

국내 생화학적 표지자 산전선별검사 기초조사 보고

김솔잎 · 김윤희 · 민원기

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과

Prenatal Serum Marker Screening in Korea: Survey Results

Sollip Kim, M.D., Yun Hee Kim, M.D., and Won-Ki Min, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center and University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Maternal serum triple marker screening has been covered by the medical insurance system in Korea since December 2004. The number of tests is on the increase, but an external quality control program and a basic survey have not been established yet. The aim of this study was to report the survey of prenatal screening tests.

Methods : Three different quality control specimens were prepared using the sera obtained from 100 women who were in the 15th to 20th week of pregnancy and visited Asan Medical Center during May 2005. We assumed that the three specimens belonged to the first day of 15 weeks, third day of 16 weeks, and second day of 19 weeks, respectively, and sent them to 10 laboratories. Nine laboratories replied to the survey. We analyzed concentrations, multiples of medians (MoMs), and risk estimates.

Results : The coefficients of variance of MoM were 32.1-32.6% for α -fetoprotein, 15.3-19.8% for unconjugated estriol, 6.3-12.5% for human chorionic gonadotropin, and 12.9-18.2% for inhibin-A. In Down syndrome risk estimation for specimen-2, six of the eight laboratories that used the triple test reported the screen positive, but two laboratories reported negative. Three of five laboratories using the quadruple test reported the screen positive, and two laboratories reported negative. In case of neural tube defect, all laboratories except one reported all specimens the screen negative. In case of Edward syndrome, all laboratories reported all specimens the screen negative.

Conclusions : Since MoMs and risk estimates showed a wide variation among the participating laboratories in this survey, an external quality control and the standardization of the variables seemed warranted. (*Korean J Lab Med 2007;27:28-33*)

Key Words : Prenatal screening test, Survey, MoM

서 론

생화학적 표지자 산전 선별검사는 산모혈청을 이용하여 검사가

이루어지므로 태아손상의 위험이 없이 다운증후군을 포함한 염색체 이상의 위험군을 예측할 수 있다. 이 중 임신 중기에 시행되는 삼중표지자 검사는 산모혈청의 α -fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated estriol (uE3)의 생화학적 표지자와 산모의 나이를 종합하여 위험도를 산출하는 방법이며[1, 2] 최근에는 다운증후군의 검출률을 높이기 위해 inhibin-A를 추가한 사중표지자 검사가 도입되어 사용되고 있다[3]. 연령과 관계없이 모든 산모에서 산전 선별검사를 실시하는 것이 경제적으로 유용하다고 알려져[4, 5] 35세 이하의 산모도 선별검

접 수 : 2006년 7월 13일 접수번호 : KJLM1967
수정본접수 : 2007년 1월 14일
게재승인일 : 2007년 1월 15일
교신저자 : 민원기
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4503, Fax : 02-478-0884
E-mail : wkmin@amc.seoul.kr

사를 받는 것이 추천된다.

미국에서는 1988년부터 산모혈청 AFP에 대한 외부정도관리를 시행하였고[6], 1999년부터는 FBR/CAP에서 삼중표지자 검사에 대한 외부정도관리를 하고 있다. 또한 최근에는 미국의 FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy), 영국의 SURUSS (Serum Urine and Ultrasound Screening Study)와 같은 대규모 전향적 연구가 이루어져 여러 산전 선별검사의 유용성과 의의를 비교할 수 있게 되었다[7, 8].

국내의 경우 2004년 12월부터 삼중표지자 검사에 의료보험이 적용되어 점차 검사가 증가하고 있지만 외부정도관리 체계가 마련되어 있지 않고, 이를 위한 기초조사도 이루어지지 않은 상황이다. 이에 저자들은 국내의 생화학적 표지자를 이용한 산전 선별검사에 사용되는 기기와 시약, 위험도 분석 프로그램의 종류와 위험도 분석 결과를 조사하여 향후 외부정도관리 체계의 정착을 위한 자료를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

2005년 3월 한달 동안 서울아산병원을 내원한 임신 15주부터 20주까지의 산모로부터 채취한 혈청 검체 100개를 모아 본원의 다운증후군 위험도 결과를 기준으로 양성검체들과 음성검체들로 나누고 각각 혼합하여 3종류의 정도관리용 산모혈청을 제조하였다. 제조된 혈청은 산모혈청 1, 산모혈청 2, 산모혈청 3으로 명명하고 태령은 각각 혼합된 검체들의 평균값을 기준으로 15주 1일, 16주 3일 및 19주 2일로 가정하여 Table 1과 같은 정보를 첨부한 후 결과회신서와 함께 서울, 경기 지역의 삼중 및 사중표지자 산전 선별검사를 시행하는 10개 검사실에 발송하였다. 결과회신서에는 산전 선별검사의 종류(삼중 혹은 사중), 검사별 사용기기명과 시약명, 위험도분석 프로그램명, 검사별 농도와 multiples of median (MoM), 다운증후군, 에드워드스증후군 및 신경관결손증의 위험도를 기입하도록 하였다. 총 9개 검사실에서 결과를 회신하였다. 각 검사실의 검사별 농도와 MoM의 평균, 표준편차, 변이계수

Table 1. Basic presumptive information on 3 quality control specimens

Specimen	Date of mother's birth	Gastational age	Date of specimen collection	Weight (kg)	Single or twin pregnancy	Race	DM/previous examination/reinspection/smoke
Specimen-1	1975-10-15	Third day of the 16 weeks	2005-03-08	63.0	Single	Korean	All negative
Specimen-2	1970-06-20	Second day of the 19 weeks	2005-03-08	67.0	Single	Korean	All negative
Specimen-3	1978-08-10	First day of the 15 weeks	2005-03-08	59.0	Single	Korean	All negative

Table 2. Instruments (principle) used in 9 laboratories

Laboratory	AFP	uE3	Total hCG	Inhibin-A
1	Bayer, ADVIA Centaur (ECLIA)	Perkin Elmer, Auto DELFIA (FIA)	Bayer, ADVIA Centaur (ECLIA)	DSL, Active inhibin ELISA
2	DPC, Immulite2000 (CLIA)	DPC, Immulite2000 (CLIA)	DPC, Immulite2000 (CLIA)	DSL, Active inhibin ELISA
3	Perkin Elmer, Auto DELFIA (FIA)	Perkin Elmer, Auto DELFIA (FIA)	Perkin Elmer, Auto DELFIA (FIA)	DSL, Active inhibin ELISA
4	Biosewoom, Absolute AFP (EIA)	Biosewoom, Absolute E3 (EIA)	Biosewoom, Absolute hCG (EIA)	DSL, Active inhibin ELISA
5	DiaSorin, IRMA-mat AFP	Beckman, Immunotech (RIA)	Beckman, Immunotech (RIA)	DSL, Active inhibin ELISA
6	Beckman, Access (CLIA)	Beckman, Access (CLIA)	Beckman, Access (CLIA)	Not performed
7	DPC, Immulite2000 (CLIA)	DPC, Immulite2000 (CLIA)	DPC, Immulite2000 (CLIA)	Not performed
8	Ortho, Vitros ECi (CLIA)	Advanced laboratory diagnostic system, ADALTIS	Ortho, Vitros ECi (CLIA)	Not performed
9	Beckman, Immunotech (RIA)	Beckman, Immunotech (RIA)	Beckman, Immunotech (RIA)	Not performed

Abbreviations: AFP, α -feto protein; uE3, unconjugated estriol; hCG, human chorionic gonadotropin; ECLIA, electrochemiluminescence immunoassay; FIA, fluorescence immunoassay; ELISA, enzyme linked immunoassay; DPC, Diagnostic Products Corporation; DSL, Diagnostic System Laboratory Inc.; EIA, enzyme immunoassay; RIA, radioimmunoassay.

Table 3. Software programs for risk calculation used in 8 laboratories

Laboratory	Triple test	Quadruple test
1	Prenatal AFP (Robert Maciel associates, Inc., USA)	Prenatal AFP (Robert Maciel associates, Inc., USA)
2	Prisca (DPC and Typolog, Germany)	Hit (Hamchoon Inc., Korea)
3	AFP expert (Benetech Inc., Canada)	AFP expert (Benetech Inc., Canada)
4	MPIS (RMA, USA)	Hit (Hamchoon Inc., Korea)
5	Hit (Hamchoon Inc., Korea)	Hit (Hamchoon Inc., Korea)
6	Tri-cal (Hanyang Univ. GURI hospital, Korea)	Not performed
7	AFP expert (Benetech Inc., Canada)	Not performed
8	Alpha-program (LMS, England)	Not performed

를 구하였고, 다운증후군, 에드워드증후군, 신경관결손증의 임신 위험도를 비교하였다.

결 과

1. 검사방법 및 위험도분석 프로그램

회신을 보낸 9개 검사실 중 5개 검사실에서는 삼중 및 사중표지자 검사를 모두 시행하였고, 4개 검사실에서는 삼중표지자 검사만을 시행하였다. 대부분의 검사실은 농도와 위험도를 함께 보고하였으나 삼중표지자 검사만을 시행하는 4개 검사실 중 1개 검사실에서는 삼중표지자의 농도만을 측정하고 위험도는 보고하지 않았다.

AFP은 9개의 검사실 모두에서 서로 다른 기기를 사용하였다.

Table 4. Performance of analytes

Analytes	Specimen	Concentration		MoM	
		Mean±SD	CV (%)	Mean±SD	CV (%)
AFP	1	38.9±3.6	9.2	1.3±0.4	32.6
	2	39.2±3.9	9.9	1.0±0.3	32.5
	3	41.3±4.5	10.8	1.6±0.5	32.1
uE3	1	6.7±2.5	37.8	1.1±0.2	19.0
	2	8.1±3.3	40.1	0.7±0.1	19.8
	3	8.1±3.0	36.9	1.8±0.3	15.3
hCG	1	38.3±11.0	28.7	1.1±0.1	6.3
	2	40.8±13.7	33.7	1.7±0.2	12.5
	3	31.8±9.0	28.3	0.6±0.1	10.6
Inhibin-A	1	228.5±40.9	17.9	1.1±0.2	18.2
	2	251.4±29.5	11.7	1.2±0.2	12.9
	3	216.3±27.2	12.6	1.0±0.2	16.3

Abbreviations: SD, standard deviation; CV, coefficient variation; MoM, multiples of median.

Total hCG는 총 7종류의 기기를 사용하였으며 Immulite2000 (DPC, CA, USA)와 Immunotech (Beckman Coulter, Fullerton, USA)를 각각 2개의 검사실에서 사용하였다. uE3는 총 6종류의 기기를 사용하였으며 Immulite2000, AutoDELFIA (Perkin Elmer, MA, USA), Immunotech를 각각 2개의 검사실에서 사용하였다. Inhibin-A는 5개 검사실 모두에서 Active inhibin ELISA (DSL, TX, USA)를 사용하였다(Table 2).

삼중표지자 검사를 통해 위험도를 분석한 8개 검사실에서는 총 7종류의 프로그램을 사용하였으며 AFP expert (Benetech Inc., Toronto, Canada)를 2개의 검사실에서 사용하였다. 사중표지자 검사를 통해 위험도를 분석한 5개 검사실 중 3개 검사실에서는 Hit (Hamchoon Inc., Seoul, Korea)를 사용하였고, AFP expert, Prenatal AFP (Robert Maciel associates Inc., MA, USA)는 각 1개의 검사실에서 사용하였다(Table 3).

2. 검사별 농도와 MoM 분석결과

9개 검사실에서 측정된 3개의 정도관리 산모혈청에 대한 농도와 MoM의 평균, 표준편차, 변이계수는 Table 4와 같았다. 농도의 변이계수는 AFP 9.2-10.8%, uE3 36.9-40.1%, hCG 28.3-33.7%, inhibin-A 11.7-17.9%였다. MoM의 변이계수는 AFP 32.1-32.6%, uE3 15.3-19.8%, hCG 6.3-12.5%, inhibin-A 12.9-18.2%였다.

3. 위험도 분석결과

신경관결손증, 다운증후군 및 에드워드증후군의 위험도 분석결과는 Table 5와 같았다. 신경관결손증 위험도 분석에서 산모혈청 3에 대해서 한 검사실의 사중표지자 검사에서만 양성으로 보고하였고 그 외에는 모두 음성으로 보고하였다. 다운증후군의 경우 산

Table 5. Risk estimates for neural tube defect, Down syndrome, and Edward syndrome at 8 participating laboratories

Laboratory	Specimen 1	Specimen 2			Specimen 3					
		Neural tube defect	Down syndrome	Edward syndrome	Neural tube defect	Down syndrome	Edward syndrome			
Triple	1	1.1 MoM	1:5,900	1:20,993	0.8 MoM	1:52*	1:2,021	1.4 MoM	1:70,000	1:56,262
	2	1.3 MoM	1:4,290	1:90,000	0.9 MoM	1:112*	1:25,100	1.5 MoM	1:10,187	1:90,000
	3	1.0 MoM	1:5,550	1:206,000	0.7 MoM	1:65*	1:18,000	1.3 MoM	1:31,700	1:190,000
	4	2.0 MoM	1:11,461	1:99,999	1.4 MoM	1:266*	1:99,999	2.4 MoM	1:88,173	1:99,999
	5	1.2 MoM	1:14,732	1:75,504	0.8 MoM	1:284	1:20,483	1.5 MoM	1:91,123	1:67,249
	6	1.0 MoM	1:4,878	Not calculated	0.7 MoM	1:221*	Not calculated	1.2 MoM	1:25,620	Not calculated
	7	1.1 MoM	1:2,100	Not calculated	0.8 MoM	1:101*	Not calculated	1.2 MoM	1:28,200	Not calculated
	8	1.2 MoM	1:4,600	Not calculated	0.8 MoM	1:290	Not calculated	1.4 MoM	1:20,000	Not calculated
Quadruple	1	1.1 MoM	1:24,000	1:20,993	0.8 MoM	1:92*	1:2,021	1.4 MoM	1:99,000	1:56,262
	2	1.2 MoM	1:6,981	1:91,123	0.8 MoM	1:56*	1:12,254	1.5 MoM	1:91,123	1:91,123
	3	1.0 MoM	1:6,810	1:206,000	0.7 MoM	1:58*	1:18,000	1.3 MoM	1:48,400	1:190,000
	4	2.2 MoM	1:25,105	1:91,123	1.5 MoM	1:406	1:35,096	2.6 MoM*	1:91,123	1:84,098
	5	1.2 MoM	1:17,094	1:75,504	0.8 MoM	1:483	1:20,483	1.5 MoM	1:91,123	1:67,249

*screen positive.

Abbreviation: MoM, multiples of median.

모혈청 1과 3에 대해서는 모든 검사실에서 음성으로 보고하였으나, 산모혈청 2에 대해서는 삼중표지자 검사를 시행한 8개 검사실 중 6개 검사실에서 양성으로, 2개 검사실에서 음성으로 보고하였고 사중표지자 검사를 시행한 5개 검사실 중 3개 검사실에서 양성으로, 2개 검사실에서 음성으로 보고하였다. 삼중표지자 검사만 시행하는 3개 검사실에서는 에드워드 증후군에 대한 위험도를 분석하지 않았다. 위험도 판정기준은 모든 검사실에서 다운증후군 1:270, 신경관 결손증 2.5 MoM이었고, 에드워드증후군의 경우 한 검사실에서 1:100, 나머지 검사실에서는 1:200이었다.

고 찰

일반적으로 선별검사서 양성으로 보고되면 다음 단계로 정밀 초음파나 양수천자 등의 확진검사가 이루어진다. 그러나 확진검사는 비용이 많이 들고, 특히 양수천자의 경우 태아손실의 가능성이 있으므로[9] 선별검사의 위양성률을 낮춤으로써 불필요한 정밀검사를 최소로 줄이는 것이 중요하다.

가장 효과적인 산전 선별검사는 임신초기의 태아 후경부 투명대(nuchal translucency) 두께, 혈중 PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) 농도, free beta hCG 농도를 분석하는 검사와 중기의 사중표지자 검사를 통합하여 판단하는 방법이다(검출률 85%, 위양성률 0.9%[8]). 그러나 이런 통합검사방법은 2번에 나누어 검사해야 하고 비용이 임신중기의 사중표지자 검사만을 시행하는 경우에 비해 약 2배로 증가하는 단점이 있다[8]. 사중표지자 검사는 기존의 삼중표지자 검사에 비해 다운증후군의 검출률을 6-11% 정도로 향상시킨 것으로 위양성률을 5%로 가절할 때 약 80%의 검출률을 나타낸다고 한다[2]. 2004년 FBR/CAP 조사에서는 약 40%의 검사실이, 2006 FBR/CAP Survey에서는 약 60%의 검사실이 임신중기 산전 선별검사로 사중표지자 검사를 시행하는 것으로 보고하여 임신중기 산전 선별검사로 사중표지자 검사의 적용이 증가하는 추세이다[2, 10]. 국내의 경우 사중표지자 검사의 도입 정도는 알려진 바가 없으나 이번 기초조사 결과를 보면 회신한 9개의 검사실 중 5개 검사실에서(55.6%) 삼중 및 사중표지자 검사를 함께 시행하고 있어 사중표지자 검사의 도입 정도는 외국의 보고와 유사하였다.

2006 FBR/CAP 조사에 의하면 삼중표지자 검사를 이용한 다운증후군 위험도의 중앙값이 1:200인 검체에 대해 62%의 검사실에서는 양성으로, 38%의 검사실에서는 음성으로 보고하였다. 반면 같은 검체에 대해 사중표지자 검사의 다운증후군 위험도 중앙값은 1:640이었으며 24%의 검사실에서 양성으로, 76%의 검사실에서 음성으로 보고하였다. NYSPT (New York State Proficiency Test) 프로그램에서 실시한 fetal defect marker proficiency test 결과를 보면, 사중표지자 검사에 의한 다운증후군 임신 위험도의 중앙값이 1:38인 산모혈청에 대해 91%의 검사실에서 양성으로 보고하였고, 임신위험도 중앙값이 1:280인 산모혈청에

대해서는 37%의 검사실에서만 양성으로 보고하였다[11, 12]. 그러나, 다운증후군 위험도의 중앙값이 1:1,000보다 작은 경우에는 모든 검사실에서 음성으로, 1:50보다 큰 경우에는 99% 이상의 검사실에서 양성으로 보고하여 높은 일치율을 보였다[10-13]. 이러한 외부정도관리 프로그램의 조사결과를 종합해 보면 아주 높거나 낮은 위험도의 중앙값을 나타내는 정도관리 검체에 비해 분석된 다운증후군 위험도의 중앙값이 양성 판단기준에 근접하는 정도관리 산모혈청에 대한 결과의 일치율이 낮았다. 이는 모든 정도관리 산모혈청에서 분석된 위험도는 중앙값을 기준으로 비교적 넓은 범위에 퍼져 분포하므로 양성 판단기준 근방의 위험도를 나타내는 산모혈청에 대해서는 검사실마다 서로 다른 결과를 낼 가능성이 높기 때문으로 사료되며, 특정 위험도 수준에서 검사의 정확도가 낮아지기 때문은 아니다. 이번 조사에서도 삼중 또는 사중표지자 검사를 이용한 산모혈청 1, 2, 3의 다운증후군 위험도 중앙값(범위)은 각각 1:6,803 (1:2,100-1:25,105), 1:112 (1:52-1:483), 1:70,028 (1:10,187-1:91,123)으로 모두 넓은 범위에 분포하고 있었으나 다운증후군 위험도 중앙값이 1:1,000보다 작은 산모혈청 1, 3에 대해서는 모든 검사실에서 음성으로 보고한 반면 양성 판정기준인 1:270에 가까운 중앙값을 나타낸 산모혈청 2에 대해서는 삼중표지자 검사를 시행한 8개 검사실 중 6개 검사실에서 양성(75%), 2개 검사실에서 음성(25%)으로 보고하였고, 사중표지자 검사를 시행한 5개 검사실 중 3개 검사실에서 양성(60%)으로, 2개 검사실에서 음성(40%)으로 보고하여 일치율이 낮았다. 신경관결손증 위험도 분석에서 산모혈청 3에 대해서 검사실 4의 사중표지자 검사에서만 양성으로 보고하였고 그 외에는 모두 음성으로 보고하였다. 검사실 4는 산모혈청 3에 대한 삼중표지자 검사에서는 음성으로 보고하였으나 AFP 값이 2.4 MoM으로 다른 검사실에 비해(1.3-1.5 MoM) 높게 나타났으며 산모혈청 1, 2에 대해서도 다른 검사실에 비해 높은 MoM으로 보고하였는데 AFP 농도측정 결과는 다른 검사실과 큰 차이가 없는 것으로 보아 위험도 산출방법에 계통적 오차가 있는 것으로 판단되었다. 검사실 2와 4에서는 삼중과 사중표지자 검사의 AFP MoM이 차이를 보였는데 이는 삼중과 사중표지자 검사에서 서로 다른 위험도 분석 프로그램을 사용하였기 때문인 것으로 생각된다.

에드워드증후군 위험도는 분석을 시행한 모든 검사실에서 음성으로 보고하였고 위험도는 산모혈청 1, 2, 3에 대해 각각 1:90,558 (1:20,993-1:206,000), 1:19,161 (1:2,021-1:99,999), 1:86,949 (1:56,262-190,000)의 중앙값(범위)을 나타내었다.

일반적으로 삼중 및 사중표지자 검사에서 검사실마다 위험도 분석 결과가 차이가 나는 이유는 첫번째, 검사방법, 기기, 시약간 차이를 들 수 있다. 이런 요소들은 화학적 표지자의 농도 차이를 나타내게 함으로써 위험도 분석에 영향을 미치기 때문에[14] 각 화학적 표지자의 검사를 보다 정밀하고 정확하게 측정하는 것이 중요하다. 지금까지 알려진 검사방법으로는 방사면역측정법과 효소면역법과 있으며 민감도가 더 향상된 화학발광면역법이 소개된 이후 이용이 증가되는 추세이다. 시약의 경우 종류가 다양하지만

아직 다운증후군 선별용 시약으로 미국식품의약국의 승인을 받은 것은 없는 상태여서 어떤 시약이 가장 좋은 지는 판단하기 어려운 실정이다. 이번 조사에서는 AFP의 경우 IRMA-mat AFP (Dia-Sorin, Saluggia, Italy), uE3의 경우 Immulite2000 (DPC, CA, USA), Total hCG의 경우 Absolute hCG (Biosewom, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였을 때 다른 기기 또는 시약을 사용하였을 때보다 세가지 산모혈청 모두에 대하여 농도가 높게 나타났다. 그러나 참여한 검사실의 수가 적어 일반화하기는 어려우므로 앞으로 전국적으로 정도관리체계가 도입된다면 기기 또는 시약간 비교를 좀 더 정확히 할 수 있을 것이다.

두번째, MoM 계산방법이 위험도 분석프로그램마다 다를 수 있다. 검사실마다 측정농도가 다르게 측정되었다 하더라도 MoM은 농도보다 표준화된 값이므로 변이가 작아져야 한다. 이번 조사에서 hCG와 E3는 MoM의 변이계수가 농도의 변이계수보다 낮았으며 inhibin-A는 농도와 MoM의 변이계수가 비슷하였다. AFP은 오히려 MoM의 변이계수가 농도의 변이계수보다 높았으나 MoM 계산에 계통적 오차가 있는 것으로 생각되는 검사실 4의 결과를 제외하고 변이계수를 구하면 산모혈청 1, 2, 3에 대하여 각각 9.4%, 6.5%, 11.0%로 농도의 변이계수와 비슷한 수치였다 (Table 2). 또한 MoM을 계산할 때에는 산모의 체중, 당뇨유무, 제태연령 추정방법에 따라 값이 달라질 수 있으므로 사용하는 위험도 분석프로그램에서 이런 항목에 대한 보정이 되는지 여부가 MoM의 검사실간 차이와 관련될 수 있다.

세번째, 다운증후군 임신위험도 분석을 할 때, 같은 MoM으로 계산하여도 사용하는 인구집단 매개변수 모형(population parameter model)에 따라 위험도가 다를 수 있다[15]. 지금까지 여러 종류의 위험도 분석 매개변수 모형이 알려져 있지만 FBR/CAP에서는 Wald 등 1988 지표[1] 대신 정확도가 높아진 Wald 등 2000[16]이나 Knight 등 1998[17]을 사용할 것을 권고하고 있다[10]. 또한 FASTER와 SURUSS 결과를 보면 두 연구간 다운증후군 환자군의 MoM이 서로 다르고 SURUSS의 uE3의 중앙값은 기준에 알려진 것보다 낮아[2] 분석집단에 따라 적용되는 위험도 분석 매개변수 모형이 달라져야 함을 시사하였다. 그러나 이번 조사에서는 각 검사실에서 어떤 매개변수 모형을 사용하고 있는지는 조사하지 못하였다.

이번 조사결과를 종합해보면, 국내 산전 선별검사는 사중표지자 검사가 많이 보급된 상황이었으나 아직은 삼중표지자 검사가 주로 활용되고 있었으며 다양한 검사법과 분석 프로그램이 적용되고 있었고 이로 인해 검사값과 위험도의 차이를 보였다. 검사방법을 표준화하고 향후 정립화된 외부정도관리를 통하여 산전 선별검사를 점검하는 것이 필요하겠다.

요 약

배경 : 국내에서는 2004년 12월부터 산모혈청 삼중표지자 산전

선별검사에 의료보험이 적용되어 검사건수가 늘고 있지만 외부정도관리 체계가 마련되어 있지 않고 이를 위한 기초조사도 이루어지지 않은 실정이다. 이에 저자들은 산전 선별검사의 보고실태에 대한 조사를 시행하고자 하였다.

방법 : 2005년 3월 내원한 15주부터 20주까지의 산모의 혈청 100개로 3종류의 정도관리용 혈청을 제조하여 태령 15주 1일, 16주 3일 및 19주 2일로 가정하고 서울, 경기지역의 삼중 혹은 사중표지자 산전 선별검사를 시행하는 10개 검사실에 보냈으며, 이 중 결과를 회신한 9개 검사실의 측정농도, MoM 및 위험도 결과를 분석하였다.

결과 : 검사별 MoM의 변이계수는 AFP, 32.1-32.6%; uE3, 15.3-19.8%; hCG, 6.3-12.5%; inhibin-A 12.9-18.2%였다. 다운증후군 임신위험도 분석에서, 산모혈청 1, 3에 대해서는 모든 검사실에서 음성으로 보고하였고, 양성판단 기준 근방의 혈청인 산모혈청 2에 대해서는 삼중표지자 검사를 시행한 8개 검사실 중 6개 검사실에서 양성으로, 2개 검사실에서 음성으로 보고하였고 사중표지자 검사를 시행한 5개 검사실 중 3개 검사실에서 양성으로 2개 검사실에서 음성으로 보고하였다. 신경관결손증 임신위험도 분석에서 산모혈청 3에 대해서 한 검사실의 사중표지자 검사에서만 양성으로 보고하였고 그 외에는 모두 음성으로 보고하였다. 에드워드스후군 임신위험도 분석에서는 모든 검사실에서 음성으로 보고하였다.

결론 : 본 조사결과 국내의 각 검사실에 따라 MoM 및 위험도 산출의 차이가 있어, 외부정도관리가 필요하며, 추후 산전 선별검사의 분석과 관련된 다양한 변수들에 대해 국내표준을 설정하는 것이 필요하다고 생각하였다.

감 사

생화학적 표지자 산전선별검사 기초조사에 적극 참여해 주신 검사실에 깊이 감사드립니다.

참고문헌

1. 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.
2. Canick JA and MacRae AR. Second trimester serum markers. *Semin Perinatol* 2005;29:203-8.
3. 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.
4. Screening for Down syndrome. Guide to clinical preventive services: report of the US Preventive Services Task Force Baltimore: Williams

- & Wilkins, 1996:449-65.
5. Lance J-MR. CETS 99-4 RE. Issue concerning prenatal screening and diagnosis of Down syndrome Quebec: The Minister of Research, Science and Technology of Quebec, 2001.
 6. Palomaki GE, Knight GJ, Holman MS, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for fetal Down syndrome in the United States: results of a survey. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:317-21.
 7. D'Alton M and Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER Trial. *Semin Perinatol* 2005;29:240-6.
 8. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol* 2005;29:225-35.
 9. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997;4:181-246.
 10. FBR/CAP Maternal screening FP-A. College of American Pathologists. 2006.
 11. Mizejewski GJ. Fetal defect marker proficiency test mailout 9/13/04. <http://www.wadsworth.org/labcert/clep/PT/fedm/fedm904critique.pdf> (Updated on October 2004).
 12. Mizejewski GJ. Fetal defect marker proficiency test mailout September 13. <http://www.wadsworth.org/labcert/clep/PT/fedm/fedm905critique.pdf> (Updated on October 2005).
 13. Mizejewski GJ. Fetal defect marker proficiency test mailout January 24. <http://www.wadsworth.org/labcert/clep/PT/fedm/fedm106critique.pdf> (Updated on March 2006).
 14. Serdar MA, Tutuncu L, Olgun A, Hasimi A, Ozgurtas T, Erbil MK. The effects of analytical factors on second trimester risk estimations. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93:28-32.
 15. Reynolds T, Ellis A, Jones R. Down's syndrome risk estimates demonstrate considerable heterogeneity despite homogeneity of input. *Ann Clin Biochem* 2004;41:464-8.
 16. 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.
 17. Knight GJ, Palomaki GE, Neveux LM, Fodor KK, Haddow JE. hCG and the free beta-subunit as screening tests for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18:235-45.