

Congenital Chloride Diarrhea 1례

조선대학교 의과대학 소아과학교실

윤성관 · 김은영 · 문경래 · 박상기

A Case of Congenital Chloride Diarrhea in Premature Infant

Sung Kwan Yoon, M.D., Eun Young Kim, M.D.
Kyung Rye Moon, M.D. and Sang Kee Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Congenital chloride diarrhea is a serious autosomal recessive disease, and defect of intestinal electrolyte absorption that involves, specifically, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange in the distal part of the ileum and colon. The clinical feature is dominated by profuse, watery diarrhea containing high concentrations of chloride (>90 mmol/L) and sodium. The chloride loss results in severe dehydration with a hypochloremic alkalosis. The molecular pathology involves an epithelial $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger protein. Mucosal ion transport is affected to differing degrees and the severity of the disease may thus vary. Recently, a gene defect on chromosome 7 has been identified. However, there was a deficit in replacement of fluid and electrolyte, abdominal distension remained and the character of stools was watery. We report a case of congenital chloride diarrhea in a premature female who presented with watery diarrhea containing high concentrations of chloride and abdominal distension. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:308-311)

Key Words : Congenital chloride diarrhea, Abdominal distension, Metabolic alkalosis

서 론

Congenital chloride diarrhea (CLD)는 생존아 1-4만명당 1명으로 발생하는 매우 드문 질환으로 1945년에 Gamble 등^{1,2)}에 의해 선천성 분비성 설사의 흔하지 않은 형태로 알칼리혈증을 동반한 만성 설사를 보이는 2명의 환아를 보고하면서 알려지게 되었고 이후 60례 정도가 세계적으로 보고되고 있다. 동양에서는 처음으로 1968년 Yanagisawa 등³⁾에 의해 1례가 보고되었고, 국내에서는 1988년 이 등⁴⁾에 의해 2례가 보고되었다. 대변 내 염소의 농도가 비정상적으로 높으며, 대변 내 나트륨과 칼륨의 농도의 합보다 높은 것이 특징적인 검사 소견이다. 이러한 소견은 장관 내 염소 이온의 전해질 운반에 특이적인 결손이 있을 것으로 추정된다. 특히 신생아에서는 복부 팽만과 장관의 내강이 확장되어 있어 장관 폐색을 의심하여 수술을 시행한 경우도 흔하다. 최근 저자들은 복부 팽만과 체중감소를 주소로 내원한 신생아에서 장 폐색을 의심하여 시험적 개복술을 시행하였으나, 장 폐색이 없었고 수양성 설사와 전해질 장애로 CLD 의심

하여 대변 내 염소 이온 농도 검사를 통해 확진한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 정○○ 아기, 생후 7일된 여아

주 소 : 복부 팽만, 체중 감소

출생력 및 가족력 : 환아는 재태기간 36주 4일, 출생체중 2,900 gm(50-75 백분위수)으로 반복 제왕절개술에 의해 분만한 세 번째 아이이며, Apgar 점수는 1분에 10점, 5분에 10점이었고, 조기 양막 파수나 태변의 착색은 없었다. 출생 당시 전신상태와 활력징후는 양호하였다. 그러나 출생시부터 복부 팽만이 관찰되었다. 산모는 31세로 산과력은 1-1-0/2-1이었으며, 임신 중 특별한 질환을 앓은 병력이나 약물, 감염, 방사선 조사에 노출된 적은 없었다. 단지 분만 2개월 전에 발견된 양수과다증이 있었으나 이에 대한 치료는 특별히 하지 않았다. 첫째 아이는 정상적인 성장과 발달을 하고 있었으나, 둘째 아이는 미숙아로 태어나 패혈증으로 사망한 병력이 있었다. 양친이나 친족에서 유전 질환을 의심할 만한 특이한 병력은 없었다.

현병력 : 출생 직후부터 발생한 복부 팽만으로 모 종합병원에 입원하였다. 생후 첫날 관장을 통해 태변이 아닌 400-500 mL

접수 : 2002년 10월 21일, 승인 : 2002년 11월 11일
책임저자 : 김은영, 조선대학교병원 소아과
Tel : 062)220-3055 Fax : 062)227-2904
E-mail : sskey@chosun.ac.kr

정도의 양수와 비슷한 수양성 대변을 본 후 증상이 일시적으로 호전되었으나, 수일 후 일반적인 수액요법에도 불구하고 탈수와 구토 증상이 없는 복부 팽만이 다시 보여 본원 신생아 중환자실로 전원되었다.

진찰 소견 : 입원 당시 활력징후는 심박수 152회/분, 호흡수 58회/분, 체온은 36.2°C였다. 체중은 2,070 gm(10 백분위수), 신장은 49 cm(75-90 백분위수), 두위는 33 cm(50-75 백분위수)로 출생체중에 비하여 생후 7일째에 30%의 체중감소를 보이고 있었다. 황달과 함께 전반적으로 최약해 보였으며 활동도가 저하되어 있었고, 피부 긴장도가 중등도로 감소되어 있었다. 머리, 목, 가슴과 사지는 정상소견을 보였다. 복부는 복위 34 cm로 심하게 팽만되어 있었으나, 장음은 정상적으로 청취되고 있었으며 부드러웠다(Fig. 1). 간이나 비장, 신장 등의 기관의 비대는 없었

다. 신경학적 검사에서 모로반사나 파악반사, 포유반사는 모두 정상 범위에 해당하였다.

검사 소견 : 입원시 말초혈액 검사에서 혈색소 15.0 g/dL, 백혈구 13,130/mm³(호중구 42%, 림프구 47%, 단핵구 7.3%), 혈소판수 432,000/mm³로 정상 범위였다. 생화학검사에서 간 기능검사는 정상 소견이었으나, 혈청 전해질은 나트륨 129 mEq/L, 칼륨 4.5 mEq/L, 염소 103 mEq/L, 혈청 총 빌리루빈 17.19 mg/dL으로 저나트륨혈증을 보였다. 혈액가스 검사에서 pH 7.544, PaCO₂ 33.5 mmHg, PaO₂ 98.7 mmHg, HCO₃⁻ 28.3 mmol/L, BE 3.4 mmol/L, O₂ Saturation 98%로 대사성 알칼리혈증을 보였다. 선천성 대사 이상검사는 정상이었다. 일반 요검사는 정상이었으며, 대변검사에서는 잠혈 반응검사, 배양검사 음성을 보였다. 입원시 단순 복부 X-선 검사에서 소장과 대장의 팽창 소견이 보였다(Fig. 2). 복부 초음파검사에서 십이지장 폐색이나 유문 협착 등의 폐색의 소견은 없었으며, 대장 조영술 검사에서 특이 소견이 발견되지 않았다. 상부위장관 조영술과 소장검사에서는 장관 내강의 확장소견과 함께 장 통과시간의 지연이 보였으나, 위장관 폐색의 증거는 발견하지 못했다. 금식과 수유로 복부 팽만의 호전과 악화를 반복하던 중 증상 호전 보이지 않아 제 13병일째 시험적 개복술을 시행하였다. 수술 소견에서 특이소견 발견되지 않았다. 다시 추적 검사한 혈액가스 검사에서 pH 7.668, PaCO₂ 21.9 mmHg, PaO₂ 92.6 mmHg, HCO₃⁻ 24.5 mmol/L, BE 4.5 mmol/L, O₂ saturation 97%였다. 생화학검사



Fig. 1. (A) General appearance of patient. (B) Marked abdominal distension and visible loops.



Fig. 2. Simple X-ray of abdomen. Marked dilatation of bowel loops with fluid and gas.

에서 혈청 전해질은 나트륨 125 mEq/L, 칼륨 3.1 mEq/L, 염소 92 mEq/L를 보였다. 전해질 교정에도 지속적으로 저나트륨혈증과 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증을 보였고, 이 시기에 검사한 레닌 활성도는 39.7 ng/mL/hr(참고치:16.6 ng/mL/hr 이하), 알도스테론은 276 ng/dL(참고치:5-175 nd/dL)이었다. CLD를 의심하여 검사한 대변의 산도는 6.0이었으며, 대변 내 염소는 153 mEq/L(참고치:20-25 mEq/L), 나트륨, 칼륨은 각각 82 mEq/L, 35.5 mEq/L였다.

치료 및 경과: 입원 2-4일째 저나트륨혈증을 교정하면서 금식을 하여 복부 팽만이 감소되었고 수유를 시작하였다. 입원 5-6일째 복부 팽만이 다시 나타났으나 대변 횟수가 많은 소견 외에는 구토 증상은 없었다. 입원 13일째 계속되는 복부 팽만과 장관 조영술에서 장 내강의 확장과 통과 지연 양상을 보여 시험적 개복술을 시행하였으나 특이소견 없었다. 수술 후 일반적인 전해질 교정과 수액요법에도 전해질 이상과 복부 팽만이 있었고 체중의 증가는 없었다. 입원 21일째 치료에도 불구하고 전해질 장애와 복부 팽만으로 CLD를 의심하였다. 대변의 양상은 대체적으로 양호한 고형성분의 변과 소변 오인하기 쉬운 수양성 설사가 섞여 있었고 횟수는 하루 10-15회였다(Fig. 3). 대변의 전해질 검사 결과에서 나트륨과 칼륨의 농도 합보다 염소의 농도가 더 높았으며, 대변 내 높은 농도의 염소로서 CLD로 진단하였다. 진단 이후 전해질 추가 교정은 동량의 염화나트륨과 염화칼륨을 각각 체중 당 3 mmol/L으로 경구 수액요법으로 치료하였다. 치료 후 전해질 검사에서 나트륨과 칼륨은 각각 144 mEq/L, 5.1 mEq/L로 정상화되었다. 그러나 치료 후에도 설사는 지속되고 복부 팽만도 소실되지 않았다. 환아는 전해질 정상범위로 유지 잘되고, 수유량 늘어 경구로 전해질 투약하면서 퇴원하였다. 환

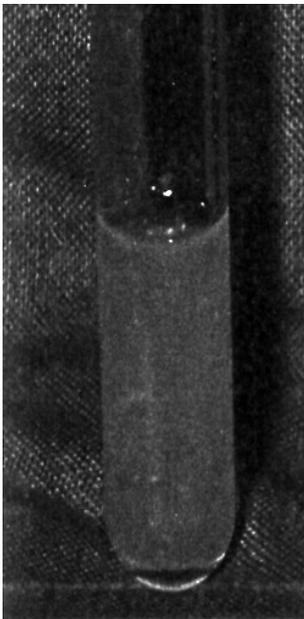


Fig. 3. Stool of patient. Urine-like appearance of stools.

아 현재 퇴원 후 5개월로 체중은 5 kg으로 증가되고 있고, 복부 팽만은 다소 감소된 상태로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

CLD는 드문 상염색체성 열성 유전질환⁵⁾으로 다량의 수양성 설사와 탈수, 체중감소가 심하고 대사성 알칼리혈증을 보이는 임상증상을 나타내며, 일반 설사로 인한 탈수와 대사성 산증의 기전과는 전혀 다르다. 출생 전에서부터 복부 팽만 증상이 나타나고, 양수과다증과 조기 진통으로 인한 조산 등의 합병증이 잘 온다. CLD 환아의 대변 내 염소의 농도가 비정상적으로 높고 또한 대변 내 나트륨과 칼륨의 농도의 합보다 높다⁶⁾. 이러한 소견은 장관 내 염소 이온의 전해질 운반에 특이적인 결손이 있을 것으로 추정된다⁷⁾.

환자의 임상 증상은 생후 수일 이내에 나타나며, 다량의 수양성 설사, 탈수와 과도한 체중감소로 인한 대사성 알칼리혈증을 보인다. 특징적으로 이 질환에 이환된 환아는 미숙아나 산모의 과다 양수증의 병력이 많다. 일반적으로 CLD는 자궁 내에서부터 증상을 보여 분비성 설사로 양수과다증과 위장관 확장, 이로 인한 조기분만을 야기한다. 그러므로 CLD의 산전 진단은 초음파로서 가능하고 장관 내강을 확장시키는 다른 질환, 예를 들어 소장 협착, 선천성 거대결장 등과의 감별이 필요하다⁸⁻¹⁰⁾. 출생 후 일반적으로 장관 내강에 용액의 축적으로 복부 팽만이 심해지고, 출생 이후에도 심한 복부 팽만으로 장폐색이 의심되어 개복술을 시행한 경우가 많다¹¹⁾. 그러나 CLD는 복부 팽만이 심해져도 구토증상이 없는 것이 특징적인데, 본 증례의 환아에서도 장폐색이 의심되는 복부 팽만이 지속되었으나 구토 증상은 없었다. 또 출생 후 설사가 수양성이기 때문에 소변으로 오인되어 진단이 수일 혹은 수주간 늦어지는 경우가 있다¹²⁾. 증례의 환아는 복부 팽만과 함께 체중감소가 있었고, 초기 대변이 대부분 수양성이었으나, 이후 대변은 고형 성분과 소변 같은 액체성분의 대변이 뒤섞여 있어 진단이 늦어진 것으로 생각된다.

최근까지의 연구에 의하면 CLD는 선천성 대사이상으로 장관 내 전해질 운반의 장애로 생각되고 있다¹³⁾. 질환의 발생빈도가 낮고 CLD의 영아기 사망률이 높아 연구가 적었으나, 최근 CLD 환자의 생존율이 높아지면서 직접적인 공장, 회장의 전해질 측정 이 가능해졌다. 정상 장관내 전해질 운반의 기전이 밝혀지게 되면서 CLD의 원인은 정상적인 염소 이온의 장관 내 흡수의 과정의 실패나 염소를 포함한 수액의 장관 내 과다 배설로 인한 염소이온의 과도한 소실이 원인이 된다고 한다¹⁴⁾. 정상적인 장관에서는 다른 전해질이나 염소 이온은 전해질의 이온 농도차에 의해 수동적으로 이동하거나 능동적으로 흡수된다. 상부 위장관에서는 수동적 운반이 주로 이루어지나, 회장이나 대장은 세포사이의 간격이 조밀하여 능동적 운반이 주를 이룬다. 회장과 대장에서 NaCl의 흡수는 Cl⁻/HCO₃⁻와 Na⁺/H⁺로 이루어진다. CLD의 장관내 전해질 교환 운반 기전은 명확하게 밝혀지지

않았으나 Cl^-/HCO_3^- 의 교환이 없거나 장애가 있어 심한 장관 내 Cl^- 의 흡수장애를 일으키는 것으로 생각된다. 대변 내 다량의 Cl^- 소실이 있고 혈청내 Cl^- 이 감소한다. HCO_3^- 의 배설장애는 대사성 알칼리혈증을 일으키고 대변은 산성을 띤다. 따라서 장관 내강의 다량의 전해질은 삼투성 설사를 일으키고 나트륨 이온과 수분의 소실은 이차적으로 고알데스테론증을 일으켜 칼륨의 소실을 보이며, 이것이 결과적으로 혈중 내 저나트륨혈증과 저칼륨혈증을 보이게 된다. 또한 염소이온과 칼륨의 과도한 소실은 신장 세뇨관과 장관내 흡수세포의 기능에 변화를 준다. 레닌-안지오텐신계를 활성화 시켜 방사구체 증식(juxtaglomerular hyperplasia)을 일으킨다. 따라서 정상 체액량을 유지하기 위해 신장의 혈관을 변화시켜 정상혈압을 유지하지만 신 조직검사에서는 고혈압성 신증의 소견을 보이게 된다¹⁵⁾.

환자의 예후에 있어 지능저하나 발달의 장애는 치료를 하지 않은 환아에서 발생하지만, 전해질 보충 등의 충분한 치료를 받은 환아에서는 성장 속도가 증가하고 지능저하가 진행되는 것을 예방할 수 있다¹⁶⁾. 과거에는 사망률이 높았으나 경구 염화칼륨 전해질을 4 g KCl/day 이상으로 충분히 공급하고 수분 균형이 잘 맞게 치료를 하면 정상적인 성장과 발달을 할 수 있다. 그러나 나이가 들면서도 설사나 복부 팽만은 소실되지 않는다^{17, 18)}.

요 약

저자들은 복부 팽만과 체중감소를 주소로 내원한 신생아에서 복부 팽만이 심하여 기계적 장 폐색을 의심하여 시험적 개복술 시행하였으나, 폐색 소견 발견되지 않았고 이후 대변의 염소 이온 농도를 검사한 결과 CLD로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Gamble JL, Fahey KR, Appleton J, MacLachan E. Congenital alkalosis with diarrhea. J Pediatr 1945;26:509-18.
 2) Darrow DC. Congenital alkalosis with diarrhea. J Pediatr

1945;26:519-32.
 3) Yanagisawa M, Obe Y, Yabuta K. A case of congenital alkalosis with diarrhea. Paediatr Univ Tokyo 1968;16:44-7.
 4) Lee YD, Lee HJ, Moon HR. Congenital chloridorrhea in Korean Infants. J Korean Medical Sci 1988;3:123-9.
 5) Norio R, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Congenital chloride diarrhea, an autosomal recessive disease. Clin Genet 1971;2:182-92.
 6) Darrow DC, Pratt EL, Flett Jr, Gamble AH, Wiese HF. Disturbances of water and electrolytes in infantile diarrhea. Pediatrics 1949;3:129-56.
 7) Evanson JM, Stanbury SW. Congenital chloridorrhea or so-called congenital alkalosis with diarrhoea. Gut 1965;6:29-38.
 8) Lundkivist K, Ewald U, Lindgren PG. Congenital chloride diarrhea: a prenatal differential diagnosis of small bowel atresia. Acta Paediatr 1996;85:295-8.
 9) Kirkinen P, Jouppila P. Prenatal ultrasonic findings in congenital chloride diarrhoea. Prenat Diagn 1984;4:457-61.
 10) Petres RE, Redwine FO. Ultrasound intrauterine diagnosis and treatment of fetal abnormalities. Clin Obstet Gynecol 1982;25:753-71.
 11) Pearson AJ, Sladen GE, Edmonds CJ, Tavill AS, Wills MR, McIntyre N. The pathophysiology of congenital chloridorrhea. Q J Med 1973;42:453-66.
 12) Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Congenital chloride diarrhoea. Clinical analysis of 21 Finnish patients. Arch Dis Child 1977;52:255-67.
 13) Turnberg LA. Abnormalities in intestinal electrolyte transport in congenital chloridorrhea. Gut 1971;12:544-51.
 14) Turnberg LA, Bieberdorf FS, Morawski SG, Fordtran JS. Interrelationships of chloride, bicarbonate, sodium, and hydrogen transport in the human ileum. J Clin Invest 1970;49:557-67.
 15) Pasternak A, Perheentupa J. Hypertensive angiopathy in familial chloride diarrhea. Lancet 1966;2:1047-9.
 16) Vermeulen D, Godart S, Moretto M, Janssen F, Bouton JM. Long-term follow up of case of severe congenital chloride diarrhoea. Eur J Pediatr 1988;147:649-52.
 17) Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K. Colonic electrolyte transport in health and in congenital chloride diarrhea. J Clin Invest 1975;56:302-10.
 18) Holmberg C. Congenital chloride diarrhoea. Clin Gastroenterol 1986;15:583-602.