

임신중기 양수천자의 세포유전학적 분석 및 임상적 고찰

순천향대학교 의과대학 천안병원 산부인과

홍정희 · 박보라 · 이나혜 · 김윤숙
황인철 · 한효상 · 선우재근 · 배동한

Cytogenetic and Clinical Analysis of Midtrimester Amniocentesis

Jung-Hee Hong, MD, Bo-ra Park, MD, Na-Hye Lee, MD,
Yun-Sook Kim, MD, In-Chul Hwang, MD, Hyo-Sang Han, MD,
Jae-Gun Sunwoo, MD, Dong-Han Bae, MD

*Department of Obstetric and Gynecology, Soonchunhyang Chunan Hospital, College of Medicine,
Soonchunhyang University Chunan, Korea*

Objectives: To evaluate the clinical features and cytogenetic results of midtrimester amniocentesis.

Methods: We reviewed retrospectively medical records of 447 women who received amniocentesis from January 2003 to March 2008. The maternal age and gestational age at amniocentesis, indications, cytogenetic results and complications of amniocentesis were analyzed.

Results: Of the 447 midtrimester amniocentesis cases, the most common maternal age group was 35~39 years old (32.6%). Majority of the cases (76.5%) were performed between 16th and 19th weeks of gestation. Abnormal serum screening test was the most common indication of amniocentesis (31.3%). The incidence of amniocentesis had been in gradual decrease since the 2003. The overall incidence of chromosomal abnormalities was 3.5%, of which numerical abnormalities and structural abnormalities were 2.9% and 0.6%, respectively. According to the indications of amniocentesis, chromosomal abnormalities were most common founded in patients with advanced maternal age & previous history of chromosomal abnormality (50%). The procedure-related complications occurred in 11/447 (2.4%).

Conclusions: Midtrimester genetic amniocentesis is an important diagnostic tool in prenatal genetic diagnosis. In addition to the maternal serum markers, maternal ages, and ultrasonograms should be considered in prenatal genetic counselling.

Key words: Midtrimester amniocentesis, Cytogenetic analysis, Clinical analysis

서 론

염색체 및 유전자 검사의 침습적인 진단방법의 가장 대표적인 술기로 실제 임상에서 안전하게 이용될 수 있

는 양수검사는 염색체 질환 뿐 아니라 유전질환, 그리고 기타 여러 질환의 진단에 광범위하게 활용이 가능하다. 선천성 기형은 신생아의 2~3%의 발생빈도를 보이며, 0.9%의 신생아는 염색체이상을 가지고 태어나는 것으로 알려져 있다. 그러므로 산전에 태아의 기형이나 염색체 이상을 조기에 발견하여 이에 대한 산전 진단, 자연경과, 치료방법, 치료결과와 예후 등에 대한 정보를 제공하는

접수일 : 2009. 6. 18.
주관책임자 : 김윤숙
E-mail : drsook@schca.ac.kr

것은 산전 진단의 중요한 영역이라고 할 수 있다. 최근 의료기술의 발전, 출산과 육아에 대한 가치관 및 사회경제적 변화, 고령산모의 증가 등으로 인하여 산전 태아기형검사에 대한 관심과 수요가 폭발적으로 증가하고 있다. 혈청 표지자 검사 결과가 비정상인 경우나 35세 이상의 고령임신, 비정상 초음파소견, 부모의 염색체이상, 반복유산, 이전 임신 시 기형아나 염색체이상 태아를 분만한 병력 또는 가족력이 있는 경우 등에서는 태아의 염색체 핵형분석을 필요로 하게 된다. 태아의 염색체 핵형을 분석할 수 있는 방법으로는 융모막융모생검 (chorionic villus sampling), 양수천자 (amniocentesis), 제대천자 (cordocentesis) 등이 있다. 이러한 검사들은 모두 침습적인 방법이므로 임신부와 태아의 합병증을 유발할 가능성이 있다. 융모막융모생검과 조기 양수천자는 임신 10~14주 사이에 시행하여 염색체이상을 조기에 진단할 수 있다는 장점이 있으나, 태아의 손실률이 임신중기 양수천자에 비해 높은 단점이 있다고 알려져 있다. 그리고 제대천자는 기술적인 문제와 상대적으로 높은 합병증 때문에 검사결과를 신속히 얻어야 하는 경우가 아니라면 태아의 염색체 핵형분석만을 위한 일차적인 검사법으로 사용하지 않는다. 그러므로 임신중기 양수천자는 태아의 유전학적 진단을 위해 가장 보편적인 검사방법으로 시행되고 있다. 양수천자는 양수과다증의 치료를 위해 처음 시도된 이후 Rh형 부적합의 진단과 치료에 이용되어 왔으며, 1966년 Steele 등¹⁾이 양수세포를 배양하여 성공적으로 염색체를 분석하면서 이후 유전질환의 산전 진단에 있어서 가장 흔히 사용되는 침습적 진단방법이 되었다. 대개 15~20주 사이의 임신중기에 시행하며, 99% 이상의 세포배양 성공률을 보여 염색체이상을 발견하는 데 주로 이용되며, 태아의 DNA를 얻을 수 있기 때문에 혈우병이나 근육병 등의 유전질환을 조기진단 및 치료할 수 있어, 치명적인 기형을 가진 임신을 미리 진단함으로써 적절한 산과적인 처치를 결정할 수 있게 되었다. 최근에는 초음파 기기의 발달이 뛰어나고 안전한 양수천자 수기가 개발되어 태아손실의 빈도는 감소되고 있는 상황이다. 또한 세포배양액, 염색체분석 등의 세포유전학적 기술의 발전으로 배양성공률이 높아져 양

수천자에 의한 염색체 분석이 더욱 일반화 되고 있다.

국내에서도 양수천자를 통한 태아의 염색체이상 및 다양한 유전성 질환을 진단하고 있고, 최근 여러 기관에서 그간의 경험을 바탕으로 양수천자의 유전학적 및 임상적 분석에 관한 보고들을 발표하고 있다. 이에 본 연구에서는 본원에서 5년 동안 시행된 다태임신을 제외한 447건의 임신중기 양수천자의 후향적 고찰을 통해 양수천자 시 임신부의 연령, 임신주수, 양수천자의 적응증 등의 임상적 특징과 염색체이상의 유형과 빈도를 알아 보고, 각 적응증에 따른 염색체이상의 양성 예측률과 양수천자의 합병증 등을 분석하고, 본원의 결과를 국내외의 최근 연구결과들과 비교해 보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 1월부터 2008년 3월까지 산전 유전학적 검사를 위해 양수천자를 시행한 447명의 임신부를 대상으로 의무기록과 태아 염색체 검사결과를 후향적으로 분석하였다.

2. 연구방법

양수천자를 시행하기 전에 임신부와 보호자에게 양수천자의 필요성, 시술방법, 합병증 등을 설명 후 동의서를 작성토록 하였다. 시술 전에 임신부의 방광을 비운 후 복식 초음파를 통하여 태아의 심음, 태아운동, 태아의 크기, 태반의 위치, 양수량 등을 확인하였다. 임신부의 복부를 소독하고, 복식 초음파 감시 하에 태반과 제대, 태아의 두부를 피하여 양수가 충분히 많은 곳에 22 G 천자침을 삽입하고, 천자침의 끝이 양막강 내의 중앙 부위에 존재하는 것을 확인하였다. 처음 2 mL 가량의 양수는 버린 후 약 20 mL의 양수를 채취하였다. 태반이 자궁의 전벽에 위치하여 천자침의 태반통과가 불가피한 경우에는 도플러를 이용하여 혈관의 위치를 확인하면서 가급적 변연부에서 천자를 시도하였다. 쌍태임신의 경

우 복식 초음파를 통해 각각의 태아와 태반 및 양수를 확인하고 쌍태아간 태아막 (intertwin membrane)을 확인하였다. 먼저 한쪽 양막강 내에서 양수천자를 시행하고 같은 양막강에서의 중복 양수천자 여부를 알기 위해 indigocarmine 1 mL를 1:10의 농도로 양수 내 주입하였다. 다른 한쪽의 양수천자 시 양수에서 indigocarmine 색이 검출되는지를 확인하며 같은 방법으로 양수를 채취하였다. 그러나 본 연구에서는 쌍태임신은 제외하고 결과를 분석하였다. 양수천자 후 양수의 양과 색깔, 투명도 등을 기술하고 시술 중 발생한 특이사항을 기록하였다. 양수천자 후 산모는 30분간 침상안정을 하도록 하였고, 자궁수축, 양막파열, 질 출혈, 발열 등의 합병증에 대한 교육을 시행하였다.

채취한 양수는 진단검사의학과 세포유전검사실로 보내져 2개의 원심분리용 용기에 나눠 담은 후 1,000 rpm에서 8분간 원심분리 하였다. 0.5 mL만 남기고 상층액을 제거한 후 Chang's media 1.5 mL을 첨가하고, 각 원심분리 용기 당 4개의 coverslip-petridish에 세포부유액을 0.5 mL씩 분주하여, *in situ* 배양을 시행하였다. 배양은 37.5℃, 5% CO₂, 5% O₂, 90% N₂ 배양기에서 시행하며 24시간 후에 배양된 각 petridish에 2 mL Chang's media를 첨가하여 계속 배양하였다. 3일째부터 격일로 새 배양액으로 갈아주고 7일째 세포가 자라는 상태를 확인하면서 14일까지 배양했다. 2 mL sodium citrate 저장액을 첨가한 후 2회의 고정과정을 거쳐 슬라이드를 제작하였다. 65℃ dry oven에서 16시간 동안 건조시킨 후 GTG banding 후 자동핵형분석기 (PowerGene Karyotyping System, IRIS, USA)에서 염색체의 상태를 관찰하였다.

양수천자에 의한 합병증은 시술 후 4주 이내 또는 임신 24주 이전에 발생하는 것으로 정의하였으며, 시술 후 응급실 또는 외래 방문 시의 의무기록을 통해 합병증 유무를 파악하였다. 양수천자의 직접적인 합병증으로 인한 태아사망은 원인불명의 태아사망, 조기진통, 조기 양막파열, 융모양막염에 의한 것만을 포함하였다.

연구결과의 통계학적 처리는 chi-square test로 하였고 *p*값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연령별 분포

양수천자를 시행한 임신부 447명의 연령 분포를 살펴보면 35~39세 군이 146명 (32.6%)으로 가장 많은 비율을 차지하였고, 30~34세 군이 135명 (30.2%), 25~29세 군이 92명 (20.5%), 40~44세 군이 45명 (10.0%), 20~24세 군이 26명 (5.8%), 45세 이상 군이 2명 (0.4%), 19세 이하 군이 1명 (0.2%)이었다.

2. 양수천자를 시행한 임신주수

양수천자를 시행한 임신주수는 임신 18주가 28.4% (127예)로 가장 많았으며, 17주가 27.9% (125예), 16주가 11.1% (50예), 19주가 9.1% (41예), 20주가 5.3% (24예), 15주 이전이 4.4% (20예), 21주가 4.2% (19예), 22주가 3.3% (15예), 23주가 2.2% (10예), 24주 이후가 3.5% (16예)였다. 이 중 임신 16주에서 19주 사이에 343 (76.5%)건이 시행되어 가장 많은 분포를 보였다.

3. 양수천자술의 적응증

양수천자의 적응증은 비정상 혈청 표지자 검사가 140예 (31.3%)로 가장 많았고, 35세 이상의 고령임신이 132예 (29.5%), 비정상 초음파 소견이 46예 (10.2%)였다. 이전 임신 시 기형아나 염색체이상 태아를 분만한 병력은 15예 (3.3%), 임신부의 약물복용의 병력은 10예 (2.2%),

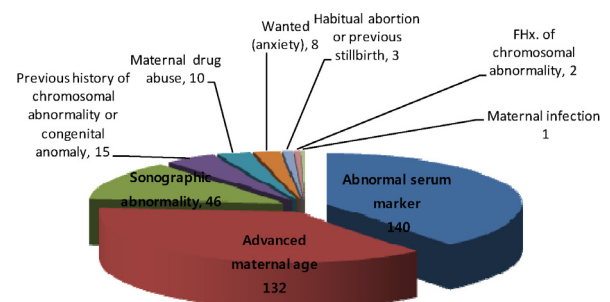


Fig. 1. Indications of prenatal genetic amniocentesis.

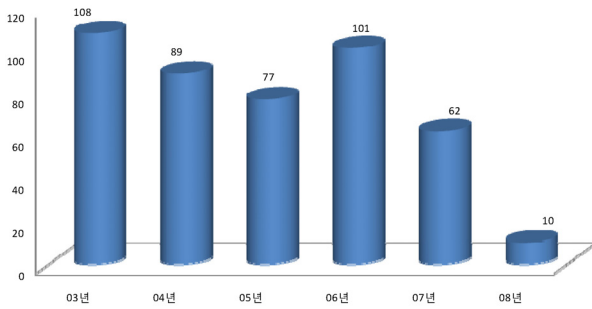


Fig. 2. Annual distribution of amniocentesis cases.

그 외 임신부가 원하는 경우 8예, 반복유산이나 사산의 병력 3예, 염색체이상의 가족력 2예, 모체감염 1예가 있었다 (Fig. 1).

4. 연도별 분포 및 연도별 적응증의 변화

임신중기 양수천자는 본원에서 03년은 108예, 04년 89예, 05년 77예로 지속적인 감소추세를 보여주고 있으며, 06년에는 101예로 한차례 증가양상을 보였으나 07년 62예로 급격히 감소하는 양상을 보여주었다 (Fig. 2). 연도별 적응증의 변화 양상을 살펴보면, 03~04년도에서는 모체혈청 표지자의 선별검사상 비정상 소견을 보인 경우가 양수천자의 적응증을 대표할 수 있었으나, 05년 이후부터는 고령임산부인 경우가 증가하여 06년에는 비정상 혈청 표지자 검사 소견을 보인 경우보다 그 빈도가 높았고, 07년 서로 비슷한 빈도양상을 보였다가, 08년 중간통계상에서는 고령임산부인 경우가 50%로 가장 높은 빈도를 보였다. 비정상 초음파 소견을 보여 양수천자를 시행한 예가 03년도에는 2.7%였으며 점차 증가하여 04년에 8.9%, 05년에 18.1%, 08년에 중간통계상 20%이었다 (Fig. 3).

5. 염색체 핵형분석 결과

염색체 핵형분석 결과, 연구대상 447예 중 정상핵형이 408예 (91.2%), 정상핵형의 변종이 23예 (5.1%)였고 염색체이상을 보인 비정상핵형은 16예 (3.5%)였다. 비정상핵형의 유형별로는 수적 이상이 13예 (2.9%), 구조적 이상

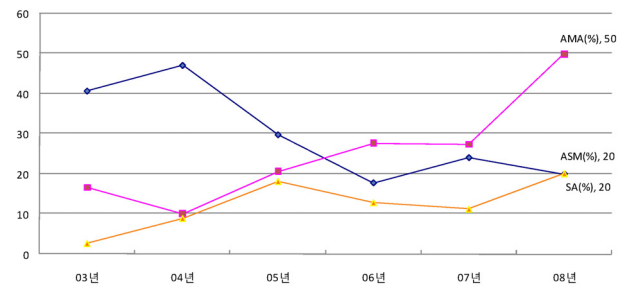


Fig. 3. Distribution of amniocentesis cases by indications.

ASM: Abnormal serum marker, AMA: Advanced maternal age, SA: Sonographic abnormality.

이 3예 (0.6%)이었다 (Table 1).

6. 염색체이상의 연령별 분포

염색체이상을 보인 산모의 연령별 분포를 보면 25세 미만인 군이 27예 중 1예 (3.7%), 25~29세 군이 92예 중 4예 (4.3%), 30~34세 군이 135예 중 6예 (4.4%), 35~39세 군이 146예 중 3예 (2.0%), 40세 이상인 군에서는 47예 중 2예 (4.2%)의 빈도로 통계학적 의미는 없었다.

7. 염색체이상의 적응증별 분포

염색체이상의 적응증별 분포를 보면, 비정상 초음파 소견과 함께 이전 임신 시 기형아나 염색체이상 태아를 분만한 병력이 있는 고령산모 2예 중 1예 (50%), 비정상 혈청 표지자 검사를 보이는 이전 임신 시 기형아나 염색체이상 태아를 분만한 병력이 있는 산모 3예 중 1예 (33.3%), 비정상 초음파 소견의 고령산모 6예 중 1예 (16.6%), 비정상 초음파 소견을 보인 46예 중 6예 (13.0%), 비정상 혈청 표지자 검사를 보인 140예 중 4예 (2.8%), 고령인 132예 중 2예 (1.5%), 비정상 혈청 표지자 검사를 보이는 고령산모 50예 중 1예 (2%)의 빈도로 나타났다. 한편 각 적응증에 대한 염색체이상의 발생빈도는 양성 예측률에 유의한 차이가 발견되었는데, 단일 적응증의 경우 비정상 초음파 소견을 보인 경우가 13.0%로 가장 높은 양성 예측률을 보였다 (Table 2).

8. 양수천자의 합병증

양수천자 시행 후 발생한 양수천자의 합병증은 11예 (2.4%)에서 나타났다. 조기 양막파수가 의심된 경우가 4예 (0.8%), 원인을 모르는 자궁내태아사망이 3예 (0.6%), 태아 곤란증이 2예 (0.4%), 조기진통 1예 (0.1%), 태반 조기박리가 1예 (0.1%)이었다. 조기 양막파수가 의심된 4예와 조기진통이 있었던 1예는 보존적 치료로 태아손실 없이 분만하였다. 합병증이 발생한 각 경우에서 양수천자의 적응증을 살펴보면, 조기 양막파수의 경우 비정상 혈청 표지자 검사가 2예, 고령이면서 비정상 혈청 표지자 검사가 1예, 고령이면서 비정상 초음파 소견이 1예 있었고, 원인을 모르는 자궁내태아사망의 경우, 비정상 초음파 소견이면서 이전 임신 시 기형아나 염색체이상 태아를 분만한 병력이 1예, 반복유산이나 사산의 병력이

1예, 임신부의 약물복용의 병력이 1예 있었다. 태아곤란 증의 경우 35세 이상의 고령임신이면서 임신부의 약물복용의 병력이 1예, 임신부의 약물복용의 병력이 1예 있었고, 조기진통의 경우 35세 이상의 고령임신이 1예, 태반 조기박리의 경우 35세 이상의 고령임신이면서 임신부의 약물복용의 병력이 1예 있었다.

고 찰

임신 중기의 양수천자술은 안정성과 정확성이 입증된 침습적 방법으로 유전 상담의 적응증에 해당하는 임신 부에게 널리 시행되는 방법이다. 1967년 양수천자를 통하여 얻어진 태아세포의 염색체 분석에 의한 산전 진단이 가능하게 된 이후, 임신중기 양수천자는 진단뿐 아니라 치료법의 일환으로 임신 15주와 18주 사이에 대개 시

Table 1. Results of Karyotyping

Type	No	%
Normal karyotyping	408	91.2
Normal variant	23	5.1
Heterochromatin	10	
Inversion 9	13	
Abnormal karyotyping	16	3.5
*Numerical aberration	13	2.9
Autosomal	11	
47,XX,+21 and 47,XY,+21	8	
47,XX,+18 and 47,XY,+18	1	
47,XX,+mar/46,XX	1	
47,XY,+21,inv(9)(p12q13)	1	
Sex chromosome	2	
45,X/47,XXX mosaicism	1	
45,X/46,X,+mar	1	
*Structural aberration	3	0.6
46,XY,del(4)(p16)	1	
46,XY,t(4;18;13;17)(q12;q21;q21;p13)	1	
46,XX,i(20)(q10)	1	
Total	447	100

Table 2. Incidence of abnormal karyotypes according to amniocentesis indications.

Indications	No. of amniocentesis	Chromosomal abnormalities (%)
Sonographic abnormality	46	6 (13.0)
+Advanced maternal age	6	1 (16.3)
+Advanced maternal age+previous history*	2	1 (50)
Abnormal serum marker	140	4 (2.8)
+Advanced maternal age	50	1 (2.0)
+Advanced maternal age+previous history*	3	1 (33.3)
Advanced maternal age only	132	2 (1.5)
Others	68	0 (0.0)
Total	447	16 (3.5)

*Previous history of chromosomal abnormality or congenital anomaly

행되었으며 산과영역에서 널리 이용되어 왔다. 1979년 Golbus 등에 의하면 태아세포 배양은 99.7%의 성공률을 보이고 있으며,² 초음파기기 성능의 발달로 혈청양수 채취의 빈도도 15%에서 5.2%로 감소하였다.³ 임신중기에 있어서 양수천자에 의한 세포 유전학적 검사의 적응증 중 가장 빈도가 많은 것은 고령임산부로 Golbus 등의 연구에서는 3,000예 중 2,404예 (80%)를 차지하였고, 본 연구에서도 04년 10.1%, 05년 20.7%, 06년 27.7%, 07년 27.4%, 08년 중간통계에서 50%로 점차 증가하고 있음을 알 수 있다. 이는 최근 한국에 있어서 고령 임신부가 증가함을 시사한다. 또한 2005년 Resta의 연구에서도 미국에서 2차 대전 이전에는 고령임산부의 비율이 14%이었으나 이후 감소되어 1970년에 5%이었으나, 1980~2002년에 14%로 증가하였음을 보여 준다.⁴

1995년 Little 등은 임신부의 연령이 증가할수록 염색체이상아의 발생빈도가 증가하며, 특히 35세 이상의 임신부는 1/350, 40세 이상의 임신부는 1/100의 높은 빈도를 보여 산전 유전상담을 통한 산전 세포유전학 검사를 시행 받아야 함을 강조하여 왔다.⁵ 그러나 35세 이상의 고령임산부만을 세포유전학 검사의 적응증으로 정할 경우 모든 다운증후군 출생아의 20%정도만이 산전에 발견될 수 있으며 나머지 80%의 다운증후군 태아는 산전 진단이 불가능하므로 35세 이하의 임신부 중에서도 염색체이상 태아의 발생위험이 높은 임신부를 선별하는

검사의 필요성이 제기되었다.⁶ 본 연구에서도 산모의 연령만을 고려해 볼 때는 염색체이상아의 발생빈도는 35세 이상의 고령임산부군에서 2.0%였으며 30~34세군에서 4.4%, 25~29세군에서 4.3%로 나타나, 35세 미만의 군에서도 염색체이상아의 발생위험이 높은 임신부를 선별할 수 있도록 모체혈청 표지자 검사 및 초음파검사의 중요성이 강조되어지고 있다. 본 연구에서도 양수천자술을 시행한 가장 많은 적응증은 비정상적인 임신부 혈청 검사를 보인 경우로 31.3%를 차지하였고, 2003~2005년에는 고령임산부의 적응증에 앞섰으며, 2005년 이후 감소추세로, 이는 고령임산부의 증가추세에 기인하는 것으로 사료된다. 한편 가족 중 염색체이상아를 출산하였거나 선천성 기형아의 기왕력이 있는 경우에는 그 가족의 정신적 불안을 고려할 때 적절한 진단이 중요하며 이에 양수천자술이 큰 기여를 하고 있다. 본 연구에서는 이전 임신 시 기형아나 염색체이상 태아를 분만한 병력을 가진 경우 3.3%, 염색체이상의 가족력은 0.4% 등이 그 적응증이 되었다.

양수천자술을 시행한 임신주수는 임신 18주가 28.4%로 가장 높은 비율을 차지하였고 대부분 임신 16주에서 19주 사이에 시행되어, 다른 보고들과 비슷한 분포를 보이고 있다. 본 연구에서 양수천자술을 시행한 임신부의 연령분포는 35~39세 군이 32.6%로 가장 많은 비율을 차지하였으며, 다음으로 30~34세 군이 30.2%, 25~29세 군

이 20.5%의 순으로 대부분 25세에서 39세 사이에 양수천자술을 시행하였다. 그러나 본 연구에서 35세 미만 양수천자술을 시행한 임신부의 비율이 56.8%로, 고령임산부가 대부분인 과거의 보고들과는 차이가 있지만, 최근에 발표된 Yang 등의 보고들과는 비슷한 분포를 보이고 있다.^{7,9} 본 연구의 이러한 결과는 산전 염색체검사의 대상으로서 고령임신이 대부분이었던 과거에 비해 최근에는 다양한 적응증이 있으며 산전 진찰을 통해 염색체 이상아를 선별하고자 하는 임신부의 수요 및 산전 진찰을 위해 병원을 방문하는 빈도가 증가하였음에 기인한 것으로 보인다.

최근 산전초음파의 발달로 초음파상 염색체 이상이 의심되는 이상소견이 발견되는 경우 임신중기 양수천자 등을 통한 산전 유전질환 진단이 필수적임이 강조되어 왔다. 본 연구에서 이러한 경우 적응증이 되어 양수천자를 시행한 경우가 10.2%로 나타났다. 본 연구에서도 임신부의 연령이나 모체혈청 표지자 선별검사 등의 영향을 배제하고 초음파상 염색체 이상이 의심되는 비정상 소견이 발견되어 초음파상 이상소견을 독립변수로 양수천자를 시행한 경우 염색체 이상의 양성률이 13.0%로 다른 독립변수와 비교하여 볼 때 유의하게 높은 경향을 보였고, 국내 보고에서는 Yang 등의 6.4%, Lee 등의 9.0%, Yang 등의 “한국공동 양수천자연구”에서 2.9%이었다.¹⁰⁻¹¹ 1998년 Yagel 등에 의하면 임신부의 나이를 고려하여 모체혈청 표지자 선별검사와 함께 초음파검사에서도 염색체 이상이 의심되는 기형이 발견된 경우 다운증후군의 선별은 92.2%임을 보고함으로써,¹² 염색체 이상 태아의 산전 진단에 있어 초음파의 유용성을 입증해 주었다. 현재까지 알려진 초음파상 태아 이상 소견이 발견되어 양수천자의 적응증이 된 완전전뇌증, 수두증, 뇌량발육부전, 태아경부부종, 낭포성활액종, 선천성 심질환, 식도폐쇄, 십이지장폐쇄, 횡격막 헤르니아, 제대류, 비면역성 태아수종 등은 중요한 의의를 갖는다고 하겠다.

양수천자를 통한 산전 세포유전학 진단에 따른 염색체 이상아의 진단은 NICHD에서는 4.3%로 보고하였으며, 보고자에 따라 그 빈도가 다양하지만 약 1.0~6.3% 정도이다. 본 연구에서 전체적인 염색체 이상은 3.5%로 Bell

등의 2.1%,¹³ Yang 등의 2.5%와 유사한 성적을 나타내었으며, Simpson 등은 1976년에 6.3%를 보고하여 본 연구보다 높은 빈도를 나타내고 있다.¹⁴ 1985년 Dacus 등의 보고에 의하면 염색체 이상은 20/2,000로 1.0%로 보고하였으며, 이 중 다운증후군은 11예였다. Criukshank 등은 임신부의 연령이 35세 이상인 경우 다운증후군은 2.0%, 그리고 염색체 이상아의 출산은 3.0%의 위험성이 있으며, 40세 이상인 임신부의 경우 각각 4.8%, 7.2%의 위험성이 있다고 보고하였다.¹⁵ Resta는 다운증후군의 선별검사 전략으로 고령임산부의 적응증은 모체혈청 표지자 검사와 초음파 검사를 결합한 것보다 의의 있게 열등하다고 보고하였고,⁴ Egan은 모체혈청 표지자 검사를 모든 임신부에서 시행하는 것이 양수천자 검사의 횃수를 줄이고 이 시술로 인한 손실을 줄일 수가 있다고 하였다.¹⁶

염색체 이상을 보인 임신부의 연령은 보고에 따라 다양한 소견을 보인다. 본 연구에서는 30~34세 군이 4.4%로 가장 높은 빈도를 보였다. 그 다음으로는 25~29세 군이 4.3%, 40세 이상 군이 4.2% 순으로 35세 미만인 군이 전체 염색체 이상을 보인 임신부의 68.75%를 차지하여 35세 이상인 군보다 많았으며, 발생빈도도 통계적으로 유의하지는 않으나, 35세 이상인 군이 2.5%로 35세 미만인 군의 4.3%보다 낮은 것으로 나타났다. 비정상 염색체 핵형을 보인 경우, 양수천자술의 적응증에 따른 양성 예측률의 비교에서는 비정상 초음파소견과 함께 이전 임신 시 기형이나 염색체 이상 태아를 분만한 병력이 있는 고령산모인 경우 50%, 비정상 혈청 표지자 검사를 보이는 이전 임신 시 기형이나 염색체 이상 태아를 분만한 병력이 있는 경우는 33.3%, 비정상 초음파소견의 고령산모인 경우는 16.6%, 비정상 초음파소견을 보인 경우는 13.0%, 비정상 혈청 표지자 검사를 보인 경우가 2.8%의 순으로 나타났다.

지난 5년간 본원에서 시행한 양수검사 분석결과, 적응증은 비정상적인 임신부 혈청검사가 가장 흔하였고, 염색체 이상의 양성 예측률은 비정상 초음파소견과 함께 이전 임신 시 기형이나 염색체 이상 태아를 분만한 경험에 있는 고령산모인 경우가 가장 높았고, 특히 초음파 이상 소견이 관찰된 경우가 비정상 핵형의 예측에 단일

인자로서 가장 민감한 지표임을 알 수 있었는데, 이는 최근 국내 발표된 Kim 등의 보고와 유사하였다.¹⁷⁻²⁰ 따라서 비정상적인 임신부 혈청검사와 고령임신이 동시에 존재하는 경우와 초음파 이상소견이 관찰되는 경우에 시행되는 임신중기 양수검사는 매우 중요한 산전 유전 진단법이며, 특히 진단의 민감도가 높은 초음파검사를 이용하여 유전질환의 위험성이 높은 임신부를 보다 정확하게 선별하는 것이 중요하다고 할 수 있겠다.

참고문헌

- Steel MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 1966; 1: 383-5.
- Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, Hall BD. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. *N Engl J Med*. 1979; 300: 157-63.
- Dacus JV, Wilroy RS, Summitt RL, Garbaciak JA, Abdella TN, Spinnato JA, et al. Genetic amniocentesis: a twelve years' experience. *Am J Med Genet*. 1985; 20: 443-52.
- Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet* 2005; 133A: 31-6.
- Little BB, Ramin SM, Cambridge BS, Schneider NR, Cohen DS, Snell LM, et al. Risk of chromosomal abnormalities, with emphasis on live-born offspring of young mothers. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1178-85.
- 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 Gynaecol* 1988; 95:3 30-3.
- Yang YH, Kwon HK, Kim SK, Park YW, Cho JS, Kim IK, et al. Prenatal genetic diagnosis in 2,000 amniocenteses. *KJOG* 1999; 42: 65-71.
- Ko SK, Kim SY, Choi YK, Kim CS, Jun HA, Kim HB, et al. The study to detect Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in vaginal swabs at the third trimester of pregnancy in Korean women and in nasal cavity swabs of their newborn infants. *Korean J Perinatol* 2000; 11: 25-32.
- Ahn HY, Shin JC, Jung DY, Baik EJ, Lee HG, Moon HB, et al. Cytogenetic analysis in 1,565 cases of midtrimester amniocentesis: CUMC Experience (I). *KJOG* 2001; 44: 1158-64.
- Lee HA, Choe SJ, Jeong IB, Cha DS, Han GH, Kim HE, et al. Clinical analysis of 896 cases of midtrimester amniocentesis. *KJOG* 2003; 46: 2203-8.
- Yang YH, Ju KS, Kim SB, Cho YH, Lee JH, Lee SH, et al. The Korean collaborative study on 11,000 prenatal genetic amniocentesis. *Yonsei Med J*. 1999; 40: 460-6.
- Yagel S, Anteby EY, Hochner-Celnikier D, Ariel I, Chaap T, Ben Neriah Z. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 40-4.
- Bell JA, Pearn JH, Wilson BH, Ansford AJ. Prenatal cytogenetic diagnosis-a current audit. A review of 2000 cases of prenatal cytogenetic diagnoses after amniocentesis, and comparisons with early experience. *Med J Aus* 1987; 146: 12-5.
- Simpson NE, Dallaire L, Meller JR. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: Report of a collaborative study. *Can Med Assoc J* 1976; 15: 739-46.
- 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*. 1983;146:204-11.
- Egan JF, Benn P, Borgida AF, Rodis JF, Campbell WA, Vintzileos AM. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 979-85.
- Kim HO, Lee KW, Kim KH. Clinical and cytogenetic analysis of midtrimester amniocentesis. *KJOG* 2006; 49: 365-73.
- Yang YH, Yang ES, Park YW, Kim SK, Kim IK, Son YS. Clinical and cytogenetic study on 3,672 genetic amniocentesis: YUMC 20 years experience from 1985 to 2004 years. *KJOG* 2005; 48: 1663-72.
- Choi SJ., Kim WS, Kim JU, Lee ES, Cho EH, Kim SH, et al. Cytogenetic and clinical analysis of midtrimester amniocentesis. *KJOG*. 2005;8:420-30.
- Lee HJ, Choi H, Ko JK, Lee CM, Cho YK, Kim BL, et al. Clinical review of midtrimester amniocentesis. *KJOG* 2005; 48: 58-65.

「국문초록」

목적: 5년간 본원에서 시행한 임신중기 양수천자의 적응증, 임상양상, 염색체 핵형 분석 결과를 분석하여 양수천자의 효용성을 알아보고자 하였다.

연구방법: 2003년 1월부터 2008년 3월까지 양수검사를 받은 447명의 임신부를 대상으로 산모의 연령, 임신주수, 검사의 적응증, 합병증 등을 후향적으로 분석하였다.

결과: 임신부의 연령분포는 35~39세가 146명 (32.6%)로 가장 많았다. 임신 16~19주 사이가 343예로 76.5%를 차지했다. 양수천자의 빈도는 2003년 이후 지속적인 감소를 보였다. 적응증은 모체혈청을 이용한 표지자 선별 검사에서 양성인 경우가 140예 (31.3%)로 가장 많았다. 염색체 핵형분석 결과는 전체 447예 중 정상핵형이 408예 (91.2%), 정상핵형의 변종이 23예 (5.1%)였고 염색체이상을 보인 비정상핵형은 16예 (3.5%)였다. 비정상핵형의 유형별로는 수적 이상이 13예 (2.9%), 구조적 이상이 3예 (0.6%)이었다. 염색체이상은 임신부 연령이 증가하면서 증가하는 경향을 보였다. 양수천자의 합병증의 발생률은 11예 (2.4%)였다.

결론: 임신중기 양수천자는 염색체이상의 위험성이 높은 임신부를 대상으로 산전 유전 진단에 유용한 검사이다. 일반적인 적응증인 고령산모 및 가장 많은 적응증인 산모혈청 표지자 검사와 더불어 염색체이상의 가족력 유무와 초음파 검사를 적극적으로 이용해야 한다.

중심 단어: 임신중기 양수천자, 세포유전학적 분석, 임상적 고찰
