

산전검사의 유전상담

함춘여성클리닉

황도영

Genetic counselling in prenatal genetic testing

Doyeong Hwang

Hamchoon Women's Clinic

서론

출산 전에 이루어지는 검사에는 크게 검진분야와 진단분야가 있다. 이렇게 분류하는데는 산전검사의 목적에 따른 것인데 말 그대로 검진(산전검진)은 최소한의 노력으로 태아의 상태를 정확히 판정하기 위한 실마리를 찾고자 하는 것이며, 이에 반해 진단(산전진단)은 정밀한 검사 기술을 이용하여 태아의 상태를 면밀하고 정확히 판정하는 것이다. 이러한 산전검사 중 산전진단의 시초가 된 것은 세포유전학분야에서이다. 다운증후군 발생이 임신부의 나이와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고된 이래 Lejeune (1959)¹⁾이 염색체 검사법을 이용하여 다운증후군의 원인을 확인하게 되었고, Steele과 Breg (1966)²⁾가 이를 임신 중 태아에 적용하여 양수세포를 이용한 태아의 염색체 구성을 밝히면서 본격화되었다. 이에 반해 산전검진은 1980년대 초에 AFP를 이용한 개방형 신경관결손의 검진이 이루어진 것이 1980년대 말로 접어들면서 다운증후군이 검진 대상에 추가되면서 폭발적으로 산전검진이 확산되었다.

최근 들어 산전검사는 태아의 상태를 평가하고 진단한 후 유전상담하는데 초음파를 이용한 산과적 진찰과 세포유전학적 혹은 분자유전학적인 검사방법 등이 종합적으로 동원되

어야 하는 경우가 많아 이러한 여러 분야를 통합적으로 조직 운영되는 기관에서 이들 검사가 이루어지는 것이 보다 바람직하게 되었다. 산전검사의 목적은 단순히 태아의 이상 혹은 기형을 발견하는 것으로 그치는 것이 아니다. 산전검사의 목적은 다음과 같은 것들이 포함된다.

- ① 이상(기형)이 확인된 태아를 가진 부부에게 선택의 폭을 제공함.
- ② 특히 고위험군에 있어 이를 진단하는 구체적인 방법을 제공함으로써 불안을 해소하고 안심할 수 있도록 유도함.
- ③ 심각한 유전적 결함이나 기형을 가질 확률이 높은 고위험군에서 검사를 통해 실제 건강한 자녀를 가지도록 함.
- ④ 유전적 이상이나 기형을 가진 태아가 분만이 임박했을 경우 부부에게 정서적인 준비, 임신과 분만의 관리, 출생 후의 관리 등에 대한 알맞은 선택을 할 수 있도록 함.
- ⑤ 이환된 태아에게는 가능한 산전치료를 받을 수 있도록 함.
- ⑥ 유전적 이상이나 기형을 가진 태아가 분만되었을 때 신속한 처치와 치료를 제공함.

산전검사의 적응증

산전검진은 모든 산모를 대상으로 하므로 특정 대상자가 있지는 않다. 이에 반해 산전진단은 특정한 경우를 대상으로 하는데 현재 산과분야에서 이루어지고 있는 산전진단의 경우는 다음과 같다.

책임저자 : 황도영, 서울시 서초구 서초1동 1621-7
 함춘여성클리닉
 Tel : 02)522-0123, Fax : 02-522-2388
 E-mail : doyhwang@hamchoon.com

- ① 출산 시 연령이 35세 이상의 고령인 임신부
- ② 유전적 이상 혹은 염색체 이상아를 임신하였거나 분만했던 임신부
- ③ 기형이 있는 아기를 임신하였거나 분만했던 임신부
- ④ 부부 중 어느 한 사람이 염색체 이상이 있는 임신부
- ⑤ 산전검진에서 고위험군으로 판정된 임신부
- ⑥ 원인없이 3번 이상의 자연유산을 한 임신부(선별적)
- ⑦ 임신 중 초음파에서 기형이 발견된 임신부
- ⑧ 유전적 이상에 대한 가족력이 있는 임신부

산전검사의 유전상담

1. 산전검진을 위한 유전상담

산전검진의 목적은 (1) 유전질환을 유전시킬 가능성이 있는 heterozygote를 발견하거나 (2) 양수검사를 계획하고 있지 않은 일반 임신부 가운데서 신경관 결손이나 다운 증후군 따위의 염색체 이상을 수반할 가능성이 높은 산모를 선별하기 위함이다.

첫 번째 경우에서는 전통적으로 heterozygote의 빈도가 일반 인구집단에서 발생하는 빈도를 상회하는 고위험군 인구집단에서 시행되어 왔다. 대표적인 것으로 유태인과 프랑스계 캐나다인에서 잘 발생하는 Tay-Sachs disease의 검진으로 매우 성공적인 프로그램으로 인정받고 있다. 그 외에도 흑인에서 잘 발생하는 Sickle-cell disease와 그리스인이나 지중해 연안에 살고 있는 사람들 그리고 인도인에서 잘 발생하는 Thalassemia 등도 검진이 잘 이루어지고 있는 질환들이다. 최근 들어 분자유전학적 검진 방법이 발달함에 따라 cystic fibrosis와 같은 유전질환도 곧 cystic fibrosis가 문제가 되는 인구집단에서 일반적 검진 수준에서 이루어 질 전망이다³⁾. 그러나 이러한 유전질환들은 한국인에서 접하게 될 가능성이 매우 적은 것들로서 한국인을 대상으로 실제 검진이 이루어지기는 힘든 면이 있다. 그러나 우리나라에서도 최근에는 이들보다는 빈도가 높을 것으로 생각하는 취약 X증후군에 대한 선별검사가 부분적으로 이루어지고 있다.

두 번째 경우는 유전적으로 위험의 가능성이 전혀 없는 집단에서 발생할 수 있는 다인자성 질환인 신경관 결손이나 비분리현상에 의한 다운 증후군의 발견을 위해 태아에서 생산되는 특별한 표지물질을 측정함으로써 이들 질환에 특별히 위험이 높은 산모를 선별해 내는 것으로 검진 상 양성이

나오는 경우 양수천자에 의한 양수 내 표지물질이나 염색체 검사가 권해진다. 이 검진검사는 처음에는 태아단백(alpha-feto protein, AFP)을 가지고 시행되었으나 표지물질에 대한 연구가 진행되면서 여러 표지물질들이 도입되어 이제는 다운증후군 발견율이 80%⁴⁾를 상회하고 있으며 초기검진과 중기검진을 통합하여 검사하는 방법이 실용화되면 90%를 넘는 발견율⁵⁾이 예상된다.

2. 산전진단을 위한 유전상담

산전진단을 고려하는 부모들은 유전적 배경에 대해 이해하고 현재 태아에게 발생할 수 있는 확률에 대한 비교적 정확한 정보와 이를 진단하는 검사방법에 대한 정보가 필요하다. 따라서 이를 제공해야 하는 입장에 있는 산전진단 프로그램 중사 전문인(임상의사, 간호사, 유전상담원)들은 상황을 평가하고 유전적인 위험을 결정해야 할 뿐만 아니라 이것과 관련된 다른 유전적 문제들까지 고려해야 한다. 산전진단의 검사에 앞서 인종에 따른 배경이나 가족력을 고려한 보인자 검사도 필요하다. 산전진단을 하려고 하는 대상자들은 다음과 같은 유전상담이 필요하다.

- ① 태아가 이환될 확률
- ② 특정문제에 있어 가능한 결과
- ③ 진단을 위한 시술의 종류 및 그에 따른 위험성, 그리고 진단의 한계
- ④ 보고된 결과의 해석 및 그에 따른 향후 일정이나 추가 검사의 필요성
- ⑤ 실패 시 재시술의 가능성
- ⑥ 검사 결과의 모호성이나 부정확성에 대한 설명
- ⑦ 결과에 따른 부모의 선택 가능 방법

현재 산전진단이 가능한 질환들(Table 1)은 제한적이나 향후 유전적 원인들이 발견되면서 많은 질환들이 추가될 것으로 기대된다.

산전검사의 종류와 방법

현재 임상분야에서 시행 가능한 산전검사에는 침습적 방법과 비침습적 방법이 있다. 침습적 방법은 태아 소실의 가능성이 있으나 정확성으로 인해 위에서 언급한 특정한 경우에 한해 시행되고 있다. 이에 반해 비침습적 방법은 태아 소실의 우려가 없어 주로 검진 목적으로 이용되고 있다.

Table 1. 생명윤리 안전에 관한 법률에서 제정한 산전진단 가능 유전질환

1. 수적 이상 염색체이상질환(Numerical chromosome abnormalities)	32. 헌터 증후군(Hunter's syndrome)
2. 구조적 이상 염색체이상질환(Structural chromosome rearrangements)	33. 헌팅톤병(Huntington's disease)
3. 연골무형성증(Achondroplasia)	34. 발한저하성 외배엽이형성증 (Hypohydrotic ectodermal dysplasia)
4. 낭성 섬유증(Cystic fibrosis)	35. 색소 실조증(Incontinentia pigmenti)
5. 혈우병(Haemophilia)	36. 케네디병(Kennedy's disease)
6. 척수성 근육위축(Spinal muscular atrophy)	37. 크라베병(Krabbe's disease)
7. 디 조지 증후군(Di George's syndrome)	38. 로웨 증후군(Lowe syndrome)
8. 표피 수포증(Epidermolysis bullosa)	39. 신경섬유종증(Neurofibromatosis)
9. 고세병(Gaucher's disease)	40. 구안지 증후군(Orofacial-digital syndrome)
10. 레쉬 니한 증후군(Lesch Nyhan syndrome)	41. 불완전 골형성증(Osteogenesis imperfecta)
11. 마르팡 증후군(Marfan's syndrome)	42. 펠리제우스-메르츠바하병(Pelizaeus-Merzbacher disease)
12. 근육긴장성 장애(Myotonic dystrophy)	43. 피르브산 탈수소효소 결핍 (Pyruvate dehydrogenase deficiency)
13. 오르니틴 트랜스카바미레이즈 결핍 (Ornithine transcarbamylase deficiency)	44. 망막세포변성(Retinitis pigmentosum)
14. 다낭성 신장병(Polycystic kidney disease)	45. 망막아세포종(Retinoblastoma)
15. 겸상 적혈구빈혈(Sickle cell anemia)	46. 망막층간분리(Retinoschisis)
16. 테이삭스병(Tay-Sachs disease)	47. 산필립포 증후군(Sanfilippo disease)
17. 윌슨병(Wilson's disease)	48. 척수소뇌성 운동실조(Spinocerebellar ataxia)
18. 판코니 빈혈(Fanconi's anemia)	49. 스틱클러 증후군(Stickler syndrome)
19. 블룸 증후군(Bloom syndrome)	50. 결절성 경화증(Tuberous sclerosis)
20. 부신백질 영양장애(Adrenoleukodystrophy)	51. 비타민D 저항성구루병(Vitamin D resistant rickets)
21. 무감마글로불린혈증(Agammaglobulinemia)	52. 폰 히펠-린다우 증후군(Von Hippel-Lindau disease)
22. 알포트 증후군(Alport syndrome)	53. 비스코트-올드리치 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome)
23. 파브리(-안더슨)병(Fabry's-Anderson disease)	54. 니만-피크병(Niemann-Pick Disease)
24. 바스 증후군(Barth syndrome)	55. 이염성 백질 이영양증(Metachromatic Leukodystrophy)
25. 샤르코-마리-투스 병(Charcot-Marie-Tooth disease)	56. 후롤러 증후군(Hurler syndrome)
26. 코핀-로리 증후군(Coffin-Lowry syndrome)	57. 프로피온산혈증(Propionic acidemia)
27. 선천 부신 증식(Congenital adrenal hyperplasia)	58. 메틸말로닌산혈증(Methylmalonic acidemia)
28. 크루존 증후군(Crouzon syndrome)	59. 페닐케톤뇨증(Phenylketonuria)
29. 가족성 선종성 용종증(Familial adenomatous polyposis coli)	60. 티로신혈증(Tyrosinemia)
30. 골츠 증후군(Goltz's syndrome)	61. 윌프-허쉬호른 증후군(Wolf-Hirschhorn syndrome)
31. 육아종병(Granulomatous disease)	62. 베타-지중해빈혈(β thalassemia)

1. 침습적 산전검사

1) 양수천자

양수천자는 임신부의 복부를 통해 초음파의 유도 하에 주사기로 양수를 채취하는 기술을 말한다. 양수 내에는 진단적인 검사를 위해 배양할 수 있는 태아 세포를 가지고 있어 이를 이용하여 세포유전학적 검사나 분자유전학적 검사와 생화학적 검사를 시행할 수 있다. 초음파는 태아의 생존유무를 확인하고 태령을 측정하며, 태아의 수, 구조적 이상 유무, 그리고 태아와 태반의 위치를 관찰하여 주사침의 최적 삽입위를 결정하는데 필요하다.

양수천자는 일반적으로 태령 16-20주 사이에 시행한다. 일부에서는 조기양수천자⁶⁾라 하여 임신 10-16주 사이에 시행하기도 한다. 하지만 너무 일찍 검사를 시행함으로써 2.6

%의 높은 자연유산, 내번족(talipes equinovarus, club foot)과 같은 선천성 기형의 발생이 증가할 수 있다. 검사 시 임신부가 Rh⁻인 경우 검사 후 Rh형 감작을 방지하기 위해 Rh면역글로블린이 처방되어야 한다. 양수천자는 세포유전학적 검사를 위해 가장 빈번하게 시행되는데 태아의 염색체 이상 유무를 확인하는데 임신 중기의 검사방법으로 매우 유용하다. 그러나 세포배양기간이 긴 단점이 있어 최종결과를 얻게 되기까지 10-14일 정도가 소요되므로 최근에는 FISH (fluorescent in situ hybridization)와 같은 분자유전학적 세포유전학 방법이나 양수세포에서 직접 DNA를 추출하여 QF-PCR⁷⁾이나 real-time PCR⁸⁾ 등과 같은 분자유전학적인 방법을 이용하여 1-2일 이내에 결과를 얻어내는 방법이 가능해짐에 따라 임신부의 불안을 조기에 해소하고 결과에 따라 대처할 수 있는 시간이 빨라졌다. 또한 분자유전학적 검사를

위해서도 양수세포가 이용되는데 용모막용모생검에 비해 양수천자를 통해 얻을 수 있는 세포의 양이 매우 적은 관계로 DNA를 충분히 얻어낼 수 있는 정도로 세포를 배양해야 하므로 결과를 얻기까지 검사기간이 길어진다는 단점이 있다. 하지만 이 방법으로 모든 검사 가능한 유전질환의 검사가 훌륭히 이루어질 수 있다. 양수를 이용한 생화학적 검사는 개방형 신경관결손의 검사에 주로 사용되고 있다. 양수 내 AFP와 acetylcholinesterase를 검사함으로써 무뇌아, 척추이분증을 진단할 수 있다. 기타 다음과 같은 경우에도 양수 내 AFP의 농도가 증가할 수 있어 진료에 도움이 되고 있다.

- ① 태령의 과소평가
- ② 양수 내 출혈
- ③ 태아사망
- ④ 태아 기형(제대 탈장, 선천성 신증 등)
- ⑤ 태아의 피부질환
- ⑥ 기타 설명되지 않는 변이

2) 용모막용모생검

용모막용모생검은 주로 태령 9-13주 사이에 이루어지는데 13주 이후라도 양수과소증과 같은 상황에서 필요에 따라 이루어질 수 있다. 용모막용모는 영양세포, 포배낭의 외배아 부분에서 유래하는데, 착상동안 영양세포는 세포영양세포(cytotrophoblast)와 합포체영양세포(syncytiotrophoblast)로 분화하며, 후자는 자궁 내벽에 침입해 들어가 결국 모체의 피가 고이는 소혈을 형성한다. 이후 일차성 용모막용모가 이차성 용모막용모로 변화함에 따라 용모의 중심에는 간질이 형성되어 핵을 이루게 된다. 핵으로 혈관이 침입해 들어오게 되면 비로서 형성된 3차성 용모막용모는 용모막검사의 좋은 검체가 된다. 이중 세포분열이 왕성한 세포영양세포를 이용하여 바로 세포분열중기의 염색체를 관찰할 수 있는데 이렇게 배양없이 바로 염색체를 관찰할 수 있는 방법을 직접법(direct method)라 하며, 이에 반해 핵부위를 배양하여 검사를 하게 되는 방법을 장기배양법(long-term culture method)이라 한다. 기본적으로 용모막용모생검을 통해 염색체 결과를 얻으려면 이 두 가지 방법을 모두 이용하여 결과를 얻어야 하며, 이는 모체세포오염에 따라 결과의 오류를 확인할 수 있는 길이 된다.

용모막용모생검은 검사기 비교적 일찍 이루어지기 때문에 일찍 검사하여 일찍 결과를 얻게 됨에 따라 불안감 기간을 단축할 수 있고, 그 결과에 따라 외래에서 임신의 종결이

가능하여 임신부에게 주는 부담을 줄일 수 있다는 장점이 있다. 또한 용모막용모 조직으로부터 다량의 DNA를 바로 얻을 수 있기 때문에 양수천자를 이용하여 시행되는 분자유전학적 검사에 비해 배양기간이 없기 때문에 빠른 결과를 얻을 수 있다는 장점이 아울러 있다. 그러나 검사기술이 어려워 충분한 훈련이 되어 있지 않은 임상 의사가 시행할 경우 태아 소실의 가능성이 양수천자에 비해 높아 일반적으로 시행되기에는 기술적 난점이 있는 것이 사실이다. 또한 9주 이전에 너무 일찍이 검사가 이루어지면 사지단축현상(limb reduction phenomenon)⁹⁾이 발생하여 태아에게 치명적인 문제를 야기할 수도 있으므로 너무 일찍 검사를 시행해서는 안된다는 점도 유의해야 한다. 한편 이 검사로 인해 모체 혈청 내 AFP의 농도가 증가하기 때문에 검사 후 적어도 4주 이상 경과하여 신경관결손 검진을 위한 혈액검사를 시행해야 한다. 검사의 정확도는 양수천자를 이용한 염색체 검사와 비교하여 대동소이하나 태반 내 국한된 모자이시즘(confined placental mosaicism, CPM)이 존재하는 관계로 이런 경우 결과 분석에 난점이 있어 양수천자를 이용한 염색체 검사가 다시 이루어져야 하는 경우가 있다.

3) 제대천자

제대천자는 초음파 유도 하에 제대를 통해 태아의 혈액을 직접 채취하는 기술이다. 태아혈액은 염색체 검사의 경우 단지 수일 내에 결과를 얻어낼 수 있을 정도로 세포분열이 왕성하므로 임신 중기에 빠른 결과를 필요로 할 때 매우 유용한 방법이다. 주로 양수천자를 통한 염색체 결과가 모호할 때 이용되며, 태아 혈장 또는 혈액 세포의 생화학적 검사에 의해 밝혀질 수 있는 질환에 대해 DNA 검사가 불가능할 때 이용된다. 시술은 20주를 전후해서 하게 되는데 용모막검사와 마찬가지로 특별히 훈련되어 있지 않은 임상 의사가 검사하기에는 위험한 요소가 많고, 태아소실율도 2-3%에 달하므로 꼭 필요한 경우에 한정하여 시행되고 있다.

4) 태아내시경

태아내시경은 위에서 언급한 검사로 해결이 안될 경우 직접 자궁 내 태아에 접근하여 태아의 모습을 관찰하거나 태아의 조직을 떼어내는데 사용되는 방법이다. 가장 위험한 방법에 속하며, 태아소실율도 높은 편이어서 꼭 필요한 경우가 아니면 권해지는 방법이 아니다. 우리나라에서는 거의 이루어지지 못하고 있는 검사방법이다.

2. 비침습적 산전검사

1) 모체혈청 표지물질을 이용한 산전검진

태아가 개방형 신경관결손이 있는 경우 결손 부위를 통해 양수로 흘러나온 AFP가 양막이나 태반을 통해 임신부의 혈액 내로 흘러들어와 그 농도가 높아지는 것이 확인되어 1970년대부터 신경관결손의 검진에 이용되기 시작한 것이 산전검진의 시초가 된다. 이후 AFP의 감소가 다운증후군, 에드워드 증후군과 같은 염색체 이상이 있을 때 감소하는 경향을 보인다는 것이 알려진 이래 hCG 및 uE3 역시 이들 염색체 이상이 있을 때 특이하게 모체 혈청 내 농도 변화가 있다는 것이 확인되어 이 세 가지 표지물질(AFP, hCG, uE3)을 이용한 트리플검사가 1990년대에 들어 활성화되었다. 트리플 검사는 다운증후군의 발견율이 63%에 달해 AFP 단독(36%)으로 검진하는 것보다는 훨씬 높은 발견율을 보여 지난 10여년 이상 사용되어 왔다. 검사는 주로 태령 16-18주 사이에 이루어지나 23주까지 결과 분석이 가능하다. 이후 여러 태반관련 단백질이나 태아 단백질들이 이들 염색체 이상과의 관련성을 위해 조사되었으나 inhibin-A가 가장 일관되게 다운증후군 여부를 검진하는데 유용하다는 것이 확인되어 최근에는 트리플 검사에 inhibin-A가 추가되어 쿼드검사(quadruple test)가 이루어지고 있으며 다운증후군 발견율이 81%에 달한다. 여기서 임신 중기에 사용되어지는 표지물질의 면면을 보면 AFP는 신경관결손의 유일한 검진 표지물질일 뿐 아니라 다운증후군, 에드워드 증후군에 모두 이용될 수 있는 반면, hCG와 uE3는 다운증후군과 에드워드증후군에, 그리고 inhibin-A는 오직 다운증후군 검진에만 쓰여지고 있다는 점이 다르다. 한편 1990년대 들어 시행된 임신 초기검진은 태령 10-14주 사이에 PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) 및 hCG 표지물질과 초음파 소견인 후경부투명대(nuchal translucency, NT)를 함께 검진에 이용하는 것으로 쿼드검사에 필적하는 다운증후군 발견율을 보여 영국을 비롯한 유럽에서 많이 이루어지고 있으나 검사 후 고위험군으로 판정된 경우에 진단을 위해 행해져야 하는 임신초기의 진단방법인 융모막융모생검의 어려움으로 우리나라를 비롯하여 많은 나라에서 초기검진이 거의 이루어지지 않고 있는 실정이다. 최근에는 임신초기검진과 임신중기검진을 함께 고려하여 분석하는 방법들이 소개되고 있는데 통합적검사(integrated test), 순차적검사(sequential

test), 조건부검사(contingent test)¹⁰⁾가 그것들이다. 통합적 검사는 먼저 임신초기검진 때 PAPP-A와 NT를 측정하고 임신중기에 쿼드검사를 해서 임신중기 때 다운증후군 위험도를 계산하는 방식이다. 이에 반해 순차적검사는 먼저 임신초기검진(PAPP-A, hCG, NT)을 하고 고위험군 판정을 받으면 융모막검사를 해서 이상여부를 확인하고 저위험군으로 판정된 임신부들은 모두 임신중기에 쿼드검사를 하는 것이다. 이때 고위험군으로 판정을 받으면 양수천자를 통한 염색체 검사를 하게 된다. 마지막으로 조건부검사는 임신초기검진을 해서 고위험군으로 판정된 자들 가운데 최상위고위험군만 융모막검사를 하고 여기서 제외된 고위험군만 임신중기에 쿼드검사를 받게 되는 것이다. 이 방법은 임신초기검진에서 저위험군으로 판정된 사람들이 모두 임신중기검진을 받지 않게 되므로 앞서 얘기한 두 경우보다는 다운증후군 발견율이 다소 떨어진다는 단점이 있으나 많은 사람들이 중기검진을 다시 받지 않는다는 점에서 전체적으로는 경제적인 검사방법으로 여겨지고 있다. 하지만 향후 우리나라 검진 시장의 사정과 검진을 대하는 임신부들의 생각에 따라 알맞은 검진방법이 결정될 것으로 사료된다.

산전검진을 시행하면서 항상 문제가 되는 것은 검사에 임하는 임신부들과 그 가족들이 검진과 진단의 차이를 오해하고 있다는 것이다. 산전검진은 임신부의 혈청을 통해 실제 이상이 있을 가능성이 높은 자들을 선별하는 검사인데 마치 진단이 가능한 검사로 잘못 이해함으로써 검사 후 발견하지 못한 다운증후군에 대해 시비가 생기는 경우가 간혹 있다는 것이다. 이제는 실제 임상에서 이를 문제 삼는 경우는 많이 사라졌지만 유전상담을 하는 입장에 있는 사람으로서는 먼저 임신부가 이 검사의 의미를 오해하지 않도록 잘 설명하는 것이 무엇보다 중요하다. 또한 산전검진이 처음 이루어진 시기에는 고위험군으로 판정된 경우 진단적인 검사를 시행하지 않고 바로 임신중결로 가는 경우도 많았으나 이후 검진에 대한 인식이 정확해지면서 이런 현상은 많이 사라지게 되었다.

2) 초음파 검사

초음파 검사에는 일반초음파 검사와 고해상도 정밀초음파가 있다. 유전상담과 관련해서 언급하는 초음파는 고해상도 정밀초음파를 시행하는 것을 말하는데 초음파 기계의 발달로 과거에는 볼 수 없었던 태아의 미세한 부분까지 관찰이 가능해짐에 따라 태아의 형태학적인 비정상을 확인하기

위해 이제는 산전진찰에서 없어서는 안될 매우 중요한 검사가 되었다. 고해상도 정밀초음파의 경우 초기정밀초음파와 중기정밀초음파로 나뉘는데 전자는 태아의 후경부두명대, 코뼈, 심장판막기능, 태줄내 혈류 변화 등을 관찰하여 다운 증후군과 같은 염색체 이상이나 심장질환 등을 조기에 발견함을 목적으로 한다. 하지만 태아가 충분히 발달하여 크지 않았기 때문에 세밀한 형태학적인 비정상을 확인하기는 어려운 점이 있다. 중기정밀초음파는 초기정밀초음파에서 관찰할 수 없었던 형태학적인 비정상을 관찰하기에 적절한 크기로 성숙했기 때문에 최근에는 일반적으로 임신 중에 시행하는 검사가 되었다. 염색체 이상과 관련하여 발생하는 기형뿐만 아니라 염색체 이상과는 관련 없이 발생하는 많은 기형들이 검사 대상이 되며, 초음파 검사 결과 발견된 이상 소견에 따라 양수천자나 제대천자를 이용한 세포유전학적 검사나 분자유전학적 검사가 요구되기도 한다. 신경관결손과 같은 대표적인 다인자성 질환의 경우 산전검진 후 최종 진단을 위해 양수천자를 통한 AFP 및 acetylcholinesterase의 검사¹¹⁾가 이루어지나 정밀초음파를 통해 확실하게 진단되는 경우도 많다. 반성유전의 경우 특별한 진단방법이 없을 경우 태아의 성별을 감별하는 것이 중요하다.

산전검사를 위한 최신 기술

1. 착상 전 유전진단

착상 전 유전진단은 유전적 이상의 배경을 가지거나 부부 중 어느 한 사람이 염색체 이상을 가지는 경우에 체외수정 (IVF)을 통해 형성된 수정란에서 일부 세포를 떼어내어 (embryo biopsy) FISH (fluorescent in situ hybridization) 방법이나 PCR 등의 분자유전학적 방법을 이용하여 수정란의 이상 여부를 확인한 다음 정상으로 판정된 배아를 자궁에 이식함으로써 우려하는 유전질환이나 염색체 이상을 피하여 정상적인 태아의 임신을 목적으로 하는 최신 방법이다. 이 방법은 임신중절을 반대하는 부부와 그들의 출생아가 특별한 유전질환이나 유전인자적 이수성의 위험이 증대된 경우에 선택할 수 있는 대체적인 방법으로 발전되어 왔다¹²⁾. 현재 많은 단일유전자 질환이 대상이 되고 있으며, 염색체의 구조적 이상 특히 전위(translocation)나 역위(inversion) 등의 경우에서 많은 경험이 축적되어 가고 있으며, 일반 체외수정 과정에서도 aneuploid로 인한 임신실패를 극복하기 위

해 착상전유전검진(preimplantation genetic screening, PGS)으로까지 확대되고 있는 실정이다.

2. 모체 혈액 내 태아 세포 혹은 DNA를 이용한 검사

모체혈에서 적은 수의 태아세포를 확인한 이래 이들 태아세포의 분리는 유전인자적인 분석뿐만 아니라 단일유전질환의 비침습적인 산전진단이 가능하다는 것을 보여주었다. 여러 가지 태아세포유형이 단일 유전인자 항체법을 이용하여 모체혈에서 발견된다. 그러나 이 방법은 지금까지 연구되어 온 바에 따르면 검사에 필요한 이상적인 태아세포를 확인하는데 난점이 있어 최근에는 plasma DNA나 RNA를 이용하는 방법으로 전환되어 가고 있다. 실제 임상에서 유용하게 이용되려면 아직도 해결해야 할 많은 문제점이 있는 검사분야이다.

임상검사

1. 산전진단을 위한 세포유전학

1) 산전진단을 통해 확인되는 흔한 염색체 이상

산전진단을 받는 산모의 대부분은 염색체 이상이 있는 태아를 분만할 가능성이 높기 때문에 검사를 받게 된다. 가장 흔한 염색체 이상은 염색체 21번이 3개(삼체성; trisomy)가 되는 다운 증후군이나 이외에도 에드워드 증후군(trisomy 18)과 파타우 증후군(trisomy 13), 성염색체 이상 등도 드물지 않게 발견된다. 이러한 염색체 이상은 가족들의 감정상태를 파악해 가면서 그들이 알아들을 수 있는 수준에서 일방적으로 사실을 통고하는 방법이 아닌 스스로 그것을 이해하고 극복해 나갈 수 있는 방법을 통해 알려주도록 한다. 태아 염색체 검사에서 여러 cell line이 한 개체에 존재하는 모자이크 형태의 염색체 이상(fetal chromosome mosaicism)이나 유전적인 것이 아니고 수태과정에서 새로이 발생한 구조적 이상(de novo structural rearrangement), 그리고 46개 이외의 염색체가 존재하는 숫적 이상(supernumerary chromosome)은 유전상담 시 특히 어려운 면이 있다. 진성 모자이시즘(true mosaicism)은 양수세포에서 이루어지는 염색체 검사 1,000건 당 1-3건에서 발견되는데 표현형 상 기형을 초래할 가능성이 있다. 진성 모자이시즘은 적어도 두개 이상의 colony에서 똑같은 염색체 이상이 2개 이상 발견되는 경우

로 오직 한개의 colony에서 똑같은 염색체 이상이 발견되는 가상 모자이시즘(pseudomosaicism)과는 구별된다. 가상 모자이시즘은 태아에 특별한 문제를 초래하지 않고 단지 양수 세포 배양 상 나타나는 artifact나 태반에만 것으로 실제 분석에서 이 두 가지를 구별하는 것은 태아의 예후를 결정하는 것이 되므로 매우 조심해야 되는 부분이다. 부모로부터 유전된 것이 아닌 수정이나 그 이후에 발생(de novo)한 균형상태의 상호전위(reciprocal translocation)나 역위(inversion)는 상담이 더욱 어려운데 염색체가 균형상태에 있게 되면 거의 대부분 표현형 상 특별한 문제가 없이 정상으로 태어나게 된다. 그러나 매우 드물지만 사소한 선천성 기형이나 학습장애 등의 문제를 일으키는 경우가 있어 이에 대한 유전상담은 이루어져야 한다. 한편 정상의 변이라고 할 수 있는 다형성증(polymorphism)에 해당하는 염색체 모양이 관찰될 경우 부모의 염색체 검사를 권하여 부모 중의 어느 한 사람이 태아와 똑같은 염색체 결과를 얻게 되면 선천성 기형 가능성이 증가하는 것은 아니라고 안심시킬 수 있다.

2) 초음파 검사로 의심하게 되는 염색체 이상

초음파 상 기형이 발견된 경우에는 산모에게 그 자리에서 초음파 상 관찰된 소견을 바로 같이 보면서 설명하여 주는 것이 좋다. 상담자는 산모들이 너무 놀라 깊은 좌절감과 우울증에 빠지는 경우가 대부분이므로 이들을 잘 위로하여 그들로부터 필요한 정보만 얻으려고 힘쓰지 말고 그들을 정신적으로나 방법론적으로 도와줄 수 있는 노력을 게을리 하지 말아야 한다. 이렇게 발견된 기형에서는 염색체 이상이 많기 때문에 염색체 검사를 받도록 권하여야 한다(Nyberg and et al., 1990)¹³⁾. 만일 염색체 이상 여부에 따라 분만 방식을 결정하기 위해서는 제대천자(cordocentesis)나 태반생검(placental biopsy)을 시행하여 결과를 빨리 얻을 수 있도록 한다. 정상적인 경우에도 관찰되어질 수 있는 맥락총 낭종(choroid plexus cyst)과 같은 미미한 변화는 염색체 검사와 초음파를 통한 추적 검사를 통해 안심시키는 것이 바람직하다(Nicolades, 1986)¹⁴⁾.

3) 산전진단에서 확인되는 다인자성 질환

다인자성 원인에 의해 발생하는 질환들은 환경적인 요인과 다수의 유전자가 서로 반응하여 나타나는 결과로서 대표적인 질환은 신경관 결손, 구개순과 구개열, 선천성 심장 기형 및 유문협착증 등이 있다. 광범위하게 가족력과 질환자

의 의무기록을 확인하여야 하며 가족력이 없다고 하더라도 유전적 요인이 없다고 판단해서는 안된다. 또한 산과력을 잘 살펴보아 임신 중에 가능한 기형발생물질에 노출되지 않았는지 여부도 따져보아야 한다. 만일 다태임신의 경우 기형발생물질에 노출되었던 경험이 있었던 경우 두 태아가 모두 관련된 기형을 보인다면 이것은 유전적 요인에 의해 발생하였다고 보는 것보다는 기형발생물질에 대한 감수성이 증가되어 있다고 보는 것이 타당할 것이다. 같은 기형이 다른 원인에 의해 발생하는 경우도 있는데 어떤 특별한 가계에서 유전적인 원인에 의한 것이라고 단정할 수 없는 경우 유전상담 시 재발 가능성에 대해서는 경험적으로 쌓여진 자료를 이용하여 하는 수밖에 없다(Burton, 1979)¹⁵⁾. 과거에 이상이 있는 아이를 분만한 부부에서 다시 그와 같은 아이를 낳을 확률은 3-4% 정도로서 산발적으로 발생할 수 있는 확률보다는 높고 멘델의 법칙을 따르는 경우보다는 낮다. 다인자성 질환은 가족 중에 그와 같은 질환이 여럿 있는 경우 재발 가능성이 증가하며, 이환자와 촌수가 멀어질수록 가능성이 감소한다. 부모가 근친결혼을 한 경우 공통적으로 가지게 되는 유전자가 많아지므로 그들 유전자 중의 상당수는 그들 자손에서 다인자성 질환이 발생할 가능성이 높아지게 된다(Baird and et al., 1982)¹⁶⁾. 많은 다인자성 질환에서는 겉으로 나타나는 표현형의 정도에 차이가 있게 되는데, 이환자의 기형 정도가 심한 가족에서는 다시 발생할 가능성이 더욱 높아지게 된다. 한편 다인자성 질환이 어느 한쪽 성(sex)에 더 많이 발생하기도 하는데 이환자가 반대성에서 발생하였다면 재발 가능성은 더 증가한다.

4) 불임 및 불임시술과 관련한 염색체 이상

불임의 경우 염색체 검사는 그 원인을 밝히는데 있어 매우 중요한 부분을 차지하는데, 특히 무정자증인 남자의 경우 약 15% 정도가 염색체 이상일 정도로 염색체 이상이 차지하는 중요성은 매우 크다(Bourrouilliu and et al., 1985)¹⁷⁾. 염색체 이상으로 발생하는 불임의 경우 성염색체 이상이 차지하는 비율은 매우 큰데, 남자에게 있어서는 47,XXY; 46XY/47,XXY; 47,XYY; 46,XY/47,XYY들이 가장 흔한 염색체 이상이며, 여자에게 있어서는 터너 증후군(45,X)이 가장 흔하다. 균형상태의 구조적 이상(balanced structural rearrangement)은 일반적으로 자연유산이 되거나 표현형 상 이상이 있는 자손을 낳을 가능성이 높지만 남자에 있어 염색체의 이러한 복잡한 구조적 이상은 불임을 야기할 수 있

다. 염색체 이상으로 말미암아 불임이 된 부부들은 몹시 좌절감에 빠지는 경우가 대부분이므로 이들을 격려하고 이에 대처할 수 있는 방법 즉 비배우자간 인공수정이나 공여정자를 이용한 시험관아기 또는 입양 따위를 이해시켜 도움이 될 수 있도록 한다. 만일 이런 염색체 이상이 있는 부부가 임신을 하였을 경우에는 반드시 산전진단을 통한 염색체 검사를 하도록 권하여야 하며, 남성불임이 원인이 되어 체외수정 시 미세조작(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)을 한 경우 성염색체 이상이 자주 발견되므로 이런 경우에도 염색체 검사를 받도록 권하도록 한다.

5) 산전염색체 분석의 문제점

(1) 모자이시즘

모자이시즘은 한 개체에서 두 개 이상의 세포주(cell line)가 존재함을 의미한다. 배양한 태아세포에서 모자이시즘이 발견되었다면 관독에 문제가 있을 수 있으며 태아가 모자이시즘인지 혹은 임상적 의미가 있는지 관찰이 필요하다. 보통 양수나 융모막용모의 배양에서 관찰되는 모자이시즘은 다음과 같이 세 가지가 있다.

① True mosaicism

서로 다른 일차 배양에서 다른 세포 콜로니가 확인되는 경우를 말한다. 배양 시 확인되는 true mosaicism은 태아에서 실제 고위험성을 동반하기 때문에 필히 출생 후 재확인이 필요하다.

② Pseudomosaicism - 대개는 무시되어질 수 있는 하나의 비정상 세포

③ 단일 일차 배양에서만 여러 가지 세포들이나 세포의 콜로니들이 나타날 때를 말하며 대개는 관독이 어렵고 일반적으로 배양에서 나타나는 pseudomosaicism으로 생각한다.

(2) 배양실패 혹은 재확인을 위한 추가검사가 필요한 경우

태아에서 이상이 발견되었을 때 임신의 종결을 염두에 둔다면 언제 가장 빨리 가능한지에 대한 정보를 제공받을 수 있어야 한다. 이것은 산전 진단이 항상 시간이 많이 소비되고 낮기는 하지만 실패의 가능성도 있기 때문이다. 융모막용모생검 후 배양에 실패하였을 경우 시기적으로 가능하다면 다시 융모막검사를 할 수도 있으나 대개는 그 시기를 넘기게 되므로 양수천자로 대처하는 경우가 많게 된다. 양수검사 역시 실패하였을 경우 다시 양수천자를 시도하게 되지만 제

대천자를 시도하는 것이 더 나을 것으로 생각되는 상황에서는 제대천자를 권하게 된다. 한편 배양이 진행되어 검사가 성공적으로 이루어졌다고 하여도 결과가 모호한 경우 재확인을 위해 추가검사가 필요할 수도 있다. 융모막용모생검에서 확인되는 모자이시즘의 경우 70% 정도가 위양성이므로 이의 확인을 위해 양수천자를 시행하여야 한다. 양수천자를 통한 염색체 검사 결과에서 발견되는 모자이시즘의 경우도 30% 정도에서는 위양성이므로 이의 확인을 위해 양수천자를 재시행하여 결과를 비교하거나 제대천자를 시행하여 최종 확인해야 한다.

(3) 예기치 않은 염색체 이상 소견들

때때로 이수성을 진단하기 위한 산전 염색체 분석은 몇몇 드문 염색체 소견을 보여준다. 예를 들어 혼한 변이를 갖는 정상 염색체, 희귀한 재배열, 표지염색체 등이다. 그런 경우에는 태아에서 이것을 발견하는 것은 염색체 핵형이 알려지기 전까지 추정될 수 없기 때문에 부모 양자에서 태아에서 확인되는 소견들이 유전적인 것인지 아닌지를 결정하기 위해 검사되어야 한다. 불균형적인 염색체 구조적 배열은 심각한 태아 기형을 유발하기 때문이다. 만일 정상에서는 흔히 관찰되지 않는 구조적 변화가 보인다면 부모의 염색체 검사를 통해 정상의 변이에 해당하는지 실제 임상적으로 문제가 될 수 있는 경우인지를 확인해야 한다. 부모 중 어느 한 사람에서 이러한 구조적 변화가 확인되고 그 부모가 지금까지 살아오면서 별다른 문제점을 갖고 있지 않다면 태아에서 그로 인한 문제는 걱정하지 않아도 될 것이다.

2. 대사성 질환의 생화학적 분석 및 DNA 검사

100여개 이상의 대사성 질환들은 출생 전 융모막용모 및 양수세포의 배양으로 분석이 가능하다. 그리고 몇몇 질환들에서 양수 내의 물질을 분석함으로써 직접적으로 확인될 수 있다. 대부분의 대사성 질환들은 보통 사람들에게는 희귀하지만 높은 재발성의 위험성(25%)을 가지고 있다. 그 이유는 대개의 경우 상염색체 열성이기 때문이다.

3. 산전진단을 위한 DNA 분석

분자유전학적인 기술의 발달과 인간게놈프로젝트에 따른 많은 질환들의 원인분석이 가능해짐에 따라 이전에는 진단할 수 없었던 많은 질환들이 DNA 분석에 의해 가능하여졌다. DNA분석은 상당히 연관된 표지자(marker)나 돌연변이를 직접 확인함으로써 가능하다.

결 론

산전검사는 검진분야와 진단분야가 빠르게 변모하고 있는 새로운 의학분야이다. 따라서 의료진은 올바른 유전상담을 위해 새롭게 검사가 가능해진 질환 및 그를 진단하는 검사방법에 대한 정확한 이해가 항상 요구된다. 의료진의 단일한 상담태도나 부정확한 상담내용으로 인해 산전검사의 대상이 되는 가족들에게 돌이킬 수 없는 선택이 이루어지지 않도록 항상 최신 정보를 알아야 한다. 그럼으로써 유전적 이상에 대한 위험성을 가진 아이들의 부모들에게 건강한 아이를 가질 수 있는 기회를 제공하여야 한다는 책임감을 갖고 유전상담에 임하여야 한다.

참고문헌

- 1) Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Hebd Seances Acad Sci 1959;248:1721-2.
- 2) Thompson & Thompson 의학유전학 편찬위원회 편. 의학유전학. 도서출판 정담 2002;359-71.
- 3) Reo AM, Shru N. From new screens to discovered genes: the successful past and promising present of single gene disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007;145:77-86.
- 4) Lambert-Messerlian, Canick JA. Clinical application of inhibin a measurement: prenatal serum screening for Down syndrome. Semin Reprod Med 2004;22:235-42.
- 5) Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999;341:461-7.
- 6) Alfirevic Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000077
- 7) Shaffer LG, Bui TH. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007;145:87-98.
- 8) Zimmermann B, Levett L, Holzgreve W, Hahn S. Use of real-time polymerase chain reaction for the detection of fetal aneuploidies. Methods Mol Biol 2006;336:83-100.
- 9) Chen CP, Liu FF, Jan SW, Lin SP, Lan CC. CVS-exposed limb deficiency defects with or without other birth defects: presentation of six cases born during a period of nine years. Am J Med Genet 1996;63:447-53.
- 10) Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. Prenat Diagn 2006;26:769-77.
- 11) Smith AF. Amniotic fluid acetylcholinesterase assay and the antenatal detection of neural tube defects. Clin Chim Acta 1982;123(1-2):1-9.
- 12) Maroulis GB, Koutlaki N. Preimplantation genetic diagnosis. Ann N Y Acad Sci 2006;1092:279-84.
- 13) Nyberg DA, Mahoney BS, Lathy DA. Sonographic abnormalities and Fetal Chromosome Anomalies. Genetics Northwest, Pacific Northwest Regional Genetics Group. Eugene, Oregon, Oregon Health Science University 1990; 5:1.
- 14) Nicolades KH, Rodeck CH, Gosden CM. Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations. Lancet 1986;i: 283.
- 15) Burton BK. Recurrence risks for congenital hydrocephalus. Clin Genet 1979;16:47.
- 16) Baird PA, McGillivray B. Children of incest. J Pediat 1982;101:854.
- 17) Bourrouillou GP, Colombies, Dastugue N. Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. Hum Genet 1985;71:366.