

산전 검진의 최신 지견

함춘여성클리닉

황도영

The recent trend of prenatal screening

Doyeong Hwang

Hamchoon Women's Clinic, Seoul, Korea

Twenty years have passed since a prenatal screening for Down syndrome and neural tube defect was applied to obstetric field. The Quad test (AFP, hCG, uE3, Inhibin-A) of the second trimester and the combination test (PAPP-A, hCG, NT) of the first trimester became popular now. The recent trend of prenatal screening is to combine these two screening tests together in order to increase a detection rate of Down syndrome. Three types of screening methods are introduced as follows; integrated test, sequential test and contingent test. In addition to combination of each test, an incorporation of characteristic ultrasound findings of Down syndrome is suggested for its risk calculation. The absence of fetal nasal bone would be a very useful marker especially in the first trimester screening test. According to a change of way calculating risk of Down syndrome, obstetrician's role will be more increased not by passive participation, but by active participation using ultrasound in risk calculation.

Key Words : Prenatal screening

지난 20년 동안 다운증후군의 검진은 α -fetoprotein(AFP) 하나로만 이루어지던 것에서 여러 개를 이용한 방법으로 변화하여 방법에 따라 발견율이 90%를 상회하게 되었다¹⁻³⁾. 최근에는 여기에 초음파 소견까지 추가되어 보다 정확한 발견율을 얻기 위한 시도가 이어지고 있다^{4,5)}. 따라서 초기의 단순한 검진방법에 비해 여러 가지의 검진방법의 이용이 가능해짐에 따라 임산부는 자신의 입장에 맞는 검진방법을 선택해야 하는 상황이 초래된다. 그러므로 복잡한 내용과 각 검사방법의 장단점을 고려하여 의사가 전해주는 정보를 바탕으로 산전검진 방법을 선택해야 하는 입장에 있는 임산부들은 물론이고 이를 설명해야 하는 입장에 있는 의사 역시 혼란스러울 수 밖에 없다.

또한 각 검사방법을 일률적이 아닌 선택적으로 시행하다 보면 시행 중에 발생하는 문제점이나 임산부들의 다양한 반응에 따라 의사들은 예전과는 달리 많은 시간을 임산부의 이해를 위해 투자해야 하며, 각 검사기관도 검사를 전체적으로 통합 관리하는 것에 많은 애로사항이 발생할 것이다. 이에 본 주제에서는 향후 시행될 여러 산전검진의 종류를 살펴보고, 그 장단점 및 발생 가능한 문제점들을 파악하여 각 산전검진 방법 중 우리나라 실정에 맞는 검진방법이 정착되는데 도움이 되었으면 한다.

Introduction

개방형 신경관결손의 검진을 위해 시작된 산전검진은 1984년 다운증후군 검진이 시작되면서 산전검진의 중심이 염색체 이상으로 옮겨지게 되었다⁶⁾. 산전검진이 가능한 대표적인 염색체 이상은 다운증후군(trisomy 21)과 에드워드증후군(tri-

책임저자: 황도영, 서울시 서초구 서초1동 1621-7
함춘여성클리닉
Tel : 02)522-0123, Fax : 02)522-2388
E-mail : doyhwang@hamchoon.com

somy 18)이나 파타우증후군(trisomy 13), 터너증후군(45,X), 배수체 이상(polyploid)도 일부 가능하다.

에드워드증후군(trisomy 18)은 임신되면 바로 치명적인 결과를 초래하기 때문에 임신 중에 많은 경우가 유산 또는 사산되며, 출산이 된다고 하여도 1-2년 이내 모두 사망하기 때문에 이런 설명을 듣는 임신부들은 이 증후군이 얼마나 심각한 결과를 초래하며 태어나더라도 생존 가능하지 않다는 것을 이해하게 되어 태아의 상실로 인한 영향은 그리 오래가지 않는 편이다. 다운증후군과 비교하여 고위험군으로 판정되면 실제 양수천자나 융모막융모생검을 통해 실제 이상이 확인될 가능성이 더 높은 편이며, 임신 초기와 임신 중기에 모두 검진이 가능하다.

다운증후군(trisomy 21)은 가장 많이 확인되는 삼체성 염색체 이상으로 35세 이상의 고령이거나 과거 이런 종류의 염색체 이상을 임신한 경력이 있거나 염색체 21번의 전위(translocation)가 있는 경우에 호발한다. 보통 임신 중기 이후에 30% 정도가 사산이 되는 편이며⁷⁾, 출산이 된 후에도 심장기형을 비롯한 여러 기형으로 말미암아 10세 미만에 사망하게 되는 경우가 많고 10세 이후까지 생존한다고 하여도 정신지체 및 만성질환, 즉 diabetes, myeloproliferative disorder, obstructive sleep apnea, psychiatric disease, seizure 등의 질환을 보인다. 또한 염색체 21번 상에는 mitochondria에서 에너지 생성에 관여하는 유전자가 존재한다. 이로 인해 조기 Alzheimer's disease를 유발할 가능성이 높아 가족들은 늘 건강에 대한 걱정을 하지 않을 수 없다^{4, 5, 8-11)}. 따라서 이런 염색체 이상에 대한 우리나라 사회 인식이 부정적인 요소가 많으므로 다운증후군의 검진은 앞으로도 임신부들에게 관심의 대상이 될 것이다.

양수천자는 1978년 NIH/DCS(National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement)에서 분만 시 연령이 35세가 넘는 여성에게 염색체 검사를 위해 시행하도록 권유되어야 한다고 했는데 이는 그 당시 양수천자로 인해 발생 가능한 위험도에 견주어 타당하다고 생각되는 연령이었다. 그러나 지금은 초음파의 발달과 검사기술의 향상으로 훨씬 낮은 위험도를 보이므로 이 연령은 다시 재고될 필요성이 있다¹²⁻¹⁴⁾.

융모막융모생검은 양수천자가 도입된 지 10여 년 후 소개되었는데 양수천자에 비해 다소 위험도가 높은 시술로 알려져 있다. 일부 경험이 많은 의사의 경우는 양수천자에 의한 위험도와 별 차이가 없는 것으로 주장하나¹⁵⁾, 이는 매우 한정

된 부류의 의사에서나 가능한 얘기라고 할 수 있다. 임신초기 검진이 활성화되지 못하는 주요 원인 중 하나는 융모막융모생검의 어려움에 있다.

Prenatal Screening by First or Second Trimester Markers

임산부 연령이 35세가 넘는 경우 다운증후군의 발생을 걱정하여 염색체 검사를 위한 양수천자나 융모막융모생검을 권하는 것은 산전검진검사가 없던 시기에 강조되어 시행되어온 방법이나 효율적인 면에서는 그리 훌륭하다 할 수 없다. 1984년 Maternal, serum AFP(MSAFP)의 감소가 다운증후군과 관련이 있다고 하는 소견은 출산 시 35세 이상의 임신부뿐만 아니라 그 이하의 여성에서도 다운증후군의 위험도 계산이 가능해져 염색체 이상을 확인하기 위해 양수천자가 보다 광범위하게 권해지는 계기가 되었다.

임신중기검진인 AFP검사는 이후 트리플검사와 쿼드검사로 발전되었는데 혈액검사만으로 이루어지므로 객관성이 인정되고 그 결과에 따라 진단 목적으로 양수천자를 시행할 수 있다는 점이 장점으로 부각되어 시행 이후 다운증후군 발견이 많이 이루어지게 되었다. 그러나 임신 중기에 접어들어 시행하다 보니 염색체 이상으로 확인되는 경우 산모가 안게 되는 부담이 매우 큰 것이 단점으로 지적되고 있다.

NT(Nuchal Translucency)로 알려져 있는 후경부투명대는 임신 중기 산전검진이 시행된 지 오래지 않아 소개되어 그때까지 이루어지고 있던 임신중기검진이 임신 초기로 이동하게 되는 계기가 되었다. 1992년 Nicholaides 등이 임신 11-14주 사이에 측정된 이 피하층의 두께와 다운증후군 간의 관련성을 보고한 이래 여러 연구에서 위양성율 5-8.1%에서 69-75%의 다운증후군 발견율을 보인다고 하였다¹⁶⁾. Aneuploid의 35%에서 확인되는 후경부투명대의 증가는 euploid에서는 1%에서만 관찰되는 것과는 대조적인 것이어서 이후 임신초기 검진인 pregnancy-associated plasma protein-A(PAPP-A)와 human chorionic gonadotrophin(hCG)와 함께 임신초기검진법이 완성되게 되었다¹⁷⁾. 후경부투명대가 두꺼운 경우 염색체 이상이 없다면 심장기형, 횡경막 탈장, 많은 단일 유전 질환(특히 태동을 저하시키는 것과 관련한)과도 연관이 있다고 보고되어 있어 임신 중기에 최소한 4 chamber view와 outflow tract은 정밀초음파를 통해 확인해야 하며, 심에코검사(echocardiogram)를 시행하는 것이 필요하다^{18, 19)}.

임신초기검진은 기존의 임신중기검진에 비해 일찍이 검사가 가능하고 염색체 이상 발견율도 상대적으로 높으나, 혈액 검사와 초음파검사 소견이 같이 고려되다 보니 초음파 소견에 주관적인 요소가 많이 반영될 경우 위양성률이 증가하는 문제점을 가지고 있다. 또한 고위험군으로 판정될 경우 진단을 위해 양수천자보다는 용모막용모생검이 우선적으로 권해지게 되므로 용모막용모생검에 익숙하지 못한 선생님들이 쉽게 시행할 수 없는 불리한 점도 아울러 가지고 있다. 이런 단점에도 불구하고 임신 초기에 시행될 수 있어 객관적으로 시행만 잘 되면서 용모막용모생검으로 진단이 이루어지면 산모는 태아의 상태가 정상이라는 것을 일찍이 확인할 수 있어 임신 초기부터 안심하고 지낼 수 있고, 이상이 있더라도 바로 조치가 가능하여 산모가 안게 되는 부담이 매우 줄어드는 장점이 있다. 후경부투명대를 고려하지 않고 PAPP-A와 free beta hCG를 나이와 함께 위험도를 계산하면 트리플검사와 비슷한 발견율을 얻게 된다²⁰⁾. 그러므로 두 가지만 가지고 검사를 하면 트리플이나 퀴드보다 나은 것은 없지만 후경부투명대를 같이 고려하여 분석하게 되면 이들 임신중기검진보다는 월등하여 위양성율 5%에서 83%의 발견율을 얻게 된다¹⁶⁾.

후경부투명대의 측정은 11주경이 가장 바람직한 시기로 알려져 있다. 한편 임신초기검진에서 이용되는 hCG는 임신 주수가 증가함에 따라 분별능력이 증가해서 13주경이 가장 검진효율이 좋으며, PAPP-A는 10주경이 가장 좋은 것으로 알려져 있어 이들 모두를 고려하여 임신초기검진을 시행하고자

할 때에는 임신 11주경이 적절한 시기라고 할 수 있다. 임신 초기 검진 시 사용되는 hCG는 초음파 소견인 후경부투명대가 고려되지 않을 때는 free beta hCG가 total hCG보다는 검진 효율성이 좋지만 후경부투명대를 같이 고려하여 검진이 이루어질 경우는 임상적으로 free beta hCG가 더 유리하다고 할 수는 없으며 어느 hCG를 사용해도 무방하다.

Prenatal Screening Combining First and Second Trimester Markers

각 검진법의 장단점을 고려한 병합방법은 일찍이 여러 연구자들에 의해 연구되어 왔는데 각 실행방법에 따라 나름대로 장단점이 있어 아직까지는 어느 한 방법이 절대적으로 옳다던가 우수하던가 하는 결론을 내리기는 어렵다. 그 이유는 지금까지 많은 연구 보고가 발견율에만 근거하여 판단하려고 하고 있으나 실제 발견율에 근거한 검진의 효율성이 곧 외래에서 이루어지는 진료의 효율성에 반영된다고 하기는 어려운 부분이 있기 때문이다. 다시 말해 이들 검사를 받게 되는 임신부들이 어떤 방법을 선호할 것인가에 따르는 국민성과 그들이 안게 될 경제적 부담 그리고 실행방법 상 나타나는 문제 등이 현실적으로 어떻게 해결될 수 있는가에 달려 있는 면이 더 많기 때문이다. 따라서 이들 방법들은 점차적으로 임상 분야 및 검사기관에서 실제로 적용되어 본 뒤어나 분명히 결정될 수 있다고 판단된다.

Table 1. Maternal Serum Markers according to the Analysis Methods

	1st T. analysis			2nd T. analysis			
	PAPP-A	hCG	NT	1st result	PAPP-A*	NT*	QUAD
Integrated					0	0	0
				high R	Amniocentesis		
Sequential	Independent				high R	CVS	
					low R	0	
	Integrated				high R	CVS	
					low R	0	0
Contingent				high R	CVS		
				intermediate R	0	0	0
				low R	not done		

*Use of first trimester screening markers for 2nd trimester analysis
 CVS, chorionic villus sampling; hCG, human chorionic gonadotrophin; NT, nuchal translucency; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A; R, risk; T, Trimester

Reddy와 Mennuti는 2004년의 workshop에서 논의된 여러 검진검사 방법들의 임상적 의의와 경제적이고 윤리적인 면을 토대로 산전검진검사 방법에 대해 다음과 같이 요약하고 있다³⁾(Table 1).

1. Integrated test(통합적 검사)

이 방법은 임신 초기에 PAPP-A와 후경부투명대를 먼저 측정한 뒤 위험도 산출을 하지 않은 상태로 임신 중기까지 기다렸다가 퀴드검사(혹은 트리플검사)를 한 다음 한꺼번에 이들 6가지 표지자를 이용한 integrated analysis(통합분석)로 위험도 산출을 하는 방식으로, 고위험군(high risk, 양성)으로 판정되면 양수천자를 이용한 염색체 검사를 권하는 방법이다.

2. Sequential test(순차적 검사)

여기에는 두 가지 방법이 있는데 independent sequential test와 integrated(step-wise) sequential test가 그것들이다. Independent sequential test는 임신 초기에 PAPP-A, hCG(total 혹은 free beta hCG) 그리고 후경부투명대를 이용하여 위험도 산출을 한 뒤 이때 고위험군으로 판정된 경우 융모막융모생검을 권하고, 저위험군(low risk, 음성)인 경우 모두 임신 중기에 퀴드검사를 하여 임신 초기 표지자를 포함하지 않고 퀴드검사의 4가지 만으로 분석하여 고위험군의 경우 양수천자를 이용한 염색체 검사를 권하는 방식이다. 따라서 임산부들이 임신초기검진과 임신중기검진을 모두 받게 되나 위양성율이 매우 높아 cost-effectiveness 면에서 효율성이 많이 떨어져 권장되지 않고 있다. 이에 반해 integrated (step-wise) sequential test는 전자와 같이 임신초기검진을 시행한 뒤 고위험군인 경우 융모막융모생검을 권하고 저위험군의 경우 임신중기에 퀴드검사를 시행한 뒤 임신초기의 hCG를 제외한 나머지 두 표지자를 포함한 6가지 표지자로

integrated analysis를 하는 방식이다.

3. Contingent test(조건부 검사)

이 방법은 Sequential test와 같이 초기검진은 시행하되 sequential test에서 고위험군과 저위험군으로만 구별하던 것을 중간위험군(intermediate risk group)이라는 개념을 도입하여 고위험군은 융모막융모생검을 권하고 저위험군으로 판정된 경우는 초기에 검진검사를 종료하며, 중간위험군만 임신중기에 퀴드검사와 integrated analysis를 통해 고위험군인 경우에 양수천자를 권하는 방식이다.

Comparison of Combining Prenatal Screening Tests

Table 2는 Wald (2003)가 보고한 성적에 따라 각 시행방법의 발견율을 비교 분석한 것이다. 이 표에서 보듯이 현재 시행되고 있는 퀴드검사의 위양성율 5% (트리플테스트도 5%)와 같은 위양성율로 검사를 시행한다고 가정해보자. 2006년도 우리나라 한 해 임산부 숫자는 450,000명 정도였고 다운증후군 임신율이 600명 당 1명 정도가 되므로 신생아에서 확인되는 빈도는 800명 당 1명 정도가 된다. 이렇게 차이가 나는 것은 임신 중 다운증후군의 일부가 유산 또는 사산되기 때문이다. 다운증후군으로 임신되었다고 추산되는 총 숫자는 750명이다. 이들을 대상으로 모두 integrated test를 시행했다고 하면 임신 초기에는 한 명도 발견을 하지 못하고 임신 중기에 가서 694명(92.5%)의 다운증후군이 발견된다. 발견율로만 따진다면 가장 훌륭하다. 하지만 임신 초기에 일부만을 검사하고 위험도 산출을 하지 않은 상태에서 임신 중기까지 기다리라고 하는 것이 단점이 되며 의료행위 시 결과를 알려주지 않는 것에 대해 의학윤리 상 거부감을 나타낼 소지가 많다. 그리고 임신 초기에는 다운증후군을 한 명도 발견하지 못

Table 2. The Detection Rates according to the Analysis Methods

	Sequential		Contingent		Integrated
	1%→4%	4%→1%	1%→4%	1%→4%	5%
FPR (5%)			1:1,500	1:3,250	1:450
1 st T. DR	67.7% (508)	81.0% (608)	67.7% (508)	67.7% (508)	
2 nd T. DR	24.6% (185)	8.9% (67)	23.9% (179)	24.4% (183)	92.5% (694)
Total DR	92.3% (693)	89.9% (675)	91.6% (687)	92.1% (691)	92.5% (694)

*The parentheses indicate the number which can be detected among 750 Down syndrome fetuses presumed from total 450,000 pregnant women
DR, detection rate; FPR, false positive rate; T, Trimester

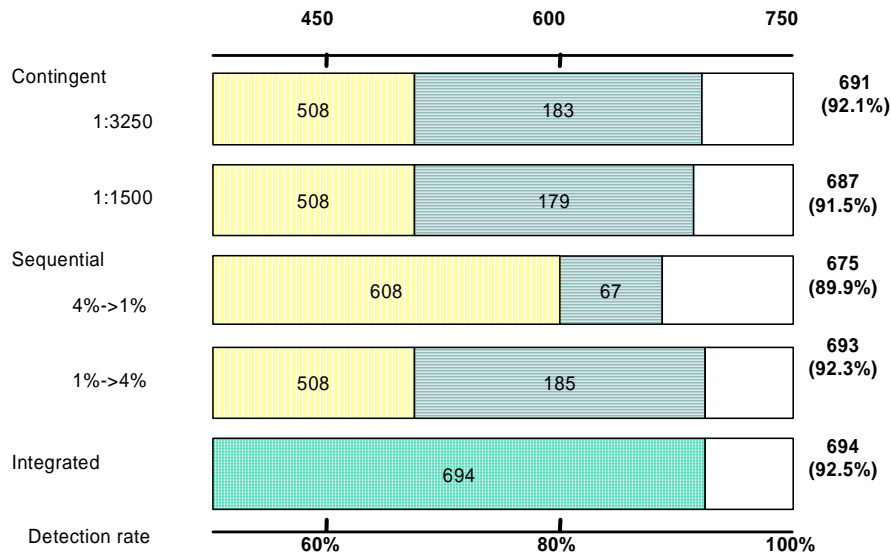


Fig. 1. Comparison of detection rate according to the analysis methods.

하는 약점 또한 존재한다.

이에 반해 integrated(step-wise) sequential test를 시행할 경우 임신초기검진과 임신중기검진의 위양성을 비율에 따라 발견율의 차이가 다소 있게 된다. 예를 들어 위양성율이 임신 초기검진에서 1%, 임신중기검진에서 4%가 되게끔 검사를 시행한다면 임신초기검진에서 508명(67.7%)이 발견되고 임신 중기검진에서는 185명(24.6%)이 발견되어 총 693명(92.3%)이 발견된다. 임신초기검진과 임신중기검진의 위양성율 비율을 바꿔서 초기에 4%, 중기에 1%로 한다면 초기에 608명(81%), 중기에 67명(8.9%)을 발견할 수 있어 총 675명(89.9%)이 발견되는 결과를 낳게 된다. 여기서 우리가 알 수 있는 사실은 위양성율을 초기에 1%, 중기에 4%로 하는 방법을 쓰게 되더라도 integrated test로 검사했을 때와 비교하여 오직 1명(694명 vs. 693명)의 차이만 있을 뿐 발견율 변화는 없으며, 용모막용모생김을 통해 오히려 임신 초기에 많은 다운증후군을 일찍이 발견할 수 있어 산모가 안게 되는 부담을 많이 줄일 수 있다는 긍정적인 효과가 두드러진다는 사실이다. 하지만 전체적으로 임신초기에 hCG를 포함하여 검진을 하기 때문에 이에 대한 검사비가 약간 더 든다는 면이 있다.

마지막으로 contingent test를 적용할 경우를 생각해보자 (Fig. 1). 임신중기검진이 제외될 대상을 선정하는 임신 초기 위험도의 기준을 1:1500으로 할 경우와 이보다는 좀 더 낮은 위험도인 1:3250으로 할 경우(좀 더 많은 임신부가 임신 중기에 quad test를 받게 되는 결과임)를 비교해서 봤을 때 두 경우 모두 초기에 508명(67.7%)을 발견하는 것은 동일하나 중

기에 가서 각각 179명과 183명이 발견되어 총 숫자는 각각 687명과 691명이 된다. 이는 integrated test로 검사했을 때와 비교하여 전자의 경우 7명, 후자의 경우 3명을 덜 발견하는 결과를 얻게 되지만 40-75%의 임신부가 중기 검진을 하지 않게 되어 전체적으로 경제적인 효과가 가장 크다. 이렇듯 유리한 점이 있어 보이는 contingent test가 성공적으로 운영되려면 사전에 기준위험도(risk cutoffs)를 잘 결정하여야 한다. 임신초기검진이 이루어져 진단검사가 시행되면 상당부분의 다운증후군이 임신 초기에 확인되는 관계로 임신 중기에서 발견되는 수는 많이 줄어들게 된다. 따라서 이런 상황에서 현재 사용하고 있는 기준위험도(대개 임신 중기의 위험도인 1:270)를 그대로 사용할 경우 위양성율의 증가로 효율성이 떨어질 가능성이 높기 때문이다. 이러한 점을 고려한 임신 초기의 기준위험도에 의거하여 상당 부분의 다운증후군을 발견할 수 있어야 하며, 임신중기검진이 권유되지 않는 군에서는 다운증후군이 많지 않아야 한다. 다시 말해 임신중기검진이 권유되는 중간위험군에 초기 검진에서 남게 되는 다운증후군 중 대부분이 남아 있어야 한다. 이 외에도 걱정되는 부분은 만일 임신 초기 검진검사에서 75%가 제외되고 25%가 4주를 기다려 임신중기검진을 받아야 한다면 이들은 75%에 속하지 못한 것을 두고 임신 중기에 검사결과가 나올 때까지 계속 걱정 속에 지내야 하며, 그 결과에 따라 이루어질 수 있는 양수 천자의 가능성이 높다고 생각하여 많은 걱정을 아울러 하게 됨에 따라 의사들은 이를 설득하고 이해시키는데 많은 시간을 할애해야만 할 것이다. 또한 임신 초기 기준위험도에 가까

운 사람들은 중간위험군 판정을 받아도 불안하게 생각해서 염색체 검사를 받아야 하는 것이 아닌가 하고 생각할 수 있고, 반대로 저위험군 기준에 가까운 중간위험군 판정을 받은 경우 중기 검진이 필요하지 않다고 느낄 수도 있어 다운증후군을 놓치게 되는 경우도 발생할 것이다. 이런 경우에는 신경관 결손에 관한 검사는 여전히 임신 중기에 해야 된다는 사실을 설명하면서 검사를 받을 것을 설득해야 할 것이다.

USG Findings as Soft Marker in Second Trimester

임신 중기 초음파 소견은 최근 들어 관심을 받고 있는 부분인데 기존의 혈청으로만 이루어지는 임신중기검진과는 달리 임신 초기의 후경부투명대처럼 이용될 수 있다. 다운증후군 위험도 계산을 향상시킬 수 있는데 고려될 수 있는 초음파 소견들은 다음과 같다.

Major structural malformations
Shortened humerus or femur
Increased nuchal skin fold thickness
Pyelectasis
Echogenic intracardiac focus
Hypoplastic fifth digit
Sandal gap toe
Echogenic bowel
Widened iliac angle

이런 소견들이 도움을 주는 것은 사실이지만 실제 저위험군에서는 별로 큰 도움이 되지 못하는 면이 있으나 고위험군에 가까운 결과를 보이는 경우에는 이들 요소들을 고려한 위험도를 재산출하는 과정을 고려하는 것이 유리하며, 이 과정은 결국은 다운증후군의 발견율을 높이는데 기여할 것으로 기대된다.

Prospects and Problems

1. 바람직한 산전검진검사는 다음과 같은 조건을 갖춰야 할 것이다

1) 기존의 검사방식과 차이가 적을수록 좋을 것이다. 혼돈을 많이 줄 수 있는 방법은 결코 임신부 당사자나 의사에게도 이롭지 않다.

2) 검사비의 증가가 너무 크면 임신부가 안게 되는 부담이 너무 커져 cost-effectiveness 면에서 바람직하지 않다. 하지만 약간의 검사비 증가만으로 발견율이 월등히 좋아진다면 얼마든지 그 정도의 경비는 받아들여질 수 있을 것이다.

3) 발견율의 증가와 함께 임신 중 검사가 일찍이 이루어져 저위험군으로 판정을 받으면 일찍부터 안심하면서 지낼 수 있고, 만일 이상이 확인되면 일찍이 조치를 취할 수 있어 임신부가 안게 되는 부담을 덜 수 있을 것이다.

2. 향후 시행될 것으로 기대되는 검진검사에서는 다음과 같은 문제점이 예상된다.

1) 우선 시행과정이 복잡하다. 이로 인한 당분간의 혼란은 어쩔 수 없을 것 같으며, 정착될 때까지는 어느 시간이 정도의 소요될 것으로 예상된다.

2) 검사비의 증가는 임신부측에서 보면 어느 정도 감수해야 하는 부분일 것이다.

3) Inegrated test와 같은 경우 초기에 검사를 해놓고 임신 중기까지 기다리라고 하는 것은 의학윤리적인 면뿐 아니라, 검사를 받는 임신부들의 입장에서도 논란의 대상이 될 수 있다. 또한 contingent test에서와 같이 중간위험군이라는 개념은 초기 검사 후 중기 검사때까지 불안한 마음으로 기다리게 하는 원인이 될 수 있다. 이에 반해 sequential test는 다른 검사들에 비해 hCG와 같은 표지자를 더 검사해야 하므로 전체적으로 보면 조금이라도 검사 경비가 더 들어갈 수 있는 면이 있다.

4) 후경부투명대의 측정이 표준화되지 않으면 이들 검사의 시행은 기대한 방향과는 좀 다르게 변질될 소지가 있다. 후경부투명대 측정 시 일반적으로 두겹게 재려고 하는 경향이 있기 때문에 통합적인 관리가 없게 되면 위양성율이 높아지는 경향이 생겨 진단적인 검사를 받아야 하는 임신부의 비율이 증가할 것이다. 후경부투명대의 정확한 측정 및 재현성에 대한 지침은 먼저 영국의 Fetal Medicine Foundation(FMF)에 의해서 제시되고 있는데, 영국왕립산부인과학회(The Royal College of Obstetricians and Gynecologists)에서는 후경부투명대의 측정은 훈련된 초음파 전문가가 정밀초음파용 초음파기기를 가지고 행하여야 하며, 정기적으로 외부정도관리가 이루어져야 한다고 하였다²¹⁾. 따라서 우리나라에서도 의사들에게 이에 대한 인증과정 및 사후관리가 이루어져야 한다고 사료된다.

5) 임신 초기에 우선 결과를 얻게 되는 sequential test나

contigent test와 같은 경우는 용모막용모생검을 하게 되므로 양수천자와 비교하여 볼 때 검사기술이 어려워 이 검사에 익숙하지 않은 의사로서는 부담으로 느끼게 될 것이다.

6) 검사를 시행하는 기관에서는 초기 검사 검체와 중기 검사 검체를 모두 보관해야 하는 부담이 생기며, 결과 분석 시에도 이미 초기에 시행한 검사 결과를 중기에 얻은 결과와 함께 분석해야 하므로 분석 및 자료 관리에 애로사항이 많이 발생할 것이다. 그리고 초기에 검사하는 병원과 중기에 검사하는 병원이 다를 경우 이 두 결과를 통합하여 분석하는 것에도 문제가 야기 될 것이다.

7) 임신부들이 가지는 문제점 중에 각 검사방법에 대하여 담당의사로부터 자세한 상담을 받기 어렵다는 현실적인 상황도 존재한다. 진료시간에 쫓기는 선생님들이 한 임신부를 두고 이들 검사가 가지는 장점과 단점을 설명하는데 많은 시간을 할애하기는 현실적으로 어려운 면이 많다.

3. 향후에 준비해야 하는 사항들

1) 한국인 임신부 및 의료 사정에 맞는 검진방법의 결정에 대한 공감대가 형성되어 선행되면 좋으나, 그렇지 못할 경우 의사가 임신부에게 여러 검사 중 어느 하나를 제시하여 이해 및 동의를 구하거나 본인들이 선택하도록 해야 할 것이다. 이런 과정을 생략하게 되면 후에 염색체 이상이 있는 태아를 발견하지 못한 상태로 출산을 하게 될 때 지금보다도 훨씬 문제가 될 소지가 많다. 그 이유는 검사 종류가 많기 때문이며, 다른 방법으로 검진이 이루어졌다면 발견할 수 있지 않았을까 하는 의문이 제기될 가능성이 높아 이에 따른 설명이 충분하지 않으면 의사로서의 고지의무를 게을리 했다는 지적을 피할 수 없기 때문이다.

2) 검진프로그램이 제대로 운영되려면 실제 검사를 하는 기관에서는 일정 기간 quality control이 잘 이루어져야 하며, 임신 초기와 중기에 분리되어 검사가 이루어지기 때문에 분석을 위한 자료처리에 많은 신경을 써서 준비되어야 한다. 또한 직접 임신부를 진찰하는 의사는 검사 서비스, 초음파, 유전 상담 및 고품질의 진단방법을 제공하여야 하며, 임신부 및 의료종사자에 대한 교육 역시 아울러 수행되어야 한다.

3) 의사들은 검진검사 결과에 따른 분석(위험도)이 어떤 과정으로 이루어졌는지 숙지하여 임신부에게 설명할 수 있어야 한다. 이를 위해 직접 임신부를 진찰하는 의사들을 위한 분석 프로그램이 제공되어 원하는 경우 여러 방법으로 직접 분석을 해볼 수 있음으로써 지금처럼 검사기관에서 분석하여 주

는 보고서에만 의존하는 수동적인 자세에서 벗어나 의사 자신이 임상정보 변화로 인한 결과 변화를 직접 능동적으로 확인할 수 있어야 한다.

4) Integrated test만을 하지 않고 sequential test나 contingent test를 한다면 임신초기검진 결과에 따라 시행해야 하는 진단적인 검사, 즉 용모막용모생검을 안전하게 시술할 수 있어야 한다.

참고문헌

- 1) Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA, et al. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007;110:651-7.
- 2) Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol* 2006;107:367-75.
- 3) Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol* 2006;107:367-75.
- 4) Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006;107:167-73.
- 5) Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003;23:588-92.
- 6) Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn* 2002;22:244-6.
- 7) Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984;1:926-9.
- 8) Halliday JL, Watson LF, Lumley J, Danks DM, Sheffield LJ. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis, and livebirth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn* 1995;15:455-65.
- 9) Singh DN. Genes for Down syndrome and Alzheimer disease share the same chromosome 21. *Indian J Pediatr* 1988;55:352-3.
- 10) Mann DM. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev* 1988;

- 43:99-136.
- 11) Robakis NK, Wisniewski HM, Jenkins EC, Devine-Gage EA, Houck GE, Yao XL, et al. Chromosome 21q21 sub-localization of gene encoding beta-amyloid peptide in cerebral vessels and neuritic (senile) plaques of people with Alzheimer disease and Down syndrome. *Lancet* 1987;1:384-5.
 - 12) Wilson WG. Down syndrome and Alzheimer disease. *J Pediatr* 1986;109:732.
 - 13) Mazza V, Pati M, Bertucci E, Re C, Ranzi A, Percesepe A, et al. Age-specific risk of fetal loss post second trimester amniocentesis: analysis of 5043 cases. *Prenat Diagn* 2007;27:180-3.
 - 14) Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. Pregnancy loss rates after mid-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006;108:1067-72.
 - 15) Giorlandino C. After midtrimester amniocentesis the risk of spontaneous pregnancy loss was 6 per 10,000. *Evid Based Med* 2007;12:85.
 - 16) Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2006;108:612-6.
 - 17) Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10:56-104.
 - 18) Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
 - 19) Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:245-50.
 - 20) Varlet F, Bousquet F, Clemenson A, Chauleur C, Kopp-Dutour N, Tronchet M, et al. Congenital diaphragmatic hernia. Two cases with early prenatal diagnosis and increased nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:33-5.
 - 21) Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17:821-9.
 - 22) Recommendations of the 32nd Study Group of the College of Obstetrician and Gynecologists. In : Grudzinkas JG, Ward RHT, eds. Screening for Down's syndrome in the first trimester. London RCOG, press, 1997:353-6.