

한 병원에서 경험한 VATER 연관기형

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실

남소현 · 김성철 · 김인구 · 김대연

서 론

VATER 연관기형에 대해서는 1973년 Quan과 Smith에 의해 정리가 이루어지기 시작하여 여러 연구를 통해 어느 범위까지를 포함할 것인지에 대해 고찰 하였으며, 현재는 척추 기형, 쇄항, 기관식도루의 유무를 무시한 식도 폐쇄, 신장 기형, 전축성 사지 기형의 다섯 가지 중 세 가지 이상의 기형이 무작위로 동반된 경우로 정의하고 있다^{1,2,3}. 또한 심장 기형을 동반하는 경우가 많아 이를 따로 분류하여 VACTERL 연관기형이라 하고 있다. 이 때문에 신생아 중환자실에서는 쇄항이나 식도 폐쇄를 지닌 신생아가 출생하게 되면 VATER 연관기형에 대한 가능성을 염두에 두고 복부 초음파, 심장 초음파 등의 검사를 추가로 시행하고 있다. 그러나 그 중 VATER 연관기형으로 진단되는 경우는 매우 적다. 때문에, 해외에서 시행된 연구들은 여러 기관들의 자료를 수합

하여 다발 장기의 기형을 가지고 태어난 환자들을 대상으로 VATER 연관기형의 빈도 및 각 기형의 연관성을 알아보았다. 이에 저자들은 단일 기관에서의 경험을 바탕으로 하여 빈도, 임상양상, 동반기형의 종류, 예후 등에 대해 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1989년 6월부터 2005년 7월까지 소아외과에서 쇄항이나 식도폐쇄 (기관-식도루 유무에 관계없이)를 진단 받고 수술 받은 신생아 223 명을 대상으로 하였다. 이 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 VATER 연관기형 중 3가지 이상의 기형을 지닌 환자를 대상으로 하였으며 이 진단기준을 만족한다 하더라도 특정 증후군에 해당하는 경우는 제외하였다. 척추기형에는 척추의 결손이나 비정상적인 융합, 보다 많은 수의 척추를 보이는 경우를 포함하였으며 척추 갈림증은 제외하였다. 항문기형은 저위기형과 고위기형, 누공의 유무에 관계없이 포함하였으며 식도 기형은 기관 식도루의 유무와 상관 없이 식도 폐쇄가 있는 것을 포함하였다. 신장기형에는 신장 무형성증, 이형성증, 저

본 논문의 요지는 2005년도 10월 서울에서 개최된 제57차 대한외과학회 학술대회에서 구연되었음.
접수일: 06/8/1 게재승인일: 06/9/22
교신저자: 김대연, 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실
Tel : 02)3010-3961, Fax : 02)474-9027
E-mail: kimdy@amc.seoul.kr

형성증, 말굽기형을 포함하였으며 방광 요관 접합부의 역류는 제외하였다. 사지기형에는 전측성 기형만을 포함하여 요골의 결함이나 저형성증, 다지증을 포함하였으나 후측성 기형과 곤봉발, 선천성 고관절 형성이상은 제외하였다. VATER 연관기형을 진단받은 환아에 대해 이들의 기형 조합과 각 기형의 빈도, 동반된 다른 기형의 종류, 현재까지의 추적 관찰 결과를 조사하였다.

결 과

연구기간 동안 본원에서 출생한 신생아는 총 45,753명이었으나 외부 병원의 전원을 포함하여 같은 기간 입원하였던 총 신생아수는 46,773 명이였다. 쇄항이나 식도폐쇄를 진단받은 223명의 환자 중 VATER 연관기형 중 3가지 이상의 기형을 가진 환자는 9명(9/46773, 0.019%)으로 입원 신생아 10,000명 중 1.92명에 해당하였다. 재태기간은

중간값 37⁺⁴주(35⁺¹-41⁺⁴), 출생체중은 중간값 2,594g (1,671-3,660) 이었고, 산모의 나이는 중간값 32세(23-38) 였다. 이 중 산전진찰에서 이상소견이 있었던 경우는 1예로 경도의 수신증을 보였다. 제왕절개분만이 9예 중 7예였는데 그 이유로는 둔위 2예, 태아의 심장기형 2예, 첫 번째 분만이 제왕절개분만이었던 경우 2예를 포함하고 있다. 9명의 환자 중 가족력으로 VATER 연관기형이 있었던 경우는 없었으며, 3예가 쌍둥이중 하나에서 발생하였고 환자의 쌍둥이 형제에서는 다른 기형을 발견하지 못하였다(표 1).

염색체 검사는 9명의 환아 중 5명에서 시행되었으며 모든 환아에서 정상 소견을 보였다.

동반된 기형의 조합으로는 쇄항-척추기형-신장기형을 동반한 경우가 3예로 가장 많았고 그 다음으로 식도폐쇄-쇄항-사지기형을 가진 경우가 2예에서 있었으며 식도폐쇄-척추기형-사지기형을 동반한 경우가 1예

Table 1. Patients Characteristics

No.	Sex	Mother age	Getational age	Twin	Delivery type	BWt. (g)	Chromosome study
1	M	32	38 ⁺⁴		NSVD*	2594	not done
2	F	32	38	2nd	Repeat C/S [†]	2700	not done
3	M	32	36 ⁺³		Breech C/S	2280	not done
4	M	38	41 ⁺⁴		C/S	3660	normal
5	M	31	37 ⁺⁴		Breech C/S	2900	not done
6	F	23	35 ⁺¹	2nd	C/S due to TOF [‡]	1671	normal
7	M	33	40		C/S	2700	normal
8	M	27	36 ⁺²	1st	C/S	2029	normal
9	M	30	37 ⁺²		NFVED [¶]	2132	normal

NSVD* : normal spontaneous vaginal delivery

C/S[†] : cession section

TOF[‡] : tetralogy of Fallot

NFVED[¶] : normal full term vacuum extraction delivery

Table 2. VATER Association Anomaly

No.	V*	A [†]	TE ⁺	Radial	Renal
1		low	o	thumb fibroma	
2	T10 hemivertebr	low		polydactyly	Both renal hypoplasia
3	absence of S4, S5	high			Horseshoe kidney
4	T2,6,9,11 hemivertebr	high	o		Incomplete duplicated kidney
5	sacral hemivertebr	high			Rt. MCDK [‡]
6	T9-T12 fusion of the right side rib.		o	polydactyly	
7	Segmentation anomaly of T3-4, T9-10	high	o	Lt.thumb hypoplasia & polydactyly	MCDK [‡]
8	T9-12 hemivertebr	high			Lt.renal agenesis
9		high	o	Rt.thumb hypoplasia	

V* : vertebra anomaly

A[†] : imperforate anus

TE⁺ : esophageal atresia with / without tracheoesophageal fistula

MCDK[‡] : multicystic dysplastic kidney

있어서 3가지 기형을 가진 환자는 총 6예였다. 네가지 기형을 보인 경우는 2예 있었는데 식도폐쇄-쇄항-척추기형-신장기형을 동반한 경우와 쇠항-척추기형-사지기형-신장기형을 동반한 경우가 각각 1예씩 있었다. 다섯 가지 기형을 모두 보인 환자는 1예 있었다(표 2).

각각의 장기별로 살펴보면 식도폐쇄는 5명(55.6%)에서 관찰되었고 쇠항은 8명(88.9%)에서 동반되었으며 척추기형은 7명(77.7%), 신장기형은 6명(66.7%), 사지기형은 5명(55.6%)에서 동반되었다. 이는 본원에서 쇠항으로 수술 받은 환자의 5.19% (8/154), 식도폐쇄로 수술 받은 환자의 6.58% (5/76)에 해당한다.

동반된 척추기형의 종류로는 반척추증이 4예로 가장 많았고 제 4,5 천추의 결여를 보인 1예, 흉추 9번에서 12번까지의 융합을 보

인 1예, 흉추 9번에서 12번까지의 반척추증 1예, 흉추 3,4번과 9,10번의 분절화를 보인 1예가 있었다. 쇠항을 가진 환자 8명중 6명은 고위형으로 장루술을 시행하였으며 2명은 저위형으로 항문성형술을 시행하였다. 식도폐쇄 환자 5명 중 4명은 근위부에 식도폐쇄가 있고 원위부에 기관 식도루를 동반하는 형태의 기형이 관찰되어 3예에서는 식도 단단 문합을 시행하고 기관 식도루를 결찰하는 수술을, 1예에서는 위루술과 기관 식도루 결찰술을 시행하였다. 다른 1명은 기관 식도루 없이 식도 폐쇄만 관찰되었는데 근위부와 원위부 식도 사이가 멀어서 위루술만을 시행하였다. 사지 기형으로는 다지증 2예, 엄지 손가락의 형성부전증과 다지증을 동반한 1예, 엄지 손가락의 형성부전증 1예, 엄지손가락의 섬유종 1예가 있었다. 신장 기형으로는 다낭성 이형성 신장 2예, 양측 신장

의 저형성증 1예, 말굽형 신장 1예, 불완전 중복 신장 1예, 일측 신장 무형성증 1예가 있었다(표 2).

환자 중 심기형을 동반한 경우는 4예에서 관찰할 수 있었고 그 종류는 팔로씨 사증 2예, 양대혈관 우심실 기시, 심실 중격 결손 증이었다. 이 중 팔로씨 사증이 있던 1명과 양대혈관 우심실 기시의 기형을 가지고 있던 환자는 교정수술을 시행하였고 나머지 2명은 추적관찰 중이다. 그 외 동반된 기형의 종류에는 입술갈림증, 일측 폐 무형성증, 요도밀열림증, 장회전이상, 내반족이 있었다.

추적관찰은 최단 3개월 최장 12년 이루어졌다. 9명중 4명은 생존하였으며 추적관찰이 불가능한 경우가 2예 있었고 3명은 사망하였다. 한 명은 신생아기의 패혈증으로 사망하였고, 일측 폐 무형성증을 가진 한 환자는 1세때 반복적인 폐렴으로 인하여 호흡부전으로 사망하였으며, 양대혈관 우심실 기시로 교정 수술을 받은 한 환자는 2세때 심부전으로 사망하였다.

고 찰

본원 단일기관 연구를 통해 VATER 연관 기형은 매우 드물게 관찰되고 있음을 확인할 수 있었다. 다섯 가지의 기형 중에서 가장 많은 빈도를 보이고 있었던 기형은 쇠향이었으며 그 다음으로 척추의 기형이었다. 쇠향과 흔히 동반될 수 있는 척추 기형으로 천추의 기형을 예상하였으나 오히려 흉추의 기형이 가장 많아 두 기형이 독립적으로 발생하는 기형임을 알 수 있었다. 그러나 천추의 기형을 동반하고 있었던 두 예에서는 신

장 기형 역시 동반하고 있어서 미측 퇴행 증후군에도 해당된다고 생각한다⁴. 남자에서 보다 많았으며, 미숙아와 저출생 체중아는 적었고, 제왕절개 분만이 많았다. 삼십 오세 이상의 고위험 산모는 1명이었으며, 가족력은 없었고 쌍둥이에서 둘 다 이환된 경우는 없었다. 또한 산전 진찰 중 특별한 이상이 발견된 경우나 염색체 이상을 보인 경우도 없어서 본 저자들의 경험에서는 특별한 위험인자를 발견할 수 없었다.

외국에서 많은 기관을 대상으로 역학적 조사를 시행하였으나 특별한 원인이 밝혀진 바가 없다. 대부분의 VATER 연관기형을 가진 환자에서 유전적 혹은 환경적 원인, 노출된 약물 등의 과거력을 알 수 없었고 산발적으로 발생하였으며 부모의 나이와도 관련은 없었다^{5,6}. Czeizel 등⁷(1985)의 역학연구를 통해 남자에서 약간 많았고 만기 임신시 태아체중이 약간 저체중이었다는 점, 계획된 임신이었다는 점, 불임 문제가 많았던 부부가 많았던 점, 둔위와 제왕절개 분만이 많았음을 알 수 있었다. Rittler 등⁶(1997)의 역학조사에서도 역시 남자가 많았고, 출생 전후 사망률이 높았으며 이전 임신시 태아를 잃은 경우가 많았고, 저체중 출생이 많았다. 그럼에도 불구하고 한 개인에서 이러한 세 개 이상의 인접하지 않은 기형이 동시에 발생하는 가능성은 매우 적기 때문에 Quan, Smith¹ (1973)는 태생기의 어떤 공통된 과정에 의해 발생하는 것이라는 제안을 했다. 즉, 중배엽 막이 잘못 자리잡거나 불완전하게 하강하면 쇠향과 누공을 만들 수 있으며, 기관과 식도 사이에 중배엽의 함입이 잘못 이루어진 경우 식도 폐쇄와 기관 식도루가

생길 수 있다. 요골은 35일경에 사지의 싹으로부터 중간엽 조직이 압축되면서 이동하여 뼈의 전구물이 된다. 척추는 몸분절 중배엽의 이동과 유기화를 통해 이루어지는데, 위의 모든 과정은 생후 35일경 완성된다. 이를 바탕으로 태생 35일 이전에 중배엽의 발달 과정에 어떤 공통적인 결함으로 인하여 VATER 연관기형이 생기는 것으로 생각하고 있다¹.

그렇다면, 중배엽의 공통적인 결함 이외에 동반되는 다른 기형에는 어떤 것이 있을지에 대해서도 확인해 보았다. 본 연구에서는 심기형이 4례로 가장 많았고 그 중에서도 팔로써 사증이 2례를 차지하였다. 어떤 연구에서는 심기형이 60-75%까지 동반될 수 있어 환자 사망의 원인으로 작용할 수 있으며 그 중 심실중격 결손증과 동맥관 개존증이 78%에 이른다고 하였다⁸. 그러나 1996년 Rittler 등³(1996)의 연구에서는 VACTERL 연관기형을 조사하면서 심기형이 낮은 비율로 동반되고 있어 1987년 Kallen 등의 주장과는 달리 심기형이 특정 요소가 아니라고 주장하였다. 본 연구에서는 입술갈림증, 일측 폐 무형성증, 요도밑열림증, 장회전이상, 내반족이 동반되었는데 이들의 공통점을 찾을 수 없었고 문헌상 보고되는 기형으로는 십이지장 폐쇄, 무비장, 귀의 기형, 입술갈림증-입천장 갈림증, 일측 폐 무형성증, 여성가성반음양, 요도밑열림증, 잔존 요막관, 일측 관골 형성저하증, 일측 총장골동맥 형성저하증 등이 있어⁵ 본원 증례와 크게 다르지 않았다.

Botto 등⁹(1997)의 연구에서는 VATER 연관기형 환자에서 동반되는 기형의 양상에

따라 머리형 아형과 꼬리형 아형으로 표현형을 구분하였다. 머리형은 식도폐쇄, 전측성 사지 기형, 흉추의 기형이 주로 함께 동반되며 꼬리형에서는 주로 하부척추의 기형, 신장 기형, 쇄항, 생식기 결함이 주로 동반되는 것을 관찰할 수 있었다. 본 연구에서도 이를 확인해 보았으나 뚜렷한 공통점은 보이지 않아 이를 적용할 수 없었다.

VATER 연관기형 환자에서 가장 문제시되는 것은 과연 이 환자가 살 수 있는나와 만족할 만한 수준의 신체적 정신적 발달이 가능한가의 문제이다. 정의상 VATER 연관기형은 중추신경계의 기형은 포함하지 않으며, 신경학적인 문제가 있다면 척추나 두개골의 기형과 연관이 있을지 모르나 정신지체와는 관련이 없다¹⁰. 본 연구의 대상인 아홉례의 증례에서도 염색체 이상 및 신경학적 기형을 가진 환자는 없었다.

VATER 연관기형 환자의 이환율에 영향을 미치는 인자는 기관식도 기형을 들었는데 이는 문합부 누출과 폐혈증의 위험 때문이다⁸. 반면 사망률에 영향을 미치는 인자는 심혈관계 기형과 각 환자마다의 기형의 중등도를 들고 있다^{6,8}. 본 연구에서도 확인할 수 있듯이 심부전과 일측 폐 무형성증으로 인한 반복적인 폐렴과 폐혈증이 환자의 사망 원인이었다. 나머지 경과 관찰 중인 환자들은 정상적인 발육을 보이고 있어 VATER 연관기형 환자의 예후를 결정하는 것은 앞선 연구의 결과와 마찬가지로 동반된 기형의 중등도라 하겠다. 환자들이 신생아기에 여러 차례의 수술 및 시술을 통하여 어느 정도 자란 이후에는 척추 기형으로 인한 척추 측만증이 심각한 문제로 부각될 수

있으므로 외과 의사는 이 문제에 대한 치료를 빨리 시작하는 것이 좋다¹¹.

이⁴등의 연구에서는 대부분 다발성의 척추 기형이 상호 보상적으로 작용하며 척추 만곡이 빠르게 진행되는 경우가 거의 없다고 하였으나, 대부분의 환자들의 연령이 이차 성장과 성장 가속기를 앞두고 있기 때문에 꾸준한 외래 관찰을 해야 한다고 주장하였다.

이상에서 저자들은 VATER 연관기형은 무작위로 발생하는 증배엽의 공통적 결함으로 인하여 생긴 각각의 다른 기형의 조합임을 알 수 있었고, 위험인자로 고려할 만한 공통점을 찾지 못하였다. 그 빈도는 매우 낮았고 유전학적으로 생긴 결함이나 염색체 이상이기 보다는 표현되는 기형에 의해 분류된 공통집합이라 하겠다. VACTER 연관기형의 재발은 매우 낮았으며 이는 0.8%를 넘지 않는다는 Czeizel 등(1985)의 연구 보고가 뒷받침해 주고 있으며⁷, 생후 1년 이내에 요구되는 다장기에 걸친 수술을 통해 생존할 수 있고 만족할 만한 정신 및 육체 발달을 이룰 수 있으므로⁷ 의사는 부모에게 VATER 연관기형 환자에 대한 희망을 심어 주어야 한다. 물론 동반된 기형의 종류와 중등도가 아이의 생존 및 삶의 질을 좌우할 수 있음도 알려주어야 한다. 또한 다음 임신과는 관련이 없음을 알려주고 안심시켜줄 필요가 있다.

본 연구가 단일 기관에 국한되었으며, 타 병원으로부터 전원된 환자의 비율을 정확히 알 수 없어 모집단을 입원한 신생아수로 정하였기 때문에 VATER 연관기형의 빈도를 정확히 알기 어려웠다. 또한 쇠항이나 식도

폐쇄를 가지지 않는 VATER 연관기형 환자를 대상에 포함시키지 못했기 때문에 보다 낮은 빈도를 보였을 것으로 생각한다. 향후 국내에서 전국적인 조사를 시행하여 드문 기형에 대한 자료를 취합한다면 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

VATER 연관기형은 특별한 위험 인자나 유발인자 없이 무작위로 발생하는 다섯 가지 기형의 조합으로, 드물게 발생하고 유전되지 않으며 재발율은 매우 낮다. 동반된 기형의 중등도에 따라 예후가 결정되기 때문에 VATER 연관기형에 대해서는 적절한 치료로 생존율을 높이고 삶의 질을 높여줄 수 있으므로 꾸준한 추적관찰과 적극적인 치료가 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Quan L, Smith DW: *The VATER association, Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: A spectrum of associated defects.* J Pediatr 82:104-107, 1973
2. Lubinsky M: *VATER and other associations : historical perpectives and modern interpretations.* Am J Med Genet 12:9-16, 1986
3. Rittler M, Paz JE, Castilla EE: *VACTERL association, epidemiologic definition and delineation.* Am J Med Genet 63:529-526, 1996
4. 이동호, 이재철, 장봉순, 김우진, 최지욱, 이춘기, 김희중, 정상철, 김영민: *VATER 연관 질환군의 임상 양상과 근골격계 기*

- 형. 대한정형외과학회지 36:593-9, 2001
5. Tentamy SA, Miller DM: *Extending the scope of the VATER association : Definitios of the VATER syndrome.* J Pediatr 85:345-349, 1974
 6. Rittler M, Paz JE, Castilla EE: *VACTERL : An epidemiologic analysis of risk factors.* Am J Med Genet 73:162-169, 1997
 7. Czeizel A, Ludanyi I: *An aetiological study of the VACTERL-association.* Eur J Pediatr 144:331-337, 1985
 8. Iuchtman M, Brereton RJ, Spitz L, Liely EM, Drake D: *Morbidity and mortality in 46 patients with the VACTERL association.* Isr J Med Sci 28:281-284, 1992
 9. Botto LD, Khoury MS, Mastroiacovo P, Castilla EE, Moore CA, Skjaerven R, Mutchinik ON, Borman B, Cocchi G, Czeizel AE, Goujard J, Irgens LM, Lancaster PAL, Martinez-Fris ML, Merlob P, Stoll C, Sumiyoshi Y: *The spectrum of congenital anomalies of the VATER association : An international study.* Am J Med Genet 71:8-15, 1997
 10. Beals RK, Rolfe BR: *VATER association - A unifying concept of multiple anomalies.* J Bone Joint Surg 71:948-950, 1989
 11. Veling DT, Gilbert E, Chesney R: *Urologic implications of the VATER association.* J Urol 129:352-354, 1983

The Experience of the VATER Association in One Hospital

So Hyun Nam, M.D., Seong Chul Kim, M.D., In Koo Kim, M.D.,
Dae Yeon Kim, M.D.

*Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine, Seoul, Korea*

VATER association is defined as a combination of 3 or more anomalies- vertebra (V), imperforate anus (A), esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula (TE), renal and radial anomaly(R). We reviewed our experiences in one center to determine etiology, prevalence, clinical manifestation, other associated anomaly and prognosis. Two hundred and twenty-three cases that underwent operations for imperforate anus or esophageal atresia were analyzed retrospectively through medical records at Department of Pediatric Surgery, Asan Medical Center from June, 1989 to July, 2005. The total number of neonates who had been admitted during period of study were 46,773 and VATER association was 9 (0.019%, 1.92 persons per 10,000 neonates). Median gestational age and birth weight were 37⁺⁴wk (35⁺¹ - 41⁺⁴) and 2,594 g (1,671-3,660), respectively and median age of mother was 32 years (23-38). There was no family history. Three patients were twins but their counterparts had no anomalies. Patients who have 3 anomalies were 6, 4 anomalies in two and 5 anomalies in one patient. Vertebra anomalies were detected in 7(77.7%), imperforate anus in 8(88.9%), esophageal atresia in 5 patients (55.6%), renal anomaly in 6(66.7%), and radial anomaly in 5(55.6%), respectively. Four patients are alive, 2 patients were lost during follow up period. Three patients died due to neonatal sepsis, respiratory dysfunction and cardiac failure. VATER association did not appear to be a definite risk factor, but merely a randomized combination of 5 anomalies. The prognosis was dependent on the other associated anomalies, appropriateness of management and operation. Careful follow-up and aggressive treatment are required for improving survival and quality of life.

(J Kor Assoc Pediatr Surg 12(2):175~182), 2006.

Index Words : *VATER association, VACTERL association, Esophageal atresia, Anorectal anomaly*

Correspondence : *Dae Yeon Kim, M.D., Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine 388-1, Poongnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea*

Tel : 02)3010-3961, Fax : 02)474-9027

E-mail: kimdy@amc.seoul.kr