

산전 진단을 위해 시행한 제대천자술 5예

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

오관영 · 이지영 · 정진선 · 손진희 · 박미영 · 김영주 · 안정자 · 우복희

= Abstract =

5 Cases of Cordocentesis for Antenatal Diagnosis

Kwoan Young Oh · Ji Young Lee · Jin Sun Jung · Jin Hee Sohn
Mi Young Park · Young Ju Kim · Jung Ja Ahn · Bock Hi Woo

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

This study has been composed of 5 cases of cordocentesis between 21 and 34 weeks of gestational age from February 1997 to January 1998 at the Ehwa Medical Center. Indications for cordocentesis were as follows ; 1) rapid karyotyping 2) evaluation of hematologic status 3) intrauterine infection 4) evaluation of fetal acid-base status. The most common indication for cordocentesis was rapid karyotyping of fetal chromosome. All cases of this study were successful. In conclusion, cordocentesis is a safe and very useful procedure for evaluating fetal status.

KEY WORDS : Cordocentesis · Rapid karyotyping.

서 론

최근 초음파 등 의료기술의 급격한 발전으로 산과영역의 유전적 질환을 포함한 선천적 기형에 대한 산전 진단은 괄목할 만한 성장을 이루어 왔다. Serr등(1995)에 의한 양수천자술로 얻어진 양수로 세포유전학적 분석이 주종을 이루던 것이 고해상도를 가진 초음파의 도입으로 제대와 태아 순환기에 대한 안전한 접근이 가능케되어 제대천자술이 광범위하게 도입되었다.

제대천자술을 통해 순수한 태아 혈액을 직접 얻을 수 있어, 양수천자술로 얻은 태아세포의 karyotyping이 2~3주 걸리던 것을 48~72hour으로 감소시킬 수 있다¹⁾. 선천적 기형을 동반된 태아의 염색체 이상 여부를 조기 진단하여 조기 치료를 가능케 한다. 또한 태아발

육부진이 심한 경우 제대천자술에 의한 혈액 가스 분석을 시행하여 태아의 산염기 상태(acid-base balance) 분석을 통해 분만시기를 결정하는데 이용되기도 한다²⁾.

이런 장점으로 우리나라에서도 김 등³⁾(1989) 박 등⁴⁾(1992) 송 등⁵⁾(1995) 전 등⁶⁾(1997)에 의해 제대천자술에 대한 연구 보고가 활발히 진행되고 있으나 아직 소수병원에 국한되어 있는 실정이다. 이는 제대천자술로 인한 합병증 즉 천자부위로부터 출혈, 용모양막염, 태아사맥, 조기진통, 자궁내 태아발육지연, 자연유산, 자궁내 태아사망에 대한 반응으로 고려된다. 그러나 실제 자연유산을 포함한 태아사망율은 1.9%로 매우 낮은 발생빈도를 보이며⁷⁾, 최근 고해상도를 지닌 초음파의 발달로 그 빈도는 더욱 감소할 것이 예상된다.

본 연구는 본원에서 시행한 제대천자술의 임상예를 보고하며 여기에서 고찰된 제대천자술의 임상적 유용

성을 살펴보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 2월부터 1998년 1월까지 이화여자대학교병원 산부인과에서 임신 21주에서 34주사이의 산모 5명에서 제대천자술을 시행하였다. 제대천자술을 실시한 적응증은 Table 1과 같다. 산모의 평균 연령은 29.4세였고, 초산부 2명 경산부 3명이었으며, 대상 산모는 과거력상 특이 소견 없었다.

제대 천자술의 적응증을 산전 관리시 발견된 초음파상 이상 소견으로 결정하였고, 구조적 이상(structural anomaly) 4명, 자궁내 발육 지연(intrauterine growth retardation) 1명으로 Table 1과 같다.

2. 연구방법

1) 검체채취

태아 제대혈 채취를 위한 천자위치를 정하기 위하여 초음파 단층촬영(Medison, Combison 530, Seoul, Korea)을 시행하였고, color flow mapping을 이용하여 제대 기시부위를 확인하였다. 전면 태반(anterior placenta)의 경우는 제대 기시부에서 2~3cm되는 부위를 천자위치로 하였으며, 후면 태반(posterior placenta)의 경우는 제대 기시부의 접근이 어려워, 양막강내 자유로이 떠다니는 제대부위를 천자 위치로 정했다. Table 1에서 보는 것처럼 전면 태반(anterior placen-

ta) 산모는 3명이었고, 후면 태반(posterior placenta)은 2명이었다.

천자위치를 정한 후 10% Betadin 용액을 사용하여 소독하고, 다시 알코올로 소독한 후 소독포를 덮고 무균된 gel과 3.5MHz convex transducer를 소독된 비닐로 감싼 후, 다시 태반으로부터 기시부위를 확인하고, 이 부위가 용이하지 않는 경우 제대의 태아측 부착부위나 양막강내 자유로이 떠다니는 제대부위를 정했으며, 22G 천자침(spinal needle)을 삽입하려는 위치에 1% Lidocain 2~3cc로 국소마취하였다. 22G 천자침을 산모의 복부를 통하여 삽입하고 초음파 단층상 표시된 지시선을 따라 제대혈관속으로 삽입하였다.

탐침을 빼고 헤파린으로 처리된 주사기를 통해 제대혈을 소량 채취한후 모체혈액으로부터의 오염방지를 위하여 버린후 다시 헤파린으로 처리된 새로운 주사기를 사용하여 제대혈을 채취한 후 다시 제대혈을 주입하여 제대 속의 혈액흐름을 확인하고 5~6mL의 제대혈을 채취하여 검사하였다.

2) 태아 혈액 확인

여기서 얻은 제대혈을 모체혈액과 감별하기 위하여 모체의 상완에서 혈액을 채취하여 두 sample을 자동혈액 분석기(Coulter STKS, America.)를 이용하여 평균 혈구 용적(mean corpuscular volume), 평균 혈색소 농도, 백혈구, 혈색소치를 측정하였다.

3) 핵형 분석

혈액을 채취한 후 즉시 헤파린으로 처리된 tube에 넣

Table 1. Indication of cordocentesis

Patient number	Age	G.A(wks)	G/P	Placenta Location	Indication
1	27	21 ⁺¹	2/1	Anterior	1. Gastroschisis 2. Single umbilical artery
2	28	28 ⁺²	1/0	Anterior	1. IUGR 2. Oligohydroamnios
3	24	33 ⁺⁴	1/0	Posterior	1. R/O encephalocele 2. R/O hydrocephalus 3. Cystic hygroma on post neck
4	36	28 ⁺²	4/1	Anterior	1. Duodenal atresia 2. R/O heart anomaly 3. Increased vascular resistance
5	32	30	2/1	Posterior	1. Duodenal atresia 2. Enlarged cisterna magna 3. Cluched hand

*GA : gestational age, G/P : grvida/para

었다. 20% 우태아 혈청(fetal bovine serum), 항생제 (penicillin-G 100U/ml, streptomycin Apotenicilin B 0.25 μ g/ml) phytohemagglutinin(PHA)이 첨가된 Ham's F-10 배양액 10ml에 넣어 37 $^{\circ}$ C 배양기(incubator)에서 72hr동안 배양한 후 clomemid(10 μ g/ml, Gibco)를 3방울 첨가하여 40분간 추가 배양하였다.

배양된 세포는 원심 분리후 상층액을 버리고 0.075 M KCl용액 5ml을 넣어 잘 섞어준 다음 20분간 실온에 방치하였다가 Carnoy's 고정액(methanol : acetic acid, glaciol=3 : 1, v/v) 5방울을 떨어뜨려 전고정(prefix)하고 원심분리하여 고정액 5ml로 2회 고정시킨 후 4 $^{\circ}$ C에서 하루동안 보관하였다가 슬라이드를 만들기 전 1회 더 고정액을 교환해주고 적정농도의 세포부유액을 만들어 슬라이드를 제작하였다.

슬라이드는 4 $^{\circ}$ C 종류수에 보관해 둔 슬라이드 글라스 위에 세포부유액을 50cm 높이에서 적하하여 제작하고 실온에서 하루동안 건조시켰다. 건조된 슬라이드는 G-banding을 위하여 2.5% trypsin을 13~17초 처리하고 10% Giemsa용액으로 3~4분간 염색하여 도립위상차 현미경(Phase contrast microscope) 하에서 관찰하여 염색체 핵형을 분석하였다.

4) 제대천자술 후 태아 상태 확인

검체를 채취한 후에는 바늘이 관통한 부위에서 출혈이 지속되는 시간을 확인하였으며 태아의 심박동수가 빈맥이거나 서맥이 나타나는지를 관찰하였다.

특별한 이상 소견이 없을 경우 비자극 수출검사(NST)를 시행하여 reactive 소견이 보이면, 1시간후에 다시 초음파 검사를 시행하여 혈종(Hematoma), 출혈 여부와 태아상태를 확인후 귀가조치하였다.

결 과

태아의 신속한 핵형 분석(rapid Karyotyping)을 요하는 환자 5예에서 제대천자술을 시행하여 5예에서 모두 태아혈액을 채혈하였다(technical success 100%). 신속한 핵형 분석(rapid karyotyping)의 결과는 Table 2와 같다.

증례 1은 G2P1 29세 산모로 임신 16주에 시행한 Triple test상 α -FP 증가 소견 보여 초음파를 시행하였다. 초음파상 추정 복벽 개열증(R/O Gastroschisis)와

추정 단일 제대 동맥(R/O single umbilical artery)소견 보여, 염색체 이상이 동반되었는지를 진단하기 위해 임신 21 $^{+1}$ 주에 태아의 제대혈 채취가 시행되었다. 핵형 분석(karyotyping) 결과는 정상 소견 보였으나 환자 보호자 위해 임신 23 $^{+6}$ 주에 임신 중절술 시행하였다.

증례 2는 G1P0 28세 산모로 임신 27주에 태아발육 부진과 양수과소증으로 본원으로 이송되었다. 초음파상 태아발육부진 외는 특별한 구조적 이상 소견 없었고, 양수지표(AFI)는 40으로 양수과소증 보였다. 임신 28 $^{+2}$ 주에 제대천자술 시행하여 얻은 핵형 분석(karyotyping) 결과는 정상 소견 보였다. 그러나 임신 28 $^{+4}$ 주에 양수 과소증으로 임신을 유지하기 어려워, 임신 중절술 시행하였다. 이 예의 경우 분만 시기를 결정하기 위해, 태아의 산염기 상태 판정을 위한 혈액 가스 분석 요하였으나, 채취한 혈액량의 부족으로 시행하지 못하였다.

증례 3은 G1P1 24세 산모로 임신32 $^{+5}$ 주에 추정 뇌류(R/O Encephalocele)로 본원으로 이송되어 초음파 시행한 결과 1) 탈장낭, 추정 뇌류(hernial sac 6.5 \times 2.6cm, R/O encephalocele) 2) 뇌실 확장증(hemilateral ventricular dilatation) 3) 낭종성 림프관종(cystic hygroma) 4) R/O oblitans of cysterna magna 소견보여, 1) 추정 뇌류 2) 추정 수두증 진단하였다. 임신 33 $^{+4}$ 주에 제대천자술 시행하여 정상 핵형 분석(karyotyping) 소견 보여, 환자와 보호자에게 설명 후 환자와 보호자 위해 임신을 유지하였다. 임신 39 $^{+5}$ 주에 첫번째 제왕절개술 시행하여 3.36kg 여아를 분만하였다. 영아는 후두부에 5 \times 6cm 크기의 돌출된 종물과 후두부 골격 결손(Occipital bone defect) 소견이 있었다. 신경외과에서 뇌류 제거술과 복원술(encephalocele removal and repair) 뇌실 외 배수술(extraventricular drainage) 등 수차례 수술을 시행한 후 영아 상태 양호하여 외래에서 추적 관찰 중이다.

증례 4는 G4P1 36세 산모로 임신 28 $^{+2}$ 주에 추정 복내종물 소견 보여 본원으로 이송되었다. 초음파상 1) 십이지장 무공증(Duodenal atresia) 2) 추정 심장 기형(R/O heart anomaly) 3) 혈관 저항 증가(increased vascular resistance) 소견 보여 임신 28 $^{+2}$ 에 제대천자술 시행하였다. 핵형 분석(karyotyping) 결과 다운 증후군(47XX+21) 진단되어 임신 29 $^{+6}$ 주에 임신 중절술을 시행하였다.

Table 2. Result of cordocentesis

Patient number	Indication	G.A.(weeks)	Rapid Karyotype	Outcome
1	1. Gastroschisis 2. Single umbilical artery	21 ⁺¹	46XY	midtrimester termination
2	1. IUGR 2. Oligohydrohydroamnios	28 ⁺²	46XY	midtrimester termination
3	1. R/O encephalocele 2. R/O hydrocephalus 3. cystic hygroma on post neck	33 ⁺⁴	46XY	elective c-section ->several times operatoin at NS dept ->OPD follow-up
4	1. Duodenal atresia 2. R/O heart abnormal 3. increased vascular resistance	28 ⁺²	47XX+21	midtrimester termination
5	1. Duodenal atresia 2. enlarged cisterna magna 3. clenched hand	30	47XX,inv(9)+18	termination

증례 5는 G2P1 32세 산모로 임신 30주에 시행한 초음파상 1) 십이지장 무공증(duodenal atresia) 2) enlarged cisterna magna 3) overlaped hand 소견보여 30주에 제대천자술 시행한 결과 에드워드 증후군(Edward syndrome, 47XX, inv(9), +18) 나와, 임신중절술 시행하였다.

Table 2는 핵형분석의 결과와 그 후 처치에 대해 정리하였다. 5예 중 2예에서 염색체 이상이 동반되었으며, 3예에서는 정상 염색체 소견 보였다. 염색체 이상이 진단된 2예는 2예 모두 임신중절술을 시행하였으며 (100%), 정상 염색체로 구조적 이상 동반된 2예 중 1예에서 임신중절술 시행하였다. 과거에는 태아의 선천적 기형이 있을 경우 대부분 임신 중절술을 시행하였으나, 세포유전학(Cytogenetics)의 발달로 염색체 이상과의 동반여부를 구분할 수 있게 되었으며, 또한 제대천자술(cordocentesis)의 발달로 신속한 핵형 분석(rapid karyotyping)이 가능하게 되었다. 그러므로 선천적 기형에 대한 조기진단이 가능케 되었고, 교정 가능한 기형의 경우의 불필요한 임신중절술을 예방할 수 있게 되었다.

정상 염색체 소견이며, 자궁내 태아발육지연의 경우는 1예로 임신중절술을 시행하였다. 자궁내 태아 발육 지연에서도 제대천자술을 통해, 원인규명과 태아의 산염기 상태에 대한 진단을 통해 분만시기 결정에 이용되고 있다. 본 연구에서는 핵형 분석에 대한 검사 외에, 다른 원인에 대한 검사 및 산염기 상태에 대한 검사는 채취량의 부족으로 시행하지 못하였다. 이 예에서 분만

시기의 결정은 심한 양수과소증으로 더 이상 임신 유지가 어려워 결정되었다.

고 찰

본 연구에서는 임신 21주에서 임신 34주 사이의 태아 5예에서 초음파 유도하 제대천자술을 시행하여 모두 순수한 태아 혈액을 채취하였다. 전 등(1997)의 보고에 의하면 제대천자술의 성공률은 96.3%에 달한다고 할 때, 이 결과는 그 수의 한계에도 불구하고 신뢰성을 가진다고 하겠다.

제대천자술의 합병증은 천자술 시행 부위의 출혈, 태아 서맥, 제대열상, 태아감염, 태아소실 등이 보고되고 있으며, North America Publish Registry에 의하면 태아 소실율은 1.13%/procedure로 보고되고 있다¹⁸⁾. 본 연구의 5예에서는 제대천자술 시행후 별다른 합병증 소견이 없었으며, 제대천자술 부위의 출혈도 수분내에 지혈되었으며 태아상태 검사상에도 서맥이나 빈맥 소견은 없었다. 제대천자술의 합병증은 고해상도의 초음파와 Color flow mapping의 발달로 더욱 감소할 것으로 예상된다.

임신 제 2기와 제 3기에 초음파 단층 촬영상 태아의 선천적 기형이 약 1/3 정도에서 염색체 이상 동반하므로 임신의 지속여부, 분만 형태 및 출생 직후 신속한 태아기형 교정 수술 여부 등을 결정하기 위하여 염색체 이상 여부가 신속히 확인되어야 한다. 양수 천자술에 의한 염색체 핵형 분석은 2~3주 이상 걸리지만 제대천

자술을 이용할 경우 48~72시간 이내에 신속한 결과를 얻어 태아에 대한 조기 진단. 조기 치료가 가능케 된다. 그 외에 제대천자술의 적응증은 동중면역용혈성 빈혈, 혈색소 질환, 대사성 질환의 진단과 자궁내 태아 감염 여부와 태아의 산염기상태 검사 등이다.

또한 태아의 저산소증이 의심되는 경우에 태아 혈액의 pH, 산소와 이산화탄소 분압을 측정하여 태아의 상태를 정확히 판단하여 태아의 분만 시기 결정에 도움을 줄 수 있다. 특히 심한 태아 발육 지연이 있을 경우의 분만 시기 결정에 도움을 줄 수 있다⁹⁾¹⁰⁾.

제대천자술의 합병증 즉 자연유산율 포함한 태아사망이 보고되고 있으나 실제 그 빈도는 높지 않으며 우리나라에서도 제대 천자술의 높은 성공률과 낮은 합병증율을 보고하고 있다⁶⁾. 그러므로 제대천자술은 산전진단, 태반을 통한 약물의 역동학적 연구 및 자궁내 태아의 치료와 임신의 병태 생리 등에 필수 불가결한 검사법으로 그 영역이 더욱 확장된 것이 전망된다.

References

- 1) Magnus Westgren, Magnus Stangenberg, Goran Lingman : *Cordocentesis Gynecologic Obstetric Invest* 1995 ; 40 : 227-230
- 2) Giorgio Pardi, Irene Cetin, Anna Maria Marconi, Antonella Lanfranchi, Patrizia Bozzetti, Enrico Ferrazzi : *Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. The New England Journal of Medicine March 11, 1993 ; 692-696*
- 3) 김승욱 · 윤보현 · 서광태 · 신희철 : 초음파 감시하 경피하 제대혈 채취. *대한산부인과학회지* 1989 ; 32 (4) : 503-509
- 4) 전종관 · 박교훈 · 윤보훈 · 문신용 · 신희철. 제대혈 천자술을 이용한 세포유전학적 진단, *대한산부인과학회지* 1997 ; 40(2) : 286-299
- 5) 송태복 · 이계율 · 김윤하 : 초음파유도하 경피적 태아제대혈 채취의 이용. *대한산부인과학회지* 1995 ; 38 (5) : 766-773
- 6) 박용원 · 강중민 · 이병석 · 김세광 · 양영호 · 송찬호. 경피적 태아제대혈 채취. *대한산부인과학회지* 1993 ; 36(3) : 289-294
- 7) Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F : *Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound. American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1985 ; 153 : 655
- 8) Alessandro Ghidini, Waldo Sepulvena, Charles J Lockwood, Roberto Romero : *Complication of fetal blood sampling. American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993 ; 68 : 1339
- 9) NS den Hollander, TE Cohen-Overbeek, R Heydanus, PA Stewart, H Brandenburg, FL Los MGJ Jahoda, JW Wladimiroff : *Cordocentesis for rapid karyotyping in fetuses with congenital anomalies or severe IUGR. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1994 ; 53 : 183-7
- 10) Jiri Sonek, Kypros Nicolaidis : *The role of cordocentesis in the diagnosis of fetal well-being. Clinics in Perinatology* 1994 ; 21 : 743-763