

임신중기 양수내 Alphafetoprotein 치(I)*

계명대학교 의과대학 산부인과학교실 · 임상병리학교실*

김택훈 · 김종인 · 전효진*

I. 서 론

1972년 임신말기 무뇌아 및 이분척추 태아임신의 양수내에서 alphafetoprotein(AFP)의 증가가 밝혀지고, 곧이어 신경관절손증에서 임신중기 양수내 AFP 증가가 알려진 후 신경관절손증의 산전진단법으로 양수내 AFP의 측정이 이용되기 시작하였다¹⁾. 1979년 UK Collaborative AFP Study²⁾에서 신경관절손증에서 양수내 AFP의 기준치가 제시되었다. 그 후 양수를 이용한 모든 산전유전질환 진단시에 AFP의 측정은 필수적으로 시행되었고, 최근에는 국내에서 임신중기 임부혈청내 AFP의 선별검사가 일차 진료시에도 광범위 이용되고 있는 실정이며, 최근까지 국내에서 양수내 AFP에 관한 연구는 1984년 방사선면역측정법에 의한 보고 1예가 있다^{3,4)}. AFP 치는 검사법에 따른 차이가 있으며, 최근 비정상적인 임부혈청 AFP에 따른 양수내 AFP 측정을 위한 양수천자의 빈도가 증가하고 있기에 저자들은 많이 사용되고 있는 효소면역 측정법을 이용하여 제한된 예이지만 임신중기 양수내 AFP의 정상표준치를 우선 구하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 재료 및 방법

계명대학교 의과대학 산부인과학교실에서 산전유전질환의 진단을 위하여 임신중기 양수천자

를 시행한 임부중 핵형분석에 이상이 없었고, 양수천자시 혈액의 오염이 없었으며, 추적검사에서 정상아를 분만한 161명을 대상으로 하여 월경력과 초음파검사로 임신주수를 결정하였으며 초음파 감시하에 22 gauge 척수천자 바늘을 이용하여 산전유전진단을 위한 양수 약 20 cc를 채취하였다.

채취한 양수는 원심분리후 상층액을 이용하여 IMX AFP Reagent Pack ®(Abbott, USA)을 이용하여 microparticle enzyme immunoassay 방법으로 정량검사를 실시하였다.

III. 결 과

임신중기 양수천자의 적응증은 과거 Down 증후군을 분만한 임신부가 50예, 고령임산부 38 예, 과거기형아 분만력 28례, 반복자연유산 19 예였고, 모성혈청 AFP가 높게 발견된 10예의 경우 초음파검사에서 이상이 없었고, 추적관찰에서 모두 정상아를 분만하였다. 그외 반복자연유산, 지능박약아 분만력, 가까운 친척에 기형이 있는 경우, 부모중 전좌가 있는 경우 등이었다(Table 1).

연구대상군의 임신주수는 14주에서 22주까지였고, 연령분포는 22에서 42세까지였다(Table 2).

임신주수에 따른 양수내 AFP 치는 임신 14주에 $18.2 \pm 4.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 그 분포는 $9.2 \mu\text{g}$ 에서

*이 논문은 1992년도 계명대학교 동산의료원 특수과제 연구비로 이루어졌다.

Table 1. Indication of prenatal genetic amniocentesis

Indication	N
Previous Down syndrome	50
Elderlygravida	38
Previous congenital anomaly	28
Repeat pregnancy loss without chromosome anomaly	19
High maternal serum alpha-fetoprotein	10
Previous mental retardation	5
Anomaly in relatives	5
Psychologic unstable	4
Known translocation carrier of mother	1
Known translocation carrier of father	1
Total	161

24.9 μg 였으며, 임신이 진행함에 따라 그 수치는 차차 감소하여 임신 18주에 $11.0 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 그 분포는 $5.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 $20.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 였고, 임신 22주에는 $3.1 \pm 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 그 분포는 $2.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 $3.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 였다(Table 2).

각 임신주수에 따른 양수내 AFP의 중앙값의 multiple of median(MOM)치는 Table 3과 같으며 모든 주수의 최저치는 0.4 MOM보다 높았고, 최고치는 2.0 MOM보다 낮은 수치였다.

IV. 고찰

AFP은 배형성 초기에는 난황에서 만들어지고, 후에는 태아간에서 주로 생성된다. 임신 6주 태아혈액내에 존재하기 시작하고, 급격히 양이 증가하여 임신초기말에 최고치에 도달하게 되며, 이때 $3 \sim 4 \text{ mg}/\text{ml}$ 로 일부만 다음의 많은 양의 혈중단백으로 존재한다. 이후 임신중기말 까지 동일양을 생성하게 되고, 태아혈액양의 증가에 따라 그 농도는 감소하게 된다^{5,6)}.

임신중기 양수내 AFP는 혈액내 AFP의 약 $1/100 \sim 1/200$ 정도이고, 태아혈중 AFP 감소와 동일하게 변한다. 양수내 AFP는 주로 태아 배뇨에 따라서 유입되며, 태아 배뇨전 양수내 AFP은 모세혈관으로부터 누출에 의하며, 임신 초기 AFP는 대부분 난황으로 부터 유래한다^{7~9)}. 임부혈청내 AFP는 임신 30주에서 32주에 최대치에 이르는데 이 시기 태아혈중 및 양수내 AFP는 최저치여서 일치된 소견을 보이지는 않으나, 이 시기 태아에서 생성되는 AFP의 총양에는 변화가 없다¹⁰⁾.

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 높게 발견됨으로 임부혈청을 이용한 선별검사가 가능하다¹¹⁾.

Table 2. Levels of midtrimester amniotic fluid alphafetoprotein

Gestational age	N	Mean \pm SD ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Range ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Maternal age
14 weeks	17	18.2 ± 4.3	$9.2 \sim 24.9$	31.4 ± 4.1
15 weeks	38	17.7 ± 5.4	$9.2 \sim 32.2$	30.2 ± 5.0
16 weeks	52	16.9 ± 5.6	$7.5 \sim 31.9$	30.7 ± 5.3
17 weeks	22	13.3 ± 3.6	$5.5 \sim 21.2$	31.0 ± 5.6
18 weeks	13	11.0 ± 3.9	$5.4 \sim 20.2$	33.5 ± 5.4
19 weeks	6	10.2 ± 3.3	$6.3 \sim 14.3$	30.0 ± 5.2
20 weeks	4	8.2 ± 1.5	$6.6 \sim 10.0$	28.8 ± 1.0
21 weeks	5	5.2 ± 2.2	$3.1 \sim 8.7$	33.4 ± 6.4
22 weeks	4	3.1 ± 0.5	$2.4 \sim 3.6$	26.5 ± 2.5

Table 3. Multiple of median levels of midtrimester amniotic fluid alphafetoprotein

Gestational age	Median	Multiple of median				
		0.4	2.0	2.5	3.0	3.5
14 weeks	18.2	7.3	36.4	45.5	54.5	63.7
15 weeks	17.2	7.1	35.4	44.3	53.1	61.9
16 weeks	16.9	6.7	33.8	42.2	50.7	59.1
17 weeks	13.3	5.3	26.6	33.2	39.9	46.5
18 weeks	11.0	4.4	22.0	27.5	33.0	38.5
19 weeks	10.2	4.1	20.4	25.5	30.6	35.7
20 weeks	8.2	3.3	16.4	20.5	24.6	28.7
21 weeks	5.2	2.1	10.4	13.0	15.6	18.2
22 weeks	3.1	1.3	6.2	7.7	9.3	10.8

양수내 AFP 검사는 신경관결손증과 정상임신 사이에 효과적인 표준치를 정하는 것이 가장 중요然而 UK Collaborative AFP Study²⁾에 의하면 임신 13~15주에는 2.5 MOM, 16~18주에는 3.0 MOM, 19~21주에는 3.5 MOM, 22~24주에는 4.0 MOM 이 이상적이라고 하였고, 이에 준하면 무뇌아에서는 98.2%, 이분척추에서는 97.6%의 예민도를 보고하였다. 본 연구에서 각 임신주수의 최고치는 모두 2.0 MOM 이하였다. 최근 임부혈청 AFP 를 측정하여 0.4 MOM 이하이면, 태아의 삼엽색체이상의 가능성을 제시하는 보고들^{12~14)}이 있어, 본 연구에서 0.4 MOM 을 산출하여 보았는데 최저치가 0.4 MOM 이하는 1에도 없었다. 신경관결손증에서 AFP 치가 높은 이유는 태아혈청이나 뇌척수액으로부터 AFP 가 누출되기 때문으로 설명한다. 따라서 다른 선천성이상에서도 양수내 AFP 의 증가는 동반될 수 있기에 염색체검사와 함께 정밀한 초음파검사가 필요하다(Table 4)^{2,6,15)}.

양수내 AFP 검사의 문제점은 양수천자시 태아혈액에 오염된 경우 의양성의 결과가 나오게 된다. 본 연구에서는 혈액으로 오염된 양수는 연구대상에서 배제하였다. 태아 혈액의 오염된 양수는 acetylcholinesterase (AChE) 정성검사를 동시에 시행하면 의양성의 가능성을 감소시킬 수 있다^{11,16)}. 태아의 선천성 신증을 제외하고

Table 4. Fetal abnormalities associated with raised amniotic fluid AFP

Abnormality	Mechanism
Probable associations	
Anencephaly	Leakage of fetal serum or CSF
Spina bifida	Leakage of fetal serum or CSF
Exomphalos/gastroschisis	Leakage of fetal serum or CSF
Congenital nephrosis	Defective kidney reabsorption
Fetal death	Autolysis of fetal tissues
Fetal teratoma	Synthesis by tumor tumor
Possible associations	
Trisomy 18	Associated NTD
Meckel syndrome	Associated NTD
Duodenal/esophageal atresia	Defective fetal swallowing
Renal agenesis	Oligohydramnios
Urethral obstruction	Oilgohydramnios
Polycystic kidneys	Defective kidney reabsorption
Turner syndrome	Sampling of cystic hygroma (?)
Trisomy 13	Leakage of fetal serum or CSF
Nuchal bleb	Leakage of fetal serum or CSF

AChE 정성검사에서 AFP 검사에서와 같이 태아의 선천성이상을 발견할 수 있다^{17,18)}. 따라서 임신이 진행된 경우 양수검사시에는 AFP보다 AChE 정성검사가 유용하다. 이는 진행된 임신에서 양수내 AFP의 표준치 설정 및 해석에 신뢰도의 문제가 있기 때문이다¹⁹⁾. 저자들은 1993년도 전반기부터 gel electrophoresis에 의한 AChE 정성검사를 시행하고 있다.

본 연구에서는 많은 수의 대상군에서 검사가 이루어지지 않아서 향후 더 많은 예에서 조사가 필요하고 아울러 선천성기형과 AChE 검사와의 비교분석도 필요하리라 사료된다. 그러나 당분간 임신중기 양수 AFP 검사의 결과해석에 표준치로 본 연구가 널리 이용되기를 바란다.

V. 결 론

신경관결손 및 태아의 선천성 기형진단을 위해 임신중기 양수내 AFP의 표준치의 설정을 위하여 임신중기 산전유전진단을 받아서 정상핵형과 추적관찰에서 정상아를 분만한 161예를 대상으로 하여 microparticle enzyme immunoassay 법으로 양수내 AFP을 정량검사하였으며, 혈액으로 오염된 양수는 본 연구에 이용하지 않았다. 연구대상의 연령분포는 22세에서 44세까지였다. 양수천자의 적응증은 Down증후군 분만력이 50예, 고령임부 38예, 선천성기형분만력 28예, 반복자연유산 19예, 고임부혈청 AFP 치가 10예, 지능박약아 분만력 5예 친척에 선천성기형이 있는 5예, 선천성기형아에 대한 불안 4예와 부모에 염색체 전좌가 있는 경우가 각각 1예였다. 임신주수는 월경력과 초음파로 산정하였으며, 각 임신주수의 AFP의 중앙값은 임신 14주에서 18.2 μg/ml, 15주에 17.7 μg/ml, 16주에 16.9 μg/ml, 17주에 13.3 μg/ml, 18주에 11.0 μg/ml, 19주에 10.2 μg/ml, 20주에 8.2 μg/ml, 21주에 5.2 μg/ml, 22주에 3.1 μg/ml로 임신이 진행함에 따라 감소하였고, 본 연구 모든 예에서 AFP 치는 해당 임신주의 0.4 MOM 이상 2.0 MOM 이하였다. 그러나 본 연구는 제한된

예에서 조사가 이루어졌기에 향후 좀더 많은 예에서 연구가 이루어 져야겠고, 선천성기형 체와 AChE 검사와 비교연구도 필요하리라 사료된다. 좀더 많은 예에서 결과를 얻을 때까지 임신중기 양수내 AFP의 표준치로 본 연구가 이용되기를 기대한다.

-References-

- 1) Brock DJH, Sutcliffe RG. Alphafetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 1972; 2: 197.
- 2) Second Report of the UK collaboratire Study on Alphafetoprotein in Relation to Neural Tube Defects: Amniotic fluid alphafetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Lancet 1979; 2: 651.
- 3) Woo BH. Alph-fetoprotein assays and detection of congenital abnormalities in Korean Women. JAMA Korea 1993; 5: 7.
- 4) 문창완·주갑순. 정상중기임신 및 신경관결손태아를 가진 임신의 양수내 Alpha-fetoprotein 치에 관한 연구. 대한산부회지 1984; 7: 946.
- 5) Bergstrond CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from human fetus. Scand J Clin Lab Invest 1956; 8: 174.
- 6) Brock DJH. Alphafetoprotein and acetylcholinesterase. Brock DJH, Rodeck CH, Furgurson-Smith MA, Weatherall DJ. Prenatal diagnosis and screening. London: Churchill Livingstone, 1992: 159.
- 7) Brock DJH. Biochemical and cytologic methods in the diagnosis of neural tube defects. Steinberg AG, Bearn AG, Motulsky AG, Childs B. Progression medical genetics: new series, vol II, Philadelphia: WB. Saunders, 1977: 1.
- 8) Sutcliffe RG. The nature and origin of the soluble protein in human amniotic fluid. Biol Rev 1975; 50: 1.
- 9) Ruoslahti E, Engvall E, Pekkola A, Seppala M. Developmental changes in carbohydrate moiety of human alphafetoprotein. Int J Cancer 1978;

- 22: 515.
- 10) Gitlin D. Normal biology of alphafetoprotein. Ann NY Acad Scie 1975; 259: 7.
- 11) American College of Obstetricians and Gynecologists: Alphafetoprotein. Technical Bulletin 1991; 4: 154.
- 12) Merkaz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alphafetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 885.
- 13) Cuckle HS, Wald NJ, Lindanbaum RH. Maternal serum alphafetoprotein measurement: A screening for Down Syndrome. Lancet 1984; 1: 926.
- 14) Simpson JL, Baum LD, Marder R, Elias S, Ober C, Martin AO. Maternal serum alpha-fetoprotein screening: Low and high values for detection of genetic abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 593.
- 15) Brock DJH. Mechanisms by which amniotic fluid alphafetoprotein may be increased in fetal abnormalities. Lancet 1976; 2: 345.
- 16) Milunsky A, Sapirstein VS. Prenatal diagnosis of open neural tube defects using the amniotic fluid acetylcholinesterase assay. Obstet Gynecol 1982; 59: 1.
- 17) Morin PR. Prenatal detection of congenital nephrotic syndrome (Finnish type) by trehalase assay in amniotic fluid. Prenat Diag 1984; 4: 257.
- 18) Brock DJH, Mayward C, Seppala M. Distinguishing neural tube defects and congenital nephrosis by amniotic fluid assay. Lancet 1980; 2: 1044.
- 19) Second Report of the Acetylcholinesterase Study. Amniotic fluid acetylcholinesterase measurement in the prenatal diagnosis of open neural tube defects. Prenat Diag 1989; 9: 813.

=Abstract=

Amniotic Fluid Alpha-Fetoprotein Levels during Midtrimester Pregnancy (I)

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

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Pathology School of Medicine,
Keimyung University*

In the early 1970s the first report on the potential value of amniotic fluid alpha-fetoprotein (AF) measurement for the prenatal diagnosis of open neural-tube defects (NTDs) appeared, and then second report of the UK Collaborative AFP study described accurately that the overlap in values between affected and NTD pregnancies. Amniotic fluid AFP measurement has now become one of the standard tools of the prenatal diagnostic laboratory and is usually applied to all amniotic fluids whatever the indication for amniocentesis.

In order to establish the normal range of the amniotic fluid AFP, and used to basic screening program for detection of fetal anomalies, amniotic fluid AFP levels studied in 161 pregnant women who visited Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University. The study group was selected with normal karyotype at prenatal genetic diagnosis and normal baby at delivery with follow up. The amniotic fluid AFP levels were obtained by the microparticle enzyme immunoassay. The results were as follows. Age distribution was from 22 to 44 years of age. The indication of the amniocentesis were previous birth of Down's syndrome (50 cases), elderly gravida (38 cases), previous birth

of congenital anomaly (28 cases), recurrent pregnancy loss without chromosomal anomaly (19 cases), high maternal serum AFP (10 cases), previous birth of mental retardation (5 cases), congenital anomaly at the relatives (5 cases), anxiety of fetal anomaly (4 cases), maternal and parenteral chromosomal translocation (2 cases). The median value of amniotic fluid at each gestational age showed 18.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 14 weeks, 17.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 15 weeks, 16.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 16 weeks, 13.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 17 weeks, 11.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 18 weeks, 10.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 19 weeks, 8.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 20 weeks, 5.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 21 weeks, 3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 22 weeks and decreased progressively with advancing pregnancy and all values were within over 0.4 multiple of median (MOM) and below 2.0 MOM.

Authors consider that the amniotic fluid AFP measurement would be helpful in detection of fetal anomalies during midtrimester pregnancy and it indeed should be included as a routine prenatal screening method with acetylcholinesterase assay.

Key Words: Alpha-fetoprotein, amniotic fluid, midtrimester.