

## 성염색체 이상의 산전 상담

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과

오 수 영

### Proper counseling of sex chromosomal aneuploidy

Soo-Young Oh, M.D., Ph.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Sex chromosomal aneuploidy (SCA) is the most frequently occurring chromosomal abnormality encountered at both prenatal diagnosis and neonatal period. Overall incidence of SCA is 1/400 in newborn, making it approximately twice as common in newborns as Down syndrome. The frequency of SCA is estimated to be 13-25% of all chromosomal abnormalities detected in second trimester amniocentesis. Therefore, proper counseling of SCA to pregnant women and her family is one of the most important aspects of prenatal diagnosis program. Unfortunately, results from the studies in late 1960s and 1970s, which contain much of the selection bias, had resulted in many fault perceptions in understanding of SCA in substantial periods. By the early 1990s, data became available from several prospective, long-term studies that followed up from birth to young adults. Today, it is well established that SCA has much less detrimental effects on intelligence and phenotype than was thought previously. With this background, the purpose of this review is as follows; 1) to provide the recent unbiased data about SCA, 2) to determine if there is a difference in termination rate in prenatal diagnosis of SCA according to country, study period, and the type of SCA, 3) to offer the proper guideline for the counseling of SCA with brief summary of each phenotype.

**Key words:** Sex chromosomal aneuploidy, Amniocentesis, Counseling, Prenatal diagnosis

### 서 론

성염색체이상은 양수검사 등의 산전 검사 또는 출생 시 가장 흔하게 진단되는 태아의 염색체 이상으로 신생아에서는 약 400명 당 한 명의 발생 빈도를 보이며 이는 다운증후군의 발생 빈도에 비하여 2배 높은 수치이다.<sup>1,2</sup> 성염색체의 이상이 산전 검사에서 발견되는 경우는 이보다 다소 많은 250-300명 당 한 명 꼴로 보고되었다.<sup>3</sup> 또한 성염색체 이상은 양수 검사를 시행했을 때 발견되는 염색체 이상의 13-25%를 차지한다.<sup>4,6</sup>

미국에서는 매년 만 명 정도의 성염색체 이상이 있는

신생아가 태어난다고 보고된 바 있으며,<sup>7</sup> 최근 산모의 고령화 및 시험관 시술의 증가 등 여러 가지 원인에 의하여 염색체의 산전 진단이 증가함에 따라서 산전에 성염색체의 이상이 발견되는 경우가 증가하고 있다. 따라서 산전 검사에서 성염색체 이상이 발견되었을 때 산모 및 가족에게 적절한 상담을 하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.

성염색체 이상은 X 염색체 또는 Y 염색체가 하나 이상 많거나 또는 부족한 경우, 또는 성염색체의 일부분이 부족한 경우로 정의되며, 성염색체 이상의 종류에는 45,X (Turner syndrome), 47,XXX, 47,XXY (Klinefelter syndrome), 47,XYY를 비롯한 다양한 모자이시즘이 있다. 이 중 Turner 증후군인 경우에는 80%의 prenatal loss rate

접수일 : 2006. 2. 27.  
주관책임자 : 오수영

를 보이고 심장 또는 신장 질환이 동반되거나 난소의 기능 부전이 동반될 수 있고 Klinefelter 증후군의 경우는 남성 불임의 원인이 될 수 있다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 그러나 이러한 신체적인 이상 이외에 X 또는 Y 염색체가 하나 더 있는 경우에 어떠한 정신 병리학적인 표현형을 나타낼 것인가가 산전 진단된 성염색체의 상담에 있어서 산모 및 보호자뿐만 아니라 상담하는 의사에게도 매우 중요하고 또한 궁금한 부분이라고 할 수 있겠다.

1960년대에서 1970년대에 보고된 성염색체 이상에 관한 초기 단계의 연구들은 특정 집단을 대상으로 하여 많은 selection bias를 갖고 있었으며 따라서 성염색체 이상에 관한 부정적인 견해를 반영하였다.<sup>8,9</sup> 1992년 미국의 Denver group의 Robinson 등에 의해 산전 진단된 성염색체 이상의 출생 후 성장에 관한 최초의 전향적인 연구 결과가 발표되면서 이들의 예후가 과거의 특정 집단을 대상으로 한 연구 결과와는 달리 양호하다는 사실이 밝혀졌다.<sup>1</sup> 이러한 보고 이후 최근 20년 동안에 미국, 캐나다, 영국, 덴마크 등에서 산전 염색체 검사에서 성염색체 이상을 진단 받고 태어난 아이들의 성인기까지의 전향적인 추적 검사 결과들이 연달아 발표되면서 이들은 모두 성염색체 이상에 관한 긍정적인 예후를 보고하였고,<sup>10-12</sup> 또한 대부분은 정상적인 발달 과정을 보임이 알려졌다.<sup>13,14</sup>

본 논문의 목적은 첫째, 최근 연구 결과들을 토대로 성염색체 이상에 대한 정확한 정보를 제공하고, 둘째, 산전 진단된 성염색체 이상에 관한 국내외의 연구 결과들을 토대로 임신의 유지 또는 종결율이 나라, 연도 및 종류에 따라서 어떻게 차이가 있는지를 알아보고, 셋째 성염색체 이상이 산전에 진단되었을 때 산부인과 의사는 어떻게 적절히 상담을 하여야 하는지 그 지침을 제시하는데 있다.

## 성염색체 이상에 관한 최근의 연구 결과

### 1. 장기 추적 검사 결과

성염색체의 이상에 관한 1980년 이전의 연구들은 감옥과 같은 특정한 시설에 있는 사람들을 대상으로 한 것으로 공격적인 성향 또는 정신 이상 등과 관련이 있다고 보고되었으며 이는 정상적인 적응의 가능성에 대해서는 배제된 상태에서, 즉 상당한 selection bias를 가지고 후향적으로 보고되었다. 특히 X 또는 Y염색체의 이상과 관련되어서는 특정한 표현형이 강조되면서 성염색체 이상에 관한 잘못된 선입견을 제공하는데 일조를 담당하였다.

이에 반하여 지난 20년간 unselected population을 대상으로 전향적인 장기 추적 검사한 결과, 믿을 만한 많은 정보들이 발표되었다. 따라서 최근에는 성염색체 이상이 있는 개인들은 약간의 발달 장애를 보일 수도 있으나 이는 모두 정상 범위 안에 있으며 현저한 발달의 이상은 발견되지 않는다고 보고되었다.<sup>10,14</sup> 특히, 2001년 Bender 등은 신생아기에 성염색체 이상이 진단되었던 35명(1964년부터 1974년까지 출생)의 cohort에 대한 36년 간의 추적 검사 결과를 발표하였는데 이들은 동료들보다 지능지수 측면에서는 약간 감소되는 경향이 있었으나 대부분 학교를 마치고 결혼을 하고 직장을 마치고 경제적으로 독립적인 생활을 하고 있음을 보고하면서 성염색체 이상이 심각한 정신적인 문제를 야기한다고 보고된 과거의 보고들이 잘못된 것임을 보여주었다.<sup>14</sup>

더군다나 산전에 진단된 성염색체 이상의 예후는 점점 좋아지는 것으로 보고되었으며 이는 산전에 진단된 성염색체 이상이 있는 신생아를 분만한 가정의 사회경제적인 상태가 출생 이후에 진단된 성염색체 이상의 가족보다 더 좋은 것이 개인의 발달에 더 긍정적인 작용을 한 것으로 추정할 수 있다.<sup>1</sup>

### 2. 성염색체 이상과 정신 지체, 지능 지수와의 관계

정신 지체(mental retardation)의 정의는 지능 지수(intelligence quotient)가 70 이하로 정의되며,<sup>15</sup> 성염색체 이상이 있는 아이들의 지능 지수는 대부분 정상의 범위에 있다고 보고되었다.<sup>10,14,16</sup> 이들의 연구 결과를 정리하면 다음과 같다.

1992년 Robinson 등이 보고한 산전 진단된 성염색체 이상 20예의 출생 후 성장에 관한 첫 연구에서 이들은 모두 동료와 비슷한 정도의 성장 및 발달 과정을 보였으며 2명에서 지능 지수가 90 정도였고 나머지는 모두 110 이상의 지능 지수를 보였다. 또한 이들 부모의 85% 이상이 대학을 졸업하였고 전문직을 가진 경우가 많았으며 중등도 이상의 사회경제적 상태에 있었다. 따라서 산전에 성염색체 이상이 진단된 아이들의 부모의 특성이 이전의 출생 이후 성염색체 이상이 진단된 부모와는 다른 특징을 보이는 바, 결국 성염색체 이상의 발달 능력(developmental competence)에 중요한 역할을 하는 것은 임신을 유지하기로 결정한 의식 있는 부모의 supportive care에 기인한다고 결론지었다.<sup>1</sup>

1995년 Extra X aneuploidy를 갖고 있는 35명의 남아와 12명의 여아를 대상으로 한 14년에 걸친 Canada의 한 연구에서는 이들의 verbal IQ는 정상 염색체를 가진 아동에 비하여 약간 감소하였으나 performance IQ는 정상 염색체를 가진 아동과 비교하여 차이가 없었다고 보고하였다. 또한 지능 지수가 높은 경우 학업 능력은 성염색체 이상의 유무에 영향을 받지 않음을 보여주었고 이들은 결론적으로 extra X aneuploidy의 지능 저하는 과거에 보고된 바와 달리 경한 정도이며 이는 주로 XXX female에서 나타난다고 하였다.<sup>13</sup>

2001년 Denver group은 1964년에서 1974년 사이에 태어난 신생아를 대상으로 한 염색체 선별 검사에서 성염색체 이상이 진단된 사람의 장기 추적 검사 결과를 보고하였다. 이 연구는 지금까지 성염색체 이상에 관한 연구 결과 중 가장 장기적인 추적 검사로써 연구 대상자(N=35)의 연령은 26-36세까지 분포하였으며 여러 가지 검사 방법에 의해서 이들의 지능 지수 및 신경 정신과학적인 또는 인지 능력에 대한 분석을 시도하였다. 그 결과, 지능 지수의 분포는 47,XXX인 경우 62-121, 47,XXY인 경우 76-117로 이들은 모두 정상적인 분포를 하고 있으나 평균적인 지능 지수는 동년배에 비하여 20 정도 낮은 수치를 나타내었다. 또한 신경 정신과학적 또는 인지 능력 측면에서 45,X인 경우는 공간 지각력(spatial thinking skill)이 부족한 경향이 있고, 47,XXY인

경우는 언어 능력(language and reading comprehension skill)이 부족한 경향이 있으며, 47,XXX인 경우는 개념 및 문제 해결 능력(conceptual and problem solving)이 부족한 경향이 있음을 보고하였다. 따라서 연구자들은 정신 지체(mental retardation)가 성염색체 이상의 특징은 아니며 성염색체 이상이 있는 개인의 인지 능력은 대부분 정상 범위에 있으며 개인의 인지 능력은 결국 염색체라는 유전적인 요인뿐만 아니라 환경적인 요인의 영향을 받는 것으로 결론지었다.<sup>14</sup>

2002년 같은 Denver group은 산전에 성염색체 이상이 진단된 51명에 대한 7-18세까지의 추적 검사 결과를 보고하였고, 그 결과를 신생아기에 진단된 성염색체 이상에 관한 이전의 연구 결과와 비교하였다. 그 결과 47,XXY인 경우 지능 지수는 100-113, 47,XXX인 경우는 100-147, 47,XXX인 경우 73-128로 분포하였다. 또한 이들은 산전에 진단된 성염색체 이상이 신생아기에 발견된 성염색체 이상에 비해 더 예후가 좋음을 보여 주었으며, 이는 아마도 산전 진단된 군이 더 높은 사회경제적인 상태에 있었기 때문이며 따라서 후천적인 교육의 중요성을 강조하였다.<sup>12</sup>

## 성염색체의 이상과 임신 유지율

### 1. 성염색체 이상에 관한 임신 유지율은 나라마다 매우 다양하게 보고되었다.

지금까지 성염색체 이상의 산전 진단에서 임신의 유지 또는 종결에 관한 연구 중 임신종결율이 가장 낮게 보고된 연구는 1998년 독일의 보고로 이들의 연구 결과, 성염색체 이상이 산전에 발견되었을 때 임신을 종결한 경우는 12.7%이었다.<sup>17</sup> 미국의 연구 결과는 32-42.5%로 보고되었으며<sup>1,18,19</sup> 이스라엘에서는 80%의 높은 임신종결율을 보고하였다.<sup>20</sup> 이렇게 나라마다 다른 임신종결율을 보이는 원인으로 고려해 볼 수 있는 것으로는 나라 또는 인종마다 태아의 성염색체 이상이 발견된 임신에 대한 태도의 차이와, 보고하는 센터마다 특정 염색체 이상의 비율이 달라질 수 있다는 점, 또한 초음파에서 발

견되는 동반 기형의 유무 등을 들 수 있다. 또한 상담하는 의료진의 차이에 의해서도 임신유지율이 차이가 있을 수 있다. 가장 낮은 임신종결율을 보고한 독일의 보고에서는<sup>17</sup> 이러한 원인으로 문화적인 차이뿐만 아니라 이들의 독특한 유전 상담 프로그램(genetic counseling program)에 기인한다고 결론지었다. 이들의 유전 상담(genetic counseling)은 대부분 MD genetist에 의해 이루어졌으며 상담 시간은 약 1-2시간 정도를 소요하였다. 상담의 내용은 다음과 같은 순서로 진행되었다. 먼저 염색체 이상의 종류에 대해서 설명을 하고 다음 이러한 아이들의 정신-신체 발달(psychomotor development)에 대한 설명을 하고 Klinefelter 증후군인 경우는 성선기능 저하증(hypogonadism)에 대한 설명을 하고 소아 내분비 의사와 면담을 하도록 하고, 이미 성염색체 이상을 가진 아이를 키우는 부모를 만나게 하는 순서로 진행한다고 하였다. 특히 정신 지체의 문제에 대해서는 1) 성염색체의 이상(47,XXX, 47,XXY, 47,XXY)에 있어서 정신 지체(mental retardation)는 동료에 비하여 증가하지 않으며, 2) 평균 지능 지수는 동료에 비해서 10-15 정도 감소하는 경향을 보인다고 보고되기는 하였으나 평균적으로는 정상범위에 속하며 이것이 사회 생활을 하는데 문제가 되지 않는다는 점을 강조하고, 3) 인구 집단을 대상으로 한 연구 결과에 의해서 이러한 염색체 이상의 대부분은 평생 모르고 지내는 경우가 많다는 점을 강조하여 상담한다고 하였다.

Marteau 등의 보고에서는 1986년부터 1997년까지 유럽의 5개의 나라에서 진단된 111명의 Klinefelter 증후군의 산전 진단 증례의 후향적 분석 결과 총 44%의 임신종결율을 보였다. 또한 이들은 다변량분석을 통해서 임신을 유지하는데 영향을 미치는 유일한 인자는 전문 유전 상담자(genetic specialist)와의 상담 유무로서, 성염색체 이상의 진단 후에 genetic specialist와만 상담한 경우가 genetic specialist와 상담을 하지 않거나 산부인과 의사나 소아과 의사 등 다른 의료진과 같이 상담을 한 경우에 비해서 임신 유지율이 두 배 이상 높았다고 보고하였다(relative risk: 2.42, CI[1.14-5.92]).<sup>21</sup> 1989년 Robinson 등의 보고에

서도 산전에 진단된 318명의 성염색체 이상의 증례에서 다른 의료진과의 상담이 이루어진 경우의 임신종결율은 41%로 genetic specialist와 전화만으로 상담을 한 경우의 임신종결률인 25%에 비해 높았다.<sup>22</sup> 최근 Brun 등(2004)은 성염색체의 상담 기술에 따라 임신유지 또는 종결율이 많은 차이를 보인다고 보고하면서 실제적으로 산부인과 의사가 이러한 성염색체의 표현형에 관하여 잘 알지 못하는 경우가 많고, 산부인과 의사는 의료 소송의 관점에서 상담을 하는 경우가 많다고 지적하였다.<sup>23</sup> 결론적으로 성염색체의 산전 진단에 있어서의 상담자의 역할을 매우 중요하다고 할 수 있다.

## 2. 성염색체 이상의 종류에 따라서 임신 유지율도 현저한 차이를 보인다.

1987년 Holmes-Siedle 등은 성염색체의 산전 진단 이후 임신 유지율에 영향을 미치는 요인을 분석한 결과, 성염색체 이상의 종류에 따라 차이를 보임을 보고하였는데 즉, XYY, XXX가 XXY에 비하여 임신을 더 많이 유지하였다고 하였다. 덧붙여 부모의 나이가 많은 경우, 이미 자녀가 있는 경우에 임신을 유지하는 경우가 더 많았다고 보고하였다.<sup>24</sup>

Hamamy 등(2004)은 성염색체 이상이 산전에 진단된 61예의 보고에서 임신종결율은 Turner 증후군이 100%로 가장 높았고, Klinefelter 증후군의 경우 73%, 47,XXX의 경우 70%, 47,XXY의 경우 50%로 보고하였으며 모자이시즘의 경우 임신종결율이 42.9%로 가장 낮았다고 하였다.<sup>25</sup> 이는 성염색체 이상의 종류에 따라서 다른 임상 양상을 나타내는 점을 고려하였을 때 당연한 결과이며 모자이시즘인 경우에는 일반적으로 표현형이 경한 정도로 의료진 및 부모가 판단하기 때문이라고 생각된다. 각각의 성염색체 이상의 종류에 따른 임신 유지 또는 종결 여부에 관한 국내의 보고들을 Table 1에 정리하였다. 2004년 Mezei 등도 산전 진단된 성염색체 이상의 임신종결율이 45,X나 47,XXY의 경우가 47,XXX 및 47,XXY에 비하여 높았다고 보고하였다.<sup>26</sup>

**Table 1.** Pregnancy termination rate by specific sex chromosome aneuploidy

Author	Study period	Country	45,X	47,XXY	47,XXX	47,XYY	Mosaicism
Holmes-Siedle et al (1987) <sup>24</sup>	1970-1984	UK, Finland	6/6 (100%)	10/15 (67%)	3/8 (38%)	1/3 (33%)	5/8 (63%)
Vincent et al (1991) <sup>18</sup>	NA-1986	USA	7/13 (54%)	11/32 (34%)	7/16 (44%)	6/11 (55%)	4/19 (21%)
Robinson et al (1992) <sup>1</sup>	1964-1991	USA	7/13 (54%)	51/127 (40%)	57/162 (35%)	31/111 (28%)	21/111 (19%)
Gravholt et al (1996) <sup>38</sup>	1970-1993	Denmark	71/100 (71%)	-	-	-	-
Meschede et al (1998) <sup>17</sup>	1989-1997	Germany	-	4/23 (17%)	2/12 (17%)	1/10 (10%)	0/10 (0%)
Christian et al (2000) <sup>29</sup>	1971-1997	Canada	6/7 (86%)	21/24 (88%)	17/26 (65%)	3/15 (20%)	18/36 (50%)
Perrotin et al (2000) <sup>39</sup>	1990-1998	France	22/25 (88%)	5/12 (42%)	2/6 (33%)	1/2 (50%)	
Sagi et al (2001) <sup>20</sup>	1989-1998	Israel	5/5 (100%)	17/20 (85%)	4/6 (67%)	6/8 (75%)	16/21 (76%)
Bojesen et al (2003) <sup>40</sup>	1970-2000	Denmark	-	114/163 (70%)	-	-	-
Forrester et al (2003) <sup>41</sup>	1986-1999	Hawaii	14/26 (54%)	11/24 (46%)	2/12 (17%)	2/7 (29%)	6/21 (29%)
Hamamy et al (2004) <sup>25</sup>	1980-2001	Swiss	13/13 (100%)	17/23 (74%)	7/10 (70%)	4/8 (50%)	3/7 (43%)
Brun et al (2004) <sup>23</sup>	1991-2001	France	38/41 (93%)	10/31 (32%)	4/16 (25%)	2/10 (20%)	-
Mezei et al (2004) <sup>26</sup>	1990-2001	Hungary	13/18 (72%)	13/18 (72%)	2/7 (29%)	2/5 (40%)	5/25 (20%)
Kim et al (2002) <sup>30</sup>	1992-2001	Korea	-	3/6 (50%)	2/4 (50%)	-	5/14 (36%)
Total			202/267 (76%)	287/518 (55%)	109/285 (38%)	59/190 (31%)	83/272 (31%)

NA: Not available

결론적으로 성염색체의 산전 진단시 임신의 유지 또는 종결의 결정에 있어서 부모들은 불임이나 성적 발달에 대한 염려를 많이 하는 것으로 보이며 따라서 터너 증후군이나 Klinefelter 증후군이 47,XXX나 47,XXY에 비하여 높은 임신종결율을 보이는 것으로 생각된다. 한편, 남아 신생아의 500명 중 한 명은 성염색체 이상을 갖고 태어나며 특히 Klinefelter 증후군이나 47,XYY이 산전에 진단이 되는 경우가 실제로 이러한 염색체 이상이 있는

경우의 10% 미만에 해당한다.<sup>27</sup> 따라서 이러한 성염색체의 이상이 있는 남자는 특별히 의학적 적응증에 의해서 염색체 검사를 시행하지 않는다면 염색체의 이상 자체를 모르고 삶을 살게 된다는 것을 의미한다.

### 3. 보고 연도에 따른 차이: 성염색체 이상에 관한 임신종결율은 과거에 비해 감소하고 있다.

성염색체 이상이 산전에 진단된 후의 임신종결율은 과거와 비교하여 감소하고 있는 경향을 보이며 이는 1990년대 말부터 2000년대 초반에 걸친 성염색체 이상을 진단 받고 태어난 아이들의 성인기까지의 전향적인 추적 검사에서의 긍정적인 결과들에 기인한다고 할 수 있다.<sup>12</sup>

1996년 Evans 등은 1986년부터 1994년까지 산전에 진단된 염색체 이상의 임신유지율의 변화를 조사하였는데 상염색체 이상(autosomal trisomy), 불균형전좌, 초음파 이상이 동반된 터너 증후군의 경우 임신유지율은 연도에 따른 변화가 없었으나 기타 성염색체 이상, marker chromosome, 모자이시즘, 역위(inversion) 등의 심하지 않은 염색체 이상의 임신 유지율은 1986년부터 1988년까지 50%에서 1992년에서 1994년까지는 71%로 증가하는 추세를 보였다고 보고하였다.<sup>28</sup> 2000년 Canada의 연구에서도 1971년부터 1997년까지 169예의 산전 진단된 성염색체 이상의 임신종결율을 조사한 결과 1976-1979년에는 100%에 달했던 임신종결율이 1995-1997년에는 54%로 감소하였음을 보고하였다.<sup>29</sup> 2004년 프랑스의 Brun 등도 산전 진단된 성염색체 이상의 임신종결율이 1991년에서 1994년에는 34%를 보이던 것이 1999년에서 2001년에는 12%로 감소하였다고 보고하였다.<sup>23</sup> 헝가리의 Mezei 등(2004)도 연도에 따른 성염색체이상의 임신종결율이 1990-1992년까지 67%에서 1999-2001년에는 36%로 현저히 감소하였음을 보고하였다.<sup>26</sup>

이러한 연도에 따른 임신종결율의 감소는 국내의 보고에서도 비슷하게 보고되었는데 즉, 2002년 김 등은 산전 진단된 성염색체이상의 임신종결율이 1992-1995년에는 67%에 달했던 것이 1996-1998년까지는 50%였으며, 1999-2001년에는 20%로 감소하였다고 보고하였다.<sup>30</sup>

### 적절한 산전 상담의 지침

앞서 언급한 바와 같이 성염색체 이상의 산전 상담에 있어서 상담하는 의사의 역할은 매우 중요하다고 할 수 있다. Abramsky 등(2001)은 성염색체 이상이 산전에 진단된 경우 실제로 부모들에게 어떻게 상담을 받았는지를

의료진과 부모의 설문 조사를 통해서 조사한 결과, 부적절한 상담이 이루어진 경우가 많았고 실제로 의료진이 성염색체 이상에 관하여 알고 있는 지식 자체가 부족한 경우도 있었다고 보고하면서 성염색체 이상의 적절한 상담을 위해서 다음과 같은 4가지를 제안하였다.<sup>31</sup>

첫째, 산전 염색체 검사를 시행하는 center에서는 미리 성염색체 이상의 상담에 관한 적절한 protocol을 마련한다.

둘째, 산전 검사를 시행 받는 모든 산모 및 보호자에게 검사 이전에 다운증후군 이외의 다른 성염색체 이상이 진단될 가능성이 있다라는 사실을 미리 알려준다.

셋째, clinical genetist는 성염색체 이상에 관한 최신 정보를 세포유전학 검사실(cytogenetic laboratory)에 전달한다.

넷째, 산전 염색체 검사의 결과에 대해서 산모 및 보호자와 상담을 하게 되는 병원의 모든 의료진(의사 및 간호사)은 최신 정보에 입각한 성염색체의 상담 지침에 대하여 숙지한다.

성염색체 이상에 관한 적절한 산전 상담의 내용을 아래에 정리하였다.

#### 1. 산전 검사를 시행하기 전

산전 염색체 검사를 시행하는 산모 및 가족은 신경관 결손증 또는 다운증후군의 가능성 때문에 검사를 하게 되는 경우가 대부분이다. 따라서 산모 및 가족은 산전 검사에서 기대하지 않았고, 처음 들어보는 성염색체 이상이 있다는 사실을 알게 될 때 매우 당황하게 된다. 그러나 성염색체 이상의 빈도가 다운증후군의 빈도의 2배 임을 고려할 때 산전 검사를 시행하는 환자는 염색체 검사의 결과가 다운증후군이 아닌 성염색체 이상 등이 우연히 발견될 수도 있다는 사실에 대해서 검사 전에 미리 알려주는 것이 도움이 된다.<sup>22,25,32</sup>

#### 2. 산전 검사의 시행 이후: 다음과 같은 순서에 의해 상담한다.

1) 다운증후군은 아니다

염색체 결과에 대해서 알려줄 때에 ‘태아가 다운증후군은 아니다’라는 사실을 먼저 주지시키고 그러나 특징적인 성향(distinctive feature)을 갖는다는 것을 알려준다. 즉 성염색체를 제외한 다른 상염색체가 정상임을 강조할 필요가 있다.

2) 성염색체 이상의 빈도

산모와 가족은 성염색체 이상의 빈도가 출생아 400명 당 한 명 꼴로 매우 흔하게 발생하는 일이라는 것을 알려주는 것이 좋다. 또한 성염색체 이상의 발생은 무작위적으로(random event) 발생하는 일로서 이의 원인이 되는 일을 한 것도 아니고 이를 막기 위한 방법이 있지도 않았다는 사실을 알려주는 것이 좋다.

3) 성염색체 이상이 있는 아이들은 어떠한 문제가 발생하는가?

① 신체적인 측면: 성염색체 이상 중 47,XXX, 47,XXY, 47,XYY는 주된 신체적 이상을 나타내지 않는다. 그러나 성염색체 이상의 빈도가 흔한 점을 고려할 때 다른 기형이 우연히 동시에 발생할 가능성은 존재한다고 알려준다. 성염색체 이상 중 터너 증후군(45, X)의 태아는 심장, 신장, 목 등에 동반 기형이 있을 수 있으므로 정밀초음파 검사를 하는 것이 도움이 되며 심한 이상이 동반된 경우에는 자연 유산 내지는 자궁내 태아 사망으로 진행할 수도 있다고 알려준다.

② 지능적인 측면: 일반적으로 지능 지수는 정상 범위에 안에 있다. 다만 평균적으로는 동료들에 비해 평균 지능지수는 10-15 정도 저하되어 있다고 보고되었지만<sup>17,33</sup> 일반적으로 정신 지체(mental retardation)가 나타나지는 않는다고 알려 준다.

③ 발달적인 측면: 성염색체 이상이 있는 경우 경하거나 중등도의 motor, speech, language 측면에서 발달 장애(developmental problem)가 있는 경우가 있으며 이러한 문제의 치료는 정상 염색체를 가지면서 동일한 발달 장애가 있는 아이들의 치료와 동일하다고 알려준다. 또한 안정적이고 교육적인(nurturing) 환경이 성염색체 이상이

있는 아이들의 발달에 도움이 된다고 알려준다. 성염색체 이상에서 심한 정신병은 흔하지 않다.

④ 모자이시즘을 보이는 성염색체 이상인 경우에는 일반적으로 발달장애의 위험도가 감소하고 가임 능력이 있는 경우가 많다.

결론적으로, 산전에 진단된 성염색체 이상의 예후는 매우 다양하므로 단정지어서 이야기 할 수 없다는 사실을 부모에게 이야기하는 것이 좋다. 즉, 성염색체 이상이 있는 아기가 발달 과정에서 문제가 있을 수 있다(at risk of developmental problems)라는 사실이 모든 경우에 있어서 발달 지연이나 행동의 문제가 있을 수 있다는 것을 의미하지는 않는다는 사실을 이야기 할 필요가 있다. 또한 임신을 유지하기로 결정을 한 부모에게는 모두 다 발생하는 것도 아니고 발생할 가능성이 있는 일이 발생할 것을 기대하기보다는 정상 성장 및 발달을 보일 것으로 기대하는 것이 가족을 위해서는 바람직한 자세라고 할 수 있다.

4) 다른 사람들은 어떠한 결정을 하였는가?

즉, 성염색체 이상에 관한 최근 문헌에 의거하여 임신을 종결 또는 유지하는 경우가 어느 정도에 이르는지를 부모에게 알려주는 것이 좋다. 1980년대 후반부터 1990년대 후반까지의 발표된 논문에 의하면 성염색체 이상이 산전에 발견되었을 때 정확한 정보로 상담을 받고 임신을 종결한 경우는 3분의 1 이하였고 3분의 2 이상에서 임신을 유지하였다고 알려준다.<sup>17,22,33</sup>

5) 잘못된 정보에 대한 반박

산모 및 가족은 태아에게 성염색체 이상이 있다는 사실을 알고 난 후에 대부분 인터넷 등을 이용한 정보 수집을 독자적으로 시행한다. 그러나 1980년대 이전에 쓰여진 문헌을 기초로 하여 제공된 정보는 bias가 많고 따라서 잘못된 정보를 제공할 수도 있다는 미리 사실을 알려주는 것이 좋다. 따라서 산전 염색체 검사를 시행하는 의사는 미리 이러한 성염색체 이상에 관한 산모의 잘못된 지식을 반박할 정확한 정보를 갖고 있어야 한다.

성염색체 이상에 관한 다음과 같은 정보는 20년 전 이

전의 결과로 이는 명백한 오류가 있는 것이다.<sup>29,34</sup> 따라서 의료진은 인터넷 등을 통하여 다음과 같은 잘못된 정보를 전달하지 말아야 하며, 또한 잘못된 정보를 수집하여 질문하는 산모 및 보호자에게 이는 잘못된 정보임을 확실하게 이야기 해줄 필요가 있다.

첫째, Klinefelter 증후군의 남자는 homosexual 경향을 갖고 정신 지체가 있다.

둘째, 47,XXX의 여자는 불임이고 psychotic하다.

셋째, 47,XYY의 남자는 ‘supermale’로서 범죄성향이 있다.

### 3. 비교적 흔하게 진단되는 성염색체 이상의 특징과 치료에 관한 내용을 아래 요약하였다.<sup>2</sup>

#### 1) 47,XXY

발생 빈도: 600명의 남자당 한 명

신체적인 특징: 큰 키, 고환 용적 감소, 여성형 유방을 가질 수도 있으나 이는 수술적인 치료가 가능함

생식기능: 불임(그러나 최근 미세조작, 시험관아기 시술 등의 도움으로 임신 가능한 경우의 보고가 증가되는 추세임)<sup>35,36</sup>

발달적인 측면: 경한 정도의 언어발달지연이나 학습 장애가 있을 수 있다.

지능: 정상범위이나 동료보다 평균 10-15 정도 낮다.

출생: 정상

유아기 및 학동기: 학습능력을 평가하고 필요하면 intervention을 시행할 수 있다.

청소년기: testosterone 치료를 시작하고 정액검사를 통해 불임 여부를 검사한다.

성인기: testosterone 치료를 지속한다.

성인기의 적응: 정상

#### 2) 47,XXX

발생 빈도: 1000명의 여자당 한 명

신체적인 특징: 큰 키

생식 기능: 정상

발달적인 측면: 경한 정도의 언어발달지연이나 학습

장애가 있을 수 있다.

지능: 정상범위이나 동료보다 평균 10-15 정도 낮다.

출생: 정상

유아기 및 학동기: 학습능력을 평가하고 필요하면 intervention을 시행할 수 있다.

청소년기: 정상

성인기: 일년에 한번 정기검진

성인기의 적응: 정상

#### 3) 45,X

발생 빈도: 2000명의 여자당 한 명

신체적인 특징: 작은 키, 심장 또는 신장 질환의 가능성, webbed neck, lymphedema

생식 기능: 불임

발달적인 측면: 경한 정도의 언어발달지연이나 학습 장애가 있을 수 있다. 공간적인 지각력이 부족할 수 있다.

지능: 정상범위이나 동료보다 평균 10-15 정도 낮다.

출생: 심장 및 신장 초음파 검사 시행

유아기 및 학동기: 학습능력을 평가하고 필요하면 intervention을 시행할 수 있다. 성장호르몬의 투여

청소년기: 여성호르몬 투여 시작, 성장호르몬 치료의 지속

성인기: 여성호르몬 투여 지속, 일년에 한번 신체 검사, 심장 및 갑상선 검사, 혈압 측정

성인기의 적응: 정상

#### 4) 47,XYY

발생 빈도: 1,000명의 남자당 한 명

신체적인 특징: 큰 키

생식 기능: 정상

발달적인 측면: 경한 정도의 언어 발달 지연이나 학습 장애가 있을 수 있다.

지능: 정상범위이나 동료보다 평균은 동료 보다 10-15 정도 낮다.

출생: 정상

유아기 및 학동기: 학습능력을 평가하고 필요하면

intervention을 시행할 수 있다. 감정격분(tantrum)이 있을 수 있으나 공격성의 경향이 증가되지는 않는다.

청소년기: 정상

성인기: 일년에 한번 신체 검사

성인기의 적응: 정상

## 결 론

1956년 사람의 염색체는 22쌍의 상염색체와 XX 또는 XY의 성염색체로 구성된다는 것이 알려진 이후 반세기 동안 성염색체 이상의 표현형에 대한 많은 연구들이 이루어졌다. 더군다나 1966년에 Steel과 Breg가 양수천자를 이용하여 양수 세포의 염색체 핵형 분석을 시도함으로써 산전 태아의 유전학적 진단의 신기원을 이룬 이후<sup>37</sup> 과거에는 전혀 진단되지 않았던 성염색체 이상의 진단이 증가되고 있다. 또한 1990년대 초반 이후로는 산전 진단된 성염색체 이상의 장기 추적 검사 결과가 각국에서 발표되었고, 이들은 모두 긍정적인 보고를 하였다. 그러나 안타깝게도 성염색체 이상에 대한 1960년대에서 1970년에 걸친 잘못된 연구 결과들의 영향으로 산전 상담을 하는 의료진은 구체적이지 못하고 적절하지 못한 지식을 전달하는 경우가 있고 또한 최근에는 인터넷 등을 통해서 잘못된 정보가 유포되는 경우가 있다.

따라서 산전 검사를 시행하는 의료진 및 검사 센터는 최근의 전향적인 연구 결과들을 토대로 성염색체 이상에 관한 적절한 상담 지침을 마련하고 이를 바탕으로 하여 구체적이고 non-directive한 상담을 하는 것이 중요하다고 하겠다. 또한 성염색체 이상의 산전 진단된 증례들에 대한 국내의 자료를 확보해 나아가는 것이 앞으로 중요한 과제라고 할 수 있다.

## 참고문헌

1. Robinson A, Bender BG, Linden MG. Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet* 1992; 44(3): 365-8.
2. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002; 110(1): 3-10.
3. Ferguson-Smith MA, Yates JR. Maternal age specific rates for

- chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses. *Prenat Diagn* 1984; 4 Spec No: 5-44.
4. Crandall BF, Leberz TB, Rubinstein L, Robertson RD, Sample WF, Sarti D, et al. Chromosome findings in 2,500 second trimester amniocenteses. *Am J Med Genet* 1980; 5(4): 345-56.
5. Park SY, Kim JW, Kim YM, Kim JM, Lee MH, Lee BY, et al. Frequencies of fetal chromosomal abnormalities at prenatal diagnosis: 10 years experiences in a single institution. *J Korean Med Sci* 2001; 16(3): 290-3.
6. 최석주, 김우선, 김지운, 이은실, 조은해, 김선희 등. 임신 중기 양수천자의 세포유전학적 분석 및 임상적 고찰. *대한산부학회지* 2005; 48(6): 1420-30.
7. Robinson A, Linden MG, Bender BG. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In: Milunsky A, editor. *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment*, 4th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998: p.249-85.
8. Polani PE. Abnormal sex chromosomes, behavior, and mental disorder. In: Tanner J, editor. *Developments in psychiatric research*. London: Hodder and Stoughton; 1977: p.89-128.
9. Hook EB. Extra sex chromosomes and human behavior: the nature of evidence regarding XYY, XXY, XXYY, and XXX genotypes. In: Vallet HL, Porter IY, editors. *Genetic aspects of sexual differentiation*. New York: Academic Press; 1979: p.437-63.
10. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 468-75.
11. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999; 80: 192-5.
12. Linden MG, Bender BG. Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002; 110: 11-8.
13. Rovet J, Netley C, Bailey J, Keenan M, Stewart D. Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. *Am J Med Genet* 1995; 60(5): 356-63.
14. Bender BG, Linden MG, Harmon RJ. Neuropsychological and functional cognitive skills of 35 unselected adults with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2001; 102(4): 309-13.
15. American Association on Mental Retardation (2004). *Fact Sheet: Frequently Asked Questions About Mental Retardation*. Available from: URL: [http://www.aamr.org/Policies/faq\\_mental\\_retardation.shtml](http://www.aamr.org/Policies/faq_mental_retardation.shtml)
16. Bender BG, Linden MG, Robinson A. Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 1993; 48(3): 169-73.
17. Meschede D, Louwen F, Nippert I, Holzgreve W, Miny P, Horst J. Low rates of pregnancy termination for prenatally diagnosed Klinefelter syndrome and other sex chromosome polysomies. *Am J Med Genet* 1998; 80(4): 330-4.
18. Vincent VA, Edwards JG, Young R, Nachtigal M. Pregnancy termination because of chromosomal abnormalities: a study of 26,950 amniocenteses in the southeast. *South Med J* 1991; 84(10): 1210-3.
19. Forrester MB, Merz RD. Pregnancy outcome and prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities in Hawaii, 1986-1999. *Am J Med Genet* 2003; 119(3): 305-10.
20. Sagi M, Meiner V, Reshef N, Dagan J, Zlotogora J. Prenatal

- diagnosis of sex chromosome aneuploidy: possible reasons for high rates of pregnancy termination. *Prenat Diagn* 2001; 21(6): 461-5.
21. Marteau TM, Nippert I, Hall S, Limbert C, Reid M, Bobrow M, et al. Outcomes of pregnancies diagnosed with Klinefelter syndrome: the possible influence of health professionals dagger. *Prenat Diagn* 2002; 22(7): 562-6.
  22. Robinson A, Bender BG, Linden MG. Decisions following the intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet* 1989; 34: 552-4.
  23. Brun JL, Gangbo F, Wen ZQ, Galant K, Taine L, Maugey-Laulom B, et al. Prenatal diagnosis and management of sex chromosome aneuploidy: a report on 98 cases. *Prenat Diagn* 2004 Mar; 24(3): 213-8.
  24. Holmes-Siedle M, Ryyanen M, Lindenbaum RH. Parental decisions regarding termination of pregnancy following prenatal detection of sex chromosome abnormality. *Prenat Diagn* 1987; 7(4): 239-44.
  25. Hamamy HA, Dahoun S. Parental decisions following the prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116(1): 58-62.
  26. Mezei G, Papp C, Toth-Pal E, Beke A, Papp Z. Factors influencing parental decision making in prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1): 94-101.
  27. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47, XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997; 17(4): 363-8.
  28. Evans MI, Sobiecki MA, Krivchenia EL, Duquette DA, Drugan A, Hume RF Jr, et al. Parental decisions to terminate/continue following abnormal cytogenetic prenatal diagnosis: "what" is still more important than "when". *Am J Med Genet* 1996; 61(4): 353-5.
  29. Christian SM, Pillay R, MacDougall A, Wilson RD. Prenatal decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: a trend over time. *Prenat Diagn* 2000; 20: 37-40.
  30. Kim YJ, Park SY, Han JH, Kim MY, Yang JH, Choi KH, et al. Parental decisions of prenatally detected sex chromosome abnormality. *J Korean Med Sci* 2002; 17(1): 53-7.
  31. Abramsky L, Hall S, Levitan J, Marteau T. What parents are told after prenatal diagnosis of a sex chromosome abnormality: interview and questionnaire study. *BMJ* 2001; 322: 463-6.
  32. Sheridan E, Williams J, Caine A, Morgan R, Mason G, Mueller RF. Counselling implications of chromosomal abnormalities other than trisomy 21 detected through a maternal serum screening programme. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(1): 42-5.
  33. Donnai D. Genetic counseling and the pre-pregnancy clinic. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, editors. *Prenatal diagnosis and screening*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992: p.3-10.
  34. Bender BG, Linden MG, Harmon RJ. Life adaptation in 35 adults with sex chromosome abnormalities. *Genet Med* 2001; 3(3): 187-91.
  35. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2005; 84(6): 1662-4.
  36. Seo JT, Park YS, Lee JS. Successful testicular sperm extraction in Korean Klinefelter syndrome. *Urology* 2004; 64(6): 1208-11.
  37. Steel MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1966; 1: 383-5.
  38. Hojbjerg Gravholt C, Juul S, Weis Naeraa R, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner syndrome: a registry study *BMJ* 1996; 312: 16-21.
  39. Perrotin F, Guichet A, Marret H, Potin J, Body G, Lansac J. Prenatal outcome of sex chromosome anomalies diagnosed during pregnancy: a retrospective study of 47 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29(7): 668-76.
  40. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 622-6.
  41. Forrester MB, Merz RD. Pregnancy outcome and prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities in Hawaii, 1986-1999. *Am J Med Genet A* 2003; 119(3): 305-10.