

유전성 비용종증 대장암(HNPCC) 1예

경희대학교 의과대학 외과학교실

이 석 환 · 이 기 형 · 윤 충

= Abstract =

A Case of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

Seok Hwan Lee, M.D., Kee Hyung Lee, M.D. and Choong Yoon, M.D.

Department of Surgery, Kyung Hee University Hospital

The dominantly inherited familial colon cancer syndromes are responsible for at least 5% of all cases of colorectal cancer. Familial adenomatous polyposis accounts for less than 1% of all cases of colorectal cancer and characterized by development of multiple(more than 100) polyps in the large bowel. Hereditary nonpolyposis colon cancer(HNPCC) is a heterogenous entity comprising at least two conditions: (1) hereditary site-specific colon cancer(Lynch Cancer Family syndrome I) and (2) family cancer syndrome(Lynch Cancer Family syndrome II). In Lynch Cancer Family syndrome I, there is a dominantly inherited predisposition for development of early-onset, mainly right-side colon cancers that are frequently multiple. Lynch Cancer Family syndrome II has similar features to Lynch Cancer Family syndrome I, but there is also a predisposition for development of extracolonic tumors, typically uterine and ovarian. We report a family in which there was a dominantly inherited predisposition to colonic carcinoma, Lynch Cancer Family syndrome I with the brief review of literatures.

Key Words: HNPCC, Dominantly inherited, Family cancer syndrome

서 론

최근들어 대장암의 가족성 경향에 대한 관심이 고조되면서 대장암환자의 가족력에 대한 조사의 필요성이 강조되고 있다. 특히 우성 유전의 양상을 보이는 가족성 대장암 증후군은 전체 대장암의 약 5~6%를 차지한다고 한다¹⁾. 이중 가족성 다발성 용종증은 전체 대장암 환자의 약 1%를 차지하며, 맹장에서 항문관에 걸쳐 다발성(보통 100개 이상)의 용종이 발생하는 질환으로 상염색체 우성으로 유전하는 질환이다. 유전성

비용종증 대장암은 다양한 임상 양상을 보이는 질환으로 크게 린치증후군(Lynch syndrome) I과 린치증후군(Lynch syndrome) II로 분류하였다²⁾. 린치증후군 I은 우성 유전 형태를 취하며 비유전성 대장암과 비교할때, 조기에 발견되며, 우측결장에 발생율이 높고, 동시발생율과 재발생율이 높은 경향을 보이지만 예후는 좋다고 알려져 있으며, 린치증후군 II는 린치증후군 I의 정의를 만족시키면서 대장 이외의 장기에 암을 동반하고 있는 경우이며, 특히 자궁내막암이 많은 것이 특징이다. 저자들은 1989년 경희의료원 외과에서 에스상 결장과 횡행 결장의 동시성결장암으로 아

전결장절제술을 시행하고 외래 추적 관찰 중 가족력 재조사 결과 가족성 비용종증 대장암가계로 판명되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이 ○○, 39세, 남자

병 력: 내원 약 5년전부터 배변후 휴지에 피가 묻는 증상이 있었으나, 치질로 간과하고 지내다가 내원 약 3개월전 부터는 하루 3~4회의 점액 혈변과 항문 이급후중(tenesmus)이 있어 내원하여 에스상결장경 검사에서 에스상 결장-직장 연결부의 선암으로 확진되어 입원하였음.

과거력: 특이 사항 없음.

가족력: 환자의 아버지(I-4)는 2개월전(89년 5월) 간막곡부 및 비장만곡부의 동시성결장암과 에스상 결장 및 하행결장의 용종증으로 진단되어 결장 전절제술과 회장직장문합술을 시행하였고, 당시 병기는 Astler-Coller 병기 B₂였으며, 현재까지 생존하고 있다. 환자의 고모(I-2)는 1957년 결장암으로 수술받고 1년 후에 사망하였다고 한다. 그러나 당시의 정확한 병변의 위치나 병기를 알 수는 없었다. 현재 환자의 다른 가족에 대한 검사가 진행중이다(Fig. 1).

이학적 소견: 전신상태는 양호한 편으로 복부와 항

문수지 검사상 특이한 소견은 없었다.

검사소견: 술전 시행한 암태아성항원은 2.7 ng/ml 이었고 에스상결장경 검사에서는 항문연으로부터 13 cm 상방에 결장의 내경을 거의 폐쇄하고 있는 궤양을 동반한 병변이 관찰되어 조직검사서 선암으로 확진되었으며, 대장조영술상 에스상결장-직장연결부위에 7 cm 크기의 종괴가 관찰되었고 간막곡부위에 게실이 있는것으로 밝혀졌으며, 복부 초음파검사도 실시하였으나 간전이등의 이상 소견을 발견할 수 없었다.

수술 및 병리소견: 항문연 상방 13 cm에 6×6 cm 크기의 궤양침윤성 종양이 있었으며, 먼저 저위전방절제술을 시행하고 절제된 표본을 관찰한 결과 암병변 부위로 부터 7 cm 상방에 2.5 cm 크기의 용종이 발견되어 횡행결장과 비장 및 간막곡부의 결장을 축진한 결과 종괴가 발견되어 간막곡부를 포함하여 횡행결장을 다시 절제하는 아전결장절제술을 시행하였다. 병리 조직검사상 직장-에스상결장 연결부의 종양은 중등도의 분화도를 가지는 선암으로 결장 주위지방조직까지 침윤이 있었으나 임파절전이는 없는 Astler-Coller 병기 B₂였으며, 간막곡부의 종양도 유사한 양상의 중등도의 선암으로 Aster-Coller 병기 B₂였다.

수술후 경과: 환자는 수술후 6일째부터 고열이있어 술후 7일째 시행한 대장조영술에서 문합부위의 누출로 밝혀져, 약 2주간의 보존적 치료후 회복되어 현재 외래추적중이며, 술후 24개월에 실시한 대장경검사에서도 문합부위나 남아있는 결장의 이상소견을 발견할 수는 없었다.

고 찰

최근들어 대장암의 가족성 경향에 대한 관심이 고조되면서 대장암환자의 가족력에 대한 조사의 필요성이 강조되고 있다. 특히 우성 유전의 양상을 보이는 가족성 대장암 증후군은 전체 대장암의 약 5~6%를 차지한다고 한다¹⁾. 유전성을 가진 대장암의 연구는 1966년 Lynch등²⁾이 암가족 증후군을 발표한 후 20년간 유전적 경향을 가진 가계를 정기적으로 추적 조사하여 1985년 유전성 비용종증 대장암 40 가계를 보고하면서 유전성 비용종증 대장암을 린치 증후군 I군 린치증후군 II로 분류하였다³⁾. 1990년에는 유전성 비용종증 대장암 국제협력기구(The International Collabo-

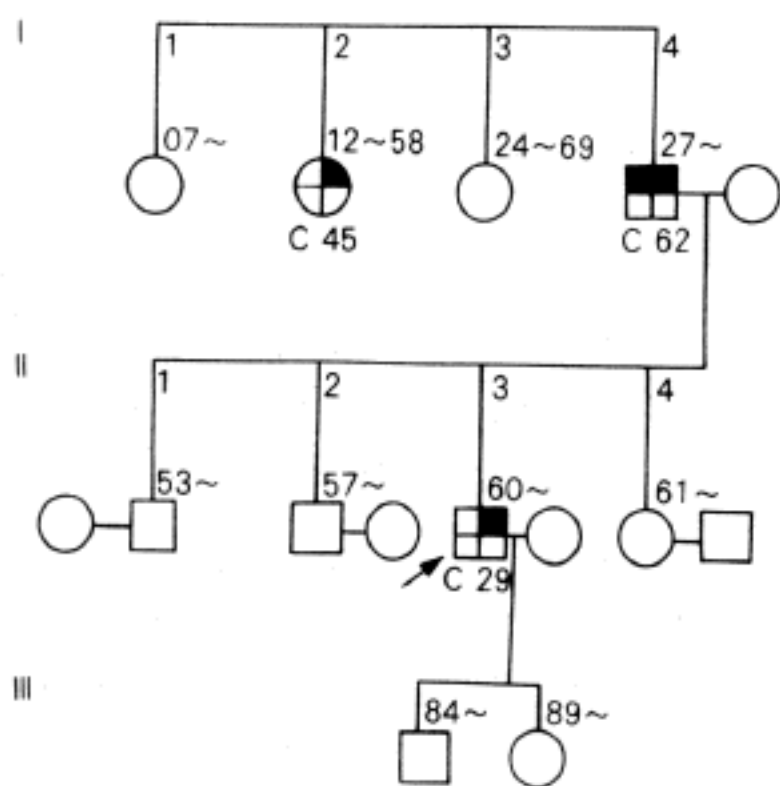


Fig. 1. Pedigree of HNPCC family.

rative Group of Hereditary Nonpolyposis Colorectal, ICG-HNPCC)가 창설되어 유전성 비용종증 대장암의 진단 최소기준이 채택되었다¹⁰⁾. 그 기준은 ① 가족구성원중 병리조직학적으로 증명된 대장암 환자가 최소한 3명이상 있어야하며 이 3명은 특정 1인에 대하여 나머지 2명이 직계의 관계로 연결되어야 하며, ② 최소한 연속된 2세대에 걸쳐 분포하여야 하며, ③ 대장암 환자중 최소한 1명에서 대장암 진단시 나이가 50세 이하여야 한다고 정의하였다. 최소 진단 기준에 의한 가족성 비용종증 대장암의 진단에는 환자의 가족력 조사라는 문제가 필수적이어서 진단이 쉽지 않지만 이 질환의 특성을 몇가지 고찰하고 대장암 환자에서 가족력 조사에 관심을 가지고 고위험군에 대한 철저한 관찰을 한다면 유전성 비용종증 대장암 가계를 발견할 수 있을 것으로 생각된다.

가족성 비용종증 대장암의 특징으로는 첫째, 대장암의 발병시기가 비유전성 대장암에 비해 빠르다는 것이다. 비유전성 대장암의 평균 발생 연령은 65세정도이지만 유전성 비용종증 대장암은 45세로 비유전성에 비해 매우 이르다¹¹⁾. Mecklin등¹⁵⁾에 의하면, 유전성 비용종증 대장암가계의 환자중 80%가 50세 이전에 발병하였고 12%는 30세 이전이었으며, 70세 이후에 발병한 예는 1% 미만이라고 한다. 둘째, 동시발생율과 재발생율이 비유전성 대장암에 비해 높다는 사실이다. 비유전성 대장암의 동시발생율과 재발생율은 각각 4.8%와 7.7%로 보고되고 있으나¹⁶⁾, 유전성 비용종증 대장암의 동시발생율과 재발생율은 18.1%와 24.2%로 보고되고 있어¹⁷⁾ 이들 환자에 대한 수술후 추적관찰의 중요성을 알 수 있다. Svendsen등¹⁷⁾은 40세이전에 대장암을 진단 받은 환자의 재발생율이 약 30%라고 보고하면서 이러한 환자의 재발생 양상을 분석한 결과 유전성 비용종증 대장암환자와 유사한 임상양상을 보이므로 이들 환자들도 유전성 비용종증 대장암으로 간주하여야한다고 주장하였다. 셋째, 비유전성의 대장암에 비해 우측대장암의 발생율이 높다. 비유전성 대장암의 약 3/4이 직장, 에스상 결장, 하행결장에 발생하지만 유전성 비용종증 대장암은 전체 암의 2/3가 비장만곡부 결장 근위부에 발생한다고 한다¹¹⁾. 넷째, 대장암이외의 동반암(associated malignancies)의 발생이다. 유전성 비용종증 대장암 증후군중에는 대장암 이외에도 특히 여성생식기의 암이 흔히 동반된다. 다

섯째, 유전성 대장암이 비유전성 대장암에 비해 예후가 좋다는 보고가 있으나 좀더 관찰이 요구된다¹⁰⁾.

유전성 비용종증 대장암은 비유전성 대장암과 다른 자연경과를 보이므로 진단에서 치료에 이르기까지 세심한 주의가 요구된다. 진단에서는 이학적검사나 에스상 결장경검사에서 암이 발견되었다라도 전체대장에 대한 검사 즉 대장경검사가 필요하다. 또한 가족력이 있는 여자환자의 경우에는 여성생식기의 암에 대한 검사가 필수적이며, 보통 자궁내막 흡인검사를 실시하여야 한다. 이외에도 린치증후군 II가계에서 위암, 담도계암, 비뇨기계암, 유방암, 뇌 실질내 악성종양등이 동반할 수 있다고 보고되고 있지만 이러한 장기에 대한 정밀 검사의 필요성에는 의심이 많은 실정이다. 유전성 비용종증 대장암의 치료는 침범된 결장뿐 아니라 전체 결장에 대한 주의가 필요하다. 수술은 표준화된 부분 절제술(standard segmental resection)보다는 결장 전절제술이나 아전결장절제술등이 제시되고 있는데, 수술사망율에 차이가 없으며 인정할 정도의 수술후 유병율을 감안하고 비유전성암에 비해 3~4배가 높은 동시발생율과 재발생율을 고려한다면, 이러한 광범위한 수술은 정당화 될 수 있다. Lynch등¹⁰⁾은 비록 충분한 경험을 가진 내시경 전문가들이 많지만, 유전성 비용종증 대장암환자에게는 일년 간격의 대장경검사가 요구되며, 대장경검사의 비용이 많이 들고, 대장경검사서 몇번의 정상소견일 경우 추적관찰에서 누락되기도하고, 수술받은 환자에 대한 대장경검사의 기술상의 어려움과 재발생하였을때의 재수술에 따르는 위험성 및 편평 선종(flat adenoma)에서 암이 재발하거나, de novo cancer일 경우 대장내시경적 치료가 불가능하므로 아전결장절제술보다는 결장 전절제술을 주장하고있다. 유전성 비용종증 대장암의 가족력이 있는 여자 환자의 경우 결장수술중에 양측 난소도 철저한 관찰이 요구되며, 예방적인 자궁전 절제술이나 양측난소 절제술을 권장하기도 하지만 널리 받아들여지고 있지는 않다.

수술후 추적관찰도 매우 중요하다. 특히 결장의 일부분이 남아있을 경우, 매년 규칙적인 대장경검사가 요구된다. Mecklin등¹⁴⁾에 의하면 대장암의 기왕력이 있는 34명의 유전성 비용종증 대장암 가족구성원에 대한 대장경검사서 27%인 9예에서 재발생암이 있었고 9예에서는 대장의 선종이 진단되었다고 보고하면

서 대장경검사를 통한 규칙적인 추적 관찰의 필요성을 강조하였다. 또한 린치증후군 II에 해당하는 가족에 대해서는 여성생식기암에 대한 일년의 한번 정도의 진찰과 2~3년에 한번씩의 자궁내막흡인 검사가 필요하다고 한다. 만약 고위험군 환자에서 자궁내막암이나 난소암이 먼저 발견된 경우에는 대장에 대한 검사는 필수적이지만 자궁절제술을 시행할때 예방적인 결장절제술의 시행 여부에 대해서는 아직도 논란이 많은 실정이다. 유전성 비용종증 대장암 가족의 무증상 구성원(asymptomatic high-risk family members)에 대해서도 특별한 관심이 필요한데 이들에 대한 검사도 역시 대장경검사를 추천하고 있는데, 그 검진프로그램은 다음과 같다. ① 기준이 되는 대장경검사(baseline colonoscopy)를 20세에서 25세 사이에 실시하며, ② 30대 초반까지는 매년 대장경 검사를 실시하고, ③ 그후에는 2~3년에 1회씩 실시한다.

이와같은 여러가지 치료 및 추적 관찰에 관한 방침에도 불구하고 유전성 비용종증 대장암 환자의 치료에서 발생하는 어려움은, 유전성 비용종증 대장암을 시사하는 아무런 전암증후가 없으며, 진단의 표식자가 없이 가계도에 의존하여 진단을 내려야한다는 사실이며, 또한 진단이 된다하더라도 가족 구성원중의 일부(많은는 반수)에서만 암이 발현한다는 것이다.

이 문제점을 해결하기위해 몇몇 연구가 이루어졌으나, 만족할만한 결론을 얻지 못하고 있다^{3,5,12)}. 따라서 현재로는 가계도에 의존한 진단방법을 이용할 수 밖에 없으므로 대장암에서 유전성 요인의 중요성을 인식하고 대장암 환자에 대한 가족력의 재조사와 특히 40세 미만의 약년층 환자중 재발생암의 경우 반드시 유전성 비용종증 대장암의 가능성에대해 가족력의 재조사가 필요하며, 현재 국내에도 구성되어있는 대장암 등록소^{1,2)}를 통해 이들 환자와 나머지 구성원에 대한 정기검진을 실시하는것이 바람직한 것으로 사료되며, 가족성 다발성 용종증에서와 같이 유전학적 또는 생물학적 표식자를 찾기 위한 노력이 계속되어야 할 것이다.

결 론

저자들은 최근 대장암 환자의 가족력 재조사중 유전성 비용종증 대장암 가계 I예를 발견하였기에 유전성 비용종증 대장암 환자의 병력과 가계도를 간단한 문헌

고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) 서정민, 박재갑, 김진복: 유전성 비용종증 대장암 I예. 대한대장항문병학회지 7: 155, 1991
- 2) 서정민, 박재갑, 최국진, 김진복: 유전성 비용종증 대장암의 임상적 고찰. 대한대장항문병학회지 8: 111, 1992
- 3) Lipkin M, Blattner WE, Fraumeni JF, et al: Tritiated thymidine labelling distribution as a marker for hereditary predisposition to colon cancer. *Cancer Res* 43: 1899, 1983
- 4) Lovette E: Familial cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 63: 19, 1976
- 5) Luk GD, Baylin SB: Ornithine decarboxylase as a biologic marker in familial polyposis coli. *N Engl J Med* 311: 80, 1984
- 6) Lynch HT, Bardawil WA, Harris RE, et al: Multiple primary cancers and prolonged survival: Familial colonic and endometrial cancer. *Dis Colon Rectum* 21: 165, 1978
- 7) Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, et al: Role of hereditary in multiple primary cancer. *Cancer* 40: 1849, 1977
- 8) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ: Hereditary factor in cancer. *Arch Intern Med* 117: 206, 1966
- 9) Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, Schmitz GD, Costello KA, Lynch JF: Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Br J Cancer* 52: 271, 1985
- 10) Lynch P, Winn RJ: Clinical management of hereditary nonpolyposis colon cancer. High-risk clinics and registries. *Hematol Oncol Clin North Am* 3: 75, 1989
- 11) Lynch PM, Lynch HT, Harris RE: Hereditary proximal colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 20: 661, 1977
- 12) Markowitz JF, Aiges HW, Cunningham-Rundles S, et al: Cancer family syndrome: Marker studies. *Gastroenterology* 91: 581, 1986
- 13) Mecklin JP: Frequency of hereditary colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 93: 1021, 1987
- 14) Mecklin JP, Jarrinen HJ, Aukee S, et al: Screening for colorectal carcinoma in cancer family syndrome kindreds. *Scand J Gastroenterol* 22: 449,

1987

- 15) Mecklin JP, Jarvinen HJ, Peltokallio P: *Cancer family syndrome: Genetic analysis of 22 Finnish kindreds. Gastroenterology 90: 328, 1986*
 - 16) Spratt JS, Hoag MC: *Incidence of multiple primary cancers per man-years of follow-up: A 20 year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. Ann Surg 164: 775, 1966*
 - 17) Svendsen LB, Bülow S, Mellempgaard A: *Metachronous colorectal cancer in young patients: expression of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome? Dis Colon Rectum 34: 790, 1991*
 - 18) Vasen MFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT: *The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis. Colorectal Cancer(ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 34: 424, 1991*
-