

韓國人 Turner 症侯群의 細胞遺傳學的 研究

서울대학교 醫科大學 內科學教室

서울대학교 醫科大學 產婦人科學教室*

서울대학교 人口醫學研究所 細胞遺傳學 研究室**

文信容*·鄭榮薰*·車相軒*·朴泰東*
李珍鏞*·張潤錫*·宋貞子**·崔圭完

- Abstract -

A Cytogenetic Study of 82 Korean Patient with Turner's Syndrome

Shin Yong Moon, M.D., Young Hoon Jung, M.D., Sang Heon Cha, M.D.,
Tae Dong Park, M.D., Jin Yong Lee, M.D., Yoon Seok Chang, M.D.,
Jung Ja Song, M.S. * Kyoo Wan Choi, M.D., **

Department of Obstetrics & Gynecology, Internal Medicine
and Institute of Reproductive Medicine and Population,**
College of Medicine, Seoul National University*

The purpose of this study is to investigate the cytogenetic characteristics of the Turner's syndrome in Korea. For this study selected were eighty-two patients with Turner's syndrome, who were diagnosed by the chromosomal analyses of the cultured peripheral blood lymphocytes, at the Cytogenetic Laboratory, Institute of Reproductive Medicine and Population, College of Medicine, Seoul National University, for the period of 11 years and 6 months from May 1971 through November 1982. Among the 82 patients with Turner's syndrome, 21 (25.6%) had 45,X karyotype, 57 (69.4%) had mosaicism of 45,X/46,XX (39), 45, X/46, XX/47, XXX (9), 45, X/47, XXX (5), 45, X/46, XY (4). Remaining 4 patients had 46, XX_{p-}, 46, XX_{q-} and 46,X,i(Xq), respectively.

본 연구는 서울대학교병원 1982년도 특진 연구비의 보조로 이루어 졌음.

I. 緒 論

사람의 染色體異常 가운데, Turner 症候群은 生殖線 기형의 原型으로 생각되며, 발생빈도는 현재 알려진 바로는 1) 2) 2,500명 여아 신생아당 1명꼴로 나타나고 있다. 우리 나라에서는 현재까지 산발적으로 臨床的 혹은 細胞遺傳學的 研究結果가 報告된 바 있지만 3~5) 17~19) 아직 까지 일정기간 동안 연속적으로 연구된 바는 없었다. 이에 著者들은 最近 12年間に 걸쳐서 經驗한 Turner 症候群患者 82名의 細胞遺傳學的 검사를 실시하여 그 관찰조건을 綜合하여 보고 하는 바이다.

II. 研究對象 및 方法

本 研究의 對象으로는 1971年 5月부터 1982年 11月까지 11年 6個月間에 걸쳐서 서울大學校 人口醫學研究所 細胞遺傳學研究室에 染色體檢査를 위하여 依頼받은 總 2,420名의 患者들 가운데서 染色體檢査上 Turner 症候群이 確診된 82名을 대상으로 하였다.

表 I.

Cytogenetic Laboratory, SNUH	
May 1971 - Nov. 1982	
Total Number of Chromosome Study	2,420
Conventional Method	2,255
Normal Karyotype	1,762(78.1%)
Abnormal Karyotype	493(21.9%)
Giemsa Banding Method	165
Normal Karyotype	100(60.6%)
Abnormal Karyotype	65(39.4%)

染色體檢査法은 原則的으로 Moorhead⁶⁾의 方法을 使用하였으나 多量의 採血이 困難한 幼兒에 대해서는 微細方法을 使用하였다.²⁰⁾ 大部分의 患者에게서는 10ml의 靜脈血을 0.2ml의 heparin (1,000 I.U./ml)이 들어있는 注射器를 使用하여 無菌的으로 採取하였다. 이를

0.1 ml의 phytohemagglutinin(PHA-Gibco)과 混合하여 4°C에서 試驗官內에 15分間 放置하였다가, 1,000 rpm에 10分間 원침하여, 白血球層을 赤血球層으로부터 分離하였다. 이렇게 하여 얻은, 白血球가 豊富한 血漿(대체로 ml當 2×10.6個의 白血球包含)을 취하여, 血漿 0.5 ml에 0.1ml의 PHA 및 5 ml의 培養液과 함께 15ml 試驗官에 移注하고, 37°C 5% 탄산가스 배양기 내에서 72時間 培養하였다. 培養液으로는 RPMI 1640(Gibco)에 10%의 胎生牛血清(Gibco)에 섞어서 使用하였다.

한편 多量의 採血이 困難한 幼兒에서는 全血 數滴을 無菌的으로 採取하여 heparin 1滴, PHA 0.05ml 및 20%의 胎生牛血清을 含有한 培養液 5ml에 넣어서 72時間 내지 96時間 培養하였다. 이러한 微細方法으로는 Moorhead의 方法보다도 훨씬 적은 數의 中期細胞 밖에 收穫하지 못하지만 一般的인 診斷을 내리기에는 充分한 數의 細胞를 얻을 수 있었다. 일단 72時間의 培養이 끝나면 Colchicine (50mg/ml)을 0.04ml 添加하고 2時間 더 培養한 뒤에 이를 500 rpm에 10分間 遠沈함으로서 모든 細胞成分을 集積시키고 이를 低張液(0.075M KCl 溶液)으로 約 10分間 處理한 다음 新鮮한 Carnoy's 固定液 10 ml로 10分씩 두번 固定하였다. 固定液으로는 methanol과 無水水醋酸을 3對1의 比率로 混合한 溶液을 使用하였으며 이는 固定할 때마다 새로 混合하여 만들었다. 마지막 고정기 끝나면 이를 500 rpm에 10分間 遠沈하여 上澄液을 버리고 約 0.5ml의 새로운 固定液을 添加하여 細胞의 浮遊液을 만든 다음, 이를 75% ethanol液으로 미리 닦아둔 slide glass上에 한 방울씩 떨어뜨린 후 火焰乾燥法으로 染色體標本을 만들었다. 이를 Giemsa液으로 染色하거나 Trypsin처리하여 染色體의 帶狀構造(Banding of chromosome)를 만든 다음 鏡檢은 먼저 100배의 低擴大로 分裂中期細胞를 찾고 이를 1,000배의 强擴大로 觀察하였다. 各층레에 대하여 25개이상의 잘 퍼진 中期核板(metaphase plate)을 觀察할 수 있는 경우에만 確診을 내렸다. 大體로

各症例當 5個의 細胞는 현미경 사진 擦影후 細密한 核型分析을 하고 그 다음에 約 20個의 細胞까지 鏡檢下의 簡易核型分析을 하였으며 그 가운데 非正倍性細胞가 出現하면 30個 혹은 50個의 細胞를 더 檢査하여 mosaicism의 有無를 確認하였다. 染色體의 分類 및 命名은 Denver 會議 및 London 會議에서 채택한 規約에 의하였고 染色體構成의 表記는 Chicago 會議 및 Paris 會議의 決定에 따랐다.

1971年 5月부터 1982年 11月 사이에 總 2,420例의 染色體 檢査를 실시하였고 그 내용은 도표I과 같다. 이중 性染色體이상은 212例로서 전체 染色體 이상 551例의 38.5%를 차지하였고 그 구성은 도표II에서처럼 Klinefelter 症候群 127例(60%), Turner 症候群 82例(38.7%), Triple X 症候群 2例(0.9%), Double Y 症候群 1例(0.4%)였다.

表II.

Chromosome Abnormality	
Autosome Abnormality	339
Sex Chromosome Abnormality	212
Klinefelter's syndrome	127
Turner's syndrome	82
Triple X syndrome	2
Double Y syndrome	1
Total	551

III. 研究 結果

本研究의 對象이 되었던 Turner 症候群患者의 性別 및 年齡別 分布는 第表III에 要約된 바와 같다. 總患者 82名 가운데 59名(71.9%)이 15歲 이후로서 Turner 症候群의 診斷이 無月經이나 第二性徵의 發達이 지연되어 性腺發育不全이 의심되어 診察을 받은 患者에서 많이 내려짐을 알 수 있다. 表現型 性別로 보았

을 때는 男性이 7名, 女性이 75名으로 男女의 比는 約 1:11이었다.

表III.

Age distribution of Turner's syndrome		
Age	No. of Case	
	Male	Female
Under 1 yr.	—	5
1 - 4 yrs.	1	2
5 - 9 yrs.	1	2
10 - 14 yrs.	—	10
15 - 19 yrs.	3	18
20 - 24 yrs.	1	17
25 - 29 yrs.	1	11
Over 30 yrs.	—	4

한편 著者들이 觀察한 Turner 症候群患者 全例를 核型分析한 결과 類型別로 分類하여 정리한 것이 第IV表와 같다. 總 82例 가운데 21例는 典型的인 Turner 症候群의 核型(45, X)이었으며 57例는 여러 形態의 모자이크型이었다. 나머지 4例는 染色體의 總數는 正常的인 46個이나 1例는 X染色體 短腕의 缺失(46, X, del(Xp))을, 1例는 X染色體 長腕의 缺失(46,

表IV.

Karyotypic distribution of Turner's syndrome	
Type of Abnormality	No. of Case
45,X	21(25.6%)
46,XX _{p-}	1(1.21%)
46,XX _{q-}	1(1.21%)
46,X,i(Xq)	2(2.43%)
Mosaicism	57
45,X/46,XX	39(47.5%)
45,X/46,XX/47,XXX	9(10.9%)
45,X/47,XXX	5(6.09%)
45,X/46,XY	4(4.87%)

X, del (Xq))을, 그리고 2例는 X染色體長腕의 等位染色體(46, X, i (Xq))를 보이는 核型이었다.

이들 Turner 症候群의 임상진단이나 소견은 다양하였고 그 내용은 도표V에 잘 나타나 있다. 즉 Turner 症候群 45例(54.8%), 一二次性 無月經症 19例(23.1%), 二次性 無月經症 3例(3.6%), 其他 8種 14例(18.5%)였다.

表V.

Clinical Impression of Cases Examined

Findings	No. of Cases/	
	Total No.	%
Turner's syndrome	45/82	54.8%
Primary amenorrhea	19/82	23.1%
Secondary amenorrhea	3/82	3.6%
Adrenogenital syndrome	5/82	6.0%
Hypospadia	3/82	3.6%
Infertility	2/82	2.4%
Congenital multiple anomaly	1/82	1.2%
Mongolism	1/82	1.2%
Congenital heart disease	1/82	1.2%
ASD+MR	1/82	1.2%
Cryptophthalmus syndrome	1/82	1.2%

IV. 考 察

1938年 Turner⁷⁾는 原發性無月經, 翼狀頸, 外反肘, 短軀, 性的小兒症 등을 同伴하는 증례를 報告하면서 그 原發性缺陷을 腦下垂體에 있을 것으로 推定하였다. 1940年代 初에 Sharpey - Schafer⁸⁾ 등은 臨床的인 혹은 內分泌的인 研究에 의해 그 原因이 卵巢의 缺陷에 있을 것으로 推定하였고, 1955년에는 Grumbach, Van Wyk, Wilkins 등⁹⁾에 의하여 線條卵巢를 가지며 染色體의 表現型의 異常에 의한 것으로 發表되었다.

1956년에 Tjio 및 Levan¹⁰⁾에 의해서 正常人의 染色體數가 46個로 밝혀짐과 함께 조직 및 血液培養技術이 發達되면서 細胞遺傳學的 研究가 活發하게 進行되어 1959년에 Ford 등¹¹⁾에 의해 Turner 症候群이 45, X의 核型을 가짐이 밝혀지게 되었다. 이를 계기로 하여 細胞遺傳學的 研究가 본격적으로 시작되었고 1960年代 이후에 수많은 증례와 細胞遺傳學的 研究結果가 축적되었다. 또 典型的인 Turner 症候群 이외에도 正常細胞株와의 모자이크型이 發見되었고, 더 나아가서 bandingtechnique의 進歩로 Turner 症候群과 모자이크인 核型들의 미세구조가 明確히 밝혀짐으로써 많은 種類의 모자이크型이 報告되고 있다.¹²⁾ 그와함께 腹腔鏡等에 의한 性腺觀察 方法이 進歩됨에 따라 性腺發育不全에 關係되는 染色體型과 表現型의 여러 變型이 記述되었다.

1978년에 Shapiro¹³⁾는 Turner 症候群은 卵巢發育不全으로 인한 二次的인 性的小兒症, 短軀 및 通常의 身體畸形을 가진 患者에 局限되어야 하고 그외의 境遇는 性腺發育不全으로 해야 된다고 主張했다. 그러나 Turner 症候群의 외모가 항상 典型的인 것은 아닌 것으로 Turner에 의해 記述된 臨床特徵 이외에 防癆胸, 高位口蓋, 小下顎症, 色素母斑, 眼檢下垂, 手足의 淋巴垂水腫 및 血管系와 骨格의 畸形, 腎畸形 등 臨床的으로 數많은 身體畸形을 가진 患者로부터 다른 身體缺陷이 없는 境遇까지 臨床的 表現型이 다양하며 또한 線條卵巢를 가진 患者에서 第二性徵의 發達과 月經을 보이고 희귀하지만 妊娠하여 子女까지 둔 例도 報告되고 있다.¹⁴⁾

45, X의 核型을 갖는 患者는 거의 大部分이 短軀이면서 身體畸形을 同伴하고 生殖腺線條를 갖지만 약 3%에서는 月經을 보이고 약 5%에서는 乳房發育도 보인다고 報告되었다. 妊娠한 例도 10例 以上 報告되었는 바 이 경우에 비록 症例數는 적지만 모자이크型 患者에서의 妊娠보다는 結果가 좋아서 子女를 가진 例가 여럿 報告되었다.¹⁵⁾ 45, X/46, XX의 核型을 갖는 患者는 X-bearing 細胞의 比率에 따라 表現

型이 正常女性으로부터 典型的인 Turner 症候群까지 나타날 수 있는데 이 경우 典型的인 45, X 患者보다는 身體畸形이 적게 나타난다. 이들 患者의 12%에서 月經이 있고 18%에서 乳房發育을 보이며 成人이 됐을 때 平均身長도 45, X 患者들 보다는 큰 것으로 나타나 있다. 45, X/47, XXX와 45, X/46, XXX의 核型은 45, X/46, XX보다 드문 것으로 報告되어 있으며 畸形의 빈도도 낮을 것으로 추측되고 있다. 45, X/46, XY에서는 Y-bearing 細胞의 比率에 따라서 典型的인 Turner 症候群을 보이는 例로부터 外性器가 男性이면서 潛伏 辜丸症이나 尿道下裂을 보이는 다양한 表現型을 보일 수 있다. 이 경우 外性器, 몰러氏系의 發育不全이 있으면서 乳房發育, 腋窩毛, 陰毛 등의 第二性徵의 發達은 보이지 않는다. 만일 45, X/46, XY이면서 乳房發育이 있다면 gonadoblastoma나 dysgerminoma와 같은 女性호르몬을 分泌하는 腫瘍을 의심해야 한다. 이와같은 腫瘍形成은 生殖腺線條가 원천이 되며 Y染色體의 存在가 不存보다 發育頻도가 더 많으며 性染色質이 陰性인 患者에서 陽性인 患者보다 훨씬 더 頻도가 증가하는 것으로 報告되었다.¹⁶⁾ 46, X, del((Xp))에서도 性腺發育不全, 短軀과 함께 典型的인 Turner 症候群의 臨床所見을 보일 수 있는데 45, X 患者에서 보다는 機能性卵巢組織이 存在하는 例가 더 많아서 약 40%에서 月經을 보이며 乳房發育이나 다른 第二性徵의 發達을 보이는 경우도 45, X 患者보다는 더 많은 것으로 報告되고 있다.¹⁶⁾ 46, X, del(Xq)는 이제까지 약 50여예가 報告되었는데¹⁵⁾ 大部分이 原發性無月經과 함께 生殖腺線條를 가지고 있었다.

中心體가 橫斷面으로 分裂하게 되면 兩腔이 橫造의 同一하며 같은 遺傳子를 包含하는 等位染色體가 形成되는데 一例腔이 複製되어 있다 하더라도 消失된 다른 쪽 腔을 보상할 수는 없어서 그에 따른 臨床的 症候를 보이게 된다. 46, X, i(Xp)가 del(Xq)群과 다른 點은 短腔의 모든 量이 缺失되어 있고 長腔이 複製되어 있다는 것인데 身體畸形을 包含하여 나타나는 臨床的인 症候는 45, X의 경우와 큰 차이가 없다고 한다. 이와같이 다양한 染色體型에 따라 나타나는 症狀 및 臨床所見의 頻도가 다르기 때문에 性腺發育不全이 의심되면 正確한 診斷을 위해 臨床所見 및 性腺觀察과 함께 血液培養 및 다른 組織의 培養檢査로 核型分類하는 것이 必要하다.

V. 結 論

著者들은 1971年 5月부터 1982年 11月까지 約 11年 6個月에 걸쳐 서울大學校 醫科大學附設 人口醫學研究所 細胞遺傳學 研究室에서 染色體檢査를 施行하여 Turner 症候群으로 診斷된 患者 82例를 調查分析한 結果 다음과 같은 結果를 얻었다.

82例 中에서 典型的인 Turner 症候群의 核型을 보이는 例는 21例(25.6%)이었으며 모자이크型이 57例(69.36%)로 이중 39例(47.5%)가 45, X/46, XX, 9例가 45, X/46, XX/47, XXX, 5例가 45, X/47, XXX, 4例가 45, X/46, XY의 核型이었다. 또 46, X, del(Xp)와 46, X, del(Xq)가 각각 1例씩 있었으며 46, X, i(Xq)가 2例이었다.

REFERENCES

1. Bongiovanni, A.M.: *Adolescent gynecology. A guide for clinicians.* New York, Plenum Medical, 1983, p.81.
2. Jacobs, P.A.: *The incidence and etiology of sex chromosome abnormalities in man.* *Birth Defects* 15:3, 1979.
3. Kang, D.W., Kim, J.H., Park, H.M., and Park, I.S.: *A case of Turner's syndrome.* *Kor. J. Obstet. Gynecol.* 26: 715, 1983.
4. Koh, M.H., Joo, K.R., Lim, Y.T., Noh, H.L., and Shin, M.W.: *Two cases of Turner's syndrome.* *Kor. J. Obstet. Gynecol.* 25: 1337, 1982.
5. Im, J.A., Yoo, H.S., Rha, J.K., and Choi, S.K.: *A case of Turner's syndrome.* *Kor. J. Obstet. Gynecol.* 18(9): 803, 1975.
6. Moorhead, P.S., et al: *Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood.* *Exp. Cell Res.* 20: 613, 1960.
7. Turner, H.H.: *A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus vulgus.* *Endocrinology* 23: 566, 1938.
8. Simpson, J.L. et al: *Genetics in obstetrics and gynecology.* New York, Grune and Stratton, Inc. 1982, p.176-184.
9. Grumbach, M.M., Van Wyk, J.J., and Wilkins, L.: *Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): Relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation.* *J. Clin. Endocr.* 15: 1161, 1955.
10. Tjio, J.H., and Levan, A.: *The chromosome number of man.* *Hereditas* 42: 1, 1956.
11. Ford, C.E., Jones, K.W., and Polani, P.E., et al: *A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome).* *Lancet* 1: 711, 1959.
12. Makino, S.: *Human chromosome.* Tokyo, Igaku Shion, 1975, p.318-324.
13. Shapiro, L.R., Zemek, L., and Shulman, M.J.: *Genetic etiology for monozygotic twinning.* *Birth Defects* 14: 219, 1978.
14. Wry, H.L., Freeman, M.R., and Ming, P.L.: *Pregnancy in the Turner's syndrome with only 45,X chromosomal constitution.* *Fertil. Steril.* 35: 509, 1981.
15. Simpson, J.L.: *Pregnancies in women with chromosomal abnormalities.* In Schulman, J.D., Simpson J.L. (Eds): *Genetic Diseases in Pregnancy.* New York. Academic Press 1981(a), p.439.
16. Boczkowski, K., and Teter, J. et al: *Gonadoblastoma in a boy with X0/XY mosaicism.* *Acta. Path. Microbial. Scand.* 71: 46, 1967.
17. Hong, Y.J., Yang, J.S., Chung, S.O., and Kwak, H.M.: *Chromosomal study on patients of genetics laboratory.* *Kor. J. Obstet. Gynecol.* 19(9): 633, 1976.
18. Ju, K.S., Park, H.S., Kim, S.B., and Lee, J.H.: *Chromosomal analysis of lymphocyte.* *Kor. J. Obstet. Gynecol.* 26(2): 149, 1983.
19. Kim, J.K., Yang, Y.H., Hwang, D.H., Rho, S.I., and Cho, J.Y.: *Cytogenetic studies in patients with suspected congenital disorders in Korea.* *Kor. J. Obstet. Gynecol.* 25(1): 45, 1982.
20. Choi, K.W.: *A study on chromosomes of normal Koreans.* *Kor. J. Int. Med.* 15: 411, 1972.



Fig. 1. 46, XX

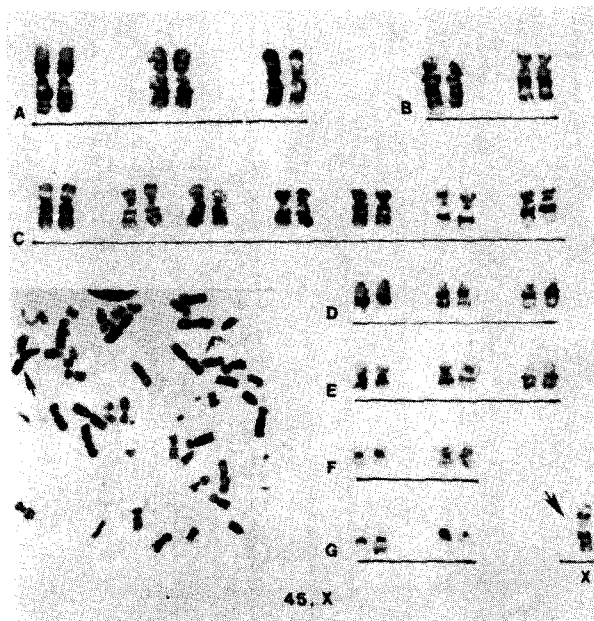


Fig. 2. 45, X

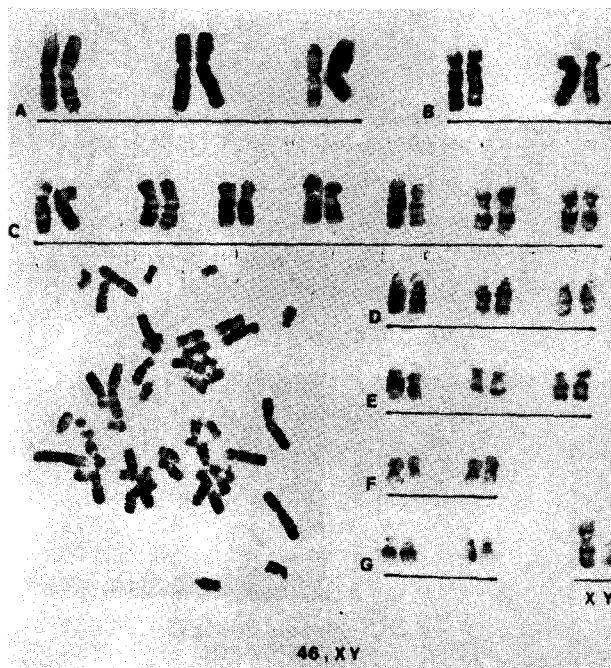


Fig. 3. 46, XY

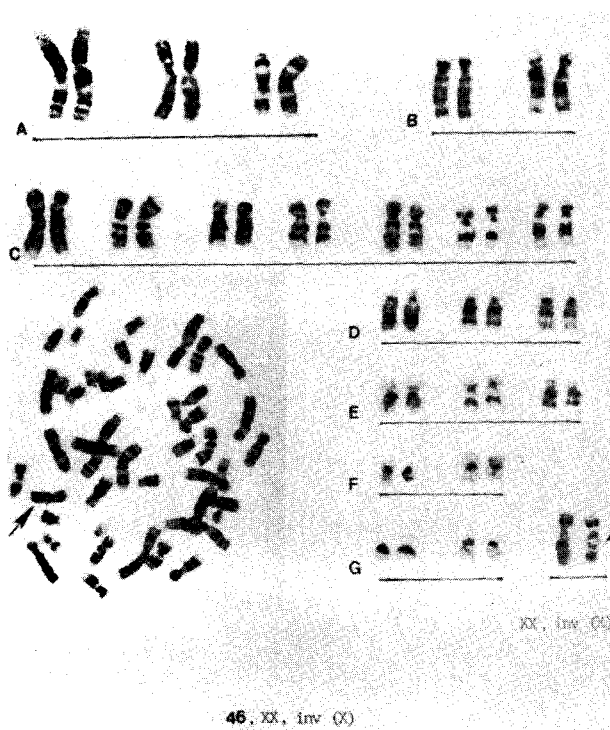


Fig. 5. 46, XX, inv(X)

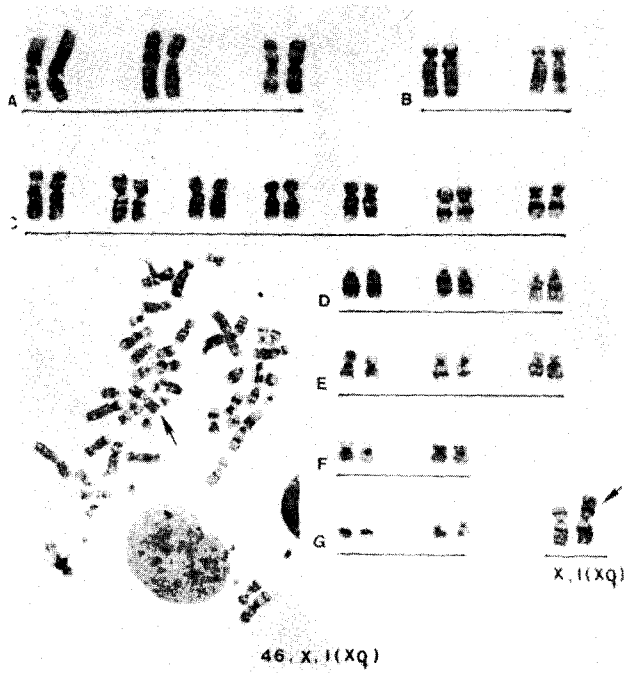


Fig. 4. 46, X,i, (Xq)

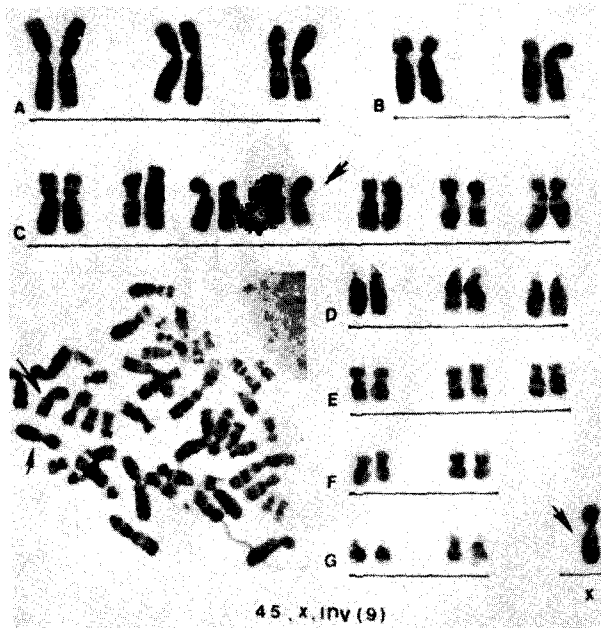


Fig. 6. 45, X, inv(9)

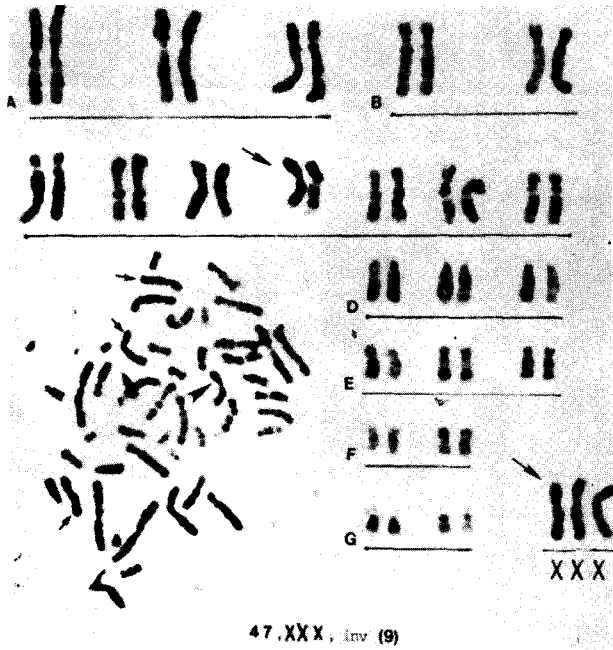


Fig. 7. 47, XXX, inv (9)