

## 소장의 위장관 자율신경 종양

인제대학교 의과대학 일산백병원 외과, <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>병리과

김재일 · 김기홍 · 김지일 · 박영진 · 이우진<sup>1</sup> · 전영빈<sup>1</sup> · 김한성<sup>2</sup> · 박성혜<sup>2</sup> · 이명수 · 김철남  
장석효 · 송병주

### Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor (GANT) in Small Intestine

Jae Il Kim, M.D., Ki Hong Kim, M.D., Ji Il Kim, M.D., Young Jin Park, M.D., Woo Jin Lee, M.D.<sup>1</sup>, Young Bin Chun, M.D.<sup>1</sup>, Han Seong Kim, M.D.<sup>2</sup>, Sung Hye Park, M.D.<sup>2</sup>, Myung Soo Lee, M.D., Chul Nam Kim, M.D., Seok Hyo Chang, M.D. and Byung Joo Song, M.D.

Gastrointestinal autonomic nerve tumors (GANTs) represent a newly described entity, which are stromal tumors of the gastrointestinal tract, with neuronal differentiation. They are CD117 (c-kit) immunoreactive neoplasms and are often immunoreactive for S100 protein, synaptophysin, and CD34. Ultrastructural examination provides the definitive distinguishing features for diagnosing a GANT. The presence of electron-dense granules, or small vesicles, suggests the presence of postganglionic neurotransmitter vesicles. We experienced a 65-year-old female patient who complained of bloody diarrhea, and a 75-year-old male patient who complained of melena. They were diagnosed with a gastrointestinal stromal tumor by an abdominal CT and operation, and were diagnosed as GANT pathologically. Thus we report two cases of a gastrointestinal autonomic nerve tumor, with a review of the relevant literatures. (*J Korean Surg Soc* 2003;64:175-179)

**Key Words:** Gastrointestinal autonomic nerve tumor (GANT), Small intestine

**중심 단어:** 소장, 자율신경종양, GANT

Departments of Surgery, <sup>1</sup>Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

책임저자 : 송병주, 경기도 고양시 일산구 대화동 2240  
☎ 411-706, 인제대학교부속 일산백병원 외과  
Tel: 031-910-7306, Fax: 031-910-7319  
E-mail: bjsong@ilsanpaik.ac.kr

접수일 : 2002년 10월 16일, 게재승인일 : 2002년 10월 25일  
2002년 대한외과학회 춘계학술대회에 초록 발표.

### 서 론

1984년 Herrera 등(1)은 위장관에 발생하는 새로운 종류의 neurogenic stromal tumour를 Auerbach's 또는 Meissner's plexus에서 기원 가능성 때문에 plexosarcoma라고 불렀다. 이 종양은 위장관 자율 신경 종양(Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST)의 신경 분화를 보이는 또 다른 군(群)으로 분류하였으며, 1986년 Dvorak와 Walker(2)는 이 종양을 위장관 자율 신경 종양(Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor: GANT)이라고 불렀다. GANT는 상호 교차하는 세포 돌기(interdigitating cell process), 신경 분비 과립(neurosecretory granule), 잔유세포 사이연접(rudimentary cell junction), 중간세사(intermediate filament)의 초미세구조적인 특성을 보이며, 상피, 슈반세포, 또는 평활 근육의 면역화학염색의 증거가 없는 장자율신경세포와 유사한 구조가 특징적이다.(3) 1984년 이후로 많은 임상 보고가 발표되어,(3-5) GANT의 임상적인 양상과 면역화학염색 및 전자현미경 소견 같은 병리학적 특징이 밝혀져 임상적으로 악성으로 간주되고 있으며, 현재 치료 및 예후 인자 등에 대한 연구가 진행 중이다.(1)

최근 저자들은 혈성 실사를 주소로 내원한 65세의 여자 환자와 혈변을 주소로 내원한 75세 남자 환자에서 복부 전산화 단층 촬영과 병리학적인 소견을 근거로 진단한 소장의 위장관 자율신경종양 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

#### 증 례 1

65세 여자 환자가 일주일 전부터 수 차례의 혈성 실사가 있어 개인의원에서 치료하여 이를 전부터 실사는 감소하였으나 열감을 동반한 전신무력감을 주소로 응급실로 내원하였다. 과거력으로는 3년 전 고혈압으로 진단받아 약물치료 중이었다. 신체검진 소견으로 혈압, 맥박은 정상이었으며, 체온은 38.4°C였고, 의식은 명료하였으나, 만성병색 소견이었다. 두경부 검사 결과 결막은 창백하였고, 공막의 황달 소견은 없었으며, 촉지되는 종물은 없었다. 복부 검사에서 압

통이나 축지되는 종물은 없었으며, 장음은 정상이었다. 검사 소견에서는 일반혈액 검사 결과 백혈구수 13,270/mm<sup>3</sup>, 혈색소치 6.9 g/dl, 혈소판 수 423,000/mm<sup>3</sup>였고, 생화학 검사 결과 총 단백질 5.7 g/dl, 알부민 3.1 g/dl, 총 빌리루빈 1.0 mg/dl, AST 23 IU/L, ALT 14 IU/L, BUN/Cr 8/0.8 mg/dl, Na/K/Cl 138/4.7/107 mEq/L였다. PT 15.0 sec (INR 1.84), PTT 52.9 sec였다. 방사선학적 소견은 복부 초음파 검사 결과 우측 상복부에 11×10 cm의 연부 조직 소견을 보였고, 복부 전산화 단층 촬영에서 상부 공장에 괴사를 동반한 종괴 소견을 보였다. 환자는 내원 9일째 외과로 전과되어 수술을 시행하였다. 수술 소견으로는 Treitz ligament로부터 약 100 cm 하방에 11×10 cm의 종괴가 있었으며, 이 종괴는 회장 말단부와 맹장에 직접적인 접촉이 있었고, 악취를 동반한 농양이 있었다. 소장절제술과 우측 대장 절제술을 시행하였다. 조직검사 소견으로는 장막층까지 침범하는 강외로 자라는 종양으로 괴사와 부서지기 쉬운 모습을 보였다. 면역조직화학염색 결과 c-kit (CD117) 강양성, vimentin, synaptophysin은 양성 소견이었고, s-100 약양

성, Desmin, SMA, CD34는 음성 소견이었다(Table 1). 전자현미경에서 다각형 모양의 종양세포가 있었고, 세포질 안에 둥근 사립체, 확장된 내세망, 잘 발달된 골지체와 골지 소포가 있었다. 세포질 내 전자밀도가 높은 중심을 갖는 신경분비 과립과 약간의 미세사가 관찰되었다. 발달이 안 된 중간 세포 사이 연결이 잘 발견되었고, 실타래를 감아 놓은 모양의 교원질 섬유가 세포 외 공간에 분포했다. 환자는 수술 후 13일째 별문제 없이 퇴원하였고, 현재 외래에서 경과를 추적 관찰 중이다.

증 례 2

75세 남자 환자가 이틀 전부터 흑변이 있어 개인의원 방문 후 큰 병원을 권유 받아 본원 응급실을 통해 입원하였다. 과거력으로는 20년 전 고혈압으로 진단받아 약물 복용 중이었으며, 전립선 비대증으로 2년 전부터 약물 복용 중이었다. 수년 전부터 상복부 불편감이 있었으나 특별한 치료를 받지 않았다.

신체검진 소견으로 혈압은 169/42 mmHg, 맥박은 분당 89회, 체온은 정상이었다. 의식은 명료하였고, 병색을 보이진 않았다. 두경부 검사 결과 결막은 창백하였고, 공막의 황달 소견은 없었으며, 축지되는 종물은 없었다. 복부 검사에서 압통이나 축지되는 종물은 없었으며, 장음은 정상이었다. 일반혈액 검사 결과 백혈구수 5,940/mm<sup>3</sup>, 혈색소치 7.7 g/dl, 혈소판수 237,000/mm<sup>3</sup>이었고, 생화학 검사 결과 총 단백질 5.2 g/dl, 알부민 3.3 g/dl, 총 빌리루빈 0.5 mg/dl, AST 20 IU/L, ALT 15 IU/L, BUN/Cr 18/0.9 mg/dl, Na/K/Cl 134/3.6/106 mEq/L이었다. PT 11.6 sec (INR 1.00), PTT 32.1 sec이었다. 상부 위장관 내시경 검사 결과 특별한 이상 소견은 없었다. 출혈 부위를 찾기 위해 복부 혈관 조영술을 시행하여,

Table 1. Immunohistochemical characteristics in GANT

	Case 1	Case 2
CD117	+	+
CD34	-	-
Vimentin	+	+
S100	weakly +	weakly +
Synaptophysin	+	+
Desmin	-	-
SMA	-	-

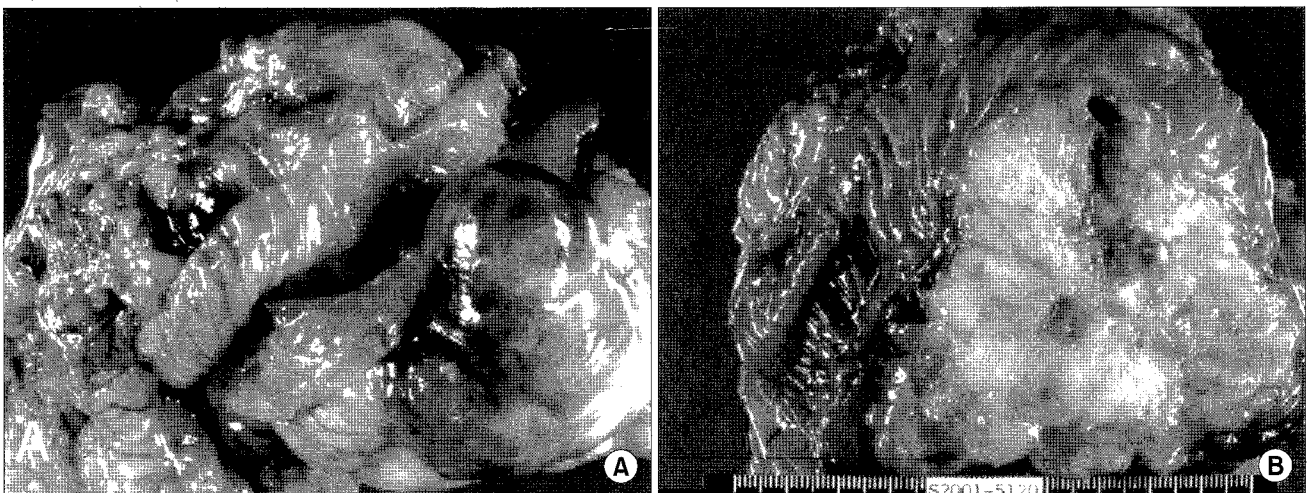


Fig. 1. (A) An 4 cm-sized round well marginated mass is found in jejunum. (B) The cut surface shows yellow, ill-defined mass located in the wall of the small intestine, including submucosa, muscle propria and subserosa.

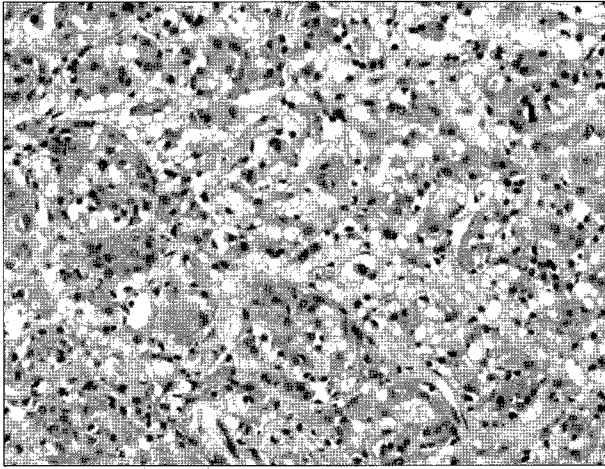


Fig. 2. The microscopic findings show tumor cells reveal epithelioid appearance and eosinophilic plump cytoplasm. (H&E stain,  $\times 200$ ).

상부 공장으로 가는 혈관의 색전술을 시행하였고, 이후 더 이상의 출혈은 없었다. 복부 전산화 단층 촬영에서 상부 공장의 종괴를 보였으나 출혈과 색전술로 인해 확실한 정보를 얻을 수는 없었다. 소장 조영술을 시행하였고, 상부 공장에 4 cm 정도의 종괴가 발견되어 내원 13일째 외과로 전과되어 수술을 시행하였다. 수술 소견으로는 Treitz ligament로부터 약 15 cm 하방에 4.0 $\times$ 4.0 cm의 종괴가 있었고(Fig. 1), 주위로의 직접적인 침윤이나 림프절의 비대와 같은 소견은 없었다. 소장 부분 절제술을 시행하였다. 조직 검사 소견에서 장막층까지 침범하여 강외로 자라는 종양으로 국소적인 출혈과 괴사 소견을 보였으며, 림프절 전이는 없었다. 종양 세포는 상피양 모양과 호산성의 풍부한 세포질을 보였다(Fig. 2). 면역조직화학염색 결과 p53 양성, c-kit (CD117) 양성, s-100 약양성, vimentin 및 synaptophysin 양성 소견이었고, Desmin, SMA, CD34는 음성이었다(Fig. 3). 유사분열수는 10 HPF당 5개 이상이었다. 전자 현미경 소견으로는 다각형 모양의 종양세포로 구성되어 있었고, 세포질 안에 둥근 과립체, 확장된 내세망, 잘 발달된 골지체, 전자밀도가 높은

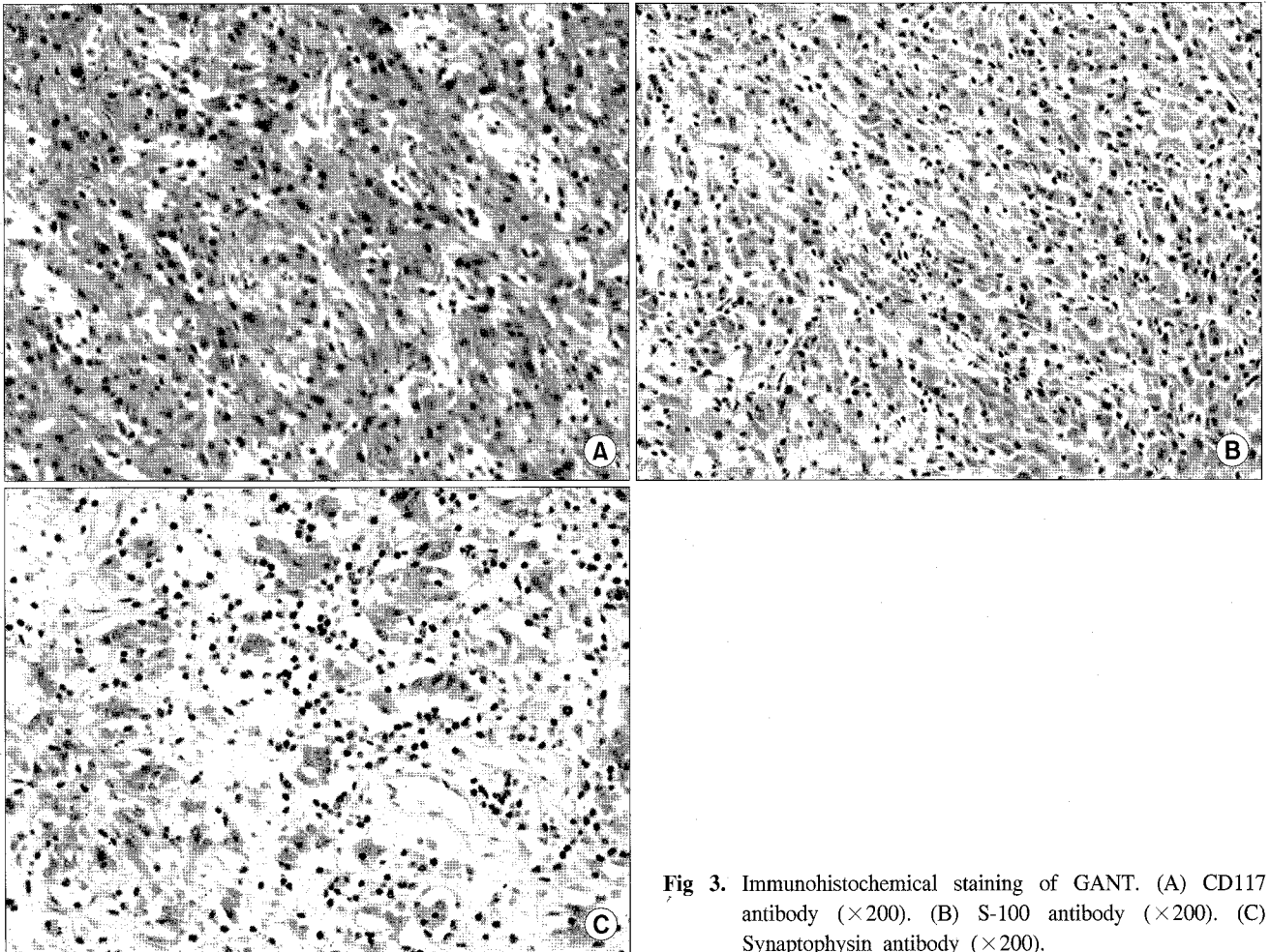


Fig 3. Immunohistochemical staining of GANT. (A) CD117 antibody ( $\times 200$ ). (B) S-100 antibody ( $\times 200$ ). (C) Synaptophysin antibody ( $\times 200$ ).

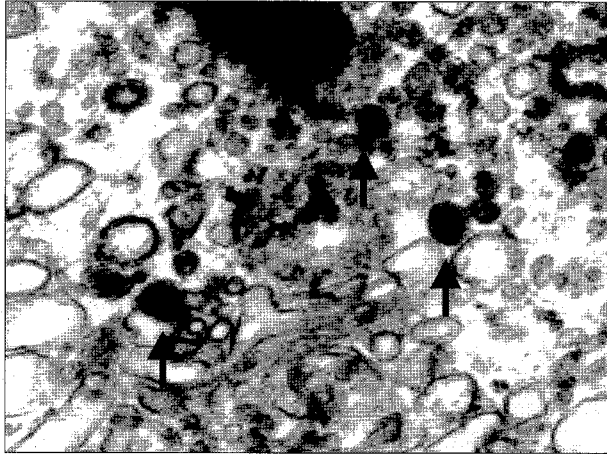


Fig. 4. Electron microscopic findings. neurosecretory granules are noted in the cytoplasm of the tumor cells.

중심을 가지는 신경 분비 과립, 간질에 실타래모양의 교원질 섬유가 관찰되었다(Fig. 4). 환자는 수술 후 9일째 별문제 없이 퇴원하였고, 현재 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

위장관 자율 신경 종양(Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor: GANT)은 장내 신경총에서 발생하며, 빈도는 드물다.(6) 문헌에 따르면 GANT 발생의 연령 분포는 10~85세이며, 평균 연령은 61세이다. 남녀의 발생 성비는 남 : 여 = 1.1 : 1로 비슷하다.(3-5)

GANT의 임상 증세는 일반적으로 자각 증세를 느끼지 못하는 비특이적인 임상 증상을 보이므로 합병증이 있는 경우에 비로소 진단을 내리는 경우가 많다. 전신적인 증상으로는 미열, 피로감, 창백을 볼 수 있으며, 복부와 관련된 증세로는 복부 팽만감, 통증, 구토, 혈변, 축지되는 종괴 등을 볼 수 있다. 또 위장관 출혈과 연관되어 빈혈도 흔히 나타난다.(7) 발생 부위로는 소장(30예), 위장(18예), 장간막(3예), 복막(2예), 후복막(3예), 망(3예), 식도(2예)의 순으로 빈도가 높았으며, 소장이 55%로 가장 많이 발생하였다. 국소 침윤이나 원격전이를 하는데, 처음 진단 시에는 국소 침윤에 의한 전파가 흔하고, 복강내, 림프절, 간으로의 전이도 보고되었다.(3-5)

발생빈도가 낮고, 임상 증상의 다양성과 비특이성 때문에 GANT는 어느 정도에 이르기 전까지는 특별한 자각 증세를 보이지 않는 경우가 많아 수술 전 진단이 어렵고, 진단 당시 이미 진행된 경우가 많다. 대부분의 자율신경 종양은 대부분 크게 자라서야 발견되는데, 평균 크기는 7.5 cm이며, 65%가 10 cm 이하, 33%는 5.5 cm 이하이다. 발견되는 종양이 크게 자라야 발견되는 이유를 두 가지로 설명하는데 하나는 GANT가 소장에서 주로 발생하며, 소장에서 발생하

는 종양은 크게 자라기 때문이고, 둘째는 GANT의 진단은 초미세구조에 의존하여 진단하므로 작은 종양에서는 전자현미경으로 진단할 기회가 적기 때문이다.(6) 다른 질환의 진단을 위한 방사선학적 검사나 수술 시행 때 우연히 발견되는 경우도 종종 있으며, 진단을 위해서는 상부 또는 하부 위장관 조영술, 복부 초음파 촬영, 복부 전산화 단층 촬영 등이 사용되지만, 방사선검사로 GANT를 감별진단하기는 어렵다.

조직학적 소견으로는 풍부한 방추형 혹은 둥근 상피형 세포로 구성되어 있으며, 이러한 세포 내에는 풍부한 연분홍색 세포질로 이루어져 있다. 이러한 조직학적 특성은 위장관 간질성 종양과 비슷하지만,(6) 이 질환은 일반적으로 슈만세포종이나 신경섬유종과는 다르다. 이 종양을 진단하는 데는 전자현미경 소견이 결정적인 역할을 하며, 간질성 종양과의 감별진단에도 필수적이다.(5,8,9) GANT는 전자밀도가 높은 신경 분비 과립 또는 작은 소포가 특징적인 전자현미경 소견으로 보이며, 이는 신경절후 신경 전달 소포의 존재를 암시한다.(5,8,9) 이외에도 상호 교차하는 세포 돌기, 신경관, 위축성 축삭, 시냅스와 유사한 구조, 실타래를 감아 놓은 모양의 교원질 섬유 같은 특징적인 소견을 볼 수도 있다.(6,10)

면역조직화학 염색으로도 자율신경 종양과 간질성 종양의 특성은 비슷하므로 서로 구별하는 것은 힘들다. Tyrosine kinase receptor c-kit 단백질(CD117)의 발현이 간질성 종양의 진단에 필수적이지만,(11) 대부분의 자율신경 종양에서도 양성으로 나타난다.(12,13) 평활근종이나 슈만세포종에서는 CD 117이 음성이다.(11) CD34 항체는 자율신경 종양에서 58%에서 양성으로 나타난다.(6) SMA는 55%의 양성을 보이지만 초미세구조상 평활근 세포로의 분화는 확인할 수 없다고 한다. 신경세포 표지자와 신경내분비 표지자도 GANT에서 특징적이지 않으며, 또한 NSE도 10% 이상에서 음성으로 보이며, chromogranin과 synaptophysin도 비슷한 결과를 보인다. 또 S-100 양성인 경우는 간질성 종양에서와 비슷한 정도(39%)로만 양성을 보이며, SMA는 GANT에서 드물게 발현된다(10%). Desmin 염색은 자율신경 종양에서는 나타나지 않지만 간질성 종양에서는 드물게 볼 수 있다.(6,10)

현재 치료와 관리에 대한 뚜렷한 임상적 지침은 없지만 3~5 cm 정도의 충분한 절제연을 포함하는 외과적인 절제술이 유일한 치료 방법으로 시행되고 있다.(7) 종양의 절제연에 대한 평가는 수술 중 동결 절편을 이용하여 종양 세포의 유무를 판별해야 한다. 근치적인 절제술이 부분적인 절제술보다 경과가 좋은 것으로 알려져 있고, 림프절의 전이가 없으면 림프절 광천술을 시행할 필요는 없다. 재발되거나 전이가 있는 환자에서는 항암 화학요법을 먼저 실시하고 있으며 방사선 치료를 하기도 하나,(3,4) GANT에 대한 방사선 치료나 항암화학요법에 대한 치료 효과가 입증되지

는 않았다. 최근에는 KIT의 tyrosine kinase activity를 차단하는 imatinib mesylate (STI571, [Gleevec])를 c-KIT (CD117)의 overexpression을 보이는 GIST와 GANT의 치료에 사용하여 종양의 성장을 억제하며, 종양과 관련된 증상을 사라지게 해주는 등 좋은 결과를 얻고 있다고 보고하고 있다.(14)

수술 후 환자의 재발이나 전이에 대한 진단은 방사선 검사나 내시경 검사로 하게 되지만 GANT는 고유근층에서 발생하여 침착하로 침윤되므로 내시경 검사로 재발을 알아내기는 어렵다. GANT는 천천히 자라는 종양이므로 연속적인 복부전산화 촬영이 필요하지만 많은 시간이 소요된다.(7) 치료 결과나 예후를 알기 위해서는 수 십년의 추적 관찰이 요구되어 현재까지 정확한 예후인자는 없지만 간질성 종양과 마찬가지로 종양의 크기, 발생부위 등이 환자의 생존 기간에 영향을 미친다.(6) DNA ploidy는 GANT나 GIST에서 다양하게 나타나므로 예후 인자로 보기에는 적당하지 않다고 보고하고 있다.(15) 앞으로 환자들의 추적 관찰을 통한 임상적 경과, 치료, 예후 등에 대한 연구가 계속 필요할 것으로 생각한다.

## 결론

본 환자들의 경우 혈성설사와 흑색 혈변을 주소로 내원한 2명의 환자에서 방사선 검사결과 소장의 종괴가 발견되어 수술을 시행하였으며, 조직병리학적 검사, 면역조직화학적 검사, 전자현미경적 소견상 위장관 자율신경 종양에 부합되는 소견을 보여 소장에 발생한 자율신경 종양으로 진단을 내렸고, 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- Herrera GA, Moraes HP, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). *Dig Dis Sci* 1984;29:275-84.
- Walker P, Dvorak AM. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:309-16.
- Shanks JH, Harris M, Banerjee SS, Eyden BP. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a report of nine cases. *Histopathology* 1996;29:111-21.
- Lam KY, Law SY, Chu KM, Ma LT. Gastrointestinal autonomic nerve tumor of the esophagus: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural study of a case and review of the literature. *Cancer* 1996;78:1651-9.
- Shek TWH, Luk ISC, Loong F, Ip P, Ma L. Inflammatory cell-rich gastrointestinal autonomic nerve tumor: an expansion of its histologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 1996;20:325-31.
- Lee JR, Joshi V, Griffin JW Jr, Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2001;25:979-87.
- Kerr JZ, Hicks MJ, Nuchtern JG, Saldivar V, Heim-Hall J, Shah S, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors in the pediatric population: a report of four cases and a review of the literature. *Cancer* 1999;85:220-30.
- Donner, LR. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: a common type of gastrointestinal stromal neoplasm. *Ultrastruct Pathol* 1997;21:419-24.
- Erlanson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:373-93.
- Tornoczky T, Kalman E, Hegedus G, Horvath OP, Sapi Z, Antal L, et al. High mitotic index associated with poor prognosis in gastrointestinal autonomic nerve tumour. *Histopathology* 1999;35:121-8.
- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13:1134-42.
- Damiani S, Pasquinelli G, Eusebi V. GANT-like gastrointestinal pacemaker cell tumors with oncocytic features. *Virchows Arch* 1999;435:143-50.
- Schmid S, Wegmann S. Gastrointestinal pacemaker cell tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study with special reference to c-kit receptor antibody. *Virchows Arch* 2000;436:234-42.
- Joensuu H. Treatment of inoperable gastrointestinal stromal tumor (GIST) with Imatinib (Glivec, Gleevec). *Med Klin* 2002;97 Suppl 1:28-30.
- Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:297, 313.