

# Alagille 증후군 환자의 임상 양상과 장기 예후에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

신지연 · 김유정 · 서정기

## Clinical manifestation and outcome of alagille syndrome in Korea : a study of 30 patients

Jee Youn Shin, M.D., You Jeong Kim, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Collage of Medicine, Seoul National University Seoul, Korea

**Purpose :** The purpose of this study was to examine the clinical courses and long-term outcomes of children with Alagille syndrome in Korea, and to evaluate the prognostic potentials of identified variables.

**Methods :** We reviewed the clinical manifestations and outcomes of 30 children with Alagille syndrome, investigated from 1984 to 2006 until the end of this study (defined as death or last visit; mean follow-up : 5 years).

**Results :** Cholestasis occurred in 100 percent, cardiovascular abnormalities in 83.3 percent, butterfly vertebrae in 30.0 percent, posterior embryotoxon in 43.3 percent, and a characteristic facial appearance in 100 percent. At study conclusion, of these 30 patients, eight had died (26.7 percent); six related to Alagille syndrome. Five patients died of a liver disease complication. Liver transplantation was carried out in five of the 30 patients (16.7 percent) and one of these died due to hyperacute rejection. At age two, cholestasis improved in 17 of the 30 patients. Those who had severe cholestasis at 2 years of age tended to have a complication, such as liver cirrhosis or liver transplantation, or to have died.

**Conclusion :** Hepatic complications account for the most mortalities in patients with Alagille syndrome. Careful and complete assessments should be made in children who have cholestasis at 2 years of age. Further investigations of more cases are required. (Korean J Pediatr 2006;49:1067-1072)

**Key Words :** Alagille syndrome, Chronic cholestasis

### 서 론

Alagille 증후군은 JAG1 유전자의 돌연변이로 인해 간, 심장, 골격, 눈, 얼굴에 이상을 초래하는 보통염색체 우성질환이다<sup>1-4)</sup>. 1973년 Watson과 Miller<sup>1)</sup>가 간담도의 발육부전이 폐동맥 협착증과 관련이 있음을 발견하고 arteriohepatic dysplasia로 보고한 이후로, 1975년 Alagille 등<sup>2)</sup>이 특징적인 얼굴 모양이나 골격계의 이상이 동반되고, 간조직검사 상 간담도 형성 부전을 보이는 경우를 Alagille 증후군이라 명명하였다. 이후 1987년 Alagille 등<sup>3)</sup>이 조직학적으로 소엽간쓸개관 수의 감소 소견을 보

이면서 주요 임상 소견 - 만성쓸개즙정체, 심혈관계 질환(주로 폐동맥협착), 골격계 이상(주로 나비모양 척추), 안구의 이상(주로 후태생환), 특징적 얼굴형(넓고 튀어나온 앞이마, 작고 뾰족한 턱, 안장코, 중등도의 양안 격리증, 깊이 들어간 눈) - 중 세 가지 이상을 만족시키는 경우를 Alagille 증후군으로 정의하였다. 이후 진단 기준이 점차 광범위해져, Elmslie 등<sup>5)</sup>과 Emerick 등<sup>6)</sup>은 가족력이 있는 경우에는 두 가지 이상의 주요 임상 소견을 충족시키면 Alagille 증후군으로 포함하였고, 1999년 Quiros-Tejeira 등<sup>7)</sup>, 2001년 Piccoli 등<sup>8)</sup>과 2005년 Subramaniam 등<sup>9)</sup>은 기존의 다섯 가지 주요 임상 소견 중 세 가지 이상의 주요 임상 소견을 만족하면 Alagille 증후군으로 포함하는 것으로 진단 기준을 제시하였다. JAG1의 변이가 Alagille 증후군의 원인으로 밝혀졌으나<sup>10)</sup> Alagille 증후군 환자의 70%에서만 JAG1의 이상이 발견되므로<sup>11)</sup> JAG1의 이상이 없더라도 Alagille 증후군을 배제할 수는 없고, JAG1 변이가 있어도 임상적으로 Alagille

접수 : 2006년 6월 23일, 승인 : 2006년 8월 18일  
책임저자 : 서정기, 서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Jeong Kee Seo, M.D.  
Tel : 02)2072-3627 Fax : 02)743-3455  
E-mail : jkseo@snu.ac.kr

증후군의 주요 임상 소견이 경하거나 없는 경우가 있어 임상적 진단과 유전적 진단 사이에 진단에 어려움이 있다.

Alagille 증후군의 국내 보고로는 1985년 저자들이 국내 처음 발견하여 보고 한 이후<sup>12)</sup> 1991년 Bom 등<sup>13)</sup>, 1998년 Hwang 등<sup>14)</sup>의 증례 보고가 있었다.

Alagille 증후군은 JAG1 유전자 변이와 관련이 있는 것으로 보고되고 있고, 유전적 소인이 임상 증상 발현에 영향을 끼치는 질환이므로 인종, 민족 간에 임상 양상의 차이가 있을 수 있으나 국내 Alagille 증후군 환자의 임상 양상의 빈도 및 예후, 장기 예후에 영향을 미치는 요인 분석에 대한 종합적인 보고는 없었다. 이에 저자는 1984년 7월부터 2006년 5월까지 21년간 서울대병원에 방문한 국내 Alagille 증후군 환자 30명의 임상 양상과 예후, 예후 인자에 대해 검토하고자 한다.

### 대상 및 방법

1984년 7월부터 2006년 5월까지 서울대학교 어린이병원 소아과를 방문하여 Alagille 증후군으로 진단 받은 환자 30명(남자 18명, 여자 12명)을 대상으로 하여 의무기록, 검사결과(심 초음파, 간기능검사, 간 조직검사결과지, 일반촬영 등), 타과의뢰, 수술기록지를 포함한 의학적 기록을 후향적으로 검토하였다. Alagille 증후군의 진단은 Alagille 증후군의 주요 임상 소견(만성 쓸개즙정체, 심혈관계 이상, 척추 이상, 안구의 이상, 특징적 얼굴)중 세가지 이상을 충족한 경우로 진단하였다. 만성 쓸개즙정체는 내원 당시 또는 추적 관찰 기간 중에 6개월 이상의 기간 동안 직접 빌리루빈이 지속적으로 1.0 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 간조직검사 조직은 경피적 침생검 또는 수술적 췌기

생검을 통해 획득하였다. 1975년, 1987년 Alagille 등<sup>2,3)</sup>이 제시했던 진단 기준에서는 소엽간쓸개관의 수의 감소가 진단에 필요했다. 이에 반해 초기 간조직검사에서는 소엽간쓸개관 수의 감소가 없다가 차후 추적하여 시행한 간조직검사에서 소엽간쓸개관 수의 감소가 확인된 보고들이 있고<sup>7,8)</sup>, Alagille 증후군에서 간질환에 이환되지 않는 경우도 보고되고 있다<sup>15)</sup>. 이에, 임상적으로는 전형적으로 Alagille 증후군에 해당하나 간조직검사 결과에서 소엽간쓸개관 수의 감소가 확인되지 않아서 차후 다시 간조직검사를 시행할 예정인 환자에서 JAG1 유전자 검사를 계획하였으며, 총 13례 중 검체 획득이 가능했던 8례에서 JAG1 유전자 검사를 시행하였다.

자료의 통계분석은 윈도우용 통계 프로그램인 SPSS ver.13을 이용하였고, 범주형 변수는 Fisher's exact (2-tailed) test, 연속변수는 Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test를 이용하여 평가하였으며 신뢰구간은 95%로 계산하였고, 통계학적 유의수준은  $P < 0.05$ 인 경우로 하였다.

### 결 과

#### 1. 주요 임상적 소견(Table 1)

모든 환자에서 신생아 만성 쓸개즙정체로 발현하였으며, 만성 쓸개즙정체가 있는 경우는 30례로 전례에 해당하였다. 쓸개즙정체가 있다가 추적 관찰 중 호전된 경우에 평균 호전 시기는  $9.3 \pm 4.3$ 개월이었다. 만 2세 이전에 만성 쓸개즙정체가 호전된 경우는 17례로 56.7%에 해당하였다. 2세에도 만성 쓸개즙정체가 지속된 13례 가운데 5례(38.5%)은 간이식을 시행 받았고, 5례(38.5%)은 사망하였으며 나머지 3례는 마지막 추적 관찰 시 총 빌리루빈이 2-3 mg/dL로 측정되었다.

심혈관계 질환이 있는 경우는 25례(83.3%)이었다. 심혈관계 질환 가운데 말초폐동맥협착이 있는 경우는 23례였고, 1례는 심방중격결손이, 1례는 심실중격결손이 확인되었다. 말초폐동맥협

**Table 1.** Frequency of Major and Other Features

Features	Case (n=30)	%
<b>Major features</b>		
Cholestasis	30	100
Cardiovascular abnormalities	25	83.3
Vertebral anomalies	9	30.0
Embryotoxon	13	43.3
Peculiar faces*	30	100
<b>Other features</b>		
Pruritus	30	100
Developmental delay	8	26.6
Acute otitis media	6	20.0
<b>Renal disease</b>		
Renal tubular acidosis	3	10.0
Chronic renal failure	2	6.7
Hepatomegaly	20	66.7
Splenomegaly	8	26.6
Xanthoma	2	6.7
Bleeding tendency	2	6.7

\*prominent forehead, hypertelorism with deep-set eyes, small pointed chin, and saddle or straight nose

**Table 2.** Spectrum of Congenital Heart Disease

Congenital heart lesions	Case (n=30)	%
PPS	23	83.3
Alone	15	50.0
PPS with PS	3	10.0
PPS with ASD	2	13.3
PPS with ASD and PDA	1	10.0
PPS with ASD, PDA and AS	1	3.3
PPS with TOF, PA and MAPCA	1	3.3
ASD	1	3.3
VSD	1	3.3

Abbreviations : PPS, peripheral pulmonary stenosis; PS, pulmonary stenosis; ASD, atrial septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; AS, aortic stenosis; TOF, tetralogy of Fallot; MAPCA, major aortopulmonary collateral arteries; VSD, ventricular septal defect

착이 있었던 23례 중 말초 폐동맥 협착과 폐동맥관협착이 있는 경우가 3례, 말초 폐동맥협착과 심방중격결손이 있는 경우가 2례, 말초 폐동맥 협착과 심방중격결손, 동맥관개존증이 있는 경우가 1례, 말초 폐동맥 협착과 심방중격결손, 동맥관개존증, 대동맥협착증이 동반된 경우가 1례, 말초 폐동맥 협착과 폐동맥관 폐쇄증과 팔로네 징후, 주폐동맥대동맥기시증이 있는 경우가 1례였다(Table 2).

골격계 이상(나비모양 척추)이 있는 경우가 9례(30.0%), 안구의 이상(후태생환)이 있는 경우가 13례(43.3%)였고 전례에서 특징적 얼굴형(넓고 튀어나온 앞이마, 작고 뾰족한 턱, 안장코, 중등도의 양안 격리증, 깊이 들어간 눈)을 보였다.

주된 5가지 임상적 소견(만성쓸개증정체, 심혈관계 질환, 골격계 이상, 안구의 이상, 특징적 얼굴형) 가운데 5가지 모두를 만족하는 경우가 2례로 6.6%에 해당하였고, 4가지를 만족하는 경우가 13례(43.3%), 3가지를 만족하는 경우가 15례(50.0%)이었다.

그외 콩팥 뇨세관 산증이 있는 경우가 5례(16.7%), 만성신부전이 2례(6.7%), 두개내 출혈 2례(6.7%), 간선종 1례(3.3%), 간혈관내피종 1례(3.3%), 간모세포종 1례(3.3%), 간세포암종이 1례(3.3%), 갑상선기능저하가 1례(3.3%)가 있었다.

## 2. 간조직검사 결과

간조직검사는 모든 환자에서 시행하였고, 소엽간쓸개관 수의 감소가 확인된 경우는 17례, 담진(intrahepatic bile plug)이 보인 경우가 8례, 거대세포(giant cell)이 보인 경우가 7례, 섬유증을 보인 경우가 3례, 간세포종창(swelling)이 보인 경우가 3례였으며 간조직 검사상 소엽간쓸개관 증식과 감소가 동시에 관찰된 경우가 1례가 있었다(Table 3). 소엽간쓸개관의 증식과 감소

**Table 3.** Hepatic Pathology

Pathologic findings	Case (n=31)	%
Intrahepatic paucity	17	54.8
Intrahepatic bile plug	8	25.8
Giant cell formation	7	22.6
Periportal fibrosis	3	9.7
Swelling of hepatocytes	3	9.7
Focal bile ductular proliferation	1	3.2

**Table 4.** Comparison of the Number of Complicated Cases in the Persistent Cholestasis and Improved Cholestasis Groups

	Cholestasis at 2 years			
	Persistent group		Improved group	
	(n=13)	%	(n=16)	%
Complicated*	10	77.0	0	0
Uncomplicated	3	23.1	16	100

Fisher's exact(2-tailed) test  $P=0.00001$   
 \*liver cirrhosis or liver transplantation or to have died

가 동시에 관찰된 경우는 간조직검사를 생후 2개월에 시행한 증례로, JAG1 변이가 확인되었다.

간조직 검사상 소엽간쓸개관 수의 감소가 확인되지 않은 13례는 주로 6개월 이전, 모두 3세 이전에 간조직 검사를 시행하여 당시에는 소엽간 쓸개관 수의 감소 소견이 관찰되지 않았으나 향후 추적 검사를 기다리고 있는 중으로서, 이들 가운데 8례가 JAG1 유전자 검사가 가능했고, JAG1 유전자 검사를 시행한 8례 중 6례(75.0%)에서 유전자 검사상 JAG1 유전자 변이가 확인되었다.

1례에서 간 조직 검사를 2회 시행하였는데, 3개월에 시행한 간조직 검사상에는 소엽간쓸개관 수의 감소 없이 담즙정체와 거대세포 소견을 보였으나, 12개월에 다시 시행한 간조직 검사에서는 소엽간쓸개관 수의 감소가 확인되었다.

## 3. 중재 시술 및 수술

혈관성형술을 포함한 중재시술 및 심장수술을 받은 경우는 8례(26.7%), 시술 예정인 환아는 2례(6.6%)였다.

간이식을 시행한 경우는 5례(16.7%)로 3례 모두 간기능 부전으로 간이식을 시행하였다. 간이식을 시행한 5례 가운데 1례는 생후 18개월 경 간이식을 시행하였으나 간기능부전이 다시 시작되어서 생후 27개월 경 다시 간이식을 시행하였고, 당시 초급성 이식 거부반응으로 사망하였다. 평균 간이식 수술 시기는 생후  $18.2 \pm 6.0$ 개월이었다. 간이식 생존율은 80.0%였다.

## 4. 예 후

사망한 사례는 총 8례(27.5%)로 이중 Alagille 증후군과 직접적으로 관련된 사망은 6례였다. Alagille 증후군과 관련하여 사망시 평균 사망 나이는  $6.6 \pm 2.2$ 세였으며, 사인은 간이식 대기 중 간기능 부전으로 인해 각각 생후 18개월, 10세, 15세에 사망 3례(10.3%), 간세포암종으로 8세에 사망한 1례(3.4%), 간이식후 2세에 초급성 거부반응으로 사망한 1례(3.4%), 폐동맥관폐쇄증과 팔로네징후, 주폐동맥 대동맥 기시증으로 교정 수술 후 심부전 및 간기능 부전과 패혈증의증으로 3세에 사망한 1례(3.4%), 환추 축추 아탈구(atlantoaxial subluxation)으로 수술 시행 후 패혈증으로 6세에 사망한 1례(3.4%), 스티븐스존슨증후군과 패혈증으로 20세에 사망한 1례(3.4%)였다.

간경변, 간암, 간이식 시행, Alagille 증후군으로 인해 사망한 경우를 합병증이 있는 Alagille 증후군으로 분류하였으며 10례(33.3%)에 해당하였다. 합병증이 있는 군과 없는 군에서 성별 ( $P=0.694$ ), 심혈관계질환 유무( $P=0.632$ ), 골격계 이상 유무( $P=1.00$ ), 눈의 이상 유무( $P=0.694$ )에 따른 차이는 없었다.

2세에도 직접 빌리루빈이 1.0 mg/dL 이상인 군은 2세 이전에 직접 빌리루빈이 1.0 mg/dL 이하로 호전된 군에 비해 합병증의 빈도가 유의하게 높았다( $P=0.001$ , Table 4).

대상 환자 각각의 주요 임상 소견과 치료 및 경과를 Table 5에 요약 정리하였다.

**Table 5.** Patient Characteristics

	C	H	V	O	F	Severe disease features and/or outcome
1	V	V		V	V	TPL, intracranial hemorrhage, severe PS
2	V			V	V	Chronic pancreatitis
3	V	V			V	RTA
4	V	V			V	Rickets
5	V	V	V		V	Severe LPA, RPA stenosis
6	V	V	V	V	V	Death of hepatic failure
7	V	V		V	V	Death of Steven-Johns syndrome
8	V		V	V	V	TPL, rickets
9	V	V	V		V	Severe LPA stenosis
10	V	V	V		V	Death of HCC
11	V	V		V	V	
12	V	V		V	V	VUR
13	V	V			V	Death of hepatic failure
14	V	V			V	LC, severe peripheral PS
15	V	V	V	V	V	
16	V			V	V	
17	V	V		V	V	
18	V	V		V	V	TPL, Death of hyperacute rejection
19	V	V			V	Intracranial hemorrhage
20	V	V			V	Severe peripheral PS
21	V		V		V	Death of postOp complication, ARDS
22	V	V			V	Death of postOp complication, heart failure
23	V	V		V	V	TPL, hepatoblastoma
24	V	V			V	
25	V	V	V		V	Severe LPA stenosis
26	V			V	V	
27	V	V	V		V	TPL, severe LPA stenosis
28	V	V			V	Death of hepatic failure, bleeding tendency
29	V	V	V		V	
30	V	V			V	hypothyroidism
Total	30	25	9	13	30	

Abbreviations : C, Chronic cholestasis; H, Cardiovascular abnormalities; V, Vertebral anomalies; O, Posterior embryotoxon; F, Peculiar faces (Prominent forehead, hypertelorism with deep-set eyes, small pointed chin, and saddle or straight nose); TPL, transplantation; PS, pulmonary stenosis; RTA, renal tubular acidosis; LPA, left pulmonary artery; RPA, right pulmonary artery; HCC, hepatocellular carcinoma; VUR, vesicoureteral reflux; LC, liver cirrhosis, postOp, post-operative; ARDS, acute respiratory distress syndrome

## 고 찰

1969년 Alagille 등이 일부 환자에서 특발성 소엽간쓸개관의 감소와 유사한 부가적인 임상 소견을 가진 환자군을 보고한 이후로, Alagille 증후군의 다양한 동반된 임상 소견이 밝혀지면서 1987년 Alagille 등<sup>3)</sup>은 특발성 소엽간쓸개관의 감소와 다섯가지 임상 소견- 만성쓸개즙정체, 심혈관계질환, 골격계 이상, 안구의 이상, 특징적 얼굴형의 유무 중 3가지 이상을 갖춘 경우를 Alagille 증후군으로 정의하였다. 이후 Deprettere, Hoffenberg,

Emerick, Quiros-Tejeira, Crosnier 등에 의해 Alagille 증후군의 임상 소견이 다양한 이환율을 보임이 보고되었다<sup>8)</sup>. 이들 논문에서 소엽간쓸개관의 감소의 이환율은 89%, 만성쓸개즙정체, 심혈관계질환, 골격계 이상, 안구의 이상, 특징적 얼굴형의 이환율은 각각 95%, 94%, 68%, 94%, 81%, 44%로 집계되었고 Emerick 등<sup>6)</sup>의 보고에 따르면 6개월 이하 나이인 경우 단지 60%에서만 소엽간 쓸개관의 감소가 있었으나 6개월 이후에 간 조직 검사를 시행한 경우 95%에서 소엽간 쓸개관의 감소가 있었던 것으로 밝혀지면서 6개월 이하에서 3가지 이상의 임상 소견을 만족하면 소엽간 쓸개관의 감소가 없더라도 Alagille 증후군으로 진단 가능하게 되어<sup>8)</sup>, 간조직검사상 소엽간 쓸개관의 감소가 없더라도 Alagille 증후군을 배제할 수 없게 되었다<sup>7, 8)</sup>. 본 연구에서도 간 조직 검사를 2회 시행한 1례에서, 3개월에 시행한 간조직 검사 상에는 소엽간쓸개관 수의 감소 없이 담즙정체와 거대세포 소견을 보였으나, 12개월에 다시 시행한 간조직 검사에서는 소엽간쓸개관 수의 감소가 확인되었고, 이는 초기 간조직검사 소견으로 Alagille 증후군을 배제할 수 없음을 시사한다. 또한 간조직 검사상 소엽간 쓸개관의 증식과 감소가 모두 발견된 1례가 있었는데, 이 증례에서 JAG1 변이가 확인되었고, 이러한 조직 소견은 1999년 Quiros-Tejeira 등<sup>7)</sup>에 의해 보고된 바 있다. 이러한 증례 역시 3세 이전의 Alagille 증후군 환자에서 다양한 간조직검사 결과가 나타날 수 있음을 뒷받침해준다.

간조직검사 상 소엽간쓸개관 수의 감소가 확인되지 않았던 13례 중 JAG1 변이 검체 획득이 가능했던 8례 가운데 5례(75.0%)에서 JAG1 변이가 확인되었다. Alagille 증후군 환자의 60-75%에서 JAG1 변이가 확인된다고 알려져 있는 것<sup>11)</sup>과 비슷한 빈도로 확인된 셈이다. 따라서 1987년 Alagille 등<sup>3)</sup>이 제시한 바와는 달리 3세 이전에 시행한 간조직 검사상 소엽간쓸개관의 감소가 확인되지 않더라도 임상적으로 주요 임상 소견 중 세가지 이상을 만족한다면 Alagille 증후군으로 분류할 수 있을 것이다.

JAG1 변이에 대한 연구가 진행되면서 JAG1 변이가 있으면서 간을 이환하지 않는 Alagille 증후군도 밝혀지고 있고, JAG1 유전자에 같은 단일 돌연변이가 발견된 가족 내에서도 표현형이 다양한 것으로 밝혀지고 있어<sup>15)</sup> Alagille 증후군의 개념에 큰 변화가 생기고 있다.

이렇게 Alagille 증후군의 정의는 변화를 거듭하여 왔으며 현재 JAG1의 변이가 Alagille 증후군의 원인으로 밝혀졌으나 Alagille 증후군 환자의 70%에서만 JAG1의 이상이 발견되고 있어<sup>11)</sup> 더 많은 연구가 필요하다. 최근 DNA 염기서열 분석을 통해 Alagille 증후군 환자의 94%에서 JAG1 변이를 발견한 보고<sup>16)</sup>가 되고 있어 향후 Alagille 증후군의 진단에 큰 변화가 예상된다.

Alagille 증후군에 대해 정의의 변화 뿐 아니라 예후에 대한 개념에도 큰 변화가 있어 왔다. Alagille 증후군이 다기관을 침범하는 증후군으로 처음 보고될 당시에는 간내 쓸개즙정체의 “양성” 증후군으로<sup>17)</sup> 여겨졌고, 간의 합병증으로 인한 사망은

5%에 해당되며 간이식은 드물다고 여겨졌으나<sup>3)</sup>, 1989년 Rab-inovitz 등<sup>18)</sup>의 보고에 따르면 간질환과 그 합병증으로 인한 사망은 33%에 이르며, 2001년 Lykavieris 등<sup>19)</sup>의 보고에서 프랑스 Bicetre 병원에서 시행한 총 163례의 Alagille 증후군 환자에 관한 연구에 따르면, 간이식을 시행한 경우는 44례(33%)였고, 48례(29.5%)의 사망한 환자 가운데 간질환에 의한 합병증으로 사망한 경우가 17례로 사망환자의 35.4%에 해당하였다. 본 연구에서도 Alagille 증후군과 직접적으로 관련된 사망원인(간부전, 간세포암, 간이식후 초급성 거부 반응, 심장 수술후 심부전 및 간부전)으로 인한 사망이 6례(20.0%)이었다.

또한 간경변, 간세포암, Alagille 증후군과 관련된 원인으로 인해 사망한 경우를 합병증이 있는 경우로 정의했을 때 합병증이 있는 경우가 10례(33.3%)에 해당할 정도로 빈도가 높았다. 따라서 국내 Alagille 증후군 환자를 “양성” 증후군이라고 분류하기 어려우며 추적 관찰 및 적절한 검사와 치료가 필요하다.

심혈관계질환과 간질환 발현이 Alagille 증후군의 사망과 이환률의 중요한 소인이라고 알려져 있으나<sup>6, 19)</sup> 본 연구에서는 심혈관계질환은 사망을 비롯한 합병증이 있는 군에서 통계적으로 유의하게 높은 빈도를 보이지는 않았다. 심혈관계 질환과 예후에 관하여 더 많은 증례에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

내원 당시 빌리루빈이 높았다더라도 추적 관찰 중 호전을 보인 경우가 17례에 해당하였으며, 호전된 평균 나이는 9.2개월(6-18개월)이었다. 2세 이상 경과하여도 직접 빌리루빈이 1.0 mg/dL 이하인 군은 간이식, 사망 등의 합병증을 동반하는 빈도가 유의하게 높았으므로 2세 이상 경과하여도 직접 빌리루빈이 호전 양상이 없으면 향후 간이식을 고려해야 한다.

저자가 서울대 병원에 방문한 30명의 한국인을 대상으로 검토한 결과 간질환에 의한 합병증(간기능 부전, 간세포암, 간이식 후 사망)에 의한 사망이 전체 사망 8례 중의 5례에 해당하였다. JAG1 protein내의 Y Delta/Serrate/Lag-2(DSL) domain이 Alagille 증후군에서 간질환의 이환율과 중증도와 관련이 있다고<sup>20)</sup> 밝혀지고 있어, 향후 한국인 환자에서 DSL domain에 대한 조사가 필요할 것으로 사료된다. 또한 향후 더 많은 증례에 대한 검토가 필요할 것이다.

## 요 약

**목적** : Alagille 증후군에 대하여 국내 증례 보고가 된 바 있으나 국내 Alagille 증후군 환자의 임상 양상에 대한 종합적인 분석은 없는 실정이다. 이에 국내 Alagille 증후군 환자의 임상 양상과 장기 예후, 예후에 미치는 요인에 대해 알아보하고자 한다.

**방법** : 1984년 7월부터 2006년 5월까지 서울대학교병원 소아과를 방문하여 Alagille 증후군으로 진단받은 30명의 환자를 대상으로, 만성 쓸개즙정체, 심혈관계 질환, 척추 이상, 눈의 이상, 특징적 얼굴형, 검사 결과, 예후를 기록지를 통하여 후향적으로 검토하였다.

**결과** : 만성 쓸개즙정체를 보인 환자가 100%, 심혈관계 이상이 있는 환자가 84.4%, 골격계 이상이 있는 경우가 30.0%, 안구의 이상이 있는 경우가 43.3%, 특징적 얼굴형을 보이는 경우가 100%였다. 30례의 환자 가운데 17례는 2세 경에 만성 쓸개즙정체가 호전되었고, 13례는 2세 이후에도 만성 쓸개즙정체가 지속되었다. 2세 경에도 만성 쓸개즙정체가 지속되는 환자는 합병증의 빈도가 유의하게 높았다( $P=0.001$ ). 30례의 환자 가운데 Alagille 증후군으로 인한 사망이 6례였고 이중 5례가 간질환의 합병증으로 사망하였다.

**결론** : Alagille 증후군 환자에서 간질환의 합병증이 사망의 중요한 원인이 되므로 이에 대한 주의 깊은 추적 관찰이 필요하며, 2세경에도 만성 쓸개즙정체가 호전되지 않는 경우 간이식을 요하거나 사망하는 빈도가 높으므로, 2세경에도 만성 쓸개즙정체가 지속되면 간이식을 고려해야 할 것이다.

## References

- 1) Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia, familial pulmonary stenosis with neonatal liver disease. Arch Dis Child 1973;48:459-66.
- 2) Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. J Pediatr 1975; 86:63-71.
- 3) Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. J Pediatr 1987; 110:195-200.
- 4) Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. J Med Genet 1997;34:152-7.
- 5) Elmslie FV, Vivian AJ, Gardiner H, Hall C, Mowat AP, Winter RM. Alagille syndrome: family studies. J Med Genet 1995;32:264-8.
- 6) Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: Frequency and relation to prognosis. Hepatology 1999;29:822-9.
- 7) Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Hall TR, et al. Variable Morbidity in Alagille Syndrome: A Review of 43 Cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:431-7.
- 8) Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. Semin Liver Dis 2001;21:525-34.
- 9) Subramaniam P, Kniseley A, Mieli-Vergani G, Baker A. Alagille syndrome? The difficulty of initial diagnosis: PH 1-21[Abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:676.
- 10) Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. Nat Genet 1997;16:243-51.
- 11) Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Jagged1 mutations in Alagille

- syndrome. *Hum Mutat* 2001;17:18-33.
- 12) Han HS, Lim SH, Kim YS, Seo JK, Moon HR. Two Case of Watson-Alagille Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1985; 28:1047-51.
- 13) Bom EK, Kim DH, Koh DH, Choi YY, Ma JS, Hwang TJ. Three cases of Watson-Alagille syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:1699-706.
- 14) Hwang EK, Lee GH, Ryoo E, Cho KH, Kim GH, Lee HS, et al. A case of Alagille syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:410-4.
- 15) Kamath BM, Gason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet* 2003;40: 891-5.
- 16) Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, Morrissette JJD, Sanchez P, Piccoli DA, et al. Jagged1(JAG1) Mutations in Alagille Syndrome: Increasing the Mutation Detection Rate. *Hum Mut* 2006;27:436-43.
- 17) Riely CA, Cotlier E, Jensen PS, Klatskin G. Arteriohepatic dysplasia: a benign syndrome of intrahepatic cholestasis with multiple organ involvement. *Ann Internal Med* 1979; 91:520-7.
- 18) Rabinovitz M, Imperial JC, Schade RR, Van Thiel DH. Hepatocellular carcinoma in Alagille's syndrome: a family study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1978;8:26-30.
- 19) Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001;49:431-43.
- 20) Yuan ZR, Okaniwa M, Nagata I, Tazawa Y, Ito M, Kawarazaki H, et al. The DSL domain in mutant JAG1 ligand is essential for the severity of the liver defect in Alagille syndrome. *Clin Genet* 2001;59:330-7.