

# 태아 기형 산전 진단의 최신 동향

## Recent Trends in Prenatal Diagnosis of Fetal Malformations

김 문 영 | 관동대 산부인과 | Mun-Young Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Kwandong University College of Medicine

E-mail : mykimdr@yahoo.co.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(1): 59 - 66

### Abstract

The frequency of fetal malformations accounts for around 3~5% and evaluation of the health of the fetus and screening for fetal malformations has become an important part of prenatal care. Fetal malformations can be classified into structural and chromosomal abnormalities. Improvements in prenatal diagnosis have allowed identification of malformations in fetuses during the first and second trimesters of pregnancy. In prenatal diagnosis, both screening and diagnostic procedures are included. Screening tests include maternal serum aneuploidy screening tests, which are double marker test, triple test, and quadruple test. Recently, first trimester combined ultrasound-biochemical screening and integrated screening were introduced and provided higher detection rates of chromosomal anomalies (ex. Down syndrome). Diagnostic tests are usually performed when screening results are positive and they include chorionic villus sampling, amniocentesis, and percutaneous fetal blood sampling. With high-resolution ultrasound equipment, it is now possible to diagnose most structural abnormalities prenatally. On top of that, recent advances in 3D/4D ultrasound have allowed better understanding of fetal anatomy. However, when ultrasound is equivocal, fetal MRI also can be a useful adjuvant in evaluating fetal structural anomalies. Advances in prenatal diagnostic testing have resulted in tremendous benefits to patients and challenges to healthcare providers and new approaches to education and counseling are needed to assure that all patients receive a complete and balanced review of their prenatal diagnostic testing options. This article provides an overview of various screening and diagnostic methods for prenatal diagnosis of fetal malformations.

**Keywords:** Fetal malformation; Ultrasound; Chromosomal anomaly; Maternal serum aneuploidy screening; 3D/4D ultrasound

**핵심용어:** 태아 기형; 초음파 검사; 염색체 기형; 모체 혈청 선별검사; 3차원/4차원 초음파

### 서론

태아 기형의 범위는 크게 해부학적인 기형과 염색체 이상으로 나눌 수 있다. 해부학적 기형을 진단하는 대표

적인 수단이 초음파 검사이다. 염색체 기형의 진단은 초기 융모막 생검, 양수천자 및 경피 제대혈 채취를 이용한 염색체 검사를 통해 가능하다(1). 그러나 이런 검사들은 모체 혈청을 이용한 선별 검사 또는 초음파 검사에서 이상 소견을

보일 경우에만 시행하고 있다. 태아의 해부학적인 이상과 염색체 이상은 어느 정도 중복되어 발현하기도 하지만 일부 염색체 이상에서는 초음파 이상 소견이 미미하여 산전 초음파로는 진단할 수 없을 만큼 초음파 소견이 정상일 경우도 있다. 이에 모체혈청을 이용한 선별검사로써 염색체 기형의 의심되는 임신부를 선별해 내려는 노력이 계속되고 있다.

산전 초음파 검사는 해부학적 태아 기형 진단의 수단으로 가장 널리 사용되고 있다. 이는 초음파 검사에 드는 저렴한 비용, 실시간 태아를 감시할 수 있는 장점과 어느 정도 경험 이 쌓이면 검사자가 쉽게 진단을 할 수 있는 편리성이 있기 때문이다(2). 초음파 기술의 발달로 삼차원 초음파가 산전 진단에 유용하게 사용되면서 태아 장기의 부피 측정이나, 저장된 영상을 이용하여 원하는 영상을 획득할 수 있고 전문가에게 영상을 보내어 진단을 의뢰할 수 있게 되었다. 삼차원 초음파는 고정된 영상인데 반해 움직이는 입체 태아의 모습을 실시간으로 볼 수 있는 사차원 초음파 기술은 검사자 뿐 아니라 검사를 받는 임신부도 쉽게 이해할 수 있는 검사의 수단으로 정착하고 있다. 초음파 이외의 영상학적 진단 기술로는 자기공명 영상을 들 수 있다. 자기공명영상은 컴퓨터단층촬영과는 달리 방사선의 해가 없이 태아 기형 진단에 있어 초음파의 보조적인 역할을 수행하고 있다. 특히 태아 뇌 기형 진단에 유용하며 경험이 축적되면서 타 기관의 기형에도 유용성이 입증되고 있다.

## 산전 초음파 검사

산전 초음파는 대체적으로 임신 초기, 중기, 말기 3회 시행한다. 태아의 해부학적 기형을 진단하기에 가장 적합한 시기는 중기이며, 최근 해상력의 발달로 초기에도 기형의 진단 및 목덜미 투명대나 태아 비골 측정을 이용한 염색체 선별검사도 가능해졌다.

산전 초음파가 주산기 사망률과 같은 임신 성적을 향상시킬 수 있는가에 대한 것은 논란의 대상이 되어 왔다. RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound)에서는 저위험 임신부에 산전 초음파가 임신 및 신생아의 성적을 향상시키지 못하였다고 보고하였으며(3),

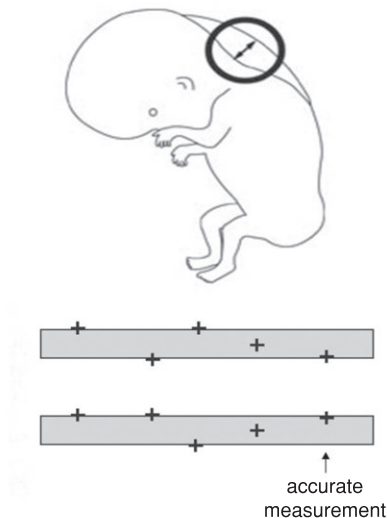


Figure 1. Measurement of nuchal translucency in the first trimester.

1984년 미국 국립보건원에서 주최한 ‘임신중 초음파 진단’에 관한 모임에서 산전 초음파는 적응증이 있는 경우에만 임신 성적을 향상시킬 수 있고 모든 임신부에서의 초음파 검사는 앞으로 더 연구가 필요하다고 하였다(4). 그럼에도 불구하고 어떤 국가에 따라서는 임신중 적어도 한번 이상의 산전 초음파를 받는 경우가 90~100%에 이르고 있다. 반면 Helsinki Ultrasound Trial에서 산전 초음파를 시행한 군에서 낮은 주산기 사망률을 보고하였다(5). 이는 산전 초음파의 시기나 횟수, 검사 범위 등에 따라 다른 결과가 나타날 수 있기 때문에 산전 초음파의 시기, 횟수, 검사 범위 등 아직 정립해야 할 여러 사항이 남아 있다.

### 1. 임신 초기 산전 초음파

10주에서 13주 사이의 태아의 기형 진단, 목덜미 투명대(nuchal translucency) 및 태아 비골을 재기 위한 초음파이다.

이 시기에 태아 기형의 진단은 대표적으로 무뇌아(anecephaly), 낭종성 히그로마(cystic hygroma), 제대탈장, 복벽 갈림증, 통배설강 기형(common cloacal malformation), 천미골 기형증, 태아 수종 등이 있다.

목덜미 투명대 측정은 태아의 목덜미 부위의 피부와 연조직 사이에 초음파에 의해 투명하게 보이는 소견으로 대표적

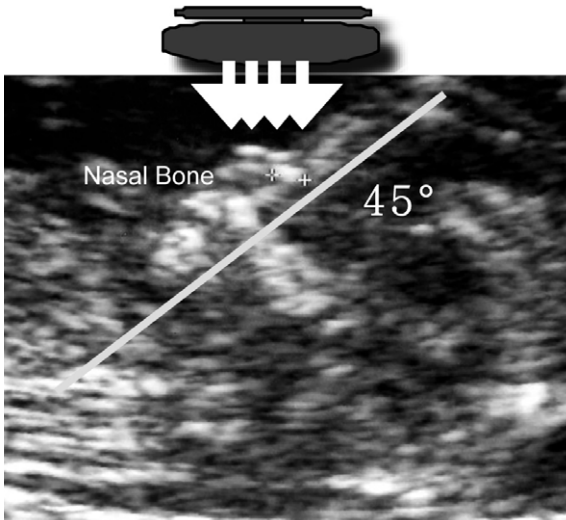


Figure 2. Measurement of fetal nasal bone in the first trimester.

인 염색체 이상 유무에 관한 선별 검사 중 하나이다. 태아 목덜미 투명대는 임신 10주에서 14주 사이에 잘 관찰되며, 목덜미 투명대의 증가는 정상 태아의 1~5%에서도 볼 수 있는 소견이다. 이러한 목덜미 투명대가 증가되어 있는 경우 21번 삼염색체, 18번 삼염색체, 13번 삼염색체 등과 연관성이 높으며, 그 외에도 Turner 증후군, 세배수체(triploidy)와 관련이 있다고 알려져 있다. 현재 단일 초음파 소견으로는 목덜미 투명대가 다운증후군을 선별하는 데 가장 민감성이 높은 것으로 알려져 있다. 매우 작은 수치를 측정해야 하므로 그 측정방법이 올바르지 않을 경우, 위양성률 및 위음성률을 높일 수 있기 때문에 측정에 있어 주의를 요한다(Figure 1). 고해상력의 초음파를 사용하여 그림과 같은 측정방법으로 숙련된 초음파 시술자에 의해 동일한 기준으로 측정해야만 비정상 임신을 예견하는 유용한 지표로 이용할 수 있다. 대개 목덜미 투명대가 2.5mm 또는 3.0mm 이상이거나 또는 측정치가 태아의 머리엉덩길이에 따른 기준치의 95% 이상일 때는 태아의 염색체검사와 정밀 초음파 검사를 권유한다.

태아 비골은 최근 다운증후군 선별 검사에 포함 여부에 관한 연구가 진행되고 있는 지표 중 하나이다. Cicero 등이 2001년 11~14주 사이에 태아 비골이 없는 경우 다운증후군과 연관성이 높다는 보고를 한 이래 몇몇 연구가 진행되었

다(5). 연구결과 다운증후군의 73%가 태아 비골이 보이지 않았고 정상아에서는 0.5%만이 태아 비골을 볼 수 없었다. 그 후 많은 연구가 진행되어 3,788명의 비골을 태아 염색체와 비교한 결과, 다운증후군 242명 중, 161명(66.9%)에서 비골이 없다고 진단하여 다운증후군과 연관이 높다는 보고를 하였다(6).

그러나 비골의 길이는 인종간의 차이가 많아 국내에서는 그 data가 정립되어 있지 않아 많은 연구가 진행되어야 임상에 유용하게 쓰이리라 생각된다. 또한 비골을 측정할 때, 초음파 파장이 들어가는 각도에 따라 비골 무형성이라고 진단될 수 있기 때문에 태아의 정확한 옆얼굴 소견(profile view)과 초음파의 파장 사이가 90°가 아니라 45°로 유지할 수 있도록 초음파 영상을 얻어야 한다(Figure 2).

## 2. 임신 중기 산전 초음파

임신 중기 18주에서 20주 사이에 시행하는 임신 중기 산전 초음파는 태아의 해부학적인 이상 소견을 진단하는 데 가장 유용하다. 이 시기에 진단이 가능한 태아 기형의 종류는 Table 1과 같다.

산과 초음파는 기형의 정도, 초음파 기계 및 sonographer의 숙련도에 따라 결과의 큰 차이를 보일 수 있어 정확도를 평가하기는 힘들다. 또한 일부 기형은 초음파로 진단하기 힘들고 태아 자세나 양수 양 등에 영향을 받을 수 있는 제한점이 있다. 이에 임신부를 저위험군과 고위험군으로 분류하여 각각의 집단에서 초음파의 활용도를 평가해 볼 필요가 있다.

저위험군에서 초음파의 진단율은 14~85%인 반면 특이성은 93~99%로 상당히 높은 편이다. 이처럼 저위험군에서 낮은 진단율과 높은 특이성을 보이는 것은 초음파 검사가 기형을 배제하는데는 도움이 될 수 있으나 이를 발견하는데는 신뢰도가 떨어진다고 할 수 있다(7). 따라서 환자에게 초음파의 정확도에 관해 상담을 할 때 이러한 정보에 대한 지식이 도움이 될 수 있다.

고위험군(분만 시 나이가 만 35세 이상 또는 비정상적인 선별검사 결과를 보인 임신부)에서 초음파를 시행하는 경우 진단율은 27~99%으로 저위험군보다 좀 더 높은 진단율을

**Table 1.** Fetal malformations diagnosed prenatally by ultrasonogram

|                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| <b>Cranial and intracranial</b> | Mesenteric cyst                    |
| Agenesis of the corpus callosum | Persistent cloaca                  |
| Anencephaly                     | Situs inversus                     |
| Aqueductal stenosis             | Tracheoesophageal fistula          |
| Arachnoid cyst                  | Volvulus                           |
| Choroid plexus cysts            | <b>Genitourinary system</b>        |
| Hydrocephalus                   | Ambiguous genitalia                |
| Dandy-Walker malformation       | Bladder outlet obstruction         |
| Exencephaly                     | Duplication kidneys with           |
| Holoprosencephaly               | ectopic ureterocele                |
| Iniencephaly                    | Multicystic kidney                 |
| Microcephaly                    | Ovarian cyst                       |
| Porencephalic cyst              | Pelvic kidney                      |
| Schizencephaly                  | Renal agenesis                     |
| Vein of Galen aneurysm          | Tumors: neuroblastoma,             |
|                                 | mesoblastic nephroma               |
| <b>Craniofacial</b>             | Ureteropelvic junction obstruction |
| Anophthalmia                    | Ureterovesical obstruction         |
| Cyclopia                        | <b>Cardiovascular system</b>       |
| Cystic hygroma                  | Atrioventricular septal defect:    |
| Facial cleft                    | Endocardial cushion defect         |
| Goiter                          | Cardiomyopathy                     |
| Hypertelorism                   | Coarctation of the aorta           |
| Hypotelorism                    | Double-outlet right ventricle      |
| Micrognathia                    | Ebstein's anomaly                  |
| Microphthalmia                  | Heterotaxy syndrome                |
| Teratoma                        | Hypoplastic left ventricle         |
| <b>Spine</b>                    | Hypoplastic right ventricle        |
| Hemivertebrae                   | Rhabdomyoma                        |
| Sacral agenesis                 | Tetralogy of Fallot                |
| Sacroccocygeal teratoma         | Total anomalous pulmonary          |
| Spina bifida                    | venous return                      |
| <b>Thoracic</b>                 | Transposition of the great vessels |
| Absent lungs                    | Valvular stenosis                  |
| Bronchial atresia               | Ventricular septal defect          |
| Bronchogenic cyst               | <b>Abdominal wall and trunk</b>    |
| Cystic adenomatoid malformation | Bladder exstrophy                  |
| Diaphragmatic hernia            | Cloacal exstrophy                  |
| Hydrothorax                     | Ectopia cordis                     |
| Pulmonary hypoplasia            | Gastroschisis                      |
| Pulmonary sequestration         | Body-stalk anomaly                 |
| <b>Gastrointestinal tract</b>   | Omphalocele                        |
| Anorectal atresia               | Tumors: teratoma, melanoma         |
| Choledochal cyst                | Urachal cyst                       |
| Cholelithiasis                  | <b>Extremities</b>                 |
| Duodenal atresia                | Arthrogryposis                     |
| Enteric duplication cyst        | Limb dysplasias and shortening     |
| Hepatic cyst                    | Clinodactyly                       |
| Hepatic neoplasm                | Clubfoot                           |
| Hirschprung's disease           | Polydactyly                        |
| Jejunioileal atresia            | Radial aplasia                     |
| Meconium ileus                  |                                    |
| Meconium peritonitis            |                                    |

보이고 특이성은 91~100%이다(8~12). 기관별로 살펴보면  
을 경우 중추신경계의 경우 96~100%, 위장관계는 8~94%,  
비뇨생식기계는 6~92%, 골격계의 경우 5~100%를 초음파

로 진단할 수 있다(8~12). 그러나 중요한 것  
은 산전 초음파 검사가 신생아의 이학적조건  
과 일치하지 않으며 초음파로 부가적인 기형  
은 놓칠 수 있다는 것을 잊지 말아야 할 것  
이다.

### 3. Genetic Sonogram

임신 중기 산전 초음파를 보는 이유는 태  
아 주수, 크기, 태반 위치 및 태아 기형 평가  
등 여러 가지가 있으나 이처럼 임신의 산과  
적 합병증을 진단하기 위해 초음파를 보는  
것과 “genetic sonogram”을 시행하는 것은  
그 목적이 틀리다. Genetic sonogram은 태  
아 염색체 이상 특히 다운 증후군을 진단하  
기 위한 검사로서 aneuploidy marker 및 비  
정상적인 태아의 신체 계측 뿐만 아니라 태  
아 구조 이상 여부를 찾는 것을 목적으로 하  
고 있다(13).

임신 중기 산전 초음파로 다운증후군의  
25%에서만 주요 기형을 발견할 수 있으므로  
(14), aneuploidy marker를 이용하여 진단  
의 민감도를 높리게 된다. Aneuploidy mar-  
ker는 Table 2와 같다. 이런 소견들은 그 자체  
는 태아에게 문제를 일으키지 않지만 Aneup-  
loidy marker의 소견이 많이 보이면 보일수  
록 염색체 이상의 위험률이 높아지게 되기  
때문에 임상적인 의의가 있다.

Benacerraf는 Nuchal fold thickening을  
2점 주고, 그 외 소견에 1점을 주어 소견에  
따르는 점수가 2점 이상인 경우 염색체 검사  
를 권유하는 점수제(scoring system)를 주  
장하였고 이는 임상에서 유용하게 사용되고  
있다(15).

이러한 markers를 활용함으로써 다운증후군 진단에 대  
한 초음파의 민감도가 증가되었으나 위양성률 역시 증가되  
었다. 고위험 임신부에서 genetic sonogram의 위양성률이

**Table 2.** Aneuploidy markers of the genetic sonogram

|   |
|---|
| Structural anomalies including cardiac (four-chamber and outflow tracts)                |
| Short femur (observed to expected <10 <sup>th</sup> percentile)                         |
| Short humerus (observed to expected <10 <sup>th</sup> percentile)                       |
| Pyelectasis (anteroposterior diameter of renal pelvis $\geq$ 4mm)                       |
| Nuchal fold thickening ( $\leq$ 6mm)  |
| Echogenic bowel (similar echogenicity to iliac bones)                                   |
| Choroid plexus cysts (>10mm)  |
| Hypoplastic middle phalanx of the fifth digit   |
| Wide space between first and second toes (sandal gap)                                   |
| Two vessels umbilical cord  |
| Echogenic intracardiac focus, short tibia, short fibula, short ear (since October 1997) |
| Absent nasal bone (since 2003)  |

From Yeo L, Vintzileos AM: The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high-risk for Down syndrome. *Semin perinatol* 2003; 27: 154.

12~15%로, 저위험 임신부에서는 위양성률이 더 높아지게 된다(16, 17). 따라서 염색체 검사를 결정하는 선별검사의 목적으로 genetic sonogram을 이용하는 것은 적합하지 않다.

#### 4. 3차원 초음파

2차원 초음파는 현재 real time scanner형식으로 진행하고 있고 산과 영역에 있어서 없어서는 안되는 진단 방법이지만, 우리가 보고자 하는 한 부분을 평면적으로 한번에 한 단면씩만 볼 수 있다는 단점과 함께, 초음파에 숙달되지 않은 일반인들이 보기에는 알아보기 힘들다는 단점이 있다. 그러한 2차원 초음파의 단점을 보완하기 위해 3차원 초음파가 개발되었는데, 이것은 2차원 영상들을 연속적으로 촬영하여 합쳐서 좀더 life like한 그림을 보여준다. 4차원 초음파는 3차원에서 4번째 dimension인 움직임 혹은 시간을 추가하여 마치 비디오를 보는 것처럼 3차원 영상이 움직이는 것으로 태아의 심장이나 움직임을 볼 때 유용하게 사용될 수 있다(18).

3차원 혹은 4차원 초음파는 2차원 초음파처럼 여러 가지 조건들에 의해 영상의 질이 영향을 받을 수 있다는 점이 단점이다. 보통 가장 잘 보이는 주수는 22~28주 정도로 태아가 어느 정도 살이 오르고 양수 양이 충분할 때 검사를 시행하는 것이 좋다고 알려져 있다.

**Figure 3.** Example of 3D ultrasound.

3차원, 4차원 초음파의 가장 큰 장점은 기존의 2차원 초음파로 얻을 수 없었던 다면 영상, 표면 영상 및 단층촬영 영상을 얻을 수 있고 volume data를 빨리 얻을 수 있다는 점이다. 뿐만 아니라 환자 검사가 끝난 후에도 그 결과를 검토해보고 이후에 여러 가지 과정을 통해 해석을 해볼 수 있다. 이 외에도 3개의 단면에서 정확하게 측정을 하기 때문에 검사자간 신뢰도도 굉장히 높은 편이며 2차원 초음파로 자칫 놓치기 쉬운 태아의 얼굴이나 팔 다리 등과 관련된 질환의 진단을 2차원 초음파에 비해 훨씬 수월하게 할 수 있다 (Figure 3). 진단적으로 현재까지 도움이 가장 많이 되는 것으로 알려져 있는 것은 구개열 및 구순열과 같은 안면 기형과 팔다리와 관련된 분야이다. 그러나 3차원 초음파의 선천성 기형을 진단하는 데 2차원 초음파보다 더 우수하지는 않는다는 여러 연구결과들이 발표되었다. 뿐만 아니라 3차원 및 4차원 초음파도 선천성 기형을 진단하는 데 2차원 초음파와 비교 시 진단율 및 특이도에 차이가 없었다(19).

3차원 초음파는 현재까지는 현대 의학에 적용하는 데 있어 아직 시작 단계이긴 하지만, 앞으로 무한한 발전 가능성이 있는 기술이며 임상적인 유용성에 관한 연구도 더욱 많이 나와 앞으로 발전 가능성이 많은 분야이다.

## 5. 태아자기공명영상

최근 들어 초음파 영상으로 진단이 애매하거나 치료방침을 정하기 위해 태아 자기공명영상이 이용되고 있다. 태아 자기공명영상은 초음파 검사에 비해 고가의 비용이 발생하며 태아의 심장에 대한 실시간 검사가 어렵고 도플러 혈류검사가 불가능하다는 한계가 있으나, 임신부의 비만이나, 양수과소증, 특정한 태아의 위치에 따른 초음파 검사의 한계를 보완해 줄 수 있는 방법으로 점차 그 이용이 증가하고 있는 추세이다. 여러 연구들에 의하면 태아 자기공명영상은 대부분의 예에서 산전 초음파와 진단을 보완해 주는 것으로 나타났으며, 중추신경계 기형의 55%와 흉강 내 기형의 38%의 사례에서 초음파보다 더 많은 정보를 제공하였다고 보고한 연구결과도 있다(20). 그러나 골격계는 자기공명영상으로 적절한 영상을 얻기에는 한계가 있다.

앞으로 real time 자기공명영상이 임상적으로 유용해지면 자기공명영상 이미지의 개선에 따른 활용도 증대를 기대해 볼 수 있을 것이다.

## 생화학적 표지 물질을 이용한 다운증후군 선별 검사

생화학적 표지 물질을 이용한 다운증후군 선별은 이미 1980년대부터 시작되었으며 1980년 후반기에는 좀더 많은 표지 물질을 찾기 위해 많은 연구가 있었다. 그러나 그 어느 것도 단독으로는 효용성이 크게 떨어져 가장 적합한 검진 시기와 항목의 조합을 찾아내기 위한 노력이 끊임없이 되고 있다.

### 1. 임신 초기 선별검사 방법

임신 초기 선별검사 방법은 PAPP-A와 더불어 free  $\beta$ -hCG를 검사하는 데 이러한 double marker의 다운증후군의 발견율은 중기의 트리플 검사와 유사하여 5%의 위양성율에 60%의 발견율을 보이고 있다. 그러나 목덜미 투명대가 추가됨으로써 그 발견율이 90%를 상회하며 효용성이 크게 증대 되었다(21). 이처럼 임신 10~13주 사이에 목덜미 투명대 두께를 측정한 후 free  $\beta$ -hCG, PAPP-A를 검사하

여 임신부의 나이에 따른 위험률과 함께 분석하는 방법을 combined test 라고 부른다.

그러나 초기 선별검사의 결과 위험률이 높게 나왔을 경우 진단방법으로 융모막 검사(chorionic villi sampling)가 필요하나 이 방법이 양수 검사에 비해 좀 더 위험할 수 있다는 우려와 기술적인 어려움으로 인하여 임신 중기 검진에 비해 이용률이 많이 떨어진다.

또한 임신 초기 검진을 하는 경우에는 임신 중기에 개방형 신경관 결손의 검진을 위해서 모체혈청 Alpha-feto-protein (AFP)의 측정을 추가로 시행하여야 한다.

## 2. 임신 중기 선별검사 방법

### (1) Triple test

Triple test는 임신 14~20주 사이에 모체혈청 Alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotrophin (hCG), unconjugated estriol (uE3)을 검사하여 임신부의 나이에 따른 위험률과 함께 분석하는 방법이다. 우리나라에서는 1994년경부터 triple test가 보급되면서 이용되기 시작하였고 2005년부터는 보험급여의 대상에 포함되면서 저렴한 비용부담으로 많은 산모들이 이 검사를 이용하고 있다.

그러나 발견율이 60~65% 정도의 수준에 불과하여 2005년부터 많은 수가 quadruple test로 대체되어 가고 있다.

### (2) Quadruple test

Quadruple test는 triple test에 inhibin-A를 추가하여 triple test에 비해서 낮은 위양성률에 높은 발견율을 얻을 수 있다. 이는 약 5% 전후의 위양성률에 발견율을 76%까지 상승시켰다(22, 23).

### (3) Integrated test

Integrated test는 한 임신부에서 다른 임신 주수에 각각 다른 모체혈청 표지물질에 따른 다운증후군의 위험률을 계산하여 하나의 결과로 분석하는 방법으로 임신 10~13주는 목덜미 투명대, PAPP-A를 임신 14~20주 사이는 quadruple test를 시행한다. Integrated test는 5%의 위양성률을 기준으로 94%의 발견율을 보여 가장 효과적인 검진방법이라고 할 수 있으며, 위양성률을 1%로 하였을 때의 발견율도 85% 정도로 매우 높다(24).

#### (4) Sequential screening

Combined test 결과가 양성이면 융모막 검사 등의 진단 검사를 시행하고 음성이면 임신 중기 검진을 추가로 행해서 초기검진 결과와 통합한 integrated test로 분석하는 방법이다. Integrated test의 결과가 양성인 경우에도 양수 검사 등의 진단 검사를 시행하게 된다.

위의 선별 검사 중 combined test, triple test, quadruple test, integrated test, sequential screening을 각각 비교하여 보고한 바에 따르면, sequential screening이 다운 증후군 발견율이 가장 높았으나 그에 따른 위양성률과 침습적인 시술에 따른 태아손실이 가장 많았고, Integrated test가 위양성률과 시술에 따른 태아손실이 가장 적었으며 다운 증후군 발견율이 두 번째로 높았다(25).

### 결론

태아 기형의 산전 진단으로 가장 대표적인 것은 태아 초음파이다. 초음파도 임신 주수, 대상이 되는 임신부, 목적에 따라 선별검사의 성격을 가질 수도 있고 기형을 확진할 수도 있다. 또한 중기에 실시하는 산전 초음파는 태아의 해부학적 기형을 진단하는데 가장 유용하다. 초기 또는 중기 초음파에서 관찰할 수 있는 aneuploidy marker들을 활용하면 다운증후군의 발견율을 증가시킬 수 있다. 여러 영상기술의 발달로 3차원 초음파나 태아 자기공명영상도 산전 태아 기형에 유용한 수단으로써 임상적인 활용을 기대해 볼 수 있다.

산전 기형 진단을 위한 방법으로 생화학적 표지 물질을 이용한 다운증후군 선별검사가 있다. 임신 중기에 triple test를 많이 받았으나 2005년 후반기부터 quadruple test로 전환되는 추세이다. 좀더 발전된 검사인 integrated test는 분석 프로그램의 보급이 원만치 않으나, 발견율이 높고 위양성률이 낮아 가장 효율적인 검사방법으로 최근에 많은 관심을 받고 있다. 특히 integrated test를 이용하여 다운증후군의 선별 검사를 시행할 경우 5%의 위양성에서 95%의 발견율을 보이기 때문에 앞으로 임신부 나이만으로 염색체 검사를 시행하는 것은 점차 지양될 것으로 사료된다.

#### 참고문헌

1. Korean society of Obstetrics and Gynecology. Obstetrics. 4th ed. Seoul: Koonja Publishing, 2007: 193-197.
2. Uma M. Reddy, MD, MPH, Roy A. Filly, MD, and Joshua A. Copel, MD. Prenatal Imaging : Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2008; 112: 145-157.
3. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. N Engl J Med 1993; 329: 821-827.
4. Diagnostic ultrasound imaging in pregnancy National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement February 6-8, 1984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?indexed=google&rid=hstat6.chapter.49> 461. Retrieved February 27, 2007.
5. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Soneck J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11~14 weeks of gestation: an observational study. Lancet 2001; 358: 1665-1667.
6. Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides K. Maternal serum biochemistry at 11-13+6 weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. Prenat Diagn 2005; 25: 977-983.
7. Pitkin RM. Screening and detection of congenital malformation. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1045-1048.
8. Campbell S, Pearce JM. The prenatal diagnosis of fetal structural anomalies by ultrasound. Clin Obstet Gynaecol 1983; 10: 475-506.
9. Hill LM, Breckle R, Gehrking WC. Prenatal detection of congenital malformations by ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 44-50.
10. Manchester DK, Pretorius DH, Avery C, Manco-Johnson ML, Wiggins J, Meier PR, Clewell WH. Accuracy of ultrasound diagnoses in pregnancies complicated by suspected fetal anomalies. Prenat Diagn 1988; 8: 109-117.
11. Sabbagha RE, Sheikh Z, Tamura RK. Predictive value, sensitivity, and specificity of ultrasonic targeted imaging for fetal anomalies in gravid women at high risk for birth defects. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 822-827.
12. Filly RA, Cardorza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ. Detection of fetal central nervous system anomalies: A practical level of effort for a routine sonogram. Radiology 1989; 172: 309-311.
13. Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high-risk for Down syndrome. Semin perinatol 2003; 27: 152-159.
14. Vintzileos AM, Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on

- the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 17: 1639-1640.
15. Benacerraf BR, Nadel AS, Bromley B. Identification of second trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135-140.
  16. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: Description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 8-14.
  17. Wax JR, Guilbert J, Mather J, Chen C, Royer D, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Efficacy of community-based second trimester genetic ultrasonography in detecting the chromosomally abnormal fetus. *J Ultrasound med* 2000; 19: 689-694.
  18. Gonçalves LF, Lee W, Espinoza J, Romero R. Three-and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help? *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1599-1624.
  19. Gonçalves LF, Nien JK, Espinoza J, Kusanovic JP, Lee W, Swope B, Soto E, Treadwell MC, Romero R. What does 2-dimensional imaging add to 3-and 4-dimensional obstetric ultrasonography? *J Ultrasound Med* 2006; 25: 691-699.
  20. Levine D, Barends PD, Madsen JR, Li W, Edelman RR. Fetal central nervous system anomalies: MR imaging augments sonographic diagnosis. *Radiology* 1997; 204: 635-642.
  21. Sponcer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicoladies KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-step clinic: a review three years prospective experience. *BJOG* 2003; 110: 281-286.
  22. Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1992; 12: 801-806.
  23. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn* 1996; 16: 143-153.
  24. Fergal D, Malone, Nicholas J, Wald, Jacob A, Canick, Robert H, Ball, David A, Nyberg. First- and second-trimester evaluation of risk (faster) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J of Obstet Gynecol* 2003; 189(S): 79.
  25. Biggio JR, Morris TC, J Owen, Stringer JSA. An outcome analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. *Am J of Obstet Gynecol* 2004; 190: 721-729.



## Peer Reviewers Commentary

본 논문은 최근 산과 영역에서 많은 관심이 집중되고 있는 태아 기형의 산전 진단에 대한 정리 및 요약으로, 산전 초음파 검사, 생화학적 표지자 및 자기공명영상까지 태아 기형을 진단하는 데 필요한 검사들을 잘 정리한 논문이다. 태아 기형의 진단은 그 진단 주수에 따라 검사 방법이 다르며 검사 방법에 따라 진단의 정확도, 위양성률과 위음성률이 다르다. 이러한 통계적 개념은 산모와 보호자에게 적절한 검사 방법과 또 검사의 한계를 설명하는데 도움을 줄 수 있다. 특히 필자가 기술한대로 아직까지 3차원 초음파 검사는 안면기형의 진단 및 확진에는 많은 도움을 주고 있으나 다른 태아 기관의 선천성 기형의 진단에는 이차원 초음파 검사의 진단적 정확도를 넘어서지는 못하고 있다. 나날이 발전하고 있는 초음파 검사는 이제 3차원을 넘어서 4차원 초음파가 임상에 도입되는 등 의학의 발전은 기계의 발전과 함께 간다고도 할 수 있다. 그러나 이러한 검사 방법에도 한계가 있음을 명확히 인지해야하며 태아의 병태생리는 아직도 밝혀지지 않고 있는 질병들이 많아서 앞으로도 태아기의 질병의 병태 생리를 밝히는 데 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]