



차세대 신생아 선별검사에 대한 전망

Perspectives on Next-Generation Newborn Screening

박경진¹ · 김종원^{1,2*}

Kyoung-Jin Park, M.D.¹, Jong-Won Kim, M.D.^{1,2*}

성균관대학교 삼성융합의과학원 융합의학과¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과²

Department of Health Sciences and Technology¹, Samsung Advanced Institute for Health Sciences and Technology, Sungkyunkwan University, Seoul; Department of Laboratory Medicine and Genetics², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Newborn screening (NBS) has been effective for detecting asymptomatic newborns with inherited metabolic diseases and has facilitated early clinical intervention, which has resulted in significant decreases in the rates of morbidity and mortality caused by these diseases. The outcome of the NBS program heavily depends on technological advances. Since Dr. Robert Guthrie developed a bacterial inhibition assay to screen for metabolic diseases in the early 1960s, use of the NBS program has spread to many countries. Tandem mass spectrometry (TMS) was a second major technological breakthrough that has allowed screening to be extended to disorders of fatty acid and organic acid metabolism as well as to those of amino acid metabolism, and recently screening has also been expanded to include lysosomal storage diseases. TMS can detect multiple analytes rapidly and simultaneously and is currently applied to nearly 80% of the newborn population in Korea. Next-generation sequencing (NGS) technology could be another major breakthrough to improve the current NBS program. To integrate NGS into the NBS program, various considerations about its analytical validity, clinical validity, clinical utility, and ethical, legal, and social implications should be addressed on the basis of population screening. Here, the authors review population screening criteria, the current status of NBS, and recent advances in NGS. In addition, we discuss the practical and ethical issues, opportunities, and challenges regarding the implementation of NGS in NBS.

Key Words: Newborn screening (NBS), Inherited metabolic disease, Next generation sequencing (NGS), Tandem mass spectrometry (TMS)

서론

신생아 선별검사는 증상이 없는 신생아를 대상으로 유전성 대사질환을 조기에 발견하여 치료함으로써 합병증 및 사망률을 감소시키고자 도입되었다. 지난 50여 년 동안 꾸준한 기술적 진보를 통해 질환의 조기진단 및 치료에 획기적으로 기여함으로써, 신생아 선별검사는 최근 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에 의해 10가지 중요한 공중보건 성

과 중 하나로 선정된 바 있다[1]. 1963년 Robert Guthrie에 의해 세균억제법(bacterial inhibition assay)이 개발되어 페닐케톤뇨증의 집단선별검사로 처음 도입되었고, 이로써 정신지체 질환의 유병률을 획기적으로 감소시킬 수 있었다[2]. 이후 방사면역법, 효소비색법, 효소면역법, 탠덤질량분석법, 분자유전검사법 등이 개발되었고, 1990년대 초부터는 탠덤질량분석법을 신생아 선별검사에 이용함으로써 광범위 신생아 선별검사(expanded newborn screening) 시대가 도래되었다[3]. 국내에서는 1985년에 경기도에서 신생아 선별검사가 시범사업으로 처음 도입되었고, 1991년에 모자보건사업으로 채택되어 저소득층 신생아를 대상으로 시행되다가 1997년부터는 모든 신생아를 대상으로 확대되었다[4-7]. 2006년부터는 페닐케톤뇨증과 선천성갑상선기능저하증, 단풍당뇨증, 호모시스테인뇨증, 갈락토스혈증, 선천성부신과형성증 등 6개 질환에 대해 정부에서 지원하고 있으며, 40여 종의 추가 질환에 대해서 민간 주도로 검사가 이루어지고 있다[8, 9].

신생아 선별검사의 대상이 되는 유전성 대사질환은 개별적으로는 희귀질환이지만, 질환의 종류가 매우 다양하여 전체 질환을 대상으로 하였을 때는 대략 2,000명당 1명에서 환자가 발생된다[10]. 나라와 인종, 검사 방법, 검사 질환의 종류에 따라 질환의 유병률은

Corresponding author: Jong-Won Kim

Department of Laboratory Medicine & Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-2705, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: kimjw@skku.edu

Received: January 29, 2015

Revision received: March 9, 2015

Accepted: March 10, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2015, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다양하지만 높은 유병률로 인해, 대부분의 국가에서 공중보건의 핵심 프로그램으로 관리되고 있다. 유전성 대사질환은 동일한 질환에서도 다양한 임상증상을 보이는 한편, 여러 질환에서 임상양상이 비슷한 경우도 있어, 임상양상만으로는 진단하기가 매우 어려운 것으로 알려져 있다. 이처럼 높은 유병률과 질환의 이질적 특성으로 인해 유전성 대사질환의 정확한 조기진단 및 치료를 위해서는 보다 향상된 검사법의 개발 및 진단 지침의 개발이 요구된다.

최근 임상유전학에서 차세대 유전체분석법(next-generation sequencing, NGS)을 통한 질환의 원인유전자 규명에 대한 임상 연구가 활발히 이루어지는 가운데, 집단선별검사로의 적용 가능성에 대한 이슈가 대두되었다. 2013년에는 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)에 의해 유전체분석기술에 기반한 신생아검사를 평가하고자 5년 동안 2,500만 달러를 투자하겠다는 프로젝트가 발표되었다[11]. NGS는 전통적인 염기서열분석법에 비해 비용과 시간을 획기적으로 절감하는 등 여러 가지 장점이 있어 선별검사에서도 그 역할이 기대된다. 이에 본 원고에서는 집단선별검사 기준, 신생아 선별검사의 현황, NGS의 최신 동향을 살펴보고, NGS가 신생아 선별검사 프로그램의 일환으로 통합되기 위해 고려해야 할 분석적 타당성, 임상적 타당성 및 유용성, 윤리적·법적·사회적 이슈 등에 대해 검토해보고자 한다. 또한, 새로운 유전체시대를 맞이하여 우리에게 주어진 기회, 향후 해결해야 할 과제를 전망하고자 한다.

차세대 신생아선별검사

1. 집단선별검사를 위한 기준

무증상 신생아를 대상으로 일괄적인 집단선별검사를 시행하는 것은, 검사법의 분석적 타당도와 상관없이 상당한 정도의 윤리적·사회적 문제를 야기할 수 있다. 특히 적절한 치료 및 예방이 가능하지 않은 질환이나 자연경과가 알려져 있지 않은 질환의 경우, 집단선별검사를 통한 질환의 조기발견은 오히려 환자에게 상당한 해악을 가할 수 있기 때문이다. 그뿐만 아니라, 신생아는 일반 성인과는 달리, 자기결정권이 가능하지 않은 약자이기 때문에, 집단선별검사를 위한 기준 선정에 주의 깊은 검토가 요구된다. 1968년 Wilson과 Jungner[12]에 의해 작성된 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO) 보고서에는 집단선별검사를 위한 10가지 기준이 확립된 바 있다. 보고서에 따르면, 임상적으로 잘 규명된 질환이며 중요한 공중보건 문제를 일으키는 질환으로, 자연경과가 잘 알려져 있으며, 치료가 가능한 질환들을, 안전하고 경제적인 검사를 통해 선별할 것을 권고하고 있다[12]. 현행 신생아 선별검사에 포함된 질환의 종류는 나라마다 다양하게 운영되며, 1990년대 중반부터는 탠덤질량분석법을 이용하여 다양한 질환에 대해 확대

시행되고 있어, Wilson과 Jungner에 제안된 전통적인 10가지 기준을 그대로 현행 신생아 선별검사에 모두 적용시키는 것은 가능하지 않다. 하지만 오랫동안 신생아 선별검사의 윤리적 기준으로 변함없이 받아들여지고 있는 두 가지 기본 원칙이 있다. 무엇보다 신생아의 건강에 최선의 혜택이 될 수 있는 선별검사(best interest of child)를 지향해야 한다는 것이며, 발병시기가 다소 늦은 질환이나 보인자 검사를 위한 선별검사는 지양해야(right to an open future) 한다는 것이다[13].

2. 신생아 선별검사의 현황

현행 신생아 선별검사는 효소면역법 및 탠덤질량분석법에 의한 1차 선별검사와 2차 확진검사로 구성되어 있다. 탠덤질량분석법은 두 개의 질량분석기를 나란히 결합한 분석 시스템으로서, 질량 대전하의 비(m/z)로 대사물질의 질량을 측정하는 검사법이다. 검체당 2-3분 내로 여러 대사물질을 동시에 측정 가능하여 탠덤질량분석법을 이용하면 저렴한 비용으로 여러 질환을 동시에 선별하는 것이 가능하다.

이전 선별검사법과 비교하였을 때, 탠덤질량분석법을 이용함으로써 대사질환 진단의 위양성률을 현저히 낮출 수 있었다. 예를 들면, 페닐케톤뇨증의 경우 이전 검사법과 비교했을 때, 위양성률을 0.23%에서 0.05%까지 감소시킬 수 있었다[14, 15]. 또한 대부분의 아미노산, 지방산, 유기산 질환에 대해 탠덤질량분석법은 전반적으로 우수한 민감도(99.67%)와 특이도(96.36%)를 갖는 것으로 보고되었다[15]. 탠덤질량분석에서 이상 소견을 보이는 경우 양성예측도(positive predictive value)는 대상 질환의 유병률 및 연구에 따라 다양하나, 10-20%로 보고된다[16]. 이와 같이 탠덤질량분석법은 선별검사로 적합할 뿐만 아니라, 분석적으로도 우수하여, 최근에는 리소좀축적질환의 선별에 대해서도 적응증이 확대되고 있다. 탠덤질량분석법의 사용 기간이 상대적으로 짧아서 아직은 임상적 유용성을 체계적으로 평가한 연구는 부족하지만 일부 연구에 의하면 임상적으로도 유용한 것으로 평가되었다. 한 연구에 의하면, 탠덤질량분석법에 의해 선별된 신생아의 58%가 실제 질환 양성이었으며, 이들은 증상이 발생하기 전에 질환을 조기에 진단하여 치료할 수 있었음을 보고하였다[15].

한편, 탠덤질량분석법을 이용하여 다양한 희귀질환을 발견하게 됨으로써, 임상적 의미가 불분명한 일부 질환과 양성 질환들이 발견되는 경우가 있다. 예를 들면, 탠덤질량분석법의 도입 이후 자주 발견되는 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency 같은 양성질환의 경우 조기 진단의 이익이 불분명하다. 그럼에도 불구하고, 탠덤질량분석법은 다양한 중증 질환을 효율적으로 선별함으로써, 신생아 선별검사 프로그램을 선도하는 기술로 자리매김할 수 있었다.

3. 차세대검사법 도입의 필요성

탠덤질량분석법은 질환의 조기 진단과 치료에 크게 기여했음에도 불구하고, 대사물질에 따라, 검사실에 따라 다양한 수준의 비정밀도 및 높은 위양성을 보이는 경우가 있어, 결과를 해석하는 데 상당한 어려움이 존재한다[17]. 그뿐만 아니라, 2차 검사로 이용되는 효소 활성도 분석법 역시 많은 노동력과 오랜 시간을 요구하는 반면, 반정량적 결과만을 제시할 뿐이며 소수의 질환에 대해서만 적용 가능하다는 점에서 한계가 있다(Table 1). 또한, 2차 분자유전학적 검사로 전통적인 염기서열분석을 순차적으로 시행하는 경우에는 많은 비용과 시간이 소요될 뿐만 아니라, 유전적 이질성(genetic heterogeneity)을 보이는 질환의 경우 미진단 결과에 이르기

도 한다(Table 1). 따라서 현행 선별검사의 단점을 보다 개선할 새로운 검사법의 필요성이 대두된다. 최근 대중화되고 있는 NGS를 신생아 선별검사에 적용한다면, 저렴한 비용으로 대부분의 질환에 대해 동시에 선별할 수 있고, 현행 선별검사의 위양성률을 감소시킬 수도 있으며, 새로운 원인 돌연변이의 발굴로 이어질 수 있을 것으로 기대된다. 순차적으로 진행되는 현행 신생아 선별검사 시스템을 발전시켜, 적절한 단계에서 NGS를 활용한다면, 초기에 질환을 확진하는 것도 가능하다. 신생아 선별검사 프로그램의 발전 방향을 고려할 때, 향후에는 1차검사로 탠덤질량분석법을 이용하고 2차검사로 NGS를 활용하거나 NGS와 TMS를 1차 선별검사로 활용하게 될 것으로 기대된다(Fig. 1). 이러한 전망이 현실화되기

Table 1. Comparison between current and next-generation newborn screening

	Current newborn screening			Next-generation newborn screening
	First-tier tests	Second-tier tests		
		Biochemical analysis	Molecular tests	
Purpose	Screening	Screening and/or confirmatory	Confirmatory	Screening and/or confirmatory
Methods	Enzyme immunoassay	Amino acid analysis	Targeted genotyping	Whole-exome sequencing
	Radioimmunoassay	Acylcarnitine analysis	Sanger sequencing	Whole-genome sequencing
	Tandem mass spectrometry	Organic acid analysis Enzyme activity assay		Targeted sequencing
Advantages	Inexpensive	Confirmation	Confirmation	Reducing false positives
	Fast		Identification of de novo mutations	Early diagnosis and confirmation
	Suitable for mass screening			Identification of de novo mutations
Disadvantages	High false positive rate	Expensive	Expensive	Moderately Expensive
	Low specificity	Semi-quantitative and highly variable	Limited and delayed results	Bioinformatic burden
	Imprecision (10-30%)	Not suitable for potentially oligogenic diseases	Diagnostic odysseys	Need for further validation

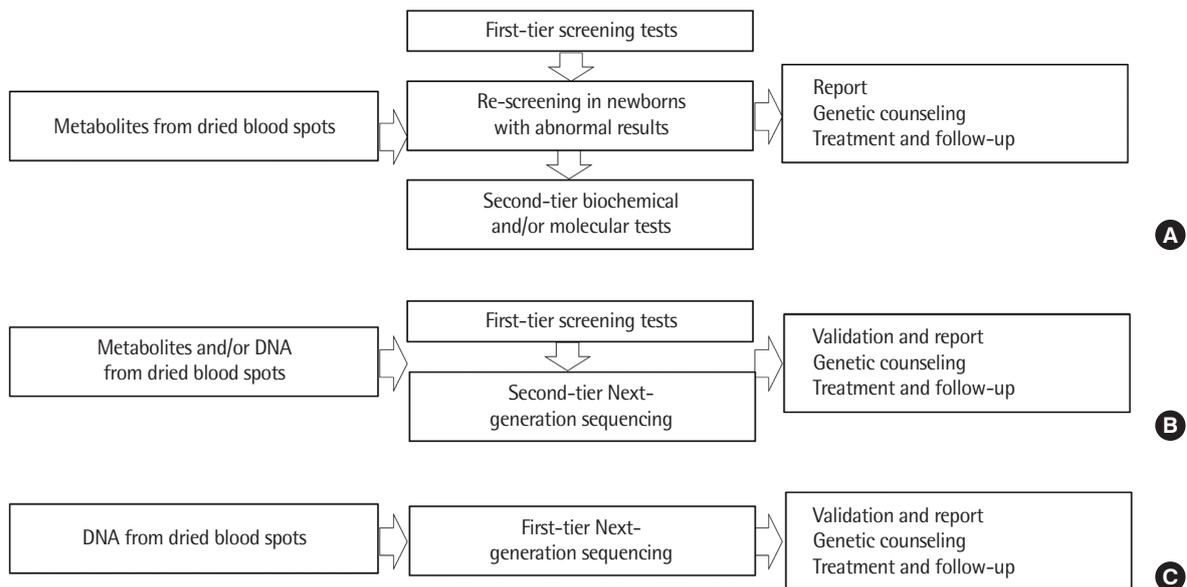


Fig. 1. Types of newborn screening workflow. (A) Current newborn screening workflow. (B) Use of next-generation sequencing as a second-tier tests. (C) Use of next-generation sequencing as a main screening method.

위해서는 선별대상 질환에 대한 주의 깊은 검토와 유전체분석기술의 타당도 검토를 비롯하여 해결해야 할 과제들이 많다. 향후에는 NGS를 신생아 선별검사의 일환으로 적절하게 활용하여, 질환으로 인한 의료비용 및 사회경제적 손실을 감소시키고 공중보건 향상에 더 기여할 수 있을 것이다.

4. 차세대유전체분석법의 최신 동향

NGS는 유전체를 작은 조각으로 나누고 각 조각의 유전정보를 병렬적으로 분석하여 유전체 전체 정보를 비교적 빠른 시간 내에 해독해내는 기법이다. 전통적인 염기서열분석법과는 달리, 무세포계(cell free system)에서 라이브러리를 생성하여, 병렬적 염기서열 반응을 진행함으로써, 전례 없는 속도로 유전정보 분석이 가능하게 되었다. 2004년에 처음 상용화된 이후 NGS에 소요되는 비용은 지속적으로 감소하고 있는 반면, 플랫폼은 획기적으로 진화하고 있다. 플랫폼 외에도, 라이브러리 생성 과정도 개선됨으로써 DNA 검체요구량을 크게 감소시켜 현재는 나노그램 단위의 검체만으로도 분석이 가능하다. NGS의 단점으로 지적되는 짧은 리드 길이(35 bp, Illumina)에 대한 문제 해결을 위해, 화학반응 및 분석 알고리즘을 꾸준히 개선하였고, 현재는 수천 bp의 리드를 생성하는 플랫폼(PacBio)도 개발되었다. 데이터 생성량도 꾸준히 증가하여 최근에는 1.8 테라바이트의 유전체 데이터를 3일 내로 생성할 수 있는 플랫폼(HiSeq X Ten)이 출시되어 인간 유전체의 대규모 분석도 가능하다. 이와 같은 기술 발전은 NGS의 임상 도입을 가속화시켰고, 이는 다시 임상에 적합한 플랫폼(GS Junior, MiSeq, Ion torrent PGM)의 개발을 유도하는 촉진제가 되었다. 이 중에는 반도체 기술을 접목하여 염기서열 검출 속도를 높이고, 비용을 감소시킨 플랫폼(Ion torrent PGM)도 개발되었다. 기술이 발전되는 가운데, NGS는 현재까지 다양한 멘델성 유전질환 및 희귀질환과 암종의 원인 유전자 발견 및 기전 규명에 크게 기여해왔다. 이러한 동향에 따라 2013년에는 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 Illumina MiSeqDx 플랫폼을 임상 진단용으로 허가한 것에 이어, 2014년에는 Thermo Fisher (Life Technologies)의 Ion PGM 플랫폼을 Class II 임상의학장비로 등재하기도 하였다[18, 19]. 이 외에도, NGS의 단점으로 언급되는 PCR 증폭으로 인한 바이어스를 없애기 위해 단일분자 염기서열분석법(single molecule real time sequencing, SMRT)이 개발되어 또 다른 지평을 열고 있다. 요컨대, NGS 플랫폼은 단점을 개선하는 방향으로 발전을 거듭하고 있으며, 최근에는 임상 진단 영역으로의 도입이 가속화되어 그 중요성이 더 높아질 것으로 기대된다.

5. 신생아 선별검사에 차세대유전체분석법의 적용 가능성

2005년 영국 인간유전학위원회(UK Human Genetics Commis-

sion)에서는 신생아의 유전적 프로파일링은 이익보다는 해악이 높아 시기상조라고 판단하였다[20, 21]. 이후 신생아 유전체분석에 대한 논의가 이루어지고 있는 가운데, 2013년 미국의학유전학회(American College of Medical Genetics, ACMG)와 미국소아과학회(American Academy of Pediatrics, AAP)에서는 신생아 유전체분석은 환아에게 최선의 이익이 있는 경우에 시행되어야 하나, 전장유전체분석(whole-genome sequencing, WGS)은 신생아에게 1차 선별검사법으로 사용해서는 안 된다고 주장하였다[22]. 또한, 유럽유전체학회(European Society of Human Genetics, ESHG)에서는 임상적 유용성 및 선별기준을 고려하지 않은 WGS의 시행을 유보해야 한다는 입장을 밝힌 바 있다[23]. 한편 신생아의 유전체분석에 대한 부모들의 관심도를 연구한 2014년 보고에 의하면, 신생아 선별검사의 일환으로 WGS이 시행될 경우, 70-74%의 부모가 관심을 보이는 것으로 확인되었다[24]. 이와 같은 사회적 관심 속에, 최근에는 NGS를 이용한 신생아 선별검사법을 개발하여 2차 확진검사로서의 이용 가능성을 구현한 연구가 있었다[25]. 요약하면, NGS를 이용한 신생아 선별검사는 사회적 관심이 높을 뿐만 아니라 기술적으로도 타당하지만, 사용 목적과 허용 범위 등에 대해서는 아직 합의에 이르지 못하였다. 따라서, NGS의 분석적 타당성과 별도로, 임상적 타당성과 유용성 및 윤리적 합의를 갖기 위해서는 명확한 지침을 개발하는 것이 급선무다. 왜냐하면, 신생아 선별검사는 검사실 검사뿐만 아니라 진단과 추적관찰, 교육, 유전상담 및 정도 관리 및 지속적인 프로그램 평가 등을 포괄하는 통합 시스템이기 때문이다.

6. 유전체분석법을 적용할 때 제기되는 이슈와 고려사항

NGS가 신생아 선별검사 프로그램의 일환으로 통합되기 위해서는 분석적 타당성 및 임상적 유용성 이외에도 다양한 윤리적·법적·사회적 이슈 등이 고려되어야 한다. 2000-2004년에 유전자검사의 임상 도입을 평가하기 위한 절차로서 CDC 주도로 ACCE 프로젝트(Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical, legal, and social implications) 및 이에 기반한 EGAPP 프로젝트(Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention)가 진행되었다[26]. 이에 따르면, 유전자검사를 임상에 도입하기 전에, 찾고자 하는 유전자형을 정확하고 믿을 만하게 검출할 수 있는 분석적 타당도(analytical validity), 해당 질환이나 표현형을 정확하게 예측하거나 검출하는 임상적 타당도(clinical validity), 검사의 이용으로부터 얻을 이익과 위험도를 평가하는 임상적 유용성(clinical utility), 윤리적·법적·사회적 이슈(ethical, legal, and social implications, ELSI)를 고려해야 한다. 신생아 선별검사 프로그램에 NGS를 도입하기 위해서는 이 4가지 기준을 다시 해석할 필요가 있다. 기존 유전자검사와는 달리 신생아를 대상으로 한다는 측면에

서, 무증상 집단에서 선별검사를 제공한다는 측면에서, 단일 유전자가 아니라 유전체를 대상으로 한다는 측면에서 특수성이 있기 때문이다.

첫째, 신생아 선별검사에 NGS의 적용은 기술적으로 가능하다. 는 점에서, 분석적 타당도는 우수하다. 최근 연구에 의하면, 기존의 신생아 선별검사에 사용된 채혈지로부터 DNA를 추출하여 NGS에 성공적으로 적용할 수 있었고, 또한 질환의 원인 돌연변이를 비교적 정확하게 검출할 수 있었다[25, 27]. 신생아 선별검사 대상 질환 126개 유전자에 NGS를 적용한 최근 연구에 의하면, 분석적 민감도 99.8%로 보고한 바 있다[25]. 물론, 전통적인 염기서열분석법을 이용하여, 변이를 다시 검증 과정이 수반되어야 하며, NGS 결과의 위양성과 위음성의 가능성에 대한 주의 깊은 해석이 요구된다.

둘째, 유전체분석법을 이용하여 질환을 정확하게 검출하는 임상적 타당도를 만족하기 위해서는, 의미가 불분명한 변이(variant of unknown significance, VUS)의 해석을 어떻게 할 것인가를 생각해야 한다. VUS는 단일 유전자 검사에서보다 유전체 분석 이후 급격히 증가하였는데, VUS에 대한 잘못된 해석으로 해당 질환을 잘못 예측하는 것은 오히려 환자에게 이익보다 해악을 가할 수 있다. 변이의 투과도(penetrance)가 잘 알려져 있지 않은 경우가 많고, 새로운 변이의 기능을 예측하는 것은 쉽지 않은 일이다. 기존에 알려진 변이라고 할지라도, 현재 데이터베이스에는 아직 돌연변이와 SNP가 상당히 혼합되어 있어 질환의 원인 변이로 확정하기보다는 표현형과의 상관관계를 분석하고 임상적으로 해석하는 것이 중요하다. 유전형-표현형 상관관계에 대한 데이터베이스가 부족한 현 상황에서는 발굴한 변이를 질환의 원인으로 성급하게 결론짓기보다는 인구유전학적 접근과 분석이 필요하다.

셋째, 임상적 유용성을 만족시키기 위해서는 신생아의 건강에 최선의 혜택이라는 신생아 선별검사의 기본 윤리원칙에 부합하는 질환을 선정하는 것이 중요하다. 즉, 임상적으로 잘 규명되어 있고, 의학적으로 치료할 수 있는 질환을 대상으로 해야 한다. 하지만, 유전체를 대상으로 한 검사에서는 원래의 목적과는 무관한 부수적 발견(incidental finding, IF)이 있을 수 있다. 예를 들면, 치료제가 없는 헌팅턴병이나 발병시기가 늦은 암 또는 알츠하이머 치매의 원인 유전자 등이 발견되는 경우는 당장 신생아의 건강에 최선의 혜택을 가져오지 않을 뿐만 아니라, 원래의 목적과도 무관하다. 그러므로 NGS를 신생아 선별검사로 통합하기 위해서는 대상질환에 대해 유전자를 선정하고 이에 한정하여 분석하는 표적 유전체 검사(targeted genomic analyses)가 문제의 해결이 될 수 있다. 2013년 ACMG에서는 유전체분석법을 이용하여 부수적 발견을 한 경우라도, 결과통보를 의무화한 유전자 56개의 리스트를 선정하 바 있다[28]. 돌연변이 여부를 미리 알고 있다면, 증상 발생 전에 예

방 가능한 질환 선정이라는 임상적 유용성이 상당함에도 불구하고, 검사 당사자의 자율성을 존중하지 못했다는 점에서 이는 성급한 가이드라인이라는 전문가들의 비판과 논의가 있었다[29]. 이 질환 리스트는 성인을 대상으로 지정된 것이므로, 신생아 선별검사에 그대로 적용하는 것은 적절하지 않다. 즉, 신생아 선별검사를 위한 유전자 리스트는, 신생아의 건강에 최선의 혜택을 준다는 기본 원칙하에 다시 검토되어야 할 것이다.

넷째, 신생아에서 유전체분석법을 이용하여 선별검사를 시행한다는 것은, 다양한 윤리적·법적·사회적 이슈를 수반한다. 신생아를 대상으로 한다는 점에서 특수성을 갖게 되는데, 부모의 동의 하에 검사가 이루어지고, 그 결과에 대한 접근 권한이 부모에게 있기 때문이다. 자율성 문제는 별도로 하더라도 신생아의 이익이 부모 및 가족의 이익에 대해 우선될 수 있을지 생각해보아야 한다. 당장 신생아의 건강에는 이익을 가져다주지 않은 보인자 정보가 가족의 이익에는 도움이 되는 경우가 있기 때문이다. 또한, 집단선별검사에서는 무증상 신생아의 유전체를 분석하기 때문에, 환자만을 대상으로 하는 임상검사와 달리 공중보건시스템에 미치는 부담과 비용은 높다. 많은 양의 정보를 처리하고 보관할 데이터 전문가 확보 및 인프라의 구축이 선행되어야 한다.

신생아 유전체검사가 도입되기 위해서는 전 단계에 걸쳐 전문화된 유전상담이 이루어져야 한다. 검사로부터 기대되는 이익 및 위험, 검사의 한계, 부수적 발견의 종류, 알게 될 결과의 범위 등에 대해 검사 전 상담에서부터 충분한 정보가 제공되어야 한다. 유전상담의 내용을 환자의 부모에게 적절하게 제공하기 위해서는 다양한 분야의 전문가들의 - 검사실 인력, 생물정보학자, 유전체 전문가, 일차 진료의, 의료 윤리학자, 의료법 전문가 - 협력 시스템의 정립이 필요하다. 환자의 진료를 담당하는 일차 진료의가 유전체검사 전 과정과 생물정보학적 분석 과정, 유전체 결과 해석 및 진단에 이르는 모든 과정을 이해하는 것은 불가능하기 때문이다. 또한, 부수적 발견으로 인한 윤리적 딜레마로부터 ‘알 권리’와 ‘모를 권리’를 침해하지 않고, 환자의 건강에 최선의 혜택이 되는 원칙에 적합한 유전상담을 제공하기 위해서는 유전체 검사의 윤리적 검토가 반드시 필요하다.

결론 및 향후 전망

기술적으로는 이미 신생아에서 유전체분석법을 이용한 집단선별검사가 가능하나, 공중보건 향상을 위한 프로그램으로 실용화되기 위해서는 다양한 전문가 집단이 지속적인 논의와 상호 협력을 통해 진료지침이 마련되어야 하며, 이를 위한 정책적 지원이 필요하다. 신생아 선별검사에 NGS를 도입하려는 시도는 4가지 의료 윤리의 원칙 중 선행의 원칙에 합당하다. 하지만, 부수적으로 제공

가능한 정보로 인해 자율성 존중의 원칙, 악행금지의 원칙, 정의의 원칙이 침해되지 않는지에 대해서는 주의 깊은 판단이 요구된다. 요컨대, ACCE 모델에서 제시한 기준 및 신생아 선별검사의 특수성이 고려되어 NGS가 신생아 선별검사에 적용된다면, 현행 선별검사의 단점을 보완할 뿐만 아니라, 유전성 대사질환으로 인한 의료 비용 및 사회경제적 손실을 감소시키고, 궁극적으로는 공중보건 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

신생아 선별검사는 증상이 없는 신생아를 대상으로 질환을 조기에 발견하여 치료함으로써 합병증 및 사망률을 감소시키기 위해 도입된 프로그램이다. 꾸준한 기술적 진보를 통해 신생아 선별검사 프로그램은 공중보건 향상에 크게 기여하였다. 1960년대 초반 R. Guthrie에 의해 세균억제법이 개발된 이후, 프로그램은 여러 나라로 널리 확대 시행되었다. 이후, 탠덤질량분석법이 개발되어 지방산질환 및 유기산질환, 최근에는 리소좀축적질환까지 선별할 수 있게 되었다. 탠덤질량분석법을 이용하면 단시간 내 여러 물질을 동시에 분석할 수 있어, 선별검사 프로그램 향상에 획기적 기여를 하였다. 현재 국내에서는 신생아의 80% 정도에서 탠덤질량분석법을 이용하여 신생아 선별검사를 시행한다. 향후에는 차세대유전체 분석법의 적용에 의해 현행 신생아 선별검사 프로그램이 더 향상이 될 것으로 기대된다. 차세대유전체분석법을 신생아 선별검사 프로그램의 일환으로 통합하기 위해서는 분석적 타당성, 임상적 타당성, 임상적 유용성 및 윤리적·법적·사회적 이슈 등을 집단선별 검사라는 관점에서 고려하여야 한다. 이에 본 종설에서는 신생아 선별검사의 현황, 집단선별검사 기준, 차세대유전체분석법의 최신 동향을 살펴보고, 차세대유전체분석법을 신생아 선별검사에 적용 시, 고려사항 및 기회 및 해결과제 등에 대해 논의하고자 한다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A120030).

REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements--United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:619-23.
2. Guthrie R and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*

- 1963;32:338-43.
3. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:321-4.
4. Lee DH. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Korean Pediatr Soc* 1987;30:9-16.
5. Lee DH. Neonatal screening test. *J Korean Med Assoc* 1994;37:1464-80.
6. Han YJ, Lee DH, Kim ES. Plans to improve the mass screening tests on inborn errors of metabolism in Korea. Seoul: Korean Public Health and Society Research Center in Department of Ministry of Health and Welfare in Korea, 2000:51-68.
7. Lee DH, Choi TY, Jun BY, Kang JK, eds. The analysis of the current status and improvement of neonatal screening test for prevention of mental retardation, 2004:1-167.
8. Choi TY, ed. Analysis of blood sample records for neonatal screening test and external quality assessment for inborn errors of metabolism in Korea: Ministry of Health & Welfare, Planned Population Federation of Korea, 2005.
9. 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;354:167-80.
10. Pampols T. Inherited metabolic rare disease. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:397-431.
11. National Institutes of Health. NIH program explores the use of genomic sequencing in newborn healthcare. <http://www.nih.gov/news/health/sep2013/nhgri-04.htm> (Updated on Sep 2013).
12. Wilson JM and Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281-393.
13. Bredenoord AL, de Vries MC, van Delden JJ. Next-generation sequencing: does the next generation still have a right to an open future? *Nat Rev Genet* 2013;14:306.
14. Schulze A, Mayatepek E, Hoffmann GF. Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria. *Clin Chim Acta* 2002;317:27-37.
15. 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;111:1399-406.
16. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns

- for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348:2304-12.
17. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50:142-62.
 18. U.S. Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA allows marketing of four “next generation” gene sequencing devices. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm375742.htm> (Updated on Nov 2013).
 19. FDAnews Device Daily Bulletin. Thermo Fisher lists its ion PGM DX System as class II clinical medical device. <http://www.fdanews.com/articles/167266-thermo-fisher-lists-its-ion-pgm-dx-system-as-class-ii-clinical-medical-device>.
 20. Almond B. Genetic profiling of newborns: ethical and social issues. *Nat Rev Genet* 2006;7:67-71.
 21. Human Genetic Commission, ed. *Profiling the Newborn: a Prospective Gene Technology*. UK: Human Genetic Commission, 2005.
 22. Dehm SM. Test-firing ammunition for spliceosome inhibition in cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:6064-6.
 23. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013;21:580-4.
 24. Goldenberg AJ, Dodson DS, Davis MM, Tarini BA. Parents’ interest in whole-genome sequencing of newborns. *Genet Med* 2014;16:78-84.
 25. Bhattacharjee A, Sokolsky T, Wyman SK, Reese MG, Puffenberger E, Strauss K, et al. Development of DNA confirmatory and high-risk diagnostic testing for newborns using targeted next-generation DNA sequencing. *Genet Med* 2015;17:337-47.
 26. Centers for Disease Control and Prevention. ACCE model process for evaluating genetic tests. <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/> (Updated on Jan 2010).
 27. Hollegaard MV, Grauholm J, Nielsen R, Grove J, Mandrup S, Hougaard DM. Archived neonatal dried blood spot samples can be used for accurate whole genome and exome-targeted next-generation sequencing. *Mol Genet Metab* 2013;110:65-72.
 28. Holtzman NA. ACMG recommendations on incidental findings are flawed scientifically and ethically. *Genet Med* 2013;15:750-1.
 29. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med* 2015;17:68-9.