

## 중추신경계에 발생한 미성숙 기형종의 세포유전학적 특성\*

계명대학교 의과대학 해부학교실 및 신경외과학교실\*\*

최인장 · 장성의 · 김동원\*\*

색체 변화를 보고자 한다.

### 서 론

기형종은 외배엽, 내배엽과 중배엽에서 유래된 조직들을 합유한 분화된 종양으로서 생식선에 주로 생기지만 때때로 생식선외의 여러 부위에서도 나타난다(Linda 등, 1975; Kaplan 등, 1979). 난소 기형종은 1차 감수분열후 하나의 종세포에서 유래되나 그외 기형종은 체세포 분열로 발생하게 된다고 Linda 등(1975)이 주장하였다. 생식선외 기형종은 종격, 천미부, 후복벽등지에서 주로 생기지만 두개강내에서 생기는 기형종은 매우 희귀하며 보통 송과체나 결송과체 부위에 주로 나타나나 말안장에서 제3뇌실까지의 범위로 나타나고 또한 기형종 크기가 너무 커 정확한 기원부위를 결정하기 어려울 경우도 있다(Jellinger, 1973; Eberts와 Ransburg, 1979; Kaplan 등, 1979). 전천부나 송과체내의 기형종은 유전성이 있다고 Hunt 등(1977)과 Wakai 등(1980)이 주장하였다. 기형종에 대한 세포유전학적 연구는 생식선 기형종에 거의 국한되어 있으며 특히 고환 기형종에서 i(12p)이 공통으로 특이적인 염색체 구조변화가 있다고 Atkin과 Baker(1983), Gibas 등(1984)이 주장하였다. 생식선외 기형종에 대한 세포유전학적 연구는 종격 기형종에서 염색체 구조적 변화로 6번과 11번간의 전좌(Oosterhuis 등, 1985)와 tetraploid 상태(Kaplan 등, 1979)로 나타난다고 보고하였고, 천미부 기형종과 후복벽 기형종은 양성인 상태로 정상핵형(Linda 등, 1975), 그리고 갑상선과 위, 둔부의 기형종에서도 정상핵형(Kaplan 등, 1979)으로 나타난다고 보고하였다. 그러나 두개강내 기형종에 대한 세포유전학적 보고는 없는 실정이므로 본 연구에서는 환아의 말초혈액의 핵형과 측뇌실 삼각부위에 생긴 미성숙 기형종을 일차배양과 대체배양을 통해 두개강내 기형종에서의 특이한 염

### 재료 및 방법

생후 2개월 영아의 말초혈액 1ml를 10% 우혈청이 든 RPMI 1640 배양액으로 PHA로 자극시켜 통상적인 방법으로 염색체 표본을 제작하였다. 적출한 기형종은 PBS(-)용액으로 세척하여 잘게썰어 배양용기에 부착시킨후 10% 우혈청이 든 F10배양액으로 배양하였다. 매일 도립현미경으로 기형종 세포들을 관찰하여 염색체 표본제작에 적절한 시기를 선택하여 0.125% trypsin-0.02% EDTA용액을 이용하여 수확하거나 대체배양을 실시하여 4번째 세대까지 염색체표본을 만들었다. 제작된 말초혈액과 기형종 세포의 염색체표본을 trypsin-Giemsa용액으로 G-band(Scheres, 1972)를 실시하여 ISCN(1987)에 따라 핵형분석을 실시하였다.

### 임상소견

특이한 주산기 병력없이 3.3kg으로 정상 질식분만한 2개월된 여아로 병력상 생후 1일부터 구토, 기침, 조악한 호흡음을 나타내 소아과 치료를 받았고 내원 10일 전부터 irritability를 나타내며 내원 5일 전부터는 두부가 갑자기 크지면서 응급실을 방문했다. 응급실 방문시 이학적 검사상 big head size, anterior fontanelle의 bulging이 나타났고 신경학적 검사상 운동감각 신경은 정상으로 나타났으며 sunset eye가 나타났다. 뇌전산화 단층촬영상 꽂잎모양의 거대한 종괴가 우측 측뇌실의 삼각부를 중심으로 측두부와 정중선을 넘어 형성되어 있었으며 종양은 불규칙하게 대조 강화되어 얼룩덜룩하게 여러개의 낭종과 석회화 반점들이 보이는 혼합양상을 보였다(Fig. 1). 수술후 병리조직학적 소견상 종양은 편평상피, 연골 및 소장점막을 함유한 3가지 미성숙 종 세포총들(Fig. 2)과 미성숙 방추세포 기질로 둘

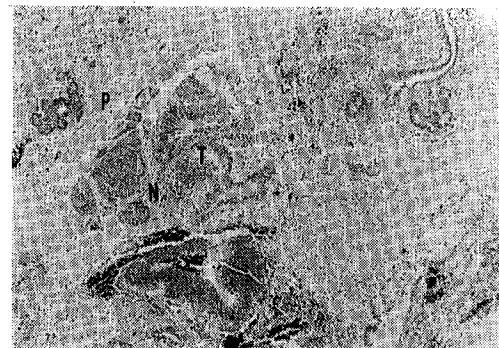
\* 이 논문은 1992년도 계명대학교 융종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.



**Fig. 1.** Computerized tomography revealed a flower like huge mass in iso or mixed density at right atrium, temporal horn and lateral ventricle. Mid line shifting to left side and left 4th ventricle enlargement were also visible. In enhancement, inhomogeneous mixed enhancement, with calcification and cystic change appeared.



**Fig. 2.** Immature teratoma of three germ cell layers contained squamous epithelium(S), cartilage(C) and intestinal mucosa(I) (H & E, 40X).



**Fig. 3.** The tumor represented abundant neuroglia (N) with neuroepithelial tubules (T) which are surrounded by immature spindle cell stroma (P) (H & E, 40X).

더싼 신경상피판과 함께 수많은 신경교세포를 함유한 미성숙 기형종으로 나타났다(Fig. 3).

결과

말초혈액의 핵형분석은 정상인 46,XX였다(Fig. 4). 미성숙 기형종의 핵형분석은 일차배양에서 passage 3까지에 걸쳐 실시하였는데 일차배양에서 10개 중 기염색체에서 모두 수적인 변화가 있었으며 특히 염색체 22 하나만 소실된 7개의 세포들이 관찰되었으며(Table 1, Fig. 5) 염색체 12가 trisomy인 세포도 하나 관찰되었다(Table 1, Fig. 6). Passage 1의 핵형분석에서 염색체 22번 하나만 소실된 세포는 2개, 염색체 22 소실과 함께 염색체 13, 21이 소실된 세포들이 각각 하나씩, 성염색체 하나 또는 염색체 13만 소실된 세포들도 각각 하나씩 있었고, hypo-

Table 1. Cytogenetic finding of teratoma cells in primary cultures

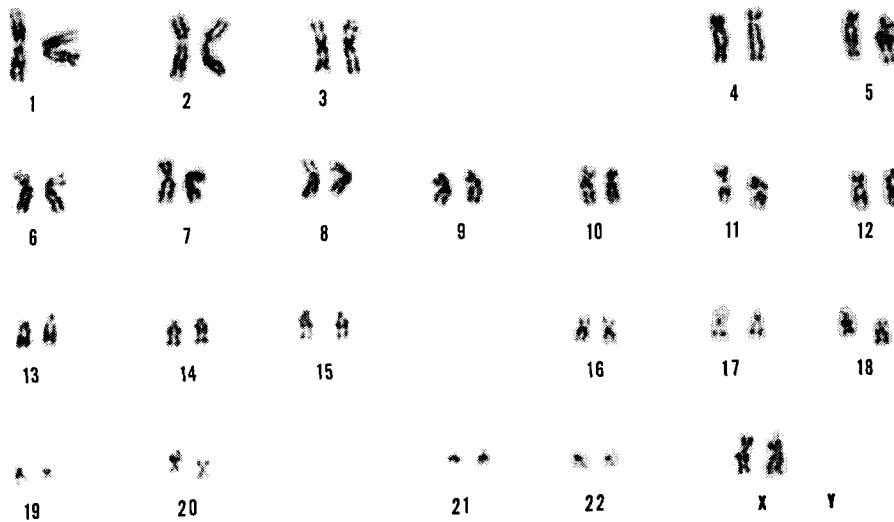


Fig. 4. Karyotype of normal pattern showed the 46,XX in peripheral blood culture of patient with immature teratoma.

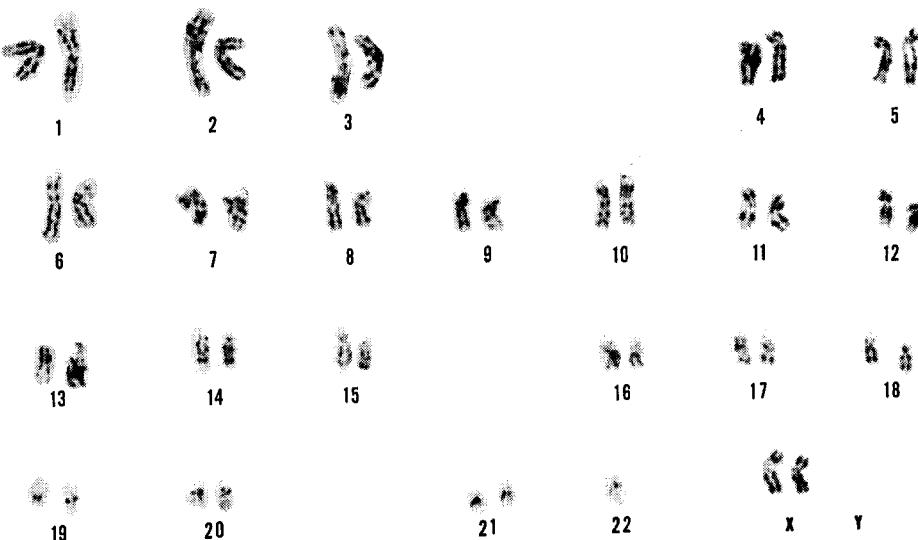


Fig. 5. Karyotype of near-diploid cell showed the 45,XX,-22 in primary culture of tumor tissue with immature teratoma.

tetraploid인 세포(Fig. 7)도 하나 관찰되었으며 정상핵형을 가진 3개의 세포들도 관찰되었다(Table 2). Passage 2의 핵형분석에서 염색체 22 하나만 소실된 세포는 3개, 염색체 17과 19가 하나씩 소실한 각각의 세포, 염색체 22와 11이 동시에 하나씩 소실한 세포, 염색체 12가 trisomy인 세포, hypotetraploid인 2개의

세포 및 정상핵형(Fig. 8)을 가진 3개의 세포들이 관찰되었다(Table 3). Passage 3의 핵형분석에서 염색체 22 하나만 소실된 세포는 6개, 염색체 4, 염색체 17, 염색체 18를 각각 하나씩 소실한 세포들, 염색체 3과 염색체 17 및 염색체 21를 동시에 하나씩 소실한 세포(Fig. 9)와 정상핵형를 가진 6개 세포

Table 2. Cytogenetic finding of teratoma cells in passage 1

Table 3. Cytogenetic finding of teratoma cells in passage 2

Table 4. Cytogenetic finding of teratoma cells in passage 3

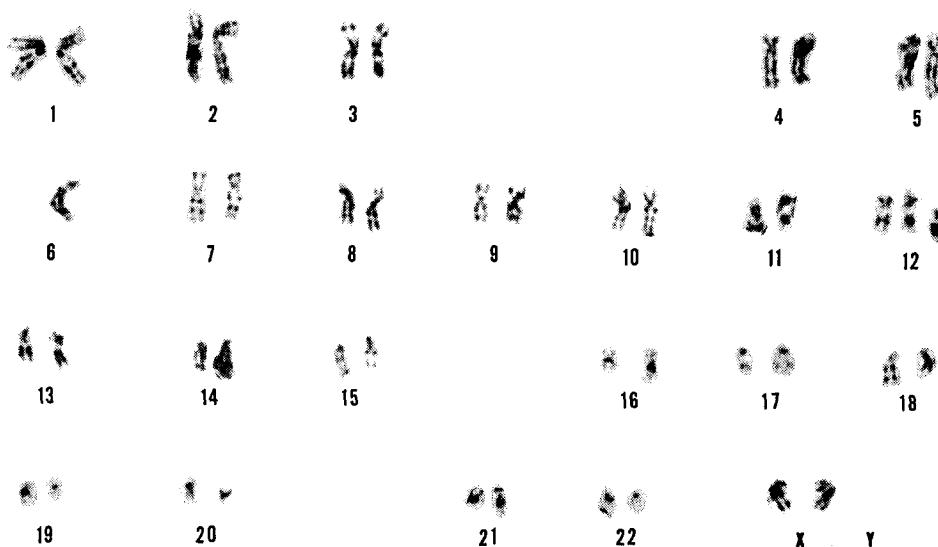


Fig. 6. Karyotype of diploid cell showed the 46,XX,-6,+12 in primary culture.

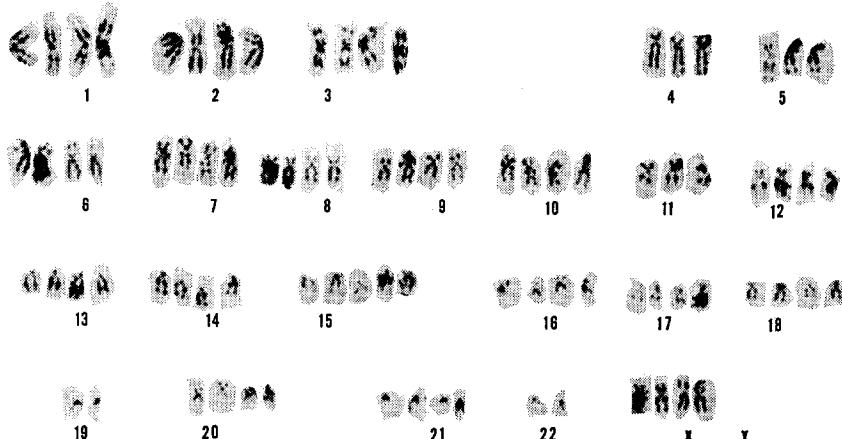


Fig. 7. Karyotype of hypotetraploid cell showed the 86,XXXX in passage 1.

세포들이 관찰되었다(Table 4). 관찰한 48개 세포들에서 염색체 22 하나만 소실한 세포는 17개로 가장 많아 stem line으로 결정할 수 있었으며 그 외 염색체 22 소실과 동반된 염색체 11, 13, 21이 각각 하나씩 소실된 세포들, 무작위적인 염색체 소실을 가진 세포들, hypotetraploid인 3개의 세포들 및 염색체 12가 trisomy인 2개의 세포들을 관찰하였으며 또한 정상 핵형을 가진 세포는 12개로 side line으로 결정할 수 있었다(Table 5).

## 고 찰

두개강내 기형종은 보통 송파체나 결송파체 부위에 나타나며 그 외 말안장 부위에서 제3뇌실까지의 범위로 나타난다(Eberts와 Ransburg, 1979)고 주장하였는데 반해 본 연구의 기형종은 제4뇌실의 측 두각과 후두각이 만나는 부위에 위치하였으며 또한 크기가 커서 정확한 기원부위의 결정은 어려웠고, 외배엽, 내배엽과 중배엽에서 유래된 조직들이 존

Table 5. Cytogenetic findings of teratoma cells

Karyotype	Number of cells
45,XX,-22	17
45,XX,-17	2
45,XX,-4	1
45,XX,-13	1
45,XX,-16	1
45,XX,-18	1
45,XX,-19	1
45,X	1
45,XX,-14,-15,+20,-21,+X	1
44,XX,-11,-22	1
44,XX,-13,-22	1
44,XX,-21,-22	1
44,XX,-14,-17	1
43,XX,-3,-17,-21	1
47,XX,+12	1
hypotetraploid	3
46,XX,-6,+12	1
46,XX	12
Total	48

재하는 미성숙 기형종이었다. 본 기형종은 Linda 등(1975)이 주장한 바와 같이 체세포분열로 발생하였으며 세포의 형태는 다양하였고 또한 핵형분석을 통해 각 세포들은 이질적인 핵형들을 가짐을 알 수 있었다. 기형종에 대한 세포유전학적 연구에서 고환

기형종은 특이하게 염색체 12단원의 등완염색체가 나타남(Atkin과 Baker, 1983; Gibas 등, 1984)을 보고하였고, 생식선외 기형종에 대한 연구보고는 흔하지 않으나, 대부분 정상핵형(Linda 등, 1975; Kaplan 등, 1979)이 있다고 보고하였다. 그러나 종격기형종에서 염색체 6과 11간의 전좌나 또는 염색체 6간의 전좌가 있었다고 Oosterhuis 등(1985)이 보고하였으며, 또한 종격기형종에서 tetraploid로 수적인 변화만 있다고 Kaplan 등(1979)이 보고하였으나, 두 개강내 기형종에 대한 연구보고는 접하지 못하였다. 본 미성숙 기형종에 대한 세포유전학적 특성은 구조적 변화는 전혀 관찰할 수 없었으며 수적인 변화만 관찰되었는데 염색체 22의 소실이 특이하게 많았다. 이는 Yamada 등(1980)이 12종의 일차성 뇌종양의 염색체 연구에서 염색체 22의 소실이 가장 많이 연관되어 있어 뇌종양과 염색체 22간의 상호관계는 의미있는 사실로 보고하였고, Bigner 등(1984)의 악성신경교종에서도 염색체 22 소실이 의미가 있다고 하였다. 특히 뇌수막종에 있어 염색체 22 소실이나 장완의 일부 결실이 직접 연관되어 있다고 많은 연구자들(Katsuyama 등, 1986; Dumanski 등, 1987; Rey 등, 1988)은 보고하였다. 고환 기형종에 나타나는 특이한 구조적 변형인 i(12p)에 의한 염색체 12단원의 trisomy가 고환종상피종에 있어 암화과정이나 암의 진전에 중요한 역할을 한다고 여러 보고자들(Atkin과 Baker, 1985; Gibas 등, 1986;

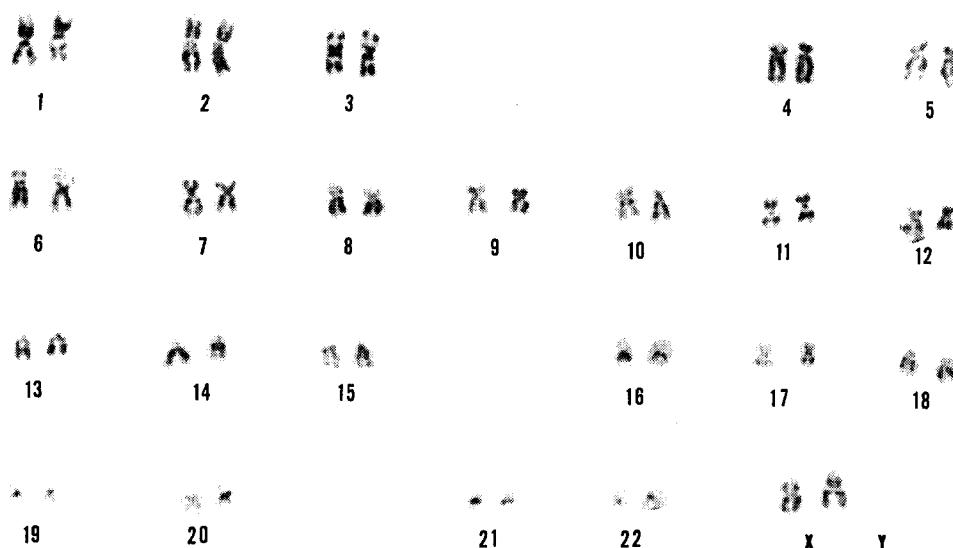


Fig. 8. Karyotype of normal pattern showed the 46,XX in passage 2.

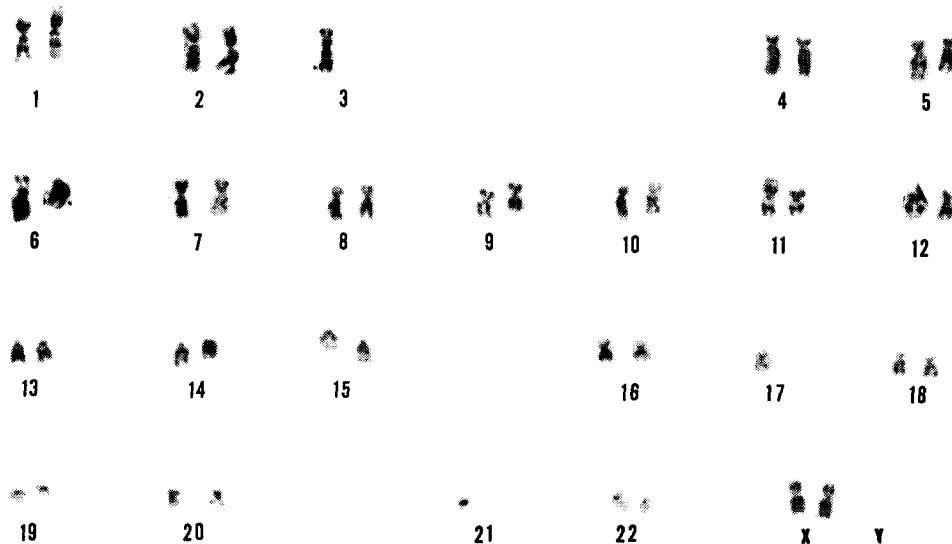


Fig. 9. Karyotype of hypodiploid cell showed the 43,XX,-3,-7,-21 in passage 3.

Delozier-Blanchet 등, 1987)이 주장하였으나 본 미성숙 기형종에서 48개 세포중 2개의 세포에서만 염색체 12 trisomy가 나타났으나 그 빈도가 낮아 의미가 없었다. 그러나 본 기형종의 존재부위가 두개강내이고 이 부위에 특이한 영향을 받는 것 같아 두개강내의 종양과 상당한 연관이 있는 것으로 사료되어 염색체 22 하나의 소실이 본 기형종의 세포 유전학적 특징으로 상당한 의미가 있음을 알 수 있었다. 종격기형종에 나타나는 tetraploid는 92,XXYY로 Kaplan 등(1979)이 보고하였으나 본 미성숙 기형종에 나타나는 hypotetraploid는 48개 세포중 3개 세포에서만 관찰되었으며, 그 양상에 있어 상당히 다양하였지만 염색체 22의 숫자가 2개내지 3개정도로 다른 염색체에 비해 수가 적은것도 염색체 22의 소실과 관련된 결과로 해석되어졌다. Heim 등(1989)은 정상 뇌조직에서 염색체 7 trisomy와 성염색체 소실이 나타나 생체에서 뇌조직은 모자이크 상태로 유지되어 있고 염색체 7 trisomy와 성염색체의 수 적이상은 종양에 특이한 염색체 이상으로 받아들일수 없다고 주장하였고, 본 미성숙 기형종은 염색체 7 trisomy는 전혀 관찰되지 않았으며 성염색체 X 하나의 소실 또는 첨가가 있는 세포가 각각 하나씩 관찰되었으나 의미가 없는 것으로 생각되어졌다. 기형종에 있어 정상핵형으로 보고된 연구들(Linda 등, 1975; Kaplan 등, 1979)이 있으나 이것들은 모두

양성인 성숙기형종으로 생각되며 본 미성숙 기형종에 나타난 정상핵형은 passage 1부터 나타나기 시작하여 계대배양이 진행됨에 따라 증가추세며 passage 3에서는 관찰된 15개 세포중 6개 세포에서 나타나는데 이는 기형종 적출시 정상조직의 첨가나 또는 기형종 조직의 일부에서 정상핵형을 가진 세포들이 점차 증가한 것으로 여겨졌다. 이런 사실로 염색체 22 하나의 소실이 세포증식에 상당히 관련되어 염색체 22에 세포증식에 연관된 유전자가 좌우할 것으로 Zang(1982)과 Yamada 등(1980)이 주장한 바와 같이 본 연구에서도 계대배양을 통해 정상핵형 세포들이 증가한 것으로 사료됨으로 종양 조직의 염색체 연구는 일차배양으로 그 결과를 얻는 것이 더욱 의미가 있을 것으로 생각되었다.

## 요약

외배엽, 내배엽과 중배엽에서 각각 유래한 조직들이 합유된 미성숙 기형종은 2개월된 영아 측뇌실의 측두각과 후두각이 만나는 삼각부위에서 발견하였다. 미성숙 기형종의 크기가 커서 정확한 기원부위를 결정하기는 어려웠다. 미성숙 기형종 세포를 배양하여 4세대까지 핵형분석을 G-banding법으로 실시한 결과를 요약하면; 세포유전학적 특성은 염색체 22의 단배체인 45,XX,-22가 stem line이었으며 정

상핵형은 side line으로 밝혀졌다. 염색체 22의 소실외에 성염색체를 포함한 여러염색체들이 무작위적으로 소실되었다. Hypotetraploid와 염색체 12의 삼배체는 관찰된 48개 세포종 각각 3세포와 2세포에서 관찰되었다. 계대배양을 통한 정상핵형세포들의 증가가 많으므로 염색체 연구를 위해서는 되도록 일차배양된 세포에서 실시하는 것이 미성숙 기형종의 세포유전학적 특성을 밝히는데 유용할 것으로 사료되었다.

### 참 고 문 헌

- Atkin NB, Baker MC: Chromosome analysis of three seminomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 17: 315-323.
- Atkin NB, Baker MC: Specific chromosomal marker in seminoma and malignant teratoma of the testis? *Cancer Genet Cytogenet* 1983; 10: 199-204.
- Bigner SH, Mark J, Bullard DE, et al: Chromosomal evolution in malignant human gliomas starts with specific and usually numerical deviations. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22: 121-135.
- DeLozier-Blanchet CD, Walt H, Engel E, et al: Cytogenetic studies of human testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 1987; 1: 69-77.
- Dumanski JP, Carbone E, Collins VP, et al: Deletion mapping of a locus on human chromosome 22 involved in the oncogenesis of meningioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9275-9279.
- Eberts TJ, Ransburg RC: Primary intracranial endodermal sinus tumor. *J Neurosurg* 1979; 50: 246-252.
- Gibas Z, Prout GR Jr, Pontes JE, et al: Chromosome changes in germ cell tumors of the testis. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 19: 245-252.
- Gibas Z, Prout GR Jr, Sandberg AA: Malignant teratoma of the testis with isochromosome No. 12, i(12p), as the sole structural cytogenetic abnormality. *J Urol* 1984; 131: 762-763.
- Heim S, Mandahl N, Jin Y, et al: Trisomy 7 and sex chromosome loss in human brain tissue.
- Cytogenet Cell Genet* 1989; 52: 136-138.
- Hunt PT, Davidson KC, Asherag KW, et al: Radiography of hereditary presacral teratoma. *Radiology* 1977; 122: 187-191.
- ISCN: An international system for human cytogenetic nomenclature. *Cytogenet Cell Genet* 1987; 21: 309-404.
- Jellinger K: Primary intracranial germ cell tumours. *Acta Neuropathol* 1973; 25: 291-306.
- Kaplan CG, Askin FB, Benirschke K: Cytogenetics of extragonadal tumors. *Teratology* 1979; 19: 261-266.
- Katsuyama J, Papenhansen PR, Herz F, et al: Chromosome abnormalities in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22: 63-68.
- Linda D, Hecht F, McCaw BK, et al: Origin of extragonadal teratomas and endodermal sinus tumors. *Nature* 1975; 254: 597-598.
- Oosterhuis JW, Jong B, Dalen I, et al: Identical chromosome translocations involving the region of the c-myb oncogene in four metastases of a mediastinal teratocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 15: 99-107.
- Ray JA, Bello MJ, de Campos JM, et al: Chromosomal involvement secondary to 22 in human meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 33: 275-290.
- Scheres Vac MJC: Identification of two robertsonian translocations with a Giemsa banding technique. *Hum Genet* 1972; 15: 253-256.
- Wakai S, Segawa H, Kitaha S, et al: Teratoma in the pineal region in two brothers. *J Neurosurg* 1980; 53: 239-243.
- Yamada K, Kondo T, Yoshioka M, et al: Cytogenetic studies in twenty human brain tumors: Association of No. 22 chromosome abnormalities with tumors of the brain. *Cancer Genet Cytogenet* 1980; 2: 293-307.
- Zang KD: Cytological and cytogenetical studies on human meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 6: 249-274.

=Abstract=

## Cytogenetic characteristics of immature teratoma developed in central nervous system

In Jang Choi, PhD; Sung Ik Chang, MD; Dong Won Kim, MD\*

*Department of Anatomy and Neurosurgery\*, Keimyung University*

*School of Medicine, Taegu, Korea*

A 2-month-old infant presented with immature teratoma, containing tissues derived from extoderm, endoderm and mesoderm, and detected at trigone in lateral ventricle.

The size of teratoma was large at discovery that an exact localization of the origin was not possible.

Karyotyping was performed on this tetratoma by G-banding from primary culture to third passage. Cytogenetic characteristics of this immature teratoma were hypodiploid stem line(45,XX,-22) with a related normal diploid side line.

In addition to chromosome 22, other chromosome including gosome were lost randomly.

Hypotetraploid and trisomy 12 were observed only 3 cells and 2 cells from 48 cells analysed respectively.

We wish to recommend that whenever the culture method is used chromosome analysis should be performed on cells from primary cultures as soon as possible, because the rapid growth of normal cells in vitro from immature tetratomas was observed in passage 1 to passage 3.

**Key Words:** Gonosome, Hypotetraploid, Immature teratoma, Karyotyping, Trisomy 12