

습관성 자연유산을 경험한 130쌍의 부부에서 시행한 세포유전학적 검사 결과 분석

이경아 · 오기진 · 윤갑준

연세대학교 원주의과대학 임상병리학과교실

A Cytogenetic Study of 130 Couples with Recurrent Spontaneous Abortion

Kyung A Lee, M.D., Ki Jin Oh, M.T., and Kap Jun Yoon, M.D.

Department of Clinical Pathology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background : Chromosomal aberration of a couple can lead to recurrent miscarriage and it has been accounted for 2-10% of recurrent spontaneous abortions in the Caucasian population. The purpose of this study is to evaluate the frequency of chromosomal abnormalities in couples having fetal losses. We also attempted to define the relationship of those chromosome rearrangements with the presence or absence of stillborn fetus or malformed live child.

Methods : A total of 130 couples with two or more spontaneous abortions were studied. Chromosome studies were performed on metaphases using standard peripheral lymphocyte culture technique.

Results : Ten (7.7%) chromosomal abnormalities were detected, 7 (5.4%) in women and 3 (2.3%) in men. The chance of finding chromosomal abnormality in couples with stillborn fetus or malformed live child was higher than in couples with spontaneous abortions but no other adverse event, but the difference was not statistically significant.

Conclusions : Cytogenetic analysis was indicated in couples with recurrent spontaneous abortions. The chance of chromosomal abnormality in couples with stillborn fetus or malformed live child was higher. (*Korean J Clin Pathol* 1998; 18: 476-9)

Key words : Recurrent spontaneous abortion, Chromosomal abnormality, Stillborn fetus or malformed live child

서론

습관성 자연유산의 원인은 다양하다. 자궁의 구조적 이상 등 해부학적 원인이 1%, 황체기 결함 등 호르몬의 영향으로 인한 유산이 5%, 면역학적인 원인은 65%, 그 밖에 원인이 분명하지 않은 경우도 23%를 차지한다고 보고된 바 있다[1]. 염색체 이상에 의한 습관성 자연유산의 빈도는 Caucasian의 경우 2-10%로 알려져 있다[2]. 그러나 아직까지 동양인의 염색체 이상의 빈도 및 종류에 대한

자료는 부족한 실정이다. 1960년대까지는 자연유산의 경험이 있는 부부에서 다른 원인들이 배제되기 전까지는 염색체 검사를 많이 시행하지 않았으나 최근에는 그 중요성이 부각되고 있다. 즉 임신 초기에 두 번 이상 자연유산의 경험이 있는 부부에서 균형형 전위(balanced translocation) 또는 염색체의 구조적 이상이 있는 경우 태아 염색체의 중복(duplication) 또는 결실(deletion)을 유발할 수 있다는 것이다[3].

본 연구에서는 임신 초기에 두 번 이상 자연유산을 경험하여 염색체 검사가 의뢰되었던 130쌍의 부부를 대상으로 하여 염색체 이상의 빈도 및 종류를 알아보고자 하였다. 또한 자연유산만을 경험한 근과 사산이나 기형아 출산 등의 경험이 있었던 군의 염색체 이상 빈도를 비교하고, 유산 횟수가 증가함에 따라 그 빈도가 높아지는지 알아보고자 하였다.

접 수 : 1998년 4월 15일 접수번호: KJCP1153
수정본접수 : 1998년 5월 27일
교신저자 : 이경아
우 220-701 강원도 원주시 일산동 162
연세대학교 원주기독병원 임상병리과
전화 : 0371-741-1592, Fax : 0371-731-0506

재료 및 방법

1. 재료

1988년부터 1997년까지 임신 24주 이전에 두 번 이상 자연유산을 경험하여 원주기독병원에 내원, 염색체 검사가 의뢰되었던 130쌍의 부부를 대상으로 하였다.

2. 염색체 검사

핵형분석을 위하여 말초혈액에서 얻은 림파구를 72시간 배양하였으며 mitogen으로는 PHA (phytohemagglutinin)을 사용하였다. Colcemid와 KCl 처리 후 슬라이드를 제작하여 Giemsa 염색을 시행하였다. 중기 세포는 20개를 계수하였으며, ISCN의 기준에 따라 명명하였다[4].

3. 통계적 분석 방법

자연유산만을 경험한 군(I군)과 사산 및 기형아 출산의 경험이 있는 군(II군)과의 비교를 위해 Fisher's exact test를 사용하였다.

결과

총 130쌍의 부부 중 한사람이라도 염색체 이상을 보인 경우는 10예(7.7%)였다. 이 중 여자가 염색체 이상을 보인 경우는 7예(5.4%), 남자는 3예(2.3%)였다. 염색체 이상의 종류별 빈도는 균형형 상염색체 전위(balanced autosomal translocation)가 7예(5.4%)로 남녀 각각 2예 및 5예에서 관찰되었다. Robertsonian 전위는 2예(1.5%) 모두 여자에서 관찰되었으며, X염색체 mosaicism은 1예(0.8%) 관찰되었다(Table 1, Fig. 1). 염색체 이상으로 포함시키지는 않았으나 염색체 9번의 중심체주위 역위(pericentric inversion 9)는 2예에서 관찰되었다.

자연유산만을 경험한 군(I군)과 사산 및 기형아 출산의 경험이 있는 군(II군)과의 비교 결과 I군의 염색체 이상 빈도는 6.7%, II군

Table 1. Karyotypes of couples with chromosomal abnormalities

Chromosomal abnormality	Karyotype	No. of cases
Autosomal translocation	46,XY,t(6;11)(q25;q14)	1
	46,XY,t(3;10)(p23;q26)	1
	46,XX,t(1;6)(q32;q23)	1
	46,XX,t(9;17)(q34;q21)	1
	46,XX,t(2;3)(q22;q23)	1
	46,XX,t(7;14)(q36;q13)	1
	46,XX,t(1;7)(q44;q32)	1
	Robertsonian translocation	45,XX,der(13;14)(q10;q10)
Sex chromosome mosaicism	46,XX/47,XXX	1

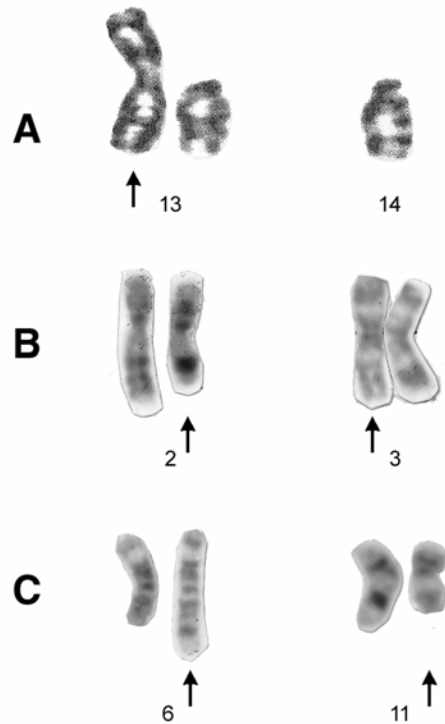


Fig. 1. Partial karyotypes in recurrent spontaneous abortions.

- (A) 45,XX,der(13;14)(q10;q10),
- (B) 46,XX,t(2;3)(q22;q23),
- (C) 46,XY,t(6;11)(q25;q14).

의 빈도는 11.5%로서 II군이 약간 높은 빈도를 나타내었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P>0.05$) (Table 2).

유산 횟수에 따른 염색체 이상의 빈도를 살펴본 결과 2회일 때 7.6%, 3회일 경우 6.9%, 4회 이상일 경우 14.2%로 4회 이상일 경우 염색체 이상의 높은 빈도를 보였다(Table 3).

Table 2. Incidence of chromosomal abnormalities among couples with recurrent spontaneous abortions

Group	No.	Maternal age (Mean±SD)	Chromosomal abnormality No. (%)
I*	104	28.7±4.0	7 (6.7)
II†	26	29.3±4.8	3 (11.5)
Total	130	29.0±4.4	10 (7.7)

* Those with spontaneous abortions but no other adverse event.

† Those with spontaneous abortions plus stillborn fetus or malformed live child.

Table 3. Number and frequency of couples with chromosomal abnormalities according to the number of spontaneous abortions

No. of abortions	Chromosomal abnormality No. (%)	Total
2	6 (7.6)	85
3	2 (6.9)	31
More than 4	2 (14.2)	14
Total	10 (7.7)	130

고 찰

본 연구 결과 습관성 자연유산의 경험이 있는 부부에서 염색체 이상의 빈도는 7.7%였다. Tharapel 등[5]의 보고에서는 5.3%, Campana 등[6]은 4.9%로 보고한 바 있어 이들에 비해서는 약간 높은 빈도였으나, Tsui 등[2]이 보고한 중국인에서의 빈도 9.9%와 비교하여 다소 낮은 빈도였다. 이는 인종적인 차이와 함께 자연유산의 다른 원인들을 얼마나 배제한 상태에서 염색체 검사를 시행하였는지가 중요한 요소라고 생각된다. 남녀의 빈도 차이는 2.3 배 정도로 여자에서 염색체 이상의 빈도가 높았다.

습관성 유산의 경험이 있는 부부에서 흔히 볼 수 있는 염색체 이상의 종류로는 균형형 상반전위(balanced reciprocal translocation), Robertsonian 전위, 성염색체 mosaicism, 역위 등이 알려져 있다[2, 7]. 본 연구에서 균형형 전위는 6.9%를 차지하였으며 이 중 78%는 상반전위였고 나머지 22%는 Robertsonian 전위였다. 염색체 전위는 대부분 여자에서 관찰되었다. 부모의 염색체 전위는 감수분열 중 비정상적인 분리 과정을 통해 불균형한 생식세포를 형성하고 결과적으로 불균형한 접합체를 생성함으로써 유산에 관련 되는 것으로 알려져 있는데, 남자의 경우 비정상적인 염색체는 보통 정자의 결함을 유발함으로써 수정 능력 자체가 낮아지므로 여자에 비해 염색체 이상의 빈도가 낮게 관찰된다[2, 3].

말초혈액에서의 X염색체 mosaicism은 생식선의 mosaicism을 반영하며 염색체 전위와 마찬가지로 생식세포의 불균형을 초래하여 유산을 일으키는 것으로 생각되지만 아직까지 유산에 대한 그 역할이 불분명하다. Castle 등은 습관성 유산이 있었던 군과 대조군 사이에 X 염색체 mosaicism의 빈도 차이가 없다고 보고한 바 있으나[8], Wu 등은 그 빈도를 2.9%까지 보고하고 있는데[9], 본 연구에서는 0.8%로 낮은 빈도였다.

염색체 이상에 포함시키지는 않았으나 9번 염색체 역위가 2예에서 관찰되었다. 습관성 자연유산에 대한 9번 역위의 역할 또한 아직 논란의 여지가 있다[10, 11]. 1986년 Lam 등은 무작위로 추출된 제대혈 검체에서 9번 역위의 빈도를 1.06%로 보고한 바 있는데[2] 본 연구에서는 130쌍 중 1.5%의 빈도를 보였으며 명당 0.8%의 빈도로서 1.06보다 낮은 빈도였다[12, 13]. 그러므로 9번 역위는 습관성 자연유산에 중요한 역할을 하는 염색체 이상은 아닌 것으로 생각된다.

자연유산만 있었던 군(I군)과 사산이나 기형아를 출산한 군(II군)과의 염색체 이상 비교 결과 각각 6.7%, 11.5%의 빈도로서 II군의 빈도가 높은 것을 알 수 있었다. 그러므로 염색체 검사를 위한 병력 검사시 산모의 사산, 기형아 출산 유무를 확인하는 것이 필요하며, 특히 균형형 전위는 몇 세대를 거쳐 유전될 수 있으므로 산모의 형제들에 대한 병력 확인 또한 중요할 것으로 생각된다[14].

일반적으로 자연유산의 횟수와 염색체 이상의 빈도는 비례한다고 알려져 있다[6, 15]. 본 연구 결과 두 번 유산을 경험한 군에 비해(7.6%) 4회 이상의 유산을 경험한 군에서(14.2%) 높은 염색체 이상의 빈도를 보였으나 유산 횟수에 따른 염색체 이상의 관찰 수가 부족하여 통계적 유의성은 검정할 수 없었다.

본원에서 습관성 자연유산을 경험한 부부를 대상으로 시행한 염색체 검사 결과 비교적 높은 염색체 이상 빈도를 관찰할 수 있었다. 그러므로 두 번 이상의 자연유산 경험이 있고 특히 사산이나 기형아 출산의 경험이 있는 부부에서 자연유산의 원인 규명을 위해 염색체 검사가 매우 중요하리라 생각된다.

요 약

배경: 염색체 이상에 의한 습관성 자연유산의 빈도는 Caucasian의 경우 2-10%로 알려져 있다. 그러나 아직까지 동양인의 염색체 이상의 빈도 및 종류에 대한 자료는 부족한 실정이다. 이에 저자들은 임신 초기에 두 번 이상 자연유산을 경험하여 염색체 검사가 의뢰되었던 130쌍의 부부를 대상으로 하여 염색체 이상의 빈도 및 종류를 알아보고자 하였다. 또한 자연유산만을 경험한 군과 사산이나 기형아 출산 등의 경험이 있었던 군의 염색체 이상 빈도를 비교하고, 유산 횟수가 증가함에 따라 그 빈도가 높아지는지 알아보려고 하였다.

방법: 1988년부터 1997년까지 임신 24주 이전에 두 번 이상 자연유산을 경험하여 원주기독병원에 내원, 염색체 검사가 의뢰되었던 130쌍의 부부를 대상으로 하였다. 핵형분석은 말초혈액에서 얻은 림프구를 72시간 배양하여 얻은 중기 세포 20개를 계수하였다. 통계적 분석 방법으로는 Fisher's exact test를 이용하였다.

결과: 총 130쌍의 부부 중 한사람이라도 염색체 이상을 보인 경우는 10예(7.7%)였다. 이 중 여자가 염색체 이상을 보인 경우는 7예(5.4%), 남자는 3예(2.3%)였다. 염색체 이상의 종류별 빈도는 균형형 상염색체 전위가 7예(5.4%), Robertsonian 전위 2예(1.5%), X염색체 mosaicism 1예(0.8%), 염색체 9번의 중심체주위 역위가 2예에서 관찰되었다. 자연유산만을 경험한 군과 비교하여 사산 및 기형아 출산의 경험이 있는 군에서 약간 높은 염색체 이상 빈도를 나타내었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$). 유산 횟수가 4회 이상일 경우 2회일 경우에 비해 높은 빈도를 보였다.

결론: 습관성 자연유산을 경험한 부부를 대상으로 시행한 염색체 검사 결과 비교적 높은 염색체 이상 빈도를 관찰할 수 있었다. 그러므로 두 번 이상의 자연유산 경험이 있고 특히 사산이나 기형아 출산의 경험이 있는 부부에서 자연유산의 원인 규명을 위해 염색체 검사가 매우 중요하리라 생각된다.

참고문헌

1. Coulam CB. *Epidemiology of recurrent spontaneous abortion*. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 23-7.
2. Tsui KM, Yu WL, Lo FM, Lam TS. *A cytogenetic study of 514 Chinese couples with recurrent spontaneous abortion*. *Chin Med J* 1996; 109: 635-8.
3. Verma RS, ed. *Human chromosome: principles & techniques*. 2nd

- ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1995: 363-6.
4. Mitelman F, ed. *An international system for human cytogenetic nomenclature (1995)*. Basel: S.karger. 1995: 67-72.
 5. Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses & parental chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 899-912.
 6. Campana M, Serra A, Neri G. Role of chromosomal aberrations in recurrent abortion: A study of 269 balanced translocations. *Am J Med Genet* 1986; 24: 341-56.
 7. Junge A, Domke N, Tolkendorf E. Cytogenetic study of peripheral lymphocyte culture in couples with habitual abortion. *Zentralbl Gynakol* 1991; 113: 1046-52.
 8. Castle D and Bernstein R. Cytogenetic analysis of 688 couples experiencing multiple spontaneous abortions. *Am J Med Genet* 1988; 29: 549-52.
 9. Wu RC, Kuo PL, Lin SJ. X-chromosome mosaicism in patients with recurrent abortion or premature ovarian failure. *J Formosan Med Asso* 1993; 92: 953-9.
 10. de la Chapelle A, Schroder J, Stenstrand K. Pericentric inversion of human chromosome 9 and 10. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 746-50.
 11. Tho SPT, Byrd JR, McDonough PG. Chromosome polymorphism in 110 couples with reproductive failure and subsequent pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1982; 38: 688-92.
 12. Tamada K. Population study of inv(9) chromosomes in 4300 Japanese: Incidence, sex difference and clinical significance. *Jpn J Human Genet* 1992; 37: 293-301.
 13. Hsu LTF, Benn PA, Tannenbaum HL. Chromosomal polymorphism of 1, 9, 16 and Y in 4 major ethnic groups: A large prenatal study. *Am J Med Genet* 1987; 26: 95-9.
 14. Scarpati R. Chromosome rearrangements among couples with pregnancy losses and other adverse reproductive outcome. *Am J Med Genet* 1991; 41: 279-81.
 15. Toncheva D. Fragile sites and spontaneous abortions. *Genet Couns* 1991; 2: 205-10.