

염색체 이상과 유전상담

Chromosomal Abnormality and Genetic Counselling

가톨릭의과대학 산부인과학교실

나 종 구

서 론

우생학적인 문제를 포함하여 선천적인 유전질환을 갖고 태어남으로서 가정과 사회에 미치는 영향은 정신적인 부담은 물론, 경제적인 부담이 증가됨에 따라 복지사회를 구현하고자 하는 뜻에 부합하기 위한 사회적인 요구는 선천적인 유전질환이 있을 경우 이를 임신중에 진단, 처치하기 위한 주산기 유전질환 연구의 필연성을 가져왔다.

Flemming(1882)이 최초로 세포내에서 염색체의 존재를 보고하였고, Harrison(1907)이 조직배양법으로 신경세포의 배양에 성공한 이래 종전의 염색체연구 방법을 지양하고 조직배양법을 이용하기 시작하였다. Tjio와 Levan(1956)에 의하여 정상인의 염색체가 44개의 체염색체(autosome)와 2개의 성염색체(sex chromosome), 즉 46개로 구성되어 있음이 밝혀졌다. 그후 각종 선천성질환, 종양등이 염색체의 수적 및 형태적인 변화와 관련이 깊음이 알려지게 되었다. Klinger(1966)들의 양수내 태아세포 배양을 성공시킨 이래 최근에 와서는 조직배양법의 개발, 염색체 염색법의 다양화, 초음파 단층상 촬영법의 도입등으로 인하여 산부인과 영역에서의 주산기 유전질환연구는 보편화되었다고 보겠다.

발생빈도

선천적인 유전질환에 이환되는 빈도는 모든 출

산아의 약 2%로 보고있으며(Siggers, 1978) 이중 live infant의 0.5%는 chromosomal disorders, 1%는 Mendelian disorders에 의한 것이다.

또한 임신 첫 3개월에 유산되는 경우의 50~60%가 chromosomal disorders (50%는 autosomal trisomy; 25%는 45, X; 20%는 polyploidy; 5%는 translocation)이며 (Boue와 Lazar, 1975), Kuleshov(1976)는 사산아 약 5%가 chromosomal disorders에 기인한다고 하였다.

유전상담

영국의사인 Archibald Garrad(1902)은 albinism과 alcaptonuria와 같은 질환은 유전적인 이상에 의한것이라하고 이를 "inborn errors of metabolism"이라고 명칭하였고, 그후 Sheldon Leonard(1951)는 처음으로 "genetic counselling"이란 용어를 사용하였다.

National Genetic Foundation 워크샷(1972)에서 "Genetic counselling is a communication process which deals with the human problems associated with the occurrence, or the risk of occurrence, of a genetic disorder in a family"라고 정의하였다.

유전상담은 유전질환을 예방하고 치료하는 첫 걸음이므로 충분한 교육을 받아 유전질환의 진단 병태, 예후 및 발생빈도등을 설명할 수 있는 능력을 갖춘 사람만이 할 수가 있다.

그러나 유전질환은 그 범위가 넓으므로 이 분

야에 관심이 있고 교육을 받은 산과, 소아과, 내과 전문의와 검사실의 책임자가 구름이 되고 그 외에 신경외과, 신경정신과와 안과 전문의가 필요시 협조될 수 있는 경우에 확실한 유전상담을 할 수 있다.

대 상

유전상담의 대상으로는 부부중에 유전질환을 갖고 있거나 캐리어일 경우, 유전질환을 가진 아이를 낳을 위험에 폭로되어 있는 경우(예를들면, 35세 이상의 고령임신부거나 35세이상의 부인이 임신을 원할때), 유전질환을 진단받은 가족이 있을때 그 연관성을 알기를 원할경우, 유전질환을 가진 아이를 낳은 과거력이 있을경우, 산전진단, 선택적인 유산, 공여자에 의한 인공수정 혹은 양자를 택할때 그 결정을 위한 보조를 받기를 원할경우, 그외에 가족에게 어떤 특수한 질병이 없는가 하는 걱정이 될때에도 상담실을 찾을 수 있는 충분한 이유가 될 수가 있다.

상담순서

1) 면담

상담실을 찾은 동기에서부터 시작하여 완벽한 가족력을 캐어냄으로서 가계를 만들어 하며, 이때 부모의 연령과 지역적인 특수성여부, 친척들의 건강여부와 사망원인을 물어야하고, 특히 어려서 사망한 친척들에 대해서는 모든것을 구체적으로 찾아보아야 하며, 반복된 유산의 과거력등은 중요한 자료가 된다.

2) 신체검사

3) 검사

- (1)Chromosomal analyses
- (2)Biochemical studies
- (3)X-rays

이러한 과정을 통하여 얻어진 진단에 의하여 chromosomal, autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, multifactorial, teratogenic, nongenetic인지 혹은 원인불명인지를 구분하여서 그 질환의 본태를 알아야 한다.

부부는 태아에게 이환될 수 있는 질환을 이해

하여야 하며, 태아에 미치는 위험도와 예후에 대해서도 충분한 고려를 하여야 한다. 그렇게 하므로서 적절한 유전적인 평가를 하는 것이 기본이 되며, 이러한 모든과정은 임신전이거나 임신 첫 3개월전에 충분히 토의되어야 한다.

유전질환의 분류

현재 유전질환의 종류는 3000이상으로 분류되고 있으나 이것을

- 1) Chromosomal anomalies : 염색체의 숫적, 형태적 변화
- 2) Single gene or Mendelian disorders : 우성, 열성 및 X-염색체 연쇄성질환.
- 3) Polygenic (multifactorial) disorders:가장 많은 선천성기형
- 4) Teratogenic disorders : 일차적으로 환경여건에 좌우된것 등 네구름으로 대별할 수가 있다(Mckusick, 1978; Bergsma, 1979).

양수천자(Amniocentesis)

양수천자라 함은 임신중 침관천자를 하여 양막내의 양수를 뽑아내는 것으로 유전질환의 산전진단을 위한 일차적인 기술이며(Karp, 1979), 양수내 태아세포의 배양분석은 염색체이상과 선천성 대사질환의 산전진단중 가장 확실한 방법이다. 또한 양수내 태아세포의 배양분석이 아닌 직접분석으로도 진단이 가능한 유전질환도 있다 (Burton, Gerbie and Nadler, 1978).

지난 10년간 염색체분석과 생화학적인 분석을 위한 양수와 양수내 태아세포를 채취하기 위한 안전하고도 신빙성이 있는 양수천자방법이 정립되었다(Littlefield, 1970; Nadler and Gerbie, 1970; Gerbie, 1970; Nadler&Gerbie, 1971; Milunsky et al., 1970; Gerbie, Sutherland, 1971). 주산기유전질환연구를 위해서는 다음과 같은 몇 가지의 필수조건을 갖추어야 하겠다.

첫째, 많은 경험과 관심을 갖고있는 산과의에 의하여 양수천자가 행하여져야하며,

둘째, 충분한 유전상담을 할 수 있는 능력이
있어야 하며,
셋째, 초음파 단층촬영에 능숙하고,

넷째, 양수내 태아세포의 배양과 그밖에 필요
한 분석을 할 수 있는 풍부한 검사실의 경험이
있는 팀이 있어야 한다.

Table Ia. Indications for amniocentesis

High risk group
Carriers of chromosomal translocations or inversions
Carriers of X-linked recessive genetic disorders
Carriers of inborn errors of metabolism (Mendelian disorders)
First degree relative with a neural tube defect
Moderate risk group
Women 40 years of age and older
Couples who have previously had a child with a chromosomal abnormality, particularly autosomal trisomy
Low risk group
Women more than 34 but less than 40 years of age
Couples who have had an unexplained stillbirth or offspring with anomalies where chromosomal analysis was not performed
Multiple spontaneous abortion

Table Ib. Indications for amniocentesis

High risk group
Couples where either husband or wife has been proven to be a translocation carrier.
In these, the theoretic risk of an affected child may be as high as 50%.
Carriers of X-linked disorders: In this group, 50% of the males will be affected, and 50% of the females will be carriers.
Hereditary metabolic disorders are mostly transmitted as autosomal recessives.
The diagnosis that both partners in the marriage are carrying the recessive gene is usually not made until they produce a child with the disorders.
Subsequent pregnancies run a 25% risk of an affected child, 50% risk of a carrier state, and 25% chance of being normal.
Couples that have had one child with a neural tube defect have a 4-5% chance of producing another child with this type of defect in each subsequent pregnancy.
If they have produced two children with these defects, the risk rises to 10-12%.
Moderate risk group
Women who become pregnant after age 40 have a risk of greater than 1% of having a child with Down's syndrome or another chromosomal disorder. At age 45, the risk may be as high as 4%.

적응증(Table 1a, 1b)

시 기

양수천자의 최적시기는 최종월경일로 환산하여 14~16주이며, 이때의 양수의 양은 약 175ml이고 non-viable cells에 대한 viable cells의 비가 가장 클때이다(Emery, 1970). 그러나 특수한 경우, 양수천자는 임신12~20주 사이에 행할 수 있다.

양수와 모체혈청의 알파태아단백 농도를 같이 측정하는 것도 중요한 의의를 갖는다. 임신주수 별로 본 양수의 양은 다음과 같다(Table 2).

방법 및 과정

양수천자의 방법은 크게 transabdominal amniocentesis와 transcervical (transvaginal) am-

Table 2. Estimated average volume of amniotic fluid in the amniotic sac at :

Gestational age (weeks)	Average volume (ml)
8th	2.5
10th	25
12th	50
14th	100
15th	125
16th	175
17th	225

niocentesis의 두가지로 나눌수 있으나 transcervical route는 transabdominal route에 의한것 보다 계속적인 양수의 누출, 유산, 자궁내 감염의 가능성 및 실패율이 높아 좋은 방법이 아니지만 아주 비대한 부인, 실험동물에 한해서 이용된다.

양수천자에 앞서 초음파단층상촬영이 선행되는 이유는 다음과 같다(Elias and Simpson, 1979, Table 3).

양수천자직전에 검사를 받을 임신부는 배뇨를 하여야 한다.

양수천자의 전과정은 무균적인 상태에서 행하여져야 하며, 침관천자 예정부위를 국소 마취 시킨후 20~22게이지 척수천자용 침관(3/16inch)을 사용하여 정중선을 따라 약간의 양각을 유지하면서 자궁벽을 통해 양막강에 침관을 삽입하여 20~30ml의 양수를 천자하게 된다.

초음파단층상 촬영이 선행되는 양수천자는 첫 번째 천자에서의 성공율이 95~98%되기는 하지만 만일 두번째 천자에서까지 양수를 얻는데 실패한다면 1~2주일 후에 자궁이 좀더 커지고, 양수의 양이 증가될때를 택하여 다시 천자를 하므로써 한번에 수차에 걸친 침관천자를 행하므로써 초래되는 출혈이나 자연유산과 같은 합병증의 발생빈도를 높여주는 것으로 부터 임신부를 보호할 수 있을뿐더러 정신적인 불안감을 감소시킬 수 있는 것이다.

양수천자시에 사용되는 침관이 너무 굵으면 태

Table 3. The reasons of ultrasonographic examination prior to amniocentesis

- 1) Accurate placental localization
- 2) Fetal position and viability
- 3) To diagnose multiple gestation
- 4) To confirm gestational age
- 5) To detect gross fetal malformation or hydatid mole
- 6) To detect uterine and adnexal abnormalities
- 7) Possibly to reduce the chance of feto-maternal transfusion and thereby Rh-immunization
- 8) Choice of a safe site for tapping
- 9) Possible estimation of depth of needle penetration

아와 모체에 합병증의 빈도가 증가될 수 있으며, 너무 가늘면 양수를 채취하기가 힘이 든다. 사용되는 침관의 끝은 날카로워야 하며, 침관천자는 가급적 빠르고 정확하게 하므로서 자궁벽과 용모막이 분리되는 위험을 피할 수 있다. 천자후 몇 방울의 양수를 흘려 양수가 모체세포에 오염되는 것을 방지할 수 있다. 드물게는 방광을 천자하여 양수대신 소변을 채취할 수 있는데 이는 자세한 관찰과 냄새를 맡아 구별할 수도 있고, 단백과당을 검사하거나 도말표본을 만들어 광학현미경 하에서 구별할 수 있다. 채취된 양수는 검사실의 실수에 의한 배양과 생화학적 분석이 실패될 경우를 염두에 두고 두곳에 나누어 검사를 하는 것이 바람직하다. 검사를 마친 임신부는 삼십분 내지 한시간 안정을 한 후 별 이상이 없으면 귀가후 그날은 집에서 편히 쉬는것도 잊지말아야 한다. 양수천자를 하기전에 부모의 혈청을 같이 채취하여 염색체분석을 하여 balanced translocation 과 같은 태아의 karyotype(핵형)에 나타난 이상을 설명할 수 있고 아버지의 염색체표적은 모체세포에 오염된 양수를 배제시키는데 도움이 될 수 있으며, 모체혈청의 알파태아단백을 측정하므로써 양수에서 나타날 수 있는 가양성을 배제시킬 수도 있는 것이다.

위험발생 빈도

양수천자에 의한 태아와 모체에 미치는 현실적 및 이론적인 위험발생빈도는 0.5%(Karp, 1979) ~ 2%(NICHD study group, 1976)이다. 위험종류는 태아와 모체에 이환되는 것으로 구별할 수

있다(Table 4).

NICHD study group(1976)의 통계에 의하면 양수의 누출 및 출혈등의 합병증이 있었지만 이는 대조군에 비하여 통계적인 의의는 없었던 것으로 나타났다. 그러나 양수를 얻기위한 침관천자의 횟수에 따른 태아손실의 빈도는 1회에 2.9% 이던것이 2회에 4.3%, 3회에 8.1%와 같은 비율을 보여주었다. 또한 양수천자를 했던 경우에 선천성기형 발생빈도 역시 통계적인 차이가 없었다. 혈액이 착색된 천자(bloody tap)의 빈도는 3~5%되지만, 이는 태아세포의 배양 성공여부와 태아손실의 빈도에 영향을 주지는 않는다(Fig. 1).

배양기간 및 성공률

양수내 태아세포의 배양에 걸리는 기간은 일반적으로 2~4주 걸리며, 경우에 따라서는 그 이상의 기간을 필요로 한다. 또한 배양의 실패율은 양수채취과정, 운반과정, 실험실의 조건이나 조작과정이 정상적일 경우는 1% 미만이다.

양수의 특징

1) 양수의 구성

- a. Non-cellular components
- b. Cellular components

2) 양수내 태아세포의 특징

- a. Large cells, characterized by irregular borders and a small nucleus (epithelial-like).
- b. Small, round or oval, smooth-bordered cells (macrophage-like)

Table 4. Major maternal risk and potential fetal risk of amniocentesis

To mother	To fetus
Abdominal discomfortness or cramping	Direct injury
Infection	Abortion
Blood group sensitization	Prematurity
Amniotic fluid leakage	
Injury to intra-abdominal viscus	Fetal death
(Perforation of urinary bladder lesion, separation of placenta or cord from fetus, uterine contraction, abdominal swelling and tenderness, etc.)	

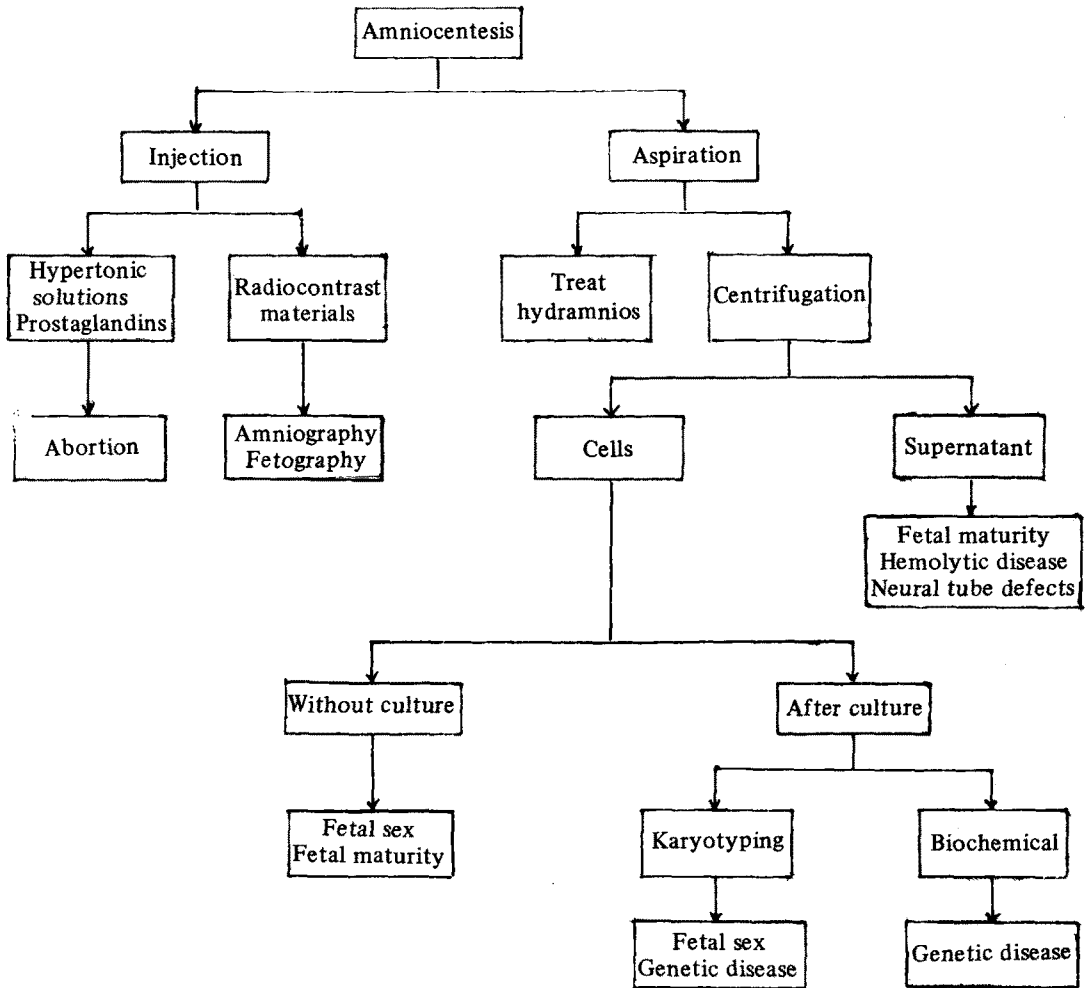


Fig. 1. The various clinical applications of amniocentesis.

3) 배양시 양수내 태아세포의 특징

- a. Fibroblasts (F) type
- b. Epithelial cells (E) type
- c. Amniotic fluid cells (AF) type

그외의 주산기 유전질환 연구를 위해서는 fetoscope과 X-ray에 의존할 수 있는 경우도 있다.

염색체 이상

Table 1에서 설명되었으나 이를 세포유전학적인 측면에서의 양수천자의 적응증은 다음과 같다.

1. A previous child with a chromosomal abnormality, particularly autosomal trisomy.
2. Increased maternal age (Fig. 1Ia - 1IId).
3. A balanced translocation or inversion in a patient.
4. Determination of fetal sex in couples at risk for a disorder inherited in X-linked recessive fashion.

이밖에 염색체 이상의 발생빈도를 높이는 요인으로는 다음과 같은 것을 들 수 있다.

1. Prior X-irradiation and chemotherapeutic exposure.

2. Parental metabolic derangements.
3. Parental chromosomal variants.
4. Advanced paternal age.
5. Chromiphene citrate-induced ovulation.
6. Delayed fertilization.

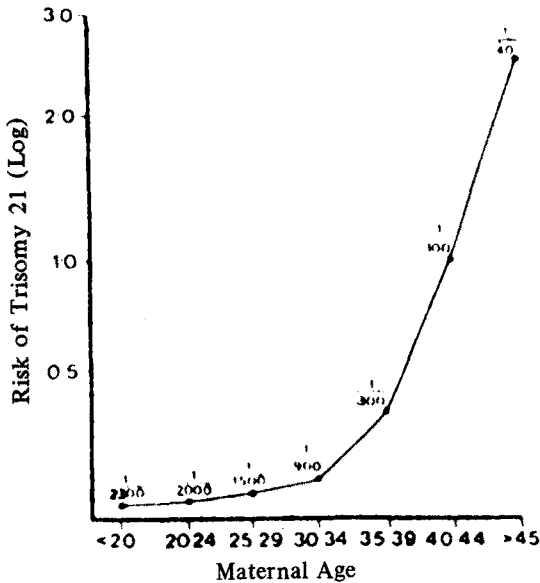


Fig. IIa. The risks of trisomy 21 according to five-year periods of maternal age.

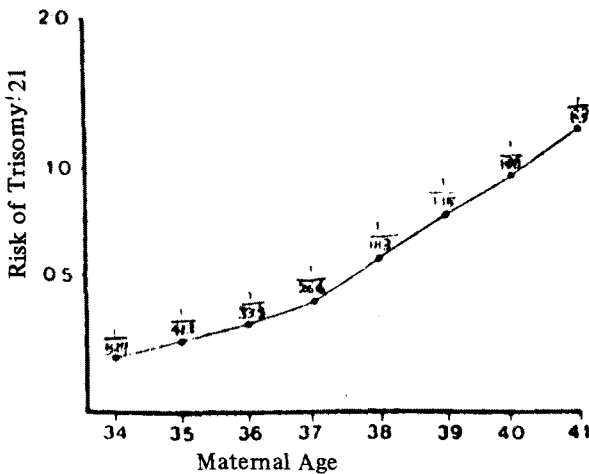


Fig. IIb. The risks of trisomy 21 at each year of maternal age from 34 to 41 (after Hook 1976).

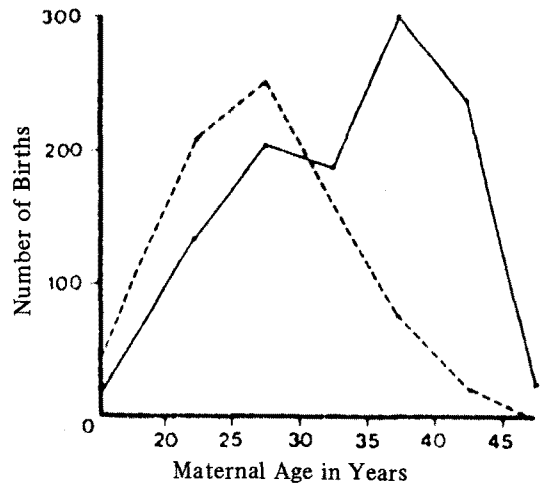


Fig. IIc. Incidence of Down's syndrome according to maternal age compared with the total number of births in the same population (in thousands).
Key:.....Total births (in thousands).
— Down's syndrome.
(after Dr. J.I., Hamerton).

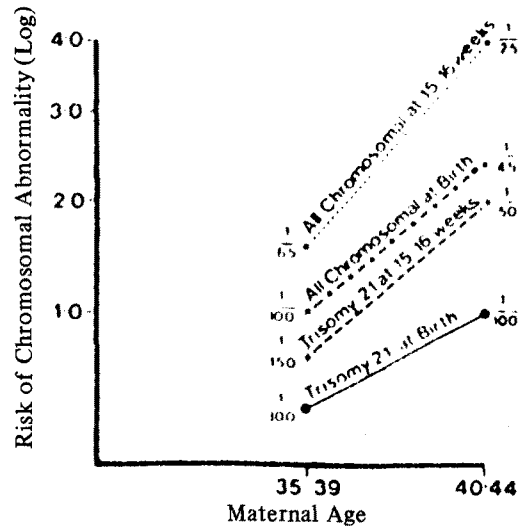


Fig. II d. The comparison between risks of trisomy 21 at birth and at amniocentesis (at 15-16 weeks gestation) for women of 34 to 39 and 40 to 44; and the comparison between risks of all chromosomal disorders at birth and at amniocentesis (at 15-16 weeks gestation) for women of 34 to 39 and 40 to 44.

유전성 대사성질환

대부분의 유전적 대사성질환은 상염색체 열성

유전에 의하여 드물게 X-염색체 연쇄성 유전
(Hunter syndrome, Glycogen storage disease
type VIII, Glucose 6-phosphate dehydrogena-

Table 5. Inborn Errors of Metabolism That Have Been Diagnosed in the Second Trimester of Pregnancy

Disease	Technique
Disorders of lipid metabolism	Enzyme Assay on cultured amniotic fluid cells
Tay-Sachs disease	
Sandhoff disease	
Niemann-Pick disease	
Metachromatic leukodystrophy	
Gaucher's disease	
Generalized gangliosidosis	
Krabbe's disease	
* Fabry's disease	
Disorders of amino acid metabolism	
Maple syrup urine disease	Enzyme Assay on cultured amniotic fluid cells
Propionic acidemia	
Methylmalonic aciduria	
Argininosuccinic aciduria	
Cystinosis	Increased nonprotein cystine in cultured amniotic fluid cells
Disorders of carbohydrate metabolism	Enzyme Assay on cultured amniotic fluid cells
Glycogen storage disease, Type II (Pompe's)	
Disorders of Mucopolysaccharide metabolism	Abnormal incorporation of sulfate by cultured amniotic fluid cells.
Hurler's syndrome	Abnormal levels of sulfated compounds in amniotic fluid
*Hunter's syndrome	
Miscellaneous disorders	Enzyme Assay on cultured amniotic fluid cells
Lysosomal acid phosphatase deficiency	
*Lesch-Nyhan syndrome	
Xeroderma pigmentosum	

*X-linked disease. All others are autosomal recessive.

se deficiency, Fabry disease, Hyperammonaemia I, Lesch-Nyhan syndrome, etc.), 상염색체 우성유전(Acute intermittent porphyria, Familial hyperlipoproteinaemia, etc.)을 하는 경우도 있다.

3,000이상으로 분류된 유전질환중에서 양수천자로 얻은 양수로 비교적 용이하게 진단될 수 있다고 보는 질환은 다음과 같다(Table 5).

신경관 결손증(Neural Tube Defects)

태아에서의 신경관은 배아기인 임신 4주에 폐쇄되는데, 두부에서 폐쇄되지 못할 경우는 무뇌아(anencephalus), 척추에서 폐쇄되지 못할 경우는 이분척추(spina bifida)나 수막척수류(meningomyelocele)가 된다. 이러한 신경관결손증(neural tube defects, NTD)을 갖고있는 양수내에는 결손된 신경관을 통하여 배출된 알파태아단백(alpha-fetoprotein)이 존재한다(Brock & Sutcliffe, 1972).

태아혈청의 알파태아단백은 배아기 난황낭에 생성되기 시작하여 임신 제 1기 말에는 거의 모든량이 간에서 생성되며 임신13주를 중심으로 가장높은 값을 보이다가 그후 급격히 감소되며, 양수천자를 시행하는 최적기인 임신16주 양수에서

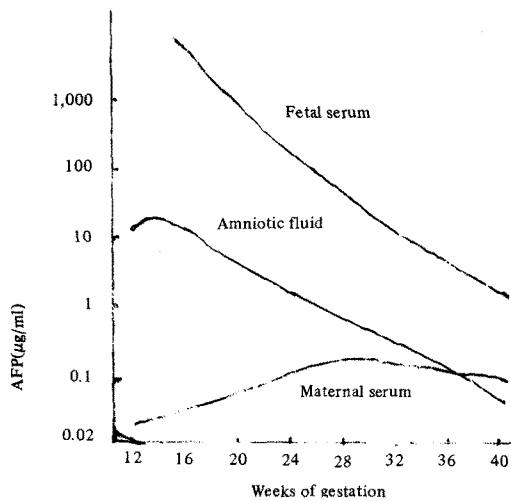


Fig. 3. Mean alpha-fetoprotein level in various gestational age.

의 평균 알파태아단백은 약 $25\mu\text{g/ml}$ ($10\sim 40\mu\text{g/ml}$ 범위)이며, 양수내 알파태아단백은 태아신장에서 침윤된 태아혈청알파태아단백이므로 전임신기간을 통하여 서로 그 농도는 평행을 이루고 있다(Fig. 3). 또한 태아혈청과 양수내 알파태아단백의 비는 최소한 100 : 1이며 대부분의 신경관결손증태아의 양수는 평균값보다 거의 다섯배의 높은 알파태아단백 값을 보이나 피부나 두터운막으로 폐쇄된 신경관결손증에서는 그 값이 정상범위에 속하므로 진단하기가 힘들다.

임신중 모체혈청내 알파태아단백은 태반의 확산작용에 의하여 임신하지 않은 정상부인의 혈청내 값이 5ng/ml , 임신12주까지는 10ng/ml 이던 것이 그후 급격히 상승하여 임신30주에는 500ng/ml 에 이르게 된다.

그러므로 임신 제 2기인 임신16~18주에 모체혈청내 알파태아단백값을 고위험 임신부에서 측정하는 것은 신경관결손증 태아의 선별 검사방법으로 매우 유익하다(Brock, 1976).

또한 이를 뒷받침할 수 있는점은 약 90%의 신경관결손증은 가족력에 신경증결손증이 없이 생기며 단지 10%정도만이 신경관결손증의 가족력이 있다(Table 6).

임신16~18주의 신경관결손증의 고위험에 폭로된 임신부에서 선별검사를 하는 과정은 다음과 같이 요약될 수 있다(Fig. 4).

지신경결손증 이외에 양수내 알파태아단백 값이 상승될 수 있는 질환은 missed abortion, congenital nephrosis (Swiss type), sacrococ-

Table 6. Risks of neural tube defects

Category	Risk in future pregnancies
Parents with one affected child	5%
Parents with two affected child	10%
Affected parents	5%
Family history of NTD in second degree relative of 'at risk' fetus	1%

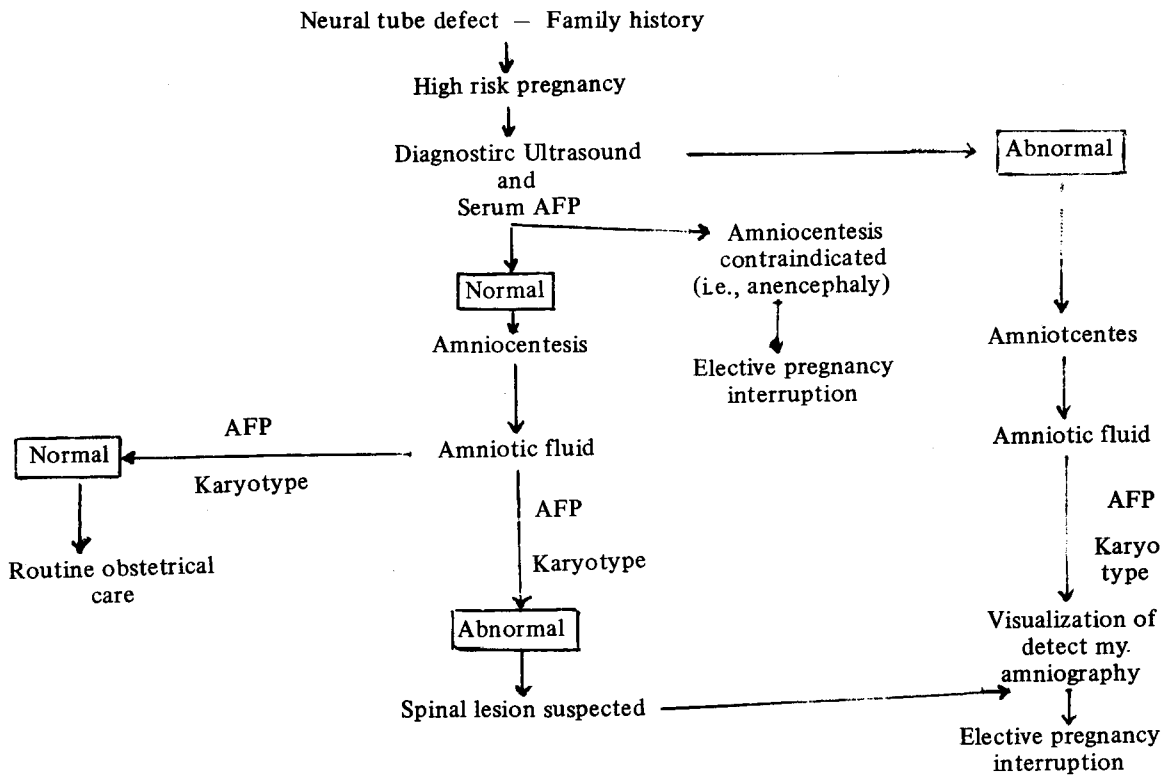


Fig. 4. Summary Protocol of High-risk NTD Testing Procedure

cygeal teratoma, Turner syndrome, Meckel syndrome, digestive tract atresia를 들 수 있다.

결 론

주산기 유전질환의 진단목적으로 행하는 양수 천자는 그 진단을 위한 안전하고도 정확한 방법이며, 양수에서 얻을 수 있는것은 염색체분석, 태아성별감정, 생화학적인 분석을 같이할 수 있다는 잇점이 있으나 이에 선행되어 충분한 유전 상담을 하여야 하며, 한번 천자한 양수는 필요한 모든검사를 하여야 되는 자료이므로 신중하고도 정확하게 원하는 결과를 얻을때까지 귀중하게 취급되어져야 한다.

특히 염색체 분석을 위해서는 그 과정이 복잡하고, 장기간을 요하게되므로 완벽한 검사실의 관리가 이루어져야 한다. 이렇게하여 얻어진 결

과 비정상적인 태아로 판명되었을때의 중반기 임신중절 방법의 선택 등 모체의 안전을 도모하여야 한다.

유전성질환에 대한 일반의 교육과 계몽을 하여 가족중 유전질환이 있을때 이를 기피하지 말고 또다른 불행이 생기지 않도록 힘써야 하겠다. 반면에 세포배양법의 개선책을 연구하여 가급적 빠른 기간에 염색체 및 생화학적 분석을 위한 충분한 세포를 얻을 수 있는 노력이 필요하며, 컴퓨터 시스템을 이 분야에 이용할 수 있도록 하는 노력 역시 현 시점에서 요구된다.

REFERENCES

- Bergsma, D.: *Birth Defects Compendium, Ed. 2, New York, Alan R. Liss, 1979.*
- Flemming: *Sited from "Human chromosomes" by Sajino Makino 15(4), 273, 1961.*

Table 7. Empiric risks for some common disorders (C.M.C.)
(1978. 1 – 1981. 6)

Disorder	Incidence	Risk of occurrence	Sex ratio M:F	Mck. No.	Genetics
Cleft lip ± cleft palate	0.14	1/1,000	1:1 (1:1)	21590	AR
Anencephaly	0.10	1/1,000	1:1 (1:3 to 7)	20650	AR
Spina bifida	0.01		1:2		
Meningomyelocele	0.02		1:1		
Polydactylism	0.08	1/600 - 1/3,000	1:1 (1:1)	26345	AR
Club foot	0.03	1/1,000	1.5:1 (1:1)		
Hydrocephaly	0.04	1/2,000	2:1 (1:1)	23660	AR
Gastroschisis	0.02	1/20,000-1/30,000	1:1 (? : ?)		
Microtia	0.02	1/20,000-1/30,000	1:1 (1:1)	25180	AR
Omphalocele	0.03		1:1)	25835	AR
Tracheoesophageal fistula	0.01	1/100,000	1:2 (1:1)	18990	AD
Hypospadias	0.01	1/200	4:0 (10,000:1)	14645	AD
Achondroplasia	0.01	1/10,000	2:1 (1:1)	10080	AD
Imperforated anus	0.01	1/5,000	2:1 (3:2)	20750	AR
Congenital heart disease			3:0	12100	AD
disease	0.01		3:0	12100	AD
Others	0.02				
Total	0.56	218/38,909			

Gerbie, A.B., Nadler, H.D. & Gerbie, M.V.: *Amniocentesis in Genetic counselling. Safety and reliability in early pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol.* 109:765-768, 1971.

Gerbie, A.B. & Elias, S.: *Clinics in Obstetrics and Gynecology.* 7:1, 5-169, 1980.

Grouchy, J. & Turleau, C.: *Clinical Atlas of Human Chromosomes, Ed. New York, Acad. Press, 1977.*

Johnes, H.W. & Johnes, G.S.: *Novak's Test book of Gynecology, Ed. 10, 179-196, 1981.*

Karp, L.E.: *Genetic Engineering, Ed. 3. Chicago. Nelson Hall, 1979.*

Littlefield, J.W.: *The pregnancy at risk for a genetic disorder. New Engl. J. Med.* 282: 627-628, 1970.

Mckusick, V.: *Mendelian Inheritance in Man, Ed. 5. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1978.*

Milunsky, A., Littlefield, J.W., Kahfer, J.N., Kolodny, E.H., Shih, V.E. & Atkins, L.: *Perinatal genetic diagnosis. New Eng. J. Med.* 283: 1370-1381, 1441-1447, 1498-1504, 1970.

Nadler, H.L. & Gerbie, A.B.: *Role of amniocentesis in the uterine detection of genetic disorders. New Eng. J. Med.* 282:599, 1970.

NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group: *Midtrimester Amniocentesis for Perinatal Diagnosis. J. Am. Med. Asso.* 236:1471-1476, 1976.

Prichard, J.A. & MacDonald, P.C.: *Williams Obstetrics, Ed. 16, 330-367, 1980.*

- Priest, J.H.: *Medical cytogenetics and cell culture*, Ed. 2, Philadelphia, Lea & Febiger, 1977.
- Schwarzacher, H.G. & Walf, U.: *Methods in Human Cytogenetics*, Ed. Philadelphia, Springer-Verlag, 1974.
- Siggers, D.C.: *Perinatal diagnosis of genetic disease*, Ed. Oxford London Edinburgh, Blackwell Scientific Publications, 1978.
- Thompson, J.S. & Thompson, M.W.: *Genetics in Medicine*, Ed. 2, Saunders Co., 1973.
- Tjio J.H. & Levan, A.: *The chromosome number of man*, *Hereditas* 42: 1-6, 1956.
- Yunis, J.J.: *Human chromosome Methodology*, Ed. 2, New York, Acad. Press, 1974.