



발간사

1959년 다운증후군의 발생원인이 염색체 21번의 수적 이상에 기인한다는 세포유전학적 결과 보고가 있음
이후 해부터 그때까지 원인을 알 수 없었던 많은 질환들이 염색체 이상에 기인한다는 사실이 밝혀졌습니다. 이후 현
미경으로는 확인할 수 없는 염색체 상 특정 부위 변이를 확인할 수 있는 FISH가 임상에 적용되며 이어 한꺼번에 전
염색체 부위에 대한 유전체적 검사방법인 염색체마이크로어레이가 개발되어 우리나라에서도 의료보험이 적용되어
시행되는 검사가 되었습니다.

출생 후 관찰되는 다발성 선천성 기형, 발달장애 및 정신지체, 자폐 소견을 보이는 환자를 대상으로 전통적인 핵
형 분석으로는 발견하기 어려운 유전학적 원인을 규명하기 위해 제작된 염색체마이크로어레이가 우리나라에서는
2019년 8월부터 선별급여로 적용되어 일차 진료의사, 소아신경전문의, 소아정신과학전문의, 임상유전학전문의의
진단 및 진료과정에 도움을 주고자 마련된 본 염색체마이크로어레이 진료지침은 대한의학유전학회가 질병관리본
부 정책연구용역사업으로 수행한 희귀질환 교육과정 개발사업의 세부과제 중 하나로 진행되었습니다.

2019년 8월부터 시작된 본 과제는 내부 교육 및 자료 검토에 이어 개발 방법론을 선정하였으며, 핵심질문을 선
정하고 문헌 검색을 통해 근거를 검토하고 1차 권고안 작성 후 내, 외부 검토를 거쳐 최종 권고안이 도출되기까지
2년여 동안 과제책임자인 류현미 부이사장님(혹은 교수)과 세부과제책임자인 고정민 교수를 중심으로 6명의 개발
위원과 소아신경과, 진단검사의학과, 임상유전분과, 소아정신과학과의 총 13명의 검토위원, 그리고 13명의 외부
자문위원이 참여한 큰 과제였습니다. 염색체마이크로어레이에서 확인된 변이가 실제 환자의 표현형에 어떤 영향을
미치기에 대한 제반 지식이 점차 쌓여감에 따라 명확한 결과를 예측할 수 있는 확률이 높아지겠지만 아직은 알
수 없는 부분이 더 많은 과도기적인 시기이므로 염색체마이크로어레이 시행에 대한 표준화된 지침이 절대 필요한
시기여서 본 지침의 제공은 혼란을 줄이고 필요한 내용을 정확히 전달할 수 있는 토대가 되리라 믿어 의심치 않습
니다.

많은 전문위원들의 의견을 수렴하여 임상에서 유용하게 쓰이게 될 지침서가 충실하게 완성되어 매우 기쁘게 생
각하며, 앞으로도 대한의학유전학회의 전문가들이 각 분야에서 터득한 경험과 지식을 바탕으로 환자 진료를 위한
올바른 지침을 계속해서 마련해 나가기를 지원합니다.

대한의학유전학회 이사장 황도영





축사

“염색체마이크로어레이 임상지침 개발을 축하하며”

유전체 연구와 성과가 급격하게 진전을 보이면서, 유전체 분석 도구와 검사 방법은 매우 빠르게 임상 진료와 검사의 주요 수단으로 들어오고 있습니다. 국내에서도 염색체 분야에서는 염색체마이크로어레이(CMA) 검사방법이 전통적인 염색체 검사와 FISH에 이어 임상 검사로 인정받게 되었습니다. CMA는 앞의 두 방법보다 고가이며, 이전의 염색체 검사와는 비교가 될 수 없을 만큼 자세한 분석을 할 수 있을 뿐만 아니라, FISH와 달리 염색체 전체 영역에 걸쳐 이상을 동시에 파악하게 됨으로써, CMA의 적응증을 적절하게 설정하고, 검사 결과를 어떻게 이용할 것인가는 실제 진료 현장에서 매우 중요한 이슈가 되고 있습니다. 특히 국내 일부에서 CMA 검사 효능에 대해 과도한 과장을 하거나 남용을 하는 소식을 들을 때, 제대로 된 임상지침이 만들어져야 할 필요성을 더욱 더 크게 실감하게 됩니다.

그러나, 해외에서도 CMA 검사가 임상 진료 검사로 사용되기 시작한 경험이 일천하여, 의료보혜제나 환경이 다른 우리가 참고할 만한 해외 지침이나 사례도 한계가 있다고 할 수 있습니다. 그럼에도 근거 기반 의료가 의료 전반의 중심으로 대두되고 있는 현재, 우리 실정에 맞는 나름대로의 기준 수립은 절실한 과제입니다. 이런 환경과 필요성 아래, 고정민 교수를 중심으로 많은 관련 임상 전문가들이 수고하여 CMA 임상지침이 만들어졌습니다. 관련 여러 학회의 자문을 받아, 다양한 질헌에서 어떻게 이용할 것인가에 대한 지침과 권고안을 만들어 국내 실정에 맞게 이용할 수 있도록 한 것은 매우 의미 있는 일입니다.

유전 환자의 진료에 종사하고 있는 의료인의 한 사람으로 기꺼이 시간을 내어 임상지침 개발에 기여한 개발위원회 모든 선생님께 깊은 감사를 드립니다.

그리고, 개발위원회에서 언급한 것처럼 앞으로 정기적으로 지침의 개정이 이루어져 CMA 검사가 바람직한 검사로 계속 발전하기를 소망합니다.

다시 한번 임상지침 개발 완성에 수고를 아끼지 않은 모든 선생님께 감사를 드리고, 축하합니다.

대한의학유전학회 회장 김중원





축사

“염색체마이크로어레이(chromosomal microarray, CMA) 임상진료지침 발간을 축하하며”

최근 CMA 검사가 국내 진료에 도입되면서 기존의 염색체검사로는 원인 규명의 한계가 많았던 다발성 선천성 기형, 원인 미상의 발달장애 등의 환자들에게 적절한 의료 서비스를 제공할 수 있게 되어 임상으로서 매우 환영할 만한 일이라고 생각합니다.

그러나 한꺼번에 수많은 copy number variations을 검사하면서 야기될 수 있는 여러 가지 임상적 문제점에 대한 국내 가이드라인의 부재로 인해 임상진료지침 개발이 절실히 필요한 상황이었습니다.

마침 대한의학유전학회를 중심으로 수주된 질병관리청 정책연구용역사업(2019~2021년) “희귀질환 전문 교육 과정 개발 운영(총괄 류현미 교수)”의 과제 내용으로 서울대학교 고정민 교수께서 3세부 “염색체마이크로어레이의 임상진료지침 개발”을 맡아서 진행하게 되었습니다.

임상진료지침 개발은 수많은 자료 분석 및 수십 차례의 대면/비대면 회의 등의 시간과 정성이 많이 필요한 과정인데, 진료와 교육에 바쁜 시간을 쪼개서 10개의 key question의 훌륭한 결과를 도출한 고정민 교수님과 함께 하신 연구진께 축하의 말씀과 함께 깊은 감사를 드립니다.

더불어 본 임상진료지침이 국내에 잘 안착되고, 변화하는 유전체 시대에 맞추어 계속 update되기를 기대합니다.

차의과학대학교 산부인과 류현미





CONTENTS

발간사

축사

핵심질문(Key Question, KQ) 요약표

권고안 요약표

요약문

서론

제 1장 염색체마이크로어레이 검사의 이해 1

제 2장 진료지침 개발 개요 및 계획 27

제 3장 진료지침 개발 과정 31

본문

핵심질문별 진료지침 40

부록 71



핵심질문(Key Question, KQ) 요약표

핵심질문목록	페이지
염색체마이크로어레이 검사의 적응증	
KQ 1. 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가?	40p
KQ 2. 원인 미상의 발달 지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가?	44p
KQ 3. 자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가?	47p
다른 검사와의 비교	
KQ 4. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달 지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 고식적 핵형 검사에 비해 높은 민감도와 특이도를 보이는가?	49p
KQ 5. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달 지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 FISH 혹은 MLPA 검사에 비해 높은 민감도와 특이도를 보이는가?	51p
검사의 상담	
KQ 6. 염색체마이크로어레이 검사 시행 시 검사의 목적/예상되는 결과/추가 검사 가능성/한계점 등에 대해 설명하는 것이 임상 진료에 도움이 되는가?	54p
검사 결과의 해석 및 진료에의 적용	
KQ 7. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 FISH/MLPA/qPCR 등의 추가 검증이 진단에 도움이 되는가?	57p
KQ 8. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 부모 검사를 시행하는 것이 환자의 진단에 도움이 되는가?	61p
KQ 9. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 가족 검사를 시행하는 것이 다음 임신 시 환자와 같은 질병의 이환 여부를 예측할 수 있는가?	64p
KQ 10. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달 지연/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 통해 원인을 확인하는 것이 환자의 임상경과 및 진료 과정에 도움을 주는가? (medical cost 포함)	67p

권고안 요약표

권고사항	권고등급	근거수준
KQ 1. 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가? 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 원인 진단을 위해 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것을 권고한다.	B	2++
KQ 2. 원인 미상의 발달지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가? 원인 미상의 발달지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사는 원인 진단에 도움이 된다.	B	2++
KQ 3. 자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가? 자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 된다.	B	2++
KQ 4. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 고식적 핵형 검사에 비해 높은 민감도와 특이도를 보이는가? 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 시행되는 염색체마이크로어레이 검사는 고식적 핵형 검사에 비해 민감도와 특이도가 높으므로 염색체마이크로어레이 검사를 우선 시행할 것을 권고한다.	B	2++
KQ 5. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 FISH 혹은 MLPA 검사에 비해 높은 민감도와 특이도를 보이는가? 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서는 FISH 혹은 MLPA 검사보다 염색체마이크로어레이 검사를 우선적으로 시행하기를 권고한다.	D	4
KQ 6. 염색체마이크로어레이 검사 시행 시 검사의 목적/예상되는 결과/추가 검사 가능성/한계점 등에 대해 설명하는 것이 임상 진료에 도움이 되는가? 염색체마이크로어레이 검사를 시행하기 전에 검사의 목적, 예상되는 결과, 한계점 및 추가 검사의 가능성에 대해 사전에 설명할 것을 권한다.	D	4
KQ 7. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 FISH/MLPA/qPCR 등의 추가 검증이 진단에 도움이 되는가? 1. 인증된 검사실에서 시행한 1) 이미 잘 정립된 위치의 이상 소견 혹은 2) 공시한 해상도 이상 크기의 이상 소견에 대해서는 진단 전 단순 추가 검증을 위한 FISH, MLPA, qPCR 등이 필요하지 않다. 2. 아직 정립되지 않았거나 검사실에서 공시한 해상도 이하의 copy number variation 이면서 위양성이 배제되지 않는 경우, FISH, MLPA, qPCR 등의 추가 검사가 필요하다.	B	2++
KQ 8. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 부모 검사를 시행하는 것이 환자의 진단에 도움이 되는가? 염색체마이크로어레이 검사에서(의미가 불확실한 변이를 포함한) 이상 소견이 나온 경우, 부모에 대해 CMA, FISH, MLPA 혹은 qPCR 검사를 시행하는 것이 변이의 의미 분류 및 환자의 진단에 도움을 줄 수 있다.	D	4

권고사항	권고등급	근거수준
KQ 9. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 가족 검사를 시행하는 것이 다음 임신 시 환자와 같은 질병의 이환 여부를 예측할 수 있는가?		
1. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 부모에 대해 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하여 재발가능한 변이(예. 균형재배열, 삽입, 중복 등)의 유무를 확인하면 다음 임신에 대한 계획수립에 도움을 줄 수 있으므로 시행할 것을 권고한다.	D	4
2. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 증상이 없는 형제자매에 대해 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하여 질환 발생 가능성을 예측하는 것은 권고하지 않는다. 다만 CMA 검사에서 나온 이상 소견이 청소년기 또는 성인기 발병 질환인 경우, 증상이 없는 형제자매에 대해 정기적 검진이 필요하며, 동의 하에 검사를 시행할 수 있다.	D	4
KQ 10. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 통해 원인을 확인하는 것이 환자의 임상경과 및 진료 과정에 도움을 주는가? (medical cost 포함)		
다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 통해 원인을 확인하는 것이 환자의 임상경과 및 진료 과정에 도움을 줄 수 있다.	B	2++

■ 요약문 ■

염색체마이크로어레이 검사는 많은 소아청소년과 임상 가이드라인에서 발달 지연, 지적장애, 다발성 기형, 자폐스펙트럼장애 환자의 원인 진단 시 일차 검사로 권고되고 있다. 다만, 국내에서는 외국보다 다소 늦은 시점인 2019년 8월 급여기준 고시에 따라 급여화되었으며 이후 실제 임상 진료에 널리 적용되기 시작하였다.

외국에서는 염색체마이크로어레이 검사에 대한 임상진료지침이 이미 다수 존재하나 국내 진료지침은 존재하지 않고 이미 발간된 지 수년 이상 경과한 지침이 대부분이어서 이에 대해 국내 최신 의료 환경을 반영한 임상진료지침을 수립하고자 하였다.

본 임상진료지침의 개발은 기존의 해외 임상진료지침을 선별하여 이를 수용개작(adaptation)하는 방법을 사용하였으며 개발 단계는 총 8단계로 1) 개발위원회 구성, 2) 핵심질문 선정, 3) 기존 임상진료지침 및 관련 문헌 검색, 4) 기존 임상지침의 평가 및 수용개작을 위한 대상 임상진료지침 선별, 5) 핵심질문별 권고 및 근거 정리, 6) 권고안 작성, 7) 권고안에 대한 내부 검토 및 수정, 8) 권고안에 대한 외부 자문단 검토 및 수정 합의 순으로 진행되었다. 본 임상진료지침은 위원회 구성 및 외부 검토에 이르기까지 소아청소년과, 의학유전학과, 신경정신과, 진단검사의학과 등 관련된 여러 분야의 전문가들의 참여가 있었으며, 대한소아청소년과학회, 대한의학유전학회, 대한진단검사의학회 등 여러 관련 유관 학회의 공식적인 자문을 받아 국내의 다양한 실정을 객관적으로 반영하고자 하였다.

본 임상진료지침은 모든 의료기관의 임상의를 대상으로 작성되었으며 핵심질문에 대한 권고안뿐 아니라 염색체마이크로어레이 검사 전반에 대한 이해를 돕기 위한 해설 부분을 추가하였다. 핵심질문과 권고안을 통해서는 검사의 대상이 되는 환자를 효과적으로 선별하고, 검사 시행 전의 상담 및 시행 후 결과의 분석과 진료의 적용에 이르기까지, 실제 진료 환경에서 염색체마이크로어레이 검사를 적절히 적용할 수 있는 것을 일차 목표로 작성하였다. 이를 통하여 향후 무분별한 검사를 막아 의료 비용을 낮추고 검사와 관련한 국가의료정책 수립의 근거를 마련할 수 있을 것으로 기대한다.

본 임상진료지침은 각 유관 학회를 통해 소개 및 배포한 뒤 향후 5년 간격으로 개정 발표할 예정이다.



출생 후 염색체마이크로어레이 검사에 대한 임상진료지침

서론





제 1장 염색체마이크로어레이 검사의 이해

염색체마이크로어레이(chromosomal microarray, CMA) 검사는 많은 해외 소아청소년 진료 지침 등에서 비특이적인 발달 지연 및 다발성 선천 기형 등을 가지고 있는 환자의 일차 진단 검사로 권유되어 왔으며, 국내에서도 2019년 8월부터 건강보험에서 선별급여 적용이 시작되었다. 본 임상진료지침은 CMA의 적용 범위 및 해석, 검사 전후 상담 및 추가 검증에 이르기까지 검사 방법 자체를 그 대상으로 하며, 이에 지침 사용자의 이해를 돕기 위해 기준이 되는 검사의 장비 및 해상도, 검사 과정, 기대되는 결과 등 CMA 검사의 국제 기준 및 기본 내용에 대해 아래와 같이 서술하고자 한다.

순서

1. 출생 후 CMA 검사의 이해

- CMA 검사 장비(플랫폼) 및 해상도
- 검사의 정확도, 민감도, 특이도
- 검체 채취 및 처리 과정
- 검사의 질 관리

2. 출생 후 CMA 검사의 임상적용

- CMA로 확인 가능한 염색체 이상
- CMA로 확인 불가능한 염색체 이상
- CMA 검사 결과의 해석

1. 출생 후 선천성 CMA 검사의 이해

1) CMA 검사 장비(플랫폼) 및 해상도

(1) 검사 장비(플랫폼)

- A. 진단 목적의 CMA 플랫폼은 한 종류로 특정하고 있지 않다. 즉, 탐색자(probe)로 bacterial artificial chromosome (BAC) clone 또는 oligonucleotides를 사용할 수도 있으며, 방법으로 comparative genomic hybridization (CGH) 또는 single nucleotide polymorphism (SNP) array를 이용할 수도 있다(1,2). 임상가는 각 CMA 플랫폼의 특성과 장, 단점을 이해하고 있어야 한다.
- B. CMA의 해상도는 사용된 탐색자의 종류와 개수 및 유전체 상의 분포 간격 등에 따라 다르다(2,3).
- C. 플랫폼의 분류 및 특징
- i. BAC clone-based CGH (BAC array): 탐색자로 BAC clone을 이용하며, 탐색자의 크기는 75,000-200,000 bp이다. 이는 표적 DNA 염기서열에 특이성이 높고 민감도도 좋지만, BAC clone의 크기 때문에 유전체의 미세한 양적 변이를 측정하는 데 어려움이 있다. 따라서 표적 DNA 조각을 짧게 만든 oligonucleotide 탐색자를 사용하고 탐색자 개수를 늘려 해상도를 높이는 방향으로 기술이 발전하게 되었다(4).
 - ii. Non-polymorphic oligonucleotide-based CGH (oligonucleotide array): Oligonucleotide 탐색자의 크기는 25-80 bp이다. 탐색자의 밀도를 높여 해석의 정확도를 높일 수 있다(3).
 - iii. SNP oligonucleotide-based array (SNP array): SNP array는 SNP 유전형을 분석하기 위해 고안되었으나, 복제수변이(copy number variation, CNV)를 검출하는 CMA 플랫폼으로도 사용되고 있다. 검체와 정상대조 두 DNA를 동시에 부합시키는 CGH와 달리 SNP array는 검체의 DNA만을 부합시키고 부합된 탐색자의 형광 강도를 정상대조 데이터와 비교한다. SNP array는 SNP 유전형을 통해 유전체의 CNV뿐만 아니라 이형접합소실(loss of heterozygosity, LOH), 한부모이체성(uniparental disomy, UPD) 정보도 알 수 있다.
- D. 2010년 발표된 ACMG 권고안(3)에서는 Shearer 등(5)의 연구를 인용하여 oligonucleotide microarray가 BAC array에 비해 재현성이 우수하고, batch 간 변이(batch-to-batch variation)가 적다고 하였다.

(2) 검사 해상도의 설정

- A. 임상적으로 유용한 CMA는 인간 유전체의 CNV 크기와 분포를 고려하여 해상도와 플랫폼 종류를 결정해야 한다(1).
- B. 2010년 발표된 ACMG 권고안에서는 지적장애 또는 선천성 기형이 있는 환자에서 진단 목적으로 CMA를 시행할 경우 최소한 400 kb 이상의 CNV를 검출할 수 있어야 하며 탐색자가 유전체 전체에 걸쳐 일정하게 분포하고 표적 부위에 대한 탐색자 밀도가 충분하도록 고안된 플랫폼을 사용할 것을 권고한다(1).
- i. 400 kb의 기준은 G-band 고식적 핵형 분석에 비해 10배 이상의 해상도에 해당한다 (고식적 핵형 분석의 최소 해상도는 5 Mb에 해당함)(1).
 - ii. 400 kb 이하의 pathogenic CNV도 분명히 존재할 수 있지만, 더 높은 해상도의 CMA는 benign CNV의 검출률이 너무 높아 결과 해석을 어렵게 할 수 있다(1). 정상인을 대상으로 한 CMA 연구 결과에 따르면, benign CNV의 평균 크기는 200 kb 이하였으며, benign CNV의 90-95%가 500 kb 미만이었다(6,7).
- C. 2019년 개정된 유럽 권고안에서는 지적장애/발달지연, 선천성 기형 환자의 진단 목적의 CMA 해상도는 최소한 200-400 kb로 권고하고 있으며, 탐색자의 크기를 고려하여 BAC array 플랫폼보다는 SNP 탐색자 혹은 SNP 탐색자와 oligonucleotide CNV 탐색자를 조합한 플랫폼을 추천한다(8).
- D. CMA 해상도는 탐색자의 크기, 분포, 밀도에 따라 달라질 수 있다(2).
- i. 탐색자의 분포 방식은 다음의 세 가지 방식으로 설계할 수 있다(2):
 1. 특정 CNV 지역을 표적으로 한 부위(targeted region)에 분포하는 방식
 2. 전체 유전체 상에 일정한 간격으로 고르게 분포하도록 하는 방식
 3. 표적 부위와 backbone 부위의 탐색자 분포 밀도를 다르게 구성하는 방식
 - ii. International Standards for Cytogenomic Arrays (ISCA) 컨소시엄(<https://www.iscaconsortium.org/>)에서는 진단 목적의 CMA 탐색자 설계에 대한 가이드라인을 제공하고 있으며, 많은 제조사에서 이 권고안을 따르는 플랫폼을 제공한다.
 - iii. 2011년 발표된 ACMG 권고안에서는 탐색자가 전체 유전체에 골고루 분포하고, 발달 지연/지적장애, 선천 기형, 자폐증과 관련된 특정 지역을 표적으로 한 부위에 보다 탐색자의 밀도가 높게 설계하는 것을 권고하였다(9).
 - iv. 2010년 발표된 ACMG 권고안에서는 임상 진단 목적의 CMA는 표적 부위에서는 20-50 kb의 CNV를 검출하고, backbone 부위에서는 100-250 kb의 CNV를 검출

할 수 있도록 구성하고, 더 높은 해상도는 임상 진단 목적의 CMA에서는 불필요하다고 하였다(1).

E. 검사는 시행하고 있는 CMA 플랫폼의 탐색자의 개수와 평균적 분포 간격에 의한 이론적 해상도에 대해 명확히 문서화하여 이용자에게 공개해야 한다(8).

참고문헌

1. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86(5):749-64.
2. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genetics in Medicine* 2013;15(11):901-9.
3. Manning M, Hudgins L, Professional practice and guidelines committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12(11):742-5.
4. Greshock J, Feng B, Nogueira C, Ivanova E, Perna I, Nathanson K, et al. A comparison of DNA copy number profiling platforms. *Cancer Res* 2007;67(21):10173-80.
5. Shearer BM, Thorland EC, Gonzales PR, Ketterling RP. Evaluation of a commercially available focused aCGH platform for the detection of constitutional chromosome anomalies. *Am J Med Genet A* 2007;143A(20):2357-70.
6. Itsara A, Cooper GM, Baker C, Girirajan S, Li J, Absher D, et al. Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *Am J Hum Genet* 2009;84(2):148-61.
7. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444(7118):444-54.
8. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.
9. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med* 2011;13(7):676-9.

2) CMA 검사의 정확도/민감도/특이도

출생 후 선천성 변이를 검출하기 위해 사용되는 CMA 검사의 정확도/민감도/특이도는 다음과 같다. 기존 고식적인 핵형 검사의 경우 다운증후군과 같은 염색체 수적이상 질환을 제외하면 진단 검출률이 3-6%에 불과하다. CMA 검사는 발달장애, 다발성 선천성 기형 등 원인파악이 어려운 질환의 진단 검출률이 15-20%에 달하는 것으로 보고되었다.

지적장애, 자폐스펙트럼장애, 학습장애 및 선천성 기형 환자를 포함한 33개의 연구를 메타 분석하여 환자 21,698명의 CMA 검사를 분석한 결과, 고식적인 염색체검사보다 10%의 진단 검출률이 추가적으로 상승하여 평균 12.2%의 진단 검출률을 보였다(1). 고식적인 염색체검사에서 정상 핵형을 보였던 발달지연/지적장애 환자에서 약 100 kb의 CNV를 검출할 수 있는 CMA를 실시한 경우 11-15%의 유전적 이상의 진단율을 보였다(2,3).

CMA 검사의 정확도, 민감도, 특이도는 탐색자의 종류와 전체 개수 및 유전체 상의 분포특성에 따른 해상도, 부합효율 등 플랫폼의 특성, 분석알고리즘의 판단기준에 따라 달라진다. 상업적으로 시판되는 CMA 플랫폼을 사용할 경우, FDA 승인 또는 우리나라의 체외진단용 의료기기 인허가를 받은 제품을 선택하여 회사에서 제시하는 성능을 확인한 후에 임상에 적용해야 한다. 승인받은 제품을 사용하더라도 수정을 가했거나 자체 제작하여 사용하는 경우에는 보다 광범위한 성능 평가를 시행하여 그 결과를 제시해야 한다. 일반적으로 지적장애, 자폐성장애, 선천성 기형 환자에서 출생 후 검사에 사용될 경우 200-400 kb 이상의 해상도를 지녀야 한다(1,4).

(1) CMA 검사의 정확도

정확도 검사는 비정상 CNV를 가진 검체를 검사하여 예상결과가 검출되는지 확인하는 과정이다. ACMG 2013지침에 따르면 새로 제조한 플랫폼의 정확도는 비정상 조건이 잘 확립된 검체 30례 이상에 대해 검사를 수행하여 판단할 것을 권고한다. 이 평가용 검체에는 보통염색체와 성염색체의 다양한 크기의 중복 및 결실을 골고루 포함해야만 한다(5).

(2) CMA 검사의 민감도 및 특이도

민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)는 검증된 데이터셋에서 진양성, 진음성, 위양성, 위음성 결과의 수로 결정한다. 그러나, 전장유전체분석에서는 모든 진양성과 진음성을 알아내지 못한다. 따라서 고전적 정의의 민감도/특이도를 계산하는 것은 불가능하다. 대표적인 변이에 대해 평가함으로써 동일한 조건의 나머지 영역에 대한 성능을 추정한다. 만약 특정 탐색자가 반복적으로 검출하는 위양성이 있다면, 검출되더라도 향후 보고에서 이를 제외해야 한다.

European guidelines for constitutional cytogenomic analysis 발췌(6)

검사	해상도	제한점
Karyotyping	5-10 Mb	검출불가: small rearrangements below the resolution; nucleotide variants; 섞임증(mosaicism)<10%; UPD
FISH	~100 kb	임상적 표현형이 있어야 어떤 탐색자를 사용할지 결정할 수가 있음; 검출불가: nucleotide variants; 섞임증<10%; UPD
Array-based techniques (chromosomal microarray, SNP-based array)	~20-200 kb	검출불가: balanced rearrangement; 섞임증<10%; nucleotide variants; the nature of a structural aberration; independent cell lines; heterochromatic markers; triploidy (예외: SNP array); UPD (예외: SNP array)

참고문헌

1. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749-64.
2. Friedman JM, Baross A, Delaney AD, Ally A, Arbour L, Armstrong L, et al. Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet* 2006;79:500-13.
3. Fan YS, Jayakar P, Zhu H, Barbouth D, Sacharow S, Morales A, et al. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Hum Mutat* 2007;28:1124-32.
4. Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, Kok K, Hastings RJ. Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mutat* 2012;33:906-15.
5. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG standards and guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med* 2013;15:901-9.
6. Silva M, De Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.

3) 검체 채취 및 처리 과정

CNV를 검출하기 위한 출생 후 CMA 검사의 검체 채취 및 처리 과정은 다음과 같다.

(1) 검사 전 상담

검체 채취 전 환자와 보호자에게 유전 질환 및 유전자 검사의 시행목적과 중요성에 대해 이해할 수 있는 설명을 하고 이를 인지한 검사 동의서(informed consent)를 받아야 한다. CMA 검사에 대한 검사 동의서에는 다음과 같은 사항이 포함되어야 한다(1).

- 다양한 형태의 결과가 나올 수 있다. - no CNV, benign CNV, pathogenic CNV, CNV of uncertain significance and unknown significance
- 불확실한 결과가 드물지 않게 나타날 수 있다.
- CMA로 검출 불가능한 이상이 있다.
- Incidental finding이 발견될 수 있다.
- 알려진 것보다 부모와의 연관성이 클 수 있고 가족 구성원도 검사가 필요해질 수 있다.
- 차후 재분석의 가능성을 고려해서 DNA는 보관될 수 있으나 검체가 적절한 상태가 아닐 수도 있다.
- 차후에 결과에 대한 해석이 바뀔 수 있다.

(2) 검체 요구사항(Specimen requirements)(2,3)

검사 의뢰 목적에 따라 말초 혈액, 제대 혈액, 피부 섬유아세포, fixed-cell pellet, paraffin-embedded tissue 등에서 DNA를 추출하여 시행할 수 있다. 채취 조직 또는 검체의 종류에 따라 처리 과정은 각기 다르며, 검사 기관은 각각의 검체 채취에 대한 요구사항(검체 최소 요구량, 검체 용기 등)을 정립하여야 한다. 여기서는 말초 혈액 검체에 대해서 주로 언급한다. 말초 혈액 검체는 냉장 보관되어야 하며 최대 5일 이내로 보관할 수 있다. EDTA 용기에 3-5 cc 채혈한다.

(3) DNA 추출 과정(DNA requirement and processing)

CMA를 시행하기 위한 최소한의 input DNA 농도는 플랫폼에 따라 차이가 있으나 일반적으로 70 ng/ μ L 이상이다(4).

DNA 추출과 라벨링, DNA quantification (예: fluorometer, spectrophotometer), 적절한 양과 농도의 DNA 확보, 적절한 fragmentation과 fluorescent 라벨링이 체계적으로 이루어져야 한다(2).

DNA 검체의 질(quality)은 CMA 분석 결과에 개입되는 요인이므로, 이 과정은 검증(validation) 과정에 반드시 포함되어야 한다(5).

(4) 최적화되지 않은 검체(Suboptimal samples)

검체가 부족하거나 부적절할 경우 가능하면 검체를 재채취하도록 한다. 이것이 불가능할 경우 보고서에 자세히 기술하여 임상과의 환자가 한계를 알 수 있도록 해야 한다.

(5) Reference DNA/databases

Array CGH는 정상 대조군의 DNA와 환자의 DNA를 비교 분석해야 한다. 각각을 달리 형광 표지한 후 표적으로 하는 DNA 조각들이 일정하게 정렬된 슬라이드 상에서 동시에 부합시키고, 각 DNA 조각에 부합되어 나타난 형광 강도비는 두 게놈 간의 copy number 비를 반영하여 CNV를 검출한다(6,7). 검사기관은 신뢰성 있는 남, 여 reference data를 확보해야 한다. 이는 상업적 또는 자발적인 지원에 의한 수집이 모두 가능하며 일관적인 reference DNA가 추천된다(3).

정상 대조군의 DNA를 이용하지 않고 정상대조 데이터를 이용하여 분석하는 플랫폼의 경우, 검증된 정상대조 데이터베이스를 이용해야 한다.

(6) 검체 및 기록 보관

CMA 슬라이드는 검사실 지침에 따라, 데이터 중 이미지 스캔은 최종 보고 후 최소 2주일, 데이터 파일은 20년간 보관하도록 권고한다(한국유전자검사평가원 세포유전 3.3.7-A). ACMG 권고안에서는 데이터 파일을 최소 2년간 보관하여 분석 Pipeline이 개선되면 재분석을 통해 첫 번째 검사 결과가 재평가될 수 있도록 할 것을 권고한다. 추가로 aberration도 가능한 한 오랜 기간 남겨두어 차후 variant significance의 재해석에 참고할 수 있도록 한다(5).

참고문헌

1. McKay V, Efron D, Palmer EE, White SM, Pearson C, Danchin M. Current use of chromosomal microarray by Australian paediatricians and implications for the implementation of next generation sequencing. *J Paediatr Child Health* 2017;53(7):650-56.
2. Shaffer LG, Beaudet AL, Brothman AR, Hirsch B, Levy B, Martin CL, et al. Microarray analysis for constitutional cytogenetic abnormalities. *Genet Med* 2007;9(9):654-62.
3. Stavropoulos J. CCMG guidelines for genomic microarray testing. CCMG cytogenetics committee. 2010. Available at: https://www.ccmg-cgm.org/documents/Policies_etc/Pract_Guidelines/PractGuide_

CYTO_Microarray_13July10.pdf. [Accessed February 20, 2021].

4. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.
5. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working group for the American college of medical genetics and genomics laboratory quality assurance committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genetics in Medicine* 2013;15(11):901-9.
6. Seo EJ. Clinical applications of chromosomal microarray analysis. *J Genet Med* 2010;7(2):111-8.
7. Chromosome microarray testing (non-oncology conditions). <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/chromosome-microarray-testing.pdf>

4) 검사의 질 관리

CNV를 검출하기 위한 출생 후 CMA 검사는 다음과 같은 과정으로 질 관리를 한다.

(1) 임상 검사로서 CMA 검사의 검정(verification)/검증(validation) (1,2)

- A. 체외진단용 의료기기로 인허가를 받은 제품을 사용하는 경우 검사실은 제조사가 제시한 성능을 검정(verification)해야 한다. 일반적으로 다음의 항목에 대해 평가하고 기준을 설정한다(1,2).
 - i. 정확성(accuracy)
 - ii. 정밀도(precision)
 - iii. 결과의 보고범위(reportable range of results)
 - iv. 섞임증 검출 한계
 - v. 검사에 필요한 최소 핵산 요구량
 - vi. 소프트웨어의 QC metric 및 calling 기준 설정
 - vii. 참조 데이터베이스
- B. 체외진단용 의료기기로 인허가를 받은 제품이 아니거나 허가사항 중 필수사항에 대해 일부 변경하였을 경우, 또는 허가사항 이외의 검체 유형을 적용하는 경우, 검사실자체개발검사(laboratory developed test)로 분류하여 정부의 관련지침이 제시하는 분석적 성능평가 및 임상적 성능평가를 수행하여 검사의 성능, 분석절차의 적정성, 임상적 유효성 등을 자체적으로 검증(validation)하고 그 결과를 보증해야 한다.
- C. 검정 또는 검증 과정을 거쳐 합격된 성능을 가진 플랫폼에서 탐색자를 변경하여 성능을 개선한 새로운 버전일 경우, 변경된 탐색자의 수가 총 탐색자 커버리지의 10% 미만이면서 제거된 탐색자가 5% 미만인 경우 검증 과정을 최소화할 수 있다(2).
- D. 어레이 슬라이드나 시약의 새 로트(lot)에 대해서는 이전 로트와 같은 성능으로 작용하는지 보증하는 검정(verification) 과정을 시행한다(2).

(2) 데이터 질 관리 매개변수(parameter)

- A. 데이터 질 관리 매개변수로 데이터의 질을 평가할 수 있다.
- B. 검사실은 임상 검사로서 CMA를 적용할 때 이러한 매개변수의 허용한계를 설정해야 하며, 벗어나는 경우 취해야 할 다음 단계에 대해 명확히 규정해 놓는다(1,2).
- C. 대표적인 질 관리 매개변수는 다음과 같으며 소프트웨어의 QC metrics에 이들을 포함하

여 매 검사마다 모니터링한다(1,2).

- i. Log R intensity ratio의 표준편차(SD): 플랫폼에 따라 다른 용어로 사용되지만, 이 값이 낮을 수 있도록 프로토콜을 최적화시켜야 한다.
- ii. 동적범위(dynamic range): 복제수에 따른 실제 측정값이 이론값에 유사해야 한다.
- iii. Printing, hybridization, washing 과정에서 검출되는 인위산물(artifact): 이로 발생하는 이상치(outlier)는 총 탐색자의 1% 미만이어야 한다.
- iv. 검체의 신호 강도: 가능한 한 높아야 한다. 그러나 낮은 신호강도가 homozygous deletion을 의미할 수도 있으므로 주의해야 한다.
- v. 배경 신호강도: 가능한 한 낮아야 하므로 세척 프로토콜을 최적화해야 한다.
- vi. 각 신호강도 비율 및 신호 대 잡신호의 비율(signal-to-noise ratio)
- vii. 웨이브현상(wave effect)
- viii. 부합효율(hybridization efficiency)

(3) 검체의 질 관리(2)

- A. 식별자(identification): 각 어레이마다 슬라이드 식별번호(identification number), 검체의 성별, 대조 검체의 성별, 검체 추적 대조물질(적용한 경우)을 검증(verify)해야 한다. 차이가 있는 경우 반드시 조사하여 해결한 뒤 과정을 진행해야 한다.
- B. 핵산요구량(DNA requirements): 검사실은 검사를 수행하는 데 필요한 핵산의 최소요구량 및 질 기준을 확립하여, 측정 가능한 매개변수(parameter)로 규정해 두어야 한다. 만약 검체가 해당 기준을 충족하지 못한 경우, 해당 검체를 거부하고 재채취할 것을 권고한다.

(4) 장비, 소프트웨어, 데이터베이스 및 프로토콜의 질 관리(2)

- A. 어레이 플랫폼의 검증 시 적용된 장비, 소프트웨어, 데이터베이스 및 프로토콜을 실제 검사 시에 적용해야 한다.
- B. 해당 장비(기기 및 기구)에 대해서는 캘리브레이션 및 유지 관리를 적절한 주기로 시행해야 하고, 관련 QC metrics를 매 검사마다 모니터링 한다.
- C. 검사실은 모든 임상 분석에서 일관성 있는 방식으로 데이터를 분석하고 총괄함을 보증할 수 있어야 한다.
- D. 유전 검사실 책임자는 초기 검증 후 설정한 매개변수 및 기준들을 분석 소프트웨어에 입력 후 책임자 외에는 변경할 수 없도록 권한을 제한하여 일관성 있게 분석되도록 해야 한다

- 다. 데이터 분석 과정 중 어떠한 것이라도 변경되는 경우 이를 검증하고 문서화해야 한다.
- E. 소프트웨어, 데이터베이스 및 프로토콜의 업데이트 시 검증 후 문서화해야 한다. 제조사에 의해 업데이트되었을 경우 제조사는 그 기전을 검사실에 제공해야 한다.
- F. 산출된 데이터는 개인 및 공공 주석/데이터베이스의 정보와 주의깊게 통합해야 한다. 모든 중요한 주석은 그 근거를 검정해야 한다. 보고변이(reportable calls)는 모두 독립적인 데이터베이스로 확인해야 한다.
- (5) 성능평가에서 적절하다고 인정된 상황 및 매개변수를 적용하여 검출된 CNV에 대해서는 별도의 확인 검사를 시행할 필요는 없다.
- (6) 검사실에서 정한 보고범위는 아니지만 임상적으로 중요한 변이나 섞임증은 검사실의 재량에 따라 보고할 수 있다. 단, 이는 환자의 임상증상과의 연관성을 검토하고 다른 독립된 방법으로 확인해야 한다.

참고문헌

1. Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, Kok K, Hastings RJ. Genome-wide arrays: Quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mutat* 2012;33(6):906-15.
2. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med* 2013;15(11):901-9.

2. 출생 후 선천성 CMA 검사의 임상적용

1) CMA로 확인 가능한 염색체 이상

앞서 서술한 바와 같이, CMA는 정상 대조군과의 비교를 통한 염색체의 양적 변화를 확인할 수 있는 검사법이다. 그러나 검사 플랫폼의 특성 및 사용되는 칩의 해상도 등에 따라 검출되는 이상 소견의 범위가 달라지므로 CMA 검사를 시행하기에 사용하는 플랫폼이 무엇인지를 숙지하고 그에 따라 검사를 통해 확인 가능한 이상 소견의 범위 및 한계점 등에 대해 잘 알고 있어야 한다. CMA로 확인할 수 있는 변이는 다음과 같다.

(1) 염색체의 수적 이상

염색체 이수성(aneuploidy)이란 염색체 수가 반수체의 정확한 배수가 되지 않는 경우를 말하며, 주로 감수분열 시의 비분리현상(nondisjunction)에 의해 발생한다. 염색체 수는 더 많을 수도, 적을 수도 있으며 뚜렷한 양적 이상이 발생하므로 두 경우 모두 CMA 검사를 통해 검출이 가능하다. 다운증후군, 터너증후군 등이 이에 속한다. 대부분의 aneuploidy는 상염색체 혹은 성염색체 하나가 많거나 적은 경우로 CMA를 통한 검출에 어려움이 없으나, 검사 플랫폼에 따라 성염색체의 aneuploidy 중 X, Y 염색체의 비율에 문제가 없는 경우 일부에서는 검출이 불가능할 수 있으므로 주의를 요한다.

(2) 염색체 일부분의 미세 결실 및 중복

고식적 염색체 검사로도 확인이 가능한 염색체 이수성과는 달리, 염색체 일부분의 결실 혹은 중복은 그 위치 및 크기가 다양하며, CMA 플랫폼의 종류에 따라 검출 가능한 크기(해상도)가 상이하다. CMA 검사의 해상도는 탐색자의 개수 및 최소 간격 등에 의해 결정되는데, 우리나라의 경우 미국과 마찬가지로 검사 플랫폼에 무관하게 400 kb 이상의 해상도를 기준으로 제시하고 있으며 2019년 8월부터 특정 적응증에 대해 급여확한 바 있다(1). 따라서 국내 인증 검사실에서 공식적으로 시행하는 CMA의 경우 이러한 지침에 따라 최소 해상도를 유지하고 있을 것으로 생각되나, 개별 실험실 혹은 기관에서 검사를 진행할 경우 이러한 점에 대한 고려가 필요하다.

(3) 불균형 재배열(unbalanced rearrangement)

염색체 재배열(chromosome rearrangement)은 둘 이상의 염색체 사이에 일어나는 비정상적인 재배열을 의미하며, 유전 정보의 일부가 누락되거나 중복되는 경우를 불균형 재배열이

라고 한다. 따라서 정상 대조군에 비해 해당 염색체의 양적 변화가 발생하므로 이 변화의 크기가 최소 해상도 이상이라면 CMA 검사에서 검출된다. 기존 연구에 따르면 CMA 검사에서 이상 소견이 확인된 경우의 약 18% 정도가 단순 중복 혹은 결실이 아닌 염색체의 구조적 이상 즉, 불균형 재배열, 표지염색체(marker chromosome), 환염색체(ring chromosome) 혹은 등위염색체(isochromosome) 등을 가지고 있는 것으로 나타났으며, CMA 검사로도 고식적 염색체 검사와 마찬가지로 높은 검출률을 보였다(2). 그러나 세 개 이상의 염색체 사이에 발생한 복합적인 불균형 전위(unbalanced translocation)의 경우 각 부위의 결실 혹은 중복된 크기가 작아 해상도가 낮은 CMA로는 검출이 불가능할 수 있으며 검출된다 하더라도 의미 없는 것으로 해석하기 쉬우므로 주의를 요한다. 또한 CMA 검사는 전체 염색체 양의 불균형을 검출한다 하더라도 이것이 염색체의 정확한 구조적 이상을 설명해 주지는 못하기 때문에, 이에 대해서는 임상적인 판단 하에 추가적인 고식적 염색체 검사 혹은 FISH 검사 등의 시행이 필요할 수 있다.

(4) 복제수의 변화가 없는 LOH (copy neutral LOH, CN-LOH)

A. 정의

일반적인 체세포의 경우 모든 유전체 정보는 2쌍, 즉 대립유전자 형태로 존재하는데, 이를 이형접합(heterozygosity)이라고 한다. 어떤 이유에서든 이러한 heterozygosity가 소실된 경우를 이형접합소실(LOH)이라고 하는데, 이는 염색체 전체 혹은 일부의 결실, 유사분열재조합(mitotic recombination), 유전자 전환(gene conversion), 혹은 UPD 등에 의해 발생할 수 있다. 이 중 전체 유전체 정보의 총량에는 변화 없이 LOH만 발생하는 경우를 copy neutral (CN)-LOH라고 한다. 유전 정보 총량의 변화가 동반되는 결실 등은 상술한 것과 같이 모든 CMA 검사로 검출 가능하나, 유전 정보 총량의 변화가 없는 경우에는 아래와 같이 검사 플랫폼에 따라 검출 가능 여부가 달라진다.

B. CN-LOH의 검출

CMA 검사 플랫폼 중 SNP를 이용한 플랫폼을 사용하면 CN-LOH의 검출이 가능하다. 즉, SNP array의 경우 별도 정상 대조군과의 비교 없이 SNP의 B allele frequency를 이용하며, A allele과 B allele의 비율 및 숫자에 따라 정상, 결실 혹은 중복을 검출하게 된다. 따라서 특정 염색체 지역 내 copy number가 2로 중복이나 결실이 없으면서 B allele 혹은 A allele만 관찰될 경우 CN-LOH가 있음을 추정할 수 있다. 반대로, oligonucleotide를 이용한 array platform의 경우 정상 대조군과의 비교로 전체 copy number만을 확인하므로, CN-LOH의 검출은 불가능하다. CN-LOH의 일부는 UPD에서 기인할 수 있으며, 특정 부위의 UPD는 Prader-Willi 증후군, Angelman 증후군 등 여러 질환과의 연관성이 잘 알려져 있기 때문에 특히 이러한 질환

이 의심되는 경우 시행한 CMA 검사의 플랫폼을 확인하는 것이 필요하다. 단, 일부 UPD는 확인이 불가능한 경우도 있으며(CMA로 확인 불가능한 염색체 이상, page 19 참고), UPD의 확인을 위해 CMA 검사를 일차 검사로 시행하는 것이 적절인가에 대해서는 추후 본 지침 내용에서 다루도록 한다.

(5) 섞임증

일부 염색체 이상의 경우 정상 핵형과 비정상 핵형의 섞임증을 보이는데, 세포 배양을 통해 일정 개수 이상의 세포 내 핵형을 확인하는 고식적 핵형 검사와는 달리 CMA는 전체 염색체의 총량을 보게 되므로 일정 비율 이하의 섞임증은 검출이 불가능할 수 있다. 일반적으로 25-30% 이상의 섞임증은 CMA 검사를 통해 확인이 가능하다. CMA 검사에는 여러 종류의 플랫폼이 있지만 결실 혹은 중복을 검출하는 원리는 비슷한데, 정상 대조군 혹은 B allele의 log ratio 값으로 자동 계산하게 된다. 여기에서 실제 결실 혹은 중복 시 그에 해당하는 일정한 값에 수렴하게 되며 만일 수렴 값에서 벗어나면 검사 에러의 가능성이 있다. 그러나 해당 염색체 지역에 분포하는 탐색자 혹은 SNP의 수가 충분하고, 정상 값에서 뚜렷하게 벗어나 있다면 해당 부위의 섞임증을 의심할 수 있다. CMA에서 섞임증이 의심된다면 그 정확한 비율을 알기 위해서 이후 고식적 핵형 검사 등이 필요할 수 있다.

(6) 유전자 단위의 결실 혹은 중복

대부분의 플랫폼에서 사용하는 탐색자는 균일하게 분포하지 않으며, 따라서 최소 해상도 400 kb를 기준으로 할 때 상대적으로 유전자가 밀집해 있는 지역에는 탐색자가 평균보다 많이 분포하게 된다. 따라서 400 kb보다 작은 크기의 결실 혹은 중복도 검출이 가능한 경우가 있으며, 작게는 25-50 kb 크기의 변화도 검출이 가능하다(3). 이러한 작은 size의 결실/중복은 임상적으로 의미를 가지지 않는 경우가 많다. 그러나 멘델 유전 형식으로 유전하는 일부 질환의 원인유전자가 해당 결실 혹은 중복 부위에 포함되어 있는 경우 임상적인 의미를 부여할 수 있으므로 검출되는 모든 결실 및 중복 부위에 포함된 유전자 단위 분석까지 필요하다. 단, 플랫폼의 특성에 따라 특정 영역의 경우 위양성/위음성의 가능성이 존재하므로 추가적인 방법으로 검증이 필요할 수 있다.

참고문헌

1. 염색체마이크로어레이 검사의 급여기준고시. 제2019-166호(행위)20190729.
2. Bi W, Borgan C, Pursley AN, Hixson P, Shaw CA, Bacino CA, et al. Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: what is the value of chromosome analysis in today's genomic array era? *Genet Med* 2013;15(6):450-7.
3. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med* 2011;13(7):676-9.

2) CMA로 확인 불가능한 염색체 이상

출생 후 선천성 변이를 검출하기 위한 CMA 검사의 한계점은 다음과 같다.

(1) 대부분의 CMA 플랫폼에서, 해상도 이상의 DNA의 양적 변화를 유발하지 않는 유전학적 사건은 확인이 불가능하다(1,2).

A. CMA 검사에서 CNV는 정상대조 DNA와 비교하여 검사자의 DNA의 의미 있는 양적 변화를 교잡 시그널의 강도 혹은 배열 패턴을 컴퓨터로 분석함으로써 확인된다. 따라서 검사자의 DNA 서열에 해상도 이상 크기의 결손 혹은 중복이 존재하는 경우에는 정상대조와의 비교에서 양적 불균형을 보이게 되므로 이상을 확인할 수 있게 되지만(CMA로 확인 가능한 염색체 이상, page 15 참고), DNA의 양적 변화를 유발하지 않는 아래와 같은 염색체 이상의 경우에는 CMA로 이상을 확인할 수 없다.

- i. 균형재배열 보인자: 두 개 이상의 다른 염색체(비 상동염색체) 사이에서 유전 물질의 소실 혹은 증가 없이 일부 유전물질의 교환이 일어나는 경우로 각각의 세포에 포함된 유전 물질의 양적인 변화는 없기 때문에 CMA 검사에서 이상이 확인되지 않는다.
- ii. 역위 보인자: 염색체 상의 DNA 일부가 180도 회전하여 특정 부분의 염기 서열이 거꾸로 되어 있는 모양을 띠는 염색체 구조 이상이다. 예를 들어서 염색체 상의 유전자 서열이 ABCDE인 염색체에서 BCD부분의 역위가 발생하면 유전자 서열은 ADCBE로 된다. 염색체 상에 위치한 유전자들의 순서가 변화할 뿐 유전물질의 양적인 변화가 없기 때문에 CMA 검사에서 이상이 확인되지 않는다.

B. 균형재배열 보인자 혹은 역위 보인자의 경우에는 CNV가 없으므로 임상적으로는 대개 무증상이다. 따라서, 가족력 혹은 과거력 상 균형재배열 보인자 혹은 역위 보인자가 의심되는 경우에는 CMA 검사에서 정상인 경우라도 고식적인 G-band 염색체 검사를 추가적으로 시행하여 상기 이상을 확인할 수 있다.

C. 또한, 고식적 핵형 검사 결과에서 육안적으로 균형재배열처럼 보였으나, 재배열로 인하여 염색체 절단점 주위로 유전물질의 미세한 소실 혹은 중복이 발생했다면 CMA 검사로써 이러한 미세 양적 변화를 확인할 수도 있다.

- (2) 불균형 전위 및 염색체의 수적 이상 등의 CNV에 대하여 낮은 정도의 섞임증이 존재하는 경우에는 CMA에 의한 섞임증의 확인이 어려울 수 있다(2).
- (3) 섞임증의 발견을 위한 CMA의 민감도는 이용한 플랫폼의 종류, 검체 종류, 유전체 복제수 상태, DNA의 질, 데이터의 질, 불균형의 사이즈에 의해 영향을 받을 수 있다.
- A. 30% 이상의 섞임증의 경우에는 대부분의 CMA 플랫폼을 이용하여 진단이 어렵지 않으나, 10% 미만의 섞임증의 경우에 대해서는 CMA로의 진단이 항상 가능하지는 않다(3). 따라서, 각 검사실은 반드시 사용하는 CMA 플랫폼의 이론적인 해상도에 대한 명시를 명확하게 해야 한다.
- i. 임상에서 실제 이용하는 CMA의 해상도는 그 플랫폼을 이용하여 이상을 확인할 수 있는 최소 CNV의 사이즈로 표시하게 된다.
 - ii. 해상도는 CMA 플랫폼 상에 존재하는 탐색자의 숫자 및 각 탐색자 사이의 간격에 의해 결정되며, 각 탐색자 사이의 간격은 CNV의 호발 부위, 각 CMA 플랫폼의 타겟 부위 등의 위치에 따라 일정하지 않을 수 있기 때문에 보통 각 탐색자 사이의 간격의 평균값을 지칭하게 된다.
- B. 우리나라에서 2019년 8월부터 CMA 플랫폼의 종류에 관계없이 해상도 400 kb 이상의 CMA 검사에 대하여 건강보험급여를 적용하고 있으며, 이는 2010년 미국 임상유전학회 (ACMG) 권고안에 근거한 해상도로 분석적 민감도와 임상적인 민감도의 밸런스를 고려한 수치로 전세계적으로 CMA 해상도의 기준으로 받아들여지고 있다(4).
- C. 인간 게놈 구조의 내재적인 특징 때문에도 모든 염색체 부위에서 균일한 해상도를 달성하기는 어려운데 특히 중심체(centromeric) 및 이질염색질(heterochromatic) 부위에서 그러하다. 이러한 특성 때문에 과잉(supernumerary) 마커(marker) 염색체가 진정염색질(euchromatin)을 거의 포함하지 않으면서 주로 중심체 및 이질염색질로 구성되어 있다면 CMA 분석으로는 마커 염색체의 존재를 발견하지 못하거나 마커 염색체의 근원을 찾을 수 없다.
- (4) 4배체(tetrasomy) 등 일부 배수체 이상을 규명하지 못하거나 규명하기 어려울 수 있다(2,5).
- A. CMA는 일부 69,XXX 등의 삼배체(triploidy), 92,XXXX 혹은 92,XXYY 등의 X, Y 염색체 비율에 불균형을 보이지 않는 4배체를 구분해내지 못한다.
- i. 이러한 경우에는 FISH 검사가 배수체 이상을 구분해내는 데 도움이 된다.
- B. 반면에, 일부 성염색체의 삼체성을 보이는 삼배체인 69,XXY와 92,XXXXY 및 92,XXXXY

등의 X, Y 염색체의 양에 불균형을 보이는 4배체의 경우는 검출이 가능하다.

(5) SNP-array의 경우 UPD를 추가적으로 확인할 수 있는 장점이 있으나, UPD의 모든 아형을 확인할 수 있는 것은 아니다(6).

- A. 다양한 CMA 플랫폼 중 현재 진단 목적으로 가장 널리 사용되고 있는 SNP-array의 경우 SNP 유전자형을 이용하여 CNV 이외에도 염색체의 양적 이상이 아닌 변화(copy-neutral change)인 UPD를 추가적으로 확인할 수 있는 장점이 있다(CMA로 확인할 수 없는 염색체 이상, page 15 참고). SNP-array에서는 SNP 유전자형의 LOH를 이용하여 UPD의 존재를 추정하게 된다.
- B. UPD의 아형은 다음과 같다.
 - i. Isodisomy: UPD 중에 두 염색체가 모두 한쪽 부모의 한 염색체에서 유래한 경우로, 이형상실의 확인이 가능하여 SNP-array 방법으로 진단할 수 있는 아형이다.
 - ii. Heterodisomy: 두 염색체가 한쪽 부모의 두 상동 염색체에서 온 경우로 이형상실을 보이지 않으므로, SNP-array 방법으로는 heterodisomy 아형의 UPD는 확인할 수 없다.
- C. LOH는 정상인의 보통염색체 상에서 총 4.8%의 게놈(평균 145 Mb) 크기로 존재하기 때문에, 현재 CMA 결과보고 가이드라인에 따르면 검사자의 LOH가 정상인에 비하여 의미 있게 큰 범위의 경우(한 부위의 LOH의 크기가 10 Mb 이상으로 확인되는 경우)에만 그 이상을 결과에 언급하는 것을 권유하고 있어 이보다 적은 범위의 LOH는 SNP-array 결과로 확인하기 어렵다(7,8).

(6) 현재의 CMA 기법으로는 CNV 외에 환자의 표현형에 영향을 미칠 수 있는 이상 혹은 변화들을 확인하기 어렵다(2).

- A. 탐색자 범위 및 성능에 따른 검출 가능 해상도 이하의 작은 중복 혹은 결손
 - 예) 유전자 내부에 존재하는 엑손 몇 개 정도의 크기의 CNV
- B. 염기서열 상의 점 돌연변이
- C. 유전자 발현 이상
- D. 메틸화 이상

- (7) CMA로 특정 유전질환과 관련된 모든 병적 돌연변이를 검출할 수 없다. 그러므로, 특정 부위 CNV를 확인하는 데 실패했다는 것이 이 부위와 연관된 질환을 배제할 수 있다는 것이 아님을 이해해야 한다(2).

참고문헌

1. Manning M, Hudgins L, Professional practice and guidelines committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12(11):742-5.
2. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med* 2013;15(11):901-9.
3. Bi W, Borgan C, Pursley AN, Hixson P, Shaw CA, Bacino CA, et al. Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: what is the value of chromosome analysis in today's genomic array era? *Genet Med* 2013;15(6):450-7.
4. 염색체마이크로어레이 검사의 급여기준고시. 제2019-166호(행위)20190729.
5. Gutiérrez-Mateo C, Colls P, Sánchez-García J, Escudero T, Prates R, Ketterson K, et al. Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos. *Fertil Steril* 2011;95(3):953-8.
6. Tucker T, Schlade-Bartusiak K, Eydoux P, Nelson TN, Brown L. Uniparental disomy: can SNP array data be used for diagnosis? *Genet Med* 2013;14(8):753-6.
7. de Leeuw N, Hehir-Kwa JY, Simons A, van Kessel AG, Smeets DF, Faas BHW, et al. SNP array analysis in constitutional and cancer genome diagnostics - copy number variants, genotyping and quality control. *Cytogenet Genome Res* 2011;135(3-4):212-21.
8. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.

3) CMA 결과의 해석

(1) CNV의 분류 및 해석

CNV란 대표적인 참조유전체와 비교하여 복제수 차이가 있는 최소 1 kb의 DNA 분절을 지칭하는 것으로 임상적 의미를 내포하지는 않는다.

CNV는 임상적 유의성(clinical significance)에 따라 다음과 같은 범주로 구분할 수 있다.

A. 질환관련 CNV (pathogenic CNV)

B. 질환관련성이 불명확한 CNV (variant of uncertain significance, VUS): 이 범주에는 likely pathogenic, likely benign, no subclassification의 경우가 포함된다.

C. 양성 CNV (benign CNV)

환자들에서 발견된 '질환관련 CNV'와 일반 인구집단에서 발견된 '양성 CNV'에 대해서는 데이터베이스로 잘 정리되어 있어서 이를 잘 이용하면 된다. 한국인의 인구집단에서 자주 보이는 흔한 CNV를 국내 데이터베이스를 통해 알고 있어야 하며, 사용하는 플랫폼에서 자주 나타나는 가양성 콜(false positive calls)에 대해서도 알고 있어야 한다(1-3).

이용할 수 있는 데이터베이스 도구는 다음과 같다(1-3).

- DECIPHER (www.sanger.ac.uk/PostGenomics/decipher/)
- DGV (Database of Genomic Variants, <http://projects.tcag.ca/variation/>)
- PUBMED
- UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>)
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)
- ECARUCA (www.ecaruca.net)
- GeneReviews
- DbVAR (database of structural variation from both normal control and disease populations)

질환관련 CNV에 관한 정보는 DECIPHER (www.sanger.ac.uk/PostGenomics/decipher/), 양성 CNV에 관한 정보는 DGV와 정상인을 대상으로 하는 자체 내부 데이터베이스 등이 특히 유용하게 사용된다.

CMA에서 발견된 CNV를 임상적으로 평가하고 해석할 때에는 임상적으로 잘 알려진 결손 또는 중복 증후군 등에 대해 숙지하고 있어야 하며, CNV의 크기 size를 고려하고, 그 구역 interval 내에 있는 질병관련 유전자들, 특히 결손과 중복에 따라 임상질환을 초래하는 dosage sensitive한 유전자들을 찾아보아야 한다. 기본적으로 reference human genome build는

동일한 조건으로 비교되어야 하고, 유전성 또는 de novo 여부, 알려진 CNV 영역과 겹치는지 여부, 일반 인구집단에서 보고되었는지 여부 등을 고려하여 해석해야 하며, 대부분의 질환관련 CNV는 1 Mb보다 크고, 대부분 de novo이다. 또한, 일반적으로 CNV 영역에 보고된 적이 없는 유전자만 있거나, 유전자가 없는 경우에는 질환관련 CNV일 가능성이 매우 낮다. 특정 CNV 영역은 일반 인구집단에서의 데이터가 검증되지 않은 경우가 흔해서, 적어도 두 번의 연구에서 양성 CNV로 보고될 때 양성으로 고려될 수 있다(2,4).

일반적으로 CNV 크기가 클수록 질환관련 CNV일 가능성이 높을 수 있지만(2,4), 매우 큰 CNV도 양성일 수 있고, 매우 작은 CNV도 임상적으로 의미가 있는 변이일 수 있다는 사실을 명심해야 한다(2). 그리고, 검사실 cutoff 이상의 크기를 갖는 CNV이거나 이전에 잘 알려진 질환관련 CNV 바로 옆에 매우 근접한 CNV일 경우에는 보고해야 할 수도 있다. 또한, 문헌에 질환관련 CNV로 보고된 적이 있는 유전자가 포함된 CNV라 할지라도 무조건 질환관련 CNV가 아닐 수 있고, 명확한 유전적 기전에 대하여 해석할 수 있어야 한다. 즉, 홀배수불충분(haploinsufficiency)으로 인하여 발병하는 유전자의 표현형은 복제수증가(gain)인 경우에는 임상양상이 없을 수 있다. 또한, 우성 유전 질환은 양의 불균형(dosage imbalance)보다는 특정 기능 획득(gain of function) 변이 때문에 발생하는 경우가 더 많다. 따라서 그런 유전자들을 포함하는 CNV는 임상적으로 의미가 없거나 전혀 다른 임상 양상을 나타낼 수 있다. 그리고, 한 유전자의 일부만을 관여하는 복제수증가(gain)는 유전자 붕괴(gene disruption)를 일으키거나 코딩 서열(coding sequence)을 변형시킬 수 있으므로 그 유전자가 haploinsufficiency로 보고되었다면 검사를 더 진행해야 한다. 열성 유전 질환과 관련된 유전자의 single-copy deletion은 보인자 상태를 의미한다. 마지막으로 비코딩 서열인 인트론 서열만을 포함하는 작은 CNV는 유전자 기능에 특별한 영향을 미치지 않을 수 있다(2).

한편, 일반 인구집단의 데이터베이스에서 보고된 CNV를 참조할 때 고려해야 할 사항은 다음과 같다. 일반 인구집단에서 양성으로 보고된 CNV는 대부분 복제수증가(gain)이다. 확인된 환자의 CNV가 일반 인구집단 데이터베이스에서 발견된 것과 동일한 영역이라도 복제수손실(loss)이라면, 질환관련 가능성은 배제될 수 없다. 반대 상황도 똑같이 적용된다. 앞서 언급한 대로, 일반 인구집단에서 흔하게 관찰되는 이형접합체 결손(heterozygous deletion) CNV도 동형접합체(homozygous state)로 존재할 때는 질환관련 CNV일 수 있다. 그리고, 양성 CNV와 동일한 유전자들을 포함하고 있는지 확실히 살펴봐야 한다. 성별에 따라서도 다르게 해석되어야 하는데, X-연관 CNV는 여자에서 양성 CNV로 보고되는 경우가 많지만, 남자에서는 그 의미가 매우 중요할 수 있다. CNV를 양성으로 분류하기 전, 불완전침투도(incomplete

penetrance), 다양한 표현도(variable expressivity), 발병연령(age of onset), 부모각인효과(parent of origin imprinting effects)와 같은 요인들을 고려해야 한다(2).

드물게 관찰되는 CNV (rare CNV)에 대해서는, 부모 검사를 통해 de novo가 확인될 경우 질환관련 CNV일 가능성이 높고, 특히 크기가 크고 몇 개의 질병관련 유전자를 포함하는 영역이라면 더욱 그렇다. 부모 검사가 불완전하게 진행되었거나 부모로부터 물려받은 CNV에 대해서는 임상적 해석은 더 복잡하고, 이 경우 질병관련성이 불분명한 CNV (VUS)로 분류한다. 왜냐하면, 부모로부터 물려받은 경우 부모의 증상 여부가 분명하지 않거나 경미할 수 있는데 이 경우 해석이 복잡하고, 유전적 변형인자(genetic modifier)의 영향을 시사할 수 있기 때문이다(2,3).

잠재적 질환관련 CNV에 대한 검증은 FISH, qPCR, MLPA 또는 다른 플랫폼의 CMA 등의 방법을 통해 시행되어야 한다. FISH 분석이 구조 변화에 대한 정보를 제공한다는 점에서, 가능하다면 FISH 방법이 우선된다. De novo CNV가 의심되는 모든 환자에서 부모 FISH 검사를 통해 부모 균형 재배열(balanced rearrangement) 가능성을 알아보아야 한다(1).

결론적으로 CNV의 질환관련성에 대한 해석은 복잡하고, 적절한 전문 인력(예: 임상유전학 인증의)에 의해 보고되어야 한다. 또한 세포유전학 검사실과 잘 연계되어 적절한 세부 검사 및 유전학적 기전 확인 및 검증 단계를 거친 후에 최종 보고하여야 한다. 필요에 따라 가족 검사도 진행되어야 하는데, 부모 검사는 CMA 검사법보다는 FISH 등 targeted 방법으로 검사하는 것이 더 좋다(2,5,6).

(2) 보고서 관련 고려 사항

결과 보고서에는 ISCN (international system for human cytogenetic nomenclature) 명명법, HGVS (human genome variation society) 명명법, HGNC (HUGO gene nomenclature committee) 유전자명을 사용해야 한다. 그리고, CNV 크기 및 영역의 위치, 이상이 있는 영역에 포함된 유전자와 관련된 정보, 특히 임상적으로 의미있는 유전자(OMIM morbid map genes)의 확인 및 알려진 유전자의 개수가 포함되어야 한다. 또한, 어레이 플랫폼에 대한 설명, 즉 탐색자 coverage, 해상도 resolution 등도 포함되어야 한다. 보고하는 CNV 크기 기준에 대한 설명과 사용된 reference human genome build에 대한 언급도 포함되어야 한다. 가장 중요하게는 임상적 중요성, 즉 병원성 여부에 대한 명확한 기술 및 증거를 함께 제시해야 한다. CNV 구역(interval)에 있는 유전자들에 대한 구체적 기술이 필요하며, CNV가 매우 큰 불균형(large imbalance)인 경우에는 해당되는 특정 증후군 또는 가장 임상적으로 의미가 있는 유전자를 기술한다. 특히 VUS인 경우에는 해당 구역에 있는 RefSeq 유전자들을 모두

포함시키고, 관련 문헌도 언급해야 한다. 그리고, 질환관련 CNV 또는 VUS인 경우에는 유전 상담, 세포유전학적 특성, 관련 가족 구성원에 대한 평가 등에 대해 권고해야 한다. 특히 VUS인 경우에는 지속적인 추적을 통해 임상적 의미를 재평가해야 한다(2,7).

한편, CMA 검사의 제한점도 동시에 알고 있어야 한다. 즉, SNP-array 검사법으로는 균형재배열(balanced rearrangements), 낮은 수준의 섞임증을 보이는 불균형재배열/흡배수체(low level mosaicism unbalanced rearrangement/aneuploidy) 등은 검사에서 발견되지 않을 수 있다(1,4,5).

드물게, 검사가 의뢰된 이유와 상관없는 예기치 못한 질환관련 변이가 발견되었을 경우, 즉 열성유전질환 보인자, 증상 전 또는 인지하지 못한 증상 단계의 임상 진단, 종양의 위험 수치 증가와 관련된 CNV가 발견될 수 있다. 따라서, 그런 잠재 가능성에 대해 임상적의는 이해하고 있어야 하며, 환자 및 가족은 검사 전에 그 가능성에 대해 설명을 들어야 한다(2).

참고문헌

1. Stavropoulos J. CCMG guidelines for genomic microarray testing. CCMG cytogenetics committee. 2010. Available at: https://www.ccmg-ccgm.org/documents/Policies_etc/Pract_Guidelines/PractGuide_CYTO_Microarray_13July10.pdf. [Accessed February 20, 2021].
2. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011;13(7):680-5.
3. Buysse K, Delle Chiaie B, Van Coster R, Loeyes B, Paepe AD, Mortier G, et al. Challenges for CNV interpretation in clinical molecular karyotyping: lessons learned from a 1001 sample experience. *Eur J Med Genet* 2009;52(6):398-403.
4. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86(5):749-64.
5. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med* 2013;15(11):901-9.
6. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet*

Med 2011;13(7):676-9.

7. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.



제 2장 진료지침 개발 개요 및 계획

1. 임상지침 개발위원회 및 검토위원단의 구성

A. 개발위원회

총괄 책임자: 류현미(차의대)

진료지침 책임자: 고정민(서울의대)

개발위원(가나다순)

김수연(서울의대, 간사)

김예니(동국의대)

손영배(아주의대)

이진숙(가천의대)

전경란(인제의대)

정은애(순천향대학교 부천병원 의학도서관)

홍용희(순천향의대)

B. 검토위원

#소아청소년과 신경분과

이정호(순천향의대)

임병찬(서울의대)

채종희(서울의대)

#진단검사의학과

김명신(가톨릭의대)

김영은(한양의대)

박경선(경희의대)

서울주(울산의대)

#임상유전학과

김유미(충남의대)

유한욱(울산의대)

이범희(울산의대)

#소아정신학과

김효원(울산의대)

유희정(서울의대)

정유숙(성균관대의대)

C. 외부자문위원(가나다순)

김종원(성균관대의대)

류현미(차의대)

성문우(서울의대)

신영림(순천향의대)

이동환(순천향의대)

이영목(연세의대)

이진성(연세의대)

장대현(가톨릭관동의대)

전종근(부산의대)

전종관(서울의대)

차동현(차의대)

황도영(함춘여성의원)

2. 지침의 범위, 목적

이 진료지침은 다발성 선천성 기형, 발달 장애 및 정신 지체, 자폐 및 자폐스펙트럼을 보이는 출생 후 환자를 대상으로 유전학적 원인 규명을 위하여, 2019년 8월부터 선별급여로 적용되어 임상에서 시행 중인 염색체마이크로어레이 검사법을 이용한 일차 진료의, 소아신경 전문의, 소아 정신과 전문의, 임상 유전학 전문의의 진단 및 진료 과정에 도움을 주고자 제작되었다. 산전 및 태아를 대상으로 시행하는 염색체마이크로어레이는 본 진료지침의 범위에서 제외하였다.

국제 표준 세포유전 어레이(International Standard Cytogenomic Array, ISCA) 컨소시움을 비롯하여 미국 의학유전학회(American College of Medical Genetics, ACMG), 캐나다 의학유전학회(Canadian College of Medical Genetics, CCMG), 유럽 세포유전학협회(European Cytogenetics Association) 등에서는 2010년부터 염색체마이크로어레이 검사에 대한 시행 권고안을 개발하여 발표하였으나, 국내에서는 염색체마이크로어레이 검사의 임상 도입이 늦어지게 되어 아직까지 국내 의료 환경을 고려한 우리나라 자체의 진료지침은 개발되어 있지 않다. 근거에 기반한 진료지침 개발 및 적용으로 염색체마이크로어레이 검사의 적응증을 명확히 하고 적절한 검사의 적용으로 빠른 진단을 가능케 하며 개별적인 환자와 고위험 가족의

적절한 유전 상담을 제공할 수 있도록 한다. 또한, 진단까지 소요되는 시간을 단축하며 ‘의료방랑’을 막고, 불필요한 추가 검사의 시행을 줄임으로써 의료 자원의 낭비를 감소시켜 결과적으로 전체적인 의료비를 효과적으로 감소시킬 수 있다. 또한, 공통된 권고안 사용에 따른 의료진-의료진간, 의료진-환자간 의사소통을 향상시켜서 의료진 및 환자의 만족도를 증가시키는 것이 이 진료지침의 개발 목적이다.

3. 지침의 갱신

주관학회인 의학유전학회에서는 빠르게 발전하는 분자세포유전학적 기술에 기반한 염색체 마이크로어레이 적용에 대한 국내 및 해외 연구결과와 추후 발간 혹은 갱신되는 외국의 임상진료지침을 약 3년 간격으로 모니터링할 계획이다. 학회 산하의 임상지침 개정위원회를 구성하여 염색체마이크로어레이 검사에 대한 새로운 연구결과와 이에 따른 외국 권고안의 개정 등을 확인하고 이를 바탕으로 본 진료지침을 주기적으로 개정할 예정이다.

4. 지침의 보급 및 확산

이 진료지침은 다발성 선천성 기형, 발달 장애 및 정신 지체, 자폐 및 자폐스펙트럼을 보이는 출생 후 환자를 진료하는 일차 진료 의사, (소아)신경전문의, (소아)정신과전문의, 임상 유전학 전문의를 대상으로 개발되었다. 개발된 진료지침은 의학유전학회 홈페이지에 등록하여 홍보하고, 학회 연수강좌 등을 통하여 구체적으로 소개하며, 소책자 등으로 제작하여 소아신경학회, 소아정신과학회, 의학유전학회, 진단검사의학회 등을 통하여 향후 학회 행사를 통하여 적극적으로 배포하고자 한다. 또한, 의사 및 전문의 이외에도 염색체마이크로어레이 검사와 관련이 있는 간호사 및 임상병리사 등의 보건의료종사자 인력 교육, 각 급의 의료기관의 환자 진단과 진료를 위한 근거 자료로 활용할 계획이다.

검사 장비 및 시설, 결과 분석을 담당할 수 있는 진단검사의학과 전문의를 보유하지 않은 일반의원 등에서는 본 진료지침을 참고할 수는 있겠으나 여러 자원의 부족으로 적극적으로 진료에 적용하는 데에는 어려움이 있을 수 있다.



제 3장 진료지침 개발 과정

1. 진료지침 개발의 배경 및 이해관계선언

- A. 본 진료지침은 대한의학유전학회가 질병관리본부 정책연구용역사업으로 수행한 희귀질환 교육과정 개발 사업의 과제 중 하나로 진행되었다. 단, 전체 연구 내용의 세부과제로서 전체 개발 책임자 임명 후 관련 학회 혹은 다른 기관과의 교류 없이 완전히 독립적으로 진행하였다.
- B. 지침 개발 위원들은 염색체마이크로어레이 검사와 관련된 여러 임상 진료과의 전문가로 구성하였으며, 지침 개발 전 과정에 걸쳐 어떠한 이해 관계 상충도 없었다.

2. 사전 내부 위원 교육, 자료 검토 및 계획 수립

A. 전문가 자문 및 교육

임상진료지침 개발과정 Overview	일시: 2019. 05. 18 장소: 서울 플립사이드 4층 회의실 강의: 순천향대학교 이유경
대한의학회 임상진료지침 교육 워크숍	일시: 2016. 06. 15~16 장소: 중앙대학교 102관 워크숍 참석(강의 및 실습)
임상진료지침 개발과정 각 단계 검토	일시: 2019. 06. 29 장소: 서울역 KTX 3층 회의실 강의: 순천향대학교 이유경

마이크로어레이 제품의 국내 현황조사	일시: 2019. 08. 17 장소: 서울역 KTX 3층 회의실 강의: 바이어코어㈜ 한성희
임상지침개발을 위한 문헌 검색	일시: 2019. 08. 17 장소: 서울역 KTX 3층 회의실 강의: 순천향대학교 정은애

B. 임상지침 개발 계획 수립

내부 교육 및 자료 검토, 계획 수립 (2019년 8-11월)	임상지침개발과정 교육 국내 현황 검토 임상지침의 적용 범위 및 사용 대상자 선정
임상지침 개발 방법론 선정(2019년 12월)	수용 개작으로 결정
핵심질문 선정(2020년 1-2월)	내부 위원 회의 ◇ brain storming 1차 핵심질문 선정 외부 자문 최종 핵심질문 선정
문헌 검색 및 수용개발 지침 선정(2020년 3월)	핵심질문에 대한 데이터베이스 검색 지침 수용 개작에 필요한 기존 임상지침 검색 추가 근거 마련을 위한 문헌 검색
문헌 질 평가 및 근거 검토(2020년 4-7월)	기존 임상지침 질 평가(AGREE II) 기타 문헌 검색(AMSTAR)
1차 권고안 작성(2020년 8-12월)	Recommendation matrix 작성(기존 지침기반) 기타 문헌 등을 참고로 하여 1차 권고안 작성
내, 외부 검토 및 최종 권고안 도출(2021년 1-3월)	1차 내부 회람 1차 외부 회람(델파이 합의) 권고안 수정 및 2차 외부 회람(델파이 합의) 최종 권고안 도출
출판 및 홍보(2021년 4-8월)	임상진료지침 개발 완료 임상진료지침 검증 및 배포

3. 세부개발과정 1: 적용 범위 및 사용 대상자 선정

A. 지침의 적용 범위

- i. 염색체마이크로어레이의 적용 범위는 출산 전의 태아에 대한 검사에서부터 일부 증양 환자에 이르기까지 매우 광범위하며, 그 적용 대상에 따라 목적, 검사 전 상담부터 결과의 해석에 이르기까지 고려할 점이 달라진다.
- ii. 본 지침은 특정 질환군이 아닌 검사 자체에 초점을 맞춘 임상지침이나, 극히 다양한 환자군에 대한 지침을 제시하는 것은 현실적으로 어려우며 사용자의 입장에서도 오히려 편의성이 떨어질 것으로 판단하여 지침 적용 범위를 증양을 제외한 원인 질환의 진단을 위해 시행하는 출생 후 검사로 한정하였다.

B. 사용 대상자

- i. 염색체마이크로어레이 검사는 환자 입장에서는 간편히 혈액 채취로 시행 가능하므로, 상급종합병원뿐 아니라 많은 일차의료기관에서도 시행하는 곳이 증가하고 있는 추세로, 본 지침은 일차의료기관 이상에서 종사하는 의료진에게 검사에 대한 기본적인 이해와 검사 전후에 이르기까지의 지침을 제공하고자 한다.

4. 세부개발과정 2: 핵심질문 선정

A. 핵심질문 선정을 위한 1차 논의

- i. 개발위원별 핵심질문 제출(중복 제외 30여 문항).
- ii. 제출된 핵심질문을 취합 및 분류하여 아래와 같은 표로 정리.

1. 검사의 적응증

검사 시행 대상의 구체화	<ul style="list-style-type: none"> · 다발성 선천 기형 · 원인 미상의 발달지연/정신지체 · 자폐증 및 자폐스펙트럼장애
특수한 경우의 검사	<ul style="list-style-type: none"> · 핵형 검사에서 균형재배열 혹은 양성 변이가 확인된 경우 · 특정 염색체 질환(Prader-Willi 증후군 등)이 의심되는 경우 우선시되는 검사
기대되는 결과	<ul style="list-style-type: none"> · 확인 가능한 염색체 이상의 범위 · 확인 불가능한 항목(검사의 한계)

2. 다른 검사방법과의 비교

고식적 핵형 검사	· 민감도, 특이도 비교 및 상황에 따른 검사의 우선순위
FISH 혹은 MLPA	· 민감도, 특이도 비교 및 상황에 따른 검사의 우선순위

3. 검사의 기본 및 해설

검사의 질 관리	· 적절한 플랫폼, 최소 해상도 기준
검사 프로토콜 관리	· 검체의 채취 및 처리 · 검사 장비, 인력 · 해석을 위한 전문 인력 및 관련 가이드라인

4. 검사의 결과 해석 및 추가 조치

검사 전 상담	· 사전 상담의 필요성 · 상담 시 포함될 내용
검사 해석 및 추가 검사	· CNV pathogenicity 분류 및 주의점 · 환자의 추가 검사 필요성 및 방법 · 부모의 추가 검사 필요성 및 방법
검사 후 상담	· 다음 가족계획 상담 · 형제에 대한 상담 · 검사 결과 음성인 경우의 상담

5. 검사의 임상적 유용성

염색체마이크로어레이 검사의 가치	· 진단적 유용성 · 의료 자원의 절약 · 환자의 치료에의 영양 및 예후 개선
-------------------	---

iii. 분류 항목 중 (3. 검사의 기본 및 해설) 항목 및 (검사의 해석) 부분은 지침의 권고안으로 작성하기보다 검사의 설명 및 최소 필요사항을 서술하는 것으로, 별개의 해설로 분리하기로 결정함.

iv. 최종적으로, 내부 개발위원 회의를 거쳐 [검사의 적응증], [검사 방법의 비교], [검사와 관련한 상담], [결과에 따른 환자 및 가족의 추가 검사], [임상적 유용성] 부분을 핵심 질문으로 선정.

B. PICO question으로의 변형

i. 선정된 핵심질문은 PICO (patient, intervention, comparison, outcome) 형식에 맞추어 아래와 같이 정리.

	P	I	C	O
1	다발성 기형을 가진 환자에서	염색체 검사를 시행하는 것이	(시행하지 않는 것에 비해)	원인 진단에 도움이 되는가?
2	원인 미상의 발달 지연/지적장애를 가진 환자에서	염색체 검사를 시행하는 것이	(시행하지 않는 것에 비해)	원인 진단에 도움이 되는가?
3	자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서	염색체 검사를 시행하는 것이	(시행하지 않는 것에 비해)	원인 진단에 도움이 되는가?
4	다발성 기형을 가진 환자에서	염색체 검사를 시행하는 것이	고식적 핵형 검사에 비해	원인 진단에 있어 높은 민감도와 특이도를 보이는가?
5	원인 미상의 발달 지연/지적장애를 가진 환자에서	염색체 검사를 시행하는 것이	FISH 검사에 비해	원인 진단에 있어 높은 민감도와 특이도를 보이는가?
6	자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서	염색체 검사를 시행하는 것이	MLPA 검사에 비해	원인 진단에 있어 높은 민감도와 특이도를 보이는가?
7	다발성 기형/발달 지연 혹은 지적장애/자폐스펙트럼 장애를 가진 환자에서	검사 전 상담을 시행하는 것이	(시행하지 않는 것에 비해)	임상 진료에 도움이 되는가?
8	염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 확인된 환자에서	FISH/MLPA/qPCR을 이용한 추가 검증을 시행하는 것이	(시행하지 않는 것에 비해)	정확한 진단에 도움이 되는가?
9	염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 확인된 환자의 부모에 대해	FISH/MLPA/qPCR을 이용한 가족 검사를 시행하는 것이	(시행하지 않는 것에 비해)	정확한 진단에 도움이 되는가?
10	염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 확인된 환자의 부모에 대해	FISH/MLPA/qPCR을 이용한 가족 검사를 시행하는 것이	(시행하지 않는 것에 비해)	다음 임신 시 같은 질환의 이환 여부 예측에 도움이 되는가?
11	다발성 기형/발달 지연 혹은 지적장애/자폐스펙트럼 장애를 가진 환자에서	염색체마이크로어레이 검사를 통한 원인 진단이	(시행하지 않는 것에 비해)	환자의 임상경과 및 진료 과정(의료비 포함)에 도움을 주는가?

C. 유관학회 자문 및 최종 핵심질문의 선정

- i. 1차 선정한 핵심질문은 관련 유관학회(대한의학유전학회, 소아신경학회, 대한진단검사의학회, 대한소아청소년정신의학회)에 검토를 요청.
- ii. 각 유관학회의 정식 검토의견을 토대로, 수정 및 재회람하여 최종 핵심질문을 선정함 (핵심질문 요약표 참고).

5. 세부개발과정 3: 수용 개작을 위한 문헌 검색 및 대상 임상진료지침 선정

A. 문헌 검색 개요

2019년 12월 19일부터 2020년 2월 16일까지 연구의 질과 양을 고려한 진료지침 검색을 위하여 국내외의 학술데이터베이스 및 진료지침 검색 정보원 등을 이용하여 검색을 수행하였음. MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library와 더불어 국내 학술데이터베이스인 KoreaMed, MedRIC, KSI KISS를 이용하였으며, 이외 진료지침 검색 정보원인 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Medical Association (CMA) Info, Canadian College of Medical Geneticists (CCMG), American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)를 검색함. 논문에 대한 검색은 질문별 유사질문을 통합하여 2가지 주제(핵심질문 1-6, 10 / 핵심질문 7-9)로 나누어 검색을 위한 핵심단어를 선정하였으며, 이를 바탕으로 전문 사서가 쿼리 구성과 실제 검색을 완료하였음. 검색 결과는 (EndNote X9; Clarivate Analytics, Pennsylvania, PA, USA)를 활용하여 검색원 간에 중복 문헌을 제외시킴.

B. 문헌 검색을 위한 핵심어(keyword) 및 검색식(query)

- i. 부록 참고(page 76-82)

C. 상세 검색식 및 최종 선정 결과

- i. 부록 참고(page 83-95)

6. 세부개발과정 4: 대상 임상진료지침 질평가 및 근거 검토

- A. 질평가 도구: AGREE II의 모든 항목
- B. 질평가 상세 방법
 - i. 내부 위원회(7명) 검토로 진행.
 - ii. 대상: 9개의 기존 임상진료지침.
 - iii. 각각의 핵심질문에 대해 최소 2인 이상의 내부 위원이 독립적으로 평가.
 - iv. 1차 평가 후 전체 회람과정을 거쳐 항목별 평가 결과 차이가 4점 이상이거나 전체 평가 결과가 25점 이상 차이 나는 경우 세부 논의 및 제 3의 내부위원이 추가로 평가하여 객관성을 유지하고자 하였음.
 - v. AGREE II를 이용한 문헌 질평가 결과는 부록에 첨부함.
- C. 근거 검토
 - i. 선정한 기존 임상진료지침의 근거가 되는 문헌.
 - ii. 그 외 검색식을 통해 확인된 문헌에 대하여, AMSTAR 및 SIGN 근거수준평가표 기준을 바탕으로 한 본 지침 개발과정에서 선정한 핵심질문에 부합하는지에 대해 내부 검토 위원이 일차적으로 배제하여 총 50개 근거문헌을 선정하였음.
 - iii. Recommendation Matrix 작성
 - ① 기존 임상진료지침에 대하여, 권고안 작성을 위한 recommendation matrix를 작성함(부록 참고, page 96-108).
 - ② 내부 개발위원이 독립적으로 작성하였으며 각 핵심질문별 / 각 지침별로 최소 2인 이상이 작성하여 회람 후 수정과정을 거쳐 누락되거나 잘못된 부분이 발생하지 않도록 함.

7. 세부개발과정 5: 권고안 작성 및 내, 외부 검토 및 최종안 도출

- A. 권고안 초안 작성
 - i. Recommendation matrix를 바탕으로 권고안 초안을 도출하였으며, 사용된 임상진료 지침 및 근거 문헌의 근거 수준에 따라 전체 권고안의 근거 수준 및 권고등급을 도출하였음.
 - ii. 권고안 작성 시 각 핵심질문별로 명확히 확인 가능한 권고문, 권고문 도출과 관련된 문

헌 및 자료 요약, 권고안 실제 적용 시 고려되어야 할 사항을 ‘환자의 이득과 이해’, ‘건강결과의 이득 및 자원사용의 편익’, ‘국내 수용성과 적용성’, ‘참고문헌’ 부분을 서술하였음.

iii. 권고안 내 문헌 근거 수준 평가 방법: SIGN (스코틀랜드 임상지침개발기준) 평가표

1++	높은 질의 메타분석, 무작위배정 비교임상시험에 대한 체계적 검토 혹은 매우 편견이 적은 무작위배정 비교임상시험
1+	잘 수행된 메타분석, 무작위배정 비교임상시험에 대한 체계적 검토 혹은 편견이 적은 무작위배정 비교임상시험
1-	메타분석, 무작위배정 비교임상시험에 대한 체계적 검토 혹은 편견의 위험이 높은 무작위배정 비교임상시험
2++	높은 질의 환자대조군 연구 혹은 코호트 연구 혹은 연구의 체계적 검토
2+	높은 질의 환자대조군 연구 혹은 코호트 연구 혹은 연구의 체계적 검토
2-	혼란, 편견, 혹은 원인적 연관성이 없는 기회나 상당한 위험성이 있는 환자대조군 혹은 코호트 연구
3	비분석적 연구(예: 사례보고 혹은 일련의 사례)
4	전문가 의견

iv. 권고안 등급 결정 SIGN 등급표

등급	권고안 유형
A	최소 1개 이상 1++로 평가된 메타분석, 체계적 고찰 혹은 무작위 임상연구가 있고, 이 연구결과가 대상 집단에 직접적으로 적용할 수 있으면서 일관성이 있어야 한다.
B	전체 근거에 2++로 평가받은 문헌이 포함되어 있어야 하고, 연구결과가 대상 집단에 직접적으로 적용할 수 있으면서 일관성이 있어야 한다. 1++ 혹은 1+로부터 평가된 근거에서 외삽된 경우도 가능하다.
C	전체 근거에 2+로 평가된 문헌이 포함되어야 하고, 대상 집단에 직접적으로 적용할 수 있으면서 일관성이 있어야 한다. 혹은 2++로 평가된 근거에서 외삽된 경우도 가능하다.
D	근거수준 3 혹은 4인 경우이다. 혹은 2+로 평가된 근거로부터 외삽된 경우도 가능하다.

B. 내부 개발 위원 1차 회람

- i. 도출된 권고안 1차 내부 회람.
- ii. 형식, 용어 및 세부 내용 수정.
- iii. 권고안 적용 시 고려사항 부분은 일부 중복되는 경우가 많으나, 사용자가 지침을 일부만 발췌하여 적용할 경우를 고려하여 중복 기술하기로 함.

C. 외부 검토

- i. 델파이 합의를 이용하여 진행.
- ii. 각 핵심질문 권고안별로 9점 척도를 이용하여 동의 정도를 취합하였으며, 평가 점수와 관계없이 자유로운 세부 자문의견을 함께 수용함.
- iii. 1차 델파이 합의 후 자문의견에 따라 내부 검토를 거쳐 2차 권고안을 완성.
- iv. 9점 척도상 평균 점수 6점(일부 동의한다) 이하였던 권고안에 대해 2차 델파이 합의과정을 거쳐 최종 권고안을 도출함.
- v. 1, 2차 델파이 합의표는 부록을 참고(page 109-111).

8. 세부개발과정 6: 최종 지침 완성 및 배포

- A. 최종 권고안을 바탕으로 염색체마이크로어레이 임상진료지침을 완성.
- B. 지침의 사용자를 고려하여, 대한의학유전학회 및 관련 유관학회를 통한 배포를 진행.



출생 후 염색체마이크로어레이 검사에 대한 임상진료지침

본 문



QK 1. 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가?

권고 1. 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 원인 진단을 위해 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것을 권고한다. (근거수준 2++ / 권고등급 B)

근거요약

염색체마이크로어레이 검사는 최근 수년간 원인 불명의 발달지연/지적장애, 자폐스펙트럼 질환과 다발성 선천 기형 환자에서 표준 세포유전학적 검사로 권고되고 있다(1). 국제 표준 세포유전 어레이(International Standard Cytogenomic Array, ISCA) 컨소시움에서는 21,698 명의 환자를 포함한 33개의 연구를 분석하여, 발달지연/지적장애, 선천 기형, 또는 자폐스펙트럼 질환이 있는 환자를 대상으로 시행한 염색체마이크로어레이 검사는 고식적 핵형 분석의 진단율인 3%보다 높은 15~20%의 진단율을 보였다고 보고하였다(1). Resta 등은 선천 기형을 가진 영아를 대상으로 시행한 염색체마이크로어레이 검사가 유용함을 보고하였다(2).

본 지침은 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 원인 진단을 위해 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것에 관하여 미국 의학유전학회(American College of Medical Genetics, ACMG)(3-5), 캐나다 의학유전학회(Canadian College of Medical Genetics, CCMG)의 임상 지침(6)과 유럽 세포유전학회(European Cytogenetics Association)의 가이드라인(7), 호주 소아과 지침(8) 등을 선택하여 권고등급과 근거수준을 검토하여 수용 여부를 결정하였다.

염색체마이크로어레이 검사는 고식적인 핵형 분석에 비해 고해상도의 분석 방법이며, 표적한 부위의 이상만 검출하는 FISH 검사 등과 달리 유전체 전체에서 임상적으로 중요한 유전체 변이를 검출할 수 있다(5). 일부 유전체 이상 질환들은 특징적인 임상 증상을 가진 환자의 표현형을 보고 일차적으로 FISH와 같은 표적 검사를 시행하여 확진될 수도 있으나, 대부분의 다발성 선천 기형이 있는 환자들은 비특이적인 임상 증상이 많고, 임상적으로 중요한 미세한 양의 유전체 변이가 염색체의 어느 부위에도 존재할 수 있기 때문에 유전체 전체를 대상으로 한 염색체마이크로어레이 검사가 진단율을 높일 수 있는 유용한 검사법이다(9).

이러한 근거를 바탕으로, 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 진단을 위해 염색체마이크로어레이검사를 시행하는 것을 권고한다.

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

염색체마이크로어레이 검사는 다발성 선천 기형을 가진 환자의 유전체 이상을 검출하여 원인 진단율을 높임으로써 환자에게 이득이 될 것이다. 또한 염색체마이크로어레이 검사는 일상적인 말초혈액 채혈을 통해 이루어지므로 검사 시행 자체로 인해 환자에게 가해지는 위해는 최소한의 위해에 해당한다.

건강결과의 이득 및 자원사용의 편익

다발성 선천 기형, 특히 주요 장기의 기형(major malformation)을 가진 환자는 환자 자신은 물론 가족에게 큰 의료적, 심리적 부담이 된다. 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하여 기형의 원인이 되는 유전체 이상을 밝혀낸 경우, 진단을 위한 불필요한 추가적인 검사를 줄일 수 있으며, 환자의 치료 방침 결정과 예후 예측에 도움이 된다. 또한 가족 내 질병의 재발 위험도에 대한 적절한 유전 상담을 통하여 추후 가계 내 질병의 재발을 막을 수 있다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

국내에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하고 있는 검사 기관이 다수 존재하며 검사법에 대한 각 기관의 신뢰도 확보를 위하여 유전자검사평가원의 정기적인 정도 관리를 받고 있다. 또한 국내에서 염색체마이크로어레이 검사는 2019년 8월부터 다음과 같은 기준에 의해 건강보험에서 선별급여 적용을 받고 있는 항목으로 권고안의 수용 및 적용이 적합할 것으로 판단된다.

〈염색체마이크로어레이 검사의 급여기준 고시 제2019-166호(행위)20190729〉

나600가(3) (가) 염색체검사-선천성이상의 염색체검사-염색체마이크로어레이 검사-고해상도는 '생명윤리 및 안전에 관한 법률'을 준수한 가운데 시행하여야 하며, 다음의 조건에 모두 해당되는 경우에 요양급여를 인정함. 또한, 동 검사를 위탁하고자 하는 요양기관은 다음의 가.와 다.를, 수탁기관은 나.를 수탁일 현재 충족하여야 함.

- 다음 -

가. 적응증

- 1) 정신지체(Mental retardation/Intellectual disability)
- 2) 발달장애(Developmental disorders)
- 3) 자폐(Autism)
- 4) 다발성 선천성 기형(Multiple congenital malformations)

나. 시설, 인력, 장비 기준

1) 시설

아래의 가)-다)를 모두 충족하는 요양기관

- 아래 -

가) 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 제49조에 따라 신고된 유전자검사기관

나) 「생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙」 제48조에 따른 "유전자검사정확도 평가"를 3회 이상 받은 기관

다) 나)의 "유전자검사정확도 평가"에서 요양급여 실시일 현재 (1)-(3)의 조건을 모두 충족한 기관

(1) 검사실 운영 A등급

(2) 현장실사 평가에서 평가범주 1과 3의 결과가 A등급

(3) 외부정도관리 평가에서 평가범주 1과 3의 점수가 각각 평균 90점 이상

※ 다만, 검사 실적 없음 등을 이유로 평가가 유보 또는 제외된 경우 및 최초 시행하는 기관의 경우, (2)의 평가 범주 3, (3)의 평가범주 1,3의 결과가 있는 부분에 한하여 충족하면 됨

2) 인력

전문의 자격 취득 후 5년 이상의 경험이 있는 진단검사의학과 또는 병리과 전문의가 1인 이상 상근하고, 임상 병리사 1인 이상이 상근해야 함

3) 장비

검사 장비 및 Biochip (DNA Chip)의 해상도는 400 kb 이상으로 함

다. 수가 산정 방법

1) 인정횟수 : 진단 시 1회 인정

2) 나600가(1) (나) 염색체검사-선천성이상의 염색체검사-핵형 검사[배양검사 포함]-고해상도와 중복 산정할 수 없음

〈염색체마이크로어레이 검사의 급여기준 고시 제2019-166호(행위)20190729〉

라. 기타

동 검사를 실시하고자 하는 요양기관은 위의 “나. 1)”에 해당하는 평가결과(인증서)를 건강보험심사평가원에 제출하여야 함

- 1) 제출시기 : 매년 6월과 12월, 1일에서 14일까지 제출
- 2) 적용기간 : 제출한 다음달부터 12개월간 적용
(시행일 2019.8.1.)

참고문헌

1. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86(5):749-64.
2. Resta N, Memo L. Chromosomal microarray (CMA) analysis in infants with congenital anomalies: when is it really helpful? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl4:124-6.
3. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med* 2011;13(7):676-9.
4. Manning M, Hudgins L. Use of array-based technology in the practice of medical genetics. *Genet Med* 2007;9(9):650-3.
5. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12(11):742-5.
6. Stavropoulos J. CCMG guidelines for genomic microarray testing. CCMG cytogenetics committee. 2010. Available at: https://www.ccmg-ccgm.org/documents/Policies_etc/Pract_Guidelines/PractGuide_CYTO_Microarray_13July10.pdf. [Accessed February 20, 2021].
7. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.
8. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E59-67.
9. Seo EJ. Clinical applications of chromosomal microarray analysis. *J Genet Med* 2010;7(2):111-8.

Q2. 원인 미상의 발달지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가?

권고 1. 원인 미상의 발달지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사는 원인 진단에 도움이 된다. (근거수준 2++ / 권고등급 B)

근거요약

발달지연/지적장애는 일반 인구의 약 3%에서 발생한다. 다양한 원인에 의해 발생하며 많은 경우에서 원인을 명확히 밝힐 수 없다. 수백 개에 달하는 유전자가 관련이 되어 있으며, 염색체 이상이 주된 원인이나 고식적 염색체 검사를 이용한 진단율이 낮다(1).

본 지침은 염색체마이크로어레이 검사에 대한 캐나다 의학유전학회(CCMG) 가이드라인, 미국 의학유전학회(ACMG) 가이드라인, 유럽 인류유전학회(European Society of Human Genetics, ESHG) 가이드라인을 선택하여 이 문헌의 권고등급과 근거수준을 검토하여 수용 여부를 결정하였다(2-6).

상기 가이드라인 모두 원인 미상의 발달지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 원인 진단에 도움이 되는 검사로 권고하고 있다. 원인 미상의 발달지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행했을 때 고식적 염색체 검사에 비해 높은 진단율이 보고된다(5). 발달지연/지적장애의 원인 진단율은 고식적 염색체 검사의 진단율이 3% 가량인 것에 비해 염색체마이크로어레이 검사는 15%에 달한다(Trisomy 21 제외)(7). 미국과 유럽의 ISCA 컨소시움에서는 설명되지 않는 발달지연/지적장애에서 염색체마이크로어레이 검사를 가장 처음 시행(First-tier)하는 검사로 권고하였다(1). 명백히 비증후군성 발달지연/지적장애일 때 염색체마이크로어레이 검사가 First-tier 검사로 권고된다(5). 다만, 그 해석에 차이가 있어서 전문가의 상담을 요한다. 동반 기형 여부, 발달지연/지적장애의 중증도에 따라 진단율의 차이가 있을 수 있다(8).

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

염색체마이크로어레이 검사를 통해 발달지연/지적장애의 원인 질환이 진단되면, 불필요한 반복적인 진단 검사가 더 이상 시행될 필요가 없고 조기 진단으로 인한 건강상 이득과 발생할 수 있는 합병증의 예측이 가능하다. 검사 후 결과가 모호한 경우와 추가적인 부모 검사가 필요한 경우도 고려해야 한다.

건강결과의 이득 및 자원사용의 편익

예후와 질병 경과에 대해 예측할 수 있어 적절한 의학적 관리가 가능하다. 염색체마이크로어레이 검사는 비용이 적지 않게 소모되지만, 고식적 염색체 검사와 상용화된 FISH 검사를 모두 시행하는 것보다는 비용이 적으며, 진단율은 더 높다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

국내 염색체마이크로어레이 검사를 시행하고 있는 검사기관이 다수 존재하며 검사법에 대한 각 기관의 신뢰도 확보를 위하여 유전자검사평가원의 정기적인 정도 관리를 받고 있어 권고안의 수용 및 적용에는 큰 문제가 없을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86(5):749-64.
2. Stavropoulos J. CCMG guidelines for genomic microarray testing. CCMG cytogenetics committee. 2010. Available at: https://www.ccmg-ccmg.org/documents/Policies_etc/Pract_Guidelines/PractGuide_CYTO_Microarray_13July10.pdf. [Accessed February 20, 2021].
3. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med* 2011;13(7):676-9.
4. Manning M, Hudgins L. Use of array-based technology in the practice of medical genetics. *Genet Med* 2007;9(9):650-3.
5. Manning M, Hudgins L, Professional practice and guidelines committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12(11):742-5.

6. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.
7. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E59-67.
8. Fan Y, Wu Y, Wang L, Wang Y, Gong Z, Qiu W, et al. Chromosomal microarray analysis in developmental delay and intellectual disability with comorbid conditions. *BMC Med Genomics* 2018;11(1):49.

Q3. 자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가?

권고 1. 자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 된다. (근거수준 2++ / 권고등급 B)

근거요약

자폐스펙트럼장애 환자 중 유전체 이상 질환의 특징적인 임상 증상이 동반된 환자들의 경우 표현형을 보고 일차적으로 FISH나 미토콘드리아 염색체 분석과 같은 표적 검사 시행이 가능하지만, 자폐스펙트럼장애의 발달 관련 임상 증상은 있지만 증후군성 특징적 증상이 동반되지 않은 환자들은 염색체마이크로어레이 검사가 권고된다. 염색체마이크로어레이 검사는 유전체 전체에서 임상적으로 중요한 유전체 변이를 검출할 수 있는 분석방법으로 표적 부위를 알아야 검출이 가능한 FISH 검사의 단점을 극복할 수 있다(1).

자폐스펙트럼장애는 매우 넓은 폭의 임상양상을 보이며, 임상적으로 중요한 미세한 양의 유전체 변이가 염색체의 어느 부위에도 존재할 수 있다. 유전체 전체를 대상으로 한 염색체마이크로어레이 검사(microarray-CGH)는 10%의 자폐스펙트럼장애 환자에서 질환 유발이 가능한 (pathogenic) CNV를 검출하고, 지적장애가 동반된 자폐스펙트럼장애 환자의 경우 더 높은 확률로 검출된다(2). 염색체마이크로어레이 검사는 유전체 병인에 근거한 진단을 증가뿐만 아니라, 다수의 전문의를 방문하게 되는 진단 과정의 단축, 불필요한 추가적인 검사를 줄일 수 있으며, 질환의 예후 및 향후 의료적 필요성에 대한 예측, 그리고 가족 출산 계획 관련 상담에 도움이 된다(3). 따라서, 염색체마이크로어레이 검사는 원인 불명의 자폐스펙트럼장애 환자에서 표준 유전 검사(first tier genetic investigation)로 권고되고 있다(2).

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

염색체마이크로어레이 검사는 자폐스펙트럼장애를 가진 환자의 유전체 이상을 검출하여 원인 진단율을 높이고, 질환의 예후 및 향후 의료적 필요성에 대한 예측, 그리고 가족 출산 계획 관련 상담에 도움이 된다는 측면에서 환자에게 이득이 될 것이다. 또한 염색체마이크로어레이 검

사는 말초혈액 채혈에 대한 환자의 협조가 가능하다면, 최소한의 위해에 해당한다.

건강결과와 이득 및 자원사용의 편익

최근 연구에서 실시한 메타분석에서, 다운증후군을 제외한 발달지연/지적장애, 다발성 선천 기형 그리고 자폐스펙트럼 질환이 있는 환자를 대상으로 시행한 염색체마이크로어레이 검사는 기존의 핵형 분석의 진단율(3%)보다 높은 진단율(12~17%)을 보고하였다(4). 또한 다수의 전문의를 방문하게 되는 진단 과정의 단축, 불필요한 추가적인 검사를 줄일 수 있다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

자폐스펙트럼장애를 진단하는 상위의료기관 중, 염색체마이크로어레이 검사를 시행하고 있는 기관이 다수 존재하며, 국내에서 염색체마이크로어레이 검사는 자폐스펙트럼장애에 대하여 건강보험에서 급여 적용을 받고 있는 항목으로 권고안의 수용 및 적용이 가능하다.

참고문헌

1. Genetic testing for developmental and intellectual disabilities. Agency for healthcare research and quality. 2014. Available at <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/genetic-testing-developmental-disabilities/research-protocol> [Accessed February 20, 2021].
2. SIGN 145 Assessment, diagnosis and intervention for autism spectrum disorders. Healthcare Improvement Scotland. 2016. Available at <https://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf> [Accessed February 20, 2021].
3. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med* 2008;10(4):301-5.
4. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E59-67.

QK 4. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 고식적 핵형 검사에 비해 높은 민감도와 특이도를 보이는가?

권고 1. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 시행되는 염색체마이크로어레이 검사는 고식적 핵형 검사에 비해 민감도와 특이도가 높으므로 염색체마이크로어레이 검사를 우선 시행할 것을 권고한다. (근거수준 2++ / 권고등급 B)

근거요약

병적 염색체 결손 또는 중복에 대한 진단율이 고식적 핵형 검사로는 3%인데 비하여, 염색체 마이크로어레이 검사의 경우 15~20%이다(1,2). 염색체마이크로어레이 검사는 고식적 핵형 검사에 비해 10~100배 정도 높은 해상도를 가지고 있다(2,3). 그래서 고식적 핵형 검사로 보통 5 Mb 이상의 크기의 염색체 이상을 찾을 수 있는 것에 반해, 염색체마이크로어레이 검사로는 이보다 훨씬 작은 크기의 염색체 이상을 찾을 수 있다(2,3). 보통 400 kb 이상의 CNV에 대한 민감도가 99% 이상으로 유지되고, 특이도에 대해서는 CNV 크기에 상관없이 가양성 비율이 1% 미만으로 유지되도록 한다(4). 정상인도 한 개 이상의 CNV를 가질 수 있으므로 일반적인 특이도를 평가하는 것은 쉽지 않고, 대신 가양성 비율로 평가하는 것이 바람직하다(4).

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 원인 진단을 위하여 고식적 핵형 검사에 비해 민감도 및 특이도가 높은 염색체마이크로어레이 검사를 우선적으로 시행하는 것이 환자에게 이득이 될 것이다. 또한, 민감도 및 특이도 문제뿐만 아니라, 검사의 재현성 측면에서도 고식적 핵형 검사는 검사자 및 판독자의 경험과 능력에 의해 영향을 받는 검사이므로, 염색체마이크로어레이 검사 시행이 우선된다. 다만, 낮은 수준의 섞임 증 및 균형전위(balanced translocation) 등은 염색체마이크로어레이 검사에서 검출될 수 없음을 충분히 숙지해야 한다.

건강결과의 이득 및 자원사용의 편익

염색체마이크로어레이 검사는 기존에 우선적으로 시행되어 온 고식적 핵형 검사에 비해 매우 높은 민감도와 특이도로 그 진단율이 매우 우수하여, 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달 지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 우선적으로 시행될 때 건강결과 및 자원사용에 이득을 얻을 수 있다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

국내 의료현실을 고려할 때, 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달 지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 원인 진단을 위하여 염색체마이크로어레이 검사를 우선적으로 시행하는 것이 가능하다.

참고문헌

1. Manning M, Hudgins L, Professional practice and guidelines committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12(11):742-5.
2. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E59-67.
3. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.
4. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med* 2011;13(7):676-9.

KQ 5. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 FISH 혹은 MLPA 검사에 비해 높은 민감도와 특이도를 보이는가?

권고 1. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서는 FISH 혹은 MLPA 검사보다 염색체마이크로어레이 검사를 우선적으로 시행하기를 권고한다. (근거수준 4 / 권고등급 D)

근거요약

염색체마이크로어레이 검사는 게놈의 전체부위의 미세결실/중복을 검출할 수 있는 검사법이다. 임상진단에 사용되는 최소해상도 이상의 성능을 가진 플랫폼일 경우 FISH 혹은 MLPA 검사보다 민감도, 특이도 및 CNV의 검출률이 높기 때문에 우선적으로 사용하는 것이 합리적이다.

FISH 중 targeted FISH는 표현형으로부터 의심되는 유전자영역을 추정해야 하는데 대부분의 선천성 유전질환은 증상이 비특이적이고 중첩되어 추정된 영역의 정확도가 낮다. 또한 해당 영역마다 탐색자가 다른데, 상용화되지 않은 부위일 경우 탐색자를 제작하는데 시일이 걸리며 특수기술이 필요하다. 만약 추정된 영역이 아닐 경우 다음 후보 영역에 대해 검사를 반복 시행해야 하므로 진단까지 많은 시간과 인력이 소요된다. 특수형태의 FISH (예: Whole chromosome paints, subtelomeric FISH)는 genome wide하게 검출될 수 있다는 장점이 있으나 CMA보다 비정상 검출률이 낮고, labor intensive하며, 중기(metaphase)에만 적용될 수 있다(1,2).

MLPA 검사는 CMA 혹은 FISH 검사와 비교하여 가격이 보다 저렴하고 다수의 검체를 한꺼번에 시행할 수 있으며 CMA 혹은 FISH 검사로 검출하기 어려운 보다 작은 유전자 내부의 CNV를 검출하기에 적합하다. 따라서 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애와 같은 비특이적인 표현형의 원인 진단을 위해 1차적으로 사용하는 검사법이 라기보다는 특정 target 유전자가 있는 내부의 엑손 단위의 결손 및 중복을 검출하는 데 적합하다. 또한, FISH 검사와 마찬가지로 해당영역마다 사용되는 kit가 다른데, 상용화되지 않은 부위일 경우 kit를 따로 제작하기 어렵고, 1차로 추정된 영역에서 원인이 확인되지 않을 경우 다음 후보영역에 대해 다른 kit를 이용하여 검사를 반복 시행해야 하므로 진단까지 많은 시간과 인력이 소요된다(2).

권고안 적용 시 고려사항

FISH 혹은 MLPA 검사보다 높은 검사능을 확보하기 위해서는 FDA 또는 국내 체외진단용의 료기기의 승인을 받은 제품으로 genome-wide backbone coverage의 해상도가 400 kb 이상인 플랫폼이며 분석소프트웨어의 알고리즘이 검증된 상태이어야 한다(3). 또한 SNP과 non-polymorphic 탐색자가 결합된 oligonucleotide-based array 플랫폼을 권고한다(4). FDA 또는 국내 체외진단용의 료기기의 승인을 받지 않은 제품이거나 승인받은 내용을 일부 변경한 경우, 해당부위의 FISH 탐색자로 검증하거나 이에 상응하는 검증작업이 필요하다(5).

다음과 같은 경우 FISH 검사를 시행해야 한다(6).

- A. CMA에서 나온 양성결과 부위만 재확인하고자 할 때
- B. CMA에서 양적 변이는 없으나 특정영역의 구조적 변이가 의심될 때
- C. 임상증상으로 추정되는 특정변이를 긴급(turnaround time 1-3일)으로 확인해야 할 때
- D. 말초혈액/골수흡입액을 얻을 수 없으나 FISH가 가능한 검체(예: buccal swab)는 가능할 때

다음과 같은 경우 MLPA 검사를 시행해야 한다(7).

- A. CMA에서 나온 양성결과 부위만 재확인하고자 할 때
- B. CMA에서 양적 변이는 없으나 특정 영역 혹은 유전자 내부의 작은 결손 및 중복이 의심될 때

이득과 위해(benefit and harm)

다발성 선천 기형/원인 미상의 발달 지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 원인 진단을 위하여 FISH 혹은 MLPA 검사보다 염색체마이크로어레이 검사를 우선적으로 시행하는 것이 환자에게 이득이 될 것이다.

건강결과와 이득 및 자원사용의 편익

염색체마이크로어레이 검사는 전체 게놈을 포함하고 있어 제한된 범위의 CNV 검출에 특화된 FISH 혹은 MLPA 검사에 비해 진단율이 우수하므로, 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달 지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 우선적으로 시행될 때 건강결과 및 자원사용에 이득을 얻을 수 있다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

CMA 검사는 2018년 급여화되었으며 검사 시행이 가능한 여러 기관들이 존재하여 대부분의 병원에서 검사를 직접 혹은 수탁으로 진행하고 있다. 또한, 각 검사기관의 신뢰도 확보를 위하여

유전자검사평가위원의 정기적인 정도 관리를 받고 있어 권고안의 수용 및 적용에는 큰 문제가 없을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Manning M, Hudgins L. Use of array-based technology in the practice of medical genetics. *Genet Med* 2007;9(9):650-3.
2. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.
3. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med* 2011;13(7):676-9.
4. Stavropoulos J. CCMG guidelines for genomic microarray testing. CCMG cytogenetics committee. 2010. Available at: https://www.ccmg-ccgm.org/documents/Policies_etc/Pract_Guidelines/PractGuide_CYTO_Microarray_13July10.pdf. [Accessed February 20, 2021].
5. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med* 2013;15(11):901-9. [24071793].
6. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E59-67.
7. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci* 2012;13(3):3245-76.

Q6. 염색체마이크로어레이 검사 시행 시 검사의 목적/예상되는 결과/추가 검사 가능성/한계점 등에 대해 설명하는 것이 임상 진료에 도움이 되는가?

권고 1. 염색체마이크로어레이 검사를 시행하기 전에 검사의 목적, 예상되는 결과, 한계점 및 추가 검사의 가능성에 대해 사전에 설명할 것을 권한다. (근거수준 4 / 권고등급 D)

근거요약

염색체마이크로어레이 검사는 여러 유전자 검사 중에서도 결과 해석이 복잡하고 한계점이 있는 검사이기 때문에, 검사 전 상담이 반드시 제공되어야 한다(1).

염색체마이크로어레이 검사는 진단 목적으로 시행되며, 검사의 특성상 한계점을 가지고 있다. 상술한 바와 같이, 해상도 이하 크기의 결실/중복이나 섞임증, 그리고 균형 전위 등은 검출할 수 없으며 플랫폼에 따라서는 LOH도 확인되지 않을 수 있다. 또한 의미가 불분명한 CNV가 종종 확인되며, 이에 대한 해석을 위해 추가적인 부모 검사가 필요한 경우가 있다. 전체 염색체 부위를 검사하기 때문에, 예기치 않은 추가적인 결과가 도출될 수 있으며, 이는 환자 본인뿐만 아니라 가족 전체의 문제가 될 수도 있다. 이러한 점들 때문에, 호주의 염색체마이크로어레이 검사 임상진료지침에서는 검사 전 상담을 반드시 시행할 것을 권고하고 있으며 아래의 표와 같이 상담에서 제공해야 할 항목에 대해서도 명시하고 있다(1).

<표>

검사 동의 전 제공해야 할 정보

- 가능한 검사 결과(CNV가 없음/병적이지 않은 CNV/병적인 CNV/의미가 불명확한 CNV)
- 각 검사 결과가 도출될 대략적인 확률
- CMA 검사로 검출할 수 없는 이상 소견(섞임증, 균형 전위, 염기서열변이, 3염기반복질환 등)
- 확인하고자 하는 것이 아닌 CNV의 우연한 발견(incidental findings)
- 부모간 혈연관계의 정도, 친자관계의 우연한 확인 가능성
- CMA 검사 결과에 따라서는 부모 검사가 추가로 필요할 수 있음을 고지
- CNV 검사 결과에 따라 위양성 등을 배제하고 진단을 확실히 하기 위한 추가 검사가 필요할 수 있음
- 검사 결과가 의료보험, 사보험 등에 미치는 영향
- 검사 결과는 향후 의학 정보의 축적에 따라 미래에 바뀔 수 있음을 고지

(from Sydney Children's Hospital)

유럽의 지침에서도 사전상담을 통해, 검사의 목적, 원리, 범위, 해상도와 검사의 한계점 등에 대해 모두 설명할 것을 권고하고 있다(2). 또한, 여러 전문가 집단에서도 이러한 사전상담이 부적절한 검사 시행을 줄일 수 있게 도와주며, 검사 결과 해석 및 검사가 환자 및 가족에 미치는 영향에 대해 더 잘 이해할 수 있도록 하므로, 검사 시행 전 환자 및 가족에게 충분한 설명을 제공할 것을 권고하고 있다(3-5).

사전상담을 진행하여 얻을 수 있는 효과를 객관적 지표로 산정하기는 어려우나 검사 전 미리 부모 검사의 필요성을 설명한 경우에는 검사 결과에서 VUS가 나왔을 때 추가 검사에 대한 순응도가 높았다는 보고가 있으며 전체적인 검사 후 상담 진행시에도 도움이 된다는 보고들이 있다(6-8).

따라서, 본 지침에서는 이상의 문헌 검토 및 국내 전문가 집단의 합의에 따라 CMA 검사 시행 전에 1) 검사의 목적, 2) 검사를 통해 기대하는 결과 및 가능성, 3) 검사의 한계, 4) 검사 후 발생할 수 있는 추가 검사의 가능성, 5) 기대하지 않은 결과의 확인 가능성 등에 대해서 의사 혹은 전문 교육을 받은 간호사/유전상담사가 직접 상담할 것을 권고한다.

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

염색체마이크로어레이 검사 시행 전에, 검사의 목적, 예상되는 결과, 추가 검사의 가능성, 검사의 한계점에 대해 미리 설명하는 것이 추후 환자 및 가족이 염색체마이크로어레이 검사 결과를 이해하고, 필요한 경우 추가 검사를 진행하는 데 있어서 도움이 된다. 추가 검증을 위한 FISH, qPCR, MLPA 검사 등은 모두 대개 혈액 채취를 통해 진행되며, 이는 중대한 위해라고 판단하기 어렵다.

건강결과의 이득 및 자원사용의 편익

염색체마이크로어레이 검사 시행 전에, 검사의 목적, 예상되는 결과, 추가 검사의 가능성, 검사의 한계점에 대해 미리 설명하는 것이 결과를 해석하고, 환자를 포함한 그 가정에 미칠 수 있는 영향 등을 이해할 수 있게 도와주며, 심지어 부적절한 검사를 줄일 수 있게 도와주는 등 건강 결과 및 자원 사용에 이득을 얻을 수 있다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

검사 시행 전 설명하는 것 자체는 의료진이 수행할 수 있으나 국내 의료 환경에서 긴 시간의 사가 외래 진료시간을 할애하는 것이 쉽지 않다. 진료시간과 관련하여 의료진이 직접 설명할 시

간적 여유가 없다면 전문간호사나 유전상담사 등이 투입되어야 하지만 현재는 이를 위한 인력 또한 부족한 실정이므로 장기적으로는 국가 차원의 인력 양성 및 상담을 위한 진료 청구 개발이 필요할 수 있다.

참고문헌

1. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E59-67.
2. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(1):1-16.
3. Genetic Testing for Developmental Delay/Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorder, and Congenital Anomalies. Hawaii Medical Service Association (HMSA). 2018. Available at https://hmsa.com/portal/provider/MM.02.030_Genetic_Testing_for_Developmental_Delays_Disabilities_Autism_and_Abnormalities.pdf [Accessed February 20, 2021].
4. McKay V, Efron D, Palmer EE, White SM, Pearson C, Danchin M. Current use of chromosomal microarray by Australian paediatricians and implications for the implementation of next generation sequencing. *J Paediatr Child Health* 2017;53(7):650-6.
5. Chromosome microarray testing (non-oncology conditions). UnitedHealthcare. 2020. Available at <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/chromosome-microarray-testing.pdf> [Accessed February 20, 2021].
6. Horridge KA. Assessment and investigation of the child with disordered development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011;96(1):9-20.
7. Beale S, Sanderson D, Sanniti A, Dunder Y, Boland A. A scoping study to explore the cost-effectiveness of next-generation sequencing compared with traditional genetic testing for the diagnosis of learning disabilities in children. *Health Technol Assess* 2015;19(46):1-90.
8. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Mira Irons Genet Med* 2011;13(9):770-6.

Q7. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 FISH/MLPA/qPCR 등의 추가 검증이 진단에 도움이 되는가?

권고 1. 인증된 검사실에서 시행한 1) 이미 잘 정립된 위치의 이상 소견 혹은 2) 공시한 해상도 이상 크기의 이상 소견에 대해서는 진단 전 단순 추가 검증을 위한 FISH, MLPA, qPCR 등이 필요하지 않다. (근거수준 2++ / 권고등급 B)

권고 2. 아직 정립되지 않았거나 검사실에서 공시한 해상도 이하의 copy number variation이면서 위양성이 배제되지 않는 경우, FISH, MLPA, qPCR 등의 추가 검사가 필요하다. (근거수준 4 / 권고등급 D)

근거요약

염색체마이크로어레이 검사는 기존의 고식적 핵형 검사에 비해 1,000배 이상의 해상도를 가지며, 특정 위치 확인을 위해 개별 디자인하여 적용하는 FISH, MLPA, qPCR에 비해 전체 염색체 부위를 포함하기 때문에, 진료 시 다른 단서가 없다면 단일 검사로는 가장 먼저 고려할 것이 권고된다. 실제 임상 진료에서 적용 시, 미국 임상유전학회, 유럽 가이드라인 등에서 최소 해상도를 200-400 kb으로 권고하고 있음은 잘 알려져 있으며, 국내 대부분의 검사실에서도 최소 400 kb 이상의 해상도를 유지하고 있음을 명시하고 있다. 또한 널리 쓰이는 이러한 지침 상에는 검사 시행 후 확인된 결실 혹은 중복의 위양성을 최소화하기 위한 FISH, MLPA, qPCR 등의 검사를 권유하고 있다(1,2).

그러나 염색체마이크로어레이 검사로 도출되는 이상 소견의 정도는 매우 다양하며, 미국 및 유럽의 지침이 나왔을 당시와 비교하여 현재는 검사의 해석을 위한 충분한 데이터베이스가 확립되어 있어 위양성 배제를 위한 일괄 추가 검증은 자칫 불필요한 자원의 낭비 및 소아 환자에 대한 불필요한 검사로 이어질 수 있다. 기존의 연구들을 살펴보았을 때, 초기에는 연구 목적의 염색체마이크로어레이 검사 후 FISH, qPCR 등의 추가 확인을 진행하는 경우가 많았으나, 최근에는 점차 검사 platform 및 해상도가 적절하다면 추가 검증 과정 없이 혹은 일부만 진행하는 연구들이 늘어나고 있다(3-9). 과거 FISH, qPCR, MLPA 등의 다른 검사 방법을 추가로 진행한 연구들의 경우, 실제 위양성이 확인된 증례는 없었다(6-9). 특히 염색체마이크로어레이 검사 후 확진 검사의 유용성을 확인하고자 한 2017년 Sanmann 등은 8년간 Human Genetics

Laboratory에서 시행된 CMA상 이상 소견을 보인 519예에서, 추가 검증 결과 위양성이 확인된 경우가 없다고 발표하며 150 kb 이상의 결실 혹은 500 kb 이상의 중복에 대해서는 단순 확인을 위한 추가 검사가 필요하지 않다고 결론 내린 바 있다. 따라서 염색체마이크로어레이 검사상 발견된 이상 소견에 대한 위양성을 확인하기 위해 추가 검사를 반드시 고려할 필요는 없다. 단, 추가 검증의 필요성을 판별하는 기준에 대해서는 아직 충분한 자료가 없으며, 결실 혹은 중복의 크기만으로 결정하기에는 위치 및 탐색자 수 등 고려할 사항이 많으므로 명확한 기준을 제시하기 어렵다. 이를 근거로 본 지침에서는 이미 잘 정립된 이상 소견(특정 염색체 미세결실/중복 증후군으로 명기되어 있는 CNV, 혹은 공신력 있는 데이터베이스에서 2에 이상 병적 소견으로 검증된 경우) 및 해당 검사에서 제공하는 최소 해상도 이상(국내의 경우 보통 400-500 kb) 크기를 가진 이상 소견에 대해서는 임상주의 판단에 따라 단순 검증을 위한 FISH/MLPA/qPCR 검사를 생략 가능한 것으로 제시하는 바이다.

그러나 모든 검사는 100% 정확할 수 없으며, 염색체마이크로어레이 검사에서는 그 특성상 각각 다른 위치의 매우 다양한 크기의 결실 혹은 중복이 확인될 수 있는 바 이에 대한 pathogenicity 판별도 또 다른 주요 쟁점이다. 보통 데이터베이스나 문헌상 보고가 많지 않은 작은 크기의 이상 소견의 경우 현재까지도 그 의미가 명확하지 않은 경우가 많으며 상술한 문헌에서 진행한 위양성이 확인되지 않은 추가 검증 결과들은 대부분 병적 소견임이 확실한 샘플에 대해 진행한 경우이다. 따라서 이전 보고가 없거나, 혹은 잘 알려져 있는 미세결실/중복 증후군 부위여도 주요 부위를 포함하지 않는 해상도 이하 크기의 이상 소견이라면 염색체마이크로어레이 검사가 아닌 다른 방법으로 환자에서의 이상 소견 검증을 함께 진행하는 것을 권고한다.

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

염색체마이크로어레이 검사의 특성상 다양한 결과가 도출되고 재검사를 진행하게 되는 경우가 드물기 때문에, 결과의 해석은 중요한 문제이다. 염색체마이크로어레이 혹은 추가 검증을 위한 FISH, qPCR, MLPA 검사 등은 모두 대개 환자의 혈액 채취를 통해 진행되며, 추가 혈액 채취는 중대한 위해를 가한다고 판단하기 어렵다. 따라서, 상술한 여러 고려 사항 중 하나라도 해당하는 경우 외에도 임상주의가 명확하지 않다고 판단되는 경우라면 FISH, qPCR, MLPA 등의 검사를 고려하는 것이 좋다.

건강결과의 이득 및 자원사용의 편익

검사를 통해 진단을 확인하는 것은 이후 진료에 있어 큰 영향을 미친다. 염색체마이크로어레이 검사를 통해 확인되는 이상 소견들은 근본적인 치료가 불가능한 경우가 많으나, 동반될 수 있는 기형, 향후 발생 가능한 질환 등에 대해 장기적인 진료 지침을 제공해줄 수 있다. 또한 염색체마이크로어레이 검사는 여러 지침에서 발달지연, 자폐스펙트럼장애, 다발성 기형을 가진 환자의 첫 진단목적 검사로 권유되고 있으며 이 단계에서 진단을 완료할 경우 최근 그 시행이 늘어나고 있는 whole exome sequencing 등 불필요한 고비용의 추가 검사를 하지 않을 수 있어, 환자 가족뿐만 아니라 사회적으로도 의료비용 절감 효과가 예상된다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

염색체마이크로어레이 검사는 2018년 급여화되었으며 검사 시행가능한 여러 인증기관이 존재해 대부분의 병원에서 검사를 직접 혹은 수탁으로 진행하고 있다. 추가 검증을 위한 FISH, qPCR, MLPA 등의 검사는 검사 종류에 따라 다르겠으나 확인하고자 하는 부위에 따른 개별 디자인이 필요하기 때문에 잘 알려진 일부 염색체 결실/중복 증후군 등을 제외한 작은 크기의 이상 소견이나 문헌 보고가 없는 이상 소견의 경우 검사의 접근성이 떨어질 수 있으며, 필요한 경우 일부 상급병원으로 의뢰해야 할 수 있다.

참고문헌

1. Stavropoulos J. CCMG guidelines for genomic microarray testing. CCMG cytogenetics committee. 2010. Available at: https://www.ccmg-ccgm.org/documents/Policies_etc/Pract_Guidelines/PractGuide_CYTO_Microarray_13July10.pdf. [Accessed February 20, 2021].
2. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E59-67.
3. Tao VQ, Chan KYK, Chu YWY, Mok GTK, Tan TY, Yang W, et al. The clinical impact of chromosomal microarray on paediatric care in Hong Kong. *PLoS One* 2014;9(10):e109629.
4. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86(5):749-64.
5. Jang W, Kim Y, Han E, Park J, Chae H, Kwon A, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test in patients with developmental delay/intellectual disability, autism spectrum disorders, and multiple congenital anomalies: a prospective multicenter study in Korea. *Ann Lab Med* 2019;39(3):299-310.
6. Lee C-L, Lee C-H, Chuang C-K, Chiu H-C, Chen Y-J, Chou C-L, et al. Array-CGH increased the diagnostic rate

- of developmental delay or intellectual disability in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2019;60(4):453-60.
7. Lee JS, Hwang H, Kim SY, Kim KJ, Choi JS, et al. Chromosomal microarray with clinical diagnostic utility in children with developmental delay or intellectual disability. *Ann Lab Med* 2018;38(5):473-80.
 8. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(6):589-99.
 9. Sanmann JN, Pickering DL, Golden DM, Stevens JM, Hempel TE, Althof PA, et al. Assessing the utility of confirmatory studies following identification of large-scale genomic imbalances by microarray. *Genet Med* 2015;17(11):875-9.

Q8. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 부모 검사를 시행하는 것이 환자의 진단에 도움이 되는가?

권고 1. 염색체마이크로어레이 검사에서(의미가 불확실한 변이를 포함한) 이상 소견이 나온 경우, 부모에 대해 염색체마이크로어레이, FISH, MLPA 혹은 qPCR 검사를 시행하는 것이 변이의 의미 분류 및 환자의 진단에 도움을 줄 수 있다. (근거수준 4 / 권고등급 D)

근거요약

인간의 염색체는 개인마다 매우 다르며 다양하기 때문에, 염색체마이크로어레이 검사에 의해 검출된 CNV의 병원성을 해석하는 데는 주의가 필요하다(1). 유전자 변이(CNV)의 병원성을 해석하는 일반적 전략들에서 양성(benign) 혹은 양성으로 간주되는(likely benign) 유전자 CNV를 보유한 데이터베이스 및 문헌 고찰과 더불어 부모 검사의 시행을 주요 항목으로 포함하고 있다(1). 염색체마이크로어레이 검사 결과에서 양성(benign) 혹은 양성으로 간주되는(likely benign) 변이가 확인된 경우 부모 검사의 시행은 권유되지 않는다. 그러나 염색체마이크로어레이 검사 결과에서 이상 소견(불확실한 변이(VUS), 병적으로 간주되는(likely pathogenic), 혹은 병적(pathogenic) 변이를 포함)이 확인된 경우 부모 검사의 시행이 환자의 진단 및 적절한 유전상담을 위해 권유된다(1).

특히, 현재 통용되는 염색체마이크로어레이 검사로 확인된 유전자 CNV의 해석법에 따라 불확실한 변이(VUS)의 병원성을 해석하는 데 있어, 부모 검사를 통하여 변이가 부모에서 유래된 것인지 아니면 부모에서 유래되지 않고 환자에서 새롭게(de novo) 발생한 것인지를 파악하는 것이 환자에서 확인된 불확실한 변이(VUS)를 병적(pathogenic) 혹은 양성(benign) 변이로 분류하는 데 중요한 영향을 미치기 때문에(2), 부모의 검사로써 환자의 진단에 도움을 받을 수 있다.

환자의 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 부모에서 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하면 환자의 이상 소견이 부모에서 유래된 것인지 확인할 수 있다. 환자에서 확인된 변이가 불확실한 변이(VUS)인 경우 증상이 없는 부모에서의 보유가 확인된다면 이 변이는 부모에서 유래되지 않은 변이에 비하여 병원성이 낮게 해석된다(2). 그러나, 변이 침투도(penetrance)가 완전하지 않은 CNV도 존재하므로 부모 검사의 해석 및 상담 시에 이를 고려하여야 한다. 반대로, 불확실한 변이(VUS)가 부모에서 유래되지 않고 환자에서 새롭게(de novo) 발생한 경우에는 부모 중에 이 변이를 보유한 경우에 비하여 병원성이 높게 해석된

다(2).

환자의 염색체마이크로어레이 검사에서 확인된 이상이 병적(pathogenic) 혹은 병적으로 간주되는(likely pathogenic) 변이의 경우에도 부모에서 FISH 검사를 시행하는 것이 질환의 발생 기전 규명 및 적절한 유전상담 제공을 위해 필요하다(1). FISH 검사는 삽입, 중복, 마커염색체 등 임상적으로 의미가 있는 유전자 CNV의 구조적인 정보를 제공할 수 있을 뿐만 아니라, 염색체 균형 전위 등 유전자 CNV를 동반하지 않는 염색체 구조 이상을 확인할 수 있다. 그러므로 부모에서 유래되지 않고 환자에서 새롭게(de novo) 발생한 이상으로 추정되는 병적(pathogenic) 혹은 병적으로 간주되는(likely pathogenic) 변이가 확인된 경우에도 부모에서 FISH 검사를 시행하여 부모에서의 균형 전위 보인자 여부를 확인하는 것이 권유된다(3,4). 환자에서 확인된 이상 소견이 균형 전위 보인자인 부모에서 유래된 불균형 전위에 의한 경우에는 가족에 대한 적절한 유전상담을 제공할 수 있다(4).

환자의 염색체마이크로어레이 검사 이상 소견으로 부모에서 가족검사를 시행하는 경우에는 염색체마이크로어레이 검사보다 FISH 검사 등 표적(targeted) 유전학적 검사가 선호된다(3).

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

염색체마이크로어레이 검사에서 불확실한 변이(variant of uncertain significance, VUS), 병적으로 간주되는(likely pathogenic), 혹은 병적(pathogenic) 변이가 확인된 경우 FISH/MLPA/qPCR 등으로 부모를 포함한 가족 검사를 시행하는 것이 환자의 진단에 도움이 될 것이다.

건강결과의 이득 및 자원사용의 편익

염색체마이크로어레이 검사에서 불확실한 변이(VUS)가 확인된 경우 FISH 검사 등의 유전학적 검사를 이용하여 부모 검사를 시행함으로써 환자의 질환을 진단 혹은 배제하는 데 도움이 된다. 이는, 부모 검사를 시행하지 않아 진단이 되지 않는 경우 향후 소요되는 추가적인 진단 비용을 고려하였을 때보다 그 이득이 클 것으로 추정된다. 환자의 염색체마이크로어레이 검사 결과에 따른 부모와 가족 검사는 FISH/MLPA/qPCR 등 표적(targeted) 유전학적 검사로 시행하는 것이 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것에 비하여 검사 소요 비용 면에서만 아니라 적절한 유전상담을 위해서 권유된다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

국내에서 FISH, MLPA, qPCR 및 염색체마이크로어레이 검사를 시행하고 있는 검사기관이

다수 존재하며 각 검사법에 대한 각 기관의 신뢰도 확보를 위하여 유전자검사평가원의 정기적인 정도 관리를 받고 있어 권고안의 수용 및 적용에는 큰 문제가 없을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E59-67.
2. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med* 2020;22(2):245-57.
3. Stavropoulos J. CCMG guidelines for genomic microarray testing. CCMG cytogenetics committee. 2010. Available at: https://www.ccmg-ccgm.org/documents/Policies_etc/Pract_Guidelines/PractGuide_CYTO_Microarray_13July10.pdf. [Accessed February 20, 2021].
4. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med* 2011;13(7):676-9.

KQ 9. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 가족 검사를 시행하는 것이 다음 임신 시 환자와 같은 질병의 이환 여부를 예측할 수 있는가?

권고 1. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 부모에 대해 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하여 재발가능한 변이(예. 균형재배열, 삼입, 중복 등)의 유무를 확인하면 다음 임신에 대한 계획수립에 도움을 줄 수 있으므로 시행할 것을 권고한다. (근거수준 4 / 권고등급 D)

권고 2. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 증상이 없는 형제자매에 대해 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하여 질환 발생 가능성을 예측하는 것은 권고하지 않는다. 다만 CMA 검사에서 나온 이상 소견이 청소년기 또는 성인기 발병 질환인 경우, 증상이 없는 형제자매에 대해 정기적 검진이 필요하며, 동의 하에 검사를 시행할 수 있다. (근거수준 4 / 권고등급 D)

근거요약

염색체마이크로어레이 검사에서 비정상적인 결과가 나오면 가족들에게 어떤 유형의 후속 검사를 수행할 것인지, 누구를 대상으로 해야 할 것인지 결정을 해야 한다. 환자에서 검출된 결실이나 중복은 대부분 de novo로 발생하지만, 부모가 해당 염색체의 균형적인 구조적 이상(삼입, 역위, 균형재배열 등)을 가진 선천적 보인자일 가능성도 배제할 수 없다. 만약 부모가 환자의 유전적 이상과 관련된 보인자라면 환자와 동일한 유전적 변화를 가진 아이가 태어날 가능성이 50%까지 증가한다(1). 따라서 부모에 대한 추가 검사는 권고한다.

최근 염색체마이크로어레이 검사의 확대로 양성 CNV에 대한 정보가 빠르게 축적되고 있으나 아직 불명확한 임상적 의미를 가진 CNV가 많다. 만약 동일증상이 없는 부모가 동일한 변이를 가지고 있다면 양성일 가능성이 높아지므로 부모에게서 확인하는 것은 도움이 된다.

보고에 의하면 자폐증을 앓는 자녀의 친부모가 같은 형제자매에 대한 위험도는 7-19%이며(2,3), 한 가정에서 두 자녀가 자폐증을 앓고 있는 경우 다음 자녀의 재발 위험은 약 30% (문헌에 의하면 25-50%)이다(4,5). 그러나, 지적장애 및 자폐스펙트럼장애와 연관된 유전자는 불완전침투도(incomplete penetrance)나 표현형의 다양성(variable expressivity)을 보이는 경

우가 흔하다. 또한 혈액으로만 시행되는 염색체마이크로어레이 검사로는 장기에 따른 섞임증을 검출하지 못한다. 따라서 다발성 기형/지적장애/자폐스펙트럼장애 환아의 가족 중 증상이 없는 형제자매에게 관련검사를 시행하는 것은 질병발생을 예측하는 데 도움이 되지 않으며 오히려 사회적 낙인을 찍게 될 수 있으므로 권고하지 않는다(6). 그러나 CMA 검사에서 발견된 소견이 late onset인 질환인 경우 증상이 없는 형제자매에 대해 정기적인 검진을 통하여 증상의 지연 발현 여부를 관찰해야 하며, 검사를 시행하여 질환 발생 가능성을 예측하는 것이 필요하다.

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

염색체마이크로어레이 검사에서 불확실한 변이(variant of uncertain significance, VUS), 병적으로 간주되는(likely pathogenic), 혹은 병적(pathogenic) 변이가 확인된 경우 FISH/MLPA/qPCR 등으로 부모를 포함한 가족 검사를 시행하여 재발가능한 변이의 유무를 확인하는 것이 다음 임신에 대한 계획수립에 도움을 줄 수 있다.

건강결과의 이득 및 자원사용의 편익

증상이 없는 형제자매에 대해 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하여 질환발생가능성을 예측하는 것은 권고하지 않으나, 청소년기 또는 성인기 발병과 관련된 변이의 경우에는 증상이 없는 형제자매에 대해 정기적 검진 및 동의 하 검사 시행이 증상이 없는 형제자매의 건강 유지에 도움이 된다. 이 경우에는 가족 검사를 시행하지 않아 진단이 되지 않는 경우 향후 소요되는 추가적인 진단 비용을 고려하였을 때보다 그 이득이 클 것으로 추정된다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

국내에서 FISH, MLPA, qPCR 및 염색체마이크로어레이 검사를 시행하고 있는 검사기관이 다수 존재하며 각 검사법에 대한 각 기관의 신뢰도 확보를 위하여 유전자검사평가위원의 정기적인 정도 관리를 받고 있어 권고안의 수용 및 적용에는 큰 문제가 없을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Manning M, Hudgins L, Professional practice and guidelines committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med 2010;12(11):742-5.

2. Grønberg TK, Schendel DE, Parner ET. Recurrence of autism spectrum disorders in full- and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study. *JAMA Pediatr* 2013;167(10):947-53.
3. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium Study. *Pediatrics* 2011;128(3):e488-95.
4. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med* 2008;10(4):301-5.
5. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013;15(5):399-407.
6. Shen J, Miller DT. Advances in genetic diagnosis of autism spectrum disorders. *Curr Pediatr Rep* 2014;2:71-81.

KQ 10. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체 마이크로어레이 검사를 통해 원인을 확인하는 것이 환자의 임상경과 및 진료 과정에 도움을 주는가? (medical cost 포함)

권고 1. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 통해 원인을 확인하는 것이 환자의 임상경과 및 진료 과정에 도움을 줄 수 있다. (근거수준 2++ / 권고등급 B)

근거요약

본 지침은 미국 의학유전학회(ACMG)(1-3) 등을 선택하여 권고등급과 근거수준을 검토하여 수용 여부를 결정하였다.

염색체마이크로어레이 검사를 통해 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 정확한 유전학적 원인을 확인하면, 환자는 불필요한 추가 처치(예: 반복적인 감시, 타분과 협진, 영상 검사, 추가적인 진단 검사, 내외과적 처치, 약물 변경/추가 등)를 하지 않아도 되며, 임상적 치료 방침을 선택하고, 환자의 예후와 가계 내 질환의 재발 위험도를 예측하는 데 도움이 된다(3-9). 특히 유전상담을 통하여 가계 내 재발위험도를 예측함으로써 선별 검사가 필요한 가족에게 적절한 검사를 시행하거나, 가계 내 질환의 재발을 막을 수 있다(10). 발달지연의 경우에는 대부분이 원인을 알아도 즉각적인 조치가 없고 치료가 달라지지 않으나, 몇몇 치료가 가능한 질환에 대해서는 치료 방법을 고려하고 시행할 수 있다(3). 염색체 마이크로어레이 검사 후 치료 방침이 변화하는 빈도는 14-75%로 다양하게 보고되고 있다(11). 의료 비용의 측면에서도 정확한 원인 진단을 통해 불필요한 추가 검사 비용을 절감할 수 있다. 일례로, 만약 염색체 미세결손이나 중복을 확인하기 위해 고식적 핵형 검사와 FISH 검사를 모두 시행하면 총 검사 비용은 염색체마이크로어레이 검사를 단독으로 시행하는 것보다 높아진다(2). 따라서, 염색체마이크로어레이 검사를 통해 원인을 확인하는 것이 환자의 진료 전반의 질을 높일 수 있다. 그러나, 결과의 임상적 의미가 불확실하거나 multiple CNV, 복제수의 변화가 없는 LOH (CN-LOH) 등인 경우 추가적인 검사의 필요성 및 비용에 대한 문제와 환자의 증상과 관련이 없는 유전자 변이가 발견되었을 경우 어떻게 대처할지에 대한 윤리적 문제는 아직 논란이 있다(12,13).

여러 긍정적인 측면에 대한 보고들에도 불구하고, 유전학적 원인을 규명하는 것이 환자의 임

상경과에 직접적으로 영향을 미치는지에 대해서는 무작위 대조군 연구 결과가 부족하여 현 시점에서는 단정적으로 말하기는 어렵다(12,14). 그러나 이러한 무작위 대조군 연구는 실제로 거의 시행되기가 어려우므로 여러 근거를 종합하여 임상에 적용되어야 할 것이다(12,15).

권고안 적용 시 고려사항

이득과 위해(benefit and harm)

염색체마이크로어레이 검사를 통해 원인 질환이 진단되면, 불필요한 반복적인 진단 검사가 더 이상 시행될 필요가 없고 추가적인 의학적 조치가 가능하며 발생할 수 있는 합병증의 예측이 가능해질 수 있다. 또한 염색체마이크로어레이 검사는 일상적인 말초혈액 채혈을 통해 이루어 지므로 검사 시행 자체로 인해 환자에게 가해지는 위해는 최소한의 위해에 해당한다. 그러나 검사 후 결과가 모호하여 추가적인 검사가 필요하거나 현재 증상과 관련이 없는 변이 발견 시의 대처에 대한 문제가 있을 수 있다.

건강결과의 이득 및 자원사용의 편익

다발성 선천 기형, 원인 미상의 발달 지연, 자폐스펙트럼장애의 경우 환자 자신은 물론, 가족에게 큰 의료적, 심리적 부담이 된다. 이러한 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하여 원인이 되는 유전체 이상을 밝혀낸 경우, 보호자의 삶의 질에 이득이 된다는 보고가 있고(11), 진단을 위한 불필요한 추가적인 검사를 줄일 수 있으며, 환자의 치료 방침 결정과 가계 내 재발 위험도 예측에 도움이 된다. 또한 적절한 유전 상담을 통하여 추후 가계 내 질병의 재발을 막을 수 있다.

국내 수용성과 적용성(acceptability and applicability)

국내에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하고 있는 검사 기관이 다수 존재하며 검사법에 대한 각 기관의 신뢰도 확보를 위하여 유전자검사평가원의 정기적인 정도 관리를 받고 있다. 또한 국내에서 염색체마이크로어레이 검사는 2019년 8월부터 건강보험에서 선별급여 적용을 받고 있는 항목으로 권고안의 수용 및 적용이 적합할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number

- microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med* 2011;13(7):676-9.
- Manning M, Hudgins L. Use of array-based technology in the practice of medical genetics. *Genet Med* 2007;9(9):650-3.
 - Manning M, Hudgins L, Professional practice and guidelines committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12(11):742-5.
 - Saam J, Gudgeon J, Aston E, Brothman AR. How physicians use array comparative genomic hybridization results to guide patient management in children with developmental delay. *Genet Med* 2008;10(3):181-6.
 - Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15(1):2-9.
 - Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Curr Opin Neurol* 2008;21(2):117-22.
 - Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, Smith-Packard B, Faucett WA, Hoppman N, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet* 2014;85(2):147-53.
 - Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE, et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Genet Med* 2011;13(9):770-6.
 - Tao VQ, Chan KY, Chu YW, Mok GT, Tan TY, Yang W, et al. The clinical impact of chromosomal microarray on paediatric care in Hong Kong. *PLoS One* 2014 15;9(10):e109629.
 - Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013;15(5):399-407.
 - Genetic Testing for Developmental Delay/Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorder, and Congenital Anomalies. Hawaii Medical Service Association (HMSA). 2018. Available at https://hmsa.com/portal/provider/MM.02.030_Genetic_Testing_for_Developmental_Delays_Disabilities_Autism_and_Abnormalities.pdf [Accessed February 20, 2021].
 - Genetic testing for developmental and intellectual disabilities. Agency for healthcare research and quality. 2014. Available at <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/genetic-testing-developmental-disabilities/research-protocol> [Accessed February 20, 2021].
 - Waggoner D, Wain KE, Dubuc AM, Conlin L, Hickey SE, Lamb AN, et al. Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;20(10):1105-13.
 - Special report: aCGH for the genetic evaluation of patients with developmental delay/mental retardation or autism spectrum disorder. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ* 2009;23(10):1-5.
 - Sun F, Bruening W, Uhl S, Ballard R, Tipton K, Schoelles K. Quality, regulation and clinical utility of laboratory-developed molecular tests [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 May 19.



출생 후 염색체마이크로어레이 검사에 대한 임상진료지침

부 록



부록

문헌 검색을 위한 핵심어 선정 및 쿼리 구성

핵심질문 1-6, 10

PICO	Fields	Keywords	Keywords (PubMed)	Keywords (EMBASE)
#8	MeSH	abnormalities, multiple	#1 abnormalities, multiple[MeSH]	#1 'multiple malformation syndrome'/exp
	MeSH	congenital abnormalities	#2 multiple[TIAB] AND congenital abnormalities[MeSH]	#2 multiple:ab,ti AND 'congenital disorder'/exp
	TIAB	multiple congenital abnormal*	#3 (multiple congenital[TIAB] OR multiple[TIAB]) AND (abnormal*[TIAB] OR anomal*[TIAB] OR malformation*[TIAB] OR deformit*[TIAB] OR defect*[TIAB] OR disord*[TIAB] OR impairment*[TIAB])	#3 (multiple congenital':ab,ti OR multiple:ab,ti) NEAR/3 (abnormal*:ab,ti OR anomal*:ab,ti OR malformation*:ab,ti OR deformit*:ab,ti OR defect*:ab,ti OR disord*:ab,ti OR impairment*:ab,ti)
	TIAB	multiple Congenital anomal*	#4 intellectual disability[MeSH] OR developmental disabilities[MeSH]	#4 'intellectual impairment'/exp OR 'developmental disorder'/exp
	TIAB	multiple congenital malformation*	#5 (intellectual[TIAB] OR mental[TIAB] OR development*[TIAB]) AND (delay*[TIAB] OR disabilit*[TIAB] OR disord*[TIAB] OR deviation*[TIAB] OR retardation*[TIAB] OR deficienc*[TIAB] OR impairment*[TIAB])	#5 (intellectual:ab,ti OR mental:ab,ti OR development*:ab,ti) AND (delay*:ab,ti OR disabilit*:ab,ti OR disord*:ab,ti OR deviation*:ab,ti OR retardation*:ab,ti OR deficienc*:ab,ti OR impairment*:ab,ti)
	TIAB	multiple congenital deformit*		
	TIAB	multiple congenital defect*		
	TIAB	multiple abnormal*		
	TIAB	multiple anomalie*		
	TIAB	multiple birth defect*		
	MeSH	intellectual disability		
	MeSH	developmental disabilities		
	TIAB	global developmental delay*		
	TIAB	developmental disabili*		
	TIAB	child development disorder*		
	TIAB	developmental delay disorder*		

PICO	Fields	Keywords	Keywords (PubMed)	Keywords (EMBASE)
#8	TIAB	child development deviation*	#6	#6
	TIAB	intellectual disabilit*	autistic disorder[MeSH]	autism/exp
	TIAB	mental retardation*	OR autism spectrum disorder[MeSH]	#7
	TIAB	intellectual development disorder*	#7	'autistic disord*':ab,ti
	TIAB	intellectual development disorder*	autistic disord*[TIAB]	OR autism*[TIAB]
	TIAB	mental deficienc*	OR autism*[TIAB]	#8
	MeSH	autistic disorder	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4
	MeSH	autism spectrum disorder	#1 OR #2 OR #3 OR #4	OR #5 OR #6 OR #7
	TIAB	autistic disorder*	OR #5 OR #6 OR #7	
	TIAB	infantile autism		
	TIAB	autism		
	TIAB	early infantile autism		

PICO	Fields	Keywords	Keywords (PubMed)	Keywords (EMBASE)
#15	MeSH	comparative genomic hybridization	#9 comparative genomic hybridization[MeSH]	#9 'comparative genomic hybridization'/exp OR
	MeSH	polymorphism, single nucleotide	OR polymorphism, single	'single nucleotide polymorphism'/exp OR
	MeSH	oligonucleotide array sequence analysis	nucleotide[MeSH] OR oligonucleotide array sequence analysis[MeSH]	'DNA microarray'/exp #10 'microarray analysis'/ exp
	TIAB	comparative genomic hybridization*	#10 microarray analysis[MeSH]	#11 microarray*:ab,ti OR micro array*:ab,ti OR array*:ab,ti
	TIAB	chromosomal microarray*	#11 microarray*[TIAB] OR micro array*[TIAB] OR array*[TIAB]	#12 #10 OR #11
	TIAB	arrayCGH	#12	#13
	TIAB	array CGH	#10 OR #11	DNA:ab,ti OR chromosom*:ab,ti OR CGH:ab,ti OR
	TIAB	SNP array*	#13 DNA[TIAB] OR chromosom*[TIAB] OR CGH[TIAB] OR	'comparative genomic hybridization*':ab,ti OR 'single nucleotide polymorphism*':ab,ti OR SNP:ab,ti OR oligonucleotide*:ab,ti OR oligo:ab,ti OR genet*:ab,ti OR genom*:ab,ti
	TIAB	SNParray*	OR SNP[TIAB] OR oligonucleotide*[TIAB] OR oligo[TIAB] OR	#14 #12 AND #13 #15 #9 OR #14
	TIAB	single nucleotide polymorphism* array*	genet*[TIAB] OR genom*[TIAB]	
	TIAB	oligonucleotide array*	#14 #12 AND #13 #15 #9 OR #14	
	TIAB	oligonucleotide Microarray*		
	TIAB	DNA microarray*		
	TIAB	DNA array*		
	MeSH	microarray analysis		
#16	#8 AND #15		#8 AND #15	#8 AND #15

PICO	Fields	Keywords	Keywords (PubMed)	Keywords (EMBASE)
#17	#16 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2000/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))			NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2000-2019]/py
#18	#17 AND (practice guideline[PTYP] OR guideline[PTYP] OR systematic review*[PTYP] OR guideline*[TI] OR practice bulletin*[TI] OR position statement*[TI] OR committee opinion*[TI] OR CPG*[TI] OR systematic review*[TI])			AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'practice bulletin*':ti OR 'position statement*':ti OR 'committee opinion*':ti OR CPG*:ti OR 'systematic review*'/de)

핵심질문 7-9

PICO	Fields	Keywords	Keywords (PubMed)	Keywords (EMBASE)
#7	MeSH	comparative genomic hybridization	#1 comparative genomic hybridization[MeSH]	#1 'comparative genomic hybridization'/exp OR
	MeSH	polymorphism, single nucleotide	OR polymorphism, single nucleotide[MeSH]	'single nucleotide polymorphism'/exp OR
	MeSH	oligonucleotide array sequence analysis	OR oligonucleotide array sequence analysis[MeSH]	'DNA microarray'/exp
	TIAB	comparative genomic hybridization*	#2 microarray analysis[MeSH]	#2 'microarray analysis'/exp
	TIAB	chromosomal microarray*	#3 microarray	#3 microarray*:ab,ti OR
	TIAB	arrayCGH	analysis[MeSH]	micro array*:ab,ti OR
	TIAB	array CGH	#3 microarray*[TIAB] OR	array*:ab,ti
	TIAB	SNP array*	micro array*[TIAB] OR	#4 #2 OR #3
	TIAB	SNParray*	array*[TIAB]	#5 DNA:ab,ti OR
	TIAB	single nucleotide polymorphism* array*	#4 #2 OR #3	chromosom*:ab,ti
	TIAB	oligonucleotide array*	#5 DNA[TIAB] OR	OR CGH:ab,ti OR
	TIAB	oligonucleotide Microarray*	chromosom*[TIAB] OR	'comparative genomic hybridization*':ab,ti
	TIAB	DNA microarray*	OR CGH[TIAB] OR	OR 'single nucleotide polymorphism*':ab,ti
	TIAB	DNA array*	comparative genomic hybridization*[TIAB]	OR SNP:ab,ti OR
	MeSH	microarray analysis	OR single nucleotide polymorphism*[TIAB]	oligonucleotide*:ab,ti
			OR SNP[TIAB] OR	OR oligo:ab,ti OR
			oligonucleotide*[TIAB]	genet*:ab,ti OR
			OR oligo[TIAB] OR	genom*:ab,ti
			genet*[TIAB] OR	#6 #4 AND #5
			genom*[TIAB]	#7 #1 OR #6
			#6 #4 AND #5	
			#7 #1 OR #6	

PICO	Fields	Keywords	Keywords (PubMed)	Keywords (EMBASE)
#13	MeSH	In Situ Hybridization, Fluorescence	#8 In Situ Hybridization, Fluorescence[MeSH]	#8 'fluorescence in situ hybridization'/exp OR
	MeSH	Multiplex Polymerase Chain Reaction	OR Multiplex Polymerase Chain Reaction[MeSH] OR	'multiplex polymerase chain reaction'/exp OR
	MeSH	Real-Time Polymerase Chain Reaction	Real-Time Polymerase Chain Reaction[MeSH]	'real time polymerase chain reaction'/exp
	TIAB	fluorescen* in situ hybridization	#9 fluorescen* in situ hybridization[TIAB] OR	#9 'fluorescen* in situ hybridization':ab,ti OR
	TIAB	FISH Techni*	FISH Techni*[TIAB]	'fish techni*':ab,ti
	TIAB	Multiplex	#10 Multiplex[TIAB] OR	#10 multiplex:ab,ti OR
	TIAB	Triplex	Triplex[TIAB] OR	triplex:ab,ti OR
	TIAB	quantitative	quantitative[TIAB]	quantitative:ab,ti
	TIAB	Polymerase Chain Reaction*	#11 Polymerase Chain Reaction*[TIAB]	#11 'polymerase chain reaction'/exp OR
	TIAB	PCR*	OR PCR*[TIAB]	'polymerase chain reaction*':ab,ti OR
	TIAB	ligation-dependent probe amplification	OR ligation-dependent probe amplification[TIAB]	pcr*:ab,ti OR 'ligation-dependent probe amplification':ab,ti
			#12 #10 AND #11	#12 #10 AND #11
			#13 #8 OR #9 OR #12	#13 #8 OR #9 OR #12
#14		#7 AND #13	#7 AND #13	#7 AND #13

PICO	Fields	Keywords	Keywords (PubMed)	Keywords (EMBASE)
#15	#14	NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2000/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))		NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2000-2019]/py
#16	#15	AND (practice guideline[PTYP] OR guideline[PTYP] OR systematic review*[PTYP] OR guideline*[TI] OR practice bulletin*[TI] OR position statement*[TI] OR committee opinion*[TI] OR CPG*[TI] OR systematic review*[TI])		AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'practice bulletin*':ti OR 'position statement*':ti OR 'committee opinion*':ti OR CPG*:ti OR 'systematic review*'/de)

문헌 (임상진료지침) 검색식

핵심질문 1-6, 10

1) PubMed

No.	Search Query	Results
#1	"abnormalities, multiple"[MeSH Terms]	118,035
#2	"multiple"[Title/Abstract] AND "congenital abnormalities"[MeSH Terms]	29,855
#3	("multiple congenital"[Title/Abstract] OR "multiple"[Title/Abstract]) AND ("abnormal*"[Title/Abstract] OR "anomal*"[Title/Abstract] OR "malformation*"[Title/Abstract] OR "deformit*"[Title/Abstract] OR "defect*"[Title/Abstract] OR "disord*"[Title/Abstract] OR "impairment*"[Title/Abstract])	195,435
#4	"intellectual disability"[MeSH Terms] OR "developmental disabilities"[MeSH Terms]	114,697
#5	("intellectual"[Title/Abstract] OR "mental"[Title/Abstract] OR "development*"[Title/Abstract]) AND ("delay*"[Title/Abstract] OR "disabilit*"[Title/Abstract] OR "disord*"[Title/Abstract] OR "deviation*"[Title/Abstract] OR "retardation*"[Title/Abstract] OR "deficienc*"[Title/Abstract] OR "impairment*"[Title/Abstract])	520,617
#6	"autistic disorder"[MeSH Terms] OR "autism spectrum disorder"[MeSH Terms]	31,809
#7	"autistic disord*"[Title/Abstract] OR "autism*"[Title/Abstract]	48,429
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	859,138
#9	"comparative genomic hybridization"[MeSH Terms] OR "polymorphism, single nucleotide"[MeSH Terms] OR "oligonucleotide array sequence analysis"[MeSH Terms]	203,415
#10	"microarray analysis"[MeSH Terms]	93,303
#11	"microarray*"[Title/Abstract] OR "micro array*"[Title/Abstract] OR "array*"[Title/Abstract]	307,260
#12	#10 OR #11	334,954
#13	"DNA"[Title/Abstract] OR "chromosom*"[Title/Abstract] OR "CGH"[Title/Abstract] OR "comparative genomic hybridization*"[Title/Abstract] OR "single nucleotide polymorphism*"[Title/Abstract] OR "SNP"[Title/Abstract] OR "oligonucleotide*"[Title/Abstract] OR "oligo"[Title/Abstract] OR "genet*"[Title/Abstract] OR "genom*"[Title/Abstract]	2,536,482
#14	#12 AND #13	107,463

No.	Search Query	Results
#15	#9 OR #14	264,718
#16	#8 AND #15	17,599
#17	#16 NOT (("Autobiography"[Publication Type] OR "Bibliography"[Publication Type] OR "Biography"[Publication Type] OR "pubmed books"[Filter] OR "case reports"[Publication Type] OR "Dataset"[Publication Type] OR "Dictionary"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "electronic supplementary materials"[Publication Type] OR "Interview"[Publication Type] OR "Legislation"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "News"[Publication Type] OR "newspaper article"[Publication Type] OR "technical report"[Publication Type]) NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] AND "humans"[MeSH Terms]))) AND (2000/01/01:2020/12/31[Date - Publication] AND ("Korean"[Language] OR "English"[Language]))	14,396
#18	#17 AND "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "guide**"[Title] OR "practice bulletin**"[Title] OR "position statement**"[Title] OR "committee opinion**"[Title] OR "cpg**"[Title] OR "recommenda**"[Title] OR "consensus"[Title]	119

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'multiple malformation syndrome'/exp	57,993
#2	multiple:ab,ti AND 'congenital disorder'/exp	93,425
#3	('multiple congenital':ab,ti OR multiple:ab,ti) NEAR/3 (abnormal*:ab,ti OR anomal*:ab,ti OR malformation*:ab,ti OR deformit*:ab,ti OR defect*:ab,ti OR disord*:ab,ti OR impairment*:ab,ti)	292,264
#4	'intellectual impairment'/exp OR 'developmental disorder'/exp	586,062
#5	(intellectual:ab,ti OR mental:ab,ti OR development*:ab,ti) AND (delay*:ab,ti OR disabilit*:ab,ti OR disord*:ab,ti OR deviation*:ab,ti OR retardation*:ab,ti OR deficienc*:ab,ti OR impairment*:ab,ti)	697,371
#6	autism/exp	77,652
#7	'autistic disord*':ab,ti OR autism*:ab,ti	61,288
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1,511,208
#9	'comparative genomic hybridization'/exp OR 'single nucleotide polymorphism'/exp OR 'DNA microarray'/exp	270,136
#10	'microarray analysis'/exp	72,806
#11	microarray*:ab,ti OR micro array*:ab,ti OR array*:ab,ti	257,335
#12	#10 OR #11	320,270
#13	DNA:ab,ti OR chromosom*:ab,ti OR CGH:ab,ti OR 'comparative genomic hybridization*':ab,ti OR 'single nucleotide polymorphism*':ab,ti OR SNP:ab,ti OR oligonucleotide*:ab,ti OR oligo:ab,ti OR genet*:ab,ti OR genom*:ab,ti	3,010,588
#14	#12 AND #13	102,342
#15	#9 OR #14	342,032
#16	#8 AND #15	33,646
#17	#16 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2000-2020]/py	18,462
#18	#17 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'practice bulletin*':ti OR 'position statement*':ti OR 'committee opinion*':ti OR CPG*:ti OR recommendat*:ti OR consensus:ti)	166

3) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Abnormalities, Multiple] explode all trees	900
#2	(multiple):ti,ab,kw AND MeSH descriptor: [Congenital Abnormalities] explode all trees	296
#3	((multiple congenital):ti,ab,kw OR (multiple):ti,ab,kw) NEAR/3 ((abnormal*):ti,ab,kw OR (anomal*):ti,ab,kw OR (malformation*):ti,ab,kw OR (deformit*):ti,ab,kw OR (defect*):ti,ab,kw OR (disord*):ti,ab,kw OR (impairment*):ti,ab,kw)	15,068
#4	MeSH descriptor: [Intellectual Disability] explode all trees OR MeSH descriptor: [Developmental Disabilities] explode all trees	2,014
#5	((intellectual):ti,ab,kw OR (mental):ti,ab,kw OR (development*):ti,ab,kw) AND ((delay*):ti,ab,kw OR (disabilit*):ti,ab,kw OR (disord*):ti,ab,kw OR (deviation*):ti,ab,kw OR (retardation*):ti,ab,kw OR (deficienc*):ti,ab,kw OR (impairment*):ti,ab,kw)	52,966
#6	MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees OR MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees	1,509
#7	(autistic disord*):ti,ab,kw OR (autism*):ti,ab,kw	3,738
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	67,568
#9	MeSH descriptor: [Comparative Genomic Hybridization] explode all trees OR MeSH descriptor: [Polymorphism, Single Nucleotide] explode all trees OR MeSH descriptor: [Oligonucleotide Array Sequence Analysis] explode all trees	1,510
#10	MeSH descriptor: [Microarray Analysis] explode all trees	321
#11	(microarray*):ti,ab,kw OR (micro array*):ti,ab,kw OR (array*):ti,ab,kw	4,491
#12	#10 OR #11	4,491
#13	(DNA):ti,ab,kw OR (chromosom*):ti,ab,kw OR (CGH):ti,ab,kw OR (comparative genomic hybridization*):ti,ab,kw OR (single nucleotide polymorphism*):ti,ab,kw OR (SNP):ti,ab,kw OR (oligonucleotide*):ti,ab,kw OR (oligo):ti,ab,kw OR (genet*):ti,ab,kw OR (genom*):ti,ab,kw	49,318
#14	#12 AND #13	1,664
#15	#9 OR #14	2,925
#16	#8 AND #15	145

No.	Search Query	Results
#17	#16 NOT (MeSH descriptor: [Animals] this term only NOT (MeSH descriptor: [Animals] this term only AND MeSH descriptor: [Humans] this term only)) with Cochrane Library publication date from Jan 2000 to Dec 2020	145
#18	#17 AND ((guide*):ti OR (practice bulletin*):ti OR (position statement*):ti OR (committee opinion*):ti OR (CPG*):ti OR (recommendat*):ti or (consensus):ti)	0

핵심질문 7-9

1) PubMed

No.	Search Query	Results
#1	"comparative genomic hybridization"[MeSH Terms] OR "polymorphism, single nucleotide"[MeSH Terms] OR "oligonucleotide array sequence analysis"[MeSH Terms]	203,415
#2	"microarray analysis"[MeSH Terms]	93,303
#3	"microarray*"[Title/Abstract] OR "micro array*"[Title/Abstract] OR "array*"[Title/Abstract]	307,293
#4	#2 OR #3	334,987
#5	"DNA"[Title/Abstract] OR "chromosom*"[Title/Abstract] OR "CGH"[Title/Abstract] OR "comparative genomic hybridization*"[Title/Abstract] OR "single nucleotide polymorphism*"[Title/Abstract] OR "SNP"[Title/Abstract] OR "oligonucleotide*"[Title/Abstract] OR "oligo"[Title/Abstract] OR "genet*"[Title/Abstract] OR "genom*"[Title/Abstract]	2,536,804
#6	#4 AND #5	107,470
#7	#1 OR #6	264,725
#8	"in situ hybridization, fluorescence"[MeSH Terms] OR "multiplex polymerase chain reaction"[MeSH Terms] OR "real time polymerase chain reaction"[MeSH Terms]	106,871
#9	"fluorescen* in situ hybridization"[Title/Abstract] OR "fish techni*"[Title/Abstract]	37,238
#10	"multiplex"[Title/Abstract] OR "triplex"[Title/Abstract] OR "quantitative"[Title/Abstract]	690,201
#11	"polymerase chain reaction*"[Title/Abstract] OR "pcr*"[Title/Abstract] OR "ligation dependent probe amplification"[Title/Abstract]	669,755
#12	#10 AND #11	166,401
#13	#8 OR #9 OR #12	265,681
#14	#7 AND #13	22,804

No.	Search Query	Results
#15	#14 NOT (("Autobiography"[Publication Type] OR "Bibliography"[Publication Type] OR "Biography"[Publication Type] OR "pubmed books"[Filter] OR "case reports"[Publication Type] OR "Dataset"[Publication Type] OR "Dictionary"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "electronic supplementary materials"[Publication Type] OR "Interview"[Publication Type] OR "Legislation"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "News"[Publication Type] OR "newspaper article"[Publication Type] OR "technical report"[Publication Type]) NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] AND "humans"[MeSH Terms]))) AND (2000/01/01:2020/12/31[Date - Publication] AND ("Korean"[Language] OR "English"[Language]))	21,131
#16	#15 AND "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "guide*"[Title] OR "practice bulletin*"[Title] OR "position statement*"[Title] OR "committee opinion*"[Title] OR "cpg*"[Title] OR "recommendat*"[Title] OR "consensus"[Title]	96

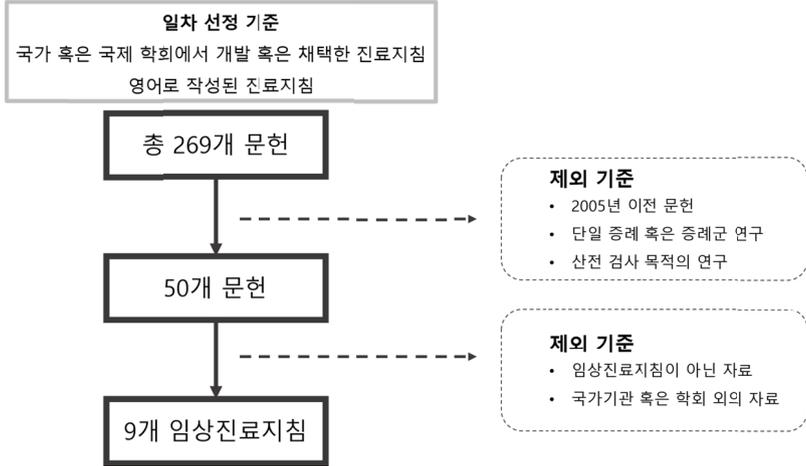
2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'comparative genomic hybridization'/exp OR 'single nucleotide polymorphism'/exp OR 'DNA microarray'/exp	278,301
#2	'microarray analysis'/exp	72,806
#3	microarray*:ab,ti OR micro array*:ab,ti OR array*:ab,ti	257,335
#4	#2 OR #3	320,270
#5	DNA:ab,ti OR chromosom*:ab,ti OR CGH:ab,ti OR 'comparative genomic hybridization*':ab,ti OR 'single nucleotide polymorphism*':ab,ti OR SNP:ab,ti OR oligonucleotide*:ab,ti OR oligo:ab,ti OR genet*:ab,ti OR genom*:ab,ti	3,010,588
#6	#4 AND #5	102,342
#7	#1 OR #6	349,000
#8	'fluorescence in situ hybridization'/exp OR 'multiplex polymerase chain reaction'/exp OR 'real time polymerase chain reaction'/exp	379,508
#9	'fluorescen* in situ hybridization':ab,ti OR 'fish techn*':ab,ti	43,343
#10	multiplex:ab,ti OR triplex:ab,ti OR quantitative:ab,ti	870,807
#11	'polymerase chain reaction'/exp OR 'polymerase chain reaction*':ab,ti OR pcr*:ab,ti OR 'ligation-dependent probe amplification':ab,ti	1,231,910
#12	#10 AND #11	224,723
#13	#8 OR #9 OR #12	513,709
#14	#7 AND #13	38,851
#15	#14 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2000-2020]/py	25,232
#16	#15 AND ('practice guideline'/de OR guideline*':ti OR 'practice bulletin*':ti OR 'position statement*':ti OR 'committee opinion*':ti OR CPG*':ti OR recommendat*':ti OR consensus:ti)	133

3) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Comparative Genomic Hybridization] explode all trees OR MeSH descriptor: [Polymorphism, Single Nucleotide] explode all trees OR MeSH descriptor: [Oligonucleotide Array Sequence Analysis] explode all trees	1,510
#2	MeSH descriptor: [Microarray Analysis] explode all trees	321
#3	(microarray*):ti,ab,kw OR (micro array*):ti,ab,kw OR (array*):ti,ab,kw	4,491
#4	#2 OR #3	4,491
#5	(DNA):ti,ab,kw OR (chromosom*):ti,ab,kw OR (CGH):ti,ab,kw OR (comparative genomic hybridization*):ti,ab,kw OR (single nucleotide polymorphism*):ti,ab,kw OR (SNP):ti,ab,kw OR (oligonucleotide*):ti,ab,kw OR (oligo):ti,ab,kw OR (genet*):ti,ab,kw OR (genom*):ti,ab,kw	49,318
#6	#4 AND #5	1,664
#7	#1 OR #6	2,925
#8	MeSH descriptor: [In Situ Hybridization, Fluorescence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Multiplex Polymerase Chain Reaction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Real-Time Polymerase Chain Reaction] explode all trees	442
#9	(fluorescen* in situ hybridization):ti,ab,kw OR (FISH Techni*):ti,ab,kw	1,059
#10	(multiplex):ti,ab,kw OR (triplex):ti,ab,kw OR (quantitative):ti,ab,kw	25,188
#11	(polymerase chain reaction*):ti,ab,kw OR (PCR*):ti,ab,kw OR (ligation-dependent probe amplification):ti,ab,kw	15,835
#12	#10 AND #11	2,811
#13	#8 OR #9 OR #12	3,965
#14	#7 AND #13	213
#15	#14 NOT (MeSH descriptor: [Animals] this term only NOT (MeSH descriptor: [Animals] this term only AND MeSH descriptor: [Humans] this term only)) with Cochrane Library publication date from Jan 2000 to Dec 2020	4
#16	#15 AND ((guide*):ti OR (practice bulletin*):ti OR (position statement*):ti OR (committee opinion*):ti OR (CPG*):ti OR (recommendat*):ti OR (consensus):ti)	0

수용 개작을 위한 임상진료지침 (가이드라인) 선정과정



수용 개작을 위한 선별 임상진료지침 리스트

- Clinical Practice Guideline (CPG) 1.** CCMG Guidelines for Genomic Microarray Testing. 2010.
- CPG 2.** American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. Genetics in Medicine. 2011.
- CPG 3.** Use of Array-based Technology in the Practice of Medical Genetics. Genetics in Medicine. 2007.
- CPG 4.** Array-based Technology and Recommendations for Utilization in Medical Genetics Practice for Detection of Chromosomal Abnormalities. Genetics in Medicine. 2010.
- CPG 5.** Chromosome Microarray in Australia: A Guide for Paediatricians. Journal of Paediatrics and Child Health. 2012.
- CPG 6.** Genetic Testing for Developmental and Intellectual Disabilities. Effective Health Care Program. 2014.
- CPG 7.** Clinical Genetics Evaluation in Identifying the Etiology of Autism Spectrum Disorders. Genetics in Medicine. 2008.
- CPG 8.** Assessment, Diagnosis and Interventions for Autism Spectrum Disorders. A National Clinical Guideline. Healthcare Improvement Scotland (SIGN 145). 2016.
- CPG 9.** European Guidelines for Constitutional Cytogenomic Analysis. European Journal of Human Genetics. 2019.

임상진료지침 질평가 (AGREE II) 결과표

평가 영역	세부 문항	CPG 1	CPG 2	CPG 3	CPG 4	CPG 5	CPG 6	CPG 7	CPG 8	CPG 9
범위와 목적	전반적 목적 (적용 대상, 보건의상의 목적)	2.0	5.3	5.7	5.7	5.76	7.0	5.7	5.7	5.7
	다루고자 하는 질문의 구체적 서술 여부	3.3	3.5	3.0	3.5	3.7	7.0	3.3	6.0	3.5
	적용 인구집단의 구체적 서술 여부	4.8	2.7	3.0	3.3	3.0	6.0	3.7	6.5	4.0
이해당사자의 참여	관련 전문가 집단의 포함	1.0	2.2	2.2	1.8	1.8	1.3	1.8	6.0	2.2
	지침 적용 인구집단의 관심 및 선호도 고려	1.0	1.5	1.8	1.5	1.8	3.0	1.8	5.2	1.5
	지침 사용자 집단의 구체적 규정	1.5	5.0	4.7	4.3	4.7	5.0	3.8	5.5	4.3
개발의 엄격성	근거 검색의 체계성 및 관련 서술	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	7.0	2.0	5.7	1.0
	객관적 근거 선택 기준	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	6.2	1.3	5.3	1.7
	근거의 강도와 한계	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.8	1.3	4.8	1.3
	관고안 도출 방법의 객관성 및 관련 서술	1.0	1.3	1.0	1.0	1.0	3.8	1.0	3.3	1.0
	건강상의 편익, 부작용, 위험요인 기술	1.8	3.2	2.8	2.5	2.5	5.0	3.2	5.7	1.8
	권고안과 뒷받침되는 근거의 명확한 제시	2.0	3.5	3.2	3.5	3.8	4.7	4.2	5.3	3.8
	외부 전문가 검토 과정	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	3.3	1.0	4.7	1.0
	이후 갱신 절차 제시	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.0	2.7	1.0

평가 영역	세부 문항	CPG 1	CPG 2	CPG 3	CPG 4	CPG 5	CPG 6	CPG 7	CPG 8	CPG 9
명확성과 표현	권고인의 구체성	5.0	5.3	3.7	5.3	4.7	5.2	5.5	5.8	4.8
	상황에 따른 다양한 대안	4.5	5.2	4.7	3.5	5.3	5.7	5.0	4.3	4.7
	권고인의 명확한 정리 및 사용자 편의성	5.3	5.0	5.3	4.5	4.7	4.5	5.5	6.0	4.2
지침의 적용성	권고안 실행 시 장애요인 및 촉진요인	2.3	2.5	1.8	1.5	1.8	3.3	1.2	3.5	1.5
	현장적용을 위한 조건 및 도구제시	1.0	1.0	1.0	1.0	3.3	3.0	2.0	.3	2.0
	필요한 잠재적 자원 및 영향에 대한 고려	1.0	1.0	2.3	1.3	2.2	2.7	1.7	3.3	1.7
편집의 독립성	수행 정도에 대한 감독 및 평가기준	3.0	3.7	2.8	2.3	1.7	1.7	1.8	3.2	1.7
	재정후원단체	1.0	1.0	1.3	1.0	1.0	2.0	1.0	4.0	1.0
	침여구성원의 이해관계	1.3	2.3	2.0	2.3	1.0	3.3	1.3	5.3	2.3
합계 (만점 141) [100점 변환값]	48.0 [34.0]	60.2 [42.7]	57.3 [41.8]	55.0 [39.0]	58.7 [41.6]	94.8 [67.3]	60.2 [42.7]	112.0 [79.4]	57.7 [40.9]	

(※ 점수 산출방법: 세부 항목당 최소 1점에서 최대 7점까지, 개별위원 7명의 개별적으로 평가하여 그 평균값을 기재하여 세부항목별 평균점수를 합산함)

Recommendation matrix

KQ 1-3	염색체마이크로어레이 검사의 적응증 (다발성 선천 기형, 원인 미상의 발달 지연, 자폐스펙트럼장애)
CPG1	As genomic microarrays have significantly increased the diagnostic yield over a karyotype for clinically significant imbalances in individuals with developmental delay, intellectual disability, multiple congenital anomalies, and autism, they are now accepted as a first-tier diagnostic test for these indications.
CPG2	As genomic microarrays have significantly increased the diagnostic yield over a karyotype for clinically significant imbalances in individuals with developmental delay, intellectual disability, multiple congenital anomalies, and autism, they are now accepted as a first-tier diagnostic test for these indications.
CPG3	At the present time, microarray CGH may be used as an adjunct to standard cytogenetic testing (including targeted FISH for specific microdeletion/duplication syndromes) in the evaluation of a patient with mental retardation and/or congenital anomalies. Financial limitations, availability of parents for testing, and the possible ambiguity of results should all be considered. 초록에서 언급 (p.650): Although this technology has been used in the evaluation of tumors and cancer patients in the past, it is now being applied in the assessment of patients demonstrating idiopathic mental retardation or developmental delay, dysmorphic features, congenital anomalies, and spontaneous abortions.
CPG4	Recently, Miller et al. reviewed the evidence for utilization of CMA as a first-tier test for the investigation of DD/ID, multiple congenital anomalies, and/or autism spectrum disorders (ASDs). These authors' recommendation for use of CMA as a first-tier test was based on studies of 21,698 patients referred for the above-listed indications, in whom the diagnostic yield was 12.2% higher than that of a G-banded karyotype. After a review of 36,325 patients with DD/ID, Hochstenbach et al. also recommended that CMA be a first-tier test in this group of patients. In their study, a pathogenic anomaly was found in 19%.
CPG5	CMA increases the detection rate of pathogenic chromosomal deletions or duplications to approximately 15%, compared with approximately 3% detection rate for standard cytogenetics (excluding trisomy 21) and is becoming the first-tier clinical diagnostic test for individuals with DD/ID, ASD and MCA.

KQ 1-3	염색체마이크로어레이 검사의 적응증 (다발성 선천 기형, 원인 미상의 발달 지연, 자폐스펙트럼장애)
CPG6	<p>Medical genetics groups now recommend chromosomal microarray analysis (CMA) as a first line genetic test to identify genetic mutations in children with multiple anomalies not specific to well-delineated syndromes, nonsyndromic DD/ID, and ASD.</p> <p>배경설명에서 언급(p.2): More recently, advanced genetic tests (e.g., microarray-based comparative genomic hybridization [aCGH] and sequencing) have been used to detect genetic abnormalities associated with DDs. These newer tests have a higher resolution and may show genetic abnormalities not seen on G-banded karyotyping. Proposed benefits of these advanced genetic tests include establishing an etiologic diagnosis in patients with neurodevelopmental manifestations but without syndromic features, ending the diagnostic odyssey of many visits to specialists, avoiding other forms of testing, improving understanding of prognosis and future medical needs, initiating treatment and surveillance earlier, and helping families in reproductive decision making.</p>
CPG7	관련 내용 없음
CPG8	관련 내용 없음
CPG9	<p>Genome-wide microarray-based analysis (array) is used to detect chromosomal imbalances at a significantly higher resolution than routine cytogenetic analysis. Because of its higher diagnostic yield, genome-wide array analysis is recommended as a first-tier diagnostic test for patients with ID, autism, neurodevelopmental disorders and/or congenital anomalies.</p>

KQ 4	고식적 핵형 검사와의 비교(민감도 및 특이도)
CPG1	관련 내용 없음
CPG2	<p>[Analytical sensitivity]</p> <p>Manufacturers should detail the assay performance, quality parameters, and software algorithm required to achieve a target 99% analytical sensitivity of CNVs 400 kb in the regions covered by the platform. The assessment of the analytical sensitivity may be first made by testing a sufficiently large number (200–300 or more) of well-characterized cases to establish a 99% analytical sensitivity for CNVs at least 400 kb in size, with a lower limit of the 95% confidence interval 98%. Ideally, these cases should contain unique CNVs with defined copy number alterations throughout the genome, with the majority representing CNVs 1 Mb in size. These samples should be derived from the same tissue source(s) using the DNA extraction procedures recommended in the manufacturer’s protocol. A combination of these actual experimental challenges with furtherin silico data modeling approaches (simulation of additional abnormalities) should provide reasonable confidence that 99% of all copy number alterations 400 kb will be detected with the microarray platform.</p> <p>[Analytical specificity]</p> <p>It is not feasible to calculate specificity in the usual way, as even phenotypically normal individuals are likely to have one or more CNVs present in the genome. Rather, one can determine the false-positive rate per CNV call. This can be achieved using the same samples from theanalytical sensitivity study. Manufacturers should detail the parameters specific to their platform (number of consecutive probes, log2 ratio, SNP allele ratios, quality control metrics, etc) that are necessary to conclude that a copy number call represents true copy number variation. Any CNV call in the sample set meeting these parameters, regardless of pathogenicity, should be confirmed by an independent methodology with a target false-positive rate 1%. The 95% confidence interval around the false positive rate should also be determined and will be based on the number of CNVs identified in this study. It is expected that the parameters (e.g., number of consecutive probes) necessary to achieve this low false-positive rate will likely be more stringent for gains versus losses, as the expected probe ratios for single copy gains are more similar to the normal copy number state.</p>

KQ 4	고식적 핵형 검사와의 비교(민감도 및 특이도)
	<p>a. At the manufacturer's discretion, CNVs 400 kb may also be called as long as this does not increase the false-positive rate. With proper technical performance and analytical validation, the performing laboratory should not be required to confirm a CNV, regardless of size, called with the manufacturer's recommended parameters.</p> <p>b. In addition to the overall confidence with which a CNV is called, it is recommended that confidence measures also be assigned to probes/regions at the boundaries of a CNV to define the breakpoints assigned and provide appropriate minimum/maximum CNV intervals.</p> <p>c. Given that it is desirable to maximize detection of aberrations below the 400 kb threshold that result in deletion or loss of function of clinically important genes and of aberrations in mosaic form (both of which may not generate a robust copy number call), it is acceptable and appropriate for the software to highlight certain calls that do not meet the stringent confidence parameters. At the discretion of the performing laboratory, such low confidence calls may be flagged for review and correlation with the patient's clinical indication but should be confirmed by an independent methodology if reported.</p>
CPG3	<p>aCGH analysis is proving to be a sensitive and reliable tool in detecting submicroscopic chromosomal abnormalities that are undetectable by current cytogenetic testing methodologies. Reports to date are consistently quoting an abnormality rate between 8% and 20%, although larger numbers of patients need to be studied with these techniques.</p> <p>문헌리뷰로 언급(p.651): In addition to new and presumed significant chromosomal changes, several of the studies demonstrated that the arrays could reliably detect previously described chromosomal abnormalities identified by standard cytogenetic techniques. Studies have also reported the detection of chromosomal mosaicism in the range of 3% to 20% in patients. Reports of aCGH identifying cytogenetic abnormalities missed by routine cytogenetic analyses are also appearing in the literature and further support the sensitivity of aCGH.</p> <p>요약부분에 언급(p.652): aCGH analysis is proving to be a sensitive and reliable tool in detecting submicroscopic chromosomal abnormalities that are undetectable by current cytogenetic testing methodologies.</p>
CPG4	관련 내용 없음
CPG5	CMA increases the detection rate of pathogenic chromosomal deletions or duplications to approximately 15%, compared with approximately 3% detection rate for standard cytogenetics (excluding trisomy 21) and is becoming the first-tier clinical diagnostic test for individuals with DD/ID, ASD and MCA.

KQ 4	고식적 핵형 검사와의 비교(민감도 및 특이도)
CPG6	<p>지적장애에 한해 언급(p.2): These newer tests have a higher resolution and may show genetic abnormalities not seen on G-banded karyotyping. Proposed benefits of these advanced genetic tests include establishing an etiologic diagnosis in patients with neurodevelopmental manifestations</p> <p>(p.6) Differential diagnoses for these patients can be difficult based on clinical manifestations or conventional G-banded karyotyping. Patients with DDs characterized by distinct syndromic features (such as Down syndrome) that are typically diagnosed based on clinical manifestations or conventional G-banded karyotyping are beyond the scope of the Technical Brief.</p>
CPG7	<p>A critical review of the potential contribution of newer testing techniques suggests that yield can be significantly higher than 15%. Chromosomal studies are consistently reported as giving one of the highest diagnostic yields in persons with ASDs. Continued improvements in cytogenetic approaches including higher resolution studies have further increased the diagnostic yield. One study found a 27.5% yield in the study of aCGH in patients with "syndromic" autism. Preliminary data from many sites suggests that the cumulative yield of aCGH will prove to be the highest yield test that is clinically available. If the estimates of the frequency of the most commonly reported anomalies are pooled, current aCGH platforms can be estimated to identify abnormalities on the order of 10%, beyond what would be identified by standard chromosomal testing (G. Schaefer, unpublished data).</p>
CPG8	<p>Chromosomal microarray has largely replaced microscopy-based karyotyping and in various clinical situations microarray-CGH yields a typical pathogenic copy number variant detection rate of 10% for autism and ASD (higher detection rates with concomitant intellectual disability).</p>
CPG9	<p>관련 내용 없음</p>

KQ 5	FISH 및 MLPA 검사와의 비교
CPG1	관련 내용 없음
CPG2	관련 내용 없음
CPG3	관련 내용 없음
CPG4	관련 내용 없음
CPG5	It can be conceptualized as thousands of MLPA or FISH studies across the whole genome, with no a priori diagnosis required.
CPG6	관련 내용 없음
CPG7	관련 내용 없음
CPG8	관련 내용 없음
CPG9	관련 내용 없음

KQ 6	검사 전 상담
CPG1	관련 내용 없음
CPG2	관련 내용 없음
CPG3	관련 내용 없음
CPG4	관련 내용 없음
CPG5	Because of the complexity and limitations of CMA testing, it is recommended that pre-test counselling should be provided to the family, either by the requesting practitioner, a genetic counsellor or by a clinical geneticist.
CPG6	관련 내용 없음
CPG7	관련 내용 없음
CPG8	관련 내용 없음
CPG9	Patients must be informed about the scope, principle, resolution and limitations of the tests available for their specific context/situation. The possibility of incidental findings, (unrelated to the clinical question but nevertheless of importance for the individual's health) and of uninformative or uncertain results should be addressed. Counselling is also vital after testing to aid the correct interpretation of the results and ensure the patient can truly make an informed decision.

KQ 7	검사 결과에 대한 교차 검증(FISH, MLPA, qPCR) 필요성
CPG1	Validation of potentially pathogenic copy number variants should be performed by an independent assay such as FISH, QPCR, MLPA or an alternate microarray platform. When possible, FISH analysis is recommended to provide structural information of clinically significant CNVs (e.g. insertion, tandem duplication, marker).
CPG2	관련 내용 없음
CPG3	관련 내용 없음
CPG4	Appropriate follow-up is recommended in cases of chromosome imbalance identified by CMA, to include cytogenetic cytogenetic/FISH studies of the patient, parental evaluation, and clinical genetic evaluation and counseling. The clinician should be aware of the various platforms currently in use and their limitations. Questioning the laboratory performing the test about coverage of the array in specific regions of interest (e.g., telomeres, X chromosome, and common microdeletions) is justified. The clinician also should understand what type of follow-up tests will be performed, and on whom, in the event of abnormal results.
CPG5	Different laboratories may also vary in the method used to confirm the array findings: these range from fluorescent in situ hybridisation (FISH) to molecular techniques such as multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) to a second array. / Sometimes, apparent deletions or duplications are artefactual for technical reasons (difficulties in probe hybridisation, or imperfections in probe design and stochastic 'noise'). To minimize the chance of false positive results, the laboratory may ask to validate the test using a second method (such as FISH, MLPA or a second array), particularly if the array-detected variant is rare or of small size.
CPG6	관련 내용 없음
CPG7	관련 내용 없음
CPG8	관련 내용 없음

KQ 7	검사 결과에 대한 교차 검증(FISH, MLPA, qPCR) 필요성
CPG9	<p>In order to correctly assess the clinical relevance of a CNV one needs to take into account the following inheritance models and other aspects:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dominant de novo or inherited (phenotype information of parents is crucial);- Recessive; compound heterozygote or homozygous variant;- X-linked;- Imprinted genes;- Mosaicism; in patient or parent;- Two-hit CNV model;- CNV in a non-genic region containing a regulatory sequence of a nearby disease gene;- Genomic position of a CN gain; follow-up testing by region-specific FISH metaphase analysis may be helpful to determine whether the gain is due to a tandem duplication, an insertion elsewhere in the genome or a supernumerary marker.

KQ 8	검사 결과의 해석을 위한 가족 검사의 필요성
CPG1	<p>12. Validating and Reporting Results</p> <ul style="list-style-type: none"> · Validation of potentially pathogenic copy number variants should be performed by an independent assay such as FISH, QPCR, MLPA or an alternate microarray platform. When possible, FISH analysis is recommended to provide structural information of clinically significant CNVs (e.g. insertion, tandem duplication, marker). · Microarray analysis of parental samples may be used to identify inherited CNVs, with no further validation studies required: whereas suspected de novo CNVs should be validated in the proband by an independent assay. FISH studies of parental samples should be performed for all suspected de novo CNVs to investigate the possibility of a parental balanced rearrangement. · For parental follow-up studies, FISH or targeted molecular techniques should be preferred over whole genome array testing.
CPG2	<p>Because many of the abnormalities identified by genomic microarrays result from cytogenetic rearrangements, it is often necessary to characterize the mechanism responsible for the imbalance for appropriate genetic counseling. If the microarray assay is performed in a molecular genetics laboratory, this laboratory should establish a close partnership with a cytogenetics laboratory, such that abnormal results have cytogenetic characterization and interpretation, as appropriate, before reporting. Family members should also be provided appropriate follow-up testing.</p>
CPG3	<p>Historically, to determine whether a chromosome abnormality was an inherited or de novo finding, parental samples were examined. This protocol will be followed with the application of aCGH. Specific BAC clones are used to verify array results on patients. Parental samples are then examined for any abnormality detected. In some instances, arrays may also be required on parents to clarify breakpoints or confirm CNVs. Following these procedures will unquestionably add additional costs to an already expensive test. However, until such time as a comprehensive CNV and polymorphism database is compiled that can be used for result comparison, interpretation of aCGH results will still require adjunctive testing for clarification as is routinely done in cytogenetics laboratories at this time.</p>

KQ 8	검사 결과의 해석을 위한 가족 검사의 필요성
CPG4	<p>The clinician also should understand what type of follow-up tests will be performed, and on whom, in the event of abnormal results. Further, for deletions and duplications, parental studies (by fluorescence in situ hybridization [FISH] or metaphase preparations, if possible) should be conducted to rule out the presence of a chromosomal rearrangement such as an insertion or inherited duplication. Although rare, for a family in which such a rearrangement is found, recurrence risk can be as high as 50%.</p> <p>With increased utilization of a diagnostic test comes a better appreciation of the range of possible and sometimes unexpected results. / Appropriate follow-up is recommended in cases of chromosome imbalance identified by CMA, to include cytogenetic/FISH studies of the patient, parental evaluation, and clinical genetic evaluation and counseling.</p> <p>"Further, for deletions and duplications, parental studies (by fluorescence in situ hybridization [FISH] or metaphase preparations, if possible) should be conducted to rule out the presence of a chromosomal rearrangement such as an insertion or inherited duplication. Although rare, for a family in which such a rearrangement is found, recurrence risk can be as high as 50%. With increased utilization of a diagnostic test comes a better appreciation of the range of possible and sometimes unexpected results. This is certainly the case with array CGH and identification of what we now understand to be benign CNVs." "Interpretation of the significance of a rare copy number change can be incomplete if parental samples are unavailable for comparison and published data on the CNV are lacking."</p>

KQ 8	검사 결과의 해석을 위한 가족 검사의 필요성
CPG5	<p>FISH can be helpful in mapping detected variants, and this can be important for accurate genetic counselling, for example by excluding a parent carrying a balanced insertional translocation. However, in reality, the incidence of cytogenetically visible insertional translocations is very low (occurring in approximately 1:18,000 live births), and this is also likely to be true of the submicroscopic equivalents.</p> <p>Fig 3에 정리되어 있음. "The highly variable nature of the genome means that care must be taken in assigning pathogenicity to CNVs detected by CMA. There are no universal criteria to help interpret CNVs.</p> <p>Commonly used strategies include comparison with parental samples and analysis of the literature and various databases of likely benign CNVs (such as the Toronto Database of Genomic Variation (http://projects.tcag.ca/variation) and the CHOP database (http://cnv.chop.edu/) and pathogenic CNVs (such as DECIPHER (https://decipher.sanger.ac.uk) and the International Standard Cytogenomic Array database (https://www.iscaconsortium.org/)) and gene content (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/). An approach for the clinician to interpret CMA reports is shown in Figure 3.</p>
CPG6	관련 내용 없음
CPG7	관련 내용 없음
CPG8	관련 내용 없음
CPG9	<p>Metaphase FISH, on the other hand, is a method of choice for the detection of submicroscopic balanced rearrangements and can be used for chromosome imbalances when targeted proband/family follow-up investigations of abnormalities detected by array analysis are required.</p>

KQ 9	검사의 이상 소견 확인 후의 가족 검사 및 상담
CPG1	관련 내용 없음
CPG2	관련 내용 없음
CPG3	관련 내용 없음
CPG4	An accurate diagnosis for patients will provide the clinician the opportunity to discuss treatment options, prognosis, and recurrence risks as well as to avoid unnecessary future testing.
CPG5	관련 내용 없음
CPG6	Proposed benefits of these advanced genetic tests include establishing an etiologic diagnosis in patients with neurodevelopmental manifestations but without syndromic features, ending the diagnostic odyssey of many visits to specialists, avoiding other forms of testing, improving understanding of prognosis and future medical needs, initiating treatment and surveillance earlier, and helping families in reproductive decision making.
CPG7	Specific recurrence risk counseling— beyond general multifactorial information— can be provided, and targeted testing of at risk family members can be offered. Empirical recurrence risks for full siblings are 4% if the affected child is a girl and 7% if the affected child is a boy. If a second child has autism, the reported recurrence risk has been from 25% to 50%. A reasonable synthesis of published reports would be around 30%.
CPG8	관련 내용 없음
CPG9	관련 내용 없음

KQ 10	검사의 결과가 환자의 임상 경과 및 진료과정에 미치는 이득
CPG1	관련 내용 없음
CPG2	관련 내용 없음
CPG3	If one assumes the cost of standard karyotyping, with subtelomeric FISH and possibly locus-specific FISH, the total cost for this kind of workup exceeds that currently being charged for aCGH.
CPG4	관련 내용 없음
CPG5	관련 내용 없음
CPG6	Proposed benefits of these advanced genetic tests include establishing an etiologic diagnosis in patients with neurodevelopmental manifestations but without syndromic features, ending the diagnostic odyssey of many visits to specialists, avoiding other forms of testing, improving understanding of prognosis and future medical needs, initiating treatment and surveillance earlier, and helping families in reproductive decision making.
CPG7	Clinical geneticists can contribute to the process by examining and evaluating the patient, the parents, and siblings, as necessary, in establishing the etiology. A definitive diagnosis helps the patient acquire needed services, and is helpful in many other ways for the family. Many families are greatly empowered by knowledge of the underlying cause of a relative's disorder. Depending on the etiology, associated medical risks may be identified that lead to screening and the potential for prevention of morbidity. Specific recurrence risk counseling beyond general multifactorial information can be provided, and targeted testing of at risk family members can be offered. In a limited number of cases (e.g., metabolic disorders) targeted therapies may be or become available. 3. Referral for clinical genetics evaluation: Defining the etiology of an ASD can be of great benefit to the patient and family. Information gained from an identified etiology can help with family counseling, medical management, preventative health strategies, and empowerment of the family.
CPG8	관련 내용 없음
CPG9	관련 내용 없음

델파이 합의결과표

1차 권고안 델파이 합의결과표

권고사항	권고등급	근거수준	델파이 1차
KQ 1. 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가? 다발성 선천 기형을 가진 환자에서 원인 진단을 위해 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것을 권고한다.	B	2++	8.85
KQ 2. 원인 미상의 발달지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가? 원인 미상의 발달지연/지적장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사는 원인 진단에 도움이 된다.	B	2++	8.15
KQ 3. 자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 되는가? 자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 원인 진단에 도움이 된다.	B	2++	7.77
KQ 4. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 고식적 핵형 검사에 비해 높은 민감도와 특이도를 보이는가? 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 시행되는 염색체마이크로어레이 검사는 고식적 핵형 검사에 비해 민감도와 특이도가 높으므로 염색체마이크로어레이 검사를 우선 시행할 것을 권고한다.	B	2++	8.23
KQ 5. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 시행하는 것이 FISH 혹은 MLPA 검사에 비해 높은 민감도와 특이도를 보이는가? 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연 및 지적장애/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서는 FISH 혹은 MLPA 검사보다 염색체마이크로어레이를 우선적으로 시행하기를 권고한다.	D	4	8.69
KQ 6. 염색체마이크로어레이 검사 시행 시 검사의 목적/예상되는 결과/추가 검사 가능성/한계점 등에 대해 설명하는 것이 임상 진료에 도움이 되는가? 염색체마이크로어레이 검사를 시행하기 전에 검사의 목적, 예상되는 결과, 한계점 및 추가 검사의 가능성에 대해 사전에 설명할 것을 권한다.	D	4	8.92

권고사항	권고등급	근거수준	델파이 1차
KQ 7. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 FISH/MLPA/qPCR 등의 추가 검증이 진단에 도움이 되는가?			
1. 이미 정립된 위치 및 크기의 CMA 이상 소견에 대해서는 단순 추가 검증 을 위한 FISH, MLPA, qPCR 등이 반드시 필요하지는 않다.	B	2++	8.00
2. 아직 정립되지 않았거나 작은 크기의 copy number variation 일 경우, 위양성 배제를 위한 FISH, MLPA, qPCR 등의 추가 검사가 필요하다.	D	4	7.08
KQ 8. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 부모 검사를 시행하는 것이 환자의 진단에 도움이 되는가?			
염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 FISH/MLPA/qPCR 등으로 가족 검사를 시행하는 것이 환자의 진단에 도움이 될 수 있다.	D	4	7.38
KQ 9. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 가족 검사를 시행하는 것이 다음 임신 시 환자와 같은 질병의 이환 여부를 예측할 수 있는가?			
1. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 부모에 대해 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하여 재발가능한 변이의 유무를 확인하면 다음 임신에 대한 계획수립에 도움을 줄 수 있으므로 시행할 것을 권고한다.	D	4	7.92
2. 염색체마이크로어레이 검사에서 variant of uncertain significance에 해당하는 소견이 나온 경우, 가족에 대해 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하여 동일변이 유무를 확인하면 polymorphism과의 구별에 도움을 줄 수 있다.	D	4	7.38
3. 색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 증상이 없는 형제 자매에 대해 FISH/MLPA/qPCR 등의 검사를 시행하여 질환 발생 가능성을 예측하는 것은 권고하지 않는다.	D	4	6.00
KQ 10. 다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 통해 원인을 확인하는 것이 환자의 임상경과 및 진료 과정에 도움을 주는가? (medical cost 포함)			
다발성 선천 기형/원인 미상의 발달지연/자폐스펙트럼장애를 가진 환자에서 염색체마이크로어레이 검사를 통해 원인을 확인하는 것이 환자의 임상경과 및 진료 과정에 도움을 줄 수 있다.	B	2++	8.62

(※ 9점 척도를 이용, 총 13명의 외부 위원이 평가한 점수의 평균 수치를 산출함)

2차 권고안 델파이 합의결과표

- 평균점수 7점 이하 혹은 4점 이하의 점수가 있었던 문항을 대상으로 함.
- 이에 대해 내부 논의 및 델파이 1차 취합 시의 의견을 반영하여 1) 권고안 수정, 2) 전체 권고안 해설 및 참고자료 제공을 통해 2차 회람을 완료.

권고사항	권고등급	근거수준	델파이 1차
KQ 7. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 FISH/MLPA/qPCR 등의 추가 검증이 진단에 도움이 되는가?			
1. 인증된 검사실에서 시행한 1) 이미 잘 정립된 위치의 이상 소견 혹은 2) 공시한 해상도 이상 크기의 이상 소견에 대해서는 진단 전 단순 추가 검증을 위한 FISH, MLPA, qPCR 등이 필요하지 않다.	B	2++	8.50
2. 아직 정립되지 않았거나 검사실에서 공시한 해상도 이하의 copy number variation이면서 위양성이 배제되지 않는 경우, FISH, MLPA, qPCR 등의 추가 검사가 필요하다.	D	4	7.17
KQ 8. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 부모 검사를 시행하는 것이 환자의 진단에 도움이 되는가?			
염색체마이크로어레이 검사에서 (의미가 불확실한 변이를 포함한) 이상 소견이 나온 경우, 부모에 대해 CMA, FISH, MLPA 혹은 qPCR 검사를 시행하는 것이 변이의 의미 분류 및 환자의 진단에 도움을 줄 수 있다.	D	4	8.33
KQ 9. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우 CMA 또는 FISH/MLPA/qPCR 등으로 가족 검사를 시행하는 것이 다음 임신 시 환자와 같은 질병의 이환 여부를 예측할 수 있는가?			
1. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 부모에 대해 CMA, FISH, MLPA 혹은 qPCR 등의 검사를 시행하여 재발가능한 변이(예. 균형재배열, 삼입, 중복 등)의 유무를 확인하면 다음 임신에 대한 계획수립에 도움을 줄 수 있으므로 시행할 것을 권고한다.	D	4	8.42
2. 염색체마이크로어레이 검사에서 이상 소견이 나온 경우, 증상이 없는 형제자매에 대해 CMA, FISH, MLPA 혹은 qPCR 검사를 시행하여 질환 발생 가능성을 예측하는 것은 권고하지 않는다. 다만 CMA 검사에서 나온 이상 소견이 청소년기 또는 성인기 발병 질환인 경우, 증상이 없는 형제자매에 대해 정기적 검진이 필요하며, 동의 하에 검사를 시행할 수 있다.	D	4	7.91

인쇄일: 2021년 8월 25일

발행일: 2021년 8월 31일



ISBN: 979-11-91091-06-9

발행처: 대한의학유전학회

(06651) 서울특별시 서초구 반포대로 14길 71, LG서초에클라트 1517호

Tel: 02-585-2303, Fax: 0502-989-9376

E-mail: ksmg@ksmg.or.kr

Homepage: www.ksmg.or.kr

인쇄처: (주)메드랑

(05116) 서울시 광진구 광나루로 56길 85, 프라임센터 31층

Tel: 02-325-2093, Fax: 02-325-2095

E-mail: info@medrang.co.kr

Homepage: www.medrang.co.kr

