

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-32 (2024. 1.)



의료기술재평가보고서 2024

사구체병증 유전자 패널

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

고려진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김진희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

차례

요약문(국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	10
1.4 기존 의료기술평가	12
1.5 선행연구	13
2. 평가목적	13
II. 평가방법	14
1. 문헌고찰	14
1.1 개요	14
1.2 핵심질문	14
1.3 문헌검색	15
2. 권고등급 결정	17
III. 평가결과	18
1. 개요	18
1.1 유전자 돌연변이와 질환별 관련성	18
1.2 (NGS) 유전자검사의 임상적 유용성	28
IV. 결과요약 및 결론	47
1. 평가결과 요약	47
2. 결론	48
V. 참고문헌	50
VI. 부록	52
1. 의료기술재평가위원회	52
2. 소위원회	53
3. 문헌검색현황	54
4. 유전성 사구체질환 관련 유전자 정보	57

표 차례

표 1.1 차세대염기서열분석장치 국내 식약처 허가사항	4
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.3 고시항목 상세내용-차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사	5
표 1.4 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침	6
표 1.5 국외 보험 및 행위 등재 현황	7
표 1.6 국내 「차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사」 이용현황	8
표 1.7 신장질환에서의 NGS 기반 유전자 패널검사 이용현황	8
표 1.8 사구체질환(N01-N08)의 연령별 NGS 기반 유전자 패널검사 청구현황	9
표 1.9 신증후군(N04.x)의 연령별 NGS 기반 유전자 패널검사 청구현황	9
표 1.10 달리 분류되지 않은 유전성 신장병증(N07.x) 연령별 NGS 기반 유전자 패널검사 청구현황	9
표 1.11 의료기관 종별 NGS 기반 유전자 패널검사 청구현황	9
표 1.12 「차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사」 추가정보	10
표 1.13 국내 (유전성)신증후군 환자수 현황	11
표 2.1 PICO-SD	14
표 2.2 교과서	15
표 2.3 가이드라인 검색원	16
표 2.4 가이드라인 검토목록	17
표 2.5 권고등급 체계 및 정의	17
표 3.1 비증후군적(Nonsyndromic) 유전성 SRNS: 유전자와 임상적 특징	19
표 3.2 증후군적(Syndromic) 유전성 SRNS: 유전자와 임상적 특징	20
표 3.3 알포트 증후군에서 사용되는 분자유전검사	22
표 3.4 (NGS) 유전자검사의 임상적 유용성-검토요약	28
표 3.5 신증후군을 보이는 소아에서 평가	32
표 3.6 소아 신증후군의 진단에 관한 일반원칙	34
표 3.7 국소분절사구체경화증(FSGS) 환자에서 유전자 검사의 유용성	35
표 3.8 (IPNA 가이드라인) 소아 신증후군의 진단 관련 유전자검사에 관한 권고사항	36
표 3.9 (IPNA 가이드라인) 소아 SRNS의 초기 진단에 대한 권고내용	37
표 3.10 (IPNA 가이드라인) 소아 SRNS에서 유전자 검사가 필요한 적응증 관련 권고내용	37
표 3.11 (IPNA 가이드라인) SRNS 관련 유전자 검사법에 대한 권고내용	38
표 3.12 콩팥병에서 유전 진단의 치료에서의 유용성	40
표 3.13 SRNS에서 유전진단의 치료에서의 유용성(Pediatric nephrology, 2022)	41
표 3.14 SRNS에서 유전진단의 치료에서의 유용성(Comprehensive Clinical Nephrology, 2023)	41
표 3.15 SRNS 및 FSGS 치료에 대한 권고내용	42

그림 1.1 유전체 분석방법	2
그림 1.2 소아 SRNS의 분자유전학 검사에 대한 알고리즘	3
그림 1.3 신증후군과 관련된 족세포 유전자 돌연변이 모식도	11
그림 1.4 성연령별 내원일수_N04	11
그림 1.5 성연령별 내원일수_N07	11
그림 3.1 사구체 여과벽의 모식도	25
그림 3.2 유전성 콩팥병 의심시 유전 진단 알고리즘	31
그림 3.3 300가계 대상으로 전체 엑솜 염기서열분석을 이용한 원인 돌연변이 검출	33
그림 3.4 신생검에서 병변 있고, 다른 사구체 병리의 근거가 없는 FSGS 환자의 평가	35
그림 3.5 소아 신증후군의 진단 및 관리 알고리즘, IPNA 가이드라인(2022)	36
그림 3.6 선천성 신증후군에서 유전적 진단의 알고리즘, ERKNet-ESPN 가이드라인(2020)	38
그림 3.7 SRNS 소아의 관리 원칙 개요	41
그림 3.8 소아 신증후군에서 치료 알고리즘, KDIGO 가이드라인(2021)	42
그림 3.9 소아 신증후군의 치료 알고리즘, IPNA 가이드라인(2020)	44
그림 3.10 선천성 신증후군의 관리 알고리즘	45

요약문(국문)

평가배경

“사구체병증 유전자 패널”은 스테로이드 저항성 신증후군, 국소 분절 사구체 경화증 환자 및 가족성 사구체질환 환자를 대상으로 차세대 염기서열분석 기반의 사구체병증 유전자 패널검사를 통해 유전적 원인을 확인하는 검사이다. 현재 건강보험에서는 ‘유전성 유전자검사를 위해 실시하는 차세대 염기서열분석 기반의 유전자 패널검사’에 대해 본인부담률 80%의 조건부 선별급여로 적용하고 있다. 동 기술은 현재 보험수가가 높아 임상에서 사용하는데 제한이 있어 재평가가 필요하다는 전문가 수요 조사를 통해 재평가 주제로 발굴되었고, 2023년 제4차 의료기술재평가위원회(‘23.4.14.)에서 재평가 대상으로 최종 선정하였다.

본 평가의 목적은 사구체병증 유전자 패널의 임상적 유용성에 대한 의과학적 근거를 제공하고 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

평가방법

본 평가에서는 사구체병증 유전자 패널의 임상적 유용성을 평가하고자 하였으며 모든 평가방법은 평가 목적을 고려하여 “사구체병증 유전자 패널 및 세포표지검사(B 세포 검사) 공동 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)” 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 소아청소년과 2인, 진단검사학과 2인, 근거 기반의학 1인, 총 5인으로 구성하였다.

소위원회에서는 중재검사법인 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 이미 임상에서 많이 시행되고 있는 검사이고, 대상질환은 발병률이 낮은 유전성 질환군으로 다양한 표현형과 유전적 이질성이 높은 질환이기 때문에 기존의 체계적 문헌고찰 방법으로 각각의 질환과 원인유전자 간의 연관성을 규명하기에는 제한점이 있을 것으로 판단하였다. 따라서 별도의 체계적 문헌고찰을 시행하지 않고 희귀 질환·유전정보 데이터베이스, 의학교과서, 가이드라인의 검토를 통해 해당 질환에서 유전자 변이 검출 내용과 사구체병증 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 검토하였다.

평가 핵심질문은 ‘스테로이드 저항성 신증후군 및 국소 분절 사구체 경화증, 가족성 사구체질환 환자 대상으로 사구체병증 유전자 패널검사는 임상적으로 효과적인가?’이었다. 국내외 희귀질환·유전정보 데이터베이스, 신장학, 소아청소년학 분야의 국내외 교과서 및 임상진료지침 데이터베이스를 검색하였으며 소위원회의 논의를 통해 평가의 포함 적절성 여부를 확인하였다. 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가결과

희귀질환 유전정보 데이터베이스(database, DB) 및 교과서 검토결과, 유전성 스테로이드 저항성 신증후군(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)과 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), 유전 가족성 사구체질환은 상염색체 열성 또는 우성, X염색체를 통해 유전되는 특징을 가진다. 유전성 SRNS의 경우, 발병은 출생부터 성인기에 걸쳐 발생되나 주로 젊은 연령층에서 발병되는 것으로 보고되고, 젊은 성인의 약 10-15%, 소아의 30%, 선천성 및 영아의 66% 이상에서 병원성의 유전자 변이가 확인되고 있으며, 현재까지 해당 질환을 일으키는 원인 유전자로 *NPHS1*, *NPHS2*, *INF2*, *WT1* 등 다수의(60여개 이상) 단일 원인 유전자가 관여되고 있다. FSGS의 발병률은 성인 신증후군 환자의 40%, 소아 신증후군 환자의 약 20%를 차지하며, 유전성 FSGS는 *ACTN4*, *TRPC6*, *CD2AP* 등 40여개 이상의 유전자가 관련되고 있다고 보고하고 있다. 해당 질환에서 유전성의 경우에는 대부분 면역치료를 반응하지 않고, 신 기능 저하로 말기 신부전으로 진행할 위험이 높다. 유전 가족성 사구체질환 중 대표적인 알포트증후군은 출생아 5만명 당 1명으로 발병하는 것으로 추정되며, *COL4A3* (12-15%), *COL4A4* (5-8%), *COL4A5* (80-85%) 병원성 유전자 변이가 관여되는 것으로 보고된다. 유전적 변이 상태에 따라 치료받지 않을 경우 말기신장질환, 청각 장애 위험, 전방 원추 수정체 발생 위험 등과 관련이 있다.

스테로이드 저항성 신증후군을 포함한 해당 질환에서 사구체병증 유전자 패널검사의 임상적 유용성은 진단, 치료결과에의 영향, 유전상담 측면에서 살펴보았다.

진단

국내 임상신장학, 국외 Nelson Textbook of Pediatrics, Brenner&Rector's the kidney, Pediatric Nephrology 등 교과서 검토결과, 유전적 신증후군의 명확한 원인 규명과, 유전자-표현형 관계를 식별하는데 유전자 검사는 도움이 되며, 발병연령, 혈족관계, 가족력, 증후군 특징의 여러 요소를 고려해서 유전자 검사를 수행할 것을 명시하였다. 국제신장병가이드라인기구(KDIGO), 국제소아신장학회(IPNA) 등 임상 가이드라인에서는 '스테로이드 저항성 신증후군', '1세 미만의 영아 발병 신증후군', '신장의 증상/증후군적 특징이 있는 신증후군', 'SRNS, FSGS 가족력 있는 선천성 신증후군', '신장이식을 고려 중인 환자', 유전 가족성 사구체질환(알포트증후군)에서 유전자검사를 권고하고 있다.

치료결정에 영향

국내 임상신장학, 국외 Nelson Textbook of Pediatrics, Brenner&Rector's the kidney, Pediatric Nephrology 등 교과서 검토결과, *NPHS2*와 같은 특정 유전자 돌연변이가 있는 SRNS 환자는 면역억제치료를 반응하지 않고, CoQ10 생합성에 관여하는 유전자(*COQ2*, *COQ6*, *ADCK4*, or *PDSS2*)에 변이가 있는 환자에서는 CoQ10 치료에, *CUBN* 유전자 변이가 있는 경우에는 비타민 B12 치료에 반응한다고 보고된다. 또한 유전자 변이가 있는 환자에서 신장 이식을 할 경우 재발 위험이 낮아 신이식 결정 등 치료방침을 결정하는데 도움을 줄 수 있다고 제시하였다. 국제신장병가이드라인기구(KDIGO), 국제소아신장학회(IPNA) 등 임상가이드라인에서도 유전성 소아 스테로이드 저항성 신증후군 환자, 유전적 선천성 신증후군

에서 면역억제치료가 효과가 없으므로 중단하고 비면역억제 치료로 관리할 것을 권고하고 있다.

유전상담

국내 임상신장학, 국외 Brenner&Rector's the kidney, Pediatric Nephrology 교과서 검토결과, 유전자 검사는 가족계획을 위한 유전상담 및 장기 기장자의 적합성 평가에 도움이 될 것으로 보고하였고, 가이드라인에서도 유전상담을 권고하고 있다.

결론 및 제언

소위원회에서는 교과서나 가이드라인에서 다양한 유전적 원인이 관여될 수 있는 선천성 신증후군, 스테로이드 저항성 신증후군, 국소분절사구체경화증, 가족성 사구체질환에 대해 진단(원인 규명)과 환자 관리, 유전상담에 있어 유전자 검사를 고려하도록 명시하고 있고, 사구체병증 유전자 패널은 한번에 여러 원인 유전자의 식별이 가능하며, 이를 통해 면역억제 요법 회피, 코엔자임 Q10 보충 등의 치료방침의 결정과 이식 후 질환의 재발위험 평가에 도움을 줄 수 있어 임상적으로 유용하다고 판단하였다.

다만, 사구체병증과 관련한 질환 및 원인 유전자는 매우 다양하고 지속적으로 새로운 유전자가 발견되고 있는 현 상황에서 유전자 목록을 지속적으로 업데이트할 필요가 있고, 국내에서 많이 발견된 유전자를 포함한 잘 고안된 유전자 검사 패널의 사용이 중요하다는 의견이었다. 또한, 우리나라 환자에게 흔히 발견되는 유전질환 및 유전자에 대한 분포 파악 등의 추가 연구가 필요하다고 제언하였다.

2024년 제1차 의료기술재평가위원회는(2024.01.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 대하여 논의하고 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 '사구체병증 유전자 패널'에 대하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 사구체병증 질환과 관련한 원인 유전자의 식별은 치료방침의 결정 등에 도움을 줄 수 있어, 스테로이드 저항성 신증후군, 국소분절사구체경화증 및 가족성 사구체질환 환자를 대상으로 유전적 원인을 확인하는데 사구체병증 유전자 패널검사의 사용을 '권고함'으로 심의하였다(권고등급 : 권고함).

주요어

스테로이드 저항성 신증후군, 국소분절사구체경화증, 가족성 사구체질환, 차세대염기서열분석, 유전자 패널

Steroid Resistant Nephrotic Syndrome, Focal Segmental Glomerulosclerosis, Familial Glomerular Disease, Next Generation Sequencing, Gene Panel

알기 쉬운 의료기술재평가

사구체병증 유전자 패널검사는 효과적인가요?

질환 및 의료기술

소아의 신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지질혈증, 그리고 전신부종을 특징으로 하는 사구체 여과 장벽장애 질환이다. 이 중 유전성 신증후군은 대개 사구체 여과장벽을 이루는 구조물이나 사구체 여과장벽의 주요 세포(족세포)의 유전자에 이상이 생겨 발병한다. 사구체병증 유전자 패널검사는 스테로이드 저항성 신증후군 환자, 국소 분절 사구체 경화증 환자 및 가족성 사구체질환 환자를 대상으로 사구체병증 관련 유전자를 선택적으로 유전체를 무수히 많은 조각으로 나눈 뒤, 동시다발로 각 염기서열을 조합하고 분석하여 유전적 원인을 확인하는 검사이며, 건강보험 선별급여로 본인부담률 80%로 적용중이다.

의료기술의 효과성

사구체병증 유전자 패널검사가 스테로이드 저항성 신증후군 환자 등 유전원인을 확인하는 검사로 효과적인지 평가하기 위해, 국내외 희귀질환·유전정보 데이터베이스, 신장학, 소아청소년학 분야의 국내외 교과서 및 임상진료지침을 검토하였다. 교과서나 임상가이드라인에서 선천성 신증후군, 스테로이드 저항성 신증후군, 국소분절사구체경화증, 가족성 사구체질환은 다양한 유전적 원인이 관여될 수 있으므로 진단(원인 규명)과 환자 관리, 유전상담을 위해 유전자 검사를 고려하도록 명시하고 있다. 사구체병증 유전자 패널검사는 한번에 여러 유전자 원인의 식별이 가능하며, 이를 통해 면역억제 요법 회피, 코엔자임 Q10 보충 등의 치료방침을 결정하고 신장이식 후 재발 위험평가에 도움이 되어 임상에서 유용하다고 평가하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 스테로이드 저항성 신증후군, 국소분절사구체경화증 및 가족성 사구체질환 환자를 대상으로 원인 유전자의 확인은 치료방침의 결정 등에 도움을 줄 수 있어 사구체병증 유전자 패널검사의 사용을 '권고함'으로 결정하였다.

1. 평가배경

“사구체병증 유전자 패널”은 스테로이드 저항성 신증후군 환자, 국소 분절 사구체 경화증 환자 및 가족성 사구체질환 환자를 대상으로 차세대 염기서열분석 기반의 사구체병증 유전자 패널검사를 통해 유전적 원인을 확인하는 검사이다. 건강보험에서는 차세대염기서열분석 기반의 유전자 패널검사는 유전성 유전자 검사를 위해 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표3에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우에만 인정하는 조건부 선별급여(본인부담률 80%)로 적용하고 있다.

사구체병증 유전자 패널검사는 유전 원인을 확인하여 신장 외 합병증 예방, 불필요한 면역억제제 사용 감소 등의 이점이 있으나 건강보험에서 본인부담률에 따른 검사비용이 높아 임상에서 사용하는데 제한이 있어 재평가가 필요하다는 전문가 주제 제안을 통해 재평가 주제로 발굴하였으며, 재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2023년 제4차 의료기술재평가위원회(2023.4.14.)에서 재평가 대상으로 최종 선정하였다.

본 평가에서는 ‘사구체병증 유전자 패널’의 임상적 유용성 등에 대한 과학적 근거를 제공하여, 의료기술의 적정사용 등에 도움을 주고자 하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 유전성 신증후군

소아 신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지질혈증, 그리고 전신부종을 특징으로 하는 흔한 사구체 질환으로, 특발성(일차성)이 90%, 이차성인 경우가 10% 정도이다. 특발성에는 미세변화병(minimal change disease, MCD)이 80% 이상이며 그 외에 국소분절사구체경화증, 메산지움 증식 사구체 신염 등이 있다(최형순 등, 2008).

신증후군 소아의 85% 이상이 코르티코스테로이드에 반응하지만 약 10-15%는 반응이 없거나 나중에 스테로이드에 내성이 된다. 스테로이드 저항성 신증후군(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)은 4-6주의 스테로이드 치료에도 관해되지 않는 경우로 정의되고, 신장질환의 나쁜 예후와 관련이 있으며, 환자의 36-50%가 10년 이내에 말기 신장질환으로 진행한다(Lee et al., 2021; Trautmann et al., 2020). 대부분의 스테로이드 저항성 신증후군 사례는 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)을 동반하고 말기 신장 질환으로 진행한다. 현재까지 SRNS/FSGS 질환에 대해 50개

이상의 단일 유전자 원인이 확인되었으며, 새로운 원인 유전자가 지속적으로 발견되고 있다(Cheong, 2020).

유전성 신증후군은 대개 사구체 여과장벽을 이루는 구조물이나 사구체 여과장벽의 주요 세포(족세포)의 유전자에 이상이 생겨 발병한다. 이러한 경우 사구체 여과장벽 구조물의 구성 성분 이상 또는 족돌기 세포의 선천적인 이상으로 사구체 여과장벽이 단백질을 걸러내는 작용을 하지 못하게 되어 소변으로 단백질이 빠져나간다. 구조물이나 세포 자체의 이상이 그 원인이므로 매우 이른 나이에 발병하며 일반적인 신증후군의 치료에는 반응하지 않고 단백뇨가 계속되고, 적절한 관리에도 불구하고 점차 신장기능이 파괴되어 말기 신부전으로 진행하게 된다(희귀질환 헬프라인 홈페이지, 2023).

1.1.2 유전자 패널검사

유전자 패널검사는 인간 유전체에서 보고자 하는 유전자 수십에서 수백여 개를 표적하는 탐침을 디자인하여 차세대염기서열 분석법을 이용하여 동시에 시퀀싱하는 방법이다. 표적 부위는 500회 이상의 탐침이 반복되어 정확한 분석이 가능하다. 유전성 망막 질환, 유전성 심근병증, 유전성 난청 등 원인 유전자가 다수인 희귀질환 군에 사용하는데 적절하다(방영주 등, 2020). 또한, 유전자 패널검사는 전체 엑솜 염기서열분석법(whole exome sequencing, WES), 전체 유전체 염기서열분석법(whole genome sequencing, WGS)과 비교하여 비용이 저렴하고, 전반적으로 엑손의 coverage가 높으며, 관심 질환과 관계 없는 유전자의 우발적인 발견이 없고, 알려지지 않은 유의한 변이를 검출 가능하게 하는 장점이 있다(Cheong, 2020). 그러나 디자인된 표적에 포함 안 된 부위에 원인 유전자가 존재하는 경우 패널검사로는 원인 유전자의 돌연변이를 찾지 못하고, 진료 의사가 해당 질환 군을 의심하지 못하면 검사가 불가능하다는 단점이 있다(방영주 등, 2020). 또한 새로운 질병을 유발하는 원인 유전자의 지속적인 발견으로 인해 유전자 패널이 빠르게 변한다(Cheong, 2020).

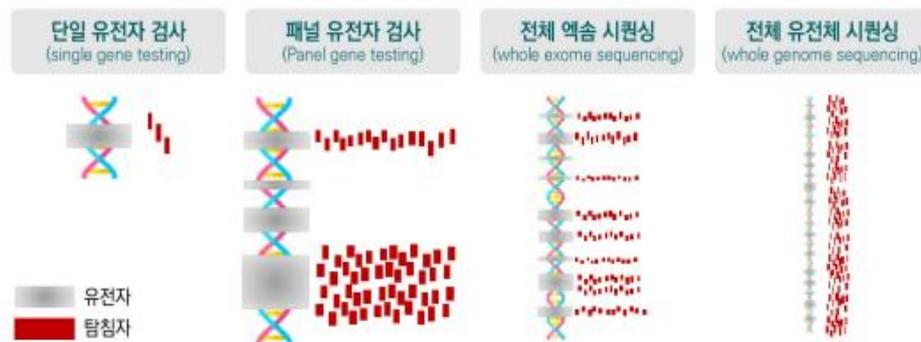


그림 1.1 유전체 분석방법
(출처 : 방영주 등 2020)

1.1.3 사구체병증 유전자 패널검사

스테로이드 저항성 신증후군(SRNS)은 60개 이상의 원인 유전자가 있는 매우 이질적인(heterogenous) 질환으로, SRNS 환자의 임상 평가에서 단일 또는 소수의 질병 관련 유전자를 확인할 수 없는 경우에는 여러 후보 유전자의 모든 protein-coding exons을 동시에 검사하는 유전자 패널검사를 시행할 수도 있다. SRNS 또는 단백뇨(proteinuria)와 같은 특정 표현형 또는 질병군과 관련된 것으로 알려진 유전자를 포함하는 유전자 패널검사는 적응증 중심의 돌연변이 분석으로 가장 비용-효과적인 검사로 간주한다 (Trautmann et al., 2020).

스테로이드 저항성 신증후군 환자에 대한 유전자 검사는 ① 환자와 가족에게 명확한 진단을 제공할 수 있고, ② 치료(예, coenzyme Q10)가 가능한 SRNS의 형태를 확인할 수 있으며, ③ 신장 생검의 필요성을 피하고, 면역억제요법의 조기 중단을 허용하며, ④ 이식 후 재발 위험을 포함하여 정확하고 충분한 정보에 입각한 유전상담을 할 수 있으며, ⑤ 신장 외 증상의 적절한 진단 및 관리를 가능케 한다. 전체 엑솜 염기서열분석법 기술을 사용하면, 현재 어린이의 10-30%가 단일 유전자 질환으로 진단된다(Trautmann et al., 2020).

유전자 검사 방법은 전통적인 생어 염기서열분석법(Sanger sequencing) 외에도 다음 3가지 차세대 염기서열분석(next generation sequencing, NGS) 접근 방식인 1) 유전자 패널, 2) whole-exome 염기서열분석법 및 3) whole-genome 염기서열분석법을 사용할 수 있다. 현재 소아 SRNS 환자에서 돌연변이 선별에 대한 보편적인 지침은 없으나, 임상가는 유전자 검사를 지시할 때 임상적 유용성(usefulness), 관련성(relevance), 가용성(availability) 및 비용효과성을 고려해야 한다고 제시한다(Cheong, 2020).

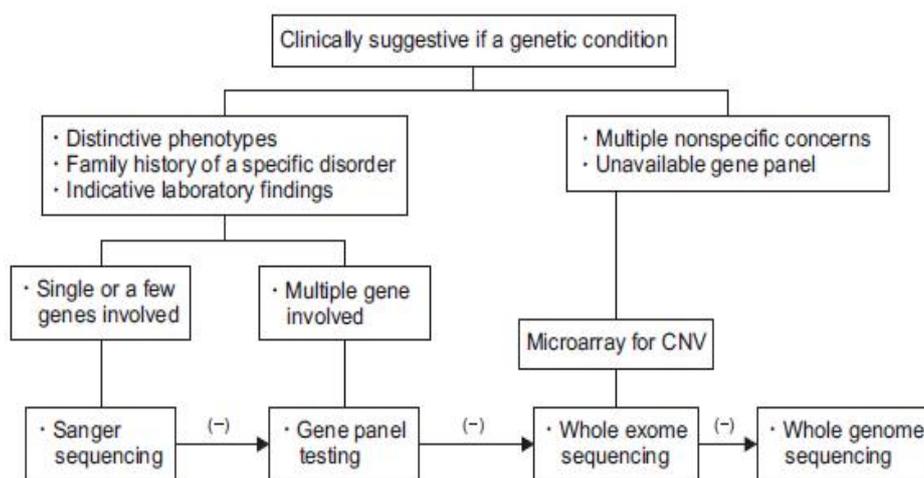


그림 1.2 소아 SRNS의 분자유전학 검사에 대한 알고리즘 (출처 : Cheong, 2020)

1.1.4 소요장비 현황

차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사와 관련된 소요장비로는 12개 제품이 확인되었으며, 일부 제품의 국내 식품의약품안전처(이하 식약처) 허가사항은 다음과 같다.

표 1.1 차세대염기서열분석장치 국내 식약처 허가사항

모델명	제품명	허가번호	분류번호 (등급)	업체명	사용목적
Personal Genome Machine Dx	PGM Dx	체외 수인 15-1183호	N01060.01(2)	써모피셔사이언티픽솔루션스 유한회사	유전자(DNA 또는 RNA)의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation sequencing)으로 유전자(DNA)서열 검사에 사용하는 장치
DNBSEQ-G50	-	체외 수인 20-4733호	N01060.01(2)	(주)비엠에스	짧은 범위의 유전자 염기서열만 분석가능한 기존 염기서열분석기와 달리 유전자 라이브러리 기술, 형광검출기술, 전위차검출 기술 등으로 넓은 범위의 유전자 염기서열을 분석하여 진단에 사용하는 장치
DNBSEQ-G400	-	체외 수인 20-4331호	N01060.01(2)	(주)비엠에스	유전자의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation Sequencing)으로 유전자 서열 검사에 사용하는 장치
DX-410-1001	MiSeqDx	체외 수인 18-4469호	N01060.01(2)	일루미나코리아 유한회사	짧은 범위의 유전자 염기서열만 분석가능한 기존 염기서열분석기와 달리 유전자 라이브러리 기술, 형광검출기술, 전위차검출 기술 등으로 넓은 범위의 유전자 염기서열을 분석하여 진단에 사용하는 장치
MiSeqDx Instrument	-	체외 수허 16-145호	N01060.01(2)	(주)사이넥스	유전자의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation Sequencing)으로 유전자 서열 검사에 사용하는 장치

출처: 식품의약품안전처(의료기기전자민원시스템)업체/제품정보 공개

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표3에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우에 선별급여 80%로 적용되고 있다. 2023년 3월 기준, 차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사 실시 승인기관은 총 69개소이었다.

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침			
제2장 검사료			
제2절 병리 검사료			
[사람유전자 분자유전검사]			
나-598-1		차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사 Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test	
		주. 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여적용 2. RNA fusion gene을 검사한 경우에는 소정점수에 10%를 가산한다. (산정코드 두 번째 자리에 1로 기재)	
	CB011, CB012, CB013, CB014, CB015, CB016	3. 식품의약품안전처 「차세대염기서열분석(NGS) 임상검사실」인증 요양기관에 서 식품의약품안전처장의 허가(신고) 받은 시약·장비를 사용하지 않은 경우는 Level I 8,664.20점, Level II 12,377.43점을 산정한다. (◎ 가(1)1), 가(2)2), 나(1)(가)3), 나(1)(나)4), 나(2)(가)5), 나(2)(나)6))	
		가. 유전성 유전자검사 Genetic Tests for Germline Variants	
	CB001	(1) Level I	9,626.88
	CB002	(2) Level II	13,752.70
		나. 비유전성 유전자검사 Genetic Tests for Somatic Variants	
		(1) 고형암 Solid malignant tumor	
	CB003	(가) Level I	9,626.88
	CB004	주: 비소세포성 폐암에서 23종 유전자 정성검사의 경우에도 소정점수를 산정 (나) Level II	13,752.70
	(2) 혈액암 Hematologic malignancy		
CB005	(가) Level I	9,626.88	
CB006	(나) Level II	13,752.70	

출처: 건강보험요양급여비용목록 2023년 2월판

표 1.3 고시항목 상세내용: 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-Level I, II

보험분류번호	나-598-1가(1), 나-598-1가(2)	수가(보험EDI)코드	CB001, CB002
급여여부	선별급여(50%)	적용일자	2017-03-01
관련근거	보건복지부 고시 제2016-271호('16.12.29.)		
행위명(한글)	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-Level 1 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-Level 2		
행위명(영문)	Next Generation Sequencing(NGS) Technology base Genetic Panel Test		
정의 및 적용증	-		
실시방법	-		

출처: 요양기관업무포털 홈페이지>의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

표 1.4 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침

나-598-1 차세대 염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사의 급여기준(고시 제2023-226호, '23.12.01. 시행)

차세대 염기서열분석 기반 유전자 패널검사(Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test)는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표3에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우 다음과 같이 인정함

- 다 음 -

가. 급여대상 질환 및 필수유전자

1) 급여 대상 질환은 아래와 같고 필수유전자가 지정된 경우 유전자 패널에 반드시 포함하여 구성하고 실시하여야 함

급여 대상 질환	필수유전자
유전성 망막색소변성*	PRPF31, RHO, RP1, RP2, USH2A, PRPH2, RPGR
유전성 난청*	GJB2, POU3F4, SLC26A4, TECTA
샤르코마리투스병*	GJB1, MFN2, MPZ, PMP22
상기 세 가지 (*) 질환을 제외한 유전성 질환	없음
고형암	HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1, IDH2, MYC(C-myc), N-myc(MYCN)
형질세포종	NRAS, KRAS, TP53
급성 골수성 백혈병	CEBPA, FLT3, JAK2, KIT, NPM1, RUNX1, TP53, IDH1, IDH2
급성림프구성 백혈병	TP53, RB1, JAK2, NRAS, IKZF1
골수형성이상, 골수증식증양	ASXL1, CALR, CSF3R, DNMT3A, JAK2, MPL, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2
악성림프종	MYD88, BRAF, TP53

2) RNA fusion gene 검사 시는 급성백혈병에서만 필수유전자를 아래와 같이 함

- ABL1, BCR, CBFβ, ETV6, KMT2A, PML, RARA

나. 수가 산정 방법

1) 유전성 유전자 검사

가) Level I : 유전자수 2~30개 이거나 유전자 길이가 150kb 이하인 경우

나) Level II : 유전자수 31개이상 이거나 유전자 길이가 150kb 초과한 경우로서 유전성 망막색소변성, 유전성 난청, 샤르코마리투스병에 한하여 인정

2) 비유전성 유전자 검사

가) Level I : 유전자수 5~50개 이거나 유전자 길이 150kb 이하인 경우

나) Level II : 유전자수 51개이상 이거나 유전자 길이 150kb 초과한 경우

3) 인정횟수

가) 유전성 유전자검사의 경우 질환별로 1회 인정.

나) 비유전성 유전자검사의 경우, 진단시 1회 인정을 원칙으로 함. 다만, 재발 및 치료불응 시에 한하여 추가 1회를 인정함.

다. 상기 가.1) 급여대상 질환의 본인부담률은 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따라 아래와 같이 적용함

- 아 래 -

1) 상기 가.1) 급여대상 질환-고형암 중 비소세포성 폐선암은 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 50%를 적용

2) 상기 가.1) 급여대상 질환-고형암 중 다.1)을 제외한 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 80%를 적용

3) 상기 가.1) 급여대상 질환 중 고형암을 제외한 질환은 본인부담률 80%를 적용

4) 상기 다.1)~3) 이외 산정특례 암환자의 경우에는 본인부담률 90%를 적용함. 다만, 본인부담률 90% 적용 시 치료 등 의학적 타당성에 대한 의사소견서를 첨부하여야 함

라. 상기 가.1) 급여대상 질환 중 고형암의 조직 유형에 대하여는 「요양급여비용 청구방법, 심사청구서·명세서서식 및 작성요령」에 의하여 작성·청구토록 함.

* 진행성, 전이성, 재발성 고형암 : 「암환자에게 처방 ? 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」을 따름.

다만, 별도의 명시가 없는 경우에는 암병기 3기, 4기로 하고, 병기설정이 어려운 일부 암은 「한국표준질병사인분류(KCD)」 신생물의 형태 분류에 따라 행동양식 분류부호 /3 이상으로 함

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

사구체병증 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사 관련하여, 국외 보험 등재된 내용은 확인되지 않았고, 미국 CPT에서 단일 유전자 검사로 등재된 현황을 다음과 같이 확인하였다.

표 1.5 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	81405 Molecular pathology procedure, Level 6 (eg, analysis of 6–10 exons by DNA sequence analysis, mutation scanning or duplication/deletion variants of 11–25 exons, regionally targeted cytogenomic array analysis) <i>NPHS2</i> (nephrosis 2, idiopathic, steroid-resistant [podocin]) (eg, steroid-resistant nephrotic syndrome), full gene sequence
		81406 Molecular pathology procedure, Level 7 (eg, analysis of 11–25 exons by DNA sequence analysis, mutation scanning or duplication/deletion variants of 26–50 exons) <i>ACTN4</i> (actinin, alpha4) (eg, focal segmental glomerulosclerosis), full gene sequence <i>INF2</i> (interted formin, FH2 and WH2 domain containing) (eg, focal segmental glomerulosclerosis), full gene sequence <i>TRPC6</i> (transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6) (eg, focal segmental glomerulosclerosis), full gene sequence
		81407 Molecular pathology procedure, Level 8 (eg, analysis of 26–50 exons by DNA sequence analysis, mutation scanning or duplication/deletion variants of >50 exons, sequence analysis of multiple genes on one platform) <i>COL4A4</i> (collagen, type IV, alpha 4) (eg, Alport syndrome), full gene sequence <i>COL4A5</i> (collagen, type IV, alpha 5) (eg, Alport syndrome), full gene sequence <i>NPHS1</i> (nephrosis 1, congenital, Finnish type [nephrin]) (eg, congenital Finnish nephrosis), full gene sequence <i>PLCE1</i> (phospholipase C, epsilon 1) (eg, nephrotic syndrome type 3), full gene sequence
일본	진료보수 점수표	확인되지 않음

CPT, Current Procedural Terminology
일본, 후생노동성 홈페이지

미국 사보험 Aetna에서는 유전성 질환 중 ① 임상적 특징을 보이거나, 문제의 돌연변이를 물려받을 직접적인 위험이 있는 경우(증상 전), ② 검사결과가 치료에 직접적인 영향을 미치는 경우, ③ 병력, 신체검사, 가계도 분석, 유전상담 및 기본적인 진단 검사를 완료한 후에도 최종진단이 불확실하며 진단이 의심되는 경우의 세 기준의 사항이 충족되는 경우에 의학적으로 유전자 검사가 필요하다고 제시하였다.

특정 질환 중 가족성 신증후군에 대한 유전 검사(*NPHS1*, *NPHS2*)에 대해 다음과 같이 제시하고 있었다.

- 핀란드계이거나 선천성 신증후군의 가족력이 있는 선천성 신증후군(생후 첫달 이내에 나타나는 신증후군) 소아에게 의학적으로 필요한 *NPHS1* 돌연변이 유전자 검사를 고려한다. *NPHS1* 돌연변이 유전자 검사는 다른 적응증에 대한 유효성이 확립되지 않았기 때문에 신증후군이 있는 다른 사람과 다른 모든 적응증에 대한 선별검사로는 실험적인 검사로 간주한다.

- 스테로이드 저항성 신증후군(SRNS) 소아와 SRNS 가족력이 있는 소아에게 *NPHS2* 돌연변이 유전자 검사는 의학적으로 필요한 검사로 고려한다. *NPHS2* 유전자 검사는 위에 제시된 적응증 이외에서는 효과가 확립되지 않았으므로 실험적인 검사로 간주한다.

또한, 사구체병증 유전자 세트(Glomerulopahty Gene set)는 실험적인(experimental and investigational) 검사로 간주한다고 제시하였다.

1.2.3 국내 이용현황

‘차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-Level I, II’ 관련한 진료행위(코드 CB001, CB002)는 건강보험심사평가원에서 제공하는 통계자료를 이용하여 다음과 같이 연도별 국내 이용현황을 확인하였다.

표 1.6 국내 「차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사」 이용현황

구분	2017	2018	2019	2020	2021
차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-Level I(CB001)					
환자수(명)	1,025	3,277	5,618	7,435	9,465
총사용량(회)	1,056	3,473	5,950	7,893	10,027
진료금액(천원)	1,051,541	3,334,723	5,821,030	7,894,190	10,154,646
차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-Level II(CB002)					
환자수(명)	4	120	388	462	532
총사용량(회)	4	128	398	476	547
진료금액(천원)	5,581	168,149	567,315	696,922	817,949

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템 진료행위통계(2023.3.기준)

차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사(나598-1)(CB001, CB002) 중에서 주상병 및 부1상병코드를 중분류 기준-사구체질환 상병코드(N01-N08), 소분류 기준-신증후군(N04.x), 달리 분류되지 않은 유전성 신장병증(N07.x)에 따른 이용현황을 건강보험심사평가원을 통해 진료년월(2018.1.1-2023.4.30.), 심사년월(2018.1.1-2023.7.31.) 기준으로 확인하였다.

표 1.7 신장질환에서의 NGS 기반 유전자 패널검사 이용현황

구분	2018	2019	2020	2021	2022	2023	계
중분류 : 사구체질환(N01-N08)							
환자수(명)	15	21	52	68	72	40**	268
진료금액(원)*	15,101,876	22,056,307	55,254,694	72,131,533	77,874,589	45,112,409	287,531,408
소분류 : 신증후군(N04.x)							
환자수(명)	6	10	13	18	15	8***	70
진료금액(원)	5,842,489	10,507,913	13,822,238	19,500,938	16,352,376	8,937,032	74,962,986
소분류 : 달리 분류되지 않은 유전성 신장병증(N07.x)							
환자수(명)	0	1	1	3	2	0	7
진료금액(원)	0	1,049,854	1,068,080	3,039,265	2,139,610	0	7,296,809

출처: 건강보험심사평가원, *가산적용금액, ** 1-4월, ***1-7월

표 1.8 사구체질환(N01-N08)의 연령별 NGS 기반 유전자 패널검사 청구현황 (단위:명)

연령구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년	계
계	15	21	52	68	72	40	268
0-9세	6	9	11	22	14	11	73
10-19세	2	4	16	17	19	9	67
20-29세	1	1	8	5	7	2	24
30-39세	2	2	7	8	9	6	34
40-49세	2	1	2	3	6	4	18
50-59세	2	2	5	10	7	7	33
60-69세	0	1	2	2	5	1	11
70-79세	0	1	1	1	5	0	8

표 1.9 신증후군(N04.x)의 연령별 NGS 기반 유전자 패널검사 청구현황 (단위:명)

연령구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년	계
계	6	10	13	18	15	8	70
0-9세	4	5	4	12	7	5	37
10-19세	0	2	4	2	4	2	14
20-29세	0	1	2	2	2	0	7
30-39세	1	1	1	1	1	0	5
40-49세	0	1	0	0	0	0	1
50-59세	1	0	1	1	1	1	5
60-69세	0	0	1	0	0	0	1

표 1.10 달리 분류되지 않은 유전성 신장병증(N07.x) 연령별 NGS 기반 유전자 패널검사 청구현황 (단위:명)

연령구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년	계
계	0	1	1	3	2	0	7
0-9세	0	1	0	0	0	0	1
10-19세	0	0	1	1	1	0	3
20-29세	0	0	0	0	1	0	1
30-39세	0	0	0	1	0	0	1
60-69세	0	0	0	1	0	0	1

표 1.11 의료기관 종별 NGS 기반 유전자 패널검사 청구현황 (단위:명)

종별구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년	계
중분류 : 사구체질환(N01-N08)							
계	15	21	52	68	72	40	268
상급종합병원	12	21	51	64	69	40	257
종합병원	3	0	1	4	3	0	11
소분류 : 신증후군(N04.x)							
계	6	10	13	18	15	8	70
상급종합병원	4	10	13	17	15	8	67
종합병원	2	0	0	1	0	0	3
소분류 : 달리 분류되지 않은 유전성 신장병증(N07.x)							
계	0	1	1	3	2	0	7
상급종합병원	0	1	1	3	2	0	7

표 1.12 「차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사」 추가정보

(단위 : 원)

구분	상대가치점수	진료비용(단가)	
		의원	병원
유전성 유전자검사-Level I / 진단검사의학과전문의 등 판독	10589.57	975,300	843,990
유전성 유전자검사-Level II / 진단검사의학과 전문의 등 판독	15127.97	1,393,290	1,205,700

출처 : 건강보험심사평가원 영양기관업무포탈-추가정보(2023.1.1. 기준)

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

소아의 신증후군은 사구체 여과 장벽(glomerular filtration barrier) 장애 질환을 말한다. 신증후군은 심한 단백뇨로 나타나며, 나중에 저알부민혈증, 고콜레스테롤혈증 및 전신 부종으로 이어진다. 신증후군은 대부분의 환자가 면역 억제에 잘 반응하고 일부 환자는 신장 이식 후에도 재발하기 때문에 오랫동안 면역 장애로 간주되었으나 신증후군 환자의 15-20%에서 기존의 면역억제제에 대한 무반응성은 설명되지 못하였다(Park, 2019).

스테로이드 저항성 신증후군은 8주 동안 매일 코르티코스테로이드 요법을 받은 후에도 관해에 도달하지 못하는 것으로 정의된다. 소아에서 말기신장질환의 두번째로 흔한 원인이며, 대부분 국소분절사구체 경화증과 관련이 있다. 스테로이드 저항성 신증후군은 70개 이상의 SRNS 및 FSGS 원인 유전자가 있는 유전성 질병이다. 최근 연구에서 SRNS 코호트 환자의 20-30%에서 단일 원인 유전자 돌연변이가 확인되었다(Park, 2019). 유전성 신증후군과 관련된 유전적 돌연변이는 세포막, 핵, 세포골격(cytoskeleton), 미토콘드리아, 리소좀 및 세포내 세포질을 포함한 족세포 내의 다양한 위치에서 발견되는 단백질에 영향을 미친다. 지금까지 밝혀진 족세포 단백질은 (1) 여과세극에 위치한, 그리고 연결된 adaptor proteins (located slit diaphragm and connected adaptor proteins) (2) 족세포 구조 및 기능 유지에 필수적인 actin dynamics의 조절에 관여, (3) 기저막의 점착성 단백질 및 사구체 기저막 구성 단백질(adhesive proteins at the basal membrane and GBM components), (4) 세포 극성과 관련된 apical membrane protein, (5) 핵 전사 인자(nuclear transcription factors), (6) 족세포 대사의 중심 역할을 하는 미토콘드리아 및 리소좀과 같은 세포 내 소기관에 속하는 단백질, (7) 기타 세포내 단백질이 있다(Ha, 2017).

국소분절사구체경화증은 공통의 형태를 가지는 병리학적인 진단이지만, 다양한 원인을 가지는 임상-병리학적 증후군이다. 원인은 발세포 단백질의 유전적 돌연변이, 혈중 투과인자, 바이러스 감염, 약물 독성, 네프론 수의 감소에 따른 부적응 반응, 원래는 정상이던 네프론에 가해지는 혈류역학적인 부하 등 다양한데 이런 모든 조건에서 결과적으로 나타나는 형태학적 조직 변화가 국소경화증 병변이다. 발세포 유전자의 돌연변이는 국소분절사구체경화증을 일으키며 모두 발세포 신호전달이나 틈새가로막(slit diaphragm)의 구조와 연루된 단백질의 결손과 관련되어 있다. 예를 들어 *NPHS1* 유전자의 변이는 nephrin의 결손을 가져오고 *NPHS2* 유전자의 변이는 podocin의 결손을 가져온다. 그 외 actinin 4, *CD2AP* (CD2-associated protein), *TRPC6* (transient receptor potential cation channel 6) 등의 유전자가 관여될 수 있다. 특별 국소분절사구체경화증에서 유전적 소인은 바이러스나 면역학적인 자극에 의한 병의 시작을 쉽게 가져온다(대한신장학회편, 2017).

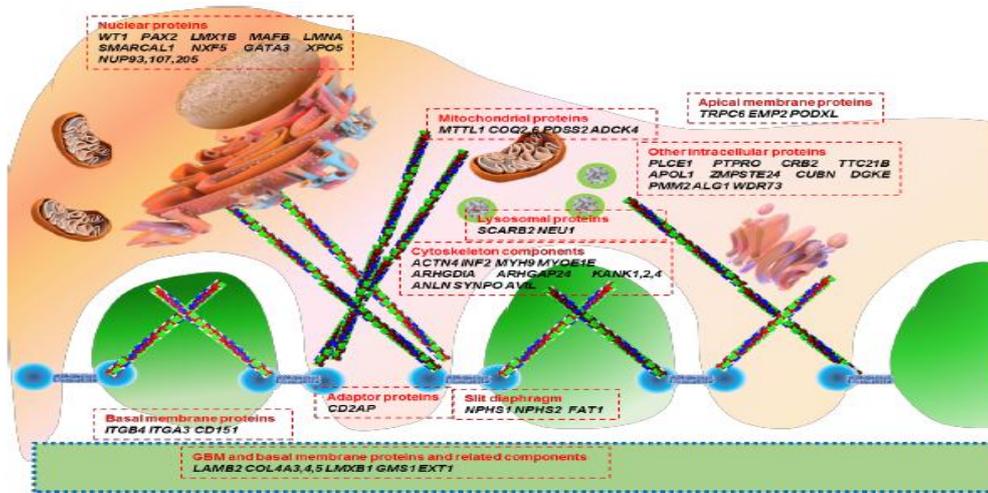


그림 1.3 신증후군과 관련된 족세포 유전자 돌연변이 모식도
(출처 : Ha, 2017)

1.3.1 역학

국내 유전성 신증후군 관련한 환자수 통계는 ‘달리 분류되지 않은 유전성 신장병증(N07)’의 질병코드로 확인하였을 때, 2022년 기준 250명으로 확인하였다.

표 1.13 국내 (유전성)신증후군 환자수 현황

구분	2018	2019	2020	2021	2022
신증후군(N04)					
환자수(명)	13,372	13,150	12,475	12,523	12,351
요양급여비용총액(천원)	9,760,496	10,422,121	9,478,255	10,670,922	9,964,454
달리 분류되지 않은 유전성 신장병증(N07)					
환자수(명)	204	238	241	261	250
요양급여비용총액(천원)	38,085	109,789	37,284	49,308	48,598

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템_질병 소분류 통계 (2023.07. 기준)



그림 1.4 성연령별 내원일수_N04

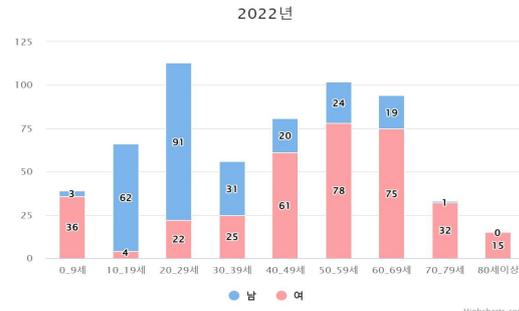


그림 1.5 성연령별 내원일수_N07

1.3.2 진단

유전적 스테로이드 저항성 신증후군의 특정 원인을 규명을 위해서는 일반적으로 병력, 신체검사, 실험실 검사, 가족력 및 유전자검사가 포함된다(Lipska-Zietkewicz, 2021).

신증후군은 일반적으로 과도한 단백의 배설과 그에 따른 부수 증상을 확인하여 진단한다. 소아의 경우, 심한 단백뇨가 체표면적 1 m² 기준 하루 960 mg 이상(시간당 40 mg/m² 이상)이고, 혈청 알부민이 2.5 g/dL 이하면서, 혈청 콜레스테롤 수치가 2.50 mg/dL 초과하면 진단을 내릴 수 있다. 신장 초음파 검사시 초기 단계에는 신장의 크기는 정상이지만, 질환이 진행됨에 따라 점차적으로 작아지는 것을 확인할 수 있다. 초음파 유도하에 신생검을 시행하여 조직을 확보하면 전자현미경 검사를 통해 신장병변의 유형을 확인할 수 있고, 그에 따라 치료를 결정하고 예후를 추정한다. 최근 분자유전학 검사를 함께 시행하여 유전자의 돌연변이 여부를 확인하는데, 이는 진단과 치료방침을 결정하고 예후를 추정하는데 유용하다(희귀질환 헬프라인 홈페이지, 2023).

1.3.3 치료

여러 가지 약물을 사용하여 질환이 진행되는 속도를 늦출 수 있다. 고혈압 동반 여부와 상관없이 단백뇨(proteinuria)가 있는 경우에 안지오텐신전환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme [ACE] inhibitor)를 사용한다. 그리고 사이클로스포린(cyclosporine)이 신장기능을 안정시키고 단백뇨를 줄이는데 효과적이라는 문헌이 보고된 바 있으나 더 많은 연구와 실험을 필요로 한다(희귀질환 헬프라인 홈페이지, 2023).

청력에 이상이 있는 경우 보청기 등 기구를 사용하며, 눈에 나타난 이상을 교정하기 위해 수술을 하기도 한다. 또한 정기적으로 혈액검사 및 신장기능을 점검하여 질환의 경과를 꾸준히 살펴보아야 한다. 유전자 검사 결과 조효소 Q10 생성 관련 유전자의 이상인 경우 조효소 Q10(코큐텐)을 복용한다. 유전자 이상으로 인해 발생하는 신증후군이기 때문에 특발성 신증후군의 치료인 스테로이드를 포함한 면역억제제에 반응하지 않으며 오히려 이들에 의한 부작용의 위험성만 커지게 된다. 신부전이 말기신질환으로 진행된 경우에는 복막투석, 혈액투석, 신장이식 등 신대체요법이 필요하고, 유전적 원인 때문에 발생하는 유전성 신증후군은 신이식 이후 재발이 흔하지 않기 때문에 신이식이 강력하게 권고되고 있다(희귀질환 헬프라인 홈페이지, 2023).

국제소아신장학회(International Pediatric Nephrology Association, IPNA) 가이드라인(Trautmann et al., 2020)에서는 유전성 신증후군 진단을 받은 환자에게 효과가 없는 면역억제 요법을 중단하고, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제(Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, RAASi) 및 기타 보조 조치를 포함한 비면역억제 치료를 지속할 것을 권고하고 있다.

1.4 기존 의료기술평가

국내의 의료기술평가 보고서는 확인되지 않았다.

1.5 선행연구

1.5.1 체계적 문헌고찰

Morello 등(2023)의 연구는 소아 스테로이드 저항성 신증후군 환자 대상에서 신장 이식 후 재발과 유전적 돌연변이를 포함한 위험요인 간의 관련성에 대하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다. 총 8편의 연구(소아 581명)가 포함되었고, 전체 신이식 후 재발률은 39% (95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI) 34-44%)였다. 유전성 SRNS 환자에서는 재발이 발생하지 않았으며, 원인 유전자 변이가 확인되지 않은 환자에서는 재발률은 61% (95% CI 53-69%)였다. 그 밖에 초기 스테로이드에 민감성을 보인 환자는 원발성 SRNS 환자에 비해 재발할 위험이 더 높았다(상대위험비(relative risk, RR) 1.91, 95% CI 1.48-2.46). 그리고 성별, 조직학적 상태는 재발률에 유의한 영향은 없었다.

1.5.2 일차문헌

Murray 등(2020)의 연구에서는 가족성 신장 질환이 의심되는 환자에서 NGS 유전자 검사를 시행했을 때 진단 또는 치료법이 변경되는지 확인하였다. 47 가족의 75명 환자 대상으로 염기서열검사와 신장 생검을 수행하여 21 가족(45%)의 39명(52%)이 유전 진단을 받았고, 나머지 환자에서는 병원성 변이를 확인하지 못하였다. 병리학적 진단을 토대로 5개*의 분류로 진단하였을 때, 유전 진단을 받은 환자군에서 12 가족의 21명 환자(54%)에서 진단이 변경되었으며, 최소 10/39(26%)명에서 치료가 변경되었다. 동 연구에서는 정확한 유전적 진단은 임상적 진단, 병리학적 기전의 이해 및 치료에 변화를 가져올 수 있으며, NGS는 신장생검에 대한 보완적인 진단검사로 고려되어야 한다고 제시하고 있다.

* ① TIKD (tubulo-interstitial kidney disease), ② TMA (thrombotic microangiopathy), ③ GN (glomerulonephritis), ④ Focal segmental glomerulosclerosis/Alport Syndrome, ⑤ nonspecific causes

Cheong (2020)의 연구(종설)에서는 스테로이드 저항성 신증후군 소아 환자에서의 유전자 연구결과를 검토하였다. 소아 SRNS 대상의 대규모 코호트 연구(6편)에서 NGS를 이용한 유전자 돌연변이 검출률은 23.6-30%로 보고하고 있다.

Weber 등(2016)의 연구에서는 SRNS 환자 37명을 대상으로 NGS 방법으로 10개의 SRNS 유전자를 동시에 스크리닝하여 유전자 돌연변이를 확인하였다. 전체적으로 60% (22/37명)의 환자에서 돌연변이를 확인하였고(검출률 60%), 이 중 38% (14/32명)의 환자에서는 한 개의 유전자에서 변이, 22% (8/32명)의 환자에서는 primary 변이 외에도 다른 유전자의 2차 변이가 확인되었다.

2. 평가목적

본 평가는 ‘사구체병증 유전자 패널’의 임상적 유용성 등에 대한 의과학적 근거평가를 통해 의료기술의 적정사용 및 정책적 의사결정 등에 도움을 주고자 하였다.

1. 문헌고찰

1.1 개요

“사구체병증 유전자 패널검사”의 효과성을 평가하기 위한 의료기술의 구체적인 평가범위 및 방법은 “사구체병증 유전자 패널 및 세포표지검사(B-cell) 공동 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)” 검토에 따라 최종 확정하였다.

1.2 핵심질문

다음의 핵심질문을 기반으로 평가방법을 설정하였다.

- “사구체병증 유전자 패널검사”는 스테로이드 저항성 신증후군 및 국소분절사구체경화증, 가족성 사구체질환 환자 대상으로 임상적으로 효과적인가?

표 2.1 PICO-SD

대상 환자(Patients)	스테로이드 저항성 신증후군 국소분절사구체경화증 가족성사구체질환
중재검사 (Index test)	사구체병증 유전자 패널
비교검사 (Comparators)	없음
결과변수 (Outcomes)	- 유전자 돌연변이와 질환별 관련성 - 유전자 검사의 임상적 유용성
연구유형(Study Design)	희귀질환 유전정보, 교과서, 임상진료지침

동 평가의 핵심질문과 평가방법을 정하는데 있어 고려한 사항은 다음과 같다.

의료기술평가의 평가대상을 선별하는 단계에서 주제 제안 시의 대상질환은 스테로이드 저항성 신증후군 및 국소분절사구체경화증 환자였으나, 소위원회에서는 유전자 패널검사를 하는 대상은 유전 질환이 의심되는 것이기 때문에, 가족성 사구체질환 환자까지 포함하여 검토하는 것이 적절하다는 의견이었다.

평가방법에 있어 대상질환이 발병률이 낮은 유전성 질환군으로 각각의 질환에 따른 임상상이 매우 다양하고 같은 유전자 내 이상이라도 다른 표현형을 나타내는 즉, 다양한 표현형과 유전적 이질성이 높은 질환이기 때문에 기존의 체계적 문헌고찰 방법으로 각각의 질환과 원인유전자 간의 연관성을 규명하기에는 제한점이 있을 것으로 보았다. 또한, 중재법인 유전자를 확인하는 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 이미 임상에서 많이 시행되고 있는 검사이고, 신장학 관련 교과서나 가이드라인에서 진단 및 치료결정 과정에 유전자 검사를 권고하는 현 상황에서 해당 질환에서 유전자 검사의 임상적 유용성에 대한 체계적 문헌고찰을 새롭게 할 필요성은 낮다고 판단하였다.

따라서, 소위원회에서는 별도의 체계적 문헌고찰을 시행하지 않고 국내외 기관에 등재된 유전자 정보 조사와 의학교과서, 가이드라인 등의 검토를 통해 사구체병증 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 확인하기로 하였다.

1.3 문헌검색

1.3.1 희귀질환 유전정보 DB

국내의 유전정보를 담고 있는 국내 희귀질환헬프라인, GeneReviews, Opharnet, OMIM, National Organization for Rare Disorders (NORD) 데이터베이스를 이용하여 동 평가의 대상질환과 유전자 사이의 관련성을 확인하고자 하였다.

1.3.2 교과서

교과서는 신장학, 진단검사의학의 국내외 교과서를 확인하였다. 소위원회의 논의를 통해 평가의 포함 적절성 여부를 확인하였고, 최종적으로 국내 교과서로 2개(임상신장학 제3판, 진단검사의학 제6판), 국외 교과서로는 4개(Nelson Textbook of Pediatrics, Brenner&Rector's the kidney, Pediatric Nephrology, Comprehensive Clinical Nephrology)를 검토하기로 하였다.

표 2.2 교과서

교과서 제목	발행연도	발행기관
임상신장학 3판	2023	대한신장학회
진단검사의학 제6판	2021	대한진단검사의학회
Nelson Textbook of Pediatrics	2020	Elsevier (Kliegman)
Brenner&Rector's the kidney	2020	Elsevier (Edited by, Alans S., Yu)
pediatric Nephrology (eight edition)	2022	Springer Reference (Editor: Francesco Emma)
Comprehensive Clinical Nephrology (seventh edition)	2023	Elsevier (Authors: Johnson RJ et al.)

1.3.3 가이드라인

가이드라인은 국내외 관련 주요 데이터베이스(표 2.2)를 이용하여 “steroid resistant nephrotic syndrome”, “focal segmental glomerulosclerosis”, “familial glomerular disease”의 주요어를 조합해서 진행하였고, 데이터베이스에서 검색된 가이드라인은 소위원회의 논의를 통해 평가의 포함 적절성 여부를 확인하여 최신의 임상진료지침 위주로, <표 2.3>의 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) guideline, IPNA (International Pediatric Nephrology Association;), ERKNet (European Rare Kidney Disease Reference Network)지침을 중심으로 정리하기로 하였다.

표 2.3 가이드라인 검색원

가이드라인 DB	URL 주소
임상진료지침 정보센터(KoMGI)	https://www.guideline.or.kr/
GIN	https://g-i-n.net/international-guidelines-library/
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com
NICE	https://www.nice.org.uk/guidance
WHO Guidelines	http://www.who.int/publications/guidelines/en/
KDIGO guideline	https://kdigo.org/guidelines/
IPNA	https://theipna.org/resources/guidelines/
Asian Pediatric Nephrology Association	https://aspna-online.org/
ERKNet	https://www.erknet.org/Guidelines&Pathways
CARI guidelines (Australia and New Zealand guideline developers in nephrology)	https://www.cariguideines.org/
ACMG practice guideline	https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Practice-Guidelines.aspx

ACMG, American College of Medical Genetics; CARI, Caring for Australian and New Zealanders with Kidney Impairment; ERKNet, European Rare Kidney Disease Reference Network; GIN, Guidelines International Network; IPNA, International Pediatric Nephrology Association; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; KoMGI, Korean Medical Guideline Information Center; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; WHO, World Health Organization

표 2.4 가이드라인 검토 목록

가이드라인	발행연도	제목
KDIGO	2021	Clinical practice guideline for the management of Glomerular Diseases
IPNA	2022	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome
	2020	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome
ERKNet	2021	Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group
	2020	Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group
	2021	Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria
	2019	Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome

ERKNet, European Rare Kidney Disease Reference Network; IPNA, International Pediatric Nephrology Association; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회에서 소위원회의 결론 및 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 최종 권고 등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계 및 정의

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건부 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 개요

사구체병증 유전자패널 의료기술의 평가는 희귀질환 유전정보 데이터베이스, 교과서 및 가이드라인을 통하여 스테로이드 저항성 신증후군, 국소분절사구체경화증 및 가족성 사구체질환에서 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 검토하였다.

1.1 유전자 돌연변이와 질환별 관련성

1.1.1 희귀질환유전 정보 DB 검토

1.1.1.1 스테로이드 저항성 신증후군

유전성 스테로이드 저항성 신증후군(Genetic SRNS)의 연간 발병률은 소아의 1/200,000-500,000이다. 질병 발병은 출생부터 성인기에 발생할 수 있지만 주로 젊은 연령층에서 나타난다. 생검에서는 전자현미경으로 최소변화질환(minimal change disease, MCD), 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), 또는 미만성 혈관사이 경화증(diffuse mesangial sclerosis, DMS), 족세포 축돌기 소실을 보여준다. 이는 다약제 내성이며 일반적으로 말기 신부전으로 진행되거나 신장 이식 후 재발위험이 매우 낮은 것으로 보고하고 있다(Orphanet).

Orphanet, GeneReviews (Lipska-Ziętkiewicz et al., 2021)에 의하면, 스테로이드 저항성 신증후군은 젊은 성인의 약 10-15%, 소아의 30%, 선천성(congenital) 및 영아의 66% 이상에서 병원성의(pathogenic) 유전자 변이가 확인된다. SRNS의 주요 원인으로 관련된 상염색체 열성 유전자는 *NPHS1* (19q13.12)과 *NPHS2* (1q25.2)이며, 상염색체 우성 유전자는 *INF2* (14q32.33)와 *WT1* (11p13)이다. *COQ8B* (19q13.2) 이중 대립유전자 변이는 일반적으로 아시아계 환자에서 발견된다. 지금까지 SRNS의 원인으로 60개 이상의 단일 유전자가 보고되고 있다.

- *LAMB2*, *NPHS1*, *NPHS2* 및 *WT1* 변이는 모든 선천성 신증후군의 >80%를 차지함
- *INF2*, *TRPC6* 및 콜라겐 IV를 암호화하는 유전자(*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*)의 변이는 성인 발병 SRNS의 주요 원인임

GeneReview¹⁾에서 보고된 유전성 SRNS에 관련된 유전자는 다음의 <표 3.1>, <표 3.2>와 같다.

1) Lipska-Ziętkiewicz BS. Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Overview. GeneReviews 2021

표 3.1 비증후군적(nonsyndromic) 유전성 스테로이드 저항성 신증후군 : 유전자와 임상적 특징

Gene ¹	Inheritance	% of All Nonsyndromic SRNS	Typical Age at Onset of SRNS	reference
<i>ACTN4</i>	AD	~1%	Usually late (adult)	OMIM 603278
<i>ANKEY1</i>		<1%	Childhood	OMIM 607927
<i>ANLN</i>	AD	<1%	Mainly late (adult)	OMIM 616032
<i>APOL1</i>	Risk allele	No data ²	↑ susceptibility in African Americans, Hispanic Americans, & persons of African descent	OMIM 612551
<i>ARHGAP24</i>	AR	<1%	Mainly late (adult)	OMIM 610586
<i>CD2AP</i>	AD/AR	<1%	Childhood & adult	OMIM 607832
<i>COL4A3</i> ³ <i>COL4A4</i> ³ <i>COL4A5</i> ³	XL AR AD Digenic	~10%–30% (esp if onset in/after 2nd decade)	Mainly late (adolescent & adult)	Gas et al (2016)
<i>COQ8B</i> ³ (<i>ADCK4</i>)	AR	3%~5%	Childhood & adult	OMIM 615573
<i>CRB2</i> ³	AR	<1%	Childhood	OMIM 609720
<i>GAPVD1</i>	AR	<1%	Childhood	OMIM 611714
<i>INF2</i> ³	AD	3%	Mainly late (adolescent & adult)	OMIM 613237
<i>LAMA5</i>	AR	<1%	Childhood	OMIM 601033
<i>LMX1B</i> ³	AD	3%–5% (esp if onset in/after 2nd decade)	Mainly late (adolescent & adult)	OMIM 256020
<i>NPHS1</i>	AR	10%–20% (≤50% in CNS)	CNS (Finnish type) or childhood SRNS	OMIM 602716
<i>NPHS2</i>	AR	20%–30% (≤40% in CNS)	CNS or childhood & adult SRNS	OMIM 600995
<i>NUP133</i> ⁴	AR	<1%	Childhood	OMIM 607613
<i>NUP160</i> ⁴	AR	<1%	Childhood	OMIM 618178
<i>NUP93</i> ^{4, 5}	AR	<1%	Childhood	OMIM 616892
<i>PLCE1</i>	AR	3%	CNS or childhood SNRS	OMIM 610725
<i>PTPRO</i>	AR	<1%	Childhood	OMIM 614196
<i>TBC1D8B</i>	XL	<1%	Childhood	OMIM 301028
<i>TRPC6</i>	AD	3%	Childhood & adult	OMIM 603965
<i>TTC21B</i>	AR	<1%	Childhood & adult	Nephronophthisis
<i>WT1</i> ³	AD	10%–20%	CNS or childhood & adult SRNS	WT1 Disorder
<i>XPO5</i>	AR	<1%	Childhood	OMIM 607845

출처 : GeneReviews (Lipska-Zietkiewicz et al., 2021)

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CNS, congenital nephrotic syndrome; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; SRNS,

steroid-resistant nephrotic syndrome; XL, X-linked

1 Genes are listed alphabetically

2 13% of African Americans have the *APOL1* high-risk genotype (2 risk alleles) and these individuals have a 3- to 30-fold increased risk of various forms of kidney disease; the frequency in individuals of European ancestry is unknown [Friedman & Pollak 2020].

3 Also associated with syndromic genetic SRNS.

4 Lipska-Zietkiewicz & Schaefer [2019]

5 Preliminary data suggest that *NUP93* may also be associated with syndromic genetic SRNS [Author, unpublished data].

표 3.2 증후군적(syndromic) 유전성 스테로이드 저항성 신증후군: 유전자와 임상적 특징

Gene ¹	Inheritance	syndrome/Features in Addition to SRNS
<i>AGL1</i>	AR	ALG1-CDG: microcephaly, neurologic involvement (seizures, neurologic deterioration, cerebral or cerebellar atrophy), skeletal, cardiac, hepatic, gastrointestinal, endocrine, coagulation abnormalities
<i>ARHGDI1A</i>	AR	Seizures & cortical blindness (OMIM 615244)
<i>AVIL</i>	AR	Microcephaly, short stature, retinal dystrophy, cataracts, deafness, & DD (OMIM 615244)
<i>CD151</i>	AR	Pretibial bullous skin lesions, SNHL, bilateral lacrimal duct stenosis, nail dystrophy, & thalassemia minor (OMIM 609057)
<i>COL4A3</i> ² <i>COL4A4</i> ² <i>COL4A5</i> ²	XL AR AD Digenic	Alport syndrome: ocular abnormalities (anterior lenticonus, corneal & retinal lesions), SNHL, leiomyomas (if large deletions include COL4A6) ³
<i>COQ2</i> <i>COQ6</i> <i>COQ8B</i> ²	AR	Primary coenzyme Q10 deficiency: neurologic involvement (encephalomyopathy, ataxia, seizures), DD, cognitive impairment, SNHL
<i>CRB2</i> ²	AR	Prenatal-onset ventriculomegaly, seizures, renal corticomedullary cysts, cardiac & congenital defects (OMIM 219730)
<i>DGKE</i>	footnote ⁴	C3 glomerulopathy
<i>E2F3</i>	AD	ID (whole-gene deletion) (OMIM 600427)
<i>FAT1</i>	AR	Neurologic involvement; dysmorphic features, cglomatous microphthalmia, renal tubular ectasia, hematuria ⁵
<i>INF2</i> ²	AD	Peripheral neuropathy (distal muscle atrophy & weakness), SNHL
<i>ITGB4</i>	AR	Epidermolysis bullosa w/pyloric atresia
<i>LAGE3</i>	XL	Galloway-Mowat syndrome 2: facial dysmorphism, microcephaly, CNS involvement (structural brain anomalies, seizures), optic nerve atrophy, DD, cognitive impairment, skeletal abnormalities, hiatus hernia (OMIM 301006)
<i>LAMB2</i>	AR	Pierson syndrome: ocular malformations (microcoria, cataracts, other lens or retinal abnormalities); neonatal hypotonia, DD, cognitive impairment (OMIM 609049)
<i>LMX1B</i> ²	AD	Nail-patella syndrome: limb & pelvic abnormalities (absent or hypoplastic patella, elbow abnormalities, iliac horns), absent or dystrophic nails & distal digital abnormalities, eye abnormalities including glaucoma
<i>MAFB</i>	AD	Duane syndrome: a non-progressive limited horizontal eye movement accompanied by globe retraction
<i>MAGI2</i>	AR	± neurologic impairment (OMIM 617609)
<i>MT-TL1</i>	Mat	MELAS: neurologic involvement (encephalomyopathy, seizures, stroke-like episodes), exercise intolerance, SNHL, retinopathy, diabetes mellitus, hypoparathyroidism, lactic acidosis
<i>MYH9</i>	AD	MYH9-related disease: hematologic features present from birth consisting of platelet macrocytosis, thrombocytopenia, & aggregates of the MYH9 protein in the cytoplasm of neutrophil granulocytes. Most affected individuals develop ≥1 additional extrahematologic manifestations including SNHL, renal disease, presenile cataracts, &/or ↑ liver enzymes
<i>NUP107</i> ⁶	AR	Galloway-Mowat syndrome 7: facial dysmorphism, microcephaly, CNS involvement (structural brain anomalies, seizures), optic nerve atrophy, DD, cognitive impairment, skeletal abnormalities, hiatus hernia (OMIM 618348)
<i>NUP85</i> ⁶	AR	ID, short stature, microscopic hematuria (OMIM 618176)
<i>NUP205</i> ^{6,7}	AR	Aortic abnormalities ^{6,7}
<i>NXF5</i>	XL	Heart block disorder ⁸
<i>OSGEP</i> <i>TP53RK</i> <i>TPRKB</i> <i>WDR73</i>	AR	Galloway-Mowat syndrome 3: Facial dysmorphism, microcephaly, CNS involvement (structural brain anomalies, seizures), optic nerve atrophy, DD, cognitive impairment, skeletal abnormalities, hiatus hernia (OMIM PS251300)
<i>PAX2</i>	AD	PAX2 disorder: eye abnormalities (retinal coloboma, optic disc dysplasia), congenital anomalies of the kidney and urinary tract, renal cysts, renal dysplasia/hypoplasia
<i>PDSS2</i>	AR	Primary coenzyme Q10 deficiency: neurologic involvement (encephalomyopathy, ataxia, seizures), DD, cognitive impairment), SNHL
<i>PMM2</i>	AR	PMM2-CDG: microcephaly, neurologic involvement (seizures, neurologic deterioration, cerebral or cerebellar atrophy); skeletal, cardiac, hepatic,

Gene ¹	Inheritance	syndrome/Features in Addition to SRNS
		gastrointestinal, endocrine, coagulation abnormalities
SCARB2	AR	Action myoclonus - renal failure syndrome: Neurologic symptoms (tremor, action myoclonus, tonic-clonic seizures, later ataxia & dysarthria), sensorimotor peripheral neuropathy, SNHL, dilated cardiomyopathy
SGPL1	AR	Sphingosine phosphate lyase insufficiency syndrome: varying combinations of primary adrenal insufficiency (\pm mineralocorticoid deficiency), testicular insufficiency, ichthyosis, neurologic involvement (DD, seizures, ataxia), immunodeficiency, skeletal abnormalities
SMARCAL1	AR	Schimke immunosseous dysplasia: spondyloepiphyseal dysplasia resulting in short stature; T-cell deficiency
WT1 ²	AD	WT1 disorder: disorders of testicular development (\pm abnormalities of external genitalia &/or müllerian structures) & Wilms tumor; congenital anomalies of kidney & urinary tract, diaphragmatic hernia

출처 : GeneReviews (Lipska-Zietkiewicz et al., 2021)

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CDG, congenital disorder of glycosylation; CKD, chronic kidney disease; CMT, Charcot-Marie-Tooth disease; CNS, central nervous system; DD, developmental delay; ID, intellectual disability; Mat, maternal; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; SNHL, sensorineural hearing loss; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome; XL, X-linked

1 Genes are listed alphabetically

2 Also associated with nonsyndromic SRNS

3 Nozu et al [2017]

4 C3 glomerulopathy is a complex genetic disorder that is rarely inherited in a simple mendelian fashion. Multiple affected persons within a single nuclear family are reported only occasionally, with both autosomal dominant and autosomal recessive inheritance being described.

5 Lahrouchi et al [2019]

6 Lipska-Zietkiewicz & Schaefer [2019]

7 Preliminary data suggest that NUP205 may also be associated with nonsyndromic genetic SRNS [Author, unpublished data].

8 Esposito et al [2013]

1.1.1.2 국소분절사구체경화증

국소분절사구체경화증(Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSGS)은 일부 사구체에서 분절성으로 경화를 나타내는 신장 손상의 형태로, 신 기능 저하 및 궁극적으로는 신부전과 같은 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 원인은 다양하며 대부분 사구체의 족세포(podocyte) 손상으로 인한 것으로 보고있으며, 크게 일차성, 이차성 및 유전성으로 분류된다. 유전성 FSGS는 질병 감수성 유전자(susceptibility gene)의 비정상 변이 또는 FSGS를 유발하는 것으로 알려진 단일 원인유전자(monogenic FSGS)의 변이로 인해 발생한다. 40여개 이상의 유전자가 FSGS와 관련이 있다고 보고되고 있다. FSGS와 관련된 유전자는 사구체의 건강, 구조, 발달 및 기능을 유지하는데 필수적인 단백질에 영향을 미치며, 이 유전자에는 사구체를 구성하는 미세혈관의 중요한 구성요소인 족세포와 사구체 기저막에 있는 유전자가 포함된다. 최근 APOL1 유전자의 비정상 변이가 아프리카 출신 환자의 FSGS와 관련이 있다는 사실이 확인되었고, 이를 APOL1 관련 FSGS라고도 불리운다(NORD, 2023).

FSGS는 전체 인구 중 백만명 당 약 7명에게 영향을 미치는 것으로 추정되나, 인구집단마다 발병률은 다양하고 FSGS는 성인 신증후군 환자의 40%, 소아 신증후군 환자의 약 20%를 차지한다. FSGS의 진단은 증상, 환자 병력, 임상평가 및 다양한 검사를 기반으로 이루어지며, 확진하기 위해서는 신생검을 통한 현미경 검사가 수행된다. 또한, 특정 경우 분자 유전학적 검사를 통해 확진할 수 있다(NORD, 2023).

FSGS 치료는 환자마다 나타나는 특정 증상에 맞춰 진행되며, 치료의 전반적인 목표는 단백뇨를 감소하고 신장기능을 안정화하거나 개선하는 것이다. 일차성, 이차성 및 유전성 FSGS를 감별하는 것은 치료 선택과 치료반응이 다르기 때문에 중요하고, 유전성 FSGS는 환자와 가족을 위한 유전상담이 도움이 될 수 있다(NORD, 2023).

1.1.1.3 그밖의 유전 가족성 사구체질환

알포트증후군(Alport Syndrome)

알포트 증후군은 점진적인 신장 질환과 신장 외 증상으로 귀 및 눈의 이상을 특징이 있는 희귀유전질환이다. COL4A3, COL4A4, COL4A5 병원성 유전자 변이로 인해 사구체기저막의 콜라겐 IV α 345 네트워크의 이상을 초래하여 발생하고, 대부분(약 2/3)은 성염색체(X-연관, XLAS), 약 15%는 상염색체 열성 (Autosomal Recessive Alport Syndrome, ARAS), 약 20%는 상염색체 우성(Autosomal Dominant Alport Syndrome, ADAS)으로 유전된다. 성염색체 형태(X-linked Alport Syndrome, XLAS)는 남성 환자에서 더 심각한 증상이 나타나며, ARAS는 다른 남성과 여성 모두에서 심각한 증상이 나타나고, ADAS는 일반적으로 비교적 질병 진행이 느린 질환으로, 신장기능저하와 감각신경난청이 나타나지 않을수도 있다. 신장기능 장애는 단순히 혈뇨만 나타나는 경우부터 혈뇨, 단백뇨, 만성신장질환, 말기신부전으로 이어지는 진행성 신염(nephropathy)까지 다양하다. 또한, 신장의 증상으로 감각신경 난청과 특징적인 안구 이상이 동반되며, 드물게는 대동맥 질환이나 전신평활근종증이 나타날 수 있다(NORD, 2023; GeneReviews : Kashtan et al., 2001).

유병률은 출생아 50,000명당 1명 발병하는 것으로 추정되며, 미국 신장 데이터 시스템(United States Renal Data System, USRDS)에 따르면 미국에서 말기신질환(End Stage Renal Disease, ESRD) 진단 받은 성인 환자의 약 0.2%, 소아 환자의 약 3%는 알포트증후군 진단을 받았다(GeneReviews : Kashtan et al., 2001).

XLAS에서 유전자형-표현형의 상관성 관련하여, 유전적 변이 상태에 따라 치료받지 않을 경우 말기 신장질환 위험(예: 큰 유전자 재배열과 병원성 nonsense 변이, frameshift 변이는 30세 이전에 90%의 ESRD 발생 가능성 있고, 50%는 20세 이전에 ESRD에 도달), 청각장애 위험(예: COL4A5의 큰 유전자 재배열, 또는 nonsense, frameshift, splice site 변이를 가진 경우 10세 이내에 약 50%의 청각장애 위험 있음), 전방 원추 수정체 (anterior lenticonus) 발생 위험(예: XLAS 남성의 약 15%에서 발생, COL4A5 결실이나 작은 병원성 변이가 있는 경우 missense or splice site 변이 환자보다 더 흔함), 전신평활근종증(diffuse leiomyomatosis) 위험과 관련성이 있다고 보고되었다(GeneReviews : Kashtan et al., 2001).

표 3.3 알포트 증후군에서 사용되는 분자유전검사

유전자	Proportion of AS Attributed to Pathogenic Variants in Gene	검사방법별 검출가능한 병원성 변이 비율		
		염기서열	Gene-targeted 중복결실분석	
		Inheritance		
COL4A3	12%~15%	AR: ~45% AD: ~55%	~98%	~2%
COL4A4	5%~8%	AR: ~45% AD: 55%	~98%	~2%
COL4A5	80%~85%	XL: 100%	85%~90%	10%~15%

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XL, X-linked

Finnish형 선천 신증후군

Finnish형 선천 신증후군은 상염색체 열성으로 유전되며, 사구체 slit diaphragm을 구성하는 단백질인 nephrin을 암호화하는 *NPHS1* 유전자(19q13)의 돌연변이로 인해 발생한다. 이 유형의 선천 신증후군은 핀란드에서 더 자주 발생하고, 유병률은 출생아 8,200명 당 1명으로 알려져 있다. 임상적 증상으로는 태아기에 단백뇨와 부종(fetal hydrops)이 나타나며, 대부분 저체중과 미숙아로 태어나는 경향이 있고, 출생 후 심각한 신증후군의 소견과 함께 성장 지연이 진행된다. 임상증상을 고려하여 선별하고, 유전자 분석을 통해 확진할 수 있다. 이 질환은 일반적으로 면역역제 치료에 반응하지 않으며, 치료는 주로 알부민 주입, 고단백 식이, 항단백뇨 약물치료 등의 증상 완화에 주안점을 두나, 효과적이지 않을 경우 일측 또는 양측 신장 절제술이 필요할 수 있다. Denys-Drash 증후군, Pierson 증후군, Galloway-Mowat 증후군, Schimke 면역골격 이형성증, 선천성 막성 신염 등과 감별할 필요가 있다(Opharnet/ERKNet, 2023).

기타 유전 신증후군

데니스-드래쉬 증후군(Denys-Drash syndrome)은 윌름스 종양 유전자인 *WT1* (11p13) 유전자 내 8, 9 exon 부위에 돌연변이가 원인으로 발생한다. 정확한 유병률은 알려지지 않았으며, 보고된 사례는 300건 미만이다. 주로 영아기에 시작하여 1-15세 이내에 ESRD로 진행된다. 유전형-표현형 연관성 관련해서는 DNA 결합에 영향을 미치는 missense pathogenic 변이는 심각한 신증후군과 1-3년내 ESRD 진행과 관련이 있고, 절단 변이는 WT 발병(>85%)과 CAKUT (25%) 발병위험과 관련이 있는 것으로 보고하고 있다(Opharnet, 2023).

WT1 증후군은 태어날때 부터 유아기 또는 소아기에 발병하는 스테로이드 저항성 신증후군으로 특징되며, 고환 발육 장애, 윌름스 종양 등 다양한 증상이 나타날 수 있으며, 드물게는 선천성 신장요로기형(CAKUT)과 성모세포종이 나타날 수 있다. 과거에는 *WT1* 유전자 돌연변이와 관련된 신장 및 다른 증상에 따라 Denys-Drash 증후군, Frasier 증후군, Wilms tumor-nephropathy complex 등 특정 증후군으로 분류했으나, 최근 연구들을 통해 하나의 질환 스펙트럼(phenotypic continuum)의 일부로 확인되어 과거의 분류체계는 더이상 유용하지 않다(GeneReviews : Lipska-Ziętkiewicz et al., 2020).

피어슨(Pierson) 증후군은 상염색체 열성으로 유전되며, laminin beta 2를 encoding하는 *LAMB2* 유전자(3p21) 돌연변이에 의한 희귀 유전질환이며, congenital microcoria와 심한 단백뇨가 주요 특징이며, 대부분 생후 1년내에 신부전으로 진행되는 좋지 않은 예후를 보인다(Opharnet, 2023).

CoQ10 결핍증은 세포내 미토콘드리아에서 에너지를 생성하는데 필수적인 물질인 CoQ10 생합성과 관련된 10여개 유전자의 돌연변이로 인해 CoQ10 수치가 감소하는 질환군이다. CoQ10 결핍증의 임상 표현형의 증상은 다양하며, 발병연령도 출생부터 70대까지 다양하다. CoQ10 결핍증의 가장 흔한 유전자 원인은 *COQ2*, *COQ8A*, *COQ8B*이다. 신장 부위의 임상증상과 관련, 스테로이드 저항성 신증후군이 가장 주요하게 나타나며, 이 경우 고용량 경우 CoQ10 보충요법으로 치료하지 않을 경우 대개 말기 신장질환으로 진행된다. SRNS는 *PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ6*, *COQ8B* 변이와 관련하여 보고되고 있으며, 현재까지 SRNS에서 *COQ4*, *COQ8A*, *COQ9* 변이는 보고되지 않았다(GeneReviews : Salvati et al., 2023).

1.1.2 교과서 검토

임상신장학 제3판(2023)

신증후군의 10-20%는 스테로이드 저항성으로, 이중 30% 정도는 유전결함이 발견되는 유전성 단백뇨질환이다.

스테로이드 저항성 신증후군의 경우 50개 이상의 유전자 이상이 관여함이 알려져 있다. 병리학적으로는 FSGS 혹은 미세변화신증후군의 소견을 보인다. *NPHS2* 돌연변이는 가족력이 없는 스테로이드저항 신증후군 환자, 선천성 신증후군 환자, 늦게 발병하는 가족성 국소분절사구체경화증 환자의 일부에서도 관찰되는데 모두 스테로이드에 반응은 없다. 북유럽 등지에서는 가족력이 없는 스테로이드저항 신증후군 소아 환자 중 20% 이상에 발견되고, 또한 1세 이전 발병 신증후군의 반 이상을 차지한다고 보고되어 있지만, 우리나라를 포함한 극동 아시아 지역에서의 빈도는 매우 낮은것으로 보고하고 있다.

발세포 유전자 돌연변이는 발세포 신호전달(signaling)이나 틈새가로막(slit diaphragm)의 구조 단백질의 결손과 관련되어 국소 분절사구체경화증을 일으킨다. Nephrin의 결손을 가져오는 *NPHS1*, podocin의 결손을 가져오는 *NPHS2*, α -actinin-4 결손을 가져오는 *ACTN4*, *TRPC6*(transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6) 등의 유전자 변이가 가족력 있는 국소분절사구체경화증에서 관찰될 수 있다. 흑인에서 국소분절사구체경화증이 높은 빈도로 발생하는 요인으로 *MYH9* 다형성과 *APOL1* 유전자 변이가 제시되기도 한다.

Finnish형 선천신증후군(*NPHS1*)은 *NPHS1* 유전 돌연변이에 기인하는 보통 염색체 열성 질환으로, 우리나라를 포함한 다른나라에서는 빈도는 낮지만 여러 종류의 다른 돌연변이가 주로 관찰되며, 이 중 일부 missense 돌연변이는 경한 국소분절사구체경화증으로 발현하기도 한다. 스테로이드나 면역억제제에 반응하지 않으며, 안지오텐신전환효소억제제나 합염제제도 Fin-major 돌연변이의 경우는 도움이 되지 않지만, 일부 경한 형태의 돌연변이 경우는 어느정도 도움이 된다고 하였다.

NPHS3 질환은 phospholipase C ϵ 1 (PLC ϵ 1)을 encoding하는 *PLCE1* 유전자 돌연변이에 기인한다. 신증후군은 주로 영아기에 광범위메산지움경화증(diffuse mesangial sclerosis) 또는 FSGS 병리 소견을 보이며, 대부분 스테로이드에 반응은 하지 않으나 일부 스테로이드나 cyclosporine에 대한 효과가 보고되었다.

유전성 혈뇨증후군의 대부분은 제IV형 collagen 이상과 연관된 사구체기저막 질환이다. 가장 대표적인 유전신장병으로 알포트 증후군이 있다. 사구체기저막의 특징적 병변을 동반한 진행성 사구체신염이 주된 증상이며, 감각신경난청, 눈의 이상 등 신장의 증상도 자주 동반한다. 전체 환자의 80%는 X염색체에 존재하는 *COL4A5* 유전자의 돌연변이에 의한 성염색체 우성 유전, 15%는 2번 염색체에 존재하는 *CL4A3* 혹은 *COL4A4* 유전자의 biallelic 돌연변이에 기인하는 보통염색체 열성유전, 그리고 나머지 5%는 *COL4A3* 혹은 *COL4A4* 유전자의 이형 접합 돌연변이에 의한 보통염색체 우성유전의 양상을 보인다. 최근 α 3, α 4, α 5(IV) 사슬의 유전결함이 전형적인 알포트증후군 환자 외에도 얇은 기저막병, 국소분절사구체경화증, 원인미상이 만성 콩팥병 환자에서도 확인되고 있다. 성인 FSGS 환자에서 시행된 한 연구에서는 산발 발병 환자의 3%, 가족성 발병 환자의 38%에서 *CL4A3-5*의 유전돌연변이가 발견되고, 다른 연구에서는 만성콩

팔병 환자 코호트에서 발견된 돌연변이의 30%가 COL4A3-5이었다. 최근 제IV형 collagen 관련 질환에 대한 새로운 분류법(유전방식에 따른 분류)으로 제안되어 기존의 임상진단의 모호성이 제거되고 신기능 저하의 가능성이 있는 환자를 조기 진단하여, 빠른 약물치료를 하고자 하였다.

Nelson Textbook of pediatrics (2020)

사구체 세포 손상 또는 사구체세포 단백질을 생성하는 유전자의 돌연변이는 신증성 단백뇨를 유발할 수 있다. European PodoNet Registry Cohort에서 스테로이드 저항성 신증후군과 선천성 신증후군의 환자 1,655명 대상으로 유전자 스크리닝을 한 결과, NPHS1, WT1 및 NPHS2 돌연변이가 가장 흔하게 보고되었다. 사구체세포 유전자 돌연변이를 가진 환자의 비율은 연령이 증가할수록 감소하였다. 선천성 신증후군 환자의 경우 66%, 학령기 및 청소년의 경우 15-16%이었다.

선천성 신증후군은 출생시 또는 생후 처음 3개월 이내에 나타나는 신증후군으로 정의되며, 유전적 요인(상염색체 열성 유전)에 의한 일차성(원발성) 선천성 신증후군과 태아감염, 유아 전신성 홍반 루푸스, 수은 노출 등의 이차성 원인으로 구분된다. 일차성 선천성 증후군은 사구체 여과장벽의 여러 구조 및 기능에 관여하는 다양한 유전자 돌연변이로 인해 발생하며, 선천성 신증후군 어린이를 대상으로 한 대규모 유럽코호트에서 85%가 4개 유전자(NPHS1, NPHS2, WT1 및 LAMB2)의 질병 유발 돌연변이를 보였다. 핀란드형 선천성 신증후군은 nephrin과 podocin을 암호화하는 NPHS1, NPHS2 유전자 돌연변이로 인해 발생하며, Denys-Drash 증후군은 WT1 유전자, Pierson 증후군은 LAMB2 유전자 돌연변이와 관련이 있는 것으로 제시하고 있다.

Brenner and Rector's The Kidney (2020)

50개 이상의 유전자 돌연변이가 다양한 사구체 장애, 다기관 증후군 관련 장애를 포함하여 사구체 병리와 관련이 있다고 보고되었다(표 3.15). 유전자 연구를 통해, 사구체의 정상적인 기능에 필수적이거나 특히 손상에 취약한 몇가지 중요한 구조적 및 기능적 구성요소가 밝혀졌다. 유전자 돌연변이의 대부분은 사구체 기저막의 구성요소와 사구체 상피세포의 다양한 세포소기관 구조에 영향을 미치는 것으로 나타났다(그림 3.1).

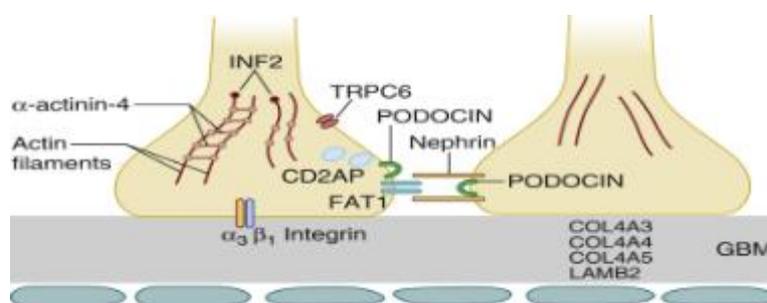


그림 3.1 사구체 여과벽의 모식도
(출처: Alans S.L et al., 2020)

상염색체 열성 SRNS 및/또는 FSGS를 유발하는 수많은 유전자가 확인되었다. 돌연변이로 인해 파괴된 생물학적 경로에 따라 분류할 수 있고, 대부분은 초기 발병의 열성으로 유전하며, 일부는 신장 외 증상을 나타낸다.

스테로이드 저항성 신증후군과 관련하여 생물학적 경로에 따른 질환발생에 관여되는 유전자는 다음과 같다.

- 세포 골격 Actin-Binding Proteins : 액틴 결합 단백질을 인코딩하는 유전자 돌연변이는 스테로이드 저항성 신증후군을 포함한 다양한 신장질환을 유발함. 유전자의 예로 *MYH9*, *MYO1E*, *AVIL* 유전자 돌연변이가 포함됨
- 세포골격 조절자(Cytoskeletal Regulators) : 유전자 예로 *KANK*, *ARHGDI1*, *ARHGAP24*, *MAGI2*, *TNS2*, *DLCL1*, *CDK20*, *ITSN1* 및 *ITSN2* 유전자 변이가 포함됨
- 슬릿 다이어프램 : *NPHS1*, *NPHS2* 외에도 다른 세극막 관련 단백질의 돌연변이가 조기 발병의 신증후군의 원인 유전자로 보고됨. *CD2AP*는 액틴 세포골격 조절에 관여하는 슬릿 scaffolding molecule이며, *CD2AP* 관련 FGSG 신증후군의 경우가 적어 유전방식이나 질병기전에 대해 일반화하기 어려움. *FAT1*의 돌연변이는 슬릿 다이어프램에 위치한 protocadherin family member를 인코딩하는 유전자 변이로, 신경학적 질환 뿐 아니라 사구체 및 세뇨관 확장증의 원인으로 보고됨. *MAGI2* 돌연변이는 소아에서 상염색체 열성 선천성 신증후군의 드문 사례로 보고됨
- 족세포-기저막 부착(Adhesion) : 족세포(podocytes)와 사구체 기저막(GBM) 간의 상호작용을 방해하며 국소분절사구체경화증 또는 신증후군의 발병에 관련된 것으로 밝혀짐. 관련 유전자로는 *ITGB4*, *ITGA3*, *CD151*, *EXT1*가 포함됨
- 미토콘드리아 유전자 또는 미토콘드리아 단백질을 인코딩하는 핵 유전자의 돌연변이는 스테로이드 저항성 신증후군을 포함한 다양한 신장 질환을 유발할 수 있음. MELAS, CoQ10이 포함됨. CoQ10 결핍은 CoQ10 합성에 관여하는 여러 효소를 인코딩 하는 유전자 돌연변이로, SRNS와 관련있으며, 주로 소아에서 단백뇨와 FSGS와 유사한 조직학적 형태를 나타냄. CoQ10 합성 결함과 관련된 SRNS의 다른 원인 유전자로는 *ADCK4*, *PDSS2* 및 *COQ6* 유전자 돌연변이가 있으며, 이들 질환은 CoQ10 보충제 치료가 유익할 수 있음
- Nuclear Pore Protein : *NUP93*, *NUP107*, *NUP205* 및 *XPO5* 돌연변이가 포함되며, 모두 열성 유전으로 조기 발병의 SRNS를 유발함. 임상적으로 환자는 Galloway-Mowat 증후군과 유사하게 소두증을 나타낼 수 있음. 이러한 돌연변이가 SRNS로 이어지는 정확한 메커니즘은 신증후군을 연결하는 기전은 완전히 밝혀지지 않았음
- 전사 요인(Transcription Factors) : *LMX1B*, *WT1*, *SMARCA11*, *Pax2*, *NXF5* 유전자가 포함됨
- 기타 유전자 : *PLCE1*, *PODXL*, *EMP2* 및 *CRB2* 유전자 돌연변이가 드물게 신증후군을 유발할 수 있음

유전자 연구를 통하여 Podocyte 기능에 중요한 여러 유전자가 확인되었고, 이들의 돌연변이는 가족성 및 산발성 국소분절사구체경화증의 형태와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이 유전자에는 *NPHS2*, *NPHS1*, *ACTN4*, *TRPC6*, *PLCE1*, *COQ2*, *WT1* 및 *LMX1B*가 포함된다. 이러한 유전자 돌연변이는 주로 가족성 국소분절사구체경화증의 환자에서 확인되었으나, 어린이 및 성인의 산발성 국소분절사구체경화증에서도 유전자의 역할과 치료, 결과 및 이식 후 재발에 미치는 영향에 대해 활발한 연구가 이루어지고 있다.

NPHS2 유전자 돌연변이는 podocin 단백질을 암호화하며, 소아 스테로이드 저항성 신증후군(SRNS)의 가장 대표적인 원인유전자이다. SRNS 환자 430명을 대상으로 한 코호트연구에서 열성 podocin 돌연변이가 18.1%의 사례에서 발견되었다. *NPHS2* 유전자 돌연변이는 가족성 및 소아 발병의 SRNS와 관련이 있으나, 성인때 발병하는 산발성 FGSG에는 크게 기여하지 않을 수 있다. *R138Q*의 이형성은 성인기의 FGSG의 위험을 5배 증가시킨다. *NPHS2* 다른 병원성 돌연변이가 동반될 때, *R229Q* 변이는 나이가 많을수록 질병 발생과 관련이 있는 것으로 보인다.

NPHS1 돌연변이는 일반적으로 생후 첫 3개월 이내에 나타나는 핀란드형 선천성 신증후군과 관련이 있으나, 생후 3개월 이후 신증후군으로 진단된 160명 환자를 대상으로 한 연구에서 *NPHS1* 유전자 돌연변이가 가족성 1 사례와 산발성 9 사례에서 발견되었다. 이는 *NPHS1* 돌연변이가 산발성 신증후군에도 기여할 수 있음을 시사하고 있다.

ACTN4 유전자는 포도신의 액틴-결합 단백질 α -액티닌-4를 암호화하는 유전자로, *ACTN4* 돌연변이는 상염색체 우성 유전 패턴을 갖는 가족성 국소분절사구체경화증의 원인이며, cytoplasmic electron-dense aggregated로 구성된 포도신 손상의 독특한 초미세 구조적 특징과 관련될 수 있다.

Comprehensive Clinical Nephrology (2023)

유전성 신증후군과 관련하여, 지난 20년 동안 차세대 염기서열분석을 통해 신증후군의 단일 원인유전자를 63개 이상 식별하였고 그 숫자는 증가하고 있다.

열성유전자의 돌연변이는 유아기에 SRNS를 유발하는 경향이 있는 반면, *WT1*를 제외하고 우성 SRNS 유전자(예: *TRPC6*, *INF2*)의 돌연변이는 성인 발병 SRNS를 유발하는 경향이 있다.

1.2 (NGS) 유전자검사의 임상적 유용성

표 3.4 (NGS) 유전자검사의 임상적 유용성-검토요약

구분	목표질환	유전자 검사의 임상적 의의		
		진단	치료결정에의 영향	유전상담
교과서				
임상신장학 (2023)	SRNS, FSGS, 선천성 신증후군 등	<ul style="list-style-type: none"> - 유전적 원인 진단 - 50개 이상의 원인 유전자를 한 번에 검사할 수 있는 패널 유전자 검사가 유용 	<ul style="list-style-type: none"> - 관리 변화 : 알포트증후군에서 청력 및 안과관리 등 - 약제선택의 변화 <ul style="list-style-type: none"> • 선천성 신증후군에서 면역억제제 사용 회피 • 코엔자임 Q10대사에 의한 신증후군 코엔자임 보충 - 치료방침 : 선천성 신증후군의 신이식 공여자 선택 - 예후 예측 : Cubulin 유전자 결핍에 의한 단백뇨 환자의 양호한 장기 예후 정보 제공 등 	<ul style="list-style-type: none"> - 가족 중 질환 이환자 발굴 - 이식 공여자 검사시 이환자 선별 - 치명적인 신장병 소아 환자의 부모 임신 상담
Nelson Textbook of Pediatrics (2020)	선천성 신증후군 소아	신증후군 초기 평가 권장사항에 유전자검사에 대한 내용은 확인되지 않음	-	-
Brenner & Rector's the kidney (2020)	유전성 사구체 질환, SRNS, FSGS	<ul style="list-style-type: none"> - 보편적으로 널리 사용되고 있지는 않음 - 유전자검사를 수행할 때 발병연령, 임상 표현형 및 유전적 원인의 사전 가능성을 포함한 여러 요소를 고려해야 함 	<ul style="list-style-type: none"> - 유전성 사구체 질환의 유전자 형태의 식별은 치료 결정, 이식 후 질환 재발 위험 평가에 영향 • <i>NPHS2</i> 유전자 분석은 치료전에 스테로이드 저항성 신증후군 환자 뿐 아니라 ESKD로 진행할 가능성이 높거나 이식후 재발 위험이 낮은 개인을 식별하는데 도움 • CoQ10 합성 결함과 관련된 SRNS의 다른 원인 유전자로 <i>ADCK4</i>, <i>PDSS2</i> 및 <i>COQ6</i> 유전자 돌연변이가 있으며, 이들 질환은 CoQ10 보충제 치료가 유익함 	잠재적으로 영향을 받을 수 있는 가족 구성원과 신장 기증자에 대한 상담에 영향
Pediatric Nephrology (2022)	유전성 SRNS, FSGS	<ul style="list-style-type: none"> - NGS는 SRNS의 유전 원인 식별에 많이 사용 - SRNS 어린이의 약 30%와 선천성 및 유아에서 66%에서 원인 돌연변이를 확인 - 소아 신증후군 평가하는 추가검사의 하나로 제시 	<ul style="list-style-type: none"> - 불필요한 면역억제 치료의 회피, 표적 치료제(CoQ10 보충 등) 선택 - 신장의 증상환자의 관리 - 신장 이식 후 재발 위험이 낮아, 공여자 선택 	<ul style="list-style-type: none"> - 가족 계획을 위한 유전상담 - 장기 기증자의 적합성 평가
Comprehensive Clinical Nephrology (2023)	NS (SRNS, SSNS, SDNS), FSGS	<ul style="list-style-type: none"> - SRNS 질병 유전자 패널과 같은 NGS는 연구로 제한적이긴 하나 점점 이용 증가 - 발병연령, 혈족관계, 가족력, 증후군 특징 고려하여 유전자 검사 수행 필요 - 명확한 진단과, 유전자-표현형 관계 식별하는데 도움 	<ul style="list-style-type: none"> - 치료결과에 유전자 검사결과에의 영향은 중요 <ul style="list-style-type: none"> • 유전자 변이 있을시 스테로이드 치료 반응X • CoQ10 보충제, 비타민 B 치료 반응 : 특정 유전자 변이 있는 경우에 반응 - 신이식 경우 재발 위험이 낮아, 치료방침 결정에 도움 	-

구분	목표질환	유전자 검사의 임상적 의의		
		진단	치료결정에의 영향	유전상담
임상가이드라인 권고사항				
KDIGO guideline (2021)	SRNS, 선천성 신증후군, FSGS	<ul style="list-style-type: none"> - ‘스테로이드 저항성 신증후군, 1세 미만의 선천성 혹은 유아 신증후군 형태, 증후군적 특징과 관련된 신증후군, 스테로이드 저항성 신증후군 또는 국소분절사구체 경화증의 가족력이 있는 경우’에 유전자검사를 고려함 - 신생검상 FSGS 병변이 있는 환자에서 <ul style="list-style-type: none"> • 신증후군이 있는 경우 면역억제제 반응 없을 시 유전자 검사 고려 • 신증후군이 없는 경우에 FSGS 2차성 형태를 배제하기 위해 유전자 검사 고려 	면역억제 요법에 대한 불필요한 누적 노출을 피할 수 있고, 치료반응성을 예측하는데 도움	-
IPNA-SSNS (2022)	소아 신증후군	<ul style="list-style-type: none"> - 신장 외 특징 및/또는 증후군성, 유전성 SRNS를 암시하는 가족력이 있는 선천성 신증후군에서는 유전자 검사를 권고함(근거수준 A, 강한 권고) - 영아 발병의 신증후군(3-12개월)의 경우 유전자 검사 및/또는 신생검을 고려할 것을 권장함(근거수준 B, 약한 권고) - SRNS 진단을 받은 환자에게 유전자 검사 권고함(근거수준 A, 강한 권고) - 전형적인 특징을 보이고, 연령이 1세 이상인 신증후군 소아의 초기 진단 정밀검사에서 일상적인 신생검 및 유전자 검사를 권장하지 않음(근거수준 B, 중등도 권고) 	-	-
IPNA-SRNS (2020)	소아 SRNS	<ul style="list-style-type: none"> - 일차 SRNS으로 진단된 모든 소아에게 유전자 검사를 시행할 것을 권고(근거수준 B, 중등도 권고) - 가족력이 확인된 경우(단백뇨 또는 혈뇨의 가족력 또는 원인 불명의 만성 콩팥병), 신장 외(extra-renal) 증상이 있는 경우, 신장이식을 준비 중인 환자에서 유전자 검사를 우선시하도록 제안함(근거수준 C, 약한 권고) - 초기에 스테로이드에 반응하였던 환자가 스테로이드 저항성(즉, 2차 SRNS)이 된 경우에는 유전자 검사를 권고하지 않음(근거수준 C, 중등도 권고) 	<ul style="list-style-type: none"> - 단일 유전자 결함에 의한 SRNS 환자에서 치료에 반응하지 않는다면 면역억제제를 중단할 것을 제안함 - CoQ 경로에 결함이 있는 경우 CoQ10 보충이 고려됨 - 유전성 소아 스테로이드 저항성 신증후군 환자에 대한 치료는 효과가 없는 면역억제치료를 중단하고, RAASi (Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors) 및 기타 보조 조치를 포함한 비면역억제 관리를 지속할 것을 권고(근거수준 X, 강한 권고) 	- 유전상담 시행 권고 (근거수준 B, 중등도 권고)

구분	목표질환	유전자 검사의 임상적 의의		
		진단	치료결정에의 영향	유전상담
ERKNet-ESPN 실무그룹의 권고 합의문 (Boyer et al., 2021, Lipska-Zietkie wicz et al., 2020)	선천성 신증후군	<ul style="list-style-type: none"> - 모든 선천성 신증후군 환자에게 1차 진단 방법으로 족세포병증과 관련된 유전자를 모두 포함하는 포괄적인 유전자 검사를 권장함 - 선호되는 검사방법으로는 massively parallel sequencing이고, 아직 임상적으로 이용가능하지 않은 국가에서는 족세포병증 유전자 패널 사용이 권장됨 	<ul style="list-style-type: none"> - CNS는 대부분 유전 이상으로 인해 발생하고, 이 경우 면역억제제 치료의 효과가 없으므로 이런 약물을 권장하지 않음 - 포괄적인 유전자 검사와 이차성 CNS 선별검사에서 모두 음성으로 나올 경우 면역억제 치료를 고려할 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> - 선천성 신증후군 병력있거나, 산전 징후가 있는 가족구성원에게 유전상담 제공할 것을 권장함
전문가 합의 가이드라인 (Savige et al 2019; 2021)	유전성 사구체질환 (알포트 증후군)	<ul style="list-style-type: none"> - 알포트증후군이 의심될 경우 <i>COL4A5</i>, <i>COL4A3</i>, <i>COL4A4</i> 유전자에 대한 병원성 변이 유무 확인할 것을 권장함 - 검사방법은 세 유전자 모두 검사할 수 있는 NGS를 이용한 맞춤형 패널 사용이 권장(95% 식별). 병원성 변이 확인 안될 경우 MLPA 의 추가 검사 시행 	<ul style="list-style-type: none"> - 돌연변이 유형에 따른 예후 판단 가능 - 가족 검사를 통해 장기 이식 가능성 판단에 도움 - 돌연변이 유형에 따른 맞춤형 치료법이 고려될 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> - X-linked 알포트증후군, 또는 <i>COL4A5</i> 변이 있는 환자의 가족구성원에게 cascade 검사 권장함

CNS, congenital nephrotic syndrome; CoQ 10, Coenzyme Q10; ESKD, End Stage Kidney Disease; ERKNet-ESPN, The European Rare Kidney Disease Reference Network-European Society for Paediatric Nephrology; FSGS, Focal Segmental Glomerulosclerosis; IPNA, International Pediatric Nephrology Association; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; NGS, Next Generation Sequencing; NS, Nephrotic Syndrome; MLPA, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; SRNS, Steroid Resistant Nephrotic Syndrome; SSNS, Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome; SDNS, Steroid Dependent Nephrotic Syndrome

1.2.1 진단

1.2.1.1 교과서 검토

임상신장학 3판(2023)

신장질환에서 스테로이드 저항성 신증후군의 경우 50개 이상의 유전자 이상이 관여함이 알려져 있고, 이 경우 단일 유전자 검사로는 현실적으로 원인 유전자를 찾는데 필요 이상의 시간이 소요될 수 있으므로 50개 이상의 원인 유전자를 한 번에 검사할 수 있는 유전자 패널검사가 유용하게 사용될 수 있는 것으로 보고하고 있다. 그러나 디자인된 표적에 포함 안 된 부위에 원인 유전자가 존재하는 경우 패널검사로는 원인 유전자의 돌연변이를 찾지 못하는 단점이 있고, 진료의사가 해당 질환군을 의심하지 못하면 검사가 불가능한 것으로 제시하고 있다.

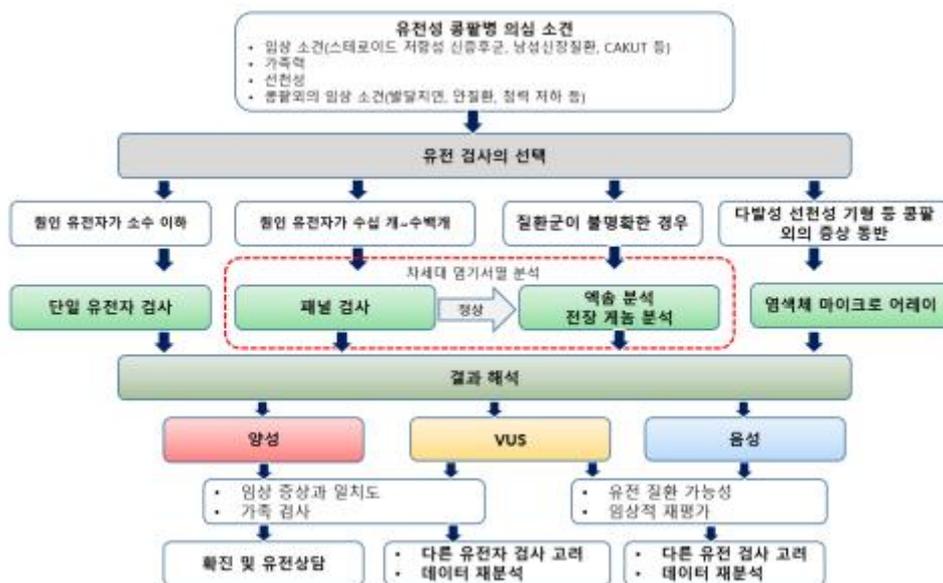


그림 3.2 유전성 콩팥병 의심시 유전 진단 알고리즘
(출처 : 대한신장학회 편, 2023)

Nelson Textbook of Pediatrics (2020)

신증후군 소아의 초기 평가 권장사항에 유전자 검사와 관련된 내용은 확인되지 않았다. 신증후군의 진단은 첫째날 아침 소변 단백질 요검사, 혈액검사(혈청 크레아티닌, 알부민, 콜레스테롤)를 통해 확인한다. 10세 이상의 어린이 경우 신증후군의 이차성 형태를 배제하기 위한 보조 검사로, 보체 C3수치, 항핵 항체 (Antinuclear antibodies, ANA), 이중 가닥 dsDNA (double-stranded Deoxyribo Nucleic Acid) 검사를 수행하고, 고위험군에서는 B형 및 C형 간염과 HIV (human immunodeficiency virus) 검사를 시행한다. 신장 생검은 Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS)의 가능성이 낮은 12세 이상의 소아에서 시행하고, MCNS의 표준 임상증상에 해당되는 경우에는 일반적으로 시행하지 않는다고 제시하였다.

Brenner and Rector's The Kidney (2020)

사구체 질환에 대한 유전자 검사는 가능하지만, 보편적으로 널리 사용되고 있지는 않다. 여러 학술 (academic) 의료센터와 상업적인 임상 실험실에서는 CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amemdments)에서 승인된 관심 있는 특정 사구체 질환 유전자와 사구체/또는 신장 질환 유전자 패널 유전자 검사를 제공한다고 하였다.

사구체 질환 환자를 평가하고 관리하는데 유전자 검사를 수행할 때는 발병연령, 임상 표현형 및 유전적 원인의 사전 가능성을 포함한 다양한 요소를 고려해야 한다. 유전자 검사결과는 해석하기 어려울 수 있으며, 임상 유전자학자, 유전상담사 또는 신장 전문의와 함께 수행되어야 한다고 제시하였다.

사구체 질환의 치료가 개선됨에 따라 정확한 유전자 진단을 내리는 것이 중요해질 수 있으나, 일부 예외적인 경우를 제외하고는 유전자 검사의 임상적 잇점은 입증되지 않았다.

Pediatric Nephrology (2022)

차세대 염기서열분석은 SRNS의 유전적 원인을 식별하는 검사로 많이 사용된다. NGS는 SRNS 어린이의 약 30%와 선천성 및 유아에서 66%에서 원인 돌연변이를 확인 할 수 있다. SRNS에 관여하는 가장 일반적인 상염색체 열성 유전자는 *NPHS1*, *NPHS2*, 상염색체 우성 유전자 *INF2*이다. NGS는 예상하지 못한 원인 유전자들을 밝혀내거나, 더 복잡한 유전자 패턴도 찾아내기도 한다.

신증후군의 일부 환자는 혈뇨증, 고혈압, 신기능 저하 등의 추가적인 신염 특징을 나타내며, 이는 원발성(감염후 사구체신염) 또는 이차성 사구체신염을 시사한다. 피부발진, 관절통, 림프절병증 (lymphadenopathy)과 같은 신장 외 증상이 나타나면 이차성 질환이 더 의심된다. 최소변화(minimal change)를 시사하지 않는 임상증상을 가진 환자는 임상 특징에 따라 추가 검사를 받아야 한다(표 3.5). 확장된 유전자 패널, 전체 엑솜 염기서열과 같은 유전자 선별검사는 신증후군을 보이는 소아를 평가하는 추가검사의 하나로 제시되어 있다.

표 3.5 신증후군을 보이는 소아에서 평가

Estimation of urinary protein
Urinalysis to detect hematuria
Blood tests
Complete blood count
Total protein, albumin
Urea, creatinine, estimated glomerular filtration rate
Electrolytes: sodium, potassium, ionized calcium
Lipids: LDL and HDL cholesterol, triglycerides
Coagulation tests (prothrombin time, fibrinogen, ATIII)
Check for causes other than minimal change disease
Complement levels (CH50, C3, C4)
Antistreptolysin O
Antinuclear antibodies, anti-double-stranded DNA;
antineutrophil cytoplasmic antibodies

Anti-glomerular basement antibodies Anti-PLA2R autoantibodies Serology for hepatitis B and C; Epstein-Barr virus, and human immunodeficiency virus
Renal ultrasound (kidney size, echogenicity)
Genetic screening: extended gene panel, whole exome sequencing
Kidney biopsy (light microscopy, immunofluorescence); electron microscopy (if necessary)

Comprehensive Clinical Nephrology (2023)

대규모 코호트(25세 이전에 발생한 SRNS 환자(1,783 가족))를 대상으로 차세대 염기서열분석(27개 유전자 포함한 패널 사용)을 시행하여 1,783 가족 중 526가족(29.5%)에서 유전적 진단이 이루어졌다. 69%의 가장 높은 돌연변이 검출률은 가장 어린 연령 그룹(0-3개월)에서 나타났으며, 이 비율은 나이가 들수록 감소하였다. 상염색체 열성 유전자인 *NPHS1*, *LAMB2* 및 *PLCE1* 돌연변이는 발병 연령이 초기에 나타나며, 6세 이상의 환자에서는 거의 발견되지 않았다. 상염색체 우성 유전자인 *INF2*, *TRPC6*은 성인 초기에 나타나고, *WT1*은 4-12개월에 첫번째로 가장 많이 나타나고, 18세 이후 두번째로 피크 양상을 보여주었다. 이는 열성 유전자의 돌연변이는 조기발병 질환에서 더 자주 발견되는 반면, 우성 유전자의 돌연변이는 성인 발병 질환을 더 자주 유발한다는 개념과 일치한 결과를 보고하였다.

최근 연구(Warejko et al., 2018)에서는 25세 미만의 스테로이드 저항성 신증후군이 있는 300 가계 중 25%에서 전체 엑솜 염기서열분석을 이용하여 스테로이드 저항성 신증후군을 유발하는 것으로 알려진 원인 돌연변이를 검출하였고, 4개의 주요 SRNS 유전자를 확인하였다(*NPHS1* (4.3%), *PLCE1* (3.7%), *NPHS2* (2.7%), *SMARCAL1* (2.7%)). 가장 흔히 확인된 우성 SRNS 유전자는 *INF2*, *TRPC6* 및 *ACTN4* 이었다(그림 3.9). 그 밖에 3.7%에서는 SRNS의 표현형일 수 있는 신장질환을 유발하는 유전자 돌연변이가, 28%에서는 하나 이상의 잠재적 새로운 후보 유전자가 검출되었고, 44%에서는 원인 돌연변이 또는 후보 유전자를 발견하지 못하였다.

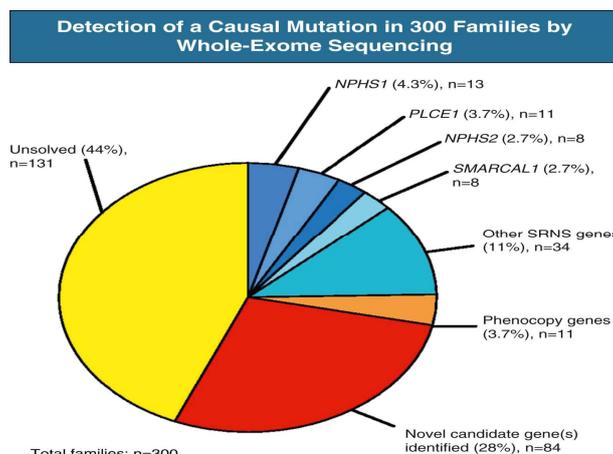


그림 3.3 300가계 대상으로 전체 엑솜 염기서열분석을 이용한 원인 돌연변이 검출 (출처 : Johnson RJ et al., 2023)

SRNS 질병 유전자 패널이나 전체 염기서열에 걸친 WES와 같은 차세대 염기서열을 이용한 특정 유전자 패널검사 종종 연구로 제한적이긴 하나, 점점 이용이 증가해지고 있다.

SRNS 환자에서 유전자 검사의 적응증에 대한 고려사항을 다음과 같이 제시하였다.

- **발병연령** : 25세 이전에 발병하는 SRNS 환자는 유전성 유전자 돌연변이를 가질 가능성이 높으므로(약 30%), 25세 이전에 나타나는 FSGS 또는 지속적인 단백뇨가 있는 모든 환자에게 유전자 검사를 권장함. 성인 발병 FSGS에서는 양성 가족력이 있거나, 표현형 유전자에 의한 mimic SRNS질환 증후군의 임상적 의심이 있는 경우 유전자 검사를 고려해야 함
- **혈족관계(Consanguinity)** : 동족 혼인관계에서 출생한 SRNS 환자는 유전성(열성) 돌연변이를 가질 가능성이 높음
- **가족력** : SRNS의 가족력에 양성인 경우 유전자 검사를 고려해야 함. 그러나 열성 돌연변이의 경우 가족력은 무관할 가능성이 높음
- **증후군의 특징** : 신장의 증상이 나타나는 경우 특정 증후군을 유발하는 알려진 유전자 돌연변이를 시사할 수 있으므로, 질환의 단일 유전자 원인을 발견할 가능성이 높아짐

1.2.1.2 임상가이드라인 검토

KDIGO 가이드라인(2021)

국제신장병가이드라인기구(KDIGO)에서 제시한 사구체질환의 관리에 대한 임상진료지침에서는 사구체 질환의 일부 환자에서 표적 유전자 검사가 유용할 수 있다고 보고하였다. FSGS 병변과 같이 일부 사구체 질환에서 표적화된 전체 게놈 또는 전체 엑솜 염기서열분석은 스테로이드 저항성 형태의 FSGS 표현형을 평가하는데 가치가 있을 가능성이 높다고 제시하였다.

소아 신증후군에서 ‘스테로이드 저항성 신증후군, 1세 미만의 선천성 혹은 유아 신증후군 형태, 증후군적 특징과 관련된 신증후군, 스테로이드 저항성 신증후군 또는 국소분절사구체경화증의 가족력이 있는 경우’에 유전자검사를 고려할 수 있다.

표 3.6 소아 신증후군의 진단에 관한 일반원칙

신생검의 적응증*	<ul style="list-style-type: none"> • 12세 이상의 신증후군 어린이 • 스테로이드 저항성 신증후군 또는 스테로이드 민감성 신증후군에서 글루코코르티코이드에 반응하지 않는 경우(2차 스테로이드 민감성 신증후군) • 다른 기저 질환이 의심될 경우(macroscopic hematuria, 혈관염의 전신 증상, 저보체혈증(hypocomplementemia) 등) • 발병시, 저혈량(hypovolemia)과 관련 없는 신부전 • calcineurin 억제제를 투여받는 소아 또는 calcineurin 억제제에 장기간 노출 후(2-3년) 신장 기능 감소
유전자 검사	<ul style="list-style-type: none"> • 스테로이드 저항성 신증후군 • 선천성 및 영아형 신증후군(1세 미만) • 증후군 특징과 관련된 신증후군 • 스테로이드 저항성 신증후군 또는 국소분절사구체경화증의 가족력이 있는 경우

* 외부 신장 원인(예, 림프종, 궤양성 대장염 치료시 단일클론항체, HIV (human immunodeficiency virus)로 인해 단백뇨가 명확하게 발생한 경우 신장생검이 필요하지 않을 수 있음
출처 : KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guideline, 2021

성인 국소분절사구체경화증의 일차성과 이차성을 감별하기 위한 진단과정에서 유전자 검사를 고려하도록 제시하고 있다.

- 신생검 상 병변 있는 FSGS 환자에서 신증후군이 있는 경우 면역억제제를 치료한 후 반응이 없을 시 유전자 검사를 고려함
- 신생검 상 병변 있는 FSGS 환자에서 신증후군이 없는 경우에 FSGS 2차성 형태를 배제하기 위해 원인을 규명하기 위한 평가가 필요하고, 유전 선별검사를 고려함

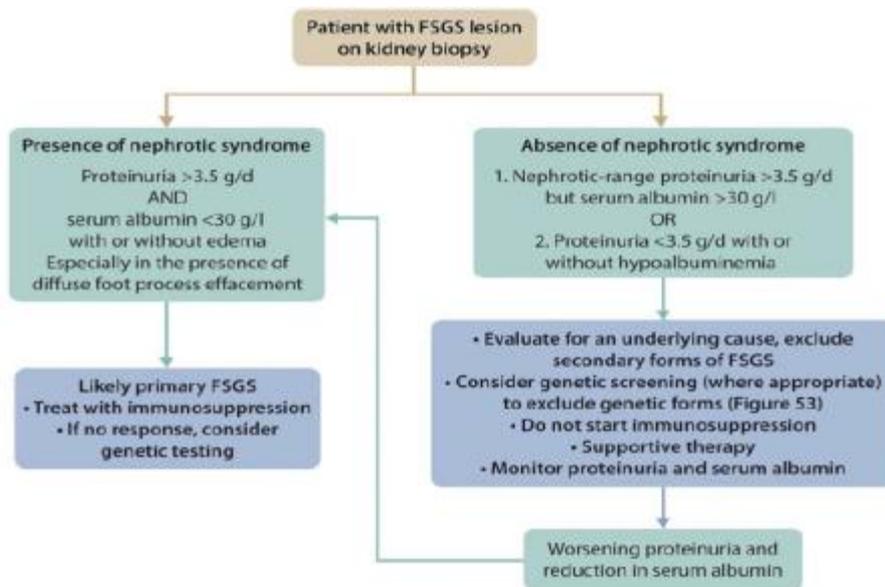


그림 3.4 신생검에서 병변 있고, 다른 사구체 병리의 근거가 없는 FSGS 환자의 평가

(출처 : KDIGO guideline, 2021; Kidney Int. 100 : S62.)

유전자 검사는 국소분절사구체경화증이 있는 선별된 환자에서 도움이 될 수 있다.

표 3.7 국소분절사구체경화증(FSGS) 환자에서 유전자 검사의 유용성

FSGS 유전 형태(Genetic forms of FSGS)	
족세포, 기저막 단백질의 유전적 변이	<ul style="list-style-type: none"> • 가족성(familial) • 산발성(sporadic) • 증후군성(syndromic)
성인 FSGS에서 유전적 검사를 위한 고려사항	
<ul style="list-style-type: none"> • 증후군성 질환을 암시하는 강력한 가족력 및/또는 임상적 특징이 있는 경우 • 임상적 특징이 특정 질병 표현형을 대표하지 않는 경우 진단의 보조 • 환자가 치료에 반응하지 않는 상황에서 면역억제제의 노출 제한 • 신장 이식 시 재발의 위험 확인 • 생체 관련 신 기증자 후보 또는 APOL1 위험 변이가 의심되는 경우에 위험 평가 • 산전 진단의 보조 	

출처 : KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guideline, 2021
 APOL1, Apolipoprotein L1; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis

국제소아신장학회(IPNA) - SSNS (2022)

본 임상진료지침에서는 소아 신증후군의 초기 진단 과정을 다음의 <그림 3.5>로 제시하고 있으며, 유전자 검사와 관련하여서는 다음과 같은 권고사항을 확인하였다.

표 3.8 IPNA-소아 신증후군의 진단 관련 유전자검사에 관한 권고사항

- 전형적인 특징을 보이고, 연령이 1세 이상인 신증후군 소아의 초기 진단 정밀검사에서 일상적인 신생검 및 유전자 검사를 권장하지 않음(근거수준 B, 중등도 권고)
- 신장 외 특징 및/또는 증후군성, 유전성 SRNS를 암시하는 가족력이 있는 선천성 신증후군에서는 유전자 검사를 권고함(근거수준 A, 강한 권고)
- 영아 발병의 신증후군(3-12개월)의 경우 유전자 검사 및/또는 신생검을 고려할 것을 권장함(근거수준 B, 약한 권고)
- SRNS 진단을 받은 환자에게 유전자 검사 권고함(근거수준 A, 강한 권고)

출처: IPNA(국제소아신장학회)-Trautmann A. et al., 2022

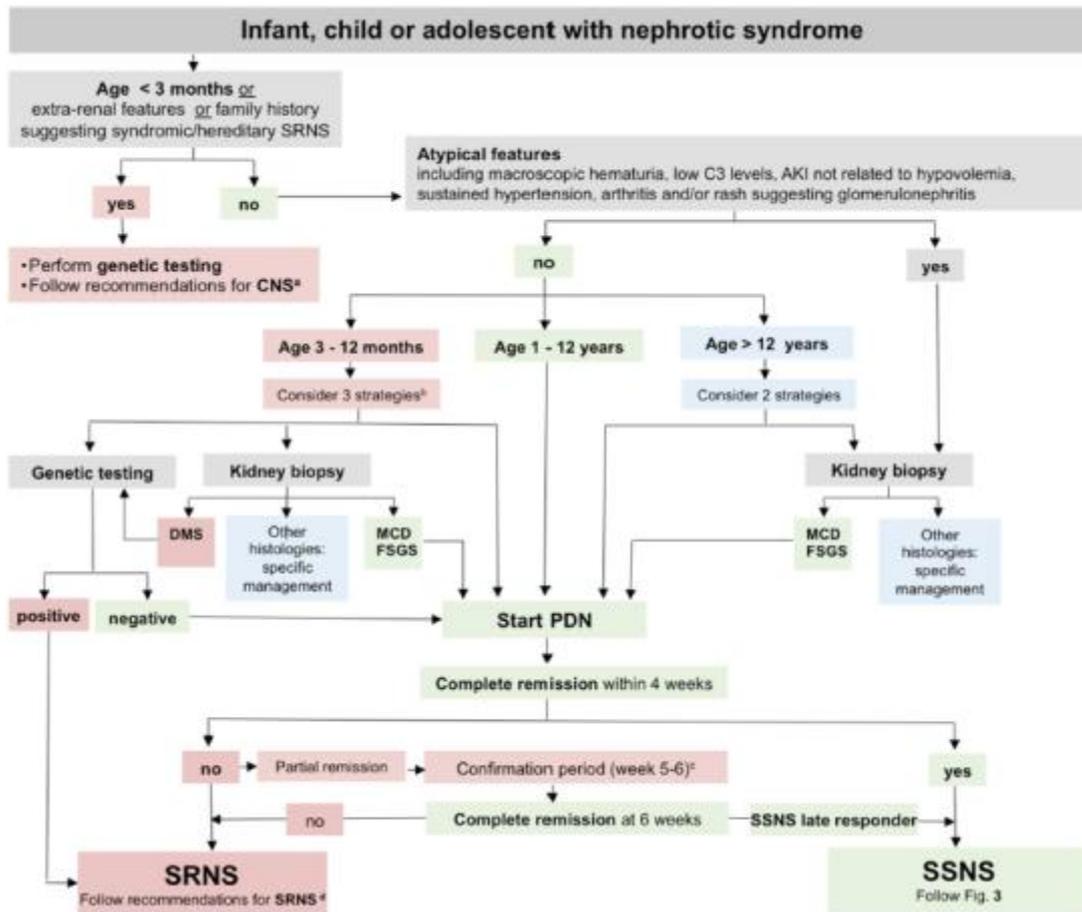


그림 3.5 소아 신증후군의 진단 및 관리 알고리즘, IPNA 가이드라인(2022)

(출처 : Trautmann A. et al., 2022)

국제소아신장학회(IPNA) - SRNS (2020)

SRNS 환자의 유전자 검사는 환자와 가족에게 명백한 진단을 제공할 수 있고, 치료가 가능한 SRNS를 발견할 수 있다. 전장 엑솜 시퀀싱(whole exome sequencing, WES) 기술을 사용하면 지금은 10-30%의 어린이가 단일 유전자 변이에 의한 질환으로 진단된다. *NPHS2*, *WT1* 및 *NPHS1* 유전자의 돌연변이가 유럽 환자에서 가장 흔한 유전성 SRNS의 원인으로, 각각 42%, 16% 및 13%를 차지한다고 보고하였다.

SRNS 어린이의 초기 진단과정에 대하여 다음과 같이 권고하고 있다. 유전성 SRNS의 조기 발견은 환자들에게 해로울 수 있는 면역억제제를 오랫동안 사용하는 것이 이득이 없을 가능성이 높기 때문에, 조기발견 중요하다. 가족성 SRNS를 감별하기 위한 가족력의 확인 및 유전 신질환의 콩팥 외 증상을 발견하기 위한 주의 깊은 신체 진찰이 필수이다.

표 3.9 (IPNA 가이드라인) 소아 SRNS의 초기 진단에 대한 권고내용

- 혈연관계(근친혼)에 대한 질문을 포함하여 신장 및 신장 외 증상에 대해 주의깊게 가족력을 파악할 것을 권고한다. 신질환의 가족력이 있는 경우 발병 나이, 약제에 대한 반응을 포함한 임상 경과, 신 기능, 신 생검 및 유전자 검사 결과 등에 대한 정보를 조사해야 함(근거수준 A¹⁾, 강한 권고)
- 주의 깊은 신체 진찰을 통하여 골격계, 신경계, 눈, 귀, 비뇨생식계의 이상을 파악하고 신증후군의 다른 이차적 원인(주로 감염)이 있는지 확인해야 함(근거 수준 A, 강한 권고)
- SRNS의 면역학적 및 감염성 원인을 찾기 위해 혈액, 혈청, 소변 검사를 시행하고, 단백뇨의 정도, 추정 사구체여과율, 신장 조직조건을 평가할 것을 제안(근거 수준 B²⁾, 강한 권고)
- 유전자 검사 이전이라도 SRNS 환자의 형제에서 요검사를 시행할 것을 제안(근거수준 C³⁾, 중등도 권고)

출처: IPNA(국제소아신장학회)-Trautmann A et al., 2020

- 1) Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations, Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations
- 2) Trials or diagnostic studies with minor limitation; Consistent findings from multiple observational studies
- 3) Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations

유전자 검사가 필요한 적응증 관련한 권고내용은 다음과 같다.

표 3.10 (IPNA 가이드라인) 소아 SRNS에서 유전자 검사가 필요한 적응증 관련 권고내용

- 가능한 경우, 일차 SRNS으로 진단된 모든 소아에게 유전자 검사를 시행할 것을 권고(근거수준 B²⁾, 중등도 권고)
- 가족력이 확인된 경우(단백뇨 또는 혈뇨의 가족력 또는 원인 불명의 만성 콩팥병), 신장 외(extra-renal) 증상이 있는 경우, 신장이식을 준비 중인 환자에서 유전자 검사를 우선시하도록 제안함(근거수준 C³⁾, 약한 권고)
- SRNS으로 진단된 모든 소아에서 신생검을 시행할 것을 권고함. 알려진 감염 또는 중앙에 의한 2차성 질환과 가족성 및 증후군성, 유전성 원인일 가능성이 있는 SRNS는 예외로 할 수 있음(근거수준 A¹⁾, 강한 권고)
- 소아 SRNS, 특히 유전자 검사가 우선시 되는 경우에는 몇 주내에 결과를 쉽게 얻을 수 있다면 신생검 전에 유전자 검사를 실시할 것을 제안함(근거수준 D⁴⁾, 약한 권고)
- 초기에 스테로이드에 반응하였던 환자가 스테로이드 저항성(즉, 2차 SRNS)이 된 경우에는 유전자 검사를 권고하지 않음(근거수준 C, 중등도 권고)

출처: IPNA(국제소아신장학회)-Trautmann A et al., 2020

- 1) Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations, Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations
- 2) Trials or diagnostic studies with minor limitation; Consistent findings from multiple observational studies
- 3) Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations
- 4) Expert opinion, case reports, reasoning from first principles

유전자 검사는 현재의 표준에 따라 시행할 것을 권고한다. 여기에는 병적 또는 유사병적(likely pathogenic) 유전자 변이를 Sanger 시퀀싱을 이용하여 확인하는 것을 포함한다. 알려진 유전자 패널에서 원인 돌연변이가 발견되지 않는 경우, 특히 유전 질환이 강하게 의심되는 경우에는 전장 엑솜 시퀀싱 또는 전장 유전체 시퀀싱(whole genome sequencing)이 고려될 수 있다. 중요성이 알려지지 않은 변이 (variance of unknown significance)를 해석할 때는 주의와 전문성이 필요하다. 유전 상담을 시행하지 않으면 환자와 그 가족은 유전적 소견의 중요성을 이해하지 못할 수 있다.

유전자 검사방법에 대한 권고내용은 다음과 같다.

표 3.11 (IPNA 가이드라인) SRNS 관련 유전자 검사법에 대한 권고내용

- 임상적 표현형이 특정 질환을 시사하는 경우가 아니라면, 포괄적인 유전자 패널 분석(현재 알려진 모든 SRNS 유전자를 포함하는 차세대 염기서열분석 패널, 유전자 검사로서 현재 가장 비용효과적인 접근임)을 권장함. 임상 표현형이 특정질환을 암시하는 경우에는 대신 단일 유전자 분석을 수행할 것을 제안(근거수준 B*, 중등도 권고)

출처: IPNA(국제소아신장학회)-Trautmann A et al., 2020

* Trials or diagnostic studies with minor limitation; Consistent findings from multiple observational studies

ERKNet-ESPN Working Group (Boyer et al., 2021; Lipska-Zietkiewicz et al., 2020)

유럽신장질환 네트워크와 유럽소아신장학회 실무그룹(ERKNet-ESPN Working Group)에서는 선천성 신증후군의 관리에 대하여 권고합의문을 제시하였다. 선천성 신증후군(Congenital Nephrotic Syndrome, CNS) 진단에 대한 권고사항에, 모든 CNS 환자에게 족세포병증 관련된 유전자를 모두 포함하는 포괄적인 유전자 검사를 1차 초기검사로 권장하였고, 불필요한 신장 생검을 최소화하기 위해 포괄적인 유전자 검사를 통해 유전적 원인 진단을 못한 경우에만 신장 생검이 고려되어야 한다고 제안하였다.

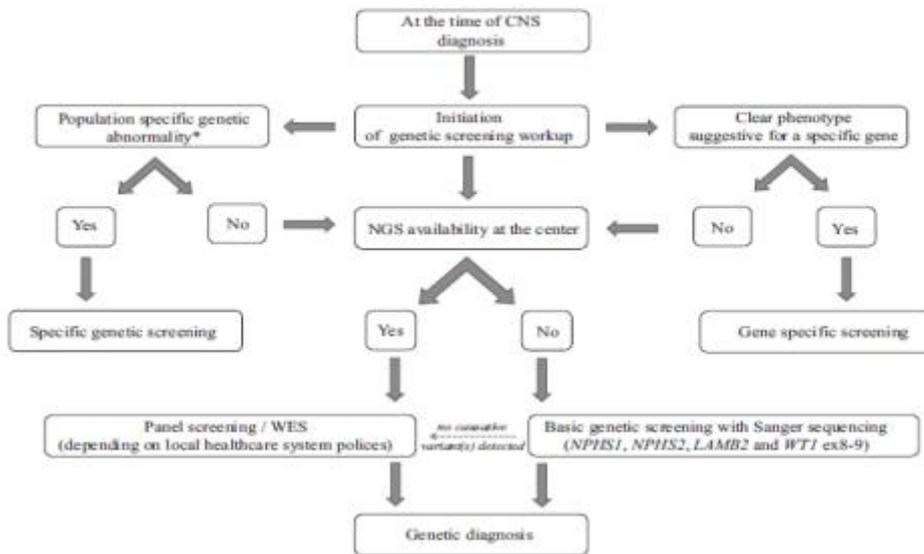


그림 3.6 선천성 신증후군에서 유전적 진단의 알고리즘, ERKNet-ESPN 가이드라인(2020)

(출처 : Stefania B. et al., 2020)

선천성 신증후군에서는 기본 유전자(*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* 및 *LAMB2* 유전자) 선별을 통하여 80% 이상의 사례에서 근본적인 유전적 이상을 찾아낼 수 있다. 비교적 덜 흔하게 발생하는 돌연변이 유전자는 진단의 약 5%를 증가시킬 수 있다.

전문가 합의 가이드라인(Savigne et al., 2019; Savigne et al., 2021)

알포트증후군을 연구하는 의사, 유전학자, 연구원들로 구성된 국제 전문가 단체(Savigne et al., 2019)에서는 알포트증후군의 유전 진단에 대한 임상진료지침을 개발하였다. 알포트증후군의 진단 전략에 대해 혈뇨, lamellated glomerular basement membrane (GBM), 청력 손실, lenticonus, fleck retinopathy의 증상이 있는 경우 알포트 증후군일 가능성이 높으며, 이 경우에 세가지 알포트 증후군에 관련된 유전자 (*COL4A5*, *COL4A3*, *COL4A4*)의 돌연변이 검사를 제공하도록 권장하고 있고, 국소 분절 사구체경화증 환자의 경우 족세포(podocyte) 관련 유전자 외에도 알포트 증후군 유전자 검사를 함께 제공할 것을 권장한다. X-linked 알포트 증후군 환자 또는 *COL4A5* 돌연변이 환자의 가족구성원에게 cascade 검사를 실시할 것을 권장하는 것으로 제시하고 있다. 유전자 검사방법으로는 *COL4A5*, *COL4A3*, *COL4A4* 유전자를 모두 검사할 수 있는 high throughput 맞춤 패널 염기서열, WES 및 Sanger 염기서열검사가 이용될 수 있으며, NGS 검사를 통해 약 95%의 유전자 돌연변이를 식별할 수 있다. 그 밖에 중복, 삽입, 결실과 같은 구조적 변이를 확인하기 어려운 NGS를 보완하기 위해 MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)가 요구될 수 있다.

Alport Variant Collaborative (Savigne et al., 2021)에서는 알포트 증후군 유전자 검사에 대한 현재의 임상지침을 검토하였다. 알포트증후군 원인 돌연변이를 가장 정확하게 검출하는 방법은 *COL4A5*, *COL4A3*, *COL4A4* 유전자를 분석하는 포괄적인 parallel 유전자 검사이고, 질환이 의심될 경우 신장 생검보다 유전자 검사를 우선적으로 실시할 것을 제안하였다. 또한, *COL4A3*-*COL4A5* 유전자의 변이 평가는 단순히 변이 유형만 고려하는 것이 아니라 변이가 단백질 구조와 기능에 미치는 영향, 임상 양상과의 연관성 등을 종합적으로 고려해야 한다고 제시하였다.

1.2.2 치료결정에 영향

1.2.2.1 교과서 검토

임상신장학 3판(2023)

신장질환에서 유전적 원인의 발견은 단순한 유전 진단 외에도 다양한 임상적 유용성을 내포한다. 진단에 따른 관리 변화 외에도 일부 환자의 경우 치료 방침에 변화를 줄 수 있다.

표 3.12 콩팥병에서 유전 진단의 치료에서의 유용성

유전 진단의 유용성		대표적 예시
진단에 따른 관리의 변화	신장 질환 외에 다른 신체 계통에 대한 평가 및 관리	<ul style="list-style-type: none"> 알포트 증후군에서 청력 및 안과 관리 콩팥황폐증(nephronophthisis)에서 망막의 변화 평가 Ayme-Gripp 증후군에서 심기형 평가
	약제 선택의 변화	<ul style="list-style-type: none"> 선천성 신증후군에서 면역억제제 사용 회피(부작용 최소화) 코엔자임Q10 대사에 의한 신증후군에서 코엔자임 보충 신이식후 요석 재발 환자(ARRT 결핍증)에서 allopurinol 복용
치료의 변화	치료 방침의 변화	<ul style="list-style-type: none"> 선천성 신증후군에서 유전 검사를 통하여 가족 중 신이식 공여자 선택
	예후 예측	<ul style="list-style-type: none"> Cubulin 유전자 결핍에 의한 단백뇨 환자의 양호한 장기 예후 정보 제공 상염색체성 알포트 증후군 환자에서 우성형과 열성형의 예후 정보 제공

출처 : 대한신장학회 편, 2022

Brenner and Rector's The Kidney (2020)

임상적으로 유전성 사구체 질환의 유전자 형태의 식별은 치료 결정, 이식 후 질환 재발 위험 평가 및 잠재적으로 영향을 받을 수 있는 가족 구성원과 신장 기증자에 대한 상담에 영향을 미치기 시작했다. 따라서 유전적 요소는 사구체 질환에 대한 맞춤형 의료 발전에 큰 영향을 미칠 수 있다.

NPHS2 유전자 돌연변이는 podocin 단백질을 암호화하며, 소아 스테로이드 저항성 신증후군(SRNS)의 가장 대표적인 원인유전자이다. *NPHS2* 유전자 분석은 치료전에 스테로이드 저항성 신증후군 환자 뿐 아니라 end stage kidney disease (ESKD)로 진행할 가능성이 높거나 이식후 재발 위험이 낮은 개인을 식별하는데 도움이 될 수 있다. CoQ10 합성 결함과 관련된 SRNS의 다른 원인 유전자로는 *ADCK4*, *PDSS2* 및 *COQ6* 유전자 돌연변이가 있으며, 이들 질환은 CoQ10 보충제 치료가 유익할 수 있다.

Pediatric Nephrology (2022)

스테로이드 저항성 신증후군은 심각한 합병증을 일으킬 수 있는 신장 질환이다. 유전자 검사는 SRNS의 원인을 확인을 통해 치료결정에 영향을 미칠 수 있어 임상적으로 중요한 의미를 가진다.

표 3.13 SRNS에서 유전진단의 치료에서의 유용성(Pediatric nephrology, 2022)

- 불필요한 면역억제 치료의 회피 : 특정 유전자 돌연변이가 있는 SRNS 환자는 면역억제 치료에 반응하지 않으므로 유전자 검사를 통해 잠재적으로 해로운 치료를 피할 수 있음
- 표적 치료제 선택: SRNS의 특정 유전자 원인을 확인하면 효과적인 표적치료제를 식별하는데 도움이 됨
- 신장 외 증상환자 관리 : 일부 SRNS 환자는 피부발진이나 관절통과 같은 신장 외 증상을 나타냄. 유전자 검사는 이러한 환자를 확인하고, 치료를 안내하는데 도움이 될 수 있음
- 신장 이식의 치료결정에 도움 : 유전적 원인이 있는 SRNS 환자는 신장 이식 후 질환이 재발할 위험이 매우 낮음

출처: Pediatric Nephrology (2022)

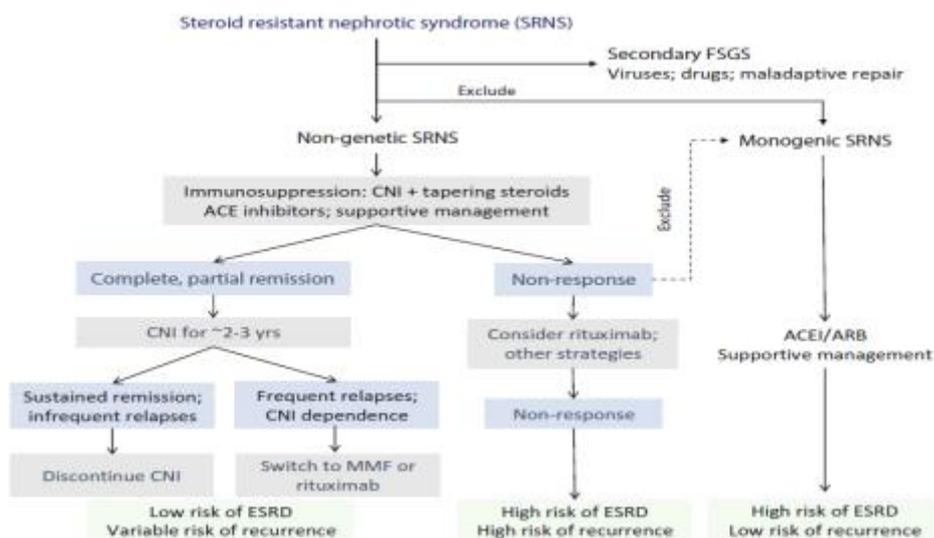


그림 3.7 SRNS 소아의 관리 원칙 개요

(출처 : Pediatric Nephrology, 2022)

Comprehensive Clinical Nephrology (2023)

스테로이드 저항성 신증후군 환자에서 단일 원인 유전자 돌연변이 확인은 일부 경우에 있어 치료결과에 중요할 수 있다.

표 3.14 SRNS에서 유전진단의 치료에서의 유용성(Comprehensive Clinical Nephrology, 2023)

- 스테로이드 치료에 대한 반응 : 단일 원인 유전자가 검출된 신증후군 환자의 대다수는 스테로이드 치료에 반응하지 않음. 이 경우 단일 유전자 원인을 조기에 확인하면 불필요하고 잠재적으로 해로운 스테로이드 치료를 예방할 수 있음. 그러나 최근에 스테로이드 치료 또는 사이클로스포린 A (cyclosporine A)에 부분적 또는 완전 반응하는 신증후군을 유발하는 열성 돌연변이 유전자 6개(EMP2, TNS2, DLC1, CDK20, ITSN1, ITSN2)가 확인됨
- CoQ10 보충제에 대한 반응 : CoQ10 생합성에 관여하는 유전자에 돌연변이(COQ2, COQ6, ADCK4, 또는 PDSS2)가 있는 환자는 CoQ10 치료로 이득을 얻을 수 있음
- 비타민 B 치료에 대한 반응 : CUBN 유전자 돌연변이가 있는 환자는 비타민 B12 치료로 도움받을 수 있으며, 미토콘드리아 리아제효소(mitochondrial lyase enzyme)를 암호화하는 sphingosine -1-phosphate lyase 1에 돌연변이가 있는 환자는 비타민 B6에 반응할 수 있음
- 다른 이용가능한 약물에 대한 반응 : ARHGDI1 돌연변이가 있는 환자는 이론적으로 에플레레논(eplerenone) 치료에 반응할 수 있으며, TRPC6 돌연변이 환자는 칼시뉴린 억제제 치료로 잠재적으로 이득을 얻을 수 있음. 그러나 이론적 치료양식에 대한 체계적인 연구는 없음
- 기타 고려사항 : 희귀 증후군성 단백질 신장 질환은 신장외 증상의 관리가 필요함

출처: Comprehensive Clinical Nephrology (2023)

소아기 발병의 스테로이드 저항성 신증후군은 신장 이식시 약 33%의 재발 위험을 가지며, 만성 신장질환의 재발을 유발한다. 그러나 SRNS의 단일 원인 유전자를 가진 어린이 경우 이식할 경우, 신장에서만 독점적으로 발현되는 결함 유전자가 정상유전자로 대체되기 때문에 질환이 재발할 위험이 거의 없다. 드문 경우 수여자의 유전자에 절단 돌연변이(truncating mutation)가 발생하여 이식된 신장에서 새로운 단백질이 생성 될 수 있으며, 이로 인해 항체 반응과 이식편 거부가 발생할 수 있긴 하나 이식 후 면역억제 요법을 통해 대부분 이러한 반응을 보호할 가능성이 높다.

1.2.2.2 임상가이드라인 검토

KDIGO Clinical practice guideline for the management of Glomerular Diseases (2021)

소아신증후군에서 스테로이드 치료 4주 후 완전한 반응을 달성하지 못한 경우, 스테로이드 저항성 신증후군으로 진단하게 되며, 진단 후 첫번째 단계는 면역억제 효과가 없는 유전적 원인의 가능성을 고려해야 한다. 원인이 되는 족세포의 특이적 돌연변이를 확인하여 면역억제 요법에 대한 불필요한 누적 노출을 피할 수 있고, 치료반응성을 예측하는데 도움될 수 있다.

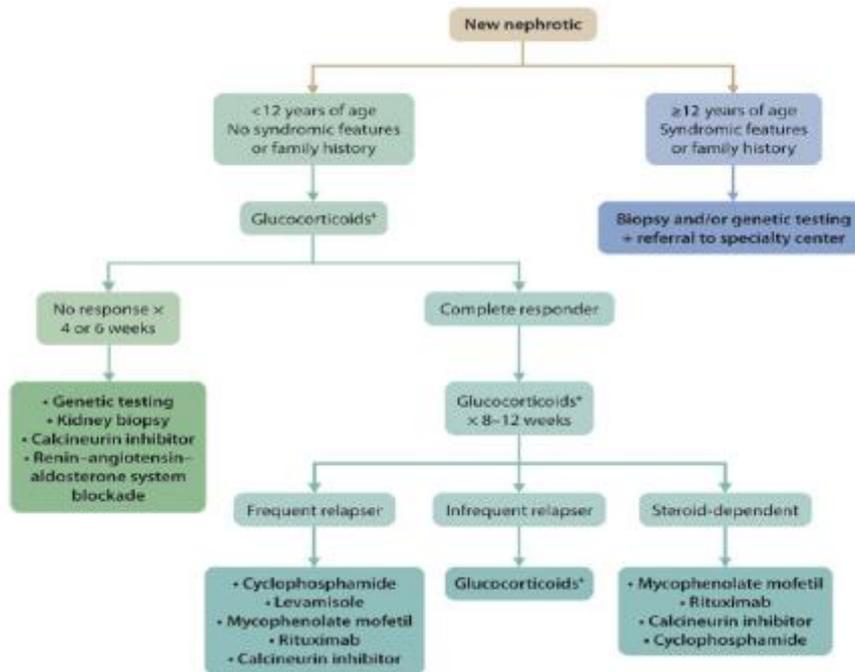


그림 3.8 소아 신증후군에서 치료 알고리즘, KDIGO 가이드라인(2021)
(출처 : KDIGO guideline, 2021)

표 3.15 SRNS 및 FSGS 치료에 대한 권고내용

스테로이드 저항성 신증후군의 치료에 대한 권고사항
<ul style="list-style-type: none"> We recommend using cyclosporine or tacrolimus as initial second-line therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome (1C)
국소 분절 사구체경화증의 초기 치료에 대한 권고사항
<ol style="list-style-type: none"> 원발성 FSGS의 초기 치료 <ul style="list-style-type: none"> We recommend that high-dose oral glucocorticoids be used as the first-line immunosuppressive treatment for primary FSGS (1D) 스테로이드 저항성 원발성 FSGS <ul style="list-style-type: none"> For adults with steroid-resistant primary FSGS, we recommend that cyclosporine or tacrolimus be given for ≥ 6 months rather than continuing with glucocorticoid monotherapy or not treating (1C)
출처: KDIGO guideline(2021)

국제소아신장학회(IPNA) - SRNS (2020)

본 지침에서는 스테로이드 저항성 신증후군에 이환된 3개월 이상 18세 미만의 어린이의 진단, 치료 및 추적관찰 관련한 권고사항을 제시하였다. 유전성 SRNS의 조기 발견은 환자들에게 해로울 수 있는 면역억제제를 오랫동안 사용하는 것이 이득이 없을 가능성이 높기 때문에, 조기발견 중요하다. 가족성 SRNS를 감별하기 위한 가족력의 확인 및 유전 신질환의 콩팥 외 증상을 발견하기 위한 주의 깊은 신체 진찰이 필수적이다.

SRNS의 치료 관련하여, 치료 불응성은 ESKD로의 빠른 진행과 관련된다. 유전적 질환에 의한 SRNS 환자에서 면역억제제에 의한 관해율은 낮다(완전 관해율 (2.7-3.0%), 부분 관해율 (10.8-16%)). 유전적 질환에 의한 SRNS 환자는 유전적 결함이 없는 환자보다 ESKD으로 더 자주 진행하며 (71-74 % 대 4-29 %), 신장 생존 중앙값도 더 짧다(45-48 개월 대 58-205 개월). 위해와 이익의 가능성을 고려하였을 때, 본 지침은 단일 유전자 결함에 의한 SRNS 환자에서 치료에 반응하지 않는다면 면역억제제를 중단할 것을 제안한다. COQ 경로에 결함이 있는 경우 COQ10 보충이 고려될 수 있다. 따라서, 유전성 소아 스테로이드 저항성 신증후군 환자에 대한 치료는 효과가 없는 면역억제치료를 중단하고, RAASi (Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors) 및 기타 보조 조치를 포함한 비면역억제 관리를 지속할 것을 권고하고 있다(근거수준 X, 강한 권고).

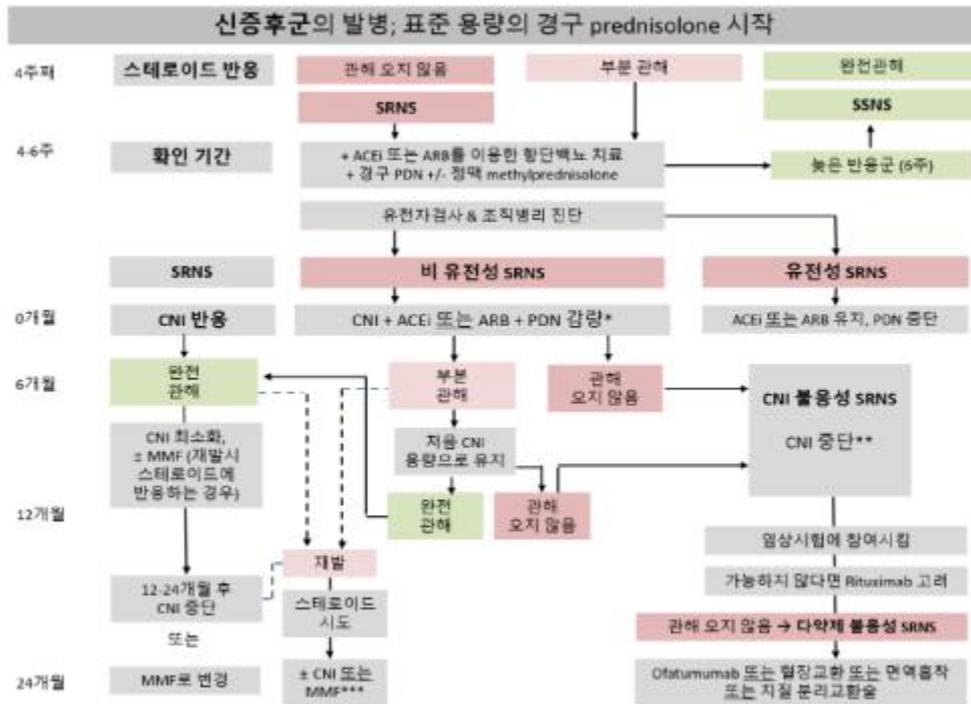


그림 3.9 소아 신증후군의 치료 알고리즘, IPNA 가이드라인(2020)

(출처 : 국문 재번역-박평강 외 2인, From Trautmann A. et al., 2020)

* PDN, prednisolone; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome

ERKNet-ESPN Working Group (Boyer et al., 2021; Lipska-Zietkiewicz et al., 2020)

유럽신장질환 네트워크와 유럽소아신장학회 실무그룹(ERKNet-ESPN Working Group)에서는 선천성 신증후군의 관리에 대하여 권고합의문을 제시하였다.

유전적 진단은 적절한 환자 관리에 필수적이며, 신장 외 발현의 예측 및/또는 신속한 식별을 촉진하고, 재발 위험 상담을 알리고, 신증후군의 표현형을 나타낼수 있는 유전적 결함의 식별로 이어질 수 있다. 일반적으로 유전적 형태의 선천성 신증후군에서는 면역억제제의 사용을 피해야 하고, 대신에 환자의 상태를 안정시키고 신부전의 진행을 늦추기 위해 신생아 시기에 적절한 수액 관리 및 단백뇨를 감소시키는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 억제제(RAASi)를 사용해야 한다.

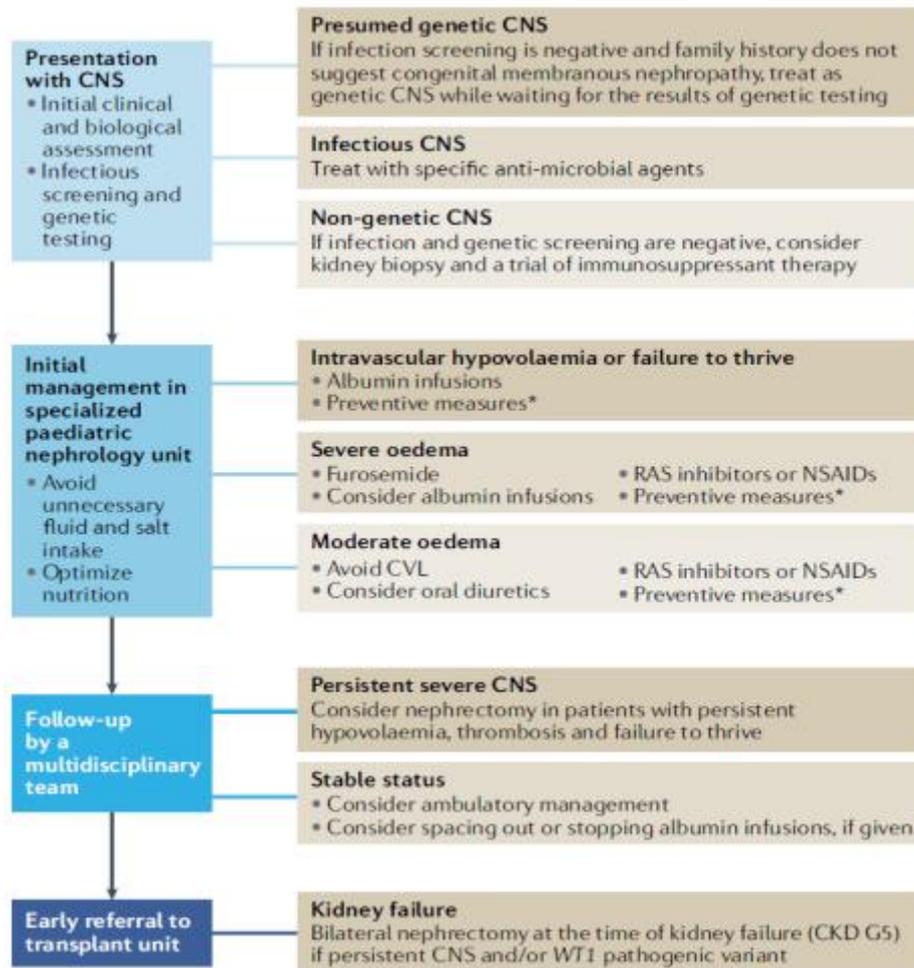


그림 3.10 선천성 신증후군의 관리 알고리즘
(출처 : Boyer O. et al., 2021)

전문가 합의 가이드라인(Savige et al., 2019)

알포트증후군을 연구하는 의사, 유전학자, 연구원들로 구성된 국제 전문가 단체에서는 알포트증후군의 유전 진단에 대한 임상진료지침을 개발하였다. 유전자 변이 식별의 유용성에 대해, 진단 확진 외에도 가족 내 위험도 평가, 질병 재발 가능성, 가족 검사를 통해 장기 이식 가능성 판단, 태아(prenatal) 및 pre-implantation 전 유전 진단, 예후 판단 등에 있어 유전자 돌연이 정보의 중요성을 강조하였다.

또한, 진단의 정확성과 예측 외에도 돌연변이 유형(missense 또는 nonsense)에 따라 맞춤형 치료법이 제공될 잇점이 있다. Missense 돌연변이가 있을 시에는 chemical chaperones, 넌센스 돌연변이는 non-sense-mediated decay (NMD) (예: puromycin, anisomycin 등)가 치료하는데 사용될 수 있다. 이 치료법들은 현재 완치 치료는 아니지만, 말기 신부전 진행 속도를 늦추는데 도움이 될 수 있다.

1.2.3 유전상담

1.2.3.1 교과서 검토

임상신장학 3판(2023)

신장질환에서 유전적 원인의 발견은 단순한 유전 진단 외에도 가족 검사를 통해 가족 중 질환의 이환자 발굴, 이식 공여자 검사시 이환자 선별, 치명적 콩팥병 소아 환자 부모의 임신 상담에 대한 정보를 제공한다.

Brenner and Rector's The Kidney (2020)

임상적으로 유전성 사구체 질환의 유전자 형태의 식별은 치료 결정, 이식 후 질환 재발 위험 평가 및 잠재적으로 영향을 받을 수 있는 가족 구성원과 신장 기증자에 대한 상담에 영향을 미치기 시작했다. 따라서 유전적 요소는 사구체 질환에 대한 맞춤형 의료 발전에 큰 영향을 미칠 수 있다.

Pediatric Nephrology (2022)

유전자 검사는 가족 계획을 위한 유전상담에 도움이 되고, 장기 기증자의 적합성을 평가할 수 있다.

1.2.3.2 임상가이드라인 검토

국제소아신장학회(IPNA) - SRNS (2020)

IPNA 임상가이드라인 지침에서는 환자와 그 가족이 예상되거나 예상되지 않는 유전적 소견을 이해하는 것을 도울 수 있도록 유전상담을 시행하는 것을 권고한다(근거수준 B, 중등도 권고).

ERKNet-ESPN Working Group (Boyer et al., 2021; Lipska-Zietkiewicz et al., 2020)

유럽신장질환 네트워크와 유럽소아신장학회 실무그룹(ERKNet-ESPN Working Group)에서는 선천성 신증후군의 관리에 대하여 권고합의를 제시하였다. CNS의 병력이 있거나, 산전 징후가 있는 가족구성원에게 즉시 유전상담을 제공할 것을 권장하였다. 유전상담을 위해 고려되는 상관관계가 있는 표현형-유전자형 정보로, *NPHS1*, *PLCE1*, *NPHS2*, *LAMB2*, *WT1*, CoQ10-관련 Congenital Nephrotic Syndrome, Galloway-Mowat syndrome, *SGPL1*, *CRB2* 등을 제시하고 있다.

전문가 합의 가이드라인(Savignone et al., 2019)

알포트증후군을 연구하는 의사, 유전학자, 연구원들로 구성된 국제 전문가 단체에서는 X-linked 알포트증후군, 또는 *COL4A5* 변이 있는 환자의 가족구성원에게 cascade 검사를 권장하였다.

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

사구체병증 유전자 패널은 스테로이드 저항성 신증후군, 국소 분절 사구체 경화증 및 가족성 사구체질환 환자를 대상으로 차세대 염기서열분석 기반의 사구체병증 유전자 패널검사를 통해 유전적 원인을 확인하는 검사이다. 동 기술은 전문가 주제 수요조사를 통하여 재평가 주제로 발굴하였고, 해당 검사의 임상적 효과성에 대한 의과학적 근거를 확인하고자 의료기술재평가를 수행하였다.

본 평가는 대상질환이 발병률이 낮은 유전성 질환군으로 다양한 표현형과 유전적 이질성이 높은 질환이기 때문에 기존의 체계적 문헌고찰 방법으로 각각의 질환과 원인유전자 간의 연관성을 규명하기에는 제한점이 있을 것으로 보았고, 중재법인 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 이미 임상에서 많이 시행되고 있는 검사이기에, 별도의 체계적문헌고찰을 시행하지 않고 희귀질환 유전정보 데이터베이스, 의학교과서, 가이드라인의 검토를 통해 해당 질환에서의 유전자 변이와 사구체병증 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 검토하였다.

희귀질환 유전정보 데이터베이스 및 교과서 검토결과, 유전성 스테로이드 저항성 신증후군(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)과 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)은 상염색체 열성 또는 우성, X염색체를 통해 유전되는 특징을 가지며, 발병시점은 출생부터 성인기에 걸쳐 발생되나 주로 젊은 연령층에서 발병되는 것으로 보고된다. 젊은 성인의 약 10-15%, 소아의 30%, 선천성 및 영아의 66% 이상에서 병원성의 유전자 변이가 확인되고 있으며, 현재까지 해당 질환을 일으키는 원인 유전자로 NPHS1, NPHS2, INF2, WT1 등 다수의(60여개 이상) 단일 원인 유전자가 관여되고 있다. 사구체병증 유전자 패널검사의 임상적 유용성은 진단, 치료결과에의 영향, 유전상담 측면에서 살펴보았다.

진단

국내 임상신장학, 국외 Nelson Textbook of Pediatrics, Brenner&Rector's the kidney, Pediatric Nephrology 등 교과서 검토결과, 유전적 신증후군의 명확한 원인 규명과, 유전자-표현형 관계를 식별하는데 유전자 검사는 도움이 되며, 발병연령, 혈족관계, 가족력, 증후군 특징의 여러 요소를 고려해서 유전자 검사를 수행할 것을 명시하였다. 국제신장병가이드라인기구(KDIGO), 국제소아신장학회(IPNA) 등 임상 가이드라인에서는 '스테로이드 저항성 신증후군', '1세 미만의 영아 발병 신증후군', '신장의 증상/증후군적 특징이 있는 신증후군', 'SRNS, FSGS 가족력 있는 선천성 신증후군', '신장이식을 고려중인 환자', 유전 가족성 사구체질환(알포트증후군)에서 유전자검사를 권고하고 있다.

치료결정에 영향

국내 임상신장학, 국외 Nelson Textbook of Pediatrics, Brenner&Rector's the kidney, Pediatric Nephrology 등 교과서 검토결과, *NPHS2*와 같은 특정 유전자 돌연변이가 있는 SRNS 환자는 면역억제치료에 반응하지 않고, CoQ10 생합성에 관여하는 유전자(*COQ2*, *COQ6*, *ADCK4*, 또는 *PDSS2*)에 변이가 있는 환자에서는 CoQ10 치료에, *CUBN* 유전자 변이가 있는 경우에는 비타민 B12 치료에 반응한다고 보고된다. 또한, 유전자 변이가 있는 환자에서 신장 이식을 할 경우 재발 위험이 낮아 신이식 결정 등 치료방침을 결정하는데 도움을 줄 수 있다고 제시하였다. 국제신장병가이드라인기구(KDIGO), 국제소아신장학회(IPNA) 등 임상가이드라인에서도 유전성 소아 스테로이드 저항성 신증후군 환자, 유전적 선천성 신증후군에서 면역억제치료가 효과가 없으므로 중단하고 비면역억제 치료로 관리할 것을 권고하고 있다.

유전상담

국내 임상신장학, 국외 Brenner&Rector's the kidney, Pediatric Nephrology 교과서 검토결과, 유전자 검사는 가족계획을 위한 유전상담 및 장기 기장자의 적합성 평가에 도움이 될 것으로 보고하였고, 임상가이드라인에서도 유전상담을 권고하고 있다.

소위원회에서는 교과서나 가이드라인에서 다양한 유전적 원인이 관여될 수 있는 선천성 신증후군, 스테로이드 저항성 신증후군, 국소분절사구체경화증, 가족성 사구체질환에 대해 진단(원인 규명)과 환자 관리, 유전상담에 있어 유전자 검사를 고려하도록 명시하고 있고, 사구체병증 유전자 패널은 한번에 여러 유전자 원인의 식별이 가능하며, 이를 통해 면역억제 요법 회피, 코엔자임 Q10 보충 등의 치료방침의 결정과 이식 후 질환의 재발위험 평가에 도움을 줄 수 있어 임상적으로 유용하다고 판단하였다.

다만, 사구체병증과 관련한 질환 및 원인 유전자는 매우 다양하고 지속적으로 새로운 유전자가 발견되고 있는 현 상황에서 유전자 목록을 지속적으로 업데이트할 필요가 있고, 국내에서 많이 발견된 유전자를 포함한 잘 고안된 유전자 검사 패널의 사용이 중요하다는 의견이었다. 또한, 우리나라 환자에게 흔히 발견되는 유전질환 및 유전자에 대한 분포 파악 등의 추가 연구가 필요하다고 제안하였다.

2. 결론

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 “사구체병증 유전자 패널”의 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

사구체병증 유전자 패널은 유전성 스테로이드 저항성 신증후군 및 국소분절사구체경화증, 가족성 사구체질환이 의심되는 환자에서 사구체병증 유전자 패널검사를 통해 유전적 원인을 확인하여, 치료방침을 결정하는데 도움을 줄 수 있는 효과적인 의료기술로 평가하였다.

2024년 제1차 의료기술재평가위원회는(2024.01.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 대하여 논의하고 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘사구체병증 유전자 패널’에 대하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하

였을 때, 국내 임상상황에서 사구체병증 질환과 관련한 원인 유전자의 식별은 치료방침의 결정 등에 도움을 줄 수 있어, 스테로이드 저항성 신증후군, 국소분절사구체경화증 및 가족성 사구체질환 환자를 대상으로 유전적 원인을 확인하는데 사구체병증 유전자 패널검사의 사용을 '권고함'으로 심의하였다(권고등급 : 권고함).



1. 건강보험심사평가원 영양기관업무포털. Available from : <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
2. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템. Available from : <https://opendata.hira.or.kr/home.do>
3. 대한신장학회편. 임상신장학. 2017. 군자출판사.
4. 대한신장학회편. 임상신장학 3판. 2023.
5. 대한진단검사의학회편. 진단검사의학 제6판. 2021.
6. 미국사보험 Aetna. Genetic Testing. Available from URL: <https://www.aetna.com/>.
7. 박평강, 강희경, 하일수. 소아 스테로이드 저항성 신증후군의 진단과 치료에 대한 국제소아신장학회 임상 진료 권고문. Korean Translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. 2020. From: Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.
8. 방영주, 김열홍, 박용양, 신수용, 심효섭, 이범희, 이원복, 최종일. 한국과학기술한림원 연구보고서. 유전체정보기반 정밀의료 발전방향. 경성문화사. 2020.
9. 식품의약품안전처 의료기기전자민원시스템. Available from URL: <https://emedi.mfds.go.kr/search/data/MNU20237>
10. 최형순, 이주훈, 박영서. 스테로이드 저항성 신증후군에서 cyclosporine 치료 반응 및 결과. *Korean Journal of Pediatrics*. 2008; 51: 293-298.
11. 희귀질환헬프라인 홈페이지. Available from URL: <https://helpline.kdca.go.kr/cdchelp/>.
12. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, et al., Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nature Reviews-Nephrology*. 2021; 17: 277-289.
13. Brenner&Rector's the kidney 2020. Elsevier.
14. Cheong HI. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 2020;39(1):7-16.
15. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2023. Elsevier.
16. ERKNet 홈페이지. Available from URL: <https://www.erknet.org/>
17. Kang E, Lee BH. Clinical Genetic Testing in Children with Kidney Disease. *Child Kidney Dis* 2021;25: 14-21.
18. Park EJ. Genetic Basis of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. *Child Kidney Dis* 2019;23:86-92.
19. Ha TS. Genetics of hereditary nephrotic syndrome: a clinical review. *Korean J Pediatr* 2017;60(3):55-63.

20. Kashtan CE. Alport Syndrome. 2001 Aug 28 [Updated 2019 Feb 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
21. KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021. Clinical Practice Guideline for the management of Glomerular Diseases. *Kidney International* 2021; 100:S1-S276.
22. Lee J, Kronbichler A, Shin JI. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2021; 36:747-761.
23. Lipska-Ziętkiewicz BS. Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Overview. 2021 Aug 26. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
24. Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F et al., Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. *European Journal of Human Genetics* 2020; 28:1368-1378.
25. Morello W, Proverbio E, Puccio G, Montini G. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Rate and Risk Factors for Post-transplant Disease Recurrence in Children With Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. *KI Reports*. 2023;8(2):254-64.
26. Murray SL, Dorman A, Benson KA, Connaughton DM et al., Utility of Genomic Testing after Renal Biopsy. *Am J Nephrol* 2020;51:43-53.
27. Nelson Textbook of Pediatrics 2020. Elsevier.
28. NORD 홈페이지. Available from URL: <https://rarediseases.org/>
29. Orphanet 홈페이지. Available from URL: <https://www.orpha.net/>.
30. Pediatrics Nephrology 2022. Springer Reference.
31. Salvati L, Trevisson E, Agosto C, et al. Primary Coenzyme Q10 Deficiency Overview. 2017 Jan 26 [Updated 2023 Jun 8]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
32. Savige J, Stroyer H, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Renieri A, Mari F. et al., Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. *European Journal of Human Genetics* 2021; 29: 1186-1197.
33. Savige J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A. et al., Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatric Nephrology* 2019; 34:1175-1189.
34. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS. et al., IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>
35. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S. et al., IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2020; 35:1529-1561.
36. Warejko JK, Tan W, Daga A, et al. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:53-62.
37. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC et al., Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediatric Nephrology* 2016; 31:73-81.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 사구체병증 유전자 패널의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2023년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 4월 14일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2024년 제1차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 12월 29일~2024년 1월 3일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 1월 12일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

사구체병증 유전자 패널 및 세포표지검사(B-cell) 공동 소위원회는 학회 추천 및 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 소아청소년과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인, 총 5인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 11일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 9월 25일
- 회의내용: 문헌선택 등 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 11월 30일
- 회의내용: 문헌검토결과 및 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946 to 현재까지

(검색일: 2023.9.6.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	steroid resistant nephrotic syndrome.mp.	1,188
	2	glomerulosclerosis, focal segmental.mp. or exp Glomerulosclerosis, Focal Segmental/	5,865
	3	focal segmental glomerulosclerosis.mp.	4,891
	4	(SRNS or FSGS).mp.	3,906
	5	((familial or Hereditary) adj3 glomerular disease*).mp.	50
	6	OR/1-5	31,060
중재	7	genetic testing.mp. or exp Genetic Testing/	73,951
	8	gene panel.mp	3,632
	9	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ or High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp.	52,640
	10	(next generation sequencing or NGS).mp.	62,364
	11	massive parallel sequencing.mp.	836
	12	exome sequencing.mp.	28,639
	13	OR/7-12	163,357
대상자 전체 & 중재	14	6 AND 13	401
연구유형 제한	15	limit 15 to (guideline or practice guideline)	0
	16	limit 15 to "review"	65

3.1.2 가이드라인

(검색일: 2023. 9. 6.)

검색원	검색사이트 주소	연번	검색어	검색결과 (관련건수/전체)	관련 가이드라인
GIN	https://g-i-n.net/international-guidelines-library/	1	"steroid resistant nephrotic syndrome" or "focal segmental glomerulosclerosis" or "familial glomerular disease"	0/0	
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com	1	steroid resistant nephrotic syndrome	2/2	Management of Glomerular Diseases(2021) Glomerulonephritis(2012)
		2	focal segmental glomerulosclerosis	2/4	
		3	familial glomerular disease	0/2	
NICE (UK Guidelines)	https://www.nice.org.uk/guidance	1	steroid resistant nephrotic syndrome	0/2	
		2	focal segmental glomerulosclerosis	0/3	
		3	familial glomerular disease	0/3	
WHO Guidelines	http://www.who.int/publications/guidelines/en/	1	"nephrotic syndrome" or "focal segmental glomerulosclerosis" or "familial glomerular disease"	0/0	
임상진료지침 정보센터 (KoMGI)	https://www.guideline.or.kr/	1	신장	1/7	소아 신증후군 임상진료지침
KDIGO guideline	https://kdigo.org/guidelines/	1	Glomerular diseases(GD)	1/1	2021 GLOMERULAR DISEASES GUIDELINE
IPNA	https://theipna.org/resources/guidelines/	1	steroid resistant nephrotic syndrome	2/3	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with

검색원	검색사이트 주소	연번	검색어	검색결과 (관련건수/전체)	관련 가이드라인
					steroid-sensitive nephrotic syndrome IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome
	- prepared Guidelines	2	focal segmental glomerulosclerosis	0/0	
		3	familial glomerular disease	0/0	
	https://theipna.org/resources/guidelines/ - Endrsed Guidelines	1	nephrotic syndrome	1/4	Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group
		2	steroid resistant nephrotic syndrome	0/1	
		3	focal segmental glomerulosclerosis	0/0	
		4	familial glomerular disease	0/0	
Asian Pediatric Nephrology Association	https://aspna-online.org/	1	"steroid resistant nephrotic syndrome" or ""focal segmental glomerulosclerosis" or "familial glomerular disease"	0/0	
ERKNet	https://www.erknet.org/-Guidelines&Pathways	1	Hereditary Glomerulopathies - Congenital Nephrotic Syndrome	2/2	Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group (2020) Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group (2021)
		2	Hereditary Glomerulopathies - Steroid Resistant Nephrotic Syndrome	1/1	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome (2020)

검색원	검색사이트 주소	연번	검색어	검색결과 (관련건수/전체)	관련 가이드라인
		3	Hereditary Glomerulopathies - Alport Syndrome	2/2	Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria (2021) Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome (2019)
CARI guidelines (Australia and New Zealand guideline developers in nephrology)	https://www.cariguideines.org/	1	"steroid resistant nephrotic syndrome" or ""focal segmental glomerulosclerosis" or "familial glomerular disease"	0/0	

4. 유전성 사구체질환 관련 유전자 정보

소아 SRNS의 차세대염기서열(NGS)에 포함되는 유전자

Gene	Inheritance	Disease
ACTN4*	AD	Familial and sporadic SRNS(usually adult)
ADCK4*	AR	SRNS
ALG1	AR	Congenital disorder of glycosylation
ANKFY1	AR	Pediatric SRNS
ANLN	AD	FSGS (mainly adult)
ARHGAP24	AD	FSGS
ARHGDI1A	AR	CNS
AVIL	AR	SRNS
CD151	AR	NS, pretibial bullous skin lesions, neurosensory deafness, bilateral lacrimal duct stenosis, nail dystrophy, and thalassemia minor
CD2AP	AD/AR	FSGS/SRNS
CFH	AR	MPGN type II + NS
CLCN5	XR	Dent's disease ± FSGS ± hypercalcuria and nephrolithiasis
COL4A3*	AR	Alport's disease/FSGS
COL4A4	AR	Alport's disease/FSGS
COL4A5*	XR	Alport's disease/FSGS
COQ2	AR	Mitochondrial disease/isolated nephropathy
COQ6	AR	NS ± sensorineural deafness; DMS
CRB2*	AR	SRNS
CUBN	AR	Intermittent nephrotic range proteinuria ± with epilepsy
DGKE*	AR	Hemolytic-uremic syndrome, SRNS
DLC1	AR	Childhood and adult SSNS and SRNS
E2F3	AD	FSGS + mental retardation (whole gene deletion)
EMP2	AR	Childhood-onset SRNS and SSNS
FAT1	AR	Combination of SRNS, tubular ectasia, hematuria, and facultative
FN1	AD?	Fibronectin glomerulopathy
GAPVD1	AR	Early-onset NS
INF2	AD	Familial and sporadic SRNS, FSGS-associated Charcot-Marie-Tooth neuropathy
ITGA3	AR	Congenital interstitial lung disease, nephrotic syndrome, and mild epidermolysis bullosa
ITGB4	AR	Epidermolysis bullosa and pyloric atresia + FSGS
ITSN1	AR	CNS/SRNS/SSNS (with MCD/FSGS on biopsy)
ITSN2	AR	SSNS/SDNS (with MCD/MPGN on biopsy)
KANK1	AR	SSNS
KANK2	AR	SSNS/SDNS ± hematuria
KANK4	AR	SRNS + hematuria
KIRREL1	AR	SRNS
LAGE3	AR	NS with primary microcephaly
LAMA5	AR	Childhood NS
LAMB2*	AR	Pierson syndrome
LCAT	AR	Norum disease
LMNA	AD	Familial partial lipodystrophy + FSGS
LMX1B*	AD	Nail patella syndrome; also FSGS without extrarenal involvement
MAFB	AD	FSGS with Duane retraction syndrome
MAGI2	AR	NS ± neurological impairment

Gene	Inheritance	Disease
MMACHC	AR	Cobalamin C deficiency, TMA, and nephrotic syndrome
MYO1E*	AR	Familial SRNS
NEU1	AR	Nephrosialidosis (sialidosis type II + childhood NS)
NPHP4	AR	Nephronophthisis with FSGS and nephrotic range proteinuria
NPHS1*	AR	CNS/SRNS
NPHS2*	AR	CNS, SRNS
NUP85	AR	SRNS
NUP93*	AR	Childhood SRNS
NUP107*	AR	Childhood SRNS
NUP160	AR	SRNS
NUP205	AR	Childhood SRNS
NXF5	XR	FSGS with co-segregating heart block disorder
OCRL*	XR	Dent's disease-2, Lowe syndrome, ± FSGS, ± nephrotic range proteinuria
OSGEP	AR	NS with primary microcephaly
PAX2	AD	Adult-onset FSGS without extrarenal manifestations
PDSS2	AR	Leigh syndrome
PLCe1	AR	CNS/SRNS
PMM2	AR	Congenital disorder of glycosylation
PODXL*	AD	FSGS
PTPRO	AR	NS
SCARB2	AR	Action myoclonus renal failure syndrome ± hearing loss
SGPL1	AR	Primary adrenal insufficiency and SRNS
SMARCAL1	AR	Schimke immuno-osseous dysplasia
SYNPO	AD	Sporadic FSGS (promoter mutations)
TBC1D8B	XR	Early-onset SRNS with FSGS
TNS2	AR	SSNS/SDNS (with MCD/FSGS/DMS on biopsy)
TP53RK	AR	NS with primary microcephaly
TPRKB	AR	NS with primary microcephaly
TRPC6*	AD	Familial and sporadic SRNS (mainly adult)
TTC21B	AR	FSGS with tubulointerstitial involvement
WDR73	AR	Galloway-Mowat syndrome (microcephaly and SRNS)
WT1*	AD	Sporadic SRNS (children: may be associated with abnormal genitalia); Denys-Drash and Frasier syndrome
XPO5	AR	Childhood SRNS
ZMPSTE24	AR	Mandibuloacral dysplasia with FSGS
MYH9	AD/assoc.	MYH9-related disease; Epstein and Fechtner syndromes
APOL1*	G1, G2 risk alleles	Increased susceptibility to FSGS and ESRD in African Americans, Hispanic Americans and in individuals of African descent

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CNS, congenital nephrotic syndrome; DMS, diffuse mesangial sclerosis; ESRD, end-stage renal disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; NS, nephrotic syndrome; SDNS, steroid-dependent nephrotic syndrome; SRNS, steroid resistant nephrotic syndrome; SSNS, steroid sensitive nephrotic syndrome

* Genes with a likely or known mutation, or a risk allele, in this cohort

[출처: IPNA guidelines 2020]

일반적으로 지속적인 단백뇨로 나타나는 유전적 SRNS의 표현형

유전자 ¹	MOI	증후군/표현형	추가 특징
CFH	AD Polygenic	Genetic atypical hemolytic uremic syndrome(aHUS)	Thrombocytopenia ²
	Complex ³	C3 glomerulopathy	Membranoproliferative glomerulonephritis
CLCN5	XL	Dent disease 1: ± hypercalciuria & nephrolithiasis	LMW proteinuria. Other features may incl rickets or osteomalacia, growth restriction/short stature.
CUBN	AR	Albuminuria, megaloblastic anemia ± epilepsy ⁴	Imerslund-Gräsbeck syndrome 1 (OMIM 261100), intestinal malabsorption of vitamin B12), LMW proteinuria
FN1	AD	Fibronectin glomerulopathy	Proteinuria, type IV renal tubular acidosis, microscopic hematuria
LCAT	AR	Norum disease (Lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency)	Corneal opacities, target cell hemolytic anemia, proteinuria
LMNA	AD	Familial partial lipodystrophy	Abnormal subcutaneous adipose tissue distribution, diabetes mellitus, hypertension
MMACHC	AR	Cobalamin C deficiency	TMA, neurologic involvement; cytopenia; thromboembolism
NEU1	AR	Neuraminidase deficiency	Progressively severe mucopolysaccharidosis-like phenotype (coarse facies, dysostosis multiplex, hepatosplenomegaly), progressive neurologic degeneration, childhood nephrotic syndrome, macular cherry-red spots, & DD/ID.
NPHP4	AR	Isolated nephronophthisis (NPH)	~80%-90% of persons w/NPH phenotype have no extrarenal features.
OCRL	XL	Dent disease ²	Proximal tubule dysfunction & LMW proteinuria, assoc w/hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, & progressive renal failure
ZMPSTE24	AR	Mandibuloacral dysplasia	Generalized lipodystrophy, postnatal growth retardation, dysmorphic features, mandibular & clavicular hypoplasia, other skeletal & dental abnormalities, restrictive dermopathy

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive; CKD = chronic kidney disease; DD = developmental delay; ID = intellectual disability; LMW = low-molecular-weight; MOI = mode of inheritance; SRNS = steroid-resistant nephrotic syndrome; TMA = thrombotic microangiopathy; XL = X-linked

¹ Genes are listed alphabetically

² Simultaneous kidney & liver transplantation in young children w/CFH-aHUS may correct the genetic defect & prevent disease recurrence.

³ C3 glomerulopathy (C3G) is a complex genetic disorder that is rarely inherited in a simple mendelian fashion. In most persons with C3G, inheritance is complex and incompletely understood. For these reasons, recurrence risk to family members is not known but likely very low.

⁴ C-terminal variants associate with chronic proteinuria and normal renal function

[출처: GeneReviews : Lipska-Ziętkiewicz 2021]

OMIM에 등재된 유전성 신증후군(nephrotic syndrome, NPHS) 및 국소 분절 사구체 경화증

Phenotype	Gene	Proteins	Inheritance	locus	Genitourinary(kidneys)	기타
NPHS1 (Finnish congenital nephrosis)	NPHS1	Neprhin	AR	19q13.12	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Proteinuria, severe - Biopsy: dilated proximal tubules - Tubular atrophy - Interstitial fibrosis - Mesangial cell proliferation - Diffuse mesangial sclerosis - Glomerulosclerosis and fibrosis - Loss of podocyte foot processes 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in utero - Rapidly progressive - End-stage renal failure in first decade - Early death without kidney transplant - Not responsive to steroid treatment - Incidence of 12.2 per 100,000 in Finland
NPHS2 (NS, steroid-resistant, autosomal recessive; SRN1)	PDCN	Podocin	AR	1q25.2	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Proteinuria - Minimal change disease on renal biopsy - Mesangial cell proliferation - FSGS - Loss of podocyte foot processes - Mesangial IgM deposition 	<ul style="list-style-type: none"> - Variable severity - Onset ranges from first to third decade - Rapidly progressive disorder - End-stage renal failure in first or second decade - Usually poor response to steroid treatment
NPHS3 (NS, early onset, type3)	PLCE1	Phospholipase c, epsilon-1	AR	10q23.33	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Diffuse mesangial sclerosis - FSGS 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in infancy or childhood - Progressive disorder
NPHS4	WT1	WT1 transcription factor	AD	11p13	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Renal failure - Diffuse mesangial sclerosis - FSGS (less common) 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in early childhood - Progressive disorder - also cause Wilms tumor, Denys-Drash syndrome
NPHS5 (NS, type 5, with or without ocular abnormalities)	LAMB2	Laminin, beta-2	AR	3p21.31	-	<ul style="list-style-type: none"> - also cause Pierson syndrome (nephrotic syndrome, distinct ocular anomalies, namely microcoria, and neurodevelopmental delay)

Phenotype	Gene	Proteins	Inheritance	locus	Genitourinary(kidneys)	기타
NPHS6	PTPRO	Protein-tyrosine phosphatase, receptor-type, O	AR	12p12.3	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Proteinuria - Tubulointerstitial fibrosis - Tubulointerstitial atrophy - Minimal change disease (lipoid nephrosis) on renal biopsy - FSGS - Effacement of podocyte foot processes - Foot process fusion - Swollen podocytes - Microvillus transformation of the podocytes - Attenuation of the glomerular basement membrane - Rare mesangial IgM deposition 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in first decade - Variable severity - End-stage renal failure may occur - Variable response to steroid treatment - Two consanguineous Turkish families have been reported (as of August 2011)
NPHS7 (NS, type 7, with Membranoproliferative Glomerulonephritis)	DGKE	Diacylglycerol kinase, epsilon, 64-kDa	AR	17q22	<ul style="list-style-type: none"> - Hemolytic uremic syndrome (in some patients) - Acute renal failure - Nephrotic syndrome - Proteinuria - Membranoproliferative glomerulonephritis seen on biopsy - Thickening of the glomerular basement membrane - Splitting of the basement membrane - Focal capillary obliteration - Mesangial cell proliferation - Effacement of podocyte foot processes - Patchy deposition of IgG and IgM - Subendothelial deposits - Swelling of endothelial cells - Chronic thrombotic microangiopathy - End-stage renal failure (in some Pts) 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset usually in the first decade (range 0.8 to 5 years) - Atypical hemolytic-uremic syndrome shows onset in first 12 months - Progressive disorder - Some patients may show response to immunosuppressive agents - Some patients do not reach end-stage renal failure

Phenotype	Gene	Proteins	Inheritance	locus	Genitourinary(kidneys)	기타
NPHS8	ARHGDI2	Rho GDP-dissociation inhibitor alpha	AR	17q25.3	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Renal failure, progressive - Abnormal glomeruli seen on biopsy - Diffuse mesangial sclerosis - Hypercellularity - Immature podocytes - Foot process effacement - Thinning of the glomerular basement membrane - Swollen endothelial cells 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in first weeks of life - Rapidly progressive - Fatal if renal transplant is not performed
NPHS9	ADCK4 (COQ8B)	AARF domain-containing kinase 4 gene	AR	19q13.2	<ul style="list-style-type: none"> - Proteinuria - Nephrotic syndrome, steroid-resistant - Chronic renal failure - End-stage kidney disease - Focal segmental glomerulosclerosis - Collapsing FSGS - Effacement of the foot processes of the podocyte 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in the first or second decades - Progressive disorder - One patient has had favorable response to high dose coenzyme Q10 supplementation in combination with other medications
NPHS10	EMP2	Epithelial membrane protein 2	AR	16p13.13	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Effacement of foot processes of podocytes seen on biopsy - Minimal change disease - No end-stage kidney disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in early childhood - Responsive to medical treatment
NPHS11	NUP107	107-kD nucleoporin gene	AR	12q15	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Focal segmental glomerulosclerosis - Minimal change disease - End-stage renal disease - Diffuse mesangial sclerosis - Effacement of podocyte foot processes - Tubular atrophy - Interstitial fibrosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset of renal disease in first decade - Progressive disorder - Not responsive to steroid treatment - Most patients require renal transplantation - No recurrence of nephrotic syndrome after transplantation

Phenotype	Gene	Proteins	Inheritance	locus	Genitourinary(kidneys)	기타
NPHS12	NUP93	nucleoporin, 93-kD gene	AR	16q13	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End-stage renal disease - Focal segmental glomerulosclerosis - Diffuse mesangial sclerosis - Proximal tubular dilation - Protein casts - Interstitial cell infiltrations - Partial effacement of foot processes seen on electron microscopy 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in early childhood - Progressive disorder - Partial or absent response to steroid treatment
NPHS13	NUP205	nucleoporin, 205-kD gene	AR	7q33	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End-stage renal disease - Focal segmental glomerulosclerosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in early childhood - Progressive disorder - Partial or absent response to steroid treatment - One Turkish family has been reported (last curated August 2020)
NPHS14 (RENI syndrome, type 14, SPLIS)	SGPL1	Sphingosine-1-phosphate lyase 1	AR	10q22.1	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End-stage renal disease - Focal segmental glomerulosclerosis - Diffuse mesangial sclerosis - Renal podocyte effacement ※ External Genitalia (Male) - Micropenis - Cryptorchidism - Absence of testis 	<ul style="list-style-type: none"> - Highly variable phenotype - Highly variable severity - Onset usually in utero or infancy - Later onset has been reported - Progressive disorder
NPHS15	MAGI2	Membrane-associated guanylate kinase, WW and PDZ domain-containing, 2	AR	7q21.11	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End-stage renal failure (1 patient) - Glomerular sclerosis seen on renal biopsy - Glomerular lobulation - Interstitial fibrosis - Minimal change disease - Effacement of podocyte foot processes 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in first months of life - Variable progression and severity - Some children may require renal transplant - Three patients from 2 unrelated families have been reported (last curated August 2017)

Phenotype	Gene	Proteins	Inheritance	locus	Genitourinary(kidneys)	기타
NPHS16	KANK2	KN motif- and Ankyrin repeat domain-containing protein 2	AR	19p13.2	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome, steroid-dependent - Renal biopsy shows minimal change disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset between 2 and 3 years of age - Two sibs from a consanguineous Arab family and 1 unrelated child of European descent have been reported (last curated November 2017)
NPHS17	NUP85	Nucleoporin, 85-kDa	AR	17q25.1	<ul style="list-style-type: none"> - Steroid-resistant nephrotic syndrome - FSGS - End-stage renal disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in the first decade - Progressive disorder - Four patients from 3 unrelated families have been reported (last curated November 2018)
NPHS18	NUP133	Nucleoporin, 133-kDa	AR	1q42.13	<ul style="list-style-type: none"> - Steroid-resistant nephrotic syndrome - Focal segmental glomerulosclerosis - Effacement of podocyte foot processes - End-stage renal disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in the first decade - Progressive disorder - Two unrelated families have been reported (last curated November 2018) - Biallelic mutation in the NUP133 gene can also cause Galloway-Mowat syndrome
NPHS19	NUP160	Nucleoporin, 160-kDa	AR	11p11.2	<ul style="list-style-type: none"> - Steroid-resistant nephrotic syndrome - Focal segmental glomerulosclerosis - Chronic kidney disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in first or second decade - Progressive disorder - One Chinese family has been reported (last curated November 2018)
NPHS20	TBC1D8B	TBC1 domain family, member 8B	XL	Xq22.3	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End-stage renal disease (in some affected males) - Focal segmental glomerulosclerosis - Mesangioproliferative glomerulosclerosis - Effacement of foot processes 	<ul style="list-style-type: none"> - Males have onset at birth or in the first decade of life - Female mutation carriers may be unaffected or have proteinuria - Variable severity - Some patients maintain normal renal function

Phenotype	Gene	Proteins	Inheritance	locus	Genitourinary(kidneys)	기타
NPHS21	AVIL	Advillin	AR	12q14.1	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End stage renal failure - Diffuse mesangial sclerosis on renal biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in the first year of life - Progressive disorder - Some patients may have variable extra-renal manifestations - Three unrelated patients have been reported (last curated September 2019)
NPHS22	NOS1AP	nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein	AR	1q23.3	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End-stage renal disease - Effacement of podocyte foot processes on electron microscopy - Renal biopsy shows glomerulosclerosis - Collapse of capillary loops - Thickening of the glomerular basement membrane - Echogenicity on renal ultrasound 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in infancy - Progressive disorder - Two unrelated patients have been reported (last curated January 2021)
NPHS23	KIRREL1	KIRRE-like nephrin family adhesion molecule-1	AR	1q23.1	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Mesangial hypercellularity on biopsy - Minimal change disease - Focal segmental glomerulosclerosis - Effacement of podocyte foot processes 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in the first decade - Two unrelated patients have been reported (last curated February 2021) - One patient had normal renal function and the other progressed to chronic kidney disease
NPHS24	DAAM2	dishevelled-associated activator of morphogenesis 2	AR	6p21.2	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End-stage renal disease - FSGS seen on renal biopsy - Effacement of podocyte foot processes 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset usually in early childhood - Onset in adolescence has been reported - Slowly progressive
NPHS26	LAMA5	laminin, alpha-5	AR	20q13.33	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - End-stage kidney disease - FSGS on renal biopsy - Diffuse mesangial sclerosis (DMS) - Irregular and thin glomerular basement membrane - Podocyte foot process effacement 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in infancy or early childhood - Variable severity and progression - Variable response to steroid treatment - Downslanting palpebral fissures, micrognathia, omphalocele, and imperforate anus described in 1 patient from a consanguineous family of Italian descent

Phenotype	Gene	Proteins	Inheritance	locus	Genitourinary(kidneys)	기타
FSGS1	ACTN4	alpha-4 actinin	AD	19q13.2	<ul style="list-style-type: none"> - End-stage renal disease (in some patients) - Focal segmental glomerulosclerosis - Small hyperechoic kidneys 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in first or second decade - Slowly progressive - Variable severity - Incomplete penetrance
FSGS2	TRPC6	transient receptor potential cation channel subfamily C member 6	AD	11q22.1	<ul style="list-style-type: none"> - Focal segmental glomerulosclerosis - End stage renal disease - Nephrotic syndrome - Proteinuria 	<ul style="list-style-type: none"> - Mean age at presentation to a physician was 33 (range 16 to 61 years)
FSGS3	CD2AP	CD2-associated protein	-	6p12.3	-	-
FSGS4	APOL1	Apolipoprotein L-1	AD	22q12.3	<ul style="list-style-type: none"> - Focal segmental glomerulosclerosis - End-stage renal disease, hypertension-attributed 	-
FSGS5	INF2	Inverted formin 2	-	14q32.33	-	-
FSGS6	MYO1E	Myosin IE	AR	15q22.2	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Renal failure, progressive - Focal segmental glomerulosclerosis - Tubular atrophy - Mesangial hyperplasia - Antibody deposits - Complement component deposits - Electron microscopy shows foot-process effacement - Podocytes show microvillous transformation - Thickening and disorganization of the glomerular basement membrane 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in childhood (range 1 to 9 years) - Progressive disorder - Two unrelated families have been reported (as of July 2011) - Poor or no response to glucocorticoid treatment
FSGS7	PAX2	Paired box protein 2	AD	10q24.31	<ul style="list-style-type: none"> - Focal segmental glomerulosclerosis - Nephrotic syndrome - End-stage renal disease (in some patients) - Biopsy shows effacement of foot processes - Small kidneys (in some patients) 	<ul style="list-style-type: none"> - Variable age at onset (late childhood to adult) - Incomplete penetrance - Variable severity

Phenotype	Gene	Proteins	Inheritance	locus	Genitourinary(kidneys)	기타
FSGS8	ANLN	Actin binding protein anillin	AD	7p14.2	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Focal segmental glomerulosclerosis - End-stage renal disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Highly variable age at onset (range 9 to 69 years) - Two unrelated families have been reported (last curated September 2014)
FSGS9	CRB2	Crumbs cell polarity complex component 2	AR	9q33.3	<ul style="list-style-type: none"> - Nephrotic syndrome - Focal segmental glomerulosclerosis - Kidney disease - Nephropathy - Chronic kidney disease - End-stage renal disease - Biopsy shows FSGS - Minimal change disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in first decade
FSGS10 (NPLRD)	LMX1B	LIM homeobox transcription factor 1, beta	AD	9q33.3	<ul style="list-style-type: none"> - Immune complex nephropathy, mild (in some patients) - Irregular thickening of the glomerular basement membrane (GBM) seen on electron microscopy - Electron-lucent 'moth-eaten' areas - Accumulated bundles of type III collagen in endothelial cells of the GBM - Lamellar inclusions - 'Myelin' figures - 'Zebra' bodies - Effacement of podocyte foot processes 	<ul style="list-style-type: none"> - Highly variable phenotype and severity - Variable age at onset (range early childhood to late adult) - Progressive disorder (in some patients) - Renal biopsy findings are highly variable, even within the same family - No extrarenal manifestations

출처: OMIM 홈페이지

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive. NS, nephrotic syndrome; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis(막증식성 사구체신염); OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; RENI, Renal Endocrine Neurologic and Immune; SPLIS, Sphingosine Phosphate Lyase Insufficiency Syndrome; Pts, Patients; NPLRD, Nail-Patella-Like Renal Disease

유전성 사구체 질환에 관련된 유전자

no	Gene	Mode of Inheritance	Protein	Site of Action	Extraglomerular Manifestations
1	NPHS1	AR	Nephrin	SD	
2	NPHS2	AR	Podocin	SD	
3	CD2AP	AR, AD	CD2-associated protein	SD	
4	TRPC6	AD	Transient receptor potential C6	SD	
5	MYO1E	AR	Nonmuscle myosin IE	SD, AC	
6	FAT1	AR	FAT atypical cadherin 1	SD	Renal tubular ectasia
7	MAGI2	AR	Membrane-associated guanylate kinase, WW, and PDZ domain-containing 2	SD, AC	Neurologic deficits
8	ACTN4	AD	α -Actinin-4	AC	
9	INF2	AD	Inverted formin 2	AC, mito (?)	Charcot-Marie-Tooth
10	MYH9	AD	Nonmuscle myosin heavy chain-9	AC	Fechtner syndrome
11	ARHGAP24	AD	Rho GTPase activating protein 24	AC	
12	ARHGDI1	AR	Rho GDP dissociation inhibitor 1	AC	
13	ANLN	AD	Anilin	AC	
14	AVIL	AR	Advillin	AC	
15	KANK1	AR	KN motif and ankyrin repeat domains 1	AC	Intellectual disability
16	KANK2	AR	KN motif and ankyrin repeat domains 2	AC	
17	KANK4	AR	KN motif and ankyrin repeat domains 4	AC	Intellectual disability, facial dysmorphism, ASD
18	TNS2	AR	Tensin-2	AC	
19	DLC1	AR	Deleted in liver cancer 1; ARHGAP7	AC	
20	ITSN1	AR	Intersectin 1	AC	
21	ITSN2	AR	Intersectin 2; SH3D1B	AC	
22	CDK20	AR	Cyclin-dependent kinase 20		MPGN
23	COL4A3,4,5	XLR, AR, AD	Collagen 4 α 3, α 4, α 5	GBM	Alport syndrome, deafness
24	LAMB2	AR	Laminin β 2	GBM	Pierson syndrome
25	ITGA3	AR	Integrin α 3	GBM adhesion	Interstitial lung disease, epidermolysis bullosa
26	CD151	AR	CD151 (Raphe blood group)	GBM adhesion	Pretibial epidermolysis bullosa, deafness
27	COQ2	AR	Coenzyme Q2 4-hydroxybenzoate polyprenyltransferase	CoQ10; mito (?)	Encephalopathy, cardiomyopathy
28	PDSS2	AR	Prenyl (decaprenyl) diphosphate synthase, subunit 2	CoQ10, mito (?)	Leigh syndrome
29	COQ6	AR	Coenzyme Q6 monooxygenase	CoQ10, mito (?)	Deafness
30	ADCK4	AR	aarF domain containing kinase 4	CoQ10, mito (?)	

no	Gene	Mode of Inheritance	Protein	Site of Action	Extraglomerular Manifestations
31	MT-TL1	Maternal	Mitochondrially-encoded tRNA leucine 1 (UUA/G)	Mito	MELAS syndrome, diabetes, deafness
32	WT1	AD	Wilms' tumor 1	Gene transcription	Denys-Drash syndrome, Frasier syndrome
33	LMX1B	AD	LIM homeobox transcription factor 1 β	Gene transcription	Nail-patella syndrome
34	SMARCAL1	AR	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A-like protein 1	Gene transcription	Schimke immunosseous dysplasia
35	PAX2	AD	Paired box gene 2	Gene transcription	Papillorenal syndrome
36	NXF5	XLR	Nuclear RNA export factor 5	Nuclear export	Heart block
37	NUP93	AR	Nucleoporin, 93 kDa	Nuclear pore	
38	NUP205	AR	Nucleoporin, 205 kDa	Nuclear pore	
39	XPO5	AR	Exportin 5	Nuclear export	
40	NUP107	AR	Nucleoporin, 107 kDa	Nuclear pore	Galloway-Mowat syndrome
41	WDR73	AR	WD40 repeat-containing protein 73	Unknown	Galloway-Mowat syndrome
42	OSGEP	AR	O-sialoglycoprotein endopeptidase	KEOPS complex	Galloway-Mowat syndrome
43	TP53RK	AR	TP53 regulating kinase	KEOPS complex	Galloway-Mowat syndrome
44	TPRKB	AR	TP53RK binding protein	KEOPS complex	Galloway-Mowat syndrome
45	LAGE3	AR	L antigen family member 3	KEOPS complex	Galloway-Mowat syndrome
46	SCARB2	AR	Scavenger receptor class B, member 2	Lysosome	Action myoclonus - renal failure syndrome
47	PMM2	AR	Phosphomannomutase-2	Protein glycosylation	Congenital disorder of glycosylation type Ia
48	ALG1	AR	β -1,4-mannosyltransferase	Protein glycosylation	Congenital disorder of glycosylation type Ik
49	SLC35A2	AR	UDP-galactose transporter	Protein glycosylation	Congenital disorder of glycosylation type IIm
50	EMP2	AR	Epithelial membrane protein 2	Unknown	
51	APOL1	AR	Apolipoprotein L1	Unknown	
52	PLCE1	AR	Phospholipase C ϵ 1	Unknown, SD (?)	
53	DGKE	AR	Diacylglycerol kinase ϵ	Unknown	Atypical HUS

no	Gene	Mode of Inheritance	Protein	Site of Action	Extraglomerular Manifestations
54	SGPL1	AR	Sphingosine-1-phosphate lyase	Sphingolipid catabolism	Ichthyosis, acanthosis, adrenal insufficiency, immunodeficiency, neuronal dysfunction
55	CRB2	AR	Crumbs homolog 2	Apical-basal cell polarity	Ventriculomegaly with cystic kidney disease
56	PODXL	AD	Podocalyxin	Apical membrane	
57	CUBN	AR	Cubilin	Proximal tubule	Megaloblastic anemia
58	FN1	AD	Fibronectin 1	Fibronectin deposits	

AC, Actin cytoskeleton; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive ; CoQ10, coenzyme Q10 synthesis; GBM , glomerular basement membrane; HUS, hemolytic-uremic syndrome; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; mito, mitochondria; SD, slit diaphragm; XLR, X-linked recessive; UDP, uridine diphosphate.
 [출처 : Brenner&Rector's the Kidney, 2020]

국소분절사구체경화증과 연관된 유전자 돌연변이

Gene	Protein	Mode of Inheritance
NPHS1	Nephrin	AR
NPHS2	Podocin	AR
CD2AP	CD2-associated protein	AD
TRPC6	Transient receptor potential cation channel 6	AD
PTPRO	Protein tyrosine phosphatase receptor type O (GLEPP1)	AR
LAMB2	Laminin-β 2	AR
ITGB4	β 4 -integrin	AR
CD151	Tetraspanin CD151	AR
ACTN4	α-actinin-4	AD
PLCE1	Phospholipase C epsilon	AR
MYH9	Nonmuscle myosin heavy chain A (NMMHC-A)	AD, de novo mutation
INF2	Inverted formin 2	AD
MYO1E	Myosin 1E	AR
WT1	Wilms' tumor suppressor protein	AD, de novo mutation
SMARCAL1	Smarca-like protein	AR
mtDNA-A3243G	tRNA ^{Leu}	maternal
COQ2	Coenzyme Q2 homolog, polyprenyltransferase	AR
COQ6	Coenzyme Q10 biosynthesis monooxygenase 6	AR
SCARB2	Lysosomal integral membrane protein (LIMP) type 2	AR
APOL1	Apolipoprotein L1	AR

출처 : Brenner&Rector's the Kidney, 2020

유전성 SRNS 및 FSGS에 연관된 유전자와 관련 표현형

유전자	Trans.	Encoded protein	Typical histology	Extra-renal involvement; comments
Autosomal recessive isolated SRNS				
NPHS1	AR	Nephrin	MCD, FSGS	-
NPHS2	AR	Podocin	MCD, FSGS	-
PLCE1	AR	Phospholipase C epsilon 1	DMS, FSGS	-
CD2AP	AR	CD-2-associated protein	FSGS	-
PTPRO	AR	Receptor-type tyrosineprotein phosphatase O	MCD, FSGS	-
MYO1E	AR	Myosin 1E	FSGS	-
COQ8B	AR	aaF domain containing kinase 4	FSGS	
CRB2	AR	Crumbs homolog 2 protein	FSGS	Cerebral ventriculomegaly with congenital nephrotic syndrome
MAGI2	AR	Membrane-associated guanylate kinase, WW, and PDZ domaincontaining 2	FSGS	Congenital/infantile nephrotic syndrome
XPO5	AR	Exportin 5	MCD	Some response to cyclosporin A, delayed speech development
Autosomal dominant isolated SRNS				
INF2	AD	Inverted formin 2	FSGS	-
TRPC6	AD	Transient receptor potential 6	FSGS	-
ACTN4	AD	α -Actinin-4	FSGS	-
WT1	AD	Wilm's tumor protein	FSGS	
LMX1B	AD	LIM homeodomain transcription factor 1B	FSGS	Pathogenic variant affecting the Arg246 residue
ARHGAP24	AD	Rho-GTPase activating protein 24	FSGS	-
ANLN	AD	Anillin	FSGS	-
X-linked isolated SRNS				
TBC1D8B	XL	TBC1 family member 8B	MCD, FSGS	-
Phenocopies				
COL4A3/ COL4A4	AD	Collagen IV alpha-3 and alpha-4 cha	FSGS	Hearing impairment
PAX2	AD	Paired box protein 2	FSGS	-
CUBN	AR	Cubilin	MCD	
TTC21B	AR	Intraflagellar transport protein IFT139	FSGS	Hypertension, tubular basement membrane thickening and FSGS
Syndrome forms				
WT1	AD	Wilm's tumor protein	DMS, FSGS	Wilms tumor, CAKUT in both genders, genital anomalies in 46,XY patients (disorder of sex differentiation/complete gonadal dysgenesis), gonadoblastoma in 46,XY patients

유전자	Trans.	Encoded protein	Typical histology	Extra-renal involvement; comments
LAMB2	AR	Laminin β 2 subunit	DMS	Pierson syndrome: microcoria, abnormal lens, VI, hypotonia, motor delay
LMX1B	AD	LIM homeodomain transcription factor 1B	FSGS, NPS-nephropathy	Nail Patella syndrome: hypoplastic nails/patellae, iliac horns
SMARCAL1	AR	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a-like 1	FSGS	Schimke syndrome: spondyloepiphyseal dysplasia, T-cell deficiency, cerebral ischaemia, broad nasal tip, hyperpigmented macules
MTTL1	Maternal	tRNA ^{Leu} (UUR)	FSGS	MELAS: myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode, diabetes, deafness
COQ2	AR	Para-hydroxybenzoatepolyprenyl transferase	FSGS	Encephalomyopathy, hypotonia, seizures, lactate acidosis
PDSS2	AR	Decaprenyl-diphosphate synthase subunit 2	No data	Encephalomyopathy, hypotonia, seizures, lactate acidosis
COQ6	AR	Coenzyme Q10 monooxygenase 6	FSGS	Sensorineural defect, seizures
SCARB2	AR	Lysosome membrane protein 2 (LIMP-2)	FSGS	Progressive myoclonic epilepsy, cerebral and cerebellar atrophy, peripheral neuropathy, hearing impairment
NEU1	AR	Neuraminidase 1	FSGS with vacuolated cells	Sialidosis
WDR73	AR	WD40-repeat-containing protein	FSGS, DMS	Secondary microcephaly, intellectual deficiency, cortical and cerebellar atrophy, facial dysmorphism, optic atrophy
LAGE3	XL	L antigen family member 3	FSGS, DMS	GAMOS
OSGEP	AR	O-sialoglycoprotein endopeptidase	FSGS, DMS	GAMOS
TP53RK	AR	TP53 regulating kinase	FSGS, DMS	GAMOS
TPRKB	AR	TP53RK binding protein	FSGS, DMS	GAMOS
GON7	AR	GON7 subunit of KEOPS complex	FSGS, DMS	GAMOS
YRDC	AR	YRDC domain containing protein	FSGS, DMS	GAMOS
WDR4	AR	WD40-repeat containing protein 4	FSGS	GAMOS
NUP93	AR	Nucleoporin, 93-KD	FSGS	GAMOS
NUP107	AR	Nucleoporin, 107-KD	FSGS	GAMOS

유전자	Trans.	Encoded protein	Typical histology	Extra-renal involvement; comments
ARHGDI A	AR	Rho-GDP dissociation inhibitor α	DMS	Intellectual disability, sensorineural hearing loss, cortical blindness, seizures
KANK4	AR	KN motif and ankyrin repeat domain-containing protein 4	FSGS	Intellectual disability, dysmorphism, atrial septal defect
INF2	AD	Inverted formin 2	FSGS	Charcot-Marie-Tooth neuropathy, deafness
ITGA3	AR	Integrin α 3 subunit	FSGS	Interstitial lung disease, epidermolysis bullosa

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CAKUT, congenital anomalies of kidneys and urinary tract; DMS, diffuse mesangial sclerosis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MCD, minimal change disease; GAMOS, Galloway Mowat syndrome
[출처 : Pediatrics Nephrology (2020)]

SRNS, SSNS, SDNS¹의 원인 유전자

Gene	유전방식	Clinical Aspects
Genetic Causes of Nephrotic Syndrome That First Manifest in Adolescents and Adults		
INF2 ^b	AD	Potential neurologic manifestations
WT1 ^b	AD	Biphasic age of onset Risk for WT/gonadoblastoma
ACTN4 ^b	AD	Screen for mutation in family members if kidney donation is considered
TRPC6	AD	Familial FSGS, screen for mutation in family members if kidney donation is considered NS onset can present in up to fifth decade of life
MYH9	AD	Screen for mutation in family members if kidney donation is considered
PAX2	AD	Screen for mutation in family members if kidney donation is considered Variable age of presentation (2-20 years)
ANLN	AD	Screen for mutation in family members if kidney donation is considered
Genetic Causes of Nephrotic Syndrome That First Manifest in Infancy to Early Childhood		
NPHS ^c	AR	Congenital nephrotic syndrome Common in Finland Infants born prematurely with massive proteinuria and often have low-set ears and a small nose Mutation-dependent prognosis; ESKD in most cases by age 3 years
NPHS2 ^c	AR	Early childhood or adolescent-adult onset, mutation dependent
PLCE1 ^c	AR	Incomplete penetrance was observed (very rare for AR disease)
LAMB2 ^c	AR	Potential eye abnormalities
SMARCAL1 ^c	AR	Potential skeletal abnormalities
LMX1B	AD	
ARHGDI A	AR	May be responsive to eplerenone treatment
CDK20	AR	May respond to steroid treatment
COQ2, COQ6, COQ8/ADCK4, PDSS2	AR	May respond to CoQ10 supplementation
CUBN	AR	Can manifest as proteinuria with no progression to ESKD; may respond to treatment with vitamin B 12
DGKE	AR	Can present as SRNS in first decade of life or as an acute episode of aHUS during first year of life
DLC1	AR	May respond to steroid treatment
EMP2	AR	May respond to steroid treatment
FAT1	AR	Potential syndromic features (allele dependent): colobomatous microphthalmia, ptosis, syndactyly

Gene	유전방식	Clinical Aspects
ITSN1	AR	May respond to steroid treatment
ITSN2	AR	May respond to steroid treatment
MAGI2	AR	May respond to steroid treatment
TNS2	AR	May respond to steroid treatment
TRIM8	AD	All mutations described thus far are de novo Extrarenal manifestation: epilepsy

AD, Autosomal dominant; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; AR, autosomal recessive; CoQ, coenzyme Q; ESKD, end-stage kidney disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; NS, nephrotic syndrome; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome; WT, Wilms tumor.

^a Genes for which no clear clinical clues to diagnosis were described, or which are too rare as monogenic SRNS to have clinical considerations concluded, are not shown.

^b Most common dominant SRNS causing genes.

^c Most common recessive SRNS causing genes.

출처: Comprehensive Clinical Nephrology, 2023

발행일 2024. 5. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 979-11-93872-46-8