

임신합병증 예측에 있어 다운증후군 통합 선별검사 지표의 의의

CHA 의과대학교 차병원 산부인과학교실¹, CHA 의과대학교 차병원 진단검사의학과²박상원¹ · 강진희¹ · 이경진¹ · 전해선¹ · 강명서² · 허지영² · 차동현¹

Integrated Test for Screening in Down Syndrome as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcomes

Sang Won Park¹, Jin Hee Kang¹, Kyong Jin Lee¹, Hye Sun Jun¹
Myoung Seo Kang², Ji Young Huh² and Dong Hyun Cha¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, CHA General Hospital, CHA University²Department of Clinical Chemistry, CHA General Hospital, CHA University, Seoul, Korea**Purpose:** To assess the value of first-trimester pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), nuchal translucency (NT) and second-trimester alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated estriol (uE3), and inhibin-A in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy.**Materials and Methods:** A retrospective study in 3,121 singleton pregnancies with integrated testing was performed at Kangnam CHA hospital between January 2005 and December 2006. Baseline characteristics, pregnancy outcomes, and serum marker levels were obtained by review of the medical records. We analyzed the data to identify associations between the integrated screening markers and adverse pregnancy outcomes. Statistical analyses were performed with the SPSS program.**Results:** In preterm labor and preeclampsia, high AFP, hCG, and inhibin-A levels and low PAPP-A and NT levels were found to be significantly correlated ($P < 0.05$). Elevated second-trimester inhibin-A levels were associated with preeclampsia (odds ratio 2.843), low birth weight (odds ratio 1.446), and preterm labor (odds ratio 1.287), and while decreased first-trimester PAPP-A levels were associated with preeclampsia (odds ratio 0.51) and preterm labor (odds ratio 0.75).**Conclusion:** First- and second-trimester maternal serum markers screening can be used for predicting high-risk pregnancies.**Key Words:** Prenatal diagnosis, Down syndrome screen, Maternal serum markers, Adverse pregnancy outcomes, Pregnancy complication, Preterm labor, Preeclampsia

접 수: 2009년 6월 5일

수정본접수: 2009년 6월 16일

게재승인일: 2009년 6월 22일

게재일: 2009년 6월 30일

책임저자: 차동현

우135-081 서울특별시 강남구 역삼1동 650-9

차병원 산부인과

Tel: 02) 3468-3123

E-mail: dockang@hotmail.com

서론

산모의 혈청 생화학적 표지물질 선별검사는 신경관결손증 및 다운 증후군의 산전 선별검사에 널리 사용되고 있다. 산모혈청의 AFP증가는 1980년대 중반부터 개방성 신경관결손증의 선별검사로 시작하였고 약85%의 민감도가 보고된다¹⁾. 1984년에는 다운증후군과 에드워드증후군을 비롯한 염색체이상

임신에서는 감소하는 것이 밝혀져^{2, 3)} 이들의 선별검사에서도 사용하기 시작했다. 이후 산모혈청의 hCG 증가⁴⁾, uE3 감소⁵⁾, Inhibin-A 증가⁶⁾, PAPP-A⁷⁾의 감소도 다운증후군의 위험도 예측에 유용함이 알려져 이들을 이용한 산전 선별검사가 거의 모든 산전클리닉에서 보편화되어 있다. 최근에 시행하고 있는 다운 증후군 통합 선별검사(Integrated test)는 산모 나이와 임신 제1삼분기의 산모 혈청 pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)와 초음파로 측정된 태아 목덜미 투명대 두께(nuchal translucency, NT)에, 임신 제2삼분기의 alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated estriol (uE3)과 Inhibin-A 수치를 통합하여 염색체 이상의 위험도를 계산하는 검사로 위양성률 5%에서 94-96%의 높은 민감도를 보고하고 있다⁸⁾.

임신 제2삼분기의 AFP가 비정상적으로 증가된 경우에 신경관결손증이나 염색체 수적이상 질환이 아닌 경우, 자궁 내 태아성장 지연, 자궁 내 태아사망, 양수과소증, 자간전증, 그리고 태반조기박리 같은 임신 합병증이 증가하는 것으로 보고되었다⁹⁻¹²⁾. Inhibin-A 증가는 자간전증¹³⁻¹⁵⁾, 조산, 자궁 내 태아성장 지연과 자궁 내 태아사망과의 연관성이 보고된 바 있다¹⁶⁾. 임신 제1삼분기의 PAPP-A 수치의 감소는 자궁 내 태아성장 제한, 저체중아 출산, 조산, 태아사망, 유산, 자간전증, 그리고 임신성당뇨의 증가와 관련이 있다는 보고들도 있다¹⁷⁻²¹⁾. 이렇게 산모혈청 표지물질의 비정상 수치는 신경관결손증과 염색체 수적이상 이외에도 산과적 합병증을 동반한 임신과의 연관성이 계속 보고 되고 있다^{19, 22-25)}.

임신 제1삼분기와 제2삼분기 산모혈청 표지물질과 임신합병증과의 관련성에 관한 연구들이 계속 진행되는 가운데, 임신 제1삼분기와 2삼분기의 표지물질을 통합하여 이들과 임신합병증 전반과의 관계에 대해서는 연구가 미비하고, 특히 국내에서는 아직 발표된 연구가 없다. 따라서 본 연구에서는 현재 국내 많은 산전클리닉에서 다운증후군의 선별검사로 시행되고 있는 임신 제2삼분기의 Quadruple test의 산모혈청 표지물질에 임신 제 1삼분기의 PAPP-A와 초음파로 측정된 NT의 MoM (multiple of median)을 추가한 다운 증후군 통합 선별검사 항목의 각 지표들의 수치가 임신합병증을 동반한 경우에 정상 임신과 차이가 있는지 알아보고, 각각의 질환에서 표지물질의 수치이상을 통한 위험도 예측 가능성을 평가하여 이를 이용한 고위험임신군의 분류가 가능한지 알아보려고 한다.

대상 및 방법

2005년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 만 2년간 강남차병원에서 다운 증후군 통합 선별검사를 시행한 단태임신의 산모들 중 본원에서 분만한 산모 3,121명을 대상으로 하였다. 이들은 임신 11주에서 13주 사이에 초음파로 태아 목덜미 투명대 두께(NT)를 측정하였고, 당일 모체 혈청 PAPP-A를 채취하였다. 4주 후인 임신 15주에서 17주 사이에 산모 혈청 AFP, hCG, uE3과 Inhibin-A의 수준을 측정하여 MoM 으로 환산하였다. 전체 산모 중 574명은 합병증을 동반한 고위험임신이었고 2,547명은 정상임신이었다. 합병증 중 태아사망은 염색체이상이나 선천성 기형, 태반이상 같은 뚜렷한 원인 없이 다운 증후군 통합 선별검사 시행 후부터 임신 24주 이전에 자연 유산된 경우 태아손실(fetal loss)로, 임신 24주 이후 사망한 경우를 태아사망(fetal demise)으로 분류하였고, 조산은 임신 37주 미만에 분만한 경우, 선천성 주요 장기 기형은 산전 초음파상에 주요 장기의 기형이 진단되고 출생 후 확진한 경우, 자간전증은 산모의 혈압이 최소한 6시간 간격으로 2회 측정 시 모두 140/90 mmHg 이상이면서 단백뇨가 동반한 경우로 진단하였는데 단백뇨는 6시간 간격으로 채취한 산모 소변에서 2+ 이상이나 0.1 g/L이상의 뇨단백, 또는 24시간 소변에서 300 mg 이상의 뇨단백이 검출된 것으로 정의하였다. 저체중아 출산은 출생체중이 해당 임신주수의 10% 미만인 경우로 분류하였다²⁶⁾. 다태임신과 선택적 유산술을 시행한 후의 단태임신, 의무기록에 누락이 있는 경우, 임신 관련 합병증 외에 내과적 병력이 있는 경우와 임신기간 중 약물, 음주, 흡연의 경험이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 본 연구는 기관 윤리 위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인 하에 이루어졌다.

후향적으로 대상 환자의 의무기록지 검토를 통해 산모혈청 표지물질 선별검사 1차와 2차 검사 시기와 검사결과, 산모의 나이, 임신 합병증과 제태연령, 분만 시의 임신주수와 출생체중, 신생아 중환자실 입원여부와 진단명, 신생아 선천성 기형 유무를 조사했다. 통계는 SPSS v.13 프로그램을 이용하여 정규성 검정 후에 T검정과 로지스틱 회귀분석을 시행했다. 각 측정치중 연속형 변수는 평균±표준편차로 이산형은 빈도(%)로 표기하였고 $P < 0.05$ 일때 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

연구대상 3121명의 평균연령은 31.95세이고 분만주수는 평균 274일로 39주, 평균 출생체중은 3,234 G이었다(Table 1). 이들 중 초산모가 2097명으로 전체의 67.2%이고 35세 이상의 고령산모는 635명으로 전체의 20.3%를 차지하였다.

임신험병증은 태어나 산모의 특이 질환 없이 임신 24주전에 자연유산된 태아손실은 15명으로 전체의 0.5%이고 임신 24주 이후 태아사망은 7명으로 전체의 0.2%를 차지한다. 임신 37주전에 분만한 조산은 167명으로 전체의 5.4%, 태아의 주요장기 선천적 기형은 3명으로 0.1%, 산모의 자간전증은 32명으로 1%, 임신성 당뇨병은 63명으로 2%, 출생체중 10%미만의 저체중아는 337명으로 10.8%, 그리고 전치태반은 27명으로 0.9%로 조사되었다(Table 2). 각 임신험병증에서의 표지물질의 차이를 비교한 결과, 조산과 자간전증에서 표지물질 차이가 가장 많아서 uE3를 제외한 모든 지표에서 유의한 차이를

보였는데 두질환군 모두에서 임신 제2삼분기의 AFP, hCG와 Inhibin-A가 정상임신보다 증가하였고, 임신 제1삼분기의 PAPP-A와 NT는 감소를 보였다. 임신성당뇨 환자군은 Inhibin-A 증가와 PAPP-A 감소가 유의하게 보였다. 저체중아 출산의 임신에서는 Inhibin-A가 유의하게 증가되어 있었고, 태아손실 15명의 혈청표지물질의 평균은 AFP만 정상임신보다 유의하게 증가되어 있었다. 태아사망, 주요장기 선천적 기형과 전치태반에서는 모든 표지물질의 평균값이 정상임신과 통계학적으로 차이가 없었다.

임신험병증의 위험도 예측에 표지물질이상이 기여하는 정도를 평가하기위해 이항회귀분석을 시행한 결과 통계학적으로 의미있게 나온 결과를 Table 3에 정리하였다. 조산에서는 AFP의 odds ratio 1.653, Inhibin-A의 odds ratio 1.287, PAPP-A의 odds ratio 0.75로 유의하게 나왔고, 자간전증에서는 Inhibin-A의 odds ratio 2.843, PAPP-A의 odds ratio 0.51로 가장 높게 나와서 Inhibin-A가 1 MoM 증가하면 자간전증의 위험도가 2.843배 증가하고, PAPP-A가 1 MoM 증가하면 자간전증 위험도는 0.51배로 감소한다는 것을 보여주고 있다. 저체중아 출산에서는 Inhibin-A가 odds ratio 1.446과 NT가 odds ratio 0.592로 유의하게 나왔고 태아손실에서 AFP이 odds ratio 2.868로 유의한 관계를 보여주었다. 그 외 다른 임신험병증인 주요장기 선천적 기형, 전치태반, 임신성 당뇨병, 그리고 태아사망에선 연구한 모든 산모혈청 표지물질들

Table 1. Characteristics of the Study Population

	Range	Mean±SD
Age (years)	20-49	31.95±3.34
Parities	0-4	0.37±0.58
Gestational age (days)	109-301	273.88±16.12
Birth weight (grams)	60-4,990	3,234.00±512.42

Abbreviation : SD, Standard deviation

Table 2. MoM of Maternal Serum Markers in Adverse Pregnancy Outcomes

	Cases (N=3,121)		AFP (MoM)	uE3 (MoM)	hCG (MoM)	InhibinA (MoM)	PAPP-A (MoM)	NT (MoM)
Preterm birth	167 (5.4%)	Mean±SD	1.29±0.67	1.40±0.54	1.49±0.81	1.29±0.88	1.10±0.86	0.89±0.34
		<i>P</i>	0.002	0.887	0.002	0.001	0.001	0.022
Preeclampsia	32 (1.0%)	Mean±SD	1.43±0.78	1.20±0.44	1.74±1.05	2.25±1.84	0.72±0.43	0.80±0.29
		<i>P</i>	0.037	0.079	0.033	0.001	0.000	0.022
Fetal loss (<24 weeks)	15 (0.5%)	Mean±SD	1.54±0.53	1.29±0.37	1.33±0.69	1.20±0.85	0.95±0.96	0.97±0.31
		<i>P</i>	0.000	0.486	0.905	0.370	0.112	0.832
Low birth weight	337 (10.8%)	Mean±SD	1.17±0.50	1.36±0.79	1.37±0.71	1.20±0.87	1.38±1.02	0.90±0.37
		<i>P</i>	0.098	0.188	0.101	0.003	0.402	0.003
GDM	63 (2.0%)	Mean±SD	1.07±0.47	1.53±0.63	1.35±0.69	1.23±0.70	1.09±0.89	0.95±0.37
		<i>P</i>	0.312	0.115	0.550	0.030	0.030	0.939
Fetal demise (≥24weeks)	7 (0.2%)	Mean±SD	1.45±0.65	1.17±0.70	1.06±0.31	1.37±1.35	1.32±0.63	0.99±0.30
		<i>P</i>	0.055	0.316	0.298	0.580	0.943	0.780
Major structural anomaly	3 (0.1%)	Mean±SD	1.10±0.26	1.05±0.14	0.94±0.30	0.55±0.37	1.42±0.74	1.20±0.59
		<i>P</i>	0.909	0.328	0.313	0.120	0.887	0.206
Placenta previa	27 (0.9%)	Mean±SD	1.22±0.43	1.38±0.49	1.42±0.54	1.15±0.43	1.32±0.87	0.91±0.43
		<i>P</i>	0.304	0.823	0.355	0.457	0.912	0.565

Abbreviations: MoM, multiples of the median; AFP, alpha-fetoprotein; uE3, unconjugated estriol; hCG, human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy associated plccenta protein-A; NT, nuchal translucency; SD, standard deviation; GDM, gestational diabetes mellitus

Table 3. Significant Association Adjusted by using Logistic Regression Analysis

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for Exp (B)	
						Lower	Upper
Preterm labor							
AFP	0.503	0.151	11.134	0.001	1.653	1.231	2.222
Inhibin-A	0.252	0.128	3.888	0.049	1.287	1.002	1.653
PAPP-A	-0.288	0.101	8.164	0.004	0.750	0.616	0.914
Preeclampsia							
Inhibin-A	1.045	0.205	26.029	0.000	2.843	1.903	4.247
PAPP-A	-0.674	0.303	4.967	0.026	0.510	0.282	0.922
Low birth weight							
Inhibin-A	0.369	0.103	12.851	0.000	1.446	1.182	1.769
NT	-0.524	0.173	9.122	0.003	0.592	0.422	0.832
Fetal loss							
AFP	1.053	0.339	9.674	0.002	2.868	1.476	5.569

Abbreviations : AFP, alpha-fetoprotein; PAPP-A, pregnancy associated placenta protein-A; NT, nuchal translucency; B, regression coefficient; S.E., standard error; sig., significance value; Exp (B), exponential b; C.I., confidence interval

이 통계적인 연관성이 없었다.

고 찰

다운증후군 선별검사의 모체혈청 표지물질들이 신경관 결손증과 염색체 수적이상 질환 뿐 아니라 다른 임신 합병증을 동반한 임신에서도 이상소견을 보였는데, 특히 조산과 자간전증이 합병한 임신에서 정상임신과 비교하여 임신 제2삼분기의 AFP, hCG와 Inhibin-A가 증가하였고, 임신 제1삼분기의 PAPP-A와 NT는 감소되는 경향을 보였다. Inhibin-A는 자간전증, 조산, 저체중아 출산과 임신성 당뇨병 동반된 임신의 제2삼분기에 증가되어 있었다. 각 표지물질의 증감이 임신합병증 동반 위험 예측에 미치는 영향을 평가해 보았을 때 임신 제2삼분기 Inhibin-A가 1MoM 증가하면 이후에 자간전증, 저체중아 출산과 조산의 위험도가 각각 2.843, 1.446, 1.287배 증가하는 것으로 나타났다. 임신 제2삼분기 AFP이 1 MoM 증가하면 임신 24주 이전의 태아손실이 합병할 위험도가 2.868배 증가하고 조산의 위험도는 1.653배 증가한다. 임신 제1삼분기의 PAPP-A는 감소할수록 자간전증(odds ratio 0.51)과 조산(odds ratio 0.75)이 합병 위험도가 높아지는 것을 알 수 있었다. 이는 이전의 대규모 연구와도 비교적 비슷한 경향을 보여주는 것이다^{16, 24}).

Inhibin은 transforming growth factor β (TGF- β)군의 당단백질 이량체로 임신 시에 태아태반 단위(feto-placental unit)에서 분비되어 산모 혈액 내 Inhibin-A의 형태로 주로 존

재한다²⁷. 정상임신에서 모체혈청 내 Inhibin-A는 임신 5주부터 증가하기 시작하여 8주에는 최고에 이르렀다가 이후 임신 11주까지 점차적으로 감소하여 임신 제2삼분기 동안 낮은 수준을 유지한다. 임신 제3분기에 다시 증가하기 시작하여 만삭에 최고 농도에 도달할 때까지 점차 상승한다^{28, 29}. 임신 중반기의 Inhibin-A의 수준의 차이가 정상임신과 임신합병증을 동반한 임신 사이에 존재하는데^{16, 30}, 특히 자간전증이 발현될 임신^{13, 14, 31}과 자간전증 환자³²의 혈청에서 높게 나타나고 그 차이는 자간전증의 증중도와도 상관이 있는 것으로 알려져 있다¹⁵. 태반에서 Inhibin-A의 정확한 역할은 알려지지 않았지만 다른 태반호르몬의 분비를 조절하고 모체 혈청내의 고농도를 유지하여 임신 기간 동안 난소의 무활동을 유지하는 내분비적 역할을 할 것으로 생각된다³³. 자간전증이나 자궁 내 태아 성장장애 시 임신 초기 태반형성장애, 세포영양막(cytotrophoblast) 침투장애는 융모간격(intervillous space)내에 관류감소나 더 중요하게 간헐적 관류로 태반이 약하고 지속적인 허혈 재관류 손상(ischemia-reperfusion type of injury)에 노출되게 하고³⁴, 이런 산소 농도 변화에 따른 태반의 보상작용으로 Inhibin-A를 비롯한 호르몬과 단백질의 분비가 많아지는 것이다. 본 연구에서도 자간전증, 조산, 저체중아 출산과 같은 태반 관련 질환에서 임신 제2삼분기 Inhibin-A의 농도가 증가되어 있어 이들 질환의 지표로서 Inhibin-A의 가능성을 지지해준다.

AFP은 난황과 태아 간에서 분비되는 태아 단백질로 태아 소변을 통해 양수로 배출되고 태반과 양막을 통과하여 임신부의

혈청으로 들어가며 임신 13주경에 태아 혈청과 양수 내에 가장 높은 농도에 도달하며 임신부의 혈청농도는 임신 말기까지 계속 증가된다³⁵⁾. 주요 기능에 대해 알려지지 않았지만 여러 물질과 결합하고 운반하여 성장조절에 관여하고³⁶⁾, 면역조절 기능³⁷⁾도 있어 염증반응이 억제된 상태에서 태아태반 단위가 유지되는데 관여할 것으로 추정된다. 태아기형이 없을 때 산모혈청의 AFP 상승은 태아에서 태반을 통해 산모 혈액내로 유입된 결과이고, 이것은 태반에 기능이나 구조적인 이상이 있거나 내막세포에 장벽 이상이 있어서이다^{27, 38)}. 이번 연구에서 자간전증, 조산과 24주 이전의 태아손실에서 정상 임신보다 AFP이 높게 나왔고 이는 이전의 대규모 연구^{16, 30)}에서도 입증된 것이다. PAPP-A는 주로 태반에서 분비되는 당단백질 복합체로 자궁의 탈락막에 영양모세포(trophoblast)가 침입하는 것을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다³⁹⁾. 임신 제1삼분기 PAPP-A 감소는 부적절한 영양모세포 침입에 의한 것으로 추정할 수 있다. 이번 연구에서도 자간전증과 조산이 합병된 산모의 임신 제1삼분기 PAPP-A 수준이 낮았는데 임신 초기 부적절한 태반형성에 의한 것으로 추정할 수 있다. 따라서 임신 제1삼분기 PAPP-A의 낮은 수준, 임신 제2삼분기 Inhibin-A와 AFP의 높은 수준이 임신 전반기 태반형성의 이상을 반영한다고 볼 수 있다.

다운증후군 선별검사인 Triple test, Quadruple test와 임신합병증의 관계에 대한 대규모 연구^{16, 24)}와 본 연구결과를 비교해보면, 각각의 질환과 표지물질들 사이의 연관성에서 일부 불일치하는 점이 있지만, 이들 모두가 후향적 연구라는 점에서 앞으로 보다 많은 산모를 대상으로 하는 전향적 연구가 많이 진행되어야 할 것이다. 본 연구 결과로 다운증후군 선별검사의 표지물질, 특히 Inhibin-A, AFP, PAPP-A의 수치를 해석하여 태반 관련 질환의 고위험군을 어느 정도 분류할 수 있어, 고위험군으로 분류된 임신부에게 좀 더 세심한 산전관리를 제공할 수 있는 상담자료로 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 Korea Health 21 R & D project (A010382)에 의해 수행되었습니다.

국문초록

목 적: 임신 제1삼분기와 2삼분기에 시행하고 있는 다운증

후군 선별검사 지표들이 다른 임신합병증 예측에 있어서 갖는 의의를 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 2005년 1월부터 2006년 12월까지 만2년간 강남차병원 산부인과에서 산전진찰을 받으며 임신 제1삼분기에 PAPP-A와 NT, 2삼분기에AFP, hCG, Inhibin-A, 그리고 uE3로 다운증후군 선별검사를 시행 받고 분만한 3,121명의 산모와 이들의 신생아를 대상으로 하였다. 의무기록지 검토를 통해 산모의 나이, 임신합병증과 제태연령, 분만시와 분만 후의 합병증 유무, 그리고 integrated test 시기와 각 지표의 수치를 조사하여 SPSS 프로그램을 이용하여 정규성 검정과 t-test, 그리고 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결 과: 다운증후군 선별검사의 표지물질들이 다른 임신 합병증에서도 이상소견을 보였는데, 특히 조산과 자간전증 시에 AFP 수치의 증가, hCG 증가, Inhibin-A 증가, PAPP-A 감소, NT 감소가 있었다. Inhibin-A는 자간전증, 저체중아 출산, 조산시에 임신 제2삼분기에 증가되어 있었는데 odds ratio는 각각 2.843, 1.446, 1.287이었다. AFP는 임신 24주 이전의 태아손실(odds ratio 2.868)과 조산(odds ratio 1.653)시에 임신 제2삼분기에 증가하였고, 임신 제1삼분기의 PAPP-A는 자간전증(odds ratio 0.51)과 조산(odds ratio 0.75)시에 감소함을 알 수 있었다.

결 론: 모든 산전 클리닉에서 시행하고 있는 다운증후군 선별검사의 지표 중 특히 임신 제2삼분기의 Inhibin-A와 AFP, 제1삼분기의 PAPP-A의 이상 수치는 태반기능 관련 임신합병증인 조산, 자간전증과 저체중아 출산의 동반 가능성이 높아 이를 이용하면 이들 질환의 고위험군을 분류할 수 있으며, 이런 산모를 대상으로 보다 주의깊은 산전관리와 상담이 가능할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists. Maternal serum screening. ACOG Educational Bulletin 228. Washington, DC ACOG 1996.
- 2) Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. Lancet 1984;1:926-9.
- 3) Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984;148:886-94.
- 4) Bogart M, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal

- serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-30.
- 5) Canick J, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *BJOG* 1988;95:330-3.
 - 6) Van Lith JMM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantinh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1992;12:801-6.
 - 7) Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *BJOG* 1993;100:324-6.
 - 8) Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
 - 9) Brock DJ, Barron L, Jelen P, Watt M, Scrimgeour JB. Maternal serum- α -fetoprotein measurements as an early indicator of low birth-weight. *Lancet* 1977;2:167-8.
 - 10) Salafia CM, Silberman C, Herrerra NE, Mahoney MJ. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum AFP concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1064-6.
 - 11) Dyer SN, Burton BK, Nelson LH. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and oligohydramnios: poor prognosis for pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:336-9.
 - 12) Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:719-26.
 - 13) Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of preeclampsia. *Placenta* 2000;21:487-92.
 - 14) Wald NJ, Morris JK. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia. *J Med Screen* 2001;8:65-8.
 - 15) Kang JH, Farina A, Park JH, Kim SH, Kim JY, Rizzo N, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for pre-eclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn* 2008;28:704-9.
 - 16) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:260-7.
 - 17) Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107:1265-70.
 - 18) Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, preterm birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-7.
 - 19) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1445-51.
 - 20) Spencer K, Cowans N, Avgidou K, Nicolaides K. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:637-43.
 - 21) Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007;27:264-71.
 - 22) Im NW, Han SH, Park JH, Oh KY, Lim YK, Song ES, et al. Screening of high risk pregnancy using maternal serum triple markers. *Korean J Obstet Gynecol* 1999;42:2474-9.
 - 23) Han IS, Han JY, Ko MI, Choi YK, Lee HB, Rtu HM, et al. Multivariate analysis of adverse outcome by multiprediction factors. *Korean J Obstet Gynecol* 1999;42:1726-32.
 - 24) Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:968-74.
 - 25) Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:12-5.
 - 26) Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, Ringer SA. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1997;16:241-9.

- 27) Muttukrishna S, Child TJ, Groome NP, Ledger WL. Source of circulating level of inhibin A, pro alpha C-containing inhibins and activin A in early pregnancy. *Hum Reprod* 1997a;12:1089-93.
- 28) Muttukrishna S, George L, Fowler PA, Groome NP, Knight PG. Measurement of serum concentrations of inhibin A (α - β A dimer) during human pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:3391-7.
- 29) Illingworth PJ, Groome NP, Duncan WC, Grant V, Toivanabutra S, Baird DT, et al. Measurement of circulating inhibin forms during the establishment of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1471-5.
- 30) Keelan JA, Taylor R, Schellenberg J-C, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A and follistatin concentrations in pre-eclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002;99:267-74.
- 31) Wald NJ, Morris JK, Iqbal J, Wu T, George LM. Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers. *Prenat Diagn* 2006;26:559-64.
- 32) Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger W. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet* 1997b;349:1285-8.
- 33) Muttukrishna S. Role of inhibin in normal and high-risk pregnancy. *Semin Reprod Med* 2004;22:227-34.
- 34) Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001;159:1031-43.
- 35) Brumfield CG, Cloud GA, Davis RO, Finley SC, Hauth JC, Boots L. The relationship between maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein in women undergoing early amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:903-6.
- 36) Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:377-408.
- 37) Murgita RA, Tomasi TB Jr. Suppression of the immune response by alpha-fetoprotein on the primary and secondary antibody response. *J Exp Med* 1975;141:269-86.
- 38) Perkes EA, Baim RS, Goodman KJ, Macri JN. Second-trimester placental changes associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1982;44:935-8.
- 39) Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1999;14:S90-6.