

# 태아 목덜미 투명대의 임상적 적용

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과

최 석 주

## Clinical implications of nuchal translucency

Suk-Joo Choi, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Fetal nuchal translucency (NT) is an echolucent space between the dorsal edge of soft tissue of the fetal neck and the linear echo of the skin observed in a midsagittal image measured at 11 to 13<sup>+6</sup> weeks of gestation. Increased NT (>95 percentile) is highly associated with fetal aneuploidy and congenital structural anomalies including congenital heart defects. In combination with maternal serum PAPP-A and free beta-hCG, increased NT has been demonstrated to provide efficient Down syndrome risk assessment, with a detection rate of 80-87% (5% false-positive rate), and it also allows earlier diagnosis of fetal aneuploidy. Even in the absence of aneuploidy, increased NT is still associated with an increase in adverse perinatal outcome including abortion, fetal death and a variety of fetal malformations. This paper will review the mechanism of increased NT, correct measurement of NT, and recent evidences for interpretation and management for the fetuses with increased NT.

**Key Words:** Nuchal translucency, fetal aneuploidy, congenital anomaly

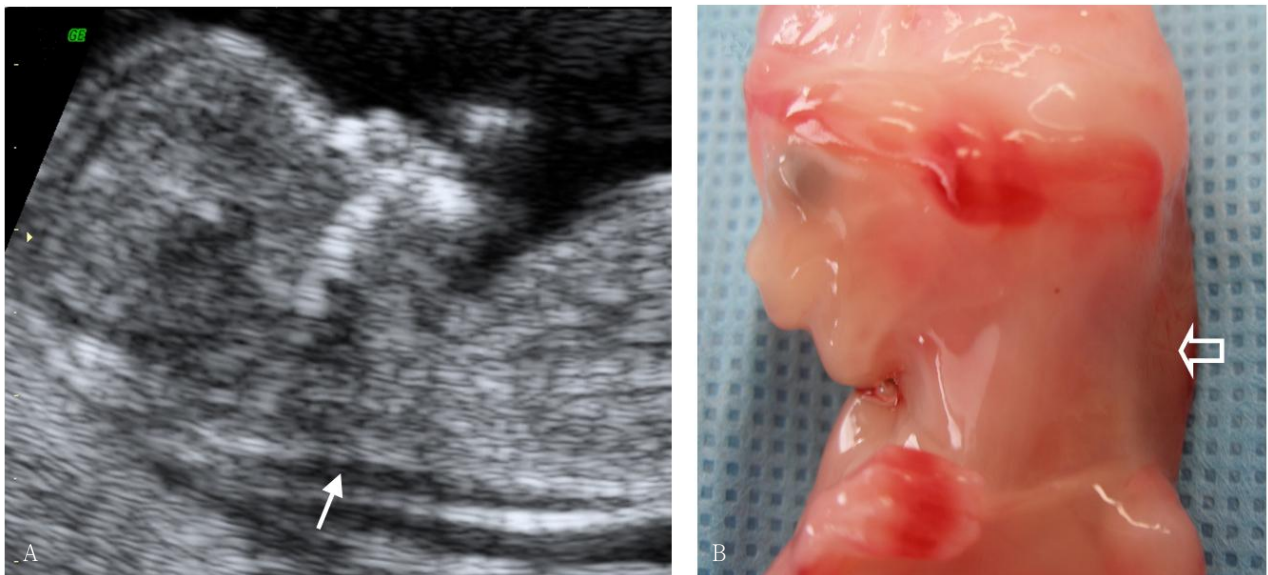
## 서 론

임신 제1삼분기에 태아 홀배수체 (aneuploidy) 선별을 위한 초음파 검사 중 가장 대표적이며 유용한 것은 태아 목덜미 투명대 (nuchal translucency) 검사이다.<sup>1</sup> 태아 목덜미 투명대는 임신 제1삼분기 말 초음파에서 태아의 목 뒤 연조직의 경계와 표면을 덮는 피부조직 경계 사이에 체액이 차 있는 무에코성 피하 공간을 말한다 (Fig. 1).<sup>2</sup> 1992년에 Nicolaides 등<sup>3</sup>은 이 구조물을 태아 목덜미 투명대라고 처음 명명하였고, 이 두께가 3 mm 이상으로 증가한 경우 태아 홀배수체 위험이 높다는 결과를 발표하였다.

이후 수많은 연구들을 통하여 태아 목덜미 투명대 증가는 태아의 홀배수체 뿐 아니라 선천성 심기형, 다양한 유전질환 등 다양한 선천성 태아 이상과 태아 사망을 예측하는데 있어 가장 중요한 초음파 표지자가 되었다.<sup>4,5</sup>

태아 목덜미 투명대 검사는 단독으로 5% 선별검사 양성률 (screen positive rate)에서 다운 증후군의 진단율이 약 50~75%이며,<sup>6,7</sup> 임신 제1삼분기 모체 혈청 표지자와 함께 복합선별검사 (combined screening test)로 사용하면 다운 증후군의 진단율을 약 80~90% (5% 위양성률)로 높인다.<sup>7-9</sup> 특히 임신 제2삼분기에 시행하는 삼중 (Triple test) 또는 사중 표지자 검사 (Quad test)에 비해 더 빠른 시기에 다운 증후군의 진단을 가능하게 함으로써<sup>7,10</sup> 최근 그 중요성이 점점 더 부각되고 있다.

접 수 일 : 2009. 11. 16.  
채 택 일 : 2009. 12. 9.  
교신저자 : 최석주  
E-mail : drmaxmix.choi@samsung.com



**Fig. 1.** (A) Fetal nuchal translucency (NT) is an echolucent space (arrow) between the dorsal edge of soft tissue of the fetal neck and the linear echo of the skin observed in a midsagittal image. (B) Gross image of the fetus with an abnormally increased NT (open arrow)<sup>2</sup>

## 1. 태아 목덜미 투명대 (Nuchal translucency) 증가의 발생 기전

태아 목덜미 투명대 증가는 다양한 태아 기형 및 이상과 관계가 있으므로 그 원인 및 기전도 다양하다.<sup>11</sup> 교원질 (collagen)과 기질 (matrix) 단백질 유전자는 21번, 18번, 13번 염색체에서 발견되는데, 삼염색체 (trisomy) 태아에서는 해당 염색체의 chromatin의 증가로 인해 교원질의 생성이 증가한다. 이와 같은 교원질 및 세포외 기질의 증가는 조직 내 수분 증가, 탄력성 증가를 유발하여 삼염색체 태아에서 목덜미 부종으로 나타날 수 있다.

태아 목덜미 투명대의 증가를 일으키는 기전 중 하나는 임신 초기 태아 심부전이다.<sup>12</sup> 목덜미 투명대가 두꺼운 태아는 선천성 심기형의 위험이 증가하는데,<sup>13</sup> 심장의 구조적 이상이 이미 임신 초기부터 나타나는 심부전의 원인이 되고, 이로 인해 목덜미 투명대가 증가한다는 것이다.<sup>14,15</sup> 그러나 모든 선천성 심기형 태아가 목덜미 투명대 증가를 나타내지는 않으며, 태아 목덜미 부종이 있는 태아에서 혈액학적 심부전이 일률적으로 나타나지는 않는 것으로 보아 모든 태아 목덜미 투명대 증가의 기전을 임신 초기 태아 심부전으로 설명할 수는 없다.<sup>16,17</sup>

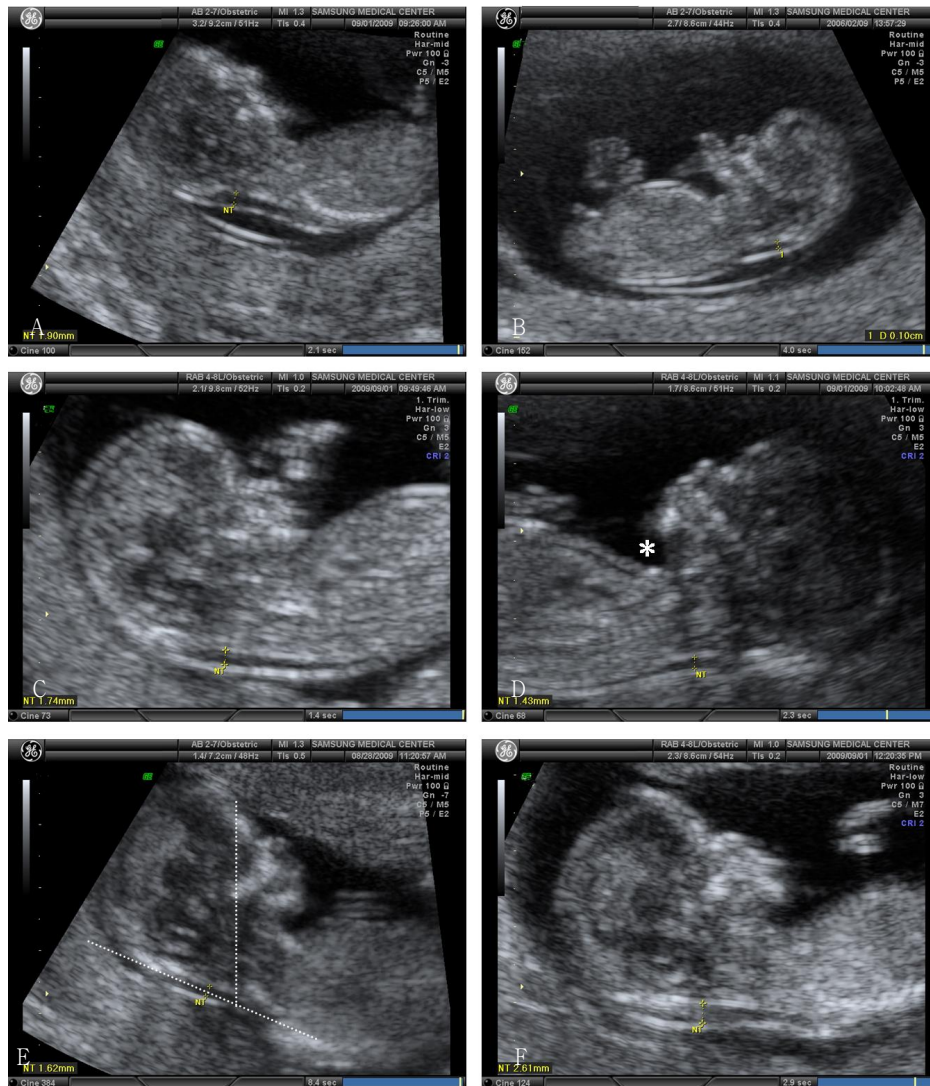
세 번째 가설은 림프계 발달 지연 또는 장애로 인하여 목덜미 투명대가 증가한다는 것이다. 정상 태아의 림프계

발생 시 혈관내피세포에서 분화된 목 림프 주머니 (jugular lymphatic sac)가 림프관으로 리모델링 되어 체액을 중심 혈류로 유입시킨다. 이 과정은 정상적으로 임신 10주경에 완성이 된다. 그러나 태아 목덜미 투명대가 증가된 태아에서는 목 림프 주머니가 확장되어 있고, 정상적 림프계 형성이 지연되어 있다는 증거들이 있다.<sup>18</sup> 또한 조직학적 또는 면역화학적 검사들을 통해 홀배수체 태아의 목 림프 주머니 조직에서 비정상적 내피세포 발달 및 분화가 관찰되었다.<sup>19</sup> 그 외에도 태아 빈혈, 독소플라스마, 풍진바이러스, 거대세포바이러스, 헤르페스바이러스 및 Parvovirus B19 등의 각종 태아 감염, 태아 두경부 정맥 울혈, 횡격막 탈장에서의 종격동 압박, 양막띠 (amniotic band) 등 다양한 원인들이 있다.

## 2. 목덜미 투명대 측정 방법

태아 목덜미 측정 방법이 올바르지 않으면 태아 이상을 놓치거나 (위음성) 불필요한 침습검사를 해야 하는 경우 (위양성)가 생길 수 있다. 그러므로 검사자는 정확한 측정 방법을 숙지하고 있어야 한다 (Fig. 2). 특히 측정 밀립자 (caliper)의 위치는 0.1 mm 간격으로 측정되므로 작은 오차에도 매우 민감하게 결과가 바뀔 수 있다 (Fig. 3).

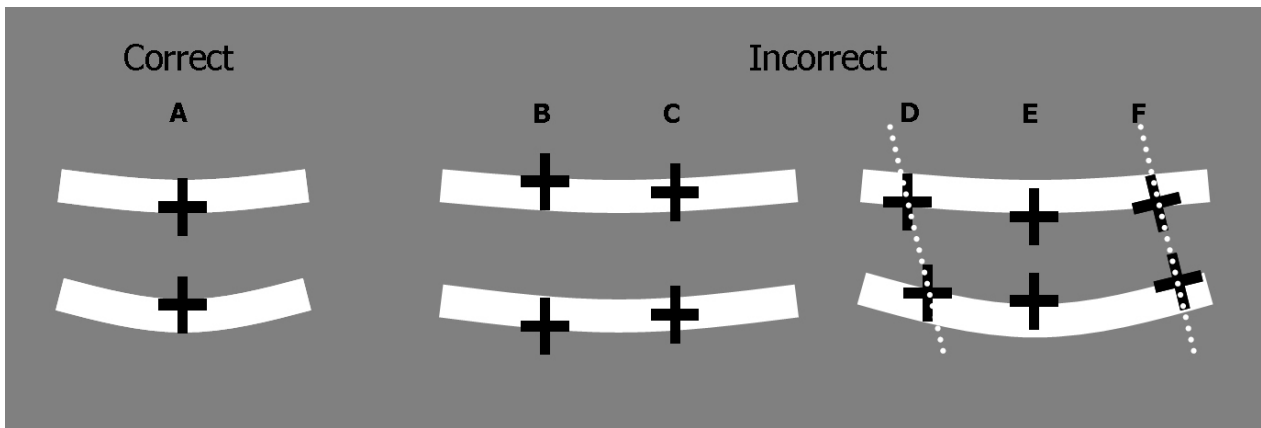
영국의 Fetal Medicine Foundation (FMF)은 태아 목



**Fig. 2.** Examples of nuchal translucency (NT) measurements. (A) Improper midsagittal plane and inadequate magnification. (B) Proper midsagittal orientation, but inadequate magnification. However, the amnion is clearly seen distinctly from the NT. (C) Proper midsagittal orientation and adequate magnification. The fetus (head, neck, chest) fills more than 75% of the image. However, there is no echolucent space between the fetal chin and chest. NT may be underestimated when measured in a fetus with a flexed head. Contrarily, NT may be overestimated when measured in a fetus with an overextended head. (D) Fetal neck is in a neutral position with an echolucent space (\*) between the fetal chin and chest. But, dorsal fetal skin is not distinguished from the amnion. (E) Improper midsagittal plane. Ultrasound beam is not perpendicular to the long axis of the NT, therefore proper caliper placement may not be feasible. (F) Proper midsagittal orientation, adequate magnification, and neutral fetal neck.

덜미 투명대 측정법에 대한 기술적 권고안을 처음 제시하였다.<sup>20</sup> FMF의 권고안은 이론 및 실습 교육, 측정법, 질 관리법 등을 포함하고 있고, 임신 제1삼분기에 임신부의 연령, 태아 목덜미 투명대, pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)와 free beta-human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG)을 비롯한 다른 표지자들을 이용

한 선별 검사 알고리즘도 제시하고 있다 (<http://www.fetalmedicine.com>). 영국의 FMF에 이어 미국에서는 Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) Program을 통해 태아 목덜미 투명대 측정법 권고안을 제시하였다 (<https://www.ntqr.org/SM/>) (Table 1).<sup>21</sup> 영국의 FMF 및 미국의 NTQR program은 국제적 교육 및 인증제를 통



**Fig. 3.** (A) Proper placement of the calipers for nuchal translucency (NT) measurement. The calipers should be placed at the innermost edge of the echogenic lines, so that the crossbars coincide with the inner border of the echogenic lines. (B-F) Improper placements of the calipers. (B) The calipers are placed at the outermost edge of the echogenic lines. (C) The calipers are placed in the center of the echogenic lines. (D) The calipers are not aligned perpendicular to the long axis of the NT. (E) The crossbars of the calipers are visible within the sonolucent space. (F) The calipers are relative well aligned perpendicular to the long axis of the nuchal translucency, and caliper placement is proper, however, NT is not measured in the maximal thickness.

**Table 1.** Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program standardized approach to nuchal translucency measurement<sup>21</sup>

**Prerequisites**

1. The sonographer and sonologist have received formal training and are credentialed for NT measurement.
2. The patient has provided informed consent for screening.
3. Gestational age is between 10w3d and 13w6d, or crown-rump length 38 mm-84 mm.
4. Transabdominal or transvaginal approaches are both acceptable. Cineloop capability is recommended. Calipers should be able to measure increments of 0.1 mm.
5. Sufficient time, approximately 20 min, should be allocated to NT assessment.

**Image and NT measurement**

1. Magnification should be increased until the fetus fills at least 75% of the image (head, neck, chest). Resolution adjusted to achieve thin, sharp NT lines.
2. The fetal profile should be seen in a midsagittal plane, the angle of insonation perpendicular to the NT space.
3. The fetal neck should rest in a neutral position, neither flexed (chin to chest) nor extended.
4. The dorsal fetal skin edge should be distinguished from the amnion.
5. The maximum thickness of the NT should be measured.
6. The calipers should be placed so that the crossbars are within the echogenic line at the innermost edge but not within the sonolucent space, and they should be aligned perpendicular to the long axis of the fetal body. The calipers should not be visible within the sonolucent space.

**Reporting the NT**

1. Several measurements should be made. The largest of at least 3 good quality measurements may be used for risk assessment.
2. When a nuchal cord results in a different NT on either side, either the smaller measurement or an average may be reported.

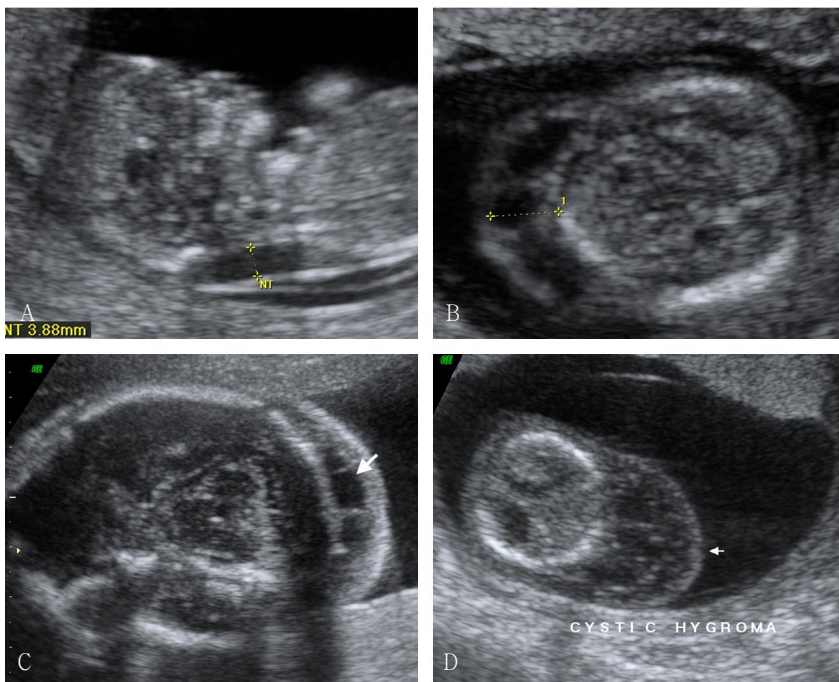
해 태아 목덜미 투명대 측정법 관리를 하고 있다.

**3. 목덜미 투명대 증가의 기준**

Nicolaides 등<sup>3</sup>의 첫 연구에서는 비정상 목덜미 투명대

의 기준을 3.0 mm로 하였다. 그러나 임신주수에 따라서 즉, 태아의 머리-엉덩길이 (crown-rump length, CRL)의 증가에 따라 목덜미 투명대의 두께도 증가한다.<sup>22</sup> FMF First Trimester Screening Group의 연구에 따르면 정상 태아의 목덜미 투명대 두께의 중간값 및 95 백분위수





**Fig. 4.** (A) Abnormally increased nuchal translucency (NT) in a fetus at 13 weeks of gestation. (B) A cystic hygroma in a fetus at 13 week of gestation. Septations and trabeculae are visible within the cystic hygroma. (C) Follow up ultrasound image of the fetus in the figure (B) at 21 weeks of gestation. Fetal karyotype was normal and no additional abnormality was found in the targeted ultrasound including fetal echo. However, persistent cystic hygroma (arrow) was still visible. (D) Another case of huge cystic hygroma diagnosed at 12 weeks of gestation. This fetus ultimately progressed to general fetal hydrops.<sup>2</sup>

(percentile)는 머리-엉덩길이가 45 mm인 경우 각각 1.2 mm와 2.1 mm였고, 머리-엉덩길이가 84 mm인 경우에는 각각 1.9 mm와 2.7 mm였다.<sup>6</sup> 99 백분위수는 머리-엉덩길이에 따라 크게 변하지 않아 약 3.5 mm였다. 2,577명의 산모를 대상으로 한 국내 보고에서도 태아 목덜미 투명대의 중간값과 95백분위수는 머리-엉덩길이가 40 mm인 경우 각각 1.22 mm와 2.14 mm에서 머리-엉덩길이가 85 mm일 때 각각 2.11 mm와 3.03 mm로 증가하는 것으로 나타났다.<sup>23</sup> 그러므로 비정상 목덜미 투명대의 증가의 기준은 2.5 mm 또는 3.0 mm와 같은 고정된 수치를 사용하기 보다는 해당 머리-엉덩길이의 95 백분위수를 기준으로 하는 것이 권고되고 있다. 실제 2,570명의 산모를 대상으로 한 국내 보고에서 비정상 목덜미 투명대를 2.5 mm의 고정된 수치로 적용하면 태아 흘배수체의 진단에 있어 민감도와 위양성률은 각각 67.7%, 6.3%였고, 3.0 mm로 적용하면 민감도와 위양성률이 각각 54.8%, 3.5%였던 것에 반해, 각 머리-엉덩길이의 95백분위수를 기준으로 적용하면 민감도와 위양성률이 70.9%, 5.8%로 가장 우수한 것으로 나타났다.<sup>24</sup>

임신 제1삼분기 임신부 혈청 표지자인 PAPP-A와 free  $\beta$ -hCG 농도는 해당 임신주수의 정상 임신부의 혈청 농도의 중앙값의 배수 (multiples of the median, MoM)로 환

산되어 복합선별검사에 사용된다. 목덜미 투명대도 MoM 값으로 환산하여 사용하기도 하는데, 아직까지는 일반 인구의 중앙값을 이용할 것인지 또는 각 기관별 또는 각 검사자 별 중앙값을 사용할 것인지에 대해서는 논란이 있다. Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS)에 의하면 검사자 별 중앙값을 이용하는 것이 각 기관별 중앙값을 이용하는 것보다 다운 증후군의 발견율을 약 5% 높일 수 있다고 하였다.<sup>8</sup> 한편, Spencer 등<sup>25</sup>은 목덜미 투명대의 경우에는 MoM 값으로 계산하는 것은 부정확하기 때문에 해당 임신주수의 정상 임신부의 중앙값에서의 차이 (delta)를 이용하는 것이 바람직하다고 하였다. MoM을 사용하는 경우 임신 11주에서는 다운 증후군의 위험을 과대 평가할 수 있고, 임신 13주에는 다운 증후군의 위험을 과소 평가할 가능성이 있다는 것이다.<sup>20</sup>

임신 제1삼분기에 목덜미 투명대 증가 소견은 임신 14주 이후에 대부분 자연 소실되나, 일부에서는 목덜미 부종의 형태 또는 림프물 주머니 (cystic hygroma)의 형태로 남기도 한다.<sup>5</sup> 림프물 주머니는 신체의 여러 부분에 발생할 수 있으나 주로 목 뒤에 생긴다 (Fig. 4). 초음파에서 목덜미 연조직에 무에코성 낭 (cyst)이 있고, 그 내부에 중격 (septum)이나 잔기둥 (trabeculae)이 존재하기도 하고, 목덜미에만 국한되기도 하지만, 태아의 등을 따라 또는 전신

에 걸쳐 피하 부종으로 나타나기도 한다. 태아 림프물 주머니는 태아 염색체이상 특히 다운 증후군 및 터너 증후군과 매우 깊은 관련이 있다.<sup>26</sup> 한편, 임신 10~14주 사이에 발견되는 목 뒤 림프물 주머니를 목덜미 투명대 증가의 극단적인 형태의 일부로 간주할 것인지 아니면 별개의 질환으로 보아야 할 것인지에 대해서는 논란이 있다. 영국의 FMF First Trimester Screening Group의 초기 연구에서는 림프물 주머니를 따로 구별하지 않았다.<sup>6</sup> 반면, First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) 연구에서는 목덜미 투명대가 전체 태아의 길이를 따라 확장된 경우 또는 목덜미 투명대 내부에 중격이 있는 경우를 림프물 주머니로 정의하고 림프물 주머니 유무에 따라 분석을 달리하였다.<sup>7</sup> 그러나 Molina 등<sup>27</sup>의 최근 연구에 따르면 목덜미 투명대가 95 백분위수 이상으로 증가된 모든 태아에서 목덜미 투명대 내부에 중격이 관찰되었고, 다중회귀 분석에서 목덜미 투명대의 두께만이 태아 흘배수체의 유일한 예측인자였고, 목덜미 투명대의 길이는 관련이 없다고 하였다. 따라서 임신 제1삼분기 흘배수체 선별검사에서 목덜미 투명대 증가와 림프물 주머니를 굳이 구별할 필요는 없다는 주장도 있으나 아직은 명확한 결론을 내리기는 힘든 실정이다.<sup>1</sup>

#### 4. 목덜미 투명대 증가와 흘배수체

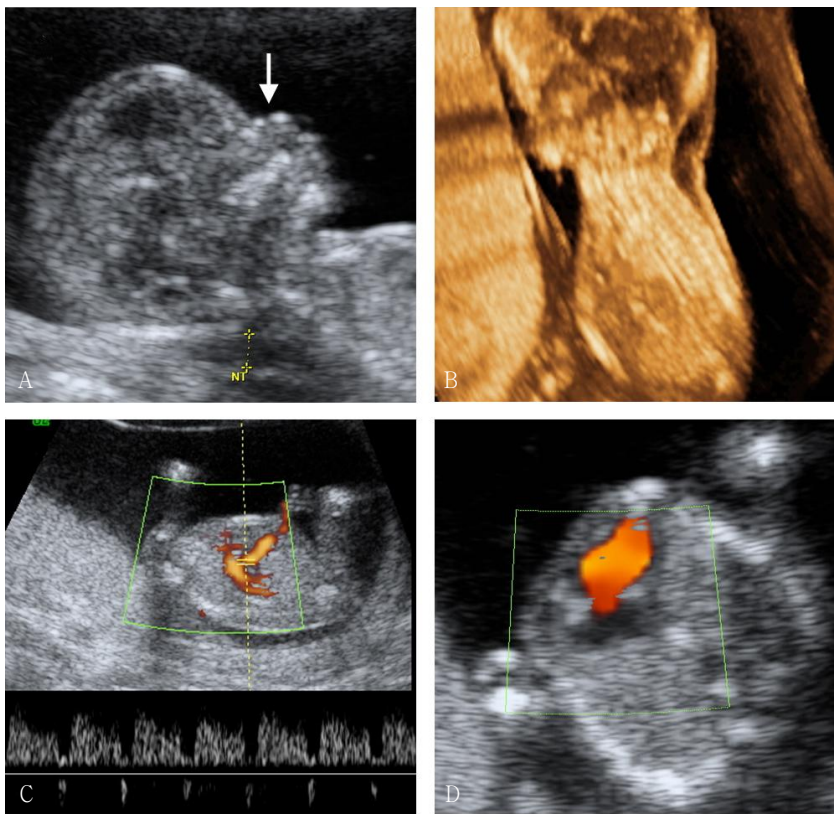
목덜미 투명대 증가와 태아의 흘배수체와의 관련성은 이미 잘 알려진 사실이다.<sup>3,6</sup> 그러므로 목덜미 투명대 검사는 태아 흘배수체 진단에 있어 매우 우수한 선별검사 도구로 사용되며, 임신부의 연령 및 임신주수를 보정하면 5% 위양성률 (false positive rate)에서 다운 증후군을 비롯한 태아 흘배수체의 약 75~80%를 진단할 수 있다.<sup>20,28</sup> 특히 목덜미 투명대의 두께가 증가할수록 태아 흘배수체의 위험은 증가하는데, 목덜미 투명대의 두께가 95 백분위수 미만에서의 흘배수체 확률이 0.2%인데 반해, 95~99 백분위수에서는 3.7%, 3.5~4.4 mm에서는 21.1%, 4.5~5.4 mm에서는 33.3%, 5.5~6.4 mm에서는 50.5% 그리고 6.5 mm 이상에서는 그 확률이 무려 64.5%로 증가한다.<sup>5</sup>

##### 1) 임신 제1삼분기 복합선별검사 (First trimester combined screening test)

다운 증후군 태아 임신부는 정상 태아 임신부에 비해 혈청 내 free  $\beta$ -hCG 농도는 높고 (약 2 MoM 이상), PAPP-A의 농도는 낮다 (약 0.5 MoM 이하).<sup>29,30</sup> 단, PAPP-A는 임신주수가 진행할수록 정상과의 차이가 적어지고, free  $\beta$ -hCG는 정상과의 차이가 커지기 때문에 PAPP-A와 free  $\beta$ -hCG를 이용한 혈청 선별검사에서 임신주수는 매우 중요하다.<sup>31</sup> 태아 목덜미 투명대는 임신부의 혈청 PAPP-A 및 free  $\beta$ -hCG 농도와는 상관관계가 없다. 그러므로 임신 제1삼분기의 혈청선별검사인 이중검사 (Double test 또는 Dual test)에 목덜미 투명대를 추가한 임신 제1삼분기 복합선별검사는 각각을 단독으로 시행하는 검사에 비해 검사의 정확도가 높아진다.

최근 보고된 임신 제1삼분기 다운 증후군 복합선별검사에 대한 주요 연구들을 요약하면 다음과 같다. 먼저, 미국과 캐나다의 12개 기관에서 약 8,216명의 임신부를 대상으로 시행한 First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) 연구에서는 위양성률 5%에서 다운 증후군의 발견율 (detection rate)이 78.7% (95% confidence interval, 66.3 to 88.1)로 나타났다.<sup>9</sup> Serum Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS) 연구는 영국과 호주의 25개 기관에서 약 4만 7천명의 임신부를 대상으로 한 연구이며, 임신 제1삼분기 및 제2삼분기에 선별검사를 시행하였다.<sup>10</sup> SURUSS 연구 결과 임신 제1삼분기 복합선별검사는 위양성률 5%에서 다운 증후군의 발견율이 약 87%였다.<sup>10</sup> 이는 임신 제2삼분기에 시행하는 Quad test의 83%, Triple test의 73%보다 높은 수치였다. 마지막으로 미국의 15개 기관에서 약 3만 8천명의 임신부를 대상으로 시행한 First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) 연구에서는 위양성률 5%에서 임신 11주, 12주, 13주에 다운 증후군 발견율이 각각 87%, 85%, 82%였다.<sup>7</sup> 특히 임신 11주의 복합선별검사가 임신 중기에 시행하는 Quad test (5% 위양성률에서 83% 발견율)에 비해 더 우수한 검사인 것으로 나타났다.

임신 제1삼분기 복합선별검사로 다운 증후군 이외의 다른 염색체 이상의 위험도 선별할 수 있다. 18 삼염색체 (에드워드 증후군) 및 13 삼염색체 (파타우 증후군) 태아 임신부의 혈청 내 free  $\beta$ -hCG와 PAPP-A의 농도는 둘 다 정상 태아 임신에 비해 낮다.<sup>20</sup> 삼배수체 (triploidy) 태아 임



**Fig. 5.** Abnormally increased nuchal translucency (NT) in a fetus at 13 weeks of gestation. (A) Nasal bone is invisible under the nasal skin shadow (arrow). (B) 3D image of the same fetus. (C) Reversed A-wave of ductus venosus Doppler flow. (D) Complex fetal heart defect was diagnosed by the fetal echo (functionally single ventricle with a large VSD and pulmonary atresia).<sup>2</sup>

신에서는 부계 염색체가 2개인 경우 free  $\beta$ -hCG는 증가하고 PAPP-A는 약간 감소하는 반면, 모계 염색체가 2개인 경우에는 free  $\beta$ -hCG와 PAPP-A 둘 다 현저하게 감소한다.<sup>20</sup> BUN 연구에서 임신 제1삼분기 복합선별검사는 위양성률 2%에서 18 삼염색체의 발견율이 91%에 달했다.<sup>9</sup> 국내에서도 최근 임신 제1삼분기 복합선별검사를 이용한 태아 홀배수체 선별 검사가 점차 증가하고 있는 추세이지만, 아직까지는 충분한 수의 환자를 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다.<sup>32</sup>

## 2) 기타 초음파 부수 소견

목덜미 투명대 증가 이외에 임신 제1삼분기에 다운 증후군을 시사하는 초음파 지표로는 코뼈 (nasal bone)의 유무, 비정상 정맥관 (ductus venosus) 도플러 혈류 파형, 삼첨판 역류 (tricuspid regurgitation) 등이 있다 (Fig. 5).

정상 염색체 태아에서 코뼈가 없는 경우는 1~2%에 불과한 반면, 다운 증후군 태아의 60~70%에서 코뼈가 관찰되지 않는다. 임신 11<sup>+</sup>0주에서 13<sup>+</sup>6주 사이 초음파 검사에서 코뼈가 관찰되지 않는 경우 1.4% 위양성률에서 다운 증

후군의 발견율은 69%로 보고되고 있다.<sup>33</sup> 임신 제1삼분기 복합선별검사에 코뼈의 유무를 포함시키면 위양성률 2.5%에서 다운 증후군을 약 90%까지 발견할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>34,35</sup>

Matias 등<sup>36</sup>은 태아 염색체 이상의 고위험군 486명을 대상으로 시행한 연구에서 정맥관 A-wave의 역전 또는 소실이 비정상 염색체 태아의 91%에서 관찰되었고, 정상 염색체 태아에서는 3%에서만 관찰되었다고 보고하였다. 이후의 여러 연구들에서 임신 제1삼분기의 비정상 정맥관 도플러를 이용한 태아 염색체이상 선별은 2~21%의 위양성률에서 59~93%의 발견율을 갖는 것으로 보고되었다.<sup>37</sup> 나 등<sup>38</sup>이 912명의 산모를 대상으로 시행한 국내 보고에서는 3 mm 이상의 목덜미 투명대와 비정상 정맥관 도플러 소견을 복합하여 적용한 경우 태아 홀배수체의 선별 능력의 개선은 없었으나 특이도와 양성예측률은 증가한다고 하였다.

정상 염색체 태아에서는 약 5%에서만 삼첨판 역류 소견을 보이는 반면, 다운 증후군 태아에서는 약 70%에서 임신 11~14주 사이에 삼첨판 역류가 나타난다.<sup>39</sup> 또한 삼첨판

역류의 빈도는 목덜미 투명대 두께가 증가할수록 증가하고, 심기형이 있는 경우 매우 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>40</sup> Falcon 등<sup>41</sup>은 임신 제1삼분기 복합선별검사에 삼첨관 역류 유무를 포함시키면 위양성률 1%, 2% 및 5%에서 다운 증후군의 발견율이 각각 87%, 90% 및 95%이라고 보고하였다.

그러나 이와 같은 검사들은 시간이 오래 걸리고, 검사자의 숙련된 기술과 정교한 초음파 장비가 필요하고, 부정확한 측정 또는 해석 등의 오류가 발생할 위험이 높다는 문제가 있다.<sup>42</sup> 또한 일반 인구를 대상으로 하는 경우 다운 증후군의 민감도가 8~17% 밖에 되지 않을 정도로 낮으므로 단독적인 선별 검사로는 사용하기 어렵다.<sup>1,20</sup> 단, 다른 표지자와 복합으로 사용하거나 일차 검사에서 고위험군으로 분류되는 임신부들에게서 2차적 위험도 보정 역할로 사용하면 도움이 될 수 있다.<sup>34,43</sup>

## 5. 목덜미 투명대 증가와 정배수체 태아

임신 제1삼분기 태아 목덜미 투명대 두께가 비정상적으로 증가한 경우 태아의 염색체 이상이 없더라도 유산, 주산기사망의 위험이 증가하고, 선천성 심기형을 비롯한 주요 선천성 기형의 빈도가 증가한다.<sup>5,44-47</sup>

### 1) 태아 사망

염색체가 정상인 태아 목덜미 투명대 증가는 태아 사망과 관련이 있으며 목덜미 투명대 두께가 증가할수록 태아 사망 또는 손실의 위험이 증가한다.<sup>5,46</sup> 정상 염색체이면서 구조적 기형이 동반되지 않은 태아에서 목덜미 투명대가 95 백분위수에서 99 백분위수인 경우 태아 사망 빈도는 1.3%이고, 이는 95 백분위수 미만의 정상 태아의 사망 빈도인 1.3%에 비해 유의한 차이가 없었다.<sup>48,49</sup> 그러나 목덜미 투명대가 99 백분위수를 넘는 경우, 특히 6.5 mm 이상이면 태아 사망의 빈도는 약 20%까지 증가한다.<sup>48,49</sup> Michailidis 등<sup>50</sup>도 목덜미 투명대가 95 백분위수 미만인 경우 유산 및 사산의 위험이 1.3%, 95~99 백분위수인 경우 1.2%인데 반해, 99 백분위수 이상인 경우에는 12.3%로 증가한다고 하였다. FMF First Trimester Screening Group의 연구에 따르면 정상 태아의 목덜미 투명대는 머리-엉덩길이에 비례하여 증가하지만, 99 백분위수는 머리

-엉덩길이에 무관하게 약 3.5 mm라고 하였다.<sup>6</sup> 그러므로 유산 및 태아 사망의 위험은 태아 목덜미 투명대가 3.5 mm 이상일 때 유의한 증가를 보인다고 할 수 있겠다.

Souka 등<sup>48</sup>은 목덜미 투명대가 3.5 mm 이상이면서 염색체가 정상이었던 1,320명 임신을 분석한 결과 유산 또는 사산은 68례 (5.15%)에서 발생하였고, 이 중 88%는 임신 20주 이전 (임신 15주 이전 63%)에 유산이 되었다고 하였다. 그러나 20주 이후까지 생존하고, 정밀 초음파에서 구조적인 이상이 발견되지 않은 980명에서는 주산기사망, 정신발달 장애 등의 위험은 단지 2.2%에 불과하였다. 단, 20주 이후까지 생존한 경우에도 태아의 구조적인 이상이 있는 경우에는 예후가 불량하고, 특히 목덜미 부종 (nuchal edema)이 있는 경우에는 주산기사망 및 내과적 또는 외과적 치료가 필요한 장애가 18.3%까지 발생하였다. 그러므로 태아 목덜미 투명대가 증가된 경우, 염색체가 정상이더라도 임신 중기 정밀 초음파로 통해 태아의 구조적 기형 동반 유무를 반드시 확인해야 한다. 또한, 특히 목덜미 부종 등의 태아 수종이 동반 여부가 유산 및 주산기사망의 위험을 평가하는데 중요하다.

### 2) 주요 선천성 기형

임신 제1삼분기 비정상 태아 목덜미 투명대는 태아의 구조적 기형과 관련이 매우 깊으며, 염색체 이상과 마찬가지로 목덜미 투명대의 두께가 증가할수록 주요 선천성 기형의 빈도도 증가한다.<sup>5,13,15,50</sup> 염색체가 정상이면서 목덜미 투명대의 두께가 95 백분위수 미만에서의 주요 선천성 기형의 빈도는 1.6%인데 반해, 95~99 백분위수에서는 2.5%, 3.5~4.4 mm에서는 10%, 4.5~5.4 mm에서는 18.5%, 5.5~6.4 mm에서는 24.2%, 그리고 6.5 mm 이상에서는 46.2%의 빈도를 보인다.<sup>5</sup>

목덜미 투명대 증가와 관련된 주요 선천성 기형 중 가장 흔한 것은 선천성 심기형이다. 임신 11~14주 심초음파에서 주요 심기형이 발견된 경우 약 83%에서 목덜미 투명대 증가가 동반되고,<sup>51</sup> 산전 태아 심초음파에서 주요 심기형이 진단된 경우의 약 절반의 태아가 임신 11~14주 사이에 목덜미 투명대가 증가하였다는 보고들이 있다.<sup>52</sup> 정상 염색체 태아에서 목덜미 투명대가 증가된 경우 주요 선천성 심기형의 빈도는 3~5%로 보고되고 있다.<sup>5,53</sup> 이는 일반 인구에서의 주요 선천성 심기형의 빈도인 0.4~1.2%에 비해<sup>54</sup>



상당히 높은 것이다. 목덜미 투명대의 두께가 증가할수록 선천성 심기형의 빈도 역시 증가한다.<sup>28,53,55,56</sup> Souka 등<sup>5</sup>이 분석한 결과에 의하면 목덜미 투명대가 95 백분위수 미만에서의 주요 선천성 심기형의 빈도는 1.6%, 95~99 백분위수에서는 3%, 3.5~4.4 mm에서는 7%, 4.5~5.4 mm에서는 18.5%, 5.5~6.4 mm에서는 20%, 그리고 6.5 mm 이상에서는 30%이었다. 심 등<sup>28</sup>이 보고한 국내 연구에 따르면 목덜미 투명대가 2.5 mm 이상일 때 선천성 심기형의 유병률은 4.8% (4/83)이었고, 3.0 mm 이상일 때의 유병률은 10.5% (4/38)로 증가한다고 하였다.

이와 같이 목덜미 투명대 증가가 선천성 심기형과 깊은 관련이 있다는 연구 결과들을 토대로 많은 연구자들이 선천성 심기형의 선별 검사로서 목덜미 투명대의 역할에 대한 연구를 시행하였다. Makrydimas 등<sup>57</sup>의 메타 분석에서 58,492명의 자료를 분석한 결과 목덜미 투명대 단독으로는 선천성 심기형의 발견율이 31~37% 밖에 되지 않았고, Westin 등<sup>58</sup>이 16,383명을 대상으로 시행한 전향적 연구에서는 목덜미 투명대 증가는 선천성 심기형을 진단하는데 있어 민감도가 너무 낮아 유용하지 않다고 결론을 내리고 있다. 또한 목덜미 투명대 증가가 특정 선천성 심기형을 예측하지도 않는다.<sup>59</sup> 한편 목덜미 투명대 증가와 함께 정맥관 도플러 파형의 비정상 소견 (a-wave의 소실 또는 역전)을 보이는 경우 선천성 심기형의 위험이 더욱 증가한다.<sup>60,61</sup> 그러므로 목덜미 투명대가 증가한 경우, 정맥관 도플러 검사를 추가하면 선천성 심기형의 진단의 정확도를

높일 수 있다는 주장이 있다.<sup>62</sup>

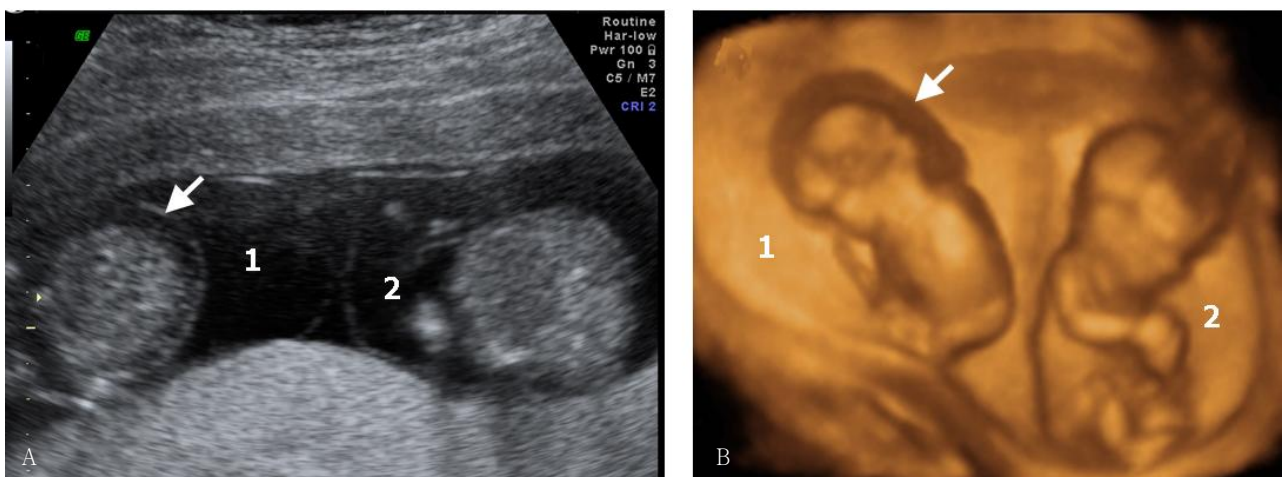
선천성 심기형 이외에 태아 목덜미 투명대 증가 태아에서 동반될 수 있는 기형들은 매우 다양하다. 그 중 대표적인 주요 기형으로는 횡격막 탈장 (diaphragmatic hernia), 배꼽 탈장 (exomphalos), 몸줄기장애 (body stalk anomaly), 거대방광 (megacystis) 등이 있다.<sup>1,5,28,63</sup>

### 3) 발달 장애

임신 제1삼분기에 비정상 목덜미 투명대를 가진 태아 중 염색체가 정상이면서 주요 구조적 기형이 없이 출생한 아이들의 장기적인 추적 연구는 많지 않다. 설문지 또는 임상 검사를 이용한 이전 연구들에서는 발달장애의 빈도가 0~7% (평균 2.6%)로 보고된 바 있다.<sup>5</sup> 그러나 이 연구들은 연구 대상 수가 30~80명으로 매우 적고, 대조군과의 비교가 이루어지지 않았다. 그러나 최근 태아 목덜미 투명대가 99 백분위수 이상으로 증가되어 있었던 160명의 환자군과 370명의 대조군을 분석한 전향적 연구 결과에서는 출생 후 2년까지의 발달 장애 빈도는 유의한 차이가 없다고 하였다.<sup>64</sup>

### 6. 다태임신에서 목덜미 투명대 선별검사

다태임신에서도 목덜미 투명대 검사는 태아이상의 선별 검사로 사용된다. 쌍태임신에서 목덜미 투명대 단독 또는 임신 제1삼분기 복합선별검사를 이용하면 5~7%의 위양성



**Fig. 6.** Twin pregnancy at 12 weeks of gestation. (A) One twin (1) had a cystic hygroma extending along the entire length of the fetus and in which septations are clearly visible. However, the co-twin was normal. (B) 3D image the twin pregnancy.<sup>2</sup>

률에서 약 75~88%의 다운 증후군을 진단할 수 있다.<sup>65-67</sup> 그러나 다태임신에서 임신 제1삼분기 선별검사는 단태임신에 비해 더 많은 주의가 필요하다. 첫 번째, 쌍태임신에서 각 쌍태아 별 목덜미 투명대 두께가 서로 일치하지 않는다 (Fig. 6). 그러므로 각 태아 별 위험도를 개별적으로 계산하는 방법도 있고 (fetus-specific risk estimate), 두 태아의 위험도를 종합하여 하나의 쌍태임신 당 하나의 위험도, 즉 임신 별 위험도 (pregnancy-specific risk estimate)로 계산하는 방법도 있다. 그러나 임신부의 혈청 표지자 농도는 쌍태아 간의 차이가 없으므로 복합선별검사를 시행하는 경우에는 태아 별 위험도 계산은 불가능하므로 임신 별 위험도로 계산할 수밖에 없다. 즉, 쌍태아 각각의 위험도를 계산하는 것이 아니라 쌍태임신 자체의 위험도를 계산하는 것이며 이를 가위험도 (pseudorisk)라고 한다.<sup>68</sup>

두 번째, 다태임신에서 홀배수체 위험 선별에 있어서 중요한 것은 접합성 (zygosity)이다.<sup>69</sup> 일접합성 (monozygotic) 쌍태아의 홀배수체 위험은 동일한 반면, 이접합성 (dizygotic) 쌍태아의 다운 증후군 위험은 서로 독립적이다. 즉, 이접합성 쌍태아 중 하나의 쌍태아는 다운 증후군이고 다른 쌍태아는 정상 염색체인 불일치 쌍태아가 있을 수 있다. 일용모막성 (monochorionic) 쌍태아는 거의 모두 일접합성이다. 한편, 수정 후 0~3일에 분열이 일어난 일접합성 쌍태임신은 이용모막성 (dichorionic)이 되므로 모든 이용모막성 쌍태임신이 이접합성은 아니다. 그러나 이용모막성 쌍태임신의 약 90%가 이접합성이고, 산전에 다태임신의 접합성을 정확히 구별하는 것은 실제적으로 불가능하므로 용모막성 (chorionicity)에 따라 선별 분석을 하는 것이 권고된다.<sup>68,69</sup> 용모막성은 임신 초기 초음파에서 태낭의 수, 난황의 수, 태반의 수 및 lambda 또는 twin-peak sign 유무 등으로 파악할 수 있다.<sup>70</sup>

일용모막성 쌍태아의 홀배수체 위험은 서로 다르지 않지만 목덜미 투명대까지 서로 일치하지는 않는다. Van-decruijs 등<sup>71</sup>은 769예의 일용모막성 쌍태임신을 대상으로 두 쌍태아의 목덜미 투명대 두께 중 큰 수치, 작은 수치, 그리고 두 수치의 평균값 중 어떤 수치가 가장 유용한지에 대한 연구를 시행하였다. 이 결과 다운 증후군의 발견율을 100%라고 놓았을 때 위양성률은 큰 수치는 5.1%, 작은 수치는 45.9%, 평균값은 4.2%로 나타나 두 쌍태아의 목덜미 투명대의 평균값을 사용하는 것이 가장 효과적이라고 하였

다. 그러므로 일용모막성 쌍태임신에서는 두 쌍태아의 목덜미 투명대의 MoM 값의 기하평균 (geometric mean)을 이용하여 다운 증후군의 위험도를 계산한다.<sup>72</sup> 결국 하나의 쌍태임신에서 하나의 임신 별 위험도만을 계산하는 것이다. 한편, 일용모막성 쌍태아는 이용모막성 (dichorionic) 쌍태아 또는 단태아에 비해 95 백분위수 이상의 목덜미 투명대를 가질 위험이 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>65,73</sup> 이는 일용모막성 쌍태아에서 비정상 목덜미 투명대 증가는 쌍태아간 수혈증후군 (twin-to-twin transfusion syndrome)의 조기 징후이기 때문이라는 분석도 있다.<sup>74</sup> 따라서 일용모막성 쌍태아는 목덜미 투명대 검사의 위양성률이 단태아에 비해 높다.<sup>69</sup>

이용모막성 쌍태임신에서 두 쌍태아의 홀배수체 위험은 서로 다르고, 목덜미 투명대도 서로 일치하지 않는다. 그러므로 이용모막성 쌍태아는 각 쌍태아의 머리-엉덩길이에 따른 목덜미 투명대를 개별적으로 측정하여 위험도를 따로 분석한 뒤 그 위험도를 합한다.<sup>72</sup> 다운 증후군 선별검사에서 고위험군으로 분류되어 용모막 검사 또는 양수 검사를 시행해야 하는 경우 실제 임상에서 한 쌍태아만 검사를 하는 경우는 거의 없다. 따라서 임신 별 위험도를 계산하는 것이 태아 별 위험도를 계산하는 것보다 더 바람직하다고 할 수 있다.<sup>68,72</sup>

쌍태임신은 단태임신에 비해 PAPP-A 농도는 약 1.86배 높고, free  $\beta$ -hCG는 약 2.10배 높지만, 용모막성에 따른 차이는 없다.<sup>67,73</sup> 그러므로 쌍태임신에서 복합선별검사에서 PAPP-A의 MoM 값은 쌍태임신으로 인한 증가만큼을 나누어 계산해야 한다.<sup>68,72</sup> 이용모막 쌍태임신의 경우 PAPP-A 및 free  $\beta$ -hCG의 계산은 더욱 복잡하다. 이용모막 쌍태아의 홀배수체 위험은 서로 다르지만 임신부의 혈청 표지자 농도는 같기 때문이다. 특히 염색체 불일치 쌍태아의 경우 비정상 염색체 쌍태아에서 나타나는 PAPP-A 및 free  $\beta$ -hCG 농도 변화가 정상 쌍태아에 의해 영향을 받게 된다. 그러므로 이용모막성 쌍태임신에서도 태아 별 위험도보다는 임신 별 위험도를 계산하는 것이 바람직하다.<sup>68,69,72</sup>

삼태아 이상의 다태임신에서도 목덜미 투명대를 측정할 수 있고, 단태아의 목덜미 투명대와 큰 차이가 없는 것으로 보고 되고 있다.<sup>75,76</sup> 그러나 아직 연구 결과가 적어 삼태아 이상에서 목덜미 투명대의 임상적 효용성에 대해서는

아직 명확한 결론을 내리기 어렵다.

## 7. 목덜미 투명대 증가의 처치

영국 FMF의 Nicolaides 등이 제시한 임신 제1삼분기 목덜미 투명대 증가의 처치는 다음과 같다 (Fig. 7).<sup>5</sup> 목덜미 투명대가 95 백분위수에서 99 백분위수 사이이면, 임신부의 연령, 초음파 소견 및 혈청 PAPP-A, free  $\beta$ -hCG 농도를 종합하여 융모막 검사와 같은 태아 염색체검사 여부를 결정한다. 이때 목덜미 투명대가 95백분위수 미만, 즉 정상인 경우에는 주요 기형 없는 아기를 분만할 가능성이 약 97%이고, 95~99 백분위수인 경우에는 약 93%라고 설명을 한다. 목덜미 투명대가 3.5 mm 이상 또는 99 백분위수 이상인 경우는 태아 염색체이상의 가능성이 매우 높으므로 융모막 검사를 시행한다.

임신 초기에도 고해상도 초음파를 이용하면 많은 주요 구조적 이상을 진단할 수 있으므로 선별검사에서 음성이나 오거나 융모막검사에서 태아 염색체가 정상이라도 임신 제1삼분기 정밀초음파검사를 시행한다. 임신 제1삼분기에 목덜미 투명대 증가 소견은 임신 14주 이후에 대부분 자연 소실되나, 일부에서는 목덜미 부종 또는 림프물 주머니로 남기도 한다.<sup>5</sup> 그러므로 임신 14~16주 사이에 초음파검사를 시행하여 목덜미 투명대의 소실 여부를 관찰해야 한다. 또한 이전 초음파에서 발견하지 못한 구조적 이상 유무를

다시 확인한다. 만약 목덜미 투명대가 소실되고, 구조적 이상이 발견되지 않으면 주요 기형 없는 아기를 분만할 가능성이 95% 이상이라고 설명하고, 임신 20~22주경에 정밀초음파검사를 시행한다. 임신 20~22주 정밀 초음파에서는 임신 초기에 발견하지 못한 기형 유무를 확인하고, 특히 태아 목덜미 두께 (nuchal fold thickness)와 태아 심장 이상 유무에 대해 주의 깊게 관찰하여야 한다.

임신 14~16주에도 목덜미 투명대가 계속 두꺼워져 있거나 태아 수종 (fetal hydrops), 림프물 주머니 등이 발생하면 태아의 선천성 감염 또는 유전 질환 등의 가능성이 있다. 그러므로 임신부의 혈액에서 톡소플라스마, 풍진바이러스, 거대세포바이러스, 헤르페스바이러스 및 Parvovirus B19 검사를 해야 한다. 초음파 검사는 4주마다 시행하여 태아 목 부종에 대한 추적 관찰을 해야 한다. 임신 20~22주에도 특별한 원인 없이 태아 목 부종이 관찰되는 경우에는 태아 수종, 주산기사망 또는 유전 질환의 가능성이 약 10%라고 상담을 해야 한다.<sup>48</sup>

## 결 론

임신 11주에서 13+6주 사이에 태아 목덜미 투명대 증가는 태아 염색체 이상 및 다양한 태아의 구조적 기형과 매우 깊은 관련이 있다. 태아 목덜미 투명대 증가의 기전으로는 태아 심장 또는 대혈관 기형과 관계된 심부전, 태아

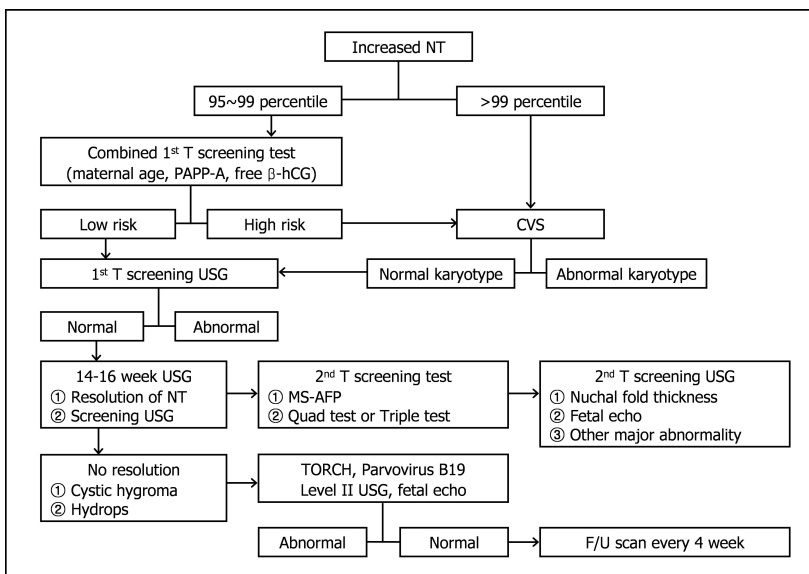


Fig. 7. Algorithm for management of fetuses with increased nuchal translucency.

두경부의 정맥 울혈, 세포외 기질의 변화, 림프계 발달 지연 또는 이상, 태아 빈혈 및 감염 등이 있다.

목덜미 투명대 증가는 다운 증후군을 비롯한 염색체 이상의 선별검사로 매우 유용하며, 임신부 혈청 PAPP-A 및 free  $\beta$ -hCG와 함께 복합선별검사를 하면 다운 증후군 진단의 정확도를 높일 수 있다. 특히 목덜미 투명대 증가는 임신 제2삼분기 선별검사에 비해 더 이른 시기에 더 정확하게 다운 증후군 선별을 할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 코뼈의 유무, 비정상 정맥관 도플러 혈류 파형, 삼첨

판 역류 등의 부수 소견을 추가하면 더 정확한 선별이 가능하다.

염색체가 정상이라도 목덜미 투명대가 두꺼운 태아는 다양한 선천성 기형 및 불량한 주산기 예후와 관계가 깊다. 특히 목덜미 투명대가 3.5 mm 이상이면 그 두께의 증가에 따라 선천성 기형, 유산, 주산기사망 등의 위험이 증가한다. 특히 임신 14~20주 이후에도 목 부종, 림프물 주머니, 태아 수종의 가능성이 있으므로 각 시기 별로 정밀 초음파 검사를 통해 태아 상태를 면밀히 관찰해야 한다.

## 참고문헌

- Sheppard C, Platt LD. Nuchal translucency and first trimester risk assessment: a systematic review. *Ultrasound Q* 2007; 23: 107-16.
- 최석주, 오수영, 박병관, 노정래, 김종화. Handbook of Ultrasonography in Obstetrics (Practical Guidelines of Fetal Anomaly Screening). 서울: 고려의학; 2007.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-9.
- Koos BJ. First-trimester screening: lessons from clinical trials and implementation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 152-5.
- Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1005-21.
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343-6.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 2001-11.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty I, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003; 10: 56-104.
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003; 349: 1405-13.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *BJOG* 2004; 111: 521-31.
- Haak MC, van Vugt JM. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 175-84.
- Mol BW. Down's syndrome, cardiac anomalies, and nuchal translucency. Fetal heart failure might link nuchal translucency and Down's syndrome. *BMJ* 1999; 318: 70-1.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318: 81-5.
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 265-8.
- Rizzo G, Muscatello A, Angelini E, Capponi A. Abnormal cardiac function in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 539-42.
- Haak MC, Twisk JW, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JM. First-trimester fetuses with increased nuchal translucency do not show altered intracardiac flow velocities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 246-52.
- Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 30-6.
- Bekker MN, Haak MC, Rekoert-Hollander M, Twisk J, Van Vugt JM. Increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs on first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 239-45.
- Bekker MN, van den Akker NM, Bartelings MM, Arksteijn JB, Fischer SG, Polman JA, et al. Nuchal edema and venous-lymphatic phenotype disturbance in human fetuses and mouse embryos with aneuploidy. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 209-16.
- Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol* 2005; 29: 190-4.
- NTQR Web site 2006. Available from: <https://www.ntqr.org/SM/Provider/wfProviderInformation.aspx>. Accessed November 20, 2006.
- Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 957-62.
- Chung JH, Yang JH, Song MJ, Cho JY, Lee YH, Park SY, et al. The distribution of fetal nuchal translucency thickness in normal Korean fetuses. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 32-6.
- Kim MH, Park SH, Cho HJ, Choi JS, Kim JO, Ahn HK, et al. Threshold of nuchal translucency for the detection of chromosomal aberration: comparison of different cut-offs. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 11-4.
- Spencer K, Bindra R, Nix AB, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 142-8.
- Azar GB, Snijders RJ, Gosden C, Nicolaides KH. Fetal nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6: 46-57.
- Molina FS, Avgidou K, Kagan KO, Poggi S, Nicolaides KH. Cystic hygromas, nuchal edema, and nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 678-83.
- 심재윤, 황종윤, 구본상, 김선권, 원혜성, 이필량 등. 임신 초기 태아 목덜미 투명대 측정의 임상적 중요성. *대한산부회지* 2005; 48: 875-83.
- Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 918-22.



30. Noble PL, Abrahams HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 390-5.
31. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix AB, Dunstan FD, Williams K. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39 (Pt 6): 567-76.
32. 김성주, 김창모, 민봉식, 손우석, 강정배, 장보림. 임신 1삼분기중 Nuchal Translucency와 free  $\beta$ -hCG, PAPP-A를 이용한 염색체 이상진단의 선별검사로써의 유용성. *대한산부회지* 2001; 44: 1091-6.
33. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67.
34. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221-6.
35. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1107-11.
36. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380-4.
37. Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenat Diagn* 2004; 24: 688-92.
38. 나성훈, 구분상. 염색체이상 선별검사로써 태아 목덜미투명대 측정과 정맥관 도플러검사의 임상적 효용성. *대한산부회지* 2009; 62: 61-7.
39. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89: 1071-3.
40. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 22-7.
41. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 151-5.
42. Borrell A. Promises and pitfalls of first trimester sonographic markers in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2009; 29: 62-8.
43. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 109-14.
44. Senat MV, Frydman R. [Increased nuchal translucency with normal karyotype]. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 507-15.
45. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 11-8.
46. Maymon R, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency: how bad is the news? *J Perinat Med* 2005; 33: 191-8.
47. 김민형, 박수현, 차선화, 김연주, 문명진, 정진훈 등. 태아 목덜미 투명대 증가군의 최근 3년 간 임상 결과. *대한산부회지* 2003; 46: 2151-5.
48. Souka AP, Krampl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9-17.
49. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391-400.
50. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 102-5.
51. Smrcek JM, Gembruch U, Krokowski M, Berg C, Krapp M, Geipel A, et al. The evaluation of cardiac biometry in major cardiac defects detected in early pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 94-101.
52. Vogel M, Sharland GK, McElhinney DB, Zidere V, Simpson JM, Miller OI, et al. Prevalence of increased nuchal translucency in fetuses with congenital cardiac disease and a normal karyotype. *Cardiol Young* 2009; 19: 1-5.
53. Clur SA, Mathijssen IB, Pajkrt E, Cook A, Laurini RN, Ottenkamp J, et al. Structural heart defects associated with an increased nuchal translucency: 9 years experience in a referral centre. *Prenat Diagn* 2008; 28: 347-54.
54. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-900.
55. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 154-7.
56. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson JA. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1260-5.
57. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1330-5.
58. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L. Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 632-9.
59. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, Simpson J, Sharland G, Carvalho JS, et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 89-95.
60. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 256-60.
61. Haak MC, Twisk JW, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JM. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 727-33.
62. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 239-43.
63. Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montchamont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22: 345-9.
64. Senat MV, Bussi ères L, Couderc S, Roume J, Rozenberg P, Bouyer J, et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 53.e1-6.
65. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 999-1003.
66. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003; 110: 276-80.
67. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000; 20: 91-5.
68. Cleary-Goldman J, Berkowitz RL. First trimester screening for Down syndrome in multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005; 29: 395-400.
69. Platt LD. First-trimester risk assessment: twin gestations. *Semin Perinatol* 2005; 29: 258-62.

70. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 439-41.
71. Vandecruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 551-3.
72. Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 588-92.
73. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: does chorionicity impact on maternal serum free beta-hCG or PAPP-A levels? *Prenat Diagn* 2001; 21: 715-7.
74. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2008-10.
75. Maslovitz S, Yaron Y, Fait G, Gull I, Wolman I, Jaffa A, et al. Feasibility of nuchal translucency in triplet pregnancies. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 501-4.
76. Maymon R, Dreazen E, Tovbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z, Herman A. The feasibility of nuchal translucency measurement in higher order multiple gestations achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 2102-5.

---

= 국문초록 =

태아 목덜미 투명대는 임신 제1삼분기 말 초음파에서 태아의 목 뒤 연조직의 경계와 표면을 덮는 피부조직 경계 사이에 채액이 차 있는 무에코성 피하 공간이다. 이 시기의 태아 목덜미 투명대 증가 (95 백분위수 이상)는 다운 증후군 등의 홀배수체 이상 및 다양한 태아의 구조적 기형과 깊은 관련이 있다. 태아 목덜미 투명대 증가는 임신부 혈청 PAPP-A 및 free  $\beta$ hCG와 함께 복합선별검사를 하면 다운 증후군 진단의 정확도를 높일 수 있다. 특히 목덜미 투명대 증가를 포함한 복합선별검사는 임신 제2삼분기 선별검사에 비해 더 이른 임신 주수에 더 정확한 선별이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 목덜미 투명대가 증가된 태아는 염색체 이상이 없더라도 유산, 사산, 선천성 심기형을 비롯한 주요 선천성 기형의 위험이 증가하며, 목덜미 투명대의 증가할수록 그 위험이 증가한다. 본 중설에서는 태아 목덜미 투명대 증가의 기전, 목덜미 투명대의 올바른 측정법 및 해석, 목덜미 투명대 증가의 처치 등에 관하여 정리해보고자 하였다.

중심단어: 목덜미 투명대, 태아 홀배수체, 선천성 기형

---