

갑상선암이 병발한 가족성대장용종증 1예

고신대학교 의과대학 내과, ¹일반외과

김형주 · 송창석 · 박성우 · 구본삼 · 김성후 · 박선자
최영식 · 안병권¹ · 백승언¹ · 구자영

= Abstract =

Papillary Carcinoma of Thyroid in Association with Familial Adenomatous Polyposis

Hyung Joo Kim, M.D., Chang Suk Song, M.D., Sung Woo Park, M.D.
Bon Sam Koo, M.D., Sung Hu Kim, M.D., Seon Ja Park, M.D.
Young Sik Choi, M.D., Byung Kwon Ahn, M.D.¹, Sung Uhn Baek, M.D.¹
and Ja Young Koo, M.D.

Department of Internal Medicine, ¹Surgery, Kosin Medical College, Pusan, Korea

Familial adenomatous polyposis (FAP) includes early development of up to thousands of colorectal adenoma and of colonic adenocarcinoma in all untreated cases. Moreover, a variety of extracolonic manifestation are seen. Several reports have demonstrated a high incidence of papillary carcinoma of thyroid. We experienced a case of familial adenomatous polyposis, presenting with thyroid papillary carcinoma, and reported with a brief review of literatures.

Key Words: Thyroid carcinoma, Familial adenomatous polyposis

서 론

가족성 대장 용종증(Familial adenomatous polyposis, 이하 FAP로 약함)은 대장에 적어도 백개 이상의 선종성 용종(adenomatous polyp)을 보이고 상염색체 우성 유전자에 의하여 유전되고 95%의 penetration을 보이며, 인구 만명당 1명정도 발생하는 비교적 드문 질환으로서 치료하지 않고 그냥 두는 경우 거의 전례에서 대장암이 발생한다.^{1,2}

이 FAP가 대장이외에 병발하는 질환(extracolonic manifestation)으로는 뼈에 발생하는 골종양,³ 피부에 발생하는 피지낭포증,⁴ 복벽의 유건종(desmoid tumor),⁵ 망막에 발생하는 선천성 망막색소상피 비대증(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium ; CHRPE)⁶ 등이 있고, 위나 소장에도 대장에서와 같은 여러개의 선종(adenoma)이 생길 수 있으며 십이지장 또는 팽대부 주위에 악성종양이 발생할 수 있는 것으로 보고^{7,8}되고 있다. 또한 갑상선암이 1949년 Crail등이 처음으로 보고⁹한 이래 가족성 대장 용종증 환자에서 가장 흔히 병발하는 대장이외의 암¹⁰으로 알려져 왔는데 아직까지 국내에서는 보고된 바가 없다. 저자들은

책임저자 : 구자영, 부산시 서구 암남동 34
고신의대병원 내과 (우편번호 602-030)
(Tel: 051-240-6103, Fax: 051-244-5100)

FAP환자에서 갑상선에 유두암이 동반된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

성 명: 김○○, 남자, 35세

주 소: 약 5개월간의 혈변, 대변후 출혈

현병력: 내원 12개월 전부터 대변의 굵기가 가늘어지고, 무른 대변을 보았으나, 특별한 치료없이 지내다가 내원 5개월전부터 대변후의 혈변이 있었으나 별 치료없이 지냈으며, 내원 1개월전부터 30 cc 가량의 선홍색 항문 출혈을 하여 타병원에서 직장내시경 시행후 가족성 용종증으로 의심하에 본원으로 내원하였다.

과거력: 5년전에 B형 간염 보균자라고 들었다.

가족력: 환자의 어머니가 1년전에 대장암으로 사망하였으며, 이모님이 5년전에 두경부 종양으로 사망. 누님이 1년전에 진주경상대학병원에서 대장 용종증후군으로 전결장 절제술 및 회장직문합술을 시행 받았다.

이학적 소견: 입원당시 영양상태는 양호하였으며, 혈압은 120/80 mmHg이었고, 맥박은 분당 76 회였고, 체온은 36.7°C이었으며, 호흡수는 정상이었다.

결막은 빈혈소견을 보이지 않았다. 복부 및 직장수지검사상 특이소견은 없었고, 목의 앞면부위에 만져지는 결절도 없었다.

검사실 소견: 혈액소견상 백혈구는 7,990/mm³, 혈색소 13.3 gm/dl, α-fetoprotein 16.0 ng/ml, CEA 3.8 ng/ml, CA 19.9 7.4 u/ml였다. 갑상선 기능검사서 T₃ 80.5 ng/dl, TSH 3.66 uU/ml, Free T₄ 1.10 ng/ml이었다. HBs Ag(+), AntiHBs(-), HBe Ag(-), AntiHBc(+), AntiHBe(+), AntiHCV(-)이었다.

안과검사: 양안에서 특이소견은 없었다.

방사선 소견: 흉부 X-선은 정상이었고, 복부 초음파상 특이소견은 없었으며, 갑상선 초음파 검사상 우하엽에 0.5 cm크기의 결절이 있어서 세침 흡인세포검사를 실시하여 유두암으로 진단되었다.

내시경소견: 직장, S상 결장 및 전결장에 다양

한 크기의 수많은 용종들이 보였으며, 직장과 S상 결장부위의 용종은 조직검사상 증등도의 이형성증을 동반한 선종성 용종이었다. 위내시경 검사상 위전정부에 0.2 cm크기의 용종이 있었고, 조직검사상 만성위염이었다.

수술소견: 1998년 1월 9일 전신마취하에 복부 중앙 피부 절개로 개복하였다. 복강내에는 임파절 종대는 없었으며, 다른 장기는 정상이었고, 전 결장 및 직장에 200개 이상의 많은 용종들이 있었으며, 용종의 크기는 0.3 cm에서 1.5 cm으로 다양하였다. 이들 조직을 동결 조직 검사로 확인한 결과 악성변화의 소견은 없었다. 충수절제술과 전결장절제술 및 회장항문 문합술을 시행하였다.

갑상선의 결절은 전신마취하에서 쇄골상부연을 따라 횡절개하였으며, 우하엽에 1 cm 크기의 회백색의 견고한 덩어리가 있었다. 피막침범과 근육침범의 소견은 없었다.

조직소견: 전 결장 및 직장내의 용종들은 선종성 용종이었다. 갑상선 하엽의 결절은 유두미세선암이었으며, 임파절 종대의 소견은 없었으며, 동결조직 검사상 악성 변화의 소견도 없었다.

치료결과: 이후 환자는 본원 외래에서 추적 검사중에 있다.

고 안

가족성 대장 용종증(Familial adenomatous polyposis)은 Menzel¹¹에 의하여 1721년 대장의 다발성 용종이 처음 언급되어진 후, 1882년 Cripps¹²에 의해 가족력이 있고 대장에 다발성 용종을 보이는 질환을 처음 보고하였으며, 그후 여러사람들에 의하여 보고되어 왔다. 맹장에서 항문관에 걸쳐 적어도 100개 이상의 선종성 용종을 보이기 때문에 familial polyposis coli, multiple polyposis, hereditary adenomatosis 및 Gardner's syndrome 등으로 불리워지기도 한다.¹² 가족성 대장 용종증은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 현재 종양 억제 유전자로 알려져 있는 5번 염색체 장완의 5q21-22에 위치한 유전자의 이상이 원인^{13,14}이 된다. 60%의

환자가 가족성 용종증 환자의 가족에게 발생하며 40%에서는 산발적으로 발생한다.¹⁵⁻¹⁷ 그러나 약 20%에서는 유전과 관계없이 유전자 돌연변이에 의해 나타나기도 한다. 발생빈도는 구미에서는 8,300~23,790명 출생아당 1명 정도가 발생한다고 한다.^{18,19}

용종의 형태는 유경성 혹은 무경성으로 결장과 직장 전반에 걸쳐서 분포하며 일정한 분절에 특히 많은 분포를 나타낼 때도 있다. 수는 최소한 100개 이상에서 수백 수천개 이상까지 이르기기도 하며 조직소견상은 세관성 선종의 소견을 보이고, 크기는 다양하나 대부분이 1 cm 이하로 작은 경우가 많고 1 cm 이상인 것은 1%에 불과하다. Bullock²⁰의 보고에 의하면 용종증 환자에서 대장에 선종이 생기는 연령의 중앙치는 16세(5~38)였고, 대장암이 발생하는 연령의 중앙치는 36세(17~67)였다. 따라서 위험군에 속하는 모든 가족성 용종증 환자의 가족들에 대한 대장검사는 10~15세부터 시작되어야 한다.²⁰ 사용하기 편하고 환자에게 불편감을 덜 주는 에스상결장경 검사를 시행하며 만일 에스상결장경 검사상 선종이 발견되어 조직학적으로 증명이 되면 전대장경을 시행하여 용종의 분포양상을 파악한 뒤에 대장절제술을 시행하여야 한다. 이때에까지 용종이 발견되지 않으면 25~34세까지는 2년에 1번씩 검사를 시행하며, 용종에 나타나지 않으면 35~44세까지 3년에 1번씩 에스상결장경검사를 시행할 것을 권유하고 있다. 일반적으로 모든 용종은 34~40세 이전에 나타나는 것으로 알려져 있으므로 최소한 40세까지는 검사를 받도록 해야 한다.

FAP환자에서 대장이외에도 병발되는 질환(extracolonic manifestation)은 다양하여 골종양,³ 피부에 발생하는 피지낭포증,⁴ 복벽의 유건종(desmoid tumor),⁵ 선천성 망막색소상피 비대증(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium; CHRPE)⁶ 등이 있는데, 이러한 양성질환들외에 FAP환자에서 가끔 악성질환이 동반되는 경우도 있다. 예를 들면, 출생후 2~3년에는 간아세포종의 발생이 높다²¹고 하나 그 빈도는 극히 드물고, 청소년기에는

갑상선과 섬유조직, 30~40대에는 대장 및 직장, 그후로는 위 및 팽대부 주위에 병변이 생길 가능성이 많으며, 이는 가족성 용종증 유전자가 나이에 따른 작용부위의 차이에 기인한 것으로 생각되고 있다.²²

가족성 용종증 환자에서 위의 용종은 대략 50%, 십이지장 용종은 60%에서 나타난다.²³⁻²⁵ 위에 생기는 병변으로는 위저부에 생기는 위저부선 용종증(fundic gland polyposis), 양성선종, 선암 등이 있다. 위의 소장에 선종이 병발하는 것에 대한 보고는 1985년 Hauser²⁶에 의해 처음으로 발표되었는데 Mayo등²⁷은 FAP환자의 5%정도에서 병발한다고 하였으나 Malsted등²⁸은 이와는 달리 거의 전례에서 병발된다고 하여 논란이 되어 왔으나 근간의 여러 보고에서는 65~75%정도에서 병발된다고 하는 것이 발표되어 FAP환자중 상당히 많은 예에서 위선종이 병발되고 이는 항상 위암으로 진행될 수 있으므로 정기적인 검사 및 추적관찰이 필수적이라 하겠다. 본 증례에서는 위내시경상 1~5 mm크기의 위저부선 용종증의 소견을 보였지만 조직검사상 특이소견을 보이지는 않았다. 위의 악성종양인 선암의 경우 일본에서 2.1%의 빈도로서 서양의 0.6%보다 높다.²⁹

십이지장 팽대부 주위의 선암은 그 발생빈도가 용종증 환자의 2.5%로서 정상인보다 100배 높다. 일반적으로 양성 선종에서 선암으로 이행가능성 때문에 가족성 용종증 환자는 20세부터 위, 십이지장 내시경을 시행하여 선종의 유무를 파악하고 선종이 있는 경우 주기적인 반복검사를 통하여 선암으로의 진행여부를 조기에 발견할 수 있어야 한다.

가족성 대장 용종증 환자에서 가장 흔히 병발하는 대장이외의 암으로 알려진 갑상선 암의 병발에 대한 보고는 1949년 Crail등³⁰이 24세 남자 가족성 용종증 환자에서 medulloblastoma와 동반된 경우를 처음으로 보고한 이래 산발적으로 보고되어 왔는데 1968년 Camiel등³¹이 가족성 대장 용종증 자매에서 19세와 20세때 갑상선암이 발생한 것을 보고한 후 가족성 대장 용종증과 갑상선

암의 상관 관계에 대해 관심이 높아졌다. 그후 1987년 Plail등³²이 가족성 대장 용종증 환자 998명을 대상으로 관찰한 결과 가족성 대장 용종증에 이환된 35세 이하의 여자 환자는 갑상선 유두암에 걸릴 확률이 정상인의 160배까지 되므로 정기적인 갑상선 검진을 받아야 한다고 하였다. 1988년 Bullo등³³은 가족성 대장 용종증에 이환된 여자 환자에서 갑상선암에 걸릴 관측 빈도가 정상인의 100배가 된다고 하였다.

그후 Bell등³⁴이 1993년 갑상선암이 병발한 가족성 대장 용종증 환자 37명을 검토한 결과, 조직학적으로는 유두암이 88.5%, 여포암이 11.5%였고, 남녀비는 1 : 17이었는데 그중 94%가 여자였으며 6%가 남자였다. 평균연령은 23.6세로 가족력이 없는 갑상선암의 평균 연령보다 훨씬 작았으며, 5명은 30세 이상이었고 40세 이상도 1명 있었다.

갑상선암의 진단시의 평균 연령을 대장 용종증 진단시기와 비교한 결과 30%환자에서 대장 용종증보다 평균 4~12년전에 발견되었고, 55%에서 용종증 진단후 평균 1~17년에 발견되었으며 2례에서는 동시에 진단되었다.

64%에서 다발성으로 발생하였으며, 1예에서 원격성 전이를 보였고 다른 1예에서는 국소임파절 침범소견을 보였다. 갑상선암으로 사망한 경우는 2예였는데 그중 1예가 갑상선 유두암으로 사망하여 사망률은 4.2%였다.

가족성 대장 용종증에 동반된 갑상선암의 자연 경과에 대해서는 보고된 바가 없으며, 근간의 여러 보고에서는 가족성 대장 용종증 환자에서 갑상선에 대한 정기적인 검진에 대해서도 논란이 많은데 축진을 권유하는 경우도 있고 초음파로 검진하는 것을 권유하는 경우도 있으며 정기적인 검진이 필요하지 않다고 주장하는 경우도 있다. 그런데 최근 가족성 대장 용종증으로 인한 생존율이 증가함으로써 대장외의 증상에 대한 관심이 높아지게 되었다. 갑상선 유두암은 임상경과가 느리며 사망율이 낮지만 나이가 들수록 심해져서 40세 이후가 되면 사망률이 높아지게 된다. 따라서 Bell등³⁴은 가족성 대장 용종증 환자에서는 축

진 및 초음파로 주의깊게 갑상선을 검진하는 것이 필요하며 1 cm 이상되는 경우는 조직검사를 시행할 것을 권장하고 있다. 치료는 64%에서 다발성으로 발생하기 때문에 전 갑상선 절제술 또는 아전 갑상선 절제술이 필요하며, 1.5 cm 이상되는 다발성 병변인 경우에는 방사성 요오드 치료가 필요하다.

또한 30%의 가족성 대장 용종증 환자에서 대장 용종증보다 평균 4~12년전에 발견되었던 경우로 볼 때 젊은 사람에서 갑상선암이 발생한 경우 대장의 증상유무 및 위장관의 가족력에 대해서 물어보고 대변의 잠혈반응 검사를 주기적으로 하는 것이 필요하다고 하겠다.

이상의 고찰 결과 가족성 대장 용종증 환자에서 가장 흔히 병발하는 대장외의 암이 갑상선암이므로 가족성 대장 용종증 환자에서는 반드시 축진 및 초음파로 갑상선을 조사하는 것이 필요하다고 하겠다.

결 론

저자들은 최근 갑상선암이 병발하여 발생한 가족성 대장 용종증 환자 1예를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Alm T, Licznanski G. The intestinal polyposis. Clin Gastroenterol 1973; 2: 577.
2. Bullo S. Clinical features of familial polyposis coli. Dis Colon Rectum 1986; 29: 102.
3. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. Am J Human Genet 1953; 5: 139.
4. Leppard BJ, Bussey HJR. Epidermoid cysts, polyposis coli and Gardner syndrome. Br J Surg 1975; 62: 387.
5. McAdam WAF, Goligher JC. The occurrence of desmoids in patients with familial polyposis coli. Br J Surg 1970; 57: 618.
6. Traboulsi EI, Krush AJ, Gardner EJ, Bocker SV, Offerhaus GJA, Yordley JH, Hamilton SR, Luk GD,

- Giardello FM, Welsh SB, Mughler JR, Maumenee IH: Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *NEJM* 1987; 316: 661.
7. Stryker SJ, Carney JA, Dozois RR. Multiple adenomatous polyps arising in a continent reservoir ileostomy. *Int J Colorect Dis* 1987; 2: 43.
 8. Osato K, Yao J, Watanabe H, Iida M, Itoh H. Small intestinal involvement in familial polyposis diagnosed by operative intestinal fiberoscopy. *Dis Colon Rectum* 1977; 20: 44.
 9. Crail HW. Multiple primary malignancies arising in rectum, brain and thyroid: report of a case. *US Nav Med Bull* 1949; 49: 123-128.
 10. Plail RO, Bussey HJR, Glazer G, Thomson JPS. Adenomatous polyposis; An association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1987; 74: 377.
 11. Menzel. De excrecentiis verrucosocristasis. *Acta Med Berlin* 9:78, 1721, cited by Bacon HE, et al: *J Int Coll Surg* 1957; 28: 346.
 12. Cripps WH. Two cases of disseminated polyps of the rectum. *Trans Pathol Soc London* 1882; 33: 165.
 13. Bodmer UF, Bailey CJ, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 382: 614.
 14. Kinzler KW, Nilbert MC, Su L, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-4.
 15. Friedell MT, Wakefield EG. Familial polyposis of the colon. *JAMA* 1943; 121: 830.
 16. Reed TE, Neel JA. A genetic study of multiple polyposis of the colon. *Am J Hum Genet* 1955; 7: 236.
 17. Utsunomiya J, Iwama T. Adenomatosis coli in Japan. In Winawer SJ, Schottenfield D, Sherlock P(eds): "Colorectal cancer: Prevention, Epidemiology, and Screening" New York Raven Press, 1980, p83-95.
 18. Dunphy JE. Cancer control in familial polyposis of the colon. *Dis Colon and Rectum* 1958; 1: 413.
 19. Reed TE, Neel JV. Quoted by Yonemoto. Familial polyposis of the entire gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1969; 99: 427.
 20. Bullow S. "Familial polyposis coli: A clinical and epidemiologic study." *Laegforeningens Forlag*, 1986.
 21. Giardello FM, Offerhaus GJA, Krush AJ, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991; 119: 766-8.
 22. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at several organs; Its rational treatment. *Ann Surg* 1993; 217: 2, 101-8.
 23. Utsunomiya J, Maki T, Iwama T, Matsunaga Y, Ichikawa T, Shimomura T, et al. Gastric lesions of familial polyposis coli. *Cancer* 1974; 34: 745.
 24. Ushio K, Sasogawa M, Doi H, Yamada T, Ichikawa H, Hojo K, et al. Lesions associated with familial polyposis coli : Studies of the lesions of the stomach, duodenum, bones and teeth. *Gastroint Radiol* 1976; 1: 67.
 25. Bulow S, Lauritsen KB, Jonansen AA, Svendsen LB, Sondergaard JO. Gastrointestinal polyps in familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1985; 288: 90.
 26. Hauser G. Uber polyposis intestinalis adenomatosa and deren Beziehungen zur Krebsentwicklung. *Arch Klin Med* 1895; 55: 429.
 27. Mayo CW, De Weerd JH, Jackman RJ. Diffuse familial polyposis of the colon. *Surg Gynec Obstet* 1951; 93: 87.
 28. Halated JA, Harris EJ, Barlett M. Involvement of the stomach in familial polyposis of the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1969; 99: 427.
 29. Watanabe H, Enjoji M, Yao T, Ohsato K. Gastric lesions in familial adenomatosis coli. *Hum Pathol* 1978; 9: 269.
 30. Crail HW. Multiple primary malignancy arising in the rectum, brain and thyroid. Report a case. *US Navy Med Bull* 1949; 49: 123-128.
 31. Camiel MR, Mule JE, Alexander LL, Benninghoff DL. Association of thyroid carcinoma with Gardner's syndrome in siblings. *N Engl J Med* 1968; 278: 1056-1058,
 32. Plail RO, Bussey HJR, Glazer R, et al. Adenomatous polyposis: An association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1987; 74: 377-380.
 33. Bullow S, Holm NV, Mellemgard A. Papillary thyroid carcinoma in Danish patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1988; 13: 29-31.
 34. Bell B, Mazzaferri EL. Familial adenomatous polyposis(Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma : A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 185-190.