

## 유전성 비용종증 대장암 1예

조선대학교 의과대학 외과학교실

장 정 환 · 정 승 옥 · 김 정 용

= Abstract =

### Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer - Report of a case -

Cheong Hwan Chang, M.D., Seung Uk Jeang, M.D. and Cheong Yong Kim, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Chosun University

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) syndromes include the cancer family syndrome (CFS) and hereditary site-specific colorectal cancer (HSSCC). It has been estimated that about 5~10% of patients with colorectal carcinoma inherit this disease as an autosomal dominant trait. Both syndromes are characterized by the development of cancer at an early age, an excess of multiple primary cancer, and a predominance of proximal colonic cancer. We report a family in which there was a autosomal dominantly interited colorectal cancer (HNPCC) with brief review of literatures.

Key Words: HNPCC, Autosomal dominant trait

### 서 론

대장암을 가진 환자의 약 6%에서 가족성 비용종증의 경우 상염색체 우성의 형태로 평가되는 것으로 보고되고 있다<sup>18)</sup>. 가족성 비용종증 대장암의 경우 2가지 group으로 구분되며<sup>19)</sup> hereditary site-specific non-polyposis colorectal cancer(Lynch syndrome I)과<sup>4)</sup> 다양한 형태의 암과 함께(특히 자궁내막암) 동반되는 cancer family syndrome (Lynch syndrome II)으로 분류가 된다. 이 두 부류의 증후군 모두에서 조기연령, 다발성 원발성 및 우측 결장에 호발한다고 한다<sup>1,9,20)</sup>. 특히 유전성비용종증 대장암의 경우 가족성용종증의 발생보다는 5배의 빈도를 가지나 비교적 예후는 양호한 것으로 나타나 있다. 그러나 이 질환에 대한 진단적 검사나 정확한 임상적 표식자를

가지고 있지 않기 때문에 위험빈도가 높은 가족에 대한 주기적 검사로 조기에 암조직을 발견하여 제거함으로써 예후를 양호하게 할 수 있다. 저자들은 1994년 조선대학교 부속병원 외과에서 우측결장에서 기원한 천공된 결장암으로 우반결장 절제술을 실시한 41세 남자환자의 치료 중 가족력 조사결과 가족성비용종증 대장암 가계로 판명되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

환 자: 강○○, 41세, 남자

병 력: 약 6개월전부터 발생된 전신무력감이 있어 오다가 내원 약 3~4개월전부터 배변시 변의 직경이 연필처럼 가늘게 나오며 1개월전부터는 쥐어짜는 듯한 복통이 우측하복부에서 지속적으로 발생되었으며 환자

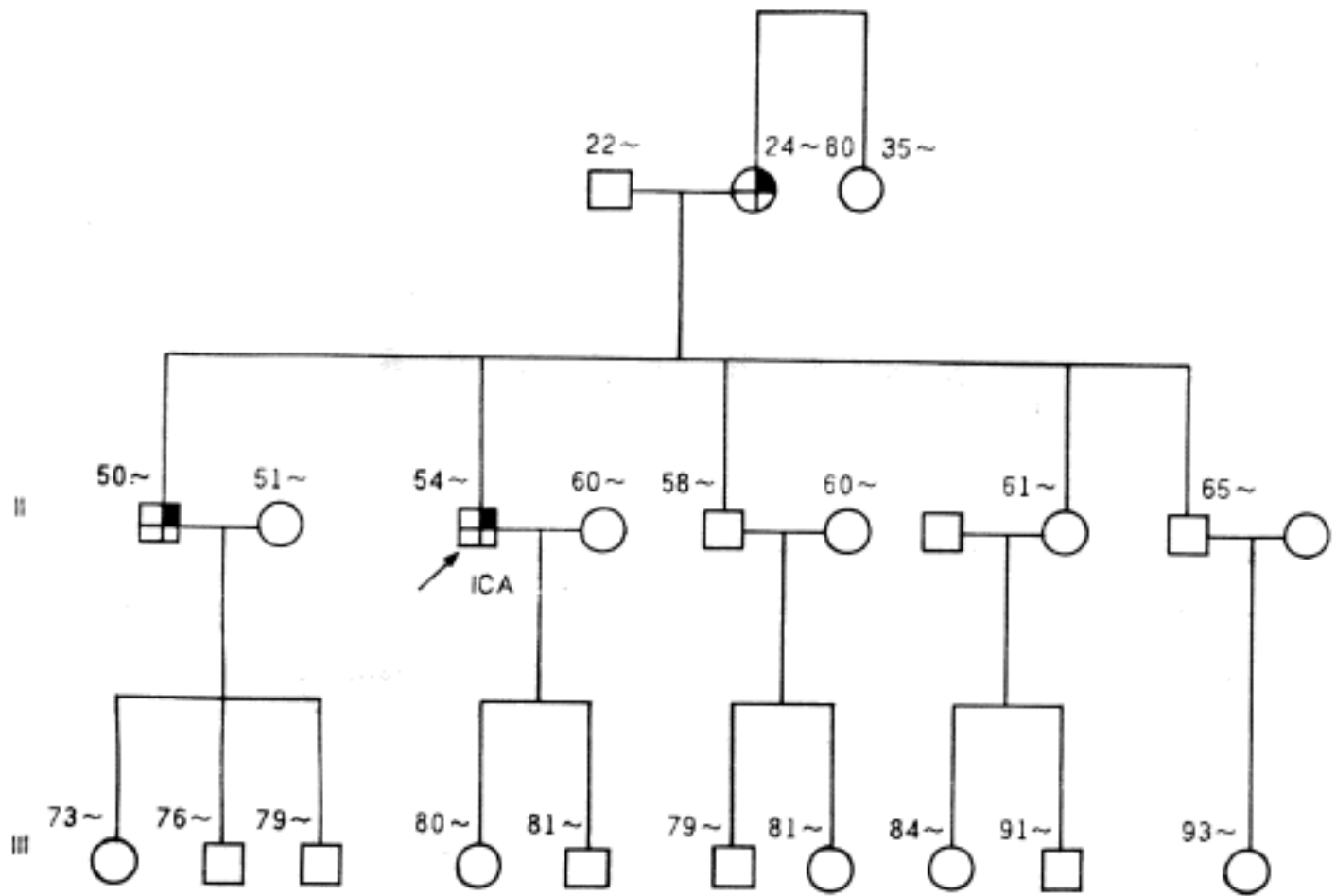


Fig. 1. Pedigree of HNPCC.

는 하부위장관 출혈이 간헐적으로 동반되어 내과에 입원 후 환자는 심한 빈혈과 함께 오한 및 40°C까지 오르는 발열을 보이며 우상복부에 압통을 보여 컴퓨터 복부 단층 촬영 시행, 그 결과 간하엽에 농양을 동반한 우측결장 천공성 대장암이 의심되어 전과된 환자임.

**과거력:** 특이사항 없음.

**가족력:** Fig. 1 Pedigree of HNPCC 참고

환자의 어머니는(I-1) 1980년 대장암으로 수술받고 2년 6개월후에 사망했다고 하며 당시의 정확한 병변의 위치와 병기는 알 수 없었다. 환자의 형(II-1)은 1984년(당시 나이 35세) 대장암으로 수술, 현재 생존해 있다. 본인(II-2)은 1994년 대장암으로 우반 결장 절제술을 시행 당시의 암 병기는 듀크씨 분류 C<sub>2</sub>이며, 현재 화학요법중이다.

**이학적 소견:** 환자의 전신상태는 만성병색을 보이며 결막의 심한 빈혈소견을 보이며 좌우측 흉부심호흡상 호흡음 감소를 보였다. 복부촉진상 우상복부에 경계를 정확히 알 수 없는 단단한 종괴가 만져졌으며 심한 압통과 함께 반사통을 동반하였다. 장음은 현저하게 감

소하였으며 직장수지검사상 특이성은 없었으며 특별하게 만져지는 압과선은 없었다.

**검사소견:** 전과당시 환자의 일반혈액검사상 WBC:  $9200 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , Hgb: 3.5 g/dl, Hct: 13.8%, RBC  $2.5 \times 10^6 / \mu\text{L}$ , Plt: 4만 2000  $\times 10^3 / \mu\text{L}$ , ESR: 63 mm/hr 뇨검사상 이상소견은 없었다. 일반화학검사상 T. protein: 6.2 mg/dl, Alb: 3.1 mg/dl, ALP: 61  $\mu\text{L}$ , BUN: 10 mg/dl, Cr: 0.9 mg/dl, Glucose: 99 mg/dl, AST: 18U/L, ALT: 13/U/L, cholesterol: 94 mg/dl 이었으며 HBS Ag은 양성 HBsAb: 음성이고 대변검사상 음성이었다. Fe: 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , T.I.B.C: 480  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , ferritin: 5.19  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 iron deficiency anemia state를 보였다.

**방사선소견:** 환자의 상태가 극히 악화되어 바륨검사 시행하지 못하고 초음파 및 복부 단층촬영상 우측결장의 간만곡부에 간의 우측엽으로 농양을 형성하고 현저한 우측결장점막 비후 및 결장내강의 협소, 대동맥 주위 및 하대정맥 주위 림프선 비대를 동반한 종괴가 발견되었으며 주위 조직 침윤은 있었으나 타장기의 전이 소견은 보이지 않았다.

**수술소견:** 복강내 횡경막하 및 우측간하엽, 골발강 내에 맹장 상방 5 cm부터 8×8 cm 크기의 궤양성 침윤을 지닌 종양이 있었으며 절제된 종양은 중심부위에 천공이 있었으며 우측 복막 및 대장과 유착되며 농양을 형성하고 있었다. 우측결장의 측후방 복벽을 절제한 후 횡행결장의 간막곡부를 포함하여 우측결장의 1/3 및 말단회맹부로부터 소장까지 약 20 cm을 절제하는 우반결장 절제술 및 광범위임파절 박리를 시행하였다.

**병리소견:** 육안적 암 조직의 길이는 8 cm에 달했으며 말단회맹부에서 우측결장은 30 cm 길이로, 총수돌기는 직경이 8 cm 크기였고, 침윤성 종괴가 우측결장의 전층에 걸쳐 위치해 있으며 침윤된 종양의 결장장막은 심한유착반응으로 정상적 해부학적 구조를 상실한 상태였다. 현미경 검사상 암세포 결장주위 지방조직까지 침윤되었으며 잘 분화된 선암이 국소적으로 signet ring cell 형태를 포함한 상태였으며 박리된 15개의 림파절 중 2개가 전이되어 있었다. 환자는 수술 후 15일만에 별다른 합병증 없이 퇴원하였고 입원 중 3일간 5-FU, 격일로 3일간 5-FU으로 화학요법 시행 후 퇴원, 현재까지 1주일 간격으로 5-FU로 11주 항암요법 및 면역요법으로 치료 중이며 수술 후 CEA는 5.5 mg/ml로 현재 재발된 소견은 보이지 않고 있다.

## 고 찰

대장암은 일차적으로 환경적 원인에 의해 기인한다고 한다. 그러나 소수의 환자에 있어서 유전성 성향을 가진 대장암이 지속적으로 보고<sup>5,6,13)</sup>된 이래 전체 대장암환자의 1% 미만에서 가족성 용종증에서 이행된 경우이고, 유전성 비용종증의 경우 5~6%, 가족성 경향의 대장암은 10~20%, 산재성으로 발생한 경우가 70~80%로 분류되어 지고 있다<sup>14,15,19)</sup>. 가족성 비용종증 대장암은 다양한 임상양상을 보이는 질환으로 1985년 린치가 11예의 가계를 보고하면서 린치증후군 I, II로 구분되고 있으며 린치 증후군 I의 경우 다발성 원발성 대장암(동시성과 이시성)과 연관된 상염색체 우성 유전형태를 취한다. 일반적으로 대장암은 23%~32%에서 대장의 근위부에 호발하나 린치 증후군의 경우 근위부로부터 좌결장곡까지의 발생율이 65%~88%에서

나타나는 것으로 알려져 있으며<sup>1,9,20,23)</sup> 40세 미만의 환자에서 2~4배 정도 호발하는 것으로 보고된다. 린치 증후군 II의 경우, 린치증후군 I의 모든 양상을 취하면서 여성생식기(자궁과 난소) 및 다른 장기(비뇨생식기, 위, 뇌실질, 폐, 췌장<sup>17)</sup>, 유방<sup>11)</sup>, 후두<sup>11)</sup>등)가 포함되어 있을 때로 분류되어 진다. 그러나 유럽의 Meckline이나 Vasen 등은 린치 증후군을 나타내는 특정표식자 및 기준의 미흡을 들어 이러한 구분은 타당하지 못하다고 주장하고 있다<sup>21)</sup>. 세계적으로 유전성 비용종증 대장암이 평균 5~10%로 보고되어지는 상황아래<sup>7,15)</sup>, 유전성 대장암에 대한 관심이 고조되어 각 나라에서는 유전성 대장암 등록소를 개설하여 유전성 비용종증 대장암 가족과 환자의 정기적 검진과 교육을 통해 대장암의 조기 진단과 치료 및 예방에 좋은 효과를 거두고 있으며 1990년에는 유전성 비용종증 대장암국제 협력 기구를 만들어 진단의 최소 진단기준을 택하였다. 한국에서도 진단의 기준에서 연령의 차이는 있지만 1991년 6월 한국 유전성 대장암등록소가 설립되어 국내에서 발생하는 유전성 비용종증 대장암의 진단기준을 마련한 이래 서<sup>24)</sup>등에 의해 195명을 대상으로 가족력을 조사 유전성 비용종증 대장암 4가족을 발견, 1991년 입원환자 1예를 포함 총 5가족의 임상보고를 한 이래 지속적 보고가 되고 있는 상황이다. 유전성 비용종증 대장암의 병인은 아직 정확하게 알려지지 않은데 거의 없으며 체외 검사상 대장상피세포 및 배양된 피부 상피세포의 배체가 비정상적 증식을 보인다고 하나 이는 좀더 자료 보완이 필요하다는 지적이 많다<sup>3)</sup>. 또한 유전적 병인으로는 18번 염색체에 위치한 대립 인자의 결손이 대장 및 직장암의 70~80%에서 발생된다고 하며 대장 발암 현상에서 염색체 18번이 중요한 역할을 한다는 사실을 증명하였다고 한다<sup>16)</sup>. 유전적 병인 조사에 대한 생물표식자 연구로는 ① In vitro 상 진피 섬유아세포의 4배체의 배양검사, ② 대장 상피 세포의 3-Hd Thd(tritiated thymidine) labelling 검사, ③ 말초혈액 단핵세포의 세포유전 검사, ④ 혈청 immunoglobuline 정량검사, ⑤ 유전자 연쇄현상 분석 등이 이용되고 있으나 유전성 비용종증의 이해에 중대한 진보적 역할을 하였음에도 불구하고 뚜렷한 표식으로 사용하기에는 불가능 하다<sup>16)</sup>. 유전성 비용종증 대장암 환자의 가족으로 분류된 가계의 치료는 다음과 같은 3분류로 구분될 수 있다<sup>15)</sup>.

1) 새로이 유전성 비용종증 대장암으로 진단된 환자의 치료

2) 아직 대장암에 노출되지 않은 가족 구성원에 대한 치료

3) 전에 종래적인 대장절제술을 받은 환자이나 유전성 비용종증 대장암 증후군으로 확인됐기 때문에 부적절한 치료로 인정된 경우로 나눌 수 있다. 첫째 술전 새로이 진단된 대장암을 가진 경우로 동시성과 이시성의 발생율이 높기 때문에 대체로 대장아전절제술과 함께 회장-직장 문합술을 시행하는 것이 좋다고 하며 추적 검사로 일년에 2차례씩 잔류직장에 대한 직장경검사가 요한다. 그러나 초기 이와같은 진단으로 대장아전절제술을 시행했던 사람이 거의 없기 때문에 정확한 통계는 없는 실정이다<sup>6,15)</sup>. Lynch syndrome II의 경우 대장절제술 시행시 자궁적출 및 양측난소 및 난관의 절제가 권유되고 있다. 특히 30세 가량의 젊은 여성일 경우 추후에 출산을 원하는 경우, 골다공증, 심리적요인, 지속적으로 estrogen을 대처해주는 등의 여러 문제가 있기 때문에 환자 자신의 결정이 필요로 하리라 생각된다. 만일 자궁적출 및 난관절제술 시행하지 않는 경우 해마다 2차례의 골반 검사가 요구되며 해마다 1차례의 초음파 검사가 요구된다. 둘째로, 아직 노출되지 않은 가족구성원에 대한 치료로는 암유전자들 가진 HNPCC 가계의 일대에서 약 50%가 암에 노출 위험도를 가지고 있으므로 일년에 두차례의 잠혈 반응 검사와 일년에 한차례씩 대장경 검사를 시행해야 하며 대체로 이는 25~30세에 시작하는 것이 좋고 일반적으로 예방적 차원의 대장절제술을 필요로 하지 않는다. 그러나 부모와 자신의 자녀에게서 대장암이 발생된 경우 암의 노출확률은 100%에 이르므로 예방적 차원의 대장절제술이 적용이 될 것으로 생각된다<sup>6,15)</sup>. 셋째로, 대장암으로 대장부분절제수술후 HNPCC 가계로 확인된 경우의 치료는 HNPCC 자체가 동시성과 이시성을 특성으로 하는 질환으로 10년 이내 40%에서 대장암의 발현될 위험도를 가지고 있으므로 이러한 환자의 경우 철저한 추적에 소홀할 경우 대장아전절제술로 전환이 필요로 할 것으로 여겨진다. 유전성 비용종증 대장암은 전형적인 대장암의 임상증상과(즉 조기발생, 근위부발생, 동시성과 이시성) 상염색체 우성의 유전방식일때 확진된다. 그러나 이러한 질환을 진단하는데는 단지 가계도에 의존해야 하는 실정이며

추적조사에 대한 환자나 가족의 호응도 또한 적절치 못한 실정이다<sup>15)</sup>.

저자들 또한 술후 환자의 가계도 조사를 통한 HNPCC 가계임을 확인할 수 있어 아전결장절제술을 시행치 못한 상태이므로 환자의 추적조사에 적극적 대처를 하고 있으나 환자의 관심 미흡과 유전성 대장암에 대한 가족들의 인지도 부족으로, 가족들에 대한 추적검사는 실행하고 있지 못하는 실정이다.

### 결 론

저자들은 최초 대장암으로 우반결장 절제술을 시행했던 환자의 가족력에 대한 재조사로 유전성 비용종증 대장암 1예를 찾아내어 환자의 병력과 가계도를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### REFERENCES

- 1) Albano W, Recabaven JA, Lynch HT: *Natural history of hereditary cancer of the breast and colon cancer* 50: 360, 1982
- 2) Bedikian AY, Kandtarjian H, Nelson RS, Stroehlein JR, Bodey GP: *Colorectal cancer in young adults. South Med J* 74: 920, 1981
- 3) Boland CR: *Familial colonic cancer syndromes. West J Med* 139: 351, 1983
- 4) Cameron BH, Fitzgerald GV, Cox J: *Hereditary site specific colon cancer in a canadian kindred. Can Med Asso J* 41: 140, 1989
- 5) Dunstone GH, Knaggs L, TW: *Family cancer of the colon and rectum. J Med Genet* 9: 451, 1972
- 6) Fitzgibbons RJ, Lynch HJ, Stanislav GV, Watson PA, Lanspa SJ, Marcus JN, Smyrk T, Krieger MD, Lynch JF: *Recognition and Treatment of Patients with Hereditary Nonpolyposis Colon cancer (Lynch syndromes I and II). Ann Surg* 206: 289, 1987
- 7) Kunitomo K, Terashima Y, Utsunomia J, Kosaki G: *Fifth International symposium on Colorectal cancer Turin, Italy: p44, 1991*
- 8) Lovett E: *family studies in cancer of the colon and rectum: Br J Surger* 63: 13, 1976
- 9) Lynch HJ, Lynch PM, Albano W, Lynch JF: *The cancer syndrome; a status report. Dis Colon Rectum* 24: 311, 1981