대한 유전성 대사 질환 : 2016;16(1):18~23

원 저

단일기관에서 이중 질량 분석법(tandem mass spectrometry technology)을 이용한 선천성 대사이상 검사의 위양성율에 대한 연구

단국대학교 제일병원 소아청소년과

김현수 · 신손문 · 고선영 · 이연경 · 박성원

Investigation of False Positive Rates Newborn Screening using Tandem Mass Spectrometry (TMS) Technology in Single Center

Hyunsoo Kim, M.D., Son Moon Shin, M.D., Ph.D.
Sun Young Ko, M.D., Yeon Kyung Lee, M.D., Sung Won Park M.D.

Department of Pediatrics, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Dankook University, College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: Newborn screening leads to improved treatment and disease outcomes, but false-positive newborn screening results may impact include parental stress and anxiety, perception of child as unhealthy, parent-child relationship dysfunction, and increased infant hospitalizations. The purpose of this study was to investigate of the false positive rates and the causative factors of false positive results in Tandem Mass Spectrometry (TMS) in single center.

Methods: Records were reviewed for all 18,872 subjects who were born in Cheill General Hospital, during January 1st, 2012 to December 31st, 2014. 17,292 neonates (91.62%) were tested for tandem mass screening almost in 2-5th day of life. Newborn babies whose first results were abnormal had been tested repeatedly by same methods in 7-14 day. If the results were abnormal again, further evaluation was performed. TMS analysis included data for the 43 disorders screened for using TMS broken down into three categories: fatty acid oxidation disorders, organic acidurias, and aminoacidopathies. The impact of several factors on increased false positive rates was analyzed using a multivariate analysis: time from birth to sample collection, birth weight, birth height, BMI, gender, gestational age, delivery type.

Results: Males of the subjects were 8942 (51.7%), female 8350 (48.3%), the mean gestational age was 38.6±1.7 weeks, the average birth weight 3,155.6±502.4 g, the average birth height 49.1±2.9 cm, and the average BMI 13.0±3.8 (kg/m^2). Vaginal delivery cases were 9713 (56.2%), caesarean section 7,579 (43.8%). The average date of the inspection was 2.8±1.1 days. 224 cases were identified as TMS positive. All the subjects were false positive (222/17,292, 1.30%) except 2 cases (1 male; benign phenylketonuria and 1 female; Short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency). The false positive rates were 0.61% in fatty acid oxidation disorders, 0.25% in organic acidurias, and 0.45% in aminoacidopathies. In our study, the date of inspection got late, the false positive rates got higher. Because almost the cases of late test date were in treatment in neonatal intensive care unit so their test date was affected by their medical conditions. False positive rate was higher in extreme immaturity≤27 weeks than newborns of gestational age 〉27 weeks [OR=6.957 (CI=1.273-38.008), p〈0.025] and extremely low birth weight〈1,000 g than newborns of birthweight ≥1,000 g [OR=5.616 (CI=1.134-27.820), p〈0.035].

Conclusion: False positive rate of TMS was 1.30% in Cheil General Hospital. Lower gestational age and birth weight impacted on increased false positive rates. Better understanding of factors that influence

책임저자: 박성원, 서울시 중구 서애로1길 17(묵정동), 단국대학교 제일병원 소아청소년과
Tel: 02)2000-7169, Fax: 02)2000-7778, E-mail: swparkped@gmail.com

the reporting of screening tests, and the ability to modify these important factors, may improve the screening process and reduce the need for retesting. of screening tests, and the ability to modify these important factors, may improve the screening process and reduce the need for retesting.

Key words: Neonatal screening test, Tandem mass spectrometry, False positive

서 론

소변을 이용한 신생아 선별검사는 오진이 많아 적절한 검사법이 아니라는 평가가 늘어나던 중, 1961년 Robert Guthrie가 고초균(Bacillus Subtilis) 균주를 이용한 세균 성장 저지법(Bacterial Inhibition Assay, BIA)로 혈액을 이용한 신생아 선별검사법을 발명하면서 신뢰성 있는 검사가 가능해졌다[1].

이후 다양한 검사법을 통해 신생아 선별검사가 이루어졌는데, 1992년부터 이중 질량 분석법(tandem mass spectrometry technology, TMS)을 통해 혈액 한 방울로 40여종 이상의 유전성대사질환을 진단하게 되면서, 현재 미국, 독일, 호주 등 여러 나라에서 TMS를 신생아 집단 선별검사를 국가적 프로그램으로 운영하고 있다[2-4]. 우리나라에서도 증상 발현 전에 발견되어 치료하면 합병증을 줄일 수 있는 질환에 대한 신생아 선별 검사가 1985년 국내에 처음 도입된 이후, 1990년 초부터는 TMS를 유전성 대사질환의 선별 검사에 이용하여 기존의 선별 검사로 진단되지 않는 질환을 조기 발견할 수 있게 되어 매우 획기적인 검사로 인정받고 있다[5, 6].

그러나 한편으로는 TMS가 확산되고 검사가 많아짐에 따라 위양성 건수도 증가하고 있다. 미국에서는 실제 양성 1건당 8건의 위양성이 보고되기도 했다[7]. 위양성 건수 증가는 재검 및 확진에 대한 비용 증가를 초래하고, 가장 중요하게는 부모에게 심리적으로 부정적인 영향을 미치게 된다. 부모의 스트레스가 지속될 경우 이차적으로 영아기의 자녀에게도 스트레스 노출에 대한 취약성을 증가시킬 수 있다[8]. 따라서 이로 인한 리스크 커뮤니케이션 또한 점점 중요한 문제가 되고 있다[9, 10]. 그러므로 검사의 위양성율을 줄이기 위한 노력이 필요하고 위양성 가능성을 예측할 수 있는 지표가 있다면 도움이 될 것으로 생각된다.

본 연구에서는 2012년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 단일 기관에서 출생한 신생아를 대상으로 시행한 TMS의 위양성율을 조사하고 관련된 요인들을 분석 하였다.

대상 및 방법

2012년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 본원에서 출생한 신생아 중 TMS 검사를 시행했던 대상자를 후향적 의무기록 검토를 통해 조사하였다. 본원의 TMS 검사는 43종의 대사이상을 선별하는 검사로 지방산 대사이상 질환(fatty acid oxidation disorders), 유기산 대사 질환(organic acidurias), 아미노산 이상 질환(aminoacidopathies)의 세 범주로 크게 구분한다. 대상자에 대해서는 제태주수, 출생 체중, 출생 키, 성별, 체질량지수, 분만형태, 신생아 집중치료실에서 대상 질환 이외의 질환으로 인한 치료 여부 및 검사 시행일 등에 대해 분석하였다. 처음 TMS 검사에서 양성이 나온 경우 즉시 같은 검체로 진단검사의학과의 자체 재검을 시행하였고, 재검에서도 양성이 나왔을 경우에 양성이라고 판정하였다. 양성판정을 받은 대상자는 즉시 소환하여 재채혈을 하였고 양성일 경우 재검 없이 양성으로 판정하였다. 재채혈을 통한 검사에서도 양성으로 나온 경우에는 재내원하게 하여 또다시 재검을 시행하고, 소변 중 유기산 검사(urine organic acid)와 혈장중 아미노산 검사(serum amoni acid) 등을 시행하고 경우에 따라 타기관으로 전원하여 확진 검사를 시행하기도 하였다. 재검을 통해 정상 결과를 얻었을 경우 몇 번의 재검을 통해 정상이 되었는지 조사하였다. 위양성과 관련이 있을 것으로 생각되는 요인들에 대해서 다변량 분석을 시행하였다. 통계 프로그램은 PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago, United States of

America: SPSS Inc.을 사용하였다.

결 과

출생수는 총 18,872명이었다. 그 중 36명은 다양한 이유에 의하여 즉시 전원 되거나 사망하여 TMS를 시행하지 못하였고, 1,544명은 TMS를 거부하였다. 따라서, 이들을 제외한 TMS 시행자는 총 17,292명이었고, 이들 중 224명이 양성 소견을 보였다. 224명의 양성 소견을 보인 환아 중 2명만이 질환이 있는 양성으로 최종 확진되었고, 그들은 각각 양성페닐케톤뇨증(benign phenylketonuria), 경쇄 acyl-CoA 탈수소 효소 결핍증(short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)으로 진단되었다. 나머지 222명은 재채혈을 포함하여 총 2-8회의 검사 또는 혈장 아미노산 검사, 소변 유기산 검사와 같은 확진 검사 및 전원을 통해 정상임을 확인하였다(Fig. 1).

총 검사 대상자 중 남아는 8,942명(51.7%), 여아는 8,350명(48.3%)이었고, 평균 제태연령은 38.6±1.7주였다. 평균 출생 체중은 3,155.6±502.4 g, 평균 출생 신장은 49.1±2.9 cm, 평균 체질량지수는 13.0±3.8 kg/m^2 이었다. 질식 분만은 9,713 (56.2%)건, 제왕절개는 7,579 (43.8%)건 이었다. 평균 검사 시행일은 2.8±1.1일이었다. 위양성을 포함하여 TMS에서 양성으로 확인된 224명은 전체 대상자의 1.3%였다(Table 1).

위양성을 포함하여 양성으로 확인된 신생아에서 제태연령, 출생 체중, 출생 신장이 모두 통계적으로 유의하게 작게 나타났다. 반면 평균 검사시행일은 4.1±1.4일로 유의하게 늦게 검사한 것으로 나타났다(Table 2).

다중 로지스틱 회귀분석을 통해 분석한 결과 27주

Table 1. Demographics and Descriptive Statistics (n= 17,292)

	number (%) or mean±SD
Gender	
Male	8,942 (51.7%)
Female	8,350 (48.3%)
Gestational age (week)	38.6±1.7
Birth weight (g)	3,155.6±502.4
Height (cm)	49.1±2.9
BMI (kg/m^2)	13.0±3.8
Delivery type	
Vaginal	9,713 (56.2%)
C/S	7,579 (43.8%)
Day of test	2.8±1.1
Abnormal result of initial test	224 (1.3%)
Abnormal result of confirmation test	2*
Number of test for normal result	
2	189
3	23
4	6
5	2
6	0
7	1
8	1

*p<0.001.

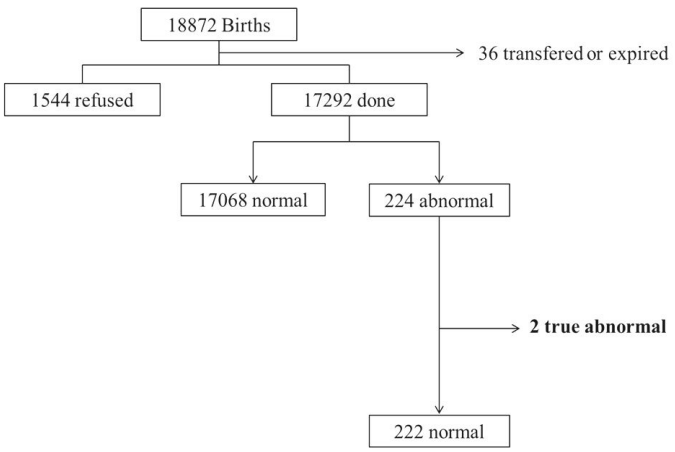

Fig. 1. The flow diagram.

Table 2. Clinical Characteristics Related to Abnormal Results in TMS

	Normal	Abnormal	p-value
Gender			
Male	8,815	127	0.133
Female	8,253	97	
Gestational age	38.6±1.7	37.9±2.7	<0.001
Birth weight	3,157.3±499.2	3,022.3±693.0	0.004
Birth height	49.1±2.9	48.3±3.8	0.002
BMI	13.0±3.8	12.7±1.7	0.214
Delivery type			
Vaginal	9,607	106	0.007
C/S	7,461	118	
Day of test	2.8±1.1	4.1±1.4	0.003

Table 3. Multiple Logistic Regression Model for Abnormal Results in TMS

	OR (95% CI)	p-value
Extreme immaturity ≤27 weeks	6.957 (1.273-38.008)	p=0.025
Extremely low birth weight <1,000 g	5.616 (1.134-27.820)	p=0.035

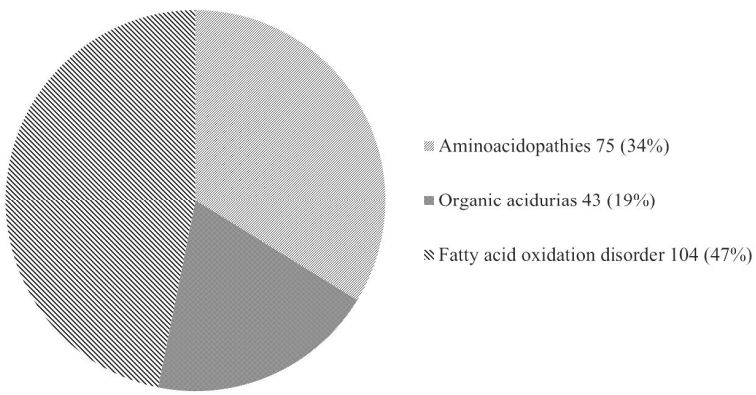

Fig. 2. The portion of false positives.

이하의 초미숙아에서 위양성으로 나타날 odds ratio가 6.957 (95% CI: 1.273-38.008), 1,000 g 미만의 극저체중아에서 5.616 (95% CI: 1.134-27.820)로 나타났다(Table 3).

위양성 대상자들 중에서는 지방산 대사이상 질환(fatty acid oxidation disorders)이 104명(47%), 아미노산 이상질환(aminoacidopathy)가 75명(34%), 유기산 이상 질환(organic aciduria)가 43명(19%)이었다(Fig. 2). 어떤 이유로 지방산 대사이상 질환에서 위양성이 더 많이 나오는 지는 더 연구해볼 필요가 있다.

고 찰

TMS에 의한 선천대사이상 질환의 선별은 적은량의 채혈을 통해 다양한 질환을 선별해 낼 수 있는 장점을 가지고 있다. 일반적으로 TMS는 생후 3-7일에 시행하고, 48시간 이전에 퇴원하는 경우에는 퇴원 전에 시행한다[11]. 위양성 결과는 제태연령, 출생체중 등에 의해 영향 받는 것으로 알려져 있고, 각각 작을수록 위양성이 높은 것으로 알려져 있다[12].

본 연구에서도 위양성을 포함하여 양성으로 확인된 신생아에서 제태연령, 출생 체중, 출생 신장이 모두 통계적으로 유의하게 작게 나타났다. 이번 연구는 재태연령 및 출생체중이 작을수록 위양성이 높다는 기존의 연구에 덧붙여 이를 정량적으로 규명했다는 점에서 의의가 있다고 생각한다.

반면 평균 검사시행일은 4.1±1.4일로 유의하게 늦게 검사한 것으로 나타났다. 검사일이 늦을수록 검사결과가 양성으로 나오는 경향은 신생아 집중치료실에서 치료 받는 환아의 경우, 충분히 식이가 진행된 시점에서 검사를 하게 되어 검사 시점이 늦어지기 때문으로 생각되며 이들 중 미숙아, 저체중출생아 등이 많아 그로 인해 위양성 결과가 나온 것으로 생각된다. 또한 TMS 재검을 8회까지 반복하여 정상 결과를 확인한 아기도 있었는데 TMS 검사가 3회 이상 반복된 경우들은(Table 2) 모두 신생아 집중 치료실에서 경과를 관찰하면서 시행된 경우였고, 확진 검사 없이 환아의 전반적 상태가 호전됨에 따라 정상 전환된 경우로 확인됐다.

본 기관에서 양성으로 나온 결과의 경우 자체 재검 후 양성으로 나온 것이기 때문에, 자체 재검 시 음성이 된다면 첫 검사에서 양성으로 나왔더라도 음성으로 분류되어 양성 결과에서 배제 되었으므로, 이를 포함한다면 실제 초기 검사에서의 위양성율은 더 높을 것으로 생각한다.

위양성이 나올 경우 그것이 위양성임이 밝혀질 때까지 부모가 겪는 스트레스와 걱정, 아이가 건강하지 않을 것이라는 오해로 인한 부모-자녀간의 관계 형성의 불리함(parent-child relationship dysfunction)과 아기들의 불필요한 입원 등의 문제점이 생길 수 있다. 위양성 아기들의 부모 중 36%까지 지속적으로 아기의 건강에 대해 염려하게 된다고 알려져 있으며[13, 14], 이렇게 보호자가 갖게 될 외상성 신경증(trauma) 같은 걱정과 우려에 대해 소통하고 안심시킬 수 있는 리스크 커뮤니케이션(risk communication)에 대한 교육 및 훈련 등이 필요할 것으로 생각된다.

기존 연구에 의하면 위양성율은 작게는 0.33%에서 많게는 6.0%까지 보고된다[10, 15]. 전국적인 자료를 모아 평가한다면 국내 발생률에 대한 정확한 평가 및 접근이 가능할 것으로 생각한다. 또한 앞으로, 검사 방법에 있어서 채혈지의 운용 및 검사 방법 자체에 있어서 위양성을 낮추는 방향으로 연구 및 노력이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

TMS가 확산되고 검사가 많아짐에 따라 위양성 건수도 증가하고 있다. 본 연구에서는 2012년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 단일 기관에서 출생한 신생아를 대상으로 시행한 TMS의 위양성율을 조사하고 관련된 요인들을 분석하였다. 총 검사 대상자 중 남아는 8,942명(51.7%), 여아는 8,350명(48.3%)이었고, 평균 제태연령은 38.6±1.7주 였다. 평균 출생 체중은 3,155.6±502.4 g, 평균 출생 신장은 49.1±2.9 cm, 평균 체질량지수는 13.0±3.8 kg/m^2 이었다. 질식 분만은 9,713 (56.2%)건, 제왕절개는 7,579 (43.8%)건이었다. 평균 검사 시행일은 2.8±1.1일이었다. 위양성을 포함하여 TMS에서 양성으로 확인된 224명은 전체 대상자의 1.3%였다. 다중 로지스틱 회귀분석을 통해 분석한 결과 27주 이하의 초미숙아에서 위양성으로 나타날 odds ratio가 6.957 (95% CI: 1.273-38.008), 1,000 g 이하의 극저체중아에서 5.616 (95% CI: 1.134-27.820)로 나타났다. 위양성 대상자들 중에서는 지방산 대사이상 질환(fatty acid oxidation disorders)이 104명(47%), 아미노산 이상질환(amino-acidopathy)가 75명(34%), 유기산 이상 질환(organic aciduria)가 43명(19%)이었다. 전국적인 자료를 모아 평가한다면 국내 발생률에 대한 정확한 평가 및 접근이 가능할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1) Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963;32:338-43.
2) Feuchtbaum L, Faulkner L, Verghese S. Tandem mass spectrometry program implementation challenges for state newborn screening programs: national survey of barriers and issues. Pediatrics 2006;117:S253-60.

3) Song SM, Yoon HR, Lee A, Lee KR. Seven-year experience with inherited metabolic disorders screening by tandem mass spectrometry. J Genet Med 2008;5(1):21-5.
4) Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. J Inherit Metab Dis 2007;30:439-44.
5) Lee DH. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. J Korean Pediatr Soc 1987;30:9-16.
6) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. Korean J Pediatr 2008;51(6):559-63.
7) Hewlett J, Waisbren SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. J Inherit Metab Dis 2006;29(5):677-82.
8) Essex MJ, Klein MH, Cho E, Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behavior. Biol Psychiatry 52:776-84.
9) Tarini BA, Christakis DA, Welch HG. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. Pediatrics 2006;118:448-56.
10) Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:714-8.
11) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. Korean J Pediatr 2006;49:1125-39.
12) Slaughter JL, Meinzen-Derr J, Rose SR, Leslie ND, Chandrasekar R, Linard SM, Akinbi HT. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. Pediatrics 2010;126(5):910-6.
13) Sorenson JR, Levy HL, Mangione TW, Sepe SJ. Parental response to repeat testing of infants with 'false-positive' results in a newborn screening program. Pediatrics 1984;73(2):183-7.
14) Tu WJ, He J, Chen H, Shi XD, Li Y. Psychological effects of false-positive results in expanded newborn screening in China. PLoS One 2012;7(4):e36235.
15) Schmidt JL, Castellanos-Brown K, Childress S, Bonhomme N, Oktay JS, Terry SF. The impact of false-positive newborn screening results on families: a qualitative study. Genet Med 2012;14(1):76-80.