

체외수정 및 배아이식술후 자연유산된 삼염색체-16 1례

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

송인옥 · 정혜원 · 손영수 · 전선희 · 우복희 · 오승은

= Abstract =

A Case of Trisomy 16 was Discovered with Missed Abortion after in Vitro Fertilization and Embryotransfer

In Ok Song · Hye Won Chung · Young Soo Son · Sun Hee Chun
Bock Hi Woo · Seoung Eun Oh

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University

We experienced a case of trisomy 16 discovered with missed abortion in pregnancy achieved by IVF-ET. Spontaneous abortion rate after IVF-ET was higher than normal pregnancy. Chromosome anomalies had been reported in spontaneous abortions after IVF-ET. We had attempted to karyotype which miscarried gestational 8 weeks, and the result was found trisomy 16. So we reported the case with a brief review of literatures.

서 론

1965년 Edwards¹⁾에 의해 처음으로 인간에서의 체외수정이 시도된후 1976년 Steptoe와 Edwards²⁾는 자연배란주기에서 난자를 채취하여 체외수정 한 다음 자궁내에 이식하여 첫 체외수정아를 탄생시켰고 그 이후로 체외수정 및 배아의 자궁내 이식은 불임증 치료의 한 방법으로 널리 시술되고 있다. 그러나 체외수정 시술시 발생하는 자연유산율은 자연배란주기 임신에 의한 자연유산율보다 일반적으로 더 높은 것으로 보고되어 왔으며³⁾ 이러한 체외수정시의 자연유산증 3/4이상이 임신 12주 이전에 일어난다고 한다. 이러한 높은 자연유산율에 대한 원인중의 하나로 염색체이상 이 관여된다는 보고⁴⁾⁵⁾가 있어 왔다.

체외수정 및 배아의 자궁내 이식술후 염색체 이상이 나타나는 경우 그 원인 및 관련 요인들에

대해서는 아직 확실히 정립된 이론은 거의 없는 실정이다. 따라서 저자들은 체외수정 및 배아이식술후 무배아란(blighted ovum)으로 임신 8주에 계류유산으로 진단되어 소파술을 시행한 태아의 염색체 분석에서 16 삼염색체로 밝혀진 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 오○수, 35세, 주부.

월경력 : 초경은 14세, 주기는 28일형, 기간은 7일로 월경불순이나 월경중간 출혈은 없었음.

기왕력 및 가족력 : 가계에 대한 질문 조사상으로는 양 가계가 모두 정상인 이었으며 현재 환자 연령은 35세, 남편은 45세로 7년전 제왕절개술로 정상남아를 분만하였으며 6년전 복강경하에 전기소작으로 양측 나팔관 결찰술을 시행하였다.

현병력 : 교통사고로 아이가 사망한 후 난관요인으로 체외수정 및 배아의 자궁내 이식을 시술하였다.

배란유도는 월경 제 3일과 4일에 1일 2앰플의 난포자극호르몬(Follicular Stimulating Hormone, 이하 FSH로 약함) 오전에 투여하고 인간폐경성선자극호르몬(Human Menopausal Gonadotropin, 이하 HMG로 약함) 2앰플을 오후에 주사하였으며 5일째부터는 HMG만 주사하여 총 16앰플을 투여하였고 월경 9일째 혈중 난포호르몬(E_2) 농도가 741.31pg/ml이며 가장 큰 난포의 직경이 17.5mm 이어 융모성 성선자극 호르몬 Human Chorionic Gonadotropin, 이하 hCG로 약함) 10000IU를 투여하였다.

hCG투여후 35시간에 난자 흡인술을 시행하여 3개의 성숙난포를 얻었고 5시간후 남편의 정자와 수정시켰다. 수정 20시간후 1개의 난자만이 수정되어 2개의 전핵이 관찰되었으며, 난자흡인 48시간후 Lucinda 분류에 의한 Grade III인 3세포기에 이른 하나의 수정란을 자궁경관을 통해 자궁내 이식하고 6시간동안 안정시켰으며 황체호르몬(progesterone) 50mg을 임신이 확인될때까지 매일 근육 주사하였다.

검사소견 : 자궁내 이식후 12일째 혈청내 β -

hCG를 측정하니 18.7mIU/ml로 나와 임신이 확인되었다. 배아이식후 13, 15, 22, 24, 27, 36 및 43일째 연속적으로 혈청내 β -hCG를 추적 관찰하였는데 그 결과는 33.4, 103.2, 317.2, 2189, 5085, 22102 및 50309mIU/ml이었고, β -hCG doubling time은 평균 3.1일 이었다.

자궁내 배아이식후 44일째 질식 초음파를 시행하였더니 임신낭의 크기는 10mm로 임신 5주의 크기였고 태아 echo와 난황낭은 보였으나 태아 심박동은 보이지 않았다. 자궁내 이식후 52일째 다시 혈청내 β -hCG를 시행하니 45449mIU/ml로 43일째에 비하여 감소하였고 이 때에 시행한 질식초음파소견 역시 임신낭의 크기는 16mm로 8일전 시행한 초음파소견과 비교할때 별로 증가되지 않았고 태아 ehco는 보였으나 난황낭 및 태아 심박동은 계속 보이지 않아(Fig. 1) 계류유산으로 진단한 후에 소파술을 시행하였다. 소파를 시행한 조직중 태반조직을 분리하여 핵형분석을 하였더니 47, XX(+16) 삼염색체의 소견을 보였다(Fig. 2).

고 찰

자연유산의 빈도는 전체 임신의 15~20%를 차지하는데⁶⁾ 임신초기에 자연유산된 조직을 세포유

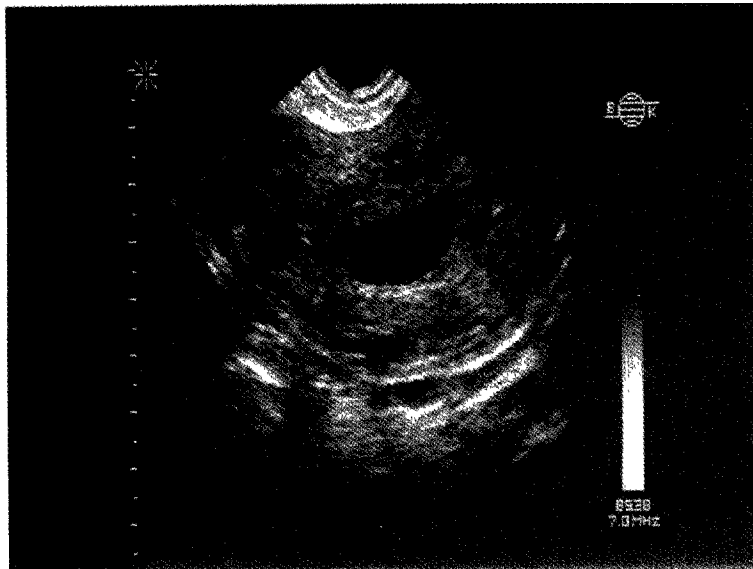


Fig. 1. Ultrasonography showed the intrauterine gestational sac and fetal echo without fetal heart beat on 52th day after embryo transfer.

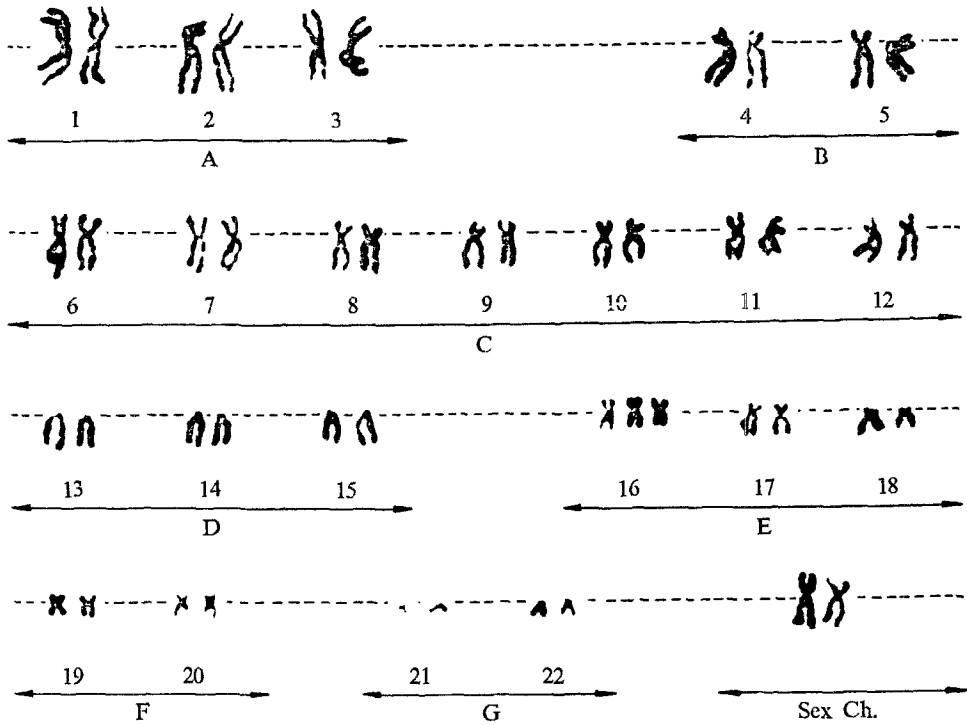


Fig. 2. Chromosome analysis showed 47, XX(+16).

전학적 검사를 통해 분석해본 결과 50~60%가 염색체 이상에 의한 것으로 밝혀졌다⁷⁾. 최근 불임환자에게 많이 시술되고 있는 체외수정 및 배아의 자궁내 이식으로 임신 하었을 경우 자연배란주기 임신에 비해 자연유산의 빈도가 더 높은 것으로 알려져 왔고³⁾, 이 시술 후 발생하는 자연유산의 원인 중 하나로 염색체 이상이 관련된다고 하였다⁴⁾⁵⁾. 체외수정 및 배아의 자궁내 이식술 후 염색체 이상으로 인한 조기유산의 빈도에 대해서는 25%⁸⁾, 38%⁹⁾ 및 62%¹⁰⁾ 등으로 다양하게 보고되었다.

체외수정 및 배아의 자궁내 이식술 후 염색체 이상에 의한 자연유산에 관한 보고들을 보면 Bouc⁷⁾ 등은 단일염색체 45X가 전체의 20~25%로 단일 이상으로는 가장 높은 빈도를 보이고, 그 외에 다배수체가 20~25%, 각종 삼염색체가 50%를 차지하는 것으로 나타났다. 단일염색체와 삼염색체는 분열과정 중 비분리가 일어나 생기는 이상으로서 염색체 13, 16, 18, 21 및 22삼염색체가 있으며 이 중에서 16번 삼염색체가 가장 많은 것으로 알려져 있다¹¹⁾. Shields 등¹²⁾의 보고에 의하면 체외수정 및 자궁내 배아이식술을 시행한 환자 73명 중 51%에서

염색체 이상을 보였으며, 염색체 이상 중 56%에서 삼염색체의 삼염색체를 나타냈다고 한다. 또한 Roesler⁹⁾, Plachot¹⁰⁾ 및 Barlow⁸⁾ 등은 체외수정시술이 자연임신과 비교해서 염색체 이상의 빈도를 증가시키지는 않는다고 보고하였다.

체외수정 및 배아의 자궁내 이식술 후 자연유산된 경우에서 염색체수 이상을 일으키는데 관련된 요인을 알아보면, 첫째로 환자의 나이가 한 요인이 되는데 나이가 38세 이상으로 많으면 젊은 환자보다 약간 더 많은 빈도의 염색체수 이상을 보인다고 하였으며¹⁰⁾ 특히, 환자의 나이가 많은 경우 13, 18 및 21-삼염색체와 47, XXX, 47, XXY 같은 염색체 이상의 빈도가 증가하지만⁷⁾¹³⁾, 45, X, 삼배성, 사배성 같은 염색체 이상은 고령 환자에서 그 빈도가 증가하지는 않는다고 보고되었다⁷⁾. 둘째로 과배란 유도에 의하여 염색체 이상의 빈도가 증가할 수 있다고 하였는데¹⁰⁾, 임신으로 인한 전임상적(preclinical) 유산을 유산통계에서 제외시키면 임상적(clinical) 유산율은 19%로서 자연임신 후의 유산율과 차이가 없다고 하였다¹⁴⁾. 셋째로 배아의 형태에 따라 염색체 이상에 영향이 이상에

영향이 있는지를 보면 퇴행성 변화를 하며 조각이 나뉘어진(fragmentation) 착상전 배아에서는 염색체 이상이 약 78%인데 형태학적으로 건강한 배아를 넣어주면 염색체 이상이 약 12.5%에서 나타난다고 하였다¹⁵⁾.

최근 미세조작술의 발달로 착상전 배아의 생검으로 세포유전학적 검사나 중합효소체인반응(PCR : polymerase chain reaction)을 통한 유전적 질환을 배아 이식전에 진단하여 정상적인 난자만을 골라 배아이식하는 방법이 시도되고 있어 체외수정 및 배아이식에서의 염색체 이상으로 인한 자연유산율을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다¹⁶⁾.

본 증례에서는 환자의 나이가 35세로서 이전의 여러 보고들⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾과 비교해보면 많은 나이의 환자군에 포함된다고 볼 수 있었으며, 본 환자의 과배란 유도방법으로 FSH와 HMG를 투여하였는데 이러한 과배란 유도물질의 투여가 태아의 염색체 이상에 영향을 주었다는 보고들이 없으므로 본 환자에게도 영향을 주지 않았을 것으로 생각된다. 한편 본 증례에서는 8주에 유산이 되었는데 Boue 등⁷⁾의 연구에 의하면 체외수정 및 배아이식후에 삼염색체가 있으면 52%에서 임신 12주 이전에 자연유산이 발생한다고 하여 본 증례의 유산의 시기가 Boue 등⁷⁾의 보고와 거의 일치하였다.

결론적으로 체외수정 및 배아의 자궁내 이식술후 초래되는 임신초기의 자연유산의 원인으로 밝혀진 염색체 이상과 관련된 요인중 산모의 나이가 크게 관련된다는 것이 본 증례에서도 확인 되었으며 그 외의 요인들이 미치는 영향에 대해서는 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 체외수정 및 배아이식술후 임신 8주에 계류유산으로 진단된 태아의 염색체 분석에서 16삼염색체로 밝혀진 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1) Edwards RG : *Maturation in vitro of human ova-*

rian oocytes. Lancet 1965 : 2 : 296
 2) Steptoe PC, Edwards RG : *Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. Lancet 1978 : 1 : 880*
 3) Gemzell C : *Induction of ovulation with human gonadotropins. J Reprod Med 1977 : 18 : 155*
 4) Edwards RG, Purdy JM, Steptoe PC, et al : *The growth of human preimplantation embryos in vitro. Am J Ob Gy 1981 : 141 : 408*
 5) Lopata A : *Successes and failures in vitro fertilization. Nature 1980 : 288 : 642*
 6) Fraser F, Mckusick V : *Congenital Malformations. Amsterdam : Excerpta Medica, 1976 : 157*
 7) Boue J, Boue A, Lazer P : *Retrospective and prospective epidemiologic studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. Teratology 1975 : 12 : 11*
 8) Barlow P, Lejeune B, Pussant F, et al : *Early pregnancy loss and obstetrical risk after in vitro fertilization and embryo replacement. Hum Reprod 1988 : 3 : 671*
 9) Roesler M, Wise L, Katayama KP : *Karyotype analysis of blighted ova in pregnancies achieved by in vitro fertilization. Fertil Steril 1989 : 51 : 1065*
 10) Plachot M : *Chromosome analysis of spontaneous abortions after IVF. A european survey. Hum Reprod 1989 : 4 : 425*
 11) Rock JA, Zacur HA : *The clinical arrangement of repeated early pregnancy wastage. Fertil Steril 1983 : 39 : 123*
 12) Shields LE, Serafini PC : *Chromosomal analysis of pregnancy losses in patients undergoing reproduction. JARG 1992 : 9 : 57*
 13) Gindoff PR, Jewelewicz R : *Reproductive potential in the older women. Fertil Steril 1986 : 46 : 989*
 14) Plachot M, Grouchy J de, Junca AM, et al : *From oocyte to embryo : a model, deduced from in vitro fertilization, for natural selection against chromosome abnormalities. Ann Genet 1987 : 30 : 22*
 15) Jones HW Jr, Jones GS, Hodgen GD, et al : *In vitro fertilization Norfolk, USA, Waverly, Press, 1986 : 243*
 16) Verlinsky Y, Kuliev A : *Preimplantation genetics, New York, Plenum Publishing, cooperation, 1991 : 39*