torrent™ Ion S5 XL(차세대 염기서열분석기, NGS), CytoScan® Dx (마이크로어레이, CMA)
- 회사소개 써모피셔 사이언티픽 (ThermoFisher Scientific)은 전 세계 50여 개 국가, 약 70,000명의 직원들과 함께 연 매출 \$200억 이상을 달성하는 세계적인 과학 회사입니다. 써모피셔 사이언티픽은 고객들이 세상을 더욱 건강하고, 깨끗하며, 안전하게 만들 수 있도록 돕는다는 사명을 가지고, 생명과학 분야 연구 촉진, 복잡한 분석 난제 해결, 환자 진단 개선 및 의약품 개발, 실험실 생산성 향상에 주력하고 있습니다.



- 대표제품 체외진단용 의료기기 & Next Generation Sequencing System
- 회사소개 ▶다우바이오메디카 회사소개 : Dow Biomedica is a market developer & distributor of in-vitro diagnostics products. Through partnership with global leaders, we are introducing cutting-edge technology products to our customers. Dow intends not to compete in the established market segments but to develop specialty areas which may be required for development. Dow is proud to have contributed to improvement of medicare for human health through providing innovative technology products. ▶일루미나코리아 회사소개: There is a dramatic ‘DNA revolution’ happening today and Illumina is leading it. Our technology and the solutions we continue to bring to market are transforming our understanding of the genome and will ultimately transform health care.

## S 실버 SILVER



- 대표제품 NGS용 진단 시약(DxSeq), 혈중 암DNA 추출 튜브(DxTube)
- 회사소개 디엑솜은 최근에 각광받는 액체생검 (Liquid biopsy)을 통한 진단기법에 주목하여 차세대염기서열분석 (NGS) 기반의 체외진단 시약을 개발하고 있습니다. 극소량의 혈중 암 유래 DNA (ctDNA)를 검사하기 위해 자체 기술 역량을 바탕으로 개발된 시약 및 분석 프로그램을 통해 높은 정확도의 결과가 제공됩니다. 현재 ctDNA를 분석하여 암의 조기진단 및 예후진단이 가능한 정밀 진단시약 및 분석방법 개발을 진행하고 있습니다.

**B** 브론즈 BRONZE


녹십자지놈

• 대표제품 DES/CMA/NGS패널/G-NIPT

• 회사소개 GC녹십자지놈은 GC녹십자의 유전체분석 부문 자회사로서 산전 유전체 및 유전자 검사와 암유전체 분석, 개인별 약물반응 예측 등 유전체 분석을 통한 질병 진단 서비스 사업을 진행하고 있습니다. GC녹십자지놈은 향후 유전체 분석정보를 활용한 맞춤 치료를 실현하여 건강산업의 패러다임을 바꿔나가고, 유전체 분석 시장의 리더로 성장해 나갈 것입니다.



엔젠바이오

• 대표제품 BRCAaccuTest PLUS / HEMEaccuTest / SOLIDaccuTest / NGeneAnalySys

• 회사소개 엔젠바이오는 `15년 10월에 설립한 유전체분야소프트웨어 연구개발 및 판매를 하는 정밀의료 회사이며, 다년간의 NGS 기술역량과 경험을 기반으로 한 바이오 및 IT 전문 인력들이 암 체외진단 및 동반진단 분야 등에서 효과성과 안전성이 입증된 유전체분야진단시약 제조/개발과 서비스를 제공하고 있습니다.



아스트라제네카

• 대표제품 타그리소 / 린파자

• 회사소개 아스트라제네카는 현재 치료제가 극복하지 못한 난치병 치료의 한계를 뛰어넘고, 환자들의 삶을 변화시키는 의약품을 제공하기 위해 과학적 혁신을 추구하는 글로벌 바이오 제약회사입니다. 세계의 주요 질환 분야인 암, 심혈관 및 신진대사 질환(CVMD), 그리고 호흡기 뿐만 아니라 자가면역질환, 전염병 및 신경과학질환 등의 치료제의 발굴, 개발, 공급에 집중하고 있습니다. 모든 일의 중심에 과학이 있고, 내리는 모든 결정에 과학을 앞세웁니다. 또한, 지금껏 알려지지 않은 것에 도전하고 한계를 넘기 위한 선택을 하며 매 순간 새로운 문을 엽니다.



한국MSD

• 대표제품 KEYTRUDA

• 회사소개 본 항암제사업부에서는 13개 암종에서 국내 론치 된 면역항암제 KEYTRUDA 를 담당하고 있습니다.



바이오세움

• 대표제품 -

• 회사소개 (주)바이오세움은 PCR을 기반으로하는 체외진단용 의뢰기기를 개발 및 생산하며 다양한 품목군으로 구성된 70여개 제품이 있습니다. 당사 제품은 종양, 감염성, 유전질환, HLA typing 관련 제품과 백혈병, 감염성관련 정량 진단 제품을 개발, 제조하는 전문 의뢰기기 제조회사입니다. 품질, 서비스, 연구 등 모든 부분에서 고객만족의 극대화를 최고의 가치로 삼고 있으며 GMP 프로세스를 준수하고 있습니다.



# Own the future As molecular testing evolves, so can

*A fully integrated design that will take your lab into the future*



**cobas<sup>®</sup> 6800 system이 제공하는 자동화된 워크플로우**

### Viral load monitoring



HBV



HCV



HIV-1



CMV

### Blood screening



MPX



**cobas<sup>®</sup>**  
Life needs answers

#### References

1. 수허 16-291호 cobas<sup>®</sup> HBV test 2. 수허 16-142호 cobas<sup>®</sup> HCV test 3. 수허 16-140호 cobas<sup>®</sup> HIV-1 test 4. 수허 17-68호 cobas<sup>®</sup> CMV test 5. 수허 16-427호 cobas<sup>®</sup> MPX test 6. 수인 15-1087호 cobas<sup>®</sup> 6800 system 외 1건



# The Genexus System

## 전세계 최초 자동화 NGS 시스템!



두 번의 조작과 10분의 hands-on time



샘플 준비부터 리포트 작성까지 단 하루만에 가능!



적은 수의 샘플도 경제적으로 실험



### Ion Torrent™ Genexus™ Purification System

Automated nucleic acid extraction,  
purification, and quantification\*

### Ion Torrent™ Genexus™ Integrated Sequencer

Automated library preparation,  
sequencing, variant analysis, and report\*

- Lysate from FFPE tissue
- Plasma
- Whole blood
- Peripheral blood leukocytes (PBLs)
- Lysate from fresh-frozen tissue
- Lysate form bone marrow

Find out more at [thermofisher.com/genexus](http://thermofisher.com/genexus)

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

# One sample. One application. A multitude of tools to uncover an answer.

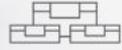
Illumina offers multiple tools to support a sample-to-report WGS workflow.



## Prepare library

Illumina DNA PCR-Free Prep

- Fast workflow takes ~90 min
- PCR-free chemistry minimizes coverage bias
- Broad DNA input range: 25-300 ng



\*SBS = sequencing by synthesis  
For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

## Sequence

NovaSeq™ 6000 System

- Simplified workflow reduces hands-on time
- Scalable platform to meet demand
- Proven Illumina SBS\* chemistry drives genome and exome analyses worldwide

## Analyze, interpret, and report

TruSight™ Software Suite

- Comprehensive rare variant calling powered by the DRAGEN™ Bio-IT Platform
- Intuitive variant annotation and filtering with genome-wide visualization
- Simplified interpretation, curation, and report generation capabilities



# Why adopt WGS for rare genetic disease?

Performing WGS with next-generation sequencing (NGS) provides a comprehensive view of the genome, enabling simultaneous assessment of many genes. This information can help identify diverse variants of genetic disorders.

## Superior diagnostic potential

WGS demonstrates the highest diagnostic yield, compared to standard of care,\* in multiple patient groups<sup>1,3-5</sup>

## Decreased time to diagnosis, decreased costs

WGS has been shown to decrease time to answer and cost of care compared to iterative testing<sup>1,2-6</sup>

## Comprehensive variant detection

A single WGS test can detect small variants (SNVs, indels), CNVs, mitochondrial variants, structural variants, repeat expansions, and paralogs†

## Broadest analysis of the genome available

WGS enables the most extensive analysis of the genome in patients suspected of rare disease, including coding or noncoding regions or coupling with epigenetic or transcriptomic evaluations

\*Standard of care testing defined as karyotype, microarray, gene panels, whole exome sequencing

†SNVs = single nucleotide variants, CNVs = copy number variations

WGS use is becoming more prominent in clinics worldwide as evidenced by Rady's Children's Hospital, National Health Services (NHS) in the United Kingdom, and the Karolinska Institute in Sweden. It is being used to make strides in population genomics through initiatives like All of Us and the Million European Genome Alliance. All to improve health care today and tomorrow.

Learn more at [illumina.com/raredisease](https://illumina.com/raredisease)



1. Lionel AC, Costain G, Monfared N, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genic test. *Genet Med*. 2017; Aug 3. doi: 10.1038/gim.2017.119.
2. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med*. 2018;3:10. doi: 10.1038/s41525-018-0049-4.
3. Lindstrand A, Eisfeldt J, Pettersson M, et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med*. 2019;11(1):68. doi:10.1186/s13073-019-0675-1.
4. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected diseases. *NPJ Genom Med*. 2018 Jul 9;3:16. doi: 10.1038/s41525-018-0053-8.
5. Splinter K, Abrams DR, Bacino CA et al. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2131-2139.
6. French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):627-636. doi:10.1007/s00134-019-05552-x.

# Dxome

Improving Your Quality of Life  
& Living a healthy life With Dxome!

## Product of Dxome

With our proprietary technology, we created an optimized and simplified product that is easy to use and produces results with high sensitivity and accuracy. In addition, the product is an all-in-one product that includes necessary components to produce and amplified libraries of interest. The product also utilizes bioinformatics pipelines containing latest technology for precise data analysis and high-quality solutions.



## DxLiquid Platform

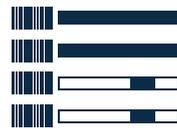
Sample Collection

Sample Preparation

Target Enrichment

Sequencing

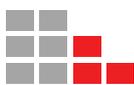
Analysis & Report



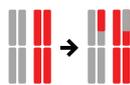
SNP & InDel



CNV



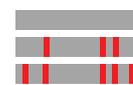
Translocation



MSI



TMB

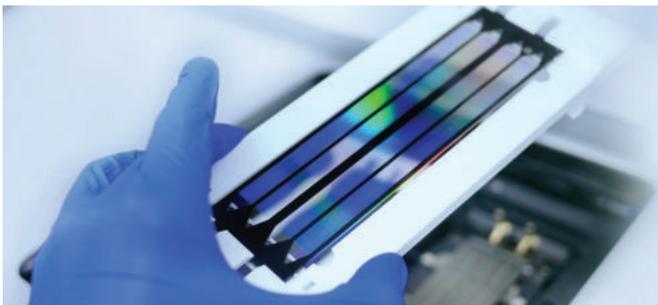


RNA Fusion



## DxSeq

NGS analysis platform for genetic mutation analysis



## DxLiquid

Liquid biopsy(ctDNA) based NGS analysis platform for multiple tumors



## DxReal

Infectious and Human disease diagnostic kit for RT and multiplex PCR



## DxTube

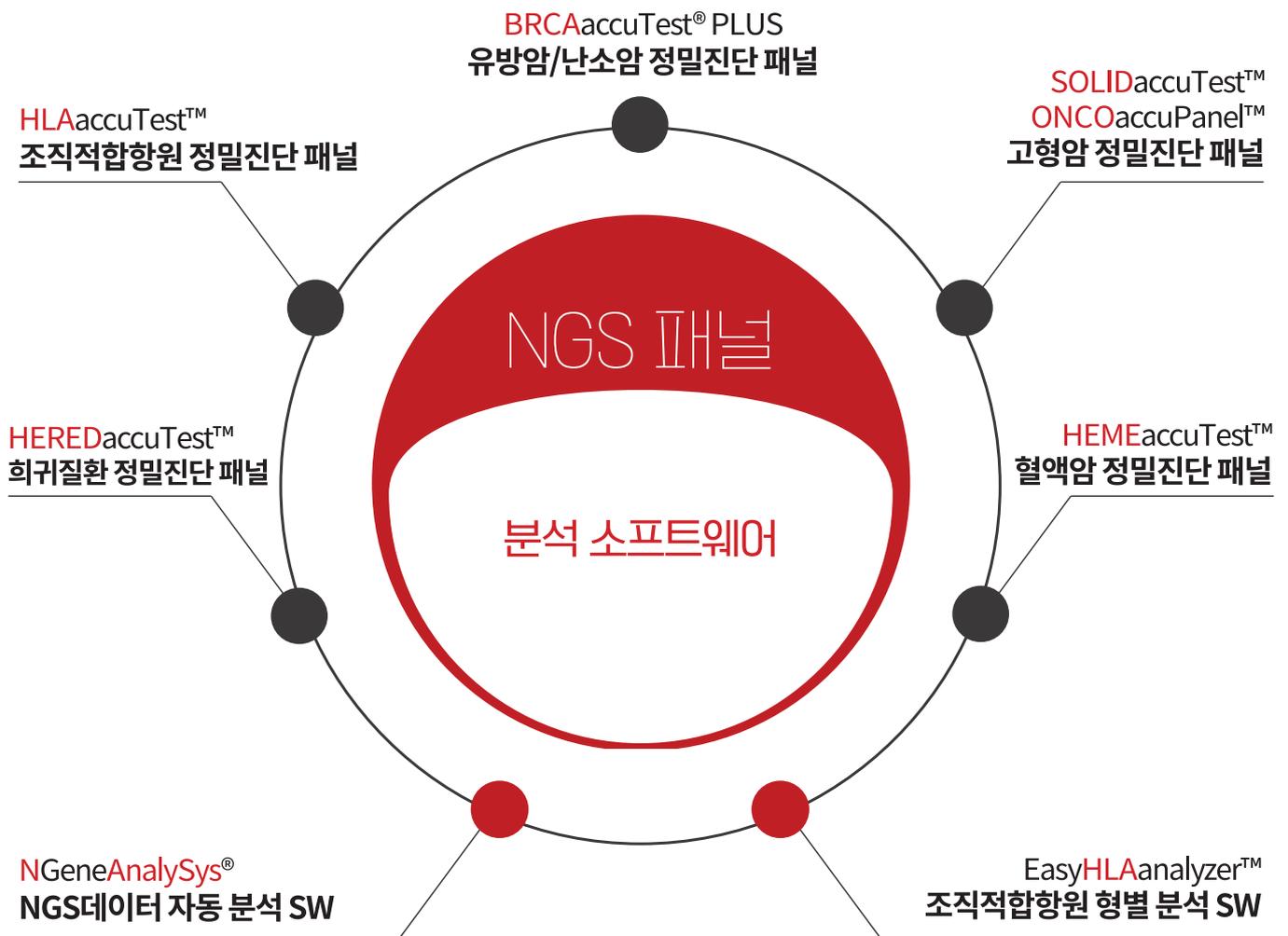
A blood collection tube to stabilize cell-free DNA preservation



# NGS TOTAL SOLUTION



NGeneBio는 NGS 기반의 정밀진단 키트와 유전자 변이 분석 소프트웨어를 제공함으로써, 임상 연구 및 진단에 빠르고 정확한 결과를 얻을 수 있는 환경을 만들어 드립니다.



**NGeneBio**

Office

303~307, Daerung Post Tower 1st, 288, Digital-ro Guro-gu, Seoul, Korea

E-mail

support.technology@ngenebio.com

[www.ngenebio.com](http://www.ngenebio.com)

These products are for research use only

NGB-MT-500UAK-20.004(O)-P

# 산 전 CMA 검사

희귀질환 전문 검사기관 **GC녹십자지놈**에서  
**기존 산전 검사보다 정확하고 빠른 산전 CMA 검사로 확인하세요!**



염색체 수적 이상

염색체 구조적 이상

\*UPD: Uniparental disomy / LOH: Loss of heterozygosity

기존 산전 검사로는  
 안심할 수 없습니다.

초음파 검사	핵형 검사	산전 CMA 검사
이상 발견	+	정상 → <b>6 - 7%</b> 추가 이상 발견 <sup>1) 2)</sup>
정상	+	정상 → <b>1 - 1.7%</b> 추가 이상 발견 <sup>1) 2) 3)</sup>

1) N Engl J Med 2012;367:2175-84. 2) Prenat Diagn 2013;33:1119-23. 3) Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:610-20.

염색체 이상이  
 의심된다면  
 산전 CMA 검사로  
 정확하게  
 진단해야 합니다.

- ✓ 염색체 이상 가족력 또는 출산 경험이 있는 경우
- ✓ 초음파 소견 상 염색체 이상 여부를 확인할 필요가 있는 경우
- ✓ 핵형 검사에서 염색체 이상이 발견되어 정확한 이상 위치를 알고 싶은 경우
- ✓ G-NIPT 검사 등 기타 산전 기형아 검사에서 염색체 이상에 대한 고위험군으로 판정된 경우
- ✓ **산전에 태아의 염색체 이상을 정확하게 진단하고 싶은 경우**

무엇을  
 검사하나요?

기존 산전 검사로는 검출하기 힘든 **전체 염색체 구조적 이상 및 수적 이상**을 검출합니다.  
 대표적인 질환들은 다음과 같습니다.

- |                    |                 |                 |
|--------------------|-----------------|-----------------|
| · 1번 단완 염색체 결실 증후군 | · 9q34.3 결실 증후군 | · 주버트 증후군       |
| · 리이거 증후군          | · 파타우 증후군       | · 그리그 증후군       |
| · 윌리엄스 증후군         | · 에드워드 증후군      | · 포토키-사퍼 증후군    |
| · 디조지 증후군 1, 2형    | · 묘안 증후군        | · 엔젤만 증후군       |
| · 프라더-윌리 증후군       | · 클라인펠터 증후군     | · 밀러-디커 증후군     |
| · 스미스-마제니스 증후군     | · 3q29 결실 증후군   | · 다운 증후군        |
| · 알라질 증후군          | · 소토스 증후군       | · 칼만 증후군        |
| · 터너 증후군           | · 랑거-기드온 증후군    | · 루빈스타인-테이비 증후군 |
| · 울프-허쉬호른 증후군      | · 제이콥슨 증후군      | · 쿨렌-드 브리즈 증후군  |
| · 고양이울음 증후군        | · 15q12 중복 증후군  | · 17q12 증후군     |

그 외 산전 관련 수 많은 염색체 질환을 검출합니다.

왜 녹십자지놈 인가요?



**Fast**

결과보고일 10일 내외



**Accurate**

산전 검사에 최적화된 장비  
 기존 검사 대비 높은 해상도



**Trusty**

희귀질환 검사분야 국내 점유율 1위  
 국내 최다 data 축적  
 (염색체 구조적 이상 관련)

검사 안내

**검사명**

산전 CMA 검사

**검사 소요일**

영업일 기준(월~금) 10~20일

**검사 유전자**

태아 23쌍 전체 유전자

**검사 방법**

Microarray

**검사 시기**

검체별 채취 가능 시기에 따라 상이

**필수 서류**

산전CMA검사동의서, 유전자검사동의서

**검체(검체량)**

양수 15ml 이상, 제대혈 3ml 이상, 용모막조직 20~40mg, 수태산물 20~40mg,  
 양수/용모막/수태산물 추출 DNA 20µl 이상



**GC 녹십자지놈**



**GC 녹십자의료재단**



**GC 녹십자랩셀**



# 대한진단유전학회

Korean Society for Genetic Diagnostics