

유전성 대사질환의 신생아 스크리닝

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 동 환

Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea

Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

In 1991, the Ministry of Health & Social affairs adopted a nationwide service program for neonatal screening of phenylketonuria, galactosemia, maple syrup urine disease, homocystinuria, histidinemia & congenital hypothyroidism for newborns delivered from low class pregnant women registered in health centers. Government decreased the test items from six to two, PKU & congenital hypothyroidism to increase test numbers with same budget from 1995. Government decided to test PKU & hypothyroidism for all newborns from 1997. 78 laboratories wanted to participate for neonatal screening test in 1999. Government didn't decide laboratory center for a certain district and placed responsibility on free competition. Government are planning to test 573,000 newborns from 1998, Government decided to screen 6 items PKU, congenital hypothyroidism, maple syrup urine disease, homocystinuria, galactosemia and congenital adrenal hyperplasia from 2006. 17 laboratories are participating now. The cost of screening test is supported by both the federal government and local government on a 40-60 basis. In case a patient with an inherited metabolic disease is diagnosed by screening of government program, special milk is provided at government's expense. Interlaboratory quality control was started 6 times a year from 1994. According to the government project, 3,707,773 newborns were screened. 86 PKU, 718 congenital hypothyroidism were detected. So incidence of PKU is 1/43,114 and congenital hypothyroidism is 1/4,612. Mael dairy company produced new special formula for PKU, MMA and PA, MSUD, urea cycle disorder, homocystinuria, isovaleric acidemia from Oct. 1999. The cost benefit of performing screening procedures coupled with treatment has been estimated to be as high as 1.77 times in PKU, 11.11 times in congenital hypothyroidism than cost without screening. We are trying to increase the budget to test all newborns for Tandem mass screening & Wilson disease from 2008. Now it is a very important problem to decrease laboratory numbers of neonatal screening in Korea. So we are considering 4-5 central laboratories which cover all newborns and are equipped with tandem mass spectrometer & enzyme immunoassay for TSH, 17OHP & enzyme colorimetric assay for galactose. (**Korean J Pediatr 2006;49:1125-1139**)

Key Words : Newborn screening, Tandam mass screening, Quality control

신생아 선별검사의 역사

미국 캘리포니아에서 최초로 시작된 소변을 이용한 페닐케톤뇨증 신생아 선별검사는 오진이 많았기 때문에 집단 선별 검사법으로는 적당치 못하다고 판단하고 있을 즈음인 1961년에 R. Guthrie에 의하여 혈액을 이용한 신생아 선별검사법이 등장하게

되었다. 이 방법은 혈액을 특수한 여과지에 묻혀서 그 여과지를 검사실에 보내 Bacterial inhibition assay(BIA법)에 의하여 혈중의 페닐알라닌을 측정하여 페닐케톤뇨증을 조기에 발견하는 방법이다. 이렇게 시작된 페닐케톤뇨증 신생아 선별검사용의 여과지를 이용하여 갈락토스혈증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증 등의 유전성대사질환에 대한 신생아 선별검사가 가능하게 됨으로써, 다항목(multiple) 집단검사가 시작되었다¹⁾.

1973년 캐나다에서 이 여과지혈액이 선천성 갑상선기능저하증과 미국의 Song Ya Pang(한국인)에 의해 선천성 부신과형성증의 집단검사에도 사용될 수 있다는 것이 증명되었다. 유전성대사질환과 내분비 이상 양자를 모두 검사할 수 있게 되었기 때문

접수 : 2006년 10월 10일, 승인 : 2006년 10월 30일
 책임저자 : 이동환, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Dong Hwan Lee, M.D.
 Tel : 02)709-9314 Fax : 02)709-9135
 E-mail : ldh@hosp.sch.ac.kr

에 이 검사방법을 신생아 선별검사라고 부르는 경우가 많다²⁾.

Guthrie(BIA)법이 발견된 이후 1962-1963년 사이에 미국에서 대규모의 검사가 실시되어 유효성이 증명되었다. 1963-1965년 전반에 미국 각주에서 페닐케톤뇨증 신생아 선별검사의 실시를 위한 법제화가 이루어졌으며 이와 같은 시기에 캐나다, 동서 유럽의 선진국에도 보급되었다. 1975년대에 들어와서 선천성 갑상선기능저하증이 페닐케톤뇨증 보다 많은 환자가 있다는 것을 알게 됨에 따라서 신생아 선별검사의 필요성과 유용성이 인정되게 되었다. 이로 인하여 점차로 페닐케톤뇨증과 선천성 갑상선기능저하증을 포함한 몇몇의 질환을 대상으로 한 다항목 집단검사방법으로 발전되어가고 있다. 1992년부터 Mass Spectrometer가 두 개가 붙어있는 탄템메스 검사라는 고도의 첨단 분석기를 이용하여 혈액 한 방울로 40여종 이상의 유전성대사질환을 진단하게 되었다. 1996년부터 페닐케톤뇨증, 단풍당뇨증, 갈락토스혈증의 신생아 선별검사에 효소 비색법이 발견되어 최근에는 Guthrie법은 거의 사용하지 않게 되었다. 최근에는 20여 가지의 리소좀 축적질환을 신생아 선별검사 하는 방법이 개발되고 있다³⁾.

이들 신생아 선별검사의 대상이 되는 질병은 어느 질환이나 방지하면 정신지체와 심신장애가 되거나 조기에 사망하지만 조기에 발견하여 치료를 빨리 시작하면 치료가 가능하게 되었다. 결국 신생아 선별검사는 발생 예방을 위한 중요한 수단이며 실제로 많은 소아가 신생아 선별검사를 받아서 심신장애의 고통을 면하고 있다⁴⁾.

한국에서의 신생아 선별검사의 현황

1985년 순천향대학교병원 소아과에서 처음으로 신생아 선별검사를 실시하였고 1990년 경기도에서 시범사업을 실시한 후 1991년에 정부의 모자보건사업으로 전국의 보건소와 모자보건센터에서 등록관리중인 임신부중 저소득층 신생아와 구청장, 보건소장이 무료검사가 필요하다고 인정된 신생아 29,325명을 순천향대학교병원에서 검사하였다⁵⁾. 검사종목은 페닐케톤뇨증, 호모시스틴뇨증, 단풍당뇨증, 히스티딘혈증, 갈락토스혈증, 선천성 갑상선기능저하증 등의 6개 질환으로 정하였다. 1명의 페닐케톤뇨증과 7명의 선천성 갑상선기능저하증을 조기 발견하였다. 1992년부터 매년 검사인원수를 조금씩 증가시키다가 1995년부터는 보다 많은 신생아에서 검사를 하기 위하여 6개 질환에서 페닐케톤뇨증과 선천성 갑상선기능저하증 2항목으로 축소되었다. 1997년 전국의 모든 신생아에게 국비50%, 지방비 50%로 무료로 검사를 해 주도록 확대되었다⁶⁾. 그러나 1998년에는 573,000명의 신생아를 검사할 계획이었는데 IMF 경제위기로 인하여 397,000명으로 감소되었다. 이 후에도 계속 397,000명으로 감소되어 검사를 실시했으나 다행히 2004년부터 전국의 모든 신생아로 다시 확대 실시하게 되었다.

2006년부터 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증, 갈락토스혈증, 선천성 부신과형성증 4항목이 추가되어 6항목으로 확대 실시하고 있다.

보건복지부에서는 사후관리 치료사업으로 1991년부터 페닐케톤뇨증으로 진단된 16명에게 대한가족보건복지협회를 통하여 제일약품에서 수입한 미국 Mead Johnson사의 Pheyl Free 특수분유를 매달 무료로 지급해 주었다. 1992년부터는 새로 발견된 페닐케톤뇨증 환아에서 생활이 곤란한 환자에게 지원을 해주고 있으며, 1999년부터는 한국의 매일유업에서도 특수 분유를 제조하여 부모가 원하는 경우 매일유업의 특수 분유도 공급하다가 2002년부터는 매일유업의 특수 분유(PKU-1, 2), 영국 SHS사의 PK AID-4(14세 이상용)를 공급하고 있다.

1991년에는 순천향대학교병원 한국모자보건센터에서 모두 검사를 시행하였고 정부사업으로 인해 신생아 선별검사에 대한 홍보가 확대되어 1992년에는 순천향대학교병원, 대한가족계획협회 6개 지역검사소, 건강관리협회에서 정부사업을 실시하다가 매년 증가되어 1999년에 78개소까지 증가되다가 차차 감소하여 현재는 17개 검사소에서 검사를 시행하고 있다.

1. 선천성대사이상검사 실적

1991년부터 1995년까지 15년간 정부 지원에 의한 선천성대사이상검사를 받은 신생아는 총 3,707,773명으로 동 기간 동안 출생한 모든 신생아의 39.6%가 검사를 받았다. 정부지원 신생아 선별검사 사업의 대상자가 저소득층 신생아였던 1991년부터 1996년까지 6년간의 검사실시율은 전 신생아의 6.3%이었으나 전 신생아로 확대된 1997년과 전 신생아의 70% 수준으로 축소 유지되었던 1998-2003년 총 7년간의 검사실시율은 64.0%였고, 출생한 신생아의 100%로 확대한 2004년부터 2005년까지 2년간의 검사실시율은 87.5%이었다.

2. 선천성 대사이상 환아 발생 빈도

1991년부터 2005년까지 15년간 정부 지원사업에 의한 선천성

Table 1. Number of Newborns Tested Newbron Screening Tests in Korea

Year	No. of newborn	No. tested	Test rate(%)
1991	718,279	28,286	3.9
1992	739,291	20,372	2.8
1993	723,934	35,094	4.8
1994	728,515	51,045	7.0
1995	721,074	74,880	10.4
1996	695,825	62,542	9.0
1997	678,402	345,013	50.9
1998	642,972	416,115	64.7
1999	616,322	398,444	64.6
2000	636,780	407,981	64.1
2001	557,228	382,338	68.6
2002	494,625	346,176	70.0
2003	493,471	339,945	68.9
2004	476,052	386,889	81.3
2005	438,000	412,653	94.2
Total	9,360,770	3,707,773	39.6

Table 2. Prevalence of Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism at Birth in Korea

Year	No. tested	Phenylketonuria		Hypothyroidism		Total	
		No. cases	Prevalence	No. cases	Prevalence	No. cases	Prevalence
1991	28,286	1	1/28,286	7	1/4,041	8	1/3,536
1992	20,372	0	-	7	1/2,910	7	1/2,910
1993	35,094	0	-	8	1/4,387	8	1/4,387
1994	51,045	1	1/51,045	12	1/4,254	13	1/3,927
1995	74,880	2	1/37,440	8	1/9,360	10	1/7,488
1996	62,542	1	1/62,542	6	1/10,424	7	1/8,935
1997	345,013	6	1/57,502	62	1/5,565	68	1/5,074
1998	416,115	7	1/59,445	132	1/3,152	139	1/2,994
1999	398,444	9	1/44,272	88	1/4,528	97	1/4,108
2000	407,981	9	1/45,331	89	1/4,584	98	1/4,163
2001	382,338	9	1/42,482	70	1/5,462	79	1/4,840
2002	346,176	8	1/43,272	49	1/7,065	57	1/6,073
2003	339,945	14	1/24,282	36	1/9,443	50	1/6,799
2004	386,889	9	1/42,988	71	1/5,449	80	1/4,836
2005	412,653	10	1/41,265	73	1/5,653	83	1/4,972
Total	3,707,773	86	1/43,114	718	1/5,164	804	1/4,612

대사이상검사를 받은 3,707,773명의 신생아 중 신생아 선별검사를 통하여 발견한 환아 수는 선천성갑상선기능저하증 718명과 페닐케톤뇨증은 86명으로 모두 804명이었다. 15년간의 출생시환아 발생 빈도는 선천성갑상선기능저하증이 5,164명당 1명이었고 페닐케톤뇨증이 43,114명당 1명이었으며, 전체적으로 신생아 4,612명당 1명의 선천성 대사이상 환아가 발생하였다(Table 2). 2005년도 신생아 선별검사 결과를 근거로 산출한 다른 유전성 대사질환 출생빈도는 단풍당뇨증 1/238,075명, 갈락토스혈증 1/39,314명, 선천성부신과형성증 1/27,907명이었으며, 호모시스틴뇨증은 1/201,479명이었다(Table 3).

3. 페닐케톤뇨증과 선천성갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사의 경제성분석

신생아 선별검사를 시행할 때 페닐케톤뇨증에서는 35억 6천 5백만원, 선천성 갑상선기능저하증에서는 26억 4천 2백만원의 비용이 든다. 그리고 집단 선별 검사를 시행하지 않을 때 페닐케톤뇨증에서는 62억 9천 3백만원, 선천성 갑상선기능저하증에서는 293억 5천 8백만원의 비용이 든다. 이는 집단 선별 검사를 시행하는 것이 시행하지 않는 것에 비해서 페닐케톤뇨증에서는 27억 2천 8백만원이 이득이며, 선천성 갑상선기능저하증에서는 267억 1천 6백만원이 이득이다⁷⁾. 이 둘을 합하면 페닐케톤뇨증과 선천성 갑상선기능저하증에 대한 집단 선별 검사를 시행하는 것이 시행하지 않는 것보다 국가적으로 연간 294억 4천 4백만원이 이득이다. 집단 선별 검사를 시행할 때와 시행하지 않을 때 들어가는 비용을 비교하면, 페닐케톤뇨증에서는 1:1.77로 그리고 선천성 갑상선기능저하증에서는 1:11.11로 집단 선별 검사를 시행하는 것이 시행하지 않는 것에 비해 비용이 절약된다. 그리고 이 두 질환을 합쳤을 때, 집단 선별 검사를 시행할 때와 시행하지 않을 때 들어가는 비용의 비율은 1:5.74로 선별 검사

Table 3. Prevalence of Other Inherited Metabolic Diseases at Birth(2005)

Disease	No. tested	No. cases	Prevalence
Maple syrup urine disease	238,075	1	1/238,075
Homocystinuria	201,479	1	1/201,479
Galactosemia	353,834	9	1/39,314
Congenital adrenal hyperplasia	251,164	9	1/27,907

Table 4. Comparison of Costs between when Mass Screening Tests Performed and When not Performed

	Costs when mass screening tests performed		Costs when mass screening tests not performed	
	(A)	(B)	B-A (million wons)	A/B
Phenylketonuria	3,565	6,293	2,728	1/1.77
Congenital Hypothyroidism	2,642	29,358	26,716	1/11.11
Total	6,207	35,651	29,444	1/5.74

를 시행하는 것이 시행하지 않는 것보다 비용이 적게 든다⁸⁾ (Table 4).

4. 한국에서의 유전성대사이상질환에 대한 탄뎀매스검사의 경제성 분석

탄뎀매스 검사를 시행하였을 때와 시행하지 않았을 때 들어가는 비용을 비교해 보면, 페닐케톤뇨증은 1:2.1, BH4 결핍증은 1:1.58, 단풍당뇨증은 1:23.8, 프로피온 산혈증은 1:4.2, 이소발레릭 산혈증은 1:5.2, 굴루타린 산혈증 1형은 1:5.76, 지방산 대사질환은 1:6.9로 탄뎀매스 검사를 시행하는 것이 시행하지 않는 것보다 비용이 적게 든다고 나타났다. 50만명의 신생아에게 모

두 탄넵매스 검사를 시행하는 경우 전체적으로 1:1.18의 비율로 검사를 시행하는 것이 이득이 있는 것으로 나타났다^{9, 10)}.

신생아 Mass screening

1. 채혈 시기

1) 원칙적으로는 생후 3-7일에 채혈한다.

너무 빨리 채혈하면 환자의 혈중에 증가되어야 할 아미노산등이 아직 정상범위에 있게 되며 또 갑상선 기능저하증의 경우에는 혈중 TSH가 출생직후에 정상아에서 높은치를 나타내기 때문에 false positive가 나오게 되므로 너무 빨리 채혈하는 것은 바람직 하지 못하다.

그러나 전형적인 갈락토스혈증이나 단풍당뇨증의 screening 경우에는 될수 있는 한 빨리 검사결과를 얻어야 빨리 치료를 할 수 있게 되기 때문에 채혈을 생후 48시간 이후에서 일주일사이에 실시하는 것이 좋다.

생후 48시간 이전에 빨리 퇴원하는 경우는 퇴원시 채혈하는 것이 좋다. 임상증상이나 가족력 등으로 갈락토스혈증이나 단풍당뇨증의 의심이 있으면 더 빨리 채혈해야 하고 그 내용을 특별히 기록하여 검사소로 보내야 한다.

2) 미숙아, 저체중아의 경우

1)의 원칙에 따라서 반드시 5-7일째에 채혈을 해서 screening을 실시하며 이후 수유 상태가 좋아졌을 때 다시 한번 채혈을 실시하도록 한다.

수유가 나쁜 상태가 계속되면 가능한 한 매주 한번씩 채혈을 시행해야 되지만 불가능한 경우라면 출생후 5-7일째와 생후 1개월경에 한번 더 채혈할 필요가 있다.

2. 채혈부위

Fig. 1의 X 표시 부위에서 채혈을 하게 된다. 먼저 70% 알콜로 충분히 소독한 후 알콜이 완전히 건조된 다음 신생아 발을

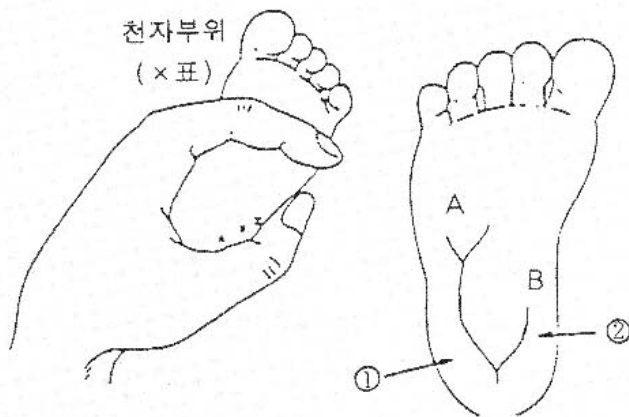


Fig. 1. Sampling site of neonatal screening test.

잡고 소독된 lancet, 또는 끝이 뾰족한 mess로 발뒤꿈치 부위를 찌르고 약간 눌러 혈액이 나오기 시작할 때 채혈용 여과지의 등글게 표시된 채혈부위에 혈액을 빨아 올려서 묻히게 된다. 혈액을 묻혀 마른 다음에 그 위에 나중에 다시 혈액을 이층으로 묻혀서는 안된다. 여과지에 묻힌 혈액이 마른 다음에 다시 혈액을 묻히면 검사시 3 mm punching disk 1매에 포함된 혈액의 절대량이 많이 증가되어 false positive가 될 수 있기 때문이다. 채혈은 여과지에 그려진 6개의 동그라미를 가득 채워야 한다. 6종류의 screening검사에 사용하고 또 문제가 있을 경우에는 같은 sample을 사용하여 다시 검사를 하여야 하고, 만일 sample양이 부족할 경우 의심스러운 결과가 나오면 신생아를 오게 하여 다시 채혈하기 때문이다. 채혈시 여과지의 뒷쪽(인쇄가 안된 쪽)을 채혈부위의 상처에 대서 앞쪽의 동그라미를 채우도록 혈액을 빨아올리면 편리하다. 채혈 전에 신생아를 목욕시키도록 하고 채혈시에 신생아의 발을 몸통보다 낮게 해야 채혈이 쉽다. 여과지는 불결하게 되지 않도록 깨끗이 보관하여야 한다. 혈우병의 경우에는 지혈이 되지 않기 때문에 오랫동안 출혈이 계속되는 경우가 있으므로 이런 경우는 특히 주의가 필요하다. 채혈부위를 채혈전에 충분히 소독하면 감염이 될 우려는 없다.

3. 채혈지

채혈지 표면에 있는 항목을 반드시 기재하도록 하고 특기 사항이 있으면 그 내용도 기재하도록 한다. 여과지의 채혈부위를 사용시에 불결하게 했거나, 손을 대거나 해서는 안되며 이 부위에 잉크나 볼펜으로 쓰거나 화장품 등을 묻혔을 경우에는 screening검사가 정확하지 않게 되는 경우가 있으므로 반드시 깨끗하게 기록 보관하여야 한다.

4. 채혈 후 여과지의 취급

채혈 후에는 직사광선이나 뜨거운 곳을 피하며 냉암소에서 건조시킨다. Clip 등을 써서 바람이 잘 통하는 냉암소에 걸어놓고 건조시키는 것이 좋다. 검사를 받을 신생아가 많은 곳에서는 특별히 만든 여과지 건조대에 걸어놓고 약한 선풍기 바람으로 말리는 것이 좋다. 완전히 건조되어 종이가 바삭바삭하게 되고 채혈부위의 색이 검붉게 변하면 봉투에 넣어서 검사소로 보내게 된다. 완전히 건조되지 않은 채 비닐봉투에 넣어 운반하면 혈액이 변질되는 경우도 있다. 채혈된 sample은 가급적 빨리 검사소로 보내야 되지만 만일 어려울 때는 비닐 봉투에 넣어서 냉암고에 보관하도록 한다.

5. 재채혈을 필요로 하는 경우

처음에는 이상이 있는 것으로 밝혀졌으나 점차로 정상화 되는 경우가 많아서 결국 2%정도만 환자로 남게 되며 이들 환아들도 조기에 발견하여 조기치료를 한다면 장애를 남기지 않고 정상아로 성장하게 될 수 있는 것이다. 따라서 1차 검사에서 어떤 종류이든 이상이 있는 것으로 나타나서 재채혈을 필요로 하는 경

우라면 반드시 에기를 불려서 채혈하여야 한다. 재채혈 해야함을 가족에게 알리지 않고 있다가 후에 질환이 있음을 알게 된다면 그 책임은 담당했던 의사에게 돌아갈 것이다.

6. 검사가 불가능 한 Sample

1) 부적당한 sample

- (1) 혈액량의 부족
- (2) 혈액의 변성
 - 더럽혀 졌거나 혈액 부위의 변색
 - 추출 불가능(혈액의 응고 등)
 - 물에 씻긴 것
 - 부패
- (3) 채혈 부위가 더럽혀진 것
 - 잉크,아미노산 수액, 모유, 분유, 우유 등
- (4) 성명이 누락된 것
- (5) 수유가 극히 불량하거나 또는 전혀 못한 경우
- (6) 너무 빨리 채혈한 경우(24시간 이전에 채혈한 경우)

신생아 screening 검사법

1. 세균학적억제법(bacterial inhibition assay, BIA)

1957년경 Guthrie는 고초균(*Bacillus subtilis*)이 일정량 이상의 페닐알라닌 저해제가 있으면 성장을 못하지만 다량의 페닐알라닌이 존재하면 그 양에 따라 고초균이 성장하는 것을 발견하고 혈액중의 페닐알라닌을 측정하기 위한 BIA(bacterial inhibition assay)법을 개발하였다. 그리고 두꺼운 여과지에 혈액을 채취하여 건조시킨 후 우편으로 선별검사센터에 보내는 방법을 고안하여 이것과 BIA법을 합친 Guthrie법을 1961년에 발표하였다. Guthrie 법은 페닐케톤뇨증, 단풍단뇨증, 호모시스틴뇨증 등의 아미노산 대사이상증의 대량 선별검사법으로 이용되고 있다. 그러나 자동화 되어 있지 않고 부정확하여 최근에는 호모시스틴뇨증에만 사용되고 다른 질환들은 간편하고 정확한 효소비색법을 사용하고 있다.

2. Paigen 법에 의한 신생아 선별검사

Paigen법은 대장균 Q369 균주와 bacteriophage C-21을 사용하여 BIA법의 원리를 이용하여 혈중의 갈락토스를 정량하는 방법이다. 1970년 Paigen은 대장균 Q396 균주가 bacteriophage C-21에 의해 용균되지만 갈락토스가 존재하면 용균현상이 일어나지 않게 되는 것을 발견하고 BIA 원리에 의한 갈락토스 측정법을 고안하였다. 현재 갈락토스혈증에 대한 선별검사로서 이 Paigen법과 Beutler법, 효소비색법 등이 함께 사용되고 있다.

3. 효소비색법과 효소면역법에 의한 선천성 대사이상 검사

선천성대사질환에 대한 신생아 선별검사는 초기에 BIA법과

RIA법을 병용하여 실시하였으나 최근 microplate를 사용하는 효소면역검사 장비를 이용하여 대부분의 종목을 검사할 수 있는 효소비색법과 효소면역법이 도입되어 이 방법으로 전환되고 있다.

효소비색법으로 실시 가능한 종목은 페닐알라닌, 갈락토스, 분지 아미노산(branched chain amino acids : leucine, isoleucine, valine) 등이며, 효소면역법으로 실시 가능한 종목은 TSH, T₄ (total T₄, free T₄), 17-OHP(17-hydroxyprogesterone) 등이다. 효소비색법과 효소면역법에 의한 검사는 동일한 장비(microplate reader 등)로 가능하다.

효소법은 시약이나 배지를 직접 제조할 필요가 없고 객관적인 정량검사 결과를 얻을 수 있는 장점이 있다.

4. RIA법에 의한 신생아 선별검사

현재 우리나라에서 선천성 대사이상 질환중 가장 높은 빈도로 발생하는 것이 선천성 갑상선기능저하증이다. 이 질환에 대한 선별검사종목은 TSH와 T₄(total T₄ 또는 free T₄)가 있으며, 우리나라에서는 일반적으로 TSH를 먼저 측정하고 이상이 있으면 재검시 T₄를 측정하고 있다.

방사면역법에 의한 선천성 대사이상증의 선별검사는 선천성 갑상선기능저하증에만 이용되고 있으며, TSH 및 T₄의 검사시 이용되고 있다. 방사면역법에 의한 검사를 시행할 때는 정확한 검사 결과를 얻기 위하여 시약의 유효기간을 확인하여 지난 것은 사용하지 말아야 하며 검사 때마다 반드시 이중으로 검사를 실시하고 정도관리 물질을 사용하여 검사 결과가 허용범위에 드는지 확인해야 한다.

5. 이중질량 분광분석기(탠덤매스)를 이용한 신생아 스크리닝 검사

기존의 신생아 스크리닝으로는 6종 페닐케톤뇨증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증, 갈락토스혈증, 선천성갑상선기능저하증, 선천성 부신기증향진증 등 6종이 효소비색법 등으로 검사되고 있다. 하지만 우리 나라에서 드물지 않게 발견되고 있으며, 조기발견으로 그 예후도 비교적 양호한 유기산 및 아미노산 대사이상질환인 프로피온산혈증, 메칠말로닌산혈증, 이소발레닐산혈증, 시투롤린혈증, Ornithine transcarbamylase 결손증과 같은 대사이상질환의 검사는 기존의 방법으로 진단할 수가 없다^{11, 12)}.

MS/MS를 이용하면 적어도 43종 이상의 유전성대사이상질환, 즉 주요한 유기산, 아미노산, 지방산대사이상질환은 거의 전부 스크리닝 및 진단이 가능하며, 이 기법은 사실상 오늘날의 첨단 기술로 진단할 수 있는 중요한 질환은 거의 포함되어 있다.

MS/MS는 MS가 두 개 붙어 있는 기기이다. 이 두 기기의 접목은 Single MS가 가졌던 기능 이상의 역할을 한다. 즉 첫 번째 MS는 시료분석을 위해 도입된 수백 수천만의 물질 중 특정한 그룹으로 물질을 분류해서 그 그룹만 선택적으로 검출하고, 두 번째 MS에서는 선택되어진 물질들을 다시 캐트림으로써 화

합물 특유의 스펙트럼을 얻을 수 있게 되었다. 이런 기능은 기기의 선택성과 감도를 증가시킴으로써 검사의 신속, 정확성 및 감도향상의 결과로 이어졌다.

일단 MS/MS 스크리닝 검사에서 양성(+)이 나타나면 소변 중 유기산 검사와 필요에 따라 혈장중 아미노산 검사 등으로 2차 정밀 검사를 하여 확진해야 한다.

MS/MS를 이용하여 유기산, 아미노산, 지방산 대사이상질환을 진단하기 위해 분석하는 대사는 아실카르니틴과 아미노산이다. 아미노산은 단백질의 분해산물이며, 아실카르니틴은 양쪽성 이온(zwitter ion)으로 극성이면서, 발색단(chromophore)이 없는 비휘발성 화합물이다. 소변이나 혈액, 혈장중 아실카르니틴이 비정상적으로 증가했다는 것은 유기산이나 지방산 대사질환이 있다는 지표가 된다. 특히 미토콘드리아 내에서의 acyl-CoA 에스테르가 축적된 것을 의미하므로 이의 확인은 진단에 필수적인 매우 유용한 지표이다.

아실카르니틴은 채혈 여과지에 채취된 신생아 혈액으로부터 간단한 과정을 거쳐 분리한 후 FAB(fast atom bombardment)/MS/MS를 이용하여 1982년 최초로 Millington 박사에게 의해 성공적으로 대사의 프로파일 분석에 적용되었다. 이후 1990년대에 좀 더 진보된 방법인 ESI(electrospray)/MS/MS의 출현으로 현재와 같은 신속한 스크리닝 방법의 개발까지 급격한 발전을 하게 된 것이다. 즉 MS/MS는 아실카르니틴과 같이 물질이 용액 중 이온으로써 존재하고, 비휘발성이면서 열에 불안정한 화합물에 대한 검출감도가 뛰어난 것이 확인되었다.

선진국에서는 점차로 ESI/MS/MS의 사용이 증가하며 해마다 미국, 영국, 독일, 등 유럽과 아르헨티나, 사우디아라비아에서 이를 이용한 신생아 스크리닝 프로그램이 실시되고 있으며, 현재 일본은 pilot study 중이다. 우리나라에서도 9기관에서 실시하고 있으며, 서울의과학연구소에서 3년간 79,179명의 신생아에서 실시하여 28명이 유전성대사질환으로 진단되어 환아발생빈도는 2,800명당 1명이었다¹³⁾. 따라서, 앞으로 우리 나라에서도 현재 시행중인 6종의 질환뿐만 아니라, MS/MS를 이용하는 방법을 도입하여 현재 실시하는 국가적인 신생아 스크리닝 프로그램의 종목을 확대 실시 하여야 한다.

이러한 새로운 시도를 통해서만이 우리 나라에서 흔히 발생하는 유전성대사질환에 대한 빈도조사 및 이의 예방 및 조기치료가 가능해 질 것이다.

신생아 선별검사 대상질환의 한국의 진단과 치료지침

1. 고페닐알라닌혈증과 페닐케톤노증

1) 진단

고페닐알라닌혈증은 혈청 페닐알라닌의 지속적인 상승이 있는 것을 말한다. 페닐케톤노증과 고페닐알라닌혈증의 임상적 구별은 임의적이며 페닐케톤노증에서 더 높은 혈청 페닐알라닌치(16.5-20.5 mg/dL 이상 혹은 1,000-1,250 mmol/L 이상)를 유지하고 페닐알라닌의 섭취에 대해 내성이 더 낮다.

페닐알라닌 수산화효소의 결손 정도에 따라서 다양하게 증상이 나타난다. 페닐알라닌 수산화효소의 완전결손이나 심한 결핍은 단백질의 섭취나 생후 24시간 이내에 이화 과정에서 혈중 페닐알라닌치가 빠르게 상승된다. 그러나 페닐알라닌 수산화효소의 활성이 남아있는 영아는 페닐알라닌치가 비정상인 되는데 더 오랜 시간이 걸릴 수도 있다. 이러한 이유로 생후 24시간 이내에 검사한 모든 영아에서 다시 신생아선별검사를 하여야 한다.

고페닐알라닌혈증을 가진 영아의 약 5%는 dihydropteridine reductase가 결손 되거나 biopterin 합성의 부전이 나타난다. Biopterin은 대사경로가 다르기 때문에, 신경학적 손상이나 사망을 예방하기 위하여 특별한 치료가 필요하다. 영아 초기에 진단과 치료가 이루어지지 않으면 경한 페닐알라닌 수산화효소 결핍을 제외하고는 모든 상태에서 정신 지체가 나타나게 된다^{14, 15)}.

의미 있는 고페닐알라닌혈증이 있는 여성은 유산의 위험성이 증가하고, 그 아이는 반드시 페닐케톤노증이 없더라도 자궁 내 발육부전을 보일 수 있으며, 출생 후에도 지속될 수 있다. 이러한 여성들은 임신 전과 임신 기간 동안에 페닐알라닌 제한식을 시행하지 않으면, 그 아이들의 90% 이상에서 소두증, 정신지체나 선천성 심장 결함을 보일 것이다. 또한 이러한 아이들은 페닐알라닌의 일시적인 상승을 보이다가 생후 24시간 이내에 정상으로 떨어진다¹⁶⁾.

우리나라 대부분의 검사실에서는 양성(앞으로 추가적인 검사가 필요하게 되는 결과)과 음성으로 나누는 첫 혈청 페닐알라닌치를 4 mg/dL(250 μmol/L)로 생각하고 있다. 양성 선별검사 결과를 보인 경우 신생아의 임상 상태, 연령, 검체 채취 시 식이 상태 면에서 빠른 평가가 필요하다.

페닐알라닌에 대한 주요 진단 검사들은 혈청 페닐알라닌의 양과 타이로신 농도측정을 포함한다(Table 5)¹⁷⁾. 만약 페닐알라닌

Table 5. Clinical Interpretation of Newborn Screening Results : Phenylalanine

Screen result	Possible condition	Clinical manifestations	Special Evaluation/Care Required
Abnormal >4 mg/dL phenylalanine	Probable Hyperphe/PKU	usually severe	Yes
	variant forms of PKU	Mild to severe	Varies
	Mother has PKU	Mild to severe	Varies
	Other metabolic disease	usually severe	Yes
	False positive	None	No

이 증가한다면, 적혈구 DHPR 활성도가 측정되어야만하고, 소변의 테린 분석이 필요하다. 그 이상의 진단적 검사와 치료 계획은 이러한 진단 검사들의 결과와 영아의 임상적 평가에 따른다. 소아의 궁극적인지 능력이 혈중 페닐알라닌이 치료 농도까지 감소되는 시기의 연령과 관련되어 있기 때문에 빠른 치료의 실행이 필요하다. 일단 고페닐알라닌혈증이 확진되면, 가능한 빨리 이상적으로는 생후 2-3주내에 대사적 조절이 필요하다. 고페닐알라닌혈증과 페닐케톤뇨증을 진단하기 위한 진단적 검사에는 혈장 아미노산 분석 검사(혈장 페닐알라닌과 타이로신의 양), 적혈구 DHPR 분석, 뇨 테린 분석 검사와 같은 또 다른 추가적 검사들이 포함된다¹⁸⁾.

그 이상의 진단과 영양적 관리를 위한 추가적인 검사에는 전체 아미노산 분석, 뇨 유기산 분석, 페닐알라닌 수산화효소 유전자에 특이 돌연변이 확인을 위한 DNA 돌연변이 분석, 과 호흡 검사에서 13번 탄소에 표시된 페닐알라닌의 산화물인 $^{13}CO_2$ 의 양의 측정 등이 있다. 생화학적 또는 분자적인 방법으로 부모의 페닐알라닌 수산화효소 유전자형을 검사하는 것이 진단, 예후, 그리고 유전 상담에 유용할 수도 있다. 고페닐알라닌혈증과 페닐케톤뇨증의 진단을 위한 주검사와 추가 검사들은 Table 6에 요약되었다.

2) 치료

(1) 치료 지침

① 신생아 선별검사에서 고페닐알라닌혈증으로 진단된 신생아는 바이오프테린 대사이상 유무를 확인한 후, 바이오프테린 결손증이 아니고, 정상 단백질 섭취량(2-3 g/kg/일)에서 혈중 페닐알라닌치가 10 mg/dL를 초과하는 경우 생후 20일까지는 식사요법을 시작한다. 10 mg/dL 미만인 경우에는 몇일 경과를 관찰하여 7 mg/dL 이상이 지속되면 식사요법을 시작한다¹⁹⁾.

② 신생아에서는 페닐알라닌 투여량을 적절히 제한하여 수일 이내에 혈중 페닐알라닌치가 10 mg/dL 이하가 되도록 한다. 그리하여 페닐알라닌치가 2-4 mg/dL를 유지하기 위하여 페닐알라닌 섭취량을 조절한다. 페닐알라닌의 수용능력은 환자마다 다르므로, 혈중 페닐알라닌치를 매일 측정하여 페닐알라닌의 투여량을 결정한다. 이런 초기 치료는 입원하여 시행하여야 한다²⁰⁾.

③ 혈중 페닐알라닌치의 유지범위는 Table 7과 같다.

④ 페닐알라닌의 수용능력은 환자마다 다르므로 각 연령별 페닐알라닌 섭취량은 Table 7과 같다. 치료 시작 후 1개월 이후에도 영아기에는 주 1회 정도, 유아기는 월 1-2회 정도 혈중 페닐알라닌치를 측정하여 페닐알라닌 섭취량을 조절한다.

⑤ 1일의 섭취열량은 같은 나이의 건강한 소아와 같다. 단백질의 배분율이 건강한 소아보다 다소 낮기 때문에 당질을 충분히 투여하여 열량 부족이 되지 않도록 한다.

⑥ 단백질의 섭취량은 영아기에는 2 g/kg/일, 유아기에는 1.5-1.8 g/kg/일, 학동기 이후에는 1.0-1.2 g/kg/일 이하가 되도록 한다(단백질 섭취량이 0.5 g/kg 이하인 경우에, 페닐알라닌 섭취 제한을 하여도 페닐알라닌치가 상승하는 경우가 있으므로 주의하여야 한다.) 단백질의 대부분은 페닐알라닌을 제거한 특수 분유로 섭취하고, Table 7의 혈중 페닐알라닌치의 유지범위를 유지하는 범위에서 페닐알라닌을 자연 단백질로 투여한다. 특수 분유의 투여량은 영아기 60-150 g/일, 유아기 150-200 g/일, 학동기 이후 200-300 g/일 이다.

⑦ 초등학교에 입학하기 전까지 원칙적으로 매달 병원에 와서, 혈중 페닐알라닌치를 측정하고 신체계측을 실시하여야 한다. 3개월마다 일반혈액검사, 혈액생화학검사를 시행한다. 정기적으로 지능발달검사(5세까지는 한국형 영유아 발달 검사, 5세 이후에는 지능검사)를 실시한다. 뇌파검사와 뇌 MRI 검사도 실시한다.

⑧ 이런 식사요법은 성인까지 지속되어야하며, 가능하면 일생 동안 지속하는 것이 바람직하다.

⑨ 여성 페닐케톤뇨증 환자들은 특히 임신기간 동안 언제라도 증가된 페닐알라닌치가 태아에게 저출생 체중, 소두증, 심기형,

Table 7. Recommendations for PKU Treatment

Age	Plasma phenylalanine level(mg/dL)
0-1 yr	2-4
2-8 yr	3-6
9-11 yr	3-8
12-14 yr	3-10
15 yr-Adult	3-15

Table 6. Dignostic Criteria for Hyperphenylalaninemia and PKU

Hyperphenylalaninemia and PKU	Diagnostic Criteria	
Core Tests and Procedure	Quantitative blood phenylalanine and tyrosine analysis Red blood cell DHPR Urine pteridine profile : Biopterin plus neopterin	Phenylalanine above 250 Umol/L or 4.0 mg/dL and tyrosine at normal or below normal concentration Reduced activity Abnormal=Variant form
Supplemental Tests and Procedure	Complete plasma amino acids Quantitative organic acid analysis(urine) DNA analysis Parental heterozygotesting (blood amino acids)	Elevated phenylalanine* normal or reduced tyrosine Elevated phenylketones Specific mutations found in the PAH gene Elevated Phe/Tyr ratio

정신지체 등의 중대한 기형을 유발할 수 있다는 것을 알아야만 한다. 이런 태아 장애를 예방하려면 임신 전과 전 임신 기간동안 혈중 페닐알라닌 농도를 2-4 mg/dL로 유지해야한다. 식이 조절이 가능해지는 10세에서 12세 때부터 페닐케톤뇨증 여아와 부모에게 여러 차례 모성 페닐케톤뇨증의 위험에 대하여 이야기 해주어야 한다.

(2) 건강교육

어떠한 만성 상태에서처럼 보호자의 교육과 궁극적인 환자의 교육은 계속되어야 한다. 이것은 환자의 전 일생에 걸친 식사요법의 자세한 실제적 기술뿐 아니라 환자의 상태, 유전, 기초병리학에 대한 기술이 포함되어져야 한다. 이런 정보는 보호자, 아이, 광범위한 가족의 문화적, 교육적, 발달정도에 따른 조정이 필요하다. 부모와 환자는 이런 상태에서의 치료와 새로운 지식에 대한 정보를 알고 있어야 한다.

(3) 건강유지

모든 고페닐알라닌혈증이나 바이오프테린 결손증 환자들은 유전성 대사질환 전문의로부터 일상적인 소아과적 관리를 받아야 한다. 병의 발병 중에 일시적인 페닐알라닌이나 다른 독성 대사물의 일시적인 상승이 일어날 수 있으며, 식이 조절이 필요할 수도 있다. 만약 가능하다면 이런 상태의 환자 관리를 경험해 본 여러 분야의 전문가로 이루어진 팀에서 대사이상에 대한 특별한 치료를 받아야 한다. 학업은 신경발달의 문제를 알아보기 위해 감시되어야 하고 할 수 있다면 적절한 개입이 이루어져야 한다.

(4) 유전상담

유전상담과 이형접합체 검사는 환자의 부모와 가족구성원까지

확장시켜 이루어져야한다. 상담은 가족의 문화적, 사회적 요구들에 민감해야 하고 질환의 병리학적 재검토, 재발률, 산전진단 가능성을 포함해야한다. 조기 청소년기에 환자에게 유전교육을 시행해야 한다.

(5) 정신사회적지지

포괄적인 의료는 주기적인 정신사회적 평가와 환자와 가족들이 만성적인 질환의 상태에 적응하는데 필요한 가능한 서비스를 포함한다. 지지 단체와 사회적 기반을 둔 조직체 등이 중요하다. 중요한 이슈는 건강보험 보호, 의료서비스, 교육, 직업계획을 담당하는 학교관계자와 보조자의 교육이다. 환자는 소아기와 청소년기에 걸친 그들의 질환에 대하여 나이에 따른 적절한 정보를 제공받아야 한다.

2. 갈락토오스혈증(Galactose-1-Phosphate Uridyl Transferase Deficiency)

1) 진단

갈락토오스혈증은 전구물질의 결손 여부와 관계없이 적혈구내의 galactose-1-P-uridyl transferase(GALT)에 대한 신생아 선별검사서 양성을 보이는 여러 질환을 말한다. GALT 면역형광 검사에 의한 신생아 선별 검사는 반응이 없거나 부정확한 결과가 나왔을 때 양성으로 판정한다. GALT 결손에 의해 유발되는 고전적인 갈락토오스혈증은 전구체, 갈락토오스, galactose-1-phosphate(gal-1-P)를 합한 측정치가 대개 10 mg/dL를 넘게 된다. 신생아 선별 검사에 갈락토오스와 그 대사산물을 측정하게 되는데 양성 판정은 조심스럽게 이루어져야 하며, 확진검사 결과가 나오기 전이라도 즉각적인 치료를 시작하여야 한다.

신생아 선별검사서 양성판정을 받은 모든 신생아는 빨리 경험이 많은 의사에게 황달, 간종대, 구토나 수유곤란, 패혈증 등에 대하여 검사를 받아야 한다. 이 질환을 가진 환아가 치료를 받지 않는 경우에는 간독성이 급격히 진행되고 패혈증이나 출혈에 의한 사망 가능성이 높아진다. 빠르고 정확한 진단과 갈락토오스 섭취를 줄이는 것이 시급하다. 증상이 있는 환아는 응급질환으로 간주하고 빨리 검사를 해야 하며, 적응이 된다면 신생아, 또는 소아 집중치료실에서 치료한다. 갈락토오스를 식사에서 제

Table 8. Phenylalanine Requirements according to Age

Age	Phenylalanine Requirements(mg/kg/day)
0-3 mo	50-70
3-6 mo	40-60
6-12 mo	30-50
1-2 yr	20-40
2-3 yr	20-35
3 yr-Adult	15-35

Table 9. Clinical Interpretation of Newborn Screening Results: Galactosemia

Screen	Results		Interpretation	Clinical Manifestation	Special Evaluation/ Care Required
	GAL*	GALT			
Galactose	NL	NL	NL	None	None
Metabolites and GALT	any	Absent	Positive(Urgent)	Severe	Urgent
Enzyme	Elevated	Reduced	POSITIVE	can be severe	Yes
	Elevated	NL	NL(equivocal)	Usually None	Varies
	NL	Reduced	NL(equivocal)	Usually None	Varies

Abbreviations : GAL, Galactose; GALT, 전이 효소; GAL, 갈락토오스; GALT, 전이 효소 양성(응급): 최대한 우선적으로 추적관찰. 즉각적인 임상평가, 진단검사, 그리고 즉각 유당이 없는 조제분유로 바꿈. 양성: 최대한 우선적으로 추적관찰. 즉각적인 임상평가, 진단검사를 하고 유당이 없는 조제분유로 바꿀 것을 고려 정상(모호): 추적관찰이 우선적은 아님. 임상적 상태에 따라 유당이 없는 조제분유로 바꿀 것을 고려

한하는 것은 효소 결핍에 대한 확인이 될 때까지 반드시 지켜야 한다. 치료를 받지 않은 고전적 갈락토오스혈증 영아는 대개 사망하며 치료시기가 늦어지게 되면 정신지체, 강직, 백내장 등의 가능성이 매우 높아진다. 신속히 진단하여 치료를 받기 시작하면 수명은 정상이며, 신경발달의 정도도 향상시킬 수 있다.

GALT 선별검사서 정상이며 총 갈락토오스치가 증가된 영아나 GALT 선별검사는 양성이나 총 갈락토오스치는 정상인 영아의 경우 적절한 선별검사와 진단검사를 시행 받아야만 한다. 갈락토오스혈증의 선별검사 결과의 임상적인 해석은 Table 9와 같다. 진단을 위한 검사가 진행되는 동안 보인자로 간주되는 경우도 드물지는 않다. 이들 가족들에게는 유전상담을 해주어야 한다.

주요 검사항목 Table 10은 GALT 효소의 정량분석과 적혈구 내 갈락토오스를 측정하는 것이다. 치료나 유전상담을 위해 추가 검사를 하기도 한다. 갈락토오스 제한 식이를 하는데도 혈중 농도가 지속적으로 증가한다면 GALT 동종효소와 소변내 갈락티톨치를 검사해야 한다. GALT 표현형으로 표현형을 예측할 수 있다는 근거가 증가하고 있다. GALT 유전자에 대한 DNA 분석이 이미 알려진 130가지 이상의 변이를 진단하는데 유용하다. 이 변이들은 갈락토오스혈증을 가진 환자에게서 GALT 기능과 결과에 다양한 영향을 미친다. GALT 유전자에서 보이는 일부 변이는 조직특이성을 가지고 있어 적혈구내의 GALT가 전신의 갈락토오스의 산화정도를 반영하지는 못한다. 적절한 유전상담을 위한 부모의 GALT 검사도 진단과 치료 과정에서 행해지고 있다. 갈락토오스혈증을 진단하기 위한 주요 검사와 추가 검사들은 Table 10에 열거하였다²¹⁾.

2) 치료

(1) 치료 지침

갈락토오스혈증은 임상적으로 매우 다양하여 치료를 위해 많은 임상적인 검사들을 시행하게 된다. 증상이 있는 고전적인 갈락토오스혈증 신생아는 즉시 신생아 집중치료실에 입원시켜 간부전, 신세뇨관성 산증, 심혈관 축, 또는 대장균에 의한 패혈증을 치료해야한다. 증상이 없는 영아의 경우 모유나 우유대신 유당이 없는 조제분유로 바꾸고 검사와 함께 임상적으로 추적관찰을 해야 한다. 사망이나 돌이킬 수 없는 상태로 빠지르는 것은 대개 생후 첫주 이내이기 때문에 신생아의 식이에서 갈락토오스를 제거하고 임상적으로 유심히 관찰하며 검사를 진행하는 것이 매우 중요하다. 고전적 갈락토오스혈증으로 진단된 신생아의 치료는 반드시 유전성 대사질환 소아 치료에 경험이 많은 임상

사와 영양사에 의해 이루어져야 한다. 소아 안과에서도 치료전 상태에 대한 진찰을 해 두어야 한다. 아이가 자라면서 소아 정신과 의사, 내분비 전문의, 유전 상담가, 사회사업가, 언어치료사 등의 전문 인력이 필요할 것이다. 적혈구내 gal-1-P, 소변내 갈락티톨을 포함한 갈락토오스의 대사산물을 주기적으로 측정해야 한다. 백내장, 언어운동 장애, 난소 부전, 조화운동 불능, 성장과 발달의 지연은 갈락토오스혈증의 합병증으로 발생할 수 있어 이러한 문제들에 대한 감시와 중재가 필요하다.

갈락토오스혈증의 임상표현형은 분자적 유전자정보보다는 GALT의 생화학적 표현형에 의해 결정된다. 고전적 갈락토오스혈증이 있다면 식사뿐만 아니라 비타민 같은 약이나 과자 등에서도 갈락토오스를 제거해야 한다. 식이는 건강한 영아, 소아, 성인에게 필요한 필수 영양소를 모두 포함하여 먹도록 해야 한다. 갈락토오스가 포함되지 않은 갈습제나 비타민제를 보충하게 하기도 한다. 식이 조절은 GALT 활성도와 분자 유전자형, 그리고 다른 대사 과정(예를 들어 galactose reductase, 생체 내 갈락토오스 합성 등)의 차이에 따라 다양하게 진행된다. Gal-1-P를 2-4 mg/dL(유아기까지는 생체내의 갈락토오스형성이 높아서 2-5 mg/dL)를 유지시키도록 갈락토오스를 매일 영아는 50-200, 유아는 150-200, 학동기 아동 200-300, 사춘기 250-400, 성인은 300-500 mg 정도로 섭취를 제한시킨다. 일부 대사이상검사 기관에서는 Duarte 갈락토오스혈증(D/G GALT)과 다른 표현형의 환자들에게 6개월에서 1년 간 갈락토오스를 제거한 식이를 하도록 한다. 이후에 적혈구내 gal-1-P와 뇨중 갈락티톨치를 측정하면서 갈락토오스를 다시 먹이도록 한다. 만일 다시 갈락토오스를 먹기 시작하면서 그 대사산물의 증가가 확인되면 다시 제한식이를 진행한다. 다양한 형태의 갈락토오스혈증을 가진 환자들에서 일부는 갈락토오스 제한이 필요 없으며 gal-1-P와 소변 내 갈락티톨치의 주기적인 검사만 요하는 경우도 있다.

서로 다른 유전자형을 가진 환아에서 신체 내에서 갈락토오스의 생성이 있을 수 있어 갈락토오스혈증 환아에게 갈락토오스 식이가 미치는 영향을 예측하기 어렵다. 산전 진단으로 갈락토오스혈증으로 확진된 태아를 임신하고 있는 이형접합자 산모에서 갈락토오스 제한식이를 해야 하는지는 이론이 분분하지만 일부 센터에서는 이를 권하고 있다.

Table 10. Diagnostic Criteria for Galactosemia(GALT Deficiency)

Galactosemia(Galt deficiency)		Diagnostic criteria
Core Tests and Procedure	RBC gal-1-p and/or galactose GALT enzyme analysis	≥ 8 mg/dL or above upper limit of normal for lab ≤5% of control
Supplemental Tests and Procedure	GALT isozymes DNA of GALT Urine galactitol	Azbnormal biochemical phenotype Specific mutation(s) in GALT ≥ 100 mmol/mol creatinine

3. 단풍당뇨증

1) 진단

단풍당뇨증은 급속히 진행되는 치명적인 질환일 수 있다. 따라서 의심스러운 경우 적절한 추적 관찰과, 진단 그리고 대처가 필수적이다. 신생아 선별검사 검사실들의 혈액 내 류신의 상한치의 범위는 2에서 4 mg/dL까지이다. 선별 검사 시 혈액 내 류신이 4 mg/dL(-300 umol/L)이상일 때는 잘 빨지 못하거나 뇌증을 시사하는 소견이 있는지 즉시 진찰해보아야 한다. 고음의 울음, 보챌, 경련, 강직 그리고 혼수상태 등이 뇌증을 시사하는 소견들이다. 이들 중 한 가지 또는 두 가지 이상의 증상이 존재한다면, 모든 단백질 요소의 투여를 즉시 차단하고 적절한 수액과 칼로리가 공급되어야 하며 신생아 집중치료실이나 소아 중환자실에서 유전성대사질환 전문의에 의한 정밀한 검사가 시행되어야 한다. 혈액내 branched-chain 아미노산(BCAA) 분석과 소변에 특징적인 branched-chain 케토산(알파-케토이소캡프로에이트, 알파-케토이소발레레이트 그리고 알파-케토-베타-메틸발레레이트)들이 존재하는지 아미노산 분석, 유기산 분석과 탄땀매스 검사로 확인하여야 한다.

단풍당뇨증의 진단을 어렵게 하는 요인들은 대사 장애가 생기는 부분과 그 심한 정도 그리고 동종-이소류신이 검출되지 않는 경우 등이다. 매우 경한 단풍당뇨증 변종들은 반드시 전형적인 단풍당뇨증과 감별하여야 한다. 경한 형태의 단풍당뇨증이나 변종들은 신생아 선별검사에 의해 진단되지 못할 수 있다. 신생아에서 전형적인 단풍당뇨증의 즉각적인 진단은 혈액 채취 24시간 내에 BCAA의 정량 결과가 요구된다. 단풍당뇨증에 익숙한 의료진과 신생아 집중치료가 가능한 시설들이 반드시 필요하다. 고영양 처방을 받고 있는 미숙아나 아픈 영아들은 정맥수액 내 아미

노산과 미숙한 대사 체계에 의해서 류신이 약간 상승할 수 있다. 이 경우 심각한 단풍당뇨증과 반드시 감별하여야 한다. Table 11에는 신생아에서 류신이 비정상적인 결과를 보일 때 임상적인 해석에 대해 보여주고 있다. 단풍당뇨증 추정진단시 BCAA인 류신, 이소류신, 발린치의 증가가 있어야 하며 질병 특유의 아미노산, 동종-이소류신 그리고 branched-chain 케토산의 과다가 있어야 한다. 추정진단을 하여 빠른 치료를 시작하여야 한다. 최종 진단은 배양된 섬유모세포나 림프모세포에서의 branched-chain 알파-케토산 탈수효소의 효소 활성 결핍으로 한다.

DNA 검사는 임상적인 응용 가능성은 떨어지는데 이는 대부분의 돌연변이가 새로운 것들이며, 6개 이상의 유전자가 BCKAD 다효소 복합체에 관여하기 때문이다. 필요한 검사들은 Table 12에 나와 있다²²⁾.

2) 치료

(1) 치료 지침

단풍당뇨증의 치료는 필수아미노산인 BCAA들이 정상적인 성장과 발달에 필요한 양만 섭취하도록 제한하여 혈액 내 류신과 branched chain 알파-케토산 농도를 신경독성 수준까지 올라가지 않도록 조절하는 것이다. 혈액 내 아미노산치는 종종 확인하여야 하는데 이것은 BCAA치가 너무 높지도 않고 너무 낮지도 않게 유지하기 위해서이다. 환자의 소변 내 디니트로페닐히드라진과 케톤 검사는 비싸지 않고 부모나 큰소아에게 직접 가르쳐서 시행할 수 있다.

최대한 빨리 치료가 시작되어야 하지만 생후 1주 이내가 선호되는데 이는 지속적인 뇌 손상 가능성을 최소화하기 위해서이다. 그러나 신생아 선별검사에 의해 판명된 단풍당뇨증 환아는 거의 대부분이 항상 증상이 있고 종종 결과가 알려지기 전에 병원에 입원하게 된다. 만약 입원하지 않은 상태라면 신생아 집중

Table 11. Clinical Interpretation of Newborn Screening Results: Leucine

Screen	Results	Possible Condition	Clinical Manifestation	Special Care Required
Leucine	≥4 mg/dL(-300 umol/L)	MSUD Variant MSUD Premature infant False positive	Severe None to Severe Varies None	URGENT Yes Varies No

Table 12. Diagnostic Criteria for Maple Serum Urine Disease(MSUD)

MSUD	진단기준				
Core Tests and Procedure	Blood: Quantitative amino acid analysis (μmol/L)	Leucine ≥300	Isoleucine ≥100	valine ≥300	Alloisoleucine Present
Supplemental Tests and Procedure	Urine Quantitative GC/MS OR Quantitative: Leucine	α KIC >2 Elevate		α KMV >2 Elevate	α KIV >2 Elevate
	DNA analysis of the branched chain α-ketoacid dehydrogenase complex in specific ethnic groups	Mutation(s) identified			

치료실이나 소아 중환자실로 즉시 입원하여야 한다. 빨 수 있는 영아라면 BCAA가 포함되지 않은 이유식을 주어 BCAA 치를 낮춰야 한다. 빨 힘이 없는 중환 환자의 경우에는 경관 수유가 시도되어야 한다. BCAA가 함유되지 않은 식이를 하는 경우 BCAA치가 정상화 될 때까지 종종, 보통 매일, 혈청내 BCAA를 확인하여야 한다. 이는 보통 2-4일 정도 걸린다. BCAA치에 근거하여 일단 이소류신과 발린이 함유되지 않은 식이를 공급하고 이후에 류신을 첨가한다. 질병 관리를 위해서 고칼로리 섭취(보통 120 kcal/kg/일 이상)를 유지하면서 동화작용을 유지하는 것이 중요하다. 비위관영양, 위루설치술 그리고 심지어는 고영양요법이 이를 위해 사용된다. 급성 뇌병증이 발생하였을 경우 branched-chain 알파-케토산의 신경계 축적을 감소시키기 위해 혈액투석이 사용되지만 혈액투석 후에 동화상태를 유지하는 것은 어려운 일이다. 복막투석은 너무 느리고 이화상태를 만들며 때때로 마비를 동반하기 때문에 추천되지 않는다.

단풍당뇨증 환자 중 뇌병증을 갖고 있는 환아와 특히, 급성 병색이며 BCAA가 없는 정맥수액을 2-3일 이상 공급받은 환아의 경우 BCAA의 섭취를 증가시켜야 하는지 낮춰야하는지 결정하는 것은 매우 어려운 일이다. 일반적으로 BCAA나 단백질을 더 필요로 하는 환아는 발린이나 이소류신 수치가 낮은 반면 BCAA를 더 필요로 하지 않는 환아들은 3가지 BCAA의 농도가 상승해있을 것이다. 마찬가지로 이화상태가 지속된다면 소변내 케톤과 알파-케토산이 검출될 것이다. 10 mg/kg/일 용량의 티아민은 단풍당뇨증으로 추정되는 모든 영아들에게 투여하여야 한다.

가능하다면 환아의 상태가 안정화된 후에 호흡 검사를 시행하는데 티아민 투여 전 그리고 투여 4주 후 검사를 시행하면 티아민의 반응 여부와 부족한 체내의 총 류신 산화정도를 알 수 있다. 혈청 내 BCAA치는 종종 확인하여야 한다. 환아의 나이가 많아질수록 그리고 뇌가 증가된 대사산물에 덜 민감하게 되면 검사횟수를 줄일 수 있다. 퇴원 이후 성장지표와 신경학적 발달 상태를 전문적으로 면밀히 관찰하여야 한다. 식이 분석과 BCAA 농도는 유아기, 소아기 동안 정기적으로 확인하여야 하며 특히 가장 빠른 성장률을 보이는 시기 동안에 중요하다. 급성 감염이나 이화상태에서는 주의해서 관찰하여야 한다. 건강한 사춘기 이후, 그리고 성인 환자에서는 6개월에 한 두 번 만 검사가 시행되면 된다. 환자의 가족들에 의한 소변의 디니트로페닐히드라진과

케톤 검사는 임상적인 관찰과 전화로 식사 적응에 대해 모니터링 하는데 도움이 된다.

4. 호모시스틴뇨증

1) 진단

호모시스틴뇨증이 있는 영아에서 진단과 조기치료가 늦어졌을 때와 추적관찰이 실패된 경우에는 환자의 신경학적 이상, 수정체 탈구, 녹내장, 골다공증, 혈관의 폐색을 유발한다. 호모시스틴뇨증의 영아는 보통 초기 몇 달 동안은 증상이 없다.

Cystathionine-β-synthase(CBS) 결핍에 의한 이차적인 호모시스틴뇨증은 신생아 선별검사에서 혈중 메치오닌 수치가 올라간 것으로 알 수 있다. 메치오닌 상한치는 1.5 mg/dL 이다. 검사결과가 1.5 mg/dL 보다 높을 경우에는 여러 번의 재검이 요구된다. 신생아 선별 검사에서 양성 소견을 보인 환아는 아미노산 대사의 이상과 감별진단이 어려우므로 유전성 대사질환센터에 의뢰되어야 한다. 고전적 호모시스틴뇨증 환자의 상당한 숫자에서(특히 피리독신에 반응을 보인) 혈중 메치오닌 수치가 천천히 올라감으로 인해 호모시스틴뇨증의 진단을 놓칠 수 있다. 신생아 선별검사를 위한 채혈은 출생 후 수일 내에 하므로 이상이 없을 수도 있다. 호모시스틴뇨증으로 인한 메치오닌의 상승은 대사이상검사의 재검에서 발견되기도 한다. 다른 형태의 호모시스틴뇨증은 메치오닌의 상승을 일으키지 않고 신생아 선별검사에서 발견되지 않을 수도 있다.

어떤 신생아 선별검사 양성 영아에서는 호모시스틴뇨증이 없을 수도 있지만 의학적 중재를 요하는 여러 가지 다른 문제가 있을 수 있다. 갈락토오스혈증이나 타이로신혈증과 같은 다른 유전성 대사질환이 있는 영아에서도 메치오닌이 상승할 수 있다. 영아의 단백질 과다 섭취, 효소의 미성숙, 간질환, 메치오닌에서 호모시스틴으로 탈메틸화되는데 관여하는 효소의 변이가 있는 영아에서도 고메치오닌혈증 선별검사에서 위 양성이나 나올 수 있다. 유전성과 환경적 원인에 의한 고메치오닌혈증을 감별하는 것은 중요하다. 대사이상검사에서 메치오닌치가 높게 나왔을 때 임상적으로 판단하는 방법이 Table 13에 나와 있다.

초기의 주요 검사는 혈청 아미노산 분석과 총 혈청 호모시스틴 분석을 포함하며, 생후 2주 이내에 해야 적절하다. 호모시스틴뇨증은 메치오닌이 100 μmol/L 이고, 단백질이 걸러진 혈청에 유리 호모시스틴이 있고, 총 혈청 호모시스테인이 25 μmol/L 이

Table 13. Clinical Interpretation of Newborn Screening Results : Methionine

Screen results	Possible condition	Clinical manifestation	Special evaluation/Care required
Methionine elevated (>1.5 mg/dL)	Homocystinuria	Usually severe	Yes
	Other defects of methionine metabolism	None to severe	Varies
	Other metabolic disorder	Usually severe	Yes
	Liver disease	Varies	Varies
	Prematurity	Varies	Varies
	False positive	None	No

Table 14. Diagnostic Criteria Homocystinuria

Homocystinuria		Diagnostic Criteria
Core Tests and Procedure	Quantitative blood amino acids	Methionine \geq 1.5 mg/dL(100 μ mol/L) Free homocystine : present Cystine : Reduced
	Total plasma homocystein	>25 μ mol/L
Supplemental Tests and Procedure	Urinary organic acids	No elevation in methylmalonic acid
	Enzyme assay	Absent cystathionine- β -synthase activity
	Molecular analysis of the cystathionine- β -synthase gene	Mutation(s) identified

상이면 진단이 가능하다. 소변 유기산 분석 검사를 추가할 수 있다. 고전적 호모시스틴뇨증 환자에서 메칠말로닌산의 소변 배출은 증가되어 있지 않다. 만약 증가되어 있다면 호모시스틴뇨증의 변형을 알 수 있는 다른 검사들이 필요하다.

일단 진단이 의심되면 치료는 즉시 시행되어야 한다. 진단은 섬유모세포 또는 다른 조직의 효소 분석을 통해 확진할 수 있다. 분자학적 진단도 가능하며, 이는 유전 상담을 제공하는데 유용할 것이다. 진단에 필요한 주요 검사와 추가 검사들은 Table 14에 나와 있다²³⁾.

2. 치료

1) 치료 지침

고메치오닌혈증은 정확한 진단이 매우 중요하다. 신생아 선별 검사에서 발견된 호모시스틴뇨증의 확정 진단 후 곧 저메치오닌·고시스틴 식사요법을 시행한다. 조기치료시 피리독신을 시도해보아야 한다. 왜냐하면 절반이상의 환자에서 이 조요소에 반응하기 때문이다. 이것은 trans-sulfuration을 증가시켜 메치오닌과 호모시스틴의 농도를 낮춘다. 하루에 500 mg의 피리독신을 투여한 후 반응하지 않고 무호흡을 일으킨 신생아에 대한 보고가 있다. 그러므로 신생아시기에 피리독신 부하검사를 실시하지 않고 생후 6개월에 입원 시켜 보통식사 후 피리독신 40 mg/kg/일을 10일간 경구 투여한 후, 혈중 메치오닌, 호모시스틴치의 저하를 조사하여, 반응이 있으면 투여량을 점차 감소시켜 유효한 최소필요량을 정하여 지속적으로 투여한다. 반응이 없으면 피리독신을 일단 중지하고, 식사요법을 다시 시작한다.

체중이 12.5 kg에 도달하는 2-3세에 다시 입원 시켜 보통식사 후 피리독신 500 mg/일을 10일간 경구 투여한 후, 반응의 유무를 재확인한다. 식이요법은 메치오닌 섭취를 제한하고 시스틴을 공급하면서 혈중 메치오닌, 호모시스테인, 시스틴의 농도를 정기적으로 체크하는 것이다. 치료목표는 혈중 유리 호모시스틴의 농도를 발견되지 않을 만큼 낮추고 가능하다면 총 호모시스테인치를 정상화 하는 것이다. 제메칠화 약물(베타인 6-9 g/일)의 투여로 도움을 줄 수 있으며, 엽산과 비타민 B12의 공급으로 호모시스틴이 메치오닌으로 제메칠화를 일으킬 수 있다. 장기적 치료에는 수정체 탈구에 관한 안과적 검사와 혈관의 혈전증의 치료와 평가, 성장과 골밀도와 신경정신과적 평가가 포함된다.

치료시작 이후에는 정기적으로 혈중 아미노산치와 총 혈청 호모시스테인치를 측정해야 한다. 피리독신을 지속투여 중인 경우는 정기적으로 말초신경전도속도 등 말초신경기능의 전기 생리학적 검사를 실시하여 신경병증을 조기에 발견하도록 노력하여야 한다. DNA 진단은 효소 결손의 심한 정도와 피리독신 반응성에 대한 예측을 하는데 도움을 주고, 이형접합체를 확인하고, 유전상담을 하는데 도움을 줄 수 있다.

신생아 선별검사의 문제점과 개선방안

1. 신생아 선별검사의 인식도

1993년도에는 젊은 엄마의 65%가 알고 있었으나, 2004년에는 30%정도만 알고 있다. 신생아 선별검사 주간 선포, 포스터, 엄마를 위한 신생아 선별검사 승낙용 비디오 제작, 적극적인 매스컴 홍보 등이 필요하다.

2. 여과지 기재사항 부실

정부지원에 의한 신생아 선별검사를 실시한 후 송부한 채혈 '갑'지 자료의 상당수가 기재사항이 부실하거나 누락되어 있다.

채혈지 분석을 통해 모자보건 실태를 정확히 파악하기 위해 신생아 선별검사 후 채혈지 송부 및 결과 보고에 있어 일관성 있는 보고체계가 필요하며, 정확한 채혈지 분석을 위하여 채혈지의 기재 사항을 빠짐없이 정확히 기록하도록 간호사와 임상병리사에 대한 적극적인 홍보 및 지속적인 교육이 필요하다²⁴⁾.

3. 검사기관수 축소

신생아 선별검사는 외국의 경우 정부 주도로 몇 개의 기관에서 시작한 반면, 우리나라에서는 민간주도로 시작되었으며 시작 초기 검사율을 높이기 위해 검사를 희망하는 기관을 모두 검사기관으로 지정해 주었다. 우리나라에서의 1차 검사기관은 신생아 10만명당 1개가 필요하다. 1년에 45만명의 신생아가 출생하므로 전국에 5개 정도가 적당하다. 그럼에도 불구하고 현재 1차 검사기관이 2006년 10월 현재 신생아 선별검사를 실시하는 기관은 대학병원, 종합병원, 한국건강관리협회 산하기관, 대한가족보건복지협회, 임상검사센터, 연구소 등을 포함하여 17기관으로 너무 많아 정도관리가 어렵다.

검사기관이 많아서 발생하는 문제로는 검사의 정도관리, 검사의 표준화, 검사누락방지, 환자 추적관리상의 어려움 등이 있다. 검사의 정도관리가 안되거나, 검사시기를 잘못 선택하여 검사를 했음에도 불구하고 환자 조기발견에 실패하는 사례가 발생하고 있다. 신생아 선별검사는 출생 후 48시간 이후와 7일 이내 기간 중에 실시해야만 한다. 최근 3년 간 신생아 선별검사에서 환아를 진단하지 못하여 정신지체가 된 다음 병원을 방문한 사례가 페닐케톤뇨증 5명, 선천성 갑상선기능저하증 3명이 있었으며, 이런 환자 중 일부는 소송을 하고 있다.

우리나라는 검사기관의 수가 많을 뿐만 아니라, 검사기관이 지역 내 검사를 전담하지 않고 전국을 대상으로 검사를 실시하고 있다. 이렇게 검사체계의 지역화가 이루어지지 않은 점이 환아 관리를 더욱 어렵게 하는 요인이 되고 있다.

검사기관을 4-5개 정도로 대폭 축소할 필요가 있으며 지역화를 실시하여야 한다.

4. 신생아 선별검사 항목 확대

한 검체로 아미노산 대사질환은 물론 유기산과 지방산 대사질환까지도 동시에 검사할 수 있는 탄템매스 검사에 의한 신생아 선별검사의 도입 및 홍보로 인하여 이 방법에 의한 선별검사를 의뢰하는 경향이 증가하고 있다.

탄템매스 검사의 도입으로 조기에 진단하여 치료하지 않으면 생명이 위험한 유기산 대사질환 및 지방산 대사질환이 국내에서도 드물지 않게 발견되고 있으므로 앞으로 페닐케톤뇨증 이외의 아미노산 대사질환을 비롯하여 유기산 및 지방산 대사질환을 동시에 검출할 수 있는 탄템매스 검사에 의한 신생아 선별검사로 전환해야 할 것으로 사료된다.

최근 검사기술과 장비의 발달로 검사기관수 축소방안에 새로운 가능성이 제시되고 있는데, 그것은 탄템매스 검사방법을 이용하는 것이다. 탄템 질량분석기 1대가 연간 10만 명을 검사할 수 있으므로 연간 출생아가 50만 명일 경우 수요는 5대이지만 여유분을 감안하여 전국에 8대 정도가 필요하다고 본다. 한 검사기관이 고장이 날 것을 대비하여 2대의 기기를 보유하는 것이 좋으므로, 전국의 검사기관수는 4개소 정도가 적당한 것으로 생각된다. 검사장비의 과도 중복투자를 막기 위해서 정부는 검사기관을 조속히 지정하여야 할 것이다.

탄템매스 검사 종목이 40여 가지를 검사 할 수 있으나, 그 중 주요한 페닐케톤뇨증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증, 시투릴린혈증, 메칠말로닌산혈증, 프로피온산혈증, 이소발레린산혈증, VLCHAD, VLCAD, MCAD 등 10여 가지를 정하여 10가지 질병을 놓치는 경우 검사기관이 책임을 지게 하는 것이 좋을 것이다.

우리나라에서 제일 흔한 유전성대사질환이 윌슨병이므로 윌슨병에 대한 신생아 선별검사를 조속히 실시하는 것이 좋을 것이다²⁵⁾.

5. 사후지원 확대

현재 정부에서는 저소득 페닐케톤뇨증과 유기산대사이상증 환아 들에게 특수 분유를 무료로 지급해 주고 있으며 선천성 갑상선기능저하증 환아에게 치료비 일부를 지원하고 있다. 신생아 선별검사를 통해 환아를 조기에 발견하여도 제대로 관리를 하지 못해 장애로 진행이 된다면 환아 조기 발견의 의의가 없게 된다. 유전성대사질환자들은 평생 관리를 하여야 하기 때문에 중산층조차도 자비로 환아를 관리하기는 어려운 실정이다. 그러므로 가난한 환자 뿐만 아니라 대부분 환자에게 국가에서 지원해 주고 있다. 유전성대사질환 환아 들의 특수 식품은 치료의 의미를 갖고 있으므로 특수식품에 대한 건강보험 급여 또는 세제 혜택 등 방안이 강구되어야 한다. 특수 분유를 복용하여야 하는 페닐케톤뇨증, 호모시스틴뇨증, 단풍당뇨증 뿐만 아니라 메칠말로닌산혈증, 프로피온산혈증, 요소회로대사이상증, 이소발레린산혈증, 구루타릴산혈증 등 여러 대사이상증도 특수 분유를 무료로 지급해 주고 있다.

6. 정도관리

신생아 선별검사에 대한 외부정도관리는 대한인구보건복지협회에서 년 4회와 대한임상검사정도관리협회에서 년 2회로 총 6회 실시하고 있다²⁴⁾.

7. 선별검사 양성자 및 신규 발견 환아에 대한 추적조사

유전성대사질환에 대한 신생아 선별검사서 양성으로 나타난 경우 재검사 및 확진검사가 누락되지 않도록 출생병원-보건소-보호자 간의 연락체계 구축이 필요하며, 신생아 선별검사를 통하여 발견되어 보고 된 페닐케톤뇨증 및 유전성 갑상선기능저하증(삭제) 환아의 경우 확진 유무 및 치료 유무에 대한 추적조사와 더불어 선천성대사질환에 대한 신생아 선별검사 사업을 관리할 수 있는 전산화 프로그램의 개발이 필요하다.

신생아 선별검사서 양성으로 나온 정밀검사 대상자에 대하여 반드시 정밀검사를 받게 하는 제도의 확립과 신생아 선별검사 추적조사위원회 등을 구성하여 정밀검사 결과를 선별검사 기관에서도 알아볼 수 있는 시스템의 개발이 필요하다.

정밀검사 대상자에 대하여 진료를 의뢰할 수 있는 전문 진료기관을 지정하여 신생아 선별검사 기관과 유기적으로 연락하여 담당 전문의와 상담할 수 있도록 제도화가 필요하다.

8. 검사비 청구체계 간소화 방안

현재 정부에서는 페닐케톤뇨증, 호모시스틴뇨증, 단풍당뇨증, 갈락토스혈증, 선천성 갑상선기능저하증, 선천성부신과형성증 6종에 대해 1인당 검사비를 17,000원씩 지원하고 있는데 채혈비(채혈기관)2,500원, 1차 검사비(검사기관) 13,500원, 채혈관리비(대한가족보건복지협회) 1,000원으로 구성되어 있다. 위 6종 이외의 탄템매스 검사 시 검사비용은 본인이 부담하고 있다.

정확한 보고 및 통계분석을 위하여 정부지원 검사비 청구 절차를 대한인구보건복지협회로 일원화하고 있다. 국가에서 탄넨매스 등을 포함하여 무료로 검사 해 주고, 모자보건수첩에 예방접종 무료쿠폰과 같이 신생아 선별검사 쿠폰을 넣어 쿠폰을 떼어서 검사를 실시 한 병의원에 주고 쿠폰 수에 따라 검사비를 지급 하면 청구가 용이해질 것이다. 쿠폰을 제출하지 않은 경우 8만원을 의료기관에 지불하게 하면, 100% 모든 임신부에게 모자보건수첩의 지급이 1년 이내에 가능해질 것이다.

9. 보건소의 역할 정립

정부는 전체 출생아를 대상으로 사업을 계획하고 있으나 대상자에게 체계적으로 접근하지 못하여 적기검사 누락자가 발생할 가능성이 있으며, 검사 후 이상이 발견되어도 대상자에게 연락이 되지 않는 경우도 발생하고 있다. 일선 병의원에서는 신생아 선별검사에 대한 표준화된 지침이 없고, 검사를 실시하였음에도 불구하고 환아 발견에 실패하는 경우가 발생하고 있다.

유전성대사질환 환아를 관리하도록 되어 있는 보건소는 현재 검사비와 사후관리비 지원 이외에 환아 관리를 위해 하는 역할이 별로 없는 실정이다. 검사기관과 치료기관이 검사결과 양성자와 치료 환아에 대한 정보를 보건소에 제공하지 않고 있으며, 환아 가족은 보건소에 발병 사실을 알리는 것을 꺼려하고 있다. 유전성대사질환 환아가 있다는 것을 알리고 싶어하지 않고 실제로 별로 도움을 받고 있지 않다고 생각하기 때문이다.

보건소 모자보건사업에서 유전성대사질환 환아 관리사업이 주요 업무임에도 불구하고 병의원이나 환아 가족으로부터 소외되어 있는 현재의 문제를 해결하기 위해서는 보건소가 사업의 핵심 연결고리가 되도록 해야 하며 병의원이나 환자가족에게 실질적인 도움이 될 수 있도록 역할을 정립할 필요가 있다. 유전성대사질환은 평생 관리하며 살아가야 하는 질환이므로 환아 부모에 대한 지속적인 교육 상담이 필요하다고 본다. 보건소 담당자들은 환자와 가족에게 도움이 될 수 있는 홍보·교육 자료를 중앙에서 개발하여 제공해 줄 것과 유전성대사질환 환아 관리를 위한 사업 담당자 교육을 원하고 있다. 보건소 담당자들이 환자 관리에 대한 지식을 갖추고 가족에 대한 교육상담을 할 수 있게 되면 보건소의 역할이 활성화 될 것으로 생각된다. 그리고 임신부 산전관리에 신생아 선별·검사에 대한 교육을 반드시 포함시키도록 해야 할 것이다. 환아 부모들에게는 질병에 대한 관리뿐만 아니라 자녀들이 장애를 가진 채 사회 적응을 해야 하므로 이 문제에 대한 대처방안을 제시해 줄 필요가 있다.

보건소 담당자는 중앙의 가칭 「유전성대사질환 관리위원회」와 지방의 「유전성대사질환 지역관리위원회」와 긴밀한 관계를 유지하며 환아 가족에게 도움을 주고 필요에 따라서는 적절한 기관 또는 전문가와 연결을 해 주고 필요한 정보를 제공해야 할 것이다. 보건소는 회원가족 지원 네트워크 구축에 참여하고 유전질환 전문 인터넷 사이트를 활용하고 환아 가족에게 안내하는 역할을 해야 할 것이다. 현재 일부 병원에서는 회원지원팀을 가

동하고 있으며 뉴스레터 등을 발간하고 있다.

현재 대부분의 보건소에서 산전관리의 일환으로 임신부에게 유전성대사질환에 대한 교육을 실시하고 있다고 응답하고 있으나 이들이 활용할 수 있는 관리지침이 없으며 검사기관과 의료기관에서도 환자발견과 관리를 위한 표준화된 지침서가 없는 실정이다.

이러한 문제를 해결하기 위하여 한국보건사회연구원에서는 유전성대사질환 환아 가족회가 선정해준 환아 들이 선호하는 음식의 성분분석과 일본의 식품 아미노산 조성표에 기초하여 관련 전문가와 공동으로 『유전성대사질환 식이지침서』를 개발하였다. 이 지침서에는 식이요법의 필요성과 환아 들의 발육단계별 식이, 환아의 식사계획을 세우기 위한 식품교환표가 제시되었으며 식단 사례를 제시하였다. 이 지침서가 환아 가족과 보건소 병의원 등 관련기관에서 유용하게 활용하고 있다.

신생아 선별검사의 향후 대책

발생된 장애인에 대한 재활보다 장애예방이 중요하다는 인식 하에 1991년 정부사업으로 신생아 선별검사가 실시된 결과 1990년대 중반 이후부터는 정부지원 6종의 질환에 대해서는 대부분 출생 후 1개월 이내에 스크리닝 검사를 통해 질병이 발견되고 있다. 과거 대부분 장애가 나타난 후 유전성대사질환 환아를 발견하는데 반해 최근 조기 발견 및 치료와 관리가 가능하게 되어 환아 들은 비교적 건강하게 성장하고 있다. 그러나 사업의 효과와 효율 그리고 형평성의 차원에서 보았을 때 개선되어야 할 문제점이 많다.

신생아 선별검사의 체계적인 관리를 위해서는 보건복지부 산하에 가칭 「신생아 선별검사 관리위원회」가 설치되어 검사기관의 정도관리, 검사기관 인증, 검사기관 기술지원 연구 등을 수행해야 할 것이다²⁶⁾.

신생아 선별검사 시스템과 관리 모델이 필요하다.

신생아 선별검사 사업의 문제점은 검사기관수의 과다 및 지역화 마비, 검사항목의 확대 및 사후 지원 문제, 전 신생아에 대한 검사비 확보 및 보건소의 역할 정립 등이다. 검사기관수는 현재의 17기관에서 4-5기관 정도로 축소되어야 할 것이며, 축소방안은 검사의 정확도가 높고 저렴한 비용으로 단시간 내 검사를 할 수 있는 탄넨매스 검사방법을 채택하는 것이 향후 방향이라고 생각된다.

적지 않은 비용을 들여 유전성대사질환 환아를 조기진단하고도 제대로 치료와 관리를 하지 못한다면 조기발견의 의미가 없을 것이다. 따라서 환아에 대한 효율적인 사후지원 방안을 모색해야 할 것이다. 현재 문제가 되고 있는 검사비 환불체계의 간소화 방안으로는 쿠폰을 지급하는 방법을 생각해 볼 수 있다. 보건소가 환아 관리 중심 역할을 할 수 있기 위해서는 보건소 담당자들을 위한 교육과 환아 관리를 위한 지침서와 교육 자료를 중앙에서 개발하여 제공하여야 할 것이다.

신생아 선별검사를 홍보하기 위해서는 보건복지부 이름으로 홍보용 포스터를 예쁘게 제작하여 신생아 선별검사 홍보용 video tape와 홍보용 포스터를 전국의 모자보건센터, 보건소뿐만 아니라 학교, 종합병원, 산부인과병원에 많이 배부하여 홍보하여야 하며 TV드라마나 뉴스, 공익광고협의회 등의 홍보, 신문 등의 매스컴과 반상회보나 각 구나 군의 신문 등을 통하여도 적극적으로 홍보하여야 할 것이다. 방송작가, PD 모임이나 여자의사회, 구의사회, 산부인과, 주산기, 소아과학회의 모임에서 신생아 선별검사의 중요성에 관한 특강이나 홍보책자를 통하여 전문인의 홍보에도 노력을 기울여야 할 것이다.

미국에서는 40년 전부터 거의 모든 주에서 신생아 선별검사를 의무적으로 실시하도록 법규로 정하여져 있기 때문에 의사가 검사를 하지 않아서 정신지체가 된 경우는 법적으로 책임을 지게 되어 있다. 최근 한 부부가 갖는 자녀수가 감소하면서 대부분의 부모들이 정부 지원 6종목 이외의 탄팜메스 검사 항목에 대해 자비로 검사를 하고 있다. 한국에서는 탄팜메스 검사, 윌슨병 등을 차차 정부보조금을 확대시켜 2년 후부터는 신생아 선별검사대상질환에 추가시켜야 하며 미국처럼 신생아 선별검사를 의무적으로 실시하도록 법으로 입법화하여야만 이 사업은 성공할 수 있을 것이다.

References

- 1) Bickel H, Guthrie R, Hammersen G. Neonatal screening for inborn error of metabolism. Springer-Verlag, 1980;1-79.
- 2) Lee DH. Neonatal screening in Korea, In: New trends in neonatal screening. Hokkaido Univ. press, 1994;3-5
- 3) Lee DH. Neonatal screening test. J of the Kor Medical Association 1994;37:1464-80.
- 4) Lee HJ, Moon HR, Shin YS. Clinical approach of inherited metabolic disease. Orombo 1990;152-7.
- 5) Lee DH, Jang KA, Lee SJ, Yoo H. The Incidence of inborn error of metabolism and hypothyroidism in Korean newborns. The J of Soonchunhyang University 1988;11:201-9.
- 6) Lee DH. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. J of Kor Pediatr Association 1987;30:9-16.
- 7) Moon DS, Kim DW, Lee DH, Lee SJ, You KS, Moon HR, et al. Cost-Benefit analysis of newborn mass screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism in Korea. J. of Soonchunhyang Medical College 1: 459-470, 1995
- 8) Yoon HC, Kim NC, Lee DH. A cost-Benefit analysis on neonatal screening of phenylketonuria and congenital hypothyroidism in Korea. Korean J Pediatr 2005;48:369-75.
- 9) Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. Pediatrics 2002;110:781-6.
- 10) Ryoo HO, Lee DH. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening in Korea.

Program and abstracts 56th annual fall meeting of the Korean Pediatrics Society, 2005:77

- 11) Park KH, Lee YK, Choi TY, Kim WB, LeeDH. Seven cases of ornithine transcarbamylase deficiency. Kor J of Clinical Pathology 1999;19:308-14.
- 12) Cheon KS, Lee DH. Isovaleric Acidemia in Siblings Diagnosed by Organic Acid Analysis. J of the Kor Pediatr Society 2000;43:828-31.
- 13) Yoon HR, Lee KR, Kang SW, Lee DW, 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. Clinica Chimica Acta 2005;354:167-80.
- 14) Kim SH, Suh ES, Lee DH. EEG in Phenylketonuria. J of the Kor Pediatr Society 40:759-766, 1997
- 15) Hong HS, Kim DH, Lee HK, Kwon KH, Choi DL, Lee DH. MR Imaging of Phenylketonuria. J of the Kor Radiol Soc 1997;37:541-5.
- 16) Hong HK, Lee WR, Lee DH. A Case of Maternal Phenylketonuria. The Kor J of Perinatol 1999;10:387-90.
- 17) Nam HG, Shim JS, Lee DH, and Lee SJ. A Clinical Study in Phenylketonuria. J of Kor Pediatr Association 1992;35:69-79.
- 18) Chong CH, Lee HY, Lee DH, Lee SJ, Cha KW, Yim JB, et al. Pterin and DHPR Measurement and DNA Analysis in Korean PKU Patients. J of Kor Pediatr Society 1993; 36:1681-90.
- 19) Lee DH. Recent Advances in Treatment of Inherited Metabolic Diseases. The J of the Kor Medical Association 1988;31:1267-73.
- 20) Lee DH. Clinical Experience in Dietary Management of Phenylketonuria with Maeil PKU-1, PKU-2 Formula. J Korean Soc of Inherited Metabolic Disease 2002;2:89-94.
- 21) Park IS, Cho HJ, Lee DH and Song SH. Galactosemia Detected by Neonatal Screening Test J Korean Pediatr Soc 2003;46:440-6.
- 22) Kenneth AP. US Newborn Screening System Guildlines II: Follow-up of Children, Diagnosis, Management, and Evaluation, The Journal of Pediatrics 2000;137:S1-S46
- 23) Choi TY, Kim WB, Kang DY, Lee DH. A Case of Homocystinuria. Kor. J. of Clinical Pathology 13:351-6, 1993
- 24) Choi TY, Kim JW, Min WK, Lee DH, et al. Analysis of Blood Sample Records for Neonatal Screening Test and External Quality Assessment for Inborn Errors of Metabolism in Korea. J Korean Soc of Maternal and Child Health 2003;7:7-17.
- 25) Hahn SH, Lee DH. Pilot study of mass screening for Wilson's disease in Korea. Molecular Genetics and Metabolism 2002;76:133-6.
- 26) Hahn YJ, Lee DH, Kim ES. Plans to improve the mass screening tests on inborn errors of metabolism in Korea. Korean public health and society reserch center in 송 department of ministry of health and welfare in Korea, 2000:51-68.