연구단신, Brief report

국내 미진단 희귀질환자 진단 지원 프로그램 소개

질병관리본부 생명의과학센터 희귀질환과 **박소연, 안윤진***

*교신저자: carotene@korea.kr, 043-719-8771

Abstract

The Korean Undiagnosed Diseases Program

Park So-Yeon, Ahn Younjhin
Division of Rare Diseases, Center for Biomedical Sciences, KNIH, KCDC

In Korea, based on "Rare Disease Management Act", rare diseases are defined as those affecting fewer than 20,000 patients or those with unknown prevalence due to the difficulty of diagnosis. In general, the lack of information, diagnosis, treatment, and research makes it difficult for patients with rare diseases to adequately receive healthcare services. Specifically patients with undiagnosed diseases suffer from the lack of experts for diagnosis and treatment, for example, in addition to the disease burden itself. Therefore, the undiagnosed program is important for patients to reduce the socioeconomic burden in the diagnostics odyssey. Recently, international collaborations such as the Undiagnosed Diseases Network International or International Rare Diseases Research Consortium have globally been emphasized to overcome the limit in the lack of information. Through the pilot project performed in 2017, the Korean Undiagnosed Diseases Program was launched in 2018.

There are four categories in the UDP: categories I (undetermined due to the lack of medical and laboratory information), II (clinically undiagnosed with low awareness), III (genetically undiagnosed due to extreme genetic heterogeneity or clinical diversity), and IV (unknown knowledge). Through expert group review, enrollment and evaluation are performed. The patients included category IV are registered in the unspecified diseases group, and various data are collected for rare diseases research. The UDP is crucial for diagnosis, treatment, and research of rare diseases. However, the lack of experts, limitation in budget, and expansion of networks across various fields (biology, bioinformatics, animal model development, and omics among others) remain unresolved.

Keywords: Rare diseases, Undiagnosed disease program, Genetic heterogeneity

들어가는 말

희귀질환은 일반적으로 환자 수가 매우 적어서 질환 관련

정보의 부족 등으로 진단이나 치료가 어려운 질환을 일컬으며, 나라마다 희귀질환을 정의하는 기준에는 조금씩의 차이가 있다. 우리나라에서는 2016년 12월 시행된 「희귀질환관리법」제2조에 따라 '유병(有病)인구가 2만 명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환으로 보건복지부령으로 정한 절차와 기준에 따라 정한 질환'으로 정의하고 있다. 희귀질환은 국제보건기구(WHO)에 따르면 전 세계적으로 약 5,000~8,000개의 질환이 보고되었고[1], 우리나라에서도 약 1,000개 정도의 질환이 있을 것으로 추정하고 있다.

전 세계적으로 바이오기술이 발전하면서 질환에 대한 진단 건수 또한 증가하고 있으나, 희귀질환의 경우에는 희귀질환에 대한 정보 및 전문가의 부족, 임상 양상의 복잡성 등으로 여전히 확진까지 평균 7.6년이 소요된다고 보고된 바 있으며[2], 80%정도가 유전질환이라고 알려져 있어 진단 시 환자 본인뿐 아니라 가족 trio 검사 등이 추가로 필요한 경우도 있어, 희귀질환은 진단뿐 아니라 그 결과에 대한 유전 상담의 필요성에 대해서도 최근 주요 이슈로 언급되고 있다.

특히 우리나라의 경우 의료서비스 체계로 편입되기 위해서는 질환에 대한 확진이 필수적이므로, 그동안 진단 자체가 어려웠던 극희귀질환, 상세불명 희귀질환의 경우에는 치료 기회가 제한되거나 치료를 받더라도 경제적 부담으로 중도에 포기하여 적시에 치료를 받지 못해 중증질환으로 발전되는 경우가 발생하기도 하였다. 그러므로 희귀질환에 대한 정확한 진단, 적절한 치료 기회 보장에 대한 국가 차원에서의 지원 문제는 그동안 환자들의 주요 미충족 수요(Unmet needs)로 꾸준히 제기되어 왔다[3].

희귀질환 미진단 프로그램은 미국 NIH의 UDP(Undiagnosed Diseases Program), 유럽 EC 등 주요 선진국에서 이미 시행하고 있으며, 최근 두 차례의 국제회의를 거쳐 각국의 정부기관, 대학, 병원, 연구소 등의 희귀질환 전문가들로 구성된 UDNI(Undiagnosed Diseases Network International)를 설립하였다[4]. UDNI는 매년 정기적인 국제회의를 통해 국가별 미진단 프로그램 현황 및 진단 지원 사례, 데이터 등의 활용방안 등을 공유하고 있다. 또한, 희귀질환의 진단 및 치료제 개발 등을 위한 연구 데이터로 활용하기 위해 국제협력이 매우 중요하다는 공감대가 형성되면서, 2011년에는 IRDiRC(International Rare Diseases Research Consortium)를 설립하는 등[5,6] 이미 전 세계적으로 미진단 프로그램의 운영과 자료 공유에 대한 움직임이 매우 활발한 상황이다.

이에 국립보건연구원에서는 2017년 시범사업을 통해 국내 희귀질환 미진단 프로그램 체계를 구축하고, 2018년부터 본격적으로 희귀질환 미진단 지원사업을 시행하게 되었다.

몸 말

일반적으로 희귀질환은 소아시기에 많이 발병하는 것으로 알려져 있으며[8], 미국, 캐나다 등에서 진행되는 유사한 프로젝트(미국 NIH UDP program, 캐나다 FORGE project 등)에서도 소아청소년과가 중심이 되어 시행하고 있음을 고려하여, 2017년 시범사업은 연구용역사업 형태로 서울대병원 소아청소년과에서 수행하였다. 시범사업 결과에서도 희귀질환 증상의 첫 인지 시 연령은 평균 25개월이었으며, 산전 검사 상의 이상 혹은 출생 순간부터 이상이 발견된 경우도 약 30%에 달하였으며, 가장 늦게 질환이 발병한 사례는 13.8세로, 대부분의 환자가 소아청소년기에 질환이 시작됨을 보여 희귀질환 진단이 소아시기에 이루어지는 것이 중요함을 보여주었다.

시범사업에서는 국내 미진단 프로그램의 기본적인 체계를 마련하는 것을 목표로 하였으므로, 1) 희귀질환 소아 임상 전문가 컨소시엄 및 네트워크 구성, 2) 다양한 분야의 전문가 회의를 통해 UDP의 정의 및 등록 임상 프로토콜 확립, 3) UDP 등록을 위한 전국적 환자 모집 및 의뢰 시스템을 구축하여 미진단 지원사업의 틀을 만들고 표준화 시키는 작업을 수행하였다.

희귀질환자가 정확한 진단을 받지 못하거나 진료 후에 담당의사가 진단을 하지 못하고 미진단 프로그램에 의뢰가 되면, 임상전문가 컨소시엄 회의를 거쳐 의뢰된 환자를 다음의 기준에 따라 분류하는 과정이 진행된다.

1) 카테고리 I: 임상정보가 부족하여 판단 유보

2) 카테고리 🏿 : 임상지식 부재로 인한 미진단

3) 카테고리 Ⅲ: 관련 유전자 및 임상 증상이 다양하여

유전자 진단이 되지 못한 경우

4) 카테고리 Ⅳ: 현재의 의학지식과 과학기술로 진단하기

어려운 경우

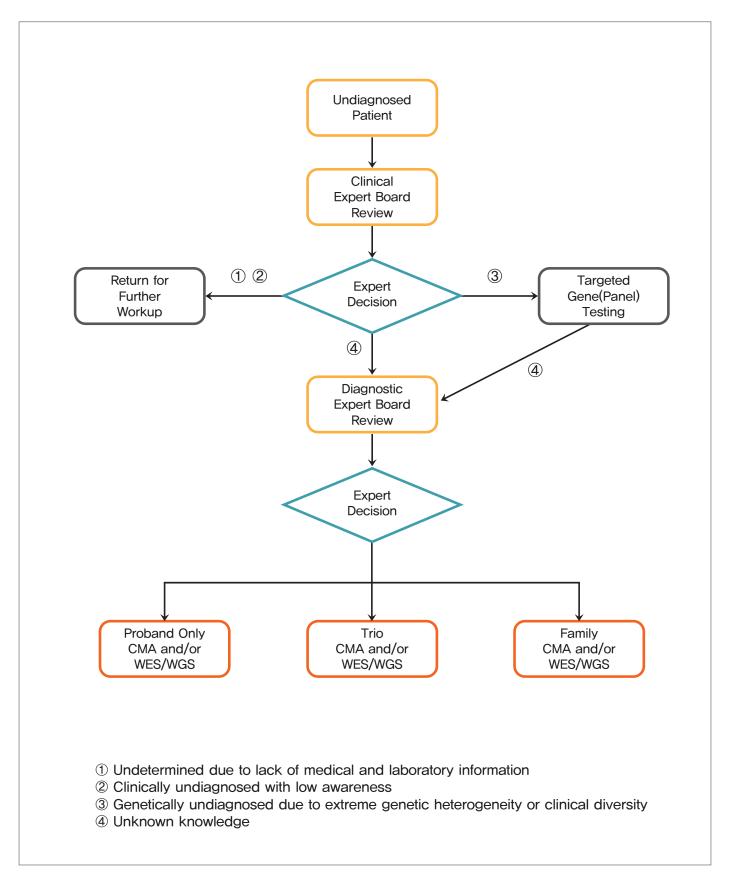


Figure 1. Flow chart of patients with undiagnosed disease[8]

 $^{^{\}ast}$ CMA: Chromosomal microarray, WES: Whole exome sequencing, WGS: Whole genome sequencing

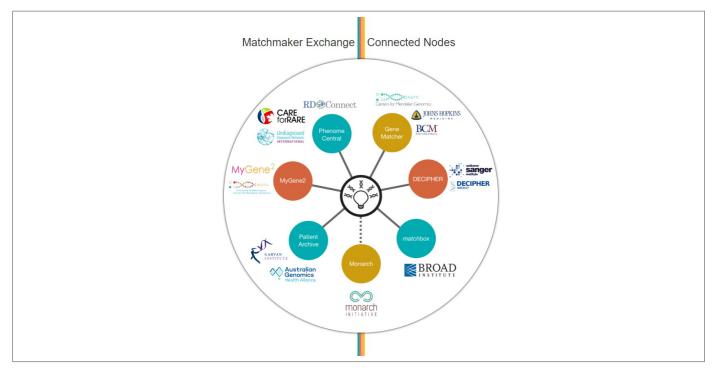


Figure 2. Matchmaker exchange[9]

분류 결과에 따라 카테고리 |과 ||의 경우에는 컨소시엄에서 논의된 의견과 함께 의뢰 의사 또는 의뢰기관으로 환자를 되돌려 보내면서 재검 또는 부족한 검사를 시행하도록 권유한다. 카테고리 Ⅲ과 IV의 경우에는 미진단 프로그램으로 등록하여 진단을 위해 다각적인 검사를 하게 되는데, 카테고리 III의 경우 패널 시퀀싱(Panel sequencing) 또는 WES(Whole Exome Sequencing) 기반 타깃 패널 시퀀싱과 같은 유전자 분석을 실시하여 진단에 필요한 유전자 정보를 확보하여 진단하고, 카테고리 IV로 분류된 환자는 상세불명 희귀질환으로 등록하여 향후 진단 및 치료제 개발 연구에 활용될 수 있는 정보를 수집한다.

미진단 프로그램을 통해 표준 질병 코드가 아직 없는 극희귀질환이나 상세불명의 희귀질환자를 국민건강보험공단의 산정특례 대상으로 등록 신청하면 해당 환자가 향후 지속적인 진료를 받을 경우 의료비 부담 경감 혜택을 받을 수 있어, 환자들은 미진단 프로그램에 등록되는 것만으로도 의료체계에 편입될 수 있는 가능성이 높아진다.

한편, 미진단 프로그램을 통해 확진이 어려운 희귀질환 진단에 도움을 주거나. 현대 의학수준으로는 진단이 어려운 질환의 경우 우선 상세불명 희귀질환으로 등록하고 향후 연구개발로 연계될 수 있도록 데이터를 공유하여 국제 협력연구에 활용할 수 있도록 하는 기반을 추진 중이다. 이에 국제 미진단 희귀질환 지원 네트워크(Undiagnosed Diseases Network International, UDNI) 및 데이터 공유 기반(Match maker exchange system) 참여를 위해 국내 미진단 프로그램에서 생성되는 임상 및 유전체 정보 축적을 위한 'Rarebird'라는 데이터 시스템을 구축하였다. 이 시스템을 통해 수집된 모든 임상, 시퀀싱, 실험연구 데이터는 협력 네트워크 내 보안 절차에 따라 희귀질환 참여 연구자에게 공유되어 국제협력 연구 활성화에 기여하게 된다.

국내 희귀질환 미진단지원 프로그램은 의료진이나 일반 환자 모두 신청할 수 있으며, 신청한 건에 대하여 다양한 분야의 임상 자문의 검토 및 입원, 외래진료 등을 통한 재평가 과정을 거쳐 미진단지원 프로그램의 등록 여부가 결정되고, 미진단 프로그램에 등록되면 입원, 외래진료 등을 통한 재평가 과정을 거쳐 진단 과정이 이루어진다. 구체적인 신청절차 등에 관련된 정보는 희귀질환 헬프라인(http://helpline.nih.go.kr)을 통해 찾아볼 수 있다.

맺는 말

2018년 국내 미진단 프로그램이 본격적으로 시행되었으나, 앞으로 해결해야 할 과제가 여전히 남아있다. 가장 우선적으로 해결해야 할 문제는 희귀질환과 미진단자에 대한 국내 의료진의 인식 향상 및 전문역량 강화를 위한 교육 프로그램을 운영하는 것이다. 아직 국내 의료계에서는 미진단자에 대한 별도의 인식이나 희귀질환 전문가의 개념이 뚜렷이 정립되지 않았고. 이로 인하여 환자는 진단을 위해 긴 시간 동안 여러 곳의 병원을 돌아다니는 진단 방랑(Diagnosis odyssey)을 반복하게 된다. 환자 본인과 보호자들은 여러 상급 의료기관을 전전하며 같은 검사를 반복하면서 시간과 경제적 부담을 겪게 되고, 결국 진단이 늦어지거나 국가 재원을 낭비하게 되는 결과를 초래한다. 이러한 문제 해결을 위해서는 희귀질환에 대한 지식 교육 및 현장 경험 등의 공유를 통한 희귀질환 전문 의료진의 양성이 시급하다.

또한, 국내 희귀질환 미진단 프로그램의 지속적이고 발전적인 운영을 위해서는 향후 충분한 재원 확보와 임상센터의 확대 추진이 필요하다. 미국의 미진단 프로그램 네트워크(UDN)의 사례들을 참고해 보면 미진단 프로그램에서 진단되지 못하거나 새로 발굴된 질환의 원인 유전자 또는 새로운 물질에 관한 연구를 위해서는 유전체, 대사체, 단백체, 다중 오믹스 체제, 모델 시스템 확립 등 다양한 분야의 연구팀 사이에 협력이 반드시 필요하므로, 이를 위한 전문 협력팀의 구성 및 운영을 위한 재원이 마련되어야 한다. 또한, 비용이 높은 NGS 기반의 유전체 검사, 현재 검사기법이 확립되지 않았거나 비용 면에서 검사로 확립되기 곤란한 극희귀 대사검사 등 연구 차원의 접근이 필요한 질환의 비율이 높아짐에 따라 효과성 있는 미진단 프로그램 운영을 위해서는 재원 확보를 위한 노력이 필요하다.

최근 정밀의료 및 맞춤의학이라는 새로운 의료연구 패러다임에서 희귀질환 미진단 분야의 잠재력을 고려할 때, 다양한 과학 분야(질환 기전 연구. 생명정보학 연구. 기능 연구. 동물모델 개발 연구, 다중 오믹스 연구 등) 및 국제협력 연구의 중요성이 강조되고 있어, 향후 국내 미진단 프로그램의 안정적 운영 및 확대를 통해 그 발판을 마련할 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

- 1. Orphanet website: About rare disease. Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education _AboutRareDiseases,php.lng=EN Last accessed 10 March 2013.
- 2. raremark, A new approach to shortening the diagnostic odyssey. 2017
- 3. 희귀질환 전문기관 관리 및 전문인력 양성 방안에 관한 연구. 보건복지부 정책연구용역보고서, 2016.
- 4. Taruscio D, Groft SC, Cederroth H, et al. Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient need. Molecular Genetics and Metabolism, 2015;116:223-225.
- 5. Gahl WA, Markello TC, Toro C, et al. The NIH Undiagnosed Diseases Program: Insights into rare diseases. Genet Med. 2012;14(1):51-59.
- 6. Austin CP, Cutillo CM, Jonker AH, et al., Future of Rard Diseases Research 2017-2027: An IRDiRC Perspective. Clin Transl Sci. 2018;11:21-27.
- 7. Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders, Genetic in Medicine, 2014;6(2):176-182
- 8. 미진단자 진단 지원 시범사업. 질병관리본부 정책연구용역보고서. 2017.
- 9. Matchmaker exchange homepage; https://www.matchmakerexchange.org