大韓不妊學會雜誌: 第26卷 第1號 1999
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 26, No. 1, 1999, 4

Klinefelter 증후군 및 Y염색체 이상으로 진단된 환자들의 염색체 결과 및 임상 양상

서울대학교 의과대학 산부인과학교실[1], 의학연구원 인구의학연구소[2]

문신용[1,2] · 최석태[1] · 고희정[2] · 오선경[2] · 한정호[2] · 서창석[1]
김석현[1] · 최영민[1] · 김정구[1] · 이진용[1]

Cytogenetic Study and Clinical Features in Patients with Klinefelter's Syndrome and Y Chromosomal Abnormalities

Shin-Yong Moon[1,2], Seok Tae Choi[1], Hee Jung Ko[2], Sun Kyung Oh[2], Jung-Ho Han[2], Chang Suk Suh[1], Seok Hyun Kim[1], Young Min Choi[1], Jung Gu Kim[1] and Jin Yong Lee[1]

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine[1]
Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center[2]
Seoul National University, Seoul, Korea

= Abstract =

Klinefelter's syndrome is a very important disease in gynecologic endocrinologic fields, because the patients with this karyotype complain of infertility, azospermia and ambiguous genitalia. Y chromosome is an important chromosome which determine genetic sex and the structure of gonad and genitalia. In this study, to elucidate the cytogenetic characteristics and clinical features of Klinefelter's syndrome and Y chromosomal abnormalities in Korea, we studied 303 cases of Klinefelter's syndrome and 11 cases of Y chromosomal abnormalities which were diagnosed by chromosomal analyis at the Cytogenetic Laboratory, Institute of Reproductive Medicine and Population, Seoul National University for 12 years from January 1984 to December 1996. The results of this study showed as follows:

1. In a total of 9275 cases, there were 303 cases (3.3%) of Klinefelter's syndromes, 11 cases (0.1%) of Y chromosomal abnormalities.

2. In 102 cases of patients showed typical clinical features of Klinefelter's syndrome, 101 cases (99%) of them were diagnosed to Klinefelter's syndrome in karyotyping.

3. In 303 cases of Klinefelter's syndrome, there were 277 cases (91.4%) of 47,XXY complement, 16 cases (5.3%) of mosaicism, 2 cases (0.7%) of 48,XXXY, 5 cases (1.7%) of 48,XXYY and 3 cases (1.0%) of 49,XXXXY.

4. In 303 cases of Klinefelter's syndrome, 284 cases (93.7%) of them were diagnosed after puberty and only 19 cases (6.3%) of them were diagnosed before puberty.

5. In 303 cases of Klinefelter's syndrome, there were 146 cases (48.2%) of patients with infertility-associated chief complaints, 101 cases (33.3%) of patients with typical clinical features of Klinefelter's syndrome, 22 cases (7.3%) of patients with ambiguous genitalia.

6. In patients with Klinefelter's syndrome, 48,XXYY and 49,XXXXY had serious symptoms

such as mental retardation, developmental delay, Down syndrome-like features, congenital anomalies, but 48,XXYY and other mosaicisms had infertility-associated symptoms or ambiguous genitalia.

7. The 8 cases of polysomy Y (XYY complement) showed several serious symptoms such as Down syndrome-like features, mental retardation, fragile X syndrome-like feature, congenital anomalies, ambiguous genitalia which could be detected before puberty.

Key Words: Karyotyping, Klinefelter's syndrome, Y chromosomal abnormalities, Polysomy Y, Mosaicism

서 론

Y 염색체는 유전적으로 남성을 결정시켜주는 중요한 염색체일 뿐만 아니라 성선 및 생식기의 구조를 결정해주는데도 결정적인 역할을 한다. 성을 결정하는 기준은 5개의 구조적인 기준과 2가지의 심인성 기준이 있다 (Jones and Scott, 1958). 구조적인 기준으로는 (1) 염색체, (2) 성선, (3) 외성기 모양, (4) 내부 생식기 구조, (5) 호르몬 상태 등이며, 심인성 기준은 (1) 양육된 성 (reared sex), (2) 개인의 성역할 (gender role) 등이다. 이중에서도 염색체 배열, 즉 Y 염색체의 존재 여부는 유전적인 성을 결정해줄 뿐만 아니라 성선 및 이로 인한 내외 생식기의 분화 등에 영향을 미치게 된다. 하지만 46, XX 남성증후군이나 46, XX 또는 46, XY 진성반음양 등 염색체 배열과 실제로 그 환자에서 존재하는 성선과는 차이가 있는 경우도 있으므로 염색체검사가 반드시 진단명을 말해주는 것은 아니다.

염색체를 검사하는 방법으로는 휴지기 세포핵내의 Barr body와 fluorescent Y body를 관찰하여 성별을 판정하는 핵염색질검사 (nuclear chromatin test)와 세포분열 중기 (metaphase)에 상염색체와 성염색체 모두를 관찰하는 핵형분석검사 (karyotyping)가 있다. 이중 핵염색질검사는 주로 성별검사에 사용되고, 핵형분석검사는 분염법(banding technique)을 이용하여 구조적인 이상까지도 자세하게 알 수 있어 최근 많이 시행되고 있는 검사법이다.

저자 등은 1984년 1월부터 1996년 12월까지 12년간 서울대학교 부설 인구의학연구소 세포유전학 연구실로 말초혈액을 통한 염색체검사를 위해 의뢰된 총 9275건 중에서 성염색체 이상이 의심되거나 기타 성의 결정을 필요로하여 핵형분석검사를 시행한 환자 중 Klinefelter 증후군과 Y 염색체 이상으로 판정된 총 314례를 대상으로 각각 의심된 증상 및 증후군들과 염색체검사결과를 비교분석하였다. 그리고 이중에서도 특히 핵형분석검사결과 Klinefelter 증후군으로 최종 진단된 303례에 대하여 초기에 의심된 증상 및 증후군과 최종 검사결과를 자세히 비교분석하였다.

연구대상 및 방법

1984년 1월부터 1996년 12월까지 12년간 서울대학교 부설 인구의학연구소 세포유전학 연구실로 의뢰된 염색체검사수는 총 10,304건이었다. 이중에서 골수로 시행된 717건, 제대혈액으로 시행된 312건을 제외하고 말초혈액을 통해 염색체검사를 시행한 9275건 중 314례에서 Klinefelter 증후군 및 Y 염색체의 이상이 진단되었다. 이들은 대부분 불임, 무정자증, 성기모양 이상 등 Y 염색체 이상이 의심되었거나 성별의 확인이 필요한 환자들이었고, 혹은 임상소견상 Klinefelter 증후군이 의심되는 환자들이었다. 그리고 소수에서 발달 이상 (7명)과 기타 다른 염색체의 이상 (4명)이 의심되었거나 혹은 선천성 기형 (7명)이 있어서 염색체검사를 시행한 환자들도 포함되었다 (Table 1).

염색체검사법은 원칙적으로 Moorhead의 방법 (1960)을 사용하였으나, 다량의 채혈이 곤란한 유아에 대하여는 최가 고안한 미세 방법 (Choi KW, 1970)을 사용하였으며 피검자로부터 채취된 말초혈액의 배양방법 및 염색체 표본 작성법은 다음과 같다. 채혈시 혈액의 응고를 방지하기 위하여 0.4 ml의 헤파린 (heparin, 1,000 IU/ml)을 묻힌 주사기로 약 5 ml의 말초혈액을 무균적으로 채취하였다. 이후 채취한 혈액을 시험관에 넣어 실온에서 30분간 방치한 후 백혈구가 풍부한 혈장 (대체로 ml 당 2×10^6 개의 백혈구 함유)을 취하여, Phytohemagglutinin이 첨가된 HAM's F-10 배지에서 37℃ 5% 탄산가스 배양기로 72시간 배양하였다. 한편 다량의 채혈이 곤란한 유아에서는 전혈 몇 방울

을 무균적으로 채취하여, 배양액 10 ml 당 헤파린이 0.1 ml 씩 보완된 배양액에 넣어서 다음과 같은 방법으로 배양하였다. 배양 종료 1시간 전에 Colcemid (Gibco)를 0.2 μg/ml의 농도로 첨가하여 세포분열을 유사분열 중기 (metaphase)상에서 저지시키고 배양 종료 후 이를 800 rpm에서 10분간 원심분리시킴으로써 모든 세포 성분을 집적시켰다. 이를 저장액 (0.075 M KCl)으로 약 10분간 처리하고 Carnoy 고정액 (methanol : acetic acid = 3 : 1)으로 10분씩 2 내지 3회 고정 후 공기 건조법 (air-drying method)으로 건조시켜 슬라이드 표본을 제작하였다. 제작된 슬라이드는 일반염색법을 위하여서는 4% Giemsa액으로 10분간 염색하였고, G-banding 양상을 관찰하기 위해서는 Seabright 방법 (Seabright, 1973)을 약간 변용하여 슬라이드를 50% 과산화수소 용액에 10분간 수평상태로 방치한 후, 0.025% trypsin (Gibco) 용액에서 1분간 처리한 다음 10% Giemsa 액으로 염색하였다.

염색체 검경은 일단 100배의 저배율에서 분열중기세포를 찾고 이를 1,000배의 고배율로 관찰하였으며, 1인당 평균 30~50개의 세포를 분석하였고, 각 환자당 3~5장씩 현미경 사진 촬영을 실시하여 사진분석으로 염색체 핵형분석을 시행하였다. 염색체의 분류 및 명명은 Denver conference 및 London conference에서 채택한 규약에 의거하였고, 염색체 이상의 표기법은 Paris conference (1971), Paris conference Supplement (1975), International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)(1978, 1985, 1995)의 명명규약에 따랐다.

결 과

1984년 1월부터 1996년 12월까지 12년간 서울대학교 부설 인구의학연구소 세포유전학 연구실로 의뢰된 염색체검사 중 말초혈액을 통해 염색체검사를 시행한 9275건 중 314례 (3.4%)에서 Klinefelter 증후군 (3.3%) 및 Y 염색체의 이상 (0.1%)이 진단되었다.

총 314명의 Klinefelter 증후군과 Y 염색체 이상 환자 중에서 불임을 주소로 하는 환자가 147명 (46.8%)으로 가장 많았으며, Klinefelter 증후군의 전형적인 증세가 의심된 환자는 102명 (32.5%)이었고 이중 101명의 환자가 염색체검사상 Klinefelter 증후군으로 진단되었다 (Table 1, Table 4). 그리고 비뇨생식기계 이상을 호소한 환자는 45명 (14.3%)이었고, 그 외 선천성 기형 (4명), 염색체 이상 (4명), 발달 이상 (7명), 성감별 (5명) 등을 주소로 염색체검사를 의뢰하였다 (Table 1). 또한 Klinefelter의 전형적인 증상을 호소한 102명 중 Klinefelter 증후군으로 진단되지 않은 나머지 한 환자의 염색체검사결과는 47,XYY로 진단되었다 (Table 7). Klinefelter 증후군과 Y 염색체의 이상으로 진단된 환자들의 성별 및 연령별 분포는 Table 2와 같다. 남자로 성장한 경우가 거의 대부분 (311 명)을 차지하고 있고, 여자로 자랐거나 양성을 의심케하는 경우는 극히 드물었다. 이는 Klinefelter 증후군과 Y 염색체의 이상은 양성을 의심케하거나 혹은 심한 여성화를 일으키지 않음을 시사하는 결과라고 생각된다. 특히 표현형이

Table 1. Causes for chromosomal analysis in patients with Klinefelter's syndrome and Y chromosomal abnormalities

Chief complaint	No. of patients
Suspected klinefelter syndrome	102
Infertility associated complaint	147
Infertility (male factor)	87
Azospermia	60
Genitourinary abnormalities	45
Ambiguous genitalia	24
Small penis	6
Hypogonadism	11
Anorchia (unilateral)	1
Hypospadia	2
Impotence (organic)	1
Congenital anomalies (congenital heart disease, etc)	4
Suspected chromosomal anomaly	4
Down	2
Edward	1
Fragile X	1
Developmental abnormalities	7
Mental retardation	3
Growth retardation	2
Developmental delay	2
Sex determination	5
Total	314

여성이었던 경우는 2명으로 모두 46,XX/47,XXY 모자이키즘으로 판정되었고 염색체검사 의뢰 이유도 성기모양 이상 (ambiguous genitalia)이었다.

Table 2. Age and sex distribution in patients with Klinefelter's syndrome and Y chromosomal abnormalities

Age	Male	Female	unknown	Total
under 1 yr	10		1	11
2~5 yrs	6	1		7
6~13 yrs	8	1		9
14~20 yrs	27			27
21~30 yrs	137			137
over 31 yrs	123			123
	311	2	1	314

진단되는 시기도 사춘기 이후가 287명 (91.4%)이고 사춘기 이전은 27명 (8.6%)으로 대부분의 환자가 사춘기 이후에 발견되었는데, 이는 아마도 본 연구대상에 포함된 환자 중 Klinefelter 증후군이 대부분 (303/314)을 차지하였기 때문으로 사료된다 (Table 2, Table 3).

본 연구대상에 포함된 Klinefelter 증후군과 Y 염색체 이상을 나타낸 환자의 염색체검사결과는 Table 3과 같다. 전체 대상 환자 314명 중 염색체검사상 Klinefelter 증후군으로 판정된 환자가 303명으로 전체의 96.5%를 차지하고 있었고 XYY 증후군으로 판정된 환자는 8명으로 2.5%를 차지하였다. 그 외 Y 염색체의 균형전좌 (balanced translocation)가 한 명, Y 염색체의 장완이 더 있는 경우 (46, X, Yq+)가 한 명, trisomy 18이면서 성염색체는 XXY인 Edward 증후군이 한 명 있었다.

Table 3. Final results of karyotyping in patients with Klinefelter's syndrome and Y chromosomal abnormalities

Group	Results	No. of patients
Klinefelter syndrome		303
Prototype and varients	47,XXY	269
	47,XXY,inv(9)	6
	47,XXY,21p+	1
Translocation	47,XXY,t(1:12)	1
Numerical (more than 47)	48,XXXY	2
	48,XXYY	5
	49,XXXXY	3
Mosaicism	46,XX/47,XXY	8
	46,XX/47,XXY	4
	46,XY/47,XXY/48,XXXY = 4:23:3	1
	46,XY/46,XX/47,XXY = 19:7:22	1
	47,XXY/48,XXXY = 2:28	1
	47,XXY/50,XXXXXY = 29:1	1
XYY syndrome		8
Prototype and varients	47,XYY	5
	47,XYY,18p+	1
Translocation	46,X,t(Y:Y)	1
Mosaicism	46,XY/47,XYY = 24:6	1
Edward	48,XXY,+18	1
Others		2
Balanceed translocation	45,X,t(1:Y)	1
Yq+	46,X,Yq+	1
Total		314

Table 4. Clinical features of 303 Klinefelter's syndrome patients

Chief complaints for chromosomal analysis	Ages at diagnosis (years)						Total
	under 2	2~5	6~13	14~20	21~30	> 30	
Suspected Klinefelter syndrome	1		2	14	53	31	101
Infertility					29	57	86
Azospermia		1			30	29	60
Ambiguous genitalia	2	1	4	4	9	2	22
Hypogonadism				5	6		11
Small penis					3	3	6
Sex determination	1			2	2		5
Hypospadia					2		2
Mental retardation			2				2
Growth retardation	2						2
Congenital anomaly (CHD, mediastinal mass, etc)		1			1		2
Impotence						1	1
Developmental delay		1					1
Anorchia (unilateral)				1			1
Suspected Down syndrome	1						1
Total	7	4	8	26	135	123	303

염색체검사결과 Klinefelter 증후군으로 판정받은 303명의 환자 중 전형적인 47,XXY complement를 보였던 환자는 277명으로 전체의 91.4%를 차지하였고, 이중 8명의 변형이 있었는데 6명은 9번 염색체의 전위가 있었고, 1명은 47,XXY,t(3;12)의 전위, 1명은 21번 단완이 추가된 47,XXY,21p+의 부분 삼염색체 (partial trisomy)를 나타내었다. 그 외 모자이키즘이 5.3% (16명), 48,XXXY가 0.7% (2명), 48,XXYY가 1.7% (5명), 49,XXXXY가 1.0% (3명) 등으로 비전형적인 염색체를 보인군은 총 8.6% (26명)이었다.

Klinefelter 증후군으로 판정된 총 303명의 환자의 염색체검사 이유와 검사시 연령은 Table 4와 같다. 303명 중 284명의 환자 (93.7%)가 만 14세 이후 발견되었고 단 19명 (6.3%)의 환자만이 사춘기 이전에 발견되었다. 이는 Klinefelter 증후군 자체가 대부분 이차성징이 발현된 사춘기 이후에 진단된다는 사실을 뒷받침하고 있고, 그 이전에 진단된 경우는 성기모양 이상, 발달지연 등 다른 질환이 의심되어 검사를 시행하였다가 우연히 발견되는 경우가 대부분이었다. 그리고 염색체검사 이유 중 불임과 무정자증 등 불임과 관련된 증상이 146명으로 48.2%이었고, Klinefelter 증후군이 의심되었던 경우는 101명으로 33.3%, 성기모양 이상이 22명으로 7.3%를 차지하였다.

초기 징후가 Klinefelter의 특징적인 임상소견을 보였던 환자는 47,XXY의 전형적인 염색체를 보이는 군 269명 중 93명으로 34.6%였는데 반하여, mosaicism 등 비전형적인 염색체를 보인군은 34명 중 8명으로 23.5%였다. 따라서 전형적인 47, XXY 군이 비정형적인 염색체군보다 Klinefelter 증후군을 의심케하는 전형적인 소견을 보이는 경향이 높았으나 통계적인 유의성은 없었다 (Table 5). Table 5를 보면 Klinefelter 증후군 환자들 중 정신지체, 발달지체, 다운증후군 양상, 선천성 기형 등의 증상은 48,XXYY와 49,XXXXY 에 집중되어 있고, 정상 염색체 즉 46개의 염색체를 가지면서 다른 염색체와 모자이키즘을 갖는 경우 대부분이 불임과 연관된 증상 혹은 성기 이상을 주소로 하고 있다는 것을 쉽게 알 수 있었다. Klinefelter 증후군의 진단연령도 대부분 (93.7%, 284/303)이 사춘기 이후에 진단되었고 6.3% (19/303)만이 사춘

Table 5. Results of chromosome study according to chief complaints in patients with klinefelter's syndrome (n = 303)

Results of chromosome study	Suspected Klinefelter	In-fertility	A-zospermia	Ambiguous genitalia	Hypo-gonadism	Hypo-spadia	Im-potence	Anor-chia	Small penis	Sex ?	Developmental delay	MR	GR	Congenital anomaly	Suspected Down	Total
46,XX/47,XXY	1		3	4												8
46,XY/46,XX/ 47,XXY		1														1
46,XY/47,XXY		4														4
46,XY/47,XXY/ 48,XXXY		1														1
47,XXY	93	77	56	14	11	2	1	1	6	5	1		1	1+		269
47,XXY,inv(9)	3			2								1				6
47,XXY,t(3;12)		1														1
47,XXY,21p+	1															1
47,XXY/48, XXXY				1												1
47,XXY/ 50,XXXXXY		1														1
48,XXXY			1	1												2
48,XXYY	3	1												1#		5
49,XXXXY												1	1		1	3
Total	101	86	60	22	11	2	1	1	6	5	1	2	2	2	1	303

+ mediastinal mass, etc. # congenital heart disease, etc.

Table 6. Results of chromosome study according to age at diagnosis in patients with Klinefelter's syndrome (n = 303)

Results of chromosome analysis	Age at diagnosis (years)						Total
	under 1	2~5	6~13	14~20	21~30	over 31	
46,XX/47,XXY		1	3			4	8
46,XY/46,XX/47,XXY						1	1
46,XY/47,XXY						4	4
46,XY/47,XXY/48,XXXY						1	1
47,XXY	4	2	3	25	125	110	269
47,XXY,inv(9)	1		1		3	1	6
47,XXY,t(3;12)					1		1
47,XXY,21p+						1	1
47,XXY/48,XXXY					1		1
47,XXY/50,XXXXXY						1	1
48,XXXY					2		2
48,XXYY		1		1	2	1	5
49,XXXXY	2		1				3
Total	7	4	8	26	134	124	303

기 이전에 진단되었는데, 이들은 대부분 성기모양 이상, 선천성 기형, 정신지체, 성장지연, 다운증후군이 의심되는 경우 등 사춘기 이전에 증상을 발견할 수 있는 예들이었다. 그 구체적인 예로 49, XXXXY의 경우 3명 모두 사춘기 이전에 진단되었는데 이들 각각은 성장지연, 정신지체, 다운증후군이 의심되어 염색체 검사가 의뢰되었다. 48, XXYY의 경우도 한 명 (20%, 1/5)에서만 사춘기 이전에 진단되었는데, 심장기형 등의 선천성 기형이 동반되어 조기에 진단이 가능하였다 (Table 5, Table 6).

46,XX/47,XXY의 4명 (50%, 4/8)은 성기모양 이상이 있어서 진단되었고 47,XXY,inv(9) 2명 (33.3%, 2/6)은 성기모양 이상 및 정신지체가 있어서 사춘기 이전에 진단되었다 (Table 5, Table 6). 전형적인 47,XXY의 경우 사춘기 이전에 진단된 경우는 3.3% (9/269)에 불과하였는데, 진단된 이유도 발달지연, 성기모양 이상 등의 증상이 있어서 진단되었다 (Table 5, Table 6).

Polysomy Y (XYY complememt)로 판정된 환자는 8명 중 두 명만이 사춘기 이후에 진단되었다. 그 이유는 XYY를 나타낸 환자들은 대부분 다운증후군 의심, 정신지체, fragile X 의심, 선천성 기형, 성기모양 이상 등 사춘기 이전에 발견될만한 이상 징후를 많이 갖고있었기 때문이었다 (Table 7). 그 외 Y 염색체의 균형전좌는 불임을 호소하였고, Y 염색체의 장완이 더 있는 경우 (46, X, Yq+)는 Edward 증후군과 유사한 양상을 보였고, trisomy 18이면서 성염색체는 XXY인 Edward 증후군이 환자는 선천성 심장기형을 포함한 여러 가지 기형을 보였다 (Table 7).

고 찰

염색체검사는 핵염색질검사와 염색체 핵형분석검사 두 가지로 크게 나눌 수 있다. 과거에는 구강내 세포 혹은 질흡인물에서 Barr body를 보는 방법과 Y fluorescent body를 관찰하는 핵염색질검사를 방법이 시행되기도 하였으나 최근에는 염색체 수 뿐만 아니라 염색체 자체의 이상도 보기위하여 염색체 핵형분석검사를 주로 시행하고 있다 (Barr and Bertram, 1949; Atkin, 1970; Federman, 1967). 핵형분석은 상염색체와 성염색체의 수 그리고 염색체 개개의 결손 (deletion), 역위 (inversion), 전이 (translocation), 동완염색체 (isochromosome)의 유무 등을 관찰하게 된다. 최근에는 banding 검사법을 이용하여 분석하는데 C, G, R bands는 Giemsa를 사용하고, Q bands 는 quina-

Table 7. Clinical features according to chromosomal analysis in patients with Y chromosomal abnomalities including polysomy Y (n = 11)

Results of chromosome study	Reared sex	Age at diagnosis	Chief complaints for chromosomal study	Final diagnosis
45,X,t(1;Y)	male	29	Infertility	Balanced translocation
46,X,Yq+	male	1	Suspected Edward syndrome	Yq+
46,X,t(Y;Y)	male	2	Ambiguous genitalia	XYY syndrome
46,XY/47,XYY = 24:6	male	1	Congenital anomaly#	XYY mosaicism
47,XYY	male	4	Mental retardation	XYY syndrome
47,XYY	male	13	Suspected fragile X	XYY syndrome
47,XYY	male	21	Suspected Klinefelter	XYY syndrome
47,XYY	male	19	Ambiguous genitalia	XYY syndrome
47,XYY	male	4	Developmental delay	XYY syndrome
47,XYY,18p+	male	1	Suspected Down syndrome	XYY syndrome
48,XXY,+18	male	1	Congenital anomaly*	Edward syndrome

micrognathia, arthrogryposis, etc. * congenital heart disease, etc

crine을 사용한다. 이중 G-bands는 형광현미경이 필요없으므로 가장 널리 사용되고 있고 저자 등도 이를 이용하였다 (Makino S, 1974).

좁은 의미의 Y 염색체 이상은 Y 염색체 자체의 중복 (duplication), 전위, 역위 혹은 결손 등에 의한 이상을 의미하나 넓은 의미의 Y 염색체 이상은 polysomy Y와 같은 Y 염색체 수의 이상을 포함하기도 한다 (김 과 문, 1985). 즉 넓은 의미의 Y 염색체 이상은 Y 염색체 자체의 이상 뿐만 아니라 polysomy Y 및 이들의 변형과 모자이키즘 형태도 포함할 수 있겠다.

1. Klinefelter 증후군

한 개 이상의 Y 염색체와 적어도 두 개 이상의 X 성염색체를 갖는 경우를 Klinefelter 증후군이라 정의한다 (Simpson and Golbus, 1992). 1000명 생존 출생 남아당 한 명 (0.1%) 꼴로 47,XXY complement를 발견할 수 있고, 46,XY/47,XXY, 48,XXYY 및 49,XXXXY를 갖는 군에서도 Klinefelter 증후군의 양상을 보인다. Klinefelter 증후군의 가장 특징적인 병태생리는 세정관 (seminiferous tubule)의 이상발육과 남성호르몬의 결핍이다. 다양한 종류의 남성 반음양과의 감별점은 성염색체의 이상이 있고, 외성기가 잘 발달되어 있으며, 성선자극호르몬이 상승되어 있다는 점 등이다. Klinefelter 증후군에서는 신체적 기형이 동반될 수도 있고 동반되지 않을 수도 있다.

(1) 47,XXY complement

전형적인 Klinefelter 증후군의 염색체형이며 여성형유방 (gynecomastia), 정자형성부전 (aspermatogenesis), 왜소고환 (small testes), 소변중 성선자극호르몬의 증가, 정상에서 중증도의 Leydig 세포 기능 등을 특징으로하는 질환으로 정의된 바 있다 (Klinefelter *et al.*, 1942). 고환의 병리소견상 세정관이 퇴화되어 있고 유리질체 (hyaline material)로 대치되어 있다. Leydig 세포가 과증식되어 보이지만 호르몬 생성은 감소되어 있다. 고환은 직경이 2 cm을 넘지 않으며 정자가 보이는 경우도 있으나 이런 경우는 46,XY/47,XXY 모자이키즘을 시사하는 소견이다. 음경이 작아보이는 경우도 있으나 외성기가 비교적 잘 발달되어 있고 요도하열 (hypospadia) 의 발생빈도는 정상 남성과 비슷하다. 보통 47,XXY 환자의 80~90%는 음경크기 및 모양이 정상이다 (Simpson and Golbus, 1992). 남성호르몬의 생성감소로 정상적인 2차 성징발현에 이상이 발생하며, 보통 혈청 테스토스테론 (testosterone) 농도는 정상남성의 반정도 수준이지만 개개인에 따른 차이가 심하여 정상남성치에 이르는 경우도 있다. 치모와 액모는 정상일 수 있으나 안면부의 털이 매우 적고 이마의 모선 (hair line)이 여성처럼 보이며 근육발달이 미비하고 남성의 변성기가 없을 수 있다. 체형과 지방의 분포

도 여성에 가깝다. 그러나 드물게 불임을 호소하는 것 외에는 외형상 정상남성인 경우도 있다. 50~70%에서 유방조직이 촉지되나 심한 여성형 유방은 드물고 정상남성에서보다 유방암의 빈도가 20배 정도 높게 발생한다는 보고도 있다 (Scheike *et al.*, 1973). 47,XXY 환자는 외형상 정상남성보다 키가 약간 크며 팔과 몸통에 비하여 다리가 상대적으로 긴 유환관증 (eunuchoidism)을 나타낸다. 기타 치아이상, 척추만곡증, 청각 장애, 심장기형, 폐질환, 정맥류 (varicose vein) 등의 빈도가 증가한다는 보고도 있다 (Simpson, 1976). Klinefelter 증후군 환자는 정상남성보다 정신지체 (mental retardation)와 부적절한 사회적응력의 빈도가 높아지는 것으로 알려져 있으며, 보통 정상남성 중 정신지체의 1%를 47,XXY가 차지하고 있으며 IQ는 대개 50에서 85 사이인 것으로 보고되고 있다. 수동적이며 동기유발이 적고 목표에 대한 완성도가 떨어지고 새로운 상황에 대한 적응력이 떨어져 스트레스 상황에서 공격적인 행동을 취하기도 한다 (Federman, 1967).

본 연구결과 47,XXY complement로 진단된 환자는 277명으로 Klinefelter 증후군의 91.4% (277/303)를 차지하고 있었고, 이중 전형적인 47,XXY는 269명, 47,XXY,inv(9)은 6명, 그리고 47,XXX,t(3;12)인 전위 및 21번 단완의 부분 삼염색체 (47,XXY,21p+)가 각각 한 명씩이었다. 277명 중 Klinefelter 증후군의 전형적인 증상을 보였던 환자는 35% (97/277)였고, 무정자증 등 불임을 호소하여 염색체검사를 시행하였던 환자는 48.4% (134/277)로 제일 많은 비중을 차지하였다. 음경이 작다고 호소한 환자가 6명, 성기모양 이상을 주소로 한 환자가 16명, 요로하열 2명, 성별확인을 요한 경우가 5명 등 외성기 모양에 문제가 있어서 염색체검사를 시행한 환자는 총 29명으로 10.5%를 차지하였다. 그러므로 80~90%에서 외성기의 모양이 정상이라고 하는 다른 연구자들의 연구결과와 일치하는 결과를 얻을 수 있었다. 그리고 277명 중 성장지체 (growth retardation), 발달지연 (developmental delay), 정신지체, 선천성 기형이 각각 한 명씩으로 나타나 정상남성군보다 크게 증가한 소견을 보이지 않았다. 그러나 IQ 검사 및 정신과전문의의 진단 등이 포함되지 않은 결과이므로 경도의 정신지체, 사회적응력 부족 등의 발생빈도는 알 수 없었다.

(2) 46,XY/47,XXY

정확한 발생빈도는 알려지지 않았고 표현형은 남성이다. Paulsen 등 (1968)의 증례보고에 의하면 46,XY/47,XXY 환자는 47,XXY 환자에 비하여 여성형유방, 무정자증, 왜소음경, 안면의 털과 치모가 감소하는 등의 증상발현이 경미하며, 평균 혈청 테스토스테론치도 높고 성숙된 정자가 고환생검에서 많이 발견된다고 알려져 있다.

본 연구에서는 4명이 진단되어 Klinefelter 증후군 중 1.3% (4/303)의 발생빈도를 보였으며 모두 불임을 주소로 하여 염색체검사를 의뢰하였고 모두 31세 이상에서 진단된 점과 다른 특이할 만한 증상이 없었던 점으로 미루어 선천성 기형, 성기모양 이상, 정신지체, 발달 이상 등의 소견은 없었던 것으로 판단된다. 그러므로 불임 외에는 비교적 다른 이상소견이 없는 예후가 좋은 염색체형으로 사료되며 무정자증이 아니라면 임신도 가능하다고 생각된다.

(3) 46,XX/47,XXY

47,XXY의 수정란 (혹은 접합체, zygote)이 기원인 것으로 생각되며, 초기 체세포분열시에 Y 염색체의 소실을 이런 형태의 모자이키즘 발생기전으로 설명하고 있다. 표현형은 보통 남성이며 증례보고에 따라 전형적인 Klinefelter 증후군의 소견 (Crooke and Hayward, 1960), 고환 생검 외에는 거의 정상남성인 소견 (Hecht *et al.*, 1966), 진성 음양 (Turpin *et al.*, 1962) 등 다양한 임상양상을 보인다고 알려져 있다.

본 연구결과 8명으로 진단되어 Klinefelter 증후군 중 2.6% (8/303)의 빈도를 보였다. 특이할 만한 사항은 다른 연구결과와는 달리 두 명 (25%)에서 표현형이 여성이어서 여성으로 자랐고 모두 성기모양 이상을 주소로 사춘기 이전에 염색체검사를 의뢰하였다. 표현형이 남성이었던 6명 중 2명은 성기모양 이상, 3명은 무정자증을 호소하였고, 1명은 Klinefelter 증후군의 전형적인 증상을 호소하여 염색체검사를 시행하였다. 본 연구결과로 미루어 46,XY/47,XXY 모자이키즘보다 예후가 나쁜 것으로 사료된다.

(4) 48,XXXY

표현형은 남성이며, 47,XXY 보다 신체적 기형이 흔한 것으로 알려져 있다. 약 반수에서 성선 이외의 발달 이상을 갖는다고 알려져 있고, 가장 흔한 신체적 이상소견으로는 내안각췌피 (epicanthal fold), 짧은 목, 팔꿈치 이상, 제 5수지의 만

곡증 (clinodactyly) 등이다.

본 연구에서는 2명이 진단되어 Klinefelter 증후군중 0.7%의 빈도를 보이고 있고, 한 명은 성기모양 이상으로 한 명은 무정자증을 호소하였다. 그러나 다른 심각한 신체적 기형은 호소하지 않았다.

(5) 49,XXXXY

표현형은 남성이며, 세정관의 이형성, 남성호르몬의 결핍 및 정신지체 등을 보이는 성염색체 이상 증후군이다. 대개 정신지체는 IQ가 20에서 25 사이로 극히 낮아 특별한 검사 없이도 사춘기 이전에 진단이 가능하다. 거의 모두에서 신체기형을 보이는데 가장 흔한 것들이 안구격리증 (hypertelorism), 상악전돌증 (prognathism), 내안각췌피, 짧은 목, 편평족 (pes planus), 외반고 (coxa valga), 제5수지의 만곡증 등이다.

본 연구결과 3명이 진단되어 Klinefelter 증후군중 1% (3/303)의 빈도를 보이고 있고, 각각 발달지연, 정신지체, 다운증후군이 의심되어 염색체 결과를 의뢰하였다. 그러므로 앞서 설명한 일반적인 임상소견과 마찬가지로 지능, 발달과정 및 신체적 이상소견을 보이는 예후가 나쁜 염색체형으로 사료된다.

(6) 48,XXYY

표현형은 남성이고 임상적 양상은 47,XXY 환자와 47,XYY 환자의 양상을 모두 보일 수 있다. 고환부전으로 2차 성징발현에 이상을 나타내기도 하고 많은 수의 환자에서 정신지체를 보이기도 한다. 신체 기형은 앞서 설명된 48,XXXY와 49,XXXXY에서 나타난 신체적 이상소견과 유사하게 나타난다.

본 연구에서는 5명이 진단되어 Klinefelter 증후군 중 1.7% (5/303)의 빈도를 차지하고 있고, 선천성 기형은 20% (1/5)의 빈도를 나타내었다. 60% (3/5)에서 전형적인 Klinefelter 증후군의 양상을 보였다. 그러므로 본 연구에서는 48,XXYY 기타 다른 염색체형보다 Klinefelter 증후군 중 많은 비중을 차지하고 있고, 임상양상도 전형적인 Klinefelter 증후군의 양상을 보이는 경우가 많은 것을 알 수 있었다.

(7) 46,XY/46,XX/47,XXY

이와 같은 모자이키즘이 나타나는 기전으로 대개 두 가지 가설이 제기되고 있다. Gagnon 등 (1962)은 46,XY 수정란이 기원이라고 주장하였는데, 먼저 비분리 (non-disjunction)에 의하여 XXY 세포군이 형성되고 XXY 세포군의 체세포 분열시 후기지체 (anaphase lag)에 의하여 XX 세포군이 생긴다고 설명하였다. 다른 가능성으로는 XXY 수정란이 기원이 되어 체세포분열시 X와 Y 염색체의 손실로 XY와 XX 세포군이 생긴다고도 생각되고 있다. 임상양상은 보고자에 따라 성기모양 이상과 선천성기형을 보인 경우, 남성가양음, 진성양음 등 다양한 증례가 보고되고 있다.

본 연구에서는 1명이 진단되어 Klinefelter 증후군 중 0.3% (1/303)의 빈도를 보였고, 불임을 주소로 염색체검사를 의뢰하였다.

(8) 46,XY/47,XXY/48,XXXY

47,XXY 수정란이 체세포분열시 비분리에 의하여 XY 및 XXXY 세포군을 생성하는 것으로 설명되고 있다. 표현형은 남성이며 보통 Klinefelter 증후군의 변형으로 취급된다. 임상양상도 증례에 따라 차이가 있으나 보통 여성형유방, 유환관체형 등 전형적인 Klinefelter 증후군의 임상양상을 나타내는 경우가 많다.

본 연구결과 1명에서 진단되어 Klinefelter 증후군 중 0.3% (1/303)의 빈도를 보였고, 불임을 주소로 내원하여 진단되었다.

(9) 47,XXY/48,XXXY

표현형은 남성이며, 정신지체가 발생한다는 보고도 있다 (Day and Wright, 1964). 본 연구에서는 1명이 진단되어 Klinefelter 증후군 중 0.3% (1/303)의 빈도를 보였고, 성기모양 이상을 주소로 염색체검사를 의뢰하였다.

(10) 47,XXY/50,XXXXXY

보고된 례가 극히 적은 Klinefelter 증후군의 변형으로 표현형은 남성이다. 본 연구에서는 1명이 진단되어 Klinefelter 증후군 중 0.3% (1/303)의 빈도를 보였고, 불임을 주소로 염색체검사를 시행하였다.

2. Polysomy Y (XYY syndrome)

생존 남아 천 명 출생당 1명 (0.1%) 꼴로 발생한다. 키가 크고, 경미한 정신지체, 반사회적 행동을 특징으로 한다고 알려져 왔으나 반사회적 행동에는 많은 이견이 있다 (Price *et al.*, 1966; Price and Whatmore, 1967). 47,XYY 남성은 보통 정상적인 외성기와 고환을 갖고 있으나 약 반수에서 정자형성과정에 문제를 갖고 있다는 보고도 있다. 평균 테스토스테론은 정상치를 보이며 47,XYY 남성에서 태어나는 자식들은 이론상의 위험성과는 달리 염색체가 대부분 정상이다.

본 연구에서는 8명의 47,XYY complement가 진단되었는데, 5명은 전형적인 47,XYY를 나타내었고, 46,X,t(Y;Y), 46,XY/47,XYY, 부분 삼염색체(47,XYY,18p+)가 각각 한 명씩이었다. 이들 중 75% (6/8)가 사춘기 이전에 발견되었는데, 대부분이 성기모양 이상, 정신지체, 다운증후군 의심소견, fragile X 의심소견, 발달지연 등 이상소견으로 진단되었기 때문이었다. 그리고 본 연구결과에서는 이전의 연구들과는 달리 이상소견이 많았던 것으로 사료된다.

본 연구결과를 종합해 볼 때 각 환자의 내분비계 양상, 각 환자의 임상소견, 정신지체 등 정신과적 문제가 포함되지 않아 그 내용에 부족한 점이 있었다. 그러나 본 연구결과는 12년 동안의 연구결과를 모아 염색체검사상 Klinefelter 증후군 및 Y 염색체 이상으로 진단된 환자들의 내원시 염색체검사 의뢰 이유, 진단 연령, 모자이키즘 및 변형의 빈도와 임상양상 등에 대한 분석이 이루어졌으므로 추후 Klinefelter 증후군과 염색체 이상으로 판정된 환자를 처치하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

저자 등은 1984년 1월부터 1996년 12월까지 12년간 서울대학교 부설 인구의학연구소 세포유전학 연구실로 말초혈액을 통한 염색체검사를 위해 의뢰된 총 9275건 중에서 성염색체 이상이 의심되거나 기타 성의 결정을 필요로 하여 핵형분석검사를 시행한 환자 중 Klinefelter 증후군과 Y 염색체 이상으로 판정된 총 314례를 대상으로 각각 의심된 증상 및 증후군들과 염색체검사결과를 비교분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 9275건 중 Klinefelter 증후군은 3.3% (303명), Y 염색체의 이상은 0.1% (11명)이었다.

2. Klinefelter 증후군의 전형적인 임상양상을 보인 102명 중 101명이 Klinefelter 증후군으로 진단되었다.

3. 염색체 핵형분석상 Klinefelter 증후군으로 판정받은 303명의 환자 중 전형적인 47,XXY complement를 보였던 환자는 91.4% (277명)이었고, 그 외 모자이키즘이 5.3% (16 명), 48,XXXY가 0.7% (2명), 48,XXYY가 1.7% (5명), 49,XXXXY가 1.0% (3명) 등으로 비전형적인 염색체를 보인군은 총 8.6% (26명)이었다.

4. Klinefelter 증후군 303명 중 93.7% (284명)가 만 14세 이후 진단되었고, 6.3% (19명)의 환자만이 사춘기 이전에 진단되었다.

5. Klinefelter 증후군 303명 중 염색체검사의뢰시 주소는 불임과 무정자증 등 불임과 관련된 증상이 48.2% (146명)로 가장 많았고, Klinefelter 증후군의 전형적인 증상을 보였던 경우는 33.3% (101명), 성기모양 이상이 7.3% (22명)를 차지하였다.

6. Klinefelter 증후군 환자들 중 정신지체, 발달지체, 다운증후군 의심, 선천성 기형 등의 증상은 48,XXYY와 49,XXXXY에 집중되어 있고, 이에 반하여 모자이키즘 및 48,XXXY의 경우는 대부분이 불임과 연관된 증상 혹은 성기 이상을 주소로 하고 있었다.

7. Polysomy Y (XYY complememt)는 8명이 진단되었는데, 다운증후군 의심, 정신지체, fragile X 의심, 선천성 기형, 성기모양 이상 등 사춘기 이전에 발견될 만한 이상 징후를 많이 갖고있었다.

인 용 문 헌

김광명, 문신용: Y 염색체 이상이 의심된 환자에서의 세포유전학적 연구. 대한비뇨기과학회지 1985, 26(6), 595.

김광명, 최황, 오선경, 문신용: 비뇨기과 환자에서의 염색체이상에 관한연구. 대한불임학회지 1986, 13(2), 161.

Atkin NB: Y chromosomes and quinacrine fluorescence technique. *BMJ* 1970, 4, 118.

Barr ML and Bertram EG: A morphological distinction between neurons of the male and female, and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature* 1949, 163, 676.

Choi KW: In vitro cloning of human lymphocytes and establishment of lymphocytoid cell lines. University of Michigan, Ph.D. Thesis, Ann. Arbor, 1970.

Crooke AC, Hayward MD: Mosaicism in Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1960, 1, 1198.

Day RW, Wright SW: Thyroid autoantibodies and sex chromosome abnormalities. *Lancet* 1964, 1, 667.

Federman DD: Abnormal sexual development. A

genetic and endocrine approach to differential diagnosis. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1967.

Gagnon J, Ducharme JR, Archambault L, et al: Mosaique "a trois lignees (XY/XX/XXY) chez un intersexue" depourve de chromatine sexuelle. *Un Med Canada* 1962, 91, 1403.

Hecht F, Antonius JI, McGuire P, et al: XYY cells in a predominantly XX human male. Evidence for cell selection. *Pediatrics* 1966, 38, 982.

ISCN: An international system for human cytogenetic nomenclature. Cytogenet. *Cell Genet* 1978, 21, 309.

Jones HWJ, Scott WW: Hermaphrodititism, genital anomalies and related endocrine disorders, Baltimore. The Williams and Wilkins Co., 1958:pp. 46.

Klinefelter HFJr, Reifenstein CEJr, Albright F: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicular stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942, 2, 615.

Makino S: Human chromosomes. Tokyo, Igaku Shon LTD. 1974:pp.71.

Paris Conference (1971): Standardization in human cytogenetics. Birth Defects: *Orig Art Ser* 1972, 8(7).

Paris conference supplement: Standardization in human cytogenetics. Cytogenet. *Cell Genet* 1975, 18, 201.

Price WH, Strong JA, Whatmore PB, et al: Criminal patients with XYY sex-chromosome complement. *Lancet* 1966, 1, 565.

Price WH, Whatmore PB: Behavioral disorders and pattern of crime among XYY males identified at a maximum security hospital. *BMJ* 1967, 1, 533.

Scheike O, Visfeld J, Petersen B: Male breast cancer; III. Breast carcinoma in association with the Klinefelter syndrome. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1973, 81, 352.

Seabright M: Improvement of trypsin method for banding chromosome. *Lancet* 1973, 1, 1249.

Shakkebaek NE, Zeuthen E, Nielsen J, et al: Impaired spermatogenesis in XYY men. A report on 4 cases ascertained through a population study. *Fertil Steril* 1973, 24, 390.

Simpson JL: Disorders of Sexual Differentiation: Etiology and Clinical Delineation. New York, Academic Press, 1976.

Simpson JL, Golbus MS: Genetics in Obstetrics and Gynecology. Disorders of sex chromosomes and sexual differentiation. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

Turpin R, Lejeune J, Breton A: Hermaphroditism XX/XXY. C.R. *Acad Sci (Paris)* 1962, 255, 3088.