[UCI]I804:24011-200000240155

2010년 8월

석사학위논문

만성 투석환자에서의 암 발생

조선대학교 대학원

의 학 과

유 미 라

만성 투석 환자에서의 암 발생

Cancer in ESRD patients

2010년 8월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

유 미 라

만성 투석환자에서의 암 발생

지도교수 박 치 영

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2010년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

유 미 라

유미라의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 정 춘 해 (인)

위 원 조선대학교 교수 박 치 영 (인)

위 원 조선대학교 교수 김 현 리 (인)

2010년 5월

조선대학교 대학원

ABSTRACT i

Ⅰ.서론 1

Ⅱ.대상 및 방법 2

Ⅲ.결과 3

Ⅳ.고찰 5

Ⅴ. 요약 7

참고문헌 8

표 목 차

Table 1 _____ I

Table 2 _____ II

Table 3 _____ III

Table 4 _____ IV

Table 5 _____ V

도 목 차

Figure 1 _____ i

ABSTRACT

Cancer in ESRD patients

You Mi-Ra
Advisor : Prof. Park Chi-Young M.D. Ph.D
Department of Medicine,
Graduate School of Chosun University

(Background) Previous studies have suggested that the frequency of cancer is higher in patients with dialysis and kidney transplantation than in the general population. There are few reports regarding cancer incidence of patients treated with dialysis in Korea. The aim of this study was to investigate the incidence, types of cancer, time to discovery of cancer and effect of early screening among patients on dialysis in Chosun University Hospital.

(Method) The study subjects were 25 cancer patients out of 796 end-stage renal disease (ESRD) patients maintained on hemodialysis or peritoneal dialysis at Chosun University Hospital from January 2002 to March 2010. We observed frequency of cancer, dialysis mode, cause of ESRD, time to discovery of cancer, cancer staging and cancer therapy among these patients.

(Result) Among the study population (796 ESRD patients), malignant disease was diagnosed in 25 patients(3.14%). Mean age at first dialysis was 54.3 years of age. Mean age at cancer diagnosis was 59.4 years of age. Seventeen (68%) of our subjects were male and eight (32%) were female. The mean time from the start of dialysis to the diagnosis of cancer was 49.3(0-168) months. The most common cancer site was the gastrointestinal tract (GIT) (32%) followed by the urinary tract (20%) and genital tract (16%). During first year, cancer incidence was higher compared to other periods. Except for stage II, a lower stage was associated with a longer interval to diagnosis of the cancer.

(Conclusion) In ESRD patients, the incidence of GIT cancer and urinary tract cancer is higher, thus, careful surveillance for malignancies is recommended.

Key word : End-Stage Renal Disease (ESRD), Cancer, dialysis

I. 서론

암은 전체 인구 중에서 발생율이 증가하고 있는 추세이며 사망의 주요 원인이 되고 있다. 투석을 시행하거나 신이식을 시행하는 만성 콩팥 상태의 환자들에서도 암의 발생율은 높은 것으로 알려져 있다(1,2,3,4). 이에 대한 원인으로 신이식 환자에서는 면역억제제의 지속적인 사용으로 인한 면역 기능의 변화와 관련하여 암의 발생율이 높은 것으로 알려져 있으나(2) 투석을 시행하는 환자들에서의 암 발생에 관해서는 아직 명확하게 정립되어 있지 않다. 요로계의 만성적인 감염, 약화된 면역체계, 영양 결핍 등으로 인한 DNA 손상, 발암 물질의 축적, 투석 관련 요소 등으로 인해 발생할 것으로 생각되고 있다(5,6,7,8,9).

우리나라에서 투석 환자에서의 암 발생에 관한 연구는 거의 없었고 암 발생율 또한 높지 않았다. 그래서 본원에 내원한 투석 환자에서의 암 발생율, 암의 종류, 기저 신 질환, 투석의 방법, 암 발생 까지의 기간 등을 조사하여 정기적 추적 관찰로 조기 진단의 유용성에 대해 연구하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2010년 3월까지 조선대학교 의과대학 부속병원에 입원 및 외래를 통해 내원한 18세 이상 성인 남녀 중 만성 콩팥 질환으로 인해 혈액 투석 및 복막 투석을 시행 했던 전체 환자 796명을 추적 관찰 하였다. 의무기록을 조사하여 후향적인 분석을 시행하였으며 성별, 나이, 기저 신 질환, 투석을 시작한 시기와 암을 진단 받은 시기, 투석 시작에서 암 진단까지의 기간, 암의 병기 (TNM staging), 투석 방법, 암의 종류에 대해 정보를 습득하였다. CT 나 MRI 및 조직학적 생검을 통해 25명 (3.14%)의 환자가 암으로 진단받았다. 암을 진단받은 후 투석을 시행한 환자나 암 진단 전에 신이식을 받은 환자는 제외하였다.

2. 방법

의무 기록을 조사하여 후향적인 분석을 시행하였다. 투석을 시행한 시기와 암으로 진단 받은 시기, 투석의 방법, 기존 신질환 등은 의무 기록의 내용을 바탕으로 하였다. 또 해부병리 기록과 당시의 수술 기록지, 방사선 판독을 바탕으로 하여 TNM staging 에 따라 stage 를 분류하였으며 세부 stage 는 상위 stage 로 단순화하였다. (Stage 1A 의 경우 stage 1 로, MDS int-1은 stage 2로 대체함) 본원에서 진단받지 못한 환자 2명은 stage 와 투석부터 암 진단까지의 기간 관계 분석에서는 제외하였다.

모든 검사 항목의 통계 처리는 SPSS(Statistical package for the social sciences, for windows version 17.1)를 사용하여 평균과 표준편차로 표시하였다. 통계분석에서는 병기(stage)와 투석환자에서의 암 진단 시까지의 기간의 두 군을 독립변수로 지정하였고, 평균 분석에서 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. 각 집단들 사이 유의한 차이는 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였으며 표본들의 평균값은 95% 신뢰구간으로 설정하였다.

III. 결과

1. 임상적 특징

2002년 1월부터 2010년 3월까지 본원에서 혈액 투석과 복막 투석을 시행했던 환자는 총 796명 이었으며 이 중에서 암을 진단 받은 환자는 25명 (3.14%) 이었고 남자가 17명 (68%), 여자가 8명 (32%) 이었다. 환자들이 투석을 시작한 평균 나이는 54.9세 (25-79) 이었으며 50세 이하가 7명(28%), 50세 이상이 18명(72%)를 차지하였다. 이들이 암을 진단받은 시기는 평균 59.4세 (33-83) 이었고 50세 이하가 5명(20%), 50세 이상이 20명(80%)으로 대부분의 암은 50세 이상의 투석 환자에서 발생하였다. 투석의 방법으로는 혈액투석이 23명(92%), 복막투석이 2명(8%)로 혈액투석이 훨씬 많았다. 기저 신질환 으로는 당뇨 11명(44%), 혈압 5명(20%), 만성 신질환 6명(24%), 기타원인 2명 (8%), 원인을 모르는 경우가 1명(4%) 으로 당뇨가 가장 많았다. 투석시기부터 암 진단까지의 평균 기간은 49.3개월 (0-168개월) 이었다. (Table 1)

2. 암의 종류 및 투석 후 암 진단시까지의 기간별 분류

암의 종류에서는 소화기계 암이 8명(32%)으로 가장 많았으며 그 다음으로는 요로계 암 5명(20%), 생식기계 암 4명(16%), 혈액질환 3명(12%), 피부암, 폐암, 갑상선암, 두경부암, 기타 육종이 각각 1명씩(4%) 이었다.(Table 2, Fig 1) 투석을 시작하면서부터 암 진단까지의 기간 분류에서 첫 1년 이내는 6명(24%), 그 다음해 2년에는 3명(12%), 3년에서 5년 사이는 9명(36%), 6년에서 10년 사이는 5명(20%), 10년 이상에서는 2명(8%)로 비교적 첫 1년 이내에 암 발생율이 높은 것을 알 수 있었다.(Table 3) 평균 기간은 49.3개월 이었고 투석과 동시에 암을 진단받은 경우가 하나 있었으며 위암 이었고 그 다음으로 기간이 짧았던 것은 2개월로 방광암이었다.

3. 병기와 암 진단까지의 기간과의 관계

병기에 따른 분류에서는 본원에서 암 진단을 위한 CT 나 MRI, 조직 생검을 시

행하지 않은 환자 2명을 제외한 23명을 대상으로 하였으며 stage Ⅰ 8명(34.7%), stage Ⅱ 6명(26.0%), stage Ⅲ 3명(13.0%), stage Ⅳ 6명(26.0%)의 빈도를 보였다. 병기에 따른 평균 기간에서는 stage Ⅰ 74.1±50.0개월(4-148), stage Ⅱ 11.5±12.4개월(0-30), stage Ⅲ 42.0±15.8개월(30-60), stage Ⅳ 40.1±26.6개월(2-76)로 stage Ⅱ 를 제외하고 stage 가 낮을수록 평균 기간이 긴 추세를 보였다. ($p<.031$)(Table 4)

4. 암의 치료 및 향후 추적 관찰

암 진단 후 수술을 시행한 환자는 11명(44%), 항암 화학 요법은 3명(12%), 방사선 치료는 4명(16%), 보존적인 치료를 시행한 경우는 4명(16%), 기타 혈전 색전술, EMR시술, 호르몬 치료를 한 경우가 총 3명(12%) 이었다. 현재까지 생존하여 본원에서 추적 관찰 하는 환자는 8명(32%), 추적 관찰 하는 기간 동안 사망한 환자는 6명(24%), 추적 관찰 되지 못하는 환자는 11명(44%)이었다.(Table 5)

Ⅳ. 고찰

투석 환자에서의 암 발생은 각 보고마다 차이가 있어 3-13%의 발생율을(3,10,11) 보고하고 있는데 오스트레일리아와 뉴질랜드의 28855명의 만성 신부전의 환자 중 투석을 시행한 24926명 중에서 암 발생은 870명으로 3.49%를 보고하였고(12), 신 이식 환자와 투석환자에서의 암 발생율을 비교한 연구에서는 투석환자 317명 중에서 암 발생이 33명으로 10.4%를 보고하였으나(11) 본 연구에서의 발생율은 3.14%로 낮았다.

대부분의 연구들이 투석환자에서 기저 신 질환과 신장 및 방광의 요로계암의 발생에 대해 널리 보고하고 있고 나라마다 발생한 암 종류의 순위가 차이가 있었다(6). 또 투석을 시행하기전과 투석을 시행하는 동안, 이식 후에 발생하는 암의 종류가 조금씩 다름을 보여 주었다(12). 우리나라에서 2009년 발표된 4562명의 투석 환자 중 106명의 암 발생을 보고했던 연구에서는 소화기계 암이 51%로 가장 많았고 다음이 요로계 암으로 20%를 차지한 결과를 보여 주었다(13). 본 연구에서도 소화기계 암이 32%, 요로계암이 20%를 차지하여 비슷한 결과를 보여주었으며 이는 인종간의 차이도 작용하였을 것으로 사료된다.

한 연구에서는 기저 신질환 중 감염성 및 폐쇄성 신병증에 의한 암의 발생이 높음에 대해 보고하고 있으나 본 연구에서는 기저 신질환 중에서 당뇨가 가장 많았고 2009년 발표된 연구에서도 같은 결과를 보였다. 투석의 방법에 있어서는 혈액투석이 92%로 앞도적으로 많아 투석 방법에 따른 암 종류 차이에 대해서는 연구하지 못하였으나 기존의 연구들에서는 투석 방법과 암 종류에는 별다른 차이가 없음을 보여주고 있다(6,13).

투석을 시작한 연령과 암이 발생한 연령에서는 50세 이상의 비교적 고령이 많았으며 투석시작부터 암 발생까지의 평균 기간은 49.3개월 이었다. 투석을 시작한 처음 1년 이내에 암 발생율이 25%로 암의 발견이 많았던 것은 투석을 시작한 시점에서 환자에 대한 전반적인 검사가 이루어 진 것이 원인이 될 수 있겠고(6,13) 또 투석을 하게 된 기저 질환의 영향도 있을 것이며 이전부터 발암 물질의 축적이 한계에 다다르면서 이로 인해 투석에 영향을 미친 것도 원인이 될 수 있을 것이라

생각한다.

B형 간염에 감염된 환자가 투석을 시행하는 동안 간암으로 진단받은 경우가 있었으며 전체 환자군이 적어 많이 발생하지는 않았으나 투석 환자에 있어서 B형과 C형 간염은 일반인 보다 높은 유병율을 보이므로 이에 대한 조기 검진과 추적 관찰이 필요하리라 사료된다(6,13,14).

투석을 시작하면서 정규적인 추적관찰을 시행하고 있던 환자가 더 낮은 병기의 암 진단을 받지 않았을까 하는 가설에서 분석을 시도하였고 각 병기마다 평균 기간을 산출하여 관계를 규명하려 하였는데 stage II 를 제외하면 비교적 낮은 병기에서 투석에서 암 발생까지의 기간이 긴 것을 관찰 할 수 있었고 이것이 정기적인 추적 관찰로 인한 조기 발견을 의미할 수도 있다(13). 그러나 암 발생 환자군의 수가 적어서 유의한 결과를 보여주지는 못하였고 각 병기별로 기간의 차이가 있음을 알 수 있었다. ($p<.031$) 또 암의 종류에 따라 발현의 기간이 다르므로 조기 발견의 효과로만 볼 수는 없다.

암 진단을 받은 투석 환자들 중 84%가 어떤 방법이든지 암에 대한 치료를 시행하였으나 16%는 치료를 시행하지 못하고 보존적인 치료를 시행하였으며 이후 환자들의 생존 여부에 대해서는 지속적인 추적관찰이 되지 못해 전체적인 암 진단 후 생존기간의 분석과 또, 사망한 경우 사망 사유에 대한 원인을 명확히 밝혀내지는 못하였다.

따라서 본 연구는 몇 가지 제한점이 있는데 우리나라 남서부에 위치한 조선대학교 병원에 내원한 환자를 대상으로 하였기에 환자 수가 충분하지 못해 전체 암 발생에 대한 비교가 힘들어 확대 적용하기가 힘들다. 또 지방병원의 특수성으로 인해 암 진단을 받을 시에 타 병원으로 전원이 많아 지속적인 추적 관찰이 어려워 연구가 다양하지 못했다는 점이다. 이 연구가 임상에서 효용성이 있는가에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이라고 사료된다.

우리나라에서 투석 환자 중 발생한 암에 관한 연구가 거의 없어 조선대학교 병원에 내원한 환자를 대상으로 분석하여 이 논문에서 보고하였다.

V. 요약

목적

투석 환자 및 신이식 환자에서 암 발생율이 비교적 높은 것으로 알려져 있으나 기존의 연구에서 신이식 환자에서는 면역억제제의 사용과 암 발생에 관한 연구 및 자료가 있으나 투석 환자에서의 암 발생 원인에 대한 명확한 원인은 알지 못하는 상태이다. 또 투석 환자에서 암 발생율 자체가 낮아 많은 연구가 많이 이루어지지 못했다. 본원에 내원한 환자들 중에서 투석과 암과의 연관성에 관해 분석하여 암의 종류와 기저 신 질환, 투석의 방법, 암 발생까지의 기간 등을 조사하여 정기적 추적 관찰로 조기 진단의 유용성에 대해 연구하고자 하였다.

방법

2002년 1월부터 2010년 3월까지 조선대학교 병원에 내원하여 투석을 시행한 796명 중 투석 이후 암 발생이 있었던 25명을 대상으로 하였다.

결과

투석환자에서 암 발생율은 보고마다 다르나 본원에서는 3.14%를 보였고 암의 종류로는 소화기계 암과 요로계암의 발생이 높았다. 50세 이상의 비교적 고령에서 투석의 유병율과 암 발생율이 높았으며 투석의 방법과 암 종류와는 관계가 없었다. 각 병기에 따라 투석 시작에서 암 발생까지의 기간의 차이가 있었고 stage II를 제외하고서는 낮은 병기에서 긴 기간을 보여 정기적인 추적관찰이 중요함을 알 수 있었다. 암을 진단받은 환자들 중 수술, 항암 화학 요법, 방사선 치료, 기타를 포함하여 치료를 시행한 환자가 보존적 치료를 시행한 환자보다 많았다.

결론

투석 환자에서의 암 발생율이 높지 않아 이에 관한 연구는 비교적 적게 이루어졌고 우리나라에서도 거의 이루어지지 않았다. 전체적으로는 소화기계 암 발생율이 높았으나 투석 환자에서 요로계암 발생율도 역시 높으므로 이들에 대한 정기적

인 추적 관찰을 통해 질병의 조기 발견을 가능하게 함으로써 더 나은 환자의 예후에 영향을 주리라 사료된다.

참고 문헌

1. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-anaylsis. Lancet 2007;370:59-67

2. Germaine Wong, Jeremy R. Chapman. Cancers after renal transplantation. Transplantation Reviews 22 (2008) 141-149

3. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppresed organ transplant recipients. Clin Transpl 1994:99-109

4. Bush A, Gabriel R. Cancer in uremic patients. Clin Nephrol 1984;22:77-81

5. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. Am J Nephrol 1998;18:89-95

6. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellet R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet 1999;354:93-99

7. Akizawa T, Kinugasa E, Koshikawa S. Increased risk of malignancy and blood-membrane interactions in uraemic patients. Nephrol Dial Transplant 1994;9(suppl 2):S162-4

8. Schollmeyer P, Bozkurt F. The immune system of the uremic patient: hemodialysis vs CAPD.Clin Nephrol 1988;30(suppl):S37-40.

9. Bonomini M, Forster s, De Risio F, Rychly J, Nebe Bm Manfrini V, Klinkmann H, Albertazzi A. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uraemic patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1654-61.

10. Curtis JR. Cancer and patients with end-stage renal failure. Br Med L 1982;284:69-70

11. J.C. Pecqueux, A. Schwarz, K.P. Dieckmann, G. Offermann. Cancer incidence in patients on chornic dialysis and in renal transplant recipients. Uro Int 1990;45:290-292

12. Claire M. Vajdie, Stephen P. McDonald, Margaret R. E. McCredie, Marina T. van Leeuwen, John H. Stewart,Matthew Law, Jeremy R. Chapman, Angela C. Webster, John M. Kaldor, Andrew E. Grulich. Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA, December 20,2006-Vol 296,No.23

13. Lee JE, Han SH, Cho BH, Park JT, Yoo TH, Kim BS, Park HC, Kang SW, Lee HY, Han DS, Ha SK, Choi KH. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea. J Korean Med Sci 2009;24(suppl 1):S95-101

14. Niu MT, Coleman PJ, Alter Mj. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis patients and haemodialysis center staff members. Am J Kidney Dis. 1993;22:568-73.

Table 1. Baseline characteristics of patients

	ESRD patients with cancer (n=25)
Age at first dialysis (y,%)	54.3
≤50 years	7(28%)
>50 years	18(72%)
Age at cancer diagnosis (mean, year)	59.4
≤50 years	5(20%)
>50 years	20(80%)
Sex (M:F)	17(68%):8(32%)
Dialysis mode(n,%)	
HD	23(92%)
PD	2(8%)
Cause of ESRD (n,%)	
DM	11(44%)
Hypertension	5(20%)
Chronic GN	6(24%)
Others	2(8%)
Unknown	1(4%)
Time to discovery of cancer (months)	49.3 (0-168)

Table 2. Cancer types of ESRD patients

Location(n,%)	Cancer type(n)
Gastrointestinal tract (8,32%)	Stomach (3) Intestine (4) Liver (1)
Urinary tract (5,20%)	Kidney (2) Bladder (3)
Genital tract (4,16%)	Ovary (1) Uterine (2) Prostate (1)
Hematologic (3,12%)	Lymphoma (2) MDS (1)
Skin (1,4%)	Skin (1)
Lung (1,4%)	Lung (1)
Thyroid (1,4%)	Thyroid (1)
Head & Neck (1,4%)	Maxillary (1)
Other (1,4%)	Leiomyosarcoma (1)

Table 3. Time to discovery of cancer in ESRD patients

Time after first dialysis	n (%)
During year 1	6(24%)
During year 2	3(12%)
During years 3-5	9(36%)
During years 6-10	5(20%)
After year 10	2(8%)

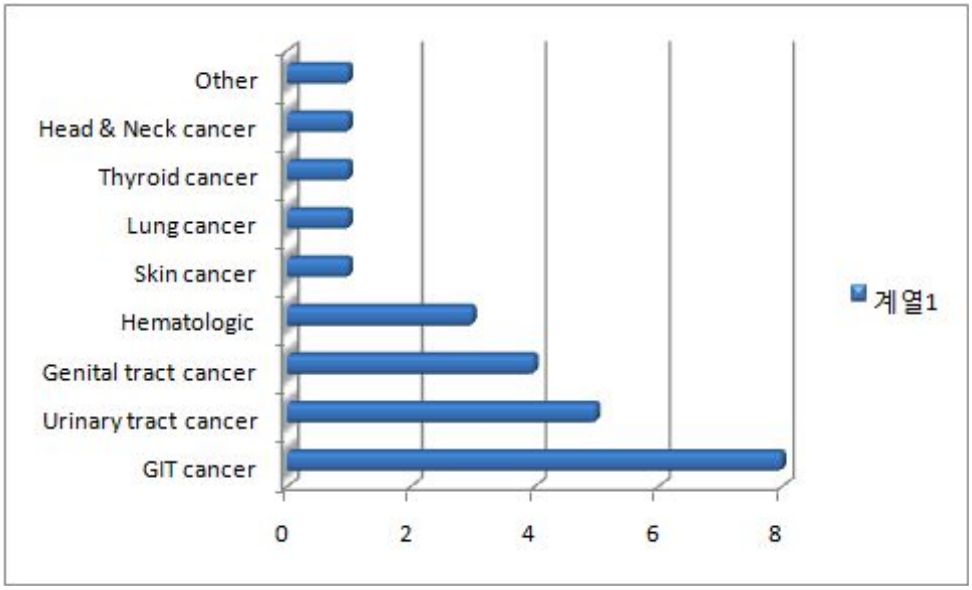
Table 4. Cancer stage and mean interval in ESRD patients

stage	N(%)	Mean interval (months)
I	8(34.7%)	74.1±50.0 (4-148)
II	6(26.0%)	11.5±12.4 (0-30)
III	3(13.0%)	42.0±15.8 (30-60)
IV	6(26.0%)	40.1±26.6 (2-76)
Total	23	($p<0.031$)

Table 5. Cancer therapy types and follow up of ESRD patients

Cancer Therapy	n(%)
Operation	11(44%)
Chemotherapy	3(12%)
Radiation therapy	4(16%)
Conservative therapy	4(16%)
Others (TACE, EMR, Hormone Tx)	3(12%)
Follow up	
Consistant	8(32%)
Expired	6(24%)
Loss	11(44%)

Fig 1. Cancer types of ESRD patients



저작물 이용 허락서

학 과	의학과	학 번	20087211	과 정	석사
성 명	한글: 유미라 한문 : 劉 美 羅 영문 : YOU Mi-Ra				
주 소	광주시 북구 매곡동 금호 어울림A 103동 1103호				
연락처	E-MAIL : secret80@hanmail.net				
논문제목	한글 : 만성 투석환자에서의 암 발생 영어 : Cancer in ESRD patients				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제,
   기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가
   없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는
   1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한
   권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의
   전송·출력을 허락함.

동의여부 : 동의(O) 반대( )

2010 년 8월 일

저작자: 유 미 라 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하