

G-banding Technique에 의해 염색체 이상을 보인 악성혈액학적 질환

고신대학 의학부 임상병리학교실

박숙자, 김 형, 이진숙, 박준현

고신대학 의학부 내과학교실

박재후

Chromosomal Abnormalities in Malignant Hematological Disorder by G-banding Technique

Sook Ja Park, M.D., Hyeung Kim, M.D., Jin Sook Lee, M.D., June Hyeun Park, M.D.

*Department of Clinical Pathology,
Kosin Medical college, Pusan 602-030, Korea*

Jae Who Park, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Kosin Medical College, Pusan 602-030, Korea*

= Abstract =

The advantage of G-banding technique used by trypsin treatment and Wright's stain has been known to improve the quality of staining and destaining of the banding of chromosomes. By using this technique characteristic abnormalities of chromosome in seven cases of malignant hematological disorders are described.

서 론

염색체분석을 하는 의의는 염색체의 수와 형태를 조사하여 (1) 염색체 이상에 의한 유전성 또는 선천성 이상 질환을 진단하므로서 유전상담 등의 체계적인 의학적 관리를 실시하여 이상 질환의 조기발견, 합병증의 최소화, 재발 위험을 최소화 및 그 예방을 하고 (2) 종양과 염색체 이상의 관계를 규명하여 치료 및 예후를 관찰하는데 그 목적이 있다. 이러한 염색체 검사의 임상적인 이용은 (1) 소아에 있어서 염색체 이상 및 선천성이상 질환의 출생전후 진단과 (2) 산부인과 영역에서 불임 및 유산의 진단 및 (3) 종양과 염색체 이상의 관계 등에 이용되며 이러한 경우에 정확한 염색체 검사를 기초로 하여 확진할 수 있다. 특히 종양과 염색체 이상과의 관계는 환자의 치료 및 예후를 관찰하는데 중요하다고 생각된다³⁾. 이러한 염색체 검사방법에는 염색체의 정확한 동정과 구조의 이상을 찾아내기 위하여 여러가지 banding technique들이 있다. banding방법으로는 Q-banding(Quinacrine), G-banding(Giemsa), R-banding(Reversed), C-banding(Centromeric), T-banding(Telomeric), HRB(high resolution banding) 등이 있으나 보편적으로 가장 많이 이용하는 방법이 G-banding technique로서 Q-banding과 같이 표준분류를 위한 reference banding방법으로 알려져 있으며, 방법이 간편하여 널리 사용되나 Y-염색체 감별이 어려울 때가 있다.

저자들은 짧은 기간이지만 G-banding technique을 이용하여 몇몇 악성 혈액 질환들에서 염색체 이상을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상환자 및 검사방법

1) 대상환자

고신의료원 내과에 입원되었던 총 7명의 악성혈액학적 질환의 환자(table 1)들로서 3명의 급성 백혈병 환자와 2명의 만성 골수성백혈병 환자, 그리고 각각 1명씩의 다발성 골수종 및 type 5의 MDS(Myelodysplastic syndrome, 이하 MDS로 약칭함)환자였다. 이들은 각각 골수천자시 염색체 검사도 동시에 시행하였으며 각각 염색체의 이상소견(Fig. 1~7)을 보였다. 또한 각 증례의 검사소견은 table 2에 나타난 바와 같이 모든 증례에 있어서 혈액학적 소견상 이상소견을 보였다.

2) 검사방법 및 결과의 해석

모든 검사방법은 Yale대학의 방법에 준하여 modify하였다. 즉 heparin 5,000units/ml 짜리 1 drop 혹은 2 drops으로 처리하여 얻은 말초 혈액 및 골수 피검물을 각각 2~3ml씩 채혈하여 RPMI 1640 배지 5~6ml에 넣고 잘 혼합하였다. 이것을 백혈구 수와 blast percentage에 따라 diluent로 배수 희석하여 세포 수를 조절하였다. 이것을 각각 10% Fetal Calf Serum

Table 1. Review of All Cases

Case	Age/Sex	Clinical Diagnosis	Chromosomal abnormality
1	47/M	Erythroleukemia (M ₆ type)	46, XY, t(11p; 16q; 17q)
2	19/F	ALL, L ₂ type	46, XX, t(12;12) & inv. (14)
3	20/M	ALL, L ₂ type	45, XO, t(7p;11q)
4	49/M	Multiple myeloma	45, XO, t(11p;13q)
5	41/M	CML	46, XY, t(9q;22q)
6	47/M	MDS, type 5	46, XY, t(15q;18q)
7	25/F	CML, Subacute transformation	46, XX, t(8q;21q)

(FBS)이 첨가된 RPMI 1640 배지 5ml 혹은 10ml에 접종하거나 또는 blast가 없는 경우에는 10% FCS와 50ul 혹은 100ul phytohemagglutinin(PHA)(Gibco. Cat. No. 670-0576)가

첨가된 RPMI 1640 배지 5ml 또는 10ml에 접종하여 24시간이나 48시간 동안 37℃, 5% CO₂ incubator 내에서 배양시켰다. 배양이 끝나기 전 약 30분 내지 1시간 전에 Colcemid

Table 2. Physical and Laboratory findings of All Cases

case	Age/sex	Chief complain	Physical findings	Laboratory findings	
				CBC finding	Other findings
1	47/M	Dizziness	Tinnitus, epistaxis,	WBC; 3.7x10 ⁹ /L	
		General weakness for 1 month.	purpura and gum bleeding. 2FB liver palpable	Hb/Hct; 4.5/14.0 Plt; 44x10 ⁹ /L Diff; Blast-15%	LDH; 837 (unit/ml)
2	19/F	Dizziness, weakness	Gum bleeding	WBC; 13.6x10 ⁹ /L	
		Echymosis on perieyelid for 4 days.	Gum hypertrophy	Hb/Hct; 6.4/19.9 Plt; 39x10 ⁹ /L Diff; Blast-98 %	LDH; 1067 (unit/ml)
3	20/M	Epistaxis and back pain for 4 days.	Postural dizziness	WBC; 20.1x10 ⁹ /L	LDH; 2000 (unit/ml)
			Multiple both neck and inguinal node palpable, 2FB spleen palpable	Hb/Hct; 7.9/23.6 Plt; 57x10 ⁹ /L Diff; Blast-96 %	SGOT; 140 (IU/l) HBsAg/Ab; +/- HBcAb; +
4	49/M	Right lower chest pain for 1 month.	Palmar erythema	WBC; 20.10 ⁹ /L	LDH; 700 (unit/ml)
			Epistaxis 2FB liver palpable	Hb/Hct; 10.2/30.9 Plt; 79x10 ⁹ /L Diff; Atypical cell-5% NRBC-20/WBC100	Alb/Glb; 2.2/9.2 SerumEP; Monoclonal gammopathy.
5	41/M	Growing LUQ mass for 4 month.	2FB liver palpable	WBC; 28x10 ⁹ /L	SGOT; 98 (IU/l)
			18cm spleen palpable	Hb/Hct; 11.4/34 Plt; 28.9x10 ⁹ /L Diff; Atyp	SGPT; 104 (IU/l) LDH; 735 (unit/ml)
6	47/M	General weakness for 2 month.	Tarry stool	WBC; 28x	
			Headache	Hb/Hct; 7.1/21.4 Plt; 189x10 ⁹ /L Diff; Atypical lym-4% NRBC 10/WBC100	N-S *
7	25/F	General weakness	Easy bruise	WBC; 2.8x 10 ⁹ /L	
		Fatigability for 5 month.	2FB liver palpable	Hb/Hct; 3.9/11.3 Plt; 18x10 ⁹ /L Diff; Blast-41%	LAP score; 3

* N-S: Non specific

(Gibco. Cat. No. 120-5211AD) 50ul 혹은 100ul를 넣고 다시 배양시킨 후 배양액 모두를 다른 원심형 tube에 옮겨 800rpm으로 7분 내지 8분간 원심분리하여 세포를 모은후 말초혈액은 0.075M KCl(hypotonic solution)로, 골수 피검물은 CHS(cancer hypotonic solution for bone marrow or leukemia)을 이용하여, 말초혈액은 실온에서, 골수는 37℃ 항온수조기에서 각각 4분, 20분간 세포를 팽창시켰다. 다시 원심분리(800rpm, 7~8분간)하고 상층액은 버리고 세포층만 신선하게 미리 만들어놓은 고정액(Acetic acid 1: methanol 3)으로 아주 조심스럽게 세포를 풀어가면서 고정시켰다. 이 과정을 세번 반복시킨 후 세포를 모아 미리 cleaning solution(potassium 100 g +sulfuric acid 500cc)에 담구었다가 증류수 등에 담아 냉장보관하여 두었던 slide 위에 cell pellet suspension을 slide 각도 약 30° 정도로 하고 떨어뜨린 후 잘 붙여냈다. 다시 60~65℃로 고정시켜 놓았던 hot plate 위에서 빠르게 말린 후 85℃ Oven에서 15분간 두었다가 꺼내서 trypsin처리를 한후 0.9% Nacl로 씻고 Wright's solution에 염색한 후 공기 건조시켰다. 염색된 slide를 100배의 field에서 염색체의 이상 유무를 점검하였고, 각기 slide 5장 정도에서 4 metaphase씩 적어도 20개 이상의 metaphase를 관찰하여 4th International Workshop for Chromosomes in Leukemia의 정의⁵⁾에 따라 abnormal clone이 2개 혹은 그 이상의 metaphase가 있으면 구조적 이상이 있는 것으로 해석하였다.

결 과

증례 1은 47세 남자 환자로서 급성 비임파구형 백혈병(ANLL, acute nonlymphocytic leukemia, 이하 ANLL로 약칭함) type 6 진단하에 염색체 11번의 단완과 염색체 16번의 장완사이의 전좌위(translocation)를 보였고 또한 16번 장완과 17번 장완 사이의 전좌위를

Table 3. Chromosome Oncogene Locations in the Human Genome.

Chromosome	Location	Oncogene
1	1p32	Blym-1
1	1p32	L-myc
1	1p11-p13	N-ras
1	1p34-p36	c-src-2(pseudo?)
1	1p36. 1-p36. 2	c-fgr
1	1q12-qter	c-ski
2	2p21-p23	N-myc
3	3p25	c-raf-1
4		c-raf-2(pseudo)
4		c-kit
5	5q32-233	c-fms
6	6pter-q12	c-pim-1
6	6p11-p12	c-K-ras-1 (pseudo)
6	6q16-q22	mcf-3 (c-ros)
6	6q21-q23	c-myb
7	7p11-p13	c-erb-B
7	7q21-q31	met
8	8q11	c-mos
8	8q24	c-myc
9	9q34. 1	c-abl
11	11p14. 1	c-H-ras-1
11	11q13	bc 1-1
11	11q23-q24	c-ets-1
12	12p11. 1-12. 1	c-K-ras-2
12	12pter-q14	c-int
14	14q21- q31	c-fos
14	14q32	H-akt-1
15	15q26. 1	c-fes
17	17q21. 33-q22	c-erb-A (neu)
18	18q21	bc 1-2
18	18q21. 3	c-yes-1
18		c-erv-1
20	20q12-q13	c-src-1
21	21q22. 1-q22. 3	c-ets-2
22	22q13. 1	c-sis
X		c-H-ras-2 (pseudo)

보이는 등 다발성 전좌위를 보였다. (Fig. 1)

증례 2는 19세 여자 환자로 급성임과구성 백혈병(ALL, acute lymphocytic leukemia, 이하 ALL로 약칭함) L2 type으로서 12번 염색체 사이의 전좌위를 보였고 14번 염색체의 inversion을 보였다. (Fig. 2)

증례 3도 20세 남자 환자로 역시 ALL, L2 type으로 7번 염색체의 단완과 11번 염색체의 장완과의 전좌위와 함께 Y-염색체 소실을 보였다. (Fig. 3) 성염색체의 소실은 급성 백혈병 외에도 MDS의 경우에도 흔한 염색체 이상이다¹¹.

증례 4는 49세 남자 환자로 다발성 골수종(Multiple myeloma)환자였다. 이 환자도 11번 염색체 단완과 13번 염색체 장완 사이의 전좌위와 역시 성염색체의 소실을 나타냈다. (Fig. 4)

증례 5는 41세 여자 환자로 만성 골수성 백혈병(CML, chronic myelocytic leukemia, 이하 CML로 약칭함)이었으며 CML 환자의 대부분에서 특징적으로 나타나는 Philadel-

phia(Ph')염색체가 존재했다. (Fig. 5)

증례 6은 47세 남자 환자로 MDS, type 5 (RAEB in transformation)로 진단 받았는데 15번 염색체 장완과 18번 염색체 장완사이의 전좌위를 나타내는 염색체 이상을 보였다. (Fig. 6)

증례 7은 25세 여자 환자로 CML에서 아급성 백혈병으로 전환되는 과정에 있는 환자로 ANLL환자에서 흔히 나타나는 8번 염색체 장완과 21번 염색체 장완사이의 전좌위를 보였는데(Fig. 7) 이런 경우 그 예후가 좋은 것으로 알려져 있다^{3, 14)}.

고 찰

염색체 변이들에 대한 개념은 정상으로부터 악성으로 성장하는 변화의 원인이라고 1914년 Boveri에 의해 처음으로 제안된 이래¹⁾ 1960년 CML 환자에서 Philadelphia(Ph') 염색체를 발견하므로써 처음으로 human cancer에서 확실한 염색체 이상이 있음을 보고하였다¹²⁾ 그

Table 4. Specific(Primary) Karyotypic Changes in ALL

Type of ALL*	Type of Cell Involved	Specific Chromosome Change
L1, (L2)	pre-B cell	t(1;19) (q21-q23;p13.3)
L3	B cell	t(2;8) (p11-13;q24.1)
(L1), L2	Early pre-B precursor	t(4;11) (q21;q23)
L2	Common B cell	del(6) (q21q25)
L3	B cell	t8;14) (q24.1;q32.3)
L3	B cell	t(8;22) (q24.1;q11)
L1	Common B cell or T cell	9p-
L1, (L2)	Early pre-B cell	t(9;22) (q34.1;q11.2)
(L1), L2	T cell	t(11;14) (p13-14;q11.2-13)
L1, (L2)	Common B cell	t(11;14) (q13;q32)
(L1), L2	Common B cell	12p- (p12)
L2	Common B cell	+21
L1, L2	T cell	14q- (q32) or 14q- (q11)
L1, (L2)	B cell	Near haploid

* Less commonly involved ALL shown in parentheses

후 염색체 banding technique이 도입됨으로서 Ph'염색체가 9번 염색체와 22번 염색체 특히, q34 ; q11사이의 전좌위 임을 알게 되었다. 그러므로 neoplasm을 동반하는 경우에 특이한 염색체 이상들이 다수 발견되는 등 암의 세포 유전학적 영역에서 흥미있게 받아들여지고 있다³⁾.

더불어 cellular oncogene 들의 위치와 이러한 특이한 염색체 전좌위의 어떤 site 사이에 특별한 관계가 있음이 (Table 3) 증명되어졌다¹⁵⁾. 예를들면 우리가 잘 알고 있는 c-myc oncogene을 involve하는 Burkitt lymphoma의 대부분이 염색체 8번과 14번 사이의 전좌위가 있다는 것은 잘 알려진 일이다³⁾. c-myc는 8번 염색체의 끝 부분에 위치하며, 영향을 받은 세포들에서 c-myc는 14번 염색체의 끝 부분에 위치하고 있다²²⁾. 그 외에 Burkitt's lymphoma에서 흔하지 않게 염색체 2번과 8번 사이 (p11 ; q24)와 8번과 22번 사이 (q24 ; q11)의 전좌위가 나타났는데 염색체 2, 14, 22번은 c-myc oncogene을 수송하고 있고 전좌위 자리와 (translocation site) 밀접한 immunoglobulin genes을 운반한다²²⁾고 하며, 이것은 이러한 loci들이 oncogenesis 활동에 역할을 가질 수 있다고 본다. 또 전좌위 t(2 ; 8)(q34 ; q11)는 염색체 9번과 22번으로부터 oncogene c-abl과 c-sis의 교환이다⁷⁾.

Leukemia와 lymphoma의 cytogenetics는 진단과 예후에 밀접한 관계가 있다^{3, 15)}. 본 저자들의 경우에 있어서도 총 7예중 5예가 leukemia의 경우였으며, 1 예는 MDS type 5였으며, 1 예도 악성 혈액종양 중의 하나인 다발성 골수종이었다 (Table 1). 5 예의 백혈병중에는 2 예의 ALL이 있었는데 이들 모두는 흔히 나타나는 전형적인 염색체 이상을 (Table 4)¹⁵⁾ 보이지는 않았으나 ALL 환자에서 bone marrow의 leukemic cell로부터 얻은 metaphase는 특징적으로 poorly spread하고 분명한 형태의 염색체가 모여있기 때문에 이런 leukemia의 특징적인 염색체 이상의 결정은 ANLL

보다 늦고 덜 정확하다³⁾고 하는 이론적인 근거에 비하면 상기의 2중례에서의 염색체 이상을 발견한 것은 비교적 잘 찾아 낸 정확한 결과로 보아야 할 것이다.

또한 염색체 karyotype과 예후사이에 연관 관계를 보인다고 하며³⁾, ALL에서 독립적인 risk factor라고 보고되고 있다^{9, 21)}. Secker Walker¹¹⁾ 및 Ching-Hon Pui 등²⁾에 의하면 염색체수가 환자의 예후에 연관성이 있다고 한다. 예를들어 50개 이상의 염색체 (hyperdiploid karyotype)을 가진 아이가 예후가 가장 좋았다고 했으며, 이런 경우 47개에서 49개 사이의 염색체를 가진 경우보다 예후가 좋은 것으로 보고하고 있다. 이런 group은 숫적인 이상 이외에 전좌위 (translocation)와 같은 구조적 염색체 재배열을 가진 것이 많은 예에서 존재하며 염색체 수에 관계없이 예후가 나쁘다고 한다. 특히 Ching-Hon Pui 등²⁾은 50개 이상의 hyperdiploidy를 보인 경우는 예후가 좋은 것으로 알려진 immunophenotype상 CALLA(+) (common ALL antigen positive)의 early pre-B(common)ALL 환자 중 33%였던 것에 비해 pre-B ALL에서 18%, T-cell ALL에서 5%에서 나타났으며, B-cell ALL과 CALLA(-) early pre-B ALL에서는 한 경우도 없었다. 반면 전좌위 (translocation)가 일어난 빈도를 보면 B-cell ALL의 경우는 100%였고 CALLA(+) early pre-B ALL은 35%에서 만이 전좌위의 빈도를 보인 것 등을 보면 염색체 수와 전좌위 등의 염색체 이상을 보이는 것은 환자의 예후와 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있겠다. 성인의 ALL에서는 B cell ALL의 경우 Ph' translocation [t(9 ; 22)(q34 ; q11)], [t(8 ; 14)(q24 ; q32)] 등의 전좌위가 흔히 발견되며 특히 염색체 14번을 침범하는 전좌위가 다른 형태의 전좌위 보다 흔한 것으로 알려져 있으며, 정상 karyotype의 ALL이 있는 성인이 가장 좋은 예후를 보이고 hyperdiploidy와 hypodiploidy인 성인에서 중간의 예후를 보이며 염색체 수가 haploidy에

가까운 hyperdiploidy 아이와 어른은 예후가 아주 나쁘고 질병의 형태가 아주 aggressive하다고 한다⁵⁾.

저자들의 경우 1예의 M6 type의 ANLL과 1예의 CML에서 아급성 백혈병으로 전환된 경우가 있었는데 전자의 경우에는 M6 type에서 흔히 보이는 전형적인 염색체 이상과는 다른 염색체 이상을 보였으나 후자의 경우에는 ANLL환자의 93%³⁾에서 흔히 나타나는 t(8; 21)(q22; q22)의 염색체 이상을 보였다(Table 5)¹²⁾. 근래에 ANLL이 있는 환자의 cytogenetic data를 모아 ANLL의 subtype을 가진 특별한 염색체 전좌위가 동반된 것이 발견되었다^{2, 3, 5)}. 이러한 소견은 간단히 말해서 FAB (French-American-British)의 형태학적 분류 M1에서 M6는 일정한 염색체의 변화를 보여준다는 것이다. 즉, 모든 ANLL환자의 93%는 t(8; 21)(q22; q22)를 가지는데 M2 group에 속하고, 나머지 7%는 M4이었다고 한다. t(15; 17)(q22; q12)는 M3의 진단적 가치가 있고 다른 group에서는 발견되지 않는다고 한다. 또한 염색체 16번의 inversion과 deletion은 M4와 연관한 eosinophilia의 진단적 가치가 있다고 하며 염색체 11번 장완의 deletion(11q-)은 빈번히 M5와 동반된다고 한다. 그

외에도 염색체 8번 또는 21번의 trisomy가 나타나고 염색체 5번과 7번의 장완의 완전소실 또는 일부분 소실이 나타나는 등 특정한 전좌위는 환자의 예후 판정에 중요한 지시가 된다고 하는데, 예로서 extra chromosome 21이나 t(8; 21)은 좋은 예후를 보이는 반면 염색체 5번과 7번의 이상이나 소실은 불량한 예후를 보인다고 한다. chemotherapy 또는 radiation therapy에 의해 발병되는 2차성 백혈병에서 염색체 5번이나 7번의 monosomy와 염색체 8번과 17번의 이상이 흔히 나타난다고 하며,

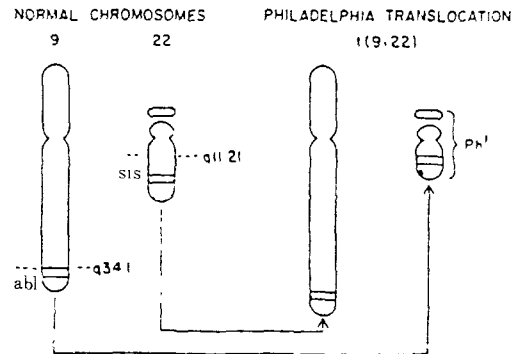


Fig. 8. Schematic presentation of the events involved in the genesis of the Ph' Chromosome in CML. Note the translocation of the oncogene c-abl to the Ph chromosome and of the c-sis oncogene to the No 9

이런 2차적으로 나타나는 백혈병은 젊은 연령에 나타나고 항 백혈병 치료에 반응이 좋지 않기 때문에 그 자체가 큰 문제가 되고 있다¹⁷⁾.

CML의 경우에는 1예에서 Philadelphia chromosome(Ph')이 발견되었다. 이런 Ph'염색체는 CML환자 85% 이상에서 나타나는 것으로 널리 알려져 있으며 나타나는 경우 그 예후가 좋은 것으로 알고 있다. Ph'염색체는 염색체 9번과 22번 장완사이의 t[t(9; 22)(q34.1; q11.2)](Fig. 8)의 전좌위로 일어난 22번 염색체를 말하며 CML진단에 이용된다. 세포유전학(cytogenetics)은 CML환자의 blastic crisis의 시작에 관한 빠르고 믿을 만한 정

Table 5. Specific(Primary) Karyotypic changes in ANLL and Related Disorders

Type of ANLL	Chromosome Change
M1, M2,	inv(3) (q21q25-27)
M2, M4	+4
M1, M2, M4, M5, M6	-5 or 5q- (q13q31)
M1, M2	t(6;9) (p22.2;q34)
M1, M2, M4, M5, M6	+8
M2	t(8;21) (q22.1;q22.3)
M2, M4, M5a	t(9;11) (p22;q23)
M1, M2	t(9;22) (q34.1;q11.2)
M3	t(15;17) (q22;q11.2)
M2, M4, M5b	inv(16) (p13.1q22.1) or 16q- (q22)
M2	t(3;5) (q26;q22)

보를 제공하고 있으며, 이들의 대부분은 골수의 deviding cell에서 additional chromosome을 볼 수 있다. 가장 흔한 extra chromosome은 secondary Ph'염색체와 염색체 8번과 isochromosome 17번 염색체이다¹⁴⁾. 그렇기 때문에 세포유전학(cytogenetics)은 환자의 예후를 monitor하는데 사용할 수 있다고 본다. 1예의 MDS, type 5(RAEB in transformation)의 경우에서도 전형적으로 흔히 나타나는 염색체의 이상¹⁰⁾과는 다른 염색체의 이상 t(15q; 18q)을 보였으나, MDS의 경우도 역시 상기에 기술했던 ANLL, ALL, CML의 경우처럼 염색체의 전좌위 등 구조적 재배열이 나타나므로 MDS분류 및 그 예후에 많은 영향을 나타내는 것으로 알려졌다. 특히 MDS의 가장 흔한 수적인 이상은 +8, -7, -5, -Y라고 하며, 가장 흔히 나타나는 구조적 재배열은 5q, 7q, 20q인 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 또한 1예의 다발성 골수종 환자의 경우 성염색체의 소실과 함께 염색체 11번 단완과 13번 장완 사이의 전좌위를 보였다. 이 경우도 Dewald¹⁶⁾가 100예의 다발성 골수종 및 형질성 백혈병 환자를 세포유전학적 연구로 임상 특징을 분석한 결과인 t(11; 14)(q13; q32)의 경우와는 다르게 나왔으나 전좌위의 염색체 이상 소견을 보였음을 알 수 있었다.

이상의 저자들의 경우 외에도 악성 혈액학적 질환으로 우리나라에서는 극히 드문 만성 임파구성 백혈병(CLL, chronic lymphocytic leukemia, 이하 CLL로 약칭함)의 경우에도 염색체의 이상이 있는 것으로 보고하고 있다^{3, 15)}. 가장 흔한 염색체 이상은 염색체 12번의 trisomy이며, 다음에 t(11; 14)라고 한다^{18, 19)}. 특히 염색체 12번의 trisomy는 CLL환자의 leukemic B cell에서 볼 수 있는 특징적인 이상으로서 약 50%의 경우에 존재한다고 하며, 이 경우 정상 karyotype환자보다 더 나쁜 예후를 보이고 질병이 빨리 진행한다고 한다^{6, 18)}. 1984년 Han, T등⁸⁾의 연구에 의하면 염색체 이상이 있는 CLL환자의 group을 재분류하여

trisomy 12만 있는 것과 trisomy 12와 다른 염색체 이상이 있는 것으로 분류하였더니, 전자의 경우인 정상 karyotype을 가진 환자는 질병의 초기(Rai stage I & II)에 속하는 반면, 후자의 경우에서는 CLL의 진행된 임상기(Rai stages III & IV)에서 발견되었고 동시에 예후가 더 나쁘고 survival이 짧다고 보고하였다.

이상의 악성 혈액학적 질환 외에도 악성임파종의 경우 특히 non-Hodgkin's lymphoma 등에서는 그 조직학적 분류에 따라 염색체 이상을 기술하였다¹²⁾. 특히 follicular type의 non-Hodgkin's lymphoma의 경우에는 예외 없이 발견되는 전좌위(translocation)는 염색체 14번과 18번 장완 사이의 t(14; 18)(q32; q21)이다. Yunis 등²³⁾은 임파종 환자들에서 international histological classification에 따른 염색체 이상을 조사하여 small cell lymphocytic lymphoma에서는 t(11; 14)(q13; q32), 11q의 deletion과 염색체 12의 trisomy를 나타내었고, small noncleaved cell lymphoma에서는 t(8; 14)(q24; q32)가 나타난다고 하였다.

결 론

G-banding technique을 이용하여 악성 혈액 질환에서 특이적인 염색체 이상을 보인것은 다음과 같다.

1. M6(Erythroleukemia) 1예에서 46, XY, t(11p; 16q; 17q).
2. ALL, L2 type 2예에서
 - 1) 46, XX, t(12; 12) & inv. 14.
 - 2) 45, XO, t(7p; 11q).
3. CML 2예에서
 - 1) 46, XY, t(9q; 22q).
 - 2) 46, XX, t(8q; 21q).
4. Multiple myeloma 1예에서 45, XO, t(11p; 13q).
5. MDS, type 5(RAEB in transformation) 1예에서 46, XY, t(15q; 18q).

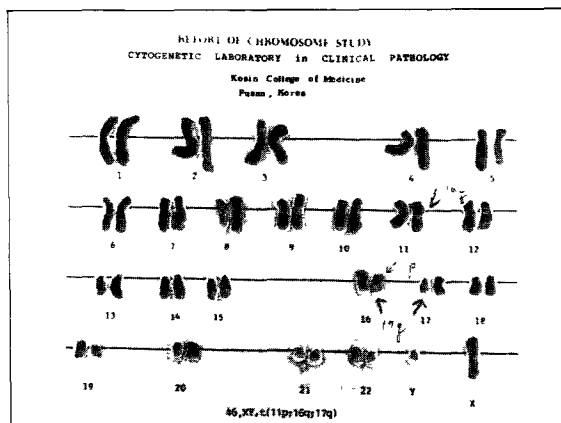


Fig. 1. Case 1 Karyotype from the bone marrow of a patient with AML(M6) showing the translocation t(11p, 16q, 17q)

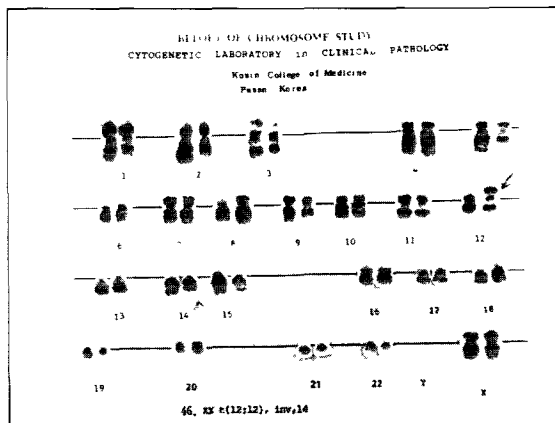


Fig. 2. Case 2 Karyotype from the bone marrow of a patient with ALL(L2) showing the translocation t(12, 12) and inversion 14(inv 14)

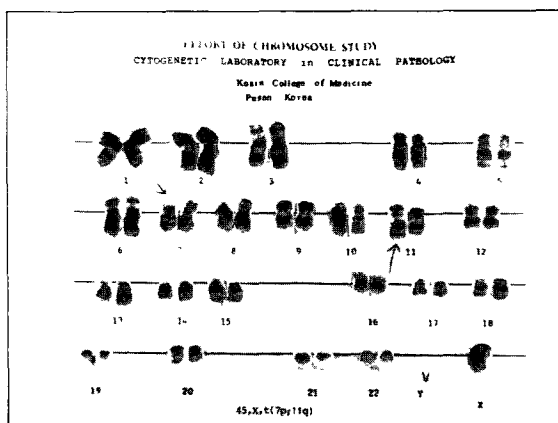


Fig. 3. Case 3 Karyotype from the peripheral blood of a patient with ALL(L2) showing the translocation t(7p, 11q) and loss of a sex chromosome(-Y)

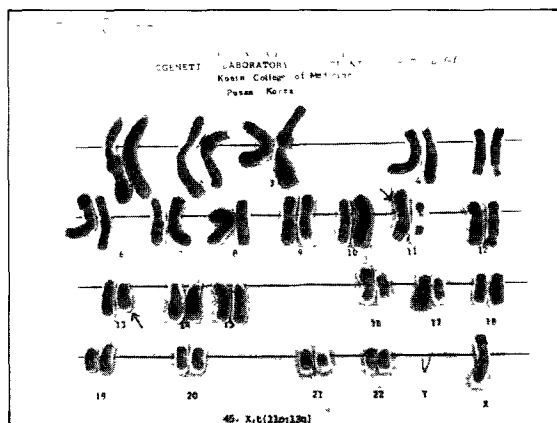


Fig. 4. Case 4 Karyotype from the peripheral blood of a patient with multiple myeloma showing the translocation t(11p, 13q) and loss of a sex chromosome(-Y)

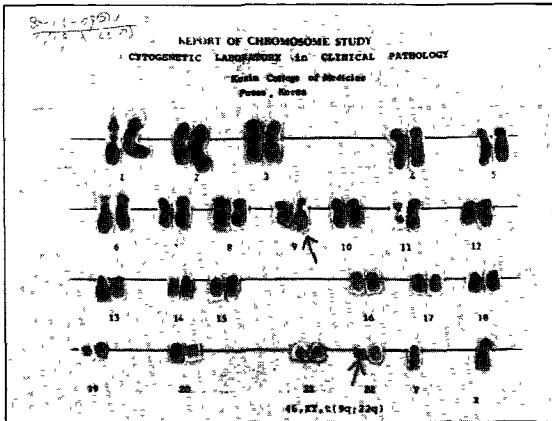


Fig. 5. Case 5 Karyotype from the peripheral blood of a patient with CML showing the philadelphia(Ph') chromosome.

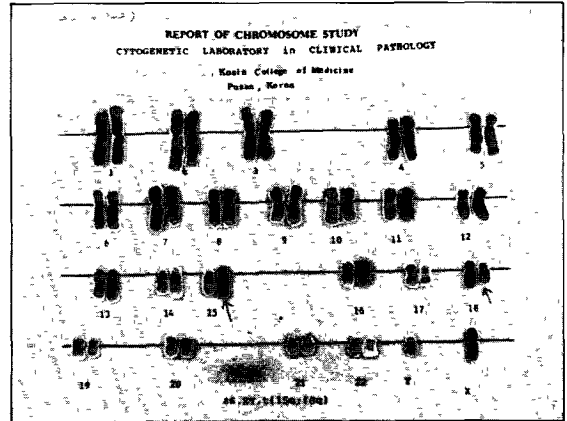


Fig. 6. Case 6 Karyotype from the peripheral blood of a patient with MDS, type 5 showing the translocation t(15q, 18q)

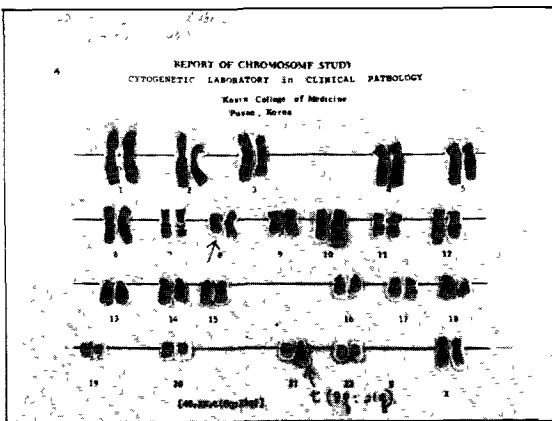


Fig. 7. Case 7 Karyotype from the bone marrow of a patient with CML in subacute transformation showing the translocation t(8q; 21q).

이상에서와 같이 7예의 악성 혈액학적 질환들에서 비교적 기술상의 문제없이 많이 이용되어지는 Wright's stain을 첨가하여 enzyme 처리를 함으로서 염색이 잘되고 destaining으로 banding의 질을 향상시킬 수 있었던 G-banding technique을 이용하여 각각의 특이적인 염색체 이상을 보였던 경험을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Bovun, T. : Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren, S. Jena. 1914. Gustave Fischer.
2. Ching-Hon Pui, Dorothy L. Williams, et al : Correlation of Karyotype and Immunophenotype in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol G : 56~61, 1988.
3. D-E. Rooney and B.H Czepulkowski : Human cytogenetics a practical approach : Diagnosis of malignancy from chromosome preparation. Published in the practical approach series, IRL PRESS, 1986. p135~158.
4. Dewald G.W. : The clinical significans of cytogenetics studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia or amyloidosis. Blood 66 : 38~390, 1984.
5. Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia, Cancer Genet. Cytogenet, 11, 251 ; 1984.
6. Gahrton G : Specific chromosomal markers in B-cell & T-cell chronic lymphocytic leukemia(review), Tumor biology 6, 1~12, 1985.
7. Hagemeijer A, de Klein A, Godde-Salzt to "masked"Ph' in chronic myeloid leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 18 ; 95~104, 1985.
8. Han T, Ozer H Sandamoni L : Prognostic importance of cytogenetic abnormalities in patients with chronic lymphocytic leukemia, N. Engl. J. Med. 310, 288~292, 1984.
9. ISCN(1985) : An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, in Harnden DG, Klinger HP(eds) : Published in collaboration with Cytogenet Cell Genet(Karger, Basel : 1985) : also in birth defects : Original Article Series, vol 21, No. 1(New York, March of Dimes Birth Defects Foundation)p48~65, 1985.
10. Knapp RH et al : Cytogenetics studies in 174 consecutive patients with preleukemia or myelodysplastic syndromes, Mayo Clinis Proceedings 60, August, 1985.
11. Mitelman F. : Catalogue of chromosome Aberration in Cancer(Second Edition) ed A.A. Sandberg in Progress and Topics in Cancer "series vol cond Edition)ed A.A. Sandberg in "Progress and Topics in Cancer "series Vol 5. A.R. Liss, New York. 1985.
12. Mitelman F : Cytogenetic Cell Genet., 12, 1, 1983.
13. Nowell, P.C. and Hungerford, D.A. : Science(Wash), 132, p1497, 1960.
14. Sandberg A.A. : Chromosomes in Human Cancer and Leukemia. New York, Elsevier North-Holland, 1980.
15. Sandberg. A.A. ; The chromosomes in Human Leukemia, Seminars in Hematology, vol. 23, No. 3, p201~217, 1986.
16. Secker-Walker L.M, Swansbury G.J, Hardisty RM, et al : Cytogenetics of acute lymphoblastic leukemia in children

- as a factor in the prediction of long-term survival. *Br J hematol* 52 : 398~399, 1982.
17. Sandberg A.A. : Abe and Kowalczyk JR. et al : Chromosomes and causation of human cancer and leukemia L, Cytogenetics of leukemias complicating other diseases. *Cancer Genet Cytogenet*, 7 : 95~136, 1982.
18. Sandberg A.A. : Application of cytogenetics in neoplastic diseases. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 22 : 219~274, 1985.
19. Sandberg A.A. : Cytogenetics of the leukemias and lymphomas. in Luderer A.A., Weetall HH(eds) ; *Molecular Analysis and Diagnosis of Malignancy*-Clifton, NJ, Humana, 1986.
20. Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia : Clinical significance of chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 4 : 111~137, 1980.
21. Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Lund. Sweden. *Cancer Genet. Cytogenet* 45 : 95~142, 1981.
22. Varmus, H.E. : The molecular genetics of cellular oncogenes. *Ann Rev Genet* 18 : 553~612, 1984.
23. Yunis JJ, Oke MM, Theologides A, Howe RB and Kaplan ME : Recurrent Chromosomal Defects are focused in most patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 13,17 ~28, 1984.
-