

임신 제 이삼분기의 다운증후군 태아에서  
성별에 따른 초음파 부수소견과 모체혈청  
생화학적 검사의 상관관계

연세대학교 대학원

의 학 과

양 은 석

Correlation of ultrasonographic minor markers  
and maternal serum biochemical markers in  
the prediction of Down syndrome according  
to fetal gender in the second trimester  
of pregnancy

지도 교수 박 용 원

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2009년 6월

연세대학교 대학원

의 학 과

양 은 석

# 양은석의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 인

심사위원 인

심사위원 인

연세대학교 대학원

2009년 6월

## 감사의 글

이 논문이 완성되기까지 항상 깊은 관심을 가지고 지도해 주시며 채찍질해 주신 지도교수 박용원 교수님께 진심으로 감사를 드리며, 바쁘신 시간에도 짬을 내시어 지도 편달을 아끼지 않으신 박형우 교수님과 항상 곁에서 도와주시며 격려해주신 김영한 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

의학도의 길에 들어선 지 적지 않은 세월이 흘렀습니다. 많은 시련과 좌절을 이겨내고 오늘에 이르기까지 무한한 사랑과 격려로 이끌어주신 아버지 양영호 교수님... 그리고 어머니, 아내 그리고 아들 준혁에게 이 논문을 바칩니다.

늘 저의 곁에서 지켜봐 주시고 격려해주시는 모든 분들께 이번 기회를 들어 깊은 감사를 드립니다.

저자 씀

# 차 례

국문요약 .....	1
I. 서 론 .....	5
II. 연구대상 및 방법 .....	7
III. 결 과 .....	10
IV. 고 찰 .....	18
V. 결 론 .....	24
참고 문헌 .....	26
영문 요약 .....	32

## 표 차례

Table 1. The number of ultrasonographic minor markers in 33 case of trisomy 21 .....	10
Table 2. Relationship of ultrasonographic minor markers and maternal serum biochemical markers according to fetal gender .....	11
Table 3. The median maternal serum marker levels expressed in multiples of the Median (MoMs) based on the presence or absence of ultrasonographic minor markers .....	12
Table 4. The median maternal serum marker levels expressed in multiples of the Median (MoMs) based on the presence or absence of ultrasonographic minor markers (male) .....	13
Table 5. The median maternal serum marker levels expressed in multiples of the Median (MoMs) based on the presence or absence of ultrasonographic minor markers (female) ..	14
Table 6. Correlation Between Log-Transformed Biochemical Markers (MOM) and Log NFT (MOM) .....	16

Table 7. Correlation Between Log-Transformed Biochemical Markers (MOM) and Log NFT (MOM) according to fetal gender .....	17
--	----

## 국문 요약

### 임신 제 이삼분기의 다운증후군 태아에서 성별에 따른 초음파 부수소견과 모체혈청 생화학적 검사의 상관관계

#### 목적:

임신 제 이삼분기에 양수검사를 시행하여 확진된 다운증후군 태아에서 성별에 따른 특징적인 초음파 부수소견을 임신중 모체혈청 생화학적 검사결과와 비교하여 그 상관관계를 연구하고자 하였다.

#### 연구대상 및 방법:

1994년 1월부터 2006년 3월까지 연세의료원 세브란스병원 산부인과에서 임신 제 이삼분기에 유전학적 초음파 및 모체혈청 생화학적 검사와 양수검사를 시행한 총 2570예 중 태아가 다운증후군으로 확진된 33예를 대상으로 하였다. 각각의 산모가 시행한 모체혈청 생화학적 검사결과를 성별에 따른 초음파 부수소견과 비교하여 그 상관관계를 후향적으로 분석하였다.



결과:

다운증후군으로 진단된 남아 및 여아 태아 모두에서 목덜미 두께(nuchal fold thickness)가 6 mm 이상인 군이 아닌 군에 비하여 human chorionic gonadotropin (hCG) multiples of the Median (MoM)값이 높게 측정되었으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 다른 부수소견과 alpha-fetoprotein(AFP), human chorionic gonadotrophin(hCG), unconjugated estriol(uE3)과는 남, 여 태아 모두에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 부수소견들 중 연속변수들은 뇌실 확장증(ventriculomegaly), 신우확장증(pyelectasis), 대조 확장(mega cisterna magna), 짧은사지(short long bone), 목덜미 비후(thickened nuchal fold)으로 정하였다. 이중 목덜미 두께만이 hCG (MoM)와 의미있는 상관관계를 보였으며 (Spearman  $\rho = 0.316$ ,  $p < 0.05$ ), 성별에 따라 구분하여도 모두 의미있는 상관관계를 보였다. (남아, Spearman  $\rho = 0.324$ ,  $p < 0.05$  ; 여아, Spearman  $\rho = 0.307$ ,  $p < 0.05$ ). 다른 연속변수들은 모체혈청 생화학적 검사결과와 유의한 상관관계를 나타내지 않았다.

결론:

본 연구는 다운증후군으로 진단된 태아에서 초음파 부수 소견 중 목덜미 두께와 모체 혈청 생화학적 검사 결과 중 hCG(MoM)사이에 유의한 상관관계가 있음을 나타내었다. 또한 태아의 성별을 구분하여도 각각

유의한 차이가 있음은 임신 제 이삼분기에 유전학적 초음파와 모체 혈청 생화학적 검사를 시행함에 있어 새로운 방향을 제시할 것으로 사료된다.

---

핵심 되는 말: 부수소견, 다운증후군, 모체 혈청 생화학적 검사, 태아 성별

**Correlation of ultrasonographic minor markers and maternal serum  
biochemical markers in the prediction of Down syndrome according  
to fetal gender in the second trimester of pregnancy**

< 지도 교수 박 용 원 >

연세대학교 대학원

의 학 과

양 은 석

## I. 서 론

상염색체 이상 태아들은 임신 제 이삼분기에 시행하는 정밀초음파(target ultrasonography)에서 정상 태아에 비하여 여러 가지 이상소견이 보이는 경우가 많으며 이러한 이상소견들이 발견될 시 양수검사 등을 통한 염색체 검사를 시행하여 확진되어진다. 그러나 이러한 염색체 검사법들은 침윤적이고 검사비용의 부담이 크며, 검사자의 숙련도에 따라 다르지만 검사시 태아의 안녕을 위협하는 경우가 발생하는 문제가 있을 수 있다. 따라서 임신 제 이삼분기 유전학적 초음파(genetic sonogram)의 비중이 증가되고 있는 추세이다. 임신 제 이삼분기 유전학적 초음파에서 보이는 상염색체 이상 태아의 소견은 주요기형(major anomaly)과 부주소견(ultrasonographic minor marker or soft marker)으로 구분한다. 태아의 예후와 생존에 많은 영향을 끼칠 수 있는 것들을 주요기형으로, 구조적 이상은 없으면서 대부분 일시적인 소견으로 그 자체로는 태아의 예후에 별다른 영향을 주지 않는 것을 부주소견으로 나누었다. 부주소견으로 경증 뇌실 확장증(mild ventriculomegaly), 맥락막총 낭종(choroid plexus cyst), 목덜미 비후(thickened nuchal fold), 대조 확장(mega cisterna magna), 신우확장증(pyelectasis), 고에코성 장(echogenic bowel), 짧은사지(short long bone), 심장내 고에코 부위(echogenic intracardiac focus),

단일제대동맥(single umbilical artery), 샌달틈새기형(sandal gap deformity), 측만지증(clinodactyly) 등이 알려져 있다.<sup>1</sup>

현재까지 상염색체 이상 태아에서 유전학적 초음파상 나타나는 부수소견과 모체혈청 생화학적 검사결과와의 상관관계에 대한 여러 보고들이 있었지만 태아 성별을 구분하여 분석한 보고는 미진한 실정이다. 따라서 저자는 임신 제 이삼분기에 유전학적 초음파 및 양수검사를 시행하여 확진된 상염색체 이상 태아 중 가장 많은 빈도를 차지하는 다운증후군 태아에서 성별에 따른 초음파 부수소견과 모체혈청 생화학적 검사결과와의 상관관계를 조사하여 다운증후군 예측에 도움이 될 수 있는지를 알아보려고 하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

1994년 1월부터 2006년 3월까지 연세의료원 세브란스병원 산부인과에서 임신 제 이삼분기에 유전학적 초음파 및 모체혈청 생화학적 검사와 양수검사를 시행한 총 2570예 중 태아가 다운증후군으로 확진된 33예를 대상으로 하였다. 각각의 산모가 시행한 모체혈청 생화학적 검사결과를 성별에 따른 초음파 부수소견과 비교하여 그 상관관계를 후향적으로 분석하였다.

경증 뇌실 확장증(mild ventriculomegaly), 맥락막총 낭종(choroid plexus cyst), 목덜미 비후(thickened nuchal fold), 대조 확장(mega cisterna magna), 신우확장증(pyelectasis), 고에코성 장(echogenic bowel), 짧은사지(short long bone), 심장내 고에코 부위(echogenic intracardiac focus), 단일제대동맥(single umbilical artery), 샌달틈새기형(sandal gap deformity), 측만지증(clinodactyly) 등을 유전학적 초음파상 나타나는 부수소견으로 구분하였다.

목덜미 비후는 태아머리의 가로축 영상(transverse axial image)에서 후두골의 바깥 경계선에서 후두부 피부의 외측까지의 거리를 측정하였으며, 이때 투명사이막 공간(cavum septum pellucidum), 소뇌반구(cerebellar hemisphere), 대조(cisterna magna) 등이 포함하게 하여, 그

측정값이 6 mm 이상일 경우 양성으로 하였다.<sup>2</sup> 태아 소장의 에코음영(echo density)이 태아의 척추와 같은 정도이거나 높은 에코 음영을 보이는 경우에 에코성 장으로 정의하였다.<sup>3</sup> 짧은사지는 Hadlock 등의 기준에 의하여 3 백분위수 (3 percentile)이하인 경우로 하였다.<sup>4</sup> 신우확장증은 태아의 신우 (renal pelvis)의 전후 직경이 4 mm 이상인 경우일 때로 정의하였으며, 그 중 7 mm 미만일 경우에는 경한 신우확장증이라 하였다.<sup>5</sup> 뇌실확장증은 태아머리의 가로면(transverse plane)에서 뇌실방 (ventricular atrium)의 직경이 10 mm 이상으로 측정되었을 때로 정의 하였고, 10-15 mm 사이를 경증 뇌실확장증이라 하였다.<sup>6</sup> 대조 확장은 양두정경 (biparietal diameter)을 측정하는 평면에서 10 내지 15도 정도 미측 (caudal)으로 기울여 얻어진 posterior fossa view의 초음파 소견상 대조 (cisterna magna)의 전후직경(anteroposterior dimension)이 10 mm 이상인 경우로 정의하였다.<sup>7</sup> 정상 제대는 2개의 동맥과 1개의 정맥으로 구성되어 있는데 단일제대동맥은 이들 중 1개의 제대동맥이 소실된 것으로 정의 하였다.<sup>8</sup> 샌달틈새기형이란 제 1족지와 2족지 사이가 1/4인치 이상 벌어져 있는 것으로 정의하였고,<sup>9</sup> 측만지증이란 5번째 손가락의 방사상의 만곡을 나타내는 것으로 정의하였다.<sup>10</sup>

모체혈청 생화학적 검사로 트리플 검사(triple test)를 실시하였으며 임신부 혈청에서 AFP, hCG, uE3의 MoM을 측정하였다. 이러한 검사결과 다운증후군의 확률이 1:270 이하인 경우 고위험 산모로 판정하고 양수

검사를 시행하였다. 결과는 t-test를 이용하여 유의성을 검증하였고 p값이 0.05 이하 일 경우 유의한 차이가 있다고 판정하였다. 또한 연속변수인 hCG, AFP, uE3 그리고 목덜미 비후는  $\log_{10}$ 으로 치환하여 Pearson correlation coefficient 및 Spearman rank correlation coefficient법을 이용하여 비교 분석하였으며 p값이 0.05 이하 일 경우 유의한 의미가 있다고 판정하였다.



### Ⅲ. 결 과

양수검사상 다운증후군으로 판명된 33명의 태아 중 남아가 21명, 여아가 12명이었다. 이중 31명에서 임신중기 유전학적 초음파 소견상 부수소견이 나타났으며 남아 20명, 여아 11명이었다. 남아, 여아 각각 1명에서 부수소견이 나타나지 않았다. 부수소견이 1개인 경우가 12명으로 36% (남아 8명, 여아 4명)이었으며 부수소견이 2개인 경우가 15명으로 45% (남아 10명, 여아 5명)로 가장 많은 빈도수를 보였다. 부수소견이 3개 이상인 경우도 4명으로 13%(남아 2명, 여아 2명)의 빈도를 나타내었다(table 1).

**Table 1. The number of ultrasonographic minor markers in 33 case of trisomy 21**

<b>Number of minor markers</b>	<b>All cases (n=33)</b>	<b>Male gender (n=21)</b>	<b>Female gender (n=12)</b>
<b>0</b>	<b>6% (2)</b>	<b>5% (1)</b>	<b>8% (1)</b>
<b>1</b>	<b>36% (12)</b>	<b>38% (8)</b>	<b>33% (4)</b>
<b>2</b>	<b>45% (15)</b>	<b>48% (10)</b>	<b>42% (5)</b>
<b>3 or more</b>	<b>13% (4)</b>	<b>9% (2)</b>	<b>17% (2)</b>

21명의 남아에서 모체 혈청 생화학적 검사결과상 양성인 경우가 13명, 음성인 경우가 8명이었다. 양성인 13명 모두가 부수소견이 1개 이상 나타났으며 음성인 8명의 남아 중 7명은 부수소견이 1개 이상 나타났고

1명은 부수소견을 보이지 않았다. 12명의 여아에서 모체혈청 생화학적 검사결과상 양성인 경우가 9명, 음성인 경우가 3명이었다. 양성인 9명 중 8명은 부수소견이 1개 이상 나타났고 1명은 부수소견을 보이지 않았다. 음성인 3명의 여아 모두에서 부수소견이 보이지 않았다(table 2).

**Table 2. Relationship of ultrasonographic minor markers and maternal serum biochemical markers according to fetal gender in trisomy 21 (n=33)**

	Male (n=21)	Female (n=12)
Triple+ / marker+	13	8
Triple+ / marker-	0	1
Triple- / marker+	7	3
Triple- / marker-	1	0

양수검사상 다운증후군으로 확진된 33명을 대상으로 각각의 부수소견이 나타났을때의 AFP, uE3, hCG의 MoM값을 전체, 남아, 여아인 경우로 구분하여 분석하였다(table 3, 4, 5). 남아 및 여아 태아 모두에서 목덜미 두께가 6 mm 이상인 군이 아닌 군에 비하여 hCG MoM값이 높게 측정되었으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 다른 부수소견과 AFP, uE3, hCG와는 남,여 태아 모두에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

**Table 3. The median maternal serum marker levels expressed in multiples of the median (MoMs) based on the presence or absence of ultrasonographic minor markers in Trisomy 21**

<b>Minor markers</b>	<b>hCG</b>	<b>α FP</b>	<b>uE3</b>
<b>Nuchal fold thickening (NFT) <math>\geq</math> 6 mm</b>			
Present (n=21)	3.09	0.74	0.65
Absent (n=12)	2.27	0.89	0.70
p value	< 0.05	0.87	0.93
<b>Intracardiac echogenic focus (ICEF)</b>			
Present (n=6)	3.03	0.75	0.52
Absent (n=27)	2.60	0.79	0.72
p value	0.12	0.83	0.29
<b>Pyelectasis</b>			
Present (n=9)	3.20	0.66	0.40
Absent (n=24)	2.67	0.79	0.70
p value	0.36	0.63	0.35
<b>Choroid plexus cyst (CPC)</b>			
Present (n=6)	3.07	0.83	0.50
Absent (n=27)	2.63	0.78	0.69
p value	0.11	0.71	0.20
<b>Ventriculomegaly</b>			
Present (n=2)	2.87	0.74	0.65
Absent (n=31)	2.07	0.89	0.70
p value	0.65	0.06	0.93
<b>Short femur</b>			
Present (n=9)	2.89	0.75	0.52
Absent (n=24)	2.45	0.79	0.72
p value	0.49	0.83	0.45
<b>Echogenic bowel</b>			
Present (n=1)	3.20	0.66	0.40

Absent (n=32)	2.67	0.79	0.70
p value	0.36	0.63	0.55
<b>Mega cisterna magna</b>			
Present (n=1)	3.07	0.83	0.50
Absent (n=32)	2.63	0.78	0.69
p value	0.11	0.71	0.20
<b>Single umbilical artery</b>			
Present (n=1)	2.87	0.74	0.65
Absent (n=32)	2.07	0.89	0.70
p value	0.40	0.16	0.93

t-test p < 0.05

**Table 4. The median maternal serum marker levels expressed in multiples of the median (MoMs) based on the presence or absence of ultrasonographic minor markers in Trisomy 21 (male)**

Minor markers	hCG	α FP	uE3
<b>Nuchal fold thickening (NFT) <math>\geq</math> 6 mm</b>			
Present (n=14)	3.18	0.79	0.68
Absent (n=7)	2.30	0.92	0.77
p value	< 0.05	0.57	0.86
<b>Intracardiac echogenic focus (ICEF)</b>			
Present (n=4)	3.34	0.80	0.56
Absent (n=17)	2.69	0.72	0.74
p value	0.28	0.89	0.31
<b>Pyelectasis</b>			
Present (n=7)	3.08	0.74	0.41
Absent (n=14)	2.58	0.88	0.79
p value	0.46	0.59	0.44
<b>Choroid plexus cyst (CPC)</b>			

Present (n=6)	3.07	0.83	0.50
Absent (n=15)	2.63	0.78	0.69
p value	0.11	0.71	0.20
<b>Ventriculomegaly</b>			
Present (n=2)	2.87	0.74	0.65
Absent (n=19)	2.07	0.89	0.70
p value	0.65	0.06	0.93
<b>Short femur</b>			
Present (n=4)	2.98	0.76	0.58
Absent (n=17)	2.52	0.82	0.74
p value	0.45	0.87	0.49
<b>Echogenic bowel</b>			
Present (n=1)	3.20	0.66	0.40
Absent (n=20)	2.67	0.79	0.70
p value	0.36	0.63	0.55
<b>Mega cisterna magna</b>			
Present (n=0)	-	-	-
Absent (n=21)	-	-	-
p value	-	-	-
<b>Single umbilical artery</b>			
Present (n=0)	-	-	-
Absent (n=21)	-	-	-
p value	-	-	-
t-test p < 0.05			

**Table 5. The median maternal serum marker levels expressed in multiples of the median (MoMs) based on the presence or absence of ultrasonographic minor markers in Trisomy 21 (female)**

Minor markers	hCG	α FP	uE3
Nuchal fold thickening (NFT) $\geq$ 6 mm			

Present (n=7)	2.98	0.72	0.60
Absent (n=5)	2.26	0.87	0.63
p value	< 0.05	0.62	0.74
<b>Intracardiac echogenic focus (ICEF)</b>			
Present (n=2)	2.98	0.71	0.49
Absent (n=10)	2.53	0.88	0.69
p value	0.33	0.81	0.34
<b>Pyelectasis</b>			
Present (n=2)	3.34	0.62	0.38
Absent (n=10)	2.74	0.72	0.63
p value	0.41	0.71	0.38
<b>Choroid plexus cyst (CPC)</b>			
Present (n=0)	-	-	-
Absent (n=12)	-	-	-
p value	-	-	-
<b>Ventriculomegaly</b>			
Present (n=0)	-	-	-
Absent (n=12)	-	-	-
p value	-	-	-
<b>Short femur</b>			
Present (n=5)	2.82	0.73	0.49
Absent (n=7)	2.38	0.75	0.69
p value	0.42	0.82	0.62
<b>Echogenic bowel</b>			
Present (n=0)	-	-	-
Absent (n=12)	-	-	-
p value	-	-	-
<b>Mega cisterna magna</b>			
Present (n=1)	3.07	0.83	0.50
Absent (n=11)	2.63	0.78	0.69

<b>p value</b>	<b>0.11</b>	<b>0.71</b>	<b>0.20</b>
<b>Single umbilical artery</b>			
<b>Present (n=1)</b>	<b>2.87</b>	<b>0.74</b>	<b>0.65</b>
<b>Absent (n=11)</b>	<b>2.07</b>	<b>0.89</b>	<b>0.70</b>
<b>p value</b>	<b>0.40</b>	<b>0.16</b>	<b>0.93</b>

t-test p < 0.05

부수소견들 중 연속변수들은 뇌실확장증(ventriculomegaly), 신우확장증(pyelectasis), 대조 확장(mega cisterna magna), 짧은사지(short long bone), 목덜미 비후(thickened nuchal fold)이었으며 이들과 hCG, AFP, uE3값을 log<sub>10</sub>으로 치환하여 Pearson correlation coefficient 및 spearman rank correlation coefficient법을 이용하여 분석하였다. 이중 목덜미 두께만이 hCG(MoM)와 의미있는 상관관계를 보였다(Spearman ρ = 0.316, p < 0.05). 다른 연속변수들은 모체혈청 생화학적 검사결과와 유의한 상관관계를 나타내지 않았다(table 6).

**Table 6. Correlation Between Log-Transformed Biochemical Markers (MOM) and Log NFT (MOM)**

<b>Spearman rank Correlation Coefficient (ρ)</b>			
<b>Marker</b>	<b>Log hCG (MOM)</b>	<b>Log α FP (MOM)</b>	<b>Log uE3 (MOM)</b>
	<b>0.316</b>	<b>0.008</b>	<b>0.026</b>
<b>Log NFT (MOM)</b>	<b>(p &lt; 0.05)</b>	<b>(p = 0.72)</b>	<b>(p = 0.23)</b>

목덜미 두께를 성별에 따라 구분하여도 모두 의미있는 상관관계를 보였다. (남아, Spearman ρ = 0.324, p < 0.05 ; 여아, Spearman ρ = 0.307, p

< 0.05). 다른 연속변수들은 모체혈청 생화학적 검사결과와 유의한 상관 관계를 나타내지 않았다(table 7).

**Table 7. Correlation Between Log-Transformed Biochemical Markers (MOM) and Log NFT (MOM) according to fetal gender**

Spearman rank Correlation Coefficient ( $\rho$ )			
Marker	Log hCG (MOM)	Log $\alpha$ FP (MOM)	Log uE3 (MOM)
<b>Log NFT (MOM)</b>			
	<b>0.324</b>	<b>0.011</b>	<b>0.032</b>
<b>Male</b>	<b>(p &lt; 0.05)</b>	<b>(p = 0.79)</b>	<b>(p = 0.29)</b>
	<b>0.307</b>	<b>0.006</b>	<b>0.021</b>
<b>Female</b>	<b>(p &lt; 0.05)</b>	<b>(p = 0.78)</b>	<b>(p = 0.21)</b>



#### IV. 고 찰

상염색체 이상으로 삼염색체 21번(다운증후군), 18번(에드워드증후군), 13번(파타우증후군) 등이 대표적이며 이중 삼염색체 21번 즉, 다운증후군은 신생아 700~1000명 당 1명에서 나타나는 가장 흔한 염색체 이상 질환이다. 환자의 15-20%는 생후 1년 내에 울혈성 심부전이나 백혈병으로 사망하고 나머지는 중등도의 정신 지체를 동반하는 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 이러한 상염색체 이상 태아를 출산한 가족들은 경제적, 정신적인 많은 부담이 되고, 이들 질환들의 특별한 치료 방법은 알려져 있지 않다. 유전학적 초음파를 이용한 염색체 이상의 발견율은 염색체 이상의 종류에 따라서 다양하게 나타나고 있는데 이 중 다운증후군은 25-33%에서 중요 기형을 동반하고 유전학적 초음파로 진단이 어렵다.<sup>12</sup> 그 이유로는 심장기형, 횡경막 헤르니아, 십이지장 폐쇄증와 같은 위장관계기형, 수두증과 같은 신경계 기형과 같이 주요 기형을 동반하는 경우도 있으나, 구조적 이상이 미세한 경우가 많고 형태학적으로 정상소견을 보이는 경우가 많으며 관련된 기형 또한 다양하기 때문이다.

최근 다운증후군의 진단율을 높이기 위하여 산전 유전학적 초음파상 나타나는 부수소견과 산모의 연령, 모체혈청 생화학적 검사 등을 종합하여 염색체 이상의 위험도를 재조정하는 연구가 진행되었다. 목덜미 비후는

1985년 Benacerraf 등에 의해 다운증후군 태아에서 목덜미 부위의 피하 조직의 비후가 있음이 보고된 후 다운증후군을 진단하는데 있어 가장 중요한 부수소견으로서 이용되어 왔다.<sup>13</sup> 본 연구에서는 남아 및 여아 태아 모두에서 목덜미 두께가 6 mm 이상인 군이 아닌 군에 비하여 hCG MoM값이 높게 측정되었으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 다운증후군 태아는 일반적으로 키가 작은 것에 착안하여 1987년 Lockwood 등이 다운증후군의 72%에서 짧은 대퇴골 소견이 보이나, 위양성율이 11%로 매우 높은 편이라 하였다.<sup>14</sup> 본 연구에서는 사지(long bone)가 Hadlock 등의 기준에 의하여 3 백분위수(3 percentile)이하인 경우가 남아 및 여아 태아에서 각각 4예, 5예씩 있었으나 모체혈청 생화학적 검사결과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 정상 범주라고 생각되던 심장내 에코부위는 다운증후군 환자의 심장에서 꼭지근의 석회화(calcified papillary muscle)가 확인되고 1994년 Brown 등이 다운증후군과의 연관성에 대해 처음으로 보고한 후 염색체 이상과의 연관성에 관한 많은 연구가 보고되었다.<sup>15</sup> Roberts 등은 임신 중기에 다운증후군 태아에서 약 18%의 빈도를 보이나, 정상 태아에서도 약 2-3%의 빈도를 보여 부수소견으로서의 한계가 있다고 하였다.<sup>16</sup> 본 연구에서는 남아 및 여아 태아에서 각각 4예, 2예씩 있었으나 모체혈청 생화학적 검사결과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 신우확장증은 1990년 Benacerraf 등이 다운증후군과의 연관성에 대하여 처음 보고 한 이후 여러 연구에서 유사한

결과를 보고하였다.<sup>17</sup> 그러나 Corteville 등은 다운증후군 태아의 약 17%에서 경한 신우확장증 소견이 보이나, 정상 태아의 2%에서도 발견할 수 있었다고 보고하면서, 다른 동반소견이 없는 저 위험군에서는 양수 검사의 적응증이 되지는 않는다고 하였다.<sup>18</sup> 본 연구에서는 남아 및 여아 태아에서 각각 7예, 2예씩 있었으나 역시 모체혈청 생화학적 검사결과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 맥락막총 낭종은 임신 16-24주 태아 1%에서 보이며 Sharony 등은 단독으로 존재하면서 산모의 연령과 모체 혈청 생화학적 검사에 위험도가 없다면 염색체 이상이 거의 없다고 하였다.<sup>19</sup> 본 연구에서는 남아에서만 6예가 있었으며 여아에서는 보이지 않았다. 경증 뇌실 확장증은 동반 기형 소견 없이 단독으로 존재할 경우 약 3.8% 정도에서 염색체 이상의 위험이 있는 것으로 알려져 있으나 양수검사 시행여부에 대해서 아직까지 명확히 정립되어 있지는 않다.<sup>20</sup> 1998년 Vergani 등은 뇌실방의 크기가 12-15 mm일 경우 56% 정도에서 동반된 기형이 있었고 23% 정도에서 태아의 발달이 지연됨을 보고하여 추후 집중적인 관찰이 필요하다고 하였다.<sup>21</sup> 본 연구에서는 남아에서만 2예가 있었으며 여아에서는 보이지 않았다. 대조의 정상 범위는 10 mm 보다 적은 것으로 알려져 있으며 이보다 크게 측정 되어지면 대조가 확장되어 있다고 여긴다. 조금 더 관상면(coronal plane)으로 기울어지게 되면 실제 대조의 크기를 더 크게 평가하여 진단을 잘못하는 경우가 있고 또한 태아가 둔위(breech presentation) 또는 횡위(transverse lie)로 있을 때 간혹

아두(fetal head)가 장두개(dolicocephalus)처럼 보이는 경우가 있는데 이때 대조가 커져 보일 수 있으므로 주의해야 하는 것으로 알려져 있다.<sup>22</sup> Thurmond 등과 Steiger 등은 대조가 10 mm 이상으로 측정되어지는 경우 trisomy 18의 위험도가 증가하는 것으로 보고한 바 있다.<sup>23,24</sup> 에코성 장은 임신중기 초음파에서 태아 소장의 에코음영(echo density)이 태아의 척추와 같은 정도이거나 높은 에코 음영을 보이는 경우로, 정상 태아 200예 중 1예에서 보일 수 있다.<sup>25</sup> 1990년 Persutte 등에 의해 다운증후군 태아와 관련이 있음이 보고되었으며, 이후 염색체이상, 거대 세포바이러스(cytomegalovirus) 등과 관련되어 있다고 보고되었다. 단일제대동맥의 발생 빈도는 신생아의 0.8%를 차지하는 것으로 알려져 있으며 자궁내 태아 발육지연의 발생빈도가 높은 것으로 보고되었다.<sup>26</sup> 본 연구에서는 대조 확장과 단일제대동맥은 각각 여아에서만 1예씩 있었으며 남아에서는 보이지 않았다. 또한 에코성 장은 남아에서만 1예가 있었으며 여아에서는 보이지 않았다. 샌달틈새기형은 소수의 비정형적인 양상으로 발달 장애의 증상일 수도 있으나 정상인에서도 나타나는 것으로 되어있다.<sup>27</sup> 측만지증은 Dutta 등이 1965년에 가운데나 말단의 지절골의 기형을 수반하지 않으며, 정상적인 손가락 길이를 가진 말단 지절골의 만곡을 보고하였다.<sup>28</sup> 샌달틈새기형과 측만지증은 본 연구에서는 예를 볼 수 없었다.

모체혈청 생화학적 검사는 임신부 혈청 AFP, uE3, hCG를 이용하며, 이러한 검사결과 다운증후군의 확률이 1:270 이하의 경우 고위험 산모로

판정하고 그 이상인 경우는 저위험 산모로 판정하여 고위험 산모에서 양수검사를 권하고 있다. 1992년 Phillips나 Wald 등은 다운증후군의 진단에 있어 60% 이상의 민감도와 5%의 위양성율을 보고하였다.<sup>29,30</sup>

임신중기 유전학적 초음파에 볼 수 있는 부수소견을 바탕으로 시행한 현재까지의 많은 연구결과들에 의하면 모체 혈청 생화학적 검사결과와 초음파 부수소견과는 특별한 연관성이 없는 것으로 되어있다. Nyberg와 Verdin 등에 의하면 모체 혈청 생화학적 검사결과가 양성인 고위험군 산모에 있어서 임신중기 초음파상 부수소견의 민감도는 모체 혈청 생화학적 검사결과가 음성인 저위험군 산모와 별다른 차이가 없는 것으로 보고하였다.<sup>31</sup> 그러나 드물지만 몇몇 연구에 의하면 몇 가지의 부수소견과 모체 혈청 생화학적 검사결과와 연관성이 있다고 발표되었다. Benn 등에 의하면 AFP과 목덜미 두께 사이에 음의 연관성이 있다고 보고되었다 (correlation coefficient = - 0.21,  $p < 0.05$ ).<sup>32</sup> 또한 Souter 등은 다운증후군 태아에서 목덜미 두께와 hCG(MoM)사이에 연관성이 있다고 보고하였으나 정상태아와의 비교에서는 의미가 없다고 하였다.<sup>33</sup> Krantz 등에 의하면 임신1삼분기(12~13주)에 측정된 목덜미 두께와 free beta-hCG사이에 강한 연관성이 있음이 보고되었다(correlation coefficient = 0.5,  $p < 0.05$ ).<sup>34</sup>

목덜미 두께와 hCG사이의 병태생리학적인 관계는 아직 밝혀지지 않고 있다. 단지 자궁내 태아가 태반혈액순환에 어떤 영향을 미칠것이고 그에 따라 태반 생화학물질을 분비한다고 추측하고 있을 뿐이다. 반대로 태반이

변함에 따라 태반내 생화학적 물질이 태아 구조를 변화시킬 것이라는 논의도 제기되고 있다. Wenstrom 등은 태아수종이 동반된 모든 태아에서 hCG값이 상승하였다고 보고하였고 이는 태반 그 자체보다는 태아의 부종이 hCG값의 상승에 영향을 미칠 것이라고 하였다.<sup>35</sup> 본 연구에서도 사이에서 목덜미 두께와 hCG(MoM)사이에서 유의한 상관관계를 보였으며 (Spearman  $\rho = 0.316$ ,  $p < 0.05$ ) 성별을 구분하여도 유의하게 나타났다(남아, Spearman  $\rho = 0.324$ ,  $p < 0.05$ ), (여아, Spearman  $\rho = 0.307$ ,  $p < 0.05$ ). Saller 등은 임신 제 이삼분기 초음파에서 목덜미 두께가 두꺼워 질수록 AFP값이 상승한다고 보고하였다.<sup>36</sup> 본 연구에서는 목덜미 두께와 AFP값 사이에는 유의한 상관관계가 없었다. 또한 Souter 등은 다운증후군 태아와 태아수종에서 uE3값이 낮아진다고 보고하였다.<sup>33</sup> 본 연구에서는 목덜미 두께와 uE3값 사이에는 유의한 상관관계가 없었다.

## V. 결 론

임신 제 이삼분기에 유전학적 초음파 및 양수검사를 시행하여 확진된 상염색체 이상 태아 중 가장 많은 빈도를 차지하는 다운증후군 태아에서 성별에 따른 초음파 부수소견과 모체혈청 생화학적 검사결과와의 상관관계를 조사하여 다운증후군 예측에 도움이 될 수 있는지를 알아보려고 하였고 결과는 다음과 같다.

1. 경증 뇌실 확장증, 맥락막층 낭종 소견은 남아 태아에서만 나타났으며 대조확장, 고에코성 장, 단일제대동맥의 경우 1예만 나타나서 남아 및 여아의 비교를 할 수 없었고 샌달틈새기형과 측만지증은 1예도 관찰할 수 없었다.
2. 부수소견중 목덜미 두께와 모체 혈청 생화학적 검사결과중 hCG (MoM) 사이의 관계는 통계학적으로 의미가 있었지만 남녀 차이는 밝힐 수 없었다.

본 연구는 다운증후군으로 진단된 태아에서 초음파 부수 소견 중 목덜미 두께와 모체 혈청 생화학적 검사 결과 중 hCG(MoM)사이에 유의한 상관관계가 있음을 나타내었다. 또한 태아 성별에 따른 연구는 처음으로 시도한 것이며 태아의 성별을 구분하여도 각각 유의한 차이가 있음은 임신

제 이삼분기에 유전학적 초음파와 모체 혈청 생화학적 검사를 시행함에 있어 새로운 방향을 제시할 것으로 사료된다.



## 참고 문헌

1. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 655-74.
2. Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1282-6.
3. Persutte WH. Second trimester hyperechogenicity in the lower abdomen of two fetuses with trisomy 21: is there a correlation? *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 425-8.
4. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984; 152: 497-501.
5. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD Jr. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 58-60.
6. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 320-6.

7. Mahony BS, Callen PW, Filley RA, Hoddick WK. The fetal cisterna magna. *Radiology* 1984; 153: 773-6.
8. Benirsche K, Bourne GL. The incidence and prognostic implication of congenital absence of one umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 251-4.
9. Taybi H, Lachman RS. 1996a. *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*. St. Louis: Mosby. 1027p.
10. Swanson AB. A classification for congenital hand malformations. *J Hand Surg* 1983; 8: 693-702.
11. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 282-5.
12. Park SY, Kim JW, Kim YM, Kim JM, Lee MH, Lee BY, Han JY, Kim MY, Yang JH, Ryu HM. Frequencies of Fetal Chromosomal Abnormalities at Prenatal Diagnosis: 10 years experiences in a single institution. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 290-3.
13. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151; 1078-9.
14. Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M, Hobbins J. A sonographic screening method for Down

- syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 803-8.
15. Brown DL, Roberts DJ, Miller WA. Left ventricular echogenic focus in the fetal heart: pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 613-6.
  16. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992; 23: 1130-40.
  17. Adams MM, Erickson JD, Layde PM, Oakley GP. Down's syndrome. Recent trends in the United States. *JAMA* 1981; 246(7): 758-60.
  18. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? *Obstet Gynecol* 1992; 79: 770-2.
  19. Sharony R. Fetal choroid plexus cysts... is a genetic evaluation indicated? *Prenat Diagn* 1997; 17: 519-24.
  20. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 320-6.
  21. Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, et al. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 218-22.
  22. 김영한, 권혜경, 이창희, 강지용, 조재성, 박용원. 산전 초음파 소견상 단독으로 관찰되는 대조 확장의 임상적 의의. *대한산부회지* 2000; 43:

- 2243-7.
23. Thurmond AS, Nelson DW, Lowensohn RI, Young WP, Davis L. Enlarged cisterna magna in trisomy 18: Prenatal ultrasonographic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 83-5.
  24. Steiger RM, Porto P, Lagrew DC, Randall R. Biometry of the fetal cisterna magna: estimates of the ability to detect trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 384-90.
  25. Dicke JM, Crane JP. Sonographically detected hyperechoic fetal bowel: significance and implications for pregnancy management. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 778-82.
  26. Tortora M, Chervenak FA, Mayden K, Hobbins JC. Antenatal sonographic diagnosis of single umbilical artery. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 693-6.
  27. Jeanty P, Romero R, d'Alton M, Venus I, Hobbins JC. In-utero sonographic detection of hand and foot deformities. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 595-601
  28. Flatt AE. The care of congenital hand anomalies. 2nd ed., St.Louis: CV Mosby Company, 1994: 207-17.
  29. Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Anderson RN, Morgan CD, Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using  $\alpha$ -fetoprotein, hCG and unconjugated estriol: a

- prospective 2-year study. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 353-8.
30. Wald NJ, Kennard A, Densem JW, Cuckle HS, Chard T, Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *Br Med J* 1992; 305: 391-4
  31. Nyberg DA, Luthy DA, Cheng EY, Sheley RC, Resta RG, Williams MA. Role of prenatal ultrasound in women with positive screen for Down syndrome based on maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1030–1035.
  32. Benn PA, Kaminsky LM, Ying J, Borgida AF, Egan JFX. Combined second-trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1168–1176.
  33. Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthhardt F, Luthy DA. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn* 2002; 22: 175–182.
  34. Krantz DA, Hallaghan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Macri JM. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 207–213.
  35. Wenstrom KD, Boots LR, Cospers PC. 1996. Multiple marker screening test: identification of fetal cystic hygroma, hydrops and sex chromosome

- aneuploidy. *J Matern Fetal Med* 5: 31–35.
36. Saller DN, Canick JA, Oyer CE. 1996. The detection of non-immune hydrops through second trimester maternal serum screening. *Prenat Diagn* 16: 431–435.

**Abstract**

**Correlation of ultrasonographic minor markers and maternal  
serum biochemical markers in the prediction of Down  
syndrome according to fetal gender in the second  
trimester of pregnancy**

Eun Suk Yang

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Yong Won Park)

**Objectives.**

To investigate correlation of ultrasonographic minor markers and maternal serum biochemical markers (human chorionic gonadotrophin, alfa-fetoprotein, and estriol) in the prediction of Down syndrome according to fetal gender in the second trimester of pregnancy.

**Methods.**

We identified all singleton fetuses who underwent amniocentesis for chromosomal analysis and second trimester sonography (14–22 weeks) and maternal serum biochemical test (triple test) in a single perinatal center from 1994, to 2006. The study was a retrospective cohort study of 33 pregnancies affected by trisomy 21. The related ultrasonographic minor markers were renal pyelectasis, echogenic bowel, intracardiac echogenic foci, mega cisterna magna, ventriculomegaly, nuchal fold thickening, sandal gap deformity, clinodactyly, single umbilical artery and choroid plexus cyst. We analyzed the correlation of ultrasonographic minor markers and maternal serum biochemical markers according to fetal gender.



**Results.**

Median hCG levels were significantly higher in those cases with NFT  $\geq 6$  mm as compared to those with NF  $< 6$  mm in both male and female fetus (3.18 vs 2.98 MoM,  $p < 0.05$ ). A significant positive correlation was observed between  $\log_{10}$ hCG and  $\log_{10}$ NFT MoM (Spearman  $\rho = 0.316$ ,  $p < 0.05$ ). Both male and female fetus, significant positive correlation was observed between  $\log_{10}$ hCG and  $\log_{10}$ NFT MoM (male, Spearman  $\rho = 0.324$ ,  $p < 0.05$ ) (female, Spearman  $\rho = 0.307$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.**

The results of the present study suggest that some correlations exist between ultrasound findings and biochemical markers among affected fetuses with trisomy 21 according to fetal gender. A positive correlation was noted between NFT and maternal serum hCG both male and female fetus. This associations will give new directions for detection of trisomy 21 that involve integrating second trimester ultrasound and biochemical information.

---

Key Words: down syndrome, sonographic minor markers, triple test, fetal gender