

## 삼중표지자 선별검사 양성 임신부의 양수 염색체 분석

김지명<sup>1</sup> · 심애숙<sup>2</sup> · 이은희<sup>2</sup>

울지대학병원 진단검사의학과, 녹십자의료재단 세포유전부<sup>2</sup>

### Amniotic Chromosomal Analysis in Pregnant Women Identified by Triple-Marker Testing as Screen Positive

Ji Myung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Ae Sook Sim, M.T.<sup>2</sup>, and Eun Hee Lee, M.D.<sup>2</sup>

Department of Laboratory Medicine, Eulji University College of Medicine<sup>1</sup>, Daejeon; Department of Cytogenetics, Green Cross Reference Laboratory<sup>2</sup>, Yongin, Korea

**Background :** Maternal serum triple marker screening (alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol) can detect 60-70% of Down syndrome and 60% of Edwards syndrome. Previous studies have reported that positive serum screening is related to other fetal chromosomal abnormalities, pregnancy complications, and adverse outcomes. We determined the incidence and karyotype of chromosomal abnormalities in screen positive women and evaluated a relationship between chromosomal and ultrasonographic abnormalities.

**Methods :** Of the 49,806 pregnant women between 15 and 23 weeks' gestational age who received prenatal serum screening with a cut-off value (a risk of 1:270 for Down and 1:100 for Edwards syndrome), 2,116 (4.2%) and 196 (0.4%) were screen positive for Down syndrome and for Edwards syndrome, respectively. Chromosomal analysis in amniotic fluid was performed for 1,893 (89.5%) of the Down positive and 140 (71.4%) of the Edwards positive pregnant women. Ultrasonographic examination was performed to detect fetal abnormalities.

**Results :** Eighty-three cases of chromosomal abnormalities including 40 trisomy 21 (2.1%) and 43 other chromosomal abnormalities (2.3%) were identified in the Down screen positive. Other chromosomal abnormalities included 9 numerical and 34 structural abnormalities. Ten cases of chromosomal abnormalities (9 trisomy 18 and 1 trisomy 9) were detected in the Edwards screen positive. Ultrasonographic abnormalities were found more frequently in the women who had chromosomal aberrations.

**Conclusions :** These data suggest that 4.4% of the Down screen and 7.1% of the Edwards screen positive pregnancy have fetal chromosomal abnormalities. Positive Down screening results reflect a relatively high probability of other abnormalities except trisomy 21. Edwards screen positive group show a low frequency of other chromosomal abnormalities except trisomy 18. A simultaneous use of maternal serum screening and ultrasonograms could be useful for the diagnosis of fetal abnormalities. (*Korean J Lab Med* 2006;26:123-30)

**Key Words :** Triple marker, Down syndrome, Edwards syndrome, Chromosome, Ultrasonogram

접 수 : 2005년 11월 28일      접수번호 : KJLM1908  
수정본접수 : 2006년 3월 1일  
게재승인일 : 2006년 3월 3일  
교신저자 : 김 지 명  
우 302-799 대전광역시 서구 둔산동 1306  
울지대학병원 진단검사의학과  
전화 : 042-611-3477, Fax : 042-611-3464  
E-mail : jmkim@eulji.ac.kr

## 서 론

산전 진단은 산부인과 영역에서 태아의 이상을 조기에 진단하기 위해 중요하게 여겨지고 있으며 이를 위하여 모체 혈청을 이용한

표지자 선별검사, 초음파 검사 및 양수천자술 등이 이용되어진다. 현재 모체 혈청 표지자 검사는 태아의 염색체 이상, 특히 다운증후군을 산전에 진단하기 위해 이용되는 가장 일반적인 선별검사법이다. 1984년 Merkatz 등이 혈청 알파태아당단백이 태아의 염색체 이상, 특히 다운증후군을 가지는 임신부에서 낮게 나타남을 보고한 이래[1] 임신 중기의 모체 혈청에서 시행한 생화학 표지자(알파태아당단백, 융모선자극호르몬, 에스트리올)의 측정값이 태아의 이상이 동반된 경우 특이적인 증감의 양상을 나타냄이 알려졌다. 또한 태아의 염색체 이상 중 가장 흔한 세염색체 이상은 임신부의 나이와 관련이 되어 있으며 세염색체 이상 중 가장 많은 다운증후군의 경우 위험도가 25세 여성에서는 1,300명 중 1명의 빈도를 나타내나 45세 여성에서는 30명 중 1명으로 상승한다. 이를 바탕으로 생화학 표지자와 임신부의 나이를 고려하여 위험도를 분석하는 임신중기의 모체 혈청 삼중 표지자 선별검사가 개발되었으며 다운증후군을 포함한 다른 염색체 이상을 선별하는 보편적인 검사로 자리잡게 되었다.

모체 혈청 삼중 표지자 선별검사는 적용하는 기준치(cutoff value)에 따라 다운 증후군의 발견율 및 위양성의 차이를 나타낸다. 일반적으로 많이 이용되는 1:270 위험도를 적용할 경우 다운증후군의 60-70%만을 발견할 수 있으며 8%의 위양성을 나타낸다고 한다[2]. 또한, 선별검사상 양성을 나타낸 임신부에서 다운증후군의 태아가 증명되는 빈도는 약 2% 정도이며 선별검사상 정상소견을 나타낸 경우에도 위험도가 감소하는 것일 뿐 완전히 다운증후군을 배제할 수는 없다[3]. 이러한 표지자 선별검사의 제한성으로 양수천자술을 이용한 염색체검사는 아직도 태아의 염색체 이상을 확인하기 위한 가장 일반적인 침습적 진단법으로 사용되고 있으며 선별검사상 비정상 소견을 보이는 경우가 양수천자술을 시행하는 가장 흔한 적응증이다. 모체 혈청 표지자 선별검사는 다운증후군 외에 에드워드스증후군(trisomy 18), 터너증후군(45,X) 및 태아의 다른 선천적 이상을 진단하는 데도 유용하다고 보고되고 있으며[4, 5] 임신 합병증의 발생 및 주산기의 부정적 예후와도 관련되어진다고 한다[6].

양수천자술에 의한 산전 염색체검사는 삼중 표지자 선별검사 후 시행되므로 태아의 염색체 이상이 확진되는 데는 선별검사로

부터 10일에서 2주정도의 시간이 소요된다. 이 시기에 산전상담을 통해 염색체 이상의 빈도 및 비정상형의 종류에 대한 정확한 정보를 산모에게 제공하는 것은 매우 중요하다. 현재 국내에는 표지자 선별검사를 시행한 임신부군에 대한 산전 염색체검사의 세포 유전학적 정보를 분석한 광범위한 연구가 부족한 실정이다[7]. 이에 저자들은 표지자 선별검사를 시행한 임신부를 대상으로 산전 염색체검사를 통해 염색체 이상의 빈도 및 핵형을 분석하고 최근 염색체 이상의 독립변수로 대두되는 초음파 소견과의 관련성을 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 1월부터 12월까지 산전 진찰을 위해 모체 혈청 표지자 선별검사가 의뢰된 임신 15주에서 23주까지의 49,806예의 임신부를 대상으로 하였으며 삼중 표지자 선별검사상 분석의 일관성을 확보하기 위해 단태아만을 포함시켰다. 고령임산부는 연령이 35세 이상인 경우로 정의하였다.

임신 주수는 초음파검사상 양두정직경(biparietal diameter), 두위, 복위 및 대퇴골 길이를 측정하여 확인하였다. 대상 임신부군의 연령 및 임신 주수의 분포는 다음과 같았다(Table 1). 대상 임신부군의 연령 분포에서 25-34세의 산모군이 가장 많은 비율(73.06%)을 차지하였으며 35세 이상의 고령임산부도 12.2%를 차지하여 최근에 증가하는 임신부의 연령 증가를 반영하였다.

임신주수별 분포에서 16-19주의 임신부군이 대부분(86.24%)을 차지하였다. 그러나, 21주 이상의 임신부군도 4.68%를 차지하였으며 비교적 늦은 임신중기에 시행되는 표지자 선별검사는 병원 내 원시기를 놓친 경우나 선별검사상 양성 판정을 받은 후 타병원을 내원하여 표지자 선별검사를 반복 시행한 경우가 많았다.

태아맥락총낭종을 포함한 초음파검사상 이상소견의 여부를 조사하였다.

Table 1. Age and gestational age distribution

Maternal age (years)	No. (%)	Gestational age (weeks)	No. (%)
≤ 19	350 (0.70)	15	2,091 (4.20)
20-24	6,993 (14.04)	16	10,309 (20.70)
25-29	22,138 (44.45)	17	13,707 (27.52)
30-34	14,250 (28.61)	18	11,160 (22.40)
35-39	4,540 (9.12)	19	7,778 (15.62)
≥ 40	1,535 (3.08)	20	2,432 (4.88)
		21	1,238 (2.49)
		22	694 (1.39)
		23	397 (0.80)
Total	49,806		

Table 2. Median concentration of AFP, HCG and uE<sub>3</sub> during pregnancy

Gestational weeks	AFP (ng/mL)	HCG (IU/mL)	uE <sub>3</sub> (ng/mL)
15	38.80	47.10	0.34
16	45.10	38.40	0.44
17	51.70	32.30	0.55
18	59.30	29.30	0.67
19	69.00	26.80	0.80
20	80.50	25.19	0.92
21	92.89	24.29	1.12
22	107.47	23.71	1.27
23	124.35	23.35	1.42

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; HCG, human chorionic gonadotropin; uE<sub>3</sub>, unconjugated estriol.

## 2. 삼중 표지자 선별검사

산모의 말초혈액 3 mL를 혈청분리관에 채혈한 후 1,000 g에서 15분간 원침하여 혈청을 분리한 후 알파태아당단백과 융모선자극 호르몬은 자동분석기 Centaur (Bayer Corporation, NY, USA), 에스트리올은 자동분석기 Autodelphia (PerkinElmer, Boston, USA)를 이용하여 화학발광면역측정법으로 측정하였다. 검사값은 임신주수에 따른 변이를 교정하기 위해 한국인 임신부에 대해 검사 사실 자체적으로 설정된 알파태아당단백, 융모선자극호르몬, 에스트리올의 임신주수별 중앙값을 바탕으로 MoM (multiples of the medium)으로 보고하였으며(Table 2) 다운증후군 및 에드워드 증후군에 대한 위험도 평가는 임신부의 연령을 분석 요소로 포함시켜 Maciel 프로그램(RMA, Concord, USA)를 이용하여 분석하였다. 임신 중기를 기준으로 다운증후군은 1:270 기준치를, 에드워드증후군은 1:100 기준치를 채용하여 위험도가 기준치 이상인 경우를 선별검사 양성으로 정하였다. 선별검사에서 이상소견을 나타낸 경우는 양수의 염색체검사를 가능한 시행하도록 하였다.

## 3. 염색체검사

양수의 염색체검사는 임신부의 동의를 받은 후 임신 16주에서 24주 사이에 양수천자술로 양수를 채취하였다. 천자 부위는 가급적 태반과 제대를 피하여 양수량이 많고 태아의 상하지가 있는 위치를 선택하였다. 전복부를 무균적으로 소독한 후 22 Gauge 천자침을 삽입하여 20 mL의 양수를 채취하였다. 염색체 검사를 의뢰할 때는 초음파검사에서 태아의 이상 유무, 염색체 이상의 가족력, 과거 임신에서의 태아의 이상 유무 및 사산력을 기록하도록 하였다.

양수천자에 의해 무균적으로 얻어진 양수는 2개의 원심용 시험관에 10 mL씩 넣어 600 g에서 10분간 원침한 후 침사를 포함한 1 mL를 남기고 상층액을 제거하였다. 침사에 배양액(Chang's media) 2 mL를 첨가하고 조직 플라스크(tissue flask)에 분주한 후 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 5일 동안 배양하였다. 5일 후 위상차현미경으로 관찰하여 5-8개의 세포군집이 형성되면 배양액을 갈아주고 7-10일째 세포를 수확하였다. 세포수확 과정은 우선 조직 플라스크에 0.1 µL/mL demecolcine 0.1 mL를 첨가하여 37°C에서 4시간 동안 항온처리한 후 세포부유액을 무균적으로 준비된 원심용 시험관에 옮기고 0.25% trypsin-EDTA 2 mL를 다시 조직 플라스크에 넣어 5분 동안 항온처리하여 바닥에 붙어있는 세포를 떨어뜨린 후 기존의 원심용 시험관에 담았다. 10분 후 600 g에서 10분간 원침하여 침사를 포함한 2 mL를 남기고 상층액을 제거하였다. 세포 침사액에 sodium citrate/potassium chloride 저장액 5 mL를 한 방울씩 떨어뜨리며 vortex mixer에서 혼합한 후 37°C 수조에서 13분간 항온처리하여 600 g에서 10분간 원침한 다음 2 mL의 세포침사액을 남겼다. 세포침사액은 2 mL의 고정액(메탄올 3:아세트론 1)을 한 방울씩 떨어뜨리며 vortex mixer에서 혼합한 후 -20°C에서 하룻밤 동안 두었다. 다음날 600 g에서 10분간

원침하여 상층액을 제거하고 3 mL의 고정액을 채우는 세척과정을 3회 반복한 후 염색체 슬라이드를 제작하였다. 염색체 슬라이드는 40°C 열판에서 건조시킨 후 G-띠염색(banding)을 실시하였다.

염색체의 검경은 20개 이상의 분열중기 세포에서 염색체 수를 계산하고 최소한 5개의 세포를 분석한 뒤 2개의 핵형분석을 실시하였다. 섞임증(mosaicism)은 최소한 50개의 분열중기세포를 관찰하여 2개의 조직 플라스크에서 같은 염색체 이상을 가진 세포가 관찰된 경우만 염색체 이상으로 분석하였다[8]. 염색체 핵형의 명명은 ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) 1995에 따라 표기하였다. 9번 염색체의 중심주위 역위(pericentric inversion)는 정상변이로 간주하여 정상핵형으로 판독하였다.

태아의 염색체검사에서 로버트슨 전좌를 포함한 균형상호전좌 및 역위의 염색체 이상이 관찰된 경우는 부모의 말초혈액을 이용한 염색체 검사를 추가로 실시하여 가족성 이상인지 태아에서 새로 나타난 이상인지를 파악하였다.

추적 관찰은 양수의 염색체검사에서 발견되지 않은 미세한 염색체 이상 및 낮은 빈도의 섞임증으로 인한 태아의 이상 유무를 확인하기 위해 분만 후 최소한 6개월의 기간을 두어 이상이 관찰되는 경우는 해당병원에서 통보하도록 하였다.

## 4. 분석

비교군간 빈도의 비교는 Fisher's exact test로 분석하였으며 Medcalc (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium) 통계 프로그램을 사용하였다. 모든 분석에서 *P*값 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 삼중 표지자 선별검사의 분석(Table 3)

모체혈청 표지자 선별검사상 이상소견을 나타낸 경우는 2,322예(4.7%)이었는데 2,116예(4.2%)는 다운증후군에 대해 1:270 기준

Table 3. Summary for prenatal screening

	Total (n=49,806)	<35 years (n=43,731)	≥35 years (n=6,075)	<i>P</i> -value*
Trisomy 21 screen positive	2,116 (4.2%)	1,509 (3.5%)	607 (10.0%)	<0.001
Trisomy 18 screen positive	196 (0.4%)	127 (0.3%)	69 (1.1%)	<0.001
Trisomy 21 & 18 screen positive	10 (0.02%)	0 (0.0%)	10 (0.2%)	<0.001

\*Comparison between women under 35 years old and women more than 35 years old.

치 이상의 위험도를 보였으며, 196예(0.4%)는 에드워드증후군에 대해 1:100 기준치 이상의 위험도를 나타냈다. 또한, 10예(0.02%)는 다운증후군과 에드워드증후군 모두에 대해 위험도가 증가된 소견을 나타냈다.

다운증후군 위험군으로 분류된 2,116예의 임신부 중 35세 미만은 1,509예, 35세 이상의 고령임산부는 607예를 차지하였으며 위험군의 빈도는 35세 미만의 임신부군에서는 3.5%, 35세 이상의 임신부군에서는 10.0%로 나타나 고령임산부군의 위험군 빈도가 의미 있게 높았다.

에드워드증후군 위험군으로 분류된 196예의 임신부 중에서도 35세 미만은 127예, 35세 이상의 고령임산부는 69예를 차지하였으며 위험군의 빈도는 35세 미만의 임신부군에서는 0.3%, 35세 이상의 임신부군에서는 1.1%로 나타나 고령임산부군의 위험군 빈도가 의미 있게 높았다.

35세 이상의 고령임산부에서 다운증후군이나 에드워드증후군에 대한 위험군으로 분류되는 빈도는 35세 미만의 임신부군에 비해 높았으며 특히 다운증후군과 에드워드증후군 모두에 대한 위험도가 증가한 것으로 판별된 10예의 임신부는 모두 35세 이상의 고령임산부군이었다.

다운증후군 위험군의 96% 및 에드워드증후군 위험군의 98.5%는 15-20주 사이의 임신부군에서 검출되었으며 특히, 22주 이상의 임신부군에서는 25예만 다운증후군 위험군으로 분류되었고 에드워드증후군에 대한 양성결과를 나타낸 경우는 없었다.

## 2. 양수 염색체 핵형분석

양수검체를 이용한 염색체검사는 모체 혈청 표지자 선별검사상 다운증후군에 대한 양성소견을 나타낸 2,116예 중 1,893예(89.5%)에서, 에드워드증후군에 대한 양성소견을 나타낸 196예 중 140예(71.4%)에서만 시행되었다. 다운증후군과 에드워드증후군 모두에 양성소견을 나타낸 10예의 임신부는 모두 양수 염색체검사를 시행하였다.

다운증후군 위험군으로 염색체검사를 시행한 1,810예 중 1,810예(95.6%)에서는 정상핵형이, 83예(4.4%)에서는 비정상핵형이 관찰되었다.

비정상핵형중 상염색체의 수적이상은 41예이었으며 성염색체의 수적이상은 7예이었다. 상염색체의 수적이상을 보인 41예 중 39예는 21 세염색체(Trisomy 21, 다운증후군)이었으며 1예는 20 세염색체(Trisomy 20), 1예는 표지염색체(marker chromosome)이었다. 성염색체의 수적이상을 보인 6예 중 3예는 45,X (터너증후군), 2예는 47,XXY, 1예는 47,XXY (클라인펠터증후군)이었다. 섞임증은 2예에서 관찰되었으며 1예는 다운증후군 섞임증, 1예는 터너증후군 섞임증이었다.

구조적 염색체이상을 나타낸 경우는 34예이었으며 균형상호전좌가 11예, 비균형상호전좌가 2예, 로버트슨 전좌가 10예, 역위 8예를 차지하였다. 이의 결실이 2예, 22 같은팔염색체(isochromo-

Table 4. Cytogenetic results in positive down syndrome screening

Karyotype	Number (%)
Normal	1,810 (95.6)
Abnormal	83 (4.4)
Numerical	
Autosomal (n=41)	
47,XX or XY,+21	39
47,XX,+20	1
47,XX,+mar	1
Sex chromosomal (n=6)	
45,X	3
47,XXY	2
47,XXY	1
Mosaicism (n=2)	
45,X [4]/46,XX [46]	1
47,XY,+21 [6]/46,XY [44]	1
Structural	
Reciprocal translocation (n=13)	
46,XX,t (1;15)	1
46,XX,t (2;14)	1
46,XY,t (3;11)	1
46,XY,t (4;16)	1
46,XY,t (5;8)	1
46,XX,t (5;10)	1
46,XY,t (6;20)	1
46,XY,t (7;15)	1
46,XX,t (9;17)	1
46,XX,t (10;20)	1
46,XY,t (12;15)	1
46,XY,der (8) t (8;12)	1
46,XY,der (13;21),+21	1
Robertsonian translocation (n=10)	
45,XX or XY,der (13;14)	6
45,XX or XY,der (14;21)	2
45,XX,der (21;22)	1
45,XX,der (15;22)	1
Inversion (n=8)	
46,XX or XY,inv (1)	2
46,XX,inv (2)	1
46,XY,inv (3)	1
46,XX,inv (4)	2
46,XX or XY,inv (7)	2
Deletion (n=2)	
46,XY,del (6)	1
46,XY,del (9)	1
Isochromosome (n=1)	
46,X,i (22) (q10)	1

some 22)가 1예이었다(Table 4). 균형상호전좌, 로버트슨 전좌, 역위를 가진 태아의 부모에 대해 시행한 염색체 검사상 2예의 역위를 제외한 태아의 염색체 이상은 모두 부계 및 모계에게 유전된 가족성 염색체 이상으로 판명되었다.

다운증후군은 섞임증 1예를 포함하여 41예에서 진단되었으며 비정상핵형이 관찰된 태아의 49.4%를 차지하였다. 35세 이상의 고령임산부는 13예이었으며 35세 미만의 임신부군과 비교하여 연

**Table 5.** Comparison of parameters between groups with normal and abnormal chromosome results in positive Down syndrome screening

	Normal (n=1,810)	Down syndrome (n=41)	Other chromo- some abnormal- ities (n=42)
Maternal age			
<35 years	1,409	28	31
≥ 35 years	401	13	11
P-value*		0.18	0.57
Ultrasonogram			
Normal	1,792	16	32
Abnormal	18	25	10
P-value*		<0.001	<0.001
Family history			
Negative	1,805	41	42
Positive	5	0	0
P-value*		1.00	1.00
Previous fetal abnormalities & spontaneous abortion			
Negative	1,773	39	40
Positive	67	2	2
P-value*		0.66	0.66

\*Comparison between group with normal karyotype and down syndrome group or group with other chromosome abnormalities by Fisher's exact test.

**Table 7.** Cytogenetics and clinical features with positive screening result for Down syndrome and Edward syndrome

Karyotype	Number	Outcome (number)
Normal	9	Live-born (4) spontaneous abortion (5)
Abnormal	1	Trisomy 18 (1)

령별 빈도가 약간 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 다운 증후군외의 다른 염색체 이상도 연령에 따른 유의한 차이는 없었다. 염색체이상의 가족력, 과거 임신에서의 태아의 이상 유무 및 사산력은 정상핵형군과 비정상핵형군간의 의미있는 차이를 나타내지 않았다(Table 5).

에드워드증후군에 대한 염색체검사를 시행한 140예 중 130예(92.9%)에서는 정상핵형이, 10예(7.1%)에서는 비정상핵형이 관찰되었다. 비정상핵형은 모두 상염색체의 수적이상이었으며 성염색체의 수적이상이나 구조적 이상은 관찰되지 않았다. 상염색체의 수적이상을 보인 10예 중 9예는 18 세염색체(trisomy 18, 에드워드증후군)이었으며 1예는 9 세염색체(trisomy 9)이었다. 비정상핵형군에서 35세 이상의 고령임산부는 4예로 정상핵형군과 비교하여 고령임산부의 빈도는 통계학적 차이를 나타내지는 않았다. 염색체이상의 가족력, 과거 임신에서의 태아의 이상 유무 및 사산력은 정상핵형군과 비정상핵형군간의 의미 있는 차이를 나타내지 않았다(Table 6).

다운증후군과 에드워드증후군 모두에 양성소견을 나타낸 10예에서 시행된 염색체검사상 9예에서는 정상핵형이 관찰되었으며 1

**Table 6.** Comparison of parameters between groups with normal and abnormal chromosome results in positive Edward syndrome screening

	Normal (n=130)	Abnormal (n=10)	P-value*
Maternal age			
<35 years	92	6	0.49
≥ 35 years	38	4	
Ultrasonogram			
Normal	127	5	<0.001
Abnormal	3	5	
Family history			
Negative	127	10	1.00
Positive	3	0	
Previous fetal abnormalities & spontaneous abortion			
Negative	118	9	1.00
Positive	12	1	

\*Comparison between group with normal karyotype and group with abnormal karyotype by Fisher's exact test.

예에서만 에드워드증후군이 관찰되었다. 에드워드증후군의 태아는 초음파 검사에서도 이상소견이 동반되어 있었으나 과거력 및 가족력에서 특별한 소견은 없었다. 정상핵형으로 판명된 9예의 태아 중 5예는 임신 중 자연유산되었으며 4예만 분만까지 임신이 유지되었다(Table 7).

### 3. 초음파 검사 분석

염색체검사를 시행한 다운증후군 위험군에서 초음파검사상 이상소견은 다운증후군 태아의 25예, 다운증후군외의 다른 염색체 이상 태아의 10예에서 관찰되었으며 정상핵형 태아의 18예와 비교하여 통계학적으로 의미 있게 높은 빈도를 나타내었다. 다운증후군의 태아에서 관찰된 초음파검사상 이상소견은 목덜미의 투명대 증가 11예, 심장기형 6예, 자궁내 성장 지연 4예, 골격계의 이상 2예, 비강골 결함 2예로 목덜미의 투명대 증가 소견의 빈도가 가장 높았다. 다른 염색체 이상의 태아에서 관찰된 초음파검사상 이상소견은 자궁내 성장지연 6예, 신장이상 2예, 양수과다증 1예, 태아맥락총낭종 1예이었으며 가족성 염색체 이상을 나타낸 태아에서는 초음파 이상소견이 관찰되지 않았다. 정상핵형의 태아에서 관찰된 초음파검사상 이상소견은 모두 태아맥락총낭종이었다.

염색체검사를 시행한 에드워드증후군 위험군에서 초음파검사상 이상소견은 비정상핵형군의 5예에서 동반되었는데 구조적 이상을 동반한 자궁내 성장지연 4예, 태아맥락총낭종 1예로 정상 핵형군의 태아에서보다 빈도가 의미 있게 높았다.

## 고 찰

임신 중기에 시행하는 임신부의 연령과 삼중 표지자를 이용한

선별검사는 필수적인 산전검사의 하나로 사용되고 있다. 삼중 표지자 선별검사에서 다운증후군은 알파태아당단백과 에스트리올은 감소하고 융모선자극호르몬은 증가하며, 에드워드증후군은 세 가지 표지자의 값이 정상임신과 비교하여 모두 낮은 값을 나타내는 양상을 보인다. 또한, 알파태아당단백의 감소와 융모선자극호르몬의 증가는 다운증후군을 제외한 다른 염색체 이상을 가진 태아에서도 보고되어 있다[9, 10]. 그러므로 삼중표지자 선별검사는 다운증후군과 에드워드증후군 및 다른 염색체 이상을 찾는 데도 유용하며, 특히 다운증후군의 위험도 분석은 다른 염색체 이상의 가능성을 평가하는 데 도움이 될 수 있다.

본 연구에서도 다운증후군 위험군 중 비정상 염색체 소견을 나타낸 4.4%의 태아에서 다운증후군으로 진단된 경우는 전체의 반 정도를 차지하였으며 나머지는 다른 염색체 이상과 관련되어 있었다. 다른 염색체 이상은 로버트슨 전좌를 포함한 균형전좌 및 역위의 빈도가 높았는데 대부분 가족성 이상이었으며 태아에서 발생한 이상은 드물었다. 그러므로 양수 염색체검사상 전좌 및 역위소견이 있는 경우는 반드시 부모의 염색체 검사가 필요함을 알 수 있었다.

성염색체의 수적이상도 선별검사 위험군에서 발견된 빈도가 무작위군에 비해 높은 것으로 보고되는데 Saller 등은 태아수종을 가지는 터너증후군의 태아는 다운증후군의 선별검사상 양성을 띠는 경향이 있으며 태아수종이 없는 터너증후군은 낮은 융모선자극호르몬을 나타내 에드워드증후군 선별상 양성을 보인다고 하였다[11]. 그러나 본 연구에서는 터너증후군을 포함한 성염색체의 수적이상 6예가 모두 다운증후군 위험군에서 발견되었으며 다운증후군 위험군에서 진단된 터너증후군 3예에서도 초음파상 태아수종의 증거는 없었다. 또한, 에드워드증후군 위험군에서는 성염색체 이상이 발견되지 않았다. 이는 터너증후군과 같은 성염색체의 수적이상은 태아수종 등의 초음파 소견에 관계없이 다운증후군으로 분류될 가능성이 높음을 시사하였다.

다운증후군에 대한 위험도가 다른 염색체 이상의 동정과 관련성이 있는 반면, 에드워드증후군에 대한 위험도는 비교적 에드워드증후군과 관련성이 높고 다른 염색체 이상과의 연관성은 낮아서 에드워드증후군에 대한 선별 양성군에서 관찰된 염색체 이상의 대부분이 18 세염색체이었으며 다른 상염색체의 수적이상(9 세염색체)이 1예를 차지하였다. 에드워드증후군에 대한 선별검사의 유용성을 평가한 이전 보고에 의하면 에드워드증후군 선별 양성군 중 18.5%에서 염색체 이상을 보여 본 연구보다 염색체 이상의 빈도(7.1%)가 높았으며 18 세염색체 외에 다른 세염색체 이상이 2/3 이상을 구성하는 차이를 나타냈다[12]. 그러나 에드워드증후군의 위험도는 18 세염색체를 포함한 세염색체 이상과 관련이 높음은 공통된 소견이었다.

다운증후군 및 에드워드증후군에 대해 모두 위험군으로 분류된 10예 중에서는 1예가 18 세염색체로 진단되었으며 9예는 정상핵형을 나타냈으나 5예(55.6%)에서 불량한 임신경과를 나타내었다. 다운증후군과 에드워드증후군 모두에 선별검사 양성을 보이는 경

우 선별검사의 소견은 알파태아당단백과 에스트리올은 낮고 융모선자극호르몬은 낮거나 중간의 측정값을 보였다. 이전의 보고에 의하면 선별검사상 다운증후군과 신경관결손증 혹은 다운증후군과 에드워드증후군에 대해 동시에 양성을 나타내는 경우 불량한 임신경과를 나타낼 위험이 증가한다고 보고하였는데[13, 14] 이는 본 연구에서도 확인할 수 있었다. 또한, 다운증후군과 에드워드증후군에 대해 모두 양성을 나타낸 32예의 임신부를 대상으로 한 이전 연구에서도 본 연구와 유사하게 염색체 이상이 관찰된 12예의 임신부 중 83.3%가 18 세염색체로 대부분을 차지하였다. 그러므로 다운증후군과 에드워드증후군에 동시에 양성소견을 나타내는 경우는 에드워드증후군의 가능성이 높으며 정상 염색체 소견을 나타내는 경우에도 자연유산, 태아절박가사 및 조기분만 등의 위험도가 높음을 알 수 있었다.

한국인에서 산전 염색체검사상 비정상핵형의 빈도는 최근 보고에 의하면 3.16%이며 수적이상(1.88%)이 구조적 이상(1.17%)보다 많았으나 본 연구에서는 비정상핵형의 빈도가 4.4%로 약간 높았고 수적이상과 구조적 이상의 빈도가 비슷하였으며 상대적으로 다운증후군의 빈도가 보다 높았다[15]. 이는 본 연구는 산전 선별검사 양성군을 대상으로 한 반면 한국인에서의 다른 세포유전학적 연구는 선별검사 양성군 뿐만 아니라 고령임산부, 이상태아의 과거력이 있는 경우 등이 다수 포함되어 비정상핵형의 빈도나 염색체 이상의 분포에서 본 연구와 차이를 보인 것으로 추론된다. 실제로 본 대상군과 같은 기준치를 이용한 다운증후군 선별 양성군에 대한 이전의 연구에 의하면 비정상 염색체 소견의 빈도는 5.13%였으며 다운증후군과 다른 염색체 이상이 유사한 빈도를 보였다[4].

35세 이상의 고령임산부에서 다운증후군이나 에드워드증후군에 대한 위험군으로 분류되는 빈도가 전체 임신부군에서의 빈도보다 의미 있게 높았는데 이는 임신부의 연령이 선별검사시 위험도 분석의 평가인자로 반영되었기 때문으로 사료되었다. 그러나 염색체 검사로 진단된 다운증후군을 연령인자로 분석한 결과 35세 이상의 고령임산부군에서의 빈도가 높지만 통계학적으로 유의하지는 않았다. 다운증후군이 임신부의 연령 증가에 따라 위험이 증가함에도 본 연구에서 임신부의 연령에 따른 증가의 경향은 있으나 의미 있는 차이를 나타내지 않은 것은 염색체 검사의 시행률이 35세 미만의 임신부군(97.2%)과 비교하여 35세 이상의 임신부군(70.0%)에서 낮아 연령 요인을 충분히 반영하지 못한 것으로 사료된다.

에드워드증후군 및 다른 염색체 이상은 35세 이상의 고령임산부군에서의 빈도가 35세 미만의 임신부군과 비교하여 차이를 보이지 않아 다운증후군 외에 다른 염색체 이상에 대한 임신부 연령의 영향은 증명할 수 없었다. 동양인에서 에드워드증후군을 대상으로 이루어진 이전 연구에서도 임신부의 연령은 에드워드증후군의 빈도를 증가시키는 독립인자로는 증명되지 않았다[16].

초음파검사의 이상소견이 독립변수로서 염색체 이상과 연관됨으로 산전 진단 시 유용성이 입증되고 있는데 본 연구에서도 염색체 이상이 발견된 태아에서 초음파검사상 이상소견이 동반되는 경우가 많았다. 염색체 이상을 예측하는 다양한 초음파검사의 소견들이

알려져 있으나 현재까지 특이적인 염색체이상과의 연관성이 알려진 특정소견은 드물다. 염색체이상의 진단에 유용한 것으로 알려진 일부 초음파검사의 소견 중 목덜미의 투명대 증가소견은 다운증후군 진단의 민감도를 높인다고 알려져 있다[17, 18]. 본 연구에서도 목덜미의 투명대 증가 소견을 보인 선별검사 양성군 11예의 태아에서 다운증후군이 진단되어 목덜미의 투명대 증가 소견이 다운증후군의 진단에 도움이 될 것으로 사료되었다. 또한, 심장기형, 자궁내 성장지연, 태아의 구조적 이상 등을 동반한 선별검사 양성군에서 염색체 이상의 빈도가 높았으며 가족성 염색체 이상을 가진 태아에서는 정상 초음파소견을 나타내어 모체혈청 표지자 검사와 초음파검사를 결합하면 보다 정확하게 태아의 이상을 예측할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 태아맥락총낭종은 Porto 등에 의하면 염색체이상의 독립 위험인자로 유전상담이 필요하다고 하였는데[19] 본 연구에서는 초음파검사서 태아맥락총낭종의 소견을 보인 20예 중 대부분이 정상태형을 보였고 2예(18 세염색체 1예, 20 세염색체 1예)에서만 염색체 이상이 증명되었는데 이는 태아맥락총낭종이 단독소견인 경우 염색체 이상과의 연관성이 비교적 낮음을 시사하였다.

모체혈청 표지자 선별검사는 현재도 양수 염색체검사를 실시하는 가장 흔한 원인이다. 그러므로 선별검사 양성 임신부군에 대해 상담을 통해 양수 염색체검사 전 예측되는 염색체이상의 빈도 및 종류에 대해 주지하는 것이 반드시 필요하다. 본 저자들은 선별검사 양성 임신부군에서 염색체이상의 빈도는 다운증후군 양성군의 4.4%, 에드워드스증후군 양성군의 7.1%로 비교적 높아 산전 선별검사가 유용함을 증명하였으며 특히, 다운증후군 양성군의 염색체이상 중에는 다운증후군 외에 태아의 이상을 동반할 가능성이 낮은 가족성 염색체이상을 가진 태아가 다수 분포함을 밝혔다. 또한, 초음파 및 선별검사 소견을 함께 평가하는 것이 태아의 염색체이상을 진단하는 데 유용함을 알 수 있었다.

## 요 약

**배경 :** 모체 혈청 삼중 표지자 검사(알파태아당단백, 융모선자극호르몬, 에스트리올)는 다운증후군의 60-70% 및 에드워드스증후군의 60% 정도를 산전에 진단할 수 있다. 또한, 양성 표지자 선별검사는 다운증후군과 에드워드스증후군 이외의 다른 태아의 염색체 이상, 임신 합병증의 발생 및 주산기의 부정적 예후와도 관련성이 있음이 보고되고 있다. 저자들은 선별검사상 양성소견을 보인 임신부군을 대상으로 양수 염색체검사를 통해 염색체이상의 빈도 및 핵형을 분석하고 초음파검사 소견과의 관련성을 보고자 하였다.

**방법 :** 산전 진찰을 위해 모체혈청 표지자 검사가 의뢰된 임신 15주에서 23주까지의 49,806예의 임신부를 대상으로 임신 중기를 기준으로 다운증후군은 1:270 기준치를, 에드워드스 증후군은 1:100 기준치를 채용하였다. 모체혈청 표지자 검사상 2,116예(4.2%)는

다운증후군 단독, 196예(0.4%)는 에드워드스증후군 단독에 대해 이상소견을 나타내었다. 양수검체를 이용한 염색체검사는 다운증후군에 대한 양성소견을 나타낸 1,893예(89.5%), 에드워드스증후군에 대한 양성소견을 나타낸 140예(71.4%)에서 시행되었다. 초음파검사가 태아의 이상소견의 유무를 보기 위해 시행되었다.

**결과 :** 염색체검사를 시행한 다운증후군 선별 양성군 중 83예에서는 비정상핵형이 관찰되었다. 40예(2.1%)에서는 다운증후군이, 43예(2.3%)에서는 다른 염색체이상(수적 이상이 9예, 구조적 이상이 34예)이 증명되었다. 염색체검사를 시행한 에드워드스증후군 선별 양성군 중 10예에서 비정상핵형이 관찰되었으며 9예는 18 세염색체, 1예는 9 세염색체이었다. 초음파검사상 이상소견은 다운증후군을 포함한 염색체이상이 관찰된 경우 보다 높은 빈도를 보였다.

**결론 :** 선별검사 양성 임신부군에서 태아의 염색체이상의 빈도는 다운증후군 선별 양성군의 4.4%, 에드워드스증후군 선별 양성군의 7.1%이었다. 다운증후군 선별 양성군에서는 다운증후군 외의 다른 염색체이상이 상대적으로 높은 빈도를 차지한 반면 에드워드스증후군 선별 양성군에서는 에드워드스증후군 외에 다른 염색체이상의 빈도는 낮았다. 초음파 소견과 선별검사를 함께 평가하는 것이 태아의 염색체이상을 진단하는 데 도움이 됨을 알 수 있었다.

## 참고문헌

1. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
2. Chao AS, Chung CL, Wu CD, Chang SD, Cheng PJ, Lin YT, et al. Second trimester maternal serum screening using alpha fetoprotein, free beta human chorionic gonadotropin and maternal age specific risk: result of chromosomal abnormalities detected in screen positive for Down syndrome in an Asian population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:393-7.
3. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med* 1992;327:588-93.
4. Benn PA, Home D, Briganti S, Greenstein RM. Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple-marker testing as screen positive for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:496-501.
5. Suzumori K, Tanemura M, Murakami I, Okada S, Natori M, Tanaka M, et al. A retrospective evaluation of maternal serum screening for the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 1997;17:861-6.
6. Ogle R, Jauniaux E, Pahal GS, Dell E, Sheldrake A, Rodeck C. Serum screening for Down syndrome and adverse pregnancy outcomes: A case-controlled study. *Prenat Diagn* 2000;20:96-9.

7. Cha YI, Yang JS, Chae SL, Park AJ. An evaluation of prenatal triple marker screening. *Korean J Lab Med* 2003;23:199-204. (차영주, 양주석, 채석래, 박애자. 산전 삼중표지자 선별검사의 평가. *대한진단검사의학회지* 2003;23:199-204.)
8. Gardner RJM and Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996: 349-52.
9. Dimaio MS, Baumgarten A, Greenstein RM, Saal HM, Mahoney MJ. Screening for fetal Down's syndrome in pregnancy by measuring maternal serum alpha-fetoprotein levels. *N Engl J Med* 1987;317: 342-6.
10. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-30.
11. Saller DN Jr, Canick JA, Schwartz S, Blitzer MG. Multiple marker screening in pregnancies with hydropic and nonhydropic Turner syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1021-4.
12. Hogge WA, Fraer L, Melegari T. Maternal serum screening for fetal trisomy 18: benefits of patient-specific risk protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:289-93.
13. Zanini R, Tarantini M, Cerri V, Jacobello C, Bellotti D, Lancetti S, et al. 'Dual positivity' for neural tube defects and down syndrome at maternal serum screening: gestational outcome. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:106-10.
14. Summers AM, Huang T, Wyatt PR. Pregnancy outcomes of women with positive serum screening results for Down syndrome and trisomy 18. *Prenat Diagn* 2002;22:269-71.
15. Yang YH, Yang ES, Park YW, Kim SK, Kim IK, Son YS. Clinical and cytogenetic study on 3,672 genetic amniocentesis: YUMC 20 years experience from 1985 to 2004 years. *Korean J Obstet Gynecol* 2005; 48:1663-72. (양영호, 양은석, 박용원, 김세광, 김인규, 손용석. 임신중기 양수천자 3,672예에 대한 임상 및 세포유전학적 연구: YUMC의 20년(1985-2004)간의 경험. *대한산부인과학회지* 2005;48:1663-71.)
16. Chen CP, Chern SR, Tsai FJ, Lin CY, Lin YH, Wang W. A comparison of maternal age, sex ratio and associated major anomalies among fetal trisomy 18 case with different cell division of error. *Prenat Diagn* 2005;25:327-30.
17. Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O, et al. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn* 2005;25:901-5.
18. Filkins K and Koos BJ. Ultrasound and fetal diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:185-95.
19. Porto M, Murata Y, Warneke LA, Keegan KA Jr. Fetal choroid plexus cysts: an independent risk factor for chromosomal anomalies. *J Clin Ultrasound* 1993;21:103-8.