

신경능선 성장장애(Neurocristopathy)로 생긴 선천성 중추성 저환기 증후군, 허쉬슈프링병, 신경절모세포종 동반 1예

서울대학교 의과대학 외과학교실

정성은 · 김대연 · 김기홍 · 이성철 · 박귀원 · 김우기

= Abstract =

Neurocristopathy Combined with Congenital Central Hypoventilation Syndrome, Hirschsprung's Disease and Ganglioneuroblastoma in a Neonate

Sung-Eun Jung, M.D., Dae-Yeon Kim, M.D., Ki-Hong Kim, M.D.,
Seong-Cheol Lee, M.D., Kwi-Won Park, M.D., Woo-Ki Kim, M.D.

*Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine
Seoul Korea*

Neurocristopathy originates from aberrant development of the neural crest by genetic abnormality. Dysgenetic or neoplastic neurocristopathy may or may not combine at one or more organs. Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse) is characterized by the respiratory depression during sleep, although showing normal ventilation while awake, because the baby does not respond to hypercapnea or hypoxia. One newborn girl, full-term, 3,020 g of birth weight with neurocristopathy is reported. It showed poor respiration at birth, and temporary improvement with oxygen and respiratory stimulations. Abdomen was distended. Abdominal x-ray revealed small bowel obstruction and calcified opacity at the right lower quadrant. Because transitional zone was noticed at the distal jejunum during laparotomy, jejunostomy was performed. Several times trial of extubation have failed because of the repeated apneas. Brain sonography and echocardiogram were normal. The patient died of sepsis at 37 days of age. Para-aortic ganglioneuroblastoma was found at autopsy. In this case, congenital central hypoventilation syndrome, Hirschsprung's disease and congenital ganglioneuroblastoma are combined as a neurocristopathy.

Index Words : *Neurocristopathy, Congenital Central Hypoventilation Syndrome, Hirschsprung's disease, Ganglioneuroblastoma.*

Correspondence : *Sung-Eun Jung, M.D., Department of
Pediatric Surgery, Seoul National University Children's Ho-
spital, 28 Yongon-dong Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea*

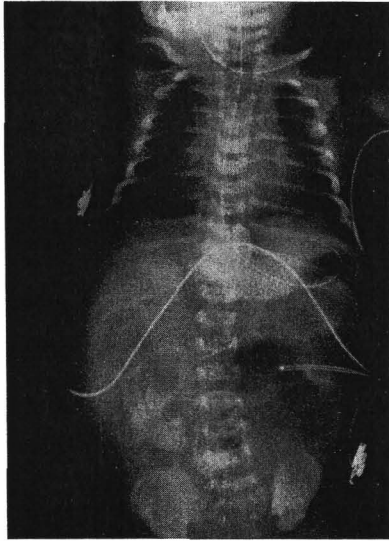


Fig. 1. Preoperative infantogram on the day of birth, showing dilated small bowel and irregular calcified shadow at RL abdomen.

서 론

선천성 중추성 저환기 증후군은 1970년 Mellins에 의해 처음으로 보고한 이래 지금까지 80여 정도만 보고되어 있는 희귀한 질환이다¹. Neurocristopathy는 1974년 Bolande가 신경능선(neural crest) 조직의 성장, 이동, 분화의 이상과 관계된 병변에 대한 포괄적 설명이라고 처음으로 발표한 이래 정상을 벗어난 신경능선 발달(aberrant neural crest development)에 공통된 기원을 가지며 유전적 요소가 이 질병의 발병기전에 관계할 것으로 추정되고 있다². 수면 중 현저한 저환기증을 보이는 반면 깨어 있을 때는 정상적인 호흡을 보이는 것이 특징이고, 일반적으로 중추신경계, 특히 뇌간의 호흡 자동조절 및 호흡에 필요한 화학수용체에 결함이 있는 것으로 생각된다³. Haddad는 1978년 선천성 중추성 저환기 증후군이 허쉬슈프링병과 동반됨을 보고하여 Ondine-Hirschsprung 증후군 또는 Haddad 증후군이라고 명명하였는데⁴, 최근까지 약 40여 가량이 보고되었다. 국내에서의 보고는 선천성 중추성 저환기 증후군만 있었던 경우가 1예⁵, 선천성 중추성 저환기 증후군과 Hirschsprung 병이 같이 있었던 경우가 1예 보고된 적이 있고⁶, 부검까지 시행한 예는 처음이다. 선천성 중추성 저환기 증후군, 허쉬슈프링병과 교감신경계의 신경절모세

포종을 동반한 신경능선 성장장애는 매우 드물어 5예가 보고되어 있다⁷. 이에 저자들은 공장까지 포함된 허쉬슈프링병을 가진 신생아에서 발견된 선천성 중추성 저환기 증후군, 그리고 부검 상에서 밝혀진 대동맥 주위 림프절의 신경절모세포종의 합병된 환자를 경험하였다.

증 례

32세 초산의 산모가 3,020 gm의 여아를 재태 41주 2일만에 서울대학교병원 산부인과에서 정상 만삭질식 분만하였다. 환자의 부모는 과거력이나 가족력에서 특이 소견이 없었다. 재태 32주에 시행한 산전 초음파상 소장 폐색이 의심되었으나, 임신과 출산 중의 특이사항은 없었다. Apgar 점수는 1분에 7점, 5분에 7점이었다. 이후 약 10초간 호흡이 없으면서 심박수가 100회/분 미만으로 수초간 떨어졌고, 피부 자극으로 다시 120회/분 이상으로 회복되어 기관 삽관은 시행하지 않고 산소를 공급하면서 신생아 중환자실로 옮겼다. 신생아 중환자실로 옮긴 직후 전신적인 청색증이 발견되었으나 마스크 산소공급으로 회복되었다. 활력 징후상 혈압은 77/30 mmHg였고, 심박수는 140회/분이었으며, 체온은 36 °C였고 호흡수는 약 30회/분이었다. 이후 간헐적인 무호흡과 함께 심박수의 감소가 있었으나 피부자극과 산소공급으로 곧 회복되었다. 복부가 약간 팽만되어 있는 소견 이외의 별다른 이학적 검사나 신경학적 검사에서 특이한 점은 발견되지 않았다.

당시 말초혈액 검사에서 혈색소는 15.0 g/dL, 백혈구 수가 14,100/mm³, 혈소판은 281,000/mm³이었다. 단순방사선검사서 흉부는 정상적이었으나, 복부는 소장 폐색과 우하복부의 불규칙한 석회화 음영을 보였다(그림 1).

선천성 소장폐색을 의심하고 출생 당일 개복술을 시행하였다. 수술시 말단부 회장은 석회화된 태변으로 차 있었고, 트라이츠 인대 하방 80 cm에 신경절장과 무신경절장의 이행부위가 육안으로 확인되어 동결조직절편 검사 후 신경절 세포의 유무를 확인한 후 공장루를 설치하였다. 수술 후 1일에 인공호흡기 이탈을 하였으나 실패하였고, 수면 중에는 산소포화도가 60-70 %까지 하강하는 무호흡증이 발생하였으나 물리적 자극에 의해 회복되었다. 이 후 선천성 중추성 저환기 증후군을 의심하였고, 사망하기까지 6회의 인공호흡기 이탈을 시도

하였으나 실패하였다. 호흡에 대한 자극을 위해 생 후 14일부터 aminophylline 6 mg을 매 6시간마다 21일간 정맥 투여하였으나 별다른 효과를 보지 못하였다. 생 후 21일부터 중추성 신경자극제인 doxapram 6 mg을 6시간마다 정맥 투여하여 조절 강제환기법(controlled mandatory ventilation)을 지속성 기도양압(continuous positive airway pressure)으로 전환하여 3일간 유지할 수 있었으나 이후 다시 산소포화도의 하강을 보여 실패하였다. 무호흡 증에 대한 원인을 밝히기 위해 뇌 초음파와 심장 초음파 검사를 시행하였으나 정상 소견이었다.

수술 후 공장루로 배액이 잘되지 않고, 계속적인 복부 팽만이 있어 생 후 35일에 다시 개복술을 시행하였다. 재수술 소견에서 심한 장유착과 장 팽창을 보였으며 동결조직절편 검사상 트라이츠 인대 하방 35 cm 까지의 신경절세포가 없음이 판명되어 공장루를 재설치하였다. 이차 수술 후 환아는 폐렴에 의한 환기부전증, 패혈증과 급성 신부전으로 이차 수술 후 1일째(출생 후 37일) 사망하였고 보호자의 동의하에 부검을 실시하였다.

부검 소견은 뇌간의 신경절핵(brain stem nuclei), 특히 미주신경(vagus nerve), 설하신경(hypoglossal nerve), 홀신경(solitary nerve) 및 기타 파개신경절핵(tegmental nuclei)의 세포 소실과 퇴행성 변화를 보이고 이외의 뇌병변으로서 해마경화(hippocampal sclerosis)와 전반적인 허혈성 변화를 보였다(그림 2). 전 결장과 충수, 그리고 소장을 포함한 신경절 세포결여증은 위 유문하방 35 cm부터 있었고, 이와 함께 만성 활동성 염증과 분변매복을 보였다.

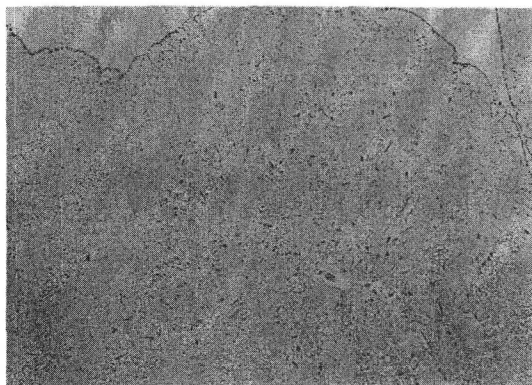


Fig. 2. Microscopic findings of the brain stem, showing cell loss and degenerative changes in the nuclei, particularly of the vagus, hypoglossus, and solitary nerves and tegmental nuclei(H & E, × 400).

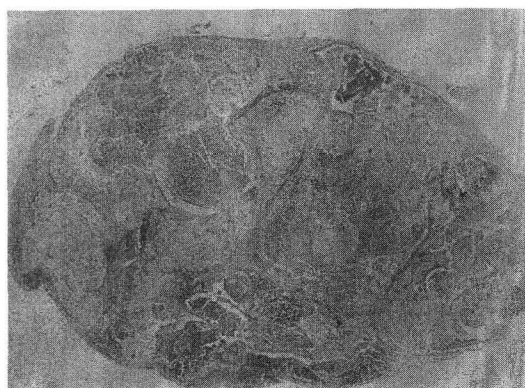


Fig. 3. Paraortic ganglioneuroblastoma, found at autopsy(H & E, × 100).

다발성 신경절모세포종이 대동맥 주위 림프절에서 관찰되었고(그림 3), 그 밖의 간이나 부신수질에 종양은 보이지 않았다. 양쪽 신장의 급성 세뇨관 괴사, 양쪽 폐의 다발성 농양과 함께 기관지폐렴의 소견을 보였다. 사인은 폐 병변에 의한 패혈증으로 추정된다.

고 찰

신경능선 전구체는 배부의 신경주름(neural folds)에 존재한다. 신경주름이 배부에서 융합되어 신경관을 형성한 후, 배부 정중으로부터 떨어져 나간 각 세포체들은 신경 능선을 형성한다². 이러한 신경 능선조직은 배아기 4주에 이동하기 시작하여 궁극적으로는 말초 자율신경계를 형성한다. 신경모세포종, 갈색종, 갑상선의 수질성암, 카르시노이드 종양, 허쉬슈프링병, von Recklinghausen 병 등이 신경능선 세포들의 비정상적인 분화, 이동과 관련되어 있을 것으로 생각된다².

선천성 중추성 저환기 증후군 환자에서 환기 이상은 대부분 출생 첫날부터 발생된다. 선천성 중추성 저환기 증후군은 중추 화학 수용체에서 PCO_2 증가에 대한 민감도의 감소가 원인이라고 생각되어지나, 말초 화학 수용체에도 이상이 있을 수 있다고 하기도 하고 양쪽 화학 수용체가 통합되는 뇌간의 이상이라는 주장도 있다^{3,8}. 저환기 증상이 각성시에도 보이지만 특히 비렘수면(NREM; nonrapid eye movement)시 심한 저환기 증상을 보이는 것이 선천성 중추성 저환기 증후군의 특징이다⁹. Weese-Mayer 등에 의하면 비렘수면시 호흡용적(tidal volume)의 감소, 과이산화탄소증, 저산소증이

발생하였고, 램수면시 정도는 덜 하였지만 유사한 경향을 보인다고 하였다¹⁰.

감별해야 할 질환으로는 경수로 절단, 다발성 경화증, 뇌간 경색, 뇌염, 연수성 회백척수염, 뇌종양, 두개외상, 라이 증후군 등이 있다.

호흡곤란증상은 대부분 생후 수분 혹은 수시간 이내에 나타나는데, 불규칙하고 얇은 호흡, 비램수면시의 치명적인 무호흡과 호흡부전으로 인공호흡이 시행되지 않으면 사망하게 된다¹¹. 본 증례는 폐, 심장, 흉곽, 신경근계의 뚜렷한 일차적인 이상이 없이 출생 첫날에 청색증이 있고 파이산화탄소증과 저산소증에도 불구하고 저환기증이 계속되며(특히 수면시), 이런 소견들이 인공 환기요법으로 즉시 교정된다는 점, 그리고 허쉬슈프링병과 대동맥주위 림프절의 신경절모세포종이 같이 발현된 점으로 보아 선천성 중추성 저환기 증후군으로 판단된다. 수면다원검사와 호흡수, 동맥혈 산소 포화도와 ET CO₂를 병행하여 수면 상태에 따른 변화를 확인하지 못한 점이 아쉽다.

선천성 중추성 저환기 증후군의 치료로는 적절한 인공 환기요법¹¹, 횡격막 신경 조율¹², 그리고 경동맥 소체 자극제인 almitrine bismesylate¹³, 연수신경과 말초 화학 수용체에 작용하는 doxapram¹⁴ 등 약물 요법이 있다. 특히 Oren 등은 6명의 환자를 대상으로 기관절개를 통한 양압 환기요법을 시도하여, 그 중에 한 환자는 2세에 기관절개튜브를 제거하였고 6세가 되었을 때 비램수면 중 평균 PCO₂는 66 mmHg 였고, 평균 PO₂는 65 mmHg로 당시 환자의 신체 검진과 발달상태는 정상이었다¹¹. 이런 방법으로 해결되지 않을 경우 가정 인공호흡기(home ventilator)를 사용하여 치료받는 방법이 있는데 비용의 문제와 현재 국내에서의 사후 관리, 의료진과의 긴밀한 협조가 필요할 것이다.

Oren 등이 경동맥 소체 자극제인 almitrine bismesylate를 12명의 선천성 중추성 저환기 증후군 환자에 사용하였으나 인공호흡기 자극제로 유용하지 않다고 보고하였다¹³. Hunt 등이 2명의 환자에 말초 화학 수용체에 대한 작용을 하는 doxapram을 투여하여, 비램수면 시 동맥혈 산소 분압과 이산화탄소 분압의 향상을 보이거나 근 경축, 수면 부족 등의 신경근계 부작용, 출혈성 십이지장 궤양, 간독성 등이 있다고 보고하였다¹⁴. 본 증례에서도 doxapram과 aminophyllin을 투여하였으나 이의 효과를 입증되지는 못했다.

횡격막 신경조율은 대개 1세 이후에 시술하게

되는 데 수면시는 기계 보조 환기(mechanical assisted ventilation), 깨어 있을 때는 횡격 신경 조율(phrenic nerve pacing)로 많은 환자에서 인공호흡이 이탈이 되었다는 보고도 있으나 감염, 신경손상이 있을 수 있고, 오랜기간 사용할 경우 횡격 신경 전도도가 상실되는 합병증이 생길 수도 있지만 환자의 삶의 질(quality of life)에 큰 도움이 될 수 있다.¹²

신경모세포종이나 신경절모세포종은 배아 신경능선에서 기원하는 세포로부터 생기는 것으로 생각되어지는 종양으로 교감신경계의 어디에나 생길 수 있다. 대부분의 신경 능선 종양이 산발성으로 생기지만, 선천성 중추성 저환기 증후군과 마찬가지로 가족성 증례도 볼 수 있다¹⁵. 허쉬슈프링병 환자의 1.5%, 특히 전결장 무신경절증 환자의 10%정도가 선천성 중추성 저환기 증후군이 동반되고, 선천성 중추성 저환기 증후군 환자의 절반 정도에서 허쉬슈프링병이 동반되는 것으로 알려져 있고, 선천성 중추성 저환기 증후군과 허쉬슈프링병이 동반된 Haddad증후군 환자의 20%정도에서 신경모세포종이나 신경절모세포종이 발견된다는 보고도 있다¹⁶. Bower와 Adkins는 neurocristopathy에 포함되는 선천성 중추성 저환기 증후군, 허쉬슈프링병, 그리고 신경모세포종이 동시에 존재하는 증례를 보고하고 세가지 질환의 공존을 신경능선 세포의 비정상적인 분화 또는 이동으로 설명하였다¹⁷.

Neurocristopathy는 dysgenetic과 neoplastic의 두 가지 일반적인 형태가 있다. dysgenetic neurocristopathy는 신경능선 이동, 전이증식(colonization), 세포분화(cytodifferentiation)의 교란으로부터 생기는 선천성 기형이고, neoplastic neurocristopathy는 진성 종양(true neoplasms), 발암전 과형성(preneoplastic hyperplasia), 과오종 등이다. 이러한 neurocristopathy가 단일하게 생기거나 한 기관에 생기면 simple neurocristopathy, 여러 군데나 여러 기관에 생기면 multiple neurocristopathy로 분류하기도 한다¹.

본 증례에서 중추신경계는 뇌간의 신경절핵(brain stem nuclei), 특히 미주신경(vagus nerve), 설하신경(hypoglossal nerve), 홀신경(solitary nerve) 및 기타 뇌간신경절핵(tegmental nuclei)의 세포 소실과 퇴행성 변화와 해마경화(hippocampal sclerosis)와 전반적인 허혈성 변화이외의 이상 소견은 없었다. 이러한 것들은 저산소증에 이차적인 것으로 생

각되기도 하나, 부검예가 적은 국내 현실에서 희귀 질환에 대한 중요한 외과병리학적 의미가 있다고 본다. 부검 소견상의 기관지폐렴은 장기간의 인공 환기요법과 수술로 인한 합병증으로 판단된다. Haddad증후군의 예후는 좋지 않아 Verloes 등에 따르면 16명의 환자 중 9명은 생후 19일부터 15개월 사이에 사망하였고, 나머지 7명은 5개월에서 9세의 나이로 생존해 있는 것으로 보고하였다¹⁸.

Hirschsprung병, 특히 전결장 무신경절증의 경우 선천성 중추성 저환기 증후군이 동반되어 있을 수 있기 때문에 선천성 중추성 저환기 증후군이 동반될 수 있음을 인식하는 것이 필요하고, neurocristopathy의 발병기전을 밝히기 위해 유전적, 환경적 원인에 대한 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Mellins RB, Balfour HH JR, Turino GM, Winters RW: Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 49:487-504, 1970
2. Bolande RP: Neurocristopathy: Its growth and development in 20 years. *Pediatr Pathol Lab Med* 17:1-25, 1997
3. Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Keens TG: Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 140:368-372, 1989
4. Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, Blanc WA, Driscoll JM, Ebstein RA, Mellins RB: Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine* 57:517-526, 1978
5. 유황제, 남상욱: 선천성 중추성 환기 저하 증후군 1예. *대한소아신경학회지* 4:185-192, 1996
6. 안영민, 최희란, 이현주, 동은실, 홍수종, 문형남, 김인구: 소아알레르기 및 호흡기 3:113-120, 1993
7. Stovroff M, Dykes F, Teague WG: The complete spectrum of neurocristopathy in an infant with congenital hypoventilation, Hirschsprung's disease, and neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 30:1218-1221, 1995
8. Marcus CL, Bautista DB, Amihyia A, Ward SL, Keens TG: Hypercapnic arousal responses in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 88:993-998, 1991
9. Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC: Congenital central hypoventilation syndrome and sleep state. *Pediatrics* 66:425-428, 1980
10. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, Morrow-Kenny AS, Hunt CE, Hauptman SA: Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 120:381-7, 1992
11. Oren J, Kelly DH, Shannon DC: Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 80:375-380, 1987
12. Flageole H, Adolph VR, Davis GM, Laberge JM, Nguyen LT, Guttman FM: Diaphragmatic pacing in children with congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *Surgery* 118: 25-28, 1995
13. Oren J, Newth CJL, Hunt CE, Brouillette RT, Bachand RT, Shannon DC: Ventilatory effects of almitrine bismethylate in congenital central hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 134:917-919, 1986
14. Hunt CE, Inwood RJ, Shannon DC: Respiratory and nonrespiratory effects of doxapram in congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 119:263-269, 1979
15. Robertson CM, Tyrrell JC, Pritchard J: Familial neural crest tumors. *Eur J Pediatr* 150: 789-792, 1991
16. Croaker GD, Shi E, Simpson E, Cartmill T, Cass DT: Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 78:316-22, 1998
17. Bower RJ, Adkins JC: Ondine's curse and neurocristopathy. *Clin Pediatr (Phila)* 19:665-8, 1980
18. Verloes A, Elmer C, Lacombe D, Heinrichs C, Rebuffat E, Demarquez JL, Moncla A,

— 정성은 외 : 신경능선 성장장애(Neurocristopathy)로 생긴 선천성 중추성 저환기 증후군, 허쉬슈프링병,~ —

Adam E: Ondine-Hirschsprung syndrome (Haddad syndrome). Further delineation in two

cases and review of the literature. Eur J Pediatr 152(1):75-77, 1993