

兄弟에서 發生한 暎로四徵

李 相 鎬* · 李 寧 均*

- Abstract -

A Report of Fallot's Tetralogy in Siblings

Sang-Ho Rhie, M.D.* and Young-Kyoon Lee, M.D.*

Tetralogy of Fallot has shown its familial aggregation in several familial studies.

This reported case is another example which occurred in a family in two brothers. They revealed no cytogenetic abnormalities, but the anatomical cardiac malformation of them showed much similarity, total conal defect in ventricular septum and one had patent foramen ovale, the other atrial septal defect.

The familial recurrence tendency of Tetralogy of Fallot as well as other congenital heart diseases could be explained on multifactorial inheritance as shown in many reports.

In spite that we couldn't find out any environmental trigger or teratogens, our case may be accepted on the base of multifactorial mechanism.

一種의 先天性 心疾患들이 遺傳의 경향을 보인다던가, 혹은 環境的 要因에 의하여 발생할 수 있다는 것은 많이 보고되었다. 또는 細胞遺傳學的 측면에서 染色體의 異常과 先天性 心疾患과의 관련도 잘 알려진 바이나, 대부분의 경우에서는 遺傳의 경향을 볼 수 없다던가 染色體의 異常, 또는 특이한 環境要因을 찾을 수 없는 것이 보통이나 어떤 家系의 集中發生의 例라든가, 先天性 心疾患을 가진 家系의 調查에서 대부분의 先天性 心疾患의 發生이 多因子性 遺傳 (Multifactorial inheritance mechanism)에 의한 것이라는 것을 뒷받침해주고 있다. 금번 본 교실에서 兄弟에 發生한 暎로 4徵의 例를 경험하였기에 이를 報告하는 바이다.

症 例 1

먼저 병원을 찾은 환자는 兄弟 중 兄으로써 16살이었다. 운동시 호흡곤란과 출생시부터의 靑色症을 主訴로 입원하였는데 靑色症 發作 (Anoxic spell)의 既往歷은 없었다. 患者는 靑色症이 분명하고 心音은 GⅡ/V의 收縮期 心雜音이 胸骨 左側沿을 따라 들리며 最強位는 第3助間이었으며 第2心音은 減少된 肺動脈瓣膜音을 보였다. 呼吸音은 깨끗하였으며, 肝의 膨大는 없었고, 손, 발

톱에 棍棒指 (clubbing)를 보였다. 血液所見은 Hb 16.7, Hct 48이었으며 다른 검사상에는 특이한 所見을 보이지 않았다. 心電圖상에는 右側偏位와 右心室 肥大를 보였으며 單純 胸部攝影上으로 暎로 4徵에 相當한 소견을 보였다. 心走査 (Cardiac Scan) 소견은 심장내의 右→左心轉流를 나타내고 左心室拍出係數 (Ejection Fraction)는 52%이었으며, 心에코 (Echocardiography) 검사상에도 暎로 4徵의 소견이었으며, 左心室拍出係數 (E. F)는 76.7%이었다. 心導子所見은 別表와 같으며, 心血管 撮影上은 (Ventriculography) 肺動脈瓣膜 및 右心室流出路의 狹窄을 보이는 暎로 4徵의 양상을 나타내었다. 이 환자는 1979년 12월 24일 開心術로 矯正手術을 받고 양호한 경과를 거쳐, 輕快되원하였다.

症 例 2

兄이 輕快되원한 후 10살된 同生이 또 入院하였다. 역시 出生時부터의 운동시 호흡곤란과 靑色症을 呼訴하였으며, 幼兒期에 靑色症 發作 (Anoxic spells)의 過去歷이 여러번 있었고, 心悸亢進을 呼訴하였다. 理學的 所見을 보면 GⅡ/V의 高音 (High pitch)의 收縮音이 胸骨 左側沿을 따라 들리었고 最強位는 肺動脈瓣膜位와 第3

* 서울대학교 의과대학 흉부의과학교실

* Department of Cardio-Thoracic Surgery, College of Medicine Seoul, National University.

助間이었다. 第2心音의 肺動脈音은 減少를 보이며 肝膨大는 없었으며 棍棒指와 靑色症을 나타내고 있었다. 血液所見은 Hb 17.0, Hct 48이었고 기타 檢査는 특이하지 않았으며 單純 胸部攝影上 활로4徵에 相當하며, 心電圖上에는 역시 右側偏位와 右心室 肥大를 보였다. 心走査소견은 右→左 血轉流를 보이고 左心室 拍出係數 (E.F.)가 55.9%이었고, 心에코上 本증의 소견과 左心室 拍出係數 57.8%를 나타냈다. 心導子所見은 別表와 같으며 心血管攝影은 역시 肺動脈瓣膜과 右心室流出路의 狹窄을 보이는 활로4徵의 診斷을 버릴 수 있었다. 이 환자는 1980년 1월 16일 開心術로 矯正術을 施行 받은 후 肋膜滲出과 心不全이 나타났으나 디곡신과 利尿製로써 치료 輕快 되던하였다.

家族 歷

이들의 家係(Pedigree)를 조사하였으나 家族에 心疾患을 앓은 이가 없었으며 단지 이들의 祖父가 高血壓이 있는 것 뿐이었으며 産前·後에 어머니가 어떤 疾患을 앓지도 않았고, 어떤 投藥을 받은 기억도 없다고 하였다. 그들의 부모는 "Unrelated"이었고 家族構造는 다음과 같다.

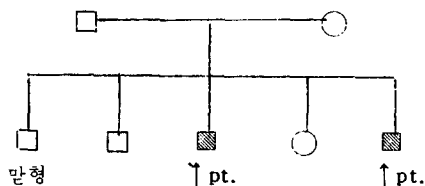


Table I. Rt. Heart Catheterization

	CASE I		CASE II	
	O ₂ Saturation	Pressure	O ₂ Saturation	Pressure
P. W.				a = 1, ν = 4
MPA	74.2, 68.2	16/4(8)	68.3	12/-2(8)
RVO	87.6, 70.2	110/-4/4	66.9	
RVA	73.7		66.9	84/-8/0
RVI	77.2			
RAH			67.2	
RAM	73.3	a = 8 ν = 4 ⁽⁴⁾	67.3	a = 6 ν = 2 ⁽⁴⁾
RAL			68.7, 64.2	
SVC	70.6		67.8	
IVC	77.2		76.8	
P. V.	96.7		92.8	
L. A.	95.9	a = 12, ν = 10(6)	89.8	
L. V.		110/-4/6		
Aorta	85.2, 83.4	110/80(94)	78.6, 72.4	88/56(69)
Dx		TOF + Patent foramen Ovale		

合併 疾患

이들 兄弟 모두 그들의 先天性 心疾患외에 合併된 疾患은 理學的 檢査上 찾을 수 없었다. 또는 身體의 다른 畸形도 전혀 나타나지 않았다.

手術 所見

둘 다 활로4徵의 所見을 보이며 特히 心室中隔缺損이 共히 "Total Conal Defect"였음은 매우 흥미있는 일이었다 (Table II).

細胞遺傳學的 檢査

兄弟가 다 血液型이 A, Rh⁺이었고 染色體 檢査에서

Table II. Op. Findings

	CASE I	CASE II
Aorta	4 cm in O. D.	3.5 cm in O. D.
P. A.	2 cm	2 cm
	Systolic thrill(+)	
Pulmonic stenosis	Combind type	
V S D	Total Conal Defect	
	2.5 × 2.5 cm	2.2 × 2.2 cm
Atrial septum	P. F. O	ASD, secundum
		1.0 × 1.0 cm

* O. D. = Outer Diameter

* P. F. O. = Patent foramen ovale

의 결과는 둘 다 46XY로 정상이었으며兄에게서施行한 "banding study"에서染色體의缺損,倒錯이나逆位 또는重複등의異常이 나타나지 않았다.

考 索

한家族 또는家係에서 한 사람 이상의先天性心疾患이 발생된 많은例가報告되어 왔다(Pitt, 1962; Holmes, 1965; Lynchetal, 1966; Friedberg, 1974; Walter et al. 1972)^{4,6,7,8,10}. 또先天性心疾患들이 어떤家係에集中되어 발생하는 것을 조사, 보고하였는데(Mc Keown et al. 1953; Campbell, 1959; Nora et al. 1966)^{4,9,10,12}, 이런 조사 연구에서先天性心疾患의遺傳學的根據를 밝히려 노력하였다. Polani와 Campbell은開放性動脈管(1960)¹³,大動脈狹窄症(Coarctation of Aorta) (1961),心房中隔缺損症(1961)의家系조사를 발표하였고⁴, Nora (1963), Williamson (1969) 등이心房中隔缺損症에 대해서^{14,15}, Campbell과 Goodwin (1965)¹⁶이心室中隔缺損에 대해서 발표하였고, 그의先天性大動脈狹窄症(Carter et al, 1964),心房室缺損(Artio ventricular defect), (Emanuel et al, 1968) 등을 보고하였다⁴. 우리나라에서는心室中隔缺損이 쌍둥이에서 발생한例를本教室의 안 등이 1977년 발표하였다¹⁷. 우선先天性心疾患이 발생될 수 있는病因의要素에 대해서 살펴볼 필요가 있을 것 같다. Nora는 그의 많은報告들(1966, 1967, 1968, 1969, 1970, 1971)^{2,3,12,14,18,19,20,26}을 통해 네가지의假說을提起하였는데 즉 ①先天性心疾患에는遺傳的要素가 없다는假說과 ②한 돌연변이를 일으킨遺傳子가先天性心疾患을 일으킨다. ③染色體異常이 원인이 된다. ④대개의先天性心疾患은遺傳的인 어떤要素와環境要因의相互作用에 의한다(Multifactorial Inheritance hypothesis)는 것이다. 그러나 여러家係의 연구조사에서 보면對照群에서 보이지 않는先天性心疾患이 환자의兄弟들이나 그家係에 또 다시 나타나는 것은遺傳的要素가 없다는 것의 한反證이 된다.遺傳에 의한 것이 밝혀진先天性心疾患을 동반하는徵候群들, 예를 들면 Klippel-Feil Syndrom(대개心室中隔缺損을 동반)이나 Holt-Oram Syndrom(心房中隔缺損을 동반)이 아니고,單純先天性心疾患인 경우 Autosomal dominant 나劣性遺傳에 해당하지 않은 발생은突然變異유전에 의한假說의反證이 된다. 또 만일突然變異遺傳이 원인이라면一卵性雙生兒에서는 100%가 같이 나타나야하고, 또二卵性雙生兒나兄弟들間에서의 발생율은 동일해야 한다. 즉優性遺傳이라면 50%,劣性이라면 25%의 발생율을 보여야하나 그렇지 않은 것이다. 쌍둥이의 조사를 보면 (Nora, 1967)¹⁴一卵性雙生兒의 25%에서 다른 쌍둥이兄弟가 같이 나타났는데,二卵性인 경우에는

4.9%만이 같은 발생을 보였음은 어떤遺傳的要因을 시사하는 것이다.染色體異常과先天性心疾患의 발생이 연관이 있는 것은 일부 질환에서 밝혀졌으나(Trisomy 16-8, Trisomy 13-15, XXX Syndrom等), 많은 보고들에서染色體에 원인을 못 찾았고, 어떤家系의多發發生의 경우 Chromosomal Syndrom과 연관되지 않은 것은染色體異常이 원인이라고만 할 수 없게 되는 것이다. 동물실험의 결과를 보아서도 특이한家系發生경향을 보이는 것은遺傳的要因이 있음을 말해주고,純種系例에서는全世代가 다 같이 발생되어야 하나 1%에서만이自然發生率을 보인 반면, dextroamphetamine을 섭취시킨系例에서는 12%가 발생을 보인 것은環境的要素(Environmental trigger)가 작용하는 것이 아닌가 하는 것이다. 이와 같은 예는 사람의 경우에 이미 밝혀진 바이다. 즉妊婦가 rubella virus에感染되었다든가 thalidomide를 복용한 경우는 이미 기정사실이다. 또 Nora(1971)는大血管倒錯症(Transposition of Great vessels)의 3例에서妊産婦가 초기에 Dextroamphetamine을 복용한 사실을 밝혔다^{2,3,20}. 이에서 Nora는遺傳的要因에環境的觸媒要素(Environmental Trigger)가相互作用함으로써先天性心疾患이發生된다는假說에力點을 두었다. 그는 또假說에서遺傳的發現傾向을 가진 사람에게環境的要因이 작용하면 그 질환의發見역值(Cardiac Malformation Threshold)가 낮아짐으로써 그 발생이 증가함을 주장하였다(1968)^{2,3,20,26}.

環境要因에 대해서 여러 조사를 하였는데 즉 부모의 나이, 임신계절, 출생순서, 사회계층,胎盤의혈액순환과제, 또는 모체건강등 여러 측면에서 원인을 찾아보려 하였다(Campbell, 1965; Renwick et al, 1964; Mc Keown, 1953; Rossi et al, 1971; Boon, Farmer et al, 1971,等)^{16, 21,9,22,4}, Boon, Farmer 등(1971)은 모체 건강과의 관련 가능성에 대해서 강조를 하였으며⁴, 한 反學的報告(Rose, 1973)²³에서는糖尿病을 가진 모체에서對照群보다 11배나 높은 발생율을 나타내었으며, 한 동물실험에서는비타민 A 缺乏症의 쥐에서 심장이나大動脈弓에 이상이 나타남을 보고하였다(Wilson, Warkang, 1950)¹, 또 Alzamora 등(1960)과 Penaloza 등(1964)은 Andes 出脈住民에서開放性動脈管의 높은 발생율을 발표하였다^{1,24}. 이것은低酸素症과 연관이 있음을 시사하는 것이다. 여기에서環境的要因을 밝히는데 한가지 어려운點은 임신 초기에寄形發生原(Teratogenic Agents, Thalidomide, viral infection 등)에 노출된過去歷을 캐내기가 쉽지 않은 것이다. Nora는 환자에서 임신후 기간이 지날수록 어머니의記憶力을 캔다는 것이 그信憑性에서 떨어져 있다고 하였다³.

본報告例는 두 증례가 다 매우類似한寄形的所見

을 보이고 兄弟라는 점에서 그 원인을 細胞遺傳學的 및 特異한 環境要因에서 캐 보려하였으나 細胞遺傳學的의 結果도 正常이었고, 특이한 過去歷을 켈 수 없었으며, 兄弟가 다 신체에 다른 寄形을 동반한 것이 없었으며, 또 家系에 本 질환의 환자가 없었다는 점에서 Genetic Counseling을 한 것의 報告는 아마도 多因性 遺傳機轉(Multifactorial causative mechanism)으로 발생한 예로 보는 것이 좋을 듯하다는 견해이었다. 기억력이나 情報의 한 계에서 이 증례의 家系를 더욱 정확히 파악할 수 없었고 또 특이한 環境要因을 캐내지 못하였거나, 아니면 이 兄弟에서 自然發生的인 양상을 보인 것이 아닌가 하는 것이다. 본 증례에서와 같이 활로 4疾患이 한 家系에 密巢發生을 보이는 것은 많이 보고되었다(Cascos, 1971; Boon, Farmer, et al, 1972; Friedberg, 1974; Pitt, 1962 등) 5, 4, 6, 10, 특히 Friedberg는 3대에 걸쳐 4명의 환자에서 共히 右側大動脈弓을 가진 本症을 보고하였다⁶⁾. 각 보고례에서 특이한 것은 男性傾向을(Male predominance) 보이고 있는 것이다. Boon은 100例의 환자 家系조사에서 60명이 남성이었고⁴⁾, Cascos는 113例중 75例가 남성이었다⁵⁾. 본 증례도 둘 다 남성이었다. 그러나 Cascos의 예에서 女性환자에서 兄弟發生危險率이 더 높음을 보여 이것은 多因性機轉을 시사한다고 하였다. 만약 多因性機轉(Multifactorial inheritance mechanism)으로 설명된다면 이 兄弟의 子女들은 어떻게 될 것인가 하는 궁금증이 남는다. 보고된 例들과 General population에서의(New Castle Maternity Survey) 발생율을 비교하여 Boon 등은 본증의 遺傳素因性을 계산하여 53.9% ± 16을 얻었다⁴⁾. Williamson(1969)은 心房中隔缺損의 例에서 遺傳性을 69% ± 9로 계산하였다¹⁵⁾. 또 활로 4徵을 가진 환자의 兄弟나, 子孫의 兄弟間에서 같은 寄形이 再發生할 危險率을 Neil(1970)은 235例의 子孫에서 2.6%가 발생하였음을 보고하였고, Nora(1968)¹⁸⁾는 2.2%를 118 환자에서, Lamy(1957)²⁵⁾는 238예에서 1%를 보고하였다. 心房中隔缺損의 경우에는 3.6%를 Nora 등(1967)이 보고하였고, Williamson(1969)¹⁵⁾은 3.7%를 보고하였다. Nora(1970)는 활로 4徵의 경우 관찰된 경우가 2.7%, 期待되는 再發生危險率을 3.2%로 보고하고 있다^{1, 2, 3, 19)}.

結 論

兄弟가 나 男性인 활로 4徵이며, 共히 Total Conal defect를 보이는 心房中隔缺損의 同一性을 보이고, 細胞遺傳學的인 異常이 發見되지 않은 것은 多因性遺傳機轉을(Multifactorial Basis) 示唆하는 것이 아닌가 한다. 兄弟에서 發生한 활로 4徵의 治驗例를 보고하면서 그

發生機轉에 대하여 문헌을 통해 考察하는 바이다.

REFERENCES

1. Uchida, I.A. : Familial occurrence of Congenital Heart Disease. In Keith, J.D., Rowe, R.D. and Vlad, P., 3rd ed: Heart Disease in Infancy and Childhood. New York, Macmillan, 1978.
2. Nora, J.J. : Etiologic Aspects of Congenital Heart Disease. In Moss, A.J., Adams, F.A. and Emmanouilides, G.C., 2nd ed.: Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore, Williams & Wilkins, 1977.
3. Nora, J.J. : Etiologic Factors in Congenital Heart Diseases. In Pediatric Clinics: The Pediatric Clinics of North America. Pediatric Cardiology, 1971.
4. Boon, A.R., Farmer, M.B. and Roberts, D.F. : A Family Study of Fallot's Tetralogy. J. Med. Genetics, 9:179, 1972.
5. Cascos, A.S. : Genetics of Fallot's Tetralogy. British H.J. 33:899, 1971.
6. Friedberg, D.Z. : Case Reports: Tetralogy of Fallot with Right Aortic Arch in Three Successive Generations. Am. J. Dis. Child. 127:877, 1974.
7. Walter Silver, et al. : Asplenia Syndrom with Congenital Heart Disease and Tetralogy of Fallot in Siblings. Am. J. Cardiol. 30:91, 1972.
8. Lynch, H.T., et al. : Tetralogy of Fallot in two Siblings. Am. J. Dis. Children 111:304, 1966.
9. McKeown, T., et al. : The Familial incidence of Congenital Malformation of the Heart. British H.J. 21:65, 1959.
10. Pitt, D.B. : A Family study of Fallot's Tetrad. Austr. Ann. Med. 11:179, 1962.
11. Campbell, M. : The Genetics of Congenital Heart Disease and Situs Inversus in sibs. British H.J. 21:65, 1959.
12. Nora, J.J., et al. : Familial nature of Congenital Heart Disease. Pediatr. 37:329, 1966.
13. Polani, P.E. and Campbell, M. : Factors in the causation of Patent Ductus Arteriosus. Ann. Hum. Genet. 24:343, 1960.
14. Nora, J.J. et al. : Congenital Heart Disease in Twins. New Eng. J. Med. 277:568, 1967.
15. Williamson, E.M. : A Family Study of Atrial Septal Defect, J. Med. Genet. 6:255, 1969.
16. Campbell, M. and Goodwin, J. : Some factors in the

- etiology of Ventricular Septal Defect, Progress Cardiovasc. Dis.* 7:417, 1965.
17. 안광필, 노준량, 김종환, 서경필, 이영균 : 쌍둥이에서의 심실중격결손증. 대한흉부외과학회지, 10 : 140, 1977.
 18. Nora, J.J. et al. : Risk to offspring of patients with Congenital Heart Defects. *J.A.M.A.* 209:2052, 1969.
 19. Nora, J.J. et al : Empiric recurrence risks in common and uncommon Congenital Heart lesions. *Teratology*, 3:325, 1970.
 20. Nora, J.J. et al. : Dexamphetamine, a possible environmental trigger in Cardiovascular Malformations, *Lanset*. 1:1290, 1971.
 21. Renwick, D.H. et al. : Estimates of incidence and prevalence of Mongolism and of Congenital Heart Disease in British Columbia, *Can. Med. Assoc. J.* 91: 365, 1964.
 22. Rossi, P. et al. : Angiographic evaluation of Conjoined Twins. *Ann. Radiol.* 14:341, 1971.
 23. Rose, V. et al. : Seasonal influences on the risk of Cardiac Malformation: Nature of the problem and some results from a study of 10077 cases. *Int. J. Epidemiol.* 1:235, 1972.
 24. Penaloza, D. et al. : The Heart & Pulmonary Circulation in Children at high altitude: physiological, anatomical, and clinical observations. *Pediatr.* 34: 568, 1964.
 25. Lamy, M. et al. : Genetic and nongenetic factors in the etiology of congenital heart disease: A study of 1188 cases. *Am. J. Hum. Genet.* 9:17, 1957.
 26. Nora, J.J. : Multifactorial Inheritance Hypothesis for the etiology of congenital heart diseases : The Genetic-Environmental Interaction. *Circ.* 38:604, 1968.
-