

한국인 산모에서 다운증후군 산전선별검사로서의 통합선별검사의 유용성 평가

The Evaluation of Integrated Test as an Antenatal Screening Test for Down's Syndrome in Korea

이대영¹ · 정보찬¹ · 강명서¹ · 허지영¹ · 백진영¹ · 차동현² · 강석호²

Dae Young Yi¹, Bochan Jung¹, Myung Seo Kang¹, Ji Young Huh¹, Jin Young Paek¹, Dong Hyun Cha², Suk Ho Kang²

CHA 의과대학교 진단검사의학과¹, 산부인과²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Obstetrics and Gynecology², CHA University, Seongnam, Korea

Background: Antenatal screening for Down's syndrome has been developed and improved over the past 20 yr. Recently, integrated test, which combines the first and second trimester markers has shown the highest detection rate (DR) and lowest false positive rate (FPR) among Down's syndrome screening tests currently in use. The purposes of this study were to evaluate the screening performance of integrated test and to compare the results with triple test studies in Korea.

Methods: The study population consisted of Korean pregnant women who underwent triple or integrated test between April 2005 and December 2008. Triple test was performed using measurements of alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE3), and human chorionic gonadotropin (hCG) in the second trimester. Integrated test was performed using nuchal translucency (NT) by ultrasonography and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) from maternal serum in the first trimester, and AFP, uE3, hCG, and inhibin-A in the second trimester. The screening performance of each test was evaluated by DR and FPR.

Results: Twenty-seven Down's syndrome pregnancies were confirmed in women screened by triple (N=6,736) or integrated test (N=7,688). At 1:100, 1:270, and 1:300 of risk cutoff, triple test showed 45%, 73%, and 73% of DR and 4.7%, 11.2%, and 12.4% of FPR, respectively. At 1:100, 1:150, and 1:300 of risk cutoff, integrated test showed 63%, 69%, and 75% of DR and 1.5%, 1.9%, and 3.0% of FPR, respectively.

Conclusions: Integrated test showed higher DR and lower FPR, demonstrating better screening performance than triple test.

Key Words: Down's syndrome, Integrated test, Triple test, Detection rate, False positive rate

서론

다운증후군에 대한 산전선별검사는 1980년대 처음으로 산모혈

Corresponding author: Ji Young Huh

Department of Laboratory Medicine, CHA University,
351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea
Tel: +82-31-780-5451, Fax: +82-31-780-5476
E-mail: jiyoungh@cha.ac.kr

*This study was the first evaluation for integrated test in Koreans and presented at the 50th Annual Meeting of the Korean Society for Laboratory Medicine, Seoul, Korea, 2009.

Received: October 18, 2010

Revision received: October 18, 2010

Accepted: October 19, 2010

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

© 2011, Laboratory Medicine Online

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

청의 낮은 알파태아단백(α -fetoprotein, AFP) 수치와 다운증후군 임신과의 관련성이 알려진 이후[1] 지난 20여 년간 많은 발전을 보여왔다. 사람융모성 생식샘자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)의 증가와 비결합 에스트리올(unconjugated estriol, uE3), AFP의 감소를 이용한 삼중표지자검사와[2] 여기에 inhibin-A의 증가를 추가한 사중표지자검사는 현재 산전선별검사로 널리 사용되고 있다[3, 4]. 이러한 산전선별검사들의 수행능력은 실제 다운증후군 임신 중에서 선별검사상 양성으로 판정한 비율인 발견율(detection rate)과 정상 임신 중 선별검사상 양성으로 판정한 위양성률(false positive rate)을 지표로 평가하게 된다. 기존의 연구에서 삼중표지자검사와 사중표지자검사는 5%의 위양성률에서 각각 69-74%와 81% 발견율을 보이는 것으로 알려져 있다[5, 6].

1990년대에 들어와 임신 1기에 초음파로 측정할 목덜미 투명대(nuchal translucency)의 증가가 다운증후군과 높은 관련성이 있음이 보고되었고[7, 8] 이와 더불어 임신 1기 산모혈청의 pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)의 낮은 수치와 free β -hCG

의 높은 수치가 표지자로 알려졌다[9, 10]. 이 3가지 임신 1기 표지자를 이용한 combined test는 5%의 위양성률에서 86-87%의 발견율을 보임이 보고되었다[5, 6].

다운증후군 임신과 관련된 다양한 표지자들이 알려지면서 이들을 이용해 다운증후군 임신을 검출할 수 있는 민감도를 높이면서 위양성률은 낮추어 침습적인 양수검사 또는 융모막 융모검사를 줄일 수 있는 최적의 조합을 찾을 필요가 있게 되었다. 미국과 유럽에서는 이를 위해 대규모의 전향적 연구가 시행되었으며, 임신 1기에 PAPP-A 및 목덜미 투명대를 측정하고 임신 2기에 사중표지자검사를 시행하여 종합하는 통합선별검사(integrated test)가 5%의 위양성률에서 94-96%의 발견율을 보여 여러 산전선별검사에서 중에서 가장 수행능력이 뛰어나다고 보고하였다[5, 6, 11-13].

현재 국내에서는 임신 2기에 시행하는 삼중표지자검사와 사중표지자검사가 널리 사용되고 있으며[14], 2006년부터 국내에서도 통합선별검사가 시행되고 있다. 그러나 국내에서는 아직 통합선별검사를 기존의 산전선별검사와 비교하여 평가한 자료가 없다.

이에 본 연구에서는 통합선별검사를 기존에 본원에서 시행했던 삼중표지자검사와 비교하여 유용성을 평가하고 외국에서 이루어진 기존의 연구와 비교하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

연구대상은 2005년 4월부터 2007년 7월까지 강남 차병원 및 분당 차병원 산부인과 외래에 내원하여 임신 2기에 삼중표지자검사를 시행한 산모들과 2006년 2월부터 2008년 12월까지 통합선별검사를 시행한 산모들 중에서 양수나 융모막 융모검체로 염색체 검사를 시행했거나 본원에서 분만하여 다운증후군 임신 여부를 추적관찰할 수 있었던 경우를 대상으로 하였다. 외국인이나 다태아 임신은 대상에서 제외하였다.

2. 삼중표지자검사

삼중표지자검사는 임신 14⁺주에서 22⁺주 사이에 실시하였다. 임신 주수는 초음파 상에서 임신 6-10주까지는 배아의 최장길이를 측정하고 임신 14주까지는 태아의 머리엉덩길(crown-rump length)을 측정하여 최종월경일(last menstrual period)을 기준으로 한 임신 주수와 비교했을 때 임신 주수의 오차가 7일 이내이거나 초음파 상의 임신 주수 기록이 없을 경우 월경력에 의한 임신 주수를 수정 없이 사용하고 오차가 7일 이상이면 초음파 측정에 의한 임신 주수를 사용하였다. 혈청 AFP, hCG 및 uE3을 각각 AFP EIA Ver 2.0 (Biosewoom, Seoul, Korea), Absolute Intact hCG (Biosewoom), Absolute uE3 (Biosewoom) 시약을 사용하여 Dynex

Dsx (Dynex Technologies, Chantilly, VA, USA) 장비에서 효소면역측정법으로 측정하였다. 각각의 생화학적 표지자들의 측정 시에는 매 검사마다 저농도와 중간농도, 고농도의 정도관리물질을 같이 측정하였다. 다운증후군 위험도는 각 산모혈청 표지자들의 주수에 따른 정상 산모들의 중앙값의 배수인 multiples of median (MoM) 값과 산모의 연령 및 체중을 종합하여 산출하였다.

3. 통합선별검사

통합선별검사는 1차 검사로서 임신 10⁺주에서 13⁺주 사이에 산전초음파로 목덜미 투명대를 측정하고, PAPP-A는 Active PAPP-A ELISA (Diagnostic Laboratories Systems, Webster, TX, USA) 시약을 이용하여 Dynex Dsx (Dynex Technologies) 장비에서 효소면역측정법으로 측정하였다. 목덜미 투명대의 측정은 태아의 목이 과신전되거나 굴곡되지 않은 중립자세를 취한 적절한 시상단면(mid-sagittal plane)에서 caliper가 초음파 발생선의 내측 경계에 위치하도록 하고 태아의 피부와 양막이 혼동되지 않은 위치에서 태아가 초음파 영상의 75% 이상을 차지하도록 하여 경추 위의 연부조직과 피부 사이에 있는 피부 반투명 구역의 두께를 측정하였다. 2차 검사로서는 임신 14⁺주에서 21⁺주 사이에 AFP, hCG, uE3, 및 inhibin A를 측정하였고 임신 주수는 삼중표지자검사와 동일한 방법으로 계산하였다. 검사방법은 AFP, hCG, uE3의 경우 2006년 2월부터 2007년 10월까지 삼중표지자 선별검사와 동일한 방법으로 측정하였으나 2007년 11월부터 2008년 12월까지 화학발광면역법인 ACCESS-2 (Beckmann Coulter, Fullerton, CA, USA)를 이용하여 측정하였다. Inhibin A는 Active Inhibin A (Diagnostic Laboratories Systems) 시약을 이용하여 Dynex Dsx (Dynex Technologies) 장비에서 효소면역측정법으로 측정하였다. 삼중표지자검사와 마찬가지로 각각의 생화학적 표지자들의 측정 시에는 반드시 저농도와 중간농도, 고농도의 정도관리물질을 같이 측정하여 관리하였다. 1차 검사와 2차 검사 사이의 기간은 1⁺주에서 9⁺주(중앙값 4주)가 소요되었다(Table 1). 다운증후군 위험도는 각각의 산모혈청 및 초음파 표지자들의 MoM 값과 산모의 연령, 체중을 종합하여 분석하였다.

4. 위험도분석 프로그램

삼중표지자검사와 통합선별검사의 다운증후군의 위험도분석에는 각각 HIT 프로그램(Hamchoon Inc., Seoul, Korea)과 Alpha 프로그램(Logical Medical Systems Ltd., London, UK)을 사용하였으며 이는 통합선별검사가 도입된 후에도 선별검사 방법에 따라 각각 다른 프로그램으로 분석을 진행하였다. 이 두 가지 프로그램들에서 다운증후군의 위험도의 분석 방법은 모두 동일하게 Wald 등[2]의 방법에 기초하였으며 HIT 프로그램에서는 산모의 체중에 따

른 검사수치의 보정을 Alpha 프로그램과 달리 한국인 산모들의 자료를 기준으로 시행한 것이 차이점이었다[15]. 다운증후군의 위험도의 분석 과정은 먼저 각각의 생화학적 및 초음파 표지자들의 수치를 산모의 체중에 따라 보정한 후, 이를 임신 주수에 따른 정상 산모들의 중앙값의 배수인 MoM 값으로 변환하였다. 이후 다운증후군 임신과 정상임신의 정규분포 상에서 각 표지자들의 MoM 값에 해당하는 다운증후군 임신 확률을 정상 임신일 확률로 나눈 다운증후군 임신의 위험도비(likelihood ratio)를 구하였다. 이 결과에 따라 산모의 나이에 따른 다운증후군 임신의 위험도를 조정하여 최종 위험도를 계산하였다. 각각의 프로그램에서 위험도 분석의 중요한 변수가 되는 MoM 값을 구하기 위한 중앙값 산정은 6개월마다 한 번씩 모인 산모들의 자료들을 이용하여 시행하였으며 1개월마다 또는 뚜렷한 이유 없이 선별검사 양성률이 갑자기 증가할 경우, 중앙값이 0.95-1.05 범위에 있는지 확인하고 이에서 벗어난 경우에는 회귀분석을 통해 조정하였다. 각 선별검사를 시행한 군별로 다운증후군 위험도 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:270 및 1:300 이상일 경우를 양성기준(risk cutoff)으로 했을 경우에 각각의 위험도에 따라 발견율과 위양성률, 주어진 양성결과에서 다운증후군 임신에 대한 정상 임신의 대응비(odds of being affected given a positive result, OAPR)를 구하여 수행능력을 서로 비교하였다. 실제 검사결과와 보고는 삼중표지자검사와 통합선별검사에서 각각 다운증후군 위험도 1:270과 1:150을 기준으로 하여 보고하였다.

Table 1. Demographic characteristics of the women screened for Down's syndrome

Characteristics	Triple test	Integrated test
Age distribution (yr)*		
< 25	64 (1.0)	94 (1.2)
25-29	1,387 (20.6)	2,198 (28.6)
30-34	3,382 (50.2)	4,068 (52.9)
35-39	1,633 (24.2)	1,204 (15.7)
≥ 40	270 (4.0)	124 (1.6)
All ages	6,736 (100)	7,688 (100)
N of Down's syndrome pregnancies*		
Age < 35 yr	4 (36.0)	6 (38.0)
Age ≥ 35 yr	7 (64.0)	10 (62.0)
Total	11 (100)	16 (100)
Gestational age at blood sampling (week)†		
First trimester	NA	10 ⁺⁰ - 13 ⁺⁶ (12 ⁺⁰)
Second trimester	14 ⁺¹ - 22 ⁺¹ (16 ⁺¹)	14 ⁺¹ - 21 ⁺³ (16 ⁺¹)
Interval between sampling	NA	1 ⁺⁴ - 9 ⁺¹ (4 ⁺⁰)
Weight (kg)‡	56.7 (8.0)	56.4 (7.7)

*Data are number of cases (%); †Data are range of gestational age (median); ‡Data are mean (SD).
Abbreviation: NA, not applicable.

5. 의무기록 검토

삼중표지자검사 또는 통합선별검사를 시행한 산모들의 의무기록과 양수검사나 융모막 융모생검을 통한 염색체 검사 결과를 후향적으로 조회하여 다운증후군 임신 여부를 확인하였고, 산전선별검사의 유용성을 평가하는 지표로서 발견율과 위양성률, OAPR을 구하였다. 또한 2006년 2월에서 2008년 12월 사이에 본원에서 산전진찰을 받았던 산모들 중에 산전선별검사를 시행하지 않고 바로 양수검사나 융모막 융모생검을 시행하였던 산모들 중에서 염색체 분석 결과 다운증후군 임신으로 진단된 산모들의 특성을 의무기록을 조회하여 분석하였다.

결 과

1. 삼중표지자검사

삼중표지자검사를 시행하였던 총 12,525명의 산모 중에서 외국인을 제외하고 다운증후군 임신 여부의 추적관찰이 가능했던 산모는 6,791예였다. 이 중에서 다태아 임신을 제외한 6,736예에 대해 분만기록이나 양수검사 및 융모막 융모생검에 의한 염색체 검사결과를 분석하였다(Fig. 1).

분석이 가능했던 총 6,736예의 산모들의 연령은 19세부터 51세(평균±표준편차: 32.5±3.7세)까지 분포하였고 중앙값은 32세였으며, 연령상 고위험 임신에 속하는 35세 이상의 산모는 1,903예(28.3%)였다. 전체 6,736예의 산모 중에 11예가 다운증후군 임신으로 확인되었고, 이 중에서 고령 임신인 경우는 7예였다(Table 1).

삼중표지자검사에서 다운증후군 위험도의 양성기준을 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:270 및 1:300 이상으로 할 경우, 각각의 발견율과 위양성률, OAPR을 Table 2에 나타내었다. 위험도 양성기준을 1:100으로 할 경우 발견율 45%에 위양성률과 OAPR은 각각 4.7%와 1:63을 보였고, 위험도 양성기준을 낮춤에 따라 1:250 기준에서 발견율은 73%까지 높아졌으며 이보다 위험도 양성기준을 1:300까

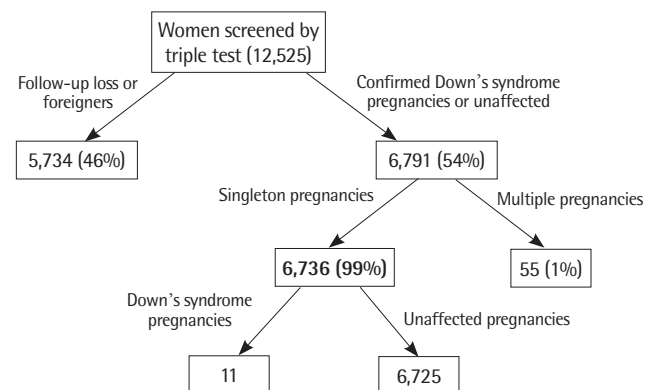


Fig. 1. Flow chart of screening for Down's syndrome pregnancy by triple test.

지 낮춰도 발견율의 증가는 없었다. 그러나 위양성률은 위험도 양성기준을 낮출수록 계속 증가하여 1:300 기준에서 12.4%를 보였으며 OAPR도 증가 추세를 보였다. 검사 결과의 보고기준이었던 1:270에서는 73%의 발견율과 11.2%의 위양성률을 보였다.

삼중표지자검사를 받은 산모들 중 다운증후군 임신의 경우에 다운증후군 위험도는 1:5에서 1:420까지 분포하였고 중앙값은 1:175로서 정상 임신인 산모들의 중앙값인 1:2,786과 비교할 때에 15배 이상의 차이를 보였다(Fig. 2).

2. 통합선별검사

통합선별검사를 시행하였던 총 10,531명의 산모 중에서 외국인을 제외하고 추적관찰이 가능했던 경우는 7,855명이었다. 이 중에서 다태아 임신을 제외한 7,688명에 대해 후향적으로 분만기록 및 염색체 검사결과를 분석하였다(Fig. 3).

총 7,688예의 산모들의 연령은 19세부터 47세(평균 \pm 표준편차: 31.4 ± 3.4 세)까지 분포하였고 중앙값은 31세였으며, 연령상 고위험

임신에 속하는 35세 이상의 산모는 1,328예(17.3%)가 있었다. 전체 7,688예의 산모 중에 16예가 다운증후군 임신으로 확인되었으며, 이 중에서 고령 임신은 10예였다(Table 1).

통합선별검사서 다운증후군의 양성기준을 위험도에 따라 다르게 설정할 경우에 각각의 발견율과 위양성률, OAPR을 Table 2에 나타내었다. 위험도 양성기준을 1:100으로 할 경우 발견율 63%에 위양성률과 OAPR은 각각 1.5%와 1:11을 보였고 위험도 양성기준을 낮춤에 따라 1:250 기준에서 발견율은 75%까지 높아졌으며 이보다 위험도 양성기준을 1:300까지 낮춰도 발견율의 증가는 없었다. 그러나 위양성률과 OAPR은 위험도 양성기준을 낮출수록 계속 증가하여 1:300 기준에서 각각 3.0%와 1:19를 보였다. 검사 결과 보고 기준이었던 1:150에서는 69%의 발견율과 1.9%의 위양성률을 보였다. 통합선별검사를 시행한 산모들 중 다운증후군 태아를 임신한 산모들의 다운증후군 위험도는 1:15에서 1:2,800까지의 분포를 보였고 중앙값은 1:15로서 정상 산모들의 중앙값인 1:50,000과 비교할 때에 3,000배 이상의 차이를 보였다(Fig. 4).

Table 2. Screening performance of screening tests according to risk cutoff in the women screened by triple or integrated test

Risk cutoff	Triple test (N = 6,736)				Integrated test (N = 7,688)			
	SPR (%)	DR (%)	FPR (%)	OAPR	SPR (%)	DR (%)	FPR (%)	OAPR
1:100	4.8	45	4.7	1:63	1.6	63	1.5	1:11
1:150	6.8	45	6.7	1:90	2.0	69	1.9	1:13
1:200	8.5	55	8.4	1:94	2.3	69	2.2	1:15
1:250	10.6	73	10.5	1:88	2.8	75	2.7	1:17
1:270	11.3	73	11.2	1:94	2.9	75	2.8	1:18
1:300	12.5	73	12.4	1:105	3.1	75	3	1:19

Abbreviations: SPR, screen positive rate; DR, detection rate; FPR, false positive rate; OAPR, odds of being affected given a positive result (true-positives to false-positives).

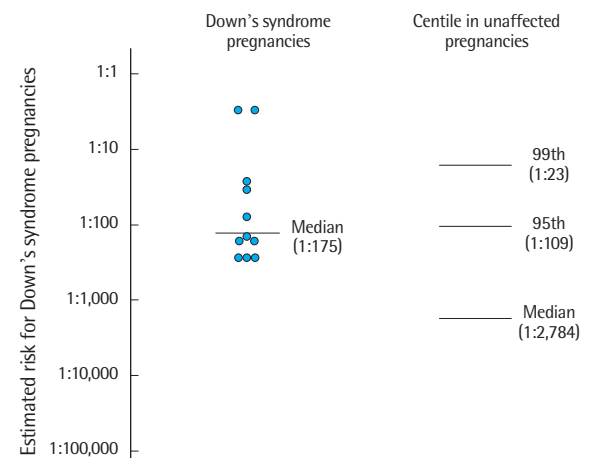


Fig. 2. Estimated risk for Down's syndrome pregnancies and selected centiles of unaffected pregnancies in triple test.

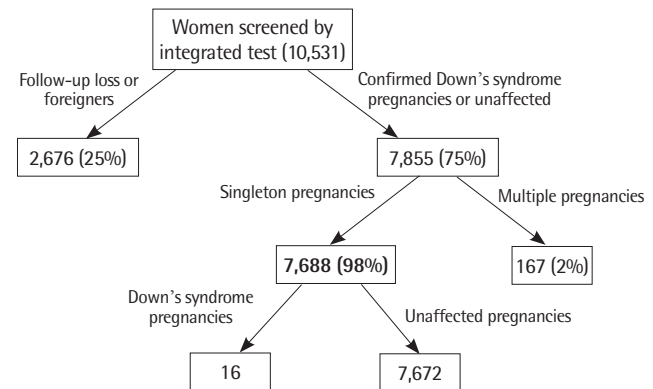


Fig. 3. Flow chart of screening for Down's syndrome pregnancy by integrated test.

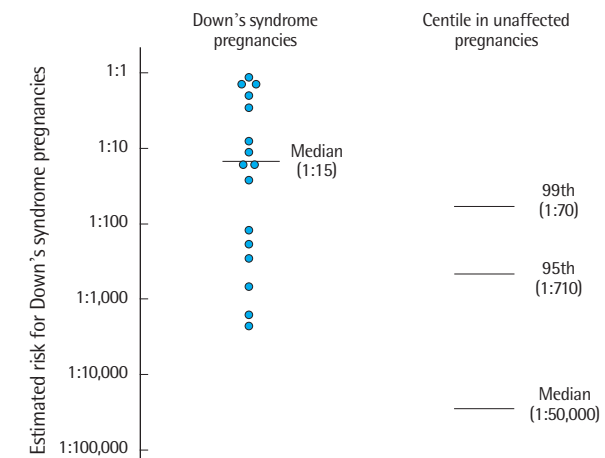


Fig. 4. Estimated risk for Down's syndrome pregnancies and selected centiles of unaffected pregnancies in integrated test.

Table 3. The characteristics of Down's syndrome pregnancies diagnosed by amniocentesis or chorionic villous sampling without any screening tests

Risk factors for Down's syndrome pregnancy	N of pregnant women
Only high NT (≥ 3 mm)	10
Only advanced maternal age (≥ 35 yr old)	7
High NT and advanced maternal age	5
Hydrops fetalis at sonogram	1
Total	23

Abbreviation: NT, nuchal translucency.

3. 산전선별검사 없이 양수검사 또는 융모막 융모생검에서 다운증후군 임신으로 진단된 산모들의 특성

본원에서 다운증후군 임신의 고위험 산모로 판단되어 삼중표지자검사나 통합선별검사 등의 산전선별검사를 시행하지 않고 바로 양수검사나 융모막 융모생검을 시행한 결과 다운증후군 임신으로 진단된 경우는 총 30예였다. 이 중 7예는 타병원에서 시행한 산전선별검사서 양성인 후 전원된 경우였고, 실제로 산전선별검사를 시행하지 않았던 산모는 23예였다. 이들의 연령은 26세에서 46세까지 분포하였으며, 13예에서 양수검사, 10예에서는 융모막 융모생검을 시행하였다. 총 23예 중에서 10예는 산전초음파에서 측정된 목덜미 투명대 값이 3 mm 이상으로 증가되었고, 7예는 35세 이상의 고령 임신이었다. 5예의 산모는 고령 임신이면서 목덜미 투명대도 증가되어 있었고, 1예는 특별한 산전선별검사 없이 지내다 임신 16주에 시행한 산전초음파에서 태아수종(hydrops fetalis) 소견을 보여 양수검사를 바로 시행한 경우였다(Table 3).

고 찰

다운증후군과 같은 선천성 기형을 미리 진단하여 이에 대비하기 위한 시도는 1976년에 양수검사를 통해 염색체 분석을 시작한 것을 시초로[16] 1980년대부터는 35세 이상의 고연령 산모에서의 양수검사가 일반화되었다[17]. 이러한 확진검사와는 별도로 1984년에 임신 2기 산모혈청에서의 AFP 감소가 다운증후군과 관련이 있다는 것이 알려진 후부터 35세 이하의 산모에서도 다운증후군의 위험도 계산이 가능해져 산전선별검사의 개념이 시작되었다[1]. 이후 임신 2기 산모혈청의 hCG의 증가와 uE3의 감소 역시 다운증후군 위험도와 관련이 있음이 밝혀지면서 1988년부터 삼중표지자검사가 시작되었고[2] 이에 더하여 다운증후군 임신에서 임신 2기의 산모혈청 inhibin A의 증가가 알려져 현재의 사중표지자검사가 확립되었다[3]. 여기서 더 나아가 임신 1기에 측정하는 목덜미 투명대와 free β -hCG, PAPP-A를 종합하여 검사하는 combined test의 도입은 발견율의 증가뿐 아니라 발견시기를 앞당겨서 빠른 대처와 함께 산모들의 심리적인 부담을 경감시키게 되었다[9, 10]. 최근에

는 이러한 임신 1기의 선별검사와 임신 2기에 시행하는 선별검사를 종합하여 다운증후군의 발견율을 높이고자 통합선별검사가 도입되었다. 이러한 산전선별검사들의 발전에 따라 다운증후군의 조기 발견율이 높아지게 되어 과거에는 미국 산부인과학회에서 산모가 35세 이상일 경우 반드시 양수검사를 시행하여 trisomy 21을 검출하도록 권고했었으나[18] 최근에는 연령과 상관없이 모든 임신부에서 임신 20주 이전에 다운증후군에 대한 선별검사를 실시하기를 권고하고 있다[19].

다운증후군 임신을 진단하는 과정은 일반적으로 선별검사서 양성으로 보고되면 다음 단계로 양수검사나 융모막 융모생검 등을 통해 염색체 분석을 하는 확진검사로 이루어진다. 침습적인 확진검사는 비용이 많이 들고, 양수검사를 시행했을 경우 100명의 산모에서 0.9명이 태아손실을 보이며 융모막 융모생검의 경우에는 100명의 산모에서 1.4명이 태아손실을 보인다는 보고가 있다[20]. 따라서 다운증후군 임신인 산모를 발견하는 과정에 있어서 발견율은 높으면서 위양성률이 낮은 선별검사를 선택하여 불필요한 검사 비용을 줄이고 확진검사로 인한 태아손실의 위험을 낮추는 것이 중요하다.

현재 실시되고 있는 여러 산전선별검사에 대해 외국에서는 각 선별검사의 발견율과 위양성률을 비교함으로써 유용성을 평가하는 대규모 전향적 연구들이 시행되었고, 공통적으로 통합선별검사가 가장 발견율이 높고 위양성률이 낮은 선별검사로 보고되었다[5, 6, 12, 13]. 그러나 국내에 최근 도입되어 시행되고 있는 통합선별검사에 대해서 국내에서는 그 유용성을 기준에 널리 사용하던 선별검사인 삼중표지자나 사중표지자검사 등과 비교하여 평가한 자료는 없다.

본 연구에서 다운증후군으로 진단된 산모들은 삼중표지자검사를 시행한 군에 있어서 35세 이상의 고위험 임신인 산모가 78%를 차지하며, 통합선별검사를 시행한 군에 있어서는 63%를 차지하여 FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy) 연구에서 70%로 보고한 것과 크게 다르지 않았다[5]. 그러나 본 연구에서 시행한 통합선별검사의 발견율과 위양성률을 기존의 연구들과 비교할 경우에는 많은 차이를 보였는데, 기존의 연구에서는 1.2-1.5%의 위양성률에서 85-87%의 발견율을 보였으나 본 연구에서는 63%로 훨씬 낮은 발견율을 보였다. 또한 기존의 연구에서는 75%의 발견율을 보일 경우 위양성률이 0.3-0.4%로 낮지만 본 연구에서는 2.7%로 보다 높은 위양성률을 보였다(Table 4) [5, 6]. OAPR의 경우 81%의 발견율에서 Serum Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS)에서는 1:4를 보인 반면 본 연구에서는 1:24로 더 높았다[6].

이렇게 기존의 보고들보다 본 연구에서 발견율이 낮고 위양성률이 높게 나온 것에는 본 연구가 전향적으로 이루어진 기존의 연구

Table 4. Comparison of the screening performance of integrated test in this study with the previous studies

	DR (%) for FPR of		FPR (%) for DR of	
	1.2-1.5%	2.8%	69-70%	75%
This study	63	75	1.9	2.7
FASTER trial [5]	85	ND	ND	0.3
SURUSS [6]	87	90	0.2	0.4

Abbreviations: DR, detection rate; FPR, false positive rate; FASTER, first and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy; ND, not determined; SURUSS, the serum, urine and ultrasound screening study.

와 달리 후향적으로 이루어진 점을 주요한 원인으로 고려할 수 있다. 산모들이 산전진찰을 위해 본원에 내원하였을 때 35세 이상의 고령 임신이거나 산전초음파에서 목덜미 투명대의 두께가 증가되는 등 고위험군의 산모에 해당되는 경우 산전선별검사 없이 바로 양수검이나 융모막 융모생검을 통한 염색체 검사를 시행하는 경우가 많았다. 따라서 다운증후군 임신의 고위험군인 산모가 연구 대상에서 제외되는 경우가 많아 모든 대상에 대해 일관되게 임신 2기까지의 선별검사를 시행한 기존의 전향적 연구에 비해 발견율이 낮아졌을 가능성이 있다(Table 3).

다른 원인으로서는 본 연구에서의 연구대상의 규모가 기존의 연구에 비해 작아서 보다 정확한 발견율과 위양성률의 산정이 어렵다는 점을 들 수 있다. SURUSS의 경우, 101명의 다운증후군 임신이 포함된 총 47,507명을 대상으로 하였고, FASTER에서는 87명의 다운증후군 임신이 포함된 총 33,546명을 대상으로 하였다[5, 6]. 이를 16명의 다운증후군 임신이 포함된 총 7,688명을 대상으로 한 본 연구와 비교할 경우 다운증후군 임신의 빈도는 비슷하였다. 그러나 작은 연구대상의 규모로 인한 다운증후군 임신 증례 수의 차이가 커서 기존 연구에 비해 신뢰성 있는 다운증후군 임신 증례들의 위험도 분포(Fig. 4)를 얻기는 어려웠기 때문에, 여러 위험도 양성기준에 따른 발견율의 변화가 비교적 고르지 않은 양상을 보였다(Table 2). 따라서 추후 국내에서도 보다 정확한 평가를 위해 산전선별검사에 대한 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

통합선별검사는 여러 생화학적 및 초음파 표지자들을 종합하여 다운증후군의 위험도를 구하는 특성상 여러 가지 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 특히 초음파 상에서 목덜미 투명대를 측정하는 것은 매우 작은 수치를 측정해야 하므로 그 측정 방법이 올바르지 않은 경우, 위양성률 및 위음성률을 높일 수 있다. 이와 같이 목덜미 투명대를 측정하는 데에는 검사자 간의 주관에 의한 변이가 클 수 있어 표준화된 지침을 따르는 것이 권고된다[7]. 또한 Table 4에서와 같이 목덜미 투명대를 단독으로 다운증후군 선별검사에 이용할 경우에는 위험도 양성기준의 설정이 중요하다. 초기에는 목덜미 투명대의 다운위험도 양성기준(cutoff)을 고정 값인 2.5

mm나 3.0 mm로 한 보고가 많았으나, 임신 주수가 증가함에 따라 태아의 목덜미 투명대도 증가함이 알려지면서 현재는 고정된 값보다는 초음파 소견에 의한 임신 주수에 따른 95th percentile 수치나 정상 산모들의 중앙값의 배수인 MoM 값을 사용하는 것이 권장되고 있다[21-24]. SURUSS에서 목덜미 투명대를 MoM 값으로 변환시, 기관별 중앙값을 이용하는 것보다 측정자별 중앙값을 사용할 경우 발견율이 향상됨이 보고되었다[6]. FASTER trial에서는 초음파로 목덜미 투명대를 측정한 영상을 중앙연구기관에서 한 명의 검사자가 검토하여 일관된 결과를 얻고자 하였다[5]. 본 연구에서는 두 곳의 기관에서 비교적 소수의 인원이라 할 수 있는 4-5명의 측정자가 목덜미 투명대를 측정하고 MoM 값으로 변환하여 사용하였기 때문에 대규모로 다기관에서 진행된 연구들에 비해서는 비교적 주관적 영향이 크지 않았을 것으로 보인다. 그러나 앞으로 신뢰할 수 있는 통합선별검사 결과를 얻기 위해서는 목덜미 투명대 측정에 있어서 표준화된 지침의 교육과 꾸준한 정도관리가 필요할 것으로 생각된다.

다운증후군 임신의 위험도 계산은 HIT와 Alpha 프로그램에서 모두 동일하게 산모의 체중에 따라 보정된 각 검사수치들을 MoM 값으로 변환시키고, 각 표지자들의 정상임신과 다운증후군 임신에서의 정규분포 곡선을 이용하여 위험도비(likelihood ratio)를 구한 후, 이를 나이에 따른 다운증후군의 위험도에 곱함으로써 최종 위험도를 구하는 일련의 과정으로 이루어진다[2]. 이러한 과정 중에 산모 연령에 따른 다운증후군 위험도는 두 프로그램 모두 Cuckle 등[25]의 보고를 근거로 하였지만 분석에 사용된 지표인 정규분포의 평균 및 표준편차와 각 표지자들 간의 상관계수에 대해서는 HIT와 Alpha 프로그램에서 각각 Wald 등[26]과 SURUSS [6]의 지표를 이용하였다. Alpha 프로그램에서 지표 자료로 사용된 SURUSS의 경우에 Wald 등[26]의 보고보다 훨씬 큰 규모의 연구대상에서 시행되었고 보다 최근에 시행되었기 때문에 보다 나은 지표라고 할 수 있다. 이러한 지표들은 검사 결과에 중요한 영향을 미치게 되는데 점점 검사 방법들이 발달함에 따라 최근에 시행된 연구일수록, 그리고 연구대상의 규모가 클수록 평균에 따른 표준편차가 작아지기 때문에 다운증후군 임신과 정상 임신의 정규분포 곡선의 폭이 좁아져 서로 겹치는 부분이 감소하여 발견율은 증가하면서 위양성률은 감소하게 되는 효과가 있다. 그러나 HIT 프로그램은 각 생화학적 표지자들의 검사수치를 산모의 체중으로 보정하는 과정에서 Alpha 프로그램과 달리 한국인 산모들의 자료를 기준으로 하였다는 것이 장점이라 할 수 있다[15]. 이 외에 각 표지자들의 MoM값을 구하기 위한 중앙값의 경우, 기존의 외국 자료가 아닌 한국인 산모에서의 중앙값을 얻기 위한 연구들이 있었으며, 검사하는 기관마다 중앙값에 상당한 차이를 보이는 경우가 많았기 때문에 검사실마다 정상 중앙값을 설정하는 것이 권장된다[27]. 본

연구에서도 각 표지자들의 MoM값을 구하기 위한 중앙값은 한국인 산모들에게서 얻은 결과들을 토대로 설정하였지만, 그 외의 지표들과 나이에 따른 다운증후군의 위험도는 외국 산모들에서 얻은 자료에 기초한 것이었다. 이는 국내에서 이런 자료가 미비한 실정이므로 이러한 부분들이 본 연구 결과에 미쳤을 영향도 배제할 수 없을 것으로 여겨진다.

그 외에도 임신 주수와 산모의 체중, 당뇨 유무, 다태아 임신, 인종, 흡연 여부 등의 요인들이 결과에 영향을 미칠 수 있다. 검사를 시행한 임신 주수에 따라 발견율과 위양성률이 달라질 수 있는데 SURUSS에서 목덜미 투명대와 PAPP-A의 경우, 임신 10주에서 13주 사이에 주수가 증가할수록 위양성률이 증가한 반면 free β -hCG는 위양성률의 감소를 보여 결과적으로 통합선별검사는 임신 10주에서 높은 발견율을 보였다[6]. FASTER trial에서도 이와 같은 결과를 보여 11주에서 13주 사이에서는 11주에 통합선별검사의 발견율이 가장 높았다[5]. 또한 산모의 체중이 표지자 수치에 영향을 미칠 수 있으며 이는 태아에서 생성된 혈청 표지자의 양이 일정해 산모 체중의 증가에 따라 혈액량이 증가하여 희석되므로 실제 농도는 낮게 측정될 수 있기 때문이다. 따라서 산모의 체중에 따른 보정은 다운증후군 위험도 계산에 필수적이라 할 수 있다. 인슐린 의존성 당뇨가 있을 경우에 임신 1기의 표지자인 목덜미 투명대나 PAPP-A, free β -hCG는 정상 산모와 유의한 차이가 없는 반면에[28], AFP 수치는 정상 산모보다 낮게 측정되므로 삼중표지자검사나 사중표지자검사, 통합선별검사 등에서는 이에 대한 보정이 필요하다. 다태아 임신의 경우 각각의 태아가 표지자를 생성함에 따라 정상 산모보다 표지자의 수치가 태아의 수에 비례하여 높게 측정될 수 있다[29]. 이 외에도 황인종이나 흑인에서 백인보다 AFP가 높게 측정됨과 황인종에서 hCG와 uE3가 다른 인종들보다 높게 측정됨이 보고되어 인종에 따른 보정이 필요함을 알 수 있다[30]. 산모가 흡연자일 경우에 비흡연자보다 AFP는 높게, hCG는 낮게 측정되어 이에 대한 보정을 할 경우 다운증후군 임신의 발견율을 증가시키지는 못했으나 위양성률이 감소되었음이 보고된 바도 있다[31]. 본 연구에서는 산모의 체중과 다태아 임신, 인종에 따른 보정은 시행하였지만 당뇨 유무나 흡연 여부에 따른 보정은 하지 않았다. 그러나 국내에서는 임신부의 흡연율이 낮고 당뇨를 가진 산모들의 경우 대부분 임신성 당뇨이며 인슐린 의존성 당뇨가 드물기 때문에 결과에는 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 보인다.

삼중표지자검사나 통합선별검사와 같은 산전선별검사는 다운증후군뿐 아니라 신경관 결손이나 에드워드 증후군 같은 선천성 기형을 선별하는 데 사용될 수 있다[32-34]. 이 중 신경관결손은 이러한 산전선별검사의 표지자 중에서 AFP만을 위험도 계산에 사용하기 때문에 신경관 결손에 대한 산전선별검사 간의 선별 능력을 서로 비교하는 것은 의미가 없다. 에드워드 증후군에 대해서는

combined test를 선별검사로 사용했을 경우에 0.2%의 위양성률에서 93%의 발견율을 보임이 보고되었고[33] 통합선별검사와 유사하게 임신 1기에 combined test를 시행한 후 임신 2기에 사중표지자검사를 시행하여 에드워드 증후군 선별에 특화된 연산(algorithm)을 적용할 경우 다운증후군보다 다른 염색체 이상에 대해 더 높은 발견율을 보임이 보고되었다[34]. 본 연구에서는 이러한 다운증후군 외의 다른 염색체 이상에 대한 선별능력을 특별히 평가하지 않았으나 앞으로 국내에서도 이에 대한 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

외국의 보고들에 비해 본 연구에서 통합선별검사의 발견율이 낮고 위양성률이 높았지만 기존에 본원에서 시행하던 삼중표지자검사와 비교했을 경우에는 월등한 결과를 보였다. 통합선별검사 군에서 다운증후군 위험도의 양성 기준을 1:250 이상으로 했을 경우, 2.7%의 위양성률과 75%의 발견율을 보여 8.4%의 위양성률과 55%의 발견율을 보인 삼중표지자검사와 비교할 경우, 훨씬 낮은 위양성률에서 보다 높은 발견율을 보였다. 이러한 차이는 통합선별검사에서 보다 다양하고 민감한 표지자들이 사용되었고 특히 본 연구에서는 더욱 최신의 민감한 장비가 통합선별검사에 사용되었다는 것과 분석 프로그램에 사용된 지표들이 보다 최근의 대규모 연구에 근거를 두고 있다는 점이 영향을 미쳤을 것으로 고려된다.

SURUSS에서는 비용-효과적인 측면까지 고려할 경우 다른 선별검사방법들에 비해 통합선별검사가 가장 뛰어난 결과를 보고하였으나 [6] 국내의 의료환경 및 수가체제에서도 비용-효과적으로 통합선별검사의 우수성을 입증하기 위해서는 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다. 본 연구는 국내에서는 처음으로 통합선별검사의 유용성을 기존의 삼중표지자검사와 비교한 것으로 이러한 자료는 앞으로 산모들의 산전선별검사 시행 및 선택에 있어 유용한 자료가 될 것으로 사료된다.

요 약

배경: 다운증후군에 대한 산전선별검사는 지난 20년 동안 많은 발전을 이루었다. 최근 임신 1기 및 2기의 표지자를 통합해서 이용하는 통합선별검사가 현재 사용되는 다운증후군 선별검사들 중 가장 낮은 위양성률과 가장 높은 발견율을 나타내는 것으로 보고되어 왔다. 이에 본 연구에서는 한국인 산모에서 통합선별검사의 다운증후군 선별검사로써의 수행능력을 평가하고 이를 삼중표지자검사와 비교하고자 하였다.

방법: 연구대상은 2005년 4월부터 2008년 12월까지 삼중표지자 또는 통합선별검사를 시행한 한국인 산모들을 대상으로 하였다. 삼중표지자검사를 위해 임신 2기에 alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE3), human chorionic gonadotrophin (hCG)

를 측정하였다. 통합선별검사는 임신 1기에 초음파로 목덜미 투명대를 측정하고 산모혈청의 pregnancy-associated plasma protein A를 측정하였으며, 임신 2기에 AFP, uE3, hCG, inhibin A를 측정하였다. 각 산전선별검사들의 수행능력은 다운증후군 임신의 발견율과 위양성률을 이용하여 평가하였다.

결과: 6,736명의 삼중표지자 또는 7,688명의 통합선별검사를 시행한 한국인 산모 중 27명이 다운증후군 임신으로 확인되었다. 삼중표지자검사 결과 1:100, 1:270, 1:300의 위험도 양성기준에서 각각 45%, 73%, 73%의 발견율과 4.7%, 11.2%, 12.4%의 위양성률을 보였다. 통합선별검사는 1:100, 1:150, 1:300의 위험도 양성기준에서 각각 63%, 69%, 75%의 발견율과 1.5%, 1.9%, 3.0%의 위양성률을 보였다.

결론: 통합선별검사는 삼중표지자검사보다 높은 발견율과 낮은 위양성률을 보여 보다 우수한 수행능력을 나타내었다. 이러한 자료는 향후 국내에서 산모들의 산전선별검사 선택에 있어 유용한 자료가 될 것으로 사료된다.

참고문헌

- Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984; 1:926-9.
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988;297:883-7.
- 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;12:801-6.
- 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;16:143-53.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10:56-104.
- Malone FD and D'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;102:1066-79.
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-7.
- Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:918-22.
- Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992;339:1480.
- Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003;23:588-92.
- Wapner RJ. First trimester screening: the BUN study. *Semin Perinatol* 2005;29:236-9.
- Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.
- Kim S, Kim YH, Min WK. Prenatal serum marker screening in Korea: survey results. *Korean J Lab Med* 2007;27:28-33.
- Hwang D, Park SH, Kim JY, Kim KC, Min EG. Prenatal screening using maternal serum AFP, uE3 and hCG in Korean pregnant women: about the correction of MoM value according to maternal weight. *Korean J Obstet Gynecol* 1995;38:378-88.
- Dallaire L. Integration of prenatal diagnosis of genetic diseases into medical practice. *Can Med Assoc J* 1976;115:713-4.
- Caron L, Tihiy F, Dallaire L. Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. *Am J Med Genet* 1999;82:149-54.
- ACOG educational bulletin. Maternal serum screening. Number 228, September 1996 (replaces no. 154, April 1991). Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55:299-308.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007; 109:217-27.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997;4:181-246.
- Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:957-62.
- Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:216-26.

23. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352: 343-6.
24. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997; 337:1654-8.
25. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:387-402.
26. Wald NJ, Hackshaw AK, George LM. Assay precision of serum alpha fetoprotein in antenatal screening for neural tube defects and Down's syndrome. *J Med Screen* 2000;7:74-7.
27. Cho HJ, Lee SY, Kim JW. Determination of Reference Level for Triple Marker in Korean Population . *J Lab Med Qual Assur* 2004;26:185-92.
28. Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn* 2005;25:927-9.
29. Webster RA. Reproductive function and pregnancy. In: McPherson RA, Pincus MR. eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:373.
30. O'Brien JE, Dvorin E, Drugan A, Johnson MP, Yaron Y, Evans MI. Race-ethnicity-specific variation in multiple-marker biochemical screening: alpha-fetoprotein, hCG, and estriol. *Obstet Gynecol* 1997;89:355-8.
31. Crossley JA, Aitken DA, Waugh SM, Kelly T, Connor JM. Maternal smoking: age distribution, levels of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin, and effect on detection of Down syndrome pregnancies in second-trimester screening. *Prenat Diagn* 2002;22:247-55.
32. Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1623-8.
33. Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeva I, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:488-92.
34. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA, et al. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007;110: 651-7.