

산전 초음파상에서의 선천성 기형과 염색체 분석*

계명대학교 의과대학 산부인과학교실 및 임상병리학교실** 및 포항선린병원 산부인과***

조준형 · 신해영 · 김택훈 · 김종인 · 전효진** · 박일영***

서 론

임신기간동안 초음파를 이용한 검사는 진전된 임신주수를 포함하여 선천성 태아기형의 발견에 도움을 주고, 초음파에 의한 태아기형의 발견은 기형의 원인, 더욱 발전한 진단적 방법, 태아의 예후, 자궁내에서의 처치, 재발율 등에 관한 문제에 직면하게 되며, 이와 같은 의문의 문제는 태아기형이 염색체 이상을 가지고 있을 경우에 명확하여 진다.

주요한 태아 선천기형의 6~7%에서 염색체 이상과 관련되어 있고¹⁾ 이 선천기형이 자궁내胎아발육부전과 동반시 염색체 이상의 비는 증가하며²⁾, Aubry 등³⁾은 자궁내 기형의 원인분석으로 태아 karyotype의 중요성을 강조하였다.

자궁내 태아기형의 경우에 있어서 유전학적 상담 (genetic counselling)은 정확한 진단이 필수적이며, 태아기형에 대한 염색체 검사의 발달로 출생전 염색체 이상의 발견은 최고 30%까지 하게 되었다^{4~6)}.

따라서 산전 유전진단은 임신주수와 적응증이 각각 다른 경우에 있어서 적절한 진단방법의 선택이 중요하며, 태아의 유전질환 검출 뿐만 아니라 분만시기 및 분만방식을 결정하는데 중요하다.

이에 본 저자들은 임신 2기, 3기에서 시행한 초음파검사에서 태아기형이 나타난 경우, 초음파 유도하여 양수 천자를 시행, 염색체 배양검사를 실시하여 나타난 염색체 이상을 비정상 초음파소견과 비교분석하여 문현고찰과 함께 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1987년 1월부터 1993년 2월까지 계명대학교 동산의료원 산부인과에서 임신 14주에서 34주사이의 임부들에게 산전진단을 위한 초음파를 실시하여 자궁

내 태아기형(fetal abnormality), 태반기형(placental abnormality) 및 양수질환(amniotic fluid disorder) 등의 기형이 발견된 29례의 임부들을 대상으로, 양수 천자를 통한 태아의 염색체 분석(fetal chromosomal analysis) 방법을 선택 시행하였다. 시행방법은 임산부를 완전히 배뇨시킨 후 초음파검사를 시행하여 태아와 태반의 제반검사를 시행한 후 태반과 제대를 가급적 피하여 양수양이 많고 태아의 상하지가 있는 위치에서 채취할 수 있도록 산모의 복부에 표시한 후 바늘의 주입방향과 주입각도를 결정하여, 복부를 소독한 후 초음파 감시하에 20 또는 22-gauge의 spinal needle을 이용하여 복벽을 통해 양막강내에 삽입하고, stylet을 제거한 다음 모체세포의 오염 가능성을 줄이기 위해 처음 몇 방울의 양수를 배린 후 30cc의 양수를 천자하여 즉시 실험실로 옮겨 약간 혼들어 준 후 양수 5ml를 TC culture flask에 넣고 동량의 배양액(Chang's media, Ham's F-10)을 첨가하여 37°C, 5%CO₂ 배양기에서 배양한다. 배양하기 시작한 후 4~5일이 되어 세포가 자라기 시작하며, 새로운 배양액으로 갈아주고 이를 매 3 일마다 되풀이 하여 도립현미경하에 자라는 현미경하에 자라는 형태를 확인하면서 2~3주 배양한다. 세포군집이 충분히 관찰되면 계대배양하고, 2~3일 후 mitosis가 보이면 10/ug/ml의 colcemid를 0.5ml를 넣고 2~5시간동안 5% CO₂ 배양기에 둔 후 배양액을 완전히 제거하고 세포수확의 관례적인 방법에 따라 세포를 수확하여 염색체 포분을 만들고, slide를 공기 건조시킨 후 G-banding 등을 하여 20~50개의 세포를 관찰하고, 잘펴진 중기상의 염색체를 사진촬영하여 염색체 핵형을 분석하였다.

결 과

임신부의 평균연령은 26±2.7세였고, 임신 14~34

* 이 논문은 1993년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어 졌음

주사이에서 발견된 태아 기형의 초음파 소견으로는, 7례에서 뇌실(ventricle)의 확대 및 위축된 맥락종(choroid plexus)의 전방으로의 전이 소견을 나타낸 수두증(Fig. 1.), 5례에서 태아경부영역에서 다수의 격벽을 가진 다낭성낭종, 5례에서 심한 태아복수와 복벽이 두꺼워져 있으면서, 심한 안면부종(facial edema), 심낭삼출액(pericardial effusion) 소견을 보인 태아수증(fetal hydrops, Fig. 2.), 5례에서 나타난 제대기저부탈장(omphalocele)의 경우는 간(liver), 위(stomach)등의 장기가 막(membrane)에 쟁여 탈장(herniation)된 소견이 나타났다(Fig. 3.).

그외 양수과다증(polyhydramnios), 유문협착증(pyloric stenosis) 및 수신증(hydronephrosis)등의 소견을 보여주었다.

초음파상 자궁내기형이 많이 발견된 임신주수는 임신 16~17주였으며(29.4%), 다음은 임신 24~26주(17.6%)였다(Table 1.).

염색체배양검사상 나타난 염색체 이상으로는 45X (Fig. 4), 47, XX, +18 (Fig. 5.) 등이 4례로서 가장 많았고, 그외 46 XY / 46XY, t(5 : 15), (p12 : q21.2) (Fig. 6.), 446, del(1) (q31) (Fig. 7.) 등이었다.

또한 양수 천자에 의한 염색체 이상 소견을 보인



Fig. 1. Ultrasonographic picture showing hydronephrosis.

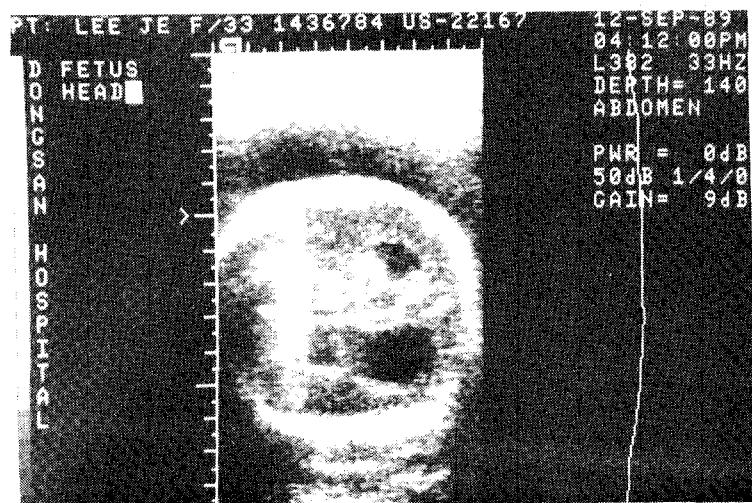


Fig. 2. Ultrasonographic picture showing pleural effusion.



Fig. 3. Ultrasonographic picture showing omphalocele

Table 1. Gestational age and sonographic abnormalities

| Sonographic abnormalities | Gestational age (weeks) | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|-----|
| | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 21 | 24 | 26 | 27 | 28 | 29 | 31 | 32 | 33 |
| Hydrocephalus | | | 1* | | | | | 1 | 1\$ | 2 | | | | 1 | 1\$ |
| Hydrops fetalis | | | | 1 | 2 | | | 2 | | | | | | | |
| Cystic hygroma | 1 | 1* | 1# | 1 | 1 | | | | | | | | | | |
| Omphalocele | 1 | | 2 | 1 | | | | 1 | | | | | | | |
| Polyhydroamnios | | | | | | | | | 1 | | 1@ | | | | 1 |
| Subchorionic cyst | | | | 1 | | 1 | | 1 | | | | | | | |
| Fetal ascites | | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | |
| Pyloric stenosis | | | | | | | | | | | | 1 | | | |
| Hydronephrosis | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Pleural effusion | | | | | 1 | | | | | | | | | | |

Combined with hydrops fetalis

* Combined with omphalocele

\$ Combined with polyhydroamnios

@ Combined with pyloric stenosis

Table 2. Chromosomal abnormalities

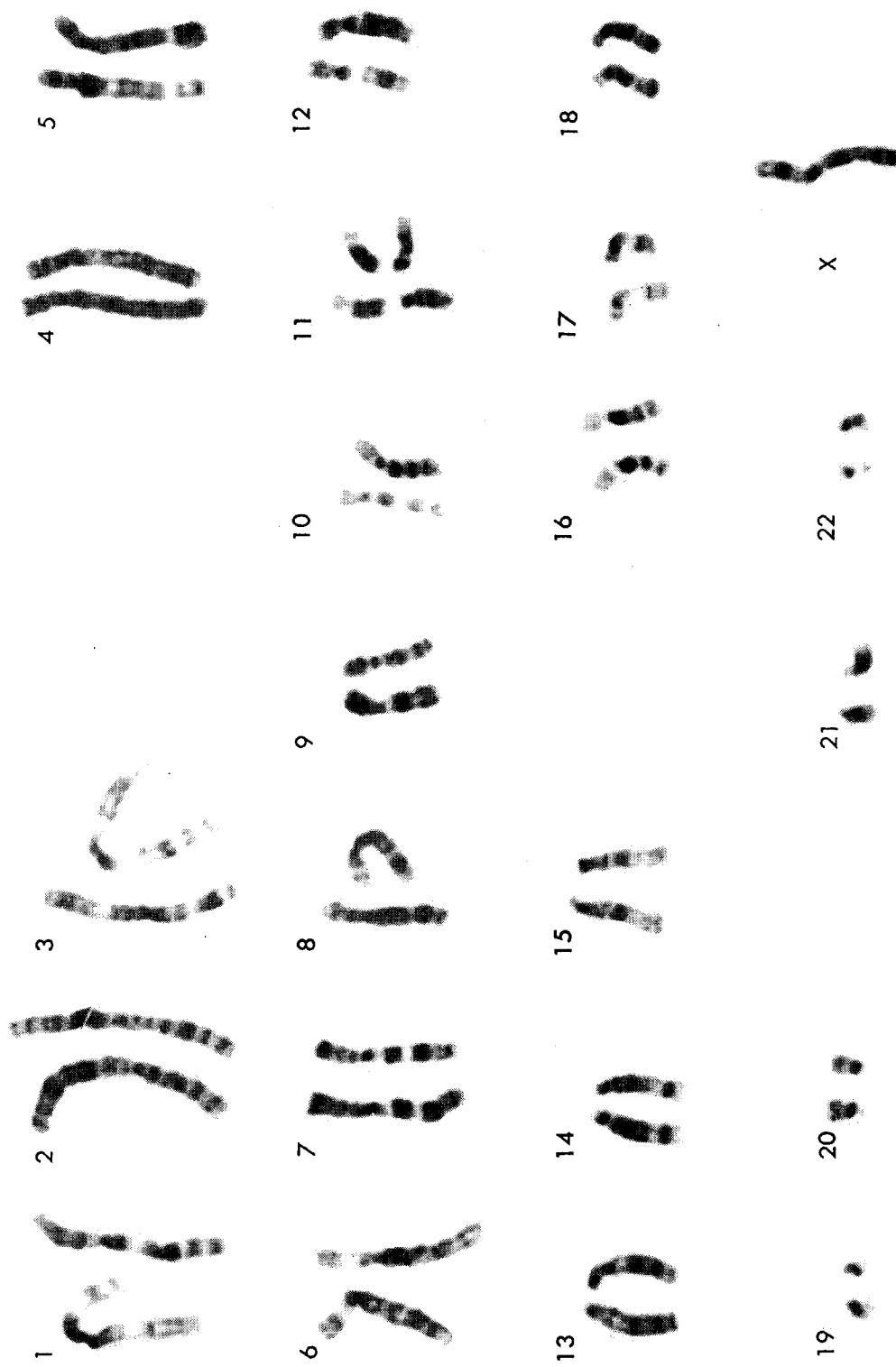
| Karyotype | n |
|--|---|
| 45, X | 4 |
| 47, XY, +18 | 4 |
| 46, XY, long Y | 1 |
| 46, del(1)(q31) | 1 |
| 46, XY/46, XY, t(5 : 7) | 2 |
| 46, XY/46, XY, t(5 : 15), (p12 : q21, 2) | 1 |
| 46, -15, +der(15)t(15)t(15 : ?)(p11 : ?) | 1 |

Table 3. Ultrasound abnormalities with chromosomal abnormalities

| Karyotype | Ultrasound findings |
|---|---|
| 45, X | Hydrops fetalis Cystic hygroma (3) |
| 47, XX, +18 | Hydrocephalus Polyhydroamnios Placental hydroptic change (subchorionic cyst) |
| 46, XY, long Y | Omphalocele |
| 46, del(1)(q31) | Fetal ascites |
| 46, XY / 46, XY, t(5 : 7) | Hydrops fetalis cystic hygroma |
| 46, XY / 46, XY, t(5 : 15), (p12 : q21, 2) | Hydrocephalus |
| 46, -15, +der(15)t(15) t(15 : ?)(p11 : ?) | Hydrocephalus |

Table 4. Indication for Fetal Karyotyping and Abnormal Findings of Chromosomes.

| Indication | karyotype |
|--------------------------------|---|
| Cystic hygroma | (2) 45, X (1) 46, XY / 46, XY, t(5 : 7) (1) Normal |
| Fetal ascites | (1) 46, del(1)(q31) (1) Normal |
| Hydronephrosis | (1) Normal |
| Hydroamnios, pyloric syenosis | (1) Normal |
| Hydrocephalus | (1) 47, XY, +18 (1) 46, XY / 46, XY t(5 : 15), (p12 : q21, 2) (1) 46, -15, +der(15)t(15)t (15 : ?)(p11 : ?) (1) Normal |
| Hydrocephalus, omphalocele | (1) Normal |
| Hydrocephalus, hydroamnios | (1) 47, XX, +18 (1) Normal |
| Hydrops fetalis | (1) 45, X (1) 46, XY / 46, XY, t(5 : 7) (1) Normal |
| Hydrops fetlis, cystic hygroma | (1) 45, X (1) Normal |
| Omphalocele | (1) 47, XY, +18 (1) 46, XY, long Y (1) 46, -15, der(15)t(15)t (15 : ?)(p11 : ?) (2) Normal |
| Placental subchorionic cyst | (1) 47, XX, +18 (2) Normal |
| Pleural effusion | (1) Normal |



Clinical Pathology department of cytogenetic laboratory, Dong San Medical Center

Fig. 4. 46, X



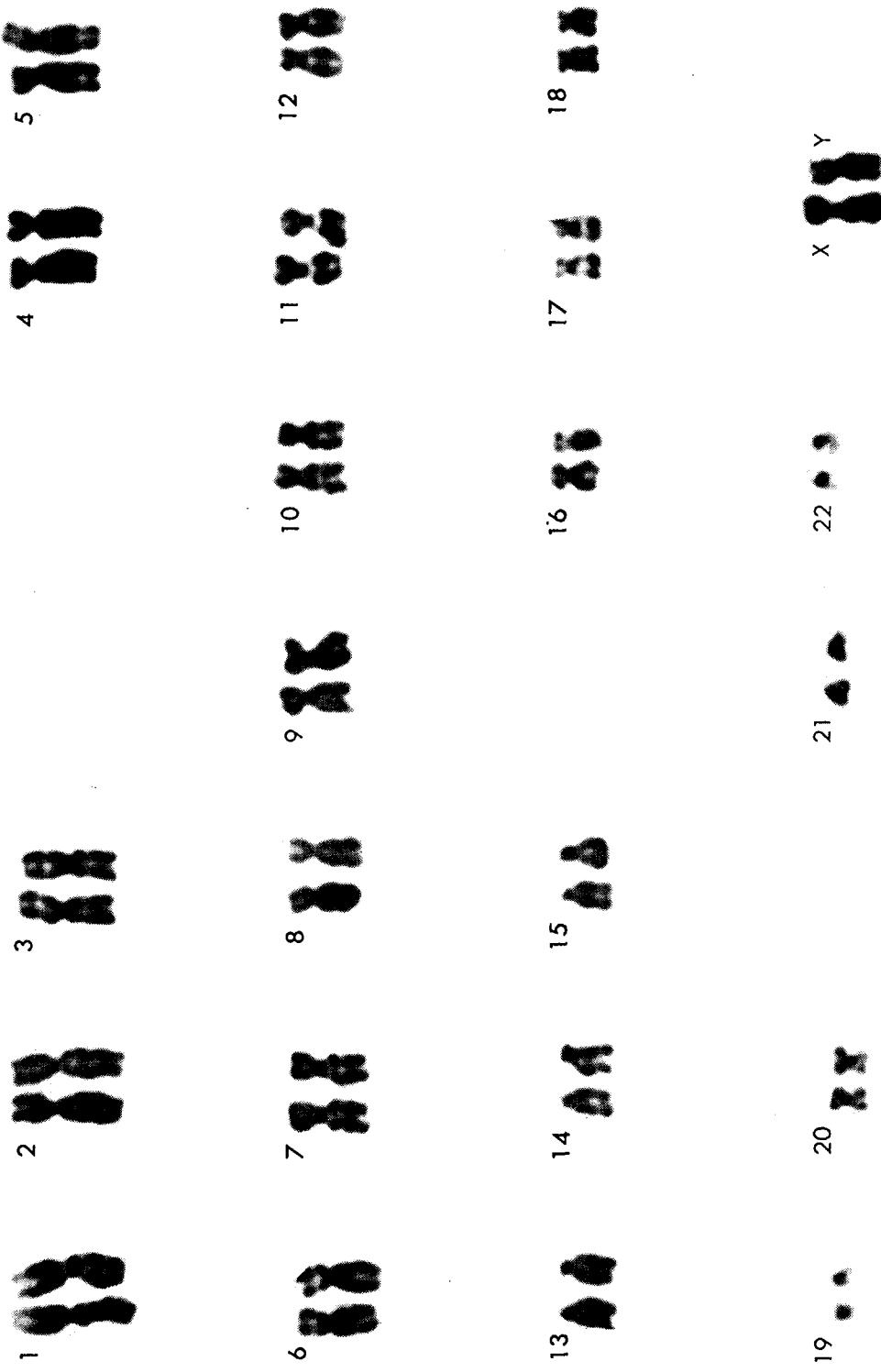
Clinical Pathology department of cytogenetic laboratory, Dong San Medical Center

Fig. 5. Trisomy 18



Clinical Pathology department of cytogenetic laboratory, Dong San Medical Center

Fig. 6. 46, del(1)(q31)



Clinical Pathology department of cytogenetic laboratory, Dong San Medical Center

Fig. 7. 47XY / 46XX, t(5 : 15), (p12 : q21, 2)

경우에 관련되는 초음파 이상소견은 45, X에서 다낭성낭종, 태아수증의 소견을, 47, XX, +18에서 수두증, 양수파다, 태반의 이상소견등을 보여주었다 (Table 3.).

초음파상 이상소견을 나타낸 경우에 양수 천자에 의한 관련된 이상 염색체 소견은 다낭성낭종 4례에서 2례의 45X, 1례의 46, XY/46, XY, t(5:7) 및 1례의 정상 염색체소견을 나타내었으며, 수두증, 태아수증, 제대기저부탈장등에서 염색체 이상 소견을 나타내었다(Table 4.).

고 칠

태아에 대한 karyotype의 주 적응증은 초음파검사에서의 단독 또는 병존하는 태아 선천기형, 태아성장지연(fetal growth retardation)이나 양수질환(amniotic fluid disorder)등의 기형이 나타나는 경우이다.

Palmer⁷⁾에 의한 경우는 고위험도 기형(high-risk malformation) 즉, 수두증(hydrocephalus), 낭성 임파관종(cystic hygroma), 제 헤르니아(omphalocele)에 대한 연구로 염색체 이상의 빈도가 27.0%로 나타났으며, Nicolaides⁸⁾에 태아기형과 초음파로 발견된 비치사적인 태아기형에 대한 연구로 31.0%의 높은 염색체 이상의 빈도를 보였다. 대부분의 염색체 이상은 trisomy 18이며, trisomy 13, 18, 21과 monosomy X가 전체 염색체 이상의 80.0%를 차지하며, 특히 다발성 태아기형이 존재할때나 기형이 태아 성장지연과 연관되어 있을 때 빈도가 더 높았다.

때때로 분명한 원인이 없이도 양수 질환(amniotic fluid disorder), 특히 양수파다 증에서 염색체 이상을 포함한 태아기형과 종종 관련되어 있다^{9~11)}.

태반질환은 대부분 낭성 임파관종, 위장관기형, 심장기형이 존재할때 높은 빈도를 나타내며, 양수질환과 연관된 경우는 빈도가 높지 않다.

산전 초음파진단이 최근에 임상에 이용되어, 산전 진단된 구조적 결함과 염색체 이상과의 관계는 완전히 밝혀지지 않았지만, Hauge¹²⁾은 제대기저부탈장(omphalocele), 삼체성(trisomy)과 신경관 결손(neural tube defect)의 밀접한 연관에 대하여 밝힌 바있다. 양수 질환이나 태반 질환도 다발성 태아기형이 존재하거나, 기형이 자궁내 태아의 성장 지연과 연관되어 있을때 염색체 이상의 빈도가 특히 높

다고 알려져 있다.

대부분의 경우에서 양수 세포는 양수천자를 통해 얻어졌는데, 이 시술은 안전하고 간단한 방법이긴 하지만 세포유전학적인 결과는 약 3주 뒤에 얻을 수 있다.

Claussen¹³⁾은 자라는 양막세포의 배양으로 부터 단일 유사분열 세포를 추출함으로서 양수천자후 기다리는 약 3주의 시간과 태아 혈액 추출후 림프구 단기 배양을 위해 기다리는 48~72시간을 줄일 수 있었다. 또한 태아경 검사가 초음파 유도하의 제대천자를 하게 됨으로서 karyotyping의 위험도가 한층 감소되었다¹⁴⁾.

그러나 심한 양수 과소증이나 무양수증의 경우에는 양수천자 뿐만 아니라, 태아혈액 추출에 어려움이 있다. 자궁내의 구조적인 기형(structural malformation)이 발견될 때마다 양수 천자를 시행하여 얻어진 그 정보와 관련해서 무엇을 할 것인가 판단하는 것은 어려운 것이다. 염색체 이상의 유무와 관계 없이 구조적인 기형이 임신 23주전에 발견되면 산모는 임신 중절술을 하고자 한다. 그러나 임신 23주후에 발견되면 의사는 윤리적, 의료적인 문제에 대면한다.

만약, 태아의 수술이 계획되면 산모에 대해 지속적인 양수천자를 시행하여, 분만 계획에 있어서 임상의사와 환자는 제왕절개가 태아상태에 미치는 영향, 산전진단된 염색체이상이 심한 정신적 지연(mental retardation) 즉, trisomy 13, 18과 관련이 있는 경우, 또는 정신적 지연의 심각한 증상이 없는 경우에 대하여 임의의 분만계획을 세워야 한다.

염색체 이상이 밝혀지지 않은 경우는 환자에게 새로 태어날 아기를 돌볼 임상의를 만나게 하고, 미래의 사태를 정신적으로 준비할 시간을 제공해야 하며, 같은 구조적 기형을 지닌 아이의 부모와 상담을 하도록 권유한다.

모체혈청내의 alpha fetoprotein(AFP), 발달된 초음파영상등의 산전진단법의 발달은, 염색체검사의 필요성을 증대시키고, 특히 초음파에 의한 태아기형의 발견시, 양수천자는 태아기형으로 산전진단된 산모에게 기본적으로 실시 되어야 하며, 보다 많은 정보가 유용해짐에 따라 특수 구조적 기형과 관련된 염색체 이상의 위험도를 분류할 수 있을 것이며, 초음파 소견과 염색체 이상과의 관계가 분명히 확립된 바가 없으므로, 앞으로 좀 더 이에대한 활발한 연구가 있을 것으로 사려된다.

要 約

저자들은 1987년 1월부터 1993년 2월까지 계명대학교 의과대학 동산의료원에서 임신 13~34주에 시행한 산전 초음파검사상 진단된 29례의 태아, 태반, 양수의 비정상, 기형의 경우에서 양수천자를 실시하여 15례의 염색체이상을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

参考文献

1. Kalter H, Warkany J: Congenital malformation: Etiologic factors and their role in prevention. *N Eng J Med* 1983; (8)308: 424-431.
2. Larsen JW, Evans MI: Genetic causes, Intrauterine Growth Retardation. New York, Macgraw-Hill, 1994, p. 81.
- 3 Aubry JP, Aubry MC, Henrion R: Depistage échographique des anomalies chromosomiques. A propos des trisomies 13 et 18. *J Genet Hum* 1982; 30: 183-187.
- 4 Basaran S, Miny P, Pawlitzki IH: Rapid karyotyping for prenatal diagnosis in the second and third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1988; 8: 315-319.
- 5 Holzgreve W, Miny P, Basaran S: Safety of placental biopsy in the second and third trimester. *N Engl J Med* 1987; 317: 1159-1163.
6. Ayme S, Mattei JK, Mattei MG: Anomalies chromosomiques, facteurs et risque actuellement connus. *J Genet Hum* 1980; 28: 155-161.
7. Palmer CG, Miles JH, Howare-peebles N: Fetal karyotype following ascertainment of fetal anomalies by ultrasound. *Prenat Diagn* 1987; 7: 551-557.
8. Nicolaides KH, Pocleek CH, Gosden CM: Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations. *Lancet* 1986; 1: 283-286.
9. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: The relationship of marginal and decreased amniotic volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 245-251.
10. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: The relationship of increased amniotic volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 250-252.
11. Tabor A, Philip J, Bang J: 45, X Karyotype: May the diagnosis be suspected on ultrasonic examination in the second trimester of pregnancy?. *Prenat Diagn* 1981; 1: 281-283.
12. Hauge M, Bugge M, Niesol J: Early diagnosis of omphalocele constitutes indication for amniocentesis. *Lancet* 1983; 11: 507-510.
13. Calussen U: The pipette method: A new rapid technique for chromosome analysis in prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1980; 54: 277-279.
14. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F: Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. *Prenat Diagn* 1983; 3: 271-283.

=Abstract=

Congenital Abnormalities of Prenatal Ultrasound and Chromosomal Study

Jun Heong Cho, MD; Hae Young Shin, MD; Taek Hoon Kim, MD; Jong In Kim, MD;
Hyo Jin Chun*, MD; Il Young Park**, MD

Department of Obstetrics and Gynecology

*Department of Clinical Pathology**

School of Medicine, Keimyung University

Depatmemnt of Obstetrics and Gynecology

*PoHang Sun Rin Presbyterian Hospital***

The inability to make a definitive diagnosis in the fetus with a sonographical abnormality often results in parental and physician uncertainty.

Antanatal chromosome evaluation could needed in prenatal and physician uncertainty. Twenty-nine fetuses with an abnormal ultrasound examination were tested for chromosomal abnormality. Fifteen cases of these fetuses had various chromosomal abnormalities. Knowledge of the fetal chromosome constitution in the setting of abnormal ultrasound has important epidemiologic, cost-benefit, counselling and pregnancy management implication.

Key Words: Chromosome analysis, Fetal anomaly, Sonography