

한국 소아 내분비 및 대사질환의 역학

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 동 환

= Abstract =

The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea

Dong Hwan Lee, M.D.

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

The government neonatal screening program has a 17-years history. Therefore, it can now provide information on the prevalence of endocrine and metabolic diseases which included in neonatal screening. Knowledge of the prevalence of metabolic diseases is very important with these results, the most effective screening methods can be determined and diseases can be identified that should be added to neonatal screening. For these purposes regular follow-up of patients with metabolic diseases and quality assurance are also needed. (Korean J Pediatr 2008;51:559-563)

Key Words : Neonatal screening, Prevalence, Metabolic disease

신생아 선별검사의 역사와 현황

증상이 나타나지 않고 신생아시기에 발견하여 치료하면 정신지체를 예방할 수 있는 유전성 대사질환에 대한 신생아 선별검사가 1985년 국내에 처음 도입되었고¹⁾ 1991년에 정부의 모자보건사업으로 채택되어 저소득층 신생아를 대상으로 실시된 이후 검사 대상자를 점차 확대하였다¹⁻⁴⁾. 1997년부터 발생빈도가 높은 페닐케톤뇨증과 선천성 갑상선 기능 저하증 두 질환에 대한 신생아 선별검사가 정부 지원 사업으로 채택되어 모든 신생아를 대상으로 무료로 실시되었으며^{3, 4)}, 2006년부터는 정부의 신생아 선별검사 사업이 2개 질환에서 단풍 당뇨증, 호모시스틴 뇨증, 갈락토스 혈증 및 선천성 부신 과형성증 등의 4개 질환을 추가하여 6개 질환으로 확대되어 무료로 실시되고 있다⁵⁾. 정부에서 지정한 신생아 선별검사 실시기관수는 2008년 5월 현재 14기관이며, 그동안 신생아 선별검사 방법은 초창기의 세균학적 억제법과 방사면역법에서 효소비색법, 효소면역법, 형광측정법, 탠덤매스법 등으로 발전하였다. 1961년 R. Guthrie에 의해 혈액을 이용한 신생아 선별검사법이 등장, 여과지를 이용하여 페닐케톤 뇨증, 갈락토스 혈증, 단풍 당뇨증, 호모시스틴 뇨증 등의 유전성 대사질환에 대한 신생아 선별검사가 가능하게 되면서 다 항목 집단검사가 시작되었다⁶⁾. 1973년

이 여과지 혈액이 선천성 갑상선기능저하증과 선천성 부신과형성증의 집단검사에도 사용될 수 있다는 것이 증명되어 유전성 대사질환과 내분비 이상 양자를 모두 검사할 수 있게 되었기 때문에 이 검사방법을 신생아 선별검사라고 부르는 경우가 많다⁷⁾. 1990년대 초부터는 tandem mass spectrometry (MS/MS)를 유전성 대사질환의 선별검사에 이용하여 기존의 신생아 선별검사로 진단되지 않는 질환을 조기 발견할 수 있게 되어 매우 획기적인 검사로 인정받고 있다.

신생아 선별검사의 실적과 환자 발생 빈도

1. 신생아 선별검사의 실적

보건복지 가족부(구 보건복지부) 산하 기관인 인구보건복지협회(구 대한가족보건복지협회)에서 각 지역 보건소를 통해 취합한 자료에 의하면 신생아 선별검사에 대한 정부 사업을 저소득층 신생아를 대상으로 실시하기 시작한 첫 해인 1991년 검사실적은 28,286명이었고, 이후 검사실적은 1992년 20,372명, 1993년 35,094명, 1994년 51,045명, 1995년 74,880명, 1996년 62,542명이었다. 신생아 선별검사에 대한 정부 지원사업의 대상자를 모든 신생아로 확대한 1997년의 검사실적은 출생아의 50.9%인 345,013명이었으나 그 후 검사실적은 1998년 416,115명(64.7%), 1999년 398,444명(64.6%), 2000년 407,981명(64.1%), 2001년 382,338명(68.6%), 2002년 346,176명(70.0%), 2003년 339,945명(68.9%), 2004년 386,889명(81.3%), 2005년 412,653명(94.2%), 2006년 433,331명(96.0%), 2007년 472,055명(95%)로 나타났다(Table 1). 1991년부터 2005년까지 15년간 정부

Received : 13 April 2008, Accepted : 8 May 2008

Address for correspondence : Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University,

657, Hannam-dong, Yongsan-gu, Seoul 140-210, Korea

Tel : +82-2-709-9341, Fax : +82-2-794-5471

E-mail : khh@osp.sch.ac.kr

지원에 의한 신생아 선별검사를 받은 신생아는 총 3,707,773명으로 동 기간 동안 출생한 모든 신생아의 39.6%가 검사를 받았다. 정부 지원 신생아 선별검사 사업의 대상자가 저소득층 신생아였던 1991년부터 1996년까지 6년간의 검사실시율은 전 신생아의 6.3%였으나 전 신생아로 확대된 1997년과 전 신생아의 70% 수준으로 축소 유지되었던 1998-2003년 총 7년간의 검사실시율은 64.0%였고, 출생한 신생아의 100%로 확대한 2004년부터 2007년까지 4년간의 검사실시율은 91.6%였다.

Table 1. Number of Newborns Tested though Screening 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
2006	451,514	433,331	96.0
2007	497,000	472,055	95.0

2. 유전성 대사질환 환아 발생 빈도

1) 환아 발생 현황

보건복지부와 인구보건복지협회에서 시행한 신생아 선별검사 채혈지 통계분석 및 정도관리 분석 보고에 따르면 신생아 선별검사를 통하여 발견된 환아의 수는 선천성 갑상선기능저하증이 1997년 62명, 1998년 132명, 1999년 88명, 2000년 89명, 2001년 70명, 2002년 49명, 2003년 50명, 2004년 80명, 2005년 73명, 2006년 114명, 2007년 149명으로 17년간 총 1,011명이 발견되었으며, 페닐케톤뇨증은 1997년 6명, 1998년 7명, 1999년 9명, 2000년 9명, 2001년 9명, 2002년 8명, 2003년 14명, 2004년 9명, 2005년 10명, 2006년 7명, 2007년 4명으로 17년간 총 97명이 발견되었다. 17년간 환아 발생률은 선천성 갑상선기능저하증이 4,563명당 1명 발생하였고 페닐케톤뇨증이 47,558명당 1명 발생하였으며, 두 질환을 합하면 1,108명의 환아가 발생하여 신생아 4,163명당 1명의 환아가 발생하였다(Table 2).

2005년부터 2007년까지 정부지원 6종 검사 결과를 근거로 산출한 다른 유전성 대사질환의 출생빈도는 2007년의 경우 단풍당뇨증 1/157,352명, 갈락토스 혈증 1/59,007명, 선천성 부신 과형성증 1/78,676명, 호모시스틴뇨증 1/472,055명이었다(Table 3).

2) 이중질량 분광분석기(탠덤매스)를 이용한 유전성 대사질환의 발생 빈도

1990년대 초부터 도입된 탠덤매스를 이용한 유전성 대사질환 선별검사는 여과지로 소량의 혈액만을 이용하여 최소 43종 이상의 유전성 대사질환, 즉 주요한 아미노산, 유기산, 지방산 대사질환을 진단할 수 있어 사실상 오늘날의 첨단 기술로 진단할 수 있는 중요한 질환은 거의 포함되어 있다. 그러므로 탠덤매스는 매우 효과적인

Table 2. Prevalence at Birth of Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism 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	1/2,901	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
2006	433,331	7	1/61,904	144	1/3,009	151	1/2,870
2007	472,005	4	1/118,013	149	1/3,168	153	1/3,085
Total	4,613,159	97	1/47,558	1,011	1/4,563	1,108	1/4,163

Table 3. Prevalence of Maple Syrup Urine Disease, Homocystinuria, Galactosemia and Congenital Adrenal Hyperplasia at Birth

Year	MSUD		HCY		GAL		CAH	
	No. tested	No. cases	No. tested	No. cases	No. tested	No. cases	No. tested	No. cases
2005	238,075	1	201,479	1	353,834	9	251,164	9
2006	433,331	1	433,331	1	433,331	4	433,331	5
2007	472,055	3	472,055	1	472,055	8	472,055	6
Total	1,143,461	5	1,106,865	3	1,259,220	21	1,156,550	20
Prevalence	1/228,692		1/368,955		1/59,962		1/57,827	

Abbreviations : MSUD, Maple Syrup Urine Disease; HCY, Homocystinuria; GAL, Galactosemia; CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia

것으로 주목받고 있으며 빠른 속도로 시행 빈도가 증가하고 있다. 기존의 검사 방법으로 진단할 수 없으면서 예후가 비교적 양호한 프로피온산 뇨증, 메틸말론산 혈증, 시트룰린 혈증 등을 효과적으로 진단할 수 있어 선진국에서는 점차 사용 빈도가 증가하고 있다. 현재 미국, 영국, 독일 그리고 호주 등 많은 나라에서 선별 검사로 시행하고 있으며, 이에 대한 경제적 효용성에 대한 연구가 진행되고 있다. 우리나라에서도 9개 검사기관에서 실시하고 있으며, 인구보건복지협회에서 조사한 2007년도에 탠덤매스를 이용한 선별검사로 확진된 증례는 검사를 실시한 324,514명 중 타이로신 혈증 4례, 고 메치오닌 혈증 1례, 시트룰린 혈증 1례, 긴사슬 아실코에이 탈수소효소결핍증[Very-Long Chain-Acyl CoA Dehydrogenase, VLCAD deficiency] 1례, 이소발레릭산혈증 9례, 메틸글루타코닉산 뇨증 2례, 메틸크로토닐글리신 뇨증 3례, 말론산 혈증 2례, 프로피온산 혈증 4례 그리고 글루타린산 뇨증 1례였다(Table 4).

3) 기타 대사질환의 역학

2006년 질병관리본부 국립보건연구원 희귀난치성질환센터의 자료에 의하면⁸⁾ Gaucher병의 경우 138명, 방향성 아미노산 대사질환 342명, 지방산 대사질환 160명, 측쇄 아미노산대사 및 지방산 대사질환 90명, 기타 아미노산 대사질환 310명, 탄수화물 대사질환 561명, 구리 대사질환 947명 등으로 보고되어 있다. 효소치료를 개발사인 젠자임 코리아에 등록된 현황에 따르면 2008년 현재 Gaucher병 35명 중 32명, Fabry병 30명 중 25명, 뮤코 다당증 1형 13명 중 13명, Pompe 병 12명 중 6명이 효소 치료를 받고 있고 Hunter 병 58명은 효소 치료를 받을 예정이다.

3. 국내외 유전성 대사질환 발생빈도

국외에 보고된 페닐케톤 뇨증의 출생 시 발생빈도를 살펴보면 백인은 1/15,000명⁹⁾, 프랑스 1/17,24명¹⁰⁾, 중국 1/11,144-1/33,000명^{11, 12)}, 아랍에미리트 1/20,050명¹³⁾, 태국 1/212,535명¹⁴⁾이다. 우리나라의 경우 2001년도에 신생아 선별검사를 받은 382,338명에 대한 페닐케톤뇨증 발생 빈도는 1/42,482명으로 보고¹⁵⁾되었고, 2006년도에 15년간의 결과를 분석한 결과 1/43,114명의 빈도를 나타내었다¹⁶⁾. 앞서 언급했듯이 2007년 현재 지난 17년간 환아 발생률을 분석해보았을 때에는 1/47,558명의 빈도를 나타내었다.

선천 갑상샘 기능저하증은 인종과 종족에 따라 다양한 발생 빈

Table 4. Metabolic Disorders Diagnosed using Tandem Mass Screening (2007)

Disease	No. tested	No. cases	Prevalence
Tyrosinemia	324,514	4	1/81,128
Hypermethioninemia	324,514	1	1/324,514
Citrullinemia	324,514	1	1/324,514
Very-Long Chain-Acyl CoA Dehydrogenase deficiency	324,514	1	1/324,514
Isovaleric acidemia	324,514	9	1/36,507
3-Methylglutaconic aciduria	324,514	2	1/162,257
3-Methylcrotonyl glycinuria	324,514	3	1/108,171
Malonic aciduria	324,514	2	1/162,257
Methylmalonic aciduria	324,514	1	1/324,514
Propionic acidemia	324,514	4	1/81,128
Glutaric acidemia type I	324,514	1	1/324,514
Total	324,514	29	1/11,190

도를 나타내는데 전 세계적으로는 1/3,000명 정도이고, 요오드 결핍 지역에서는 발생빈도가 더 높아 1/900명 정도라는 보고가 있다⁹⁾. 국가별 보고를 살펴보면, 일본이 1/7,686명으로 가장 낮았고, 사우디아라비아와 이스라엘이 각각 1/2,097명, 1/2,474명으로 비교적 높게 나타났다⁹⁾. 미국의 경우 흑인(1/6,843-1/10,844)은 백인(1/3,377-1/4,172)보다 발생빈도가 50% 정도 낮았고, 라틴 아메리카 사람은 백인보다 발생빈도가 40% 정도 높으며, 미국 원주민의 경우 1/1,167로 발생빈도가 가장 높았다⁹⁾.

동아시아 지역의 경우 국제원자력기구(IAEA)에 의한 신생아 선별검사 확대 계획에 의해 점차적으로 건수가 증가하고 있으며, 동아시아 지역에서의 선천 갑상샘 기능 저하증의 발생 빈도는 1/833-1/7,686으로 보고되고 있다⁹⁾. 우리나라에서는 2001년도에 신생아 선별검사를 받은 382,338명에 대한 선천 갑상샘 기능저하증 발생 빈도는 1/5,461명으로 보고된 바 있으며, 2006년도에 15년간의 결과를 분석한 결과 1/5,164명의 발생빈도를 보였다. 2007년에 17년간의 신생아 선별검사 결과를 분석하였을 때 1/4,563명의 빈도를 나타내었다. 2001년 대한소아과학회에서 10년간의 유전성 대사질환의 발생에 대하여 100병상 이상의 모든 병원을 대상으로 조사한 결과¹⁷⁾ 미량원소 대사이상 252례, 유기산 대사이상 220례, 아미노산 대사이상 139례, 점액 다당류증 131례, 탄수화물 대사이상 84례, 요

Table 5. Metabolic Disorders Diagnosed using Tandem Mass Screening (2001-2004)

Disease	No. tested	No. cases	Prevalence
Propionic aciduria	79,179	4	1/79,197
Isovaleric aciduria	79,179	3	1/26,399
3-methylcrotonyl glycinuria	79,179	1	1/79,197
Glutaric aciduria type I	79,179	2	1/39,598
LCHAD deficiency	79,179	3	1/26,399
VLCAD deficiency	79,179	1	1/79,197
SCAD deficiency	79,179	1	1/79,197
Classic PKU	79,197	4	1/19,799
Tetrahydrobiopterine deficiency	79,197	2	1/26,399
Citrullinemia	79,197	3	1/26,399
Tyrosinemia	79,197	1	1/79,197
Maple syrup urine disease	79,197	2	1/39,598
HHH syndrome	79,197	1	1/79,197
Total	79,197	28	1/2,828

소회로 이상 39례 등의 결과를 보였다. 2005년 Lee¹⁸⁾의 보고에 의하면 1997년부터 2000년까지 3년간 시행한 유기산 분석에서 31종의 질환의 214명의 유기산혈증 환자가 진단되었다. Yoon 등¹⁹⁾에 의한 보고에 의하면 서울의과학연구소에서 3년간 79,197명의 신생아에서 탠덤매스를 이용하여 신생아 선별검사를 시행한 결과 28명이 유전성 대사질환으로 진단되어 환자 발생빈도는 2,800명당 1명이었다(Table 5).

요약 및 결론

유전성 대사질환은 각각의 빈도는 매우 드물다. 그러나 전체적으로 보았을 때의 국내 발생빈도는 연구자들마다 차이가 있지만 대체적으로 500-1,000명당 1명 정도로 추정되고 있다. 각각의 병원의 자료가 아닌 전체적인 자료의 수집이 부족하고 추적 관찰 결과의 분석이 아직 철저히 이루어지고 있지 않아 국내의 발생빈도를 정확히 알 수는 없지만 거의 모든 신생아를 대상으로 한 선별검사와 탠덤매스 검사가 점차 확산되면서 발생 빈도에 대한 자료가 누적되고 있다. 보다 질적으로 향상된 검사를 위해서 탠덤매스 검사를 선별검사로 전환하는 것이 필요할 것으로 사료되며, 정기적인 정도관리도 계속하여 시행되어야 하겠다. 또한 정확한 유병률의 파악과 환자의 빠른 진단, 치료와 삶의 질의 향상을 위해 선별검사가 양성인 경우 재검사와 확진 검사가 누락되지 않도록 보건소와 병원, 보호자의 연락체계가 잘 갖추어져야 하며 재검사에서 확진된 빈도의 파악 역시 필요하다. 진단뿐만 아니라 진단된 환아에 대한 추적 조사와 역학 조사가 필요하며 사후지원이 확대되어야 한다. 몇몇 국가에서 시행되고 있는 것처럼 질병등록사이트를 활성화시켜 환아와 보호자 스스로가 질병에 대해 잘 알 수 있는 기회를 주고 총체적인 관리가 될 수 있도록 하는 것도 좋은 방법이다. 이렇게 하여 정확한 역학조사가 가능해짐으로써 국내 유전성 대사질환 각각의 유병률이 총체적으로 파악된다면 선별검사 항목을 선정하고 확대하는 데

에도 기여할 수 있으며 보다 많은 환아가 조기 진단과 조기 치료로 보다 나은 삶을 영위할 수 있을 것이다.

References

- 1) Lee DH. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. J Korean Pediatr Soc 1987;30:9-16.
- 2) Lee DH. Neonatal screening test. J Korean Med Assoc 1994;37:1464-80.
- 3) Han YJ, Lee DH, Kim ES. Plans to improve the mass screening tests on inborn errors of metabolism in Korea. Korean public health and society research center in department of ministry of health and welfare in Korea 2000:51-68.
- 4) Lee DH, Choi TY, Jun BY, Kang JK. The analysis of the current status and improvement of neonatal screening test for prevention of mental retardation. Report of Health Promotion Fund 2004:1-167.
- 5) Choi TY. Analysis of blood sample records for neonatal screening test and external quality assessment for inborn errors of metabolism in Korea (2005). Ministry of health & welfare, Planned Population Federation of Korea.
- 6) Bickel H, Guthrie R, Hammersen G. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. Springer-Verlag 1980:1-79.
- 7) Lee DH. Neonatal screening in Korea, In: New trends in neonatal screening. Hokkaido Univ. press 1994:3-5.
- 8) Statistical Book of Genetic & Rare Diseases. Korea Centers for Disease Control and Prevention. National Institute of Health. Korean Genetic & Rare Diseases Center 2006.
- 9) International Atomic Energy Agency. Screening of newborns for congenital hypothyroidism - Guidance for developing programmes. Vienna : IAEA 2005:13-7.
- 10) Abadie V, Berthoelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, de Baulny HO, et al. Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. Early Hum Dev 2001;6E5:149-58.
- 11) Gu XF, Wang ZG. Screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism in 5.8 million neonates in China. Zhonghua tu Fang Yi Xue Za Zhi 2004;38:99-102.
- 12) Jiang J, Ma X, Huang X, Pei X, Liu H, Tan Z, Zhu L. A survey for the incidence of phenylketonuria in Guangdong, China. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34 Suppl 3:185.
- 13) Al-Hosani H, Sarah M, Saade D, Osman H, Al-Zahid J. United Arab Emirates National Newborn Screening Programme: an evaluation 1998-2000. East editerr Health J 2003;9:324-32.
- 14) Pangkanon S, Rattrisawadi V, Charoensiriwatana W, Techasena W, Boonpuan K, Srisomsap C, et al. Phenylketonuria detected by the neonatal screening program in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34 suppl 3:179-81.
- 15) Choi TY, Kim JW, Min WK, Song WH, Yoon HR, Lee K, 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 Matern Child Health 2003;7:7-17.
- 16) Choi TY, Lee DH. Results of neonatal screening test and

- prevalence at birth of phenylketonuria and congenital hypothyroidism for 15 years in Korea. *J Korean Soc Inherit Metabolic Dis* 2006;6:24-31.
- 17) Lee HJ. Inborn errors of metabolism in Korea. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:1-10.
- 18) Lee HJ. Organic acidemias in Korea. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1459-76.
- 19) Yoon HR, Lee KR, Kang SW, 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. *Clinica Chimica Acta* 2005;354:167-80.