

SECOND TRIMESTER MATERNAL SERUM MARKER AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOME

Se-Eun Cho, MD¹, Yoo Jeong Shin, MD¹, Hyo Jeong Kim, MD¹, Hyun-Young Ji, MD¹, Hye-Min Kwak, MD¹, Hyun-Hwa Cha, MD¹, Suk-Joo Choi, MD¹, Soo-Young Oh, MD, PhD¹, Soo-Youn Lee, MD, PhD², Cheong-Rae Roh, MD, PhD¹, Jong-Hwa Kim, MD, PhD¹

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology, ²Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Objective

The aim of this study is to assess the risk of adverse pregnancy outcome by maternal serum markers in Quad test and to compare the existing cutoff (2.0 MoM) with 95 percentile cutoff generated from our consecutive population in predicting adverse pregnancy outcome.

Methods

We generated 95 percentile cutoff as our own reference using 3,000 consecutive women who performed Quad test. Except for follow-up loss, fetal aneuploidy and anomaly, 2,598 women were analyzed for the assessment of adverse pregnancy outcome consisted of preeclampsia (PE), preterm birth (<32 weeks), low birth weight and fetal death in utero.

Results

We confirmed high levels of alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), and inhibin A are associated with development of PE, preterm birth, and low birth weight. In general, 95 percentile cutoff corresponded similarly with 2.0 MoM except AFP. Combination of serum markers increased the odds ratio for predicting adverse pregnancy outcome. The women with higher level of both AFP and inhibin A ($2.0 \geq$ MoM) had 9.8 times higher risk for PE, 24.8 times higher risk for preterm birth, and 5.6 times higher risk for low birth weight. The women with higher level of AFP, hCG, and inhibin A had 8.2 times higher risk for PE, 29.4 times higher risk for preterm birth. Notably, negative predictive value of serum markers for PE and preterm birth are over 98% either in alone and in combination.

Conclusion

Maternal serum makers either in alone and in combination offer valuable information on the risk assessment of adverse pregnancy outcome.

Keywords: Quad test; Adverse pregnancy outcome; Alpha-fetoprotein; Human chorionic gonadotropin; Inhibin A

임신중기 다운증후군을 선별하기 위하여 시행하는 산모 혈청검사는 일차적으로 태아의 이배수성(aneuploidy) 및 신경관 결손의 위험을 파악하기 위한 것이지만 그 이외에 조산, 태아사망, 전자간증, 저체중아 등의 불량한 임신 결과와 연관되어 있다고 알려져 있다[1-6]. 원인을 알 수 없이 alpha-fetoprotein (AFP)이 증가한 경우 임신과 연관된 고혈압(pregnancy induced hypertension), 유산, 조산, 자궁내 성장지연, 자궁내 태아사망, 양수감소증, 태반박리가 증가하며, human chorionic gonadotropin (hCG)이 증가된 경우와 unconjugated estriol (uE3)이 감소한 경우에도 유사한 결과가 나타난다고 보고되었다[3].

Quad test에 사용되는 산모 혈청표지자는 AFP, uE3, hCG, Inhibin

Received: 2011. 5.31. Revised: 2011. 8.16. Accepted: 2011. 9.15.
Corresponding author: Soo-Young Oh, MD, PhD
Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-3517 Fax: +82-2-3410-0630
E-mail: ohsymd@skku.edu

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.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

A의 4가지이다. AFP는 임신 7-8주부터 난황낭(yolk sac)에서 생산되며, 임신 11-12주부터 태아의 간과 위장관에서 생산되어 소변으로 분비되며, 태아막(fetal membrane)을 통해서 확산 또는 태반을 통과하여 모체로 이동한다. 태아의 구조적 이상 없이 산모 혈청내 AFP이 상승하는 기전으로는 태아 모체 태반장벽(fetal-maternal-placental barrier)의 파괴, 태반박리로 인한 태반 혈관계 파괴, 태아태반 허혈 등의 가설이 제시되었다[3,7,8]. 혈청 hCG 수치는 임신 8-9주 경 최고치를 이루고, 임신 18-20주 경 plateau를 이룬다. hCG는 AFP와 유사하게 임신 제2 삼분기의 hCG가 높은 경우 전자간증, 자궁내 태아사망, 조산, 자궁내 성장지연과 같은 태반기능부전(placental dysfunction)과 관계된 불량한 임신 결과가 증가한다고 보고되었다[9,10]. Estriol은 태반에서 16-hydroxy-dehydroepiandrosterone sulfate가 androgen으로 전환되고, 이후 방향화(aromatize)되어 estradiol로 바뀔으로써 생산된다. Estriol 생산의 90%는 태아의 부신(adrenal gland)에서 만들어진 dehydroepiandrosterone으로부터 기원한다[3,11]. 산모 혈청내 uE3이 0.25 MoM 이하의 경우 congenital adrenal hypoplasia, steroid sulfate deficiency, Smith-Lemli-Opits syndrome 등과 관련이 있다고 보고되었다[12]. Inhibin A는 황체 및 태반의 융모영양막 세포(syncytiotrophoblast)에서 생성된다. Inhibin A는 많은 paracrine function을 가지고 면역 인식뿐만 아니라 세포 성장 조절에 중요한 역할을 하여 태반 기능과 산화적 스트레스에 특이적인 표지자가 될 수 있다[4].

최근에 Quad test의 도입으로 인하여 inhibin A의 검사가 추가되면서 산모 혈청내 inhibin A의 농도와 불량한 임신 결과와의 연관성에 대한 연구가 잇달아 발표되었으며[2], 특히 inhibin A의 수치로 전자간증의 위험도를 예측하기 위한 연구가 많이 시행되었다[4,5]. 한편, 불량한 임신 결과를 예측하는 지표로서의 산모 혈청내 AFP, hCG, inhibin A 농도의 기준값으로 2.0 MoM (multiples of median) 또는 2.5 MoM, uE3의 경우는 0.5 MoM 또는 0.25 MoM이 주로 사용되었다[1,3,6]. 국내에서도 임신 중기 산모 혈청내 inhibin A값과 불량한 임신 결과와의 상관성에 대한 연구가 있으나, 이는 상대적으로 모집단의 수가 작은 제한이 있으며[13], 다른 산모 혈청표지자들을 종합하여 불량한 임신 결과를 예측하는 지표로서의 국내 연구는 아직 부족한 실정이다. 한편 불량한 임신 결과를 예측하는데 통상적으로 사용되는 산모 혈청표지자의 기준값(2.0 MoM 또는 2.5 MoM)으로 어떠한 수치를 이용하는 것이 과연 타당한 것인지에 대해서는 비교 연구된 바는 없으며, 최근 연구에서 임신 제1 삼분기 또는 제2 삼분기 산모 혈청표지자를 95 percentile 또는 5 percentile을 기준으로 불량한 임신 결과와의 연관성을 보고한 바 있다[14,15].

이러한 배경하에 본 연구에서는 Quad test에서 증가 또는 감소된 산모 혈청표지자들의 농도와 불량한 임신 결과(전자간증, 조산, 저체중아, 자궁내 태아사망)와의 관련성에 대한 종합적인 분석을 시도하였으며, 불량한 임신 결과를 예측하는데 있어서 통상적으로 사용되는 2.0 MoM (uE3의 경우 0.5 MoM)의 기준값과 본 연구 기관에서 Quad test를 시행한 모든(consecutive) 산모를 대상으로 한 95 percentile (uE3의 경우 5 percentile)의 기준값의 유용성을 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

이 연구는 2005년 7월에서 2009년 5월까지 본원에서 Quad test를 시행한 모든(consecutive) 단태임신부 3,000명을 대상으로 하였다. Quad test로 산모 혈청 AFP, uE3, hCG, inhibin A가 측정되었으며, 추적된 본원 산모 혈청검사 결과를 토대로 임신주수별 중간값(median)을 산정하였으며, 이를 기준으로 AFP, hCG, inhibin A는 2.0 MoM 이상, uE3는 0.5 MoM 이하인 경우를 비정상군으로 정의하였다. 또한 3,000명의 대상 산모에서 AFP, uE3, hCG, inhibin A의 농도 분포를 분석하여 AFP, hCG, inhibin A의 95 percentile, uE3값의 5 percentile을 설정하였다.

불량한 임신 결과는 전자간증, 조산, 저체중아, 자궁내 태아사망으로 분류하였으며 각각은 다음과 같이 정의하였다. 즉, 전자간증의 경우 고혈압은 수축기 혈압 140 mm Hg 이상 또는 이완기 혈압 90 mm Hg 이상 24시간 단백뇨는 300 mg 이상 또는 urine stick +1 이상으로 정의하였으며, 전자간증에는 superimposed preeclampsia도 포함하였다. 조산은 32주 이전 분만한 경우를 기준으로 하였으며, 저체중아는 2009년에 발표된 건강보험심사평가원의 신생아 체중 기준으로 10 percentile 미만으로 정의하였다[16]. 자궁내 태아사망은 20주 이후에 초음파로 태아 심박수의 소실을 확인한 경우로 정의하였다. 불량한 임신 결과 평가에는 추적관찰 실패(n=391), 태아기형(n=6), 태아 염색체이상(n=3)을 제외하고 본원에서 분만한 산모 2,598명을 대상으로 하였다.

산모 혈청표지자들의 상관 관계를 파악하기 위해 Pearson's correlation analysis를 사용하였으며, 비정상 산모 혈청표지자와 불량한 임신 결과의 연관성을 파악하기 위해서 chi-square test, Fisher's exact test를 이용하였으며, 교차비(odds ratio)는 95% 신뢰구간에서 구하였다. 또한 Quad test의 산모 혈청표지자로 불량한 임신 결과를 예측하는 데 있어서 적절한 기준점을 정하기 위하여 receiver operating characteristic (ROC) curve analysis를 시행하였다. 통계는 PASW statistics ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결과

1. 대상군의 임상적 특징

본 연구에서 Quad test를 시행한 산모의 평균 연령은 30.6 ± 3.2 세이었으며, Quad test 당시 임신 주수는 14+1주에서 2+2주이었으며, 임신 주수의 중간값(median)은 16+3주이었다. 대상군의 임신 결과로 2,598명 중 전자간증은 45명(1.7%)에서 발생하였으며, 이 중 경증전자간증은 21명(0.8%), 중증전자간증은 24명(0.9%)이었다. 대상군에서 조산은 32주 이전의 조산이 31명(1.2%), 34주 이전의 조산이 46명(1.8%), 37주 이전의 조산이 151명(5.8%)에서 발생하였으며 저체중아는 295명(11.3%), 자궁내 태아사망은 5명(0.2%)이었다.

Table 1. Distribution of abnormal serum marker combination (n=2,598)

Marker combination	n (%) of cases
AFP \geq 2.0 MoM only	45 (1.7)
uE3 \leq 0.5 MoM only	25 (1.0)
hCG \geq 2.0 MoM only	120 (4.6)
Inhibin A \geq 2.0 MoM only	120 (4.6)
AFP \geq 2.0 MoM and inhibin A \geq 2.0 MoM only	14 (0.5)
hCG \geq 2.0 MoM and inhibin A \geq 2.0 MoM only	45 (1.7)
AFP \geq 2.0 MoM and hCG \geq 2.0 MoM and inhibin A \geq 2.0 MoM only	8 (0.3)
AFP \geq 95 percentile only	123 (4.7)
uE3 \leq 5 percentile only	129 (5.0)
hCG \geq 95 percentile only	129 (5.0)
Inhibin A \geq 95 percentile only	126 (4.8)
AFP \geq 95 percentile and inhibin A \geq 95 percentile only	21 (0.8)
hCG \geq 95 percentile and inhibin A \geq 95 percentile only	49 (1.9)
AFP \geq 95 percentile and hCG \geq 95 percentile and inhibin A \geq 95 percentile only	13 (0.5)

AFP, alpha-fetoprotein; uE3, unconjugated estriol; hCG, human chorionic gonadotropin.

Table 2. Correlation between all serum markers

Serum marker	Coefficient of correlation (r)	P-value
AFP and uE3	0.137	<0.01
AFP and hCG	0.226	<0.01
AFP and inhibin A	0.233	<0.01
uE3 and hCG	-0.43	0.03
uE3 and inhibin A	-0.39	0.04
hCG and inhibin A	0.578	<0.01

AFP, alpha-fetoprotein; uE3, unconjugated estriol; hCG, human chorionic gonadotropin.

대상군 산모의 AFP, uE3, hCG, inhibin A의 혈청 수치를 분석하여 각각 95 percentile과 5 percentile을 조사한 결과, AFP 값의 95 percentile은 1.66 MoM에 해당하였으며, hCG와 inhibin A는 각각 1.95 MoM, 1.97 MoM, uE3의 5 percentile 값은 0.63 MoM에 해당되었다. 대상군에서 2.0 MoM 또는 95 percentile 이상으로 정의된 비정상 산모 혈청표지자의 빈도를 Table 1에 제시하였다. 한편, AFP, uE3, hCG, inhibin A 네 가지 산모 혈청표지자의 상관 관계 중 hCG와 inhibin A의 상관관계($r = 0.578$, $P < 0.01$)가 가장 높게 나타났다(Table 2).

2. 산모 혈청표지자들의 농도와 불량한 임신 결과와의 관련성

산모 혈청표지자(AFP, uE3, hCG와 inhibin A)들의 농도와 전자간증, 32주 이전 조산, 저체중아, 자궁내 태아사망의 연관성에 대한 통계 분석 결과를 Table 3에 요약하였다. 제시된 바와 같이 Quad test 시행 결과 산모 혈청표지자 중 AFP, hCG, inhibin A가 증가한 경우는 이후 전자간증, 32주 이전 조산, 저체중아의 발생이 의미있게 증가하였다. 특

히 AFP의 경우는 2.0 MoM 이상을 기준으로 하였을 때 전자간증은 4배, 32주 이전의 조산은 9배, 저체중아의 발생은 약 3배 증가하였다. 흥미롭게도 자궁내 태아사망은 네 가지 산모 혈청표지자 중 AFP이 증가한 경우에만 증가하였으며, 2.0 MoM 이상을 기준으로 한 경우 14.4배, 95 percentile을 기준으로 한 경우 13.5배 증가하였다. uE3이 0.5 MoM 이하인 군에서는 저체중아의 발생을 제외한 다른 불량한 임신 결과와의 임상적 연관성은 나타나지 않았다.

3. 불량한 임신 결과 예측에 있어서 산모 혈청표지자들의 진단적 가치

임신 제2 삼분기 Quad test 이후 불량한 임신 결과의 발생을 예측하는데 있어서 AFP, uE3, hCG, inhibin A의 유용성을 알아보기 위하여 ROC curve analysis를 시행하였다. 그 결과 Fig. 1에서 제시된 바와 같이 전반적으로 area under ROC (AUROC)가 낮아 선별검사로 이용하기에는 적합하지 않음을 확인하였으며, 그 중 AFP와 inhibin A의 전자간증의 예측에 대한 AUROC가 각각 0.653, 0.642를 보였으며 자궁내 태아사망에 대한 AFP의 AUROC는 0.812였다.

한편, 불량한 임신 결과를 예측하는데 산모 혈청 수치의 기준점을 2.0 MoM과 95 percentile을 비교하였을 때(AFP, hCG, inhibin A의 경우), 민감도는 비슷하거나, 조금 상승하였으며, 양성예측도는 비슷하거나, 감소하는 소견을 보였으나, 전체적으로는 유사한 수치를 보였다(data not shown). 통상적으로 사용되는 2.0 MoM (uE3의 경우 0.5 MoM)을 기준으로 산모 혈청표지자가 단독으로 또는 복합적으로 증가된 경우, 각각 전자간증, 32주 이전 조산, 저체중아, 자궁내 태아사망을 예측하는데 있어서 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 Table 4에 요약하였다. 산모 혈청표지자 중 AFP와 inhibin A가 모두 2.0 MoM

Table 3. Association between selected serum markers and adverse pregnancy outcomes

	Preeclampsia	Preterm birth <32 wk	Low birth weight <10 percentile	FDIU
AFP \geq 2.0 MoM	4.270 (1.273–14.326)	9.127 (3.055–27.269)	3.093 (1.570–6.091)	14.483 (1.586–132.218)
AFP \geq 95 P	3.175 (1.381–7.647)	4.981 (2.005–12.374)	2.165 (1.368–3.426)	13.503 (2.236–81.557)
uE3 \leq 0.5 MoM	0.990 (0.986–0.994)	0.990 (0.986–0.994)	4.231 (1.778–10.068)	0.990 (0.987–0.994)
uE3 \leq 5 P	0.990 (0.426–4.500)	0.635 (0.086–4.694)	2.030 (1.286–3.203)	4.814 (0.534–43.385)
hCG \geq 2.0 MoM	3.978 (1.738–9.103)	4.100 (1.546–10.873)	2.071 (1.300–3.299)	5.197 (0.576–46.861)
hCG \geq 95 P	3.905 (1.707–8.934)	4.027 (1.519–10.675)	1.913 (1.408–4.022)	5.107 (0.567–46.044)
Inhibin A \geq 2.0 MoM	3.978 (1.738–9.103)	5.164 (2.078–12.837)	1.884 (1.165–3.048)	5.197 (0.576–46.861)
Inhibin A \geq 95 P	3.768 (1.648–8.614)	4.894 (1.971–12.154)	2.379 (1.408–4.022)	4.936 (0.548–44.488)

Data was presented odds ratio and 95% confidence interval.

AFP, alpha-fetoprotein; uE3, unconjugated estriol; hCG, human chorionic gonadotropin; P, percentile; FDIU, fetal death in utero.

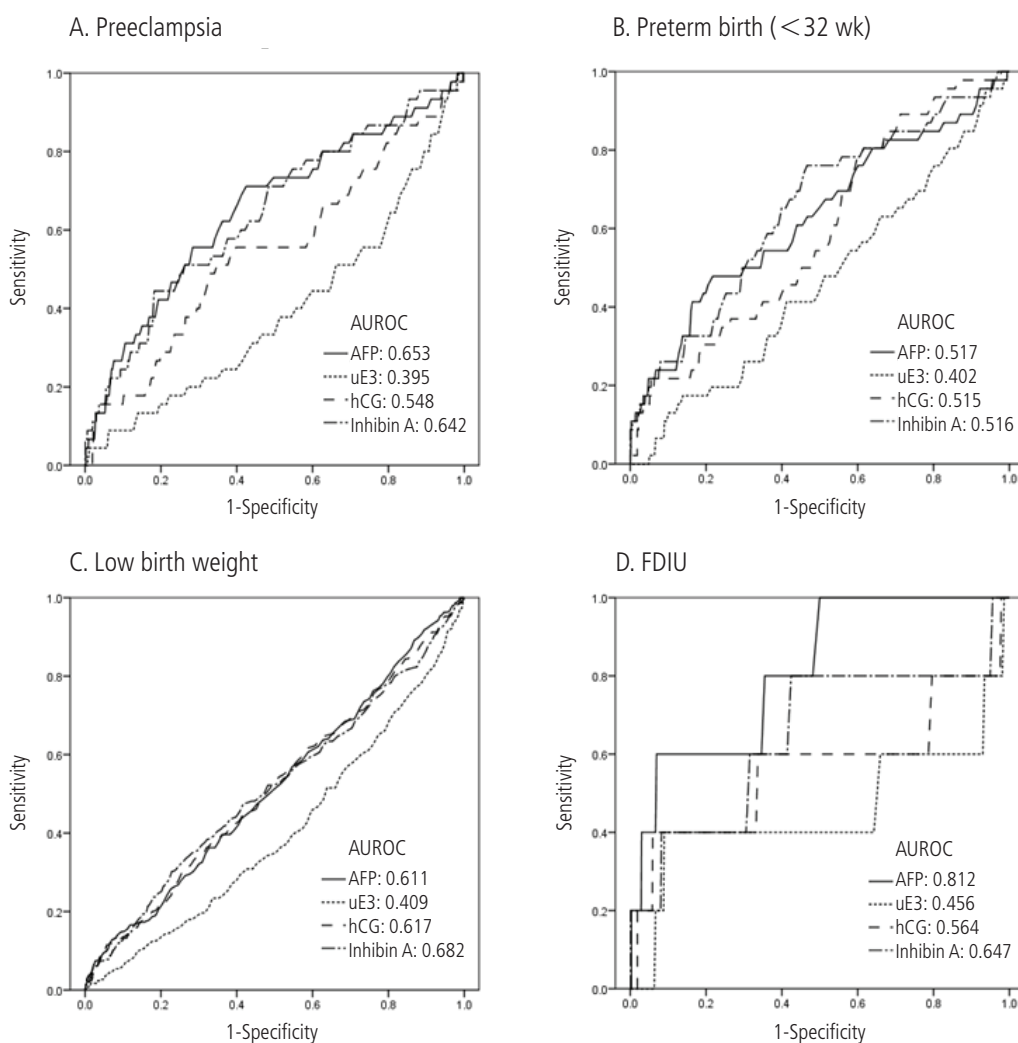


Fig. 1. ROC curve comparing maternal serum marker for prediction of adverse pregnancy outcome. FDIU, fetal death in utero; ROC, receiver operator characteristic; AUROC, area under receiver operator characteristic; AFP, alpha-fetoprotein; uE3, unconjugated estriol; hCG, human chorionic gonadotropin.

이상으로 상승한 경우 전자간증은 9.8배, 32주 이전의 조산은 24.8배 증가하였으며, 저체중아는 5.6배 증가하였다. 산모 혈청표지자 중 AFP,

hCG, Inhibin A 세 가지 모두 2.0 MoM 이상으로 상승한 경우 전자간증은 8.2배, 32주 이전의 조산은 29.4배 증가하였다. 기대되는 바와 같

Table 4. Diagnostic value of individual and combination of serum markers interpretation of adverse pregnancy outcomes

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	OR (95% CI)
Preeclampsia					
AFP	6.7	98.4	6.7	98.4	4.270 (1.273–14.326)
hCG	15.6	95.6	5.8	98.5	3.978 (1.738–9.103)
Inh	15.6	95.6	5.8	98.5	3.978 (1.738–9.103)
AFP + Inh	4.4	99.5	14.3	98.3	9.849 (2.139–45.347)
hCG + Inh	6.7	98.4	6.7	98.4	4.270 (1.273–14.326)
AFP + hCG + Inh	2.2	99.7	12.5	98.3	8.266 (0.996–68.618)
Preterm birth < 32 wk					
AFP	12.9	98.4	8.9	98.9	9.127 (3.055–27.269)
hCG	16.1	95.5	4.2	99.0	4.100 (1.546–10.873)
Inh	19.4	95.6	5.0	99.0	5.164 (2.078–12.837)
AFP + Inh	9.7	99.6	21.4	98.9	24.896 (6.586–94.116)
hCG + Inh	12.9	98.4	8.9	98.9	9.127 (3.055–27.269)
AFP + hCG + Inh	6.5	99.8	25.0	98.9	29.437 (5.701–151.999)
Low birth weight < 10 percentile					
AFP	4.1	98.6	27.9	88.9	3.093 (1.570–6.091)
hCG	8.1	95.9	20.3	89.0	2.071 (1.300–3.299)
Inh	7.5	95.9	19.0	89.0	1.884 (1.165–3.048)
AFP + Inh	1.7	99.7	41.7	88.7	5.628 (1.775–17.848)
hCG + Inh	4.1	98.6	27.3	88.9	2.995 (1.525–5.881)
AFP + hCG + Inh	0.7	99.8	28.6	88.6	3.122 (0.603–16.165)
Fetal death in utero					
AFP	20.0	98.3	2.2	99.8	14.483 (1.586–132.218)
hCG	20.0	95.4	0.8	99.8	5.197 (0.576–46.861)
Inh	20.0	95.4	0.8	99.8	5.197 (0.576–46.861)
AFP + Inh	0	99.5	0	99.8	0.995 (0.992–0.997)
hCG + Inh	20.0	98.5	2.2	99.8	14.483 (1.586–132.218)
AFP + hCG + Inh	0	99.7	0	99.8	0.997 (0.995–0.999)

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; OR, odds ratio; CI, confidence interval; AFP, AFP \geq 2.0 MoM; hCG, hCG \geq 2.0 MoM; Inh, Inhibin A \geq 2.0 MoM; AFP + Inh, AFP \geq 2.0 MoM and Inhibin A \geq 2.0 MoM; hCG + Inh, hCG \geq 2.0 MoM and Inhibin A \geq 2.0 MoM; AFP + hCG + Inh, AFP \geq 2.0 MoM and hCG \geq 2.0 MoM and Inhibin A \geq 2.0 MoM.

이 산모 혈청표지자들의 증가를 조합하였을 때, 단독으로 증가된 경우 보다 전체적으로 민감도는 감소하였으며, 양성예측도는 증가하였으며, 특이도와 음성예측도는 비슷하게 나타났으며, 특히 전자간증과 32주 이전의 조산에 대해서는 산모 혈청표지자 단독 또는 복합적으로 증가한 경우 모두 98%이상의 높은 음성 예측도를 나타내었다(Table 4).

고 찰

본 연구 결과 임신 제2 삼분기 Quad test에서 AFP, hCG, inhibin A가

증가된 경우 이후 전자간증, 32주 이전 조산, 저체중아, 자궁내 태아사망 등 불량한 임신 결과의 발생 확률이 증가함을 확인하였으며, uE3의 감소는 저체중아를 제외한 다른 불량한 임신 결과와의 관련성은 없는 것으로 나타났다. 또한 산모 혈청표지자들이 복합적으로 증가된 경우 불량한 임신 결과의 위험성은 더욱 증가함을 확인하였는데 특히 AFP, hCG, inhibin A 세 가지 수치가 모두 높은 경우 이후 전자간증의 발생은 약 8배, 32주 이전의 조산의 확률은 약 30배 증가하였으며 이는 기존의 연구 결과에 부합하는 결과이다[1,3,6].

비정상 혈청 수치와 불량한 임신 결과와의 연관성에 대하여 잘 알려져 있지만[1,6], 비정상 산모 혈청 수치로 불량한 임신 결과를 예측하기

에는 낮은 민감도와 양성예측도로 인하여 선별검사로 효과적이지 못하다. 이를 보완하기 위해 산모의 특성(body mass index, 나이, 산과력, 이전 조산 또는 자궁내 태아사망의 기왕력, 임신 제1 삼분기 질출혈)을 함께 고려하거나, 자궁동맥의 Doppler 검사를 함께 시행하여, 불량한 임신 결과의 진단율(detection rate)을 높인 연구도 보고되었다[1,6,17]. 본 연구에서는 ROC 분석을 통하여 AFP, hCG, inhibin A의 농도 증가 또는 uE3의 농도 감소가 전자간증, 32주 이전 조산, 저체중아, 자궁내 태아사망 등 불량한 임신 결과를 예측하는 진단력에 대한 분석을 시행하였으며 전반적으로 모든 ROC의 AUROC가 낮아 역시 이러한 산모 혈청표지자들을 선별검사로 이용하기에는 적합하지 않음을 확인하였다. 또한 통상적으로 사용되는 기준치인 2.0 MoM을 기준으로 하였을 때 AFP, hCG, inhibin A가 모두 증가된 경우에도 전자간증 또는 32주 이전 조산 발생에 대한 양성예측도는 각각 13%, 25%로 높지 않았다. 한편, 본 연구 결과에서 주목할 만한 것은 임신 제2 삼분기 산모 혈청 AFP, hCG, inhibin A가 모두 정상 범위인 경우에 전자간증, 32주 이전 조산, 자궁내 태아사망이 발생하지 않을 확률, 즉 음성예측도가 98–99%로 매우 높다는 사실을 새롭게 확인하였다는 것이며 이는 Quad test에서 산모 혈청수치가 모두 정상 범위인 경우, 불량한 임신 결과의 발생 확률이 낮다는 정보를 산모에게 제공할 수 있음을 시사한다.

본 연구는 독창적으로 Quad test의 산모 혈청표지자와 이후 불량한 임신 결과와의 연관성 연구들에서 통상적으로 사용되는 기준점인 2.0 MoM (uE3인 경우 0.5 MoM 이하)을 대상군인 3,000명의 연속 집단(consecutive population)을 통하여 설정한 95 percentile의 MoM 값과 비교하였으며(uE3인 경우 5 percentile 이하) 그 결과 AFP는 95 percentile이 1.65 MoM에 해당함을 확인하였고, 1.65 MoM 이상인 경우에도 전자간증, 32주 이전 조산, 저체중아 및 자궁내 태아사망의 불량한 임신 결과와 관련이 있음을 확인하였다. 실제로 산모 혈청 AFP의 증가의 정의로 사용되는 2.0 MoM은 신경관 결손증에 대한 선별검사의 기준으로 제시되었던 수치임을 고려하였을 때 본 연구의 결과는 불량한 임신 결과의 예측이라는 관점에서 보면 AFP이 1.65 MoM (95 percentile) 이상인 경우에도 의미 있는 수치로 간주할 필요가 있음을 시사한다.

Quad test의 네 가지 산모 혈청표지자간의 상관 관계에 대한 기존의 연구들을 살펴보면 2000년 영국의 Aquilina 등[18]은 685명의 산모를 대상으로 하였으며 전체 환자군에서는 hCG와 inhibin 농도 간의 상관 관계가 없었지만($r=0.08$), 전자간증이 발생한 35명의 환자에서는 hCG와 inhibin A의 농도 간의 가장 의미 있는 양의 상관관계가 있었다고 보고하였다($r=0.648$). 본 연구에서는 2,598명의 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 Quad test의 네 가지 산모 혈청표지자간의 상관 관계를 분석한 결과 hCG와 inhibin A의 농도 간의 가장 의미 있는 양의 상관관계를 나타내었으며($r=0.578$, $P<0.01$) 이는 hCG와 inhibin A가 각각 태반 기능부전(placenta dysfunction)과 관계가 있다는 다른 연구 결과들[4,9,10,19] 고려하였을 때 더 타당한 결과로 생각된다.

본 연구는 아래와 같은 제한점들을 가지고 있다. 첫째, 대상환자 3,000명 중 13%의 산모는 추적 관찰 실패하여 불량한 임신 결과의 파

악에서 제외되었다는 점과 둘째, 자궁내 태아사망은 그 수가 상대적으로 적어($n=5$) 비정상적인 산모 혈청표지자간의 수치와 자궁내 태아사망의 연관성에 대한 통계 분석이 제한적으로 이루어졌다는 것이다. 따라서 다른 연구에서는 자궁내 태아사망과 비정상 산모 혈청과의 연관성을 보였지만[2,3,6], 본 연구에서는 AFP이 95 percentile 이상인 군에서만 유일하게 자궁내 태아사망과 연관성을 보였다. 마지막으로, 본 연구에서 전자간증의 빈도는 1.7%에 불과하였는데 일반적인 전자간증의 빈도(3–10%)를 고려할 때 이는 매우 낮은 수치로 생각되며 이는 우리나라에서는 35세 이상의 산모에서는 Quad test를 시행하지 않고 바로 양수검사(amniocentesis)를 시행하는 경우가 많기 때문에 고령 산모가 제외된 결과라고 판단된다. 실제로 2006년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 본원에서 분만한 산모 중 35세 이상의 고령 산모의 빈도는 23.8% (1,962명/8,231명)였으며, 이 산모 군에서의 전자간증의 빈도는 3.21% (63명/1,962명)였다. 이러한 결과는 산모의 나이가 전자간증의 위험도를 증가시킨다는 것을 간접적으로 시사하고 있다[1–5].

결론적으로 본 연구에서는 기존의 연구 결과에서 알려진 바와 같이 임신 중기 Quad test에서 AFP, hCG, inhibin A이 증가된 경우 전자간증, 32주 이전 조산, 저체중아, 자궁내 태아사망의 불량한 임신 결과와 관련이 있음을 확인한 바, 이러한 환자군에서 철저한 산전 관리의 필요성을 확인하였으며 더불어 전자간증, 32주 이전 조산, 자궁내 태아사망 발생에 대한 음성예측도가 98–99% 이상인 점을 고려하여 35세 이하의 산모에서 AFP, hCG, inhibin A의 산모 혈청 수치가 정상인 경우 불량한 임신 결과가 발생할 가능성이 매우 낮다는 사실을 주지하고 진료에 참고할 수 있을 것으로 생각된다.

References

1. Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115:1052-61.
2. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Nørgaard-Pedersen B, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome (1). *Obstet Gynecol* 2001;97:277-82.
3. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:968-74.
4. Muttukrishna S. Role of inhibin in normal and high-risk pregnancy. *Semin Reprod Med* 2004;22:227-34.
5. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for

- pre-eclampsia. *Lancet* 1997;349:1285-8.
6. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:260-7.
7. Berkeley AS, Killackey MA, Cederqvist LL. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels associated with breakdown in fetal-maternal-placental barrier. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:859-61.
8. Perkes EA, Baim RS, Goodman KJ, Macri JN. Second-trimester placental changes associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:935-8.
9. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:775-81.
10. Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000;20:652-6.
11. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:334-41.
12. Schoen E, Norem C, O'Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol* 2003;102:167-72.
13. Oh HM, Kim SY, Lee SP, Sohn YK, Lee GH, Kim JM. The association between adverse pregnancy outcomes and the serum inhibin A levels in mid-trimester of gestation. *Korean J Obstet Gynecol* 2008;51:1239-44.
14. Jelliffe-Pawlowski L, Baer R, Moon-Grady AJ, Currier RJ. Second trimester serum predictors of congenital heart defects in pregnancies without chromosomal or neural tube defects. *Prenat Diagn* 2011;31:466-72.
15. Zhong Y, Bradshaw R, Stanley AP, Odibo AO. The impact of assisted reproductive technology on the association between first-trimester pregnancy-associated plasma protein a and human chorionic gonadotropin and adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 2011;28:347-54.
16. Health Insurance Review & Assessment Service [Internet]. Seoul (KR): Health Insurance Review & Assessment Service; c2010 [cited 2011 Oct 15]. Available from: <http://www.hira.or.kr/>.
17. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:477-84.
18. Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2000;21:487-92.
19. Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Bussi eres L, Ndayizamba G, Colau JC, et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:37-40.

Quad test의 산모 혈청검사와 불량한 임신 결과와의 연관성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹산부인과, ²진단검사의학과

조세은¹, 신유정¹, 김호정¹, 지현영¹, 박혜민¹, 차현화¹, 최석주¹, 오수영¹, 이수연², 노정래¹, 김중화¹

목적

본 연구는 Quad test의 산모 혈청표지자의 증가와 불량한 임신 결과와의 연관성을 파악하고, 통상적으로 사용되는 2.0 MoM (unconjugated estriol [uE3]의 경우 0.5 MoM)의 기준값과 본원에서 Quad test를 시행한 모든 산모의 95 percentile (uE3의 경우 5 percentile) 기준값의 유용성을 비교하고자 하였다.

연구방법

불량한 임신 결과는 추적관찰 실패, 태아기형, 태아 염색체이상을 제외하고 본원에서 분만한 산모 2,598명을 대상으로 하였으며, 불량한 임신 결과로는 전자간증, 32주 이전의 조산, 저체중아, 자궁내 태아사망을 분석하였다.

결과

산모 혈청 수치의 기준점을 2.0 MoM과 95 percentile을 비교하였을 때 불량한 임신 결과의 발생이 유사하게 증가하였다. 특히, alpha-fetoprotein (AFP), uE3, human chorionic gonadotropin (hCG)가 상승한 경우 전자간증은 9.8배, 조산은 24.8배, 저체중아의 발생은 5.6배 상승하였다. AFP, hCG, inhibin A가 모두 상승한 경우 전자간증은 8.2배, 조산은 29.4배 증가하였다. 또한 산모 혈청표지자 단독, 또는 조합한 경우 모두에서 음성예측도는 98% 이상으로 나타났다.

결론

본 연구는 임신 중기 Quad test에서 AFP, hCG, inhibin A이 증가된 경우 전자간증, 32주 이전 조산, 저체중아의 불량한 임신 결과의 위험성이 증가하며, 덧붙여 AFP, hCG, inhibin A 산모 혈청 수치가 정상인 경우 불량한 임신 결과가 발생할 가능성이 매우 낮음을 시사한다.

중심단어: Quad test, 불량한 임신 결과, Alpha-fetoprotein, Human chorionic gonadotropin, Inhibin A