

## 정상 임신부의 혈청 Alpha-fetoprotein치의 임상적 이용

영남대학교 의과대학 산부인과학교실

김목진 · 한국선 · 안재홍 · 서정호 · 이영기 · 박윤기 · 이태형

### 서 론

Alpha-fetoprotein(이하 AFP로 약칭함)은 albumin-like protein으로 임신 12주까지는 주로 태아간장(일부는 난황)에서 생성되는  $\alpha$ -globulin이며 주로 태반을 통해서 임신부의 혈청으로 전달된다. AFP는 태아 중추신경계에서 높은 농도로 존재하기 때문에 신경관 결손과 같은 양수와 중추신경계의 비정상적 접촉이 있을 경우에는 양수 및 임신부 혈청 AFP치가 높아지며 그외 장폐색, 제대기저부 탈장, 선천성 신증 및 다태임신, 저체중아 등에서도 높게 측정된다. 그러므로 임신부 혈청 AFP를 측정함으로써 산전 태아의 이상 유무를 간접적으로 알 수 있다. 그런데 임신부혈청 AFP치는 임신주수에 따라 변화가 심할 뿐만 아니라 같은 산모라 할지라도 의뢰한 검사실에 따라서도 변화가 있다. 따라서 산전 태아 이상 유무를 평가하는데 산모 혈청 AFP를 이용하기 위해서는 각각의 임신주수에 따른 각 검사실의 정상치가 설정되어 있어야 한다. 따라서 본 연구의 목적은 정상 임신부에서 임신주수에 따른 본원에서의 혈청 AFP의 정상치를 설정하여 이를 실제 임상에 이용하고자 하며 동시에 만삭임산부에서 임신횟수 및 태아성별과 AFP와의 관계도 알고자 함이다.

### 대상 및 방법

#### 1. 대상

1993년 1월부터 1996년 9월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 산부인과에서 산전진찰을 받은 임신 8주에서 41주까지 임신부로서 임신주수가 확실하고 정상 단태아를 분만한 500명을 대상으로 하였다. 쌍태아 임신, 당뇨병, 자연유산, 간질환을 가진 임신부와 양막천자기왕력을 가진 임신부는 연구대상에서 제외하였다. 임신부의 연령 및 산과력은 표1과 같다.

Table 1. Characteristics of 500 pregnancies

	Age	Gravidity	Parity
Mean	27.8	2.3	1.4
Range	20-36	1-7	0-2
SD	$\pm 5.4$	$\pm 1.4$	$\pm 0.5$

#### 2. 방법

연구대상 임신부의 상지정맥에서 정맥혈 2ml을 채취하여 원심분리한 후 혈청을 분리하여 anti-AFP coated microparticle과 alkaline phosphate conjugate를 이용한 미세입자 효소 면역검사법을 사용하여 하였다. 수집된 자료는 t-test로 분석을 하였다.

성 적

총 임신부 500명의 분만방법은 정상 질식분만이 68.2%로 가장 많았고 그 다음으로 제왕절개술과 흡입분만에 의한 것이었다(표 2).

본 연구에서는 정상임산부 혈청 AFP치는 임신 8주에 2.1ng/ml으로 최저치를 보였고, 임신이 진행됨에 따라 점점 증가하여 임신 32주에 585ng/ml으로 최고치를 보였으며 그 이후 감소하였다.

각 임신주수에 따른 중앙값 및 정상범위는 표 3과 같다.

Table 2. Modes of Delivery

Number of patients	%	
Normal vaginal delivery	340	68.2
Vacuum delivery	34	6.4
Cesarean section	110	22.1
Brecch extraction	16	3.3
Total	500	100.0

Table 3. Maternal serum AFP levels in 500 normal singleton pregnancies from 8 to 41 weeks of gestation

Weeks of gestation	Numbers of gestation	Absolute ranges	Maternal serum AFP levels(ng/ml)			
			Median	2.0MoM	2.5MoM	0.25MoM
8	1	2.1	2.1	4.20	5.25	0.52
9	2	4.5 - 5.1	4.80	9.60	12.00	1.20
10	3	5.3 - 5.5	5.37	5.37	10.74	1.34
11	13	10.4 - 18.6	14.08	28.16	35.20	3.52
12	10	16.8 - 48.4	32.12	64.24	80.30	8.03
13	15	24.0 - 70.9	35.46	70.92	88.65	8.86
14	16	15.0 - 98.9	39.68	79.36	99.20	9.92
15	20	22.1 - 81.3	39.82	79.64	99.55	9.95
16	25	37.8 - 119.1	58.65	117.311	46.63	14.66
17	22	32.5 - 123.9	77.94	115.88	194.85	19.48
18	24	45.0 - 131.1	74.42	148.84	186.05	18.60
19	21	55.4 - 87.0	61.83	123.66	154.57	15.45
20	21	75.4 - 157.0	114.74	229.48	286.85	28.68
21	20	61.0 - 194.0	119.60	239.20	299.00	29.90
22	23	77.2 - 178.0	126.10	252.20	315.25	31.52
23	18	58.3 - 148.4	119.32	238.65	298.31	29.83
24	13	69.0 - 174.0	143.93	287.86	359.82	35.98
25	16	167.9 - 430.7	275.17	550.34	687.92	68.79
26	17	109.1 - 310.0	201.09	402.18	502.72	50.27
27	17	96.1 - 371.4	215.94	431.88	539.85	53.98
28	14	98.8 - 360.0	249.67	499.34	624.17	62.41
29	12	85.3 - 476.4	256.52	513.04	641.30	64.13
30	10	103.4 - 350.0	228.55	457.10	571.37	57.13
31	15	121.3 - 442.8	283.61	567.22	709.03	70.90
32	10	159.0 - 585.0	338.62	677.24	846.55	84.65
33	17	102.9 - 548.8	269.96	539.92	674.90	67.49
34	19	141.1 - 507.5	266.35	532.70	665.87	66.58
35	12	115.7 - 358.7	252.35	504.70	630.87	63.08
36	15	126.1 - 430.8	265.84	531.69	664.61	66.46
37	18	131.1 - 459.7	231.02	462.05	577.56	57.75
38	14	73.9 - 432.0	218.50	437.00	546.25	54.62
39	13	65.4 - 407.7	182.23	364.46	455.57	45.56
40	7	43.5 - 353.2	158.64	317.28	396.60	39.66
41	7	68.9 - 91.9	80.40	160.80	201.00	20.10

\* MoM : Multiples of median

정상남아를 분만한 임신부는 266명(53.2%)이었고, 정상여아를 분만한 임신부는 234명(46.8%)이었다. 정상남아와 정상여아를 분만한 임신부의 혈청 평균 AFP치는 각각  $193.0 \pm 13.0 \text{ ng/ml}$ ,  $194.3 \pm 13.9 \text{ ng/ml}$ 이었으며, 두 군간의 혈청 AFP치는 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P > 0.05$ )(표 4).

초산부는 297명(59.6%)이고, 경산부는 203명(40.4%)이었으며 초산부와 경산부의 혈청 평균 AFP치는 각각  $166.4 \pm 12.1 \text{ ng/ml}$ ,  $223.8 \pm 14.0 \text{ ng/ml}$ 이었으며, 두 군간에는 혈청 AFP치가 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $P < 0.01$ )(표 4).

## 고 찰

AFP은 과거 생식세포종양과 간세포성종양의 표식자로서 주로 사용되어 왔는데 최근에는 산과 분야에 있어 태아기형의 산전진찰 집단검진으로 많이 사용되고 있다(Bock, 1990). AFP은 주로 난황과 태아간장에서 생성되는데 임신초기(5-12주)의 양수내 AFP은 주로 난황에서 기원하고 임신부 혈청 AFP은 주로 태아 간장에서 기원한다(Davenport, 1983; Seppala, 1972). Bergstrand와 Czar(1956)는 전기 영동을 이용하여 태아혈청 내 단백질 중  $\alpha$ -1 region에 존재하는 AFP의 존재를 처음 입증하였으며, 그 분자량은 약 70,000이고 반감기는 4-5일이다(Caballero 등, 1977; Ishiguro와

Nishimura, 1973).

태아 혈청 AFP치는 임신 전기말에 최고치에 도달하게 되고 그후 점차 감소하여 임신32주에 급격히 감소하는데 임신부 혈청 AFP치와 연관성이 있다. 임신부 혈청 AFP치는 태아 혈청 AFP치보다 상당히 낮으며 임신32주까지 증가하고 그후 점차 감소하게 된다(Gitalian과 Boesman, 1966). 정상임산부의 혈청 AFP치는 Seppala와 Ruoslahti(1972)에 의하면 임신전기는  $18-119 \text{ ng/ml}$ 이고, 임신중기는  $96-302 \text{ ng/ml}$ 이며 임신후기는  $160-550 \text{ ng/ml}$ 이라고 하였다. Caballero 등(1977)에 의하면 임신 3개월 이전은  $10 \text{ ng/ml}$ 이하이고 그후 점점 증가하여 임신 8개월(평균  $169.5 \text{ ng/ml}$ )과 9개월(평균  $180.1 \text{ ng/ml}$ )에 최고치를 나타내며 그 최고치는  $614 \text{ ng/ml}$ 이었으며, 임신 10개월에서는 감소하기 시작하여 만삭시 평균치가  $106.5 \text{ ng/ml}$ 라고 하였다.

AFP의 기능은 확실치 않으나 태아 혈청내에서 steroid호르몬의 단백질 운반체로서 작용하며 또한 여러가지 성장인자와 협력하여 세포분화의 조절자로서 작용하기도 한다.

AFP측정은 과거에는 개방성 신경관결손의 재발 여부를 확인하기 위해 산전 검진에 이용하였으나 양수와 모체혈청 사이의 관계가 밝혀지고 모체혈청에서의 검사법이 확립되면서 산전 검진 및 진단 방법으로 이용하게 되었으며 Merkatz 등(1984)은 염색체 이상이 있는 일부 태아의 경우 모체혈청 AFP치가 유의하게 감소된다는 사실을 밝힘으

Table 4. Relationships between maternal serum AFP levels and parity and fetal sex

		Numbers	Maternal serum AFP levels(ng/ml)	P value
Parity	Primipara	297	$166.4 \pm 12.1$	< 0.01
	Multipara	203	$223.8 \pm 14.0$	
Sex	Male	266	$193.0 \pm 13.0$	> 0.05
	Female	234	$194.3 \pm 13.9$	

\* values : mean  $\pm$  SD

로써 염색체 이상까지도 검사하는데 이용되고 있다. 임신부나이를 고려해서 임신부 혈청 AFP치를 측정할 경우 35세이하 임신부의 20%-30%에서 Down증후군이 발견되는데 Merkatz 등(1984)에 의하면 Down증후군을 가진 경우에 임신중기에서 임신부 혈청 AFP치는 25%정도 감소한다고 하였다. 최근에는 Down증후군 또는 개방성 신경관 결손을 알기 위해서 일반적으로 3종류의 혈청 표식자(alphafetoprotein, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol)를 이용하는데 이 검사는 표식자 측정치와 임신부의 나이, 몸무게, 임신주수, 당뇨병 유무등을 고려하여 그 위험도를 산출한다(Gardner 등, 1981; Waller 등 1994; Wald 등, 1982; Carroll, 1994; Henrigues 등, 1993).

임산부 혈청 AFP치 측정에 의한 Down증후군 선별검사는 임신 전반기 또는 후반기에 측정하는 것보다는 임신16주 내지 18주사이에 측정하는 것이 좋는데(Dimaio, 1987; Haddow 등, 1992) 최근의 연구에 의하면 Down증후군 임신시 임신전반기에도 낮은 혈청 AFP치를 나타내며(Greenberg 등, 1991) 이 경우에는 융모막검사(Chorionic villi sampling)를 실시하는 것이 좋다고 한다(Bock, 1990). Feuchtbaum 등(1995)에 의하면 임신부 혈청 AFP치가 중앙값의 2.5배이상 증가된 경우에는 태아 염색체 이상이 2배정도 증가하는 것으로 보고하였다. 따라서 이러한 여러 가지 연구결과를 종합하여 최근에는 임신부 혈청 AFP치가 중앙값의 2.5배이상 증가된 경우 태아의 선천성기형의 가능성이 높다고 보고 초음파를 실시하며(Reichler 등, 1994) 정상적인 초음파소견을 보이는 경우에는 양수천자 및 태아 염색체검사를 시행한다(Reichler 등, 1994; Lindfros 등, 1991)

양수 및 임신부의 혈청 AFP치가 증가하는 태아 이상의 예로서는 신경관 결손, 다태임신, 장폐색, 포상기태, 수두증, 제대기저부 탈장, 선천성 신

증, 선천성 심장결손, 신 발육부전, 다낭신 등이 있다(Pretorius 등, 1993; Harper 등, 1994; Petrikovsky 등, 1991).

임산부 혈청 AFP치의 측정으로 선천성기형의 진단외에도 태아곤란증을 예측하는데 이용할 수도 있는데 Seppala와 Ruoslahti(1973)는 임신부 혈청 AFP치가 증가할 경우 자궁내 태아사망 혹은 태아곤란증의 빈도가 높으며, 임신부 혈청 AFP치가 800ng/ml이상일 때 태아곤란증과 자궁내 태아사망이 85%에서 발생하였고 1,075ng/ml이상인 경우에는 전예에서 태아사망이 발생한다고 하였다.

태아 성별과 임신부 혈청 AFP치의 상관관계는 Caballero 등(1977), Wald 등(1980)과 Milunsky 등(1980)은 무관하다고 보고하였고 Lardinosis 등(1978)은 남아를 분만한 임신부가 여아를 분만한 임신부보다 혈청 AFP치가 높다고 하였다. 본 연구에서는 정상남아를 분만한 임신부와 정상여아를 분만한 임신부를 비교시 혈청 AFP치가 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p>0.05$ ).

본 연구에 의하면 임신부 혈청 AFP치는 임신 초기 및 말기에는 연구대상의 부족으로 유의한 수치를 설정할 수가 없었으며 다른 연구에서도 이 기간의 모체 혈청 AFP는 의의가 없다고 한다. 산모혈청 AFP는 나이, 체중, 인종, 임신주수, 당뇨병 유무등 여러가지 인자들에 따라서 상당한 차이를 보이므로 정확한 정상임산부의 혈청 AFP치를 조사하기 위해서는 혈청 AFP치에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자들에 대해서 앞으로 더욱 연구되어야 할 것이다.

## 요 약

1993년 1월부터 1996년 9월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 산부인과에 내원한 임신 8주에서

41주까지의 정상임산부 500명을 대상으로 혈청 AFP치를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상임산부 혈청 AFP치는 임신 8주에 가장 낮았으며, 임신 32주에서 최고치를 나타내었다.
2. 초산부와 경산부의 혈청 AFP평균치는 각각  $166.4 \pm 12.1 \text{ ng/ml}$ ,  $223.8 \pm 14.0 \text{ ng/ml}$  이었으며, 경산부가 초산부보다 혈청 AFP치가 통계적으로 유의있게 높았다( $p < 0.01$ ).
3. 정상남아와 정상여아를 분만한 임산부의 혈청 AFP평균치는 각각  $193.0 \pm 13.0 \text{ ng/ml}$ ,  $194.3 \pm 13.8 \text{ ng/ml}$  이었으며, 정상남아를 분만한 임산부는 정상 여아를 분만한 임산부와 비교시 혈청 AFP치가 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).
4. 각 주수에 따른 정상 산모의 혈청 AFP는 표 3과 같다.

### 참 고 문 헌

- Bergstand CG, Czar B: Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand J Clin Lab Invest 8: 174, 1956.
- Bock JC: Evaluation of a sensitive immunoenzymatic assay for maternal serum alphafetoprotein screening. Am J Clin Pathol 93: 352-356, 1990
- Caballero C, Vekemans M, Campo JGL, Robyn C: Serum alpha-fetoprotein in adults, in women during pregnancy, in children at birth, and during the first week of life: A sex difference. Am J Obstet Gynecol 127: 384-389, 1977.
- Carroll JC: Maternal serum screening. Can Fam Physician 40: 1756-1764, 1994.
- Davenport DM, Marci JN: The clinical significance of low maternal serum alpha-fetoprotein. Am J Obstet Gynecol 145(6): 657-661, 1983.
- Dimaio MS: Screening for fetal Down syndrome in pregnancy by measuring maternal serum alphafetoprotein levels. N Engl J Med 317: 342-346, 1987.
- Feuchtbau LB, Cunningham G, Waller DK: Abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alphafetoprotein screening. Obstet Gynecol 86: 248-254, 1995.
- Gardner S, Burton BK, Johnson AM: Maternal serum alphafetoprotein screening. Am J Obstet Gynecol 140(3): 250-253, 1981.
- Italian D, Boesman M: Serum alpha-fetoprotein, albumin and gamma globulin in the human conceptus. J Clin Invest 45: 1826, 1966.
- Grau P, Robinson L, Tassh K: Elevated maternal serum alphafetoprotein and amniotic fluid alphafetoprotein after multifetal pregnancy reduction. Obstet Gynecol 76: 1042-1045, 1990.
- Greenberg F, Junco DD, Weyland B: The effect of gestational age on the detection rate of Down syndrome by maternal serum alphafetoprotein screening. Am J Obstet Gynecol 165: 1391-1393, 1991.
- Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ: Prenatal screening for Down syndrome with use of maternal serum markers. N Engl J Med 327: 588-593, 1992.
- Harper MA, Ruiz C, Pottenai MJ: Triploid partial molar pregnancy detected through maternal serum alphafetoprotein and HCG screening. Obstet Gynecol 83: 844-846, 1994.
- Henrigues CU, Damm P, Tabor A: Decreased alphafetoprotein amniotic fluid and maternal

- serum in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 82: 960-964, 1993.
- Ishiguro T, Nishimura T: Radioimmunoassay of maternal serum alphafeto-protein associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 116: 27-33, 1973.
- Lardinois R, Anagnostakis D, Ortexz MA, Delisle M: Human alphafetoprotein during the last trimester of gestation. *Clin Chim Acta* 16: 210-214, 1978.
- Lindfors KK, Gorczyca DP, Hanson FW: The roles of ultrasonography and amniocentesis in evaluation of elevated maternal serum alphafetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 164: 1571-1576, 1991.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Marci JN: An association between low maternal serum alphafetoprotein fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 148: 886-894, 1984.
- Milunsky A, Alpert E, Neff RK, Fripoletto FD: Prenatal diagnosis of neural tube defect: IV. Maternal serum alphafetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 55: 60-66, 1980.
- Pretorius DH, Budorick NE, Scioscia AL: Twin pregnancies in the second trimester in women in an alphafetoprotein screening program. *American Roentgen Ray Society* 161: 1007-1013, 1993.
- Petrikovsky BM, Nardi DA, Rodis JF: Rodis: Elevated maternal serum alphafetoprotein and mild fetal uropathy. *Obstet Gynecol* 78: 262-264, 1991.
- RwReichler A, Hume RF, Drugan A: Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum alphafetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1052-1055, 1994.
- Seppala M, Ruoslahti E: Radioimmunoassay of maternal serum alphafetoprotein during pregnancy and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 112(2): 208-212, 1972.
- Seppala M, Ruoslahti E: Alphafetoprotein in maternal serum: A new marker for detection of fetal distress and intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 115(1): 45-49, 1973.
- Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, Turnbull AC: Maternal serum alphafetoprotein and birth weight. *Br J Obstet Gynecol* 87: 860-863, 1980.
- Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, Turnbull AC: Maternal serum alphafetoprotein and low birth weight in relation to gestational age. *Br J Obstet Gynecol* 89: 216-217, 1982.
- Waller Dk, Mills JL, Simpson JL: Are obese women at higher risk for producing malformed offspring ? *Am J Obstet Gynecol* 170: 541-548, 1994.

— Abstract —

## Values of Alpha-fetoprotein of Maternal Serum in Normal Pregnancy

Mok Jin Kim, Kuk Sun Han, Jae Hong An, Jeung Ho Suh  
Young Gi Lee, Yoon Kee Park, Tae Hyung Lee

*Department of Obstetrics and Gynecology  
College of medicine, Yeungnam University  
Taegu, Korea*

Alphafetoprotein(AFP) is a glycoprotein synthesized by the fetus early in gestation by the yolk sac and later by the gastrointestinal tract and liver. The concentration of AFP is highest in fetal serum and amniotic fluid around 13th week, and 32nd week in maternal serum. Some conditions are associated with abnormal maternal serum AFP concentration. For examples, neural tube defects, omphalocele, renal anomalies are associated with elevated maternal serum AFP and fetal death, chromosomal trisomies are associated with low level of maternal serum AFP. So maternal serum AFP screening plays a significant role in assessing candidates for prenatal diagnosis and prenatal counselling in pregnant women.

This study evaluates the normal ranges of AFP using enzyme immunoassay in normal pregnant women. We studied 500 normal pregnant women who visited the Department of Obstetrics & Gynecology, Yeungnam Medical Center, Yeungnam University during the period through January, 1993 to September, 1996.

The group of the study were selected randomly at various gestational ages from 8 to 41 weeks.

The results were summarized as follows:

1. The lowest level of AFP in our study group was 2.1ng/ml at 8 weeks of gestation. Thereafter serum alpha-fetoprotein concentrations rose rapidly to reach a peak value at 32nd week.
2. The mean levels of AFP in the primipara and multipara were  $166.37 \pm 12.06$ ng/ml, and  $223.78 \pm 14.00$ ng/ml, respectively, showing statistically significant difference between these two groups( $p < 0.01$ ).
3. The mean levels of AFP between mothers who delivered male and female babies were  $192.96 \pm 13.00$ ng/ml, and  $194.29 \pm 13.84$ ng/ml, respectively, without statistically significant difference( $p > 0.05$ ).
4. The normal ranges of maternal serum AFP according to each gestational week were evaluated.

Key Words: Alphafetoprotein, Normal pregnancy