

## 한국인 유전성 비용종증 대장암의 임상적 특성

한국 유전성 종양 등록소

박영진 · 박규주 · 강구정 · 김광연 · 김 성  
김영진 · 김정용 · 김진복 · 김진천 · 오남건  
윤 충 · 이기형 · 최국진 · 박재갑

= Abstract =

### Clinical Characteristics of Korean Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

Young Jin Park, M.D., Kyu Joo Park, M.D., Koo-Jeung Kang, M.D.  
Kwang Yun Kim, M.D., Sung Kim, M.D., Young Jin Kim, M.D.  
Chung Young Kim, M.D., Jin-Pok Kim, M.D., Jin Cheon Kim, M.D.  
Nam-Gun Oh, M.D., Choong Yoon, M.D., Kee Hyung Lee, M.D.  
Kuk-Jin Choe, M.D. and Jae-Gahb Park, M.D.

*Korean Hereditary Tumor Registry*

Hereditary nonpolyposis colon cancer(HNPCC) accounts for 1~6% of colorectal cancer. Mutations in the DNA mismatch repair genes(hMSH2, hMLH1 and hPMS1, hPMS2 and hMSH6) are responsible for HNPCC. To evaluate the clinical characteristics of Korean HNPCC patients, analysis were performed on the 176 patients from 40 HNPCC families registered in the Korean Hereditary Tumor Registry. All the families in this study fulfilled the ICG-HNPCC criteria. The control group consisted of 1,204 patients of nonhereditary colorectal cancer operated at SNUH between 1991 and 1995.

The mean age of patients at diagnosis was significantly lower than the control group (44.5 vs 56.1 years old). Thirty three percent of cancers were located proximal to splenic flexure compared to 23% in control group. Among the 71 patients whose pathological reports were available, 14 patients(20%) had synchronous colorectal cancer compared to 4% in control. Also 15 patients(21%) had synchronous adenomatous polyp and 3 patients had both the synchronous cancer and polyp. Thus, overall 26 patients (36%) had multiple colorectal cancer including polyp.

The cancers in HNPCC patients were detected at significantly earlier stage than control(67% of HNPCC patients were Dukes A or B compared to 48% in control). Statistically significant difference was not observed in tumor differentiation between HNPCC and control group. In terms of treatment, 64% of patients received an extensive surgery

over subtotal colectomy between 1995~1997 compared to 31% in the period of 1991~1994.

In this series, we confirmed that Korean HNPCC patients have similar characteristics with western countries in that an early age of onset, a proclivity for the proximal colon and excess of synchronous colorectal cancers. However, relatively low incidence of proximal colonic involvement and low rate of mucinous or poorly differentiated carcinoma differed from the reports from the western countries.

**Key Word:** Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

## 서 론

대장암은 서양에서는 폐암 다음으로 흔한 암이다. 한국에서는 서양보다는 빈도가 낮지만 남녀 공히 제 4위를 차지하는 흔한 암이고, 전체 암에서 대장암이 차지하는 빈도가 1980년의 5.8%에서 1995년의 8.1%로 점진적인 증가추세에 있다. 대장암의 원인으로는 환경적인 요인 특히 식이 섭취 요인이 가장 중요한 것으로 알려져 왔으나 최근의 연구결과에 의하면 전체 대장암 환자의 5~15%에서 유전적 요인이 대장암 발생의 원인이라고 한다. 이 중 유전성 비용종증 대장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)은 전체 대장암의 1~6%를 차지하여 현재까지 알려진 유전성 종양 중 가장 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>11,17,18)</sup> 유전성 비용종증 대장암은 상염색체 우성유전을 하는 질환으로 여러 가지 암발생, 특히 대장암의 발생가능성이 매우 높은 질환이다. 현재까지 5종류의 유전자(hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 and hMSH6)가 유전성 비용종증 가계에서의 암발생에 관여하는 것으로 알려져 있다. 유전성 비용종증 대장암에서의 대장암의 발생은 비유전성인 경우에 비해 1) 암의 발생연령이 어리고, 2) 우측대장에 호발하고, 3) 이시성 및 동시성 대장암의 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있다.<sup>11,23)</sup> 대장암 외에도 자궁내막암을 비롯하여 위, 소장, 비뇨기계, 담도계 및 난소의 종양의 발생이 많은

것으로 알려져 있다.

유전성 비용종증 대장암 가계의 가족구성원 들에서 암의 발생률이 현저히 높기 때문에 이러한 가계를 찾아 조기 검진하는 것은 암의 예방과 조기발견이라는 점에서 대단히 중요하다. 과거에는 이 질환의 진단이 가족력과 임상적 특성에 의해서만 이루어졌지만 최근에 원인 유전자가 밝혀져 유전자 진단을 통해 증상 발현전 조기진단이 가능하게 되어 암의 예방, 조기진단 및 이러한 암환자 가족에 대한 상담에서 큰 진전이 이루어졌다.<sup>7)</sup>

이 질환에 대한 협동연구에서의 기준을 정하기 위하여 1990년에 암스테르담에서 유전성 비용종증 대장암 국제협력기구에 의하여 최소 진단 기준이 채택되었으며, 한국에서도 유전성 대장암 가족에 대한 등록사업의 필요성에 따라 1991년 6월 한국유전성 대장암 등록소가 설립되어 1993년도 10가계,<sup>16)</sup> 1995년도에 29가계<sup>15)</sup>의 유전성 비용종증 대장암이 보고된 바 있다. 저자들은 그 동안 보고한 가계에 추가로 등록된 가계를 분석하여 한국인 유전성 비용종증 대장암의 임상적 특성을 분석하고자 한다.

## 대상 및 방법

1991년 6월 설립된 한국 유전성 대장암 등록소에 1997년 6월까지 9개 기관으로부터 등록된 유전성 비용종증 대장암 40가계 176명을 대상으로 하였으며(Table 1), 대조 환자군으로는 1991년 1월

부터 1995년 12월까지 비유전성 대장암으로 서울 대학교 병원에서 수술받은 1,204명을 이용하였다. 유전성 비용종증 대장암 환자군은 1990년 암스테르담에서 제정된 최소진단 기준을 충족시키는 경우만을 대상으로 하였으며 유전성 대장암이 강력히 의심되지만 최소진단기준을 충족시키지 못하는 경우는 유전 의심성 비용종증 대장암으로 분류되어 따로 관리되므로 포함시키지 않았다. 국제협력기구에서 제정된 진단기준은 다음과 같

다.<sup>23)</sup> 1) 가족 구성원 중 병리조직학적으로 증명된 대장암환자가 최소한 3명 이상이어야 하고, 환자중 1명은 나머지 2명의 환자에 대하여 1대 관계(부모, 형제, 자식)이어야 하고 2) 대장암이 적어도 2대 이상에 걸쳐 발생하며 3) 대장암 환자중 1명 이상에서 진단시 나이가 50세 이하여야 한다. 통계처리는 개인용 컴퓨터의 SAS 6.11 Version으로 하였으며, Student t-test, Chi-square test를 이용하였다. p<0.05인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

Table 1. Current status of HNPCC registration in korea

Families	Male	Female	Total
SNU-H1~H26	81	43	124
SBH-H1	6	0	6
HLU-H1	5	1	6
KHU-H1~H2	5	2	7
KRH-H1	2	1	3
CNU-H1~H2	3	4	7
CSU-H1	2	1	3
PNU-H1~H3	6	4	4
USU-H1~H3	6	3	9
Total 40 families	116	60	176

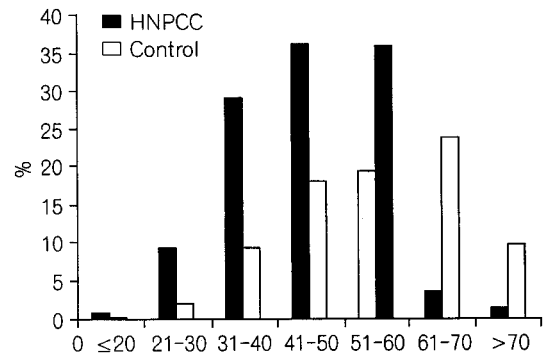


Fig. 1. Difference in age distribution between HNPCC and sporadic colorectal cancer.

Table 2. Comparison of characteristics between HNPCC and nonhereditary colorectal cancer(control)

Variables	HNPCC	Control	P-value
Age (mean)	44.5	56.1	<0.001
Sex (male : female)	1.9 : 1	1.4 : 1	0.140
Location of tumors (%)			
Right colon	36.2	22.9	
Left colon	25.0	21.4	0.001
Rectum	38.8	55.7	
Synchronous colon cancer (%)	19.7	4.1	<0.001
Associated polyps (%)	21.1	12.5	0.037
Dukes A and B cancer (%)	67.4	48.3	0.001
Differentiation of tumor (%)			
Well	34.8	26.1	
Moderate	50.0	60.5	0.061
Poor	15.2	13.4	

## 결 과

40가계에 총 176명의 대장암 환자가 발생하여 가계당 평균 4.4명의 환자가 있었다. 환자들의 평균연령은 44.5세로 대조 환자군의 56.1세에 비해 현저하게 낮았다(Fig. 1). 남녀비는 1.9 : 1로 대조 환자군의 1.4 : 1에 비해 남자환자의 비율이 높았지만 통계적 유의성은 없었다. 병소의 위치가 확인 가능하였던 97 명의 환자에서 116예의 대장암 발생이 있었는데 비장곡보다 근위부에 발생한 우측결장암이 42예(36.2%), 좌측결장암 28예(25%), 직장암이 45예(38.8%)가 발생하여 대조환자군에서 보다 우측대장에서 암발생이 높고 직장에서의 암발생이 낮았다( $p < 0.001$ ). 의무기록과 병리 보고서의 확인이 가능했던 71명의 환자중 14예(19.7%)에서 동시성 대장암이 발견되어 대조환자군(4.1%)에 비하여 현저하게 높았으며, 용종이 동반된 경우도 21.1%로 대조환자군의 12.5%에 비해 유의하게 높았다. 절제된 종양의 조직분화도에서는 고분화암 34.8%, 중등도 분화암 50%, 저분화암(점액성암 포함) 15.2%를 나타내어 저분화암의 빈도가 높은 것으로 관찰되었지만 대조환자군과

통계적으로 유의한 차이는 없었다. 병기별로 분류해 보면 유전성 비용종 대장암 환자에서는 전체 암중 듀크스 A, B의 대장암이 67.4%를 차지하여 대조환자군의 48.3%에 비해 의미있게 조기발견된 소견을 보였다( $p=0.001$ )(Table 2).

유전성 비용종증 대장암 가계에서의 대장이외의 장기의 암은 자궁내막암(8예)이 가장 많았고 위암(6예), 간암(3예), 췌장암(3예), 담낭암(2예), 백혈병(2예), 뇌종양(3예) 등이 있었다(Table 3). 수술 기록의 확인이 가능하였던 환자를 대상으로 수술

**Table 3.** Extracolonic malignancies in HNPCC families

Type of cancer	Number ( *)
Endometrial cancer	8 (5)
Gastric cancer	6 (3)
Hepatoma	3
Pancreatic cancer	3
Brain tumor	3 (1)
GB cancer	2 (2)
Leukemia	2 (1)
Other malignancies	7 (4)

(\*): Extracolonic malignancies occurred in colorectal cancer patients

**Table 4.** Chronological change of operative methods in HNPCC

Type of operation	1991. 6~1994. 12	1995. 1~1997. 12
Segmental resection	18 (69.2%)	8 (36.4%)
Right hemicolectomy	8	3
Left hemicolectomy	3	1
Anterior resection	2	1
Low anterior resection	2	2
Miles' operation	1	1
Other partial resections	2	1
Total or subtotal colectomy	8 (30.8%)	14 (63.6%)
Total colectomy	3	3
Subtotal colectomy	3	4
IRA*	2	7

\*IRA: Total proctocolectomy with ileorectal anastomosis

**Table 5.** Difference of HNPCC and sporadic colorectal cancer: comparison between Korean and western people

	Korean		Western*	
	HNPCC	Sporadic	HNPCC	Sporadic
Age	44.5	56.1	45.6	63.0
Sex (male : female)	1.9 : 1	1.4 : 1	1 : 1	male > female
Proximal colon(%)**	36.3	22.9	69.1	28.6
Rectosigmoid(%)	53.8	72.5	23.3	66.3
Synchronous colorectal cancer(%)	19.7	4.1	18.1	4.8
Dukes' A and B (%)	67.4	48.3	68	53
Poorly differentiation(%)	15.2	13.2	37	15

\*Cancer 1996, Lynch et al, \*\*Proximal to splenic flexure

방법을 1991. 6~95. 12까지와 96. 1~97. 12까지로 나누어 분석한 결과 1991년부터 1995년까지는 병소를 중심으로 한 부분절제술이 69%로 다수를 차지한 반면, 1996년과 1997년의 결과는 부분절제술이 36%로 줄고 대장아전절제술 이상의 수술이 64%를 차지하여 수술방법이 급격히 변함을 관찰할 수 있었다(Table 4).

한국인에서의 비용종증 대장암의 특징을 서양에서 발표된 자료와 비교해 보면 호발연령, 동시성 대장암의 빈도 및 암의 진행정도(듀크스 A, B의 빈도)에서는 유사한 소견을 나타내었으나, 남자에서의 발병이 많고, 우측대장암의 빈도가 서양보다는 낮고 저분화 암의 빈도도 낮아 상이한 소견도 있음을 보였다(Table 5).

## 고 찰

금세기에 들어 한 가족 내에서 대장암이 집중적으로 발생하는 경우가 여러번 보고되었지만 확실적인 우연한 집단발생이나 한 가족내의 생활환경의 유사함에 기인한다고 생각되었다. 그러나 Lynch등은 Warthin이 1913년에 보고한 암빈발 가계(후에 G가계로 명명)와 자신이 찾아낸 암빈발 가계(M, N 가계)를 면밀히 조사한 결과, 주로 대장과 자궁내막을 침범하는 새로운 유전적 경향이

있음을 발견하였다.<sup>10)</sup> 이후 Lynch는 1977년 대장암을 주로 하는 10개 암가족증후군 가계를 보고 하면서 유전성 비용종증 대장암이라는 용어를 처음 사용하였고, 1985년 유전성 용종증 대장암가계 40예를 보고하면서 Lynch 증후군 I과 II로 분류하였고, 1987년 치료 및 정기검진 방법을 제시하였다. 1990년에는 유전성 비용종증 대장암 국제 협력기구가 창설되어 최소진단 기준이 채택되었으며<sup>22)</sup>, 유전성 비용종증 대장암<sup>21)</sup> 또는 Lynch 증후군이 정식명칭으로 채택되었다.

우리나라에서도 유전성 암환자의 효과적인 관리를 위한 필요성이 제기되어 1991년 6월 한국 유전성 종양 등록소가 설립되어 유전성 대장암을 비롯한 각종 유전성 암에 대한 등록사업을 담당하고 있다.

유전성 비용종증 대장암은 멘델 우성 유전을 하는 질환으로 대장암을 비롯한 각종암에 걸릴 위험이 매우 높은 질환으로 정의할 수 있으며 현재까지 알려진 여러 유전성 종양 중 발생빈도가 가장 높은 암이다. 유전성 비용종증 대장암의 빈도는 1%부터 6%까지 다양하게 보고되고 있다.<sup>11,17,18)</sup> 이러한 차이는 환자선택의 상이성, 자료의 수집과 가계도 분석의 완전성, 진단기준의 상이성 등에 기인한다고 생각된다. 저자 등이 서울대학에서 대장암으로 수술받은 환자를 대상으로 가족력

을 문진한 결과 1991년 6월부터 1997년 12월까지 서울대학병원 외과에서 대장암으로 수술받은 1,650명의 환자중 28명의 환자가 유전성 비용종성 대장암환자로 전체 대장암의 1.7%로 나타나 외국에 비해서는 비교적 낮았다. 이러한 결과가 한국에서의 유전성 비용종성 대장암이 외국보다 낮은 것을 나타내는지, 가족의 병력 및 사인이 불분명함으로 인하여 낮게 조사되었는지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

유전성 비용종성 대장암은 비유전성 대장암에 비해 여러 가지 다른 임상적 특징을 보인다. 즉 어린 시기에 발병하고, 우측대장에 호발하고, 동시성 및 이시성 종양의 발생이 높다는 것이다. 본 연구에서의 대상 환자군의 평균연령은 44.5세로 비유전성 대장암환자의 56.1세보다 10세 이상 젊은 나이에 발병하는 것으로 나타났다. 이는 서양에서의 보고와 유사한 결과이지만<sup>11,22,23</sup> 서양인의 일반 대장암의 호발연령이 60대인 것을 감안하면 한국인의 유전성 비용종성 대장암의 연령의 약년화 경향은 상대적으로 서양만큼은 현저하지 않다고 할 수 있겠다.

유전성 비용종성 대장암에서의 대장암은 우측 대장에서 많이 발생한다고 알려져 있다. 본 연구에서는 비장곡보다 근위부에 발생한 암이 36.2%로서 일반대장암환자의 22.9%보다는 현저하게 높았으나 서양에서 보고된 60~70%보다는 낮은 소견을 보였다.<sup>8,11</sup> Fitzgibbon과 Lynch등은 동시성 대장암이 18.1%, 이시성 대장암이 24.4%에서 발생한다고 보고하였고,<sup>5</sup> Jass등은 동시성 대장암이 11%, 이시성 대장암이 13%에서 발생한다고 보고하였다.<sup>8</sup> 본 연구에서도 19.7%에서 수술당시 2개 이상의 암이 발견되어 일반대장암에서의 4.1%보다 현저하게 높은 소견을 보였으며 Fitzgibbon등의 결과와 유사한 소견을 보였다.

Jass등의 보고에 의하면 일반대장암에 비해 듀크스 병기 A, B의 비교적 조기암이 C형의 진행암보다 상대적으로 많고 이는 증상에 대한 경각심과 선별검사때문이라고 하였다.<sup>8</sup> 본 연구에서도

듀크스 A 및 B가 67.4%를 차지하여 일반대장암의 48.3%보다 현저하게 높았으며 서양에서 보고된 결과와 비슷하였다.<sup>8</sup> 등록 사업초기에 유전성 비용종성 대장암에 대한 개념의 인식이 비교적 미미하였던 점을 감안하면, 우리나라에서의 이러한 암의 조기발견은 선별검사 뿐만 아니라 가족구성원 가운데 대장암환자가 있으므로 대장암에 대한 경각심을 가지고 자발적인 검진을 받은 결과 초기에 진단을 받았기 때문이라고 생각된다. 유전성 비용종성 대장암의 병리조직학적인 특징은 점액성 암과 분화도가 낮은 암이 많은 것으로 알려졌다.<sup>8,12</sup> 이같은 소견은 불량한 예후를 나타내는 소견이 될 수 있으나 유전성 대장암의 예후는 일반 대장암에 비해 나쁘지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>14,19</sup> 이같은 소견에 대해 Kouri등<sup>9</sup>과 Frei<sup>6</sup>등은 유세포 분석상 이배수성(diploidy)이 많음을 관찰하고 이것이 좋은 예후와 관련이 있다고 보고했다. 다른 설명으로는 종양주위의 임파구 침윤이 많고 종양의 성장이 침윤형보다는 비교적 좋은 경계를 가지는 경우가 많다는 설명이 있다. 그러나 Jass등<sup>8</sup>은 이러한 병리조직학적인 설명이 분화도에 비해 좋은 예후를 가짐을 충분히 설명해 주지 못하고 종양의 전이를 조절하는 과정의 기능적이거나 유전자적인 결함이 있을 것이라고 하였으며 Shibata등<sup>20</sup>도 복제오류교정 유전자의 돌연변이가 있는 경우에는 암화 과정뿐만 아니라 암이 형성된 후에도 끊임없는 유전자의 돌연변이가 있어나는데, 이러한 유전자의 불안정성이 축적되어 종양의 전이에 관계되는 기능적인 마비가 일어날 것이라고 하였으며 그 증거로 유전성 비용종성 대장암에서는 전이암이 적다고 하였다.

유전성 비용종성 대장암이 대장이외의 장기에 동반된 암이 많다는 것은 잘 알려져 있으며 과거에는 대장이외의 장기에 암을 동반하지 않는 Lynch I 증후군과 타장기의 암을 동반하는 Lynch II 증후군으로 나뉘었으나 현재는 이 두 증후군이 독립된 질병이 아니고 유전성 비용종성 대장암의

조사과정에서 주로 가계의 구성원수가 적거나 남자에서 주로 암발생이 많았던 경우에 Lynch I으로 분류되었다는 설명<sup>13)</sup>과 돌연변이가 일어난 유전자의 종류에 따라 암이 호발하는 장기가 다르다는 설명이 있다. 유전성 비용종증 대장암에서의 암발생은 자궁내막암이 가장 많고 그외에 위장관암(위암, 간 담도암, 소장암), 상부요로계암, 난소암 등이 호발한다고 알려져 있다. 본 연구에서는 자궁내막암이 8예에서 발생하였고 그중 5예는 대장암이 있는 환자에서 발생하였다. 이 연구에서 대장암이 있는 여성환자가 59명이었던 점을 감안하면 조사시점에서 이시성 또는 동시성 자궁내막암의 빈도는 8.5%이고 환자를 장기간 추적조사 하면 이 빈도는 훨씬 높을 것으로 추측된다. 그러므로 유전성 비용종증 대장암의 수술적 치료에서 예방적 자궁 적출술이 고려되어야 하고 고위험가계의 검진과 환자의 추적조사에서 자궁에 대한 검사가 반드시 포함되어야 한다. 그 외의 타장기에 발생하는 암으로는 위암, 간암, 췌장암, 담낭암, 뇌종양 등의 발생이 있었다. 가계의 수와 환자의 추적이 충분하지 않았기 때문에 일반인에 비한 이들 종양의 정확한 빈도를 비교하는 것은 불가능하지만 한국인에서 빈도가 아주 적은 담낭암이 대상환자 173명 중 2명(1.16%)에서 발생한 사실 등으로 보아 이들 종양의 빈도가 가족성 비용종증 환자에서 분명히 높음을 보여 준다. 이러한 이유로 대장암의 수술시와 수술후 추적조사에서 이들 장기에 대해서도 특별한 관심을 기울여야 함을 시사한다.

유전성 비용종증 대장암의 수술적 치료로는 이시성 대장암이 발생할 빈도가 높기 때문에 아전결장 절제술 이상의 대장 제거가 추천되고, 직장암이 발생한 경우에도 복회음절제술이나 저위전방절제술에 더하여 전 결장을 제거하는 것이 추천되고 있다.<sup>5,11)</sup>

우리나라의 경우, 유전성 비용종증에 대한 개념이 우리나라에 널리 알려지기 전인 90년대 이전에는 거의 모든 경우에서 대장의 부분절제술이

시행되었다. 본 연구의 결과에서도 90년대 전반에는 31%에서만 결장 아전절제술이상의 확대절제술이 시행되었는데 반해 95년도 이후의 환자들에서는 64%에서 확대절제술이 시행되었다. 초기의 환자들에서의 부분절제술이 많았던 것은 이 질환의 개념에 대한 인식이 부족하였거나 환자의 가족력에 대한 정보 수집이 불충분하여 진단을 간과하였던 경우가 많았던 것으로 생각된다. 본 연구의 자료에서 알 수 있듯이 한국인의 유전성 비용종증 대장암의 경우 서양인에 비해 직장암이 발생하는 경우가 많으므로 한국인에서의 유전성 비용종증 대장암의 경우 남아있는 직장의 길이를 될 수 있으면 적게 하고, 직장암에 대한 검진을 더 자주 하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 유전성 비용종증 대장암에서의 예방적 자궁 또는 난소 절제술에 대해서는 아직까지 이견이 없지 않다. 자궁내막암의 경우는 빈도가 매우 높고, 난소암의 경우는 빈도는 적지만 이환시 사망률이 매우 높은데 비해, 대장암 수술후의 남아 있는 직장암에 대한 직장경검사와 같이 극히 신뢰도가 높고 손쉬운 선별검사법이 없기 때문에 가임기를 지난 여성에서는 예방적 절제술이 강력히 고려된다.<sup>15)</sup> 그러나 가임기의 여성에 대한 경우에는 아직까지 통일된 견해는 없고 증례에 따른 대처가 필요한 실정이다.

최근 유전성 비용종증 대장암에 관여하는 유전자가 밝혀져 실용화 단계에 이르렀지만, 유전성 비용종증 대장암의 진단에서 가장 중요한 것은 정확한 가족력과 환자의 개인병력을 포함하는 가계도이다. 특히 어린 나이에 대장이나 자궁내막암이 발생하였거나, 재발한 경우, 가족내에 암발생이 많은 경우는 강력히 의심하여야 한다. 유전성 비용종증 대장암 가족과 환자를 찾는 목적은 암발생의 위험도가 높은 가계에 대한 교육과 정기 검진을 통한 조기발견 및 치료, 선종에서 암으로 발전하는 과정을 차단하는 암예방의 목적 및 유전자 진단을 통해 고위험군을 선별해 내는데 있다. 이러한 과정에서 일차적으로 환자를 진료

하는 의사에게 필요한 정보를 제공하고, 환자의 가계도를 관리하여 분석하며, 유전자 검사를 시행하여 정보를 제공해 줄 수 있는 등록소의 역할이 대단히 중요하여 세계각국에서 이러한 등록소를 운영하고 있다. Vasen등에 의하면 등록소 설립 전에 발견된 환자와 등록소 설립후에 발견된 환자를 비교하였을때 등록소 설립후에 환자의 생존율이 현저히 향상되었다고 하였다.<sup>21)</sup> 1990년 Burt, Bishop, Lynch등은 세계 보건기구에 유전성 대장암 가족의 정기검진 프로그램을 다음과 같이 제안하였다.<sup>2)</sup> 유전성 비용종증 대장암 가족에 대해 25세부터 매년 대변 잠혈검사를 시행하며 2년마다 대장 내시경 검사를 실시한다. 만약 25세 전에 발생한 대장암환자가 있는 경우 그 환자의 대장암 진단시 나이보다 5년 어린 나이부터 가족들에 대한 정기 검진을 실시한다. 35세 이후에는 대장암 발생 확률이 높아지므로 대장내시경을 매년 실시할 것을 추천하였다. 이외 여자의 경우에는 자궁검진, 자궁내막 흡입검사 및 자궁과 난소의 초음파도 포함되어야 하며 각 가계에서 많이 발생하는 종양에 대한 정기적인 검진도 필요하다.

최근 유전성 비용종증 대장암에 관여하는 유전자가 밝혀지고 있다. 1993년 2번 염색체의 단완에서 hMSH2 유전자가 발견된 이래<sup>4)</sup> 1994년 Vogelstein등에 의해 hMLH2 유전자가 발견되었고 이후 hPMS1, hPMS2 및 hMLH6 등이 발견되었다. 이들 유전자의 공통적인 특징은 DNA복제시에 발생하는 주로 단순반복염기 서열의 돌연변이를 교정하는 것이고, 이러한 유전자가 돌연변이를 일으키면 암이 발생하게 된다는 것이다. 이러한 유전자에 대한 검사는 유전성 비용종증 가족에 대한 관리에서 큰 전기를 이루었다. 정의된 진단의 기준에 맞지 않더라도 유전성이 강력히 의심되는 환자에서 유전자검사를 통하여 유전자의 돌연변이를 확인할 수 있고, 반대로 유전성 비용종증 대장암이 아니면 단지 가족 중에 우연히 몰려서 발생하는 경우를 밝혀낼 수도 있다. 그러나 현재까지 밝혀진 유전자 이외에 또 다른 유전자가 관여

할 가능성 등으로 인하여 검사의 예민도가 아직까지는 충분하지 못하여 더욱 연구되어야 할 분야이다. 유전자 검사에서 음성의 경우에는 위와 같은 문제점이 있지만 양성 경우에는 유전성 비용종증 대장암의 가족 관리에 대단히 유용한 정보를 제공한다. Aarnio등에 의하면 유전자에 돌연변이를 가진 보인자의 경우 일생동안 대장암에 걸릴확률이 70~80%라고 하였으며, 여자에서 자궁내막암의 확률도 40%정도나 된다고 하였고<sup>1)</sup> Fitzgibbon, Church등은 유전자 돌연변이가 있는 경우 예방적 대장절제술과 자궁절제술을 고려하고, 철저한 정기 추적검사가 실시되어야 한다고 주장하였다.<sup>3,5)</sup>

## 결 론

한국 유전성 대장암 등록소에는 현재까지 유전성 비용종증 대장암 40가계 176명의 환자가 등록되어 있으며 이들의 초진시 평균 연령은 44.5세로 일반 대장암 환자의 56.1세 보다 현저하게 낮았다. 우측대장에 36%의 암이 발생하여 비유전성 대장암의 23%보다 높았으며 20%에서 동시성 대장암이 발견되어 일반대장암에서의 4%보다 의미 있게 높았다. 유전성 대장암의 병리학적 특징으로는 듀크스 A 및 B암의 빈도가 일반대장암에서 보다 많았고(67% 대 47%) 점액성이나 저분화도의 암은 일반환자군과 큰 차이가 없었다.

대장외의 장기에서 암의 발생은 자궁내막암이 가장 많았고 위암, 간암, 췌장암, 담낭암, 백혈병, 뇌종양 등이 관찰되었다.

1991~1994년까지는 종양을 포함한 대장의 부분절제술이 주류를 이루었으나(69%), 1995~1997에는 결장아전절제술 이상의 수술이 많아졌다(64%). 그러나 아직도 부분절제술만을 시행하는 경우도 많으므로 더 많은 홍보가 필요할 것으로 생각된다.

한국인에서의 유전성 비용종증 대장암은 비유전성 대장암에 비해 호발연령이 어리고, 우측대장에서 많이 발생하고, 동시성 대장암이 많고 비



교적 조기 발견되는 특징을 나타내어 서양에서 발표된 유전성 비용종증 대장암과 유사한 특징을 갖지만 우측대장암의 빈도와 저분화종양의 빈도가 서양에서 보다는 적은 특징도 나타내었다.

## REFERENCES

- 1) Aarnio M, Mecklin J-P, Aaltonen LA, et al: *Life time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Int J Cancer* 64: 430, 1995
- 2) Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, et al: *Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. Bull World Health Organ* 68: 655, 1990
- 3) Church JM: *Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Ann Med* 28: 479, 1996
- 4) Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al: *The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cell* 75: 1027, 1992
- 5) Fitzgibbons RT, Lynch HT, Stanislav GV, et al: *Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and II). Ann Surg* 206: 289, 1987
- 6) Frei JV: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome II). Diploid malignancies with prolonged survival. Cancer* 69: 1108, 1992
- 7) Han HJ, Yuan Y, Park J-G, et al: *Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in Korean hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Natl Cancer Institute* 88: 1317, 1996
- 8) Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, et al: *Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Anticancer Research* 14: 1631, 1994
- 9) Kouri M, Lassonen A, Mecklin J-P, et al: *Diploid predominance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer evaluated by flow cytometry. Cancer* 65: 1825, 1990
- 10) Lynch HT, Show MW, Magnuson CW, et al: *Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med* 117: 206, 1966
- 11) Lynch HT, Thomas S: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): An updated review. Cancer* 15: 1140, 1996
- 12) Masserini L, Mori S, Zampi G: *Pathologic features of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Tumorigenesis* 82: 114, 1996
- 13) Mecklin J-P, Javinen HJ: *Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). Cancer* 68: 1109, 1991
- 14) Myrh T, Bisgard ML, Bernstein I, et al: *Hereditary non-polyposis colorectal cancer : clinical features and survival. Results from the Danish HNPCC register. Scand J Gastroenterol* 32: 572, 1997
- 15) Oh JW, Han HJ, Ku JL, et al: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. J Kor Cancer Assoc* 28: 207, 1996
- 16) Park JG, Seo JM, Han SU, et al: *Treatment of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. The Kor J Gastroenterol* 25: 892, 1992
- 17) Ponz de Leon M: *Descriptive epidemiology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Tumori* 82: 102, 1996
- 18) Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, et al: *Identification of Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population: the 6-year experience of a population based registry. Cancer* 71: 3493, 1993
- 19) Sankila R, Aaltonen LA, Javinen HJ, et al: *Better survival rates in patients with MLH1 associated hereditary colorectal cancer. Gastroenterol* 110: 682, 1996
- 20) Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, et al: *Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal carcinoma cell lines. Nature Genetics* 6: 273, 1994
- 21) Vasen HF, den Hartog Jager FCA, Menko FH, et al: *Screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: A study of twenty two kindreds in Netherlands. Am J Med* 86: 278, 1989
- 22) Vasen HF, Mecklin JP, Meera Khan P, et al: *The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. Dis Colon Rectum* 34: 424, 1991
- 23) Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, et al: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Results of long-term surveillance in 50 families. Eur J Cancer* 31A: 1145, 1995