

산전 태아 진단을 위한 양수의 세포유전학적 분석

원광보건대학 임상병리과¹ · 마산대학 임상병리과²

오 현 숙¹ · 김 미 경² · 김 성 미²

Cytogenetic and Clinical Analysis for Antenatal Diagnosis in Amniotic Fluid

Hyun-Sook Oh¹, Mi-Kyeong Kim², and Seong-Mi Kim²

Department of Clinical Laboratory Science, Wonkwang Health Science College, Iksan 570-750, Korea¹

Department of Clinical Laboratory Science, Masan College, Masan 630-729, Korea²

Diagnosis and prevention of cytogenetics diseases are one of the most important parts in prenatal care. For that reason, it is necessary to examine birth defects. However, there is no reliable statistical data about birth defects in our country. In this study, the ratio of birth defects were determined by cytogenetics analysis and amniocentesis, in addition, the usefulness of amniocentesis was analyzed. The screening test and the triple marker test were conducted for 3,325 pregnant women of between 15 and 22 weeks gestation. Amniocentesis was performed for 170 pregnant women who were positive in the two tests, 184 women of advanced maternal age and 48 women with family history of chromosome aberrations. Among 419 women, 8 pregnant women who were positive in the triple marker test, 1 woman who close to the cut-off value in the triple marker test, 2 women with advanced maternal age and 1 woman who has history of chromosome aberration pregnancy that was positive in cytogenetics analysis. The overall incidence of chromosomal aberration was 12 cases including 7 cases of Down's syndrome, 1 case of Patau syndrome, 1 case of Klinefelter syndrome, 1 case of Edward syndrome, 1 case of Robertsonian translocation and 1 case of XYY syndrome. These results show that amniocentesis for pregnant women who need chromosome test in prenatal cytogenetics analysis is very useful.

Key Words : Amniocentesis, Triple marker test, Down syndrome, Edward syndrome

I. 서 론¹⁾

최근 산모의 고령화로 인하여 선천성 기형을 포함한 유전질환의 발생빈도가 증가하고 있으며, 비정상적 태아의 출산은 가정에 있어서나 사회적으로 커다란 문제를

야기할 수 있기 때문에 이러한 출산을 예방하고 대책을 강구하기 위해 산전 진단이 필요하다(오 등, 1997).

태아 기형의 발생 원인으로는 단일유전자 이상, 염색체 이상, 환경적 요인, 환경과 유전적 요인의 상호작용 등으로 구별되고 아직도 65~75%는 그 원인이 밝혀지지 않고 있다.

AFP, HCG, uE3의 산모 혈청지표 측정치와 산모 연령, 임신 주수 등을 고려하여 태아 기형을 선별하는 triple marker test는 선별검사(screening test)이다. AFP는 태아

교신저자 : 오현숙, (우) 570-750 전북 익산시 신룡동 344-2, 원광보건대학 임상병리과
Tel : 063-840-1216, 011-9629-9178
E-mail : hsoh@wkhc.ac.kr

의 간에서 생성되는 단백질로 신경관 결손증에서 증가하고, HCG는 태반에서 만들어지는 임신관련 호르몬으로 태아 미성숙과 관련 있으며 다운 증후군 시 증가한다. uE3는 태아의 간, 태반, 부신피질 등을 통해 분비되는 스테로이드계 호르몬이다(Merkatz 등, 1984; Bogart 등, 1987; Canick 등, 1988).

Triple marker test에서 다운 증후군의 경우 발견율은 약 60%로써 낮고, 양성 예측률은 약 2%이고, 에드워드 증후군은 60%, 신경관 결손증(open spina bifida, OSB)은 80%의 발견율을 보이므로 태아 기형을 확진할 수 없다.

따라서, 양수천자를 하여 태아 염색체 분석을 실시함으로써 태아 기형을 확인하고 triple marker test에서 양성이 나오지 않은 35세 이상의 산모도 양수검사를 권장한다.

또한 일반적으로 대부분의 사람들은 정상적인 사람이면서도 염색체 이상에 대한 보인자가 될 수 있다는 사실을 잘 인식하지 못하고 있다. 정상인 약 1000명 가운데 1명은 그들의 자식에게 전달되어 선천성 기형 또는 정신박약을 초래할 염색체 이상의 보인자이다(Simpson 등, 1976). 그러나 염색체의 집단검사는 실제로 불가능하기 때문에 염색체 이상이 있는 태아를 임신·출산한 경험이 있는 산모를 포함하여 염색체 이상의 가족력이 있는 산모들도 양수검사를 실시하여야 한다.

양수검사는 침습적 산전 진단 방법 중 비교적 안전하고 정확한 방법으로(Nadler, 1968) 가장 흔히 이용되고 있으며 양수 내 생화학적 검사까지 동시에 시행하여 태아

의 신경관계 결손이나 대사성 질환 및 감염성 질환의 진단 및 치료에 이용되기도 한다.

이에 본 연구에서는 양수검사의 적응증에 해당되는 산모의 양수를 천자하여 염색체를 분석, 태아 기형 양성률을 조사하였고 양수검사의 안정성 및 임신 중기 산전 검사로서의 유용성에 대해 알아보고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 1월에서 2006년 12월까지 부산 M병원의 산부인과를 내원한 15주에서 22주 사이 산모 3325명을 대상으로 triple marker test를 실시하였고, 그 중 양성을 나타낸 산모와 양성을 나타내지 않았지만 35세 이상의 고령산모, 염색체 이상을 가진 태아를 임신한 경험이 있거나 출산한 경험이 있는 산모, 부모나 친족 중에 유전병이 있는 산모를 대상으로 양수검사를 실시하였다. 산모들의 연령 분포는 19세에서 45세로 평균 30.86세였으며 분만력의 분포는 0회에서 4회로 평균 1.8회였다. 체중분포는 40 kg~88 kg였으며 평균 53.45 kg이었다

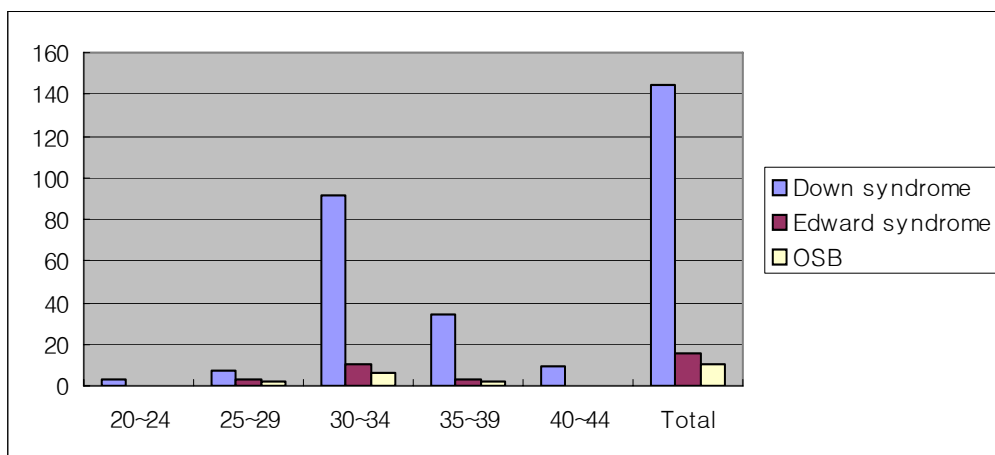


Fig. 1. Maternal age in triple marker test positive cases. OSB : open spina bifida

2. 연구방법

1) Triple marker test

혈액을 채취하여 3000 rpm, 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 혈청을 Immulate 2000 화학발광 분석기를 이용하여 HCG, AFP, uE3 3가지 수치를 산출하였고, 검사 분석은 AFP export 프로그램을 이용하였다. 결과 판정에 있어 기준 위험도(cut-off level)에 해당하는 역가(titer)는 다운 증후군 1:270, 에드워드 증후군 1:200이었으며, 신경관 결손증은 2.5 MoM(MoM=AFP result/median)보다 큰 경우를 양성으로 판정하였다.

2) 양수검사

Triple marker test에서 양성이 나온 산모와 35세 이상 산모 중 양수검사를 원하지 않은 산모를 제외한 산모, triple marker test 양성은 아니었지만 기준위험도에 근접한 산모가 양수검사를 의뢰한 산모, 염색체 이상을 가진 태아를 임신했거나 출산 경험이 있는 산모, 가족력이 있는 산모를 대상으로 시행하였다

핵형분석은 Chromosome image processing system(CHIPS) 2000을 이용하였다.

Table 1. Results of triple marker test and predicted types of abnormalities in positive cases

	Outcome	Number	%
Triple marker test positive	Down syndrome	144	4.33
	Edward syndrome	16	0.48
	OSB*	10	0.30
Triple marker test negative		3155	94.89
Total		3325	100

* OSB: open spina bifida

Table 2. Distribution of maternal age in triple marker test positive cases

Age	Number*	Down syndrome	Edward syndrome	OSB
20~24	3/117	3	0	0
25~29	12/1028	7	3	2
30~34	107/1904	91	10	6
35~39	39/243	34	3	2
40~44	9/33	9	0	0
Total	170/3325	144	16	10

* Number of positive/Total

III. 결 과

1. Triple marker test

임신중기에 triple marker test를 시행한 3325명의 산모 중 양성인 산모는 다운 증후군 144명(4.33%), 에드워드 증후군 16명(0.48%), 신경관 결손증 10명(0.30%)이었고, 나머지 3155명(94.89%)는 음성이었다(Table 1).

Triple marker test에서 다운 증후군 양성을 보인 산모들의 연령 분포를 살펴보면 20~24세 3명, 25~29세 7명, 30~34세 91명, 35~39세 34명, 40~44세 9명이었고, 에드워드 증후군에서 양성을 보인 산모의 연령분포는 25~29세 3명, 30~34세 10명, 35~39세 3명이었으며, 신경관 결손증에서 양성을 보인 산모의 연령은 25~29세 2명, 30~34세 6명, 35~39세 2명이었다(Table 2).

2. 양수검사

양수검사는 총 419건으로 triple marker test에서 양성인 산모 170명, 35세 이상 고령산모 184명, 염색체 이상 임신·출산력이 있는 산모 46명, triple marker test 양성은 아니었지만 기준위험도에 근접한 산모가 양수검사를 의뢰한 17명, 가족력 있는 산모 2명을 대상으로 하였다. 염색체 이상의 분류를 보면 triple marker test에 양성을 보인 산모 8명, 35세 이상 고령산모 2명, 염색체 이상 임신·출산력이 있는 산모 1명, triple marker test의 기준위험도에 가까운 산모 1명이었다(Table 3). 양수천자를 한 결과 염색체 이상을 보인 산모 12명의 연령별 분포는 25~29세 1명, 30~34세 6명, 35~39세 4명, 40~44세 1명이었다(Table 4). 염색체 핵형 분석 결과 염색체 이상을 보인 비정상핵형은 12명이었고 비정상핵형의 유형별로는 다운 증후군 7명, 파타우 증후군 1명, 클라이네펠터 증후

군 1명, 에드워드 증후군 1명, 로버트슨 전좌 1명, XYY 증후군 1명이었다(Table 5).

Table 3. Abnormal karyotypes according to indication

Indication	Chromosome aberration	
	Number of abnormal karyotypes	Total
Triple marker test positive	8	170
Advanced maternal age(≥35)	2	184
Previous chromosome abnormality	1	46
Triple marker test risk at term	1	17
Previous fetal abnormality	0	2
Total	12	419

Table 4. Chromosome aberration by maternal age

Age	Number	%
20~24	0/117	0.00
25~29	1/1028	0.10
30~34	6/1904	0.32
35~39	4/243	1.65
40~44	1/33	3.03
Total	12/3325	

Table 5. Classes of abnormal karyotypes

Type	Number
Down syndrome	7/3325
Patau syndrome	1/3325
Klinefelter syndrome	1/3325
Edward syndrome	1/3325
Robertsonian translocation	1/3325
XYY syndrome	1/3325
Total	12/3325

IV. 고찰

태아의 선천적 기형은 대략 3~5%의 빈도를 보이며, 이는 유전적 위험도와 관계하여 발생하기도 하지만 무관한 가계에서 발생하는 것이 더 큰 문제라 할 수 있다. 예를 들어 다운 증후군의 70~80%가 부모가 모두 정상인 경우에서 산발적으로 발생하며, 나이가 들면서 더욱 그 빈도가 증가한다고 알려져 있다. 또한 신경관 결손증의 경우 95%가 과거 한번도 이 기형에 이환된 적이 없는 경우에 발생하는 것으로 알려져 있다(Drugan 등, 1989).

양수검사의 적응증에 해당하는 산모 총 419명의 양수를 천자해 검사한 결과 triple marker test에서 양성을 보인 산모 중 8명, 35세 이상 고령산모 중 2명, 염색체 이상의 임신·출산 경험이 있는 산모 중 1명, triple marker test의 기준위험도에 근접하는 산모 중 1명을 양성으로 판정하였다(Table 3).

비정상 핵형의 빈도는 Cruikshank 등(1983)은 35세 이상의 고령 산모에서 양수검사를 시행한 경우 염색체 이상의 위험성이 3.0% 특히 40세 이상의 산모에서는 7.2%의 위험성이 있다고 발표하였다. 국내에서는 각각 2.7%와 1.9%로 보고하였다(양 등, 1999). 본 연구에서는 35세 이상의 산모에서는 1.6%(4/243)의 염색체 이상의 비율을 보였고 40세 이상의 산모에서는 3.0%(1/33)로 35세 이상에 비하여 통계적으로 유의하지는 않지만 비교적 높은 빈도를 보여주어 연령이 증가할수록 염색체 이상의 비율이 증가하는 것을 알 수 있었다.

Triple marker test의 이상으로 인한 양수검사에서 염색체 이상의 빈도는 국내에서는 1.1%에서 4.9%의 분포를 보고하였고(양 등, 1999), 본 연구에서는 4.7%(8/170)로 기존의 보고와 비슷한 비율을 보였다.

태아기형이나 염색체 이상아의 출산력이나 가계력이 있는 산모의 경우, 부모의 염색체가 정상소견을 보이더라도 정상아를 출산한 산모에 비하여 다음 임신에서 염색체 이상이 발생할 가능성이 높고, 산모는 물론 그 가족의 정신적 불안을 고려할 때 산전 양수검사의 적응증이 될 수 있다. 본 연구에서는 태아 기형의 출산력이 있는 산모 46명 중 1명(4.3%)에서 염색체 이상을 보였고, 염색체 이상의 가계력이 있는 산모 2명에서는 모두 정상핵형으로 판명되었다. 국내에서는 2.2%~3.7%로 보고하였다(양 등, 1999).

양수천자에 의한 합병증으로는 드물지만 감염, 복강 내 출혈, 장의 손상 등의 모체의 위험성과 자연유산, 천자바늘에 의한 태아 손상, 태반조기박리, 조기진통, 조기양막 파수와 같은 태아의 위험성이 있다(오 등, 1997). 양수 천자 시 일반적으로 알려져 있는 태아 손실률 0.2%~1.4%에 비해 본 연구에서는 양수천자로 인한 합병증이나 태아 손상률은 없었다. 이는 양수천자 시 초음파의 사용이 도입되면서 양수천자의 성공률은 물론 안전성이 더욱 향상되어 양수천자로 인한 합병증이나 태아 손상률은 점차 감소된 것으로 본다.

이상과 같은 연구 결과로 태아 염색체에서 나타난 기형은 1000명당 4명 정도이고 양수 천자 시는 태아 손실률이 없었으므로 매우 안전성이 있다고 판단된다. 양수검사를 통한 세포유전학적 연구 결과는 산전 진찰 및 유전학적 상담의 중요한 자료로 활용될 수 있을 것이다. 또한 이에 대한 지속적인 연구와 보고를 통하여 유전질환의 위험성이 높은 산모를 대상으로 산전에 태아의 세포유전학적 이상 여부를 진단하고 적절한 조치를 취함으로써 질환의 발생빈도를 감소시킬 수 있다고 본다.

향후 유전질환의 발생률을 산출하는 공동연구기관을 늘려 사례 수집을 통하여 생태학적 및 환경 변화에 따른 발생양상에 대한 연구가 필요하겠고 임신 초기에 이런 유전질환을 찾아낼 수 있는 기술을 개발하는 연구가 더 필요하겠다.

감사의 글

본 논문은 2007년도 원광보건대학 연구비 지원에 의해 연구됨.

참 고 문 헌

1. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW, Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in

pregnancies with fetal chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 7:623-630, 1987.

2. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ, Low second-trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 95:330-333, 1988.

3. Cruikshank DP, Varner MW, Cruikshank JE, Grant SS, Donnelly E, Midtrimester amniocentesis, An analysis of 923 cases with neonatal follow up. *Am J Obstet Gynecol* 146:204-211, 1983.

4. Drugan A, Johnson MP, Dvorin E, Moody J, Schwartz D, Evans MI, Aneuploidy with neural tube defects : another reason for complete evaluation in patients with suspected ultrasound anomalies or elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Fetal Ther* 4:88-92, 1989

5. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and chromosome anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 148:886-894, 1984.

6. Nadler HL, Antenatal detection of hereditary disorders, *Pediatrics* 42:912-918, 1968.

7. Simpson NE, Dallaire L, Miller JR, Siminovich L, Hamerton JL, Miller J, Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: Report of a collaborative study. *Can Med Assoc J* 115:739-748, 1976.

8. 양영호, 권혜경, 김세광, 박용원, 조재성, 김인규, 이윤호. 임신중기 양수천자 2000례에 대한 임상 및 세포유전학적 연구. 대한산부인과학회지 42(1):65-75, 1999.

9. 오민정, 허준용, 서호석, 박용균, 조수용, 박선화, 주갑순. 임신중기 양수천자 1,046례에 대한 분석. 대한산부인과학회지 40(6):1244-1251, 1997.