

용모막 용모생검 511례에 대한 임상적 연구: 10년(2000-2010년)간의 경험

¹차 의과대학대학교 강남차병원 산부인과, ²차 의과대학대학교 유전학교실
³차 의과대학대학교 분당차병원 산부인과

김수현¹ · 심성한² · 백종우³ · 차동현^{1, 2}

Ten-year Clinical Study of Chorionic Villus Sampling

Soo Hyun Kim¹, Sung Han Shim², Jong Woo Baek³ and Dong Hyun Cha^{1, 2}

¹Departments of Obstetrics and Gynecology, ²Genetics Laboratory,
Fertility Center of CHA Gangnam Medical Center, CHA University, Seoul

³Department of Obstetrics and Gynecology, Bundang CHA Hospital, CHA University, Gyeonggi-do, Korea

Purpose: We evaluated indications for chorionic villus sampling (CVS), the positive predictive value of CVS for fetal chromosomal abnormalities, and the fetal loss rate after CVS at CHA Medical Center.

Materials and Methods: We reviewed the medical records of 511 cases of CVS performed between 67 and 120 days of gestation for prenatal cytogenetic diagnosis from April 2000 to April 2010. Fetal karyotypes were obtained by direct and indirect culture methods.

Results: The most common indications for CVS were abnormal ultrasonic findings including increased nuchal translucency (294/635, 46.3%). The positive predictive value of abnormal karyotyping according to indication for CVS was highest in cases with abnormal parental karyotypes (14/21, 66.7%). Mosaicism revealed by CVS comprised 3.1% of the sample (16/509). Amniocentesis revealed two cases of true mosaicism and 11 cases of confined placental mosaicism. The fetal loss rate within 4 weeks of the procedure was 1.2% (6/511).

Conclusion: If CVS is performed by an expert clinician, it is a feasible and reliable procedure for prenatal genetic diagnosis. When CVS indicates mosaicism, the finding should be confirmed by amniocentesis to distinguish true mosaicism from confined placental mosaicism.

Key Words: Chorionic villus sampling, Prenatal genetic diagnosis

접 수: 2011년 2월 14일

수정본접수: 2011년 5월 12일

게재승인일: 2011년 5월 30일

게재일: 2011년 6월 30일

책임저자: 차동현

우135-913, 서울특별시 강남구 역삼1동 650-9번지
강남차병원 산부인과

Tel: 02)3468-3132, Fax: 02)558-1119

E-mail: chadh001@hanmail.net

서론

현재 일반적으로 사용하는 산전 유전진단방법으로는 양수 천자법(amniocentesis)과 용모막 용모생검(chorionic villus sampling, CVS)의 두 가지 방법이 널리 이용되고 있다. 양수 천자법은 대개 임신 15주에서 18주 사이에 시행하고 2-3주 간의 배양기간이 필요하기 때문에 그 시기에 산모의 불안감과 고통이 심한 반면, 용모막 용모생검은 이보다 빠른 시기인 임신 10주에서 12주 사이에 시행하는 것이 일반적으로 진단

결과가 빠른 장점이 있다. 그리하여 용모막 용모생검은 태아에 이상이 발견될 때 좀 더 안전한 시기에 임신을 종료할 수 있어 산모에게 신체적 심리적 부담을 적게 한다는 장점이 있다¹⁻³⁾. 1968년 Mohr⁴⁾에 의해 용모막 용모의 흡입생검을 최초로 시도한 이후 여러 가지 임상 연구에서 용모막 용모생검의 안전성과 실용성, 신뢰성에 대하여 여러 가지 정보들을 제공하였다⁵⁻⁸⁾. 그리하여 용모막 용모생검은 고위험군에 있는 여성에게 적용할 수 있는 양수천자법에 대치되는 산전 유전진단방법이라 할 수 있다.

1991년 Firth 등⁹⁾이 임신 제 56-66일에 용모막 용모생검을 시행 받은 산모에게서 출생한 5례의 사지기형 환아를 보고한 이후 WHO에서는 1992년 용모막 용모생검을 시행받은 산모에게서 출생한 사지기형아의 국제적인 등록사업을 시작하였다¹⁰⁾. Kuliev 등은 1994년까지 등록된 138,996례의 자료를 토대로 대규모 코호트 연구를 시행한 결과, 용모막 용모생검 시행 후의 사지 기형의 유병율이 10,000명 당 6명(0.006%)으로 보고하여 일반 인구군과 차이가 없을 뿐만 아니라, 사지기형의 양상에서 차이가 없으며, 임신 주수와 사지기형의 연관성을 확인할 수 없었다고 보고하였다¹¹⁾.

일반적으로 임신 이삼분기에 시행하는 양수천자법은 용모막 용모생검에 비해 더 안전하다고 알려져 있다. 하지만 숙련된 의사에 의해 시행된다면 시술자체로 인한 합병증은 용모막 용모생검과 양수천자법이 비슷하다는 연구결과가 보고되고 있다^{12, 13)}.

따라서 본 연구에서는 본원에서 최근 10년간(2000-2010년) 시행한 511례의 용모막 용모생검을 대상으로 적응증에 따른 결과를 분석하고 합병증을 조사하여 현재 시행하고 있는 용모막 용모생검의 효용성을 분석해 보고자 한다.

대상 및 방법

본 연구는 2000년 4월부터 2010년 4월까지 최근 10년간 분당차병원 및 강남차병원에서 산전진단의 적응증에 해당하여 용모막 용모생검을 시행한 534명의 임신여성 중 의무기록지 분석이 가능한 511명을 대상으로 하여 후향적으로 진료기록 및 검사 결과를 검토하였다.

용모막 검사는 경자궁경부방법과 경복식방법의 두 가지를 사용하였고 모두 초음파 유도하에 시행되었다. 우선 용모막 용모생검을 시행하기 전에 초음파를 이용하여 임신낭 및 태아상태를 확인하고 임신주수와 엽상 용모막(chorion fron-

dosum)의 위치를 확인하였고, 표본채취 방법은 시술 당시 태반과 자궁의 위치에 의해 결정되었다.

경자궁경부방법은 쇠석위 자세에서 자궁경부를 소독한 후 자궁의 위치가 확인되면 16-게이지 도관을 엽상 용모막으로 삽입한 후, 영양배양액이 들어있는 주사기를 도관에 부착하여 음압을 이용하여 용모를 뽑아내었다. 채취된 용모조직은 육안으로 그 양을 측정하였다.

경복식방법은 양수천자와 비슷하나 20-게이지 척수용 주사바늘을 양막강 대신에 엽상 용모막에 평행하게 삽입하여 바늘이 용모막에 고정되면 도관을 빼고 영양배양액이 든 주사기를 바늘에 연결한 뒤 흡입하여 용모를 채취하였다.

두 방법 모두에서 흡입된 용모조직의 양이 적거나 없을 경우 채취횟수를 3회까지 하였으며 그 이상을 넘기지 않았고, 조직의 양이 5 mg이하일 때는 시술의 실패로 간주하였다. 태아 염색체 검사는 직접법(direct method)과 배양법(cultured method)을 통하여 시행하였다.

결 과

환자의 연령은 분만예정일의 연령을 추정하여 분석하였으며, 35세 이상을 고령산모로 정의하여 산모의 연령에 의한 영향을 평가하였다. 이들의 평균연령은 33.5±4.6세(range: 20.0-46.7세)였고, 35세 이상인 고령산모는 201명으로 40%를 차지하였으며, 그 중에서 40세 이상인 경우는 55명으로 10.8%였다.

본 연구에서는 각 환자에 해당되는 모든 적응증을 조사하고 중복을 허용하여 분석하였다. 따라서 511례의 용모막 용모생검 환자에서 적응증의 총 수는 635였다. 생검의 적응증을 살펴보면 태아의 비후된 목덜미 두께를 포함한 비정상 초음파 소견이 294례(294/635, 46.3%)로 가장 높았으며, 고령산모인 경우는 197례(197/635, 31.0%), 이전 임신 시 염색체 이상 태아의 과거력이 있는 경우가 42례(42/635, 6.6%), 임신 일삼분기 혈청 표지자 검사가 비정상인 경우가 31례(31/635, 4.9%), 부모 중에 염색체 이상이 있는 경우가 21례(21/635, 3.3%), 이전 임신 시 선천성이상태아의 과거력이 있는 경우가 18례(18/635, 2.9%), 유전질환의 가족력이 있는 경우가 12례(12/635, 1.9%)를 차지하였다. 약물복용으로 인하여 환자가 불안해하거나 그 외의 원인으로 환자가 검사를 원하는 경우에 시행한 것이 20례(20/635, 3.1%) 있었다(Table 1). 두 가지 이상의 적응증을 가지는 경우는 511

레 중에 122례로 23.9%를 차지하였고, 그 중에서도 비정상 초음파 소견과 고령의 두 가지 적응증을 모두 가지는 경우가 74례로(14.5%) 가장 많았다. 그 외에 비정상 초음파 소견을 보이면서 이전 임신 시 염색체 이상 태아의 과거력이 있는 경우가 2례, 비정상 초음파 소견을 보이면서 부모 중에 염색체 이상이 있는 경우가 1례, 비정상 초음파 소견을 보이면서 이전 임신 시 선천성이상태아의 과거력이 있는 경우가 3례, 비정상 초음파 소견을 보이면서 유전질환의 가족력이 있는 경우가 1례 있었다. 고령 산모이면서 이전 임신 시 염색체 이상 태아의 과거력이 있는 경우가 18례로 3.5%를 차지하였고, 고령이면서 비정상 혈청 표지자인 경우가 6례, 고령이면서 부모 중에 염색체 이상이 있는 경우가 3례, 고령이면서 이전 임신 시 선천성이상태아의 과거력이 있는 경우가 6례 있었고, 이전 임신 시 염색체 이상 태아의 과거력이 있으면서 부모 중에 염색체 이상이 있는 경우가 3례 있었다. 그 외에 고령이면서 유전질환의 가족력이 있는 경우, 부모 중에 염색체 이상이 있으면서 이전 임신 시 선천성이상태아의 과거력이 있는 경우, 부모 중에 염색체 이상이 있으면서 유전질환의 가족력이 있는 경우가 각각 1례씩 있었다. 세 가지의 적응증을 가지는 경우는 2례 있었는데, 비정상 초음파 소견을 보이면서 이전 임신 시 염색체 이상 태아의 과거력이 있는 고령 산모인 경우와, 비정상 초음파 소견을 보이면서 유전질환의 가족력이 있는 고령 산모인 경우였다.

검사를 시행할 당시의 재태연령은 67일(9+4주)에서 120일(17+1주)까지로 평균 84.4±7.4일(12+0주)이었다. 그 중에서 재태연령 11주(78-84일)에 시행한 경우가 39%로 가장 많았다(Table 2).

Table 1. Indications for Chorionic Villus Sampling

Indications	No. of cases	%
Abnormal sonographic finding*	294	46.3
Advanced maternal age	197	31.0
Previous chromosomal abnormality	42	6.6
Abnormal serum marker	31	4.9
Parent chromosomal abnormality	21	3.3
Previous congenital anomaly	18	2.9
Family history of genetic disease	12	1.9
Anxiety and others**	20	3.1
	635	100.0

Multiple indications were allowed.

*Increased nuchal translucency, cystic hygroma, hydrops fetalis, gastroschisis.

**Bad obstetric history, history of drug-taking

융모막 융모생검을 시행한 511례 중 2례에서 조직 생검에 실패하였고, 카테터 삽입횟수는 모두 3회를 넘지 않았다. Table 3는 염색체 핵형을 분석한 것으로, 염색체 분석이 가능한 509례에서 정상염색체핵형이 373례이고 정상 변이인 경우가 18례 있어서 총 391례로 76.8%이었다. 태아 염색체 이상을 보이는 경우는 102례로 20.0%였으며 그 중에서도 다운 증후군이 27례로 5.3%를 차지하여 가장 높은 빈도를 나타내었으며 모두 trisomy 21이었다. 그 중 47,XY,+21이 9례, 47,XX,+21이 18례를 차지하였다. 에드워드 증후군은 22례로서 47,XY,+18이 9례, 47,XX,+18이 12례이었고, 46,XY,der(5)t(5;18)(p15.1;q12),+18이 1례였다. 파타우 증후군은 10례로서 47,XY,+13이 4례, 47,XX,+13이 3례이었고, 46,XY,+13,der(13;14)(q10;q10)이 2례, 47,XX,+der(13)t(8;13)(q24.1;q14.1)이 1례였다. 터너 증후군은 9례였다. 다운증후군을 동반한 클라인펠터 증후군(48,XXY,+21)과 에드워드 증후군을 동반한 클라인펠터 증후군(48,XXY,+18)이 각각 1례씩 있었다. 표지염색체를 가지는 경우는 3례, 염색체 이수성을 보이는 경우는 2례, 역위가 있는 경우는 14례가 있었다. 그 밖에 46,XX,der(18), 45,XX,der(13;14)pat, 45,XX,der(13;21)(q10;q10)mat, 45,XY,der(21;22), 45,XY,der(10)t(10;22)(p15;q11.2), 46,XX,t(1;7)(q42;q11.2), 46,XX,t(1;18)(p22;q21), 46,XX,t(1;22)(p36.3;q11.2)mat,inv(9)(p12q13), 46,XY,t(4;8)(p10;p10)mat, 46,XY,t(4;9)(p10;q10), 46,XX,del(18)(p11), 46,XX,der(5),t(5;18)(p15.1;q12), 46,XX,add(4)(p16.1)의 염색체 이상이 관찰되었다(Table 3). 16례에서 융모막 융모검사상 모자이시즘(mosaicism)이 발견되었다. 이 중 양수 검사상 모자이시즘이 아님을 확인한 위모자이시즘(pseudomosaicism)은 11례이었고, 양수검사 상 진모자이시즘(true mosaicism)은 2례였으며, 나머지 3례는 융모막 융모생검 이후 추적 소실되었다(Table 4).

Table 2. Gestational Age at Time of Procedure

Gestational age (day)	No. of cases	%
67-70	6	1.1
71-77	73	14.3
78-84	197	38.6
85-91	171	33.5
92-98	50	9.8
99-105	9	1.8
106-	5	0.9
	511	100.0

각각의 적응증에 따른 태아 염색체 이상의 양성 예측도를 살펴보면 부모 중에 염색체 이상이 있는 경우는 21례 중 14례에서 비정상 태아염색체 결과를 보여서 양성예측도가 66.7%로 가장 높았다. 태아의 비후된 목덜미 두께를 포함한 비정

상 초음파 소견인 경우는 294례 중 비정상 염색체를 보이는 경우가 81례로 양성예측도는 27.6%였다. 각각의 초음파 소견 별 태아염색체 결과는 Table 5와 같다. 유전질환의 가족력이 있는 경우는 12례 중 3례에서 비정상 염색체 결과를 보여 양성 예측도는 25%, 이전 임신 시 선천성이상태아의 과거력이 있는 경우는 18례 중 4례로 22.2%, 고령 산모인 경우는 197례 중 38례로 19.3%, 이전 임신 시 염색체 이상 태아의 과거력이 있는 경우는 42례 중 7례로 16.7%의 양성 예측도를 보였다. 임신 일삼분기 혈청 표지자 검사가 비정상인 경우와, 약물복용으로 인하여 환자가 불안해하거나 그 외의 원인으로 환자가 검사를 원하여 생검을 시행한 경우에는 이상 염색체 결과를 보이는 경우가 없었다(Table 6).

Table 3. Cytogenetic Results of Chorionic Villus Sampling

Karyotype	Number	%
Normal karyotype	373	73.3
Normal variant	18	3.5
Abnormal karyotype		
Down syndrome	27	5.3
Edward syndrome	22	4.3
Patau syndrome	10	2.0
Turner syndrome	9	1.8
Marker chromosome	3	0.6
Aneuploidy	2	0.4
48,XXY,+21	1	0.2
48,XXY,+18	1	0.2
Inversion	14	2.7
Others*	13	2.6
Mosaicism	16	3.1
	509	100.0

*46,XX,der(18), 45,XX,der(13;14)pat, 45,XX,der(13;21)(q10;q10)mat, 45,XY,der(21;22), 45,XY,der(10)t(10;22)(p15;q11.2), 46,XX,t(1;7)(q42;q11.2), 46,XX,t(1;18)(p22;q21), 46,XX,t(1;22)(p36.3;q11.2)mat, inv(9)(p12q13), 46,XY,t(4;8)(p10;p10)mat, 46,XY,t(4;9)(p10;q10), 46,XX,del(18)(p11), 46,XX,der(5),t(5;18)(p15.1;q12), 46,XX,add(4)(p16.1)

본 연구는 각각의 환자에서 중복을 허용하여 모든 적응증을 조사하였기 때문에 한 가지 적응증만을 가진 경우와 두 가지 이상의 적응증을 가지는 경우 각각에 대한 염색체 결과를 다시 비교하여 보았다. 두 가지 이상의 적응증을 가지는 122례 중에서 43례에서 비정상 태아 염색체 결과를 보여 양성 예측도는 35.2%였다. 그 중 고령 산모이면서 비정상 초음파 소견을 보이는 경우가 73례로 가장 많았으며 38.4%인 28례에서 비정상 태아 염색체 결과를 보였다. 세 가지의 적응증을 가진 2례는 모두 비정상 태아 염색체 결과를 보였다. 융모막 융모생검의 시술 성공률은 99.6% (509/511)였다.

Table 4. Mosaicism Indicated by Chorionic Villous Sampling Followed by Amniocentesis

Patient	Chorionic villus sampling		Amniocentesis
	Direct	Culture	
1	mos 45,X[13]/46,XX[2]	46,XX	46,XX
2	46,XX	mos 45,X[2]/47,XXX[2]/46,XX[46]	46,XX
3		mos 92,XXXX[5]/46,XX[25]	46,XX
4	mos 45,X[2]/46,XY[18]	46,XY	46,XY
5	46,XY	mos 46,XX[8]/46,XY[7]	46,XY
6	46,XY	mos 46,XX[6]/46,XY[94]	46,XY
7	46,XY	mos 47,XY,inv(17),+18[5]/46,XY,inv(17)[25]	46,XY, inv(17)pat
8	46,XY,der(8)add(8)(p21)	mos 46,XY,der(8)add(8)(p21)[29]/47,XY,+der(8),del(8)(p21)[16]	46,XY,del(8)(p21)
9*	mos 47,XY,+7[6]/46,XY[15]	mos 47,XY,+7[33]/46,XY[17]	mos 47,XY,+7[11]/46,XY[14]
10	46,XY	mos 47,XY,+21[10]/46,XY[20]	F/U loss
11	46,XY	mos 92,XXYY[22]/46,XY[8]	46,XY
12	mos 47,XY,+7[5]/46,XY[22]	46,XY	F/U loss
13*	mos 47,XXY[2]/46,XY[10]	46,XY	mos 47,XXY[12]/46,XY[6]
14	mos 45,X[6]/46,XX[24]	46,XX	46,XX
15	46,XX	mos 46,XX,del(19)(p11)[6]/46,XX[64]	F/U loss
16	46,XY	mos 46,XY[45]/46,XX[5]	46,XY

*True mosaicism

Table 5. Cytogenetic Results according to Abnormal Sonographic Findings

Indications	Karyotype				
	Normal	Normal variant	Abnormal	Mosaicism	Fail
Increased NT only	146	8	47	10	2
Cystic hygroma	36	2	25	1	
Omphalocele, gastroschisis	3				
Fetal hydrops	2*		3		
Increased NT+other sonographic marker	1		2		
Multiple anomaly			4		
Other ^{s**}	2				
	190	10	81	11	2

Abbreviation: NT, nuchal translucency

*One case with agenesis of the corpus callosum, cardiac anomaly, single umbilical artery; one case of intrauterine fetal death within 4 weeks after chorionic villus sampling

**umbilical cord cyst, severe extremity anomaly

Table 6. Positive Predictive Value according to Indications for Chorionic Villus Sampling

Indications	Total	Abnormal (%)	Mosaicism (%)
Abnormal sonographic finding	294	81 (27.6)	11 (3.7)
Advanced maternal age	197	38 (19.3)	4 (2.0)
Previous chromosomal abnormality	42	7 (16.7)	2 (4.8)
Abnormal serum marker	31	0 (0)	1 (3.2)
Parent chromosomal abnormality	21	14 (66.7)	1 (4.8)
Previous congenital anomaly	18	4 (22.2)	1 (5.6)
Family history of genetic disease	12	3 (25.0)	0 (0)
Anxiety and others	20	0 (0)	0 (0)
	635		

Multiple indications were allowed.

Table 7. Pregnancy Outcomes after Chorionic Villus Sampling

Outcomes	No. of cases	%
Therapeutic termination	84	16.5
Fetal loss within 4 weeks after procedure	6	1.2
Normal live birth	263	51.7
Follow up loss	156	30.6
	509	100.0

융모막 융모생검에 이후 4주 이내에 임신 종결된 경우는 6례로 시술과 관련된 태아손실률(procedure-related fetal loss rate)은 1.2% (6/511) 이었으며 사지기형 등과 같은 선천성 기형은 본 연구에서 발견되지 않았다. 임신 종결된 6례 모두는 비정상 태아초음파 소견을 보였으며 그 중 5례는 태아 목덜미 두께의 이상을 보였고 1례는 초음파 상 수막류 및 제대낭종 의심소견을 보였다. 임신 종결된 6례 중 정상 핵

형을 보이는 경우가 4례, 정상변이인 경우가 2례였다. 융모막 융모생검 이후 정상 분만된 경우는 263례로 51.5%였으며, 치료적 유산을 한 경우는 84례로 16.4%였고, 156례는 (30.5%) 타병원으로 전원되거나 추적 소실되었다(Table 7).

고 찰

최근 저출산의 풍조와 함께 고령 산모가 증가하였고, 산모 혈청을 통한 기형아검사 및 초음파 검사의 발달, 선천성 기형을 동반하는 유전질환의 발생빈도가 증가함에 따라 산전 유전검사의 중요성이 더욱 부각되고 있다. 유전 및 염색체질환을 진단하기 위한 침습적 산전진단 방법으로는 임신주수 및 적응증에 따라 융모막 융모생검, 조기 및 중기 양수검사, 제대천자로 구분될 수 있다. 이들 검사 중 융모막 융모생검은 임신 일삼분기에 시행할 수 있고 배양기간도 양수천자보다 짧아서 검사결과를 조기에 얻을 수 있다는 장점이 있다. 일반적으로 임신 9-12주 사이에 초음파 유도하에 시행되고 있으며, 표본채취 전에 태아의 생존여부, 다태임신여부, 근중이나 자궁수축 등 국소적인 자궁상태를 확인할 수 있다.

융모생검방법은 1968년 Mohr가⁴⁾ 내시경을 통해 흡입생검을 최초로 시도하여 산전 유전질환의 진단에 기여하였고 Hahnemann은 변형된 내시경을 통해 태반조직생검을 시도하였으며¹³⁾ 이후 1975년 중국 안산의 Tietung병원에서는 100여명의 산모에서 태아 성감별을 위해 맹흡입법을 실시하여 94%의 정확성을 얻었다고 보고하였다¹⁴⁾. 그 이후에 자궁경관 내를 식염수로 세척하거나 흡입법으로 태아의 영양세포 조직을 채취하는 방법¹⁵⁾, 초음파 감시하에 생검감자에 의한

태반생검법, 용모 배양방법¹⁶⁾, 초음파 감시하에 자궁경관을 통해(transcervical) 플라스틱 카테터를 이용한 생검방법¹⁷⁻¹⁹⁾, 내시경을 이용한 direct vision biopsy 법 등이 시도되었고²⁰⁾ 또한 초음파 감시하에 복벽을 통한(transabdominal) 경복식방법²¹⁾ 등이 보고되었다. 현재 일반적으로 사용하는 방법은 경자궁경부방법과 경복식방법인데 경자궁경부 용모막 용모생검은 임신 8주부터 가능하고 임신초기에 태아의 염색체 이상을 발견함으로써 임신중결이 용이할 뿐만 아니라 산모에게 미치는 영향을 최소한으로 줄일 수 있다는 장점이 있다^{1, 2, 22-24)}. 그러나 경자궁경부방법은 산모 및 태아의 감염의 예가 보고됨으로써 그 문제점이 제기되었다. 실제로 경자궁경부 용모막 생검으로 chlamydia 상행감염이 일어나면 수주 후에 유산될 수 있으며²⁵⁾, Lilford는 경자궁경부 용모막 생검 후 패혈증에 의한 쇼크가 4례 발생했고 이 중 1례에서는 자궁적출술을 시행하였다고 보고하였다²⁶⁾. 이러한 감염의 위험이나 경자궁경부방법을 통한 용모채취기술의 어려움을 보완하기 위하여 1984년 이후 시술되고 있는 경복식방법은 양수천자와 시술방법이 유사하여 시술이 용이하고 태아손실률이 낮은 장점이 있으며, 양수천자와 비교 시 태아손실의 위험은 유사하나 조기에 염색체 이상 및 유전질환을 진단할 수 있다는 장점이 있다^{11, 12)}.

용모막 용모 채취 후 태아의 염색체 이상을 판별하기 위한 분석 방법에는 직접법과 배양법이 있다. 직접법의 경우에는 용모막 조직의 외측을 둘러싸고 있으며 세포분열이 가장 왕성한 cytotrophoblast 층에서 유래한 세포의 염색체를 수확하여 분석하게 되므로 배양 시간이 필요하지 않다. 배양법의 경우에는 용모막 조직의 겉을 둘러싸고 있는 cytotrophoblast 층을 효소로 제거하고 안쪽에 있는 mesenchymal core를 분리하여 배양한 후 염색체를 수확하고 분석하게 되는데, 비교적 적은 양의 채취된 조직으로도 분석이 가능하나 세포 배양에 많은 시간이 소요되고, 모체 세포에 오염이 된 경우에는 배양 시 모체 세포가 함께 배양될 수 있는 가능성이 있다. 모체 세포의 오염은 양수천자에 의한 태아의 염색체 분석에서도 0.15-1.0%의 빈도로 나타나고 있으나, 용모막 용모생검법에서는 용모막과 모체탈락막(decidua)이 같이 채취되는 경우가 많으므로 모체 세포 오염의 위험성이 양수천자의 경우보다 높은 것으로 알려져 있다²⁷⁾. 그리하여 용모막 용모생검을 시행할 때에는 모체 세포 오염에 의한 오진을 방지하기 위하여 직접법과 배양법을 병행하여 비교 분석하여야 하고 본 연구에서도 두 가지 방법을 병행하여 시행하였다.

용모막 용모생검의 성공률을 보면 Szabo 등²⁸⁾은 84%로 보고하였고, Brambati 등³⁾은 1회 삽입하였을 때 95%, 2회 삽입하였을 때 98%의 성공률을 보고하였고, 이와같은 성공률이 높았던 것은 실험적으로 50-100례를 익힌 후에 시행한 결과였다고 하였다. 이 밖에도 여러 저자들이 초음파 유도하에 자궁경부를 통한 용모막 용모생검시 90-100%의 성공률을 보고하였다^{1, 2, 19, 29)}.

용모막 용모생검의 가장 적절한 시기는 Simoni 등¹⁷⁾에 의하면 임신 7-9주로 보고되고 있는데, 실제로 7주 이전에는엽상 용모막의 정확한 위치를 알기가 어렵고 생검할 위치가 초음파로 잘 파악이 되지 않고, 10주 이후에는 태반의 위치가 초음파 유도하에 자궁경부를 통한 용모막 용모생검 시에 안전하지 않다고 하였다. Ward 등³⁰⁾은 이에 반해 임신 8-10주에 가장 높은 채취 성공률을 보고하였고, 중국 group¹⁴⁾과 Brambati 등³⁾은 임신 7-12주가, Green 등²⁾은 임신 8-12주가 가장 이상적이라고 하였고, Heim 등³¹⁾은 임신 13주에도 비슷한 성공률을 나타냈다고 보고하였다.

복벽을 통한 생검방법은 경자궁경부법을 시행할 때 임상적이나 해부학적 문제점이 있는 경우에 효과적인 방법이며, 그 예로 심한 질염, 자궁경부염, 자궁경부협착, 후술자궁에서 태반이 뒤쪽에 위치한 경우 등이 있다고 하였다³⁾. 또한 두 가지 방법을 병행할 경우 거의 100% 샘플링에 성공할 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 용모막 용모생검의 성공률이 99.6%로 나타났으며 이는 초음파와 발달과 그간의 경험의 축적으로 인한 결과라고 생각된다.

용모막 용모생검의 적응증으로는 고령산모가 Simoni 등¹⁹⁾은 약 64%, Heim 등³¹⁾은 약 66.3%, Green 등²⁾은 약 90%로 제일 많은 비중을 차지하였다. 본 연구에서는 가장 많은 적응증은 비후된 목덜미 두께를 포함한 비정상 초음파 소견으로 46.3%를 차지하였고, 그 다음으로 고령산모인 경우가 31.0%였다. 이는 최근 초음파 장비 및 기술의 급격한 발달이 있었고 태아 목덜미 두께를 기본적인 산전 검사로 시행함으로써 인한 것으로 생각된다.

Hogge 등¹⁾은 모성연령증가의 적응증으로 검사받은 환자의 5.9%가 염색체 이상을 나타내었고, 전체 염색체 이상빈도는 7.6%로 보고하였으며, Green 등²⁾은 용모막 용모생검시 나타난 염색체 이상빈도는 2.9%라고 보고하였다. 본 연구에서 나타난 염색체 이상의 빈도는 태아 염색체 분석이 가능한 509례 중 102례로 20.0%를 차지하였다. 이는 본 연구에서 염색체 이상의 결과와 다소 차이가 나는 것으로 타병원에서

응모막 응모생검의 적응 대상이 되는 환자를 본원으로 전원 시킨 경우가 많이 포함되어 있었고, 초음파의 발달로 고위험군이 아닌 경우에는 응모막 응모생검을 시행하지 않고 양수천자가 가능한 시기까지 기다리는 예가 있으므로, 염색체 이상의 고위험군이 많이 포함되었기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서는 기존의 연구들과는 달리 각각의 환자에서 중복을 허용하여 모든 적응증을 조사하였기 때문에 한 가지 적응증만을 가진 경우와 두 가지 이상의 적응증을 가지는 경우 각각에 대한 염색체 결과를 비교할 수 있었다. 부모 중에 염색체 이상이 있는 경우는 21례 중 14례에서 비정상 태아염색체 결과를 보여서 양성예측도가 66.7%로 가장 높았고, 두 가지 이상의 적응증을 가지는 122례 중에서 43례에서 비정상 태아 염색체 결과를 보여 양성예측도는 35.2%였다.

응모막 응모검사상 모자이시즘은 1-2%의 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다^{32, 33)}. Hahnemann 등³⁴⁾에 의하면 응모막 응모생검을 시행한 64,053례 중 1.5%에서 모자이시즘을 보였으며, 그 중 1%는 태반에 국한된 모자이시즘이며 0.15%는 진모자이시즘으로 보고하였다. 본 연구에서는 16례(3.1%, 16/509)에서 응모막 응모검사상 모자이시즘(mosaicism)이 발견되었고 추적 소실된 3례를 제외한 11례 중 2례에서 진모자이시즘(true mosaicism)을 확인하였다. 이상에서와 같이 응모막 응모생검 결과 모자이시즘을 보이는 경우 반드시 양수검사 등을 통하여 진모자이시즘인지 태반에 국한된 모자이시즘인지 확인이 필요하다.

본 연구에서 응모막 응모생검을 시행한 511례 중 6례에서 시술 후 4주 이내에 태아 손실이 발생하였다. Brambati 등³⁾은 카테터 삽입횟수와 태아손실사이에 유의한 상관관계가 있다고 하였으며, 처음 100례에 대한 유산율을 6%였으나 그 이후 400례에 대한 유산율을 3%로 감소하였고, 유산율을 적어도 300례 이상 시행한 경우에 낮아지고 안정되는 것으로 보고하였다. Holzgreve 등²⁹⁾은 카테터 삽입횟수가 1회인 경우에 유산율은 4.1%, 2회는 6.2%, 3회 이상은 12.7%로 이들 간에 유의한 상관관계가 있다고 보고하였으며 처음 100례의 유산율은 6.0%인데 비해 500례에서는 4.3%로 감소하였으며, 카테터 삽입횟수와 유산율을 낮추려면 진단 전에 약 50례 이상의 연습이 필요하다고 하였다. Brambati³⁵⁾는 한 시술자에 의해서 시행된 10,000예에서 임신 28주 이전의 유산율은 2.58%라고 하였다. 2009년에 Tabor 등¹²⁾은 시술 후 임신 24주 이전에 유산되거나 자궁내 태아사망한 경우를 태아손실률로 정의하고 양수천자 후에는 1.4%에서, 응모막 응모

생검 후에는 1.9%에서 태아 손실이 발생하였다고 보고하였다. 또한 응모막 응모생검의 경우 1,000에 이하의 경험을 가지는 경우, 1500례 이상의 경우와 비교하여, 태아손실률이 유의하게 높은 것으로 보고하였다. 국내에서는 2005년에 1,058례의 응모막 응모생검결과를 발표한 Yang 등⁷⁾의 보고에서 2.2%의 태아손실률을 보고하였다. 2003년 Cochrane review에서는 경복식방법의 응모막 응모생검과 임신 이삼분기에 시행하는 양수천자법의 태아손실률은 비슷한 것으로 보고하였다³⁶⁾. 본 연구에서는 응모막 응모생검을 시행한 이후 30.6%가 추적 소실되었으므로 시술 후 최소 추적관찰 기간인 4주를 기준으로 태아손실률을 보고한 제한점이 있다. 하지만 치료적 유산을 시행한 16.5%를 제외한 51.7%는 모두 생존 출생아를 분만하였다는 점에서 30.6%의 추적 소실을 고려하더라도 본 연구에서의 태아손실률이 이전에 보고된 태아손실률보다 낮다고 할 수 있다. 뿐만 아니라 현재까지 보고된 양수천자와 관련된 태아손실률은 기관에 따라 0.13-2.2%로 보고하므로³⁷⁾ 본 연구에서의 태아손실률이 양수천자에 비교하여 높지 않음을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 본 연구가 최근 10년간의 결과이며 초음파의 발달과 그간의 경험이 축적된 결과로 생각되며, 기록의 미비 등으로 인하여 카테터 삽입횟수와 경복식방법 및 경자궁경부방법에 따른 태아손실률의 차이를 알 수 없었지만 최근 몇 년간 본원에서 시행하는 응모막 응모생검의 예로 볼 때 경복식방법이 경자궁경부방법보다 더 많이 포함되었기 때문인 것으로 생각된다.

결론적으로 이번 연구에서 본원에서 시행한 응모막 응모생검의 합병증 발생률은 임신 이삼분기에 시행하는 양수천자법에 비하여 높지 않음을 알 수 있었다. 이는 응모막 응모생검이 좀 더 이른 임신주수에 산전 유전진단검사를 가능하게 함으로써 환자에게 불필요한 걱정을 감소시킬 뿐 아니라 10주 이상에서 비교적 안전하고 효과적인 진단 방법임을 의미한다. 따라서 숙련된 시술자에 의하여 시행되고 양질의 유전학 연구실에서 검사가 이루어진다면, 응모막 응모생검은 산전 유전진단검사에 있어 적합하고 신뢰할 수 있는 시술이다.

국문초록

목적: 본원에서 최근 10년간 시행한 응모막 응모생검의 적응증에 따른 결과 및 합병증을 조사하고 현재 사용하고 있는 응모막 응모생검의 효용성을 분석해보고자 한다.

대상 및 방법: 2000년 4월부터 2010년 4월까지 최근 10년간 분당차병원 및 강남차병원에서 용모막 용모생검을 시행한 511례의 진료기록 및 검사 결과를 검토하였다. 각각의 환자에 해당되는 모든 적응증을 조사하고 중복을 허용하여 분석하였다. 태아 염색체 검사는 직접법과 배양법을 통하여 시행하였다.

결과: 각각의 적응증을 살펴보면 태아의 비후된 목덜미 두께를 포함한 비정상 초음파 소견이 294례(294/635, 46.3%)로 가장 높았다. 각각의 적응증에 따른 태아 염색체 이상의 양성예측도는 부모 중에 염색체 이상이 있는 경우가 66.7%(14/21)로 가장 높았다. 용모막 용모생검 상 모자이시즘은 3.1%(16/509)였고, 그 중에서 양수검사로 확인된 진모자이시즘은 2례, 태반에 국한된 모자이시즘은 11례였다. 용모막 용모생검 이후 4주 이내에 임신 종결된 경우는 6례로 태아손실률은 1.2%(6/511)였다.

결론: 용모막 용모생검은 산전 유전진단을 하는데 있어서 적합하고 신뢰할 수 있는 기술이다. 용모막 용모생검 결과 모자이시즘을 보이는 경우 반드시 양수검사를 통하여 진모자이시즘인지 태반에 국한된 모자이시즘인지 확인이 필요하다.

References

- Hogge WA, Schonberg SA, Golbus MS. Chorionic villous sampling: Experience of the first 1,000 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1249-52.
- Green JE, Dorfmann A, Jones SL, Bender S, Patton L, Schulman JD. Chorionic villous sampling: Experience with an initial 940 cases. *Obstet Gynecol* 1988;71:208-12.
- Brambati B, Oldrini A, Ferrazzi E, Lanzani A. Chorionic villous sampling: An analysis of the obstetric experience of 1,000 cases. *Prenatal Diagn* 1987;7:157-69.
- Hahnemann N, Mohr J. Antenatal fetal diagnosis in genetic disease. *Bull Eur Soc Hum Genet* 1969;3:47-54.
- Brambati B, Oldrini A, Lanzani A. Transabdominal chorionic villus sampling: A freehand ultrasound-guided technique. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:134-7.
- Horwell DH, Loeffler FE, Coleman DV. Assessment of a transcervical aspiration technique for chorionic villus biopsy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1983;90:196-8.
- Yang YH, Kim MS, Park YW, Kim SK, Cho JS, Jung MJ, et al. Chorionic villous sampling : Experience of the first 510 cases in Korea. *Korean J Obstet Gynecol* 1993;36:906-15.
- Yang ES, Yang YH, Park YW, Kim SK. Chorionic villus sampling: Clinical and cytogenetic study of the first 1,058 cases in YUMC from 1984 to 2004 years. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;48:1654-62.
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, Mackenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorionic villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991;337:762-3.
- Froster U, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet* 1996;347:489-93.
- Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Velinsky Y, et al. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on early prenatal diagnosis of genetic disease, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:807-11.
- Tabor A, Vestergaard CH, Lidgaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:19-24.
- Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1237-44.
- Tietung. Hospital Department of Obstet and Gynecol. Fetal sex prediction by sex chromatin of Chorionic villi cells during early pregnancy. *Chin Med J I* 1975;1:117-26.
- Rhine SA, Palmer CG, Thompson JF. A simple alternative to amniocentesis for first trimester prenatal diagnosis. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977;13:231-47.
- Yang YH, Lee MS, Park YW. First clinical experience of diagnostic chorionic villi sampling (CVS) in Korea. *Korean J Obstet Gynecol* 1989;32:193-5.
- Simoni G, Brambati B, Danesin C, Rossella F, Terzoli GI, Ferrari M, et al. Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 1983;63:349-59.
- Simoni G, Gimelli G, Cuoco L, Romitti L, Terzoli G, Gueneri S, et al. First trimester etal karyotyping: one thousand diagnoses. *Hum Genet* 1986;72:203-9.
- Simoni G, Brambati B, Banesimo C, Terzoli GL, Romitti L, Rossella F, et al. Diagnostic application of first trimester trophoblast sampling in 100 pregnancies. *Hum Genet* 1984;66:252-9.
- Gustavii B. Chorionic biopsy and miscarriage in first

- trimester. *Lancet* 1984;1:562.
- 21) Smidt-Jensen S, Hahnemann N. Transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester. *Prenat Diagn* 1984;4:163-9.
 - 22) Elias S, Simpson JL, Martin AO, Sabbagha R, Bombard A, Rosinsky BJ, et al. Chorionic villous sampling in continuing pregnancies. I. Low fetal loss rates in initial 109 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1349-52.
 - 23) Brambati B, Oldrini A, Lanzini A, Ferrazzi E. Chorionic villus sampling an obstetrical overview. *Contrib Gynecol Obstet* 1986;15:1-10.
 - 24) Crane JP, Beaver HA, Cheung SW. First trimester chorionic villus sampling versus mid-trimester genetic amniocentesis - preliminary results of a controlled prospective trial. *Prenat Diagn* 1988;8:355-66.
 - 25) Maxwell D, Lilford R, Czepulkowski B, Heaton D, Coleman D. Transabdominal chorionic villus sampling. *Lancet* 1986;18:123.
 - 26) Lilford RJ. Chorionic villus biopsy. *Arch Dis Child* 1985;60:897.
 - 27) Wang BT, Peng W, Cheng KT, Chiu SF, Ho W, Khan Y, et al. Chorionic villi sampling: laboratory experience with 4,000 consecutive cases. *Am J Med Genet* 1994; 53:307-16.
 - 28) Szabo J, Hrczeg J, Thurzo L, Szemere G. Karyotyping from uncultured human trophoblast in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;64:807-10.
 - 29) Holzgreve W, Miny P. Chorionic villi sampling with an echogenic catheter: Experiences of the first 500 cases. *J Perinat Med* 1987;15:244-50.
 - 30) Ward RHT, Modell B, Petrou M, Karagozlu F, Douratsos E. Method of sampling chorionic villi in first trimester of pregnancy under guidance of real time ultrasound. *Br Med J* 1983;286:1542-4.
 - 31) Heim S, Kristoffersson U, Mandahl N, Mineur A, Mitelman F, Edvall H, et al. Chromosome analysis in 100 cases of first trimester trophoblast sampling. *Clin Genet* 1985;27:451-7.
 - 32) Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL, Golbus MS, Pergament E, Jackson L, et al. Cytogenetic results from the U.S. Collaborative Study on CVS. *Prenat Diagn* 1992;12:317-45.
 - 33) Hahnemann JM, Vejerslev LO. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC)-fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy. *Am J Med Genet* 1997;70:179-87.
 - 34) Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)-diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn* 1997;17:801-20.
 - 35) Brambati B, Tului L, Cislighi C, Alberti E. First 10,000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. *Prenat Diagn* 1998;18: 255-66.
 - 36) Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database System Rev* 2003; issue 3, Art No CD003252.
 - 37) Nizard J. Amniocentesis: technique and education. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:152-4.