

# 선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사의 재평가

단국대학교 의과대학 소아과학교실

강소영 · 장영표 · 유지숙

## Reevaluation of the Neonatal Screening Test for Congenital Hypothyroidism

So Young Kang, M.D., Young Pyo Chang, M.D. and Jeesuk Yu, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

**Purpose :** We performed this study to compare the TSH and free T<sub>4</sub> levels according to gestational age and birth weight, and to reevaluate the cut-off values in the neonatal screening test for congenital hypothyroidism.

**Methods :** Total 2,133 neonates(1,749 healthy newborns and 384 sick neonates) were screened in Dankook University Hospital from May 2000 to January 2003. Neonates with abnormal TSH values (higher than 20  $\mu$ IU/mL) or abnormal free T<sub>4</sub> levels(lower than 1ng/dL) were recalled to recheck the thyroid function test. At that time, physical examinations and history-taking regarding perinatal problem, medication history, and mother's illness were undertaken.

**Results :** Serum TSH and free T<sub>4</sub> values revealed no significant difference according to sex, delivery type, and Apgar score. The free T<sub>4</sub> levels showed statistically significant differences, with gestational age or birth weight( $P<0.01$ ). The recall rate of neonates due to abnormal screening test was 7.48 percent. Compared with original cut-off values, the recall rate of the new cut-off values setted to TSH higher than 20  $\mu$ IU/mL or free T<sub>4</sub> lower than 0.64 ng/dL decreased from 7.48 percent to 4.8 percent in the healthy group. But, it compromised sensitivity when applied to the sick group.

**Conclusion :** In this study, neonatal free T<sub>4</sub> levels were significantly different according to birth weight, gestational age, and the presence of compromised condition. Although the recall rate by TSH  $>20 \mu$ IU/mL or free T<sub>4</sub> $<1$  ng/dL was relatively high, it was impossible to set up new cut-off values without compromising sensitivity. We think studies including a larger study population will be required to change the cut-off values. (**Korean J Pediatr** 2005;48:387-394)

**Key Words :** Neonatal screening test, Congenital hypothyroidism, Cut-off values

### 서 론

전세계적으로 3,000-4,000명 출생당 1명꼴의 빈도로 발생하는 일차성 선천성 갑상선기능저하증은 유아기의 가장 흔한 내분비 질환이다<sup>1, 2)</sup>. 조기에 치료받지 않았을 경우 비가역적인 성장장애 및 정신지체를 초래하므로 빠르고 정확한 진단과 치료가 필수적이다<sup>2, 3)</sup>. 이러한 이유로 선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사가 1972년 캐나다의 퀘벡 지역과 미국의 피츠버그 지역

에 처음으로 도입되었고<sup>2, 4)</sup>, 그 이후 전세계적으로 시행되었다. 국내에서는 1985년 선천성 대사이상질환에 대한 신생아 선별검사가 도입되었고, 1991년부터 정부의 모자보건사업으로 저소득층 신생아를 대상으로 페닐케톤뇨증, 선천성 갑상선기능저하증, 단풍당뇨증, 호모시스틴증, 갈락토스혈증의 5개 질환에 대한 검사를 무료로 실시하였으며, 1997년부터는 전국에서 태어나는 모든 신생아를 대상으로 발생 빈도가 높은 갑상선기능저하증과 페닐케톤뇨증에 대한 검사를 정부지원사업으로 무료로 실시함에 따라 선천성 대사이상질환에 대한 선별검사를 받은 신생아와 검사실시기관이 점점 증가하였다<sup>5)</sup>. 하지만 검사결과와 이상빈도가 실제 임상적으로 진단되는 질환의 발생빈도보다 훨씬 높은 양상을 보이는데 특히 미숙아의 경우 선별검사에서 위양성을 보이는 경우가 많다. Larsson 등<sup>6)</sup>은 여과지 검체를 이용하여 갑상선자극호르몬의 경우 극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>를 측정하였을 때 갑상선자극호르몬의 경우

이 연구는 2003학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 이루어졌음.

접수 : 2004년 9월 14일, 승인 : 2004년 10월 13일

책임저자 : 유지숙, 단국대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Jeesuk Yu, M.D.

Tel : 041)550-3938 Fax : 041)550-3905

E-mail : dryujs@dankook.ac.kr

30  $\mu\text{IU/mL}$  이상, 유리  $T_4$ 는 만삭아의  $-2\text{SD}$  미만을 기준으로 전체 19,792명의 신생아 중에서 160명(0.8%)이 소환되어 7명이 선천성 갑상선기능저하증으로 진단되었다는 보고를 하였고, Song 등<sup>7)</sup>은 여과지를 이용하여 방사선 면역 측정법에 의해 검사한 혈중 갑상선자극호르몬의 수치가 15  $\mu\text{IU/mL}$  이상을 기준으로 한 소환율은 8.01%라고 보고하였다. 본 연구에서는 본원에서 시행되는 선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사의 위양성률과 소환율을 알아보고 재태기간과 출생체중에 따른 검사결과치를 비교하여 각각의 결과에 따라 cut-off value를 재평가함으로써 임상에서 신생아 선별검사의 결과를 해석하고 질환을 진단하는데 도움을 주고자 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2000년 5월부터 2003년 1월까지 만 2년 9개월 동안 단국대학교병원에서 출생한 2,133명의 신생아들 중 주산기에 문제가 없고 다른 질환이 없었던 1,749명과 다른 질환을 갖고 있었던 환자 384명을 대상으로 각각을 분석하였다.

**2. 방법**

정상분만인 경우에는 생후 3일째, 제왕절개인 경우에는 생후 5일째, 신생아중환자실에 입원한 미숙아인 경우 생후 14.3 $\pm$ 12.4일(5-79일)째 신생아의 발뒤꿈치를 천자하여 모세혈을 검사용 채혈지에 묻혀 채취하였고 음지에서 완전히 건조시킨 후 비닐봉투에 넣어 냉장보관 하였다가 검사를 실시하였다. 신생아중환자실에 입원한 미숙아의 경우는 원래의 재태연령에 채혈일까지의 역연령을 더하여 재태연령으로 하여 분석하였다. 선별검사에 사용된 갑상선자극호르몬은 Immuchem neonatal TSH-MW kit (ICN Biomedicals Inc., USA), 유리  $T_4$ 는 Enzaplate neonatal FT4 kit(Bayer Diagnostic Ltd., Japan)를 이용하여 microplate

자동판독기를 이용한 효소면역법을 사용하였고 각각의 기준참고치인 20  $\mu\text{IU/mL}$  이상 또는 1 ng/dL 미만일 경우 소아과 외래로 불러 재검하였다. 이 때 이학적 검사 및 주산기적 병력, 약물력, 모체질환 등의 여부를 조사하였고 혈청을 이용해 갑상선자극호르몬은 RIA-gnost<sup>®</sup>hTSH kit(Shering S.p.A, Segrate-Italy), 유리  $T_4$ 는 fT4-CTK kit(DiaSorin S.p.A, saluggia-Italy)를 이용한 면역형광법에 의해 검사하였고 이 때에도 이상을 보인 경우는 갑상선 스캔 또는 초음파를 시행하였다.

**3. 통계**

통계처리는 SPSS(11.5 for Windows) 프로그램을 이용하여 분석하였으며 독립표본 t검정, 1요인 분산분석, 교차분석, Pearson 상관분석을 이용하였고 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

**결 과**

**1. 건강한 신생아 1,749명의 재태연령별, 출생체중별 분포 및 각각에 따른 갑상선자극호르몬과 유리  $T_4$ 의 검사결과**

총 1,749명의 신생아 중 남아는 897명, 여아는 852명으로 남녀비는 1.05 : 1이었고 재태연령별로 34주 미만은 20명(1.1%), 34주 이상에서 37주 미만은 155명(8.9%), 37주 이상에서 42주까지는 1,567명(89.6%), 42주 초과는 7명(0.4%)이었다. 출생체중별로 1,500 g 미만은 9명(0.5%), 1,500 g에서 2,500 g 사이는 196명(11.2%), 2,500 g 이상의 신생아는 1,544명(88.3%)이었다(Table 1). 갑상선자극호르몬의 평균 $\pm$ 표준편차는 9.01 $\pm$ 5.82  $\mu\text{IU/mL}$  (95% 신뢰구간 8.74-9.28  $\mu\text{IU/mL}$ ), 유리  $T_4$ 의 평균 $\pm$ 표준편차는 1.99 $\pm$ 0.90 ng/dL(95% 신뢰구간 1.95-2.03 ng/dL)이었고, 건강한 신생아에서 성별, 분만형태, 아프가 점수에 따른 갑상선자극호르몬과 유리  $T_4$ 의 의미있는 차이는 없었다. 재태연령과 출생체중에 따라서 갑상선자극호르몬의 의미있는 차이는 없었고

**Table 1.** TSH and Free  $T_4$  Levels According to Gestational Age and Birth Weight in Healthy Group

	Number of population	TSH( $\mu\text{IU/mL}$ )		Free $T_4$ (ng/dL)	
		mean $\pm$ SD	95% CI*	mean $\pm$ SD	95% CI*
<b>Gestational age(weeks)</b>					
29 <sup>+5</sup> -33 <sup>+6</sup>	20	10.47 $\pm$ 5.96	7.68-13.27	1.77 $\pm$ 0.72	1.43-2.11
34-36 <sup>+6</sup>	155	8.28 $\pm$ 5.69	7.38-9.19	1.73 $\pm$ 0.85 <sup>†</sup>	1.60-1.87
37-42	1,567	9.06 $\pm$ 5.83	8.77-9.35	2.02 $\pm$ 0.90	1.97-2.06
>42	7	9.28 $\pm$ 5.00	6.25-12.3	1.98 $\pm$ 0.74	1.53-2.43
<b>Birth weight(grams)</b>					
<1,500	9	5.88 $\pm$ 6.15	1.15-10.61	1.72 $\pm$ 0.70	1.17-2.26
1,500-2,499	196	8.49 $\pm$ 5.72	7.08-9.29	1.76 $\pm$ 0.86 <sup>†</sup>	1.64-1.88
$\geq$ 2,500	1,544	9.09 $\pm$ 5.82	8.80-9.38	2.02 $\pm$ 0.90	1.97-2.06
Total	1,749	9.01 $\pm$ 5.82	8.74-9.28	1.99 $\pm$ 0.90	1.95-2.03

\*CI: confidence interval, <sup>†</sup>P<0.01 compared with group of 37-42 weeks and total, <sup>‡</sup>P<0.01 compared with group of  $\geq$ 2,500 g and total

유리 T<sub>4</sub>는 통계적으로 의미있는 차이가 있었다( $P < 0.01$ , Table 1, Fig. 1).

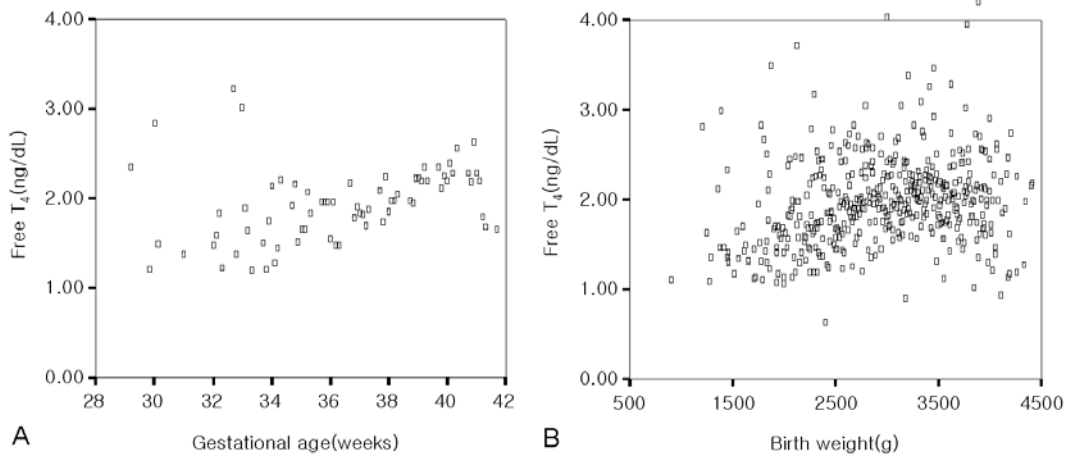
**2. 다른 질병을 갖고 있었던 신생아의 재태연령별, 출생체중별 분포 및 각각에 따른 갑상선자극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>의 검사결과**

다른 질병이 있었던 신생아는 총 384명으로 남자는 236명, 여자는 148명으로 남녀비는 1.59 : 1이었고 재태연령별로 34주 미만은 47명(12.2%), 34주 이상에서 37주 미만은 90명(23.4%), 37주 이상에서 42주까지는 243명(63.3%), 42주 초과는 4명(1.04%)이었다. 출생체중별로 1,500 g 미만은 56명(14.5%), 1,500 g에서 2,500 g 사이의 인원은 124명(32.2%), 2,500 g 이상의 신생아는 204명(53.1%)이었다(Table 2). 질병의 종류로는 저산소성 뇌손상, 경련, 뇌실출혈 등을 포함한 뇌신경계질환(75명), 호흡곤란증후군, 선천성폐렴, 태변흡입, 기흉 등의 호흡계질환(189명), 선천성 심장기형(24명), 소화기 기형(16명), 요로계 기형(6명), 기타 선천성기형(18명), 염색체 이상(4명), 폐혈증(48명), 저출생체중아

(40명), 혈액응고질환(8명) 등이 있었다. 성별에 따른 갑상선자극호르몬, 유리 T<sub>4</sub>의 차이는 없었다. 갑상선자극호르몬의 평균±표준편차는  $9.17 \pm 7.22 \mu\text{IU/mL}$ (95% 신뢰구간 8.44-9.89  $\mu\text{IU/mL}$ ), 유리 T<sub>4</sub>의 평균±표준편차는  $1.52 \pm 0.75 \text{ ng/dL}$ (95% 신뢰구간 1.44-1.59  $\text{ ng/dL}$ )이었다. 재태연령과 출생체중에 따라서 갑상선자극호르몬의 의미있는 차이는 없었고 유리 T<sub>4</sub>는 통계적으로 의미있는 차이가 있었다( $P < 0.01$ , Table 2).

**3. 건강한 신생아들과 다른 질병이 있었던 신생아들의 결과 비교**

양 군간에 갑상선자극호르몬의 수치는 의미있는 차이가 없었고, 유리 T<sub>4</sub>의 수치는 통계적으로 의미있는 차이가 있었다( $P < 0.01$ ). 재태연령별로 건강한 신생아와 질병이 있는 신생아를 비교하였을 때 유리 T<sub>4</sub>의 수치는 통계적으로 의미있는 차이가 있었다( $P < 0.01$ , Table 1, 2).



**Fig. 1.** Distribution of free T<sub>4</sub> levels according to the gestational age(A) and the birth weight(B).

**Table 2.** TSH and Free T<sub>4</sub> Levels According to Gestational Age and Birth Weight in Sick Group

	Number of population	TSH( $\mu\text{IU/mL}$ )		Free T <sub>4</sub> ( $\text{ng/dL}$ )	
		mean $\pm$ SD	95% CI*	mean $\pm$ SD	95% CI*
<b>Gestational age(weeks)</b>					
28 <sup>+2</sup> -33 <sup>+6</sup>	47	9.19 $\pm$ 7.59	6.96-11.4	1.06 $\pm$ 0.39	0.95-1.18
34-36 <sup>+6</sup>	90	9.02 $\pm$ 6.22	7.72-10.33	1.31 $\pm$ 0.53 <sup>†</sup>	1.20-1.42
37-42	243	9.26 $\pm$ 7.57	8.29-10.22	1.68 $\pm$ 0.82	1.58-1.79
>42	4	7.86 $\pm$ 5.23	3.02-12.69	1.63 $\pm$ 0.35	1.30-1.95
<b>Birth weight(grams)</b>					
<1,500	56	8.06 $\pm$ 5.85	6.50-9.63	1.05 $\pm$ 0.44	0.94-1.17
1,500-2,499	124	9.25 $\pm$ 9.22	7.61-10.89	1.44 $\pm$ 0.77 <sup>‡</sup>	1.30-1.58
$\geq 2,500$	204	9.42 $\pm$ 6.10	8.58-10.26	1.69 $\pm$ 0.74	1.59-1.88
Total	384	9.17 $\pm$ 7.22	8.44-9.89	1.52 $\pm$ 0.75	1.44-1.59

\*CI : confidence interval, <sup>†</sup> $P < 0.01$  compared with group of 37-42 weeks and total, <sup>‡</sup> $P < 0.01$  compared with group of  $\geq 2,500$  g and total

**Table 3.** Recall Rate by Abnormal Screening Test in Healthy Group

	Number of population	Number of recall	Recall rate(%)	CH* confirmed
Gestational age(weeks)				
29 <sup>+5</sup> -33 <sup>+6</sup>	20	5	25	0
34-36 <sup>+6</sup>	155	13	8.38	0
37-42	1,567	112	7.15	3
>42	7	1	14.3	0
Birth weight(grams)				
<1,500	9	1	11.1	0
1,500-2,499	196	16	8.16	0
≥2,500	1,544	114	7.38	3
Total	1,749	131	7.48	3

P>0.05, \*CH : congenital hypothyroidism

**4. 건강한 신생아들에서 선별검사의 소환율 및 소환된 환아의 출생주수와 출생체중의 분포, 갑상선기능검사가 정상화된 기간**

신생아 선별검사에서 갑상선자극호르몬이 20 μIU/mL 이상이거나 유리 T<sub>4</sub>가 1 ng/dL 미만으로 이상을 보인 신생아는 131명으로 소환율은 7.48%이었고 재태연령과 소환율간의 의미있는 관계는 없었다(P=0.063, Table 3). 이 중 재검사를 실시하지 못한 44명을 뺀 87명에서 추적관찰이 가능했으며 이들에서 갑상선기능이 정상화된 일수의 평균±표준편차는 23.6±24.6일(5-144일)이었다(Table 4). 갑상선기능이 정상화된 기간은 출생체중과의 의미있는 관계는 없었고, 재태연령과는 음의 상관관계를 보였다(P=0.042, Pearson 상관계수 -0.177).

**5. 소환된 신생아 중 선천성 갑상선기능저하증으로 진단 받은 환아들의 특징**

신생아 선별검사에서 소환되어 추적검사상 선천성 갑상선기능저하증으로 진단받은 환아는 모두 4명으로 2명은 갑상선자극호르몬 수치만 20 μIU/mL 이상이었고 2명은 유리 T<sub>4</sub> 수치만 1 ng/dL 미만이었으며, 3명은 건강한 군에서 1명은 질병이 있는 군에서 진단되었다(Table 5). 그 외에 신생아 선별검사에서 정상이었으나 지속적인 황달과 변비가 있어 생후 50일째 외래로 내원하여 시행한 갑상선기능검사에서 선천성 갑상선기능저하증으로 진단받은 환아가 1명 있었다.

**6. 신생아 선별검사의 cut-off value 변경시 소환율, 위양성률, 양성예측률, 음성예측률, 민감도, 특이도의 변화**

건강한 신생아 1,749명의 평균과 표준편차를 이용하여 갑상선자극호르몬의 경우에는 +3SD인 26.47 μIU/mL, 유리 T<sub>4</sub>의 경우에는 -1.5SD인 0.64 ng/dL를 기준으로 갑상선자극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>의 조합을 만들어 예상 소환율과 위양성률, 양성예측률, 음성예측률, 민감도, 특이도를 각각 계산하였는데, 갑상선자극호르몬이 20 μIU/mL 이상이거나 유리 T<sub>4</sub>가 0.64 ng/dL 미만일 때의 조합에서 소환율과 위양성률이 적으면서 민감도와 특이도가 가장 높았다(Table 6).

**Table 4.** Time to be Normalized of Thyroid Function Test among the Neonates Recalled by Abnormal Screening Test in Healthy Group

Gestational age(weeks)	N	Time to be normalized (mean±SD)	95% CI*	min <sup>†</sup> max <sup>‡</sup> (days)
29 <sup>+5</sup> -33 <sup>+6</sup>	1	22 days		
34-36 <sup>+6</sup>	11	28.6±16.6 days	17.5-39.8 days	10, 63
37-42	75	22.5±25.7 days	16.5-28.4 days	5, 144
>42	0			
Total	87	23.6±24.6 days	18.0-28.5 days	5, 144

P=0.042, r=-0.177

\*CI : confidence interval, †min : minimum, ‡max : maximum

**고 찰**

선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사가 1972년 캐나다의 퀘벡 지역과 미국의 피츠버그 지역에서 처음으로 도입된 이후 전세계적으로 한 해 700백만명의 신생아가 선별검사를 시행받았다<sup>8)</sup>. 네덜란드에서 신생아 선별검사가 도입되기 이전, 임상증상으로 선천성 갑상선기능저하증을 진단했던 빈도는 1:6,260으로 보고되었으나 선별검사가 도입된 후 1:3,330으로 2배 정도의 향상을 볼 수 있었다<sup>8)</sup>. 북미와 유럽, 일본 등에서 신생아 선별검사의 도입으로 선천성 갑상선기능저하증의 자연경과에 변화를 가져 왔는데 선별검사 도입 이전에는 진단이 지연되어 갑상선기능저하증을 가진 환아의 65%에서 IQ가 85 미만이었으며 19%에서는 IQ가 15 미만이었다<sup>9)</sup>. 퀘벡지역의 선별검사 프로그램으로 발견된 환아들을 대상으로 5년과 7년 후의 추적검사 자료를 얻을 수 있었는데 74 미만의 IQ를 가진 환아는 한명도 없었고 생후 한달 이전에 치료를 시작한 환아와 정상 대조군과의 비교에서 IQ의 차이가 없어 신생아 선별검사를 통한 조기진단 및 치료의 중요성을 보여주었다<sup>10)</sup>.

선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사로 사용되는 방법으로는 T<sub>4</sub>를 측정하는 것과 갑상선자극호르몬을 측정하는

**Table 5.** Clinical and Laboratory Characteristics of Patients Diagnosed as Congenital Hypothyroidism by Neonatal Screening test

	Healthy group			Sick group
	patient 1	patient 2	patient 3	patient 4
Gestational age(weeks)	39.1	40.1	39.6	30.4
Birth weight(g)	3,585	3,350	3,705	1,523
Date of birth	2001. 6. 22	2001. 10. 8	2001. 9. 11	2001. 12. 11
Sex	Female	Female	Female	Female
Delivery type	C/sec*	Vaginal	C/sec*	C/sec*
Neonatal screening				
TSH( $\mu$ IU/mL)	56.92	17.39	23.99	4.09
Free T <sub>4</sub> (ng/dL)	2.72	0.4	1.85	0.9
Thyroid function test(F/U <sup>†</sup> )				
TSH( $\mu$ IU/mL)	11.4	5.3	35.89	20.86
Free T <sub>4</sub> (ng/dL)	0.79	0.93	0.56	0.66
Thyroid sonogram	small size of Lt. thyroid	normal	normal	thyroid hypoplasia
<sup>99m</sup> Tc-thyroid scan	non-visualization of thyroid	normal	normal	normal
T <sub>4</sub> dosage	0.04 mg	0.05 mg	0.06 mg	0.04 mg

\*C/sec : Caesarean section, †F/U : follow up

**Table 6.** Influence of Different Cut-off Values on Recall Rate, False Positive Rate, Positive Predictive Value, Negative Predictive Value, Sensitivity, and Specificity

	rr(%)*	fpr(%) <sup>†</sup>	fmr(%) <sup>‡</sup>	ppv(%) <sup>§</sup>	npv(%) <sup>  </sup>	Sensitivity(%)	Specificity(%)
TSH>20 only	4.5	4.4	50	2.5	99.9	50	95.6
TSH>26.5 only	1.0	0.97	75	5.6	99.8	25	99.0
Free T <sub>4</sub> <1 only	3.3	3.26	75	1.7	99.8	25	96.7
Free T <sub>4</sub> <0.64 only	0.3	0.3	75	16.7	99.9	25	99.7
TSH>20 or Free T <sub>4</sub> <1	7.48	7.33	25	2.29	99.9	75	92.6
TSH>20 or Free T <sub>4</sub> <0.64	4.8	4.6	25	3.57	95.3	75	95.3
TSH>26.5 or Free T <sub>4</sub> <1	4.34	4.24	50	2.63	95.7	50	95.7
TSH>26.5 or Free T <sub>4</sub> <0.64	1.37	1.26	50	8.3	99.8	50	98.7

\*rr : recall rate, †fpr : false positive rate, ‡fmr : false negative rate, §ppv : positive predictive value, ||npv : negative predictive value

것이 있는데<sup>11)</sup> 미국과 캐나다 등에서는 1차적으로 T<sub>4</sub>를 측정하고 그 결과가 cut-off value보다 낮을 경우 그 검체를 이용하여 갑상선자극호르몬을 검사하는 방법을 사용하고 유럽이나 일본에서는 우선적으로 갑상선자극호르몬을 측정하는 검사방법을 쓴다<sup>12, 13)</sup>. 전자의 경우 1차적으로 T<sub>4</sub>를 측정하는 것이 경제적이고 빠르며 원발성 갑상선기능저하증이나 2, 3차성 갑상선기능저하증, 티록신결합글로불린 결핍증, 과티록신혈증을 인지할 수 있는 장점이 있으나 보상성 일차성 갑상선 기능저하증을 발견하지 못할 수 있다<sup>14, 15)</sup>. 후자의 경우는 민감도와 특이도가 높으나 2, 3차성 갑상선기능저하증, 티록신결합글로불린 결핍증, 과티록신혈증 등을 진단 못할 수 있다<sup>5, 14)</sup>. 또한 미숙아, 심한 스트레스를 받은 아이, 저출생 체중아, 분만 전후 임신부나 신생아의 요오드 노출, 모체의 갑상선 항체, 양막질환, 제왕절개술 등의 경우 신생아에서 일시적으로 갑상선자극호르몬이 증가하여 위양성을 보일 수 있으므로<sup>5)</sup> 이런 경우 선별검사로써 갑상선자극호르몬과 T<sub>4</sub> 검사를 병행하는 것이 좋다고 한다. 본 연구에서는 선별검사로 갑상선자극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>를 모두 사용하였는데 건강한 신

생아 1,749명 중 131명(7.48%)이 재소환되어 3명(0.17%)이 선천성 갑상선기능저하증으로 진단받았고 다른 질병이 있는 신생아 384명 중 1명(0.26%)이 진단받았다. Larsson 등<sup>6)</sup>이 여과지 검체를 이용하여 갑상선자극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>를 측정하였을 때 갑상선자극호르몬의 경우 30  $\mu$ IU/mL 이상, 유리 T<sub>4</sub>는 만삭아의 -2SD 미만을 기준으로 전체 19,792명의 신생아 중에서 160명(0.8%)이 재소환되어 7명이 선천성 갑상선기능저하증으로 진단되었다는 보고가 있고 국내에서는 Song 등<sup>7)</sup>이 방사면역법에 의하여 갑상선자극호르몬을 측정한 결과 15  $\mu$ IU/mL 이상을 기준으로 한 소환율은 8.01%라는 보고가 있었으며, Lee 등<sup>5)</sup>이 효소면역법에 의해 갑상선자극호르몬을 측정하여 나온 결과에서 20  $\mu$ IU/mL 이상을 기준으로 한 소환율은 2.16%라는 보고가 있었다.

출생 직후 신생아에서 나타나는 갑상선기능의 변화는 자궁외의 서늘한 외부환경에 노출되어 출생 초기 30분내에 갑상선자극호르몬의 급격한 분비가 일어나고 그로 인해 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>의 방출이 증가하고, 그로 인해 갈색지방의 열생산에 의해 외부환경에의 적

음이 일어난다<sup>2, 16)</sup>. 그 후 되먹이기 기전에 의해 다시 2-3일간 갑상선자극호르몬의 농도가 점진적으로 감소한다. 미숙아와 저출생체중아는 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 미성숙에 의해 정상신생아와 비교할 때 갑상선자극호르몬방출호르몬, 티록신결합글로블린, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>의 농도가 낮아 출생당시 자궁외환경에 대한 적응력이 떨어진다<sup>17, 18)</sup>. 미숙아에서도 출생 당시 갑상선자극호르몬의 급격한 분비가 일어나나 정상신생아에 비해 그 상승 정도는 미비하며 그로 인해 생후 1-2주내에 T<sub>4</sub> 농도의 하강을 뚜렷이 볼 수가 있다. 또한 미숙아는 다른 질병으로의 이환율이 정상신생아에 비해 높아 갑상선기능에 영향을 줄 수 있는데 아픈 어른에서와 동일하게 아픈 신생아에서도 갑상선자극호르몬의 분비가 저하되고, 도파민이나 요오드 같이 갑상선기능저하증을 일으키는 약물들이 아픈 신생아에서 더 많이 노출되며 T<sub>4</sub>에서 T<sub>3</sub>로의 전환이 감소하고 티록신결합글로블린의 농도도 줄어든다<sup>17, 19)</sup>. 그리하여 미숙아에서의 영구적인 일차성 선천성 갑상선기능저하증이나 2, 3차성 선천성 갑상선기능저하증의 빈도는 정상신생아와 동일하지만 일과성 저T<sub>4</sub>혈증이나 일과성 갑상선기능저하증의 빈도는 훨씬 높다.

미숙아의 갑상선 기능 이상으로는 일과성 저T<sub>4</sub>혈증, 일과성 일차성 갑상선기능저하증, 일과성 시상하부-뇌하수체성 갑상선기능저하증, 일과성 고갑상선자극호르몬 혈증, 저T<sub>3</sub>증후군 등이 있다<sup>16, 18)</sup>. 일과성 저T<sub>4</sub>혈증은 재태연령이 낮을수록 빈도가 높는데 정상신생아의 2-3% 정도에서 혈청 T<sub>4</sub> 농도가 6.5 ug/dL 미만인 반면, 재태연령 30주 미만의 미숙아의 50% 정도에서 혈청 T<sub>4</sub> 농도가 6.5 ug/dL 미만이다<sup>3)</sup>. 일과성 저T<sub>4</sub>혈증은 일시적이고 점진적인 성숙에 의해 6-10주에 걸쳐 자연적으로 교정되기 때문에 갑상선자극호르몬의 농도가 계속 높지 않다면 치료가 필요 없으며 치료가 성장속도를 늘리지는 않는다. 일과성 일차성 갑상선기능저하증은 낮은 혈청 T<sub>4</sub> 농도와 높은 갑상선자극호르몬의 농도를 특징으로 하는데 요오드 결핍과 관련이 있으며 이 경우에도 일시적이거나 8-12주 정도 지속되기 때문에 치료가 필요하고 영구적인 일차성 선천성 갑상선기능저하증과의 감별이 필요하다<sup>3)</sup>. 일과성 시상하부-뇌하수체성 갑상선기능저하증은 낮은 혈청 T<sub>4</sub> 농도와 높지 않은 갑상선자극호르몬의 농도를 특징으로 하는데 낮은 혈청 T<sub>4</sub> 농도는 티록신결합글로블린의 감소 때문이고 이것은 신생아의 병의 이환율과 관련이 있다. 일과성 시상하부-뇌하수체성 갑상선기능저하증에서도 4-6주간 갑상선호르몬을 보충해 준다. 일과성 고갑상선자극호르몬 혈증은 정상적인 혈청 T<sub>4</sub> 농도와 높은 갑상선자극호르몬의 농도를 특징으로 하는데 모체의 갑상선자극호르몬 수용체 차단항체나 음성 되먹이기 기전의 미숙으로 나타나고 생후 4-5개월간 지속되며 치료는 필요없다. 저T<sub>3</sub> 증후군은 신생아기의 영양결핍, 다른 질병에의 이환, 호흡곤란증, 분만손상, 저산소증, 저혈당증과 관련이 있고 치료는 원인질환의 치료이다<sup>18)</sup>. 본 연구에서 건강한 1,749명의 신생아와 다른 질병이 있는 384명의 갑상선자극호르몬의 농도는 각각 9.01±5.82 μIU/mL, 9.17±7.22 μIU/mL로 둘 사이에 의미

있는 차이는 없었으나 유리 T<sub>4</sub>의 수치는 각각 1.99±0.90 ng/dL, 1.52±0.75 ng/dL로 의미있는 차이가 있었다(P<0.01). 또한 재태연령 및 출생체중에 따른 갑상선자극호르몬의 수치는 의미있는 차이가 없었으나 유리 T<sub>4</sub>의 수치는 의미있는 차이가 있었고(P<0.01) 재태연령과 출생체중이 낮을수록 유리 T<sub>4</sub>도 낮았다(Table 1). 본 연구에서 재소환된 신생아들 중에서 갑상선 기능이 정상화된 기간은 23.6±24.6일(5-144일)이었으며 갑상선 기능이 정상화된 기간은 출생체중과는 유의한 관계가 없었으나 재태연령과는 상관계수는 낮았으나 통계적으로 의미있는 역의 상관관계가 있었다(P=0.042, Pearson 상관계수 -0.177). 이는 추적 검사에서 정확한 정상화된 기간을 잡는데 어려운 점이 있어 상관계수가 낮게 나온 것으로 생각되었다. 그러므로 선별검사의 의미를 부여하기 전에 출생체중과 재태연령이 낮은 신생아들과 다른 질환이 있었던 환아들에 대해서는 이들 요소들을 감안해서 치료방침을 정해야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 기존의 cut-off value를 건강한 신생아들을 대상으로 새로이 정한 cut-off value와 비교하였다. 갑상선자극호르몬의 경우 26.47 μIU/mL(+3SD)를 cut-off value로, 유리 T<sub>4</sub>의 경우 0.64 ng/dL(-1.5SD)를 cut-off value로 설정하여 갑상선자극호르몬 또는 유리 T<sub>4</sub>를 단독으로 사용하는 4가지 경우와 갑상선자극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>를 재조합하여 사용하는 4가지 경우를 비교하였다. 본 연구에서 시행되었던 기존의 cut-off value인 갑상선자극호르몬이 20 μIU/mL 이상이거나 또는 유리 T<sub>4</sub> 1 ng/dL 미만인 경우 소환율, 양성예측률, 민감도, 특이도는 각각 7.48%, 2.29%, 75%, 92.6%이었다. 갑상선자극호르몬이 20 μIU/mL 이상의 단독기준일 경우 소환율은 4.5%로 감소하였으나 민감도가 50%로 감소하였다. 갑상선자극호르몬이 20 μIU/mL 이상이거나 유리 T<sub>4</sub> 0.64 ng/dL 미만인 경우에는 소환율, 양성예측률, 민감도, 특이도가 각각 4.8%, 3.57%, 75%, 95.3%로 8가지 경우 중 가장 양호한 결과를 보였다. 하지만 다른 질병이 있었던 384명 중 선천성 갑상선기능저하증으로 진단된 환아 1례의 경우 신생아 선별검사서 유리 T<sub>4</sub> 수치가 0.9 ng/dL로 나와 진단되었으므로 현재의 cut-off value가 비교적 높은 소환율을 보이지만 성급히 cut-off value를 변경할 수는 없을 것으로 생각되었다. 또한 출생체중, 재태연령, 다른 질환의 유무 등 유리 T<sub>4</sub>에 영향을 주는 요인이 많으므로 이들에 대한 고려도 있어야 할 것으로 판단되었다. 한편 본 연구에서도 나왔듯이 신생아 선별검사에서는 정상이었으나(갑상선자극호르몬 15.23 μIU/mL, 유리 T<sub>4</sub> 2.47 ng/dL) 지속적인 황달과 변비 등의 증상으로 생후 50일째 선천성 갑상선기능저하증을 진단받았던 환아가 있었으므로 갑상선기능저하증의 임상증상이 의심될 경우에는 신생아선별 검사에서 정상을 보였어도 추후에 갑상선기능검사가 필요함을 보여주었다.

결론적으로 선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사서 갑상선자극호르몬 및 유리 T<sub>4</sub> 모두를 선별검사로 사용하는 것은 타당하고, 현재의 cut-off value가 소환율이 높기는 하나

검사의 민감도를 고려할 때 cut-off를 바꾸기에는 문제가 있을 것으로 생각되며 향후 더 큰 대상군을 바탕으로 한 재평가가 필요하리라 생각된다.

**요 약**

**목적 :** 선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사결과의 이상빈도는 실제 임상적으로 진단되는 질환의 발생빈도보다 훨씬 높다. 본원에서 시행되는 선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사의 위양성률과 소환율을 알아보고 재태기간과 출생체중에 따른 검사결과치를 비교하여 각각의 결과에 따라 cut-off value를 재평가함으로써 임상에서 신생아 선별검사의 결과를 해석하고 질환을 진단하는데 도움을 주고자 하였다.

**방법 :** 2000년 5월부터 2003년 1월까지 단국대학교병원에서 출생한 2,133명의 신생아를 대상으로 정상분만의 경우 생후 3일째, 제왕절개인 경우 생후 5일째, 신생아중환자실에 입원한 미숙아인 경우 생후 14.3±12.4일(5-79일) 이내에 신생아의 발뒤꿈치를 천자하여 모세혈을 검사용 채혈지에 묻혀 갑상선자극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>를 효소면역법으로 분석하였고 각각의 기준참고치인 20 μIU/mL 이상, 1 ng/dL 미만일 경우 소아과 외래로 불러 재검하였으며 이때 이학적 검사 및 주산기적 병력, 약물력, 모체질환 등의 여부를 조사하였고 혈청을 이용해 면역형광법에 의한 갑상선기능검사를 시행하였다.

**결과 :**

- 1) 다른 질병이 없었던 1,749명의 갑상선자극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>의 평균±표준편차는 각각 9.01±5.82 μIU/mL, 1.99±0.90 ng/dL이었고 성별, 분만형태, 아프가 점수에 따른 차이는 없었다.
- 2) 재태연령과 출생체중에 따라 갑상선자극호르몬의 수치는 의미있는 차이가 없었고 유리 T<sub>4</sub>의 수치는 의미있는 차이가 있었다(P<0.01).
- 3) 다른 질병이 있었던 384명의 갑상선자극호르몬과 유리 T<sub>4</sub>의 평균±표준편차는 각각 9.17±7.22 μIU/mL, 1.52±0.75 ng/dL이었고, 건강한 신생아와 비교시 갑상선자극호르몬의 수치는 의미있는 차이가 없었고 유리 T<sub>4</sub>의 수치는 의미있는 차이가 있었다(P<0.01).
- 4) 신생아 선별검사에서 131명이 소환되었고 재소환율은 7.48%이었으며, 이중 추적관찰이 가능했던 87명의 갑상선기능이 정상화된 기간은 출생체중과 의미있는 관계는 없었고, 출생주수와 음의 상관관계를 보였다(P=0.042, Pearson 상관관계수 -0.177).
- 5) 신생아 선별검사에서 재소환되어 선천성 갑상선기능저하증을 진단받은 환아는 모두 4명으로 2명은 갑상선자극호르몬 수치만 20 μIU/mL 이상이었고 2명은 유리 T<sub>4</sub> 수치만 1 ng/dL 미만이었으며, 3명은 건강한 신생아에, 1명은 질병이 있었던 군에 속했다.
- 6) Cut-off value를 본 연구에서 시행되었던 기준인 갑상선

자극호르몬이 20 μIU/mL 이상이거나 또는 유리 T<sub>4</sub> 1 ng/dL 미만인 경우 소환율, 양성예측률, 민감도, 특이도는 각각 7.48%, 2.29%, 75%, 92.6%이었다. 갑상선자극호르몬이 20 μIU/mL 이상이거나 유리 T<sub>4</sub> 0.64 ng/dL 미만인 경우에 소환율, 양성예측률, 민감도, 특이도가 각각 4.8%, 3.57%, 75%, 95.3%이었다.

**결론 :** 결론적으로 선천성 갑상선기능저하증에 대한 신생아 선별검사에서 갑상선자극호르몬 및 유리 T<sub>4</sub> 모두를 선별검사로 사용하는 것은 타당하고, 현재의 cut-off value가 소환율이 높기는 하나 검사의 민감도를 고려할 때 cut-off를 바꾸기에는 문제가 있을 것으로 생각되며 향후 더 큰 대상군을 바탕으로 한 재평가가 필요하리라 생각된다.

**References**

- 1) Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992;38:230-5.
- 2) Gravdal JA, Meenan A, Dyson AE. Congenital hypothyroidism. *J Fam Pract* 1989;29:47-50.
- 3) Oyarzabal M, Chueca M, Elso J, Sola A. Neonatal screening of congenital hypothyroidism: result of the Navarra program. *An Sist Sanit Navar* 1998;21:331-9.
- 4) Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979;94:700-5.
- 5) Lee JM, Choi TY, Lee DW, Lee DH. Recheck rate, recall rate and reference range of the neonatal screening test for congenital hypothyroidism. *J Clin Pathol & Quality Control* 2001;23:215-20.
- 6) Larsson A, Ljunggren JG, Ekman K, Nilsson A, Olin P, Bodegard G. Screening for congenital hypothyroidism: clinical findings in infants with positive screening tests. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:147-53.
- 7) Song JY, Son DW, Kim BI, Yang SW, Choi JH, Yoon CK, et al. Reevaluation of TSH screening test in neonates. *Korean J Pediatr* 1993;36:1502-5.
- 8) Verkerk PH, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Congenital hypothyroidism screening and the cutoff for thyrotropin measurement: recommendations from the Netherlands. *Am J Public Health* 1993;83:868-71.
- 9) Willi SM, Moshang T Jr. Diagnostic dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:555-66.
- 10) Glorieux J, Dussault JH, Morissette J, Desjardins M, Letarte J, Guyda H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J Pediatr* 1985;107:913-5.
- 11) Travert G, Lemonnier F, Fernandez Y. Free thyroxine measured in dried blood spots: results for 10,000 euthyroid and 29 hypothyroid newborns. *Clin Chem* 1985;31:1829-32.
- 12) Desai MP, Upadhye P, Colaco MP, Mehre M, Naik SP, Vaz FE, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism using the filter paperthyroxine technique. *Indian J Med Res* 1994;100:36-42.

- 13) Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986;109:959-64.
- 14) Griffiths KD, Virdi NK, Rayner PH, Green A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism by measurement of plasma thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations. *BMJ* 1985;291:117-20.
- 15) Lee DH. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Korean Pediatr Soc* 1987;30:9-16.
- 16) Go CW, Kim DH, Kim SY, Kim EY, Kim JD, Kim HS, et al. *Pediatric endocrinology* 2nd ed. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2004;112-55.
- 17) Fisher DA. Hypothyroxinemia in premature infants: Is thyroxine treatment necessary? *Thyroid* 1999;9:715-20.
- 18) Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editors. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002:161-85.
- 19) Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML. Thyroid function in very low birth weight infants: effect on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996;128:548-54.