

## 히르슈슈프룽병 환자에서 미성숙 신경절 세포의 빈도 및 그 의의

서울대학교어린이병원 소아외과<sup>1</sup>  
양산부산대학교병원어린이병원 소아외과<sup>2</sup>

양희범<sup>1</sup> · 김현영<sup>1</sup> · 김수홍<sup>2</sup> · 정성은<sup>1</sup> · 박귀원<sup>1</sup>

### 서 론

미성숙 신경절 세포(immature ganglion cell)는 장 운동의 기능적 장애와 연관이 있는 것으로 보고되고 있으며, 특히 intestinal neuronal dysplasia, small left colon syndrome과 장관 운동이상 질환의 원인 중 하나로 알려져 있다<sup>1,2</sup>. 히르슈슈프룽병(Hirschsprung's disease)은 장의 무신경절로 인해 발생하는 질환으로, 과신경절, 저신경절, 미성숙 신경절 등의 신경절 이상을 함께 동반할 수 있다<sup>3</sup>.

Miyahara 등<sup>4</sup>(2009)은 히르슈슈프룽병 환자에서 미성숙 신경절 세포가 존재하며 환자의 성장 후에도 미성숙 신경절 세포가 성숙되지 않았다는 것을 보고하면서 이러한 미성숙 신경절 세포가 히르슈슈프룽병의 교

정 수술 후에 관찰되는 지속적인 장 운동 저하의 한 요인일 것으로 제안한 바 있다. 그러나 히르슈슈프룽병 환자에서 미성숙 신경절 세포의 빈도 및 배변 기능에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 적다.

이에 저자들은 히르슈슈프룽병 환자의 장 조직에서 bcl-2 면역 염색을 이용하여 미성숙 신경절 세포의 빈도를 조사하고 수술 후 배변 기능과의 연관관계에 대해 조사하고자 한다.

### 대상 및 방법

2010년부터 2011년까지 2년 간 서울대학교 어린이병원 소아외과에서 조직 검사를 통해 히르슈슈프룽병으로 확진되어 근치적 수술인 Soave술식이나 Duhamel술식을 받은 환자를 대상으로 하였다.

수술 시 동결절편 조직 검사를 통해 절제 연에서 신경절이 존재하는 부분을 확인하여 항문 연에 문합을 시행하였으며, 추후 신경절이 존재하였던 절제 연에 대해 조직학적 검사를 시행하였다. 장 절제 연에 대해

본 연구는 서울대학교병원의 임상연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

접수일: 13/10/4 게재승인일: 13/11/13

교신저자: 김현영, 110-744 서울특별시 종로구 연건동 대학로 101 서울대학교 어린이병원 소아외과

Tel : 02)2072-2478, Fax : 02)747-5130

E-mail: spkhy02@snu.ac.kr

<http://dx.doi.org/10.13029/jkaps.2013.19.2.122>

Hematoxylin-Eosin (H&E) 염색을 시행하여 일차적으로 신경절 세포가 있음을 확인하였고(그림 1A), 신경절 세포의 표지자인 MAP-2 면역화학 염색을 통하여 신경절 세포 여부를 재확인하였다<sup>5</sup>(그림 1B). 미성숙 신경절 세포는 장관의 신경절 세포의 미성숙도를 잘 반영한다고 알려진 bcl-2 면역화학 염색을 통하여 확인하여<sup>6</sup> bcl-2(+)는 미성숙 신경절 세포로(그림 1C), bcl-2(-)은 성숙 신경절 세포로 간주하였으며, bcl-2가 염색된 신경절 세포가 하나라도 있으면 양성으로 판정하였다.

전체 67 명의 환자가 히르슈슈프룽병에 대하여 근치적 수술을 시행 받았으나, bcl-2 염색 결과가 불분명한 10 명을 제외한 57 명이 본 연구에 포함되었다. bcl-2(+)인 환자와 bcl-2(-)인 환자로 나누어 수술 후 6 개월과 1 년째 외래 진료 당시에 시행한 문진과 직장항문 검진을 통해 배변 기능 평가를 비교 분석하였다. 배변 기능은 변비, 대변지림(soiling), 항문주위 줄까짐(perianal excoriation), 배변관련 약물 복용 여부로 평가하였다. 본 연구에서 변비는 일주일에 배변 횟수가 3회 미만인 경우로 정의하였고, 대변지림 여부는 최근 1 주일 간 한 번 이상의 대변지림이 있었던 경우로 간주하였다.

항문주위 줄까짐은 외래 검진 시 사진으로 확인하였다.

통계분석은 SPSS 20을 이용하여 카이제곱 검정과 t-test검정 이용하였다. *P* 값은 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 결 과

전체 57 명의 환자는 남자 44명, 여자 13 명이었다. 정중 재태 연령은 39주 2일 (범위: 32주 4일-43주), 출생 시 정중 체중은 3.20(범위: 1.90~4.50) kg이었다. 수술 시 정중 연령은 155(범위: 15~4678) 일이었고, 수술 시 정중 체중은 8.0(범위: 2.7~45) kg이었다. Duhamel술식은 24명, Soave술식은 33 명에서 시행되었다. 교정 수술 후 정중 재원 기간은 9(범위: 6~15) 일이었다.

수술 후 합병증은 전체 5 명(9.1%)에서 발생하였으며, 창상 감염이 3 명, 항문 협착이 1 명, 수양성 설사가 1 명에서 있었다. bcl-2(-)군에서는 창상감염 1명만 발생하였으며, 다른 합병증은 모두 bcl-2(+)군에서 발생하였으나 두 군 간의 합병증 발생빈도의 차이는 유의하지 않았다(*p*=0.111). 합병증은 모두 보존적 치료로 호전되었다.

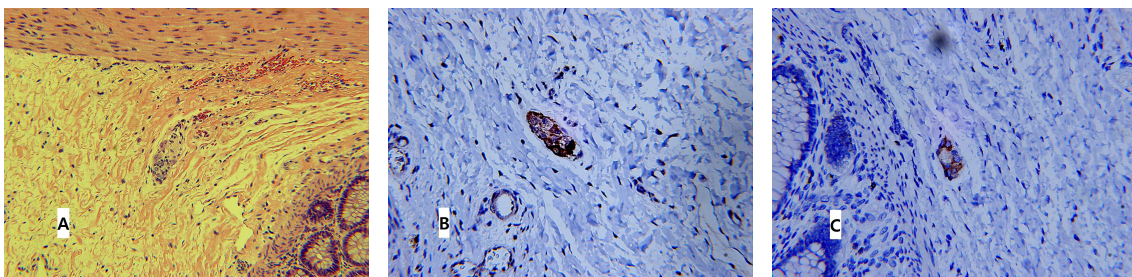


Fig. 1. H&E and Immunohistochemical Staining of Ganglion Cell. A: Ganglion Cell in H&E, B: Mature Ganglion Cell in MAP-2, C: Immature Ganglion Cell in bcl-2

Table 1. Comparisons according to Immunohistochemistry

		bcl-2(+) (N=55)	bcl-2(-) (N=2)	p-value
Gestational age (w)		39 (32-43)	40 (39-41)	0.305
Birth weight (kg)		3.20 (1.90-4.50)	3.41 (3.12-3.70)	0.563
Age at operation (d)		143 (15-4678)	680 (543-817)	0.921
Body weight at operation (kg)		7.89 (2.70-45.0)	13.25 (13.2-13.3)	<0.001
Postoperative day (d)		9 (6-15)	12.5 (10-15)	0.027
Constipation	6 m	4	0	0.927
	1 y	5	0	0.908
Soiling	6 m	12	0	0.767
	1 y	10	0	0.809
Perianal excoriation	6 m	4	0	0.927
	1 y	1	0	0.982
Medication use	6 m	4	0	0.927
	1 y	4	0	0.927

전체 57명의 환자 중 55명(96.5%)의 절제 연에서 bcl-2(+) 미성숙 신경절 세포가 확인되었고, 2명 (3.5%)에서 bcl-2(-) 성숙 신경절 세포가 확인되었다. bcl-2(+)인 환자 중에 Duhamel술식을 받은 환자는 24 명, Soave술식을 받은 환자는 31 명이었다. bcl-2(-)인 2 명은 모두 Soave술식을 받았다.

57 명의 환자 중에서 변비, 대변지림, 항문주위 줄까짐이나 한번이상의 배변관련 약물 복용경험이 있는 환자는 25 명(43.9%)이었다. 각각 변비는 7 명(12.3%), 대변지림은 15 명(26.3%) 항문주위 줄까짐은 3 명(5.2%), 배변관련 약물복용은 6 명(10.5%)이었다.

bcl-2(+)군과 bcl-2(-)군 간의 비교결과 재태 연령, 출생 시 체중, 수술 시 연령은 두 군간에 유의한 차이가 없었으나 수술 시 체중과 수술 후 재원기간은 유의하게 차이가 있었다(표 1). 또한 변비, 대변지림, 항문

주위 줄까짐, 배변관련 약물복용의 차이는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

## 고 찰

히르슈슈프룽병은 5,000 명 출생당 1 명이 발생하며, 장관의 점막하 신경총(submucosal plexus) 및 근신경총(myenteric plexus)에 신경절 세포의 부재가 원인인 것으로 알려져 있다<sup>7</sup>. 이는 정상적으로 태생기 6주에서 12주 사이에 뒤창자(hindgut)에 있는 미주 신경 능선 세포(vagal neural crest cell)가 머리 쪽에서 꼬리 쪽 방향으로 진행하며 발생하는 과정에서 어떤 이유로 인해 발생 과정이 중단되어 생기는 것으로 추정되고 있다<sup>8</sup>. 현재는 정상 신경절 세포가 있는 장관을 항문까지 끌어내림으로써 정상 배변을 하게 하는 여러 가지 교정 수술 방법이 개발되어 널리 적용되고 있으며, 수술 후 배변

기능은 비교적 좋은 것으로 알려져 있다<sup>9,10</sup>. 하지만 수술 이후에도 변비, 대변지림 등의 기능적 문제가 여전히 존재하여, 이전의 연구에서 히르슈슈프룽씨 병에서 교정 수술 후 변비는 19~21.1%, 대변지림은 14.3~55.8%의 환자에서 나타난다고 보고되기도 하였다<sup>11,12</sup>. Ieiri 등<sup>9</sup>(2010)은 히르슈슈프룽병 수술 후 장기 성적을 보고한 연구에서 85.7%의 환자가 배변 기능에 만족했으나 21.4%만이 완전히 정상적인 배변을 본다고 하였다. 본 연구 결과 변비는 12.3%, 대변지림은 26.3%에서 발생하여 이전 보고들과 유사한 배변 장애가 관찰되었다.

히르슈슈프룽병의 교정 수술 후 지속되는 배변 장애의 요인으로 Soave술식 중에 발생하는 항문 내괄약근의 손상<sup>13</sup>, 히르슈슈프룽병 환자에서 타고난 골반 근육의 기능 및 감각 저하<sup>14</sup>, 절제되지 않고 남아있는 무신경절이나 이행부위(transitional zone)<sup>15</sup> 등이 보고 되고 있다. 또한 장관의 카할 간질세포(Interstitial Cell of Cajal)의 이상<sup>16</sup>, 미성숙 신경절증과 과신경절증 등 장관 내 신경절의 이상도 중요한 요인 중의 하나이다<sup>6,17,18</sup>.

장의 신경절 세포는 1세 전후까지 상당한 정도의 미성숙도를 보이며, 특히 생후 2개월 이내에는 매우 심한 미성숙도를 보이는 경우가 많은 것으로 알려져 있다<sup>19</sup>. 미성숙 신경절 세포는 내피세포, 조직구, 임파구, 횡문근세포 및 근 신경총이나 점막하 신경총의 위성 세포(satellite cell), 신경교 세포(glial cell) 등과 구별하기 쉽지 않다<sup>6,7</sup>. 특히, 미숙아에 있어서 신경절 세포는 성숙한 신경절 세포와는 다른 모양을 가지고 있으며, 소아의 신경절 세포는 대부분의 경우 출

생 후 성숙 과정을 거치며 변화하는 것으로 알려져 있다<sup>7,19,20</sup>. 이런 미성숙 신경절 세포를 구분하기 위하여 다양한 면역화학적 표지자가 이용되고 있다<sup>6</sup>.

이 연구에 사용된 bcl-2도 이런 표지자의 하나로, 원래 인체의 중추 및 말초 신경계에 광범위하게 발현되는 단백질로, 원래 세포자멸사(apoptosis)를 조절하는 기능을 가진다. 일부 연구에서는 bcl-2가 성인의 정상 신경절 세포 등에도 발현하는 것으로 되어 있으나<sup>21,22</sup>, 주로 미성숙 신경절 세포에 강하게 염색되고, 성숙 신경절 세포에는 염색이 안되거나 흐리게 염색이 되어 미성숙 신경절 세포를 구분하는데 좋은 지표가 된다<sup>6</sup>.

Puri<sup>23</sup>(1997)는 히르슈슈프룽병 환자를 제외한 장관 신경세포 이상 질환을 대상으로 한 연구에서 미성숙 신경절 세포증이 6.0%를 차지한다고 보고하였고, Park 등<sup>6</sup>(2005)은 히르슈슈프룽병 환자가 포함된 intestinal pseudoobstruction 환자의 검체를 분석하여 48.8%에서 미성숙 신경절증이 관찰된다고 보고하였으나 히르슈슈프룽병 환자만을 대상으로 한 미성숙 신경절 세포의 빈도 및 의의에 대한 연구는 국내외적으로 매우 드물다.

Miyahara 등<sup>4</sup>(2009)은 미성숙 신경세포가 정상 대조군에서는 연령이 들어감에 따라 줄어들어는데 비해 히르슈슈프룽병 환자에서는 미성숙 신경세포가 연령에 따라 큰 변화 없이 유지 됨을 보고하면서 이러한 미성숙 신경세포가 히르슈슈프룽병 환자에서 수술 후 장관의 운동 이상을 유발할 수 있을 것으로 주장하였다. 그러나 Ure 등<sup>24</sup>(1997)은 intestinal neuronal malformation 환자에서

배변이상으로 수술까지 해야 했던 경우는 대부분이 무신경절증이라고 하였고, 미성숙 신경절증이 동반된 환자에서는 거의 수술이 필요하지 않았다고 보고하는 등 미성숙 신경절 세포가 장 운동에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 논란이 있다.

본 연구는 국내에서 히르슈슈프룽병에서 미성숙 신경절의 빈도 및 의의를 조사한 최초의 연구로 생각된다. 연구 결과 히르슈슈프룽병에서 미성숙 신경절 세포가 96.5%로 매우 높은 빈도로 관찰되었다. 이는 수술 시 정중 연령이 155일이고 전체 57 명의 환자 중 39 명(68.4%)이 1세 이하로 미성숙 신경절 세포가 정상적으로 존재할 수 있는 어린 연령대가 연구 대상에 많이 포함되어 있었기 때문으로 생각한다. 대부분의 히르슈슈프룽병은 소아에서 진단되며, 특히 최근에는 신생아기나 영아기에 주로 진단되고 수술이 진행되기 때문에 히르슈슈프룽병 환자에서 미성숙 신경절 세포가 존재하는 비율은 매우 높을 것이라 생각된다.

bcl-2(+)군과 bcl-2(-) 군간에 배변기능 장애를 비교하였을 때 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 대부분의 환자에서 미성숙 신경절이 관찰되어 분석 결과의 큰 의미를 두기가 어렵다. 또한 수술 후 6 개월과 수술 후 12 개월의 배변기능 장애를 비교하였을 때도 항문주위 줄까짐을 제외하고 유사한 정도의 배변기능 장애가 관찰되었다. 이는 Miyahara 등<sup>4</sup>(2009)에서 주장한 대로 히르슈슈프룽병에서는 미성숙 신경절 세포가 성숙하지 않는다는 점을 지지하는 결과라 할 수 있지만 본 연구에서 추적 관찰 동안 신경절의 성숙 정도를 판단하

기 위한 침습적 조직검사를 시행하지 못했기 때문에 의미를 부여하는데 한계가 있다. 미성숙 신경절 세포 군을 대상으로 신경절 세포의 성숙도의 평가와 함께 배변기능 장애의 변화 양상을 분석한다면 미성숙 신경절 세포의 의의에 대해 더욱 심도 있게 이해할 수 있을 것으로 생각되나, 여전히 침습적인 조직검사를 시행해야 한다는 문제가 존재한다. 항문주위 줄까짐의 경우는 연령대가 증가함에 따라 식이가 분유 또는 모유에서 이유식으로 바뀌면서 변의 양상이 묽은 변에서 약간 되직한 변으로 바뀌기 때문에 수술 후 6 개월 때보다 수술 후 12 개월 때가 덜 나타나는 것으로 생각된다.

향후 히르슈슈프룽병에서 미성숙 신경절 세포의 의의를 연구하고자 한다면 더 많은 환자가 연구에 포함되어야 할 것이며, 미성숙 신경절 세포가 어느 정도 성숙도를 보이는 1 세를 초과하는 연령대에서 교정 수술을 시행받은 환자를 대상으로 연구를 진행하는 것도 적절할 것으로 생각된다. 또한 수술 후 배변 기능 장애를 보이는 환자들에 있어 재수술을 시행하는 경우 미성숙 신경절 세포의 빈도를 확인하는 것도 간접적인 도움이 될 것으로 생각된다.

## 결 론

히르슈슈프룽병 환자의 대부분에서 미성숙 신경절 세포가 관찰되었으며, bcl-2(+)인 환자와 bcl-2(-)인 환자 사이에 배변기능 장애에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 대상 환자의 연령대가 주로 미성숙 신경절 세포가 관찰될 수 있는 어린 연령대였으며, 대상

환자의 대부분이 미성숙 신경절 세포 군이어서 두 군간의 비교분석 결과에 큰 의미를 두기가 어렵다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 히르슈슈프룽병에서 미성숙 신경절 세포가 가지는 의의에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Lyford G, Foxx-Orenstein A: *Chronic intestinal pseudoobstruction*. Curr Treat Options Gastroenterol 7:317-25, 2004
2. Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, Nose K, Tomimoto Y: *Clinical, laboratory and prognostic features of congenital large intestinal motor dysfunction (pseudo-Hirschsprung's disease)*. Clin Auton Res 3:243-8, 1993
3. Langer JC: *Hirschsprung disease*. Curr Opin Pediatr 25:368-74, 2013
4. Miyahara K, Kato Y, Seki T, Arakawa A, Lane GJ, Yamataka A: *Neuronal immaturity in normoganglionic colon from cases of Hirschsprung disease, anorectal malformation, and idiopathic constipation*. J Pediatr Surg 44:2364-8, 2009
5. Burtelow MA, Longacre TA: *Utility of microtubule associated protein-2 (MAP-2) immunohistochemistry for identification of ganglion cells in paraffin-embedded rectal suction biopsies*. Am J Surg Pathol 33: 1025-30, 2009
6. Park SH, Min H, Chi JG, Park KW, Yang HR, Seo JK: *Immunohistochemical studies of pediatric intestinal pseudo-obstruction: bcl2, a valuable biomarker to detect immature enteric ganglion cells*. Am J Surg Pathol 29: 1017-24, 2005
7. Kim DY, Lee SC, Park KW, Kim WK: *Cathepsin D Expression in Intestinal Ganglion Cells of Neonate*. J Korean Assoc Pediatr Surg 5:39-44, 1999
8. Feichter S, Meier-Ruge WA, Bruder E: *The histopathology of gastrointestinal motility disorders in children*. Semin Pediatr Surg 18:206-11, 2009
9. Ieiri S, Nakatsuji T, Akiyoshi J, Higashi M, Hashizume M, Suita S, Taguchi T: *Long-term outcomes and the quality of life of Hirschsprung disease in adolescents who have reached 18 years or older--a 47-year single-institute experience*. J Pediatr Surg 45:2398-402, 2010
10. Menezes M, Pini Prato A, Jasonni V, Puri P: *Long-term clinical outcome in patients with total colonic aganglionosis: a 31-year review*. J Pediatr Surg 43:1696-9, 2008
11. Park KM, Choe YM, Kim JY, Choi SK, Heo YS, Lee KY, Kim SJ, Cho YU, Ahn SI, Hong KC, Shin SH, Kim KR, Seo JM: *Clinical experience with Hirschsprung's disease*. J Korean Assoc Pediatr Surg 16:162-169, 2010
12. Stensrud KJ, Emblem R, Bjørnland K: *Functional outcome after operation for Hirschsprung disease--transanal vs transabdominal approach*. J Pediatr Surg 45:1640-4, 2010
13. Sun X, Wang R, Zhang L, Li D, Li Y: *Efficacy of pelvic floor muscle training for the treatment of fecal incontinence after Soave procedure for Hirschsprung disease*. Eur J Pediatr Surg 22:300-4, 2012
14. Levitt MA, Dickie B, Pena A: *The Hirschsprungs patient who is soiling after what was considered a 'successful' pull-through*. Semin Pediatr Surg 21:344-353, 2012
15. Friedmacher F, Puri P: *Residual aganglionosis after pull-through operation*

- for Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis.* *Pediatr Surg Int* 27:1053-7, 2011
16. Bettolli M, De Carli C, Jolin-Dahel K, Bailey K, Khan HF, Sweeney B, Krantis A, Staines WA, Rubin S: *Colonic dysmotility in postsurgical patients with Hirschsprung's disease. Potential significance of abnormalities in the interstitial cells of Cajal and the enteric nervous system.* *J Pediatr Surg* 43:1433-8, 2008
17. Kapur RP: *Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease.* *Semin Pediatr Surg* 18:212-23, 2009
18. Lawal TA, Chatoorgoon K, Collins MH, Coe A, Peña A, Levitt MA: *Redo pull-through in Hirschsprung's [corrected] disease for obstructive symptoms due to residual aganglionosis and transition zone bowel.* *J Pediatr Surg* 46:342-7, 2011
19. Venugopal S, Mancer K, Shandling B: *The validity of rectal biopsy in relation to morphology and distribution of ganglion cells.* *J Pediatr Surg* 16:433-7, 1981
20. Smith B: *Pre- and postnatal development of the ganglion cells of the rectum and its surgical implications.* *J Pediatr Surg* 3:386-91, 1968
21. Song Y, Li JC, Li MJ: *Bcl-2 expression in enteric neurons of Hirschsprung's disease and its significance.* *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao* 35:155-8, 2002
22. Wester T, Olsson Y, Olsen L: *Expression of bcl-2 in enteric neurons in normal human bowel and Hirschsprung disease.* *Arch Pathol Lab Med* 123:1264-8, 1999
23. Puri P: *Variant Hirschsprung's disease.* *J Pediatr Surg* 32:149-57, 1997
24. Ure BM, Holschneider AM, Schulten D, Meier-Ruge W: *Clinical impact of intestinal neuronal malformations: a prospective study in 141 patients.* *Pediatr Surg Int.* 12:377-82, 1997

## Prevalence and Significance of Immature Ganglion Cell in Hirschsprung's Disease

Hee-Beom Yang, M.D.<sup>1</sup>, Hyun-Young Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Soo-Hong Kim, M.D.<sup>2</sup>, Sung-Eun Jung, M.D.<sup>1</sup>, Kwi-Won Park, M.D.<sup>1</sup>

*Department of Pediatric Surgery<sup>1</sup>, Seoul National University  
Children's Hospital, Seoul*

*Department of Pediatric Surgery<sup>2</sup>, Pusan National University  
Children's Hospital, Yangsan, Korea*

Immature ganglion cell (IGC) is known for its relationship with intestinal motility and its impact on postoperative functional outcomes of Hirschsprung's disease (HD). There are few studies on the relationship between intestinal dysmotility and IGC in HD patients. 67 patients pathologically diagnosed with HD and who received definitive operation in Seoul National University Children's Hospital from 2010 to 2011 were included. 10 patients were excluded due to inadequate immunohistochemical staining results. The proximal end of resected ganglionic segment was evaluated with immunohistochemistry examination with MAP-2, a marker of ganglionic cells and bcl-2, a marker of IGCs. The median age at operation was 155 (15-4678) day-old. 55 (96.5%) patients positive for bcl-2, were regarded as having IGC, and 2 (3.5%) patients positive for MAP-2 but negative for bcl-2, were regarded as having only mature ganglion cells. In the bcl-2 positive group, there were 7 patients (12.7%) with constipation, 15 patients (27.3%) with soiling, 3 patients (5.5%) with perianal excoriation and 6 patients (10.9%) with medication use. In bcl-2 negative group, intestinal dysmotility was not seen. There was no statistical significance in the two groups. Considering that HD is diagnosed at a young age, the rate of IGC present is very high and it might be inappropriate to relate IGC to functional outcome at young ages.

**(J Kor Assoc Pediatr Surg 19(2):122~129), 2013.**

**Index Words :** *Hirschsprung's disease, Immature ganglion cell, Prevalence, bcl-2*

---

**Correspondence :** *Hyun-Young Kim, M.D., Department of Pediatric Surgery, Seoul National University Children's Hospital, 101 Daehang-ro, Yongsong-dong, Jongro-gu, Seoul 110-744, Korea*

Tel : 02)2072-2478, Fax : 02)747-5134

E-mail: spkhy02@snu.ac.kr