

2022 Vol.1

Information & Technology

2022 1st edition

고객과 함께 성장하는
World-Class Laboratories

Contents

New test

02-07

- PIK3CA 검사의 이해
(진행성 유방암 환자에서의 Alpelisib 투여를 위한 동반진단 검사)

Focus

08-11

- SARS-CoV-2 항체검사(SARS-CoV-2 Ab)

Special

12-15

- 성공적인 마이크로바이옴 연구를 위해 고려할 내용

Q&A

16-17

- 알츠하이머병(Alzheimer's Disease)

보건복지부 고시 정보

18-20

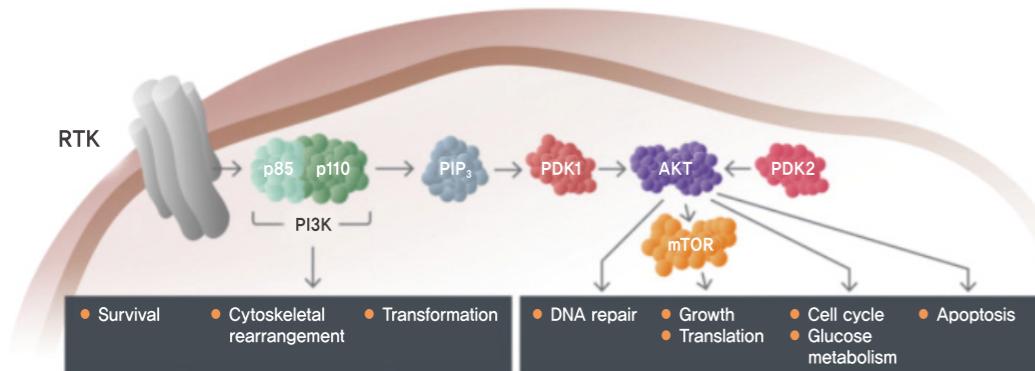
- 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시
- 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수 일부개정
- 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항

PIK3CA 검사의 이해

진행성 유방암 환자에서의 Alpelisib 투여를 위한 동반진단 검사

진단검사의학부
이 미 나

PIK3CA 유전자는 cell signaling pathway에 관여하는 인산화 효소 중 하나인 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)의 alpha isoform (p110 α)을 코딩하는 유전자입니다. **PIK3CA** 유전자의 변이가 발생할 경우, downstream pathway의 constitutive activation을 유발함으로써, 세포 성장 및 증식, 세포사멸 등의 조절에 있어 장애를 초래하게 되며, breast cancer의 경우, endocrine therapy에 대한 저항성 및 disease progression과 연관이 있는 것으로 알려져 있습니다.



Ref) Nat Rev Cancer, 2002 Jul;2(7):489–501.

Fig. 1. PI3K pathway

PIK3CA 유전자 변이는 colon adenocarcinoma, endometrial adenocarcinoma, lung adenocarcinoma, breast invasive lobular carcinoma 등 다양한 암종에서 관찰됩니다. Breast cancer의 약 70%에 해당하는 환자가 hormone receptor (HR) (+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) (-)을 나타내며, 이 중 약 40%에서 **PIK3CA** mutation을 가지는 것으로 알려져 있으며, **PIK3CA** mutation의 종류/빈도 및 위치는 다음과 같습니다.

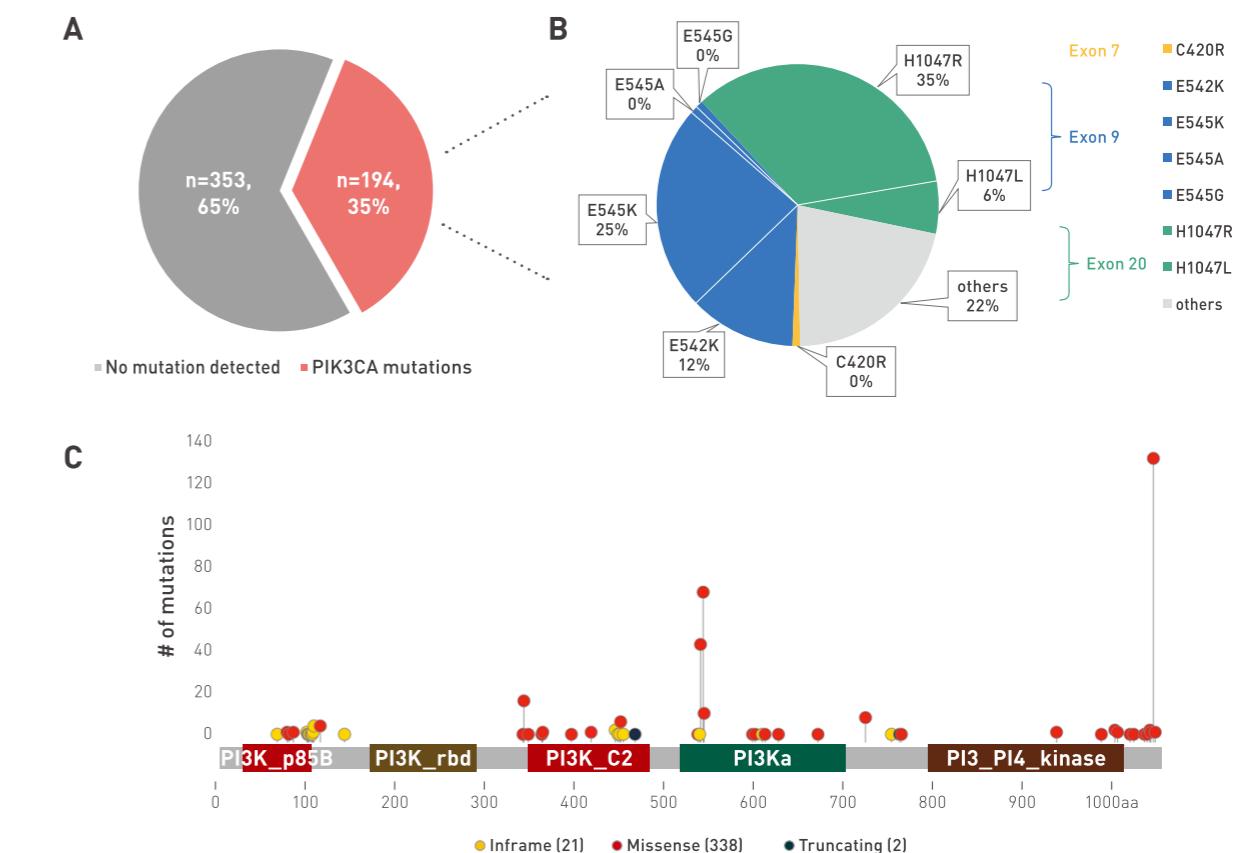
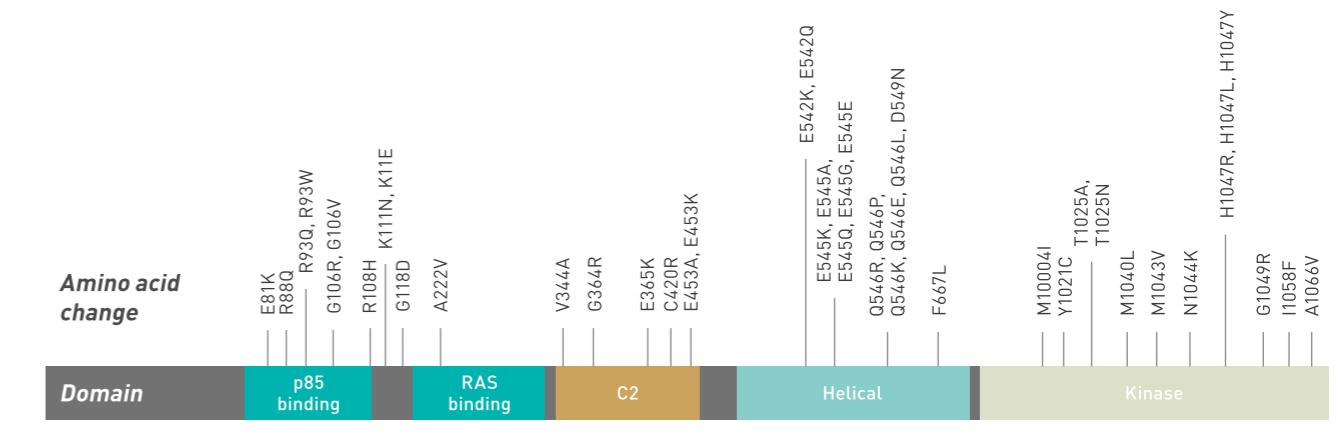


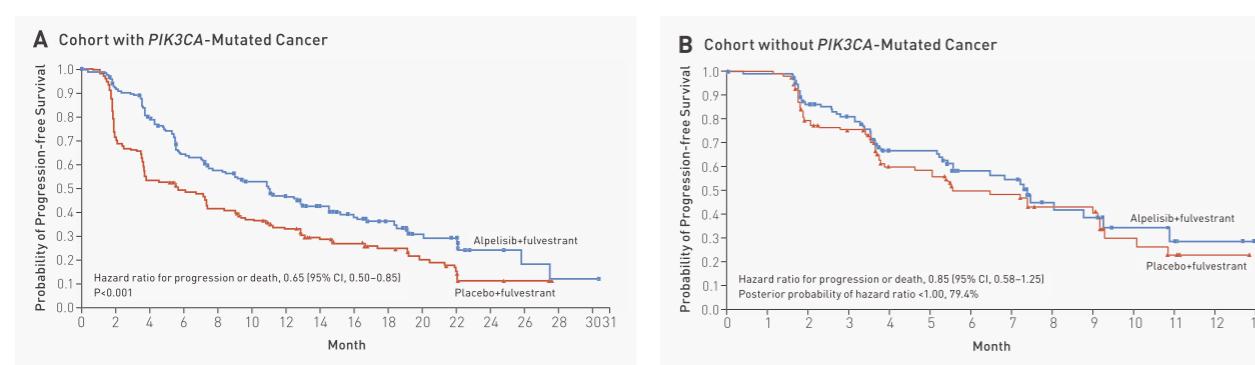
Fig. 2. Prevalence and distribution of **PIK3CA** hotspots mutations in ER (+), HER2 (-) breast cancer



Ref) Clin Cancer Res. 2011 Mar 15;17(6):1331–1340, Clin Cancer Res. 2009 Aug 15;15(16):5049–5059.

Fig. 3. Distribution of **PIK3CA** mutation

New test



Ref) N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929–1940.

Fig. 4. PIK3CA 변이 유무에 따른 Alpelisib 병용 치료 시 Progression-free Survival 비교

PIK3CA-mutated cancer cohort (median follow-up: 20개월)에서의 progression-free survival을 비교하면, alpelisib+fulvestrant 병용 치료군은 11.0개월(95% confidence interval [CI], 7.5 to 14.5), placebo+fulvestrant 치료군은 5.7개월(95% CI, 3.7 to 7.4) (hazard ratio for progression or death, 0.65; 95% CI, 0.50 to 0.85; P< 0.001)로 확인되었습니다.

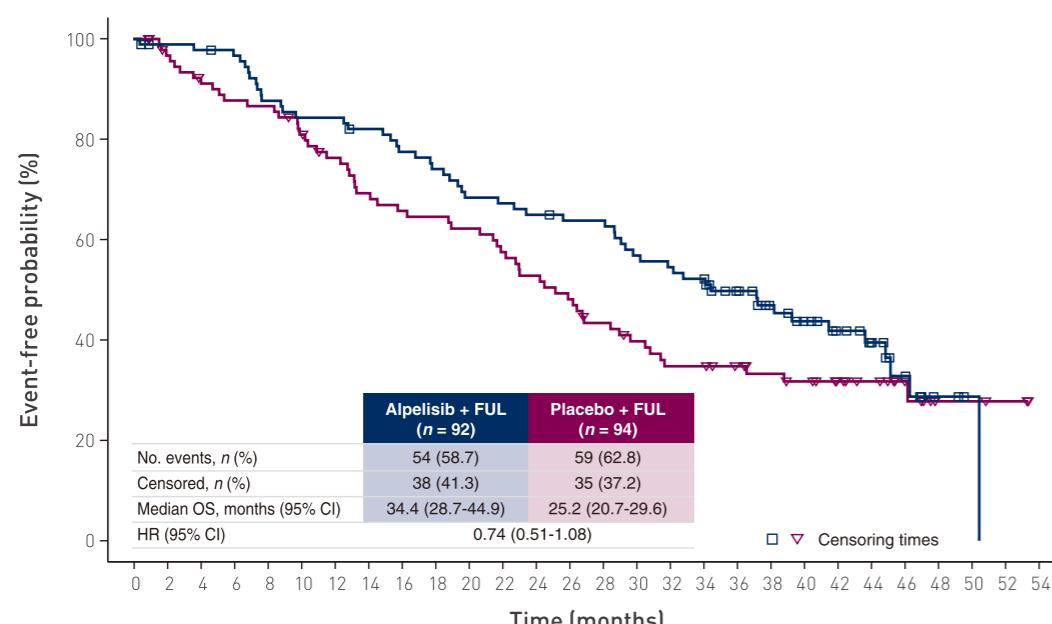
PIK3CA mutation군에서 Alpelisib 치료 약제투여에 따른 반응 정도 및 무진행 생존기간이 높게 보고되어 치료결과와 관련성이 있으며, 검체(조직 및 혈장)간 일치도는 수용 가능한 수준으로 유효한 기술로 인정됨에 따라, 유방 종양 조직 또는 혈장에 대한 PIK3CA 동반진단 검사가 2021년 신의료기술(보건복지부고시 제2021-197호)로 고시되었습니다. 진행성 유방암 환자(폐경 후 여성 및 남성) 중 HR (+), HER2 (-)인 환자를 대상으로 치료약제(Alpelisib) 투여를 위한 환자를 선별하는데 있어 PIK3CA 동반진단 검사를 활용하실 수 있게 되었습니다.

Plasma에서의 양성을은 disease burden, non-tumor shedding/clearance 등에 영향을 받을 수 있습니다. 따라서, tissue와 plasma 검체 간의 discrepancy는 tumor heterogeneity, different techniques, spatial/temporal factors, potential plasma DNA contamination 등으로 설명되고 있으며, plasma에서 PIK3CA mutation이 음성인 경우, tissue검체에 대한 PIK3CA mutation 확인이 추천됩니다.

Table 1. Agreement between Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit plasma results and Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit tissue results using the Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit tissue results as reference

Measure of agreement	Percent agreement (N)	95% CI*
Positive percent agreement	55% (179/328)	(49.0, 60.1)
Negative percent agreement	97% (209/215)	(94.0, 99.0)
Overall percent agreement	72% (388/543)	(67.5, 75.2)

* 95% CI calculated using the Clopper-Pearson Exact method.



Ref) Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):208–217.

Fig. 5. Overall survival in patients with PIK3CA mutation detected in plasma ctDNA.

동반진단 검사로 허가된 QIAGEN Therascreen PIK3CA RGQ PCR kit는 PIK3CA 유전자 중 Exon 7, 9, 20에 위치하는 11개의 주요 변이를 확인할 수 있습니다.

Table 2. Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit assay targets (검출 가능한 변이 List)

Exon	Mutation	COSMIC ID	Base change
7	C420R	757	1258 T>C
	E542K	760	1624 G>A
	E545A	12458	1634 A>C
	E545D	765	1635 G>T
	E545G	764	1634 A>G
	E545K	763	1633 G>A
	Q546E	6147	1636 C>G
9	Q546R	12459	1637 A>G
	H1047L	776	3140 A>T
	H1047R	775	3140 A>G
20	H1047Y	774	3139 C>T

New test

PIK3CA 검사의 이해

결과해석 시 유의사항

PIK3CA 동반진단검사로 허가된 Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit의 제조사인 QIAGEN의 Urgent field safety notice (Fig. 6)에 따르면, Q546R 양성변이의 위양성 결과가 확인됨에 따라, Qiagen사가 이를 해결하기 전까지 Q546R은 보고되지 않음을 참고하시기 바라며, 결과지에는 다음과 같은 comment가 추가될 예정입니다.

*The Q546R mutation is not reported according to manufacturer's instructions, because therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit may generate false Q546R mutation positive results caused by non-specific molecular interactions within the Q546R reaction (To be resolved by Qiagen).

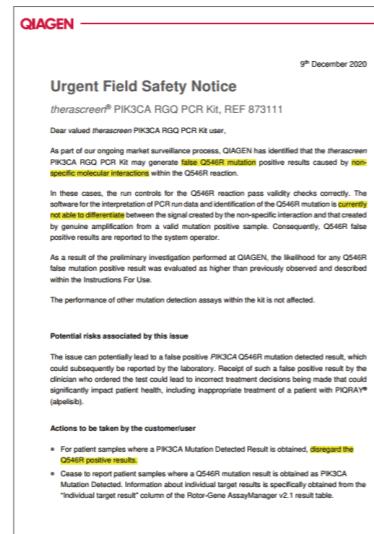


Fig. 6. QIAGEN, Urgent field safety notice

① 검사문의

진단검사의학부 전문의 이미나

Tel: 1566-0131

□ 참고문헌

01. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer. 2002 Jul;2(7):489-501. PMID: 12094235
02. A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations within primary endometrial carcinomas. Clin Cancer Res. 2011 Mar 15;17(6):1331-40. PMID: 21266528
03. PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. Clin Cancer Res. 2009 Aug 15;15(16):5049-59. PMID: 19671852
04. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Res. 2020 May 13;22(1):45. PMID: 32404150
05. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. PMID: 31091374
06. PIK3CA Mutation Assessment in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Overview for Oncology Clinical Practice. . Mol. Pathol. 2021, 2(1), 42-54.
07. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2enegative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):208-217. PMID: 33246021

▣ 검사항목 안내

검사항목	검체	검사일 / 소요일	검사방법	보험정보
PIK3CA (cell-free DNA) [Real-time PCR] (GC Labs 코드: P871)	전용용기* WB 8.5 mL		Real-time PCR	신의료비급여 <small>* 신의료기술의 안전성·유효성 평가 원료 [보건복지부 고시 제2021-197호]: 최초 의뢰일로부터 30일 이내 요양급여행위평가 신청 필요</small>
PIK3CA (Tissue) [Real-time PCR] (GC Labs 코드: P872)	파라핀 block & H&E slide 1장, Unstained slide 10 μm 두께 5장 & H&E slide 1장	화 / 10		

▶ 의뢰서

PIK3CA (cell-free DNA) [Real-time PCR]

- 분자유전 검사의뢰서

- 유전자검사 동의서

PIK3CA (Tissue) [Real-time PCR]

- 분자병리 검사의뢰서 M

- 유전자검사 동의서

▶ PIK3CA (cell-free DNA) [Real-time PCR] 전용용기*:

Cell-free DNA collection tube



보관 / 채취량
취급 방법

채취 전, 후: 실온 / 혈액 8.5 ml
- 실온보관 7일 이내에 본원 도착
- 채혈 후 첨가제와 잘 혼합될 수 있도록
8~10회 전도 혼합

* 상기 검사정보는 2022년 01월 01일 기준이며, 추후 변경될 수 있으니 최신 정보를 확인하시기 바랍니다(<http://www.gclabs.co.kr>).

SARS-CoV-2 항체검사

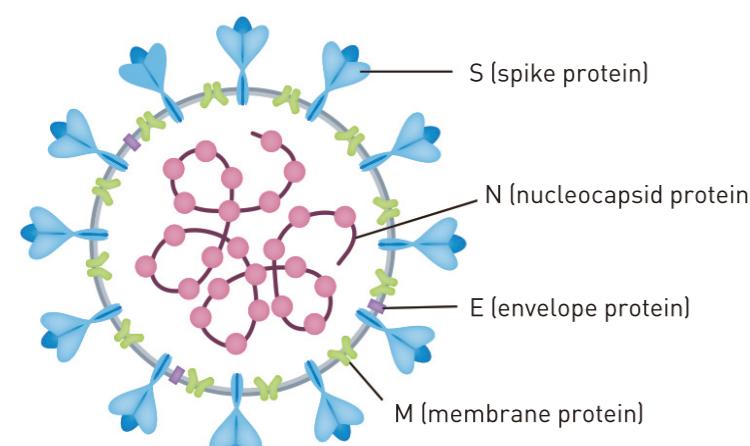
(SARS-CoV-2 Ab)

진단검사의학부
송 성 육

임상적 배경

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)는 2019년 말 중국 우한에서 처음 발견된 전염성 및 병원성이 매우 강한 코로나바이러스입니다. SARS-CoV-2는 중증호흡기감염 질환인 코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)을 일으키며, 2021년 11월 현재 전세계적으로 대략 2억 5천만 명의 감염자와 5백만 명의 사망자(대략 사망률 2%)를 내고 있으며, 국내에서도 약 39만 명의 감염자와 3,000명의 사망자(대략 사망률 0.77%)를 보이며 인류의 공중보건을 위협하고 있습니다.

SARS-CoV-2의 구조 및 항체검사



Ref) Nanomedicine(Lond.) 2021;16(6):497-516

Fig. 1. SARS-CoV-2의 구조

SARS-CoV-2는 외피가 있는 단일가닥 RNA 바이러스(single stranded RNA virus)로 4개의 단백질(S, N, E, M)을 포함하고 있습니다(Fig. 1). 그 중 S (spike) 단백질은 바이러스가 장기나 혈관의 세포에 침투해 감염을 일으키도록 하는 단백질로 대부분의 백신 제조사가 이 단백질을 타깃으로 백신을 개발합니다. 특히 S 단백질은 S1과 S2의 아형으로 구분되며, S1의 수용체결합영역(receptor binding domain, RBD)이 숙주세포의 수용체인 안지오텐신 변환효소2 (angiotensin converting enzyme2, ACE2)에 직접적으로 결합하는 부위로 알려져 있습니다. N (nucleocapsid) 단백질은 SARS-CoV-2에서 가장 많이 발현되어 항체검사의 좋은 타깃이며, 이전 감염자를 찾고 유병률을 조사하는데 도움을 줍니다.

COVID-19 환자의 감염 초기에는 유전자증폭검사가 가장 민감하고 정확한 진단방법이지만, 증상 발현 1~2주 후부터는 검출률이 감소하며, 반대로 항체검사의 양성률이 높아집니다(Fig. 2).

따라서 SARS-CoV-2에 의한 대유행 시대에 분자유전학적 검사에 항체검사를 보조적인 수단으로 사용한다면 환자를 초기에 정확하게 진단하여 격리 및 치료를 시행할 수 있습니다. 이때 항체검사는 가장 민감하고 초기에 증가하는 총 항체(total antibodies) 즉, IgM과 IgG를 동시에 측정하는 것이 중요하며, 현재까지 개발된 항체검사 중 SARS-CoV-2 Ab (anti-N)과 SARS-CoV-2 Ab (anti-S1 RBD)를 목적으로 맞게 사용하는 것이 중요합니다.

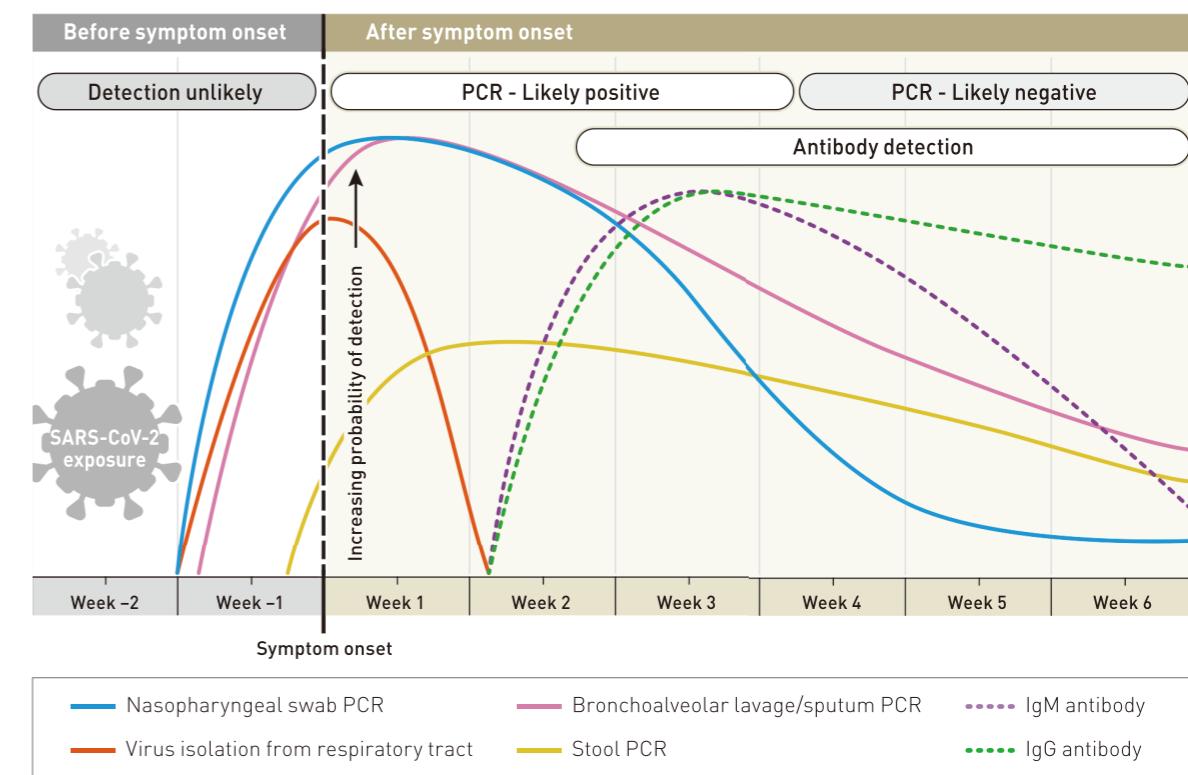


Fig. 2. COVID-19 환자의 증상 발현 시기에 따른 유전자검사 및 항체 검출 변화

1. SARS-CoV-2 Ab (anti-N)

SARS-CoV-2에서 가장 풍부한 N 단백질을 타깃으로 한 항체검사로 검사 민감도와 특이도가 높습니다. 현재 무증상 및 SARS-CoV-2 유전자증폭검사 음성 등으로 현재 감염 배제 시 SARS-CoV-2에 과거 노출되었음을 의미할 수 있습니다.

2. SARS-CoV-2 Ab (anti-S1 RBD)

최근까지 상용 중인 백신의 목표 항원과 동일한 S1 RBD 단백질을 타깃으로 하여 개발된 항체검사입니다. 검사 결과 양성 시 과거 감염 후 혹은 백신에 의한 항체 생성을 의미할 수 있습니다.

항체검사의 해석(미국 CDC 가이드라인 참고)

Table 1. 백신접종 여부에 따른 검사 해석

백신접종 상태	SARS-CoV-2 Ab (anti-S1 RBD)	SARS-CoV-2 Ab (anti-N)	해석*
백신접종 합	양성	양성	백신접종하였으며 과거 감염력 있음
	양성	음성	백신접종하였으며 과거 감염되지 않음
백신접종 안합	양성	양성	백신접종하지 않았으며, 과거 감염력 있음
	음성	음성	백신접종하지 않았으며, 과거 감염되지 않음
백신접종 여부 불분명	양성	양성	백신접종 여부는 불분명하며 과거 감염력 있음
	양성	음성	백신접종하였으며 과거 감염되지 않음
	음성	음성	백신접종하지 않았으며, 과거 감염되지 않음

* 반드시 항체검사 해석의 유의사항을 참고하여 해석

항체검사 해석의 유의사항

항체검사의 특성상 다양한 간접인자(다른 항체, 약물, 비타민 등)에 영향을 받을 수 있어 위양성, 위음성이 있을 수 있습니다. 또한 감염 혹은 백신접종 후 시간이 경과하면서 항체가 감소할 수 있음을 고려해서 해석해야 합니다. COVID-19 의심 환자의 진단에 보조적으로 사용할 경우 환자의 임상증상과 관련한 주치의의 판단이 필요하며, 항체검사 단독으로만 진단에 이용되어서는 안됩니다. 백신접종 후 항체 생성 여부를 판단할 경우 환자의 무증상 및 필요한 경우 PCR 음성 결과 등으로 현재 감염을 배제하고 판단해야 합니다. 항체 생성과 면역력 획득은 바이러스와 개인 간의 고유한 면역반응에 의한 것이며, 항체의 생성 여부와 면역력의 획득이 반드시 일치하는 것은 아니므로 해석에 유의해야 하며, 방역당국의 예방접종 지침과 마스크 착용, 거리두기 등 방역수칙을 반드시 준수해야 합니다.

* 보건복지부 고시 제2021-266호(시행일: 2021년 11월 1일)

행위 제2장 검사료 누654 정밀면역검사 중 누654나(1)주 항체결합력 검사의 급여기준 다음에 SARS-CoV-2 항체 검사[정밀면역검사]의 급여기준을 다음과 같이 신설한다.

항목	제목	세부인정사항
누654 정밀면역검사	SARS-CoV-2 항체검사 [정밀면역검사]의 급여기준	<p>1. 누654나(1) 정밀면역검사-바이러스항체(바이러스별)-IgG-(26)SARS-CoV-2 검사는 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우에 요양급여를 인정함. – 다음 –</p> <ul style="list-style-type: none"> 가. 다기관증증후군(MIS)이 의심되어 감별진단 목적으로 실시하는 경우 나. 아래의 기준을 모두 충족하는 경우 <ul style="list-style-type: none"> (1) 누654라 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2[실시간역전사증합효소연쇄반응법] 검사결과가 2회이상 음성 또는 미결정인 경우 (2) 임상적으로 코로나19 감염이 강하게 의심되는 경우 <p>2. 상기 1.나.의 경우 최초 항체검사에서 음성이지만, 코로나19 관련 임상증상이 지속되는 경우 2주 이후 1회 추가 인정함.</p>

검사항목 안내

검사항목	검체(mL)	검사일 / 소요일	검사방법	보험정보
SARS-CoV-2 Ab (Anti-N) (GC Labs 코드: P819)	Serum 0.5	월-토 / 1일	ECLIA	누654나 / D654226C
SARS-CoV-2 Ab (Anti-S1 RBD) (GC Labs 코드: P820)	Serum 0.5		CIA	누654나 / D654226C

* 상기 검사정보는 2022년 01월 01일 기준이며, 추후 변경될 수 있으니 최신 정보를 확인하시기 바랍니다(<http://www.gclabs.co.kr>).

검사문의

진단검사의학부 전문의 송성욱

Tel: 1566-0131

참고문헌

01. 코로나바이러스감염증-19 대응지침 10-1판 중앙방역대책본부
02. Nandini S., Sundararaj S.J., Akihide R. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020;323(22):2249-2251
03. WHO Coronavirus [COVID-19] Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data, <https://covid19.who.int/>
04. Hamid R., Hossein D., Hossein R., Faezeh M., Marziyeh S., Mohammad A.R. Nanotechnology against the novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):diagnosis, treatment, therapy and future perspectives. Nanomedicine(Lond.) 2021;16(6):497-516
05. CDC, Interim guidelines for COVID-19 antibody testing (updated Sep 21, 2021), <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
06. 보건복지부 고시 제2021-266호 요양급여 세부사항(2021.10.28)

성공적인 마이크로바이옴 연구를 위해 고려할 내용

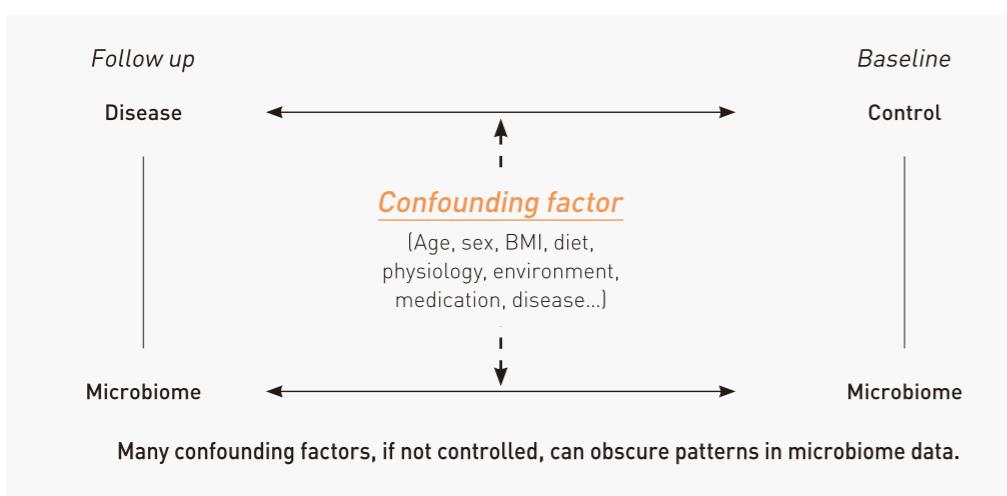
녹십자지놈

진단검사의학부 전문의
송 주 선

마이크로바이옴(microbiom) 연구는 크게 연구설계, 실험, 통계분석 세 단계로 진행됩니다. 각 단계를 어떻게 진행할지에 대한 결정은 최종적인 연구결과에 상당한 영향을 미칩니다. 이번 내용에서는 성공적인 마이크로바이옴 연구를 위해 이 세 가지 단계 중 가장 중요한 연구설계 및 실험 단계에서 고려해야 할 몇 가지 부분들을 살펴보고자 합니다.

연구 설계

마이크로바이옴 연구는 크게 환자-대조군연구(case-control study)와 종적개입연구(longitudinal intervention study)로 나눌 수 있습니다. 두 가지 연구 모두 각각 대조군 및 기준선과 비교하여 환자 및 주제검사 검체에서 microbiome community structure/composition에 어떠한 차이가 있는지를 밝히는데 초점이 있습니다. 여기서 가장 중요한 부분은 연구 대상자를 모집할 때 교란요소(confounding factor)를 잘 통제해주어야 한다는 것입니다. 교란요소란 독립변수와 비독립변수 모두에 영향을 끼치는 인자로써 적절히 통제되지 않으면 dependent variable과 independent variable 간에 거짓된 연관성을 나타낼 수 있습니다.



마이크로바이옴 연구에서도 나이, 성별, BMI, 식이, 약물, 동반 질환력 등 다양한 요소들이 질환의 유무(dependent variable)뿐만 아니라 microbiome (independent variable)에도 동시에 영향을 미치므로 환자와 대조군 간에 이러한 교란요소를 잘 통제해 주어야 실제로 질환과 연관되는 정확한 마이크로바이옴 표지자(microbiome marker)를 찾을 수 있습니다. 하지만 모든 confounding factor를 통제하기는 현실적으로 불가능하며 일반적으로 나이, 성별, BMI, 약물복용 유무, 질환 유무 정도를 통제하고 그 외의 요소들은 분석 시 통계적 기법을 이용하여 보정해 주기도 합니다.

한 가지 더 고려할 부분은 검체 수 선정입니다. 일반적인 연구 시 검체 수는 환자-대조군 간 차이의 정도(effect size)와 통계적 검증력(statistical power)를 고려하여 선정됩니다. 하지만 아직까지 마이크로바이옴 분야에서는 이러한 effect size나 statistical power에 대한 연구가 미흡한 실정입니다. 따라서 마이크로바이옴 연구에서는 기존의 연구를 참고하여 샘플 수를 산정하는 방식이 가장 권고되나 마이크로바이옴의 특성상 개인간 생물학적 변이(biological variability)가 상당히 크므로 가능한 많은 수의 샘플을 모집하는 것이 좋습니다.

실험

연구설계, 실험, 통계분석 중 마이크로바이옴 연구결과에 가장 큰 영향을 끼치는 부분은 실험 단계입니다. 마이크로바이옴 실험방법은 저렴한 비용 때문에 주로 16S rRNA amplicon sequencing 방법으로 진행되며, 결과는 검체 내 존재하는 마이크로바이옴의 구성과 각각의 비율(composition and proportion)로 표현됩니다. 16S amplicon sequencing을 이용한 마이크로바이옴 실험결과는 다음과 같이 검체 채취 및 운송, DNA 추출, PCR, Sequencing, BI 분석까지 매우 다양한 과정에 영향을 받으며, 여러 과정 중 일부 방법이 바뀌어도 실험결과 즉, 검출되는 미생물의 비율이나 검출 유무가 크게 달라질 수 있습니다.

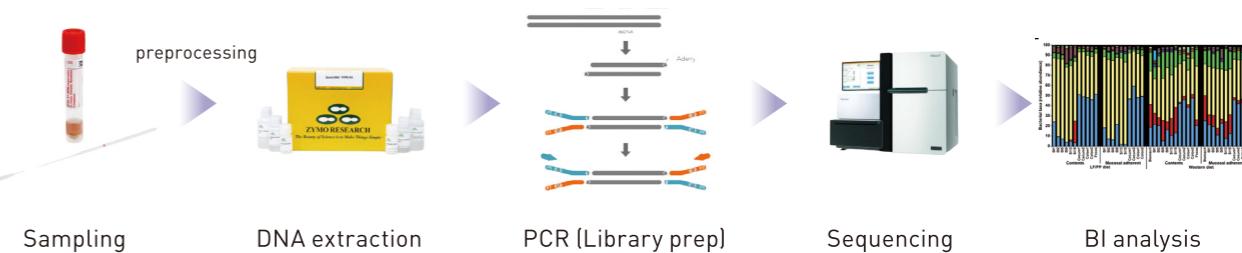
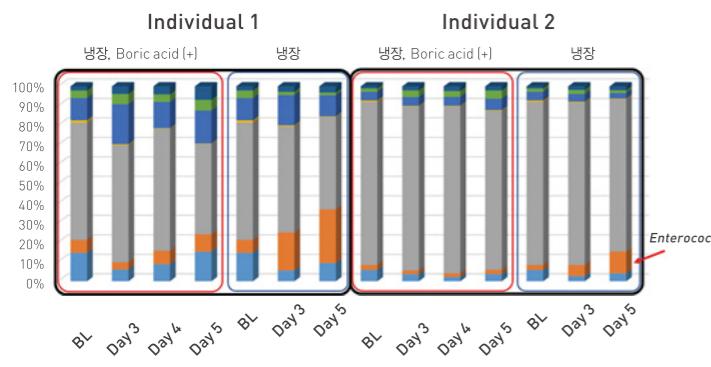


Fig. 1. 16S rRNA amplicon sequencing

아직까지 마이크로바이옴 실험과정에 대한 표준화된 지침은 없고 현재의 마이크로바이옴 연구에는 매우 다양한 실험 프로토콜이 적용되고 있습니다. 이에 연구마다 상이한 결과가 많이 도출되고 있는 실정이나, 성공적인 마이크로바이옴 연구를 위해서는 가장 최적의 실험 프로토콜을 선정하는 것이 중요합니다. 여기서 최적의 실험 프로토콜이라고 함은 실제 샘플에 존재하는 마이크로바이옴 구성과 비율을 가장 정확하게 반영할 수 있는 방법을 의미합니다.

몇 가지 예시를 들자면, 다음(Fig. 2)은 boric acid를 첨가하여 냉장 보관한 소변 검체와 boric acid 없이 냉장 보관한 소변 검체의 시간에 따른 마이크로바이옴 결과 추이를 나타낸 그래프입니다. 보는 바와 같이 boric acid를 첨가한 소변에 비해 boric acid를 첨가하지 않은 소변에서는 시간에 따라 장구균(*Enterococcus*)이 증식하는 경향이 뚜렷이 나타나는 것을 확인할 수 있습니다.

Fig. 2. 소변검체에서 Boric acid 첨가 여부에 따른 *Enterococcus* 증식 경향

다음(Fig. 3)은 6개의 그람 양성 박테리아와 그람 음성 박테리아로 구성된 표준균주를 이용하여 DNA 추출 방법에 따른 결과를 비교한 것입니다. 미생물의 DNA 추출 시 핵심은 그람 양성 박테리아의 두꺼운 펩티도글리칸(peptidoglycan) 세포벽을 잘 파괴하는 것입니다. 펩티도글리칸 세포벽을 파괴하는 방법에는 효소를 이용하는 화학적인 방법과 비드비팅(bead-beating)을 이용하는 물리적인 방법이 있는데, 효소나 비드형태, 비드비팅 시간을 어떻게 선택하느냐에 따라 결과가 매우 상이하게 나타날 수 있습니다. DNA 추출 단계에서 추출이 제대로 이루어지지 않으면 그 뒤의 실험이나 분석을 아무리 잘 수행하더라도 잘못된 결과가 도출될 수 밖에 없을 것입니다.

ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(-)
ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i>	(-)
ATCC 27666	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(-)
ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i>	(+)
ATCC 49619	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(+)
ATCC 29212	<i>Enterococcus faecalis</i>	(+)

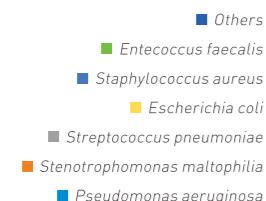


Fig. 3. 표준균주를 이용한 DNA 추출 방법에 따른 결과

또한 다음과 같이 16S variable region 중 어떠한 부분을 증폭하는지에 따라서도 결과가 달라질 수 있는데, 이는 모든 박테리아에 결합할 수 있는 최선의 보편적 시발체(universal primer)를 디자인 할지라도 박테리아마다 해당 부위 염기서열이 조금씩 다르기 때문에 시발체가 수많은 종류의 박테리아를 동일한 효율로 결합하여 증폭시키는 것은 불가능하기 때문입니다. 따라서, 다양한 박테리아로 구성된 마이크로바이옴 검체에 서로 다른 종류의 시발체를 이용하여 PCR을 시행하면 시발체가 가진 고유의 박테리아 증폭 효율에 따라 구성과 비율이 조금씩 달라질 수 있으며, 심지어는 특정 시발체에서는 특정 박테리아를 검출하지 못할 수도 있습니다.

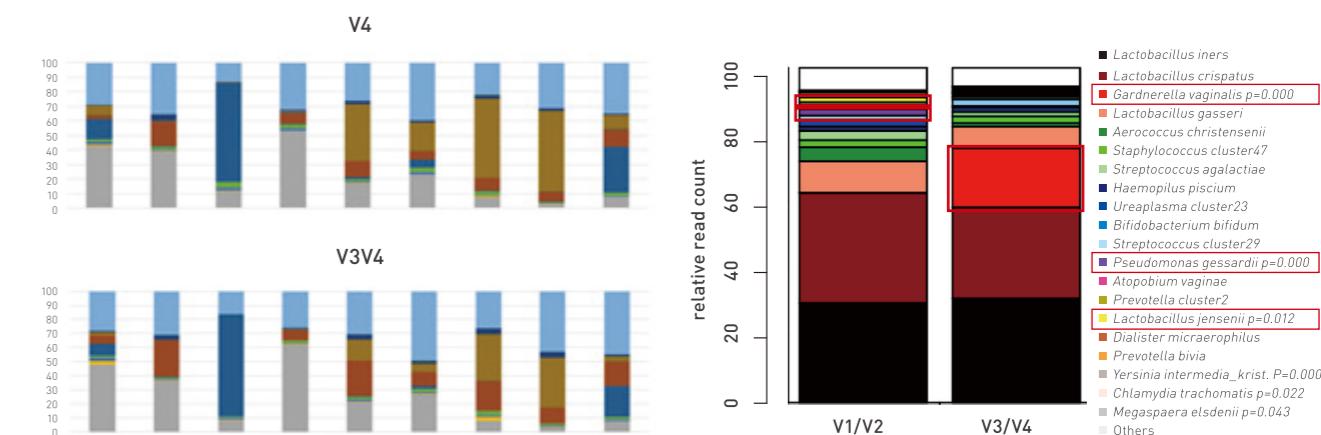
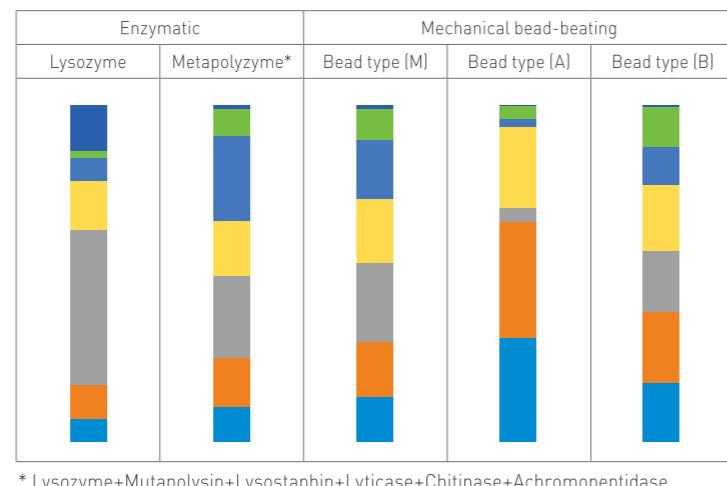
Ref) Selection of validated hypervariable regions is crucial in 16S-based microbiota studies of the female genital tract. *Sci Rep*, 2018;8:9678

Fig. 4. Relative read count of several bacterial taxa and bacterial alpha diversity differ according to the region used.

지난 십여 년간 마이크로바이옴 연구가 비약적으로 확대되었지만 마이크로바이옴이 임상 영역으로 진입하기 위해서는 아직도 해결해야 할 많은 과제가 있으며, 그 중 하나가 실험 방법의 표준화에 대한 부분입니다. 그 전까지는 각 실험방법의 특성과 장, 단점을 정확하게 인지하고 해석하는 지혜가 요구됩니다.



* Lysozyme+Mutanolysin+Lysostaphin+Lyticase+Chitinase+Achromopeptidase

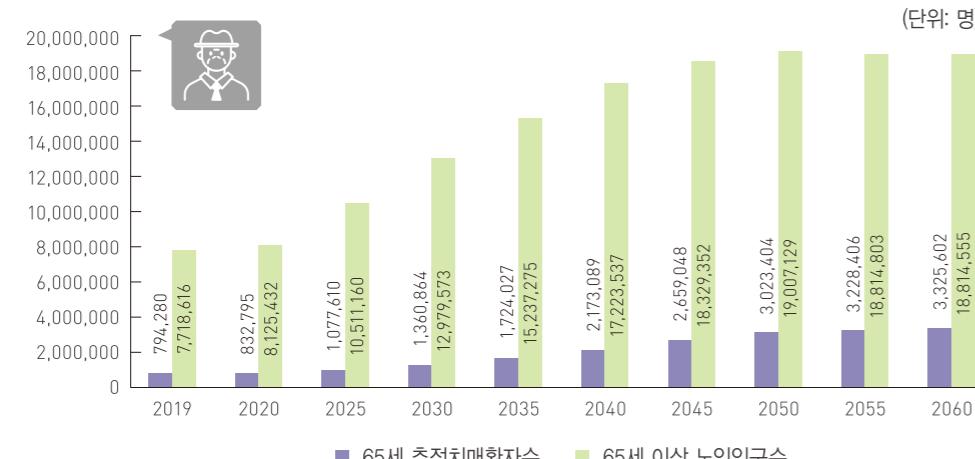
1

알츠하이머병은 어떤 질환인가요?

치매의 원인 중 가장 대표적인 알츠하이머병은 뇌세포의 퇴화로 기억력을 비롯한 여러 인지기능이 점진적으로 저하되며 일상생활의 장애가 초래되는 만성뇌질환입니다.

알츠하이머병 초기에는 기억력에서 문제를 보이다가 진행하면서 언어기능이나 판단력 등 다른 여러 인지기능의 이상을 동반하게 되며 결국에는 모든 일상 생활 기능을 상실하게 됩니다. 알츠하이머병 진행과정에서 인지기능 저하뿐만 아니라 성격변화, 초조행동, 우울증, 망상, 환각, 공격성 증가, 수면 장애 등의 정신행동 증상이 흔히 동반되며 말기에 이르면 경직, 보행 이상 등의 신경학적 장애 또는 대소변 실금, 감염, 육창 등 신체적인 합병증까지 나타나게 됩니다.

알츠하이머병 발생 위험도는 나이가 많을수록 증가하는데 우리 사회의 고령화가 빠르게 진행됨에 따라 치매환자 수도 급격히 늘어나고 있습니다.



Ref) 중앙치매센터, 대한민국 치매현황 2020

Fig. 1. 추정치매환자 추이(2019~2060)

2

알츠하이머병의 원인은 무엇인가요?

알츠하이머병의 정확한 발병기전과 원인은 정확하지 않지만 현재 베타 아밀로이드라는 작은 단백질이 과도하게 만들어져 뇌에 침착되면서 뇌 세포에 유해한 영향을 주는 것이 발병의 핵심 기전으로 알려져 있습니다. 그리고 직계 가족 중 이 병을 앓은 사람이 있는 경우 그렇지 않은 사람보다 발병 위험이 높으며, 유전적인 요인이 전체 알츠하이머병 발병의 40~50%를 차지하는 것으로 보고되고 있는데, 발병 위험을 높이는 대표적 유전자로 아포지단백 E ε4 (APOE ε4) 유전자형이 있습니다.

3

알츠하이머병의 진단 과정은 어떻게 되나요?

환자에 대해 가장 잘 알고 있는 보호자의 보고를 통한 정확한 병력 정취가 매우 중요합니다. 의사는 이전에 비해 기억력을 포함한 인지기능의 변화가 있는지, 있다면 언제부터 어떠한 양상으로 나타났는지 확인하고, 신체검사와 신경학적 검사, 정신상태 검사, 일상생활 기능수준 검사, 혈액검사 등의 실험실 검사, 뇌영상학 검사, 신경심리 검사 등을 통해 진단을 내립니다.



Fig. 2. 알츠하이머병의 진단 과정

GC녹십자의료재단에서는 알츠하이머병의 발생 위험도 예측 및 조기진단, 다양한 치매 감별에 유용한 APOE (아포단백 E, Apolipoprotein E) 유전자형을 확인하는 검사를 시행하고 있습니다. APOE 유전자형 검사로 여러가지 질환의 위험인자를 알 수 있는데, 그 중 ε4는 죽상경화증, 알츠하이머병(Alzheimer disease)과의 연관성이 있는 것으로 알려져 있어 APOE 유전자형 검사를 알츠하이머병의 진단에 유용한 보조검사로 사용할 수 있습니다.

검사항목 안내

검사항목	검체(mL)	검사일 / 소요일	검사방법	보험정보
APOE genotype [Real-time PCR] (GC Labs 코드: S875)	EDTA WB 3.0	월~금 / 3	Allele-specific PCR	나580가 / C580001C

* 상기 검사정보는 2022년 01월 01일 기준이며, 추후 변경될 수 있으니 최신 정보를 확인하시기 바랍니다(<http://www.gclabs.co.kr>).

보건복지부 고시정보

▼ 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시 일부개정

857. 스테롤 3종(시토스테롤, 카페스테롤, 콜레스타놀) 정량검사 [크로마토그래피-질량분석법]		보건복지부 고시 제2021 - 295호 (2021년 11월 30일)
사용목적	질환의 진단보조 및 모니터링	
사용대상	시토스테롤혈증 및 뇌출혈색증증(의심) 환자	

검사방법	크로마토그래피-질량분석법을 통해 혈장 혹은 혈청 중의 시토스테롤, 카페스테롤, 콜레스타놀을 정량적으로 측정함
------	--

860. SF3B1 유전자, 돌연변이 [염기서열검사]	보건복지부 고시 제2021 - 310호 (2021년 12월 15일)
사용목적	골수형성이상증후군 또는 골수형성이상/골수증식증양의 아형진단 환상철적혈모구 골수형성이상증후군 또는 환상철적혈모구 및 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식증양 환자의 예후 예측
사용대상	골수형성이상증후군 또는 골수형성이상/골수증식증양 의심환자 환상철적혈모구 골수형성이상증후군 또는 환상철적혈모구 및 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식증양 환자

검사방법	환자의 골수 및 말초혈액 검체에서 염기서열분석법을 이용하여 SF3B1 유전자의 돌연변이를 정성 검출함
------	--

862. 올리고머화 아밀로이드 베타 [화학발광면역측정법]	보건복지부 고시 제2021 - 310호 (2021년 12월 15일)
사용목적	알츠하이머 진단 보조
사용대상	알츠하이머 의심환자

검사방법	환자의 혈장 검체를 전처리 후 올리고머화 아밀로이드 베타 특이 항체를 이용하여 화학발광면역측정법으로 정량 측정함
------	--

▼ 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수 일부개정

[급여 항목]

* [별표]

현행	개정안	고시		
분류번호	코드	분류번호	코드	
누-794	D7941-D7942, <변경><신설>	누-794	D7941-D7942, D7951-D7953	보건복지부 고시 제2021 - 301호 (2022년 01월 01일 시행)

1. 신설 및 변경

분류번호	코드	분류	점수	고시
누-325	D3250 D3251 D3252	갑상선자극호르몬 Thyroid Stimulating Hormone 가. 정밀면역검사 [†] 주: 핵의학적 방법으로 검사한 경우에는 184.30점을 산정한다. 나. 정밀면역검사-간이검사 [†] 주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	167.75 59.14	보건복지부 고시 제2021 - 277호 (2021년 12월 01일 시행)

분류번호	코드	분류	점수	고시
누-794	D7941 D7942 D7952 D7951 D7953	항호중구세포질항체 Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody 가. 면역형광법 (1) 정성 (2) 역가 (3) 확진 [†] 나. 정밀면역검사 (1) 확진 [†] (2) 선별 [†]	118.99 273.35 156.05 156.05 156.05	보건복지부 고시 제2021 - 301호 (2022년 01월 01일 시행)

▼ 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항 일부개정

1. 신설

항목	제목	세부인정사항	고시
누425 싸이로글로불린 [정밀면역검사]의 급여기준	누425 싸이로글로불린 [정밀면역검사]의 급여기준	누425 싸이로글로불린[정밀면역검사는] 갑상선암환자에서 재발이나 전이여부 확인을 위해 실시하는 검사로 다음과 같은 경우 요양급여함. - 다 음 - 가. 혈청 싸이로글로불린 검사는 갑상선절제(전절제 또는 엽절제) 후 주적 관찰 목적으로 실시한 경우 나. Wash Out(림프절 흡인액 이용) 싸이로글로불린 검사는 림프절 전이가 의심되어 실시한 경우	보건복지부 고시 제2021 - 266호 (2021년 11월 01일 시행)

항목	제목	세부인정사항	고시
누654 정밀면역검사	SARS-CoV-2 항체 검사 [정밀면역검사]의 급여기준	1. 누654나(1) 정밀면역검사-바이러스항체(바이러스별)-IgG-(26)SARS-CoV-2 검사는 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우에 요양급여를 인정함. - 다 음 - 가. 다기관염증증후군(MIS)이 의심되어 감별진단 목적으로 실시하는 경우 나. 아래의 기준을 모두 충족하는 경우 (1) 누658라 핵산증폭-정성그룹 4-SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법] 검사 결과가 2회 이상 음성 또는 미결정인 경우 (2) 임상적으로 코로나19 감염이 강하게 의심되는 경우 2. 상기 1.나.의 경우 최초 항체 검사에서 음성이지만, 코로나19 관련 임상증상이 지속되는 경우 2주 이후 1회 추가 인정함.	보건복지부 고시 제2021 - 266호 (2021년 11월 01일 시행)

* [별표1]

항목	제목	세부인정사항	고시
누654 정밀면역검사	나(1). 바이러스항체(바이러스별)-IgG (26) SARS-CoV-2 (총 항체(Total antibody) 검사 시에도 소정점수 산정)	보건복지부 고시 제2021 - 266호 (2021년 11월 01일 시행)	
각 분류항목별 세부 검사항목	(01) 갑상선자극 호르몬 Thyroid Stimulating Hormone (02) 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린 Thyroxine Binding Inhibiting Immunoglobulin	보건복지부 고시 제2021 - 291호 (2021년 12월 01일 시행)	
누325 갑상선자극 호르몬	가. 정밀면역검사		

보건복지부 고시정보

2. 변경

항목	제목	세부인정사항	고시
나567 면역조직 (세포) 화학검사 [종목당]	나567나면역조직 (세포)화학검사 Level II의 수가 산정방법	<p>1. 면역조직(세포)화학검사 Level II 주항 '동반진단 검사 및 그에 준하는 경우'는 다음과 같은 경우에 산정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 동반진단 검사식품의약품안전처장이 동반진단으로 허가한 검사 시약을 사용하여 특정 질환에 특정 치료제 처방대상을 선별하는 경우에 산정함.</p> <p>나. 동반진단 검사에 준하는 경우 식품의약품안전처장이 동반보조진단으로 허가한 검사 시약을 사용하여 비소세포암에 Nivolumab, Durvalumab, 두경부 편평세포 암에 Nivolumab의 치료반응을 예측하기 위한 경우에 산정함.</p> <p>2. 다만, 상기 1. 이외 시행하는 경우에는 나567가 Level I으로 산정함.</p>	보건복지부 고시 제2021 - 244호 (2021년 10월 01일 시행)
누050 혈구성숙도	누050 혈구성숙도-망상적혈구수 검사의 급여기준	<p>1. 누050 혈구성숙도-망상적혈구수 검사는 빈혈, 용혈성 질환 등에 인정함.</p> <p>2. 누050가(01)혈구성숙도-[관찰판정-현미경]-망상적혈구수(도말법)와 누050나(01) 혈구성숙도-[혈구세포-장비측정]-망상적혈구수(유세포분석법) 검사 동시 실시 시 1종목만 요양급여를 인정함.</p>	보건복지부 고시 제2021 - 266호 (2021년 11월 01일 시행)
누052 철대사검사	누052 철대사검사의 급여기준	<p>1. 누052나(01) 철대사검사[정밀면역검사]-헬리틴 철결핍 또는 철축적 질환의 진단 및 추적관찰 목적으로 실시한 경우 다음과 같이 요양급여 함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 대상</p> <p>1) 빈혈이나 대식세포증후군(macrophage activation syndrome) 등을 포함한 혈액 질환</p> <p>2) 성인형스틸병(adult onset Still's disease)</p> <p>3) 혈색소증(Hemochromatosis) 등 철 축적이 있는 유전질환</p> <p>나. 산정방법</p> <p>정밀면역검사와 정밀면역검사-핵의학적 방법을 동시에 실시하더라도 1종목만 인정함</p> <p>2. 누052다(01) 철대사검사[정밀면역검사-간이검사]는 상기 1.가에 해당되는 경우에 선별 및 추적 관찰을 위해 실시하는 경우에만 인정함. 다만, 추적 관찰 목적으로 실시하는 경우에는 상기 1.과 동시에 실시하더라도 1종목만 인정함.</p>	보건복지부 고시 제2021 - 266호 (2021년 11월 01일 시행)

**Stay Healthy and Happy
with GC Labs' Excellent Service**

발행
GC녹십자의료재단

편집
학술팀

감수
조현찬 교수

발행일
2022년 01월 01일

경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107
Tel. 1566-0131 Fax. 031-8061-6302

www.gclabs.co.kr

GC Labs Information & Technology



 **GC Labs**  **GC Cell**

1566-0131 경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107 Fax) 031-8061-6302 www.gclabs.co.kr