

대한소화기내시경학회지 2004;28:251-256

난소의 낭선섬유종(Cystadenofibroma)이 동반된 가족성 선종성 용종증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소, *외과학교실, † 병리학교실

김용수 · 이세준 · 신소연 · 김 철 · 정재복
강진경 · 김남규* · 김호근† · 조남훈†

Ovarian Cystadenofibroma in a Patient with Familial Adenomatous Polyposis

Yong Soo Kim, M.D., Se Joon Lee, M.D., So Youn Shin, M.D., Cheol Kim, M.D.,
Jae Bock Chung, M.D., Jin Kyung Kang, M.D., Nam Kyu Kim, M.D.*,
Ho Guen Kim, M.D.† and Nam-Hoon Cho, M.D.†

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, *Departments of Surgery, and
† Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

가족성 선종성 용종증은 드문 유전성 질환으로 대장에 악성화의 위험이 높은 수많은 용종증을 특징으로 하는 질환이다. 다양한 대장 외 임상 양상이 알려져 있으며 가드너 증후군(Gardner's syndrome)과 터콧 증후군(Turcot's syndrome)도 이에 해당한다. 가족성 선종성 용종증의 원인이 되는 유전자는 염색체 5번 장완에 위치하는 adenomatous polyposis coli (APC) 유전자이다. APC 유전자의 돌연변이는 300군데 이상에서 일어난다고 알려져 있으며 가족성 선종성 용종증의 발병 나이, 대장 외 임상 양상, 용종의 개수 및 선천성 망막색소상피 비대증의 동반 여부와 관련이 있다고 알려져 있다. 대장 외 임상 양상으로 난소 종양은 국내에서 보고된 예가 없으며 국외에서도 매우 드물게 보고되어 있다. 저자 등은 32세 여자 가족성 선종성 용종증 환자에서 대장암, 위십이지장 용종증, 위 선종, 선천성 망막색소상피 비대증 및 난소의 낭선섬유종을 동반하였던 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

색인단어: 가족성 선종성 용종증, 낭선섬유종, 대장암

서 론

가족성 선종성 용종증은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 대장의 수백에서 수천 개의 용종을 특징으로 하며 100% 악성화되므로 예방적 수술적 절제가 필요하다. 여러 가지 대장 외 임상양상이 알려져 있으며 이는 선별 검사목적에서 중요한 의미를 가지며 앞으로의 치료 계획 수립에 도움이 된다.

가족성 선종성 용종증은 염색체 5번 장완에 있는

adenomatous polyposis coli (APC) 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다고 알려져 있으며¹⁻³ 돌연변이의 위치에 따라 여러 가지 형태학적인 다양성을 보이는 대장 외 임상양상이 나타난다. 그 중에서 난소의 종양은 극히 드물며,⁴ 국내에는 이에 대한 보고는 아직까지 없다. 난소 종양을 일으키는 유전자 부위는 밝혀지지 않았으며 APC 유전자와 밀접한 연관이 있을 가능성이 높다.⁵

저자 등은 지속적인 복통을 호소한 장폐색 환자에서 원인을 조사하던 중 대장암 및 위의 다발성 용종증, 위 선종 및 선천성 망막색소상피 비대증을 동반한 가족성 선종성 용종증을 진단하였으며 일반적으로 잘 알려지지 않은 난소의 낭선섬유종을 동반하였던 증례를 경험하였기에 보고한다.

접수 : 2002년 2월 27일, 승인 : 2004년 4월 1일

연락처 : 이세준, 서울시 강남구 도곡동 146-92

우편번호: 135-270, 영동세브란스병원 소화기내과

Tel: 02-3497-3580, Fax: 02-3463-3882

E-mail: leesj@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

32세 여자 환자가 지속되는 복통과 복부 팽만을 주소로 응급실에 내원하였다. 과거력에서 특이 사항이 없었으며 입원한 과거력도 없었다. 가족력에서 여동생은 대장 용종으로 진단받고 외래 추적 관찰 중이었다. 전신 쇠약감과 피로감이 있었으며 복통, 흑색변이 있었다. 한 달 간 2 kg의 체중감소를 보였다. 급성 병색을 보였으며 혈압은 140/90 mmHg, 맥박 68회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0°C였다 복부는 팽만되어 있었고, 장음은 감소되어 있었다. 복부에 압통이 있었으나 촉진되는 종괴는 없었다.

말초혈액검사는 백혈구 8,860/mm³, 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 356,000/mm³였다. 생화학 검사와 요검사는 정상이었다. 혈청 CEA와 CA-125는 각각 17.4 ng/mL, 99.5 U/mL으로 증가되어 있었다. 안저 검사에서 선천성 망막색소상피 비대증이 관찰되었다. 복부 단순 방사선 사

진에서 장폐색의 소견이 관찰되었고, 복부전산화 단층촬영에서 하행 결장에 고밀도의 종물이 발견되어 대장암이 의심되었으며(Fig. 1A), 간에 저밀도의 다발성 병변이 보여 간 전이를 의심하였다(Fig. 1B). 또한 좌측의 난소 종물이 함께 발견되었다(Fig. 1C). 장폐색의 증상이 호전되지 않아 바륨조영술이나 소장조영술은 시행하지 못하였다. 위내시경에서 위 체부와 저부에 걸쳐 수많은 용종이 관찰되었고(Fig. 2A, B) 십이지장에도 점막 주름의 비후 및 다발성 용종이 관찰되었다. 대장내시경에서 항문 직상방부터 폐색 병변까지 수많은 용종이 발견되었으며(Fig. 2C), 하행 결장에 내강을 완전 폐색시키는 원형의 종괴가 발견되었다(Fig. 2D). 비위관을 삽입하였으나 가스나 대변의 배출이 전혀 없었으며 복통은 더 심해졌다. 응급으로 전결장직장절제술과 회장 누공술(proctocolectomy with ileostomy), 양측 난소 절제술을 시행하였으며(Fig. 3), 간 전이에 대해서는 고주파 응고소작술을 시행하였다. 위 조직 검사에서 위저선의 용종이 확인되었으며(Fig. 4A) 수술 후 조직 검

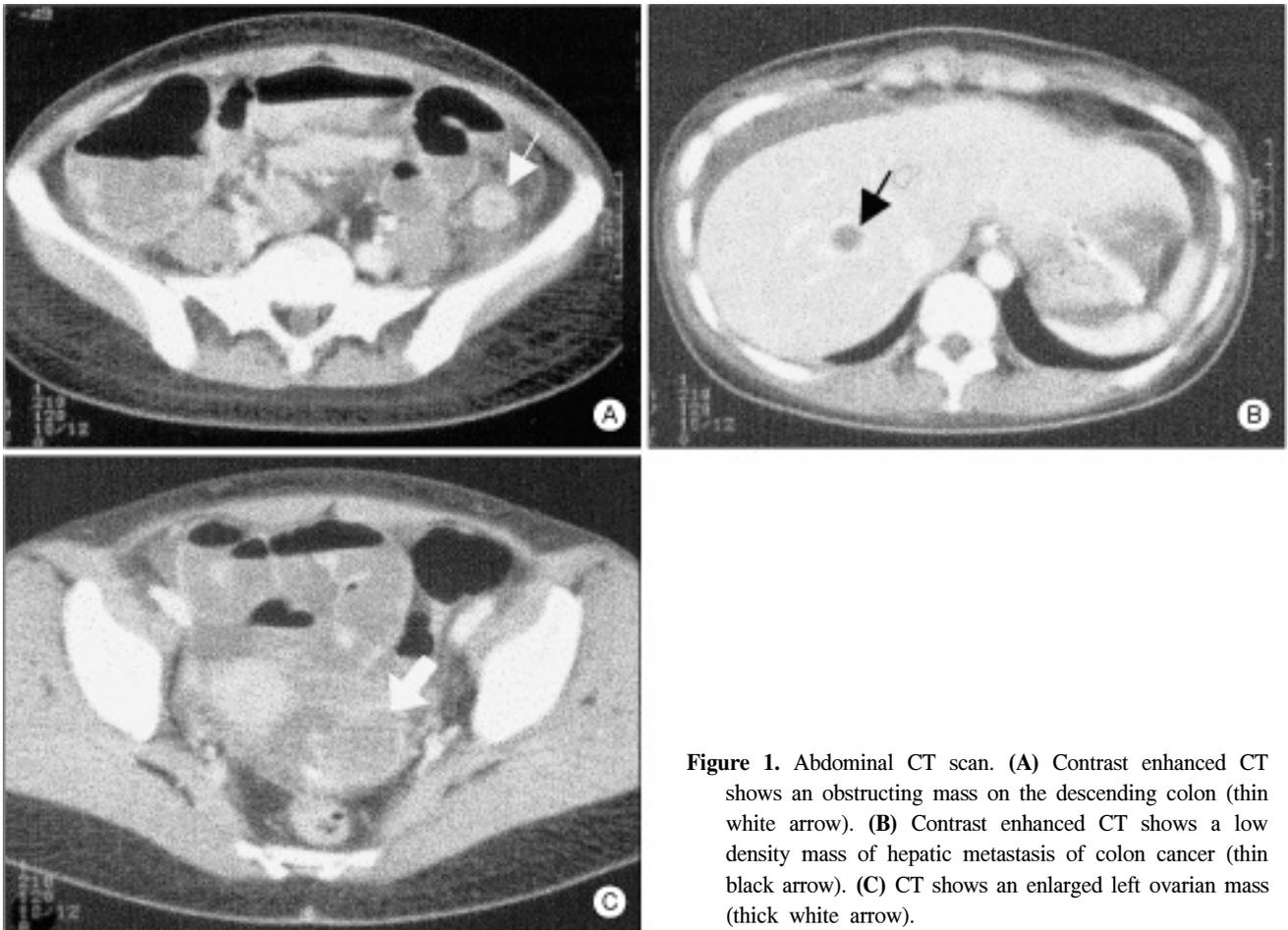


Figure 1. Abdominal CT scan. (A) Contrast enhanced CT shows an obstructing mass on the descending colon (thin white arrow). (B) Contrast enhanced CT shows a low density mass of hepatic metastasis of colon cancer (thin black arrow). (C) CT shows an enlarged left ovarian mass (thick white arrow).

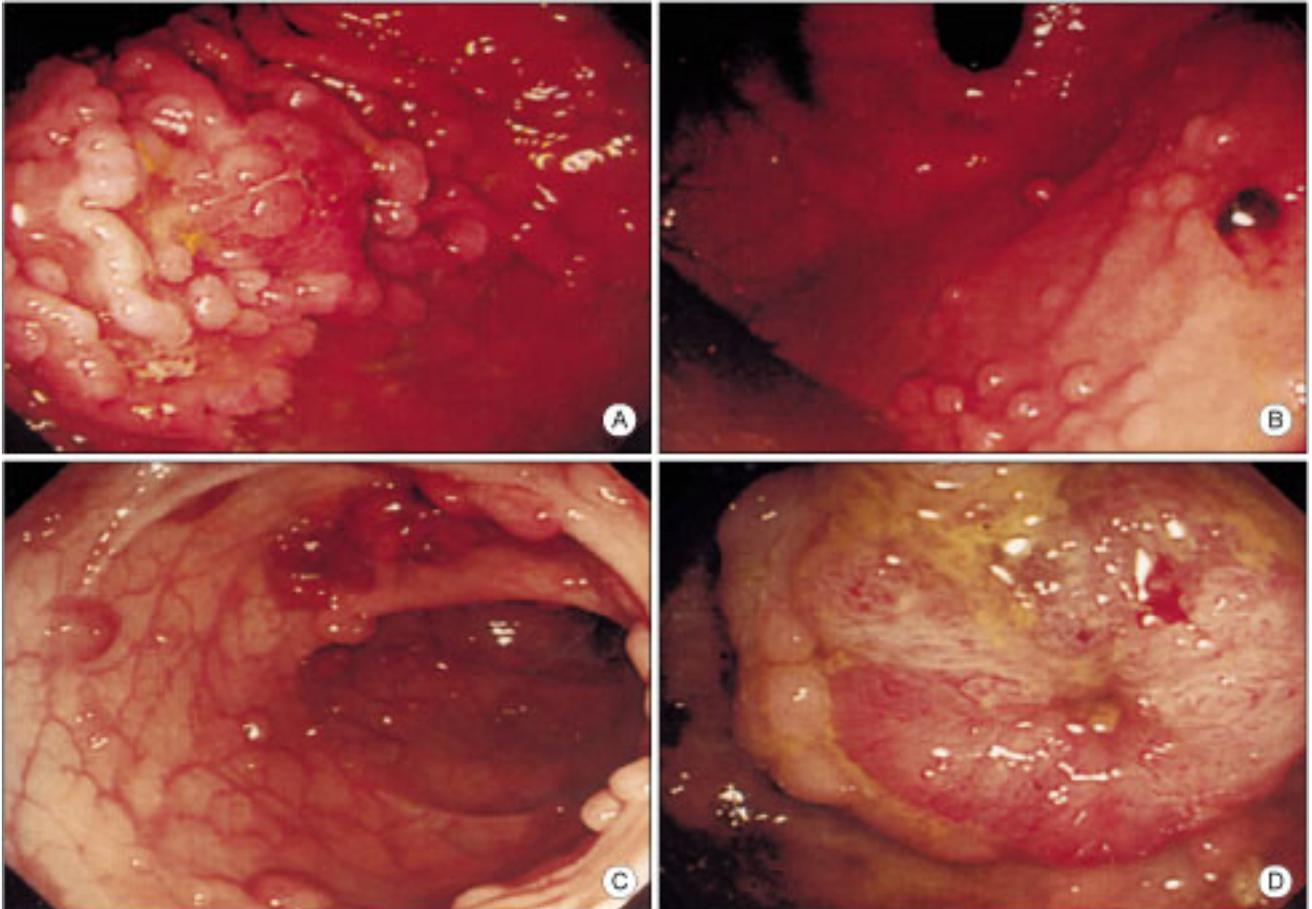


Figure 2. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) and colonoscopy. (A, B) EGD shows multiple polyps from the lower body to fundus of the stomach. (C) Colonoscopy shows numerous polyps at the rectum and sigmoid colon. (D) Colonoscopy shows an obstructing circular mass in the descending colon.

사에서 대장암, 용종증(Fig. 4B, C) 및 난소의 낭선섬유종이 확인되었다(Fig. 4D). 환자는 수술 후 합병증 없이 퇴원하였으며 항염증제 투약 및 호르몬 보충 요법을 시행하면서 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

가족성 선종성 용종증은 상염색체 우성 유전을 하는 질환으로 5번 염색체 장완에 있는 APC 유전자의 돌연변이가 원인이다.¹⁻³ 그러나 가족성 선종성 용종증 환자의 22~46%는 단발성 유전자 돌연변이에 의해 발병하며 이 경우에는 가족력이 없을 수도 있다. 남성과 여성의 발생 빈도는 같으며 대장과 직장에 수백, 수천의 수많은 전암성 선종성 용종을 동반한다.

자연 경과를 살펴보면 사춘기 이후에 수백에서 수천 개에 이르는 선종성 용종이 발생하며 선종성 용종의



Figure 3. Gross findings of the surgically resected specimen. It shows numerous polyps in the colon, an encircling mass in the descending colon (white arrow) of a patient with familial adenomatous polyposis and the resected left ovarian mass (red arrow).

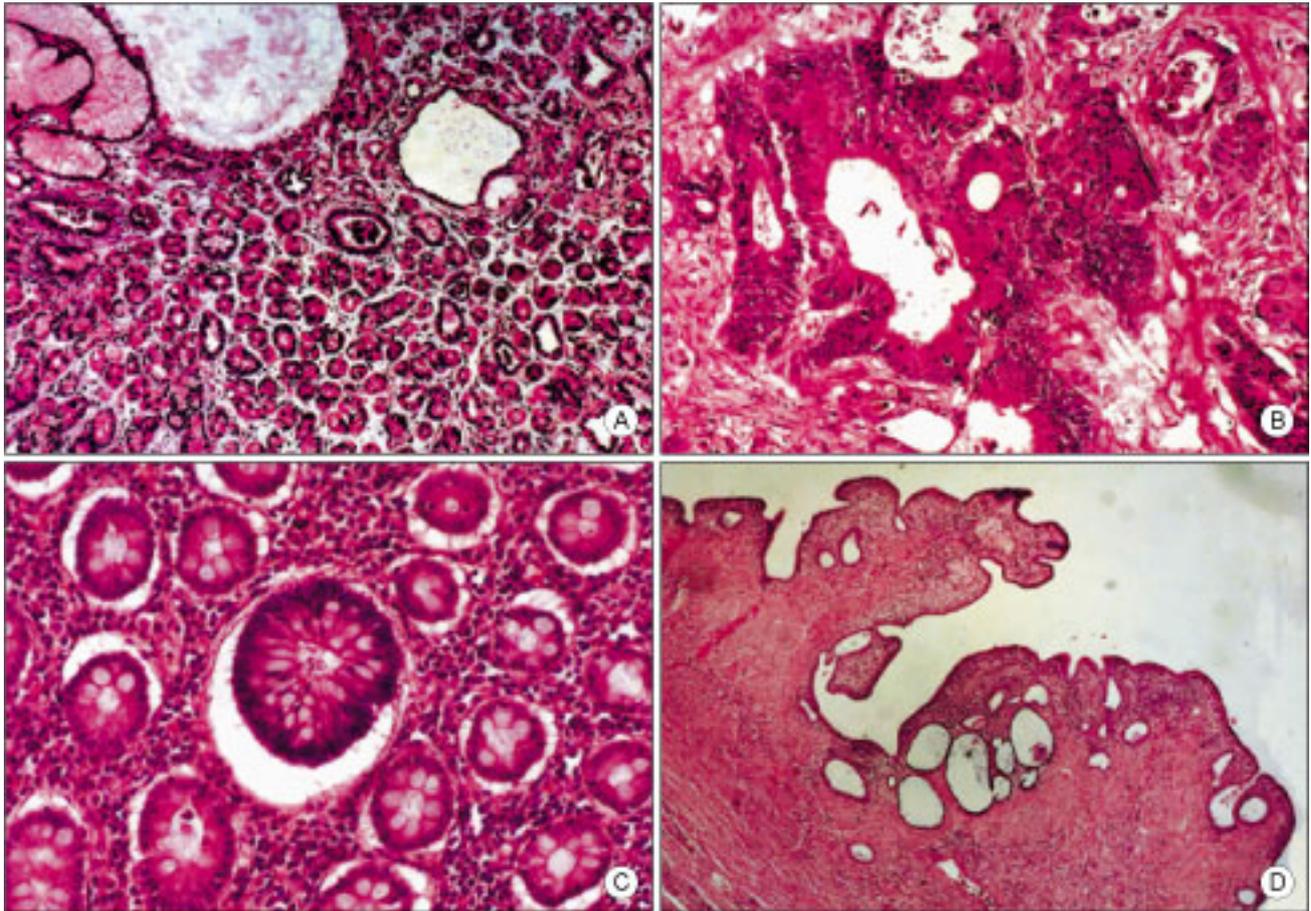


Figure 4. Histopathologic findings of the stomach, colon, and ovary. (A) Gastric microscopic finding demonstrates fundic gland polyp (H&E stain, ×40). (B) Microscopic finding of the descending colonic mass shows well-differentiated adenocarcinoma of colon (H&E stain, ×100). (C) Microscopic finding of colonic polyp shows tubulovillous adenoma (H&E stain, ×400). (D) Microscopic finding of left ovarian mass shows endometrioid neoplasm associated with endometrioid cystadenofibroma. This neoplasm is confirmed as the primary tumor of the ovary by immunohistochemical stain with CK7 and CK20 (H&E stain, ×40).

발생 빈도는 나이에 따라 증가한다. 즉 10세에는 15% 정도의 빈도로 나타나지만 30세가 되면 90%에 이른다.⁶ 또한 대장암의 발생 가능성이 100%이기 때문에 예방적인 대장 절제술은 필수적이다.

가족성 선종성 용종증은 다양한 임상 증상을 보이는 이질적인 질환으로⁷ 대장 외에 다양한 임상 양상이 나타난다. 이들 중에는 악성화 가능성이 있는 병변이 포함되며 예방적 대장 절제술의 시행 여부와 관계 없이 병변의 악성화의 위험성은 독립적으로 증가한다. 즉 십이지장이나 위의 선종은 선종-암종 발생기전에 따라 악성화될 가능성이 매우 높다.

가족성 선종성 용종증의 원인이 되는 유전자 돌연변이는 염색체 5번의 장완에 있는 APC 유전자에 있다. 이 돌연변이는 비정상적인 APC 단백질 분자를 만들어 낸다. 이 단백질의 기능은 아직 밝혀지지 않았지만 세

포의 증식을 조절하는 기능, 세포 유착에 관여하는 단백질과 단백질 사이의 상호작용이나 β-catenin의 조절 기능, 미세소관(microtubule)과 연관된 세포 골격을 유지하는 기능을 한다.^{8,9} APC 유전자는 뇌, 눈, 식도, 위, 간 같은 체내 다른 많은 조직에서 발현한다. APC 유전자의 돌연변이를 일으키는 부위는 약 300군데로 알려져 있으며 가족성 선종성 용종증의 표현형, 즉 발병 나이, 대장 외 임상양상, 위장관 전체의 용종의 개수, 선천성 망막 색소 상피 비대증의 동반유무 등이 APC 유전자의 돌연변이 위치와 관련이 있다고 알려져 있다.¹⁰ 또한 본 증례에서와 같이 난소 종양을 일으키는 유전자 변이 위치가 있을 것으로 생각되며 이런 표현형-유전형질을 밝히는 연구가 계속되어야 할 것이다.

여러 가지 대장 외 임상양상이 알려져 있는데 대부분의 대장 외 임상 양상은 임상적인 중요성이 없으나

가족성 선종성 용종증 가족들을 대상으로 한 선별 검사에 지침이 될 수 있으며 가족력과 관련 없는 새로운 증례를 찾아내는 데 도움을 줄 수 있다. 가끔 대장 외 임상양상이 특징적인 용종증보다 먼저 나타나기도 한다.¹¹

대장 외 임상 양상은 피지 낭포증, 선천성 망막색소상피 비대증(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium),¹² 골종양, 유건종(desmoid tumor),¹³ 위-십이지장 용종증,¹⁴ 중추 신경계 종양, 소장 종양,¹⁵ 간담도계 종양,¹⁶ 비인두혈관섬유종,¹⁷ 갑상선 암¹¹ 등이 알려져 있다. 매우 드물게는 췌장암, 방광암, 고환암, 유방암, 자궁암, 난소암, 신장암, 피부의 기저세포암, 눈의 흑색종, 백혈병, 림프종 등이 가족성 선종성 용종증 환자와 동반된 증례가 보고되어 있다.⁴

특히 가드너 증후군은 가족성 선종성 용종증이 골종양, 피지 낭포증 및 피부의 섬유종과 연관이 되었을 경우를 말하며 터콧 증후군은 원발성 중추신경계 종양이 대장의 용종증과 동반된 경우를 말한다.

특히 선천성 망막 색소 상피 비대증은 양측성으로 존재하며 큰 색소성 병변이 망막에 위치하는 경우로서 매우 특징적인 병변으로 68%의 민감도와 100%의 특이도를 가지고 있다. 또한 가족성 선종성 용종증의 선별 검사로 비침습적인 방법인면서 출생 후부터 도상경검사(ophthalmoscopy)로 쉽게 확인할 수 있기 때문에 그 의의를 갖는다.¹² 본 증례의 환자에서도 안저 검사에서 선천성 망막색소상피 비대증이 발견되었다.

위 용종은 가족성 선종성 용종증을 가진 환자의 60%에서 나타난다고 하며 대부분은 위저부의 과증식성 용종으로서 대개는 치료가 필요없다. 위 전정부의 용종은 2~12%의 빈도를 보이며 십이지장 용종도 간혹 발견된다. 용종성 병변 이외에도 선종이 발견되는데 십이지장의 선종은 위의 선종보다 흔하게 관찰할 수 있다. 가족성 선종성 용종증과 동반된 위십이지장 선종은 대장의 용종과 마찬가지로 전암성 경향을 갖는다. 또한 가족성 선종성 용종증의 사망 원인에 있어서 대장암 다음으로 흔한 것은 십이지장의 Vater 팽대부암으로 알려져 있다. 그러나 가족성 선종성 용종증 환자에서 상부 위장관에 대한 내시경 선별검사의 시기, 방법에 대해서는 아직 논란이 많다. Spigelman 등¹⁵이 주장한 병기 분류는 비용 효과 대비면에서 예방 목적으로 유용하다고 인정받지 못했다.

간아세포종(hepatoblastoma)은 영아와 유아에서 발생하는 태아성 암종이며¹⁶ 중추신경계 종양은 20세 전후에 많은 빈도로 발생하며 대개는 수아세포종(medullo-

blastoma)이다. 비인두혈관섬유종은 남자 청소년기에 높은 빈도로 발생하는 혈관 분포가 높은 국소 침윤성 종양이며¹⁷ 유건종은 가족성 선종성 용종증 환자의 10%에서 발생하며 섬유성 조직으로 이루어진 양성 종양이나 드물게 주위의 광범위한 침범으로 국소적인 합병증을 유발할 수 있다.^{13,18}

본 증례에서는 수술 전 전산화 단층 촬영검사에서 대장암 및 난소 종괴가 발견되어 가족성 선종성 용종증에서 발생한 대장암의 난소 전이의 가능성도 의심하였으나 세포 표식자를 이용하여 난소에서 기원한 종양임을 확인하였다. 이전 보고에서 난소에 분화가 나쁜 선암이 발생한 경우가 있었으며 그 증례에서는 자궁내막암과 중추신경계 종양이 같이 발생되었다.⁴ 다른 다양한 대장 외 임상 양상 이외에도 난소 또한 가족성 선종성 용종증이 침범할 수 있는 장기로 생각된다.

본 증례에서 동반된 낭선 섬유종은 난소의 양성 종양으로 원주 상피 하방의 섬유성 간질 조직의 증식을 특징으로 한다. 대개 다방성이며 크기는 작으며 낭선종과는 달리 유두상 돌기가 복잡하지 않으며 점액성, 장액성, 자궁내막성, 이행성 상피로 구성될 수 있다. 드물게 악성화하며 악성화하였을 경우에는 전이의 가능성이 높다. 양측 난소 절제 이후 환자는 호르몬 보충 요법을 받았다.

가족성 선종성 용종증에서 대장암 치료로는 여러 가지 방법이 시행되고 있다. 그 중에는 전 대장 절제술 및 회장 누공술, 전 대장 및 직장 절제술 및 회장 누공술, 전 대장 절제술 및 회장장 문합술 등이 흔하게 시행된다.⁶

전 대장 절제술 및 회장 누공술은 젊은 가족성 선종성 용종증 환자에서 장 천공이나 대장 침범이 있을 경우를 제외하고는 일반적인 치료로 사용되지 않지만 본 증례의 경우는 장 폐쇄로 인한 천공의 위험성이 높아 이 수술을 시행받았다. 수술 후 환자는 외래에서 추적 관찰 중이며 추후 환자의 삶의 질을 향상시키기 위한 항문 재건술을 계획 중이다.

추적 관찰하면서 주의해야 할 점은 대장 절제술을 한 이후에도 소장이나 직장에 남아 있는 용종성 선종은 악성화 위험이 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 드물기는 하지만 회장 누공 부위에서 대장암이 재발한 증례가 보고되어 있다.^{19,20}

다른 다양한 대장 외 임상 양상 이외에도 난소 또한 가족성 선종성 용종증이 침범할 수 있는 장기 중의 하나가 될 수 있다고 생각되며 대장암 예방 목적으로 대장 절제술 시 대장 외 임상 양상이 다양하기 때문에 수

술 전 복부의 방사선학적인 검사는 필수적이며, 그 외에도 지금까지 알려진 대장 외 임상 양상에 대한 이상 동반 유무를 확인하기 위한 기본적인 선별검사를 할 필요가 있다. 수술 시 육안적으로도 난소 및 간, 신장, 자궁, 후복막에 대한 검사를 면밀히 하여 종양의 동반 여부를 확인하는 것이 좋겠다. 또한 난소 종양에 대한 유전학적 검사를 통해 가족성 선종성 용종증과의 연관성을 밝히는 것이 필요하다.

ABSTRACT

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a hereditary disease characterized by the appearance of numerous polyps in the large bowel with a high potential for malignant transformation unless untreated. A variety of extracolonic manifestations were reported such as osteoma, epidermoid cyst, desmoid tumor, gastroduodenal polyps, small bowel tumor, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, hepatobiliary tumor, thyroid tumor, and tumor of the central nervous system. However, the ovarian involvement of FAP as an extracolonic manifestation was very rare and there have been only few reports. We experienced a rare case of ovarian cystadenofibroma in a patient with FAP as an extracolonic manifestation. We also found colon cancer with multiple hepatic metastasis initially manifested as intestinal obstruction in the same patient. Surgical treatment and subsequent chemotherapy for colon cancer and intraoperative radiofrequency ablation of hepatic metastasis were performed. (**Korean J Gastrointest Endosc 2004;28:251-256**)

Key Words: Familial adenomatous polyposis, Cystadenofibroma, Colon cancer

참 고 문 헌

1. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987;328:614-616.
2. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991;253:661-665.
3. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991;253:665-669.

4. Sohrabi AK, Phillips J, Watne AL. Gynecological malignancies, brain tumors and familial adenomatous polyposis. *J Surg Oncol* 1991;47:203-205.
5. Campbell WJ, Spence RA, Parks TG. Familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1994;81:1722-1733.
6. Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol* 2000;18:314-323.
7. 박재갑, 박규주, 원치규 등. 한국인 대장 용종증에 대한 고찰. *대한대장항문병학회지* 1991;7:1-13.
8. Su LK, Vogelstein B, Kinzler KW. Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. *Science* 1993;262:1734-1737.
9. Smith KJ, Levy DB, Maupin P, Pollard TD, Vogelstein B, Kinzler KW. Wild-type but not mutant APC associates with the microtubule cytoskeleton. *Cancer Res* 1994;54:3672-3675.
10. Laurent-Puig P, Beroud C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1996;24:121-124.
11. Stigt JA, Vasen HF, van der Linde K, van Vliet AC. Thyroid carcinoma as first manifestation of familial adenomatous polyposis. *Neth J Med* 1996;49:116-118.
12. Berk T, Cohen Z, McLeod RS, Parker JA. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium as a marker for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1988;31:253-257.
13. 박용범, 권기환, 조용석 등. 가족성 선종성 용종증 환자에서 수술 후 발생한 복강내 유건종 1예. *대한소화기학회지* 1998;31:707-712.
14. Offerhaus GJ, Entins MM, Giardiello FM. Upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *Hepato-gastroenterology* 1999;46:667-669.
15. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-785.
16. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991;119:766-768.
17. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Offerhaus JA, Booker SV, Petersen GM. Nasopharyngeal angiofibroma in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1993;105:1550-1552.
18. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al. Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1994;35:377-381.
19. Gilson TP, Sollenberger LL. Adenocarcinoma of an ileostomy in a patient with familial adenomatous polyposis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1992;35:261-265.
20. Johnson JA 3rd, Talton DS, Poole GV. Adenocarcinoma of a Brooke ileostomy for adenomatous polyposis coli. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1122-1124.