

산전 유전자 검사

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과¹, 제일병원 의학연구소 유전학연구소²

한유정¹ · 류현미^{1, 2}

Prenatal Genetic Test

You Jung Han¹, Hyun Mee Ryu^{1, 2}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

²Laboratory of Medical Genetics, Cheil Medical Research Institute,

Genetic testing has been generalized for the diagnosis of diseases and is an important method of research with advances in the life sciences. In particular, we should give better attention to the genetic test for a fetus. Because the fetus has no autonomy, ethical and social issues can arise. Therefore, appropriate genetic counseling is needed for parents to be informed with the characteristics, natural progress, and possible treatment of a genetic disease, prior to the prenatal genetic test. Physicians should also inform parents how a particular genetic risk factor relates with the likelihood of a disease, in order to assist the parents in making the best decision. Furthermore, the current law for prenatal genetic testing should be approached rationally.

Key Words: genetic test, Genetic counseling, Genetic disease

서론

2003년도에 인간게놈프로젝트가 종결되고 유전체 관련 지식이 의료에 이용되면서 유전자 검사 방법은 급격히 발전하였다. 유전자 검사는 생명과학의 발달과 더불어 질병 진단 및 연구의 중요한 수단으로 사용되고 있으나, 여러 윤리 및 사회적 문제를 야기할 수 있다. 특히 산과학 분야에서 태아에 대한 유전자 검사는 자기결정권이 없는 태아를 대상으로 하기 때문에 윤리적, 사회적 문제를 야기할 수 있으므로 특별한 주의를 기울여야 한다. 국내에서는 2005

년부터 생명윤리 및 안전에 관한 법률에서 유전자 검사에 대한 구체적인 규율을 제정하였다. 이 중 산전 유전자 검사에 대한 규정에서 배아 및 태아에 대한 산전 진단을 다루고 있다. 그러나 이러한 현행법은 의료 현장에서 여러 문제점을 야기하고 있고 실제적으로 모자보건법 개정안에 대한 목소리가 높아져가고 있다. 본문에서는 유전자 검사에 관한 전반적인 내용을 다루면서 현행법의 문제점 및 개선 방안에 대해 고찰해보고자 한다.

유전자 검사

유전자 검사(genetic test)는 유전 질환과 관련된 유전체내의 변화를 검출하기 위하여 인간의 DNA, RNA, 염색체, 단백질 그리고 특정 대사산물을 분석하는 것을 말한다¹⁾. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 제2조 제6항에서는 유전자 검사를 '개인의 식별, 특정한 질병 또는 소인의 검사 등의 목적으로 혈액, 모발, 타액 등의 검사대상물로부터 염색체·유전자 등을 분석하는 행위'로 정의하였다. 유

접 수: 2011년 11월 15일

수정본접수: 2011년 12월 14일

게재승인일: 2011년 12월 16일

게재일: 2011년 12월 31일

책임저자: 류현미

우100-380, 서울시 중구 목정동 1-19

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과

Tel: 02)2000-7683, Fax: 02)2278-4574

E-mail: hmryu@yahoo.com

전자 검사에는 염색체의 수적 그리고 구조적 이상을 확인하는 세포 유전검사(cytogenetic test), 유전자의 DNA와 RNA를 검사하는 분자유전검사(molecular genetic test), 그리고 유전자의 대사 산물을 검사하는 생화학적 검사(biochemical test)가 있다. 분자유전검사는 검체로부터 핵산을 추출하는 것이 가장 먼저 필요한 과정이다. 이후 이를 전기영동시켜 염기순서를 직접 확인하는 유전자 염기서열검사(DNA sequencing)가 있으며 이는 염기서열 변이가 원인인 경우 유전자 돌연변이를 찾아낼 수 있다. DNA양이 소량인 경우에는 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 통하여 같은 종류의 DNA를 증폭시킬 수 있으며, PCR은 DNA를 다루는 검사에서 기본적으로 사용되고 있다. 최근에는 작은 슬라이드 위에 다량의 부합반응(hybridization)을 한번에 시행하여 수천 내지 수만 개의 유전자를 한꺼번에 분석할 수 있는 마이크로어레이 검사(microarray test)가 상용화되고 있다²⁾. 유전자 검사는 질병이 발병한 환자, 보인자 진단 및 질병 예측을 위한 검사, 약물 반응에 대한 검사, 산전 검진 및 진단, 신생아 집단 검진의 경우에 시행된다³⁾. 국내에서는 2005년에 대한의학유전학회에서 유전자 검사 지침서를 발표하였다.

침습적 산전 진단 방법

태아의 유전자를 검사하기 위해서는 태아의 검체를 얻어야 한다. 이는 용모막용모생검, 양수 천자술, 경피제대혈채취 등을 통해 얻을 수 있다.

용모막용모생검은 임신 10주에서 13주에 시행하며, 자궁경부 또는 복부를 통해 용모를 채취한다. 용모막용모생검은 결과를 임신 초기에 얻을 수 있어 임신부의 불안감을 줄일 수 있으며 조기에 임신관리를 할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 검사기술이 어려워 충분한 경험이 없는 임상 의사가 시행할 경우 태아 소실 가능성이 양수천자에 비해 높아 일반적으로 시행되기에는 기술적 난점이 있다. 또한 임신 9주 이전에 시행된 경우 사지단축현상이 발생하여⁴⁾ 태아에게 문제를 야기할 수 있으므로 너무 일찍 검사를 시행해서는 안 된다. 검사의 정확도는 양수천자를 이용한 염색체 검사와 비슷하나, 약 1%에서는 태반 내 국한된 모자이시즘으로 인하여 임신 중기에 양수천자를 이용한 염색체 검사를 다시 시행하기도 한다.

양수 검사는 일반적으로 임신 15주에서 20주 사이에 시행하며 임신부의 복부를 통해 양수를 채취하는 기술을 말한다. 일부에서는 임신 11주에서 14주 사이에 조기 양수천자를 시행하기도 하나⁵⁾ 이러한 경우 임신 손실과 합병증이 증가하여 시술 시 위험을 충분히 고려해야 한다. 양수 내에는 진단적인 검사를 위해 배양할 수

있는 태아 세포를 가지고 있어 이를 이용하여 세포유전학적 검사나 분자유전학적 검사, 생화학적 검사를 시행할 수 있다. 합병증은 흔하지 않으며 일시적인 질 출혈은 2-3%, 양막파수가 1-2%, 용모 양막염은 0.1% 미만에서 발생한다⁶⁾. 태아 손실은 0.2-0.3% 정도이다⁷⁾. 본 기관에서 2008년 1월부터 2010년 12월까지 3년 동안 시행한 3,760건의 양수검사 중 태아 손실은 5건으로 0.13%였다⁸⁾.

경피제대혈채취는 제대천자라고도 하며, 초음파 유도하에 제대를 통해 태아의 혈액을 직접 채취하는 시술이다. 태아 혈액은 세포 분열이 왕성하므로 신속한 진단이 필요한 경우나 용모막용모생검이나 양수천자의 결과가 모호한 경우 이용된다. 태아 혈액을 이용한 염색체 검사의 경우 24-48시간 내에 이루어지며, 태아 혈액은 대사와 혈액학적 연구, 산염기분석, 바이러스 배양, PCR과 다른 유전학적·면역학적 검사에 이용될 수 있다. 합병증은 양수천자에서와 동일하나 그 외에도 제대혈 출혈, 제대혈종, 태아-모체 출혈, 태아서맥이 발생할 수 있으며, 태아 소실율이 약 1.4%에 달하므로 꼭 필요한 경우에 한정하여 시행되고 있다.

태아 검사가 가능한 유전 질환

산과학 분야에서 이루어지고 있는 산전 유전자 검사는 일반적으로 다음과 같은 경우에 시행되고 있다. 1. 분만 시 산모의 나이가 만 35세 이상일 때, 2. 이란성 쌍둥이 임신에서 분만 시 산모의 나이가 31세 또는 33세 이상일 때, 3. 이전 임신 시 다운증후군, 에드워드증후군, 파타우증후군의 분만 경험이 있는 여성, 4. 이전 임신 시 47,XXX나 47,XXY의 경험이 있는 여성, 5. 이전 임신 시 임신 초기 이후의 세배수 체중의 경험이 있는 여성, 6. 임신부나 그 배우자가 염색체 전위 보인자 일 때, 7. 임신부나 그 배우자가 염색체 역전 보인자일 때, 8. 임신부가 다운증후군이거나 47,XXX여성이거나 47,XXY인 남성, 9. 초음파 검사에서 태아의 중요한 구조적 이상이 발견된 경우에 시행되고 있다⁹⁾. 본 기관에서 1988년부터 10년 동안 시행한 산전 유전자 검사의 적응증을 분석해 본 결과 용모막용모생검이나 양수검사의 경우 고령 임신으로 시행하는 경우가 가장 높았으며 경피제대혈 채취의 경우에는 초음파 이상으로 시행하는 경우가 가장 많았다(Table 1)¹⁰⁾. 현재 유전자 검사 기법과 장비의 발달로 유전자 검사가 가능한 유전 질환이 급격히 증가하여 2011년 10월 현재 약 2만 건의 유전자 검사가 가능하다¹¹⁾. 그러나 산전 진단을 위한 유전자 검사의 경우 인공임신 및 중절수술로 이어질 우려가 있고, 성감별이나 그 밖에 개인적 소질 등을 확인할 목적으로 검사가 남용될 수 있어 유전자 검사를 어느 범위까지 허용할 것인지에 대해서는 많은 논란이 있어왔으며, 실제로

Table 1. Indication for Invasive Prenatal Diagnosis

Indication	Chorionic villus sampling	Amniocentesis	Cordocentesis
Advanced maternal age	445	2,018	39
Screening positive for maternal serum markers	0	760	22
Abnormal findings on fetal ultrasound	101	372	96
Parental chromosomal abnormality	40	71	0
Previous baby with chromosomal abnormality	63	107	0
Poor obstetrical history	89	196	4
Others	62	389	33
Total	800	3,913	194

나라마다 산전 유전자 진단에 관하여 다르게 규제하고 있다. 나라별 규제 내용을 살펴보면, 미국은 여러 종류의 가이드라인을 통해 태아에 대한 유전자 검사를 자율적으로 규제하고 있으며, American Academy of Pediatrics (AAP)의 가이드라인에 의하면 산전 유전자 검사는 유전 상담사나 유전학자의 상담으로 이루어져야 하고 고령 산모이거나 부모 염색체 이상, X-염색체 관련 질환의 위험으로 인해 성감별이 필요한 경우에 시행되어야 한다고 규정하고 있다. 영국은 산전 유전자 진단에 관하여 특별한 법률이 제정되어 있지 않다. 독일은 Guidelines on the Prenatal Diagnosis of Diseases and Predispositions to Disease, Declaration on the Termination of Pregnancy after Prenatal Diagnosis을 가지고 있지만 법률적 구속력을 지니고 있지 않다. 즉, 산전 유전자 진단에 관한 지침과 선언을 통해 연방의사회에서 산전 진단이 필요한 조건과 제한 조건을 제시하고 있을 뿐이다. 국내에서는 2005년 제정된 생명 윤리 및 안전에 관한 법률 제 25조 2항에 의해 배아 또는 태아 대상 유전자 검사가 가능한 유전 질환을 63종으로 제한하였으며, 이후 2009년 보건복지부에서 새로이 유전자 검사가 허용되는 유전 질환 76개를 고시하였다. 2011년 10월 배아 또는 태아 대상 유전자 검사 가능 유전 질환에 15개 질환이 추가됨으로써 현재 총 154개의 유전 질환에 대한 유전자 검사가 가능하게 되었다. 이처럼 법률로 배아 또는 태아 대상 유전자 검사 가능 유전 질환의 목록을 정한 것은 유전 질환마다 진행 속도, 발병 연령, 발병 빈도 등이 각기 다르다는 유전학의 학문적 근본인 다양성에 위배되며 국내 유전 질환에 대한 의학 연구의 발전 가능성도 심각하게 저해하고 있다. 따라서 현행법을 개정하여 원인 유전자가 밝혀지고 진단이 가능한 모든 유전 질환에 대한 착상전 및 산전 유전자 검사를 가능하게 함으로써, 법에서 정한 대상 질환과 동일한 위험도를 가진 유전 질환을 보유하고 있음에도 검사를 받을 수 없는 불합리함이 해소되어야 할 것이다.

유전자 검사와 인공임신중절

“산전 질환으로 유전 질환을 진단한 경우, 인공임신중절이 적법하게 시행될 수 있는가?”는 유전자 검사의 사회적·윤리적 관점에 있어 매우 중요하다. 독일의 경우, 산전 검사에서 유전 또는 염색체 이상이 발견된 경우 의학적 적응증에 해당되면 임신 주수에 관계 없이 인공임신중절이 가능하다. 의학적 적응증 판단은 의사가 임신 유지가 산모의 신체적 또는 정신적 상태에 심각한 해를 미칠 것으로 판단되는 경우로 이러한 위험이 산모가 받아들일 수 있는 다른 방법으로 제거되지 않는 것이어야 한다²⁾. 영국에서는 태아의 장애를 이유로 하는 임신중절을 명시적으로 규율하고 있다. 아이가 태어나서 심각한 장애가 될 경우, 신체적 혹은 정신적 손상을 겪을 본질적 위험이 있는 경우 임신 기간에 제한 없이 임신중절을 허용하고, 임신의 지속이 임신한 여성 혹은 그 여성의 가족 중의 어떤 아이들의 신체적 혹은 정신적인 건강에 대한 손상이라는 위험을 야기하고 그 위험이 임신이 중절되는 경우보다 더 큰 경우에는 임신 24주 이내에 임신중절이 허용된다. 미국은 주마다 인공임신중절 허용여부에 대해서는 다른 판단을 하고 있으나, 미연방정부 차원에서는 임신기간을 3단계로 구별하여, 임신초기 3개월은 산모의 생활영역에 속하는 것으로 보아 인공임신중절의 여부는 의사와의 상의를 통해 산모가 자유로이 결정을 내릴 수 있게 하며, 3개월에서 6개월간의 기간에는 산모의 건강을 보호할 목적으로, 마지막 6개월부터는 태아의 생명보호를 위하여 인공임신중절에 대한 규제가 가능하다. 국내에서는 모자보건법에 의해 인공임신중절수술의 허용한계가 규정되어 있다. 모자보건법 제 14조 1항 1호에 의하면 “본인이나 배우자가 대통령령으로 정하는 우생학적 또는 유전학적 정신장애나 신체 질환이 있는 경우”에 본인인 배우자(사실상의 혼인관계에 있는 사람을 포함한다.)의 동의를 얻어 인공임신중절수술을 할 수 있다. 동법 시행령 제1조 2항에 의하면 “법 제 14조 제 1항 1호의 규정에 의하여 인공임신중절수술을 할 수 있는 우생학적 또는 유전학적 정신 장애나 신체 질환은 다음 각 호와 같다. 1. 유전

성 정신분열증, 2. 유전성 조울증, 3. 유전성 간질증, 4. 유전성 정신박약, 5. 유전성 운동신경원 질환, 6. 혈우병, 7. 현저한 범죄 경향이 있는 유전성 정신장애, 8. 기타 유전성 질환으로서 그 질환이 태아에 미치는 위험성이 현저한 질환”으로 규정하고 있다. 모자보건법에 의하면 부모가 유전 질환이 없지만 태아가 돌연변이에 의하여 유전 질환이 발생한 경우에 인공임신중절은 합법적으로 시행될 수 없다. 그러나 이러한 법은 과거에 태아의 유전 질환을 진단하기 어려워 본인 또는 배우자의 유전 질환만으로도 인공임신중절을 가능하게 하던 규정이었다고 생각할 수 있으며, 태아의 유전자 진단이 가능한 현재는 태아에게 심각한 유전 질환이 있는 것으로 판명되면 적법한 인공임신중절수술이 이루어질 수 있도록 법의 일부가 개정되어야 할 것이다.

유전 상담

산전 진단을 고려하는 부모들은 유전적 배경에 대해 이해하고 현재 태아에게 발생할 수 있는 확률에 대한 비교적 정확한 정보와 이를 진단하는 검사 방법에 대한 정보가 필요하게 되며, 이는 유전 상담을 통하여 얻을 수 있다. 유전 상담의 목적은 선천적 결손이나 유전 질환을 이미 지니거나 위험도를 가진 가족들에게 정보와 지원을 제공하는 것으로, 1975년 미국 인간유전학회(American Society of Human Genetics)에서는 유전 상담을 ‘의사소통의 과정(communication process)’으로 정의하였다¹³⁾. 미국의 경우, 1947년 Sheldon Reed에 의해 유전 상담(Genetic counseling)이란 용어가 처음으로 사용되면서 유전 상담의 필요성이 알려지기 시작하였으며, 1969년 뉴욕의 Sarah Lawrence 대학에서 처음으로 석사학위 수준의 전문 유전 상담사를 교육하기 위해 대학원 프로그램이 시작되었다. 1982년 American Board of Medical Genetics (ABMG)에서 전문 유전 상담사 인증 제도를 처음으로 시행하였다. 그 후 1993년 American Board of Medical Counselors (ABGC)로 인증기관을 이전하였으며, ABGC에서 인증한 30개 대학(2006년 기준)에서 석사과정의 전문 유전 상담사 교육프로그램을 수료한 사람을 대상으로 ABGC에서 주관하는 자격시험을 통해 전문 유전 상담사가 인증되었다. 국내에서는 2005년 생명 윤리 및 안전에 관한 법률이 시행되면서, 보건복지부가 2006년 창립된 한국유전자 검사평가원을 통해서 과학적 근거가 없는 유전자 검사가 의료시스템 외에 일반인을 상대로 행해지지 않도록 관련 지침을 만드는 동시에, 적절한 유전자 검사의 시행을 위한 유전 상담의 필요성이 대두되었다. 그러나 현재까지 유전 상담사를 포함한 의학 유전학 관련 전문 인력 확충을 위한 인증 제도가 확립되어 있지 않으므로 임

상유전학 의료서비스의 실용화를 위해서는 정부의 제도적 지원이 뒷받침 되어야 할 것이다.

결 론

산전 검사는 유전자 검사 방법의 발달로 빠르게 발전하여 과거에 검사하지 못하였던 많은 질환들이 현재 가능하게 되었다. 그러나 국내에서는 현행법으로 착상전 및 산전 유전자 검사가 가능한 유전 질환을 질환명으로 제한하고 있는데, 이는 원인 유전자가 밝혀지고 진단이 가능한 모든 유전 질환에 대한 착상전 및 산전 유전자 검사가 가능하도록 현행법을 개정할 필요가 있다. 뿐만 아니라 유전자 전문위원회를 구성하여 질환명보다는 질병의 심각도에 따른 배아 및 태아 유전자 검사 지침을 정할 필요가 있다. 또한 태아에게 심각한 유전 질환이 있는 것으로 판명되면 적법한 인공임신중절수술이 이루어질 수 있도록 법의 일부가 개정되어야 할 것이다. 마지막으로 태아 유전자 검사를 시행하기 전에 유전 상담이 충분히 이루어져서 부모에게 병의 진단, 자연 경과, 가능한 치료를 이해시키며, 질환의 유전 방식과 가족의 재발 위험도를 평가하고 그에 따른 가능한 선택을 제시하여 가족들이 질환에 대해 최선의 결정을 할 수 있게 도움을 주어야 한다.

국문초록

유전자 검사는 생명과학의 발달과 더불어 질병 진단 및 연구의 중요한 수단으로 일반화되고 있으나, 태아에 대한 유전자 검사는 자기결정권이 없는 태아를 대상으로 하기 때문에 또 다른 윤리적, 사회적 문제가 있을 수 있으므로 특별한 주의를 기울여야 한다. 따라서 태아 유전자 검사를 시행하기 전에 유전 상담이 충분히 이루어져서 부모에게 병의 진단, 자연경과, 가능한 치료를 이해시키며, 질환의 유전방식과 가족의 재발 위험도를 평가하고 그에 따른 가능한 선택을 제시하여 가족들이 질환에 대해 최선의 결정을 할 수 있게 도움을 주어야 한다. 뿐만 아니라 태아 유전자 검사에 대한 현행법의 합리적인 법률 개정도 뒷받침되어야 한다.

References

1. National Human Genome Research Institute [homepage on the internet]. Bethesda (MD): The Institute; [cited 2006 Jun 23]. Available from : <http://www.genome.gov/10002405>
2. The types and methods of the genetic test. Rare Disease Center. 2010;1-20.

3. Guideline for Genetic test. Korean Society of Medical Genetics 2005.
4. Chen CP, Liu FF, Jan SW, Lin SP, Lan CC. CVS-exposed limb deficiency defects with or without other birth defects: presentation of six cases born during a period of nine years. *Am J Med Genet* 1996;63:447-53.
5. Alfirevic Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000077
6. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2003;110:392-9.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1459-67.
8. Han YJ. Fetal loss rate after mid-trimester amniocentesis. The 97th Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology, 2011 Sep 30-Oct 1; Seoul.
9. Korean Society of Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics*. 4th ed.
10. Park SY, Kim JW, Kim YM, Kim JM, Lee MH, Lee BY, et al. Frequencies of fetal chromosomal abnormalities at prenatal diagnosis: 10 years experiences in a single institution. *J Korean Med Sci* 2001;16:290-3.
11. <http://www.genetest.org> (Gene test)
12. Nationaler Ethikrat [homepage on the internet]. The Institute; [cited 2005 June 13] Available from: http://www.ethikrat.org/_english/main_topics/pndpgd.html.
13. Epstein CJ, Childs B. Ad Hoc committee on genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1975;27:240-2.