

말초혈액을 이용한 핵형 분석 4,500례 : 단일기관에서의 25년간의 경험

경북대학교 의과대학 소아과학교실, 충북대학교 의과대학 소아과학교실*, 엔젤 소아과†

서혜은 · 이지혜 · 김지윤* · 이동하† · 이흥교 · 이건수

Chromosomal analyses of 4,500 cases of the peripheral blood : An experience in a single hospital for 25 years

Hye-Eun Seo, M.D., Ji Hye Lee, M.D., Ji Yoon Kim, M.D.*, Dong Ha Lee, M.D.†
Heung Kyo Lee and Kun Soo Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu
Department of Pediatrics*, Chungbuk National University School of Medicine, Cheongju
Angel Pediatric Clinic†, Daegu, Korea*

Purpose : Chromosome analysis is important in genetic study and genetic counseling. This study was performed to evaluate the type and incidence of chromosome abnormalities in a single hospital for 25 years.

Methods : Chromosome analyses were performed on peripheral blood lymphocytes, obtained from 4,856 patients with suspected chromosomal aberrations, referred to cytogenetic laboratory in Department of Pediatrics, Kyungpook National University Hospital from May 1981 to October 2005.

Results : We analyzed 4,567 cases. Children were 3,014 cases (66.0%) and adult were 1,553 cases (34.0%). The most common purpose of the chromosomal analysis was growth and developmental abnormality in children and infertility in adults. Total chromosomal aberration rate was 16.9% (770/4,567). Among those cases, the numerical abnormalities were 12.2% (558 cases), the structural abnormalities were 4.1% (187 cases), and others were 0.5% (25 cases). The relative frequencies of autosomal abnormalities were 6.4% (294 cases) in Down syndrome; 0.2% (7 cases) in Edwards syndrome; 0.1% (4 cases) in Patau syndrome; 0.2% (10 cases) in other abnormalities, of sex chromosome, 2.9% (131 cases) in Klinefelter syndrome; 2.2% (99 cases) in Turner syndrome; 0.2% (8 cases) in 47, XXX; 0.1% (3 cases) in 47, YYY. Among the structural abnormalities, translocation was 1.8% (84 cases), inversion was 0.8% (37 cases), deletion was 0.4% (17 cases), and insertion was 0.3% (13 cases), in order of frequency.

Conclusion : In this study, the type, incidence and distribution of cytogenetic abnormalities by karyotype were reviewed. We hope that our study could be used as a basic information on the diagnosis, treatment and genetic counseling for chromosome abnormalities in Korea. (**Korean J Pediatr 2007; 50:875-881**)

Key Words : Cytogenetic analysis, Chromosomal abnormality

서 론

염색체의 구조 및 유전을 연구하는 학문인 세포 유전학은 의학의 많은 영역에서 중요한 역할을 하고 있다. 이는 선천성 기

형을 포함하여 성장 및 발달과 관련된 염색체 이상이 의심되는 경우의 임상 진단(clinical diagnosis), 무월경 여성과 불임 또는 반복되는 유산을 경험하는 부부의 생식 문제(reproductive problems), 고령 산모나 고위험 산모에서의 산전 진단(prenatal diagnosis), 종양(neoplasia), 그리고 여러 가지 다형성(polymorphism) 연구 분야에 적용된다¹⁾.

과학이 발전하고 사회 경제적 인식이 개선되고 산전 진단 기술이 진보했음에도 여전히 염색체 이상 환자들은 중요한 의학적, 사회적 문제이며 또한 악성 혈액종양질환의 진단 및 치료와 관

접수 : 2007년 6월 29일, 승인 : 2007년 8월 3일
책임저자 : 이건수, 경북대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Kun Soo Lee, M.D.
Tel : 053)420-5704 Fax : 053-425-6683
E-mail : kslee@knu.ac.kr

린된 유전자 변이나 암유전자의 발견으로 세포유전학에 대한 관심과 중요성이 높아지고 있다.

이에 단일기관인 경북대학교 의과대학 소아과학교실의 염색체 검사실에서 25년간 시행한 세포유전학 검사 경험을 바탕으로 주요 염색체 이상의 빈도와 그 변화 양상을 과거 문헌들과 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1981년 5월부터 2005년 10월까지 25년간 경북대학교병원 소아과 염색체 검사실로 의뢰된 말초혈액 총 4,856례 중, 분열하는 세포가 없거나 오염되어 배양에 실패한 168례(3.5%), 환자 정보를 확인할 수 없었던 31례(0.6%), 경과 관찰 또는 기타의 이유로 재검사를 시행한 90례(1.9%)를 제외한 4,567례를 대상으로 염색체 핵형 분석 결과와 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

2. 방법

해파린을 처리한 주사기를 이용하여 3-5 mL 정도를 채혈한 환자의 말초혈액 중 검체 1 mL 정도를 우태아 혈청과 Phytohaemagglutinin-M을 혼합한 F-10 배양액에 무균 조작하여 잘 혼합한 후 37°C 배양기에서 72시간 동안 배양하였다.

세포분열을 유사분열 중기 상태에서 정지시키기 위해 배양 종료 90분 전에 미리 37°C로 준비되어 있던 colcemid를 첨가한 다음 다시 배양기에 넣어 90분간 배양을 지속하였다. 이후 세포 수확을 위해 1,000 rpm으로 8분간 원심 분리하여 상청액은 제거하고 37°C 실온의 0.075 M KCl 용액으로 저장 처리하였다. 이후 혼합하여 냉장 보관하고 있던 Methyl Carnoy 혼합액

(methanol : acetic acid=3 : 1)으로 고정처리 하였다.

흐르는 물에서 수 차례 세척하고 고정액으로 처리하여 차갑게 준비된 슬라이드에 Pasteur pipette으로 고정된 세포 부유액 2-3방울을 30 cm 정도의 높이에서 낙하시켜 염색체 슬라이드를 만든 후 60°C dry-oven에서 1시간 동안 완전히 건조시키는 공기건조법으로 표본을 작성하여, 2.5% trypsin 용액과 Wright 염색용액으로 염색하여 중기상 염색체를 관찰하였다.

핵형 분석은 최소 20개 이상의 중기세포를 관찰하였고, Paris conference와 Paris conference supplement, ISCN(An International System for Human Cytogenetic Nomenclature) 방법²⁾으로 염색체 분석을 수행하였다.

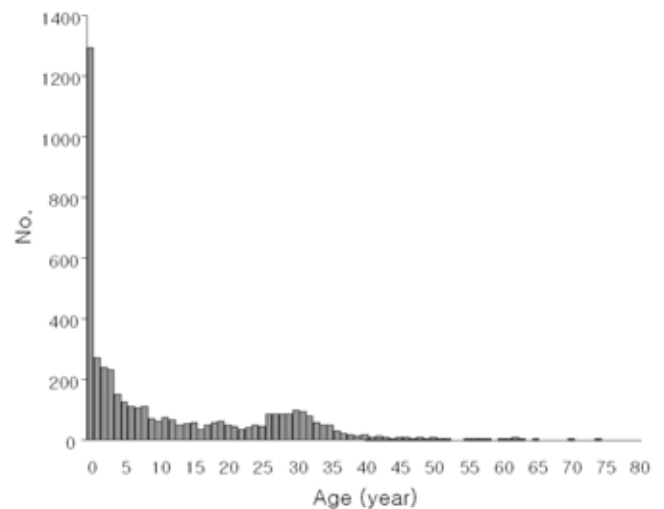


Fig. 1. The age distribution of referred patients for chromosomal analysis with peripheral blood (N=4,567).

Table 1. The Purpose of the Chromosomal Analysis with Peripheral Blood in Children*

Type of purpose	No.	Percent	Detailed purpose	No.	Percent
Growth and development abnormality	868	85.2	Dysmorphology	581	66.9
			Failure to thrive	85	9.8
			CHD	63	7.2
			Multiple malformation	46	5.3
			Short stature	31	3.6
			MR	32	3.7
			Developmental Delay	25	2.9
			CP	4	0.5
			Other heart problem	1	0.1
			Subtotal	868	100.0
			Hemato-oncologic disorder	80	7.8
Sexual development abnormality	31	3.0			
FHx of abnormal karyotype	23	2.2			
Others	17	1.7			
Total	1,019	100.0			

Abbreviations : FHx, family history; CHD, congenital heart disease; MR, mental retardation; CP, cerebral palsy. *Age<15 years

결 과

1. 환자의 임상적 특성

말초혈액검사의 분석 대상 환자의 특성 중 성별 분포는 남자가 2,423례(53.1%), 여자가 2,144례(46.9%)로 남녀비는 1.13:1이었다.

나이 분포는 신생아에서 80세까지였다. 15세 미만인 소아는 3,014례(66.0%), 성인은 1,553례(34.0%)로 소아가 많은 수를 차지

Table 2. The Purpose of the Chromosomal Analysis with Peripheral Blood in Adults*

Type of purpose	No.	Percent
Infertility	246	28.7
FHx of abnormal karyotype	227	26.5
Sexual development abnormalities	164	19.2
Growth and development	139	16.2
Hemato-oncologic disorder	68	7.9
Others	12	1.4
Total	857	100.0

Abbreviation : FHx, family history. *Age ≥ 15 years

지하였고, 이 중 신생아와 1세 미만의 영아에서 1,565례(34.3%)로 높은 빈도를 보였다(Fig. 1).

2. 염색체 검사 의뢰 목적

말초혈액 검체로 시행한 검사 중 의뢰 목적을 조사할 수 있었던 1,876례(41.1%) 중 소아에서는 선천성 기형이나 염색체 이상 질환이 의심되는 이상표현형(dysmorphology)과 발달 장애를 포함한 성장과 발달 문제를 검사를 시행한 경우가 85.2%(868/1,019)로 대부분을 차지하였다. 이어서 혈액종양질환, 모호한 외부 생식기 모양과 무월경을 포함한 성적 발달과 분화 이상, 가족력, 기타 순이었다(Table 1). 성인에서는 불임과 반복 유산을 포함한 생식 문제(fertility)가 28.7%(246/857), 산전 양수검사에서 이상소견을 포함한 가족력 이상이 26.5%(227/857)로 다수를 차지하였으며, 이어서 무월경과 무정자증을 포함한 성적 발달 이상, 선천성 기형이나 이상표현형으로 염색체 질환이 의심되는 성장과 발달 문제, 혈액 종양, 기타 순이었다(Table 2).

3. 핵형 양상

총 4,567례 가운데 정상 핵형은 3,797례(83.1%), 비정상 핵형은 770례(16.9%)를 차지하였다. 비정상 핵형 중 수적 이상은 총 558례(12.4%)였다. 상염색체의 수적 이상은 총 317례(6.9%)였는데, Down 증후군 294례(6.4%), Edwards 증후군 7례(0.2%), Patau

Table 3. Karyotype of Chromosomal Analysis with Peripheral Blood

Karyotype	No.	Percent	Type of chromosomal abnormality	No.	Percent
Normal	3,797	83.1			
Abnormal	770	16.9	Numerical abnormality: Autosome	317	6.9
			Down syndrome	294	6.4
			Edwards syndrome (18 trisomy)	7	0.2
			Patau syndrome (13 trisomy)	4	0.1
			8 trisomy	2	<0.1
			22 trisomy	1	<0.1
			Other numerical abnormality	9	0.2
			Numerical abnormality: Sex chromosome	241	5.3
			Klinefelter syndrome (47, XXY)	131	2.9
			Turner syndrome (45, X)	99	2.2
			XXX syndrome (47, XXX)	8	0.2
			XYY syndrome (47, XYY)	3	0.1
			Structural abnormality	187	4.1
			Translocation	84	1.8
			Inversion	37	0.8
			Deletion	17	0.4
			Insertion	13	0.3
			Marker chromosome	4	0.1
			Duplication	3	0.1
			Ring chromosome	2	<0.1
			Other structural abnormality	27	0.6
			Polymorphism	18	0.4
			Fragile X syndrome	6	0.1
			Breakage syndrome	1	<0.1
Total	4,567	100.0			

증후군 4례(0.1%)였다. 기타 삼체성이 12례가 있었는데, 7, 8, 11, 22, C group, E group의 삼체성이 포함되었다. 성염색체의 수적 이상은 총 241례(5.3%)였고, Klinefelter 증후군이 131례(2.9%)로 가장 많았고, Turner 증후군이 99례(2.2%), XXX 증후군이 8례(0.2%), 47, XYY가 3례(0.1%)였다. 염색체의 구조적 이상은 총 187례(4.1%)로 Philadelphia 염색체와 기타 전위, 전도, 결실, 삽입, 중복, 윤상 염색체가 포함되었다. 이 외에 다형성(polymorphism) 18례, Fragile X 증후군 6례, 염색체 파손 증후군 1례가 있었다(Table 3).

4. 검사 목적에 따른 이상 핵형의 빈도

검사 목적에 따른 이상 핵형의 빈도는 소아의 경우 저신장증으로 의뢰된 경우 가장 높았으며(38.7%), 이상표현형을 보인 경우, 염색체 이상의 가족력이 있었던 경우 순이었다(Table 4). 성인의 경우 이상표현형을 보인 경우 가장 높은 빈도로 이상 핵형이 관찰되었으며(54.9%), 혈액 종양 질환, 다발성 기형을 보인 경우 순이었다(Table 5).

5. 주요 염색체 이상 질환의 이상 핵형 양상

상염색체 이상 핵형 중 가장 높은 빈도를 보인 Down 증후군은 총 294례(6.4%)였으며, 21삼체성형은 이 중 92.2%(271/294)를 차지하였고, 이 외에 전위형이 4.7%(14/294), mosaicism형은 3.1%(9/294)로 관찰되었다(Table 6).

성염색체의 수적 이상으로는 Klinefelter 증후군이 131례(2.9%)로 가장 많았으며, 47, XXY형이 95.4%(125/131)였고 46, XY/47, XXY의 mosaicism형이 4.6%(6/131)로 관찰되었다. 다음으로 Turner 증후군이 99례(2.2%)로 많았는데, 45, X형이 50.5%(50/

99)로 가장 많이 관찰되었고 45, X/46, XX의 mosaicism형이 13.1%(13/99)로 관찰되었다(Table 7).

고 찰

인체 세포유전학은 1956년에 Tijo와 Levan³⁾이 정상 인체 염색체 수가 46개라고 밝힌 이후, 먼저 선천성 기형이나 정신 지체가 있는 환자를 대상으로 염색체 검사가 많이 이루어지게 되었고, 1959년에서 1960년 사이 Down 증후군(21삼체성), Turner 증후군(45, X), Klinefelter 증후군(47, XXY), XXX 증후군(47, XXX), Patau 증후군(13삼체성), Edwards 증후군(18삼체성)이 발견되었고, 수적 이상에 이어서 많은 구조적 이상을 발견하게 되었다⁴⁾.

염색체 분석을 위한 검체로는 말초혈액, 양수 내 태아 세포, 용모막 세포, 골수 세포, 종양 조직 등 분열 능력이 있는 모든 세포에서 가능한데, 이 중 말초혈액의 림프구를 이용한 검사는 검체 채취법(채혈)이 상대적으로 덜 침습적이고 쉽고 간편하게 채취할 수 있어 많은 유전질환을 진단하기 위해 널리 사용되고 있다. 말초혈액 세포를 이용한 염색체 분석은 다른 검체에 비하여 비교적 후기에 시작되었는데, 이는 Nowell⁵⁾이 말초혈액의 림프구를 분열시키는 방법을 발견하고, Moorhead 등⁶⁾이 말초혈액 림프구의 체외 단기혈액배양법이 개발됨에 따라 발달하게 되었다. 초기 염색법에 의한 비분염 염색체는 염색체의 크기에 따라 그룹을 나눌 수는 있었으나 정확한 동정은 불가능하였다. Caspersson 등⁷⁾이 이 형광염색방법을 개발하면서 번호 별 정확한 동정과 비분염 염색방법보다 더 많은 구조적 이상을 발견할 수

Table 4. The Incidence of Chromosome Abnormalities according to the Purpose in Children

Type of purpose	No.	No. of Chromosome abnormalities	Percent
Growth and development abnormality	868	137	15.9
Dysmorphology	581	111	19.1
Failure to thrive	85	5	5.9
CHD	63	4	6.3
Multiple malformation	46	2	4.4
MR	32	2	6.3
Short stature	31	12	38.7
Developmental Delay	25	1	4.0
CP	4	0	0.0
Other heart problem	1	0	0.0
Hemato-oncologic disorder	80	10	12.5
Sexual development abnormality	31	4	12.9
FHx of abnormal karyotype	23	4	17.4
Others	17	3	17.6
Total	1,019	158	15.5

Table 5. The Incidence of Chromosome Abnormalities according to the Purpose in Adults

Type of purpose	No.	No. of Chromosome abnormalities	Percent
Infertility	246	17	6.9
FHx of abnormal karyotype	227	49	21.6
Sexual development abnormalities	165	37	22.4
Growth and development abnormality	139	62	44.6
Dysmorphology	102	56	54.9
Multiple malformation	13	3	23.1
Short stature	11	3	27.3
Failure to thrive	7	0	0.0
MR	4	0	0.0
CHD	2	0	0.0
Hemato-oncologic disorder	68	28	41.2
Others	12	0	0
Total	856	193	22.5

Abbreviations : MR, mental retardation; CHD, congenital heart disease

Table 6. Karyotype of Down Syndrome

Subtype	No.	Percent	Karyotype	No.	Percent
Trisomy 21	271	92.2	47, XX, +21	115	39.1
			47, XY, +21	156	53.1
Translocation	14	4.7	46, XX, t(14;21)	4	1.4
			46, XX, t(13;21)	3	1.0
			46, XX, t(21;21)	3	1.0
			46, XY, t(13;21)	1	0.3
			46, XX, t(15;21)	1	0.3
			46, XY, t(21;21)	1	0.3
			46, XX, t(21;22)	1	0.3
			46, XY, t(21;22)	1	0.3
Mosaicism	9	3.1	46, XX/47, XX, +21	4	1.4
			46, XY/47, XY, +21	4	1.4
			45, XY/46, XY, t(21;21)	1	0.3
Total	294	100.0			

Table 7. Karyotype of Turner Syndrome

Subtype	No.	Percent	Karyotype	No.	Percent			
45,X	50	50.5	45, X	50	50.5			
X chromosome variant	15	15.2	46, X, i(Xp)	8	8.1			
			46, X, del(Xq)	5	5.1			
			46, X, del(Xp)	1	1.0			
			46, X, dup(Xq)	1	1.0			
Mosaicism	34	34.3	45, X/46, XX	13	13.1			
			45, X/46, X, i(Xq)	9	9.1			
			45, X/46, XY*	3	3.0			
			45, X/46, X, del(Xq)	2	2.0			
			45, X/46, X, der(X)	2	2.0			
			45, X/47, XXX	2	2.0			
			45, X/46, X, r(X)	1	1.0			
			45, X/46, X, i(Xq), i(Xq)	1	1.0			
			46, X, del(Xp)/46, X, i(Xq)	1	1.0			
			Total	99	100.0			

*45, X/46, XY include the disease group of gonadal dysgenesis

있게 되었고, Yunis⁸⁾에 의해 고해상도 염색체 분염법(high resolution banding technique)이 개발되어 좀더 긴 염색체에서 미세한 band의 이상까지 검사할 수 있게 되었으며, 현재 많은 검사실에서 쓰이고 있다.

이런 염색체 검사는 염색체 이상이 의심되는 경우의 임상 진단, 무월경 여성과 불임 또는 반복되는 유산을 경험하는 부부의 생식 문제, 고령 산모나 고위험 산모에서의 산전 진단, 종양, 그리고 여러 가지 다형성 연구 분야에 적용된다¹⁾.

염색체 이상이 의심되는 질환은 주로 성장 및 발달과 관련된 여러 문제들, 즉 선천성인 얼굴이나 기관의 기형, 발육 장애, 발달 지연, 정신 지체, 모호한 생식기, 이차성징 발달의 장애나 비정상적으로 작은 키 등으로 염색체 이상을 가진 소아에서 흔히 발견되는 양상으로 이러한 문제점이 복합적으로 발현되는 환자에 대해서는 염색체 분석을 시행해야 한다^{1, 9-11)}.

염색체 이상의 빈도는 전체 출생아의 약 0.4%에서 나타나며, 상염색체에서나 성염색체에서의 이상률은 비슷하다. 임신 첫 3개월에 일어나는 자연유산의 약 50%이상, 원발성 무월경의 약 50%, 남성 불임의 10%, 지능 저하의 20%, 암세포의 대부분에서 염색체 이상이 발견된다¹²⁾.

염색체 검사에서 이상이 발생하는 빈도는 본 연구에서는 전체적으로는 16.9%(770/4,567)였는데 이는 국내외의 다른 보고들의 결과(14.6-29.3%)와 유사하였다¹³⁻¹⁵⁾.

급성 백혈병에서 염색체 이상을 보이는 빈도는 어른은 64-85%, 소아의 경우는 60-69% 정도로 보고되고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. 본 연구에서는 혈액 종양 질환이 의심되어 의뢰된 소아 환자 80명 중에서 진단명은 급성 백혈병(30.0%), 골육종이나 Ewing 육종, 뇌종양 등의 고형 종양, 악성 림프종 순이었고 급성 백혈병 중 염색체 이상은 5명(20.8%)으로 전위, Down 증후군의 이상을 보였

다. 이는 본 연구가 말초 혈액을 이용한 염색체 분석으로 골수 세포를 이용한 악성 종양 세포의 염색체 분석과는 차이가 있어 소아와 성인의 백혈병에서 나타나는 염색체 이상의 빈도와는 다소 차이가 있는 것으로 생각된다.

염색체 이상 질환 중 Down 증후군은 294례(6.4%)로 가장 높은 빈도를 나타내었다. 본 연구에서는 21삼체성형은 92.2%, 전위형은 4.7%, mosaicism형은 3.1%로 이는 대개 21삼체성형이 95%, 전위형이 4%, mosaicism형이 1% 정도였다는 보고¹⁾보다는 전위형과 mosaicism형이 좀더 높은 양상을 보였다. 21삼체성형은 전형적인 임상증상이 나타나고 산모의 나이가 많을수록 발생이 증가한다고 하며 전위형은 대부분이 D군과 G군 사이에서 전위가 잘 일어나 t(14;21)과 t(21;21)이 비교적 흔하고, 드물게는 t(15;21), t(13;21), t(21;22)도 있으며 산모의 나이가 30세 미만에서 출생한 Down 증후군에서 많이 발견된다고 한다¹²⁾. 본 연구에서도 t(14;21)과 t(21;21)이 각각 4례로 전위형 중 높은 빈도를 보였으며, 드물게 다른 전위형도 확인할 수 있었는데 이는 최근의 다른 보고들처럼 전위형이 증가되어 있다는 것을 보여준다^{14, 19)}. Mosaicism형은 정상 핵형의 세포와 21삼체성형 등 Down 증후군 핵형의 세포가 혼합되어 구성되는 것으로 정상 세포가 많을수록 표현형은 정상에 가깝고 임상증상과 지능저하 정도가 경하다고 한다.

Turner 증후군은 가장 흔한 monosomy 중의 하나로, 생존여아 4천명당 1명 꼴로 발생한다. 염색체 소견은 50%에서 전형적인 45, X형을 보이고 나머지는 다양한 형태의 이상을 보인다고 하는데^{12, 20)}, 본 연구에서는 45, X형이 50.5%, mosaicism형이 34.3%, variant형이 15.2%의 순으로 나타났는데, 이는 Choi 등¹⁸⁾이 보고한 mosaicism형이 57.6%, 45, X형이 30.7%, variant형이 11.7%라는 보고보다 45, X형이 높게 나타났고, mosaicism형은 낮게 나타났으며, Suri 등²²⁾이 45, X형이 44.4%로 가장 흔하고 다음으로 mosaicism형이라고 한 보고보다 45, X형이 높은 양상을 보였다. 핵형 분석 시 mosaicism형의 발생 빈도는 염색체 검사법의 발전과 숙련도에 따라 차이가 날 수 있으며, 대상 집단의 연령 분포나 구성에 따른 차이일 수 있을 것이다. 성염색체의 수적 이상은 양측 부모의 생식체 형성(gametogenesis) 기간 동안 후기지체(anaphasic lag)에 의해 염색체의 손실이나 비분리(nondysjunction)에 의해 일어나며, 비분리의 발생률은 감수분열 시 난자에서 약 4-20%, 정자에서 약 3-4%로 추정되고 있다²³⁾.

염색체가 특정한 세포 배양 조건하에서 분리, 파손, 또는 약화되는 경향을 보이는 부위를 취약부위(fragile site)라고 하는데, Fragile X 증후군은 X 염색체 장완의 말단부위(Xq27.3)에 위치한다. 지능 저하의 흔한 원인으로 발생빈도는 남아 2천명에 1명, 여아 1천명에 1명 꼴이다. 진단은 Xq27.3 부위 DNA의 삼핵산의 반복이 증가되어 있는 분절을 확인하는 DNA 검사와 세포유전학적 염색체 검사, 그리고 임상증상을 종합하여 진단을 하게 된다^{12, 24)}. 본 연구에서는 이미 Kwon 등²⁵⁾이 보고한 1례를 포함

하여 6례가 발견되었으며, 국내의 다른 보고로는 Moon과 Moon 등²⁶⁾이 153례 중 6례를 보고하였다.

세포유전학적 검사법으로 관찰 되지 않는 미세한 이상 핵형이 새로운 분자유전학적 방법으로 양성률을 높일 수는 있을 것이나, 이런 검사법들은 시행 가능한 검사실과 경제적 제약이 있고 새로운 이상을 발견하기에는 아직 제한적이어서 빈도가 낮은 새로운 염색체 이상을 발견하기에는 전통적인 세포유전학적인 방법이 필수적인 만큼 이를 적절히 조합하여 사용해야 할 것이다²⁷⁻³⁰⁾.

세포유전학 연구는 임상에서 여러 분야에서 중요한 역할을 하고 있으며, 핵형 분석에 있어서 외국과 차이가 있는 한국의 지역적 특징을 파악하여 진료와 유전상담에 활용하고, 치료에 반영하여 치료성적을 향상시킬 수 있도록 많은 적극적인 세포유전학적 연구가 필요할 것이다.

요 약

목적 : 염색체의 구조 및 유전을 연구하는 학문인 세포유전학은 임상 진단, 생식 문제, 산전 진단, 종양, 유전자의 다형성 및 유전 상담에 있어 중요한 역할을 하고 있다. 이 연구는 단일 기관에서 시행된 말초혈액을 이용한 세포유전학 검사 결과를 검토하여 주요 염색체 이상의 양상과 빈도를 분석하였다.

방법 : 1981년 5월부터 2005년 10월까지 25년간 경북대학교 병원 소아과 염색체 검사실로 각 임상 진료과에서 염색체 이상이 의심되어 의뢰한 말초혈액 검체 4,856례를 대상으로 하여 염색체 핵형을 분석하였다.

결과 : 총 4,856례 가운데 4,567례를 분석하였다. 이 중 소아는 3,014례(66.0%), 성인은 1,553례(34.0%)였으며, 검사를 의뢰한 가장 흔한 이유는 소아에서는 성장과 발달 장애, 성인에서는 생식 문제였다. 4,567례 중 염색체 이상은 770례(16.9%)에서 발견되었다. 염색체 이상 중 수적 이상은 558례(12.2%), 구조적 이상은 187례(4.1%)였으며, 취약부위나 염색체 파손과 같은 이상이 25례(0.5%)였다. 수적 이상 중 상염색체 이상은 Down 증후군이 294례(6.4%)로 가장 많았으며, Edwards 증후군 7례(0.2%), Patau 증후군 4례(0.1%) 순이었다. 성염색체의 이상은 Klinefelter 증후군이 131례(2.9%)로 가장 많았고, Turner 증후군 99례(2.2%), XXX 증후군 8례(0.2%), XYY 증후군 3례(0.1%) 순이었다. 구조적 이상은 전위가 84례(1.8%)로 가장 많았다.

결론 : 본 연구에서 염색체 이상 핵형의 유형과 그 양상을 파악하였으며, 적극적 세포유전학적 연구로 진료와 유전상담에 적용하여야 할 것이다.

References

- 1) Thompson JS, Thompson MW. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1986.

- 2) An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1985) ISCN 1985. Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Birth Defects Orig Artic Ser 1985;21:1-117.
- 3) Tijo JH, Levan A. The chromosome number of man. Hereditas 1956;42:1-6.
- 4) Therman E, editor. Human chromosomes : structure, behavior, and effects. New York. Springer-Verlag, 1980.
- 5) Nowell PC. Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Res 1960;20:462-6.
- 6) Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res 1960;20:613-6.
- 7) Caspersson T, Zech L, Johansson C. Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. Exp Cell Res 1970;60:315-9.
- 8) Yunis JJ. High resolution of human chromosomes. Science 1976;191:1268-70.
- 9) Duzcan F, Atmaca M, Cetin GO, Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:53-6.
- 10) Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, Garcia F, Veiga A, Aran B, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. Hum Reprod Update 2000;6:93-105.
- 11) Makino T, Tabuchi T, Nakada K, Iwasaki K, Tamura S, Izuka R. Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions. Int J Fertil 1990;35:266-70.
- 12) Yu HW, Lee JS. Genetics. In: Ahn HS, editor. Pediatrics. Seoul. Daehan printing and publishing Co, 2004:141-80.
- 13) Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. J Korean Med Sci 1999;14:373-6.
- 14) Yang YH, Yang ES, Park YW, Kim SK, Kim IK, Son YS. Clinical and Cytogenetic study on 3,672 Genetic Amniocentesis: YUMC 20 years experience from 1985 to 2004 years. Korean J Obstet Gynecol 2005;48:1663-72.
- 15) Verma RS, Dosik H. Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 357 cases. Clin Genet 1980;17:305-8.
- 16) Krzysztow Mrozek, Nyla A. Heerema, Clara D. Bloomfield. Cytogenetics in acute leukemia. Blood Rev 2004;18:115-136
- 17) Meir Wetzler, Richard K. Dodge, Krzysztow Mrozek, Andrew J. Carroll, Ramana Travahi. Prospective Karyotype Analysis in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: The Cancer and Leukemia Group B Experience. Blood 1999;93:3983-93.
- 18) JM Chessells, CJ Harrison, H Kempinski, DKH Webb, K Wheatley, IM Hann, RF Stevens, G Harrison. Clinical Features, Cytogenetics and Outcome in Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemia of Infancy: Report from the MRC Children Leukemia Working Party. Leukemia 2002;16:776-784.
- 19) Hook EB, Albright SG. Mutation rates for unbalanced Robertsonian translocations associated with Down syndrome. Evidence for a temporal change in New York State live births 1968-1977. Am J Hum Genet 1981;33:443-54.
- 20) Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. Eur J Pediatr 1983;141:81-8.
- 21) Choi YM, Jee BC, Choe J, Oh SK, Hwang DY, Suh CS, et al. Clinical and Cytogenetic Features in Turner Syndrome. Korean J Obstet Gynecol 2000;43:295-301.
- 22) Suri M, Kabra M, Jain U, Sanders V, Saxena R, Shukla A, et al. A clinical and cytogenetic study of Turner syndrome. Indian Pediatr 1995;32:433-42.
- 23) Martin RH, Ko E, Rademaker A. Distribution of aneuploidy in human gametes: comparison between human sperm and oocytes. Am J Med Genet 1991;39:321-31.
- 24) Sutherland GR. Heritable fragile sites on human chromosomes. VIII. Preliminary population cytogenetic data on the folic-acid-sensitive fragile sites. Am J Hum Genet 1982;34:452-8.
- 25) Kwon SH, Lee KS, Hyun MC, Song KE, Kim JK. Molecular screening for fragile X syndrome in mentally handicapped children in Korea. J Korean Med Sci 2001;16:271-5.
- 26) Moon HR, Moon SY. Fragile site X chromosomes in mentally retarded boys. J Korean Med Sci 1993;8:192-6.
- 27) Dewald GW, Ketterling RP. Conventional Cytogenetics and Molecular Cytogenetics in Hematologic malignancies. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al., editors. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. Edinburgh. Churchill Livingstone, 2005: 928-40.
- 28) Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. Acta Haematol 2002;107:76-94.
- 29) Frohling S, Skelin S, Liebisch C, Scholl C, Schlenk RF, Dohner H, et al. Comparison of cytogenetic and molecular cytogenetic detection of chromosome abnormalities in 240 consecutive adult patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2002;20:2480-5.
- 30) Xu L, Zhao WL, Xiong SM, Su XY, Zhao M, Wang C, et al. Molecular cytogenetic characterization and clinical relevance of additional, complex and/or variant chromosome abnormalities in acute promyelocytic leukemia. Leukemia 2001;15:1359-68.