

RESEARCH UPDATE

50세 미만 대장암 발병률 증가의 역학과 기전

이정원

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 내과

Colorectal Cancer Under Age 50: Recent Research about Epidemiology and Mechanism

Jung Won Lee

Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Article: Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults (*Gastroenterology* 2020;158:341-353)

요약: 미국의 대장암 유병률과 사망률은 지난 1990년대 이후로 점차 감소하는 양상을 보이고 있으며, 특히 이는 50세 이상 성인에서 두드러진다. 이러한 변화의 이유는 대장암 선별 검사의 시행과 대장암 위험요인에 대한 적극적인 관리의 결과로 여겨진다.¹ 하지만 최근 여러 역학조사에서 50세 미만 성인에서의 유병률 증가가 전 세계적으로 보고되고 있으며, 전체 대장암의 약 10-12%를 차지할 정도이다. 하지만 이러한 증가의 배경과 그 기전에 대해서 알려지지 않은 사실이 많으며, 50세 이상 성인과 비교하여 어떠한 차이점이 있는지, 환경 또는 생활습관과 관련된 인자가 어떻게 작용하고 있는지, 성인에서 기존에 밝혀진 위험인자들과 차이가 있는지에 대한 문점이 남아 있다. 저자들은 50세 미만 성인의 대장직장암 증가의 역학, 유전적, 임상적, 병리학적, 분자유전학적 위험인자에 대한 광범위한 문헌고찰과 정리를 하고 있다.

1990년대 미국에서 인구기반 대장암 선별 검사가 시행된 이래로 대장암의 발생률은 거의 35% 감소하였다. 하지만 이 기간동안 50세 미만의 대장암은 거의 2배로 증가하여 미국의 경우 10만 명당 8.6명에서 2016년에 13.1명으로 증가 추세를 보였으며, 2030년경에는 전체의 11%에 달할 것으로 예측된

다.¹ 미국에서 50세 미만의 대장암 발생은 주별로 큰 차이를 보이는데, 특히 대체적으로 빈곤하며 실업률이 높고 의료접근성이 낮은 미시시피, 켄터키 등 중부, 동부에서 높은 경향을 보였다. 또한 세부적으로 환경오염이 심한 지역에서 유병률이 높았는데, 이는 환경과 생활습관이 50세 미만 대장암 발생의 위험요인이라는 근거가 되었다.² 출생 코호트에 따른 유병률 연구에서 50년대 베이비 붐 세대에 비해, 70년대 이후 X-세대의 유병률이 거의 2배 가까운 상승을 보이고 있었고 일본, 홍콩, 상하이 코호트에서도 유사한 흐름이 확인되었다.³

50세 미만의 대장암 진단이 어려운 이유는 명확한 위험인자로 밝혀진 것이 없다는 점에 있다. 기존에 알려진 대장암 위험도 선별 알고리즘을 대입해 볼 때, 현재 진단되고 있는 50세 미만의 대장암 환자들은 모두 표준 위험군으로 분류되고 있다. 아주 일부의 환자들이 명확한 가족력과 염증성 장질환과 같은 위험인자를 보유하고 있을 뿐이어서, 혈변, 철결핍 빈혈, 체중감소와 같은 기질성 장질환을 시사하는 증상을 보임에도 불구하고 진단 검사가 늦어져 첫 진단 당시 진행된 병기로 진단되는 비율이 50세 이상에 비해 유의하게 높다.² 임상적으로 또 하나 중요한 특징은 원위부 대장암 및 직장암

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이정원, 51353, 창원시 마산회원구 팔용로 158, 성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 소화기내과

Correspondence to: Jung Won Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 158 Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 51353, Korea. Tel: +82-55-233-5000, Fax: +82-55-233-5028, E-mail: saludos@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-1618>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

의 비율이 50세 이상 환자에 비해 높다는 것이며, 이러한 경향은 나이가 젊은 그룹일수록 더욱 두드러진다.⁴ 또한 인종적으로 흑인 및 히스패닉에서 높은 경향을 보인다. 같은 병기라도 50세 이상의 그룹에 비해 예후가 좋지 않다는 보고도 있는데, 상반된 보고도 있어 이에 대해서는 추가 연구가 필요해 보인다.

발병기전으로 유전적 영향이 클 것으로 여겨지지만, 실제 모든 그룹에 있어서 생식세포 돌연변이를 포함할 확률은 높지 않다. 또한 생식세포 돌연변이 중 기준에 알려져 있던 린치증후군 및 여타 폴립증후군을 모두 더한다 하더라도 전체의 약 13%에 불과하며, BRCA 1/2, TP53 등 종양 유전자를 모두 포함하더라도 전체의 약 20%에 불과한 것으로 조사되고 있다.² 다만 이 비율은 35세 미만의 대장암으로 한정하였을 때 35%까지 높아진다. 1차 친족의 대장암이 있는 경우를 포함하여 전장유전체분석, 전장엑솜분석 등의 연구에서도 유의미한 유전자 변이가 아직 보고되지 못하고 있어, 산발적인 대장암(sporadic colorectal cancer) 비율이 매우 높을 것으로 추정되나 아직 이에 대한 연구는 미비한 실정이다. 종양의 병리학적인 세부타입에 따른 분석, 후성유전학 연구들도 활발히 진행되고 있는 상태이다.

50세 미만 대장암의 위험인자에 대해 많은 연구가 있어 왔다. 기존의 50세 이상 대장암 환자에서도 위험인자로 알려진 비만, 흡연, 음주, 적색육 및 가공육 섭취, 신체활동의 저하, 염증성 장질환이 그동안 여러 소규모 연구에서 50세 미만 대장암의 위험인자일 가능성이 제시되었다. 최근 미생물 무리에 대한 연구가 활발해짐에 따라 이에 영향을 끼칠 수 있는 영유아기 항생제 사용력, 소아기 비만, 제왕절개술, 모유 수유, 헬리코박터 파일로리 감염이 가능한 위험인자로 제시되고 있다. 하지만 이러한 위험인자들은 기존 50세 이상의 대장암에서 규명된 것보다는 근거가 매우 약한 것으로 여겨진다.²

치료 및 예방을 위해 다양한 접근이 행해지고 있다. 기존의 50세 이상의 인구를 대상으로 한 대장암 선별 검진 프로그램이 성공을 거두었기에 미국 암협회(American Cancer Society)에서는 2018년 대장암 선별 검진 프로그램의 하한을 기존 50세에서 45세로 낮추었다.⁵ 하지만 연령 하향으로 인한 검진 대상자수 증가로 초래되는 검진 자원의 소모가 오히려 유병률이 높은 60-70대 환자에서의 검진 증가로 인해 얻을 수 있는 이득을 저해한다는 주장이 꾸준히 제기되어 아직 논란이 많은 상태이다.⁶ 이에 50세 미만 대장암에서의 선별전략에 대한 알고리즘, 위험인자 분석 및 관리에 대한 많은 연구들이 발표되고 있다. 이러한 새로운 선별전략 알고리즘은 가족력, 생활습관, 환경적요인 뿐만 아니라 유전체 분석을 통해 얻을 수 있는 정보를 위험인자 분석에 포함하여 검진 시작 연령을 체계화하여 제시하는 등, 조금 더 검진 자원을 효율적으로 배분하도록

하는 전략을 추구하고 있다. 향후 50세 미만의 대장암 예방을 위해 유전적 환경적 위험인자에 대한 분석과 정밀한 알고리즘을 확립하는 것이 필요하다.

해설: 대장암 검진 프로그램과 위험인자 관리로 인해 대장암 발생률이 감소하고 있는 추세이다. 우리나라 또한 2012년을 기점으로 대장암의 발생률과 사망률 모두가 감소하는 추세인 것이 여러 통계를 통해 확인되고 있다. 하지만 전 세계적으로 대장암 검진 프로그램의 대상이 아닌 50세 미만에서 대장암 발생의 증가가 보고되고 있으며, 특히 우리나라에서 50세 미만 환자의 비율이 전 세계 최고 수준인 10만 명당 12.9명으로 보고되어 한층 우려를 더 하고 있다.⁷ 50세 미만 환자에서의 대장암은 특징적으로 좌측 대장암의 비율이 높아 40% 이상을 차지하며 우리나라 또한 같은 패턴을 보이고 있다.⁸ 조금 더 진행된 병기에 발견되는 경우가 많고 예후가 좋지 않다는 보고도 있으나 이에 대해서는 여러 논란이 있는 상태이다. 여러 연구자들의 예상과 달리 생식세포 돌연변이의 비율이 높지 않고 가족력도 없는 그야말로 산발적인 대장암의 비율이 60% 이상으로 높게 보고되고 있다. 위험인자에 대해 국내외의 다양한 기관에서 보고하고 있으나,^{9,10} 최근에 미국에서 보고된 대규모 연구에서 기존에 알려진 위험인자인 비만, 음주, 흡연, 신체활동 저하 등이 유의미한 차이를 보이지 못하였고, 40-49세의 상대적 고령(OR 1.05, 95% CI 1.03-1.07)과 남성(OR 2.21, 95% CI 1.68-2.91), 이 두 가지만 유의미한 결과를 보여 아직 50세 미만의 대장암의 위험인자에 대해서는 기존의 위험인자를 그대로 대입하는 것은 의미가 없다는 사실을 확인할 수 있었다.¹¹ 한편 우리나라는 미국에 비해 대장내시경 검사의 접근성이 높고 비용이 낮으며, 50세 미만을 대상으로 하는 대장내시경이 전체의 35%에 달하는 등 검진 자체가 많이 이루어지고 있는 실정이다.¹² 이에 최근 우리나라에서도 검진 시작 연령을 45세로 하향하자는 논의가 일어나고 있는데, 적절한 위험인자 관리가 어려운 점, 예측모델 개발이 어려운 점 때문에 적절한 조치로 생각되나, 이에 따른 검진 자원의 소모가 큰다는 사실, 실질적 예방효과가 낮고 합병증도 우려된다는 점이 단점으로 꼽혀 아직 결론을 내리기 어려운 문제로 보인다. 따라서, 50세 미만의 사람이라도 대장암의 가족력, 대사증후군과 같은 특별한 위험인자 없이 혈변, 체중감소, 빈혈과 같은 기질성 장질환을 시사하는 소견이 있다면 대장암을 감별 진단에 꼭 포함시켜야 할 것이다.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:145-164.
2. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the in-

- creasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology* 2020;158:341-353.
3. Murphy CC, Singal AG, Baron JA, Sandler RS. Decrease in incidence of young-onset colorectal cancer before recent increase. *Gastroenterology* 2018;155:1716-1719.e4.
4. Cavestro GM, Mannucci A, Zuppardo RA, Di Leo M, Stoffel E, Tonon G. Early onset sporadic colorectal cancer: worrisome trends and oncogenic features. *Dig Liver Dis* 2018;50:521-532.
5. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68:250-281.
6. Ladabaum U, Mannalithara A, Meester RGS, Gupta S, Schoen RE. Cost-effectiveness and national effects of initiating colorectal cancer screening for average-risk persons at age 45 years instead of 50 years. *Gastroenterology* 2019;157:137-148.
7. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut* 2019;68:2179-2185.
8. Hur H, Oh CM, Won YJ, Oh JH, Kim NK. Characteristics and survival of Korean patients with colorectal cancer based on data from the Korea central cancer registry data. *Ann Coloproctol* 2018;34:212-221.
9. Liu PH, Wu K, Ng K, et al. Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women. *JAMA Oncol* 2019;5:37-44.
10. Kim JY, Jung YS, Park JH, et al. Different risk factors for advanced colorectal neoplasm in young adults. *World J Gastroenterol* 2016;22:3611-3620.
11. Low EE, Demb J, Liu L, et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology* 2020;159:492-501.e7.
12. Jeong MA, Kang HW. Early-onset colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol* 2019;74:4-10.