

가족내 발생한 선천성 대장항문 기형증

연세대학교 의과대학 내과학교실 및 외과학교실*
소화아동병원 소아외과**

박효진 · 김인재 · 황의호* · 김재억** · 박인서

= Abstract =

Congenital Coloanal Malformations Developed in a Family

Hyo Jin Park, M.D., In Jai Kim, M.D., Eui Ho Whang, M.D.*
Jai Eok Kim, M.D.** and In Suh Park, M.D.

*Department of Internal Medicine and General Surgery**
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea
*Department of Pediatric Surgery** Sowha Children's Hospital*
Surgery, College of Medicine, Chasun University

Hirschsprung's disease is genetically heterogenous with approximately 4% familial occurrence. Currarino syndrome is a very rare condition characterized by the triad anorectal malformation, sacral bony abnormality and a presacral mass. We report the development of Hirschsprung's disease from a father with ultrashort segment disease to a son with Currarino triad syndrome.

Key Words: Hirschsprung's disease, Aganglionosis, Imperforate anus, Currarino syndrome

서 론

Hirschsprung 병은 무신경절 세포증(aganglionosis)으로 5,000명 출산시 1명꼴의 발생 빈도를 가지며 점막하 및 장근신경총내 신경능 상피세포에서 기시된 신경절과 신경원의 미방 유주(caudal migration) 부전에 의하여 생기는 질환이다¹⁾. 여자보다 남자에서 3.5배에서 4배로 호발하며 가족내에서 발생되는 빈도는 2.4~8.0%로 보고되고 있다^{2~5)}. 무신경절 분절의 범위는 직장 및 S-자 결장부위에 국한된 경우가 70~80%로 가장 많으며 5%가 전결장을 침범한다고 한다^{4,6)}. 무신경절 세포증은 무공 항문(imperforate anus), 신경아세포종 및 Ondine's curse(수면

무호흡증), 대장폐쇄증(colonic atresia)등 다른 질환을 동반할 수 있으며 삼염색체성(trisomy) 21인 다운 증후군은 Hirschsprung 병에서 가장 많이 동반할 수 있으며 삼염색체성(trisomy) 21 다운 증후군은 Hirschsprung 병에서 가장 많이 동반되는 질환으로 그 빈도는 전체 Hirschsprung 병의 4.5~8.8%에 이르고 있다^{7,8)}. 무공 항문은 Hirschsprung 병의 0.4~3.4%의 빈도로 보고되며^{9,10)} 형제에서 두질환이 함께 발현된 보고는 있으나⁷⁾ 부자간에 발생된 보고는 거의 없다. 최근 저자들은 Hirschsprung 병 환자 및 그의 아들들은 high type의 무공항문, 천골전방 지방수막류(presacral lipomeningocele), 우측 천골결손을 동반한, 즉 Currarino 증후군인 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1.

32세된 남자환자(신장 162 cm, 체중 56 kg)는 30년간의 변비(하제 투여하에 주 1회의 장운동)를 주소로 내원하였다. 가족력상 환자의 부모는 건강하였고 형제중 여동생이 만성 변비증이 있었으나 대장 바륨조

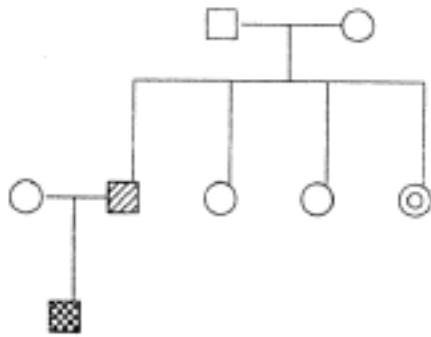


Fig. 1. Pedgree of a family.

- ▨ Hirschsprung's disease(case 1)
- ▩ Currarino syndrome(case 2)
- ◎ Slow transit constipation

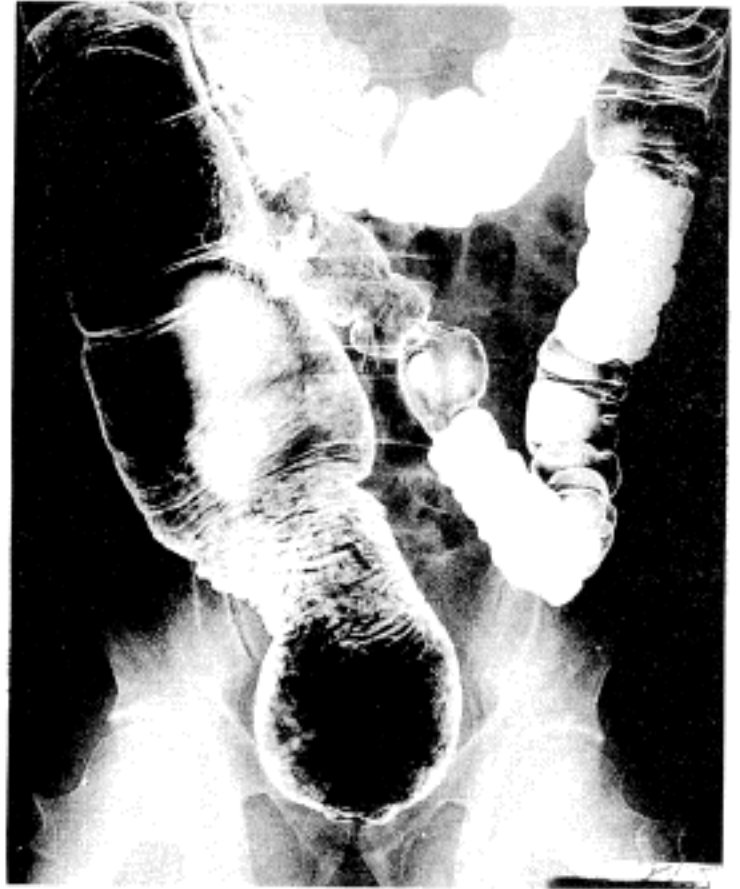


Fig. 2. Barium enema shows markedly dilated distal colon and rectum(Case 1).



Fig. 3. Biopsy finding taken from anorectal junction shows an absence of submucosal ganglion cell(Case 1).

영술상 정상이었다. 환자의 아들(증례 2)은 무공 항문으로 수술받았다고 하였다(Fig. 1). 내원당시 이학적 소견상 특이소견 없었으며 바륨 대장조영술상 직장 및 S-자 결장이 현저하게 확장된 소견을 관찰하였다(Fig. 2). 대장내시경소견상 관장의 확장의 특이소견 없었으며 내시경 조직생검상 직장-항문접합부위에 신경세포절이 관찰되지 않았다(Fig. 3). 항문. 직장생리검사상 최소감각용적 100 ml, 긴급용적 350 ml, 최대내용용적 800 ml으로 증가되어 있었다. 항문괄약근의 안정압은 64 mmHg, 압착압은 164 mmHg이었다. 직장. 항문 억제반사는 없었으며 풍선배출은 하지 못하였다(Fig. 4). 흉통증상이 있어 시행한 식도내압검사상 호두까기 식도증소견이 있었고(Fig. 5) 24시간 식도내 pH 검사상 비정상적 산역류소견이 있었으나(Fig. 6) 상부위장관 내시경검사상 육안적인 식도염 소견은 없었다. 환자는 초단분절형의 Hirschsprung병 진단하에 치상선(dentate line) 5 cm 상방에 경항문 근절개술을 시행하였다. 수술후 하제 도움없이도 장운동은 주 2~3회 호전되었으며 1개월후 재시행한 항문. 직장생리검사상 최소감각용적 60 ml, 긴급 용적 380 ml, 최대내용용적 610 ml으로 수술전에 비해 호전 양상을 보였으나 직장. 항문 억제반사는 여전히 나타나지 않았다.

증례 2.

증례 1의 아들인 생후 3일된 환아는 IUP 40주, 체중 3,200 gram으로 출산되어 고위형 항문직장기형(anorectal malformation, high type)으로 입원하여

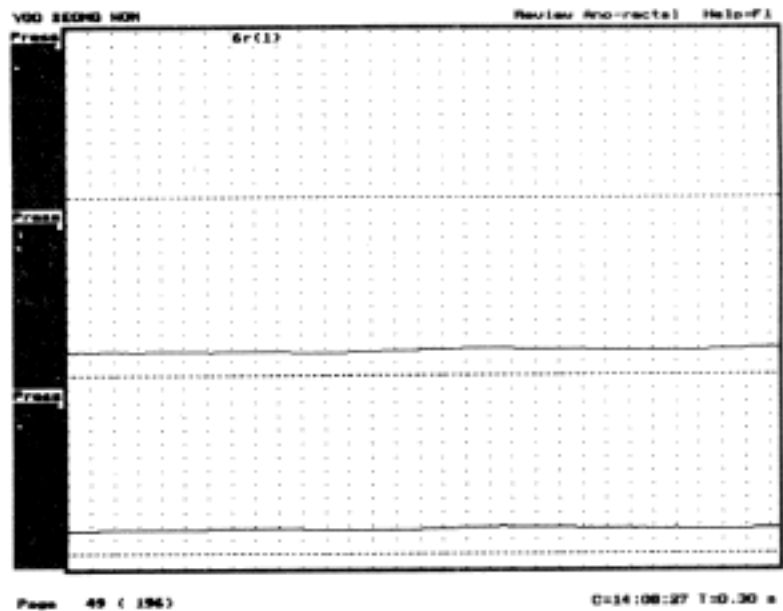


Fig. 4. Absent ano-rectal inhibitory reflex(Case 1).

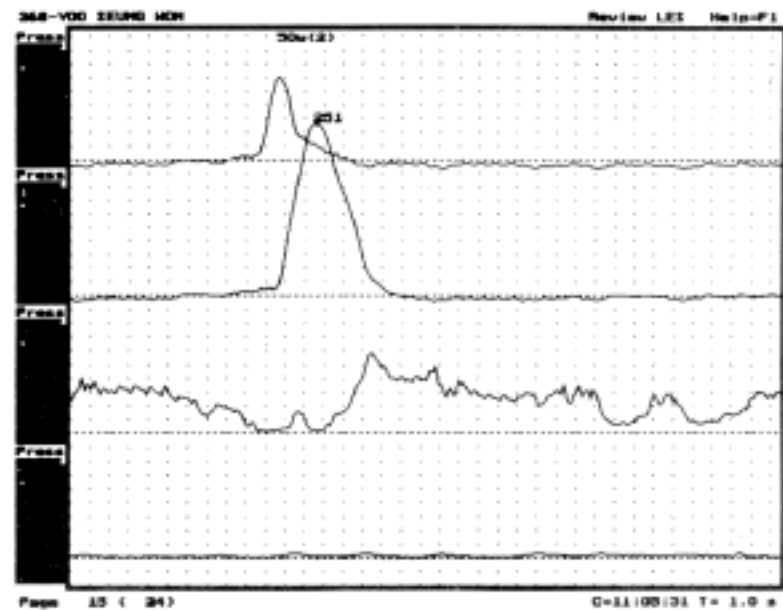


Fig. 5. High amplitude, peristaltic esophageal contraction suggest a Nutcracker esophagus (Case 1).

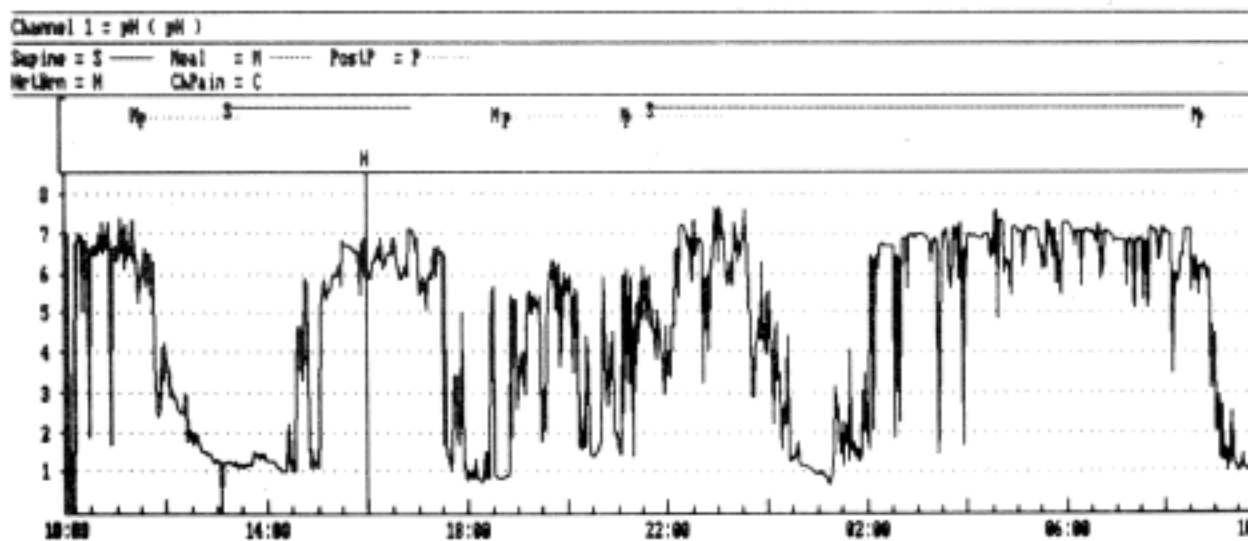


Fig. 6. A 24 hour ambulatory intraesophageal pH study reveals an abnormal acid gastroesophageal reflux(Case 1).



Fig. 7a. Neurofibrillar bundles are conglomerated with intervening thick fibrous septa(H & E, $\times 40$)(Case 2).



Fig. 7b. Fat lobules are enmeshed in the fibrous connective tissue(H & E, $\times 40$)(Case 2).

일차 횡행결장 조루술을 시행받았고, 생후 10개월에 후방중양절개식 항문직장성형술(Pena anoplasty) 시행중 천골전방에 종괴(presacral tumor)가 발견되어 이를 적출하였다. 부분적으로 지방 및 낭종을 포함한 다엽성의 고형종괴는 크기가 5 cm × 4 cm × 4 cm에 이르렀으며 병리조직검사상 지방수막류(lipomeningocele)로 판명되었다. 환아는 항문직장기형과 천골전방중양 및 천골의 우하부결손이 동반되어 Currarino triad 증후군으로 진단되었음(Fig. 7a, b).

고 안

Hirschsprung 병은 무신경절성 거대결장으로 장벽의 장근 및 점막하 신경총내 신경절세포의 선천적 결손으로 정의하며 일반 인구에서 발병빈도는 0.02%이나¹¹ 가족내에서 병발하는 빈도는 2.4%에서 8.0%로 보고자마다 다양하다²⁻³. 발생학적으로 자궁내에서 5주내지 12주사이에 craniocaudal migration에 의해 소화기계의 장근신경총에서 신경아세포가 형성되는데 이시기에 기형이 일어나면 무신경절증이 발생한다고 알려져 있다. 장벽 신경절의 결손은 내항문 괄약근 부위에서 시작하여 근위부로 이어지며 무신경절의 범위에 따라 S-자 결장 하부에만 국한된 경우를 단분절형, S-자 결장 이상으로 광범위할 때 장분절형이라 하며 항문관 근위부 1~2 cm 부위에만 국한될 때를 초단분절형으로 분류한다¹². 1993년 Klein 및 Philippart¹³는 30년간, 250명의 Hirschsprung 병의 58%에서 무신경절증이 직장 S-자 결장에 국한되었고 장분절형은 26%에서, 그리고 12%에서 전결장무신경절증을 보고한 바 있다. 가족성의 Hirschsprung병은 그 전파가 다요인성 sex-modified inheritance로 유전되며 X-연관 열성 혹은 상염색체성 우성으로 유전된다고 한다¹⁴. 가족성인 경우 염색체 이상도 동반되어 다운증후군, 원위 13q의 결핍 및 Trisomy 18 mosaic등이 병발된 보고들이 있다^{12, 15-17}. 1990년 Badner 등¹⁶은 무신경절증이 S-자 결장 이상일 때 유전 양식은 불완전하게 발현되는 우성유전자(dominant gene with incomplete penetrance)인 반면, S-자 하방에 국한될 때 유전 양상은 다인자성 혹은 recessive gene with very low penetrance라 보고하였다. 장분절형인 경우 형제내 발생율은 1~7%로

낮으나 무신경절 범위가 길수록 발생율은 증가하여 무신경절이 맹장부위까지 침범하였을 경우 가족내 발생율은 21%에 이르게 된다고 한다^{11, 18, 19}. Skopnik 등²⁰은 아버지는 장분절형 선천성 거대결장이고 아들은 초단분절형인 예를 보고하면서 상염색체성 우성으로 유전하며 Hirschsprung 병의 침범 길이는 유전자 결손의 다양한 발현과 연관하리라 하였다.

무공 항문은 Hirschsprung 병의 0.4~3.4%의 빈도로 보고되며^{9, 10} 형제에서 두 질환이 함께 발현된 보고는 있는데⁷ 저자들은 초단분절형 선천성 거대결장환자의 아들에게서 무공 항문을 동반한 Currarino 증후군예를 경험하였다. Currarino 증후군은 1981년 Currarino 등²¹에 의해 첫 명명되었는데, 항문직장 기형, 천골 전방의 종괴, 그리고 천골결손의 3주징(triad)으로 이루어진 선천성 미측기형이다. 태생기에 척삭(notochord)은 체절(somite)과 합쳐져 추체를 이루고 위장관을 척수에서 분리하게 되는데, 만약 척삭이 분열되거나 측면으로 잘못 위치하게 되면 추체를 만드는 전방융합이 실패하게 되고 위장관과 척수 사이에 누공이 형성되어 누공의 복측에 장관, 배측에 신경관이 위치하게 된다. 이때 누공의 일부가 부분 흡수되면, 배측에서는 뇌막류, 복측에서는 장낭종이 형성된다고 한다²¹. 이러한 발생학적 이상으로 형성된 뇌막류, 기형종(teratoma), 장낭종 등의 선천성 기형을 'split notochord syndrome'라 하며 흉부, 요부 또는 미부등 어느 곳에서나 발생이 가능하다. 천골 전방 종괴는 항문이나 수술적 분리가 어려운 경막에 붙어 있는 경우가 있어 장수술 이전에 신경외과적 수술이 선행되어야 하며 드물게 수술후 농양이나 뇌막염이 발생할 수 있다²².

Hirschsprung병의 진단은 임상소견, 방사선소견, 내시경 조직생검 및 직장항문 내압검사등으로 이루어진다¹¹. 임상소견으로는 변비, 복통, 복부종괴감등이 있고 심한 변비는 Hirschsprung 병의 주증상으로서 대부분 환자는 하계 투여 및 관장을 하여야만 배변을 하게 된다. 특발성 거대직장과 감별되는 임상증상으로는 fecal soiling 증상이 거의 없다는 점이다²³. 진단 검사방법으로는 방사선소견, 항문, 직장내압검사 및 조직생검이 있는데, 바륨대장조영술상 좁아진 직장 원위부 혹은 직장, S-자 결장부위와 근위부 관강은 확장된 특징적인 이행부위(transitional zone)가 관찰되나

본 증례와 같이 무신경절 범위가 매우 좁을 때는 방사선소견상 협착부위가 안보일 수도 있다고 한다²⁴⁾. 가장 특징적인 기능장애는 직장확장시 내항문괄약근의 이완부전으로¹⁾ 본 환자에서도 직장, 항문 억제반사는 나타나지 않았는 바, 직장, 항문 억제반사는 18세의 Hirschsprung 병 환자중 1에에서 위양성으로 나온 반면, 정상인 104예중 11에에서 나타나지 않았다고 한다²⁴⁾. 본 증례에서는 그의 확장된 직장관강으로 인해 직장 감각용적의 증가를 관찰할 수 있었으며 항문 괄약근압은 정상이었다. 흉통증상이 있어 시행한 식도운동검사상 호두까기식도증 및 위산의 병적 역류가 관찰되었다. 이들 소견이 Hirschsprung 병과 동반된 보고는 보지 못하였으나 Reynolds등²⁵⁾은 중증 변비증 환자의 4분의 1에서 비정상적인 식도운동, 위배출장애등이 동반된 범위장관 운동성질환이었다고 보고하였고 Van dersijp등²⁶⁾은 만성변비환자에서 동반되는 상부위장관 운동장애 기전으로는 위장벽 장근신경총의 내인성 장애뿐만 아니라 소장에서의 피이드백기전이 변비환자에서 비정상적으로 지속되어 비롯되는 것으로 설명하였다. 본 증례에서 즉, Hirschsprung 병과 식도운동장애가 병인적으로 유관한 것인지, 혹은 별개의 질환이 동반되었을 것인지 추후 연구가 필요하다고 생각된다. 확진을 위해서는 마취하 직장 전층(full-thickness) 생검을 하여 장근신경총에 신경절세포의 결손을 관찰하며 신경절세포가 정상적으로 있어야 할 부위에 외인성 신경에서 비롯한 비후된 신경간(nerve trunk)을 관찰할 수 있으며 acetylcholin esterase, neuron-specific enolase 혹은 S-100 단백질에 대한 면역조직화학염색을 시행하여 점막층 축색에 그 활성도가 증가된 것을 관찰할 수도 있다¹⁾.

Hirschsprung병에는 수술이 최선의 치료책이며 그 목표는 규칙적인 배변을 하게하고 배변억제(continnence)를 유지하는데 있다. 대부분의 소아외과의사들은 신생아기에 신경절세포 결손 이행부 약 10 cm 상방으로 일시적인 colostomy를 시행하고 완전한 수술을 위해 9개월에서 1년정도 기다린 후 수술을 시행한다. Pull-through 수술방법으로는 Swenson(rectosigmoidectomy) 술법, Duhamel(rectorectal) 술법, Soave(endorectal) 술법등이 있으며¹⁾ 본 증례와 같이 초단분절형인 경우에는 근절개술을 시행하기도 한다²⁷⁾. 환자의 병이 늦게 진단되어 합병증으로 소

장결장염이나 폐혈증으로 사망하는 경우가 있고 다운 증후군과 동반된 경우에는 사망률이 높다고 한다. 그러나 대부분에서 수술결과가 좋으며 수술후 나타나는 변실금도 나이가 들어감에 따라 좋아진다고 한다²⁸⁾.

결 론

저자들은 Hirschsprung병 환자 및 그의 아들은 고위형의 무공항문, 천골전방 지방수막류와 우측 천골결손을 동반한, 즉 Currarino 증후군인 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Kamm MA, Lennard-Jones JE: *Constipation*. 1st ed. p183, London, Butler & Tanner Ltd, 1994
- 2) Bodian M, Carter CO: *A familial study of Hirschsprung's disease*. *Ann Hum Genet* 26: 261, 1963
- 3) Kleinhaus S, Boley SJ, Sheran M, et al: *Hirschsprung's disease: A survey of the members of the surgical section of the Americal Academy of Pediatrics*. *J Pediatr Surg* 14: 588, 1979
- 4) Ikeda K, Goto S: *Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in Japan. An analysis of 1628 patients*. *Ann Surg* 199: 400, 1984
- 5) Engum SA, Petrites M, Rescorla FJ, Grosfeld JL, Morrison AM, Engles D: *Familial Hirschsprung's disease: 20 cases in 12 kindreds*. *J Pediatr Surg* 28: 1286, 1993
- 6) Swenson O, Sherman JO, Fisher JH: *Diagnosis of congenital megacolon: An analysis of 501 patients*. *J Pediatr Surg* 8: 587, 1973
- 7) Takada Y, Aoyama K, Goto T, Mori S: *The association of imperforate anus and Hirschsprung's disease in siblings*. *J Pediatr Surgery* 20: 271, 1985
- 8) 坂庭操, 澤口重徳, 大川治夫 등: *The association of an ano-rectal malformation and aganglionosis*. *Jpn J Pediatr Surg* 13: 895, 1981
- 9) akgur FM, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A: *Colonic atresia and Hirschsprung's disease association shows further evidence for migration of enteric neurons*. *J Pediatr Surg* 28: 635, 1993

- 10) Hasse W: *Associated malformation with anal and rectal atresia, ano-rectal malformations, and associated disease. Prog Pediatr Surg* 9: 99, 1976
- 11) Passarge E: *Genetics of Hirschsprung's disease. Clin Gastroenterol* 2: 507, 1973
- 12) Sleisenger MH, Fordtran JS: *Gastrointestinal disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 1: 888 WB Saunders Co, Philadelphia, 1993*
- 13) Klein MD, Philippart AI: *Hirschsprung's disease: three decade's experience at a single institution. J Pediatr Surg* 28: 1291, 1993
- 14) Lamont MA, Fitchett M, Dennis NR: *Interstitial deletion of distal 13q associated with Hirschsprung's disease. J Med Genet* 26: 100, 1989
- 15) Stannard VA, Fowler C, Robinson L, et al: *Familial Hirschsprung's disease: Report of autosomal dominant and probable recessive X-linked kindreds. J Pediatric Surgery* 26: 591, 1991
- 16) Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A: *A genetic study of Hirschsprung's disease. Am J Hum Genet* 46: 568, 1990
- 17) Bottani A, Xie Yagang, Binkert F, and Schinzel A: *A case of Hirschsprung disease with a chromosome 13 microdeletion, del(13)(q32.3q33.2): potential mapping of one disease locus. Hum Genet* 87: 748, 1991
- 18) Swenson O, Sherman JO, Fisher JH: *Diagnosis of congenital megacolon: an analysis of 501 patients. J Pediatr Surg* 8: 587, 1973
- 19) Reynolds JF, Barber JC, Alford BA, et al: *Familial Hirschsprung's disease and type D brachydactyly: a report of four affected males in two generations. Pediatrics* 71: 246, 1983
- 20) Skopnik H, Beudt U, Steinau G, Meier-Ruge W, Habedank M: *Hirschsprung's disease: paternal transmission to a son. Europ J Pediatrics* 152: 467, 1993
- 21) Currarino G, Coln D, Vottler T: *Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. AJR* 137: 395, 1981
- 22) HA Heij, CGM Moorman-Voestermans, et al: *Triad of anorectal stenosis, sacral anomaly and presacral mass: a remediable cause of severe constipation. Br J Surg* 77: 102, 1990
- 23) 이기명, 박효진, 이승용, 박인서, 손승국: S-자 결장 염전을 동반한 특발성 거대결장 1예. 대한소화기학회지 1995(In press)
- 24) Phillips SF, Pemberton JH, Shorter RG: *The large Intestine. Physiology, pathophysiology, and disease. 1st ed. p583, Raven press, New York, 1991*
- 25) Reynolds JC, Ouyang A, Lee CA, et al: *Chronic severe constipation. Prospective motility studies in 25 consecutive patients. Gastroenterol* 92: 414, 1987
- 26) Vandersijp JRM, Kamm MA, Nightingale JMD, et al: *Disturbed gastric and small bowel transit in severe idiopathic constipation. Dig Dis Sci* 38: 837, 1993
- 27) Lynn HB, van Heerden JA: *Rectal myectomy in Hirschsprung's disease. Arch Surg* 110: 991, 1975
- 28) Grafeild JL: *Sabiston's text book of surgery 14th ed. Pediatric surgery. 1158, WB Saunders Co, Philadelphia, 1991*