

임신초기와 임신중기 태아 다운증후군 진단을 위한 초음파검사

조선대학교 의과대학 산부인과학교실

정효영 · 최상준

First and Second Trimester Ultrasonogram for Detection of Fetal Down syndrome

Hyo Young Jeong, MD, Sang Joon Choi, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Most women undergo screening test for detection of the fetal Down syndrome. The genetic sonogram that evolved in the mid-1990s has been utilized as a method to help women decide about the need for amniocentesis after maternal serum biochemistry. Definitely, the use of the genetic sonogram decreases the number of amniocentesis, but also reduces the detection rate of Down syndrome. There has been interest in screening method at first trimester and the recent trend of screening test for Down syndrome shifts to first trimester of pregnancy. We think that the effectiveness of genetic sonogram as a tool of screening for detection of Down syndrome should be refined. This review serves to recent researches of ultrasonogram for detection of fetal Down syndrome during first and second trimester of pregnancy.

Key words: Down syndrome, Screening, Ultrasonogram, Genetic sonogram

서 론

다운증후군은 염색체 홀배수체가 있는 태아 중 생존하여 태어나는 가장 흔한 기형으로 임신부 나이가 30대 후반으로 갈수록 발생 빈도가 증가한다.¹ 임신부 나이가 20대일 때 다운증후군 발생 빈도는 1,400명 중 1명이지만 35세에는 200명 중 1명 빈도로 증가한다. 또한 다운증후군 분만은 임신부나 가족에게 정신적 상처를 줄 뿐만 아니라 양육, 교육, 의료비의 지출에 따른 재정적인 부담을 주고 있는 것이 현실이다.^{2,3}

처음 다운증후군 선별검사(screening)는 임신부 나이로 위험도를 판정하여 양수검사를 하였다. 이럴 경우, 전체 다운증후군 중 임신부 나이가 35세 이하에서 태어나는

70~80%는 진단을 할 수 없었다. 1984년 Merkatz 등이 염색체 이상이 있는 태아를 임신한 모체혈청 태아당단백(α -fetoprotein, MSAFP)이 감소한다고 보고한 이후⁴ 1988년에 Wald 등에 의해 임신부 나이와 삼중병합검사(triple test-MSAFP, free β -hCG, uE₃)에 따른 선별검사가 소개되어 위양성률이 5%일 때 60% 다운증후군을 발견할 수 있었다.⁵ 1999년부터 2002년까지 미국 15개 기관에서 연구한 FASTER trial결과, 다운증후군 발견율은(위양성률이 5%일 때) 임신초기 초음파를 이용한 목덜미투명대(Nuchal Translucency, NT)와 모체혈청 표지자인 PAPP-A, free β -hCG를 병합검사(combined test)했을 때 82~87%, 임신중기 사중병합검사(quadruple test, quad test-MSAFP, uE₃, hCG, inhibin-A)는 81%였다. “통합선별검사”(integrated test-임신초기에 병합검사, 임신중기에 사중병합검사를 한 후 그 결과를 보고함)는 94~96%, “단계적 연속검사”

접수일 : 2009. 3. 14
주관책임자 : 최상준
E-mail : sjchoi@chosun.ac.kr

(stepwise sequential test-임신초기에 병합검사 후 위험이 있는 임신부는 염색체검사를 하고 위험이 낮은 임신부는 임신중기에 quad test를 함)는 95%, “조건부 연속검사”(contingent sequential test-임신초기에 병합검사 후 위험이 있는 임신부는 염색체검사를 하고 경계위험이 있는 임신부는 임신중기에 사중병합검사를 하며 위험이 낮은 임신부는 검사를 생략함)는 88~94%로 임신초기와 임신중기에 함께 검사하면 발견율을 높일 수 있다.^{6,7}

다운증후군 선별검사에서 초음파검사의 역할은 임신 초기 (11~13주 6일) 병합검사를 할 때 NT를 측정하고 임신중기 (15~20주)에는 모체혈청 표지자검사를 위한 태아 제태 연령을 측정하고, 태아기형을 발견할 수 있으며, 초음파 표지자 (soft markers)를 이용하여 모체혈청 표지자검사 위험도를 보정하는 방법으로 사용할 수 있다.^{8,9} 임신중기 산전초음파검사서 두꺼워진 목덜미 두께 (nuchal fold thickening, NFT)가 다운증후군 발견에 유용하다는 보고 후 많은 저자들은 맥락막충낭종 (choroid plexus cyst), 에코성 장 (echogenic bowel), 심장 내 에코성 부위 (echogenic intracardiac focus, EIF), 짧은 장골 (short long bone), 신장신우확장 (renal pyeloectasis) 등 초음파 표지자의 LR (likelihood ratio)를 이용하여 모체혈청 표지자검사 후 다운증후군의 위험도를 보정하였다.^{8,9}

그러나 Smith-Bindman은 초음파 표지자의 양성가능도비 (positive likelihood ratio)를 이용한 다운증후군 위험도는 발견율이 낮아져 임상에 적용한다면 이익보다 해가 될 수 있다고 한다.¹⁰ 뿐만 아니라 태아기형과 NFT를 제외한 표지자가 단독으로 있을 때 (isolated soft marker)는 다운증후군과 관련이 없으며 모체혈청 표지자검사 후에 genetic sonogram을 하면 모체혈청 표지자검사의 민감도를 감소시켜 오히려 다운증후군 발견이 감소한다고 경고하고 있다.¹¹ 이에 최근 모체혈청 표지자검사와 초음파 표지자의 새로운 병합연구가 시도되고 있으며 본 저자들은 최신 연구 경향에 관하여 문헌과 함께 고찰하고자 한다.

임신초기와 임신중기에 다운증후군 발견을 위한 초음파 표지자

2001년과 2007년 미국의 모체태아의학 (SMFM) 회원을 대상으로 한 설문조사를 보면¹² 2001년보다 2007년에 genetic sonogram을 이용한 다운증후군 선별검사가 증가하였으며, 초음파 표지자를 이용한 다운증후군의 위험도 판정이 증가하였다. LR을 위험도 보정에 사용하는 경우도 32.2% (2001년)에서 62.9% (2007년)로 증가하였다. 이는 다운증후군 발견을 위해 초음파검사를 이용하고 있는 산과의들이 증가하고 있다는 것을 반영한다.

Genetic sonogram이란 임신중기에 태아 홀배수체를 발견하기 위한 표적 초음파검사를 정의하는 것으로 태아 홀배수체와 연관된 태아기형이나 초음파 표지자를 발견하여 그 가능도비 (LR)에 따라 모체혈청 표지자검사의 위양성률을 감소시켜 양수검사를 줄이는 데 궁극적인 목적이 있다. 그러나 현재 이러한 초음파 표지자의 LR은 연구자마다 차이가 있어 임상적용에 대해서는 논란이 되고 있다.

1. 태아기형 (major fetal malformation)

다운증후군의 표현형 중 흔하게 관찰되는 기형으로는 심장기형, 십이지장폐쇄, 횡경막탈장, 납작한 얼굴, 낮은 코, 큰 혀, 편평한 앞두머리, 두꺼운 목덜미 피부, 감소된 근육긴장감, 몽골리안 주름, 원숭이 손금, 태아수종, 림프물주머니 (cystic hygroma), 손가락기울증 등이고, 다운증후군의 초음파 표지자는 두꺼워진 목덜미 두께, 뇌실확장, 짧은 장골 (short long bone), 코뼈 형성 저하증 (hypoplastic nose), 에코성 장, 신장신우확장, 발가락 사이가 넓은 엄지 발가락 등이 있다.¹⁴ 1980년대 초 Benacerraf 등은 임신중기 초음파검사를 하여 태아기형과 다운증후군 태아에서 더 흔하게 관찰되는 표지자를 발견하여 다운증후군의 선별 검사에 사용할 수 있다고 보고한¹³ 이후 많은 연구가 이루어져 왔다.

Smith-Bindman은 여러 연구를 정리하여 메타분석한 결과 태아기형과 초음파 표지자가 같이 보일 때 다운증후

군의 LR는 18로 민감도 69% (위양성률 8%)로 보고하였고¹⁰ 태아기형 중 한 가지가 보일 때 Nyberg 등은 LR를 28,¹⁵ Bromely 등은 22로 164명의 다운증후군 중 26.8% (위양성률 1.2%) 발견율을 보고하였다.⁸

심장기형은 다운증후군 태아의 약 30~40%에서 나타나며 심장기형의 종류는 AVCD가 45%로 가장 흔하고 VSD (35%), PDA (7%), TOF (4%)를 볼 수 있다.^{16,17} Devore에 의하면 태아 심초음파검사를 할 때 심장표지자 (좌우 심실 크기 불일치, 심실중격결손, 삼첨판역류, 심막삼출)를 사용하면 다운증후군의 발견율을 높일 수 있다고 한다.¹⁸

2. 두꺼워진 목덜미 두께 (nuchal fold thickening, NFT)

NFT은 15~20주에 태아의 소뇌와 cavum septum pellucidum 이 보이는 면에서 머리뼈 후두부 밖에서부터 두피의 밖까지 두께를 재는 것으로 6 mm 이상인 경우 비정상적으로 정의한다.¹³ 메타분석 (meta-analysis)에 의한 연구를 보면 NFT의 LR는 17 (CI 8-35)이고 민감도는 연구자마다 약간씩 차이가 있긴 하나 위양성률이 2%일 때 약 5~75%로 보고되고 있다.¹⁰ NFT는 다른 염색체 이상, 심장기형, Noonan syndrome, 단일 유전자 질환에서도 볼 수 있다.^{19,20}

3. 태아계측 (biometry)

Benacerraf는 다운증후군의 신생아들이 키가 작은 것에 착안해 임신중기에 태아 근위부 장골 길이를 측정하여 다운증후군의 선별검사에 적용하였다. 15~20주에 태아 장골 길이는 두개골의 양두정골 직경 (BPD)에 비례해서 표준화된 길이를 사용하는데 다운증후군 50%에서 상완골과 양두정골 직경의 비가 0.9 이하였으며 위양성률은 6.25%였다.²¹ NFT와 태아장골길이, quad test를 함께 사용하면 민감도를 높이고, 위양성률을 감소시킬 수 있다고 한다.²² Bahado-singh 등에 의하면 다운증후군의 초음파 표지자로 임신 14~16주에 태아장골길이를 측정했을 때 임신 15~24주에 한 검사와 동일한 민감도를 보인다고 한다.²³ 그러나 짧은 대퇴골길이 LR는 2.7 (95% CI,

1.2-6.0)로 단독으로는 다운증후군의 발견에 도움이 되지 않는다.¹⁰ 임신중기에 태아 장골이 짧은 경우 정상적으로 키가 작은 태아, 염색체 이상이 아닌 틀린 임신 주수, 태아발육제한, 골격계기형에 대해서 감별이 필요하다.²⁴

4. 기타 초음파 표지자

에코성 장 (echogenic bowel)은 임신중기 초음파검사에서 태아 복부 안에 장이 뼈와 같이 하얗게 보일 때를 정의하며 다운증후군, 낭성섬유증 (cystic fibrosis), 양수 내 출혈, 태아거대바이러스 감염과 관계있다. 이 소견은 다운증후군의 13.5%, 정상 태아의 0.6%에서 볼 수 있다. 에코성 장의 LR은 6.1 (95% CI, 3.0-12.6)이며 단독으로는 다운증후군의 위험도와 관련이 없다.¹⁰

Echogenic intracardiac focus는 심장, 특히 좌심실 안에 밝은 점으로 보이는 것을 정의하며 가끔은 우심실에서도 볼 수 있다. 정상의 3~6%에서 관찰되며, 특히 아시아 인종의 30%에서 볼 수 있다. 세염색체 13이 있는 사산아 39%에서 관찰되기도 하며²⁵ genetic sonogram에서 echogenic intracardiac focus의 LR는 2.8 (95% CI, 1.5-5.5)로 단독으로는 의미가 없다.¹⁰

신장신우확장은 신장신우의 전후직경이 4 mm (16~20주), 5 mm (20~30주), 7 mm (30~40주) 이상인 경우를 정의하고, 다운증후군의 15%, 정상태아 중 2~3%에서 볼 수 있다.^{15,26} 단독으로 있을 때 신장신우확장의 LR는 1.9 (95% CI, 0.7-5.1)로 다운증후군의 위험도에 영향을 미치지 않는다.¹⁰

맥락막충낭종은 뇌측실에 있는 맥락막층에 3 mm 이상의 낭종이 있는 경우를 정의하며 일측 또는 양측일 수도 있다. 맥락막충낭종은 세염색체 18의 가장 흔한 소견이다. 임신 14~24주 사이에 맥락막충낭종, 대퇴골 길이, 2개의 제대혈관, 임신부 나이를 사용하면 세염색체 18 진단에 매우 유용한 검사다.²⁷ 2개의 제대혈관은 태아의 세염색체 13, 18과 관계있으나 다운증후군과는 관계가 없다.²⁸

5. 최신 경향

최근 산전초음파검사에 의한 다운증후군의 선별검사는 임신초기에 시작하여 임신중기에 확인하는 추세이다. 그 이유는 FASTER trial 후 임신초기 (11~13주 6일)부터 초음파검사 (NT)와 모체혈청 표지자 (PAPP-A, hCG)를 이용한 다운증후군 선별검사를 시작하고 있고, 초음파기기가 발전함에 따라 NT를 측정할 때 태아기형, 심장기형, 삼첨판역류 (tricuspid regurgitation), 태아 코뼈 측정, 정맥관 도플러, 전두악안면각 (frontomaxillofacial angle, FMF 각)과 같은 다운증후군의 표지자들을 함께 검사할 수 있기 때문이다.

1990년대 초 임신 10~14주에 태아의 목덜미 투명대가 태아 염색체 이상과 관계있다는 보고 이후 여러 학자들에 의하면 NT 경계치를 3 mm로 할 때 민감도는 77.3% (위양성률은 5.9%)로 보고하고 있다.²⁹⁻³¹ NT 측정치가 3 mm일 때 3배, 4 mm이면 18배, 5 mm는 28배, 6 mm는 36배의 염색체 질환위험도가 증가하며, 염색체 이상이 없다면 태아기형, 심장기형, 유산이나 자궁내사망과 같은 고위험임신과 관계있다.^{32,33} Simpson 등에 의하면 NT가 2.5 MOM 이상일 경우 심장기형의 위험성이 높기 때문에 (LR 22.5) 태아 심초음파검사가 필요하나 모든 임신부를 대상으로 적용하는 것은 논란이 있다.³³ 다운증후군에서 NT가 증가하는 것은 태아심장기형으로 인한 심부전, 비정상적인 세포 밖 기질 (extracellular matrix), 림프선의 비정상 발육에 의한 것으로 추정되고 있다.

그러나 NT는 미세한 구조이기 때문에 정확한 측정과 검사자간 오차를 줄이기 위해서 정해진 지침에 따라 측정해야 하고 측정치가 아닌 중앙값 (MOM)을 사용하여야 한다. 또한 비만, 임신주수에 따라 측정에 실패할 확률이 높다. 다운증후군 선별검사는 NT단독으로 (위양성이 5%일 때 발견율이 64~70%) 하는 것보다 모체혈청 표지자와 함께 (위양성이 5%일 때 발견율이 82~87%) 검사해야 한다.³⁴ 12주에 NT를 검사하는 것이 13주보다 정확하고 모체혈청 표지자검사를 위한 채혈을 10주에 하고 12주에 NT를 측정하여 결과를 보는 것이 가장 정확하다고 한다.³⁵

임신초기 태아기형 초음파검사는 1990년대 초부터 연구되기 시작하여 그에 대한 여러 보고가 발표되었다. Timor-Tritsch에 의하면 임신 11~13주 6일 사이에 질초음파와 복부초음파로 태아의 37가지 해부학적 구조를 관찰하였는데, 그 결과 64~99%에서 태아장기 대부분을 볼 수 있었으나 소뇌 후 오목 (posterior fossa), 심장, 외부생식기, 천주는 관찰하기 어려웠다고 한다.³⁶ Souka 등은 태아 머리영덩길이가 45~54 mm일 때 심장을 제외한 태아장기를 84%에서, 65 mm인 경우 96%에서 관찰할 수 있었고,³⁷ 39,572명의 저위험군을 대상으로 무작위로 임신 12~14주와 15~22주에 초음파검사를 하였는데 임신 초기에 38%, 임신중기에 47%의 기형을 발견할 수 있었다고 한다.³⁸ 그러나 일부 태아장기 (소뇌, 뇌들보, 뇌교랑, 뇌이랑)는 늦게 발달하기 때문에 이와 같은 장기들의 기형진단에 임신초기는 시기가 너무 빠르다. 심장기형 중 심장형성저하증 (hypoplastic heart syndrome), 판막질환은 임신이 진행되면서 나타나는 질환으로 임신초기가 지나야 진단할 수 있다.³⁹

네심방촬영상 (four chamber view)은 임신 11~11주 6일까지는 88%에서, 13~13주 6일까지는 100%에서 관찰할 수 있고,⁴⁰ 임신초기 태아 심초음파검사는 85%에서 10분 안에 검사가 가능하다.⁴¹ Becker 등에 의하면 태아기형에 중점을 두고 임신초기에 초음파검사를 하였을 때 염색체 이상이 있는 주요심장기형의 84%를 발견될 수 있었다고 한다.⁴²

임신초기 삼첨판역류는 염색체 이상 태아의 83%에서 볼 수 있으며 삼첨판역류가 있는 59%는 심장기형을 가지고 있기 때문에 임신초기 삼첨판역류가 있으면 태아 심장질환과 염색체 이상 유무를 검사해야 한다.⁴³ 19,614명의 임신부를 대상으로 임신초기 병합검사와 태아 심장 박동수, 임신부 나이를 포함한 선별검사와 임신초기 병합검사와 삼첨판역류를 포함한 선별검사에 대한 비교 연구에서 발견율은 (위양성률이 3%) 다운증후군이 91%에서 96%로 증가하였고, 세염색체18은 100%에서 92%로 감소, 세염색체13과 터너증후군은 모두 100%로 동일한 결과를 보였다. 이 연구에서 삼첨판역류는 정상태아의 0.9%, 다운증후군의 56%, 세염색체13의 30%, 세염색체

18의 33%, 터너증후군의 38%에서 볼 수 있었다.⁴⁴ 따라서 임신초기 NT검사와 함께 삼첨판역류가 관찰될 때 염색체검사를 시행한다면 다운증후군의 조기 발견이 가능하리라 생각된다.

Cicero 등은 임신초기 NT가 증가된 고위험군 701명의 태아에게 코뼈 유무를 조사한 결과 73% (59명 중 43명)의 다운증후군에서 코뼈가 없었고 정상 태아는 0.5%만 코뼈가 없었다고 한다. 이 연구에 따르면 NT가 증가된 태아에서 코뼈의 유무를 조사한다면 다운증후군 발견율이 (위양성률은 1%) 85%였다.⁴⁵ 그러나 모든 임신부를 대상으로 태아코뼈검사를 한다면 적절한 영상을 얻기 힘들뿐 아니라 다운증후군 42%에서만 코뼈가 없기 때문에 임상적용에는 한계가 있다.⁴⁶

Marias 등은 임신초기에 NT 측정과 함께 정맥관 혈류(ductus venosus flow)를 측정하여 심방 수축기에 역류하는 혈류가 있는 경우 염색체 이상이나 심장기형과 관계있으며 이 검사로 59~93%의 염색체 흡배수체(aneuploidy)를 발견할 수 있다고 하였다.⁴⁷ 그러나 임신초기에는 정맥관의 크기가 매우 작아 정확한 측정이 힘들고 정상 태아의 21%에서도 역류현상이 관찰되며 도플러의 위치가 제대 가까이 위치하면 제대정맥의 정상적인 혈류에 역류 혈류가 감춰질 수 있고 하행 대정맥에 근접해 있으면 정상적으로 하행 대정맥에서 나타나는 역류현상이 기록될 수 있어 도플러를 정확한 위치에서 측정해야 하는 어려움이 있다.⁴⁸ 최근 연구에 의하면 정맥관 도플러 파형에서 a파 역류는 염색체 이상, 심장기형, 태아사망이 증가하지만 역류가 있는 태아의 80%는 정상 경과를 보이기 때문에 임신 초기에 NT가 증가하고 정상 염색체를 보인 태아의 예후를 예측하는데 제한적으로 적용하는 것이 추천된다.⁴⁹

전두악안면각도는 임신초기에 태아 머리 정중선 영상에서 상악골 상변과 전두골사이의 각도를 정의하고 정상 태아의 5%, 다운증후군 69%에서 85° 이상을 보인다.⁵⁰ Borenstein 등은 정상 태아의 FMF 각은 CRL가 45 mm일 때 83.5°이고 84 mm일 때 76.4°로 임신연령에 따라 감소하는 양상을 보이며 임신초기 병합검사와 함께 사용하면 다운증후군 발견율을 높일 수 있다고 한다.⁵¹ 그러나 검

사자간의 오차를 줄이기 위한 적절한 교육이 필요하고 대규모 전향적 연구에 의한 유용성이 입증될 수 있도록 산과의 노력이 필요하리라 생각된다. 임신중기 (14~23주)에 다운증후군의 FMF 각은 평균 88.7° (75.4~104°)이고 정상 태아는 78.1° (66.6~89.5°)로 최근 다운증후군의 초음파 표지자로 연구되고 있다.⁵²

모체혈청 표지자와 초음파 표지자의 다양한 프로토콜

다운증후군의 위험도 측정에는 임신부 나이, 모체혈청 표지자검사, 초음파검사 방법이 있다. 임신부 나이, 모체혈청 표지자검사 결과로 다운증후군의 위험을 계산한다면 (임산부 나이에 따른 위험도) × (모체혈청 표지자검사의 위험도), 임신부 나이, 모체혈청 표지자검사, 초음파검사를 한다면 (임산부 나이에 따른 위험도) × (모체혈청 표지자검사의 위험도) × LR (초음파 표지자)로 측정할 수 있다. 최근 FASTER trial 결과 발표 후에는 임신초기 병합검사와 임신중기 사중병합검사를 함께 사용하는 통합검사가 정확한 방법으로 보고되고 있다. 통합검사는 새로운 프로그램을 구입해야만 위험도를 계산할 수 있다. 그러나 composite likelihood ratio [(임신초기 위험도 ÷ 나이에 따른 위험도) × 임신중기 사중검사위험도]를 적용하더라도 통합검사와 같은 결과를 보인다고 한다.⁵³

임신중기 초음파검사 (genetic sonogram)는 모체혈청 표지자검사의 위양성률이 높아 양수검사를 할 것인가 도움을 받기위해 사용하여 왔다. 모체혈청 표지자검사가 정상이거나 임신부 나이가 35세 미만이라도 genetic sonogram에서 비정상 소견 (태아기형, 표지자)을 보이면 positive LR에 따라 양수검사를 할 수 있다.⁵⁴ 반대로 “모체혈청 표지자검사에서 고위험인 경우 genetic sonogram에서 정상 이면 (초음파 표지자가 한 가지도 보이지 않을 경우) negative LR에 따라 양수검사를 할 필요가 없다.”라고 주장한 학자도 있었으나,⁵⁵ 실제 초음파 표지자에 관한 문헌들은 연구방법과 연구대상이 다르고 결과가 과장되어 있어 초음파 표지자의 negative LR로 다운증후군 위험도를 계산하는 것은 논쟁의 여지가 있다.^{10,56,57} 메타분석에

의한 Smith-Bindman 연구를 보면 NFT를 제외한 초음파 표지자의 LR는 낮아 다운증후군에서도 보이지 않는 경우가 많기 때문에 genetic sonogram이 정상이라고 해서 양수검사를 생략하는 것은 다운증후군 발견율을 감소시키는 결과를 초래할 수 있다고 한다.¹⁰

임신초기 병합검사와 초음파표지자, 임신중기 모체혈청 표지자와 초음파검사의 프로토콜을 변형시켜 다운증후군 선별검사에 적용하려는 연구가 시도되고 있다. Krantz 등에 의하면 임신초기 병합검사 후 연속검사로 genetic sonogram을 할 때와 모체혈청 표지자검사 (triple test)할 때를 비교한다면 두 군간 다운증후군의 발견율에는 차이가 없다고 한다.⁵⁸ Rosenberg 등에 의하면 임신초기 병합검사 후 저위험군에게 임신중기 모체혈청 표지자검사와 초음파검사를 하여 모체혈청 표지자가 정상이더라도 초음파표지자 중 NFT나 주요태아기형이 발견될 때 양수검사를 한다면 다운증후군 발견율을 향상시킬 수 있다고 한다.⁵⁹

초음파표지자 중 다운증후군의 LR가 높은 NFT와 주요태아기형만을 이용한다면 발견율을 높일 수 있을 것이다. Smith-Bindman 등에 의하면 모체혈청 표지자검사에서 고위험 임신부 9,244명을 대상으로 전향적 코호트 연구 결과 245명의 다운증후군과 192명의 다른 염색체 이상 태아를 진단하였다. 이 연구 결과 genetic sonogram이 정상인 경우 LR는 0.55로 이때 양수검사를 하지 않는다면 약 절반 (245명 중 115명)의 다운증후군을 진단할 수 없었을 것이라고 하였다. modified genetic sonogram이 정상인 경우 (주요태아기형과 NFT가 없는 경우) 다운증후군의 위험도는 30%로 감소하였으며 (LR 0.67), 비정상인 경우 (주요 태아기형 또는 NFT가 있는 경우) 다운증후군의 위험은 9배 증가되어 (LR 9.2) 다른 초음파표지자보다 유용하였다. 주요태아기형이 있는 다운증후군에서는 초음파표지자 몇 개가 함께 있는 경우가 많았으며 이때 LR는 16.3이었다. 단독 초음파표지자는 다운증후군을 진단하는데 또는 배제하는데 아무런 도움이 되지 않았다. 이를 근거로 임신부 10만 명을 대상으로 모의실험을 하여 모체혈청 표지자검사에서 위음성으로 나온 다운증후군을 발견하기 위해 modified genetic sonogram을 모체혈

청 표지자검사에서 정상으로 나온 임신부에게 적용시킨다면 genetic sonogram을 할 때 보다 위양성률을 감소시켜 (13,681명에서 3,650명) 양수검사를 줄일 수 있을 것이라 주장하였다.¹¹

Maymon 등에 의하면 NT와 NFT는 다운증후군의 위험도를 결정하는데 독립적인 관계로 작용하기 때문에 임신초기 병합검사와 임신중기 NFT를 연속검사에 포함시킨다면 발견율을 87%에서 94% (위양성률 5%일 때)로 높일 수 있다고 한다.⁶⁰

과거 삼중병합검사는 위양성률이 5%일 때 발견율이 69%였으나 최근 FASTER trial 이후 다운증후군의 발견율은 최고 96%에 달하고 있다. 선별검사가 임신초기 부터 시작하고 선별검사의 다운증후군 발견율이 높은 현 시점에서 정확하지 않은 임신중기 초음파표지자를 이용해 다운증후군 위험도를 결정하는 것은 적절하지 않다고 사료된다.

결 론

최근 임신초기와 임신중기의 다운증후군에 관한 선별 방법으로 초음파검사가 다양하게 사용되고 있다. 그러나 임신중기 초음파검사는 임신초기 NT를 포함한 병합검사보다 정확하지 않고, 표준화된 방법이 없는 실정이다. 향후 언제, 누가, 어떻게 검사해야 하는지 표준화방법의 개발이 필요하고, 대규모 전향적 연구에 의한 표준화방법의 효과를 입증해야 할 것이다. 기존 표지자 중에서 유용한 초음파표지자를 임신초기 병합검사와 임신중기 모체혈청 표지자검사에 혼합하여 적절하게 사용한다면 다운증후군의 발견율을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Morris J, Mutton D, Alberman E. Corrections to maternal age-specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Journal of Medical Screening* 2005; 12: 202.
2. Waitzman NJ, Romano PS, Scheffler RM. Estimates of the economic costs of birth defects. *Inquiry* 1994; 31: 188-205.
3. Oberfield R, Lewis M, Paul H. Prematurity, birth defects, and early death: impact on the family. *Child and Adolescent*

- Psychiatry: A Comprehensive Textbook. Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1991.
4. Merkatz I, Nitowsky H, Macri J, Johnson W. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
5. Wald N, Cuckle H, Demsem J, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 883-7.
6. Malone F, Canick J, Ball R, Nyberg D, Comstock C, Buckowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *N Engl J Med* 2005; 353: 2001-11.
7. Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 2005; 29: 252-7.
8. Bromley B, Liebermann E, Shipp T, Benacerraf B. The genetic sonogram: A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1087-96.
9. Egan JF. The genetic sonogram in second trimester down syndrome screening. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 897-908.
10. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein V, Deeks J, Goldberg J. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1044-55.
11. Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg J. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007; 27: 535-44.
12. Fang Y, Benn P. Use of the Genetic Sonogram in the United States in 2001 and 2007. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 1543-8.
13. Benacerraf B, Frigoletto FJ, Laboda L. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 49-52.
14. Vintzileos A, Egan J. Adjusting the risk for Trisomy 21 on the basis of second trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 837-44.
15. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1053-63.
16. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 213-7.
17. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 104-8.
18. Devore G. The genetic sonogram: Its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2001; 21: 40-5.
19. Bahado-Singh R, Rowther M, Bailey J, Mendilcioglu I, Choi SJ, Oz U, et al. Midtrimester nuchal thickness and the prediction of postnatal congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1250-3.
20. Chen C, Tzen C, Chern S, Tsai F, Hsu C, Lee C, et al. 12 Mb deletion of 6p24.1-->pter in an 18-gestational-week fetus with orofacial clefting, the Dandy-Walker malformation and bilateral multicystic kidneys. *Eur J Med Genet* 2009; 52: 59-61.
21. Benacerraf BR, Neuberg D, Frigoletto FD, Jr. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 223-7.
22. Benn P, Kaminsky L, Ying J, Borgida A, Egan J. Combined second-trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1168-76.
23. Bahado-Singh R, Mendilcioglu I, Rowther M, Choi SJ, Oz U, Yousefi NF, et al. Early genetic sonogram for Down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1235-8.
24. Weisz B, David AL, Chitty L, Peebles D, Pandya P, Patel P, et al. Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 512-6.
25. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992; 23: 1130-40.
26. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD, Jr. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 58-60.
27. Bahado-Singh R, Choi SJ, Oz U, Mendilcioglu I, Rowther M, Persutte W. Early second-trimester individualized estimation of trisomy 18 risk by ultrasound. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 463-8.
28. Deren O, Mahoney M, Copel J, Bahado-Singh R. Subtle ultrasonographic anomalies: Do they improve the Down syndrome detection rate. *Am J Obstet Gynecol* . 1998; 178: 441-5.
29. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336: 1133.
30. Nicolaides K, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-9.
31. Malone FD, D'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1066-79.
32. Devine PC, Malone FD. First trimester screening for structural fetal abnormalities: nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol* 1999; 23: 382-92.
33. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 376-83.
34. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 217-27.
35. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 618-24.
36. Timor-Tritsch I, Bashiri A, Monteagudo A, Arslan A. Qualified and trained sonographers in the US can perform early fetal anatomy scans between 11 and 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1247-52.
37. Souka A, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 730-4.
38. Souka A, Pilalis A, Kavalakis I, Antsaklis P, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol* 2006;

- 194: 393-6.
39. Timor-Tritsch I, Fuchs K, Monteagudo A, D'Alton M. Performing a Fetal Anatomy Scan at the Time of First-Trimester Screening. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 402-7.
40. Gembruch U, Shi C, Smrcek J. Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15: 20-31.
41. Lombardi C, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 249-57.
42. Becker R, Wegner R. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 613-8.
43. Hugon I, DeFigueiredo D, Allan L. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89: 1071-3.
44. Kagan K, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides K. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 18-22.
45. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou 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.
46. Sepulveda W, Wong A, Dezeraga V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1040-5.
47. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides K. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: The role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380-4.
48. Hecher K. Assessment of ductus venosus flow during the first and early second trimesters: What can we expect? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 285-7.
49. Maiz N, Valencia C, Emmanuel E, Staboulidou I, Nicolaides K. Screening for Adverse Pregnancy Outcome by Ductus Venosus Doppler at 11-13+6 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 598-605.
50. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides K. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13+6 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 271.e1-e4.
51. Borenstein M, Persico N, Kagan K, Gazzoni A, Nicolaides K. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 5-11.
52. Sonek J, Borenstein M, Downing C, McKenna D, Neiger R, Croom C, et al. Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 160.e1-e5.
53. Rosen T, Cuckle H, Malone F, Porter F, Nyberg D, Comstock C, et al. Combining first and second trimester Down syndrome screening result : A simple effective approximation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; supplement to Dec S14.
54. Nyberg D, Luthy D, Cheng E, Sheley R, Resta R, Williams M. Role of prenatal ultrasonography in women with positive screen for Down syndrome on the basis of maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1030-5.
55. Bahado-Singh R, Shahabi S, Karaca M, Mahoney M, Cole L, Oz U. The comprehensive midtrimester test: high sensitivity Down syndrome test. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 803-8.
56. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999; 282: 1061-6.
57. Vintzileos A, Guzman E, Smulian J, Yeo L, Scorza W, Knuppel R. Second-trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen. *Obstet Gynecol* 2002; 2002: 993-5.
58. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 666-70.
59. Rozenberg P, Bussieres L, Chevret S. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1379-87.
60. Maymon R, Zimmerman A, Weinraub Z, Herman A, Cuckle H. Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 501-5.

「국문초록」

대부분 임신부는 다운증후군에 대한 선별검사를 받는다. genetic sonogram은 1990년대에 사용하기 시작한 단어로 모체혈청 표지자검사 후에 양수검사가 필요한지 결정하는데 사용되어져왔다. 그러나 genetic sonogram을 하면 양수검사 수는 확실하게 감소하지만 다운증후군 발견도 감소한다. 임신초기 선별검사에 관심이 집중되면서 다운증후군 선별검사는 임신초기로 이동하고 있다. 저자들은 다운증후군을 발견하기위한 도구로 genetic sonogram의 효용성에 대해서는 재평가되어야 한다고 주장하며, 이에 다운증후군 진단을 위한 임신초기, 임신중기 초음파검사에 관한 최신 연구 경향에 대해서 기술하고자 한다.

중심단어: 태아 다운증후군, 선별검사, 초음파검사, 유전초음파검사