

임신중기 양수내 태아단백치에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실
박미혜 · 김영주 · 안정자 · 우복희

= Abstract =

Amniotic Fluid Alpha-fetoprotein Levels in Midtrimester Pregnancies

Mi Hae Park · Young Ju Kim · Jung Ja Ahn · Bock Hi Woo

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University

Objective : The purpose of this study is to establish the normal levels of α -fetoprotein in amniotic fluid between 15 and 22 weeks of gestation.

Method : Amniotic fluid Alpha-fetoprotein(AFAFP)levels were measured by enzyme-immunoassay in pregnant women between 15 and 22 weeks of gestation for variety of indication of amniocentesis from October, 1994 to July, 1996 at Mokdong Hospital Ewha Womans University.

The study group was selected from normal karyotype at prenatal genetic diagnosis and no congenital anomaly of fetus.

Results : The normal level of AFAFP was the highest at 16weeks and then it declined gradually as gestational weeks increased. The mean \pm SD levels of AFAFP from 15 to 22weeks were 16.9 \pm 5.7, 20.4 \pm 9.8, 13.8 \pm 6.8, 10.9 \pm 3.0, 8.1 \pm 2.3, 6.9 \pm 3.9, 5.6 \pm 1.6, 4.7 \pm 0.6ug/ml respectively, the median levels of AFAFP from 15 to 22weeks were 14.7, 16.2, 12.3, 11.0, 7.8, 5.5, 5.3, 4.8ug/ml, respectively.

Conclusion : We consider that this preliminary data of normal AFAFP levels by each gestation weeks can be used as reference value for screening of anomalies or genetic disorder.

KEY WORDS : Amniotic fluid · Alpha-fetoprotein(AFP) · Midtrimester · Pregnaunay.

서 론

1972년 Brock과 Sutcliffe등에 의해 무뇌아 및 이분 척추 태아를 임신한경우 임신말기 양수내에서 alpha-fetoprotein(AFP)이 증가된다는 것이 밝혀졌고, 곧 이어 신경관결손증에서 임신 중기 양수내 AFP가 증가된다는 것이 알려진 이래¹⁾ 신경관결손증의 산전 진단법으로 양수내 AFP를 측정하기 시작하였다.

최근에는 국내에서 임신 중기 임부 혈청내 AFP 또는

triple markers(AFP, HCG, uE3) 검사를 광범위하게 이용하고 있으며, 비정상적인 임부 혈청 AFP에 따른 양수내 AFP측정을 위해 양수천자의 시술이 증가하고 있다. 이에 향후 산전유전진단 및 선천성기형 진단시 기준으로 활용할 수 있는 임신 중기 양수내 AFP의 표준치를 구하고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1994년 10월부터 1996년 7월까지 이화여자대학교 의

과대학부속목동병원 산부인과에 산전 진찰을 위하여 내원하여 임신 15주에서 임신 22주 사이의 산모에서 양수 천자로 양수 태아단백을 측정하였다.

이중 양수내 AFP치에 영향을 미칠 수 있는 기형이나 염색체 이상이 없는 정상아를 임신한 98예를 대상으로 하였다. 월경력과 초음파검사로 임신 주수를 결정하였으며, 최종 월경일과 초음파 검사 소견이 1주일 이상 차이가 날 경우 초음파 검사 소견에 따른 임신 주수를 선택하였다.

22 gauge spinal needle로 초음파 유도하에 양수천자를 시행하여 약 20cc의 양수를 채취하였으며, 양수천자시 육안으로보아 혈액이 섞인 양수는 연구대상에서 제외되었다.

태아단백의 측정은 AXSYM AFP Reagent Pack (Abbott, USA)을 이용하여 Enzyme-immunoassay로 정량 검사를 하였다.

결 과

총 98예의 산모 중 양수천자의 적응증으로 모체 혈청내 AFP치가 낮거나 Tiple marker측정에 의해 Down syndrome screen positive로 나온 경우가 51예로 가장 많았고, 산모 나이가 35세 이상인 경우가 20예였다. 그외 모체 혈청 AFP치가 높게 발견된 경우, 과거 Down 증후군 분만력, 가까운 친척중 Down 증후군이 있는 경우, 과거 기형아 분만력, 풍진감염, 태아초음파상 choroid plexus cyst가 발견된 경우 등이었다(Table 1).

연구대상군의 임신주수는 15⁴주에서 16³주까지를 15주로 계산하여 15주에서 22주까지였고 검사예수는 임신 18, 19주에 각각 22예, 21예로 많았고 22주에 4예로 가장 적었다. 각 임신주수에 따른 평균치 및 범위는

Table 2와 같으며 평균치는 16주에 20.4±9.8ug/ml로 가장 높았고 그후에는 점차 감소하는 경향을 보였다(Table 2).

각 임신 주수에 따른 양수내 AFP의 중앙값의 multiple of median(MOM)치는 Table 3과 같으며, 평균치에서와 같이 중앙값도 16주에 16.2ug/ml로 가장 높았고 임신 주수가 진행될수록 완만히 감소하는 추세를

Table 1. Indication of prenatal amniocentesis

Indication	N
Down screen positive (low MSAFP or abnormal triple marker)	51
Advanced maternal age(≥35)	20
High MSAFP	7
Previous down syndrome	6
Psychologic unstable	5
Previous congenital anomaly	4
Rubella infection	3
Down syndrome in relatives	1
Choroid plexus cyst of fetus	1
Total	98

*MSAFP : maternal serum alpha-fetoprotein

Table 2. Levels of midtrimester amniotic fluid alpha-fetoprotein

Gestational age	N	Mean±SD(ug/ml)	Range(ug/ml)
15weeks	9	16.9±5.7	11.4-27.6
16weeks	9	20.4±9.8	11.0-43.0
17weeks	16	13.8±6.8	4.8-34.6
18weeks	22	10.9±3.0	5.5-16.5
19weeks	21	8.1±2.3	3.7-13.3
20weeks	11	6.9±3.9	4.1-14.8
21weeks	6	5.6±1.6	3.9-8.5
22weeks	4	4.7±0.6	3.9-5.3

Table 3. Multiple of median levels of midtrimester amniotic fluid alpha-fetoprotein

Gestational weeks	Mean(ug/ml)	Multiple of median(ug/ml)					
		0.4	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
15weeks	14.7	5.9	29.4	36.8	44.1	51.5	58.8
16weeks	16.2	6.5	32.4	40.5	48.6	56.7	64.8
17weeks	12.3	4.9	24.6	30.8	36.9	43.1	49.2
18weeks	11.0	4.4	22.0	27.5	33.0	38.5	44.0
19weeks	7.8	3.1	15.6	19.5	23.4	27.3	31.2
20weeks	5.5	2.2	11.0	13.8	16.5	19.3	22.0
21weeks	5.3	2.1	10.6	13.3	15.9	18.6	21.2
22weeks	4.8	1.9	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2

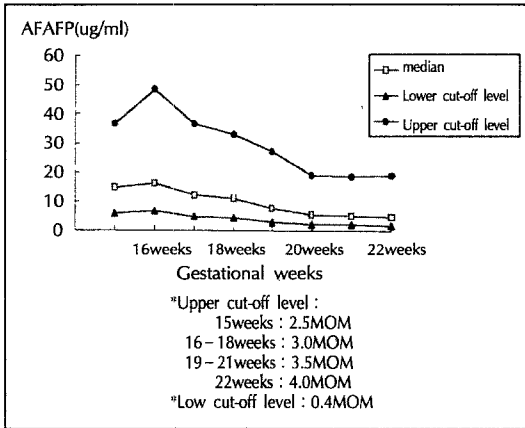


Fig. 1. Levels of amniotic fluid alpha-fetoprotein are shown by gestational age.

보였으며, 모든 주수의 최저치는 0.4MOM보다 높았고, 최고치는 UK Collaborative AFP Study²⁾에 의하여 정해진 upper cut-off level(15weeks : 2.5MOM, 16-18 weeks : 3.0MOM, 19-21weeks : 3.5MOM, 22weeks : 4.0MOM)보다 낮은 수치였다(Table 3, Fig. 1).

고 찰

Alpha-fetoprotein(AFP)은 Bergstrand와 Czar³⁾에 의해 태아 혈청내에서 처음 발견되었고, 태아순환에서 albumin 다음가는 주요 단백질로서, 염색체 4번에 그 유전자가 위치하며 분자량이 약 7만 정도로 반감기는 3~4일 정도이다⁴⁾. AFP의 생리적 기능은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않으나, 태아 혈관내 용적의 팽창압을 유지하는데 중요한 역할을 하며, 그의 태아의 성장호르몬을 위한 단백질 운반에 도움을 주며, 면역조절기능으로써 태아에 대한 모체의 면역거부반응을 방지하는 것으로 추측되고 있다⁵⁾.

AFP는 보체결합법, 면역-현광법, 면역확산법, 전기영동법, 방사면역측정법 등 여러 방법으로 측정하지만 최근에는 정량분석에 거의 오차가 없는 효소-면역분석방법을 널리 사용하고 있다.

태아의 혈청 AFP는 수정후 약 29일경부터 난황에서 생성되기 시작하여 임신 12~14주경에는 3,000ug/ml 정도로 최고치 서서히 감소하여, 임신 32주경에는 급격히 저하된다^{6,7)}. 양수의 AFP는 주로 태아뇨에서 기인하므로 태아혈청 AFP의 생성양상과 비슷한 임신 14~15주경에는 5-35ug/ml로 최고치를 보인 뒤 서서히 감

소하며, 양수내 AFP농도는 태아혈청내 농도의 약 1/150 정도에 해당한다. 본 연구에서도 역시 임신 15주 및 16주에 양수내 AFP치가 가장 높았으며 임신 주수가 진행됨에 따라 치츰 감소하였다. AFP은 임신 약 6주경부터 모체 혈액내에서 검출되나 모체혈청내 농도는 태아 혈청내 농도에 비해 약 1/1000 정도이며, 모체 혈청 AFP(maternal serum alpha-fetoprotein : MSAFP)는 임신 중에 계속 증가하여 임신 32주에 최고치를 나타내고, 그후 만삭까지 점차 감소한다^{8,9)}.

태아 혈액, 양수, 임부 혈청 사이의 AFP의 역동은 아직 확실히 규명되어 있지는 않지만 태반, 양수, 양막을 통하여 통과될 것으로 생각되며, 양수내 AFP이 높은 수치일 때 임부혈청에서도 높아짐으로 임부혈청을 이용한 선별검사가 가능하다¹⁰⁾.

MSAFP이 높은 경우 신경관 결손증을 의심하게 되는데 이때에는 MSAFP의 신뢰도가 매우 낮으므로 양수내 AFP를 측정하여야 한다. 최근에는 AFAPF 이외에도 acetylcholinesterase를 측정하여 AFAPF증가에 의한 false positive diagnosis의 빈도를 감소시킬 뿐 아니라 fetal defect를 생화학적으로 확인할 수 있어 신경관 결손증의 보강검사로 이용될 수 있다. 양수내 AFP검사는 신경관결손증과 정상 임신사이에 효과적인 표준치를 정하는 것이 가장 중요한데 UK-collaborative AFP Study²⁾에 의하면 임신 13~15주에는 2.5MOM, 16~18주에는 3.0MOM, 19~21주에는 3.5MOM, 22~24주에는 4.0MOM이 이상적이라고 하였고, 이에 준하면 무뇌아에서는 98.2%, 이분척추에서는 97.6%의 예민도를 보고하였다. 반면에 Milunsky¹¹⁾는 AFAPF이 평균치에서 2-3SD 증가한 경우에도 드물게 개방성 척추 이분증(open spina bifida)이 보고되고 있는바 2MOM 이상 AFAPF가 증가한 경우에는 양수내 acetylcholinesterase측정을 권장하기도 한다. AFAPF치의 증가는 신경관 결손증 외에도 복벽 결손, 천미골 기형증, 십이지장 폐색, 비노기과기형 등의 다른 선천성기형에서도 나타나며¹²⁾, 태아 혈액이 양수에 섞인 경우 의양성의 결과가 나올 수 있다.

본 연구에서는 혈액으로 오염된 양수는 연구대상에서 배제되었으며, 태아 혈액의 오염된 양수는 acetylcholinesterase(AChE)정성검사를 동시에 시행하면 의양성의 가능성을 감소시킬 수 있다^{10,13)}.

최근 혈청 및 양수내 AFP치가 낮은 경우에는 염색체

이상과 관련이 있는 것으로 보고하고 있으며¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾, 특히 Down증후군을 동반한 태아에서 양수내 AFP치가 낮은 것을 발견하게 되었다. Down증후군에서 양수 AFP치가 낮게 나오는 이유는 아직 확실히 알려져 있지 않으나 태아의 간에서 AFP생성이 감소하거나 태아막에서의 부과율이 염색체이상의 조직에서는 감소되기 때문이라고 생각되고 있다¹⁷⁾. 그러나 trisomy 13과 trisomy 18에서는 trisomy 21과는 대조적으로 수막척수류, 뇌헤르니아, 제헤르니아 등 AF/AFP치를 증가시키는 기형이 잘 동반되므로 양수 AFP치의 감소는 보이지 않는다고 한다.

본 연구에서 각 임신주수의 양수내 AFP 최고치는 UK Collaborative AFP Study의 정상임신 표준치에 속했고 최저치는 모두 0.4MOM 이상이였다. 본 연구에서는 검사한 대상군이 크지 않아서 향후 더 많은 예에서 조사가 필요하리라 생각되며 임신중기에 신경관결손증을 비롯한 선천성기형 및 산전염색체이상의 산전 진단검사로써 임신중기 양수 AFP의 정상범위설정은 매우 가치가 있는 것으로 사료된다.

결 론

임신 15주에서 22주 사이에 각 주수당 양수 AFP의 정상치를 설정하였고, 중앙치와 평균치 모두 임신 16주에 가장 높았고 임신이 진행될수록 점차 감소하는 경향을 보였다. 본 연구는 향후 신경관결손증을 비롯한 선천성기형 및 산전염색체이상의 산전진단검사의 기초자료로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

References

- 1) Brock DJH, Sutcliffe RG : *Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet* 1972 ; 2 : 197
- 2) Second Report of the UK collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural Tube Defects : *Amniotic fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Lancet* 1979 ; 2 : 651
- 3) Bergstrand CG, Czar B : *Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand J Clin Lab Invest* 1956 ; 8 : 174

- 4) Giltlin D, Boesman M : *Serum a-fetoprotein, albumin and a-globulin in human conceptus. J clin Invest* 1966 ; 45 : 1826
- 5) Bennett MJ, Gradzinskas JG, Gordon YB, et al : *Circulating levels of alpha-fetoprotein and pregnancy specific beta-1-glycoprotein in pregnancies without an embryo. Br J obstet Gynecol* 1978 ; 85 : 348
- 6) Adinolfi A, Adinolfi M, Lessof MH : *Alpha-fetoprotein during development and in disease. J Med Genet* 1978 ; 12 : 138
- 7) Leighton : *Maternal plasma AFP levels in normal pregnancy. Acta obstet Gynecol Scand Suppl* 1975 ; 61 : 28
- 8) Brock DJH : *The prenatal diagnosis of neural tube defects. Obstet Gynecol Sur* 1976 ; 31 : 32
- 9) Kjessler B, Johansson SGO : *Monitoring of the development of early pregnancy by determination of alpha-fetoprotein in maternal serum and amniotic fluid samples. Acta Obstet Gynecol Scand suppl* 1977 ; 69 : 5
- 10) American college of Obstetricians and Gynecologist : *Alphafetoprotein. Technical Bulletin* 1991 ; 4 : 154
- 11) Milunsky A : *Prenatal detection of neural tube defects. VI. Experience with 20,000 pregnancies. JAMA* 1980 ; 244 : 2731
- 12) Brock DJH : *Mechanisms by which amniotic fluid alphafetoprotein may be increased in fetal abnormalities. Lancet* 1976 ; 14 : 345
- 13) Milunsky A, Sapirstein VS : *Prenatal diagnosis of open neural tube defects using the amniotic fluid acetylcholinesterase assay. Obstet Gynecol* 1982 ; 59 : 1
- 14) Merkaz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE : *An associated between low maternal serum alphafetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 148 : 885
- 15) Cuckle HS, Wald NJ, Lindanbaum RH : *Maternal serum alphafetoprotein measurement : A screening for Down syndrome. Lancet* 1984 ; 1 : 926
- 16) 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
- 17) Davis RO, Casper P, Huddleston JF, et al : *Decreased levels of amniotic fluid alpha-fetoprotein associated with Down's syndrome. Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 153 : 541