

불임증을 동반한 다낭성 난소의 초음파 소견 및 내분비적 특성

한양대학교 의과대학 산부인과,
충북대학교 의과대학 산부인과¹

노재숙¹, 유중배, 황정혜, 조수현,
문형, 황운영

서론 : 다낭성 난소는 모든 연령층에서 나타날 수 있으나 그들이 모두 다낭성 난소증후를 나타내지는 않는다. 정상 여성의 16-25%, 보조 생식술을 시행받는 여성의 33%, 희발월경을 갖는 여성의 87%, 습관성 유산 환자의 82%가 초음파상 다낭성 난소를 가지는 것으로 보고되었다. 달리 말하면 다낭성 난소가 갑자기 생기는 것은 아니지만 다낭성 난소를 가진 여성은 언제든지 증상이 생길 수 있는 것이다. 생리주기가 불규칙해지며 월경과다나 희발월경 및 무월경 등을 초래하기도 하고 심한 경우 불임으로 이어진다. 또한 임신이 된다 하더라도 자연유산의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다.

연구목적 : 본 연구에서는 다낭성 난소를 가진 여성에서 불임 동반여부에 따라 초음파상 난소의 형태학적, 내분비적 특성을 알아봄으로써 가능하다면 불임 유발의 직접적인 요인을 분석 예측하여 개개 환자의 특성에 따른 치료에 적용하고자 한다.

연구대상 : 1995년 3월 1일부터 1996년 5월 30일까지 한양대학교병원 산부인과를 방문했던 환자 가운데 진단적 초음파 검사상 다낭성 난소로 확인된 125예를 대상으로 선정하였다. 다낭성 난소 125예중 습관성 자연유산이 13예, 일차성 및 이차성 불임증이 각각 18예와 16예로 전체 다낭성 난소 여성의 38%에 해당했다.

연구방법 : 초음파 검사에서 다낭성 난소로 확인된 경우 소낭포의 수와 크기, 양측 난소의 부피를 구하고 낭포가 난소 피막하에 분포하는 경우와 난소 피막하 및 난소기질내에 분산되어 있는 경우로 구분하였다. 환자가 병원에 오게 된 동기를 원인 별로 분류하고 월경이 규칙적인 경우는 난포기에, 환자가 무월경인 경우는 내원 당시 혈액을 채

취하여 LH, FSH, PRL, TSH, testosterone, E2, E1, ADD, DHEAS, 3 α -diol G, SHBG의 농도를 측정하였다.

연구결과 : 초음파 정상(follicle no., ovarian volume, stromal density, follicle distribution, unilateral or bilateral PCO)은 불임동반 여부에 따른 차이가 없었으나, 3 α -diolG는 불임증이 동반된 PCO에서 유의하게 증가되어 있었으며(1.8 \pm 1.4ng/mL vs 1.2 \pm 0.6ng/mL, p= 0.004), ADD나 Testosterone도 증가 경향을 보였다(ADD; 2.3 \pm 1.0ng/mL vs 1.9 \pm 1.1ng/mL, Testosterone; 0.4 \pm 0.2ng/mL vs 0.3 \pm 0.3ng/mL). 불임증이 동반된 PCO 가운데 월경주기가 불규칙적인 여성이 규칙적인 여성에 비해 LH, LH/FSH ratio 및 3 α -diolG가 의미있게 증가되었다(LH; 12.8 \pm 8.6IU/L vs 5.7 \pm 4.4IU/L, LH/FSH; 2.0 \pm 1.3 vs 0.8 \pm 0.5, 3 α -diol G; 2.3 \pm 1.5ng/mL vs 0.9 \pm 0.1ng/mL). 월경주기가 불규칙한 PCO 가운데 불임증이 동반된 여성은 불임증을 동반하지 않는 여성에 비해 free androgen index(FAI)와 3 α -diol G가 유의하게 증가되어 있었으며(FAI; 4.0 \pm 3.3 vs 2.2 \pm 3.0, 3 α -diol G; 2.3 \pm 1.5ng/mL vs 1.2 \pm 0.6ng/mL), SHBG은 감소되어 있었다(58.3 \pm 40.7nmol/L vs 60.1 \pm 21.7nmol/L).

결론 : PCO 여성에서 불임증은 androgen의 target tissue에서의 작용 증가와 관련이 있으며, 특히 불임증이 동반된 PCO라 하더라도 월경주기가 규칙적인 경우와 불규칙한 경우의 불임 유발기전이 다를 것으로 생각된다. 또한 월경주기가 불규칙한 배란장애가 있는 PCO인 경우 gonadotropin분비 이상과 androgen의 작용증가가 불임증을 일으키는데 관여하는 것으로 추측된다.

Molecular and Cytogenetic Findings in 46, XX Males

Genetic Research Laboratory, Department of Urology¹, Endocrinology Research Laboratory², Department of Obstetrics and Gynecology³, Samsung Cheil Hospital & Women's Healthcare Center

Soo Kyung Choi, Young Mi Kim, Ju Tae Seo¹, So Yeon Park¹, Jin Woo Kim, You Sik Lee¹, In Gul Moon², Hyun Mee Ryu³, Inn Soo Kang³

김학순, Irina V. Klimanskaya, Roger A. Pedersen

We report 3 individuals with 46,XX sex reversed male. They had normal external genitalia and azoospermia. We studied them under clinical, cytogenetic and molecular aspects to find out the origin of sex reversal. Patients had markedly elevated level of serum FSH, elevated LH and decreased or normal range of serum testosterone. The volume of testes were small (3-8ml). Testicle biopsy revealed Leydig cell hyperplasia in two patients. We obtained the result of normal 46,XX with cytogenetic analysis and XY dual FISH which could rule out the presence of Y chromosome mosaicism. By using PCR, we amplified centromere, heterochromatin and the SRY, ZFY and DYS14 loci region on the short arm of the Y chromosome. We were unable to find the centromere and heterochromatin region sequences. SRY gene was detected in all the three patients. ZFY and DYS14, which are adjacent to SRY, amplification patterns were different in these patients: One had three amplified loci (SRY+ ZFY+ DYS14+), another had two loci (SRY+ ZFY+ DYS14-) and the third had SRY locus only (SRY+ ZFY-DYS14-). We suggest that the testis development was due to translocated SRY gene. We have found that each patient's translocation elements had different breakpoints at downstream of the SRY gene region.

세포외기질(extracellular matrix) 수용체로서의 integrin receptor 군은 세포의 유착(cell adhesion)과 이주(migration)를 증대하며, 복잡한 세포의 환경으로부터 기계적이고 정보가 될만한 신호들을 변환하여 형태발생과 유전자발현에 매우 중요한 역할을 한다. $\beta 1$ -integrin 유전자의 제2 exon부위가 neomycin 유전자로 표적 돌연변이된 이형접합성(heterozygous) 생쥐간의 교배로 나온 배자의 약 25%가 착상 초기단계에서 실패하는데 이는 동형접합성의(homozygous) $\beta 1$ -null 돌연변이 배자로 추정되며, 이 $\beta 1$ -null 배자의 특성을 연구하고자 착상전 유전진단을 하고자 하였다.

첫째, 6~10-세포기 배자의 할구를 각각 분리하여 single cell multiplex PCR로 각 allele의 돌연변이 유무를 검색하니 wild 및 mutant allele의 amplification efficiency(AE)는 각각 0.90/0.92, contamination probability(CP)는 0.04, 시료의 성공적인 transfer rate(TR)는 0.96이었다. 둘째, 8-세포기 배자에서 한 개의 할구만 미세조작술로 생검하여 동일한 single cell PCR을 하고, 나머지 7-세포 배자는 trophoblast outgrowth가 될 때까지 5-8일간 체외배양을하고 성장양상을 관찰한 다음에 세포들을 끊어서 시료로 삼아 다른 시찰체로 multicell PCR을 하여 서로 비교하였다. wild 및 mutant allele의 AE는 각각 0.81/0.83, CP는 0.11, TR은 0.97이었다. 셋째, 8-세포기 배자에서 두 개의 할구를 생검하여 single cell PCR을 하고 나머지 6-세포 배자는 배양후 multicell PCR을 하여 비교하니 AE는 각각 0.86/0.94, CP는 0.05, TR은 0.97이었다.

이상의 결과에서 한 개의 할구를 검사하여 $\beta 1$ -null 배자만을 선택할 때 selection error(SE)는 16%/26%(첫째/둘째 실험결과를 기준으로 계산한 것임)였으며 wild 와 heterozygous 배자만을 선택할 때 SE는 단지 2%/4%가 된다. 만약 2개의 할구를 생검하여 중복검사를 한다면 SE는 각각 2%/6%와 0.1%/0.6%가 될 것이다. 이상의 연구는 돌연변이 배자의 우/열성 allele에 관계없이 single cell PCR기법을 이용한 착상전 유전진단의 신뢰도에 관한 모델이 될 수 있을 것으로 생각된다.

- 24 -

Preimplantation Genetic Diagnosis of $\beta 1$ -integrin Gene-targeted Mutation in Mouse Embryos

충북의대 산부인과, University of California, San Francisco