

## 한국인 샤르코-마리-투스병의 임상진료지침

경희대학교 의학전문대학원 신경과학교실<sup>1</sup>, 이화여자대학교 의과대학 신경과학교실<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 신경과학교실<sup>3</sup>, 성균관대학교 의과대학 신경과학교실<sup>4</sup>

김상범<sup>1</sup>, 문주선<sup>1</sup>, 박기덕<sup>2</sup>, 박형준<sup>2</sup>, 김승민<sup>3</sup>, 최영철<sup>3</sup>, 최병옥<sup>4</sup>

### Guideline of Charcot-Marie-Tooth Disease in Korea

Sang-Beom Kim, MD<sup>1</sup>, Jusun Moon, MD<sup>1</sup>, Kee Duk Park, MD<sup>2</sup>, Hyung Jun Park, MD<sup>2</sup>, Seung Min Kim, MD<sup>3</sup>, Young-Chul Choi, MD<sup>3</sup>, Byung-Ok Choi, MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul; <sup>2</sup>Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Department of Neurology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul; <sup>4</sup>Department of Neurology, Samsung medical center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

#### KEYWORDS

Charcot-Marie-Tooth disease, Guideline, Diagnosis, *de novo* process, AGREE

**Background:** The Korean Society of Neuromuscular Disorders developed the guideline for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). The guideline was intended to help readers select appropriate tests and practice systemized diagnostic approach in cases with suspected CMT in Korea.

**Methods:** We developed this guideline of CMT through the *de novo* process using an evidence-based approach. After systematic review of the literature, eight statements were selected using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II process.

**Results:** A total of 17 statements were proposed with the grading system and revised using the modified Delphi method. They were reviewed by external experts before receiving official endorsement from the Korean Society of Neuromuscular Disorders, and disseminated to doctors and other medical professionals for use in clinical practice in Korea.

**Conclusions:** The guideline for proper diagnosis in CMT is presented here. This guideline will continue to be updated and revised periodically.

## 서론

샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)은 유전자 돌연변이에 의해 운동신경 및 감각신경이 손상되어 발생하는 질환으로 약 2,500명당 한 명의 빈도로 발생한다.<sup>1</sup> 현재까지 약 80개 이상의 원인유전자가 보고되어 있지만, 아직도 약 30-40%의 환자에서는 원인 유전자 변이를 찾지 못하였다.<sup>2</sup> CMT는 상지 및 하지의 근위축, 족

부기형, 감각소실, 실명, 난청 및 반사소실 등의 임상증상을 보이며 시간이 경과하면서 증상이 점차 진행되는 양상을 보인다.

임상진료지침은 근거중심의학의 추구를 하는 현대 의학의 가장 기본적인 요소로서 체계적이고 재현가능하며 오류가 적은 연구 결과를 임상진료에 이용할 수 있게 도와준다.<sup>3</sup> 임상진료지침의 역할은 질환의 진단과 치료에 관계된 임상적 질문에 대해서 확률을 바탕으로 여러 가능성을 제시하

Received: August 3, 2016 / Revised: October 2, 2016 / Accepted: October 4, 2016

**Address for correspondence:** Byung-Ok Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea  
Tel: +82-2-3410-1296, Fax: +82-2-3410-0052, E-mail: bochoi77@hanmail.net

고 의사결정에 도움을 주는 것이다. 임상진료지침은 의학 문헌을 바탕으로 예후, 진단, 치료, 경제성 분석, 결정 분석 뿐 만 아니라 연구정보체계를 수립하고 보완하여 의학 정보에 대한 접근도를 향상 시킨다. 국내에서도 2000년대 이후 임상진료지침의 개발에 대한 중요성을 인식하고 임상진료지침 정보센터를 중심으로 여러 질환에 대한 지침을 개발하여 배포하고 있다.

CMT 임상진료지침의 기본적인 목적은 의료현장에서의 진단과 관련한 의사결정에 도움을 주는 것이다. 현재 CMT와 관련된 새로운 원인 유전자가 지속적으로 발견되고 동시에 줄기세포치료를 포함한 새로운 치료법들의 개발이 이루어지고 있다.<sup>4,12</sup> 따라서, CMT 임상진료지침은 일선 진료현장에서 빠르고 정확한 진단, 치료 및 연구에 큰 도움이 된다.<sup>13</sup> 실제로 서양에서는 CMT의 임상진료지침을 구축하였거나 구축 중에 있다.<sup>14,15</sup> CMT 원인 유전자의 발견 빈도는 인종 및 국가별로 상이하기 때문에 국내 실정에 맞는 임상진료지침의 개발이 필요하다. 또한, CMT의 임상진료지침은 진단과정에 대한 객관적인 근거제시를 해줄 것이고, 이는 환자의 진료에 대한 순응도를 높일 뿐만 아니라 환자에게 정확한 정보를 제공해줄 것이다.

이에 저자들은 발표된 문헌들을 바탕으로 국내 CMT 환자들의 임상양상과 원인 유전자 분포에 기초하여 국내 실정에 맞는 임상진료지침을 제안하고자 한다.

## 대상과 방법

### 1. 임상진료지침위원회 구성

CMT 임상진료지침은 2015년 대한신경근육질환학회의 정기 이사회에서 CMT 임상진료지침의 필요성을 인증 받고 개발이 진행되었다. 임상진료지침 개발위원회는 대한신경근육질환학회 임원진을 중심으로 구성하였고, 임상진료지침 개발전략을 수립하고 관련 위원장을 선임하였다. 개발위원회는 수정된 권고사항을 검토하고 최종 지침의 승인 및 출판을 시행하고, 지침의 개정에 관한 이해당사자의 참여 및 편집의 독립성이 적절히 유지되고 있는가에 대한 검토 및 감독을 담당했다. 임상진료지침 개발위원회는 위원장, 간사 4명의 위원 및 방법론 전문가 1명, 코디네이터 1명으로 구성되었다. CMT 임상진료지침안 개발과정에서 대한신경과학회, 대한신경근육질환학회, 대한통증학회 및 대한퇴행성질환학회와 다학제 참여를 시행하였다. 임상진료지침의 세부 목표를 결정하고 신규(*de novo*)개발을 위한 세부 절차를 수행하였으며, 근거검색, 권고안 도출, 임상진

료지침 초고 기술과 수정을 담당하였다. 임상진료지침 개발 방법론 확립을 위하여 개발과정 동안 총 5회의 임상진료지침 개발위원회 회의가 열렸다. 임상진료지침 작성에 사용된 용어는 대한의사협회 제5판 의학용어집을 바탕으로 사용하였다.

### 2. 임상진료지침의 범위와 목적성

본 임상진료지침은 최신의 과학적 근거를 분석하고, 이를 토대로 CMT 진료가 필요한 상황에서 임상외과와 환자의 의사결정을 돕기 위한 목적으로 개발되었다.

### 3. 임상진료지침이 다루는 인구집단

임상진료지침이 다루는 인구집단은 CMT 임상진료가 필요한 모든 환자가 주된 대상 집단이지만, CMT와 연관되어 일상생활에 불편을 겪고 있는 환자들도 포함한다.

### 4. 임상진료지침의 사용대상자

1차 및 2차 의료기관의 개원의 및 3차 의료기관의 봉직의 등 다양한 의료분야에서 적정진료를 위한 의사결정에 도움을 주고자 하였다. 또한, 전공의 및 병원 근무 인력에 대해서도 진료 원칙의 길잡이 역할을 하고 교육 자료로도 활용할 수 있다. 환자에게는 제공받는 서비스의 예측성을 높이고 정보에 입각한 선택을 하도록 도움을 줄 수 있으며, 환자에 대한 교육 및 의사소통 자료로도 활용될 수 있다.

### 5. CMT 임상진료지침 개발 과정

CMT 임상진료지침의 특징은 첫째, 과학적이고 객관적으로 근거를 평가하기 위하여 체계적 문헌검색과 근거평가를 시행하였고, 둘째, 국내 실정에 적합한 한국형 개발 방법론의 필요성에 따라 신규개발 방법에 입각하여 만들어졌고, 과학적이고 표준적인 방법에 따른 개발을 위하여 대한의학회 임상진료지침위원회의 방법론 전문가가 임상진료지침안 개발작업에 참여하였다. 본 임상진료지침에서 과학적 근거가 부족하여 논란이 큰 분야는 제외하였으나, 과학적 근거가 부족한 경우라도 임상적인 의의가 크고 전문가들의 의견이 일치되는 분야에 대해서는 델파이 기법으로 합의과정을 통하여 권고안에 포함시켰다.<sup>16</sup> 또한 환자 및 일반인의 가치관과 선호도를 알기 위하여 병원 외래 및 환우회를 통하여 질문지 작성 및 설문조사를 실시하였다.

MEDLINE 및 Google Scholar의 검색엔진에서 “샤르코-마리-투스병”이라는 검색어로 검색을 실시하여 환자의 선호도를 결정하는 요소를 파악하고 임상진료지침 안에 반영하여 환자의 만족도를 높이고자 하였다.

### 1) 핵심적 임상질문 도출

임상진료지침에 포함되어야 하는 핵심적인 임상질문을 도출하기 위하여 PICO (population, intervention, comparison, outcome)의 원칙하에 조사표를 설계하였다.<sup>17</sup> P (population)는 CMT 환자에 관한 사항으로 정의되고, I (intervention)는 진단법 혹은 치료법을 포함한 중재, C (comparison)는 특정 중재법과 비교가 되는 비교군, O (outcome)는 진단의 유용성으로 정의되며 이 네 가지 요소를 최대한 포함시키고자 하였다. 핵심 임상질문 초안을 요약한 조사표를 취합하여 구조적 토의를 이루어 우선순위를 결정하였다.

### 2) 진료치침의 검색

2016년 3월까지의 자료검색을 위해서 MEDLINE, MEDLINE Systematic Review, MEDLINE Clinical Study, Ovid MEDLINE, EMBASE, Web of Science 및 Cochrane Library의 전자데이터 베이스를 이용하였고, 국내 검색엔진으로는 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스, 국회도서관, 한국교육학술정보원을 이용하였으며, 이외 Google Scholar, Scopus 및 임상진료지침 검색 자료원인 미국의 National Guideline Clearinghouse, 국제임상진료지침협의체인 Guidelines International Network (GIN)의 International Guideline Library를 이용하였다. 검색 색인단어는 CMT 관련 색인단어(“Charcot-Marie-Tooth” OR “샤르코-마리-투스병” OR “Hereditary motor and sensory neuropathy” OR “HMSN”)으로 검색하였다.

일차 문헌 선정은 체계적 문헌고찰의 경험이 있는 문헌정보학 전공자인 의학도서관 사서가 위에 언급한 방법에 의해 검색을 실시하여 Endnote (Endnote X3<sup>®</sup>; Thomson Reuters, New York, NY, USA)와 Excel (Excel 2010Microsoft, Redmond, WA, USA)에 각각 정리하여 검색원 간에 교차검색을 통해 중복 문헌을 제외시켰다. 문헌의 제목과 초록을 보고 선택기준과 제외기준을 모두 만족하는 문헌을 선별한 후, 지침선택을 위해 두 명의 심사자가 독립적으로 문헌의 전문을 확인하여 본 수용개발에 적합한지 여부를 판단하여 일치 하는 경우 선택하였고, 불일치하는 경우 두 심사자 간에 의견을 조율하였고, 의견 조율이 안 되는 경우 교신저자와 상의하여 결정하였다.

### 3) 임상진료지침의 평가 및 선정

임상진료지침 개발의 대상이 되는 질 평가를 위하여 국

제적으로 가장 많이 사용하는 도구인 AGREE II를 이용하여 임상진료지침을 평가하였다.<sup>18</sup> AGREE II는 6개의 영역으로 구분되고 세부적으로는 23개의 구조화된 핵심항목과 2개의 전반적인 평가를 위한 항목으로 구성되어 있으며 각 항목은 9-리커트(Likert) 척도로 점수를 부여하게 되어 있다. 대한의학회 임상진료지침 전문위원회에서 개발한 K-AGREE 평가 개발척도에 근거하여 평가를 실시하였다. 이 평가 개발척도는 공식적 합의과정을 통해 타당성을 점검하고 실제 임상진료지침 평가를 통해 실용성이 검증된 도구이다. 영역별 표준화 점수를 산출하고 분포도를 작성하여 각 영역의 점수를 비교하여 지침을 선정하였다. 개발의 엄격성을 가장 중요한 선정기준으로 고려하였고 최소 50점 이상인 경우를 채택하였다.

### 4) 권고안 도출 방법

임상진료지침을 최종 선택한 후 임상질문에 따른 소제목 별로 권고를 발췌하기 위하여 자료 추출용 권고안 매트릭스를 작성하였다. 개개의 임상진료지침마다 권고안을 작성한 문헌평가와 권고등급이 달라 직접적으로 적용하기 어려워 참고사항으로만 이용하였고, 핵심질문에 적합한 권고안을 최종 선택지침에서 발췌하여 공통된 내용과 해당 참고문헌을 취합하여 매트릭스를 만든 후 하나의 단일 권고안으로 작성하였다.

### 5) 문헌평가와 권고등급의 결정

근거수준의 등급체계는 세 가지로 이루어졌으며, 연구의 설계방법, 연구의 질, 일관성 등을 포함한 총체적인 근거의 질 평가를 실시하였다. 높은 등급(A)은 무작위 연구나 메타분석에 의해 근거가 입증되어 후속연구에서 효과의 추정치에 대한 신뢰성이 거의 변하지 않을 경우, 중등도 등급(B)은 잘 고안된 통제연구나 비무작위 연구로 후속연구가 효과의 추정치에 대한 신뢰성에 중요한 영향을 줄 수 있고, 내용이 변경될 수도 있는 경우, 낮은 등급(C)은 효과의 추정치가 불확실한 경우로 비무작위 연구, 증례보고, 전문가 의견, 전문가 합의, 임상경험에 근거한 임상진료지침 개발자의 권고안 등이 포함된다.

권고등급은 크게 두 가지로 나누었는데, 강한 권고(1, strong recommendation)와 약한 권고(2, weak recommendation)으로 나누었다. 강한 권고는 좋은 효과가 나쁜 효과보다 확실히 더 크고, 권고대로 했을 때 대부분 효과가 있으며, 앞으로의 연구 결과에 따라 크게 달라질 것 같지 않은 경우로 정의하였고, 약한 권고는 좋은 결과가 나쁜 효과보다 조금 더 클 가능성이 있고, 권고대로 했을 때 일부 상황에서만 효과가 있으며, 앞으로의 연구결과에 따라서 달라질

수 있는 경우로 정의하였다.

#### 6) 권고안 채택을 위한 합의방법 및 초안 작성

최종 핵심 권고안을 채택하기 위하여 주 사용자 집단을 두루 포함하는 대표성과 전문성을 갖춘 패널을 구성하여 델파이 기법을 적용하였다. 임상진료지침 운영위원회 위원과 대한신경근육질환학회 전·현직 임원과 위원, 대한신경과학회, 대한통증학회 및 대한퇴행성신경질환학회를 포함하여 패널을 선정하였다. 권고문안과 이와 관련된 근거가 포함된 초안을 투표가 시작되기 1주일 전에 전자우편으로 보내 패널들이 내용을 숙지 하도록 하였다. 총 35명 중 신경과 전문의 32명, 대한재활의학과 전문의 2인, 대한소아과학회 1인이 참여하였다.

초안 지침에 대한 합의 정도를 9-리커트 척도를 이용하여 질문하였고 다음과 같았다; 1-3점: 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음, 4-6점: 일부 동의함, 7-9점: 전적으로 혹은 대체로 동의함. 7점에서 9점 사이에 찬성한 패널의 숫자가 전체 참석 인원의 2/3 (67%) 이상인 경우 초안에 대한 합의로 간주하였다. 초안 17개의 권고 문 중 8개가 채택되었고, 9개의 권고안이 부결되었다. 임상진료지침 개발위원회는 1차 델파이 미팅에서 기각된 9개의 권고안을 수정하여 전자우편을 통하여 2차 델파이 미팅을 진행하였다. 새로 개정된 권고안에 대한 동의 정도를 질문하여 21명이 응답하였고, 같은 선정 기준을 적용하여 9개의 수정안 모두 재부결되어 8개의 권고안이 선정되었으며, 임상진료지침 개발위원회에서 검토 결과 최종적으로 8개의 최종 권고안을 채택하였다.

#### 7) 내·외부 검토방법

감수위원회는 2명의 위원으로 구성되었는데, 임상진료지침 초고를 편집 및 일차 교정한 후 AGREE II의 기준에 근거한 초안 평가를 실시하여 미비한 부분을 수정한 후 재평가하였다. 검증 차원에서 동료평가를 실시하였는데, 근거수준이나 권고등급에 대한 검토, 권고안 및 초안에 대한 검토를 통해 임상진료지침의 균형성과 완결성을 높이고자 하였다. 외부 검토를 위하여 2016년 6월 11일 일반 개원의, 신경과 전문의 및 재활의학과 전문의가 참여하는 대한신경근육질환학회 학술대회에서 임상진료지침 개정안을 발표한 후 공개적으로 의견을 들었다.

### 6. 임상진료지침 개발의 문제점과 향후 일정

#### 1) 임상진료지침 개발의 문제점

근거연구가 많지 않은 국내 여건상 객관적이고 과학적

인 방법으로 임상진료지침을 개발하는 것은 어려움이 있지만, 의료 제도와 문화가 다른 나라의 임상진료지침을 국내에서 그대로 수용하기에는 역학, 임상양상 및 의료제도 등의 차이가 커서 현실적이지 않다. 그러므로 국내 실정에 적합한 한국형 임상진료지침 개발 방법론을 정착하기 위한 자원 투자와 정책 지원이 필요하다.

#### 2) 임상진료지침 갱신의 원칙과 방법

이번 임상진료지침의 보급 및 확산을 위하여 지침안을 대한신경근육질환학회지에 게재하며, 소셜 네트워크를 통하여 보급 및 확산하고자 한다. 주관학회인 대한신경근육질환학회에서는 향후 다양한 관련 학술대회, 세미나 및 워크숍을 통해 적극적인 홍보를 지속할 예정이다. 임상진료지침은 개발을 진행하는 시점에서의 권고안으로 향후 새로운 검사방법이나 약제, 치료법 등이 개발되고 연구 결과가 축적되어 우리 나라 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 개정을 시행할 예정이다.

#### 3) 편집의 독립성

이번 지침은 2016년 1월 대한신경근육질환학회 이사회에서 임상진료지침 개발사업으로 시작되었다. 임상진료지침을 개발하는 과정에서 외부에서 영향을 받은 바는 없었으며, 또한 임상진료지침 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해관계나 잠재적인 이해 상충의 문제는 없었다.

### 결과 및 고찰

임상진료지침위원회에서 제시하는 CMT 임상진료지침의 8가지 권고안은 다음과 같다.

#### 1. 샤르코-마리-투스병이 의심되는 환자에서 유전자검사를 하는 것이 진단에 도움을 주는가?

지침 1. 샤르코-마리-투스병이 의심되는 환자에서 유전자검사를 하는 것은 진단에 도움을 준다.

- 권고등급 및 샤르코-마리-투스병이 근거수준: Grade 1A. 권고등급 높음, 근거수준 높음,
- 전문가 의견: 전적으로 혹은 대체로 동의함 (100%), 일부 동의함 (0%), 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음 (0%)

샤르코-마리-투스병은 유전자 돌연변이에 의해서 발생하는 유전성 신경계 질환이다.<sup>1</sup> 현재까지 80개 이상의 원인 유전자가 CMT를 일으키는 것으로 보고되어 있다.<sup>2</sup> 그러므

로 진단을 위해서 유전자 검사를 하는 것은 CMT를 진단하기 위한 필요조건에 해당한다. 따라서, 기존의 많은 논문들이 제시한 바와 같이 임상적 소견으로 CMT가 의심된다면 원인 유전자를 찾기 위한 검사는 반드시 필요하다.<sup>19-23</sup> 그러므로 CMT가 의심되는 환자에서 유전자검사를 하는 것이 진단에 도움을 준다는 것은 높은 권고등급을 가진다.

## 2. CMT가 의심되는 환자에서 주요 유전자(PMP22, GJB1, MFN2, MPZ) 검사를 동시에 하는 것이 진단에 도움을 주는가?

지침 2. CMT가 의심되는 환자에서 4가지 주요 유전자(PMP22, GJB1, MFN2, MPZ) 검사를 동시에 하는 것은 진단에 도움을 준다.

- 권고등급 및 근거수준: Grade 2A. 권고등급 낮음, 근거수준 높음,
- 전문가 의견: 전적으로 혹은 대체로 동의함 (71.8%), 일부 동의함 (21.9%), 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음 (6.3%)

CMT를 일으키는 원인 유전자가 현재까지 80개 이상이 보고되어 있다.<sup>2</sup> 하지만 이 모든 유전자를 검사하는 것은 현실적으로 쉽지 않다. 여러 보고들에 의하면 CMT를 가진 환자 중에서 원인 유전자가 밝혀진 경우, 이들 원인 유전자 중에서 PMP22, GJB1, MFN2, MPZ의 4가지 유전자가 차지하는 비중이 85-95% 정도된다고 알려져 있으며, 한국인을 대상으로 한 조사 결과에서도 약 90%로 유사한 결과를 보였다.<sup>4,6,19,24</sup> 따라서 위의 4가지 유전자만 검사하여도 발견이 가능한 유전자 변이의 약 90% 정도를 밝혀낼 수 있으므로 이들 4개의 유전자를 동시에 검사하는 것은 시간적 측면에서 볼 때 진단에 도움을 준다고 볼 수 있다. 만약 이들 4개 유전자에서 원인 유전자 변이가 발견되지 않을 경우에는 나머지 76개 이상의 유전자에 원인이 있을 가능성이 있으므로 원인을 밝혀낼 가능성이 매우 희박하여 임상 진단용으로 보다는 연구용 목적으로 검사를 진행하는 것이 타당하겠다.

## 3. CMT 가족력이 있고 신경계 증상이 있는 미성년 환자에서 유전자검사를 하는 것이 필요한가?

지침 3. CMT 가족력이 있고 신경계 증상이 있는 미성년 환자에서 유전자검사를 하는 것이 필요하다.

- 권고등급 및 근거수준: Grade 2C. 권고등급 낮음, 근거수

준 낮음,

- 전문가 의견: 전적으로 혹은 대체로 동의함 (68.8%), 일부 동의함 (15.6%), 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음 (12.5%)

CMT 가족력이 있으면서 신경학적 증상이 있다면 일차적으로 원인유전자 변이에 의한 증상이 발현되었을 것으로 판단할 수 있다.<sup>25</sup> 그러나, 환자가 호소하는 CMT 증상이 주관적인 호소인지 객관적인 징후가 있는 것인지를 감별하는 것은 꼭 필요하다. CMT에서 객관적 징후의 존재는 신경학적 진찰과 신경전도 검사로 확인이 가능하다. 여기서 객관적인 징후가 확인된 경우는 유전자 돌연변이가 있을 가능성이 매우 높으므로 유전자 검사를 하는 것이 필요하다.<sup>19,24,26</sup> 하지만 아직까지 진단이 되어도 치료법이 확립되어 있지 않은 관계로 18세 이상인 경우는 본인의 의지에 의하여, 그리고 18세 이하인 경우는 부모의 의지에 의하여 동의를 받고 검사를 시행할 수 있다.<sup>24</sup>

## 4. CMT 가족력이 있으나 원인유전자가 미상인 환자에서 전체엑솜씨퀀싱(whole exome sequencing, WES) 검사를 하는 것이 진단에 도움을 주는가?

지침 4. CMT 가족력이 있으나 원인유전자가 미상인 환자에서 WES 검사를 하는 것은 진단에 도움을 준다.

- 권고등급 및 근거수준: Grade 1B. 권고등급 높음, 근거수준 중간.
- 전문가 의견: 전적으로 혹은 대체로 동의함 (75.0%), 일부 동의함 (21.9%), 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음 (3.1%)

CMT 가족력이 있으나 원인유전자를 아직 찾지 못한 환자의 경우 주요 4개 유전자에서 돌연변이가 발견되지 않으면 이후에는 76개 이상의 전체 유전자 변이를 검사하여야 하며 이런 경우에도 발견 확률도 매우 낮다고 할 수 있다.<sup>19,24</sup> 시간 및 비용 측면에서 보면 이러한 경우에는 WES으로 검사를 시행하는 것이 보다 효율적이라고 할 수 있다. CMT 원인에 대한 각각의 유전자 돌연변이 검사는 시간 및 비용이 많이 소요되므로 현실적으로 불가능하다. WES 방법이 개발되기 이전에는 어쩔 수 없이 개별 유전자의 돌연변이 검사가 시행되어 왔으나, 현재에는 WES을 시행하는 것이 시간 및 비용적인 측면에서 보다 효율적이므로 여러 논문들에서 WES을 권고하고 있다.<sup>19,24,27,28</sup> 비록 WES이 진단에 도움을 주는 것은 사실이지만, WES을 시

행한다고 해서 반드시 원인을 밝혀 낼 수 있는 것은 아니므로 근거수준은 중간으로 평가된다.<sup>29,30</sup> 또한 현재에는 극복되지 못한 WES의 기술적인 문제들도 있으므로 향후 기술적인 발전에 의하여 근거수준이 변동될 가능성이 있다.

### 5. 원인미상 다발신경병 환자에서 유전자검사를 하는 것이 진단에 도움을 주는가?

지침 5. 원인미상 다발신경병 환자에서 유전자검사를 하는 것이 진단에 도움을 준다.

- 권고등급 및 근거수준: Grade 2C. 권고등급 낮음, 근거수준 낮음.
- 전문가 의견: 전적으로 혹은 대체로 동의함 (53.1%), 일부 동의함 (28.1%), 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음 (18.8%)

원인미상 다발신경병 환자에서 유전자검사를 하는 것이 도움을 줄 것인지에 대하여 많은 논의가 있어 왔다. 미국 신경과 학회지(American Academy of Neurology)에서 본 문제에 대한 기존의 관련 논문들을 근거로 하여 유전자 검사를 하는 것을 권고한다는 임상진료지침을 발표한 바 있었다.<sup>24</sup> 다발신경병 중 만성염증탈수초다발신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)을 예로 들면서 원인미상인 경우에 예전에는 가족력이 확실하면 유전자 검사를 시행하고 그렇지 않으면 유전자 검사를 권고하지 않았다. 그러나, 최근 많은 연구들에서는 가족력이 없는 CIDP 환자에서도 유전자 검사상 원인 돌연변이를 발견한 경우가 많이 보고되고 있으므로 원인미상의 다발신경병으로 가족력이 없는 경우에도 이와 같은 본인부터 유전자 변이가 발생한 산발성 유전일 수도 있으므로 유전자 검사를 시행할 것을 권고하였다.<sup>19,24,28</sup> 국내 전문가 패널에서도 원인미상 다발신경병 환자에서 유전자검사를 하는 것이 진단에 전적으로 혹은 대체로 도움을 준다는 의견은 53.1%로 전체의 절반을 넘었으며, 크게 도움이 되지 않는다고 보는 의견은 18.8%였다.

### 6. CMT로 확진된 환자의 경우 출산을 위해서 착상전 유전진단을 통한 정상아 출산을 하는 것이 필요한가?

지침 6. CMT로 확진된 환자의 경우 출산을 위해서 착상전 유전진단을 통한 정상아 출산을 하는 것이 필요하다.

- 권고등급 및 근거수준: Grade 1A. 권고등급 높음, 근거수준 높음,

- 전문가 의견: 전적으로 혹은 대체로 동의함 (71.9%), 일부 동의함 (15.6%), 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음 (12.5%)

CMT로 확진된 환자의 경우 출산을 위해서 착상전 유전진단을 통한 정상아 출산을 하는 것이 필요할 것인지는 매우 중요한 문제이고, 환자 혹은 가족들의 지대한 관심의 대상이기도 하다. 유전자 돌연변이에 의해 발생하는 유전질환의 경우에는 착상전 유전진단을 통해서 원인 유전자 돌연변이의 대물림을 막는 것이 가능하고 최근에는 활발하게 시술이 이루어지고 있다. 유전질환을 가진 가족들의 최대 관심사가 유전질환의 대물림을 고려할 때, 이와 같은 착상전 유전진단을 통한 정상아 출산은 반드시 필요하며 강하게 권고할 수 있다. 그러나, 비록 매우 드물긴 하지만 착상전 유전진단으로는 진단할 수 없는 모자이시즘(mosaicism)과 같은 상황도 있기 때문에, 착상전 유전진단의 성공확률이 100%는 아니고 약 98%임을 환자에게 설명할 필요가 있다.

### 7. CMT로 확진된 환자들을 대상으로 추적 신경전도 검사를 하는 것이 필요한가?

지침 7. CMT 환자를 대상으로 한 추적 신경전도검사는 필요하다.

- 권고등급 및 근거수준: Grade 1A. 권고등급 높음, 근거수준 높음.
- 전문가 의견: 전적으로 혹은 대체로 동의함 (78.1%), 일부 동의함 (12.5%), 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음 (9.4%)

CMT와 같은 말초신경질환의 경우 말초신경의 현재 상태를 파악하기 위한 신경전도검사 등의 전기생리학적 검사는 매우 중요하다. 이러한 신경전도검사는 환자의 현재상태를 알려줄 수 있으며, 또한 추적 신경전도검사를 통해 질병의 진행속도를 알 수 있다. 이는 향후 본 질환의 진행속도와 정도를 예측하는 것을 가능하게 해준다. 추적 신경전도검사 실시에 대하여 신경과 전문의 대부분이 동의하고 있으며 본 질환의 진행이 빠르거나 느린지에 대한 근거로 제시하고 있다.<sup>1-3,14,15,19</sup> 이러한 결과는 임상 장애의 정도 및 신경병리검사소견, 영상의학소견 등과 연계하여 환자의 상태 파악 및 예후/예측의 중요한 바이오마커로 활용할 수 있다. 그러므로 신경전도검사는 단면적인 검사뿐만 아니라 미래 예측을 위한 중요한 단서가 되므로 추적 검사

를 시행하는 것을 강력하게 권고한다.

## 8. CMT로 확진된 환자와 가족을 대상으로 유전상담을 하는 것이 필요한가?

지침 8. CMT 환자와 가족을 대상으로 유전상담을 하는 것이 필요하다.

- 권고등급 및 근거수준: Grade 1A. 권고등급 높음, 근거수준 높음,
- 전문가 의견: 전적으로 혹은 대체로 동의함 (93.8%), 일부 동의함 (6.3%), 전적으로 혹은 대체로 동의하지 않음 (0%)

CMT 환자 및 가족을 대상으로 유전상담을 하는 것이 필요하다는 의견에는 전문가들이 대부분 동의하고 있다.<sup>31,32</sup> 선진 외국의 사례를 보면 유전상담을 전문 분야를 육성하여 양성하고 있으나 우리나라의 경우에는 보험적용이 되지 않는 등의 현실적인 어려운 문제가 남아 있다. 유전상담은 환자의 현재 상황에 대한 자세한 이해와 본인의 질병에 대처하는 능력을 향상시키고 유전질환의 공포에서 벗어나는 데 도움을 줄 뿐만 아니라 최근에 많이 이루어지는 착상전 유전진단 등을 통한 정상아 출산에도 도움이 되므로 권고등급 및 근거수준은 높았다.

## 결론

저자들은 기존에 발표된 문헌들과 국내 환자들의 임상 양상과 원인 유전자 분포에 기초하여 CMT에 관한 임상진료지침을 제작하였다. 국내 실정에 맞는 CMT 임상진료지침의 개발은 진단과정에 대한 객관적인 근거를 제시해 줄 뿐만 아니라, 질병에 관한 정확한 정보를 제공해줌으로써 CMT 진료의 질적 향상을 이룰 것으로 기대된다.

## Acknowledgements

This study was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grants funded by the Korean government, MSIP (NRF-2014R1A2A2A01004240), and by the grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare (HI15C1560).

## REFERENCES

1. Harding A, Thomas P. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103:259-280.

2. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9:562-571.

3. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.

4. Vallat J-M, Mathis S, Funalot B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Curr Opin Neurol* 2013;26:473-480.

5. Fridman V, Bundy B, Reilly M, Pareyson D, Bacon C, Burns J, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:873-878.

6. Østern R, Fagerheim T, Hjellnes H, Nygård B, Mellgren SI, Nilssen Ø. Diagnostic laboratory testing for Charcot Marie Tooth disease (CMT): the spectrum of gene defects in Norwegian patients with CMT and its implications for future genetic test strategies. *BMC Med Genet* 2013;14:1.

7. Choi BO, Lee MS, Shin SH, Hwang JH, Choi KG, Kim WK, et al. Mutational analysis of PMP22, MPZ, GJB1, EGR2 and NEFL in Korean Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Mutat* 2004;24:185-186.

8. Wise CA, Garcia CA, Davis SN, Heju Z, Pentao L, Patel PI, et al. Molecular analyses of unrelated Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease patients suggest a high frequency of the CMT1A duplication. *Am J Hum Genet* 1993;53:853-863.

9. Silander K, Meretoja P, Juvonen V, Ignatius J, Pihko H, Saari A, et al. Spectrum of mutations in Finnish patients with Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Hum Mutat* 1998;12:59.

10. Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, et al. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *The Am J Hum Genet* 2003;72:722-727.

11. Bort S, Nelis E, Timmerman V, Sevilla T, Cruz-Martínez A, Martínez F, et al. Mutational analysis of the MPZ, PMP22 and Cx32 genes in patients of Spanish ancestry with Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Hum Genet* 1997;99:746-754.

12. Choi BO, Nakhro K, Park H, Hyun Y, Lee J, Kanwal S, et al. A cohort study of MFN2 mutations and phenotypic spectrums in Charcot-Marie-Tooth disease 2A patients. *Clin Genet* 2015;87: 594-598.

13. Burgunder JM, Schöls L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Eur J Neurol* 2011;18:207-217.

14. Berciano J, Sevilla T, Casanovas C, Sivera R, Vilchez J, Infante J, et al. Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurologia* 2012;27:169-178.

15. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu Y-T, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:706-710.

16. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for using the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2001;32:1008-1015.

17. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a

- knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc* 2006;359-363.
18. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-E842.
  19. Miller L, Saporta A, Sottile S, Siskind C, Feely S, Shy M. Strategy for genetic testing in Charcot-Marie-disease. *Acta Myol* 2011;30:109-116.
  20. Nicholson GA. Mutation Testing in Charcot-Marie-Tooth Neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 1999;883:383-388.
  21. DiVincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC, Karbassi I, Jones JR, Evans MC, et al. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:522-529.
  22. Hunter M, Bernard R, Freitas E, Boyer A, Morar B, Martins IJ, et al. Mutation screening of the N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1) in patients with Charcot-Marie-Tooth Disease. *Hum Mutat* 2003;22:129-135.
  23. Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Neuromolecular Med* 2006;8:123-130.
  24. England J, Gronseth G, Franklin G, Carter G, Kinsella L, Cohen J, et al. Practice Parameter: The Evaluation of Distal Symmetric Polyneuropathy: The Role of Laboratory and Genetic Testing (An Evidence-Based Review): Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72:185-192.
  25. Mostacciolo M, Schiavon F, Palau F, Bort S, Upadhyaya M, Rocchi M, et al. Estimation of the Mutation Frequencies in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1 and Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies: A European Collaborative Study. *Eur J Hum Genet* 1996;4:25-33.
  26. Mostacciolo M, Righetti E, Zortea M, Bosello V, Schiavon F, Vallo L, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type I and related demyelinating neuropathies: Mutation analysis in a large cohort of Italian families. *Hum Mut* 2001;18:32-41.
  27. Choi BO, Koo SK, Park MH, Rhee H, Yang SJ, Choi KG, et al. Exome sequencing is an efficient tool for genetic screening of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat* 2012;33:1610-1615.
  28. Montenegro G, Powell E, Huang J, Spezzani F, Edwards YJ, Beecham G, et al. Exome sequencing allows for rapid gene identification in a Charcot-Marie-Tooth family. *Ann Neurol* 2011;69:464-470.
  29. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 2009;461:272-276.
  30. Hoischen A, van Bon BW, Gilissen C, Arts P, van Lier B, Stehouwer M, et al. De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel-Giedion syndrome. *Nature genetics* 2010;42:483-485.
  31. Arnold A, McEntagart M, Younger DS. Psychosocial issues that face patients with Charcot-Marie-Tooth disease: the role of genetic counseling. *J Genet Couns* 2005;14:307-318.
  32. Siskind CE, Panchal S, Smith CO, Feely SM, Dalton JC, Schindler AB, et al. A review of genetic counseling for Charcot Marie Tooth disease (CMT). *J Genet Couns* 2013;22:422-436.