

유전성 비용종증 대장암 1예

고려병원 일반외과

김 준 영 · 김 흥 대 · 김 광 연

= Abstract =

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

- A case report -

Jun Young Kim, M.D., Heung Dae Kim, M.D. and Kwang Yun Kim, M.D.

Department of Surgery Koryo General Hospital

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer is inherited as autosomal predominant form and it may be responsible for at least 4~6% of the total colorectal cancer burden.

We experienced a case of hereditary nonpolyposis colorectal cancer family. So we report about them with a brief review of literature.

Key Word : HNPCC

서 론

대장암의 유전인자와의 관련성에 대해서는 가족성 용종증의 경우 밀접한 연관이 있는 것으로 잘 알려져 있다. 그러나 1966년 린치등이 암가족증후군에 대해 발표한 이후로¹⁾ 유전성 비용종증 대장암(이하 HNPCC)에 대한 연구가 점차 활발해지고 우리나라에서도 1991년 6월 한국유전성대장암 등록소가 개설되어 이에 대한 조사가 진행중에 있다.

아직 진단을 내리기에 적합한 특징표식자는 밝혀지지 않았지만 Amsterdam criteria를 충족시키는 가족력을 기초로 해서 진단을 내릴 수 있다. 첫째, 가족구성원중 최소한 3명에서 대장암이 있고 둘째, 한 가족구성원이 다른 두명과 밀접한 친척이어야 하며 셋째, 최소한 가족중 한명이 50세 이전에 진단되어야 한다고 하였다²⁾.

저자들은 S자상 대장암이 발생한 30대 남자환자의

가계를 조사하여 HNPCC의 진단기준에 부합되었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

30세 남자환자가 내원하기 2개월전부터 촉진된 좌하복부의 종괴를 주소로 본원 외래를 경유하여 입원하였다. 6개월전부터 좌하복부에 약간의 통증이 있었고 배변시 통증이 악화되어 개인병원에서 장염으로 치료 받았으나 별다른 증상이 호전되지않아서 Barium enema후 S자상 결장암을 의심하여 본원으로 전원되었다.

과거력상 특별한 병력은 없었으며 가족력상 모친이 12년전 직장암으로 저위전방절제술을 시행받았고 외삼촌이 1986년경 우측결장암으로 우반대장절제술을 시행받았다. 현재 두환자 모두 생존해 있다(Fig. 1).

내원당시 상기주소외에 가끔 혈변이 있었으며 배변습관의 변화나 체중변화는 없었다. 식욕은 보통이었으

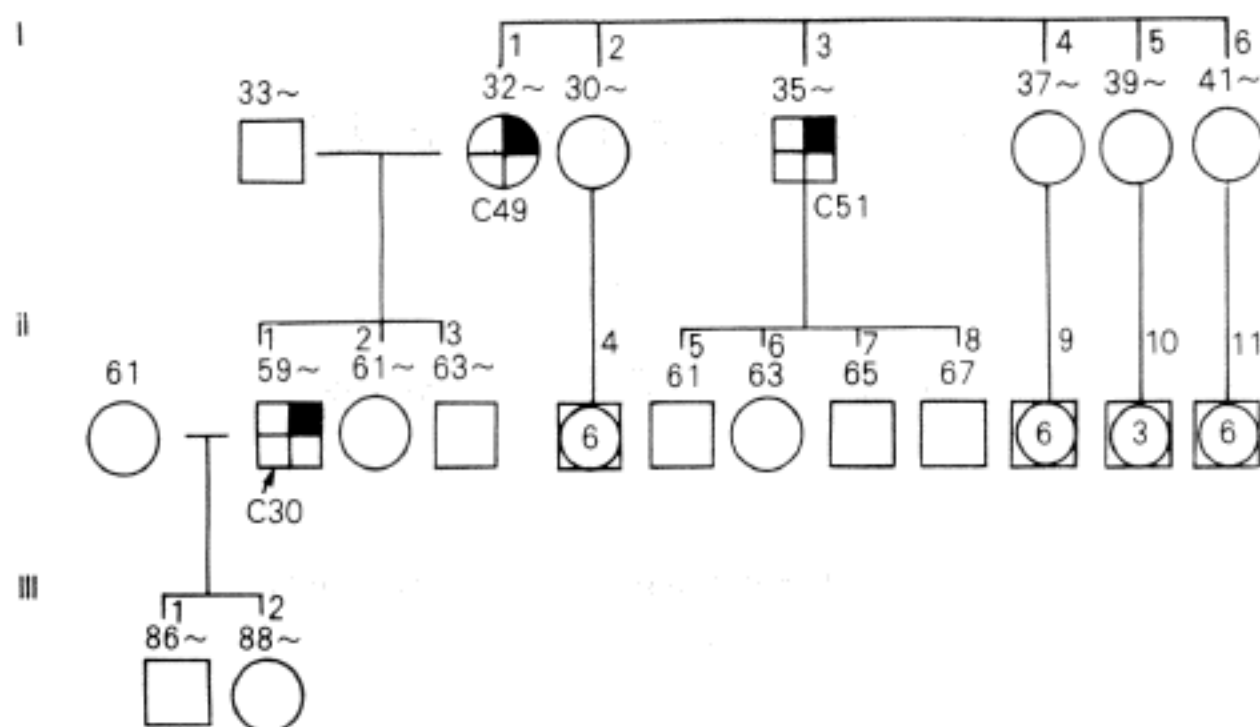


Fig. 1. Pedigree of HNPCC family.

며 소화는 잘 되었다. 대변은 약간 묽었으나 색깔은 정상이었다. 환자는 평균 하루 한번씩 대변을 보았다.

이학적소견 : 내원시 혈압은 120/80 mmHg, 체온은 36.8°C, 맥박은 83회/분이며 호흡수는 20회/분이었다. 환자는 비교적 건강한 편이었으며 의식은 명료하였다. 결막의 빈혈소견은 없었고 공막에 황달은 없었다. 경부 임파선의 비대는 없었다. 심폐음은 정상이었다. 복부촉진상 좌하복부에서 5 cm×5 cm크기의 종괴가 촉진되었으며 압통은 없었고 비교적 고정되어 있었다. 반발통은 없었고 장음은 정상이었다. 직장수지검사상 혈변은 없었고 서혜부 임파선도 촉진되지 않았다.

검사소견 : 일반 혈액검사상 WBC : 5,500/mm³, RBC 482만/mm³, Hgb : 14.8g/dl, Hct 33%, Platelet : 45만8천/mm³이었으며, 뇨검사상 이상소견이 없었다. 일반 화학검사에서는 Ca : 9.5 mg/dl, P : 4.4 mg/dl, Glucose : 81 mg/dl, BUN : 10.2 mg/dl, Uric acid : 6.7 mg/dl-Tcholesterol : 7.2 mg/dl, Albumin : 4.5 g/dl, Alk-phosphatase : 168 IU/L, LDH : 162 IU/L, ALT : 28 IU/L, AST : 32 IU/L이었으며, Hbs Ag은 음성이었고, 대변검사서 잠혈반응과 기생충검사도 음성이었다. 종양표식자중 CEA가 24.4 ng/ml로 증가되어 있었다.

초음파와 복부단층 촬영검사상 S자상 결장에 내강의 이형성을 동반한 윤상종괴가 발견되었으며 주위조

직으로는 침윤되어 있었지만 간이나 타장기의 전이소견은 보이지 않았다.

대장내시경소견상 치상선으로 부터 45 cm상방에 ulcerofungating type의 종괴가 보였으며 조직검사상 관상선종으로부터 발생한 선암으로 판명되었다.

수술소견 : 좌하부정중방절개를 이용하여 개복술을 시행하였다. S자상 결장과 하행결장과 이행부위에 7 cm × 5 cm의 종괴가 있었으며 주위복막과 종괴가 유착되어 있었다. N1 group의 임파절이 커져있어 frozen biopsy결과 전이성 선암으로 밝혀졌다. 좌반결장절제술 및 대동맥주위 임파절까지 박리하였다.

병리조직학적 소견 : 육안적으로 Ulcerofungating type이었으며 현미경검사상 점액성 선암으로 밝혀졌고 대장의 전층을 침습하였으며 임파절은 박리된 35개중 N1 group에서 1개만이 전이되어 있었다.

환자는 수술후 18일만에 별다른 합병증없이 퇴원하였고 이후 4차례의 항암요법을 시행받았으며 술후 CEA는 2.0 ng/ml이하로 감소된 상태로 3년간의 추적검사상 재발의 소견은 전혀 보이지 않고 있다.

고 찰

HNPCC는 상염색체우성형태로 유전되는 대장암 증후군을 말하는 것으로 질환자체는 비유전성 대장암과 다르지않으나 단지 환자의 가족력이 HNPCC의

기본 특성을 나타낸다.

유전성 비용종증 대장암은 전체 대장 및 직장암의 약 4~6%를 차지하며³⁾ 가족성 용종증에서 이행한 예에 비해 5배 이상을 차지함에도 불구하고 실제 유전적 요소와 자연경과의 개념은 잘 정립되어 있지 못한 상태이다. 단지 최근까지도 신뢰할 수 있는 생화학적 또는 다른 표식이 발견되지 않았기 때문에 진단함에 있어서 가족력이나 암자체의 표현형에 기초를 두고 있다.

중요한 특징으로는 ① 상염색체우성형태로 유전되며, ② 다른 결장암에 비해 조기에 발생하고, ③ 근위부로부터 좌결장곡까지 발생하는율이 69%로 빈발하며, ④ 동시성 (18%)과 이시성 (10년내 40%)의 대장암의 빈도가 높고, ⑤ 가족중 결장의 특정 암이 존재할 수 있다는 것 등이 있다^{4, 10, 11, 14)}.

1985년 Lynch가 HNPCC 환자를 Lynch 증후군이라고 명명하고 두 소군으로 나누어 보고하였는데 Lynch 증후군 I은 우성유전 형태를 취하며 우측결장에 호발하고 조기에 발병하며 동시발생 및 재발율이 높은 경향을 보이는 경우를 정의하며 Lynch 증후군 II는 Lynch 증후군 I의 특징과 다른 장기의 암이 동반되는 경우로 정의되는데, 특히 자궁내막과 난소 같은 여성 생식계암이 동반되는 경우뿐 아니라 이외에도 위, 신장, 방광, 췌장과 유방암등도 동반되는 것으로 기술되었으나 Mecklen과 Vasen 등은 두 소군간의 특징기준이 미흡하다고하여 두 소군으로의 구분을 부정하고 있다^{6, 15, 16)}.

HNPCC의 생물표식자, 유전자와 분자생물학에 대한 연구가 진행되고 있다. HNPCC의 병인에 대해 유전학적인 연구의 결과로 2차적 예방 및 치료방침의 발전을 가져왔다. 유전방식은 상염색체 우성유전으로 수직전달되지만 추정되는 감수성있는 유전자의 부위와 특성은 잘 알려지지 않다. 18번염색체에 위치한 대립인자의 결손은 대장 및 직장암의 70~80%에서 발생한다^{1, 14, 17)}. DCC (deleted in colorectal carcinoma) 유전자는 대장 및 직장암 생검과 세포계가 71%에서 대립인자의 결손이 보이며 88%에서 표현이 감소하고 최소 13%에서 체세포돌연변이가 있다¹¹⁾. 최근 Tanaka 등은 종양생성력을 억제하는 human colon carcinoma cell line에 정상 염색체 18번을 도입하여 대장 발암현상에서 염색체 18번이 중요한 역할을 한다는 사실을 증명하였다¹⁴⁾. Law 등은 대장암이 발생한 5

명의 Lynch 증후군환자를 연구하였는데 5번 염색체의 대립유전자의 소실이 그중 한명에서 검사된 42개의 폴립에서 관찰되었다. 그러나 이 환자에서 발생한 암종에서는 5번염색체가 아닌 18번 염색체에서 대립유전자의 소실이 나타나고 있었다²⁾. 최근에는 HNPCC에 감수성이 있는 유전자가 DCC 유전자 또는 그것에 근접해 있는 또다른 유전자인지 결정하기 위한 연구가 진행중에 있다.

선별검사를 시행함으로써 무증상인 환자에서 대장 직장암과 선종을 조기에 발견할 수 있다. 따라서 HNPCC 가족들에 대한 정기검진은 25세부터 시작하여 60세까지 계속되어야 하며 정기적인 대장내시경검사는 25세 또는 대장암이 발생한 가족중 최소연령의 환자보다 5년 전부터 시행하는 것이 좋다⁴⁾. HNPCC의 대장암은 우측대장에서 발생하는 예가 44.6%에서 65.4%까지 차지 하는데^{4, 7, 9, 15, 18)} 즉 근위부결장에 빈발하기 때문에 우측대장을 주의깊게 검사해야 할 필요성을 나타낸다. 따라서 연성 S자상 결장경검사는 효과적인 선별방법이 될 수 없다. 정기검진의 Protocol은 대장경검사와 double contrast barium enema를 동시에 시행하고 대변의 Guaiac test를 최소한 1년에 1회 이상 시행하는 것이 도움이 되는 것으로 보고되고 있다^{4, 15)}. 위험성있는 환자에서 선별검사를 시행할 경우 내시경학자는 어떤종류의 선종은 주의를 돌려서는 점막위에 편평선종처럼 단지 살짝 용기되어 있을 수도 있다는 것을 상기하여야 할 것이다. 만약 폴립에서 심한 이형성의 소견이 보이면 6개월마다 내시경을 반복해야 한다. Lynch 증후군 II의 여자는 25세에 시작하여 일년에 한번씩 자궁내막 흡인술 및 생검을 포함한 골반검사를 권유해야 한다^{4, 15)}. 치료는 다발성 원발종양의 위험도 때문에 처음 대장암 진단시 대장아전절제술 및 회장직장문합술이 적용되어야 한다. 또한 HNPCC는 비유전성 대장암보다 동시성 및 이시성 대장암 발생이 높기 때문에 결장아전절제술을 시행한 환자에서도 지속적인 추적검사가 요구된다.

HNPCC환자에서 결장 및 직장암은 선암이며 독특한 조직학적특성은 없으나 Poorly differentiated와 mucinous type이 비유전성에서 보다 좀더 많고 드물지만 인환세포암이 발생하기도 한다. 따라서 상기 형태의 암환자에서는 한번정도 HNPCC의 가능성을 생각해야 할 것이다. 우리가 HNPCC가계를 찾기위해

서는 모든 대장암환자가 내원시 특히 젊은 연령에서 발생한 경우나 재발한 경우에는 가족력과 동반된 암이 있는지 충실히 조사하여야 할 것이다.

결 론

저자들은 모자 및 외삼촌에서 각각 대장암이 발생한 HNPCC 가계를 발견하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Delatte O, Law DJ, Remvikos Y, Sastre X, Feinberg AP, Olschwang S, Melot T, Salmon RJ, Validire P, Thomas G: *Multiple genetic alterations in distal and proximal colorectal cancer. Lancet* 2: 353, 1989
- 2) Law DJ, Olschwang S, Monpezat JP, et al: *Concerted nonsystemic allelic loss in human colorectal carcinoma. Science* 206: 289, 1988
- 3) Lynch HT, Boman B, Fitzgibbons RJ Jr, Lanspa SJ, Smyrk Tc: *Hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndrome I and II). Nebr Med J* 74(1): 2, 1989
- 4) Lynch HT, Fitzgibbons RT Jr: *Hereditary nonpolyposis colon cancer. Current Therapy in Colon and Rectal Surgery*: 288-294
- 5) Lynch HT, Kimberling W, Albano WA, Lynch JF, Biscione K, Schuelke GS, Sanberg AA, Lipkin M, Deschner EE, Mikol YB, Elston RC, Bailey-Wilson JE, Danes BS: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer clinical description of resource. Cancer* 56: 934, 1985
- 6) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AH: *Hereditary factor in cancer. Arch Intern Med* 117: 206, 1966
- 7) Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ, Krieglner M, Lynch JF: *Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and II). Dis Colon Rectum* 31: 439, 1988
- 8) Mecklin JP: *Cancer family syndrome. Studies on the hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma syndrome. Thesis. Helsinki, 1987*
- 9) Mecklin JP: *Frequency of hereditary colorectal carcinoma. Gastroenterology* 93: 1021, 1987
- 10) Mecklin JP, Jarvinen HJ, Peltokallio P: *Cancer family syndrome. Genetic analysis of 22 Finnish kindreds. Gastroenterology* 90: 328, 1986
- 11) Peltomaki P, Sistonen P, Mecklin JP, Pylkkanen L, Jarvinen H, Simons JW, Cho KR, Vogelstein B, de la Chapelle A: *Evidence supporting exclusion of the DCC gene and a portion of chromosome 18q as the locus for susceptibility to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma in five kindreds. Cancer Res* 51(16): 4135, 1991
- 12) Seo JM, Park JG, Choe KJ, Kim JP: *Scinical analysis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. KCPS* 8: 111, 1992
- 13) Svendsen LB, Sondergaard JO, Bernstein IT, Bisgaard MI, Myrholm T, Bulow S: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Ugeskr-Laeger* 154(14): 917, 1992
- 14) Tanaka K, Os-himura, Kikuchi R, Seki M, Hayashi T, Miyaki M: *Suppression of tumorigenicity in human colon carcinoma cells by introduction of normal chromosome 5 or 18. Nature (Lond.)* 349: 340, 1991
- 15) Vasen HF, den Hartog Jager Fc, Menko FH, Nagengast FM: *Screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in the Netherlands. Am J Med* 86(3): 278, 1989
- 16) Vasen HF, Offerhaus GJ, den Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM, Griffioen G, van Hogezaand Rb, Heinta AP: *The tumor spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in the Netherlands. Int J Cancer* 46(1): 31, 1990
- 17) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AMMM, Bos JL: *Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med* 319: 525, 1988
- 18) Westlake PJ, Bryant HE, Hunchroft SA, Sutherland LR: *Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Southern Alberta, Digestive Disease and Sciences* 36: 1441, 1991