

원발성 무월경 환자에 있어서 세포유전학적 연구

연세대학교 의과대학 산부인과학교실·내과학교실*

양영호·김창규·최동일·조동제·황동훈·허갑범*

= Abstract =

Cytogenetic Studies in 236 Patients with Primary Amenorrhea

Young Ho Yang, M.D., Chang Kyu Kim, M.D., Dong Il Choi, M.D.,
Dong Zae Cho, M.D., Dong Whun Hwang, M.D. and Gap Bum Huh,* M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Internal Medicine,*
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

The high rate of chromosomal abnormalities in patients with primary amenorrhea implies the need for routine screening for chromosomal abnormalities among such patients.

This study was designed for the cytogenetic analysis of 236 patients with primary amenorrhea, which was referred to Yonsei University Medical Center, from January, 1, 1974 to December, 31, 1985.

The results were as follows:

1. Of the 236 patients, 145 cases (61.4%) showed normal karyotype, and 91 cases (38.6%) showed chromosomal abnormalities.
2. Gonadal dysgenesis was found in 56 cases, consisting of 42 cases, Turner's syndrome, 12 cases, pure gonadal dysgenesis, and 2 cases mixed gonadal dysgenesis.
 - a) Turner's syndrome was found in 42 cases, consisting of 18 cases of 45, X and 24 cases of mosaicism.
 - b) Pure gonadal dysgenesis was found in 12 cases, consisting of 10 cases of 46, XX and 2 cases of 46, XY.
 - c) Mixed gonadal dysgenesis was found in 2 cases, consisting of 1 case of 46, XY and 1 case of 45, X/46, XY.
3. Intersex was found in 80 cases, consisting of 35 cases of 46, XX, and 45 cases of 46, XY.
4. Congenital anomalies of reproductive system was found in 82 cases and all cases were normal karyotype.

서론

원발성 무월경의 정의는 표현형이 여성으로서 16세 혹은 그 이후까지 초경을 경험하지 못하는 경우를 말하며 (Yen and Jaffe 1986), 그 발생빈도는 여러 요인에 따라 다르지만 Kaeser는 10년간 15,000명의 부인과환자를 대상으로하여 0.65%라고 보고하였다.

원발성 무월경의 원인으로는 중추신경시상하부 뇌하수체축의 이상, 성선 이상, 말초기관의 결손 및 선천성기형과 중간대사 및 영양장애등에 의한 무월경으로 분류하며 (Novak et al, 1981), 진단방법으로는 과거력, 이학적소견, 내분비학적 호르몬 검사, 진단적 복강경술 및 초음파검사등 여러가지 검사가

필요하며 (McDonough, 1978 : Portuondo et al, 1984), 또한 Jacobs등(1961)이 원발성 무월경 환자에서 46.9%의 높은 성염색체 이상이 발견된다고 보고한 이래, Jagiello등 (1966) 및 Sarto (1974)는 38~78%의 높은 발생빈도를 나타내어 상기 환자에 있어서 염색체 검사가 진단 및 치료에 중요하다고 하였다.

따라서 본 저자들은 1974년 1월 1일부터 1985년 12월 31일까지 원발성 무월경을 주소로 본원에 내원한 236명의 환자를 대상으로하여 본 대학 유전학 실험실에서 염색체 검사를 시행하여 염색체이상의 빈도와 유전적 원인을 규명하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1974년 1월 1일부터 1985년 12월 31일까지 원발성 무월경을 주소로 본원에 내원한 236명의 환자를 대상으로하여 연세대학교 의과대학 유전학 실험실에서 염색체검사를 시행하였다.

환자로부터 혈액응고를 방지하기 위하여 헤파린 용액을 묻힌 주사기를 이용하여 약 5ml의 혈액을 채취하고, 염색체 배양액(GIBCO Chromosome medium) 5ml 당 0.2ml의 혈액을 배양병에 넣어서 37°C에서 72시간 배양하였고 배양 종료후 중기핵상을 대량으로 얻기 위하여 Colcemid를 배양액 ml당 0.5µg의 농도로 2시간 처리하고 800 rpm으로 10분간 원심분리하여 세포를 모은후에 0.075 M KCl로 저장액 처리를 하고 methyl carony고정액(methanol;acetic acid=3:1)으로 30분간 고정하였다. 공기 건조법(air dry method)으로 표본을 작성한 후 Giemsa 염색을 하고 현미경으로 보통 20~30세포를 관찰하였고 모자이즘인 경우에는 50세포를 관찰하여 잘 퍼진 중기 핵상만을 골라서 촬영하였다. 인화된 사진에서 염색체 하나 하나를 오려서 Denver System (1960)에 의하여 핵형을 작성하였다.

연구결과

총 236명의 무월경환자 분류는 생식기 선천성 이상 질환이 82예(34.8%), 간성이 80예(33.9%), 성선 발육 부전증이 56예(23.7%), 중추신경 시상하부 뇌하수체축의 이상이 6예(2.5%), 원인 불명이 12예(5.1%)이었다(Table 1).

또한 핵형 분석결과 정상 여성핵형은 145예로 61.4%이었으며, 염색체 이상은 91예로서 38.6%이

Table 1. Diagnostic classification of the cases

Type	No. cases	%
Gonadal dysgenesis	56	23.7
Intersex	80	33.9
Congenital anomalies of reproductive system	82	34.8
Hypothalamus pituitary	6	2.5
Unknown	12	5.1
Total	236	100.0

Table 2. Frequency of chromosomal abnormalities in primary amenorrhea

Karyotype	No. cases	%
46, XX	145	61.4
Abnormalities	91	38.6
Total	236	100.0

었다(Table 2, Fig. 1).

1) 성선 발육 부전증(Gonadal dysgenesis)

성선 발육 부전증은 56예이었다. 이 중 터너증후군이 42예(75.0%)로서 염색체핵형은 45, XO, 모자이즘, 각각 18예(32.1%), 24예(67.9%)이었고, 순수성 성선 발육 부전증(pure gonadal dysgenesis)은 12예(21.4%)로서 46, XX는 10예(83.3%), 46, XY는 2예(16.7%)이었으며 혼합성 성선 발육 부전증(mixed gonadal dysgenesis)은 2예(3.6%)로서 46, XY 1예, 46, X/46,XY 1예이었다(Table 3).

Table 3. Chromosomal analysis of gonadal dysgenesis

Type	No. cases	%
Turner's syndrome	41	75.0
45, X	18	32.1
45, X/46, XX	19	33.9
44, X, -G / 45, X	1	1.8
45, X/47, XXX	3	5.4
45, X/46, XY	1	1.8
Pure gonadal dysgenesis	12	21.4
46, XX	10	17.9
46, XY	2	3.6
Mixed gonadal dysgenesis	2	3.6
46, XY	1	1.8
45, X/46, XY	1	1.8
Total	56	100.0

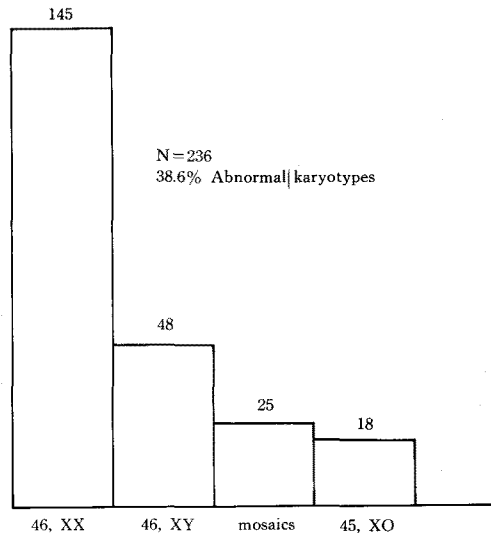


Fig. 1. Karyotypes distribution of patients with Primary Amenorrhea.

Table 4. Chromosomal analysis of sexual developmental disorders

Type	Karyotype	No. cases	%
Male pseudohermaphroditism	46, XY	45	56.3
Female pseudohermaphroditism	46, XX	31	38.7
True hermaphroditism	46, XX	4	5.0
Total		80	100.0

Table 5. Chromosomal analysis of congenital anomalies of reproductive system

Type	Karyotype	No. cases	%
Ovarian dysgenesis	46, XX	21	25.6
Müllerian dysgenesis	46, XX	20	24.4
Uterine hypoplasia	46, XX	13	15.9
Congenital absence of vagina	46, XX	11	13.4
Bicornuate uterus	46, XX	5	6.1
Imperforate hymen	46, XX	7	8.5
Transverse vaginal septum	46, XX	4	4.9
Partial vulva fusion	46, XX	2	1.2
Total		82	100.0

Table 6. Previous investigations in primary amenorrhea

Author and year	No. cases investigated	Chromosomal No. cases	Abnormalities
Jacobs et al. (1961)	32	15	46.9
Bjoro (1965)	85	15	17.6
Jagiello et al. (1966)	18	14	77.7
Kondo (1970)	17	4	23.5
Pardo et al. (1973)	16	11	68.7
Kallio (1973)	100	20	20.0
Sarto (1974)	50	19	38.0
Aimakhu et al. (1975)	31	9	29.0
Gupta et al. (1976)	23	6	26.1
Vaczi et al. (1976)	106	53	50.0
Van Nickerk (1978)	77	21	27.3
Opitz et al. (1983)	88	25	28.0
Present study	236	91	38.6

2) 간 성

간성은 80예로서 이중 남성 가성 반응양, 여성 가성 반응양, 진성 반응양은 각각 45예 (56.3%), 31예 (38.7%), 4예 (5.0%)이었으며, 진성 반응양은 전 4예가 46, XX의 핵형을 나타내었다(Table 4).

3) 생식기의 선천성 이상 질환

생식기의 선천성 이상 질환 82예중 난소 부전증 이 21예 (25.6%)로 빈도가 가장 높았고, 뮐러리안

발육부전 20예 (24.4%), 자궁 발육부전 13예 (15.9%), 선천성 질결손 11예 (13.4%), 쌍각자궁 5예 (6.1%), 비천공 처녀막 7예 (8.5%), 질횡경막 4예 (4.9%), 부분 외음부융합 1예 (1.2%)이었으며 염색체 핵형은 전예에서 46, XX의 정상 핵형을 나타내었다(Table 5).

고 찰

무월경의 정의는 월경의 빈도와 규칙성에 관계없

이 이전에 주기적인 월경을 한후 3개월 혹은 그이상 월경이 없는 상태이다(Yen and Jaffe 1986).

과거에는 무월경을 원발성 및 속발성으로 분류하여 그 중요성을 강조하였으나(Novak et al, 1981), 예를 들어서 월경의 기왕력을 가졌던 성선 부전증은 속발성 무월경에 분류하고, 사춘기 이후에 무배란성 무월경은 원발성 무월경에 분류하기 때문에 양자간의 구별의 중요성이 덜 강조되어진다. 즉 상기와 같은 분류는 제한되고 임의의 증상을 대표하기 때문이다. 따라서 제 2차 성징 및 이러한 병인의 평가를 강조하게 되며, (Yen and Jaffe 1986), 제 2차 성징의 발현은 중추신경 뇌하수체 난소계내에서의 가능한 이상을 평가하는 지침이 된다(McDonough, 1978).

원발성 무월경은 속발성 무월경보다 더 심각하며, 세포유전학적 및 해부학적 이상의 빈도가 높으므로 염색체핵형 분석에 의한 세포유전학적 연구의 중요성이 강조되어진다(Jacobs et al, 1961, Kallio 1973, Joseph and Thomas 1982). 또한 Opitz (1983) 등에 의하면 원발성 및 속발성 무월경에서 각각 26%, 및 33%의 염색체이상을 보고하여 최소한 몇몇의 정상적인 난소기능을 명백히 가졌었던 속발성 무월경 환자에서도 성염색체이상의 빈도가 높으므로 염색체핵형 검사의 필요성이 증대된다고 보고하였다.

원발성 무월경 환자에서 성염색체이상의 발생빈도는 Jacobs 등(1961)이 46.9%라고 보고한 이래 Bjoro(1965)는 17.6%, Jagiello 등 (1966)은 77.7%, Kondo(1980)는 23.5%, Pardo 등(1973)은 68.7%, Kaljio (1973)는 20.0%, Sarto(1974)는 38.0%, Aimakhu 등(1975)은 29.0%, Gupta 등(1976)은 26.1%, Vaczi 등 (1976)은 50.0%, Van Nickerk (1978)는 27.3%, Opitz 등 (1983)은 28.0%라고 보고하였는데, 본 연구에서는 38.6%의 빈도를 나타내어 외국 보고와 비슷하였다(Table 6).

원발성 무월경 환자에서 임상 증상이 다양하여 절대적으로 표현형과 염색체핵형의 상관관계는 숨겨진 모자이시즘을 배제할 수 없기 때문에 표현형이 정상이라도 염색체 검사를 시행하여야 하며 (Opitz et al, 1983), 원발성 및 속발성 무월경 환자에 있어서 제 2차 성징이 사춘기이후에 정상적인 발현의유무가 원인 평가의 중요한 지침이 되며, FSH와 LH의 혈중농도를 측정하므로써 진단에 도움을 주고 (Schmidt et al, 1982), 때때로 성선 발육 부전증에서조차도 제한된 기능성 흔적 성선이 있어서 완전히 제 2차 성징을 표현하는 경우도 있다(Reyes et al, 1976).

원발성 무월경 환자의 상당부분이 성염색체이상

에 의하는데 이들 대부분이 X 염색체 모자이시즘이다(Sarto, 1974).

줄모양의 흔적적 성선(Streak gonad) 을 가지고 있고 여러가지 양상의 표현형을 보일때를 성선 발육 부전증이라 하며 (Grumbach et al, 1955), 이는 터너 증후군, 순수성 성선 발육 부전증, 혼합성 성선 발육 부전증으로 분류된다(1976; Decohurst, 1978).

순수성 성선 발육 부전증은 신장이 정상이거나 장신으로 신체적인 이상은 없고 원발성 무월경, 불임증 및 유아형 성기의 특징을 나타내며 (Boczkowski, 1970), 염색체핵형은 주로 46, XX, 46, XY, 45, X / 46, XY 등을 나타내는데 (Hersh et al, 1980), Boczkowski (1970)는 63예의 순수성 성선 발육 부전증 환자중 46, XX, 46, XY, 모자이시즘, 각각 29예, 19예, (Greenblatt et al, 1967; 양과 박, 1983; 이등, 1983).

터너 증후군은 Turner(1938)가 처음보고한 바에 의하면 원발성 무월경, 익상경, 외반주, 단신, 성적 소아증등을 특징으로 하고 그 근본적인 원인을 뇌하수체의 결함으로 추정하였다. 그후 Ford 등(1959)에 의하여 그 염색체 구성이 45, X로 밝혀졌고, 전형적인 터너 증후군 이외에 Fraccaro 등 (1960), Sandberg 등(1960), Ford(1961), 양등(1979)에 의하여 모자이시즘(45, XX/46, XX) 이 발견되었고 이외에도 각종 모자이시즘이 보고되었다(Meade et al, 1981). XO태아는 그 사망율이 높으며 터너 증후군의 발생 빈도가 일반인구에서 1;2,500임에도 불구하고 (deGrouchy and Turlean, 1977), 터너 증후군은 원발성 무월경 환자의 대부분을 차지한다 (Joseph and Thomcs, 1982). Zarate 등 (1969), Hansmann 과 Goebel(1972)은 희귀한 경우이지만 월경력을 가진 예들을 보고하였고, 정상임신을 하여 분만한 예를 보고하고 있으나(Bahner et al, 1960; Keyes et al, 1976; Badawy et al, 1981; Balidier et al, 1985; McCorgudale and Bowdle, 1985), 이들은 대부분 유산되거나, 염색체이상 혹은 기타 선천성 기형을 수반하기 때문에 임신 가능성이 있어도 이를 피하는 것이 바람직하다고 사료된다(Philip and Sele, 15예라고 보고하였으며, 본 연구에서는 12예의 순수성 성선 발육 부전증중 46, XX 및 46, XY 각각 10예 및 2예이었고 모자이시즘은 1예도 없었다).

혼합성 성선 발육 부전증은 Sohval(1972)이 처음 기술하였으며 남성 또는 여성의 표현형을 나타내고 한쪽은 고환, 반대쪽은 줄모양의 흔적성선을 갖는다. Bergada 등 (1962)은 성선에 악성종양의 발생 빈도가 높다고 보고하였고, Hendren 등 (1972)은 초생아에서 외음부 생식기 이상의 원인중 여성 가

성 반응양 다음으로 발생빈도가 높다고 하였다. 염색체핵형은 XY Zygote의 초기 무사분열시 Y 염색체 결손에 의한 45, X/46, XY가 가장 많고 (Hung et al, 1970), 그 다음으로는 46, XY 핵형이다. 대부분의 경우 여성으로 여겨지며 사춘기가 되면서 남성화 현상이 뚜렷해진다. 본 연구에서는 혼합성 성선 발육 부전증 2예중 46, XY, 45, X/46, XY 각각 1예이었다.

남성 가성 반응양은 안드로겐 합성의 장애와 안드로겐 작용의 장애로 인하여 발생하는 것으로 프로그네놀론에서 테스토스테론으로 형성되는데 필요한 효소가 결여되거나, 테스토스테론이 충분한데도 불구하고 target organ에서 안드로겐 결합 단백질이 결여되어 테스토스테론에 반응하지 않음으로서 나타난다. 테스토스테론의 결핍으로 정상적인 남성으로 발달하지 못하고 여성에 가까운 외음부 생식기 이상을 나타내며 염색체핵형은 대부분이 46, XY, 간혹 45, X/46, XY, Y 염색체 일부 결손을 보이고 고환 및 흔적적 성선을 지닌다 (Park and Aimakuve, 1975).

여성 가성 반응양을 일으키는 원인으로는 Congenital adrenal hyperplasia가 가장 많으며 남아에서는 macrogenitosomia, 여아에서는 음핵비대 및 음순융합에 의한 반응양의 외음부 생식기를 갖게되고 출생후 계속적으로 여아에서는 남성화가 일어나고 남성에서는 동성의 조숙화 (isosexual prewity) 를 보인다. 사춘기 이후 나타나는 증상으로는 다모증, 여드름, 대머리, 근육발달, 자궁발육부전 및 음핵비대등이며 염색체핵형은 46, XX이다 (Speroff et al, 1983).

진성 반응양은 난소와 고환 혹은 양측 Ootestis를 같이 가지고 있고, 외음부 생식기의 반응양 정도가 다양하다. 물러리안관이 잘 발달하면 여성의 제 2차 성징이 나타나고 월경을 할 수 있고, 이들의 염색체핵형은 46, XX, 46, XY, 모자이시즘, 각각 51%, 19%, 30%를 나타낸다 (Benirschke et al, 1972). 진성 반응양을 확진하기 위해서는 시험적 개복술로 난소 및 고환을 확인하여야 하며 치료는 외음부 생식기 이상을 수술로 교정하고 남은 성선조직을 제거하여 여성으로 키우는 것이 바람직하다. 본 연구에서는 진성 반응양의 전례가 46, XX의 핵형을 나타내었다.

생식기의 선천성 이상 질환은 태생기의 분화과정 중에 유전적 혹은 원인불명의 요인으로 장애를 받아 기형이 초래되는데 그 종류로는 외음부 융합, 비천공 처녀막, 선천성 질결손, 횡경질막, 이중질쌍각자궁, 이중자궁 및 난소부전증등이 있으며 (Elias

et al, 1984), 흔히 한측 신장결손, 골반내 신장, 뇨도폐쇄등 비뇨기계통의 기형을 동반한다. 대부분의 경우 사춘기 이전에는 증상이 없으므로 진단이 어려우나 사춘기 이후 원발성 무월경, 하복통등을 호소하여 진단되는 경우가 많고 염색체핵형은 Azoury와 Jones (1966)가 선천성 질결손 환자 15예에서 전예가 정상 여성 핵형으로 보고한 반면 Sarto (1974)는 선천성 질결손 환자에서 염색체이상을 보고하였다. 본 연구에서는 생식기의 선천성이상 질환 전례가 정상 여성핵형을 나타내었다.

결론

1974년 1월 1일부터 1985년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 유전학 연구실에서 236예의 원발성 무월경 환자를 대상으로 염색체검사를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 236명의 환자중에서 정상 여성핵형은 145예 (61.4%), 염색체이상은 91예 (38.6%)이었다.
2. 성선 발육 장애는 56예 (23.7%)이었다. 이 중 터너 증후군이 42예 (75.0%)로서 염색체핵형은 45, XO, 모자이시즘, 각각 18예 (32.1%), 24예 (67.9%)이었고, 순수성 성선 발육 장애는 12예 (21.4%)로서 46, XX는 10예 (83.3%), 46, XY는 2예 (16.7%)이었고, 혼합성 성선 발육 장애는 2예 (3.6%)로서 46, XY 1예, 45, X/46, XY 1예이었다.
3. 간성은 80예 (33.9%)로서 이중 남성 가성반응양, 여성 가성 반응양, 진성 반응양은 각각 45예 (56.3%), 31예 (38.7%), 4예 (5.0%)이었으며 진성 반응양은 전 4예가 46, XX이었다.
4. 생식기의 선천성 이상 질환은 82예 (34.8%)로서 전예에서 46, XX이었다.

이상의 결과로 보아 원발성 무월경 환자에서 38.6%의 높은 염색체 이상을 나타내므로 원발성 무월경 환자에서 염색체 검사 및 유전상담이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Aimakhu, V.E., Akinkunmi, S.A.: *Cytogenetic studies in primary amenorrhea. Acta. Cytol.* 19:342, 1975.
- 2) Azoury, R.S., Jones, H.W.: *Cytogenetic findings in patients with congenital absence of vagina. Am. J. Obstet. Gynecol.* 94:178, 1966.
- 3) Badawy, S.A., Sunderji, S.G., Lanman, J.T.: *Pregnancy outcome in 45, X/46, XX mosaicism. Fertil. Steril.* 35:88-90, 1981.

- 4) Bahner, F., Schwarz, G., Harnden, D.G., Jacobs, P.A., Hienz, P.A., Walter, K.: *A fertile female with XO sex chromosome constitution. Lancet*, 2:100, 1960.
- 5) Baldier, S.M., Chibal, H.J., Dickey, J.T.: *Pregnancy and reproductive function in a patient with nonmosaic Turner syndrome. Obstet. Gynecol.* 65:60-63, 1985.
- 6) Benirschke, K., Naftolin, F., Gittes, R., Khdor, G., Yen SSC, Allen, F.H.: *True hermaphroditism and chimerism. A case report. Am. J. Obstet. Gynecol.* 113:449, 1972.
- 7) Bergada, C., Cleveland, W.W., Jones, H.W., Wilkins, L.: *Gonadal histology in patient with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis. Acta. Endocrinol.* 40:493, 1962.
- 8) Bjoro, K.: *Primary amenorrhea. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 4:44, 1965.
- 9) Boczkowski, K.: *Further observations on the syndrome of pure gonadal dysgenesis. Am. J. Obstet. Gynecol.* 106:1177, 1970.
- 10) Dewhurst, J.: *Fertility in 47, xxx and 45, x patients. J. Med. Genet.* 15:132, 1978.
- 11) de Grouchy, J., Turleau, C.: *Turner's syndrome. In: clinical atlas of human chromosomes. Wiley Medical Publications, New York, pp. 225, 1977.*
- 12) Denver Conference: *A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Lancet*, 1:1063, 1960.
- 13) Elias, S., Simpson, J.L., Carson, S.A., Malinak, L.R., Buttram, V.C.: *Genetic studies in incomplete müllerian fusion. Obstet. Gynecol.* 63:276, 1984.
- 14) Ford, C.E., Jones, P.E., Polani, J.C., Briggs, J.H.: *A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. Lancet*, 1:711, 1959.
- 15) Ford, C.E.: *Human chromosome mosaics. In human chromosomal abnormalities. Staples Press, London, p. 23, 1961.*
- 16) Fraccaro, M., Kayser, K.J.: *A somatic chromosome complement in continuously cultured cells of two in individuals with gonadal dysgenesis. Ann. Human Genet.* 24:45, 1960.
- 17) Greenblatt, R.B., Byrd, J.R., McDough, P.G., Mahesh, V.B.: *The spectrum of gonadal dysgenesis, A clinical, cytogenetic, and pathologic study. Am. J. Obstet. Gynecol.* 98:151-172, 1967.
- 18) Grumbach, M.M., Vanwyck, J.J., Williams, I.: *Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): Relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation. J. Clin. Endo.* 15:1161, 1955.
- 19) Gupta, S., Gupta, S.K., Vashisht, K., Kalia, I., Devi, P.K.: *Cytogenetical studies in primary and second amenorrhea. Bull. Postgrad. Inst. Med. Edu. Res. Chandigarh* 10:140, 1976.
- 20) Hausmann, L., Goebel, K.M.: *Turner's syndrome with menstruation. J. Med. Genet.* 9:100, 1972.
- 21) Hendren, W.H., Crawford, J.D.: *The child with ambiguous genitalia. Curr. Probl. Surg.* p. 1, Nov. 1972.
- 22) Hersh, J.M., Kable, W.T., Yen, F.F., Yussman, M.A., Weisskopf, B.: *A case of familial XY gonadal dysgenesis. Fertil. Steril.* 34:599-601, 1980.
- 23) Hung, W., Verghese, K.P., Picciano, D., Jacobson, C.B., Chandra, R.: *Mixed gonadal dysgenesis with XO/XY mosaicism in multiple tissues. Obstet. Gynecol.* 36:373, 1970.
- 24) Jacobs, P.A., Harden, D.G., Buckton, K.E., Court-Brown, W.M., King, M.G., MacBride, J.A., MacGregor, T.N., Maclean, N.: *Cytogenetic studies in primary amenorrhea. Lancet*, 1:1183, 1961.
- 25) Jagiello, G.M., kaminetsky, H.A., Ricks, P., Ryan, R.J.: *Primary amenorrhea — a cytogenetic and endocrinologic study of 18 cases. JAMA*, 198:30, 1966.
- 26) Joseph, A., Thomas, I.M.: *Cytogenetic investigations in 150 cases with complaints of sterility or primary amenorrhea. Hum. Genet.* 61:105, 1982.
- 27) Kallio, H.: *cytogenetic and clinical study on 100 cases of primary amenorrhea. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 24:7, 1973.
- 28) Kondo, H.: *Cytogenetic studies in primary amenorrhea. Nagoya Med. J.* 16:81, 1980.
- 29) Lieber, E., Berger, J.: *Fertility in a 45, X/46, XX patient. Lancet*, 1:199, 1973.
- 30) Manuel, M., Kalayama, K.P., Jones, H.W.: *The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. Am. J. Obstet. Gynecol.* 124:293, 1976.
- 31) McCorquodale, M.M., Bowdle, F.C.: *Two pregnancies and the loss of the 46, XX cell line in a 45, X/46, XX Turner mosaic patient. Fertil. Steril.* 43:229, 1985.
- 32) McDonough, P.G.: *Amenorrhea — Etiologic approach to diagnosis. Fertil. Steril.* 30:1-15, 1978.
- 33) Meade, K.W., Wachtel, S.S., Davis, J.R., Lightner, E.S.: *H-Y antigen in XO/X iso(X) mosaic Turner syn-*

- drome. Obstet. Gynecol. 57:594, 1981.*
- 34) Novak, E.R., Jones, Jr. H.W., Jones, G.S.: *Novak's Textbook of Gynecology, 10th Ed., Williams and Wilkins, 733, 1981.*
 - 35) Niekerk, W.A.: *Chromosomes and the gynecologist. Am. J. Obstet. Gynecol. 130:862, 1978.*
 - 36) 양영호 · 양재섭 · 김진경 : *Tumer 증후군에 대한 세포 유전학적 연구. 대한산부회지, 22:983-991, 1979.*
 - 37) 양영호 · 박금자 : *산부인과 영역에 있어서 염색체 이상에 관한 연구. 대한산부회지, 26:1279-1289, 1983.*
 - 38) 이영진 · 양영호 · 김대현 · 김영민 : *A Clinico-Hormonal and cytogenetic studies in patients with gonadd dysgenesis. 대한 불임학회지, 10: 25, 1983.*
 - 39) Opitz, O., Zoll, B., Hansmann, I., Hinney, B.: *Cytogenetic investigation of 103 patients with primary or secondary emendorrhea. Human Genetics, 65:46, 1983.*
 - 40) Pardo, E.A., Costa Bianchi, J.E., Barata, A.D.: *Sex chromatin and karyotypes in the primary amenorrhoeas. Obset. Ginec. Lat. Am. 31:1, 1973.*
 - 41) Park, I.J., Aimakhuve Jones, H.W.: *An etiologic and pathogenetic classification of male hermaphroditism. Am. J. Obstet. Gynecol. 123:505, 1975.*
 - 42) Philip, J., Sele, V.: *45, XO Turner's syndrome without evidence of mosaicism in a patient with two pregnancies. Acta. Obstet. Cyn. Sean. 55:283, 1976*
 - 43) Portuondo, J.A., Barral, A., Melchor, J.C., Tangao, J.G., Neyro, J.L.: *Chromosomal complements in primary gonadal failure. Obstet. Gynecol. 64:757, 1984.*
 - 44) Reyes, F.I., Koh, K.S., Faiman, C.: *Fertility in women with gonadal dysgenesis. Am. J. Obstet. Gynecol. 126:668, 1976.*
 - 45) Sandberg, A.A., Kopef, G.F., Crosswhite, L.H., Hauschka, T.S.: *The chromosome constitution of human marrow in various developmental and blood disorders. Am. J. Hum. Genet. 12:231, 1960.*
 - 46) Sarto, G.E.: *Cytogenetics in 50 patients with primary amenorrhoea. Am. J. Obstet. Gynecol. 119:14, 1974.*
 - 47) Schmidt, C.L., Epstein, J.A., Sarosi, P., Wolman, S.R., Weiss, G.: *Isolated follicle stimulating hormone deficiency in a woman with X chromosomal mosaicism. Am. J. Obstet. Gynecol. 144:601, 1982.*
 - 48) Sohval, A.R.: *Mixed gonadal dysgenesis: A variety heraphroditism. Am. J. Obstet. Gynecol. 113:449, 1972.*
 - 49) Speroff, L., Glass, R.H., Kase, M.G.: *Clinical gynecologic Endocrinology & Infertility. Williams & Wilkins, 3rd ed. 1983.*
 - 50) Turner, H.H.: *A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology, 23:516. 1938.*
 - 51) Vaczi, L, Sandor, G.Y., Lazalo, J.: *Cytogenetic studies in women with primary amenorrhoea. Geburtshilfe Frauenheilkd 36:872, 1976.*
 - 52) Van Nickerk, W.A.: *Chromosomes and the gynaecologist. Am. J. Obstet. Gynecol. 130:862, 1978.*
 - 53) Warner, B.A., Monsaert, R.P., Stumpf, P.G., Kulin, H.E., Wachtel, S.S.: *46, XY gonadal dysgenesis. Is oncogenesis related to H-Y phenotype or breast development? Hum. Genet. 69:79-85, 1985.*
 - 54) Yen, S.C., Jaffe, R.B.: *Reproductive endocrinology, pathophysiology and clinical management. second edition, W.B. Saunders company, p. 443, 1986.*
 - 55) Zarate, A., Garcia-Reyes, J.A., Castelzao-Ayala, C., Esterz, R., Silva, J.: *Turners phenotype with menstruation, XO karyotype and germ cells in the ovary. Obstet. Gynecol. 33:818, 1969.*