

정신지체 환자의 세포유전학적 분석*

김 정 범** · 정 철 호**

Cytogenetic Analysis of Children with Mental Retardation*

Jung Bum Kim, M.D., ** Chul-Ho Jung, M.D.**

서 론

DSM-III-R(1987)의 정신지체 진단기준은 첫째, 유의하게 낮은 지능이다. 이는 표준화된 지능검사법에 의해 평균치의 2 표준편차 미만으로 대체로 70이하의 지능지수를 말하며, 영아인 경우에는 현재의 지능검사로는 지능지수의 점수화가 곤란하므로 임상적 판단에 의한다. 둘째, 이와 더불어 적응행동의 유의한 결합 또는 장애이다. 적응행동은 개인이 처해 있는 환경과 그 연령에 부과된 개인적 자립성과 사회적 책임감의 기준에 대처하는 능력을 말하는 것으로 표준화된 검사법과 임상적 판단에 의해 평가되며, 사회지수로 표시되기도 한다. 셋째, 18세 이전의 발병이다. 이러한 연령 규정은 이 연령까지를 발달기로 보기 때문이다.

정신지체의 원인에 있어서 정신지체 환자의 약 25%는 생물학적 요인에 의해 야기되고, 이들 중에서는 Down증후군, fragile X 증후군과 페닐케톤뇨증과 같은 염색체이상과 대사장애가 정신지체를 나타내는 가장 혼한 장애이다. 나머지 약 75%는 심리사회환경적요인 또는 양자의 병합에 의한 것으로 생각되어왔으며 유전적 요인, 환경적 생물학적 요인, 초기 아동양육 경험등의 세가지 요인으로 이들이 단독 혹은 병합하여 정신지체 발생에 관

여한다(Kaplan과 Sadock 1991). 경도 정신지체에서는 뚜렷한 생물학적 원인을 알 수 없는 경우가 많으며, 가족적 경향이 부모나 형제에게 자주 관찰되며 문화적 환경적 요인이 많다. 반면에 중등도 내지 고도의 정신지체는 60~80%가 생물·의학적 원인이 확인되고 주된 기전은 유전적 및 신경발달적 손상을 포함한다(Popper 1988). 최근에 원인규명을 위하여 광범위하고 적극적인 연구에 의해 모든 정신지체 환자들의 2/3에서 원인이 규명되어질 수 있었다(Kaplan과 Sadock 1994).

정신지체에 관여하는 유전적 요인들로는 단일 유전자 이상, 선천성 대사장애, 염색체 이상, 다인성 유전등을 들 수 있으며 이중에서 염색체이상은 수용된 정신지체 환자들의 10%에서 확인되고 있다(Popper 1988). 염색체이상으로 인한 정신지체 중에서 fragile X 증후군은 가장 혼한 가족적 형태 중의 하나이며, Down증후군 다음으로 정신지체의 가장 혼한 원인이다(Fryns 1990). 1969년 Lubs가 정신지체의 가족연구에서 fragile X 염색체의 존재를 처음으로 보고하였으며, 1977년 Sutherland은 X염색체 장완의 말단부위인 Xq27.3 부위에 fragile site가 있음을 확인하였다. 이후 X염색체와 관련되어 유전하는 정신지체 환자들의 상당수에서 fragile X 염색체와 연관되고 이들은 특징적인 신체적 양상을 가진다는 보고들이 많았다(Herbst 1980; Howard-Peebles와 Stoddard 1979; Fishburn 등 1983). 이와같이 기존의 많은 연구들을 통하여 정신지체와 fragile X 증후군과의 밀접한 관련성이 입증되어

* 본 논문은 1994년 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다

** 계명대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, School of Medicine, Keimyung University Taegu

왔다. 최근까지 fragile X 증후군은 유전상담가와 세포유전학자들이 계속적으로 관심을 갖는 과제이며(Van Roy 등 1990), fragile X site 표현은 fragile X 증후군의 진단, 산전 발견과 보인자 발견을 위한 세포유전학적 지표로 사용되어 왔다(Hirst 등 1991). 그러므로 임신 초기에 양수나 융모막 세포에 대한 세포유전학적 검사를 하여 이 증후군을 조기 진단하고 fragile X 증후군의 아이를 낳을 수 있는 보인자 여자를 찾아 출산을 막는 것이 fragile X 증후군에 대한 중요한 대책이다. 또한 fragile X 증후군 환자에게 대량의 비타민 투여로 fragile X site가 소실되었다는 보고도 있어(Rimland 1987) 이들에게 치료적 시도를 해볼 수도 있다는 점에서 fragile X 증후군의 조기발견은 중요할 것이다.

이에 저자들은 정신지체 환자에게 염색체 검사를 실시하여 염색체 이상 유무를 조사하고, 정신지체와 fragile X 증후군과의 관련성, 그리고 정신지체와 관련된 특이한 염색체 이상이 있는지를 규명해 보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

계명대학교 동산의료원 정신과에 내원한 아동 중에서 정신지체 환자 30명(남자 17명, 여자 13명)을 대상으로 하였다. 염색체 검사 당시 아동들의 평균연령은 94.1 ± 46.1 개월(24~228개월)이었고 남녀 비율은 1.3:1이었다. 이들 중 두부 X-선검사, 뇌파검사, 혹은 뇌전산화 단층촬영에서 이상이 발견된 자는 7명이었다. 정신지체의 정도는 경도(mild) 26명(86.7%), 중등도(moderate) 1명(3.3%), 고도(severe) 3명(10%)이었다(Table 1).

2. 연구방법

1) 진단기준

정신지체의 진단은 1987년 미국 정신의학협회에서 제정한 DSM-III-R의 진단 기준(APA)에 의거하여 정신과 전문의에 의해 진단되었고, 의사의 임상적 평가와 계명대학교 동산의료원 정신과의 임상심리 검사실과 대구대학교 재활과학대학에 심리검사를 의뢰하여 한국판 WISC(Wechsler Intelligence Scale for Children), 고대-비네 검사, PTI(Pic-

Table 1. Characteristics of mentally retarded patients

	Mental retardation
No. of patients	30
Male/Female	17/13
M/F ratio	1.3/1
Mean age \pm SD(months)	94.1 \pm 46.1
Range	24~228
Other psychiatric problems	4
*Neurologic problems	7

* Confirmed by EEG, skull X-ray or brain CT

tural Test of Intelligence), DAP(Draw A Person) 검사 등의 지능검사와 그외 발달검사(Schopler와 Reichler 1979), 시지각검사(Berry Test of Visual Motor Integration), 언어발달검사, 사회성숙도검사, 유아의 놀이발달척도(Belsky와 Most 1991)검사 등을 실시하여 정신지체의 정도를 평가하였다.

2) 염색체 검사

(1) 염색체 상용검사

70% 암코울을 적신 탈지면으로 채혈할 부위를 깨끗이 소독한 후 heparin을 전처리한 3ml 1회용 주사사로 말초혈액 2~3ml를 채취하여 이중 1ml를 RPMI 1640(Gibco제) 7.5ml에 fetal bovine serum 1.5ml을 혼합한 배양액 9ml에 분주하고, 여기에 3차 종류수 10ml을 가한 lyophilized phytohemagglutinin (Gibco제, M-form: 이하 PHA라 함) 0.1ml을 첨가한 다음, 배양관 개구부 주위가 오염되지 않도록 주의하면서 혈액이 배지와 섞이도록 부드럽게 혼들어준 후에 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 70시간 배양하였다. 이후 Colcemid용액(Gibco제) 0.07ml(최종농도 0.07M)을 첨가하고 다시 90분간 배양한다음, 배양액을 15ml 원심분리관에 옮겨 200g으로 8분간 원심분리 하였다. 그리고 suction pump를 이용하여 상층액을 제거한 다음 KCl 5.6g을 3차종류수에 녹여 1:1로 만든 37°C 저장액(0.56%, 혹은 0.075M KCl)을 첨가하고, 37°C 수조에 10~15분간 눌 후 다시 200g으로 8분간 원심분리하고 상층액을 제거한 다음, 무수메타놀과 glacial acetic acid를 사용시전에 3:1로 혼합한 고정액 6ml를 첨가하여 고정하고 2~5°C에 20~30분간 두었다. 이후 원심분리(200g, 8분)한 후 상기 고정과정을 2~3회 반

Table 2. Chromosomal abnormalities in mentally retarded patients

No.	Sex	Age (months)	Severity of mental retardation	Chromosomal abnormalities
1	M	25	Mild	Gap(Bq)
2	M	60	Mild	Gap(Cq)
3	M	69	Mild	Fra(9)(q12)
4	M	84	Moderate	Gap(3)
5	M	136	Mild	Fra(3), Gap(3), Gap(Bq)
6	M	168	Mild	Fra(7)(q33)
7	F	84	Mild	Gap(Dq), Gap(Eq)
8	F	84	Mild	Fra(X)(q13)
9	F	125	Mild	Gap(3)
10	F	144	Mild	Fax(X)(q25)

복하여 세포의 양에 따라 고정액의 양을 조절하여 세포양의 농도가 우유빛 유리같은 정도가 되도록 혼탁시켰다. 세포현탁액 3~4방울을 습도 40% 이상의 실온 하에서 2~5°C의 고정액에 처리한 slide glass위에 떨어 뜨린후 공기 건조시켰다. 제작한 slide는 60°C 환풍건조기에 옮겨 다음날 아침까지 두었다. G분염은 65°C 2xSCC 용액에 slide를 10~20분간 처리한 후 Soerensen 완충액(pH 6.8)으로 세척하고 공기건조시켰다. 그리고 Wright 염색액(일본 Muto제)과 완충액을 1:3~5의 비율로 염색작전에 혼합한 염색액을 slide위에 얹은 다음 3분간 염색한 후 세척, 건조시켰다. 이후 연구대상 1명당 최소 20개의 G분염 중기세포를 1,000배율의 현미경으로 검경하였고, 염색체의 수 및 구조적 이상이 발견되면 사진 제작하였다.

(2) 염색체의 fragile site 검사

염색체 상용검사와 동일한 방법으로 70시간 배양한 후에, lyophilized methotraxate(Sigma제; 이하 MTX라 함) 10mg을 3차증류수 10ml에 녹인 MTX 용액 0.1ml을 가한후 배양용기에 빛을 차단한 다음 24시간 더 배양하였다. 염색체 상용검사와 동일한 방법으로 제작한 slide는 Giemsa염색액(Gibco제)으로 염색하여 1,000배율의 현미경으로 검경하였고, fragile site등의 이상이 발견되면 그 위치를 기록하고 메타놀로 탈색하여 상기한 방법대로 G분염하였다. 그리고 연구대상 1명당 최소 30개의 G분염 중기세포를 검경하고 사진 제작하였다. Fragile X 부위는 4% 이상에서 확인될때 양성으로 판정하였고 기타의 fragile site는 6% 이상인 경우 양성으로 판정하였다

Table 3. Numbers of cell with fragile sites and gaps in mentally retarded patients

Cases	Total cell examined	Fragile site(%)	Gap(%)
30	900	29(3.2%)	35(3.9%)

(Jacobs등 1980).

성 적

1. 염색체 소견

G분염에 의한 상용 염색체검사에서는 모두 46XX 혹은 46XY로서 정상 핵형을 보였다. Fragile site 분석결과 F(X)(q13), F(X)(q25)가 각각 한 명씩 발견되었으며, F(X)(q27.3)은 한 명에서 한개(3.3%)만 발견되어 본 연구의 판정기준인 4% 이상에 미달하므로 모두 음성으로 판정되었다. Fragile X 이외의 염색체이상을 보인 예는 30명중 10명(33.3%)에서 발견되었으며, 그 양상은 fragile site가 4명, gap이 5명, fragile site와 gap이 동시에 발견된 경우가 1명이었다. 염색체 군 분류에 의한 이상 염색체의 군은 A군만의 이상이 2명, B군만의 이상이 1명, C군만의 이상이 5명이었고, A군과 B군에서 동시에 이상이 발견된 경우가 1명, D군과 E군에서 동시에 이상이 발견된 경우가 1명이었다(Table 2).

2. Fragile site와 Gap이 발견된 세포수의 비교

Fragile site가 발견된 세포의 수는 900개의 검사 세포중 29개(3.2%)에서 발견되었다. 또 gap이 발견된 세포의 수는 900개의 검사 세포중 35개(3.9%)

에서 발견되었다(Table 3).

고 찰

본 연구결과 fragile X는 발견되지 않았으나 Xq27.3 이외 부위에 X염색체나 상염색체에 fragile site나 gap이 발견되었다. Fragile X 이외의 염색체이상을 보인 10명중 fragile site가 4명, gap이 5명, fragile site와 gap이 동시에 발견된 경우가 1명이었다. X 염색체에서의 fragile site(fra(X)(27.3)) 이외에도 상염색체에서 17개의 rare heritable fragile sites가 알려져 있고(Sutherland 등 1985), 정신지체 환자의 1.1%에서 rare autosomal fragile sites가 발견되었다(Sutherland 1982). Fryns(1984)의 연구에서는 fra(X) 염색체를 가진 154명의 남자중 10%에서 fragile site가 distal 6q에, 4명에서 3p13에, 1명은 10q23에 나타났고, Kahkonen 등(1986)은 정상이하의 지능을 가진 240명의 아동중 2명(0.8%)에서 2q11.2에 fragile site가 나타났다.

Fragile X 증후군은 정신지체, 거대고환, 크고 두드러진 귀, 길고 좁은 얼굴, 관절의 과신전성(hyperextensibility), Xq27.3 염색체부위가 엽산에 민감한 fragile site를 특징으로 한다(Chudley와 Hagerman 1987; Hagerman 1987; Butler 1988). 이 증후군의 발생율은 남자 1000명당 1명, 여자 500명당 1명의 발생율을 보이며 이를 여자중 약 30%가 정신지체를 가진다고 하였다(Webb 등 1986; Hagerman 1987). 정신지체 환자에서 이 증후군은 Sanfilippo 등(1986)의 연구에서 3.6%, Tanguay와 Russell(1991)에서 5%, Butler 등(1991)에서 3%~6%에서 발견되었다. Fragile X 염색체는 정신지체 남자에서 0.5%~10%, 여자에서는 0%~7%의 빈도로 나타났다(Mingroni-Netto 등 1990). 본 연구결과에서는 fragile X 증후군을 가진 환자가 한명에서도 발견되지 않았다. 정신지체 환자들에서 fragile X가 나타난다는 많은 연구가 있으나(Bломquist 등 1982; Bunney 등 1985; Veenema 등 1988; Butler 등 1991), 기존의 다른 연구에서도 정신지체 환자들에서 fragile X가 나타나지 않았다(Turner 등 1980; Kinnel과 Banu 1983; Blomquist 등 1983; Dereymaeker 등 1988).

이처럼 여러 상반된 연구결과들이 나타나는 이

유는 첫째, 연구대상 수의 차이때문일 수도 있겠다. Fisch 등(1988)은 기존의 연구들을 비교 검토한 결과 대상수가 최소한 75명이상일 때 자폐장애나 정신지체에서 fragile X 증후군이 발견될 가능성이 많다고 하였다. 본 연구에서도 대상수가 30명으로 검사대상 수가 적어 fragile X가 발견될 가능성이 적었을 수도 있겠다. 둘째, 정신지체의 심한 정도의 차이때문일 수도 있겠다. Opitz와 Sutherland(1984)는 중등도와 고도 정신지체 남자들에서 fragile X 양성이 발견될 가능성이 높다고 하였다. 이런 점에서 볼 때 남자 대상군 75명중 중등도와 심한 정신지체가 33.3%가 포함된 Mingroni-Netto 등(1990)의 연구에서는 fragile X가 6명(8%)에서, 중등도와 심한 정신지체가 없고 대부분 경계선 지능을 가진 대상을 포함한 Kahkonen 등(1986)의 연구에서는 대상환자 130명중 1명(0.8%)에서 발견되는 큰 차이를 보여 주었다. 본 연구에서 fragile X가 발견되지 않은 이유중 하나로 연구대상의 86.7%가 경도의 정신지체인 점도 고려해 볼 수도 있겠다. 그러나 경도의 정신지체환자에서 더 심한 정신지체 환자 경우보다 오히려 fragile X의 유병률이 높다는 보고도 있고(Gustavson 등 1981), 정상인에서도 낮은 빈도의 fragile X 염색체가 있음이 보고되고 있다(Popovich 등 1982; Gardiner 등 1984; Jenkins 등 1986; Nielsen 등 1981; Rhoads 등 1982; Froster-Iskenius 등 1984). 셋째, 대상군의 선정기준의 차이 때문일 수 있다. 비선택군보다 선택군에서 fragile X 증후군이 많이 나타난다. Fragile X 증후군의 중요한 신체적 특징중 하나인 거대고환을 가진 남자들을 선택한 연구들(Howard-Peebles와 Finley 1983; Primrose 등 1986)에서는 각각 27%에서 fragile X 양성을 보여 높은 빈도의 fragile X 증후군이 나타났다. Fryns(1986)는 절대(obligate) 여성 보인자의 세포유전학적 조사에서 부분적으로 임상적 발현을 가진 모든 보인자는 나이나 정신지체 정도에 관계없이 fragile X screening으로 양성이 나타났다고 하였다. 또 정신지체의 가족력이 있는 대상을 선택한 연구(Fryns와 Van den Berghe 1983; Arinami 등 1986)에서 각각 26.7%와 20.7%에서 fragile X 양성을 보여 높은 빈도의 fragile X 증후군이 나타났다. Veenema 등(1988)의 연구에서는 fragile X 양성의 빈도가 가족력이 있는 남자군에서는 21.7

%, 가족력이 없는 남자군에서는 9.2%로 상당한 차이를 나타내었다. 본 연구에서는 신체적 특징이나 정신지체의 가족력이 있는 군을 선택하지 않았으므로 향후 이들을 선택한다면 fragile X 증후군의 빈도가 높게 나타날 수도 있을 것이다. 넷째, 검사 세포수의 차이 때문일 수 있다(Payton 등 1989). *Fragile X* 염색체는 염색체구조의 이상을 가진 다른 질환과는 달리 모든 세포에서 발견되지는 않으며, 최상의 조건에서도 검사 세포의 50% 이상에서 관찰되기가 어렵다(Turner와 Jacobs 1983). 그래서 Tommerup 등(1988)은 검사 세포수가 50~100개는 되어야 *fragile X*가 발견되지 못할 가능성을 1~5 %로 줄일 수 있다고 했다. 다섯째, *fragile X* 증후군의 양성 판정기준과 검사세포수가 연구마다 차이가 나는 것도 원인이 될 수 있다. 본 연구에서는 개인당 30개의 염색체를 검사하였으며 4% 이상인 경우에만 양성으로 평가하였는데 Szymanski와 Crocker(1989)는 적어도 100개의 세포를 검사하여 적어도 3%에서 *fragile site*가 나타나야 확진이 될 수 있다고 했고, Jacobs 등(1986)은 5%, Veenema 등(1988)은 4%를 *fragile X*의 진단 기준으로 삼았다. 여섯째, 조직 배양액의 종류와 *fragile site* 유도약제에 따라 결과의 차이가 있을 수 있다. 배양액 중 Medium 199를 사용할 때 *fragile site* 병소의 빈도가 높게 나타난다고 한다. Sutherland(1977)가 1976년 시행한 두 연구에서 50명의 남자에서 RPMI 1640, Ham's F10, Eagle's(basal) 등의 배양액을 사용시 Xq 27 혹은 28에서 *fragile site*가 나타나지 않았으나 medium 199를 사용하여 각각 4명과 5명에서 나타났다. *Fragile X* 유도약제는 MTX가 우수한 것으로 증명되었다(Sutherland 1979a). Nielsen 등(1983)은 보인자를 대상으로 각각 다른 배양방법 즉, 표준 배양인 TC 199만 사용한 경우, TC 199과 FUdR를 같이 사용한 경우, MTX와 BrdU를 같이 사용한 경우로 나누었을 때 마지막 방법에서 *fragile X* 발견율이 가장 높았다. 배양액 종류에 따른 *fragile site* 절단(breakage) 빈도의 차이에 대한 이유는 잘 알려져 있지 않지만 이는 pH나 삼투압과 같은 요인에 의한 비특이적 현상인지 다른 배양액보다 Medium 199의 고농도에서 아니면 Medium 199만 존재하는 특이한 염색체 파괴인자 때문일 수 있다고 하였다(Sutherland 1977). Fryns(1984)는 *fragile site* 유도

약제중 BrdU와 Trimethoprim을 medium 199 배양시 첨가하여 *fragile X site* 표현이 촉진됨을 보고하였다. 일곱째, 연구대상의 나이와 *fragile X*의 빈도는 반비례 관계가 있다(Sutherland 1979b; Jacobs 등 1980). 이는 시간이 지남에 따라 *fragile X*가 소실될 가능성을 시사할 수도 있겠다. 여덟째, 검사 기술의 차이 때문일 수도 있겠다. Soudek(1986)은 한명의 *fragile X* 환자 혈액을 13곳의 세포유전학 연구실로 보낸 결과 *fragile X* 표현 빈도가 0~30 %로 다양하게 나타났다고 보고 하였다.

이상에서 기술된 상반된 결과에 대한 이유를 검토해볼 때 향후 세포유전학적 검사로 *fragile X* 증후군을 더욱 정확하게 진단하기 위해서는 첫째, 검사 세포수를 50~100개로 정하고, 둘째, 동일 대상군을 한번 검사로 그치지 말고 재검사를 하며 medium 199를 포함한 여러가지 배양액을 각각 사용하여 그 결과를 비교해 보고, 셋째, *fragile X* 증후군의 임상적 특징과 가족력의 유무에 따라 선택적으로 대상군을 선정하고, 넷째, 대상수를 75~100명 정도로 하여 검사를 해보는 것이 좋겠다.

세포유전학적 검사가 *fragile X* 증후군의 진단을 위하여 수년간 유용해 왔을지라도 이 증후군을 가진 남자의 모든 세포가 *fragile site*를 나타내지 않고, 이 증후군을 가지지 않는 보인자 남자(transmitting males)는 핵형분석시 이상이 없고, 상당한 정도의 보인자 여자들은 세포유전학적으로 정상으로 나타나서 이 검사가 *fragile X* 돌연변이를 가진 사람을 확인(identification)하는데 문제가 되어 왔다(Tarleton과 Saul 1993). 이러한 이유로 최근 10년동안 *fragile site*에 대한 분자생물학적 연구의 급격한 진전이 있어 FMR-1(*fragile X* mental retardation-1) 유전자가 분리되고, FMR-1 유전자의 coding 지역에서 하나의 (CGG)_n repeat가 돌연변이를 일으키므로 *fragile X* 증후군이 생긴다고 하였다(Verkerk 등 1991). 그래서 직접적인 DNA 진단적 검사로 *fragile X* 증후군이 의심되는 사람을 screening하고 이 증후군을 가지지 않은 보인자를 확인하고 규정되지 않은 정신지체를 평가할 수 있다. 그러나 *fragile X*에 대한 산전진단을 위해서는 DNA 검사 단독 사용이 정당하다는 자료가 축적될 때까지 세포유전학적 검사와 DNA 검사를 병행하는 것이 좋겠다. 또 음성 DNA *fragile X* 결과를 가진 정신지체환자는 상용

세포유전학적 연구방법으로 조사되어져야 하나, 한 가족내에 하나의 fragile X 염색체가 존재함이 확정되면 DNA 검사가 가장 좋은 검사이므로 더 이상의 세포유전학적 검사가 필요 없을 것이다(Tarleton과 Saul 1993).

Fragile X 증후군에 대한 치료 방법으로 엽산의 투여가 효과적임이 주목되고 있으나 아직까지 확증된 치료법이 없으므로 조기 산전진단과 이런 아이를 낳을 수 있는 보인자 여자를 찾아 출산을 억제하므로써 예방이 될 것이며, X 염색체와 연관된 정신지체나 학습장애의 병력이 있고 fragile X 증후군을 의심할 만한 신체적 특징이 있는 경우나 원인 모를 인지기능의 장애, 주의결핍이 있을 때는 반드시 fragile X 염색체검사를 시행하여(Szymanowski와 Crocker 1989) 발달장애를 최소화하기 위한 조기개입 프로그램등의 시도가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

정신지체와 fragile X 증후군의 관련성과 정신지체 환자에서 특이한 염색체 이상 유무를 알고자 정신지체의 정도가 경도(mild) 26명(86.7%), 중등도(moderate) 1명(3.3%), 중증도(severe) 3명(10%)으로 총 환자 30명(남자 17명, 여자 13명)을 대상으로 하여, PHA 자극 말초혈 임파구의 G분열에 의한 상용 염색체검사를 실시하여 염색체이상 유무를 확인하고, MTX를 함유한 배지에서 fragile site 분석을 각각 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) G분열에 의한 상용 염색체 검사에서는 46XX 혹은 46XY로서 정상 핵형을 보였으며, fragile site 분석 결과에서 F(X)(q27.3)은 한명의 한 세포(3.3%)에서 발견되었으나 양성기준에는 미흡하여 모든 환자에서 음성으로 나타났다.

2) Fragile X 이외의 염색체가 10명(33.3%)에서 발견되었고, 그 양상은 fragile site가 4명, gap이 5명, fragile site의 gap이 동시에 발견된 경우가 1명이었다. Fragile site와 gap이 A, B, C, D, E군에서 다양하게 분포되어 있어 의미있는 분절 부위는 없었다.

3) Fragile site가 관찰된 세포의 수는 29개로 관찰한 모든 중기세포의 3.2%가 발견되었으며, Gap

이 관찰된 세포의 수는 35개로 모든 중기세포의 3.9%가 발견되었다.

이상의 결과에서 볼 때, 본 연구에서 fragile (X)(q27.3)가 한 예에서도 관찰되지 않았으나 수많은 연구에서 양성 결과를 보여 주므로 대상수, 대상 선정 기준, 배양방법등을 보완하여 향후 연구를 하는 것이 좋겠다.

중심단어 : 세포유전학 · Fragile X 염색체 · 정신지체.

참 고 문 헌

- American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 3rd, revised(DSM-III-R). Washington DC, American Psychiatric Association pp3-39
- Arinami T, Kondo I, Nakajima S(1986) : Frequency of the fragile X syndrome in Japanese mentally retarded males. Hum Genet 73 : 309-312
- Belsky J, Most E(1991) : A scale for play Development of infants. In : Play Diagnosis and assessment. Ed by Schaefer CE, Gitlin K and Sandgrund A, John Wiley and Sons Inc, New York pp13-33
- Blomquist HK, Gustavson KH, Holmgren G, Nordenson I, Sweins(1982) : Fragile site X chromosome and X-linked mental retardation in severely retarded boys in northern Swedish country. A prevalence study. Clin Genet 21 : 209-214
- Blomquist HK, Gustavson KH, Holmgren G, Nordenson I, Pålsson-Straé U(1983) : Fragile X syndrome in mildly mentally retarded children in a Northern Swedish country. A prevalence study. Clin Genet 24 : 393-398
- Bundey S, Webb TP, Thake A, Todd J(1985) : A community of severe mental retardation in the West Midlands and the importance of the fragile X chromosome in its aetiology. J Med Genet 22 : 258-266
- Butler MG(1988) : Fragile X syndrome : A major cause of X-linked mental retardation. Compr Ther 14 : 3-7
- Butler MG, Mangrum T, Gupta R, Singh D(1991) : A 15-item checklist for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. Clin Genet 39 : 347-354

- Chudley AE, Hagerman RJ**(1987) : Fragile X syndrome. *J Pediatr* 20 : 821-824
- Dereymaeker AM, Fryns JP, Haegerman J, Deroover J, Van den Berghe H**(1988) : A genetic-diagnostic survey in an institutionalized population of 158 mentally retarded patients. The Viaene experience. *Clin Genet* 34 : 126-134
- Fisch GS, Cohen IL, Jenkins EC, Brown WT**(1988) : Screening developmentally disabled male populations for fragile X : The effect of sample size. *Am J Med Genet* 30 : 655-663
- Fishburn J, Turner G, Daniel A, Brookwell R**(1983) : The diagnosis of frequency of X-linked conditions in a cohort of moderately retarded males with affected brothers. *Am J Med Genet* 14 : 713-724
- Froster-Iskenius U, Schulze A, Schwinger E**(1984) : Transmission of the marker X syndrome trait by unaffected males : Conclusions from studies of large families. *Hum Genet* 67 : 419-427
- Fryns JP**(1984) : The fragile X syndrome : A study of 83 families. *Clin Genet* 26 : 497-528
- Fryns JP**(1986) : The female and the fragile X : A study of 144 obligate female carriers. *Am J Med Genet* 23 : 157-169
- Fryns JP**(1990) : X-linked mental retardation and the fragile X syndrome : A clinical approach. In : *The Fragile X Syndrome*. Ed by Davies KE, Oxford, Oxford University Press pp1-39
- Fryns JP, Van den Berghe**(1983) : X-linked mental retardation and fragile (X)(q27) site. *Clin Gen* 23 : 203-206
- Gardiner GB, Wenger SL, Steele MW**(1984) : In vitro reversal of fragile X expression by exogenous thymidine. *Clin Gen* 25 : 135-139
- Gustavson KH, Holmgren G, Blomquist HK, Mikkelsen M, Nordenson I, Poulsen H, Tommerup N**(1981) : Familial X-linked mental retardation and fragile X chromosomes in two Swedish families. *Clin Genet* 19 : 101-110
- Hagerman RJ**(1987) : Fragile X syndrome. *Curr Probl Pediatr* 17 : 621-674
- Herbst DM**(1980) : Nonspecific X-linked mental retardation. II. The frequency in British Columbia. *Am J Genet* 7 : 461-469
- Hirst MC, Knight S, Davies K, Cross G, Ocraft K, Raeburn S, Heeger S, Eunpu D, Jenkins EC, Lin-**
- denbaum R**(1991) : Prenatal diagnosis of fragile X syndrome. *Lancet* 338 : 956-957
- Howard-Peebles PN, Finley WH**(1983) : Screening of mentally retarded males for macroorchidism and the fragile X chromosome. *Am J Med Genet* 15 : 631-635
- Howard-Peebles PN, Stoddard GR**(1979) : X-linked mental retardation with macroorchidism and marker X chromosomes. *Hum Genet* 50 : 247-251
- Jacobs PA, Glover TW, Mayer M, Fox P, Gerrard JW, Dunn HG, Herbst DS**(1980) : X-linked mental retardation : A study of 7 families. *Am J Med Genet* 7 : 471-489
- Jacobs PA, Mayer M, Abruzzo MA**(1986) : Studies of the fragile (X) syndrome of mentally retarded individuals in Hawaii. *Am J Med Genet* 23 : 567-572
- Jenkins EC, Brown WT, Brooks J, Duncan CJ, Sanz MM, Silverman WB, Lele KP, Masia A, Katz E, Lubin RA, Nolin SL**(1986) : Low frequencies of apparently fragile X chromosomes in normal control cultures : A possible explanation. *Exp Cell Biol* 54 : 40-48
- Kahkonen M, Leisti J, Thoden CJ, Autio S**(1986) : Frequency of rare fragile sites among mentally retarded individuals in Hawaii. *Am J Med Genet* 23 : 567-572
- Kaplan HI, Sadock BJ**(1991) : *Synopsis of Psychiatry*. 6th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, pp685-698
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA**(1994) : *Synopsis of Psychiatry*. 7th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, pp1025-1041
- Kinnel HG, Banu SP**(1983) : Institutional prevalence of fragile X syndrome. *Lancet* 1427
- Sanfilippo S, Ragusa RM, Musumeci S, Neri G**(1986) : Fragile X mental retardation : Prevalence in a group of institutionalized patients in Italy and description of a novel EEG pattern. *Am J Med Genet* 23 : 589-595
- Mingroni-Netto RC, Rosenberg C, Vianna-Morgante AM, Pavanello RCM**(1990) : Fragile X frequency in a mentally retarded population in Brazil. *Am J Med Genet* 35 : 22-27
- Nielsen KB, Tommerup N, Poulsen H, Mikkelsen M**(1981) : X-linked mental retardation with fragile X. A pedigree showing transmission by apparently

- unaffected males and partial expression in female carriers. *Hum Genet* 29 : 23-25
- Opitz JM, Sutherland GR(1984)** : Conference report : International workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 17 : 5-94
- Payton JB, Steele MW, Wenger SL, Minshew NJ(1989)** : The fragile X marker and autism in perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28 : 417-421
- Popovich B, Vekemans M, Rosenblatt DC, Monroe P(1982)** : Fragile X. *N Engl J Med* 306 : 1552-1553
- Popper CW(1988)** : Disorders of usually first evident in infancy, childhood, or adolescence. In : *Textbook of Psychiatry*. Ed by Talbott JA, Hales RE, Yudofsky SC, Washington, American Psychiatric Press, pp702-711
- Primrose DA, El-Matmati R, Boyd E, Gosden C, Newton M(1986)** : Prevalence of the fragile X syndrome in an institution for the mentally handicapped. *Br J Psychiatry* 148 : 655-657
- Rhoads FA, Oglesby AC, Mayer M, Jacobs PA(1982)** : Marker X syndrome in an oriental family with probable transmission by a normal male. *Am J Med Genet* 12 : 205-217
- Rimland B(1987)** : The vitamin treatment of fragile X syndrome : A suggestion. In : *Fragile X Foundation Newsletter*, Vol 3, Iss2, Spring
- Schopler E, Reichler RJ(1979)** : Individualized assessment for autistic and developmentally disabled children. Baltimore, University Park Press
- Soudek(1986)** : Letter to the editor : Fragile X : Experience of a laboratory. *Clin Genet* 30 : 346-347
- Sutherland GR(1977)** : Fragile sites on human chromosomes : Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Sci* 197 : 265-266
- Sutherland GR(1979a)** : Heritable fragile sites on human chromosomes. I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am J Hum Genet* 31 : 125-135
- Sutherland GR(1979b)** : Heritable fragile sites on human chromosomes. III. Detection of fra(X)(q27) in males with X-linked mental retardation and in their female relatives. *Hum Genet* 53 : 23-37
- Sutherland GR(1982)** : Heritable fragile sites on human chromosomes. VIII. Preliminary population cytogenetic data on the folic acid sensitive fragile sites. *Am J Hum Genet* 34 : 452-458
- Sutherland GR, Parslow MI, Baker E(1985)** : New classes of common fragile sites induced by 5-azacytidine and bromodeoxyuridine. *Hum Genet* 69 : 233-237
- Szymanski LS, Crocker AC(1989)** : Mental retardation In : *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 5th ed. Ed by Kaplan HI, Sadock BJ, Baltimore, Williams & Wilkins, pp1728-1771
- Tanguay PE, Russell AT(1991)** : Mental retardation In : *Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook*. Ed by Melvin Lewis, Baltimore, Williams & Wilkins, pp508-516
- Tarleton JC, Saul RA(1993)** : Molecular genetic advances in fragile X syndrome. *J Ped* 122 : 169-185
- Tommerup N, Laing S, Christensen IJ, Turner G(1988)** : Screening for the fragile X : How many cells should we analysis ? *Am J Genet* 30 : 417-422
- Turner G, Jacobs P(1983)** : Marker X-linked mental retardation. In : *Advances in Human Genetics*. Ed by Harris H, Hirschhorn K, New York, Plenum Press, pp83-112
- Turner G, Brookwell R, Daniel A, Seukowitz M, Zilibowitz M(1980)** : Heterozygous expression of X-linked mental retardation and X chromosome marker fra (X)(q27). *N Engl J Med* 303 : 662-664
- Van Roy BC, Willems PJ, Vits LJ, Ceulemans BP, Coucke PJ, Van der auwera BJ, Lormans JAG, Dumon JE(1990)** : Two brothers with mental retardation discordant for the fragile-X syndrome. *Am J Med Genet* 36 : 122-125
- Veenema H, Beverstock GC, Koning TD, Person PL, Kamp JJP(1988)** : The fragile X-chromosome : An evaluation of the results in a routine cytogenetic laboratory in the period 1981-1986. *Clin Gen* 33 : 410-417
- Verkerk AJHM, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu Y, Zhang F, Eyissen BE, van Ommen G-JB, Blonden LAJ, Riggins GJ, Chastain JL, Kunst CB, Galjaard H, Caskey CT, Nelson DL, Oostra BA, Warren ST(1991)** : Identification of a gene(FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a fragile X break-

point cluster region exhibiting length variation
in fragile X syndrome. Cell 65 : 905-914
Webb YP, Bundy SE, Thake AL, Todd J(1986) : Po-

pulation incidence and segregation ratios in the
Martin-Bell syndrome. Am J Med Genet 23 : 573-
580

—ABSTRACT————— *J Korean Neuropsychiatr Assoc Vol 33, No 5, September, 1994*

Cytogenetic Analysis of Children with Mental Retardation

Jung Bum Kim, M.D., Chul-Ho Jung, M.D.

Department of Psychiatry, School of Medicine, Keimyung University, Taegu

Objects : The cytogenetic study was designed to investigate the association between mental retardation and chromosomal disorders including fragile X.

Methods : Subjects were consists of 30 children(17 males, 13 females) and their age varied 24 to 228 months. The severities of mental retardation were mild in 26 patients, moderate in 1 patient and severe in 3 patients. The peripheral blood was cultured in medium 199 with methotrexate and without methotrexate for 70 hours.

Thirty metaphase cells, in each were karyotype in all samples.

Results : Chromosomal abnormalities were found in 10 patients, but fragile X was negative in according to Jacob's positive criteria($\geq 4\%$) in all patients, although 1 fragile X(3.3%) was found in 1 patient. Chromosomal abnormalities were present on group A, B, C, D, E and X. There was no regional specificity of chromosomal abnormalities. Types of chromosomal disorders were only fragile and/or gap but no numerical abnormality was present in all cases(46 XX or 46XY). Number of cells which revealed fragile sites were 29 cells(3.2%) out of 900 cells. Number of cells which revealed gaps were 35 cells(3.9%) out of 900 cells.

Conclusions : These results suggest that fragile X syndrome was not found in mentally retarded patients. If further studies are performed in larger sample size, selected objects and special blood culture methods, the results may change.

KEY WORDS : Cytogenetics · Fragile X chromosome · Mental retardation.