

태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한 대한모체태아의학회 임상진료지침

Prenatal Aneuploidy Screening & Diagnostic Tests
A Clinical Practice Guideline from
Korean Society of Maternal-Fetal Medicine

대한모체태아의학회 산전진단위원회

주의 및 한계점

1. 본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구 개발사업 지원에 의하여 이루어진 것입니다(과제고유번호: HC15C1336).
2. 이 임상진료지침 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 대한모체태아의학회와 한국보건산업진흥원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 내용 중 문의 사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.
3. 이 임상진료지침은 법적 지위 및 구속력을 가지지 않으며, 실제 임상에서 이루어지는 임신부의 선별검사와 진단검사 결과에 대한 책임은 담당의에게 직접 귀속되고 임상진료지침 개발위원회는 그 책임을 지지 않습니다.

산전진단 임상진료지침 개발 위원회 구성

총괄책임자 류현미 (단국의대)

진료지침 책임자 심재윤 (울산의대)

개발 및 검토위원 (가나다 순)

모체혈청 선별검사	태아 DNA 선별검사	침습적 진단검사
개발위원	개발위원	개발위원
권지영 (가톨릭의대, 부팀장) 김민형 (단국의대) 박찬욱 (서울의대, 팀장) 설현주 (경희의대)	김건우 (대구함춘산부인과, 팀장) 김민아 (연세의대) 심재윤 (울산의대, 부팀장) 최승아 (차의대)	나성훈 (강원의대, 부팀장) 이지연 (차의대) 황한성 (건국의대, 팀장)
검토위원	검토위원	검토위원
고현선 (가톨릭의대) 김수현 (차의대) 오수영 (성균관의대) 이준호 (연세의대)	권한성 (건국의대) 박미혜 (이화의대) 이미영 (울산의대) 조희영 (차의대)	김병재 (서울의대) 조금준 (고려의대) 이승미 (서울의대) 한유정 (단국의대)

자문위원단 (가나다 순)

방법론 자문위원	신의수 (울산의대 의학도서관) 임현우 (가톨릭의대) 이유경 (순천향의대)		
임상 자문위원	김광준 (중앙의대) 김윤하 (전남의대) 김영주 (이화의대) 노정래 (성균관의대) 문중수 (한림의대) 박교훈 (서울의대)	박중신 (서울의대) 신종철 (가톨릭의대) 양정인 (아주의대) 오민정 (고려의대) 이근영 (한림의대) 이동형 (부산의대)	이필량 (울산의대) 정영주 (전북의대) 차동현 (차의대) 최규연 (순천향의대) 한성식 (분당제일여성병원)
유관학회 자문위원	대한진단검사의학회 : 기창석 (성균관의대), 성문우 (서울의대) 대한의학유전학회 : 이범희 (울산의대) 대한신생아학회 : 정의석 (울산의대) 한국법철학회 : 손경찬 (연세법대)		

“태아 염색체 선별검사와 진단검사”에 대한 임상진료지침 발간을 축하하며



임신 중 임신부가 가장 염려하는 것이 태아 건강상태입니다. 특히 염색체 이상 여부는 관심이 많아 임신 초기 선별검사와 진단검사는 기대와 함께 불안감을 줍니다. 이에 대한 방법은 최근에 급속도로 발전하였습니다.

산전진단은 선별검사와 침습적 확진검사, 두 가지로 구분되는데 선별검사는 모체혈청 검사와 임신부 혈액 내 태아DNA 검사로 정리되어 그동안 임상에 적용하여 사용되고 있지만 국내 의료환경에 알맞은 임상진료지침이 없었습니다. 따라서 대한모체태아의학회에서는 산전진단연구회 주도하에 보건복지부 개발 사업 지원을 받아 본 지침을 개발하게 되었습니다.

세계 주요 국가에서 이미 임상진료로 적용되고 있는 권고 사항을 분석하여 우리나라 의료 현장에 맞게 조정하였고, 본 학회 이외 유관학회 전문가의 자문을 받아 더욱 완성도를 높였습니다.

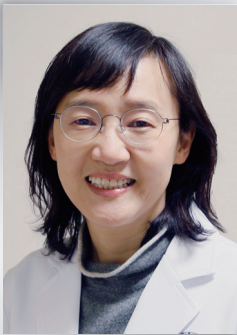
이번 태아 염색체에 대한 선별검사와 진단검사에 대한 임상진료지침을 실제 진료에 적용함으로써 적절한 선별검사를 시행하고 분석하여 불필요한 침습적 진단검사를 줄이고 합병증 감소와 인공임신중절을 예방 할 수 있어, 출산율을 높이고 국민건강 증진에 크게 기여할 것으로 기대합니다.

끝으로 본 지침을 만들기 위해 노고를 아끼지 않으신 총괄 책임자 류현미 교수와 진료지침 책임자인 심재운 교수를 비롯한 참여하여 주신 모든 분들께 깊은 감사의 말씀을 드립니다.

2019년 3월

대한모체태아의학회 회장 김 은 하

“태아 염색체 선별검사와 진단검사”에 대한 임상진료지침을 발간에 즈음하여



우선 대한모체태아의학회 연구회를 통해 산과 연구의 발판을 만들어주신 선임 회장님들과 현 회장님, 학회 임원 및 회원들께 감사드립니다.

산전진단은 아직 태어나지 않은 귀중한 생명인 태아에 대한 유전학적 검사가 포함되므로 여러 가지 법적 윤리적 사회적 문제가 야기될 수 있습니다. 더욱이 부모의 선택 자율성, 검사 전후의 유전상담, 모자보건법 등 고려해야 할 요소가 매우 다양합니다. 이에 산전진단연구회는 차동현 교수님을 비롯하여 여러 위원들과 함께 국내 산전진단의 체계적인 정립을 위한 연구의 필요성을 공감하면서 연구인프라구축 준비를 하고 있었습니다. 특히, 2016년 당시에는 NIPT (Non-invasive Prenatal Testing) 가 국내 도입되면서 이에 대한 연구 및 국내 현실에 맞는 임상진료지침이 절실히 필요한 상황이었습니다.

마침 한국보건의료연구원 “임상연구인프라조성 국민건강임상연구” 공모에서 “산전진단” 관련 주제가 있었고, 당시 이필량 회장님께 상의드리고, 산전진단 연구회 위원들과 함께 “NIPT 도입에 따른 산전진단방법 비용효과연구”를 준비, 선정되어, 지난 3년간 (2016-2018년) KPDS (Korean Prenatal Diagnosis Study) 를 1세부[다기관 코호트 산전진단 임상연구, 류현미], 2세부[산전진단 경제성평가, 이대 안정훈], 3세부[산전진단 가이드라인 개발, 심재운]로 진행하였습니다.

특히 3세부의 임상진료지침 연구는 처음에는 막연하게 Expert opinion 정도로 쉽게 생각하고 연구를 구성했지만, 진료지침 개발 과정에 대한 강의를 듣고, 구체적인 연구 진행 과정을 지켜보면서, 너무나 어렵고 시간과 정성이 무척 많이 필요한 과정이라는 것을 알게 되었습니다. 진료와 교육에 바쁜 시간을 쪼개서, 산과의로서의 사명감 하나만을 가지고, 약 30여개의 key question에 대한 지침 개발을 위해, 약 25여 차례의 대면 회의와 수 많은 이메일 회의 등을 진행하여, 이와 같이 훌륭한 결과를 도출한 심재운 교수님과 3세부 연구진께 축하의 말씀과 함께 깊은 감사를 드립니다.

더불어 본 임상진료지침이 국내에 잘 정착되고, 앞으로 변화하는 유전체 시대에 맞추어 계속 update 되기를 기대합니다.

2019년 3월

“태아 염색체 선별검사와 진단검사”에 대한 임상진료지침을 발간하면서



그동안 우리는 해외에서 만든 진료지침을 늘 읽기만 했습니다. 국내 연구진들이 우리말로 우리 뜻이 담긴 진료지침을 만들 수 있다는 생각을 하진 못했습니다.

최초로 ‘대한모체태아의학회’에서 체계적인 임상진료지침을 만들 수 있는 기회가 주어졌고, 그 개발 책임을 제가 맡으면서 사명감과 함께 많은 중압감이 있었습니다. 특히 함께 참여할 개발위원들을 선임하는데 어려움이 많았습니다.

선뜻 중책을 수락해 주신 개발위원들께 무한한 감사의 말씀을 전합니다. 한 명의 낙오도 없이 2년 여 걸친 개발 기간 내내 시간을 아껴가며 몸과 마음으로 수고를 아끼지 않으셨고 매달 오프라인 회의를 참석하고, 수시로 이메일을 통한 자료를 교환, 공유하면서 산전 진단 전반에 걸친 임상진료지침을 개발했습니다.

특히 낯선 임상진료지침 개발을 하며 힘들어할 때마다 격려하며 개발위원들을 끝까지 이끌어주신 이유경 선생님께 진심으로 감사의 말씀을 드립니다.

이번에 개발된 임상진료지침은 모체태아의학 분야에서 최초로 개발된 체계적인 임상진료지침으로 대한의학회 인정 기준을 통과하였으며 “우수 진료지침”으로도 선정되었습니다. 일선 진료현장에서 활발히 사용될 수 있는 핵심질문들을 대상으로 권고안을 작성하였지만 임상진료지침 분야에서는 이제 첫걸음을 내딛는 어린 아이의 상태라고 생각합니다. 아직은 미비한 부분과 미숙한 표현들이 많을 것입니다.

향후 더 많은 의견을 수렴하여 좀 더 완성도 높은 개정판을 계획하고 있습니다. 앞으로 의료의 발전과 더불어 지속적인 업데이트를 통해 이루어질 예정입니다.

2019년 3월

Contents

발간사	05
핵심질문 요약표	13
권고안 요약표	15

01	요약문	21
-----------	------------------	----

02	서론	25
-----------	-----------------	----

03	본문	
	1. 모체혈청 선별검사	39
	2. 태아 DNA 선별검사	122
	3. 침습적 진단검사	168

04	부록	
	1. 모체혈청 선별검사	
	I. Clinical question에 따른 PICO question 작성과정	267
	II. 진료지침의 검색식	270
	III. 최종 가이드라인 논문 선정과정	303
	IV. 선별된 가이드라인 논문	303
	V. AGREE II 평가를 근거로 한 가이드라인 질평가	304
	VI. 가이드라인의 최신성 평가 및 근거검색과 선택평가	305
	VII. 델파이 합의 결과표	307

태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한 대한모체태아의학회 임상진료지침

2. 태아 DNA 선별검사

I. Clinical question에 따른 PICO question 작성과정	309
II. 진료지침의 검색식	311
III. 최종 가이드라인 논문 선정과정	315
IV. 선별된 가이드라인 논문	315
V. AGREE II 평가를 근거로 한 가이드라인 질평가	317
VI. 가이드라인의 최신성 평가 및 근거검색과 선택평가	318
VII. 델파이 합의 결과표	319

3. 침습적 진단검사

I. Clinical question에 따른 PICO question 작성과정	320
II. 진료지침의 검색식	323
III. 최종 가이드라인 논문 선정과정	342
IV. 선별된 가이드라인 논문	342
V. AGREE II 평가를 근거로 한 가이드라인 질평가	344
VI. 가이드라인의 최신성 평가 및 근거검색과 선택평가	346
VII. 델파이 합의 결과표	348

4. 이해관계 선언문



태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한
대한모체태아의학회 임상진료지침



핵심질문 요약표

권고안 요약표

Prenatal Aneuploidy Screening & Diagnostic Tests
A Clinical Practice Guideline from
Korean Society of Maternal-Fetal Medicine

핵심질문 요약표

모체혈청 선별검사

핵심질문	페이지
KQ 1. 모체혈청 선별검사 시행 전에 임신부에게 상담해야 하는 내용은 어떤 것이 있는가?	p. 35
KQ 2. 모체혈청 선별검사나 진단검사에 대한 상담은 언제 해야 하는가?	p. 46
KQ 3. 모체혈청 선별검사에 대한 상담은 임신부 나이에 따라 달라지는가?	p. 52
KQ 4. 모체혈청 선별검사의 결과가 음성인 경우 다른 혈청 선별검사를 추가로 하는 것은 적절한가?	p. 60
KQ 5. 모체혈청 선별검사서에서 고위험으로 분류된 임신부에게 어떤 검사와 상담이 시행되어야 하는가?	p. 65
KQ 6. 모체혈청 선별검사서에서 분석의 정확도에 영향을 미칠 수 있는 임신부의 임상정보는 무엇인가?	p. 73
KQ 7. 임신 제1삼분기에 태아 염색체 선별검사를 한 임신부에게 태아 신경관결손 또는 다른 구조적 기형 검사는 어떻게 시행해야 하는가?	p. 81
KQ 8. 임신 제1삼분기 초음파검사서에서 목덜미 투명대 확장, 명확한 이상소견, 낭림프관종 등이 관찰되는 임신부에게 어떤 검사를 시행해야 하는가?	p. 87
KQ 9. 태아 목덜미 투명대 확장 또는 낭림프관종이 관찰되었던 임신부에서 정상 태아염색체가 확인된 경우, 추적 관찰과 검사는 어떻게 시행해야 하는가?	p. 94
KQ 10. 임신 제2삼분기 초음파검사서에서 다운증후군과 관련된 부수소견(minor marker)이 단독으로 발견되었을 때 어떤 검사를 해야 하는가?	p. 100
KQ 11. 쌍태임신에서 모체혈청 선별검사는 단태임신과 같은 정확성으로 추천할 수 있는가?	p. 109
KQ 12. 다태임신에서 일측 태아가 사망하였거나, 명백한 기형이 있는 경우에 모체혈청 선별검사는 적절한가?	p. 114

태아 DNA 선별검사

핵심질문	페이지
KQ 1. 태아 DNA 선별검사는 어떤 임신부에게 권유할 수 있는가?	p. 118
KQ 2. 태아 DNA 선별검사로 선별할 수 있는 염색체 이상은 무엇인가?	p. 128
KQ 3. 태아 DNA 선별검사 후 어떠한 상담이 필요한가?	p. 135
KQ 4. 태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사보다 우월한가?	p. 141
KQ 5. 태아 DNA 선별검사는 임신 몇 주부터 시행할 수 있는가?	p. 149
KQ 6. 태아 DNA 선별검사는 다태임신에서 시행할 수 있는가?	p. 154
KQ 7. 태아 DNA 선별검사서 고위험군으로 나온 경우 적절한 조치는?	p. 159

침습적 진단검사

핵심질문	페이지
KQ 1. 모든 35세 이상의 임신부에게 침습적 진단검사를 권고해야 하는가?	p. 164
KQ 2. 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 양수천자술보다 융모막융모생검을 선택하는 것이 더 이로운가?	p. 171
KQ 3. 융모막융모생검 결과가 '모자이씨즘'으로 나온 경우 어떻게 해야 하는가?	p. 180
KQ 4. Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 투여해야만 하는가?	p. 186
KQ 5. 임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 이환된 경우, 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시키는가?	p. 192
KQ 6. 침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제를 사용해야 하는가?	p. 204
KQ 7. 침습적 진단검사를 하기로 결정한 임신부에게 염색체 마이크로어레이(chromosomal microarray) 검사가 통상적인 세포유전학적 검사를 대신 할 수 있는가?	p. 213
KQ 8. 임신 14주 이전에 양수천자술을 할 수 있는가?	p. 223
KQ 9. 임신 9주 이전에 융모막융모생검을 할 수 있는가?	p. 231
KQ 10. 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신 일 때 보다 높은가?	p. 241
KQ 11. 단일융모막 쌍태임신에서 침습적 진단검사를 시행할 때, 일측 태아에 대한 검사만으로도 충분한가?	p. 251

권고안 요약표

모체혈청 선별검사

권고사항	권고등급	근거수준
1. 모체혈청 선별검사 시행 전에 임신부에게 상담해야 하는 내용은 어떤 것이 있는가?		
선별이 가능한 태아 출배수체 질환에 대한 정보, 임신부 연령에 따른 염색체 이상아에 대한 위험률, 각 선별검사의 염색체 이상 발견율, 위양성율, 장점, 단점, 한계점에 대한 상담과, 침습적 진단검사의 장단점에 대한 상담을 동시에 시행해야 한다.	A	2++
2. 모체혈청 선별검사나 진단검사에 대한 상담은 언제 해야 하는가?		
첫 산전 진찰 시 상담을 하는 것이 이상적이며 임신 초기에 상담이 시행되어야 한다	A	2++
3. 모체혈청 선별검사에 대한 상담은 임신부 나이에 따라 달라지는가?		
모든 임신부는 나이와 상관없이 모체혈청 선별검사 설명을 제공받아야 한다.	A	2++
4. 모체혈청 선별검사의 결과가 음성인 경우 다른 혈청 선별검사를 추가로 하는 것은 적절한가?		
모체혈청 선별검사 결과가 음성인 경우, 독립적으로 다른 혈청 선별검사를 추가 시행하는 것은 위양성 결과를 증가시킬 수 있으므로 권고하지 않는다.	A	2++
5. 모체혈청 선별검사서 고위험으로 분류된 임신부에게 어떤 검사와 상담이 시행되어야 하는가?		
고위험 결과가 바로 염색체 이상을 의미하는 것이 아님을 설명하고 태아 DNA 선별검사 혹은 침습적 진단검사에 대한 상담을 시행한다.	A	2++
6. 모체혈청 선별검사서 분석의 정확도에 영향을 미칠 수 있는 임신부의 임상정보는 무엇인가?		
임신 주수, 임신부 체중, 인종, 인슐린의존성 당뇨, 태아 수, 초음파상 태아 크기 등의 정보를 검사실에 제공해야 한다.	A	2++
7. 임신 제1삼분기에 태아 염색체 선별검사를 한 임신부에게 태아 신경관결손 또는 다른 구조적 기형 검사는 어떻게 시행해야 하는가?		
임신 제2삼분기 혈청 α -태아단백(AFP) 선별검사를 하고 신경관 결손을 포함한 다른 기형 여부를 확인 하기 위한 초음파 검사를 시행해야 한다. 임신 20주가 지난 임신부에게는 초음파 검사를 시행한다.	A	2++
8. 임신 제1삼분기 초음파검사에서 목덜미 투명대 확장, 명확한 이상소견, 낭림프관종 등이 관찰되는 임신부에게 어떤 검사를 시행해야 하는가?		
태아 염색체 이상에 대한 침습적 진단검사 및 태아 구조적 기형을 확인하기 위한 정밀 초음파검사를 시행해야 한다.	A	2++

권고사항	권고등급	근거수준
9. 태아 목덜미 투명대 확장 또는 낭림프관종이 관찰되었던 임신부에서 정상 태아염색체가 확인된 경우, 추적 관찰과 검사는 어떻게 시행해야 하는가?		
임신 제2삼분기 정밀 초음파검사와 심장 초음파검사를 시행하고, 태아 염색체검사로 발견되지 않는 유전증후군 가능성 및 불량한 주산기 위험이 증가 할 수 있음을 설명한다.	A	2++
10. 임신 제2삼분기 초음파검사에서 다운증후군과 관련된 부수소건(minor marker)이 단독으로 발견되었을 때 어떤 검사를 해야 하는가?		
모체혈청 선별검사를 시행하지 않았다면, 선별검사를 시행한다. 임신 제1삼분기나 제2삼분기에 염색체 이상에 대한 선별검사를 시행하였고, 그 결과가 저위험군이었던, 추가적인 검사를 권고하지 않는다.	B	2++
11. 쌍태임신에서 모체혈청 선별검사는 단태임신과 같은 정확성으로 추천할 수 있는가?		
모든 모체혈청 선별검사는 쌍태임신에서 단태임신보다 정확성이 낮다는 정보를 임신부에게 알려야 한다.	B	2++
12. 다태임신에서 일측 태아가 사망하였거나, 명백한 기형이 있는 경우에 모체혈청 선별검사는 적절한가?		
다태임신에서 일측 태아가 사망 혹은 기형이 발견된 경우에는 모체혈청 선별검사가 부정확하여 모체혈청 선별검사를 권유하지 않는다. 태아 흡배수체 확인을 위해서는 침습적 진단검사를 고려할 수 있다.	B	2++

태아 DNA 선별검사

권고사항	권고등급	근거수준
1. 태아 DNA 선별검사는 어떤 임신부에게 권유할 수 있는가?		
모든 임신부에게 이 검사에 대한 정보를 줄 수 있고, 자율적인 선택이 가능하지만 고위험군에서 우선적으로 권유되어야 한다.	B	2++
2. 태아 DNA 선별검사로 선별할 수 있는 염색체 이상은 무엇인가?		
태아 DNA 선별검사로 세염색체 (Trisomy) 중 21, 18, 13을 선별할 수 있으며, 성염색체 흡배수체(aneuploidy) 또한 선별할 수 있다. 아직까지 미세결실(microdeletion)의 선별에는 추천되지 않는다.	B	2++
3. 태아 DNA 선별검사 후 어떠한 상담이 필요한가?		
1) 검사 결과가 저위험군이라는 것이 '유전적으로 문제가 없는 태아'라는 뜻은 아니라는 것을 임신부가 충분히 이해하도록 해야 한다. 2) 결과 분석에 실패한 경우, 재검 보다는 침습적 진단검사를 고려해야 한다.	B	2++
4. 태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사보다 우월한가?		
태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사보다 모든 면에서 우월하지는 않으므로 우선적으로 권고할 수는 없다.	B	2++

권고사항	권고등급	근거수준
5. 태아 DNA 선별검사는 임신 몇 주부터 시행할 수 있는가?		
임신 10주 이후에 시행할 것을 권장한다.	A	2++
6. 태아 DNA 선별검사는 다태임신에서 시행할 수 있는가?		
현재까지는 단태임신에서의 효용성에 미치지 못하고 있어 권고되지 않는다.	B	1+
7. 태아 DNA 선별검사에서 고위험군으로 나온 경우 적절한 조치는?		
태아 염색체이상을 확인하기 위한 침습적 진단검사를 권고한다. 침습적 진단검사 없이 비가역적인 산과적 처치를 하지 않도록 권고한다.	B	2++

침습적 진단검사

권고사항	권고등급	근거수준
1. 모든 35세 이상의 임신부에게 침습적 진단검사를 권고해야 하는가?		
침습적 산전진단검사의 위해성인 태아소실 위험도 증가를 고려할 때, 35세 이상의 모든 임신부에게 침습적 진단검사를 추천하는 것은 권고하지 않는다.	B	2++
2. 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 양수천자술보다 융모막융모생검을 선택하는 것이 더 이로운가?		
임신 14주 이전에 시행하는 조기양수천자술은 태아소실 및 기형의 위험도를 높이므로, 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에게는 융모막융모생검을 시행하는 것이 좋다. 다만, 임신 9주 이전의 융모막융모생검 역시 태아 소실 및 기형의 위험도를 높이므로 임신 9주 이후에 시행하는 것을 권장한다.	A	1+
3. 융모막융모생검 결과가 '모자이씨즘'으로 나온 경우 어떻게 해야 하는가?		
진성 태아 모자이씨즘과 태반에 국한된 모자이씨즘을 구별하기 위해 양수천자술을 권고한다.	C	2++
4. Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 투여해야만 하는가?		
침습적 진단검사를 시행한 후 72 시간 안에 항 D 면역글로불린을 투여할 것을 권고한다.	B	2++
5. 임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 이환된 경우, 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시키는가?		
수직감염의 발생 증가 가능성이 있으므로, 대상 임신부의 상황을 고려하여 임상적 판단에 따라 침습적 진단검사의 시행 여부를 결정할 것을 권고한다.	B	2++
6. 침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제를 사용해야 하는가?		
침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제 사용을 권고하지 않는다.	B	2++

권고사항	권고등급	근거수준
7. 침습적 진단검사를하기로 결정한 임신부에게 염색체 마이크로어레이(chromosomal microarray) 검사가 통상적인 세포유전학적 검사를 대신 할 수 있는가?		
침습적 진단검사를하기로 결정한 모든 임신부에서 통상적인 세포유전학적 검사 대신 염색체 마이크로어레이 검사를 하는 것은 권고하지 않는다.	B	2++
8. 임신 14주 이전에 양수천자술을 할 수 있는가?		
임신 14주 이전에 양수천자술을 하는 경우 태아소실 및 기형의 위험도가 증가하므로, 임신 14주 이전의 양수천자술은 하지 않는 것을 권고한다.	A	1++
9. 임신 9주 이전에 융모막융모생검을 할 수 있는가?		
임신 9주 이전에 융모막융모생검을 하는 경우, 태아 소실 및 기형의 위험도가 증가하므로, 임신 9주 이전의 융모막융모생검은 하지 않는 것을 권고한다.	B	2++
10. 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신 일 때 보다 높은가?		
침습적 진단검사(양수천자술, 융모막융모생검)는 시술자의 능력도에 따라서 태아손실의 위험성이 달라질 수 있다는 보고가 있으나, 일반적으로 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신의 경우보다 높다.	C	2++
11. 단일융모막 쌍태임신에서 침습적 진단검사를 시행할 때, 일측 태아에 대한 검사만으로도 충분한가?		
임신 초기에 단일 융모막이 확인되었고, 이후 양측 태아의 성장과 구조가 일치할 때는 일측 태아에 대해서만 침습적 진단검사를 할 수 있으나, 체외수정에 의한 임신, 양측 태아의 성장이 다른 경우, 태아에게서 기형이 발견된 경우에는 양쪽 태아 각각에 대한 침습적 진단검사를 할 것을 권고한다.	B	2+

태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한
대한모체태아의학회 임상진료지침

01

요약문

Prenatal Aneuploidy Screening & Diagnostic Tests
A Clinical Practice Guideline from
Korean Society of Maternal-Fetal Medicine

요약문

산전진단(prenatal diagnosis)은 산전선별검사(prenatal screening test)와 침습적 진단검사(invasive diagnostic test)의 두 가지로 구분된다. 특히 산전선별검사는 모체혈청 선별검사(maternal serum screening) 외에 최근에 임신부 혈액내의 태아 DNA분석을 이용한 태아 DNA 선별검사가 개발되어 국내에서도 이미 임상에 적용되고 있다.

이미 기존에 알려져 있는 해외의 임상진료지침은 다수 존재하고 있으나, 산전진단분야의 급격한 발전과 함께 국내 환경에 적합한 진료지침개발이 필요하여 산전진단 관련 국내 진료지침을 수립하고자 한다.

임상진료지침의 개발방법은 기존 해외 가이드라인을 수용개작(adaptation)하는 방법론을 채택하고, 개발단계는 총 8단계로 1) 핵심질문 선정, 2) 해외 임상진료지침 검색, 3) 진료지침 선별, 4) 진료지침의 평가, 5) 핵심질문별 권고 및 근거정리/권고문 초안 작성, 6) 권고문 합의 및 권고등급 결정, 7) 권고문 최종안 도출, 8) 외부검토 및 승인의 순으로 진행되었다. 최종 30개 핵심질문과 각각의 권고안이 개발되었고, 핵심질문 선정 및 권고안 검토에 많은 유관학회 임상전문가와 방법론 전문가가 참여하여 제시된 의견을 최대한 수정 반영하였고, 공청회를 통해 유관기관과 이해관계자의 의견을 수렴하였다.

본 임상진료지침을 통해 향후 불필요한 침습검사를 줄이고, 잘못된 인공임신중절을 예방하여 국민건강증진에 기여할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 또한 산전진단검사 관련비용을 절감하고 산전진단검사 관련 급여 기준 근거자료를 확립하는 데 기여할 것으로 생각된다. 또한 본 임상진료지침은 정부 차원에서 효과적인 산전관리 시스템을 구축하고, 저출산 극복 정책을 위한 근거 자료가 될 수 있고, 더 나아가 본 임상진료지침은 효과적인 산전관리를 위한 새로운 산전진단법 개발을 위한 기초연구자료가 될 수 있다.

본 임상진료지침은 대한의학회의 지침평가를 받았고, 2019년 3월 12일 대한의학회 인정 기준을 통과하여 "우수 진료지침"으로 인정받았으며, 앞으로 5년 간격으로 개정 발표할 예정이다.



태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한
대한모체태아의학회 임상진료지침

02

서론

Prenatal Aneuploidy Screening & Diagnostic Tests
A Clinical Practice Guideline from
Korean Society of Maternal-Fetal Medicine

서론

산전진단(prenatal diagnosis)은 산과의 중요 영역 중 하나로, 발달하고 성장하는 태아의 구조적 또는 기능적 이상을 밝히는 분야이다. 산전진단의 정보는 태아 치료 및 감시, 분만 방법 결정 등에 이용되며, 산전선별검사(prenatal screening test)와 침습적 진단검사(invasive diagnostic test)의 두 가지로 구분된다.

산전선별검사는 모체혈청 선별검사(maternal serum screening) 및 초음파검사를 이용한 방법이 있다. 최근에 산전선별검사로서 임신부 혈액내의 태아 DNA분석을 이용한 태아 DNA 선별검사가 개발되어 해외 뿐 아니라 국내에서도 이미 임상에 적용되고 있다.

용어정리

산전진단에 사용되는 용어 결정을 위한 논의를 거쳐 다음과 같은 용어로 결정하였다.

- 1) 모체혈청 선별검사: 기존의 검사법은 모체혈청 선별검사로 결정하였다.
- 2) 태아 DNA 선별검사: ① 태아 DNA 검사 ② 태아 DNA 선별검사 ③ 모체혈장 DNA 검사 ④ Cf DNA 검사 중에서 “② 태아 DNA 선별검사”를 채택하였다.
- 3) 침습적 진단검사: ① 침습적 산전검사 ② 침습적 염색체검사 ③ 침습적 진단검사 ④ 진단검사 중에서 “③ 침습적 진단검사”를 채택하였다.

1. 모체혈청 선별검사

일반 임신부를 대상으로 하며, 다운증후군 등의 염색체 이상이나 신경관 결손과 같은 질환의 발병 위험도를 추정하기 위한 검사이다.

임신부의 혈액을 이용한 산전선별검사로서 모체혈청 선별검사의 종류로는 임신 초기 pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A: 비급여검사)와 free beta human chorionic gonadotropin (hCG)를 측정하고, 임신 중기에는 트리플 검사(alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, hCG: 급여검사) 혹은 쿼드 검사(alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, hCG, inhibin-A: 보험급여검사)를 시행한다.

임신 중기의 트리플 검사와 쿼드 검사의 다운증후군 검사 발견율은 5% 위양성율을 기준으로 각각 69%, 81%이며(Korean J Obstet Gynecol. 2010; 53 1041-6), 임신 12주 모체혈액검사 마커의 다운증후군 검사 정확도는 5% 위양성율에서 PAPP-A는 44%이고 free beta hCG는 25%로 매우 낮다(N Engl J Med. 2005;353:2001-11).

임신 초기와 중기에 걸쳐 시행하는 모체혈청 선별검사 두 가지 산전선별검사결과를 함께 분석하는 통합산전 선별검사가 질환의 검출률 향상을 위해 사용되고 있으며, 검사의 정확도를 높이기 위해 임신 초기와 중기의 여러 개의 모체혈액마커와 초음파검사를 모두 통합하여 분석하여도 정확도는 최대 약 95% 정도이다. 이러한 낮은 검사의 정확성은 정상 태아를 임신한 임신부들에게 불필요한 침습적 검사를 유도할 수 있고, 더욱이 검사 결과를 임신 중기까지 기다리게 한다는 점과 두 단계의 검사를 모두 거쳐야 하는 환자 순응도의 문제, 그리고 의료 비용 측면에서 두 단계에 걸쳐 여러 번의 검사를 시행한다는 단점을 지닌다.

2. 태아 DNA 선별검사

태아 DNA 선별검사는 임신부 혈액 내 존재하는 세포유리태아 핵산(cell free fetal-DNA: cff-DNA)의 미세한 양을 감지함으로써 이루어진다. cff-DNA는 1997년 모체 혈장과 혈청에서 추출한 남아 유래의 Y-염색체 염기서열 분석에 의해 처음 발견되었고(Lancet 1997;350:485-7), 태반의 재형성과정 중 세포사멸과정을 겪은 영양막세포의 유전물질이 태반의 물질교환 기전을 통해 모체 순환계로 유입되어 나타나는 태반 기원의 유전 물질이다. 배아 이식 18일째부터 발견이 가능하고, 임신 37일경에는 대부분의 모체 혈액 내에서 발견되며, 짧은 반감기를 가지므로 분만 약 2시간 이후부터 출산 후 1~2일 내에 모두 제거된다(Am J Hum Genet 1999;64:218-224). 이처럼 짧은 cff-DNA의 반감기는 과거의 임신에 영향을 받지 않고 현재의 임신 상황을 모니터링하기에 적절하다.

태아 DNA 선별검사는 태아 염색체 이상의 종류에 따라 다소 차이를 보이지만, 다운증후군의 경우 1% 이하의 매우 낮은 위양성율과 99% 이상의 높은 질환 발견율을 가진 정확성이 매우 높은 검사이다(BMJ Open. 2016;6:e010002).

태아 DNA 선별검사는 기존의 모체혈청 선별검사의 높은 위양성율로 인한 불필요한 침습적 진단검사를 감소 시킴으로써, 기존 침습적 진단검사로 인한 태아 유산 확률을 감소시키는데 기여한다. 다만, 태아 DNA 선별검사 역시 매우 낮지만 위양성의 확률이 있으므로, 반드시 양성 결과에 대해서는 양수천자술과 같은 침습적 진단검사가 요구된다.

몇 년 전까지 태아 DNA 선별검사는 주로 해외의 검사기관에 임신부의 검체가 보내져서 검사가 시행되었으나, 최근에는 기술 개발을 통해 국내에서 검사가 시행되고 있다 (비급여검사).

3. 침습적 진단검사

침습적 진단검사는 고위험군의 임신부를 대상으로 하며, 유전적 또는 선천적 질환에 대한 진단을 목적으로 시행하는 검사로 융모막용모생검과 양수천자술이 있다 (법정비급여검사).

태아의 융모(태반), 양수, 제대혈을 침습적으로 채취하여 태아의 염색체를 직접 검사하는 침습적 진단검사는 거의 100%까지 정확히 태아의 염색체 이상 유무를 확인할 수 있다.

침습적으로 태아 물질을 채취하여야 하므로 고도의 기술을 가진 전문가가 요구되며 고가의 검사 비용이 소요된다. 더욱이 유산, 출혈, 감염과 같은 심각한 합병증이 동반될 수 있으며, 시술 후 2주내 태아 유산율은 전문가에 의해 시행된 경우에 0.1~0.3%로 알려져 있어서 모든 임신부에게 침습적 진단검사를 시행하기는 어렵다. 이미 기존에 알려져 있는 해외의 임상진료지침은 다수 존재하고 있으나, 국내에서는 아직 제대로 개발된 적이 없으며, 산전진단검사 관련 국내 진료지침을 수립함으로써 향후 불필요한 침습검사를 줄이고, 잘못된 인공임신 중절을 예방하여 국민건강증진에 기여할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 또한 산전진단검사 관련비용을 절감하고 산전진단검사 관련 급여 기준 근거자료를 확립하는 데 기여할 것으로 생각된다. 또한 본 진료지침은 정부 차원에서 효과적인 산전관리 시스템을 구축하고, 저출산 극복 정책을 위한 근거 자료가 될 수 있고, 더 나아가 본 진료지침은 효과적인 산전관리를 위한 새로운 산전진단법 개발을 위한 기초연구자료가 될 수 있다.

기존 이미 해외에서 보편화되어 있는 가이드라인들을 리뷰한 결과 새로운 임상질문을 만드는 것은 의미가 없을 것으로 생각되어, 양질의 해외 진료지침들을 바탕으로 권고안 및 내용을 종합하는 진료지침을 개발하는 것이 유리할 것으로 판단되어 수용 개작의 진료지침을 개발하기로 하였다.

가이드라인 제작진은 주로 모체태아의학 전문 산부인과 교수들로 구성하였으며, 자문위원으로는 방법론 전문가인 부천 순천향병원 진단검사의학과 이유경 교수, 문헌검색 전문가 울산대학교 의과대학 도서관 신의수 사서, 가이드라인 제작 전문가인 가톨릭의대 예방의학교실 임현우 교수로 구성하였다. 또한 효과적인 진행을 위해 연구진은 모체혈청 선별검사팀, 태아 DNA 선별검사팀, 침습적 진단검사팀의 3개의 팀으로 나누었다.

위원회의 구성

개발위원회와 검토위원회

산전진단 임상진료지침을 개발하기 위해서 개발위원회를 구성하였다. 개발위원회는 방법론 전문가 1인과 대한모체태아의학회 산전진단위원회 추천 12인으로 구성하였다. 개발위원회는 진료지침의 기획 및 개발방법 결정, 진료지침의 검색과 선별, 평가 등을 수행하면서, 수용개작 과정에 대한 전체적인 과정을 이끌어가는 역할을 하였다.

검토위원회는 한국보건산업진흥원 과제내에서 1세부과제를 진행하고 있는 연구자들을 검토위원으로 두고, 3개의 분야별로 나누어 배치하여, 핵심질문 검토, 검색된 진료지침의 검토, 선별과정의 모니터링, 평가 결과의 검토 역할을 수행하였다.

자문위원단

대한모체태아의학회 상임위원장들로 구성된 내부 자문위원단을 구성하여 권고문 초안의 검토 등을 수행하였다. 외부자문위원단으로 추천받은 전문가들은 권고문 초안 이후 권고문 최종안 도출 시까지 전문가 패널조사를 수행하였다.

진료지침의 범위와 목적설정

본 진료지침은 국내에서 시행하고 있는 산전진단검사 (모체혈청 선별검사, 태아 DNA 선별검사, 침습적 진단검사)를 대상으로 하며, 그 목적은 1차 의료기관을 포함한 임신부를 담당하는 의사의 의사결정에 도움을 주고, 대상환자에 대한 교육 및 의사소통을 위한 객관적인 자료로도 활용될 수 있도록 하여 국내 의료현실에 맞는 검사별 적정 임상진료지침 제공을 위해 개발되었다. 임상적 의의가 있다고 추정되나, 아직은 근거가 부족하고 전문가 사이에 논란의 소지가 있다고 판단되는 경우는 진료지침에서 제외하였다.

진료지침의 갱신

본 진료지침 발표 후 일선현장의 의사들이 이를 참고하여 임상에 적용한 후 제기되는 의견을 수렴하고 향후 발표되는 임신 중 태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한 새로운 연구결과를 반영하여 5년 간격으로 진료지침안을 개정 발표할 예정이다.

내외부 검토 과정

진료지침의 가안을 완성 후 대한모체태아의학회 전체 회원들이 참석하는 학술대회에서 공청회를 통해 권고안의 내용, 배경 및 근거의 서술, 근거의 제시 등에 문제가 없는지를 내부 검토과정을 가졌다.

외부 검토과정은 산과 분야에서 최초로 개발되는 체계적인 임상진료지침으로써, 많은 인원이 오프라인 회의에 참석할 수 없을 것으로 판단하여, 개발위원회에서 합의된 권고안을 유관학회 및 단체에서 추천받은 전문가들에게 온라인으로 이메일로 배포하여 의견 접수를 받았다. 모든 외부 전문가들이 특별한 추가 의견을 제시하지 않았다.

진료지침의 적용 및 보급확산

상기 진료지침은 대한모체태아의학회 전 회원을 포함하여 일차진료를 할 수 있는 모든 산부인과 학회 회원들에게 배포예정이다.

온라인 자료 배포 (PDF 파일형태): 2018년 10월 말 대한모체태아의학회, 참여 학회/연구회 등에 온라인 게재 예정이며, 진료지침은 영문 교정 후 논문으로 대한산부인과학회 공식 학술지인 Obstetrics & Gynecology Science 에 투고, 출판 예정이다.

근거 평가 방법

근거의 수준평가는 이상의 개별연구에 대한 연구설계에 따른 근거평가를 바탕으로 근거의 수준을 평가하였다. 근거수준평가는 '신의료기술평가 체계적 문헌고찰 지침' 에서 제시한 근거수준의 방법론에 적용하여 평가하였다. 근거수준은 대상질문에서의 개별연구의 연구설계를 기반으로 연구결과 간의 일관성 및 연구대상 및 중재 적용의 직접성, 출판편견의 가능성, 연구결과의 정확성, 포함된 문헌의 질평가에 따른 비뚤림의 가능성을 평가하여 7개의 근거수준으로 구분하였다.

1++	<ul style="list-style-type: none"> ■ 무작위 임상시험으로 수행된 높은 질의 메타분석과 체계적 문헌고찰 ■ 치우침(bias)의 위험이 매우 낮은 무작위 임상시험
1+	<ul style="list-style-type: none"> ■ 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험으로 잘 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰 ■ 치우침(bias)의 위험이 낮은 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험
1-	<ul style="list-style-type: none"> ■ 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험으로 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰 ■ 치우침(bias)의 위험이 높은 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험
2++	<ul style="list-style-type: none"> ■ 환자-대조군 또는 코호트 연구 및 비교 연구로 수행된 높은 질의 체계적 문헌고찰 ■ 혼동(confounding)이나 치우침 및 우연성의 위험이 매우 낮거나 인과관계에 대한 높은 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군 또는 코호트 연구 및 비교연구
2+	<ul style="list-style-type: none"> ■ 혼동이나 치우침 및 우연성의 위험이 낮거나 인과 관계에 대한 보통의 확률을 가진 높은 질환자-대조군 또는 코호스 연구 및 비교연구 ■ 혼동이나 치우침 및 우연성의 위험이 매우 높거나 인과 관계가 없는 상당한 위험을 가진 환자대조군 또는 코호트 연구 및 비교연구
3	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비분석적 연구(예: 전후 연구, 증례 연구, 증례 보고)
4	<ul style="list-style-type: none"> ■ 전문가 의견

권고안 등급결정

권고의 등급결정 역시 ‘신의료기술평가 체계적 문헌고찰 지침’에서 제시한 권고안 도출의 방법론을 적용하였다. 근거의 수준을 기반으로 해당 중재의 적용대상, 위해, 편익, 사회적 개인적 비용, 환자의 기호를 고려하여 권고의 등급을 결정하였으며 권고의 수준은 4 단계로 구분하였다.

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 및 체계적 문헌고찰 또는 1++의 무작위 임상시험 연구가 최소 하나 이상이고, 표적 모집단에 직접 적용 가능한 경우 ■ 무작위 임상시험으로 수행된 체계적 문헌고찰 또는 1+의 연구로 구성된 근거이고 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2++의 연구로 구성된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우 ■ 1++나 1+의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우
C	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2+의 연구로 수정된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우 ■ 2++의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우
D	<ul style="list-style-type: none"> ■ 근거의 수준 3 또는 4에 해당되거나 ■ 2+의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우

진료지침 개발과정

본 진료지침은 대한모체태아의학회 산전진단연구회(위원장: 단국의대 제일병원 류현미)가 한국보건산업진흥으로부터 “한국인 임신부에 대한 비침습적 산전검사의 비용효과 분석 연구” 연구비를 수주하였고, 그 중 세부 과제로 재정적 후원을 받아 진행되었다.

단 개발과정에서 대한모체태아의학회로부터 어떠한 이해관계와 관련된 영향을 받지 않았고, 그 외 다른 학회, 기관 및 이익단체로부터 받은 지원 및 영향은 없었다.

본 진료 지침 개발 연구에 참여한 모든 위원들은 진료지침 개발과정에 참여하는 동안 이와 관련되어 어떠한 이해 상충 관계(Conflict of interest)도 발생하지 않았다.

1. 2016. 9. 8. (산과의를 위한 연구방법론 개요 프로그램 발표)

일시: 2016년 9월 8일(목)

장소: 제일병원 모아센터 지하3층 대강당

대상: 대한 모체태아의학회 회원

Session II. 임상진료지침개발		좌장: 아주의대 양정인
16:20-17:10	임상진료지침 개발 방법론: 수용개작 (adaptation) 개발 방법을 중심으로	가톨릭의대 예방의학: 임현우
17:10-18:00	임상진료지침: AGREE II	순천향대 진단검사의학과: 이유경

2. 2016. 10. 14. (전체회의, 서울아산병원)

제1기 산전진단 가이드라인 개발 위원회는 한국보건산업진흥원의 국민건강임상연구사업 지원으로 “NIPT (Non-invasive Prenatal Testing) 도입에 따른 산전진단방법 비용효과연구”라는 국책과제[주관책임자: 단국대의대 류현미 교수] 내에서 세부과제로 진행되는 “산전진단 가이드라인개발” [세부책임자: 울산의대 심재윤 교수]을 위하여 구성되었다. 본 위원회에서는 국외에서 발행된 산전진단 관련 가이드라인을 기반으로 하여 우리나라 실정에 맞는 산전진단지침을 수용개작하기로 하였다. 매월 정례적으로 오프라인-온라인 미팅을 통하여, 임신부혈청을 이용한 산전선별검사, NIPT를 이용한 산전선별검사, 침습적 산전진단검사 가이드라인을 개발하기로 하고, 유관학회 및 연구회를 선정하고 개발초기부터 적극적으로 참여할 수 있도록 노력하기로 하였다.

진료지침을 위한 논문검색법에 대한 서울아산병원 의학도서관 신의수 사서의 강의가 있었다.

진료지침을 위한 논문검색법		
19:00-19:30	임상진료지침 개발을 위한 의학문헌 검색	아산의학도서관: 신의수

3. 2016. 11. 9. (전체회의, 서울아산병원)

진료지침과 관련된 국외자료를 고찰하기 앞서, 서울아산병원 의학도서관 신의수 사서가 검색식을 작성하고, 체계적인 논문검색을하기로 하였다. 검색된 논문은 3개의 산전진단지침 주제인 임신부혈청을 이용한 산전선별검사, NIPT를 이용한 산전선별검사, 침습적 산전진단검사에 맞춰서 분류하기로 하였고, 논문마다 AGREE 2 점수를 매기고 표준화점수가 나오면 수용개작할 진료지침을 선택하기로 하였다. 진료권고안 개발과정 소개 및 AGREE 2 평가방법에 대한 순천향대학교 진단검사의학과 이유경 교수의 발표가 있었다.

진료권고안 개발과정 소개 및 AGREE 2 평가방법		
20:00-20:30	AGREE 2 평가	순천향대학교 의과대학 진단검사의학교실: 이유경

4. 2016. 12. 21. (전체회의, 서울아산병원)

본 위원회에서 개발하고자 하는 3개의 산전진단지침 주제(임신부혈청을 이용한 산전선별검사, NIPT를 이용한 산전선별검사, 침습적 산전진단검사)에 맞춰서 3개의 팀을 구성하고, 팀장으로는 각각 박찬욱(서울의대), 김건우(대구함춘산부인과), 황한성(건국의대)으로 결정하였다. 검색한 진료지침을 리뷰하여 각 팀별로 핵심질문(key question, KQ)을 생각해보기로 하였다.

5. 2017. 1. 18. (전체회의, 서울아산병원)

가이드라인에 다루는 핵심질문(key question, KQ)이 아주 기본적인 것부터 포함할 것인지, 현재 중요하게 거론되는 문제만을 한정할 것인지 논의를 하고 기본적인 내용도 다루기로 하였다. KQ에 사용할 한글용어를 통일하기로 하였다. 각 팀별로 각 팀의 주제에 맞는 KQ 및 그에 대한 PICO를 정리하기로 하고, PICO 작성법 및 NIPS 진료지침 현황에 대하여 순천향대학교 진단검사의학과 이유경 교수의 발표가 있었다.

NIPS 진료지침 현황 및 PICO 작성법		
20:00-20:30	NIPS 진료지침 현황파악	순천향대학교 의과대학 진단검사의학교실: 이유경

6. 2017. 2. 15 (전체회의, 서울아산병원)

각 팀 별 회의를 통하여 정한 KQ 및 PICO를 발표하였다. 기존의 진료지침을 참고하여 중요한 KQ만 선택하기로 하고, 선정된 모든 KQ가 적어도 PICO를 포함하도록 각 팀에서 수정하기로 하였다.

7. 2017. 3. 15. (전체회의, 서울아산병원)

각 팀 별 회의를 통하여 수정한 KQ 및 그에 대한 PICO를 발표하였다. KQ를 modified Delphi 법으로 합의하기로 하였으며, 이에 대한 분석은 최승아 교수(차의대)가 하기로 하였다. 신의수 사서(서울아산병원 의학도서관)가 추가로 검색한 진료지침을 이전에 선정한 진료지침과 함께 다시 검토하여 각 팀별로 최종적으로 사용할 진료지침을 선택하고 AGREE 2.0 평가를 하기로 하였다.

델파이 조사는 3단계로 산전진단 전문가인 총 14명의 개발 위원과 자문 위원이 참여하여 진행하였다. 11명(80%)이상이 찬성하면 선택, 11명이상이 반대하면 제외하는 것으로 하고 응답은 찬성, 반대 혹은 코멘트로 하였다. 델파이 조사는 기존 국외 가이드라인에서 추출한 총 123개의 KQ를 대상으로 이 중 국내 진료 지침에 포함하기 위한 평가 대상의 KQ를 선택하였다. 첫 번째 라운드에서 11명의 개발 위원의 표준화 평가에 따라 123개 KQ 중 67개를 선정하고 내용이 비슷한 KQ를 합치고 중복되는 것을 삭제하여 이를 15개로 압축하였다. 두 번째 라운드에서 찬성도 반대도 아니면서 코멘트를 받은 27개의 KQ를 다시 조사하여, 이 중 11명 이상의 찬성을 받은 5개 KQ를 최종 선정된 15개에 다시 추가하였다. 세 번째 라운드에서 찬성을 못 받은 19개 KQ에 대

해 대면 회의를 통해 질문의 명확성, 중복성 등에 대해 평가한 후 2개의 새로운 KQ를 추가하고 이 중 11개 KQ는 내용 중복으로 다시 제외하였다. 최종 선정된 30개 KQ를 consensus statements로 하였다. 최종적으로 모체혈청 선별검사 부문에서 12개, 태아 DNA 선별검사 부문에서 7개, 침습적 진단검사 부문에서 11개, 총 30개의 핵심질문이 완성되었다.

8. 2017. 4. 10. (전체회의, 서울아산병원)

KQ 내용을 포함하는 논문에 대한 검색방법을 서울아산병원 의학도서관 신의수 사서가 강의하였다. 검색정보원으로 Pubmed, Embase(Elsevier version), Cochrane Library를 활용하며, 검색어로 KQ별 유사주제를 묶어서 신의수 사서가 검색을 진행하였다. (부록) 검색된 진료지침 목록에서 위원회 구성원이 알고 있는 중요한 진료지침이 빠져 있다면 추가할 수 있도록 하고, 검색된 진료지침 문헌 중에서 배제할 것에 대한 원칙을 정하였다. 배제원칙은 권고안이 없는 것, 개정판이 나온 경우에 이전 버전의 진료지침, 관련성이 없는 진료지침, 원문 보기가 불가능한 것 등으로 하였다. 검색된 진료지침을 각 팀에서 AGREE 2.0으로 평가하여 좋은 점수를 얻은 진료지침을 선택하여 수용개작에 사용하기로 하였다. Recommendation matrix를 활용하여 KQ에 해당하는 권고와 근거를 기록하기로 하였다.

9. 2017. 5. 24. (전체회의, 서울아산병원)

다음 전체회의 전까지 각 팀에서 사용할 진료지침 수를 줄이고, AGREE 2.0으로 진료지침에 대한 질 평가 시행 후, 이를 근거로 채택한 진료지침에 대해 recommendation matrix를 만들기로 하였다. Recommendation matrix의 Rigore score가 낮아도 권위있는 진료지침인 경우에는 예외적으로 채택 가능하도록 결정하였다.

10. 2017. 7. 19. (전체회의, 서울아산병원)

8월말에서 9월초 경에 제출할 2차년도 연차보고서에 들어갈 내용을 준비하였다. 내년 10월까지 대한산부인과 학회지인 Obstetrics and gynecology science 및 SCI에 낼 논문을 각 팀에서 한 개씩 준비하기로 하였다. 수용개작계획의 문서화를 위해 각 팀별로 KQ마다 matrix와 흐름도, 근거표를 만들기로 하였다. 외부 검토 작업을 위해 공청회를 준비하기로 하였다. 공청회에 참석을 요청할 전문 분야별 대표를 대한진단검사의학회, 대한의학 유전학회, 대한소아과학회에서 정하고 30명 이내로 선정하기로 하였다.

II. 2017. 9. 7. (전체회의, 서울아산병원)

권고등급과 근거수준을 평가하는 GRADE법에 대해 가톨릭대학교 예방의학교실 임현우 교수가 강의하였다. 수용개작 방법으로 가이드라인을 만든다고 할지라도 검색된 모든 논문을 읽고 근거수준을 만들어 논의하는 과정이 필요함을 확인하였다. 그러나, 지금까지 선정한 KQ의 수가 많고 시간 제약이 있어 모든 KQ를 GRADE법으

로 작성하는 것은 어려우므로, 산전진단가이드라인의 근거수준을 어느 정도로 정할지 논의하였다.

권고등급과 근거수준을 평가하는 GRADE법에 대해서

19:00-19:30	근거수준 및 권고등급 (GRADE)	가톨릭대학교 예방의학과교실: 임현우
-------------	---------------------	---------------------

12. 2017. 10. 10. (전체회의, 서울아산병원)

각 팀에서 사용하게 될 KQ와 PICO는 확정이 되었음을 확인였다. KQ별로 수용하게 될 외국 진료지침 후보들을 정리하였고, 이들에 대한 AGREE 2.0 평가를 하였다. 후보 지침과 권고 중에서 취사선택의 과정이 필요함을 논의하였고, 각 KQ별로 수용하기로 선정된 진료지침들의 근거 논문들을 각각 찾기로 하였다.

13. 2018. 1. 24. (전체회의, 서울아산병원)

각 KQ별로 수용 선택된 진료지침들에 대한 근거문헌을 찾아서 발표하였다. 수용개작에 선택된 가이드라인에 대한 근거를 만들고, 비록 Agree 2 평가가 좋지 않더라도 우리나라의 현실을 반영하는 권고안이 나올 수 있도록 토의하였다. 각 파트의 선정된 KQ에 대해서 KQ별로 근거와 권고의 일관성 평가를 하고, 수용성 및 적용성 평가를 하기로 하였다.

14. 2018. 3. 13. (전체회의, 서울아산병원)

각 파트별 KQ에 따른 근거와 권고의 일관성평가, 수용성 및 적용성 평가를 확인하였다. 가이드라인의 집필에 필요한 용어를 정리하고, 사용하게 될 권고안의 등급설정에 대하여 토의하였다. 용어의 정리는 일단 영어로 표현해서 1차 작성을 시작하기로 하고, 세부 팀의 제목은 '모체혈청 선별검사', '침습적 진단검사', '태아 DNA 선별검사'로 확정하였다. 공청회는 2018년 6월 23일 토요일 대한모체태아의학회 학술대회에서 진행하기로 하였고, 이후 총론에 대한 부분을 집필하여 회의 진행하기로 하였다.

15. 2018. 5. 23. (전체회의, 서울아산병원)

가이드라인의 KQ별 근거 수준과 권고 강도를 정하였다. 근거 및 권고의 수준은 NECA의 SIGN을 참고로 하여 작성하기로 하였으며, 복수의 평가자들에 의해서 온라인 평가를 하며 최종적으로 합의과정을 통해서 정하기로 하였다.

태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한 임상진료지침 개발의 마지막 과정인 최종화를 위해 핵심질문별 권고문의 동의 정도에 대한 전문가 설문조사를 수행하였다. 설문조사 대상의 경우 분과별 학회 추천 전문가, 개발위원회의 위원, 방법론 전문가, 핵심질문의 해당 분과에 따라 12명으로 구성되었다. 설문지는 핵심질문에 따라 작성된 권고문에 대한 동의 정도로 1점(매우 동의하지 않음)에서 9점(매우 동의함)의 범주를 가진 리커트 척도

를 사용하였으며, 설문결과와 요약 통계량으로 권고문에 대한 동의점수의 평균을 사용하였다. 평균점수 1~3 점은 동의하지 않음, 4~6점은 모르겠음, 7~9점은 동의함으로 사전 정의 하였다. 설문조사는 피설문조사 대상자에게 이메일로 전송되었으며, 이메일로 전송된 설문지는 핵심질문과 질문에 따른 세부 권고문 및 권고등급, 근거수준을 표기 하였으며, 동의정도에 따라 1~9 점 응답 란에 '✓'하는 방식을 적용하였다. 1차 설문조사 후 2주의 기한 뒤에 2차 설문조사를 시행하였다. 2차 설문조사 역시 조사 방법 및 설문내용은 동일하게 적용하였으며, 1차 설문조사의 결과(중위수, 최대값, 최소값)를 같이 첨부하여 설문진행 하였다. 최종 델파이 설문조사 결과를 부록에 첨부하였다.

온라인 델파이 합의에 참가한 전문가

류현미(제일병원, 주관책임자), 심재윤(아산병원, 세부책임자), 박찬욱(서울대병원), 황한성(건국대병원), 김건우(대구함춘산부인과), 권지영(성바오로병원), 나성훈(강원대병원), 김민아(강남세브란스병원), 김민형(제일병원), 설현주(강동경희대병원), 이지연(분당차병원), 최승아(차병원)

2018년 6월 23일 오후 5시 ~ 5시 40분에 공청회에서 각 파트별 발표를 할 예정임.

16. 대한모체태아의학회 학술대회 공청회 개최

제24차 학술대회에서 서론(심재윤), 모체혈청 선별검사(권지영), 태아 DNA 선별검사(김건우), 침습적 진단검사(황한성) 부분을 발표하고 활발한 토의를 거쳐 다양한 의견을 교환하였다.

8th Korea-Taiwan-Japan Symposium on Maternal-Fetal Medicine

대한모체태아의학회 제24차 학술대회

일시: 2018년 6월 23일(토) 장소: 서울대학교병원 소아임상 제1강의실 및 제2강의실

Program

8th Korea-Taiwan-Japan Symposium on Maternal-Fetal Medicine		Chairperson: Joon Seok Hong (Korea)
09:00-09:10	Opening remarks	Kyo-Hoon Park (Korea)
09:10-10:00	Oral presentation I	Moderator: Chen-Yu Chen (Taiwan) Kei Miyakoshi (Japan)
10:00-10:50	Oral presentation II	Moderator: Yoon Ha Kim (Korea) Tai Ho Hung (Taiwan)
10:50-11:10	Coffee Break	
11:10-12:00	Oral presentation III	Moderator: Kiyotake Ishizuka (Japan) Cheong Rae Roh (Korea)
12:00-12:10	Closing remarks	
12:10-13:00	Lunch	
대한모체태아의학회 제24차 학술대회		사회: 홍준석 (서울의대)
13:00-13:10	개회사	박교훈 (서울의대)
13:10-14:00	Oral presentation I	좌장: 김석영 (가천의대), 문종수 (한림의대)
14:00-14:20	Industry workshop	좌장: 박미혜 (이화여대)
	NIPT에 있어서 임상적, 기술적 검증의 중요성	김선신 (지놈케어)
14:20-15:10	Oral presentation II	좌장: 김문영 (단국의대), 황종윤 (강원의대)
15:10-15:40	Poster session & Coffee break	
15:40-16:10	Special lecture	좌장: 이근영 (한림의대)
	3D ultrasound diagnosis of normal and abnormal placenta	Toshiyuki Hata (Kagawa University, Japan)
16:10-16:50	Pros and Cons: Delayed delivery of PPROM in late preterm pregnancy	좌장: 양정인 (아주의대)
	Pros	김영남 (인제의대)
	Cons	권한성 (건국대의대)
	Q&A	
16:50-17:10	대한모체태아의학회 연구과제	좌장: 신종철 (가톨릭대의대)
	다문화가정 여성의 분만 실태조사	조해중 (원광의대)
17:10-17:30	산전진단검사 권고안 공청회	진행: 심재윤 (울산의대)
17:30-17:50	학술상 시상 및 연구과제선정 발표 및 총회	
17:50	폐회사 및 기념촬영	

17. 2018. 8.16 ~ 10. 20

다양한 의견을 수렴하여 각 조별로 핵심질문과 권고안을 일부 수정하였으며, 출판을 위한 세부수정을 수차례에 걸쳐 마쳤다.

태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한
대한모체태아의학회 임상진료지침

03

본 문

모체혈청 선별검사

태아 DNA 선별검사

침습적 진단검사

Prenatal Aneuploidy Screening & Diagnostic Tests
A Clinical Practice Guideline from
Korean Society of Maternal-Fetal Medicine

모체혈청 선별검사

KQ 1. 모체혈청 선별검사 시행 전에 임신부에게 상담해야 하는 내용은 어떤 것이 있는가?

권고사항	선별이 가능한 태아 홀배수체 질환에 대한 정보, 임신부 연령에 따른 염색체 이상아에 대한 위험률, 각 선별검사의 염색체 이상 발견율, 위양성율, 장점, 단점, 한계점에 대한 상담과, 침습적 진단검사의 장단점에 대한 상담을 동시에 시행해야 한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

염색체 이상은 150명 출생 당 1명의 빈도로 발생하며, 염색체 이상 중 숫자가 하나 더 있거나 없는 경우를 홀배수체(aneuploidy)라고 한다. 염색체 이상은 임신 초기 유산의 주요한 원인이며, 홀배수체의 경우 임신부의 연령에 비례하여 증가한다 [1,2]. 고령 이외에도 홀배수체 태아의 기왕력, 태아 기형이 있는 경우, 부모가 염색체 전좌 보인자인 경우 홀배수체의 위험은 증가한다. 다운증후군과 같은 상염색체 세염색체가 가장 흔한 홀배수체 질환이며, 임신 중 모체혈청 선별검사는 염색체 이상 중 21, 18, 13 세염색체 증후군을 선별할 수 있다. 그러나 모체혈청 선별검사는 모든 염색체 이상을 선별하지는 못한다.

다운증후군 (21 세염색체 증후군)은 평균 800명 출생아 중 1명의 빈도로 발생하며, 지적 장애 질환의 가장 흔한 원인이다. 특징적인 얼굴과, 학습 장애, 선천성 심장 질환, 소아기 백혈병, 조기 알츠하이머 질환 등 다양한 임상 양상을 보인다. 평균 수명은 60세이다. 다운증후군의 95%는 감수 분열 시 염색체 비분리(nondisjunction) 현상이 원인이며, 염색체 전좌나 모자이크증(mosaicism)이 나머지 원인을 차지한다 [3].

에드워드증후군 (13 세염색체 증후군)은 6,600명 출생아 중 1명의 빈도로 발생하며, 대부분 임신 중 유산되거나 사산된다. 에드워드증후군을 가지고 태어난 신생아의 50%는 1주일 내에 사망하며, 1년 생존율은 2%이다 [4]. 90%이상에서 심장기형을 동반하며, 소뇌벌레 무형성증, 척수수막탈출증, 횡경막탈장, 제대탈장, 콩팥 기형

등 거의 모든 장기에 이상을 동반한다. 에드워드증후군을 가진 태아는 임신 후기에 종종 발육 제한을 보인다.

파타우증후군(13 세염색체 증후군)은 12,000명 출생아 중 1명의 빈도로 발생하며, 18 세염색체 증후군처럼 대부분 임신 중 유산이나 사산되는 치명적인 질환이다. 거의 모든 장기의 이상을 동반하며, 특징적인 소견은 통안 뇌증(holoprosencephaly)이 있다. 생후 1주일 생존율은 40%이며, 1년 생존율은 3%이다 [4].

모체혈청 선별검사의 원리는 임신부의 연령에 따른 홀배수체의 위험률에 각 분석물질의 홀배수체에 대한 우도비(likelihood ratio)를 곱하여 해당 세염색체에 대한 위험도를 계산하는 것이다. 일반적으로 “양성” 또는 “고위험군”을 의미하는 기준 값은 35세 임신부가 임신 중기에 태아가 다운증후군일 위험률인 1:270을 많이 사용한다 [1].

모체혈청 선별검사는 임신 제1삼분기 선별검사와 임신 제2삼분기 선별검사로 나눌 수 있다.

임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사는 임신관련혈장단백-A(PAPP-A; pregnancy associated plasma protein A), 사람융모성성선자극호르몬(hCG)의 두 가지 혈청 물질과 임신 제1삼분기 정밀초음파로 측정하는 태아 목덜미 투명대 두께로 이루어진다. 검사 시행 시기는 임신 11주에서 14주 사이이며, 다운증후군의 경우 hCG는 상승하고, PAPP-A는 감소한다. 에드워드증후군(18 세염색체), 파타우증후군(13 세염색체)은 hCG와 PAPP-A 모두 감소한다 [5]. 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사의 다운증후군 발견율은 위양성율이 5%일 때 80~84%이며, 양성 예측율은 3~4%이다 [6].

임신 제2삼분기 모체혈청 선별검사는 α -태아단백(AFP; α -fetoprotein), hCG, 비결합에스트라디올(uE3; unconjugated estriol), 인히빈 A(inhibin A)의 네 가지 혈청 물질을 이용하며, 사중표지인자물질(Quadruple test)로 불리 운다. 다운증후군의 경우 AFP와 uE3은 감소하고, hCG와 inhibin A는 증가한다. 사중표지물질검사의 다운증후군 발견율은 위양성율이 5%일 때 80~82%로 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사(목덜미 투명대 포함 시) 보다 다소 낮으며, 다운증후군의 양성 예측율은 3%정도이다 [5]. 임신 제1삼분기에 염색체 홀배수체에 대한 선별검사를 시행하지 않았거나, 임신 제2삼분기에 임신을 처음 알게 된 임신부는 사중표지물질검사를 시행할 수 있다.

임신 제1삼분기와 제2삼분기 모체혈청 선별검사를 병합한 검사로는 통합선별검사(integrated screening test)와 순차적검사(sequential screening test)가 있으며, 이 두 검사가 다운증후군에 대한 발견율이 더 높다.

1. 통합선별검사

임신 11주에서 14주 사이에 태아 목덜미 투명대 두께와 hCG, PAPP-A로 구성된 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 시행하고, 임신 15주에서 21주 사이에 사중표지물질검사를 시행한 후 총 7가지 항목을 통합 분석하여 다운증후군의 위험도를 계산한다. 모체혈청 선별검사 중에서 다운증후군 발견율이 위양성율이 5%일 때 94~96%로 가장 높은 장점이 있으나, 결과를 제2삼분기까지 기다려야 하는 단점이 있다 [5]. 통합선별검사의 다운증후군에 대한 양성 예측율은 5%이다. 목덜미 투명대 두께를 제외하고, 6가지 혈청 물질들만으로 시행하는 경우가 있는데, 이를 혈청 통합선별검사 (serum integrated screening test)라고 하며, 이 경우, 다운증후군 발

견율은 85–88%로 감소한다 [5].

2. 순차적검사

1) 계단식순차적검사(Stepwise sequential test)

임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 시행하여 다운증후군 고위험군으로 나온 임신부는 진단검사를 시행하고, 저위험군으로 나온 임신부는 임신 제2삼분기 사중표지물질검사를 시행 후 통합하여 다운증후군 위험률을 분석한다. FASTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk) 연구 결과에 의하면, 임신 제1삼분기 검사의 고위험군 기준 값을 1:30, 통합된 검사의 고위험군 기준 값을 1:270으로 할 경우, 위양성율 5%이며, 이 경우 다운증후군 발견율은 92%이다 [7].

2) 분할식순차적검사(Contingent sequential test)

임신 제1삼분기 모체혈청 검사 결과를 고위험, 중간위험, 저위험군 세 군으로 나눈다. 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사서 다운증후군 위험도가 1:30으로 고위험군으로 나온 경우에는 진단검사를 시행하고, 1:30에서 1:1500으로 중간 위험군은 임신 제2삼분기 사중표지물질검사를 시행하여 통합된 위험도를 계산한다. 1:1500 미만의 저위험군은 임신 제2삼분기 사중표지물질검사를 시행하지 않는다. 이 경우 5%의 위양성율 일 때, 다운증후군 발견율이 91%로서 많은 임신부에서 임신 제2삼분기 모체혈청 검사를 생략할 수 있는 장점이 있다 [7].

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 모체혈청 선별검사 시행 전 상담해야 하는 내용에 대한 권고안은 정해진 바 없다. 국외 권고를 보면 2013년 NSGC (National Society of Genetic Counselors) 와 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) 모두 모체혈청 검사로 선별이 가능한 염색체 이상에 대한 정보와 각 선별검사의 장점, 태아 수체에 대한 발견율, 위양성율, 한계점은 물론, 진단 검사에 대한 장단점도 상담할 것을 권고하고 있다 [8,9]. 그리고, 2017년 SOGC(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)를 포함한 모든 권고안에서는 선별검사 선택에 있어서 임신부의 자율적 결정을 존중할 것을 권고하고 있다 [10,11].

KQ 1. 모체혈청 선별검사 시행 전에 임신부에게 상담해야 하는 내용은 어떤 것이 있는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	선별이 가능한 염색체 이상 질환에 대한 정보, 태아의 염색체 태아수체 위험률, 가능한 선별검사와 진단검사에 대한 정보-발견율, 위양성율, 장점, 단점에 대한 상담이 이루어져야 한다.	C	제시안함
NSGC 2013	모체혈청 선별검사와 진단검사에 대한 장점, 한계점, 위험률에 대해 상담하고 자율적 결정을 하도록 한다.	제시안함	제시안함

SOGC 2012	모든 여성들에게 21, 18, 13 세염색체 태아를 임신할 가능성이 있다는 것을 설명하고 모체혈청 선별검사는 각각의 임신부들이 세염색체성 태아를 임신할 위험이 어느 정도 인지를 알려주는 검사임을 설명하고, 임신부의 나이에 따른 기본 위험도와 비교하여 설명해준다. 선별검사를 제공할 때는 여러 선택방법과 침습적 진단방법을 알려주고 충분한 상담을 통해서 정해야 한다. 임신부가 결정을 못 할 때에는 다그치지 말아야 하며, 또한 선별검사하는 중 언제라도 임신부가 원하면 검사를 중단할 수 있어야 한다.	제시안함	제시안함
SOGC-CCMG, No 261 2017	상담은 비지시적이어야 하며, 모든 검사 또는 어떤 검사에 대해서도 임신부의 수용, 거부에 대한 의사를 존중해야 한다.	A	III
ACMG 2009	임신 제1삼분기와 제2삼분기에 시행하는 선별검사로 염색체 이상을 선별할 때에는 통합선별검사는 제1삼분기 결과가 제시되지 않는다는 것을, 순차적 검사는 제1삼분기 결과를 제시해 줄 수 있다는 정보를 주어야 한다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC 2012	SOGC 2017	ACMG 2009
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	U	Y	Y	U	U
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	N	N	N	N	U
근거 선택 기준이 명확하다.	N	N	N	N	U
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	U	Y	Y	U	U
Outcomes were clinically sound.	U	Y	Y	Y	U
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N	N	U
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	U	U
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	U
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	U	N	U	U	U
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N	N	U
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	U	Y	U	Y	U
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	U	N	N	N	U
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y	U	U
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N	N	U

3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	N	U
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N	N	N	N	U
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	Y	Y	N	U

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)					
	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC 2012	SOGC 2017	ACMG 2009
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	N	Y	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	N	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y	Y

근거 요약

모체혈청 선별검사로 선별할 수 있는 염색체 불배수체는 임신부 연령에 비례하여 증가한다. Morris와 Hook 등은 국가 출생 자료를 이용하여 임신부 연령에 따른 다운증후군 및 전체 염색체 이상에 대한 위험도를 제시하였다 [2, 12] (표 1). 선별검사 전 상담 시 각 임신부의 연령에 따른 다운증후군과 전체 염색체 이상에 대한 위험률을 알려주어야 한다.

표 1. 만삭 시 임신부 연령에 따른 태아 염색체 이상의 위험도

만삭 시 나이	다운증후군 위험도	전체 염색체 이상의 위험도*
20	1:1,480	1:525
21	1:1,460	1:525
22	1:1,440	1:499
23	1:1,420	1:499

만삭 시 나이	다운증후군 위험도	전체 염색체 이상의 위험도*
24	1:1,380	1:475
25	1:1,340	1:475
26	1:1,290	1:475
27	1:1,220	1:454
28	1:1,140	1:434
29	1:1,050	1:416
30	1:940	1:384
31	1:820	1:384
32	1:700	1:322
33	1:570	1:285
34	1:456	1:243
35	1:353	1:178
36	1:267	1:148
37	1:199	1:122
38	1:148	1:104
39	1:111	1:80
40	1:85	1:62
41	1:67	1:48
42	1:54	1:38
43	1:45	1:30
44	1:39	1:23
45	1:35	1:18
46	1:31	1:14
47	1:29	1:10
48	1:27	1:8
49	1:26	1:6
50	1:25	-

자료: Morris, 2003 [2], Hook, 1981 [12]

*전체 염색체 이상: 21 세염색체, 18 세염색체, 13 세염색체, 47,XXY, 47,XYY, 45,X와 다른 임상적 의미를 가지는 염색체 이상을 포함. 47,XXX는 제외.

모체혈청 선별검사는 비침습적인 방법으로 홀배수체 위험률이 증가하는 태아를 선별할 수 있는 장점이 있는 검사로써, 임신 제1삼분기와 제2삼분기에 시행하는 검사로 나뉜다. 대규모 연구인 FASTER 연구 결과에 따르면, 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사는 다운증후군의 발견율은 80~84%이며, 임신 제2삼분기 모체혈청 선별검사인 사중표지물질검사는 80~82%로 단독 검사로 시행할 경우 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사의 다운증후군 발견율이 더 높다. 다운증후군 발견율은 임신 제1삼분기 선별검사와 제2삼분기 선별검사를 병합하여 시행할 경우에 단독 검사보다 더 높아진다. 병합하여 시행하는 검사로는 통합선별검사와 순차적검사가 있으며, 다운증후군 발견율은 각각 94~96%, 92%로서 통합선별검사가 가장 높다 [5]. 각 검사의 다운증후군 발견율, 위양성율, 양성 예측율을 요약하여 표 2에 제시하였다.

표 2. 단태 임신에서 다운증후군 선별검사들의 특징

선별 검사	발견율	위양성율	양성 예측율
사중표지물질검사			
AFP, hCG, uE3, inhibin A	80-82%	5%	3%
제1삼분기 선별검사			
목덜미 투명대, hCG, PAPP-A	80-84%	5%	3-4%
목덜미 투명대 단독	64-70%	5%	
통합선별검사	94-96%	5%	5%
순차적검사			
계단식	92%	5.1%	5%
분할식	91%	4.5%	5%
태아 DNA 선별검사			
고위험군	99%	0.1%	연령에 따라 다름
Low fetal fraction 또는 no result	-	4-8%	4%

자료: Baer, 2015 [13]; Gil, 2015 [14]; Malone, 2015 [5]; Norton, 2015 [6]; Pergament, 2014 [15]; Quezada, 2015 [16]; Dashe, 2016 [17].

모체혈청 선별검사는 비침습적으로 주로 21, 18, 13 세염색체 증후군의 위험도가 증가하는 태아를 선별하는 장점이 있으나, 모든 염색체 이상을 선별하지는 못한다. 즉 모체혈청 선별검사서 저위험군으로 나온 경우에는 선별 가능한 해당 염색체 질환에 대한 위험도가 낮아지는 것을 의미하는 것이지만 모든 염색체가 정상임을 의미하는 것은 아니다. 임신 제1삼분기와 제2삼분기 선별검사를 통합하여 태아의 홀배수체 위험도를 제시하는 통합선별검사는 다운증후군 발견율은 가장 높으나, 제1삼분기 결과를 제시하지 않고, 제2삼분기까지 완료하여야 하는 단점이 있다.

염색체 이상에 대한 선별검사 상담 시에 진단검사에 대한 장단점도 동시에 이루어져야 한다. 진단검사인 융모

막융모생검과 양수천자 검사의 장점은 태아의 모든 염색체의 숫적, 구조적 이상을 확인하는 것이나, 침습적 검사이므로 태아의 유산율에 대한 위험율이 있다는 것이 단점이다. Odaibo 등은 임신 15-22주에 양수천자 검사로 인한 임신 24주 이전의 태아 소실율을 0.13%로 보고하였다 [18]. 융모막융모생검은 임신 10-13주에 시행하며 보다 이른 시기에 시행하므로 양수천자검사에 비해 태아소실율은 약 1%로 양수검사보다 더 높게 보고되고 있다[19,20].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에서도 대부분의 기관에서 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사와 임신 제2삼분기 모체혈청 선별검사를 시행할 수 있다. 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사 항목 중 PAPP-A는 법정 비급여 검사이다. 현재 보건소에서 시행하는 모체혈청 선별검사인 사중표지물질검사는 보험 급여 검사로써 단독 검사로 시행 시 다운증후군 발견율이 가장 낮은 검사이다. 통합선별검사를 시행하는 기관에서 산전 관리를 받는 임신부가 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 시행 후 임신 제2삼분기에 타기관으로 전원되거나 또는 보건소에서 사중표지물질검사를 단독으로 시행한 경우에는 통합선별검사를 완료하지 못하는 단점이 발생할 수 있으며 이러한 제한점에 대해서도 임신부에게 상담이 이루어져야 한다. 각 선별검사의 고위험군에 대한 기준 값은 검사 기관에 따라 다를 수 있으나, 이 경우 검사 기관은 염색체 이상에 대한 발견율, 위양성률에 대한 정보를 제공할 수 있어야 한다. 염색체 이상에 대한 선별검사의 한계점에 대한 상담 및 기록을 남기는 것이 바람직하며, 궁극적으로 임신부의 선택을 존중해야 한다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

모체혈청 선별검사는 임신부의 연령만을 기준으로 하는 경우에 비해 비침습적인 선별검사를 통해 침습적 진단 검사를 받아야 하는 임신부를 줄일 수 있고, 염색체 이상의 발견율을 높일 수 있다.

b. 위해:

모체혈청 선별검사는 비침습적 검사이므로 태아와 임신부의 신체에 미치는 위해는 없다. 단, 모체혈청 선별검사가 모든 염색체 이상에 대한 선별검사가 아니므로, 선별 가능하지 못한 다른 염색체 이상에 대한 잔존 위험율은 남아 있게 된다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다

근거 논문

Author	Morris JK, 2003 [2]
Design	Retrospective study
Subjects	6,008,450 National Down Syndrome Cytogenetic Register and livebirth data from National Statistics
Purpose	Incidence of Down syndrome
Results	The prevalence of Down syndrome increased with maternal age. The overall age pattern is sigmoidal.
Level of evidence	2 ++

Author	Hook EB, 1981 [12]
Design	Retrospective study
Subjects	14 studies of chromosomal abnormality incidence
Intervention	None
Results	The estimated rate of all clinically significant cytogenetic abnormalities rises from about 1 per 500 at the youngest maternal age (15 years old) to about 1 per 270 at age 30, 1 per 180 at age 35, and 1 per 60 at age 40, and 1 per 20 at age 45.
Level of evidence	2 +

Author	Odibo AO, 2008 [18]
Design	Retrospective study
Subjects	58436: amniocentesis-11,695 control-39,594 Only singleton pregnancy. Women who underwent amniocentesis between 15 and 22 weeks and women who did not have any invasive procedure
Purpose	To estimate an institution's specific fetal loss rate after a second-trimester genetic amniocentesis
Results	The fetal loss (miscarriages and intrauterine fetal death) rate in the amniocentesis group was 0.4% compared with 0.26% in those without amniocentesis (RR 1.6, 95% CI 1.1-2.2). Fetal loss less than 24 weeks (including induction for ruptured membranes and oligohydramnios) occurred in 0.97% of the amniocentesis group and 0.84% of the group with no procedure (P=.33). The fetal loss rate less than 24 weeks attributable to amniocentesis was 0.13% (95% CI -0.07 to 0.20%) or 1 in 769.
Level of evidence	2 ++

Author	Malone FD, 2005 [5]
Design	Prospective study

Subjects	maternal age ≥ 16 years, pregnancy with singleton live fetus, and a fetal CRL 36-79mm(10+3weeks~13+6 days)
Purpose	To compare the results of stepwise sequential screening (risk results provided after each test), fully integrated screening (single risk result provided), and serum integrated screening (identical to fully integrated screening, but without nuchal translucency).
Results	At a 5% of false positive rate, the rates of detection of Down's syndrome were as follows: with first -trimester combined screening, 87%, 85%, 82% at 11,12, and 13 weeks; with second-trimester quadruple screening, 81%; with stepwise sequential screening, 95%; with serum integrated screening, 88%; and fully integrated screening, 96%. First trimester combined screening is better than second-trimester quadruple screening.
Level of evidence	2 ++

Author	Tabor A, 2009 [19]
Design	Retrospective study
Subjects	amniocentesis 32,582 vs 31,355, singleton pregnant women who had an amniocentesis or CVS
Purpose	Miscarriage rate
Results	The miscarriage rates were 1.4% (95% CI, 1.3-1.5) after amniocentesis and 1.9% (95% CI, 1.7-2.0) after CVS.
Level of evidence	2 +

Author	Akolekar R, 2011 [20]
Design	Retrospective study
Subjects	33,856 singleton pregnancies, CVS 2396
Purpose	Miscarriage after CVS
Results	There were 33 310 (98.4%) livebirths, 404 (1.2%) miscarriages and 142 (0.4%) stillbirths.
Level of evidence	2 +

참고문헌

1. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 1983;249:2034-8.
2. Morris JK, Wald NJ, Mutton DE, Alberman E. Comparison of models of maternal age-specific risk for Down syndrome live births. Prenat Diagn 2003;23:252-8.

3. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Mnet Retard Dev Disabil Res Rev* 2007;13:221-7.
4. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet* 2010;375:649-56.
5. 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.
6. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589-97.
7. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Contingent screening for Down syndrome--results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 2008;28:89-94.
8. Screening for fetal aneuploidy. ACOG Practice Bulletin No. 163. 2016c.
9. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns* 2013;22:4-15.
10. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:e380-e394.
11. Driscoll DA, Gross SJ. Professional Practice Guidelines Committee. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med* 2009;11:818-21
12. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282-5.
13. Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawlowski LL, Goldman S, Hudgins L, Hull AD, et al. Detection Rates for Aneuploidy by First-Trimester and Sequential Screening. *Obstet Gynecol* 2015;126:753-9.
14. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249-66.
15. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124:210-8.
16. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Or sz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:36-41.
17. Dashe JS. Aneuploidy Screening in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128:181-94.
18. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol* 2008;111:589-95.
19. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard   . Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:19-24.
20. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011;31:38-45.

KQ 2. 모체혈청 선별검사나 진단검사에 대한 상담은 언제 해야 하는가?

권고사항	첫 산전 진찰 시 상담을 하는 것이 이상적이며 임신 초기에 상담이 시행되어야 한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

태아의 염색체 이상에 대한 모체혈청 선별검사 중 임신 제1삼분기 검사는 임신 11주에서 14주 사이에 시행할 수 있으며, 염색체 이상 확인을 위한 침습적 진단검사 중 융모막양모생검은 임신 10주에서 13주 사이에 시행할 수 있다.

모체혈청 선별검사의 다운증후군 발견율은 태아 목덜미 투명대 두께를 포함한 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사와 임신 제2삼분기 사중표지물질검사를 병합하는 통합선별검사나 순차적검사가 가장 높고, 임신 제2삼분기 사중표지물질검사가 단일 검사로서는 다운증후군의 발견율이 가장 낮다 [1]. 그러므로 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 시행하지 못한 임신부라면, 불가피하게 사중표지물질검사를 하게 되며, 고위험 임신부인 경우에는 태아 DNA 선별검사를 선택할 수도 있다.

또한, 염색체 이상에 대한 선별검사 및 진단검사에 대해서 선별할 수 있는 질환에 대한 정보, 각 검사에 대한 장단점, 염색체 이상 발견율, 한계점 등에 대한 상담 내용을 임신부가 이해하고 스스로 선택하기 위해서는 충분한 시간적인 여유가 주어져야 한다. 그러므로, 태아 목덜미 투명대 측정과 혈청 선별검사를 시행하는 임신 제1삼분기 검사 당일에 이러한 상담이 이루어지는 것 보다는 그 이전에 모체혈청 선별 검사 및 진단검사에 대한 상담이 이루어지는 것이 적절한 검사 시기를 놓치지 않고, 임신부의 자율적인 선택에 이상적일 수 있다 [2].

기존 권고 요약 및 평가

국외에서도 염색체 선별검사 및 진단검사에 대한 상담 시기에 대해 다루는 권고안은 드물다. 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) 에서는 염색체 흘배수체에 대한 선별검사 및 진단검사에 대한 상담은 임신 초기에 가능한 첫 산전진찰 시 이루어지는 것이 이상적이라고 권고하였다 [3].

KQ 2. 모체혈청 선별검사나 진단검사에 대한 상담은 언제 해야 하는가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	염색체 선별검사나 진단검사에 대한 상담은 모든 여성에게 임신 초기에, 이상적으로는 첫 산전 진찰 때 이루어져야 한다.	C	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	U
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	N
근거 선택 기준이 명확하다.	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	U
Outcomes were clinically sound.	U
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	U
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	U
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	N
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	U
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비둘림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y

권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y

근거 요약

Malone 등의 보고에 의하면 임신 제1삼분기와 제2삼분기 모체혈청 선별검사의 다운증후군 발견율을 비교했을 때, 5%의 위양성율일 경우, 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사는 임신 11, 12, 13주에 시행하였을 때 각각 87%, 85%, 82%였고, 임신 제2삼분기 사중표지물질검사는 81%였다. 임신 제1삼분기와 제2삼분기를 병합하는 계단식 순차적검사는 92%, 통합선별검사는 94-96%였다. 즉, 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사가 임신 제2삼분기 사중표지물질검사보다 다운증후군 발견율이 더 높다고 하였다 [1].

이와 유사하게, Wald 등은 다운증후군의 발견율을 85%로 하였을 때, 위양성율은 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사가 2.7%, 사중표지물질검사가 6.2%, 목덜미 투명대가 15.2%로 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사보다 임신 제2삼분기 모체혈청 선별검사가 위양성율이 높다고 하였다 [4]. Platt 등도 임신 제2삼분기 모체혈청 선별검사가 위양성율이 높다고 하였다 [5].

Weisz 등의 연구에서 모체혈청 선별검사 중 어느 한 가지라도 선택한 경우가 임신 14주 이전에 진찰을 예약한 임신부에서는 73%, 임신 14주 이후에 예약한 임신부에서는 46%로 유의한 차이를 보였다. 특히, 임신 14주 이전에 예약한 임신부의 96.8%에서 통합선별검사를 선택하였다 [6].

즉, 다운증후군의 발견율이 임신 제1삼분기와 제2삼분기 모체혈청 선별검사에 따라 다르고, 두 시기의 검사를 병합하여 결과를 제시하는 통합선별검사와 계단식 순차적검사가 다운증후군의 발견율이 더 높으므로, 임신부가 각 선별검사의 적절한 시기와 자율적인 선택을 위해서는 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사 전에 상담을 미리 하는 것이 바람직하다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내의 의료제도와 접근성의 특성 상 대부분의 임신부가 임신 10주 이전에 병원을 내원하여 산전진찰을 시

작한다. 임신 11-13주에 태아 목덜미 투명대 측정을 포함한 제1삼분기 정밀초음파 검사를 시행하고, 같은 날 hCG, PAPP-A를 검사하는 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 시행하게 된다. 이 중 PAPP-A는 법정 비급여 검사이다. 임신 제2삼분기 모체혈청 선별검사인 사중표지물질검사는 보험급여검사이다. 외국은 의료 접근성 및 보험 체계의 차이로 임신 초기 임신부의 내원율이 낮고, 진찰 횟수가 국내 임신부보다 적기 때문에, 임신 초기, 가능한 첫 진찰 시 염색체 이상에 대한 선별검사와 진단검사에 대한 상담을 하도록 권고하고 있다. 그러나 임신 초기일수록 자연 유산의 빈도가 높고, 임신 초기 초음파의 급여화 및 국내의 높은 의료 접근성을 고려할 때, 상담시기를 첫 진찰로 한정하지 않고 임신 초기 제1삼분기 정밀초음파 검사 시행 전으로 하는 것이 더 바람직하다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

임신 초기에 모체혈청 선별검사의 종류와 시행 시기 및 방법에 대한 이해를 통해, 임신부에게 임신 제2삼분기까지의 검사 완료율을 높일 수 있고, 염색체 흘배수체 발견율을 높이고, 침습적 검사율을 줄일 수 있다.

b. 위해:

모체와 태아에 대한 특별한 위해는 없다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다

근거 논문	
Author	Malone FD, 2005 [1]
Design	Prospective study
Subjects	38,033 cases, maternal age ≥ 16 years, pregnancy with singleton live fetus, and a fetal CRL 36-79mm(10+3weeks~13+6 days)
Intervention	first trimester combined screening, second trimester quadruple test
Results	At a 5% of false positive rate, the rates of detection of Down's syndrome were as follows: with first -trimester combined screening, 87%, 85%, 82% at 11,12, and 13 weeks; with second-trimester quadruple screening, 81%; with stepwise sequential screening, 95%; with serum integrated screening, 88%; and fully integrated screening, 96%. First trimester combined screening is better than second-trimester quadruple screening.

Level of evidence	2 ++
-------------------	------

Author	Wald, 2003 [4]
Design	Prospective study
Subjects	47,503 singleton pregnancies, NT measurement between 9-13 weeks, serum samples were collected between 9 and 13 weeks, again 14 and 20 week
Intervention	First trimester & second trimester screening.
Results	For an 85% Down's Syndrome detection rate, the FPR for the Integrated test was 0.9%, the Serum integrated test 2.7%, the Combined test 4.3%, the Quadruple test 6.2%, and nuchal translucency at 11 weeks, 15.2%
Level of evidence	2 ++

Author	Platt LD, 2004 [5]
Design	Prospective study
Subjects	8,205cases, pregnant women underwent first-trimester screening for trisomies 21 & 18, Exclusion: second-trimester screening that did not include AFP, unconjugated estriol, and total hcg
Intervention	first trimester combined screening, second trimester triple test
Results	Among the first-trimester screen-negative cohort, 6 of 7 (86%) of trisomy 21 cases were detected by second-trimester screening with a false-positive rate of 8.9%. Among the first-trimester screen-positive cohort, all 7 trisomy 21 cases were also detected in the second trimester, with a 38.7% false-positive rate.
Level of evidence	2 +

Author	Weisz B, 2007 [6]
Design	Prospective study
Subjects	5,309 cases, Singleton pregnant women who had any serum screening. Exclusion: Women did not have any screening
Intervention	One of any serum screening
Results	The uptake of screening was 64.4% and was significantly higher (73 vs 46%) in women who booked before 14 weeks. Of the women who booked before 14 weeks, 96.8% opted for the integrated test.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. 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.
2. Prenatal screening for Down syndrome, Trisomy 18 and open neural tube defects. PSBC Obstetric Guideline. 2016.
3. Screening for fetal aneuploidy. ACOG Practice Bulletin No. 163. 2016c.
4. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, 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.
5. Platt LD, Greene N, Johnson A, Zachary J, Thom E, Krantz D, et al. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol* 2004;104:661-6.
6. Weisz B, Pandya P, Chitty L, Jones P, Huttly W, Rodeck C. Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice. *BJOG* 2007;114:493-7.

KQ 3. 모체혈청 선별검사에 대한 상담은 임신부 나이에 따라 달라지는가?

권고사항	모든 임신부는 나이와 상관없이 모체혈청 선별검사 설명을 제공받아야 한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

임신부의 나이가 증가할수록 태아 홀배수체의 빈도가 증가하여, 과거에는 분만시 35세 이상이 되는 고령임신은 그 자체로 침습적 산전검사의 적응증으로 간주되었다 [1]. 그러나 모체혈청 선별검사가 발전하고, 태아 목덜미 투명대 측정이 보편화되면서, 선별검사의 정확도가 향상되어 임신부 나이에 의한 위험도보다 모체혈청 선별검사로 태아의 다운증후군 위험도를 평가하는 것이 더 우월하므로 이제는 더 이상 임신부의 나이 단독으로 태아의 다운증후군 위험도를 평가하지 않는다 [2]. 임신부의 나이에 따른 태아의 다운증후군 위험도를 상담하는 것이 산전진단검사의 시작이고 모든 임신부는 진단검사와 선별검사의 차이를 알아야 하지만, 선별검사가 가능함에도 불구하고 고령임신 자체만으로 침습적 산전검사를 권유하는 것은 적절하지 않다.

쌍태임신에서 태아 홀배수체 위험도는 임신부의 나이와 함께 접합성(zygosity)에 따라 다르다. 이란성 쌍태임신(dizygotic twin)의 경우 임신부의 나이가 32세 이상이면 35세의 단태임신부와 같은 홀배수체 위험성이 있다. 최근 보조생식술의 증가는 이란성 쌍태임신뿐 만 아니라 일란성 쌍태임신(monozygotic twin)의 증가를 가져왔다. 접합성은 보조생식술 시행과 융모막성(chorionity) 등으로 진단할 수 있지만, 이융모막성(dichorionicity)이 반드시 이란성 쌍태임신과 같지는 않다. 일란성 쌍태임신의 33%는 이융모막성 임신이기 때문이다. 따라서 쌍태임신에서도 임신부의 나이 단독으로 태아의 다운증후군 위험도를 평가하지 않고 나이와 상관없이 모체혈청 선별검사로 태아위험도를 평가할 것을 권고한다. 이유는 침습적 검사로 인한 태아 손실 위험성이 있고, 융모막성으로 접합성을 완벽하게 평가하기 어려우며 단태임신에서도 더 이상 임신부 나이만으로 태아의 다운증후군 위험도를 평가하지 않기 때문이다 [3]. 쌍태임신에서 선별검사 없이 침습적 진단검사를 시행하는 것은 일측 태아가 사망하거나 태아기형이 있는 경우로 제한하여야 한다.

기준 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진 바 없다. 국외 권고를 보면 2011년 SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)와 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) 에서 임신부의 나이 단독은 더 이상 태아의 다운증후군 위험도 평가에 사용하지 않아야 하며, 임신부의 나이에 상관없이 모체혈청 선별검사를 통하여 개인의 위험도를 재평가할 것을 권고하였다. 또한, ACOG는 모든 임신부는 나이와 상관없이 침습적 산전진단검사의 장점을 알고 이에 대한 선택권 역시 제공되어야 한다고 명시하였다. 본 임상진료지침을 개발하는 중이던 2017년 SOGC 진료지침이 업데이트되었는데 기존의 권고안과 동일한 원칙을 명시하였다. 2009년 ACMG (American College of Medical Genetics)는 모든 임신부는 나이와 상관없이 침습적 진단검사의 장점을 알고, 이에 대한 선택권을 가져야 한다고 하였다.

Q 3. 모체혈청 선별검사에 대한 상담은 임신부 나이에 따라 달라지는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	모든 임신부는 나이와 상관없이 선별검사 혹은 진단검사에 대한 선택권이 주어져야 한다.	C	제시안함
SOGC-CCMG No 261 2017	모든 임신부는 나이와 상관없이 임상적으로 가장 흔한 태아 홀배수체에 대한 산전 선별검사에 대한 상담을 제공받아야 하며, 제1삼분기 초음파로 임신 주수 산정, 태자기형, 다태임신 등을 확인 받아야 한다.	A	I
	임신부의 나이만으로 홀배수체에 위험도를 평가하는 것은 부족한 평가방법으로 더 이상 임신부의 나이만으로 모체혈청 선별검사가 가능함에도 불구하고 침습적 산전검사를 권유해서는 안된다.	A	II-2
SOGC-CCMG No 262 2017	모든 쌍둥이 임신부는 나이와 임상적으로 가장 흔한 태아 홀배수체에 대한 산전선별검사에 대한 상담을 제공받아야 하며, 제1삼분기 초음파로 임신 주수 산정, 태자기형, 다태임신 등을 확인 받아야 한다.	A	I
	쌍둥이 임신부에서 비침습적 산전 선별검사가 가능하다면, 임신부의 나이단독은 침습적 진단검사의 적응증이 아니다.	B	II-2
	32세 이상 쌍둥이 임신부에서 비침습적인 산전 선별검사가 불가능한 경우, 침습적 진단검사를 제안하여야 한다.	B	II-2
ACMG 2009	모든 임신부는 침습적 진단검사의 장단점을 설명 듣고 이에 대한 선택권을 가져야 한다. 침습적 진단검사의 장점은 모든 염색체 홀배수체와 크기가 큰 염색체 구조이상을 진단할 수 있다는 것이다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)				
	ACOG 2016	SOGC No 261 2017	SOGC No 262 2017	ACMG 2009
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	N	N	Y	U

근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y	Y	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	U	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	Y	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	Y	Y	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	Y	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	Y	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	Y	Y	Y	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016	SOGC No 261 2017	SOGC No 262 2017	ACMG 2009
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	N	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	N	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y

필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y

근거 요약

1981년 Hook은 임신부의 나이에 따른 태아 염색체 이상의 확률을 계산하여 보고하였고, 이는 고령임신에서 침습적 진단검사를 고려하는 근거가 되었다 [1]. 이후 고령임신은 꾸준히 증가하였다. Morris 등은 2002년 1989년부터 1998년까지 England와 Wales에서 다운증후군이 진단된 데이터를 바탕으로 임신부의 나이에 따른 다운증후군 출산율을 재평가하였다 [4]. 예상과 달리 45세 이상부터는 다운증후군 출산율이 오히려 감소하였다. 2005년 Resta는 1980년부터 2002년까지 미국 CDC와 National Vital Statics의 출생자료, Washington주의 출생자료, Swedish Medical Center Hospital의 출생 자료를 분석하여 고령임신의 역학 변화와 다운증후군 발생에 미치는 영향을 분석하고 이를 산전진단 선별검사와 유전 상담에 활용할 것을 제안하였다 [2]. 이 연구에서 35세 이상의 고령임신은 1980년 4.57%에서 2002년까지 꾸준히 상승하여 14%를 차지하였다. 1980년에는 고령임신이 태아 다운증후군의 25%에서 연관되었으나, 2002년에는 고령임신이 태아 다운증후군의 50%이상을 차지했다. 35세 이상의 고령임신부에게 모두 양수천자를 제안한다고 하면, 임신부 7명 중 1명이 양수천자를 받아야 하므로 13.77%의 위양성으로 51%의 다운증후군을 발견하는 것으로 계산되며 이는 9% 위양성율로 78.7% 발견율을 보인 BUN study, 6.1%의 위양성율로 93%의 발견율을 보인 SURUSS study [5] 등 당시 모체혈청 선별검사 결과와 비교하여 훨씬 열등한 선별력을 보였다. 제2삼분기 뿐만 아니라 제1삼분기에 가능한 biomarker가 개발되어 선별검사가 앞당겨졌다. Wapner 등은 2003년 제1삼분기 모체혈청 선별검사의 우수성에 대한 전향적 연구 결과를 NEJM에 보고했다. 8514명의 단태임신부를 대상으로 한 결과 목덜미 투명대와 모체혈청 선별검사를 이용한 제1삼분기 선별검사는 5%위양성율로 78.7%의 다운증후군 발견율을 보여 제2삼분기 선별검사만큼 수용할 수 있는 검사임을 확인했다 [6]. 이후 Malone 등은 2005년 선별능력이 가장 우수한 모체혈청 선별검사를 분석하기 위해 단태임신부에서 제1삼분기 모체혈청 선별검사와 제2삼분기 모체혈청 선별검사의 선별능력 비교에 대한 대규모 전향적 연구결과를 발표하였다 [7]. 그 결과 각 선별검사의 다운증후군 발견율은 5% 위양성율로 제1삼분기 선별검사 85%, 제2삼분기 사중표지물질검사 81%, 순차적검사 95%, 혈청 통합선별검사 88%, 제1삼분기와 제2삼분기의 통합선별검사 96%로 통합선별검사가 가장 우수하였다.

쌍태임신에서 침습적 진단검사를 하는 것은 태아소실율을 더욱 높일 수 있다. Yokobowich 등은 2001년 이용모막성 쌍태임신에서 양수천자 후 태아소실 위험성이 2.73%로 단태임신의 0.6%, 양수천자를 받지 않은 쌍태임신 0.63%에 비해 의미 있게 높다고 보고하였다 [8]. Cahill 등은 단일용모막과 이용모막성 쌍태임신을 모두 포함하여 양수천자를 받은 쌍태임신 311명을 대상으로 한 연구결과 유산율은 3.2%였으며 양수천자를 받지 않은 대조군 1.4%에 비해 유의하게 높음을 보고했다 [3]. 따라서 쌍태임신에서도 침습적 산전검사를 바로 시행하는 것은 모체혈청 선별검사를 시행할 수 없는 경우로 제한하여야 한다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내 고령임신은 꾸준히 증가추세로 2017년 전체 출생아의 29.4%가 35세 이상 고령 임신부에서 태어났다. 임신부의 나이만으로 양수천자를 시행한다면, 임신부의 3-4명에 1명꼴로 양수천자를 받아야 하는 셈이다. 국내 모체혈청 선별검사는 사중표지물질검사가 급여화되고, 또 여러 지역의 보건소에서 삼중 혹은 사중표지물질검사를 무료로 시행하는 등 거의 모든 임신부는 모체혈청 선별검사를 쉽게 받을 수 있다. 그러나 선별검사는 진단검사와 달리 검사의 음성이 정상 염색체를 보장하는 것은 아니라는 점은 임신부에게 알려야 하므로 검사 전 후 상담이 충분히 시행되어야 한다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

모체혈청 선별검사를 통해 태아 염색체 이상 발견율을 높이고 침습적 진단검사에 따른 태아소실을 감소시킬 수 있다.

b. 위해:

모체혈청 선별검사로 진단되지 않는 태아 염색체 이상은 진단할 수 없다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다

근거 논문

Author	Hook EB [1]
Design	Retrospective study
Purpose	Estimation of rates of all clinically significant cytogenetic abnormalities in live births by 1-year maternal age intervals ranging from ages 15 to 49
Results	The estimated rate of all clinically significant cytogenetic abnormalities rises from about 2 per 1000 (1 per 500) at the youngest maternal ages to about 2.6 per 1000 (1 per 270) at age 30, 5.6 per 1000 (1 per 180) at age 35, 15.8 per 1000 (1 per 60) at age 40, and 53.7 per 1000 (1 per 20) at age 45.
Level of evidence	2 ++

Author	Resta RG, 2005 [2]
Design	Retrospective study
Subjects	Data on maternal age and number of births in the United States (online datasets of CDC and publications of the National Vital Statistics System), the Washington State Department of Health, Data of Swedish Medical Center Hospital records from 1980 to 2002.
Purpose	Changes in the percentages of advanced maternal age (AMA)
Results	Since 1980, the AMA Fractions have increased across all racial/ethnic groups, educational levels, and married and unmarried women. In Washington State in 2001, the overall AMA Fraction was about 14%, but there was considerable variation in the AMA Fraction across counties. In 1980, AMA pregnancies accounted for about 25% of pregnancies with Down syndrome in the United States. In 2002, AMA pregnancies accounted for more than 50% of Down syndrome pregnancies. Given the current AMA Fraction, offering amniocentesis to women of age 35 and above would result in one in seven pregnant women undergoing amniocentesis. Based on likelihood ratios, AMA as a screening strategy for Down syndrome is significantly inferior to combined serum and sonographic screening.
Level of evidence	2 ++

Author	Morris JK, 2002 [4]
Design	Retrospective study
Subjects	the National Down Syndrome Cytogenetic Register (NDSCR), which contains information on nearly all antenatally or postnatally diagnosed cases of Down's syndrome in which a karyotype was confirmed between 1989 and 1998 in England and Wales.
Purpose	To revise the estimates of maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome in the absence of antenatal screening and selective termination using newly available data.
Results	The prevalence does not continue increasing at an increasing rate with age above age 45 as has been previously assumed. Above this age the rate of increase declines with increasing age. The overall age pattern is sigmoidal. A new logit logistic model is proposed which fits the data well. The risk of a Down's syndrome live birth is given by: $\text{risk} = 1 / (1 + \exp(7.330 - 4.211 / (1 + \exp(-0.282 \cdot (\text{age} - 37.23))))$
Level of evidence	2 +

Author	Malone FD, 2005 [7]
Design	Prospective study
Subjects	13,867 singleton pregnancies underwent first-trimester combined screening and second-trimester quadruple screening
Purpose	Compare of stepwise sequential screening, fully integrated screening, and serum integrated screening

Results	At a 5 percent false positive rate, the rates of detection of Down's syndrome were as follows: with first-trimester combined screening, 87 percent, 85 percent, and 82 percent for measurements performed at 11, 12, and 13 weeks, respectively; with second-trimester quadruple screening, 81 percent; with stepwise sequential screening, 95 percent; with serum integrated screening, 88 percent; and with fully integrated screening with first-trimester measurements performed at 11 weeks, 96 percent. Paired comparisons found significant differences between the tests, except for the comparison between serum integrated screening and combined screening.
Level of evidence	2 + +

Author	Yukobowich E, 2001 [8]
Design	Retrospective study
Subjects	476 DC twin pregnancies who underwent amniocentesis
Purpose	Pregnancy outcomes in patients with twin pregnancy undergoing second-trimester amniocentesis for fetal karyotype assessment were compared in a case-control study with twin pregnancies undergoing routine ultrasonographic studies at similar gestational ages.
Results	The mean (\pm SO) maternal age was significantly higher among the 101 cases than among the 108 controls (35.2 ± 3.5 vs 30.4 ± 5.3 years, respectively; $p < 0.01$). No differences were noted in gravidity, parity, number of prior spontaneous losses, or gestational age at ultrasonography between the two groups. The fetal loss rate was similar among cases and controls (seven of 202 [3.5%] vs seven of 216 [3.2%], relative risk 1.07, 95% confidence intervals 0.3 to 3.5). No losses occurred within 3 weeks of the procedure. Gestational age at delivery, birth weight, mean Apgar scores at 1 and 5 minutes, and length of neonatal stay were not significantly different between cases and controls.
Level of evidence	2 +

Author	Wapner R, 2003 [6]
Design	Prospective study
Subjects	8514 patients with singleton pregnancies
Purpose	Screening performance of first-trimester screening
Results	This approach to screening identified 85.2 percent of the 61 cases of Down's syndrome (95 percent confidence interval, 73.8 to 93.0), with a false positive rate of 9.4 percent (95 percent confidence interval, 8.8 to 10.1). At a false positive rate of 5 percent, the detection rate was 78.7 percent (95 percent confidence interval, 66.3 to 88.1). Screening identified 90.9 percent of the 11 cases of trisomy 18 (95 percent confidence interval, 58.7 to 99.8), with a 2 percent false positive rate. Among women 35 years of age or older, screening identified 89.8 percent of fetuses with trisomy 21, with a false positive rate of 15.2 percent, and 100 percent of fetuses with trisomy 18.
Level of evidence	2 + +

Author	Cahill AG, 2009 [3]
Design	Retrospective study
Subjects	311 women underwent an amniocentesis between 15 and 22 weeks' gestation and had 2 live fetuses.
Purpose	Pregnancy outcomes in patients with twin pregnancy undergoing second-trimester amniocentesis for fetal karyotype assessment were compared in a case-control study with twin pregnancies undergoing routine ultrasonographic studies at similar gestational ages.
Results	The mean (\pm SO) maternal age was significantly higher among the 101 cases than among the 108 controls (35.2 ± 3.5 vs 30.4 ± 5.3 years, respectively; $p < 0.01$). No differences were noted in gravidity, parity, number of prior spontaneous losses, or gestational age at ultrasonography between the two groups. The fetal loss rate was similar among cases and controls (seven of 202 [3.5%] vs seven of 216 [3.2%], relative risk 1.07, 95% confidence intervals 0.3 to 3.5). No losses occurred within 3 weeks of the procedure. Gestational age at delivery, birth weight, mean Apgar scores at 1 and 5 minutes, and length of neonatal stay were not significantly different between cases and controls.
Level of evidence	2 +

참고문헌

1. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282-5
2. Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A* 2005;133a:31-6
3. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:257.e1-6
4. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002;9:2-6
5. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-77
6. 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
7. 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
8. Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM, Lavy Y, Granat M, Yagel S. Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis(1). *Obstet Gynecol* 2001;98:231-4

KQ 4. 모체혈청 선별검사의 결과가 음성인 경우 다른 혈청 선별검사를 추가로 하는 것은 적절한가?

권고사항	모체혈청 선별검사 결과가 음성인 경우, 독립적으로 다른 혈청 선별검사를 추가 시행하는 것은 위양성 결과를 증가시킬 수 있으므로 권고하지 않는다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사(목덜미 투명대, hCG, PAPP-A)는 통합선별검사의 일환으로 시행할 경우에는 결과를 제시하지 않지만, 계단식 순차적검사의 일환으로 시행할 경우에는 염색체 불배수체에 대한 위험도를 제시한다. 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사서 염색체 불배수체에 대한 위험도가 음성 또는 저위험군인 경우, 임신 제2삼분기에 시행하는 사중표지물질검사를 단독으로 시행하는 경우에는 위양성율이 증가하므로, 제1삼분기 모체혈청 선별검사와 병합한 위험도를 제시하여야 한다 [1,2].

즉, 사중표지물질검사는 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사에 비해 염색체 불배수체 발견율이 낮고, 위양성율이 높으므로, 단일 검사로 시행할 경우에는 임신 제1삼분기 모체혈청 검사가 더 우수하며, 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사와 임신 제2삼분기 사중표지물질검사를 각각 별개로 시행하는 것은 바람직하지 않다.

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진바 없다. 국외 권고로서는 2012 년 SOGC(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)에서는 시행한 모체혈청 선별검사가 음성인 경우, 임신 제2삼분기 초음파 검사 외에 다른 추가 검사는 권고하지 않는다 [3]. 2013년 NSGC (National Society of Genetic Counselors) 와 2016 년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) 에서도 위양성이 증가하기 때문에, 모체혈청 선별검사를 독립적으로 추가로 시행하는 것은 권고하지 않는다 [4,5].

KQ 4. 모체혈청 선별검사의 결과가 음성인 경우 다른 혈청 선별검사를 추가로 하는 것은 적절한가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	모체혈청 선별검사 결과가 음성인 임신부는 위양성 결과가 증가할 수 있으므로, 추가적인 선별검사는 시행하지 않아야 한다.	A	제시안함
NSGC 2013	임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 완료한 임신부에게 독립적인 임신 제2삼분기는 권고하지 않는다. 임신 제2삼분기에 시행하는 모체혈청 선별검사는 통합 선별검사, 순차적 선별검사의 일환으로 시행되어야 하며, 임신 제1삼분기와 제2삼분기 모체혈청 선별검사를 독립적으로 시행하는 것은 위양성율을 증가시킨다.	제시안함	제시안함
SOGC 2012	모체혈청 선별검사가 음성인 경우에는 임신 제2삼분기 초음파외에 다른 추가 검사는 하지 않는다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC 2012
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y	U
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	N	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	U	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	N	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N

3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	Y	Y

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC 2012
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거 요약

Malone 등이 임신 제1삼분기와 제2삼분기 모체혈청 선별검사의 다운증후군 발견율을 비교했을 때, 5%의 위양성율일 경우, 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사는 임신 11, 12, 13주에 각각 87%, 85%, 82%였고, 임신 제2삼분기 사중표지물질검사는 81%였다. 임신 제1삼분기와 제2삼분기를 병합하는 계단식 순차적검사는 95%, 통합선별검사는 96%였다. 즉, 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사가 임신 제2삼분기 사중표지물질검사보다 다운증후군 발견율이 더 높다고 하였다 [1].

Wald 등은 다운증후군의 발견율을 85%로 하였을 때, 위양성율은 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사가 2.7%, 사중표지물질검사가 6.2%, 목덜미 투명대 단독 15.2%로 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사보다 임신 제2삼분기 모체혈청 선별검사가 위양성율이 높다고 하였다 [2].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 시행하는 기관에서는 각 기관의 방침에 따라 임신 제1삼분기 모체혈청

선별검사 후 위험도를 제시할 수 있다. 이 경우, 음성 또는 저위험군으로 나온 임신부에게 다운증후군 발견율을 높이고, 위양성율을 낮추기 위해서는 임신 제2삼분기에 시행하는 사중표지물질검사는 단독적으로 위험도를 계산하지 않고, 임신 제1삼분기에 시행한 모체혈청 선별검사와 병합한 위험도를 제시하여야 한다. 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사 결과가 음성인 임신부가 타 기관으로 전원하거나, 보건소에서 임신 제2삼분기 사중표지물질검사를 시행하게 될 경우, 염색체 홀배수체에 대한 발견율 증가는 없이 위양성율이 증가할 수 있음을 의료진과 임신부 모두 숙지하여야 한다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

모체혈청 선별검사의 불필요한 병행으로 인한 위양성율을 줄여 침습적 검사를 줄일 수 있다.

b. 위해:

모체와 태아에 대한 특별한 위해는 없다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Malone FD, 2005 [1]
Design	Prospective study
Subjects	38,033 cases, maternal age ≥ 16 years, pregnancy with singleton live fetus, and a fetal CRL 36-79mm(10+3weeks~13+6 days)
Intervention	first trimester combined screening, second trimester quadruple test
Results	At a 5% of false positive rate, the rates of detection of Down's syndrome were as follows: with first -trimester combined screening, 87%, 85%, 82% at 11,12, and 13 weeks; with second-trimester quadruple screening, 81%; with stepwise sequential screening, 95%; with serum integrated screening, 88%; and fully integrated screening, 96%. First trimester combined screening is better than second-trimester quadruple screening.
Level of evidence	2 ++

Author	Wald, 2003 [2]
Design	Prospective study
Subjects	47,503 singleton pregnancies, NT measurement between 9-13 weeks, serum samples were collected between 9 and 13 weeks, again 14 and 20 week
Intervention	First trimester & second trimester screening.
Results	For an 85% Down's Syndrome detection rate, the FPR for the Integrated test was 0.9%, the Serum integrated test 2.7%, the Combined test 4.3%, the Quadruple test 6.2%, and nuchal translucency at 11 weeks, 15.2%
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. 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.
2. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, 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.
3. Cartier L, Murphy-Kaulbeck L; GENETICS COMMITTEE. Counselling considerations for prenatal genetic screening. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:489-93.
4. Screening for fetal aneuploidy. ACOG Practice Bulletin No. 163. 2016c.
5. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns* 2013;22:4-15.

KQ 5. 모체혈청 선별검사에서 고위험으로 분류된 임신부에게 어떤 검사와 상담이 시행되어야 하는가?

권고사항	고위험 결과가 바로 염색체 이상을 의미하는 것이 아님을 설명하고 태아 DNA 선별검사 혹은 침습적 진단검사에 대한 상담을 시행한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

모체혈청 선별검사에서는 환자 개개인이 갖고 있는 21, 18 세염색체 증후군의 위험도가 분석되는데 일정 기준치 이상의 위험도를 갖고 있으면 고위험군, 또는 양성으로 분류된다. 임신부에게는 고위험군이 바로 21, 18 세 염색체증후군인 태아를 의미하는 것이 아님을 설명하고, 태아 염색체 이상의 위험도를 결과지의 수치를 바탕으로 설명해야 한다. 또한 임신부가 원래 가지고 있던 나이에 따른 염색체 이상의 위험도를 보여주며, 이 혈청 선별검사 결과는 임신부 나이와, 혈청 검사의 수치들을 모두 종합하여 분석된 결과임을 설명한다. 또한 각각 혈청 선별검사가 갖고 있는 정확도를 알려주어 임신부가 검사 결과에 대해 잘 이해 하고 있음을 확인 한 후 다음 고려해야 할 검사 방법들의 장단점을 자세히 설명해야 한다.

고위험 으로 분류된 임신부에게 본인이 원하는 경우 확진 검사를 한다. 확진검사는 융모막융모생검이나 양수천자와 같은 침습적 진단검사로 이뤄지며 각 검사의 검사 방법, 안전성, 비용 등에 대한 설명이 필요하다. 환자들은 침습적 진단검사에 대해서 검사로 인해 염색체가 정상인 태아가 유산될 위험성에 대한 걱정과, 태아가 염색체 이상일수 있다는 두려움에 확인을 해야 한다는 상충된 갈등을 갖게 된다 [1]. 상담의사들은 이러한 임신부들의 마음을 잘 이해하고 상담을 해야 한다. 또 확진 검사에 대한 두려움이 있는 임신부들에게는 최근에 도입된 태아 DNA 선별검사도 높은 발견율의 장점이 있으므로 같이 고려할 수 있다.

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진바 없다. 국외권고를 보면 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology)와 2013 년 NSGC (National Society of Genetic Counselors) 는 모두 모체혈청 선

별검사에서 고위험군으로 분류된 임신부에게는 자세한 상담 후, 더 세밀한 선별검사를 원하는 임신부에게는 태아 DNA 선별검사를 시행하고 진단검사를 선택한 임신부에게는 융모막융모생검이나 양수천자를 통한 침습적 검사를 제공해야 한다고 권유하고 있다. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC)-the prenatal diagnosis committee of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG)가 2017년에 개정한 권고안에서는 모체혈청 선별검사 고위험군 여성들에게는 상담 후 임신부의 결정에 따라 침습적 진단검사를 제공해야 한다고 권유하고 있다.

KQ 5. 모체혈청 선별검사에서 고위험군으로 분류된 임신부에게 어떤 검사와 상담이 시행되어야 하는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	모 체 혈 청 선 별 검 사 나 초 음 파 선 별 검 사 에 서 고 위험군으로 분류된 여성들에게는 자세한 상담과 함께 태아 DNA 선별검사나 융모막융모생검 또는 양수천자를 통한 진단검사를 권고해야 한다.	A	제시안함
NSGC 2013	모체혈청 선별검사에서 고위험군인 여성이 추가 선별검사를 원한다면 태아 DNA 선별검사를 시행할 수 있다. 단, 이 검사는 전문가의 검사에 대한 사전 설명과 동의(informed content)를 구한 후 시행해야 한다. 태아 DNA 선별검사가 양성으로 나오면 확진검사를 시행해야 한다. 임신부가 태아 DNA 선별검사를 제외한 다른 선별검사를 원한다면 해당 임신 주수에서 가능한 선별검사의 종류들을 설명해줘야 한다. 침습적 진단검사를 할 경우에는 임신 14주 전에는 융모막융모생검을 임신 14주 이후에는 양수천자를 설명해야 한다.	제시안함	제시안함
SOGC-CCMG No 261 2017	침습적 진단검사를 할 수 있으나 이는 전적으로 임신부의 선택에 따라야 하며 임신부가 원하지 않으면 검사를 하지 않을 수 있다. 다른 유전검사는 다른 적응증이 없는 한 시행할 필요는 없다	III	A

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC_CCMG 2017
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	N	N
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	U	U
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y

2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N	Y	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	Y	Y

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC_CCMG 2017
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거 요약

선별검사에서 양성인 임신부에게는 확진검사를 시행해야 하는데, 태아염색체 이상 여부는 융모막융모생검이나 양수천자와 같은 침습적 검사만이 진단검사로 가능하다. 하지만 이러한 침습적 검사에 대한 두려움과 태아 안전에 대한 걱정으로 비침습적인 혈액검사를 대안으로 찾는 임신부들이 많이 있다. 이들에게 모체혈청 선별검사를 다시 시행하는 것은 비용 효과적이지 않기에 시행하지 말아야 한다. 그러나 태아 DNA 선별검사는 21, 18, 13 세염색체 증후군을 높은 발견율로 선별할 수 있어 선별검사를 원하는 임신부들에게는 합리적인 대안이 될 수 있다.

태아 DNA 선별검사는 모체 혈장에서 순환하는 태아 DNA 양을 분석하는 검사로 21, 18, 13 세염색체 증후군을 1% 미만의 낮은 위양성율과 높은 발견율로 선별할 수 있는 검사이다. Zhang 등은 염색체이상의 고위험군 즉 35세 이상의 고령 임신, 혈청 선별검사상 고위험군, 초음파검사상 태아의 기형이 보이는 경우 태아 DNA 선별검사는 21, 18, 13 세염색체 증후군을 민감도 99.21%, 특이도 99.95%, 양성예측율 94.12%로 발견할 수 있음을 보고했다 [2]. Palmaki 등도 그의 전향적 연구에서 21, 18, 13 세염색체 증후군을 위양성율은 0.1%로 매우 낮고, 발견율 98.9%로 발견할 수 있음을 보고하였다 [3]. 이외 여러 연구들이 비슷하게 태아 DNA 선별검사는 0.1%의 낮은 위양성율로 21 세염색체 증후군, 18 세염색체 증후군, 13 세염색체 증후군에서 각각 99–100%, 97–100%, 79–92%로 염색체 이상을 선별할 수 있는 검사로 보고하고 있다 [4–6].

그러나 전통적인 모체혈청 선별검사서 저위험군 혹은 음성이었던 경우에는 태아 DNA 선별검사가 저위험군 혹은 음성인 경우에도 세염색체성 외의 다른 태아 비정상 염색체의 잔존위험이 2%로 보고되기 있기 때문에 태아 DNA 선별검사는 태아 염색체 이상의 진단이나 처치를 늦출 수도 있다는 한계를 잘 설명하고 시행해야 한다 [7]. 또한 태아 DNA 선별검사서도 고위험인 경우에는 반드시 침습적 진단검사를 시행해서 확인을 해야하며 태아 DNA 선별검사는 진단검사가 아니라는 것을 잘 인지시키고 검사를 해야 한다.

침습적 진단검사를 시행할 경우에는 임신 14주 이전에는 융모막융모생검과 양수천자를 모두 설명할 수 있으나 14주 이전에 시행하려면 융모막 융모생검을 해야 한다. 임신 14주 이후에는 양수천자를 설명하고 시행한다. 융모막융모생검은 태아 염색체 이상을 98–99% 확률로 진단할 수 있고 이 때, 모자이씨증 결과율은 1% 미만, 모체세포가 섞일 확률도 1% 미만이다 [8]. 검사로 인한 유산율은 약 0.5 – 1% 이다 [9–11]. 최근 자료에서는 융모막융모생검으로 인한 유산율은 임신 중기 양수천자로 인한 유산율과 비슷한 것으로 보이나 아직 이것은 융모막융모생검에 능숙한 기관에서만 해당된다 [12]. 양수천자는 임신 제 2, 3삼분기 때 태아 염색체 이상을 진단할 수 있는 검사이다. 정확도는 99.8 – 99.9% 이다 [12]. 임신 제 제1삼분기때의 양수천자는 양수누출의 위험 증가로 권고하지 않는다 [13]. 검사로 인한 유산율은 과거에는 0.5% 즉 1/200로 여겨져 왔으나, 최근의 자료를 보면 이러한 위험률은 실제로는 더 낮을 것으로 보이며 First and Second Trimester Evaluation of Risk for Aneuploidy (FASTER) 연구에서는 양수천자술로 인한 유산율은 약 1/ 1600 즉 0.1% 보다 낮았다 [14]. 2007년 ACOG에서는 양수천자로 인한 유산율을 1/300~1/500 즉 0.2–0.3%로 언급하였다 [12].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에서도 태아 DNA 선별검사가 수 년 전에 도입되었으며 현재는 고비용이긴 하나 비급여 검사로 인정되어 대부분의 산부인과 의원에서 외부 검사기관으로 의뢰하여 검사가 가능하다. 다만 누적 양성 데이터가 아직 대규모가 아니기 때문에 검사실의 질평가가 이뤄지지 못하고 있는 실정이다. 침습적 진단검사로 고비용이 드는 비급여 검사이며, 융모막융모생검은 특화된 전문병원에서 검사가 가능하며, 양수천자의 경우 검사 가능한 의료기관이 융모막융모생검에 비해서는 더 많다.

우리나라에서는 고령임신부비율이 높아 25% 이상의 임신부가 35세 이상이 고령임신부이고 따라서 모체혈청 선별검사 후 고위험군으로 분류되는 임신부가 많아 지기에 태아 DNA 선별검사에 대한 수요도 점점 더 많아질 것으로 보인다. 검사실에서의 질관리 뿐만 아니라 상담 및 처방을 하는 의사의 보수 교육도 같이 이뤄져야 한다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

침습적 진단검사를 통해 21, 18, 13 세염색체 증후군과 성염색체 이상을 산전에 진단할 수 있다. 태아 DNA 선별검사를 시행하면 21, 18, 13 세염색체 증후군과 성염색체 이상의 고위험군을 낮은 위양성율로 선별할 수 있다.

b. 위해:

침습적 진단검사로 인한 태아 소실율과 고비용을 고려해야 한다. 또한 고령임신부 비율의 증가로 인해 모체혈청 선별검사상 고위험 임신부 비율도 증가하게 되는데 이로 인한 사회전체적인 의료비 상승이 예상된다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다. 2018년 6월 공청회에서 태아 DNA 선별검사 시행 적정성 여부에 대한 반대의견도 있었으나 국내 시행이 적절하다는 결론으로 토론되었다.

근거 논문

Author	Nicolaides KH [6]
Design	Prospective study
Subjects	2049 cases who undergoing routine screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation
Purpose	Plasma cell-free DNA analysis using chromosome-selective sequencing
Results	: Trisomy risk scores were given for 95.1% (1949 of 2049) of cases including all 8 with trisomy 21 and 2 of the 3 with trisomy 18. The trisomy risk score was 99% in the 8 cases of trisomy 21 and 2 of trisomy 18 and 1% in 99.9% (1937 of 1939) of euploid cases.
Level of evidence	2 ++

Author	The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group 1998 [9]
Design	Randomized trial
Subjects	4374 pregnant women
Intervention	1916 (87.8%) of 2183 women in the early amniocentesis group had their amniocentesis before 13 gestational weeks. 1775 (81.2%) of 2185 women in the midtrimester group had their amniocentesis after 15 gestational weeks.
Results	There was a significant difference in total fetal losses for early amniocentesis compared with midtrimester amniocentesis (7.6% vs 5.9%; difference 1.7%, one-sided CI 2.98%, $p = 0.012$). There was a significant increase in talipes equinovarus in the early amniocentesis group compared with the midtrimester amniocentesis group (1.3% vs 0.1%, $p = 0.0001$). There was a significant difference in postprocedural amniotic-fluid leakage (early amniocentesis 3.5% vs midtrimester amniocentesis 1.7%, $p = 0.0007$).
Level of evidence	2 ++

Author	Palmaki GE 2012 [3]
Design	Prospective study
Subjects	Sixty-two pregnancies with trisomy 18 and 12 with trisomy 13 were selected from a cohort of 4,664 pregnancies along with matched euploid controls (including 212 additional Down syndrome and matched controls already reported).
Intervention	A laboratory-developed, next-generation sequencing test. Interpretation of the results for chromosome 18 and 13 included adjustment for CG content bias.
Results	Among the 99.1% of samples interpreted (1,971/1,988), observed trisomy 18 and 13 detection rates were 100% (59/59) and 91.7% (11/12) at false-positive rates of 0.28% and 0.97%, respectively. Among the 17 samples without an interpretation, three were trisomy 18. If z-score cutoffs for trisomy 18 and 13 were raised slightly, the overall false-positive rates for the three aneuploidies could be as low as 0.1% (2/1,688) at an overall detection rate of 98.9% (280/283) for common aneuploidies.
Level of evidence	2 ++

Author	Sundberg K 1997 [13]
Design	Randomized trial
Subjects	1160 pregnant women
Intervention	581 early amniocentesis, 579 CVS after a baseline ultrasound examination at 10 weeks' gestation
Results	A significantly increased occurrence of talipes equinovarus in the early amniocentesis group ($p < 0.01$), the risk of which was associated with sampling at the earliest gestational ages and with temporary leakage of amniotic fluid after sampling. Therefore, the trial was stopped early, which reduced the power of the safety study. Leakage of amniotic fluid after sampling occurred significantly more frequently after early amniocentesis than after CVS ($p < 0.001$),
Level of evidence	2 ++

Author	Eddleman KA 2006 [14]
Design	Prospective trial
Subjects	35,003 unselected patients
Intervention	Patients who either did (study group, n 3,096) or did not (control group, n 31,907) undergo midtrimester amniocentesis
Results	The spontaneous fetal loss rate less than 24 weeks of gestation in the study group was 1.0% and was not statistically different from the background 0.94% rate seen in the control group ($P = .74$, 95% confidence interval -0.26% , 0.49%). The procedure-related loss rate after amniocentesis was 0.06% (1.0% minus the background rate of 0.94%).
Level of evidence	2 ++

Author	Zhang H, 2015 [2]
Design	Prospective study
Subjects	147,314 NIPT requests to screen for fetal trisomies 21, 18 and 13 using low-coverage whole-genome sequencing of plasma cell-free DNA were received.
Intervention	Patients with NIPT outcome data were further divided into high-risk and low-risk groups. A patient with any of the following factors was classified as high risk for aneuploidy: advanced maternal age (> 35 years), a positive conventional. 72382 cases were classified as high risk for aneuploidy
Results	The overall sensitivity of NIPT was 99.17%, 98.24% and 100% for trisomies 21, 18 and 13, respectively, and specificity was 99.95%, 99.95% and 99.96% for trisomies 21, 18 and 13, respectively. Six hundred and twenty-four true-positive cases, 39 false-positive cases, and five false-negative cases were observed in the high-risk group, resulting in 99.21% sensitivity, 99.95% specificity and 94.12% PPV, respectively.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Kuppermann M, Nease RF, Learman LA, Gates E, Blumberg B, Washington AE. Procedure-related miscarriages and Down syndrome-affected births: implications for prenatal testing based on women's preferences. *Obstet Gynecol* 2000;96:511-6.
2. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:530-8.
3. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012;14:296-305.
4. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP; Maternal Blood IS Source to Accurately diagnose fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012;119:890-901.
5. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:137.e1-8.
6. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22: 308-15.
7. Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol* 2014;124:979-86.
8. 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.
9. Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) group. Randomized trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-7.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Chorionic villus sampling and amniocentesis: recommendations for prenatal counseling. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995;44:1-12.
11. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH. & The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. *N Eng J med* 1992;327:594-8.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 88: invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007b;110:1459-67.
13. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350:697-703.
14. Eddleman, K., Malone, F., Sullivan, L., Dukes, K., Berkowitz, R., Kharbutli, Y., et al. & For the First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Trial Research Consortium. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;108:1067-72.

KQ 6. 모체혈청 선별검사에서 분석의 정확도에 영향을 미칠 수 있는 임신부의 임상정보는 무엇인가?

권고사항	임신 주수, 임신부 체중, 인종, 인슐린의존성 당뇨, 태아 수, 초음파에서 측정한 태아 크기 등의 정보를 검사실에 제공해야 한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

모체혈청 선별검사의 분석에 있어서 많은 종류의 임상 인자들이 분석에 관여한다. 따라서 영향을 미칠 수 있는 임상인자들이 정확하게 기입되고 분석에 포함시켜야 정확한 결과를 얻을 수 있다.

기존 권고 요약 및 평가

국외 권고를 보면 2017년 SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)에서 검사의 정확성을 향상시키기 위해서 임신 주수, 임신부 체중, 인종, 인슐린 의존성 당뇨, 인공수정여부에 관한 임신부 정보를 검사실에 제공해야 한다고 명시하고 있다.

KQ 6 모체혈청 선별검사에서 분석의 정확도에 영향을 미칠 수 있는 임신부의 임상정보는 무엇인가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
SOGC-CCMG No 261 2017	검사의 정확성을 향상시키기 위해서 임신 주수, 임신부 체중, 인종, 인슐린 의존성 당뇨, 인공수정여부에 관한 임신부 정보를 검사실에 제공해야 한다.	II	2A

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SOGC-CCMG 2017
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	N
근거 선택 기준이 명확하다.	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y
Outcomes were clinically sound.	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	U
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	U
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	U
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SOGC-CCMG 2017
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y

근거 요약

임신 주수: 각 혈청 인자들의 농도는 임신 주수에 따른 중앙값의 배수인 multiple of median (MoM) 값으로 변환되어 분석된다. 따라서 정확한 임신 주수는 중요하다. 초음파는 임신 주수의 정확성을 향상 시킬 수 있으므로 초음파상의 임신 주수가 기입되게 된다. 초음파로 임신 주수를 설정하였을 때 위양성율을 약 2% 낮출 수 있는 것으로 보고되었다 [1].

임신부 체중: 임신부 체중이 높을수록 혈액부피가 증가하기 때문에 모체혈청인자들이 희석되는 효과가 생긴다. 따라서 임신부 체중이 증가할수록 모체혈청인자의 농도는 감소하게 된다 [2]. 이것은 임신 제1삼분기와 제2삼분기 검사 모두에서 해당된다 [3]. 임신 제2삼분기 선별검사시 임신부 체중을 보정하면 위양성율 고정시 발견율을 약 1% 증가시키거나, 발견율 고정시, 위양성율을 약 0.2% 감소시킬 수 있다 [1]. 체중 고정의 공식은 각 집단의 평균 체중이 각각 다르므로, 각 검사실에서는 자체적으로 체중 보정의 공식을 갖고 적용하는 것이 좋다 [2]. 한편 임신부 체중은 태아 목덜미 두께분석에서는 고려할 필요가 없다.

인종: 각 혈청인자들은 인종에 따라 평균값의 차이가 있다. 흑인 여성들은 코카시안 여성들에 비해 혈청 α -태아단백(AFP)이 15% 높고, 사람용모성성선자극호르몬(hCG)는 18% 낮으며 인히빈 A (inhibin A)는 8%, 임신관련혈장단백-A (PAPP-A; pregnancy associated plasma protein A)은 35% 높고, 또 남아시아 여성에 비해 AFP는 6% 낮고, 비결합에스트라디올(uE3)는 7% 높으며, hCG는 6% 높고, PAPP-A 는 17% 높다 [1,4-7]. 따라서 인종적 차이를 교정하는 것은 정해진 위양성율에서 발견율을 향상시킬 수 있다. 한편 태아 목덜미 투명대도 인종에 따라 통계적 차이가 있는 것으로 보이나 교정이 필요할 정도로 크지는 않다 [6,7].

인슐린 의존성 당뇨: 임신 제2삼분기 혈청 인자들은 인슐린 의존성 당뇨에서 낮아지는 경향이 있다. 체중을 교정한 후에도 당뇨여성에서 AFP 는 10%, uE3는 5% 정도 낮다 [8,9]. 다른 인자들은 당뇨에 따른 변화가 없다. 당뇨를 교정하기 위해서는 다운증후군이 있는 당뇨여성들의 기본 자료가 축적되어야 하는데 이러한 자료가 없기에 추정된 교정자료를 이용할 수 밖에 없다.

보조생식술: 보조생식술로 임신된 경우 임신 제2삼분기 β -hCG와 total hCG 는 높고, uE3는 낮은 것으로 보인다. AFP와 inhibin A는 차이가 없다 [10, 11]. 높은 hCG와 uE3로 인해 임신 제2삼분기 혈청선별 검사의 위양성율은 약 두 배 정도 차이가 날 수 있다 [12]. 1999년 Wald 등은 보조생식술 임신 여부의 교정으로 높은 위양성율을 피할 수 있다고 제안하였다 [11]. 그러나 최근 1000 명의 보조생식술 임신을 바탕으로 한 연구에서는 보조생식술의 교정이 위양성율의 개선에 영향을 미치지 않는다고 하였다 [13]. 임신 제1삼분기 지표에서는 PAPP-A는 보조생식술 임신에서 다소 낮은 것으로 보이나 임신 제1삼분기 β -hCG와 태아 목덜미 두께에 관한 보고는 일치되지 않는 결과를 보인다 [14].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에서는 대부분의 검사실의 혈청선별검사의 의뢰서에 초음파를 바탕으로 한 임신 주수, 인슐린 의존성 당뇨, 임신부 체중을 기록하게 되어 있고, 이러한 지표를 교정하여 분석하고 있다. 따라서 임상 의사가 검사를 의뢰할 때 이러한 임상 지표를 정확하게 기입만 하면 이러한 지표를 교정할 수 있다. 단 보조생식술의 경우에는 의뢰서에 기입하게 되어 있지 않고, 따라서 교정에 포함하지 않고 있다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

모체혈청 선별검사의 위양성율을 낮추고 발견율을 올릴 수 있다.

b. 위해:

특별한 위해는 없다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없다. 다만 보조생식술의 경우는 아직 검사실에서 이러한 지표를 교정할 수 있도록 준비가 되어 있지 않으므로 적용이 어렵다. 보조생식술은 교정을 하는 것이 모체혈청 선별검사의 정확도를 올리는데 도움이 될 것인지 여부가 확실하지 않기 때문에 보조생식술의 교정은 좀 더 지켜보아도 될 것으로 위원회의 내부 토론에서 결정하였다.

근거 논문

Author	Krantz DA, 2005 [4]
Design	Prospective study
Subjects	51,206 singleton pregnancies undergoing first-trimester combined biochemistry and ultrasound nuchal translucency screening in the United states
Purpose	To estimate weight and ethnic group correction factors for first-trimester screening markers.

Results	: For free beta hCG the regression formula indicated that after accounting for maternal weight MoM values were 16% higher for African Americans, 6% higher for Asians and 9% lower for Hispanics compared to Caucasians ($p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, respectively) but there was no significant difference for Asian Indians. For PAPP-A, MoM values were 35% higher for African Americans ($p < 0.001$) but were not significantly different for the other ethnic groups compared to Caucasians.
Level of evidence	2 ++

Author	Watt HC. 1996 [5]
Design	Prospective study
Subjects	Frozen serum samples were available from a subset of 922 white, 449 black, and 135 South Asian women with singleton pregnancies without Down's syndrome or neural tube defects between 15 and 22 weeks' gestational age
Intervention	Measurement of free a-hCG, free P-hCG, and inhibin. Values were expressed as multiples of the median (MOM) for women of the same gestational age
Results	There were statistically significant differences in the serum marker levels between ethnic groups that were not explained by differences in maternal weight. The main differences were found in black women compared with white women; black women had serum AFP levels 22 per cent higher (95 per cent confidence interval 2&24 per cent), total hCG levels 19 per cent higher (16-22 per cent), and free P-hCG levels 12 per cent (3-21 per cent) higher.
Level of evidence	2 ++

Author	Spencer K. 2000 [6]
Design	Prospective study
Subjects	5422 Caucasians, 752 Afro-Caribbeans and 170 Asians.
Intervention	screening for chromosomal abnormalities by a combination of fetal nuchal translucency thickness and maternal serum free b-hCG and PAPP-A in a one stop clinic (OSCAR)
Results	Median maternal serum marker MoMs for free b-hCG and PAPP-A were 19% and 48% higher in Afro-Caribbean women and 19% higher and 35% higher in Asian women, compared to Caucasian women. It is estimated that correcting for maternal weight and ethnicity overall would increase the detection rate by a modest 1.4%. However, the effect on an individual's risk could result in as much as a two-fold increase in the patient speci®c risk for trisomy 21. The impact of ethnic origin seems to be greater than that observed with second trimester biochemical markers
Level of evidence	2 ++

Author	Huttly W. 2004 [8]
Design	Retrospective
Subjects	A total of 366 women with IDDM singleton pregnancies without Down syndrome were identified from the triple test or the Quadruple test from 1989 to 2002.
Results	The median multiples of the median (MoM) for IDDM-unaffected singleton pregnancies were as follows: 0.88 (95% confidence interval 0.84–0.93) for alphafetoprotein (AFP), 0.95 (0.91–0.99) for unconjugated oestriol (uE3), 0.90 (0.80–1.01) for total human chorionic gonadotrophin (total hCG), 0.98 (0.88–1.08) for free β -hCG, and 0.99 (0.89–1.10) for inhibin-A. After allowing for maternal weight, the median multiples of the median (MoM) for IDDM-unaffected singleton pregnancies were as follows: 0.88 (95% confidence interval 0.84–0.93) for alphafetoprotein (AFP), 0.95 (0.91–0.99) for unconjugated oestriol (uE3), 0.90 (0.80–1.01) for total human chorionic gonadotrophin (total hCG), 0.98 (0.88–1.08) for free β -hCG, and 0.99 (0.89–1.10) for inhibin-A. The median levels for AFP and uE3 were statistically significantly lower in pregnant women with IDDM. The other markers were not significantly different in women with and without IDDM.
Level of evidence	2 +

Author	HUI PW. 2005 [15]
Design	Retrospective
Subjects	A retrospective analysis on 16 673 spontaneous pregnancies, 119 pregnancies with fresh embryos from IVF, 62 pregnancies with frozen-thawed embryos from IVF, 81 pregnancies with fresh embryos from ICSI and 39 frozen-thawed embryos from ICSI was performed.
Intervention	Multiples of the median (MoM) of NT were compared
Results	The median NT MoM of spontaneous pregnancies was 1.01. In the assisted reproduction pregnancies, the median NT MoM were significantly increased to 1.07 ($P = 0.003$), 1.09 ($P = 0.009$) and 1.09 ($P = 0.001$) in pregnancies conceived with fresh embryos from IVF, frozen-thawed embryos from IVF and fresh embryos from ICSI, respectively. A non-significant increase in median NT MoM (1.04; $P = 0.489$) was also observed in pregnancies with frozen-thawed embryos from ICSI.
Level of evidence	2 +

Author	Bellver J 2005 [14]
Design	Retrospective trial
Subjects	First trimester Down's syndrome screening was performed in 1054 normal singleton pregnancies:

Results	No differences in maternal levels of fbhCG and PAPP-A, measured by the Kryptor system, appeared between naturally conceived pregnancies (n 5 498) and those obtained with assisted reproduction techniques (n 5 556). Several differences were apparent when comparing fbhCG levels between different technologies but PAPP-A levels only differed between OS and IVF pregnancies ($P < 0.05$).
Level of evidence	2 +

Author	Räty R 2002 [10]
Design	Retrospective trial
Subjects	58 IVF, 32 ICSI and 26 frozen embryo transfer (FET) singleton pregnancies
Intervention	maternal mid-trimester free beta-HCG and alpha-fetoprotein (AFP) levels
Results	The false positive rate (FPR) in the Down's syndrome screening was 19% overall in assisted reproductive technology pregnancies, being highest (30.8%) in the FET group. The free beta-HCG MoM values were statistically significantly elevated only in the FET group (1.33 MoM; $P = 0.012$). A positive correlation between the number of embryos transferred and the marker levels was observed in the IVF group
Level of evidence	2 +

참고문헌

1. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, 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.
2. Neveux LM, Palomaki GE, Larrivee DA, Knight GJ, Haddow JE. Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results. *Prenat Diagn* 1996;16: 1115-9.
3. de Graaf IM, Cuckle HS, Pajkrt E, Pajkrt E, Leschot NJ, Bleker OP et al. Co-variables in first trimester maternal serum screening. *Prenat Diagn* 2000;20:186-9.
4. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. Maternal weight and ethnic adjustment within a first-trimester Down syndrome and trisomy 18 screening program. *Prenat Diagn* 2005;25:635-40.
5. Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1996;16:691-8.
6. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2000;20:491-4.
7. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of

- Oriental, Asian and Afro- Caribbean populations. Prenat Diagn 2005;25: 365-9.
8. Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ. Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. Prenat Diagn 2004;24:804-7.
 9. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol measurements in insulin-dependent diabetic pregnant women being screened for fetal Down syndrome. Prenat Diagn 1994;14:65-8.
 10. Rätty R, Virtanen A, Koskinen P, Anttila L, Forsström J, Laitinen P, et al. Serum free beta-HCG and alpha-fetoprotein levels in IVF, ICSI and frozen embryo transfer pregnancies in maternal mid-trimester serum screening for Down's syndrome. Hum Reprod 2002;17:481-4.
 11. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA. Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:1304-6.
 12. Maymon R, Shulman A. Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies. Prenat Diagn 2004;24:125-9.
 13. Muller F, Dreux S, Lemeur A, Sault C, Desgrès J, Bernard MA et al. French Collaborative Group. Medically assisted reproduction and second- trimester maternal serum marker screening for Down syndrome. Prenat Diagn 2003;23:1073-6.
 14. Bellver J, Albert C, Soares SR, Alvarez C, Pellicer A. The singleton, term gestation, and live birth rate per cycle initiated: a 1-year experience in in vitro fertilization cycles with native and donated oocytes. Fertil Steril 2005;83:1404-9.
 15. Hui PW, Tang MH, Lam YH, Yeung WS, Ng EH, Ho PC. Nuchal translucency in pregnancies conceived after assisted reproduction technology. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:234-8.

KQ 7. 임신 제1삼분기에 태아 염색체 선별검사를 한 임신부에게 태아 신경관 결손 또는 다른 구조적 기형 검사는 어떻게 시행해야 하는가?

권고사항	임신 제2삼분기 혈청 α -태아단백(AFP) 선별검사를 하고 신경관 결손을 포함한 다른 기형 여부를 확인 하기 위한 초음파 검사를 시행해야 한다. 임신 20주가 지난 임신부에게는 초음파 검사를 시행한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

태아 신경관결손의 75~90%와 무뇌아 95% 이상은 증가된 모체혈청 AFP로 5% 미만의 위양성율로 발견 가능하다 [1]. 신경관결손 선별검사, 즉 AFP 검사는 임신 15~20주 사이에 이뤄지며 적정 시기는 임신 16~18주 이다. 임신 15주 이전에는 분석이 어렵다. AFP로 선별검사를 할 경우에는 초음파를 바탕으로 한 임신 주수, 임신 부 체중, 인슐린의존성 당뇨, 인종, 다태아 여부를 교정하여 분석해야 정확한 분석이 가능하다. 이러한 인자들이 교정된 모체혈청 AFP 는 multiple of median (MoM) 수치로 나타날 수 있으며 단태아 임신에서는 2.0~2.5 MoM 이상, 다태아 임신에서는 4.0~5.0 MoM 이상 이면 태아 신경관결손의 고위험군, 즉 선별검사 양성으로 분류된다 [2]. 고위험군으로 분류된 임신부에게는 유전상담을 하고 정밀초음파검사를 하거나 양수채취를 통한 양수의 AFP와 acetylcholinesterase 농도를 검사한다 [3].

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진바 없다. 국외 권고를 보면 2016년 ACOG(American College of Obstetrics and Gynecology), 2017년 SOGC-CCMG (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada and the Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Genetics), 2009년 ACMG (American College of Medical Genetics) 에서는 모두 동일하게 임신 제1삼분기에 모체혈청 선별검사를 받은 임신부 또는 융모막융모생검을 받았던 임신부는 임신 제2삼분기에 태아 신경관 결손 선별검사인 모체혈청 AFP 검사나 초음파로 태아 신경관 결손 여부를 확인할 것을 권하고 있다. 이 두 검사는 모두 하거나 아니면 한 검사만 진행해도 좋다. 2013 년 NSGC (National Society of Genetic Counselors) 에서도 임신 제1삼분기 모체혈

청 선별검사는 어떠한 검사든지 태아 개방형 신경관결손의 위험도를 계산 할 수가 없기 때문에, 제1삼분기 선별검사를 시행한 임신부들은 임신 제2삼분기에 모체혈청 AFP 선별검사를 행해야 하고, 구조적 기형여부를 확인하기 위한 초음파 검사는 임신 18주에서 20주 사이에 시행 할 것을 권고 하고 있다.

KQ 7 임신 제1삼분기에 태아 염색체 선별검사를 한 임신부에게 태아신경관결손 또는 다른 구조적 기형 검사는 어떻게 시행해야 하는가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 받은 임신부에게는 태아신경관 결손에 대한 임신 제2삼분기 검사 (초음파 검사 그리고/또는 모체혈청 AFP 선별검사)와 다른 태아 구조적 기형에 대한 초음파 검사를 시행해야 한다.	A	제시안함
NSGC 2013	임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사는 어떠한 검사든지 태아 개방형 신경관결손의 위험도를 계산 할 수가 없기 때문에, 제1삼분기 선별검사를 시행한 임신부들은 모체혈청 AFP 선별검사를 임신 제2삼분기에 행해야 한다. 또한 태아 신경관결손은 임신 제2삼분기 초음파검사로도 발견될 수 있다.	제시안함	제시안함
SOGC-CCMG No 261 2017	임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 받은 임신부에게는 태아신경관 결손에 대한 임신 제2삼분기 모체혈청 AFP 선별검사 그리고/또는 초음파검사를 권유해야 한다.	II	1A
ACMG 2009	임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사 그리고/또는 융모막융모생검을 받기로 결정한 임신부에게는 임신 15-20주 사이에 태아신경관 결손에 대한 모체혈청 AFP 선별검사 그리고/또는 초음파검사를 시행해야 한다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC_CCMG 2011	ACMG 2009
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	N	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	N	N	N
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	N	N	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	N	N	U	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	N
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	N	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	N	N	N	Y

결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	N	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정할 정당한 사유가 있다.	Y	N	Y	N
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	N	Y	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N	N	Y	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)				
	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC-CCMG 2011	ACMG 2009
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	Y	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y

근거 요약

신경관결손 선별검사는 나이와 관계없이 모든 임신부에게 권고해야 한다. 모체혈청 AFP는 단독으로 할 수도 있지만 임신 제2삼분기에 시행하는 태아 홀배수체 선별검사를 위한 삼중표지물질검사나 사중표지물질검사에 포함하여 시행될 수 있다. 모체혈청 AFP를 이용한 신경관결손 선별의 정확도를 보면 Burton 등은 1983년 임신 제2삼분기 모체혈청 AFP 검사를 하여 2.5 MoM 이상을 기준으로 하였을 때 12,084명에서 태아 개방형 신경관결손은 총 18명에서 있었고 이들 중 15건 (83%)가 발견되었다고 보고하였다 [4]. Summers AM 등이 428,410 명에게서 삼중표지물질검사를 이용해 분석한 결과 2.0%의 위양성율로 72.7%를 발견할 수 있다고 보고하였다 [5]. 그 외 사중표지물질검사를 이용한 AFP 의 신경관결손 선별을 분석한 Jaques AM 등이 연구에서도 17,316 명의 분석에서 1%의 위양성율 (AFP \geq 2.5 MoM)로 개방형 신경관결손 태아 15건 중 11건 (73%)을 발견할 수 있었다. 무뇌아는 6건이 있었는데 이들은 모두 AFP가 2.5 MoM 이상이었고 (범위 3.85–17.60 MoM), 척추갈림증 8건 중 4건 (50%)이 선별검사에서 발견되었다고 (AFP 범위 0.81 – 5.86 MoM) 보고하였다 [6]. 삼중검사와 사중검사를 통해 분석을 하던지 아니면 임신 제2삼분기 AFP 단독 검사로 분석을 하던지 태아 신경관결손의 발견율은 75% 정도로 같게 나타났다.

그러나 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사나 태아 DNA 선별검사로는 신경관결손의 위험이 예측될 수 없으므로 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사를 받은 임신부들은 임신 제2삼분기에 신경관결손 선별검사를 해야 한다. 태아 신경관결손은 태아 홀배수체와는 다른 종류의 태아 기형이므로 홀배수체 선별검사나 진단검사를 시행하지 않기로 한 임신부라 하더라도 임신 20주 전이라면 모체혈청 태아 신경관결손 선별검사를 설명하고 권고 한다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에서는 임신 제2삼분기 모체혈청 선별검사인 삼중표지물질검사나 사중표지물질검사가 보험 급여로 검사가 가능하다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

모체혈청 선별검사로 태아 신경관결손을 산전에 발견할 수 있다

b. 위해:

특별한 위해가 없다

다. 국내 수용성과 적용성

신경관결손여부의 초음파를 통한 발견은 의사의 숙련도에 따라 발견율의 차이가 있고, 또한 우리나라에서 모체 혈청 AFP 검사의 비용이 비교적 낮으므로 국외 가이드라인과 같이 모체혈청 AFP 검사 그리고/ 또는 초음파 검사를 그대로 따르지 않고, 임신 20주 이전에는 임신 제2삼분기 모체혈청 AFP 선별검사를 시행하고 그 후 신경관결손을 포함한 태아 기형 여부를 확인하기 위한 초음파 검사를 시행할 것을 권고안으로 위원회의 토론을 통해 정하였다. 다만 임신 20주 이후에 방문한 임신부에게는 초음파 검사로 신경관결손 여부를 확인해야 한다.

근거 논문

Author	Summers AM, 2003 [5]
Design	Retrospective study
Subjects	428,410 cases who were screened for open neural tube defects using triple test
Results	For neural tube defects, the DR was 72.7%, with a FPR of 2.0%.
Level of evidence	2 +

Author	Burton BK, 1983 [4]
Design	Retrospective study
Subjects	A total of 12,084 patients participated in a maternal serum alpha-fetoprotein (AFP) screening program in central North Carolina
Intervention	AFP \geq 2.5 MoM
Results	Fifteen open neural tube defects were detected and three others were missed, resulting in a detection rate of 83%. With a cutoff of 2.5 times the normal median, 3.7% of patients screened had a single maternal serum AFP elevation, 2.1% had two successive elevations, and 1.2% became candidates for amniocentesis. Of those patients offered amniocentesis, one in 10 was found to have a fetus with a neural tube defect.
Level of evidence	2 +

Author	Jaques AM, 2015 [6]
Design	Retrospective study
Subjects	17,316 pregnant women who were screened for the Down's syndrome by Victorian maternal quadruple test

Results	11 of the 15 (73 - 95%CI 51-97%) cases of open NTDs were detected from screening, with a 1% FPR (risk threshold alpha-fetoprotein [AFP] ≥ 2.5 MoM). The overall sensitivity of AFP screening for NTDs was 73% (11/15 - 95%CI 51-97%). All cases of anencephaly had increased AFP levels. There were 18 cases of open NTDs during the study period. There were six cases of anencephaly and all had an AFP ≥ 2.5 MoM (range 3.85-17.60 MoM, gestation screened between 15 ⁺⁰ and 21 ⁺⁰ weeks). There were eight cases of spina bifida, four (50%) of which had an increased risk result (AFP MoM range 0.81-5.86, gestation screened between 15 ⁺⁰ and 17 ⁺² weeks).
Level of evidence	2 +

참고문헌

1. Wald NJ, Cuckle HS, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of the U.K. Collaborative Study on alpha-etoprotein in relation to neural tube defects. Lancet 1977;1:1323-332.
2. Bradley LA, Palomaki GE, McDowell GA; ONTD Working Group; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines: prenatal screening for open neural tube defects. Genet Med 2005;7:355-69.
3. Cheschier N. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 44: neural tube defects. Int J Gynaecol 2003;83:123-33.
4. Burton BK, Sowers SG, Nelson LH. Maternal serum alpha-fetoprotein screening in North Carolina: experience with more than twelve thousand pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1983;146:439-44.
5. Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. J Med Screen 2003;10:107-11.
6. Jaques AM, Collins VR, Haynes K, Sheffield LJ, Francis I, Forbes R, et al. Using record linkage and manual follow-up to evaluate the Victorian maternal serum screening quadruple test for Down's syndrome, trisomy 18 and neural tube defects. J Med Screen 2006;13:8-13.

KQ 8. 임신 제1삼분기 초음파검사서 목덜미 투명대 확장, 명확한 이상소견, 낭림프관종 등이 관찰되는 임신부에게 어떤 검사를 시행해야 하는가?

권고사항	태아 염색체 이상에 대한 침습적 진단검사 및 태아 구조적 기형을 확인하기 위한 정밀 초음파검사를 시행해야 한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

태아 목덜미 투명대는 태아 목과 두개골 하부 뒤쪽의 피하층에 액체가 저류되어 있는 부위를 뜻하며 초음파로 임신 11 – 14주에 측정 가능하며 특히 11 – 12주가 가장 정확히 측정할 수 있는 주수이다 [1,2]. 태아 낭림프관종은 태아 림프액 순환의 이상으로 단순 혹은 복잡 낭종이 주로 목쪽에 발생된 경우로 태아의 전신 부종 형태로 나타나기도 한다. 임신 10주 이후에 초음파로 발견 가능하다. [1]. 낭림프관종의 50% 이상에서 염색체 이상이 나타나는데 터너 증후군과, 세염색체 13, 18, 21이 주로 진단된다 [1].

1992년 Nicolaides 등 [3]이 임신 제1삼분기 목덜미 투명대 두께와 다운증후군과의 관련성을 보고한 이후로 여러 대규모 연구들에서 목덜미 투명대 3.0 mm 이상의 확장은 다운증후군을 69–75% 발견율로 5.0–8.1%의 위양성율에서 선별할 수 있음을 밝혀냈다 [1,4,5]. 최근, 태아 목덜미 투명대 검사는 모체혈청 선별검사와 결합하여 이용되는데, 목덜미 투명대 측정과 임신 제1삼분기 혈청 선별검사 (PAPP-A, hCG: free 또는 total), 그리고 임신부 연령을 결합하면 다운증후군의 83%를 5% 위양성율로 진단할 수 있다 [4]. 또한 목덜미 투명대의 확장은 다운증후군 외의 홀배수체 염색체 이상, 심장 기형, 횡경막탈장과 같은 태아 기형, 단일 유전자 질환의 위험과도 관련이 있다. 99 퍼센타일 이상의 목덜미 투명대 확장은 염색체가 정상이라도 주요 선천성 심장기형 진단의 민감도 31%, 특이도 98.7%로 선별할 수 있다 [5].

한편 목덜미 투명대를 태아 염색체 이상 선별검사로 이용하기 위해서는 정확한 초음파 검사가 중요한데, 0.5 mm의 오차가 있는 경우 검사의 민감도를 18%나 떨어트릴 수 있기 때문이다 [5]. 따라서 숙련된 측정자가 좋은 해상도의 초음파 기계로 측정하는 등 지속적인 정도 관리가 필요하다. 만약 정확한 측정이 어려운 상황이라면 모체혈청 선별검사만 하는 것이 정확한 선별검사가 될 수도 있다 [6,7].

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진바 없다. 국외 권고를 보면 20013 년 NSGC (National Society of Genetic Counselors) 와 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) 에서는 이수배수체와 같은 염색체 이상에 대한 진단적 검사를 받고, 추적 초음파 검사를 할 것을 권고 하고 있고, 20013 년 NSGC (National Society of Genetic Counselors) 에서도 융모막융모생검 또는 양수천자를 통한 진단적 검사를 권고 하고 있다. 또한 두 권고안 모두 태아 심장 기형에 대한 위험이 있으므로 태아 심장 초음파 전문의에게 의뢰할 것을 명시하고 있다.

KQ 8. 임신 제1삼분기 초음파검사서 증가된 목덜미 투명대, 명백한 기형 또는 낭림프관종 등이 관찰되는 임신부에게 어떤 검사와 상담이 시행되어야 하는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	목덜미 투명대 확장, 명백한 기형, 또는 낭림프관종 소견이 초음파에서 발견된다면 환자들에게 유전상담을 하고 염색체 이상의 진단적 검사와 정밀초음파 검사를 권고해야 한다. 이러한 경우에 태아는 심장질환의 고위험군이므로 태아 심장초음파 전문의에게 의뢰를 고려해야 한다.	A	제시안함
NSGC 2013	태아 목덜미 투명대 확장 (≥ 95 퍼센타일 또는 $\geq 3.0\text{mm}$)이 발견된 임신부에게는 융모막융모생검 또는 양수천자를 통한 진단검사를 권고해야 한다. 목덜미 투명대가 3.5 mm 이상 확장된 경우에는 태아 심장초음파 전문의에게 의뢰해야 한다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)		
	ACOG 2016	NSGC 2013
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	N
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	N
Outcomes were clinically sound.	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	Y	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y

근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)		
	ACOG 2016	NSGC 2013
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y

근거 요약

Nicholaides 등 [3]은 1992년 임신 일산분기에 양수천자술 또는 융모막용모생검으로 태아 염색체 검사를 했던 827명의 전향적 연구에서 이들의 염색체 검사 결과와 태아 목덜미 투명대 확장여부를 비교했다. 이 결과 목덜미 투명대가 3-8 mm로 확장된 경우가 51명 (6%) 있었고, 이 들 중 18명 (35%)이 염색체 이상이 있었다. 또한 Malone 등 [1]이 38,167명의 초음파 검사에서 낭림프관종이 134 명에서 있었고 (1: 285) 이들 중 67명 (51%) 이 염색체 이상이 있는 것이 확인되었다. 염색체 이상의 종류로는 21 세염색체 증후군 25명, 터너 증후군 19 명, 18 세염색체 증후군 18명 이었고 나머지 10명이 기타 염색체 이상이였다. 염색체가 정상이었던 65명에서 22명 (34%)이 심장과 골격계에서 주요 구조적 기형이 있었다.

이렇듯 임신 제1삼분기 초음파에서 태아 목덜미 투명대의 확장이나 낭림프관종은 염색체 기형의 위험이 매우 높기에 염색체 이상을 확인하기 위한 침습적 진단검사의 시행은 합리적인 처치로 권고할 수 있다.

단 진단검사를 권고하는 목덜미 투명대 확장의 기준을 어떻게 볼 것인가를 명확히 할 필요가 있다. 목덜미 투명대는 임신 주수에 따라 15-20% 증가한다 [1,8]. 따라서 임신 주수를 고려하지 않고 기준을 적용하게 되면 위양성율이 증가할 수 있으므로 최근의 다운증후군 선별검사 프로그램들은 임신 주수에 대한 multiple of the median (MoM) 값으로 환산하여 위험도를 계산하고 있다 [1,9]. 임신 주수에 따른 목덜미 투명대 두께와 태아 염색체 이상 발생률에 대한 국내자료는 부족한 편이며, 태아 목덜미 투명대에서 인종적 차이가 있다는 보고가 없기에 국외 기준을 그대로 이용해도 무방할 것으로 보인다. 목덜미 투명대 확장이 99 percentile 이상이거나 임신 주수와 관계 없이 임신 11-13주에 3 mm 이상 확장된 경우는 흘배수체의 가능성이 1: 6으로 높기 때문에 이들은 혈청 선별검사 없이 초음파 검사 후 바로 침습적 진단검사를 권고하는 것이 적절하다 [10,11]. 왜냐 하면 이들은 모체혈청 선별검사의 결과와 결합을 하여도 8% 정도만 다운증후군 위험이 1: 200으로 줄어들게 되고 대부분은 여전히 고위험군으로 침습적 진단검사를 고려해야 하기 때문이다 [10]. 또한 3 mm 이상의 확장은 0.5%에서만 관찰되므로 전체적인 의료비 상승도 높지 않을 것으로 보인다. 반대로 3 mm 미만인 경우에는 혈청 선별 검사가 다운증후군 위험평가에 도움이 될 것이다. 한편 낭림프관종이 3 mm 이상으로 관찰된 경우 단순 목덜미 투명대 확장과 같이 모체혈청 선별검사 없이 바로 염색체 검사를 시행하는 것이 적절하다 [12,13].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에서도 임신 11-13주에 태아 목덜미 투명대 측정을 포함한 제1삼분기 정밀초음파가 보험 급여로 검사가 가능하므로 거의 모든 임신부들이 태아 목덜미 투명대 계측을 포함한 제1삼분기 정밀 초음파 검사를 받고 있다. 그러나 목덜미 투명대 계측은 0.1 mm 단위로 평가가 차이가 날 수 있으므로 숙련된 측정자가 좋은 해상도

의 초음파 기계로 측정을 하고 초음파 정도관리를 지속적으로 하는 병원에서 측정을 해야지 정확한 선별검사가 가능하다. 국내에서는 목덜미 투명대 측정의 정도관리 프로그램이 없으므로 원내 정도관리 프로그램이 없는 병원이나 의사는 태아 목덜미 투명대의 확장 정도가 경계치인 경우에는 진단검사를 결정하기 전에 초음파 영상에 대한 2차 자문을 받거나 상급 병원에 의뢰를 하는 것이 적절하다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

침습적 진단검사를 통해 태아 염색체 이상을 조기에 정확히 진단할 수 있다.

b. 위해:

침습적 진단검사로 인한 태아 소실율과 고비용 검사비용을 고려해야 한다. 그러나 임신 제1삼분기 모체혈청 선별검사로 급여 검사가 아니므로, 목덜미 투명대 확장, 낭림프관종, 명백한 제1삼분기의 주요 구조적 기형이 있는 경우에는 혈청 선별검사에서도 고위험군으로 분류될 가능성이 매우 높으므로 확진검사를 염두하고 있다면 혈청 선별검사를 하지 않고 침습적 진단검사를 시행하는 것이 비용적으로 타당하겠다.

다. 국내 수용성과 적응성

진료지침의 국내 수용성과 적응성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Nicolaides KH, 1992 [2]
Design	Prospective study
Subjects	827 cases who underwent amniocentesis or CVS at first trimester of pregnancy
Purpose	Incidence of chromosomal defects.
Results	The incidence of chromosomal defects was 3% (28 of 827 cases). In the 51 (6%) fetuses with nuchal translucency 3-8 mm thick the incidence of chromosomal defects was 35% (18 cases). In contrast, only 10 of the remaining 776 (1%) fetuses were chromosomally abnormal.
Level of evidence	2 ++

Author	Malone FD, 2005 [1]
Design	Prospective study
Subjects	Patients at 10.3-13.6 weeks of gestation underwent nuchal translucency sonography as part of a multicenter clinical trial.
Intervention	Septated cystic hygroma cases were offered chorionic villi sampling for karyotype, and targeted fetal anatomical and cardiac evaluations. Survivors were followed up for fetal and long-term pediatric outcome (median 25 months, range 12-50 months). Cases of septated cystic hygroma were also compared with cases of simple increased nuchal translucency.
Results	There were 134 cases of cystic hygroma (2 lost to follow-up) among 38,167 screened patients (1 in 285). Chromosomal abnormalities were diagnosed in 67 (51%), including 25 trisomy-21, 19 Turner syndrome, 13 trisomy-18, and 10 others. Major structural fetal malformations (primarily cardiac and skeletal) were diagnosed in 22 of the remaining 65 cases (34%). There were 5 cases (8%) of fetal death and 15 cases of elective pregnancy termination without evidence of abnormality. One of 23 (4%) normal survivors was diagnosed with cerebral palsy and developmental delay. Overall, survival with normal pediatric outcome was confirmed in 17% of cases (22 of 132). Compared with simple increased nuchal translucency, cystic hygroma has 5-fold, 12-fold, and 6-fold increased risk of aneuploidy, cardiac malformation, and perinatal death, respectively.
Level of evidence	2 ++

Author	Comstock CH, FASTER triak research Consortium. 2006 [11]
Design	Prospective study
Subjects	36,120 patients to get successful measurement of simple nuchal translucency (NT) at 10 3/7 to 13 6/7 weeks and have first trimester serum screening.
Purpose	To evaluate whether there is a NT measurement, independent of gestational age, above which immediate diagnostic testing should be offered without waiting for first trimester serum markers.
Results	Thirty-two patients (0.09%) had NT \geq 4.0 mm; the lowest combined first trimester trisomy 21 risk assessment in euploid cases was 1 in 8 and among aneuploidy cases was 7 in 8. One hundred twenty-eight patients (0.3%) had simple NT \geq 3.0 mm: the lowest combined first trimester trisomy 21 risk assessment of any patient in this group was 1 in 1479 and the lowest risk assessment among aneuploid cases was 1 in 2. Ten patients (8%) had first trimester trisomy 21 risk assessments lowered to less than 1:200 and none of these 10 cases had an abnormal outcome.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, et al.; FASTER Trial Research Consortium. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:288-94.
2. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 2008;31:376-83.
3. 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.
4. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, 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.
5. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al.; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
6. Evans MI, Van Decruykes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther* 2007;22: 401-4.
7. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, et al. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:353-9.
8. Recommendations of the 32nd Study Group of the College of Obstetricians and Gynecologists. In: Grudzinkas JG, Ward RHT, editors. Screening for Down's syndrome in the first trimester. London: RCOG Press; 1997. p. 353e6.
9. Scott F, Boogert A, Sinosich M, Anderson J. Establishment and application of a normal range for nuchal translucency across the first trimester. *Prenat Diagn* 1996;16:629-34.
10. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1761-7.
11. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2016;127:e123-37.
12. Comstock CH, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Saade GR, Berkowitz RL, et al. ; FASTER Research Consortium Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:843-7.
13. 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.

KQ 9. 태아 목덜미 투명대 확장 또는 낭림프관종이 관찰되었던 임신부에서 정상 태아염색체가 확인된 경우, 추적 관찰과 검사는 어떻게 시행해야 하는가?

권고사항	임신 제2삼분기 정밀 초음파검사와 심장 초음파검사를 시행하고, 태아 염색체검사로 발견되지 않는 유전증후군 가능성 및 불량한 주산기 위험이 증가 할 수 있음을 설명한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개 요

태아 목덜미 투명대의 증가는 태아 염색체 이상 외에도 유전 증후군이나 심장, 복벽, 선천성 횡경막탈장 등 태아 기형의 위험과도 연관되어 있다 [1,2]. 따라서 제1삼분기에 목덜미 투명대가 증가된 경우 침습적 진단검사와 함께 제2삼분기 정밀초음파와 심장초음파를 시행하여야 한다. 낭림프관종도 태아기형 위험도가 증가되어 약 50%에서 염색체 이상이 동반될 수 있고, 태아의 염색체가 정상이더라도 약 34%에서 심장, 근골격계 등 태아의 구조적 기형이 발견되므로 침습적 진단검사와 정밀초음파, 심장초음파를 시행해야 한다 [3]. 목덜미 투명대의 증가는 다양한 유전 증후군과 연관되고, 낭림프관종 태아도 약 4%에서 출생 후 뇌성마비와 발달장애가 발생하고 약 17%에서만 정상 예후로 보고되므로, 염색체 검사 및 초음파가 정상이어도 목덜미 투명대가 증가되었거나 낭림프관종이 관찰되었던 경우는 진단되지 않은 유전증후군 및 불량한 주산기 위험이 있을 수 있음을 설명해야 한다.

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진바 없다. 국외 권고를 보면 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology)에서는 제2삼분기 정밀초음파, 심장초음파를 시행해야 하고, 임신부에게 태아염색체 검사로 발견되지 않는 유전 증후군의 가능성이 존재함을 상담할 것을 권고하였다. 2013년 NSGC (National Society of Genetic Counselors)도 목덜미 투명대가 증가된 경우는 염색체가 정상이더라도 불량한 주산기 위험이 존재한다고 명시하였다. 2009년 ACMG (American College of Medical Genetics)에서는 태아 정밀초음파와 심장초음파 시행을 권고하였다.

KQ9 태아 목덜미 투명대 확장 또는 낭림프관종이 관찰되었던 임신부에서 정상 태아염색체가 확인된 경우, 추적 관찰과 검사는 어떻게 시행해야 하는가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	태아 목덜미 투명대 확장 또는 낭림프관종이 관찰되었던 임신부에서 정상 태아염색체가 확인된 경우 제2삼분기 정밀초음파, 심초음파를 시행하고 태아염색체 홀배수체에 대한 선별검사로 발견되지 않는 유전증후군의 가능성이 있음을 상담해야 한다.	A	제시안함
NSGC 2013	태아 목덜미 투명대 확장이 있었던 경우 태아 염색체가 정상이더라도 불량한 주산기 위험이 존재한다.	제시안함	제시안함
ACMG 2009	태아 목덜미 투명대가 3.5 mm 이상인 경우, 다른 선별검사에서 저위험군 혹은 정상 태아염색체로 확인되더라도 태아 정밀초음파와 심장초음파를 시행해야 한다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016	NSGC 2013	ACMG 2009
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	N	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	N	U
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	N	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	N	N
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	U
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	N	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	N	N
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	N	N
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비둘림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	N	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	N	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	ACOG 2016	NSGC 2013	ACMG 2009
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거 요약

Souka 등은 1998년 임신 10-14주에 목덜미 투명대가 95%보다 증가되어 있는 태아에서 정상 염색체를 갖더라도 구조적 기형과 유전증후군 발생이 증가함을 보고하였다 [2]. 목덜미 투명대가 증가할수록 생존아의 빈도는 감소하여 목덜미 투명대가 3.5mm미만일 때 생존율은 96.3%였지만, 6.5mm이상인 경우는 44.4%였으며 태아기형과 유전증후군도 목덜미 투명대가 두꺼울수록 증가했다. 주요 심장 기형, 선천성 횡경막탈장, 복벽 결함, 태아 근골격계 이상 등이 유의하게 증가했으며 다양한 형태의 유전증후군이 연관되어 있었다. Malone 등은 2005년 단순한 목덜미 투명대 증가와 구분하여 낭림프관종의 발병율, 자연경과, 주산기 결과를 보고하였다 [3]. 낭림프관종의 발병율은 1/285였으며 51%에서 염색체 이상이 진단되었다. 정상염색체를 보인 34%에서 태아 구조적 기형이 진단되었고, 8%에서 자궁내태아사망, 출생한 4%에서 뇌성마비와 발달장애가 있었다. 낭림프관종은 단순한 목덜미 투명대 증가와 비교하여 예후가 더욱 불량하여 태아 흡배수체는 5배, 심장기형은 12배, 주산기사망은 6배가 높았다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

초음파 급여화로 제2삼분기 정밀초음파와 태아심장기형이 있는 경우 태아심장초음파까지 급여로 검사가 가능하므로 태아 목덜미 투명대가 증가되었거나 낭림프관종이 있는 임신부는 비교적 비용 부담을 줄이면서 초음파

검사를 받을 수 있다. 이 경우는 태아 주요 기형, 특히 심장기형 가능성이 있으므로 검사자는 태아심장기형을 자세히 확인하여야 한다. 만일, 태아심장기형이 의심되나 해당 기관에 심장초음파에 능숙한 전문가가 없다면, 임신부를 전원하는 것이 바람직하다. 국내에서 태아염색체검사는 대부분 세포유전학적 방법으로 진단하며 염색체 마이크로어레이(chromosomal microarray) 검사가 제한적으로 사용되고 있다. 따라서 태아염색체 검사를 하여도 변이의 크기가 작은 염색체 이상이나 유전질환은 진단할 수 없다. 또한, 국내는 생명윤리 및 안전에 관한 법률로 산전진단 가능한 유전질환을 제한하고 있어 이에 대한 고려도 필요하다. 따라서 태아 목덜미 투명대 증가나 낭림프관종 임신부에서 태아핵형분석에 의한 염색체검사가 정상이어도 다양한 종류의 유전 증후군 위험성이 존재함을 설명하여야 한다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

태아 목덜미 투명대가 증가되거나 낭림프관종이 있는 태아에서 태아의 구조적 기형과 심장기형 발견율을 높여 출생 후 즉각적인 치료가 필요한 태아의 예후를 개선한다.

b. 위해:

검사 후에도 임신부와 가족의 불안감이 남아 있을 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다

근거 논문

Author	Souka AP, 1998 [2]
Design	Prospective study
Subjects	4116 singleton pregnancies with live fetuses at the 10–14-week scan, with fetal crown–rump length of 38–84 mm and nuchal translucency thickness above the 95th centile, normal karyotype (or birth of a child with no features suggestive of chromosomal abnormality)
Purpose	Incidence of fetal abnormalities and genetic syndromes.

	In the 4116 pregnancies, there were 3885 live births of infants who survived the neonatal period, 38 neonatal deaths, 74 spontaneous abortions or intrauterine deaths and 77 terminations at the request of the parents because of fetal abnormalities detected by ultrasonography at 10–14 weeks or at follow-up scans; termination of pregnancy was also performed in 42 cases because of the uncertain prognosis, since a repeat scan 2 weeks
Results	after presentation demonstrated persistence of, or increase in, the large translucency. In fetuses with increased nuchal translucency thickness, the prevalence of major cardiac defects, diaphragmatic hernia, exomphalos, body stalk anomaly and fetal akinesia deformation sequence is substantially higher than expected in the general population. In addition, there may be an association between increased nuchal translucency thickness and a wide range of rare skeletal dysplasias and genetic syndromes that are usually found in less than one in 10 000 pregnancies; however, the number of affected cases, both in the present and in previous series of fetuses with increased nuchal translucency thickness, is too small for definite conclusions to be drawn. The rates of miscarriage and perinatal death increase, whereas the rate of survival and the prevalence of live births with no obvious abnormalities decrease with increasing nuchal translucency thickness.
Level of evidence	2 ++

Author	Malone FD, 2005 [3]
Design	Prospective study
Subjects	134 cystic hygroma cases
Purpose	To estimate prevalence, natural history, and outcome of septated cystic hygroma in the first trimester in the general population, and to differentiate this finding from simple increased nuchal translucency
Results	There were 134 cases of cystic hygroma (2 lost to follow-up) among 38,167 screened patients (1 in 285). Chromosomal abnormalities were diagnosed in 67 (51%), including 25 trisomy-21, 19 Turner syndrome, 13 trisomy-18, and 10 others. Major structural fetal malformations (primarily cardiac and skeletal) were diagnosed in 22 of the remaining 65 cases (34%). There were 5 cases (8%) of fetal death and 15 cases of elective pregnancy termination without evidence of abnormality. One of 23 (4%) normal survivors was diagnosed with cerebral palsy and developmental delay. Overall, survival with normal pediatric outcome was confirmed in 17% of cases (22 of 132). Compared with simple increased nuchal translucency, cystic hygroma has 5-fold, 12-fold, and 6-fold increased risk of aneuploidy, cardiac malformation, and perinatal death, respectively."
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308-15
2. 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
3. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:288-94

KQ 10. 임신 제2삼분기 초음파검사에서 다운증후군과 관련된 부수소견(minor marker)이 단독으로 발견되었을 때 어떤 검사를 해야 하는가?

권고사항	모체혈청 선별검사를 시행하지 않았다면, 선별검사를 시행한다. 임신 제1삼분기나 제2삼분기에 염색체 이상에 대한 선별검사를 시행하였고, 그 결과가 저위험군이었다면, 추가적인 검사를 권고하지 않는다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

부수 소견이란 그 자체가 태아의 이상 소견이라기 보다는 정상 변이형 (normal variants)으로서 염색체 흡배수 체나 동반된 기형이 없으면 태아의 예후에 영향을 미치지 않는다. 정상 임신의 최소 10%에서 발견된다 [1,2]. 부수 소견을 이용하여 다운증후군의 발견율을 높일 수 있으며, 다운증후군과 연관이 있는 부수소견은 표에 제시하였다. 각각의 부수 소견들은 다운증후군과의 연관 정도가 다르기 때문에, 각 소견들은 개별적으로 임신부의 전체적인 임상 상황을 고려하여 평가되어야 한다.

표 1. 임신 제2삼분기 초음파에서 다운증후군과 연관이 있는 부수 소견들*

Aberrant right subclavian artery
Brachycephaly or shortened frontal lobe
Clinodactyly (hypoplasia of the 5th digit middle phalanx)
Echogenic bowel
Flat facies
Echogenic intracardiac focus
Nasal bone absence or hypoplasia
Nuchal fold thickening
Renal pelvis dilation (mild)
"Saddle gap" between first and second toes
Shortened ear length
Single umbilical artery
Short femur
Short humerus
Widened iliac angle

*알파벳 순서로 나열

태아 목덜미 피부 두께(nuchal skinfold)는 태아 머리의 transcerebellar view에서 측정하며, 두개골의 바깥쪽에서 목덜미 피부의 바깥쪽을 측정하고, 6 mm 이상을 비정상적으로 간주한다 [3]. 태아 목덜미 피부 두께가 증가된 경우는 200명 당 1명의 빈도로 발생하며, 다운증후군의 위험률이 10배 증가한다 [1,4,5].

심장내 에코부위 (echogenic intracardiac focus)는 심장 내 유두근(papillary muscle)의 부분적 석회화로서 심장의 구조적, 기능적 이상과는 무관하다. 4%의 태아에서 나타나며, 아시아인에서는 30%까지도 보고된다 [6]. 단독 소견일 때 다운증후군에 대한 위험도는 약 2배이다 [4].

경도의 신우 확장 (mild renal pelvis dilatation)은 일반적으로 일시적이며, 내재된 이상을 의미하지는 않는다. 4 mm 이상 시 신우 확장으로 정의한다. 2%의 태아에서 발생하며, 단독 소견 시 다운증후군의 위험률은 약 2배이다 [4].

에코성 장 (echogenic bowel)은 태아의 장이 태아의 골반뼈나 척추뼈와 비슷한 에코음영을 보이는 것을 말한다. 0.5%의 태아에서 발생하며, 대개는 태아가 삼킨 소량의 혈액을 나타낸다. 일반적으로 정상 임신이며, 단독 소견 시 다운증후군의 위험률은 6배이다 [4].

대퇴골 또는 상완골 단축 (Short femur or humerus)은 해당 주수의 2.5th percentile 미만일 때로 정의한다. 다른 이상이 없는 저위험군에서 대퇴골 단축이 단독 소견으로 발견될 때는 일반적으로 다운증후군에 대한 추가적인 상담이나 검사를 요하지 않는다. 상완골 단축은 다운증후군 위험도가 5~7배 증가한다 [4].

각 부수 소견의 빈도와 다운증후군에 대한 유사비 (likelihood ratio)를 다음 표에 요약하였다.

표 2. 다운증후군 선별 방법에 사용할 수 있는 임신 제2삼분기 부수 소견들의 유사비와 위양성율

초음파 소견	양성 시 유사비	음성 시 유사비	정상 임신에서 유병율(%)
Nuchal skinfold thickening	11-17	0.8	0.5
Renal pelvis dilatation	1.5-1.9	0.9	2.0-2.2
Echogenic intracardiac focus	1.4-2.8	0.8	3.8-3.9*
Echogenic bowel	6.1-6.7	0.9	0.5-0.7
Short femur	1.2-2.7	0.8	3.7-3.9
Short humerus	5.1-7.5	0.7	0.4
Any one marker	1.9-2.0		10.0-11.3
Two markers	6.2-9.7		1.6-2.0
Three or more	80-115		0.1-0.3

*아시아인에서는 30%까지도 발생 [6]; Bromley, 2002 [1]; Nyberg, 2001 [4]; Smith-Bindman, 2001 [5]; Agathokleous, 2013 [7]

임신 제2삼분기 초음파검사서 다운증후군과 관련된 부수 소견이 단독으로 발견된 경우, 임신부가 아직 태아
출태수체에 대한 다른 선별검사를 시행하지 않았다면, 모체혈청 선별검사를 시행하거나, 태아 DNA 선별검사를
고려할 수 있다. 만약, 모체혈청 선별검사를 이미 시행하였고, 그 결과가 저위험군인 임신부에서 단독 소견이 나
온 경우, 유사비를 곱하여 위험도를 보정할 수 있다. 그러나 부수 소견이 없는 경우에는 유사비가 감소하므로,
부수 소견을 이용하여 기존의 모체혈청 선별검사의 위험도를 보정할 때에는 양성 소견과 음성 소견의 유사비를
체계적으로 적용하여 보정을 하여야 한다. 실제로 대부분의 부수 소견은 단독으로 보일 경우 기존의 모체혈청
선별검사의 위험도에 미치는 영향이 거의 없다 [7]. 특히 태아 DNA 선별검사를 이미 시행하였고, 그 결과가 저
위험군인 임신부에서 단독 소견이 나온 경우에는 추가 검사를 권고하지 않으며, 위험도 역시 보정하지 않는다.

기존 권고 요약 및 평가

20013 년 NSGC (National Society of Genetic Counselors)에서는 임신 18주에서 20주 사이 초음파에서 태아
의 부수 소견이 있는 경우 임신부의 나이에 따른 위험도 또는 기존에 시행한 모체혈청 선별검사의 위험도를 조
정하는데 사용할 수 있다고 제시하였다 [8]. 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology)
에서는 임신 제2삼분기 초음파에서 출태수체에 대한 단독 소견이 있는 경우, 이전에 선별검사를 하지 않았다
면, 선별검사를 시행할 것을 권고하였다 [9].

KQ 10. 임신 제2삼분기 초음파검사서 다운증후군과 관련된 부수소견(minor marker)이 단독으로 발견되었을 때 어 떤 검사를 해야 하는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	임신 제2삼분기 초음파검사서 출태수체에 대한 단독 소견이 있는 경우, 이전에 선별검사를 하지 않았다면, 선별검사를 시행하여야 한다.	C	제시안함
NSGC 2013	임신 18주에서 20주 사이 초음파검사서 부수 소견의 유무는 임신부의 나이 또는 이전의 모체혈청 선별검사의 위험도를 조정하는데 사용할 수 있다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016	NSGC 2013
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y

선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)		
	ACOG 2016	NSGC 2013
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y

근거 요약

Nyberg 등이 6개의 부수 소견- 목덜미 피부두께 비후, 에코성 장, 대퇴골 단축, 상완골 단축, 심장내 에코부위, 신우 확장-의 다운증후군에 대한 유사비를 분석하였을 때, 목덜미 피부두께 비후가 유사비가 11로 가장 높았고, 에코성 장이 유사비가 6.7로 다음으로 높았다. 대퇴골 단축, 상완골 단축, 심장내 에코부위, 신우 확장과 같은 부수 소견들은 다운증후군에 대한 유사비가 1.0-2.0 사이였다 [4]. 다른 연구에서도 목덜미 피부두께 비후는 다운증후군의 연관성이 가장 높은 부수 소견으로 보고된 바 있어, 임신 제2삼분기 초음파에서 목덜미 피부두께가 비후된 태아는 다른 동반된 부수 소견은 없는지 보다 자세한 초음파와 상담이 필요할 것으로 보인다 [10, 11].

에코성 장은 다운증후군의 유사비가 높다는 연구도 있지만 [4,12,13], 양수 내 출혈을 삼켜서 나타나는 경우가 대부분이고, 다운증후군의 위험이 증가하지 않는다는 연구도 있어 [10], 단독 소견일 때 추가적인 검사 여부는 논란이 있다.

신우 확장, 심장내 에코부위, 대퇴골 단축은 다운증후군에 대한 유사비가 1.0-2.0 사이이거나 증가하지 않는 연구결과들도 있어서 단독 소견일 때, 추가적인 검사는 권하지 않는 것이 바람직하다 [4,10,12].

태아 코뼈의 저형성증은 다른 부수 소견과 병합될 경우 다운증후군의 발견율을 향상시킬 수는 있으나 [14,15], 단독 소견으로 추가적인 검사는 권하지 않는다.

기존의 부수 소견으로 간주되었던 태아맥락막 낭종은 다운증후군의 부수 소견에서 제외되었다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에서는 임신 제2삼분기 정밀 초음파검사가 보험급여검사로 모든 임신부에게 적용이 가능하다. 다운증후군과 관련된 부수 소견 중에서 심장내 에코부위는 아시아인에서 높은 빈도를 보이므로 단독 소견일 경우 추가적인 검사가 필요하지 않다. 경도의 신우 확장, 에코성 장, 대퇴부 또는 상완골 단축 등도 단독 소견 시 이전의 모체혈청 선별검사가 저위험군 이었다면, 일반적으로 추가적인 검사는 필요하지 않으나, 유사비를 곱하여 위험도를 보정할 수 있다. 태아 목덜미 피부두께가 비후된 경우도 단독 소견으로는 추가적인 검사를 권하지는 않으나, 기존의 모체혈청 선별검사의 위험도를 재보정 후 필요 시 추가 검사에 대한 상담을 할 수 있다. 임신 제2삼분기 초음파 검사 이전에 태아 DNA 선별검사를 시행한 경우에는 단독 부수 소견으로는 추가적인 검사나 위험도 재보정은 권고하지 않는다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

임신 제2삼분기 초음파검사서 다운증후군 부수 소견이 단독으로 나올 때 불필요한 추가 검사를 줄이거나, 기존의 위험도를 보정하여 다운증후군의 발견율을 높일 수 있다.

b. 위해:

임신부와 태아에게 미치는 특별한 위해는 없다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다

근거 논문

Author	Vergani P, 1999 [10]
Design	Retrospective study
Subjects	920 all women with singleton fetuses receiving genetic counseling because of maternal age 35 years or older at delivery underwent a genetic sonogram
Intervention	structural anomalies, cardiac abnormalities, nuchal fold thickness of 6 mm or greater, bowel echogenicity, choroid plexus cysts, and renal pyelectasis
Results	Logistic regression analysis demonstrated that cardiac anomalies (odds ratio = 255; 95% confidence interval, 25, 2592), other structural anomalies (odds ratio = 25; 95% confidence interval, 6, 97), and nuchal fold thickness of 6 mm or greater (odds ratio = 13; 95% confidence interval, 3, 50) were the only independent predictors of trisomy 21 a low risk (LR, 1.8)
Level of evidence	2 +

Author	Aagard-Tillery KM, 2009 [11]
Design	Prospective study
Subjects	7,842 singleton pregnancies who had screening tests both at 11–13 weeks and at 15–18 weeks of gestation and had a genetic sonogram at 15–23 weeks in the same FASTER center

Intervention	nuchal skin-fold 6 mm or more, choroid plexus cyst, enlarged cisterna magna over 10 mm, ventriculomegaly 10 mm or more, echogenic intracardiac focus, pericardial effusion, hydrops, echogenic bowel (with echogenicity equal to adjacent bone), liver calcification, pyelectasis of 3 mm or more, two-vessel umbilical cord, polydactyly, clinodactyly, sandal gap, and club foot
Results	nuchal fold $\geq 6\text{mm}$, LR 49, femur length $<0.91\text{MoM}$, LR 4.6, humerus length $<0.89\text{MoM}$, LR 5.0, echogenic intracardiac focus, LR 6.3, pyelectasis, LR 5.5, marked echogenic bowel, LR 24, ventriculomegaly $\geq 10\text{mm}$, LR 25 for trisomy 21.
Level of evidence	2 ++

Author	Deren O, 1998 [12]
Design	Prospective study
Subjects	3,838 cases, midtrimester pregnancies in which the women were undergoing genetic amniocentesis
Intervention	echogenic bowel, clinodactyly, ventriculomegaly, renal pelvis
Results	Only echogenic bowel (Wald $\chi^2 = 15.0211$, $p = 0.0001$) and clinodactyly (Wald $\chi^2 = 9.4273$, $p = 0.002$) persisted in regression analysis of the subtle anomaly group.
Level of evidence	2 +

Author	Nyberg DA, 2001 [4]
Design	Retrospective study
Subjects	186 cases with Down syndrome and 8,728 Control
Intervention	six markers: nuchal thickening, hyperechogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, echogenic intracardiac focus, renal pyelectasis
Results	Nuchal thickening (LR, 11) and hyperechoic bowel (LR, 6.7) showed the strongest association with trisomy 21 as isolated markers, followed by shortened femur (LR, 1.5), and pyelectasis (LR, 1.5). Echogenic intracardiac focus carried a low risk (LR, 1.8)
Level of evidence	2 ++

Author	Sohl BD, 1999 [13]
Design	Prospective study
Subjects	2,743 midtrimester pregnancies underwent detailed ultrasonography before genetic amniocentesis
Intervention	echogenic cardiac foci, echogenic bowel, choroid plexus cyst, mild ventriculomegaly, choroidal separation, renal pyelectasis, short femur, 2-vessel umbilical cord

Results	When they were identified ultrasonographically in isolation, echogenic bowel, 2-vessel umbilical cord, echogenic intracardiac foci, choroidal separation, and choroid plexus cysts were statistically associated with an abnormal karyotype
Level of evidence	2 +

Author	Odibo AL, 2006 [14]
Design	Prospective study
Subjects	2,465 women undergoing an anatomic survey between 16 and 22 weeks' gestation
Intervention	nasal bone, nuchal fold, femur and humerus length, CPC, echogenic bowel, pyelectasis, hypoplastic fifth digits
Results	The sensitivity and specificity of a single NB in detecting Down syndrome varied from 23% to 64% and 57% to 99%, respectively, depending on the definition of NB hypoplasia used. Nasal bone hypoplasia is a marker for fetal aneuploidy. There was an improvement in the efficiency of using the NB when combined with other markers, with sensitivity and specificity increasing from 59% to 82% and 74% to 87%, respectively.
Level of evidence	2 +

Author	Gianferrari EA, 2007 [15]
Design	Prospective study
Subjects	2,536 women receiving fetal ultrasound examinations at 15-24 weeks of gestation
Intervention	nasal bone
Results	Using less than 0.80 MoM as a cutoff, the sensitivity was 20 of 21 (95.2%), and the false-positive rate was 185 of 2,515 (7.4%). Changing the cutoff to 0.75 MoM resulted in 18 of 21 (85.7%) sensitivity and 74 of 2,515 (2.9%) false-positive rate
Level of evidence	2 +

참고문헌

1. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. J Ultrasound Med 2002;21:1087-96.
2. Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. Semin Perinatol 2003;27:130-44.
3. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. Am J Obstet Gynecol 1985;151:1078-9.
4. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for

- detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;1053-63.
5. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1044-55.
 6. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:460-2.
 7. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:247-61
 8. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns* 2013;22:4-15.
 9. Screening for fetal aneuploidy. ACOG. Practice Bulletin No. 163. 2016c.
 10. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Ceruti P, Mariani E, Pezzullo JC, et al. Best second trimester sonographic markers for the detection of trisomy 21. *J Ultrasound Med* 1999;18:469-73.
 11. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2009;114:1189-96.
 12. Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado-Singh RO. Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:441-5.
 13. Sohl BD, Brace RA. Relationship between graded degrees of anemia and amniotic fluid volume in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1552-9.
 14. Odibo AO, Sehdev HM, Sproat L, Parra C, Odibo L, Dunn L, et al. Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. *J Ultrasound Med* 2006;25:437-41.
 15. Gianferrari EA, Benn PA, Dries L, Brault K, Egan JF, Zelop CM. Absent or shortened nasal bone length and the detection of Down Syndrome in second-trimester fetuses. *Obstet Gynecol* 2007;109:371-5.

KQ 11. 쌍태임신에서 모체혈청 선별검사는 단태임신과 같은 정확성으로 추천할 수 있는가?

권고사항	모든 모체혈청 선별검사는 쌍태임신에서 단태임신보다 정확성이 낮다는 정보를 임신부에게 알려야 한다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

쌍태임신에서 태아 흘배수체 위험도는 태아의 숫자와 접합성(zygosity)에 영향을 받게 되며, 임신부의 나이에 따라 평가할 때, 일란성의 경우 단태임신부와 태아 다운증후군 위험도는 동일하지만 이란성은 각각의 태아가 흘배수체 위험도를 갖게 되므로, 임신부에게는 태아 다운증후군 위험도가 증가한다. 그러나 쌍태임신에서는 단태임신에 비해 태아 다운증후군 위험도 분석에 대한 데이터가 부족하고 모체혈청 선별검사는 각각의 태아를 평가하는 것이 아니라 전체 임신에 대한 위험도를 평가하는 것으로 모든 모체혈청 선별검사는 단태임신에 비해 정확성이 낮다. 쌍태임신에서 제2삼분기 모체혈청 선별검사는 5% 위양성율로 50% 발견율을 보인다 [1]. 단태임신에서 목덜미 투명대와 모체혈청 선별검사의 통합검사가 위양성율은 낮추면서 진단율을 높이는 것으로 검증된 근거를 바탕으로, 쌍태임신에서도 단태임신과 같은 방법으로 선별검사를 시행하고 있다. 쌍태임신에서 태아 목덜미 투명대와 모체혈청 선별검사의 통합검사의 선별능력을 추정한 연구에서 위양성율 5%로 80%의 발견율이 예측되었으나 [2] 이것은 전향적 연구로 검증된 것은 아니라는 한계점이 있다. 따라서 쌍태임신에서 모체혈청 선별검사를 시행할 때는 이에 대한 검사 전후 상담이 이루어져야 한다.

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진바 없다. 국외 권고를 보면 2011년 SOGC (Society of Obstetricians and Gynecologists)는 쌍태임신에서 태아의 목덜미투명대 측정과 모체혈청 선별검사의 통합검사를 시행할 수 있으나 이 방법이 전향적으로 검증되지 않았음을 명시하였다. 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) 에서 쌍태임신에서는 어떤 선별검사도 단태임신 만큼 정확하지는 않음을 명시하고 있다. 본

진료지침을 개발하던 중 SOGC 는 2017년 권고안을 업데이트하였는데 동일한 내용을 재확인하였다. 2009년 ACMG (American College of Medical Genetics)는 다태임신에서 모체혈청 선별검사를 적용할 수 있지만 임신부가 한계점에 대해 알아야 한다고 명시하였다.

KQ 11 쌍태임신에서 모체혈청 선별검사는 단태임신과 같은 정확성으로 추천할 수 있는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	쌍태임신에서 어떤 선별검사도 단태임신만큼 정확하지는 않다. 쌍태임신에서 제2삼분기 모체혈청 선별검사는 5% 양성율로 50%의 발견율을 나타낸다. 삼태임신 이상의 다태임신에서는 연구가 부족하므로, 모체혈청 선별검사는 단태 혹은 쌍태임신에서만 적용되어야 한다.	B	제시안함
SOGC 2017	쌍태임신에서는 목덜미 투명대와 모체혈청 선별검사를 함께 시행하는 것을 선택할 수 있다. 이 방법이 쌍태임신에서는 아직 전향적으로 검증되지 않았기 때문에 연구가 더 필요하다.	제시안함	III
ACMG 2009	다태임신에서 모체혈청 선별검사를 시행할 수 있지만, 임신부는 이 검사의 한계점을 알고 있어야 한다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	ACOG 2016	SOGC 2017	ACMG 2009
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y	U
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	Y	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	N
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	Y	N

근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	Y	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	Y	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	ACOG 2016	SOGC 2017	ACMG 2009
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거 요약

쌍태임신에서 모체혈청 선별검사에 대한 연구는 부족하다. Neveux 등은 1996년 1991년부터 1995년 사이 다운증후군과 개방형 신경관결손증에 대한 선별검사를 받은 410명의 쌍태임신부 코호트를 대상으로 다운증후군 발견율을 분석하였다. 시행된 선별검사는 제2삼분기 삼중표지물질검사로 임신부의 나이, AFP, uE3, hCG를 검사하여 다운증후군 발견율을 분석한 결과 5%의 위양성률로 발견율은 일란성 쌍태임신에서 73%, 이란성 쌍태임신에서 43%, 전체 발견율은 53%로 확인되어 단태임신에 비해 낮았다 [1]. Wald 등은 2005년 Neveux의 연구결과를 바탕으로 쌍태임신에서 일란성 태아 다운증후군일 때 생체지표의 혈중농도를 이용하여 이란성 태아 다운증후군의 생체지표 농도를 가정하고 모체혈청 선별검사의 다운증후군의 추정 발견율을 계산하여 보고하였다 [2]. 태아 목덜미 투명대와 모체혈청 선별검사의 통합검사는 5%의 위양성률로 단일양모막에서 93%, 이양모막에서 78%, 모든 쌍태임신에서 80%의 다운증후군을 진단할 수 있는 것으로 추정되었으나 전향적 연구로 검증되지는 않았다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에는 고령임신과 함께 보조생식술을 이용한 쌍태임신이 증가하고 있으며 대부분의 쌍태임신부들이 단태임신부와 동일한 선별검사를 받고 있다. 따라서 선별검사 전 후로 임신부에게 모체혈청 선별검사가 단태임신에 비해 정확성이 낮음을 알려주어야 한다. 특히, 목덜미 투명대는 쌍태임신에서 각 태아의 위험도를 평가할 수 있고, 삼태임신 이상에서는 유일한 선별검사로 정확한 측정이 필수다. 최근 초음파 급여화의 확대로 제1삼분기 목덜미 투명대 측정은 거의 모든 병원에서 시행되고 있으므로 각 병원에서 초음파 검사자에 대한 교육과 정도 관리가 중요하다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

쌍태임신에서 침습적 진단검사를 줄이고, 태아염색체 이상을 선별하고 진단할 수 있다.

b. 위해:

쌍태임신에서 모체혈청 선별검사는 단태임신에 비해 태아 흘배수체 발견율이 감소할 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다

근거 논문

Author	Neveux LM, 1996 [1]
Design	Prospective (cohort)
Subjects	410 twin pregnancies
Purpose	second trimester screening (using a combination of maternal age, AFP, uE3, and hCG)"
Results	The overall detection rate would be about 53% at a FPR 5%.
Level of evidence	2 ++

Author	Wald NJ, 2005 [2]
Design	Review
Intervention	Theoretical estimates of screening performance in twin pregnancies
Results	For the combined test, the estimated detection rate in all twin pregnancies is an estimated 72% compared with 85% in singleton pregnancies (84% in monochorionic and 70% in dichorionic twin pregnancies). With the integrated test, the equivalent detection rates are 80% in all twins compared to 95% in singletons (93 and 78% in monochorionic and dichorionic twins respectively) at 5% false-positive rate.
Level of evidence	2 +

참고문헌

1. Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies. Prenat Diagn 1996;16:29-34.
2. Wald NJ, Rish S. Prenatal screening for Down syndrome and neural tube defects in twin pregnancies. Prenat Diagn 2005;25:740-5.

KQ 12. 다태임신에서 일측 태아가 사망하였거나, 명백한 기형이 있는 경우에 모체혈청 선별검사는 적절한가?

권고사항	다태임신에서 일측 태아가 사망 혹은 기형이 발견된 경우에는 모체혈청 선별검사가 부정확하여 모체혈청 선별검사를 권유하지 않는다. 태아 출배수체 확인을 위해서는 침습적 진단검사를 고려할 수 있다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

다태임신은 단태임신에 비해 유산과 태아기형의 빈도가 높으며, 한 태아는 정상이나 다른 태아가 사망하거나 기형이 발견되는 경우가 있다. 초기에 한 쪽 배아가 소실되는 Vanishing twin은 전체 다태임신의 10~40%에서 발생하는데, 이때도 시간이 오래 경과하더라도 모체혈청 선별검사 결과에 영향을 미칠 수 있다. 단태임신부와 비교적 초기에 발생한 vanishing twin의 혈중 생화학표지자 농도를 임신 주수와 모체연령을 고려하여 비교한 결과, vanishing twin에서는 제1삼분기에 PAPP-A, 제2삼분기에 AFP와 dimeric inhibin 농도까지 유의하게 증가되어 있음을 확인하였다 [1]. 따라서 일측 태아가 사망한 경우에 모체혈청 선별검사는 결과의 혼동만 초래할 수 있으므로 시행하지 않는 것이 바람직하다. 단태임신에서 명백한 태아기형이 있는 경우는 태아염색체 이상에 대한 선별검사보다는 침습적 진단검사를 고려하는 것이 바람직하며, 마찬가지로 다태임신에서도 일측 태아의 기형이 명백한 경우는 바로 침습적 진단검사를 고려하는 것이 바람직하다.

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진바 없다. 국외 권고를 보면 2016년 ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) 에서는 일측 태아가 사망하였거나, 명백한 기형이 있는 다태임신부는 모체혈청 선별검사는 부정확하므로 시행되지 않아야 하며, 대신에 침습적 진단검사에 대한 상담을 받고 검사 여부를 선택할 수 있어야 하는 것으로 명시하고 있다.

KQ12 다태임신에서 일측 태아가 사망하였거나, 명백한 기형이 있는 경우에 모체혈청 선별검사는 적절한가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	만일 다태임신에서 일측 태아가 사망하였거나, 명백한 기형이 있는 경우에 모체혈청 선별검사는 권유되지 않는다. 이 상황은 상당히 부정확한 결과를 초래할 수 있기 때문이다. 이때 임신부는 선별검사 대신에 침습적 진단검사에 대한 상담을 받고 검사 여부를 선택할 수 있어야 한다. 빈 임신낭이 존재하는 다태임신에서 모체혈청 선별검사의 정확성은 불명확하다.	C	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	U
Outcomes were clinically sound.	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	U
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	U
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	Y
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비둘림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y

근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y

근거 요약

Huang 등은 North York General Hospital, Ontario prenatal screening center에서 2008년 3월부터 2011년 12월까지 다운증후군에 대한 산전선별검사를 시행 받은 임신부를 대상으로 vanishing twin과 정상 단태임신 사이에 모체혈청 선별검사 생화학표지자 농도를 비교하기 위한 후향적 환자-대조군 연구를 시행하였다 [1]. 174명의 vanishing twin과 5배의 정상 대조군을 비교 분석한 결과 제1삼분기 PAPP-A는 약 21% ($p=0.0026$), 제2삼분기 AFP는 약 10% (<0.0001), dimeric inhibin A는 약 13% ($p=0.0470$)가량 vanishing twin 군에서 증가되어 있는 것을 확인하였다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에서 보조생식술의 증가로 다태임신이 증가하여 vanishing twin, 일측 태아사망, 일측 태아기형 등 특수한 상황에서 산전진단에 대한 상담, 검사 처방에 대해 잘 알고 있어야 한다. Vanishing twin의 경우 비교적 임신 초기에 발생하고, 선별검사는 비교적 제1삼분기 후반부터 이루어지므로 임상 의들이 vanishing twin을 간과하고 단태아를 대상으로 한 모체혈청 선별검사와 결과 상담을 시행하게 될 수 있다. 그러나 vanishing twin에서 일정기간 이상 임신 기간이 경과하여도 생화학표지자 농도가 정상 단태임신부와 비교하여 유의한 차이를 보이므로 선별검사의 부정확성을 충분히 설명하고, 임신부가 원하는 경우 침습적 진단검사를 선택할 수 있도록 하는 것이 바람직하다. 초음파에서 명백한 일측 태아기형이 있는 경우는 단태아와 마찬가지로 침습적 진단검사를 고려해야 한다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

부정확한 검사를 피하고, 침습적 진단검사를 통해 태아 염색체 이상을 조기에 정확히 진단할 수 있다.

b. 위해:

침습적 진단검사로 인한 태아 소실과 의료비가 증가할 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다

근거 논문

Author	Huang T, 2015 [1]
Design	Retrospective study
Subjects	174 singleton pregnancies with ultrasound evidence of a vanishing twin underwent first trimester screening, integrated screening or contingent prenatal screening. 858 normal singleton controls for ethnicity, maternal age, and blood sampling date.
Purpose	The concentration of the first and second trimester maternal serum markers in pregnancies with a vanishing twin
Results	Compared with control pregnancies, pregnancy associated plasma protein A increased by 21% ($p = 0.0026$), alpha-fetoprotein (AFP) increased by 10% ($p < 0.0001$), and dimeric inhibin A (DIA) increased by 13% ($p = 0.0470$) in pregnancies with a vanishing twin. Unconjugated oestriol and total human chorionic gonadotrophin were not significantly changed in these pregnancies.
Level of evidence	2 +

참고문헌

1. Huang T, Boucher K, Aul R, Rashid S, Meschino WS. First and second trimester maternal serum markers in pregnancies with a vanishing twin. Prenat Diagn 2015;35:90-6.

태아 DNA 선별검사

KQ 1. 태아 DNA 선별검사는 어떤 임신부에게 권유할 수 있는가?

권고사항	모든 임신부에게 이 검사에 대한 정보를 줄 수 있고, 자율적인 선택이 가능하지만 고위험군에서 우선적으로 권유되어야 한다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

2011년 미국에서 태아 DNA 선별검사가 상업적으로 제공되기 시작하였다. 그 이후 많은 연구들에서 다운증후군을 포함하는 흔한 세염색체 증후군(trisomy)의 선별검사로서 98% 이상의 높은 발견율과 0.5% 이하의 낮은 위양성율이 보고되었다 [1-5]. 따라서 기존의 모체혈청 선별검사보다 침습적인 검사가 필요한 경우가 줄어들었고, 시술에 따른 태아 유산의 위험성도 줄어들었다. 또한 국내외의 많은 기업들의 경쟁적인 마케팅으로 국내에서도 점점 더 사용빈도가 증가하고 있다.

태아 DNA 선별검사의 한계로는 첫 번째 질병의 유병율에 영향을 받는 검사의 양성예측도가 저위험군에서 고위험군보다 떨어진다는(표 1). 따라서 저위험군에서 태아 DNA 선별검사를 적용할 경우 위양성의 가능성이 증가하므로 불필요한 침습적인 검사가 늘어날 수 있다. 두 번째 태아 DNA 선별검사의 대상이 되는 염색체 이상이 침습적인 검사로 발견되는 전체 염색체 이상 중 일부를 차지한다는 것이다. 보고에 따르면 불균형 전좌같은 임상적으로 의미가 있는 염색체 이상 중 약 17%는 태아 DNA 선별검사로는 알 수 없다 [3]. 세 번째 모체 혈액에서 태아 DNA가 차지하는 분율(fetal fraction)이 낮을 경우 등과 같이 검사 결과를 분석할 수 없는 경우가 있다(No call). 검사를 제공하는 회사에 따라 다양하지만 약 1-8%에서 “No call”이라는 결과가 생길 수 있다 [6,7]. Fetal fraction이 낮아서 No call이 된 경우 실제 염색체 이상의 위험성이 증가하므로, 이런 경우를 양성으로 판단한다면 실제 위양성율은 기존의 모체혈청 선별검사 보다 더 높아질 수도 있다. 네 번째는 기존의 모체혈청

선별검사보다 가격이 비싸다는 것이다.

이런 장단점을 고려해볼 때, 저위험군에서 아직까지는 기존의 모체혈청 선별검사가 가장 적절한 흔한 세염색체 증후군에 대한 선별검사이다. 따라서 태아 DNA 선별검사는 고위험군에서 우선적으로 권고되어야 한다(표 2).

표 1. Cell free DNA Test Performance [8]

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Age 25 years	Age 40 years
			PPV (%)	PPV (%)
Trisomy 21	99.3	99.8	33	87
Trisomy 18	97.4	99.8	13	68
Trisomy 13	91.6	99.9	9	57
Sex chromosome aneuploidy	91.0	99.6		

표 2. High risk group of fetal autosomal trisomy [9]

1. Women who will be 35 years or older at delivery
2. A positive first- or second-trimester analyte-based screening test
3. Sonogram with a minor aneuploidy marker
4. Prior pregnancy with autosomal trisomy
5. Known carriage (patient or partner) of a balanced robertsonian translocation involving chromosome 21 or 13.

기준 권고 요약 및 평가

KQ 1. 태아 DNA 선별검사는 어떤 임신부에게 권유할 수 있는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
SMFM 2015	태아 DNA 선별검사의 이상적인 적응 대상은 다음과 같다. <ul style="list-style-type: none"> · 분만시 임신부 나이가 35세가 넘는 경우 · 초음파 소견상 태아 염색체 이상(trisomy 13,18, 21)의 가능성이 증가한 경우 · 이전 임신에서 상염색체 출배수체(aneuploidy)가 있었던 경우(trisomy 13,18, 21) · 모체혈청 선별검사에서 고위험군이 나온 경우 · 부모의 염색체 이상으로 인해 태아가 13, 21 세염색체(trisomy) 위험도가 증가한 경우 	1B	Moderate
ACMG 2016	모든 임신부에게 태아 DNA 선별검사는 흔한 세염색체 증후군(trisomy 13,18, 21)에 대해 가장 민감한 선별검사라는 것을 알려 주어야 한다.	제시안함	제시안함

ACOG 2015	모든 임신부에게 검사를 하지 않는 것을 포함해서 다양한 산전 선별검사와 진단검사의 장단점과 한계에 대해 설명해야 한다. 태아 DNA 선별검사의 여러가지 한계와, 제한적인 비용-효용(cost-effectiveness) 연구를 고려할 때, 아직까지는 일반 임신부에게 가장 적절한 선택은 모체혈청 선별검사이다.	제시안함	제시안함
RANZCOG 2016	모든 임신부에게 산전진단에 대한 정보를 제공하고 발견할 수 있는 홀배수의 범위와 가능한 선별 검사 및 진단검사의 특성에 대한 토론 기회를 제공해야한다.	C	III-3

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)				
	SMFM 2015	ACMG 2016	ACOG 2015	RANZCOG 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	U	N	U
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	U	N	N	N
근거 선택 기준이 명확하다.	U	N	N	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	U	U	U	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	U	U	U	U
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	U	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	N	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	U	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	N	U	N	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N	N	N	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	U	Y	N	U

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SMFM 2015	ACMG 2016	ACOG 2015	RANZCOG 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	U	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	N	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	U	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	U	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y

근거 요약

태아 DNA 선별검사는 저위험군과 고위험군에서 모두 비슷한 정도의 민감도와 특이도를 나타냈다. 그렇지만 검사의 양성 예측도(positive predictive value, PPV)는 저위험군에서 더 낮다. 또한 모체 혈액에서 태반에서 유래된 DNA 양이 부족해서 분석이 불가능한 경우가 있다 (No call). 모든 임신부를 대상으로 태아 DNA 선별검사를 시행하는 것은 비용 효과적이지 않다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

일 년에 40만명도 태어나지 않는 저출산 국가에서 태아 DNA 선별검사를 제공하는 국내 회사만 5개가 넘고, 글로벌 기업까지 거의 모두 진출해 있어서 회사들 간의 과도한 경쟁이 벌어지고 있다. 따라서 검사의 정도관리 및 검사의 한계 등 적절한 상담보다는 판촉에만 몰두하고 있는 듯하다. 태아 DNA 선별검사에 대한 국가적인 차원의 구체적인 정도관리 프로그램이 없는 것도 우려되는 상황이다. 국내 대부분의 의료 기관에서 태아 DNA 선별검사를 시행하고는 있으나 구체적인 가이드라인이 없어서 부적절한 임상 적용의 가능성이 있다. 특히 검사를 시행하는 의료인이 충분한 지식을 가지고 있지 않은 경우 검사 결과에 대한 잘못된 해석과 상담으로 불필요한 임신 중절이라는 끔찍한 결과를 초래할 수도 있다. 그러므로 한국의 실정에 맞는 태아 DNA 선별검사에 대한

가이드라인이 필요하고, 더불어 의료진에 대한 체계적인 교육이 필요하다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

비침습적 검사를 통해 가장 이른 시기에 비교적 정확하게 다운, 에드워드, 파타우증후군을 선별해 낼 수 있다. 따라서 불필요한 침습적인 검사가 줄어들고, 검사에 따른 태아 유산의 위험성 또한 감소할 수 있다.

b. 위해:

검사의 높은 민감도로 인해서 고위험군으로 나올 경우 위양성의 가능성이 있음에도 불구하고 진단검사를 통한 확진 없이 임신을 종결할 가능성이 있고, 검사의 고비용에 따른 의료비 상승의 가능성이 있다. 그 외의 염색체 이상(불균형전좌, 결손, 중복, 모자이씨즘)의 진단율이 떨어질 수 있다. 침습적인 검사가 줄어들어 인해서 산부인과 전문의 수련기간 동안 술기를 습득할 기회가 점점 줄어들고, 침습적인 검사에 익숙한 전문의가 줄어들 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없을 것이다.

근거 논문

Author	BIANCHI DW, 2012 [10]
Design	Prospective study
Subjects	2882 mothers
Purpose	To prospectively determine the diagnostic accuracy of massively parallel sequencing to detect whole chromosome fetal aneuploidy from maternal plasma.
Results	78.6%, 95% CI 49.2-95.3), [corrected] 232 of 233 females (sensitivity 99.6%, 95% CI 97.6 to more than 99.9), 184 of 184 males (sensitivity 100%, 95% CI 98.0-100), and 15 of 16 monosomy X cases (sensitivity 93.8%, 95% CI 69.8-99.8). There were no false-positive results for autosomal aneuploidies (100% specificity, 95% CI more than 98.5 to 100). In addition, fetuses with mosaicism for trisomy 21 (3/3), trisomy 18 (1/1), and monosomy X (2/7), three cases of translocation trisomy, two cases of other autosomal trisomies (20 and 16), and other sex chromosome aneuploidies (XXX, XXY, and XYY) were classified correctly.
Level of evidence	2 ++

Author	BIANCHI DW, 2014 [2]
Design	Prospective (cohort study)
Subjects	1914 women
Purpose	The primary objective was the comparison of false positive rates with the use of each method. A secondary end point compared false positive rates for trisomy 13 (Patau's syndrome) in a subset of pregnant women in whom standard screening results included a risk assessment for trisomy 13. We also compared fetal cfDNA fractions in low-risk patients and those in high-risk patients in the CARE study population to assess the potential effects of demographic differences on test performance.
Results	The primary series included 1914 women (mean age, 29.6 years) with an eligible sample, a singleton fetus without aneuploidy, results from cfDNA testing, and a risk classification based on standard screening. For trisomies 21 and 18, the false positive rates with cfDNA testing were significantly lower than those with standard screening (0.3% vs. 3.6% for trisomy 21, $P<0.001$; and 0.2% vs. 0.6% for trisomy 18, $P=0.03$). The use of cfDNA testing detected all cases of aneuploidy (5 for trisomy 21, 2 for trisomy 18, and 1 for trisomy 13; negative predictive value, 100% [95% confidence interval, 99.8 to 100]). The positive predictive values for cfDNA testing versus standard screening were 45.5% versus 4.2% for trisomy 21 and 40.0% versus 8.3% for trisomy 18.
Level of evidence	2 ++

Author	NORTON ME, 2015 [5]
Design	Prosepective study
Subjects	18955 women
Purpose	Compare the performance characteristics of the Tandem Test for T21 detection (Tandem T21 Test) with a standard first-trimester screening test based on the combination of serum screening (PAPP-A, hCG or free β -hCG) and NT measurement (combined first-trimester screening), as determined by the difference in the area under the receiver-operating characteristic curves (AUC of the ROC) of the two modalities, in the general screened population.
Results	Of 18,955 women who were enrolled, results from 15,841 were available for analysis. The mean maternal age was 30.7 years, and the mean gestational age at testing was 12.5 weeks. The AUC for trisomy 21 was 0.999 for cfDNA testing and 0.958 for standard screening ($P=0.001$). Trisomy 21 was detected in 38 of 38 women (100%; 95% confidence interval [CI], 90.7 to 100) in the cfDNA-testing group, as compared with 30 of 38 women (78.9%; 95% CI, 62.7 to 90.4) in the standard-screening group ($P=0.008$). False positive rates were 0.06% (95% CI, 0.03 to 0.11) in the cfDNA group and 5.4% (95% CI, 5.1 to 5.8) in the standard-screening group ($P<0.001$). The positive predictive value for cfDNA testing was 80.9% (95% CI, 66.7 to 90.9), as compared with 3.4% (95% CI, 2.3 to 4.8) for standard screening ($P<0.001$).
Level of evidence	2 ++

Author	ZHANG H, 2015 [4]
Design	Prospective study
Subjects	146958 women
Purpose	To report the clinical performance of massively parallel sequencing-based non-invasive prenatal testing (NIPT) in detecting trisomies 21, 18 and 13 in over 140,000 clinical samples and to compare its performance in low-risk and high-risk pregnancies.
Results	NIPT was performed and results obtained in 146,958 samples, for which outcome data were available in 112,669 (76.7%). Repeat blood sampling was required in 3213 cases and 145 had test failure. Aneuploidy was confirmed in 720/781 cases positive for trisomy 21, 167/218 cases positive for trisomy 18 and 22/67 cases positive for trisomy 13 on NIPT. Nine false negatives were identified, including six cases of trisomy 21 and three of trisomy 18. The overall sensitivity of NIPT was 99.17%, 98.24% and 100% for trisomies 21, 18 and 13, respectively, and specificity was 99.95%, 99.95% and 99.96% for trisomies 21, 18 and 13, respectively. There was no significant difference in test performance between the 72,382 high-risk and 40,287 low-risk subjects (sensitivity, 99.21% vs. 98.97% ($P = 0.82$); specificity, 99.95% vs. 99.95% ($P = 0.98$)). The major factors contributing to false-positive and false-negative NIPT results were maternal copy number variant and fetal/placental mosaicism, but fetal fraction had no effect.
Level of evidence	2 ++

Author	Nicolaides KH, 2012 [1]
Design	Retrospective (cohort study)
Subjects	2049 Pregnant women
Purpose	We sought to assess performance of noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a routinely screened first-trimester pregnancy population.
Results	Trisomy risk scores were given for 95.1% (1949 of 2049) of cases including all 8 with trisomy 21 and 2 of the 3 with trisomy 18. The trisomy risk score was >99% in the 8 cases of trisomy 21 and 2 of trisomy 18 and <1% in 99.9% (1937 of 1939) of euploid cases.
Level of evidence	2 ++

Author	Song Y, 2013 [11]
Design	Prospective cohort study
Subjects	1916 women
Purpose	The recently developed noninvasive prenatal test (NIPT) presents a new era of prenatal screening. Previously reported studies were primarily conducted on high-risk and advanced maternal age (AMA) pregnancies. We sought to evaluate the performance of NIPT for detection of fetal aneuploidies in a Chinese cohort of women younger than 35 years old in a prospective clinical setting.

Results	A total of 1916 prospectively collected maternal plasma samples were sequenced, among which 73 samples (3.8%) failed the sequencing quality control. Birth follow-up missed 111 samples (5.8%). The remaining 1741 samples were analyzed. Sequencing reported 15 aneuploidy samples, including all the T21, T18, and T13 cases. Sequencing performed moderately in identifying sex chromosome aneuploidies, detecting two out of four samples, with a specificity of 99.88% (95% CI 99.53% to 99.98%).
Level of evidence	2 ++

Author	Pergament E, 2014 [7]
Design	Prosepective (cohort study)
Subjects	1064 maternal samples
Purpose	To estimate performance of a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screen for fetal aneuploidy in high-risk and low-risk populations on single venopuncture.
Results	Nine hundred sixty-six samples (91.9%) successfully generated a cell-free DNA result. Among these, sensitivity was 100% for trisomy 21 (58/58, confidence interval [CI] 93.8-100%), trisomy 13 (12/12, CI 73.5-100%), and fetal sex (358/358 female, CI 99.0-100%; 418/418 male, CI 99.1-100%), 96.0% for trisomy 18 (24/25, CI 79.7-99.9%), and 90% for monosomy X (9/10, CI 55.5-99.8%). Specificity for trisomies 21 and 13 was 100% (905/905, CI 99.6-100%; and 953/953, CI 99.6-100%, respectively) and for trisomy 18 and monosomy X was 99.9% (938/939, CI 99.4-100%; and 953/954, CI 99.4-100%, respectively). However, 16% (20/125) of aneuploid samples did not return a result; 50% (10/20) had a fetal fraction below the 1.5th percentile of euploid pregnancies. Aneuploidy rate was significantly higher in these samples ($P < .001$, odds ratio 9.2, CI 4.4-19.0). Sensitivity and specificity did not differ in low-risk and high-risk populations.
Level of evidence	2 ++

Author	Dan S, 2012 [12]
Design	Prospective (cohort study)
Subjects	11,263 women
Purpose	To report the performance of massively parallel sequencing (MPS) based prenatal noninvasive fetal trisomy test based on cell-free DNA sequencing from maternal plasma in a routine clinical setting in China.
Results	One hundred ninety cases were classified as positive, including 143 cases of trisomy 21 and 47 cases of trisomy 18. With the karyotyping results and the feedback of fetal outcome data, we observed one false positive case of trisomy 21, one false positive case of trisomy 18 and no false negative cases, indicating 100% sensitivity and 99.96% specificity for the detection of trisomies 21 and 18.
Level of evidence	2 ++

Author	DAR P, 2014 [13]
Design	Retrospective study
Subjects	31030 samples
Purpose	We sought to report on laboratory and clinical experience following 6 months of clinical implementation of a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy test in high- and low-risk women.
Results	Samples were received from 31,030 patients, 30,705 met study criteria, and 28,739 passed quality-control metrics and received a report detailing aneuploidy risk. Fetal fraction correlated positively with gestational age, and negatively with maternal weight. In all, 507 patients received a high-risk result for any of the 4 tested conditions (324 trisomy 21, 82 trisomy 18, 41 trisomy 13, 61 monosomy X; including 1 double aneuploidy case). Within the 17,885 cases included in follow-up analysis, 356 were high risk, and outcome information revealed 184 (51.7%) true positives, 38 (10.7%) false positives, 19 (5.3%) with ultrasound findings suggestive of aneuploidy, 36 (10.1%) spontaneous abortions without karyotype confirmation, 22 (6.2%) terminations without karyotype confirmation, and 57 (16.0%) lost to follow-up. This yielded an 82.9% PPV for all aneuploidies, and a 90.9% PPV for trisomy 21. The overall PPV for women aged ≥ 35 years was similar to the PPV for women aged < 35 years. Two patients were reported as false negatives.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:374 e1-6.
2. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370:799-808.
3. Norton M, Wapner R, Kuppermann M, Jelliffe-Pawlowski L, Currier R. 2: Cell free DNA analysis vs sequential screening as primary testing considering all fetal chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015;212:S2.
4. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:530-8.
5. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589-97.
6. Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenat Diagn* 2013;33:542-6.
7. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol*

2014;124:210-8.

8. Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2015;126:e31-7.
9. F. Gary Cunningham KJL, Steven L. Bloom, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Catherine Y. Spong. *Williams OBSTETRICS*. 25 ed. USA: McGraw-Hill Education; 2018.
10. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012;119:890-901.
11. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013;33:700-6.
12. Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z, et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn* 2012;32:1225-32.
13. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z, et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:527 e1- e17.

KQ 2. 태아 DNA 선별검사로 선별할 수 있는 염색체 이상은 무엇인가?

권고사항	태아 DNA 선별검사로 세염색체 (Trisomy) 중 21, 18, 13을 선별할 수 있으며, 성염색체 홀배수체(aneuploidy) 또한 선별할 수 있다. 아직까지 미세결실(microdeletion)의 선별에는 추천되지 않는다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

임신부 혈장내 태아 DNA는 200 base pair 이하의 작은 DNA조각으로 태반에서 유래한다. 태아 DNA는 임신 4 주때부터 임신부의 혈액에서 나타나기 시작하여 임신 10주 이후에는 임신부 혈장내 전체 세포 유리 DNA의 약 10-15%를 차지하게 된다 [1]. 태아 DNA 선별검사는 차세대 염기서열분석(next generation sequencing) 과 생물정보학(bioinformatics) 분석을 이용하여 염색체 이상을 선별하는 검사이다. 태아 DNA 선별검사를 통해서 태아염색체 홀배수체(Aneuploidy)의 70%를 차지하는 세염색체 증후군 21, 18, 13과 10-13%를 차지하는 성염색체 홀배수체를 선별할 수 있다 [2-4].

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진 바 없다. 국외권고를 보면 2015년 SMFM 가이드라인에서는 세염색체 증후군 21, 18, 13에 대한 선별검사로 시행할 것을 권고하고 있으며 필요시 성염색체 홀배수체의 선별검사로 시행할 수 있으나, 미세결실의 선별검사로서는 권고하지 않는다. 2016년 ACMG 가이드라인과 2016년 RANZCO 가이드라인에서도 세염색체 증후군 21, 18, 13의 선별검사로 권고하였으며, 성염색체 홀배수체의 선별검사로 시행할 경우에는 검사의 유용성에 대하여 임신부에게 충분한 산전상담을 시행한 후, 태아 DNA 선별검사를 시행할 것을 권고하였다.

KQ2. 태아 DNA 선별검사로 선별해야 하는 염색체 이상은 무엇인가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
SOGC 2013	태아 DNA 선별검사는 세염색체 증후군 21, 18, 13을 위한 선별검사이다.	제시안함	제시안함
SMFM 2015	태아 DNA 선별검사는 세염색체 증후군 21, 18, 13의 위험도가 증가한 임신부에 한해서 시행하며, 미세결실에 대한 선별검사로서는 추천되지 않는다.	B	1
ACMG 2016	<ul style="list-style-type: none"> 태아 DNA 선별검사는 세염색체 증후군 21, 18, 13 이외의 상염색체 홀배수체에 대한 선별검사로 추천하지 않는다. 성염색체 홀배수체에 대한 선별검사로 시행할 경우에는 검사의 유용성에 대하여 임신부에게 충분한 사전상담을 시행한 후, 태아 DNA 선별검사를 추천한다. 미세결실을 위한 선별검사로서는 추천하지 않는다. 	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SOGC 2013	SMFM 2015	ACMG 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	U	U	U
근거 선택 기준이 명확하다.	N	N	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	U	U	U
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	N	N	N

The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	Y	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	N	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	U	U	U

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	SOGC 2013	SMFM 2015	ACMG 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	U	U	U
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거요약

태아 DNA 선별검사는 세염색체 증후군 21, 18, 13에 대하여 높은 민감도와 특이도를 보이는데 특히 세염색체 증후군 21에서 99.3%의 높은 민감도와 99.8%의 특이도를 보인다. 세염색체 증후군 18에 대해서는 민감도 97.4%, 특이도는 99.8%, 세염색체 증후군 13과 성염색체 홀배수체의 경우에는 91%의 민감도와 99%이상의 특이도를 보인다. 특히 40세 이상의 임신부의 경우에 있어서 세염색체 증후군 21의 양성예측도는 87%, 세염색체 증후군 18의 경우 68%, 세염색체 증후군 13의 경우는 57%의 양성예측도를 보인다 [5-9]. 태아 DNA 선별검사의 주요 홀배수체에 대한 위양성율은 약 1%이며, 특히 세염색체 증후군 21에 대한 위양성율은 더 낮은 것으로 알려져 있다. 이는 주로 태반 모자이씨즘, 모성 홀배수체, 모성 미세결실, 악성종양, 쌍태아 소실(vanishing twin) 등에 의해 영향을 받을 수 있다.

성염색체 홀배수체의 발견율은 90% 이상이며 위양성율은 약 1%이다 [6,10-12]. 또한, 전향적으로 수집한 검체에서 성염색체 홀배수체의 양성예측도는 48.4% (30-67%)로 보고되었다 [6]. 태아 DNA 선별검사를 통하여 임상적 중요도가 다양할 수 있는 성염색체 이상이 발견될 수 있으며, 모성 성염색체 모자이씨즘에 의한 위양성

이 나타날 수 있음을 임신부에게 설명해야 한다.

미세결실에 대한 선별검사는 임상연구에서 검증되지 않았으며, 민감도와 특이도는 불확실하다. 미세결실의 발생률이 1–1.5%로 낮기 때문에 양성예측도도 3.8–17%로 매우 낮아 임상적 유용성은 불명확하다 [13].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

태아 DNA 선별검사는 진단적 정확도 및 유용성이 매우 높은 검사임은 분명하나, 현재 국내에서는 전문단체에 의한 태아 DNA 선별검사의 가이드라인이 없다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

비침습적 검사를 통해 주요 염색체 홀배수체에 대한 민감도 및 양성예측도가 높아 태아 유산의 위험성이 있는 침습적 검사의 횟수를 줄일 수 있으며 임신 제1삼분기에 시행할 수 있어 염색체 이상을 조기에 선별할 수 있다.

b. 위해:

고비용의 검사비용을 고려해야 하며, 확진검사가 아니므로 선별검사로서의 한계점에 대한 설명을 해야 한다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없을 것이다.

근거 논문

Author	Gil MM, 2015 [5]
Design	Systemic review
Subjects	In total, 37 relevant studies were identified and these were used for the meta-analysis on the performance of cfDNA testing in screening for aneuploidies. These studies reported cfDNA results in relation to fetal karyotype from invasive testing or clinical outcome.

Purpose	To review clinical validation or implementation studies of maternal blood cell-free (cf) DNA analysis and define the performance of screening for fetal trisomies 21, 18 and 13 and sex chromosome aneuploidies.
Results	Weighted pooled detection rates (DR) and false-positive rates (FPR) in singleton pregnancies were 99.2% (95% CI, 98.5-99.6%) and 0.09% (95% CI, 0.05-0.14%), respectively, for trisomy 21, 96.3% (95% CI, 94.3-97.9%) and 0.13% (95% CI, 0.07-0.20) for trisomy 18, 91.0% (95% CI, 85.0-95.6%) and 0.13% (95% CI, 0.05-0.26%) for trisomy
Results	13, 90.3% (95% CI, 85.7-94.2%) and 0.23% (95% CI, 0.14-0.34%) for monosomy X and 93.0% (95% CI, 85.8-97.8%) and 0.14% (95% CI, 0.06-0.24%) for sex chromosome aneuploidies other than monosomy X. For twin pregnancies, the DR for trisomy 21 was 93.7% (95% CI, 83.6-99.2%) and the FPR was 0.23% (95% CI, 0.00-0.92%).
Level of evidence	1++

Author	Porreco RP, 2014 [6]
Design	prospective multicenter observational study
Subjects	A total of 3430 patients were analyzed for demographic characteristics and medical history.
Purpose	To validate the clinical performance of massively parallel genomic sequencing of cell-free deoxyribonucleic acid contained in specimens from pregnant women at high risk for fetal aneuploidy to test fetuses for trisomies 21, 18, and 13; fetal sex; and the common sex chromosome aneuploidies (45, X; 47, XXX; 47, XXY; 47, XYY)
Results	There were 137 fetuses with trisomy 21, 39 with trisomy 18, and 16 with trisomy 13 for a prevalence rate of the common autosomal trisomies of 5.8%. There were no false-negative results for trisomy 21, 3 for trisomy 18, and 2 for trisomy 13; all 3 false-positive results were for trisomy 21. The positive predictive values for trisomies 18 and 13 were 100% and 97.9% for trisomy 21. A total of 8.6% of the pregnancies were 21 weeks or beyond; there were no aneuploid fetuses in this group. All 15 of the common sex chromosome aneuploidies in this population were identified, although there were 11 false-positive results for 45,X. Taken together, the positive predictive value for the sex chromosome aneuploidies was 48.4% and the negative predictive value was 100%.
Level of evidence	2++

Author	Mazloom AR, 2013 [10]
Design	Nested case/control study
Subjects	Massively parallel sequencing was performed on ccf DNA isolated from the plasma of 1564 pregnant women with known fetal karyotype.

Purpose	Whole-genome sequencing of circulating cell free (ccf) DNA from maternal plasma has enabled noninvasive prenatal testing for common autosomal aneuploidies. The purpose of this study was to extend the detection to include common sex chromosome aneuploidies (SCAs): [47,XXX], [45,X], [47,XXY], and [47,XYY] syndromes.
Results	In the training cohort, the new algorithm had a detection rate (DR) of 100% (95%CI: 82.3%, 100%), a false positive rate (FPR) of 0.1% (95%CI: 0%, 0.3%), and nonreportable rate of 6% (95%CI: 4.9%, 7.4%) for SCA determination. The blinded validation yielded similar results: DR of 96.2% (95%CI: 78.4%, 99.8%), FPR of 0.3% (95%CI: 0%, 1.8%), and nonreportable rate of 5% (95%CI: 3.2%, 7.7%) for SCA determination
Level of evidence	2++

참고문헌

1. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:137 e1-8.
2. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:374 e1-6.
3. Alamillo CM, Krantz D, Evans M, Fiddler M, Pergament E. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn* 2013;33:251-6.
4. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *European journal of human genetics : EJHG* 2012;20:521-6.
5. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249-66.
6. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Obstetrix Collaborative Research N, Ehrich M, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:365 e1-12.
7. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal diagnosis and therapy* 1995;10:356-67.
8. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:15-33.
9. Verweij EJ, de Boer MA, Oepkes D. Non-invasive prenatal testing for trisomy 13: more harm than good? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:112-4.

10. Mazloom AR, Dzakula Z, Oeth P, Wang H, Jensen T, Tynan J, et al. Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013;33:591-7.
11. Samango-Sprouse C, Banjevic M, Ryan A, Sigurjonsson S, Zimmermann B, Hill M, et al. SNP-based non-invasive prenatal testing detects sex chromosome aneuploidies with high accuracy. *Prenat Diagn* 2013;33:643-9.
12. Nicolaides KH, Musci TJ, Struble CA, Syngelaki A, Gil MM. Assessment of fetal sex chromosome aneuploidy using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:1-6.
13. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2016;18:1056-65.

KQ 3. 태아 DNA 선별검사 후 어떠한 상담이 필요한가?

권고사항	1. 검사 결과가 저위험군이라는 것이 ‘유전적으로 문제가 없는 태아’라는 뜻은 아니라는 것을 임신부가 충분히 이해하도록 해야 한다. 2. 결과 분석에 실패한 경우, 재검 보다는 침습적 진단검사를 고려해야 한다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

태아 DNA 선별검사는 태아의 염색체 이상의 위험도가 높은 경우에 침습적 검사로 태아의 조직을 얻어서 얻는 방법 대신 모체의 혈액에 있는 태아 DNA를 검사하는 것이다. 현재 가능한 선별 검사는 모두 다운증후군, 에드워드증후군, 파타우증후군만을 선별할 수 있다. 다른 염색체 삼배수, 사배수 이상, 염색체의 구조적 이상은 현재 널리 사용되는 태아 DNA 선별검사로 선별할 수 없다 [1]. 태아 DNA 선별검사의 한계점과 비용-효과에 대한 근거가 부족하다는 것을 고려할 때 이 검사를 모든 임신부에게 권장하는 것은 바람직하지 않다 [2]. 다만 환자의 자율성을 존중하여 검사의 이득과 위험, 한계, 가능한 대체적인 검사에 대해 알릴 필요가 있다 [2]. 태아 DNA 선별검사는 다운증후군에 있어 99%이상의 높은 민감도와 특이도를 보이지만 에드워드증후군과 파타우증후군에 대해서는 이보다 낮은 정확도를 보인다 [3]. 연구마다 차이가 있으나 에드워드증후군과 파타우증후군에 대한 특이도는 45–97.9%, 다운증후군에 대해서는 84–100%로 나타난다 [3,4].

태아 DNA 선별검사 결과를 얻는데 실패하는 경우는 많게는 약 12.7%로 보고되고 있다 [5]. 태아 DNA 선별검사가 실패할 위험은 임신 주수가 낮거나 삼배수체 임신, 임신부가 비만한 경우에 높다 [6,7]. 검사 실패로 다시 검사를 시도하는 경우 46–97%의 환자가 결과를 얻는데 성공했다 [7].

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진 바 없다. 국외 권고를 보면 2015년 SMFM 가이드라인을 보면 태아 DNA 선별검사 결과가 나온 임신부는 산과전문의, 임상유전학자 혹은 전문적 유전상담사에게 의뢰하여 해당 검사의 양성 예측도와 위양성 가능성에 대한 상담을 받아야 한다고 하고 있다. ACMG (2016)에서도 no-call 결과가 나온 경우 재검을 권하는 것은 적절하지 않으며 특히 심각한 비만 임신부에서는 태아 DNA 선별검사 외의 선별검사를 추천하라고 하고 있다. 2013년에 나온 SOGC 가이드라인에서는 태아 DNA 선별검사는 고위험군 임신

부에게 권할 수 있으며 임신부에게 검사 전 검사의 한계를 반드시 설명하라고 하고 있다:

KQ 3. 태아 DNA 선별검사 후 어떠한 상담이 필요한가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
SMFM 2015	태아 DNA 선별검사의 양성결과가 나온 임신부는 산과전문의, 임상유전학자 혹은 전문적 유전상담사에게 의뢰하여 해당 검사의 양성 예측도와 위양성 가능성에 대한 상담을 받아야 한다고 하고 있다.	B	2++
ACMG 2016	no-call 결과가 나온 경우 재검을 권하는 것은 적절하지 않으며 특히 심각한 비만 임신부에서는 태아 DNA 선별검사 외의 선별 검사를 추천하라고 하고 있다.	B	2++
SOGC 2013	태아 DNA 선별검사는 양수천자술을 받게 될 고위험군 임신부에서 21, 18, 13 세염색체 증후군(trisomy)을 선별하기 위한 검사로 이 검사의 한계에 대해서 상담한 후에 시행해야 한다.	B	2++

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	SMFM 2015	ACMG 2016	SOGC 2013
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	N	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	N	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	Y	N	Y
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	U	U	U
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ACOG 2016	NSGC 2013	SOGC 2013
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	U	U	U
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거 요약

태아 DNA 선별검사는 비침습적인 검사이면서 다운증후군, 에드워드스증후군, 파타우증후군을 선별하는 데에 높은 민감도와 낮은 위양성도를 보인다. 그러나 일부 연구에서 소수의 위양성 사례와 위음성 사례를 보고한 바 있다 [8,9]. 따라서 태아 염색체 이상을 확진하기 위한 침습적 검사 없이 명확한 진단을 내리는 것은 부적절하며, 또한 검사 결과가 음성이라는 것이 태아의 염색체가 모두 정상이라는 것을 의미하는 것이 아니라는 것을 충분히 설명하는 것이 필요하다 [10].

태아 DNA 선별검사를 받은 후 결과를 얻는데 실패하는 경우 해당 임신부는 에드워드스증후군, 파타우증후군과 같은 세염색체 이상이 있을 위험이 높다 [11,12]. 또한 재검을 할 경우 결과를 얻는데 성공할 확률은 높게는 80–90%이나 낮게는 45–50%이다 [7]. 그 외에도 재검 결과를 기다리면서 임신을 지속하는 것보다 확진 검사를 빨리 받기를 원하는 경우도 있을 수 있다. 따라서 결과를 얻는데 실패한 임신부에서는 이를 고려하여 태아 DNA 선별검사를 반복하는 것을 권장하지 않는다. 임신부의 비만 또한 검사에 실패하는 원인으로 알려져 있으며 임신부의 몸무게가 113 kg (250 lb)을 넘는 경우 약 20%에서, 159 kg (350 lb)을 넘는 경우 약 50%에서 태아 DNA 선별검사 결과를 얻는데 실패하는 것으로 알려져 있다 [13]. 따라서 이러한 심각한 비만 임신부에서는 태아 DNA 선별검사가 최적의 선별검사가 아닐 수 있다 [2].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내 대부분의 의료 기관에서 태아 DNA 선별검사를 시행하고는 있으나 일관된 대상 기준이 없어 임신부가 스스로 원하는 경우나 고위험군의 임신부에서 선택적으로 시행하고 있다. 이 검사의 시행과 해석에 대해 정확한 정보로 상담이 가능한 유전 상담사나 유전학자는 드물며 대개 산과 전문의가 검사 안내와 결과 해석, 양성 검사 결과에 대한 처치까지 담당하고 있다. 아직 국내 임신부에서의 검사의 정확도, 정밀도에 대한 근거가 부족하여 검사에 대한 정보는 거의 모두 외국의 자료에 의존하여 제공하고 있다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

비침습적 검사를 통해 가장 민감하게 다운, 에드워드, 파타우증후군을 선별해 낼 수 있다.

b. 위해:

위양성으로 인한 스트레스와 고가의 검사비용을 고려해야 한다. 또한 검사 음성이 태아의 염색체가 모두 정상이라는 의미가 아니기 때문에 위음성 결과에 대한 오해의 위험이 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없을 것이다.

근거 논문

Author	Pergament, 2014 [12]
Design	Prospective observational study
Subjects	1064 mothers who were ≥ 18 years of age with a singleton pregnancy of at least 7 weeks of gestation, and signed an informed consent

Results	The fetal fraction decreased with increased maternal weight, it was lower in women of Afro-Caribbean origin than in Caucasians and increased with fetal crown-rump length, serum pregnancy-associated plasma protein-A, serum free β -human chorionic gonadotropin, smoking and trisomy 21 karyotype. The median fetal fraction was 10.0% (interquartile range, 7.8–13.0%) and this decreased with maternal weight from 11.7% at 60 kg to 3.9% at 160 kg. The estimated proportion with fetal fraction below 4% increased with maternal weight from 0.7% at 60 kg to 7.1% at 100 kg and 51.1% at 160 kg.
Level of evidence	2 ++

Author	Willems, 2014 [9]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Between March 2013 and December 2013, more than 4,000 NIPT tests were performed by GENDIA (Genetic Diagnostic Network, Antwerp, Belgium). The first 3,000 NIPT tests in pregnancies from Belgium and the Netherlands were selected for this study.
Results	In 47 of the 57 the NIPT result was confirmed by genetic testing of material obtained by amniocentesis or chorionic biopsy, and no false-positive results were recorded. The false-negative rate as determined on more than 2000 women that had delivered at the time of reporting was low, and so far only 2 false-negative results were reported (one trisomy 18 and one trisomy 21). The failure rate where no NIPT result could be obtained after repeated sampling was 0.90%.
Level of evidence	2 ++

Author	Norton, 2015 [11]
Design	Prospective observational study
Subjects	15,841 women
Results	The AUC for trisomy 21 was 0.999 for 태아 DNA 선별검사 testing and 0.958 for standard screening ($P=0.001$). Trisomy 21 was detected in 38 of 38 women (100%; 95% confidence interval [CI], 90.7 to 100) in the 태아 DNA 선별검사-testing group, as compared with 30 of 38 women (78.9%; 95% CI, 62.7 to 90.4) in the standard-screening group ($P=0.008$). False positive rates were 0.06% (95% CI, 0.03 to 0.11) in the 태아 DNA 선별검사 group and 5.4% (95% CI, 5.1 to 5.8) in the standard-screening group ($P<0.001$). The positive predictive value for 태아 DNA 선별검사 testing was 80.9% (95% CI, 66.7 to 90.9), as compared with 3.4% (95% CI, 2.3 to 4.8) for standard screening ($P<0.001$).
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Langlois S, Brock J-A, Douglas Wilson R, Audibert F, Brock J-A, Carroll J, et al. Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2013;35:177-81.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Electronic address eso. SMFM Statement: clarification of recommendations regarding cell-free DNA aneuploidy screening. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:753-4.
3. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, van den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014;211:365.e1-12.
4. Petersen AK, Cheung SW, Smith JL, Bi W, Ward PA, Peacock S, et al. Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2017;217:691.e1-e6.
5. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn* 2012;32:1233-41.
6. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6.
7. Palomaki GE, Kloza EM. Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down syndrome, and impact of repeat testing. *Genetics In Medicine* 2018.
8. Mennuti MT, Cherry AM, Morrisette JJ, Dugoff L. Is it time to sound an alarm about false-positive cell-free DNA testing for fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:415-9.
9. Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, Bekedam D, Segers N, Deboulle K, et al. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts, views & vision in ObGyn* 2014;6:7-12.
10. Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2015;126:e31-7.
11. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589-97.
12. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124:210-8.
13. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:26-32.

KQ 4. 태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사보다 우월한가?

권고사항	태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사보다 모든 면에서 우월하지는 않으므로 우선적으로 권고할 수는 없다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

20년 동안 산전 검사는 눈부신 발전을 거듭하였다. 모든 산전 검사는 각각의 장점과 단점을 가지고 있고, 모든 면에서 최고인 산전 검사는 없다 [1]. 태아 DNA 선별검사 또한 많은 장점이 있지만 한계와 단점도 분명히 가지고 있다. 태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사와 비교할 때 장점은, 다운증후군에 대한 민감도와 특이도가 더 높으므로, 침습적 검사를 권고해야 하는 경우가 줄어들고, 따라서 검사에 따른 태아 유산의 가능성이 낮아진다는 것이다. 좀 더 이른 시기에 검사를 할 수 있는 장점도 있다. 단점으로는 비용이 많이 들고, 임신부의 비만 등으로 fetal fraction이 낮은 경우 검사 결과를 해석할 수 없는 경우가 있다 (No call). 2차적인 선별검사로 사용될 경우 진단 시기가 늦어 질 수 있고, 태아 DNA 선별검사로 선별되지 않는 다른 염색체 이상은 발견할 수 없다 (residual risk 2%) [2]. (Table 1) 신경관결손 검진이 안되므로 태아 DNA 선별검사에서 저위험군인 경우 신경관결손 선별검사(MSAFP)를 따로 받아야 한다. 따라서 태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사를 완전히 대체할 수는 없고 상호보완적으로 사용할 수 있다.

Table 1. Comparison of prenatal screening and diagnostic testing options for fetal aneuploidy [3]

Test	DR T21, %	DR all aneuploidies, %	SPR, %
First-trimester screen	80	69	5
Sequential/Integrated screen	93	82	5
Cell-free DNA screen	99	72	1-9*
Chorionic villus sampling	>99	>99	1
Amniocentesis	>99	>99	0.2

DR, detection rate; SPR, screen positive rate

*include all result that required further follow up (ie, failed cf-DAN tests)

기존 권고 요약 및 평가

KQ 4. 태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사보다 우월한가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
SMFM 2015	태아 DNA 선별검사의 이상적인 적용 대상은 다음과 같다. · 분만시 임신부 나이가 35세가 넘는 경우 · 초음파 소견상 태아 염색체 이상(trisomy 13,18, 21)의 가능성이 증가한 경우 · 이전 임신에서 상염색체 홀배수체(aneuploidy)가 있었던 경우(trisomy 13,18, 21) · 모체혈청 선별검사서 고위험군이 나온 경우 · 부모의 염색체 이상으로 인해 태아가 13, 21 세염색체 증후군(trisomy) 위험도가 증가한 경우	1B	Moderate
ACMG 2016	모든 임신부에게 태아 DNA 선별검사는 흔한 세염색체 증후군(trisomy 13,18, 21)에 대해 가장 민감한 선별검사라는 것을 알려 주어야 한다.	제시안함	제시안함
ACOG 2015	모든 임신부에게 검사를 하지 않는 것을 포함해서 다양한 산전 선별검사와 진단검사의 장단점과 한계에 대해 설명해야 한다. 태아 DNA 선별검사의 여러가지 한계와, 제한적인 비용-효용(cost-effectiveness) 연구를 고려할 때, 아직까지는 일반 임신부에게 가장 적절한 선택은 모체혈청 선별검사이다.	제시안함	제시안함
RANZCOG 2016	모든 임신부에게 산전진단에 대한 정보를 제공하고 발견할 수 있는 홀배수의 범위와 가능한 선별 검사 및 진단검사의 특성에 대한 토론 기회를 제공해야 한다.	C	III-3

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)				
	SMFM 2015	ACMG 2016	ACOG 2015	RANZCOG 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	U	N	U
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	U	N	N	N
근거 선택 기준이 명확하다.	U	N	N	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	U	U	U	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	U	U	U	U
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	U	Y

결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	N	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	U	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	N	U	N	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N	N	N	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	U	Y	N	U

평가수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SMFM 2015	ACMG 2016	ACOG 2015	RANZCOG 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	U	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	N	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	U	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	U	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y

근거 요약

태아 DNA 선별검사는 저위험군과 고위험군에서 모두 비슷한 정도의 민감도와 특이도를 나타냈다. 그렇지만 검사의 양성 예측도(positive predictive value, PPV)는 저위험군에서 더 낮다. 또한 모체 혈액에서 태반에서 유래된 DNA 양이 부족해서 분석이 불가능한 경우가 있다 (No call). 태아 DNA 선별검사는 모체혈청 선별검사를 통

해 진단되는 염색체 이상의 16.9%는 발견할 수 없다. 즉 모체혈청 선별검사에서 고위험군인 경우 태아 DNA 선별검사를 할 경우 염색체 이상의 가능성이 2% 정도 잔존한다(residual risk 2%). 태아 DNA 선별검사의 고비용으로 인해 모든 임신부를 대상으로 태아 DNA 선별검사를 시행하는 것은 비용 효과적이지 않다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

우리나라는 심각한 저출산이 지속되고 있지만 오히려 35세 고령 임신부는 늘어나는 추세이다. 따라서 태아 DNA 선별검사에 대한 수요는 더 증가할 것으로 예상된다. 반면에 태아 DNA 선별검사를 제공하는 회사는 국내 회사만 5개가 넘고, 글로벌 기업까지 포함하면 10개가 넘는다. 그렇지만 아직까지 국가적인 차원의 정도 관리 프로그램이 없고, 검사를 제공하는 회사들은 과열된 경쟁으로 판촉에만 몰두하고 있는 듯하다. 국내 대부분의 의료기관에서 태아 DNA 선별검사를 제공하고 있지만 적절한 가이드라인이 없는 것도 우려되는 상황이다. 한국의 실정에 맞는 가이드라인의 제작과 국가적인 차원의 정도관리 프로그램 및 담당 의료진을 위한 충분한 교육이 필요하다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

비침습적 검사를 통해 가장 이른 시기에 비교적 정확하게 다운, 에드워드, 파타우증후군을 선별해 낼 수 있다. 따라서 불필요한 침습적인 검사가 줄어들고, 검사에 따른 태아 유산의 위험성 또한 감소할 수 있다.

b. 위해:

검사의 높은 민감도로 인해서 고위험군으로 나올 경우 위양성의 가능성이 있음에도 불구하고 진단검사를 통한 확진 없이 임신을 종결할 가능성이 있고, 검사의 고비용에 따른 의료비 상승의 가능성이 있다. 또한 선별의 대상이 되는 염색체 이상이 5가지 정도 이므로, 그 외의 염색체 이상의 진단율이 떨어질 수 있다(불균형 전좌, 결손, 중복, 모자이시즘 등). 침습적인 검사가 줄어들음으로 인해서 산부인과 전문의 수련기간 동안 술기를 습득할 기회가 점점 줄어들고, 침습적인 검사에 익숙한 전문의가 줄어들 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없을 것이다.

근거 논문

Author	NORTON ME, 2015 [4]
Design	Prosepective study
Subjects	18955 women
Purpose	Compare the performance characteristics of the Tandem Test for T21 detection (Tandem T21 Test) with a standard first-trimester screening test based on the combination of serum screening (PAPP-A, hCG or free β -hCG) and NT measurement (combined first-trimester screening), as determined by the difference in the area under the receiver-operating characteristic curves (AUC of the ROC) of the two modalities, in the general screened population.
Results	Of 18,955 women who were enrolled, results from 15,841 were available for analysis. The mean maternal age was 30.7 years, and the mean gestational age at testing was 12.5 weeks. The AUC for trisomy 21 was 0.999 for cfDNA testing and 0.958 for standard screening ($P=0.001$). Trisomy 21 was detected in 38 of 38 women (100%; 95% confidence interval [CI], 90.7 to 100) in the cfDNA-testing group, as compared with 30 of 38 women (78.9%; 95% CI, 62.7 to 90.4) in the standard-screening group ($P=0.008$). False positive rates were 0.06% (95% CI, 0.03 to 0.11) in the cfDNA group and 5.4% (95% CI, 5.1 to 5.8) in the standard-screening group ($P<0.001$). The positive predictive value for cfDNA testing was 80.9% (95% CI, 66.7 to 90.9), as compared with 3.4% (95% CI, 2.3 to 4.8) for standard screening ($P<0.001$).
Level of evidence	2 ++

Author	Kuppermann M, 2014 [5]
Design	Randomized controlled trial
Subjects	710 women
Purpose	To analyze the effect of a decision-support guide and elimination of financial barriers to testing on use of prenatal genetic testing and decision making among pregnant women of varying literacy and numeracy levels.
	Women randomized to the intervention group, compared with those randomized to the control group, were less likely to have invasive diagnostic testing (5.9% vs 12.3%; odds ratio [OR], 0.45 [95% CI, 0.25-0.80]) and more likely to forgo testing altogether (25.6% vs 20.4%; OR, 3.30 [95% CI, 1.43-7.64], reference group screening followed by invasive testing). Women randomized to the intervention group also had higher knowledge scores (9.4 vs 8.6 on a 15-point scale; mean group difference, 0.82 [95% CI, 0.34-1.31]) and were more likely to correctly estimate the amniocentesis-related miscarriage risk (73.8% vs 59.0%; OR, 1.95 [95% CI, 1.39-2.75]) and their estimated age-adjusted chance of carrying a fetus with trisomy 21 (58.7% vs 46.1%; OR, 1.66 [95% CI, 1.22-2.28]). Significant differences did not emerge in decisional conflict or regret.
Level of evidence	2 ++

Author	Chetty S, 2013 [6]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	638 screen positive patients
Purpose	The aim of this study was to investigate how the introduction of noninvasive prenatal testing (NIPT) impacted women's testing choices following a positive prenatal screening (PNS) result.
Results	Between March 2012 and February 2013, 398 screen positive women were seen: 156 (39.2%) underwent invasive testing, 157 (39.4%) had NIPT and 84 (21.1%) declined further testing. In the prior year, 638 screen positive patients were seen: 301 (47.2%) had invasive testing and 337 (52.8%) declined. The rate of invasive testing declined significantly ($p = 0.012$). Moreover, fewer women declined follow-up testing after introduction of NIPT, 21.2% versus 52.8%, $p \leq 0.001$. Race/ethnicity and timing of results (first versus second trimester) were predictors of testing choices; payer and maternal age were not
Level of evidence	2 ++

Author	Norton ME, 2014 [2]
Design	Retrospective observational study
Subjects	1,324,607 women
Purpose	To estimate how many additional chromosomal abnormalities can be detected by diagnostic testing compared with noninvasive prenatal testing in a high-risk prenatal population. .
Results	Of 1,324,607 women who had traditional screening during the study period, 68,990 (5.2%) were screen-positive. Of screen-positive women, 26,059 (37.8%) underwent invasive diagnostic testing and 2,993 had an abnormal result (11.5%). Of these, 2,488 (83.1%) were predicted to be detectable with current noninvasive prenatal testing methods, and 506 (16.9%) were considered not currently detectable. Trisomy 21 accounted for 53.2% of the abnormal results ($n=1,592$). Common aneuploidies, detectable by noninvasive prenatal testing, comprised a higher percentage of abnormal results in older women ($P<.01$).
Level of evidence	2 ++

Author	Alamillo CM, 2013 [7]
Design	Retrospective observational study
Subjects	23,329 screenings
Purpose	This study aimed to assess the efficacy of first-trimester aneuploidy screening in a single clinical setting.

Results	Of the 23 329 first-trimester screenings, 6.3% were screen positive: 5.7% for Down syndrome only, 0.4% for trisomies 13/18 only, and 0.3% for Down syndrome and trisomies 13/18. An abnormal karyotype was present in 3.9% of screen positives for Down syndrome, 13.8% of screen positives for trisomies 13/18, and 45.9% of screen positives for both Down syndrome and trisomies 13/18. Of the 97 pregnancies found to have an abnormal karyotype, 29.9% had chromosome abnormalities other than trisomy 13, 18, or 21, with expected clinical outcomes ranging from likely benign to uniformly lethal.
Level of evidence	2 ++

Author	O'Leary P, 2013 [8]
Design	Retrospective study
Subjects	32,478 Singleton pregnancy
Purpose	To analyse the cost-effectiveness and performance of noninvasive prenatal testing (NIPT) for high-risk pregnancies following first-trimester screening compared with current practice.
Results	The introduction of NIPT would reduce the number of invasive diagnostic procedures and procedure-related fetal losses in high-risk women by 88%. If NIPT was adopted by all women identified as high risk by first-trimester combined screening, up to 7 additional Down syndrome fetuses could be confirmed. The cost per trisomy 21 case confirmed, including NIPT was 9.7% higher (\$56,360) than the current prenatal testing strategy (\$51,372) at a total cost of \$3.91 million compared with \$3.57 million over 2 years.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics CoG, the Society for Maternal-Fetal M. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol 2016;127:e123-37.
2. Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. Obstet Gynecol 2014;124:979-86.
3. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Electronic address pso. #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. Am J Obstet Gynecol 2015;212:711-6.
4. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med 2015;372:1589-97.
5. Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, Nakagawa S, Gregorich SE, Sit A, et al. Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:1210-7.

6. Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenat Diagn* 2013;33:542-6.
7. Alamillo CM, Krantz D, Evans M, Fiddler M, Pergament E. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn* 2013;33:251-6.
8. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:425-33.

KQ5. 태아 DNA 선별검사는 임신 몇 주부터 시행할 수 있는가?

권고사항	임신 10주 이후에 시행할 것을 권장한다.		
권고등급	A	근거수준	2++

개요

태아 DNA 선별검사의 원리는 태아 DNA가 태반에서부터 유래되는 것을 모체 혈액에서 발견되는 것으로 모체의 혈액에서 발견되는 시기부터 이론적으로 가능하다. 모체의 혈액 내 태아 DNA의 양은 임신 주수에 비례하여 증가하는 경향을 보이기에 너무 이른 주수에 시행할 경우 검사 실패의 가능성이 높다. 하지만 임신 10주 이후부터 태아 DNA 분획도는 최소 10% 이상으로 유지되기 때문에 이전 시행되던 혈청학적 검사보다는 이른 주수에 시행될 수 있다는 장점이 있다.

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진 바 없다. 국외 권고를 보면 2016 ACMG에서는 임신 10주 이후부터 분만 전까지 가능하며 2016 RANZOOG 가이드라인을 보면 태아 DNA 선별검사는 임신 10주 이후에 시행하는 것이 믿을 만하다고 하고 있다. SMFM에서는 임신 10주 이전에는 태아 DNA양이 적어 정확한 검사를 얻기 힘들다고 명시하였으나 2015 ISPD에서는 빠르면 9~10주 사이에 시행될 수 있다고 권고한다. 2016 ACMG에서도 9주에서 10주 사이에 시행할 수 있다고 명시하고 있다.

KQ5. 태아 DNA 선별검사는 임신 몇 주부터 시행할 수 있는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
SMFM 2015	임신 10주 이전에는 태아 DNA 양이 적어 정확한 검사결과를 얻기가 힘들다.	제시안함	제시안함
ACMG 2016	태아 DNA 선별검사는 기존 선별검사보다 이른 시기부터 시행할 수 있어서, 임신 10주 이후부터 분만 전 언제나 가능하다.	제시안함	제시안함
ISPD 2015	태아 DNA 선별검사는 임신 9-10주부터 시행 가능하다.	제시안함	제시안함

ACOG 2015	태아 DNA 선별검사는 임신 9주부터 분만 전까지 시행 가능하다.	제시안함	제시안함
RANZCOG 2016	태아 DNA 선별검사는 임신 10주 이후에 시행하는 것이 믿음만 하다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SMFM 2015	ACMG 2016	ACOG 2015	ISPD 2015	RANZCOG 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	Y	Y	Y	Y	Y
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y	Y
메타분석을 하였다면, 통계분석은 적절한가?	N	N	N	N	N
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	Y	Y	Y	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	Y	Y	Y	Y	Y

3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	Y	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	N	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)					
	SMFM 2015	ACMG 2016	ACOG 2015	ISPD 2015	RANZCOG 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	U	U	U	U	U
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	U	U	Y	Y	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y	Y

근거요약

이전 논문에서 태아 DNA 분획도는 임신 10주에서 22주 사이에는 임신부 혈액에서 일정하게 유지되며 인종, 임신부 나이에 변화되지 않고 임신 주수에도 영향받지 않는다고 보고 되었다 [1]. 하지만 최근 논문에서는 임신 주수와 태아 DNA 분획도는 강한 연관성이 있으며 주당 증가 속도가 일정하게 유지됨을 보고한 바 있다 [2,3]. 임신 10주에서 21주 사이에 태아 DNA 분획도의 증가속도는 주당 0.1%로 일정하게 유지되며 21주 이후에는 증가 속도가 주당 1%로 상승된다 [3]. 하지만 대다수의 임신부의 경우 태아 DNA 분획도는 4% 이상으로 태아 DNA 선별검사를 수행하기에 적절한 값 이상이므로 10주 이후에 시행할 수 있다. 하지만 임신 9주 미만에서 검사를 시행할 때는 실패하는 비율이 높으며 9주 미만시에는 72.6%만 결과를 얻는데 성공하였다 [4]. 따라서 태아 DNA 선별검사는 10주 이후에 시행하는 것이 타당하다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내 대부분 의료기관에서는 태아 DNA 선별검사는 임신 10주 이상에서 검사할 것을 안내하고 있다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

다른 비침습적 선별검사보다 이른 주수에 태아 염색체 이상을 선별해 낼 수 있다.

b. 위해:

10주 이전에는 결과를 알 수 없는 경우가 많아 고가의 검사 비용을 고려해야 한다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다

근거 논문

Author	Pergament, 2014 [4]										
Design	Cohort study										
Subjects	1064 pregnancy blood samples of at least 10 weeks										
Results	<p>Of the 1,051 samples considered within the specifications for testing, a result was obtained for 966 (91.9%) samples; this includes samples of less than 9 weeks of gestation, which have a significantly higher no-call rate</p> <p>Table 1. Proportion of Samples Returning a Result, by Gestational Age</p> <table> <tr> <th>Gestational Age (wk)</th><th>Results Reported</th></tr> <tr> <td>10 or more (n=900)</td><td>847 (94.1)</td></tr> <tr> <td>9 or more (n=956)</td><td>897 (93.8)</td></tr> <tr> <td>9.0-9.9 (n=56)</td><td>50 (89.3)</td></tr> <tr> <td><9 (n=95)</td><td>69 (72.6)</td></tr> </table> <p>Data are n (%).</p>	Gestational Age (wk)	Results Reported	10 or more (n=900)	847 (94.1)	9 or more (n=956)	897 (93.8)	9.0-9.9 (n=56)	50 (89.3)	<9 (n=95)	69 (72.6)
Gestational Age (wk)	Results Reported										
10 or more (n=900)	847 (94.1)										
9 or more (n=956)	897 (93.8)										
9.0-9.9 (n=56)	50 (89.3)										
<9 (n=95)	69 (72.6)										
Level of evidence	2++										

참고문헌

1. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn.* 2012;32:1233-41.
2. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:137.e1-8.
3. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013;33:662-6.
4. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol.* 2014;124:210-8.

KQ 6. 태아 DNA 선별검사는 다태임신에서 시행할 수 있는가?

권고사항	현재까지는 단태임신에서의 효용성에 미치지 못하고 있어 권고되지 않는다.		
권고등급	B	근거수준	1+

개요

다태임신에서 태아 DNA 선별 검사는 현재까지 제한적이다. 연구가 시행되었으나 그 수가 단태임신에 비해 적 으며 민감도도 단태임신에 비해 높지 않은 편이다. 무엇보다 검사 결과가 각각의 태아의 위험도를 구분 할 수 없으며 현재는 삼태 이상 임신에서는 정보가 없는 상태이다.

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진 바 없다. 국외 권고를 보면 2015년 SMFM 가이드라인은 선별검사 보고 들이 소수에 그치고 있어 권장하기에는 제한적이라고 평가한다. 2015 ACOG와 SMFM 2015 가이드라인에서 도 다태임신에서 태아 DNA 선별검사는 권고되지 않고 있다. 2016 RANZCOG에서는 단태임신에 비해 연구수 가 적고 검사 불가 판정 비율이 더 높기 때문에 검사를 시행하기 전 충분한 상담이 필요하다고 명시하고 있다.

KQ6 태아 DNA 선별검사는 다태임신에서 시행할 수 있는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
SMFM 2015	다태임신에서 태아 DNA 선별검사 보고들이 소수에 그치고 있어서, 권장 하기에는 제한점이 많다.	제시안함	제시안함
ACOG 2015	태아 DNA 선별검사는 다태임신에서는 권고되지 않는다.	제시안함	제시안함
RANZCOG 2016	단태임신에 비해 적은 숫자의 연구에서 보고된 것들이 있으며, 아직까지의 결과는 단태임신의 결과에 비해 민감도가 많이 부족한 결과를 보이고 있다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SMFM 2015	ACOG 2015	RANZCOG 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	N	N	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	N	N	N
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	N	N	N
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다.	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SMFM 2015	ACOG 2015	RANZCOG 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	N	N	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	N	N	N
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y

해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거요약

보고된 연구들에서 쌍태임신에서 태아 DNA 선별검사는 단태아 임신에 비해 낮은 태아 DNA 분획도 (10.0% 대 7.4% or 11.7% 대 8.7%)가 보고되고 있다[1,2]. 또한 보고되는 연구들에서 쌍태아 임신에서 실패율이 더 높게 보고 되고 있다 [2,3] 따라서 다태아 임신에서 태아 DNA 선별검사는 단태아임신의 효용성에 미치지 못하고 있어 선별검사로의 시행은 부적절하다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

다태임신에서 태아 DNA 선별검사가 일부에서 시행되고 있지만, 누적된 결과를 보여주는 국내 자료가 없다.

나. 이득과 이해

a. 이득:

비침습적 검사를 통해 다른 검사보다 이른 주수에 염색체 이상을 선별할 수 있다.

b. 위해:

결과 해석 시 어느 쪽 태아의 위험도임을 분석할 수 없고 민감도도 기존 검사 보다 낮기에 검사결과의 부정확성 및 고가의 추가 비용을 감수해야 한다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Del Mar Gil,2014 [1]
Design	Prospective study
Subjects	Risk for trisomies 21, 18 and 13 by cfDNA testing were estimated in stored plasma samples obtained at 11–13 weeks' gestation from 207 pregnancies with known outcome and prospectively in 68 twin pregnancies undergoing screening at 10–13 weeks.
Results	The median of the lower fetal fraction in the prospective study of twins was 7.4% (IQR range 5.9–10.0%), which was lower than in our previous study in singletons (median 10.0%, IQR 7.8–13.0%).
Level of evidence	1+

Author	Bevilacqua,2015[2]
Design	Prospective study
Subjects	cfDNA testing was performed in 515 twin pregnancies at 10–28 weeks' gestation. The failure rate of the test to provide results was compared with that in 1847 singleton pregnancies.
Results	Failure rate of the cfDNA test at first sampling was 1.7% in singletons and 5.6% in twins. Of those with a test result, the median fetal fraction in twins was 8.7% (range, 4.1–30.0%), which was lower than that in singletons (11.7% (range, 4.0–38.9%)).
Level of evidence	1+

Author	Sarno,2016 [3]
Design	Prospective study
Subjects	438 twin and 10 698 singleton pregnancies undergoing screening for fetal trisomies by cfDNA testing at 10+0 to 13+6weeks' gestation. Multivariate regression analysis was used to determine significant predictors of fetal fraction and a failed result.
Results	The median fetal fraction was lower (8.0% (interquartile range (IQR), 6.0–10.4%) vs 11.0% (IQR, 8.3–14.4%); $P<0.0001$) and failure rate after first sampling was higher (9.4% vs 2.9%; $P<0.0001$) compared to in singletons.
Level of evidence	1+

참고문헌

1. del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:204-11.
2. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H, Willems PJ, Jani JC: Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:61-6.
3. Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:705-11.

KQ 7. 태아 DNA 선별검사서 고위험군으로 나온 경우 적절한 조치는?

권고사항	태아 염색체이상을 확인하기 위한 침습적 진단검사를 권고한다. 침습적 진단검사 없이 비가역적인 산과적 처치를 하지 않도록 권고한다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

태아 DNA 선별검사 결과가 양성으로 나올 경우 있을 수 있는 염색체 이상과, 확진을 위해 필요한 침습적 검사들(융모막양모생검 혹은 양수천자술)과 추가적인 태아 초음파 검사에 대해 상담해야 한다. 양성 결과가 나온 여성은 태아 DNA 선별검사에 대한 상담이 가능한 산과 전문의나 임상 유전학자와의 상담이 필요하다. 오로지 태아 DNA 선별검사가 양성으로 나왔다는 이유로 임신 종결을 결정해서는 안된다. 음성 결과가 나온 경우는 태아 DNA 선별검사의 음성예측도가 매우 높기 때문에 다운, 에드워드, 파타우 증후군의 위험도는 매우 낮다 [1].

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진 바 없다. 해외 권고를 보면 2015년 SMFM 가이드라인을 보면 태아 DNA 선별검사의 양성결과가 나온 임신 종결을 고려하는 경우에 태아의 염색체 이상 여부 확진을 위한 추가 검사(융모막양모생검이나 양수천자술)에 대한 안내를 받아야 한다고 권고하고 있다. 2013년 SOGC의 가이드라인에서도 역시 양성 결과의 임신부에서 임신 종결을 고려하는 경우 반드시 침습적인 태아 염색체 확진 검사를 통해 결과를 확인한 후에 결정을 내리도록 권고하고 있다.

근거 요약

소수이기는 하지만 태아 DNA 선별검사서 위양성 사례와 위음성 사례를 보고한 바 있다 [2,3]. 이 검사는 확진 검사가 아니며 다운증후군의 경우 민감도가 100%, 위양성이 0.1% 미만이고 에드워드증후군에 대해서는 민감도 97%, 위양성이 0.1% 미만이다[4]. 국외의 31,030명 임신부의 검체를 대상으로 한 연구에서 모든 삼염색체 이상에 대한 양성예측도는 82.9%, 다운증후군에 대해서는 90.9%였다[5]. 따라서 태아 염색체 이상을 확진

하기 위한 침습적 검사 없이 양성(고위험군) 결과에 근거해서 태아의 염색체 이상에 대한 판단을 하는 것은 부적절하다.

KQ 7. 태아 DNA 선별검사에서 고위험군으로 나온 경우 적절한 조치는?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
SMFM 2015	임신 종결을 고려하는 임신부에서는 반드시 태아의 염색체 이상 여부 확인을 위한 추가 검사(용모막용모생검이나 양수천자술)에 대한 안내를 받아야 한다고 권고하고 있다.	B	2++
SOGC 2013	모든 양성 결과가 나온 임신부들은 돌이킬 수 없는 결정을 내리기 전에 반드시 침습적 확진 검사로 태아의 염색체 이상을 확인해야 한다.	B	2++

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)		
	SMFM 2015	SOGC 2013
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	Y	Y
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	U	U
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	N	N

권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	U	U

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)		
	SMFM 2015	SOGC 2013
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	U	U
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y

근거 요약

소수이기는 하지만 태아 DNA 선별검사에서의 위양성 사례와 위음성 사례를 보고한 바 있다 [2,3]. 이 검사는 확진 검사가 아니며 다운증후군의 경우 민감도가 100%, 위양성이 0.1% 미만이고 에드워드증후군에 대해서는 민감도 97%, 위양성이 0.1% 미만이다[4]. 국외의 31,030명 임신부의 검체를 대상으로 한 연구에서 모든 삼염색체 이상에 대한 양성예측도는 82.9%, 다운증후군에 대해서는 90.9%였다[5]. 따라서 태아 염색체 이상을 확인하기 위한 침습적 검사 없이 양성(고위험군) 결과에 근거해서 태아의 염색체 이상에 대한 판단을 하는 것은 부적절하다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

태아 DNA 선별검사의 양성(고위험군 판정)률이나 양성 예측도에 대해서는 대표성 있는 국내 자료가 전무하다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

비침습적 검사를 통해 음성예측도가 높아 음성결과가 나올 경우 적어도 가장 흔한 삼염색체 이상이 매우 낮다고 임신부를 안심시킬 수 있다.

b. 위해:

고가의 검사 비용을 부담해야 하며 위양성으로 인한 스트레스와 침습적 검사를 감수해야 한다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없을 것이다.

근거 논문

Author	Pe'er, 2014 [5]
Design	Prospective observational study
Subjects	31,030 mothers excluding gestational age <9 weeks, multiple gestation, donor egg pregnancy, surrogate carrier, missing patient information, sample received >6 days after collection, insufficient blood volume (<13 mL), wrong collection tube used, or damaged sample
Results	In all, 507 patients received a high-risk result for any of the 4 tested conditions (324 trisomy 21, 82 trisomy 18, 41 trisomy 13, 61 monosomy X; including 1 double aneuploidy case). Within the 17,885 cases included in follow-up analysis, 356 were high risk, and outcome information revealed 184 (51.7%) true positives, 38 (10.7%) false positives, 19 (5.3%) with ultrasound findings suggestive of aneuploidy, 36 (10.1%) spontaneous abortions without karyotype confirmation, 22 (6.2%) terminations without karyotype confirmation, and 57 (16.0%) lost to follow-up. This yielded an 82.9% PPV for all aneuploidies, and a 90.9% PPV for trisomy 21. The overall PPV for women aged ≥35 years was similar to the PPV for women aged <35 years. Two patients were reported as false negatives.
Level of evidence	2 ++

Author	Han, 2014 [6]
Design	Expert opinion
Subjects	U

Results	Patients and providers both must be informed of these important points: (1) the detection rate is superior to other prenatal screening tests; (2) the test is not diagnostic; (3) diagnostic testing is recommended to confirm a positive NIPT result, and (4) NIPT is not as comprehensive as invasive testing.
Level of evidence	Good practice notes (consensus-based)

참고문헌

1. BC PS. Perinatal Services BC Obstetric Guideline: Prenatal Screening for Down Syndrome, Trisomy 18 and Open Neural Tube Defects. Vancouver, BC Canada 2006 [cited Sept 9, 2018]; Available from: <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/PrenatalScreeningGuideline.pdf>.
2. Mennuti MT, Cherry AM, Morrisette JJ, Dugoff L. Is it time to sound an alarm about false-positive cell-free DNA testing for fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:415-9.
3. Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, Bekedam D, Segers N, Deboulle K, et al. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn* 2014;6:7-12.
4. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589-97.
5. Dar Pe, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z, et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;211:527.e1-e17.
6. Han CS, Platt LD. Noninvasive prenatal testing: need for informed enthusiasm. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;211:577-80.

침습적 진단검사

KQ 1. 모든 35세 이상의 임신부에게 침습적 진단검사를 권고해야 하는가?

권고사항	침습적 산전진단검사의 위해성인 태아소실 위험도 증가를 고려할 때, 35세 이상의 모든 임신부에게 침습적 진단검사를 추천하는 것은 권고하지 않는다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

태아의 유전적 이상이나 염색체 이상 여부를 알기위해 산전에 침습적 진단검사를 시행할 수 있다. 침습적 진단검사에는 융모막용모생검, 양수천자술, 태줄천자술이 있다. 임신부가 고령이거나 이전에 염색체 이상이 있는 아기를 임신했던 경우, 혹은 부모 중 염색체 이상이 있는 경우, 유전질환의 병력 또는 가족력이 있을 때, 모체혈청 선별 검사에서 염색체 이상의 소견이 있을 때, 비정상 초음파검사 결과가 있을 때 침습적 진단검사를 권하고 있다 [1].

세계의 여러 산부인과학회에서는 여성의 나이 35세 이후에는 생식능력이 저하되고, 기형아 출산과 당뇨 및 고혈압 등 임신 합병증에 걸릴 위험이 높다고 지적한다 [2-4]. 따라서 과거에는 분만 당시의 나이가 만 35세 이상인 임신부라면(쌍태임신인 경우엔 만 32세 이상) 고위험군에 속하는 만큼 태아의 염색체검사를 위해 침습적 진단검사를 시행하는 것을 권장했다 [5,6].

하지만 태아의 염색체 이상유무를 알기위해 하는 침습적 진단검사가 오히려 태아손상, 융모양막염, 조기양막파수 등의 합병증을 유발하고, 유산의 원인이 되기도 한다. Tabor 등은 양수천자술 후의 태아소실율을 1.4%(95% CI, 1.3 - 1.5)라고 보고했고, 융모막용모생검 후 태아소실율을 1.9% (95% CI, 1.7 - 2.0)라고 했다 [7]. 이러한 합병증에 관한 문제 외에도, 침습적 진단검사 비용은 비싸고 숙련된 전문의가 시행해야 하며, 세포배양을 하고, 분석하는 과정 등 전체 검사를 위한 시간이 약 2주 정도가 걸린다 [1].

최근 늦은 결혼으로 고령 임신부의 비율이 증가하고 있으며, 많은 고령 임신부는 임신 초기부터 태아염색체 확인을 위한 침습적 진단검사 시행여부를 두고 고민하게 된다. 지금까지 임신부의 고령 나이 자체만으로 침습적 진단검사의 적응증이 될 수 있는지에 대한 연구들이 이뤄졌다. 이 연구들의 결론은 침습적 진단검사의 위해성인 태아소실 위험도를 고려할 때, 35세 이상의 모든 임신부에게 침습적 진단검사를 권하지는 않는다는 것이다 [1,8].

기존 권고 요약 및 평가

국내에서는 이에 대한 권고안이 정해진 바 없다. 국외 권고를 보면 2016년 ISUOG(International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology)는 임신부의 35세 이상의 나이 자체만으로는 침습적 검사의 적응증이 되지 않는다고 명시했다 [8]. 또한 2016년 ACOG(American College of Obstetrics and Gynecology)는 임신부의 나이가 증가함에 따라 홀배수체의 위험이 증가하지만 임신부의 나이 자체는 홀배수체에 대한 효과적인 선별 방법이 되지 않는다고 했다 [1]. 또한 SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)는 2017년에 35세 이상의 단태임신부 및 32세 이상의 쌍태임신부는 침습적 진단검사를 받아야 한다는 지침을 더 이상 권고하지 않는다고 명시했다 [9].

KQ 1. 모든 35세 이상의 임신부에게 침습적 진단검사를 권고해야 하는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ISUOG 2016	일부 국가에서는 여전히 임신부의 나이가 35세 이상인 경우 침습적 진단검사를 할 것을 권고하지만, 임신부의 35세 이상의 나이 자체만으로는 침습적 검사의 적응증이 되지 않는다.	제시안함	4
ACOG 2016	임신부의 나이가 증가함에 따라 홀배수체의 위험이 증가하지만 임신부의 나이는 홀배수체에 대한 효과적인 선별 방법이 되지 않는다. 한편, 염색체 미세결실과 미세중복 등과 같은 염색체의 구조적 이상은 임신부의 나이에 따라 빈도가 증가하지 않는다.	제시안함	제시안함
SOGC 2015	15 세 미만 또는 35 세 이상의 임신부는 기형태아를 임신할 가능성이 높다.	제시안함	제시안함
SOGC 2017	32세 이상의 쌍태임신부의 비침습적 진단검사가 불가능하다면, 침습성 진단검사를 이전에는 권고했지만, 다음의 네 가지 이유로 이는 더 이상 유효하지 않다. 1. 쌍태임신에서 침습적 진단검사로 인한 합병증은 단태임신의 경우보다 높다. 2. 위험도에 대한 이 추정값은 단태임신과 동일한 홀배수체의 위험도를 가지는 일란성 쌍태임신의 경우에는 적용할 수 없다 3. 단태임신에서 35세 이상의 임신부가 침습적 진단검사를 받아야 한다는 지침은 더 이상 캐나다 지침에서 권고되지 않는다. 4. 쌍태임신에서 다운증후군의 실제 유병률은 이론적인 예측치보다 훨씬 적으며, 단태임신에서의 유병률의 두 배에 불과하지 않는다. 한편, 일란성 쌍태임신에서 다운증후군의 발병률을 정확하게 예측할 수 있는 대규모 연구는 없다.	B	II-2

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ISUOG 2016	ACOG 2016	SOGC 2015	SOGC 2017
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	U	U	N	U
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	N	N	N	N
근거 선택 기준이 명확하다.	N	N	N	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	U	U	U	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	U	U	U	U
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	U	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	N	N	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	N	N	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	U	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	N	U	N	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N	N	N	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	U	Y	N	U

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)				
	ISUOG 2016	ACOG 2016	SOGC 2015	SOGC 2017
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	U	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	N	N	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	U	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	U	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y

근거 요약

임신부의 나이가 많은 경우, 난임, 불임, 태아기형, 임신성 당뇨 및 고혈압 등 임신 합병증에 걸릴 위험이 높다 [2-4]. 과거에는 분만 당시의 나이가 만 35세 이상 (쌍태임신인 경우엔 만 32세 이상)의 임신부는 고위험군에 속하기 때문에 태아 염색체검사를 위해 침습적 진단검사를 시행하는 것을 권장해왔다 [5,6]. 그러나 35세 이상의 임신부의 나이가 단독으로 염색체의 부분적 미세 불균형(submicroscopic partial imbalances) 등의 염색체 이상의 위험인자가 되지 않는다는 연구가 있었다 [10]. 침습적 진단검사의 위해성인 태아소실 위험도를 고려할 때, 35세 이상의 모든 임신부에게 침습적 진단검사를 추천하는 것은 권고하지 않는다 [1,8].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내 산부인과학회에서는 임신부가 고령이거나 이전에 염색체 이상이 있는 아기를 임신한 적이 있는 경우, 부모 중 염색체 이상이 있는 경우, 유전질환의 병력 또는 가족력이 있을 때, 모체혈청 선별검사서에서 고위험 결과가 나왔을 때, 비정상 초음파검사 결과가 있을 때 침습적 진단검사를 권유해 오고 있다. 과거에 많은 산부인과 의사들은 분만 당시의 임신부의 나이가 만 35세 이상일 경우 침습적 진단검사를 권장했다.

국내의 침습적 진단검사는 급여화 되어있지 않아 임신부가 고비용을 부담해야 한다. 침습적 진단검사는 숙련된

측정자가 좋은 해상도의 초음파기계를 이용하여 시행해야 한다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

35세 이상의 임신부에게 침습적 진단검사를 시행한다면, 거의 정확하게 염색체 이상 여부를 진단할 수 있으며, 임신부는 심리적 안정을 얻을 수 있다.

b. 위해:

침습적 진단검사에 따른 가벼운 통증 외에도, 시술로 인한 태아기형, 감염, 조기양막파수, 태아소실의 위험도가 증가한다. 침습적 진단검사는 모체혈청 선별검사보다 검사 비용이 비싸다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없다.

근거 논문

Author	Tabor A, 2009, [7]
Design	Systemic review and meta-analysis
Subjects	64,207 pregnant women
Intervention	Amniocentesis or chorionic villus sampling
Results	The miscarriage rates were 1.4% (95% CI, 1.3–1.5) after amniocentesis and 1.9% (95% CI, 1.7–2.0) after CVS. The postprocedural loss rate for both procedures did not change during the 11-year study period, and was not correlated with maternal age. The number of procedures a department performed had a significant effect on the risk of miscarriage. In departments performing fewer than 500 amniocenteses, the odds ratio for fetal loss was 2.2 (95% CI, 1.6–3.1) when compared to departments performing more than 1500 procedures during the 11-year period. For CVS the risk of miscarriage was 40% greater in departments performing 500–1000 and 1001–1500 as compared to those performing more than 1500 procedures.
Level of evidence	2+

Author	Grati FR, 2015, [10]
Design	Retrospective study

Subjects	A total of 9648 prenatal samples were analyzed by karyotyping plus PNBoBs™ and classified by prenatal indication. Chorionic villous (CVS) and amniotic fluid (AF) samples collected for fetal karyotype analysis that were received from May 15 th 2010 to December 31 st 2013 in several participating laboratories were prospectively analyzed as described below and included in the study. We also included fetal or chorionic villi biopsies collected from miscarriages and intrauterine fetal death cases and sent for karyotyping during the same period.
Intervention	Amniocentesis or CVS
Results	<p>The overall incidence of cryptic imbalances was 0.7%. The majority involved the DiGeorge syndrome critical region (DGS). The additional diagnostic yield of PNBoBs™ in the population with a low a priori risk was 1/298. The prevalences of DGS microdeletion and microduplication in the low-risk population were 1/992 and 1/850, respectively.</p> <p>The frequency of the submicroscopic defects targeted by PNBoBs™, estimated to be ~0.16 to 0.3%, present study was not significantly different among maternal ages less (MA) or greater than 35 (AMA), and there was no difference for women with positive screening for Down syndrome (IMSS-DS). These findings demonstrate that submicroscopic partial imbalances are not maternal age dependent and are not associated with maternal serum or ultrasound markers for DS.</p> <p>The constant a priori risk for common pathogenic cryptic imbalances detected by this technology is estimated to be ~0.3%. A prevalence higher than that previously estimated was found for the 22q11.2 microdeletion. Their frequencies were independent of maternal age. These data have implications for cell-free DNA screening tests design and justify prenatal screening for 22q11 deletion, as early recognition of DGS improves its prognosis.</p>
Level of evidence	2 +

참고문헌

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. Obstet Gynecol. 2016;127:e108-22.
2. Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, Sago H, Sato S, Saito S, et al. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. BMC Pregnancy Childbirth 2017;17:349.
3. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD012600.
4. Sheen JJ, Wright JD, Goffman D, Kern-Goldberger AR, Booker W, Siddiq Z, et al. Maternal Age and Risk for Adverse Outcomes. Am J Obstet Gynecol 2018 [Epub ahead of print].

5. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, et al. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005-techniques for prenatal diagnosis. J Obstet Gynaecol Can 2005;27:1048-62.
6. Audibert F, Gagnon A. No.262-Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies. J Obstet Gynaecol Can 2017;39:e347-61.
7. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. Fetal Diagn Ther 2010;27:1-7.
8. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48:256-68.
9. Audibert F, Gagnon A. No. 262-Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies. J Obstet Gynaecol Can 2017;39:e347-61.
10. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. Prenat Diagn 2015;35:801-9.

KQ 2. 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 양수천자술보다 융모막융모생검을 선택하는 것이 더 이로운가?

권고사항	임신 14주 이전에 시행하는 조기양수천자술은 태아소실 및 기형의 위험도를 높이므로, 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에게는 융모막융모생검을 시행하는 것이 좋다. 다만, 임신 9주 이전의 융모막융모생검 역시 태아 소실 및 기형의 위험도를 높이므로 임신 9주 이후에 시행하는 것을 권장한다.		
권고등급	A	근거수준	1+

개요

임신 중 태아의 문제나 염색체 이상을 알아보기 위해 융모막융모생검이나 양수천자술을 시행한다. 융모막융모생검은 대개 임신 10–13주 사이에 시행하며, 양수천자술은 보통 임신 15–20주 사이에 시행한다 [1]. 침습적 진단검사를 더 이른 주수에 하면 임신 초기에 진단이 가능하므로 치료적 유산이 불가피한 경우에 임신중절로 인한 위험성이나 합병증 발생을 줄일 수 있는 장점이 있다. 이러한 이유로 과거에 임신 14주 이전의 조기양수천자술을 시행하기도 했다 [2].

그러나 조기양수천자술은 임신 중기의 양수천자술보다 태아소실, 태아기형, 조기양막파수 등의 합병증의 비율이 유의하게 높았다. 다기관 무작위 연구에서 조기양수천자술의 태아소실율은 2.5%였고 임신 15주 이후의 중기양수천자술에서는 0.7%였다. 태아의 만곡족의 발생률은 중기양수천자술의 0.1%에 비해 조기양수천자술에서 1.3%로 더 높았다 [2]. 또한 조기양수천자술 후의 세포배양 실패율이 높아서 이후에 추가 침습적 절차가 필요한 경우가 더 많았다 [3]. 이러한 이유로 국외 여러 산부인과 단체에서는 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 더 이상 권장하지 않는다 [4,5].

반면, 융모막융모생검은 양수천자술에 비해 좀 더 이른 주수인 임신 10–13주 사이에 안전하게 시행할 수 있다. 또한 융모막융모생검은 양수천자술과 비교할 때 분석을 위한 세포처리시간이 적게 걸린다는 장점이 있다(5–7일 vs. 7–14일) [1]. 그러나 융모막융모생검은 양수천자술보다 전문성이 요구되며 [6], 태반 모자이크증을 배제할 수 없다는 단점이 있다 [5]. 그럼에도 불구하고 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에게는 융모막융모생검을 시행하는 것이 좋다는 권고들이 있다 [5,7].

기존 권고 요약 및 평가

국내에는 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 어떠한 검사를 선택하면 좋은지에 대한 권고가 없다. 국외 권고를 보면 SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)는 2005년에 임신 13주 이전의 조기양수천자술을 시행한 경우 융모막융모생검을 한 경우와 비교할 때 태아 만곡족 및 태아소실의 위험도가 높았고, 융모막융모생검보다 세포분석의 실패율이 유의하게 높았음을 명시하면서, 임신 13주 이전에는 양수천자술이 침습적 진단검사로 적절하지 않다고 하였다 [5]. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)는 2010년에 임신 14주 이전의 양수천자술은 융모막융모생검보다 태아소실율이 높고 태아 만곡족 및 호흡기 이환율이 높다고 하였다 [4]. CNGOF (French College of Gynecologists and Obstetricians)는 2011년에 임신 11-14주 사이에는 양수천자술보다 융모막융모생검이 더 이롭다고 하면서, 융모막융모생검을 할 경우 시술로 인한 합병증이 조기양수천자술보다 적게 발생하고 더 빨리 결과를 얻을 수 있다고 했다 [7]. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology)는 2016년에 융모막융모생검은 양수천자술과 비교할 때 더 이른 임신 주수에 시행할 수 있으며, 분석을 위한 세포처리시간이 더 적게 걸린다고 했다(5-7일 vs. 7-14일) [1]. SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)는 2017년 발표에서 임신 15주 전의 양수천자술은 태아기형 및 소실의 위험도를 높이기 때문에 권고하지 않는다고 명시했다 [8].

KQ 2. 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 양수천자술보다 융모막융모생검을 선택하는 것이 더 이로운가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ACOG 2016	융모막융모생검의 주된 이점은 임신초기에 시행할 수 있으며, 분석을 위한 세포처리시간이 양수천자술보다 적게 걸린다는 것이다(5-7일 vs. 7-14일).	제시안함	제시안함
RCOG 2010	임신 14주 0일 이전의 양수천자술은 태아소실율이 높고 태아 만곡족 및 호흡기 이환율이 융모막융모생검보다 높다.	A	1
SOGC 2017	단태임신에서는 임신 15주 전의 양수천자술은 태아 기형의 위험도와 태아소실율을 높이기 때문에 시행되어서는 안 된다. 다태임신에서 조기양수천자술에 대한 대규모 연구가 부족 함에도 불구하고, 양수천자술은 일반적으로 임신 15주 이후에 시행한다.	제시안함	제시안함
SOGC 2005	임신 13주 이전의 조기양수천자술은 침습적 진단검사로 적절하지 않다. 임신 13주 이전의 조기양수천자술에서 융모막융모생검과 비교할 때 태아 만곡족 및 태아소실의 위험도가 높다. 조기양수천자술의 경우 융모막융모생검보다 세포분석 실패율이 유의하게 높다.	제시안함	제시안함
CNGOF 2011	임신 11주에서 14주 사이에는 양수천자술보다 융모막융모생검이 더 이롭다. 융모막융모생검을 할 경우 시술에 대한 합병증이 조기양수천자술보다 더 적게 발생하고 더 빨리 결과를 얻을 수 있다.	제시안함	Professional consensus

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)					
	ACOG 2016	NICE 2010	SOGC 2017	SOGC 2005	CNGOF 2011
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	U	U	Y	Y	U
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	N	N	N	N	N
근거 선택 기준이 명확하다.	U	U	Y	Y	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	U
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	Y	Y	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	U	U	Y	Y	N
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	U
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	U
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	U	Y	Y	N
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	U	U	Y	Y	U
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y	Y	U
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	U	U	U	U	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	U	U	Y	Y	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	U	U	U	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	Y	Y	Y	U
수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)					
	ACOG 2016	NICE 2010	SOGC 2017	SOGC 2005	CNGOF 2011

해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	N	U	U
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y	Y

근거 요약

세계보건기구(WHO)는 WHO에 등록된 융모막융모생검 자료를 분석한 결과, 임신 10주 이후에 융모막융모생검을 시행한 경우, 태아가 원래 갖고 있는 치형적 기형으로 인한 태아사망의 경우를 제외하면 시술 자체가 태아 소실율을 높이지 않으며, 태아의 선천성기형 발생을 일으키지 않는다고 했다. WHO는 융모막융모생검은 임신 초기의 유전 및 염색체 질환의 산전진단을 위한 유일한 방법이며, 경험자에 의해 안전하게 시행될 수 있다고 명시했다 [9]. 또한 Kuliev 등은 융모막융모생검을 임신 9주에서 12주 사이에 시행하는 경우 일반 인구에 비해 태아의 사지감소결손(limb reduction defects)의 위험이 증가하지 않는다고 하였다. 융모막융모생검 후 10,000명당 사지감소결손 발생률은 5.2–5.7명이며, 일반 인구 10,000명당 발생률은 4.8–5.97명이라고 했다 [10].

한편, 임신 13주 이전에 조기양수천자술을 받은 1916명과 임신 15주 이후에 중기양수천자술을 받은 1775명을 대상으로 진행한 연구에서, 조기양수천자술에 의한 태아소실율이 중기양수천자술에 의한 것보다 유의하게 더 높았다(7.6% vs. 5.9%, $p=0.012$) [2]. 조기양수천자술 군에서 내반첨족(equinovarus)의 발생률 또한 중기양수천자술 군 보다 유의하게 높았다($1\pm3\%$ vs. $0\pm1\%$, $p<0.001$). 시술로 인한 양막파수는 조기양수천자술 군 3.5%, 중기양수천자술 군 1.7%로, 조기양수천자술 군에서 유의하게 높았다($p<0.001$) [2]. 그 외 여러 연구에서 임신 13주 이전의 조기양수천자술은 태아소실율 및 내반첨족 발생률이 중기양수천자술보다 유의하게 높았다고 했다 [3,11].

Sundberg 등은 조기양수천자술(임신 11–13주)과 융모막융모생검(임신 10–12주)을 비교한 연구에서, 조기양수천자술 군에서 태아의 내반첨족 발생이 유의하게 증가했으며($p<0.01$), 시술 후 일시적으로 양수가 누출된 경우가 유의하게 더 많았다고 보고했다($p<0.001$). 태아소실율은 융모막융모생검 군에서 4.8%(27명), 조기양수천자술 군에서 5.4%(30명)라고 했다($p=0.66$) [12].

한편, Brambati 등은 융모막융모생검을 임신 6–7주인 임신 초기에 시행한 경우 후기에 시행한 융모막융모생검

보다 검사 후 첫 4 주간의 태아소실율이 유의하게 높았음을 보여줬다(7.2% vs 2.5%). 이들은 임신 초기에 융모막융모생검을 시행하는 경우, 초음파로 태반의 경계를 명확하게 볼 수 없고 비늘의 경로를 조절하기 어렵기 때문에, 융모막판(chorionic plate)의 혈관을 손상시키게 되어, 배아에서 저산소성 손상을 유발할 수 있다고 했다 [13]. 즉, 임신 제1삼분기에 융모막융모생검이 조기양수천자술보다 유리하지만, 매우 이른 임신 초기에는 융모막융모생검도 피하는 것이 좋다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에는 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 양수천자술보다 융모막융모생검을 선택하는 것이 더 이로운지에 대한 명료한 권고사항이 없다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

임신 14주 이전에는 융모막융모생검이 조기양수천자술보다 세포배양성공률이 높으며, 시술로 인한 양수누출의 위험, 태아 손상, 태아소실율이 적다.

b. 위해:

융모막융모생검은 양수천자술보다 시술과정이 어려워 전문성을 더 요구하며, 태반 모자이씨증을 배제할 수 없다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없다.

근거 논문

Author	CEMAT Group, 1998 [2]
Design	RCT

Subjects	4374 pregnant women took part in the study. 1916 (87.8%) of 2183 women in the early amniocentesis group had their amniocentesis before 13 gestational weeks. 1775 (81.2%) of 2185 women in the midtrimester group had their amniocentesis after 15 gestational weeks.
Intervention	Early (11^{+0} – 12^{+6} weeks) (EA) or mid-trimester amniocentesis (15^{+0} – 16^{+6}) (MA)
Results	There was a significant difference in total fetal losses for early amniocentesis compared with midtrimester amniocentesis (7.6% vs. 5.9%; difference 1.7%, one-sided CI 2.98%, $p=0.012$). There was a significant increase in talipes equinovarus in the early amniocentesis group compared with the midtrimester amniocentesis group (1.3% vs. 0.1%, $p=0.0001$). There was a significant difference in postprocedural amniotic-fluid leakage (early amniocentesis 3.5% vs. midtrimester amniocentesis 1.7%, $p=0.0007$).
Level of evidence	1+

Author	Winsor EJ, 1999 [3]
Design	Prospective study
Subjects	Cytogenetic results from a large multicentre randomized controlled study of 2108 amniotic fluids obtained at 11^{+0} – 12^{+6} weeks (EA) and 1999 fluids at 15^{+0} – 16^{+6} weeks (MA) were compared.
Intervention	Early (11^{+0} – 12^{+6} weeks) (EA) or mid-trimester amniocentesis (15^{+0} – 16^{+6}) (MA)
Results	There was no statistically significant difference in the rate of chromosome abnormalities (EA=1.9 per cent; MA=1.7 per cent) or level III mosaicism (EA=0.2 per cent; MA=0.2 per cent) between the groups. Level I and Level II mosaicism occurred more frequently in MA. Maternal cell contamination was not significantly different between the groups, but maternal cells only were analysed from one bloody EA fluid. The number of repeat amniocenteses because of cytogenetic problems was 2.2 per cent in the EA group compared with only 0.3 per cent in the MA group. On average, culture of EA fluids required one day more than MA fluids. Although both culture success (97.7 per cent) and accuracy (99.8 per cent) were high for patients randomized to the EA group, routine amniocentesis prior to 13 weeks' gestation is not recommended for clinical reasons including an increased risk of fetal loss and talipes equinovarus.
Level of evidence	1+

Author	WHO/PAHO, 1999 [9]
Design	Retrospective study

Subjects	Data concerning 216,381 chorionic villus sampling (CVS) cases are now in the WHO CVS Registry. All centres who could provide data on all CVS with infant outcomes to include infants with or without congenital malformation were contacted and registered. The data were then analysed using a standardized, internationally accepted classification.
Intervention	CVS
Results	CVS remains the only established method for prenatal diagnosis of genetic and chromosomal disorders in the first trimester of pregnancy, and further, still appears to be safe and reliable in experienced hands. The practical value and the need for CVS is further expected to increase significantly with the current shift towards the first trimester of maternal serum and ultrasound screening for Down syndrome and other common chromosomal disorders. Collaborative data are necessary in view of individual centres' experience being insufficient to establish causal relationships for relatively rare congenital malformations. Thus, the WHO CVS Registry data remain the only reliable source for ongoing surveillance of CVS safety. Our updated analysis of WHO CVS Registry data confirms that CVS carries no increased risk for fetal loss or congenital malformation, taking into consideration for the first time malformations in non-viable fetuses and terminated pregnancies.
Level of evidence	2+

Author	Kuliev A, 1996 [10]
Design	Retrospective study
Subjects	The WHO-sponsored Chorionic villus sampling (CVS) registry has been maintained since 1983 and, as noted, now includes data from 146 centers, each of which has registered from as few as 3 to as many as 13,500 CVSs. A total of 158,774 cases with data available on pregnancy loss from all centers was registered up to May 1994.
Intervention	CVS
Results	The chorionic villus sampling registry shows that chorionic villus sampling is currently performed primarily between 9 and 12 weeks' gestation and carried no increased risk of limb reduction defects: the overall incidence of limb reduction defects after chorionic villus sampling is 5.2 to 5.7 per 10,000, compared with 4.8 to 5.97 per 10,000 in the general population. Analysis of the pattern distribution of limb defects after chorionic villus sampling revealed no difference from the pattern in the general population. This applies specifically to transverse limb defects. Together with the overall incidence of limb reduction defects, these data provide no evidence for any risk for congenital malformation determined by chorionic villus sampling. Because chorionic villus sampling is currently performed generally after 8 completed weeks of pregnancy, few data are available for analysis of complications related to earlier procedures. Avoiding early chorionic villus sampling also excludes sampling in cases of early fetal death, which can be diagnosed reliably by ultrasonography at 9 weeks of pregnancy.
Level of evidence	2+

Author	Sundberg K, 1997 [12]
Design	Prospective study
Subjects	1160 pregnant women were randomly assigned one procedure (581 early amniocentesis, 579 CVS) after a baseline ultrasound examination at 10 weeks' gestation and were followed up until birth.
Intervention	Early amniocentesis (11–13 weeks' gestational age) or chorionic villus sampling (10–12 weeks' gestational age)
Results	We found a significantly increased occurrence of talipes equinovarus in the early amniocentesis group ($p<0.01$), the risk of which was associated with sampling at the earliest gestational ages and with temporary leakage of amniotic fluid after sampling. Therefore, the trial was stopped early, which reduced the power of the safety study. 4.4% (27) of fetuses in the CVS group and 5.4% (30) in the early amniocentesis group were lost after randomisation ($p=0.66$). More detailed survival analysis did not show any significant differences in fetal loss rates. Leakage of amniotic fluid after sampling occurred significantly more frequently after early amniocentesis than after CVS ($p<0.001$), but we found no other major differences in pregnancy complications. Significantly more CVS than early amniocentesis procedures were repeated or failed to produce a karyotype ($p<0.01$).
Level of evidence	1+

Author	Brambati B, 1992 [13]
Design	Retrospective study
Subjects	From April 1988 to December 1990, 313 singleton and 4 twin high genetic risk pregnancies underwent chorionic villus sampling (CVS) at 6-7 weeks' gestation at the 'L. Mangiagalli' Clinic of the University of Milan and at the Reproductive Medicine Centre.
Intervention	Early CVS (6-7 weeks of gestation)
Results	Sampling was feasible in 97.7 per cent of cases; chorionic tissue specimens of more than 10 mg were obtained in 94.4 per cent of cases at the first needle insertion and in 100 per cent after a second attempt. Fetal karyotyping succeeded in 99.4 per cent of cases, while no diagnostic failures were reported in enzymatic and DNA analyses. Fetal loss rate in the first 4 weeks after CVS was significantly higher than in the later CVS series (7.2 vs. 2.5 percent), but 50 per cent of losses were observed within 2 weeks in cases of inviable aneuploidies. A high incidence of severe limb abnormalities (1.6 per cent) was detected in pregnancies intended to continue, confirming the etiological role of early CVS. Unclear visualization of the placental limits and poor control of the needle path are thought to be the main reasons for the vascular disruption of the chorionic plate, and thereby hypoxic embryo tissue damage. A better selection of cases, together with high-resolution vaginal ultrasound visualization, and analytical techniques requiring a minimal amount of tissue should avoid any teratogenic effect of early CVS.
Level of evidence	2++

참고문헌

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108-22.
2. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-7.
3. Winsor EJ, Tomkins DJ, Kalousek D, Farrell S, Wyatt P, Fan YS, et al. Cytogenetic aspects of the Canadian early and mid-trimester amniotic fluid trial (CEMAT). *Prenat Diagn* 1999;19:620-7.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic villus Sampling. Green top guideline No. 8, Jun 2010.
5. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, et al. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005-techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:1048-62.
6. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
7. Vayssi re C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D, et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:12-7.
8. Audibert F, Gagnon A. No. 262-Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:e347-61.
9. WHO/PAHO consultation on CVS, Evaluation of chorionic villus sampling safety. *Prenat Diagn* 1999;19:97-9.
10. Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky 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 Diseases, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:807-11.
11. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999;36:843-6.
12. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350:697-703.
13. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99.

KQ 3. 융모막융모생검 결과가 '모자이씨즘'으로 나온 경우 어떻게 해야 하는가?

권고사항	진성 태아 모자이씨즘과 태반에 국한된 모자이씨즘을 구별하기 위해 양수천자술을 권고한다.		
권고등급	C	근거수준	2++

개요

산전진단에서 침습적 검사 후에 염색체 검사 결과에 대한 해석은 매우 중요하다. 비록 침습적 산전진단의 시술은 합병증이 없이 진행하였으나, 염색체 검사 결과에 대한 해석이 잘못 된 경우에는 부모에게 불필요한 걱정이거나, 유산 등의 잘못된 결정을 야기할 수 있기 때문에 검사 결과에 대한 해석 및 상담은 매우 중요하다. 특히, 융모막융모생검이나 양수천자술에서 모자이씨즘으로 나온 경우이다. 염색체 모자이씨즘은 세포유전학적 검사에서 한 개 이상의 세포주가 발견되는 경우로 양수천자술에서는 약 0.25%, 융모막융모생검에서는 약 1% 정도 발견되는 것으로 알려져 있다 [4-6].

양수천자술에서 양수세포의 배양 실패율은 시술 후에 0.1%이라고 알려져 있으며, 혈액으로 오염된 양수 검체나 임신 후기일수록 배양 실패 확률은 높아지는 것으로 알려져 있다 [7]. 따라서, 융모막융모생검 결과가 모자이씨즘으로 나온 경우 어떤 유전학적 상담을 해야 하며, 추가적인 검사가 필요한지에 대해 다시 한번 숙지가 필요하다.

기준 권고 요약 및 평가

융모막융모생검 결과가 '모자이씨즘'으로 나온 경우에 어떤 권고를 할 수 있는가에 대한 국외 권고안을 살펴보면, 2016년 The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis [1], 2016년 The American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) : Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders: Practice Bulletin [2], 2005년 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada(SOGC): Amended Canadian Guideline for Prenatal Diagnosis(2005) Change to 2005 - Techniques for Prenatal Diagnosis [3] 를 들 수 있다. 언급된 가이드라인들에서 공통적으로 권고하는 내용은 융모막융모생검 결과가 '모자이씨즘'으로 나온 경우에는 양수천자술을 권고한다는 것이다.

KQ 3. 융모막융모생검 결과가 '모자이씨즘'으로 나온 경우 어떻게 해야 하는가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ISUOG 2016	양수천자술에서 모자이씨즘이 나오면 유전 상담이 필요하며 태아 모자이씨즘을 구별하기 위해 탯줄천자술이 필요할 수 있다.	제시안함	2++
	융모막융모생검에서 태반 모자이씨즘이 나오면 유전 상담이 필요하며, 태아 모자이씨즘을 구별하기 위해 양수천자가 필요할 수 있다.	제시안함	2-
ACOG 2016	융모막융모생검에서 모자이씨즘이 나오면 양수천자술을 할 수 있다. 과거에는 융모막융모생검이나 양수천자술에서 염색체 모자이씨즘이 나오면 탯줄천자술을 시행하려 했지만, 최근에는 양수천자술에서 오류가 생길 수 있는 이유와 마찬가지로 예후의 예측에 도움이 안 된다고 한다.	제시안함	2+
SOGC 2005	융모막융모생검에서 모자이씨즘이 나오면 추후 검사로 양수천자술이 추가적으로 제공되어야만 한다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ISUOG 2016	ACOG 2016	SOGC 2005
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	U	U	U
근거 선택 기준이 명확하다.	U	U	U
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	U	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	U	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	Y	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	N	N	N

권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	U	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	ISUOG 2016	ACOG 2016	SOGC 2005
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거 요약

모자이씨증은 침습적 산전진단검사 후에 태아 검체에 모체의 세포가 오염되었을 때 나타날 수 있으며, 위양성으로 나타날 수 있다. 이런 것을 예방하기 위해서는 양수천자술을 할 때 가능하면 태반에서 떨어져서 하고, 양수천자술 후 처음 뽑아낸 1~2 ml의 양수는 다른 주사기를 통해 버린 후 나머지 검체를 모으는 것이 중요하다. 융모막융모생검에서 염색체 분석 결과가 모자이씨증으로 나온 경우에는 모자이씨증이 태반 국한성 모자이씨증인지의 여부를 알아보기 위해 양수천자술을 시행하도록 권고되고 있다. Goldberg 등 [4]은 융모막융모생검을 시행 받은 11,200명을 대상으로 한 후향적 연구에서 모자이씨증의 빈도는 1.3%이었으며, 대략 90%의 경우에 양수천자술에서 정상이었으며, 모자이씨증은 세포영양막에 국한되어 있었으며, 태반에 국한된 모자이씨증이었다고 보고하였다. 태반에 국한된 모자이씨증은 태아 자체의 염색체 이상은 없지만, 자궁내 발육지연과 태반 기능이상으로 인한 태아사망 등의 임신 합병증을 일으킨다는 보고가 있다 [3]. Baffero 등 [8]은 후향적 연구에서 230명의 융모막융모생검으로 한 115명과 대조군 230명을 대상으로 분석한 결과 사산이나 조산, 전자간증, 임신성 당뇨에서는 비슷한 빈도를 보였으나, 자궁내 발육지연이 3배 정도 차이를 보였다. 국한된 태반 모자이씨증은 세염색체(trisomy)나 단친성 이염색체(uniparental disomy, UPD)와 관련이 있을 수 있기 때문에 특정 염색체에 각인된 유전자(imprinted gene)가 존재한다면 태아에게 이상을 일으킬 수 있다. 표현형의 이상을 초래할 수 있는 단친성 이염색체는 염색체 6,7,11,14,15번으로 알려져 있다. 즉 이 번호의 trisomy가 포함된 모자이씨증이

발견된다면 양수천자술로 확인할 때 SNP array 등을 이용한 UPD test를 고려해야 한다. 특히 프레더-윌리 증후군(Pader-Willi syndrome) 이나 엔젤만 증후군(Angelman syndrome) 이 대표적으로 알려진 UPD 관련 질환이다. 따라서, 융모막융모생검 결과 염색체 모자이씨증으로 진단되는 경우에는 유전학적 상담이 복잡하며, 태아가 정상부터 비정상일 경우까지 가능하므로 출산 후에 관찰이 중요할 수 있다는 것을 부모에게 알려주어야 한다. 이상을 근거로 현재까지 각 나라에서 제시하고 있는 가이드라인에서는 융모막융모생검 결과가 '모자이씨증'으로 나온 경우에는 양수천자술이 필요할 수 있는 상황이다 [1-3].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

침습적 진단검사인 융모막융모생검, 양수천자술 후에 염색체 결과가 모자이씨증이 나오는 경우에는 결과 해석이나 추후 검사에 대한 유전학적 상담이 매우 중요하다. 산전진단검사 후에 결과가 나왔을 때 이에 대해 정확한 상담을 위해서는 정확한 상담과 추가 검사를 해야 될지에 대해 부모와 상담이 필요하다고 생각된다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

융모막융모생검 이후 모자이씨증이 나온 경우에 정확한 유전학적 상담과 추가 검사에 대한 설명을 듣고 부모가 이해를 한다면 부적합 검사나 잘못된 선택인 특히 유산 등과 같은 결정을 줄일 수 있다.

b. 위해:

자세한 검사를 하지 않는 경우에는 태반기능 이상으로 인한 태아 사망 등의 위험성에 대해 설명을 듣지 못하기 때문에 이에 대한 일이 생겼을 때 받아들이기가 어려울 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

침습적 진단검사의 항목에서 KQ 3에 해당하는 진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Goldberg JD, 1997 [4]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	A retrospective analysis of 11,200 consecutive patients undergoing chorionic villus sampling at the University of California, San Francisco, during the period from Jan. 1, 1984, to June 1, 1996, was undertaken.
Results	A total of 140 cases of mosaicism were identified for an incidence of 1.3%. Follow-up information was available for 130 cases, 26 of which (20%) were confirmed in fetal tissue. Confirmation rates for specific types of mosaicism were as follows: autosomal trisomy 7.6%, sex chromosome 25%, structural abnormality 27.3%, and marker chromosome 77.8%. Neonatal outcome was normal in all cases for which pregnancy continued.
Level of evidence	2+

Author	Baffero GM, 2012 [8]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Women diagnosed with CPM between January 2005 and December 2009 were identified. They were matched to women with unremarkable CVS in a 1 : 2 ratio by study period and contacted by phone for interview.
Results	One hundred fifteen exposed and 230 unexposed women were selected. Baseline characteristics did not differ between the study groups apart from maternal body mass index, which is mildly higher in the CPM group (+0.6 kg/m ² , p=0.047), and maternal age, which is higher in women with type III CPM(39.7_2.6 vs 37.1_3.2 years, p = 0.005). A higher frequency of gestational hypertension was observed in exposed women (10% vs 2%) (p = 0.003). Small for gestational age newborns were more frequent in women with type I CPM (15% vs 5%, p = 0.03). The incidence of other main complications of pregnancy (stillbirth, prematurity, preeclampsia and gestational diabetes mellitus) was similar. Neonatal complications and subsequent infant health and development did not also differ.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfrevic Z, et al. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48:256-68.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics;

- Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108-22.
3. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, et al. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005-techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:1048-62.
 4. Goldberg JD, Wohlferd MM. Incidence and outcome of chromosomal mosaicism found at the time of chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1349-52.
 5. 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.
 6. Hsu LY, Yu MT, Richkind KE, Van Dyke DL, Crandall BF, Saxe DF, et al. Incidence and significance of chromosome mosaicism involving an autosomal structural abnormality diagnosed prenatally through amniocentesis: a collaborative study. *Prenat Diagn* 1996;16:1-28.
 7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1459-67
 8. Baffero GM, Somigliana E, Crovetto F, Paffoni A, Persico N, Gueneri S, et al. Confined placental mosaicism at chorionic villous sampling: risk factors and pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2012;32:1102-8.

KQ 4. Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 투여해야만 하는가?

권고사항	침습적 진단검사를 시행한 후 72 시간 안에 항 D 면역글로불린을 투여할 것을 권고한다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

항 D 항체는 주로 Rh 음성인 임신부에게서 Rh 양성 태아를 임신한 경우 모체태아의 출혈에 의해 발생한다. 이러한 경우에는 1970년대 후반부터는 임상진료지침으로 분만 후 임신부에게 반드시 항 D 면역글로불린을 투여하도록 권고하고 있다. 이전에는 이로 인한 태아 사망률이 높았지만 이후 면역글로불린을 투여하면서 다음 임신시 태아 사망률이 낮아졌다 [4]. 전세계적으로 이 부분에 대해서는 대부분의 산부인과 의사들은 교육을 받은 상황이지만, Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신인 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 주는 것에 대해 다시 한번 숙지가 필요하다.

기존 권고 요약 및 평가

Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 72 시간 안에 면역글로불린을 줄 것을 권고 할 수 있는가에 대한 국외 권고안을 살펴보면, 2016년 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: Transcervical chronic villus sampling: a practical guideline [1], 2016년 The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology(ISUOG) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis [2], 2010년 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists(RCOG) Green-top Guideline : Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling [3] 를 들 수 있다. 언급된 가이드라인들에서 공통적으로 권고하는 내용은 Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 72 시간 안에 면역글로불린을 줄 것을 모두 권고한다.

KQ 4. Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 투여해야만 하는가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
JMFNM 2016	임신부는 RhD 검사를 받아야만 한다. 만약 임신부가 RhD 음성이면, 용모막용모생검 후 72시간 안에 항 D 면역글로불린을 투여해야 한다.	제시안함	제시안함
ISUOG 2016	임신부의 혈청 안에 Rh 항원검사와 동종항체 검사를 침습적 진단검사 전에 해야 한다. 침습적 산전진단검사 후에 Rh 음성 임신부는 남편의 Rh 양성여부를 모를 때에는 72시간안에 항D 면역글로불린을 투여해야 한다.	제시안함	2+
RCOG 2010	모든 임신부는 Rh 항원검사를 받아야 한다. 항 D 면역글로불린은 특정한 상황에서는 임상지침에 따라 투여 받아야 한다.	제시안함	1+

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	JMFNM 2016	ISUOG 2016	RCOG 2010
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	U	U	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	N	N	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	U	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	N	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	U	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	U	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자과 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	U	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	N	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	N	Y	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	N	N	Y

The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	N	Y	Y
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	N	N	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	Y

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	JMFNM 2016	ISUOG 2016	RCOG, 2010
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	N	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	N	Y	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	N	Y	Y

근거 요약

Tabor 등 [5]은 전향적 연구에서 655명의 양수천자술을 받은 Rh 음성 임신부를 분석하였더니 361명의 Rh 양성 신생아가 태어났다. 항 D 면역글로불린 예방주사를 못 맞은 경우 5명인 1.4%가 항 D 항체가 생겼다. 다행히도 그 신생아 중에 특별한 이상은 없었다. Murray 등 [6]은 115명의 양수천자술을 받은 Rh 음성 임신부 중에서 Rh 양성 신생아를 출산한 임신부를 분석하였다. 임신부가 감작된 것에 비해 양수천자술을 받은 임신부 중에 3.4%에서 감작되어 양수천자술을 한 그룹에서 더 높게 감작되는 것으로 보고하였다. 또한, 임신 28주 전에 감작이 더 잘 생기는 것으로 보고하였다. 감작된 4명의 신생아 중에 두 명은 교환수혈을 받았지만 2살까지 추적 관찰하였을 때 특별한 발달장애는 없었다고 보고하였다. 2011년 RCOG [4]의 임상지침을 보면 모체태아 출혈의 양이 결국에는 항 D 항체를 만드는데 중요하기 때문에 영국은 분만 후 Rh 음성 임신부에게 항 D 면역글로불린 주사를 1969년부터 주사하기 시작했다. 이 프로그램이 생긴 후 1969년 전에는 RhD 동종면역 질환으로 인한 신생아 사망이 10만명당 46명에서 1990년도에는 10만명당 1.6명으로 줄었다고 보고하였다. 이 임상지침대로 하더라도 동종면역질환이 100% 완벽하게 막을 수 없기 때문에 계속 발생할 수 밖에 없는 현실이다. 만약 첫

임신인데 임신 28주 넘어서 후기에 접종을 받으면 18-27% 경우에서 발병하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 시기 이전에 접종하는 것을 권고하고 있다. 성공적인 면역학적 예방을 하려면 항 D 면역글로불린을 항상 72시간 안에 가능한 빨리 주어야만 한다. 만약 항 D 면역글로불린을 72시간 안에 주지 못했다면, 10일 안에 투여하는 것이 약간이라도 태아를 보호를 할 수 있기 때문이다.

이상을 근거로 현재까지 각 나라에서 제시하고 있는 가이드라인에서는 Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 투여해야 한다고 되어 있다 [1-3].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

현재 국내에서는 침습적 진단검사인 융모막양모생검, 양수천자술, 태줄천자술을 할 때는 임신부의 혈액형 및 Rh 항원검사를 하는 것이 매우 중요하다. 우리나라의 모든 산부인과 전문의는 지금 Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 72 시간 안에 면역글로불린을 줄 것을 권고하는 부분에 대해서 설문조사를 해 본 연구결과를 보지는 못했지만, 이에 대해 꾸준한 교육이 필요할 것으로 사료되며, 이 지식을 알고 있으면 우리나라 현실에서 면역글로불린을 미리 준비만 한다면 구하기는 어렵지 않을 것이다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 72 시간 안에 면역글로불린을 줌으로써 신생아 사망을 줄일 수 있을 것이다.

b. 위해:

면역글로불린을 주어서 임신부나 태아에게 위해가 보고된 적은 없었다.

다. 국내 수용성과 적용성

침습적 진단검사의 항목에서 KQ 4에 해당하는 진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Tabor A, 1986 [5]
Design	Prospective cohort study
Subjects	Of 655 Rh negative women without anti-D antibody in their serum at genetic amniocentesis, 3161 delivered a Rh, positive infant. Prophylactic treatment with anti-D immunoglobulin was not given at amniocentesis.
Intervention	The women were followed prospectively, being given a screening test for antibody after amniocentesis, at delivery, and, six months later.
Results	Five of these 361 women yielded a positive test result due to anti-D antibody. The immunisation rate after genetic amniocentesis was no higher than the spontaneous immunisation rate during pregnancy. Four women who had two amniocenteses in the same pregnancy and 34 women who had -amniocentesis in two consecutive pregnancies with Rh positive fetuses were not immunised. Among six women with anti-D antibody in their serum before amniocentesis the titer of antibody increased in, three. Amniocentesis may have worsened the outcome of these pregnancies. These results suggest that the risk of immunisation in Rh negative women is small.
Level of evidence	2++

Author	Murray JC, 1983 [6]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	We report on the incidence of Rh isoimmunization after genetic amniocentesis at our institution
Results	In 115 Rh negative women who underwent amniocentesis and subsequently delivered Rh positive infants, there were 4 (3.4%) sensitizations before birth. This was significantly greater than the 1.5% rate of gestational sensitization found in pooled populations of women who did not undergo amniocentesis. We also noted a significant increase in the number of sensitizations that occurred before 28 weeks. The results were consistent with those of previous studies of this issue, and are discussed in relation to current policies for managing Rh negative women who have second trimester amniocentesis.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Stergiotou I, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Mula R, Nuruddin M, et al. Transcervical chorionic villus sampling: a practical guide. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29:1244-51.

2. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
3. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling: Green-top Guideline No. 8. *BJOG* 2010.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG, 2011.
5. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J* 1986;293:533-6.
6. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; 16: 527-534.

KQ 5. 임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 이환된 경우, 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시키는가?

권고사항	수직감염의 발생 증가 가능성이 있으므로, 대상 임신부의 상황을 고려하여 임상적 판단에 따라 침습적 진단검사의 시행 여부를 결정할 것을 권고한다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

임신 전부터 B형간염, C형간염, 에이즈 등의 바이러스 감염질환에 이환된 경우는 침습적인 산전진단 시술로 인한 태아 감염 우려 때문에 산전진단검사 방법의 선택에 있어 의료진의 역할이 중요하다고 할 수 있다. 바이러스 감염질환을 가지고 있는 임신부들은 태아 목덜미 투명대를 포함한 모체 혈청 검사, 태아초음파, 태아 DNA 선별검사 같은 비침습적 산전진단 검사가 주로 추천될 수 있다 [5]. 지금까지 알려진 바로는 적절한 조건에서 양수천자술을 시행 했을 때는 수직감염이 증가하지 않는 것으로 알려져 있지만, 그래도 가능하면 이런 임신부들이 침습적 산전진단검사에 노출되지 않게 할 필요가 있다. 감염질환을 가진 임신부들은 산과 의료진들과 충분한 상담을 통해 적절한 산전검사를 선택을 할 수 있도록 도움 받는 것이 매우 중요하다.

기존 권고 요약 및 평가

임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 감염된 경우, 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시키는가에 대한 국외 권고안으로는, 2016년 The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis [1], 2016년 The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) : Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders: Practice Bulletin [2], 2013년 Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline: Fetal blood sampling [3] 2010년 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Green-top Guideline: Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling [4], 2014년 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC): Prenatal Invasive Procedures in Women With Hepatitis B, Hepatitis C, and/or Human Immunodeficiency Virus Infections [5]를 들 수 있다. 언급된 가이드라인들에서 공통적

으로 권고하는 내용은 임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 감염된 경우, 침습적 진단검사로 인해 수직감염의 발생 가능성이 있으므로, 대상 임신부의 상황을 고려하여 임상적 판단에 따라 침습적 진단검사의 시행 여부를 결정할 것을 권고한다.

KQ 5. 임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 이환 된 경우, 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시키 는가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ISUOG 2016	양수천자술 후에 B형간염의 수직 감염의 위험도는 e항원 음성인 임신부들에게서는 증가되지 않는다.	제시안함	2++
	복합 고활성항바이러스요법(highly active antiretroviral therapy, HAART) 치료를 받은 임신부는 에이즈의 수직 감염의 위험도는 증가되지 않는다.	제시안함	2++
	B형간염, C형간염, 에이즈 임신부들은 비침습적 검사를 우선적으로 검사해야 하며, 양수천자술을 할 때는 바늘이 태반을 통과하지 않도록 노력하여야 한다.	제시안함	제시안함
ACOG 2016	에이즈 임신부가 복합 고활성항바이러스 요법으로 치료를 받은 후 바이러스 수치가 감지되지 않으면, 양수천자술에 따른 수직감염의 위험성은 증가하지 않는다.	B	제시안함
SMFM 2013	B형간염, C형간염, 에이즈 임신부들은 일반적으로 침습적 진단검사에 따른 수직감염의 가능성을 가지고 있다. 에이즈 임신부의 수직감염의 위험성은 항바이러스 치료를 받지 않은 경우에 치료를 받은 임신부보다 높으며, 바이러스 수치가 측정되지 않을때는 수직 감염의 위험성이 증가되지 않는다 탯줄천자술을 할 때 바늘이 태반을 통과하지 않도록 노력하여야 한다.	제시안함	제시안함
RCOG 2010	혈액감염 바이러스의 선별검사를 거부하는 임신부들에게는 산전진단검사 과정과 수직감염의 위험성에 대해 안내하고 동의를 얻는 상담이 필요하다.	제시안함	제시안함
	에이즈 임신부들은 침습적 산전진단검사 전에 바이러스 수치 검사, 치료 용법에 대해 검토하고 만약 치료 중이라면 바이러스 수치가 측정되지 않을 때까지 시술 연기를 고려해야 한다.	C	제시안함
	에이즈 임신부들은 치료 중이 아니라면 침습적 산전진단검사 전에 항바이러스 치료를 고려해야 한다.	제시안함	제시안함
SOGC 2014	B형간염, C형간염, 에이즈에 감염된 임신부들은 모체혈청 선별검사, 태아 DNA 선별검사, 태아 초음파 검사 등 민감도가 높고, 위양성률이 낮은 비침습적인 방법이 추천되어야 한다.	B	4
	양수천자술을 시행 받는 B형간염, C형간염, 에이즈에 감염된 임신부들에게 시술 시 바늘이 태반을 통과하거나 매우 가깝게 통과하는 것을 피하도록 노력해야 한다.	B	2++
	다른 산전진단이나 치료적인 침습적 시술에 이용할 만한 정보가 거의 없기 때문에 그러한 시술을 시행할 때 위험과 이득에 대해 시술 전에 논의가 있어야 한다.	D	4

양수천자술에 따른 신생아의 B형 간염 감염율은 B형간염 항원 양성인 임신부들의 신생아에서 1.4% 만큼 증가한다. 하지만, e항원을 가진 B형간염 임신부들에게서는 16% 만큼 증가한다. 임신 중 양수천자술을 시행 받고 출생한 신생아들과 시행 받지 않고 출생한 신생아들의 비교에서는 비록 통계학적으로 의미는 없는 것으로 나왔지만, 임신부가 e항원 양성인 B형 간염의 경우에는 양수천자술 후에 감염의 위험율이 올라 갈 수 있다.	A	2++
C형간염 임신부들에서 양수천자술은 수직감염율을 증가시키지 않지만, 매우 적은 연구에서 가능성을 언급했기 때문에 이에 대해 적절한 상담이 필요하며, 더 많은 연구가 필요하다.	C	4
복합 고활성항바이러스요법으로 치료 중인 에이즈 감염된 임신부들에게서 양수천자술은 특히 바이러스 수치가 측정되지 않으면, 수직 감염에 대한 위험도는 높지 않다고 상담해야 한다. 하지만, 이러한 임상자료는 제한이 있다는 것도 알려주어야 한다.	B	2++
복합 고활성항바이러스요법 치료를 받지 않는 임신부들은 양수천자술을 시행 받았을 때 수직 감염의 위험성은 높아진다. 가능하면, 복합 고활성항바이러스요법을 시술 전에 치료를 시작해야 하며, 바이러스 수치가 측정되지 않을 때까지 시술을 연기해야 한다. 감염내과나 산과 의사들에게 의뢰를 해서 개별화된 치료가 필요할 수 있다.	B	2++

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ISUOG 2016	ACOG 2016	SMFM 2013	RCOG 2010	SOGC 2014
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	Y	Y	Y	Y	Y
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y	Y

The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	Y	Y	Y	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	Y	Y	Y	Y	Y
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	Y	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ISUOG 2016	ACOG 2016	SMFM 2013	RCOG 2010	SOGC 2014
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	Y	Y	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y	Y

근거 요약

1) B형간염

면역학적 예방을 하지 않은 B형간염 항원을 가진 임신부들의 수직 감염율은 약 15%로 알려져 있으며, B형간염 항원과 e항원을 가진 임신부들은 이것보다 매우 높아서 90%이상으로 알려져 있다. 적절한 면역학적 예방을 하게 되면 수직 감염율은 B형간염 항원을 가진 경우는 1.5%, B형간염 항원과 e항원을 가진 임신부들은 10%

까지 급격히 감소시킬 수 있기 때문에 적절한 면역학적 예방이 중요하다 [6]. Wi 등 [7]은 B형간염 항원을 가진 임신부들에게서 양수천자술을 받은 유무로 분석한 결과 거의 3배 정도의 차이로 양수천자술을 받은 군에서 수직감염이 더 높은 것으로 나왔다. 바이러스 수치가 낮은 경우에는 수직 감염율에는 차이가 없었다. 그렇지만, 바이러스수치가 $7 \log_{10}$ copies/mL 이상인 경우에 양수천자술을 받은 군에서 수직 감염율이 50%까지 높게 나왔다. 또한, Towers 등 [8]과 Grosheide 등 [9]은 B형간염 항원 양성, e항원 음성인 임신부는 e항원 양성인 경우에 비해서는 수직 감염율이 높지 않은 것으로 보고하였다. 2014년도 캐나다 산부인과학회(SOGC) [5]에 따르면 바늘이 태반을 통과하거나 가까이 통과하지 않도록 하는 것이 아직까지 임상적인 자료는 제한되어 있지만 e항원 양성인 임신부들에게 수직 감염을 줄일 수 있기 때문에 시술할 때 고려해야 한다고 하였다.

2) C형간염

2007년 미국산부인과학회(ACOG)의 임상지침에 따르면 C형간염 임신부들에서 양수천자술을 시행 유무에 따라 수직 감염율에 차이는 없는 것으로 나타나며 양수천자술이 C형간염의 수직감염율에 이용할 수 있는 자료도 지금까지 거의 없다 [10]. Delamare 등 [11]은 22명의 C형간염 임신부 중 임신 제2삼분기에 양수천자술을 시행 받은 16명의 임신부를 분석한 결과 양수에서 한 명 만이 C형간염 바이러스가 발견되었고, 이후 양수에서 C형간염 바이러스가 발견된 한 명의 신생아를 포함해서 모든 신생아에서 C형간염 바이러스 검사했을 때 이상은 없었기 때문에 매우 자료가 작지만 수직 감염율은 매우 낮은 것으로 알 수 있겠다. 그렇지만 가능성이 없는 것은 아니기 때문에 이에 대해 부모들과 상담이 필요할 것 같다.

3) 에이즈

양수천자술은 사전에 항바이러스 약을 쓰는 경우에 있어서도 수직 감염의 매우 높은 위험 요인이다. Tess 등 [12]은 후향적 연구로 양수천자술을 받은 553명의 에이즈 양성 임신부들을 분석한 결과 4배의 수직감염의 위험이 4배 높다는 것을 보고하였다. 복합 고활성 항바이러스요법의 치료와 함께 이러한 수직감염율은 낮아지게 되었다. Maiques 등 [13]은 항바이러스 치료가 시작된 1997년 전후로 나누어 연구를 시행하였다. 1997년은 항바이러스 치료가 시행된 시기이기 때문이다. 1997년 전에 양수천자술을 시행 받은 임신부들의 수직 감염율은 30%이었으며, 받지 않은 임신부들은 16.2%이었다. 1997년 이후에는 0%로 감소되었다. 이후에 Mandelbrot 등 [14]은 복합 고활성 항바이러스요법과 zidovudine 단독요법을 비교하였을 때도 각각 0%, 6.1%로 복합 고활성 항바이러스요법이 효과가 우수하다는 것을 나타내었다. 치료를 하지 않은 경우에는 25%로 나타났다. Somigliana 등 [15]과 Shapiro 등 [16]은 에이즈에 감염된 임신부들에게서 바이러스 수치가 낮거나, 복합 고활성 항바이러스요법을 임신하기 전에 받았거나, 바이러스 수치가 높지만 양수천자술 적어도 2주전에 복합 고활성 항바이러스요법 치료를 시작했다면 양수천자술을 받지 않은 군들에 비해 받은 군에서 수직 감염율은 높지 않은 것처럼 보인다고 하였다. 아직까지는 웅모악웅모생검 같은 경우 만성 바이러스 감염에 대한 연구 결과는 아직 부족해 보인다.

이상을 근거로 현재까지 각 나라에서 제시하고 있는 가이드라인에서는 임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 이환 된 경우, 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시킬 가능성이 있으므로, 대상 임신부의 상황을 고려하여 임상적 판단에 따라 침습적 진단검사의 시행 여부를 결정할 것을 권고한다. [1-5].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

침습적 산전진단검사를 위한 시술(용모막용모생검, 양수천자술, 탯줄천자)시에 임신부의 혈액 감염 질환에 대한 정보는 매우 중요하며, 현재 국내에서는 산전진찰을 초기부터 받는 대부분의 경우에 감염 질환에 대한 검사를 하고 있다.

우리나라는 에이즈보다는 B형간염이나 C형간염이 상대적으로 더 많은 빈도를 차지한다. 혈액감염 질환을 가지고 있는 임신부나 적절한 치료를 받지 않아서 감염여부를 알 수 없는 임신부들에 대한 진료에 이상이 될 때 의료진은 이에 대한 충분한 주의가 요구된다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

침습적 산전진단검사 전에 임신부의 혈액 감염 질환, 특히 B형간염, C형간염, 에이즈 검사를 하고, 양성인 경우에 적절한 상담을 함으로써, 수직 감염률 및 신생아 감염으로 인한 사회적 비용을 줄일 수 있다.

b. 위해:

침습적 산전진단검사를 최대한 줄임으로써 임신부나 태아에게서 생길 수 있는 시술로 인한 합병증을 줄여서, 최대한 비침습적 검사로 대신 할 수 있도록 한다.

다. 국내 수용성과 적용성

침습적 진단검사의 항목에서 KQ 5에 해당하는 진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Yi W, 2014 [7]
Design	Retrospective cohort study

Subjects	We performed a case-control study on infants who were born to HBsAg+ mothers without antiviral exposure and completed appropriate immunization. Infants born to mothers with amniocentesis were compared to those without amniocentesis to assess VT rates, which were defined by the percentage of infants with HBsAg positivity when they were 7–12 months old.
Results	Of the 642 consecutive infants enrolled, 63 infants with amniocentesis were compared with 198 matched infants selected from the remaining 579 infants without amniocentesis. There was a higher VT rate in infants with amniocentesis than in those without amniocentesis (6.35% vs. 2.53%; $p = 0.226$). Maternal HBV DNA levels before amniocentesis were further stratified to <500 copies/ml, 500–6.99 log ₁₀ copies/ml, and P7 log ₁₀ copies/ml for subset analyses. There were no significant differences in the VT rates between the amniocentesis group and the control group if the maternal HBV DNA levels were <6.99 log ₁₀ copies/ml. However, a significantly higher VT rate was observed in the amniocentesis group vs. the control group if the maternal HBV DNA levels were P7 log ₁₀ copies/ml (50% vs. 4.5%, respectively, $p = 0.006$). According to baseline value risk analyses, performing amniocentesis on highly viremic mothers was a risk factor for HBV transmission (OR = 21.3, 95% CI: 2.960–153.775).
Level of evidence	2++

Author	Towers CV, 2001 [8]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	This study was a prospective longitudinal analysis that identified hepatitis B surface antigen–positive patients who presented for amniocentesis. Cord blood was obtained from these patients at the time of delivery. Cord blood was also obtained from a group of hepatitis B surface antigen–positive patients for whom no amniocentesis was performed. All samples were analyzed for the presence of hepatitis B surface antigen and hepatitis B deoxyribonucleic acid.
Results	A total of 121 hepatitis B surface antigen–positive pregnant women were identified. In the 72 pregnancies in which amniocentesis was not performed, 18% of the cord blood samples were positive for hepatitis B surface antigen and 4% were positive for hepatitis B deoxyribonucleic acid. Of 47 amniocentesis fluid samples, 32% were positive for hepatitis B surface antigen but all were negative for hepatitis B virus deoxyribonucleic acid. Of 30 cord blood samples from patients who underwent an amniocentesis, 27% were positive for hepatitis B surface antigen, but all were negative for hepatitis B virus deoxyribonucleic acid.
Level of evidence	2 ++

Author	Grosheide PM, 1994 [9]
Design	Retrospective cohort study

Subjects	From 1982 to 1989, pregnant women in two large city hospitals in The Netherlands had serum samples screened for hepatitis B surface antigen (HBsAg). Infants of mothers found to be HBsAg-positive received hepatitis B immune globulin immediately after birth and hepatitis B vaccine in the first year of life. Blood samples of infants were regularly tested for HBsAg and antibodies directed against HBsAg. A retrospective analysis of the pregnancy outcome in HBsAg-positive women who had invasive tests for prenatal diagnosis was carried out to determine whether amniocentesis and chorionic villus sampling (CVS) are risk factors for the intrauterine transmission of the hepatitis B virus. Amniocentesis was carried out in 17 HBsAg-positive women and CVS in one case.
Results	Only two women were HBsAg- and HBeAg-positive. Prenatal diagnosis led to the termination of pregnancy for fetal chromosome abnormality in three cases. The remaining 15 pregnancies were uneventful; all infants were negative for HBsAg and developed an active immune response to the vaccine
Level of evidence	2 +

Author	Delamare C, 1999 [11]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Twenty-two HCV seropositive women were included in the study (median age: 39 years). An amniocentesis was performed in all patients during the 4th month of pregnancy. Sixteen women also tested positive for HCV RNA in serum. The range of HCV RNA titers was 0.3 to 15.1x10 Eq/ml (Quantiplex HCV RNA 2.0 Assay, Chiron Diagnostics). Of these 16 viremic patients, four had an anterior placenta, ten had a posterior placenta and the position of the placenta was not determined in two cases. PCR (Amplicor HCV, Roche Diagnostics) was used to detect HCV RNA in the amniotic fluid. We also studied 11 HCV seronegative women as a control group.
Results	In the viremic group (n = 16), HCV RNA was detected once in amniotic fluid. The positive specimen was collected from a patient with an HCV RNA serum value equal to 1.1x10 Eq/ml. The placenta was in an anterior position. A PCR inhibitor was detected in one case. No HCV RNA was detected in the amniotic fluid of six seropositive non-viremic patients, nor in the control group. Serum HCV RNA was negative in the ten children tested. The woman whose amniotic fluid contained HCV RNA was the mother of one of them.
Level of evidence	2 ++

Author	Tess BH, 1998 [12]
Design	Retrospective cohort study

Subjects	Data were collected by standardized record abstraction and interview on 553 children born to women identified as HIV-1-infected before or at delivery. Paediatric infection was determined by immunoglobulin G anti-HIV-1 tests at age 18 months or by AIDS diagnosis at any age. Multivariate logistic regression was used to assess the effect of potential risk factors on vertical transmission of HIV-1.
Results	HIV-1 infection status was determined for 434 children (follow-up rate of 78%); 69 were classified as HIV-1-infected [transmission risk, 16%; 95% confidence interval (CI), 13–20%]. In multivariate analysis, advanced maternal HIV-1 disease [odds ratio (OR), 4.5; 95% CI, 2.1–9.5], ever breastfed (OR, 2.2; 95% CI, 1.2–4.2), child's negative Rhesus blood group (OR, 2.5; 95% CI, 1.2–5.5), third trimester amniocentesis (OR, 4.1; 95% CI, 1.2–13.5) and black racial group (OR, 0.3; 95% CI, 0.1–0.9) were independently and significantly associated with mother-to-child transmission of HIV-1. Transmission was increased marginally with prematurity, more than 10 lifetime sexual partners and prolonged duration of membrane rupture. No association was found between child's HIV-1 infection and mode of delivery or serological evidence of syphilis during pregnancy.
Level of evidence	2 ++

Author	Maiques V, 2003 [13]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	To assess amniotic fluid (AF) HIV contamination as a marker of intrauterine HIV infection and to evaluate amniocentesis as a risk factor for vertical HIV transmission when the mother was under antiretroviral treatment. Study design: Three hundred and sixty-six HIV pregnant women were included in the study. AF was obtained from three groups of patients: (a) genetic amniocentesis before 1997 (n = 11); (b) amniocentesis a few days before the delivery day (n = 18); and (c) AF collected on delivery (n = 38). An univariate study was conducted to analyze amniocentesis as a risk factor of HIV transmission (groups a and b). Groups b and c were recruited after 1997; these patients were under combined antiretroviral treatment, they were studied to relate AF HIV contamination with fetal infection and maternal blood viral load at delivery (n = 56).
Results	From 1984 to 1996, before antiretroviral therapy use in HIV pregnant women, transmission rate was 17%. In the group of patients who underwent genetic amniocentesis (group a) it was 30% (3/10) versus 16.2% (40/247) for patients without amniocentesis. Between 1997 and 2000 transmission rate was 3%. In group b it was 0% (0/18) when amniocentesis was done versus 3.7% (3/81) if no amniocentesis was done (no statistical differences). AF virus was undetectable in all samples (n ¼ 56) and no newborn infection was observed after the follow up.
Level of evidence	2 ++
Author	Mandelbrot L, 2009 [14]
Design	Retrospective cohort study

Subjects	We studied HIV -1 infected mothers and their children enrolled in the multicenter French Perinatal HIV Cohort from 1985 to 2006.
Results	One hundred sixty-six amniocenteses were performed among 9302 singleton pregnancies, the proportion increasing from 1.0% before 2001 to 4.7% in 2005-2006. Use of highly active antiretroviral therapy (HAART) was more frequent in the amniocentesis group (58.4% vs 33.2%). mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV)-1 (MTCT) tended to be higher in the amniocentesis group, among mothers who received no antiretroviral agents (25.0%; 3/12 vs 16.2%; 343/2113; $P = .41$) as well as among mothers receiving zidovudine monotherapy or a double-nucleoside reverse transcriptase inhibitor combination (6.1%; 3/49 vs 3.3%; 117/3556; $P = .22$), but the difference was not significant. Among 81 mothers receiving HAART, there was no case of MTCT.
Level of evidence	2 ++

Author	Somigliana E, 2005 [15]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	We conducted a multicenter case series of women who were infected with human immunodeficiency virus who underwent amniocentesis or chorionic villus sampling or cordocentesis during the second trimester of pregnancy and who were delivered after January 1, 1997.
Results	Sixty-three of 775 recruited women (8.1%) had performed early invasive diagnostic techniques. This rate has improved progressively from 4% in 1997 to 14%. Two of 60 viable infants (3.3%; 95% CI, 0.6%-10.1%) were infected with the human immunodeficiency virus. This rate did not differ significantly from the transmission rate that was observed in women who did not undergo antenatal invasive techniques (1.7%; $P = .30$).
Level of evidence	2 ++

Author	Shapiro DE, 1999 [16]
Design	Randomized, double-masked, placebo-controlled study
Subjects	We analyzed data from Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076, a randomized, double-masked, placebo-controlled trial that demonstrated that a zidovudine regimen could prevent perinatal HIV-1 transmission. We estimated the zidovudine treatment effect using the relative reduction in transmission risk among women randomized to treatment with zidovudine compared with women randomized to receive placebo. Univariate and multivariate statistical analyses were used to assess whether the treatment effect differed in magnitude according to potential antepartum or intrapartum risk factors.

Results	In the univariate analysis, the zidovudine treatment effect was found to differ significantly in magnitude according to quartile of maternal weight at the time of study entry (interaction test, $P = .03$); among women in the heaviest-weight quartile (weight more than 82 kg), there was a 26% relative reduction in transmission risk, compared with a 79% relative reduction among the other three quartiles (interaction test). In the zidovudine treatment group, women who transmitted HIV-1 were significantly more likely than nontransmitters to have had antepartum procedures or conditions associated with increased risk of fetal exposure to maternal blood or cervicovaginal secretions (43% compared with 19%, $P = .04$). In the multivariate analysis, adjustment for the plasma HIV-1 RNA level and CD41 cell percentage did not eliminate the differential treatment effect according to these factors.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108-22.
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:170-80.
4. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling: Green-top Guideline No. 8. *BJOG*. 2010
5. Gagnon A, Davies G, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnoto C, et al. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Prenatal Invasive Procedures in Women With Hepatitis B, Hepatitis C, and/or Human Immunodeficiency Virus Infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:648-53.
6. Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40:1–19.
7. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014;60:523–9.
8. Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1514–8.
9. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijtkink RA, Christiaens GC. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994;14:553–8.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007;110:1459–67.
11. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999;31:416–20.
12. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998;12:513–20.
13. Maiques V, García-Tejedor A, Perales A, Córdoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:137–41.
14. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al. ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les H é patites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:160.e1–9.
15. Somigliana E, Bucci AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, et al. Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:437–42.
16. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999;94:897–908.

KQ 6. 침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제를 사용해야 하는가?

권고사항	침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제 사용을 권고하지 않는다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

침습적 검사 방법 즉 용모막용모생검, 양수천자술, 탯줄천자술은 초음파를 보면서 긴 바늘을 이용하여 태반 조직, 양수, 제대혈 등의 태아 검체를 채취하는 시술이다. 침습적 검사로 인한 합병증의 빈도는 일반적으로 매우 낮은 편이다. 하지만, 합병증들 중에서 감염 또는 조기 양막파수 등이 우려되어 임상의 중 일부는 항생제를 사용하는 경우가 종종 있었다. 이런 상황에서 침습적 진단검사 전 또는 후에서 항생제를 사용해야 하는가에 대한 평가는 아직까지 없는 상황이다.

기존 권고 요약 및 평가

침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제 사용 여부에 대한 국외권고안으로는 2016년 The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology(ISUOG) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis [1], 2015년 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada(SOGC) Clinical Practice Guideline : Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnosis Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits [2], 2013년 Society for Maternal Fetal Medicine(SMFM) Clinical Guideline : Fetal blood sampling [3] 를 들 수 있다. 언급된 가이드라인들에서는 공통적으로 침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제를 예방적으로 사용하지 않는 것을 권고한다.

KQ 6. 침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제를 사용해야 하는가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
ISUOG 2016	양수천자술 전에 예방적 항생제를 사용하는 것을 권고하지 않는다.	B	2++
SOGC 2015	예방적 항생제는 침습적 진단검사에서 필요하지 않다.	제시안함	제시안함
SMFM 2013	태출천자술에 대한 예방적 항생제 사용의 효과에 대한 무작위 임상시험은 없다. 미국산부인과학회에서는 침습적 검사 전에 자궁내 감염을 예방하기 위해 항생제를 사용하는 것을 권고하지 않는다.	D	4

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ISUOG 2016	SOGC 2015	SMFM 2013
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	Y	Y	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	Y	Y	Y
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	Y	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정할 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	Y	Y	Y
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	N	N	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	Y	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)			
	ISUOG 2016	SOGC 2015	SMFM 2013
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거 요약

Giorlandino 등 [4]은 2009년에 이탈리아의 가장 큰 센터에서 전향적 무작위대조 시험을 실시하였다. 이전의 연구 결과와는 달리 자연유산 비율이 항생제를 쓴 그룹에서 유의 있게 차이가 있었으며, 조기양막파수의 빈도도 유의 있게 차이가 난 결과를 내면서 양수천자술에서 항생제 사용이 유산이나 조기양막파수를 줄일 수 있다고 발표하면서 기존의 대부분의 연구 결과와 충돌하게 되었다. 임상적으로 논란이 있었지만 이후 연구 결과 [5-7]의 대부분은 기존의 연구 결과와 같은 결과를 발표하였다. 이후 Gramellini 등 [8]은 2007년도에 더 작은 수로 후향적 연구를 하였는데 예방적 항생제를 사용한 군과 사용하지 않는 군에서 차이가 없다는 것을 발표하였다. 이후 2012년에 Mujezinovic 등 [9]의 체계적 문헌 고찰에서 항생제의 효과가 차이가 날 정도의 결과를 얻지 못했다. 따라서, ISUOG에서도 아직까지는 항생제 사용을 권고하지는 않는다. 또한, 캐나다 산부인과 학회 [2]에서도 산전진단검사에서 항생제 사용에 대해 권고하지는 않는다. 이제까지 특히 탯줄천자술에서 예방적 항생제에 관한 무작위대조군 시험이 없다. Boulet 등 [10]은 탯줄천자술 때 항생제 사용을 해야 태아 사망을 줄일 수 있다고 하였으나 더 많은 수의 연구 [11-14]에서는 시술시 무균조작을 하면서 예방적 항생제 사용을 하지 않았으며 합병증은 없다고 보고하였다. 또한, 아직까지 미국 산부인과 학회(ACOG)에서 항생제 사용은 전문가들의 의견으로 침습적 검사 전에 자궁내 감염을 예방하기 위해 항생제 사용을 하는 것을 추천하지는 않는다고 하고 있다 [15].

이상을 근거로 현재까지 각 나라에서 제시하고 있는 가이드라인에서는 태아에게 침습적 진단검사를 하기로 했을 때, 항생제 사용을 시술 전에 권고하지 않고 있는 상황이다 [1-3].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

현재 국내에서는 침습적 진단검사인 융모막양모생검, 양수천자술, 탯줄천자술에서 시술 전 또는 후에 항생제 사용에 대한 조사도 이루어지지 않은 것이 현실이다. 그리고 일부 병원에서 경험적으로 침습적 진단검사 후에 항생제를 사용하는 경우가 있다고 알려져 있다.

대부분의 선진국의 임상지침에 따르면 예방적 항생제 사용을 권고하고 있지 않다. 또한, 이제까지 나온 연구 결과는 예방적 항생제 사용을 권고하지는 않고 있기 때문에 이에 대해 임상지침을 따르는 것을 권고한다. 추후 지금의 권고사항이 바뀔만한 대규모 연구결과가 나오지 않는 이상 지금의 권고사항을 따르는 것이 좋을 것 같다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

산전진단검사 전 또는 후에 항생제 사용을 통해 유산이나 조기양막파수 등을 줄인다는 연구 보고는 거의 없다.

b. 위해:

무분별한 항생제 사용은 내성균을 유발시키기 때문에 적절한 항생제 사용이 중요할 것으로 보인다.

다. 국내 수용성과 적용성

침습적 진단검사의 항목에서 KQ 6에 해당하는 진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Giorlandino C, 2009 [4]
Design	Prospective, open randomized controlled study
Subjects	between January 1999 and December 2005 at Artemisia Fetal Maternal Medical Centre. A follow-up within 4 weeks after the procedure was done. Of 36 347 eligible women, 1424 refused to participate and 34 923 were enrolled and randomised with unequal chance of selection, 21 991 were assigned to treatment group and 12 932 were assigned to the control group, and did not receive any placebo.

Intervention	Oral azithromycin, 500 mg per day, was administered 3 days before amniocentesis. The primary endpoint was the procedure-related pregnancy loss. The secondary endpoint was the rate of preterm premature rupture of membranes.
Results	The rate of abortion related to the amniocentesis was 7/21 219 women (0.03%, 95% CI 0.009–0.057) in the intervention group, and 36/12 529 (0.28%, 0.28–0.30) in controls ($p = 0.0019$). The rate of preterm premature rupture of membranes was 14/21 219 (0.06%, 0.031–0.101) in the intervention group, and 140/12 529 (1.12%, 0.94–1.30) in the control group ($p = 0.001$).
Level of evidence	1 -

Author	Gramellini D, 2007 [8]
Design	Retrospective study
Subjects	Assuming that the rate of fetal loss after amniocentesis may be reduced in patients receiving antibiotic prophylaxis, we conducted a retrospective study on untreated versus treated patients receiving prophylactic antibiotics (amoxicillin/clavulanic-acid or azithromycin) and evaluated the fetal loss rate within the 22nd week of gestation, also with respect to the risk of spontaneous abortion, both preexisting and related to mid-trimester amniocentesis.
Results	Spontaneous abortion occurred in 22 cases out of 1744 (1.26%). The incidence of spontaneous abortion was 1.3% among patients treated with antibiotic prophylaxis and 1.2% among untreated patients. Between patients with risk factors that predated amniocentesis, the spontaneous fetal loss rate was 9.2% in untreated patients versus 2.3% in patients treated ($p = 0.10$). In patients with procedure-related risk factors at amniocentesis, the spontaneous abortion rate was, respectively, 2.2 and 1.2% ($p = 0.72$).
Level of evidence	2 ++

Author	Mujezinovic F, 2012 [9]
Design	Systemic review and meta-analysis
Subjects	We searched the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (11 April 2012).
Intervention	We included all randomised comparisons of different methods of performing amniocentesis after 15 weeks' gestation, or CVS (transabdominal or transvaginal) with each other or with no testing. We excluded quasi-randomised studies (e.g. alternate allocation). Both review authors independently assessed for inclusion all the potential studies identified as a result of the search strategy. Both review authors independently assessed trial quality. Both review authors extracted data. Data were checked for accuracy.

Results	We included five randomised studies with total of 1049 women evaluating five different technique modifications during either amniocentesis (three studies) or CVS (two studies). For amniocentesis three interventions were evaluated - intramuscular progesterone, hexoprenaline and selecting high or low puncture sites for late 'blind' procedure - each intervention in a single small study. There was no conclusive evidence of benefit for any of them. The same applies for terbutaline tocolysis and use of continuous vacuum aspiration during CVS.
Level of evidence	1 ++

Author	Boulot P, 1990 [10]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Three hundred and twenty-two percutaneous umbilical blood samplings were performed over 4 years in our prenatal diagnostic centre. A 3.5 MHz sector ultrasound transducer was used to guide a 22.5-gauge needle under local anaesthesia. Sampling was performed for rapid fetal karyotyping (within 72 h) in 120 cases, for diagnosis of fetal toxoplasmosis in 133 cases, for determination of the severity of Rh immunization in 15 cases, and for diagnosis of congenital rubella in 4 cases.
Results	Pure fetal blood was obtained in 98.7 per cent of the cases after two attempts. The approach to the cord was either transamniotic or transplacental. Puncturing was preferentially done at the placental insertion of the cord (72.2 per cent of the cases) and the mean blood sample volume was 3.5 ml. The rate of fetal death in utero was 1.9 per cent, including two cases of amnionitis, one trisomy 18, and one severe bradycardia. The failures were due to sampling at an early stage of pregnancy (before gestation week 18), to maternal obesity, oligohydramnios, and the inexperience of the operator.
Level of evidence	2 +

Author	Johnstone-Ayliffe C, 2012 [11]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	A single tertiary referral fetal medicine center at Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Imperial College London, London, UK. All cases (114) undergoing fetal blood sampling and intrauterine transfusion between January 2003 and May 2010. Early procedure-related complications (severe fetal bradycardia requiring either abandonment of the procedure or emergency delivery, fetal death, preterm labor or rupture of membranes) were investigated by review of computerized records and individual chart review
Results	The majority of cases (77.8%) were due to red cell alloimmunization, with anti-D being the commonest cause. The live birth rate was 93.5%, with a procedure-related fetal death rate of 0.9%. The preterm labor rate (<37 weeks' gestation) was 3.5% only occurring in patients undergoing multiple (>3) fetal transfusions. Complications in this series did not appear to be increased the earlier the gestation at which the first transfusion took place.

Level of evidence	2 + +
Author	Tangshewinsirikul C, 2011 [12]
Design	Prospective cohort study
Subjects	Pregnancies undergoing cordocenteses meeting the following inclusion criteria were recruited: (1) singleton pregnancies at gestational ages of 18–22 weeks; (2) no fetal abnormalities; (3) the procedures performed by experienced operators; and (4) the procedures of no placenta penetration. The recruited cases were classified into two groups: a group of cordocenteses with puncture site at placental cord insertion (Group 1) and those with puncture site at cord free loop (Group 2). The primary outcomes to be compared were rates of fetal loss, newborns with low birth weight and preterm birth. The secondary outcomes included a rate of successful procedures, umbilical cord bleeding, fetal bradycardia, maternal blood contamination, and duration of the procedure time.
Results	Of 6147 cordocenteses recruited, 2214 met inclusion criteria. The mean duration to complete the procedure in Group 1 was significantly shorter than that in Group 2 (4.5 ± 5.4 vs 6.7 ± 8.5 min, Student's t -test; $p = 0.001$). The mean birth weight and gestational age at delivery were comparable between the two groups. No significant differences between the two groups were seen in rates of fetal loss, low birth weight, preterm birth, successful procedures, umbilical cord bleeding, or fetal bradycardia. However, the rate of maternal blood contamination was significantly higher in the group of puncture at the cord insertion site.
Level of evidence	2 ++
Author	Tongsong T, 2000 [13]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	1320 singleton pregnancies with no obvious congenital anomalies, a gestational age of 16 ± 24 weeks, and proper indications underwent cordocentesis using the freehand technique. The results of each procedure was prospectively collected and subsequently analysed for the results and pregnancy outcomes.
Results	The mean maternal age was 31.1 years and the mean gestational age at the time of cordocentesis was 19.8 weeks. The most common indication was the risk of severe thalassaemia syndrome (69.8%) and was followed by rapid karyotyping. Of 1,320 cordocenteses, 1,281 (97%) were done successfully at the first attempt. The mean duration of the procedure was 10.5 min and was significantly longer in the first 50 cases of practice for each operator. The maternal blood contamination rate was higher when the cord insertion was targeted. The procedure-related complications included transient bleeding at puncture site (20.2%), transient fetal bradycardia (4.3%), chorioamnionitis (two cases), and cord haematoma (one case). Of 1,281 successful cases, 184 fetuses had severe disease. The total fetal loss rate was 3.2% and the procedure-related loss was 1%. The other obstetric complications were comparable with those in the general population.

Level of evidence	2 ++
Author	Aina-Mumuney AJ, 2008 [14]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Consecutive IHV and cordocentesis procedures between July 1987 and February 2006 were compared with respect to success rates, streaming at the sampling site, nonreassuring fetal heart rate (NRFHR), or need for urgent delivery post procedure. A subanalysis of cases with fetal thrombocytopenia was performed. Data were analyzed using Fisher's exact and Student t tests.
Results	Two hundred ten procedures (130 IHV samplings and 110 cordocenteses) were identified. Success rates were significantly higher with IHV sampling than with cordocentesis (84.6% vs 69.1%, $P = .004$). Streaming from the sampling site occurred after 0.79% of IHV procedures vs 30.8% of cordocenteses ($P < .0001$). There was no difference between IHV and cordocentesis in the incidence of NRFHR or need for immediate delivery. Twenty-five cases of fetal thrombocytopenia (20 sampled via IHV, 5 by cordocentesis) were identified. Streaming from the sampling site occurred in 0 of 20 IHV cases vs 2 of 5 cordocentesis cases (40%) ($P = .03$).
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
2. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C, Carroll J. GENETICS COMMITTEE. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:656-68.
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:170-80.
4. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, et al. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009;29:606-12.
5. Alfirevic Z, Pilu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009;29:1094.
6. Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010;30:188.
7. Hobbins JC, Pilu G, Abuhumad A, Alfirevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, et al. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011;31:1213-14.
8. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic

- prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007;27:956–9.
9. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008678.
 10. Boulot P, Deschamps F, Lefort G, Sarda P, Mares P, Hedon B, et al. Pure fetal blood samples obtained by cordocentesis: technical aspects of 322 cases. *Prenat Diagn* 1990;10:93-100.
 11. Johnstone-Ayliffe C, Prior T, Ong C, Regan F, Kumar S. Early procedure-related complications of fetal blood sampling and intrauterine transfusion for fetal anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:458-62.
 12. Tangshewinsirikul C, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Effect of cord puncture site in cordocentesis at mid-pregnancy on pregnancy outcomes. *Prenat Diagn* 2011;31:861-4.
 13. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1,320 cases. *Prenat Diagn* 2000;20:224-8.
 14. Aina-Mumuney AJ, Holcroft CJ, Blakemore KJ, Bienstock JL, Hueppchen NA, Milio LA, et al. Intrahepatic vein for fetal blood sampling: one center's experience. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:387.e1-6.
 15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 88, December 2007: invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007;110:1459-67.

KQ 7. 침습적 진단검사를 하기로 결정한 임신부에게 염색체 마이크로어레이 (chromosomal microarray)검사가 통상적인 세포유전학적 검사를 대신 할 수 있는가?

권고사항	침습적 진단검사를 하기로 결정한 모든 임신부에서 통상적인 세포유전학적 검사 대신 염색체 마이크로어레이 검사를 하는 것은 권고하지 않는다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개 요

최근에 산전진단 영역에 소개되고 있는 염색체 마이크로어레이(Chromosomal microarray, CMA) 검사는 고해상도로 많은 수의 유전자 이상에 대한 선별검사를 시행할 수 있는 기술로 알려져 있다. 특히, 통상적인 세포유전학적 검사 결과뿐만 아니라 현미경을 통해서 찾을 수 없는 미세결실과 중복을 확인할 수 있고, 나아가서 유전자복제수변이(copy number variants, CNVs)에 대한 이상 여부도 확인할 수 있는 것으로 알려져 있다 [1].

유전자복제수변이는 선천성 심장질환과 같은 기형이나 신경계발달장애 등을 포함하는 질환의 원인으로 알려져 있다. Wapner 등은 통상적인 세포유전학적 검사와 마이크로어레이 검사를 비교하였는데, 염색체가 정상이면서 선천적 구조이상을 가진 태아의 약 6.0%에서 의미 있는 유전적 변이를 마이크로어레이 검사를 통해서 발견하였다 [2]. 최근 수년간 진행된 연구들과 경험에 따르면, 염색체 마이크로어레이 검사가 산전진단의 영역에서 기존의 통상적인 세포유전학적 검사보다 더 진단적 가치가 높은 것으로 보고되고 있다 [3,4]. 또한, 염색체 마이크로어레이 검사는 기본적으로 배양을 하지 않고 진행되는 검사이기 때문에 검사 후 보고까지의 시간을 단축할 수 있는 장점이 있고, 활발하게 분열하고 있는 세포가 필요하지 않기 때문에 사산이나 자궁내 사망 태아에 대한 검사에도 적절하게 사용할 수 있는 것으로 알려져 있다 [5].

이런 상황에서 침습적 진단검사를 고려하는 임신부가 기존의 세포유전학적 검사 대신에 마이크로어레이 검사를 고려하는 것이 국내의 상황에서 적절한가에 대한 평가는 아직까지 없는 상황이다.

기존 권고 요약 및 평가

침습적 진단검사를 하기로 결정한 임신부에게 염색체 마이크로어레이(chromosomal microarray) 검사가 통상적인 세포유전학적검사를 대신 할 수 있는가에 대한 국외 권고안을 살펴보면, 2016년 Society for Maternal Fetal Medicine(SMFM) Consult Series, #41: The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis [6], 2016년 The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology(ISUOG) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis [7], 2016년 The American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) Committee Opinion: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology [8]를 들 수 있다. 언급된 가이드라인들에서 공통적으로 권고하는 내용은 태아에게서 심장기형을 동반한 선천성기형이 있어서 침습적 진단검사가 고려될 때 세포유전학적검사 대신에 마이크로어레이 검사를 권고하고, 그 이외의 경우는 일반적으로 권고하지 않는다.

KQ 7. 침습적 진단검사를 하기로 결정한 임신부에게 염색체 마이크로어레이(chromosomal microarray) 검사가 통상적인 세포유전학적검사를 대신 할 수 있는가?

지침	권고안	권고등급	근거수준
SMFM 2016	태아가 구조적 기형이 있거나 사산 등으로 유전자 검사를 고려할 때, 세포유전학적 검사 대신 마이크로어레이 검사를 추천한다.	1A	High-quality evidence
	침습적 진단검사를 고려하는 임신부에게 마이크로어레이 검사와 세포유전학적검사의 장단점 및 한계점 등에 대해서 충분한 설명을 제공하여야 한다.	1B	High-quality evidence
	마이크로어레이 검사를 시행할 때는 마이크로어레이 검사의 복잡한 결과를 충분히 설명해 줄 수 있는 유전전문 상담사가 검사 시행 전후로 충분한 설명을 해 줄 것을 권고한다.	제시안함	제시안함
	마이크로어레이 검사가 모든 유전질환이나 증후군을 찾아낼 수는 없으며, 단일유전자 돌연변이 같은 특수한 유전질환도 진단할 수 없다는 것을 마이크로어레이 검사를 고려하는 부부에게 설명해 주어야 한다.	제시안함	제시안함
	침습적 진단검사로 진행된 마이크로어레이 검사 결과 태아에게 불확실성 변이(variant of uncertain significance, VUS)가 보인 경우, 유전자변이와 그 표현형의 관계에 대한 최신 정보가 제공되는 데이터베이스를 활용할 수 있는 전문가에게 상담 받기를 권고한다.	제시안함	제시안함
ISUOG 2016	심장기형을 포함한 태아의 선천성기형이 발견되었거나, 태아 목덜미 투명대의 두께가 두꺼워져 있는 경우에 침습적 진단검사를 고려한다면 염색체 마이크로어레이 검사를 추천한다.	제시안함	2+
ACOG 2016	마이크로어레이 검사가 세포유전학적검사보다 더 많은 정보를 주기는 하지만, 모든 유전질환을 찾아낼 수는 없다. 마이크로어레이 검사로 확인된 결과가 실제로 질환과 직접적으로 연관이 될지 또는 얼마나 심하게 질환 발현이 될지를 알려주지는 못한다. 산전진단검사로 마이크로어레이 검사를 사용한 경우, 유전적 변이에 대한 해석에 도움을 받고, 결과의 중요도를 이해하기 위해서 양측 부모에게 DNA 검체가 요구될 수 있다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SMFM 2016	ISUOG 2016	ACOG 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	N	Y	N
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	N	N	N
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	U
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	U	U	U
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	U	N	U
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	Y	U	Y
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	SMFM 2016	ISUOG 2016	ACOG 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y

근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	U
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y

근거 요약

Wapner 등 [2]은 2012년에 미국의 National Institute of Child Health and Human Development(NICHD) 도움으로 통상적인 세포유전학적 검사와 마이크로어레이 검사를 비교하는 다기관 연구를 진행하였다. 마이크로어레이 검사 결과는 통상적인 세포유전학적 검사 결과를 모두 포함하였으며, 초음파검사에서 한 개 이상의 주요 기형이 발견된 태아에서는 염색체 마이크로어레이 검사를 하는 것이 세포유전학적 검사보다 더 유리하다고 발표하였다. 특히, 세포유전학적 검사는 정상이면서 산전 초음파검사에서 구조적 기형이 발견된 태아에서 시행된 마이크로어레이 검사 결과, 약 6.0%에서 임상적으로 의미 있는 결실이나 중복의 현상이 나타났다고 보고하였다. 목덜미투명대가 3.5 mm 이상인 경우에도 비록 세포유전학적 검사결과는 정상이지만, 마이크로어레이 검사결과가 비정상유전자복제수변이 (pathogenic CNV)인 경우 빈도가 증가하는 것으로 보고하였다 [3,4]. 반면에 고령임신이나 모체혈청 선별검사 고위험으로 세포유전학적 검사를 받은 임신부를 대상으로 초음파에서 보이는 구조적 기형도 없고, 융모막융모생검 또는 양수천자술의 세포유전학적 검사결과 정상인 경우 단지 1.7%에서 의미 있는 마이크로어레이 검사 결과가 나타났다. 그 후 발표된 논문들을 모아서 Callaway 등 [9]은 체계적인 문헌고찰을 진행하였고, 그 결과에서도 비슷한 결과를 보였다. 정상적인 세포유전학적 검사결과이나 구조적 기형이 발견된 태아에서는 약 6.5%에서 마이크로어레이 검사 이상소견을 관찰하였고, 세포유전학적 검사결과와 초음파검사결과가 모두 정상인 경우에 약 1.0 ~ 1.1%의 마이크로어레이 검사 이상소견을 확인하였다.

마이크로어레이 검사는 기술적인 면에서도 세포유전학적 검사보다 우월한 부분이 있는데, 특히 세포를 배양해서 검사할 필요가 없어서 검사에서부터 보고까지 걸리는 시간을 단축할 수 있다. 또한 사산한 태아의 검사에서도 기존의 세포유전학적 검사보다 검사 보고율이 높으며, 더 많은 유전학적 결과를 확인할 수 있었다 [5]. 하지만, 마이크로어레이 검사 결과에서 기존에 보고된 적이 없거나, 다양한 임상결과를 보일 수 있는 유전자복제수변이가 나타나면 이를 임상적으로 정확하게 설명하기 어렵다는 단점이 있다. 마이크로어레이 검사는 흔히 검사결과를 양성(benign), 병적(pathologic), 불확실성 변이(variant of uncertain significance, VUS)로 보고하는데, 불확실성 변이는 약 1.4% 정도의 빈도로 보고되고 있다 [10,11]. 또한, 마이크로어레이 검사는 염색체 균형 전

좌나 역위를 진단할 수 없으며, 20% 이하의 모자이크증도 발견하기 어렵다.

이상을 근거로 현재까지 각 나라에서 제시하고 있는 가이드라인에서는 태아에게 구조적 기형이 존재해서 침습적 진단검사를 하기로 했을 때, 또는 사산아에 대해서 유전적 진단검사를 할 때에 한하여 마이크로어레이 검사를 추천하고 있는 상황이다 [6-8].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

외국에서는 다발성 기형을 가지고 있거나, 발달 또는 지적 장애가 있는 경우, 자폐증을 가진 환자의 경우 염색체 마이크로어레이 검사를 일차적인 진단검사방법으로 시행하는 경우가 증가하고 있는 상황이다. 이 때에는 기존의 세포유전학적검사보다 염색체 이상을 검출하는 진단율이 높은 것으로 알려져 있다. 하지만, 산전검사에서 마이크로어레이 검사는 그 유용성이 아직 불분명하며, 여러 가지 문제점을 가지고 있는 상황이다.

2013년 한국유전자검사평가원의 보고에 따르면 일차적인 산전 유전 진단검사방법은 세포유전학적 검사이며, 산전 태아초음파에서 주요 기형이 발견되거나, 태아에게 표적 염색체가 발견된 경우, 부모가 염색체 균형 재배열을 보인 경우, 사산이나 유산의 태아에 대한 유전자 검사를 하는 경우에 한하여 염색체 마이크로어레이를 보조적으로 사용할 수 있다고 하였다. 또한, 고령, 모체혈청 선별검사에서 고위험, 산전 태아초음파에서 부수 소견(soft marker)이 보이는 경우 등의 경우에는 염색체 마이크로어레이를 추천하지 않는다.

염색체 마이크로어레이 검사를 하기로 결정한 모든 임신부는 반드시 검사 전후로 적절한 유전상담을 받아야 하며, 검사의 장점과 단점 및 한계점에 대해서 분명한 상담을 받아야 한다. 그리고, 일반적으로 산전진단은 검사 전·후의 적절한 유전상담을 통해 검사에 대한 충분한 정보를 제공함으로써 검사에 대한 검사대상자의 이해와 동의가 이뤄진 후 실시해야 하기 때문에, 유전상담 전문가가 절대적으로 필요하나 현재까지는 적절한 유전상담 전문가가 양성되지 않고 있는 상황이다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

태아의 구조적 주요 기형이 진단되어서 염색체 마이크로어레이 검사를 시행한 경우 세포유전학적 검사보다 많은 유전적 정보를 얻을 수 있다.

b. 위해:

염색체 마이크로어레이 검사는 세포유전학적 검사보다 현재까지 고비용 검사이며, 국내검사는 경험이 부족한

편이다. 검사 결과를 해석하는 데에서 임상적 의미를 알 수 없는 유전자복제수변이가 나온 경우가 있으며, 결과 해석과 임신부 및 보호자에게 결과를 설명하는데 있어서 국내에는 아직 까지 합의된 지침이 없는 상태이다. 또한 전문적인 유전 상담이 이루어지지 않은 상태에서 시행되는 검사는 결과 해석 등에 있어서 여러 가지 문제를 일으킬 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

침습적 진단검사의 항목에서 KQ 7에 해당하는 진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Wapner RJ, 2012 [2]
Design	Prospective study
Subjects	We screened 6537 women from October 2008 through July 2011. Of these, 4450 were eligible and consented to participate in the study; we obtained adequate samples from 4406 (with 2275 undergoing chorionic-villus sampling and 2131 undergoing amniocentesis)
Intervention	Women presenting with a singleton gestation for either chorionic-villus sampling or amniocentesis for indications including advanced maternal age, a positive aneuploidy screening result, and structural anomalies detected on ultrasonography were offered participation in our study.
Results	We enrolled a total of 4406 women. Indications for prenatal diagnosis were advanced maternal age (46.6%), abnormal result on Down's syndrome screening (18.8%), structural anomalies on ultrasonography (25.2%), and other indications (9.4%). In 4340 (98.8%) of the fetal samples, microarray analysis was successful; 87.9% of samples could be used without tissue culture. Microarray analysis of the 4282 non-mosaic samples identified all the aneuploidies and unbalanced rearrangements identified on karyotyping but did not identify balanced translocations and fetal triploidy. In samples with a normal karyotype, microarray analysis revealed clinically relevant deletions or duplications in 6.0% with a structural anomaly and in 1.7% of those whose indications were advanced maternal age or positive screening results."
Level of evidence	2 ++

Author	Reddy UM, 2012 [5]
Design	Prospective study

Subjects	We compared the performances of karyotype and microarray analyses using samples obtained after delivery from 532 stillbirths in which both karyotype and microarray testing were attempted.
Intervention	A population-based study of stillbirth in a racially and ethnically diverse cohort in five geographic catchment areas. Induced abortions of a live fetus were excluded.
Results	In our analysis of samples from 532 stillbirths, microarray analysis yielded results more often than did karyotype analysis (87.4% vs. 70.5%, $P < 0.001$) and provided better detection of genetic abnormalities (aneuploidy or pathogenic copy-number variants, 8.3% vs. 5.8%; $P = 0.007$). Microarray analysis also identified more genetic abnormalities among 443 antepartum stillbirths (8.8% vs. 6.5%, $P = 0.02$) and 67 stillbirths with congenital anomalies (29.9% vs. 19.4%, $P = 0.008$). As compared with karyotype analysis, microarray analysis provided a relative increase in the diagnosis of genetic abnormalities of 41.9% in all stillbirths, 34.5% in antepartum stillbirths, and 53.8% in stillbirths with anomalies.
Level of evidence	2 ++

Author	Hillman SC, 2013 [10]
Design	Prospective cohort study
Subjects	We prospectively recruited 328 pregnant women seen at the Fetal Medicine Centre at Birmingham Women's Foundation Trust between November 2009 and April 2012. The subjects gave informed written consent for CMA when a fetal anomaly was detected on ultrasound and invasive testing was being considered.
Intervention	The subjects gave informed written consent for CMA when a fetal anomaly was detected on ultrasound and invasive testing was being considered. Single soft markers (echogenic bowel, choroid plexus cyst, echogenic cardiac foci and single umbilical artery) were excluded, although multiple markers were included.
Results	We performed a prospective cohort study of 243 women undergoing CMA alongside karyotyping when a structural abnormality was detected on prenatal ultrasound. A systematic review of the literature was also performed. MEDLINE (1970–Dec 2012), EMBASE (1980–Dec 2012) and CINAHL (1982–June 2012) databases were searched electronically. Selected studies included >10 cases and prenatal CMA in addition to karyotyping. The search yielded 560 citations. Full papers were retrieved for 86, and 25 primary studies were included in the systematic review.
Level of evidence	2 ++

Author	Shaffer LG, 2012 [11]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Prenatal samples from amniotic fluid, chorionic villi, fetal blood, or products of conception were received by our laboratory from July 2004 through December 2011 for cytogenetic diagnosis using various microarrays targeted to known chromosomal syndromes with later versions providing backbone coverage of the entire genome.

Intervention	A total of 5003 samples were tested for a variety of indications, including 2858 samples for abnormal ultrasound findings, which includes soft markers. All cases with known abnormal fetal karyotypes at the time of microarray testing, with a family history of a chromosome rearrangement in a parent, and of fetal demise were excluded.
Results	Clinically significant genomic alterations were identified in cases with a single ultrasound anomaly (n = 99/ 1773, 5.6%), anomalies in two or more organ systems (n = 77/808, 9.5%), isolated growth abnormalities (n = 2/76, 2.6%), and soft markers (n = 2/77, 2.6%). The following anomalies in isolation or with additional anomalies had particularly high detection rates: holoprosencephaly (n = 9/85, 10.6%), posterior fossa defects (n = 21/144, 14.6%), skeletal anomalies (n = 15/140, 10.7%), ventricular septal defect (n = 14/132, 10.6%), hypoplastic left heart (n = 11/68, 16.2%), and cleft lip/palate (n = 14/136, 10.3%).
Level of evidence	2 ++

Author	Jansen FA, 2015 [3]
Design	Systemic review and meta-analysis
Subjects	A literature review was performed conforming to the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) criteria ²³ . We conducted a systematic search of articles available on the PubMed, EMBASE and Web of Science databases from January 2007 to September 2014, using search terms: 'array comparative genomic hybridization', 'copy number variants', 'prenatal' or 'fetal malformations' and 'congenital heart defects', with related search terms (complete search string is available in Appendix S1). There was no language restriction to our search.
Results	Thirteen publications (including 1131 cases of CHD) met the inclusion criteria for the analysis. Meta-analysis indicated an incremental yield of 7.0% (95% CI, 5.3–8.6%) for the detection of CNVs using aCGH, excluding aneuploidy and 22q11 microdeletion cases. Subgroup results showed a 3.4% (95%CI, 0.3–6.6%) incremental yield in isolated CHD cases, and 9.3% (95%CI, 6.6–12%) when extracardiac malformations were present. Overall, an incremental yield of 12% (95% CI, 7.6–16%) was found when 22q11 deletion cases were included. There was an additional yield of 3.4% (95% CI, 2.1–4.6%) for detecting variants of unknown significance (VOUS).
Level of evidence	1 +

Author	Grande M, 2015 [4]
Design	Systemic review and meta-analysis

Subjects	A literature review was performed according to PRISMA guidelines for conducting systematic reviews. A systematic search of studies performing microarray analysis on prenatal cases presenting with increased NT (defined by The Fetal Medicine Foundation as NT _i ≥ 3.5 mm, as this measurement corresponds to the 99th percentile in the general population) or cystic hygroma was conducted. Electronic searches were performed of PubMed, Ovid MEDLINE and ISI Web of Knowledge (Web of Science) databases from January 2009 to January 2015. Search terms included the following: 'fetal' or 'prenatal', 'nuchal translucency' or 'cystic hygroma' or 'ultrasound anomaly', 'array comparative genomic hybridization' or 'copy number variants', with related search terms.
Results	Seventeen studies met the inclusion criteria for analysis. Meta-analysis indicated an incremental yield of 5.0% (95% CI, 2.0–8.0%) for the detection of CNVs using microarray when pooling results. Stratified analysis of microarray results demonstrated a 4.0% (95%CI, 2.0–7.0%) incremental yield in cases of isolated NT and 7.0% (95% CI, 2.0–12.0%) when other malformations were present. The most common pathogenic CNVs reported were 22q11.2 deletion, 22q11.2 duplication, 10q26.12q26.3 deletion and 12q21q22 deletion. The pooled prevalence for variants of uncertain significance was 1%.
Level of evidence	1 +

참고문헌

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007;110:1459-67.
2. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367:2175-84.
3. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:27-35.
4. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:650-8.
5. Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. NICHD Stillbirth Collaborative Research Network. *N Engl J Med* 2012;367:2185–93.
6. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:B2-9.
7. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al.; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for

- prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
8. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 2016;128:e262-8.
 9. Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, Rosenfeld JA, Crolla JA. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn* 2013;33:1119-23.
 10. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:610-20.
 11. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 2012;32:986-95.

KQ 8. 임신 14주 이전에 양수천자술을 할 수 있는가?

권고사항	임신 14주 이전에 양수천자술을 하는 경우 태아소실 및 기형의 위험도가 증가하므로, 임신 14주 이전의 양수천자술은 하지 않는 것을 권고한다.		
권고등급	A	근거수준	1++

개요

임신 중 태아의 문제나 염색체 이상을 알아보기 위해 임신부의 복부를 통해 양수를 채취하는 양수천자술을 시행한다. 양수에는 태아의 조직과 DNA가 포함되어 있어 양수를 채취하여 유전적 이상 여부를 확인하는 검사를 진행할 수 있다. 염색체검사의 적응증을 임신 초기부터 가지고 있는 임신부의 경우에는 양수천자술을 보통 임신 15–20주 사이에 시행한다. 모체혈청 선별검사에서 이상소견이 있거나 초음파에서 염색체이상 의심 소견이 발견되어 양수천자술을 하게 되는 경우에는 시행 주수가 좀 더 늦어질 수 있다 [1]. 양수천자술의 합병증으로는 시술과 관련한 가벼운 통증 외에 드물게 감염, 출혈, 양막파수, 조기진통, 태아손상 및 소실이 있다. Tabor 등은 양수천자술 후의 태아소실율을 1.4%(95% CI, 1.3 – 1.5)라고 보고했다 [2].

양수천자술을 이른 임신 주수에 하면 향후 임신에 대한 선택의 폭을 넓힐 수 있기 때문에, 과거에 임신 10–14주 사이에 조기양수천자술을 시행하기도 하였다. 그러나 임신 14주 이전의 조기양수천자술을 한 경우 임신 중기의 양수천자술을 한 경우보다 태아소실, 양막파수 등의 합병증 발생률이 유의하게 더 높았다 [3]. 또한 다기관 무작위 연구에서 임신 14주 이전의 조기양수천자술 군의 태아소실율은 2.5%였고 임신 15주 이후의 중기양수천자술 군에서는 0.7%였다. 태아의 만곡족 발생률은 중기양수천자술 군의 0.1%에 비해 조기양수천자술 군에서 1.3%로 더 높았다 [4]. 또한 조기양수천자술 군에서 세포배양 실패율이 높아서 양수천자술 후에 추가로 침습적 절차가 필요한 경우가 더 많았다 [5]. 이러한 이유로 최근에는 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 피할 것을 권고하는 분위기이다.

기준 권고 요약 및 평가

국내에는 임신 14주 이전의 조기양수천자술에 대한 권고안이 없다. 국외 권고를 보면 SOGC(Society of

Obstetricians and Gynaecologists of Canada)는 2005년에 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 융모막융모생검과 비교할 때 태아 만곡족(fetal talipes, club foot) 및 태아소실의 위험도가 높으며, 세포분석 실패율이 유의하게 높으므로 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 침습적 진단검사로 적절하지 않다고 하였다 [6]. 또한 이들은 임신 15주 전의 양수천자술은 태아기형의 위험도와 태아소실율을 높이기 때문에 시행해서는 안 된다고 2017년 권고안에 명시했다 [7]. RCOG(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)는 2010년에 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 융모막융모생검보다 태아소실율이 높고(7.6% vs. 5.9%; RR 1.29; 95% CI 1.03-1.61) 태아 만곡족과 호흡기질환 이환율이 높다고 보고하면서, 양수천자술은 임신 15주 이후에 시행할 것을 권고했다 [8].

ISUOG(International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) 또한 2016년에 임신 14주 이전에 조기양수천자술을 한 경우에는 태아소실, 태아기형, 양막파수의 빈도가 높았다고 하면서, 양수천자술은 임신 15주 이후에 시행할 것을 권고했다 [9]. ACOG(American College of Obstetrics and Gynecology) 역시 2016년에 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 임신 중기의 양수천자술보다 태아소실 및 기타 합병증의 비율이 유의하게 높으며, 세포배양 실패율이 높아서 이후에 추가 침습적 절차가 필요한 경우가 더 많다고 보고하면서, 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 권고하지 않는다고 명시했다 [1].

KQ 8. 임신 14주 이전에 양수천자술을 할 수 있는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ISUOG 2016	양수천자술은 임신 15주 이후에 시행해야 한다. 1990년대에 시행한 무작위 연구에서 임신 14주 이전의 조기양수천자술과 임신 15주 이후의 양수천자술을 비교한 경우, 조기양수천자술의 경우에 태아소실, 태아기형, 양막파수의 빈도가 더 높았다. 현재 전문가들은 양수천자술은 임신 15주 이후에 할 것을 권고한다.	A	1+
ACOG 2016	과거에 임신 10-14주 사이에 조기양수천자술이 시행되었다. 그러나 조기양수천자술은 임신중기의 양수천자술보다 태아소실 및 기타 합병증의 비율이 유의하게 높았다. 또한 다기관 무작위 연구에서 조기양수천자술의 태아소실율은 2.5%였고 임신 15주 이후의 중기양수천자술에서는 0.7%였다. 조기양수천자술 후 양막파수가 더 많았고, 만곡족의 발생률은 중기양수천자술의 0.1%에 비해 조기양수천자술에서 1.3%으로 더 높았다. 조기양수천자술 후의 세포배양 실패율이 높아서 이후에 추가 침습적 절차가 필요한 경우가 더 많았다. 이러한 이유로 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 권고하지 않는다	제시안함	제시안함
SOGC 2015	임신 12주에서 15주까지의 조기양수천자술은 태아소실의 위험이 증가하고 태아 만곡족 (fetal talipes, club foot)의 위험도를 높여 권고하지 않는다.	제시안함	제시안함
RCOG 2010	양수천자술은 임신 15주 (15 ⁺⁰) 후에 시행해야 한다. 임신 14 (14 ⁺⁰)주 이전의 조기양수천자술은 태아소실율을 높이고 태아 만곡족과 호흡기 이환율을 증가시킨다.	A	1+

SOGC 2017	단태임신에서는 임신 15주 전의 양수천자술은 태아기형의 위험도와 태아소실율을 높이기 때문에 시행해서는 안 된다. 다태임신의 경우 조기양수천자술에 대한 대규모 연구가 부족함에도 불구하고, 양수천자술은 일반적으로 임신 15주 이후에 시행한다.	제시안함	제시안함
SOGC 2005	임신 14주 이전의 조기양수천자술은 침습적 진단검사로 적절하지 않다. 임신 13주 이전의 조기양수천자술에서 융모막융모생검과 비교할 때 태아 만곡족 및 태아소실의 위험도가 높다. 조기양수천자술의 경우 융모막융모생검보다 세포분석 실패율이 유의하게 높다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)						
	ISUOG 2016	ACOG 2016	SOGC 2015	RCOG 2010	SOGC 2017	SOGC 2005
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	U	U	U	N	N	N
근거 선택 기준이 명확하다.	U	U	U	U	U	U
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	Y	Y	U	N	N	Y
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	U	U	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	U	U	U	U	U	U
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	U	Y	Y

권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	U	U	U	N	N	U
이득과 위해의 저울질이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	ISUOG 2016	ACOG 2016	SOGC 2015	RCOG 2010	SOGC 2017	SOGC 2005
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	N	Y	N	U
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y

근거 요약

임신 14주 이전에 조기양수천자술을 받은 1,916 명과 임신 15주 이후에 중기양수천자술을 받은 1,775명을 대상으로 진행한 연구에서, 조기양수천자술에 의한 태아소실율이 중기양수천자술의 경우보다 유의하게 더 높았다(7.6% vs. 5.9%, $p=0.012$) [4]. 조기양수천자술 군에서 내반첨족(equinovarus)의 발생률은 중기양수천자술 군과 비교하여 유의하게 높았다($1 \pm 3\%$ vs. $0 \pm 1\%$, $p<0.001$). 시술로 인한 양막파수는 조기양수천자술 군은 3.5%, 중기양수천자술 군은 1.7%로, 조기양수천자술 군에서 유의하게 더 높았다($p<0.001$) [4]. Farrell 등의 연구에서 조기양수천자술에서의 만곡족(club foot)의 위험도는 정상 인구에서의 위험도의 10배였다. 양측 만곡족은 특히 조기양수천자술 군에서 높은 비율로 나타났다 [3]. Sundberg 등의 연구에서도 조기양수천자술 군에서 내반첨족의 발생률이 유의하게 높았으며, 일시적인 양수누출의 발생이 더 많았다 [10]. Winsor 등은 임신 14주 이전의 조기양수천자술은 태아소실율을 높였다고 보고했다 [5].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내에서는 염색체검사가 처음부터 필요한 경우, 대부분 임신 15-20주 사이에 양수천자술을 시행하고 있지만, 시행시기에 대한 명료한 권고사항은 없다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

임신 14주 이전에 조기양수천자술을 시행한다면, 태아의 염색체이상을 조기에 진단할 수 있으며, 임신부가 심리적 안정을 빨리 얻을 수 있다. 더불어 모체혈청 선별검사, 태아 DNA 선별검사, 정밀초음파가 필요하지 않으므로 다른 검사에 따른 비용을 절감할 수 있다.

b. 위해:

임신 14주 이전의 조기양수천자술에서는 임신 15주 이후의 양수천자술보다 시술로 인한 태아기형, 조기양막 파수, 태아소실 위험도가 높다. 또한 조기양수천자술을 할 경우 세포배양의 실패확률이 높아져, 추가검사를 위한 비용이 들 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없다.

근거 논문

Author	Farrell SA, 1999 [3]
Design	Prospective study
Subjects	4374 pregnant women took part in the study. Women referred for prenatal chromosome testing for advanced maternal age (35 or older at delivery) were entered the trial. They were eligible when there was agreement to randomization and documentation of a viable fetus, with a crown-rump length of 20-50 mm before randomization. Exclusion criteria included multiple gestation, three or more spontaneous pregnancy losses, a parental chromosome rearrangement with the risk of an offspring having a chromosomal anomaly of >5%, failed chorionic villus sampling (CVS), a non-viable or abnormal fetus, oligohydramnios, alloimmunization, or the presence of an intrauterine contraceptive device.

Intervention	Early (11 ⁺⁰ –12 ⁺⁶ weeks) (EA) or mid-trimester amniocentesis (15 ⁺⁰ –16 ⁺⁶) (MA)
Results	There were 29 (1.3%) cases of club foot among the 2172 EA followed pregnancies but only two (0.1%) in the 2162 pregnancies in the MA group (p=0.0001). One of the two cases in the MA group was diagnosed with spinal muscular atrophy type 1. The rate of club foot in the EA group is 10 times the liveborn population risk of 0.1%. ⁷ Bilateral club foot occurred in 14 cases (52%) and 13 were unilateral in the EA group. There was a slightly greater frequency of club foot when EA was undertaken in the 12 week 0 day–12 week 6 day period (6/687 procedures, 0.9%) compared to the 11 week 0 day–11 week 6 day period (22/1040 procedures, 2.1%) (p=0.046, 95% CI 0.1–2.3). ⁵ Gestations were based on crown-rump length assessment at the time of an ultrasound to date the pregnancy, done before entry into the trial. In addition, there was one case in the 13 week 0 day–13 week 6 day period (1/112 procedures, 0.9%). Birth weight, gestational age at delivery, chromosome result, and sex distribution did not differ between the EA and MA groups.
Level of evidence	1+
Author	CEMAT Group, 1998 [4]
Design	Prospective study
Subjects	1916 (87.8%) of 2183 women in the early amniocentesis group had their amniocentesis before 13 gestational weeks. 1775 (81.2%) of 2185 women in the midtrimester group had their amniocentesis after 15 gestational weeks.
Intervention	Early (11 ⁺⁰ –12 ⁺⁶ weeks) (EA) or mid-trimester amniocentesis (15 ⁺⁰ –16 ⁺⁶) (MA)
Results	4374 pregnant women took part in the study. 1916 (87.8%) of 2183 women in the early amniocentesis group had their amniocentesis before 13 gestational weeks. 1775 (81.2%) of 2185 women in the midtrimester group had their amniocentesis after 15 gestational weeks. There was a significant difference in total fetal losses for early amniocentesis compared with midtrimester amniocentesis (7.6% vs 5.9%; difference 1.7%, one-sided CI 2.98%, p = 0.012). There was a significant increase in talipes equinovarus in the early amniocentesis group compared with the midtrimester amniocentesis group (1.3% vs 0.1%, p = 0.0001). There was a significant difference in postprocedural amniotic-fluid leakage (early amniocentesis 3.5% vs midtrimester amniocentesis 1.7%, p = 0.0007).
Level of evidence	1+
Author	Winsor EJ, 1999 [5]
Design	Prospective study
Subjects	Cytogenetic results from a large multicentre randomized controlled study of 2108 amniotic fluids obtained at 11 ⁺⁰ –12 ⁺⁶ weeks (EA) and 1999 fluids at 15 ⁺⁰ –16 ⁺⁶ weeks (MA) were compared.
Intervention	Early (11 ⁺⁰ –12 ⁺⁶ weeks) (EA) or mid-trimester amniocentesis (15 ⁺⁰ –16 ⁺⁶) (MA)

Results	There was no statistically significant difference in the rate of chromosome abnormalities (EA =1.9 per cent; MA=1.7 per cent) or level III mosaicism (EA=0.2 per cent; MA= 0.2 per cent) between the groups. Level I and Level II mosaicism occurred more frequently in MA. Maternal cell contamination was not significantly different between the groups, but maternal cells only were analysed from one bloody EA fluid. The number of repeat amniocenteses because of cytogenetic problems was 2.2 per cent in the EA group compared with only 0.3 per cent in the MA group. On average, culture of EA fluids required one day more than MA fluids. Although both culture success (97.7 per cent) and accuracy (99.8 per cent) were high for patients randomized to the EA group, routine amniocentesis prior to 13 weeks' gestation is not recommended for clinical reasons including an increased risk of fetal loss and talipes equinovarus.
Level of evidence	1+

Author	Sundberg K, 1997 [10]
Design	Prospective study
Subjects	1160 pregnant women were randomly assigned one procedure (581 early amniocentesis, 579 CVS) after a baseline ultrasound examination at 10 weeks' gestation and were followed up until birth.
Intervention	Early amniocentesis (11–13 weeks' gestational age) or chorionic villus sampling (10–12 weeks' gestational age)
Results	We found a significantly increased occurrence of talipes equinovarus in the early amniocentesis group ($p<0.01$), the risk of which was associated with sampling at the earliest gestational ages and with temporary leakage of amniotic fluid after sampling. Therefore, the trial was stopped early, which reduced the power of the safety study. 4.8% (27) of fetuses in the CVS group and 5.4% (30) in the early amniocentesis group were lost after randomisation ($p=0.66$). More detailed survival analysis did not show any significant differences in fetal loss rates. Leakage of amniotic fluid after sampling occurred significantly more frequently after early amniocentesis than after CVS ($p<0.001$), but we found no other major differences in pregnancy complications. Significantly more CVS than early amniocentesis procedures were repeated or failed to produce a karyotype ($p<0.01$).
Level of evidence	1+

참고문헌

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108-22.
2. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn*

Ther 2010;27:1-7.

3. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. J Med Genet 1999;36:843-6.
4. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. Lancet 1998;351:242-7.
5. Winsor EJ, Tomkins DJ, Kalousek D, Farrell S, Wyatt P, Fan YS, et al. Cytogenetic aspects of the Canadian early and mid-trimester amniotic fluid trial (CEMAT). Prenat Diagn 1999;19:620-7.
6. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, et al. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005-techniques for prenatal diagnosis. J Obstet Gynaecol Can 2005;27:1048-62.
7. Audibert F, Gagnon A. No. 262-Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies. J Obstet Gynaecol Can 2017;39:e347-61.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic villus Sampling. Green top guideline No. 8, Jun 2010.
9. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfrevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48:256-68.
10. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. Lancet 1997;350:697-703.

KQ 9. 임신 9주 이전에 융모막융모생검을 할 수 있는가?

권고사항	임신 9주 이전에 융모막융모생검을 하는 경우, 태아 소실 및 기형의 위험도가 증가하므로, 임신 9주 이전의 융모막융모생검은 하지 않는 것을 권고한다.		
권고등급	B	근거수준	2++

개요

융모막은 태반조직으로서 수정란에서 유래되기 때문에 태아와 염색체 구성이 유사하다. 융모막융모생검은 임신부의 복부 또는 자궁경관을 통해 융모막 조직을 채취하여 염색체를 분석하거나 유전 관련 질환을 검사하는 방법이다. 융모막융모생검은 보통 임신 10–13주 사이에 시행하며, 임신 초기에 조기진단이가능한 장점이 있다 [1]. 융모막융모생검의 합병증으로는 감염, 출혈, 태아 손상 및 소실 등이 있다. Tabor 등은 융모막융모생검 후 태아소실율은 1.9%(95% CI, 1.7 – 2.0)라고 보고했다 [2].

융모막융모생검을 이른 주수에 하면 향후 임신에 대한 선택의 폭을 넓힐 수 있기 때문에, 과거에 임신 6–9주 사이에 융모막융모생검을 시행하기도 했다. 그러나 조기에 시행하는 융모막융모생검은 임신 10주 이후에 하는 융모막융모생검보다 태아소실, 태아 사지 및 안면기형 등의 위험도가 높았다 [3,4]. 이러한 이유로 요즘은 대부분의 산부인과 의사는 임신 9주 이전의 융모막융모생검을 피하고 있다.

기존 권고 요약 및 평가

융모막융모생검 시기에 대한 국내 권고안은 없다. 국외 권고를 보면 SOGC(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)는 2005년 임신 9주 이전의 융모막융모생검은 태아의 사지 또는 안면기형의 위험도를 높이므로 10주 이후에 시행해야 한다고 했다 [3]. 이들은 2015년 권고안에서는 임신 9주 이전의 융모막융모생검은 태아의 사지결손 및 혈관종의 위험도를 높인다고 했다 [5]. RCOG(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)는 2010년에 임신 10주 전에 융모막융모생검을 하면 태아의 사지기형 및 하악형성부전(oromandibular hypoplasia) 발생이 증가하며, 임신 11주 이전에는 자궁이 작고 태반이 얇아서 융모막융모생검이 기술적으로 어렵다고 했다 [6]. ISUOG(International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)

는 2016년 권고안에서 용모막용모생검을 임신 10주 전에 시행할 경우 태아소실율이 증가하고, 태아의 사지기형 및 하악형성부전(oromandibular hypoplasia) 발생률이 높아지므로, 용모막용모생검을 임신 10주 이후에 시행하라고 명시했다 [4]. ACOG(American College of Obstetrics and Gynecology)는 2016년에 임신 10주 미만에 용모막용모생검을 시행하면 태아 사지기형의 위험도가 높고, 임신 10주 이후에 시행할 경우 태아의 사지기형에 대한 위험도가 일반 임신에서의 위험도 보다 크지 않으므로, 용모막용모생검은 임신 10주 이후에 시행하라고 권고했다 [1]. EAPM(European Association of Perinatal Medicine)은 2016년에 임신 10주 전에 시행하는 용모막용모생검은 태아의 사지기형 위험도를 높이므로 연기되어야 한다고 명시하면서 용모막용모생검은 임신 10주 0일에서 14 주 6일 사이에 시행할 것을 권고했다 [7].

KQ 9. 임신 9주 이전에 용모막용모생검을 할 수 있는가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
EAPM 2016	용모막용모생검은 임신 10주 0일에서 14주 6일 사이에 시행할 수 있다. 10주 전에 시행하는 용모막용모생검은 태아 사지 기형 위험도를 높이므로 연기되어야 한다.	제시안함	제시안함
ISUOG 2016	용모막용모생검은 임신 10주 0일 이후에 시행해야 한다. 임신 10주 미만에 시행할 경우, 태아소실 위험을 높인다. 1990년대 초반의 보고서에 의하면 일반 임신과 비교했을 때 임신 10주 전에 용모막용모생검을 받은 태아의 사지기형 및 하악형성부전(oromandibular hypoplasia) 발생이 증가했다.	A	3
ACOG 2016	임신 10주 전에 용모막용모생검을 시행하면, 태아 사지기형의 위험도가 높다. 임신 10주 이후에 용모막용모생검을 시행하면, 태아 사지기형에 대한 위험도가 일반 임신에서의 위험도보다 크지 않다.	제시안함	제시안함
SOGC 2015	임신 9주 이전의 용모막용모생검은 사지결손 및 혈관종의 위험도를 높인다.	제시안함	제시안함
RCOG 2010	용모막용모생검은 임신 10주 0일 이후에 시행해야 한다. 임신 10주 전에 용모막용모생검을 받은 태아는 사지기형 및 하악형성부전(oromandibular hypoplasia) 발생이 증가했다. 임신 11주 0일 이전에는 자궁이 작고 태반이 얇기 때문에 용모막용모생검이 기술적으로 어려울 수 있다.	D	3
SOGC 2005	임신 9주 이전의 용모막용모생검은 사지 또는 안면기형의 위험도를 높인다. 용모막용모생검은 임신 10주 0일 이후에 시행해야 한다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)						
	EAPM 2017	ISUOG 2016	ACOG 2016	SOGC 2015	RCOG 2010	SOGC 2005
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	N	N	N	N	N	N
근거 선택 기준이 명확하다.	U	U	U	U	N	U

선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	U	N	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	U	U	U	N	N	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비돌림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	N	N	N	N	N	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	EAPM 2017	ISUOG 2016	ACOG 2016	SOGC 2015	RCOG 2010	SOGC 2005
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	N	Y	N	N	Y	N
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y

권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y	Y	Y

근거 요약

융모막융모생검은 임신 초기에 유전 및 염색체질환의 산전진단을 하기 위한 유일한 방법이며, 경험자에 의해 안전하게 시행될 수 있다 [8]. 세계보건기구(WHO)는 WHO에 등록된 융모막융모생검 자료를 분석한 결과, 임신 10주 이후에 융모막융모생검을 시행한 경우, 태아가 본래 가지고 있는 치명적 기형으로 인한 태아사망의 경우를 제외하면 시술 자체가 태아소실율을 높이지 않으며, 태아의 선천성 기형 발생을 일으키지 않는다고 했다 [8,9]. Kuliev 등은 융모막융모생검을 임신 9-12주 사이에 시행하는 경우, 일반 인구와 비교해도 태아의 사지감소결손(limb reduction defects)의 위험이 증가하지 않는다고 하였다. 융모막융모생검 후 10,000명당 사지감소결손 발생률은 5.2 ~ 5.7명이며, 일반 인구 10,000 명당 발생률은 4.8 ~ 6.0명이라고 했다 [10].

그러나 임신 10주 전에 시행하는 융모막융모생검은 임신 10주 이후의 융모막융모생검보다 태아소실 및 태아의 사지기형, 안면기형 등의 위험도가 높았다. Botto 등은 융모막융모생검을 임신 11주 전에 시행한 경우에 태아의 횡단수지결손(TDD, transverse digital deficiencies)이 더 많이 발생했다고 보고했다 [11]. 이들은 이른 시기의 융모막융모생검이 태아의 횡단수지결손에 대한 위험도를 높일 수 있음을 보여주었다. 그 외 다른 연구들도 조기융모막융모생검을 시행한 경우 태아의 사지감소결손이 증가했다고 보고했다 [12,13]. Brambati 등은 융모막융모생검을 임신 6-7주인 조기에 시행한 경우 후기에 시행한 융모막융모생검 보다 검사 후 첫 4 주간의 태아소실율이 유의하게 높았음을 보여줬다(7.2% vs. 2.5%). 이들은 이른 임신 주수에 융모막융모생검을 시행하는 경우, 초음파로 태반의 경계를 명확하게 볼 수 없고 바늘의 경로를 조절하기 어려워서, 융모막판(chorionic plate)의 혈관을 쉽게 손상시키게 되고 결국 배아에서 저산소성 손상을 유발할 수 있다고 했다. 따라서, 임신 초기의 융모막융모생검은 피할 것을 주장했다 [14]. 또한 Kuliev 등은 임신 9주 이후에 융모막융모생검을 하면, 임신 9주 이후에 초음파로 진단할 수 있는 태아조기사망과 관련된 질환을 가진 배아에 대해서는 불필요한 융모막융모생검을 피할 수 있기 때문에, 임신 9주 이후에 검사를 할 것을 권했다 [10].

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

우리나라 산부인과학회에서는 염색체검사가 처음부터 필요한 임신부에서는 융모막융모생검을 임신 10~13주 사이에 시행하는 것을 권장해오고 있지만, 시행시기에 대한 명료한 권고사항은 없다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

임신 9주 이전에 융모막융모생검을 시행한다면, 태아의 염색체이상을 조기에 진단할 수 있으며, 임신부가 심리적 안정을 얻을 수 있다. 더불어 모체혈청 선별검사, 태아 DNA 선별검사, 정밀초음파가 필요하지 않으므로 다른 검사에 따른 비용을 절감할 수 있다.

b. 위해:

임신 9주 이전에 융모막융모생검을 하는 경우 임신 10주 이후에 시행하는 경우 보다 시술로 인한 태아기형, 태아소실 위험도가 증가한다. 또한 조기융모막융모생검을 할 경우 세포배양의 실패확률이 높아져, 추가검사를 위한 비용이 들 수 있다.

다. 국내 수용성과 적용성

진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없다.

근거 논문

Author	WHOPAHO, 1999 [8]
Design	Retrospective study
Subjects	Data concerning 216,381 chorionic villus sampling (CVS) cases are now in the WHO CVS Registry. All centres who could provide data on all CVS with infant outcomes to include infants with or without congenital malformation were contacted and registered. The data were then analysed using a standardized, internationally accepted classification (Froster and Baird, 1992).
Intervention	CVS

Results	CVS remains the only established method for prenatal diagnosis of genetic and chromosomal disorders in the first trimester of pregnancy, and further, still appears to be safe and reliable in experienced hands. The practical value and the need for CVS is further expected to increase significantly with the current shift towards the first trimester of maternal serum and ultrasound screening for Down syndrome and other common chromosomal disorders. Collaborative data are necessary in view of individual centres' experience being insufficient to establish causal relationships for relatively rare congenital malformations. Thus, the WHO CVS Registry data remain the only reliable source for ongoing surveillance of CVS safety. Our updated analysis of WHO CVS Registry data confirms that CVS carries no increased risk for fetal loss or congenital malformation, taking into consideration for the first time malformations in non-viable fetuses and terminated pregnancies.
Level of evidence	2+

Author	Borrell A, 1996 [9]
Design	Retrospective study
Subjects	The transcervical route for CVS, using thin biopsy forceps, was accomplished in 335 procedures in the study group, between 12 ⁺¹ and 15 ⁺⁰ weeks. Cases were subdivided into two subgroups, the late (13 ⁺⁰ to 15 ⁺⁰ weeks) and intermediate (12 ⁺¹ and 12 ⁺⁶ weeks) subgroups, and the results were compared with a previous series of 1202 early (8 ⁺⁰ -12 ⁺⁰ weeks) transcervical CVS.
Intervention	Transcervical chorionic villus sampling (CVS) between 12 ⁺⁰ and 15 ⁺⁰ weeks of pregnancy
Results	A successful diagnosis was made in 97.3% of the cases. No differences were found in diagnostic success between the study subgroups, in comparison to the early transcervical CVS series. However, success rates in the study group increased from 90% in the first 60 procedures to 98.9% in the remaining cases (p < 0.001). Amniocentesis was eventually performed in nine cases (2.7%). All cases were rescanned 2 weeks after the procedure, and fetal demise was detected in five cases (1.5%). The spontaneous fetal loss rate up to 28 weeks was 3.1% (2.7% for intermediate and 4.0% for late subgroups). No cases of transverse limb reduction defects were observed. The results of our study suggest that the transcervical route for CVS beyond the 12 th week of pregnancy has a satisfactory diagnostic success rate, and an acceptable pregnancy loss rate.
Level of evidence	2++

Author	Kuliev A, 1996 [10]
Design	Retrospective study
Subjects	The WHO-sponsored Chorionic villus sampling (CVS) registry has been maintained since 1983 and, as noted, now includes data from 146 centers, each of which has registered from as few as 3 to as many as 13,500 CVSs. A total of 158,774 cases with data available on pregnancy loss from all centers was registered up to May 1994.

Intervention	CVS
Results	The chorionic villus sampling registry shows that chorionic villus sampling is currently performed primarily between 9 and 12 weeks' gestation and carried no increased risk of limb reduction defects: the over NI incidence of limb reduction defects after chorionic villus sampling is 5.2 to 5.7 per 10,000, compared with 4.8 to 5.97 per 10,000 in the general population. Analysis of the pattern distribution of limb defects after chorionic villus sampling revealed no difference from the pattern in the general population. This applies specifically to transverse limb defects. Together with the overall incidence of limb reduction defects, these data provide no evidence for any risk for congenital malformation determined by chorionic villus sampling. Because chorionic villus sampling is currently performed generally after 8 completed weeks of pregnancy, few data are available for analysis of complications related to earlier procedures. Avoiding early chorionic villus sampling also excludes sampling in cases of early fetal death, which can be diagnosed reliably by ultrasonography at 9 weeks of pregnancy.
Level of evidence	2+

Author	Botto LD, 1996 [11]
Design	Retrospective study
Subjects	Total 9532 infants in the U.S. Multistate Chorionic villus sampling (CVS) (US) Study [Olney et al., 1995] and Italian Multicentric Birth Defects (IPIMC) Study [Mastroiacovo and Botto, 1994] were included. In the US study, case subjects were infants with a nonsyndromic limb deficiency, ascertained by populationbased birth defect surveillance and born from 1988 through 1992 to mothers 34 years old or older at the time of conception. Control subjects were infants with other major birth defects and without limb deficiencies, matched to case subjects by infant's year of birth and mother's age, race, and state of residence. In the IPIMC study, case subjects were infants with a nonsyndromic limb deficiency, ascertained by a hospital-based birth defect surveillance registry and born from 1988 through 1994 Control subjects were infants with any other major birth defect. Case and control infants were live- or stillborn with gestational ages of at least 20 weeks or birth weights of at least 500 g.
Intervention	CVS or no CVS
Results	The estimated relative risk (RR) for any transverse digital deficiencies (TDD) following CVS was 10.6 (IPIMC, Italian Multicentric Birth Defects) and 6.6 (US, U.S. Multistate CVS). For the extensive TDDs, the RR was 30.5 (IPIMC) and 10.7 (US). In both studies, extensive TDDs were less than 25% of all TDDs. Compared to all TDDs, extensive TDDs were more likely to occur after CVS performed earlier in the first trimester (before 10-11 weeks' gestation). These findings suggest a relationship between the timing of CVS and the severity of TDDs; indicate that using a restrictive definition of TDDs (all five digits affected) may limit the ability to evaluate the association between CVS and TDDs in populations in whom CVS is usually performed at or after 10 weeks' gestation; and highlight the necessity to consider gestational age in any evaluation of the relative risk for limb deficiencies associated with CVS.
Level of evidence	2++

Author	Calzolari E, 1990 [12]
Design	Retrospective study
Subjects	Eighty-three neonates out of 173,109 consecutive births had limb reduction defects (LRD) in Emilia Romagna, northern Italy
Intervention	Early chorionic villus sampling (CVS) between 6 and 7 weeks of gestation
Results	Cases were divided into five subgroups: transverse, intercalary, longitudinal, split, and multiple types of LRD. Of all cases, 64% were upper limb, 21% lower limb, and 15% both. Coexisting non-limb malformations were found in 10 cases (12%), five with recognized syndromes and five with other associated defects. About 7-2% of first degree relatives had defects involving the skeletal system. In two cases the mother had the same type of LRD (a split). No recurrence among sibs was observed. Risk factors correlated with LRD were found to be low birth weight (2500 g or less), vaginal bleeding, and threatened abortion.
Level of evidence	2+

Author	Olney RS, 1995 [13]
Design	Retrospective study
Subjects	Case subjects were 131 infants with nonsyndromic limb deficiency ascertained from 7 population-based birth defect surveillance programs, and born from 1988-1992 to mothers 34 years of age or older. Control subjects were 131 infants with other birth defects.
Intervention	Chorionic villus sampling (CVS)
Results	The odds ratio for all types of limb deficiency after CVS from 8-12 weeks' gestation was 1.7 (95% confidence interval, 0.4-6.3). For specific anatomic subtypes, the strongest association was for transverse digital deficiency (odds ratio=6.4; 95% confidence interval, 1.1-38.6). The risk for transverse digital deficiency increased with earlier gestational exposure ($P < 0.01$ for trend). We estimated that the absolute risk for transverse digital deficiency in infants after CVS was 1 per 2,900 births (0.03%). Exposure to CVS was associated with a six fold increase in risk for transverse digital deficiency. The causality of this association is supported by its strength, specificity, biologic plausibility, and consistency with the results of previous studies. Although some centers already inform patients about risk for limb deficiency, this study quantifies the magnitude of risk associated with CVS from 8-12 weeks' gestation.
Level of evidence	2+

Author	Brambati B, 1992 [14]
Design	Retrospective study
Subjects	From April 1988 to December 1990, 313 singleton and 4 twin high genetic risk pregnancies underwent chorionic villus sampling (CVS) at 6-7 weeks' gestation at the 'L. Mangiagalli' Clinic of the University of Milan and at the Reproductive Medicine Centre.

Intervention	Early CVS (6-7 weeks of gestation)
Results	Sampling was feasible in 97.7 per cent of cases; chorionic tissue specimens of more than 10 mg were obtained in 94.4 per cent of cases at the first needle insertion and in 100 per cent after a second attempt. Fetal karyotyping succeeded in 99.4 per cent of cases, while no diagnostic failures were reported in enzymatic and DNA analyses. Fetal loss rate in the first 4 weeks after CVS was significantly higher than in the later CVS series (7.2 vs. 2.5 per cent), but 50 per cent of losses were observed within 2 weeks in cases of inviable aneuploidies. A high incidence of severe limb abnormalities (1.6 per cent) was detected in pregnancies intended to continue, confirming the etiological role of early CVS. Unclear visualization of the placental limits and poor control of the needle path are thought to be the main reasons for the vascular disruption of the chorionic plate, and thereby hypoxic embryo tissue damage. A better selection of cases, together with high-resolution vaginal ultrasound visualization, and analytical techniques requiring a minimal amount of tissue should avoid any teratogenic effect of early CVS.
Level of evidence	2++

참고문헌

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108-22.
2. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:1-7.
3. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, et al. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005-techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:1048-62.
4. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
5. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C, Carroll J; GENETICS COMMITTEE. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:656-68.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic villus Sampling. Green top guideline No. 8, Jun 2010.
7. Stergiotou I, Borobio V, Bannasar M, Goncé A, Mula R, Nuruddin M, et al. Transcervical chorionic villus sampling: a practical guide. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1244-51.
8. WHO/PAHO consultation on CVS, Evaluation of chorionic villus sampling safety. *Prenat Diagn* 1999;19:97-9.

9. Borrell A, Costa D, Delgado RD, Fuster JJ, Soler A, Cararach J, et al. Transcervical chorionic villus sampling beyond 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:416-20.
10. Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky 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 Diseases, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:807-11.
11. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, et al. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996;62:173-8.
12. Calzolari E, Manservigi D, Garani GP, Cocchi G, Magnani C, Milan M. Limb reduction defects in Emilia Romagna, Italy: epidemiological and genetic study in 173,109 consecutive births. *J Med Genet* 1990;27:353-7.
13. Olney RS, Khoury MJ, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, et al. Increased risk for transverse digital deficiency after chorionic villus sampling: results of the United States Multistate Case-Control Study, 1988-1992. *Teratology* 1995;51:20-9.
14. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99.

KQ 10. 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신 일 때 보다 높은가?

권고사항	침습적 진단검사(양수천자술, 융모막융모생검)는 시술자의 능숙도에 따라서 태아손실의 위험성이 달라질 수 있다는 보고가 있으나, 일반적으로 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신의 경우보다 높다.		
권고등급	C	근거수준	2++

개요

침습적 진단검사에서 양수천자술과 융모막융모생검은 검사에 따른 부작용이 생길 가능성에 대해서 항상 숙고하여야 한다. 양수천자술의 경우 검사에 따른 부작용으로 태아손실, 양막파수, 융모양막염, 바늘에 의한 직접적 손상 등을 들 수 있고, 융모막융모생검의 경우 검사에 따른 부작용으로 태아손실, 질 출혈, 양막파수 등을 들 수 있다.

단태아에서 양수천자술에 따른 태아손실의 위험성을 조사한 무작위 연구는 현재까지 한 개뿐인데, Tabor 등은 4606명의 저위험 임신부를 대상으로 양수천자술을 한 군과 시행하지 않은 군을 비교하였다 [1]. 양수천자술에 따른 태아손실의 위험성은 1.7%로 양수천자술을 하지 않은 군 0.7%보다 높게 나타났다. 그 후에 진행된 관찰 연구와 메타 분석에서, 양수천자술에 따른 태아손실의 위험도는 0.1 ~ 1.0%로 보고하고 있다 [2,3]. 단태아에서 융모막융모생검에 따른 태아손실의 위험성을 조사한 무작위 연구는 현재까지 없는 상태이다. 대부분 관찰 연구와 메타분석에 의한 결과만이 있는 상태인데, 융모막융모생검에 따른 태아손실의 위험성은 0.2 ~ 2.0%로 보고하고 있다 [2,4-6]. 융모막융모생검을 할 때 복부를 통해서 또는 자궁경부를 통해서 검사하는 것 중 어느 것이 태아손실의 위험이 덜 한지에 대한 연구는 그 동안 논란이 있어왔다 [7-9]. 하지만, 무작위 연구만으로 이루어진 메타분석에서 복부를 통한 융모막융모생검이 태아손실의 위험성이 좀 더 낮다고 보고하였다 [10].

단태임신에서 양수천자술과 융모막융모생검에 따른 태아손실의 위험도는 서로 비슷한 정도를 보이는 것으로 알려져 있다 [12-14]. 다만 융모막융모생검이 양수천자술보다 더 이른 임신 주수에 시행할 수 있다는 장점이 있다. 명확한 학술적 근거를 가지고 있지는 않지만, 침습적 진단검사는 검사자의 숙련도에 따라서 태아손실의 위험성이 달라지는 것으로 알려져 있다 [11]. 검사자의 숙련도가 높을수록 태아손실의 위험도는 줄어든 가능성이 있다. 검사자의 숙련도 이외에도 자궁근종이나 기형, 임신부의 높은 체질량지수 등이 검사실패의 가능한

요인이 될 수 있다.

최근 고령임신, 보조생식술에 의한 임신 등으로 국내에서 쌍태임신이 증가하는 추세이다. 이와 더불어 쌍태임신에서의 침습적 진단검사도 증가하고 있다.

기존 권고 요약 및 평가

쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아 손실의 위험성은 단태임신 일 때와 비교해서 어떻게 될 것인가에 대한 국외 권고안을 살펴보면, 2016년 The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology(ISUOG) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis [15], 2015년 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada(SOGC) Clinical Practice Guideline: Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue—Maternal and Fetal Risks and Benefits [16], 2010년 Royal College of Obstetricians & Gynaecologists(RCOG): Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8 [4], 2016년 The American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) Practice Bulletin: Multifetal Gestations—Twin, Triplet, and Higher Order Multifetal Pregnancies [17], 2011년 Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians(CNGOF): Twin pregnancy [18] 를 들 수 있다. 상기에 기술된 가이드라인에서 공통적으로 제시하는 사항은 다음과 같다. 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험도는 단태임신에서보다 쌍태임신에서 더 높은 것으로 보인다.

KQ 10. 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신 일 때 보다 높은가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
ISUOG 2016	쌍태임신에서 양수천자술에 따른 태아손실의 위험도는 약 3.0% 이고, 융모막융모생검에 따른 태아손실의 위험도는 약 3.8%이며, 단태임신에서 보다 높다.	C	제시안함
SOGC 2015	쌍태임신에서 양수천자술 또는 융모막융모생검에 따른 태아손실의 위험도는 단태임신에서보다 높다.	제시안함	제시안함
RCOG 2010	쌍태임신에서 두 번의 침습적인 검사를 검사를 할 때 태아손실의 위험도는 단태임신에서 보다 높게 나타난다.	제시안함	제시안함
ACOG 2016	양수천자술 또는 융모막융모생검이 쌍태임신에서 수행되어졌을 때, 검사에 따른 태아손실의 위험도는 둘 사이에는 비슷하며 단태임신에서보다는 높게 나타난다.	제시안함	제시안함
CNGOF 2011	쌍태임신에서 침습적 진단검사를 시행할 때, 태아손실의 위험도는 단태임신에서 관찰되는 것보다 높다.	제시안함	C

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)					
	ISUOG 2016	SOGC 2015	RCOG 2010	ACOG 2016	CNGOF 2011
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	U
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y	U
근거 선택 기준이 명확하다.	U	N	Y	Y	U
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	U	Y	U	U
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	N	Y	N	N
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y	U
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	U
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	U
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	Y	U	Y	Y	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	Y	U	Y	Y	N
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	U	Y	Y	Y	U
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	Y	U	Y	U	N
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비뚤림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	N
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	Y	Y	Y	Y	N
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	Y	N	N

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)					
	ISUOG 2016	SOGC 2015	RCOG 2010	ACOG 2016	CNGOF 2011
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y	Y

근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	Y	Y	Y	U	U
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y	Y

근거 요약

최근 몇 개의 연구들이 양수천자술 후 발생하는 태아손실의 위험성에 대해서 보고를 하였다. 2006년도에 Millaire 등은 case-control 연구로 양수천자술 후 태아손실의 위험성이 약 3.0%라고 보고하였고 [19], 2013년에 Lenis-Cordoba 등은 양수천자술을 시행하지 않은 군에서는 약 0.8%의 태아손실이 있는 반면, 양수천자술을 시행한 군에서는 2.7%의 손실이 발생하였다고 보고하였다 [20]. Cahill 등은 쌍태임신에서 임신중기양수천자술 후 약 3.2%의 태아손실이 발생하였다고 보고하였다 [14]. 이런 연구들을 기반으로 진행된 메타 연구에서 양수천자술에 따른 태아손실의 전체적인 위험성을 3.07%로 보고하였으며, 임신 24주 이전에 태아손실의 위험성은 2.54%로 보고하였고, case-control 연구로만 진행된 결과에서는 2.59%의 태아손실 위험성을 보고하였다 [12].

용모막용모생검에서 검사 후 태아손실의 위험성에 대한 연구는 아직까지도 제한적인 데이터뿐이다. 하지만, 메타연구에서 보여준 용모막용모생검 후 발생하는 태아손실의 위험성은 3.84%로 보고하고 있다 [12]. 용모막용모생검의 경우는 복부를 통해서 검사하는 것과 자궁경부를 통해서 검사하는 것, 한 개의 바늘을 사용한 것과 두 개의 바늘을 사용한 것, 한 번 자궁을 통과해서 검사하는 것과 두 번 자궁을 통과해서 검사하는 것으로 나눌 수 있는데, 태아손실의 위험성에는 차이가 없는 것으로 보고하였다 [12]. 양수천자술에 따른 태아손실의 위험성과 용모막용모생검에 따른 태아손실의 위험성을 비교한 연구에서는 각각 2.9%와 3.2% [21], 4.0%와 3.85% ($P=0.95$, log rank test) [13]를 보고하였다. 두 군간에 의미있는 차이는 보이지 않았다.

침습적 진단검사로 양수천자술과 용모막용모생검을 하려고 할 때에는 검사에 따른 태아손실의 위험성에 대해서 숙고해야 한다. 단태임신에서와 쌍태임신에서 태아손실의 위험성이 어떻게 다른지를 비교한 연구가 많이 진행되어 있지는 않지만, 쌍태임신에서 비교적 단태임신에서 보다 검사에 따른 태아손실의 위험성이 증가하는 것으로 보고되고 있다 [12-14]. 다만, 용모막용모생검이 양수천자술보다 좀 더 일찍 검사를 수행할 수 있다는 장점이 있는 것은 고려해야 할 사항이다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

국내의 분만 건수는 감소추세에 있지만, 고령임신부의 증가 및 보조생식술에 의한 임신의 증가 등으로 쌍태임신의 수는 오히려 증가하는 추세이다. 이와 더불어 쌍태임신에서 침습적 진단검사의 빈도는 점차 증가할 것으로 예상된다. 비록 태아 DNA 선별검사의 보급으로 단태임신에서 침습적 진단검사의 빈도는 줄어들고 있지만, 쌍태임신에서는 태아 DNA 선별검사가 추천되지 않기 때문에 침습적 진단검사가 그대로 시행되고 있다. 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험도에 관한 국내 연구는 거의 없다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성에 대해서 환자에게 설명할 때 근거로 활용할 수 있다.

b. 위해:

특별한 위해는 없을 것으로 판단된다.

다. 국내 수용성과 적용성

침습적 진단검사의 항목에서 KQ 10에 해당하는 진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Agarwal K, 2012 [12]
Design	Systemic review
Subjects	We searched the MEDLINE database from January 1990 to May 2011 for randomized and cohort studies reporting on the risk of pregnancy loss after first-trimester CVS performed between 9 and 14 weeks and after genetic amniocentesis performed between 14 and 22 weeks.

Results	No randomized studies were found. For CVS, nine studies fulfilled the inclusion criteria. The overall pregnancy-loss rate was 3.84% (95% CI, 2.48–5.47; n=4). The rate of pregnancy loss before 20 weeks was 2.75% (95% CI, 1.28–4.75; n=3) and before 28 weeks was 3.44% (95% CI, 1.67–5.81; n=3). For amniocentesis, the overall pregnancy-loss rate was 3.07% (95% CI, 1.83–4.61; n=4). The rate of pregnancy loss before 20 weeks was 2.25% (95% CI, 1.23–3.57; n=2), before 24 weeks was 2.54% (95% CI, 1.43–3.96; n=9) and before 28 weeks was 1.70% (95% CI, 0.37–3.97; n=5). Pooled data from four case–control studies showed a higher risk (2.59% vs. 1.53%) of pregnancy loss before 24 weeks following amniocentesis (relative risk = 1.81; 95% CI, 1.02–3.19). There were no statistically significant differences in reported pregnancy loss between transabdominal and transcervical approaches, use of a single-needle system vs. a double-needle system and single uterine entry vs. double uterine entry in the CVS group. Similarly, in the amniocentesis group, there was no statistically significant difference in fetal loss between the single uterine entry vs. the double uterine entry.
Level of evidence	1 +

Author	Simonazzi G, 2010 [13]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Retrospective cohort study of 204 twin pregnancies, who underwent amniocentesis (100) or chorionic villus sampling (104).
Intervention	This is a retrospective cohort study of the remaining 204 women with twin pregnancies of whom 100 underwent amniocentesis and 104 underwent CVS. All the procedures were performed transabdominally; when technically possible, a single entry was performed both in monochorionic and dichorionic pregnancies to reduce the risk of miscarriage. Both twins were sampled in all cases.
Results	Fetal loss rate was 3.85% in chorionic villus sampling group and 4.00% in amniocentesis group (P value not significant). According to sampling technique, fetal loss rate was 4.17% (chorionic villus sampling 1 puncture), 2.70% (amniocentesis 1 puncture), 3.75% (chorionic villus sampling 2 punctures), and 4.76% (amniocentesis 2 punctures), (P values not significant). Preterm premature rupture of the membranes rate 34 weeks was 8.2% chorionic villus sampling group and 10% in amniocentesis group (P value not significant). According to sampling technique, preterm premature rupture of the membranes rate was 12.5% (chorionic villus sampling 1 puncture), 8.1% (amniocentesis 1 puncture), 6.9% (chorionic villus sampling 2 punctures), and 11.1% (amniocentesis 2 punctures), (P values not significant).
Level of evidence	2 ++

Author	Cahill AG, 2009 [14]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	In our cohort of 1934 women with twin pregnancies who were seen between 15 and 22 weeks' gestation, 33 pregnancy losses (1.7%) occurred at 24 weeks' gestation. After sonographic evaluation, 311 women (16.1%) elected amniocentesis. Women who underwent mid-trimester amniocentesis differed slightly from those who did not have the procedure
Intervention	A 16-year retrospective cohort of all twin pregnancies that underwent ultrasound evaluation at a large tertiary care medical center was followed for pregnancy outcomes. Women who underwent amniocentesis were compared with those who did not. Fetal loss was defined as loss before 24 weeks' gestation.
Results	Of 1934 twin pregnancies, 311 women elected amniocentesis. Women who elected amniocentesis were more likely to experience a pregnancy loss than those who did not (3.2% vs 1.4%; risk difference, 1.80%; 95% CI, -0.24 to 3.84%), which was significant after adjustment for advanced maternal age, chorionicity, sonographic findings, alcohol exposure, and race (adjusted odds ratio, 2.9; 95% CI, 1.2-6.9).
Level of evidence	2 ++

Author	Millaire M, 2006 [19]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	For the first part of the study, a total of 385 pregnancies met the inclusion criteria. Of these, five were subsequently excluded because they included fetuses with lethal or karyotype abnormalities, leaving 380 pregnancies to be analyzed. Of these pregnant women, 132 (34.7%) underwent amniocentesis, and 248 (65.3%) did not. All patients were routinely evaluated by ultrasound for fetal biometry and anatomy between 18 and 20 weeks of gestation, with reassessment of gestational age, placenta location, and the presence or absence of major abnormalities.
Intervention	Data were compiled from January 1990 to March 2004 for patients from a single institution. Pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome, monoamniotic twins, or lethal fetal anomalies, and those treated by fetal reduction were excluded. The primary outcome was the loss of one or both fetuses prior to 24 weeks' gestation.
Results	In the first part of the study, data were collected for 132 women exposed to amniocentesis and 248 women not exposed to amniocentesis. There was no significant difference in the rate of fetal losses between the two groups (3.0% vs. 0.8%, $P = 0.10$). No losses occurred within four weeks of the procedure. In the second part of the investigation, four studies, including ours, were considered for a meta-analysis of 2026 women with twin pregnancies. Compared with women unexposed to the procedure, amniocentesis in women with twin pregnancies increased the risk of fetal losses prior to 20 to 24 weeks' gestation (odds ratio 2.42; 95% confidence intervals 1.24-4.74, $P = 0.01$) with an additional risk of one adverse outcome (1 or 2 fetal losses) for every 64 amniocenteses.

Level of evidence	2 ++
Author	Lenis-Cordoba N, 2013 [20]
Design	Prospective observational study
Subjects	During the study period, a total of 4016 women asked for antenatal care because of a twin gestation. About 842, among those women, attended the PDU for a genetic consultation, either for advice in the detection of chromosomal alterations or sent directly to perform AC for increased risk of chromosomal disease. About 474 (56%) of them were selected for undergoing an AC (for an institutional AC rate of 8.4% in twins). The remaining 368 women were considered as not requiring an invasive procedure and, therefore, constituted the control group.
Intervention	Those women referred for an AC were compared with those without indication for the procedure. Primary outcomes were pregnancy loss within the 4 weeks after procedure and pregnancy loss before 24 weeks. Secondary outcome included neonatal morbidity, gestational age at delivery and birth weight.
Results	Maternal characteristics were similar for both groups, except for maternal age. There was neither difference in the pregnancy loss rate within 4 weeks (2.7 versus 2.6%) nor in the loss rate before 24 weeks of gestation (1.2 versus 1.1%). Gestational age at birth was 36 weeks for both groups. Chorionicity and gestational age at procedure played no role in modifying the risk.
Level of evidence	2 ++
Author	Wapner RJ, 1993 [21]
Design	Prospective observational study
Subjects	All patients with a viable twin pregnancy of less than 12 menstrual weeks were offered prenatal diagnosis by either standard amniocentesis at 16-18 weeks' gestation or CVS at 10-12 weeks. Selection of the procedure was based on patient preference and was made before ultrasound scanning.
Results	Eighty-one women had amniocentesis and 161 women had CVS. All fetuses in both groups were successfully sampled and karyotyped; 85.3% of the amniocentesis patients and 75.8% of the CVS patients were sampled in two or fewer passes. There were three cases of twin-twin villus contamination following CVS; one of these led to incorrect gender assignment because of erroneous laboratory interpretation. Loss of the entire pregnancy from the time of amniocentesis in 2.9% of the cases and CVS in 3.2%. The total fetal loss rates were 9.3% for amniocentesis and 4.9% for CVS. When pregnancies having mosaic or abnormal karyotype results are excluded, the total amniocentesis loss rate remained 9.3% and the CVS loss rate became 3.9%.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.
2. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16–26.
3. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:38–44.
4. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
5. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:19–24.
6. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, et al. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008;112:813–9.
7. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:594–8.
8. Donner C, Simon P, Karioun A, Delneste D, Abramowicz M, Cochaux P, et al. Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;60:45–51.
9. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, et al. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1237–44.
10. Alfrevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD003252.
11. Papp C, Beke A, Mezei G, Tóth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:218–27.
12. Agarwal K, Alfrevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:128–34.
13. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:365.e1–5.
14. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:257.e1–6.
15. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N; International Society of Ultrasound in

- Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
16. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C, Carroll J; GENETICS COMMITTEE. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:656-68.
 17. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016;128:e131-46.
 18. Vayssière C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D, et al; French College of Gynaecologists and Obstetricians. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:12-7.
 19. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:512-8.
 20. Lenis-Cordoba N, Sanchez MA, Bello-Munoz JC, Sagala-Martinez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, et al. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1537-41.
 21. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993;82:49-56.

KQ 11. 단일융모막 쌍태임신에서 침습적 진단검사를 시행할 때, 일측 태아에 대한 검사만으로도 충분한가?

권고사항	임신 초기에 단일 융모막이 확인되었고, 이후 양측 태아의 성장과 구조가 일치할 때는 일측 태아에 대해서만 침습적 진단검사를 할 수 있으나, 체외수정에 의한 임신, 양측 태아의 성장이 다른 경우, 태아에게서 기형이 발견된 경우에는 양쪽 태아 각각에 대한 침습적 진단검사를 할 것을 권고한다.		
권고등급	B	근거수준	2+

개요

쌍태임신에서 침습적 진단검사를 고려하는 경우, 융모막융모생검과 양수천자술을 일차적으로 생각할 수 있지만, 단태임신과는 달리 쌍태임신에서 생길 수 있는 기술적인 어려움이 있다. 또한 단태임신 때와는 다르게 태아가 두 명이라는 것 외에도 쌍태임신에 대한 데이터는 제한적이다. 쌍태임신에서 융모막융모생검을 시행할 때 약 1%정도의 검체 채취 실패가 발생하는 것으로 알려져 있다 [1]. 이런 검체 채취 실패를 피하기 위해서 좀 더 임신 주수를 채운 후 양수천자술을 하는 것을 추천하기도 한다.

양수천자술에서도 표본 추출상의 오류를 피하기 위해서 다양한 시도를 하고 있는데, 첫 번째 태아의 양수천자술에서 양수 채취 후 바늘을 빼기 전에 인디고 카르민(indigo carmine)을 투여하는 방법을 사용하기도 한다. 쌍태임신에서 한번만 자궁을 통과하여서 그 바늘이 태아 사이의 막을 뚫고 두 번째 양수를 채취하는 one-puncture technique을 시도하는 경우도 있으나, 인위적인 단일융모양막을 만들거나 두 양수가 섞이는 문제가 발생할 수 있어서 현재는 널리 사용되지는 않는다 [2].

융모막융모생검을 고려할 때는 복부를 통한 검사와 자궁경부를 통한 검사로 나눌 수 있는데, 쌍태임신의 경우는 특히 복부를 통한 검사를 추천한다. 비록 기술적 발달과 경험이 축적되면 오차의 범위를 줄일 수 있다고는 하지만, 일반적으로 융모막융모생검 결과의 뒤섞임을 줄이려면 복부를 통한 검사를 추천한다 [3]. 특히, 두 개의 태반이 서로 붙어 있을 때는 융모막융모생검에서 교차오염이 생길 수 있다는 점이 고려해야 할 단점이다.

침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신에서 보다 높은 것으로 알려져 있어서 침습적 진단검사의 횟수를 줄이는 것이 중요하다고 할 수 있다. 쌍태임신에서는 단일융모막인 경우와 융모막이 2개인 경우가 있어서 침습적 진단검사를 하려고 할 때, 더 다양하고 자세한 상담이 요구되는 경우가 많다.

기존 권고 요약 및 평가

단일용모막 쌍태임신에서 침습적 진단검사를 할 때, 한 태아에 대한 검사만으로도 충분한가에 대한 국외 권고 안으로는, 2016년 Transcervical chorionic villus sampling: a practical guide [4], 2016년 The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology(ISUOG) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis [5], 2016년 The American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders [6], 2011년 Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies [7], 2016년 The American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) Practice Bulletin: Multifetal Gestations—Twin, Triplet, and Higher Order Multifetal Pregnancies [8]를 들 수 있다. 상기에 기술된 가이드라인에서 공통적으로 제시하는 사항은 다음과 같다. 임신 14주 이전에 단일용모막을 확인하지 못하였거나, 태아의 성장 또는 구조가 일치하지 않거나, 체외수정에 의한 임신인 경우는 양쪽 태아 각각에 대해서 침습적 진단검사를 할 것을 권고한다.

KQ 11. 단일용모막 쌍태임신에서 침습적 진단검사를 시행할 때, 일측 태아에 대한 검사만으로도 충분한가?			
지침	권고안	권고등급	근거수준
JMFM 2016	단일용모막 쌍태임신에서 용모막용모생검을 할 때, 성장에 차이가 있거나, 기형이 있는 경우에는 각각 검사를 하는 것을 추천하며, 태반이 한 개로 합쳐져 있는 경우 복부를 통한 용모막용모생검을 추천한다.	제시안함	제시안함
ISUOG 2016	단일용모막 쌍태임신에서 양수천자술을 고려할 때는 임신 14주 이전에 용모막성을 확인해야 하며, 태아의 성장과 구조에 차이가 없을 때에는 한 쪽 태아에 대한 검사만으로도 충분하다. 용모막용모생검을 고려하는 경우 체외수정을 하였거나 성장과 구조에 차이가 난다면 검사를 미루어서 양수천자술로 양쪽 태아에 대해 각각 검사할 것을 추천한다.	제시안함	4
ACOG No162 2016	비록 충분한 데이터는 없으나, 단일용모막 쌍태임신에서 두 태아의 유전자형이 다른 경우는 매우 드물기 때문에, 태아의 성장과 구조가 비슷하면 한쪽 태아에 대한 검사만 시행해도 된다.	제시안함	제시안함
SOGC-CCMG 2011	단일용모막 쌍태임신에서 용모막성이 임신 14주 이전에 확인되고, 태아의 성장과 구조가 동일한 경우 한쪽 태아에 대한 검사만 시행해도 된다.	II-2B	제시안함
ACOG No169 2016	단일용모막 쌍태임신에서 침습적 검사를 고려할 때, 초음파검사를 통해서 쌍태임신의 단일 용모막성이 확인된 경우, 한쪽 태아에 대한 유전자검사로 대신할 수 있다.	제시안함	제시안함

근거와 권고의 일관성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	JMFNM 2016	ISUOG 2016	ACOG No162 2016	SOGC- CCMG 2011	ACOG No169 2016
1. 전반적으로 근거는 타당하다. (Y/N/U)	U	Y	Y	Y	Y
주어진 검색전략이 관련된 근거를 miss할 위험성은 낮다.	U	Y	Y	U	Y
근거 선택 기준이 명확하다.	U	U	Y	U	Y
선택된 연구의 세팅과 프로토콜은 우리의 핵심질문에 부합한다.	Y	Y	Y	Y	Y
Outcomes were clinically sound.	Y	Y	Y	Y	Y
선택된 연구의 질과 타당성 평가에 사용한 기준을 적절히 보고했다. (연구종류, 무작위화방법 등)	N	U	U	N	U
왜곡된 근거의 위험성은 낮다.	Y	Y	Y	Y	Y
2. 근거의 내용과 권고안은 일관성이 있다. (Y/N/U)	U	Y	Y	Y	Y
근거는 직접적이다. 선택된 연구들에 포함된 환자와 중재법은 권고안에서 목표하는 바에 부합한다.	U	Y	Y	Y	Y
결론을 지지하는 연구 데이터와 분석이 있고, 개개 연구들이 제시하는 결과는 일관성이 있다. 만약 데이터에 불일치가 있다면, 고려된 판단을 적용하고 보고했다.	U	Y	Y	U	Y
결론은 임상적 관련성이 있다. (통계적 유의성은 임상적 관련성과 항상 일치하지 않는다.)	Y	Y	Y	Y	Y
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly.	U	Y	Y	U	Y
근거가 약함에도 중재법을 '권고' 혹은 '권고하지 않음'을 결정한 정당한 사유가 있다.	N	Y	N	N	Y
The hierarchy of strength of evidence is adequately described.	Y	Y	Y	Y	Y
3. 전반적으로 이 권고안의 과학적 근거의 질은 비둘림 위험을 내포하지 않는다. (Y/N/U)	U	Y	Y	Y	Y
권고안 도출에 기여한 근거의 강도가 적절하게 서술되고 타당성이 입증되었다.	U	Y	Y	Y	Y
이득과 위해의 저울질이 있다.	N	N	U	N	U

수용성 및 적용성 평가 (Yes/No/Undetermined)

	JMFM 2016	ISUOG 2016	ACOG No162 2016	SOGC- CCMG 2011	ACOG No169 2016
해당 권고는 수용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
인구집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	Y	Y	Y	Y	Y
근거의 질과 효과의 크기에 부합하는 권고의 강도가 제시되었다.	N	Y	Y	Y	Y
권고의 중재법은 다른 가능한 방법과 비교하여 충분한 이득이 있다.	Y	Y	Y	Y	Y
권고안은 우리나라 환자들의 문화적 정서와 의료환경에도 적절하다.	Y	Y	Y	Y	Y
해당 권고는 적용할 만 하다. (Y/N/U)	Y	Y	Y	Y	Y
해당 중재/장비는 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
필수적인 전문기술이 이용 가능하다.	Y	Y	Y	Y	Y
법률적/제도적 장벽이 없다.	Y	Y	Y	Y	Y

근거 요약

쌍태임신에서 양수천자술을 시행할 때, 융모막이 2개인 쌍태임신의 경우 양쪽 태아에게 별도의 바늘을 사용해서 각각 양수천자술을 할 것을 추천한다. 이 방법으로 양수천자술을 한 경우 한 쪽 태아에 대한 중복검사의 위험성은 약 1.8%로 보고하고 있다 [7,9,10]. 이를 예방하기 위해 첫 번째 태아의 양수천자시 바늘을 제거하기 전에 양수 속에 인디고 카르민을 주입하는 것을 추천하기도 한다. 메틸렌블루는 태아기형의 위험성 때문에 주입하지 말 것을 권고한다 [11,12]. 단일융모막 쌍태임신에 양수천자술을 시행할 때에는 한 쪽 태아에 대한 검사만으로도 충분한 경우가 있다. 임신 14주 이전에 단일융모막을 초음파로 확인하였고, 두 태아의 성장과 구조가 동일한 경우에 가능하다. 그렇지 않은 경우에는 양쪽 태아에 대해서 각각 양수천자술을 시행하여야 한다고 권고한다. 체외수정임신의 경우에도 두 태아에 대해서 따로 양수천자술을 할 것을 권고하고 있다 [2,7,13,14].

융모막융모생검을 받기로 되어 있는 쌍태임신에서, 두융모막 쌍태임신의 경우 양쪽 태아의 태반에 대해서 각각 다른 바늘을 사용하여 검사를 할 것을 권고한다. 교차오염에 의한 검체 예러는 쌍태임신에서 약 1% 정도를 보고하고 있다 [1,2,15]. 이런 위험성을 피하기 위하여 가능하면 탯줄이 붙어있는 부위에 가깝게 검체를 채취하며, 태아를 나누는 막 주변에서 검체를 채취하는 것을 피한다. 단일융모막 쌍태임신에서 융모막융모생검을 시행할 때에는 검사를 한번만 시행할 수 있는데, 만일 태아의 성장이나 구조가 다르거나 체외수정을 통해서 임신을 한 경우는 융모막융모생검을 피하고, 이후에 양수천자술을 두 번 시행할 것을 권고한다 [7,16].

단일융모막 쌍태임신에서 침습적 진단검사를 한번만 하면 될지, 아니면 각각의 태아에 대해서 따로 독립적으로 해야 할지에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다. 특히, 단일융모막 쌍태임신에서 쌍태가 서로 다른 염색체

검사 결과를 가지는 증례들이 보고되어 있기 때문에 [17,18], 모든 단일융모막 쌍태임신에서 한번의 검사를 해도 되는 것은 아니고, 충분히 제한된 상황에서 시행되어야 할 것을 권고한다.

권고 고려사항

가. 국내 제도 및 상황

고령임신과 보조생식술의 증가로 인해서 국내의 쌍태임신 수는 점차 증가하는 추세에 있다. 침습적 진단검사를 고려하는 쌍태임신에서 검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신에서 보다 높다고 알려져 있다. 따라서 단일융모막 쌍태임신에서 한번의 검사만으로 침습적 진단검사가 충분하다면, 검사에 따른 태아손실의 위험성을 줄일 수 있을 것이다. 이에 대한 국내 가이드라인은 현재 부재하지만, 태아의 성장과 구조에 차이가 없는 단일융모막 쌍태임신에서는 주로 일측에서만 검사를 시행한다. 한 개의 태반으로 되어 있는 단일융모막 쌍태임신에서 양쪽 태아의 구조적 차이가 있는 경우 융모막융모생검을 정확히 구분하여 두 번 시행하기는 기술적 어려움, 유산위험률 등이 있음을 충분히 고려하여야 한다. 이 경우 임신 15주 이후에 양수천자술을 양쪽 태아에게 시행하는 것도 고려할 수 있다.

나. 이득과 위해

a. 이득:

쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성이 단태임신에서 보다 높기 때문에 단일융모막 쌍태임신에서 일측 태아에서만 검사를 할 수 있다면, 태아손실의 위험성을 줄일 수 있을 것이다.

b. 위해:

단일융모막 쌍태임신에서 두 태아의 유전자형이 서로 다른 경우가 드물게 발생할 수 있지만 그 확률은 매우 작으며, 태아의 성장과 구조에 차이가 없이 유전자형이 다르게 나타나는 경우는 더욱 드물다.

다. 국내 수용성과 적용성

침습적 진단검사의 항목에서 KQ 11에 해당하는 진료지침의 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단되었다.

근거 논문

Author	Brambati B, 2011 [15]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	From 1 January 1991 to 30 July 1998, the Center of Prenatal Diagnosis and the First Department of Obstetrics and Gynecology, University of Milan, performed first-trimester CVS on a total of 10 087 pregnancies, of which 198 were sets of twins and nine were sets of triplets.
Results	Determination of the presence or absence of the lambda sign led to a correct assignment of chorionicity in all cases, while the presence of a membrane thickness of 2 mm or more reflected 100% specificity with a 22% false negative rate. Sampling was successfully performed in all cases, and in only four cases (1.0%) were two needle insertions needed. At follow-up no evidence of incorrect sampling was reported. Karyotyping was provided to all patients, and in 94.1% of cases both short and long-term culture methods were carried out. No difference in fetal and perinatal losses between the study and control populations was found, but a higher rate of deliveries before 37 weeks and of low birth weight babies was noted amongst controls.
Level of evidence	2 ++

Author	Casals G, 2002 [10]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	In 1986 a CVS program was set up in our Prenatal Diagnosis Unit. From January 1990 to March 2000 we performed 4538 transcervical procedures, 4463 of them in singleton pregnancies and 75 in multiple pregnancies.
Results	Seventy-five samplings were performed in 39 multiple pregnancies, 38 twin sets and one triplet. A cytogenetic report was obtained in 73% of cases in period A and in 98% in period B. An abnormal karyotype was observed in 11 samples. The need for subsequent amniocentesis decreased from 38% in period A to 10% in period B. The spontaneous fetal loss rate in chromosomally and structurally normal fetuses before the 20th week decreased from 8.7% in period A to 3.3% in period B. The fetal loss rate after the 20th week was 3.3% in period B and none in period A. It must be noted that in three out of the four cases of fetal loss an amniocentesis was needed after CVS.
Level of evidence	2 ++

Author	Eddleman KA, 2000 [1]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Between January 22, 1986, and January 20, 2000, a total of 1183 patients underwent transabdominal first-trimester multifetal pregnancy reduction at The Mount Sinai Medical Center. Eighty-six women underwent CVS before the reduction procedure.

Results	Chorionic villus sampling was successfully completed in 85 (98.8%) of 86 patients in whom sampling was attempted. Of 166 fetuses, 165 (99.4%) were successfully sampled. Of 165 fetuses, 3 (1.8%) had karyotypic abnormalities. Sampling errors were probably made in 2 (1.2%) of 165 fetuses. Of the 73 patients who have been delivered or are beyond 24 weeks' gestation, only 1 patient (1.4%) had a pregnancy loss after the multifetal pregnancy reduction.
Level of evidence	2 ++

Author	Evans MI, 1999 [9]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	A total of 402 completed cases of selective termination from 8 centers in 4 countries were combined. Of the 402 pregnancies in which procedures were completed, there were 345 twins, 39 triplets, and 18 quadruplets or greater.
Results	Selective termination resulted in delivery of a viable infant or infants in >90% of cases. Loss up to 24 weeks occurred in 7.1% of cases in which the final result was a singleton fetus and in 13.0% of cases in which the final result was twins. Loss was 6.6% as a result of structural abnormalities, 7.0% for chromosomal abnormalities, and 10% for mendelian abnormalities (difference not statistically significant). Loss rates for procedures were as follows: 9-12 weeks, 5.4%; 13-18 weeks, 8.7%; 19-24 weeks, 6.8%; and ≥25 weeks, 9.1% (difference not statistically significant). Mean gestational age at delivery was 35.7 weeks. No differences were seen in outcomes by maternal age. The rate of very early premature deliveries has fallen in recent years. There were no known cases of disseminated intravascular coagulation or serious maternal complications.
Level of evidence	2 ++

Author	Kidd SA, 1997 [11]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Overall, there were 303 women who had amniocentesis in twin pregnancy during the study period, and 254 (83.8%) of these had amniocentesis for advanced maternal age indications only. There were five (1.7%) pregnancies in which induced abortion was performed for abnormality (one with a selective reduction), and five (1.7%) affected by a spontaneous abortion (one with abortion of only one fetus). The corresponding fetal losses were nine (1.5%) fetuses as a result of induced abortion for abnormality and nine (1.5%) fetuses as a result of spontaneous abortion.

Results	Nearly 10% of twin pregnancies among the women having an amniocentesis were affected by a stillbirth, and the stillbirth rate among exposed fetuses (5.3%) was nearly twice as high as among non-exposed fetuses (3.1%). After adjustment for confounding and excluding abnormalities, there was a non-significant elevated relative risk of stillbirth after exposure to amniocentesis. The analysis by type of amniocentesis (with and without methylene blue dye) was limited by small numbers, but the burden of risk was primarily among women who had dye exposure during amnio-centesis (relative risk = 3.64, 95% confidence interval = 1.15, 11.48). This increase remained after adjusting for confounding, although the confidence interval was wide.
Level of evidence	2 ++

Author	Simonazzi G, 2010 [14]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Retrospective cohort study of 204 twin pregnancies, who underwent amniocentesis (100) or chorionic villus sampling (104).
Intervention	This is a retrospective cohort study of the remaining 204 women with twin pregnancies of whom 100 underwent amniocentesis and 104 underwent CVS. All the procedures were performed transabdominally; when technically possible, a single entry was performed both in monochorionic and dichorionic pregnancies to reduce the risk of miscarriage. Both twins were sampled in all cases.
Results	Fetal loss rate was 3.85% in chorionic villus sampling group and 4.00% in amniocentesis group (P value not significant). According to sampling technique, fetal loss rate was 4.17% (chorionic villus sampling 1 puncture), 2.70% (amniocentesis 1 puncture), 3.75% (chorionic villus sampling 2 punctures), and 4.76% (amniocentesis 2 punctures), (P values not significant). Preterm premature rupture of the membranes rate 34 weeks was 8.2% chorionic villus sampling group and 10% in amniocentesis group (P value not significant). According to sampling technique, preterm premature rupture of the membranes rate was 12.5% (chorionic villus sampling 1 puncture), 8.1% (amniocentesis 1 puncture), 6.9% (chorionic villus sampling 2 punctures), and 11.1% (amniocentesis 2 punctures), (P values not significant).
Level of evidence	2 ++

Author	Van den Berg C, 1999 [16]
Design	Retrospective cohort study
Subjects	Between January 1988 and July 1997, 482 twin and 18 triplet pregnancies were observed in a total of 25 850 genetic AF and CV samples in our department. The records of all women with multiple pregnancies who underwent genetic amniocentesis and/or CV sampling over that period were studied and reviewed.

Results	Uncertain results in one or both samples, requiring further investigation were more frequent in CV samples (eight times in 163 paired samples, 5 per cent) than in amniotic fluid (AF) samples (once in 298 paired samples, 0.3 per cent). Sampling one fetus twice (erroneous sampling) was seen only once among 163 pregnancies with two CV samples in our study. Cross contamination due to mixed sampling was discovered in two of seven pregnancies that underwent DNA diagnosis in CV and might be a rather regular occurring phenomenon. In none of the 500 pregnancies mixed sampling caused diagnostic dilemmas. A third sampling problem, maternal cell contamination caused a diagnostic problem once among the AF samples. Selective fetal reduction appeared safer after CV sampling than after amniocentesis.
Level of evidence	2 ++

참고문헌

1. Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Chorionic villus sampling before multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1078–81.
2. Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *PrenatDiagn* 2005;25:751-8.
3. Rochon M, Stone J. Invasive procedures in multiple gestations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:167–75.
4. Stergiotou I, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Mula R, Nuruddin M, et al. Transcervical chorionic villus sampling: a practical guide. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1244-51.
5. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108-22.
7. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:754-67.
8. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016;128:e131-46.
9. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:893-7.

10. Casals G, Borrell A, Martínez JM, Soler A, Cararach V, Fortuny A. Transcervical chorionic villus sampling in multiple pregnancies using a biopsy forceps. *Prenat Diagn* 2002;22:260-5.
11. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, et al. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997;11:200-13.
12. McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:89-90.
13. Morin L, Lim K; SOGC Diagnostic Imaging Committee; SOGC Genetics Committee; SOGC Maternal Fetal Medicine Committee. Ultrasound for twin pregnancies. SOGC Clinical Practice Guideline No. 260, June 2011. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:643-56.
14. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:365.e1-5.
15. Brambati B, Tului L, Guercilena S, Alberti E. Outcome of first-trimester chorionic villus sampling for genetic investigation in multiple pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:209-16.
16. van den Berg C, Braat AP, Van Opstal D, Halley DJ, Kleijer WJ, den Hollander NS, et al. Amniocentesis or chorionic villus sampling in multiple gestations? Experience with 500 cases. *Prenat Diagn* 1999;19:234-44.
17. Schmid O, Trautmann U, Ashour H, Ulmer R, Pfeiffer RA, Beinder E. Prenatal diagnosis of heterokaryotypic mosaic twins discordant for fetal sex. *Prenat Diagn* 2000;20:999-1003.
18. Shalev SA, Shalev E, Pras E, Shneor Y, Gazit E, Yaron Y, et al. Evidence for blood chimerism in dizygotic spontaneous twin pregnancy discordant for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26:782-4.

태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한
대한모체태아의학회 임상진료지침

04

부록

모체혈청 선별검사

태아 DNA 선별검사

침습적 진단검사

Prenatal Aneuploidy Screening & Diagnostic Tests
A Clinical Practice Guideline from
Korean Society of Maternal-Fetal Medicine

모체혈청 선별검사

I. Clinical question에 따른 PICO question 작성과정

KQ No.	Clinical questions	P	I	C	O	PICO questions
1	모체혈청 선별검사 시행 전에 임신부에게 상담해야 하는 내용은 어떤 것이 있는가?	모체혈청 선별검사를 시행하려는 모든 임신부	"임신부의 임상적 상황, 가치관, 관심과 목적을 공유한 내용을 바탕으로 하는 정보"가 주어진 군	"임신부의 임상적 상황, 가치관, 관심과 목적을 공유한 내용을 바탕으로 하는 정보"가 주어지지 않은 군	태아 출배수체 발견을 및 진단을	모체혈청 선별검사 시행 전 임신부의 임상적 상황, 가치관, 관심과 목적을 공유한 내용을 바탕으로 하는 정보"를 주고 검사를 선택하고 시행하는 것이 출배수체 진단에 어떻게 영향을 끼치는가?
2	모체혈청 선별검사나 진단검사에 대한 상담은 언제 해야 하는가?	모든 임신부	"첫 번째 산전검사시 출배수체 선별검사나 진단검사"에 대해서 상담이 시행된 군	"첫 번째 산전검사시 출배수체 선별검사나 진단검사"에 대해서 상담이 시행되지 않은 군	태아 출배수체 발견을 및 진단을	모든 임신부에게 출배수체 선별검사 또는 진단검사에 대한 상담은 임신 초기 또는 첫 번째 산전검사 시 시행되어야 하는가?
3	모체혈청 선별검사에 대한 상담은 임신부 나이에 따라 달라지는가?	모든 임신부	"임신부 나이와 관계없이 출배수체 선별검사 또는 유전적 이상의 진단검사에 대한 선택권(option)"이 제안된 군	"임신부 나이와 관계없이 출배수체 선별검사 또는 유전적 이상의 진단검사에 대한 선택권(option)"이 제안되지 않은 군	태아 출배수체 발견을 및 진단을	모든 임신부는 임신부 나이와 관계없이 출배수체 선별검사 또는 진단검사에 대한 선택권(option)을 제공받아야 하는가?
4	모체혈청 선별검사의 결과가 음성인 경우 다른 혈청 선별검사를 추가로 하는 것은 적절한가?	모체혈청 선별검사에서 음성 결과를 갖는 모든 임신부	"출배수체에 대한 추가적 선별검사"를 하지 않는 것	"출배수체에 대한 추가적 선별검사"를 하는 것	"위양성률 가능성" [증가여부]	태아 출배수체 선별검사 음성 결과를 가진 임신부에게 다른 선별검사를 추가적으로 시행하는 것은 선별검사의 정확도에 어떠한 영향을 미치는가?

KQ_ No.	Clinical questions	P	I	C	O	PICO questions
5	모체혈청 선별검사에서의 고위험으로 분류된 임신부에게 어떤 검사와 상담이 시행되어야 하는가?	모체혈청 선별검사에서의 양성결과를 갖는 임신부	"추가적인 자세한 상담과 검사"를 한 것	"추가적인 자세한 상담과 검사"를 안 한 것	태아 홀배수체 발견을 및 진단을	태아 홀배수체 선별검사 양성결과를 가진 임신부에게 추가적인 자세한 상담과 검사는 시행되어야 하는가?
6	모체혈청 선별검사에서의 분석의 정확도에 영향을 미칠 수 있는 임신부의 임상정보는 무엇인가?	모든 임신부	혈청 선별검사시 검사실에 임신부의 정보 - 임신 주수, 임신부 체중, 인종, 인슐린 의존성 당뇨, 보조생식술로 임신-를 제공한 경우	혈청 선별검사시 검사실에 임신부의 정보 - 임신 주수, 임신부 체중, 인종, 인슐린 의존성 당뇨, 보조생식술로 임신-를 제공하지 않은 경우	태아 홀배수체 발견을 및 진단을	태아 홀배수체 선별검사시 검사실에 임신부 정보 - 임신 주수, 임신부 체중, 인종, 인슐린 의존성 당뇨, 보조생식술로 임신-를 제공하는 것이 홀배수체 진단물에 영향을 미치는가?
7	임신 제1삼분기에 태아 염색체 선별검사를 한 임신부에게 태아 신경관결손 또는 다른 구조적 기형 검사는 어떻게 시행해야 하는가?	임신 제1삼분기 선별검사를 받은 임신부	"임신 제2삼분기의 태아신경관결손 선별검사 (초음파, 모체혈청 AFP 선별 검사, 각각 또는 모두)와 다른 태아구조적 기형에 대한 선별검사"를 하는 것	"임신 제2삼분기의 태아신경관결손 선별검사 (초음파, 모체혈청 AFP 선별 검사, 각각 또는 모두)와 다른 태아구조적 기형에 대한 선별검사"를 하지 않는 것	태아 신경관결손 및 다른 구조적 기형 "의 발견을 및 진단을	임신 제1삼분기 선별검사를 받은 여성들에게 임신 제2삼분기의 태아신경관결손 선별검사 (초음파, 모체혈청 AFP 선별 검사, 각각 또는 모두)와 다른 태아구조적 기형에 대한 초음파 선별검사를 시행하는 것은 태아 신경관결손 및 다른 구조적 기형의 진단물에 영향을 미칠까?
8	임신 제1삼분기 초음파에서 목덜미투명대 확장, 명확한 이상소견, 낭림프관종 등이 있는 임신부에게 어떤 검사를 시행해야 하는가?	목덜미 투명대 확장, 명확한 이상소견, 낭림프관종 등이 관찰되는 임신부	"유전상담과 홀배수체에 대한 진단검사 및 태아 구조적 기형에 대한 초음파 검사"를 하는 것	"유전상담과 홀배수체에 대한 진단검사 및 태아 구조적 기형에 대한 초음파 검사"를 하지 않는 것	태아 홀배수체 발견을 및 진단을	초음파에서 목덜미투명대 확장, 명확한 이상소견, 낭림프관종 등이 관찰되는 임신부에게 유전상담과 홀배수체에 대한 진단검사 및 태아 구조적 기형에 대한 초음파 검사는 시행되어야 하는가?

KQ- No.	Clinical questions	P	I	C	O	PICO questions
9	태아 목덜미 투명대 확장 또는 난립프관종이 관찰되었던 임신부에서 정상 태아염색체가 확인된 경우, 추적 관찰과 검사는 어떻게 시행해야 하는가?	태아 목덜미 투명대 확장 또는 난립프관종이 관찰되었던 임신부에서 정상 태아염색체가 확인된 임신부	"임신 제2삼분기에 태아 구조에 대한 초음파 검사, 태아 심장초음파 검사, 그리고 홀배수체 선별검사에서는 발견 안 되는 유전적 증후군의 가능성에 대한 추가적인 상담"을 하는 것	"임신 제2삼분기에 태아 구조에 대한 초음파 검사, 태아 심장초음파 검사, 그리고 홀배수체 선별검사에서는 발견 안 되는 유전적 증후군의 가능성에 대한 추가적인 상담"을 하지 않는 것	선별 검사로 발견되지 않은 유전 증후군의 가능성 [증가여부]	초음파에서 목덜미 투명대 확장, 난립프관이 관찰되고 정상 태아염색체가 확인된 경우 "임신 제2삼분기에 태아 구조에 대한 초음파 검사, 태아 심장초음파 검사, 그리고 홀배수체 선별검사에서는 발견안되는 유전적 증후군의 가능성에 대한 추가적인 상담"이 시행되어야 하는가?
10	임신 제2삼분기 초음파검사서 다윤증후군과 관련된 부수소건(minor marker)이 단독으로 발견되었을 때 어떤 검사를 해야 하는가?	이전 선별검사를 받지 않는 임신부가 태아염색체 이상과 연관된 단독 초음파소견이 있는 임신부	"홀배수체 선별검사"를 시행한 군	"홀배수체 선별검사"를 시행하지 않은 군	태아 홀배수체 발견율 및 진단율	이전 선별검사를 받지 않는 임신부가 태아염색체이상과 연관된 초음파소견이 단독으로 확인될 때 선별검사를 하는 것은 홀배수체 발견율과 진단율을 높이는가?
11	쌍태임신에서 모체혈청 선별검사는 단태임신과 같은 정확성으로 추천할 수 있는가?	쌍태임신 임신부	"모체혈청 선별검사"를 한 군	"모체혈청 선별검사"를 안 한 군	태아 홀배수체 발견율 및 진단율 단태임신과 비교	쌍태임신에서 모체혈청 선별검사는 단태임신 수준의 정확성을 보이는가?
12	다태임신에서 일측 태아가 사망하였거나, 명백한 기형이 있는 경우에 모체혈청 선별검사는 적절한가?	일측태아가 사망하였거나 명백한기형이있는 다태임신부	모체혈청 선별검사를 한 군	진단적 검사를 한 군	태아 홀배수체 발견율 및 진단율	일측태아가 사망하였거나 명백한 기형이있는 다태임신에서 홀배수체에 대해 진단검사 대신 혈청 선별검사를 하는 것이 적절한가?

II. 진료지침의 검색식

KQ1, KQ5

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	376
#2	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (diagnos*:ab,ti,kw or test:ab,ti,kw or tests:ab,ti,kw or Screen*:ab,ti,kw or marker*:ab,ti,kw or biomarker*:ab,ti,kw or Detect*:ab,ti,kw)	3,941
#3	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#4	Maternal Serum:ab,ti,kw	304
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#6	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ab,ti,kw or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ab,ti,kw or "IGFBP-4 Protease":ab,ti,kw or "PAPP-A":ab,ti,kw	63
#7	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#8	(beta:ab,ti,kw or β :ab,ti,kw) and ("chorionic gonadotropin":ab,ti,kw or hcg:ab,ti,kw) and subunit:ab,ti,kw	138
#9	b-hcg:ab,ti,kw or bhcg:ab,ti,kw or β hCG:ab,ti,kw or "beta hcg":ab,ti,kw or HCG-beta:ab,ti,kw or "human chorionic gonadotropin":ab,ti,kw	750
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	575
#11	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (Ultrason*:ab,ti,kw or Ultrasound*:ab,ti,kw or echograp*:ab,ti,kw)	1,328
	MeSH descriptor: [Nuchal Translucency Measurement] explode all trees	23
#13	Nuchal Translucency:ab,ti,kw or "Nuchal Fold":ab,ti,kw	41
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	5,609
#15	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	7,419
#16	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	18,629
#17	MeSH descriptor: [Reproducibility of Results] explode all trees	11,267
#18	MeSH descriptor: [False Negative Reactions] explode all trees	367
#19	MeSH descriptor: [False Positive Reactions] explode all trees	551

No.	Search Query	Results
#20	Predictiv*:ab,ti,kw or Negative:ab,ti,kw or Positive:ab,ti,kw or Sensitivit*:ab,ti,kw or Specificit*:ab,ti,kw or "reproducibility of results":ab,ti,kw or reference value*:ab,ti,kw or reference standard*:ab,ti,kw	158,438
#21	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	158,812
#22	MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees	730
#23	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	495
#24	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	150
#25	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] this term only	219
#26	Aneuploid*:ab,ti,kw or Monosom*:ab,ti,kw or Tetrasom*:ab,ti,kw or Trisom*:ab,ti,kw or Chromosom*:ab,ti,kw	1,968
#27	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 21] explode all trees	24
#28	Down Syndrome:ab,ti,kw or "Down's Syndrome":ab,ti,kw or "Downs Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 21":ab,ti,kw	592
#29	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 13] explode all trees	19
#30	Chromosome 13:ab,ti,kw or "Turner Syndrome":ab,ti,kw or "Turner's Syndrome":ab,ti,kw or "Turners Syndrome":ab,ti,kw	256
#31	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 18] explode all trees	25
#32	Trisomy 18:ab,ti,kw or "Edwards Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 18":ab,ti,kw	35
#33	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	3,237
#34	#14 and #21 and #33	132
#35 CPG	#34 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'prenatal diagnosis'/de	52,333
#2	(Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (diagnos* OR test OR tests OR Screen* OR marker* OR biomarker* OR Detect*)):ab,ti	108,127
#3	'maternal serum screening test'/exp	187
#4	'Maternal Serum':ab,ti	9,355
#5	'pregnancy associated plasma protein A'/exp	2,370
#6	('pregnancy-associated' NEAR/6 ('alpha-plasma protein' OR 'plasma protein A')):ab,ti	1,703
#7	('IGFBP-4 Protease' OR 'PAPP-A'):ab,ti	2,140

No.	Search Query	Results
#8	'chorionic gonadotropin beta subunit'/exp	7,882
#9	((beta OR β) NEAR/10 ('chorionic gonadotropin' OR hcg) NEAR/10 subunit):ab,ti	1,645
#10	'b-hcg':ab,ti OR 'bhcg':ab,ti OR 'βhCG':ab,ti OR 'beta hcg':ab,ti OR 'HCG-beta':ab,ti OR 'human chorionic gonadotropin':ab,ti	16,466
#11	'Fetus echography'/exp	20,236
#12	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (Ultrason* OR Ultrasound* OR echograp*)):ab,ti	26,583
#13	'nuchal translucency measurement'/exp	2,283
#14	'nuchal translucency':ab,ti OR 'Nuchal Fold':ab,ti	2,833
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	171,210
#16	'predictive value'/exp OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'reproducibility'/exp	466,221
#17	'false negative result'/exp OR 'false positive result'/exp	25,990
#18	Predictiv*:ab,ti OR Negative:ab,ti OR Positive:ab,ti OR Sensitiv*:ab,ti OR Specificit*:ab,ti OR reproducibilit*:ab,ti OR 'reference value':ab,ti OR 'reference standard':ab,ti OR 'reference values':ab,ti OR 'reference standards':ab,ti	3,370,545
#19	#16 OR #17 OR #18	3,580,909
#20	'chromosome disorder'/exp OR 'genetic screening'/exp	115,085
#21	'aneuploidy'/exp OR 'chromosome aberration'/de	85,578
#22	Aneuploid*:ab,ti OR Monosom*:ab,ti OR Tetrasom*:ab,ti OR Trisom*:ab,ti OR Chromosom*:ab,ti	386,038
#23	'chromosome 21'/exp OR 'Down Syndrome':ab,ti OR 'Downs Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 21':ab,ti	20,426
#24	'chromosome 13'/exp OR 'Chromosome 13':ab,ti OR 'Turner Syndrome':ab,ti OR 'Turners Syndrome':ab,ti	10,055
#25	'chromosome 18'/exp OR 'Trisomy 18':ab,ti OR 'Edwards Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 18':ab,ti	7,287
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	498,798
#27	#15 AND #19 AND #26	5,702
#28	#27 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	1,978
#29 CPG	#28 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	72

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Prenatal Diagnosis"[Mesh:NoExp]	33,607
#2	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR Screen*[TIAB] OR marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR Detect*[TIAB])	208,199
#3	"Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	246
#4	"Maternal Serum"[TIAB]	7,559
#5	"Pregnancy-Associated Plasma Protein-A"[Mesh]	1,554
#6	"Pregnancy Associated Plasma Protein A"[TIAB] OR "pregnancy-associated alpha-plasma protein"[TIAB] OR "IGFBP-4 Protease"[TIAB] OR "PAPP-A"[TIAB]	1,771
#7	"Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human"[Mesh]	3,770
#8	(beta[TIAB] OR β [TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002
#9	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#10	"Ultrasonography, Prenatal"[Mesh]	28,538
#11	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (Ultrason*[TIAB] OR Ultrasound*[TIAB] OR echograp*[TIAB])	39,583
#12	"Nuchal Translucency Measurement"[Mesh]	1,112
#13	"Nuchal Translucency"[TIAB] OR "Nuchal Fold"[TIAB]	2,158
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	256,088
#15	"Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "reproducibility of results"[Mesh]	699,777
#16	"False Negative Reactions"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh]	36,155
#17	Predictiv*[TIAB] OR Negative[TIAB] OR Positive[TIAB] OR Sensitivit*[TIAB] OR Specificit*[TIAB] OR "reproducibility of results"[TIAB] OR reference value*[TIAB] OR reference standard*[TIAB]	2,597,612
#18	#15 OR #16 OR #17	3,042,185
#19	"Chromosome Disorders"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh]	94,038
#20	"Aneuploidy"[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh:Noexp]	95,003
#21	Aneuploid*[TIAB] OR Monosom*[TIAB] OR Tetrasom*[TIAB] OR Trisom*[TIAB] OR Chromosom*[TIAB]	340,071
#22	"Chromosomes, Human, Pair 21"[Mesh] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Downs Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 21"[TIAB]	23,737

No.	Search Query	Results
#23	"Chromosomes, Human, Pair 13"[Mesh] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Turner Syndrome"[TIAB] OR "Turner's Syndrome"[TIAB] OR "Turners Syndrome"[TIAB]	11,209
#24	"Chromosomes, Human, Pair 18"[Mesh] OR "Trisomy 18" [Supplementary Concept] OR "Trisomy 18" [TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 18"[TIAB]	7,010
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	435,587
#26	#14 AND #18 AND #25	5,562
#27	#26 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang])	2,362
#28 CPG	#27 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	20

KQ 8, KQ9, KQ10

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	376
#2	(Prenatal:ti or antenatal:ti or Fetal:ti or Fetus:ti or foetus:ti or trimester*:ti or Pregnant*:ti) near/6 (diagnos*:ti or test:ti or tests:ti or Screen*:ti or marker*:ti or biomarker*:ti or Detect*:ti)	834
#3	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#4	Maternal Serum:ti	71
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#6	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ti or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ti or "IGFBP-4 Protease":ti or "PAPP-A":ti	20
#7	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#8	(beta:ti or β :ti) and ("chorionic gonadotropin":ti or hcg:ti) and subunit:ti	3
#9	b-hcg:ti or bhcg:ti or β hCG:ti or "beta hcg":ti or HCG-beta:ti or "human chorionic gonadotropin":ti	276

No.	Search Query	Results
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	575
#11	(Prenatal:ti or antenatal:ti or Fetal:ti or Fetus:ti or foetus:ti or trimester*:ti or Pregnant*:ti) near/6 (Ultrason*:ti or Ultrasound*:ti or echograp*:ti)	278
#12	MeSH descriptor: [Nuchal Translucency Measurement] explode all trees	23
#13	Nuchal Translucency:ti or "Nuchal Fold":ti	15
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	1,945
#15	Pre-Test* or Pre-Screen*	2,541
#16	MeSH descriptor: [Genetic Counseling] explode all trees	177
#17	MeSH descriptor: [Referral and Consultation] explode all trees	2,228
#18	MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees	4,500
#19	Consultation*:ab,ti,kw or Referral*:ab,ti,kw or Counseling:ab,ti,kw or Counselor:ab,ti,kw	21,584
#20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	24,269
#21	MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees	730
#22	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	495
#23	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	150
#24	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] this term only	219
#25	Aneuploid*:ti or Monosom*:ti or Tetrasom*:ti or Trisom*:ti or Chromosom*:ti	438
#26	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 21] explode all trees	24
#27	Down Syndrome:ti or "Down's Syndrome":ti or "Downs Syndrome":ti or "Chromosome 21":ti	381
#28	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 13] explode all trees	19
#29	Chromosome 13:ti or "Turner Syndrome":ti or "Turner's Syndrome":ti or "Turners Syndrome":ti	199
#30	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 18] explode all trees	25
#31	Trisomy 18:ti or "Edwards Syndrome":ti or "Chromosome 18":ti	5
#32	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	1,948
#33	#14 and #20 and #32	19
#34 CPG	#33 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) Embase

No.	Search Query	Results
#1	'Fetus echography'/exp	20,236
#2	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (Ultrason* OR Ultrasound* OR echograp*)):ab,ti	26,583
#3	#1 OR #2	39,796
#4	'nuchal translucency measurement'/exp	2,283
#5	'nuchal translucency':ab,ti OR 'Nuchal Fold':ab,ti	2,833
#6	#4 OR #5	3,511
#7	#6 AND enlarged:ab,ti	110
#8	"enlarged NT":ab,ti	34
#9	Isolat*:ab,ti	1,357,228
#10	anomaly:ab,ti OR anomalies:ab,ti OR abnormalit*:ab,ti	559,115
#11	'cystic lymphangioma'/exp	2,880
#12	Cystic:ab,ti AND (Lymphangioma*:ab,ti OR Hygroma*:ab,ti)	3,175
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1,896,979
#14	'chromosome disorder'/exp OR 'genetic screening'/exp	115,085
#15	'aneuploidy'/exp OR 'chromosome aberration'/de	85,578
#16	Aneuploid*:ab,ti OR Monosom*:ab,ti OR Tetrasom*:ab,ti OR Trisom*:ab,ti OR Chromosom*:ab,ti	386,038
#17	'chromosome 21'/exp OR 'Down Syndrome':ab,ti OR 'Downs Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 21':ab,ti	20,426
#18	'chromosome 13'/exp OR 'Chromosome 13':ab,ti OR 'Turner Syndrome':ab,ti OR 'Turners Syndrome':ab,ti	10,055
#19	'chromosome 18'/exp OR 'Trisomy 18':ab,ti OR 'Edwards Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 18':ab,ti	7,287
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	498,798
#21	#3 AND #13 AND #20	4,020
#22	#21 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	1,146
#23 CPG	#22 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	41

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Ultrasonography, Prenatal"[Mesh]	28,538
#2	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (Ultrason*[TIAB] OR Ultrasound*[TIAB] OR echograp*[TIAB])	39,583
#3	#1 OR #2	53,885
#4	"Nuchal Translucency Measurement"[Mesh]	1,112
#5	"Nuchal Translucency"[TIAB] OR "Nuchal Fold"[TIAB]	2,158
#6	#4 OR #5	2,389
#7	#6 AND enlarged[TIAB]	76
#8	"enlarged NT"[TIAB]	24
#9	Isolat*[TIAB]	1,159,527
#10	anomaly[TIAB] OR anomalies[TIAB] OR abnormalit*[TIAB]	448,487
#11	"Lymphangioma, Cystic"[Mesh]	1,374
#12	Cystic[TIAB] AND (Lymphangioma*[TIAB] OR Hygroma*[TIAB])	2,593
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1,591,752
#14	"Chromosome Disorders"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh]	94,038
#15	"Aneuploidy"[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh:Noexp]	95,003
#16	Aneuploid*[TIAB] OR Monosom*[TIAB] OR Tetrasom*[TIAB] OR Trisom*[TIAB] OR Chromosom*[TIAB]	340,071
#17	"Chromosomes, Human, Pair 21"[Mesh] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Downs Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 21"[TIAB]	23,737
#18	"Chromosomes, Human, Pair 13"[Mesh] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Turner Syndrome"[TIAB] OR "Turner's Syndrome"[TIAB] OR "Turners Syndrome"[TIAB]	11,209
#19	"Chromosomes, Human, Pair 18"[Mesh] OR "Trisomy 18" [Supplementary Concept] OR "Trisomy 18" [TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 18"[TIAB]	7,010
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	435,587
#21	#3 AND #13 AND #20	3,950
#22	#21 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	1,323

#23 CPG	#22 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	23
------------	--	----

KQ 7

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	376
#2	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (diagnos*:ab,ti,kw or test:ab,ti,kw or tests:ab,ti,kw or Screen*:ab,ti,kw or marker*:ab,ti,kw or biomarker*:ab,ti,kw or Detect*:ab,ti,kw)	3,941
#3	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#4	Maternal Serum:ab,ti,kw	304
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#6	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ab,ti,kw or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ab,ti,kw or "IGFBP-4 Protease":ab,ti,kw or "PAPP-A":ab,ti,kw	63
#7	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#8	(beta:ab,ti,kw or β:ab,ti,kw) and ("chorionic gonadotropin":ab,ti,kw or hcg:ab,ti,kw) and subunit:ab,ti,kw	138
#9	b-hcg:ab,ti,kw or bhcg:ab,ti,kw or βhCG:ab,ti,kw or "beta hcg":ab,ti,kw or HCG-beta:ab,ti,kw or "human chorionic gonadotropin":ab,ti,kw	750
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	575
#11	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (Ultrason*:ab,ti,kw or Ultrasound*:ab,ti,kw or echograp*:ab,ti,kw)	1,328
#12	MeSH descriptor: [Nuchal Translucency Measurement] explode all trees	23
#13	Nuchal Translucency:ab,ti,kw or "Nuchal Fold":ab,ti,kw	41
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	5,609
#15	MeSH descriptor: [Fetal Heart] explode all trees	120
#16	MeSH descriptor: [Heart Defects, Congenital] explode all trees	1,814
#17	(Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw) and (Structur*:ab,ti,kw or Defect*:ab,ti,kw or heart:ab,ti,kw)	1,866
#18	MeSH descriptor: [Nasal Bone] explode all trees	50
#19	Nasal Bone:ab,ti,kw,kw	96

No.	Search Query	Results
#20	MeSH descriptor: [Neural Tube Defects] explode all trees	225
#21	Neural Tube:ab,ti,kw or Craniorachischis*:ab,ti,kw or Diastematomyelia*:ab,ti,kw or "Tethered Cord Syndrome":ab,ti,kw or "Spinal Dysraphism":ab,ti,kw or Neurenteric:ab,ti,kw or "Spinal Cord":ab,ti,kw or Acrania*:ab,ti,kw or Exencephal*:ab,ti,kw	3,913
#22	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	7,681
#23	MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees	730
#24	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	495
#25	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	150
#26	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] this term only	219
#27	Aneuploid*:ab,ti,kw or Monosom*:ab,ti,kw or Tetrasom*:ab,ti,kw or Trisom*:ab,ti,kw or Chromosom*:ab,ti,kw	1,968
#28	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 21] explode all trees	24
#29	Down Syndrome:ab,ti,kw or "Down's Syndrome":ab,ti,kw or "Downs Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 21":ab,ti,kw	592
#30	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 13] explode all trees	19
#31	Chromosome 13:ab,ti,kw or "Turner Syndrome":ab,ti,kw or "Turner's Syndrome":ab,ti,kw or "Turners Syndrome":ab,ti,kw	256
#32	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 18] explode all trees	25
#33	Trisomy 18:ab,ti,kw or "Edwards Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 18":ab,ti,kw	35
#34	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	3,237
#35	#14 and #22 and #34	68
#36 CPG	#35 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	1

2) Embase

No.	Search Query	Results
#1	'prenatal diagnosis'/de	52,333
#2	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (diagnos* OR test OR tests OR Screen* OR marker* OR biomarker* OR Detect*)):ab,ti	108,127
#3	'maternal serum screening test'/exp	187
#4	'Maternal Serum':ab,ti	9,355
#5	'pregnancy associated plasma protein A'/exp	2,370
#6	('pregnancy-associated' NEAR/6 ('alpha-plasma protein' OR 'plasma protein A')):ab,ti	1,703

No.	Search Query	Results
#7	('IGFBP-4 Protease' OR 'PAPP-A'):ab,ti	2,140
#8	'chorionic gonadotropin beta subunit'/exp	7,882
#9	((beta OR β) NEAR/10 ('chorionic gonadotropin' OR hcg) NEAR/10 subunit):ab,ti	1,645
#10	'b-hcg':ab,ti OR 'bhcg':ab,ti OR ' β hCG':ab,ti OR 'beta hcg':ab,ti OR 'HCG-beta':ab,ti OR 'human chorionic gonadotropin':ab,ti	16,466
#11	'Fetus echography'/exp	20,236
#12	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (Ultrason* OR Ultrasound* OR echograp*)):ab,ti	26,583
#13	'nuchal translucency measurement'/exp	2,283
#14	'nuchal translucency':ab,ti OR 'Nuchal Fold':ab,ti	2,833
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	171,210
#16	'fetus heart'/exp OR 'congenital heart malformation'/exp	129,128
#17	(Fetal:ab,ti OR Fetus:ab,ti) AND (Structur*:ab,ti OR Defect*:ab,ti OR heart:ab,ti)	52,669
#18	'nasal bone'/exp OR 'Nasal Bone':ab,ti	2,559
#19	'neural tube defect'/exp OR 'Neural Tube':ab,ti OR Craniorachischis*:ab,ti OR Diastematomyelia*:ab,ti OR 'Tethered Cord Syndrome':ab,ti OR 'Spinal Dysraphism':ab,ti OR Neurenteric:ab,ti OR 'Spinal Cord':ab,ti OR Acrania*:ab,ti OR Exencephal*:ab,ti	184,465
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	358,156
#21	'chromosome disorder'/exp OR 'genetic screening'/exp	115,085
#22	'aneuploidy'/exp OR 'chromosome aberration'/de	85,578
#23	Aneuploid*:ab,ti OR Monosom*:ab,ti OR Tetrasom*:ab,ti OR Trisom*:ab,ti OR Chromosom*:ab,ti	386,038
#24	'chromosome 21'/exp OR 'Down Syndrome':ab,ti OR 'Downs Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 21':ab,ti	20,426
#25	'chromosome 13'/exp OR 'Chromosome 13':ab,ti OR 'Turner Syndrome':ab,ti OR 'Turners Syndrome':ab,ti	10,055
#26	'chromosome 18'/exp OR 'Trisomy 18':ab,ti OR 'Edwards Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 18':ab,ti	7,287
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	498,798
#28	#15 AND #20 AND #27	5,431
#29	#28 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	1,417
#30 CPG	#29 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	51

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Prenatal Diagnosis"[Mesh:NoExp]	33,607
#2	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR Screen*[TIAB] OR marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR Detect*[TIAB])	208,199
#3	"Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	246
#4	"Maternal Serum"[TIAB]	7,559
#5	"Pregnancy-Associated Plasma Protein-A"[Mesh]	1,554
#6	"Pregnancy Associated Plasma Protein A"[TIAB] OR "pregnancy-associated alpha-plasma protein"[TIAB] OR "IGFBP-4 Protease"[TIAB] OR "PAPP-A"[TIAB]	1,771
#7	"Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human"[Mesh]	3,770
#8	(beta[TIAB] OR β [TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002
#9	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#10	"Ultrasonography, Prenatal"[Mesh]	28,538
#11	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (Ultrason*[TIAB] OR Ultrasound*[TIAB] OR echograp*[TIAB])	39,583
#12	"Nuchal Translucency Measurement"[Mesh]	1,112
#13	"Nuchal Translucency"[TIAB] OR "Nuchal Fold"[TIAB]	2,158
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	256,088
#15	"Fetal Heart"[Mesh] OR "Heart Defects, Congenital"[Mesh]	143,179
#16	(Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB]) AND (Structur*[TIAB] OR Defect*[TIAB] OR heart[TIAB])	40,816
#17	"Nasal Bone"[Mesh] OR "Nasal Bone"[TIAB]	3,215
#18	"Neural Tube Defects"[Mesh] OR "Neural Tube"[TIAB] OR Craniorachischis*[TIAB] OR Diastematomyelia*[TIAB] OR Tethered Cord Syndrome[TIAB] OR Spinal Dysraphism*[TIAB] OR Neurenteric[TIAB] OR Spinal Cord[TIAB] OR Acrania*[TIAB] OR Exencephal*[TIAB]	154,565
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	332,611
#20	"Chromosome Disorders"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh]	94,038
#21	"Aneuploidy"[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh:Noexp]	95,003
#22	Aneuploid*[TIAB] OR Monosom*[TIAB] OR Tetrasom*[TIAB] OR Trisom*[TIAB] OR Chromosom*[TIAB]	340,071
#23	"Chromosomes, Human, Pair 21"[Mesh] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Downs Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 21"[TIAB]	23,737

No.	Search Query	Results
#24	"Chromosomes, Human, Pair 13"[Mesh] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Turner Syndrome"[TIAB] OR "Turner's Syndrome"[TIAB] OR "Turners Syndrome"[TIAB]	11,209
#25	"Chromosomes, Human, Pair 18"[Mesh] OR "Trisomy 18" [Supplementary Concept] OR "Trisomy 18" [TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 18"[TIAB]	7,010
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	435,587
#27	#14 AND #19 AND #26	4,901
#28	#27 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang])	1,502
#29 CPG	#28 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	26

KQ 11, 12

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#2	Maternal Serum:ab,ti,kw	304
#3	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#4	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ab,ti,kw or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ab,ti,kw or "IGFBP-4 Protease":ab,ti,kw or "PAPP-A":ab,ti,kw	63
#5	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#6	(beta:ab,ti,kw or β:ab,ti,kw) and ("chorionic gonadotropin":ab,ti,kw or hcg:ab,ti,kw) and subunit:ab,ti,kw	138
#7	b-hcg:ab,ti,kw or bhcg:ab,ti,kw or βhCG:ab,ti,kw or "beta hcg":ab,ti,kw or HCG-beta:ab,ti,kw or "human chorionic gonadotropin":ab,ti,kw	750
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1,125
#9	MeSH descriptor: [Pregnancy, Multiple] explode all trees	245
#10	(Pregnanc*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw or gestation*:ab,ti,kw) and (Multiple:ab,ti,kw or Twin:ab,ti,kw or Triplet:ab,ti,kw or Quadruplet:ab,ti,kw or Quintuplet:ab,ti,kw)	2,379

No.	Search Query	Results
#11	#9 or #10	2,379
#12	#8 and #11	79
#13 CPG	#12 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin".ti or "Practice bulletins".ti or "Position statement".ti or "Position statements".ti or "committee opinion".ti or "committee opinions".ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) Embase

No.	Search Query	Results
#1	'maternal serum screening test'/exp	187
#2	'Maternal Serum':ab,ti	9,355
#3	'pregnancy associated plasma protein A'/exp	2,370
#4	('pregnancy-associated' NEAR/6 ('alpha-plasma protein' OR 'plasma protein A')):ab,ti	1,703
#5	('IGFBP-4 Protease' OR 'PAPP-A'):ab,ti	2,140
#6	'chorionic gonadotropin beta subunit'/exp	7,882
#7	((beta OR β) NEAR/10 ('chorionic gonadotropin' OR hcg) NEAR/10 subunit):ab,ti	1,645
#8	'b-hcg':ab,ti OR 'bhcg':ab,ti OR 'βhCG':ab,ti OR 'beta hcg':ab,ti OR 'HCG-beta':ab,ti OR 'human chorionic gonadotropin':ab,ti	16,466
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	31,513
#10	'multiple pregnancy'/exp	21,958
#11	(Pregnanc*:ab,ti OR Pregnant*:ab,ti OR gestation*:ab,ti) AND (Multiple:ab,ti OR Twin:ab,ti OR Triplet:ab,ti OR Quadruplet:ab,ti OR Quintuplet:ab,ti)	52,169
#12	#10 OR #11	59,922
#13	#9 AND #12	2,162
#14	#13 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	686
#15 CPG	#14 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	12

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Prenatal Diagnosis"[Mesh:NoExp]	33,607

No.	Search Query	Results
#2	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR Screen*[TIAB] OR marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR Detect*[TIAB])	208,199
#3	"Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	246
#4	"Maternal Serum"[TIAB]	7,559
#5	"Pregnancy-Associated Plasma Protein-A"[Mesh]	1,554
#6	"Pregnancy Associated Plasma Protein A"[TIAB] OR "pregnancy-associated alpha-plasma protein"[TIAB] OR "IGFBP-4 Protease"[TIAB] OR "PAPP-A"[TIAB]	1,771
#7	"Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human"[Mesh]	3,770
#8	(beta[TIAB] OR β [TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002
#9	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#10	"Ultrasonography, Prenatal"[Mesh]	28,538
#11	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (Ultrason*[TIAB] OR Ultrasound*[TIAB] OR echograp*[TIAB])	39,583
#12	"Nuchal Translucency Measurement"[Mesh]	1,112
#13	"Nuchal Translucency"[TIAB] OR "Nuchal Fold"[TIAB]	2,158
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	256,088
#15	"Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "reproducibility of results"[Mesh]	699,777
#16	"False Negative Reactions"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh]	36,155
#17	Predictiv*[TIAB] OR Negative[TIAB] OR Positive[TIAB] OR Sensitivit*[TIAB] OR Specificit*[TIAB] OR "reproducibility of results"[TIAB] OR reference value*[TIAB] OR reference standard*[TIAB]	2,597,612
#18	#15 OR #16 OR #17	3,042,185
#19	"Chromosome Disorders"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh]	94,038
#20	"Aneuploidy"[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh:Noexp]	95,003
#21	Aneuploid*[TIAB] OR Monosom*[TIAB] OR Tetrasom*[TIAB] OR Trisom*[TIAB] OR Chromosom*[TIAB]	340,071
#22	"Chromosomes, Human, Pair 21"[Mesh] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Downs Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 21"[TIAB]	23,737
#23	"Chromosomes, Human, Pair 13"[Mesh] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Turner Syndrome"[TIAB] OR "Turner's Syndrome"[TIAB] OR "Turners Syndrome"[TIAB]	11,209

No.	Search Query	Results
#24	"Chromosomes, Human, Pair 18"[Mesh] OR "Trisomy 18" [Supplementary Concept] OR "Trisomy 18" [TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 18"[TIAB]	7,010
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	435,587
#26	#14 AND #18 AND #25	5,562
#27	#26 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang])	2,362
#28 CPG	#27 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	20

KQ 1

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	376
#2	(Prenatal:ti or antenatal:ti or Fetal:ti or Fetus:ti or foetus:ti or trimester*:ti or Pregnant*:ti) near/6 (diagnos*:ti or test:ti or tests:ti or Screen*:ti or marker*:ti or biomarker*:ti or Detect*:ti)	834
#3	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#4	Maternal Serum:ti	71
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#6	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ti or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ti or "IGFBP-4 Protease":ti or "PAPP-A":ti	20
#7	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#8	(beta:ti or β:ti) and ("chorionic gonadotropin":ti or hcg:ti) and subunit:ti	3
#9	b-hcg:ti or bhcg:ti or βhCG:ti or "beta hcg":ti or HCG-beta:ti or "human chorionic gonadotropin":ti	276
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	575
#11	(Prenatal:ti or antenatal:ti or Fetal:ti or Fetus:ti or foetus:ti or trimester*:ti or Pregnant*:ti) near/6 (Ultrason*:ti or Ultrasound*:ti or echograp*:ti)	278

No.	Search Query	Results
#12	MeSH descriptor: [Nuchal Translucency Measurement] explode all trees	23
#13	Nuchal Translucency:ti or "Nuchal Fold":ti	15
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	1,945
#15	Pre-Test* or Pre-Screen*	2,541
#16	MeSH descriptor: [Genetic Counseling] explode all trees	177
#17	MeSH descriptor: [Referral and Consultation] explode all trees	2,228
#18	MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees	4,500
#19	Consultation*:ab,ti,kw or Referral*:ab,ti,kw or Counseling:ab,ti,kw or Counselor:ab,ti,kw	21,584
#20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	24,269
#21	MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees	730
#22	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	495
#23	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	150
#24	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] this term only	219
#25	Aneuploid*:ti or Monosom*:ti or Tetrasom*:ti or Trisom*:ti or Chromosom*:ti	438
#26	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 21] explode all trees	24
#27	Down Syndrome:ti or "Down's Syndrome":ti or "Downs Syndrome":ti or "Chromosome 21":ti	381
#28	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 13] explode all trees	19
#29	Chromosome 13:ti or "Turner Syndrome":ti or "Turner's Syndrome":ti or "Turners Syndrome":ti	199
#30	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 18] explode all trees	25
#31	Trisomy 18:ti or "Edwards Syndrome":ti or "Chromosome 18":ti	5
#32	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	1,948
#33	#14 and #20 and #32	19
#34 CPG	#33 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) Embase

No.	Search Query	Results
#1	'prenatal diagnosis'/de	52,333
#2	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (diagnos* OR test OR tests OR Screen* OR marker* OR biomarker* OR Detect*)):ab,ti	108,127
#3	'maternal serum screening test'/exp	187

No.	Search Query	Results
#4	'Maternal Serum':ab,ti	9,355
#5	'pregnancy associated plasma protein A'/exp	2,370
#6	('pregnancy-associated' NEAR/6 ('alpha-plasma protein' OR 'plasma protein A')):ab,ti	1,703
#7	('IGFBP-4 Protease' OR 'PAPP-A'):ab,ti	2,140
#8	'chorionic gonadotropin beta subunit'/exp	7,882
#9	((beta OR β) NEAR/10 ('chorionic gonadotropin' OR hcg) NEAR/10 subunit):ab,ti	1,645
#10	'b-hcg':ab,ti OR 'bhcg':ab,ti OR ' β hCG':ab,ti OR 'beta hcg':ab,ti OR 'HCG-beta':ab,ti OR 'human chorionic gonadotropin':ab,ti	16,466
#11	'Fetus echography'/exp	20,236
#12	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (Ultrason* OR Ultrasound* OR echograp*)):ab,ti	26,583
#13	'nuchal translucency measurement'/exp	2,283
#14	'nuchal translucency':ab,ti OR 'Nuchal Fold':ab,ti	2,833
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	171,210
#16	Pre-Test* OR Pre-Screen*	12,659
#17	'patient referral'/exp	79,501
#18	'genetic counseling'/exp OR 'counseling'/de	76,893
#19	Consultation*:ab,ti OR Referral*:ab,ti OR Counseling:ab,ti OR Counselor:ab,ti	274,091
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	371,841
#21	'chromosome disorder'/exp OR 'genetic screening'/exp	115,085
#22	'aneuploidy'/exp OR 'chromosome aberration'/de	85,578
#23	Aneuploid*:ab,ti OR Monosom*:ab,ti OR Tetrasom*:ab,ti OR Trisom*:ab,ti OR Chromosom*:ab,ti	386,038
#24	'chromosome 21'/exp OR 'Down Syndrome':ab,ti OR 'Downs Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 21':ab,ti	20,426
#25	'chromosome 13'/exp OR 'Chromosome 13':ab,ti OR 'Turner Syndrome':ab,ti OR 'Turners Syndrome':ab,ti	10,055
#26	'chromosome 18'/exp OR 'Trisomy 18':ab,ti OR 'Edwards Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 18':ab,ti	7,287
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	498,798
#28	#15 AND #20 AND #27	4,668
#29	#28 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	1,336

No.	Search Query	Results
#30 CPG	#28 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	105

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Prenatal Diagnosis"[Mesh:NoExp]	33,607
#2	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR Screen*[TIAB] OR marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR Detect*[TIAB])	208,199
#3	"Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	246
#4	"Maternal Serum"[TIAB]	7,559
#5	"Pregnancy-Associated Plasma Protein-A"[Mesh]	1,554
#6	"Pregnancy Associated Plasma Protein A"[TIAB] OR "pregnancy-associated alpha-plasma protein"[TIAB] OR "IGFBP-4 Protease"[TIAB] OR "PAPP-A"[TIAB]	1,771
#7	"Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human"[Mesh]	3,770
#8	(beta[TIAB] OR β [TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002
#9	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#10	"Ultrasonography, Prenatal"[Mesh]	28,538
#11	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (Ultrason*[TIAB] OR Ultrasound*[TIAB] OR echograp*[TIAB])	39,583
#12	"Nuchal Translucency Measurement"[Mesh]	1,112
#13	"Nuchal Translucency"[TIAB] OR "Nuchal Fold"[TIAB]	2,158
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	256,088
#15	Pre-Test*[TW] OR Pre-Screen*[TW]	8,211
#16	"Referral and Consultation"[Mesh]	64,439
#17	"Genetic Counseling"[Mesh] OR Counseling[Mesh]	50,532
#18	Consultation*[TIAB] OR Referral*[TIAB] OR Counseling[TIAB] OR Counselor[TIAB]	194,559
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	267,038
#20	"Chromosome Disorders"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh]	94,038
#21	"Aneuploidy"[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh:Noexp]	95,003

No.	Search Query	Results
#22	Aneuploid*[TIAB] OR Monosom*[TIAB] OR Tetrasom*[TIAB] OR Trisom*[TIAB] OR Chromosom*[TIAB]	340,071
#23	"Chromosomes, Human, Pair 21"[Mesh] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Downs Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 21"[TIAB]	23,737
#24	"Chromosomes, Human, Pair 13"[Mesh] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Turner Syndrome"[TIAB] OR "Turner's Syndrome"[TIAB] OR "Turners Syndrome"[TIAB]	11,209
#25	"Chromosomes, Human, Pair 18"[Mesh] OR "Trisomy 18" [Supplementary Concept] OR "Trisomy 18" [TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 18"[TIAB]	7,010
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	435,587
#27	#14 AND #19 AND #26	3,679
#28	#27 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	1,308
#29 CPG	#28 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	49

KQ 2

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	376
#2	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (diagnos*:ab,ti,kw or test:ab,ti,kw or tests:ab,ti,kw or Screen*:ab,ti,kw or marker*:ab,ti,kw or biomarker*:ab,ti,kw or Detect*:ab,ti,kw)	3,941
#3	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#4	Maternal Serum:ab,ti,kw	304
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#6	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ab,ti,kw or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ab,ti,kw or "IGFBP-4 Protease":ab,ti,kw or "PAPP-A":ab,ti,kw	63

No.	Search Query	Results
#7	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#8	(beta:ab,ti,kw or β :ab,ti,kw) and ("chorionic gonadotropin":ab,ti,kw or hcg:ab,ti,kw) and subunit:ab,ti,kw	138
#9	b-hcg:ab,ti,kw or bhcg:ab,ti,kw or β hCG:ab,ti,kw or "beta hcg":ab,ti,kw or HCG-beta:ab,ti,kw or "human chorionic gonadotropin":ab,ti,kw	750
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	575
#11	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (Ultrason*:ab,ti,kw or Ultrasound*:ab,ti,kw or echograp*:ab,ti,kw)	1,328
#12	MeSH descriptor: [Nuchal Translucency Measurement] explode all trees	23
#13	Nuchal Translucency:ab,ti,kw or "Nuchal Fold":ab,ti,kw	41
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	5,609
#15	MeSH descriptor: [Pregnancy Trimester, First] explode all trees	627
#16	MeSH descriptor: [Pregnancy Trimester, Second] explode all trees	659
#17	Trimester*:ab,ti,kw and (First:ab,ti,kw or Second:ab,ti,kw)	9
#18	MeSH descriptor: [Time Factors] explode all trees	59,047
#19	Time Factor*:ab,ti,kw	88,000
#20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	89,043
#21	MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees	730
#22	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	495
#23	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	150
#24	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] this term only	219
#25	Aneuploid*:ab,ti,kw or Monosom*:ab,ti,kw or Tetrasom*:ab,ti,kw or Trisom*:ab,ti,kw or Chromosom*:ab,ti,kw	1,968
#26	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 21] explode all trees	24
#27	Down Syndrome:ab,ti,kw or "Down's Syndrome":ab,ti,kw or "Downs Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 21":ab,ti,kw	592
#28	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 13] explode all trees	19
#29	Chromosome 13:ab,ti,kw or "Turner Syndrome":ab,ti,kw or "Turner's Syndrome":ab,ti,kw or "Turners Syndrome":ab,ti,kw	256
#30	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 18] explode all trees	25
#31	Trisomy 18:ab,ti,kw or "Edwards Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 18":ab,ti,kw	35
#32	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	3,237
#33	#14 and #20 and #32	97

No.	Search Query	Results
#34 CPG	#33 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) Embase

No.	Search Query	Results
#1	'prenatal diagnosis'/de	52,333
#2	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (diagnos* OR test OR tests OR Screen* OR marker* OR biomarker* OR Detect*)):ab,ti	108,127
#3	'maternal serum screening test'/exp	187
#4	'Maternal Serum':ab,ti	9,355
#5	'pregnancy associated plasma protein A'/exp	2,370
#6	('pregnancy-associated' NEAR/6 ('alpha-plasma protein' OR 'plasma protein A')):ab,ti	1,703
#7	('IGFBP-4 Protease' OR 'PAPP-A'):ab,ti	2,140
#8	'chorionic gonadotropin beta subunit'/exp	7,882
#9	((beta OR β) NEAR/10 ('chorionic gonadotropin' OR hcg) NEAR/10 subunit):ab,ti	1,645
#10	'b-hcg':ab,ti OR 'bhcg':ab,ti OR ' β hCG':ab,ti OR 'beta hcg':ab,ti OR 'HCG-beta':ab,ti OR 'human chorionic gonadotropin':ab,ti	16,466
#11	'Fetus echography'/exp	20,236
#12	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (Ultrason* OR Ultrasound* OR echograp*)):ab,ti	26,583
#13	'nuchal translucency measurement'/exp	2,283
#14	'nuchal translucency':ab,ti OR 'Nuchal Fold':ab,ti	2,833
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	171,210
#16	'first trimester pregnancy'/exp OR 'second trimester pregnancy'/exp	44,084
#17	Trimester*:ab,ti AND (First:ab,ti OR Second:ab,ti)	45,723
#18	time factor'/exp OR 'Time Factor':ab,ti OR 'Time Factors':ab,ti	8,329
#19	#16 OR #17 OR #18	72,281
#20	'chromosome disorder'/exp OR 'genetic screening'/exp	115,085
#21	'aneuploidy'/exp OR 'chromosome aberration'/de	85,578
#22	Aneuploid*:ab,ti OR Monosom*:ab,ti OR Tetrasom*:ab,ti OR Trisom*:ab,ti OR Chromosom*:ab,ti	386,038
#23	'chromosome 21'/exp OR 'Down Syndrome':ab,ti OR 'Downs Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 21':ab,ti	20,426

No.	Search Query	Results
#24	'chromosome 13'/exp OR 'Chromosome 13':ab,ti OR 'Turner Syndrome':ab,ti OR 'Turners Syndrome':ab,ti	10,055
#25	'chromosome 18'/exp OR 'Trisomy 18':ab,ti OR 'Edwards Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 18':ab,ti	7,287
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	498,798
#27	#15 AND #19 AND #26	6,259
#28	#27 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	2,021
#29 CPG	#28 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	68

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Prenatal Diagnosis"[Mesh:NoExp]	33,607
#2	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR Screen*[TIAB] OR marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR Detect*[TIAB])	208,199
#3	"Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	246
#4	"Maternal Serum"[TIAB]	7,559
#5	"Pregnancy-Associated Plasma Protein-A"[Mesh]	1,554
#6	"Pregnancy Associated Plasma Protein A"[TIAB] OR "pregnancy-associated alpha-plasma protein"[TIAB] OR "IGFBP-4 Protease"[TIAB] OR "PAPP-A"[TIAB]	1,771
#7	"Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human"[Mesh]	3,770
#8	(beta[TIAB] OR β [TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002
#9	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#10	"Ultrasonography, Prenatal"[Mesh]	28,538
#11	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (Ultrason*[TIAB] OR Ultrasound*[TIAB] OR echograp*[TIAB])	39,583
#12	"Nuchal Translucency Measurement"[Mesh]	1,112
#13	"Nuchal Translucency"[TIAB] OR "Nuchal Fold"[TIAB]	2,158

No.	Search Query	Results
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	256,088
#15	Pre-Test*[TW] OR Pre-Screen*[TW]	8,211
#16	"Referral and Consultation"[Mesh]	64,439
#17	"Genetic Counseling"[Mesh] OR Counseling[Mesh]	50,532
#18	Consultation*[TIAB] OR Referral*[TIAB] OR Counseling[TIAB] OR Counselor[TIAB]	194,559
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	267,038
#20	"Chromosome Disorders"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh]	94,038
#21	"Aneuploidy"[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh:Noexp]	95,003
#22	Aneuploid*[TIAB] OR Monosom*[TIAB] OR Tetrasom*[TIAB] OR Trisom*[TIAB] OR Chromosom*[TIAB]	340,071
#23	"Chromosomes, Human, Pair 21"[Mesh] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Downs Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 21"[TIAB]	23,737
#24	"Chromosomes, Human, Pair 13"[Mesh] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Turner Syndrome"[TIAB] OR "Turner's Syndrome"[TIAB] OR "Turners Syndrome"[TIAB]	11,209
#25	"Chromosomes, Human, Pair 18"[Mesh] OR "Trisomy 18" [Supplementary Concept] OR "Trisomy 18" [TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 18"[TIAB]	7,010
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	435,587
#27	#14 AND #19 AND #26	3,679
#28	#27 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang])	1,308
#29-CPG	#28 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	49

KQ 3.

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	376

No.	Search Query	Results
#2	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (diagnos*:ab,ti,kw or test:ab,ti,kw or tests:ab,ti,kw or Screen*:ab,ti,kw or marker*:ab,ti,kw or biomarker*:ab,ti,kw or Detect*:ab,ti,kw)	3,941
#3	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#4	Maternal Serum:ab,ti,kw	304
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#6	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ab,ti,kw or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ab,ti,kw or "IGFBP-4 Protease":ab,ti,kw or "PAPP-A":ab,ti,kw	63
#7	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#8	(beta:ab,ti,kw or β :ab,ti,kw) and ("chorionic gonadotropin":ab,ti,kw or hcg:ab,ti,kw) and subunit:ab,ti,kw	138
#9	b-hcg:ab,ti,kw or bhcg:ab,ti,kw or β hCG:ab,ti,kw or "beta hcg":ab,ti,kw or HCG-beta:ab,ti,kw or "human chorionic gonadotropin":ab,ti,kw	750
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	575
#11	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (Ultrason*:ab,ti,kw or Ultrasound*:ab,ti,kw or echograp*:ab,ti,kw)	1,328
#12	MeSH descriptor: [Nuchal Translucency Measurement] explode all trees	23
#13	Nuchal Translucency:ab,ti,kw or "Nuchal Fold":ab,ti,kw	41
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	5,609
#15	MeSH descriptor: [Age Factors] this term only	8,954
#16	MeSH descriptor: [Maternal Age] explode all trees	315
#17	Age Factor*:ab,ti,kw or Maternal Age*:ab,ti,kw or "35 years":ab,ti,kw or "35-years":ab,ti,kw	54,882
#18	MeSH descriptor: [Pregnancy, High-Risk] explode all trees	196
#19	('High-Risk':ab,ti,kw or 'High Risk':ab,ti,kw) near/6 Pregnant*:ab,ti,kw	816
#20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	55,381
#21	MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees	730
#22	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	495
#23	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	150
#24	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] this term only	219
#25	Aneuploid*:ab,ti,kw or Monosom*:ab,ti,kw or Tetrasom*:ab,ti,kw or Trisom*:ab,ti,kw or Chromosom*:ab,ti,kw	1,968
#26	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 21] explode all trees	24
#27	Down Syndrome:ab,ti,kw or "Down's Syndrome":ab,ti,kw or "Downs Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 21":ab,ti,kw	592

No.	Search Query	Results
#28	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 13] explode all trees	19
#29	Chromosome 13:ab,ti,kw or "Turner Syndrome":ab,ti,kw or "Turner's Syndrome":ab,ti,kw or "Turners Syndrome":ab,ti,kw	256
#30	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 18] explode all trees	25
#31	Trisomy 18:ab,ti,kw or "Edwards Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 18":ab,ti,kw	35
#32	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	3,237
#33	#14 and #20 and #32	131
#34 CPG	#33 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) Embase

No.	Search Query	Results
#1	'prenatal diagnosis'/de	52,333
#2	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (diagnos* OR test OR tests OR Screen* OR marker* OR biomarker* OR Detect*)):ab,ti	108,127
#3	'maternal serum screening test'/exp	187
#4	'Maternal Serum':ab,ti	9,355
#5	'pregnancy associated plasma protein A'/exp	2,370
#6	('pregnancy-associated' NEAR/6 ('alpha-plasma protein' OR 'plasma protein A')):ab,ti	1,703
#7	('IGFBP-4 Protease' OR 'PAPP-A'):ab,ti	2,140
#8	'chorionic gonadotropin beta subunit'/exp	7,882
#9	((beta OR β) NEAR/10 ('chorionic gonadotropin' OR hcg) NEAR/10 subunit):ab,ti	1,645
#10	'b-hcg':ab,ti OR 'bhcg':ab,ti OR 'βhCG':ab,ti OR 'beta hcg':ab,ti OR 'HCG-beta':ab,ti OR 'human chorionic gonadotropin':ab,ti	16,466
#11	'Fetus echography'/exp	20,236
#12	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (Ultraso* OR Ultrasound* OR echograp*)):ab,ti	26,583
#13	'nuchal translucency measurement'/exp	2,283
#14	'nuchal translucency':ab,ti OR 'Nuchal Fold':ab,ti	2,833
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	171,210
#16	'age'/de OR 'maternal age'/exp	509,445
#17	'Age Factor':ab,ti OR 'Age Factors':ab,ti OR 'Maternal Age':ab,ti OR 'Maternal Ages':ab,ti OR "35 years":ab,ti OR "35-years":ab,ti	48,813

No.	Search Query	Results
#18	'high risk pregnancy'/exp	9,107
#19	((('High-Risk' OR 'High Risk') NEAR/6 Pregnan*):ab,ti	8,191
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	510,899
#21	'chromosome disorder'/exp OR 'genetic screening'/exp	115,085
#22	'aneuploidy'/exp OR 'chromosome aberration'/de	85,578
#23	Aneuploid*:ab,ti OR Monosom*:ab,ti OR Tetrasom*:ab,ti OR Trisom*:ab,ti OR Chromosom*:ab,ti	386,038
#24	'chromosome 21'/exp OR 'Down Syndrome':ab,ti OR 'Downs Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 21':ab,ti	20,426
#25	'chromosome 13'/exp OR 'Chromosome 13':ab,ti OR 'Turner Syndrome':ab,ti OR 'Turners Syndrome':ab,ti	10,055
#26	'chromosome 18'/exp OR 'Trisomy 18':ab,ti OR 'Edwards Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 18':ab,ti	7,287
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	498,798
#28	#15 AND #20 AND #27	4,507
#29	#28 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	1,298
#30-CPG	#28 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	56

2) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Prenatal Diagnosis"[Mesh:NoExp]	33,607
#2	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR Screen*[TIAB] OR marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR Detect*[TIAB])	208,199
#3	"Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	246
#4	"Maternal Serum"[TIAB]	7,559
#5	"Pregnancy-Associated Plasma Protein-A"[Mesh]	1,554
#6	"Pregnancy Associated Plasma Protein A"[TIAB] OR "pregnancy-associated alpha-plasma protein"[TIAB] OR "IGFBP-4 Protease"[TIAB] OR "PAPP-A"[TIAB]	1,771
#7	"Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human"[Mesh]	3,770

No.	Search Query	Results
#8	(beta[TIAB] OR β [TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002
#9	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#10	"Ultrasonography, Prenatal"[Mesh]	28,538
#11	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (Ultrason*[TIAB] OR Ultrasound*[TIAB] OR echograp*[TIAB])	39,583
#12	"Nuchal Translucency Measurement"[Mesh]	1,112
#13	"Nuchal Translucency"[TIAB] OR "Nuchal Fold"[TIAB]	2,158
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	256,088
#15	"Age Factors"[Mesh:Noexp] OR "Maternal Age"[Mesh]	420,460
#16	Age Factor*[TIAB] OR Maternal Age*[TIAB] OR "35 years"[TIAB] OR "35-years"[TIAB]	46,143
#17	"Pregnancy, High-Risk"[Mesh]	4,365
#18	High-Risk[TIAB] OR "High Risk"[TIAB]	213,451
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	654,980
#20	"Chromosome Disorders"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh]	94,038
#21	"Aneuploidy"[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh:Noexp]	95,003
#22	Aneuploid*[TIAB] OR Monosom*[TIAB] OR Tetrasom*[TIAB] OR Trisom*[TIAB] OR Chromosom*[TIAB]	340,071
#23	"Chromosomes, Human, Pair 21"[Mesh] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Downs Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 21"[TIAB]	23,737
#24	"Chromosomes, Human, Pair 13"[Mesh] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Turner Syndrome"[TIAB] OR "Turner's Syndrome"[TIAB] OR "Turners Syndrome"[TIAB]	11,209
#25	"Chromosomes, Human, Pair 18"[Mesh] OR "Trisomy 18" [Supplementary Concept] OR "Trisomy 18" [TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 18"[TIAB]	7,010
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	435,587
#27	#14 AND #19 AND #26	4,316
#28	#27 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	1,453

No.	Search Query	Results
#29CPG	#28 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	18

KQ 6

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#2	Maternal Serum:ab,ti,kw	304
#3	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#4	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ab,ti,kw or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ab,ti,kw or "IGFBP-4 Protease":ab,ti,kw or "PAPP-A":ab,ti,kw	63
#5	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#6	(beta:ab,ti,kw or β :ab,ti,kw) and ("chorionic gonadotropin":ab,ti,kw or hcg:ab,ti,kw) and subunit:ab,ti,kw	138
#7	b-hcg:ab,ti,kw or bhcg:ab,ti,kw or β hCG:ab,ti,kw or "beta hcg":ab,ti,kw or HCG-beta:ab,ti,kw or "human chorionic gonadotropin":ab,ti,kw	750
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1,125
#9	MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees	142
#10	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	6,214
#11	Pregnant*:ab,ti,kw or Pregnanc*:ab,ti,kw or Gravida:ab,ti,kw	33,824
#12	#9 or #10 or #11	34,020
#13	MeSH descriptor: [Attitude to Health] explode all trees	31,479
#14	MeSH descriptor: [Body Weight] this term only	6,980
#15	MeSH descriptor: [Body Mass Index] explode all trees	8,298
#16	MeSH descriptor: [Pregnancy Trimesters] explode all trees	1,655
#17	MeSH descriptor: [Maternal Age] explode all trees	315
#18	MeSH descriptor: [Continental Population Groups] explode all trees	5,745
#19	Attitude:ab,ti,kw or "Body Mass Index":ab,ti,kw or BMI:ab,ti,kw or Trimester*:ab,ti,kw or Maternal Age*:ab,ti,kw or "35 years":ab,ti,kw or "35-years":ab,ti,kw or Race:ab,ti,kw or Racial:ab,ti,kw or ancestry:ab,ti,kw	56,971
#20	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3,706

No.	Search Query	Results
#21	diabet*:ab,ti,kw near/3 ("Type I":ab,ti,kw or "TypeII":ab,ti,kw or "Insulin-Dependent":ab,ti,kw or "Sudden-Onset":ab,ti,kw)	12,037
#22	IDDM:ab,ti,kw	534
#23	MeSH descriptor: [Reproductive Techniques, Assisted] explode all trees	3,323
#24	IVF:ab,ti,kw or infertility therapy:ab,ti,kw	4,508
#25	Fertilization*:ab,ti,kw near/3 "in Vitro":ab,ti,kw	2,955
#26	Artificial:ab,ti,kw near/3 Insemination:ab,ti,kw	553
#27	Sperm:ab,ti,kw near/3 Injection*:ab,ti,kw	1,395
#28	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	104,840
#29	MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees	730
#30	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	495
#31	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	150
#32	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] this term only	219
#33	Aneuploid*:ab,ti,kw or Monosom*:ab,ti,kw or Tetrasom*:ab,ti,kw or Trisom*:ab,ti,kw or Chromosom*:ab,ti,kw	1,968
#34	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 21] explode all trees	24
#35	Down Syndrome:ab,ti,kw or "Down's Syndrome":ab,ti,kw or "Downs Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 21":ab,ti,kw	592
#36	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 13] explode all trees	19
#37	Chromosome 13:ab,ti,kw or "Turner Syndrome":ab,ti,kw or "Turner's Syndrome":ab,ti,kw or "Turners Syndrome":ab,ti,kw	256
#38	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 18] explode all trees	25
#39	Trisomy 18:ab,ti,kw or "Edwards Syndrome":ab,ti,kw or "Chromosome 18":ab,ti,kw	35
#40	#29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39	3,237
#41	#8 and #12 and #28 and #40	42
#42 CPG	#41 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) Embase

No.	Search Query	Results
#1	'maternal serum screening test'/exp	187

No.	Search Query	Results
#2	'Maternal Serum':ab,ti	9,365
#3	'pregnancy associated plasma protein A'/exp	2,374
#4	('pregnancy-associated' NEAR/6 ('alpha-plasma protein' OR 'plasma protein A')):ab,ti	1,705
#5	('IGFBP-4 Protease' OR 'PAPP-A'):ab,ti	2,144
#6	'chorionic gonadotropin beta subunit'/exp	7,887
#7	((beta OR β) NEAR/10 ('chorionic gonadotropin' OR hcg) NEAR/10 subunit):ab,ti	1,645
#8	'b-hcg':ab,ti OR 'bhcg':ab,ti OR 'βhCG':ab,ti OR 'beta hcg':ab,ti OR 'HCG-beta':ab,ti OR 'human chorionic gonadotropin':ab,ti	16,474
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	31,531
#10	'pregnant woman'/exp	52,338
#11	'Pregnancy'/de	622,293
#12	Pregnant*:ab,ti OR Pregnanc*:ab,ti OR Gravida:ab,ti	539,714
#13	#10 OR #11 OR #12	846,163
#14	'attitude to health'/exp OR Attitude:ab,ti	137,209
#15	'body weight'/de OR 'body mass'/exp OR 'Body Mass':ab,ti OR BMI:ab,ti	559,694
#16	'maternal age'/exp	29,186
#17	Trimester*:ab,ti OR 'Maternal Age':ab,ti OR 'Maternal Ages':ab,ti OR '35 years':ab,ti OR '35-years':ab,ti	107,104
#18	'ancestry group'/exp OR Race:ab,ti OR Racial:ab,ti OR ancestry:ab,ti	345,689
#19	'insulin dependent diabetes mellitus'/exp	96,470
#20	(diabet* NEAR/3 ('Type I' OR 'TypeI' OR 'Insulin-Dependent' OR 'Sudden-Onset')):ab,ti	37,534
#21	IDDM:ab,ti	7,656
#22	'infertility therapy'/exp OR IVF:ab,ti OR 'infertility therapy':ab,ti	103,971
#23	(Fertilization* NEAR/3 'in Vitro'):ab,ti	23,511
#24	(Artificial NEAR/3 Insemination):ab,ti	5,793
#25	(Sperm NEAR/3 Injection*):ab,ti	8,893
#26	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	1,344,065
#27	'chromosome disorder'/exp OR 'genetic screening'/exp	115,085
#28	'aneuploidy'/exp OR 'chromosome aberration'/de	85,578
#29	Aneuploid*:ab,ti OR Monosom*:ab,ti OR Tetrasom*:ab,ti OR Trisom*:ab,ti OR Chromosom*:ab,ti	386,038
#30	'chromosome 21'/exp OR 'Down Syndrome':ab,ti OR 'Downs Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 21':ab,ti	20,426

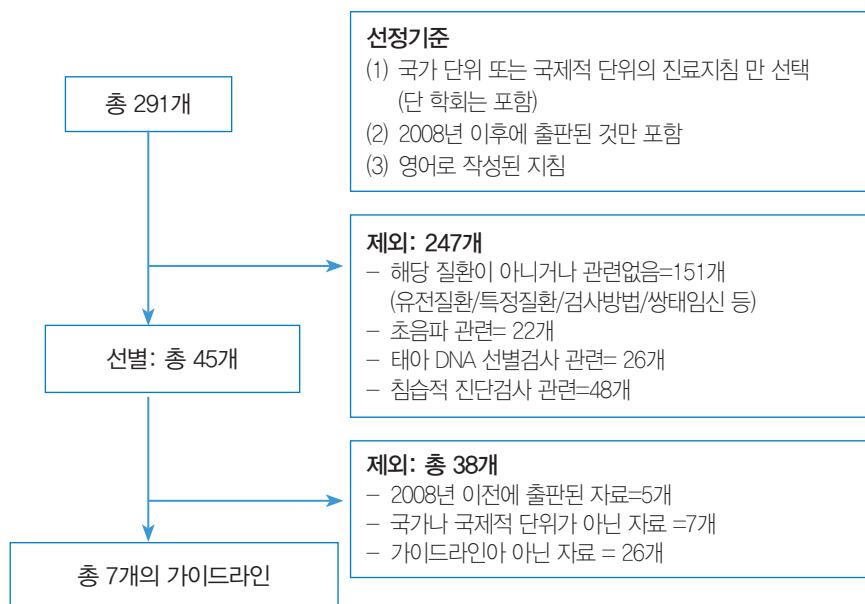
No.	Search Query	Results
#31	'chromosome 13'/exp OR 'Chromosome 13':ab,ti OR 'Turner Syndrome':ab,ti OR 'Turners Syndrome':ab,ti	10,055
#32	'chromosome 18'/exp OR 'Trisomy 18':ab,ti OR 'Edwards Syndrome':ab,ti OR 'Chromosome 18':ab,ti	7,287
#33	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	499,078
#34	#9 AND #13 AND #26 AND #33	2,219
#35	#34 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	794
#36-CPG	#35 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	17

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	246
#2	"Maternal Serum"[TIAB]	7,559
#3	"Pregnancy-Associated Plasma Protein-A"[Mesh]	1,554
#4	"Pregnancy Associated Plasma Protein A"[TIAB] OR "pregnancy-associated alpha-plasma protein"[TIAB] OR "IGFBP-4 Protease"[TIAB] OR "PAPP-A"[TIAB]	1,771
#5	"Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human"[Mesh]	3,770
#6	(beta[TIAB] OR β [TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002
#7	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#8	(beta[TIAB] OR β [TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002
#9	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	24,714
#11	"Pregnant Women"[Mesh] OR Pregnancy[Mesh]	805,121
#12	Pregnant*[TIAB] OR Pregnanc*[TIAB] OR Gravida[TIAB]	441,596
#13	#11 OR #12	894,942
#14	"Attitude to Health"[Mesh] OR Attitude[TIAB]	376,086

No.	Search Query	Results
#15	"Body Weight"[Mesh:NoExp] OR "Body Mass Index"[Mesh] OR "Body Mass Index"[TIAB] OR BMI[TIAB]	307,817
#16	"Pregnancy Trimesters"[Mesh] OR Trimester*[TIAB]	64,395
#17	"Maternal Age"[Mesh] OR Maternal Age*[TIAB] OR "35 years"[TIAB] OR "35-years"[TIAB]	45,424
#18	"Continental Population Groups"[Mesh] OR Race[TIAB] OR Racial[TIAB] OR ancestry[TIAB]	265,411
#19	"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	67,017
#20	diabet*[TIAB] AND ("Type I"[TIAB] OR "TypeI"[TIAB] OR "Insulin-Dependent"[TIAB] OR "Sudden-Onset"[TIAB])	34,538
#21	IDDM[TIAB]	6,760
#22	"Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]	59,665
#23	IVF[TIAB] OR infertility therapy[TIAB]	20,054
#24	(Fertilization*[TIAB] AND "in Vitro"[TIAB]) OR "Artificial Insemination"[TIAB] OR Sperm Injection*[TIAB]	31,758
#25	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1,201,631
#26	"Chromosome Disorders"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh]	94,038
#27	"Aneuploidy"[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh:Noexp]	95,003
#28	Aneuploid*[TIAB] OR Monosom*[TIAB] OR Tetrasom*[TIAB] OR Trisom*[TIAB] OR Chromosom*[TIAB]	340,071
#29	"Chromosomes, Human, Pair 21"[Mesh] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Downs Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 21"[TIAB]	23,737
#30	"Chromosomes, Human, Pair 13"[Mesh] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Turner Syndrome"[TIAB] OR "Turner's Syndrome"[TIAB] OR "Turners Syndrome"[TIAB]	11,209
#31	"Chromosomes, Human, Pair 18"[Mesh] OR "Trisomy 18" [Supplementary Concept] OR "Trisomy 18" [TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Chromosome 18"[TIAB]	7,010
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	435,587
#33	#10 AND #13 AND #25 AND #32	2,123
#34	#33 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang])	880
#35 CPG	#34 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	7

III. 최종 가이드라인 논문 선정과정



IV. 선별된 가이드라인 논문

1. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No.163: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol 2016;127:e123-37
2. Wilson RD, SOGC GENETICS COMMITTEE: SPECIAL CONTRIBUTOR. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. J Obstet Gynecol Can 2014;36:927-39.
3. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, Campion MW, Devary K, Devers P, Singletary CN. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. J Genet Couns 2013;22:4-15.
4. Cartier L, Murphy-Kaulbeck L; GENETICS COMMITTEE. Counselling considerations for prenatal genetic screening. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:489-93.
5. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. No. 261-Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. J Obstet Gynaecol Can. 2017;39:e380-e394.
6. Audibert F, Gagnon A. No. 262-Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies. J Obstet Gynaecol Can 2017;39:e347-e361.
7. Driscoll DA, Gross SJ; Professional Practice Guidelines Committee. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. Genet Med. 2009;11:818-21.

V. AGREE II 평가를 근거로 한 가이드라인 질평가

모체혈청 선별검사		점수범위		CPG들의 평가 점수													
		문 항 수	최대 최소	ACOG 2016		SOGC 2014		NSGC 2013		SOGC 2012		SOGC-CCMG No.261 2017		SOGC-CCMG No.262 2017		ACMG 2009	
				표준 원점수	표준 점수	표준 원점수	표준 점수	표준 원점수	표준 점수	표준 원점수	표준 점수	표준 원점수	표준 점수	표준 원점수	표준 점수	표준 원점수	표준 점수
평가 영역1	범위와 목적	3	42 6	64	72.2%	54	58.3%	62	69.4%	50	52.8%	58	63.9%	58	63.9%	30	25.0%
평가 영역2	이해 당사자의 참여	3	42 6	40	38.9%	44	44.4%	40	38.9%	36	33.3%	50	52.8%	52	55.6%	38	36.1%
평가 영역3	개발의 엄격성	8	112 16	132	52.1%	136	54.2%	60	14.6%	66	17.7%	138	55.2%	134	53.1%	40	4.2%
평가 영역4	명확성과 표현	3	42 6	82	97.2%	84	100.0%	82	97.2%	82	97.2%	84	100.0%	82	97.2%	68	77.8%
평가 영역5	적용성	4	56 8	38	22.9%	30	14.6%	36	20.8%	36	20.8%	38	22.9%	34	18.8%	30	14.6%
평가 영역6	편견의 독립성	2	28 4	10	4.2%	8	0.0%	8	0.0%	10	4.2%	10	4.2%	10	4.2%	22	29.2%
전반적인 평가				강력히 권고함 (4)		권고함(2) 강력히 권고함(2)		강력히 권고함(2)		강력히 권고함(1) 권고함(3))		강력히 권고함(4))		강력히 권고함(1) 권고함(2)		권고함(4)	

VI. 가이드라인의 최신성 평가 및 근거검색과 선택평가

1. 최신성 평가

CPG	ACOG 2016	SOGC 2014	NSGC 2013	SOGC 2012	SOGC-CCMG No.261 2017	SOGC-CCMG No.262 2017	ACMG 2009
최신성 평가							
1. CPG 권고안의 내용과 관련한 새로운 연구보고가 있을 가능성이 있는가? (Y/N)	N	N	N	N	N	N	N
2. CPG에서 제시된 권고안들 중 어느 것이든 수정이 필요할 만한 새로운 연구보고가 있는가? (Y/N)	N	N	N	N	N	N	N
3. CPG는 가까운 시기 내에 update 예정인가? 만약 있다면, 언제인지 시기를 적어주세요.	N	N	N	N	N	N	N
4. CPG 출판(혹은 제정 원료) 일시는?	2016 May	2014 October	2012 Nov.	2012 May	2017 Sep	2017 Sep	2009 Nov
5. CPG에서 인용한 참고문헌 중 가장 최신 문헌의 발표 시기는?	2015	2014	2012	2011	2009	2011	2009

2. 근거검색과 선택평가

CPG	ACOG 2016	SOGC 2014	NSGC 2013	SOGC 2012	SOGC-CCMG No.261 2017	SOGC-CCMG No.262 2017	ACMG 2009
근거 검색과 선택 평가							
1. 전반적으로 근거의 검색이 포괄적인가? (Y/N/U)	U	Y	N	Y	Y	Y	N
임상질문의 PICO 명확?	Y	N	N	N	N	N	N
사용한 데이터베이스가 적절?	U	Y	N	U	Y	Y	N
검색기간이 제시?	N	Y (1977-2012)	N	N	Y (1982-2009)	Y (1985-2010)	N
검색어가 제시?	N	Y	N	N	Y	Y	N
검색전략이 제시?	N	Y	N	N	Y	Y	N
필요한 경우 검색된 문헌의 참고문헌도 찾았나?	N	Y	N	N	Y	Y	N
2. 전반적으로 문헌 선택에 비통밀 위험을 피하고자 했는가? (Y/N/U)	U	Y	N	N	Y	Y	N
포함/제외 기준 제시?	N	Y	N	N	Y	Y	N
포함/제외 기준이 임상적으로 타당?	N	Y	N	N	Y	Y	N
근거선택의 과정이 기술되어 있나?	N	Y	N	N	Y	Y	N

Ⅶ. 델파이 합의 결과표

모체혈청 선별검사

권고사항	권고 등급	근거 수준	1차		2차	
			평균	표준 편차	평균	표준 편차
1. 모체혈청 선별검사 시행 전에 임신부에게 상담해야 하는 내용은 어떤 것이 있는가?						
선별이 가능한 염색체이상 질환에 대한 정보, 임신부 연령에 따른 염색체 이상아에 대한 위험률, 각 선별검사의 염색체 이상 발견율, 위양성율, 장점, 단점, 한계점에 대한 상담과, 침습적 진단검사의 장단점에 대한 상담을 동시에 시행해야 한다.	A	2++	8.7	0.5	8.3	0.6
2. 모체혈청 선별검사나 진단검사에 대한 상담은 언제 해야 하는가?						
첫 산전 진찰 시 상담을 하는 것이 이상적이며 임신 초기에 상담이 시행되어야 한다.	A	2++	8.2	0.4	8.3	0.5
3. 모체혈청 선별검사에 대한 상담은 임신부 나이에 따라 달라지는가?						
모든 임신부는 나이와 상관없이 모체혈청 선별검사 설명을 제공받아야 한다.	A	2++	8.9	0.3	8.9	0.3
4. 모체혈청 선별검사의 결과가 음성인 경우 다른 혈청 선별검사를 추가로 하는 것은 적절한가?						
모체혈청 선별검사 결과가 음성인 경우, 독립적으로 다른 혈청 선별검사를 추가 시행하는 것은 위양성 결과를 증가시킬 수 있으므로 권고하지 않는다.	A	2++	8.8	0.4	8.8	0.4
5. 모체혈청 선별검사서 고위험으로 분류된 임신부에게 어떤 검사와 상담이 시행되어야 하는가?						
고위험 결과가 바로 염색체 이상을 의미하는 것이 아님을 설명하고 태아 DNA 선별검사 혹은 침습적 진단검사에 대한 상담을 시행한다.	A	2++	8.1	0.7	8.0	0.7
6. 모체혈청 선별검사서 분석의 정확도에 영향을 미칠 수 있는 임신부의 임상정보는 무엇인가?						
임신 주수, 임신부 체중, 인종, 인슐린의존성 당뇨, 태아 수, 초음파상 태아 크기 등의 정보를 검사실에 제공해야 한다.	A	2++	8.6	0.5	8.5	0.5
7. 임신 제1삼분기에 태아 염색체 선별검사를 한 임신부에게 태아 신경관결손 또는 다른 구조적 기형 검사는 어떻게 시행해야 하는가?						
임신 2 삼분기 혈청 alpha fetoprotein 선별검사를 하고 신경관 결손을 포함한 다른 기형 여부를 확인 하기 위한 초음파 검사를 시행해야 한다. 임신 20주가 지난 임신부에게는 초음파 검사를 시행한다.	A	2++	8.3	0.5	8.0	0.6
8. 임신 제1삼분기 초음파검사서 목덜미 두명대 확장, 명확한 이상소견, 낭림프관종 등이 관찰되는 임신부에게 어떤 검사를 시행해야 하는가?						
태아 염색체 이상의 침습적 진단검사 및 태아 구조적 기형을 확인하기 위한 정밀 초음파검사를 시행해야 한다.	A	2++	8.3	0.5	8.1	0.5

권고사항	권고 등급	근거 수준	1차		2차	
			평균	표준 편차	평균	표준 편차
9. 태아 목덜미 투명대 확장 또는 낭림프관증이 관찰되었던 임신부에서 정상 태아염색체가 확인된 경우, 추적 관찰과 검사는 어떻게 시행해야 하는가?						
임신 제2삼분기 정밀 초음파검사와 심초음파검사를 시행하고, 태아 염색체검사로 발견되지 않는 유전증후군 가능성 및 불량한 주산기 위험이 증가 할 수 있음을 설명한다.	A	2++	8.8	0.5	8.6	0.5
10. 임신 제2삼분기 초음파검사서 다운증후군과 관련된 부수소견(minor marker)이 단독으로 발견되었을 때 어떤 검사를 해야 하는가?						
모체혈청 선별검사를 시행하지 않았다면, 선별검사를 시행한다. 임신 제1삼분기나 제2삼분기에 염색체이상에 대한 선별검사를 시행하였고, 그 결과가 저위험군 이었다면, 추가적인 검사를 권고하지 않는다.	B	2++	7.8	0.6	7.8	0.9
11. 쌍태임신에서 모체혈청 선별검사는 단태임신과 같은 정확성으로 추천할 수 있는가?						
모든 모체혈청 선별검사는 쌍태임신에서 단태임신보다 정확성이 낮다는 정보를 임신부에게 알려야 한다.	B	2++	8.5	0.5	8.5	0.5
12. 다태임신에서 일측 태아가 사망하였거나, 명백한 기형이 있는 경우에 모체혈청 선별검사는 적절한가?						
다태임신에서 일측 태아가 사망 혹은 기형이 발견된 경우에는 모체혈청 선별검사가 부정확하여 모체혈청 선별검사를 권유하지 않는다. 태아 염색체이상 확인을 위해서는 침습적 진단검사를 고려할 수 있다.	B	2++	8.2	0.6	7.8	0.8

태아 DNA 선별검사

I. Clinical question에 따른 PICO question 작성과정

KQ No.	Clinical questions	P	I	C	O	PICO questions
1	태아 DNA 선별검사는 모든 임신부에게 시행되어야 하나?	모든 임신부(저위험군/고위험군: 고령, 이전 임신에서 출배수체가 있었던 경우, 부모의 염색체 이상, 모체혈청 선별검사에서 고위험군인 경우, 초음파상 출배수체 고위험군인 경우)	cell free DNA test(cfDNA) test, non-invasive prenatal test(NIPT), non-invasive prenatal screening(NIPS), non-invasive prenatal diagnosis(NIPD), cell free fetal DNA (cffDNA) test	모체혈청 선별검사, 침습적인 검사, 선별 검사 안함	출배수체 발견율, 검사의 양성율, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 태아유산율, 임신부의 심리적 영향, 임신부의 불안감, 비용-효과(cost-effectiveness), test uptake rate, invasive study rate	태아 출배수체의 위험도가 높은 임신부와 낮은 임신부를 포함하는 모든 임신부에서 태아 DNA 선별검사를 권고해야 하나?
	태아 DNA 선별검사로 선별해야 하는 염색체 이상은 무엇인가?	태아 DNA 선별검사를 선택한 임신부군	cell free DNA test(cfDNA) test, non-invasive prenatal test(NIPT), non-invasive prenatal screening(NIPS), non-invasive prenatal diagnosis(NIPD), cell free fetal DNA (cffDNA) test	세염색체 증후군 21, 13, 18 이외에 성염색체 출배수체, 미세결실, 그 밖의 상염색체 세염색체 증을 포함하는 검사	각 염색체 이상에 대한 민감도, 특이도 양성예측도, 음성예측도, 위양성율, 임신부의 불안감, 비용-invasive test uptake rate	세염색체 증후군 13, 18, 21 이외에 다른 염색체 출배수체(aneuploidy)나 미세결실, 성염색체에 등에 대한 태아 DNA 선별검사 선별검사를 권고해야 하나?
3	태아 DNA 선별검사 후 필요한 상담 내용은 무엇인가?	태아 DNA 선별검사를 시행한 임신부군	cell free DNA test(cfDNA) test, non-invasive prenatal test(NIPT), non-invasive prenatal screening(NIPS), non-invasive prenatal diagnosis(NIPD), cell free fetal DNA (cffDNA) test, post test counseling	검사 후 상담을 하지 않는 것	확진 검사 없이 임신을 종결하는 경우, 위양성율, 위음성율, 침습적인 검사를 받는 비율	태아 DNA 선별검사를 한 임신부에게 검사 결과(고위험군, 저위험군, no call)에 따른 상담 내용으로 포함되어야 하는 것은?

KQ - No.	Clinical questions	P	I	C	O	PICO questions
4	태아 DNA 선별검사가 기존의 선별검사와 비교할 때의 장단점은?	모든 임신부	cell free DNA test(cfDNA) test, non-invasive prenatal test(NIPT), non-invasive prenatal screening(NIPS), non-invasive prenatal diagnosis(NIPD), cell free fetal DNA (cffDNA) test, post test counseling	모체혈청 선별검사(integrated test, Down syndrome screening, Sequential test, Quad test, triple test)	민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 위양성율, 위음성율	태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사를 대체할 수 있는가?
5	태아 DNA 선별검사의 적정 시기는?	태아 DNA 선별검사를 시행하려는 군	cell free DNA test(cfDNA) test, non-invasive prenatal test(NIPT), non-invasive prenatal screening(NIPS), non-invasive prenatal diagnosis(NIPD), cell free fetal DNA (cffDNA) test, post test counseling	임신 초, 중기에	No call rate, FNR, FPR	태아 DNA 선별검사는 임신 몇 주에 시행하는 것이 적절한가?
6	태아 DNA 선별검사를 쌍태아에서 시행할 수 있는가?	쌍태임신	cell free DNA test(cfDNA) test, non-invasive prenatal test(NIPT), non-invasive prenatal screening(NIPS), non-invasive prenatal diagnosis(NIPD), cell free fetal DNA (cffDNA) test, post test counseling	모체혈청 선별검사, 태아후경부 투명대 초음파검사	민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 위양성율, 위음성율	태아 DNA 선별검사를 쌍태임신에서 적용하는 것이 적절한가?
7	태아 DNA 선별검사에서 고위험군이 나온 경우 적절히 조치는?	태아 DNA 선별검사를 시행한 임신부군	cell free DNA test(cfDNA) test, non-invasive prenatal test(NIPT), non-invasive prenatal screening(NIPS), non-invasive prenatal diagnosis(NIPD), cell free fetal DNA (cffDNA) test, post test counseling	검사 후 상담을 하지 않는 것	확진 검사없이 임신을 종결하는 것, 위양성율, 위음성율, 침습적인 검사를 받는 비율	태아 DNA 선별검사에서 고위험군이 나온 경우 적절한 조치는?

II. 진료지침의 검색식

1) cfDNA – Cochrane Library (wiley) 검색 전략

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	376
#2	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (diagnos*:ab,ti,kw or test:ab,ti,kw or tests:ab,ti,kw or Screen*:ab,ti,kw or marker*:ab,ti,kw or biomarker*:ab,ti,kw or Detect*:ab,ti,kw)	3,941
#3	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	6
#4	Maternal Serum:ab,ti,kw	304
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy-Associated Plasma Protein-A] explode all trees	23
#6	Pregnancy Associated Plasma Protein A:ab,ti,kw or "pregnancy-associated alpha-plasma protein":ab,ti,kw or "IGFBP-4 Protease":ab,ti,kw or "PAPP-A":ab,ti,kw	63
#7	MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human] explode all trees	64
#8	(beta:ab,ti,kw or β :ab,ti,kw) and ("chorionic gonadotropin":ab,ti,kw or hcg:ab,ti,kw) and subunit:ab,ti,kw	138
#9	b-hcg:ab,ti,kw or bhcg:ab,ti,kw or β hCG:ab,ti,kw or "beta hcg":ab,ti,kw or HCG-beta:ab,ti,kw or "human chorionic gonadotropin":ab,ti,kw	750
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	575
#11	(Prenatal:ab,ti,kw or antenatal:ab,ti,kw or Fetal:ab,ti,kw or Fetus:ab,ti,kw or foetus:ab,ti,kw or trimester*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw) near/6 (Ultrason*:ab,ti,kw or Ultrasound*:ab,ti,kw or echograp*:ab,ti,kw)	1,328
#12	MeSH descriptor: [Nuchal Translucency Measurement] explode all trees	23
#13	Nuchal Translucency:ab,ti,kw or "Nuchal Fold":ab,ti,kw	41
#14	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#15	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#16	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#17	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#18	MeSH descriptor: [Cordocentesis] explode all trees	5
#19	Cordocentes*:ab,ti,kw	13
#20	("Cord Blood":ab,ti,kw or "Umbilical Blood":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	24
#21	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	5,788

No.	Search Query	Results
#22	MeSH descriptor: [Cell-Free System] explode all trees	12
#23	MeSH descriptor: [DNA] explode all trees	2,264
#24	#22 and #23	4
#25	("Cell-Free":ab,ti,kw or Cellfree:ab,ti,kw) and DNA:ab,ti,kw	95
#26	#23 and ("Cell-Free":ab,ti,kw or Cellfree:ab,ti,kw)	18
#27	cfDNA:ab,ti,kw or "cf DNA":ab,ti,kw or "cf-DNA":ab,ti,kw	39
#28	#24 or #25 or #26 or #27	109
#29	#21 and #28	25
#30-2 CPG	#29 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) cfDNA - Embase(elsevier) 검색 전략

No.	Search Query	Results
#1	'prenatal diagnosis'/exp	93,894
#2	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (diagnos* OR test OR tests OR Screen* OR marker* OR biomarker* OR Detect*)):ab,ti	108,127
#3	'maternal serum screening test'/exp	187
#4	'Maternal Serum':ab,ti	9,355
#5	'pregnancy associated plasma protein A'/exp	2,370
#6	('pregnancy-associated' NEAR/6 ('alpha-plasma protein' OR 'plasma protein A')):ab,ti	1,703
#7	('IGFBP-4 Protease' OR 'PAPP-A'):ab,ti	2,140
#8	'chorionic gonadotropin beta subunit'/exp	7,882
#9	((beta OR β) NEAR/10 ('chorionic gonadotropin' OR hcg) NEAR/10 subunit):ab,ti	1,645
#10	'b-hcg':ab,ti OR 'bhcg':ab,ti OR 'βhCG':ab,ti OR 'beta hcg':ab,ti OR 'HCG-beta':ab,ti OR 'human chorionic	16,466
#11	'Fetus echography'/exp	20,236
#12	((Prenatal OR antenatal OR Fetal OR Fetus OR foetus OR trimester* OR Pregnant*) NEAR/6 (Ultrason* OR Ultrasound* OR echograp*)):ab,ti	26,583
#13	'nuchal translucency measurement'/exp	2,283
#14	'nuchal translucency':ab,ti OR 'Nuchal Fold':ab,ti	2,833
#15	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#16	Amniocentes*:ab,ti OR 'amniion centesis':ab,ti OR 'amniion fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566

No.	Search Query	Results
#17	'chorion villus sampling'/exp	3,919
#18	((('chorionic villi' OR 'chorionic villus') NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#19	'cordocentesis'/exp	1,158
#20	Cordocentes*:ab,ti	1,112
#21	((('Cord Blood' OR 'Umbilical Blood') NEAR/6 (Sampling* OR Biops* OR Needle OR aspiration*)):ab,ti	358
#22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	194,142
#23	'cell free system'/exp AND 'DNA'/exp	1,917
#24	('Cell-Free':ab,ti OR Cellfree:ab,ti) AND DNA:ab,ti	8,238
#25	cfDNA:ab,ti OR 'cf DNA':ab,ti OR 'cf-DNA':ab,ti	1,422
#26	#23 OR #24 OR #25	9,443
#27	#22 AND #26	1,493
#28	#27 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	727
#29-1 CPG	#28 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	25

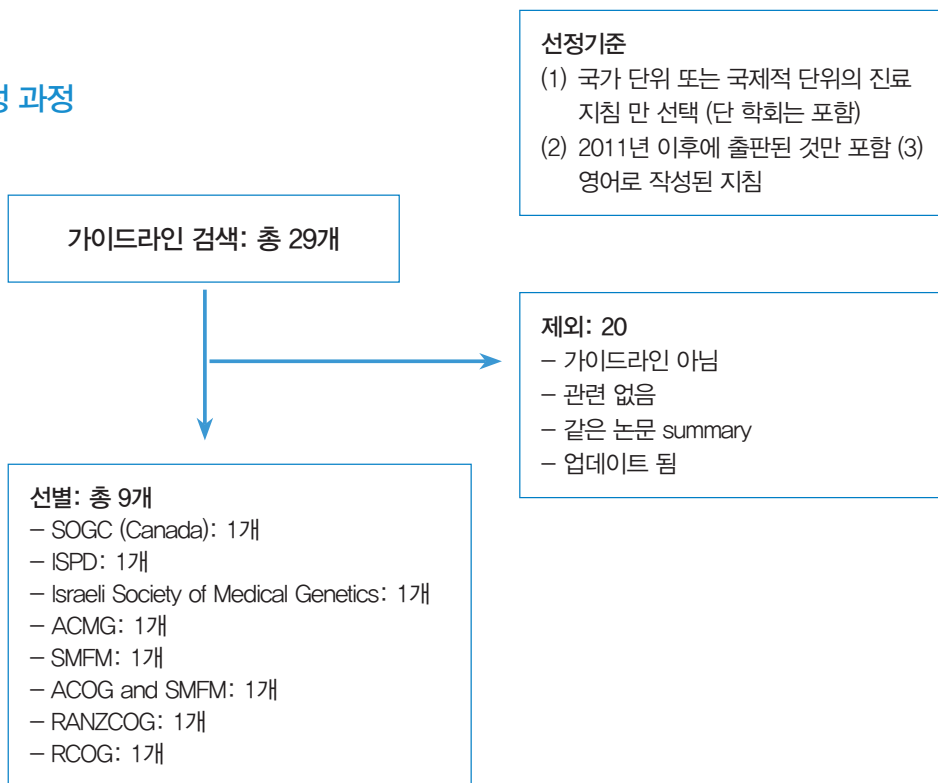
3) cfDNA - Pubmed 검색 전략

No.	Search Query	Results
#1	"Prenatal Diagnosis"[Mesh]	65,885
#2	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR Screen*[TIAB] OR marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR Detect*[TIAB])	208,199
#3	"Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	246
#4	"Maternal Serum"[TIAB]	7,559
#5	"Pregnancy-Associated Plasma Protein-A"[Mesh]	1,554
#6	"Pregnancy Associated Plasma Protein A"[TIAB] OR "pregnancy-associated alpha-plasma protein"[TIAB] OR "IGFBP-4 Protease"[TIAB] OR "PAPP-A"[TIAB]	1,771
#7	"Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human"[Mesh]	3,770
#8	(beta[TIAB] OR β[TIAB]) AND ("chorionic gonadotropin"[TIAB] OR hcg[TIAB]) AND subunit[TIAB]	2,002

No.	Search Query	Results
#9	b-hcg[TIAB] OR bhcg[TIAB] OR β hCG[TIAB] OR "beta hcg"[TIAB] OR HCG-beta[TIAB] OR "human chorionic gonadotropin"[TIAB]	15,420
#10	"Ultrasonography, Prenatal"[Mesh]	28,538
#11	(Prenatal[TIAB] OR antenatal[TIAB] OR Fetal[TIAB] OR Fetus[TIAB] OR foetus[TIAB] OR trimester*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB]) AND (Ultrason*[TIAB] OR Ultrasound*[TIAB] OR echograp*[TIAB])	39,583
#12	"Nuchal Translucency Measurement"[Mesh]	1,112
#13	"Nuchal Translucency"[TIAB] OR "Nuchal Fold"[TIAB]	2,158
#14	"Amniocentesis"[Mesh]	7,473
#15	Amniocentes*[TIAB] OR "amniotic fluid aspiration"[TIAB]	7,400
#16	"Chorionic Villi Sampling"[Mesh]	2,254
#17	("Chorionic Villi"[TIAB] OR "Chorionic Villus"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#18	"Cordocentesis"[Mesh]	419
#19	Cordocentes*[TIAB]	933
#20	("Cord Blood"[TIAB] OR "Umbilical Blood"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	720
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 "Cell-Free System"[Mesh] AND DNA[Mesh]	261,436
#22	"Cell-Free System"[Mesh] AND DNA[Mesh]	2,419
#23	("Cell-Free"[TIAB] OR Cellfree[TIAB]) AND DNA[TIAB]	6,643
#24	cfDNA[TIAB] OR "cf DNA"[TIAB] OR "cf-DNA"[TIAB]	697
#25	#22 OR #23 OR #24	8,353
#26	#21 AND #25	1,089
#27	#26 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang])	863
#28-1 CPG	#27 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	11

III. 최종 가이드라인 논문 선정과정

지침의 결정 과정



IV. 선별된 가이드라인 논문

1. RCOG. Non-invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA. 2014; Scientific Impact Paper No. 15.
2. SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE PUBLICATIONS COMMITTEE. ELECTRONIC ADDRESS PSO. #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. American journal of obstetrics and gynecology 2015;212:711-6.
3. LANGLOIS S, BROCK JA, WILSON RD, et al. Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC 2013;35:177-83.
4. GREGG AR, SKOTKO BG, BENKENDORF JL, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics.

Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2016;18:1056-65.

5. Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. Obstetrics and gynecology 2015;126:e31-7.
6. BENN P, BORRELL A, CHIU RW, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn 2015;35:725-34.
7. MICHAELSON-COHEN R, GERSHONI-BARUCH R, SHARONI R, SHOCHAT M, YARON Y, SINGER A. Israeli Society of Medical Genetics NIPT Committee Opinion 072013: Non-invasive prenatal testing of cell-free DNA in maternal plasma for detection of fetal aneuploidy. Fetal diagnosis and therapy 2014;36:242-4.
8. RANZCOG. Prenatal screening and diagnosis of chromosomal and genetic conditions in the fetus in pregnancy 2016.
9. SCHMID M, KLARITSCH P, ARZT W, et al. Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980) 2015;36:507-10.

V. AGREE II 평가를 근거로 한 가이드라인 질평가

문항 수		점수범위		CPG들의 평가 점수																		
				RCOG, 2014		SMFM, 2015		SOGC, 2013		ACMG, 2016		ACOG, 2015		ISPD, 2015		ISMG, 2014		RANZCOG, 2016		AGS, 2015		
최대	최소	원점수	표준점수	원점수	표준점수	원점수	표준점수	원점수	표준점수	원점수	표준점수	원점수	표준점수	원점수	표준점수	원점수	표준점수	원점수	표준점수			
산전검사 가이드라인 (cfDNA) - 평가자: 4명	평가 영역1	3	42	6	29	23.6%	56	61.1%	44	44.4%	52	55.6%	47	48.6%	46	47.2%	34	30.6%	56	61.1%	14	2.8%
	평가 영역2	3	42	6	15	4.2%	14	2.8%	12	0.0%	36	33.3%	12	0.0%	14	2.8%	14	2.8%	50	52.8%	12	0.0%
	평가 영역3	8	112	16	40	4.2%	40	4.2%	96	33.3%	48	8.3%	38	3.1%	32	0.0%	32	0.0%	104	37.5%	34	1.0%
	평가 영역4	3	42	6	16	5.6%	54	58.3%	54	58.3%	44	44.4%	50	52.8%	52	55.6%	28	22.2%	58	63.9%	30	25.0%
	평가 영역5	4	56	8	28	12.5%	34	18.8%	20	4.2%	22	6.3%	18	2.1%	22	6.3%	18	2.1%	32	16.7%	16	0.0%
	평가 영역6	2	28	4	16	16.7%	22	29.2%	14	12.5%	20	25.0%	10	4.2%	26	37.5%	8	0.0%	20	25.0%	8	0.0%
전반적인 평가		권고하지 않음 4		권고함 4		권고함 4		권고함 4		권고함 4		권고함 4		권고함 4		권고하지 않음 3/ 중립 1		권고함 4		권고하지 않음 4		

VI. 가이드라인의 최신성 평가 및 근거검색과 선택평가

1. 최신성 평가

개발지침 제목: 태아 DNA 선별검사						
CPG	SMFM, 2015	SOGC, 2013	ACMG, 2016	ACOG, 2015	ISPD, 2015	RANZCOG, 2016
최신성 평가						
1. CPG 권고안의 내용과 관련한 새로운 연구보고가 있을 가능성이 있는가? (Y/N)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2. CPG에서 제시된 권고안들 중 어느 것이든 수정이 필요할 만한 새로운 연구보고가 있는가? (Y/N)	N	N	N	N	N	Y
3. CPG는 가까운 시기내에 update 예정인가? 만약 있다면, 언제인지 시기를 적어주세요.	N	N	N	N	N	N
4. CPG 출판(혹은 제정 완료) 일시는?	2015	2013	2016	2015	2015	2016
5. CPG에서 인용한 참고문헌 중 가장 최신 문헌의 발표 시기는?	2015	2012	2016	2015	2015	2015

2. 근거검색과 선택평가

개발지침 제목: Invasive prenatal diagnosis						
CPG	SMFM, 2015	SOGC, 2013	ACMG, 2016	ACOG, 2015	ISPD, 2015	RANZCOG 2016
근거 검색과 선택 평가						
1. 전반적으로 근거의 검색이 포괄적인가? (Y/N/U)	U	Y	U	U	U	U
임상질문의 PICO 명확?	N	N	N	N	N	N
사용한 데이터베이스가 적절?	U	Y	U	U	U	U
검색기간이 제시?	N	Y(2006-2012)	N	N	N	N
검색어가 제시?	N	Y	N	N	N	N
검색전략이 제시?	N	Y	N	N	N	N
필요한 경우 검색된 문헌의 참고문헌도 찾았나?	N	N	N	N	N	N
2. 전반적으로 문헌 선택에 비뚤림 위험을 피하고자 했는가? (Y/N/U)	U	U	U	U	U	U
포함/제외 기준 제시?	N	N	N	N	N	N
포함/제외 기준이 임상적으로 타당?	U	U	U	U	U	U
근거선택의 과정이 기술되어 있나?	N	N	N	N	N	N

Ⅶ. 델파이 합의 결과표

태아 DNA 선별검사

권고사항	권고 등급	근거 수준	1차		2차	
			평균	표준 편차	평균	표준 편차
1. 태아 DNA 선별검사는 어떤 임신부에게 권유할 수 있는가?						
모든 임신부에게 이 검사에 대한 정보를 줄 수 있고, 자율적인 선택이 가능하지만 고위험군에서 우선적으로 권유되어야 한다.	B	2++	7.4	1.1	7.8	0.6
2. 태아 DNA 선별검사로 선별할 수 있는 염색체 이상은 무엇인가?						
태아 DNA 선별검사로 세염색체(Trisomy) 중 21, 18, 13을 선별할 수 있으며, 성염색체 불배수체 또한 선별할 수 있다. 아직까지 미세결실(microdeletion)의 선별에는 추천되지 않는다.	B	2++	7.5	0.8	7.9	0.8
3. 태아 DNA 선별검사 후 어떠한 상담이 필요한가?						
1) 검사 결과가 저위험군이라는 것이 '유전적으로 문제가 없는 태아'라는 뜻은 아니라는 것을 임신부가 충분히 이해하도록 해야 한다. 2) 결과 분석에 실패한 경우, 재검 보다는 침습적 진단검사를 고려해야 한다.	B	2++	7.6	0.9	7.4	1.0
4. 태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사보다 우월한가?						
태아 DNA 선별검사가 기존의 모체혈청 선별검사보다 모든 면에서 우월하지는 않으므로 우선적으로 권고할 수는 없다.	B	2++	7.7	0.9	7.9	0.7
5. 태아 DNA 선별검사는 임신 몇 주부터 시행할 수 있는가?						
임신 10주 이후에 시행할 것을 권장한다.	A	2++	8.3	0.7	8.3	0.6
6. 태아 DNA 선별검사는 다태임신에서 시행할 수 있는가?						
현재까지는 단태임신에서의 효용성에 미치지 못하고 있어 권고되지 않는다.	B	1+	6.9	0.8	7.3	0.8
7. 태아 DNA 선별검사에서 고위험군으로 나온 경우 적절한 조치는?						
태아 염색체이상을 확인하기 위한 침습적 진단검사를 권고한다. 침습적 진단검사 없이 비가역적인 산과적 처치를 하지 않도록 권고한다.	A	2++	7.3	1.1	7.8	1.0

침습적 진단검사

I. Clinical question에 따른 PICO question 작성과정

KQ_ No.	Clinical questions	P	I	C	O	PICO questions
1	35세 이상의 임신부는 침습적 진단검사의 대상이 되는가?	35세 이상의 임신부	침습적 진단검사	침습적 진단검사를 하지 않음.	이득: • 임신부의 심리적인정, • 모체혈청 산별검사, 태아 DNA 선별검사, 초음파검사 등의 다른 검사에 따른 비용을 절감 위해: • 태아소실의 위험도 증가, • 검사에 따른 통증과 비용	모든 35세 이상의 임신부에게 침습적 진단검사를 권고해야 하는가?
2	임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 양수천자술 보다 옹모막용모생검을 선택하는 것이 더 이로움가?	임신 제1삼 분기에 침습적 진단검사를 고려해야 하는 임신부	옹모막용모생검을 한다	양수천자술을 한다	양수천자술: • 결과를 늦게 알릴 검사가 용이함 • 태반의 모자이씨줄을 배제할 수 있음 옹모막용모검사: • 결과를 보다 일찍 알 수 있음 • 태반의 위치에 따라서 검사법이 다를 수 있음 • 태반 모자이씨줄을 배제할 수 없음	임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 양수천자술보다 옹모막용모생검을 선택하는 것이 더 이로움가?
3	침습적 진단검사결과가 '모자이씨줄'으로 나온 경우 어떻게 해야 하는가?	침습적 진단검사를 받은 임신부	검사결과가 모자이씨줄이 나옴	검사결과 모든 세포에서 정상 또는 비정상 결과가 동일하게 나옴	양수천자술, 옹모막용모생검: • 추가 검사 및 분만 후 확인 필요함 • 태반에만 국한된 모자이씨줄인지 확인 • 모자이씨줄이 나옴 확률과 의미를 설명	옹모막용모생검 결과가 '모자이씨줄'으로 나온 경우 어떻게 해야 하는가?
4	Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 주어야만 하는가?	Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신에서 침습적 진단검사를 받은 임신부	면역글로불린을 투여한다	면역글로불린을 투여하지 않는다.	• 침습적 진단검사를 받기 전에 받을 설명 또는 검사 • 면역글로불린을 투여하지 않았을 때 생길 수 있는 합병증 • 면역글로불린의 부작용 • 처치 전 RhD 감적여부를 확인해야 하는지	Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 투여해야만 하는가?

KQ - No.	Clinical questions	P	I	C	O	PICO questions
5	모체에 혈액감염질환 (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV)이 있는 경우 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시키는가?	모체가 혈액감염질환이 있으면서 침습적 진단검사를 고려하는 임신부	침습적 진단검사를 한다.	침습적 진단검사를 하지 않는다.	<ul style="list-style-type: none"> • 침습적 진단검사를 하지 않아도 수직감염의 위험성이 남아 있으며, 침습적 진단검사를 하지 않으면 다른 검사방법은 어떤 것이 있는? • 침습적 진단검사의 종류에 따라서 수직감염의 발생률이 달라지는가? • 침습적 진단검사 시행 전에 검사를 고려하는 모든 임신부에서 모체의 혈액감염질환 여부를 검사해야 하는가? 	임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 이환된 경우, 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시키는가?
6	침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제를 사용하는 것이 필요한가?	침습적 진단검사를 고려해야 하는 임신부	검사 전 또는 후에 항생제를 투여한다	항생제를 투여하지 않는다.	<ul style="list-style-type: none"> • 항생제를 투여하는 것이 필요한가 • 항생제를 투여해야 한다면 언제 투여해야 하는가 • 항생제를 투여해야 한다면 적절한 항생제는 무엇인가 • 항생제를 투여하지 않으면 모체나 태아에게 위험 발생이 증가하는가? • 불필요한 항생제의 투여에 따른 모체와 태아의 위험성이 증가하는가 	침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제를 사용해야 하는가?
7	침습적 진단검사를 하기로 결정한 임신부에게 마이크로어레이 (chromosomal microarray analysis, CMA)가 통상적인 세포유전학적 검사를 대신 할 수 있는가?	침습적 진단검사를 고려해야 하는 임신부	CMA를 한다	통상적인 세포유전학 검사를 한다.	<ul style="list-style-type: none"> • 비용대비 효과 • CMA 결과의 해석 • CMA가 cytogenetic study보다 우수한 점 • 검사결과 보고 시간차이 • 해석하기 어려운 CMA 검사결과의 여부 • 정확한 결과 설명이 어려워져서 생길 수 있는 불안감 	침습적 진단검사를 하기로 결정한 임신부에게 염색체 마이크로어레이 (chromosomal microarray) 검사가 통상적인 세포유전학적 검사를 대신 할 수 있는가?
8	임신 14주 이전에는 양수천자술을 하지 말아야 하는가?	침습적 진단검사를 고려해야 하는 임신부이면서 임신 14주 이전에 양수천자술을 고려해야 하는 임신부	임신 14주 이전에 양수천자술을 시행한다	임신 15주 이후에 양수천자술을 시행한다	<ul style="list-style-type: none"> • 양수천자술 시행 주수에 따른 모체 및 태아의 위험도 • 이른 양수천자술이 태아에게 미치는 위험의 종류 • 이른 양수천자술의 세포배양 실패율 	임신 14주 이전에 양수천자술을 할 수 있는가?

KQ - No.	Clinical questions	P	I	C	O	PICO questions
9	임신 9주 이전에는 용모막용모검사를 하지 말아야 하는가?	침습적 진단검사를 고려해야 하는 임신 9주 이전에 용모막용모검사를 고려해야 하는 임신부	임신 9주 이전에 용모막용모검사를 시행한다	임신 10주 이후에 용모막용모검사를 시행한다.	<ul style="list-style-type: none"> • 용모막용모검사방법에 따른 태아 소실도 • 용모막용모검사의 임신 주수에 따른 유산율 • 용모막용모검사에 따른 전체 유산비용. • 용모막용모검사와 관련된 합병증 종류 • 이른 용모막용모생검의 세포확득 혹은 배양 실패율 	임신 9주 이전에 용모막용모생검을 할 수 있는가?
10	다태 임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아 손실의 위험성은 단태임신의 경우와 비슷한가?	침습적 진단검사를 고려해야 하는 다태임신부	침습적 진단검사를 시행한다.	침습적 진단검사를 시행하지 않는다.	<ul style="list-style-type: none"> • 쌍태임신에서 각각의 침습적 진단검사에 따른 태아 손실의 위험도 • 단태와 비교하여 쌍태임신에서의 태아 소실도 • 검사결과에 혼선이 생길 가능성 • 쌍태임신에서 양쪽 태아의 검사 결과가 다를 경우 	쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아 손실의 위험성은 단태임신 일 때 보다 높은가?
11	쌍태임신에서 침습적 진단검사를 시행할 때, 단일용모막인 경우에는 한 번만 시행하는 것으로도 충분한가?	단일용모막을 가지고 있는 쌍태임신으로 침습적 진단검사를 고려해야 하는 임신부	침습적 진단검사를 한번만 한다.	침습적 진단검사를 두번 한다.	<ul style="list-style-type: none"> • 침습적 진단검사의 횟수에 따른 태아 유산율 • 한번의 침습적 진단검사는 단태때와 비슷한 위험도를 보이는가? • 한쪽의 검사결과로 검사를 시행하지 않은 쪽의 태아에 대한 염색체 결과 예측도는 얼마인가 • 임신부의 상담 및 불안감 해소 • 비용의 증가, • 두번의 침습적 진단검사의 결과가 상이할 경우 	단일용모막 쌍태임신에서 침습적 진단검사를 시행할 때, 일측 태아에 대한 검사만으로도 충분한가?

II. 진료지침의 검색식

1. KQ1

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#2	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#3	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#4	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#5	#1 or #2 or #3 or #4	295
#6	MeSH descriptor: [Age Factors] this term only	8,954
#7	MeSH descriptor: [Maternal Age] explode all trees	315
#8	Age Factor*:ab,ti,kw or Maternal Age*:ab,ti,kw or "35 years":ab,ti,kw or "35-years":ab,ti,kw	54,877
#9	MeSH descriptor: [Pregnancy, High-Risk] explode all trees	196
#10	High-Risk:ab,ti,kw or "High Risk":ab,ti,kw	23,826
#11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	75,024
#12	#5 and #11	100
#13	#12 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#2	Amniocentes*:ab,ti OR 'amniocentesis':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566
#3	'chorion villus sampling'/exp	3,919
#4	((('chorionic villi' OR 'chorionic villus') NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	19,287
#6	'age'/de OR 'maternal age'/exp	467,332

No.	Search Query	Results
#7	'Age Factor':ab,ti OR 'Age Factors':ab,ti OR 'Maternal Age':ab,ti OR 'Maternal Ages':ab,ti OR "35 years":ab,ti OR "35-years":ab,ti	48,921
#8	'high risk pregnancy'/exp	9,125
#9	((('High-Risk' OR 'High Risk') NEAR/6 Pregnan*):ab,ti	8,210
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	511,471
#11	#5 AND #10	2,795
#12	#11 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	608
#13	#12 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	21

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Amniocentesis"[Mesh]	7,473
#2	Amniocentes*[TIAB] OR "amniotic fluid aspiration"[TIAB]	7,400
#3	"Chorionic Villi Sampling"[Mesh]	2,254
#4	("Chorionic Villi"[TIAB] OR "Chorionic Villus"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	13,211
#6	"Age Factors"[Mesh:Noexp] OR "Maternal Age"[Mesh]	420,624
#7	Age Factor*[TIAB] OR Maternal Age*[TIAB] OR "35 years"[TIAB] OR "35-years"[TIAB]	46,182
#8	"Pregnancy, High-Risk"[Mesh]	4,365
#9	High-Risk[TIAB] OR "High Risk"[TIAB]	213,670
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	655,389
#11	#5 AND #10	2,390
#12	#11 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	496

No.	Search Query	Results
#13	#12 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	7

2. KQ2, KQ8, KQ9

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#2	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#3	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#4	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#5	#1 or #2 or #3 or #4	295
#6	MeSH descriptor: [Pregnancy Trimester, First] explode all trees	627
#7	Trimester*:ab,ti,kw and (1st:ab,ti,kw or First:ab,ti,kw)	2,023
#8	MeSH descriptor: [Time Factors] explode all trees	59,047
#9	Time Factor*:ab,ti,kw	87,995
#10	#6 or #7 or #8 or #9	89,847
#11	#5 and #10	78
#12	#11 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#2	Amniocentes*:ab,ti OR 'amniocentesis':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566
#3	'chorion villus sampling'/exp	3,919
#4	((('chorionic villi' OR 'chorionic villus') NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	19,287

No.	Search Query	Results
#6	'first trimester pregnancy'/exp	31,432
#7	(Trimester* NEAR/6 (1st OR First)):ab,ti	30,916
#8	'time factor'/exp	6,471
#9	'Time Factor':ab,ti OR 'Time Factors':ab,ti	2,021
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	53,197
#11	#5 AND #10	2,251
#12	#11 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	497
#13	#12 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	26

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Amniocentesis"[Mesh]	7,473
#2	Amniocentes*[TIAB] OR "amniotic fluid aspiration"[TIAB]	7,400
#3	"Chorionic Villi Sampling"[Mesh]	2,254
#4	("Chorionic Villi"[TIAB] OR "Chorionic Villus"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	13,211
#6	"Pregnancy Trimester, First"[Mesh]	14,520
#7	Trimester*[TIAB] AND (1st[TIAB] OR First[TIAB])	26,364
#8	"Time Factors"[Mesh]	1,082,259
#9	Time Factor*[TIAB]	3,305
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1,114,559
#11	#5 AND #10	2,116
#12	#11 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	423

No.	Search Query	Results
#13	#12 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	10

3. KQ3

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#2	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#3	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#4	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#5	#1 or #2 or #3 or #4	295
#6	MeSH descriptor: [Mosaicism] explode all trees	13
#7	Mosaic*:ab,ti,kw	250
#8	#6 or #7	250
#9	#5 and #8	15
#10	#9 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#2	Amniocentes*:ab,ti OR 'amnion centesis':ab,ti OR 'amnion fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566
#3	'chorion villus sampling'/exp	3,919
#4	((('chorionic villi' OR 'chorionic villus') NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	19,287
#6	'mosaicism'/exp	15,916
#7	Mosaic*:ab,ti	38,418

No.	Search Query	Results
#8	#6 OR #7	41,981
#9	#5 AND #8	1,219
#10	#9 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	177
#11	#10 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	7

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Amniocentesis"[Mesh]	7,473
#2	Amniocentes*[TIAB] OR "amniotic fluid aspiration"[TIAB]	7,400
#3	"Chorionic Villi Sampling"[Mesh]	2,254
#4	("Chorionic Villi"[TIAB] OR "Chorionic Villus"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	13,211
#6	"Mosaicism"[Mesh]	9,469
#7	Mosaic*[TIAB]	35,154
#8	#6 OR #7	38,040
#9	#5 AND #8	948
#10	#9 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	110
#11	#10 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	0

4. KQ4

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#2	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#3	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#4	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#5	MeSH descriptor: [Cordocentesis] explode all trees	5
#6	Cordocentes*:ab,ti,kw	13
#7	("Cord Blood":ab,ti,kw or "Umbilical Blood":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	24
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	328
#9	MeSH descriptor: [Rh-Hr Blood-Group System] explode all trees	66
#10	MeSH descriptor: [Rh Isoimmunization] explode all trees	41
#11	Rh-Hr:ab,ti,kw,kw or Rhesus:ab,ti,kw or "rh D":ab,ti,kw or "RH+":ab,ti,kw or "RH-":ab,ti,kw or "RH positive":ab,ti,kw or "RH Negative":ab,ti,kw	4,731
#12	("Rh" near/6 (Factor* or blood* or Isoimmunization* or Sensitization)):ab,ti,kw	243
#13	#9 or #10 or #11 or #12	4,731
#14	#8 and #13	6
#15	#14 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#2	Amniocentes*:ab,ti OR 'amnion centesis':ab,ti OR 'amnion fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566
#3	'chorion villus sampling'/exp	3,919
#4	((('chorionic villi' OR 'chorionic villus') NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#5	'cordocentesis'/exp	1,158
#6	Cordocentes*:ab,ti	1,112

No.	Search Query	Results
#7	((‘Cord Blood’ OR ‘Umbilical Blood’) NEAR/6 (Sampling* OR Biops* OR Needle OR aspiration*)):ab,ti	358
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20,584
#9	‘blood group rhesus system’/exp	8,767
#10	‘rhesus isoimmunization’/exp	1,576
#11	(‘Rh’ NEAR/6 (Factor* OR blood* OR Isoimmunization* OR Sensitization)):ab,ti	5,537
#12	‘Rh-Hr’:ab,ti OR Rhesus:ab,ti OR ‘rh D’:ab,ti OR ‘RH+’:ab,ti OR ‘RH-’:ab,ti OR ‘RH positive’:ab,ti OR ‘RH Negative’:ab,ti	72,975
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	76,783
#14	#8 AND #13	783
#15	#14 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR ‘case report’/exp) NOT (‘animal’/de NOT (‘animal’/de AND ‘human’/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	73
#16	#15 AND (‘practice guideline’/de OR guideline*:ti OR ‘Practice bulletin’:ab,ti OR ‘Practice bulletins’:ab,ti OR ‘Position statement’:ab,ti OR ‘Position statements’:ab,ti OR ‘committee opinion’:ab,ti OR ‘committee opinions’:ab,ti)	5

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	“Amniocentesis”[Mesh]	7,473
#2	Amniocentes*[TIAB] OR “amniotic fluid aspiration”[TIAB]	7,400
#3	“Chorionic Villi Sampling”[Mesh]	2,254
#4	(“Chorionic Villi”[TIAB] OR “Chorionic Villus”[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#5	“Cordocentesis”[Mesh]	419
#6	Cordocentes*[TIAB]	933
#7	(“Cord Blood”[TIAB] OR “Umbilical Blood”[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	720
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	14,560
#9	“Rh-Hr Blood-Group System”[Mesh]	10,482
#10	“Rh Isoimmunization”[Mesh]	1,652
#11	Rh-Hr[TIAB] OR Rhesus[TIAB] OR Rh Factor*[TIAB] OR “rh blood”[TIAB] OR “rh human”[TIAB] OR “rh D”[TIAB] OR “RH+”[TIAB] OR “RH-”[TIAB] OR Rhesus Isoimmunization*[TIAB] OR Rh Isoimmunization*[TIAB] OR “RH positive”[TIAB] OR “RH Negative”[TIAB] OR Rh Sensitization*[TIAB]	62,439

No.	Search Query	Results
#12	#9 OR #10 OR #11	66,379
#13	#8 AND #12	642
#14	#13 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	51
#15	#14 AND ("Practice guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	0

5. KQ5

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#2	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#3	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#4	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#5	MeSH descriptor: [Cordocentesis] explode all trees	5
#6	Cordocentes*:ab,ti,kw	13
#7	("Cord Blood":ab,ti,kw or "Umbilical Blood":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	24
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	328
#9	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees	2,157
#10	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2,640
#11	hepatitis:ab,ti,kw	14,119
#12	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	2,942
#13	(Human near/6 immunodeficiency near/6 (virus or Viruses)):ab,ti,kw	6,702
#14	HIV:ab,ti,kw or "LAV-HTLV-III":ab,ti,kw	15,175

No.	Search Query	Results
#15	("Human T-Cell" near/6 (Lymphotropic or Leukemia) near/6 "Virus Type III"):ab,ti,kw	2
#16	((("lymphadenopathy-associated" or AIDS) near/6 (Virus or Viruses)):ab,ti,kw	145
#17	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	28,743
#18	#8 and #17	4
#19	#18 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#2	Amniocentes*:ab,ti OR 'amnion centesis':ab,ti OR 'amnion fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566
#3	'chorion villus sampling'/exp	3,919
#4	((('chorionic villi' OR 'chorionic villus') NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#5	'cordocentesis'/exp	1,158
#6	Cordocentes*:ab,ti	1,112
#7	((('Cord Blood' OR 'Umbilical Blood') NEAR/6 (Sampling* OR Biops* OR Needle OR aspiration*)):ab,ti	358
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20,584
#9	'hepatitis B'/exp OR 'hepatitis C'/exp	157,892
#10	hepatitis:ab,ti	252,974
#11	'Human immunodeficiency virus'/exp	164,868
#12	(Human NEAR/6 immunodeficiency NEAR/6 (virus OR Viruses)):ab,ti	83,195
#13	HIV:ab,ti OR 'LAV-HTLV-III':ab,ti	322,486
#14	('Human T-Cell' NEAR/6 (Lymphotropic OR Leukemia) NEAR/6 'Virus Type III'):ab,ti	208
#15	((('lymphadenopathy-associated' OR AIDS) NEAR/6 (Virus OR Viruses)):ab,ti	4,950
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	617,665
#17	#8 AND #16	173
#18	#17 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	57

No.	Search Query	Results
#19	#18 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	6

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Amniocentesis"[Mesh]	7,473
#2	Amniocentes*[TIAB] OR "amniotic fluid aspiration"[TIAB]	7,400
#3	"Chorionic Villi Sampling"[Mesh]	2,254
#4	("Chorionic Villi"[TIAB] OR "Chorionic Villus"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#5	"Cordocentesis"[Mesh]	419
#6	Cordocentes*[TIAB]	933
#7	("Cord Blood"[TIAB] OR "Umbilical Blood"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	720
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	14,560
#9	"Hepatitis B"[Mesh] OR "Hepatitis C"[Mesh]	96,456
#10	Hepatitis[TIAB]	191,357
#11	"HIV"[Mesh]	88,422
#12	Human[TIAB] AND immunodeficiency[TIAB] AND (virus[TIAB] OR Viruses[TIAB])	80,834
#13	HIV[TIAB] OR "LAV-HTLV-III"[TIAB]	268,945
#14	"Human T-Cell"[TIAB] AND (Lymphotropic[TIAB] OR Leukemia[TIAB]) AND "Virus Type III"[TIAB]	195
#15	("lymphadenopathy-associated"[TIAB] OR AIDS[TIAB]) AND (Virus[TIAB] OR Viruses[TIAB])	25,268
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	481,522
#17	#8 AND #16	107
#18	#17 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	40

No.	Search Query	Results
#19	#14 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	2

6. KQ6

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#2	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#3	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#4	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#5	MeSH descriptor: [Cordocentesis] explode all trees	5
#6	Cordocentes*:ab,ti,kw	13
#7	("Cord Blood":ab,ti,kw or "Umbilical Blood":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	24
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	328
#9	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees	10,688
#10	Antibiotic*:ab,ti,kw,kw or Anti-Bacterial:ab,ti,kw or AntiBacterial:ab,ti,kw or Bacteriocid*:ab,ti,kw or "Anti-Mycobacterial":ab,ti,kw or AntiMycobacterial:ab,ti,kw	25,955
#11	#9 or #10	26,887
#12	#8 and #11	8
#13	#12 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#2	Amniocentes*:ab,ti OR 'amnion centesis':ab,ti OR 'amnion fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566
#3	'chorion villus sampling'/exp	3,919

No.	Search Query	Results
#4	((‘chorionic villi’ OR ‘chorionic villus’) NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#5	‘cordocentesis’/exp	1,158
#6	Cordocentes*:ab,ti	1,112
#7	((‘Cord Blood’ OR ‘Umbilical Blood’) NEAR/6 (Sampling* OR Biops* OR Needle OR aspiration*)):ab,ti	358
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20,584
#9	‘antibiotic agent’/exp	1,161,463
#10	Antibiotic*:ab,ti OR ‘Anti-Bacterial’:ab,ti OR AntiBacterial:ab,ti OR Bacteriocid*:ab,ti OR ‘Anti-Mycobacterial’:ab,ti OR AntiMycobacterial:ab,ti	418,285
#11	#9 OR #10	1,322,171
#12	#8 AND #11	583
#13	#12 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR ‘case report’/exp) NOT (‘animal’/de NOT (‘animal’/de AND ‘human’/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	159
#14	#13 AND (‘practice guideline’/de OR guideline*:ti OR ‘Practice bulletin’:ab,ti OR ‘Practice bulletins’:ab,ti OR ‘Position statement’:ab,ti OR ‘Position statements’:ab,ti OR ‘committee opinion’:ab,ti OR ‘committee opinions’:ab,ti)	6

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	“Amniocentesis”[Mesh]	7,473
#2	Amniocentes*[TIAB] OR “amniotic fluid aspiration”[TIAB]	7,400
#3	“Chorionic Villi Sampling”[Mesh]	2,254
#4	(“Chorionic Villi”[TIAB] OR “Chorionic Villus”[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#5	“Cordocentesis”[Mesh]	419
#6	Cordocentes*[TIAB]	933
#7	(“Cord Blood”[TIAB] OR “Umbilical Blood”[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	720
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	14,560
#9	“Anti-Bacterial Agents”[Mesh] OR “Anti-Bacterial Agents” [Pharmacological Action]	639,143
#10	Antibiotic*[TIAB] OR Anti-Bacterial[TIAB] OR AntiBacterial[TIAB] OR Bacteriocid*[TIAB] OR “Anti-Mycobacterial”[TIAB] OR AntiMycobacterial[TIAB]	331,273

No.	Search Query	Results
#11	#9 OR #10	780,075
#12	#8 AND #11	179
#13	#12 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	40
#14	#13 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	0

7. KQ7

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#2	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#3	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#4	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#5	MeSH descriptor: [Cordocentesis] explode all trees	5
#6	Cordocentes*:ab,ti,kw	13
#7	("Cord Blood":ab,ti,kw or "Umbilical Blood":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	24
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	328
#9	MeSH descriptor: [Chromosomes] explode all trees	418
#10	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] explode all trees	492
#11	MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees	730
#12	Chromosom*:ab,ti,kw	1,726
#13	#9 or #10 or #11 or #12	2,451

No.	Search Query	Results
#14	MeSH descriptor: [Microarray Analysis] explode all trees	354
#15	Microarray:ab,ti,kw near/6 (Analysis:ab,ti,kw or Analytic*:ab,ti,kw)	371
#16	#14 or #15	649
#17	#13 and #16	31
#18	CMA:ab,ti,kw	177
#19	#17 or #18	206
#20	#8 and #19	0
#21	#20 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#2	Amniocentes*:ab,ti OR 'amniocentesis':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566
#3	'chorion villus sampling'/exp	3,919
#4	((('chorionic villi' OR 'chorionic villus') NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#5	'cordocentesis'/exp	1,158
#6	Cordocentes*:ab,ti	1,112
#7	((('Cord Blood' OR 'Umbilical Blood') NEAR/6 (Sampling* OR Biops* OR Needle OR aspiration*)):ab,ti	358
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20,584
#9	'chromosome'/exp OR 'chromosome aberration'/exp OR 'chromosome disorder'/exp	386,453
#10	Chromosom*:ab,ti	364,746
#11	#9 OR #10	520,807
#12	'microarray analysis'/exp	53,784
#13	(Microarray NEAR/6 (Analysis OR Analytic*)):ab,ti	37,561
#14	#12 OR #13	70,187
#15	#11 AND #14	6,120
#16	CMA:ab,ti	4,278
#17	#15 OR #16	10,095

No.	Search Query	Results
#18	#8 AND #17	159
#19	#18 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	58
#20	#19 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	7

3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Amniocentesis"[Mesh]	7,473
#2	Amniocentes*[TIAB] OR "amniotic fluid aspiration"[TIAB]	7,400
#3	"Chorionic Villi Sampling"[Mesh]	2,254
#4	("Chorionic Villi"[TIAB] OR "Chorionic Villus"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#5	"Cordocentesis"[Mesh]	419
#6	Cordocentes*[TIAB]	933
#7	("Cord Blood"[TIAB] OR "Umbilical Blood"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	720
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	14,560
#9	Chromosomes[Mesh] OR "Chromosome Aberrations"[Mesh] OR "Chromosome Disorders"[Mesh]	358,179
#10	Chromosom*[TIAB]	322,960
#11	#9 OR #10	500,658
#12	"Microarray Analysis"[Mesh]	83,954
#13	Microarray[TIAB] AND (Analysis[TIAB] OR Analytic*[TIAB])	46,352
#14	#12 OR #13	104,656
#15	#11 AND #14	9,191
#16	CMA[TIAB]	2,752
#17	#15 OR #16	11,710
#18	#8 AND #17	67

No.	Search Query	Results
#19	#18 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	47
#20	#19 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	1

8. KQ10, KQ11

1) Cochrane Library

No.	Search Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Amniocentesis] explode all trees	149
#2	Amniocentes*:ab,ti,kw or "amniotic fluid aspiration":ab,ti,kw	260
#3	MeSH descriptor: [Chorionic Villi Sampling] explode all trees	72
#4	("Chorionic Villi":ab,ti,kw or "Chorionic Villus":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	117
#5	MeSH descriptor: [Cordocentesis] explode all trees	5
#6	Cordocentes*:ab,ti,kw	13
#7	("Cord Blood":ab,ti,kw or "Umbilical Blood":ab,ti,kw) near/6 (Sampling*:ab,ti,kw or Biops*:ab,ti,kw or Needle:ab,ti,kw or aspiration*:ab,ti,kw)	24
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	328
#9	MeSH descriptor: [Pregnancy, Multiple] explode all trees	245
#10	(Pregnanc*:ab,ti,kw or Pregnant*:ab,ti,kw or gestation*:ab,ti,kw) and (Multiple:ab,ti,kw or Twin:ab,ti,kw or Triplet:ab,ti,kw or Quadruplet:ab,ti,kw or Quintuplet:ab,ti,kw)	2,377
#11	#9 or #10	2,377
#12	#8 and #11	27
#13	#12 and (guidelin*:ti or "Practice bulletin":ti or "Practice bulletins":ti or "Position statement":ti or "Position statements":ti or "committee opinion":ti or "committee opinions":ti) Publication Year from 2005 to 2017, in Trials	0

2) EMBASE

No.	Search Query	Results
#1	'amniocentesis'/exp OR 'amniocentesis needle'/exp	14,104
#2	Amniocentes*:ab,ti OR 'amnion centesis':ab,ti OR 'amnion fluid aspiration':ab,ti OR 'amniotic fluid aspiration':ab,ti	9,566
#3	'chorion villus sampling'/exp	3,919
#4	((('chorionic villi' OR 'chorionic villus') NEAR/6 (sampling* OR biops* OR needle OR aspiration*)):ab,ti	2,650
#5	'cordocentesis'/exp	1,158
#6	Cordocentes*:ab,ti	1,112
#7	((('Cord Blood' OR 'Umbilical Blood') NEAR/6 (Sampling* OR Biops* OR Needle OR aspiration*)):ab,ti	358
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20,584
#9	'multiple pregnancy'/exp	21,979
#10	(Pregnanc*:ab,ti OR Pregnant*:ab,ti OR gestation*:ab,ti) AND (Multiple:ab,ti OR Twin:ab,ti OR Triplet:ab,ti OR Quadruplet:ab,ti OR Quintuplet:ab,ti)	52,235
#11	#9 OR #10	60,029
#12	#8 AND #11	1,788
#13	#12 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'case report'/exp) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND ([english]/lim OR [korean]/lim) AND [2005-2017]/py	338
#14	#13 AND ('practice guideline'/de OR guideline*:ti OR 'Practice bulletin':ab,ti OR 'Practice bulletins':ab,ti OR 'Position statement':ab,ti OR 'Position statements':ab,ti OR 'committee opinion':ab,ti OR 'committee opinions':ab,ti)	16

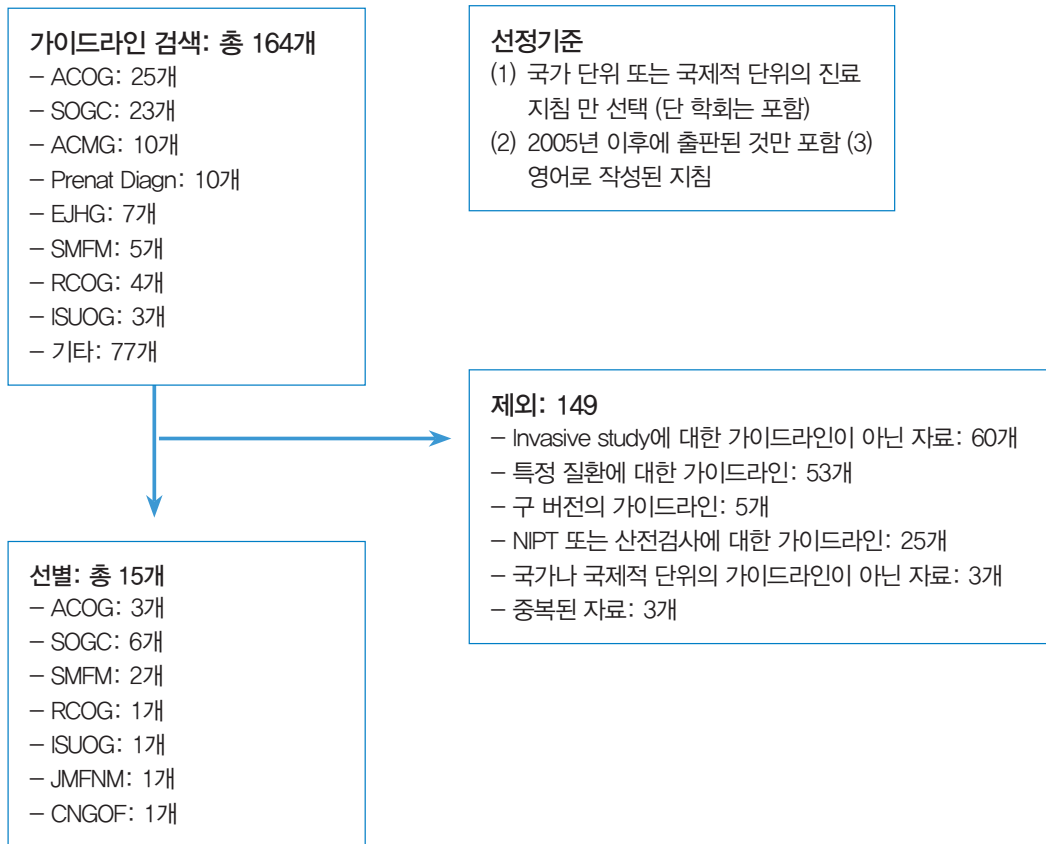
3) Pubmed

No.	Search Query	Results
#1	"Amniocentesis"[Mesh]	7,473
#2	Amniocentes*[TIAB] OR "amniotic fluid aspiration"[TIAB]	7,400
#3	"Chorionic Villi Sampling"[Mesh]	2,254
#4	("Chorionic Villi"[TIAB] OR "Chorionic Villus"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	2,350
#5	"Cordocentesis"[Mesh]	419
#6	Cordocentes*[TIAB]	933

No.	Search Query	Results
#7	("Cord Blood"[TIAB] OR "Umbilical Blood"[TIAB]) AND (Sampling*[TIAB] OR Biops*[TIAB] OR Needle[TIAB] OR aspiration*[TIAB])	720
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	14,560
#9	"Pregnancy, Multiple"[Mesh]	10,366
#10	(Pregnanc*[TIAB] OR Pregnant*[TIAB] OR gestation*[TIAB]) AND (Multiple[TIAB] OR Twin[TIAB] OR Triplet[TIAB] OR Quadruplet[TIAB] OR Quintuplet[TIAB])	37,222
#11	#9 OR #10	40,923
#12	#8 AND #11	1,151
#13	#12 NOT (Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp]) NOT ("animals"[Mesh:noexp] NOT ("animals"[Mesh:noexp] AND "humans"[Mesh])) AND (("2005/01/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) AND (Korean[lang] OR English[lang]))	218
#14	#13 AND ("Practice Guideline"[ptyp] OR guideline[TI] OR "Practice bulletin"[TI] OR "Practice bulletins"[TI] OR "Position statement"[TI] OR "Position statements"[TI] OR "committee opinion"[TI] OR "committee opinions"[TI])	6

III. 최종 가이드라인 논문 선정과정

산전검사 가이드라인(Invasive part)의 지침 결정 과정



IV. 선별된 가이드라인 논문

1. Stergiotou I, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Mula R, Nuruddin M, et al. Transcervical chorionic villus sampling: a practical guide. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:1244-51.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. Am J Obstet Gynecol 2016;215:B2-9.
3. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al.; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for

- prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108-22.
 5. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C, Carroll J; GENETICS COMMITTEE. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:656-68.
 6. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:170-80.
 7. Wilson RD; SOGC GENETICS COMMITTEE; SPECIAL CONTRIBUTOR. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:927-39.
 8. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2013;122:1374-7.
 9. Langlois S, Duncan A; SOGC GENETICS COMMITTEE; CCMG PRENATAL DIAGNOSIS COMMITTEE. Use of a DNA method, QF-PCR, in the prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:955-60.
 10. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling: Green-top Guideline No. 8. *BJOG* 2010.
 11. Gagnon A, Davies G, Wilson RD; GENETICS COMMITTEE. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:648-53.
 12. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:754-67.
 13. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016;128:e131-46.
 14. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, et al.; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005-techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:1048-62.
 15. Vayssi re C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D, et al.; French College of Gynaecologists and Obstetricians. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:12-7.

V. AGREE II 평가를 근거로 한 가이드라인 질평가

CPG들의 평가 점수																			
침습적 진단검사	문 항 수	점수범위		ISUOG 2016								ACOG No162 2016		SOGC No326 2015		SMFM 2013		SOGC No314 2014	
		최 대	최 소	JMFNM 2016		SMFM 2016		원점수		표준 점수		원점수		표준 점수		원점수		표준 점수	
				원점수	표준 점수	원점수	표준 점수	원점수	표준 점수	원점수	표준 점수	원점수	표준 점수	원점수	표준 점수	원점수	표준 점수	원점수	표준 점수
평가 영역1	3	42	6	20	38.9%	32	72.2%	42	100.0%	36	83.3%	34	77.8%	36	83.3%	28	61.1%		
평가 영역2	3	42	6	12	16.7%	7	2.8%	39	91.7%	18	33.3%	32	72.2%	38	88.9%	22	44.4%		
평가 영역3	8	112	16	32	16.7%	38	22.9%	72	58.3%	42	27.1%	64	50.0%	78	64.6%	62	47.9%		
평가 영역4	3	42	6	12	16.7%	32	72.2%	42	100.0%	42	100.0%	42	100.0%	42	100.0%	42	100.0%		
평가 영역5	4	56	8	14	12.5%	23	31.3%	28	41.7%	10	4.2%	22	29.2%	22	29.2%	26	37.5%		
평가 영역6	2	28	4	10	25.0%	14	41.7%	4	0.0%	4	0.0%	4	0.0%	7	12.5%	6	8.3%		
전반적인 평가				권고하지 않음 (2)		권고함 (1) 권고하지 않음 (1)		강력히 권고함 (2)		강력히 권고함 (1) 권고함 (1)		강력히 권고함 (2)		강력히 권고함 (2)		강력히 권고함 (1) 권고함 (1)			

침습적 진단검사		문항 수	점수범위		CPG들의 평가 점수															
					ACOG No581 2013		SOGC-CCMG No265 2011		RCOG 2010		SOGC No309 2014		SOGC-CCMG No262 2011		ACOG No169 2016		SOGC No168 2005		CNGOF 2011	
							표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수	표준 원점수		
평가 영역1	범위와 목적	3	42	6	20	38.9%	32	72.2%	42	100.0%	36	83.3%	34	77.8%	36	83.3%	28	61.1%		
평가 영역2	이해 당사자의 참여	3	42	6	12	16.7%	7	2.8%	39	91.7%	18	33.3%	32	72.2%	38	88.9%	22	44.4%		
평가 영역3	개발의 임계성	8	112	16	32	16.7%	38	22.9%	72	58.3%	42	27.1%	64	50.0%	78	64.6%	62	47.9%		
평가 영역4	명확성과 표현	3	42	6	12	16.7%	32	72.2%	42	100.0%	42	100.0%	42	100.0%	42	100.0%	42	100.0%		
평가 영역5	적용성	4	56	8	14	12.5%	23	31.3%	28	41.7%	10	4.2%	22	29.2%	22	29.2%	26	37.5%		
평가 영역6	판정의 독립성	2	28	4	10	25.0%	14	41.7%	4	0.0%	4	0.0%	4	0.0%	7	12.5%	6	8.3%		
진반적인 평가			권고하지 않음 (2)		강력히 권고함 (1) 권고함 (1)		강력히 권고함 (2)		강력히 권고함 (2)		강력히 권고함 (1) 권고함 (1)		강력히 권고함 (1) 권고함 (1)		권고하지 않음 (2)		권고함 (1) 권고하지 않음 (1)			

VI. 가이드라인의 최신성 평가 및 근거검색과 선택평가

1. 최신성 평가

CPG	JMFNM 2016	SMFM 2016	ISUOG 2016	ACOG No162 2016	SOGC No326 2015	SMFM 2013	SOGC No314 2014	ACOG No581 2013	SOGC- CCMG No265 2011	RCOG 2010	SOGC No309 2014	SOGC- CCMG No262 2011	ACOG No169 2016	SOGC No168 2005	CNGOF 2011
최신성 평가															
1. CPG 권고안의 내용과 관련한 새로운 연구보고가 있을 가능성이 있는가? (Y/N)	N	N	N	N	N	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N
2. CPG에서 제시된 권고안들 중 어느것이든 수정이 필요할만한 새로운 연구보고가 있는가? (Y/N)	N	N	N	N	N	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N
3. CPG는 가까운 시기내에 update 예정인가? 만약 있다면 언제인지 시기를 적어주세요.	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
4. CPG 출판(혹은 재정 원료) 일시는?	2016	2016 October	2016	2016 March	2015 July	Sep. 2013	Oct. 2014	Dec. 2013 (Reaffirmed 2015)	Sep. 2011	Jun. 2010	2014	2011	2016 Oct	2005	2011
5. CPG에서 인용한 참고문헌 중 가장 최신 문헌의 발표 시기는?	2015	2016	2016	2016	2014	Aug. 2013	Apr. 2014	Feb. 2013	Mar. 2011	Jul. 2009	2013	2011	2016	2004	2009

2. 근거검색과 선택평가

CPG	JMFNM 2016	SMFM 2016	ISUOG 2016	ACOG No162 2016	SOGC No326 2015	SMFM 2013	SOGC No314 2014	ACOG No581 2013	SOGC- CCMG No265 2011	RCOG 2010	SOGC No309 2014	SOGC- CCMG No262 2011	ACOG No169 2016	SOGC No168 2005	CNGOF 2011
근거 검색과 선택 평가															
1. 전반적으로 근거의 검색이 포괄적인가? (Y/N/U)	N	N	N	U	Y	Y	Y	N	U	Y	N	N	N	N	N
임상질문의 PICO 명확?	N	N	N	N	N	U	U	N	N	Y	N	N	N	N	N
사용한 데이터베이스가 적절?	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
검색기간이 제시?	N	N	N	Y (1985-2014)	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y (2002-2012)	Y (1985-2010)	Y (1990-2013)	Y (1993-2001)	Y (처음-2009)
검색어가 제시?	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N
검색전략이 제시?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
필요한 경우 검색된 문헌의 참고문헌도 찾았나?	N	N	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2. 전반적으로 문헌 선택에 비둘림 위험을 피하고자 했는가? (Y/N/U)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
포함/제외 기준 제시?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
포함/제외 기준이 임상적으로 타당?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
근거선택의 과정이 기술되어 있나?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Ⅶ. 델파이 합의 결과표

침습적 진단검사

권고사항	권고 등급	근거 수준	1차		2차	
			평균	표준 편차	평균	표준 편차
1. 모든 35세 이상의 임신부에게 침습적 진단검사를 권고해야 하는가?						
침습적 산전진단검사의 위해성인 태아소실 위험도 증가를 고려할 때, 35세 이상의 모든 임신부에게 침습적 진단검사를 추천하는 것은 권고하지 않는다.	B	2++	7.7	1.0	7.8	0.9
2. 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에서 양수천자술보다 융모막용모생검을 선택하는 것이 더 이로운가?						
임신 14주 이전에 시행하는 조기양수천자술은 태아소실 및 기형의 위험도를 높이므로, 임신 제1삼분기에 침습적 진단검사가 고려되는 임신부에게는 융모막용모생검을 시행하는 것이 좋다. 다만, 임신 9주 이전의 융모막용모생검 역시 태아 소실 및 기형의 위험도를 높이므로 임신 9주 이후에 시행하는 것을 권장한다.	A	1+	8.2	0.7	8.3	0.6
3. 융모막용모생검 결과가 '모자이씨즘'으로 나온 경우 어떻게 해야 하는가?						
진성 태아 모자이씨즘과 태반에 국한된 모자이씨즘을 구별하기 위해 양수천자술을 권고한다.	C	2++	6.8	1.1	7.0	1.0
4. Rh 음성 여성과 Rh 양성 남성 사이의 임신의 경우, 침습적 진단검사를 시행한 후 면역글로불린을 투여해야만 하는가?						
침습적 진단검사를 시행한 후 72 시간 안에 항 D 면역글로불린을 투여할 것을 권고한다.	B	2++	8.7	0.7	8.4	0.8
5. 임신부가 B형간염 또는 C형간염 또는 에이즈에 이환된 경우, 침습적 진단검사가 수직감염의 발생을 증가시키는가?						
수직감염의 발생 증가 가능성이 있으므로, 대상 임신부의 상황을 고려하여 임상적 판단에 따라 침습적 진단검사의 시행 여부를 결정할 것을 권고한다.	B	2++	7.8	1.0	7.6	1.1
6. 침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제를 사용해야 하는가?						
침습적 진단검사 전 또는 후에 항생제 사용을 권고하지 않는다.	B	2++	8.6	0.7	8.3	0.8
7. 침습적 진단검사를 하기로 결정한 임신부에게 염색체 마이크로어레이(chromosomal microarray) 검사가 통상적인 세포유전학적 검사를 대신 할 수 있는가						
침습적 진단검사를 하기로 결정한 모든 임신부에서 통상적인 세포유전학적 검사 대신 염색체 마이크로어레이 검사를 하는 것은 권고하지 않는다.	B	2++	7.3	1.0	7.2	0.7
8. 임신 14주 이전에 양수천자술을 할 수 있는가?						
임신 14주 이전에 양수천자술을 하는 경우 태아소실 및 기형의 위험도가 증가하므로, 임신 14주 이전의 양수천자술은 하지 않는 것을 권고한다.	A	1++	8.1	0.7	8.2	0.6

권고사항	권고 등급	근거 수준	1차		2차	
			평균	표준 편차	평균	표준 편차
9. 임신 9주 이전에 융모막융모생검을 할 수 있는가?						
임신 9주 이전에 융모막융모생검을 하는 경우, 태아 소실 및 기형의 위험도가 증가하므로, 임신 9주 이전의 융모막융모생검은 하지 않는 것을 권고한다.	B	2++	8.3	0.7	8.3	0.7
10. 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신 일 때 보다 높은가?						
침습적 진단검사 (양수천자술, 융모막융모생검)는 시술자의 능숙도에 따라서 태아손실의 위험성이 달라질 수 있다는 보고가 있으나, 일반적으로 쌍태임신에서 침습적 진단검사에 따른 태아손실의 위험성은 단태임신의 경우보다 높다.	C	2++	7.4	1.2	7.0	0.9
11. 단일융모막 쌍태임신에서 침습적 진단검사를 시행할 때, 일측 태아에 대한 검사만으로도 충분한가?						
임신 초기에 단일 융모막이 확인되었고, 이후 양측 태아의 성장과 구조가 일치할 때는 일측 태아에 대해서만 침습적 진단검사를 할 수 있으나, 체외수정에 의한 임신, 양측 태아의 성장이 다른 경우, 태아에게서 기형이 발견된 경우에는 양쪽 태아 각각에 대한 침습적 진단검사를 할 것을 권고한다.	B	2++	7.7	0.8	7.5	0.9

이해관계 선언문 양식

지 침	태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한 임상진료지침	
역 할	<input type="checkbox"/> 개발위원 소속	<input type="checkbox"/> 검토위원 이름

다음 질문들의 목적은 “태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한 임상진료지침” 개발에 참여하는 위원들이 진료지침 개발과 관련된 실제적, 명시적 이해관계를 공개하도록 하는 것이다. 진료지침 수용개작에 관련된 이해관계는 1) 수용개작 대상으로 검토중인 진료지침의 개발이나 승인과정에 참여한 경력, 2) 진료지침 주제와 관련이 있는 의약품, 재화 및 서비스 관련 회사와 관계를 맺고 있는 경우 등이다. 사례금, 자문, 고용, 주식보유 등은 반드시 공개해야 한다. 공개 선언의 목적은 위원 본인의 이해관계를 스스로 판단하게 하고, 다른 위원의 이해관계를 확인하기 위함이다.

다음 질문에 "아니오" 또는 "예"에 표시하고, "예"인 경우 이해관계의 내용을 구체적으로 기술하여 주십시오.

1. 검토 중인 다른 진료지침의 개발 혹은 승인에 관여한 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 '예'라면, 그 내용을 기술하십시오. (진료지침의 제목, 관여한 정도)

2. 고용

진료지침 개발자, 혹은 진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직에 고용되어 있거나, 고용된 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 '예'라면, 그 내용을 기술하십시오.

3. 자문

진료지침 개발자, 혹은 진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직을 위해 자문한 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 '예'라면, 그 내용을 기술하십시오.

4. 소유 지분

진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직의 비상장 소유 지분(스톡옵션, 비거래 주식) 혹은 상장 소유 지분(200 만 원 이상, 스톡옵션은 포함되나 뮤추얼 펀드 등을 통한 간접 투자는 제외)이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 '예'라면, 그 내용을 기술하십시오.

5. 연구비

진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직으로부터 연구비를 받고 있거나 받은 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 '예'라면, 그 내용을 기술하십시오.

6. 사례금

진료지침 개발자, 혹은 진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직으로부터 1 년에 400 만원, 3 년에 1,000 만 원 이상의 사례금을 받은 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 '예'라면, 그 내용을 기술하십시오.

7. 기타 잠재적인 이해관계

제출자 _____ 서명 날짜 _____ 년 월 일


이해관계 선언 결과


개발위원			검토위원		
이름	소속	이해관계 상충	이름	소속	이해관계 상충
권 지 영	가톨릭의대	없음	고 현 선	가톨릭의대	없음
김 전 우	대구함춘산부인과	없음	권 한 성	건국의대	없음
김 민 아	연세의대	없음	김 병 재	서울의대	없음
김 민 형	단국의대	없음	김 수 현	차의대	없음
나 성 훈	강원의대	없음	박 미 혜	이화의대	없음
류 현 미	단국의대	없음	오 수 영	성균관의대	없음
박 찬 옥	서울의대	없음	이 미 영	울산의대	없음
설 현 주	경희의대	없음	이 승 미	서울의대	없음
심 재 윤	울산의대	없음	이 준 호	연세의대	없음
이 지 연	차의대	없음	조 금 준	고려의대	없음
최 승 아	차의대	없음	조 희 영	차의대	없음
황 한 성	건국의대	없음	한 유 정	단국의대	없음

태아 염색체 선별검사와 진단검사에 대한 대한모체태아의학회 임상진료지침

인쇄일 2019년 4월 1일

발행일 2019년 4월 1일

발행처  대한모체태아의학회
광주광역시 동구 제봉로 42
전남대학교병원 2동 5층 산부인과 회의실
Tel : (062) 223-6376, Fax : (062) 220-6398
E-mail: office@ksmfm.or.kr | Homepage: www.ksmfm.or.kr

편집·인쇄  제이플러스
서울특별시 중구 필동로 12 (동영빌딩 402호)
Tel : 02-2277-7886, Fax : 02-2277-7884
E-mail : mail@jpluse.co.kr