대한병리학회지 1995; 29: 678~683

VATER 연합

-드문 다른 기형이 동반된 3부검예 보고-

조선대학교 의과대학 병리학교실 및 서울대학교 의과대학 병리학교실*

이 미 자·국 명 철*·지 제 근*

VATER Association

- Three autopsy case reports with unusual defects -

Mi Ja Lee, M.D., **Myeong Cherl Kook,** M.D.* and **Je G. Chi,** M.D.*

Department of Pathology, Chosun University College of Medicine
and Seoul National University College of Medicine*.

VATER association represents vertebral defects, anal atresia, tracheo-esophageal fistula with or without esophageal atresia, renal defects and radial limb dysplasia. The probability of the simultaneous occurrence of any three of these defects is so unlikely that it suggests a sporadic non-random association. This non-random association appears to be related to some chromosomal anomalies, the caudal regression syndrome, mesodermal defects in early developmental period or the maternal use of sex hormones during embryogenesis.

We report three autopsy cases of the VATER association that showed most of the known major and minor defects as well as an unusual concurrence of other defects, i.e., scoliosis, talipes varus, absent penis, urethral agenesis and stenosis, rectourethral fistula, rib anomaly, single umbilical artery, Meckel's diverticulum, diaphragmatic hernia, absent rectum, short neck, simian crease, low set ear, and hypoplastic lung. **(Korean J Pathol 1995; 29: 678~683)**

Key Words: VATER association, Congenital malformation, Fetus

서 론

VATER 연합은 Quan과 Smith[1]에 의해 처음 보고된 선천성 다발성 기형으로 척추결손(Vertebral defects), 항문폐쇄(Anal atresia), 식도기관루(Tracheoesophageal fistula with or without esophageal atresia), 신장기형(Renal defects)과 상지기형(Radial limb dysplasia)의 연합이다. Temtamy와 Miller[2]는 심장기형(Cardiac defects)과 단일 제동맥을 포함시켜 VATER 연합의 범위를 확장시켰으며 이와 같은 주기형이 3종이상 동반되었을 때 본 연합으로 분류하고 있다. 그후 심장기형과 지(肢)기형(Limb defects)이 보고되어 VACTERL[3]로 부르고 있으며 Weaver등[4]이 이외에도 빈도는 낮지만 수많은 다른 기형의 발생을 관찰하였는데 빈도순으로 보면 비뇨생식기기형, 하지기형, 늑골기형과 귀기형등이다.

이러한 VATER 연합의 원인은 일부 염색체 이상[5,6]

접 수:1995년 2월 27일, 게재승인:1995년 6월 20일
주 소:광주광역시 동구 서석동 588, 우편번호 501-140
조선대학교 부속병원 해부병리과, 이미자

일 수 있고 미측 퇴행 증후군(caudal regression syndrome)[7]일 수도 있으나 최근 Russell등[8]은 중배엽의 결손이 VATER 연합을 포함한 다양한 상태와의 중복을 강조하였으며 Nora와 Nora등[9]은 배형성 기간중의 여성호르몬 사용과의 관련성을, 그리고 Khoury 등[10]은 배형성 기간중의 중배엽 발달의 결손을 제시하였다. 그러나 이러한 연합들이 232예 이상 보고되었지만 원인은 아직까지 뚜렷이 밝혀져 있지 않으며 또한 이 연합의 성분들의 상호연관성에 대한 자료도 없다.

저자들은 최근에 서울대학교 소아병원에서 척추결손, 항문폐쇄, 식도기관루 및 식도폐쇄, 신장기형등이 관찰된 VATER 연합에서 드물게 관찰되는 척추측만증, 내반족, 음경결여, 요도 형성부전 및 협착, 직장요도루, 늑골기형, 단일 제동맥, 횡격막 탈장, Merkel게실, 직장 형성부전, 짧은 목, 낮게 위치하거나 귀바퀴가 큰 귀기형, 저형성 폐와 원숭이 손금같은 많은 다른 기형이 동반된 부검예를 경험하였던 바 그 3예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1: 본 태아는 30세 경산부의 남아로 임신 23주경 초음파 검사상 양소과소증 소견이 보여 양수를 투입한 후 3일 뒤 자궁내 태아사망으로 진단 받고 유도분만되었다. 산모의 가족력, 기왕력 및 현병력에는 특기사항이 없었다. 본 사산아는 체중 540 gm, 신장 19 cm, 두위 20 cm, 흉위는 17 cm로 전반적으로 침연이 심하였고 제동맥은 하나였으며 항문폐쇄 소견이 관찰되었다. 부검소견상 우신 0.4 gm, 좌신 0.5 gm으로 양측 신장 모두 피질에서 수질에 걸쳐 낭성 변화를 보이는 다낭신 소견이었으며 우측 신장은 골반강내에 위치해 있었다(Fig. 1). 방사선 촬

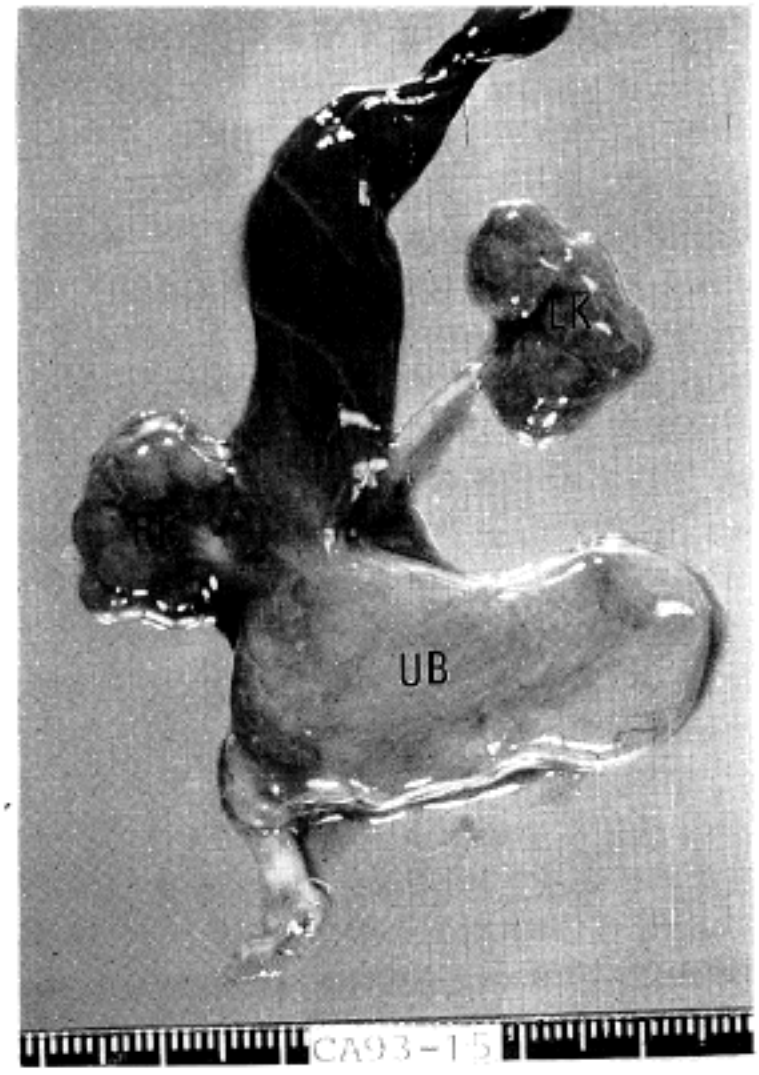

Fig. 1. Renal anomalies in case 1 shows bilateral polycystic kidney (Potter type III) and unascended right kidney. (UB; urinary bladder, RK; right kidney, LK; left kidney, R; rectum)

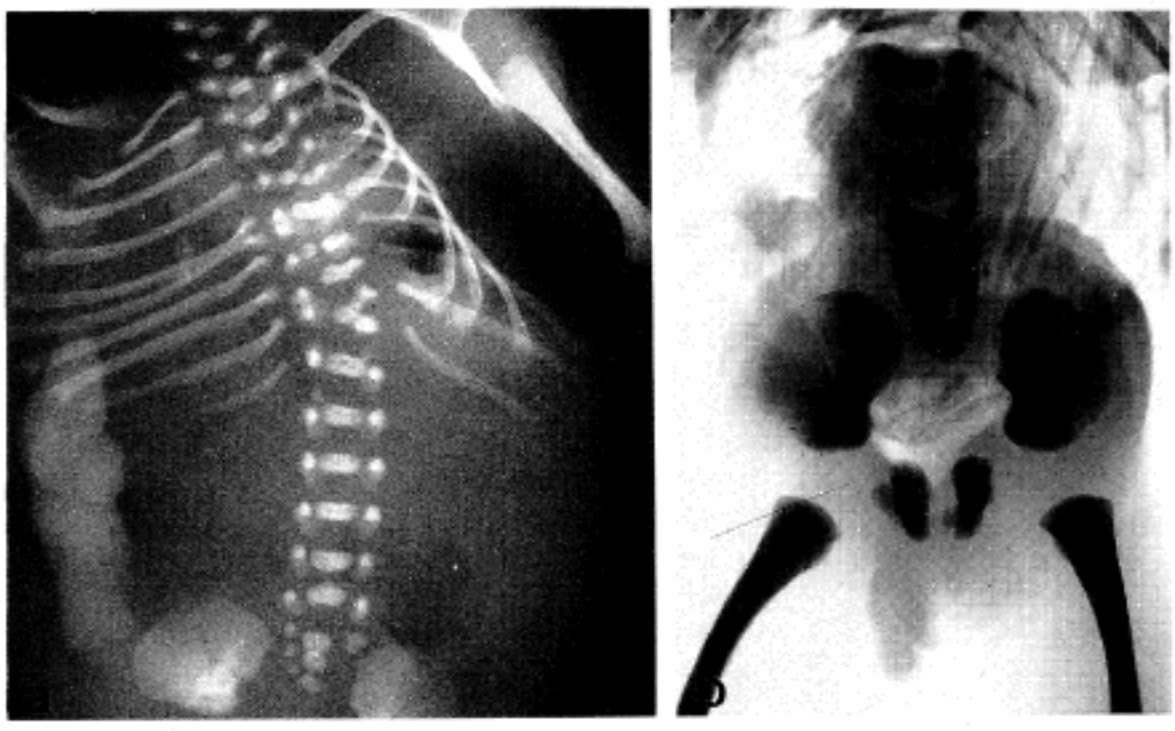

Fig. 2. Spinal X-rays shows vertebral anomalies such as scoliosis, vertebral fusion(T4-5, T9-10, T11-12), bifid vertebra(T7) and hemivertebra(T8) in case 1(2a), and hemivertebra(L4) and sacral agenesis in case 3(2b)

영 결과 척추결손 소견이 관찰되었는데 척추측만증과 더불어 제 4번과 5번, 제 9번과 10번, 제 11번과 12번 흉추의 융합, 제 7번 흉추의 이분척추, 제 8번 흉추의 반척추화 소견을 보였다(Fig. 2a). 늑골도 양측 모두 10개로 감소되어 있었다. 부비가 비문에 2개 관찰되었고 선천성 요도 협착소견을 보였다. 심장은 동맥관과 난원공의 개존이외는 정상이었다. 조직학적 소견상 양측 신장 모두 신원과 집합관을 침범하는 낭들이 관찰되었으며 특히 수많은 작은 낭들에 사구체들이 포함되어있는 사구체낭이 관찰되었다. 이러한 소견은 포터 제 3형에 합당하였다. 간과 비는 골수외 조혈 소견을 보였고 이외 대부분의 장기는 전반적으로 침연이 심했다. 염색체 검사는 배양에 실패하였다.

증 례 2: 32주에 출생한 남아로 생후 1분, 5분, 그리고 10분의 Apgar 점수가 1, 1, 1로 호흡없이 전신에 심한 청색증이 있었다. 기도 삽관 후 100% 산소로 소생술을 시행하였으나 청색증이 호전되지 않았고 서맥이 수차례 와서 보호자가 자의로 퇴원하였다가 수분내 사망하여 부검을 실시하였다. 진찰 소견상 제대동맥이 1개였고 항문폐쇄, 낮게 위치한 귀, 양손에 원숭이 손금(simian crease)과 짧은 목 등이 관찰되었다. 단순 흉부촬영상 좌측 횡격막 탈장과 식도기관루가 의심되었다. 부검소견상 좌측 횡격막의 후외측공을 통하여 흉강내로 소장, 간 일부, 비장과 횡행결장이 밀려들어와 있었다. 또한 식도상단부는 폐쇄를 보이며 하부는 기관지 분지에서 식도기관루를 형성하였다. 좌측 상대정맥이 남아있으면서 대동맥궁은 관상 형성부전(tubular hypoplasia)을 보였다. 조직학적 소견상 간과 비장에서의 골수외 조혈 소견 이외에 다른 소견은 관찰되지 않았다. 염색체 검사는 46XY였다.

증 례 3: 26세 임산부가 임신 30주때 초음파상 양수과소증과 태아이상이 발견되어 제왕절개로 남아를 분만하였다. 임신기간동안 특기할 만한 질환이나 약물복용은 없었으며 가족 및 양친의 양 가계에 선

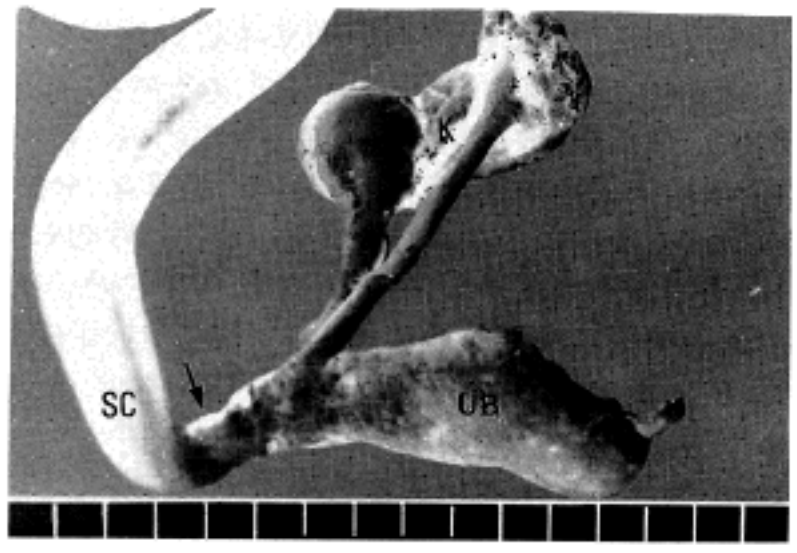

Fig. 3. Type IIb cystic kidney with midline fusion (horseshoe kidney), bladder with urethral atresia and anorectal agenesis are noted in case 3. The sigmoid colon end blind and attached to the left bladder wall by connective tissue band. (UB; urinary bladder, K; horseshoe kidney, SC; sigmoid colon, arrow; connective tissue band)

Fig. 4. Cystic kidney of case 3 shows absence of nephrons and collecting ducts, multiple cysts, circumscribed zones of connective tissue containing dysplastic tubules and immature cartilage islands (arrow).

천성 기형이나 그 외 특기할 만한 병력도 없었다. 사산된 남아는 체중 1.05 kg, 신장 38 cm, 두위 25 cm, 흉위는 19.5 cm로 발육상태가 불량하였고 제동맥은 하나였다. 외견상 귀바퀴가 큰 귀와 더불어 양수과소증으로 인한 이른바 "Potter sequence"가 관찰되었는데 V자 모양의 내안각췌피, 주름진 피부, 넓은 가래같은 손바닥 그리고 왼쪽 발이 안쪽으로 회전된 내반족 소견이 있었고 음경과 항문이 관찰되지 않았다. 부검소견상 식도는 제 1흉추 부위에서 맹단으로 끝나는 식도폐쇄를 보이며 하부는 식도기관루를 형성하는 Ladd 분류 제 III형이었다. 양쪽 신장은 마제신 소견과 함께 낭성변화와 형성부전을 보이는 포터 IIb형이었다. 방광은 작고 근육성 비후를 보였고 요도는 요도 기시부에서부터 구조를 관찰할 수 없었다. S상 결장은 방광 좌벽에 맹관으로 끝나면서 결합조직에 의해 부착되어 있었으며 연결은 없었다(Fig. 3). 직장은 형성되지 않아 없었고 항문은 막혀 있었다. 회장에는 회맹관으로부터 약 30 cm되는 부위에 Meckel게실이 관찰되었으며 양쪽 폐는 중정도의 발육부전과 우폐의 불완전한 엽구조, 좌폐의 불완전한 틈새가 관찰되었다. 제 4번 요추에서 반척추화 소견과 천추의 형성부전을 보였다(Fig. 2b). 두부 및 뇌에서의 이상소견은 보이지 않았다. 췌장은 정상이었으며 심장도 동맥관 개존과 난원공이외는 정상이었다. 조직학적 소견상 양측 신장 모두 신원과 집합관이 없고 많은 낭과 이형성 세관을 둘러싸는 결합조직부위, 미성숙 연골을 보이는 포터 제 IIb형 낭성신이었고 마제신이었다(Fig. 4). Meckel 게실은 점막, 점막하층과 근육층을 가지고 있었으며 간과 비장은 골수외 조혈 소견을 보였다. 염색체 검사는 46XY이었다.

고 찰

VATER 연합은 문헌상 보고된 자료[4]를 통해서 보면 다발성 선천성 이상들이 무작위적으로 연합된 것

Table 1. The VATER association defects seen in our cases and reported in the literature.

	Case 1 SB(23wks) M	Case 2 1day M	Case 3 SB(30wks) M	Frequency(%) in literature*
Major defects				
Vertebral anomalies	+	+	+	60.4
Imperforated anus	+	+	+	55.9
Tracheoesophageal fistula	−	+	+	59.6
with esophageal atresia	−	+	+	
Radial dysplasia and	−	−	−	44.2
upper limb defects				
Renal dysplasia or agenesis	+	−	+	73.9
Congenital heart defects	−	+	−	73.2
Other defects				
Ear anomalies	−	+	+	39.3
Lower extremity defects	−	−	+	43.1
Genital and gonadal anomalies	+	+	+	43.5
Abnormal spinal curvature	+	−	−	32.0
Rib anomalies	+	−	−	40.4
Single umbilical artery	+	+	+	33.3
Ureteral anomalies	−	−	−	5.9
Inguinal hernia	−	−	−	23.4
Small intestinal defects	−	−	+	22.0
Choanal atresia	−	−	−	10.9
Cleft lip or palate	−	−	−	13.0

* From case reports of the VATER association[4].
SB: stillborn wks: gestational week M : male

Table 2. Other defects seen in our 3 patients of VATER association.

Congenital heart defects:	persistent left superior vena cava tubular hypoplasia of aortic arch
Abnormal spinal curvature:	scoliosis
Lower extremity defects:	talipes varus
Genital and gonadal anomalies:	absent penis, urethral stenosis, rectourethral fistula
Rib anomalies:	reduction of number (10 ribs)
Umbilical cord:	single umbilical artery
Small intestinal defects:	Meckel's diverticulum
Trunk anomalies:	diaphragmatic hernia of Bochdalek short neck simian crease
Ear anomalies:	low set ear, large ear
Internal organ defects:	hypoplastic lung, absent rectum, unascended kidney

이다. 이 경우 척추이상이 가장 흔히 보이는 기형이다. 본 VATER 연합의 3예는 문헌상 보고된 기형의 대부분을 동반하고 있다(Table 1). 주기형인 척추결손, 항문폐쇄, 식도기관루 및 식도폐쇄, 신장기형은 3예에서 모두 관찰되고 있으나 상지기형은 없었고 선천성 심장기형은 1예에서만 보였는데 좌측 상대정맥이 남아있으면서 대동맥의 관상 형성부전이었다. 본 예에서 흥미있는 것은 VATER연합에서 보통 동반되지 않은 많은 다른 부기형이 관찰되었다는 점이다. 이 기형들로는 척추측만증, 내반족, 음경결여, 요도 형성부전 및 협착, 직장요도루, 늑골기형, 단일 제동맥, 횡격막 탈장, Meckel게실, 직장 형성부전, 짧은 목, 낮게 위치하거나 귀바퀴가 큰 귀기형, 저형성폐와 손금이상 등이다(Table 2). 그러나 요관이상, 서혜부 탈장, 후비공폐쇄나 토순 또는 구개열은 관찰되지 않았다. 단일 제동맥은 3예 모두에서 관찰되었으며 음경결여나 원숭이 손금같은 소견은 지금까지 보고되지 않았다. 본 3예 모두 남자였고 염색체 검사상 배양 실패 경우를 제외하곤 모두 정상소견이었다.

VATER 연합의 발생기전은 아직 분명히 밝혀져 있지 않으나 대부분의 저자들[2,4,10~13]은 VATER 연합이 아마도 배설강판이 분화중인 태생 4~8주사이에 작용한 불명확한 기형원의 영향으로 인한 결과일거라고 생각하였다. 이 연합의 모든 결손들은 이러한 임신기간에 중배엽 성분의 불완전한 발달과 관계있기 때문이다[2]. 임신초기의 산모가 progesterone과 estrogen제제를 복용한 가능성을 토의한 보고가 있다[2,4,14]. Lloyd등[15]은 태생 32일과 39일사이에 세포 산화성 대사의 일시적 감소로 인하여 정상세포가 과도하게 죽게되어 이로 인하여 다발성 결손이 발생한다고 하였다. VATER 연합은 발생-해부학적 관계(anomalads)에 기초한 이상소견들의 연합으로 정의될 수 있는데 예를 들면 정류고환과 서혜부 탈장, 천추이상과 하지에 있어서의 하부 운동신경원 결손, 안면이상과 뇌신경 마비, 식도기관루와 식도폐쇄, 항문과 생식기계 이상 등이다[16]. 배아성숙의 정상과정이 파괴되어 결과적으로 신체일부가 결여, 중복 또는 불완전한 발달을 보이게 되는데 이러한 기형들의 다양성은 다발성 손상의 가능성을 제시하며 기형의 형태로 보아 이러한 손상이 전체적(global)이며 배아발달의 초기에 발생한다고 생각되고 있다. 따라서 이러한 복합체는 기형 증후군이라기보다는 연합으로 간주되는 것이 적절하다. 유전적 영향이 있다하더라도 약하며 흥미있는 것은 이러한 환자의 정신적 발달은 일반적으로 정상이다.

VATER 연합에 대한 인지가 임상의에 의해 날로 증가되고 있으며 이런 환자들을 경험하게 될 때 주기형뿐아니라 이 연합에서 볼 수 있는 다른 기형들이 많이 동반되게 되므로 다른 기형들에 대해 상세히 기술하므로서 본 질환의 병인 규명에 도움이 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Quan L, Smith DW. The VATER association : vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, radial dysplasia. Birth Defects 1972; 8: 75-8.
2. Temtamy SA, Miller JD. Extending the scope of the VATER association: Definition of the VATER syndrome. J Pediatr 1974; 85: 345-9.
3. Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. Arch Environ Health 1975; 30: 17-21.
4. Weaver DD, Mapsrone CL, Yu PL. The VATER association. Analysis of 46 patients. Am J Dis Child 1986; 140: 225-9.
5. Rabinowitz JG, Moseley JE, Mitty HA, Hirschorn K. Trisomy 18, esophageal atresia, anomalies of the radius, and congenital hypoplastic thrombocytopenia. Radiology 1967; 89: 488-91.
6. Allerdice PW, David JG, Miller OJ, Klinger HF,

Warburton D. The 13q- deletion syndrome. Am J Hum Genet 1969; 21: 499-512.
7. Williams HI. Sympodia. Arch Pathol 1962; 74: 472.
8. Russell LJ, Weaver DD, Bull MJ. The axial mesodermal dysplasia spectrum. Pediatrics 1981; 67: 176-82.
9. Nora JJ, Nora AH, Blu J, et al. Exogenous progesteron and estrogen implicated in birth defects. JAMA 1978; 240: 837-43.
10. Khoury MJ, Cordero JF, MPH, Greenberg F, James LM, Erickson JD. A population study of the VACTERL association: Evidence for its etiologic heterogeneity. Pediatrics 1983; 71: 815-20.
11. Denton JR. The association of congenital spinal anomalies with imperforate anus. Clin Orthop Rel Res 1982; 162: 91-8.
12. Uehling DT, Gilbert E, Chesney R. Urologic implication of the VATER association. J Urol 1983; 129: 353-4..
13. Teixeira OHP, Malhotra K, Sellers J, Mercer S. Cardiovascular anomalies with imperforate anus. Arch Dis Child 1983; 58: 747-9.
14. Kaufman RL. Birth defects and oral contraceptives. Lancet 1973; 1: 1396.
15. Lloyd DJ, Mckenzie J, Kaye HH, Russel G. VATER syndrome: hypothesis and report of two further cases. Teratology 1976; 15: 43-6.
16. Beals RK, Rolfe B, Oregon P. Current concepts review VATER association: a unifying concept of multiple anomalies. J Bone and Joint Surg 1989; 71-A: 948-50.