B13

상염색체 우성 다낭신 48 probands 의 특성

황대연, 이중건, 진호준, 양재석, 류수정, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상*, 김승협**
서울대학교 의과대학 내과학 교실*, 방사선학 교실**

상염색체 우성 다낭신(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)은 가장 흔한 유전적 신질환의 하나이며, 만성신부전증의 주요원인이다. 우리나라에서 ADPKD 의 임상상에 대한 일부 보고가 있었지만, proband 만을 대상으로 분석한 경우는 없었다. 연자들은 1980 년 부터 1996 년 사이에 서울대학교 병원 내과에서 ADPKD 로 진단받은 환자 중 가계도 분석 및 추적관찰이 가능하였던 48 probands 를 대상으로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다. ADPKD 진단은 초음파 검사로 Bear 의 기준을 사용하였다.1)48 명의 진단 당시 연령의 중앙값은 45 세(range : 25 - 64)였고, 40 대가 16 명(33%), 30 대 13 명(27%), 50 대 9 명(19%)의 순이였으며, 남녀비는 18:30 이었다. 초기증상은 두통,복부팽만,복부 및 측복부 통증 순이었다.
2)가족중 말기신부전증이 있었던 환자는 5 예, 고혈압 36 예, 뇌졸중 25 예이었고, proband 의 부모 모두 신장초음파 검사상 신낭종이 발견되지 않은 예가 1 예 있었다. 3)신장 관련 합병증으로는 복부 또는 측복부 통증은 45%, 고혈압은 80%에서 있었고,방사선학적 검사상 발견된 요석 및 신석은 18%에서 있었으며, 육안적 혈뇨는 23%에서,낭종출혈은 19%에서 의심되었다. 상부 요로 감염은 22%의 환자에서 있었고, 남녀별로는 각각 8%, 23%로 여자에서 빈도가 흔하였으며, 2 예에서 요배양상 E.coli 가 동정되었다. 4)신기능 저하 (Cr>1.4mg/dl) 환자는 21 예(44%)로 18 예는 본원 초진 당시, 2 예는 추적 관찰 실패 후 재진시, 1 예는 본원 추적 관찰중 발견되었으며, 이중 10 예는 말기 신부전으로 진단되어 6 예는 혈액투석을, 4 예는 신장이식술을 시행받았다. 말기 신부전으로 진단된 연령의 중앙값은 49 (range ; 35 - 67)세 이었다.5)신세포암이 발생한 예는 2 예로, 한 예는 62 세 남자로 말기 신부전 상태에서 심한 측복부 통증 및 복부 팽만으로 신적출술 시행 후 조직 검사상 발견되었고, 한 예는 35 세 여자로 신장초음파 검사상 발견된 종양에 대한 신조직 검사로 진단되었다.6)신장외 이상의 빈도는 간 낭종이 84%이었고, 췌장 낭종이 1 예, 난소 낭종이 2 예, 부신 낭종이 1 예에서 있었으나, 비장 낭종은 없었다. 심에코가 시행된 23 예중 승모판 탈출증은 없었으나 경미한 정도의 심판막의 이상이 11 예에서 있었다. 11 예에서 시행한 대장조영검사상 2 예에서 대장게실이 발견되었다. 파열한 뇌동맥류가 1 예 있었으나 13 예에서 시행한 뇌자기공명영상 검사상 뇌동맥류는 발견되지 않았다.7)한 가계내에서 2 명 이상의 신부전 환자는 4 가계에서, 2 명 이상의 뇌졸중 환자는 8 가계에서, 2 명 이상의 간낭종 양성은 13 가계에서 발견되었다.8)신장초음파와 Linkage analysis 방법으로 밝혀진 PKD -1 가계는 6 가계이었고, non PKD-1 가계는 4 가계로, 외국의 보고에 비해 non PKD-1 가계가 상대적으로 많았다. 두 그룹간 진단시 연령의 중앙값의 비교는 PKD-1: non PKD-1 =41 세:51 세로 PKD-1 가계에서 진단시 연령이 빨랐고, 신부전증의 가족력은 PKD-1: non PKD-1 이 5/6 : 2/4 로 PKD-1 가계에 많았으나, 간낭종의 가족력은 두 그룹간 차이가 없었다.

B14

Alport 증후군 - 분자유전학적 연구

정혜일, 박혜원*, 이현순**, 최용
서울의대 소아과, 병리학과**, 서울시립 보라매병원 소아과*

임상에서 Alport 증후군으로 진단받은 43명의 환자와 그 가족을 대상으로 *COL4A5* 유전자에 대한 분자유전학적 연구를 시행하였다. 그중 31가족(72%)에서는 반성 우성 유전양상이, 3가족(7%)에서는 상염색체성 유전양상이 관찰되었고, 나머지 9명(21%)에서는 가족력이 확인되지 않는 돌발례(sporadic case)였다. 전체 환자중 23례(group I)에서는 본인 혹은 가족원중 1명 이상에서 신생검상 특징적인 사구체 기저막 변화가 관찰된 경우였고, 6명(group IIa)에서는 사구체 기저막 변화가 국소적이거나 혹은 미만성으로 얇아짐만 관찰되었으며, 5명(group IIb)에서는 사구체 기저막 변화가 미약하거나 혹은 전자현미경 검색이 시행되지 않은 예이며, 나머지 9례(group IIc)에서는 신생검이 시행되지 않았다.

대상 환자들의 말초혈액내 유핵세포에서 gDNA를 추출한 후 분자유전학적 검색을 위하여 restriction fragment lengh polymorphism-Southern blot (RFLP-Southern)과 polymerase chain reaction-single strand conformational polymorphism (PCR-SSCP)을 시행하였다. RFLP-Southern에 사용한 probe는 *COL4A5* 유전자 coding region의 거의 전장을 포함하는 5개의 cDNA 절편을 human fetal kidney cDNA에서 PCR 후 subcloning하여 사용하였고, PCR-SSCP는 *COL4A5* 유전자 전체 51개 exon 중 3' 쪽 5개 exon을 각각 PCR 하여 시행하였다.

그 결과 RFLP-Southern에서 exon 37을 포함하는 *Eco*R1 제한절편의 비정상적 이동이 group I 내 반성 유전성 1례에서 관찰되었고, PCR-SSCP로 group IIa 중 돌발례 1례에서 exon 48 내의 점상 돌연변이와 group IIc 중 반성 유전성 1례에서 exon 49, 50에 걸친 약 400-bp의 결손을 발견하였다.

결론적으로 Alport 증후군에서 *COL4A5* 유전자의 분자유전학적 검색에 있어서 통상의 RFLP-Southern으로 발견 가능한 큰 규모의 유전자 결함의 빈도는 매우 적어 선별검사로서의 가치가 약하므로 각각의 exon에 대한 PCR-SSCP 법을 선별검사로 사용함이 효율적이다.