



INFORMATION & TECHNOLOGY

Vol.22 No.4



Great Challenge



MAGIC Challenge, Together!

Multi-functional, Advanced Quality, Global Activity, Innovation, Creativity

01 Focus

Soluble ST2 검사의 임상적 의미와 활용 04-08

02 Column

일차성 알도스테론증의 진단을 위한
알도스테론 및 레닌활성도 검사 09-14

03 Special

고형암 NGS 패널 검사 분류와 선택 15-19

04 News and Story

미얀마 'LEO Healthcare'와 진단분야 MOU 체결 및
AdvancedLab 서비스 세미나 진행 20-21
GDN 창단 멤버로 합류
LMCE 2018 & KSLM 59th Annual Meeting, '우수연구자상' 수상
학술활동

05 보건복지부 고시 정보

신의료기술의 안전성 · 유효성 평가결과 고시 22-29
건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수
요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항

06 검사정보변경 Review

신규검사 안내 30

07 부록

2018 GC녹십자의료재단 학술발표 32-34

Soluble ST2 검사의 임상적 의미와 활용

진단검사의학부 권애린

●● Soluble ST2 (sST2): 심부전 환자의 예후를 예측하는 독립인자

심부전은 관상동맥질환(coronary artery disease, CAD) 다음으로 중요한 심질환으로 심장의 펌프능력 손상으로 인해 야기되는 피로, 숨참, 부종 등을 특징으로 하는 임상증후군입니다. 심근경색(myocardial infarction, MI), 고혈압, 심장판막질환, 부정맥, 당뇨, 갑상선질환 등에 의해서 발생하며, 주로 심근손상의 결과로 나타나므로 CAD의 발생 증가와 수명연장으로 인해 노인에서 특히 기하급수적으로 증가하고 있습니다. 심부전의 발생과 진행은 대개 무증상으로 서서히 진행되기 때문에 이미 증상이 발생했을 때는 비가역적인 상태인 경우가 대부분이며, 급성심부전증후군은 미국에서는 매년 약 55만명이 새롭게 진단되고 이 질환으로 인해 매년 약 25만명이 사망합니다.

심부전 환자들은 급성심부전증후군으로 입원하는 경우가 많으며 치료 후 퇴원하더라도 6개월 이내에 재입원율이 50%일 정도로 매우 높습니다. 높은 재입원율과 사망률을 보이는 질환 특성상, 급성심부전증후군 환자의 질환 중증도와 예후 예측은 임상적으로 매우 중요합니다. 급성심부전증후군 환자의 불량한 예후인자들은 Table 1과 같으며, 이를 통해 고위험군을 조기에 발견하여 입원여부를 결정하거나 입원 중에 집중적인 치료를 받을 수 있게 도움을 줄 수 있습니다. 임상적으로 단일 표지자를 여러 번 측정하는 것보다 여러 예후인자들을 종합적으로 평가하는 것이 보다 정확한 예후 예측에 도움이 됩니다.

Table 1. 급성심부전증후군 환자에서 불량한 예후인자

높은 sST2	> 35 ng/mL
높은 BNP	입원 당시 BNP 수치가 높을수록 입원 내 사망률이 높음 퇴원 전 BNP > 350 pg/mL일 경우 높은 재입원율 및 사망률
높은 NT-proBNP	> 1,000 pg/mL
저나트륨혈증	< 135 mEq/L
신장기능손상	Creatinine > 2.75 mg/dL BUN > 43 mg/dL
저혈압	< 115 mmHg
기타	고령, 이전 심부전 과거력, 베타차단제(beta-blocker) 미사용 등

Abbreviations: sST2, soluble suppression of tumorigenicity 2; BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-BNP.

심장에서 분비되는 호르몬인 B-type natriuretic peptide (BNP) 또는 N-terminal pro-BNP (NT-proBNP)가 심부전 진단을 위한 조기지표 및 확진검사로 유용하게 사용되고 있으며, 급성 호흡곤란이나 흉통이 있는 환자에서 감별진단이나 예후 추정에도 중요한 역할을 하고 있습니다. 최근 혈청 내 존재하는 soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2)라는 단백질이 급·만성 심부전 환자의 불량한 예후를 예측할 수 있는 새로운 표지자로 주목받고 있습니다. ST2는 interleukin-1 receptor (IL-1R) 계열의 물질로 심장질환 진행과 직접적으로 연관된 용해성 ST2(sST2)와 세포막과 결합된 isoform 형태의 ST2L, 위장관에 주로 존재하는 변이형 STV 등 3가지 형태가 있습니다. 심부전은 심근의 손상이나 스트레스에 대한 반응으로 심장 리모델링(cardiac remodeling)과 섬유화가 진행되어 발생하는데, sST2가 심근세포의 염증반응, 세포자연사, 섬유화, 심근기능저하 등에 관여하여 sST2가 증가되면 심부전 진행이 가속화되는 것으로 알려졌습니다. 여러 연구에서 건강인에 비해 심부전 환자에서 sST2 농도가 높고, 높은 sST2 농도는 심부전 환자에서 나쁜 예후를 예측할 수 있는 것으로 밝혀져 심부전 환자의 위험도 평가에 사용이 권장되고 있습니다. 910명을 대상으로 한 대규모 HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training) 연구에 따르면, 증가된 sST2 농도(> 35 ng/mL)는 일반적인 사망률과 입원율 뿐만 아니라, 심혈관질환으로 인한 사망률과 입원율의 강력한 예측지표입니다. 이와 같은 위험도는 진단 초기부터 추적관찰 기간 동안 지속적으로 유효합니다. 단, sST2 검사는 심부전의 진단에는 민감도와 특이도가 떨어지므로 진단에는 사용할 수 없습니다.

Table 2. Relation of new cardiovascular biomarkers with death and cardiovascular events in quartile models

	Quartile 1 (N=857)	Quartile 2 (N=856)	Quartile 3 (N=858)	Quartile 4 (N=857)	P for trend
sST2 range, ng/mL					
Men	5.78-19.20	19.21-23.58	23.59-29.07	29.08-119.55	
Women	3.16-15.27	15.28-18.77	18.78-23.15	23.16-86.89	
Death	Referent	1.06 (0.79-1.42)	1.27 (0.96-1.69)	1.74 (1.33-2.27)	<0.001
Heart failure	Referent	1.10 (0.60-2.01)	1.98 (1.13-3.45)	2.48 (1.45-4.23)	<0.001
Major cardiovascular events	Referent	0.96 (0.67-1.38)	1.50 (1.07-2.10)	1.67 (1.20-2.31)	<0.001

* Values are hazards ratios (HR), with 95% confidence interval.

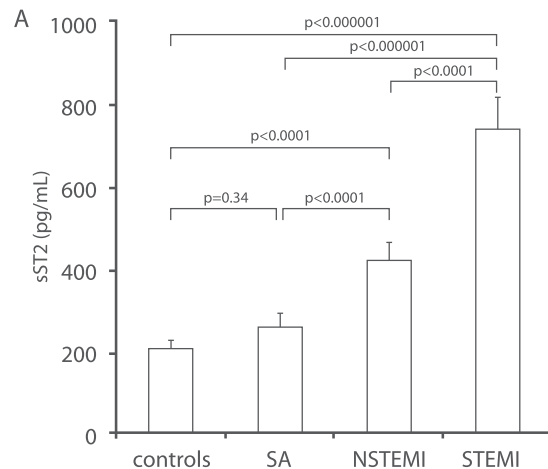
Ref) Modified from Wang TJ et al. 2012.

새로운 적응증 추가: 급성관상동맥질환 환자의 예후 예측

심부전에 이어 CAD 환자에서도 sST2 검사가 환자의 예후를 예측하고 치료하는데 임상적으로 도움이 되는 유효한 검사임이 인정되어 최근 sST2 검사의 적응증이 새롭게 추가되었습니다. sST2 농도는 급성 CAD 발생 첫 12시간에 최고조로 상승하여 차후 약 14일에 걸쳐 정상화되며, 증상 없이 우연히 발견된 심근경색 환자의 약 50%에서 sST2가 증가되어 있었다는 보고가 있었습니다. 여러 연구에서 밝혀진 sST2 검사의 유용성을 정리하면 다음과 같습니다.

1. CAD 환자에서 질병의 중증도

CAD가 없는 환자군이나 안정협심증(stable angina) 환자군에 비해 급성 CAD 환자군에서 sST2 농도가 통계적으로 유의하게 높았으며, NSTEMI (non-ST-elevation MI) 환자군에 비해 STEMI (ST-elevation MI) 환자군에서 sST2 농도가 통계적으로 유의하게 높았습니다.

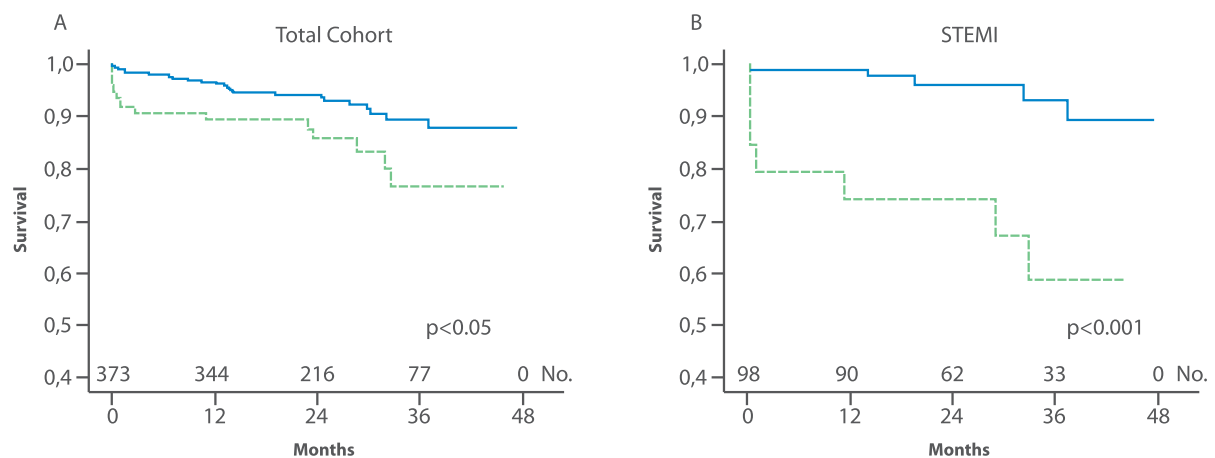


Ref) Demyanets S et al. 2014

Fig. 1. sST2 serum levels in controls and according clinical presentation of coronary artery disease. Abbreviations: SA, stable angina; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI, STElevation myocardial infarction.

2. STEMI 환자에서 사망률

sST2 혈청 농도와 사망률과의 관계를 조사한 연구에서 전반적으로 모든 환자에서 sST2 농도가 높을수록 사망률도 높다는 결과를 나타내었습니다. 특히 ST분절상승 급성심근경색증(STEMI) 환자에서 유의하게 차이가 있다는 결과를 보이고 있습니다.

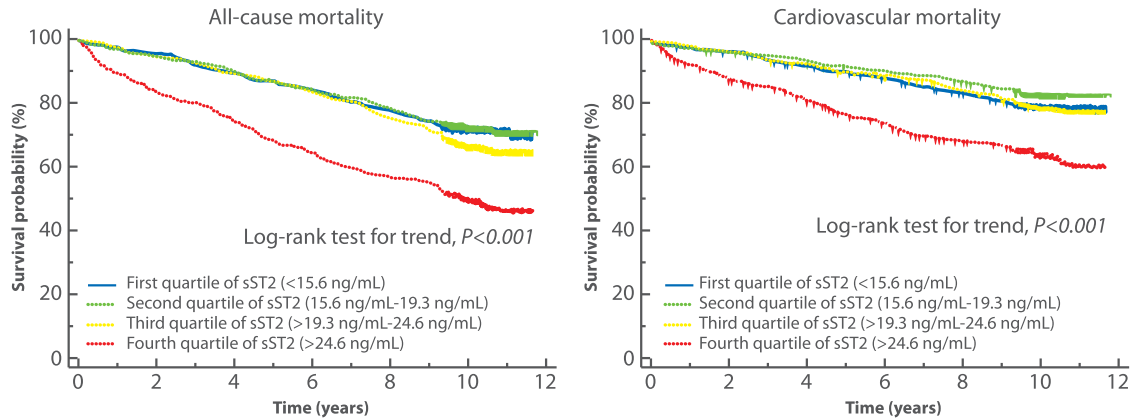


Ref) Demyanets S et al. 2014

Fig. 2. Relation of sST2 serum levels to mortality. Kaplan Meier survival curves for the highestquintile of sST2 serum levels (red, dashed line) vs. the lower four quintiles of sST2 (blue, full line) in all patients (A), patients with ST-elevation myocardial infarction (B).

3. Stable CAD 환자에서 역시 사망률

안정성 관상동맥질환(stable CAD)에서 조사된 바 역시 sST2 혈청 농도가 높을수록 생존율이 낮고 사망률이 높다는 결과입니다.

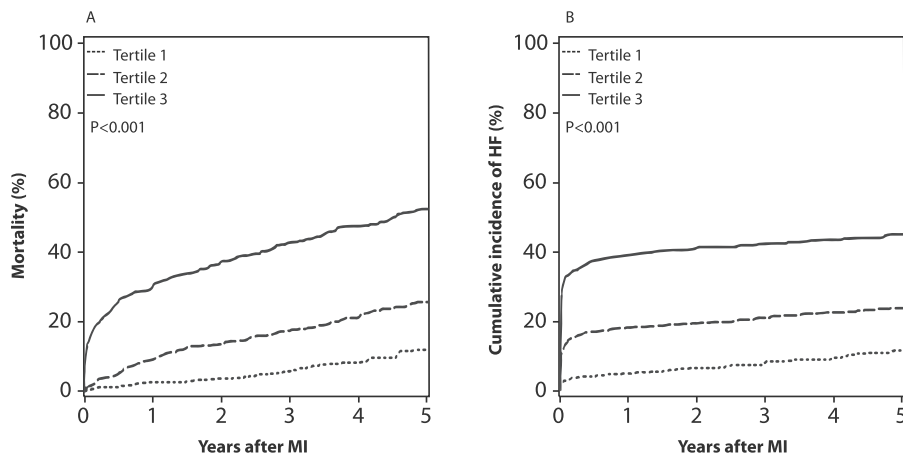


Ref) Modified from Dieplinger B et al. 2014

Fig. 3. Kaplan - Meier plots showing survival according to sST2 quartiles in patients with stable coronary artery disease.

4. 장기간 추적관찰에서 MI 환자의 사망률과 심부전

sST2와 심근경색과의 관계 연구는 대부분 단기간 연구였는데 장기간 sST2 혈청 농도를 측정했을 때 예후 측면에서 중요한 의미를 갖는다는 결론을 얻었습니다.



Ref) Jenkins WS et al. 2017

Fig. 4. Cumulative incidence of all-cause mortality (A) and heart failure (B) by tertiles of soluble ST2 within the first 5 years following incident myocardial infarction.

결론적으로 sST2 농도의 상승은 불량한 예후 발생의 위험을 높이므로 급성 CAD 발생 후 임상적 위험도 평가에 sST2를 포함시키는 것이 권장됩니다.



검사항목 안내

검사항목	검체 (mL)	검사일/소요일	검사방법	보험정보
SolubleST2 (심부전) (GC Labs 코드: L631)	Serum 1.0			누405나 / D4050003
SolubleST2 (급성관상동맥증후군) (GC Labs 코드: N884)	Serum 1.0	화,금/1일	ELISA	신의료기술의 안전성·유효성 평가완료 (보건복지부 고시 제2018-195호) *최초 의뢰일로부터 30일 이내 요양급여행위평가 신청 필요

* 상기 검사 정보는 2019년 01월 01일 기준이며, 추후 변경될 수 있으니 최신 정보를 확인하시기 바랍니다(<http://www.gclabs.co.kr>).

참고치

- 본원 참고치: 남성 ≤ 49.6 ng/mL, 여성 ≤ 35.4 ng/mL
위 참고치는 박 등이 2017년에 발표한 “한국인에서 sST2의 참고치 설정 [1]” 문헌에서 제시된 값을 본원에서 검증 후 차용하였습니다. 여기서 검사대상은 건강한 성인 남자 128명과 여자 127명입니다. 그런데 시약회사에서 건강한 성인남녀의 참고치를 제시하지 않아 본 검사는 각 검사실마다 고유의 참고치를 설정하여 사용하고 있습니다.
- 심부전 예후 판정을 위한 임상적 기준치: 고위험군 > 35.0 ng/mL, 저위험군 ≤ 35.0 ng/mL
위 기준치는 HF-ACTION 코호트 연구(Felker GM et al. 2013)에서 혈장 sST2 농도가 35ng/mL 보다 높은 경우 사망률이 유의하게 높은 것으로 보고되어 널리 사용되고 있습니다. 참고로 Wu 등은 sST2의 결과 해석을 위해서는 연속적인 검사가 필요하고, 기준치(baseline)에서 변할 경우 심부전 진행을 나타낼 수 있으며, 만성 심부전 환자에서 기준치보다 2배 초과하여 증가할 경우 그 결과가 성별 특이적인 참고 범위 내에 있다고 하더라도 의미 있는 증가로 고려되어야 할 것을 제시하였습니다. 또한, 박 등은 남성의 경우 혈청 sST2의 결과값이 건강한 성인에서도 심부전 예후 기준으로 사용되는 35 ng/mL 보다 높은 경우가 있으므로, 임상적 적용 시 이에 대한 고려가 필요하다고 하였습니다.



검사문의

진단검사의학부 전문의 권애린

Tel: 1566-0131

E-mail: aerinkwon@gclabs.co.kr



참고문헌

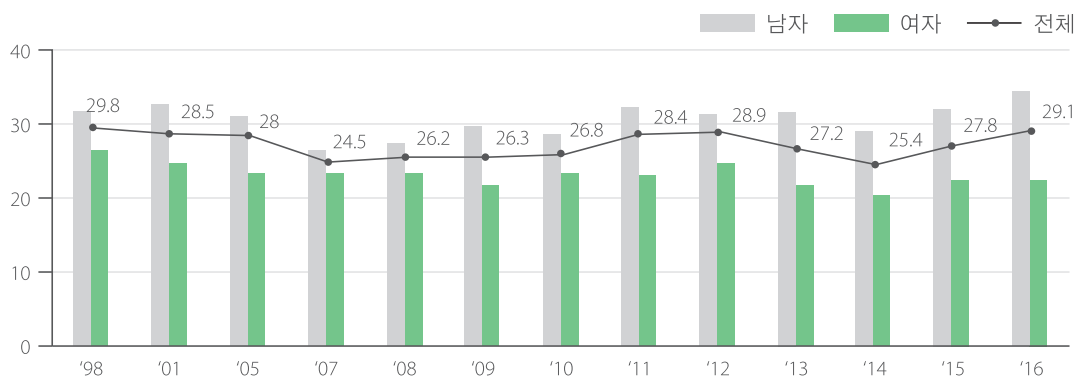
- Park M et al. Establishing reference intervals for soluble ST2 assay in a Korean population. Lab Med Online 2017;7:176-81.
- Demyanets S et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. PLoS ONE 2014;9: e95055.
- Dieplinger B et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. Clin Chem 2014;60:530-40.
- Felker GM et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. Circ Heart Fail 2013;6:1172-9.
- Jenkins WS et al. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: a community perspective. Am J Med 2017;130:1112.e9-1112.e15.
- Wang TJ et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham heart study. Circulation 2012;126:1596-1604.

일차성 알도스테론증의 진단을 위한 알도스테론 및 레닌활성도 검사

진단검사의학부 김세림

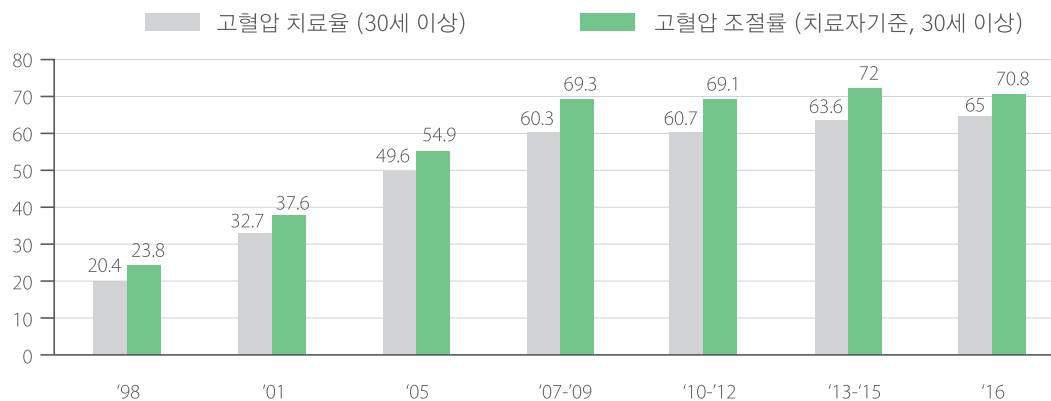
일차성 알도스테론증 (Primary Aldosteronism, PA)

2015년도 국민건강영양조사 결과에 따르면 우리나라 만 30세 이상 전체 성인의 고혈압 유병률은 27.9%로 매우 흔한 질병입니다. 특히 50대 33.9%, 60대 51.8%, 70대 이상 67.5%로 나이가 들수록 유병률은 현저하게 증가합니다. 대부분의 고혈압은 본태성 고혈압으로 약물치료 시작 전에 초기 검사인 심전도, 소변검사, 혈당, 혈청 칼륨, 크레아티닌 또는 사구체여과율과 지질검사를 하면서 바로 약물치료를 시작합니다. 그러나 일부에서는 약물치료로 혈압이 잘 조절되지 않는 경우도 있는데, 이를 저항성 고혈압(resistant hypertension)이라 하며, 보통 이뇨제를 포함한, 서로 작용기전이 다른 항고혈압제제를 3가지 이상 병용하여 충분한 용량을 사용하였음에도 불구하고 혈압이 140/90 mmHg 이하로 조절되지 않는 경우를 말합니다.



Ref) 국민건강영양조사 제7기 1차년도 (2016) 주요결과

Fig. 1. 연도별 고혈압 유병률, 치료율 및 조절률 (30세 이상) [단위 %]



Ref) 국민건강영양조사 제7기 1차년도 (2016) 주요결과

Fig. 2. 연도별 고혈압 유병률, 치료율 및 조절률 (30세 이상) [단위 %]

이러한 저항성 고혈압 환자들에게서 약물 순응도의 문제 또는 기타 병용 약물의 영향을 우선 감별한 이후에, 이차성 고혈압의 가능성을 의심해 보아야 합니다. 이러한 이차성 고혈압의 흔한 원인으로는 만성 콩팥병, 신혈관 고혈압, 수면 무호흡증, 일차성 알도스테론증, 갈색세포종, 쿠싱증후군, 부갑상선 기능항진증, 갑상선질환 등을 들 수 있습니다. 일차성 알도스테론증(primary aldosteronism, PA)은 알도스테론이 레닌-알도스테론 계로부터 자동능을 가짐으로 저레닌, 고알도스테론증을 동반한 고혈압을 나타내며 소듐 부하 등으로 억제되지 않는 질환입니다. PA는 이차성 고혈압의 가장 흔한 원인으로 Jerome Conn에 의해 처음으로 기술되었습니다.

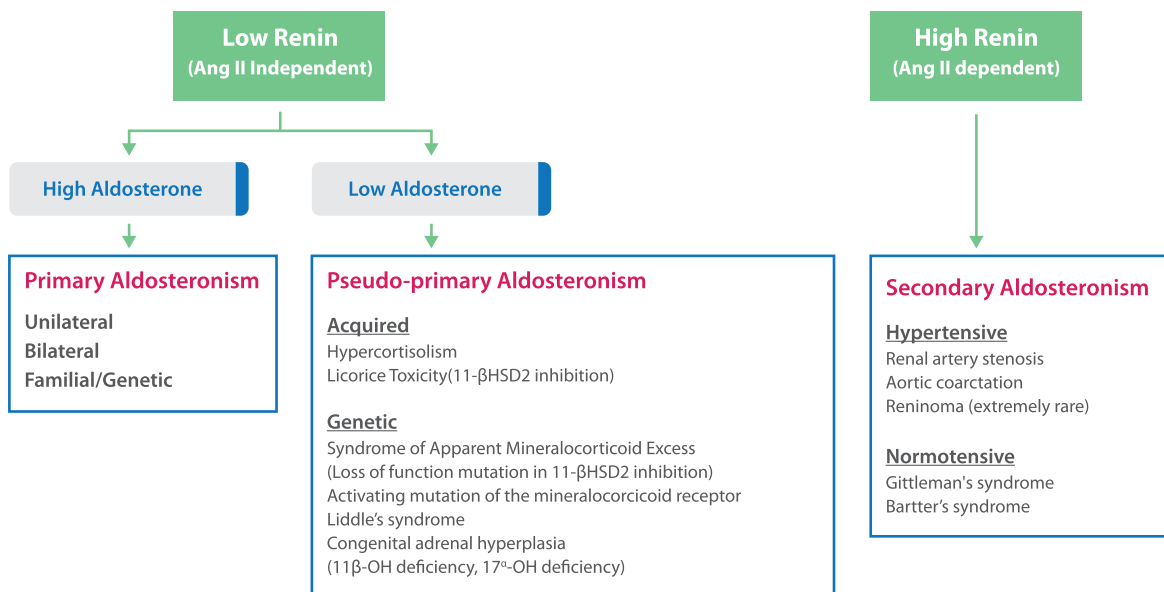
●● 일차성 알도스테론증의 원인 및 검사의 적응증

PA의 원인으로는 크게 Conn 병으로 알려진 부신 선종, 즉 알도스테론분비종양(aldosterone producing adenoma, APA)과 특발성 고알도스테론증(idiopathic hyperaldosteronism, IHA)이 있으며, 드물게 유전성 질환인 당류코르티코이드 억제성 알도스테론증(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA)이 있습니다. 과거에는 저칼륨혈증이 PA의 필수조건으로 생각하여 전체 고혈압 환자의 1% 이하만 PA라고 생각하였으나, 여러 연구 결과 PA의 유병률은 고혈압 환자의 10% 이상으로 보고되고 있습니다.

부신선종에 의한 PA는 알도스테론을 이상 분비하는 자율 기능성 선종을 제거함으로써 거의 모든 환자에서 고혈압을 완치시킬 수 있고, 수술을 할 수 없는 경우에도 알도스테론 수용체 길항제인 spironolactone을 투여하면 고혈압과 저칼륨혈증을 개선할 수 있기 때문에 PA에 대한 선별이 필요합니다. 또한 특발성 부신기능항진증은 원칙적으로 수술치료의 적응증이 되지 않으므로 약물치료가 우선이나, 이 경우에도 spironolactone을 사용하면 기존의 여러 약물들을 병합치료하는 것 보다 혈압을 효과적으로 조절할 수 있습니다.

더욱이 PA에 이환된 환자들은 일반적 본태성 고혈압 환자들보다 훨씬 높은 심혈관질환 이환율 및 치사율을 보이기 때문에 PA를 조기에 선별하는 것이 중요합니다. 이는 알도스테론이 다양한 표적장기에서의 염증과 섬유화에 미치는 영향 때문일 것으로 추정되며, 조기 발견은 환자 상태의 개선 및 심혈관계 위험도를 감소시킬 수 있습니다.

2016년 미국 내분비학회 (Endocrine Society)의 임상진료지침(Clinical Practice Guideline)에 따르면 PA의 가능성이 높은 그룹은 ① 160/100을 초과하면서 3제 약물치료에 충분히 조절되지 않는 환자들 ② 고혈압이 있으면서 자발적 혹은 이뇨제 유도의 저칼륨혈증이 있을 때 ③ 고혈압과 부신종양이 우연히 발견되었을 때 ④ 고혈압이 있으면서 고혈압 초기 발생의 가족력이 있을 경우 혹은 40세 미만 젊은 나이에 뇌졸중의 병력이 있는 경우입니다.

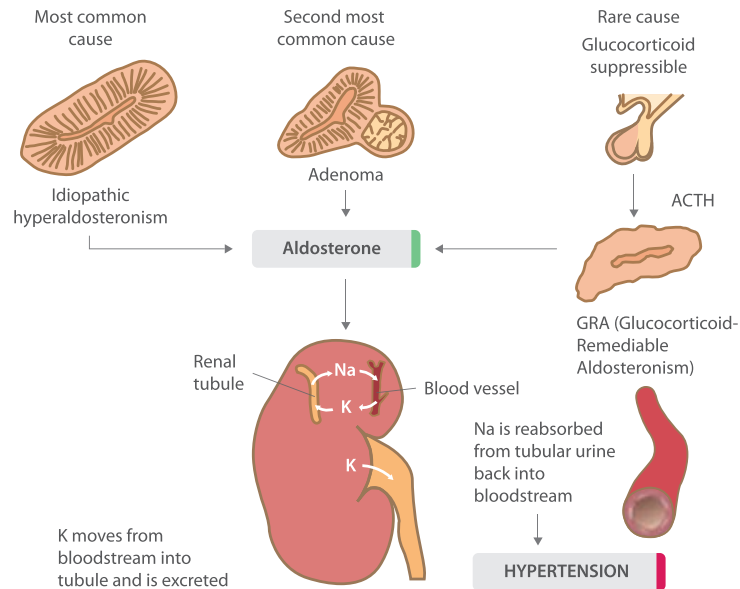


Ref) Anand Vaidya, M.D. Hyperaldosteronism. Endotext (2016)

Fig. 3. 당류코르티코이드 과잉 증후군의 감별(mineralocorticoid excess syndrome)

일차성 알도스테론증 선별을 위한 검사 방법

고위험군에서 PA를 선별하는 방법으로 가장 신뢰성 있는 검사는 혈청(또는 혈장) 알도스테론 (serum aldosterone concentration, SAC) 및 혈장 레닌활성도 (plasma renin activity, PRA)를 측정하여 알도스테론 : 레닌 비 (aldosterone : renin ratio, ARR)를 계산하는 것입니다. ARR은 SAC 또는 PRA를 단독으로 측정하여 해석하는 것보다 권장됩니다. ARR이 SAC 단독 측정보다 이점을 갖는 이유는 일중 혹은 일간 생물학적 변동이 적고(일중 혹은 일간), 소금 섭취, 이뇨제 복용 및 체혈 전 자세 등과 같은 요인에 덜 영향을 받는 등 상대적으로 분석 전 요인에 영향을 적게 받기 때문입니다. ARR 20 (SAC: ng/dL, PRA: ng/mL/h) 이상이면서 SAC > 15 ng/dL 인 경우에 알도스테론 자율 분비를 의심할 수 있습니다. ARR은 저칼륨혈증을 교정하고 식염을 제한하지 않은 상태에서 측정해야 하며, 아침 기상 2시간이 경과한 후 앉은 상태에서 채혈하는 것이 좋습니다.



Ref) Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Edition

Fig 4. 일차성 알도스테론증의 주요 원인 및 신장에 대한 영향 모식도

ARR 해석에 영향을 미치는 항고혈압제, 즉 염류코르티코이드 수용체 차단제 (spirono-lactone, eplerenone), 레닌 억제제, 고용량 (> 5 mg/dL) amiloride 등은 최소한 4 주간 중단하도록 권장됩니다. 그 외에도 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 디하이드로피리딘 칼슘 통로 차단제, 칼륨 비보존성 이뇨제, 비스테로이드 항염제, 베타 차단제, 중추성 알파 2작용제 등은 최소 2주간 중단하는 것이 권장되나 현실적으로 적용이 어려울 수 있습니다. 항고혈압제 외에도 에스트로겐 제제와 같은 경우 피임약이나 항우울제도 레닌 분비를 억제시킬 수 있어 주의를 해야 합니다. ARR 선별검사 상 상승되어 PA가 의심되는 경우 생리식염수 부하 검사, 캡토프릴 검사 등으로 확진검사를 실시하며, 부신 CT나 부신정맥 채혈을 하여 일차성 알도스테론 과분비를 진단할 수도 있습니다.

1. 혈청 알도스테론 검사 (Serum Aldosterone Concentration, SAC)

정상인의 SAC 농도는 100-600 pmol/L (3.60 ~ 21.63 ng/dL)로 낮고 분석 상 간섭현상을 일으킬 수 있는 수많은 화합물들이 있어 정확한 정량을 어렵게 합니다. 소변은 좀더 높은 농도를 갖는 검체이나 임상적으로 유용한 정보를 얻으려면 24시간 채뇨가 필요합니다. 소변 알도스테론은 aldosterone-18-glucuronide 및 3α -5 β -tetrahydroaldosterone 등의 화합물 형태로 배출되는 비율이 높기 때문에, 측정하기 전에 산이나 효소 가수분해 단계를 거쳐 glucuronide를 알도스테론으로 변환시키는 작업이 요구되므로 혈청 검체가 알도스테론 측정에 보다 선호됩니다.

예전부터 혈청 알도스테론은 크로마토그래피 분리작업을 거친 후 방사면역측정법으로 분석되었습니다. 이 방법은 간섭현상을 일으키는 aldosterone-18-glucuronide나 tetrahydroaldosterone과 같은 화합물로부터 알도스테론을 분리시켜서 측정하는 방법입니다. 하지만, 최근에는 처리 효율을 높이기 위해 전처리 없이 시행하는 RIA법이나, 자동화된 CLIA 방법이 개발이 되었으나, 이 검사법 들은 아직까지 항체 교차반응 등을 완하시키지 못하는 단점이 있습니다. 특히 신장기능 장애가 있는 환자에서 알도스테론의 과다 측정이 문제가 되고 있는데, 실제로 만성신부전 환자를 대상으로 Diasorin Liaison CLIA method와 LC-MS/MS 방법을 비교해 볼 때 CLIA method에서 127%의 positive bias를 보이기도 하였습니다. 이러한 현상은 기존의 부가적 전처리(solvent extraction이나 chromatographic separation 등) 방법을 사용하거나, 아니면 LC-MS/MS 측정법을 사용하여 해결할 수 있습니다. 2016년 미국 내분비학회의 임상진료지침(Clinical Practice Guideline)에 따르면 현재 혈청 알도스테론을 측정하는 RIA 들은 200 pmol/L 이하의 농도에서 실제보다 약 50~100% 정도 과다 측정되는 경향을 보이며, 이는 대사체들과의 교차반응 때문에 발생하는 현상으로, 표준화되고 정확한 LC-MS/MS를 이용한 검사를 이용할 것을 권장하고 있습니다.

2. 혈장 레닌 활성도 검사 (PRA)

전통적으로 PRA는 RIA 방법으로 Angiotensin I(Ang I)을 측정함으로써 평가되었는데, 이는 레닌이 37 °C incubation하는 동안 angiotensinogen을 Ang I 으로 전환시키는 정도를 측정하는 방법입니다. Incubation 시간은 1시간, 가장 흔히 3시간, 혹은 PRA가 낮은 검체에서는 18 시간 동안 하도록 선택할 수 있습니다. 동시에 같은 검체의 두 번째 분취액(aliquot)은 같은 시간 동안 얼음에서 incubation 시켜서 레닌이 활성화되지 않도록 만들고 이 검체를 blank로 간주하여 다음과 같은 공식으로 계산됩니다.

$$PRA = \frac{([Ang I]_{37^{\circ}C} - [Ang I]_{4^{\circ}C})}{(\Delta t)}$$

이 측정법은 측정 전 요인, 검사결과에 영향을 미치는 incubation 시간, angiotensinase를 억제시키는 방법, incubation의 pH, Ang I 의 측정 방법 및 calibrator의 순도 등에 대한 표준화가 되어있지 않기 때문에 선별 검사로만 사용될 것이 권장됩니다. 국내에서는 아직까지 PRA를 측정하는 데에 RIA나 ELISA법이 사용되고 있지만, 외국에서는 LC-MS/MS 측정법이 가장 보편적으로 사용되고 있는 추세입니다.

2016년 미국 내분비학회의 임상진료지침(Clinical Practice Guideline)에 따르면 ARR (aldosterone renin ratio)이 수학적으로 레닌 수치에 매우 민감하기 때문에, 레닌 측정은 0.2~0.3 ng/mL/h 정도로 낮은 수치의 레닌을 측정할 수 있는 충분히 민감한 측정법을 사용하여야 한다고 권장하고 있습니다. LC-MS/MS는 측정법 자체의 이점이 있는데, 이는 Ang I 의 calibration curve가 다른 측정법보다 직선성을 가지고, 보다 넓은 측정가능범위(dynamic range)를 보이며, 비특이적 면역반응성을 배제할 수 있어서 특이도가 높다는 점입니다. 측정가능범위가 넓은 특징은 PRA가 높은 경우 (신생아, 신동맥협착증 및 임신부와 같은 상황)에서 검체를 희석하지 않고 측정할 수 있어, 희석해서 검사하는 경우 예상치 못한 회수율 문제에서 자유로울 수 있습니다.



검사항목 안내

검사항목	검체(mL)	검사일/소요일	검사방법	보험정보
Aldosterone [LC-MS/MS] (GC Labs 코드: N882)	Serum 1.0 EDTA plasma 1.0	월,수,금/3일	LC-MS/MS	누350다 / D350408C
Renin activity [LC-MS/MS] (GC Labs 코드: N883)	EDTA plasma 3.0	화,금/3일		신의료기술의 안전성·유효성 평가 완료 (보건복지부 고시 제2017-130호) *최초 의뢰일로부터 30일 이내 요양급여행위평가 신청 필요

* 상기 검사 정보는 2019년 01월 01일 기준이며, 추후 변경될 수 있으니 최신 정보를 확인하시기 바랍니다(<http://www.gclabs.co.kr>).



검사문의

진단검사의학부 전문의 김세림

Tel: 1566-0131

E-mail: serim@gclabs.co.kr



참고문헌

01. 2015 건강행태 및 만성질환 통계. 국민건강영양조사 제6기 3차년도(2015) 및 제 11차(2015년) 청소년건강행태온라인조사. 질병관리본부.
02. 오미경. 이차성 고혈압. Korean J Fam Med 2010; 31(6): 420-429
03. 김상완. 내분비 질환에 의한 이차 고혈압의 진단과 치료 ; 일차성 알도스테론증
04. 김상완. 비교적 흔한 이차성 고혈압: 원발성 알도스테론증의 역학 및 진단과 치료. Korean J Fam Med 2005; 26(11): 663-670
05. John W. Funder, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1889-916.
06. Rehan M, et al. Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. Clin Biochem. 2015;48:377-87.
07. J. Grace Van Der Gugten, Daniel T. Holmes. Quantitation of Plasma Renin Activity in Plasma Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS). Clinical Applications of Mass Spectrometry in Biomolecular Analysis - Methods and Protocols. Springer Science. NY. 2016.

고형암 NGS 패널 검사 분류와 선택

녹십자의료재단 / 녹십자지놈
진단검사의학과 전문의 송주선

암의 효과적인 치료와 정복은 인류 사회의 가장 중요한 도전 중의 하나입니다. 암은 점돌연변이(point mutation), 유전자 및 염색체 수적 이상 및 구조적 변화와 같은 다양한 유전적 이상으로 인해 세포의 비정상적인 분열과 성장을 특징으로 하는 유전질환이므로 암의 발병 기전을 이해하고 그에 맞는 새로운 치료제를 개발하기 위해서는 이러한 유전자의 변화와 그 메커니즘에 대한 이해가 반드시 필요합니다. 2008년 차세대염기서열분석(next generation sequencing, NGS) 기술을 이용하여 급성골수백혈병의 유전체(genome)가 처음으로 분석된 이후, NGS 기술의 발전과 비용의 급격한 하락으로 The Cancer Genome Atlas (TCGA), International Cancer Genome Consortium (ICGC), Pediatric Cancer Genome Project (PCGP)와 같은 몇몇 프로젝트를 통해 대량의 암조직에 대한 포괄적인 유전체분석이 진행되었습니다. 이러한 암의 염기서열 분석은 암의 신호전달 경로 변화에 대한 탁월한 통찰력과 함께 암의 진단, 모니터링, 예후에 유용한 새로운 바이오마커 발굴뿐 아니라 새로운 치료제를 발견하는데 도움을 주었습니다. 다양한 암종에서 발견되는 돌연변이들을 목록화하는 전세계적인 노력은 계속되고 있고, 이는 진단, 예후 예측, 치료제 표적 발굴 등에 이용될 새로운 발견을 계속 이끌어갈 것입니다.

고형암 NGS 패널의 FDA 승인

현재 다수의 표적치료제들이 FDA에 승인되어 있으며, 그 외에도 수많은 새로운 표적치료제들이 임상시험 진행중에 있습니다. 이러한 표적치료제의 사용을 위해서는 대상이 되는 환자가 표적치료제의 치료에 적합한지에 대한 동반진단(companion diagnostic) 검사가 반드시 필요하므로 표적이 되는 유전자에 대한 분자유전학적 검사는 개인맞춤치료(personalized medicine)에 중요한 역할을 합니다. 현재 다양한 체외 동반진단 기기(in vitro companion diagnostic devices)가 FDA에 승인되어 있는데, 이 중 NGS를 이용한 다중유전자 패널(multigene panel)로써 Thermofisher사의 Oncomine™ Dx Target Test가 2017년 6월 처음으로 승인되었고, 같은 해 11월에 Foundation Medicine사의 FoundationOne CDx가 승인되었습니다. Oncomine™ Dx Target Test는 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC) 관련 23개의 유전자를 검사하며 NSCLC의 4가지 표적치료제에 대한 동반진단이 가능하고, FoundationOne CDx™은 모든 암종에 대한 324개 유전자 및 현미부수체 불안정(microsatellite instability, MSI), 종양변이부담(tumor mutational burden, TMB)을 검사하며 Table 1.과 같이 비소세포폐암, 흑색종, 유방암, 대장항문암, 난소암의 다섯 가지 암종에 대한 표적치료제의 동반진단이 가능합니다.

Table 1. Companion diagnostic indication

Indication	Biomarker	Therapy
Non-small cell lung cancer (NSCLC)	<i>EGFR</i> exon 19 deletions and <i>EGFR</i> exon 21 L858R alterations	Gilotrif® (afatinib), Iressa® (gefitinib), or Tarceva® (erlotinib)
	<i>EGFR</i> exon 20 T790M alterations	Tagrisso® (osimertinib)
	<i>ALK</i> rearrangements	Alecensa® (alectinib), Xalkori® (crizotinib), or Zykadia® (ceritinib)
	<i>BRAF</i> V600E	Tafinlar® (dabrafenib) in combination with Mekinist® (trametinib)
Melanoma	<i>BRAF</i> V600E	Tafinlar® (dabrafenib) or Zelboraf® (vemurafenib)
	<i>BRAF</i> V600E and V600K	Mekinist® (trametinib) or Cotellic® (cobimetinib) in Combination with Zelboraf® (vemurafenib)
Breast cancer	<i>ERBB2</i> (HER2) amplification	Herceptin® (trastuzumab), Kadcyla® (ado-trastuzumab-emtansine), or Perjeta® (pertuzumab)
Colorectal cancer	<i>KRAS</i> wild-type (absence of mutations in codons 12 and 13)	Erbix® (cetuximab)
	<i>KRAS</i> (exons 2, 3, and 4) and <i>NRAS</i> (exons 2, 3, and 4)	Vectibix® (panitumumab)
Ovarian cancer	<i>BRCA1/2</i> alterations	Rubraca® (rucaparib)

또한, 같은 달 11월에 뉴욕 메모리얼슬론케터링암센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)에서 만들어진 MSK-IMPACT™ oncopanel이 FDA에 tumor profiling assay로 승인되었습니다. 이 tumor-profiling multiplex panel은 파라핀고정(formalin fixed paraffin embedded, FFPE) 암조직을 이용하여 468개 암유전자의 체세포돌연변이(point mutation, small insertions and deletions)와 MSI를 검사하는 체외진단검사로, high-risk based regulation에 해당하는 체외동반기기로 승인된 것은 아니지만 임상적 중요성에 대한 근거가 있거나(professional guidelines) 잠재적인 임상적 중요성을 가지는(literature or mechanistic rationale) 암돌연변이를 검사한다는 점에서 low-, moderate-risk tumor profiling device로 허가를 받았습니다. MSK-IMPACT™에 대한 연구는 Nature Medicine 2017 레포트에 게재되었는데, 전이성암 환자 10,000명을 MSK-IMPACT™로 유전자분석을 진행한 결과 암 환자의 약 37%가 표적치료제 사용이 가능하거나 임상시험에 이용 가능한 돌연변이를 적어도 하나는 가지고 있다는 것을 발견하였습니다. 이러한 MSK-IMPACT™의 연구성과는 각 환자의 암의 유전적 토대에 대한 이해를 제공하고 이를 통해 치료의 방향과 선택을 안내할 수 있으며, 경우에 따라 임상시험의 후보자인 환자를 식별하여 정밀의학에 한걸음 더 다가갈 수 있게 했다는 점에서 FDA의 첫 허가의 선례가 되었습니다.

고형암 돌연변이의 의미와 분류

염기서열분석을 통해 확인된 체세포돌연변이(somatic mutation)의 의미와 분류는 2017년 Journal of Molecular Diagnostics에 게재된 “Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer”에 따릅니다. 이 가이드라인에서는 somatic variant를 그 치료, 예후, 진단과 관련된 임상적 중요도에 따라 네 단계로 나눕니다. 이러한 분류를 위해 Catalog of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), cBioPortal, Intogen과 같은 다양한 cancer-specific variant database 및 ClinVar, DoCM, OncoKB, My Cancer Genome (<https://www.mycancergenome.org>), CIViC, JAX-CKB (<https://ckb.jax.org>) 등과 같은 다양한 curate database 등을 이용하게 됩니다. 최근에는 이러한 database를 체계적으로 정리하여 종양체세포돌연변이(cancer somatic mutation) 해석의 전과정을 간소화시키고 자동화한 Cancer Genome Interpreter (CGI)라는 플랫폼이 소개된 바 있습니다.

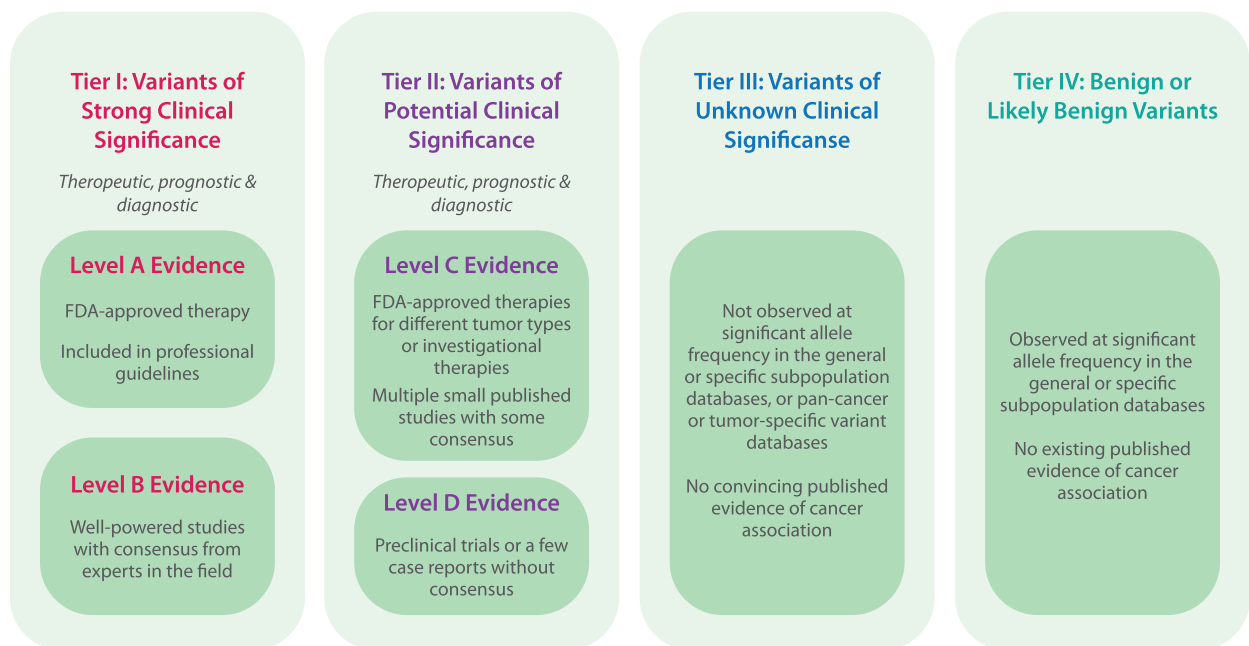


Fig. 1. Evidence-based variant categorization

체세포변이형은 종양을 진단하고, 예후를 추정하고 치료하는데 임상적 의미를 부여하는 수준에 따라 네 단계로 분류된다. 첫 번째 단계의 변이형은 임상적 의미가 뚜렷하고 네번째 단계의 변이형은 양성 또는 양성일 가능성이 높은 변이형이다.

이러한 여러 노력에도 불구하고 아직도 많은 종양체세포변이(cancer somatic mutation)들이 여전히 의미를 알 수 없는 미확인 변이형(variant of unknown significance, VUS)로 분류가 됩니다. 그러나 지속적인 연구들을 통해 이러한 변이들의 의미와 그에 맞는 치료제 개발이 이루어질 수 있을 것이라 기대합니다.

●● 고형암 패널 선택시 고려사항

고형암에 대한 NGS 패널 검사를 제공하는 회사 및 기관의 수가 급속히 증가하고 있습니다. 고형암 NGS 패널 검사에 대한 특성을 잘 파악함으로써 목적과 의도에 적합한 검사를 선택하는데 도움이 될 수 있습니다.

1. NGS 패널 검사가 대상으로 하는 암의 종류

검사를 제공하는 기관마다 패널에 포함시킬 유전자를 결정하는 과정이 다릅니다. 대부분의 경우 표적치료제와 관련된 유전자가 포함되지만 기관의 특성과 기준에 따라 진단, 예후와 관련된 유전자도 포함될 수 있습니다. 또한 검사가 대상으로 하는 암의 종류도 달라서 특정 종양의 유형에 집중한 검사도 있고 다양한 고형암을 대상으로 한 경우도 있으며 때로는 고형암과 혈액암을 모두 대상으로 할 수도 있습니다.

2. NGS 패널 검사를 통해 검출할 수 있는 변이의 종류

암과 관련된 유전자의 변이는 점돌연변이에서부터 복제수 변이, RNA fusion 등 다양하지만 검사의 종류 및 플랫폼에 따라 검출할 수 있는 변이의 유형이 다르므로 검사 전 패널에서 검출할 수 있는 변이의 유형을 아는 것은 중요합니다.

3. NGS 패널 검사의 타겟 영역

핫스팟(hot spot)으로 구성된 패널은 진단, 예후, 치료 등과 관련된 확실한 결과를 제공하지만 그 외의 다른 유전자 변이는 확인할 수 없습니다. 그러나 유전자에 포함된 모든 변이를 검출하거나 패널에 포함된 유전자가 많을수록 더 많은 유전자 변이를 검출할 수 있지만 그와 함께 임상적 의미를 알 수 없는 VUS의 검출도 증가할 수 있습니다.

4. NGS 패널의 민감도

패널 검사의 플랫폼과 패널의 크기는 유전자 변이의 검출 민감도에 영향을 미칩니다. 일반적으로 패널의 크기가 클수록 민감도가 다소 낮아질 수 있으며 또한, hybrid capture 방식과 amplicon 방식에 따라 검출할 수 있는 변이 유형의 민감도와 특이도가 달라질 수 있습니다.

5. 검출된 변이의 보고 기준

정보의 제공 범위 여부와 관련하여 일부 기관에서는 표적치료제 혹은 임상시험과 관련하여 실행가능한 유전자(actionable variant)만을 보고하기도 하고 일부에서는 VUS까지 검출된 변이의 대부분을 보고하기도 합니다.

6. 생식세포 변이형(germline variant) 및 secondary finding의 보고 여부

최근 들어 고형암 NGS 패널 검사를 통해 생식세포 변이형(germline variant)을 검출하고 이차적 소견을 보고하는 것의 임상적 중요성(clinical significance)이 대두되기 시작하였습니다. 생식세포 변이와 체세포 변이를 구별하기 위해서는 종양 조직과 쌍을

이르는 정상 조직을 함께 검사해야 하지만 대부분의 기관은 이를 구분하여 생식세포 변이를 보고하지 않습니다. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)에서는 유전성증후군과 관련된 59개 유전자에서 병원성 변이형(pathogenic variant)이 발견되었을 경우 보고하도록 권고하고 있는데, 이러한 생식세포 돌연변이의 검출은 암 환자에 대한 치료적 의사 결정과 가족 구성원의 스크리닝을 유도할 수 있다는 점에서 임상적 의미가 있습니다.



검사항목 안내

검사항목	검체	검사일/소요일	검사방법	보험정보
비유전성 고형암 유전자 패널 I 검사(46) (GC Labs 코드: N300)	Unstain slide 10μm 두께 6장 (병변부위 직경 1.5cm 이하) & H&E slide 1장	월-금/21일	차세대염기서열 분석법(NGS)	나598-1나 / CB00300F
비유전성 고형암 유전자 패널II검사(138) (GC Labs 코드: N947)	Unstain slide 10μm 두께 4장 & H&E slide 1장, Tissue (생검조직) & H&E slide 1장	월-금/14일		나598-1나 / CB00401F
비유전성 고형암 유전자 패널II검사(143) (GC Labs 코드: N518)	Unstain slide 10μm 두께 4장 & H&E slide 1장, Tissue (생검조직) & H&E slide 1장			나598-1나 / CB00401F

* 상기 검사 정보는 2019년 01월 01일 기준이며, 추후 변경될 수 있으니 최신 정보를 확인하시기 바랍니다(<http://www.gclabs.co.kr>).



검사문의

진단검사의학부 전문의 송주선

Tel: 1566-0131

E-mail: jssong1@gclabs.co.kr



참고문헌

01. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nature Medicine 2017;23:703-713.
02. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017;19:4-23
03. Cancer Genome Interpreter annotates the biological and clinical relevance of tumor alterations. Genome Med 2018;10:25
04. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)
(<https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm301431.htm>)
05. The emerging significance of secondary germline testing in cancer genomics. J Pathol 2018;244:610-615



MOU



미얀마 'LEO Healthcare'와 진단분야 MOU 체결 및 AdvancedLab 서비스 세미나 진행



GC녹십자의료재단은 2018년 10월 2일, 미얀마 LEO Healthcare International Co., Ltd와 진단분야 협력을 위한 양해각서(MOU)를 체결하였습니다.

LEO그룹은 △미얀마 전역의 병원에서 한국 GC Labs의 특수검사 및 수탁검사 진행 △미얀마 의료진들의 검사 서비스 마케팅 현지화 △진단검사의학 및 병리학 분야의 공동주제 발굴 및 연구에 대한 공동 이해관계가 맞으면서 이번 양해각서 체결을 진행하게 되었습니다.

이후, GC녹십자의료재단, GC녹십자지놈은 LEO그룹과 △Personalized Genomic Test △Health & Safety Everyday 라는 주제로 공동세미나를 개최했으며, GC녹십자의료재단의 선천성대사이상검사, 중금속 미네랄검사, GC녹십자지놈의 비침습적 산전검사(G-NIPT), 암 감수성 검사(암지키미) 등에 대한 소개와 질의응답 시간을 가졌습니다.

GC녹십자의료재단은 이번 MOU체결 및 세미나를 통해 앞으로 미얀마의 의료진 및 모든 환자들에게 최상의 진단서비스를 제공할 수 있도록 활발한 교류를 이어나가 미얀마 지역의 의료분야 발전을 위해 최선을 다할 것입니다.



GDN 창단 멤버로 합류



GC녹십자의료재단은 지난 2018년 10월 19일, 새롭게 형성된 Global Diagnostics Network (GDN)의 창단 멤버로 합류하였습니다.

미국 최대 임상검사 전문기관인 퀘스트 다이아그노스틱(Quest Diagnostics)로부터 시작한 GDN은 진단과학, 정보 서비스 등에서 국가의 장벽 없이 연합하여 글로벌 헬스케어 발전에 이바지하기 위한 목적에서 창단되었으며, 주요 핵심 사업으로 멤버간의 동반 진단을 위한 글로벌 플랫폼, 그리고 전염병 연구 및 반응에 대한 빠른 처리를 위해 앞으로 발생 할 수 있는 병원균에 대한 대비망을 형성한다는 계획입니다.

GC녹십자의료재단은 이번 GDN 합류를 통해 다국적 의학 네트워크를 통한 상호발전과 가능성, 그리고 전문성으로서 한 걸음 더 나아가는 계기가 될 것이며, 많은 환자와 의료인, 제약관계자, 정부기관, 비정부 단체 그리고 교육기관에 긍정적 영향을 줄 것으로 전망하고 있습니다.



LMCE 2018 & KSLM 59th Annual Meeting, '우수연구자상' 수상



GC녹십자의료재단은 최리화 진단검사의학과 전문의가 2018년 11월 1일부터 3일까지 서울 그랜드 워커힐 호텔에서 열린 `제59차 대한진단검사의학회 국제학술대회'에서 '우수연구자상'을 수상하였습니다.

올해로 3회째를 맞이한 대한진단검사의학회 국제학술대회는 전세계 진단검사의학 전문가들이 모여 최신지견을 공유하는 자리로, 매해 400편이 넘는 연구결과 발표로 진단검사의학을 이끄는 학회로 평가 받고 있으며, 올해에는 진단검사의학과 교수와 전문의, 전공의 등 30개국 1,300여명의 의료 관계자가 참석한 가운데 진행되었습니다.

환자 중심의 진단검사의학'을 주제로 열린 이번 학술대회에서 최리화 전문의는 'Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis(폐결핵 환자의 비타민 상태 평가)' 논문을 통해 우수연구자상을 수상하는 영예를 안았습니다.

최리화 전문의는 "앞으로도 활발한 연구 활동을 통해 의학발전과 환자들에게 도움이 될 수 있는 성과를 낼 수 있도록 최선을 다하겠다"고 소감을 밝혔습니다.



학술활동



포스터
발표

LMCE 2018 (Laboratory Medicine Congress & Exhibition) & KSLM 59th Annual Meeting



진단검사의학부 전문의 권애린

제목: Investigation of the Anti-HLA Antibody Frequency in Korean Patients



진단검사의학부 전문의 김세림

제목: Implementation and Validation of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Quantification of Serum Aldosterone and Plasma Renin Activity.



진단검사의학부 전문의 이미나

제목: Molecular analysis of CAG repeats in five spinocerebellar ataxias: The distribution and reference ranges of SCA1, 2, 3, 6 and 7



진단검사의학부 전문의 최리화

제목: - Lipoprotein (a) concentrations in the Korean adult population
- Recent information on the seroprevalence of anti-hepatitis A IgG in the Korean

보건복지부 고시 정보

▼ 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시 일부 개정

487. ST2 정량 [정밀면역검사]		
사용목적	심부전 환자 / 급성관상동맥증후군 환자(NSTEMI, STEMI)의 예후 예측	보건복지부 고시 제2018 - 195호 (2018년 09월 17일)
사용대상	심부전 환자 / 급성관상동맥증후군 환자(NSTEMI, STEMI)	
722. 조직형검사 HLA-DP [핵산증폭법]		
사용목적	대립유전자(DPA1, DPB1)를 식별하여 이식 가능 여부 확인	보건복지부 고시 제2018 - 195호 (2018년 09월 17일)
사용대상	장기이식 또는 조혈모세포 이식 (예정) 환자 및 공여자	
723. Deng기바이러스 [핵산증폭법]		
사용목적	Deng기바이러스 감염여부 진단	보건복지부 고시 제2018 - 195호 (2018년 09월 17일)
사용대상	Deng기바이러스 감염 의심환자	
726. 현미경 관찰을 이용한 자동화된 항균제 감수성 검사		
사용목적	항균제 감수성 및 내성여부의 확인	보건복지부 고시 제2018 - 220호 (2018년 10월 02일)
사용대상	일반 미생물 감염 의심 환자	
727. ROS1 유전자, 융합 [핵산증폭법]		
사용목적	비소세포성 폐암 환자의 치료약제(Crizotinib) 투여를 위한 환자 선별	보건복지부 고시 제2018 - 245호 (2018년 11월 20일)
사용대상	비소세포성 폐암 환자	
728. 미량알부민 및 크레아티닌 반정량 검사 [화학반응-장비측정]		
사용목적	미량알부민, 크레아티닌 검출	보건복지부 고시 제2018 - 245호 (2018년 11월 20일)
사용대상	심혈관계 질환 고위험자(당뇨병성 신증, 대사증후군, 신장기능 이상 환자 등)	
650. TERT 유전자 프로모터 돌연변이 [염기서열검사]		
사용목적	신경교종 및 수막종의 예후 예측 / 갑상선암 환자의 예후 예측	보건복지부 고시 제2018 - 258호 (2018년 12월 04일)
사용대상	신경교종 환자 / 수막종 환자 중 2등급, 3등급 및 재발한 환자 / 갑상선암 환자	
732. Kappa Free Light Chain index		
사용목적	다발성경화증 및 임상단독증후군 진단	보건복지부 고시 제2018 - 258호 (2018년 12월 04일)
사용대상	다발성경화증 (의심)환자 및 임상단독증후군 (의심)환자	
735. ADAMTS-13 활성도 검사 [정밀면역검사]		
사용목적	혈전성 혈소판감소성 자반증 질환의 확진 및 유사질환과의 감별진단, 치료 후 모니터링, 질환 재발의 예측	보건복지부 고시 제2018 - 258호 (2018년 12월 04일)
사용대상	임상적 소견을 통해 혈전성 혈소판감소성 자반증 또는 용혈성 요독증후군으로 진단된 환자	

▼ 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수 일부 개정

[급여 항목]

* (별표) 신설

분류번호	코드	고시
누-660	D6601	보건복지부 고시 제2018 - 225호 (2018년 11월 01일 시행)
누-593	D5931	보건복지부 고시 제2018 - 259호 (2019년 01월 01일 시행)
누-605	D6051(01-03)	
누-624	D6241	

분류번호	코드	분류	점수	고시
누-660	D6601	염기서열분석 가. 약제내성그룹 2 Drug Resistance Group 2 †	1,606.97	보건복지부 고시 제2018 - 225호 (2018년 11월 01일 시행)
누-589	D5894 D5898 D5895 D5899	Helicobacter pylori 검사 나. 항체 Antibody (1) 정밀면역검사 (2) 일반면역검사 다. 대변항원 Stool Antigen (1) 정밀면역검사 (2) 일반면역검사	167.80 64.29 287.41 45.26	보건복지부 고시 제2018 - 241호 (2018년 12월 01일 시행)
누-811	D8110	항PLA2R IgG 항체 [정밀면역검사] Anti-Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Immunoglobulin (Ig) G Antibody	301.77	보건복지부 고시 제2018 - 241호 (2018년 12월 01일 시행)
누-593	D5931	염기서열분석 가. 유전자형그룹 3 †	1,646.61	보건복지부 고시 제2018 - 259호 (2019년 01월 01일 시행)
누-605	D6051	염기서열분석 가. 약제내성그룹 2 †	1,654.18	
누-624	D6241	염기서열분석 가. 유전자형그룹 3 †	1,646.61	

[비급여 항목]

1. 신설

분류번호	코드	분류	고시
노-581	CZ585	사람유전자 분자병리검사 나. 비유전성 유전자검사 Genetic Tests for Somatic Variants (3) 다중결찰의존프로브증폭 Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA)	보건복지부 고시 제2018 - 225호 (2018년 11월 01일 시행)

보건복지부 고시 정보

2. 삭제

분류번호	코드	분류	고시
노-491	CZ398	폐렴연쇄상구균 소변항원 [간이검사] Streptococcus Pneumoniae Urinary Antigen [Rapid Test]	보건복지부 고시 제2018 - 259호 (2019년 01월 01일 시행)
노-598	CZ962 CZ985 CZ986 CZ969 CZ970	기타검사 라. 항결핵약제 내성 결핵균 검사 [염기서열검사] (1) 피라진아마이드 (2) 이소니아지드 (3) 리팜피신 카. 세균 rDNA, 동정 [염기서열검사] Bacterial rDNA, Identification [Sequencing] 타. 진균 rDNA, 동정 [염기서열검사] Fungus rDNA, Identification [Sequencing]	

▼ 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항 일부개정

1. 신설

항목	제목	세부인정사항	고시
누-519 선천성 대사이상 검사(선별)	선천성 대사이상 검사(선별)의 급여기준	1. 선천성 대사이상 질환의 조기 진단을 위하여 실시하는 선천성대사이상 검사(선별)은 급여대상이며, 질병이 없는 신생아의 경우 최초1회에 한하여 급여를 인정하되, 검사결과 유소견자의 경우 1회에 한하여 추가 인정함. 2. 다만, 신생아중환자실 입원중이거나, 채혈이 곤란한 경우, 대사이상 질환자(의심자 포함)의 응급상황 등 환자상태 등을 고려하여 의사의 판단 하에 실시시 급여를 인정함.	보건복지부 고시 제2018 - 190호 (2018년 10월 01일 시행)
누-654 정밀면역검사 나(1)	Rubella 항체 결합력 검사의 급여기준	Rubella 항체 결합력 검사는 특이 IgM 항체가 양성 또는 회복기 특이 IgG 항체가 증가 된 경우에 인정함.	보건복지부 고시 제2018 - 190호 (2018년 10월 01일 시행)

항목	제목	세부인정사항	고시
누517 효소 활성도 검사	각 분류항목별 세부 검사항목	가. 화학반응-장비측정 (1) 효소그룹 1군 (10) 알파엔아세틸글루코사미니다제 α -N-Acetylglucosaminidase (NAGLU) (11) 알파글루코사민 엔-아세틸트랜스페라제 α -Glucosamine N-acetyltransferase (12) 베타글루쿠로니다제 β -Glucuronidase (13) 베타글루코세레브로시다제 β -Glucocerebrosidase (14) 베타헥소사미니다제 β -Hexosaminidase (15) 알파엘-퓨코시다제 α -L-Fucosidase (16) 알파만노시다제 α -Mannosidase (17) 베타만노시다제 β -Mannosidase (18) 비오틴니다제 Biotinidas	보건복지부 고시 제2018 - 190호 (2018년 10월 01일 시행)

항목	제목	세부인정사항		고시
누517 효소 활성도 검사	각 분류항목별 세부 검사항목	(2) 효소그룹 2군	가. 화학반응-장비측정 (01) 알파엘-이듀로니다제 α -L-Iduronidase (02) 이듀로네이트-2-설파타제 Iduronate 2- sulfatase (IDS) (03) 헤파린 설파미다제 Heparin sulfamidase (HSS) (04) 엔아세틸글루코사민-6-설파타제 N-acetylglucosamine 6- sulfatase (GNS) (05) 엔아세틸갈락토사민-6-설파타제 N-acetylgalactosamine 6- sulfatase (GALNS) (06) 알파뉴라미니다제 α -Neuraminidase	보건복지부 고시 제2018 - 190호 (2018년 10월 01일 시행)
		나. 정밀분광-질량분석	(08) 알파엘-이듀로니다제 α -L-Iduronidase (09) 이듀로네이트-2-설파타제 Iduronate 2- sulfatase (IDS) (10) 엔아세틸갈락토사민-6-설파타제 N-acetylgalactosamine 6- sulfatase (GALNS) (11) 베타글루코세레브로시다제 β -Glucocerebrosidase (12) 갈락토세레브로시다제 Galactocerebrosidase	
누518 지방산 검사 [정밀분광- 질량분석]	각 분류항목별 세부 검사항목		(01) Very long Chain Fatty Acid (VLCFA) (02) 피탄산 Phytanic Acid (03) 피페콜산 Pipecolic Acid	보건복지부 고시 제2018 - 190호 (2018년 10월 01일 시행)
누100 응고기능기본검사	응고기능기본검사- 활성화응고시간 (간이검사)의 급여 기준	1. 누100하 응고기능기본검사-활성화응고시간(간이검사)는 과량의 헤파린을 사용하는 수술(심장수술, 이식수술 등) 중 헤파린의 적정 투여량을 결정 및 평가하기 위해 실시한 경우 요양급여를 인정함. 2. 상기 1. 이외 헤파린 사용 환자에게 헤파린의 적정 투여량 결정 및 평가를 목적으로 시행하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함.		보건복지부 고시 제2018 - 193호 (2018년 10월 01일 시행)

보건복지부 고시 정보

항목	제목	세부인정사항	고시																														
누182 직접빌리루빈 외	직접빌리루빈 외 검사의 급여기준	다음과 같이 동일 분류번호 내 코드는 동일 목적의 검사이므로 같은 날 중복 산정은 인정하지 아니함.	보건복지부 고시 제2018-193호 (2018년 10월 01일 시행)																														
		- 다 음 -																															
		<table><tr><th>분류번호</th><th>분류</th><th>코드</th></tr><tr><td>누182</td><td>직접빌리루빈</td><td>D1820, D1821</td></tr><tr><td>누183</td><td>총빌리루빈</td><td>D1830, D1831</td></tr><tr><td>누184</td><td>총단백</td><td>D1840, D1841</td></tr><tr><td>누185</td><td>ALT(SGPT)</td><td>D1850, D1851</td></tr><tr><td>누186</td><td>AST(SGOT)</td><td>D1860, D1861</td></tr><tr><td>누187</td><td>알칼리포스파타제</td><td>D1870, D1871</td></tr><tr><td>누188</td><td>알부민</td><td>D1880, D1881</td></tr><tr><td>누189</td><td>γ-GTP</td><td>D1890, D1891</td></tr><tr><td>누231</td><td>요산</td><td>D2310, D2311</td></tr></table>		분류번호	분류	코드	누182	직접빌리루빈	D1820, D1821	누183	총빌리루빈	D1830, D1831	누184	총단백	D1840, D1841	누185	ALT(SGPT)	D1850, D1851	누186	AST(SGOT)	D1860, D1861	누187	알칼리포스파타제	D1870, D1871	누188	알부민	D1880, D1881	누189	γ-GTP	D1890, D1891	누231	요산	D2310, D2311
		분류번호		분류	코드																												
		누182		직접빌리루빈	D1820, D1821																												
		누183		총빌리루빈	D1830, D1831																												
		누184		총단백	D1840, D1841																												
		누185		ALT(SGPT)	D1850, D1851																												
		누186		AST(SGOT)	D1860, D1861																												
		누187		알칼리포스파타제	D1870, D1871																												
누188	알부민	D1880, D1881																															
누189	γ-GTP	D1890, D1891																															
누231	요산	D2310, D2311																															
누251 효소	CPK 검사의 급여기준	누251가 효소-[화학반응-장비측정]-CPK와 누251나 효소-[화학반응-장비측정] (간이검사)-CPK는 동일 목적의 검사이므로 같은 날 중복 산정은 인정하지 아니함.	보건복지부 고시 제2018-193호 (2018년 10월 01일 시행)																														
누260 지질[화학반응- 장비측정]	트리글리세라이드 검사의 급여기준	1. 누260다 지질[화학반응-장비측정]-트리글리세라이드와 누260마 지질[화학반응- 장비측정]-트리글리세라이드(간이검사)('주'항 포함)는 동일 목적의 검사이므로 같은 날 중복 산정은 인정하지 아니함. 2. 260마 '주'항은 진단이나 치료 여부 결정목적이 아닌 추적관찰목적으로 시행하는 경우에 요양급여를 인정함.	보건복지부 고시 제2018-193호 (2018년 10월 01일 시행)																														
누261 콜레스테롤	총콜레스테롤 검사의 급여기준	1. 누261가(1) 콜레스테롤-총콜레스테롤-[화학반응-장비측정]과 누261가(2) 콜레스테롤-총콜레스테롤-[화학반응-장비측정](간이검사)('주'항 포함)는 동일 목적의 검사이므로 같은 날 중복 산정은 인정하지 아니함. 2. 누261가(2) '주'항은 진단이나 치료 여부 결정목적이 아닌 추적관찰목적으로 시행하 는 경우에 요양급여를 인정함.	보건복지부 고시 제2018-193호 (2018년 10월 01일 시행)																														
	HDL콜레스테롤 검사의 급여기준	1. 누261다(1) 콜레스테롤-HDL콜레스테롤-[화학반응-장비측정]과 누261다(2) 콜레스테롤-HDL콜레스테롤-[화학반응-장비측정](간이검사)('주'항 포함)는 동일 목적의 검사이므로 같은 날 중복 산정은 인정하지 아니함. 2. 누261다(2) '주'항은 진단이나 치료 여부 결정목적이 아닌 추적관찰목적으로 시행 하는 경우에 요양급여를 인정함.	보건복지부 고시 제2018-193호 (2018년 10월 01일 시행)																														
누380 소화기관 효소	총아밀라제 검사의 급여기준	누380가 소화기관 효소-[화학반응-장비측정]-총아밀라제와 누380나 소화기관 효소-[화학반응-장비측정](간이검사)-총아밀라제는 동일 목적의 검사이므로 같은 날 중복 산정은 인정하지 아니함.	보건복지부 고시 제2018-193호 (2018년 10월 01일 시행)																														

항목	제목	세부인정사항		고시
사람유전자 분자유전검사- 나583 비유전성 유전자 검사	비유전성 유전자 검사 항목별 유전자 종류	나. 중합효소연쇄반응-확장 (1) 이중중합효소연쇄반응	(01)~(14) <현행과 같음> (28) CFBF-MYH11 Fusion Gene	보건복지부 고시 제2018 - 193호 (2018년 10월 01일 시행)
누350 스테로이드화합물	각 분류항목별 세부 검사항목	다. 정밀분광-질량분석(정량)	(01)~(07) <현행과 같음> (08) 알도스테론 Aldosterone	보건복지부 고시 제2018 - 193호 (2018년 10월 01일 시행)
누503 골형성표지자 [정밀면역검사]	각 분류항목별 세부 검사항목		(01) 오스테오칼신 Osteocalcin (02) N - terminal propeptide of type 1 procollagen (P1NP)	보건복지부 고시 제2018 - 193호 (2018년 10월 01일 시행)
		주. 핵의학적 방법	(01) 오스테오칼신 Osteocalcin (02) N - terminal propeptide of type 1 procollagen (P1NP)	
누591 핵산증폭	각 분류항목별 세부 검사항목	나. 정성그룹2	(03) Helicobacter pylori [실시간중합효소연쇄반응법]	보건복지부 고시 제2018 - 206호 (2018년 11월 01일 시행)
누660 염기서열분석	각 분류항목별 세부 검사항목	가. 약제내성그룹 2	(01) 거대세포바이러스 약제내성유발 돌연변이	보건복지부 고시 제2018 - 227호 (2018년 11월 01일 시행)
사람유전자 분자유전검사- 나580 유전성 유전자 검사	유전성 유전자 검사 항목별 유전자 종류	다. 염기서열분석 (3) 20회 초과 40회 이하	(82) TMPRSS6 Gene (83) HEXB Gene (84) FRMD7 Gene	보건복지부 고시 제2018 - 242호 (2018년 12월 01일 시행)
사람유전자 분자유전검사- 나583 비유전성 유전자 검사	비유전성 유전자 검사 항목별 유전자 종류	다. 염기서열분석 (6) 12회 이상	(05) RUNX1 Gene	
누811 항PLA2R IgG 항체 [정밀면역검사]	누811 항PLA2R IgG 항체 [정밀면역검사]의 급여기준	1. 누811 항PLA2R IgG 항체 [정밀면역검사]는 만성 신병증환자에서 원발성과 속발성 만성 신병증을 감별진단하는 목적으로 실시하는 경우에 요양급여 함 2. 상기 1. 이외 만성 신병증이 의심되어 실시하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함		보건복지부 고시 제2018 - 242호 (2018년 12월 01일 시행)

보건복지부 고시 정보

2. 변경

항목	제목	세부인정사항		고시
누501 디옥시피리디 놀린 등	골다공증에 실시한 생화학적 골표지자 검사의 인정기준	골다공증에 실시한 생화학적 골표지자검사는 다음과 같은 경우에 골흡수표지자 검사와 골형성표지자검사를 각 1종씩 인정함 - 다 음 - 가. 골다공증 약물치료 시작 전 1회 나. 골다공증 약물치료 3~6개월 후 약제 효과 판정을 위해 실시 시 1회 ※ 골흡수표지자 - 누501 골흡수표지자[정밀면역검사] -C-telopeptide of Collagen Type 1 (CTX), N-telopeptide of Collagen Type 1 (NTX), 디옥시피리디놀린 ※ 골형성표지자 - 누500 골대사효소[정밀면역검사] -골특이성 알칼리성 포스파타제 - 누503 골형성표지자[정밀면역검사] -오스테오칼신, N - terminal propeptide of type 1 procollagen (P1NP)		보건복지부 고시 제2018 - 193호 (2018년 10월 01일 시행)
갑상선기능 검사	정신건강의학과 상병에 실시한 갑상선기능검사의 급여기준	1. 정신건강의학과 상병에 실시한 누323 갑상선호르몬 등[정밀면역검사] -싸이록신, 트리요도타이로닌, 누325 갑상선자극호르몬[정밀면역검사] -갑상선자극호르몬 검사의 급여기준은 다음과 같이함. - 다 음 - 가. 우울증, 조울증, 조현병 등의 정신건강의학과 상병 치료초기에 갑상선질환과의 감별진단 목적으로 실시한 경우 나. 갑상선비대(Thyroid Hypertrophy) 등이 발생할 수 있는 Lithium 약제 투여를 투여한 경우 2. 다만, 누321 갑상선관련항체-항마이크로좀항체, 누324 항갑상선글로불린항체 [정밀면역검사] 검사는 T3, T4, TSH 검사 상 이상이 있어 시행한 경우 인정함.		보건복지부 고시 제2018 - 206호 (2018년 10월 01일 시행)
나562 세포병리검사	나562나(3) 세포병리검사- 액상세포검사- 흡인세포병리검사의 급여기준	중앙 진단 목적으로 실시하는 액상세포검사-흡인 세포병리검사는 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정함. 다만, 동일 날 실시한 일반세포검사-흡인 세포병리검사와 중복 산정은 인정하지 아니함 - 다 음 - 가. 영상의학적 검사에서 이상 소견이 확인된 폐 병변, 췌장 병변, 림프절 병변, 유방 병변에 시행한 경우 나. 영상의학적 검사에서 확인된 갑상선 결절에 시행한 경우		보건복지부 고시 제2018 - 227호 (2018년 11월 01일 시행)
사람유전자 분자유전검사- 나583비유전성 유전자검사	비유전성유전자검사 항목별 유전자 종류	다. 염기서열분석 (1) 염기서열반응 2회	(06) BRAF Gene 약제 선택 및 혈액암 진단 목적 외 비급여	보건복지부 고시 제2018 - 227호 (2018년 11월 01일 시행)
누589 Helicobacter Pylori 검사	소아에게 실시한 누589다 Helicobacter Pylori검사-대변 항원의 급여기준	내시경검사를 실시하기 전 또는 내시경검사를 할 수 없는 경우에 시행하는 Helicobacter Pylori검사-대변항원은 다음과 같은 경우에 H. pylori 감염 유무 진단 및 H. pylori 치료 4~8주 후 박멸 유무를 알아보기 위해 시행시 인정함 - 다 음 - 가. 지속적 또는 심한 상복부 증상이 있는 경우 나. 다른 원인을 찾을 수 없는 refractory iron deficiency anemia가 의심되는 경우		보건복지부 고시 제2018 - 242호 (2018년 12월 01일 시행)

항목	제목	세부인정사항	고시
누406 심장표지자	누406 뇌성나트륨이노 펩타이드 (Brain Natriuretic Peptide, BNP), Pro-Brain Natriuretic Peptide 검사의 급여기준	누406 뇌성나트륨이노 펩타이드 (Brain Natriuretic Peptide, BNP), Pro-Brain Natriuretic Peptide 검사는 다음과 같이 요양급여함. - 다 음 - 가. 급여대상 1) 호흡곤란 등을 호소하는 환자의 심부전 감별 진단과 예후 판정 2) 급성 심근경색증 예후 판정 3) 급성기 가와사키병 진단 4) 폐동맥 고혈압 진단과 경과 판정 5) 심장이식 후 경과 판정 6) 수혈관련 혈액량 과부하(Transfusion-associated circulatory overload, TACO) 감별 진단 나. 다만, 상기 가.의 급여대상을 초과하여 시행하는 경우 검사 시행의 타당성에 대한 소견서 및 진료내역 등을 참조하여 인정	보건복지부 고시 제2018 - 254호 (2019년 01월 01일 시행)
누-680 핵산증폭	누680가 다중그룹1- (05)호흡기병원체 (바이러스, 폐렴원인균), (06)호흡기바이러스 및 누680나 다중그룹2- (05)호흡기병원체 (바이러스, 폐렴원인균), (06)호흡기 바이러스 검사의 급여기준	누680가 다중그룹1-(05)호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06)호흡기바이러스 및 누680나 다중그룹2-(05)호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06)호흡기 바이러스검사의 급여기준은 다음과 같이 하며, 동 기준 이외에 시행한 경우에는 비급여토록 함. - 다 음 - 가. 급여대상 1) 당해 요양기관이 아닌 곳에서 출생하여 신생아중환자실로 새로 입원하는 환자 2) 신생아중환자실에 입원중인 환자가 호흡기 바이러스에 의한 감염 혹은 패혈증으로 의심 되는 경우 3) 중환자실에 입원중인 환자의 폐렴이 호흡기 바이러스에 의한 감염으로 의심되는 경우 나. 급여횟수: 입원기간 중 최대 2회 이내	보건복지부 고시 제2018 - 254호 (2019년 01월 01일 시행)

3. 삭제

항목	제목	세부인정사항			고시
누502 부갑상선표지자 [정밀면역검사]	각 분류항목별 세부 검사항목		02) 오스테오칼신	〈삭제〉	보건복지부 고시 제2018 - 193호 (2018년 10월 01일 시행)
		주. 핵의학적 방법	02) 오스테오칼신	〈삭제〉	

▼ 신규검사

검사명	검사정보	검사수가 및 비고
Aldosterone [LC-MS/MS] (GC Labs 코드: N882)	· 검체: Serum 1.0mL, EDTA plasma 1.0mL · 보관: 냉동 · 검사방법: LC-MS/MS (liquid chromatography mass spectrometry/mass spectrometry) · 참고치 (단위: ng/dL): 0.0 ~ 30.0 · 검사일/소요일: 월,수,금/3일	· 보험정보: 누350다/D350408C (320.76점) · 검사수가: 26,110원 · 임상적 의의: 알도스테론증의 진단 및 추적 관찰을 위한 검사이다. · 적용일: 2018년 12월 01일 접수분
Renin activity [LC-MS/MS] (GC Labs 코드: N883)	· 검체: EDTA plasma 3.0mL · 보관: 냉동 · 검사방법: LC-MS/MS (liquid chromatography mass spectrometry/mass spectrometry) · 참고치 (단위: ng/mL/hr): 0.17 ~ 5.38 · 검사일/소요일: 화,목/3일	· 보험정보: 신의로 비급여* · 검사수가: 60,000원 · 임상적 의의: 본태성 고혈압, 신성 고혈압 및 신혈관성 고혈압의 선별검사이다. · 적용일: 2018년 12월 03일 접수분 * 신의료기술의 안정성·유효성 평가 완료 [보건복지부 고시 제2017-130호] : 최초 의뢰일로부터 30일 이내 요양급여행위 평가 신청 필요
Osteocalcin [ECLIA] (GC Labs 코드: K662)	· 검체: Serum 0.5mL · 보관: 냉장 · 검사방법: ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) · 참고치 (단위: ng/mL): M: 18-29Y: 18.00~70.00 ≥ 30Y: 10.00~46.00 F: 폐경전: 7.00~43.00 폐경후: 10.00~46.00 · 검사일/소요일: 월-토/1일 (야간검사)	· 보험정보: 누503/D5030013 (206.44점) · 검사수가: 17,220원 · 임상적 의의: Osteocalcin은 골모세포에서 합성되는 골형성 표지자로 골대사회전을 반영하는 지표이다. · 적용일: 2019년 01월 02일 접수분
SHBG (sex hormone binding globulin) [ECLIA] (GC Labs 코드: K807)	· 검체: Serum 0.5mL · 보관: 냉장 · 검사방법: ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) · 참고치 (단위: nmol/L): M: 20-49Y: 18.30~54.10 ≥ 50Y: 20.60~76.70 F: 20-49Y: 32.40~128.00 ≥ 50Y: 27.10~128.00 · 검사일/소요일: 월-토/1일 (야간검사)	· 보험정보: 노202/CZ202 · 검사수가: 62,180원 · 임상적 의의: 성호르몬 분비 이상진단, 치료 경과지표, 다모증(Hirsutism)과 같은 androgen의 과잉상태를 진단한다. · 적용일: 2019년 01월 02일 접수분

부록

2018 GC녹십자의료재단 학술발표



한국인의 HLA 항체 양성을 조사

권애린, 정선애, 이강희, 이은희
GC녹십자의료재단 진단검사의학부

배경

HLA 항체검사는 성공적인 이식을 위해 매우 중요하며, 루미넥스를 이용한 단일항원동정검사(single antigen bead assay)는 민감도와 특이도가 매우 높은 HLA 항체검사법이다. 그러나 해당 검사법은 고유한 기술적 제한점이 있어 일부 HLA 항체들은 인구집단의 대립항원 빈도보다 더 높은 빈도로 검출된다. 따라서 저자들은 이식 대기자와 이식환자에서 검출된 HLA 항체의 빈도를 한국인의 HLA 대립유전자 분포와 비교해보고자 하였다.

방법

2014년 5월부터 2018년 5월까지 의뢰된 HLA 항체검사 중 양성검체(MFI $\geq 1,000$)를 후향적으로 분석하였다. 모든 검체는 루미넥스 장비를 이용하여 LABScreen SAB (One Lambda, USA) 시약으로 검사하였다. 가장 흔히 검출된 5개의 HLA 항체를 한국인에서 가장 흔한 HLA 대립유전자 분포와 비교하였다.

결과

HLA class I과 II에서 HLA 항체가 하나라도 양성반응을 보인 환자는 각각 351명과 303명이었다. 각 환자에서 검출된 HLA 항체 개수의 중앙값은 class I과 II 모두 5개였다. Class I에서 양성반응을 보인 환자 대부분(43.6%)에서 3개 이하의 항체가 검출되었고, 한 사람에서 검출된 가장 많은 항체 수는 48개였다(67/351). Class II의 경우 양성반응을 보인 환자 중 21.5%에서 1개의 항체만 검출되었고, 한 사람에서 검출된 가장 많은 항체 수는 12개였다(65/303). Class I에서 가장 흔히 검출된 HLA 항체는 B76, B27, B57, B44, B45이고 class II의 경우 DR9, DR4, DQ6, DR51, DR16이었다. 한국인에서 가장 흔한 5개의 HLA 대립유전자 분포와 비교했을 때 class I의 경우 B44만, class II의 경우 DR9 만 일치했다.

결론

본 연구에서 저자들은 이식 전/후 환자에서 가장 흔히 검출되는 5개의 HLA 항체를 조사하였으나 절반 이상이 한국인의 HLA 대립유전자 분포와 연관이 없었다. 단일항원동정검사는 유전자 재조합 비드(bead)를 사용하고, 비드의 항원밀도는 실제 체세포에서 발현되는 것보다 훨씬 더 높은 밀도를 보이므로, 위양성 반응이 발생할 수 있다. 따라서, 실제 인구집단에서 기대되는 대립유전자 분포보다 훨씬 자주 검출되는 HLA 항체는 위양성 또는 교차반응으로 의심할 수 있으며, 이런 상황을 장기 공여자를 선택하거나 회피할 때 고려해야 할 것으로 생각된다.

Spinocerebellar ataxias (SCA) 1, 2, 3, 6, 7에서의 CAG repeat에 대한 분자유전학적 분석

이미나, 김경미, 김은주, 이은희
GC녹십자의료재단 진단검사의학부

배경

Spinocerebellar ataxias (SCA)는 variable expression을 나타내는 neurodegenerative disorders로 heterogeneous group에 속하는 질환이며, 상염색체 우성으로 유전된다. SCA는 각각의 원인 유전자에서 CAG repeat의 expansion을 확인함으로써 진단된다. 본 연구는 323명의 한국인 ataxia 환자를 대상으로 5개 type SCA의 (SCA 1, 2, 3, 6, 7)에 대한 분자유전학적 분석방법을 통하여 CAG repeats의 분포와 SCA의 mutation spectrum을 분석해보고자 하였다.

방법

Capillary electrophoresis analysis 검사법을 이용하여 CAG repeat size ranges를 분석하기 위하여 먼저 Chemagic DNA Blood 200 Kit (Chemagen, Baesweiler, Germany)를 이용하여 말초혈액으로부터 genomic DNA를 추출하였다. 추출된 DNA에 대하여 기존 문헌에 보고된 방법을 토대로, PCR 과정을 진행하였으며, 증폭된 PCR 산물을 ABI 3500xL Genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)에 injection하여 분석하였다. 증폭산물의 사이즈 측정은 GS500-ROX molecular weight standard를 기준으로 GeneMarker v.2.2 software (SoftGenetics, State College, PA, USA)를 활용하여 계산되었다.

결과

5개의 SCA loci에서의 CAG repeat에 대한 normal range와 pathologic range를 확인하였다. Normal CAG repeat number는 기존 한국인 환자를 대상으로 연구된 논문들과 유사한 양상을 보였다. 323명 ataxia 환자에서의 5개 type SCA 양성율은 13.3%였다. 가장 흔한 type은 SCA 6로 6.3%, 그 다음 SCA가 3.6%로 확인되었다. SCA3, SCA1, sCA7은 각각 2.5%, 2.2%, 1.1%를 나타내었다.

결론

본 연구에서는 각각의 SCA type에 대하여 normal allele과 pathologic alleles에 대한 CAG repeat size ranges를 확인할 수 있었다. 또한 Ataxia환자에서의 SCA 양성율과 빈도를 확인할 수 있었다. 이러한 연구를 통하여 SCA type에 따른 SCA mutation의 특성 및 각 type에 맞춘 분석범위 및 방법에 대한 지식과 더불어 한국인 ataxia 환자에서의 분자유전학적 진단에 있어 effective strategy에 대한 기초자료를 제공해 줄 수 있을 것으로 기대한다.

한국인 성인에서 Lipoprotein(a) 농도

최리화^{1,2}, 박미정¹, 오영주¹, 이숙정¹, 이상곤¹, 이은희¹

¹ GC녹십자의료재단 진단검사의학부,

² 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과

배경

Lipoprotein(a)은 심혈관질환의 병을 줄이기 위한 잠재적 표적으로 등장했으며, 유전체학 연구는 죽상경화성심혈관질환에서 lipoprotein(a)의 원인으로써의 역할을 결정적으로 확립했다. 한국인에서 lipoprotein(a)과 심혈관질환과 같은 다양한 질병과의 연관성에 대한 연구가 시행되었지만, 인구 집단 기반의 lipoprotein(a)에 대한 많은 데이터는 드물다. 우리는 연령과 성별에 따라 계층화된 한국인의 lipoprotein(a) 농도를 평가하고자 했다.

방법

2017년 1월부터 12월까지의 lipoprotein(a) 분석결과는 한국에서 가장 큰 수탁 실험실 중 하나인 GC녹십자의료재단의 실험실 정보시스템을 통해 얻어졌다. 혈장 또는 혈청 lipoprotein(a) 농도는 입자 강화 면역비탁법을 사용하여 측정되었다. 한국인에서 연령과 성별에 따라 lipoprotein(a) 농도를 측정된 자료를 분석하였다.

결과

일년간의 연구 기간 동안 대한민국 전역의 82개 의료기관에서 14,158명의 한국인 환자(남성 8,418명, 여성 5,740명)로부터 14,395건의 lipoprotein(a) 측정치가 얻어졌다. 대상 인구의 나이 중앙값(사분위수 범위, interquartile range)은 46.1 (36.5-59.0)세였다. Lipoprotein(a) 농도의 중앙값은 19.6 nmol/L (사분위수 범위, 9.0-47.6 nmol/L)로, 이는 혈관질환의 위험군을 결정하는 한계치(cutoff)로 뉴질랜드 인구집단에서 제시된 75번째 백분위 수 값과 유사하였다. Lipoprotein(a) 중앙값은 남자에 비해 여자에서 더 높았다(남자 17.4, 8.0-42.7 nmol/L vs. 여자 23.3, 10.8-54.5 nmol/L, $P < 0.0001$). Lipoprotein(a) 농도와 연령 사이의 상관 계수 r 은 0.1632 ($P < 0.0001$)였다. 전체 14,395 건의 lipoprotein(a) 측정결과 중 Framingham 연구에서 제시된 질병의 위험도를 증가시키는 한계치(cutoff)인 75.0 nmol/L 보다 높은 값을 보인 것은 15.3% ($n = 2,209$)였다.

결론

본 연구는 한국인 환자군에서 lipoprotein(a) 농도를 측정했을 때 기대할 수 있는 측정값에 대한 기본 정보를 제공한다.

한국인에서 A형 간염 IgG의 혈청유병률에 대한 최근 정보

최리화^{1,2}, 박미정¹, 오영주¹, 이숙정¹, 이상곤¹, 이은희¹

¹ GC녹십자의료재단 진단검사의학부,

² 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과

배경

A형 간염 백신 접종이 한국에 도입되었지만, 최근의 감염 발생률은 인구 10만 명당 약 8-9명으로 보고되었다. 한국에서의 항 A형 간염 IgG 항체의 최근 혈청유병률에 대한 정보가 거의 없으므로, 본 연구에서는 2015 년에서 2017 년까지 한국인 인구집단에서 항 A형 간염 IgG 항체의 혈청유병률을 후향적으로 분석하였다.

방법

한국에서 가장 큰 표준 실험기관 중 하나인 GC녹십자의료재단의 실험실 정보시스템을 통하여 2015년 1월부터 2017년 12월까지 항 A형 간염 IgG 항체의 혈청유병률 자료를 분석하였다.

결과

3년간의 연구 기간 동안 한국 전역의 1,503개 병원 및/또는 지역 클리닉으로부터 346,041명(남성 124,581명, 여성 221,460명)의 성인에서 의뢰된 353,099건의 항 A형 간염 IgG 항체 혈청 검사 결과를 얻었다. 중앙값(범위)은 37.8 (18.0-101.9)세였다. 항 A형 간염 IgG 항체의 연간 혈청유병률은 2015년 53.1%, 2016년 54.2%, 2017년 55.3% 였으며, 성별별 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(남자 61.0%, 여자 50.4%, $P < 0.001$). 항 A형 간염 IgG 항체의 연령별 혈청유병률(괄호안은 나이) 30.2% (10대), 24.2% (20대), 32.9% (30대), 73.6% (40대), 96.8% (50대), 99.7% (60대), 99.7% (70대), 99.5% (80대), 98.9% (90대 및 100대)였다.

결론

이 연구는 한국인에서 항 A형 간염 IgG의 혈청유병률에 대한 기본 정보를 제공하고 A형 간염전염병에 취약한 고위험군을 확인하는 데 기여한다. 특히 20대, 30대, 40대의 한국인 성인은 A 형 간염에 걸릴 확률이 높으므로 확인 및 예방 접종을 받는 것이 필요하다.

김세림, 박주희, 유주영, 한정선, 이은희

GC녹십자의료재단 진단검사의학부

배경

신뢰할 만한 혈청 알도스테론 및 혈장 레닌 활성도 측정은 일차성 알도스테론증을 선별, 진단하거나, 알도스테론을 분비하는 부신 선종의 위치를 추적하며 레닌-안지오텐신계 관련 질환을 감별 진단하는데에 필수적이다. 현재 사용되고 있는 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA) 및 자동화된 화학발광면역측정법(Chemiluminescence immunoassay)은 특이도가 낮아 혈중 농도의 과대 평가를 유발할 수 있다. 저자들은 혈청 알도스테론(serum aldosterone concentration, SAC) 및 혈장 레닌 활성도(plasma renin activity, PRA,

$$\frac{[\text{Ang I}] 37^{\circ}\text{C} - [\text{Ang I}] 4^{\circ}\text{C}}{\Delta t}$$

를 정량화하기 위한 신속한 액체 크로마토그래피-탠덤 질량분석기(Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 기반 분석법을 도입 및 평가하였다.

방법

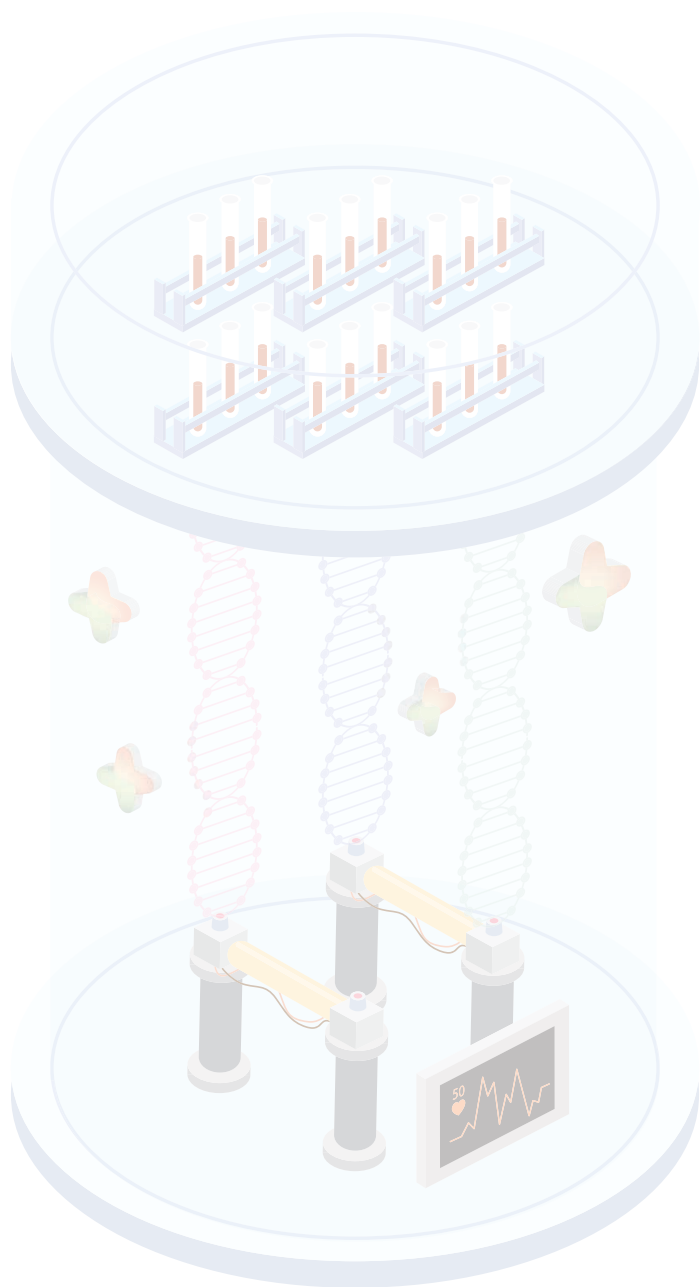
저자들은 내부표준물질로 20 $\mu\text{mol/L}$ Aldosterone-d7을 첨가한 250 μL 의 혈청 및 7.72nmol/L의 Angiotensin I-13C 및 15N을 첨가한 350 μL 의 혈장으로 각각 알도스테론 및 안지오텐신 I 을 측정하는 LC-MS/MS 방법을 개발하였다. 혈청 알도스테론 측정에서의 검체 전처리는 ethylacetate를 사용한 추출, 건조 및 환원의 과정으로 진행되었으며, 혈장 레닌 활성도의 검체 전처리는 안지오텐신 I 에 대한 고상 추출법으로 시행되었다. 질량 분석 조건은 알도스테론과 안지오텐신 I 분석에서 각각 ESI 음성 및 양성 모드로 진행하였다. 분리는 알도스테론 및 안지오텐신 I 측정에 각각 Kinetex 2.6 μm C18 100 $\text{\AA}$ 3 $\times$ 100mm (Phenomenex Inc, Torrance, CA, USA) 및 Poroshell StableBond 300 C8 2.1 $\times$ 75mm, 5 μm (Agilent technology, Santa Clara, CA, USA) 컬럼을 사용하였고, 이동상 조건으로는 각각 물 및 메탄올과 혼합된 2mM Ammonium acetate, 그리고 물 및 메탄올과 혼합된 0.2% formic acid의 구배 조건 하에서 시행하였다. 알도스테론 및 알도스테론 내부표준물질의 Multiple Reaction Monitoring (MRM) transition(m/z)은 359.096 $\rightarrow$ 189.0 (Aldosterone 1) 및 331.1 (Aldosterone 2), 366.1 $\rightarrow$ 338.1 였으며, Angiotensin I 및 Angiotensin I 내부표준물질의 MRM transition은 각각 433.1 $\rightarrow$ 647.2 (Angiotensin I 1) 및 619.6 (Angiotensin I 2), 437.1 $\rightarrow$ 660.6 이었다. 알도스테론 및 알도스테론 내부표준물질의 머무름시간은 모두 4.36분이었으며, 안지오텐신 I 및 안지오텐신 I 내부표준물질의 머무름시간은 2.46 및 2.45분이었다. 검사법의 적절성을 확인하기 위하여 직선성(linearity), 정확도(accuracy), 정밀도(precision), 잔효(carry over) 및 기질효과(matrix effect)를 평가하였다. SAC 및 PRA에 대하여 각각 32 및 94 검체를 이용하여 LC-MS/MS로 측정된 결과 값을 이전의 RIA로 측정된 결과와 비교하였다.

결과

LC-MS/MS로 측정한 알도스테론 농도는 0.05-20.0ng/mL 범위에서 유의한 직선성을 나타내었으며($R^2=0.9999$), 인증표준물질과의 오차는 측정가능범위 내 7개 농도에서 2% 미만이었다. 안지오텐신 I 의 경우 측정가능 범위는 0.07-200.0ng/mL이었으며, 인증표준물질과의 오차는 측정가능 범위 내 10개 농도에서 15% 미만이었다. 측정 하한 농도는 알도스테론의 경우 0.005ng/mL, 안지오텐신 I 의 경우 0.07ng/mL 이었다. 정밀도 평가 상 평균 변이계수는 알도스테론의 경우 3% 미만, 안지오텐신 I 의 경우 8% 미만이었다. 잔효는 알도스테론의 경우 0.01% 미만, 안지오텐신 I 의 경우 0.15%로 평가되었다. 기질 효과는 이온 억제 및 증강으로 평가하였으며, blank 및 6명의 환자 검체에 대한 평가 상 기질 효과는 없었다. 검사법 간 비교에서는 LC-MS/MS 방법과 이전에 사용한 RIA 측정법 간 상관관계는 비교적 좋지 않았다. SAC의 경우 LC-MS/MS 방법(x)과 HPLC(y) 사이의 회귀방정식은 $y = 0.3607x + 2.7015$ ($R^2 = 0.7534$; $n = 34$), PRA의 경우 $y = 1.0486x + 0.0071$ ($R^2 = 0.9228$, $n = 94$)이었다.

결론

저자들이 개발한 LC-MS/MS를 이용한 SAC 및 PRA 측정법은 국내 최초 도입된 것이다. 본 측정 방법은 적절한 정확도, 정밀도 및 민감도를 나타내었으며 고농축 샘플에 대해 희석을 요구하지 않는 적절한 측정가능범위를 보이는 것으로 증명되었다. 따라서 본 측정법은 일상적인 임상 검사로 사용함에 적합하다고 판단된다. 이전에 사용하던 RIA 방법과의 비교는 개발된 방법의 장점을 보여주었고 아마도 이 차이는 RIA의 교차 반응으로 인한 것으로 생각된다.



Stay Healthy and Happy
with GC Labs' Exellent Service



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