

염색체 이상 환자의 세포 유전학적 연구

전국대학교 문리과대학 생물학과 · 서울대학교 의과대학 산부인과*

오선경 · 이형환 · 문신용* · 장윤석*

= Abstract =

A Cytogenetic Study in Patients Referred for Suspected Chromosomal Abnormalities

S.K.Oh, H.H. Lee, S.Y. Moon* and Y.S. Chang*

Dept. of Biology, College of Liberal arts and Science, Kun Kuk University

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University

Presented in this paper the data from a chromosome study of 397 patients referred for suspected chromosomal abnormalities. Karyotypes were obtained using short-term blood culture and direct method. Of these 238 patients had normal chromosome complements; 159 (40.1%) patients had chromosome abnormality. Among all patients with chromosome abnormalities, 82.4% (131/159) had aberrations of chromosome number. the others 17.6% (28/159) had aberrations of chromosome structure.

Ten had a chromosome rearrangement; Five of them were reciprocal and five Robertsonian translocations. Four patients with pericentric inversions and one with paracentric inversions and four with isochromosomes were observed. There were four patients with marker chromosome, two patients had a chromosome insertion; and three others. (additional abnormal chromosomes.)

Thus the results of the present study indicate the importance of cytogenetic evaluation in clinically abnormal patients.

I. 서 론

1956년 Tjio와 Levan에 의해 사람의 염색체수가 46임이 밝혀졌으며, 1950년대 말과 1960년대 초에 걸쳐 많은 연구들이 행하여져 염색체 이상 질환들 (Turner, Klinefelter, Triple X, Down, Patau 및 Edward 증후군등과 5p-, 4p-, 13q-등)이 발견되었다.

1959년 이후에는 세포유전학이 유전질환에 중요한 진단목적으로 도입되었으며, 그후 10년간 100종류 이상의 염색체이상 질환들이 보고되었다. 1970년에 Caspersson 등이 염색체 분염법 (Q-banding method)을 보고하였고, 그후 다양한 특수 염색체 분염법이 개발되어 임상에서나 연구실에서 인류 세포유전학의 진전을 이룩하였다. 1970년대 초부터 신생아 및 일반집단 내의 염색체이상 빈도에 관한 연구가 많이 이루어지고, 보고 되고 있다 (Lubs and Ruddle, 1970; Walzer and Gerald, 1972; Hamerton et al. 1972, 1975; Friedlich and Nielson, 1973; Nielson and Sillesen, 1975). 한편 정신박약자 집단등

특수집단에 대한 연구도 보고된 바 있다 (Tharpel and Summitt 1977; Jacobs et al. 1978; Moghe et al. 1981; Kondo et al. 1980; Proop et al. 1983).

임상적으로 염색체이상이 의심되어 의뢰된 환자에 대한 세포유전학적 연구는 그 수가 비교적 희소하나 무작위 집단에서의 연구보다 염색체이상의 비율이 유의하게 높은것으로 보고되었다 (Singh, 1977; Verma and Dosik, 1980; Mehes and Bajinoczky, 1981; Choi et al. 1984).

II. 대상 및 방법

연구대상은 1984년 1월부터 12월까지 서울대학교 인구의학연구소 세포유전학 연구실에 염색체이상을 의심하여 의뢰된 환자 397명이며, 이상이 검출된 일부 환자와 구조적 이상이 발견된 환자의 경우에는 가능한한 부모 및 형제의 염색체 핵형분석도 실시하여 보인자(carrier)의 가능성을 확인하였다.

피검자로부터 채취된 말초혈액의 배양방법 및 염색체 표본작성은 macro method (Moorhead et al.

1960), 또는 micro method (Arakaki and Sparkes, 1963)을 이용하였고, 골수혈액의 경우는 direct method (Tjio, J. II. et al. 1974)를 이용하였다. Macro method의 경우 채혈시 응고를 방지하기 위하여 말초혈액 10ml 당 heparin (1,000 units/ml)을 0.4ml 씩 처리하였고, micro method의 경우는 medium 10ml 당 heparin (1,000 units/ml) 0.1ml 씩 보완하였다.

배양액 (culture medium)은 HAM'S F-10 (Gibco)에 fetal bovine serum (Gibco) 20%와 PHA M-form (1.5ml/100ml of media) (Gibco), 항생제 (penicillin G 100 unit/ml, strepto mycin 100µg/ml)를 첨가하여 사용하였다.

5% 탄산가스 37°C 배양기에서 72시간 배양하였으며 배양종료 1~2시간 전에 Colcemid (Gibco)를 0.2µg/ml 농도로 첨가하여 세포분열을 유사분열 중기상 (metaphase)에서 저지시킨 후, 세포를 저장액 (0.075 M Kcl)으로 10분간 처리하고, Carnoy액 (methanol: acetic acid = 3 : 1)으로 2~3번 고정 후 공기건조법 (Air-drying method)으로 슬라이드 표본을 제작하였다. 제작된 슬라이드는 일반 염색법과 분염법 (G-banding; Seabright, 1973)을 적용하여 염색은 4% Giemsa액에서 10분간 실시하였다.

염색체 검경은 (×1,000) 1인당 평균 30~50개의 세포를 분석하였고, 각 환자당 3~5장씩 현미경 사

진촬영을 하여 사진분석으로 염색체 핵형분석을 시행하였다.

염색체 이상의 표기법은 Paris conference (1971), Paris conference Supplement (1975)와 ISCN (1978)의 명명 규약에 따랐다.

III. 결 과

환자 397명은 임상증상 (Reasons for Referral)에 따라 다음의 9종류로 분류하였다. 즉 Down 증후군, Turner 증후군, Klinefelter 증후군, 정신 박약 (Mental retardation), 다발성 선천성 기형 (Multiple congenital abnormality), 원발성 및 속발성 무월경, 습관성 유산, 성기이상 및 반음양 (Ambiguous genitalia) 기타로 나누었으며, 기타에는 CML, 불임부부, 염색체 이상이 있는 환자의 부모등과, Edward syndrome, Noonan Syndrome, 구개열 및 악성빈혈 등 매우 드문 질환 14가지가 포함되어 있다.

환자의 성별 및 연령분포는 표-1에 제시된 바와 같으며, 각 임상증상에 따른 염색체 이상 발생빈도는 표-2에 제시된 바와 같다.

총 40.1% (159/397)에서 염색체 이상이 발견되었고 각 증상에 따른 염색체 이상 발생빈도 및 유형은 다음과 같다.



Fig. 1. Giemsa banded karyotype of case #SA 18 with 46,XX, -21, t(21; 21) constitution.

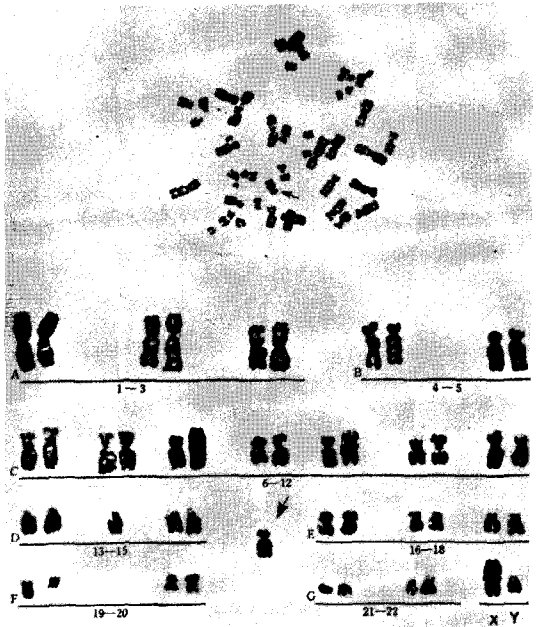


Fig. 2. Giemsa banded karyotype of case #SA 38 with 46,XY, -14, t(14; 21) constitution.

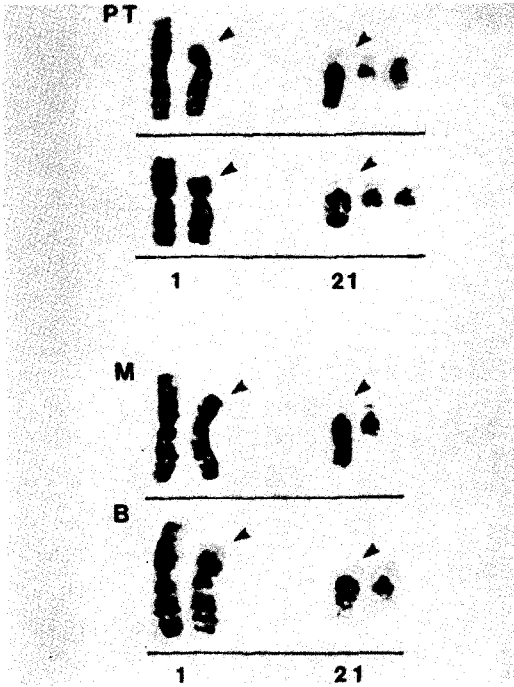


Fig. 3-1. Partial karyotype of case # SA 37, SA 40, and SA 41.
 Karyotype: PT*¹ 47,XX, t(1; 21) (p32; q22), +21
 M** 46,XX, t(1; 21) (p32; q22)
 B** 46, XY, t(1; 21) (p32; q22)
 *1 PT; patient, *2 M; mother of the patient, *3 B; brother of the patient.

1. Down 증후군

Down 증후군이 의심되는 환자 57명중 44명(77.2%)에서 염색체 이상이 존재하였다. 염색체 이상이 있는 환자들의 핵형으로서는 39명이 표준형 trisomy 21이었다.

생후 40일된 여아 1명(SA 18)은 제 21번 염색체 간에 전좌가 일어났고 그 핵형은 46,XX, -21, t(21; 21)이었으며(그림 1), 생후 45일된 남아 1명(SA 38) 제 14번과 제 21번 염색체 사이에 전좌가 일어난 Robertsonian 형인데 그 핵형은 46,XY, -14 t(14; 21)로 밝혀졌다(그림 2).

또한 생후 90일된 영아 1명(SA 37) 제 1번 염색체 단완과 제 21번 염색체 사이에서 전좌가 일어난 reciprocal 형인데 그림 3-1에서 보는 바와 같이 1번 염색체의 단완의 일부가 잘라져서 제 21번 염색체 장완의 끝부분과 결합된 Down 증후군으로 그 핵형은 47,XX, t(1; 21) (p32; q22), +21이었다(그림 3-2). 이 환자의 가계중 어머니(SA 40)가 보인자(carrier)로 확인되었고 그 핵형은 46,XX, t(1; 21)(p32;

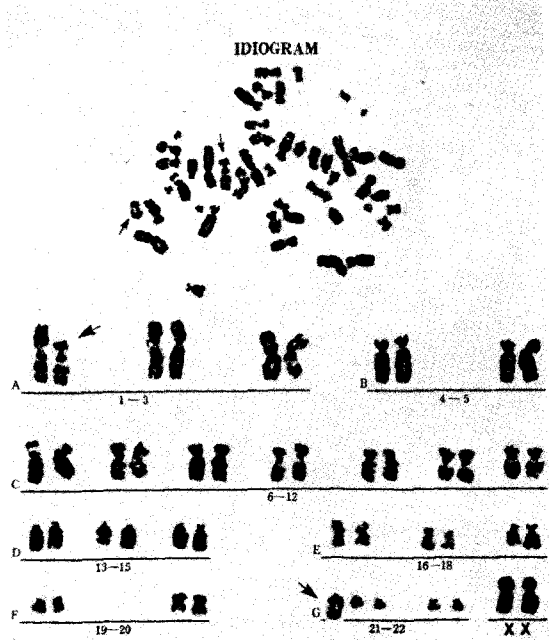


Fig. 3-2. Giemsa banded karyotype of case # S A 37 with 47,XX, t(1; 21) (p32; q22), +21 constitution.

; q22)이었으며, 이환자의 오빠(SA 41)도 어머니와 동일한 전좌형을 가진 보인자였고, 그 핵형이 46, XY, t(1; 21) (p32; q22)이었고(그림 3-3, 3-4), 두사람 모두 지능 및 신체발육은 정상이었다.

한편 2세된 여아 1명(SA 8) trisomy 21 이면서 동시에 제 9번 염색체와 제 11번 염색체 사이에서 reciprocal 전좌형이 나타났는데 그 핵형은 47, XX, t(9; 11) (q34; q14), +21로 확인되었다(그림 4).

5세된 남아 1명(SA 12) trisomy 21을 의심하였으나 기원(Origin)이 분명치않아 marker chromosome이 존재하였고 그핵형은 47,XY, +mar로 분석되었다(그림 5-1, 5-2).

2. Turner 증후군

Turner 증후군이 의심되는 17명의 환자중 13명(76.5%)에서 염색체 이상이 검출되었다.

이들중 5명은 표준형 Turner 증후군이었으며, 1명은 45,X가 56%, 46,XX가 44%의 비율로 혼재하였다. 한편 2명은 46,X, i(Xq)이었고(SA 16, SA 17) (그림 6), 1명은 45,X와 46,X, i(Xq)가 1:1로 존재하는 모자이크 핵형이었으며(SA 15), 다른 2명은 46,XY Female로 확인되었다. 7세된 여아 1명은 46,XXp-의 핵형이었고(SA 34) (그림 7), 25

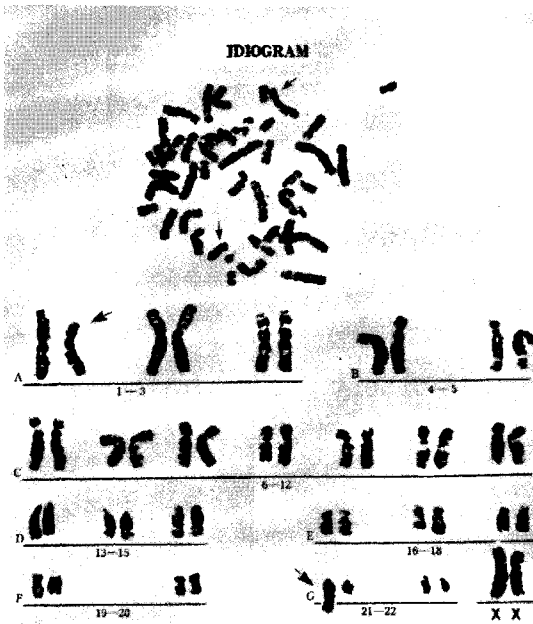


Fig. 3-3. Giemsa banded karyotype of case # S A 40 with 46,XX, t(1; 21) (p32; q22) constitution. Mother of case #SA37.

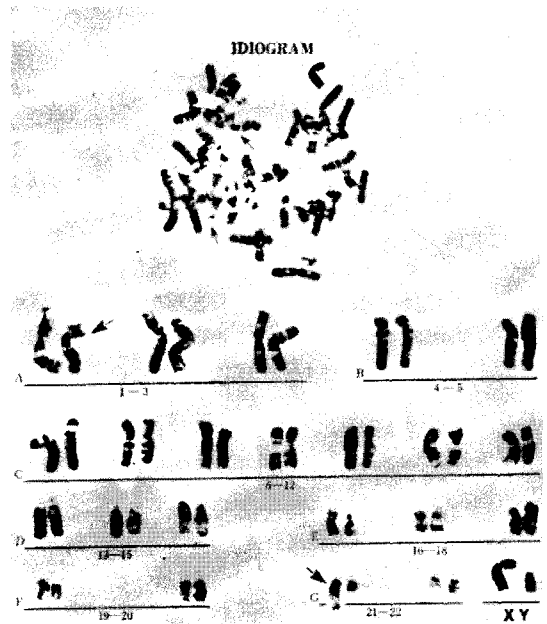


Fig. 3-4. Giemsa banded karyotype of case # SA 41 with 46,XY, t(1; 21) (p32; q22) constitution. Brother of case # SA 37.

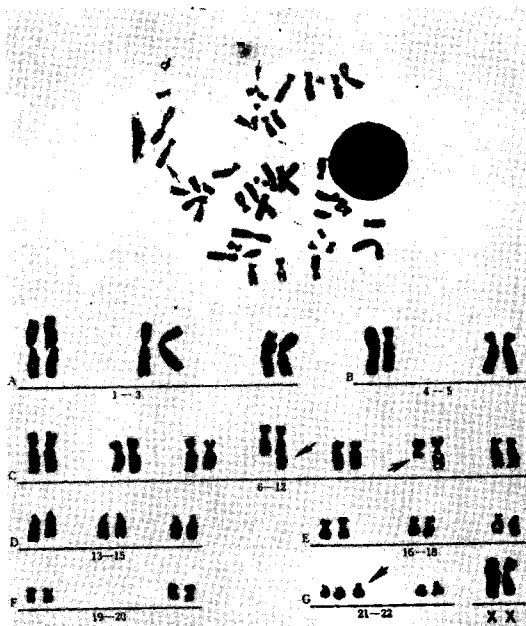


Fig. 4. Giemsa banded karyotype of case # SA 8 with 47,XX, t(9; 11) (q34; q14), +21 constitution.

세된 여자 1명은(SA 21) 45,X, inv(9)의 핵형이 14%, 47,XXX, inv(9)의 핵형이 86%인 모자이크 형으로 모든 세포에서 inv(9)를 동시에 수반하고 있었다(그림 8-1와 8-2).

3. Klinefelter 증후군

Klinefelter 증후군이 의심된 32명의 환자중 20명(62.5%)에서 염색체이상 발견되었다.

그중 18명은 표준형 Klinefelter 증후군 환자로서 그 핵형이 47,XXY였으며, 1명은 48,XXX(11) (그림 9)이었고, 또 다른 1명은 48,XXYY였다(SA 9) (그림 10).

4. 정신박약

정신박약으로 의뢰된 25명의 환자중 7명(28%)에게서 염색체이상 존재하였다.

3명은 표준형 Down 증후군 환자였고, 4세된 남아 1명은(SA 39) 핵형이 45,XY, t(13; 14)로(그림 11-1) 정신박약의 정도는 경증이었으나 보인자(carrier)인 그의 어머니는 핵형이 45,XX, t(13; 14)였고 정상적인 지능의 소유자였다(그림 11-2).

4세된 여자 1명은(SA 4) 핵형분석 결과 기원(origin)이 분명치 않은 E군과 G군 중간크기의 extra chromosome이 포함되어 있었으며 그 핵형은 47



Fig. 5-1. G-banded partial karyotype of case # SA 12. The marker chromosome is compared to E-18 and G-22.

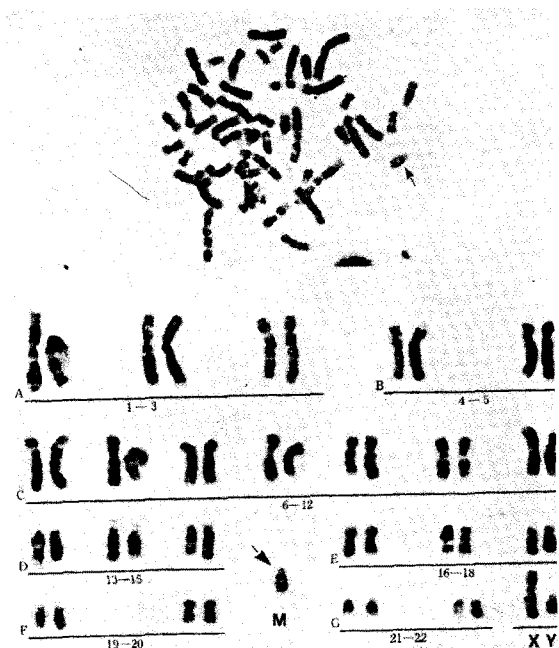


Fig. 5-2. Giemsa banded karyotype of case # SA 12 with 47,XY, +mar constitution.

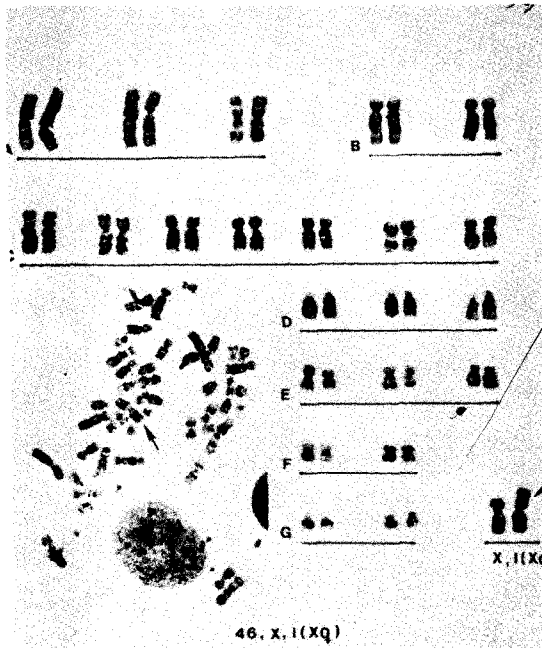


Fig. 6. Giemsa banded karyotype of case # SA 16 with 46,X, i(Xq) constitution.

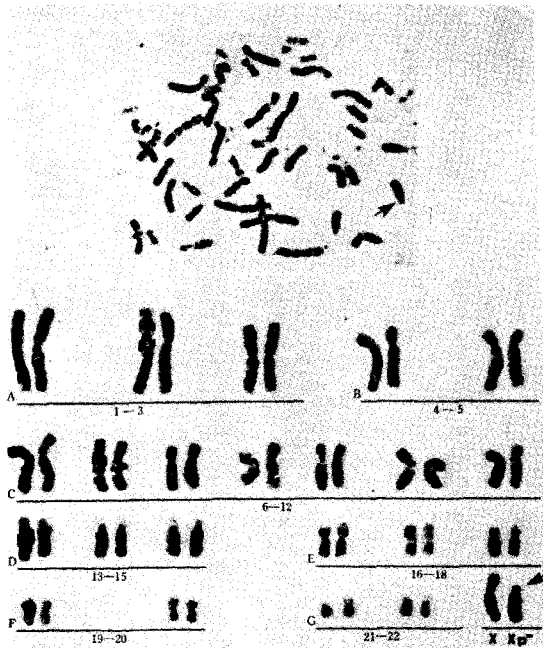


Fig. 7. G-banded karyotype of case # SA 34 with 46,XXp-constitution.

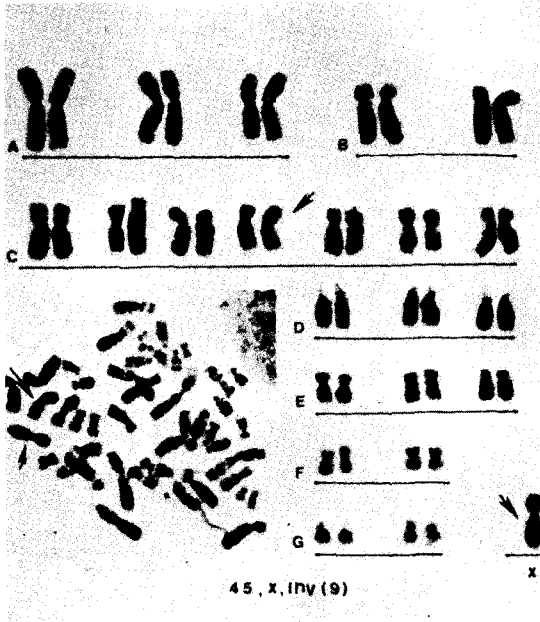


Fig. 8-1. Giemsa banded karyotype of case # SA 21 with 45,X, inv(9) constitution.

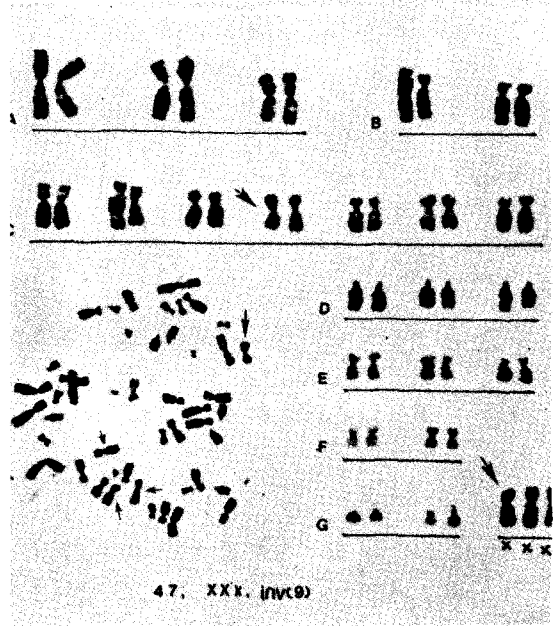


Fig. 8-2. Giemsa banded karyotype of case # SA 21 with 47,XXX, inv(9) constitution.



Fig. 9. Giemsa banded karyotype of case # SA 1 with 48,XXXY constitution.

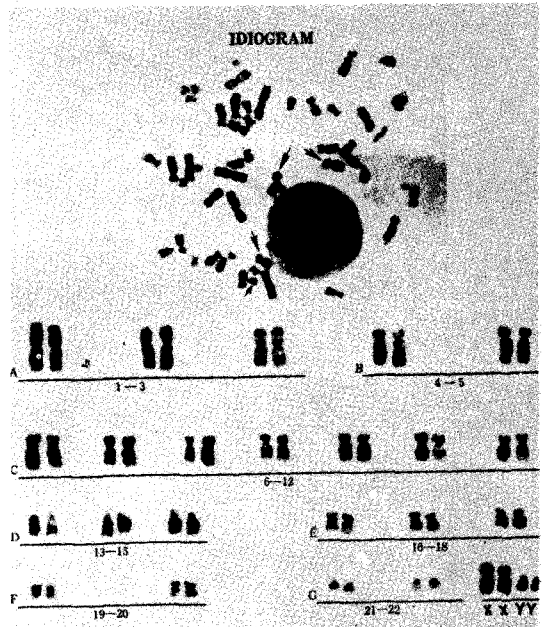


Fig. 10. Giemsa banded karyotype of case # SA 9 with 48,XXYY constitution.

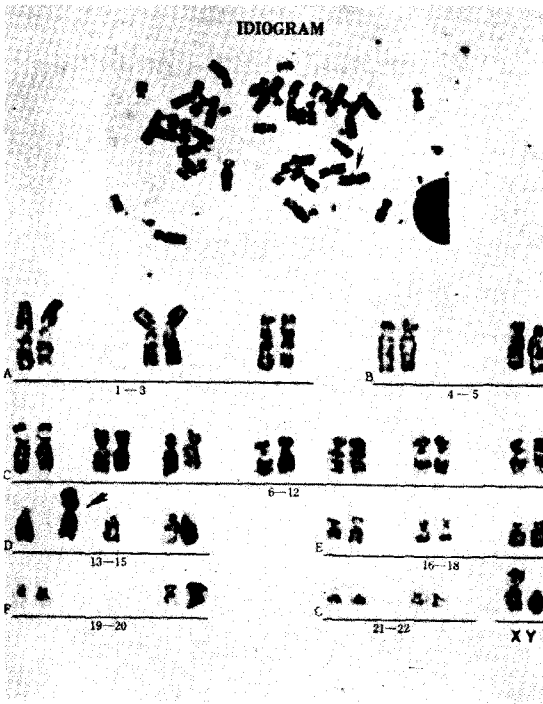


Fig. 11-1. Giemsa banded karyotype of case # SA 39 with 45,XY, t(13; 14) constitution.



Fig. 11-2. Giemsa banded karyotype of case # SA 42 with 45,XX, t(13; 14) constitution. Mother of case # SA 39.



Fig. 12-1. Giemsa banded partial karyotype of case # SA 4. The marker chromosome is compared to E-18 and G-22.

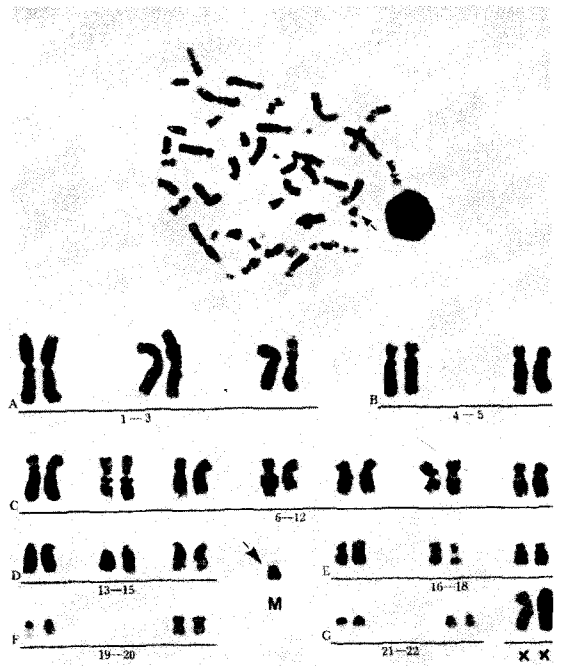


Fig. 12-2. Giemsa banded karyotype of case # SA 4 with 47,XX, +mar constitution.

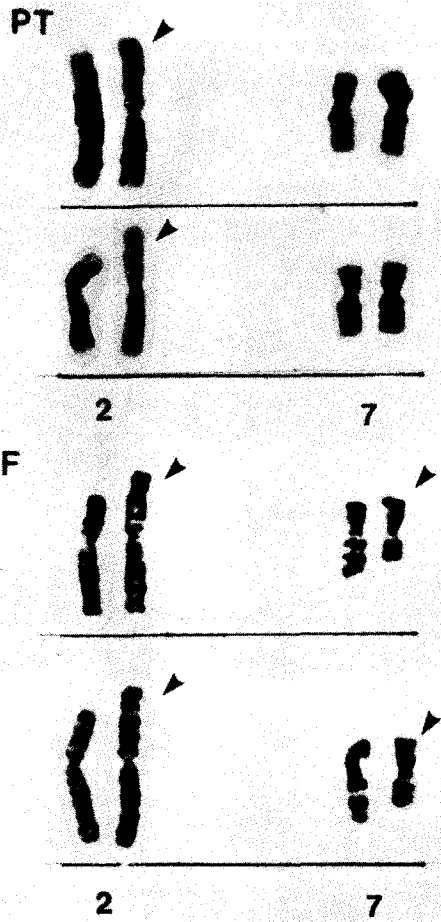


Fig. 13-1. Giemsa banded partial karyotype of case #SA 13 and # SA 19. Karyotype: PT*1 46,XY, -2, +der(2) inv ins(2; 7) (p16; q36q31) pat. F*2 46,XY, inv ins(2; 7) (p16; q36q31)
 *1 PT: patient, **F: father of the patient.

XX, +mar 로 나타났다 (그림 12-1과 12-2).

또한 2세된 남아 1명은 (SA 13) 7q partial trisomy 로써 그 핵형은 46,XY, -2, +der(2) inv ins(2; 7) (p16; q36 q31) pat (그림 13-1과 13-2) 이고 보인자(carrier)인 아버지의 핵형은 46,XY, inv ins(2; 7) (p16; q36 q31)로 분석되었다(그림 13-3).

10세된 여아 1명 (SA 7) 지능발달이 다른 아이와 비교하여 늦은편인데 염색체 분석 결과 기원이 분명치 않은 band가 3번염색체의 단완에 부가되어 있으면서 inv(9)를 동시에 수반하고 있었으며 핵형은 46,XX, 3p+, inv(9)이었다(그림 14-1과 14-2).

5. 다발성 선천성 기형

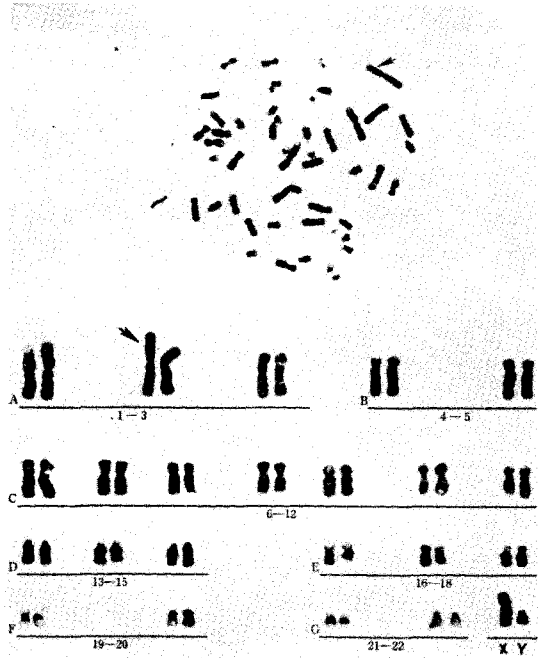


Fig. 13-2. Giemsa banded karyotype of case # SA 13 with 46,XY, -2, +der(2) inv ins(2; 7) (p16; q36q31) pat constitution.

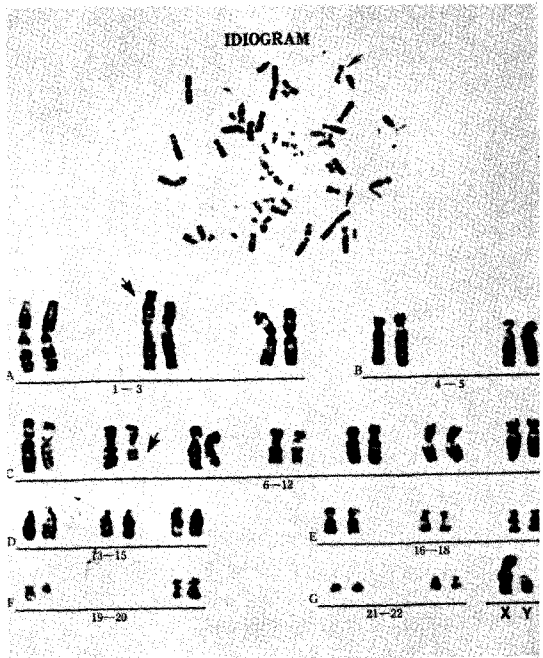


Fig. 13-3. Giemsa banded karyotype of case # SA 19 with 46,XY, inv ins(2; 7) (p16; q36q31) constitution. Father of case # SA 13.

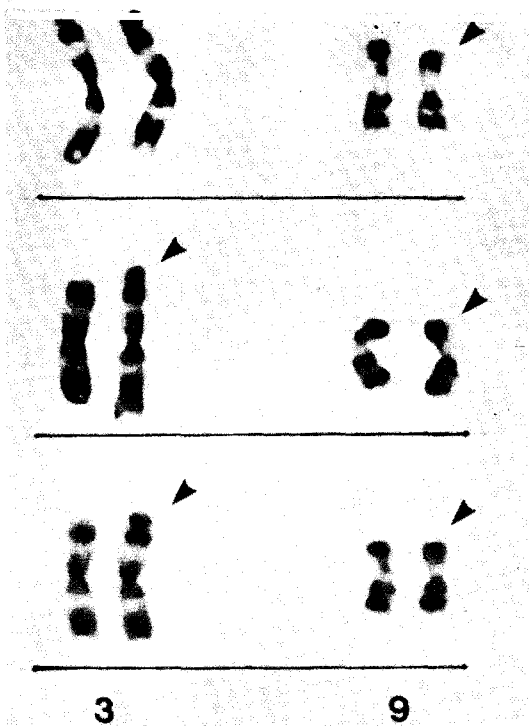


Fig. 14-1. Giemsa banded partial karyotype of case #SA 7 with 46,XX, 3p⁺, inv(9) constitution.

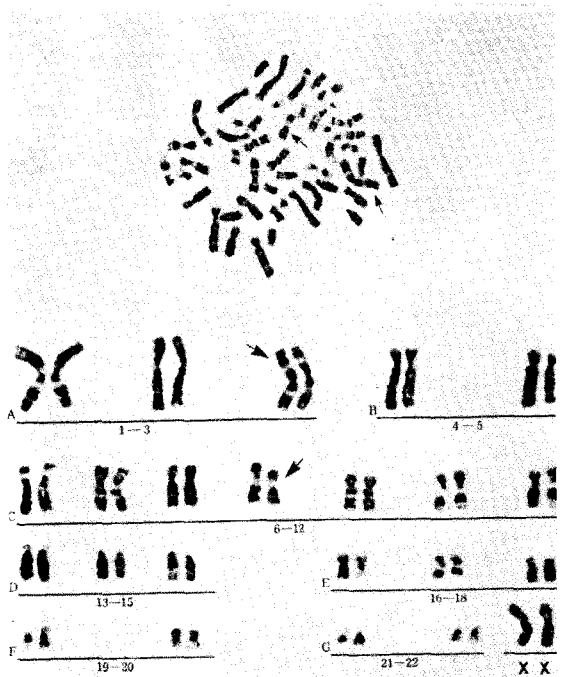


Fig. 14-2. Giemsa banded karyotype of case #SA 7 with 46,XX, 3p⁺, inv(9) constitution.

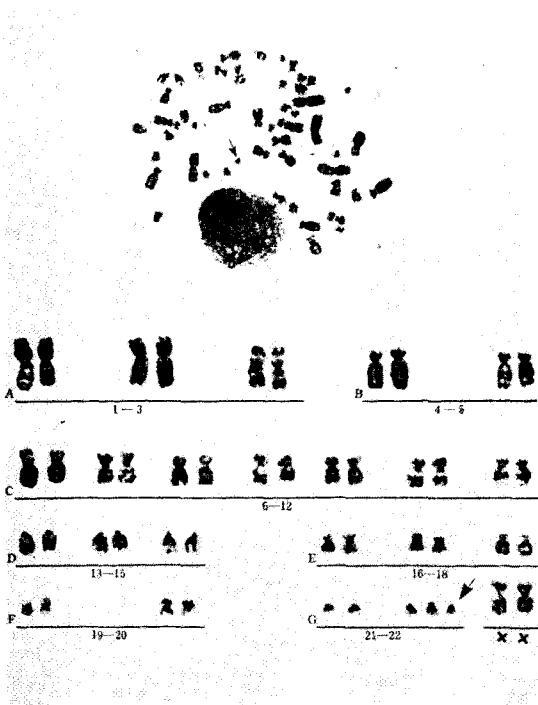


Fig. 15. Giemsa banded karyotype of case #SA 36 with 47,XX, +22 constitution.

다발성 선천성 기형을 의심하여 의뢰한 환자 40명중 9명(22.5%)에서 염색체이상이 나타났다. 이 들중 4명은 표준형 Down 증후군 환자였으며 2세 된 여아 1명은 46,XX가 60%, 47,XX, +21이 40%인 모자이크 핵형이었다.

생후 5개월된 여아 1명(SA 36) 선천성 심장병과 구개열을 동반하고 있었는데 그 핵형이 47,XX, +22로 분석되었고(그림 15), 생후 3개월된 남아 1명(SA 11) 기원이 분명치 않은 marker chromosome을 모든 metaphase가 지니고 있었고, 핵형은 47,XY, +mar(그림 16-1과 16-2)이었다.

또한 생후 1개월된 여아 1명(SA 35)은 정상발육이 부진하고 선천성 이상을 수반하고 있어서 의뢰되었는데 핵형분석을 실시한 결과 49,XXXXX였다(그림 17).

생후 1년된 남아 1명(SA 24) 그림18에서 보는 바와 같이 46,XY, 8p⁺인데, 부모의 핵형분석을 시도하지 못하여 부가된 대상구조(band)의 기원을 찾을 수 없었다.

6. 원발성 및 속발성 무월경

원발성 및 속발성 무월경 환자로 의뢰된 40명의 피검자중 8명(20%)에서 염색체이상이 검출되었다.

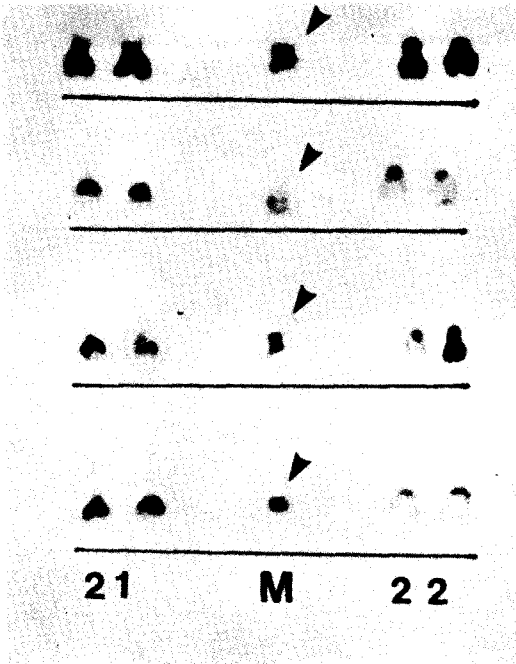


Fig. 16-1. Giemsa banded partial karyotype of case #SA 11 with 47,XY, +mar constitution. The marker chromosome is compared to G-21 and G-22.

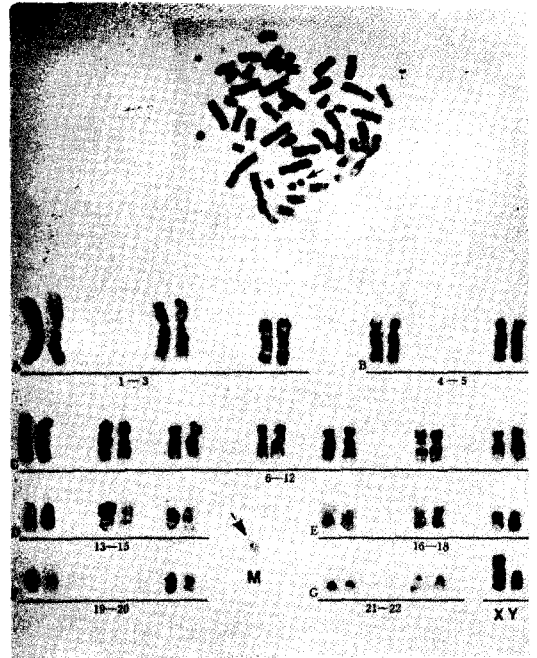


Fig. 16-2. Giemsa banded karyotype of case #SA 11 with 47,XY, +mar constitution.

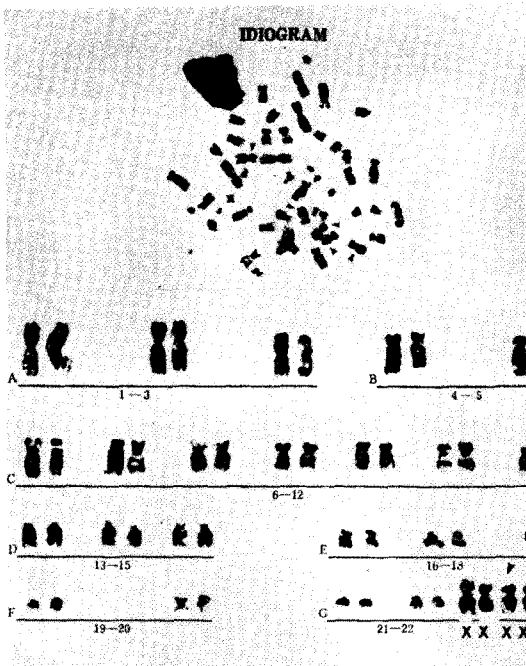


Fig. 17. Giemsa banded karyotype of case #SA 35 with 49,XXXXX constitution.

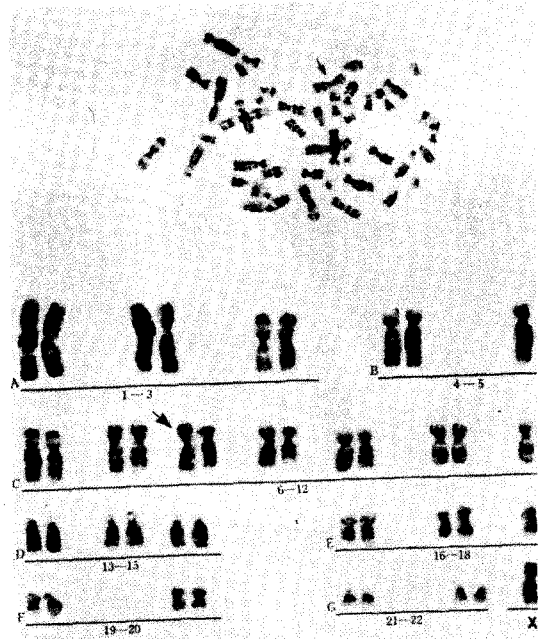


Fig. 18. Giemsa banded karyotype of case #SA 24 with 46,XY, 8p+ constitution.

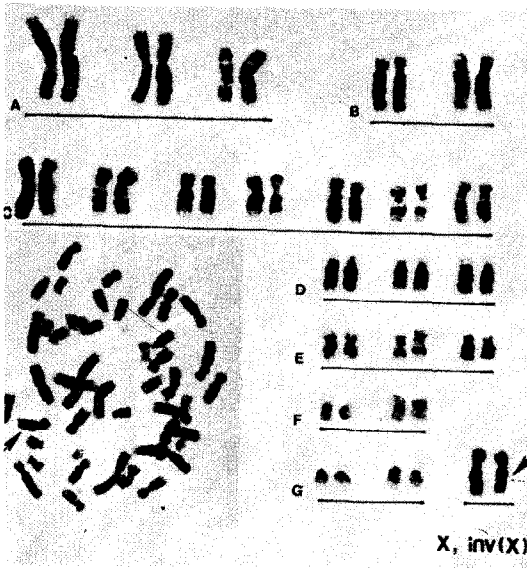


Fig. 19. Giemsa banded karyotype of case #SA 6 with 46,X, inv(X) constitution. This patient was mosaic of 45,X cell line and 46,X, inv(X) cell line.

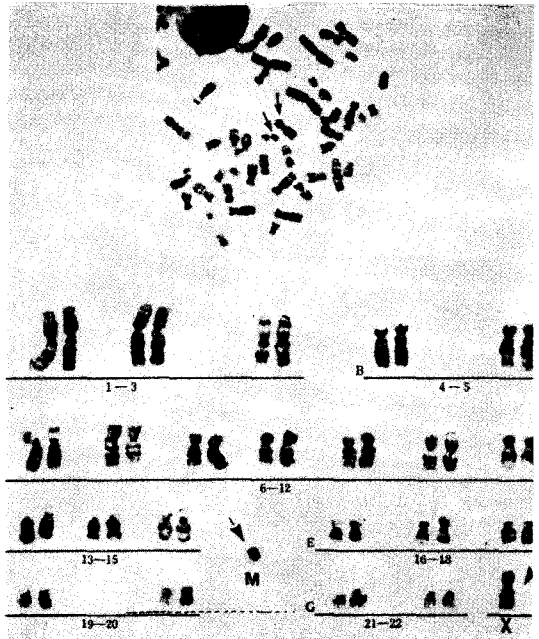


Fig. 20. Giemsa banded karyotype of case #SA 28 with 46,X, +mar constitution. This patient was mosaic of 45,X cell line and 46,X, +mar cell line.

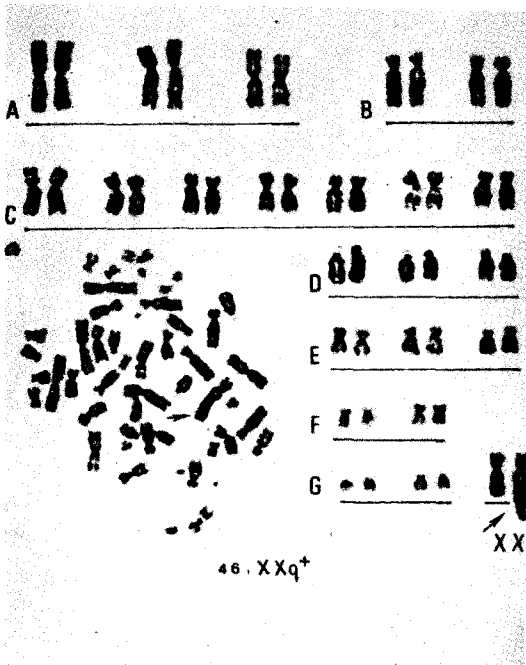


Fig. 21. Giemsa banded karyotype of case #SA 10 with 46,XXq+ constitution. This patient was mosaic of 45,X cell line and 46,XXq+ cell line.

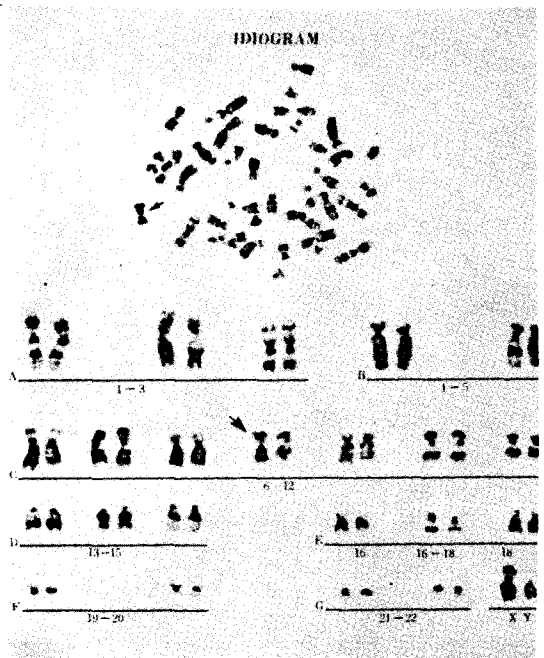


Fig. 22. Giemsa banded karyotype of case #SA 2 with 46,XY, inv(9) constitution.

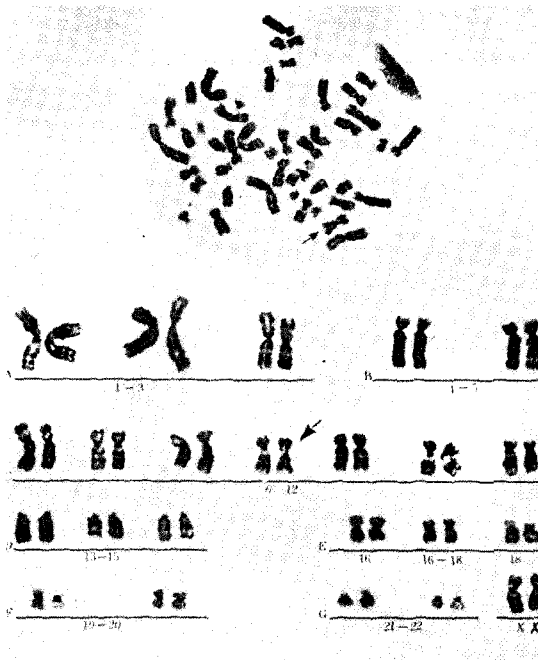


Fig. 23. Giemsa banded karyotype of case #SA 5 with 46,XX, inv(9) constitution.

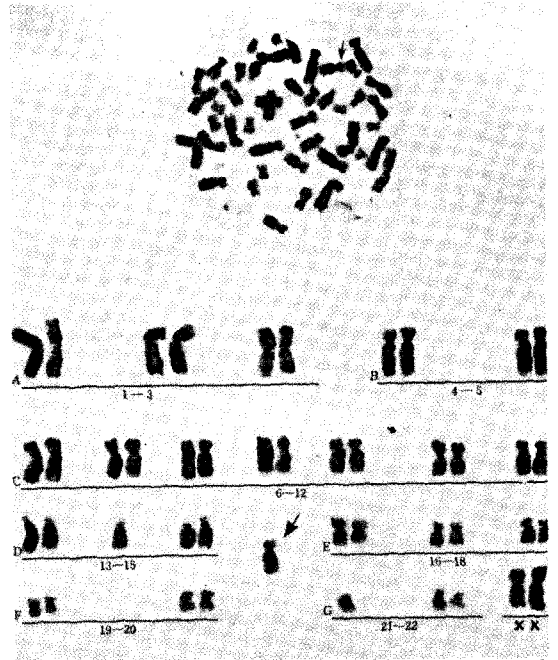


Fig. 24. Giemsa banded karyotype of case #SA 14 with 45,XX, t(14; 21) constitution



Fig. 25. Giemsa banded karyotype of case #SA 26 with 47,XX, +18 constitution.

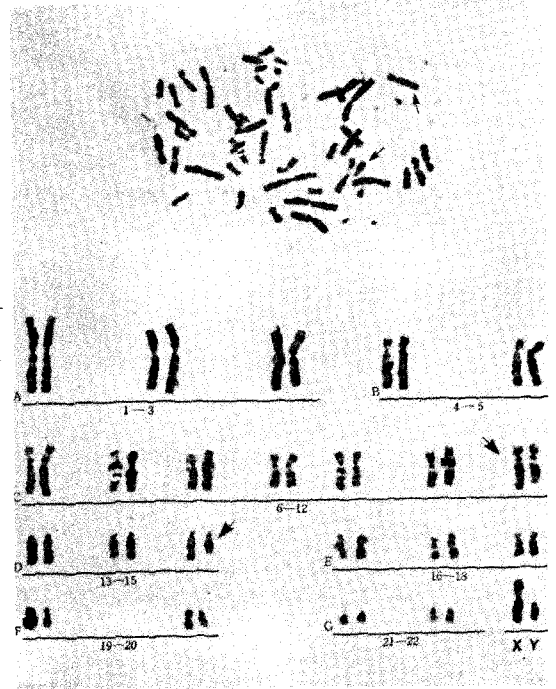


Fig. 26. Giemsa banded karyotype of case #SA 20 with 46,XY, t(12; 15)(q24; q24) constitution.

20세의 환자 1명은(SA 6) 무월경이며, 키가 작고 지능이 정상보다 조금 낮은 정도였는데 염색체 분석 결과 1개의 X염색체의 장완이 역위(paracentric inversion)된 46,X, inv(X)의 핵형이 67%, 45,X의 핵형이 33%인 모자이크 핵형이었다(46,X, inv(X)/45,X) (그림 19-1과 19-2).

29세된 환자 1명은 46,XY Female의 핵형이었고 21세된 환자 1명은 46,XX가 50%, 46,XY가 50%인 모자이크 핵형을 나타내었다.

한편 44세된 환자 1명은 무월경을 주소로 의뢰되었는데 염색체 분석결과 45,X의 핵형이었다. 17세된 환자 1명은(SA 28) 45,X(92.5%)와 46, X, +mar(7.5%)의 모자이크 핵형이었는데 marker chromosome의 기원은 분명치 않은 것이었다(그림 20).

18세이고 무월경으로 의뢰된 1명은(SA 10) 45,X의 핵형이 34%이고 66%에서는 X염색체의 장완이 신장되었으나 기원이 분명치 않았고 그 핵형은 45,X/46, XXq⁺였다(그림 21).

한편 20세된 환자 1명은 46,X, i(Xq)이었으며 22세된 1명은 45,X가 10%, 46,X, i(Xq)가 90%인 모자이크 핵형이었다.

7. 습관성 유산

습관성 유산으로 의뢰된 12쌍의 부부와 7명의 여성 환자중 1명(3.3%)에서 염색체 이상을 나타내었다.

5회의 자연유산 경험이 있었던 부부중 남편에게서 46,XY, inv(9)의 핵형을 발견할 수 있었다(그림 22).

8. 성기이상 및 반응양

성기이상 및 반응양을 의심하여 의뢰된 67명의 피검자중 28명(41.8%)에서 염색체 이상을 발견하였다. 염색체 이상이 있는 환자중 9명이 46,XY female이었으며, 4명은 46,XX, male이었고, 8명의 남성이 47,XXY로 분석되었다. 9세된 남자 1명은 45,X가 40%, 46,XY가 60%인 모자이크 핵형이었고 23세된 남자 1명도 45,X가 50%, 46,XY가 50%인 모자이크 핵형이었다. 12세된 여자 1명도 45,X와 46,XY가 1:1로 혼재하는 모자이크 핵형이었고 5세된 여아 1명은 46,XX가 80%이고 47,XXY가 20%인 모자이크 핵형이었다. 반응양을 주소로 의뢰된 생후 5개월된 여아 1명(SA 5)은 핵형분석 결과 46,XX, inv(9)로 나타났고, 다른 여아 1명은 45,X였다(그림 23).

한편 5세된 여아 1명은(SA 14) 성기이상으로 의

뢰되어 염색체 분석을 실시한 결과 45,XX, t(14;21)이었다(그림 24).

9. 기타 및 CML

기타질환을 의심한 환자 48명중 8명(16.7%)에게서 이상이 발견되었다.

Edward 증후군을 의심하여 의뢰된 환자 1명은(SA 26) 사망직후 심장에서 혈액을 채취하여 핵형분석을 실시한 결과 18 trisomy로 밝혀졌다(그림 25).

불임으로 의뢰된 남자 1명은 47,XXY로 판명되었고, 31세된 남자 1명은 46,XX가 38%, 46,XY가 14%, 47,XXY가 48%의 비율로 혼재하는 핵형이었다(46,XX/46,XY/47,XXY).

22세된 남자 1명은(SA 20) 빈혈(Aplastic anemia)이 심하여 입원후 염색체 분석을 실시한 결과 46,XY, t(12; 15)(q24; q24)로 나타났다(그림 26).

마지막으로 CML을 의심하여 Ph¹ chromosome의 존재 여부를 묻는 40명의 환자중 21명(52.5%)에서 Ph¹ 염색체가 양성으로 분석되었고, 19명(47.5%)은 음성으로 판명되었다.

IV. 고찰 및 결론

160명의 신생아중 대략 1명 꼴로 염색체 이상을 가진 아기가 태어난다(Jacobs et al. 1974; Hamerton et al. 1975; Hook & Hamerton, 1977; Hitgurashi et al. 1979).

초기유산(first trimester spontaneous abortuses)의 50~60%와 사산아(stillbirths)의 5%정도가 염색체 이상이 원인이 되고 있다.

Table 1. Age distribution of the probands studied

Age (yr.)	Number		Total
	Males	Females	
0- 1	54	41	95
2- 5	22	14	36
6-10	12	16	28
11-15	18	9	27
16-20	15	10	25
21-25	21	32	53
26-30	25	34	59
31-35	22	19	41
36-40	11	2	13
41-45	3	4	7
기 타	5	8	13
Total	208	189	397

Table 2. Findings in patients referred for chromosome anomalies

Reasons for referral	No. of patients	Patients with abnormal karyotypes	
		No.	%
Down syndrome	57	44	77.2
Turner syndrome	17	13	76.5
Klinefelter syndrome	32	20	62.5
Mental retardation	25	7	28.0
Multiple congenital anomalies	40	9	22.5
Primary or secondary amenorrhea	40	8	20.5
Habitual abortion	31	1	3.3
Ambiguous genitalia	67	28	41.8
Miscellaneous	48	8	16.7
(CML	40	*21	52.5)
Total	397	159	40.1

* Philadelphia chromosome positive

염색체이상 증후군의 진단은 대개 임상증상에 의존하고 있지만, 이 방법은 늘 믿을만한 것은 아니다. 그 이유로는 첫째, 단 한가지의 이상이 어떤 질환의 병인이 될 수는 없으며, 둘째, 각기다른 염색체에 이상이 있는 경우라도 공통된 외양(feature)을 가질 수 있으며, 셋째, 같은 염색체이상을 가진 사람들이라도 개개인 마다 표현형의 변이가 있을 수 있고, 넷째, 염색체이상과 관련된 듯한 어떤 기형은 정상적인 핵형의 소유자에게서도 나타날 수 있기 때문이다.

최근 Singh(1977)은 염색체 이상을 의심하여 의뢰된 451명에 대한 핵형분석 결과 130명 (28.8%)에서 염색체 이상이 있음을 보고하였고, Verma와 Dosik(1980)은 357명의 의뢰환자중 27.2%에서 염색체이상을 발견, 보고하였으며, Mehes와 Bajnoczky(1981)은 322명의 환자중 28.6%에서 염색체이상을 보고하였다. 국내에서는 최등(1984)의 보고에서 염색체이상이 의심되는 376명의 환자중 29.3%에서 이상이 있었다.

본 연구에서는 총 397명의 환자중 159명(40.1%)이 염색체이상이 있었으며, 이것은 국내외의 다른 연구에 비해 그 빈도가 다소 높은 것으로 나타났다. 염색체 이상이 발견된 159명의 환자중 표준형 염색체이상을 제외한 경우만을 다음 표-3에 제시하였다. 염색체이상 환자의 82.4%(131/159)가 수적인 이상(numerical abnormality)이었고, 17.6%(28/159)가 구조적 이상(structural abnormality) 환자였다. 구조적 이상은 역위형(paracentric inversion과

pericentric inversion), Robertsonian 전좌형, Reciprocal 전좌형, 삽입(insertion), 기원(origin)을 알수 없는 대상구조(band)의 부가등과 기원이 분명치 않은 marker chromosome의 존재등이 포함되어 있다.

Trisomy 21의 발생은 가장 빈번히 일어나는 상염색체(autosome) 이상인데, 800명의 신생아중 1명꼴로 태어난다(Hook & Hamerton, 1977).

Down 증후군의 경우 염색체이상 발생율이 표-4에 따르면, 본 연구결과(77.2%)와 다른 세 연구결과와 큰 차이가 없는 것으로 밝혀졌다(최등(1984) 83.6%; Mehes and Bajnoczky(1981), 85.1%; Verma & Dosik(1980), 78.5%).

한두가지의 외양(feature)만으로 특유 질병을 갖는다고는 볼 수 없지만 45,X 환자의 경우 다른 염색체 이상 질환보다 특징적인 기준을 가지고 있다. 즉 45,X인 사람들은 대개 키가 작고 Turner Stigmata를 가지고 있다. 45,X인 경우 보통 무월경이며 불임이 되지만 아주 드물게는 임신이 가능한 환자들에 대한 보고가 있다(Dewhurst, 1978; Simpson, 1981 a). 45,X 환자는 대개 Streak gonad를 나타내지만 3% 가량은 적어도 2번정도 생리가 있었고, 5% 정도는 가슴의 발달도 보여준다. 생리(menstruation)경험이 있거나 임신이 가능한 45,X 환자들은 46, XX형 세포들이 숨겨져 있을지도 모른다.

Turner 증후군의 경우 각 연구자마다 염색체이상의 빈도가 크게 차이가 있었다. 저자들의 연구에서는 Turner 증후군으로 의뢰된 환자중 76.5%(13/17)가 이상이 있는 것으로 밝혀졌으나 최등(1984)

Table 3. Summary of unusual chromosome abnormalities in referred cases with major clinical features

Cases	Sex	Age	Types of chromosomal abnor.	Reasons for referral
SA 1	M	26	48, XXXY	Klinefelter synd.
SA 2	M	38	46, XY, inv(9)	Habitual abortion
SA 4	F	4	47, XX, + mar	Mental retardation
SA 5	F	1	46, XX, inv(9)	Ambiguous genitalia
SA 6	F	20	45, X/46, X, inv(x)	Primary amenorrhea
SA 7	F	10	46, XX, 3p+, inv(9)	Mental retardation
SA 8	F	2	47, XX, t (9;11) (q34; q14), + 21	Down synd.
SA 9	M	19	48, XXXY	Klinefelter synd.
SA10	M	18	45, X/46, XX q+	Primary amenorrhea
SA11	M	0-1	47, XY, + mar	Multiple cong.abnormality
SA12	M	5	47, XY, + mar	Down synd.
SA13	M	2	46, XY, -2, + der (2) inv ins (2;7) (P16; q36 q31) pat	Mental retardation
SA14	F	5	45, XX, t (14;21)	Ambiguous genitalia
SA15	F	13	45, X/46, X, i(Xq)	Turner synd.
SA16	F	27	46, X, i(Xq)	Turner synd.
SA17	F	9	46, X, i(Xq)	Turner synd.
SA18	F	0-1	46, XX, -21, t(21;21)	Down synd.
SA19	M	32	46, XY, inv ins(2;7) (p16; q36 q31)	Normal (father of case # SA1)
SA20	M	22	46,XY, t(12;15) (q24;q24)	Aplastic anemia
SA21	F	25	45, X, inv(9)/47, XXX, inv(9)	Turner
SA24	M	1	46, XY, 8p+	Multiple cong. abnormality
SA26	F	0-1	47, XX, +18	Edward synd.
SA28	F	17	45, X/46, X, + mar	Primary amenorrhea
SA31	F	22	45, X/46, X, i(Xq)	Primary amenorrhea
SA34	F	7	46, XXp-	Turner synd.
SA35	F	0-1	49, XXXXX	Multiple cong. abnormality
SA36	F	0-1	47, XX, +22	Multiple cong. abnormality
SA37	F	0-1	47, XX, t(1;21) (p32; q22), +21	Down synd.
SA40	F	29	46, XX, t(1;21) (p32;q22)	Normal (mother of case#SA37)
SA41	M	4	46, XY, t(1;21) (p32; q22)	Normal (Brother of case# SA37)
SA38	M	0-1	46, XY, -14, t(14;21)	Down synd.
SA39	M	4	45, XY, t(13;14)	Mental retardation
SA42	F	35	45, XX, t(13;14)	Normal (Mother of case #SA39)

은 50.0% (2/4), Mehes와 Bajnoczky(1981)는 52.9% (10/19), Verma와 Dosik(1980)은 23.9%(11/46)으로 각각 보고하였다.

남자 신생아 1,000명중 1명 정도가 47,XXY 즉 Klinefelter Syndrome인 야기이다.

47,XXY인 환자의 경우 대개 외부생식기는 잘 분화되어 있지만, androgen 생산이 감소되어 있으므로 제 2차 성징의 발달이 부족하다. 불임이며 정상

남자보다 키가 약간 큰편이다. 48,XXXY 환자는 키 겹해야 50cm 정도가 보고되고 있으며 (Simpson et al. 1974; Simpson, 1976), 모두가 고환이 작고 androgen이 결핍되었고, 정신박약이었다. 본 연구의 SA 1(48,XXXY)의 특징도 앞의 보고등과 일치한다.

Klinefelter 증후군도 표-4에 따르면 연구자간에 염색체이상 발생율이 큰 차이가 있음을 알 수 있고 특히 국내의 연구 결과(본 연구; 62.5%(20/32), 최

Table 4. Findings in the present and previous surveys of referred cases with suspected chromosomal abnormalities

	% with abnormal karyotype			
	Present Study	Choi et al (1984)	Mehes and Bajnoczky noczky (1981)	Verma & Dosik (1980)
Down syndrome	77.2 (44/57)	83.6 (56/67)	85.1 (63/74)	78.5 (62/79)
Turner syndrome	76.5 (13/17)	50.0 (2/ 4)	52.9 (10/19)	23.9 (11/46)
Klinefelter syndrome	62.5 (20/32)	50.0 (2/ 4)	6.2 (1/16)	24.3 (9/37)
Mental retardation	28.0 (7/25)	40.9 (9/22)	0.0 (0/36)	0.0 (0/29)
Multiple cong.abnormality	22.5 (9/40)	23.7 (14/59)	17.5 (7/40)	27.6 (8/29)
Primary or secondary amenorrhea	20.0 (8/40)	42.9 (12/28)	0.0 (0/ 4)	0.0 (0/15)
Habitual abortion	3.3 (1/31)	14.7 (5/34)	8.1 (3/37)	0.0 (0/18)
Ambiguous genitalia	41.8 (28/67)	16.0 (4/25)	25.0 (2/ 8)	7.1 (1/14)
Miscellaneous (CML)	16.7 (8/48) *52.5 (21/40)	4.5 (6/133)	6.3 (6/92)	7.2 (6/83)
Total	40.1 (159/397)	29.3 (110/376)	28.6 (92/322)	27.2 (97/357)

* Philadelphia chromosome positive

등(1984) 50.0%(2/4)가 다른 외국의 연구 결과(Meehes and Bajnoczky(1981), 6.2%(1/16); Verma & Dosik(1980), 24.3%(9/37)보다 염색체이상 빈도가 높게 나타났다.

정상아와 정신박약아를 엄밀하게 구분하는 것은 어려운 일이지만 보통 다음과같이 구분할 수 있다. Mild retardation은 IQ 50~75, moderate는 IQ 35~49, Severe는 IQ 20~34, Profound는 IQ 0~19까지로 구분되며 신생아의 1% 정도가 Severe 또는 Profoundly retarded되지만 이들은 일찍 죽게되므로 IQ가 50이하인 경우는 0.3~0.4%만이 7세 정도까지 살 수 있다(Kirman, 1975; Laxova et al. 1977).

정신박약의 경우 외국의 두 연구자는 각각 0% (0/29, 0/36)에서 염색체이상을 보고하였으나 최등(1984)은 40.9%(9/22), 본 연구는 28%(7/25)로 보고하였다. 다발성 선천성 기형은 표 4에 나타난 바와 같이연구자간에 큰 차이는 발견할 수 없었다.

지금까지 습관성 유산에 대하여는 많은 원인이 가정되어 왔다. 즉 호르몬의 불균형, 산모의 과로, 외인적 요인(e. g. viruses)등이 주요 원인으로 인식되어 왔지만 요즈음 연구 결과에 의하면 임신 초기 자연유산의 적어도 50% 정도가 염색체이상과 관련이 있으리라고 밝혀지고 있다(Boue & Boue, 1974; Boue et al. 1975; Lauritsen, 1976).

본 연구에서는 1예에서만(3.3%) 염색체 이상을 발견하였는데 최등(1984)은 14.7%(5/34), Mehes

and Bajnoczky(1981)은 8.1%(3/37)로 보고하였고 Verma & Dosik(1980)은 18명중 0명으로(0%)보고하였다.

성징의 분화가 잘못 이루어진데 대한 연구는 여러 방법으로 진행되었다. 최근 세포유전학과 내분비학의 발달에 앞서서 이러한 이상환자들을 구분하는데는 그들의 해부학적 차이점이 이용되어 왔다(e. g. male pseudohermaphroditism, female pseudohermaphroditism, true hermaphroditism 등).

성기이상 및 반응양으로 의뢰된 경우 본 연구에서는 염색체 이상의 빈도가 41.8%(28/67)로 나타나 매우 높게 분석되었으나, 최등(1984)은 16.0%(4/25), Mehes and Bajnoczky(1981)는 25.0%(2/8), Verma & Dosik(1980)은 7.1%(1/14)에서 이상이 있음을 보고하였다.

이와같이 각 임상증상에 따른 염색체이상의 빈도는 연구자마다 크게 다르게 나타났으나, 전체 염색체이상 발생빈도는 다른 세 연구결과에서 비슷하였고(최등, 29.3%; Mehes and Bajnoczky, 26.8%; Verma & Dosik, 27.2%), 본 연구결과는 다소 높게(40.1%) 나타났다.

한편, 무작위 신생아 집단에서의 염색체 이상은 약 0.5% 정도로 보고된바 있으며(Sergovich et al, 1969; Friedlich and Nielsen 1973), 같은 무작위 신생아 집단에 관한 연구일지라도 Inger-Lise Hans-teen et al.(1982)는 1.96%로 보고하였고 주산기 사망(Perinatal death)에 대한 연구는 염색체 이상이

전체의 5.8%임을 보고한바 있다(Machin, 1974; Sutherland et al. 1974).

이와같이 집단내의 염색체이상 빈도는 집단의 선택기준에 따라 매우 다양하게 나타나므로 본 연구와같이 임상적으로 이상이 있는 환자군에 대한 세로유전학적 연구는 매우 중요한 의의가 있음을 알 수 있다.

VI. 적 요

염색체 이상을 의심한 환자 397명에 대하여 말초혈액 및 골수혈액 임파구의 염색체 핵형분석을 실시하였다. 말초혈액의 배양 및 염색체 표본 작성은 macro method 또는 micro method를 이용하였고 골수혈액은 direct method를 이용하였다.

전체 환자중 40.1%(159/397)에서 염색체 이상이 있었고, 염색체 이상 환자중 82.4%(131/159)가 수적인 이상이었으며, 17.6%(28/159)가 구조적이상이었다. 구조적 이상에는 역위형(Inversion), Robertsonian translocation, Reciprocal translocation, iso-chromosome, 삽입(insertion), 기원(origin)을 알 수 없는 대상구조(band)의 부가등과 기원(origin)이 분명치 않은 marker chromosome의 존재등이 포함되어 있다.

본 연구와 같이 임상적으로 염색체 이상이 의심되는 환자에 대한 세로유전학적 연구는 매우 중요함을 알 수 있다.

REFERENCES

- Arakadi, D.T., and Sparks, R.S.: *Microtechnique for cultured leukocytes from whole blood. Cytogenetics* 2:57, 1963.
- Byrd, J.R., Askaw, D.E. and McDonough, P.G.: *Cytogenetic findings in fifty-five couples with recurrent fetal wastage. Fertil Steril.*
- Boue, A., and Boue, J.: *Chromosome abnormalities and absorption. In Hollander A (Ed): Basic Life Science. IVA. Physiology and Genetics of Reproduction, Part B. New York, Plenum Press, p. 317, 1974.*
- Boue, J., Boue, A. and Lazar, P.: *Retrospective and prospective epidemiological studies of 1,500 karyotyped spontaneous human abortions. Teratology* 12:11, 1975 a.
- Choi, W.S., Kim, K.H. and Paik, Y.K.: *A cytogenetic in patients referred for suspected chromosomal abnormalities. J. Hanyang Med. Coll.* 4:1, 1984.
- Carnevale, A., Frias, S. and V. del Castillo: *Partial trisomy fo the short arm of chromosome 7 due to a familial translocation rcp (7:14) (p11:p11). Clin. Genet.* 14:202, 1978.
- Couturier, J., Aurias, A., M. Prieur, and Barois, A.: *Partial trisomy for the long arm of chromosome 2 due to malsegregation of a maternal insertion: ins (6:2) (p22:q24:q34). Ann. Genet.* 20:52, 1977.
- Dewhurst, J.: *Fertility in 47, XXX and 45, X patients. J. Med. Genet.* 15:132, 1978.
- Erdtmann, B., Salzano, F.M. and Mattevi, M.S.: *Chromosome studies in patients with congenital malformations and mental retardation. Hum. Genet.* 26:297, 1975.
- Hamerton, J.L., Canning, M., Ray and Smith, S.: *A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. Clin. Genet.* 8:223, 1975.
- Higarashi, M., Iijima, K., Ishikawa, N., Hoshina, H. and Watanabe, N.: *Incidence of major chromosome aberrations in 12,319 newborn infants in Tokyo. Hum. Genet.* 46:163, 1979.
- Fryns, J.P., Casaer, P. and Van, H. den Berghe: *Mosaic 13 Trisomy due to de novo 13↔13 translocation with subsequent fission. Hum. Genet.* 46:237, 1979.
- Hook, E.B., and Hamerton, J.L.: *The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies-differences between studies-results by sex and by severity of phenotypic involvement.*
- In Hook, E.B., Porters, IH (Eds): *Population cytogenetic studies in Humans. New York, Academic Press, p.63, 1977.*
- ISCN: *An international system for human cytogenetic nomenclature. Cytogenet. Cell Genet.* 21:309, 1978.
- Jacobs, P.A., Harden, D.G., Buckton, K.E., Court-Brown, W.M., King, M.I., McBride, J.A., MacGregor, T.N., and Maclean, N.: *Cytogenetic Studies in Primary amenorrhea. Lancet* 1:1183, 1961.
- Jacobs, P.A. Melville, M., Rateliffe, S., Keay, A.J., and Syme, J.: *A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. Ann. Hum. Genet.* 37:359, 1974.
- Kirman, B.H.: *The clinical assessment of mental handicap. Br. J. Psychiatr. Spec. Pub.* (9) p. 337, 1975.
- 김기복: 정신박약아의 세로유전학적연구(초록). 광주기독병원 소아과광설20주년 논문집. p257, 1983.
- Kondo, I., Hamaguchi, H., Nakajima, S., and Haneda, T.: *A cytogenetic survey of 449 patients in a Japanese in-*

- stitution for the mentally retarded. *Clin. Genet.* 17:177, 1980.
- Lauristen, J.G.: *A etiology of spontaneous abortion: A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortuses and their parents. Acta. Pbstet. Gynecol. Scand. (Suppl.)* 52:3, 1976.
- Laxova, R., Ridler, MAC., and Brown-Bravery, M.: *An etiological survey of the severely retarded Hertfordshire children who were born between January 1, 1965 and December 31, 1967. Am. J. Med. Genet.* 1:75, 1977.
- 이라 · 설인준 · 이우길 · 문수지 · 박종무 : 한국소아의 기형과 정신박약아에 대한 유전학적연구 소아과 24: 812, 1981.
- Machin, G.A.: *Chromosome abnormality and perinatal death. Lancet* 1:549, 1974.
- Maeda, T., Ohno, M., Takada, M., Kato, Y., Nishida, M., Jobo, J., Adachi, H. and Taguchi, A.: *A cytogenetic survey of consecutive liveborn infants-incidence and type of chromosome abnormalities. Jap. J. Hun. Genet* 23:217, 1978.
- Mehes, K. and Bajnoczky, K.: *Incidence of major chromosomal abnormalities. Clin. Genet.* 19:75, 1981.
- Ming, P-M. L., Parker, R. and Gooner, D.M.: *Familial occurrence of chromosome 7 / 12 translocation. Clin. Genet.* 18:445, 1980.
- Moghe, M., Patel, Z.M., Peter, J.J., and Ambani, L.M.: *Cytogenetic studies in a selected group of mentally retarded children. Hum. Genet.* 58:184, 1981.
- 문형로 : 정신박약아에 대한 세 포유전학적연구. 소아과 13: 17, 1970.
- Moorhead, P.S., Nowell, P.C., Mellnan, W.J., Battips, D.M., Battips and Hungerford, D.A.
- Moore, C.M., Pfeiffer R. A., Pfeiffer, et al.: *Partial trisomy 7p in two families resulting from different balanced translocation. Clinical Genetics* 21:111, 1982.
- Niekerk, W.A. van: *Chromosomes and the gynecologist. Am. J. Obstet. Gynecol.* 130:862, 1971.
- Nielsen, J. and Sillesen, I.: *Incidence of chromosome aberrations among 11,148 newborn children. Hum. Genet.* 30:1, 1975.
- Paik, Y.K., Lyu, M.S. and Kim, C.W.: *Chromosome aberrations for the mental retardates in Korea. (In Korean with English abstract) A-SAN Foundation Tech. Report* 6299. *Proc. 15th Int. Congr. Genet. India (Abstract)* 1983.
- Papp, Z., Cardo, S. Dolhay, B.: *Chromosome study of couples with repeated spontaneous abortion. Fertil. Steriol.* 25:713, 1974.
- Paris conference supplement: *Standardization in human cytogenetics. Cytogenet. Cell Genet.* 18:201, 1975.
- Patil, S.R., Lubs, H.A., Brown, J., Cohen, M., Gerald, P., Hecht, F., Kimberling, W., Myriantopoulos, N. and Summitt, R.L.: *Incidence of major chromosome abnormalities in children. Cytogenet. Cell Genet.* 18:302, 2977.
- Proops, R., Mayer, M. and Jacobs, P.A.: *A study of mental retardation in children in the Island of Hawaii. Clin. Genet.* 23:81, 1983.
- Renee, B., and Bronwen, D., et al: *Two unrelated children with distal long arm deletion of chromosome 7: Clinical, cytogenetic and gene marker studies. Clin. Genet.* 17:228, 1980.
- Robert, E.S., Albert, D.R., and Golder, N.W.: *Partial trisomy 2q. Clinical Genetics* 23:191, 1983.
- Seabright, M.: *Improvement of trypsin method for banding chromosomes. Lancet* 1:1249, 1973.
- Simpson, J.L.: *Disorders of sexual differentiation. Etiology and clinical Delineation. New York, Academic Press.* 1967.
- Simpson, J.L.: *Pregnancies in women with chromosomal abnormalities. In Schulman, JD., Simpson, J.L. (Eds): Genetic Diseases in Pregnancy. New York, Academic Press, p. 439, 1981 a.*
- Simpson, J.L., Morillo-Cucci, G., Horwith, M., Steifel, F.H., Feldman, F., and German, J.: *Abnormalities of human sex chromosomes. VI. Monozygotic twins with the complement 48, XXXY. Humangenetik* 21:301, 1974.
- Singh, D.N.: *Cytogenetic survey of individuals suspected of chromosome abnormalities. Clin. Pediat.* 16:619, 1977.
- Sutherland, G., Bauld, R., and Bain, A.: *Chromosome abnormality and perinatal death. Lancet* 1:752, 1974.
- Sutherland, G.R., Murch, A.R., Gardiner, A.J. Cather, R.F., and Wiseman, C.: *Cytogenetic survey of a hospital for the mentally retarded. Hum. Genet.* 34:231, 1976.
- Tharapel, A.T., and Summitt, R.L.: *A cytogenetic survey of 200 unclassifiable mentally retarded children with congenital anomalies and 200 normal controls. Hum. Genet.* 37:329, 1977.
- Tjio, J.H., and Levan, A.: *The chromosome number of man. Hereditas* 42:1, 1956.
- Tsenghi, C., Metaxotou-Stavridaki, C., Strakaki-Benetou, M., Kalpini-Mavrou, A., and Matsaniotis, N.:

Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortion. Obstet. Gynecol. 47:464, 1976.

Verma, R.S., and Dosik, H.: *Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 357 cases. Clin. Genet. 17:305, 1980.*

Walzer, S., and Gerald, P.S.: *Chromosome abnormalities*

in 11,154 newborn infants. Am. J. Hum. Genet. 24:38, 1972.

Wang, H., and Hunter, A.G.W.: *A supernumerary "G" like chromosome originating from a maternal 13:15 translocation in a nondysomorphic, retarded girl Clin. Genet. 15:273, 1979.*