

임신중 시행한 유전적 양수천자 1,062예

계명대학교 의과대학 산부인과학교실,* 임상병리학교실,**
의학유전연구소,*** 김택훈산부인과****

배정만,* 강석선,* 이정호,* 전효진**,***
김택훈,**** 윤성도,* 김종인**

=Abstract=

Analysis of 1,062 Cases of Genetic Amniocentesis

Jung Man Mae, M.D.,* Suk Sun Kang, M.D.,* Jung Ho Lee, M.D.,*
Hyo Jin Chun, M.D.,** Taek Hoon Kim, M.D.,***
Sung Do Yoon, M.D.,* Jong In Kim, M.D.****

Department of Obstetrics and Gynecology,* Clinical Pathology,** Institute for Medical Genetics,***
School of Medicine, Keimyung University, Dr Kim's Ob & Gyn Clinic****

Genetic amniocentesis has become established as a widely used tool for the diagnosis of fetal chromosome abnormalities, neural tube defect, and a variety of metabolic disease. This is an analysis of our experience with 1,062 case that have been undergone amniocentesis at Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keimyung University and Dr Kim's Ob & Gyn Clinic from January 1993 to December 1996.

High maternal serum alpha fetoprotein(MSAFP) was the most common indication of amniocentesis(31.3%) and the most common age distribution at amniocentesis was 31~35 years(35.6%). Chromosomal aberration were diagnosed in 66 cases(6.23%) of which numerical aberration was 20 cases(1.88%) and structural aberration was 25 cases(2.35%) with 21 cases (1.97%) normal variants. Autosomal aberration was observed in 15 cases(75%) and sex chromosome aberration was observed five cases(25%). Among the autosomal aberration, six cases of trisomy 21, seven cases of trisomy 18, two cases of trisomy 13 were found. Among the sex chromosome aberration, two cases of Turner syndrome, two cases of Kleinfelter syndrome, one case of triploidy were found. Among the structural aberration, 46,XX,t(13:14) Robersonian translocation was the most common(four cases). No complication was found such as preterm labor, fetal death, and neonatal complication. This is a report of a relatively large series of genetic amniocentesis from a single institution, with analysis of the indication, age distribution, results and complication.

Key words: Genetic amniocentesis; Chromosomal abnormalities

I. 서 론

1882년 Schatz에 의해 처음 시도된 것으로 알려진 양수천자는, 1950년 중반에는 태아의 Rh 동종면역감작의 분석에 주로 사용되었으며(Walker, 1957), Steele과 Breg(1966)에 의해 양수내 혹은 양수세포 내에서 발견될 수 있는 특이 표식자가 면역학적, 생화학적, 염색체의 이상과 관련된 유전질환의 산전진단에의 양수천자의 이용이 소개되었고, 그 이후 많은 연구 기관에서 양수천자와 관련된 위험성, 합병증, 검사후의 임신의 결과에 대한 분석 결과, 임신중 행하는 양수천자에 의한 검사법이 안전한 시술이며, 합병증이 적은 것으로 보고되어(Lowe et al., 1978; Golbus et al., 1979; Tabor et al., 1986), 유전 질환의 산전진단을 위한 일반적인 진단법으로 알려져 있다.

양수천자는 일반적으로 임신 16주에서 18주에 시행되나, 질환의 진단시 임신의 종결과 유지에의 결정의 어려움으로 조기 양수천자에 의한 산전진단, 임신 7주에서 12주 사이에 행하는 융모막 검사 등이 시도되고 있으며, 현재에는 이와 같은 침윤적 검사 방법 대신 모체혈 내의 태아혈검사, 착상전 검사법 등의 비침윤적 검사법 등이 활발히 연구되고 있다.

저자들은 1993년부터 1996년까지 계명대학교 의과대학 산부인과학교실에서 산전진단을 위해 시행한 1,062예의 임신 중기 양수천자의 적응증 및 결과 등을 분석하여 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1993년부터 1996년까지 계명대학교 의과대학 산부인과학교실에서 유전질환의 산전진단을 위해 내원한 임신 13주에서 임신 29주 사이의 임신부 1,062예를 대상으로 임신 중기 양수천자를 시행하였다.

양수천자시 월경력과 초음파검사로 임신주수를 결정하였으며, 초음파를 이용하여, 태아의 수, 태아의 생존여부, 태반의 위치 등을 확인하였고, Rh음성의 임신부를 위해 혈액형검사도 시행하였으며, 초음파 감시하에 22개이지 척수천자 바늘을 이용하여, 산전 유전진단을 위한 양수 약 20cc를 채취하였다.

채취한 양수는 검사실로 보내어져 800 rpm, 10분간 원심분리하여 상층액을 제거한 후 2 ml의 fetal

calf serum을 시험관내 첨가하였다. 5% CO₂ incubator 내에 7일간 배양한 후 성장의 정도에따라 culture media를 첨가하여, 재배양하였다.

대부분의 배양은 2~3주 내에 세포증기세포를 수집하기에 충분한 배양상태를 보여주었다.

세포증기세포의 수집을 위해 배양된 프라스크에 Hank 용액 내에 10 mcg/ml의 colcemid 0.38 ml를 첨가한뒤, 2~3시간 후에 culture media를 제거하여, 0.25% trypsin 4 ml를 첨가하고 세포분지관찰을 위하여 10분 정도 scratch를 행하였다.

6 ml의 culture media를 프라스크에 다시 첨가하여, 그 내용물을 15ml 원심분리관에 옮긴 후 800 rpm으로 10분간 원심분리, 상층액을 제거하였다.

0.075% KCL, 6 ml를 첨가하여, 잘 혼합한 후 상온에서 15분 방치한 뒤, 800 rpm으로 10분간 다시 원심분리하였다, 상층액을 제거한 후 8 ml 고정용액을 첨가하여 1시간 이상 실온에 방치한 뒤 800 rpm으로 5분간 다시 원심분리하였다, 상층액을 제거한 후 1 ml 신선한 고정용액을 첨가하여 잘 혼합한 후 깨끗한 슬라이드에 2~3 방울을 점적하여, 건조시켜 관찰하였다.

일반적으로 2개의 프라스크로부터 10~15개의 잘 배양된 세포증기세포를 관찰하였으며, 숫자인 혹은 구조적인 이상의 경우에만 banding검사를 시행하였다.

III. 결 과

연구 대상군의 임신주수는 13주에서 29주까지였고, 연령분포는 18세에서 46세까지였으며,

31세에서 35세까지의 군이 35.6%로 가장 많은 분포를 보여주었으며(Table 1), 임신 중기 양수천자의 적응증으로는 모성혈청 AFP이 높게 나온 경우가 324 예(31.3%)로 가장많은 빈도를 보였으며, 선천기형 기왕력, 고령 임산부, 과거 다운증후군을 분만한 임신부, 모성혈청 AFP이 낮게 나온 경우 등의 순이었다 (Table 2).

검사를 시행한 1,062예 중 66예에서 염색체 이상의 소견을 보였으며, 수적인 염색체 이상은 20예 (1.88%), 구조적인 염색체 이상은 25예(2.35%)로 나타났으며, 상염색체 이상은 15예, 성염색체 이상은 5예로서, 6예의 21번 삼염색체증후군, 7예의 18번삼염색체증후군, 2예의 13번 삼염색체증후군 등의 결과를

나타내고 있다(Table 3).

Table 1 Age distribution

Age	No.	%
< 20	21	1.9
21 - 25	134	12.7
26 - 30	326	30.7
31 - 35	378	35.6
>35	203	19.1
Total	1,062	100

Table 2 Indication of prenatal genetic amniocentesis

Indication	No	%
High maternal serum AFP	324	31.3
Previous congenital anomaly	184	17.3
Elderly gravida	143	13.4
Previous Down syndrome	122	11.4
Lower maternal serum AFP	112	10.4
Rerat pregnancy loss	67	6.2
Anomaly in relatives	62	5.6
Drug	24	2.2
Previous mental retardation	16	1.4
Known translocation carrier	8	0.8
Total	1062	100

구조적염색체 이상의 경우 46,XX,t(13: 14) Robertsonian translocation이 25예 중 5예로 가장많은 빈도를 나타내었다. 임신중 시행한 양수천자에 의한 조기진통, 양수파막, 태아사망 등의 합병증을 경험하지 못하였다.

IV. 고 칠

1950년대 초에 양수내 Barr body를 이용한 태아 성감별의 산전진단을 위해 이용된 임신 중기 양수천자법은 그 이후로 안전성과 진단에 대한 유용성이 여러연구기관의 연구에 의해 입증되었으며, 용모막 검사나 제대혈천자 등의 산전 진단법에 비하여 일반적으로 많이 이용되고 있다(Fuchs 1956).

양수천자법에 의한 가장 흔한 적응증은 양수의 배양을 통한 세포의 세포유전학적 분석으로서, 세포

Table 3. Cytogenetic Outcome in amniocentesis

Noraml karyotype(46,XX or 46,XY)	1017
Normal variants	21
46,XX or 46,XY, inv(p12;q21.1)	16
inv(9)(p13;q21.1)	2
inv(9)(p13.3;q11)	1
inv(9)(p11;q21.3)	2
Abnormal karyotype	45
Chromosomal aneuploidy	20
Autosomal aneuploidy	
47,XX or XY, +21	6
47,XX or XY, +18	7
47,XX or XY, +13	2
Sex chromosome aneuploidy	2
45,X	2
47,XXY	
Triploidy	1
69,XXX	2
Unbalanced translocation	1
46,der(1),t(1:15)(pter:q22.2)	1
46, -15,+der(15)t(15:?) (p11:?)	1
Balanced translocation	15
Robersonian	
46, t(13:14)	4
46, t(14:21)	2
Reciprocal	
46, t(5:15)&(6:9)	1
46, t(6:7)(q16.2:q36.3)	1
46, t(1:19)(q23:p13)	1
46, t(11:12)(q22.1:q12)	1
46, t(1:7)(q29:pter)	1
46, t(8:9)(q23.3:q21.1)	1
46, t(1:14)(p34.2:q32.3)	1
46, t(20:22)(q13.1:q13.3)	1
46, t(10:12)(q23.2:pter)pat	1
Other structural abnormalities	2
46, del(1)(q31)	1
46, del(3)(p35-26)	1
Mosaicism	6
46,XY/45,X/47,XY,+mar	1
46/47,XY,+mar	1
46,XY/46,XY,+i(2q)/47,XY,+i(2q)	1
46/47,XYY	1
low grade mosaics, isochromosome	2
Total	1062
	46

배양법과 기술의 발달로 세포유전학적 검사 결과의 정확성과 2주 내의 빠른 결과가 가능하게 되었다(Evans, 1986; Martin, 1980; Cheung et al, 1987).

양수를 이용한 산전진단의 가장 혼란 적응증은 고령의 임신부로서, 임신부의 나이가 증가할수록 염색체 이상에 의한 비정상적 수태가 증가함으로 35세 이상의 임신부에게는 양수 천자에 의한 산전 검사가 권해지고 있으며(Hook et al., 1983; ACOG, 1987), 본 연구에서는 산전 모체혈을 이용한 선별검사에서 높은 수치의 태아 당단백이 가장 혼란 적응증을 보여주었으며, 그 외에도 선천기형 기왕력, 고령 임신부, 과거 다운증후군을 분만한 임신부, 모성혈청 AFP이 낮게 나온 경우 등의 순이였다.

Milunsky(1974) 등에 의하면 양수천자에 의한 염색체 이상의 빈도는 3.0%로 보고되고 있으나, 본 연구에서는 6.23%로 높게 나타나고 있다.

임신 중기 양수천자시 갈색 혹은 녹색을 띤 양수의 발견이 1~6%의 빈도로 발견되며(Elias et al., 1996), 발견시 태아의 유병률 및 사망률이 증가하는 것으로 보고되고 있다(Zorn et al., 1986). 양수천자는 숙달된 경우 비교적은 적은 부작용을 가진 안전한 시술로서, 모체에는 0.1% 정도에서 시술과 관련된 양막염이((Steele, 1956), 1~2%에서 양수의 누수 등이 발생할 수 있으나, 대부분에서 특별한 증상없이 48시간 내지 72시간내 소실된다(Crane, 1986). 양수천자와 관련된 임신 손실은 0.2 내지 0.5%로 보고되고 있으며(Charrow et al., 1991.; Golbus et al., 1979) 이는 검사시의 임신주수, 채취한 양수의 양, 천자가 실패한 겨우 수일후의 재천자 등과는 관련이 없고, 동일 진단시기에 행하여진 실패한 천자의 횟수, 양수천자 후의 절출혈시 임신손실과 관련이 있는 것으로 알려져 있다(NICHD, 1976). 초음파 유도하에서의 양수천자 시 태아손상이 매우 드물다.

양수내세포의 세포유전학적 분석은 모든 경우의 99% 이상에서 태아의 상태를 반영하나(Charrow et al., 1991) 이들 결과의 임상적인 해석과는 항상 일치하지 않는다. 어떠한 산전 세포유전검사도 완전하게 완벽하지 않으며, 그럼으로 태아에 대한 보다 정확한 진단을 위한 지속적인 침윤검사법에 대한 경험이 필요하다.

발달된 초음파기술과 초음파를 이용한 천자침 사용의 숙달로 인해 임신 중기 양수천자로부터 임신 중기 이전, 즉 임신 10주에서 임신 14주사이의 조기 양수천자로의 산전진단이 시도되고 있다(Hook et al., 1988). 그러나 임신 초기의 양수천자는 양수량이 적어, 안전하게 시술하는 데는 많은 경험과 초음파의

이용이 필수적이며, 천자시 천자바늘의 삽입이 늦을 경우 태아막의 이완으로 양수내 삽입이 어려워, 천자시 일회의 빠르고, 강한 삽입이 필요하다. 또한 조기 양수천자에 의한 산전 검사는 용모막 검사에 비하여, 양수내 태아 당단백과 *achethylcholinesterase*의 측정, 다태아에서의 진단이 가능한 장점을 가지고 있으나(Wald et al., 1988), 시행시 배양 실패의 가능성, 각기 진단 시술에 의한 위험성과 장점, 각 시술의 제약점, 임신 중기 때의 재 양수천자 가능성에 대한 것을 환자에게 충분히 설명하여야 한다.

산전에 행하여지는 진단적 시술은 유전상담과 함께 필요하다면 비정상 임신의 종결에 대한 설명이 이루어져야 한다. 산전 진단이 요구되는 환자의 98%의 이상이 정상적 검사 결과를 보이지만은, 어떠한 산전 검사도 건강한 신생아의 출산을 보장하지는 않는다는 것을 간과하였서는 안된다.

V. 결 론

1993년부터 1996년까지 계명대학교 의과대학 산부인과교실에서 유전질환의 산전진단을 위해 내원한 임신 13주에서 임신 29주 사이의 임신부 1,062예를 대상으로 임신 중기 양수천자를 시행하여, 그 적응증 및 결과 등을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

연구 대상군의 임신주수는 13주에서 29주까지였고, 연령분포는 18세에서 46세까지였으며, 31세에서 35세까지의 군이 35.6%로 가장많은 분포를 보여주었으며, 임신 중기 양수천자의 적응증으로는 모성혈청 AFP이 높게 나온 경우가 324예(31.3%)로 가장 많은 빈도를 보였으며, 선천기형 기왕력, 고령 임산부, 과거 다운증후군을 분만한 임신부, 모성 혈청 AFP이 낮게 나온 경우 등의 순이였다. 검사를 시행한 1,062 예 중 66예에서 염색체 이상의 소견을 보였으며, 수적인 염색체 이상은 20예(1.88%), 구조적인 염색체 이상은 25예(2.35%)로 나타났으며, 상염색체 이상은 15예, 성염색체 이상은 5예로서, 6예의 21번 삼염색체증후군, 7예의 18번 삼염색체증후군, 2예의 13번 삼염색체증후군 등의 결과를 나타내고 있다. 구조적 염색체 이상의 경우 46,XX,t(13: 14) Robersonian translocation이 25예 중 5예로 가장 많은 빈도를 나타내었다. 임신중 시행한 양수천자에 의한 조기진통, 양수파막, 태아사망 등의 합병증은 경험하지 못하였다.

-References-

- ACOG Technical Bulletin. Antenatal Diagnosis of Genetic Disorders. No. 108; Washington, DC, ACOG, September 1987.
- Charrow J, Nadler HL, Evans MI. prenatal diagnosis and fetal therapy. In: Emery AEH, Rimoin DL, eds. Principles and Practice of Medical Genetics, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone 1991(in press).
- Cheung SW, Crane JP, Johnson A et al. A simple method for preparing prometaphase chromosomes from amniotic fluid cell cultures. Prenat Diagn 1987; 7: 383.
- Elias S, Simpson JL. Amniocentesis. In: Milunski A, ed. Genetic Disorders and the Fetus. 2nd ed. New York. Plenum Press. 1986: 31-52.
- Evans MI, Schulman JD. Prenatal diagnosis; Invasive techniques and alpha-fetoprotein screening. In: Avery GB, ed. Neonatal Pathophysiology and Management of the Newborn. Philadelphia, Lippincott Harper, 1986.
- Fuchs SF, Rils P. Antenatal sex determination. Nature 1956; 117: 330.
- Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ et al. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. N Engl J Med 1979; 300: 157.
- Grane JP, Rohland BM. Clinical significance of persistent amniotic fluid leakage after genetic amniocentesis. prenat Diagn 1986; 6: 25.
- Hook EB, Cross PK, Schreimachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in liveborn infants. JAMA 1983; 249: 2034.
- Martin AO. Characteristics of amniotic fluid cells in vitro and attempts to improve culture techniques. Clin Obstet Gynecol 1980; 7: 143.
- NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group: Midtrimester Amniocentesis for Prenatal Diagnosis-Safety and Accuracy. JAMA 1986; 236: 1471.
- Steele WW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. Lancet. 1966; 1: 383.
- Tabor A, Philip J, Madson M et al. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low risk women. Lancet 1986; 1: 1287-1293.
- Zorn EM, Hanson FW, Greve IC et al. Analysis of the significance of discolored amniotic fluid at midtrimester amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1234.