

## 자연 유산 수태산물의 세포유전학적 분석

원광보건대학 임상병리과<sup>1</sup>, (주)젠디스 연구개발부<sup>2</sup>

오 현 숙<sup>1</sup> · 황 시 목<sup>1</sup> · 권 경 훈<sup>2</sup>

### A Cytogenetic Analysis of Abortus with Spontaneous Abortion

Hyun-Sook Oh<sup>1</sup>, Si-Mok Hwang<sup>1</sup>, and Kyung-Hun Kwon<sup>2</sup>

*Department of Clinical Laboratory Science, Wonkwang Health Science College Iksan 570-750, Korea<sup>1</sup>  
Division of Research and Development, GenDix, Inc., Seoul 110-510, Korea<sup>2</sup>*

Chromosomal abnormalities of abortus have also been used to investigate the most common etiology of spontaneous abortion, but the frequency and the types of spontaneous abortions have also demonstrated considerable variation among in different countries and races. A cytogenetic analysis of 75 abortuses was performed at the GenDix, Inc. from January, 2006 to December, 2007. The frequency of chromosome abnormalities in abortus was 32.0% (24/75 cases). Among the chromosomal abnormalities, trisomy was 62.5% (15/24 cases) and the most frequent trisomy was trisomy 21 with 26.6% (4/15 cases). The average maternal age of normal and abnormal karyotypes was 34.1±3.3 and 34.3±3.3. Cytogenetic analysis of abortus is important for diagnosis and genetic counseling for parents with spontaneous abortion.

**Key Words** : Chromosome, Karyotype, Cytogenetic analysis of abortus, Spontaneous abortion

### I. 서 론

유산이란 태아가 생존 가능한 시기 이전인 20주 이전에 임신이 종결되는 것으로 임상적으로 진단된 임신의 약 15~20%에 달하며 가장 유산되기 쉬운 시기는 임신 2~3개월 경으로써 전체의 60~80%가 이 시기에 일어난다(Pezeshki 등 2000). 즉, 임신 초기일수록 일어나기 쉽고, 태반이 완성되는 임신 5개월 이후에는 잘 일어나지 않는다. 자연 유산의 원인으로는 불분명한 경우가 많고 태아 감염이나 면역학적

요인, 약물이나 환경오염 등 여러 요인들이 있으나 그 중 약 50~60%가 염색체 이상에 기인한 것으로 보고되면서, 이로 인한 수정란의 유전적 이상이 배아 발달의 이상을 초래하고 그 결과 자연 유산을 초래하는 가장 흔한 원인으로 알려져 있다(Eiben 등 1990). 자연 유산이 2회 이상 반복되는 습관성 반복 유산의 경우에는 부모의 염색체 이상도 자연 유산의 원인이 될 수 있다(Bricker와 Farquharson, 2002). 이러한 부모의 염색체 이상들은 자연 유산을 유도할 뿐 아니라 태아의 기형이나 정신지체 등과도 관련이 있기 때문에 반복적으로 자연 유산이 되는 부부는 염색체 검사가 필수적이라 할 수 있다(Sato 등 1992). 자연 유산 수태산물의 세포유전학적 연구는 염색체 이상의 빈도와 유형을 관찰함으로써 태아의 손실에 미치는 영향과 차기 임신의 상담에 유용한 정보를 제공

교신저자 : 오현숙, (우)570-750, 전북 익산시 신룡동 344-2 원광보건대학 임상병리과  
TEL : 063-840-1210, 011-9629-9178  
E-mail : hsoh@whhc.ac.kr

할 수 있기 때문에 임상적으로 매우 중요하다고 할 수 있다 (Qumsiyeh 등 2000).

이에 본 연구는 산모의 동의서를 받은 자연 유산 수태산물에 대한 염색체 분석을 실시하여 염색체 이상의 발생 빈도와 유형을 분석하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2006년 1월부터 2007년 12월까지 2년 동안 수도권 지역의 산부인과에서 (주)젠디스 세포유전학 연구실로 염색체 검사를 목적으로 수탁한 자연 유산 수태산물 75 예의 염색체 분석을 시행하여 핵형의 이상 유무를 관찰하였다.

### 2. 연구 방법

자연 유산 수태산물 조직을 0.9% 생리식염수로 세척한 후, 2 mL의 BIOAMF-2(Biological, Inc., Kibbutz Beit Haemek, Israel) 배양액에 넣고 멸균된 해부용 칼로 잘게 잘라 세포 부유액을 만들어 2 개의 조직 배양 플라스크(25 cm<sup>2</sup>, Corning)에 나누어 넣고 5 mL의 배양액을 첨가하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다. 약 5~7일 후 세포의 부착 여부를 확인하고 세포가 충분히 배양될 때까지 배양액을 교환해주며 계속 배양하였다. 배양 종료 2 시간 전에 각 배양 용기에 0.2 mL colcemid 용액(10 µg/mL, GibcoBRL)을 첨가하고 37°C 배양기에 두었다. 배양액을 제거하고 0.075 M KCl 저장액을 첨가한 후 cell scraper로 세포를 회수하여 15 mL conical tube로 옮겨 조심스럽게 섞어주고 37°C 배양기에 20분간 두었다. 고정액(methanol : acetic acid=3 : 1) 1 mL 을 넣어 섞어준 후 원심 분리하여 상층액을 제거하였다. 고

정액 3 mL을 넣고 4°C 에서 20 분 동안 냉장 보관하였다. 고정 과정을 한번 더 반복하고 원심 분리하여 슬라이드를 제작 하였다. 만들어진 슬라이드는 1 시간 고온 건조 시킨 후 50% 과산화수소 용액에 3 분 처리하고 다시 1 시간 동안 고온 건조하였다. 건조된 슬라이드는 0.025% trypsin과 10% Giemsa용액으로 염색(GTG banding)하여 현미경으로 증기상 세포를 관찰하였다.

염색체 핵형 분석은 ChIPS-Karyo(GenDix, Inc., Seoul, Korea)를 사용하였다. 염색체의 분류 및 명명법은 ISCN 2005(International System of Human Cytogenetic Nomenclature)의 규정을 따랐다.

## III. 결 과

대상 산모의 연령 분포는 26~44 세였으며, 30~34 세 연령군에서 52.0%(39/75 예)의 가장 높은 빈도로 자연 유산되었으며 염색체 정상군의 평균나이는 34.1±3.9 세이고 이상군의 경우는 34.3±3.3 세로 평균나이에 거의 차이가 없었다. 자연 유산 수태산물의 임신 주수 분포는 6~21 주였고 8~11 주 사이가 46.7%(35/75 예)로 가장 많았으며 염색체 이상의 빈도 역시 37.1%(13/24 예)로 가장 높았다(Table 1).

총 75 예의 자연 유산 수태산물의 염색체 핵형 분석 결과 염색체 이상 빈도는 32.0%(24/75 예)였다(Table 2). 염색체 이상을 유형별로 보면 수적 이상은 28%(21/75 예)였으며, 삼염색체성(trisomy)이 염색체 이상 중 62.5%(15/24 예)를 차지했고 45,X가 3 예로 그 다음을 차지했다. 이 외에 47,XXX,inv(9)가 1 예, 47,XXY가 1 예, 45,XY,-13가 1 예였으며, 46,XX,t(13;17)의 상호전좌가 1 예, 45,X/46,XX의 모자이크증(mosaicism)이 1 예, 46,XX,inv(9)의 역위가 1 예 있

Table 1. Clinical characteristics of patients with abortion

Maternal age	Gestational week					Total (%)
	< 8	8~11	12~15	16~19	≥20	
25~29	0	5	2	0	0	7 (9.3)
30~34	4	17	15	3	0	39 (52.0)
35~39	4	11	6	0	1	22 (29.4)
≥ 40	1	2	4	0	0	7 (9.3)
Total (%)	9 (12.0)	35 (46.7)	27 (36.0)	3 (4.0)	1 (1.3)	75 (100.0)

**Table 2.** Cytogenetic karyotyping results of abortus

Karyotype	No. of abortuses		Total (%)
	Male	Female	
Normal	10	41	51 (68.0)
Abnormal	10	14	24 (32.0)
Chromosomal aneuploidy			
Trisomy	(9)	(6)	(15)
Monosomy 13		(1)	(1)
45,X		(3)	(3)
47,XXX		(1)*	(1)
47,XXY	(1)		(1)
Reciprocal translocation			
46,XX,t(13:17)		(1)	(1)
mosaicism			
45,X/46,XX		(1)	(1)
Inversion		(1)**	(1)
Total	20	55	75 (100.0)

\*47,XXX,inv(9)

\*\*46,XX,inv(9)

었다(Table 2). 9번 염색체 역위의 경우 부모 검사에서 47,XXX,inv(9)은 부계유전이었고 46,XX,inv(9)은 모계유전으로 확인되었다.

삼염색체성 이상 중에서 각각의 염색체별 분류를 보면 21번 삼염색체성인 다운증후군이 26.6%(4/15 예)로 가장 빈도가 높았고, 22번 삼염색체가 20.0%(3/15 예), 20번 삼염색체가 13.3%(2/15 예)였으며, 나머지 염색체(2, 4, 5, 13, 16)들에서 각 1 예씩 있었고, 6번과 21번의 이중 삼염색체성도 1 예 있었다(Table 3).

#### IV. 고 찰

전체 자연 유산의 약 50~60%가 태아의 염색체 이상에 기인하여 발생하지만, 염색체 이상이 있는 경우는 대부분 자연 유산되고, 0.5%만이 신생아에서 염색체 이상으로 발현된다고 알려져 있다(Eiben 등, 1990). 반복 자연 유산에 대한 염색체 분석은 염색체 이상으로 인한 반복 자연 유산의 가능성이 제기되면서 습관성 유산의 산모 또는 남편의 염색체 이상이 있음을 보고하였다(Shelton 등, 1994). 초기 자연 유산된 태

**Table 3.** Characteristics of abortus in 15 cases of trisomy

Chromosome	No. of abortuses		Total (%)
	Male	Female	
2		1	1 (6.7)
4	1		1 (6.7)
5	1		1 (6.7)
13		1	1 (6.7)
16		1	1 (6.7)
20	2		2 (13.3)
21	3	1	4 (26.6)
22	1	2	3 (20.0)
Double trisomy	1		1 (6.7)
Total	9	6	15 (100.0)

아 조직의 세포유전학적 검사 결과 염색체 이상의 빈도가 높게 나타나는 추세인데(Ford 등, 1996) 아마도 태아의 염색체 이상 및 기형 등이 유산의 원인으로 차지하게 되는 비율이 높을 것이다.

자연 유산의 염색체 이상 유형으로는 정상 세포의 이배수(diploid)보다 수가 많거나 적은 수적 이상과 염색체의 결실, 전좌나 역위로 유래되는 구조적 이상 등이 있다. 수적 이상에는 이수성(aneuploidy)과 다배수성(polyploidy)이 대부분으로(Griebel 등, 2005) 이들의 빈도는 문헌마다 참고한 자료 분석의 한계성 때문에 각기 차이가 있다.

본 연구에서는 자연 유산 수태산물의 염색체 이상 중 가장 많은 빈도를 차지한 것은 삼염색체의 삼염색체성 질환으로 62.5%(15/24 예)였다. 이러한 결과는 외국의 보고와 대동소이한 결과이나 외국의 보고에 의하면 다배수체의 빈도가 더 높는데 비해 본 연구에서는 21번 삼염색체성인 다운증후군이 많아서 전체 염색체 이상 중 16.7%(4/24 예)에 달하는 것으로 분석되었다. 그 다음으로 22번 염색체의 삼염색체성 질환이 높은 빈도를 보였는데 이러한 결과는 외국의 결과 보고와 거의 비슷하였다(Eiben 등, 1990). 자연 유산 수태산물의 염색체 이상은 부모 염색체에 기인되는 경우도 있으나 그 보다는 난자나 정자의 유사분열 및 감수분열 과정의 이상으로 초래되는 경우가 많이 있다. 염색체 분열 과정에서 염색체 이상을 일으킬 수 있는 환경에 노출되어 발생되기도 하며 부모 염색체는 정상이지만 유전인자의 불균형에 기인되는 경우도 있게 된다. 자연 유산 환자 중에는 유산 수태산물의

염색체 이상시 임신 주수와 산모의 연령도 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 산모의 나이가 많을수록 염색체 이상의 빈도가 높다고 보고되고 있는데 이는 난소에서 감수분열의 빈도가 증가되기 때문이라고 추정되고 있다(Eiben 등, 1990). 하지만 본 연구의 결과에서는 산모의 나이와 염색체 이상의 통계학적 유의성은 없었다.

습관성 반복 유산은 임신 24 주 미만에서 2번 이상 연속되는 자연 유산으로 정의되며(Bricker 등, 2002) 습관성 유산을 유발하는 원인으로 알려진 것은 내분비적 원인, 면역학적 원인, 해부학적 원인, 유전학적인 원인으로 구분되지만 정확한 병태 생리학적인 기전은 정확히 규명되지 않은 상태이다(Stirrat, 1990). 염색체 이상과 산과력의 관계를 보면 유산의 경험이 다수인 경우 염색체 이상 빈도가 높음을 알 수 있는데, 본 연구의 결과를 보면 습관성 반복 유산을 의뢰 사유로 시행된 경우, 41 예 중 17 예가 염색체 이상으로 41.5%를 차지하였다. 염색체 이상의 70.8%(17/24 예)는 습관성 반복 유산의 수태산물의 결과였다. 따라서 태아 염색체 이상 유무와 관계없이 원인을 알 수 없는 습관성 반복 유산의 원인을 규명하기 위해서는 유산아 부모만의 염색체 분석을 시행하는 것보다는 유산 수태산물과 그 부모의 염색체 검사를 통한 세포유전학적 분석이 필요하다고 하겠다.

유산이 되는 원인은 아주 다양하여 아직 정확하게 규명된 것은 없지만 본 연구에 의하면 삼염색체성의 빈도가 높았고 그 중에서도 21번 염색체의 삼염색체 빈도가 높았으므로 향후 고령 임신에서도 많이 나타나는 다운증후군의 많은 연구가 필요할 것이라 사료된다. 또한 자연 유산 및 계류 유산을 포함한 모든 유산의 수태산물에 대해서 연구 목적으로 조직 염색체 검사를 하는 것이 어렵기 때문에 향후, 좀 더 많은 연구 자료가 수집되어야만 세포유전학적 분석으로 그 정확한 빈도와 유형을 알 수 있을 것이다.

### 감사의 글

본 논문은 2008년도 원광대학 연구비 지원에 의해 연구됨.

### 참 고 문 헌

1. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 17:1345-1350, 2002.
2. Eiben B, Bartels I, Bhr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmers R, Rauskolb R, Hansmann I. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 47:656-663, 1990.
3. Ford JH, Wilkin HZ, Thomas P, McCarthy C. A 13-year cytogenetic study of spontaneous abortion: clinical applications of testing. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 36:314-318, 1996.
4. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 72:1243-1250, 2005.
5. Pezeshki K, Feldman J, Stein DE, Lobel SM, Grazi RV. Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril* 74:504-508, 2000.
6. Qumsiyeh MB, Kim KR, Ahmed MN, Bradford W. Cytogenetics and mechanisms of spontaneous abortions: increased apoptosis and decreased cell proliferation in chromosomally abnormal villi. *Cytogenet Cell Genet* 88:230-235, 2000.
7. Sato K, Kojima T, Izuta M, Miyakawa T, Takahashi K, Tametika S, Kasai T, Ogawa K, Shioda K. Clinical course of early fetal loss and its chromosomal characteristics. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 18:131-138, 1992.
8. Shelton AJ, Harger JH, Dorman JS, Kuller LH, LaPorte RE, Gill TJ 3rd. Association between familial autoimmune diseases and recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 32:82-87, 1994.
9. Stirrat GM. Recurrent miscarriage; definition and epidemiology. *Lancet* 348:1402-1406, 1990.