

임신 중기 양수내 Alphafetoprotein(AFP)치

계명대학교 의과대학 산부인과학교실* · 임상병리학교실**
의학유전연구소*** · 김택훈 산부인과****
김종인*,*** · 전효진**,*** · 김택훈****

=Abstract=

Amniotic Fluid Alpha-Fetoprotein Levels during Midtrimester Pregnancy

Jong In Kim, M.D.,* *** Hyo Jin Chun, M.D.,** *** Taek Hoon Kim, M.D.***

Department of Obstetrics and Gynecology,* Department of Clinical Pathology**

Institute for Medical Genetics***, School of Medicine, Keimyung University,

Dr. Kim's Ob-Gyn Clinic***

In order to establish the normal range of the amniotic fluid alpha-fetoprotein(AFAFP), and use to basic screening program for detection of fetal anomalies, AFAFP levels were measured by radioimmunoassay in 780 pregnant women for variety of indications of amniocentesis from January, 1992 to December, 1996. The median value of AFAFP in Korean pregnant women were 16,819.3 ng/ml, 16,563.5 ng/ml, 14,368.6 ng/ml, 12,576.3 ng/ml, 9,916.8 ng/ml, and 8,544.8 ng/ml at 15 weeks, 16 weeks, 17 weeks, 18 weeks, 19 weeks, 20 weeks, and then declined gradually as gestational weeks increased. Upper cut-off level of AFAFP was 42,048.25 ng/ml(2.5 MoM) at 15 weeks, 49,690.5 ng/ml(3.0 MoM) at 16 weeks, 43,105.8 ng/ml(3.0 MoM) at 17 weeks 37,728.9 ng/ml(3.0 MoM) at 18 weeks, 34,708.8 ng/ml(3.5 MoM) at 19 weeks, 29,906.8 ng/ml(3.5 MoM) at 20 weeks, respectively. This preliminary determination of the median value and the normal range of AFAFP by each gestation week in uncomplicated women would provide normal cut-off level for prenatal diagnosis of genetic disorders and AFAFP should be included as a routine prenatal screening with acetylcholinesterase assay.

Key Words: Alpha-fetoprotein(AFP); Amniotic fluid; Multiple of median(MoM)

I. 서 론

Alpha-fetoprotein(AFP)은 난황과 태아의 간장 및 위 장관에서 생합성되며, 초기 태생기에는 태아 전체 글로불린의 90%를 차지하는 것으로 알려져 있다 (Gitlin & Boesman, 1967; Gitlin et al., 1972). 1972년 임신 말기 무뇌아 및 이분체 태아 임신의 양수 내

에서 AFP의 증가가 알려진 후 신경관 결손증의 산전 진단법으로 양수 내 AFP의 측정이 이용되기 시작하였다(Brock & Sutcliffe, 1972). 그 후 AFP는 신경관 결손증 이외에도 태아 선천성 신증, 삼체 염색체의 이상, 태아사망 등의 경우에도 증가 또는 감소 함으로 임부 혈청 및 양수 내 AFP을 측정하여, 선천 기형을 조기진단하여 치료적 유산을 시행함으로써, 기형아의 출산을 방지할 수 있게 되었다. 그러나

이 논문은 1997년도 동산의료원 특수과제 연구비로 이루어졌다.

이 논문은 1997년도 29th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy에 포스터 보고 하였음.

접수일: 1997. 7. 30.

AFP치는 검사법에 따른 차이가 있으며, 최근 비정상적인 일부 혈청 AFP에 따른 양수 내 AFP 측정을 위한 양수 천자에의 빈도가 증가하고 있기에, 임신 중기 양수 내 AFP의 정상 표준치를 구하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

1992년 1월부터 1996년 12월까지 계명대학교의과대학 산부인과 교실에서 산전 유전질환의 진단을 위하여, 임신 중기(13주~29주) 양수 천자를 시행한 1,062예의 임신부종, 양수 천자시 혈액의 오염이 없었으며, 양수 천자시 재 시행한 모성혈청 AFP치가 정상의 범위이며, 핵형분석 결과에 이상이 없었고, 추적검사에서 정상아를 분만한 780예를 대상으로 AFAFP치를 측정하였다.

2. 방법

모든 임부에서 병력을 청취하고 이학적 검시와 내진을 시행하였으며, 초음파검사와 월경력으로 임신주수를 결정하였다. 초음파 유도하에 22 게이즈 척추침으로 양수를 채취하였고, 채취된 양수는 원심 분리 후 상층액을 이용하여, IMX AFP Reagent Pack R(Abbott, USA)을 이용한 microparticle enzyme immunoassay방법으로 정량검사를 실시하였다. 본 연구에서는 U.K. Collaborative study(1979)를 이용하여, 각 임신 주수의 중앙값(median)과 cut-off level을 산출하였다.

III. 결 과

임신 중기 양수천자의 적응증은 모성혈청 AFP치가 높게 나온 240예, 고령 임산부 105예, 과거 기형아 분만력 99예, 모성혈청 AFP치가 낮게 나온 89예 등의 순이었으며(Table 1), 연구 대상군의 임신주수는 13주에서 29주까지였고, 연령분포는 18세에서 42세 까지였다(Table 2). 임신 중기(13~29주) 780예에서 측정한 양수 내 AFP의 농도는 Table 3과 같으며 임신 16주에서 21주에서 시행한 검사가 431(58%)예로 가장 많이 채취되었으며 양수내 AFP의 중앙값은 14주에서 16,981.0 ng/ml, 임신 15주에는 16,819.3 ng/ml,

임신 16주에는 16,563.5 ng/ml, 임신 17주에는 14,368.6 ng/ml, 임신 18주에는 12,586.3 ng/ml, 임신 19주에는 9,916.8 ng/ml, 임신 20주에는 8,544.8 ng/ml, 임신 21주에는 8,525.0 ng/ml였으며, 그 이후에는 점차 감소하는 경향을 보였다.

Table 1. Indication of prenatal genetic amniocentesis

Indication	No
High maternal serum alpha-fetoprotein	240
Elderlygravida	105
Previous congenital anomaly	99
Previous Down syndrome	91
Lower mSAFP	89
Repeat pregnancy loss without chromosome anomaly	49
Anomaly in relatives	47
Drug	19
Previous mental retardation	12
Known translocation carrier	5
Total	780

Table 2. Age distribution

Age	No
~20	21
21~25	117
26~30	280
31~35	191
35~40	135
40>	36
Total	780

IV. 고 칠

AFP은 분자량이 약 65,000으로 반감기는 4~5일 정도인 일종의 glycoprotein으로, 배형성 초기에는 난황에서 만들어지고, 후에는 태아간에서 주로 생성된다. 임신 6주 태아혈액 내에 존재하기 시작하고, 급격히 양이 증가하여 임신 초기말에 초고치에 도달하게 되며, 이때 3~4 mg/ml로 일부만 다음의 많은 양의 혈중단백으로 존재한다. 이후 임신 중기 말까지 동일 양을 생성하게 되고, 태아혈액량의 증가에 따라 그 농도는 감소하게 된다(Bergstrond & Czar, 1956; Brock, 1992).

Table 3. Multiple of median levels of midtrimester amniotic fluid alphafetoprotein(ng/ml)

Gestational No	Rage	Median	0.4	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0(MoM)
13 weeks 54	14055~32835	19858.8	7943.52	39717.6	49647.0	59576.4	69505.8	79435.2
14 weeks 75	9200~35350	16981.0	6792.4	33962.0	42452.5	50943.0	59433.5	67924.0
15 weeks 72	10264~32200	16819.3	6727.72	33638.6	42048.25	50457.9	58867.55	67277.2
16 weeks 96	4386.43~31900	16563.5	6625.40	33127.0	41408.75	49690.5	57972.25	66254.0
17 weeks 69	519.30~35550	14368.6	5747.44	28737.2	35921.50	43105.8	50290.10	57474.4
18 weeks 74	3594.3~54349.0	12576.3	5030.52	25152.6	31440.75	37728.9	44017.05	50305.2
19 weeks 69	1803~23405	9916.8	3966.72	19833.6	24792.00	29750.4	34708.80	39667.2
20 weeks 73	777.9~19572.0	8544.8	3417.92	17089.6	21362.00	25634.4	29906.80	34179.2
21 weeks 50	1060~53100	8525.0	3410.00	17050.0	21312.50	25575.0	29837.50	34100.0
22 weeks 22	2162.70~48919.2	7005.8	2802.32	14011.6	17514.50	21017.4	24520.30	28023.2
23 weeks 28	2463~17135	6588.4	2635.36	13176.8	16471.00	19765.2	23059.40	26353.6
24 weeks 25	2991~11211	6433.1	2573.24	12866.2	16082.75	19299.3	22515.85	25732.4
25 weeks 14	1010.0~17148.19	5581.5	2232.60	11163.0	13953.75	16744.5	19535.25	22326.0
26 weeks 18	2168.0~5583	3793.1	1517.24	7586.2	9482.75	11379.3	13275.85	15172.4
27 weeks 12	1171.0~4986.0	3515.9	1406.36	7031.8	8789.75	10547.7	12305.65	14063.6
28 weeks 17	697.4~8121	3224.0	1289.60	6448.0	8060.00	9672.0	11284.00	12896.0
29 weeks 12	411~4717.01	1171.6	468.64	2343.2	2929.00	3514.8	4100.6	4686.4

MoM: Multiple of Median

임신 중기 양수내 AFP는 혈액내 AFP의 약 1/10 0~1/200 정도이고, 태아혈중 AFP 감소와 동일하게 변한다. 양수내 AFP는 주로 태아 배뇨에 따라서 유입되며, 태아 배뇨 전 양수내 AFP은 모세혈관으로부터 노출에 의하며, 임신 초기 AFP는 대부분 난황으로부터 유래한다(Brock, 1977; Sutcliffe, 1975; Ruoslahti et al., 1978). 임부혈청 내 AFP는 임신 30주에서 32주에 최대치에 이르는데 이 시기 태아혈중 및 양수내 AFP는 임신 30주에서 32주에 최대치에 이르는데 이 시기 태아혈중 및 양수 내 AFP는 최저치여서 일치된 소견을 보이지는 않으나 이 시기 태아에서 생성되는 AFP의 총양에는 변화가 없다(Gitlin, 1975).

AFAFP는 태아의 소변으로 배설되는 AFP와 양수의 양과의 상관관계가 있으며 결국 정상임신 AFAFP는 태아혈청 AFP와 비슷하게 임신 12~14주에 최고치에 달하며 그 후 매주 10%씩 감소된다. 이 시기에 MSAFP와 AFAFP와는 특별한 상관관계가 없으며 MSAFP로 AFAFP를 예측할 수는 없다(Cynthia et al., 1990). 태아혈액, 양수 임부혈청 사이의 AFP의 역동은 아직 확실히 규명되어 있지는 않지만 태반, 양수, 양막을 통하여 통과가 있을 것으로 생각되며, 양수내 AFP이 높은 수치일 때 임부혈청에서도 놓게 발견됨으로 임부혈청을 이용한 선별검사가 가능하다.

영국 공동연구팀의 보고(1979)에 의하면 양수내 AFP 측정에 있어서 임신 주수별로 일정한 위양성을 유지하기 위해서는 임신주수가 진행할수록 양수내 AFP 농도의 정상상한 치(upper limit cut-off level)를 높히는 것이 필요하다고 하였다. 즉, AFAFP의 정상 상한치를 임신 15주에 2.5 MoM, 임신 16~18주에 3.0 MoM, 임신 19~21주에 3.5 MoM, 임신 22~24주에 4.0 MoM으로 조정함으로써 위양성을 0.7~1.5%로 유지할 수 있었다고 하였으며, 한편 무뇌아에서는 98.2%, 이분척추에서는 97.6%의 예민도를 보고하였다.

반면에 Milunsky(1980)는 AFAFP이 평균치에서 2~3SD 증가한 경우에도 드물게 개방성 척추이분증(open spina bifida)이 보고되고 있는 바 2 MoM 이상 AFAFP가 증가한 경우에는 양수내 acetylcholin esterase 측정을 권장하고 있다.

1972년 Brock와 Sutcliffe가 처음으로 open neural tube defect(NTD) case에서 AFAFP가 증가된다는 것을 보고하였으며 그 후 많은 나라에서 산전에 NTD 진단 목적으로 AFAFP level을 측정하는 것이 매우 가치가 있음을 확인하기에 이르렀으며, 최근에는 AFAFP 이외에 acetylcholinesterase(AChE)를 측정하여 AFAFP증가에 의한 의양성 진단의 민도를 감소시킬 뿐 아니라 태아이상의 존재시 생화학적으로 확진

할 수도 있어 NTD의 보강검사로 이용할 수 있다. 양수내 AFP검사의 문제점은 양수천자시 태아혈액에 오염된 경우 의양성의 결과가 나오게 된다. 본 연구에서는 혈액으로 오염된 양수는 연구 대상에서 배제하였다. 태아 혈액의 오염된 양수는 AChE 정성검사를 동시에 시행하면 의양성의 가능성을 감소시킬 수 있다(Milunsky, 1982). 태아의 선천성 신증을 제외하고 AChE 정성검사에서 AFP 검사에서와 같이 태아의 선천성 이상을 발견할 수 있다(Morin, 1984; Brock et al., 1980). 따라서 임신이 진행된 경우 양수검사시에는 AFP보다 AChE 정성검사가 유용하다. 이는 진행된 임신에서 양수내 AFP의 표준치 설정 및 해석에 신뢰도의 문제가 있기 때문이다. 저자들은 1993년도 전반기부터 gel electrophoresis에 의한 AChE 정성검사를 시행하고 있다. 향후 더 많은 예에서 조사가 필요하고 아울러 선천성 기형과 AChE 검사와의 비교분석도 필요하리라 사료되며, 임신 중기 양수 AFP 검사의 결과 해석에 표준치로 본 연구가 널리 이용되기를 바란다.

V. 결 론

1992년 1월부터 1996년 12월까지 계명대학교 의과대학 산부인과학교실에서 산전 유전질환의 진단을 위하여 임신 중기(13~29주) 양수천자를 시행한 1,062예의 임신부종, 양수천자시 혈액의 오염이 없었으며, 양수천자시 재시행한 모성혈청 AFP 치가 정상의 범위이며, 핵형분석 결과에 이상이 없었고, 추적검사에서 정상아를 분만한 780예를 대상으로 AFAFP 치를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 임신 중기 양수천자의 적응증은 모성혈청 AFP 치가 높게 나온 경우가 240예, 고령 임산부 105예, 과거 기형아 분만력 99예 등의 순이었다.

2. 연구 대상군의 임신주수는 13주에서 29주까지였고, 연령분포는 18세에서 42세까지였다.

3. 임신 중기(13~29주)780예에서 임신 16주에서 21주에서 행한 검사가 431(58%)예로 가장 많이 채취되었으며 양수내 AFP의 중앙값은 14주에는 16,981.0 ng/ml, 임신 15주에는 16,819.3 ng/ml, 임신 16주에는 16,563.5 ng/ml, 임신 17주에는 14,368.6 ng/ml, 임신 18주에는 12,576.3 ng/ml, 임신 19주에는 9,916.8 ng/ml, 임신 20주에는 8,544.8 ng/ml, 임신 21주에는

8,525.0 ng/ml였으며 그 이후에는 점차 감소하는 경향을 보였다.

4. 임신주수별 양수 내 AFP의 정상 상한치(cut-off level)은 15주에 42,048.25 ng/ml(2.5 MoM), 16주에 49,690.5 ng/ml(3.0 MoM), 17주에 43,105.8 ng/ml(3.0 MoM), 18주에 37,728.9 ng/ml(3.0 MoM), 19주에 34,708.8 ng/ml(3.5 MoM), 20주에 29906.8 ng/ml(3.5 MoM)이었다.

향후 더 많은 예에서 조사가 필요하고 아울러 선천성기형과 AChE 검사와의 비교분석도 필요하리라 사료되며, 임신 중기 양수 AFP 검사의 결과 해석에 표준치로 본 연구가 널리 이용되기를 바란다.

-References-

- Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand J Clin Lab Invest 1956; 8: 174.
Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida 1972; 2: 197.
Brock DJH. Biochemical and cytologic methods in the diagnosis of neural tube defects. Steinberg AG, Bearn AG, Motulsky AG, Childs B. Progress in medical genetics: new series, vol II. Philadelphia: WB. Saunders 1977; 1.
Brock DJH, Maynard C, Seppala M. Distinguishing neural tube defects and congenital nephrosis by amniotic fluid assay. Lancet 1980; 2: 1044.
Brock DJH. Alphafetoprotein and acetylcholinesterase. Brock DJH, Rodeck CH, Furgulson-Smith MA, Weatherall DJ. Prenatal diagnosis and screening. London: Churchill Livingstone 1992; 159.
Cynthia GB, Gretchen AC, Richard OD et al. The relationship between maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein in women undergoing early amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 903-906.
Gitlin D, Boesman M. Sites of serum alpha-fetoprotein synthesis in the human and in the rat. J Clin Invest 1967; 46: 1010.
Gitlin D, Pericell A, GJtin GM. Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. Cane Res 1972; 32: 979.
Gitlin D. Normal biology of alphafetoprotein. Ann NY Acad Sci 1975; 259: 7.
Milunsky A. Prenatal detection of neural tube defects. VI. Experience with 20,000 pregnancies. JAMA 1980; 244: 2731.
Milunsky A, Sapirstein VS. Prenatal diagnosis of open neural tube defects using the amniotic fluid acetylcholinesterase assay. Obstet Gynecol 1982; 59: 1.
Morin PR. Prenatal detection of congenital nephrotic syndrome(Finnish type) by trehalase assay in amniotic fluid. Prenat Diag 1984; 4: 257.

Engvall E, Pekkola A et al. Developmental changes in carbohydrate moiety of human alphafetoprotein. Int J Cancer 1978; 22: 515.

Second Report of the U.K. Collaborative Study on Alpha-Fetoprotein in Relation to Neural Tube Defects. Amnio-

tic fluid alpha-fetoprotein measurement In antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Lancet 1979; 2: 652.

Sutcliffe RG. The nature and origin of the soluble protein in human amniotic fluid. Biol Rev 1975; 50: 1.
