

탠덤 매스 검사(Tandem Mass Spectrometry)를 이용한 선천성 대사이상 선별검사 10년간의 분석

순천향대학교 의과대학 소아과학교실¹, 가천대길병원 산부인과²
성균관대학교 삼성서울병원 진단검사의학과³, 울산의대 서울아산 어린이병원 진단검사의학과⁴
신홍대학교 임상병리학과⁵, 분당서울대학교병원 진단검사의학과⁶, 인구보건복지협회⁷
덕성여자대학교 약학대학 약학과⁸, 순천향대학교 부천병원 진단검사의학과⁹
순천향대학교 서울병원 진단검사의학과¹⁰

이보미¹ · 이지윤¹ · 이정호¹ · 김석영² · 김종원³ · 민영기⁴ · 손운흥⁵
송정환⁶ · 우향제⁷ · 윤혜란⁸ · 이용화⁹ · 최교영⁷ · 최태윤¹⁰ · 이동환¹

10-year Analysis of Inherited Metabolic Diseases Diagnosed with Tandem Mass Spectrometry

Bomi Lee¹, Jiyun Lee¹, Jeongho Lee¹, Suk Young Kim², Jong Won Kim³, Won-Ki Min⁴
Woon Heung Song⁵, Jung Han Song⁶, Hang Jae Woo⁷, Hye Ran Yoon⁸
Yong-Wha Lee⁹, Koue Young Choi⁷, Tae Youn Choi¹⁰, Dong Hwan Lee¹

Department of Pediatrics¹ and Pathology¹⁰, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Department of Obstetric and Gynecology², Gachon Medical School, Incheon Korea
Department of Laboratory Medicine³, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Department of Laboratory Medicine⁴, University of Ulsan College of Medicine
and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Department of Clinical Pathology⁵, Shinheung College, Eujeongbu, Korea

Department of Laboratory Medicine⁶, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Department of Korea Population⁷, Health and Welfare Association

College of Pharmacy⁸, DuksungWomens University, Seoul, Korea

Department of Laboratory Medicine College of Medicine⁹,
Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Purpose: From the early 1990's, use of Tandem mass spectrometry in neonatal screening test, made early stage detection of disorders that was not detectable by the previous methods of inspection. This research aims to evaluate the frequency of positive results in national neonatal screening test by Tandem mass spectrometry and its usefulness.

Methods: A designated organization for inherited metabolic disorder executed neonatal screening test on newborns using Tandem mass spectrometry from January 2006 to December 2015, followed by the investigation of these data by the Planned Population Federation of Korea (PPFK), and this research analyzed those inspected data from the PPFK.

Results: Among total childbirth of 4,590,606, from January 2006 to December 2015, 3,445,238 were selected for MS/MS and conduction rate was 75.1%, 261 out of the selected 3,445,238 were confirmed patients and for last decade, detection rate of total metabolic disorder was 1/13,205. In 261 confirmed patients, 120 had an amino acid metabolic disorder and its detection rate was 1/28,710 and 110 had

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)709-9341, Fax: 02)794-5471, E-mail: ldh@schmc.ac.kr

an organic acid metabolic disorder and detection rate was 1/31,320. Also, 31 had a fatty acid metabolic disorder and detection rate was 1/13,205.

Conclusion: Inherited metabolic disorder is very rare. Until now, it was difficult to precisely grasp an understanding on the national incidence of inherited metabolic disorder, due to lack of overall data and inconsistent and incomplete long-term result analysis. However, this research attempted to comprehensively approach the domestic incidence, by analyzing previous 10 years of data.

Key words: Tandem mass spectrometry, Metabolism, Inborn errors

서 론

유전성대사질환이 있는 신생아는 적절한 시기에 치료를 받지 못하면 정신지체나 발달장애와 같은 심각한 후유증을 가지게 된다. 그러나 유전성대사질환을 갖고 있는 환아가 신생아 선별검사를 통해 조기에 질환을 진단받으면 장애발생을 예방할 수 있게 된다. 이와 같이 조기진단이 매우 중요한 신생아 선별검사는 1985년 순천향대학교 서울병원 소아청소년과에서 처음으로 실시하였고, 1990년에 경기도에서 모자보건 시범사업을 시행한 후^{1,2)}, 1991년 정부의 모자보건 사업으로 채택되었다. 정부의 모자보건사업으로 채택된 당시에는 저소득층 신생아를 대상으로 신생아 선별검사를 실시하였으나 이후 점차 검사 대상자는 확대되어갔다^{1,2)}. 1997년부터는 유전성대사질환 중 당시 국내에서 발생빈도가 가장 높았던 선천성 갑상선기능저하증(Congenital hypothyroidism)과 페닐케톤뇨증(Phenylketonuria)에 대해 전국의 모든 신생아를 대상으로 신생아 선별검사를 실시하였다²⁾. 2006년부터는 단풍당뇨병(Maple syrup urine disease), 호모시스틴뇨증(Homocystinuria), 갈락토스혈증(Galactosemia), 선천성부신과형성증(Congenital adrenal hyperplasia)을 추가하여 총 6가지의 항목에 대해 전국의 모든 신생아를 대상으로 신생아 선별검사를 무료로 시행하고 있다²⁾. 그러나 6가지 항목의 신생아 선별검사는 유전성대사질환을 진단하는데 한계가 있다. 특히 우리나라에서 꽤 발생빈도가 높으며 조기발견 시 예후가 비교적 좋은 프로피온산뇨증(Propionic acidemia), 메틸말론산혈증(Methylmalonic acidemia), 시트룰린혈증(Citrulinemia) 및 장쇄 수산화 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증(Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase deficiency)

과 같은 유전성대사질환은 6종 신생아 선별검사로는 발견할 수 없다³⁾.

탠덤 매스 검사(Tandem Mass spectrometry, MS/MS)는 이와 같이 기존의 6종 신생아 선별검사로는 발견할 수 없는 유전성대사질환을 조기에 신속하게 발견할 수 있는 매우 획기적인 첨단검사법이다. MS/MS는 질량분광계(Mass Spectrometry)가 2개 붙어있는 기기이며 소량의 혈액만을 이용하여 아미노산 대사질환, 유기산 대사질환, 지방산 대사질환을 포함한 최소 43종 이상의 유전성대사질환을 진단할 수 있다⁴⁾. 현재 미국, 독일, 호주를 포함한 많은 나라에서 국가적 프로그램으로 채택되어 백만 명 이상의 신생아들이 MS/MS를 받고 있다⁵⁻¹⁰⁾.

현재 국내에서는 14개의 기관에서 MS/MS가 시행되고 있으며 거의 대부분의 신생아가 6종 신생아 선별검사와 MS/MS를 받고 있다. 6종 신생아 선별검사와 MS/MS가 시행된 이후 유전성대사질환의 발생빈도에 대한 자료가 발표되고 있지만 지금까지는 전체적인 자료의 수집이 부족하였다. 또한 추적관찰과 결과분석도 철저히 이루어지지 못해 유전성대사질환에 대한 국내의 유병률을 정확히 집계하기 어려웠다. 이에 본 연구에서는 지난 10년간의 MS/MS 결과자료를 후향적으로 분석하여 국내의 신생아 유전성대사질환에 대한 유병률과 MS/MS의 유용성에 대하여 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 1월부터 2015년 12월까지 MS/MS로 유전성 대사 질환에 대한 선별 검사를 받은 3,445,238명의

신생아를 대상으로 하였다.

2. 방법

MS/MS는 14개의 지정기관에서 시행하였으며, 검사 결과는 인구보건복지협회에서 조사하였다. 본 연구에서는 인구보건복지협회 자료들을 후향적으로 분석하였다. 2006년부터 2015년까지 각 연도별로 출생명수를 확인하였고, 그 중 실제 검사를 받은 환아를 조사하여 검사실시율을 확인하였다. 그리고 각 연도별 검사를 받은 환아 중 유전성대사질환이 의심되는 환아를 다시 조사하였고 이들 중에서 최종 확진자를 분류하여 각 연도별 유전성 대사 질환의 유병률을 확인하였다. 또한 지난 10년간 아미노산 대사질환, 유기산 대사질환, 지방산 대사질환으로 확진된 환아의 수를 조사하여 각 질환의 빈도를 확인하여 한국의 신생아에서 많이 발생하는 유전성대사질환의 종류를 알아보았다.

결 과

1. MS/MS 검사실적

2006년 1월부터 2015년 12월까지 10년간 총 출생아 4,590,608명 중 3,445,238명이 MS/MS에 의뢰되었으며, 지난 10년간 MS/MS의 총 검사실시율은 75.1%였다. 2006년부터 2013년까지 MS/MS의 검사실시율은 꾸준히 증가하였으며 2013년에는 출생아 436,455명 중 359,544명이 MS/MS를 검사 받아 검사실시율

은 82.4%로 가장 높았다(Table 1).

2. 유전성 대사질환 유병률

2006년 1월부터 2015년 12월까지 의뢰된 3,445,238명 중 확진자는 261명으로 지난 10년간 한국에서 유전성대사질환의 유병률은 1/13,205명이었다. 2011년에는 확진자가 75명으로 발병한 환아가 가장 많았다. 2012년은 확진자가 25명이었으며 2014년과 2015년에는 확진자가 각각 24명으로, 2012년의 확진자 수가 2014년과 2015년보다 많았다. 그러나 유병률은 2012년에는 1/15,828명, 2014년과 2015년에는 각각 1/14,206명, 1/14,040명으로, 2014년과 2015년의 유병률이 2012년보다 더 높았다. 이는 2012년에 비해 출생자수가 감소하였기 때문이다(Table 2).

Table 1. Number of Newborns Tested MS/MS in Korea

| Year | No. of newborn | No tested | Conduction rate (%) |
|-------|----------------|-----------|---------------------|
| 2006 | 448,153 | 258,272 | 57.6 |
| 2007 | 493,189 | 324,514 | 65.8 |
| 2008 | 465,892 | 333,296 | 71.5 |
| 2009 | 444,849 | 349,840 | 78.6 |
| 2010 | 470,171 | 370,019 | 78.7 |
| 2011 | 471,400 | 376,160 | 79.8 |
| 2012 | 484,300 | 395,711 | 81.7 |
| 2013 | 436,455 | 359,544 | 82.4 |
| 2014 | 435,435 | 340,933 | 78.3 |
| 2015 | 440,764 | 336,949 | 76.4 |
| Total | 4,590,608 | 3,445,238 | 75.1 |

Table 2. Total Case of Inherited Metabolic Disorders Screening by Tandem Mass Spectrometry

| Year | No. tested | No. suspected | Rate of suspected (%) | No. cases | Detection rate |
|-------|------------|---------------|-----------------------|-----------|----------------|
| 2006 | 258,272 | 686 | 0.27 | 5 | 1/51,654 |
| 2007 | 324,514 | 796 | 0.25 | 29 | 1/11,190 |
| 2008 | 333,296 | 1,350 | 0.41 | 22 | 1/15,150 |
| 2009 | 349,840 | 1,646 | 0.47 | 16 | 1/21,865 |
| 2010 | 370,019 | 2,021 | 0.55 | 20 | 1/18,500 |
| 2011 | 376,160 | 2,074 | 0.55 | 75 | 1/5,015 |
| 2012 | 395,711 | 3,465 | 0.88 | 25 | 1/15,828 |
| 2013 | 359,544 | 2,056 | 0.57 | 21 | 1/17,121 |
| 2014 | 340,933 | 2,201 | 0.65 | 24 | 1/14,206 |
| 2015 | 336,949 | 3,149 | 0.93 | 24 | 1/14,040 |
| Total | 3,445,238 | 19,444 | 0.56 | 261 | 1/13,205 |

확진자 261명 중 아미노산 대사질환은 120명으로 유병률은 1/28,710명, 유기산 대사질환은 110명으로 유병률은 1/31,320명, 그리고 지방산 대사질환은 31명으로 유병률은 1/13,205명 이었다. 이 통계수치를 통해 한국에서 지난 10년간 아미노산 대사질환이 120명으로 가장 많이 발생했음을 알 수 있다(Table 3).

3. 아미노산 대사질환군

아미노산 대사질환 120명 중 I형 시트룰린혈증(Citrullinemia type1)이 30명으로 유병률은 1/114,841명 이었으며 아미노산 대사질환 중 가장 높은 유병률을 보였다. 또한 타이로신혈증(Tyrosinemia)은 28명, 페닐케톤뇨증은 25명으로, 각각 유병률은 1/123,044명과 1/137,809명으로 I형 시트룰린혈증 다음으로 높은 수를 보였다. Carbamoyl phosphate synthetase결핍증(Carbamoyl phosphate synthetase deficiency), II형 시트룰린혈증 (Citrullinemia type2)은 확진자가 각각 1명으로 지난 10년간 아미노산 대사질환 중 가장 적은 수가 발생하였다(Table 4).

4. 유기산 대사질환군

유기산 대사질환은 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase 결핍증(3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency)이 31명으로 유기산 대사 질환 중 가장 많이 발생하였으며 유병률은 1/111,137명이었다. 다음으로 이소발레릭산혈증(Isovalericacidemia)이 25명, 메틸말론산혈증이 14명으로 높은 순서를 보였으며 유병률은 각각 이소발레릭산혈증이 1/137,810명, 메틸말론산혈증이 1/246,088명이었다. II형 글루타르산혈증(Glutaricacidemia type2)과 이소부틸 CoA 탈수

Table 3. Results of Inherited Metabolic Disorders Screening by Tandem Mass Spectrometry

| Disease | No. cases | Detection rate |
|--------------------------------|-----------|----------------|
| Amino acid disorders | 120 | 1/28,710 |
| Organic acid disorders | 110 | 1/31,320 |
| Fatty acid oxidation disorders | 31 | 1/111,136 |
| Total | 261 | 1/13,205 |

소효소 결핍증(Isobutyl CoA dehydrogenase deficiency)은 확진자가 각각 2명으로 유병률이 각각 1/1,722,619명으로 유기산 대사질환 중 적은 수가 발생하였다(Table 5).

Table 4. Amino Acid Disorders Screened by MS/MS

| Disease | No. cases | Detection rate |
|---------------------------------------|-----------|----------------|
| CPS deficiency | 1 | 1/3,445,238 |
| Hyperprolinemia | 2 | 1/1,722,619 |
| Hyperglycinemia | 3 | 1/1,148,142 |
| Homocystinuria | 7* | 1/492,177 |
| Tyrosinemia | 28 | 1/123,044 |
| Citrullinemia type1 | 30 | 1/114,841 |
| Citrullinemia type2 | 1 | 1/3,445,238 |
| Phenylketonuria | 25* | 1/137,809 |
| Hypermethioninemia | 5 | 1/6,890,477 |
| Ornithine aminotransferase deficiency | 3 | 1/1,148,413 |
| Ornithine transcarbamylase deficiency | 4 | 1/861,310 |
| Uncategorized urea cycle disorder | 1 | 1/3,445,238 |
| Maple syrup urine disease | 3* | 1/1,148,413 |
| Arginemia | 4 | 1/861,310 |
| Argininosuccinicaciduria | 3 | 1/1,148,413 |
| Total | 120 | 1/28,710 |

Abbreviation: CPS; carbamoyl phosphate synthetase. *Except detected by National newborn screening program by enzymaticcolorimetric method.

Table 5. Organic Acid Disorders Screened by Tandem Mass Spectrometry

| Disease | No. cases | Detection rate |
|---------------------------------------|-----------|----------------|
| Propionicaciduria | 11 | 1/313,203 |
| Isobutyl CoA dehydrogenase deficiency | 2 | 1/1,722,619 |
| 3MCC deficiency | 31 | 1/111,137 |
| Malonicaciduria | 6 | 1/574,206 |
| Methylmalonicacidemia | 14 | 1/246,088 |
| Glutaricacidemia type1 | 7 | 1/492,177 |
| Glutaricacidemia type2 | 2 | 1/1,722,619 |
| Isovalericacidemia | 25 | 1/137,810 |
| HMGCLD | 4 | 1/861,310 |
| MGA | 8 | 1/430,655 |
| Total | 110 | 1/31,320 |

Abbreviations: 3MCC, 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency; HMGCLD, 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency; MGA, 3-Methyl glutaricaciduria.

5. 지방산 대사질환군

지방산 대사질환은 전신성 카르니틴 결핍증(Carnitine uptake deficiency)이 10명으로 지방산 대사 질환 중 가장 많이 발병하였고 지난 10년간 국내에서의 유병률은 1/344,524명으로 높은 비율을 차지하였다. 초장쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증(Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)은 9명, 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증(Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)은 7명으로 유병률은 초장쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증이 1/382,804명, 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증이 1/492,178명 순으로 높았다. 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증(Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)은 2명의 확진자가 나와 유병률은 1/1,722,619명으로 지방산 대사질환 중 가장 낮았다 (Table 6).

고 찰

유전성대사질환은 진단이 늦어지면 치료시기가 늦어져 정신지체를 비롯한 다양한 발달장애를 일으킬 수 있다. 그러므로 유전성대사질환을 조기에 진단하여 예방하고 치료하는 것은 매우 중요하다. 이와 같이 조기진단이 매우 중요한 유전성대사질환에 대한 신생아 선별검사는 국가적 사업으로 여러 나라에서 시행해오고 있다. 미국의 경우 1950년대 페닐케톤뇨증의 조기발견에

대한 연구가 시작되었으며 1961년 New England 지역에서 신생아 선별검사를 시작하였고 2002년부터 Massachusetts와 North Carolina를 포함한 23개 주에서 MS/MS를 도입하여 30여종 이상의 유전성대사질환에 대하여 신생아 선별검사를 진행하고 있다^{3,11,12}. 유럽에서는 1999년 독일의 뮌헨대학이 주도하여 신생아 350,000명을 대상으로 MS/MS를 시작하였으며, 네덜란드의 경우 1990년대 중반부터 지방산 대사질환 중 하나인 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증에 대해 MS/MS를 시작하였다¹². 아시아지역에서는 일본이 1998년부터 Fukui 의과대학에서 MS/MS를 시작하였고, 중국은 2002년 상해에서 MS/MS기기를 도입하였다¹². 국내에서는 1991년 국가사업으로 신생아 선별검사가 실시된 이후 1990년대 중반 이후부터 MS/MS 기기가 도입되어 MS/MS를 통한 신생아 선별검사를 서울의 과학연구소, 녹십자임상검사 및 한국유전학연구소에서 부모의 선택적 검사 사항으로 실시하기 시작하였다.

국내에서 1999년대 중반 이후부터 MS/MS를 시행해 왔으나 유전성대사질환의 발생빈도에 대한 자료수집은 연구자들마다 차이가 있어 정확한 집계가 어려운 실정이다. 이는 MS/MS 검사결과에 대한 각각의 병원에서의 자료수집을 총체적으로 분석하지 못했기 때문이다. 총체적으로 자료를 분석하여 체계적인 연구를 진행한다면 국가사업으로 MS/MS를 실시하는 것에 대해 근거를 마련할 수 있다. 이에 본 연구에서는 지난 10년간 제일병원(서울), 씨젠의료재단(서울), 삼성서울병원(서울), 삼광의료재단(서울), 램지노믹스(서울), 비엠텔의원(서울), 부천 순천향대학교병원(경기), 분당 서울대학교병원(경기), 녹십자 의료재단(경기), 녹십자 의료재단(경기), 선함의원(경기), 이원의료재단(인천), 김숙자병원(충청), 양산 부산대학교병원(경남)을 포함한 총 14개의 지정기관에서 이루어진 MS/MS의 결과를 종합하여 국내의 유전성대사질환의 유병률 및 신생아 선별검사에 대한 성과를 알아보았다.

본 연구에서는 3,445,238명을 대상으로 MS/MS를 시행하였다. 2006년부터 2013년까지의 검사실시율은 57.6%에서 82.4%까지 꾸준히 증가하였으나, 2014년과 2015년에는 각각 78.3%와 76.4%로 MS/MS의 검사실시율이 감소하였다. 2014년과 2015년에 MS/MS

Table 6. Fatty Acid Oxidation Disorders Screened by Tandem Mass Spectrometry

| Disease | No. cases | Detection rate |
|-----------------------------|-----------|----------------|
| Carnitine uptake deficiency | 10 | 1/344,524 |
| VLCAD deficiency | 9 | 1/382,804 |
| LCHAD deficiency | 3 | 1/1,148,413 |
| MCAD deficiency | 7 | 1/492,177 |
| SCAD deficiency | 2 | 1/1,722,619 |
| Total | 31 | 1/111,136 |

Abbreviations: VLCAD, very long-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency; LCHAD; long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency; MCAD, medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency; SCAD, short-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency.

의 검사실시율이 감소한 것은 당시 국내의 경제상황 약화로 인해 MS/MS에 대한 부모들의 요구도가 낮아졌기 때문이다. MS/MS는 국민건강보험 적용대상에 포함되지 않기 때문에 가계의 경제적 상황에 따라 시행여부가 많은 영향을 받는다. 2007년 Ryu 등³⁾은 2001년 4월부터 2004년 3월까지 3년간 총 79,179명의 정상 신생아를 대상으로 MS/MS를 시행하였을 때와 시행하지 않았을 때 들어가는 총비용을 비교하였다. 이때 MS/MS를 이용하여 신생아 선별검사를 한 경우, MS/MS검사 비용 및 질환이 진단되었을 때의 입원비, 각종 검사료, 특수분유 비용, 각 질환에 대한 치료비를 합하여 계산하였고 MS/MS를 시행하지 않은 경우에는 발생한 정신지체아의 보호 양육비 및 이들이 정상적인 생활을 하었을 경우 이들의 노동력을 합한 비용을 계산하여 비교 분석하였다. 시트룰린혈증은 1:3.74, 페닐케톤뇨증은 1:2.26, 이소발레릭산혈증은 1:2.66, 그리고 초장쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증은 1:5.03로 MS/MS를 시행하는 것이 시행하지 않은 것보다 경제적 이득이 있는 것으로 나타났다. 특히 시트룰린혈증, 페닐케톤뇨증, 이소발레릭산혈증 및 초장쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증은 지난 10년간 국내에서 유병률이 매우 높았지만 무료로 진행되는 6종 신생아 선별검사로는 페닐케톤뇨증 외에는 선별될 수 없고 MS/MS 검사로만 선별될 수 있다. 그러므로 유전성대사질환을 조기에 진단하는데 도움이 되는 MS/MS에 대해 국민건강보험을 적용하는 것은 경제적 효율을 위해 국가에서 지원해야 할 시급한 과제임이 분명하다.

2006년부터 2015년까지 국내에서 3,445,238명의 신생아들이 MS/MS를 받았고 261명이 유전성 대사질환으로 확진 되었다. 아미노산 대사질환은 15종류가 확인되었으며 각각 CPS deficiency (1), Hyperprolinemia (2), Hyperglycinemia (3), Homocystinuria (7), Tyrosinemia (28), Citrullinemia type1 (30), Citrullinemia type2 (1), Phenylketonuria (25), Hypermethioninemia (5), Ornithine aminotransferase deficiency (3), Ornithine transcarbamylase deficiency (4), Uncategorized urea cycle disorder (1), Maple syrup urine disease (3), Arginemia (4), Argininosuccinicaciduria (3) 이었다(Table 4).

유기산 대사질환은 10종류였으며 Propionicaciduria (11), Isobutyl CoA dehydrogenase deficiency (2), 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (31), Malonicaciduria (6), Methylmalonic acidemia (14), Glutaricacidemia type1 (7), Glutaricacidemia type2 (2), Isovalericacidemia (25), 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency (4), 3-Methyl glutaconicaciduria (8)로 확인되었다. 또한 지방산 대사질환은 5종류로 Carnitine uptake deficiency (10), VLCAD deficiency (9), LCHAD deficiency (3), MCAD deficiency (7), SCAD deficiency (2)가 진단되었다. 본 연구에서 아미노산 대사질환이 가장 높은 유병률을 보였으며 다음으로 유기산 대사질환, 지방산 대사질환 순으로 빈도가 높았다. 독일의 Schulze 등¹³⁾이 보고한 연구에 의하면 250,000명을 대상으로 MS/MS를 시행한 결과 아미노산 대사질환은 28명으로 유병률은 1/9,000명, 유기산 대사질환은 12명으로 유병률은 1/21,000명, 그리고 지방산 대사질환은 16명으로 유병률은 1/160,000명으로 전체적으로 1/4,000명의 유병률을 보고하였다. 아미노산 대사질환 중 특히 페닐케톤뇨증은 24명으로 1/11,000명의 유병률을 보여 유전성대사질환 중 가장 높은 유병률을 나타내었다. 중국의 Han 등¹⁴⁾은 유전성대사질환이 의심되는 환아 18,303명을 대상으로 MS/MS를 시행하였고 아미노산 대사질환은 580명, 유기산대사질환은 408명, 그리고 지방산 대사질환은 147명을 보고하였으며 가장 많이 발병하는 유전성대사질환은 아미노산 대사질환 중에서도 고페닐알라닌혈증으로 331명을 보고하였다. 타이완의 Niu 등¹⁵⁾이 발표한 연구에서는 MS/MS와 pilot study를 통해 유전성대사질환의 유병률을 조사하였으며 아미노산 대사질환, 유기산 대사질환 그리고 지방산 대사질환 순으로 유병률이 높았다. Niu의 연구결과에서도 페닐케톤뇨증과 고페닐알라닌혈증이 가장 높은 유병률을 나타내는 유전성대사질환이었다. 아미노산 대사질환의 유병률이 높다는 본 연구의 결과는 이전의 국내에서 발표한 타 연구 기관의 결과와 비슷한 양상을 보였으며^{1,8,16-18)}, Schulze, Han, Niu와 같은 국외의 연구결과와도 유사한 결과를 나타내었다. 이전의 국내에서 발표한 타 연구 기관의 결과와 Schulze, Han, Niu

와 같은 국외의 연구결과에서는 아미노산 대사질환 중에서도 페닐케톤뇨증과 고페닐알라닌혈증과 같은 페닐알라닌 대사질환이 높은 유병률을 보였으나, 본 연구의 결과에서는 페닐케톤뇨증은 유병률이 상대적으로 낮았다. 이는 본 연구에서는 6종 신생아 선별검사 결과는 포함시키지 않고 MS/MS 결과만을 조사한 것이기에 상대적으로 흔한 페닐케톤뇨증의 유병률이 낮은 것으로 보인다.

본 연구에서 이전의 국내 연구 결과와는 달리 아미노산 대사질환 중 가장 높은 유병률을 보인 것은 I형 시트룰린혈증이었다. 또한 유기산 대사질환인 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase 결핍증이 31명으로 유전성대사질환자 261명 중 가장 많은 수를 차지하였다. 이와 같은 본 연구의 결과는 경제적 효용성을 고려할 때 앞으로 I형 시트룰린혈증 및 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase 결핍증의 치료약제 및 특수분유에 대한 국가적 차원의 보급이 확대되어야 함을 말한다.

본 연구에서 저자들은 지난 10년간 국내에서 시행한 MS/MS결과를 총체적으로 분석하였다. 이를 통해 MS/MS에 대한 검사실시율, 유전성 대사질환이 의심되는 환자수 및 유병률을 조사하였고 본 연구의 결과와 이전에 발표된 국내 및 국외에서의 연구결과를 비교하였다. 특히 지난 10년간 국내에서 유병률이 가장 높은 유전성 대사질환의 종류가 이전의 국내에서 발표한 연구결과와 차이점이 있다는 점을 발견하였다. 이러한 발견은 앞으로 유전성 대사질환에 대한 국가적 지원의 방향설정에도 영향을 줄 수 있기에 의미가 있다고 생각한다.

결 론

유전성대사질환은 사회 경제적 비용을 고려할 때 조기진단을 통한 조기치료가 매우 중요하다. 그러므로 국가에서 주도적으로 신생아 선별검사를 실시하여 어떤 유전성대사질환의 유병률이 높은지 확인하고 이에 대한 감시를 지속적으로 해야 한다. 우리나라는 신생아 선별검사를 시행하는 검사기관의 수가 많아 검사의 정도 관리, 검사의 표준화, 검사누락방지에 있어 어려움이 있다¹⁾. 실제로 신생아 선별검사를 했음에도 불구하고 유전성대사질환을 조기에 발견하지 못해 소송을 진행한 사

례가 있었다¹⁾. 그러므로 검사기관의 수를 축소하고 정부에서 검사기관을 지정하여 체계적으로 신생아 선별검사를 관리하는 것이 필요하다¹⁾. 이렇게 검사기관의 수를 줄여 체계적으로 신생아 선별검사를 관리하는 것에 대한 해결책으로 MS/MS를 이용하는 것이 새로운 대안으로 제시되고 있다¹⁾. MS/MS는 대량으로 신속하게 검사할 수 있어 검사기관의 수를 줄일 수 있는 동시에 검사 가능한 질환의 항목을 늘릴 수 있다. 그러므로 국내에서 시행되고 있는 6종 신생아 선별검사의 한계점을 해결할 수 있는 대안이 될 수 있다. 그러나 현재 국내에서 시행되고 있는 MS/MS는 국민건강보험 적용이 되지 않아 전체 신생아를 대상으로 검사가 진행되지 못하고 있다. 유전성대사질환을 효율적으로 관리하기 위해서는 국내에서 질병 유병률이 높고 조기발견으로 치료가 가능한 질환에 우선순위를 두어 체계적으로 관리해야 한다. 이를 위해서는 MS/MS에 대한 국가의 적극적인 지원이 필요하다. 또한 진단뿐 아니라 진단된 환자에 대한 사후 지원 역시 확대될 수 있도록 하는 시스템 마련이 시급하다. 앞으로 국내의 모든 신생아가 MS/MS를 받도록 국가에서 적극적으로 지원하여 많은 환자가 보다 나은 삶을 영위할 수 있도록 하는 것이 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

- 1) Lee DH. 한국 신생아 집단검사의 과거, 현재, 미래. J Korean Soc Inher Metab Dis 2011;11(1):8-16.
- 2) Choi TY, Lee DH. Results of Neonatal Screening Test and Prevalence at Birth of Phelylketonuria and Congenital Hypothyroidism. J Korean Soc Inher Metab Dis 2006;6(1):24-31.
- 3) Ryu HO, Lee DH, Choi TY, Yoon H-R. A cost-benefit analysis on tandem mass spectrometry of inherited metabolic diseases in Korea. J Genet Med 2007;4(1):53-63.
- 4) Yoon HR. MS/MS를 이용한 신생아 스크리닝. J Korean Soc Inher Metab Dis 2001;1(1):38-46.
- 5) Rashed MS, Ozand PT, Bucknall MP, Little D. Diagnosis of inborn errors of metabolism from blood spots by acylcarnitines and amino acids profiling using automated electrospray tandem mass spectrometry. Pediatr Res 1995;38(3):324-31.
- 6) Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded

- newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):439-44.
- 7) Kim H, Shin SM, Ko SY, Lee YK, Park SW. Investigation of False Positive Rates Newborn Screening using Tandem Mass Spectrometry (TMS) Technology in Single Center. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2016; 16(1):18-23.
 - 8) Song SM, Yoon HR, Lee A, Lee KR. Seven-year experience with inherited metabolic disorders screening by tandem mass spectrometry. *J Genet Med* 2008; 2008(5):21-5.
 - 9) Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J Child Neurol* 1999;14(1_suppl):S4-S8.
 - 10) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. *Korean J Pediatr* 2008;51 (6):559-63.
 - 11) Zytковicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.
 - 12) Yoon HR. 국외 선천성 대사이상 검사의 최근 동향 및 탠덤매스의 도입현황. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2003;3(1):75-85.
 - 13) Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6): 1399-406.
 - 14) Han L, Han F, Ye J, Qiu W, Zhang H, Gao X, et al. Spectrum analysis of common inherited metabolic diseases in Chinese patients screened and diagnosed by tandem mass spectrometry. *J Clin Lab Anal* 2015; 29(2):162-8.
 - 15) Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(2):295-305.
 - 16) Cho SE, Park EJ, Seo DH, Lee IB, Lee HJ, Cho DY, et al. Neonatal Screening Tests for Inherited Metabolic Disorders using Tandem Mass Spectrometry: Experience of a Clinical Laboratory in Korea. *Lab Med Online* 2015;5(4):196-203.
 - 17) Lee EH. Tandem Mass Spectrometry를 이용한 선천성 대사이상 질환 선별검사: 2년 경험을 통한 효용성평가 및 향후 전망. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2003;3: 94-6.
 - 18) Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354(1):167-80.