한국건강관리협회지 제2권 제1호 2004년 6월
J. of KAHP 2004 ; 2 : 85 - 91

탠덤질량분석기를 이용한 광범위 신생아 선별검사

삼성서울병원 진단검사의학과, 성균관대학교 의과대학

이수연, 김종원

Neonatal screening test with Tandem mass spectrometry

Soo-Youn Lee, Jong-Won Kim

Department of Laboratory Medicine Samsung Medical Center
School of Medicine, Sunkyunkwan University

서 론

과거 페닐케톤뇨증이나 갑상선기능저하증 등의 2-5종에 국한되던 신생아 선별검사 대신, 40여 종의 대사이상질환(표 1)을 포함하는 광범위 신생아 선별검사가 등장하였다. 이는 한 검체에서 수십 가지 성분을 수분 이내 동시에 정확히 측정할 수 있는 탠덤질량분석기(tandem mass spectrometry, MS/MS)의 등장에 힘입은 것이며, 과거에는 증상 발현 전의 조기 진단이 불가능하였던 각종 아미노산, 유기산, 지방산 대사이상 질환의 조기 진단 및 치료, 예방이 가능해졌다.

교신저자 : 김 종 원
우135-710 서울시 강남구 일원동 50
성균관의대 삼성서울병원 진단검사의학과
전화 : 02-3410-2705, Fax : 02-3410-2719
E-mail : jwonk@smc.samsung.co.kr
한국건강관리협회 선천성관리 전문위원

질량분석기(mass spectrometer, MS)는 mass/charge(m/z) 비에 근거하여 원하는 성분을 분석하는 장비이다. MS/MS는 2개의 quadrupole mass spectrometer로 이루어져 있고 가운데에는 collision cell이 위치하고 있다(그림1, 2) 시료가 주입되면 이온화 과정을 거쳐 첫번 째 MS를 지나면서 원하는 parent ion을 1차적으로 골라낸 다음, collision cell에서 fragmentation 시키고, 연이어 2번째의 MS에서 이들을 m/z 비에 따라 분석하게 된다. 따라서 여러 가지 성분을 차례로 분리해내기 위해 오랜 시간이 필요한 크로마토그래피와는 달리, MS/MS의 경우에는 시료 주입부터 분석까지의 전체 과정에 소요되는 시간이 수분 내에 모두 이루어질 수 있다. 물론, 분석대상 성분의 molecular mass와 fragmented ion 정보를 가지고 분석하는 것이므로 그 민감도나 특이도가 기존의 검사법과 비교할 수 없을 정도로 뛰어난 것이며, 수십 가지 성분을

〈표 1〉 탠덤질량분석기를 이용한 신생아 선별검사로 발견 가능한 질환들

Amino Acid Disorders :
Phenylketonuria, Other hyperphenylalaninemias
Homocystiuria, Hypermethioninemia
Maple Syrup Urine Disease,
OTC deficiency (Ornithine transcarbamoylase deficiency)
CPS deficiency (Carbamoylphosphate Synthetase deficiency)
Citrullinemia (ASA synthetase deficiency)
Argininosuccinic aciduria (ASAL deficiency)
Argininemia (Arginase deficiency)
HHH syndrome (Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinemia syndrome)
Tyrosinemia type I, II, III, Neonatal Tyrosinemia
Non-ketotic Hyperglycinemia, Ketotic hyperglycemia, Hyperornithinemia
Hyperprolinemia
Hyperlysinemia
Hypervalinemia,

Organic Acid Disorders :
Propionic academia
Methylmalonic academia
Methylmalonic acidemia with homocystinuria
GA-I (Glutaryl academia type I)
Isovaleric acidemia
3-MCC deficiency (3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency)
3-HMG deficiency (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency)
3-MGH deficiency (3-methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency)
Beta-ketothiolase deficiency
Multiple carboxylase deficiency
2MBDH deficiency (2-methylbutyl-CoA dehydrogenase deficiency)
Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency

Fatty Acid Oxidation disorders :
SCAD deficiency (Short-chain acyl-CoA dehydrogenase)
MCAD deficiency (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase)
VLCAD deficiency (Very long-chain Acyl CoA dehydrogenase)
LCHAD deficiency (Long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase)
GA II (Glutaryl academia type I I, Riboflavin responsive MADD)
Carnitine transport defect
CPT-I deficiency (Carnitine palmitoyl transferase type I)
CPT-II deficiency (Carnitine palmitoyl transferase type II)
2,4-Dienoyl CoA Reductase Deficiency,
TFP deficiency (Trifunctional Protein)
CACT deficiency (Carnitine acylcarnitine translocase)

동시에 분석할 수 있기 때문에 그야말로 획기적인 분석 기법이라고 할 수 있다. 기존의 Guthrie법이나 면역분석법을 이용한 신생아 선별검사의 경우에는 각 성분에 대해 별개의 검체와 시약으로 검사를 수행해야 하며, 검사의 정확도가 낮아 위양성 또는 위음성의 가능성이 높다. 또한 가능한 검사종목은 페닐케톤뇨증, 갑상선기능저하증, 선천성부신과다형성증, 갈락토스혈증, 단풍당뇨증 등 몇 가지에 국한되어 있고, 이외의 아미노산 대사이상질환, 유기산 및 지방산 대사이상질환에 대한 선별은 불가능하다. 반면, MS/MS에 의한 선별 검사에서는 40종 이상의 아미노산 대사이상질환, 유기산 및 지방산 대사이상질환에 대한 선별 검사가 한 검체에서 동시에 이루어지며 수분 이내 모든 결과를 얻을 수 있다.

결과 판독 시에는 각 검체에서 얻어진 mass spectrum을 확인하고 개별 성분들의 비정상적으로 증가 또는 감소 여부와 정도의 확인은 물론, 각 성분들 간의 상대적 비율이나 종합적인 양상을 분석하여 가능성 있는 대사이상질환의 존재 여부를 판정하게 된다. 검체 채취 시기나 투약, 식이, 질병상태 등에 의해 영향을 받을 수 있으므로 임상적인 정보 및 임상의사와의 의견 교환 또한 검사 해석에 있어 매우 중요하다.

MS/MS를 이용한 광범위 신생아 선별검사로 인해 대사 이상질환의 발견율 및 양성예측도가 상승한 것은 사실이지만, 이 검사로 인한 개인적, 사회적 영향이 크다는 점을 생각해 볼 때, 분석과정에 대한 철저한 정도관리, 정확한 결과 판정, 선별검사상 양성 환자의 관리 측면의 질 향상에 있어서 지속적인 노력이 요구된다.

MS/MS를 이용한 광범위 신생아 선별검사를 통해 발견 가능한 대표적 질환들을 간단히 소개하면 다음과 같다.

1. 아미노산 대사이상 질환

1) 페닐케톤뇨증

우리나라 신생아 약 75,000명 당 1명에서 발생하며, 페닐알라닌 대사에 작용하는 효소의 활성이 저하되어 페닐알라닌과 그 대사산물이 축적되어 지능장애, 담갈색 모발, 피부의 색소 결핍을 초래하는 질환

2) 비정형페닐케톤뇨증 (Atypical Phenylketonuria)

페닐알라닌 대사의 조효소에 이상이 생겨 발생하는 질환으로 페닐케톤뇨증과 증상이 비슷함. 서양인에서는 약 500,000~1,000,000명 중 1명 발생하나 동양인에서는 더 빈도가 높은 것으로 알려짐.

3) 단풍당뇨증(Maple syrup urine disease)

약 20만명 당 1명 발생하며 연쇄 아미노산 대사장애의 일종으로 그 대사산물인 alpha-keto산이 축적되어, 경련, 호흡장애, 발육장애를 초래하며, 치료하지 않으면 정신지체, 신체적 불구, 사망을 유발

4) 호모시스틴뇨증(Homocystinemia)

호모시스틴 대사에 관계하는 효소의 장애에 의한 질환으로 지능장애, 경련, 보행장애 등의 정신 신경 증상, 수정체 탈구, 시력장애, 근시 등의 안증상을 나타내는 질환

5) **과메치오닌혈증**(Hypermethioninemia)

혈중에 메치오닌이 증가하며, 구토와 설사를 주증상으로 하는 대사이상 질환

① 고발린혈증(Hypervalinemia)

발린 대사에 관여하는 효소의 결함으로 발린이 증가하는 대사이상질환으로 수유곤란, 구토, 성장 부전, 기면, 안구진탕, 정신 발달 지연 등을 특징으로 하는 질환

② 오르니틴카르바모일인산합성효소 결핍증(Ornitine Transcarbamoylase Deficiency)

70,000~100,000명당 한명이 발생하는 대사 이상 질환으로 생후 1, 2주에 기면, 경련, 호흡장애를 일으켜 사망하는 질환

③ 카르바모일인산합성효소 결핍증(Carbamoylphosphatase Synthetase Deficiency)

100,000명당 1명의 발생빈도로 나타나는 대사이상질환으로 신생아기부터 구토, 경련, 호흡장애를 일으켜 사망하는 경우가 많으며, 생존시에는 정신 박약을 동반

④ 시트룰린혈증(Citrullinemia)

혈중에 시트룰린이 증가하는 질환으로 신생아기에 발생시는 생후 1-2주에 구토, 경련, 혼수, 호흡장애를 일으켜 사망하는 경우가 많으며, 영유아기에 발증시 정신발달지연을 동반

⑤ 아르기니노숙신산뇨증

(Arginonosuccinic Aciduria)

아르기니노숙신산이 증가하는 대사이상질환으로 생후 1,2주에 구토, 경련, 혼수, 호흡장애를 일으키며, 영유아기에 발증시 정신운동발달지연을 동반하는 경우가 많으며 모발이 오그라져서 짧게 되는 질환

⑥ 아르기닌혈증(Argininemia)

아르기닌산이 증가하는 질환으로 발육장애, 정신발달지연, 뇌위축 등을 가져올 수 있는 질환

고오르니틴-고암모늄-고시트룰린증후군(Hyper ornithinemia-Hyperammonemia-Hypercitrullinemia Syndrome) 신생아기부터 구토, 식욕부전, 혼수 등의 증상이 나타나며, 일부에서는 경련, 지능 장애가 나타나는 질환

⑦ 티로신혈증1,2,3형

(Tyrosinemia type I, II, and III)

티로신 대사에 관여하는 효소결함에 의해 간부전이나 신부전을 초래할 수 있는 질환

⑧ 고글라이신혈증(Hyperglycinemia)

ketosis형과 nonketosis형이 있으며 생후 수일 내지 수주에 경련, 기면, 무호흡이 나타나 신생아기에 사망하든지, 생존하더라도 정신운동발달지연이 심하게 나타나는 질환

⑨ 고오르니틴혈증(Hyperornithinemia)

미토콘드리아 내의 오르니틴 대사에 관여하는 효소의 결함으로 오르니틴이 증가하는 질환으로 수유곤란, 기면, 경련, 진전 및 보행 실조 등을 특징으로 함.

2. 유기산대사이상질환

1) **프로피온산증**(Propionic Acidemia)

프로피온산의 대사에 관여하는 효소의 결함으로 대사성 산증과 감염에 약하며, 현저한 발육 장애를 초래하며 치료하지 않으면 신생아기에 대부분 사망하는 질환

2) **메틸말론산증**(Methylmalonic Acidemia)
메틸말론산의 대사이상증으로 대사성 산증, 혈소판 감소증, 구토, 발육부전 등의 이상이 나타나는 질환

3) **에틸말론산 뇌병증**
(Ethylmalonic Encephalopathy)
에틸말론산이 증가하여 뇌병증을 일으키는 대사질환

4) **글루타르산증**(Glutaric Aciduria Type I)
글루타르산이 상승하여 성장부전, 구토, 설사, 산증 등이 발생하는 대사성 질환

5) **이소발린산증**(Isovaleric Acidemia)
이소발린산의 대사에 관여하는 효소의 결함으로 구토, 수유곤란, 경련, 지능장애 등이 일어나는 질환

6) 3-methylcrotonyl-CoA **카르복시효소결핍증**
Leucine catabolism 과정의 선천적 결함을 초래하여 근력저하, 근육감퇴, 경련, 피부이상, 성장장애 등의 증상을 나타내는 질환

7) 3hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase **결핍증**
케톤체 대사과정에 관여하는 효소의 결함에 의해 구토, 근력저하, 산혈증, 저혈당증, 간비대, 발열, 혼수 및 사망까지 초래할 수 있는 질환

3. 지방산 대사이상질환

미토콘드리아에서 지방산 산화 과정에 관여하는 효소의 이상으로 대부분의 환아들은 공복시 치명적인 급성 저혈당성 혼수상태를 일으키는 질환. 일부에서 만성경과를 보여 골격근의 약화나 심근병 등이 발생

1) **카르니틴섭취결핍증**
(Carnitine Uptake Deficiency)
생후 12개월에서 7세 사이에 심근병이나 골격근의 약화를 나타내며, 장기간 공복시 저혈당성 혼수 상태에 빠질 수 있는 질환

2) **카르니틴 팔미토일 전이효소 결핍증**
(Carnitine Palmitoyl Transferase Type I and II Deficiency)
공복시 저혈당성 혼수를 보이며, type I의 경우 심근이나 골격근의 침범은 없으며, type II의 경우 심근이나, 신장염, 뇌의 이상을 동반

3) **아실카르니틴 트렌스로케이즈 결핍증**
(Acylcarnitine Translocase Deficiency)
공복시 저혈당성 혼수를 보이며, 심한 경우 3개월 이전에 사망할 수 있는 심각한 질환

4) **단-중쇄 아실** CoA **탈수소효소결핍증**
(Short & Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency)
가장 흔한 지방산 대사이상 질환으로 아침 수유가 늦어지거나 밤사이 수유를 중단했을 때와 같은 공복시 저혈당성 혼수를 보일 수 있음

5) **초장쇄 아실** CoA **탈수소효소결핍증**
(Very Long Chain Acyl CoA Dehydro-

genase Deficiency)

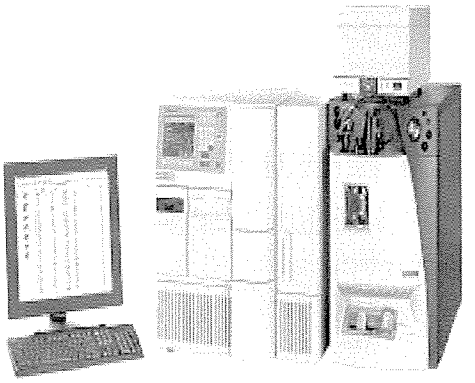
만성 심근병, 골격근 약화, 저혈당성 혼수등이 야기될 수 있습니다.

6) 장쇄 3-히드록시 아실 CoA 탈수소효소 결핍증(Long Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficieicy)

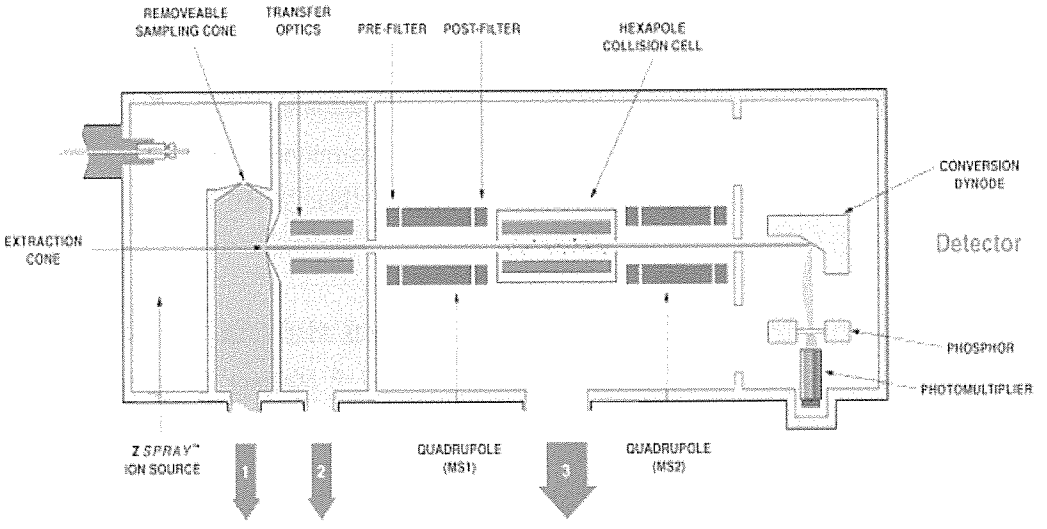
심각한 심근 및 골격근의 침범이 보이며 일부에서는 망막변성 말초신경염이 보고 었습니다.

7) 단쇄 3-히드록시 아실 CoA 탈수소효소 결핍증(Short Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficieicy)

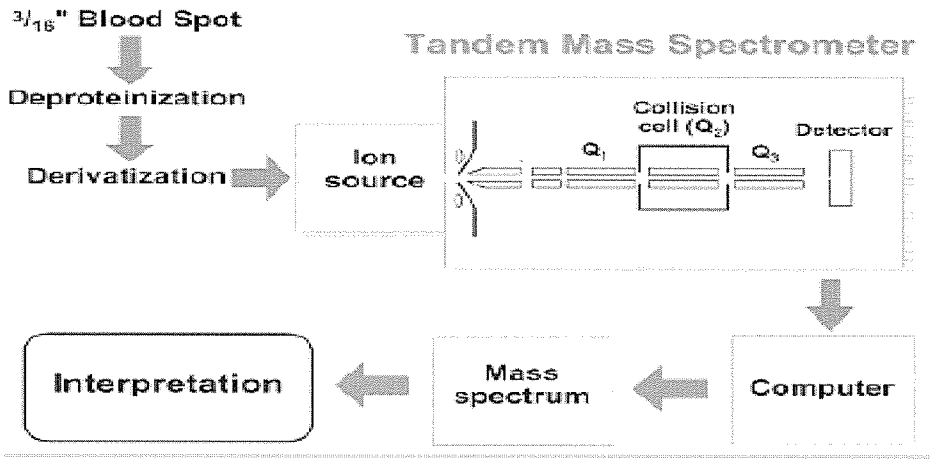
공복 시 저혈당 증세를 야기



(그림 1) 탠덤질량분석기 외형

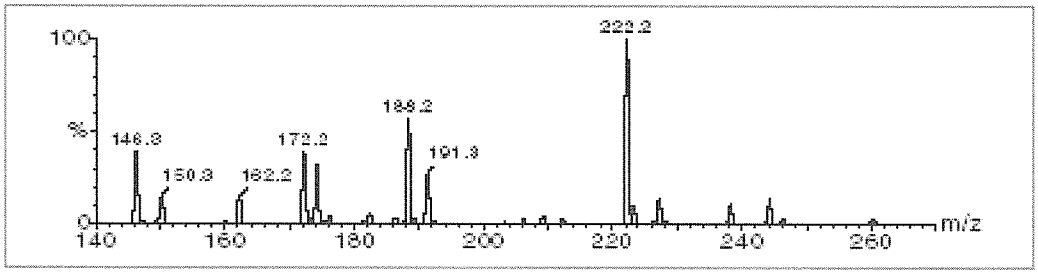


(그림 2) 탠덤질량분석기 내부 모식도

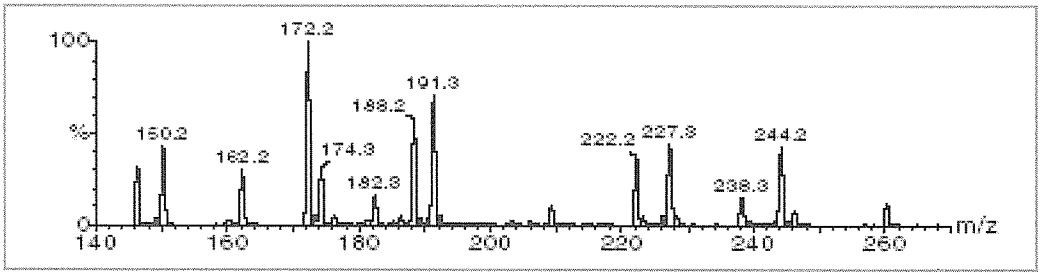


(그림 3) 탠덤질량분석기를 이용한 신생아 선별검사 과정

A. 정상신생아 검체



B. 페닐케톤뇨증 환자 검체 - phenylalanine(m/z 222.2)의 현저한 증가 관찰됨.



(그림 4) 탠덤질량분석기에서 얻은 스펙트럼 결과자료