

## 모체 혈청 선별 검사의 최신 지견

인제대학교 의과대학 일산백병원 산부인과

최형민 · 김민우

### A Current Concept in Prenatal Serum Screening for Down Syndrome

Hyung Min Choi, M.D., Ph.D., Min Woo Kim M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,  
Inje University Ilsanpaik Hospital, Gyeonggi, Korea*

Women contemplating pregnancy today have many different Down syndrome screening protocols from which to choose. Sensitive and specific first and second trimester screening protocols are now widely available, and strategies that combine first and second trimester markers are moving from investigational use into the clinical area. Both first trimester screening and second trimester screening for Down syndrome are effective means of selecting women for chorionic villus sampling or amniocentesis, but there is uncertainty about which screening method should be used in practice. This articles reviews and summarizes the results of recent major studies reporting about the Down syndrome screening protocols.

**Key words:** First trimester screening, Second trimester screening, Down syndrome, Nuchal translucency

#### Background

임신 제 2삼분기에 모체 혈청을 이용한 다운증후군 선별검사는 이미 산전 진찰에서 중요한 비중을 차지하고 있다. 모체 연령과 더불어 여러 분석물 (analyte)들의 혈청 농도를 분석함으로써 약 67~76%의 민감도를 가지고 위험군을 선별할 수 있게 되었다. 그러나 최근에는 임신 제 1삼분기에 초음파 소견과 모체 혈청 내 두 개의 임신 관련 단백을 이용함으로써 위험군을 조기에 발견할 수 있게 되었으며 여러 연구 자료를 통해 증명된 정확도 (accuracy)와 신뢰도 (reliability)는 선별 검사의 이용에 적지 않은 변화를 가져왔다.

북미에서 다운증후군 선별 검사의 표준(standard)은 임신 제 2삼분기에 행하는 quadruple test이다. 최근에는

임신 제 1삼분기에 임신부의 연령과 함께 혈청 내 pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)와 사람융모성 성선자극호르몬(free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG)의 농도, 목덜미투명대(nuchal translucency, NT)를 이용하여 위험도를 산출하는 combined test가 임신 제 2삼분기의 선별 검사보다 높은 발견율(detection rate)을 보인다는 연구 결과도 많이 발표가 된 상태이다. 그러나 아직 국내에서는 대부분의 병원에서 임신 제 2삼분기에 선별 검사로 Triple test를 시행하고 있으며 임신 제 1삼분기에 선별 검사를 시행하는 병원은 많지 않은 실정이다.

또한 임신 제 1삼분기의 선별 검사에 사용하는 NT의 측정에 있어서도 NT를 혈청 표지자에 추가할 경우 약 20% 정도의 발견율 증가 효과가 있다고 보고되고 있으며 이전의 결정점 (cut-off) 값을 이용하는 것보다는 백분위수 (percentile)나 MoM (multiples of median)의

접수일 : 2006. 7. 11.  
주관책임자 : 최형민  
E-mail: hhyae97@ilsanpaik.ac.kr

**Table 1.** 선별검사에 사용되는 통계 개념

	선별검사 음성	선별검사 양성	계
다운증후군	8	12	20
정상 태아	9481	499	9980
계	9489	511	10000

발견율:  $12/20 \times 100 = 60\%$ , 위양성률:  $499/9980 \times 100 = 5\%$ , OAPR:  $12/499 \approx 1:41.6$ , 양성예측도:  $12/(12+499) \approx 1:42.6$

**Table 2.** 선별검사의 종류 및 정의

검사	선별검사의 정의
Double test	임신 제 2삼분기 초(14주에서 20주 사이)에 $\alpha$ FP과 hCG(free $\beta$ 또는 total)를 측정하여 산모의 연령과 함께 분석
Triple test	임신 제 2삼분기 초(14주에서 20주 사이)에 $\alpha$ FP과 비결합 estrogen, hCG(free $\beta$ 또는 total)를 측정하여 산모의 연령과 함께 분석
Quadruple test	임신 제 2삼분기 초(14주에서 20주 사이)에 $\alpha$ FP과 비결합 estrogen, hCG(free $\beta$ 또는 total), inhibin을 측정하여 산모의 연령과 함께 분석
Combined test	임신 제 1삼분기 말(10주에서 13주 사이)에 목덜미투명대와 free $\beta$ -hCG, PAPP-A를 측정하여 산모의 연령과 함께 분석
Integrated test	임신 중 다른 시기에 다른 표지자들을 측정하여 하나의 결과를 산출. 임신 제 1삼분기에 목덜미투명대와 PAPP-A, 임신 제 2삼분기에 Quadruple test를 시행
Serum integrated test	Integrated test의 변형으로 혈청 표지자만을 측정 (임신 제 1삼분기에 PAPP-A, 임신 제 2삼분기에 Quadruple test를 시행)

개념을 도입하여 분석하는 방법이 추천되고 있다. 그러나 많은 연구들에서 NT를 선별 검사에 도입하기 위해서는 NT 측정을 위한 교육 및 질관리 (quality control)가 중요함을 강조하고 있으며 이는 국내에서도 마찬가지로 요구되는 것들이다.

최근 다운증후군 선별 검사에 대한 대규모의 연구들이 완료되고 그 결과를 다룬 분석 논문들이 발표됨에 따라 이에 대한 고찰과 함께 태아 염색체 이수성 (fetal aneuploidy)에 대한 선별 검사의 최신 동향을 알아보고자 한다.

## 선별 검사의 종류 및 용어 정리

각 선별 검사의 정확도 및 효율성을 평가하고 비교하는데 있어서 우선 알아 두어야 할 통계학적 용어에는 다음과 같은 것들이 있다.

### 1. 발견율 (detection rate)

이환된 임신부 중 선별 검사에서 양성 결과의 결과를 보인 경우의 백분율이다.

### 2. 위양성률 (false positive rate)

정상 임신부 중 선별 검사에서 양성 결과의 결과를 보인 경우의 백분율이다.

### 3. Odds of being affected given a positive result (OAPR)

선별 검사에서 양성을 보인 경우 이환된 임신의 정상 임신에 대한 비율 (ratio) OAPR이 1:50이라는 것은 선별 검사에서 양성을 보일 경우 한 명의 이환된 임신부당 50 명의 정상 임신부가 포함되어 있음을 의미한다.

### 4. 양성예측도 (positive predictive value)

OAPR이 비율 (proportion)로 표현될 경우 양성예측도라 한다 (Table 1).

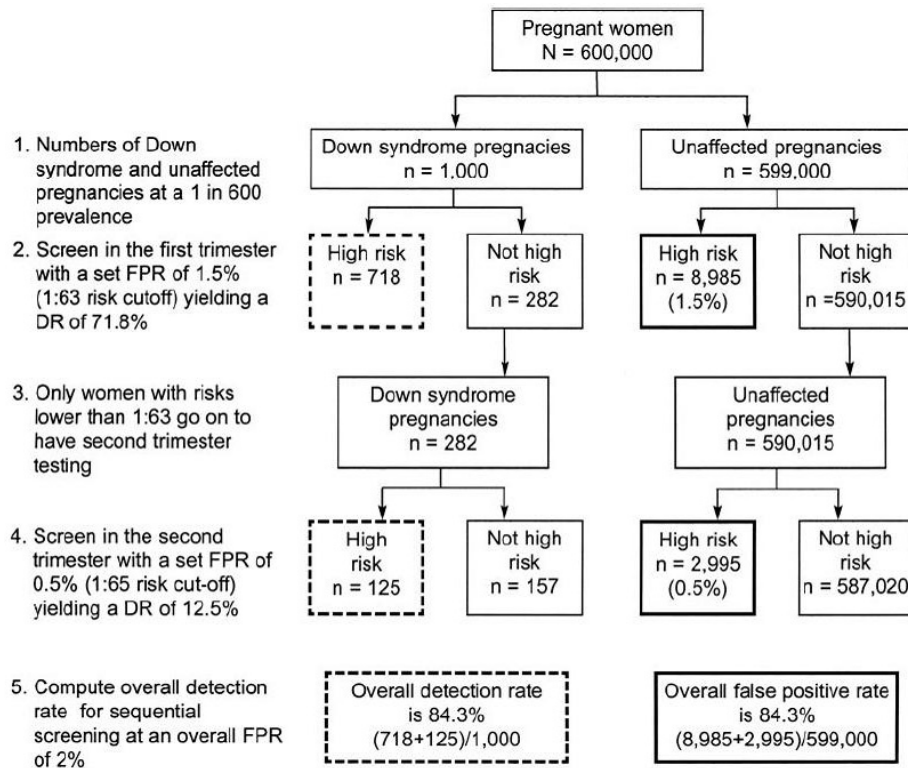


Fig. 1. Sequential screening.

이러한 검사의 수행 능력 지표는 다른 검사 방법들을 비교하는 데 중요한 역할을 하며 다른 검사 방법 간의 상대적인 효율성은 고정된 위양성률을 두고 발견율을 비교하거나 고정된 발견율에 대한 위양성률을 비교함으로써 가능하다. 하나의 cut off에 대한 발견율과 위양성율은 검사 방법에 따라 다양한 결과를 보이게 된다.

임신 제 1삼분기 및 임신 제 2삼분기의 선별 검사 방법 및 해석 방법에 대한 개념은 SURUSS에서 기술한 바 있으며 (Table 2), 이 외에도 sequential, contingent screening 등이 있다.

Sequential screening은 임신 제 1삼분기에 선별 검사를 시행하여 고위험군과 저위험군으로 나누고 고위험군에서는 용오막용모검사를 시행하며 저위험군만을 대상으로 임신 제 2삼분기의 선별 검사를 다시 시행하는 방법이다 (Fig. 1). Contingent screening은 조금 더 그룹을 조금 더 세분화하여 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 나누어 이에 따른 선별 검사를 시행하는 방법이며 (Fig. 2), 뒤에서 자세히 설명하도록 하겠다.

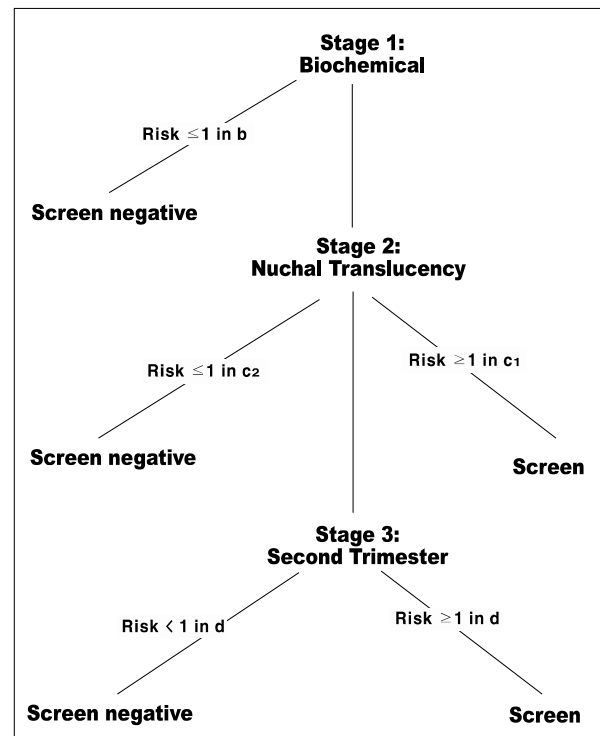


Fig. 2. Contingent screening.

## Pathophysiology

다운증후군의 선별 검사에 사용하는 분석물 (analyte)로는 태반에서 분비되는 hCG (total, free  $\beta$ -, free  $\alpha$ -), inhibin, PAPP-A와 태아로부터의  $\alpha$ FP, uE3 등이 있다. 다운증후군에서 이들 분석물들의 농도 변화 기전은 아직 불분명하다. Chard (1991)<sup>1</sup>는 다운증후군에서 태반에서 생성되는 물질들은 증가하고 태아에서 기원하는 물질들은 감소하는 경향이 있다고 발표하였으나 이후 PAPP-A, pregnancy-specific glycoprotein (SP-1), placental alkaline phosphatase (PALP) 등과 같은 예외의 경우가 밝혀졌다. 또한 이들 표지자 (marker)들의 유전자 (structural gene)는 21번 염색체에 존재하지도 않는다.

사람융모성 성선자극호르몬 (human chorionic gonadotropin, hCG)은 태아의 신장을 비롯한 몇몇 태아 조직에서도 분비가 되는 것으로 알려져 있지만 거의 대부분 태반에서 분비된다. 임신 5주 이전에는 융합세포영양막 (syncytiotrophoblast)와 세포영양막 (cytotrophoblast) 모두에서 사람융모성 성선자극호르몬의 발현이 관찰되지만 이후 사람융모성 성선자극호르몬은 거의 대부분 융합세포영양막에서 생성된다. 사람융모성 성선자극호르몬은 이 과정에서 영양막 (trophoblast)의 hCG/LH 수용체 (receptor)를 통해 세포영양막의 분화를 촉진시킴으로써 스스로의 생성을 조절한다. 다운증후군에서 태반의 형태학적 변화 및 비정상적인 발달이 사람융모성 성선자극호르몬의 증가와 관련이 있는 것으로 생각된다.

다운증후군 태아의 간에서 알파태아단백 (alpha-fetoprotein,  $\alpha$ FP)의 생성이 감소되어 있고 이것이 모체 혈청 내에서 감소된 알파태아단백의 원인이라는 보고가 있었다. 그러나 여기에 대해서는 아직 논란이 있는 상태이며 Newby 등 (1997)<sup>2</sup>의 발표에 따르면 태아 간에서의 알파태아단백의 감소에 비해 태반에서의 알파태아단백 감소 소견이 더 저명하게 나타난 실험 결과를 토대로 융합세포영양막에서 모체 혈류로의 분비가 감소되어 있다는 가설을 제기했고 이로써 알파태아단백에 특이적으로 존재하는 전달체계의 결함이 존재할 가능성을 시사한 바 있다.

Estriol level의 감소는 태아 부신피질에서 16 $\alpha$ -hydroxy-dehydroepiandrosterone (16 $\alpha$ -OHDHEA-S)의 생성 감소와 관련이 있으며,<sup>3</sup> inhibin의 증가는 hCG가 inhibin의 분비를 촉진시키는 것을 하나의 원인으로 생각할 수 있으나,<sup>4</sup>  $\alpha$ FP에 inhibin을 추가함으로써 얻어지는 다운증후군 태아의 발견을 증가가 estriol이나 hCG를 추가할 때보다도 더 크기 때문에 hCG가 inhibin의 분비를 증가시키는 원인인 것으로만 설명하기에는 부족하다.<sup>5</sup>

목덜미 투명대가 증가하는 원인으로는 첫째, 심장이나 혈관 기형으로 인한 심부전, 둘째, 태아의 두경부의 정맥 울혈, 셋째, 태아의 세포외 기질 (extracellular matrix)의 성분 변화, 넷째, 태아 림프계 (lymphatic system)의 비정상 혹은 지연 발달, 다섯째, 다양한 근골격계 질환에서 태아 움직임 감소로 인한 림프 배액의 감소, 여섯째, 태아 빈혈이나 저단백혈증, 일곱째, 선천성 감염 등의 가설이 제기되고 있다.<sup>6</sup>

## 다운증후군 선별 검사에 대한 대규모 전향적 연구

다양한 산전 검사의 효용성 및 신뢰성을 평가하기 위해 북미와 영국을 중심으로 한 다기관 전향적 연구가 시행되었고 현재 그 결과가 모두 발표된 상태이다. 이들 연구들에 대하여 간략하게 소개하면 다음과 같다.

### 1. SURUSS (Serum Urine and Ultrasound Screening Study)<sup>7</sup>

1996년 영국에서 시작된 연구로 2003년에 결과가 발표되었다. 25개 병원에서 47,507명의 임신부를 대상으로 NT와 혈청 및 소변 표지자, 모체 연령을 가지고 다양한 조합으로 선별 검사를 시행함으로써 임신 제 1삼분기 및 임신 제 2삼분기 선별 검사의 효율성과 안전성, 비용 효과 측면에 대한 평가를 목적으로 하였다. 결과는 임신 제 1삼분기의 선별 검사와 임신 제 2삼분기의 선별 검사는 효율성 면에서 유사한 결과를 보였으나 모두 integrated test의 효율성에는 못 미친다는 것이었다. 따라

서 이 연구에서는 integrated test를 추천하면서 단, 임신 중기에 처음 방문한 임신부에서는 quadruple test를, 14주 이전에 즉각적인 결과를 필요로 하는 경우에는 combined test를 시행할 것을 권고하였다.

## 2. FASTER (First And Second Trimester

### Evaluation of Risk for aneuploidy) trial<sup>8</sup>

미국 국립보건원 (National Institutes of Health, NIH)의 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)로부터 1,100만 달러를 지원받아 1999년부터 2002년까지 미국의 15개 병원에서 33,546명의 임신부를 대상으로 연구를 시행했으며 결과는 2005년에 발표되었다. 이 연구의 목적은 임신 제 1삼분기와 임신 제 2삼분기 선별 검사의 효율성을 평가하고 두 시기 선별 검사의 가장 적합한 조합을 판별하는 것이었다. 결과는 임신 제 1삼분기의 combined test와 임신 제 2삼분기의 quadruple test를 비교할 경우 임신 11주에는 combined test가 더 우수하고 임신 13주에는 quadruple test가 더 우수하다는 것이었으며, 또한 stepwise sequential test와 fully integrated test가 가장 낮은 위양성률 및 높은 발견율을 보인다는 결론을 내렸다.

## 3. BUN (Biochemistry, Ultrasound, Nuchal translucency) study<sup>9</sup>

역시 NICHD의 지원 하에 미국과 캐나다의 13개 병원 에서 4년 동안 8,872명의 임신부를 대상으로 연구를 시행했으며 PAPP-A,  $\beta$ -hCG, NT를 이용한 임신 제 1삼분기 선별 검사의 효율성을 평가하는 것을 목적으로 하였다. 이 연구에서 임신 제 1삼분기 선별 검사 즉, combined test는 9.4% 위양성률에서 85.2%의 발견율을

보여 triple test에 비해 약 20%, quadruple test에 비해서는 약 10~15%의 발견율 증가가 있다고 하였다.

## 4. OSCAR (One-Stop Clinic for Assessment of Risk) study<sup>10</sup>

Nicolaides 등이 1999년부터 2001년까지 15,030명의 임신부를 대상으로 시행한 연구로써 PAPP-A와  $\beta$ -hCG, NT의 측정 및 위험도평가를 하루에 해결할 수 있는 이른바 OSCAR의 효용성을 평가하기 위한 연구이다. 2002년에 결과가 보고되었으며 임신 제 1삼분기 선별 검사에서 5% 위양성률에 90%의 발견율을 보였다.

## 임신 제 2삼분기의 선별 검사 (2nd Trimester Screening)

1980년대 중반 개방형 신경관 결손에 대한 선별 검사로 이미 널리 시행되고 있던  $\alpha$ -fetoprotein이 다운증후군에서 감소되어 있다는 연구 결과가 1984년 Irwin Merkatz에 의해 보고되었다.<sup>11</sup> 이후 hCG와 unconjugated estriol (uE3) level 역시 다운증후군 위험도와 관련이 있음이 밝혀지고 1988년 Wald 등이 모체 연령과 함께 이 세 가지 표지자를 이용하는 선별 검사를 제안함으로써 소위 triple test가 시작되었다.<sup>12</sup> 이후 van Lith (1992) 등은 다운증후군에서 임신 제 2삼분기에 inhibin level이 증가하는 경향을 보인다고 발표하였으며<sup>13</sup> 이를 토대로 다시 Wald 등 (1996)이 기존의 triple test에 inhibin-A를 추가함으로써 선별력 (screen performance)을 증가시킨다는 보고를 함으로써 현재의 quadruple test가 확립되었다.<sup>14</sup> SURUSS와 FASTER trial에서 triple test에 inhibin을 추가함으로써 나타나는 민감도의 증가는 각각 6%와 7%였으며 5% 위양성률에서 quadruple test의 민감도는 각각 83%,

Table 3. SURUSS와 FASTER trial에서 각 검사별 발견율

	Detection rate at 5% false positive rate (%)		
	Double	Triple	Quadruple
SURUSS	56	77	83
FASTER	59	69	76

**Table 4.** Standard Approach to NT Ultrasound\*

1. NT의 측정은 숙련된 Sonographer에 의해 수행되어야 한다.
2. 임신 10주 3일에서 13주 6일 사이에 시행한다 (CRL 36~79 mm).
3. 환자 체형이나 태령, 태아의 위치 등을 고려해 복부 또는 질초음파를 이용하여 측정할 수 있다.
4. 태아는 mid-sagittal plane에 있어야 한다.
5. 태아의 목은 중립 위치에 있어야 한다.
6. 태아의 영상이 초음파 화면의 75 % 이상을 차지해야 한다.
7. 양막과 태아 목부위를 덮고 있는 피부를 구분해야 한다.
8. Caliper는 nuchal fold의 내측 경계에 위치해야 한다.
9. Caliper는 태아 장축에 수직이 되도록 위치해야 한다.
10. 측정은 20분 동안 시도하며 그 이상이 걸리면 측정에 성공하지 못한 것으로 한다.

\*Adapted from Malone and D'Alton ME.<sup>24</sup>

NT: Nuchal translucency, CRL: Crown-rump length

76%로 나타났다 (Table 3).

## 임신 제 1삼분기의 선별 검사 (1st Trimester Screening)

1985년 다운증후군에 대한 초음파 표지자로 Nuchal fold thickness가 사용될 수 있다는 연구 결과가 처음 발표된 이후 1990년대 초 Nicolaides 등이 10~14주 사이에 NT의 증가가 다운증후군을 포함한 Trisomy 18, Trisomy 13과 관련이 있음을 보고하였다.<sup>16</sup> 1992년과 1994년에는 각각 임신 제 1삼분기의 free  $\beta$ hCG와 PAPP-A의 level이 fetal trisomy와 관련이 있다는 사실이 밝혀지면서 NT와 두 개의 혈청표지자를 이용해 Fetal trisomy의 선별 검사에 이용하게 되었다.<sup>17,18</sup>

### 1. Nuchal translucency

Malone과 D'Alton은 발표된 연구들에 대한 meta-analysis를 통해 NT 단독으로 선별 검사를 시행할 경우의 sensitivity는 66~77%이며 혈청표지자와 함께 시행할 경우 위양성률 5%에서 82%의 sensitivity를 보인다고 보고하였다.<sup>19</sup> 개별적인 연구에서는 이보다 높은 sensitivity도 많이 보고된 상태이다. 그러나 이러한 높은 sensitivity가 태아 소실 (fetal loss)에 의해 과대 평가될 수 있음을 고려할 때 이에 따른 치우침 (bias)을 제거한 SURUSS와 FASTER trial의 결과를 본다면 5% 위양성률에서 combined test의

sensitivity는 각각 86%, 87%로 비슷한 결과를 보였다. NT와 관련해 SURUSS에서는 단독으로 선별 검사의 표지자로 사용할 경우 85%의 발견율에서 15%의 위양성률을 보임으로써 그 한계를 보였으며 9%에서는 NT 측정이 불가능함으로써 모든 임신에서 측정될 수 없고 NT 측정이 만족스럽지 못한 경우에서 10례의 다운증후군이 있었다는 사실을 토대로 질 관리 (quality control)의 중요성을 제기했으며, 각 기관별이 아닌 측정자별로 MoM값으로의 변환을 시행함으로써 5%의 위양성률에서 5%의 발견율 증가를 가져왔다는 주장을 하였다. FASTER trial에서도 역시 NT와 관련된 문제를 제기하였는데 이 연구에서 영상 측정에 실패하거나 적절치 못한 영상을 얻은 경우가 7%에 달했으나 이보다 낮은 실패율을 보인 연구에서도 결과적으로는 더 낮은 검출률을 나타낸 점을 지적하면서 역시 질 보장 (quality assurance)의 중요성을 강조하였다. 실제로 부정확한 측정은 오히려 환자들에게 악영향 및 혼란을 불러일으킬 우려가 있고 NT의 특성상 적은 오차에 의해서도 다운증후군 위험도 평가는 크게 달라질 수 있으므로 신중하게 검사를 시행하는 것이 바람직하다. NT를 측정하는 데 표준화된 방법은 표와 같다 (Table 4, Fig. 3).<sup>19</sup>

### 2. Nasal bone

2001년 Cicero 등은 태아 비골의 형성부전 (hypoplasia)을 이용해 하나의 선별 검사 지표로 사용할 수 있음을

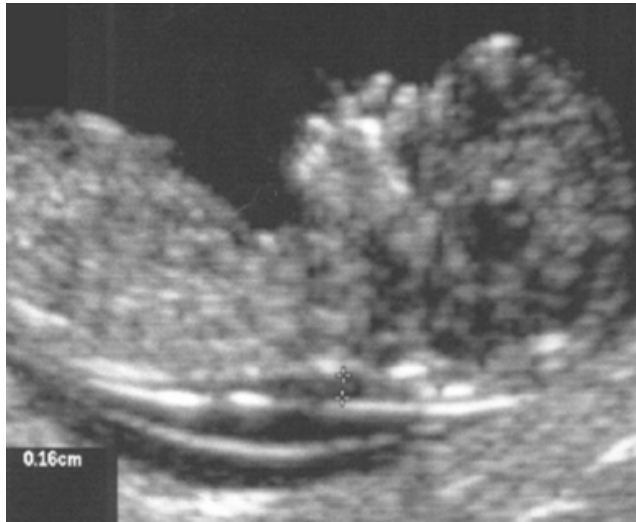
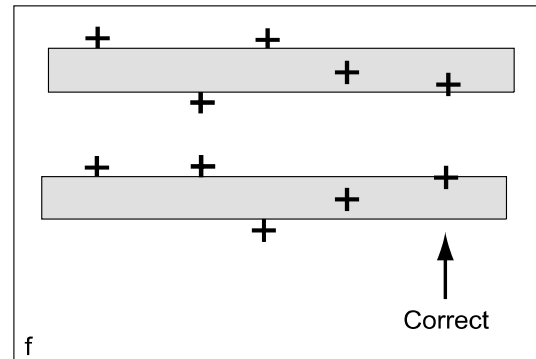


Fig. 3. Nuchal translucency measurement.

발표하였는데<sup>20</sup> 이후 4,916명의 정상 태아와 380명의 다운증후군 태아를 포함한 세 개의 연구를 통해 다운증후군 태아의 67~73%에서 비골이 관찰되지 않았으며 이에 반해 정상 태아에서는 비골이 관찰되지 않는 경우가 0.5~2.8%에 불과하다는 결과를 발표하였다. 이후 Zoppi 등은 비골의 형성 부전이 trisomy 18, 터너증후군, partial trisomy 9 등과도 관련이 있다고 보고하였고<sup>21</sup> 2003년 Cicero 등은 비골 형성부전을 likelihood ratio로 변환하여 NT, PAPP-A, free  $\beta$ -hCG 등과 같이 선별 검사에 사용함으로써 5% 위양성률에서 97%의 발견율을 나타내 약 8%의 발견율 증가 효과가 있다고 발표하였다.<sup>22</sup>

그러나 FASTER trial에서는 6,324명의 임신부를 대상으로 태아 비골을 측정하였고 그 결과 단 4,801명 (76%)에서 적절한 영상을 얻을 수 있었으며 여기에 포함된 10명의 다운증후군 태아에서는 모두 비골이 관찰되었다. 이러한 연구 결과 간의 불일치는 우선 임신 제 1삼분기의 정상적인 비골의 크기가 임신 11주에서 14주 사이에는 2.3~3.8 mm 특히 임신 11주에서 12주 사이에는 1.4~1.8 mm로 매우 작기 때문에 영상의 해상도나 임신부의 비만도, 태아의 위치 등에 의해 영향을 많이 받기 때문인 것으로 생각된다. 또한 비골은 인종 별로도 차이를 보이는데 Cicero 등에 의하면 정상 Africo-Caribbean 태아에서는 10.4%, 아시아계에서는 6.8%에서 비골이 관찰



되지 않았던 반면 백인 태아에서는 비골이 관찰되지 않는 경우가 2.8%에 불과하다고 하였다.<sup>20</sup> 초음파상 비골의 확인 여부를 임신 제 1삼분기의 선별 검사에 사용하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

### 3. 임신 제 1삼분기 선별 검사의 시행 시기 (Timing of Screening)

일반적으로 임신 제 1삼분기의 다운증후군 선별 검사는 임신 10~14주에 시행하며 임신 제 2삼분기의 선별 검사는 임신 14~21주 사이에 시행할 수 있다. 각 표지자 별로 보면 SURUSS 연구 결과 임신 10주에서 13주 사이에 85% 발견율에서의 위양성률이 NT와 PAPP-A에서는 주수가 높을수록 증가하는 반면 free  $\beta$ -hCG에서는 감소하는 결과를 보였으며 결과적으로 combined, integrated, serum integrated test는 임신 10~11주에서 더 높은 발견율을 보였다 (Table 5). FASTER trial에서도 역시 비슷한 결과를 보고하였으며 임신 11주에 선별 검사를 시행하는 것이 가장 좋은 발견율을 보임으로써 임신 11주에 combined test를 시행할 경우 임신 제 2삼분기의 quadruple test보다 좋은 결과를 보였으나 임신 13주에 시행할 경우에는 quadruple test와 유사한 결과를 보였다는 결론을 내린 바 있다 (Table 6).

**Table 5.** 임신 제 1삼분기의 주수가 선별검사의 정확도에 미치는 영향: 85% 발견율에서의 위양성률

Test (All with maternal Age)	Gestational Age (Completed Weeks)			
	10	11	12	13
Nuchal translucency	14 (25)	15 (22)	20 (20)	27 (20)
PAPP-A	16	26	34	42
Free $\beta$ -hCG	44	35	29	23
Combined	3.5 (6.1)	4.3 (6.0)	6.0 (6.0)	7.7 (5.8)
Integrated	0.7 (1.2)	0.9 (1.2)	1.3 (1.3)	2.1 (1.5)
Serum integrated	2.7	3.9	4.9	5.6

**Table 6.** 임신 제 1삼분기 표지자 별 발견율 (5% 위양성률)

	Estimated detection rate (percent)		
	11주	12주	13주
Nuchal translucency	63	60	55
PAPP-A	51	44	37
Free $\beta$ -hCG	22	25	29

## 1st trimester plus 2nd trimester screening

임신 제 1삼분기의 표지자에 대한 개념이 어느 정도 확립되면서 임신 제 2삼분기 선별 검사와 연계하는 검사 방법에 대해 관심이 집중되었다. 두 시기의 선별 검사 방법 및 해석 방법에 대한 개념은 SURUSS에서 기술한 바 있으며, 여기에 FASTER trial에서는 SURUSS에서의 stepwise screening 개념을 두 가지로 분리해 각각을 비교하는 연구를 시행하였는데 sequential screening을 독립적 (independent), 단계적 (stepwise)으로 나누어 결과를 발표하였다.

SURUSS에서는 임신 제 1삼분기에 combined test를 시행하고 저위험군으로 결과가 나온 임신부들을 대상으로 임신 제 2삼분기의 quadruple test를 시행하는 stepwise test와 임신 제 1삼분기에 NT 및 PAPP-A 측정을 시행하고 임신 제 2삼분기에 quadruple test를 시행하여 하나의 위험률을 계산하는 integrated test를 비교하였는데 stepwise test의 경우 94%의 발견율에서 9%의 위양성률을 보인 반면 integrated test에서는 94%의 발견율에서 4.9%의 위양성률을 보임으로써 integrated test를 시행할 경우 약 46%의 위양성률 감소 효과를 볼 수 있다고 하였으며 또한 검사 비용 측면에서도 integrated test가 더

경제적이라는 결과를 발표하였다. FASTER trial에서의 independent sequential screening은 임신 제 1삼분기의 combined test 결과를 산출하여 융모막융모검사 (chorionic villus sampling)를 위한 고위험군을 선별하고 저위험군을 대상으로 임신 제 2삼분기에 quadruple test를 시행하여 combined test의 결과와는 상관없이 독립적인 위험률을 계산하는 방법이며 94%의 발견율에서 11%의 위양성률을 보였다. 또한 정확도 (accuracy)도 낮은 것으로 결과가 나옴으로써 선별 검사로서는 적합하지 않다는 결론을 내렸다. 반면 stepwise sequential screening은 임신 제 1삼분기의 선별 검사와 임신 제 2삼분기의 선별 검사 결과를 토대로 임신 제 2삼분기에 최종 위험률을 계산하는 방법으로 95%의 발견율에서 4.9%의 위양성률을 나타냄으로써 같은 95% 발견율에서 4.0%의 위양성률을 보인 integrated test와 거의 대등한 결과를 얻을 수 있었다.

SURUSS 연구나 FASTER trial에서 가장 좋은 결과를 보인 선별 검사방법은 integrated test이다 (Table 7). 그러나 integrated test에서는 임신 제 1삼분기의 검사 결과가 따로 계산되지 않으므로 융모막융모검사를 통한 조기 확진이 배제되는 단점이 있다. 위 결과에서 보듯이 임신 제 1삼분기 검사를 통해 융모막융모검사를 시행할 수 있는 선별 검사방법 중에서는 stepwise sequential screening



**Table 7.** SURUSS와 FASTER trial에서의 각 검사 방법 별 정확도 비교

Study	Screening method	DR*	FPR**
SURUSS	Sequential	94	9
	Integrated	94	4.9
	Serum integrated	90	7.4
FASTER	Independent sequential	94	11
	Stepwise sequential	95	4.9
	Integrated	95	4
	Serum integrated	96	18

\*DR: Detection rate, \*\*FPR: False positive rate

**Table 8.** 용모막성이 모체 혈청  $\beta$ -hCG와 PAPP-A의 농도에 미치는 영향

	Monochorionic Twins	Dichorionic Twins
Number	45	135
Median maternal weight (kg)	66.0	66.5
Median GA (days)	87.5	87.6
Median CRL (mm)	58.1	60.6
Median NT (mm)	1.3	1.4
Smoker/non-smoker	8/37	27/108
Median NT MoM	1.03	1.00
Median free $\beta$ -hCG MoM	1.00	1.01
Median PAPP-A MoM	0.89	1.01

GA: gestational age, CRL: crown-rump length, NT: nuchal translucency, MoM: multiples of the median,  $\beta$ -hCG: free beta-human chorionic gonadotropin, PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A

이 가장 적합할 것으로 생각되나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

위에서 기술한 선별 검사방법 외에도 contingent screening이 있다. 이 방법은 임신 제 1삼분기에 선별 검사를 시행하고 위험율에 따라 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 군을 나누어 고위험군에서는 용모막용모 검사를 시행하고 중간위험군만을 대상으로 임신 제 2삼분기에 선별 검사를 다시 시행하게 되며 임신 제 2삼분기검사 결과에 의해 선별 검사 음성군과 양수천자(amniocentesis)를 위한 고위험군을 가려내게 된다. 이 방법은 임신 제 1삼분기 혈청검사와 NT만으로 선별 검사 음성군이 가려져 이 군에서는 임신 제 2삼분기에 추가적인 검사를 시행하지 않게 된다는 것이 특징으로 검사 비용 절감 측면에서 매우 효과적이나 어떤 선별 검사방법보다도 임신 제 1삼분기의 선별 검사 정확도가 요구되는 방법이라 하겠다. 이 선별 검사방법을 통해 Wright 등 (2006)은 90%의 발견율에서 2.0%의 위양성률을 보고

함으로써 이러한 선별 검사방법이 다운증후군 선별에 아주 효과적인 방법이 될 수 있다는 결론을 내린 바 있으며,<sup>23</sup> Palomaki 등 (2006)은 sequential, contingent, integrated screening을 비교하는 연구에서 역시 integrated screening이 가장 효율적인 선별 검사이기는 하나 sequential과 contingent screening에서도 결정점 값의 조정을 통해 이 두 선별 검사의 조기 발견이라는 장점을 유지하면서 유의한 효율성을 얻을 수 있다고 하였다.<sup>24</sup> 국내 실정을 고려해 볼 때 임신부들이 임신 제 1삼분기 선별 검사 결과를 통보 받지 못하는 데 대해 순응도가 낮을 것이라는 점을 감안한다면 integrated screening test에 대한 대안으로써 sequential 및 contingent screening에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### Aneuploidy screening in twin pregnancy

임신 제 1삼분기의 다운증후군 선별검사 방법을 쌍태

임신에 적용시킬 경우 대부분의 연구 결과에서 단태 임신에 비해 그 효율성이 떨어진다는 것이 증명되었다. 다태임신에서 혈청표지자를 해석하는 데 논란이 되어 왔던 것은 용모막성(chorionicity)이 혈청 표지자에 어떤 영향을 미치는가에 대한 것이었다. Spencer 등은 OSCAR 연구 결과에서 180례의 쌍태임신을 용모막성에 따라 나누어 혈청표지자 및 NT를 분석하였다 (Table 8). NT는 단일용모막임신에서 조금 더 크고 (1.03 대 1.00) free  $\beta$ -hCG는 비슷한 결과를 보였으며 (1.00 대 1.01), PAPP-A는 단일용모막임신에서 더 낮았다 (0.89 대 1.01). 그러나 free  $\beta$ -hCG와 PAPP-A의 차이는 통계학적으로 유의한 결과는 아니었고 NT 역시 단일용모막임신에서 다른 합병증에 대한 이환율이 높다는 점을 감안한다면 이를 직접적으로 다운증후군과 연관지어 해석할 수는 없으며 NT와 혈청 표지자를 이용한 임신 제 1삼분기 선별 검사가 쌍태임신에서도 효과적인 검사방법이라는 결론을 내렸다.<sup>25</sup>

쌍태임신에서는 다운증후군에 이환된 태아에 의한 혈청 표지자의 변화가 정상 태아에 의해 은폐 (masking effect)되기 때문에, 쌍태임신의 중앙값 (median level)으로 모체 혈청 농도를 나누어 단태임신의 연산법을 따라 다운증후군의 위험도를 산출하는 이른바 ‘pseudorisk’라는 개념이 사용된다. 여기에 일란성 쌍태임신인 경우에는 측정된 두 개의 목덜미투명대의 평균값을 이용해 ‘pregnancy-specific pseudorisk’를 구하게 되고 이란성 쌍태임신인 경우에는 각각의 목덜미 투명대와 하나의 모체 혈청 표지자 결과를 이용해 ‘fetus-specific pseudorisk’를 계산할 수 있다.

## Other Use of Serum Markers

Souka 등은 정상 태아라도 NT의 증가는 기형이나 자궁내 태아 사망 또는 신생아 사망과 같은 불량한 임신 예후와 관련이 있다고 발표하였으며,<sup>6</sup> BUN study에서도 심장 결손 (cardiac defect)을 보인 태아의 24%에서 NT가 95 percentile 이상이었다는 발표를 하면서 NT와 심장 결손과의 관계를 시사한 바 있다.

FASTER trial에서는 더 나아가 이차 결과 (secondary outcome)로 cystic hygroma, nasal bone, amount of vaginal bleeding, maternal BMI, maternal age, serum marker와 임신 예후와의 관련성을 보고하였다. 이 중에서 주목할 만한 것은 PAPP-A와 임신 예후와의 관련성이다. 연구 결과 PAPP-A의 농도가 5 percentile 이하일 경우 임신 24주 이하에서 자연 임신 소실, 주산기 사망, 저출생체중, 전자간증, 임신성 고혈압, 조기분만, 사산, 조기양막파열, 태반조기박리의 발생이 유의하게 증가하는 것이 관찰되었다. 반면 높은 PAPP-A 농도는 임신 예후와 별다른 관련성이 관찰되지 않았고 free  $\beta$ -hCG는 1 percentile 미만에서 임신 24주 이하의 임신 자연 소실과 관련이 있었으며 5 percentile 미만에서는 출생체중 10 percentile 미만인 신생아가 odd ratio 1.55로 증가하는 것으로 나타났다. NT에 관해서는 99 percentile 이상에서 임신 24주

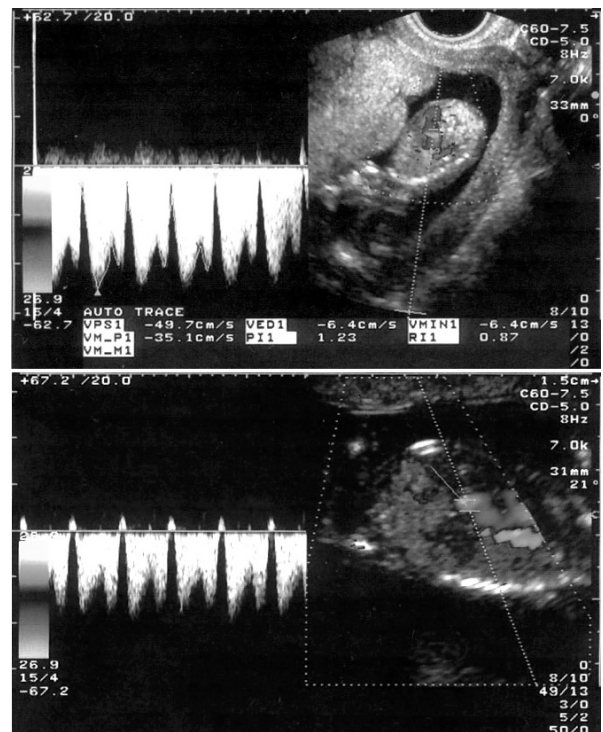


Fig. 4. 정상 및 비정상 정맥관 파형

위: 정상 태아의 13주 정맥관 파형.

Pulsatile index는 1.23이다.

아래: Trisomy 21 태아의 13주 정맥관 파형.

Reversed end-diastolic velocity가 관찰된다.

이하에서의 임신 소실과 관련이 있는 것 외에는 연관성이 발견되지 않았다.

## Promising markers and future directions

SURUSS연구에서는 urine invasive trophoblast antigen에 대한 연구 결과 이를 quadruple test에 추가할 경우 85%의 발견율에서 위양성률을 6.2%에서 4.2%로 감소시키고 integrated test에 추가할 경우 위양성률을 0.9%에서 0.6%로 감소시킨다고 하였으나 추가적인 표본 (sample)이 필요하고 분석되어야 하는 단점이 있다.

정맥관 (ductus venosus)는 산소결합 혈액을 태반에서 태아의 심장으로 운반하는 역할을 하는 혈관으로 길이는 약 2 cm, 직경은 약 2 mm 정도이며, 정맥관 혈액의 역류는 태아의 혈액학적 장애를 나타내는 징후이다 (Fig. 4). NT가 증가하는 원인으로 초기 태아의 심장 기능 부전이 제기되고 이로부터 배꼽정맥(umbilical vein)과 우심방 사이의 압력차를 반영하는 정맥관의 혈류 변화가 태아의 심장 상태를 반영할 수 있다는 증거가 제시되었다.<sup>26</sup> 정맥관 혈류를 태아의 이수배수체를 진단하는데 사용할 경우 연구 결과 59~93%의 발견율과 2~21%의 위양성률을 보이는 것으로 나타났다 (Table 9). 그러

나 정맥관 혈류의 측정은 전문적인 지식과 기술을 요하기 때문에 일반적인 선별 검사에 포함시키기에는 무리가 있어 보인다.

이외에도 pregnancy-specific glycoprotein (SP-1), placental alkaline phosphatase (PALP), eosinophilic major basic protein p43과 isoferritin p43 등이 연구 단계에 있다.

임신 제 1삼분기의 선별 검사 및 임신 제 2삼분기 선별 검사와 연계하여 시행하는 검사 방법들의 효용성 뒷받침하는 연구 결과들이 발표됨에 따라 우선 임신 제 1삼분기 선별 검사의 지표인 NT 측정의 정확도와 질관리의 문제가 제기되고 있다. 또한 임신 제 1삼분기 선별 검사를 통해 조기에 다운증후군 고위험군을 가려낸다 하더라도 확진을 위해서는 융모막융모검사가 필요하므로 융모막융모검사를 시행할 수 없는 경우에는 조기 진단이라는 가치가 퇴색할 수 있다. 현재 앞서 기술한 대규모의 연구 결과에 따른 미국산부인과학회 (ACOG) 지침이 발표되지 않은 상태이므로 빠른 시일 내에 적절한 지침을 마련하고 그에 따른 일관된 선별 검사를 시행함으로써 환자들의 혼란을 막고 불필요한 의료비의 증가 또한 발생하지 않도록 해야 할 것이다.

Table 9. 정맥과 혈류를 이용한 이수배수체 선별검사에 대한 연구 결과

	N	DV parameter	Aneuploidy rate (%)	GA	DR	FPR (%)	LR	NT	
								DR (%)	FPR (%)
Matias et al., 1998	486	13	EDV	10~14	91% (57/63)	3	30	94	33
Bilardo et al., 2001	186	25	PIV + EDV	10~17	65% (30/45)	21	3	93	49
Antolin et al., 2001	1372	1.5	PIV	10~16	65% (13/20)	4	16	75	6
Zoppi et al., 2002	330	10	EDV	11~14	70% (23/33)	19	4	100	47
Mavrides et al., 2002	260	18	EDV	11~13	59% (27/46)	7	8	80	24
Murta et al., 2002	372	8	EDV	10~14	93% (27/29)	2	47	79	5
Borrell et al., 2003	3382	2.7	PIV	10~14	75% (36/48)	5	15	81	5

GA: gestational age, DR: detection rate, FPR: false positive rate, LR: likelihood ratio, NT: nuchal translucency, EDV: lowest end-diastolic velocity, PIV: pulsatility index for veins

## 참고문헌

1. Chard T. Biochemistry and endocrinology of the Down's syndrome pregnancy, *Ann. NY Acad Sci* 1991; 626: 580-96.
2. Newby D, Aitken DA, Crossley JA, Howatson AG, Macri JN, Connor JM. Biochemical Markers of Trisomy 21 and the Pathophysiology of Down's Syndrome Pregnancies. *Prenat Diagn* 1997; 17(10): 941 - 51.
3. Newby D, Aitken DA, Howatson AG, Connor JM. Placental synthesis of oestriol in Down's syndrome pregnancies. *Placenta* 2000 Mar-Apr; 21(2-3): 263-7.
4. Petraglia F, Sawchenko P, Lim ATN, Rivier J, Vale W. Localisation, secretion and action of inhibin in human placenta, *Science* 1987; 237: 187 - 9.
5. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Foster DL, Neveux LM. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *J Med Screen* 1998; 5: 115-9.
6. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1005-21.
7. 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.
8. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al: First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 2001-11.
9. Wapner RJ. First trimester screening: The BUN study. *Semin Perinatol* 2005; 29: 236-9.
10. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH: One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11 - 14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219-25.
11. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Apr 1; 148(7): 886-94.
12. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988; 297: 883-7.
13. Van Lith JMM, Pratt JJ, Beehuis JR, Mantingh A. Second trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1992; 12: 801-6.
14. Wald N, Densem J, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn* 1996; 16: 143-53.
15. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the 2nd trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1078-9.
16. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704-7.
17. Spencer, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free  $\beta$ -hCG as a first trimester marker of fetal trisomy. *Lancet* 1992; 339: 1480.
18. Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 918-22.
19. Malone FD, D'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1066-79.
20. Cicero S, Curcio P, Papagerghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
21. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 496-500.
22. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306-10.
23. Wright D, Bradbury I, Cuckle H, Gardosi J, Tonks A, Sue S, et al. Three-stage contingent screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006 (In press).
24. 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(2): 367-75.
25. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: does chorionicity impact on maternal serum free beta-hCG or PAPP-S levels? *Prenat Diagn* 2001; 21: 715-7.
26. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 265-8.