

국의 선천성 대사이상 검사의 최근 동향 및 탠덤매스의 도입현황

서울의과학연구소 서울임상병리검사센터(SCL) 유전성대사질환연구팀

윤 혜 란

개 요

신생아 스크리닝은 “조기에 시의 적절한 치료를 통하여 이와 관련된 치사율, 사망률을 줄이거나 미연에 예방하고 치료하기 위한 것으로 screening, short-term follow-up, diagnosis, treatment/management, evaluation 등을 포함한다. 이 프로그램은 국민 건강보건을 위해 이의 조기 발견을 그 목적으로 한다”고 정의하였다(USA Newborn Screening Task Force, 1999). 미국에서 연간 스크리닝 되는 출생아 400만명 중 약 3,000명의 유아들은 이러한 질환과 관련하여 follow-up care(USA National Newborn Screening Report, 1998)가 절실한 것으로 보고되는 것에 비추어 볼 때 어림잡아 우리나라의 출생아 60만명 중 적어도 약 450명 이상의 유아들에 대한 follow-up care가 필요할 것이며 이에 대한 보건복지부의 정책 마련이 필요할 것으로 본다. 스크리닝하는 검사의 종류도 각 나라마다 인종 및 경제 사회 문화 환경에 따라 다르며, 미국에서도 4가지에서 30가지 정도로 각 주마다 다르다. 프로그램의 책임사항, 검사 후 남은 검체의 보관과 이용에 관한 법률과 규제내용 또한 미국의 각 주마다 매우 다양하다. 따라서 미국에서는 국가에서 정한 표준이 되는 지침에 따라 주정부에서의 신생아 스크리닝 패널에 참가할 적절한 검사의 종류를 결정하도록 되어 있다. 우리나라도 보건복지부나 국회 보사위원회 등 유관부처에서 적절한 지침을 마련하고 이에 따라 우리나라 경제와 실정에 적합한 적절한 검사의 종류를 설정하도록 하는 것이 바람직하다고 본다.

탠덤매스(tandem mass spectrometer, MS/MS)는 분자를 질량에 따라 분리할 수 있는 기기로 매스가 두 개 결합되어, 어떤 질환의 존재유무의 확인이 가능하

다. 탠덤매스는 매우 정확할 뿐 아니라 검체 처리량에 서 지금까지 나온 기법과는 비교될 수 없을 만큼 스크리닝할 수 있는 질환의 가지 수도 많고 대량의 검체를 한번에 처리할 수 있는 기기이고, 검체 분석 속도도 뛰어나며 지금까지 나온 어떤 기술보다 질환이나 병적인 상태를 진단하는데 정확한 것으로 여겨지고 있다. 하지만 신생아 스크리닝에서의 이 기법의 사용은 아직도 새로운 기법으로 여겨지고 있고, 신생아스크리닝과 탠덤매스와 관련된 scientific data는 아직까지는 제한적이다(CDC MMWR, 2001). 탠덤매스에서 현재 스크린 되고 있는 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism) 등 몇 개 질환은 검출되지 않는다.

탠덤매스로 스크리닝 가능한 질환의 수는 15에서 30여종 이상이다. 그러나 어떤 질환은 신생아 스크리닝 프로그램이 요구하는 질환의 조건과 맞지는 않지만 스크린되는 경우도 있다. World Health Organization (WHO)와 같은 여러 기구에서 screening criteria의 범위를 설정해 놓았다. 예를 들면 WHO의 요건은 흔한질환(“commom”)으로서 대부분의 case에서 명확한 진단이 가능한 검사 혹은 흔한 질환은 아니지만 매우 심각한 결과를 초래할 수 있는 질환(“serious but less common”)으로 치료 및 예방이 효과적인 질환을 제시하고 있다(WHO, 1999). 몇 가지 대사이상질환에 대해서 탠덤매스를 이용한 신생아 스크리닝이 이러한 요건을 만족시키는가에 대해 의구심을 가지는 의견이 있는 반면 이와 관련하여 보고된 data가 그리 많지 않고, 이의 사용과 관련된 data도 많지 않으므로 미국의 상당수의 주에서 pilot 프로그램으로 먼저 시범 실시하고 있거나 특별한 결정을 유보하고 있는 상태였다. 하지만 2002년 말 상황은 많이 달라졌고 절반이상의 주에서 이 신기술을 인정하기 시작하였다. 최근까지도 신생아의 유전성대사이상질환에 대한 routine screening

은 3-5종으로 매우 제한 적이었다. 하지만 이제는 탠덤매스를 이용한 신기술로 30여종 이상의 질환을 혈액 한방울로 스크리닝하는 것이 가능해졌기 때문이다. 본 강에서는 각 국의 선천성 대사이상검사의 동향 및 신기술 도입배경[탠덤매스(tandem mass spectrometer, MS/MS)]을 미국의 자료와 비교하여 살펴보고자 한다.

미 국

1. 도입연도

- 1950s - PKU의 조기발견에 대한 연구가 시작
- 1961년 - phenylalanine의 bacterial inhibition assay 개발하여 New England 지역에서 스크리닝 시작
- 1963년 - Massachusetts주는 주법으로 NS를 의무화한 최초의 주(PKU)

2. 정부개입

California주를 제외한 대부분의 주에서 직접 개입

3. 검사 종류

주마다 검사의 종류가 다르지만 Fig. 1에서와 같이

Hyperphenylalaninemia, Hypothyroidism, Classical galactosemia, Hemoglobinopathy는 거의 50여개 주에서 스크리닝을 하고 있다(Table 1). 대부분의 주에서 법으로 의무화되어 있어 의사가 검사를 하지 않아서 정신박약아가 된 경우에는 법적으로 책임을 지게 되어 있다. 추가의 선별 검사는 부모의 동의에 의해 또는 주법에 의해서 실시되고 있다. 미국에서의 신생아 선별검사는 갈락토스혈증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증, Biotinidase 결손증, Cystic fibrosis, 부신과형성증, 타이로신혈증, Toxoplasmosis, hemoglobinopathy 등 11개 질환을 대상으로 하고 있다. 각 주마다 다른 제도를 갖고 있으나 갑상선기능저하증과 페닐케톤뇨증은 모든 주에서 검사를 실시하고 있으며, 2-8개 종목을 검사하고 있고 평균 4.7개 종목이다.

4. 기 타

검체의 보관은 Fig. 2에서와 같이 대부분 2년 이하 보관하고 있다.

다음은 기존의 스크리닝(Table 2)과는 다르게 신생아스크리닝을 실시하고 있는 주에 대해 요약해 보았다.

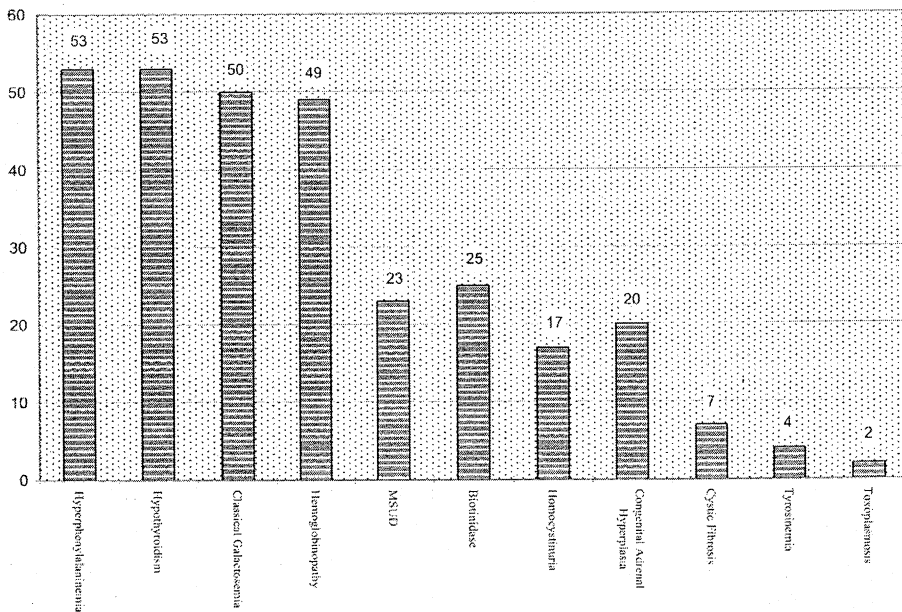


Fig. 1. Disorders screened in 1999 in US.

Table 1. Disorders for which Newborns were Screened in the US (1999) (Continued)

State/ Territory	Hype- phenyla- laninemia	Hypo- thy- roidism	Classical galacto- semia	Maple syrup urine disease	Homocysti- nuria	Biotin- idase	Congenital adrenal hyperplasia	Cystic fibrosis	Tyro- sinemia	Toxo- plasma- sis	Hemo- globin- opathy	MCAD
1 Alabama	R	R	R				R				R	
2 Alaska	R	R	R	R		R	R				V	
3 Arizona	R	R	R	R	R	R					R	
4 Arkansas	R	R	R								R	
5 California	R	R	R								R	
6 Colorado	R	R	R			R		R			R	
7 Connecticut	R	R	R	R	R	R	R	V g			R	
8 Delaware	R	R	R	R b		R b					R	
9 District of Columbia	R	R	R	R	R						R	
10 Florida	R	R	R				R				R	
11 Georgia	R	R	R	R	R		R		R		R	
12 Hawaii	R	R	R	R		R'	R				R	
13 Idaho	R	R	R	R		R						
14 Illinois	R	R	R a			R	R				R	
15 Indiana	R	R	R	R	R	V					R	
16 Iowa	R	R	R				R				R	
17 Kansas	R	R	R								R	
18 Kentucky	R	R	R								R	
19 Louisiana	R	R				R					R	
20 Maine	R	R	R	R	R	R f					V	R f
21 Maryland d	V	V	V	V	V	V			V		V	
22 Massachusetts	R	R	R	R	R	R	R	P	P	R	R	R
23 Michigan	R	R	R	R		R	R				R	
24 Minnesota	R	R	R				R				R	
25 Mississippi	R	R	R								R	
26 Missouri	R	R	R								R	
27 Montana	R	R	R					V				
28 Nebraska	R	R	R			R					R	
29 Nevada	R	R	R	R		R					R	
30 New Hampshire	R	R	R	R	R					R	V	
31 New Jersey	R	R	R								R	
32 New Mexico	R	R	R			R	R				R	
33 New York c	R	R	R	R	R	R					R	
34 North Carolina	R	R	R	R	R		R		R		R	R
35 North Dakota	R	R	R				R				V	
36 Ohio	R	R	R		R						R	
37 Oklahoma	R	R	R								R	
38 Oregon	R	R	R	R		R					R	
39 Pennsylvania	R	R	V e	R	V e	V e	V e	V e			R	
40 Rhode Island	R	R	R	R	R	R	R				R	

R: required, V: voluntary, P: pilot

a: carrier Duarte & Variants also identified, b: MSUD and Biotinidase required until 6/30/99, discontinued 7/1/99, c: other disorders screened HIV-1 antibodies, d: Maryland law requires that hospitals or birthing centers must offer testing, which can be refused without reason; therefore, for purposes of this report, Maryland is listed as voluntary, e: supplemental newborn screening program through Neo Gen Screening, Inc(did not report data), f: started screening 9-1-99

Table 1. Disorders for which Newborns were Screened in the US (1999) (Continued)

State/ Territory	Hype- rphenyla- laninemia	Hypo- thy- roidism	Classical galacto- semia	Maple syrup urine disease	Homocysti- nuria	Biotin- idase	Congenital adrenal hyperplasia	Cystic fibrosis	Tyro- sinemia	Toxo- plasma- sosis	Hemo- globin- opathy	MCAD
41 South Carolina	R	R	R				R				R	
42 South Dakota	R	R	R									
43 Tennessee	R	R	R								R	
44 Texas	R	R	R				R				R	
45 Utah	R	R	R									
46 Vermont	R	R	R	R	R	R					R	
47 Virginia	R	R	R	R	R	R					R	
48 Washington	R	R					R				R	
49 West Virginia	R	R	R								V	
50 Wisconsin	R	R	R				R	R			R	
51 Wyoming	R	R	R			R		R			R	
52 Puerto Rico	R	R	P								R	
53 Virgin Islands	R	R	R	R	R						R	

R: required, V: voluntary, P: pilot
 a: carrier Duarte & Variants also identified, b: MSUD and Biotinidase required until 6/30/99, discontinued 7/1/99, c: other disorders screened HIV-1 antibodies, d: Maryland law requires that hospitals or birthing centers must offer testing, which can be refused without reason; therefore, for purposes of this report, Maryland is listed as voluntary, e: supplemental newborn screening program through Neo Gen Screening, Inc(did not report data), f: started screening 9-1-99

1) Massachusetts(Maine, New Hampshire, Vermont, Rhode Island)

New England Newborn Screening Program이라 하여 1997년부터 주법에 의해 의무적으로 cystic fibrosis 외에 20여종의 질환에 대한 탠덤매스 스크리닝을 실시하고 있다.

2) Ohio

MSUD와 MCAD 외에 2000년 11월부터 유기산 종류 3종을 추가하여 탠덤매스 스크리닝 하기로 하였다.

3) Minnesota

주정부 lab에서 5종을 하고 있는 것 외에 2001년 1월부터 30여종을 추가하여 탠덤매스 스크리닝 하기로 하였다.

4) Pennsylvania

주법으로 6종을 의무적으로 스크리닝하고 있으며 2000년 10월 galactosemia와 갑상선기능저하증이 추가되었다. Neo Gen 스크리닝은 주식회사로 이 주의 대부분의 대형병원과 계약을 맺고 30여종 이상의 탠덤매스 스크리닝 하고 있다. 주법으로서 탠덤매스 스크리닝을 곧 의무화할 움직임을 보이고 있다.

5) North Carolina

주법으로 의무화된 5종 스크리닝 외에 1997년부터 20개월의 탠덤매스 스크리닝에 대한 Pilot Study 후

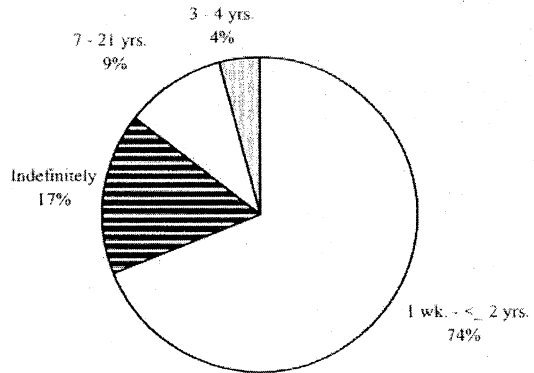


Fig. 2. Specimen storage time(1999, US).

현재는 탠덤매스 스크리닝을 수행하고 있다.

6) New Jersey

2000년 신생아 스크리닝위원회의 검토를 거쳐 5개 병원에서 Neo Gen 스크리닝과 계약하여 탠덤매스 스크리닝을 진행하고 있다.

7) California

출생아 520,000명의 California 주는 최초의 가장 대규모의 Pilot Program을 2003년 1월 착수할 예정이다. 20-30여종 질환의 탠덤매스 스크리닝을 위해 주정부는 \$3.9 million을 사용할 예정이다.

Table 2. Disorders Detected through Traditional Newborn Screening Method

Biotinidase deficiency	Homocystinuria
Congenital adrenal hyperplasia(CAH)	Maple syrup urine disease
Congenital hypothyroidism(CH)	Phenylketonuria(PKU)
Congenital toxoplasmosis	Sickle cell disease and
Cystic fibrosis(CF)	Hemoglobinopathy
Galactosemia(GALT)	Thalassemia
	Tyrosinemia type I and II

Table 3. US National Screening Status Report (Continued)

	PHE	CH	GAL	MSUD	HCY	BIO	SCD	CAH	MS/MS	Other
Alabama	•	•	•				•	•		
Alaska	•	•	•	•		•	a	•		
Arizona	•	•	•	•	•	•	•	•		
Arkansas	•	•	•				•			
California	•	•	•				•		ms/ms	
Colorado	•	•	•			•	•	•		2
Connecticut	•	•	•	•	•	•	•	•	ms/ms	2a
D.C.	•	•	•	•	•		•			5
Delaware	•	•	•				•	•		
Florida	•	•	•				•	•		
Georgia	•	•	•	•	•		•	•		3
Hawaii	•	•	•	•		•	•	•	ms/ms	
Idaho	•	•	•	•		•	•		ms/ms	
Illinois	•	•	•	•	•	•	•	•	ms/ms	
Indiana	•	•	•	•	•	•	•	•	ms/ms	
Iowa	•	•	•	b	b	b	•	•	ms/ms	
Kansas	•	•	•				•			
Kentucky	•	•	•				•			
Louisiana	•	•	•			•	•			
Maine	•	•	•	•	•	•	•	•	ms/ms	
Maryland	•	•	•	•	•	•	•	•		3
Massachusetts	•	•	•	•	•	•	•	•	ms/ms	1,2b
Michigan	•	•	•	•		•	•	•		
Minnesota	•	•	•	b	b		•	•	ms/ms	
Mississippi	•	•	•				•	•		
Missouri	•	•	•				•	•		
Montana	•	•	•			a	b	a	ms/ms	2a
Nebraska	•	•	•	a	a	•	•		ms/ms	
Nevada	•	•	•	•		•	•			
New Hampshire	•	•	•	•	•		a			1
New Jersey	•	•	•	•		•	•	•	ms/ms	2
New Mexico	•	•	•			•	•	•		
New York	•	•	•	•	•	•	•	c	ms/ms	2c,4
North Carolina	•	•	•	•	•		•	•	ms/ms	
North Dakota	•	•	•				a	•	ms/ms	
Ohio	•	•	•	•	•		•		ms/ms	
Oklahoma	•	•	•				•			

Table 3. US National Screening Status Report (Continued)

	PHE	CH	GAL	MSUD	HCY	BIO	SCD	CAH	MS/MS	Other
Oregon	•	•	•	•	•	•	•		ms/ms	
Pennsylvania	•	•	•	•				•		
Rhode Island	•	•	•	•	•	•	•	•	ms/ms	
South Carolina	•	•	•				•	•	ms/ms	
South Dakota	•	•	•	a	a		a		ms/ms	
Tennessee	•	•	•				•	•		
Texas	•	•	•				•	•		
Utah	•	•	•				•			
Vermont	•	•	•	•	•	•	•			
Virginia	•	•	•	•	•	•	•	•	ms/ms	
Washington	•	•					•	•		
West Virginia	•	•	•				a			
Wisconsin	•	•	•	b	b	•	•	•	ms/ms	2
Wyoming	•	•	•			•	•			2

다음은 미국의 National Screening Status Report 에 보고된 현황으로 2002년 10월 기준으로 23개주에서 탠덤매스를 도입하여 3중에서 30 여종이상의 질환에 대해서 탠덤매스 스크리닝이 실시되고 있는 것으로 보고되었다(Table 3, 4).

유 럽

미국과 유사한 내용의 기존의 신생아 스크리닝 프로그램이 있으며 여기서는 탠덤매스의 도입과 관련하여 언급하고자 한다.

1. 독일

대학이나 대학병원의 lab을 중심으로 신생아 스크리닝이 되고 있다. 유럽에서의 탠덤매스의 도입은 독일이 현재 가장 앞서고 있다. 특히 뮌헨대학에서 주도하여 1999년 Bavaria지역의 350,000명을 탠덤매스로 스크리닝하였다. 기존의 방법보다 recall rate이 낮으면서도 cumulative detection rate는 1:2,700이었다. 즉 이전에 피상적으로 생각했던 것보다 훨씬 많은 양성환자가 발견되었으며 특히 예방적인 치료에 매우 적절한 지방산대사이상질환의 발견빈도가 1:8,500으로 높았다. 따라서 정부에서는 Heidelberg대학과의 공동연구로 2002년 말쯤 national program으로 진행시키기로 결정했으며 처음 시작 시에는 몇 가지 질환에 대해서만 스크리닝할 예정이다.

Table 4. Number of Disorders Screened for Using MS/MS

State	Number of disorders screened for using MS/MS	Status of program
California	24	A
Hawaii	24	A
Iowa	28	B, R
Maine	19	A, R
Massachusetts	18	A, R
Minnesota	19	B
Montana	14	A
North Dakota	1	B
Nebraska	26	A
New Jersey	6	R
North Carolina*	20	R
Ohio	6	R
Rhode Island	19	A, R
South Carolina	1	R
South Dakota	26	A
Wisconsin	17	B, R

*full screening with MS/MS mandated with disorders to be added as they are identified
 A For select population, limited pilot programs, or by request
 B Universal pilot program
 R requirement of the state
 Source: The National Newborn Screening and Genetics Resource Center

2. 영국(United Kingdom, UK)

1) 도입연도:

1954년 - Bickel 등에 의해 PKU의 성공적 식이 control이 확인됨.

1962년 - routine screening 시작

1964년 - 스코틀랜드에서 national screening 시작 (PKU)

1969년/1970년 - Guthrie method로 national screening (PKU)

1980년 - congenital hypothyroidism 포함시킴.

2) 정부개입: National program

3) 검사 종류

1982년(congenital hypothyroidism 추가)

1993년(sickle cell disorder 추가)

기존의 3-5종 검사 외에 크로마토그래피를 이용한 아미노산 대사이상의 스크리닝이 260,000명인 것이 특이하며 이점은 아미노산 대사이상의 스크리닝이 미국과 같이 탠덤매스 스크리닝으로 이어질 가능성을 보여준다.

4) 기 타

현재 6개의 대규모의 UK lab에서 PKU검사의 탠덤매스로의 전환을 준비 중이다. 또한 탠덤매스로 대규

모의 스크리닝을 확산시키기 위한 준비과정으로 research base로 2-3년간의 pilot study 중에 있다 (Table 5). 최소한 연간 1개 센터에서 50,000검체 이상을 스크리닝해야 하며, 2-3년간 4-5개의 스크리닝 센터에서 최소한 500,000검체 이상을 스크리닝해야 하는 것을 목표로 하고 있다.

(1) Year 1 : Preliminary work

팜플렛 작성, 각 질환에 대한 최소의 diagnostic criteria를 정하고 양성환자 follow-up 및 질환으로 진단결정을 위한 한계 정의, 여러 가지 다른 대사물에 대한 예비 한계치 등을 설정한다.

(2) Year 2 : Prospective screening

실험 기자재나 검체 채취 및 여러 가지 상황이 모두 잘 setting된 상태에서 스크리닝하고 고도의 specificity를 가지고 적절한 follow-up tests를 한다.

(3) Year 3 : Prospective screening continued

설정된 한계치를 재조정한다. 외부정도관리에 대한 검토, 질환 특이적인 스크리닝 개발 프로젝트를 마치고 결과를 출간한다.

3. 네덜란드

1990년대 중반부터 지방산대사이상질환 중의 하나 인 Medium chain acyl-CoA dehydrogenase(MCAD)

Table 5. Diseases Detected by MS/MS in UK

Primary disease/screen	Technique	Diseases detected
Amino acid scan	Tandem MS	Phenylketonuria(see also note on galactosemia) Maple syrup urine disease Argininosuccinic aciduria Tyrosinemia type I(low specificity, confirmatory test needed) Homocystinuria(by hypermethioninemia) 5-oxoprolinuria
Urea cycle scan	Tandem MS	Ornithine carbamoyltransferase deficiency and other urea cycle defect by secondary increase in glutamine Citrullinemia Hyperornithinemias
Acylcarnitine scan	Tandem MS	Propionic acidemia Methylmalonic acidemia(but possibly not mildest forms) Isovaleric acidemia Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency Defects of long-chain fatty acid catabolism Defects of branched-chain fatty acyl-CoA catabolism Glutaric acidemia type 1 Glutaric acidemia type 2 and related disorders

deficiency에 대해 탠덤매스로 스크리닝 중이다.

아시아 태평양지역

1. 한국

1) 도입연도: 1991년

2) 정부개입

1997년 정부주도하에 PKU와 선천성 갑상선기능저하증에 대해서는 무료검사를 실시하고 있다.

3) 검사 종류

페닐케톤뇨증, 선천성 갑상선기능저하증, 갈락토스혈증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증 등 부모의 선택사항으로 실시함.

4) 기타

1999년 이후 기기의 도입으로 탠덤매스를 이용한 스크리닝은 서울의과학연구소(SCL), 녹십자임상검사 및 한국유전학연구소에서 현재 부모의 선택적 검사사항으로 informed consent로서 동의서를 받아 스크리닝을 실시하고 있다.

2. 일본

1) 도입연도: 1976년

신생아집단검진 프로그램은 1976년 후생성에 의해서 치료 가능한 질환을 비 가역적인 임상증세가 나타나기 이전에 조기 발견하여 치료하기 위한 목적으로 시작되었으며 공공비용으로 실시하고 있다. 1979년 검사를 받은 신생아는 21%였으나 1982년에는 98%로 증가되었고 1987년 이후로는 모든 신생아가 검사를 받고 있다.

2) 정부개입: 일본후생성

선천성대사이상증이 진단되면 18세까지 외래 및 입원비용, 특수분유, 투약 등이 모두 무료로 국가에서 지급된다. 검사에 의해 발견된 환자의 상태는 적절한 식이와 치료로 대체로 양호한 편이다. 일본 신생아스크리닝협회(Japan Society of Mass Screening)는 1997년 집단 스크리닝 검사 실시와 검사 샘플을 다루면서 환자와 가족의 권리를 보장하기 위하여 지침서를 작성하였다.

3) 검사 종류 및 내용

1977년 10월부터 페닐케톤뇨증, 갈락토스혈증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증의 검사를 실시하였고, 1979년

부터 갑상선기능저하증 1984년부터 신경아세포종 검사, 1988년부터 선천성부신과형성증을 추가하였다. 현재 검사에 포함된 6개 질병명은 hyperphenylalaninemia, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증, 갈락토스혈증, 선천성 갑상선기능저하증, 선천성 부신과형성증이다. 페닐케톤뇨증 발견율은 미국, 독일, 중국 남부 다른 국가에 비해 낮은 수준(약 1/10)이다. 선천성 갑상선기능저하증은 전 세계적으로 비슷한 수준이다. 갑상선기능저하증의 발견율은 1:5,700, 페닐케톤뇨증 1:80,300, 단풍당뇨증 1:431,000, 호모시스틴뇨증 1:171,700, 갈락토스혈증 1:42,800, 선천성부신과형성증 1:20,500, 신경아세포종 1:7,900이다.

4) 기타

탠덤매스의 도입은 1998년부터 Fukui 의과대학에서 Pilot Study 중이며, Kurume 의과대학에서 pilot study의 일환으로 GC/MS로 신생아 스크리닝을 한 결과 전체 56,662검체 중 메틸말론산혈증과 프로피온산증은 1:63,000과 1:18,900으로 나타났으며 이는 스크리닝 이전에 각각 약 1:200,000명과 1:400,000으로 여겨왔던 것과는 매우 상이한 결과를 보였다. Fukui 의과대학에서 탠덤매스로 118,000명을 스크리닝하였을 때 메틸말론산혈증과 프로피온산증은 1:59,000과 1:23,600으로 나타나 앞의 GC/MS 스크리닝 결과와 유사한 발생빈도를 보였다. 최근 동경의 국립기관에서도 1대의 탠덤매스를 구입하여 앞으로 스크리닝에 이용될 것으로 여겨진다.

3. 호주

주정부에서 지정한 지역별 lab에서 신생아 스크리닝을 실시하고 있으며, 탠덤매스의 도입과 기술의 개발은 미국이외의 국가로는 상당히 빠르다. 1997년 New South Wales에서 Public screening program을 시작하였으며 현재 호주 전역에서 5개 지역으로 나누어 탠덤매스로 스크리닝하고 있다. Table 6과 7은 1997년부터 1999년 동안 스크리닝한 결과이다. 기존의 방법에

Table 6. Disorders Screened by Traditional Method

Disorder	Number	Incidence
CH	8	1:2,492
Galactosemia	2	1:9,971
Cystic fibrosis	5	1:3,988

서는 감상선기능저하증의 발생빈도가 1:2,492로 높았으며 PKU와 MCAD deficiency는 각각 1:4,985 및 1:6,647를 보였고 탠덤매스로 스크리닝되는 질환의 빈도는 1:2,055로 비교적 높은 것으로 나타났다.

4. 뉴질랜드

1) 도입연도 : 1969년

2) 정부개입 : national program

3) 선천성 대사질환에 대한 신생아스크리닝은 1960년대 중반에 시작되었고, 1969년 Arthur Veale 교수와 Bob Guthrie 교수에 의해서 정부 프로그램(national program)으로 진행되었다. 57,000명 출생아의 99% 정도가 검사를 받았는데 검사와 발생률은 다음 Table 8에 제시되어 있는 것과 같다. 검사의 책임은 모자보건 서비스 비용지불과 관련되어 있으며, 최초 추후판리는 진료비를 받은 동일한 사람(예: 조산사 또는 의사)에 의해 실시된다. 진단과 치료를 위한 소아과의사 네트워크가 있으며 정부는 필요한 치료에 대해 비용을 지불한다.

신임을 받은 국가 검사기관이 한 기관 있으며 신생아스크리닝 질 관리 프로그램(quality assurance pro-

Table 7. Detection of Metabolic Disorders Using MS/MS in South Australia(1997-1999)

Disorder	Number	Incidence
PKU	4	1:4,985
Hyperphenylalaninemia	1	1:19,942
MCAD	1	
IVA	1	1:6,647
3-MCC(maternal)	1	
Carnitine deficiency	1	1:19,942
incidence rate	9	1 in 2,055

Table 8. 뉴질랜드의 신생아 검진

질병명	검사 방법	발생률
페닐케톤뇨증	Guthrie BIA	1:21,250
단풍당뇨증	Guthrie BIA	1:196,600
Biotinidase deficiency	Wolf cocrimetric	1:91,400
갈락토스혈증	Hill-Misuma	1:132,900
선천성 감상선기능저하증	Delfia TSH	1:4,680
선천성 부신과형성증	In-hose RIA	1:25,400
Cystic fibrosis	2 titer Delfia IRT/3 genes	1:3,590

gram)에 참여하고 있다. 신생아 검사 정책은 호주 소아과협회와 호주 유전학회의 합동위원회 그리고 국가 자문위원회(National Advisory Committee to the Government)의 자문에 의해 조절된다.

5. 태 국

태국은 아시아에서 비교적 빨리 신생아 스크리닝이 시범사업으로 1960년대 후반부터 실시되어 왔다. 1968년 첫 페닐케톤뇨증 환자가 발견되었으며, 1982년 정부에서 감상선기능저하증 검사를 시작하였다. 신생아에 대한 대규모 검사는 10년 뒤인 1992년 전국의 3개 지역에서 시범적으로 실시되었다. 검사 결과를 보면 감상선기능저하증 1:1,792, 페닐케톤뇨증 1:10,752였다. 같은 기간 중 전국의 많은 병원들이 감상선기능저하증에 대한 스크리닝을 시작했고 전국 발생률이 1:2,500이었다. 요오드 결핍이 공중보건 문제인 지역에서는 발생률이 미국과 일본보다 다소 높은 1:900이었다. 현재 선천성 감상선기능저하증 검사는 대학병원, 일부 주의 메디칼센터 등 제한된 기관에서 실시되고 있다.

6. 중 국

1) 도입연도 : 1981년

2) 정부개입 :

주요 대도시를 중심으로한 대학 및 대형 병원

3) 기 타

신생아 스트리닝은 1981년 시작되어 첫 10년간 스크리닝 검사에 포함된 질환은 페닐케톤뇨증, 선천성 감상선기능저하증, 선천성 부신과형성증, 갈락토스혈증, 호모시스틴뇨증 등이다. 1992년부터는 페닐케톤뇨증, 선천성 감상선기능저하증만 집중적으로 검사를 하고 있다. 8개 대도시 919,467명의 신생아에 대한 검사 결과를 보면 페닐케톤뇨증 발생률 1/15,503, 선천성 감상

선기능저하증 1/6,255이었다. 상해의 329,000명의 신생아 검사에서 갈락토스혈증, 호모시스틴뇨증은 발견되지 않았다. 중국은 지역간 경제수준 차이가 큰 거대 국가이므로 일부 지역에서는 신생아 스크리닝검사 실시가 어려운 실정이다. 현재 전국 신생아 스크리닝 검사율(coverage rate)은 2%에 불과하지만 상해와 북경 등 대도시의 검사율은 1996년 90-95%였다. 2002년 상해에 1대의 탠덤매스가 도입되어 있다.

7. 대 만

1) 도입연도: 1984년

2) 검사 종류

갑상선기능저하증, 페닐케톤뇨증, 호모시스틴뇨증, 갈락토스혈증

1987년 - G6PD 결핍증이 추가

현재 신생아의 99% 이상이 신생아 스크리닝 검사를 받고 있다. 대만에서는 G6PD 결핍증이 가장 흔한 유전질환이며 검사로 발견한 발생률은 69명 중 1명이다. 갑상선기능저하증 발생률은 1:2,840(1984-1996), 페닐케톤뇨증은 1:40,000 정도이다. 호모시스틴뇨증이나 갈락토스혈증은 대만에서는 아주 드문 질병이다. 대만에는 신생아 스크리닝에 의해 발견된 환자의 추후 관리를 위한 모니터링 시스템이 있다. 갑상선기능저하증 환자의 20% 이상은 3세 이전에 투약이 중지될 수 있는 transient disease이다. 최근 선천성부신과형성증(21-hydroxylase deficiency)에 대한 검사가 고려되고 있다.

8. 필리핀

마닐라에서 Newborn Screening Study Group이 24개 병원과의 협조하에 필리핀 신생아 스크리닝 프로젝트(Philippine Newborn Screening Project)를 실시하였는데, 그 목적은 흔한 대사질환의 발생을 파악하고 정책 제언을 하기 위함이었다. 이 프로젝트에 포함된 질환은 선천성 갑상선 기능저하증, 선천성 부신과형성증, 페닐케톤뇨증, 갈락토스혈증, 호모시스틴뇨증 등이다. 1996년 6월부터 1998년 6월까지 기간 중 신생아 62,841명이 검사를 받았으며 여기서 발견된 환자수는 다음과 같다. 선천성갑상선기능저하증 13명(1:4,834), 선천성부신과형성증 5명(1:12,568), 페닐케톤뇨증 1명(1:62,481), 갈락토스혈증 2명(1:31,421)이었다.

결론 및 전망

앞으로 PKU의 스크리닝이 탠덤매스기법으로 전환될 가능성이 매우 높다고 본다. 하지만 각 나라마다 경제 및 사회여건이 다르므로 이러한 문제를 신생아 스크리닝 프로그램에 넣을 때 고려해야 할 사항이 있다. 우선 이 기법이 신생아 스크리닝에 적합한 것인지에 대한 적합한 평가가 있어야겠고 이 평가사항에는 스크리닝되는 각각의 질환에 대한 유병률과 질병의 분포상대 sensitivity, specificity 검사의 타당성에 대한 평가가 필요하다. 확인된 유전성대사이상질환에 대한 질환에 대한 이해, 치료의 유효성과 그 영향 등이 상세히 조사 보고되어야 한다. 이 기술의 특성상 상당히 많은 질환을 스크리닝 할 수 있고 이 중에는 치유될 수 없는 것도 있기 때문에 이런 질환을 패널에 포함시켜야 하는지에 대해서는 논란의 여지가 있으며 criteria는 이런 문제점이 합리적으로 도출될 수 있도록 합의점이 설정되어야 한다. 미국의 경우 탠덤매스 기법의 실용성과 유용성의 증가, 소비자 보호단체들(특히 환자의 부모)의 압력, 검사를 제공하는 기관의 적극적인 홍보 등으로 절반이상의 주정부가 사실 신생아 스크리닝 프로그램의 확대 및 신속, 정확한 신기술의 도입을 고려하는 실정이다. 더욱 중요한 점은 탠덤매스로 스크리닝되는 질환의 대부분이 산전진단(prenatal diagnosis)이 가능하다는 점이다. 출생 전 진단으로 출생 후 바로 치료가 가능하고 또한 소아과 신생아과의 사망률의 5-7%를 차지하는 sudden death, unexpected death를 예방할 수 있는 하나의 도구가 될 것이다. 유아돌연사 증후군(sudden infant death syndrome, SIDS)의 5-10%는 지방산대사이상질환이 차지하고 있다는 학회의 보고도 간과해서는 안될 것이다.

탠덤매스의 출현은 앞으로 신생아스크리닝과 관련된 가장 중요한 사항 중의 하나로 여겨질 것이다. 우리나라도 우리실정에 맞는 효과적인 탠덤매스기법에 의한 신생아 스크리닝 프로그램이 개발되리라 기대한다.

참고 문헌

- 1) 한영자, 이동환, 김기숙. 보건복지부 한국보건사회연구원 보고서 2000-41. 선천성대사이상검사 개선방안.

- 31.
- 2) Therrrell B. U.S. Newborn Screening Policy Dilemmas for the 21st century. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2001;74:64-74.
- 3) Tandem Mass Spectrometry in Newborn Screening. ACMG/ASHG Statement. *Genetics in Medicine* 2000;2:267-74.
- 4) National Newborn Screening and Genetics Resource Center. National Newborn Screening Report. 1998.
- 5) NNSGRC, Austin, TX 2001. <http://genes-r-us.uthscsa.edu/index.htm> Visited 11/26/02.
- 6) Shigematsu Y, et al. Modification in electrospray tandem mass spectrometry for a neonatal-screening pilot study in Japan. *J Chromatogr B* 1999; 731:97.
- 7) Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, Yoon HR, Madison JA, Mugica M, Rinaldo P. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem liver of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924-33.
- 8) Rinaldo P, Yoon HR, Yu C, Raymond K, Tiozzo C. Sudden and unexpected neonatal death: A protocol for the postmortem diagnosis of fatty acid oxidation disorders. *Sem Perinatol*(invited review), 1999;23:204-10.