

한국인 다운증후군 환자의 혈청단백질 조성과 HBs 항원 양성율

김 종 봉·이 우 영·이 희 영
(효성여자대학교 생물학과)

Composition of Serum Protein and Positive Rate of HBs Ag in
Korean Patients with Down's Syndrome

Jong Bong Kim, Woo Young Lee and Hee Young Lee
(Department of Biology, Hyosung Women's University)
(1987. 8. 24. 접수)

ABSTRACT

The fractions of serum proteins, the levels of serum immunoglobulins and the positive rate of HBs Ag were investigated in Korean patients with Down's syndrome.

Mean concentrations(g/dl) of serum protein, albumin, α_1 -globulin fraction, α_2 -globulin fraction, β -globulin fraction and γ -globulin fraction were 7.80 ± 1.44 , 3.89 ± 0.74 , 0.26 ± 0.09 , 0.80 ± 0.18 , 1.00 ± 0.29 and 1.85 ± 0.64 , respectively.

Mean concentrations(mg/dl) of IgG, IgA and IgM were $1,682.17 \pm 600.26$, 247.39 ± 180.86 and 170.87 ± 79.90 , respectively.

The positive rate of HBs Ag was 21.74%

These results revealed higher levels of γ -globulin fraction, IgG and positive rate of HBs Ag in patients with Down's syndrome than in normal population.

서 론

다운증후군 환자들의 특이적인 증상들이 Down(1886)에 의하여 처음으로 보고되었고 Lejeune(1959)에 의하여 그 원인이 염색체이상에 있다는 것이 밝혀진 이래 이러한 염색체 이상에 따른 생리적인 조건과 다운증후군의 여러가지 특징과의 관계를 밝히기 위한 많은 연구가 수행되어 왔다.

특히 혈청단백질들이 질병감염, 장기손상등의 요인에 따른 인체내의 병태 생리적인 조건을 잘 반영한다는 점과 관련하여 다운증후군 환자들의 혈청단백질에 대한 연구도 활발히 이루어져 왔다.

이러한 연구 결과, Nelson(1961) 및 Greene 등(1968)은 혈청 단백질에서 다운증후군 환자들은 정상인에 비하여 albumin의 양은 적은 반면, γ -글로블린 분획의 단백질들은 현저하게 많다고 보고하였고 Sutnick 등(1969)과 Yutaro 등(1978)은 혈청 면역글로블린 중 IgG의 양이 다운증후군 환자에서 많다고 하였다. 또한 Henry 등(1973)은 B형 간염 감염률이 정상인 집단보다 훨씬 높다고 하였다.

그러나 이와같은 연구들은 외국인 환자들을 대상으로 한 것이고 한국인 다운증후군 환자에 관하여서는 핵형분석(최 등, 1976; 조 1982; 이 등, 1985)과 지문(홍 과 주, 1983)에 관하여서만 이루어졌을뿐 생리적인 특성에 관하여서는 확실하게 밝혀져있지 않다.

이러한 점들과 관련하여 본 연구에서는 한국인 다운증후군 환자의 혈청 단백질 분획의 조성, 혈청 면역글로블린의 양 및 B형 간염 비루스 항원(HBs Ag)의 유무 등을 분석하였다.

재료 및 방법

본 연구에서는 대구 소재의 특수아 교육기관에 취학하고 있는 20명과 시립희망원에 수용된 3명의 다운증후군 환자들을 그 대상으로 하였다. 일차적으로 임상기록 자료와 담당의사의 소견을 바탕으로 환자들을 선발하였으며 최종적으로는 림프구를 배양, 일반염색 및 trypsin-giemsa 방법(Seabright, 1971)에 의한 핵형분석을 통하여 다운증후군 환자임을 확인하였다. 이들의 연령은 10~20세 이었고 IQ는 30~70이었으며 이 중 남자가 20명 여자가 3명이었다(Table 1). 그리고 대조군으로는 연령 10~20세의 정상인 남자 29명 여자 19명을 대상으로 하였다. 각 환자들로부터 정맥 혈액 10ml를 채취하여 3,000rpm으로 30분간 원심하여 분리한 혈청을 시료로 하였다.

1) 혈청 단백질에 대한 전기영동은 horizontal cellulose acetate plate electrophoresis system을 이용하였고 전기영동용 완충액으로는 pH 8.6의 sodium barbital buffer를 사용하였다. 완충액에 cellulose acetate plate를 20분간 담구었다가 혈청을 applicator를 이용하여 점종한 후 180 volt에서 20분간 전기영동하였다. Ponceau-S용액으로 5분간 염색하였고 50% acetic acid 용액에 수회 탈색 시킨 후 37°C의 IOD incubator에 건조시켜 전기영동상을 얻었다. 총 단백질 농도는 clinical refractometer를 사용하여 측정하였다. 혈청 단백질의 각 분획별 농도는 전기영동상을 525 nm 에서 densitometer로 분석하여 얻은 결과에 의하여 총 단백질 농도에 대한 각 분획별 농도는 백분율로 환산하여 표시하였다.

2) 혈청 면역글로블린 농도는 토끼에 사람의 혈청을 면역시키어 얻은 항혈청 plate에 환자의 혈청을 반응시켜 측정하였다. 즉, Mancini 등(1965)의 single radial immunodiffusion법에 따라 혈청 50 μ l를 각항 immunoglobulin plate에 점종하여 37°C incubator에 16시간 반응시킨 후 확산된 직경을 확대경 자료 재어 표준 검량선에서 그 값을 산출하였다.

그리고 고순도로 정제한 guinea pig anti-HBs를 닭의 적혈구에 흡착시켜서 만든 SERODIA-HBs에 환자의 혈청을 반응 시킨 후 혈구의 응집 여부에 의하여 B형 간염 비루스 항원의 유무를 판별하였다.

결 과

혈청단백질을 cellulose acetate plate 전기영동한 결과는 Fig. 1에서와 같이 혈청알부민, α_1 -글로불린, α_2 -글로불린, β -글로불린 및 γ -글로불린의 5개 분획을 나타내었다.

Table 1. The concentrations of serum protein in Down's patients(g/dl)

Sex	Age	Albumin	Globulin				Total	A/G ratio
			α_1 -fraction	α_2 -fraction	β -fraction	γ -fraction		
	10	3.78	0.35	0.84	0.84	1.19	7.0	1.17
	10	4.25	0.31	0.96	0.96	1.60	8.1	1.10
	10	3.00	0.26	1.15	0.83	0.96	6.2	0.94*
	11	3.41	0.32	0.69	0.63	0.95	6.0	1.32
	11	3.88	0.29	0.95	0.81	1.47	7.4	1.10
	11	3.33	0.25	0.73	0.68	1.11	6.1	1.20
	11	4.43	0.15	0.75	0.75	1.43	7.5	1.44*
	11	4.33	0.27	0.90	1.26	2.44	9.2	0.89
	12	4.58	0.28	1.03	1.22	2.89	10.0	0.85
Male	13	4.27	0.39	0.93	0.85	1.55	8.0	1.14
	15	3.96	0.15	0.52	0.60	1.87	7.1	1.26*
	15	5.14	0.38	0.78	1.46	1.94	9.7	1.13
	15	3.92	0.16	0.78	0.94	2.19	8.0	0.96
	15	4.23	0.25	0.74	1.15	1.89	8.3	1.04
	16	3.76	0.22	0.66	0.96	1.70	7.3	1.06
	18	3.17	0.12	0.36	0.90	1.26	5.8	1.21
	19	5.34	0.21	1.07	1.71	2.56	10.9	0.96
	19	3.37	0.24	0.80	1.29	2.49	8.2	0.70*
	20	2.62	0.40	0.71	0.87	3.49	8.1	0.48
	20	2.49	0.12	0.53	0.71	1.54	5.4	0.86
	Mean±SD	3.86±0.75	0.26±0.09	0.79±0.19	0.97±0.29	1.83±0.68	7.72±1.46	
	%	50.39±6.02	3.35±1.15	10.43±2.56	12.48±2.05	23.36±6.46	100.00	1.00
	10	4.89	0.28	0.94	1.41	1.98	9.5	1.06
Female	16	3.96	0.44	0.88	1.14	2.38	8.8	0.82*
	17	3.45	0.14	0.74	0.95	1.62	6.9	1.00
	Mean±SD	4.10±0.73	0.29±0.15	0.85±0.10	1.17±0.23	1.99±0.38	8.40±1.35	
	%	48.83±3.40	3.30±1.54	10.23±0.49	13.87±0.96	23.77±3.11	100.00	0.95
Total	Mean±SD	3.89±0.74	0.26±0.09	0.80±0.18	1.00±0.29	1.85±0.64	7.80±1.44	
	%	50.19±5.72	3.34±1.16	10.40±2.39	12.66±1.98	23.41±6.08	100.00	1.00

A/G : Albumin/Globulin

* : Patients showing HBs Ag positivity

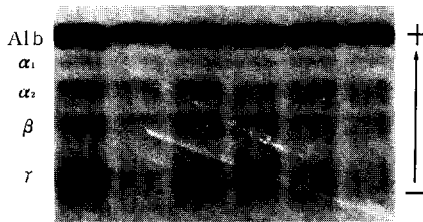


Fig. 1. Electrophoretic patterns of serum protein in Down's patients.

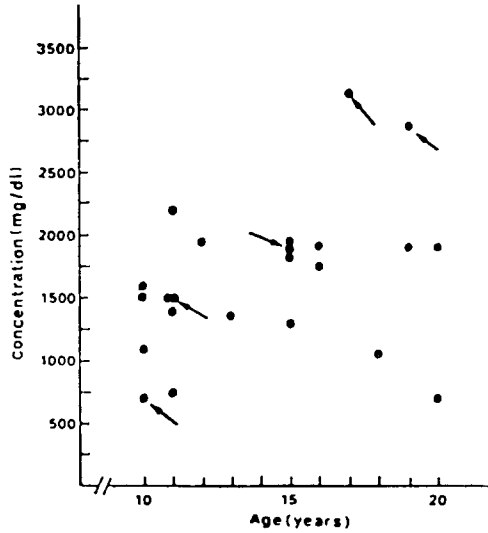


Fig. 2.

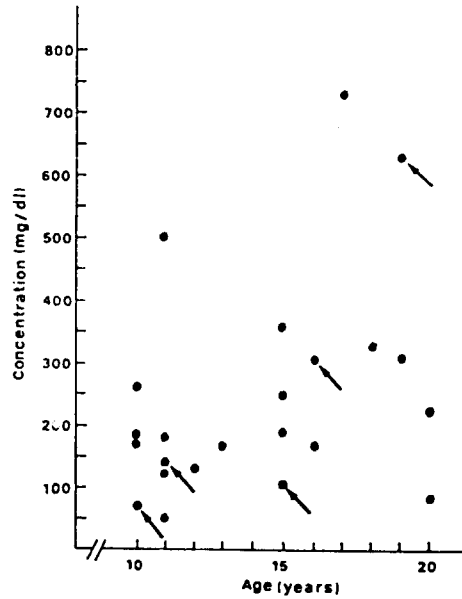


Fig. 3.

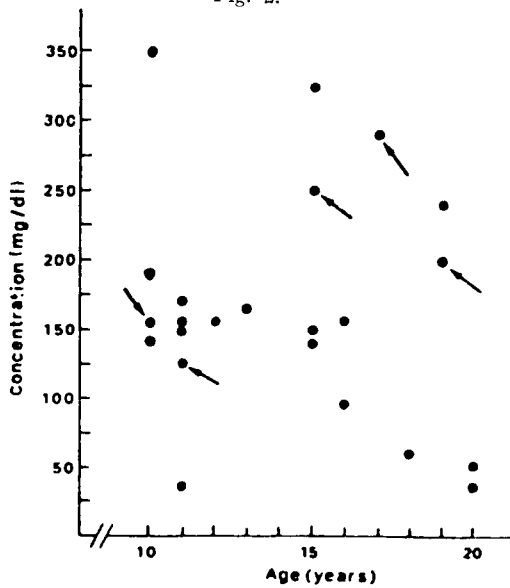


Fig. 4.

Fig. 2. The concentration of serum IgG in Down's patients according to the age (the HBs Ag positive are indicated by arrows).

Fig. 3. The concentration of serum IgA in Down's patients according to the age (the HBs Ag positive are indicated by arrows).

Fig. 4. The concentration of serum IgM in Down's patients according to the age (the HBs Ag positive are indicated by arrows).

Table 2. The concentrations of serum immunoglobulin and HBs reaction in Down's patients

Sex	Age	IgG(mg/dl)	IgA(mg/dl)	IgM(mg/dl)	HBs Ag	Anti HBs
Male	10	1,600	180	190	—	—
	10	1,500	170	350	—	—
	10	700	70	155	+	—
	11	750	50	35	—	—
	11	1,500	180	170	—	—
	11	1,500	120	155	—	—
	11	1,400	140	125	+	—
	11	2,200	500	150	—	—
	12	1,920	130	155	—	—
	13	1,350	170	165	—	—
	15	1,900	110	250	+	—
	15	1,300	360	325	—	—
	15	1,920	250	140	—	—
	15	1,850	190	150	—	—
	16	1,750	170	155	—	—
	18	2,200	500	150	—	—
	19	1,900	310	240	—	—
	19	2,850	630	200	+	—
	20	1,900	220	50	—	—
	20	700	80	35	—	—
	Mean±SD	1,634.50±532.30	226.50±157.59	167.25±81.04		
Female	10	1,750	170	155	—	—
	16	3,150	730	290	+	—
	17	1,100	260	140	—	—
	Mean±SD	2,000±1,047.62	386.67±300.72	195.00±82.61		
Total	Mean±SD	1,682.17±600.26	247.39±180.86	170.87±79.90		
Control	Mean±SD	1,202.71±464.34	247.50±107.43	191.88±77.27		

+ : Positive, — : Negative

이를 525nm에서 densitometer로 scanning하여 각 분획별 농도 및 백분율을 계산한 결과 총 혈청단백질량은 7.80 ± 1.44 (g/dl)이었으며 이 중 albumin이 $50.19 \pm 5.72\%$, α_1 -글로불린분획이 $3.34 \pm 1.16\%$, α_2 -글로불린분획이 $10.40 \pm 2.39\%$, β -글로불린분획이 $12.66 \pm 1.98\%$, γ -글로불린분획이 $23.41 \pm 6.08\%$ 를 차지하였고 albumin과 글로불린분획의 비는 1:1이었다(Table 1). 이를 대조군과 비교하여 보면 대조군의 경우 albumin이 $59.29 \pm 12.15\%$, α_1 -글로불린분획이 $4.29 \pm 1.43\%$, α_2 -글로불린분획이 $11.43 \pm 2.86\%$, β -글로불린분획이 $12.86 \pm 4.29\%$, γ -글로불린분획이 $14.29 \pm 4.29\%$ 로서 정상인에 비하여 albumin이 감소하고 γ -글

로블린분획이 증가하였다. 또한 혈청 면역글로블린의 양(mg/dl)을 보면 IgG가 $1,682.17 \pm 600.26$, IgA가 247.39 ± 180.86 , IgM이 170.87 ± 79.90 이었으며(Table 2) 연령에 따른 특이성은 관찰되지 않았다(Fig. 2~4).

이를 대조군과 비교하여 보면 대조군의 경우 IgG가 $1,202.71 \pm 464.34$, IgA가 247.50 ± 107.43 , IgM이 191.88 ± 77.27 로서 정상인에 비하여 IgG가 증가하고 IgM이 감소하였다.

그러나 이 중 B형 간염 바이러스에 감염된 환자는 5명으로서 21.74%를 차지하였고, 이들의 면역글로블린양(mg/dl)를 보면 IgG가 $2,000.00 \pm 906.09$, IgA가 336.00 ± 316.99 , IgM은 204.00 ± 67.40 이었다.

고 찰

혈청단백질의 조성은 albumin을 비롯한 대부분의 단백질들은 간에서, 그리고 면역글로블린들은 골내의 망내계세포에서 주로 합성되기 때문에 이들 장기의 상태에 큰 영향을 받는 것으로 알려져있다(洞合 등, 1979). 즉, 간의 손상이 있을 때는 일반적으로 albumin의 감소와 더불어 총 혈청단백질이 감소하는 저단백현상을 보이며 만성적 각종 감염증이나 망내계조직세포의 증양성 증식등에는 γ -글로블린들이 현저히 증가된다.

본 연구에서 한국인 다운증후군 환자들의 혈청단백질에서 나타난 albumin 감소와 γ -글로블린들의 증가현상 및 γ -글로블린의 대부분을 차지하고 있는 혈청 면역글로블린(Ig)에서의 정상 한국인들(서 등, 1982)과 현저하게 다른 IgG의 증가 및 IgM의 감소현상은 다른 다운증후군 환자들에 대한 혈청단백질(Nelson, 1961; Greene *et al.*, 1968; Kedziora *et al.*, 1980)과 면역글로블린(Sutnick *et al.*, 1969; Henry *et al.*, 1973; Rosner and Jervis, 1973; Yutaro *et al.*, 1978)에 관한 연구 보고와 일치한다.

이러한 현상이 나타나게 되는 것은 대체적으로 다운증후군 환자들이 만성적으로 간이나 폐등의 질환이 있다는 점(Greene *et al.*, 1968; Van Rootselaar and Westendorp Boerma 1968)을 고려하여 볼 때 이러한 만성적인 감염상태가 γ -글로블린들 중에서 가장 많은 양을 차지하고 있는 IgG의 지속적인 생성을 유발하였기 때문인 것으로 추정된다. IgM은 정상인보다 감소하였지만 IgM의 양이 적기때문에 γ -글로블린의 변화에는 영향을 미치지 못한 것으로 사료된다. 그러나 IgM의 감소현상이 다운증후군 환자들에게서 선천적이라는 점(Sutnick *et al.*, 1969)을 볼 때 이러한 IgM의 감소로 인한 면역기능의 저하가 이들의 만성적인 감염상태의 주요 원인으로 생각된다. 그러나 이들의 염색체이상이 어떻게 하여 IgM의 감소를 유발하는지는 분명치않다.

한편, Australia antigen(Au)은 Blumberg 등(1965)에 의하여 처음으로 보고된 이래 백혈병, 다운증후군, 임파종등의 환자들에게서 높은 빈도로 발견된다고 보고되었다(Blumberg *et al.*, 1967). HBs Ag는 이러한 Au의 한종류로서 B형 간염 바이러스에 감염되었을 때만 검출되며(Hirschman *et al.*, 1973) 정상 한국인 집단에서 이들의 양성율은 3.94%(문 등, 1979)와 9%(김 등, 1985)로 보고된 바 있다.

그리고 이 등(1984)은 HBs Ag에 양성을 보인 사람의 혈청 면역글로블린은 정상인에 비하여 IgG와 IgM이 증가하였다고 하였다. 본 연구에서의 다운증후군 환자집단의 HEs Ag에 대한 양성율도 21.74%여서 일반집단보다 훨씬 높으며, 같은 다운증후군 환자들에서도

양성인 환자들은 음성인 환자들 보다 IgG와 IgM이 증가하였다.

이와같이 다운증후군 환자에서 B형 감염 비루스에 대한 감염율이 높은 것은 이들환자 특유의 면역기능 저하와 더불어 일반환자의 경우 간염이 치유됨에 따라 HBs Ag도 사라지나 다운증후군 환자에서는 수년씩 이들이 존속(Sutnick *et al.*, 1969)하기 때문인 것으로 생각된다.

요 약

한국인 다운증후군 환자들의 혈청단백질 조성, 혈청 면역글로불린의 양 및 간염 B형 간염 비루스 항원(HBs Ag)의 양성률을 측정 한 결과는 다음과 같다.

혈청단백질은 5개의 전기영동상 분획(albumin, α_1 , α_2 , β , γ -글로불린)을 나타내었으며, 이들 각각의 농도(g/dl)는 총 혈청단백질이 7.80 ± 1.44 , albumin이 3.89 ± 0.74 , α_1 -글로불린 분획이 0.26 ± 0.09 , α_2 -글로불린 분획이 0.80 ± 0.18 , β -글로불린 분획이 1.00 ± 0.29 , γ -글로불린 분획이 1.85 ± 0.64 이었다.

혈청 면역글로불린의 IgG, IgA, IgM의 농도(mg/dl)는 각각 $1,682.17 \pm 600.26$, 247.39 ± 180.86 , 170.87 ± 79.90 이었다.

HBs Ag양성율은 21.74%이었다.

이상의 결과들에서 다운증후군 환자들 이 정상인 집단에서 보다 γ -글로불린 분획, IgG 그리고 HBs Ag 양성율이 더 높게 나타났다.

REFERENCES

- Blumberg, B.S., H.J. Alter and S. Visnich, 1965. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 191:541.
- Blumberg, B.S., B.J.S. Gerstley, D.A. Hungerford, W.T. London and A.I. Sutnick, 1967. A serum antigen(Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Annals of Internal Medicine* 66(5):924-931.
- 최규완, 송정자, 허봉렬, 이종현, 1976. 한국인 Down 증후군의 세포유전학적 연구. *대한내과학회잡지* 19(3):234-239.
- Down, J.L.H., 1866. Observation on ethnic classification on idiots. Clinical lectures and reports. *London Hospital* 3:259-262.
- Greene, E.L., I.R. Shenker and S. Karelitz, 1968. Serum protein fractions in patients with Down's syndrome(Mongolism). *Amer. J. Dis. Child.* 115:599-602.
- Henry, J.E., M. Barbarich, F.F. Mennigner and M. Edward, 1973. Hepatitis-associated antigen and immunoglobulin composition in patients with Down's anomaly. *A.J.C.P.* 59:872-876.
- Hirschman, S.Z., J.V.S. Schwartz, F. Shaffrer and C. Ganz, 1973. An electron microscopic study of the structural polymorphism of hepatitis B antigen. *J. Inf. Dis.* 128:605.
- 홍해숙, 주강, 1983. 한국인 Down씨 증후군의 피부에 관하여. *대한해부학회지* 16(2):223-231.
- 조연규, 1982. 정신박약아 및 선천성 기형 환자의 염색체이상. *한양대학의대잡지* 123:139.
- 河合忠, 青木紀生, 1979. Cellulose acetate electrophoresis による 血清蛋白分劃, 宇宙堂八木書店, 3rd ed.
- Kedziora, J., M. Soszynski, G. Bartosz, H. Witas and W. Leyko, 1980. Down's syndrome: changes

- in protein fractions of blood plasma. *Experientia* 36:926-927.
- 김영식, 김정순, 러봉렬, 1985. 건강인의 B형 간염 바이러스 표식자 양성을 및 B형간염 예방접종 후 항체형성에 관한 연구. *한국역학회지* 7(1):8-15.
- 이기연, 류명수, 백용균, 1985. 염색체 이상이 의심되는 환자의 세포유전학적 연구. *한양의대학술지* 5(1):261-271.
- 이순, 유석권, 이해수, 최호열, 1984. 급성 간염환자에서의 혈청 Immunoglobulin치 및 간기능 검사에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 4(2):39-46.
- Lejeune, J., N. Gauthier and R. Turpin, 1959. Les chromosomes somatiques des enfants mongoliens. *Compt. Rend Acad. Sc.* 248:1721.
- Mancini, G., A.O. Corbonara and J.F. Heremans, 1965. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235-245.
- 문희주, 윤기은, 김경희, 이장훈, 1979. 한국인의 감염 B Virus 항원(HBs Ag)양성율에 대한 조사. *대한임상병리학회지* 11(1):57-64.
- Nelson, T.L., 1961. Serum protein and lipoprotein fractions in mongolism. *Amer. J. Dis. Child.* 102:369-374.
- Rosner, F.K. and P.J. Jervis, 1973. Leukocyte function and serum immunoglobulin in Down's syndrome. *New York State. J. of Med.* 73:672-675.
- Seabright, M., 1971. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 2:971-972.
- 서순팔, 박장수, 유주용, 1982. 정상 한국인에서의 혈청 Immunoglobulin(IgG, IgA & IgM) 및 C₃ 량에 관한 연구. *대한병리학회지* 16(2):217-229.
- Sutnick, A.I., W.T. London and B.S. Blumberg, 1969. Effects of host and environment on immunoglobulins in Down's syndrome. *Arch. Intern. Med.* 124:722-725.
- Van Rootselaar, F.J. and F. Westendorp Boerma, 1968. Serum levels of immunoglobulins in mongolism, in epilepsy and in unclassified mental deficiency. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 71:501-507.
- Yutaro, N., Y. Sano and I. Akaoka, 1978. Abnormal serum immunoglobulin levels in Down's syndrome patients. *Amer. J. Ment. Defic.* 83(1):16-20.