

임신중기 양수천자 3,672예에 대한 임상 및 세포유전학적 연구:
YUMC의 20년 (1985-2004년)간의 경험* , † , ‡
* , † , ‡ * * * * *Clinical and Cytogenetic study on 3,672 Genetic Amniocentesis:
YUMC 20 years experience from 1985 to 2004 yearsYoung Ho Yang, M.D.*^{†,‡}, Eun Suk Yang, M.D.*, Yong Won Park, M.D.*,
Sei Kwang Kim, M.D.*, In Kyu Kim, M.D.*, Yong Seok Son, M.D.**Department of Obstetrics and Gynecology, [†]Division of Prenatal Genetic Clinic,[‡]The Genetic Laboratory of Medical Research Center, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea**Objective:** To systematic analyze the change of the annual distribution and indications, age distribution of the patients and chromosomal results according to patient's age and indications in midtrimester genetic amniocentesis**Methods:** This study conducted between 1985 and 2004 collected 3,672 amniocenteses procedure which were done at College of Medicine, after prenatal genetic counseling for mothers who have high risk for carrying chromosomally abnormal babies.**Results:**

1. The incidence of amniocentesis had been in gradual increase since the 1980's, however, the number has increased sharply for the patients in mid 1990's.
2. Of the 3,672 amniocentesis cases, 32.2% was maternal age 30 to 34 which was most common age group and followed by age 35 to 39 was 29.9% and age 25 to 29 was 27.8%.
3. The indications for amniocentesis were advanced maternal age (36.1%), abnormal maternal serum markers (31.7%) and abnormal ultrasonographic findings which implies chromosomal abnormality (9.6%). In the 1980's, amniocentesis had earlier been used primarily for those in advanced maternal age groups, at least 35 years older. Recently maternal serum markers and ultrasonography play an important role as an indicator for the amniocentesis.
4. From the 3,672 cases, 3,556 cases showed normal diploidy and 116 cases abnormal karyotype which consisted 3.16%. In autosomal disorders, 36 Down syndrome, 15 Edward syndrome, 2 Patau syndrome were diagnosed. In Sex chromosomal anomaly, 5 Turner syndrome, 6 47XYY, and 2 Klinefelter syndrome. Add to that 31 translocation including 21 Reciprocal translocation and 10 Robertsonian translocation, and 8 deletions and 4 mosaicisms were diagnosed. Of the 354 cases with abnormal ultrasonic findings, 19 (5.4%) resulted in chromosomal anomaly. Of the 1,164 cases with positive maternal serum markers, 42 (3.6%) resulted in chromosomal anomaly. Those who had abnormal ultrasonographic findings implying chromosomal abnormality were found to have correlation with chromosomal abnormality than other indications.

Conclusion: Midtrimester genetic amniocentesis is an important diagnostic tool in prenatal diagnosis, of which the annual incidence has been recently increased abruptly. Not only maternal age, but the maternal serum markers and ultrasonograms should be considered in prenatal counseling. Amniocentesis should be well informed to the general population.**Key Words:** Genetic amniocentesis, Chromosomal abnormality, Indication, Prenatal diagnosis

: 2005. 5. 29.

E-mail: ob@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

양수천자술이 Schaty (1882) 등에 의해 양수과다증 치료를 위해서 사용된 이래 Rh형 부적합증 (Rhesus incompetivity)의 진단과 치료에 이용되어 왔다.¹

Steele과 Bregs (1966)는 양수천자에 의해 채취한 양수를 이용하여 세포배양을 시도하여 염색체 분석에 성공함으로써 산전 진단이 가능하게 되었다.^{2,3} 최근에 또한 초음파 기기의 괄목할 만한 발달로 양수천자술기가 더욱 안전하게 개발되어 합병증이 감소되어 산전 유전 질환의 진단을 위한 침습적 진단 방법 중 양수천자가 가장 널리 사용되고 있다. 양수천자술은 대개 임신 15주에서 18주 사이에 시행하며 99%에서 세포배양의 성공률을 보이고 있어 염색체뿐만 아니라 DNA 및 효소분석을 이용한 태아의 유전질환과 보인자 여부를 결정하는데도 이용되어지고 있다. 최근 국내 및 국외에서 고령 임신부의 증가에 따른 다운증후군아의 출산과 정신박약아 등의 증가와 초음파 기기의 기능 발달로 인한 선천성기형아 발견 빈도가 증가함에 따라 양수천자에 의한 산전태아 염색체 이상진단의 필요성이 점점 증대되고 있다. 이에 저자들은 본원에서 20년 (1985-2004)간 유전학적 임신중기 양수검사를 시행하였던 3,672명의 임신부를 대상으로 연도별 양수검사빈도의 변화, 검사 대상자의 연령분포, 산전염색체검사의 적응증의 빈도 및 적응증의 변화 양상, 염색체 핵형 결과와 임신부의 연령이나 적응증에 따른 염색체이상아의 발생빈도와 상관관계 등을 체계적으로 분석하여 한국에서의 양수검사의 지표를 세우고자 본 연구를 시도하였다.

연구 대상 및 방법

1985년 1월부터 2004년 12월까지 약 20년간 본 병원 산부인과를 방문하였던 임신부 중 산전 유전상담을 받은 후 산전유전질환 진단의 적응증에 해당되어 임신중 양수천자를 시행 받은 3,672예를 대상으로 하였다.

시술방법은 임신부를 완전히 배뇨시킨 후 초음파 검사를 시행하여 태아의 임신주수 확인 및 태반의 위치 및

양수량을 측정하는 등 제반검사를 시행한 후 가급적 태반과 제대를 피하여 양수량이 많고 태아의 상하지가 있는 위치에서 채취할 수 있도록 바늘의 주입방향과 주입 각도를 결정하여 임신부의 복부에 천자부위의 주입방향과 주입각도를 결정하여 표시하고 소독한 다음 2%의 리도카인으로 국소마취를 한 후 초음파 감시하에 22G 척수바늘을 사용하여 20-30 mL의 양수를 천자 하였다. 배양 및 핵형 분석 방법은 양수천자에 의해 무균적으로 얻어진 양수를 즉시 실험실로 옮겨 약간 흔들어 준 후 양수 5 mL를 tissue flask에 넣고 동량의 배양액 (Chang's media)을 첨가하여 37°C 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 배양하기 시작한 후 4-5일이 되어 세포가 자라기 시작하면 새로운 배양액 (fresh media)으로 갈아주고 이를 매 3일마다 되풀이하여 도립 현미경 (inverted microscope)하에 자라는 형태를 확인하면서 2-3주 동안 배양하였다. 세포군집이 충분히 관찰되면 계대배양 (subculture)하고 2-3일 후 유사분열이 보이면 10 ng/mL의 Colcemid를 0.5 mL 넣고 2-5시간 동안 5% CO₂ 배양기에 둔 후 배양액을 완전히 제거하고 세포수확의 관례적인 절차에 따라 세포를 수확하여 염색체 표본을 만들었다. 슬라이드를 공기 건조시킨 후 G-banding 등을 하며 20-50개의 세포를 관찰하고 잘 퍼진 중기 상태 염색체를 사진 촬영하여 염색체 핵형을 분석하였다.

고령임산부의 연령은 35세 이상으로 정의하여 임신부 연령에 의한 영향을 평가하였으며 그 밖의 적응증으로는 염색체 이상이나 선천성 기형의 과거 임신력, 염색체 이상이나 선천성 기형의 가족력, 신생아 사망이나 사산의 기왕력이 있으면서 정확한 진단을 받지 못한 경우, 모체혈청 표지자 (알파 태아단백-alpha fetoprotein, 융모성선자극호르몬-human chorionic gonadotropin, 에스트리올-unconjugated estriol) 선별 검사상 비정상소견 보여 본원으로 전원된 경우, 초음파 검사상 염색체 이상이 의심되는 이상소견을 보인 경우, 그 외에 원인 규명이 안된 반복유산으로 임신부가 양수검사를 원하는 경우 등으로 그 적응증을 분류하였으며 각각의 연도별 변화 양상 및 양수천자시의 임신주수를 살펴본 후

염색체 핵형 분석 결과에 따라 임신부의 연령, 적응증 등에 따른 염색체 이상아 발생빈도의 상관관계를 분석하였다. 통계학적 분석은 χ^2 -test를 이용하였으며 P-value는 0.05 이하를 유의한 수준으로 정의하였다.

결 과

1. 검사 대상자의 연령분포

검사대상자 3,672명의 연령 분포를 보면 최저 19세가 1예 있었으며, 20-24세군이 137명으로 3.7%, 25-29세군이 1,021명으로 27.8%, 30-34세군이 1,184명으로 32.2% 이었으며, 35-39세군이 1,098명으로 29.9%로, 40세 이상 군은 231명으로 6.38% 나타냈고, 35세 이상에서 1,329명으로 36.19%로서 가장 높은 빈도를 나타냈다 (Table 1).

Table 1. Age distribution

Maternal age (yrs)	Patient No.	%
-19	1	0.02
20-24	137	3.7
25-29	1,021	27.8
30-34	1,184	32.2
35-39	1,098	29.9
40-	231	6.38
Total	3,672	100

2. 적응증별 분류

양수천자를 시행하였던 임신부의 적응증을 살펴보면 고령 임신부가 36.1%로 가장 많았으며 모체혈청 표지자의 선별 검사상 비정상소견을 보인 경우 31.7%, 산전초음파상 태아의 염색체 이상을 의심할 수 있는 초음파상 이상 소견을 보인 경우가 9.6%, 염색체 이상아를 분만한 과거력이 있는 임신부가 8.5%의 순이었다 (Table 2).

Table 2. Indications of prenatal genetic amniocentesis

Indications	No	%
Advanced maternal age	1,329	36.1
Previous chromosomal abnormality	311	8.5
Previous congenital anomaly	224	6.1
FHx. of chromosomal abnormality	4	0.9
FHx. of congenital anomaly	30	0.8
Carrier of X-linked recessive disorder	6	0.2
Previous neonatal death or stillbirth	59	1.6
Positive maternal serum marker	1,164	31.7
Abnormal US finding	354	9.6
Drug abuse or X-ray irradiation	49	1.3
Others	112	3.2
Total	3,672	100

3. 연도별 분포 및 연도별 적응증의 변화

임신중기 양수천자는 본원에서 1985년에 시행된 이래 91년은 83예, 92년 143예, 93년 255예, 94년 268예, 95년 327예, 96년 377예로 지속적인 증가 추세를 보여 주고 있으며, 97년은 326예, 98년은 300예, 99년 307예로 다소 감소 경향이 있었고, 2000년 231예, 2001년 242예, 2002년 192예, 2003년 234예로 계속 감소추세 이다가 2004년에는 166예로 급격히 감소하였다. 연도별 적응증의 변화 양상을 살펴보면, 80년대는 고령 임신부가 양수천자의 적응증을 대표할 수 있었으나, 93년 이후부터는 모체혈청 표지자의 선별 검사상 비정상소견을 보인 경우가 증가하여 94년에는 고령임산부의 적응증 보다 빈도가 높았고, 97년에도 역시 46%로 가장 높은 빈도를 보였으며 98년과 99년에도 비슷한 양상을 보였으며, 2000-2004년에 다소 감소하여 고령임산부의 적응증보다 낮았다. 또한 최근에는 초음파 검사상 염색체 이상이 의심되는 소견을 보여 양수천자를 시행한 예가 92년도에는 10% 이었으며 점차 증가하여 2000년에 11.2%, 2002년에 16.6%, 2003년에 12.8% 이었다. 양수천자 검사의 감소율은 2001년부터 저하되기 시작하여 2003년에는 한차례 증가양상을 보였으나 2004년에는 급격히 감소하는 양상을 보여주고 있다. 이는 최근

저출산의 사회적인 기류에 기인한 것으로 사료된다 (Fig. 1, 3).

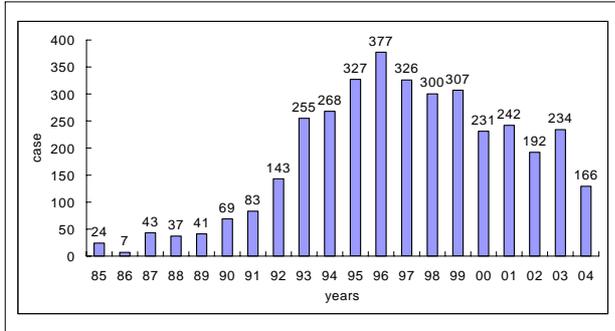


Fig. 1. Annual distribution of amniocentesis cases.

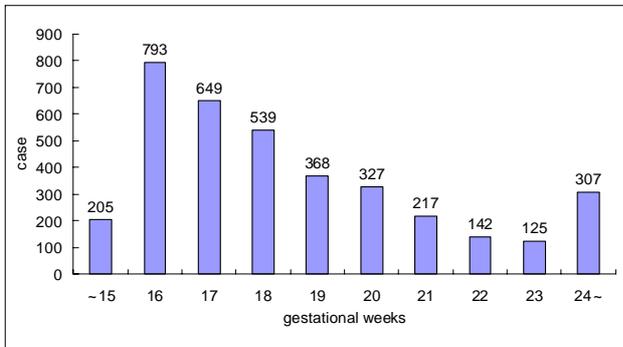


Fig. 2. Distribution of gestational age at amniocentesis.

4. 양수 천자를 시행한 임신주수

양수 천자를 시행한 임신주수는 임신 16주가 21.6% (793예)로 가장 많았으며, 17주가 17.7% (649예), 18주가 14.5% (539예), 19주가 10% (368예), 20주가 8.9% (327예), 24주 이후가 8.3% (307예) 순이었다. 24주 이후가 21, 22, 23주보다 높은 빈도를 보인 것은 염색체 이상이 의심되는 초음파 소견을 보이거나, 임신중기 모체 혈청 표지자 검사상 이상으로 양수검사를 시행하는 경우가 증가하였기 때문인 것으로 사료된다 (Fig. 2).

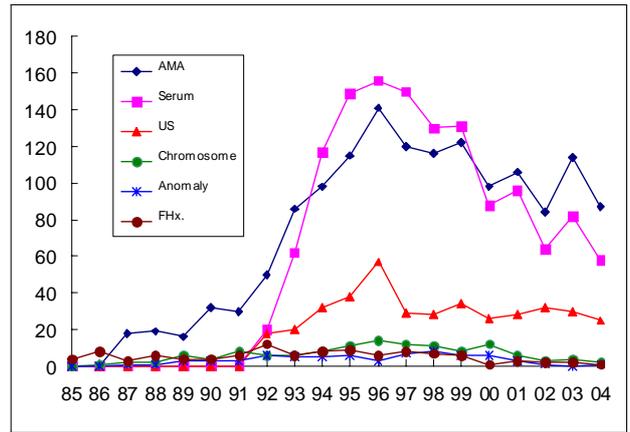


Fig. 3. Distribution of amniocentesis cases by indications. AMA; advanced maternal age
Chromosome; previous chromosomal abnormality history
Anomaly; previous congenital anomaly history
FHx.; family history of chromosomal and congenital anomaly
Serum; maternal serum triple marker screening
US; abnormal ultrasonographic finding

5. 염색체 핵형 분석 결과

염색체 핵형분석 결과는 정상핵형이 3556예로 96.84% 이었고, 비정상 핵형은 116예로 3.16%이었다. 비정상핵형군 중에 숫적이상군 (numerical aberration) 은 69예로서 1.88%이었고, 이중 상 염색체 이상군은 54예 (1.47%)로서 Down 증후군이 36예, Trisomy 18 (에드워드 증후군)이 15예, Trisomy 13 (파타우 증후군) 2예였다. 또한 성염색체 이상군은 15예로서 45,X가 5예, 47,XYY가 6예 등이었다. 구조적 염색체 이상 (structural aberration)군은 43예 (1.17%)이었고, 이중 전좌군 (Translocation)이 31예 (0.84%)로 상호균형전좌 (Reciprocal translocation)이 21예, 로버트소니언 전좌 (Robertsonian translocation)이 10예 (0.27%)이었다. 이외에 Isochromosome 2예, 중복 (duplication)이 2예, 결실 (Deletion)이 8예 이었다. 모자이시즘 (mosacism)이 4예 이었다 (Table 3).

Table 3. Cytogenetic results

Karyotype	Number	%
Normal (46,XX and 46,XY)	3,556	96.84
Abnormal (Karyotype)	116	3.16
Numerical aberration	69	1.88
Autosomal	54	1.47
47,XX,+21 and 47,XY,+21	36	
47,XX,+18 and 47,XY,+18	15	
47,XX,+13 and 47,XY,+13	2	
47,XY,t(4;9)(p11;q13),+mar	1	
Sex chromosome	15	0.41
45,X	5	
47,XYY	6	
47,XXY	2	
47,XXY,inv(9)(p11;q13)	1	
69,XXX	1	
Structural aberration	43	1.17
Translocation	31	0.84
Reciprocal translocation	21	0.57
46,XX,t(11;22)(q25;q13)	1	
46,XX,t(2;14)(q33;q32)	2	
46,XX,t(2;8)(q11;q22)	1	
46,XY,t(3;12)(p13;q13)	2	
46,XY,t(3;14)(p11;q11)	1	
46,XY,t(3;16)(q27;p13)	1	
46,XY,t(5;9)(p13;q24),15ps+	1	
46,XX,t(4;22)(p14;q11)	1	
46,XX,t(5;18)(p13.3;p11.3)	1	
46,XX,t(6;7)(p23;q22)	1	
46,XX,t(7;15)(p15;q12)	1	
46,XX,t(8;10)(q21;p15),9qh+	1	
46,XY,der(2)t(2;12)(p23;q24)mat	1	
46,XY,der(18)t(2;18)(p13.3;q11.3)mat	1	
46,XY,der(15)t(7;15)(p15;p12)mat	1	
46,XY,der(13)mat	1	
46,XY,der(15)t(4;5)(p21;q11)mat	1	
46,XY,der(13;21)(q10;q10)+21	2	
Robertsonian translocation	10	0.27
45,XY,der(13;21)(q10;q10)	3	
45,XY,der(14;21)(q10;q10)	4	
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	2	
45,XY,der(14;22)(q10;q10)	1	
ISO chromosome	2	0.06
46,X,i(Xq)	1	
46,X,i(Yq)	1	
Duplication	2	0.06
46,XY,dup(1)(q11q12),inv(1)(p13q12)	1	
46,XY,dup(16)(q11.1q13)	1	

Deletion	8	0.21
46,XY,del(21)(p11p12)	1	
46,XY,del(21)(p11p13)	1	
46,XY,del(21)(p11)	1	
46,XY,del(21)(p13p11)	1	
46,XX,del(21)(pterq11.2)	2	
46,XX,del(21)(p11q13)	1	
46,XX,del(21)(q11)	1	
Mosaicism	4	0.11
46,XX/47,XX,+2(2:1)	1	
46,XX/47,XX,+21(4:17)	1	
46,XY/47,XY,+21(2:1)	1	
46,XY/47,XYYY(5:16)	1	
Total	3,672	100

6. 임신부 연령에 따른 염색체이상 분포

임산부의 연령별 염색체이상의 분포를 보면 24세 이하 군이 138예 중 4예 (2.89%), 25-29세군이 1,021예 중 31예 (3.13%), 30-34세군이 1,184예 중 41예 (3.14%), 35-39세군이 1,098예 중 35예 (3.19%), 40세 이상군이 231예 중 5예 (2.38%)로 나타났으며, 35-39세 군에서 약간 높은치를 보이고 있다 (Table 4).

Table 4. Distribution of chromosomal aberrations by maternal age

Maternal age (yrs)	Chromosomal aberration	
	No.	%
-24	4/ 138	2.89
25-29	31/1,021	3.13
30-34	41/1,184	3.14
35-39	35/1,098	3.19
40-	5/ 231	2.38
Total	116/3,672	3.16

7. 적응증별 염색체 이상의 분포

염색체 이상을 보인 군에 있어 적응증별 분포를 보면 고령임산부 1,329예 중 40예로 3.0%에서 염색체 이상

이 발견되었으며, 염색체 이상아를 분만한 기왕력이 있는 임신부 311예 중 6예 (1.9%), 선천성 기형아를 분만한 기왕력이 있는 임신부 1164예 중 42예 (3.6%) 이었으며, 산전 초음파 검사상 염색체 이상이 의심되는 비정상 초음파소견을 보인 임신부 354예 중 19예 (5.4%)로 가장 높은 빈도로 염색체 이상을 나타냈다 (Table 5).

Table 5. Abnormal karyotype according to indication

Indication	Chromosomal aberrations		
	Total	No.	%
Advanced maternal age	1,329	40	3.0
Previous chromosomal abnormality	311	6	1.9
Previous congenital anomaly	224	4	1.8
Positive maternal serum marker	1,164	42	3.6
Previous neonatal death or stillbirth	59	2	3.3
Abnormal US finding	354	19	5.4
Others	231	3	1.3
Total	3,672	116	3.16

고 찰

1967년 양수천자를 통하여 얻어진 태아 세포의 염색체 분석에 의한 산전 진단이 가능하게 된 이후,⁴ 임신 중기 양수천자는 진단뿐 아니라 치료법의 일환으로 임신 15주와 18주 사이에 대개 시행되었으며 산과 영역에서 널리 이용되어 왔다. 1979년 Golbus 등에 의하면 태아 세포 배양은 99.7%의 성공률을 보이고 있으며,⁵ 초음파기기 성능의 발달로 혈성양수 채취의 빈도도 15%에서 5.2%로 감소하였다.⁶ 임신중기에 있어서 양수천자에 의한 세포 유전학적 검사의 적응증을 살펴보면 가장 빈도가 많은 적응증으로는 고령임산부 (≥ 35 세)로 Golbus 등의 연구에서는 3,000예 중 2,404예 (80%)를 차지하였고,⁷ 국내에서는 80-85년 시행된 임신부에 있어서는 81.7%가 고령 임신부임이 보고되었으나,⁸ Dacus 등은 1,279/2,013 (63.9%),⁶ Bell 등은 1970년에 38.4%, 1980년에 57.8%을,⁹ 양 등은 1999년에 39.5%와¹⁰ 42.3%을,¹¹ 이 등은 2002년에 44%로 보고하였다.¹² 본

연구에서도 1985-1996년에는 39.5%로, 1997-2004년 간에는 36.1%로 점차 줄고있음을 알 수 있다 (Fig. 3). 그러나 2000년부터 고령임산부가 증가하고 있다. 이는 최근 한국에 있어서 나이가 들어서 임신하는 경향이 있음을 시사한다. 또한 Resta (2005)의 연구에서도 미국에서 2차대전 이전에는 고령 임신부의 비율이 14%이었으나 이후 감소되어 1970년에 5%이었으나 1980-2002년에 14%로 증가하였고,¹³ 독일에서는 1990년에 10%이었던 것이 2000년에는 18%로 점차 증가함을 보여주고 있다.¹⁴ 1995년 Little 등은 임신부의 연령이 증가할수록 염색체 이상아의 발생빈도가 증가하며, 특히 35세 이상의 임신부는 1/350, 40세 이상의 임신부는 1/100의 높은 빈도를 보여 산전 유전 상담을 통한 산전 세포 유전학 검사를 시행 받아야 함을 강조하여 왔다.¹⁵ 그러나 35세 이상의 고령임산부만을 세포유전학 검사의 적응증으로 정할 경우 모든 다운증후군 출생아의 20% 정도만이 산전에 발견될 수 있으며 나머지 80%의 다운증후군 태아는 산전진단이 불가능하므로 35세 이하의 임신부 중에서도 염색체 이상 태아의 발생 위험이 높은 임신부를 선별하는 검사의 필요성이 제기되었다.¹⁶ 본 연구에서도 산모의 연령만을 고려해 볼 때는 염색체 이상아의 발생빈도는 35세 이상의 고령임산부군에서 3.2%였으며 30-40세군이 3.1%, 25-29세군이 3.1%로 나타나, 35세 미만의 군에서도 염색체 이상아의 발생 위험이 높은 임신부를 선별할 수 있도록 모체혈청 표지자 검사 및 초음파 검사의 중요성이 강조되어지고 있다. 그러므로 임신 중기에 시행하는 모체혈청 태아당단백검사는 필수적인 산전 검사의 하나로 사용되고 있으며, 비정상 결과를 보인 경우 양수검사를 시행하는 예가 최근 꾸준히 증가되어 1983년 Crandall 등은 모체혈청 태아당단백이 증가된 임신부의 21%에서 염색체 이상이 그 원인이었다고 하였다.¹⁷ 또한 1984년 Merkatz 등은 임신 중기에 임신부 혈청에서 태아당단백치를 측정할 결과 다운증후군 임신에서 정상임신에 비해 평균 25%나 감소됨을 보고한 이래 모체혈청 태아당단백치가 trisomy 태아의 임신에서는 감소됨이 여러 보고에서 확인되었다.¹⁸⁻²¹ 그 외에도 최근에는 다운증후군 태아의

임신에서 모체혈청 에스트리올 (uE3)치가 정상인 임신에 비해 0.79배로 감소되었다는 보고와 모체혈청내 융모성선자극호르몬의 증가를 보이는 임신과 염색체이상 태아와의 관련성이 있음을 보고하였고,²² 현재는 모체혈청내 융모성선자극호르몬의 상승을 이용하여 태아 이수성 (aneuploidy)을 찾아내는데 임상적으로 널리 이용하고 있다.²³ 본 연구에서도 모체혈청 표지자 이상률은 31.7%로 고령임산부의 다음순서를 차지하였으며 1994-1999년에는 고령임산부의 적응증이 앞섰으며, 2000년 이후에 다시 감소하였다. 이는 고령임산부의 증가추세에 기인하는 것으로 사료된다. 국내에서 박 (2004) 등의 연구결과는 46.4%²⁴이고, 이 (2003) 등의 결과는 52.7%로,¹² 본 연구의 31.7%보다 높았다. 이는 본 연구는 1985년부터 시작하였으며 이 시기에는 주로 고령임산부가 주 적응증이었고, 박, 이 등의 연구는 1997년 이후 시작한 것으로 이 시기에는 거의 모든 산전검사에서 모체혈청표지자의 검사가 일반적으로 시행되면서 검사결과의 이상으로 인한 적응증의 비율이 증가하기 때문인 것으로 사료된다.^{12,24} 한편 가족 중 염색체 이상아를 출산하였거나 선천성 기형아의 기왕력이 있는 경우에는 그 가족의 정신적 불안을 고려할 때 적절한 진단이 중요하며 이에 양수천자술이 큰 기여를 하고 있다. 본 연구에서는 염색체 이상의 기왕력을 가진 경우 8.5%, 선천성 기형아의 기왕력은 6.1% 등이 그 적응증이 되었다.

최근 산전 초음파의 발달로 초음파상 염색체 이상이 의심되는 이상 소견이 발견되는 경우 임신 중기 양수천자 등을 통한 산전유전질환 진단이 필수적임이 강조되어 왔다.²⁵ 본 연구에서 이러한 경우 적응증이 되어 양수천자를 시행한 경우가 9.6%로 나타났으며, 그중 양수검사실시 여부에 논란이 되고 있는 초음파상 태아막락 총낭종은 1987년 Vintzileos 등은 염색체이상을 나타낼 수 있는 위험성을 높이는 독립변수로, trisomy 18과 연관성이 높으며 이런 경우 산전유전상담 및 염색체 분석이 필수적이라는 보고가 있었으나,^{26,27} 1993년 Porto 등은 이와 상반된 보고를 하고 있어 논쟁의 여지가 있다.^{28,29} 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 5.4%이었으며 다른 독립변수와 비교하여 볼때 유의하게 높은 경향을 보였으며 국내 보고에서도 양 등 (1999)의 6.4%,¹⁰ 이 등 (2003)의 9.0%,¹² 양 등 (1999)의 "한국공동 양수천자연구"에서는 2.9%이었다.¹¹ 1998년 Yagel 등에 의하면 임신부의 나이를 고려하여 모체혈청표지자 선별검사와 함께 초음파 검사상 염색체이상이 의심되는 기형이 발견된 경우 다운증후군의 선별은 92.2%임을 보고함으로써,³⁰ 염색체 이상 태아의 산전 진단에 있어 초음파의 유용성을 입증해 주었다. 따라서 고령임산부나 과거 염색체 이상아의 분만력이 있는 경우 등 산전유전상담이 필요한 경우 모체혈청 표지자를 사용함으로써 산전유전진단에 도움이 된다고 할 수 있다. 현재까지 알려진 초음파상 태아 이상 소견이 발견되어 양수천자의 적응증이 된 완전전뇌증, 수두증, 뇌량발육부전, 태아경부부종, 낭포성 활액종, 선천성 심질환, 식도폐쇄, 십이지장폐쇄, 횡격막 헤르니아, 제대류, 비면역성 태아수종 등은 중요한 의의를 갖는다고 하겠다.³¹ 양수천자를 통한 산전 세포유전학 진단에 따른 염색체이상아의 진단은 NICHD에서는 4.3%로 보고하였으며, 보고자에 따라 그 빈도가 다양하지만 약 1.0-6.3% 정도이다.³²⁻³⁵ 본 연구에서 전체적인 염색체 이상은 3.16%로 Bell 등 (1987)의 2.1%,⁹ 양 등 (1999)의 2.5%와 유사한 성적을 나타내었으며,¹¹ 박 등은 2004년에 5.1%를,²⁴ Simpson 등은 1976년에 6.3%를 보고하여 본 연구보다 높은 빈도를 나타내고 있다.³² 1985년 Dacus 등의 보고에 의하면 염색체 이상은 20/2,000 (1.0%)로 보고하였으며 이중 다운증후군은 11예로 보고하였고,⁶ Criuikshank (1983) 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.³⁶ 본 연구에서 염색체 이상은 산모의 연령별로 볼 때 35-39세 군에서 1,098예 중 35예로 3.2%, 40세 이상군에서 231예 중 5예로 2.38%였으며, 35세 이상 고령산모에서의 염색체 이상의 빈도는 3.0%

이었다. 양수검사를 이용하여 다운증후군아를 선별하는 데 있어 비용 효과 분석에 대한 몇몇 보고에서 1975년 Glass는 40세 이상에서 screening 하는 것이 비용효과가 크고 1976년 Hegard와 Carter, 1978년 Mikkelsen 등은 35세 이상, 1983년 Andreano와 McCollum은 32세에서 양수검사로 screening할 경우 비용을 초과하는 명백한 효과를 기대할 수 있다고 하였다.³⁷⁻⁴⁰ 또한 Holmes 등은 현재 분만시 35세 이상이 되는 임신부에서 양수검사를 시행해야 하고 금세기 말에는 그 연령적 적응을 30세로 점차 낮추어야 한다고 보고하였다.⁴¹ Resta (2005)는 다운증후군의 screening 전략으로 고령임산부의 적응증은 모체 혈청표지자 검사와 초음파 검사를 결합한 것보다 의의있게 열등하다고 보고하였고,¹³ Egan (2000)은 모체 혈청표지자 검사를 모든 임신부에서 시행하는 것이 양수천자 검사의 횡수를 줄이고 이 시술로 인한 손실을 줄일 수가 있다고 하였다.⁴² 양수검사의 적응증은 주로 고령임산부 이었으나 최근에는 모체 혈청표지자 발달과 초음파 기기 기능의 발달로 양수천자의 적응증이 변화되고 있으며 최근의 연구자료에 의하면 모체 혈청표지자 검사가 가장 높은 빈도를 나타내고 있다. 따라서 임신중기 양수검사는 최근 증가하는 염색체 이상질환 및 유전질환의 발생빈도를 고려할 때 매우 중요한 산전유전진단법이며, 이를 위하여 임신부의 연령뿐만 아니라 모체혈청표지자 선별검사 및 초음파 검사가 병행되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Schatz F. Eine besondere art von ein seitiger polyhydramnie mit anderseitiger oligohydramnie bei zwillingen Arch Gynaekol 1982; 19: 329.
- Fuchs F, Riis P. Antenatal sex determination. Nature 1956; 177: 330.
- Steele MW, Breg WR. Chromosome analy of human fluid cells. Lancet 1966; 1: 383-5.
- Jacobsen CB, Barter RH. Intrauterine diagnosis mangement of genetic defects Am J Obstet Gynecol 1967; 99: 796-807.
- Golbus MS, Loughman WD, Epatein CJ, Halkasch G, Stephens JD, Hall BD. Prenat Genetic diagnosis In 3,000 Amniocentesis. N Engl J Med 1979; 300: 157-63.
- Dacus JV, Wilroy RS, Summitti RL, Garbaciak JA Abdella TN, Spiannato JA, et al. Genetic amniocentesis: A twelve year's esperience. Am J Med Genet 1985; 20: 443-52.
- Harrison R and Campbell S, Risks of feto-Maternal hemorrhage resulting from amniocentesis with and without ultrasound placental localization. Obstet Gynecol 1975; 86: 1.
- 주갑순, 김승보. 중기 임신 양수세포의 염색체 검사. 대한산부회지 1993; 36: 3576-88.
- Bell JA, Pearn JH, Wilson BH, Ansford AJ. Prenatal cytogenetic diagnosis-a current audit 1987 A review of 2,000 cases of prenatal cytogenetic diagnosis after amniocentesis and comparisons with early experience. Med J Australia 1987; 146: 12-5.
- 양영호, 권혜경, 김세광, 박용원, 조재성, 김인규, 이윤호. 임신 중기 양수천자 2,000예에 대한 임상 및 세포유전학적 연구. 대한산부회지 1999; 42: 65-71.
- Yang YH, Ju KS, Kim SB, Cho YH, Lee JH, Lee SH, Choi OH, Chun JH, Kim JI, Sohn YS. The Korean Collaborative Study on 11,000 Prenatal Genetic Amniocentesis. Yonsei Medical Journal 1999; 40: 460-6.
- 이향아, 최성진, 정인배, 차동수, 한경희, 김효연, 윤갑준. 임신 중기 양수 천자 896예에 대한 임상적 고찰. 대한산부회지 2003; 46: 2203-7.
- Resta RG. Changing Demographics of Advanced Maternal Age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down Syndrome in the United States. American Journal of Medical Genetics 133A: 31-6.
- Ulrich Sancken. Mütterliches Alter und Prävalenz numerischer Chromosomen-Anomalien. FRAUENARZT 2003; 44: 652-5.
- Little BB, Ramin SM, Cambridge BS, Schenider NR, Cohen DS, Snell LM, et al. Risk of chromosomal abnormalities with emphasis in liveborn in offspring of very young mothers. Am J Hum Genet 1995; 57: 1178-83.
- Adams MM, Erickson JD, Layde PM, Oacley P. Down's syndrome: Recent trends in the United States, JAMA 1981; 246: 758-60.
- Crandall BF, Robinson RD, Lebherx TB, King W, Schroth PC, Maternal serum alpha-fetoprotein screening for the detection of neural tube defects. West J Med 1983; 138: 524-30.
- Merkarz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE, An association between low maternal serum alphafetoprotein and fetal chromosome abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 886-94.
- Dimaio MS, Baumgarten A, Greenstein R, Saal H, Mahoney M, Screening for fetal Down syndrome in pregnancy by measureing maternal serum alpha-fetoprotein levels. N Engl J Med 1987; 317: 342-6.
- Palomaki GE, Haddw JW, Maternal serum alphafetoprotein age and Down syndrome risk. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 460-3.
- Wald NJ, Cuckle HS. sFP and age screening for Down syndrome. Proceedings of the American Society of Human Genetics Conference. October 1987. Am J Hum Genet 1988; 31: 197-209.
- Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Jaddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum uncojugated oestriol in pregnancies with Down syndrome. Br J Obstet Gynecol 1987; 95: 330-3.
- Bogart HM, Pandian MR, Jones CW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. Prenatal Diagn 1987; 7: 623-30.
- 박인양, 신종철, 김석찬, 안현영, 문희봉, 박철훈, 이희중, 이영, 나종구, 김수평. 임신중기 양수천자 3,503예에 대한 세포유전학

- 적 분석: CUMC 경험. 대한산부회지 2004; 47: 96-103.
25. Vintzileos AM, Campbell WAQ, Nichimson DJ, Seinbaum PJ. Antenatal evaluation and management of ultrasonographically detect3d fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 640-60.
 26. Nocilaides KH, Rodeck CH, Gosden CN, Rapid karyotyping in nonlethal malformations. *Lancet* 1986; i: 283-7.
 27. Porto M, Murata Y, Warneke LA, Keegam KA. Fetal choroid plexus cysts: An Independent risk factor for chromosomal Anomalies. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 103-8.
 28. Deroo TR, Harris RD, Sargent SK, Denhom TA, Crow HC. Fetal choroid plexus cysts: prevalence, clinical significance and sonographic appearance. *Am J Roentgenol* 1988; 151: 1179-81.
 29. Nadel AS, Bromley BS, Frigolette FD, Estroff JA, Benacerraf BR. Isolated choroid plexus cyst in the second-trimester fetus: Is amniocentesis really indicated *Radiology* 1992; 185: 545-8.
 30. Yagel S, Anteby EY, Celnikier DH, Ariel I, Chaap T, Neriah ZB. 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.
 31. Hogge WA, Thiagrajah S, Feguson II JE, Schnatterly PT, Herbert GM. The role of ultrasonography and amniocentesis in the evaluation of pregnancies at risk for ultrasonography and amniocentesis in the evaluation of pregnancies at risk for neural tube defects. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 520-4.
 32. 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.
 33. 양영호, 이승헌, 김세광, 박용원, 성혜리, 송찬호. 임신중기 양수 천자에 의한 산전 염색체 검사. *대한산부회지* 1992; 35: 59-66.
 34. NICHD National Resigtry for Amniocentesis Study Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. safety and accuracy. *JAMA* 1976; 236: 78-190.
 35. Crandall BF, Lebherz TB. Prenatal genetic diagnosis in 350 amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 48(2): 158-62.
 36. Cruikshank DP, Varner MW, Cruikshank JE, Grant SS, Donnelly E. Midtrimester amniocentesis. *Am J Obstet gynecol* 1983; 146: 204-11.
 37. Glass N. Economic aspects of the prevention of Down's syndrome: In system aspects of health planning. Bailey NTJ, Thompson M, des, North-Holland, Amsterdam, 1975: 107.
 38. Hagard Sm Carter FA. Preventing The Birth of infants with down's syndrome: A cost-benefit analysis. *Brit Med J* 1976; 1: 753-6.
 39. Milkelsen M, Nielsen G, Rasmussen E. Cost-effectiveness of antenatal screening for chromosome abnormalities. In towards the prevention of fetal malformation. Scringeur JB ed. Edinburgh University Press, 1978: 74.
 40. Andreano RL, McCollum DW. A benefit-cost analysis of amniocentesis. *Soc Bjol* 1983; 30: 347-73.
 41. Holmes LB. Genetic counselling for the older pregnancy woman:new data and questions. *N Engl J Med* 1978; 298: 1419-21.
 42. Egan J.F.X, Bem P, Borgida A.F, Rodis J.F, Campbell WA, Vintzibeos AH. Efficacy of Screening for fetal Down Syndrome in United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 979-85.

= 국문초록 =

목적: 임신중기 산전유전학검사의 연도별 분포, 적응증의 빈도 및 적응증의 변화양상, 염색체 핵형결과와 임신부 연령이나 적응증에 따른 염색체 이상아의 발생빈도와와의 상관관계 등을 체계적으로 분석하였다.

연구 방법: 1985년 1월부터 2004년 10월까지 본원 산부인과를 방문하였던 임신부 중 산전유전상담을 받은 후 산전유전질환 진단의 적응증에 해당되어 임신중기 양수천자에 의한 염색체검사를 시행받은 3,672예를 대상으로 하였다.

결과:

1. 양수검사의 빈도는 1980년대부터 연도별로 점차적으로 증가하는 양상을 보이며, 1990년대 중반부터 급격하게 증가하는 양상을 보였다.
2. 양수천자의 적응증을 보면 고령임산부가 36.1%로 가장 많았으며 모체혈청 표지자의 선별검사상 비정상상을 보인 경우가 31.7%, 산전 초음파상 이상소견을 보인 경우가 9.6% 순으로 나타났다. 1980년대에는 35세 이상의 고령임산부에게 양수천자를 가장 많이 시행하였으나 최근에는 모체 혈청표지자 선별검사 및 초음파 검사상 이상소견을 보여 시행한 예가 꾸준히 증가하고 있는 추세이다.
3. 염색체 핵형분석의 결과 비정상 핵형은 116예로 3.16%이었다.
4. 상염색체이상을 보인 예에서 다운증후군 36예, 에드워드 증후군 15예, 파타우 증후군 2예였고, 구조적 염색체이상으로 전좌가 31예이었으며 이중 Reciprocal 전좌 (상호균형전좌)가 21예, Robertsonian 전좌가 10예 이었고, 결실 (deletion)이 8예 이었다. 성염색체 이상으로 터너증후군 5예, 47XYY 6예, 클라인펠터 증후군 2예이었고 또한 모자이시즘이 4예이었다.
5. 산전 초음파상 이상소견을 보인 354예 중 19명 (5.4%)이 염색체 이상소견을 보였고, 모체혈청 표지자의 선별검사상 비정상상을 보인 1,164예 중 42명 (3.6%)이 염색체 이상소견을 보였다. 적응증별 분포에서는 이상 초음파소견을 보여 양수천자를 시행한 예가 다른 적응증보다 통계학적으로 의미있는 것으로 나타났다.

결론: 임신중기 양수검사는 최근 증가하는 염색체 이상질환 및 유전질환의 발생빈도를 고려할 때 매우 중요한 산전 유전진단법이며, 이를 위하여 임신부의 연령뿐만 아니라 모체혈청 표지자 선별검사 및 초음파 검사가 병행되어야 할 것이며, 더 나아가서 선천성 기형아를 예방하기 위하여 모든 국민에게 이 검사의 중요성에 대한 적극적인 홍보가 필요할 것으로 사료된다.

중심단어: 양수천자, 염색체 이상, 적응증, 산전 진단
