

형제에서 발생한 선천성심장질환

박 표 원* · 홍 장 수* · 서 경 필*

- Abstract -

Congenital Heart Disease in Siblings

Pyo Won Park, M.D.,* Jang Soo Hong, M.D.* & Kyung Phill Suh, M.D.*

Genetic and environmental factors are the two areas which have received attention in the etiology of congenital cardiac malformation.

Genetic factor in many types of congenital heart disease have not been clearly delineated.

Congenital heart diseases are a heterogenous category of developmental anomalies, representing in most cases the multifactorial inheritance of threshold characters, the expression of which is the product of a genetic - environmental interaction.

Recently we experienced three pairs of congenital heart disease in siblings including ventricular septal defects in twin.

서 론

선천성 심장질환의 유전적인 요소와 환경적인 요소를 규명하기 위해 많은 가계조사가 시행되어 왔다^{1,3,6,9,11, 13).}

유전적인 원인들을 밝힘으로서 어떤 개인이나 가계의 선천성 심장질환의 발생위험도를 예측할 수 있으며 virus 나 약물, 화학물질등의 환경요인등을 밝힘으로서 1000 명의 신생아에서 6 명 내지 8 명이나 발생하는 선천성 심장질환을 가능한 한 예방하는 것이 목적이다.

증례 1 : 쌍둥이에서 생긴 심실중격결손

A : 먼저 병원에 입원한 환자는 쌍둥이 중 동생으로 입원당시 5 살이었다. 생후 2 개월때부터 잦은 상기도 감염과 호흡곤란이 생겼으며 청색증이나 발육부진은 없었다. 청진소견은 흉골좌연에서 수축기 심잡음이 들렸으며 간은 촉진되지 않았다. 흉부X-선소견은 중등 정도의 심비대 및 폐혈류의 증가가 있었으며 심전도상 양심실 비후가 있었다.

* 서울대학교병원 흉부외과학교실

* Department of Thoracic Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea.

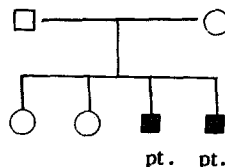
우심도자상 폐동맥압이 60/20 mmHg 이었고 Qp/Qs = 2.2, Rp/Rs = 0.17 이었다.

수술소견은 1.5 × 1.5 cm의 type III 심실중격결손으로 Teflon patch 를 사용하여 폐쇄했으며 수술 13 일후에 합병증없이 퇴원하였다.

B : 쌍둥이중 형은 동생이 수술한 지 1 년후에 입원하였으며 생후 2 개월부터 호흡곤란 및 상기도 감염이 시작되었고 청진소견상 흉골좌연에 수축기 심잡음이 있었으며 흉부X-선소견은 좌심실비대, 폐혈류증가가 있었으며 심전도는 좌심실 비후의 소견을 보였다.

우심도자상 폐동맥압은 24/18 mmHg 이며 Qp/Qs = 2.3, Rp/Rs = 0.1 이었다. 수술소견은 1 × 0.5 cm 의 type III 심실중격결손으로 일차봉합을 시행하여 경쾌 퇴원하였다.

가족력 :



가족력상 심장질환을 가진 사람은 없었으며 임신기간

동안 어머니가 특별한 약물을 복용하거나 감염을 앓은 기억은 없다고 하였다. 쌍둥이의 혈액형은 둘다 O형에 Rh⁺였다.

중례 2 : 형제에서 생긴 활로 4 증

A : 16세된 남자로서 형제중 형이 먼저 입원하였다. 운동시 호흡곤란 및 청색증이 주소였으나 청색증 발작 (cyanotic spell)은 없었다. 청진소견상 흉골좌연에 수축기 심잡음이 들렸으며 손, 발에 clubbing이 있었다. 혈액소견은 Hb 16.7, Hct 18이었고 흉부 X-선상 심비대는 없었으며 폐동맥류는 감소되었다. 심전도상 전기축이 우축편위이며 우심실 비후의 소견을 보였고 우심도자 및 심혈관조영술도 활로 4 증에 합당한 소견을 보였다.

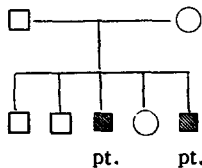
수술소견은 심실중격결손이 total conal defect였으며 크기는 2.5 × 2.5 cm이었고 폐동맥판막과 누두부의 협착이 있었으며 완전교정수술받고 양호한 상태에 퇴원하였다.

B : 동생은 10세된 남자로서 어릴때부터 호흡곤란, 청색증이 나타났으며 청색증 발작의 과거력이 있었다. 청진소견은 흉골좌연에 수축기 심잡음이 들렸으며 혈액소견은 Hb 17.0, Hct 53이었고 흉부 X-선 및 심전도 소견은 활로 4 증에 합당하였으며 우심도자와 심혈관 조영술로 활로 4 증을 확인한 후 수술하였다.

수술소견은 형과 같이 심실중격결손이 total conal defect였으며 크기는 2.2 × 2.2 cm였고 심방중격결손이 있었으며 폐동맥판막 및 누두부 협착의 소견을 보였다.

완전교정수술후 심부전이 있었으나 약물치료후 퇴원하였다.

가족력 :



가계조사에서 다른 가족의 심질환이나 산모의 약물복용의 기억은 없었다. 형제에서 염색체 검사를 시행했으나 정상이었다.

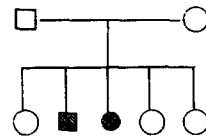
중례 3 : 남매에서 생긴 활로 4 증

A : 9세된 남자로서 집에서 자연분만했으며 생후 3

개월때부터 기침과 호흡곤란 청색증이 나타났다. 청진소견은 흉골좌연에 수축기 심잡음이 있었고 손가락에 clubbing이 있었다. 흉부 X-선 및 심전도는 활로 4 증에 합당하였으며 우심도자, 심에코, 심주사 및 심혈관조영술후 수술하였다. 수술소견은 2 × 1.5 cm의 type II 심실중격결손이 있었으며 폐동맥판막 및 누두부 협착이 있었으며 우심실내에 aberrant muscle band가 있었다. 완전교정수술후 경과 퇴원하였다.

B : 동생은 6세된 여자로서 집에서 자연 분만했으며 어릴때부터 잦은 상기도감염 및 청색증이 나타났다. 청진소견은 흉골좌연에 수축기 심잡음이 들렸으며 혈액소견은 Hb 16, Hct 52 이었고 흉부 X-선 및 심전도는 활로 4 증에 합당하였고 우심도자 및 심혈관조영술후 수술하였다. 수술소견은 1.2 × 1.2 cm의 type III 심실중격결손이 있었으며 폐동맥과 누두부의 협착이 심하였다. 수술후 심낭내 삼출액이 고였으나 약물치료후 퇴원하였다.

가족력 :



다른 가족의 심질환은 없었으며 어머니가 9세 남아를 임신했을 때 임신 2개월경에 한약을 복용한 과거력 이외에는 특기할 만한 사항이 없었다.

고 안

선천성 심장질환의 원인으로는 어떤 가족이나 가계에서 심장질환의 발생율이 높으며 어떤 심장질환 환자는 염색체 이상이 나타나는 유전적인 면과 풍진 (Rubella), Thalidomide, dextroamphetamine 등의 약물과 같은 환경적인 면으로 크게 나누어져 있다.

선천성 심장질환이 유전적인 경향이 많다는 것은 많은 연구를 통해 확실해 졌지만 아직도 커다란 장애물이 남아있는데 그것은 일난성 쌍둥이에서 동시에 선천성 심장질환이 발생하는 빈도가 낮다는 것이다^{2,6,13}.

Nora와 Campbell¹³⁾ 등이 43쌍의 쌍둥이를 조사한 결과 일난성 쌍둥이에서 46%가 같은 선천성 심장질환을 가졌으며 이난성 쌍둥이에서는 4.2%만이 선천성 심장질환을 가졌다. 이와같은 결과는 유전적 요소가 아주 중요한 역할을 하지만 일난성 쌍둥이에서 100% 같이 심장질환에 걸리지 않은 것은 환경요소의 영향이며 또한 같은 심장질환을 가졌더라도 그 나타나는 정도가 각

각 다른 것은 유전-환경의 상호작용에 의한 것을 강력히 시사한다.

증례 1의 일난성 쌍둥이에서도 심실중격결손의 위치 및 크기가 달랐다.

유전적인 요소에서 염색체이상으로 인한 심장질환은 5%를 차지하며 Down Syndrome, Patau Syndrome, Edward Syndrome, Turner Syndrome이 있는데 Turner Syndrome에서 대동맥교약이 잘 동반되는 것 이외에는 심실중격결손증이 흔히 동반되는 심장기형이다. 그중 Down Syndrome이 4%를 차지하는데 660명의 신생아에서 하나 꼴로 발생하며 이 질환의 40~50%의 환자에서 선천성 심장기형이 동반되며, 심내막상 결손이나 큰 심실중격결손이 흔하다⁸⁾.

염색체 이상외에 확실한 유전적인 요소로 한개의 돌연변이 유전자에 의한 심장기형이 있는데 전체 선천성 심장질환의 3%를 차지하며 이때 나타나는 심장기형은 여러 기형중의 한 부분으로서 나타나며 예를 들면 Klippel-Feil Syndrome에서 심실중격결손이 동반되며 Holt-Oram Syndrome에서 심방중격결손이 동반된다^{8,12)}.

또한 선천성 심장질환 환자에서 심장외의 기형이 동반되는 빈도는 부경상 24~45%에 이르며 Greenwood⁵⁾ 등은 심내막상결손, 동맥관개존증, 심방중격결손에서는 1/3 이상에서 심장 이외의 기형이 동반되며 심실중격결손, 활로 4증, 대동맥교약 및 단심실에서는 20% 정도에서 동반된다고 보고했다. 심장질환 환자의 4~15%는 비노생식기 계통의 기형이므로 심혈관 조영술시 비노계통을 관찰하는 것도 중요한 의미가 있다⁸⁾.

유전적인 요소가 없이 환경요소가 원인으로 생각되는 경우는 선천성 심장질환의 약 2%에서만 뚜렷한데 그중 1%는 풍진에 의한 것이다. 1940년 오스트레일리아의 McAlister가 처음으로 풍진감염후 백내장, 실명 및 동맥관개존이 있는 것을 보고했으며 1964년 풍진이 만연됨으로써 널리 알려졌다. 풍진감염후에 생기는 선천성 심장질환은 동맥관개존증, 폐동맥협착이 많았다.

이외에 Cytomegalovirus, Coxsachie B virus 등이 원인으로 생각되며 약물로서는 Thalidomide, dextroamphetamine, hydantoin 및 trimethadione에 관한 임상증례 및 동물실험의 보고가 있다^{8,15)}.

1973년 Jones와 Smith 등이 만성음주산모의 아이에서 생전 및 생후의 발육부진이 생기며 상악골 발육부진, 소두증 및 짧은 미간을 가진 특징적인 얼굴의 fetal alcohol syndrome을 발표했으며 Lösen, Majewski 등은 이 질환의 29%에서 심장기형이 발생했다고 보고했다. 이때의 심기형은 활로 4증이 가장 많았다⁸⁾.

최근 선천성 심장질환의 주된 원인(선천성 심장질환의 90%)으로서 multifactorial inheritance라는 가설을 1960년 Edwards⁴⁾, 1968년 Nora¹²⁾ 등에 의해 제시되었는데 선천성 심장질환은 하나의 질환이 아니라, 조금씩 영향을 미치는 많은 유전자에 의해 결정되며 환경적 요소에 따라 선천성 심장질환이 나타나는 역치(threshold)가 변화한다. 즉 유전적으로 소질이 많은 사람은 작은 환경요소의 자극으로도 쉽게 심장 질환이 발생되며 유전적 소질이 적은 사람에게는 큰 환경요인에 의해 역치가 내려감으로서 심장질환이 발생한다고 주장했다.

이 multifactorial inheritance 질환의 특징은 첫째 비교적 흔한 질환으로 발생율이 1~0.1%이며 둘째 가족내력이 있으며 자식에서의 발생율이 1~5%이며 셋째 성별의 차이가 나며 넷째 어머니의 나이, 출생순서, 사회경제의 정도 및 출생계절등의 환경적 요인에 따른 변화를 나타낸다¹¹⁾.

새로운 의학의 발전으로 자식을 가질 연령까지 생존할 수 없었던 환자가 자식을 가질 기회가 높아졌으며, 그들이 다시 선천성 심장질환을 가진 자식을 낳을 확률이 얼마나 되는가 하는 궁금증이 생긴다.

Nora¹⁴⁾는 그의 보고를 통해 심방중격결손이 있는 부모의 자식은 심방중격결손이 생길 확률이 2.6%로 일반발생빈도의 37배이며 심실중격결손을 가진 부모의 자식이 다시 걸릴 확률은 3.7%로 일반발생빈도의 21배이다. 이 자료는 multifactorial inheritance 가설에 추측되는 발생빈도와 거의 비슷하다.

Edwards는 multifactorial inheritance 가설에 의해 선천성 심장질환이 있는 환자의 다음 세대에서의 발생율을 일반인구발생율의 제곱근(\sqrt{p})으로 계산하였다.

이 계산으로 대동맥축착은 2.4% 심방중격결손증은 3.2% 심실중격결손증은 5.0% 활로 4증은 3.2% 동맥관개존증은 3.5% 폐동맥협착은 2.9% 대동맥협착은 2.1%로 나타났다^{4,5,11)}.

또한 first-degree relatives(부모, 형제)에서 2명의 심장질환이 있을 때는 그들의 자손에서의 발생율을 3배로 증가하며 가족의 대부분이 심장질환일 경우는 멘델의 열성, 우성유전보다 높은 50% 이상의 발생율이 예측된다.

결국은 가까운 친척에서 선천성 심장질환의 가족력이 있는 사람이 임신시에는 태아의 심장이 형성되는 임신 4주에서 6주째에 불필요한 약물등의 환경요인을 피함으로써 발생빈도를 줄일 수 있겠다.

결 론

본 서울대학교 흉부외과학교실에서 쌍둥이에서 생긴 심실중격결손 그리고 남매 및 형제에서 발생한 팔로 4 증을 경험하였기에 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Boon, A.R., Tarmer, M.B. and Roberts, D.F. : *A family study of Fallot's tetralogy*, *J. Med. Genetics*, 9:179, 1972.
2. Campbell, M. : *Twins and congenital heart disease*, *Acta. Genet. Med.*, 10:443, 1961.
3. Cascos, A.S. : *Genetics of Fallots tetralogy*, *British H.J.* 33:899, 1971.
4. Edwards, J.H. : *Stimulation of Mendellism*, *Acta. Genet.* 10:63, 1960.
5. Green Wood, R.D. et al : *Extracardiac anomalies in children with congenital heart disease*, *Pediatrics*, 55:485, 1975.
6. Lamy, M., Grouehy, J. et al : *Genetic and nongenetic factors in etiology of CHD: study of 188 cases*, *Am. J. Human. Genet.* 9:17, 1957.
7. Lanetman, B. : *Clinical and morphological studies in congenital heart disease; a review of 777 cases*, *Acta, Pediat. Scand.*, 213(suppe): 1, 1977.
8. Noonan, J.A. : *Association of congenital heart disease with syndromes or other defects: The Pediatric clinics of North America*, *Pediatric Cardiology*, 1978.
9. Nora, J.J. et al : *Familial nature of congenital heart disease* *Pediatric*, 37:329, 1966.
10. Nora, J.J. et al : *Recurrence risks in children having one parent with a congenital heart disease*, *circulation*, 53:701, 1976.
11. Nora, J.J., McNamara, D.G. et al : *Hereditary factors on ASD*, *circulation*, 35:448, 1969.
12. Nora, J.J. : *Multifactorial intertance hypothesis for the etiology of congenital heart disease*. *Circulation* 38:604, 1968.
13. Nora, J.J. et al : *Congenital heart disease M. cwing*. *New Eng. J. Med.* 277:568, 1967.
14. Nara, J.J. et al : *Risk to offspring of parents with congenital heart defects*. *JAMA.*, 209:2052, 1969.
15. Nora, J.J., et : *Etiology aspects of congenital herat disease*, In Moss, A.J., Adams, F.A. and Emmanouilides, G.C., 2nd ed; *Heart disease in Infants, children and adolescents*, williams & wilkins, 1977.
16. Nora, J.J. : *Etiology Factors in congenital heart disease*, *The pediatric clinic of North America*, *Pediatric cardiology*, 1971.
17. 안광필, 노준량, 김중환, 서경필, 이영균 : 쌍둥이에서의 심실중격결손증, 대한흉부외과학회지, 10 : 140, 1977.
18. 이상호, 이영균 : 형제에서 발생한 팔로 4 증, 대한흉부외과학회지, 13 : 105, 1980.