

## 태아 빈혈에서 도플러 초음파 검사의 유용성 및 제대 혈관 수혈 후 주산기 예후

울산대학교 의과대학 산부인과학교실

백수진·원혜성·심재윤·이필량·김 암

### The usefulness of Doppler ultrasonography and the perinatal outcome of fetal anemia treated with intraumbilical venous transfusion

Su-jin Baek, M.D., Hye-Sung Won, M.D., Ph.D., Jae-Yoon Shim, M.D., Ph.D.,  
Pil Ryang Lee, M.D., Ph.D., Ahm Kim, M.D., Ph.D.

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

**Objective:** We undertook this study to determine the clinical characteristics and the prognostic factors of neonatal survival in patients with fetal anemia who were treated by intraumbilical venous transfusion (IUT).

**Methods:** From July 2000 to March 2009, 16 cases of fetal anemia were diagnosed at Asan Medical Center in Seoul, Korea. These patients underwent intraumbilical venous transfusions and were thus included in our study. Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity was performed before and after cordocentesis in all fetuses.

**Results:** The gestational age at the time of the diagnosis of anemia ranged from 21.3 to 33.6 weeks. There was a linear correlation between pre- and post-procedure fetal hemoglobin (Hb, MoM, (x)) and the MCA-PSV (MoM, (y)), i.e.,  $y=0.810-0.229x$ ,  $r^2=0.542$ , CI 0.316-0.141,  $P<0.005$ ; and  $y=1.374-0.391x$ ,  $r^2=0.499$ , CI 0.584-0.197,  $P<0.005$ . The survival was better in patients with severe anemia than those with mild to moderate anemia ( $P<0.05$ ), and survival was better in patients with anemia of a known cause than those with anemia of an unknown cause ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** In fetuses with anemia, the severity of the anemia before IUT and the change of hemoglobin concentration after IUT, can be estimated noninvasively using Doppler ultrasonography, on the basis of an increase in the peak velocity of systolic blood flow in the middle cerebral artery. Both severity and etiology were meaningful factors for the survival of neonates with fetal anemia who were treated by intraumbilical venous transfusion. Although fetuses have severe anemia, they expected improved survival through IUT. These data are valuable information for use when counseling the parents of an affected fetus.

**Key Words:** Fetal anemia, Hydrops fetalis, Fetal transfusion

태아 빈혈은 최근 20년간 진단 및 치료에 있어 많은 발

전을 하여 생존율의 향상을 기대하는 질환이다. 태아의 빈혈은 태아 수종의 원인 중 하나로, 산전 태아 수종의 특징적인 소견이 보이는 경우 침습적인 검사를 통하여 확진을 하게 되므로 산전에 태아 수종과 태아 빈혈을 엄밀히 각각의 다른 질환으로 구분하기는 어렵다. 태아에게 빈혈이 지

접 수 일 : 2009. 7. 19.  
채 택 일 : 2010. 3. 22.  
교신저자 : 원혜성  
E-mail : hswon@amc.seoul.kr

속되면, 조직의 산소 공급 저하와 소동맥 확장, 혈관의 투과성 증가로 고박출 심장 기능 상실이 발생한다.<sup>1,2</sup> 그 결과 정수압이 증가할 뿐만 아니라 간의 골수 외 조혈의 증가로 물질합성기능이 감소하여 저알부민혈증과 문맥고혈압이 발생하여 부종이 나타나게 되고 심지어 자궁 내 태아사망도 초래할 수 있다. 빈혈의 원인으로 밝혀져 있는 것 중 가장 흔한 것은 Rh 음성인 산모가 Rh 양성인 태아를 임신하고 있을 경우에 발생하는 동종 면역에 의한 면역성 빈혈이며 최근 면역 글로블린의 사용으로 급격히 감소하고 있다. 비면역성 질환으로는 parvovirus B19 감염, 드물게 태아-모성 출혈, 쌍태아 수혈증후군, 두개 내 출혈, 그 외 혈액학적 질환 등이 있으나 아직도 원인 불명이 많으며 상대적으로 증가하는 추세이다.<sup>3</sup>

질환의 정도 예측에 고려되는 요인은 과거의 용혈성 질환의 병력, 산모 항체 역가 (antibody titer), 세포 매개성 모체 항체 기능 검사 결과이며 면역성 태아 수종의 경우 Liley 등이 임신 제 3분기의 양수 내 빌리루빈 수치를 측정함으로써 태아 상태의 평가가 가능하게 되었으나 임신 중기에는 양수 측정이 태아 상태와의 상관성이 높지 않아 직접 제대혈을 채취하여 태아의 혈색소 수치를 측정하는 방법이 더 우수하다고 보고되었다.<sup>4</sup> 하지만 태아 빈혈 진단을 위한 양수천자나 제대천자시술 후 치료를 위해 반복적으로 시행되는 침습적인 시술 자체의 위험과 합병증 발생으로 인한 한계가 있으며, 이를 극복하고자 비침습적인 진단 방법에 대한 연구가 활발하게 시도되고 있다. 최근에는 초음파 도플러를 이용한 비침습적인 태아 빈혈 진단과 자궁 내 태아 수혈 치료를 통해 혁신적인 개선이 이루어지게 되었으나, 국내에서는 동종 면역에 의한 태아 빈혈에 제한적으로 일부에서 사용되고 있으며 비침습적인 태아 빈혈 진단 방법의 유용성과 자궁 내 태아 수혈 치료의 주산기 예후에 대한 보고는 전무한 상태이다.

본 연구는 산전 진찰에서 태아 빈혈로 진단되어 자궁 내 태아 수혈을 시행한 환자들을 대상으로 혈액학적 상태 예측을 위한 초음파 도플러의 유용성과 수혈을 시행 받은 후 태아의 혈액학적 변화 및 주산기 예후를 분석해 보았다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

서울아산병원 산부인과에서 2000년 3월부터 2009년 3월까지 산전 시행한 초음파에서 태아 수종 및 빈혈이 의심되어 제대 천자술을 시행하여 확진된 태아 빈혈 16예를 대상으로 하였으며 총 35회의 자궁 내 제대 혈관 수혈이 이루어졌다. 본 연구에서는 염색체 이상이 진단되거나 산전 초음파상 심기형을 비롯 다른 중증의 동반 기형이 존재하는 경우는 대상에서 제외되었다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 태아 빈혈의 진단 및 검사

태아 혈색소 수치와 초음파 도플러상 태아 중뇌동맥의 최고 속도와의 관련성을 알아보고 비침습적 태아 빈혈의 초음파 도플러 검사의 유용성과 자궁 내 제대 혈관 수혈이 시행된 태아 빈혈의 주산기 예후 및 이와 관련된 예후 인자를 분석해 보았다.

초음파 산전에 태아의 피부 부종, 복수, 흉수 등이 있어 태아 수종으로 진단 받고 제대천자를 시행하여 태아 빈혈이 진단된 16예에서 자궁 내 제대 혈관 수혈 전후 초음파 도플러를 이용하여 중뇌동맥에서 수축기 혈류의 최고 속도를 측정하였다. 도플러 검사는 산모의 복부를 통하여 초음파 기계 (Accuvix Prestige 05; Medison, Seoul, Korea)의 저주파 4.0 MHz의 탐촉자를 이용하였다. 태아 머리의 횡단면에서 태아의 시상하부 (thalamus)와 투명중격실강 (cavum septum pellucidum)을 확인하고 이 횡단면과 평행하도록 주사 부위를 태아 두개골 기저부로 이동시켜서 대뇌각 (cerebral peduncle)의 단면상을 얻은 후에 색 도플러 (color Doppler)를 이용하여 윌리스 고리 (circle of Willis)를 확인하였다. 그리고 내경동맥으로부터 양측 대뇌열구로 지나가는 중뇌동맥의 박동 위에 펄스 도플러 (pulsed wave Doppler) 기기의 커서 (cursor)를 위치시킨 후 혈류 속도를 측정하였다. 이때 wall filter는 100 MHz로 고정하였으며 표본 용적 (sample volume)은 2 mm로 하였다. 도플러 파형 분석은 태동이 없고 태아의 무호흡이 나타나는 순간 일정한 모양의 파형이 5개 이상 얻어졌을 때 영상을 고정시켜 수축기 혈류의 최고 속도를 측정하였다. 태아 수종이 있을 경우, 먼저 면역학적 원인에 의한 태아 수종의 가능성을 배제하기 위한 검사를 시행하였으며 원인을 찾기 위하여 핵형 분석, 태아 심에코, 감염에 대한

검사로 톡소플라즈마증, 풍진, parvovirus, 거대세포바이러스, 헤르페스 등에 대한 검사를 실시하였다.

## 2) 자궁 내 제대 혈관 수혈

시술 전 산모 및 보호자에게 제대 천자술의 검사와 자궁 내 제대 혈관 수혈 방법과 시술을 통해 얻을 수 있는 이득 및 위험 등에 대하여 충분히 설명하고, 산모 및 보호자들의 의견을 청취한 후 동의할 경우 동의서에 직접 서명한 뒤 시술을 준비하였다. 태아가 생존 가능한 임신주수에 들어섰을 경우에는 시술 전 산모를 공복 상태를 유지하게 한 후 만일의 경우에 대비하여 응급 제왕절개 수술을 할 수 있도록 조치를 취한 상태에서 시술을 하였다. 검체를 채취하기 전 먼저 복부 초음파로 태아의 크기 및 형태학적 이상 여부, 도플러를 살펴보았으며, 산모가 임신 28주 이후 일 경우에는 비자극 검사 (nonstress test)와 태아 생물리학적계수 (biophysical profile)도 함께 시행하여 태아의 안녕 여부를 확인하였다. 이때 가장 적절한 태아 혈액 채취 부위를 결정하였다.

조기 진통을 예방하기 위해 시술 4시간 전부터 리토드린 또는 황산 마그네슘을 점적하였다. 예방적 항생제로 1세대 cephalosporine을 시술 30분 전에 정주하고, 산모를 안정시키기 위해 시술 직전 pethidine 50 mg을 근주 하였다.

통상적인 제대 천자 시와 같이 betadine solution으로 복부를 소독하고, 초음파 (ACCUVIX XQ Prestige 05; Medison) 안내 하에 제대 정맥을 찾아 태반 부착부위에서 20 gauge spinal needle로 천자를 하였다. 태아 혈액의 역류를 확인한 후, 3 mL 가량의 혈액을 채취하여 태아 혈액의 헤마토크리트, 혈색소, 총 빌리루빈, 혈액형 및 Coombs 검사 등을 시행하였다.

첫 번째 수혈을 위한 혈액으로 D-음성, O형의 leukocyte-filtered, irradiated packed RBC를 사용하였고 반복되는 수혈의 경우는 태아의 혈액형 및 농축된 donor blood의 확보 상태에 따라 결정하였다. 혈액이 주입되는 동안, 지속적으로 초음파를 시행하여 제대 정맥 내의 혈액 흐름을 확인하고, Warton's jelly의 혈종 발생과 주사침의 위치 이탈 여부를 확인하였다. 주입통로를 통한 공기의 유입을 방지하고, 잔재 공기를 제거하기 위해 3-way valve를 사용하였다. 또한 syringe pump를 사용하여 일정한 속도로 혈액이 주입되게 하였다. 주입 용량은 다음과 같은

식에 의해 계산하였다.<sup>5)</sup>

주입 용량 (infused volume)=

$$\frac{(\text{최종 목표 Hct}-\text{처음 태아의 Hct}) \times 150 \times \text{EFW (kg)}}{\text{수혈할 혈액의 (donor blood) Hct}}$$

\*150: placental correction factor<sup>5)</sup>

\*Hct: hematocrit

예상 용량 주입 후 태아 제대 혈액을 다시 한번 3 mL 가량 채취하여, 수혈 후 교정된 혈액 수치를 측정하였다. 초음파 가이드 하에 주사침을 제거한 후 제대 혈관으로부터의 출혈유무를 확인하였다. 산모는 절대 침상 안정을 하게 하였으며, 예방적으로 리토드린 또는 황산마그네슘을 술 후 12시간 더 사용하였다. 반복 수혈은 첫 번째 수혈 직후 시행한 혈색소와 헤마토크리트의 값 및 태아 수종의 호전 여부 등을 고려하여 결정하였으며, 반복되는 수혈 시기는 48~72시간 내에 재차 시행하며, 그 이후 2~3주 간격을 두고 시행하였다.

## 3) 통계분석 방법

통계적 분석은 SPSS (version 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 태아의 중뇌동맥 혈류의 최고 속도와 혈색소치의 분석에서 임신주수에 따른 차이를 보정하기 위한 기준값은 다음 공식을 사용하였다.<sup>6)</sup>

Expected value : MCA-PSV= $e^{(2.31+0.046*GA)}$

Hemoglobin concentration (Hb)= $e^{(2.84-8.55/GA)}$

\*MCA-PSV: middle cerebral artery peak systolic velocity

\*GA: gestational age

태아 빈혈은 혈색소수치를 임신주수로 보정하여 0.65에서 0.84 MoM을 경증 (mild)으로 0.55에서 0.65 MOM을 경중증 (moderate), 0.55 MOM 이하를 중증 (severe)으로 분류하여 예후와의 관련성을 분석하였고 태아 수혈 전후 측정된 중뇌동맥 혈류의 최고 속도 또한 임신주수로 보정하여 혈색소 수치와의 관련성을 분석하였다.<sup>6)</sup> 연속 변수의 평균치는 평균±표준편차로 표시하였으며 평균치에 대한 비교에는 Fisher's exact test, Student t-test, paired t-test를 이용하였다. 예후에 미치는 인자들을 단변량 분석에는 Pearson's chi-square test를 사용하였고 생존 분석에서는 Kaplan-Meier 생존 분석을 이용하였다.

**Table 1.** Clinical details of 16 cases with fetal anemia treated by intraumbilical venous transfusion

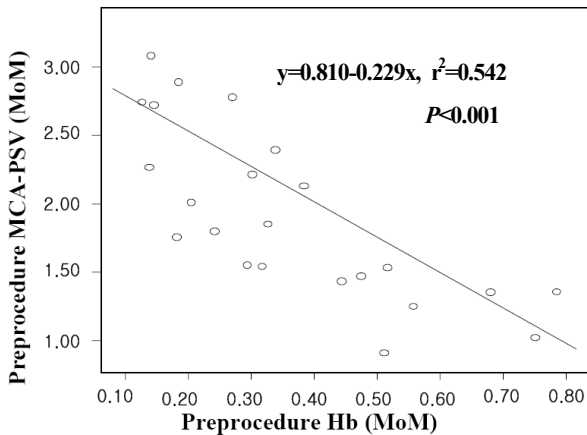
Case No.	GA at first IUT (wk)	Cause	HD	CM	Fetal Hb before first IUT (mg/dL)	Fetal Hct before first IUT (%)	No. of IUT performed/ Total volume (mL)	GA at birth	BWT	Sex	Mode of delivery	AS 1-min/ 5-min	Perinatal outcome
1	32.2	Anti-M Ab	+	+	1.8	5.2	2/157	35.5	2177	F	PSD	8/9	NS
2	29.1	Anti-M Ab	+	+	1.6	4.8	3/193	37.1	2810	F	NFSD	5/7	NS
3	33.6	Anti-E Ab	PCE, AC	+	3.2	12.6	3/195	35.2	1547	F	E)C/S	1/3	ND
4	29.3	Anti-D Ab	+	-	2.6	9.4	4/282	33.5	2817	M	PSD	7/8	NS
5	23.5	Anti-E+c Ab	+	+	2.3	4.4	1/60	31.3	2286	M	C/S	1/5	NS
6	23.5	Idiopathic	PE	-	8.6	28.1	1/8	32.1	1270	M	PSD	0/0	FDIU
7	22.2	Idiopathic	+	-	3.5	8.8	2/35	40	3715	F	C/S	8/9	NS
8	23.5	Idiopathic	AC	+	1.8	4.5	3/92	37.5	2750	F	PSD	0/0	FDIU
9	25.1	Idiopathic	+	+	1.7	5.5	3/132	26.6	430	M	PSD	0/0	TOP
10	27.4	Idiopathic	+	-	7	21.6	1/23	27.4	890	M	E)C/S	0/0	ND
11	23.3	Idiopathic	+	+	9.3	25	2/44	24.3	1550	M	PSD	0/0	TOP
12	31.6	Idiopathic	AC, edema	+	5.8	21.4	2/41	33.2	2051	F	PSD	6/7	NS
13	29.1	TTTS	AC, edema	-	4.3	16.9	2/48	30.5	1693	M	C/S	6/8	NS
14	23	PV B19	PCE, AC	+	3.2	9.8	2/42	38.4	3060	M	NFSD	8/9	NS
15	21.3	PV B19	+	-	4.4	15.4	2/30	35.6	2565	F	C/S	8/9	NS
16	21.3	PV B19	+	+	2.1	6.4	2/33	37.6	2780	M	C/S	8/9	NS

GA: gestational age, IUT: intraumbilical venous transfusion, HD: hydrops, PCE: pericardial effusion, PE: pleural effusion, AC: ascites, CM: cardiomegaly, Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit, BWT: birth weight, AS: Apgar score, NS: neonatal survival, ND: neonatal death, FDIU: fetal death intrauterine, TOP: termination of pregnancy, C/S: cesarean section. E)C/S: emergent cesarean section.

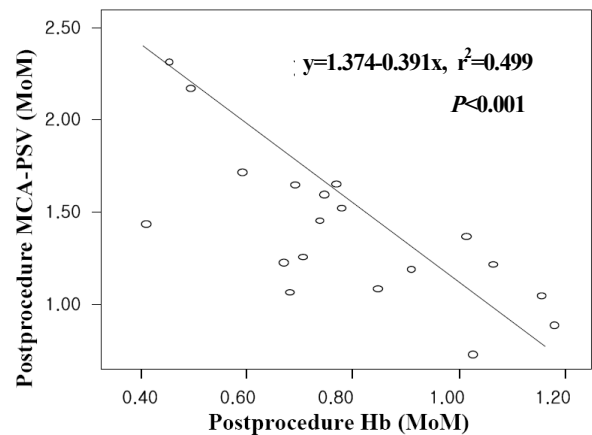
## 결 과

산모의 나이는 평균  $29 \pm 4.25$ 세였으며, 첫 번째 수혈 시의 평균 임신주수는  $26 \pm 3.81$  (21.30~33.60)주이고 시술 전의 평균 태아 혈색소치는  $3.95 \pm 2.48$  (1.60~9.30) g/dL, 헤마토크리트는  $12.49 \pm 7.95$  (4.40~28.10)%, 혈소판 (platelet concentrate) 수치는  $164.38 \pm 105.74$  (34.00~442.0)  $\times 10^3/\text{mm}^3$ 였다. 태아 빈혈의 원인으로는 동종면역이 5예, Parvovirus B19 감염이 3예, 쌍태아수혈증후군이 1예였고, 원인 불명이 7예로 가장 많았다 (Table 1). 원인에 따른 빈혈의 중등도는 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 제대 천자를 통하여 산전 태아 빈혈로 확진된 16예에서 총 35회의 자궁 내 제대 혈관 수혈이 이루어졌으며 자

궁 내 제대 혈관 수혈 전후의 혈색소치 (Hb, MoM, (x))와 초음파 도플러 검사상 태아 중뇌동맥의 최고 혈류 속도 (MCA-PSV, MoM, (y))와의 관계를 선형회귀분석한 결과,  $y=0.810-0.229x$ ,  $r^2=0.542$ , CI 0.316~0.141,  $P<0.001$ ;  $y=1.374-0.391x$ ,  $r^2=0.499$ , CI 0.584~0.197,  $P<0.001$ 로 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 확인하였다 (Figs 1, 2). 각 태아 수혈 횟수별로 나누어 분석하였을 때에도 첫 번째 수혈 ( $n=16$ )과 두 번째 수혈 ( $n=13$ ) 시 전후의 혈색소 수치와 태아 중뇌동맥의 최고 혈류 속도는 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다 ( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ ). 첫 번째 수혈 시행 시 검사한 결과, 혈색소치와 헤마토크리트는 수혈 전에 비해 직후 상승하나 두 번째 수혈 직전 검사 시 ( $n=13$ ) 두 값이 모두 통계적으로 유의하게 다시 감소되어



**Fig. 1.** Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV, MoM) and hemoglobin concentration (Hb, MoM) in 35 samples taken from fetuses with anemia before intraumbilical transfusion.  $r^2=0.542$ ;  $P<0.001$ ;  $y=0.810-0.229x$ ; CI 0.141-0.316. MoM: multiples of median.

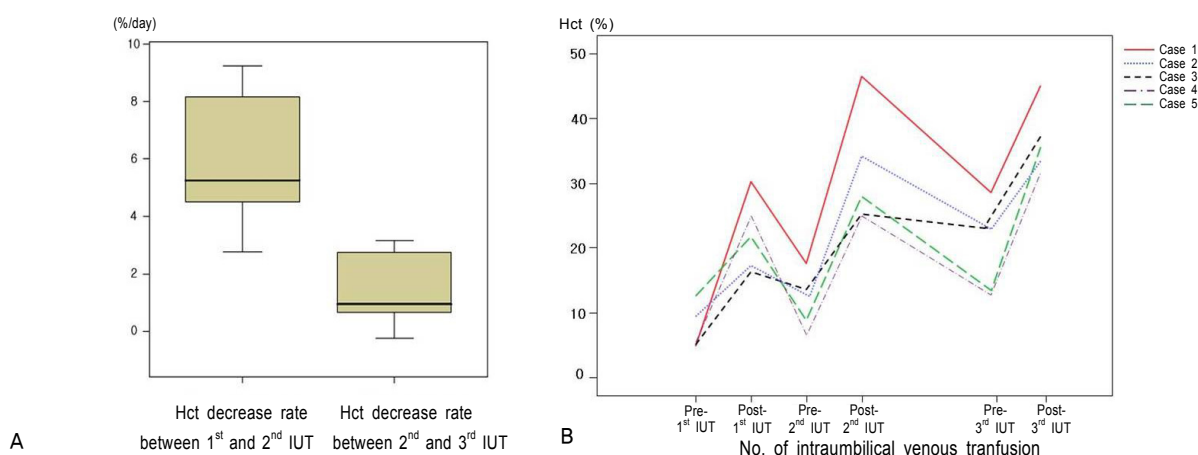


**Fig. 2.** Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV, MoM) and hemoglobin concentration (Hb, MoM) in samples taken from fetuses with anemia after intraumbilical transfusion.  $y=1.374-0.391x$ ; CI 0.197-0.584,  $r^2=0.499$ ;  $P<0.001$ . MoM: multiples of median.

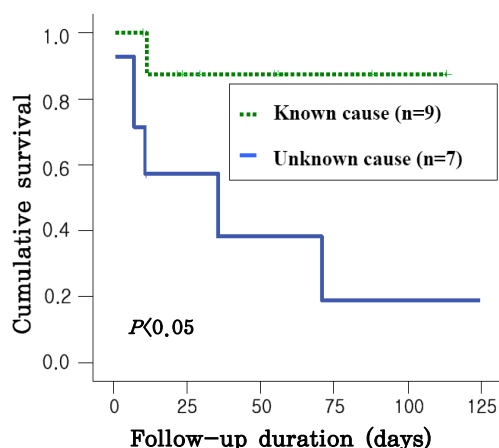
**Table 2.** Hematologic parameter of patients treated with intraumbilical venous transfusion

	1 <sup>st</sup> IUT (n=16)		2 <sup>nd</sup> IUT (n=12)		3 <sup>rd</sup> IUT (n=5)	
	Before	After	Before	After	Before	After
Hb	$0.32 \pm 0.20$ (0.13-0.78)	$0.67 \pm 0.17$ (0.39-1.02)	$0.49 \pm 0.49$ (0.18-0.80)	$0.85 \pm 0.24$ (0.83-0.98)	$0.43 \pm 0.18$ (0.20-0.68)	$0.88 \pm 0.24$ (0.83-0.98)
Hct	$12.5 \pm 7.9$ (4.4-28.1)	$25.7 \pm 5.6$ (15.7-37.8)	$19.3 \pm 6.7$ (6.5-29.7)	$32.8 \pm 8.4$ (20.3-46.5)	$17.1 \pm 6.7$ (8.8-25.7)	$32.8 \pm 8.4$ (31.8-34.7)
Plt	$164.4 \pm 105.7$ (34-442)	$132.4 \pm 90.3$ (21.00-369)	$174.1 \pm 94.7$ (19.0-346)	$111.3 \pm 82.6$ (14.0-294.0)	$145.2 \pm 125.9$ (9.0-276.0)	$148.3 \pm 129.2$ (10.0-266)

Hb: hemoglobin (MoM), Hct: hematocrit (%), Plt: platelet concentrate (k/L), IUT: intraumbilical venous transfusion.



**Fig. 3.** Box-plot for the fetal hematocrit daily decrease (%) between the first and second intraumbilical venous transfusions (IUT) between second and third intrauterine transfusion in fetus with anemia (A), and individual patient data showing the change of hematocrit (Hct) before and after IUT (B). The middle line of the box represents the median, and the upper and lower perimeters of the box represent the 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup>, respectively. Upper adjacent value (upper tail) represents the largest data value that is less than or equal to the thirdquartile plus 1.5×IQR (interquartile range, the difference between the 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> centiles), and the lower adjacent value (lower tail) represents the smallest data value that is greater than or equal to the first quartile minus 1/5×IQR.

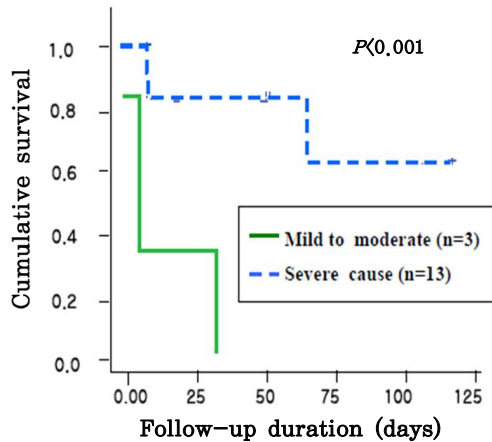


**Fig. 4.** The perinatal overall survival of patients with known cause was significantly better than those of patients with unknown cause ( $P<0.05$ ).

있는 것을 확인할 수 있었다 (Table 2). 또한 첫 번째 수혈 후 두 번째 수혈 전까지 헤마토크리트 변화량과, 두 번째 수혈과 세 번째 수혈 전까지 헤마토크리트 변화량 (n=5)을 각각 두 시술 사이 기간으로 나누어 감소 비율을 비교한 결과 첫 번째 수혈과 두 번째 수혈까지의 헤마토크리트 감소율에 비해 두 번째 수혈과 세 번째 수혈간의 헤마토크리트 감소율이 평균  $5.99 \pm 2.67$ ,  $1.45 \pm 1.44$  (%/day)로 통계적으로 유의하게 낮았다 ( $P<0.05$ , Fig. 3).

자궁 내 수혈을 시행 받은 16예의 주산기 예후를 분석한

결과, 출생 후 3일 이내 사망한 1예를 제외하고 10예가 생존하였다. 2예에서 시술 후에 태아 수종이 악화되어 생존 가능성이 없어 보호자 동의 하에 임신 종결하였으며 수혈 전부터 심한 자궁 내 발육지연과 심비대가 있었던 2예에서는 자궁 내 수혈 후 태아 수종은 호전되었으나 각각 5주와 9주 후 원인을 알 수 없는 자궁 내 태아사망이 있었다. 그 외 초음파 소견상 피부 부종, 복수, 흉수가 심하였던 태아 수종 1예에서 수혈중 태아 심박수 저하로 응급제왕절개술을 시행하였으나 사망하여 시술과 관련된 사망은 1예로 본원에서 태아 빈혈로 진단받고 자궁 내 수혈을 시행한 환자의 생존율은 65.2%였다. 평균 분만 주수는  $33.36 \pm 4.58$  (24.30~40.00)주이고 평균 출생체중은  $2,107.4 \pm 884.1$  (430~3,715) g이었다. 자궁 내 수혈을 시행 받은 16예의 주산기 예후를 분석한 결과 산전에 검사 결과 동종면역이나 감염, 쌍태아수혈증후군으로 그 원인이 명확하였던 군 (n=9)이 원인 불명이었던 군 (n=7)보다 통계적으로 유의하게 생존율이 높았으며 ( $P<0.05$ , Fig. 4), 첫 번째 수혈 시의 혈색소치를 중등도를 나누어 비교하였을 때 중증의 빈혈이 있었던 군 (n=13)이 경증이나 경증중의 빈혈이었던 군 (n=3)보다 오히려 생존율이 높았다 ( $P<0.001$ , Fig. 5). 태아 수혈 후 자궁 내 태아사망이나 임신 종결한 4예와 신생아기에 사망하여 출생 후 충분한 검사를 시행하지 못한 2예를 제외한 10명의 환아를 평균  $46.78 \pm 29.56$  (2~104)



**Fig. 5.** The perinatal overall survival of patients with severe anemia was significantly better than those of patients with mild to moderate anemia ( $P<0.001$ ).

개월 추적 관찰한 결과, 2예에서 출생 후 뇌 초음파에서 두 개강내 출혈 등의 이상 소견이 있었으며 최종 성장발달 장애는 1예가 있었다.

## 고 찰

본 연구에서는 태아 빈혈이 의심되어 시행한 제대 천자를 통한 혈색소 수치와 수혈 후 측정된 혈색소 및 비침습적인 도플러 초음파 검사로 태아 중간대뇌동맥 수축기 혈류의 최고 속도를 측정하여 선형회귀분석한 결과, 빈혈이 심할수록 중간대뇌동맥 수축기 혈류의 최고 속도가 상승하여 통계적으로 유의한 역의 상관관계를 보였고 수혈 후 혈색소와 중뇌동맥의 최고 혈류 속도 또한 역의 상관관계를 보였다. 이는 태아 빈혈의 중증도 예측에 있어서 중뇌동맥 혈류의 최고 속도 측정이 진단 및 수혈 후 혈색소 변화의 추적관찰에 유용한 비침습적인 방법임을 확인한 것이다. 또한 수혈 직후 증가하였던 헤마토크리트가 시간에 따라 감소하나 첫 번째와 두 번째 수혈 사이의 헤마토크리트 감소율보다 두 번째와 세 번째 수혈 사이의 감소율이 일평균  $5.99 \pm 2.67$ ,  $1.45 \pm 1.44$  (%/day)로 25% 가까이 감소하였다. 태아 빈혈로 자궁 내 수혈을 시행 받은 환자의 생존율은 62.5%이며 시술로 인한 사망률은 6.2%이었다. 연구대상 16예는 산전에 태아 빈혈로 진단받았으며 9예에서 동종면역, parvovirus B19 감염, 쌍태아수혈증후군 등의 원인이 밝혀졌으나 7예에서는 어떤 기전에 의해서인지 모두 밝혀

낼 수는 없었다. 본 연구에서는 표본수 부족 등의 이유로 다변량 분석에서 의미 있지는 않았으나 생존 분석으로 이들의 주산기 예후를 분석한 결과, 빈혈 정도가 심할수록 예후가 나쁠 것이라는 예상과는 달리 중증의 빈혈군과 경중증도의 빈혈을 비교하였을 때 오히려 중증이었던 군이 생존율이 높았다. 경중증도의 빈혈로 예후가 좋지 않았던 군을 분석해 보면 모두 원인이 밝혀지지 않았고 태아 수혈 시행 8주 후 자궁 내 태아사망이 있었던 6번 예와 시술 후 원인을 알 수 없는 서맥으로 응급제왕절개술을 시행하였으나 사망한 10번 예, 빈혈이 심하지 않았고 수혈 후에도 태아 수종이 악화되어 생존 가능성이 없다고 판단되어 보호자 동의 하에 임신 종결한 11번 예가 있었으며 빈혈의 원인 중 상대적으로 흔한 동종면역이나 parvovirus B19 감염이나 쌍태아수혈증후군으로 원인이 밝혀진 경우가 원인 불명인 경우보다 예후가 좋은 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 반드시 빈혈이 심할수록 예후가 좋을 것이라 단정지을 수는 없으나, 산전에 있어서의 태아 빈혈의 진단 시 혈색소 수치가 낮고 태아 수종이 심하더라도 원인에 따라 수혈을 통하여 혈액학적 이상이 교정되는 정도가 다르고 근본적인 치료가 달라지므로 원인이 밝혀진 태아 빈혈에 있어서는 빈혈이 심하더라도 산전에 적극적인 치료를 통하여 태아의 예후를 향상시킬 수 있을 것이라 기대된다.

태아 및 신생아에서 나타나는 용혈성 질환은 20세기 중반에 들어 와서야 태아 및 신생아의 부종, 황달, 그리고 빈혈이 용혈성 질환의 다른 양상이라는 것을 알게 되었다. 면역성 태아 수종은 임신 제3분기의 양수 내 빌리루빈 수치를 측정함으로써 태아 상태의 평가가 가능하게 되었으나 임신 중기에는 양수 측정이 태아 상태와의 상관성이 높지 않아 직접 제대혈을 채취하여 태아의 혈색소 수치를 측정하는 방법이 더 우수하다고 보고되었다.<sup>7</sup> 이전에는 특별한 치료가 없어서 임신 32주가 되면 분만을 시행하였으나 자궁 내 태아 수혈이 시작되면서 혁신적인 개선이 이루어지게 되었다. 이와 함께 진단을 위한 시술 및 치료를 위한 반복적인 침습적인 시술로 인한 합병증과 사망률을 감소시키기 위해 비침습적인 태아 빈혈 진단 방법이 많은 연구를 통해 주목 받게 되었고 그 중에서도 태아 중간대뇌동맥 수축기 혈류의 최고 속도 측정을 통해 이루어지는 비침습적인 도플러 초음파검사는 산전 태아 빈혈의 조기 진단 및 치료에 있어서 중요한 역할을 하게 되었다.<sup>6,8-13</sup> 태아 뇌

혈류는 자궁 내 발육지연과 같은 병적 상태에서 태반 환류가 감소함에도 불구하고 뇌의 산소 공급을 일정하게 유지하기 위해 뇌로 가는 혈류량은 많아지게 되는 태아 혈액 순환의 재분배를 의미하는 “brain sparing effect”가 나타나게 되는데 태아 빈혈과 같이 혈액의 점도가 낮은 경우 혈류 속도 증가로 뇌로 가는 산소 공급을 증가시켜 이러한 현상이 일어나는 것으로 보인다.<sup>14</sup> 현재까지 연구에서는 동종면역과 parvovirus B19 감염에 있어서 태아 빈혈을 예측하기 위한 도플러 초음파를 이용한 중간대뇌동맥 수축기 혈류의 최고 속도의 유용성이 증명되었고 일부 연구에서는 thalassemia에 의한 태아 빈혈에서 의의가 있다는 보고도 있다.<sup>15</sup> 본 연구에서도 마찬가지로 원인 불명의 7예만 분석해 보았을 때에도 태아 빈혈과 도플러 초음파상 중간대뇌동맥 수축기 혈류의 최고 속도는 통계적으로 유의한 역의 상관 관계를 보였다. 원래 비면역학적 수종은 신생아에게 내렸던 진단명이지만 산전 초음파가 널리 쓰이게 되면서 태아 시기에 진단이 가능하게 되었다. 특히 우리나라는 산전 선별 초음파를 거의 모든 산모에서 시행하고 있기 때문에 산전에 발견될 가능성이 외국보다 오히려 높으므로 면역학적 질환이나 그 외 다른 질환에 의한 태아 빈혈 발생 시에도 조기 산전 진단에 중요한 역할을 하리라 기대된다.

자궁 내 태아 수혈 시행 직후에는 시술 전에 비해 혈색소와 헤마토크리트가 상승하여 교정되나 일정 시간이 지난 후 다음 수혈 시 직전에 검사하여 확인한 결과 다시 낮아져 있음을 확인하였다. 이는 태아 수혈 후 혈관 내 교질삼투압의 증가 세포외액이 혈관 내로 이동함으로써 고농도의 주입된 혈액이 희석되어 헤마토크리트가 낮아지기 때문이며 수혈을 반복할수록 혈관 내로의 세포외액 이동이 감소하므로 헤마토크리트의 하강 속도가 낮아지게 된다.<sup>16-18</sup> 하지만 헤마토크리트 하강 속도는 태아의 제대 정맥압이나 태아의 응고 인자와 제대 천자 시 주사침 삽입 부분의 출혈 시간 등이 헤마토크리트 감소에 영향을 미칠 수 있어 이에 대한 정확한 예측은 쉬운 것이 아니다.<sup>19</sup> 본 연구에서는 세 번째 수혈까지 이루어졌던 5예에서 첫 번째 수혈 직후 혈색소와 헤마토크리트를 측정하였고 두 번째 수혈 직전 혈색소와 헤마토크리트를 측정하여 감소량을 일수로 나누어 감소율을 계산하였고 두 번째와 세 번째 수혈 시에도 마찬가지로 동일한 방법으로 감소율을 측정한 결과 두 번

째 수혈 후 헤마토크리트 감소율이 첫 번째 수혈 후보다 통계적으로 유의하게 낮음을 확인하였다. 일반적으로 첫 번째 수혈 후 다음 수혈은 48~72시간 내에 재차 시행하며, 그 이후 2~3주 간격을 두고 시행을 하거나, 아니면 첫 수혈 후 2주 뒤 두 번째 수혈을 시행하는 등 반복적인 자궁 내 수혈 시 적절한 시기에 대한 의견은 아직 정확히 정립되어 있지는 않다.<sup>13</sup> 본 연구에서 헤마토크리트 감소율의 변화를 분석한 결과, 이는 반복적인 태아 수혈을 고려해야 할 때 수혈 시기에 대해 첫 번째와 두 번째 수혈의 간격보다는 두 번째와 세 번째 수혈 시에 좀 더 긴 간격을 두고 시행하는 것에 대한 타당한 근거가 될 수 있겠다.

태아 빈혈은 자궁 내 제대천자를 통한 혈액채취로 진단하게 되고 보고된 기준값을 바탕으로 경중 및 중중중, 중중으로 나뉘어 지는데 중중의 태아 빈혈은 태아 수종 및 자궁 내 태아사망에 이르게 한다. 가장 흔한 원인으로는 면역성 질환이며 최근에는 Rh 면역 글로블린을 예방적으로 사용하게 됨에 따라 면역학적 원인에 의한 태아 수종이 급격히 감소하여 비면역성 태아 수종이 전체 태아 수종에서 차지하는 비율이 늘어나고 있는 실정이다.<sup>20</sup> 비면역성 태아 수종의 원인 중 parvovirus B19 감염은 적혈구를 침범, 파괴함으로써 적혈구 생성을 억제해 태아 빈혈을 유발하여 태아 수종을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 확진된 산모의 약 5~10%에서 태아 수종이나 자궁 내 사망 등의 임상 양상이 나타나는 것으로 보고되어 있다. 특히 18~20주 이전에는 태아 수종 없이 주로 자궁 내 사망의 형태로 나타나며 태아 수종은 20~28주 사이의 태아에서 주로 나타난다.<sup>21-23</sup> 즉, 임신주수 18주 이전의 태아는 크기가 작아서 parvovirus B19 감염에 의한 빈혈이 치명적인 반면, 더 성장한 태아는 혈액량이 많아져서 태아 수종이 발생하는 시간 동안 생존할 수 있기 때문이며 20~28주 사이에 태아의 혈액량이 급격히 늘어나고 태아적혈구의 수명이 짧기 때문에 태아 수종에 의한 자궁 내 사망이 주로 이 시기에 발생하고 태아 수종은 빈혈을 교정하면 소멸된다.<sup>22</sup> Machin은 태아 수종을 분류하면서 parvovirus B19 감염 자체보다는 감염에 의해 빈혈이 발생한 경우를 태아 수종의 원인 중 하나로 분류하였다.<sup>3</sup> 본 연구에서도 parvovirus B19 감염으로 진단 받은 3예에서 수혈 전 모두 중중의 태아 빈혈 소견을 보였지만 반복적인 자궁 내 수혈을 통해 태아 수종이 호전되어 모두 생존하여 높은 생존율을 보였다.

비면역성 원인에 의한 빈혈로 태아 수종이 동반된 경우 산전 초음파가 널리 사용되면서 진단이 대부분 태아 시기에 이루어지게 되었지만 염색체 이상, 심혈관계 이상, 태아 감염 등으로 발생하기 때문에 치료가 불가능하거나 낮은 치료 효과로 사망률이 50%에서 98%까지 보고되고 있다.<sup>24</sup> 이런 높은 사망률을 보이는 이유는 중증의 기형이 동반되는 경우가 많고, 그 원인이 밝혀지지 않는 경우가 많아, 뚜렷한 치료법이 없기 때문이다. 따라서 임상의가 치료를 결정하는 데 있어 임신 초반에 발견된 태아 빈혈에 의한 태아 수종의 경우 임신 중단을 결정할 때 각별한 주의를 요한다는 것과, 둘째는 본 연구뿐만 아니라 일부 보고에서 태아 수종의 정도가 신생아 생존과 관련이 없었다는 결과도 있으므로 빈혈이나 수종의 정도가 심하다고 치료를 포기해서는 안되며 우선적으로 산전 진단 가능한 원인을 밝히기 위해 적극적인 검사가 필요할 것이다.<sup>24</sup> 산전 태아 빈혈의 중등도는 현재 혈액학적인 소견을 반영하는 것이지만 태아에 있어서 빈혈로 인한 심폐기능 손상 정도와는 비례하지는 않으며 수혈로 인한 혈류 증가에 어느 정도 심장 기능이 기여할 수 있는지 예측하기 위한 지표가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 연구기간이 짧고 전체 표본수가 적으며, 각 빈혈의 원인의 특성을 대변하기에는 일부 질환의 표본이 지나치게 적었다. 빈혈의 중등도에 따른 생존 분석에서 경중등도의 빈혈로 진단받은 군이 3예로 그 결과를 일반화하기는 어렵지만 전체 20%를 차지하므로 통계적으로 의미가 없다고 할 수 없으며 원인 불명이었던 군의 2예는 보호자 동의 하에 임신 종결을 시행하여 인위적인 사망이긴 하

나 각각 2회와 3회의 자궁 내 태아 수혈을 시행하였음에도 불구하고 태아 수종이 심화되고 이른 주수로 인하여 의학적으로 생존 가능성이 없다고 판단된 예로 태아 수혈의 치료 예후 판단을 위한 생존 분석에 있어 보호자의 임의적인 선택이 아닌 치료의 불량한 예후로 간주하여도 무방하다고 판단된다. 또한 염색체 이상이나 다른 기형을 동반하지 않은 태아의 빈혈에 의한 태아 수종에서 자궁 내 수혈을 통해 적극적인 치료를 시도하였고 이를 바탕으로 예후를 분석한 국내 첫 보고였다는 점에서 그 의의가 있다고 하겠다.

이상으로 저자들은 산전에 초음파상 태아 수종 소견이 동반되고 태아 빈혈로 진단된 16예에서 도플러 초음파로 중간대뇌동맥 혈류의 최고속도를 측정하여 빈혈과의 역의 상관관계를 확인하였고 이는 태아 빈혈의 산전 진단 및 수혈 후 태아의 혈액학적 변화의 추적 관찰 시 초음파 도플러 사용이 유용한 비침습적인 방법이라 할 수 있다. 수혈 후 헤마토크리트의 감소율은 반복적인 수혈을 거듭 할수록 감소하는 경향을 보였으며 이는 첫 번째 수혈 후 다음 수혈 시기 결정에 있어 중요한 근거 자료이다. 또한 산전에 빈혈로 진단 받은 태아에서 혈색소 수치가 낮고 태아 수종이 심하더라도 원인이 명확한 경우에 있어서는 자궁 내 태아 수혈 시행 후 불량한 예후와 반드시 일치하는 것이 아니므로 선불리 예후를 단정 지어서는 안 될 것이다. 그러므로 산전 태아 빈혈로 진단 시 정확한 원인을 밝히는데 힘써야 하며 원인이 밝혀진 태아 빈혈은 자궁 내 태아 수혈과 같은 적극적인 치료를 통하여 예후를 향상 시킬 수 있을 것이라 기대된다.

## 참고문헌

1. Oberhoffer R, Grab D, Keckstein J, Hogel J, Terinde R, Lang D. Cardiac changes in fetuses secondary to immune hemolytic anemia and their relation to hemoglobin and catecholamine concentrations in fetal blood. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 396-400.
2. Grannum PA, Copel JA, Moya FR, Scioscia AL, Robert JA, Winn HN, et al. The reversal of hydrops fetalis by intravascular intrauterine transfusion in severe iso-immune fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 914-9.
3. Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989; 34: 366-90.
4. Nicolaides KH, Rodeck CH, Mibashan RS, Kemp JR. Have Liley charts outlived their usefulness? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 90-4.
5. Kaufman GE, Paidas MJ. Rhesus sensitization and alloimmune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 1994; 18: 333-49.
6. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
7. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Widness JA, Grant SS, et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. Outcome of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1302-7.

8. Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG* 2002; 109: 746-52.
9. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 156-64.
10. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaides KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1550-6.
11. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkel E, Vandenbussche FP, Oepkes D. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 341-5.
12. Detti L, Mari G. Noninvasive diagnosis of fetal anemia. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 923-30.
13. Teixeira JM, Duncan K, Letsky E, Fisk NM. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 205-8.
14. Fan FC, Chen RY, Schuessler GB, Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am J Physiol* 1980; 238: H545-22.
15. Leung WC, Oepkes D, Seaward G, Ryan G. Serial sonographic findings of four fetuses with homozygous alpha-thalassemia-1 from 21 weeks onwards. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 56-9.
16. Egberts J, van Kamp IL, Kanhai HH, Meerman RH, Giordano PC, Gravenhorst JB. The disappearance of fetal and donor red blood cells in alloimmunised pregnancies: a reappraisal. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 818-24.
17. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz RL. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 390-3.
18. Vaughan JJ, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 247-52.
19. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 171-7.
20. Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA* 1991; 265: 3270-4.
21. Schwarz TF, Nerlich A, Hottentrager B, Jager G, Wiest I, Kantimm S, et al. Parvovirus B19 infection of the fetus. Histology and in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 121-6.
22. Wright C, Hinchliffe SA, Taylor C. Fetal pathology in intrauterine death due to parvovirus B19 infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 133-6.
23. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *BMJ* 1990; 300: 1166-70.
24. Graves GR, Baskett TF. Nonimmune hydrops fetalis: antenatal diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 563-5.

## = 국문초록 =

**목적:** 태아 빈혈로 자궁 내 태아 수혈을 시행한 환자들을 대상으로 진단 및 수혈 전후의 혈액학적 상태 예측을 위한 초음파 도플러의 유용성과 주산기 예후를 분석하여 태아 빈혈의 산전 진단 및 치료의 기초를 마련하고자 한 국내 첫 보고이다.

**연구 방법:** 서울아산병원 산부인과에서 2000년 3월부터 2009년 3월까지 태아 빈혈로 확진된 16예에서 35회의 자궁 내 제대 혈관 수혈이 이루어진 환자들을 대상으로 하였다.

**결과:** 첫 번째 수혈 시 평균 임신주수는 26±3.81 (21.3~33.6)주이고 자궁 내 제대 혈관 수혈 전후의 혈색소치 (x)와 초음파 도플러 검사상 태아 중간대뇌동맥의 최고속도 (y)와의 관계를 선형회귀분석 한 결과,  $y=0.810-0.229x$ ,  $r^2=0.542$ , CI 0.316-0.141,  $P<0.001$ ;  $y=1.374-0.391x$ ,  $r^2=0.499$ , CI 0.584-0.197,  $P<0.001$ 로 각각 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 확인하였다. 치료 후 빈혈의 중등도에 따른 예후를 분석한 결과 진단 시 중증의 빈혈이 있었던 군이 경증이나 경중증의 빈혈이었던 군보다 오히려 생존율이 높았으며, 원인이 명확하였던 군이 원인 불명이었던 군보다 통계적으로 유의하게 생존율이 높았다 ( $P<0.05$ ,  $P<0.001$ )

**결론:** 태아 빈혈의 진단 및 수혈 후 태아 혈색소 수치 변화의 추적 관찰에 있어 도플러 초음파를 이용한 중간대뇌동맥 혈류 최고 속도의 측정이 비침습적인 유용한 방법이 될 수 있음을 확인하였다. 산전에 빈혈로 진단 받은 태아에서 혈색소 수치가 낮고 태아 수종이 있더라도 정확한 원인 규명이 중요하며 원인이 밝혀진 태아 빈혈은 자궁 내 태아 수혈과 같은 적극적인 치료를 통하여 예후를 향상시킬 수 있을 것이라 기대된다.

**중심단어:** 태아 빈혈, 태아 수종, 태아 수혈