

## First trimester prenatal screening for down syndrome

성균관대학교 의과대학 제일병원 산부인과학교실

### 양 재 혁

초기에 다운증후군의 선별검사라는 개념은 고령 산모이거나 혹은 과거 다운증후군의 과거력이 있는 산모들을 대상으로 하는 것이었다. 그 후 1970년대 초반, 산전진단이 가능해 지면서부터 다운증후군의 선별검사를 하는데 처음으로 임신부의 나이를 이용하여 분석하였고, 이때 임신부의 나이가 35세 이상인 경우 양수검사를 권유하였으며, 이런 고위험 임신부는 전체 임신부의 5%를 차지하였고, 약 30%의 다운증후군을 산전 진단할 수 있었다.

1980년대 후반, 새로운 선별검사로 임신부의 나이뿐 아니라 임신 16주에서 18주 사이에 모체 혈청에서 다양한 fetopallental products ( $\alpha$ -fetoprotein, estriol and human chorionic gonadotropin)치를 측정하는 방법이 제시되었고, 이 방법은 임신부의 나이만으로 하는 선별검사에 비해 더 효과적이며, 다운증후군 태아의 65%를 발견할 수 있었다. 최근에는 inhibin-A를 추가함으로써 선별검사의 검출율(detection rate)이 67-76%로 높아졌다.

최근의 모든 연구는 임신 초기의 다운증후군선별검사에 초점이 맞추어져 있는데, 이는 일찍 다운증후군 위험도를 확인함으로써 해서 정상결과의 경우 산모에게 안정감을 주고, 반대로 비정상결과의 경우에는 보다 안전한 임신중단술을 시행할 수 있는 장점이 있다. 현재 가장 효과적인 임신초기 기형아선별검사는 산모 혈청내 PAPP-A (Pregnancy associated plasma protein-A)와 free  $\beta$ -hCG 측정치, 그리고 초음파상 nuchal translucency (NT)를 측정하여 함께 분석하는 방법이다. 이러한 임신 초기의 다운증후군 선별검사에 있어서 가장 중요한 것은 그 시기인데 free  $\beta$ -hCG 경우 선별력은 임신주수가 증가함에 따라 향상되어, 13주에 최고에 이르며, PAPP-A 경우는 임신 10주 때가 가장 선별력이 좋으며 그 후 점차 감소하게 된다. 따라서 이들을 같이 분석하고자 할 때 가장 적절한 시기는 임신 11주에서 13주 6일 사이가 된다. 또한 이러한 임신초기 기형아 선별검사에서 최근의 SURUSS (serum Urine and Ultrasound Screening Study)나 FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk For Fetal aneuploidy) 연구에서 보고하였듯이 초음파상 NT 측정은 임신 10주에서 11주 사이가 최적기이며, 다운증후군의 경우 NT의 MoM은 임신 11주에서 13주 사이에 매주 10%씩 감소하는 것으로 나타났다. 따라서 임신 초기의 다운증후군 선별검사는 무엇보다도 그 시기가 가장 중요하다고 하겠다. 이러한 임신초기 기형아 검사는 기존의 중기 선별검사보다 높은 검출율과 낮은 위 양성율을 얻을 수 있다. 1990년대부터 임신부의 나이와 임신 11-14주 사이 태아의 NT 측정을 결합한 선별검사가 소개되어 75%의 다운증후군 검출율을 보고하였으며, 이러한 초음파검사에 모체 혈청 free  $\beta$ -hCG와 PAPP-A치를 결합하면 다운증후군과 주요 염색체 이상의 검출율은 90%에 이르게 된다고 하였다. 여기에 최근 Cicero 등은 임신 11-14주 사이 태아 비골(nasal bone)의 유무 여부를 첨가하면서 95% 정도의 민감도를 보고하고 있다.

이렇듯 최근에는 다운증후군을 포함하는 염색체 이상아의 선별진단 시기가 임신 중기에서 임신 1삼분기로 옮겨가는 추세이며, 모체혈청에서 채취하는 생화학적 표식자와 초음파 소견을 결합하는 프로토콜과 이러한 임신 1삼분기의 선별검사와 임신중기의 선별검사를 결합하여 위험도를 산출하는 “Integrated test”에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

## 1. Chromosomal abnormalities, maternal age and gestational weeks

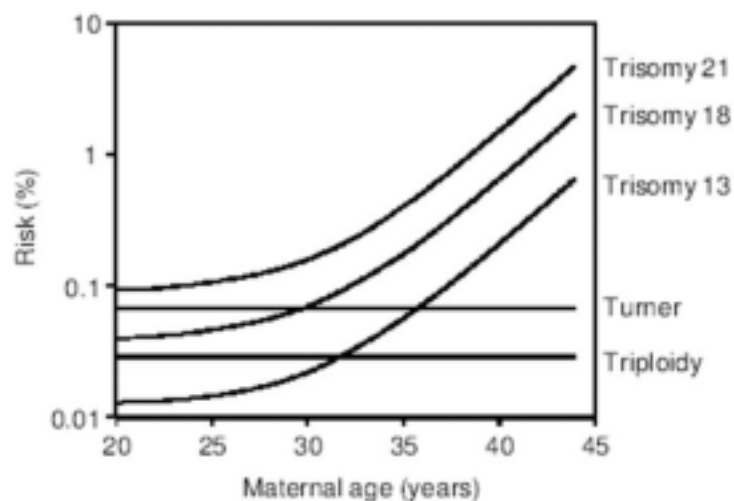
많은 염색체 이상은 임신부의 연령이 증가할수록 위험도가 커지게 된다(Figure 1). 또한, 이러한 염색체 이상 태아는 정상태아에 비해 자궁내 사망도 증가하기 때문에, 임신주수가 증가하게 되면 염색체 이상의 위험도는 감소하게 된다(Figure 2).

다운증후군 태아는 임신 12주(태아의 NT를 측정하는 시기)에서 만삭까지 이르는 동안 30%가, 16주(임신 제 2삼분기 모체 혈청 선별검사를 시행하는 시기)에서 만삭까지는 20%가 자궁 내에서 사망한다고 한다.

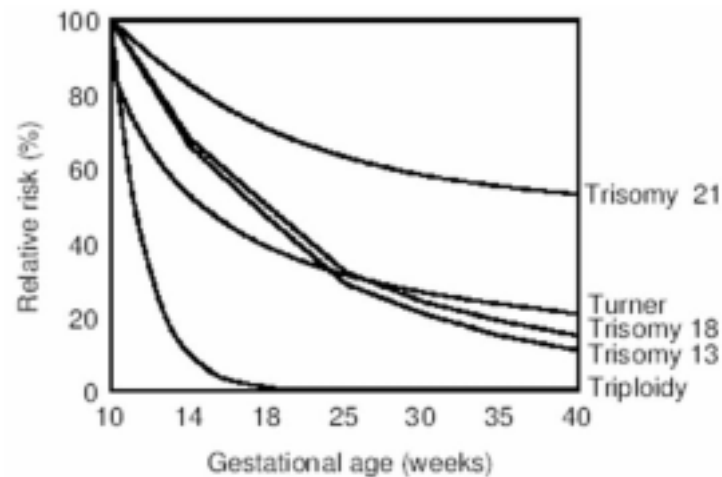
에드워드 증후군과 파타우 증후군도 임신부의 연령이 증가함에 따라 위험도가 증가하며, 임신 주수가 증가하면 위험도는 감소해 임신 12주에서 만삭까지 약 80%가 자궁에서 사망한다.

터너 증후군은 대부분 paternal X chromosome의 소실로 발생하게 되기 때문에 임신부의 연령에 따라 위험도가 영향 받지 않으며, 발생빈도는 임신 12주에는 1/1500, 20주에는 1/3000이고 임신 40주에는 1/4000으로 알려져 있다.

그밖에 다른 성염색체 이상(47, XXX, 47, XXY, 47, XYY) 등은 임신부의 나이에 따른 영향이 적고, 자궁 내 사망율도 정상에 비해 높지 않기 때문에, 전체적인 빈도인 1/500은 임신 주수에 따라 감소하지 않는다고 한다.



**Figure 1.** Maternal age-related risk for chromosomal abnormalities First Trimester serum markers (Nicolaidis KH et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002 Jul;12(1):9)



**Figure 2.** Gestational age-related risk for chromosomal abnormalities. The lines represent the relative risk according to the risk at 10 weeks of gestation (Nicolaides KH et al. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Jul;12(1):9)

## 2. First trimester ultrasound markers

### 1) Nuchal Translucency (NT)

임신 제 1삼분기 초음파 소견을 이용하여 다운증후군의 선별검사를 하는데 많은 발전이 있어 왔으며, 이러한 초음파 소견 중 특히 임신 제 1삼분기(11-14주) 태아에서 목뒤 피하층 fluid-filled space의 두께인 태아 NT의 측정이 가장 중요한 초음파 소견으로 알려져 있다. 1992년 Nicolaides 등이 다운증후군의 선별검사로 임신 제 1삼분기의 NT를 측정하는 것이 의미가 있음을 보고하였고 여러 연구에서 임신부의 나이와 NT로 위양성율 5%에서 다운증후군의 검출율을 73% 정도로 보고하고 있다. 하지만, 다운증후군 선별 검사로 태아목덜미두께에 대한 초기 연구들은 매우 다양한 성과를 보였다. 이 검사의 민감도는 29%에서 100%까지 다양했으며, 위양성률도 0.8%에서 11.6% 사이로 다양했다. 그 외에도, 여러 논문들에 따르면, 목덜미두께를 정확히 측정하는 데에도 어려움이 많은 것을 볼 수 있다. 초기 연구들은 매우 규모가 작았으며, NT를 재는데 있어서 표준화된 방법을 쓰지 않았었다.

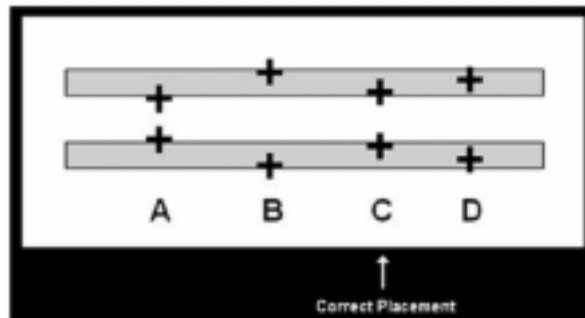
아직도 이런 NT의 cut-off value를 정하는 데에는 논란이 있으며, NT의 정확한 측정여부는 임신초기 기형아 선별검사의 검출율에 가장 중요한 요인이 되고 있다.

NT의 측정은 매우 작은 수치를 측정해야 하므로 그 측정 방법이 올바르지 않을 경우, 위양성율 및 위음성율을 높일 수 있기 때문에 측정에 있어 주의를 요한다. 소수점 이하의 측정이 가능한 고해상력의 초음파를 사용하여 아래와 같은 기준으로 숙련된 초음파 시술자에 의해 동일한 기준으로 측정해야만 비정상 임신을 예견하는 유용한 지표로 이용할 수 있다.

#### Sonographic Criteria to Maximize Quality of Nuchal Translucency (NT)

1. NT의 측정은 확실히 훈련된 사람에 의해 시행되어야 하고 quality review에 의해 초음파의 질이 검증되어야 한다.

2. NT를 측정하는 임신 주수는 10주3일에서 13주6일로 제한해야 한다(CRL 36-80 mm).
3. 태아는 midsagittal 단면에서 측정되어야 하고, 이것을 얻기 위하여, 태아의 척추는 경추와 흉추 부위에서 봐야 하고, 코끝이 보여야 하며, aqueduct of sylvius와 함께 3<sup>rd</sup>와 4<sup>th</sup> ventricles이 보여야한다. 갈비뼈, 위, 심장은 보이지 않아야 한다.
4. 태아의 목은 중립자세를 취하고 있어야 하고, 턱 아랫쪽과 목의 앞쪽이 90°가 넘을 경우에는 목이 신전된 경우이며, 턱 아랫쪽과 목의 앞쪽에 빈 공간이 없을 때에는 과도하게 목이 구부러진 경우이다.
5. 이미지는 충분히 확대되어야 하고(70%), 태아의 머리, 목, 흉곽은 적어도 화면의 50% 이상은 차지하고 있어야 한다.
6. 태아는 양막에서부터 떨어져 있는 것이 확인되어야 하며, 양막과 태아의 피부를 구분하기 위해 태아가 움직일 때까지 기다려야 한다.
7. (+) 칼리퍼를 사용한다.
8. 칼리퍼는 목주름(nuchal fold)의 안쪽에 위치하여야 하며, 어느 칼리퍼도 NT 공간안쪽으로 튀어나와 있으면 안 된다.



9. 칼리퍼는 태아 몸체의 장축에 수직하게 위치해야 한다.
  10. NT는 가장 넓은 공간에서 재야 한다.
- NT는 적어도 3번 이상 측정해야 하며, 태아의 위험도 평가와 환자 상담을 할 때에는 가장 크게 측정된 수치를 사용해야 한다.
- 이전에는 고정값인 2.5 mm이나 3.0 mm를 cut-off value로 한 보고가 많았으나, 임신주수가 증가함에 따라 태아의 NT도 증가하기 때문에 고정된 값보다는 태아의 CRL에 따른 95<sup>th</sup> percentile치 또는 MOM (multiple of median) 값을 사용하기도 한다.
- 본원에서 총 2,688명을 대상으로, 다운증후군을 포함한 염색체 이상아의 임신 제 1삼분기 선별검사를 위한 적절한 NT의 cut-off value를 알아보기 위한 연구에서 3 mm를 cut-off value로 하였을 때 다운증후군의 검출율은 50%이었으나, cut-off value를 2.5 mm, CRL에 따른 NT의 95<sup>th</sup> percentile 치로 하였을 때는 각각 75%의 검출율을 보고하였다(Table 1). Cut-off value를 2.5 mm로 하였을 때 11주에서 위양성율은 4.6%이지만 13주에서는 9.6%로 임신 주수가 증가함에 따라 위양성율이 증가하므로 CRL에 따른 NT의 95<sup>th</sup> percentile치를 cut-off value로 하는 것이 더 유용함을 알 수 있었다(Table 2).

**Table 1.** The expected 5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, and 95<sup>th</sup> percentile values of nuchal translucency (NT) with crown-rump length (CRL) at Cheil Hospital

CRL (mm)	Expected nuchal translucency (mm)		
	5 <sup>th</sup> percentile	50 <sup>th</sup> percentile	95 <sup>th</sup> percentile
40	0.31	1.22	2.14
45	0.40	1.32	2.24
50	0.50	1.42	2.34
55	0.60	1.52	2.44
60	0.70	1.62	2.54
65	0.80	1.72	2.64
70	0.90	1.82	2.73
75	0.99	1.91	2.83
80	1.09	2.01	2.93
85	1.19	2.11	3.03

*Chung JH et al. J Korean Med Sci 2004;19(1)*

**Table 2.** Detection rate, false positive rate, positive and negative predictive value of fetal nuchal translucency in screening for all chromosomal abnormalities and trisomy 21 according to the each cut-off values at Cheil Hospital

	Cut-off values of NT					
	2.5 mm		3.0 mm		95 <sup>th</sup> centile	
	All	Trisomy 21	All	Trisomy 21	All	Trisomy 21
Detection rate	68.8%	75.0%	56.3%	50.0%	71.8%	75.0%
False positive rate	6.4%	6.9%	3.7%	4.1%	5.7%	6.2%
PPV	11.4%	4.7%	15.7%	5.2%	13.1%	5.1%
NPV	99.1%	99.6%	99.3%	99.8%	99.1%	99.6%

NT는 다운증후군의 선별검사에 유용할 뿐 아니라 다른 염색체 이상 태아에서도 증가되는 경우가 있으며, 심장과 대혈관의 구조적 기형, skeletal dysplasia, genetic syndrome과도 연관되어 있다. 따라서 임신 제 1삼분기에 NT가 증가되어 있다면 염색체 핵형분석을 하여 정상염색체로 확인된 경우라도 임신 중기 echocardiogram을 포함하는 정밀초음파를 시행하여야 할 것이다.

## 2) Fetal Nasal Bone

Langdon Down은 다운증후군이 있는 아이들에서 흔히 코가 작은 것을 관찰하였고, Cicero 등이 염색체 이상을 의심하여 융모막 검사를 시행하는 고 위험 인구 집단에서 처음으로 코뼈에 대한 대단위의 전향적 연구를 시행하여 발표하였다. 그들은 임신 제 1분기 초음파 상에서 코뼈의 부재는 다운증후군과 연관이 있다고 결론지었다. 다운증후군이 있는 태아의 43/59 (73%)에서 코뼈가 없는 것을 볼 수 있었고, 염색체 이상이 없는 태아에서는 3/603 (0.5%)에서만 코뼈가 없는 것을 볼 수 있었다.

그 후 몇몇 다른 연구자들도 태아의 코뼈 부재와 다운증후군의 연관성을 발견하였다. 하지만 FASTER 연구 보고자들은 일반 인구에서 다운증후군을 선별검사하기 위해 코뼈를 측정하는 것은 유용하지 않다고 하였는데, 다운증후군이 있었던 11명의 태아 중 9명에서만 만족할 만한 이미지를 얻을 수 있었고, 모두에서 코뼈는 존재하였다고 보고하였다. 전반적으로 6,324명의 환자 중 76% (4801명)에서만 적당한 이미지를 얻을 수 있었다.

태아의 비골은 초음파상 CRL이 약 42 mm 정도될 때 처음 보이기 시작하여 임신이 진행되면서 echogenic line으로 더 증가하며, 태아의 NT를 측정하는 시기인 임신 11-13<sup>+6</sup>주에 잘 관찰되며, 임신 제 1삼분기 다운증후군 태아에서는 아마도 delayed ossification 때문에 비골이 관찰되지 않는 것으로 생각되어지고 있다. 2001년 Cicero 등은 임신 제 1삼분기에 다운증후군 태아의 73%에서 비골을 관찰할 수 없었다고 하였으며, 이에 반해 정상아 95.5%에서 비골을 관찰할 수 있었다고 보고하였다. 그 후 임신 제 1삼분기에 초음파상 태아의 비골의 유무 관찰이 다운증후군의 선별검사로 연구되어 왔고, 2003년 보고에서는 임신 제 1삼분기에 임신부의 연령과 모체혈청 free  $\beta$ -hCG, PAPP-A치, 그리고 초음파 소견인 태아의 NT와 비골의 유무를 결합하면 다운증후군 임신의 검출율은 90%, 위양성율은 0.5%라 하였다. 태아 비골의 관찰 역시 고해상력의 초음파를 사용하여 숙련된 초음파 시술자에 의해 동일한 기준으로 측정해야만 한다.

- 임신 11주 이후에 정확한 태아 얼굴의 시상면(sagittal plane)을 얻어야 한다.
- 이 때 태아의 비골은 “thin echogenic line”으로 보인다.
- 태아의 코의 피부도 echogenic line으로 보이기 때문에 두개의 echogenic line을 확인하여야 한다(equal sign).
- 초음파 transducer를 side to side로 기울여서 태아 코의 피부와 비골을 구별할 수 있어야 한다.

## 3) Ductus Venosus (DV) Doppler

정맥관(DV)은 제대혈관에서 기원하는 배아 및 태아기에 존재하는 혈관으로 우심방으로 들어가기 직전의 하대정맥으로 흐르는 혈관이다. DV는 산소 포화도가 굉장히 높은 혈액을 심장쪽으로 보내주고, 그 이후에 왼쪽 심장과 뇌로 혈액을 공급하게 된다. DV의 정상 도플러 파형은 박동성을 보이고, 항상 forward flow를 보여야 한다 정맥관은 제대정맥으로부터 산소화된 혈액을 전달하는 유일한 shunt다. 정맥관의 혈류는 S-wave, D-wave, A-wave로 특징지어진다.

임신 11-14주에 정맥관 혈류를 연구한 결과, 염색체 이상이 있는 태아의 60-90%에서 A-wave가 없어지거나 역전되나, 정상 염색체를 가지는 태아에서는 5%만이 이런 현상이 나타남을 발견하였다. 그러나 정맥관의 직경이 2 mm 미만으로 여기에서 혈류를 검사하는 것은 고도의 훈련이 요구되는 일이기 때문에 임신 제 1삼분기에 이런 검사를 통상적으로 시행할 수는 없다. 그럼에도 불구하고 정맥관 혈류 검사는 임신 11-14주에 산모 나이, 태아의 NT, 모체 혈청의  $\beta$ -hCG, PAPP-A와 같은 일차적인 선별 검사의 위양성률을 감소시키는 이차적인 선별검사방법으로 역할을 할 수 있을 것으로 기대되며 임상 적용을 위해 좀더 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

#### 4) Tricuspid Regurgitation

2003년도에 Huggon 등은 초기 태아 심초음파로 의뢰된 여성들을 대상으로 TR과 염색체 이상과의 관계에 대해 연구하였다. 이 연구에서 임신 11-14주 사이에 Tricuspid regurgitation이 보이는 경우 83%에서 염색체 이상을 보인다고 보고하였으나, 아직 좀더 연구가 필요하다.

### 3. First trimester serum markers

임신 제 1삼분기 검사 중에, PAPP-A와 free  $\beta$ -hCG는 정상임신과 비교해 보면 비 정상군에서 차별화된 수치를 보일 수 있다. PAPP-A의 경우 다운증후군에 이환된 임신은 산모 혈청 수치가 60% 낮은 0.38 MoM 값을 보인다. Free  $\beta$ -hCG의 경우는 다운증후군에서 MoM 1.83으로 약 두 배 정도 높은 수치를 보인다. 이런 두 분석치를 하나로 합쳐 선별검사에 이용하면, 다운증후군 진단에 있어 임신 제 2삼분기 트리플 검사와 비슷한 진단률을 보이게 되며, 쿼드보다는 낮은 진단률을 보이게 된다. 대단위 연구에서, 이런 방법을 이용하여 임신 제 1삼분기 free  $\beta$ -hCG와 PAPP-A를 합친 선별검사 결과, 다운증후군의 발견률이 60-74%였고, 위양성률은 5%였다.

몇몇 연구에서는 다운증후군 선별검사에 있어서,  $\beta$ -hCG와 total hCG를 비교해 보았다. Free  $\beta$ -hCG가 total hCG에 비하여 훨씬 더 큰 차별화된 수치를 보였다. SURUSS 연구에서는 임신 10주에 free  $\beta$ -hCG 수치는 1.62 MoM인 반면, total hCG는 0.96 MoM이었다.

#### 1) Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)

PAPP-A는 placental trophoblast에서 생성되며, 그 기능에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 1991년 Brambati 등이 처음으로 임신 제 1삼분기중 모체혈청에서 PAPP-A치를 측정하는 것이 염색체 이상의 선별검사로 의미가 있음을 보고한 후, 여러 연구에서 특히 다운증후군 임신일 경우 PAPP-A치가 임신 제 1삼분기에 정상임신에 비해 낮아져 있음을 확인하였다. Spencer 등은 임신 10-14주에 201명의 다운증후군 태아를 대상으로 한 연구에서 median PAPP-A 값은 0.51 MOM (95% CI, 0.44-0.56)이고, 임산부의 나이와 PAPP-A치로 5%의 위양성율로 다운증후군 임신의 52%를 진단할 수 있는 것으로 보고하였다. 모체 혈청 PAPP-A치는 임신 제 1삼분기에서 정상적으로는 빠르게 증가하기 때문에 정확한 주수를 아는 것이 필수적이다. 임신 15주경이 되면 PAPP-A의 진단적 의미는 없다. 또, 여러 연구에서 모체혈청 PAPP-A치가 낮은 경우에는 자연유산을 예상할 수 있다고 한다.

#### 2) Free $\beta$ -hCG (human chorionic gonadotropin)

다운증후군의 임신 제 1삼분기 선별검사에 total hCG치의 유용성에 대해서는 아직 논란이 되고 있다. 모체혈청 total hCG치는 임신 11주 이후에는 유용한 선별검사 이지만, 11주 이전에는 유용하지 않은 것으로 알려져 있다. 반면, 정상임신에서 모체혈청 내 free  $\beta$ -hCG의 농도는 임신 8-10주경 최고조에 다다르게 되며, 그 이후로는 감소하지만, 다운증후군 임신에서는 임신 8-14주 사이에 그 농도가 증가된다고 하며, 201명의 다운증후군 태아를 대상으로 한 Spencer 등의 연구에서 임신 10-14주 사이 median free  $\beta$ -hCG 값은 2.15 MOM (95% CI, 1.94-2.33)이고, 임산부의 나이와 모체 혈청

free  $\beta$ -hCG치의 다운증후군 검출율은 42%, 위양성율은 5%로 보고하였다. Free  $\alpha$ -hCG는 임신 제 1삼분기 다운증후군의 선별검사에는 유용하지 않다.

### 3) Other Biochemical Markers

Pregnancy-specific  $\beta_1$  glycoprotein (SP-1)은 다운증후군 임신에서 초기 임신부터 낮은 농도를 보인다고 하지만, 아직은 정규 선별검사로 시행하고 있지는 않는다.

그밖에 제 1삼분기 다운증후군의 선별검사로 모체혈청내 Eosinophilic major basic protein p43과 Isoferritin p43 등이 연구되고 있다.

또, 임신 제 1삼분기 maternal urine marker로 free  $\beta$ -hCG,  $\beta$ -core hCG, total estriol 등이 있으나 아직 연구단계이고, invasive trophoblastic antigen인 hyperglycosylated hCG를 이용한 urine-based screening test에 대한 연구가 최근 관심이 되고 있다.

### 4) Combined First Trimester Screening with Nuchal Translucency and Serum Biochemistry(임신 제 1삼분기 NT 및 혈청 검사)

다운증후군과 염색체 이상이 없는 태아에서 NT의 측정은 혈청검사와 독립적인 것이므로, 이 검사들을 합쳐서 같이 검사함으로써 검사 성적을 높일 수 있다고 생각이 되고 있다. 이를 임신 제 1삼분기 combined test라고도 말한다. 2005년 Todd Rosen 등은 이전의 11개의 조건이 맞는 여러combined test에 대한 연구를 meta-analysis하여 발표하였다. 총 209,603명의 환자들이 선별되었으며 이 집단에서 다운증후군은 유병률 3.7/1000로 785명이 검출되었다. 다운증후군의 총 86% (84-88 95% CI)이 발견되었고 위 양성률은 5.1%였다. 이것은 NT만을 사용하였던 경우의, 진단률 77%, 위 양성률 6.2%에 비해 우수한 결과였다. Combined test의 양성 예측도는 6.0% (5.8-6.1%, 95% CI)였는데, 이것은 검사결과가 양성인 나왔던 여성 중 1/17명이 다운증후군에 이환될 것이라는 뜻이다. 임신 제 1삼분기 combined test의 양성 likelihood ratio는 16.8 (16.3-174., 95% CI)이었고, 음성 likelihood ratio는 0.15 (0.12-0.17, 95% CI)였다.

NT와 혈청 검사는 임신 주수가 진행함에 따라 다양하게 변화한다. 다운증후군에서 임신 제 1삼분기 때 NT와 PAPP-A 수치는 임신 주수가 11주에서 14주로 진행됨에 따라 감소하는 반면, free  $\beta$ -hCG는 이 시기 동안 증가하게 된다. FASTER 연구에서 연구자들은 11주에 검사하는 것이 가장 좋은 성적을 보인다고 결론지었다. 위양성률을 1%로 설정했을 때 combined screening은 11주에는 73%의 이상을 발견한 반면, 13주에는 67%밖에 발견을 못했다. 비슷하게, 위양성률을 5%로 했을 때 기형 발견률은 11주에 88%에서 13주에 84%로 떨어지는 것을 볼 수 있었다. SURUSS 연구자들은 임신 제 1삼분기 combined screening방법으로 검사했을 때 10-13주 사이에 별 차이를 찾지 못했다. 하지만 임신 제 1삼분기 및 제 2삼분기 검사를 합쳐서 같이 검사할 때 hCG는 임신 제 2삼분기 때 측정하였는데, 검사 성적은 임신 제 1삼분기 검사가 10주에 시행되었을 때 가장 효과적인 것을 볼 수 있었다.

FASTER 연구에서 연구자들은 11주에 검사하는 것이 가장 좋은 성적을 보인다고 결론지었다. 위 양성률을 1%로 설정했을 때 combined screening은 11주에는 73%의 이상을 발견한 반면, 13주에는 67% 밖에 발견을 못했다. 비슷하게, 위 양성률을 5%로 했을 때 기형 발견률은 11주에 88%에서 13주에 84%로 떨어지는 것을 볼 수 있었다. SURUSS 연구자들은 임신 제 1삼분기 combined screening방법으로 검사했을 때 10-13주 사이에 별 차이를 찾지 못했다. 하지만 임신 제 1삼분기 및 제 2삼분기 검사를 합쳐서 같이 검사할 때, hCG는 임신 제 2삼분기 때 측정하였는데, 검사 성적은 임신



제 1삼분기 검사가 10주에 시행되었을 때 가장 효과적인 것을 볼 수 있었다.

## 5) Non-Disclosure Sequential First and Second Trimester Screening(비공개 순차적인 임신 제 1삼분기와 제 2삼분기 선별 검사)

Wald 등은 다운증후군 선별 검사할 때 임신 제 1삼분기 및 제 2삼분기 검사를 비공개 순차적인 방법을 이용한 통계학적인 모델을 발표하여, 그것을 “the integrated test”라고 명하였다. Integrated test는 임신 제 1삼분기에 PAPP-A 및 NT를 측정하고, 임신 제 2삼분기에는 혈청 AFP, E3, hCG, and inhibin A을 측정하는 것을 말한다. hCG는 임신 제 1삼분기나 제 2삼분기 때 어느 때나 측정이 될 수 있지만, 임신 제 2삼분기 때 좀 더 차별화된 수치를 보이는 관계로 제 2삼분기 때 측정하기로 하였다. 그들은 다운증후군 진단률은 94%, 위양성률은 5% 정도가 될 것으로 예측하였다. 만약 위양성률을 1%로 맞추어 보면, 다운증후군의 85% 정도가 진단 될 것이라고 예측하였다. 이 것이 의미하는 바는, 진단률이 높아짐에 따라, 양수천자를 필요로 하는 여성의 수가 줄 것이고, 결국 다운증후군의 진단률은 비슷하게 유지하면서, 시술에 의한 유산률을 낮출 수 있을 것이란 뜻이다.

SURUSS와 FASTER연구는 두 연구 다, 임신 제 1삼분기, 제 2삼분기 검사를 각각 시행하는 것보다, integrated test를 시행하는 것이 다운증후군을 진단하는데 더 효과적이라는 것을 증명하였다. 두 연구에서는 NT를 측정을 포함한 경우와, 포함하지 않고 혈청검사만 시행했던 경우를 다 연구하여 발표하였다. 혈청으로만 시행한 integrated test는 NT 측정이 불가능한 지역이나, NT 측정에 실패한 경우에 유용할 수 있다. 이러한 “Integrated screening”방법이 NT가 증가되어 있는 태아에서 자연유산이 증가된다는 점을 고려하지 않았기 때문에 검출율과 위 양성율이 다소 overestimation 되어 있을 수 있다는 비판도 있지만, 2003년 영국에서 시행된 SURUSS 연구결과는 “Integrated screening”방법이 태아의 NT가 정확히 측정되었을 때 위 양성율 1.2%에 다운증후군의 검출율은 85%로 보고하면서, 결론적으로 유용성과 안전성, 그리고 비용을 고려해 볼 때 다운증후군의 선별검사에 있어서 “the test of choice”라 하였다.

## 5) Other Chromosomal Defects

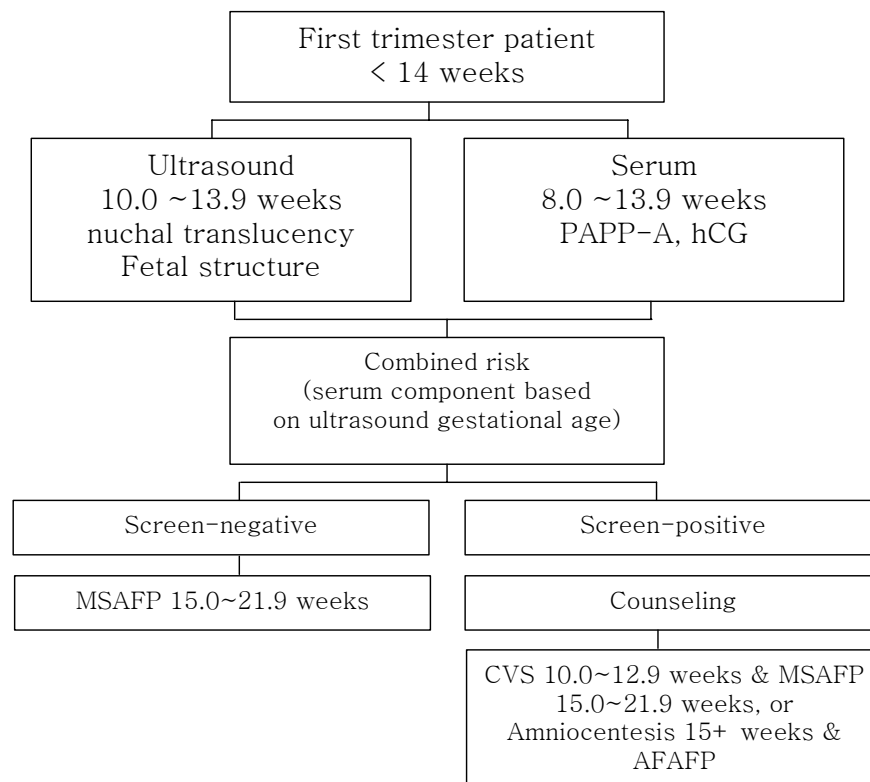
에드워드 증후군과 파타우 증후군 임신에서 모체혈청 free  $\beta$ -hCG, PAPP-A치는 정상임신에 비해 감소해 있으며, 성염색체 이상 임신에서는 free  $\beta$ -hCG치는 정상임신과 비슷하지만, PAPP-A치는 감소해 있는 것으로 알려져 있다. Triploidy의 경우 모체혈청 free  $\beta$ -hCG치는 정상임신에 비해 상당히 상승되어 있고, PAPP-A치 약간 감소되어 있다. 태아의 NT와 모체혈청 free  $\beta$ -hCG, PAPP-A치를 결합하면 모든 염색체 이상 임신의 90%를 검출할 수 있으며 이때 위양성율은 0.5-1% 정도로 보고되고 있다.

Expected detection rates for first trimester and integrated testing when the false-positive rate is held at 5%

Screening test	Detection rate (%)
<i>First trimester, maternal age plus</i>	
PAPP-A	52
Free $\beta$ -hCG	42
PAPP-A+free $\beta$ -hCG	65
Nuchal translucency (NT)	73
NT+PAPP-A+free $\beta$ -hCG	86
<i>Integrated, maternal age plus</i>	
PAPP-A+MSAFP+hCG+uE3+INH-A	85
NT+PAPP-A+MSAFP+hCG+uE3+INH-A	94

Benn PA. Clin Chim Acta. 2002 Oct;324(1-2):1

#### 4. Typical protocol for first trimester screening



Benn PA. Clin Chim Acta. 2002 Oct;324(1-2):1

## 5. First trimester screening의 장·단점

보다 빠른 염색체 이상아의 산전진단으로 부모가 임신중단술을 원하는 경우 이에 따른 시술의 합병증이 적을 수 있을 수 있으며, 정상 염색체로 판명된 경우 염색체 이상아에 대한 걱정에서 벗어날 수 있다. 또한 현재까지의 연구를 종합해 보면 다운증후군뿐 아니라 다른 염색체 이상아의 선별검사 하는데 있어 제 1삼분기 모체혈청을 이용한 생화학적 검사와 초음파 검사를 결합하면 임신중기 선별검사 보다는 우수한 검출율과 위 양성율을 보이는 것으로 보고되어 있다. 하지만 다음과 같은 사항들은 고려의 대상이 된다.

- 1) 제 1삼분기 선별검사서 양성으로 나오게 되면 확진 검사로 융모생검을 권유하게 되는데, 이 시술은 태아에 대한 위험도가 다소 높고, 대안으로 양수천자를 하게 되면 최소 15주까지 기다리게 되어 부모의 불안감이 커질 수 있다.
- 2) 태아 NT가 증가되어 있는 경우 염색체 핵형 검사상 정상이라 하여도 자연유산, 심장기형 등의 위험성이 남아있기 때문에 이런 경우 불확실성에 대한 불안감이 임신 중기까지 지속될 수 있다.
- 3) 제 1삼분기 선별검사 후에도 신경관 결손 등의 태아 구조적 이상에 대한 검사가 필요하기 때문에 제 2삼분기에 모체혈청  $\alpha$ -fetoprotein (MSAFP)과 초음파 검사 등이 추가로 필요하게 된다.
- 4) 이른 시기에 산전진단 되기 때문에 결국은 유산이 될 염색체 이상아까지 발견하게 될 수도 있다. 하지만 이런 문제는 제 1삼분기 선별검사에서만 나타나는 문제가 아니어서, 다운증후군 태아에서 임신 12주(태아의 NT를 측정하는 시기)에서 만삭까지 이르는 동안 30%, 16주(임신 제 2삼분기 모체 혈청 선별검사를 시행하는 시기)에서 만삭까지는 20%가 자궁 내에서 사망한다고 한다. 영국의 The Fetal Medicine Foundation Multicenter Project의 연구 결과에 따르면 임신 제 1삼분기에 임신부의 나이와 NT로 다운증후군의 위험도를 계산하여 그 위험도가 1/300 이상일 경우 침습적인 염색체 핵형 분석을 하여 다운증후군 태아로 판명된 경우 임신 중단술을 하게 되면 다운증후군 생존아의 빈도를 최소한 78% 감소시킬 수 있을 것으로 보고하였다.

## 참고문헌

- Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: II first trimester testing, integrated testing, and future directions. Clin Chim Acta 2002 Oct;324(1-2):1-11.
- Chung JH, Yang JH, Song MJ, Cho JY, Lee YH, Park SY, Moon MJ, Lim HJ, Choi JS, Kim JO, Shin JS, Ahn HK, Han JR, Kim MY, Choi KH, Ryu HM. The Distribution of Fetal Nuchal Translucency Thickness in Normal Korean Fetuses. J Korean Med Sci 2004;19(1);in press
- 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;358:1665-7.
- Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1999;19:505-12.
- Haddow J, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. New Engl J Med 1998;338:955-61.
- Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. Am J Med Genet 1997;69:207-16.

- Nicolaides KH, Bindra R, Heath V, Cicero S. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 Jul;12(1):9-18.
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 1998;18:519-23.
- Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Jul;22(1):36-9.
- Spencer K, Berry E, Crossley JA, Aitken DA, Nicolaides KH. Is maternal serum total hCG a marker of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy? *Prenat Diagn* 2000;20:311-7.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
- Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18:511-23.
- Wald NJ, Walters J, Rodeck C, Chitty L, Hackshaw AK, Mackinson AM. First and Second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Screen, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technology Assessment* 2003; Vol. 7: No. 11
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003 Oct 9;349(15):1405-13.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy (FASTER): Principal results of the NICHD Multicenter Down Syndrome Screening Study. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
- Wald NJ, Rodeck C, Rudnicka A, Hackshaw A. Nuchal translucency and gestational age. *Prenat Diagn* 2004;24:150-1.
- Malone FD, D'Alton ME: First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;102:1066-79.
- Nicolaides KH: Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
- Wald NJ, C Rodeck, AK Hackshaw, A Rudnicka: SURUSS in Perspective. *Semin Perinatol* 2005;29:225-35.

## 약 력

### 양 재 혁 교수

1986년	한양의대 졸업
1987년	한양대학병원 인턴
1991년	한양대병원 레지던트
1992년	한양대학원 석사
1998년	한양대학원 박사
1996-1997년	연수 Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Imaging, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.
1995-1996년	연수 Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Genetics and Ultrasound, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.
현재	부교수, 성균관대학교 의과대학.
1999-현재	Director, Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil Hospital and Women's Healthcare Center