

Down's Syndrome(몽고증)의 세포유전학적 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김정훈 · 오선경 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

= Abstract =

A Cytogenetic Study of 92 Korean Patients with Down's Syndrome

Chung Hoon Kim, M.D., Sun Kyung Oh, Bsci., Jung Koo Kim, M.D.,
Shin Yong Moon, M.D., Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

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

The purpose of this study is to investigate the cytogenetic characteristics of Down's syndrome in Korea. For this study, selected were 92 patients who were diagnosed as Down's syndrome by the chromosomal analyses, among 115 patients who were suspected of Down's syndrome and referred to the Cytogenetic Laboratory, Institute of Reproductive Medicine and Population, Seoul National University, for 2 years from January 1984 to December 1985.

Among 92 patients with Down's syndrome 83 (90.2%) had G-trisomy, 4 (4.3%) had translocation, and 2 (2.2%) had mosaicism of normal and G-trisomic cell lines. Two patients of the remaining 3 had both G-trisomic and translocation, 47, XX, t (1:21) (p32;q22), +21, 47, XX, t (9:11) (q34;q14), +21. The remaining 1 patient had 47, XY, +mar.

서 론

Down 증후군은 1846년 Seguin에 의해 처음으로 보고되었으며, 그 후 1866년 Langdon Down에 의해 상세히 기술되어 질병 단일체로 인정받았다²⁾. 그렇지만 이 증후군의 원인이 염색체 이상이라는 사실은, 1956년 Tjio와 Levan³⁾에 의하여 정상인의 염색체 수가 46개임이 밝혀지고 나서 약 3년 후인 1959년에서야 Lejeune⁴⁾ 등에 의해서 밝혀진 질병이다.

이 증후군은 지금까지 조사된 바에 의하면 사람에게서 발견되는 염색체 이상 가운데 가장 흔한 질병으로 인종에 관계없이 세계 어느 인종에서나 대체로 신생아 600명 내지 800명에 1명 꼴로 나타난다^{1), 11, 13, 17, 20, 21)}.

그러나 지금까지 우리 나라 문헌상에 한국인 Down 증후군에 대하여 세포 유전학적 측면에서 연구 보고된 것은 그리 많지 않아, 문⁵⁾, 이⁶⁾, 최⁷⁾, 김⁸⁾, 전⁹⁾, 양¹⁰⁾ 등의 보고가 있을 뿐이다. 이에 저자들은 최근 약 2년간에 걸쳐서 경험한 한국인 Down

증후군 환자 92명의 염색체 검사 소견을 종합 분석 연구함으로써 한국인 Down 증후군의 세포 유전학적 특징을 정립하는데 기여하고자 하는 바이다.

연구 대상 및 방법

1984년 1월부터 1985년 12월까지 약 2년간에 걸쳐, 서울대학교 부설 인구의학 연구소 세포 유전학 연구실에 임상적으로 Down 증후군을 의심하여 염색체 검사를 위하여 의뢰된 115명의 환자들 가운데서 염색체 검사 결과 Down 증후군으로 확진된 92명을 본 연구의 대상으로 하였다. 염색체 검사법은 원칙적으로 Moorhead의 방법²²⁾을 사용하였으나, 다량의 채혈이 곤란한 유아에 대하여서는 최고안한 미세 방법²³⁾을 사용하였다.

대부분의 환자에게는 채혈시 혈액의 응고를 방지하기 위하여 0.4ml의 heparin (1,000 IU/ml) 이 들어있는 주사기를 사용하여 10ml의 정맥혈을 무균적으로 채취하였다. 이 후 채취한 혈액을 시험관에 넣어 4°C에서 15분간 방치하였다가, 1,000rpm에서 10분간 원심분리시켜 백혈구층을 적혈구층으로부터 분리하였다. 이렇게 하여 얻은 백혈구가 풍부한 혈장(대체로 ml 당 2×10^6 개의 백혈구 함유)

* 본 연구는 1985년도 특진연구비의 일부보조로 이루어졌음.

을 취하여, 배양액이 들어 있는 15ml 시험관에 이주하여, 37°C 5% 탄산가스 배양기 내에서 72시간 배양하였다.

한편 다량의 채혈이 곤란한 유아에서는 전혈 수적을 무균적으로 채취하여, 배양액 10ml당 heparin (1,000 IU/ml) 0.1ml씩 보충된 배양액에 넣어서 상기의 방법으로 배양하였다.

배양액으로는 HAM'S F-10 (Gibco)에 20%의 태생우혈청 (fetal bovine serum) (Gibco)과 phytohemagglutinin M-form (1.5 ml/100 ml) of media) (Gibco), 항생제 (penicillin G 100 unit/ml, streptomycin 100 µg/ml)를 첨가하여 사용하였다.

일단 배양 종료 1~2시간 전에 Colcemid (Gibco)를 0.2 µg/ml 농도로 첨가하여, 세포 분열을 유사 분열 중기 (metaphase)에서 저지시켰다. 그리고 나서 배양 종료 후 이를 500 rpm에서 10분간 원심분리 시킴으로써 모든 세포 성분을 집적시키고, 이를 저장액 (0.075 M KCl)으로 약 10분간 처리한 다음, Carnoy 고정액 (methanol : acetic acid=3 : 1)으로 10분씩 두세번 고정한 후, 공기건조법 (Air-drying method)으로 건조시켜 슬라이드 표본을 만들었다. 제작된 슬라이드는 일반 염색을 위하여서는 4% Giemsa액으로 10분간 염색하였고, G-banding 양상을 관찰하기 위해서는 Seabright 방법²³⁾을 약간 변용하여 슬라이드를 50% 과산화수소 용액에 10분간 수평상태로 방치한 후, 0.025% trypsin (Gibco) 용액에서 1분간 처리한 다음 10% Giemsa액으로 염

색하였다.

염색체 검검은 일단 100배의 저배율에서 분열중기세포를 찾고 이를 1,000배의 고배율로 관찰하였다. 각 증례에 대하여 25개 이상의 잘 퍼진중기핵판 (metaphase plate)을 관찰할 수 있는 경우에만 확진을 내렸다. 대체로 각 증례 당 5개의 세포는 현미경 사진 촬영 후 세밀한 핵형 분석을 하고 그 다음에 약 20개의 세포까지 검검 하의 간이핵형 분석을 하였으며, 그 가운데 비정배성세포가 출현하면 30개 또는 50개의 세포를 더 검사하여 mosaicism의 유무를 확인하였다.

염색체의 분류 및 명명은 Denver 회의 및 London 회의에서 채택한 규약에 의하였고, 염색체 이상의 표기법은 Paris 회의 (1971)²⁴⁾, Paris 회의 속회의 (1975)²⁵⁾와 ISCN (1978)¹⁶⁾의 명명 규약에 따랐다.

연구 결과

임상적으로 Down 증후군을 의심하여 염색체 검사를 실시한 115명의 환자중 93명 (80.9%)에서 염색체 이상이 발견되었다. 염색체 이상이 발견된 93명의 환자중 핵형이 46, XX, 21P+로 나타난 3개월된 여아 1명은 본 연구의 대상에서 제외되었다.

본 연구의 대상이 되었던 92명 Down 증후군 환자의 성별 및 연령별 분포는 Table 1에 제시된 바와 같다. 총 환자 92명 가운데 88명 (95.6%)은 5세 미만이었으며 특히 1세 미만이 63명 (68.5%)으

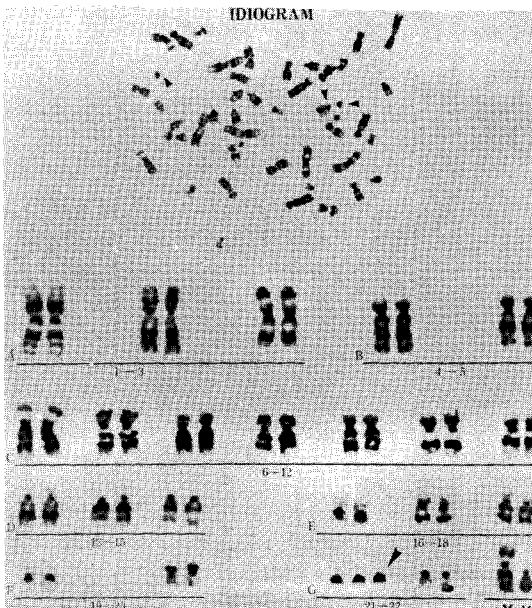


Fig. 1. Giemsa banded karyotype of 47, XY, +21.

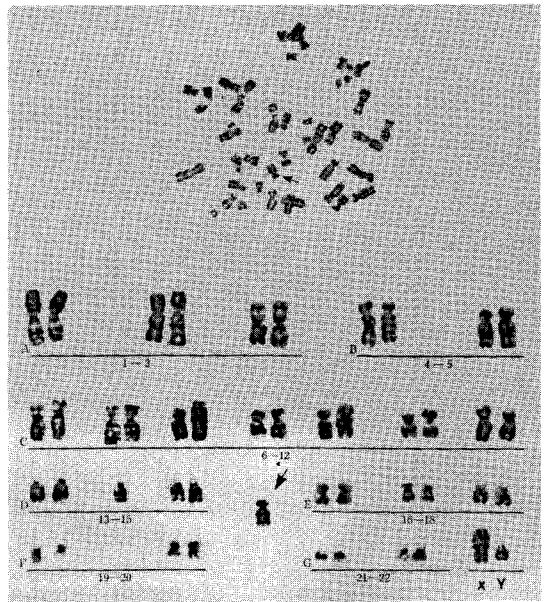


Fig. 2. Giemsa banded karyotype of 46, XY, -14, t(14;21).

로 Down 증후군의 진단은 대체로 유아기에 확실히 내려진다는 것을 알 수 있었다. 총 환자의 남녀별 분포를 보면, 남자가 55명(59.8%), 여자가 37명(40.2%)으로서 남녀의 비는 약 3:2이었다.

Table 1. Age and sex distribution of down's syndrome

Age	Sex		Total
	Male	Female	
Under 1 yr.	38	25	63(68.5%)
1 ~ 4 yrs.	13	12	25(27.1%)
5 ~ 7 yrs.	2		2(2.2%)
8 ~10yrs.	1		1(1.1%)
Over 10 yrs.	1		1(1.1%)
Total	55	37	92

한편 저자들이 관찰한 Down 증후군 환자 전체를 핵형분석한 결과를 유형별로 분류하여 정리한 것이 Table 2이다. 총 환자 92명 가운데 83명(90.2%)이 G군(제21번) 염색체가 하나 더 많은 21삼체성형(21 trisomy) (Fig. 1)으로서 소위 Down 증후군의 전형적인 이상을 나타내었다.

11세된 남아 1명과 2세된 여아 1명, 모두 2명(2.2%)의 환자에선, 정상세포주와 21삼체성 세포주의 mosaicism이 발견되었는데 그 핵형은 46, XY/47, XY, +21과 46, XX/47, XX, +21이었다. 생후 45일된 남아 1명, 생후 3개월된 여아 1명, 그리고 생후 4일된 여아 1명, 모두 3명(3.2%)의 환자는 제 14번 염색체의 장완과 제21번 염색체의 장완이 전위를 일으킨 Robertsonian 전위로서, 그 핵형은 46, XY, -14, t(14;21)과 46, XX, -14, t

Table 2. Karyotypic distribution of Down's syndrome

	Male	Female	Total
47, XY (XX), +21	52	31	83(90.2%)
46, XY (XX)/47, XY (XX), +21	1	1	2(2.2%)
46, XY (XX), -14, t(14;21)	1	2	3(3.2%)
46, XX, -21, t(21;21)		1	1(1.1%)
47, XX, t(1;21) (p 32;q 22), +21		1	1(1.1%)
47, XX, t(9;11) (q 34;q 14), +21		1	1(1.1%)
47, XY, +mar	1		1(1.1%)
Total	55	37	92

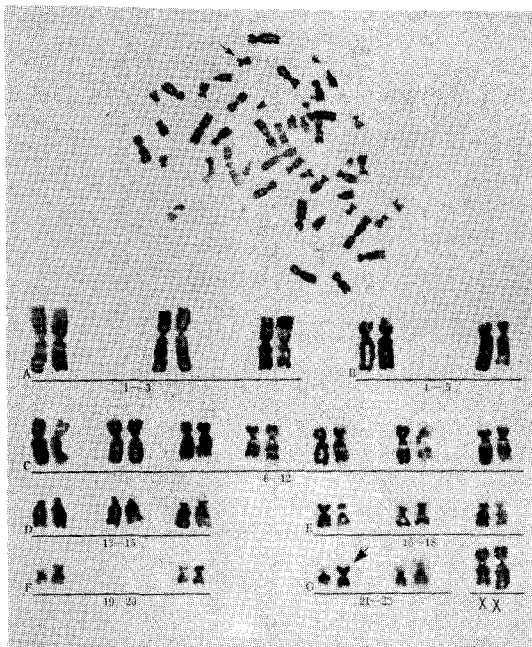


Fig. 3. Giemsa banded karyotype of 46, XX, -21, t(21;21).

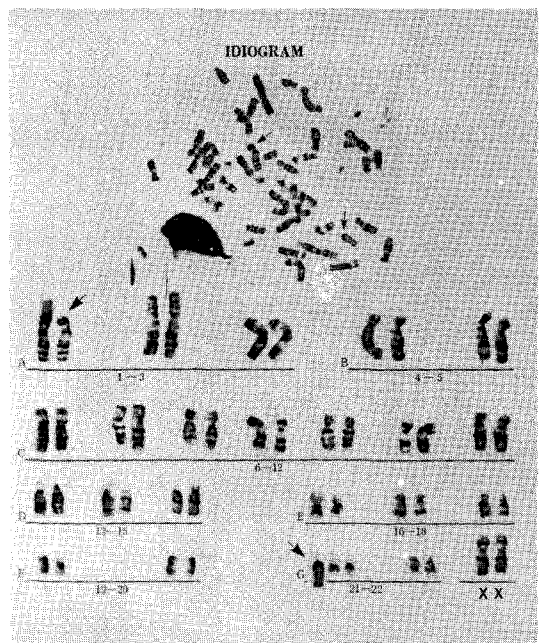


Fig. 4. Giemsa banded karyotype of 47, XX, t(1;21) (p 32;q 22), +21.

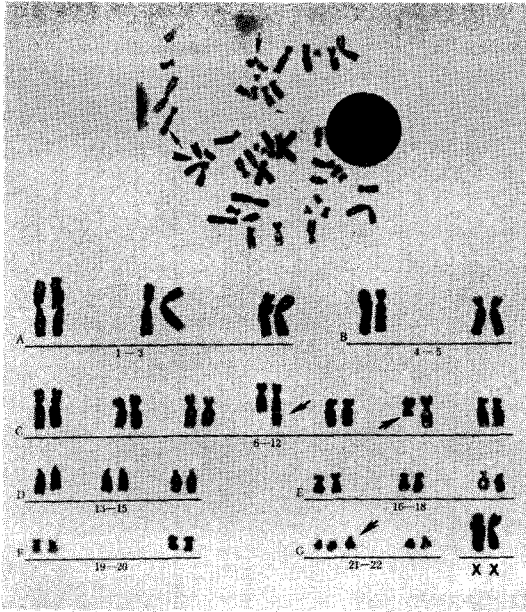


Fig. 5. Giemsa banded karyotype of 47, XX, t(9;11)(p 34;q 34), +21.

(14;21)로 나타났다(Fig. 2).

또한 생후 40일된 여아 1명(1.1%)은 제21번 염색체 간에 전위가 일어났으며, 그 핵형은 46, XX, -21, t(21;21)이었다(Fig. 3).

한편 생후 90일된 여아 1명(1.1%)은 21 3체성형이면서 제 1번 염색체 단완과 제21번 염색체 장완사이에서 전위가 일어난 reciprocal형으로, 그 핵형은 47, XX, t(1;21)(p 32;q 22), +21 이었으며(Fig. 4), 2세된 여아 1명(1.1%)은 21 3체성형이면서, 동시에 제 9번 염색체 장완과 제11번 염색체 장완 사이에 전위가 일어난 reciprocal형으로, 그 핵형은 47, XX, t(9;11)(q34;q14), +21로 확인되었다(Fig. 5). 5세된 남아 1명(1.1%)은 21 3체성형을 의심하였으나, 기원(origin)이 분명하지 않아 marker chromosome이 존재하였고 그 핵형은 47, XY, + mar이었다(Fig. 6).

고 안

Down 증후군이 1866년 Langdon Down에 의해 기술되어 질병 단일체로 확정된 이후로 많은 임상적인 연구가 이루어져 왔으나^{22, 23} 이 질병의 원인에 대해서는 오랜 동안 규명되지 않은 채 의문시되어 오던 중, 1956년에 Tjio와 Levan²⁴이 정상인의 체세포의 염색체 수가 48개라는 종래의 학설에 반해 정상인의 염색체 수가 46개임을 함으로써 인류의 세포유전학은 새로운 전기를 마련하게 되었다.

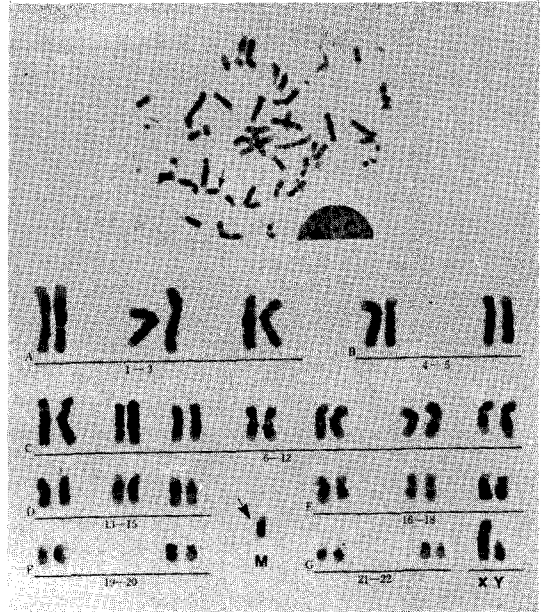


Fig. 6. Giemsa banded karyotype of 47, XY, + mar.

이 후 1959년 Lejeune 등²⁵이 Down 증후군 환자의 핵형을 분석한 결과, Down 증후군의 원인이 염색체 이상이라는 사실을 밝혀지게 되었다. 즉 Down 증후군 환자는 정상인의 염색체 수보다 하나 더 많은 총 47개의 염색체를 갖고 있으며, 특히 G군의 염색체가 하나 더 많은 G 3체성(G trisomy)임을 처음으로 밝혔다. 그 뒤를 이어 1960년에는 Polani 등²⁶과 Fraccaro 등²⁷이 각각 D/G 전위(translocation)와 G/G 전위를 가진 Down 증후군을 발견하였고, 1961년에는 Clarke 등²⁸이 정상세포주와 G 3체성 세포주가 혼재하는 mosaicism을 발견하였다. 또한 1966년에는 Waxman 등²⁹이 G/G mosaic carrier에 의해 가족성으로 발생한 Down 증후군 환자를 발견 보고하였다. 그 후 1970년 Caspersson 등³⁰이 quinacrine mustard를 사용하여 염색체 미세 구조를 밝혀 내는 새로운 기술인 banding 방법을 개발하게 되었으며, 이 때의 band 양상을 Q-banding 이라고 명명하였다. 이로 인하여, 염색체의 군 분류에 머물렀던 상태에서 염색체 번호 및 변형된 구조가 확인되었고, 뿐만 아니라 특이한 형태의 전위형 등의 복잡한 예들이 많이 발견되게 되었다. 즉 G삼체성은 G군 중 21번의 상염색체가 3개인 21삼체성임이 밝혀졌고, D/G 전위로만 논의되던 것이 1980년 Kondo 등³¹에 의해 14/21 전위임이, 1974년 Atkins와 Bartisocas³²에 의해 15/21 전위임이 밝혀졌고, G/G 전위로만 논의되던 것이 21/21 전위임을 1976년 Hornstein과 Soukup³³이, 21/22 전위임을

1969년 Yang과 Rosenberg⁴³⁾가 밝혀지 되었다. 이외에도 1969년 Atkins와 Feingold⁵⁾가 21번 등위 염색체를 1973년 Aula 등³⁾이 부분 삼체성을 1973년 Uchida와 Lin⁴⁴⁾이 12번 부분 삼체성을 1974년에는 Wilson 등⁴⁵⁾이 8번과 21번의 2중 삼체성을, 1975년에는 Williams 등⁴⁶⁾이 10/21 전위형을 밝히는 때까지 이르게 된 것이다.

Down 증후군 환자의 핵형은 대개, G 삼체성형, 전위형과 mosaicism형의 3가지 유형으로 볼 수 있는데, 이 가운데 G 삼체성형 Down 증후군이 가장 흔한 형이다. 전위형 Down 증후군 가운데에서는 D/G 전위형과 G/G 전위형이 비슷하게 나타나는데³⁸⁾, G/G 전위형에 있어서는 21/21전위와 21/22전위의 어느 것도 가능한데, 이는 일반 염색법으로는 감별이 곤란하나, Trypsin 등으로 처리하여 염색체의 대상 구조를 만들면 그 감별이 가능하다³⁹⁾. 이외에도 특이한 핵형인 10/21 전위도 보고된 바 있다⁴⁰⁾ mosaicism형 Down 증후군에는 정상 세포주와 G 삼체성 세포주의 mosaicism이 가장 많고^{5, 12, 44)}, 이들과 G 4체성 세포주의 3가지 세포주의 mosaicism⁸⁾, 그리고 이들과 F 3체성 세포주가 혼재한 mosaicism¹⁰⁾ 등이 보고되어 있다. 상기의 Down 증후군의 3가지 세포 유전학적 유형의 발생 빈도에 대하여서는 많은 보고들이 있다. 이 중 1967년 Huang 등¹⁵⁾의 보고에 따르면, 7개국에서 발표된 11개의 보고를 종합한 1,080예 가운데, G 3체성형 Down 증후군이 95.2%, 전위형 Down 증후군이 2.9% 그리고 mosaicism형 Down 증후군이 1.9%라고 하였으며, 1969년 Richards³¹⁾의 보고에 의하면, 19개의 보고를 종합한 2,311예 중 G 3체성형이 93.7%, 전위형이 4.2%, 그리고 mosaicism형이 2.1%라고 하였다. 또한 1976년 최등⁷⁾이 보고한 바에 따르면 48명의 Down 증후군 환자 중 G 3체성형이 44명으로 91.6%, 전위형이 1명으로 2.1%, 그리고 mosaicism형이 2명으로 4.2%이고 이와 G 3체성형과 D/D 전위형이 중첩된 형이 1명으로 2.1%라고 하였다.

한편 저자들이 경험한 92명의 Down 증후군 환자들 가운데 G 3체성형이 83명으로 90.2%, 전위형이 4명으로 4.3% 그리고 mosaicism형이 2명으로 2.2%였으며 이와 G 3체성형과 전위형이 중첩된 형이 2명으로 2.2%, G 3체성형을 의심하였으나 origin이 분명하지 않아 marker chromosome이 존재한 형이 1명으로 1.1%였다.

이 결과는 Huang 등¹⁵⁾이나 Richards³¹⁾나 최등⁷⁾의 보고에 비하여 G 3체성형의 비는 다소 낮고, 전위형의 비는 다소 높은 양상을 보였으며, mosai-

cism형의 비는 Huang 등¹⁵⁾이나 Richards³¹⁾의 보고와 거의 유사하나, 최등⁷⁾의 보고보다는 다소 낮은 양상을 보였다. 이러한 현상은 본 연구의 대상으로 삼은 환자중 3명에서 각각 47, XX, t(1;21) (p32; q22), +21과 47, XX, t(9;11) (q34;q14), +21과 47, XY, +mar가 나타나서 이를 G 삼체성형에서 제외시켰기 때문이라고 볼 수 있다.

그렇지만 G 3체성형과 전위형이 중첩형에 대한 보고를 외국의 문헌에선 거의 찾아 볼 수 없는데 반하여, 최등⁷⁾이 연구 조사한 48명의 한국인 Down 증후군 환자들 중 2.1%에서 이와 같은 중첩형이 나타났다고 보고되었으며, 이번에 저자들이 연구 조사한 92명의 한국인 Down 증후군 환자들 가운데에서도 2.2%에서 이같은 중첩형이 나타났다. 물론 이같은 중첩형은 확률적으로 보아도 매우 드물게 발생할 것으로 보이긴 하나, 앞으로 더 많은 한국인 Down 증후군 환자들의 예를 모아 이에 대해 연구 조사 분석해 볼 필요가 있으리라고 생각하는 바이다.

결론

저자들은 1984년 1월부터 1985년 12월까지 약 2년간에 걸쳐서 서울대학교 부설 인구 의학연구소 세포유전학 연구실에서 염색체 검사를 시행하여 Down 증후군으로 확진된 환자 92명을 조사 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 총 92명의 Down 증후군 환자 가운데, 83명(90.2%)은 전형적인 Down 증후군의 핵형을 보이는 G 3체성형 Down 증후군, 즉 47, XY, +21 또는 47, XX, +21이었고, 4명(4.3%)은 전위형 Down 증후군으로 이 중 3명은 46, XY, -14, t(14;21) 또는 46, XX, -14, t(14;21), 1명은 46, XX, -21, t(21;21)이었으며, 2명(2.2%)은 정상 세포주와 G 3체성 세포주로 구성된 mosaicism형 Down 증후군, 즉 46, XY/47, XY, +21과 46, XX/47, XX, +21이었다. 그리고 나머지 3명중 2중(2.2%)은 G 3체성과 전위가 중첩된 형으로 각각의 핵형은 47, XX, t(1;21) (p32;q22), +21과 47, XX, t(9;11) (q34;q14), +21이었으며, 나머지 1명은 G 3체성형을 의심하였으나, origin이 분명하지 않아 marker chromosome이 존재하는 47, XY, +mar이었다.

REFERENCES

- 1) Atkins, L. and C.S. 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.* 11:306-309, 1974.
- 2) Atkins, L. and M. Feingold.: 46, XX, 21 qi/46, XY, 21 q⁻ mosaicism in a child with Down's syndrome, *J. Med. Genet.* 6:206-208, 1969.
 - 3) Aula, P., J. Lesiti and H. von Koskull.: *Partial trisomy 21.*, *Clin. Genet.* 4:241-251, 1973.
 - 4) Caspersson, t., Gahrton, G., Lindstein, J., and Zech, L.: *Identification of the Philadelphia chromosome as no. 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis.*, *Exp. Cell Res.* 63:238-240, 1970.
 - 5) Clarke, C.M., Edwards, J.H., and Smallpiece, E.V.: *21-trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters*, *Lancet* 1:1028-1030, 1961.
 - 6) Choi, K.W.: *In vitro cloning of human lymphocytes and establishment of lymphocytoid cell lines*, University of Michigan, Ph.D. Thesis, Ann. Arbor, 1970.
 - 7) 최규완 · 송정자 · 허봉열 · 이종현 : 한국인 Down 증후군의 세포 유전학적 연구, 대한 내과학회 잡지, 19:234, 1976.
 - 8) Fitzgerald, P.H. and Lycette, R.R.: *Mosaicism in man, involving the autosome associated with mongolism*, *Heredity* 16:509, 1961.
 - 9) Fraccaro, M., Kaijser, K., and Lindstein, J.: *Chromosome abnormalities in father and mongol child*, *Lancet* 1:724-727, 1960.
 - 10) Gustavson, K.H.: *Down's Syndrome*, Almqvist and Wiksell, Stockholm, 1964.
 - 11) 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.
 - 12) Hayashi, T., Hsu, T.C., and Chao, D.: *A case of mosaicism in mongolism*, *Lancet* 1:218, 1962.
 - 13) Hook, E.b., and Hamerton, J.L.: *The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies-differences between studies-differences between studies-results by sex and by severity of phenotypic involvement.*
 - 14) Hornstein, L. and S. Soukup: *A case of atypical Down's syndrome with 46, XX/46, XX, -21, +t (21q 21q)*, *Clin. Genet.* 10:77-81, 1976.
 - 15) Huang, S.W., Emanuel, I., Liao, S.K., and Hsu, C.C.: *A cytogenetic study of 77 Chinese children with Down's syndrome*, *J. Ment. Defic. Res.* 11:147, 1967.
 - 16) ISCN: *An international system for human cytogenetic nomenclature*. *Cytogenet. Cell Genet.* 21:209, 1978.
 - 17) Kashgarian, M. and Rendtorff, R.C.: *Incidence of Down's syndrome in american Negroes*, *J. Pediat.* 74:468, 1969.
 - 18) 김기복 : 정신 박약아의 세포 유전학적 연구, 대한 소아과학회 제26차 추계학술대회 연세 순서 및 초록 p. 11, 1976.
 - 19) 김진경 · 양영호 · 황동훈 · 노성일 · 조주연 : 한국인 선천성 이상 질환의 의심되는 환자에 대한 세포 유전학적 연구, 대한 산부회지. 25(1): 45, 1982.
 - 20) Kondo, I., H. Hamaguchi, s. Nakajima and T. Haneda: *A cytogenetic survey of 449 patients in a Japanese institution for the mentally retarded.*, *Clin. Genet.* 17:177-182, 1980.
 - 21) 이종현 : 정신 박약아의 세포 유전학적 연구, 충남대학교 대학원 박사학위 논문집, 대전, 1974.
 - 22) Lejeune, J.: *The 21 trisomy: Current state of chromosome research*, in Steinberg, A.G. (eds): *Progress in medical Genetics, III*: 144, 1964.
 - 23) Lejeune, J., Gautier, M., and Turpin, R.: *Etude des chromosomes someatiques de neuf enfants mongoliens*, *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 248:1721, 1959.
 - 24) 문형로 : 정신 박약아에 대한 세포 유전학적 연구. 소아과, 13:337, 1970.
 - 25) Moorhead, P.S., Nowell, R.C., Mellman, W.J., Bat-tips, D.M., and Hungerford, D.A.: *Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood*, *Exp. Cell Res.* 20:613, 1960
 - 26) Prais Conference: *Standardization in human cytogenetics*. *Cytogenetics.* 11:313-362, 1971.
 - 27) Parks conference supplement: *Standardization in human cytogenetics*. *Cytogenet. Cell Genet.* 18:201, 1975.
 - 28) Penrose, L.S.: *A clinical and genetic study of 1,238 cases of mental defect*. *Med. Res. Council, Spec. Rept. Ser. No. 229*, 1938.
 - 29) Penrose, L.S. and Smith, G.F.: *Donw's Anomaly*. p. 150, Little, Brown and Co., Boston, 1966.
 - 30) Polani, P.F., Briggs, J.H., Ford, C.E., Clarke, C.M., and Berg, J.M.: *A mongoloid girl with 46 chromosomes*, *Lancet* 1:721-724, 1960.
 - 31) Richards, B.W.: *Mosaic mongolism*, *J. Ment. Defic. Res.* 13:66, 1969.
 - 32) Seabright, M.: *Improvement of trypsin method for ban-*

- ding chromosomes. Lancet 1:1249, 1973.*
- 33) Sergovich, F.R., Soltan, H.C. and Carr, D.H.: *Twelve unrelated translocation mongols: Cytogenetic, genetic and parental age data, Cytogenetics 3:34, 1964.*
- 34) Tjio, J.H., and Levan, A.: *The chromosome number of man, Hereditas, 42:1, 1956.*
- 35) Uchida, I.A. and C.C. Lin.: *Identification of partial 12 trisomy by quinacrine fluorescence, J. Pediat. 82:269-272, 1973.*
- 36) Uchida, I.A., and Summitt, R.L.: *Down syndrome: In Vaughan, V.C. III., McKay, R.J. Jr. and Behrman, R.E.: Nelson Textbook of Pediatr., 11th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, Co., 1979, p. 352.*
- 37) Waardenburg, P.J.: *Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Bibliog. Genet. 7, 1932.*
- 38) Wang, H.C. and Fedoroff, S.: *Banding in human chromosomes treated with trypsin, Nature New Biol, 235:52, 1972.*
- 39) Waxman, S.H. and D. Arakaki: *Familial mongolism by a G/G mosaic carrier. J. Pediat. 69:274-278, 1966.*
- 40) Williams, J.D., R.L. Summit, P.R., Martens, and R.A. Kimbrell.: *Familial Down syndrome due to t(10:21) translocations: Evidence that the Down phenotype is related to trisomy of a specific segment of chromosome 21, Am. J. Hum. Genet. 27:478-485, 1975.*
- 41) Wilson, M.G., A. Fujimoto and O.S. Alfi.: *Double autosomal trisomy and mosaicism for chromosomes No. 8 and No. 21, J. Med. Genet. 11:96-101, 1974.*
- 42) 양재섭 · 김동수 : Down 증후군의 염색체에 있어서 21q/21q 전위형에 관한 연구, 중앙의학, 40:2, 1981.
- 43) Yang, S.J. and H.S. Rosenberg.: *21/22 translocation Down's syndrome: a family with unusual segregating patterns., Amer. J. Hum. Genet. 21:248-251, 1969.*
- 44) Zellweger, Y. and Abbo, G.: *Chromosomal mosaicism and mongolism, Lancet 1:827, 1963.*
-