소아과 : 제 45 권 제 3 호 2002년

□원 저□

염색체이상을 의심한 1,180례의 염색체 분석 결과 검토

광주기독병원 소아과, 상무병원 소아과*

정현경 · 안은영 · 임성수 · 김은영 · 김경심 · 김용욱 · 김기복*

Assessment of Chromosomal Analyses of 1,180 Cases Suspected of Chromosomal Aberrations

Hyeon Kyoung Jeong, M.D., Eun Young Ahn, M.D., Sung Soo Rim, M.D.
Eun Young Kim, M.D., Kyoung Sim Kim, M.D.
Yong Wook Kim, M.D. and Ki Bok Kim, M.D.*

Department of Pediatrcis, Kwangju Christian Hospital, Sangmu Hospital, Kwangju, Korea*

Purpose : We have performed this study to obtain reference data for the distribution of chromosomal aberrations in Korea.

Methods : We analyzed 1,180 chromosomal study cases from Kwang ju Christian Hospital during the past 25 years. 756 cases suspected of characteristic chromosomal aberration syndromes and 424 cases with hermaphroditism, mild sexual abnormalities, multiple anomalies, or mental & growth retardation were included.

Results : The male to female ratio of autosomal aberration syndromes was 1.2 : 1. 78.6% of autosomal aberrations were diagnosed under 1 year of age, whereas 89.8% of sex chromosomal aberrations were diagnosed over 12 years of age. Among 1,180 cases, 612 ones had chromosomal aberrations(51.9%) : 590 of 756 cases suspected of chromosomal aberration syndromes had aberrations(78.0%), whereas 22 of 424 showing the above other features had aberrations(5.2%). Autosomal aberrations appeared in 514 cases(83.8%) and sex chromosomal aberrations appeared in 98 cases(16.2%). The most frequently observed abberation in autosomal aberrations was Down syndrome, followed by E, D, B, A and C group aberrations. The most common abberation in sex chromosomal aberrations was Turner syndrome, followed by Klinefelter syndrome and Fragile X syndrome.

Conclusion : It is of vital importance that patients suspected of chromosomal aberrations undergo chromosomal analysis. Further advanced chromosomal staining and molecular genetic methods will raise the detection rate of chromosomal aberrations. **(J Korean Pediatr Soc 2002;45:311-319)**

Key Words : Chromosomal aberration, Distribution

서 론

최근 기초유전학의 획기적인 발전으로 선천성 기형, 종양 뿐만 아니라 흔한 질환들까지도 유전적 요인이 끼치는 영향에 대해 관심이 증가되고 있다. 질병을 초래할 수 있는 유전학적 요인에는 염색체이상, 단일 돌연변이 유전자, 환경적 요인과 상호 작용을 하는 다발성 돌연변이 인자, 세포질 혹은 사립체 유전 등이 있다[1, 2]. 이 중 염색체이상의 빈도는 신생아의 약 0.4%이며, 임신 첫 3개월 동안 발생하는 자연유산의 약 50

접수 : 2001년 10월 12일, 승인 : 2001년 11월 8일
책임저자 : 정현경, 광주기독병원 소아과
Tel : 062)650-5045 Fax : 062)650-5040
E-mail : pediatric-jhk@hanmail.net

%를 차지한다[1-3]. 대부분이 출생 전에 사망하게 되지만 염색체이상으로 출생시 선천성 기형, 지능저하, 성장발육부전, 생식기 기형, 그리고 2차성징부전 등 여러 가지 증세를 나타내며, 일부 혈액학적 질환 및 악성종양에서도 염색체이상이 발견된다[1-8]. 최근에는 고해상도 염색체 분염법(high resolution banding technique)으로 염색체의 미세한 구조 이상의 발견이 가능해졌고, fluorescent in situ hybridization(FISH)를 이용하여 특이한 DNA 염기 배열의 존재 유무를 파악할 수 있게 되어 앞으로는 진전된 염색법과 분자유전학의 발전으로 염색체 이상의 양성률이 더 높아질 것으로 기대된다[1, 2]. 광주기독병원 소아과에서는 염색체 분석 검사의 임상진단과 그 결과를 분류, 통계적으로 분석하여 1985년에 이 등[8]에 의하여 한 차례 보고하였으나 이후에는 보고된 바 없다. 따라서 1974년에 최초로 본 병원에 유전학 연구실이 설치된 이래 25년간 본 병원에서 핵형분석을 통해 얻어진 자료를 종합적으로 분석해 봄으로써 우리나라 염색체이상증후군의 빈도와 분포, 질환의 특성을 이해하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1974년 3월부터 1998년 8월까지 약 25년간 본 소아과에서 염색체 분석을 시행하였던 환아 중 Down 증후군, D군 이상, E군 이상, 묘성 증후군, Turner 및 Klinefelter 증후군 등의 염색체이상증후군을 의심할 만한 임상증상을 가졌던 756례와 반음양(hermaphroditism), 경미한 성적 이상, 다발성 선천성기형, 지능저하 및 성장발육부전 등이 있었던 424례(총 1,180례)의 결과를 종합하여 비교 검토하였다. 경미한 성적 이상의 경우들로는 경미한 외성기 기형 뿐 아니라 원발성 무월경증 또는 원인미상의 2차적 무월경증, 사춘기 지연, 불임의 경우 등을 포함시켰다. 임상증세가 없었던 가족군, 즉 보인자로 의심되었던 경우와 혈액학적 질환으로 염색체이상을 나타낼 수 있는 질환은 본 조사에서 제외시켰다.

염색체 분석 검사는 Moorhead의 미량변법으로 하였으며[10] 염색체 개개의 사진을 Denver분류의 규약에 따라 배열하여 핵형을 얻었다. 1996년부터는 염색체 영상을 분석하여 개별적으로 분할하고 적절히 정렬(karyotyping)해주는 염색체 영상처리장치(cytovision system)을 이용하였다. 외견상 남녀 구별이 불분명한 경우 성별 감별은 성염색체 검사와 아울러 성염색질(Barr소체)검사에 의했다[1, 2].

결 과

1. 연령분포

염색체이상을 의심했던 총 1,180례 중 612례(51.9%)에서 염색체 이상으로 확진되었다. 상염색체 이상으로 확진되었던 514례 중 78.6%가 1세 미만이었으며, 1세 이후에 진단된 경우는 연령이 증가할수록 감소하였다. 성염색체이상으로 확진되었던 98례 중 89.8%가 12세 이후에 확진되었으며 생후 1개월 내에 확진된 경우는 6.1%였다(Table 1).

2. 성별분포

상염색체이상증후군으로 진단된 497례 중 남자가 278례(55.9%), 여자가 219례(44.1%)였으며 남녀의 비는 1.2 : 1이었다(Table 2).

3. 임상 진단의 종류 및 각 임상 진단별 염색체 이상의 양성률

각각의 염색체이상증후군을 의심하였던 환자들별로 염색체이상의 양성률을 구하여 분류하였다(Table 3).

Table 1. Age Distribution of Cases Confirmed for Chromosomal Aberrations

Age	Autosome(%)	Sex chromosome(%)
At birth-1 mo	126(24.5)	6(6.1)
1-12 mo	278(54.1)	1(1.0)
1-6 yr	73(14.2)	2(2.1)
6-12 yr	24(4.7)	1(1.0)
over 12 yr	13(2.5)	88(89.8)
Total	514(100.0)	98(100.0)

Table 2. Sex Distribution of Cases Confirmed for Autosomal Aberration Syndromes

Categories	Male(%)	Female(%)	Total
Down syndrome	256(57.5)	189(42.5)	445
D-group anomaly	9(60.0)	6(40.0)	15
E-group anomaly	10(37.0)	17(63.0)	27
Cri-du-chat syndrome	3(30.0)	7(70.0)	10
Total(%)	278(55.9)	219(44.1)	497(100)

염색체이상증후군을 의심하였던 756례의 경우 590례인 78.0%에서 이상소견을 보였는데, 이 중 상염색체이상증후군을 의심하였던 597례 중 497례(83.2%)에서 이상소견을 보였으며, 성염색체이상을 의심하였던 159례에서는 93례(58.5%)에서 이상소견을 보였다. 그 외 기타군의 경우 424례 중 22례에서 이상소견을 보여 양성률은 5.2%에 불과했다. 상염색체이상증후군 중 Down 증후군을 의심하였던 경우가 501례(83.9%)였으며 이 중 445례에서 염색체 이상을 보여 88.8%의 양성률을 보였다. Edwards 증후군을 포함한 E-군 이상을 의심했던 54례에서는 27례에서 염색체이상을 보여 50.0%의 양성률을, Patau 증후군을 포함한 D-군 이상을 의심했던 28례에서는 15례에서 염색체이상을 보여 53.6%의 양성률을 보였다. Cri-du-chat 증후군을 포함한 B군 이상을 의심하였던 14례 중 10례(71.4%)에서 염색체이상을 보였다. 성염색체이상증후군 중 Turner 증후군을 의심하였던 경우가 90례로 이 중 57례(63.3%)에서, Klinefelter 증후군을 의심하였던 경우는 57례로 이 중 32례(56.1%)에서, Fragile X 증후군을 의심하였던 12례에서는 4례(33.3%)에서 각각 이상소견을 보였다. 반음양은 83례 중 3례(3.6%), 경미한 성적 이상은 33례 중 1례(3.0%), 다발성기형은 126례 중 8례(6.3%), 지능저하 및 성장발육부전은 182례 중 10례(5.5%)에서 염색체이상이 진단되었다.

Table 3. Number of Subjects Suspected for Chromosomal Aberrations and Proportion Confirmed, as Classified by Clinical Categories

Categories	No.	Chromosomal aberration	Positive rate(%)
Autosomal aberrations	597	497	83.2
Down syndrome	501	445	88.8
E-group anomaly	54	27	50.0
D-group anomaly	28	15	53.6
Cri-du-chat syndrome	14	10	71.4
Sex chromosomal aberrations	159	93	58.5
Turner syndrome	90	57	63.3
Klinefelter syndrome	57	32	56.1
Fragile X syndrome	12	4	33.3
Others	424	22	5.2
Hermaphroditism	83	3	3.6
Mild sexual abnormality	33	1	3.0
Multiple anomalies	126	8	6.3
Mental retardation	182	10	5.5
Total	1,180	612	51.9

4. 염색체이상의 핵형별 빈도(Table 4)

염색체 분석을 실시하여 염색체이상을 보였던 총 612례 중 상염색체이상이 514례로 83.8%, 성염색체이상이 98례로 16.2%를 차지하였다. 상염색체이상 중 Down 증후군이 445례로 86.6%(전체 염색체이상의 72.6%)를 차지하여 가장 높은 빈도를 보였으며, 다음으로 E군 염색체이상이 5.3%(전체 염색체이상의 4.4%), D군 염색체이상이 2.9%(전체 염색체이상의 2.4%), B군 염색체이상이 2.1%(전체 염색체이상의 1.8%)를 차지하였으며, 그외 A군이 10례, C군이 3례, F군과 G군, 그리고 Triploidy 증후군이 각각 1례씩이었다. 성염색체이상에서는 Turner 증후군이 57례로 58.2%(전체 염색체이상의 9.3%)를 차지하였고, Klinefelter 증후군이 32례로 32.7%(전체 염색체이상의 5.2%), Fragile X증후군도 4례로 4.1%(전체 염색체이상의 0.7%)였다. 그외 46,XX/46,XY, 46,XYq+가 각각 3례, 2례이었다.

5. Down 증후군의 핵형 분류

Down 증후군으로 확진된 445례 중 21 삼체성이

Table 4. Analysis of Chromosomal Aberration Cases

Autosomal aberration : 514<100%>(83.8%)		Sex chromosomal aberration : 98<100%>(16.2%)	
Down syndrome	445<86.6%>(72.6%)	Klinefelter syndrome	32<32.7%>(5.2%)
E group	27<5.3%>(4.4%)	Turner syndrome	57<58.2%>(9.3%)
D group	15<2.9%>(2.4%)	Fragile X syndrome	4<4.1%>(0.7%)
B group	11<2.1%>(1.8%)	Others	5
A group	10		
C group	3		
F group	1		
G group	1		
69, XXX	1		

394례로 88.5%를 차지하여 가장 많았으며, 전좌형이 43례(9.7%)로 나타났는데 이 중 14/21전좌가 24례, 21/21전좌가 17례, 15/21전좌가 2례였으며, mosaicism은 8례(1.8%)였다(Table 5).

6. E군 염색체이상증후군의 핵형 분류

27례의 E군 염색체이상 중 Edwards 증후군이 12례(44.4%)였으며 이 중 18 삼체성이 11례, mosaicism이 1례를 차지하였고, 나머지 15례(55.6%)는 기타 E군 염색체들의 이상으로 나타났고 그 중 18번 염색체 단완 결손이 8례였다(Table 6).

Table 5. Types of Chromosomal Aberrations in Down Syndrome

Type	Karyotype	No. of cases(%)
21 trisomy	47,XX(XY),+21	394(88.5)
Translocation		43(9.7)
	46,XX(XY),-14,+t(14q21q)	24
	46,XX(XY),-21,+t(21q21q)	17
	46,XX(XY),-15,+t(15q21q)	2
Mosaicism		8(1.8)
	46,XY/47,XY,+21	2
	47,XX,+21/48,XXX,+21	2
	47,XY,+21/48,XYY,+21	2
	45,X/46,XX,-21,+t(21q21q)	1
	46,XX/47,XX,+21	1
Total		445(100)

Table 6. Types of Chromosomal Aberrations in E-Group Anomaly

Type	Karyotype	No. of cases(%)
Edwards syndrome		12(44.4)
	47,XX(XY),+18	11
	45,XX,-18/46,XX/47,XX,+18	1
Variants		15(55.6)
	46,XX(XY),18p-	8
	46,XY,16q+	1
	46,XX,17p-	1
	46,XX,17p+	1
	46,XX,18p+	1
	46,XX,18q-	1
	46,XY,r(18)	1
	45,XX,-17/46,XX	1
Total		27(100)

7. D군 염색체이상증후군의 핵형 분류

15례의 D군 염색체이상 중 Patau 증후군이 9례(60%)로 이 중 13 삼체성이 6례, mosaicism이 3례를 차지하였고, 나머지 6례(40%)는 기타 D군 염색체이상이 차지하였다(Table 7).

8. 성염색체이상증후군의 핵형 분류

57례의 Turner 증후군에서는 수적이상군(45,X군과 mosaicism군)이 32례로 56.1%였고 구조이상군이 25례로 43.9%였다. 이 중 45,X가 19례로 가장 많았으며, mosaicism이 13례, 46,XXp-가 14례, 46,XXq-가 4례, 46,X,i(Xq)가 7례를 차지하였다(Table 8). Klinefelter 증후군은 32례 모두 47,XXY의 핵형이었다.

Table 7. Types of Chromosomal Aberrations in D-Group Anomaly

Type	Karyotype	No. of cases(%)
Patau syndrome		9(60)
	47,XX(XY),+13	6
	46,XX(XY)/47,XX(XY),+13	3
Variants		6(40)
	46,XX(XY),13p-	2
	46,XX,13q-	1
	46,XY,-12,-13,+t(12:13)	1
	46,XX,14p+	1
	?47,XY,+22,-14,+t(14q4q)	1
Total		15(100)

Table 8. Types of Chromosomal Aberrations in Turner Syndrome

Type	Karyotype	No. of cases(%)
Numerical Aberrations		32(56.1)
	45,X	19
	45,X/46,XX	6
	45,X/46,XY	4
	45,X/47,XXX	1
	45,X/46,XX/47,XXX	2
Structural Aberrations		25(43.9)
	46,XXp-	14
	46,XXq-	4
	46,X,i(Xq)	7
Total		57(100)

Table 9. Clinical Categories, Number of Subjects Confirmed for Minor Chromosomal Aberrations

Aberration	Karyotype	No.
Hermaphroditism	46,XX/46,XY	3
Mild sexual abnormalities	46,XYq+	1
Multiple anomalies		8
	46,XY,2q+	1
	46,XX,3q+	1
	46,XY, 9p-	1
	46,XX(XY),10p+	2
	46,XX,22q-	1
	47,XY,+20	1
	69,XXX	1
Mental retardation and/or		10
	46,XX,dup(1),(q31->32)	1
Growth retardation	46,XX(XY),2p+	2
	46,XX(XY),2q+	2
	46,XY,2q-	1
	46,XY,3p-	1
	46,XY,3q+	1
	46,XY,4p-	1
	46,XYq+	1

9. 반음양 및 경미한 성적 이상 등 기타군의 핵형 분류

염색체 이상을 보였던 3례의 반음양 모두 46,XX/46,XY의 핵형을 보였고, 경미한 성적이상의 경우는 잠복고환을 보인 5세 남아 1례에서만 염색체이상을 보였는데 핵형은 46,XYq+였다. 다발성 선천성기형 중 염색체이상을 보인 8례의 환자들은 다양한 형태의 염색체이상을 보였으며, 이 중에는 Triploidy 증후군이 1례 포함되어 있었고, 지능저하 및 성장발육부전을 보인 환자에서 염색체이상을 보인 10례 중 9례는 A군 이상이었다(Table 9).

고 찰

염색체이상의 빈도는 신생아의 0.4%에서 발견되고 전 임신태아의 약 4%를 차지하며 임신 첫 3개월 동안 발생하는 자연유산의 약 50% 이상이 염색체이상에 의한다. 대부분이 출생 전에 사망하지만, 선천성기형, 지능저하, 성장발육부전, 생식기 기형, 그리고 2차 성징부전 등 여러 가지 증세를 나타내며, 일부 혈액학적 질환 및 악성종양에서도 염색체이상이 발견된다. 최근 염색체 분석법이 점차 발달해감에 따라 염색체이상이 발견되는 신생아의 비율은 더욱 증가될 것으로 보인다[1-6].

세포 유전학적 진단을 위한 염색체 분석의 적응이 되는 대상으로는 전형적인 염색체이상증후군이 의심되는 경우 확진을 위해, 정신박약의 유무에 관계없이 두가지 이상의 형태학적 이상을 가진 자, 전위, 중복, 결손 같은 염색체이상을 가진 사람의 양친, 균형 전위 혹은 구조상 이상을 가진 자의 모든 자녀, 모든 유산아, 기형 사산아, 그리고 외견상 정상이나 원인을 알 수 없는 사산아, 원인 불명의 불임부부, 일곱째 원인 불명의 균형된 저신장 여성, 남녀 구별이 어려운 외부생식기, 원발성 무월경 및 원인불명의 2차적 무월경, 사춘기 발동부전, 원인불명의 중등도 이상의 정신박약아 등이 그 대상이 된다[3, 10-13].

염색체 분석 검사를 실시한 대상자의 남녀 비를 보면 서와 문[13]은 1 : 1, 김 등[14]은 1.2 : 1로, Singh[15]는 1 : 1.4로 보고하였는데, 본원에서 진단된 상염색체이상 증후군의 남녀 비는 1.2 : 1이었다. Down증후군의 경우 남녀의 비는 비슷한 것으로 알려져 있는데[2], Emanuel 등[16]은 1.7 : 1로 보고하였고, 본 조사에서는 1.3 : 1로 남아에서 약간 높게 나타났다. Edwards 증후군의 남녀의 비는 1 : 4로 알려져 있는데[1-6] 본 조사에서 E군 이상의 경우 남녀 비는 1 : 1.7이었고, 12명의 Edwards 증후군의 남녀 비는 1 : 11로 여아에서 월등히 많은 수를 차지하였다. Patau 증후군의 경우 남녀의 비는 비슷한데[1-6], 본 조사에서는 D군 이상에서 남녀의 비가 1.5 : 1이었고, 9명의 Patau증후군의 남녀의 비는 1 : 3.5로 여아에서 더 높은 빈도를 보였다. 묘성 증후군의 경우 남녀의 비는 여아에서 약간 많은 1 : 1.5로 알려져 있는데[2] 본 조사에서는 1 : 2.3이었다.

연령분포를 보면 연령이 많을수록 빈도가 낮았으나 성염색체이상의 경우 12세 이상에서는 2차 성징이 늦게 나타나는 환자들의 의뢰로 그 빈도가 다소 증가되었다. 성염색체이상증후군의 경우 출생 직후부터 1세까지 염색체이상으로 확진된 6례 중 5례가 Turner 증후군이었는데 이는 Turner 증후군의 경우 신생아기에도 수족부 임파수종 및 익상경 등 특징적인 표현형이 나타나 신생아 시기에도 진단이 용이하기 때문으로 사료된다[1, 2, 17-20].

집단 내의 염색체이상의 빈도는 집단의 선택기준에 따라 다양하게 나타난다. 임상증상으로 보아 염색체이

상이 의심되는 환자들에 대한 염색체 분석 검사가 매우 중요한데[8, 12-14, 21-26], 임상소견상 염색체이상이 의심되는 환자군에서 염색체이상의 빈도는 Patil 등[26]에 의하면 무작위 일반 집단에서의 빈도(0.48-0.55%) 보다 40-50배 높다. Mulcahy와 Jenkyn[27]는 538명의 염색체이상이 의심되는 환자에서 염색체 분석을 실시하여 32.2%에서, Singh[15]는 451명 중 28.8%에서, Méhes와 Bajnõczky[25]는 322명 중 28.6%에서 염색체이상을 발견하였다. 한편 국내에서는 서와 문 등[14]이 298명 중 50.3%에서, 이 등[8]이 466명 중 46%에서, 김 등[14]이 780명 중 33%에서 염색체이상을 보고하였다. 성염색체이상이 의심된 환자들에 대하여 염색체 분석을 실시하였던 진 등[28]의 보고에서는 40명 중 82.5%인 33명에서 성염색체이상을 보고하였다. 본 연구에서는 1,180명 중 612명(51.9%)에서 이상을 나타내었고 상염색체이상증후군을 의심하였던 경우는 83.2%에서, 성염색체이상증후군을 의심하였던 경우는 58.5%에서 이상소견을 보였다.

상염색체이상과 성염색체이상의 빈도는 비슷한 것으로 알려져 있는데[2, 3, 26], Singh[15]의 보고에서는 상염색체이상이 75.4%, 성염색체이상이 24.6%를 차지하였고, 우리나라 염색체이상증후군의 빈도를 통계낸 김[21]의 보고에서는 상염색체이상이 77%, 성염색체이상이 23%를 차지하였으며, 본 조사에서도 염색체이상을 보였던 총 612례 중 상염색체 이상이 514례로 83.8%, 성염색체이상이 98례로 16.2%를 차지하여 상염색체이상의 빈도가 높게 나타났다. 상염색체이상 중 Down 증후군의 빈도는 Singh[15]의 보고에서는 65.3%(전체 염색체 이상의 49.2%), 우리나라의 경우 김[21]의 보고에서 93%(전체 염색체이상의 71%)로 가장 흔한 염색체이상증후군으로 나타났는데, 본 보고에서도 445례로 상염색체이상의 86.6%(전체 염색체이상의 72.6%)를 차지하여 가장 많았다. 김[21]의 보고에 비추어 본 그 외 상염색체이상의 우리나라 빈도를 보면 E, D, B, C, G, A군의 순인데 본 보고에서도 비슷한 E, D, B, A, C군의 순위였고, F군, G군, Triploidy 증후군이 각각 1례씩이었다. 이는 김[21]의 보고와 비교했을 때 A군의 예가 약간 높은 것을 제외하고는 비슷한 순서를 보이고 있다. 성염색체이상의 발생빈도를 보면 우리나라 통계[21]에서는 Turner 증후군이 전체 염색체이상의 9%, Klinefelter 증후군이 전체 염색체이상의 14%를 차지하였고, Verma와 Dosik[24]의 보고에서는 Turner 증후군이 전체 염색체이상의 11.3%, Klinefelter 증후군이 전체 염색체이상의 9.3%를 차지하였는데, 본 보고에서는 Turner 증후군이 57례로 전체염색체이상의 9.3%, Klinefelter 증후군이 32례로 전체 염색체이상의 5.2%를 차지하였다.

삼체성이 염색체 수적이상 중 가장 흔하며, 이 중 Down 증후군이 가장 흔하게 관찰되는데 인종에 관계없이 인구 600명 내지 800명에 1명꼴로 나타나는 것으로 알려져 있으며 최근에는 그 빈도가 다양하게 보고되고 있다[1-6]. Down 증후군이 의심되어 염색체 분석을 실시하였던 경우 양성률은 Verma와 Dosik[25]은 78.5%, Méhes와 Bajnõczky[25]은 85.1%로 보고하였고, 서와 문[13]은 80.1%, 김 등[14]은 78%로 보고하였는데, 본 보고에서는 88.8%의 양성률을 나타냈다. Down 증후군의 대표적인 3가지 핵형에 따른 빈도를 살펴보면, 21 삼체성이 95%, 전위형이 4%, mosaicism이 1%로 알려져 있다[1]. Emanuel 등[16]은 21 삼체성이 91%, 전위형이 7%, mosaicism이 2%라고 보고하고 있으며, Richards[29]는 21 삼체성이 93.1%, 전위형이 4.2%, mosaicism이 2.1%로 보고했다. 국내에서는 서와 문[13]의 보고에서는 21 삼체성이 91.2%, 전위형이 6.2%, mosaicism이 2.6%였으며, 1986년 말까지의 우리나라 염색체이상증후군을 통계낸 김[21]의 보고에서 삼체성이 87%, 전위형이 7%, mosaicism이 6%라고 하였다. 본 보고에서는 21 삼체성이 88.5%, 전위형이 9.7%, mosaicism이 1.8%로 나타나 다른 보고들에 비해 21삼체성이 낮고 전좌형이 높게 나타났다. 21 삼체성과 전위형의 Down 증후군은 임상적으로 구분이 거의 불가능하며, mosaicism은 대개 임상표현이 경하게 나타난다[4-6, 16]. 전위형 Down 증후군의 경우 대부분이 D군과 G군의 acrocentric chromosome끼리 전위가 잘 일어나므로 14번 염색체 장완과의 전위가 가장 흔하고, 2개의 21번 염색체 장완끼리의 전위도 비교적 흔하며, 드물게 13, 15번 염색체 장완과의 전위도 발생하는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 본 보고에서도 t(14q21q)가 24례로 가장 많았고, t(21q21q)가 17례, t(15q21q)가 2례를 차지하였다.

Edwards 증후군은 두번째로 흔한 상염색체 삼체성 증후군으로 신생아 6,000-8,000명에 1명이 발생하며 50%에서 생후 1주일 이내에 사망한다[1-6]. Edwards 증후군이 의심되어 염색체 검사를 실시하였던 경우 양성률은 서와 문 등[13]은 20.0%, 김 등[14]은 86%로

보고하였는데, 본원에서는 Edwards 증후군을 포함한 E군 이상을 의심하여 염색체 검사를 실시하였던 54례 중 27례에서 이상소견을 보여 50.0%의 양성률을 보였다. 핵형별 빈도를 보면 1986년 말까지의 우리나라 통계[21]에서는 Edwards 증후군이 67%, 이형이 33%였는데, 본 보고에서는 27례의 E군 이상 중 Edwards 증후군이 12례(44.4%)를 차지하였고, 이 중 18-삼체성이 11례, 45,XX,-18/46,XX/47,XX,+18의 mosaicism이 1례를 차지하였으며, 이형이 15례(55.6%)이었다.

Patau 증후군은 유산, 사산 또는 생후 조기사망이 많아 출생아 10,000-20,000명에 1명의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다[1-6]. Patau 증후군을 의심하여 염색체 분석을 실시하였던 서와 문[13]의 보고에서의 양성률은 50.0%였는데, 본 보고에서는 Patau 증후군을 포함한 D군 이상을 의심하여 염색체 검사를 실시하였던 28례 중 15례에서 이상소견(53.6%의 양성률)을 보여 서 등[13]의 보고와 비슷한 결과를 보이고 있다. 핵형별 빈도를 보면 김[21]에 의한 우리나라 통계에서는 Patau 증후군이 35%, 이형이 65%였는데, 본 보고에서는 15례의 D군 이상 중 Patau 증후군이 9례로 60%를 차지하였고, 이 중 13 삼체성이 6례, mosaicism이 3례였으며, varinats는 6례로 40%를 차지하였다.

묘성 증후군은 출생빈도 5-10만명에 1명 정도이다[2]. 묘성 증후군이 의심되어 염색체 분석을 실시하였던 경우 양성률은 서와 문[13]의 경우 62.5%였고 김 등[14]의 경우 4명의 검사대상 모두에서 이상소견을 발견하지 못하였는데, 본 보고에서는 묘성 증후군을 의심하여 염색체 검사를 실시하였던 14례 중 10례에서 이상소견을 보여 양성률은 71.4%이었다.

성염색체이상군을 보면 Turner 증후군의 발생빈도는 외견상 여아로 출생한 신생아 2,000-5,000명에 1명의 비율로 발생하며 45,X의 핵형을 가진 태아의 95% 이상이 임신초기에 자연유산되며, 자연유산된 15명 중 1명의 비율로 나타난다[12, 19]. 핵형상 50%에서 45,X의 핵형을 가지게 되며, 그 외의 50%에서 46,XX,i(Xq), 46,XX,del(Xq), 46,XX,ring 및 이들의 mosaicism이 나타날 수 있다[1, 3-6]. Palmer 등[30]은 45,X가 58%, mosaicism이 17%, 구조이상은 25%라고 하였고, Hall과 Cilchrist[19]는 45,X가 50%, mosaicism이 30-40%, 등완염색체가 12-20%라고 하였다. 우리나라에서는 김[21]의 보고에서 45,X가 42%, mosaicism이 43%, 구조이상이 21%였고, 진 등[28]의 보고에서는 45,X가 64.3%, mosaicism이 21.4%, 구조이상이 14.3%였으며, 최[31]의 보고에서는 45,X가 47.3%, mosaicism이 32.7%, 구조이상이 20.0%였다. 본 연구에서는 45,X가 33.3%, mosaicism이 22.8%, 구조이상이 43.9%로 나타났다.

Klinefelter 증후군이 출산 남아 1,000명당 1명의 빈도로 나타나며, 남성 성선 기능저하증의 가장 흔한 형태이나 사춘기까지는 고환의 크기나 조직학적 소견이 나이에 맞는 정도이니 진단이 어려운 때가 많고 실제 불임증 진단 중에 발견되는 때가 많다. 핵형은 대부분이 47,XXY이며, 변형으로는 extra X chromosomes, 혹은 mosaicism으로 46,XY/47,XXY 등이 나타날 수 있다[1, 2, 32]. 우리나라 통계를 종합한 김[21]의 보고를 보면 228례의 Klinefelter 증후군 중 47,XXY가 211례(93%), mosaicism이 9례(4%)였고 이형인 8례 중 XXXY와 XXYY가 각 3례, XXXXY가 2례이었으며, 진 등[28]의 보고에서는 12례 모두 47,XXY의 핵형이었고, 최[30]의 보고에서는 47,XXY가 82.6%, 46,XX/47,XXY가 17.4%였다. 본 보고에서는 32례 모두 47,XXY의 핵형이었다.

Fragile X 증후군은 남아 2,000명에 1명, 여아 1,000명에 1명의 빈도로 발생하며, 성염색체 열성 유전을 취한다[1, 2]. 본원에서는 임상증상 및 가족력이 Fragile X 증후군을 의심할 만 하였던 환아 12명 중 4명에서 염색체 이상을 보여 33.3%의 양성률을 보였다.

반음양을 의심하였던 경우 Verma와 Dosik[24]의 보고에서는 7.1%의 양성률을, Méhes와 Bajnõczky[25]의 보고에서는 25%의 양성률을 보였고, 국내에서는 김 등[14]의 보고에서 29%의 양성률을 보였는데, 본 보고에서는 83례 중 3례에서 이상소견을 보여 3.6%의 양성률을 나타냈으며, 3례 모두 46,XX/46,XY의 핵형이었다.

기타 염색체이상 중 국내 보고에서는 유일하게 보고되고 있는 Triploidy 증후군 1례가 본원에서 염색체 분석을 통해 보고되었다.

이상에서 염색체 이상 증후군을 의심하였던 756례의 경우 590례인 78.0%에서 이상소견을 보였는데, 이는 임상증세로 보아 염색체 이상이 의심되는 환자들에 대해서 염색체 검사를 적극적으로 실시하는 것이

중요함을 나타내 주고 있다. 최근 시행되고 있는 진전된 염색방법과 분자유전학적 기법들을 도입하면 염색체 이상의 진단 양성률이 더욱 높아져 유전상담에도 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

1974년 3월부터 1998년 8월까지 약 25년간 본 소아과에서 염색체 분석을 시행하였던 환아 중 염색체 이상증후군을 의심할 만한 임상증상을 가졌던 756례와 반음양, 경미한 성적 이상, 다발성 기형, 지능저하 및 성장장애 등이 있었던 424례의 결과를 종합한 총 1,180례의 결과를 비교 검토하였다.

1) 상염색체이상증후군의 남녀 비는 1.2 : 1이었다. 대상군의 연령분포는 상염색체이상군에서 1세 미만이 78.6%로 많았고, 성염색체이상군에서는 12세 이상이 89.8%로 많았다.

2) 전체 1180례 중 612례에서 염색체 이상을 보여 양성율이 51.9%였다. 그 중 상염색체이상증후군을 의심한 군의 경우는 597례 중 497례(83.2%)에서, 성염색체이상을 의심한 군은 159례 중 93례(58.5%)에서, 기타 반음양, 경미한 성적 이상, 다발성 선천성 기형, 지능저하 및 성장장애에서는 424례 중 22례(5.2%)에서 이상소견을 보였다. 상염색체이상증후군 중 Down 증후군은 88.8%, E군 이상은 50%, D군 이상은 53.6%, 묘성 증후군은 71.4%의 양성율을 보였다. 성염색체이상증후군은 Turner 증후군은 63.3%, Klinefelter 증후군은 51.6%, Fragile X 증후군은 33.3%의 양성율을 보였다.

3) 염색체 이상의 핵형별 분포는 상염색체 이상이 514례로 83.8%, 성염색체 이상이 98례로 16.2%이었다. 성염색체 이상 중 Down 증후군이 86.8%로 가장 많았고 다음은 E군, D군, B군, A군, C군 이상 순이었다. 성염색체 이상은 Turner 증후군, Klinefelter 증후군, Fragile X 증후군이었다.

4) 가장 많았던 Down 증후군의 핵형별 빈도는 21삼체성이 88.5%, 전좌형이 9.7%, mosaicism이 1.8%였다. 27례의 E군 이상 중 Edwards 증후군은 12례, 18p 단체성은 8례, 기타가 7례 였다. 15례의 D군 이상 중 Patau 증후군은 9례, 기타가 6례였다.

5) Turner 증후군은 57례 중 45,X가 19례로 33.3%였고 이형은 38례로 66.7%였다. Klinefelter 증후군은 32례 모두 47,XXY의 핵형이었다.

참 고 문 헌

1) Hall JG. Chromosomal Clinical Abnormalities In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia : WB Saunders Co., 2000:325-30.
2) 홍창의. 소아과학 완전개정판. 서울특별시, 대한교과서 주식회사, 1999:120-41.
3) Epstein CJ. Human Cytogenetics. In : Rudolf AM, Hoffman JE. Pediatrics 20th ed Appleton & Lange, 1996:295-303.
4) Nyhan WL, Sakati NO, Agha A, Higginbottom MC, Jones KL. Genetics & malformation syndromes in clinical medicine. 1976;67:775-80.
5) Smith DW. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 5th ed. 1997:11-32
6) Levine HA, Levin H, Schlossman SF. Antigen recognition and antibody specificity. Carrier specificity and genetic control of anti-dinitrophenyl-oligoly sine antibody. Journal of Experimental Medicine 1971;133:1199-218.
7) Warkany J, Passarge E, Smith LB. Congenital malformations in Autosomal Trisomy syndrome. Am J Dis Child 1966;112:502-17.
8) 이인성, 손철승, 김기복. 염색체 분석검사 466례의 결과 검토. 소아과 1985;28:50-7.
9) Moorhead PS. Nowell PC, Mellman WJ, Batipps DM, Hungerford DA. Chromosome preperations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res 1961;20:613-6.
10) Waranky J, Weinstein ED, Soukup SW, Rubinstein JH, Curless MC. Chromosomal analysis in a children's hospital selection of patients and results of studies. Pediatrics 1964;39:290-305.
11) Bocian M, Mohandas T. Recent cytogenetic advances and implications for pediatric practice. Pediatr Clin North Am 1978;25:517-38.
12) Winter RM, Ridler MA, McKeown JA. A diagnostic survey of infant referred for chromosome analysis in the neonatal period. Br Med J 1980;281:1045-47.
13) 서종진, 문형로. 소아기 염색체 이상의 통계적 관찰. 소아과 1983;26:8-15.
14) 김성호, 신재훈, 문수지, 이 항, 이근수. 소아기 염색체 이상에 관한 통계적 고찰. 소아과 1988;31:977-83.
15) Singh DN. Cytogenetic study of individuals suspected of chromosome anomalies. Clin Pediatr 1977;16:619-22.
16) Emanuel I, Huang SW, Yeh EK. Physical features of Chinese children with Down's syn-

drome. Am J Dis Child 1968;115:461-8.
17) 김은영, 김경심, 김기복, 기원진. 터너증후군의 핵형에 따른 임상양상의 차이. 소아과 1995;38:1460-9.
18) 이종섭, 차학주, 김기복. Turner증후군 11례. 소아과 1983;26:91-5.
19) Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. Pediatr Clin North Am 1990;37:1421-40.
20) Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology 1938;23:566-74.
21) 김기복. 우리나라에서의 염색체이상증후군. 소아과 1987;30:602-12.
22) 이기연, 류명수, 백용균. 염색체 이상의 의심되는 환자의 세포 유전학적 연구. 한양의대 학술지 1985;5:261-72.
23) Choi WS, Kim KH, Paik YK. A cytogenetic study in patients referred for suspected chromosomal abnormalities. 한양의대 학술지 1984;4:565-79.
24) Verma RS, Dosik H. Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations : A report of 357cases. Clin Genet 1980:17:305-8.
25) Méhes K, Bajnõczky K. Incidence of major chromosomal abnormalities. Clin Genet 1981;19:75-6.
26) Patil SR, Lubs HA, Brown J, Cohen M, Gerald P, Hecht F, Kimberling W, Myrianthopoulos N, Summitt RL. Incidence of major chromosome abnormalities in children. Cytogenet Cell Gent 1977;18:302-6.
27) Mulcahy M, Jenkyn J. Results of 538 chromosome studies on patients referred for cytogenetic analysis. Med J Aust 1972;2:1333-8.
28) 진소자, 엄 철, 김종덕. 성염색체 이상에 관한 연구. 대한산부회지 1992;35:509-19.
29) Richards BW. Mosaic mongolism. J Ment Defic Res 1969;13:66-83.
30) Palmer CG, Reichmann A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. Hum Genet 1976;35:35-49.
31) 최욱환. 성염색체 이상에 관한 임상적 연구. 대한산부회지 1997;40:1178-88.
32) 차학주, 이종섭, 김기복. Klinefelter증후군 9례. 소아과 1983;26:203-7.
33) Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, Gandy HM, Drucker WD. Klinefelter's syndrome & its variants. A hormonal & chromosomal study. Recent Prog Horm Res 1968;24:321-63.
34) Caspersson T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonsson E, et al. Chemical differentiation along metaphase chromosomes. Exp Cell Res 1968;49:219-22.
35) Ford CE, Jones KW, Polani PE, JC, De Almeida, Briggs JH. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. Lancet 1959;1:711-3.
36) 손양국, 배종우, 조병수, 정사준, 유신애, 안창일. 염색체 이상증후군 환아들의 세포 유전학적 관찰. 인간과학 1982;7:434-7.
37) Caspersson T, Gahrton G., Lindsten J, Zech L. Identificatiojn of the Philadelphia Chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis. Exp Cell Res 1970;63:238-40.