

## 다운증후군의 세포유전학적 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실, 인구의학 연구소

문신용 · 박중신 · 최 진 · 고희정\* · 오선경\* · 신창재

### A Cytogenetic Study of Down's Syndrome

S.Y. Moon, J.S. Park, J. Choe, H.J. Ko\*, S.K. Oh\* and C.J. Shin

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University  
Institute of Reproductive Medicine and Population\*, Medical Research Center,  
Seoul National University*

#### = Abstract =

A study has been carried out to elucidate the cytogenetic characteristics of Down's syndrome in Korea. This study includes 877 cases which were diagnosed as Down's syndrome by the chromosomal analyses at the Cytogenetic Laboratory, Institute of Reproductive Medicine and Population, Seoul National University for 13 years from January, 1984 to December, 1996.

1. 83.6% of cases were diagnosed under 1 year of age and 10.9% were between 1 and 4 years old. The overall sex ratio was 3 to 2 (male to female).

2. The most frequent indication for cytogenetic analyses was suspicion of Down's syndrome. The next were growth retardation, congenital heart diseases, congenital anomalies.

3. 88.4% of cases had free trisomy 21. In 6.5%, there was translocation, mostly Robertsonian t(14;21) or t(21;21). 3.9% of cases were mosaics mostly with one normal cell line.

4. Karyotyping was also performed in 204 parents of patients. 6 parents (2.9%) were seen to be translocation carriers of Down's syndrome.

We find the unique features of Down's syndrome in Korea that the incidences of free trisomy 21 is relatively lower and that translocation is higher than western countries.

**Key Words:** Down's syndrome, Cytogenetic study, Chromosome, Karyotype

#### 서 론

다운 증후군은 산과 영역에서 볼 수 있는 염색체 질환중 가장 흔한 것으로서 지금까지 보고된 바로는 세계 어느곳에서나 인종에 관계없이 신생아 600명 내지 800명에 1명 꼴로 나타나는 것으로 알려져 있다(Penrose & Smith, 1966; Kashgarian & Rendorff, 1969; Uchida & Summitt, 1979). 또한 다운 증후군은 의학적 분류가 가능한 정신박

약증들중 가장 발생 빈도가 높아서 복지 국가로의 전환을 시도하고 있는 우리나라에서 특히 중요성이 강조될 뿐 아니라, 최근에 고령 산모가 증가하고, 혈액 검사로 산전 선별 검사가 가능해짐에 따라 발생 빈도를 줄이려는 노력이 경주되고 있는 상태이다.

다운 증후군은 역사적으로는 1846년에 Seguin에 의해 처음 보고되었고, 20년 후인 1866년 Langdon Down이 상세히 기술하여 질병 단일체로 최초로 인정받게 된 질병이다(Lejeune, 1964). 이

\* 본 연구는 1992년도 서울대학교 병원 임상연구비 (01-92-091)지원에 의하여 이루어진 것임.

후 다운 증후군의 원인으로 39가지나 되는 인자가 논의되기도 하였으나 (Warkany, 1960), 1932년 Waardenberg가 다운 증후군이 염색체 이상에 의한 것이라고 추측한 후, 1959년 Lejeune 가 이것을 증명함으로써 G군에 속한 여분의 염색체, 즉 47개의 염색체에 의한다는 것이 처음 알려지게 되었다.

다운 증후군의 환아는 정신박약과 그 특징적 안모, 전신근육 긴장감퇴, 골반 X-선상 및 피부상 (dermatoglyphics)의 특징적 소견으로 출생 직후 진단이 다른 염색체 이상 증후군에 비하여 비교적 용이하다 (문형로, 1970). 그러나 상기한 여러 가지 신체 특징적 증상의 평가만으로는 다운 증후군을 진단하기 어려울 때도 있기 때문에 현재까지 다운증후군의 가장 확실한 진단은 세포유전학적 검사에 의해서만 가능하다. 따라서 저자들은 다양한 적응증으로 말초혈액을 이용한 염색체 검사를 시행한 결과 서울대학교병원에서 분만되었거나 다른 병원에서 의뢰된 경우를 모두 포함하여 877례의 다운 증후군을 확진할 수 있었고, 이들을 대상으로 후향적 연구를 시행하여 한국인 다운 증후군 환자에서의 세포유전학적 특징을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

1984년 1월부터 1996년 12월까지 13년간 서울대학교 인구의학연구소 세포유전학 연구실로 말초혈액을 통한 염색체 검사를 위해 의뢰된 총 9275건 중에서 877례를 다운 증후군으로 확진할 수 있었다. 이들을 대상으로 하여 연령과 성별, 염색체 검사를 의뢰하게 된 적응증, 각각의 핵형, 다운 증후군 환자 부모들 중 염색체 검사가 가능했던 204명의 핵형을 분석하였다. 염색체 검사법은 원칙적으로 Moorehead 방법 (Moorehead *et al.*, 1960)을 사용하였으나, 다량의 체혈이 곤란한 유아에 대하여는 최가 고안한 미세 방법 (Choi, 1970)을 사용하였으며 피검자로부터 채취된 말초혈액의 배양방법 및 염색체 표본 작성법은 다음과 같다.

체혈시 혈액의 응고를 방지하기 위하여 0.4 ml의 Na heparin (1,000 IU/ml)을 문힌 주사기로 약 5 ml의 말초혈액을 무균적으로 채취하였다. 이후 채취한 혈액을 시험관에 넣어 실온에서 30분간 방치하였다가, 백혈구가 풍부한 혈장 (대

체로 ml 당  $2 \times 10^6$  개의 백혈구 함유)을 취하여, Phytohemagglutinin이 첨가된 HAM's F-10 배지에서 37°C 5% 탄산가스 배양기로 72시간 배양하였다. 한편 다량의 체혈이 곤란한 유아에서는 전혈 몇 방울을 무균적으로 채취하여, 배양액 10 ml 당 heparin (1,000 IU/ml) 0.1 ml씩 보완된 배양액에 넣어서 상기의 방법으로 배양하였다. 배양 종료 1 시간전에 Colcemid (Gibco)를 0.2 µg/ml의 농도로 첨가하여 세포분열을 유사분열 중기 (metaphase)상에서 저지시키고 배양 종료후 이를 800 rpm에서 10분간 원심분리시킴으로써 모든 세포 성분을 집적시켰다. 이를 저장액 (0.075 M KCl)으로 약 10분간 처리하고 Carnoy 고정액 (methanol : acetic acid = 3 : 1)으로 10분씩 2 내지 3회 고정후 공기 건조법 (Air-drying method)으로 건조시켜 슬라이드 표본을 제작하였다. 제작된 슬라이드는 일반염색법을 위하여서는 4% Giemsa액으로 10분간 염색하였고, G-banding 양상을 관찰하기 위해서는 Seabright 방법 (Seabright, 1973)을 약간 변용하여 슬라이드를 50% 과산화수소 용액에 10분간 수평상태로 방치한 후, 0.025% trypsin (Gibco) 용액에서 1분간 처리한 다음 10% Giemsa 액으로 염색하였다.

염색체 검경은 일단 100배의 저배율에서 분열 중기세포를 찾고 이를 1,000배의 고배율로 관찰하였으며, 1인당 평균 30~50개의 세포를 분석하였고, 각 환자당 3~5 장씩 현미경 사진 촬영을 실시하여 사진분석으로 염색체 핵형분석을 시행하였다. 염색체의 분류 및 명명은 Denver conference 및 London conference에서 채택한 규약에 의하였고, 염색체 이상의 표기법은 Paris conference (1971), Paris conference Supplement (1975), International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)(1978, 1985, 1995)의 명명규약에 따랐다.

## 결 과

1984년부터 1996년까지 13년간 서울대학교 인구의학연구소에서 시행한 세포유전학적 검사는 총 10,304건이었다. 이 중에서 골수로 시행된 717건, 제대혈액으로 시행된 312건을 제외하고 말초혈액을 통해 염색체 검사를 시행한 9275건 중에서 다운 증후군으로 진단된 경우가 877례 (9.5%)로 염색체 이상중 가장 흔한 빈도를

보였다.

이들에 대해서 연령 및 성별, 적응증, 환자의 핵형, 부모의 핵형 등 각각의 인자에 관해 분석한 결과는 다음과 같다.

**1. 다운 증후군 환자들의 연령 및 성별 분포 (Table 1)**

본 연구의 대상이 되었던 877명의 다운 증후군 환자중 1세 이하가 733명으로 83.6%를 차지하여 대부분의 다운 증후군 환자들은 유아기때 진단

**Table 1.** Age and sex distribution of Down's syndrome

Age	Male	Female	Total
Under 1 yr	434	299	733
1~4 yrs	52	44	96
5~7 yrs	14	9	23
8~10 yrs	6	5	11
Over 10 yrs	8	6	14
Total	514	363	877

이 내려진다는 것을 알 수 있었다.

또한 남녀별 분포를 보면 남자가 514명 (58.6%), 여자가 363명 (41.4%)으로 남녀의 비는 약 3:2를 나타내었다.

**2. 세포유전학적 검사를 받게된 적응증 (Table 2)**

세포유전학적 검사를 받게된 적응증별로 분류해 보면 역시 환자의 진찰 소견상 다운 증후군이 의심되었던 경우가 775례 (88.4%)로서 가장 많았고 다음이 성장 장애 (2.5%), 선천성 심장병 (2.4%), 선천성 기형 (2.3%)의 순이었다. 그밖에도 발달 장애 (0.9%), 취약성 X 증후군이 의심스러웠던 경우 (0.2%), 터너 증후군이 의심스러웠던 경우 (0.1%) 등이 있었다.

**3. 핵형 분석**

다운 증후군 환자를 핵형별로 분석해 보면 전체 877명 가운데 G군 (제 21번) 염색체가 하나 더 많은 21 삼체성형 (21 trisomy)이 775례 (88.4%)로

**Table 2.** Indications for karyotyping

	Free trisomy	Translocation	Mosaicism	Others	Total
Suspicion for Down's Syndrome	691	48	26	10	775
Suspicion for Turner's Syndrome	1				1
Suspicion for Fragile X	2				2
Suspicion for chromosomal anomaly	2	1	1		4
Congenital heart disease	19	2			21
Congenital anomaly	18	1	1		20
Verbal problem	1		1		2
Preterm labor	1				1
Cerebral palsy	1				1
Developmental delay	6	1	1		8
Growth retardation	17	3	2		22
Mental retardation	4				4
Previous baby of Down's syndrome	1			1	2
Others	11	1	2		14
Total	775	57	34	11	877

**Table 3.** Types of Karyotyping in Down's syndrome

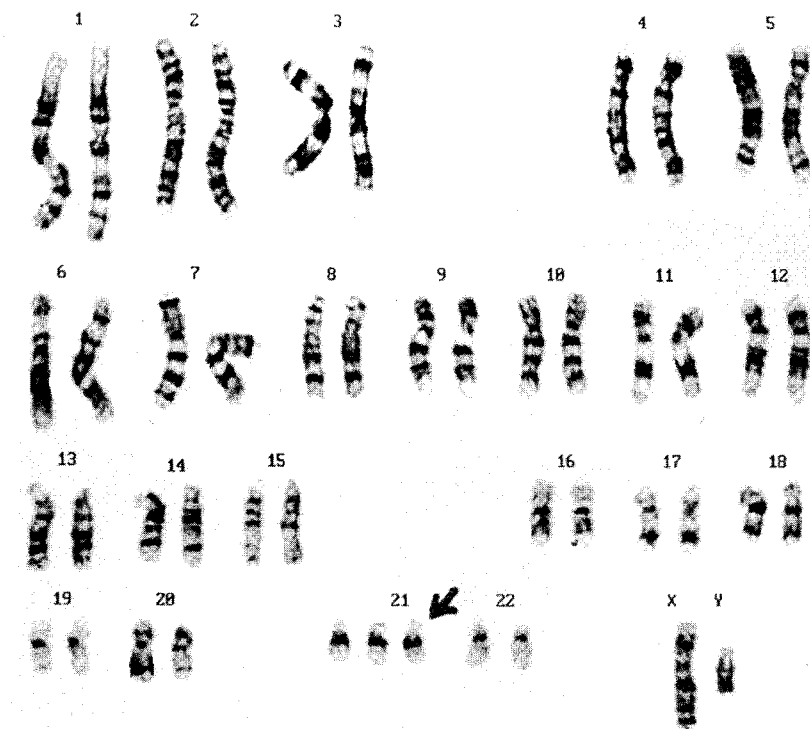
Type	Male	Female	Total (%)
Free 21 trisomy	465	310	775 (88.4%)
Translocation	26	31	57 (6.5%)
Mosaicism	20	14	34 (3.9%)
Others	7	4	11 (1.2%)
Total	518	359	877 (100%)

**Table 4.** Karyotypic distribution of Down's syndrome caused by free trisomy

	Male	Female	Total
47, XX (XY), +21	459	307	766 (98.8%)
47, XX (XY), inv (9), +21	6	3	9 (0.2%)
Total	465	310	775 (100%)

**Table 5.** Karyotypic distribution of Down's syndrome caused by translocation

	Male	Female	Total
Dq 21q			33 (100%)
-14q 21q			28 (84.8%)
46, XY (XX), -14, t(14q; 21q)	14	13	27
46, XY, inv (9), -14, t(14q; 21q)	1		1
-13q 21q			3 (9.1%)
46, XX, -13, t(13q; 21q)		3	3
-15q 21q			2 (6.1%)
46, XY, (XX), -15, t(15q; 21q)	1	1	2
21q Gq			24 (100%)
-21q 21q			23 (95.8%)
46, XY (XX), -21, t(21q; 21q)	9	14	23
-21q 22q			
46, XY, -22, t(21q; 22q)	1		1 (4.2%)
Total	26	31	57



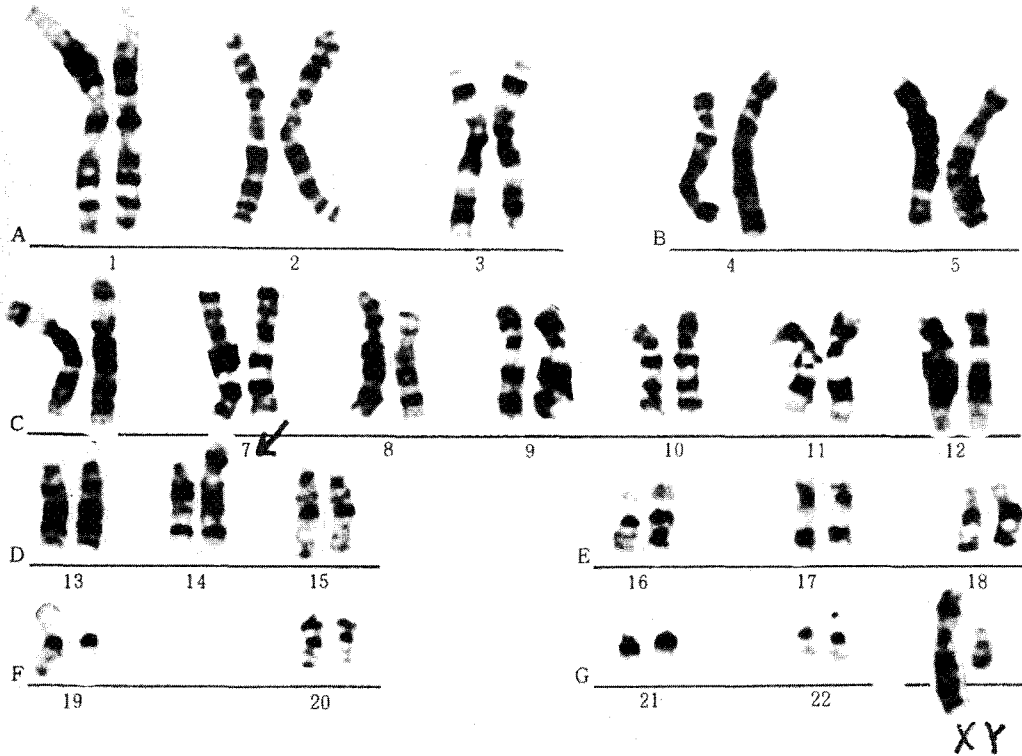
**Fig. 1.** Gimsa banded karyotype of 47, XY, +21.

서 가장 많은 빈도를 보여 다운 증후군의 전형적인 양상을 나타내었고, 다음이 전위 (translocation) 57례 (6.5%), 모자이시즘 (mosaicism) 34례 (3.9%)의 순이었다 (Table 3).

각각의 형태에 관하여 보다 자세히 알아보면 우선 다운 증후군의 전형적인 염색체 양상인 21삼체성형도 순수한 삼체성형 (98.8%)(Fig. 1)과 9번 염색체가 역위 (inv(9))된 경우 (0.2%)가 있었

**Table 6.** Karyotypic distribution of Down's syndrome caused by Mosaicism

	Male	Female	Total
45, XX, -21/46, XX, -21, t(21q; 21q)		1	1 (3.0%)
46, XY (XX)/47, XY (XX), +21	18	13	31 (91.0%)
46, XY, inv(9)/47, XY, inv(9), +21	1		1 (3.0%)
47, XY, +21/48, XYY, +21	1		1 (3.0%)
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>34 (100%)</b>



**Fig. 2.** Gimsa banded karyotype of 46, XY, t(14q;21q).

지만 역시 대부분은 순수 21 삼체성형임을 알 수 있었다 (Table 4).

전위에 의한 다운 증후군은 크게 D군 염색체와 21번 염색체 사이에 일어난 전위 (57.9%)와 21번 염색체와 G군 간에 일어난 전위 (42.1%)로 나눌 수 있었다. Dq 21q 전위중에서는 14번과 21번 염색체간의 전위 (84.8%)(Fig. 2)가 가장 흔했으며, 다음이 13번과 21번 사이의 전위 (9.1%), 15번 21번 간의 전위 (6.1%) 순이었다. 다음으로 21번과 G군 사이의 전위는 21번과 21번 염색체간의 전위가 95.8% 로서 대부분을 차지하였고, 나머지 4.2%가 21번과 22번 사이의 전위였다

(Table 5).

다음으로 모자이시즘에 의한 다운 증후군은 정상 세포주 (cell line)와 21 삼체성형 세포주의 모자이시즘이 대부분을 차지하였으며 (91.0%) (Fig. 3), 그외에는 9번 염색체가 역위되고 21 삼체성형과의 모자이시즘이 있는 군 (3.0%), 21번과 21번간에 전위가 일어난 세포주와의 모자이시즘 (3.0%), 47, XY, +21 세포주와 48, XYY, +21 세포주의 모자이시즘이 일어난 경우 (3.0%)가 각각 1례씩 있었다 (Table 6).

그외에 어느 한가지 군에 속하기 힘든 경우들은 기타 군으로 분류하였으며 이것들은 Table 7에

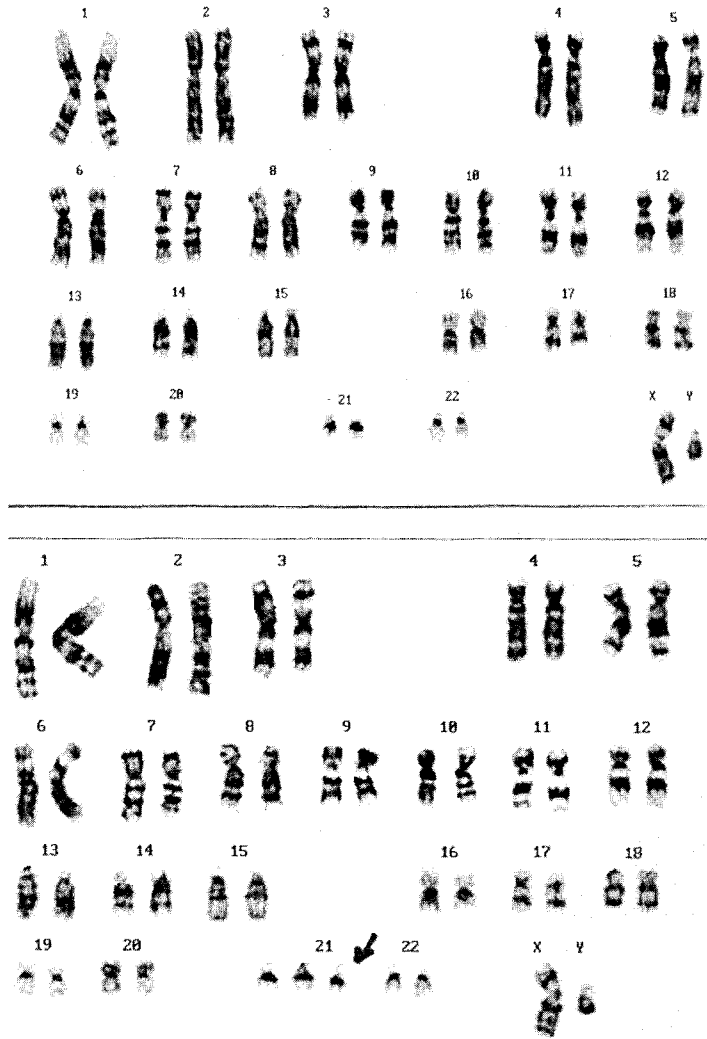


Fig. 3. Gimsa banded karyotype of 46, XY/47, XY, +21.

나타내었다.

t(14;21)로서 6례 (2.9%)였다.

#### 4. 다운 증후군 환자 부모들의 핵형 분석

#### 고 찰

이전에 출산한 자녀가 다운 증후군이었다면 다음 출산을 위한 산전 유전 상담시 부모의 세포 유전학적 검사 결과가 필요하기 때문에 다음 임신전에 부모들에게 염색체 검사를 받을 것을 권유하였고 이에 응한 204명의 염색체 분석 결과를 Table 8에 나타내었다.

핵형 분석상 정상인 경우가 194례 (95.1%)로 대부분이었으며, 균형 전위가 있었던 경우가 10례 (4.9%)였고, 이중에서 다운 증후군 자녀를 출산할만한 유전학적 소인이 있는 경우는 t(13;21)과

1956년에 Tjio 와 Levan이 정상인의 체세포 염색체의 숫자가 그때까지 정설로 되어 있던 48개가 아니라 46개라고 확정 발표함으로써 인류의 세포유전학에는 새로운 전기가 마련되었다. 즉 그전까지는 Down 자신도 다운 증후군이 민족적인 요인에 의하여 발생하는 것으로 오해를 하여 몽고인형 치매 (Mongolian type of idiocy)라고 할 정도로 논란이 있던 상태였으나, 1959년 Lejeune 등에 의하여 G 군 염색체의 삼체성이 이 병의 원

인으로 처음 밝혀졌고, 그 뒤를 이어 1960년에는 Polani 등과 Fraccaro 등이 각각 D/G 전위형이상과 G/G 전위형이상을 가진 다운 증후군을 발견하게 되었다. 1961년에는 Clarke 등이 정상세포주와 G 삼체성 세포주가 혼재하는 모자이시즘을 발견하여 다운 증후군의 세포유전학적 특성을 완전히 규명하게 되었고, 1970년 Caspersson 등이 quinacrine mustard를 사용하여 염색체 미세 구조를 밝혀내는 새로운 기술인 banding 방법을 개발하여 이때의 band 양상을 Q-banding이라고 명명하면서 염색체의 군 분류에 머물던 상태에서 각

염색체의 번호 및 변형된 구조가 확인되게 되었다. 즉 G 삼체성으로만 알려져 있던 것이 G 군중 21 번 상염색체가 3개인 21 삼체성임이 밝혀졌고, D/G 전위로만 논의되던 것이 14/21 전위 (Kondo *et al.*, 1980)와 15/21 전위 (Atkins & Bartisocas, 1974)로, G/G 전위는 21/21 전위 (Hornstein & Soukup, 1976)와 21/22 전위 (Yang & Rosenberg, 1969)로 알려지게 된 것이다.

다운 증후군은 염색체 21번 장완의 22 band (q22)가 3개 존재하게 됨으로써 발생되는데 (Niebuhr, 1974), 3개의 q22는 완전 별개의 21번 염색체로 존재하는 일차 또는 비분리형 삼체성형, 또는 전위나 염색체 구조의 재배치에 의해 q22만이 추가되는 유형, 그리고 2 가지 이상의 세포주가 공존하는 모자이시즘에 의한 유형의 3가지로 나뉜다. 이중 일차 삼체성형 다운 증후군은 전위에 의한 다운 증후군과 임상적으로 구별이 안되며 (Ong *et al.*, 1967), 일반적으로 산발적으로 발생하고 산모의 나이가 많을수록 발생빈도가 높으나 (Hook, 1981a), 전위에 의한 다운 증후군은 부모의 나이와 관계가 없고 발생도 산발적이거나 가족력을 보일 수도 있다. 다운 증후군 중에서 각각의 형태가 차지하는 비율을 살펴보면 대개 삼체성형이 95%, 전위가 4%, 모자이시즘이 가장 적어 1% 정도로 알려져 있으며 (Thompson and

**Table 7.** Karyotypic distribution of Down's syndrome caused by other types

	Male	Female	Total
47, X, +21, +mar	2		2
47, XY, +21, 15p+	1		1
47, XY, +21, 18p+	1		1
47, XY, +21, 9p-	1		1
47, XX, +21, t(1;21)(p32;q22)		1	1
47, XX, +21, t(12;15)		1	1
47, XX, +21, t(9;11)		1	1
46, XY (XX), +21, t(13q;14q)	1	1	2
46, XY, t(1;21)(p32;q22)	1		1
Total	7	4	11

**Table 8.** Karyotyping in parents of Down's syndrome patients

	Father	Mother	Total
Normal	88	106	194 (95.1%)
46, XY (XX)	83	102	
46, XX, 21p+, 9s+		1	
46, XY (XX), 22s+	1	1	
46, XY (XX), inv (9)	2	2	
46, XY, 15p+	1		
46, XY, 1qh+	1		
Translocation, balanced	3	7	10 (4.9%)
- translocation carrier			
45, XX, -21, t(13q; 21q)		1	
45, XY (XX), -21, t(14q; 21q)	1	4	
- non contributory translocation			
46, XX, t(1;21)(p32; q22)		1	
46, XX, t(4q; 14q)		1	
46, XY, t(18q; 21q)	1		
46, XY, t(4q; 10q)	1		
Total	91	113	204 (100%)

Thompson, 1986), Huang 등 (1967)은 각각 95.2%, 2.9%, 1.9%로, Richards (1969)는 93.7%, 4.2%, 2.1%로 보고하였다. 국내의 보고로는 1976년 최규완 등이 삼체성형, 전위형, 모자이시즘형의 비율을 각각 91.6%, 2.1%, 4.2%로 전위형보다 모자이시즘의 빈도를 더 높게 보고하였으나 이는 대상수가 48례로 적었던데 기인한 것 같고, 이후에는 1980년 박언준 등이 83.0%, 9.7%, 7.3%로, 1986년 김정훈 등은 90.2%, 4.3%, 2.2%로서 외국의 빈도와 유사한 순위로 보고하고 있으며 1988년 임병호 등은 113례를 분석한 결과 아예 모자이시즘은 없었고 삼체성형과 전위형이 79%와 21%였다고 보고했다. 본 연구에서도 삼체성형 88.4%, 전위형 6.5%, 모자이시즘 3.9%를 나타내어 그동안 국내의 보고와 유사한 결과를 얻었으며, 86.6%, 7.7%, 5.7%로 보고한 인도에서의 결과 (Thomas *et al.*, 1992)와 삼체성형의 비율이 유사하였다. 이런 결과들을 종합하여 볼 때 서양에서의 결과에 비해 우리나라를 포함하는 동양에서는 다운 증후군중 삼체성형이 차지하는 비율이 공통적으로 낮음을 알 수 있다. 뿐만 아니라 동양에서 그리고 특히 최근 보고일수록 전위가 차지하는 비율이 높음을 알 수 있는데 이는 Hook 등 (1981b)이 전위에 의한 다운 증후군의 빈도가 점점 증가하는 경향이 있다고 주장한 것과 부합하는 소견으로 생각된다.

전위에 의한 다운 증후군은 대부분 D/G 군의 선단부부착염색체 (acrocentric chromosome) 끼리의 Robertsonian 전위에 의해 잘 일어나는데 이 중에서 14번과 21번 염색체 장완의 전위, 즉 t(14q;21q)와, G/G 전위중에서는 2개의 21번 염색체 장완끼리의 전위, 즉 t(21q;21q)가 비교적 흔하고, 드물게는 t(15q;21q), 혹은 매우 드물게 t(13q;21q)와 t(21q;22q)도 있다 (박상규 등, 1986). 그 빈도는 D/G 전위형과 G/G 전위형이 비슷하게 나타난다고 알려져 있는데 (Sergovich *et al.*, 1964; Mutton *et al.*, 1996), 그동안의 국내 보고들에서는 t(14;21)과 t(21;21)의 비율이 3 : 1 정도였으나 (최규완 등, 1976; 박언준 등, 1980; 김정훈 등, 1986) 이는 역시 대상 수가 적었던데 기인하는 것으로 생각되고, 본 연구에서는 알려진 바와 같이 t(14;21)과 t(21;21)의 비가 1.2 : 1로 나타났다.

모자이시즘형 다운 증후군에는 정상 세포주와 G 삼체성형 세포주의 모자이시즘이 가장 많고 (Clarke *et al.*, 1961; Hayashi *et al.*, 1962; Zellweg-

er & Abbo, 1963), 이들과 G 삼체성형 세포주의 3가지 세포주의 모자이시즘 (Fitzgerald & Lycette, 1961), 그리고 이들과 F 삼체성 세포주가 혼재한 모자이시즘 등이 보고되어 있다 (Gustavson, 1964). 국내에서 발견되었던 모자이시즘형 다운 증후군은 거의 정상 세포주와 삼체성형 세포주가 혼재하는 형이었는데 (최규완 등, 1976; 박언준 등, 1980; 김정훈 등, 1986) 본 연구에서는 위의 형태뿐 아니라 45, XX, -21 세포주와 전위에 의한 다운 증후군 세포주 (46, XX, t(21;21))와의 모자이시즘, 47, XY, +21 과 48, XYY, +21 이 혼재하는 경우 등 그동안 국내에서 보고되지 않던 다양한 모자이시즘들이 발견되어 큰 의미를 찾을 수 있었다.

그 밖의 분류에는 G 삼체성형과 전위형이 중첩된 형태들이 포함되어 있으며 외국 문헌에서는 이런 형태를 거의 찾아보기 힘든데 반하여 과거 최규완 등 (1976), 김정훈 등 (1986)은 각각 2.1%와 2.2%의 비율이었다고 보고했으나, 본 연구에서는 6례로 0.7%정도를 차지하였다. 또한 그 유래가 분명하지 않은 marker 염색체가 존재하는 경우도 2례 있었으며 이 역시 몹시 드문 경우로 생각된다.

다운 증후군으로 진단된 연령은 1세 이하가 가장 많았고 (83.6%) 이는 그동안의 보고 (최규완 등, 1976; 김정훈 등, 1986; 임병호 등, 1988; Verma *et al.*, 1990)와도 일치하는 양상이다. 즉 대부분의 다운 증후군은 출생후 1세가 될 때까지 확진을 받는다는 의미이며 이는 신생아 시기에 이학적 검사 소견으로도 다운 증후군을 의심할 수 있기 때문에 다른 염색체 질환에 비해 조기 진단이 가능한 것으로 생각된다. 이것은 그나마 다행으로 생각되는데 비록 다운 증후군의 특수 치료법은 없지만 발달의 지체나 지능저하가 특수교육이나 조기 훈련에 의해 어느정도 보상이 가능하기 때문이다.

성별에 따른 분포로는 우선 전체 다운 증후군 환자의 남자와 여자의 비율은 대개 1.2 : 1에서 2 : 1 정도의 비율로 보고되고 있으며 (차학주 등, 1982; 임병호 등, 1988; Thomas *et al.*, 1992; Mutton *et al.*, 1996), 본 연구에서도 3 : 2의 비율로 유사한 결과를 얻었다. 그러나 특이하게 사우디아라비아에서는 9년간의 검사결과 1.2 : 1로 여자의 빈도가 더 높았다고 보고하고 있다 (Niazi *et al.*, 1995). 각각의 형태에 따른 성별은 대개 삼



삼체성형과 모자이시즘에서는 남자가 여자보다 많고 전위에 의한 다운 증후군에는 여자가 남자보다 많은 것으로 보고되고 있다 (김정훈 등, 1986, Thomas *et al.*, 1992). 본 연구에서도 남녀의 비가 삼체성형에서는 1.5 : 1, 전위형에서는 0.8 : 1, 모자이시즘형에서는 1.4 : 1로 나와 전위형에서 여자의 비율이 남자보다 높았고, 이는 Dq 21q 나 21q Gq에서 마찬가지로였으나, 이에 대한 원인은 알려져 있지 않다. 그러나 Mutton 등 (1996)은 이와 반대로 삼체성형과 전위형에서는 남자가 여자보다 많으나 오히려 모자이시즘형에서 여자가 많았다고 보고하기도 하였고, Nielsen 등 (1981)은 모자이시즘과 전위형에서 여자가 더 많았다고 하였다.

염색체 검사를 받게된 적응증을 살펴보면 역시 다운 증후군을 의심했던 경우가 제일 많았는데 이는 앞에서도 언급되었듯이 다운 증후군 자체가 외모 등 이학적 검사 소견만으로도 어느 정도 의심될 수 있기 때문이다. 그 밖의 적응증으로는 터너 증후군이나 취약성 X 증후군을 의심했거나, 선천성 심장병, 기형, 정신 박약 등이 있는데 이런 것들의 빈도가 상대적으로 낮은 이유는 일단 다운 증후군이 의심되었던 경우는 다 제외하고 전혀 다운 증후군을 의심할 수 없으면서 이런 적응증들이 있었던 경우만 포함시켰기 때문으로 생각된다.

다운 증후군 환자의 부모들에게는 가능한 염색체 검사를 받도록 권유하였는데 이는 차기 임신에서의 재발 위험에 대한 유전 상담시 필요하기 때문이다. 즉 핵형 형태에 따라 재발 위험도가 각기 달라서 삼체성형에서 산모의 나이가 30살 미만일 경우에는 재발 위험도가 1% 이나 30살 이상일 경우는 산모 나이에 따른 위험도에 준한다고 알려져 있고 (Smith & Wilson, 1973), 모자이시즘의 경우에는 1% 미만이지만 모체 연령에 의존한다고 한다 (Forfar & Arneil, 1984). 그러나 전위형 다운 증후군의 경우는 전위된 염색체에 따라 재발 위험도가 다르며 일반적으로 삼체성형 다운 증후군보다 높지만 (Thompson and Thompson, 1986) de novo 전위형 다운 증후군의 재발율은 0.1% 정도로 보고되어 있다 (Forfar & Arneil, 1984). 즉 14/21 Robertsonian 전위의 경우 보인자가 정상의 생식세포와 수정될 경우 이론적으로는 정상 태아가 될 확률 33.3%, 균형 보인자 33.3%, 비균형 다운 증후군 33.3% 이나 실제로는

산모가 보인자일 때 불균형 염색체의 태아를 가질 확률이 10~15%, 부친인 경우에는 2~5% 역시 (Boue & Gallano, 1984) 다운 증후군이 발생할 위험은 두 경우 모두 이론적인 33.3% 보다 훨씬 낮으며 특히 아버지가 보인자일 경우는 그 위험도가 거의 무시해도 될 정도임을 알 수 있다. 결국 삼체성형 다운 증후군의 부모는 대개 표현형과 핵형이 정상이지만 전위형 다운 증후군의 약 1/3은 보인자 부모로부터 유래하기 때문에 전체 다운 증후군 환자의 양친중 한쪽이 보인자일 확률은 약 2% 정도인 것이다 (Smith & Wilson, 1973). 특히 전위형 다운 증후군중 t(Dq;21q)의 경우에는 1/3 혹은 45%가 균형전위 부모로부터 유전되며, t(21q;21q) 다운 증후군의 96%는 de novo 형으로 발생하는 것으로 알려져 있으나 어느 한쪽의 부모가 보인자일 때는 100% 다운 증후군 자녀가 출생하게 된다 (Smith & Wilson, 1973; Giraud & Mattei, 1975). 그동안 다운 증후군 환자의 부모에 대한 염색체 검사 결과에 대해 여러 보고가 있었으며 1990년 Verma 등은 150명의 다운 증후군 환자의 부모에서 단 한명의 비정상 결과도 없었다고 하였으나, Thomas 등 (1992)은 3.84%에서 비정상 핵형을 보였고, 특히 전위형 다운 증후군에서는 21.4%의 높은 비정상율을 보였다고 했다. 또한 국내 보고로는 김경심 등 (1996)이 다운 증후군 환자의 부모 52명중 6명 (11.5%)에서 핵형 이상을 보였으며, t(14q;21q) 보인자 모친 2명과 부친 1명, t(21q;21q) 보인자 모친, 14p+ 부친, 2q+ 모친이 각각 1례씩 있었다고 보고하였고, 본 연구에서는 204명중 10명에서 균형 전위를 발견하여 4.9%의 비정상 핵형 빈도를 보였다. 이중에서 자녀에서 다운 증후군을 일으킬 수 있는 보인자 부모는 6명으로 2.9% 였으며 t(14q;21q) 보인자가 역시 5명으로 제일 많았고, 그 중에도 모친이 4명으로 이런 결과는 다른 보고들과 유사한 양상을 나타냈다.

결론적으로 한국인 다운 증후군 환자의 세포 유전학적 검사 결과에 의해 우리나라에서는 삼체성형 다운 증후군의 비율이 특징적으로 낮고 전위형 다운 증후군의 비율이 높다는 사실을 알 수 있었으며, 그 밖에는 외국의 보고와 큰 차이를 발견할 수 없었다.

다운 증후군은 최근에 산전 선별 검사와 초음파의 발달로 인하여 산부인과 영역에서 가장 흔하게 접할 수 있는 염색체 이상 질환이다. 그럼

에도 불구하고 그동안 국내에서 다운 증후군의 세포유전학적 형태에 관한 보고는 소수였고 그나마 각 기관별로 보고한 대상 수가 적어서 우리나라의 전반적인 양상을 알 수 없는 상태였다. 이에 저자들은 1984년 이래 12년간 본원뿐 아니라 타기관에서 의뢰되었던 모든 다운 증후군 환자들을 총 망라하여 877례의 세포유전학적 검사 결과를 분석하였다. 이것은 여태까지 국내에서 보고되었던 중 가장 대규모의 연구였으며, 따라서 본 연구에 의해 한국인 다운 증후군 환자들의 전반적인 세포유전학적 양상을 파악하고 그 특징을 규명할 수 있었다는 데에 본 연구의 의미가 있다고 생각된다.

## 결 론

저자들은 한국인에게 발생한 다운 증후군의 세포유전학적 특성을 정립하기 위하여, 1984년 1월부터 1996년 12월까지 13년간 서울대학교 인구의학연구소 세포유전학 연구실에서 염색체 검사를 시행하여 다운 증후군으로 확진된 환자 877례를 조사분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 다운 증후군으로 진단받은 연령은 1세 이하가 733명 (83.6%)으로 가장 많았고 다음이 1~4세로 96명 (10.9%)이었으므로 대부분의 환자가 유아기때 조기진단 받음을 알 수 있었다. 또한 남자가 514명 (58.6%), 여자가 363명 (41.4%)으로 남녀의 비율은 약 3 : 2였다.

2. 다운 증후군으로 진단받은 환자들이 염색체 검사를 받게된 적응증으로는 다운 증후군을 의심했던 경우가 가장 많았고, 다음이 성장 장애, 선천성 심장병, 선천성 기형의 순이었다.

3. 핵형 분석 결과는 21 삼체성형이 775례 (88.4%)로 가장 많았고, 다음이 전위 57례 (6.5%), 모자이시즘 34례 (3.9%)의 순이었다. 전위에 의한 다운 증후군은 Dq 21q 가 33례로 57.9%, 21q Gq가 24례로 42.1%를 차지하였고, 각각의 빈도는 t(14q;21q), t(21q;21q), t(13q;21q), t(15q;21q), t(21q;22q)의 순이었다. 모자이시즘 중에서는 정상 세포주와 21 삼체성형 세포주의 모자이시즘이 대부분을 차지하였고 (91.0%), 그 외에 어느 한가지 군으로 분류하기 힘든 경우가 11례 (1.2%) 발견되었다.

4. 이전에 다운 증후군 자녀를 출산했던 기왕

력이 있는 부모 204명에게 염색체 검사를 시행한 결과 정상 핵형이 194례 (95.1%)로 대부분이었으며, 균형 전위가 있었던 경우가 10례 (4.9%)였고 이중에서 다운 증후군 자녀를 출산할만한 유전학적 소인이 있는 경우가 6례 (2.9%)였다.

이상의 결과에서 한국인 다운 증후군 환자의 전반적인 양상을 파악할 수 있었으며 우리나라에서는 삼체성형의 비율이 특징적으로 낮고, 전위형 다운 증후군의 비율이 높다는 사실을 알 수 있었다.

## REFERENCES

- 김경심, 김기복, 기원진: 염색체 이상아의 부모와 반복 유산 부부에서의 세포유전학적 분석검토. 소아과 1996, 39, 1216-1222.
- 김정훈, 오선경, 김정구, 문신용, 이진용, 장운석: Down's Syndrome (몽고증)의 세포유전학적 연구. 대한불임학회지 1986, 13, 145-151.
- 문형로: 정신박약아에 대한 세포유전학적 연구. 소아과 1970, 13, 337.
- 박상규, 김영훈, 신순문, 노정일, 최정연, 윤용수, 홍창의, 최규완, 문신용: Down 증후군에 있어서의 선천성 심질환의 임상적 분석. 소아과 1986, 29, 1095-1103.
- 박언준, 목정은, 주갑순: Down's syndrome의 세포유전학적 연구. 대한산부회지 1980, 23, 237-243.
- 임병호, 김경심, 김기복: Down 증후군 113례의 임상소견, 핵형 및 피문상의 특징. 소아과 1988, 4, 474-480.
- 차학주, 김유남, 김기복: 한국인 Down 증후군의 임상적 특징. 소아과 1982, 10, 18-29.
- 최규완, 송정자, 허봉열, 이종현: 한국인 Down 증후군의 세포 유전학적 연구. 대한내과학회잡지 1976, 19, 234-239.
- Atkins L, CS Bartisocas: Down's syndrome associated with 2 Robertsonian translocations 45, XX, -15, -21, + t(15q 21q) and 46, XX, -21, + t(21q 21q). *J Med Genet* 1974, 11, 306-309.
- Boue A, Gallano P: A collaborative study of the segregation of inherited chromosomal structural rearrangement in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn* 1984, 4, 45-67.
- Caspersson T, Gahrton G, Lindstein J, Zech L: Iden-

- tification of the Philadelphia chromosome as no. 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis. *Exp Cell Res* 1970, 63, 238-240
- Choi KW: In vitro cloning of human lymphocytes and establishment of lymphocytoid cell lines. University of Michigan, Ph.D. Thesis, Ann Arbor, 1970.
- Clarke CM, Edward JH, Smallpiece EV: 21-trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. *Lancet* 1961, 1, 1028-1030.
- Fitzgerald PH, Lycette RR: Mosaicism in man, involving the autosome associated with mongolism. *Heredity* 1961, 16, 509.
- Forfar JO, Arneil GC: Textbook of Pediatrics. 3rd ed. Edinburgh: Churehill Livingstone, 1984, 900-904.
- Fracarro M, Kaijser K, Lindstein J: Chromosome abnormalities in father and mongol child. *Lancet* 1960, 1, 724-727.
- Giraud F, Mattei JF: Aspects epidemilolgiques de la trisomie 21. *J Genet hum* 1975, 23, 1-30.
- Gustavson KH: Down's Syndrome. Stockholm: Almqvist and Wiksell, 1964.
- Hayashi T, Hsu TC, Chao D: A case of mosaicism in mongolism. *Lancet* 1962, 1, 218.
- Hook EB: Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981a, 58, 282-285.
- Hook EB, Albright SG: Mutation rate for unbalanced Robertsonian translocations associated with Down syndrome. Evidence for a temporal change in New York State live births 1968-1977. *Am J Hum Genet* 1981b, 33, 443-454.
- Hornstein L, Soukup S: A case of atypical Down's syndrome with 46, XX/46, XX, -21, +t(21q 21q), *Clin Genet* 1976, 10, 77-81.
- Huang SW, Emanuel I, Liao SK, Hsu CC: A cytogenetic study of 77 Chinese children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1967, 11, 147.
- Kashgarian M and Rendorff RC: Incidence of Down's syndrome in American Negroes. *J Pediat* 1969, 74, 468.
- Kondo I, H Hamaguchi, S Nskajima, T Haneda: A cytogenetic survey of 449 patients in a Japanese institution for the mentally retarded. *Clin Genet* 1980, 17, 177-182.
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R: Etude des chromosomes someatiques de neuf enfants mongoliens. C.R. *Acad Sci. (Paris)*, 1959, 248, 1721.
- Lejeune J: The 21 trisomy: Current state of chromosome research, in Steinberg, A.G. (eds): Progress in *Medical Genetics* 1964, III, 144.
- Moorhead PS, Nowell RC, Mellman WJ, Batips DM, Hungerford DA: Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960, 20, 613.
- Mutton D, Alberman E, Hook EB: Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. *J Med Genet* 1996, 33, 387-394.
- Niazi MA, Al-Mazyad AS, Al-Husain MA, Al-Mofada SM, Al-Zamil FA, Khashoggi TY, Al-Eissa YA: Down's Syndrome in Saudi Arabia: Incidence and Cytogenetics. *Hum Hered* 1995, 45, 65-69.
- Niebuhr E: Down syndrome. The possibility of a pathologic segment on chromosome No. 21. *Human genetik* 1974, 20, 99.
- Nielsen J, Jacobsen P, Mikkelson M, Niebuhr E, Sorensen K: Sex ratio in Down syndrome. *Ann Genet (Paris)* 1981, 24, 212-215.
- Ong RH, Rosmer F, Mahanand D, Mouck J, Paine R: Clinical psychological and radiological comparisons of translocation Down's syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1967, 9, 307.
- Penrose LS and Smith GF: Down's Anomaly. Boston: Little, Brown and Co., 1966, 150.
- Polani PF, Briggs JH, Ford CH, Clarke CM, Berg JM: A mongoloid girl with 46 chromosomes. *Lancet* 1960, 1, 721-724.
- Richards BW: Mosaic mongolism. *J Ment Defic Res* 1969, 13, 66.
- Seabright M: Improvement of trypsin method for banding chromosome. *Lancet* 1973, 1, 1249.
- Sergovich FR, Soltan HC, Carr DH: Twelve unrelated translocation mongols: Cytogenetic, genetic and parental age data. *Cytogenetics* 1964, 3, 34.

- Smith DW, Wilson AA: The child with Down's syndrome (Mongolian). Philadelphia: WB Saunders Company, 1973, 12-13.
- Thomas IM, Rajangam S, Hegde S: Cytogenetic investigations in Down syndrome patients & their parents. *Indian J Med Res* 1992, 96, 366-371.
- Thompson JS, Thompson MW: Genetics in medicine 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986, 109-112.
- Tjio JH and Levan A: The chromosome number of man. *Hereditas* 1956, 42, 1.
- Uchida IA and Summit RL: Down Syndrome. in Vaughan, V.C. III., McKay RJ Jr. and Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatr., 11th ed., Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1979, 352.
- Verma IC, Mathews AR, Faquih A, El-Zouki AA, Malik GR, Mohammed F: Cytogenetic Analysis of Down Wyndrome in Lybya. *Indian J Pediatr* 1990, 57, 245-248.
- Warkany J: Etiology of Mongolism. *J Pediatr* 1960, 56, 412.
- Yang SJ, Rosenberg HS: 21/22 translocation Down's syndrome: a family with unusual segregating patterns. *Am J Hum Genet* 1969, 21, 248-251.
- Zellweger Y, Abbo G: Chromosomal mosaicism and mongolism. *Lancet* 1963, 1, 827.
-