

진단유전학분과 신빙도조사 결과보고 (1999)

대한임상검사정도관리협회 진단유전학분과위원회

조현찬(집필대표) · 김선희 · 박성섭 · 이경아 · 김의종 · 박숙자 · 박종우
서순팔 · 송경순 · 이유경 · 전효진 · 주세익 · 지현숙

= Abstract =

Annual Report on External Quality Assessment in Diagnostic Genetics in Korea (1999)

Hyoun Chan Cho, Sun Hee Kim, Sung Sup Park, Kyung A Lee, Eui Chong Kim,
Suk Ja Park, Jong Woo Park, Soon Pal Seo, Kyung Soon Song, Yu Kyung Lee,
Hyo Jin Jeon, Se Ik Joo and Hyun Sook Chi

*Diagnostic Genetics Subcommittee,
The Korea Association of Quality Assurance for Clinical Pathology,
Seoul, Korea*

The importance of quality control for dramatically growing genetic tests continues to be emphasized with increasing clinical demands. Diagnostic genetics subcommittee of KSQACP performed one proficiency trial for molecular genetic tests and two trials for cytogenetic study in 1999. The trial for molecular studies included genetic tests for genetic disorders (DMD/BMD, Apo E genotyping), hematologic malignancies and infectious diseases (tuberculosis, hepatitis C, cytomegalovirus and herpes simplex virus). The trial materials for molecular tests were distributed to 46 laboratories and most of them performed acceptable. Two trials for cytogenetics were performed by 34-37 laboratories and answered correctly in most laboratories except some problems in nomenclature and analysis for microdeletion syndromes. External quality assessment program for diagnostic genetics could be helpful to improve the quality of genetic laboratory by continuous education and good quality control materials.

Key Words : External quality assurance, Diagnostic genetics

서 론

1997년, 진단유전검사에 대한 정도관리의 절실한 필요성으로 발족된 진단유전학분과는 국내 임상검사 정도관리에 참여하고 있는 400여 기관을 대상으로 유전검사 분야에 대한 설문조사를 실시하였고, 이를 바탕으로 1997년부터 염색체검사 분야의 정도관리 사업을, 1998년부터는 분자유전검사 분야의 정도관리 사업을 시작하였다.

1999년도 분자유전검사 분야의 정도관리는 1998년도의 경험을 바탕으로 검사종목 일부를 변경하였는데, 혈액종양검사 분야에서 Southern hybridization 검사와 3개 기관만이 참가하였던 면역글로불린 유전자 재배열검사는 제외하였고, 분자미생물검사 분야에는 cytomegalovirus(CMV)와 herpes simplex virus(HSV) 검사를 추가하였다. 전체적으로는 PCR 검사의 예민도 측정보다는 특이도 측정에 초점을 맞추어 관리물질을 제작하였으며, 혈액암종검사 분야에서는 유전자 재배열의 형별 분석을 시도하였다. 염색체검사의 신빙도 검사는 예전과 같은 형식으로 모두 8예의 핵형분석을 실시하였는데 그 결과를 이에 보고한다.

재료 및 방법

1. 분자유전검사의 신빙도조사

1) 관리물질

각 정도관리물질의 종류 및 특성은 Table 1에 기술한 바와 같다. 유전질환의 분자유전검사에는 참고기관으로부터 검증된 4개의 DNA 검체(MG-1, 2, 3, 4)를 사용하였다. ATCC로부터 구입한 두 가지 혈액암종 표준세포주(MO-1, 2)와 CML 환자로부터 분리한 백혈구(MO-3)는 혈액암종 분자유전검사에 사용하였다. ATCC로부터 구입한 결핵균 표준균주(MM-1)는 정상인의 객담 침사에 부유한 후 불활성화하여 사용되었으며, 환자의 혈장으로부터 수집한 자가제조 혈장(MM-2)은 HCV 검사를 실시하도록 하였다. 환자에서 분리되어 검증된 CMV를 MRC-5 세포에서 2주일간 배양하고 그 상층액을 동결건조하여(MM-3) CMV 검사에 사용하도록 하였으며, 또한 같은 방법으로 HSV 음성 배양액(MM-4)을 제조하였다. 정도관리물질들은 Table

1에 기록된 각각의 보존방법에 따라 처리되어 실온으로 1999년 12월 10일 발송되었으며 최종 응답은 2000년 1월 31일에 마감하였다.

2) 검사종목에 따른 설문 항목

분자유전검사는 각 검사실마다 다양한 검사방법이 사용되고 있으므로 각 검사방법간의 결과는 항상 비교 관찰되어야 한다고 판단되어 향후 수년간은 1998년도와 같이 각 검사 종목별 핵산 추출방법 및 검사방법, 임상적 해석 등을 조사하고자 하였다.

3) 결과 분석 및 보고방법

검사결과는 각 검사방법별로 분석되었으며 대상기관의 수가 적기 때문에 한 기관에서만 사용하는 방법이라도 포함시켜서 분석하였다. 조사대상이 되는 검사방법 중 특정기관에서만 사용되는 방법일 경우는 일반 검사명으로 전환하여 분석하였고 상품화된 제품을 사용하는 경우는 그대로 분석하였다. 조사항목에 기록하지 않은 경우는 그 기관에서 시행하고 있다고 하더라고 그 항목에 대한 분석을 미응답으로 분류하여 분석하였다. 각 결과에 대한 임상적 해석에 대한 부분은 평가하지 않았다.

2. 염색체검사의 신빙도 검사

1) 실시 방법

99년도 7월과 12월, 2회에 걸쳐 각각 정도관리 물질을 우송하여 염색체 검사의 정도관리를 실시하였다. 1999년 7월에 실시된 첫 번째 염색체검사 정도관리 프로그램은 3예(99CY-01, 99CY-02, 99CY-03)의 핵형분석을 위한 것이었고 종례마다 환자의 간단한 임상정보와 서로 다른 5개의 세포분열 중기 사진을 보냈다. 1999년 12월에 실시된 두 번째 염색체검사 정도관리 프로그램은 5예(99CY-04, 99CY-05, 99CY-06, 99CY-07, 99CY-08)의 핵형분석을 위한 것이었으며 각 종례에 5개의 세포분열중기 사진을 보냈다. 각각의 분열중기세포의 사진은 염색체 배열을 통한 핵형분석(karyotyping)이 필요한 기관을 위해서 같은 사진을 2장씩 보냈고 G-banding법으로 염색된 것이었다. 검사결과보고는 각 검사실에서 사용하는 통상적 방법으로 분열중기세포를 분석한 후 최종 핵형 결과를 인체 염색체 명명법의 국제규약 즉, *International System of Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)* 1995의

Table 1. 1999년도 분자유전검사 정도관리물질의 정보

검체번호	검체종류	검체정보	보관방법
MG-1	DNA	Dystrophin 유전자의 exon51이 결실된 환자의 DNA	in 1x TE, 실온/냉장
MG-2	DNA	Dystrophin 유전자의 exon45에서 exon52까지 결실된 환자의 DNA	
MG-3	DNA	Apo E 유전형이 e4/e4인 환자의 DNA	
MG-4	DNA	Apo E 유전형이 e2/e2인 환자의 DNA	
		K562(ATCC CCL243), CML, major bcr/abl rearrangement(+), b3/a2 type	Ethanol fixation
MO-2	Cell line	SUP-B15(ATCC CRL1929), ALL, minor bcr/abl rearrangement(+), e1/a2 type	실온
MO-3	WBC	CML 환자의 백혈구, major bcr/abl rearrangement(+), b2/a2 type	
MM-1	표준균주	<i>M. tuberculosis</i> (ATCC25177)	Ethanol fixation
MM-2	혈청	HCV 양성 환자들의 혈청	0.01% sod. azide
MM-3	Culture	CMV culture positive fluid	동결건조
MM-4	Culture	HSV culture negative fluid	동결건조

Table 2. 분야별 참여기관 분포도

대상분야	참여기관수	참여율(%)
유전질환 분자유전검사		
종양 분자유전검사		
미생물 분자유전검사		
총 참여기관 수		
총 회원기관 수	46	

단축형에 따라 기술하도록 하였다.

2) 결과분석 및 결과요약 보고의 방법

각 검체에 대한 핵형을 M: Modal chromosome Number, S: Sex chromosome designation, A: Recognition of abnormalities, N: Karyotype nomenclature와 같은 M, S, A, N의 네 가지 요소로서 평가하였다. 각 네 가지 요소에 대한 평가등급은 □, ①, ②, ③으로 분류하였으며, 그 기준은 □: Not Graded, ①: Good Performance, ②: Acceptable Performance, ③: Unacceptable Performance와 같다. 각 검체에 대한 핵형의 target value는 “참고기관과 참여기관 다수의 의견일치”가 있는 경우로 정하였다. 적절한 절단점으로 인정하는 기준은 “two-band rule”를 따랐는데 이는 최빈수의 절단점으로부터 two-band 또는 two-subband내에 있는 절단점만을 인정한다는 것이다. 회신한 핵형

의 명명이 ISCN 1995의 원칙에 벗어나는 사항은 결과요약지의 의견란(comments)에 기술하도록 하였다.

결 과

1. 분자유전검사

1) 참여기관 및 회신율

총 46개 기관을 대상으로 검체를 발송하였으며 회신기관수는 41개 (89.1%) 기관이었다. 1998년과 비교하여 회원기관수는 7개 기관, 회신기관수는 2 개 기관이 증가하였다. 유전질환검사와 혈액암종검사, 그리고 분자미생물검사를 실시하여 회신한 기관수는 각각 13(28.3%), 13(28.3%) 그리고 40(86.9%) 개였다(Table 2). 분자미생물검사만 실시하여 회신한 기관은 1998년도와 같이 22개 (57.9%)이며 전 분야를 모두 회신한 기관은 7개 (17.1%)로 1개 기관이 줄었다(Table 4). 대상 검사종목중 회신율은 결핵균 PCR과 HCV PCR 검사가 각각 36(78.3%), 34(73.9%) 기관으로 가장 널리 검사되는 종목으로 조사되었으며, CMV PCR 검사(15기관, 32.6%), major bcr/abl 유전자 재배열검사(13기관, 28.3%), Apo E genotyping(12기관, 26.1%) 순이었다(Table 3).

Table 3. 검사종목별 참여율

검사분야	검사종목	참여기관수	참여율(%)
유전질환	DMD/BMD exon deletion		
	ApoE genotyping		
혈액암종	Major bcr/abl rearrangement		
	Minor bcr/abl rearrangement		
분자미생물	PML/RARA rearrangement		
	<i>M. tuberculosis</i> PCR		
분자미생물	HCV PCR		
	CMV PCR		
	HSV PCR		
총 참여기관 수			
총 회원기관 수			46

Table 4. 검사분야별 참여율

검사분야	참여기관수	참여율(%)
유전질환		
유전질환, 혈액암종,		
분자미생물		
유전질환, 분자미생물	5	12.2
혈액암종, 분자미생물	6	14.6
분자미생물	22	53.7
총 참여기관수	41	

2) 검사 종목별 사용 검사방법 현황

각 검사종목별로 사용하는 검사방법을 분류하였다(Table 5). 전년도와 비교하여 전체적으로 모든 분야에 걸쳐 상품화된 제품을 이용하는 경향이 두드러졌으며 결핵균 PCR은 전년도(58.8%) 보다 4개 기관이 증가한 24개 기관(66.7%)에서 상품화된 방법을 사용하였다. 자체적으로 구성한 방법을 이용한 기관에서도 단순 PCR 방법보다는 증폭산물을 검증할 수 있는 nested PCR이나 제한효소처리법을 도입하는 추세임을 추정할 수 있었다. Apo E 유전형검사에서는 전년도의 결과분석지에 권장하였던 제한효소 Afl III와 Hae II 사용법을 사용하는 기관이 2개 기관으로 나타나 매우 고무적이었다.

3) 검사결과의 분석

참여기관과 검사방법에 따라 조금씩 다른 결과가 도출되기는 하였으나 전체적으로 검사결과에 일치성을 보였다. 분자미생물 분야의 관리물질은

국내에서 수집된 미생물을 대상으로 검사의 특이도를 조사한 프로그램인데 참여한 모든 기관에서 100% 일치된 결과를 보였다(Table 8). 유전질환의 DMD/BMD 검사에서는 드물게 국내에서 발견되는 single exon deletion이 보이는 검체를 이용하였는데 10 exons만을 검사하는 기관에서 이를 검출하지 못하였고, 전체적으로는 19개 미만의 exons들을 검사하는 방법으로는 정확한 결손부위를 추정할 수 없는 결과를 보였다(Table 6). 혈액암종의 분자유전검사 결과는 MO-2에서 2개 기관의 결과가 오답을 보였으며(Table 7) 이는 증폭산물의 오염과 관계 있는 것으로 보였다.

4) 염색체검사 신빙도 조사 결과

1999년 7월에 실시된 제 1차 염색체검사 정도관리 검체는 37개 기관의 검사실에 발송하였고, 32개 검사실로부터 결과회신을 받았다. 1999년 12월에 실시된 제 2차 염색체검사 정도관리 검체는 34개 기관의 검사실에 발송되었고 32개 검사실로부터 결과를 회신받았다. 검체별 결과분석 내용은 Table 9-16과 같다.

고찰

1999년도 분자유전검사 분야의 정도관리사업에서는 국내의 분자유전검사 현실이 아직 분자미생물검사 분야에 치중되고 있어 미생물 검사종목을 증설하였다. 유전질환검사나 암종의 분자유전검사는 검사를 실시하고 있는 검사종목의 재조사를 통

Table 5. 각 검사종목의 검사방법별 참여기관수

검사항목	검사방법	참여기관수
DMD/BMD	검사 Exon No. pb, pm, 3, 4, 6, 8, 12, 13, 16, 17, 19, 32, 34, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60 (26 exons) pm, 3, 4, 6, 8, 12, 13, 17, 19, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60 (19 exons) pm, 3, 4, 6, 8, 12, 17, 19, 43, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 60 (17 exons) pm, 3, 6, 13, 43, 47, 49, 50, 52, 60 (10 exons)	1 1 1 1
Apo E genotyping		
Commercial kit		
INNO-LiPA (Innogenetics)	6	
ApoE genotyping kit (제노텍)	1	
In house method		
PCR-restriction enzyme digestion, HhaI	3	
PCR-restriction enzyme digestion, AflIII, HaeII	2	
RNA preparation for molecular oncology		
Commercial kit		
RNAzol B, RNA STAT (Tel-Test)	3	
UltraspecII, RNAsol (Biotecx)	3	
Trizol (Gibco-BRL), Purescript (Gentra), RNaid (제노텍)	3(각 1)	
In house method		
Acid-Guanidium-Phenol-Chloroform 법	4	
M. tuberculosis PCR		
Commercial kit		
Amplicor, Cobas Amplicor (Roche)	15	
Pre-Mix TB (Bioneer)	4	
TB-DNA (BMS), M. tb detecton system (DMS), 제노텍 kit	3(각 1)	
INNO-LiPa (Innogenetics), MBI (Maxin Biotec)	2(각 1)	
In house method		
단순 PCR	5	
Nested PCR	6	
PCR-RE digestion	1	
Hepatitis C virus PCR		
Commercial kit		
Amplicor, Cobas Amplicor (Roche)	14	
Pre-Mix (Bioneer)	6	
GEN-ETI-K DEIA (Sorin), 제노텍 kit	2(각 1)	
In house method		
단순 RT-PCR	2	
RT-PCR 후 nested PCR	10	
CMV, HSV PCR		
Commercial kit		
Pre-Mix (Bioneer)	2	
제노텍 kit	1	
In house method		
단순 PCR	8	
Nested PCR	2	
PCR-restriction enzyme digestion	2	
총 참여기관수		

– 조현찬 외 진단유전학분과 신병도조사 결과보고(1999) –

Table 6. 유전질환의 분자유전검사의 검사방법별 검사결과

검사항목	검사방법	검사결과		참여 기관수
		MG-1	MG-2	
	검사 Exon No.			4
DMD/BMD	26 exons	51	45,46,47,48,49,50,51,52	1
	19 exons	51	45,47,48,49,50,51,52	1
	17 exons	51	47,48,50,51,52	1
	10 exons	No deletion	47,49,50,52	1
Apo E genotyping			MG-4	
Commercial kit				
	INNO-LiPA (Innogenetics)	e4/e4	e2/e2	6
	ApoE genotyping kit (제노텍)	e4/e4	e2/e2	1
In house method				
	PCR-RE, HhaI	e4/e4	e2/e2	3
	PCR-RE, AflIII, HaeII	e4/e4	e2/e2	2

Table 7. 혈액암종의 분자유전검사의 검사종목별 검사결과

검사종목 및 결과	참여기관수		
	MO-1	MO-2	MO-3
Major bcr/abl rearrangement	13		
Positive, b3/a2 type	13	1	
Positive, b2/a2 type		1	12
Negative		10	
무응답		1	1
Minor bcr/abl rearrangement	11		
Positive, e1/a2 type		9	
Negative	7	1	7
무응답	4	1	4
PML/RARA rearrangement	8		
Negative	8	8	8

Table 8. 분자미생물검사의 검사방법별 검사결과

검체	검사종목	검사방법	결과	참여 기관수
MM-1	M. tuberculosis PCR	Table 5. 참조		
MM-2	HCV PCR	Table 5. 참조		
MM-3	CMV PCR	Table 5. 참조		
MM-4	HSV PCR	Table 5. 참조		

Table 9. Results of 99CY-01

Karyotype	Grading				Participants	
	M	S	A	N	No	%
46,XY,dup (16) (q13q24)	1	1	1	1		
46,XY,dup (16) (q21q24)	1	1	2	2		
46,XY,dup (16) (q12q24)	1	1	2	3		
46,XY,dup (16) (q13q23)	1	1	2	2		
46,XY,dup (16) (q12.1q23)	1	1	2	2		
46,XY,dup (16) (q11.2q24)	1	1	3	3		
46,XY,dup (16) (q24q11.1)	1	1	3	3		
46,XY,dup (16) (q21q23) [5]	1	1	2	2		
46,XY,der (16q+)	1	1	3	3		
46,XY,der (16q)	1	1	3	3		
46,XY,add (16) (q24)	1	1	3	3		
46,XY,t(7;16) (q32;q24)	1	1	3	3		
46,XY,dup (7)	1	1	3	3		
46,dup (16) (q12.1q23)	1	3	2	3		
46,XY	1	1	3	3		

* M : Modal chromosome number, S : Sex chromosome designation

A : Recognition of abnormalities, N : Karyotype nomenclature

**□ : Not graded, ① : Good performance,

② : Acceptable performance, ③ : Unacceptable performance

하여 대상 종목을 변경해 가는 것이 필요하다고 판단되었다.

정도관리 검체는 모두 자체방법으로 제조되었으며 동결전조법을 도입하여 보다 안정된 상태로 검체를 운송할 수 있게 되었다고 평가되었다. 정도관리용 검체제조에 있어서 앞으로의 과제는 국내에서 보고되는 결핵균이나 HCV와 같은 미생물 중 빈도가 낮은 아형, 혹은 높은 빈도의 아형을 조사하여 각 검사실에서 시행하는 방법들이 이들을 검출하는데 도움이 되도록 자료를 제공하는 점일 것이다.

검사방법에 있어서는 전년도와 같이 다양한 방법들이 사용되고 있었으나 전체적으로는 한두 가지 검사방법으로 일원화되고 검사결과의 변이가 감소하는 추세를 보였다. 문자유전검사의 정도관리는 최소 검출한도로 희석된 양성검체를 이용하여 핵산의 추출로부터 증폭산물의 검증에 이르기까지 항상 비교 검사를 통하여 이루어진다고 할 수 있다. 잘 알려진 상품화된 방법을 사용한다고 반드시

그 검사실의 정도관리가 잘 유지되고 있는 것은 아니다. 따라서 어떤 방법을 사용하든지 검사 관리자 및 검사자는 각 단계별로 지정된 정도관리 포인트를 정확하게 지켜야 한다는 점이 강조되고 있다. 혈액암종검사의 결과에서 볼 수 있듯이 증폭산물의 오염은 여전히 해결해야 할 문제로 남았다.

한편, 전년도에 비하여 참여를 희망하는 기관이 20% (8개 기관) 증가한 것은 문자유전검사의 이용이 빠르게 확산되고 있는 증거로 평가되었다. 따라서 문자유전검사의 각 단계에서 지켜야하는 정도관리 요체를 정리하고 이를 교육하는 것이 본 진단유전분과의 당면한 과제라고 할 것이다.

두차례에 걸쳐 실시된 염색체검사 정도관리사업에서는 옵셀인쇄가 정착됨에 따라 2차부터는 한번에 5예의 핵형분석용 사진을 보낼 수 있었고, 사진의 질도 양호하여 분석결과도 대체로 만족스러웠다.

99CY-01은 46,XY,dup (16) (q13q24)의 핵형을 갖는 말초혈액이 검체시료였는데, 대부분의 검사실에

Table 10. Results of 99CY-02

Karyotype	Grading	Participants				
		M	S	A	N	
46,X,i(X) (q10) [3]/45,X[2]	1 1 1 1					
45,X[2]/46,X,i(X) (q10) [3]	1 1 1 3					
mos 46,X,i(X) (q10) [3]/45,X[2]	1 1 1 1					
46,X,idic(X) (p11.2) [3]/45,X[2]	1 1 1 1					
46,X,idic(X) (p11) [3]/45,X[2]	1 1 2 2					
46,X,idic(X) (q10) [3]/45,X[2]	1 1 2 3					
45,XO [2]/46,X,idic(X) (p11.2) [3]	1 3 2 3					
46,X,i(q10) [3]/45,X[2]	1 3 3 3					
45,X[2]/46,X,i(X) (q10) [2]/46,XX[1]	1 3 3 3					
45,X[2]/46,X,iso(X) (q10) [3]	1 1 2 3					
45,X[3]/46,XX,i(Xq) [2]	3 3 3 3					
mos 45,X[3]/46,X,i(X) (q10) [2]	3 3 3 3					
45,X[4]/46,X,i(X) (q10) [1]	3 3 3 3					
46,X,i(X) (q10)	3 3 2 3					
46,X,i(Xq) [4]/45,X[1]	3 3 3 3					
46,X,i(Xq10) [3]/45,X[2]	1 1 2 3					
46,XX,i(X) [3]/45,X[2]	1 3 3 3					
46,i(X) (q10) [3]/45,X[2]	1 1 3 3					
45,XX,-8	3 3 3 3					

* M : Modal chromosome number, S : Sex chromosome designation

A : Recognition of abnormalities, N : Karyotype nomenclature

**□ : Not graded, ① : Good performance,
 ② : Acceptable performance, ③ : Unacceptable performance

서 16번 염색체의 중복으로 판정하였으나 일부 검사실에서는 명명법에 오류를 보였다. 즉, ISCN 1995 ideogram에 없는 염색대(band)나 “two-band rule”에서 벗어나는 염색대를 절단점으로 하여 명명법이 틀린 기관이 많았다. 99CY-02는 변이형 Turner 증후군 환자로부터 얻은 말초혈액으로 선천성 성염색체 이상의 모자익형(mosaicism) 명명법을 중점적으로 평가하기 위한 종례였다. 99CY-03은 46,XY,t(11;17) (q23;q21) [4]/46,XY[1]의 핵형을 보이는 골수 검체로, 11번 염색체 장완의 21,22,24,25를 절단지점으로 한 경우 “acceptable”로 평가하였으나, 11q23와 같이 특이유전자가 위치하는 전형적인 염색체 이상일 경우 절단점을 정확하게 표기하도록 권고하고 있다.

한편, 99CY-04는 두 개의 Robertson 전위를 보이는 말초혈액으로 핵형은 44,XY,der(14;21) (q10;

q10)x2였으며 대부분의 기관에서 정확한 명명법을 사용하여 표기하였다. 99CY-05는 Prader-Willi 증후군 환자의 말초혈액 검체로 핵형은 46,XX,del(15) (q11.2q13) 였다. 이 증례에서는 미세결실증후군(microdeletion syndrome)의 검출 여부 및 절단점을 얼마나 정확하게 표기하는가를 중점적으로 평가하고자 하였는데, 32개 기관 중 21개 기관에서 미세결실을 발견하였으나 8개 기관에서는 찾지못하고 정상 핵형으로 판독하였다. 많은 검사실에서는 고정도분염법 하에서 특정 염색체에 초점을 맞추어 미세결실을 검출하는 기술적인 훈련이 필요할 것으로 생각되었다. 99CY-06은 급성백혈병 환자의 골수검체로 핵형의 target value는 46,XY,del(7) (q34),t(15;17) (q22;q11.2) [5]이었지만, 7번 염색체 결손의 검출 및 세포수에 대한 참고기관 및 참여기관 다수의 의견이 일치되지 않아 “not grad-

Table 11. Results of 99CY-03

Karyotype	Grading M S A N	Participants	
		No	%
46,XY,t(11;17) (q23;q21) [4]/46,XY[1]	1 1 1 1		
46,XY,t(11;17) (q23;q21)	1 1 3 3		
46,XY,t(11;17) (q23;q11.2) [4]/46,XY[1]	1 1 2 2		
46,XY,t(11;17) (q23;q25) [4]/46,XY[1]	1 1 3 3		
46,XY[1]/46,XY,t(11;17) (q23;q21) [4]	1 1 1 3		
46,XY,t(11;17) (q25;q24) [4]/46,XY[1]	1 1 3 3		
46,XY,t(11;17) (q25;q22)/-16,+19[4]	1 1 3 3		
46,XY,-16,+19[1]			
46,XY,t(11;17) (q24;q21) [4]/46,XY[1]	1 1 2 2	1	3.1
46,XY,t(11;17) (q23;q25)	1 1 3 3	1	3.1
46,XY,t(11;17) (q25;q22)	1 2 3 3	1	3.1
46,XY,t(11;17) (q23;q22) [4]/46,XY[1]	1 1 2 2	1	3.1
46,XY,t(11;17) (q21;q23)	1 1 3 3	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q21)	1 1 3 3	1	3.1
46,XY,del(17) (q22) [5]	1 1 2 3	1	3.1

* M : Modal chromosome number, S : Sex chromosome designation

A : Recognition of abnormalities, N : Karyotype nomenclature

**□ : Not graded, ① : Good performance,

② : Acceptable performance, ③ : Unacceptable performance

ed”로 평가하였다. 99CY-07은 47,XX,-12, +fis(12) (p10), +fis(12) (q10) [5]의 핵형을 갖는 골수 염색체로, 12번 염색체의 단완과 장완의 각각으로 이루어진 등완염색체(isochromosome)가 동시에 존재할 경우에 사용하는 명명법을 중점적으로 평가하였다. 본 증례의 경우 centric fission(fis)이 가장 적절한 용어이지만 판독자에 따라서는 등완염색체로도 명명할 수 있는 소견이었고, 사소한 명명법 상의 오류가 많아 2개 이상의 오류가 관찰된 경우에 한하여 “unacceptable”로 평가하였다. 99CY-08은 만성 골수성백혈병 환자의 골수검체로서 핵형은 46,XY,t(2;9;22;9) (q31;q34;q11.2;q22) [5]이었다. 4개의 절단 부위를 갖는 복잡형 상반전위형(complex reciprocal translocation)의 검출 및 정확한 명명을 보기 위한 증례로서, 많은 기관에서 절단점은 정확히 기술하였으나 상반전위형임을 검출하지는 못하였다. 본 정도관리사업과 세미나를 통하여 수차례 강조된 바 가장 흔히 관찰되는 명명상의 오류는 ISCN 1995 ideogram에서 관찰되지 않는 15q11,

22q11과 같은 염색대를 절단점으로 기술하거나, 후천성 종양질환의 염색체 이상에서 핵형 뒤 []내에 세포 수를 표기하지 않는 경우 등을 들 수 있었다.

특기할 사항으로는 98년도에 비해 99년의 염색체검사 정도관리 물질은 분열중기 사진의 질적 개선과 함께 보다 많은 증례를 접할 수 있었다는 점이다. 또한 결과요약서에 실제 염색체검사와 같이 각 증례의 간단한 임상정보를 제공함으로써 임상정보에 따른 염색체분석 목표를 유도하고 교육적인 효과를 제고한 점도 긍정적인 평가였다.

한편, 1999년 12월에 세포유전학 검사실 실태 파악을 위한 제 2차 설문조사도 병행했는데, 발송된 34개 기관 중 29개 기관에서만 회신을 받았다. 설문조사 결과를 요약하면 29개 기관 중 26개 기관에서 세포유전학 업무를 임상병리과에서 담당하고 있었으며, 검사자 수는 담당의사가 평균 1.2명, 임상병리사 및 연구원이 평균 2.4명이었다. 대부분의 기관에서 말초혈액, 골수, 양수 검체의 염색체검사

Table 12. Results of 99CY-04

Karyotype	Grading M S A N	Participants	
		No	%
44,XY,der(14;21)(q10;q10)x2	1 1 1 1		
44,XY,der(14;21)(q10;q10),der(14;21)(q10;q10)	1 1 1 2		
44,XY,rob(14;21)(q10;q10)x2	1 1 1 2		
44,XY,der(14;21)(q10q10)x2,-22x2	1 1 3 3		
44,XY,der(14;21)x2	1 1 3 3		
44,XY,-14,-21,der(14)der(21)[5]	1 1 3 3		
44,XY,t(14;21)(p10;p10)	1 1 3 3		
44,XY,t(14;21)x2	1 1 3 3		
44,XY,-14,-21,+t(14;21)(q10;q10)x2	1 1 3 3		

* M : Modal chromosome number, S : Sex chromosome designation

A : Recognition of abnormalities, N : Karyotype nomenclature

** : Not graded, ① : Good performance,
 ② : Acceptable performance, ③ : Unacceptable performance

Table 13. Results of 99CY-05

Karyotype	Grading M S A N	Participants	
		No	%
46,XX,del(15)(q11.2q13)	1 1 1 1		28.1
46,XX,del(15)(q11.2q12)	1 1 2 2		15.6
46,XX,del(15)(q11.1q13)	1 1 2 2		3.1
46,XX,del(15)(q11q13)	1 1 2 3		12.5
46,XX,del(15)(q12q12)	1 1 2 2		3.1
46,XX,del(15)(q11;q13)	1 1 2 3		3.1
46,XX,dup(15)(q11.2q13)	1 1 3 3		3.1
46,XX,dup(15)(q11q13)	1 1 3 3		3.1
46,XX,t(X;5)(p10p10)	1 1 3 3		3.1
46,XX	1 1 3 3		18.8
46,XX[5]	1 1 3 3		6.3

* M : Modal chromosome number, S : Sex chromosome designation

A : Recognition of abnormalities, N : Karyotype nomenclature

** : Not graded, ① : Good performance,
 ② : Acceptable performance, ③ : Unacceptable performance*

를 실시하고 있었으며, 11개 기관에서 융모막, 제 대혈액, 취약성(Fragile) X 증후군에 대한 검사를 시행하고 있었다. 그 이외에 FISH, 염색체불안정증 후군(chromosome instability syndrome), 미세결실 증후군 진단을 위한 고정도분염법, 고형종양의 염색체분석검사 등은 10개 이하의 소수 기관에서만

실시되고 있었다. 29개 기관 중 21개 기관에서 자동핵형분석 장비를 구비하고 있었으며, 검체 접수부터 결과 보고까지 소요되는 시간은 말초혈액의 경우 평균 12일, 골수는 평균 15일, 양수는 15.4일로 조사되었다.

Table 14. Results of 99CY-06

Karyotype	Grading M S A N	Participants	
		No	%
46,XY,del(7) (q34),t(15;17) (q22;q11.2) [5]	1 1 1 0	1	3.1
46,XY,del(7) (q36),t(15;17) (q22;q11.2) [5]	1 1 2 0	1	3.1
46,XY,del(7) (q34),t(15;17) (q22;q11-21)	1 1 2 0	2	6.3
46,XY,t(15;17) (q22;q12) [3]/46,idem,del(7) (q35) [2]	1 1 2 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q11.2) [3]/46,idem,del(7) (q36) [2]	1 1 2 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q25;q22) [3]/	1 1 3 0	1	3.1
46,XY,del(7) (q34),t(15;17) (q25;q22) [2]	1 1 3 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q11) [2]/	1 1 2 0	1	3.1
46,XY,del(7) (q36),t(15;17) (q22;q11) [3]	1 1 2 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q12) [4]/	1 1 2 0	1	3.1
46,XY,del(7) (q34),t(15;17) (q22;q12) [1]	1 1 2 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q12) [1]/46,idem,del(7) (q34) [4]	1 1 2 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q12) [5]	1 1 3 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q12)	1 1 3 0	2	6.3
46,XY,t(15;17) (q22;q21) [5]	1 1 3 0	5	15.6
46,XY,t(15;17) (q22;q21)	1 1 3 0	4	12.5
46,XY,t(15;17) (q22;q11.2?)	1 1 3 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q11) [5]	1 1 3 0	2	6.3
46,XY,t(15;17) (q26;q22)	1 1 3 0	1	3.1
46,XY,t(15;17) (q22;q11)	1 1 3 0	4	12.5
46,XY,del(17) (q23)	1 1 3 0	1	3.1
46,XY,t(10;17) (q26;q23)	1 1 3 0	1	3.1

* M : Modal chromosome number, S : Sex chromosome designation

A : Recognition of abnormalities, N : Karyotype nomenclature

** : Not graded, ① : Good performance,
 ② : Acceptable performance, ③ : Unacceptable performance

결론 및 요약

1999년도 분자유전검사의 외부정도관리사업에는 총 46개 기관이 참여하였으며 9개 검사종목을 대상으로 실시되었다. 분자미생물검사 분야에서는 정답율이 100%의 우수한 성적을 보였지만, 검사방법이 보다 복잡한 암종 및 유전질환검사에서는 일부 오답이 발견되었다. 유전질환의 분자유전검사는 다빈도 검사종목을 조사하여 종목을 다양화할 필요가 있다고 판단되었다. 검사방법들은 점차 일원화되고 있었으나 지속적인 정도관리를 유지하기 위

한 정도관리지침이 필요하다고 판단되었다.

세포유전학 검사분야인 염색체검사 신빙도 조사는 1999년에 두 차례에 걸쳐 총 8 종례에 대하여 실시되었다. 특히 1999년 정도관리 물질에는 미세 결실증후군, 복잡한 종양세포의 핵형분석 및 검사실에서 흔히 접할 수 없는 드문 종례 등을 포함시킴으로써 다양한 적응증, 임상적 의의 및 명명법에 대한 교육이 동시에 이루어지도록 노력하였다. 그 결과 다수의 검사실에서 양호한 결과를 보여주었으나, 아직까지 명명법상의 오류가 여러 검사실에서 관찰되었으며, 특히 소수기관에서는 염색체 이상의 검출이 정확하게 이루어지지 않는 등 문제점

Table 15. Results of 99CY-07

Karyotype	Grading M S A N	Participants	
		No	%
47,XX,-12,+fis(12)(p10),+fis(12)(q10)[5]	1 1 1 1	6	18.8
47,XX,-12,+fis(12)(p10),+fis(12)(q10)	1 1 1 2	5	15.6
47,XX,+12,i(12)(p10),i(12)(q10)[5]	1 1 2 2	2	6.3
47,XX,-12,+i(12)(p10),+i(12)(q10)[5]	1 1 2 2	1	3.1
47,XX,+12,i(12)(p10),i(12)(q10)[5] or 47,XX,+i(12)(p10),i(12)(q10)[5]	1 1 2 2	1	3.1
47,XX,+12,i(12)(p10),i(12)(q10)	1 1 2 2	1	3.1
47,XX,i(12)(q10),+i(12)(p10)[5]	1 1 2 2	1	3.1
47,XX,+12,i(12)(p10)i(12)(q10)	1 1 2 3	1	3.1
47,XX,-12,+i(12)(p10),+i(12)(q10)	1 1 2 2	2	6.3
47,XX,+i(12)(p10),+i(12)(q10),-12	1 1 2 3	1	3.1
47,XX,i(12)(q10)i(12)(p10),+12[5]	1 1 2 3	1	3.1
47,XX,i(12)(q10),i(12)(p10)	1 1 3 3	1	3.1
47,XX,+12,der(12;12)(p10;p10)[5]	1 1 3 3	1	3.1
47,XX,+12,t(12;12)(p10;p10)[5]	1 1 2 3	1	3.1
47,XX,+12,t(12;12)(p10;p10)	1 1 2 3	1	3.1
47,XX,+12,idic(12)(q11),idic(12)(p11)	1 1 3 3	1	3.1
47,XX,+12,i(12p)[5]	1 1 3 3	1	3.1
47,XX,i(12)(p11.2),i(12)(q12)[4]/48,XX,i(12)(p11.2),i(12)(q12),+mar[1]	1 1 3 3	1	3.1
47,XX,i(12)(q10),+i(21)(q10)	1 1 3 3	1	3.1
47,XX,i(12)(q10),+21,der(21;21)(q10;q10)	1 1 3 3	1	3.1
48,XY,+1,der(21;21)(q10;q10)	1 1 3 3	1	3.1

* M : Modal chromosome number, S : Sex chromosome designation

A : Recognition of abnormalities, N : Karyotype nomenclature

**□ : Not graded, ① : Good performance,

② : Acceptable performance, ③ : Unacceptable performance

이 발견되었다. 이러한 문제점을 해결하기 위한 검사자의 재교육 및 정도관리 등 염색체검사실의 질적 향상에 본 프로그램의 결과분석이 기초자료로서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

감사의 글

염색체검사와 분자유전검사의 정도관리사업은 각각 삼성서울병원 세포유전학검사실(김선희 교수, 이경아 전임의)과 서울대학교병원 진단유전검사실(박성섭 교수, 주세익 선생님)의 주관하에 시행되었습니다. 검체준비와 결과분석을 위해 주말과 휴일에도 수고해 주신 두 기관의 관계자 여러분께도 심심한 감사의 뜻을 표합니다.

참 고 문 헌

1. 조현찬, 김선희, 박성섭, 윤혜령, 김의종, 박숙자, 박종우, 서순팔, 송경순, 이유경, 전효진, 지현숙. 진단유전학검사 신빙도조사 결과보고(1997). 임상 병리와 정도관리 1998;20(1):147-153
2. 조현찬, 김선희, 박성섭, 윤혜령, 김의종, 박숙자, 박종우, 서순팔, 송경순, 이유경, 전효진, 주세익, 지현숙. 진단유전학검사 신빙도조사 결과보고 (1998). 임상병리와 정도관리 1999;21(1): 147-158
3. 박성섭. 분자유전검사의 정도관리 사업전망. 임상병리와 정도관리 1997;19: 377-383

Table 16. Results of 99CY-08

Karyotype	Grading M S A N	Participants	
		No	%
46,XY,t(2;9;22;9) (q31;q34;q11.2;q22) [5]	1 1 1 1	15.6	
46,XY,t(2;9;22;9) (q31;q34;q11.2;q22)	1 1 1 2	3.1	
46,XY,t(2;9;22;9) (q32;q34;q11;q22) [5]	1 1 2 3	3.1	
46,XY,t(2;9;22;9) (q31;q34;q11;q22)	1 1 2 3	3.1	
46,XY,t(2;9;22;9) (q31;q34;q11;q22)	1 1 2 3	3.1	
46,XY,t(2;9;22;9) (q21;q34;q11;q22) [5]	1 1 2 3	3.1	
46,XY,t(9;2;9;22) (q22;q32;q34;q11.2) [5]	1 1 2 3	3.1	
46,XY,t(2;9;22) (q32;q34;q11.2).del(9) (q22q34)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(2;9;22) (q37;q34;q11),del(9) (q22)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(2;9;9;22) (q31;q22;q34;q11.2) [5]	1 1 3 3	6.3	
46,XY,t(2;9;9;22) (q31;q13;q32q34;q11.2) [5]	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(2;9;9) (q31;q34;q22)	1 1 3 3	6.3	
46,XY,t(2;9;9) (q22;q34;q31)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,del(9) (q22),t(2;9;22) (q32;q34;q11)	1 1 3 3	3.1	
46,XX,t(9;9;22) (q22;q34;q11)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(9;9;22) (q34.1;q22;q11.2)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(9;9;22) (q21.1;q34;q11)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(9;2;9) (q22.3;q31;q34)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(9;22;9) (q34;q11;q22)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(2;9) (q32;q33),del(9) (q13q32),del(22) (q11)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(2;9;22) (q34;q34;q11) [5]	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(9;22) (q34;q11) [4]/45,Y,-X,t(9;22) (q34;q11) [1]	1 1 3 3	3.1	
46,XY,der(9)ins(9;9) (q34;q22q33)t(9;22) (q34;q11.2), der(9)ins(9;9),der(22)t(9;22)	1 1 3 3	3.1	
46,XY,t(9;22) (q34;q11) [5]	1 1 3 3	1	3.1
46,XY,t(9;9) (q22;qter)	1 1 3 3	1	3.1
46,XY,der(2)t(2;9;9) (q31;q22;q34),der(9)del(9) (q22), t(2;9;22) (q31;22;11).der(9)t(2;9),der(22)t(9;22) [5]	1 1 3 3	1	3.1

* M : Modal chromosome number, S : Sex chromosome designation

A : Recognition of abnormalities, N : Karyotype nomenclature

** : Not graded, **[1]** : Good performance,
[2] : Acceptable performance, **[3]** : Unacceptable performance

4. ISCN(1995) : An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Mitelman F (ed) ;S. Karger, Basel, 1995

5. ACMG/CAP Cytogenetics Survey: Participant summary