

## 로터 증후군(Rotor's syndrome) 1례

순천향대학교 의과대학 부속 부천병원 소아과 및 \*병리과

김 성 수 · 박 재 옥 · 고 은 석\*

### A Case of Rotor's Syndrome

Sung Soo Kim, M.D., Jae Oek Park, M.D. and Eun Suk Koh, M.D.\*

Departments of Pediatrics and \*Pathology,  
Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Rotor's syndrome is a hereditary disorder characterized by predominantly conjugated hyperbilirubinemia with normal hepatic histology. It resembles Dubin-Johnson syndrome but the main differences are no dark brown pigmentation in the hepatic cells and visualization of the gallbladder in oral cholangiography. We experienced a 14 year-old male patient who had icteric sclerae and predominantly conjugated hyperbilirubinemia when he was hospitalized for varicocelectomy. His liver biopsy specimen showed no dark brown pigmentation and any other pathologic abnormalities in the hepatic cells. Hepatobiliary scan shows no evidence of obstructive lesions. His urinary excretion of total coproporphyrin was markedly increased. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 7: 243~247)

**Key Words:** Rotor's syndrome, Hyperbilirubinemia

### 서 론

로터 증후군(Rotor's syndrome)은 1948년 Rotor<sup>1)</sup>에 의해 처음 기술되었으며 직접형 빌리루빈의 증가를 특징으로 하나 간에는 색소 침착이 없는 선천성 체질성 과빌리루빈 혈증이다.

접수 : 2004년 8월 3일, 승인 : 2004년 9월 21일  
책임저자 : 박재옥, 420-020, 경기도 부천시 원미구 중동 1174  
순천향대학교 부속 부천병원 소아과  
Tel: 032-621-5403, 5410, Fax: 032-621-5016  
E-mail: jop50@schbc.ac.kr

1954년 Dubin과 Johnson<sup>2,3)</sup> 및 Spring과 Nelson 등<sup>4)</sup>이 보고한 두빈-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome)과 임상적으로는 유사하여 감별이 어려우며 간 조직 내에 황갈색 색소 침착이 없는 점과 경구 담낭 조영술에서 담낭이 조영된다는 점에서 두빈-존슨 증후군과 차이가 있다.

저자들은 정계정맥류 수술을 위해 본원 비뇨기과에 입원한 14세 남아가 공막의 황달과 직접형 빌리루빈이 증가된 소견을 보여 간생검 등으로 로터 증후군으로 확진된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 홍○옥, 남자, 14세

주 소: 1년 전부터 시작된 양쪽 음낭의 통증과 지속되는 황달

가족력 및 기왕력: 개인 병원에서 정상 분만 한 둘째 아이로 생후 2세 때 모 종합병원에서 서혜부 탈장으로 수술한 경력이 있다. 부모에게서는 황달을 발견할 수 없었으며 부계와 모계의 주위 친척 및 조부모에서도 황달이 없었다고 한다.

현병력: 내원 1년 전부터 양쪽 음낭에 통증이 있어 특별한 치료 없이 지내다가 본원 비뇨기과 외래 방문하여 정계정맥류 있어 수술 필요하다는 이야기를 듣고 시행한 검사에서 간 기능 검사는 정상이었으나 총 빌리루빈 수치가 2.49 mg/dL로 높게 나타나서 자세한 검사를 위해 본원 소아과로 전과되었다.

진찰 소견: 입원 시키는 166.1 cm (50~75 백분위수), 체중은 47.1 kg (3 백분위수 미만), 호흡수는 20 회/분, 맥박 수는 70회/분, 혈압은 140/80 mmHg이었다. 병색은 없어 보였으나 공막과 피부의 황달이 있었으며 안결막에 빈혈의 소견은 보이지 않았다. 청진상 폐음과 심음에는 이상 소견이 없었다. 복부는 부드러웠고 간과 비장은 만져지지 않았으며 간에

압통도 없었다. 사지는 정상이었으며 각 관절에 이상 소견은 없었다.

혈액 소견: 백혈구 4,400/mm<sup>3</sup> (호중구 56.6%, 림프구 29.9%, 단핵구 8.6%), 혈색소 16.1 g/dL, 적혈구 용적치 43%, 혈소판수 181,000/mm<sup>3</sup>, 프로트롬빈 시간 (prothrombin time) 13.2 초(72%), 부분 트롬보플라스틴 시간(partial thromboplastin time) 30.7초이었다.

생화학 소견: 총 혈청 빌리루빈 2.49 mg/dL로 상승되어 다시 검사한 빌리루빈이 1.32 mg/dL (직접형 0.80 mg/dL), 총 단백 7.8 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, 알칼리인산효소 347 IU/L, SGOT 18 IU/L, SGPT 9 IU/L, 총 콜레스테롤 137 mg/dL, HBsAg(-), HBsAb(-)이었다.

소변 검사 및 대변 검사: 대변 검사상 기생충은 없었으며, 소변 색깔은 노랗고 알부민과 당은 소변에서 측정되지 않았다. 소변 내 coproporphyrin은 36.45µg/L로 증가되어 있었다.

초음파 검사 및 간담도 스캔: 복부 초음파 검사상 정상 소견이었으며 간담도계 주사상 정상 소견으로 담낭이 조영되었다(Fig. 1).

간 생검 소견: 바늘 생검으로 얻어진 간 조직을 광학 현미경 하에서 검사한 결과 간실질의 섬유화, 염증, 괴사 혹은 종양 등을 볼 수 없었고 간세포 내에 흑색이나 황갈색의 색소 침착 소견은 보이지 않

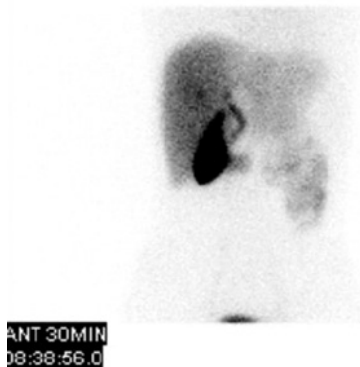


Fig. 1. Hepatobiliary scan showed no evidence of obstructive lesions.

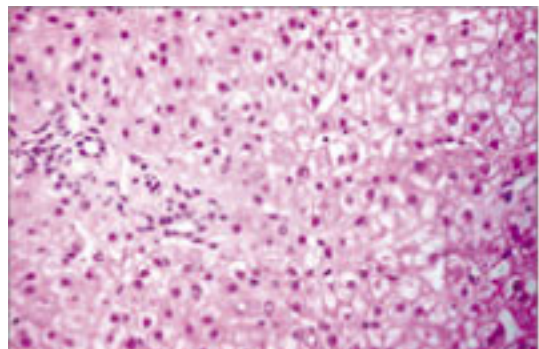


Fig. 2. Liver biopsy specimen showed no dark brown pigmentation and any other pathologic abnormalities in the hepatic cells (H&E x200).

있고 간세포의 배열도 정상이었다(Fig. 2).

고 찰

로터 증후군은 1948년 필리핀의 Rotor 등<sup>1)</sup>에 의해 직접형 반덴 베르흐 반응(direct Vanden Bergh reaction)을 보이는 가족성 비용혈성 황달 3례가 보고된 이래로 산발적인 보고가 있었다. 로터 증후군은 가족성이고 색소 대사 이외에는 모든 간 기능이 정상이며 황달의 성질은 폐쇄성이다. 간혹 혈청 빌리루빈의 간접형이 증가하는 경우가 있으나 대부분 반복 검사하면 직접형의 증가를 확인할 수 있다. 대변의 색은 정상이며 소변에서는 빌리루빈의 출현을 증명할 수 없고 혈청 콜레스테롤과 알칼리인산효소는 정상 범위이다. X-선 검사로 담낭은 양호하게 조영되고 간의 조직학적 소견으로 색소의 침착을 증명할 수 없으며 일반 상태는 양호하다. 우리나라에서는 1966년 손 등<sup>3)</sup>이 처음 보고한 이래 10여 례가 보고<sup>6~12)</sup>된 바 있다.

로터 증후군에 대한 성별 및 연령, 발생 빈도, 유전성은 진단에 큰 도움은 되지 못하나 남녀의 발생 빈도는 비슷하고<sup>13)</sup> 호발 연령은 4세부터 18세이며 주로 학동 전기에 잘 나타나고 가계 연구에서 상염색체 열성으로 유전되는 것으로<sup>14,15)</sup> 알려져 있다.

임상 증상은 만성적이거나 간헐적인 황달이 주증상이며, 암갈색 소변이 지속되는 경우도 있으나 황달에도 불구하고 소양감을 호소하지 않는다. 황달은 임신, 피로, 경구 피임제의 복용, 호흡기 감염, 수술, 알코올의 섭취로 인해서 발생되거나 악화되는 경우가 흔하며<sup>13)</sup> 이때 간이 커지거나 압통을 호소할 수 있다. 대개 간이나 비장의 종대는 없으며 용혈이 없이 혈청 내 총 빌리루빈과 직접형 빌리루빈의 증가를 보이는데 총 빌리루빈은 대개 2~7 mg/dL 정도이며 이 중 절반 이상이 직접형 빌리루빈이지만<sup>13)</sup> 다른 간기능 검사의 이상은 보이지 않는 질환이다. 대부분 특별한 증세가 없으며 간혹 경한 복부 불편감이나 무력감이 동반될 수 있다.

로터 증후군의 원인을 밝혀내기 위하여 빌리루빈의 배설, 저장, 간에서의 흡수에 대하여 많은 연구가

있었으나 아직도 정확히 알지 못하고 있다. 간세포가 글루쿠론산과 혼합하여 직접형 빌리루빈을 만들 수는 있으나 이를 담즙 내로 적절히 배설하지 못하기 때문에 다시 혈액 속으로 역류되어 혈중 빌리루빈의 농도 특히 직접형 빌리루빈이 상승하므로 황달이 나타나는 것으로 알려져 있다.

두빈-존슨 증후군과 임상적으로 대단히 비슷하나 두빈-존슨 증후군은 남자에서 좀 더 많이 발생하며 간조직 소견상 두빈-존슨 증후군에서는 간세포 내에 황갈색 내지 흑색의 과립이 보이나 로터 증후군에서는 이러한 색소의 침착이 없으며 정상적인 간소엽 구조를 나타내는데<sup>15)</sup> 저자들의 증례에서도 간조직 소견상 색소 침착이 없는 정상 소견을 확인하였다.

두빈-존슨 증후군이 경구 담낭 조영술상 담낭이 조영되지 않고 <sup>99m</sup>Tc-DISIDA 간주사 소견상 정상적인 간 및 담낭 소견을 보이는 데 반해 로터 증후군에서는 경구담낭조영술상 담낭이 잘 조영되고 <sup>99m</sup>Tc-DISIDA 간주사에서 간은 조영되지 않거나 아주 천천히 희미하게 조영되며 심장(cardiac blood pool)이 잘 조영되고 신장으로의 배설이 현저하게 증가된다. Fretzyas 등<sup>16)</sup>은 간담도 스캔이 본 증후군의 진단에 있어서 특히 간생검을 시행할 수 없는 경우에 간단하고도 중요한 검사라고 보고하였다.

Bromsulfalein (BSP) 저류 검사는 진단에 보조적으로 이용되고 있는데 BSP (5 mg/kg)을 정맥 주사 후 45분에 혈장 내 정체를 나타내며 두빈-존슨 증후군에서는 45분에도 저류되지만 2시간 이후 혈청 내에서 더 높은 저류치를 나타낸다. 반면 로터 증후군에서도 현저한 저류 현상은 보이나 이러한 2차적 상승은 관찰되지 않는다<sup>17)</sup>. 이는 두빈-존슨 증후군이 유기 음이온의 담즙으로의 배설 장애에 기인하는 것으로 간의 흡수는 정상인 반면, 로터 증후군은 유기 음이온의 간의 흡수 및 저장 과정에서 대사적 장애가 있음을 암시하며 간의 축적증으로 불리기도 한다. Disulfobromophthalein (di-BSP)과 indocyanine green (ICG)도 본 증후군에서는 BSP와 유사한 역동학적 작용을 나타낸다고 한다<sup>18)</sup>.

두빈-존슨 증후군에서는 소변으로 배설되는 총

coproporphyrin의 양은 정상 내지 약간 증가하지만 그 구성 성분에 변화가 와서 coproporphyrin I이 정상인에서는 30% 미만을 차지하는 데 비해 전체의 90% 정도를 차지하게 되는 반면 로터 증후군에서는 소변으로 배설되는 총 coproporphyrin 양이 상당히 증가하여 정상인의 5~6배나 되며 coproporphyrin I이 전체의 60% 정도를 차지하게 된다<sup>13,17)</sup>. 본 증례에서도 coproporphyrin 양이 36.45 ug/L로 대단히 상승되어 있는 소견이 관찰되었다.

감별 질환을 하여야 할 질환들은 이 질환과 가장 유사한 두빈-존슨 증후군을 포함한 선천성 빌리루빈 대사 장애에 의한 질환, 즉 크리글러-나자르병(Crigler-Najjar disease), 지베르병(Gilbert's disease)이 있다<sup>19)</sup>. 크리글러-나자르병은 간내의 빌리루빈 글루쿠론산전이효소(bilirubin glucuronosyltransferase)의 선천성 결핍이 특징인 질환이며 간접형 빌리루빈이 상승한다. 지베르병에서는 직접형 빌리루빈이 총 빌리루빈의 20% 이하로 나타나는 것으로 로터 증후군 환자와 감별이 되며 만성 간염, 간염 후의 과 빌리루빈혈증, 약물에 의한 경우 등을 들 수 있다.

로터 증후군은 치료는 필요 없고 장기간 추적 관찰한 경우에도 간 조직 손상의 소견을 볼 수 없으며 정상적인 수명을 갖는 등, 예후는 극히 양호하다고<sup>20)</sup> 보고되고 있다. 그러나 피로 임신, 감염, 알코올 섭취, 경구 피임제 복용 등으로 황달이 악화될 수 있으므로 이를 피하는 것이 좋다.

요 약

저자 등은 정계정맥류 수술을 위해 본원 비뇨기과에 입원한 14세 남아가 공막의 황달과 직접형 빌리루빈의 증가 소견을 보였고 간생검 등으로부터 로터 증후군으로 증명되어 참고문헌과 아울러 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Rotor AB, Hanahan L, Florentin A. Familial nonhemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction.

Acta Med Phil 1948;5:37-45.  
 2) Dubin IN, Johnson F.B. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells. Medicine 1954;33:155-9.  
 3) Dubin IN. Chronic idiopathic jaundice: A review of fifty cases. Am J Med 1958;24:268-92.  
 4) Spring H, Nelson RS. Persistent nonhemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome like pigment in liver cells. Ann Inter Med 1954;41:952-8.  
 5) 손익석, 한승수, 김광희, 한심석. Rotor형 체질성 과 빌리루빈 혈증. 대한내과학회잡지 1966;9:26-30.  
 6) 우옥규, 홍성운, 황채규, 편창길. Rotor형 체질성 과 빌리루빈 혈증. 대한내과학회잡지 1968;11:753-7.  
 7) 최대섭, 이후택, 문세광, 정환국. Rotor씨 증후군의 1 예. 대한내과학회잡지 1968;11:535-8.  
 8) 공무갑, 이영진, 이성건, 한정석. Rotor씨 증후군의 2 예. 대한내과학회잡지 1970;13:207-10.  
 9) 김용국, 이정복, 임혜라, 류일, 차환, 이학수 등. 형제에서 발생한 Rotor 증후군 2례. 대한소아소화기영양학회지 2002;5:101-7.  
 10) 권순일, 고금례, 박종훈, 임영수, 금동혁. 형제에서 발생한 Rotor 증후군 2례. 소아과 1983;26:92-6.  
 11) 박진녕, 설인준. Rotor 증후군 1례. 소아과 1994;37:410-5.  
 12) 정진화, 이정호, 김용섭, 조종대. 삼남매에서 발생한 Rotor 증후군 3례. 소아과 1983;38:1270-5.  
 13) Gourley GR. Jaundice. Wyllie R, Hyams JS, editors. Pediatric gastrointestinal disease. 2nd ed. WB Saunders Co. 1999:88-103.  
 14) Pereira Lima JE, Utz E, Roisenberg I. Hereditary nonhemolytic conjugated hyperbilirubinemia without abnormal liver cell pigmentation. Am J Med 1966;40:628-33.  
 15) Arias IM. Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells. Am J Med 1961;31:510-8.  
 16) Fretzayas AM, Garoufi AI, Moutsouris CX, Karpathios TE. Cholescintigraphy in the diagnosis of Rotor syndrome. J Nucl Med 1994;35:1048-50.  
 17) Wolkoff AE. Rotor's syndrome: A distinct inheritable pathophysiologic entity. Am J Med 1976;60:1973-9.  
 18) Meir SB, Baron J, Seligson U, Gottesfeld F, Levy R. <sup>99m</sup>Tc-HIDA cholescintigraphy in Dubin-Johnson syndrome and Rotor syndrome. Radiology 1982;142:743-6.

- 19) Kladchareon N, Suwannakul P, Bauchum V. Diagnosis of Dubin-Johnson syndrome. *J Pediatr* 1988;113:618-9.
- 20) Peck OC, Rey DF, Snell AM. Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation. *Gastroenterology* 1960;39:625-7.
-