

쌍생아에서 발생한 Intestinal Neuronal Dysplasia

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과학교실, *외과학교실, † 병리학교실

임인숙 · 정주영 · 최명재 · 김상우 · 김홍주* · 김정연†

Intestinal Neuronal Dysplasia in Twins

In Suk Lim, M.D., Ju Young Chung, M.D., Myung Jai Choi, M.D.
Sang Woo Kim, M.D. Hong Ju Kim, M.D.* and Jeong Yeon Kim, M.D.†

Departments of Pediatrics, *General Surgery and † Diagnostic Pathology,
College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

Intestinal neuronal dysplasia (IND) is a disorder of abnormal intestinal innervation resulting in dysfunctional colonic motility. IND shares clinical features with Hirschsprung's disease but differentiated by histological findings such as hyperplasia of submucosal and myenteric plexuses, giant ganglia, ectopic ganglion cell and increased acetylcholinesterase activity in lamina propria. Although IND may exist as an isolated condition, more commonly, it occurs in association with Hirschsprung's disease. We report a case of twins affected with IND. Both children manifested with delayed passage of meconium and severe abdominal distention after birth. Barium enema in both patients showed microcolon. They underwent emergency ileostomy under the impression of total aganglionosis. But surgical biopsy specimens showed hyperganglionosis in submucosa with formation of giant ganglia. Both neonates suffers from several episodes of pseudo-obstruction after the repair operation of colostomy. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 6: 202~207)

Key Words: Intestinal neuronal dysplasia, Twins

서 론

장신경 이형성증(Intestinal neuronal dysplasia)은 만성 가성 장폐색 증후군의 원인질환 중의 하나로 장

관신경의 이형성을 특징으로 하는 드문 질환이다¹⁾. 임상 증상은 선천성 거대 결장증과 유사하지만 매우 다양해서 진단이 어려우며 장관 폐색, 장관 신경 이상이 의심되는 환자에서 장생검에 의한 조직검사로 진단된다²⁾. 조직학적으로 점막하, 장근층간 신경총의 과형성, 거대 신경절, 이소성 신경절 세포가 관찰되며 점막하 혈관주위와 점막고유층의 아세틸콜린에스테라제 활성도가 증가되어 있다³⁾. 장신경 이형성증은 단독으로 발생하기도 하지만 선천성 거대 결장증에 흔하게 동반되는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

접수 : 2003년 8월 31일, 승인 : 2003년 9월 6일
책임저자 : 정주영, 139-707, 서울시 노원구 상계 7동 761-1
인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과학교실
Tel: 02-950-1075, Fax: 02-950-1955
E-mail: pedchung@sanggyepaik.ac.kr

Kobayashi 등⁵⁾은 처음으로 쌍생아에서 장신경 이형성증의 증례를 보고하였다. 국내에서는 김 등과 한 등에 의해 장신경 이형성증 2례가 보고 되었으나 쌍생아에서의 증례는 아직 없었다^{6,7)}.

저자들은 쌍생아에서 신생아기에 장폐색의 증상을 보여 선천성 거대결장증이 의심되었으나 조직학적 소견과 이후의 임상경과로 장신경 이형성증으로 진단된 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 아: 김○재, 남아(첫째 환아)

주 소: 태변 배출 지연, 복부 팽만

현병력: 출생 직후 신생아 호흡 곤란 증후군 진단 하에 폐 표면 활성제를 투여하고 인공호흡기 치료를 하면서 호전되었으나 출생 24시간 내에 태변 이 배출되지 않았으며 복부 팽만이 있었다.

과거력: 제태연령 32⁺주, 출생체중 1,830 g였으며 조기 양막 파수로 제왕 절개 분만이 시행되었다. Apga score 1분 6점, 5분 8점이었다. 임신 중 산모는 특별한 질환이나 약물 복용의 과거력은 없었다.

가족력: 특이 소견 없음.

진 찰: 입원 당시 혈압은 50/30 mmHg, 맥박수는 130회/분, 호흡수는 70회/분, 체온은 37°C였다. 체중은 1,830 g (75 백분위수), 신장은 44 cm (75 백분위수), 두위 29.5 cm (75 백분위수)였다. 환아의 활동성은 비교적 떨어져 보였다. 흉부 진찰에서 늑간 및 함몰이 관찰되었으며 심박동수는 규칙적이었다. 복부 팽만 소견을 보이면서 장음은 거의 들리지 않았다.

혈액 검사: 입원 당시 시행한 말초 혈액검사에서 혈액색소 15.4 g/dL, 적혈구 용적치 44%, 백혈구 15,700/μL, 혈소판 246,000/μL였다. 동맥혈 가스 분석 검사상 pH 7.25, PaO₂ 54.8 mmHg, PaCO₂ 44.4 mmHg, SaO₂ 83.6%였다. 혈청 생화학 검사상 요소 질소 11 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL였다. 혈청 전해질 농도는 Na/K/Cl 137/3.8/118 mEq/L이었고 AST/ALT 36/9 IU/L였다. 염색체 검사는 46, XY로 정상이었다.



Fig. 1. Twin two. Barium enema at the age of 2-day-old shows total microcolon.

방사선 검사: 단순 흉부 방사선 검사에서 망상 과립상과 공기 기관지 음영의 소견이 관찰되었다. 대장조영술 검사에서 전 대장에 걸친 미소결장이 관찰되었다(Fig. 1).

병리학적 검사: 회맹관과 말단 회장에서 시행한 조직 검사에서 H&E 염색, S-100 단백질과 NSE에 양성인 신경절 세포와 거대신경절 세포가 점막하 및 장근육 신경총에서 관찰되었다.

치료 및 경과: 선천성 거대결장증에 의한 급성 장폐색이 의심되어 외과로 전과되어 회장 조루술을 시행 받았다. 수술소견은 회맹부 40 cm 상방까지 전체 대장에 걸쳐 지름이 약 1 cm 정도로 위축되어 있었고 근위부 소장은 확대되어 있었다. 생후 8개월에 시행한 직장생검 조직검사서 다수의 신경절 세포가 관찰되었다. 이후 환아는 생후 15개월에 소장루 복원술을 시행하고 원위부 회장의 내경이 좁아져 있지만 대장은 정상적인 소견을 보였다. 당시 원위부 회장에서 시행한 생검 조직검사서 거대신경절세포가 점막하층과 장근육 신경총에서 관찰되었다. 소장루 복원술을 하고 1주일 후에 기계적 장폐쇄 소견을 보여 다시 회장-결장문합술을 시행 하였다(Fig. 2). 회장과 S상 결장에서 시행한 조직검



Fig. 2. Twin one. Simple abdominal X-ray film at the age of 15-month-old shows pseudo-obstruction.

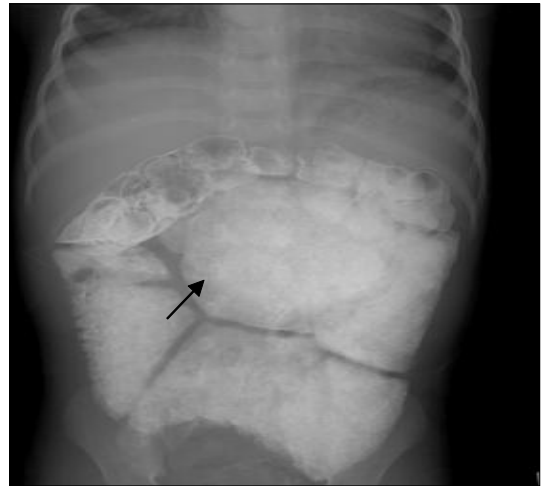


Fig 3. Twin one. Small bowel series at the age of 39-month-old shows markedly dilated ileum (arrow).

사에서 거대 신경절세포가 관찰되었다. 이후 환아는 만성적인 설사와 전해질 이상을 반복적으로 보였으며 생후 29개월에 다시 복원술을 시행하였다. 추적 관찰 중 복부팽만이 계속되어 생후 39개월에 시행한 소장 조영술에서 가성 장폐색의 소견을 보였다(Fig. 3). 이후 외래를 다니고 있으며 생후 48개월에 측정된 체중이 13 kg (3백분위수 이하)이었다.

증 례 2

환 아: 김○호, 남아(둘째 환아)

주 소: 태변 배출 지연, 복부 팽만

현병력: 쌍생아 중 둘째로 신생아 호흡 곤란 증후군으로 폐 표면 활성제를 투여하고 인공호흡기 치료로 호전되었지만 출생 24시간 내에 태변 배출이 되지 않고 복부 팽만이 있었다.

출생력: 재태 연령 32⁺주, 출생체중 1,810 g으로 조기 양막 파수로 제왕 절개 분만되었다. 쌍생아 중 두 번째 아이로 Apga score 1분 6점, 5분 8점이었다.

진 찰: 입원 당시 혈압은 65/40 mmHg, 맥박수는 150회/분, 호흡수는 60회/분, 체온은 37°C였다. 체중은 1,810 g (50~75 백분위수), 신장은 41.5 cm (50 백분위수), 두위는 29.5 cm (50백분위수)였다. 환아의 활동성은 비교적 떨어져 보였다. 흉부 진찰에서

호흡음이 약했고 늑간 밑 함몰이 관찰되었으며 심박동수는 규칙적이었다. 복부는 팽만 되었고 장음이 거의 들리지 않았다.

혈액 검사: 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 16.8 g/dL, 적혈구 용적치 49%, 백혈구 9,800/μL, 혈소판 276,000/μL이었고 동맥혈 가스 분석 검사상 pH 7.21 PaO₂ 61.2 mmHg, PaCO₂ 52.9 mmHg, SaO₂ 79.7% 였다. 혈청 생화학 검사상 요소 질소 7 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL였다. 혈청 전해질 농도는 Na/K/Cl 141/3.9/119 mEq/L였고 AST/ALT 34/5 IU/L 이었다. 염색체 검사는 46, XY로 정상이었다.

방사선 검사: 단순 흉부 방사선 소견은 전반적으로 망상 과립상과 공기 기관지 음영이 보였다. 대장 조영술상 전 대장에 걸친 미소결장이 관찰되었다.

병리학적 검사: 회맹관과 확장된 원위부 말단 회장에서 시행한 조직 검사에서 거대 신경절 세포가 관찰되었다(Fig. 4).

치료 및 경과: 외과로 전과되어 생후 2일째 회장 조루술을 시행받았다. 수술 소견은 전 대장이 위축되어 있었고 소장이 확장되어 있었다. 회맹관과 말단 회장에서 시행한 조직 검사에서 신경절 세포가 뚜렷이 관찰되지 않았다. 이후 체중 증가가 잘 되지 않았으며 생후 18개월에 시행한 직장 생검에서 신

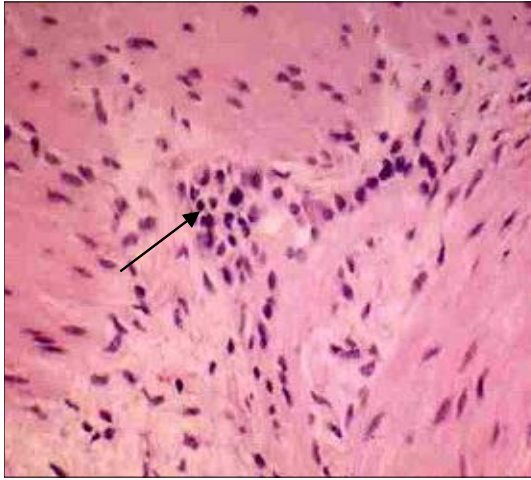


Fig. 4. Twin two. Histologic finding of ileum shows giant ganglion cell (arrow) in the myenteric plexuses (H&E, × 400).

경절 세포가 관찰되었다. 생후 25개월에 소장루 복원술을 시행하면서 회장과 대장에서 나간 조직검사에서 거대 신경절 세포와 과신경절증이 관찰되었다. 외래 추적 관찰 중이며 생후 48개월에 측정한 체중이 13 kg (3백분위수 이하)이었다.

고 찰

장신경 이형성증(Intestinal neuronal dysplasia)은 1971년 Meier-Ruge에 의해 선천성 거대 결장증과 유사한 임상 양상을 가진 환아에서 장점막하 신경총의 과형성과 거대 신경절의 소견을 보이는 경우에 진단할 수 있는 것으로 정의되었다^{8,9)}. 장신경 이형성증은 가성 장폐쇄 증상을 보이는 장관 신경병증의 하나로 단독발생보다 선천성 거대 결장증과 동반되는 경우가 흔한 것으로 알려져 있다^{4,5)}.

장신경 이형성증의 원인은 확실하지 않으며 발생학적 이상, 염증성 질환, RET, GDNF, EDNRB와 같은 신경세포막의 신호전달 관련 유전자의 변이 등의 다양한 기전에 의해 생기는 것으로 생각된다¹⁰⁾. Fadda 등¹¹⁾은 장신경 이형성증을 임상적, 조직학적 차이에 따라 두 가지 유형으로 분류하였다. 장신경 이형성증 A형은 전체 환자의 5% 이하로 장관벽 신

경총, 점막하 혈관, 점막에 영향을 주는 교감 신경이 선천적으로 저형성되거나 미성숙한 소견을 보이는 것을 특징으로 한다^{4,11)}. 콜린성 신경의 과자극이 조절되지 않아 혈관의 점막 투과성이 증가하며 고유판과 점막 근육층의 부교감신경섬유에서 나오는 아세틸콜린에스테라제 활성도가 증가한다^{1,8)}. 장신경 이형성증 B형은 전체의 95% 이상으로 선천성 거대 결장증과 유사한 변비나 복부 팽만 등의 임상 양상을 보인다. 조직학적으로 점막하 부교감 신경총의 과형성과 아틸콜린에스테라제, 숙신산염 탈수소효소, 젖산 탈수소효소 등에 염색되는 신경 세포가 관찰된다^{1,8,12)}. 정상아에 비해 신경전달 세포가 더 많지만 각 신경 세포의 크기는 20% 정도 작다¹²⁾. 점막하 신경총에 축삭에 대한 압력 수용체가 없어서 윤상근육이 수축되지 않기 때문에 심한 변비가 유발된다⁴⁾. 선천성 거대 결장증의 25~35%에서 장신경 이형성증이 동반되며 대부분 B형으로 알려져 있다⁸⁾. 선천성 거대 결장증과 유사한 임상 양상을 보이지만 직장 생검을 하면 신경절 세포는 관찰되는 질환으로 장신경 이형성증, 저신경절증, 미성숙 신경절 등이 있으며 조직학적, 면역형광학적, 은염색 및 전자 현미경학적 소견에 의해 변이형 선천성 거대 결장증(variant congenital megacolon)으로 분류하기도 한다⁸⁾.

임상증상은 오심, 구토, 연하 곤란, 변비, 설사, 복부 팽만 등이 있으며 드물게 복부 종괴가 만져질 수 있다^{1,2,13,14)}. 장신경 이형성증 A형은 신생아기에 급성으로 발생하는 경우가 많고 장관 폐색이나 심한 설사, 혈변 등의 증상을 보인다⁸⁾. 장신경 이형성증 B형은 6개월에서 6세 사이의 연령에 변비나 복부 팽만의 증상을 보이는 경우가 흔하다. 만성 변비와 복부 팽만을 보이는 환아에서 장신경 이형성증과 선천성 거대결장증의 감별을 위해서는 조직검사가 필요하다^{4,9,11)}. 장신경 이형성증은 임상 증상이 다양하여 진단이 늦어지는 경우가 많다. 가성 장폐쇄 증후군의 진단은 급성 장폐색, 심한 변비, 복통이 동반된 복부 팽만, 구토 등의 증상과 이차적으로 세균 과성장, 지방변, 설사 등의 증상과 증후를 바탕으로 진단하므로 발병에서 진단까지 평균 3년 이상 걸리는 경

우가 많다^{12,15,16}). 본 증례는 신생아기에 태변지연과 복부 팽만이 있어 시행한 단순 복부 촬영에서 장마비 소견과 대장 조영술에서 미소결장의 양상을 보여 선천성 거대 결장증이 의심되었다. 하지만 환아가 가성 장폐색의 증상이 나타나고 장의 조직검사에서 점막하층과 근육층에 거대 신경절세포와 신경세포 과형성증이 관찰되어 장신경 이형성증으로 진단되었다.

장신경 이형성증은 증상과 증후, 진찰 소견이 진단에 도움이 되지만 조직학적 소견이 가장 중요하다⁹). 하지만 염색법과 진단기준이 다양하여 일관된 진단을 하는 데에 어려움이 있다⁸). 염색법에는 H&E 염색, Luxol fast blue 염색, Bodian 염색 등이 있으며 수초층을 관찰하기 위해 Smith 은염색을 하기도 한다¹⁷). 은염색에서는 신경 섬유로 슈반 세포로 치환되어 은친화성 세포, 은혐오성 세포의 감소와 변성, 축삭의 분절화와 탈락, 다른 축삭들간 배열이 변하고 두께가 증가하는 소견을 보인다^{17,18}). 아세틸콜린에스테라제 염색법은 부교감 신경 섬유를 관찰하는 방법으로 장신경 이형성증과 선천성 거대결장증의 감별에 필요하다. 젓산탈수소효소 염색법으로 점막하 신경층에 신경 세포와 성숙된 신경절 세포, 슈반 세포를 볼 수 있고 숙신산염 탈수소효소염색법으로 미성숙 신경세포를 관찰할 수 있다^{24,18}). S-100 단백 염색법은 슈반 세포와 신경절 세포를 감별하는데 도움이 된다. Glyoxylic acid 염색법은 장근층의 카테콜아민을 보며 장신경 이형성증 A형의 진단에 쓰인다²). 본 증례에서는 H&E 염색, S-100 단백 염색법과 NSE 염색법으로 신경절 세포의 존재가 확인되었고 H&E염색에서 거대 신경절 세포가 관찰되었다. Meier-Ruge는 1971년에 신경절이 과형성되고 고유층의 아세틸콜린에스테라제 활성도가 증가하는 것이 중요하다고 하였으며 1981년에는 점막 고유층에서 아세틸콜린에스테라제가 양성으로 염색되는 신경 섬유가 증가한다고 하였다. 이후 Borchard와 Meier-Ruge는 진단 기준의 혼동을 막기 위하여 점막하 신경층의 과형성증과 점막하 혈관들 주위에 아세틸콜린에스테라제 양성 신경 섬유가 증가하는 소견이 가장 중요하며 이소성 신경 세포와 고유층

의 아세틸콜린에스테라제 활성도가 증가한 결과도 장신경 이형성증의 진단에 도움이 된다고 하였다⁸). 거대 신경절은 신경절에 7개 이상의 신경세포가 존재하는 것으로 장신경 이형성증의 진단에 중요한 지표이다^{3,8,9}). 하지만 일부 장신경 이형성증에서 관찰되는 조직학적인 소견은 선천성 거대결장증이나 만성 변비에 의해 발생한 신경세포의 이차적인 변화일 수 있다는 논란이 있다.

장신경 이형성증의 치료는 만성 가성 장폐색 증후군의 치료와 비슷하다. 영양 결핍이 흔하므로 정맥 영양법, 경관 영양법으로 보충하는 것이 필요하며 주기적인 가정 총정맥 영양법을 병행하기도 한다¹³). 장신경 이형성증 B형은 완하제나 관장 같은 대증적 요법으로 호전되기도 하지만 3세 이상에서 증상이 지속되는 경우 내괄약근 절제술을 시도할 수 있으며 약 90%에서 6개월 이내에 정상적인 장운동을 보이는 것으로 보고된다^{2,16}).

요 약

장신경 이형성증은 만성 가성 폐색 증후군의 드문 원인질환으로 임상 증상이 선천성 거대결장증과 유사하여 진단이 늦어지는 경우가 많기 때문에 임상적인 의심이 필요하다. 저자들은 쌍생아에서 신생아기에 태변이 배출되지 않고 복부 팽만을 보여 선천성 거대결장증이 의심되었으나 임상경과와 조직검사로 진단된 장신경 이형성증을 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Milla PJ, Smith VV. Intestinal Neuronal Dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:356-7.
- 2) Martucciello G, Caffarena PE, Lerone M, Mattioli G, Barabino A, Bisio G, et al. Neuronal intestinal dysplasia. *J Pediatr Surg* 1994;4:287-92.
- 3) Koletzko S, Jesch I, Faus-Kebler T, Briner J, Meier-Ruge W, Muntefering H, et al. Rectal biopsy for diagnosis of intestinal neuronal dysplasia in children. *Gut* 1999;44:853-61.
- 4) Holschneider AM, Meier-Ruge W, Ure BM. Hirschsprung' disease and allied disorders. *J Pediatr Surg*

- 1994;4:260-6.
- 5) Kobayashi H, Mahomed A, Puri P. Intestinal neuronal dysplasia in twins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:398-401.
 - 6) 김세영, 최연호, 서정기, 김종재, 김인원. Intestinal neuronal dysplasia 1례. *소아과* 1996;39:1151-7.
 - 7) 한석주, 김태승, 손석우, 황의호. 전장관 신경절 저발생증에 의한 가성 허쉬스프링병. *대한소아외과학회지* 1999;56:922-9.
 - 8) Puri P. Variant Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1997;32:149-57.
 - 9) Cord-Udy CL, Smith VV, Ahmed S, Risdon RA, Milla PJ. An evaluation of the role of suction rectal biopsy in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:1-6.
 - 10) Gath R, Goessling A, Keller K-M, Koletzko S, Coerd W, Munterfering H, et al. Analysis of the RET, GDNF, EDN3 and EDNRB genes in patients with intestinal neuronal dysplasia and Hirschsprung's disease. *Gut* 2001;48:671-5.
 - 11) Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W, Schaerli AF, Daum R. Neuronal intestinal dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:182-9.
 - 12) Hutson JM, Chow CW, Hurley MR, Uemura S, Wheatley JM, Catto-Smith AG. Deficiency of substance P-immunoreactive nerve fibers in children with intractable constipation: a form of intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Child Health* 1997;33:187-9.
 - 13) Navarro J, Sonsino E, Boige N, Nabarra B, Ferkadji L, Mashako LM, et al. Visceral neuropathies responsible for chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatric practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:179-95.
 - 14) Wu TK, Wu AS, Tran TA, Lee CY. Neuronal intestinal dysplasia presenting as abdominal mass. *Dis Colon Rectum* 1997;40:862-6.
 - 15) Berger S, Linke F, Heymanns R, Boor R, Coerd W, Hofmann-vKap-herr S. Complex long-segment intestinal dysganglionosis. *J Pediatr Surg* 2000;35:1123-6.
 - 16) Schmittenebecher PP, Gluck M, Wiebecke B, Meier-Ruge W. Clinical long-term follow up results in intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 2000;10:17-22.
 - 17) Smith B. Disorders of the myenteric plexus. *Gut* 1970;11:271-4.
 - 18) Nogueira A, Campos M, Soares-Oliveira J, Estevo-Costa J, Silva P, Carneiro F, et al. Histochemical and immunohistochemical study of intrinsic innervation in colonic dysganglionosis. *Pediatr Surg Int* 2001;17:144-51.
-