

## 광주기독병원 30년간 세포유전학적 검사결과의 고찰

광주기독병원 시험관아기실 및 세포유전학실<sup>1</sup>, 진단검사의학과<sup>2</sup>

김윤식<sup>1</sup> · 기원진<sup>2</sup> · 백해경<sup>2</sup> · 이상호<sup>2</sup> · 신진호<sup>2</sup>

### Analysis of Cytogenetics Diagnosis: form 30 Years Experience at Kwangju Christian Hospital

Kim, Yoon Sik<sup>1</sup>, Kee, Won Jin<sup>2</sup>, Back, Hae Kyong<sup>2</sup>, Lee, Sang Ho<sup>2</sup>, Shin, Jin Ho<sup>2</sup>

Department of Cytogenetics & In Vitro Fertilization Division<sup>1</sup>, Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Kwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea

This study was carried out to review and evaluate a total of 2,463 cases of human chromosomal analysis at Kwangju Christian Hospital from 1974 to 2004. We collected 2.0-3.0ml of human peripheral blood in heparized bottle. Then, we cultured it for 72 hours. We performed GTG-banding and chromosomal kayotyping analysis by Cytovision kayotyping system. Abnormal karyotypes were observed in 30.5% of the total cases (750/2,463). Autosome and sex chromosome anomalies were observed in 25.8% (635/2,463) and 4.7% (115/2,463) respectively. In a total of 2463 cases, there were 522 (22.4%) cases of Down's syndrome karyotype, and 67 (2.7%) cases of Turner syndrome. In conclusion, Down's syndrome has decreased after the end of the 1990s, but other (Turner syndrome et al.) chromosomal abnormal cases haven't decreased after the 1970s.

**Key Words** : Chromosomal kayotyping, Chromosomal abnormal, Down's syndrome, Turner syndrome.

## I. 서 론

세포유전학의 분야는 1875년에 식물에서 염색체분석이 최초로 이루어진 후 기술적인 문제에 의해 그 연구 속도가 더디다가 1956년 Tjio와 Levan이 사람의 염색체 수를 46개로 정확히 밝힌 후 1960년대 이후에 인간의 염색체에 대한 연구가 집중적으로 진행되었다 (Makino, 1975; Bostock 등, 1978; Hsu, 1997; Vogel 등, 1986). 인간의 말초혈액세포를 이용한 염색체 분석은 다른 조직에 비해 늦은 1960년 Nowll이 말초혈액의 임파구를 분열시

키는 방법을 발현한 후, Moorehead 등(1960)이 말초혈액 임파구의 단기배양법의 도입으로 체외에서 배양이 이뤄지게 되었다. 이후 활발한 연구를 통해 지금의 염색체 검사가 이루어지게 되었다.

본 연구자들이 속한 광주기독병원 세포유전학실은 1974년 3월에 개설하고 첫해에 29명 환자의 말초혈액을 통한 염색체 검사를 실시하여 12명의 다운증후군 등 염색체 이상을 진단한 후 현재는 산전진단에서 용모, 양수, 사산아 태아조직, 태아제대혈 등을 추가하여 실시하고 있다.

이에 본 저자들은 30년 동안 본원에서 실시한 염색체 검사 중 말초혈액을 통해 염색체 분석을 실시한 2,463건의 염색체 이상 검사결과를 정리하여 고찰하기 위한 분석을 실시하였다.

교신저자 : 김윤식, (우) 503-715 광주광역시 남구 양림동 264  
광주기독병원 시험관아기실 및 세포유전학실  
Tel : 062-650-5126  
E-mail : kys2982@daum.net

## II. 재료 및 방법

1974년 3월부터 2004년 8월까지 광주기독병원 세포유전학실에 말초혈액으로 의뢰된 염색체 검사 건수는 총 2,463건이었다. 염색체 검사를 시행하는 경우는 대부분이 다발성 선천성 기형, 지능저하, 성장발육부진, 생식기 기형, 이차 성증부전, 염색체 이상 가족력 등을 대상으로 실시하였다. 염색체검사법은 원칙적으로 1960년에 개발된 Moorhead의 방법을 변형하여 사용하였다. 슬라이드 염색법으로는 염색체 검사를 실시한 초기에는 4%의 Giemsa를 이용하여 일반염색법으로 염색하여 관찰해오다가 1990년대에 들어와 Seabright 방법(Seabright 등, 1973)의 G-banding(GTG-banding)법을 변형하여 D-PBS로 희석한 0.025% trypsin(GIBCORBL., USA) 용액에서 35초간 처리한 다음 trypsin의 작용을 차단하기 위해 차가운 생리식염수액에 씻어낸 후 Gurr's buffer(GIBCORBL., USA) 용액으로 희석된 10% Giemsa(GIBCORBL., USA)액에 6분간 염색하여 검경하였다. 초기 염색체 분석은 사진을 찍어 확대하여 오려 붙이는 방법을 사용하다가 1996년부터는 염색체영상처리장치(Cytovision system, Applied Imaging Co., USA)를 이용하여 분석하였다. 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(Mitelman, 1995).

## III. 결 과

광주기독병원 세포유전학실에서는 30년 5개월 동안 염색체 검사 임상 적응증에 의한 검사의뢰 대상 2,463을 기존 자료를 토대로 분석하였다. 70-90년대 초반까지는 4% Giemsa 염색에 의한 염색체분석으로 인해 숫자적인 이상만이 관찰되었고, 90년대 중반부터서는 GTG-banding을 실시함과 동시에 염색체영상처리장치의 도입으로 구조적 이상까지 판독이 가능하게 되었다.

### 1. 말초혈액 염색체 검사 분석

말초혈액을 이용한 염색체 분석을 실시한 총 2,463건

으로 이중 상염색체 이상이 635(25.8%)건, 성염색체 이상이 115(4.7%)건으로 염색체 이상으로 판명된 경우는 총 750(30.5%)건으로 나타났다.

염색체 이상을 분석해 보면, 염색체 숫자적 이상 중 하나인 다운증후군은 총 522건으로 염색체 검사의뢰 건수 중 가장 많은 22.4%의 빈도를 나타냈으며, 다음으로 터너증후군은 67건으로 2.72%를 나타내었다. 그리고 클라인펠터 증후군은 35건으로 1.42%를 보였다(Table 1). 또한 1990년대 중반부터는 정상핵형변이로 간주되는 역위(inversion), 전위(translocation), 이형염색질(heterochromatin) 부위의 증감 등을 포함한 염색체 구조적 이상까지도 판독이 가능해졌다. 특히 9번 염색체 역위의 증가로 C group 염색체 이상 발생빈도가 증가하는 경향을 보였다.

**Table 1.** Analysis of chromosomal aberrations for 30 years records

Autosomal aberration (635 case)	Sex chromosomal aberration (115 case)
Down's synd. (n=522)	Turner synd. (n=67)
A group (n=15)	Klinefelter synd. (n=35)
B group (n=19)	46,XY(female) (n= 6)
C group (n=41)	Fragile X synd. (n= 4)
D group (n=22)	46,XX(male) (n= 3)
E group (n=12)	
F group (n= 1)	
G group (n=2 without Down's synd.)	
69,XXX (n= 1)	

### 2. 다운증후군 핵형 양상

특히 신생아에서 중요시되는 삼염색체 이상인 다운증후군은 신생아의 600-800명당 1명꼴로 나타나는 질환(Uchida 등, 1979)으로 핵형을 분석해보면, Table 2와 같이 다운증후군의 83%에서 21염색체의 삼염색체성(free 21 trisomy)을 보였다. 그리고 다음으로는 46,XY(XX), t(14;21)가 9.3%, 46,XY(XX),t(21;21)가 4% 정도로 이전의 다른 보고자들과 비슷한 양상을 나타내었다(Niazi 등, 1995; 김 등, 1986).

### 3. 30년간의 다운증후군의 발생 양상

다운증후군은 30년간의 염색체이상 중 검출되는 염색

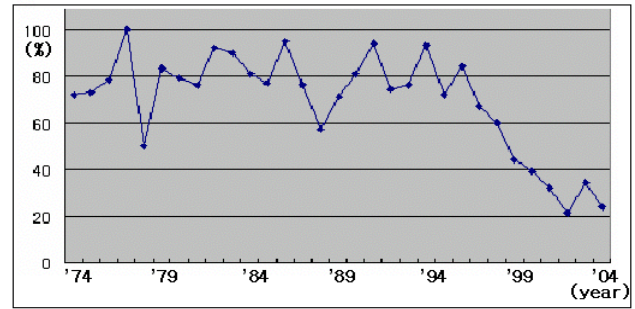
**Table 2.** Types of chromosomal aberrations in Down's syndrome

Type	Karyotype	No(%)
21 trisomy (n=474)	47,XY(XX),+21	472(90.4)
	47,XY,+21,inv(5),inv(9)	1
	47,XY,+21,t(9;X)(q11;p11.2)	1
Translocation (n=34)	46,XY(XX),t(14;21)(q10;q10)	29(5.6)
	46,XY(XX),t(21;21)(q10;q10)	3
	46,XY(XX),t(15;21)(q10;q10)	2
Mosaicism (n=14)	46,XY/47,XY,+21	8(1.5)
	47,XX,+21/48,XXX,+21	2
	47,XY,+21/48,XYY,+21	2
	45,X/46,XX,t(21;21)(q10;q10)	1
	46,XX/47,XX,+21	1
Total		522

체 이상 중 69.6%에 해당 할 정도로 중요한 검사 대상이다. Fig. 1에서 보여지는 자료는 다운증후군의 빈도를 염색체 이상건수에 비교하여 분석해 보면 74년부터 95년까지는 80% 전후의 빈도를 보였으나 96년대부터는 감소하여 2000년대 와서는 20-40%의 빈도로 나타내고 있다. 특히 한해 다운증후군으로 진단되는 환자의 수는 70년대 평균 5명, 80년대 평균 18.2명, 90년대는 평균 17.7명이 진단되다가 90년대 말부터 감소하기 시작한 다운증후군의 환자는 2000년에 9명, 2001년에 9명, 2002년도 3명, 2003년에 10명이었으며, 2004년은 8월까지 5명의 환자가 진단되는 등 감소 추세를 보이고 있다.

#### 4. 터너증후군의 핵형 양상

다운증후군 다음으로 다 빈도로 나타나는 성 염색체 이상 증후군인 터너증후군의 경우를 분석해 보면 숫자적 이상을 동반한 경우가 전체 67건 중 52.2%에 해당하는 35건으로 나타났으며, X염색체의 p완과 q완의 결손이나 q완이 3개가 되는 등원염색체(isochromosome) 등의 구조적 이상을 보이는 경우가 32건으로 47.8%를 차지했다 (Table 3). 이는 기존의 보고자들과 비슷한 양상을 보였다 (Jacobs 등, 1997; Suri 등, 1995; 최 등, 2000). 터너증후군의 연도별 발현양상을 보면 73년대에서부터 2004년까지



**Fig. 1.** The percentages of Down's syndrome in chromosomality abnormal. From 1974 to 2004, we reviewed medical records of 2,463 patients.

**Table 3.** Types of chromosomal aberrations in Turner syndrome

Type	Karyotype	No(%)
Numerical Aberrations (n=35)	45,X	22(32.8)
	45,X/46,XX	6(9.0)
	45,X/46,XY	4(6.0)
	45,X/47,XXX	1
	45,X/46,XX/47,XXX	2
Structural Aberrations (n=32)	46,X,del(Xp-)	16(23.9)
	46,X,del(Xq-)	4(6.0)
	46,X,i(Xq)	10(14.9)
	45,X/46,X,i(Xq)	2
Total		67(100)

지 거의 매년 진단되었다. 특히 매년 터너증후군은 다운증후군과는 다르게 일정한 건수로 진단됨으로써 감소됨이 나타나지 않았다.

## IV. 고 찰

세포유전학 검사는 현재는 많은 대학병원 및 종합병원과 특수개인병원 그리고 임상검사센터에서 시행되고 있다. 광주기독교병원은 세포유전학검사가 우리나라에 도입되기 시작하는 초창기인 1974년 3월에 세포유전학실을 개설하여 첫해에 29건의 검사를 실시하였으며, 2003년 한 해 동안에는 산전태아의 염색체 검사를 포함하여 350건을 실시하는 등 활성화되어 지금에 이르고 있다. 세포유전학검사는 세포핵 내에 존재하는 염색체를 대상으로 분석을 실시하는 검사로 사람의 염색체 이상 발생빈도는

150-200명당 1명으로 보고되고 있다(Carey, 1982).

염색체 이상은 크게 세 가지로 나뉘 볼 수 있는데 첫째는 이배수성(aneuploid)으로 염색체의 수가 많거나 적은 것으로 염색체 숫자가 증가하는 삼염색체(trisomy)의 대표적인 것은 다운증후군으로 trisomy 21 그리고 18 삼염색체인 에드워드 증후군 등으로 모든 염색체에서 발생할 수 있는 염색체 이상이다. 그러나 염색체 숫자가 감소하는 경우는 태어난다고 해도 거의 생존이 불가능하다고 보고되고 있다. 두 번째는 구조적이상으로, 전위(translocation), 결손(deletion), 역위(inversion), 등완염색체(isochromosome) 등을 들 수 있다. 셋째는 모자이크(mosaicism)으로 한 개체에 두 가지 형태의 염색체가 함께 존재하는 것으로 터너증후군 환자에게서 주로 볼 수 있다. 현재 염색체 검사에서 주로 많이 발견되는 것은 논란은 있지만 정상핵형변이로 간주되는 전위나 역위, 이형염색체질(heterochromatin) 부위의 증감 등이 높은 빈도를 나타내며, 다음으로는 다운증후군, 터너증후군의 빈도로 나타나고 있다.

세포유전학검사 초창기에는 염색체 염색기법이나 현미경적 검사로 긴 시간이 필요하였으며 염색체 분석시 구조적 이상을 분석하는 데는 많은 어려움이 있었으나 현재는 염색체를 분석하기에 편리한 염색체 영상처리장치의 보급과 염색체 염색기법인 banding법의 발달로 인해 검사시간의 단축과 염색체 구조적 이상을 충분히 분석할 수 있는 등 정확도가 높아지고 있다.

우리나라에서 염색체 이상은 김 등(2002)의 초음파 등을 통해 선천성기형으로 판명된 경우와 국제 규약에 의해 선천성 기형으로 분류된 신생아를 대상으로 검사한 결과 5.6%에서 다운증후군 등 염색체이상으로 판명되었다고 보고하고 있다. 본 저자들이 염색체 검사가 의뢰된 환자의 염색체 이상 결과는 30.5%의 이상을 보였다. 이는 국제규약에 분류된 선천성 기형아 모두를 실시하지 않고 염색체 이상이 의심되는 환자그룹에서 염색체 검사를 의뢰하여 실시하였기 때문으로 사료된다. 그리고 본 저자들의 분석에 의하면 다운증후군은 30년간의 염색체이상 중 검출되는 염색체 이상 중 69.6%에 해당 할 정도로 중요한 검사 대상이지만 다운증후군의 빈도를 염색체 이상건수에 비교하여 분석해 보면 74년부터 95년까지는 80% 전후의 빈도를 보였으나 96년대부터는 감소하여 2000년대 와서는 20-40%의 빈도로 나타나고 있다(Fig. 1). 또한 한해에 발생하는 다운증후군으로 진단되는 환아의 수는 70년대 90년대 중반까지도 높은 빈도를 보이다가 1990

년 후반부터 감소하는 추세를 보이고 있다. 이러한 이유는 많은 기관에서 염색체 검사 실시로 인해 다운증후군 환자의 검사건수가 감소하는 이유도 있지만, 1996년 염색체 분석 장비의 도입으로 인해 염색체의 역위나 전위 등의 정상염색체이상 변이 등도 관찰이 용이하게 됨으로써 상대적으로 다운증후군의 비율이 감소하는 경향을 보이고 있으며, 또 다른 원인으로는 1990년대부터 양수나 용모막검사등의 실시가 활성화 되고 초음파의 발달로 인한 태아의 기형의 감별이 용이하게 됨도 하나의 원인이 라고 할 수 있다.

실제로 광주기독병원의 세포유전학실에서도 산전진찰시 염색체 검사를 실시하여 다운증후군 등 많은 염색체 이상을 판별해 내고 있다. 그러나 이에 반하여 염색체 이상의 높은 빈도 나타나는 터너증후군 등은 산전진찰시에 확실한 진단법의 부재 등으로 인해 신생아나 사춘기를 전후로 하여 진단되어지고 있다. 특히 터너증후군은 제한적이지만 치료가 가능한 염색체 질환의 하나로 빠른 진단이 필요하므로 앞으로도 많은 연구가 필요하리라 사료 된다.

그러나 현재 세포유전학검사를 통한 염색체 이상의 경우 극히 제한적인 부분을 제외하고는 확실한 치료법이 없다는데 문제가 있다. 현재 진행 중인 유전자치료법에 대한 많은 연구가 속히 이뤄져야 할 부분이다.

## V. 결 론

광주기독병원 세포유전학실에 30년 5개월 동안 말초혈액 염색체 분석을 실시한 총 2,463건으로 이중 삼염색체 이상이 635(25.8%)건, 성염색체 이상이 115(4.7%)건으로 염색체 이상으로 판명된 경우는 총 750(30.5%)건으로 나타났다.

염색체 이상을 분석해 보면, 염색체 숫자적 이상 중 하나인 다운증후군은 총 522건으로 염색체 검사의뢰 건수 중 가장 많은 22.4%의 빈도를 나냈으나 2003년 한해에 검사건수의뢰 건수 중 10건 만이 다운증후군으로 진단 3.0%의 빈도를 나타내는 등 확실하게 감소하는 추세를 보였다. 이는 산전진찰시 산모혈액을 이용한 기형아 선별 검사의 발달과 해상도 높은 초음파의 발달, 그리고 용모, 양수 등 염색체 검사기법의 발달이 다운증후군을 감소시키는 한 요인으로 사료된다. 이에 반하여 터너증후군의 경우는 염색체 검사 실시 초기나 현재나 매년 검사되는

환자의 수가 평균 2-3명으로 변동을 보이지 않았다. 이는 터너증후군의 경우 미미한 표현형으로 인한 진단의 어려움과 확실한 산전 선별검사법이 없어 나타나는 것으로 사료된다.

본 연구결과를 종합해보면, 총 2,463건의 말초혈액을 통한 염색체 검사결과 염색체 이상건수는 30.5%에 해당하는 750건이 발견되었으며, 이중 다운증후군이 522건으로 22.4%를 차지하고 있으나 90년대 후반부터 발생빈도가 현저하게 감소하고 있다. 이에 반하여 터너증후군을 포함하여 다른 염색체 이상의 빈도는 감소되지 않았다.

## 참 고 문 헌

1. Bostock and Summer. The eukaryotic chromosome. p139-171, North Holland Publishing Co. New York, 1978
2. Carey JC. Chromosomal disorder. Editors Rudolf, A.M., Hoffman, JE. In "Pediatrics" 17th ed. p242-247, Appleton-Century-Crofts, 1982
3. Choi KW. In vitro cloning of human lymphocytes and establishment of lymphocytoid cell lines. University of Michigan, Ph.D. Thesis, Ann. Arbor, 1970.
4. Hsu TC. Human and Mammalian Cytogenetics. An Historical Perspective. p1-181, New York, Springer-Verlag, 1979
5. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, Moorhead PS. Turner syndrome : a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 61: 471-483, 1997
6. Markino S. Human chromosome. p1-7, Oxford, England: Horth-Holland, 1975
7. Mitelman F. ISCN 1995 : an international system for human cytogenetic nomenclature. Basel Karger, 1995
8. Moorhead PS, Nowell RC, Mellman WJ, Batips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. *Exp Cell Res* 20:613, 1960
9. Niazi MA, Al-Mazyad AS, Al-Husain MA, Al-Mofada SM, Al-Zamil FA, Khashoggi TY, Al-Eissa YA. Down's Syndrome in Saudi Arabia: Incidence and Cytogenetics. *Hum Hered* 45:65-69, 1995
10. Nowell PC. Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Res* 20:462-466, 1960
11. Suri M, Kabra M, Jain U, Sanders V, Saxena R, Shukla A, Al-Husain MA, Al-Mofada SM. A Clinical and cytogenetic study of Turner syndrome. *Indian Pediatr* 32:433-342, 1995
12. Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 42:1-6, 1956
13. Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics : Problem and Approaches. 3rd ed. p1-181, Springer-Verlag, New York, 1979
14. 김정훈, 오선경, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석. Down's Syndrome(몽고증)의 세포유전학적 연구. *대한불임회지* 13:145-151, 1986
15. 김종수, 고경심, 박충학, 진건. 선천성기형에 관한연구 *대한산부회지* 45:32-44, 2002
16. 최영민, 지병철, 최진, 오선경, 황도영, 서창석, 김석현, 김정구, 문신용, 이용희, 이진용. 터너증후군의 세포유전학적 및 임상적 양상. *대한산부회지* 46:295-301, 2000