

선천성 심장병의 역학 — 발생 빈도와 유전 —

계명대학교 의과대학 소아과학교실

권 태 찬

서 론

선천성 심장병의 정의

선천성 심질환의 빈도와 병형별 분포에 대하여는 이미 많은 보고들이 나와 있으나 선천성 심질환의 정의, 조사대상, 관찰기간 등에 따라 차이를 나타내고 있으며, 약 1000명 출생당 6-12명의 빈도로 발생한다고 보고하고 있는데 이들 보고는 대부분이 백인을 대상으로 하였다. 한국에서 선천성 심질환의 전체 인구에 대한 발생빈도의 보고는 아직 없고 병형별 분포는 볼 수 없다. 선천성 심질환의 빈도를 정확히 아는 데는 여러 가지 어려운 점이 많다. 출생시 빈도를 조사하는 방법으로 여러 병원이나 개업의에 의해서 발견된 심질환을 등록케 하여 구하는 방법이 있으나 부정확한 것으로 생각되며, 일정지역의 전출생아를 충분한 기간 철저히 조사하는 것이 비교적 정확할 것으로 생각된다. 한국에서 출생시 선천성 심질환의 발생빈도에 대한 보고는 없으며 앞으로 이에 대한 관심을 가지고 연구해야 된다고 생각한다.

선천성 심장병의 발생 빈도와 유전에 대한 연구의 필요성은 첫째, 선천성 심장병 종류에 따른 상대적 빈도를 알므로 흔한 질환을 드문 질환보다 먼저 고려함으로써 진단에 도움을 준다. 둘째, 부모는 한 자녀가 선천성 심장병을 가진 경우 다음자녀에서의 발생 빈도를 알고자 할 것이며, 부모 자신이 심장병을 가진 경우 그들 자녀에서의 선천성 심장병의 위험성을 알기 원한다. 셋째, 역학 조사자들은 여러 종류의 선천성 심장병의 발생 빈도에 관한 지식을 가짐으로써, 선천성 심장병이 어느 특정지역이나 시간대에 집중발생하게 되면 원인을 이해 할 수 있게 된다. 넷째, 임상적으로 중요한 선천성 심장병의 발생 빈도를 알므로써 그 질환의 효과적인 치료계획을 세울 수 있다는 것이다.

선천성 심장병은 출생시 혹은 영아기에 발견되는 구조적, 기능적 심장이상을 의미한다.

때로는 선천성 기원이 불확실한 경우도 있다. 예를 들면, 상실성빈맥이 태아기에 발견되면 명확하게 선천성이라고 할수 있지만 비슷한 빈맥이 선천성으로 유래된 병리생리적이전에 의해 발생되었더라도 출생 3주 후에 발생되면 선천성이라고 분류하지 않는다.

선천성 심장병의 역학을 조사한 대부분의 연구들은 구조적 기형에만 관심을 가졌으며 기능적 변화나 미세한 구조변화에는 관심이 없었다. 승모판탈출의 경우 다른 심기형보다 많은 이환을 보이나 선천성으로 유래된 것인지 불확실한 경우가 많으므로 선천성 심기형이라고 분류하기는 어렵다. 미숙아의 동맥관 개존증도 출생시 구조적 심기형을 동반한 것이지만 적당한 약물치료와 성장 이후에는 대부분 사라지므로 선천성 심기형이라고 분류하지는 않는다.

일정기간 동안의 숫적인 변화를 비율이라고 정의 하며, 질병의 빈도는 일정기간동안 질병이 없는 군에서 병이 새로이 생기는 수를 측정함으로써 가능하다.

선천성 심질환의 빈도는 일정기간(보통은 1년)의 총출생아수에 대한 선천성 심질환을 가지고 태어난 아기의 수로 결정된다. 일반적으로 1,000, 10,000 혹은 100,000명 출생당 표기하며 이 숫자는 일년간의 평균이 된다. 분모를 무엇으로 쓰느냐가 중요하며 즉, 모든 임신을 사용하는 경우와 총생산아수를 사용하느냐에 따라 차이가 많다.

가족내의 다른 사람에게 선천성 심질환이 발생될 때 재발위험이라고 하고 발생빈도는 %로 나타내며 특히 같은세대(형제)간에 발생될 때 많이 사용하고 연속세대(자손)에게 발생될 때는 전달위험이라고 표기한다.

빈도와 이환

1) 선천성 심질환 확인의 정확성에 영향을 주는 인자
선천성 심질환의 빈도를 정확히 알기 위해서는 질병의 정확한 진단이 요하며 실제빈도보다 낮게 측정되는 여러가지 인자에 대해서 알고있어야 한다. 첫째, 정확한 진단을 위해서는 훌륭한 진단기기가 준비되어야 하며 숙련된 소아심장전문 의사가 필요하고 모든 사람에게 접근이 가능하여야 한다. 그러나 현실적으로 완전히 준비된 지역은 별로 없다. 둘째, 활로트씨 4징이나 큰 심실중격결손증 같이 현저한 증상이나 징후가 있으면 병원을 찾게 되므로 진단이 쉽게 이루어지나, 경한 폐동맥협착, 작은 심방 혹은 심실중격결손증환자는 보통 임상검사에서는 진단되지 못하므로 포함되지 못하는 경우가 있다. 셋째 출생후 곧 사망하는 신생아의 선천성 심장병은 진단되지 못한다. 좋은 의료시설을 갖춘 나라에서도 출생후 1주내에 발견되는 선천성 심질환의 진단율은 40-50%이며 생후 1개월에는 50-60%가 진단된다. Neel과 Landman은 신생아 부검시 기대하지 않던 중한 심기형이 발견되며 특히 생후 1주내 사망한 경우 빈도가 증가한다고 하였다.

사산아에서 선천성 심장병의 빈도가 높은 것은 전체 선천성 심질환의 빈도를 결정하는데 중요한 인자가 된다. 생산아에 비해 사산아의 선천성 심장병의 빈도가 약 10배 정도 된다고 한다. 사산아에서 심장병의 진단은 어려운데 이유는 침윤아가 많고 부검을 하지 못한 경우나 부검을 실시하여도 심장에 관한 정확한 정보를 얻지 못하는 경우가 많기 때문이다. 일반적으로 심실중격결손증은 사산아와 생산아에서 그 빈도가 비슷하나 복잡기형인 대동맥협착, 대혈관전위, 단심실 등은 사산아에서 높다고 한다.

유산아의 선천성 심질환에 대해서는 잘 모르고 있으며 조기 자연유산의 대부분은 염색체이상에 기인하므로 선천성 심질환의 빈도가 높으리라고 추측되고 있다. Gerlis는 제태기간 24주 이내의 유산아 247명중 15.4%에서 선천성 심질환을 보고했으며, 특히 두부-둔부 길이가 25mm 이하인 유산아에서는 68%의 빈도를 보였고 이 길이가 100-150mm에서는 1% 정도이었으나 좀더 크기가 커지면서 빈도는 약간 증가했다고 하였다.

유산아와 사산아를 모두 포함시킨다면 선천성 심질환의 빈도는 훨씬 증가하게 된다. 사산아는 약 2

%정도이며 자연유산은 모든 임신의 22-43%가 된다. 그러므로 사산아와 유산아의 선천성 심질환을 모두 포함시키면 선천성 심장병 빈도는 5배 정도 되리라고 생각된다. 이러한 출생전 사망의 선천성 심질환의 빈도를 고려하지 않으므로 유전적 및 염색체 인자에 대한 중요성이 과소평가되고 있다.

2) 선천성 심질환의 빈도에 관한 조기 연구

20세기초 선천성 심장질환의 빈도는 3-5/1000생산아 정도가 된다고 하였으며 최근의 연구와 비교하면 과소평가 되었다. 이 당시 연구자들은 출생 및 사망증명서를 가지고 조사를 하였으나 출생증명서에는 알고있는 기형이라도 1/3정도만 기록되어 있었으며 사망증명서도 부정확하여 신생아기에 사망한 경우 부검없이 선천성 심질환을 정확히 진단하기는 어렵다. 또한 이 당시 심장병 진단기는 부적당하였고 심도자법과 수술요법이 개발되지 않는 상태에서 선천성 심질환에 대한 관심이 없었던 것으로 생각된다.

3) 선천성 심질환의 빈도에 관한 최근 연구

여러 연구소의 협조아래 주산기 조사와 등록소의 협조 등으로 선천성 심질환의 의심이 가는 모든 어린이에 대한 조사를 실시하였다. 추적기간이 짧으며 경한 선천성 심장병에 대한 철저한 조사가 부족하여 상대적으로 빈도는 낮게 측정되었다.

최근 연구들에서는 생산아 1000명당 4.05-10.2명 정도의 빈도를 보인다고 보고하였다 (Table 1). 이 연구 역시 경한 선천성 심장병은 포함되지 않으므로 빈도가 낮게 조사되었으며 승모판탈출, 미숙아 동맥관개존, 대동맥관이관 등은 포함되지 않았다. 그러나 대동맥관이관은 소아기에 전염성 심내막염과 대동맥관의 손상등을 초래하며 성인기에는 대동맥 폐쇄부전이나 석회화 대동맥협착 등을 초래한다.

4) 선천성 심장병의 종류에 따른 빈도

선천성 심장병의 종류에 따른 여러 연구를 비교하면 유사함보다는 차이점이 많다 (Table 2). 가장 흔한 기형인 심실중격결손증의 빈도 차이는 여러 연구기관에서 작은 결손을 포함시키지 않았기 때문이라고 생각된다. 드문 질환의 빈도 차이는 이러한 기형의 수가 적으므로 설명 될 수 있다. 비교적 흔한 질환인 공통방실판구는 연구자에 따라 3배 정도의 차이가 있다. 이차이는 연구에 포함된 모연령의 차이 때문이라고 생각된다. 나이가 든 어머니는 21 삼염색체증의 빈도가 증가한다. 21 삼염색체증을 가진 아기는 선천성 심장병을 23-56% 에서 동반하며 이때 동반된 심기형의 25-60%에서 공통방실판구를

Table 1. Incidence of Congenital Heart Disease in Liveborn Infants

YEARS OF BIRTH	PLACE OF STUDY	TOTAL LIVE BIRTHS	CONGENITAL HEART DISEASE	CONGENITAL HEART DISEASE/1000 LIVE BIRTHS
1946-1953	New York City	5,628	43	7.64
1941-1950	Gothenburg, Sweden	58,105	363(388)*	6.25(6.68)*
1951-1960	Gothenburg, Sweden	58,314	450	7.72
1952-1961	Uppsala, Sweden	48,500†	291	6.0
1958	Leiden, Netherlands	1,817	15	8.25
1950-1969	Olmsted County, Minnesota	32,393	186	5.74
1959-1967	USA 12 centers	54,765	420	7.67
1957-1971	Blackpool, England	56,982	338	5.95
1959-1966	East Bay, California	19,044	163 (199)‡	8.56 (10.45)‡
1960-1969	Liverpool and Bootle, England	160,480	884	5.51
1963-1973	Denmark	854,886	5,249	6.14
1963-1965	Budapest, Hungary	52,569	373	7.1
1963	Szolnok County, Hungary	2,259	23 (29)‡	10.2 (12.8)‡
1963-1965	Szolnok County, Hungary	5,644	67 (74)‡	11.9 (13.1)‡
1979-1983	Bas-Rhin, France	66,068	224	3.39
1981-1982	Baltimore-Washington	368,889	1,494	4.05
1981	Sweden	94,778	853 (1010)‡	7.6 (9.0)‡

* Including patients detected after the initial report.

† Estimated.

‡ Including possible heart disease as well.

Table 2. Percentage Distribution of Types of Congenital Heart Disease in Liveborn Infants

LESION	GOTHENBURG	TORONTO	MINNESOTA	USA MULTICENTER	BLACKPOOL	CALIFORNIA	HUNGARY	DENMARK	LIVERPOOL	BALTIMORE-WASHINGTON
VSD	27.1	31.0	34.6	32.1*	28.1	31.3	20.9	24.0	32.5	26.3
PDA	9.5	7.1	10.6	8.3	6.5	5.5	11.9	12.6	11.9	2.6
ASD	4.3	11.2	7.3	7.4	8.3	6.1	10.4	9.4†	5.9	7.5
AVSD	3.0		4.5	3.6	7.4	3.7	4.5	2.6	2.4	8.6
PS	3.8	10.8	5.0‡	8.6	2.7	13.5	10.4	5.9	7.6	7.0
AS	5.4	8.4	6.1	3.8	4.1	3.7	11.0	4.7	5.1	3.3
Coarc	9.8	3.4	5.6	6.7§	5.6	5.5	6.0	7.0	6.3	6.8
d-TGA	6.0	2.6	7.8	2.6	5.6	3.7	4.5	4.8	5.0	5.0
T of F	4.1	8.0	5.0	3.8	8.6	3.7	4.5	5.8	5.9	9.2
TA	1.4	0.0	0.0	1.7	1.2	2.5	4.5	1.4	1.1	1.5
HLH	0.8	0.0	4.5	3.1	3.3	0.6	—	3.0	2.8	5.7
HRH	2.4	1.1	3.4	2.4	1.5	0.6	1.5	1.8	2.5	3.2
SV	0.0	0.0	0.0	0.7	1.5	0.6	—	1.5	1.7	—
DORV	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.6	—	0.0	0.0	—
TAPVC	0.8	0.0	2.8	0.0	2.1	0.6	—	1.4	0.8	1.7
Misc	21.7	16.4	2.8	13.8	13.6	17.8	9.0	15.7	8.0	11.6
Total	369	464	179	420	338	163	43	5,249	884	1,494

* Eleven with pulmonary stenosis.

† Includes ostium primum.

‡ Includes pulmonary atresia.

§ Seven with ASD or VSD.

Abbreviations : VSD—Ventricular septal defect; PDA—patent ductus arteriosus; ASD—atrial septal defect(secundum); AVSD—atrioventricular septal defect; PS—valvar pulmonic stenosis; AS—valvar aortic stenosis; Coarc—coarctation of aorta; d-TGA—d-transposition of great arteries; T of F—tetralogy of Fallot; TA—truncus arteriosus; HLH—hypoplastic left heart; HRH—hypoplastic right heart; SV—single ventricle; DORV—double outlet right ventricle; TAPVC—total anomalous pulmonary venous connection.

갖게 된다. 나이가 든 어머니가 많이 포함된 연구에는 공동방실판구가 증가하며, 이는 연구자에 따라 21삼염색체증의 빈도가 3.2-10.4%로 차이가 있다는 것으로 설명된다.

오스트레일리아, 아시아, 아프리카 등의 대륙 토착민은 비교적 양질의 의료혜택을 입지 못하는 지역이고, 문화적 배경에 의해 신생아가 의료혜택 받을 기회가 적고 부검이 잘 시행되지 않는다. 그러므로 조기사망 할 수 있는 중한 심질환이나 경한 심질환은 보고되기가 어렵고 활롯씨 4징 같은 조기사망은 잘 안하면서 발견이 쉬운 질환의 빈도는 높은 것으로 나타난다(Table 3). 국내문헌 보고도 이 지역빈도와 유사하다. 대동맥협착과 대동맥축착이 적은 것으로 보고되는데 Anderson은 인종유전인자가 관여하는 것으로 설명하고 있으나 불충분한 확인에 기인하리라는 것이 지배적이다.

미래 세대의 위험

선천성 심질환 재발위험과 전달위험에 대한 정확한

예측은 불가능하다. 단순한 심기형이라도 유전형이 다르며, 예를 들면 심실중격결손증의 재발위험은 그 결손형태에 따라 다르고 인종에 따른 차이로서 폐동맥판하결손은 백인보다 일본인과 중국인에 더 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 때로는 단유전인자 Mendelian 유전으로 재발과 전달위험을 나타내는 가족이 있지만 대부분은 Mendelian 유전이 아니다. 그러나 상담에 의해 평균위험율을 추측할 수 있다(Table 4). 발단자가 중한 기형을 가졌거나, 양친중 어머니가 이상이 있는 경우, 직계가중중 한명이상이 기형을 가진 경우는 위험율이 증가함을 알 수 있다. 형제간의 재발위험은 2-3%이고 다음세대에 발생될 전달위험은 5-10%이다. 일반적으로 선천성 심질환의 재발위험은 유전적인자, 환경적인자, 추계학적 인자들의 상호작용으로 결정된다. 그러나 어떤 형태의 심기형이라도 한개이상의 유전방법을 갖게되므로 개인가족내의 재발과 전달위험을 정확히 예측하는 것은 어렵다.

1) 염색체 이상

선천성 심질환의 5-8%는 염색체 이상을 동반하게

Table 3. Prevalence of Congenital Heart Disease in Indigenous Inhabitants of Africa, Asia, Australia, and North America

	DURBAN	CAPE TOWN	UGANDA	NIGERIA	INDIA	CEYLON	SINGAPORE*	TAIWAN	MINNESOTA †	AUSTRALIA ‡
VSD	18.8	21.8	36.4	38.8	29.0	17.6	27.0	33.7	33.8	28.2
PDA	25.6	16.1	27.2	20.9	11.0	14.8	11.4	12.2	7.4	15.4
ASD	6.0	17.0	—	—	12.0	31.9	11.2	3.7	13.2	13.4
AVSD	2.6	—	4.5	9.0	—	rare	3.9	4.3	1.5	—
PS	6.8	9.2	—	6.0	7.0	12.6	8.0	4.3	13.2	14.2
AS	—	4.4	2.3	3.0	2.5	—	2.4	—	2.4	3.8
Coarc	0.9	6.1	—	—	2.0	0.7	4.6	1.2	1.5	5.1
d-TGA	—	1.8	4.5	1.5	4.5	0.4	5.1	4.8	1.5	5.1
T of F	21.4	12.2	2.3	3.0	17.0	7.5	10.2	16.0	7.4	7.3
TA	2.6	0.7	—	—	—	5.9	2.9	0.9	—	—
HLH	—	—	2.3	1.5	—	—	—	0.9	—	—
HRH	5.1	3.7	6.8	4.5	—	1.0	1.9	0.9	1.5	—
SV	1.7	0.7§	2.3	—	—	—	—	2.2	—	—
DORV	0.9	—	—	—	—	—	—	0.5	1.5	—
TAPVC	—	0.5	—	1.5	—	—	—	0.5	1.5	14.9
MIsc	7.7	6.5	11.4	10.4	15.0	—	7.3	14.6	14.7	14.9
Total	117	1,439	44	67	200	55	411	588	68	1,325

* Autopsy series - 97% Chinese.

† American Indians only.

‡ Aborigines.

|| Includes one with associated coarctation of the aorta.

§ Double inlet ventricle with truncus arteriosus combined form 0.7% of series.

Abbreviations as in Table 2.

Table 4. Percentage of Recurrence Risks for Siblings and Offspring for Different Types of Congenital Heart Defect

DEFECT	SIBLINGS	OFFSPRING
Ventricular septal defect	6	4 (6-22)
Atrial septal defect (secundum)	3	4 (10-14)
Atrioventricular septal defect	2	5-10
Patent ductus arteriosus	2.5	3 (11)
Valvar aortic stenosis	3	5-10 (11.5)
Valvar pulmonic stenosis	2	6 (9)
Coarctation of aorta	2	3 (4-8)
d-Transposition of great arteries	2	5
Tetralogy of Fallot	2	4
Hypoplastic left heart	1-2	5 (13.5)
Hypoplastic right heart	1	5
Total anomalous pulmonary venous connection	3	5
Truncus arteriosus	—	— (8)
Double outlet right ventricle	2	4
Atrial isomerism	5	1
Single ventricle	3	5
Ebstein's malformation	1	5

Figures in parentheses are obtained from several of the series described in the article. Other figures adapted from Burn J: The aetiology of congenital heart disease. In Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, et al(eds): Paediatric Cardiology. London, Churchill Livingstone, 1987, pp 15-63.

되며 대부분 21 삼염색체증이며 13, 18삼염색체증과 Turner 증후군 등이다.

Down 증후군 (21 삼염색체증)은 선천성 심질환 빈도가 높으며 공통방실판구와 심실중격 결손증을 잘 동반한다. 보통 비분리형 21 삼염색체증을 가진 경우 다음아기에게 21 삼염색체증이 태어날 위험율은 1% 정도되며 아버지가 Robertsonian 전위인 경우는 1~2%, 어머니가 전위인 경우 위험율은 약 10% 정도된다. 양친이 모두 21/21 전위인 경우는 모든 자식에서 나타나고 양친이 21 삼염색체증인 경우 21 삼염색체증 자식을 갖는 경우는 매우 드물다. 왜냐하면 남자는 대부분 불임이며 여자도 수정능력이 장애를 받고 있기 때문이다. 만약에 임신이 되면 21 삼염색체증 아기가 태어날율은 30-40%이다.

13,18 삼염색체증을 가진 아기는 모두 선천성 심기형이 동반되고 대부분이 심방중격결손증, 심실중격결손증, 동맥관개존증이며 영아기에 대부분 사망한다. 다음임신에 삼염색체증 위험율은 1%이다. Turner 증후군을 가진 아기는 10%에서 대동맥축착을 동반하고 10%에서 경한 판막이상을 동반하며 이 아이들은 모두 불임이다.

2) 고전적 Mendelian 단유전자 이상

선천성 심질환중 이러한 이상은 약 3% 정도된다. 삼염색체 우성유전인 Marfan 증후군은 대동맥 및 승모판폐쇄부전과 상행대동맥확장을 가지며, Holt-Oram 증후군은 심방, 심실 중격결손증을 가지며 Noonan 증후군 2/3에서 선천성 심기형인 폐동맥판 협착, 심방중격결손증, 심근증 등을 동반한다. Noonan 증후군 재발위험은 50%이며 유전자는 모성전달이다.

삼염색체 열성유전인 산 말타제결핍(Pompe 병) 시에 대부분 심근증을 가지며 Ellis-van Creveld 증후군 50%에서 공통방실판구, 단심방을 동반하며 재발위험은 25%이다.

성염색체 유전은 구조적 심장이상은 드물며 Duchenne 근이영양증시 심근증이 잘 동반된다. 특징은 여성에 의해서 전달되며 남성에만 나타난다.

3) Polygenic 유전

모든 선천성 심질환의 재발 및 전달위험에 대한 경험적 관찰에 의하면 고전적 Mendelian 유전으로 전달되는 것은 매우 적다. 이러한 관찰뒤에 Carter 와 Nora 가 처음 설명했으며 Penrose 와 Edward 에 의해서 polygenic 유전으로 된다고 정립하였다. 이 이론은 재발 및 전달위험이 감소하는 것을 설명할 수 있을뿐 아니라 신장의 등급별특징 유전으로 실

명된다. 즉 표현형은 여러 유전자의 복합된 작용에 의해 결정되고, 신장이 큰 유전자를 많이 가진 사람은 키가 크고 신장이 큰 유전자가 없으면 키가 작고, 유전자를 중간정도 가졌으면 키도 중간쯤 된다는 것이다. 이 이론은 이산표현형을 설명할 수 있다.

Nora의 관찰에는 형제와 자식에 재발위험은 3-5% 정도 된다고 했으며 이는 polygenic 유전과 일치한다고 하였으며 여러 유전자와 환경적인자가 상호작용하므로써 다인자 polygenic 유전형을 이룬다고 하였다. Polygenic 형은 Burn에 의해서 더욱 확실해졌으며 자식과 형제에서 재발위험은 동일하며 인구빈도의 제곱근과 일치한다. 먼 친척일수록 위험은 적으며 다수가족이 있는 경우, 중간 기형인 경우에서 위험이 증가한다. 그러나 실제빈도에서는 환경인자가 영향을 준다.

대표적인 질환이 동맥관개존증으로 자식과 형제에서의 위험은 2.5% 이나 4촌이나 6촌에서는 위험이 0.6%이다. 큰 동맥관개존증이 작은 개존증보다 재발위험이 높다(4.8 : 1.8%). 다른 가족중에 동맥관개존증이 있으면 위험율이 10%로 증가한다. 환경인자에 대한 평가는 더 어렵다. 미숙아와 고지대 주민에서 동맥관개존이 흔하기는 하나 모든 경우 개존증이 있는 것은 아니다. 그러므로 유전적 소인이 있는 사람에게서 환경인자가 복합적으로 작용하여 동맥관개존이 발생되리라고 생각한다.

동맥관개존증을 제외한 다른 기형에서는 polygenic 형으로 유전되는데 대한 의심이 많았으며 Nora는 여러 연구의 결과를 기초로 선천성 심질환의 재발 위험에 대해서 광범위하게 조사하였다. 여러 연구에서 자식에게 전달위험은 기대보다 훨씬 높음을 알 수 있었다. 1982년 Whittemore는 선천성 심질환을 가진 어머니로부터 태어난 생산아 372명을 대상으로 선천성 심질환 빈도를 조사하여 16.1%라고 보고하였다. 기형 종류에 따른 재발위험은 좌심폐쇄질환은 26%, 우심폐쇄질환은 19%이며, 동맥관개존증과 심방중격결손증은 10-11%, 심실중격결손증은 22%이었다. 1985년 Rose 등은 기형에 따른 재발위험이 대동맥축착은 4.4%, 대동맥협착 11.5%, 심방중격결손증 9.7%로 보고하였으며 양친중 어머니가 기형을 가진 경우 아버지에 비해 위험율이 1.9-3.5배 정도 많다고 하였다.

Polygenic 형을 뒷바침하는 또하나의 이론은 절대재발위험이 드문 질환보다 흔한 질환에서 높아야 한다는 것이다. 그러나 Allan등은 가족력에 선천성

심질환이 있는 임신한 여자 1021명을 태아심초음파를 실시하여 전 아기 한명에서 심질환이 있었던 884명에서 재발율은 1.9%이며 전 아기 2명에서 심질환이 있었던 30명중 재발율은 10%이고, 전 아기 3명에서 심질환이 있었던 2명, 양친이 심질환이 있던 41명, 4촌 이상에서 심질환이 있었던 37명에서는 선천성 심질환이 없었다고 하였다. 더구나 비교적 드문 선천성 심질환에서 재발위험이 높았는데 전 아기가 대동맥폐쇄시 3.6%, 대동맥축착 6.6%, 총동맥관이 7.7%이었다. 이 결과는 환경적 영향을 고려하지 않는다면 polygenic 형과는 맞지 않는다.

대부분의 흔한 선천성 심질환은 양친중 어머니가 기형이 있을때 전달위험이 높은것으로 보고하였다. Nora는 모성전달은 환경 기형발생인자나 모성 사립체유전인 모성 세포질성인자에 기인되리라고 보고하였다. 그러나 1988년 Whittemore등은 기형을 가진 어머니에서는 9%, 아버지에서는 8.6%의 재발위험을 보고하면서 실질적인 차이가 없으므로 모성 세포질성인자에 대해서는 더 연구가 필요하다고 하였다.

Burn은 polygenic유전으로 모든 선천성 심질환의 재발 및 전달위험을 추론하는 것은 어렵다고 하였다. 1985년 Newman은 심실중격결손증의 재발율을 조사하면서 재발위험율은 유전적 경향과 추계학적 인자의 조절로 설명된다고 보고하였다. Kurnit 등이 같은 주장을 하면서 21 삼염색체증 환자의 폐 심유아세포의 세포유착이 증가됨을 관찰하였고, 다양한 세포유착과 추계학적 세포분화와 이동을 컴퓨터 프로그래밍화 하였다.

컴퓨터내의 다수 세포중 심내막상은 작은 비유착성 세포군에 의해 형성되었다. 낮은 유착성으로 정상적 심내막상끼리와 심내막상과 중격의 융합이 이루어진다. 세포유착이 증가하면 다양한 배 혹은 복측의 공통방실관구가 관찰되었으며, 그러나 모든 컴퓨터 실험에서 관찰되는것은 아니었다. 즉 선천성 심질환이 형성되려면 유전결함(세포유착 증가)과 추계학적 분화와 이동이 필요하다.

4) 재발되는 선천성 심질환의 형태

형제와 자손에 선천성 심질환이 재발된다면 어떤 종류의 심기형이 발생되는지 아는것이 중요하다. 합치(concordance)의 개념으로 볼때 발단자와 다음세대간의 비슷한 선천성 심질환이 발생되는것으로 설명되기는 한다. 그러나 합치의 개념 정의에 문제가 있다. 경한 폐동맥협착과 중한 폐동맥협착과의 관계나 활루씨 4징과 심실중격결손증이 우심실 유출로

협착과 동반된 경우는 쉽게 합치의 개념이 성립된다.

넓은 의미에서 대동맥폐쇄, 대동맥협착, 대동맥축착 등은 좌심장폐쇄질환으로 합치의 개념에 해당되며 총동맥간증, 활루씨 4징, 폐동맥판하 심실중격결손증은 세포이동의 이상으로 발생되므로 합치의 개념으로 본다. 해부학적 합치를 나타내는 경우가 25-75% 이라고 하나 다른 연구에서는 합치하지 않는 경우가 50-94% 라고 한다. 넓은 의미에서의 합치의 개념 사용을 자제해야 하며 다음세대에서 반드시 같은수준 이상을 초래한다고 하는 것은 아니다.

결 론

선천성 심장병은 생산아의 약 1%에서 발생되며 사산아와 유산아를 포함하면 빈도는 증가한다. 선천성 심장병을 진단하기 위해서는 특히 경한 이상인 경우 많은 노력이 필요하다. 과거 현대적 진단기가 없었던 시절의 빈도에 관한 연구에서는 빈도가 과소평가되었다. 선천성 심장병의 확인이 정확하다면 개인에게 발생하는 선천성 심장병의 빈도는 국가나 시간에 영향을 받지 않는다.

가장 흔한 심기형은 심실중격결손증으로 약 30-40%이다.

재발과 전달위험은 유전되는 형태에 따라 다르다. 선천성 심질환의 5-8%는 염색체이상으로 일어나며 재발위험은 염색체이상 그 자체의 영향을 받게된다. 염색체 이상이 있는 어린이는 조기사망하거나, 수정 능력불능 등으로 다음세대에서의 위험은 매우 낮다. 선천성 심질환의 3%는 고전적 Mendelian 유전자에 의해 발생되며 직계가족에서 재발위험은 매우 높다.

대부분의 선천성 심질환은 Mendelian 유전자에 의해 재발되는 위험보다 매우 낮다. 설명에 많이 이용되던 polygenic 형과 환경적인자에 인한 학설이 사용되었으나 최근 여러형의 선천성 심장병의 재발, 전달위험은 이 이론에 잘 맞지 않고 있다. 최근에는 단유전자 이상이 추계학적 인자의 조절로 재발과 전달위험을 설명하고 있다. 선천성 심질환의 재발위험은 2-6%이며 전달위험은 1-10% 이다. 그러나 소수가족에서는 재발과 전달위험이 상당히 높을수도 있다.

참 고 문 헌

1. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, et al : Fa-

miliar recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol* 1986; 58: 334-337.

2. Anderson RC: Congenital heart malformations in North American Indian children. *Pediatrics* 1977; 59: 121-123.
3. Bierman JM, Siegel E, French FE, et al: Analysis of the outcome of all pregnancies in a community: Kauai pregnancy study. *Am Obstet Gynecol* 1965; 91: 37-45.
4. Boughman JA, Berg KA, Astemborski JA, et al: Familial risks of congenital heart defect assessed in a population-based epidemiologic study. *Am J Med Genet* 1987; 26: 839-849.
5. Bound JP, Logan WFWE: Incidence of congenital heart disease in Blackpool. *Br Heart J* 1977; 39: 445-450.
6. Burn J: The aetiology of congenital heart disease. In Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, et al (eds): *Paediatric Cardiology*. London, Churchill Livingstone, 1987, pp 15-63.
7. Caddell JL, Conner DH: Congenital heart disease in Ugandan children. *Br Heart J* 1966; 28: 766-767.
8. Caddell JL, Morton P: Pattern of congenital heart disease in Yoruba children of Western Nigeria. *Am Heart J* 1967; 73: 431-432.
9. Carlgren LE: The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg 1941-1950. *Br Heart J* 1959; 21: 40-50.
10. Carlgren LE: The incidence of congenital heart disease in Gothenburg. *Proc Assoc Eur Cardiol* 1969; 5: 2-8.
11. Carlgren LE, Ericson A, Källén B: Monitoring of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 1987; 8: 247-256.
12. Carter CO: Genetics of common disorders. *Br Med Bull* 1969; 25: 52-57.
13. Czeizel A, Kamarás J, Balogh Ö, et al: Incidence of congenital heart defects in Budapest. *Acta Paediatr Hung* 1972; 13: 191-202.
14. Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL: Congenital heart disease among 160, 480 liveborn children in Liverpool 1960 to 1969. Implication for surgical treatment. *Br Heart J* 1981; 46: 55-62.
15. Edwards JH: Familial predisposition in man.

- Br Med Bull* 1969; 25: 58-64.
16. Feldt RH, Avasthey P, Yoshimasu F, et al: Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted County, Minnesota 1950-1969. *Mayo Clin Proc* 1971; 46: 794-799.
 17. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al: Cardiac and noncardiac malformations: Observations in a population-based study. *Tetratology* 1987; 35: 367-378.
 18. Gerlis LM: Cardiac malformations in spontaneous abortions. *Int J Cardiol* 1985; 7: 29-43.
 19. Hoffman JIE: Natural history of congenital heart disease. Problems in its assessment with special reference to ventricular septal defects. *Circulation* 1968; 37: 97-125.
 20. Hoffman JIE: Incidence, mortality and natural history. In Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, et al (eds): *Paediatric Cardiology*. London, Churchill Livingstone, 1987, pp 3-14.
 21. Hoffman JIE, Christianson R: Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow up. *Am J Cardiol* 1978; 42: 641-647.
 22. Kerrebijn KF: Incidence in infants and mortality from congenital malformations of the circulatory system. *Acta Paediatr Scand* 1966; 55: 316-320.
 23. Kurnit DM, Layton WM, Matthyse S: Genetics, chance and morphogenesis. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 979-995.
 24. Landtman B: Clinical and morphological studies in congenital heart disease. *Acta Paediatr Scand* (suppl) 1971; 213: 1-27.
 25. Laursen HB: Some epidemiological aspects of congenital heart disease in Denmark. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 619-624.
 26. Meszaros M, Nagy A, Czeizel A: Incidence of congenital heart disease in Hungary. *Hum Hered* 1975; 25: 513-519.
 27. Mészáros M, Nagy A, Kraszna G, et al: Birth prevalence of congenital cardiovascular malformations in Hungary. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1980; 21: 221-225.
 28. Michaélsson M: Congenital heart disease-some data on the relative incidence, natural history and operability. *Acta Paediatr Scand* 1965; 154 (suppl 159): 154-155.
 29. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW: Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971; 43: 323-332.
 30. Muir CS: Incidence of congenital heart disease in Singapore. *Br Heart J* 1966; 22: 243-254.
 31. Neel JV: A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet* 1958; 10: 398-445.
 32. Newman TB: Etiology of ventricular septal defects: An epidemiologic approach. *Pediatrics* 1985; 76: 741-749.
 33. Nora JJ: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. *Circulation* 1968; 38: 604-617.
 34. Nora JJ, Nora AH: Maternal transmission of congenital heart diseases: New recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol* 1987; 59:459-463.
 35. Pai BV, Varkey CC: Spectrum of congenital heart disease in a general hospital. Study of 200 cases. *Ind J Pediatr* 1974; 41: 317-321.
 36. Penrose LS: Genetical background of common diseases. *Acta Genet* (Basel) 1953; 4:257-265.
 37. Richards MR, Merritt KK, Samuels MH, et al: Congenital malformations of the cardiovascular system in a series of 6,053 infants. *Pediatrics* 1955; 15: 12-29.
 38. Rose V, Boyd ARJ, Ashton TE: Incidence of heart disease in the city of Toronto. *Can Med Assoc J* 1964; 91: 95-100.
 39. Roth MP, Dott B, Alembik Y, et al: Malformations congenitales dans une série de 66,068 naissances consécutives. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 173-176.
 40. Schrire V: Experience with congenital heart disease at Groote Schuur hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1963; 37: 1175-1180.
 41. Shann MKM: Congenital heart disease in Taiwan, Republic of China. *Circulation* 1969; 39: 251-258.
 42. Tofler OB: Congenital heart disease in Aborigines. *Med J Aust* 1979; 1: 620.
 43. Van der Horst RL, Winship WS, Pitaway D, et al: Congenital heart disease in the South African Bantu: A report of 117 cases. *S Afr Med J* 1968; 42: 1271-1273.
 44. Walloppillai NJ, Jayasinghe MD: Congenital

- heart disease in Ceylon. *Br Heart J* 1970; 32: 304-306.
45. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA: Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 641-651.
46. Whittemore R, Wells JA, Castellsague-Pique X, et al: Congenital heart defects in the progeny of affected mothers versus fathers. *Circulation* 1988; 78 (suppl II): 396.
47. 홍창의, 윤용수, 최정연, 이영우, 지제근 : 한국인의 선천성 심질환. 대한의학협회지 1983; 26: 721-735.
48. 정준아, 김영미, 이호석, 권태찬, 강진무 : 선천성 심질환의 통계적 고찰. 순환기 1989; 19: 89-96.