

간세포암 환자에서 Bleomycin에 대한 염색체 감수성의 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실, 치료방사선학교실*

김경철 · 한광협 · 성진실* · 박효진 · 정준표 · 이관식 · 전재윤 · 문영명 · 박인서

= Abstract =

Chromosomal Sensitivity to Bleomycin in Hepatocellular Carcinoma Patients

Kyung Chul Kim, M.D., Kwang Hyub Han, M.D., Jin Sil Seong, M.D.,* Hyo Jin Park, M.D.,
Jun Pyo Chung, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., Chae Yoon Chon, M.D.,
Young Myoung Moon, M.D. and In Suh Park, M.D.

Department of Internal Medicine and Therapeutic Radiology,* Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Backgrounds/Aims: There are interindividual differences, genetically determined, in susceptibility to cancer and such variable susceptibility may reflect individual variation in DNA repair capability. A cytogenetic assay, so-called mutagen sensitivity assay, has been developed in which *in vitro* bleomycin-induced chromosome breaks provide indirect measure of such repair. By assessing mutagen sensitivity in patients with chronic liver disease (CLD) and hepatocellular carcinoma (HCC), we explored the possibility of interindividual differences in chromosomal susceptibility to mutagen and evaluated the significance of mutagen sensitivity in patients with HCC. **Methods:** Lymphocytes from 14 patients with CLD and 21 patients with HCC were cultured *in vitro* and challenged with bleomycin. Chromosomal damage was quantified by scoring chromatid breaks of 100 metaphase cells. **Results:** Chromosomal sensitivity to bleomycin varied interindividually in both patients with CLD and HCC, the number of bleomycin-induced chromatid breaks per cell (b/c) ranging from 0.2 to 0.6. The mean b/c value showed no significant difference between the two groups (0.37 ± 0.06 in CLD vs 0.43 ± 0.07 in HCC). However, the distributional profiles of b/c differed significantly between the two groups, the frequency of subjects with a b/c value of >0.4 being significantly higher in HCC patients than CLD patients (61.8% vs 28.5%, $p < 0.05$). Bleomycin sensitivity in HCC patients was influenced by patient's age and family history of the disease ($p < 0.05$), but not by alcohol or smoking history and sex. The patients of HCC with young age onset or with a positive family history responded with a relatively higher degree of b/c value. **Conclusions:** We could observe interindividual differences in sensitivity to bleomycin-induced chromosomal damage and that bleomycin-sensitive subjects were more common in HCC patients than CLD patients, especially in those with young age or who had a family history of HCC. These findings suggest that bleomycin-induced chromosomal sensitivity may serve as an indicator of genetic susceptibility to the development of HCC. (Korean J Gastroenterol 1996; 28:382 - 390)

Key Words: Cancer susceptibility, Mutagen sensitivity, Hepatocellular carcinoma

접수: 1996년 2월 14일, 승인: 1996년 3월 16일

연락처: 김경철, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 내과

본 논문의 요지는 1995년도 제 34차 대한소화기학회 추계학술대회에서 발표 되었음.

서 론

발암의 원인은 크게 환경적인 요인과 유전적인 요인으로 대별될 수 있다. 암이 호발될 수 있는 개인의 유전적 소인을 개체마다 지닌 고유한 변이소 감수성 (mutagen sensitivity)¹의 측면에서 설명하는 새로운 개념이 보고되었다. 즉 특정한 발암인자에 대한 개인의 감수성은 개체간에 차이가 있는 것으로 밝혀져 있는데, 이러한 차이는 유전적으로 결정되는 성향이 있으며 개체간의 DNA 복구능력의 차이를 반영할 수 있다고 보고하고 있다.^{2,4} 이러한 개인의 DNA 복구능력을 간접적으로 평가하는 *in vitro* 세포유전학적 분석방법⁵이 개발되었는데, 소위 mutagen sensitivity assay로 알려져 있다. 환자의 말초 림프구를 시험관내에서 bleomycin에 노출시킨후 인위적으로 초래된 염색체 손상을 정량적으로 측정하여 비교분석하는 방법이다.

간세포암(이하 간암으로 약함)의 원인으로는 현재까지 B형 간염 바이러스(이하 HBV로 약함)가 가장 중요한 원인 인자로 간주되고 있으나^{6,7} HBV감염환자에서 간암이 호발되는데 관여할 수 있는 유전적 소인에 대해서는 밝혀진 바 없다. 이에 저자들은 개체마다 다른 변이소 감수성의 차이를 규명하고 HBV감염환자에서 간암이 호발될 수 있는 개인의 유전적 소인을 변이소 감수성의 측면으로 평가하고자 만성간질환자와 간암환자를 대상으로 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년 9월부터 1995년 1월까지 연세대학교 세브란스병원 외래를 방문한 환자중 간암 21명, 만성간질환 14명을 대상으로 하였다. 간암환자군 21예중 18예에서 HBsAg 양성이었으며, 평균 연령은 51세, 남녀비는 20:1 이었다. 만성간질환자군 14예중 11예는 간경변증, 3예는 만성간염 이었으며, 8예에서 HBsAg 양성 이었다. 평균 연령은 46세 이었으며, 남녀비는 11:3 이었다. 양군간에 임상적 및 혈청학적

Table 1. Clinical and Serologic Features of the Subjects

	Chronic liver disease Hepatocellular ca.	
	(n=14)	(n=21)
Age(Range)	46.0±12.9(21~63)	51.0±12.2(21~71)
Sex(M/F)	1/3	20/1
HBsAg(+)	8	16
Anti-HCV(+)	3	2
HBsAg(+)/ Anti-HCV(+)	0	2
HBsAg(-)/ Anti-HCV(-)	3	1

양상의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 방 법

Hsu 등⁸에 의해 개발되고 수정된 mutagen sensitivity assay 방법에 준하여 시행하였다.

1) 말초혈액 채취 및 혈액배양

대상환자에서 전혈을 채취한 후 각 시험관에 전혈 1 ml와 배지(RPMI-1640) 5 ml씩 나누어 담고 일정 습도 및 37℃로 유지되는 5%CO₂의 세포배양기에 72시간동안 배양을 하였다.

2) Bleomycin 처리 및 세포 수집(cell harvest) 과정

각 대상환자의 표본을 시험변이소(test mutagen)로 사용되는 bleomycin을 처리하는 표본과 처리하지 않는 대조표본으로 나누어 시행하였다. Bleomycin을 처리하는 표본에서는 bleomycin(Nippon Kayaka, Tokyo, Japan)을 최종농도가 30 µg/ml로 되도록 각 시험관에 첨가한 후 2시간 동안 반응시켰으며, 세포 분열을 중단시키기 위해 0.02 µg/ml의 Colcemid (Gibco, Grand Island, NY)를 첨가하여 1시간 동안 반응시켰다. 1%구연산나트륨 10 ml를 첨가하여 20분간 반응시킨 후, 메탄올과 방초산을 3:1로 섞은 용액(Carnoy 용액)을 실험 직전에 준비하여 이것으로 세포를 고정시킨 후 물에 적신 유리 슬라이드에 도말하고 공기 중에서 건조시킨 다음 2% Giemsa액 (Gurr, U.K.)으로 염색하였다. 대조표본은 beomycin에 관계 없는 자연적 염색체 손상을 비교하기 위한 표본이며, bleomycin 첨가과정을 제외하고는 동일한

Fig. 1. Metaphase spread of a lymphocyte after bleomycin treatment showing chromatid breaks(white arrows) and gap(black arrow).

Table 2. Spontaneous Chromatid Breaks

	Chronic liver disease (n=14)	Hepatocellular ca. (n=21)
Mean b/c	0.136 ± 0.025	0.138 ± 0.031
Range	0.08 ~ 0.19	0.08 ~ 0.18

b/c: chromatid breaks per cell

과정을 거쳤다.

3) 분열 중기 염색체 검사

염색한 슬라이드는 각 실험군 마다 이배체의 분열 중기 세포(림프구) 100개씩 광학현미경하에서 1,000 배로 검색하였다. 100개의 세포에서 관찰된 염색분체 파손(chromatid break)의 전체 갯수는 한 세포당 발생한 염색분체의 갯수(number of chromatid breaks per cell; b/c)로 환산하여 본 연구의 비교지표로 사용하였다. 염색체 손상 중 break와 gap의 구분이 애매한 경우에는 Chantham Barrs Inn회의⁹에서 추천한 방식을 따라 염색분체 두께보다 잘려진 조각의 떨어진 간격이 더 긴 경우를 break로 간주하였고 동염색분체의 절단은 1개의 break로 간주하였다(Fig. 1). 염색체 판독시 발생할 수 있는 주관적 편견을 방지하고자 각 표본에 대한 사전 정보가 없는 맹검법(blind test)으로 염색체 검사를 시행하였다.

4) 통계 분석

모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계적 분석은 독립적인 두표본 t-검정, 카이제곱 검정 및 다중회귀분석(multiple regression analysis)을 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 자연적 염색체 손상

시험변이소인 bleomycin를 처치하지 않은 표본에서 자연적으로 발생하는 염색체 손상의 빈도는 각 대상마다 유사하였고, b/c값의 범위가 0.08에서 0.19로 손상 정도가 경미하였다. 평균 b/c값은 만성간질 환군과 간암군에서 각각 0.136±0.025와 0.138±0.031로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

2. Bleomycin에 의한 염색체 손상

Bleomycin 처리후의 염색체 손상의 정도는 양군 모두에서 각 대상마다 차이가 있었으며, b/c값은 0.23에서 0.53까지의 범위로 다양하게 측정되었다. 평균 b/c값은 만성간질환군과 간암군에서 각각 0.37±0.06와 0.43±0.07로 간암군에서 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(Table 3). 양군의 b/c값의 분포 양

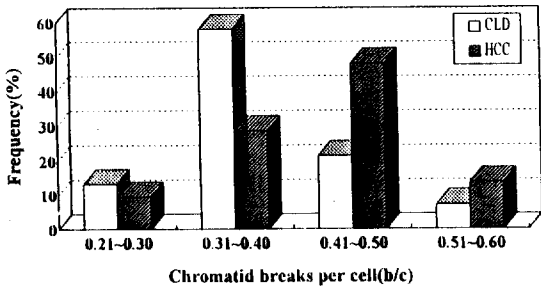


Fig. 2. Distribution of bleomycin-induced chromatid breaks in patients with chronic liver disease (CLD) and hepatocellular carcinoma (HCC).

Table 3. Bleomycin-induced Chromatid Breaks

	Chronic liver disease (n=14)	Hepatocellular ca. (n=21)
Mean b/c	0.37 ± 0.06	0.43 ± 0.07
Range	0.23 ~ 0.51	0.27 ~ 0.53
b/c > 0.4	28.5%	61.8%*

*p < 0.05 vs. chronic liver disease

Table 4. Factors Affecting b/c Value in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Variables	Category	Coefficient	p-value
Age	<40 vs ≥40	-0.077233	0.0314
FHx	(+) vs (-)	-0.073899	0.0384
Alcohol	(+) vs (-)	0.058889	0.1520
Smoking	(+) vs (-)	0.021458	0.5772
Sex	F vs M	-0.103899	0.1783

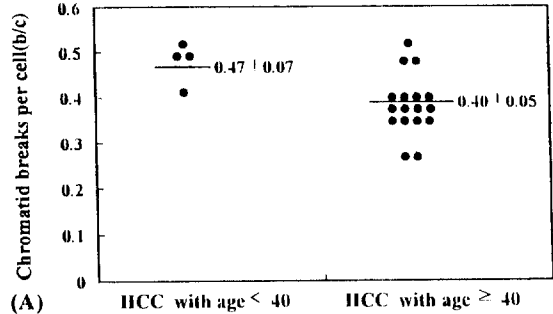
By multiple regression analysis (r²=0.41746)

FHx: Family history of hepatocellular ca.

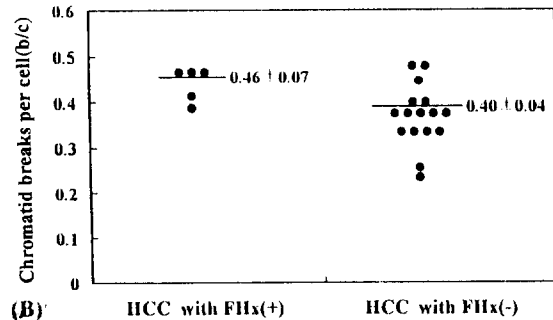
상을 비교한 결과, 높은 b/c값의 범주에 간암군이 많이 분포하는 경향을 보였으며 (Fig. 2), b/c값이 0.4 이상인 경우는 간암군이 61.8%, 만성간질환군이 28.5%로 유의한 차이가 있었다 (p < 0.05) (Table 3).

3. 염색체 손상에 영향을 미치는 인자

간암군 환자들에 있어서 bleomycin에 의한 염색체 손상, 즉 b/c값, 에 영향을 미칠수 있는 인자들을 multiple regression analysis로 분석하였다. b/c값에



(A)



(B)

Fig. 3. Comparison of chromatid breaks in patients with hepatocellular carcinoma according to age (A) and the presence of family history of the disease (B). HCC, hepatocellular carcinoma; FHx, family history.

독립적으로 영향을 미치는 인자로는 연령 및 간암의 가족력 유무가 유의 하였으며 (p < 0.05), 음주력, 흡연력 및 성별에 따른 유의한 차이는 없었다 (Table 4). 환자의 연령이 40세 미만인 약년형 간암 환자와 간암의 가족력이 있는 환자에서 상대적으로 높은 b/c값을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3).

고 찰

흡연과 폐암의 역학적인 관계에서도 흔히 관찰할 수 있듯이, 동일한 환경의 발암인자 (carcinogen)에 노출 되었다 하더라도 암의 발병은 노출된 집단의 단지 일부에 국한된다. 따라서 암의 발병에 대한 개인의 감수성은 개인마다 차이가 있음을 알 수 있으며, 발암기전을 이해하기 위해서는 발암인자에 대응하는 개개의 숙주적 인자 (host factor)도 반드시 고려해야 할 것이다. 이러한 숙주적 인자들 중 하나로 "염색체 불안정성 (chromosomal instability)"의 요인

이 인식되고 있다. 염색체의 취약성(chromosomal fragility)과 암의 호발이 특징으로 알려진, 블루움 증후군(Bloom's syndrome),¹⁰ 혈관확장성 운동실조증(ataxia telangiectasia)^{11,12} 및 색소성 건피증(xeroderma pigmentosa)¹³ 등과 같은 소위 염색체 파손 증후군(chromosome-breakage syndrome)은 발생빈도는 드문 질환이지만 염색체 불안정성과 암의 발병간의 밀접한 관계에 대하여 많은 것을 시사해 주고 있다. Hsu 등¹은 이러한 염색체 불안정성이 일부 특수한 질환에 국한되는 현상이 아니고 유전학적 다형성(genetic pleomorphism)의 이론에 근거하는, 정도의 차이는 있지만 모든 개체에 다양하게 존재하는 현상으로 인식하는 새로운 개념으로 발전시켰다. 소위 변이소 감수성으로 알려진 이 개념에 의하면, 개인의 변이소에 의한 염색체 변이유발 정도를 시험관내에서 측정 가능하며, 측정된 변이소 감수성은 개인의 DNA 복구능력을 간접적으로 대변하며 개인의 암의 발병에 대한 감수성을 반영한다는 것이다.^{2,4}

간암의 원인으로는 현재까지 HBV가 가장 중요한 원인 인자로 간주되고 있으며, 그 인과관계를 제시하는 역학적인 증거와 분자생물학적인 증거들이 이미 잘 알려져 있다.^{6,7} 성인에서 HBV에 감염되는 경우 약 10% 미만에서 만성 간질환으로 이환되며, 이런 만성 간질환 중에서 일부는 간암으로 진행됨이 알려져 있다.^{14,15} HBV에 의한 간암의 발병기전은 분자학 수준에서 아직 정확하게 밝혀지지 않았으나, 바이러스 지놈(genome)과 숙주 지놈의 통합(integration) 및 숙주 유전자의 다단계 변이과정(multistep mutagenesis)이 관여할 것으로 현재 추정되고 있다.^{7,16,17} 실제로 간암의 발병에 관여하는 유전자 변이에 대한 연구도 최근 보고되고 있다.^{18,19} 그러나 HBV 감염의 단지 일부만이 간암으로 진행되므로 인체는 HBV라는 발암인자에 대해 개체마다 다르게 반응하는 것을 알 수 있으며, 현재 밝혀진 바는 없지만, 간암 발병에 관여하는 숙주적 요인이 있음을 가정할 수 있다. 따라서 개인의 변이소에 대한 감수성을 추정하는 방법은 이와같은 숙주적 인자의 하나를 평가하는 방법으로 고려될 수 있을 것이다. 이러한 가정하에 본 연구를 시행하였으며, 간암군의 대조군으로는 HBV라는 환경인자에 유사하게 노출된 만성

간질환군을 간암군에 대한 비암대조군으로 설정 하였다

Hsu 등⁸에 의해 bleomycin을 이용한 변이소 감수성 연구에 대한 표준화된 분석방법이 소개되기 전까지는 여러 종류의 시험변이소(gentian violet, triethylenemelamine 등)로 시행한 변이소 감수성검사가 산발적으로 보고 되었다.^{5,20} Bleomycin이 시험변이소로 적합한 이유는 짧은 시간의 노출에도 불구하고 분열 중기 염색체의 염색분체 파손(chromatid breaks)을 많이 초래하고 이러한 파손은 염색체를 따라 임의로 골고루 분포한다는 것이다.^{21,22} Bleomycin에 의한 염색체 손상 기전은 아직 불분명 하지만, bleomycin이 제일철 이온(ferrous ion)과 산소 분자와 복합체를 형성하여 한 가닥 또는 두 가닥으로 DNA 파손(single-strand and double-strand DNA breaks)을 일으키는 것으로 보고되고 있다.^{23,26} Bleomycin에 의한 DNA 손상의 복구에 관여하는 효소계에 대한 정확한 정보는 아직 없지만, 최종 단계에서 DNA polymerase α 가 관여할 것으로 보고되고 있다.^{26,27}

최근 수년 사이에 보고된 연구결과^{1,8,28,29}에 의하면 변이소 감수성은 다음과 같은 성향을 갖고 있는 인자로 집약된다: ① Bleomycin에 의한 인체의 염색체 반응양상은 일률적이지 않으며, 저항성 있는 개체로부터 과민한 개체까지 서로 다른 등급으로 다양하게 관찰되며, ② 한 개인에 있어서는 반복 측정에도 불구하고 일정한 양상을 보이는 일종의 체질적인 요인이며, ③ 정상대조군의 분포에서 약 37%가 bleomycin에 예민(25%) 또는 과민한 개체(12%)로 분류되며, 이러한 개체들이 암의 발병 위험률이 높으며, ④ 이러한 발병 위험률은 외부환경에 노출되는 장기(소화계, 호흡계, 피부계 등)의 암 일수록 더 치명적이다. 흡연과 연관된 상부 소화기 또는 호흡기 암의 발병에서 변이소 감수성의 역할에 대한 유의한 결과들이 많이 보고되고 있으며,^{8,30,31} 특히 두경부암에서는 독립적인 위험요인으로 그 의의를 보고하고 있다.³² 현재까지 국내의 문헌상 간암환자에서의 변이소 감수성에 대한 연구는 없었으나, 본 연구결과에 의하면 간암의 발병에서도 숙주적 인자로서의 변이소 감수성의 의의를 시사해 주고 있다. 본 연구의 암군과 비암대조군의 bleomycin 감수성의 전체적인 경향은

기존의 국외 보고와 유사하였으나 b/c의 절대값은 다소 상이 하였다. 본 연구의 b/c값의 분포 폭이 상대적으로 좁았으며 평균값도 낮게 측정되었는데, 이러한 결과는 본 연구가 상대적으로 적은 수의 대상으로 이루어진 것에 기인할 수 있으며 실험실간 오차(interlaboratory difference)도 고려해야 할 것이다.

변이소 감수성은 유전적인 성향의 인자라는 가정 하에 시작된 개념으로 현재 이를 뒷받침하는 다수의 연구결과가 보고되고 있는데, 가계분석(pedigree analysis), 쌍생아 및 암의 가족력에 근거한 연구들이다.^{5,8,33,34} 본 연구에서도 간암의 가족력이 있는 개체들의 대부분이 bleomycin에 예민하였던 것으로 관찰되었는데, 이러한 대상들에서 가계분석이 필요하리라 생각된다. 최근에는 전향적인 연구도 진행되어, 일차적으로 암이 발병된 환자를 추적관찰하여 이차적으로 발생하는 다발성 중복암의 발병 위험률을 변이소 감수성의 측면에서 평가하고 있다.³⁵⁻³⁷

본 연구는 만성간질환군과 간암군을 대상으로한 변이소 감수성의 예비적인 연구로서, 간암환자에서 비암대조군에 비해 bleomycin에 예민한 개체가 상대적으로 많이 분포하는 경향을 알 수 있었으며, 간암이 발병하는데 변이소 감수성이 숙주적 요인의 하나로서 관여할 수 있다고 생각된다. 그러나 본 연구의 자료가 일반모집단을 대변하기에는 한계가 있으므로, 임상적 유용성을 논하기 위해서는 향후 보다 많은 정상대조군과 간암군에 대한 연구가 선행되어야 하리라 생각된다. 이와 같은 연구가 계속 진행된다면, 현재 간암발생의 위험군으로 인식되는 일련의 임상적 지표(간경변증 등) 외에 새로운 지표로 변이소 감수성이 추가되어 고위험군을 더욱 선별하는데 유용할 것이고, 이렇게 선별된 고위험군을 대상으로 암의 조기발견을 위한 노력이 집중되어야 할 것이다. 실제로 본 연구에서 약년형간암 환자들중에서 간경변증은 없이 bleomycin에는 아주 예민한 경향을 보인 환자들이 관찰 되었는데, 간암 발병에서 현재 알려진 위험요인 외에 또하나의 독립적인 요인으로 변이소 감수성이 관여할 수 있음을 시사해주고 있으며 이에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다. 비록 초보적이고 시험관내 단계이지만 현재 국외에서 bleomycin에 의한 변이유발을 방어할 수 있는 약물

또는 식이 요인에 대한 연구도 진행중이며, 아세틸시스틴,³⁸ 아스코르빈산^{38,39} 및 시스-레티노익산⁴⁰의 방어효과에 대한 보고도 하고 있다. 생체내 효과가 증명된다면 암의 예방차원에서 변이소 감수성의 임상적 유용성도 기대할 수 있을 것이다. 실제로 변이소 감수성 분석의 궁극적인 연구목적은 이 분석을 통한 발암의 고위험군을 선별하고 현재 연구중인 변이유발 방어인자를 통해 발암과정을 조절(modulation)하는 것이라고 보고하고 있다.^{28,29}

본 연구는 HBV에 의한 간암발병에 관여 할 수 있는 숙주적 인자, 그 중에서도 유전적 소인을 변이소에 대한 염색체 감수성으로 평가하였는데, 인체세포계의 변이소에 대한 반응을 추정하기 위한 접근 방법은 본 연구와 같은 염색체 이상을 산출하는 방법 외에 유전자 변이를 산출하는 방법도 가능하다. 그러나 유전자 변이를 정량화하는 분자생물학적인 방법은 고도의 장비와 장시간의 투자가 요구되므로 집단 선별검사로는 현재 부적절하다. 이에 반해 염색체 파손(chromosomal breaks)의 정량화하는 방법은 비교적 용이한 방법으로, 이 방법에 의한 변이소 감수성 분석은 간암이 호발될 수 있는 개인의 숙주적 인자를 선별하는데 유용할 것으로 기대된다.

요 약

목적: 암이 호발될 수 있는 개인의 유전적 소인을 개체마다 지닌 고유한 변이소 감수성으로 평가하는 새로운 개념이 보고되었다. 간암의 원인으로는 현재까지 HBV가 가장 중요한 원인 인자로 간주되고 있으나 HBV감염환자에서 간암으로 발병하는데 관여하는 숙주적 인자에 대해서는 밝혀진 바 없다. 이에 저자들은 간암이 호발될 수 있는 개인의 유전적 소인을 변이소 감수성의 측면으로 평가하고자 하였다.

대상 및 방법: 만성간질환군 14예와 간암군 21예를 대상으로 말초혈액을 배양하여 bleomycin을 처리한 후 림프구의 분열 중기 염색체 검사를 시행하였다. Bleomycin에 의해 초래된 염색체 손상을 정량적으로 측정하기 위해 각 대상마다 분열 중기 세포 100 개씩을 검색한 후 세포당 파손된 염색분체의 갯수(chromatid breaks per cell; b/c)로 환산하여 이를 비

교 지표로 이용하였다. **결과:** Bleomycin을 처치하지 않은 표본에서 자연적으로 발생되는 염색체 손상의 빈도는 양군 모두에서 각 대상마다 유사하였고 손상 정도가 경미 하였다(b/c범위, 0.08~0.19). Bleomycin 처치후의 염색체 손상은 양군 모두에서 대상마다 차이가 있었으며, b/c값은 0.2에서부터 0.6까지의 범위로 다양하게 측정되었다. 만성간질환군과 간암군에서의 평균 b/c값은 각각 0.37 ± 0.06 와 0.43 ± 0.07 로 유의한 차이는 없었으나, b/c값이 0.4 이상인 경우는 각각 28.5%와 61.8%로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 간암군에서 연령, 암의 가족력, 성별, 흡연력 및 음주력에 따른 bleomycin 감수성의 차이를 비교 분석한 결과, 저연령층(40세 이하)($p < 0.05$)과 간암의 가족력이 있는 경우($p < 0.05$)에 상대적으로 높은 bleomycin 감수성을 보였으며, 성별, 흡연력 및 음주력에 따른 bleomycin 감수성의 유의한 차이는 없었다. **결론:** Bleomycin에 대한 염색체 감수성이 개체마다 차이가 있으며, 간암군(특히 저연령군 과 간암의 가족력이 있는 군)에서 비암대조군에 비해 bleomycin에 예민한 개체가 상대적으로 많이 분포하는 경향을 알 수 있었다. 따라서 변이소에 대한 염색체 감수성은 HBV에 의한 간암 발병에 관여하는 유전적 소인으로 반영될 수 있으리라 기대되며, 이를 입증하기 위한 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

색인단어: 간세포암, 변이소감수성

참 고 문 헌

- Hsu TC. Genetic predisposition to cancer with special reference to mutagen sensitivity. *In Vitro Cell Dev Bio* 1987;23:591 - 603.
- Glickman BW. DNA repair and its relationship to the origins of human cancer. In: Cleton FJ and Simons JWIM, ed. Genetic origin of tumor cells. The Hague: Martinus Nijhoff, 1980:25 - 51.
- Bohr VA, Phillips DH, Hanawalt PC. Heterogeneous DNA damage and repair in mammalian genome. *Cancer Res* 1987;47:6426 - 6436.
- Setlow RW. Repair deficient human disorder and cancer. *Nature* 1990;271:713 - 717.
- Cherry LM, Hsu TC. Bleomycin-induced chromosome damage in lymphocytes of medullary thyroid carcinoma patients and their family members. *Anticancer Res* 1983;3:367 - 372.
- Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942 - 1956.
- Buenidia MA. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Adv Cancer Res* 1992;59:167 - 226.
- Hsu TC, Dennis AJ, Lorraine MC, et al. Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis. *Int J Cancer* 1989;43:403 - 409.
- Chantham Barrs Inn Workshop Conference. Karyological monitoring of normal cell populations. *Intern Ass Biol Stand* 1971:2 - 17.
- German J. Bloom's syndrome I. Genetical and clinical observations in the first twenty-seven patients. *Am J Hum Genet* 1969;21:196 - 227.
- Paterson MC, Smith PJ. Ataxia telangiectasia: an inherited human disorder involving hypersensitivity to ionizing radiation and related DNA-damaging chemicals. *Ann Rev Genet* 1979;13:291 - 318.
- Hittelman WN, Sen P. Heterogeneity in chromosome damage and repair rates after bleomycin in ataxia telangiectasia cells. *Cancer Res* 1988;48:276 - 279.
- Andrews AD. Xeroderma pigmentosum. In: German J, ed. Chromosome mutation and neoplasia. New York: AR Liss, 1983:63 - 83.
- Obata H, Hayashi N, Motoike Y. A prospective study of the development of hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persistent hepatitis B virus infection. *Int J Cancer* 1980;25:741 - 747.
- 산현승, 한광협, 박상진 등. 원발성 간암환자의 간염바이러스 감염양상 및 임상상. *대한내과학 회지* 1994; 46:467 - 476.
- Matsubara K. Chromosomal changes associated with hepatitis B virus DNA intergration and hepatic carcinogenesis. In: McLachlin A, ed. Molecular biology of the hepatitis B virus. CRC: Boca Ranton

- FL 1991;245 - 261.
17. Morris JDH, Eddleston ALF, Crook T. Viral infection and cancer. *Lancet* 1995;346:754 - 758.
 18. Irene OL, Srivastava G, Chung LP, Tsang SWY, Matthew MT. Overexpression and point mutations of p53 tumor suppressor gene in hepatocellular carcinomas in Hong Kong chinese people. *Cancer* 1994;74:30 - 37.
 19. Traunt R, Antunovic J, Greenblatt J, Prives C, Cromlish JA. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element -directed transactivation. *J Virol* 1995;345:1851 - 1859.
 20. Hsu TC, Au W, Strong LC, Johnston DA. A short-term cytogenetic test for genetic instability in humans. In: Stich HF, San RHC, ed. Short-term tests for chemical carcinogens. New York: Springer, 1981:217 - 235
 21. Hsu TC, Cherry LM, Samaan NA. Differential mutagen susceptibility in cultured lymphocytes of normal individuals and cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1985;17:307 - 313.
 22. Hsu TC, Shillitoe EJ, Cherry LM, Lin Q, Schantz SP, Furlong C. Cytogenetic characterization of 20 lymphoblastoid lines derived from human individuals differing in bleomycin sensitivity. *In Vitro Cell Dev Biol* 1990;26:80 - 84.
 23. Iqbal ZM, Khon KW, Ewig AG, Fornace AJ. Single-strand scission and repair of DNA in mammalian cells by bleomycin. *Cancer Res* 1976;36:3834 - 3838.
 24. Kohn KW, Ewig RA. Effect of pH on the bleomycin-induced DNA single-strand scission in L1210 cells and the relation to cell survival. *Cancer Res* 1976;36:3839 - 3841.
 25. Burger RM, Peisach J, Horwitz SB. Mechanism of bleomycin action: in vitro studies. *Life Sci* 1981;28:715 - 727.
 26. Povirk LF, Austin JF. Genotoxicity of bleomycin. *Mutation Res* 1991;257:127 - 143.
 27. Sognier MA, Hittelman WN, Rao PN. Effect of DNA repair inhibitors on the induction and repair of bleomycin-induced chromosome damage. *Mutation Res* 1977;60:61 - 71.
 28. Hsu TC, Spitz MR, Schantz SP. Mutagen sensitivity: a biological marker of cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991;1:83 - 89.
 29. Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity as a marker of cancer risk. *Cancer Detect Prev* 1994;18:299 - 303.
 30. Schantz SP, Hsu TC. Mutagen-induced chromosome fragility within peripheral blood lymphocytes of head and neck cancer patients. *Head Neck* 1989;11:337 - 342.
 31. Spitz MR, Fueger JJ, Halabi S, Schantz SP, Sample D, Hsu TC. Mutagen sensitivity in upper aerodigestive tract cancer: a case-control analysis. *Cancer Epi Biomarkers Prev* 1993;2:329 - 333.
 32. Spitz MR, Fueger JJ, Beddingfield NA, Annegers JF, Hsu TC, Newell GR. Chromosome sensitivity to bleomycin-induced mutagenesis, an independent risk factor for upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Res* 1989;49:4626 - 4628.
 33. Liang JC, Pinkel DP, Bailey NM, Trujillo JM. Mutagen sensitivity and cancer susceptibility. Report of a cancer-prone family. *Cancer* 1989;64:1474 - 1479.
 34. Bondy ML, Spitz MR, Halabi SR, et al. Family history of cancer and mutagen sensitivity as markers of risk for upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epi Biomarkers Prev* 1993;2:103 - 106.
 35. Cloos J, Braakhuis BJM, Steen Ivar, et al. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous-cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors. *Int J Cancer* 1994;56:816-819.
 36. Spitz MR, Houque A, Trizna Z, et al. Mutagen sensitivity as a risk factor for second malignant tumors following malignancies of upper aerodigestive tract. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1681 - 1684.
 37. Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic marker for risk of multiple primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1773 - 1775.
 38. Trizna Z, Schantz SP, Hsu TC. Effects of N-acetyl-

- L-cysteine and ascorbic acid on mutagen-induced chromosome sensitivity in patients with head and neck cancers. *Am J Surg* 1991;162:294 - 298.
39. Trizna Z Hsu TC, Schantz SP. Protective effects of vitamine E against bleomycin-induced genotoxicity in head and neck cancer patients in vitro. *Anticancer Res* 1992;12:325 - 328.
40. Trizna Z Hsu TC, Schantz S, Lee JL, Hong WK. Anticlastogenic effects of 3-cis-retinoic acid in vitro. *Eur J Cancer* 1993;29A:137 - 140.
-