

Clinical Significance of PGD in Chromosomal Abnormalities

포천중문의대 차병원 산부인과
보복부지정 “생식의학 및 불임유전체 연구센터”

이 속 환

I. 서론

PGD (착상전 유전진단)는 착상전의 배아에서 유전질환의 유무를 진단하는 기법이므로 우리가 임신 중에 흔히 시술하는 산전진단보다 몇 단계 앞선, 신기술 이라고 할 수 있다. 사실 PGD가 처음 시도된 것은 1968년 토끼에서 sex chromatid identify에 성공한 것이 최초의 시술이 되지만 사람에서는 그 보다 20여년 후인 1991년에 처음 성공을 했으므로 PGD에는 기술적인 면이 큰 문제가 됨을 알 수 있다.

염색체 이상에서의 PGD 적응증은 염색체의 이상을 갖고 있는 보인자 부부에서 이 문제 때문에 반복 자연유산이 되는 경우, 근간에 도입된 적응증으로 IVF 환자 중 염색체 이수성 (aneuploidy)의 위험도가 높은 고령환자, 반복해서 IVF 시술에 실패하는 환자, 그리고 비폐쇄성 무정자증 환자 등이 포함된다.

시술과정은 반드시 IVF가 선행이 되어야 하며 황체기 중간 장기요법을 이용하고 ICSI로 수정을 시킨 후 보통 6~10세포기 때 1개 또는 2개의 배아를 생검한다. 생검 후 각 염색체 이상에 따라 telomeric probe과 centromeric probe을 사용한 FISH로 결과를 판정 후 자궁내 이식을 하게 된다.

II. PGD for Chromosomal Rearrangement

1. Reciprocal (Balanced) and Robertsonian Translocation

염색체 전좌는 사람에서 가장 흔한 염색체의 구조적 이상의 하나이며 임상적으로도 가장 중요한 것의 하나로서 균형전좌는 전 신생아의 0.6%, 반복자연유산 부부의 9.2%, ICSI를 해야 하는 남자환자의 2~3.2%에서 볼 수 있다. 반면 robertsonian 전좌는 1,000명의 신생아당 1명꼴로 발생한다. 염색체 전좌에서 흔히 볼 수 있는 비정상 배아, 모자이크, chaotic embryo는 robertsonian 전좌에서보다 균형전좌에서 빈도가 더 높다. 이와 같이 균형전좌에서 unbalanced gamete의 빈도가 높은 이유는 robertsonian 전좌는 abnormal meiotic segregation으로 생기지만 균형전좌는 abnormal meiotic segregation 이외에 critical region이 포함될 수 있는 meiotic crossing over 때문에도 발생하는 것이 그 원인이다.

염색체 전좌의 PGD는 염색체 중기 (metaphase)와 간기 (interphase)에서 FISH를 이용하게 되는데 전좌의 보인자가 어머니인 경우 시술 가능한 제1극체에서의 중기 FISH 때 사용하는 probe은 telomeric probe과 CEP (centromeric)을 각각 쓰게 된다.

염색체 전좌의 PGD 결과, 즉 임신율을 보면 robertsonian 전좌가 균형전좌 보다 임신율이 높고 비정

상 배아의 발생율과 관계가 있어서 비정상 배아의 빈도가 50% 이상인 경우 임신율은 급격히 저하된다. 결과적으로 염색체 전좌는 PGD를 시행하므로써 자연유산율 및 unbalanced offspring을 줄일 수 있게 된다. 한편 전좌 PGD를 통해서 태어난 아기들의 후유증 내지는 합병증은 ICSI를 시술한 그룹과 큰 차이를 보이지 않는다.

2. Pericentric and Paracentric Inversion

1) Pericentric Inversion

Pericentric 역위도 염색체 구조 이상에서 흔히 볼 수 있으며 빈도는 전체 인구의 1~2%로 보고되고 있다. 역위로 인한 unbalanced offspring이 생기는 기전은 정상 chromatid와 역위가된 chromatid 사이에 비정상적인 교차로 인한 것이며 그 밖에 U-loop 재결합으로도 발생할 수 있다. 역위의 보인자 부부가 unbalanced offspring을 기질 수 있는 위험율은 남자 보인자에서 5%, 여자 보인자에서 15%나 된다.

우리가 외래환자에서 흔히 볼 수 있는 9번 염색체의 동원체부위 역위는 원칙적으로는 다른 염색체 이상 처럼 유산율을 높이지 않는 일종의 정상 염색체변이로 간주되지만 정상군 보다 유산율이 높은 것으로도 보고되어 있어 여기에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

2) Paracentric Inversion

Paracentric inversion 때 unbalanced offspring이 생기는 기전은 교차로 인하며 결과적으로 acentric 또는 dicentric 염색체를 만들게 된다.

이와 같은 역위의 PGD도 전좌나 마찬가지로 telomeric probe과 CEP을 이용한 FISH로 진단한다.

III. PGD for Aneuploidy

염색체 숫적 이상은 유전질환의 주 원인으로 보통 자연유산의 21%에서 나타난다. 특히 21,18,16 그리고 13번 염색체가 세 개인 경우는 염색체 이상으로 인한 유산의 50%를 차지한다. 염색체의 숫적 이상은 대개 돌연변이로 발생하는데 현재 알려진 유일한 단서는 어머니 나이와 상관성이 있다. 고령환자에서는 착상율이 떨어지는데 그 이유는 연령이 자궁의 receptivity와 난자의 생존력에 영향을 미치기 때문이다. 어쨌던 어머니 나이와 배아 competence사이의 확실한 연결은 염색체 이수배수체 (aneuploidy)가 된다.

이런 이수배수체의 PGD에는 배아나 극체에다가 염색체 X,Y,13,14,15,16,21,22번의 복합 probe을 쓴 FISH로 자연유산에서 나타나는 이수배수체의 70%까지 발견할 수 있다. 이수배수체 진단에서의 극체 분석의 의미는 상염색체 (autosome) 이수배수체는 거의 maternal meiosis I 때 일어나기 때문에 극체분석으로 할구에 있는 상염색체 이수배수체의 대부분을 발견할 수 있는 장점을 가지고 있다.

1. Results of Aneuploidy PGD

이수배수체 PGD 결과는 우선 삼염색체 (trisomy)의 위험을 줄일 수 있다는 것이 큰 장점이 된다. 그 밖에 자연유산율을 줄일 수 있고 착상율은 증가된다. 그리고 비정상 배아를 배제할 수 있으므로 대조군에서 보다 적은수의 배아이식을 통한 다태임신의 위험도 감소 시킬 수 있다.

IV. PGD for Reproductive Outcome

1. Appropriate Maternal Age

산전진단은 대개 35세 이상된 산모에게 시술되지만 PGD는 과거력 또는 과거시술의 benefit 여부에 따라 더 젊은 또는 더 나이든 환자에서 시술할 수 있다. 35~39세의 환자들에게 PGD를 시술했을 때 착상율이 증가한다는 보고가 있다.

2. Recurrent Miscarriage (RM)

염색체 이상이 반복자연유산의 주 원인으로 반복자연유산에서 염색체 이상이 발견된 경우가 99%, 염색체 이상이 없는 경우는 7%라는 보고도 나와 있다. 그리고 반복자연유산의 경우 대조군보다 cleavage-stage의 배아에서 염색체 이상의 빈도가 더 높다는 보고가 있다.

3. Repeated IVF Failure (RIF)

IVF 시술실패 횟수와 염색체 이상의 빈도는 비례적인 현상을 보여서 IVF 두 번 실패한 경우 40%, 3번 실패한 경우 50%, 그리고 5번 이상 실패한 경우 67%의 염색체 이상이 보고된 바 있다. 그리고 ESHRE PGD Consortium Steering Committee의 보고에 의하면 RIF환자의 임신율이 7%인 반면 반복자연유산이나 고령환자에서 PGD 후의 임신율은 28%나 된다.

4. Non-obstructive Azoospermia

MESA나 TESE까지 해야 되는 남성불임 환자에서는 염색체 이상의 빈도가 높으므로 PGD 시술이 큰 도움을 줄 수 있다. 이렇게 염색체 이상의 빈도가 높은 이유는 남성의 centrosome은 1st mitotic spindle의 organizing center가 되기 때문에 정자의 abnormality가 모자이크 배아를 생산해 낼 수 있기 때문이다.

5. Babies born and Obstetric Outcome

ESHRE PGD Consortium 보고에 따르면 major 기형의 빈도는 PGD를 시술하지 않은 IVF 환자들에게서 3.8%, PGD 시술 환자에서는 4.9%로 약간 높지만 각 PGD test 마다 계산된 것이 아니기 때문에 통계적으로 유의성이 있다고 볼 수는 없다.

현재 PGD를 시술해서 태어난 아기들은 1,000여명이 넘었으며 이 숫자는 PGD의 적응증이 많이 넓어지기 시작한 2년 사이에 급격하게 증가된 것이다.

V. 결론

이상에서 보고한 바처럼 반복 자연유산, IVF 시술에 반복해서 실패 하는 경우 그리고 남성 불임에서도 PGD 시술은 필요하다. 그러나 진단의 정확성을 높이기 위해서는 생검해 낸 할구에서 염색체 증기를 만들 수 있는 방법이 개발되어야 하고 아울러 현재 발표된 많은 진단방법들에서의 진단율 증가를 위한 개발이 필요한 것으로 사료되는 바이다.

참 고 문 헌

1. 김진영, 임천규, 송인옥, 유근재, 양광문, 한국선 등. 유전질환 및 염색체 이상의 예방을 위한 착상전 유전진단의 결과. 대한불임학회지 2002; 29: 278.
2. Munne S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J. Outcome of PGD of translocations. *Fertil Steril* 2000; 73(6): 1209-17.
3. ESHRE PGD Consortium Steering Committee: data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002; 17(1): 233-46.
4. Kuliev A, Verlinsky Y. The role of PGD in women of advanced reproductive age. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 233-8.
5. Munne S. PGD of numerical and structural chromosome abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 183-96.
6. Kuliev A, Verlinsky Y. Thirteen years experience of preimplantation diagnosis: report of the Fifth International Symposium on Preimplantation Genetics. *Reprod Biomed Online* 2003; 8(2): 229-35.
7. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 82(2): 367-73.
8. Simpson J. Changing indications for PGD. *Mol Cell End* 2001; 183: S69-75.
9. Effect of chromosomal translocations on the development of preimplantation human embryos in vitro. *Fertil Steril* 2000; 74: 672-7.
10. Munne S. PGD of structural abnormalities. *Mol Cell End* 2001; 183: S55-8.
11. Munne S. PGD of numerical and structural chromosome abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 183-96.
12. Scriven P, O'mahony F, Bickerstaff H, Yeong C, Braude P, Ogilvie M. Clinical pregnancy following blastomere biopsy and PGD for a reciprocal translocation carrier: analysis of meiotic outcomes and embryo quality in two IVF cycles. *Pren Diag* 2000; 20: 587-92.
13. Sermon K. Current concepts in PGD: a molecular biologists view. *Hum Reprod* 2002; 8: 11-20.
14. Munne S. PGD and human implantation-A review. *Placenta* 2003; 24: S70-6.
15. Munne S, Marquezs C, Reing A, Garrisi J, Alikini M. Chromosome abnormalities in embryos obtained following conventional IVF and ICSI. *Fertil Steril* 1998; 69: 904-8.
16. Wilton L, Voullaire M, Sargeant P, Williamson R, McBain J. Preimplantation aneuploidy screening using CGH or FISH of embryos from patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2003; 80: 860-8.
17. Lathi R, Milki A. Rate of aneuploidy in miscarriages following in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81: 1270-2.