

COX-2 억제제 투여 후 호전을 보인 가족성 선종성 용종증 1례

경북대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*

오기원 · 김세영 · 이환석 · 이명훈* · 최병호

Familial Adenomatous Polyposis Improved by COX-2 Inhibitor in a Child

Ki Won Oh, M.D., Se Young Kim, M.D., Hwan Suk Lee, M.D.
Myung Hoon Lee, Ph.D.* and Byung Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics and Pathology*, Kyungpook National University
School of Medicine, Daegu, Korea

Familial adenomatous polyposis(FAP) is an autosomal dominant disease characterized by numerous adenomas in the colorectum. Patients with FAP are always at risk of malignant transformation, so that colectomy is unavoidable. NSAID, such as sulindac, and selective COX-2 inhibitor, such as celecoxib, have shown a positive effect on FAP by causing polyp regression in some patients. We report a case of FAP in a 9-year-old female whose polyposis regressed markedly after six months-treatment with celecoxib. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1591-1595)

Key Words : Familial adenomatous polyposis, NSAID, COX-2 inhibitor, Celecoxib

서 론

가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis, FAP)은 주로 결장 및 직장에 100개 이상의 수많은 용종들이 발생하는 것을 특징으로 하는 드문 질환이며, 상염색체 우성양식으로 유전된다. 용종의 발생은 보통 청소년기에 시작되며, 설사, 혈변, 복통, 체중감소 등의 주된 증상은 용종이 발생한 후 10년이 경과된 후에 나타난다. 적절한 치료를 하지 않으면 거의 100%에서 악성화되며, 선암으로 진단되는 평균 연령은 35세경으로 이는 일반인의 대장 직장암의 진단에 비해 20-30년 정도 빠른 편이다¹⁻⁵⁾.

대장암으로의 진행을 예방하기 위한 유일한 방법으로 예방적 대장절제술을 시행해야 하지만, 수술 시기 및 결장 절제술의 방법에 관해서는 아직까지 이견이 많은 편이다. 특히 소아에서는 성장 발달, 학업 및 정서적 문제 등을 고려하여 15-25세경까지 수술을 보류하기도 하나, 용종의 수, 크기, 이형성의 정도를 충분히 검토한 후 수술 시기를 결정해야 한다^{4, 5)}.

예방적 대장절제술 외에 대장암으로의 진행을 예방할 수 있는 방법은 아직까지 알려져 있지 않으나, 비스테로이드계 항염제제(NSAID)가 용종의 퇴행(regression)을 유발하는데 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 최근에는 선택적 COX-2 억제제를 경구 투여함으로써 약제의 부작용을 줄이면서 용종의 퇴행을 유발할 수 있었다는 보고도 있다^{1, 5, 6-8)}.

저자들은 FAP로 진단받은 9세 여아에서 선택적 COX-2 억제제로 용종의 저명한 퇴행을 보인 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2002년 8월 5일, 승인 : 2002년 9월 17일
책임저자 : 최병호, 경북대학교병원 소아과
Tel : (053)420-5704 Fax : (053)425-6683
E-mail : bhchoi@knu.ac.kr

증 례

환 자 : 서○○, 9년 5개월, 여자

주 소 : 1년간의 간헐적인 설사와 선혈변

가족력 : 10년 전 어머니가 FAP 및 대장암으로 진단 받은 후 수술을 시행 받았으나 1년 후에 사망하였음.

현병력 : 환아는 건강하였으나 내원 1년 전부터 간헐적인 설사와 무통성 선혈변이 생겼으며 이에 대한 진단과 치료를 위해 본원 소아과에 입원하였다.

진찰 소견 : 입원 당시에 환아의 혈압은 115/65 mmHg, 맥박수는 분당 85회, 체온은 36.4℃였다. 몸무게는 30 kg (25-50 백분위수), 키는 132 cm(25-50 백분위수)로 성장 부진은 없었다. 외관상 건강해 보였고 창백하지 않았으며 의식도 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었으며, 입술이나 구강 점막 및 피부에 색소 반점이나 침착은 없었다. 흉부 청진상 심음 및 호흡음은 정상이었으며, 복부에서는 간과 비장 및 비정상적인 종괴는 만져지지 않았고 압통도 없었으며 장음도 정상이었다. 직장수지검사에서 종물은 촉지되지 않았고, 항문열(anal fissure)은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소 13.1 g/dL, 백혈구 4,740/mm³, 혈소판 244,000/mm³이었으며, ESR은 3 mm/hr, CRP는 음성이었다. 요 검사, PT/aPTT, 혈청 전해질, 간기능, 신장기능 검사는 모두 정상이었으며, 대변 잠혈 반응은 양성하였고,

대변 도말 검사에서 백혈구는 관찰되지 않았다.

방사선 소견 : 흉부 및 단순 복부 방사선 사진은 정상이었으며, 하악골 단순 촬영에서도 비정상적인 소견은 관찰되지 않았다.

경과 및 치료 : 안저 검사에서 좌안에 망막 색소상피의 선천성 비후(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE)가 관찰되었다. 대장 조영술에서 직장 부위에서부터 상행 결장 부위까지 비교적 작은 난원형 모양의 다발성 음영 결손을 보였다(Fig. 1).

대장 내시경 검사에서 대장 전체에 걸쳐 다양한 크기의 수많은 용종들이 마치 카펫을 깔아 놓은 듯이 분포하고 있었으며(Fig. 2A), 여러 부위에서 생검을 시행하였고, 조직 검사에서는 관상의 선종성 변화가 관찰되었다(Fig. 3). 또한 생검 조직으로부터 유전자를 분리한 후, restriction fragment length polymorphism(RFLP)을 이용하여 시행한 검사를 통해 APC 유전자의 결함을 확인할 수 있었다(Fig. 4). 위 내시경에서는 용종이 관찰되지 않았고, 소장 조영술에서도 원형의 음영 결손은 관찰되지 않았다.

입원 12일째 환아의 연령에 따른 성장 및 정서적 문제와 발암 위험성 등을 고려하여 보호자와 상의 후 대장 절제 수술을 일단 보류하고, 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib를 경구 투여하면서 추적 관찰하기로 하고 퇴원시켰다. 퇴원 후 1년간 지속되어 오던 간헐적 설사와 선혈변은 중단되었으며 6개월 후 환아의



Fig. 1. Barium radiograph revealed carpet of minute, 1-3 mm diameter, polyps in the entire colon.



Fig. 2A. Familial adenomatous polyposis in the colon.

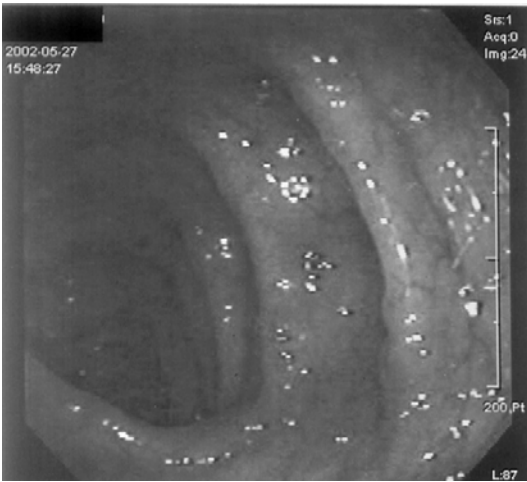


Fig. 2B. Colonic FAP after 6 month-treatment with celecoxib.

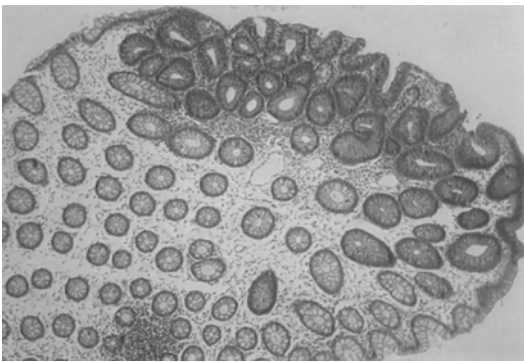


Fig. 3. Light microscopic finding shows the tubular adenoma in the colon(H&E ×100).

체중과 키도 32 kg(50 백분위수), 142 cm(75 백분위수)로 양호한 성장을 보였다. 추적 혈액검사서 혈색소 12.4 g/dL였고 요검사와 간기능, 신장기능 검사도 모두 정상이었다.

Celecoxib 경구 투여 6개월 후 시행한 대장 내시경 검사에서 육안적으로 용종의 수와 크기가 대장 전반에 걸쳐 저명한 감소를 보여주었으며 결장보다 직장쪽에 용종이 비교적 더 남아 있었다(Fig. 2B). 그러나 조직 검사에서는 여전히 선종성 변화가 관찰되었다.

고 찰

FAP는 결장과 직장에 마치 카펫트를 깔아 놓은 듯한 수백에서 수천 개의 용종들이 발생하는 것을 특

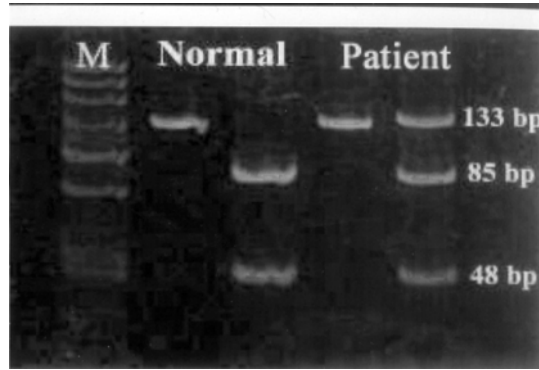


Fig. 4. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). Some of a 133 bp DNA fragment was not cleaved by RsaI nuclease, suggesting APC gene mutation in the patient, whereas RsaI nuclease cleaved a 133bp DNA fragment from normal APC gene into 85bp and 48bp fragments DNA.

징으로 하는 드문 질환으로, 발생 빈도는 만 명중 1명 정도로 보고되고 있다. 대장암의 전암병소로 대장 절제술을 시행하지 않을 경우 40대에는 거의 100%에서 선암으로 악성화하며, 전체 대장암에서 1%정도를 차지한다. 상염색체 우성양식으로 유전되는 질환으로, 대다수의 환자에서는 선종성 용종증의 가족력이 있으나, 암억제 유전자로 알려져 있는 *Adenomatous polyposis coli*(APC) 유전자의 자발적인 돌연변이에 의해 발생하는 경우도 10-30%로 높게 보고되고 있다¹⁻⁴⁾.

APC 유전자는 15개의 exon들로 구성된 매우 큰 유전자로서, 5번 염색체 장완(chromosome 5q21)에 위치하며 2,843개의 아미노산으로 구성된 단백질을 encode 한다. 주로 결손, 삽입, 점 돌연변이 등에 의해 300여개 이상의 서로 다른 변이가 보고되고 있으며, 또한 APC 유전자의 변이 위치와 용종의 발생 시기, 발생 양상, 수, 대장의 중앙 발생 등의 임상양상 사이에 연관 관계(genotype-phenotype correlation)가 있음이 밝혀져 있다. 따라서 연관 분석이나 돌연변이 분석방법을 통한 유전자 분석은 병진 진단 뿐만아니라 이환된 환자들에 있어서 질환의 발현 양식, 자연 경과를 예측하고 치료 시기나 방법을 결정함에 있어 중요한 기여를 할 수 있을 것으로 생각한다^{1, 2, 4)}.

위장관 용종의 발생은 보통 사춘기 때 생기기 시작하여 나이가 들면서 용종의 발생 빈도는 증가하며, 용종이 발견되는 평균 나이는 15세 경이다. 선종성 용종들은 처음에는 양성이지만 이들 중 일부에서는 결국 악성화 하여 예방적 대장절제술을 시행하지 않을 경

우 40대가 되면 거의 100%에서 악성 선암으로 진행한다.

용종의 출현에서 증상의 발현까지 평균 기간은 약 10년으로 알려져 있으며, 주증상은 혈변, 설사, 복통, 체중 감소 등이다. 대장 외 증상으로는 망막 색소상피의 선천성 비후(CHRPE), 표피양 낭종(epidermoid cyst), 하악골, 안면골, 두개골의 골종(osteoma), 치아 이상 등이 동반되기도 한다. 또한 대장 외에 여러 부위에 종양이 발생할 수 있는데, 주로 복강에 발생하는 인대모양 종양(desmoid tumor), 위 전정부 및 분문부, 십이지장 용종, 간세포암, 췌장 선암, 담관암종, 갑상선 암종, 뇌 종양 등이다. 특히 십이지장 용종은 FAP 환자의 상당수에서 발생하며, FAP 환자의 1-5% 정도에서 십이지장 암종이 발생할 수 있으므로, 진단이나 추적 관찰시 1-3년마다 상부위장관 내시경 검사를 병행하는 것이 권장된다¹⁻⁴⁾.

대장암을 예방할 수 있는 유일한 방법은 예방적 대장절제술을 시행하는 것이다. 흔히 시행되는 방법으로는 아전결장절제술을 병행한 회장-직장 문합술(subtotal colectomy with ileorectal anastomosis)과 회장조루술을 병행한 전직장-결장절제술(total proctocolectomy with ileostomy)이 있으며, 환자에 따라 각 시술의 장단점을 고려하여 적절한 수술을 시행한다. 소아에서는 용종의 수, 크기, 이형성의 정도, 돌연변이의 위치, 가족력 등을 충분히 검토한 후 성장 발달 및 학업과 정서적 문제를 고려하여 15-25세경까지 수술을 연기하기도 한다^{4,5)}. 그러나 FAP 환자의 5%에서는 20세 이전에도 대장암이 발생할 수 있으며, 또한 대장내시경적 추적 검사만으로는 대장암의 발생을 충분히 안전하게 예방할 수 있는 방법이 아니므로 수술 시기를 결정함에 있어서는 신중을 기해야 한다^{1,4)}.

수술적 방법 외에 FAP 환자의 대장암 발생 예방을 위해 다양한 방법들이 시도되고 있으나 아직까지 적절한 방법은 없는 편이며, 단지 약물요법으로 sulindac, indomethacin, piroxicam 등의 NSAID와 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib가 용종의 퇴행(regression)에 효과가 있는 것으로 알려져 많은 시도가 이루어지고 있다. 이들 약물의 작용기전은 완전하게 확립되지 않았으나, cyclooxygenase(COX) 활성도를 저해하여 대장 상피세포의 증식 및 아포토시스(apoptosis) 억제와 관련있는 것으로 알려져 있는 프로스타글란딘(PG)의 합성을 억제하고, 또한 아라키돈

산(arachidonic acid)이 증가되어 아포토시스 매개체인 세라마이드(ceramide)의 합성을 촉진시킴으로써 용종의 퇴행을 유발하는 것으로 추측하고 있다. COX는 constitutive form인 COX-1과 inducible form인 COX-2, 두개의 isoform이 있다. 이 중 COX-1은 대부분의 세포와 조직에 존재하며 생리적으로 중요한 PG를 생성하는데, 특히 위장관에서 위장의 점액 생성을 촉진하고 위점막의 혈류를 증가시키며 산의 생성을 감소시키는데 관련이 있으며, NSAIDs 사용에 의한 위장관의 출혈과 궤양 형성은 COX-1의 억제와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이에 반해 COX-2는 사이토카인(cytokine), 성장 인자(growth factor)에 의해 유도되며, 염증성 병변, 전암 병소(premalignant lesion)와 대장암과 관련이 있는 것으로 알려져 있다⁶⁻⁹⁾.

FAP 환자의 약물요법으로 비선택적 COX 억제제로 작용하는 NSAID 중에서는 sulindac의 효과에 대한 연구가 많이 보고되어 있다. 1983년 Waddell과 Loughry¹⁰⁾가 FAP의 변이인 4명의 Gardner 증후군 환자들에게 sulindac을 투여한 후 용종들이 거의 소실되었음을 발표한 이후, Giardiello 등¹¹⁾과 Labayle 등¹²⁾이 FAP 환자에서도 sulindac을 투여 후 용종의 수와 크기가 감소하였음을 발표하였다. 그러나 Niv와 Fraser¹³⁾ 및 Lynch 등¹⁴⁾은 sulindac을 투여함에도 불구하고 대장선암으로 악성화된 FAP 환자를 보고하였다. Tonelli 등¹⁵⁾은 sulindac을 장기간 투여하여 관찰한 연구에서, 첫 6개월간은 용종의 수와 크기가 감소하였으나, 49±29개월 후에는 용종의 수와 크기가 다시 증가하여 처음 상태와 크게 차이가 없었다고 하였고, 15례 중 2례에서는 심한 이형증과 대장선암이 관찰되었다고 보고하였다. 이에 반해 Cruz-Correa 등¹⁶⁾은 12명의 FAP 환자들을 대상으로 63±31개월 동안 sulindac을 투여하며 추적한 결과 용종의 수가 감소하고, 조직학적으로도 이형성정도가 전환(reversion)되었다고 보고하였다. 그러나 최근 Giardiello 등¹⁷⁾은 유전적으로는 이환되었으나 임상적으로 용종이 발생하지 않은 41명의 FAP 환자들을 대상으로 48개월간 추적한 결과 sulindac 투여군과 대조군 사이에 용종의 발생 수 및 크기에 있어 큰 차이가 없음을 보고하여 sulindac의 투여가 FAP환자에 있어서 용종의 발생을 예방할 수 없는 것으로 결론지었다.

FAP 환자의 치료제로서 선택적 COX-2 억제제의

사용은 Steinbach 등¹⁸⁾이 보고하였으며, 이들은 77명의 FAP 환자를 대상으로 이중맹검 위약 대조군 연구를 실시하여 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib를 투여하였으며, 6개월 후 경과 관찰에서 100 mg의 celecoxib를 복용한 환자에서는 대조군에 비해 용종의 수에 큰 차이가 없었으나 400 mg의 celecoxib를 복용한 환자군에서는 대조군에 비해 유의한 감소가 있음을 관찰하였다. 이러한 결과를 종합하여 저자들은 본 증례 환자에게 부작용이 적은 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib를 투여하였으며, 이후 설사와 혈변 등의 증상이 소실되었고 양호한 성장을 보였을 뿐만 아니라 6개월 후 경과 관찰에서는 용종의 수와 크기도 현저하게 감소함을 관찰할 수 있었다.

요 약

가족성 선종성 용종증은 전 대장에 수백개 이상의 용종들이 발생하는 유전성 질환으로, 예방적 대장절제술을 시행하지 않으면 거의 100%에서 대장암으로 악성화 한다. NSAID와 선택적 COX-2 억제제가 용종의 퇴행을 유발하는데 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 저자들은 9년 5개월 여아에서 FAP로 진단받고 6개월간 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib를 투여한 후 증상이 소실되고 양호한 성장을 보였을 뿐만 아니라 용종의 수와 크기도 현저하게 감소한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol* 2000;18:314-23.
- 2) Hyer W, Fell JM. Screening for familial adenomatous polyposis. *Arch Dis Child* 2001;84:377-80.
- 3) Aaltonen LA. Hereditary intestinal cancer. *Semin Cancer Biol* 2000;10:289-98.
- 4) Hyer W, Beveridge I, Domizio P, Phillips R. Clinical management and genetics of gastrointestinal polyps in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:469-79.
- 5) Vasen HFA, B?ow S, The Leeds Castle Polyposis Group. Guidelines for the surveillance and management of familial adenomatous polyposis (FAP): a world wide survey among 41 registries. *Colorect Dis* 1999;1:214-21.
- 6) Gwyn K, Sinicrope FA. Chemoprevention of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:13-21.
- 7) Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1960-8.
- 8) Peleg II, Wilcox CM. The role of eicosanoids, cyclooxygenases, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal tumorigenesis and chemoprevention. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:117-25.
- 9) Fournier DB, Gordon GB. COX-2 and colon cancer: potential targets for chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 2000;34:97-102.
- 10) Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polypsis of the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83-7.
- 11) Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328:1313-6.
- 12) Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991;101:635-9.
- 13) Niv Y, Fraser GM. Adenocarcinoma in the rectal segment in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. *Gastroenterology* 1994;107:854-7.
- 14) Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T. Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. *Cancer* 1995;75:936-8.
- 15) Tonelli F, Valanzano R, Messerini L, Ficari F. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? *J Surg On-col* 2000;74:15-20.
- 16) Cruz-Correa M, Hylind LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122:641-5.
- 17) Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002;346:1054-9.
- 18) Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342:1946-52.