

## 신생아 담즙정체의 원인질환

서울대학교 의과대학 소아과학교실

고재성·서정기

### The etiologies of neonatal cholestasis

Jae Sung Ko, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

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

Any infant noted to be jaundiced at 2 weeks of age should be evaluated for cholestasis with measurement of total and direct serum bilirubin. With the insight into the clinical phenotype and the genotype-phenotype correlations, it is now possible to evaluate more precisely the neonate who presents with conjugated hyperbilirubinemia. Testing should be performed for the specific treatable causes of neonatal cholestasis, specifically sepsis, galactosemia, tyrosinemia, citrin deficiency and endocrine disorders. Biliary atresia must be excluded. Low levels of serum gamma-glutamyl transferase in the presence of cholestasis should suggest progressive familial intrahepatic cholestasis type 1, 2, or arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome. If the serum bile acid level is low, a bile acid synthetic defect should be considered. Molecular genetic testing and molecular-based diagnostic strategies are in evolution. (**Korean J Pediatr 2007;50:835-840**)

**Key Words** : Neonatal cholestasis, Genetic

#### 서론

담즙정체(cholestasis)는 담즙산(bile acid) 분비의 장애로 인해 간세포내에 담즙이 축적되는 질환이다. 신생아의 담즙정체는 신생아 황달로 나타나며 검사에서 직접 빌리루빈의 상승을 보인다. 성공적인 치료와 좋은 예후를 위해서는 일차 진료의가 신생아 담즙정체를 조기에 발견하고 소아소화기전문가가 정확한 진단을 하는 것이 매우 중요하다. 신생아 담즙정체 환자의 대부분은 건강해 보이고 잘 자라기 때문에 간접 빌리루빈의 상승으로 인한 생리적 황달 혹은 모유 황달로 간주하기 쉽다.

과거에는 신생아 담즙정체의 흔한 원인으로 담도 폐쇄가 전체 환자의 1/3, 원인을 모르는 특발성 신생아 간염이 많은 부분을 차지했다. 그러나 최근 분자 유전학의 발전으로 말미암아 신생아 담즙정체의 병인들이 밝혀짐에 따라 특발성 신생아 간염은 10-15%로 감소하고, 유전성 간내 담즙정체(hereditary intrahepatic cholestasis), 선천성 대사 질환이 각각 20% 가량, TORCH로 명명되는 선천성 감염은 5%를 차지하고 있다(Table 1).

#### 황달 영아의 진단적 접근

담즙정체를 발견하고 평가함에 있어서 신생아를 보게 되는 소아청소년과 의사의 역할이 중요하다. 영아가 회색빛 대변을 볼 때는 담즙정체를 의심해야 한다. 그러나 담도폐쇄 환아에서 노란색 대변을 볼 수 있고 부모가 대변 색깔을 정확히 관찰하지 않을 수 있으므로 직접 대변을 확인하는 것이 좋다. 진한 소변색도 직접 빌리루빈 상승의 표지자가 된다. 담즙정체가 있으면 신체검진에서 간비대나 간비장비대를 보일 수 있다. 선천성 감염은 소뇌증, 성장부진, 혈소판 감소로 인한 출혈이 동반될 수 있다.

북미 소아소화기영양학회에서는 생후 2주에 황달이 발견되면 총/직접 빌리루빈 측정을 권장하고 있다. 모유 수유아의 경우는 생후 2주에 황달이 있고 회색변이나 진한 소변색(dark urine)이 동반되지 않고 정상 신체 검진을 보이면 생후 3주에 다시 방문하도록 하고, 황달이 지속되는 경우에는 총/직접 빌리루빈 검사를 시행한다<sup>2)</sup>. 총빌리루빈이 5.0 mg/dL 미만이고 직접 빌리루빈이 1.0 mg/dL 이상이거나 총빌리루빈이 5.0 mg/dL 이상이고 직접 빌리루빈이 20% 이상이면 직접 빌리루빈혈증을 의미한다. 소변 빌리루빈 검사도 담즙정체 진단에 도움이 된다. 직접 빌리루빈 상승으로 담즙정체로 판단되면 조기 진단이 중요한 원인 질환을 감별해야 한다. 담도 폐쇄는 생후 45-60일 이전에 수술

접수 : 2007년 7월 20일, 승인 : 2007년 8월 20일

책임저자 : 서정기, 서울대학교병원 어린이병원 소아청소년과

Correspondence : Jeong Kee Seo, M.D.

Tel : 02)2072-3627 Fax : 02)743-3455

E-mail : jkseo@snu.ac.kr

**Table 1.** Most Frequent Causes of Neonatal Cholestasis

Obstructive cholestasis	Biliary atresia Choledochal cyst Bile duct paucity
Intrahepatic cholestasis	Viral infection Cytomegalovirus Herpes simplex Parvovirus B19 Bacterial infection Sepsis Syphilis Genetic/metabolic disorder Progressive familial intrahepatic cholestasis Alagille syndrome ARC syndrome Bile acid synthesis disorder Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency Galactosemia Tyrosinemia Neonatal iron storage disease Endocrine disorder Hypothyroidism Hypopituitarism Toxin Drugs Total parenteral nutrition

받는 것이 예후가 좋기 때문이다.

급성 병색을 보이는 영아에서는 패혈증, 요로 감염을 비롯한 세균성 감염이 원인이 될 수 있고, 선천성 바이러스 감염도 담즙정체를 일으키므로 TORCH 등 검사가 필요하다. 갈락토오스혈증과 갑상선 기능저하증, 타이로신혈증, 뇌하수체 기능저하증 등이 직접 빌리루빈혈증으로 발현하기도 하고 심각한 후유증을 예방하기 위해서 신생아 대사 이상 검사 결과를 확인하거나 검사한다.

부모, 형제 중에 유사한 증상을 보인 경우는 진행성 가족성 간내 담즙정체(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC), Alagille 증후군 같은 유전성 질환을 의심해야 한다. Gamma glutamyl transpeptidase(GGT)는 담도 상피세포에 존재하는 효소로서 담즙정체가 있으면 대부분에서 증가하는데, GGT가 정상이거나 낮은 경우는 PFIC, ARC 증후군, 담즙산 합성장애를 의심해 볼 수 있다. 그러나 GGT가 정상을 보이는 특발성 신생아 간염도 존재하며 이들은 대부분 담즙정체가 호전된다<sup>3)</sup>.

혈청 단백, 알부민이 감소하고 암모니아가 상승한 경우는 citrin 결핍에 의한 신생아 간내 담즙정체(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)를 의심하고

혈청 아미노산 분석을 실시한다. 혈청 담즙산이 낮으면, 담즙산 합성 장애가 의심되고 이상 대사물질에 대한 소변 mass spectrometry 검사를 의뢰할 수 있다. alpha-1 antitrypsin이 낮으면 Pi typing을 실시한다.

## 정밀 검사

### 1. 복부 초음파 검사

총담관낭(choledochal cyst) 같은 해부학적 이상을 발견하는데 유용하다. 담관이 적거나 보이지 않는 경우, 총담관(common bile duct)이 보이지 않는 경우, triangular cord sign(간문맥 분지 상방에 원추모양의 섬유화된 부분이 초음파에서 삼각형 혹은 띠모양의 문맥주위 에코를 보이는 것)등은 담도 폐쇄 진단에 도움이 된다. 초음파 검사는 시술자에 의존적이라는 한계가 있다.

### 2. 경피적 간생검

담도 폐쇄를 진단하는데 민감도, 특이도가 매우 높으며 Alagille 증후군에서의 담도 부족증, 대사성, 축적 질환, PFIC를 진단하는데 도움이 된다. 그러나, 담도 폐쇄가 초기에는 신생아 간염과 구별이 어려운 경우가 있고, Alagille 증후군 초기에 담도가 정상이다가 시간이 지나면서 담도 부족증이 발생하는 등 일부 질환에서 시간에 따라 간조직 양상이 변화할 수 있기 때문에 한 번의 간생검이 한계를 보일 수 있다.

### 3. 간담도 스캔(scintigraphy)

민감도가 100%이라서 장내 배설이 관찰되면 담도 폐쇄일 가능성이 거의 없다. 그러나 특이도가 낮아서 해부학적 담도 폐쇄가 없는 환자에서도 담즙 정체가 심하면 장관내 조영제 배설이 보이지 않는다.

### 4. 십이지장 삽관(duodenal intubation)

십이지장에 튜브를 넣고 흡인액에서 빌리루빈 검사를 하여 양성으로 나오면 담도 폐쇄의 가능성이 거의 없다. 민감도와 특이도가 높으나, 튜브 위치 확인 위해서 fluoroscopy가 필요하다.

### 5. MR 담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography)

기계와 소프트웨어의 발달로 신생아 담즙정체 감별진단에 대한 연구 결과가 나오고 있으나 앞으로 더 많은 연구가 필요하며 검사 시에 깊은 진정이 필요하다.

각 기관에서 이용 가능한 자원에 기초하여 적절하고 시기에 알맞은 검사를 선택하고, 필수적인 진단과 치료를 제공하는 소아 소화기 전문가에게 의뢰하는 것이 중요하다.

**유전성 간내 담즙정체**

**1. PFIC 1형: FIC1 결핍**

염색체 18q21-22에 존재하는 FIC1(ATP8B1) 유전자가 과거에 Byler 병이라고 불리던 PFIC 1형의 원인 유전자임이 밝혀졌다<sup>5)</sup>.

FIC1은 담세관막의 외부층으로부터 내부층으로 phosphatidylserine과 phosphatidylethanolamine을 옮기는 amiophospholipid translocase를 만든다. 이 효소는 담세관막에서 phospholipid의 비대칭을 유지시킨다. 담즙정체의 발병기전은 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않지만, 담세관막에서 phospholipid의 비대칭성이 소실됨으로써 bile salt export pump(BSEP)이 기능하지 않아서 세관에서 담즙의 분비가 감소하는 것으로 보인다<sup>7)</sup>(Table 2).

**2. PFIC 2형: BSEP 결핍**

염색체 2q24에 존재하는 ABCB11은 ATP binding cassette transporter의 하나인 bile salt export pump(BSEP)을 만든다<sup>8)</sup>. BSEP은 간세포로부터 담즙산을 담세관으로 운반하는 세관의 운반단백질이다. BSEP 유전자의 돌연변이는 간경변으로 진행되는 PFIC 2형이나 황달과 가려움증이 재발하는 BRIC 2형을 초래한다. 우리나라에서도 간경변으로 진행하여 간이식을 받은 PFIC 환자에서 BSEP 유전자의 돌연변이가 발견되었다<sup>9)</sup>.

상염색체 열성으로 유전되며 황달, 가려움증, 성장부진을 보여 PFIC 1형과 임상적으로 비슷하지만 실사 같은 간의 증상이 없다. 간세포암의 발생이 보고되며, GGT, 콜레스테롤이 역시 상승하지 않는다. 간조직 검사에서 거대세포(giant cell) 간염과 세관, 간세포 담즙정체가 관찰된다. 전자현미경에서 세관 내에 미세섬유와 무정형의 담즙(amorphous bile)이 보인다<sup>3)</sup>. UDCA를 처음 증상 치료에 사용하지만, 10%에서만 효과적이다. 부분적

담도 외부 전환술이 성공적이기도 하지만 많은 경우에서 간이식이 필요하다.

**3. PFIC 3형: MDR3 결핍**

MDR3(Multi-Drug Resistance protein 3)는 담세관막의 내부층으로부터 외부층으로 phosphatidylcholine을 옮기는 phospholipids translocase이다. 염색체 7q 21에 존재하는 MDR3 유전자의 돌연변이는 담세관으로의 인지질 운반에 변화를 일으켜 담즙산의 농도는 정상이지만, phosphatidylcholine이 부족한 담즙이 생성된다. 이러한 인지질이 없는 담즙은 독성을 가져 간세포, 담도에 손상을 주고 조직검사에서 담세관의 증식, 세관주위의 염증, 문맥과 문맥 주위의 섬유화가 관찰된다.

상염색체 열성으로 유전되며 임상적으로 다른 형의 PFIC와 비슷하지만, GGT가 상승되어 있고 혈청 담즙산 농도가 정상인 것이 다른 점이다. 신생아 담즙정체 외에 약물 유발성 담즙정체, 콜레스테롤 담석의 양상으로 나타나기도 한다.

환자 중 일부는 ursodeoxycholic acid(UDCA) 치료에 잘 반응한다. UDCA는 친수성이고 독성이 덜 하기 때문에 담도 상피세포에 손상을 덜 주는 것으로 보인다. MDR3 과오돌연변이 환자에서 UDCA에 반응 잘 하며, MDR3 발현이 전혀 없는 환자에서 UDCA에 반응하지 않는데, 이런 환자는 간이식을 고려해야 한다.

**4. Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis(ARC) 증후군**

최근에 VPS33B 유전자의 돌연변이로 인해 발병하는 것이 밝혀졌고 상염색체 열성으로 유전된다. 다발성 관절구축(arthrogryposis multiplex congenita), 신장 세뇨관 기능장애, 신생아 담즙정체가 나타난다<sup>10)</sup>. 혈청 GGT가 낮으며 피부의 어린선(ichthyosis)이 나타난다. 간조직 검사에서 담도 부족증, lipofuscin 침착이 관찰된다. 환자는 성장부진을 보이고 1년 내에 사망하게 된다.

**Table 2.** Molecular Defects in Genetic Cholestasis

Disease	Gene and function	Clinical Findings	Laboratory Findings
PFIC 1	<i>FIC1</i>	neonatal onset, pruritus, diarrhea amiophospholipid translocase	normal GGT coarse granular bile on EM
PFIC 2	<i>ABCB11</i>	neonatal onset, pruritus bile salt export pump	normal GGT amorphous bile on EM
PFIC 3	<i>MDR3</i>	neonatal or late onset phospholipid transporter	elevated GGT bile ductular proliferation
NICCD	<i>SLC25A13</i>	transient cholestasis	hypoproteinemia, citrullinemia
Alagille syn	<i>JAG1</i>	aspartate glutamate carrier pruritus, vertebral anomaly	galactosemia, fatty liver bile duct paucity
ARC syndrome	<i>VPS33B</i>	cardiac anomaly, posterior embryotoxon, arthrogryposis, ichthyosis failure to thrive	renal tubular acidosis normal GGT

Abbreviations : EM, electron microscopy; GGT, gamma glutamyl transpeptidase

## 5. Alagille 증후군

Alagille 증후군은 간, 심장, 눈, 골격, 얼굴 모양, 신장 등 여러 장기에 이상을 일으키며 상염색체 우성으로 유전되며, 유전적인 원인에 의한 담즙정체 중에서 가장 흔한 질환이다. 20번 염색체 12p에 존재하는 *Jagged1*(JAG1) 유전자가 Alagille 증후군의 유전자이며, 환자의 60-70%에서 JAG1 돌연변이가 발견되고 있다<sup>11)</sup>. JAG1 단백질은 Notch 수용체에 대한 ligand인데, JAG1과 Notch 상호작용이 태아생성에서 세포 분화와 증식을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 우리나라 Alagille 증후군 환자에서 결실에 의해 정지 코돈이 만들어짐으로써 단백질이 잘라져 기능을 못 하는 돌연변이가 발견되었다<sup>12)</sup>. JAG1 유전자는 주된 돌연변이, 즉 hot spot가 없어서 유전자 검사를 의심되는 환자의 진단에 이용하는 것은 아직까지 실제적이지 않다.

담도 부족증(bile duct paucity)에 의한 담즙정체, 심장기형(폐동맥의 협착이 가장 흔함), 후태상환(posterior embryotoxon), 척추 기형(나비모양의 척추), 특징적인 삼각형의 얼굴모양(높고 넓은 이마, 간격이 넓고 깊게 자리한 눈, 특출나고 뾰족한 턱), 신장, 췌장, 뇌혈관계의 이상을 보인다. 담즙정체는 신생아기에 종종 나타나는데, 특징적 얼굴모양은 출생 시에 알아보기가 어렵지만 2세 이전에 명확해진다. 가려움증이 심하며, 고지혈증으로 인한 지방종(xanthoma)이 발생한다. 담즙정체는 학동기에 사라지기도 하지만, 10-50%는 간경변으로 진행하여 간이식이 필요하다.

## 6. 담즙산 합성 장애

선천적인 효소 결핍 때문에 담즙산 합성에 장애가 있어 정상적인 담즙산이 생성되지 못하고 원시적(간독성) 대사물질이 축적되어 담즙정체가 발생한다. 3-oxo- $\Delta$ -steroid 5 $\beta$ -reductase 결핍, 3 $\beta$ -hydroxy-5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase 결핍, oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase 결핍, bile acid transporter 결핍 등이 원인이다. 생화학적 검사에서 혈청과 담즙의 cholic, chenodeoxycholic acid의 현저한 감소가 관찰되며, 확진을 위해 소변에서 증가된 특정 담즙산 농도를 mass spectrometry로 측정한다. 혈청 GGT가 낮은 경우가 있다. 일차 담즙산인 cholic acid를 경구 투여하여 적당한 담도내 담즙산 농도를 유지하여 독성 있는 대사물질의 생성을 억제할 수 있으므로 조기 발견하면 간손상을 되돌릴 수 있다<sup>13)</sup>.

## 대사, 내분비 질환

### 1. citrin 결핍에 의한 신생아 간내 담즙정체(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; NICCD)

*SLC25A13* 유전자의 돌연변이로 인하여 미토콘드리아 용질

운반 단백질인 citrin에 문제가 발생하며 상염색체 열성으로 유전된다. citrin은 미토콘드리아에서 aspartate glutamate 운반체로 malate-aspartate nicotinamide adenine dinucleotide phosphate shuttle의 한 구성요소이다. 임상양상으로 신생아 담즙정체, 성장부진을 보이고 저단백혈증이 관찰된다. 혈청 아미노산 검사에서 citrulline, threonine, methionine, tyrosine, alanine, phenylalanine 등이 상승하며, galactose가 증가하는 것이 특징이다<sup>14)</sup>. 간조직 검사에서 담즙정체와 함께 큰 소포성, 작은 소포성 지방간을 보인다. 12개월 안에 증상이 사라지는데, 증상 있는 기간에 유당이 없는 중쇄 중성지방 함유 분유와 지용성 비타민을 공급하면 된다.

신생아 tandem mass spectrometry를 통해서 NICCD를 선별할 수 있다. 현재까지 NICCD는 주로 일본인에서 보고되었는데, 보인자 유전자 조사를 통한 우리나라 인구에서의 발생률은 5만명에 1명으로 추정된다. 우리나라 담즙정체 영아 3명에서도 NICCD가 진단되고 *SLC25A13* 유전자 검사에서 돌연변이가 발견되었다<sup>15)</sup>.

NICCD 영아는 1세 이후 대부분 건강하게 지내지만, 소수에서 간부전으로 진행된다<sup>16)</sup>. 또한 일부는 20-40대 성인이 되어서 고암모니아 혈증과 함께 지남력 장애, 섬망, 의식저하 같은 신경정신학적 증상을 보이는 성인 발병 citrullinemia 2형(adult-onset type II citrullinemia; CTLN2)이 발병할 가능성이 있다. CTLN2는 NICCD와 마찬가지로 *SLC25A13* 유전자의 돌연변이를 가지며 급격한 사망에 이르는 등 예후가 좋지 않지만 간이식이 효과적인 치료이다.

## 2. 신생아 철분 축적질환

세망내피계(reticuloendothelial system)에는 철분의 축적이 없이, 태아 후기부터 간, 심장, 내분비계에 철분이 침착되는 드문 신생아 질환이다. 사산이 되는 경우가 많고 생존시에도 미숙아, 저출생아가 대부분이며, 혈청 ferritin이 상승하고, 고빌리루빈혈증, 저혈당, 저알부민혈증, 혈액응고장애가 발생한다. 구강점막의 조직검사나 MRI 검사에서 간의 철침착증을 확인하여 진단한다. 신생아 간부전이 발생하여 예후가 나쁘고 간이식이 필요하다. 우리나라에서 보존적 치료로 호전된 증례 보고가 있다<sup>17)</sup>. 신생아 철분 축적질환은 80%의 높은 재발률을 보이는데, 이 질환으로 진단된 영아의 엄마에게 다음 임신 시에 정맥 면역글로블린을 투여하여 신생아의 생존율을 높일 수 있었다.

## 3. 뇌하수체 기능저하증

선천성 뇌하수체 기능저하증은 신생아 담즙정체를 유발할 수 있으며, 반복되는 저혈당이 동반된다<sup>18)</sup>. 갑상선 호르몬과 부신피질 호르몬 치료 후 담즙정체가 호전되는데, 간접 빌리루빈혈증에 관여하는 갑상선 호르몬보다는 부신피질 호르몬이 담즙대사에 영향을 미칠 것으로 추정된다. 선천성 부신피질 과형성증과 연관되어 담즙정체가 발생한 예<sup>19)</sup>는 이를 뒷받침한다.

## 담도 폐쇄

담도 폐쇄의 빈도는 8,000-21,000명에 한 명으로 신생아 담즙 정체의 가장 흔한 원인이다. 황달이 전형적으로 3-6주에 발생하고 드문 태아형의 경우 출생 시부터 나타나며 다른 기형이 잘 동반된다. 대부분에서 염증과 섬유화된 폐색이 진행되는 질환이다. 아직까지 원인이 밝혀지지 않았고, rotavirus, CMV, reovirus 같은 바이러스에 대한 면역 반응이 가능한 병인으로 추정된다<sup>20)</sup>.

간조직 검사에서 문맥 부종, 담관 증식, 담세관내에 담즙의 존재 같은 담관 폐색 양상을 보인다. 진단 검사를 통해 담도 폐쇄를 배제할 수 없으면 수술적 담도조영술을 시행해야 한다. 담도 폐쇄증으로 진단되면 Kasai 수술(hepatopertoenterostomy)을 시행한다.

수술 후 담즙 흐름의 성공은 수술시 연령이 중요하다. 생후 2달 이내 수술하는 것이 담즙 배출이 잘 되어 예후가 좋다. Kasai 수술이 근치적 치료는 아니고 자신의 간을 가진 상태에서 4년 생존율이 40%이므로 대부분에서 간이식이 필요하다. 최근 보고에 의하면 Kasai 수술과 필요시 간이식으로 치료한 4년 생존율이 74-87%이었다<sup>21)</sup>.

## 산발성 신생아 간염(sporadic neonatal hepatitis)

패혈증, 매독, *Listeria* 등의 세균 감염, 거대세포바이러스, herpesvirus 같은 선천성 바이러스 감염이 원인이 된다. 총 정맥 영양(total parenteral nutrition, TPN)과 연관된 담즙정체는 저출생아에서 2주 이상 TPN 하는 경우에 흔하게 발생한다. 호흡곤란, 저산소증, 폐사성 장염, 패혈증, 단장 증후군이 있는 영아에서 잘 발생한다. TPN 관련 담즙정체증도 간경변까지 진행할 수 있으므로 가능한 빨리 소량이라도 장관영양을 공급하고 용액에서 망간, 구리를 줄이거나 제거하도록 한다.

## 치 료

담즙정체가 있는 영아에게는 성장과 발달을 증진시키고 합병증을 줄이는데 노력을 기울여야 한다. 단백-에너지 영양실조로 성장부진이 약 60%에서 발생하고 지방변이 흔하다. 담즙 분비가 감소하여 장내 지방분해, 장쇄 중성지방의 장내 흡수 장애가 발생한다. 따라서 영양권장량의 125% 가량의 칼로리를 공급할 필요가 있다. 체중 미달인 영아에게는 따라잡기를 위한 추가적인 칼로리 공급이 필요하다. 중쇄 중성지방은 장내 흡수전에 담즙염에 의한 용해가 필요 없기 때문에 영아 조제분유의 형태나 oil로 공급해야 한다. 말기 간질환으로 진행하여 간이식을 받는 경우에 영양실조가 없을 때 간이식 결과가 좋다. 영아에서 하루 kg 당 2.0-3.0 g의 단백질이 필요하며 중쇄 중성지방이 포함된 카제인 가수분해 조제분유를 공급한다. 담즙정체 환아는 지용성 비타민

부족이 오기 쉽기 때문에 경구로 지용성 비타민을 공급해야 한다.

담즙정체에 의한 가려움증을 완화하기 위해서 UDCA를 하루 15-30 mg/kg 투여하는데, 친수성 담즙산이고, 담즙 흐름을 자극하고 독성 있는 담즙산을 대체할 수 있으며 BSEP과 MDR의 발현을 증가시킨다. rifampicin은 하루 10 mg/kg 투여하며 가려움증을 호전시키고 간효소치, GGT를 감소시킨다고 보고된다. rifampicin은 *CYP3A* 발현을 자극하여 소수성 담즙산을 수산화시켜서 세포독성을 감소시킨다.

## 결 론

신생아 담즙정체는 더 흔하게 볼 수 있는 모유 황달을 비롯한 간접 고빌리루빈혈증과 혼돈 되기 쉽다. 소아과 의사는 대변 색깔 등의 병력, 신체검진, 직접 빌리루빈 검사를 통해서 담즙정체를 감별해야 한다. 담도폐쇄는 신생아 담즙정체의 가장 흔한 원인이며 복부 초음파, 간생검, 십이지장 삽관 등의 검사를 실시하여 담도폐쇄가 의심되면 수술적 담도조영술을 실시한다. 패혈증, 갈락토오스혈증, 갑상선 기능저하증, 타이로신혈증, 뇌하수체 기능저하증 등 늦게 진단되어 심각한 후유증이 생길 수 있는 질환에 대한 검사를 실시한다. 저단백혈증이 동반되면 혈청 아미노산 분석을 통해 citrin 결핍을 배제한다. Alagille 증후군, ARC 증후군의 임상양상을 가지고 있는지 조사한다. 담즙정체가 진행하면서 혈청 GGT가 정상인 경우는 진행성 가족성 간내 담즙정체를 의심하며, 간조직 전자현미경 검사와 유전자 검사가 도움이 된다. 유전자 검사를 통해 유전성 담즙정체질환을 확진할 수 있지만, 아직까지 연구차원에서 실시된다. 담즙정체의 조기 발견과 단계적인 검사가 담도 폐쇄 뿐 아니라 감염성, 대사성 간질환의 합병증을 치료하고 예방하는데 중요하다.

## References

- Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? Clin Liver Dis 2006;10:27-53.
- Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:115-28.
- Wang JS, Tan N, Dhawan A. Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis. Eur J Pediatr 2006;165:795-801.
- Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Baharloo S, DeYoung JA, Freimer NB, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. Hepatology 1997;26:155-64.
- Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, van Eijk MJ, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis.

- Hepatology 2004;40:27-38.
- 6) Harris MJ, Le Couteur DG, Arias IM. Progressive familial intrahepatic cholestasis: genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:807-17.
  - 7) Kalicinski PJ, Ismail H, Jankowska I, Kaminski A, Pawlowska J, Drewniak T, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:307-11.
  - 8) Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-8.
  - 9) Park JS, Shim JO, Cho SI, Ra EK, Ko JS, Seo JK et al. Bile salt export pump mutation analysis in progressive familial intrahepatic cholestasis. Program and Abstract, the 56<sup>th</sup> Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society: 2006 Oct 20-21: Seoul, Seoul: The Korean Pediatric Society, 2006:215.
  - 10) Lee HS, Kim SY, Baek NS, Ha IS, Seo JK. A case of arthrogryposis, renal dysfunction, cholestasis (ARC) syndrome. *Korean J Pediatr* 1996;39:126-30.
  - 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) Ko JS, Yang HR, Kim KM, Seo JK. *Jagged1* mutation analysis in Alagille syndrome. *Korean J Pediatr* 2006;49:519-22.
  - 13) Setchell KDR, Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis—diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:S17-22.
  - 14) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002;47:333-41.
  - 15) Ko JS, Song JH, Park SS, Seo JK. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency in Korean infants. *J Korean Med Sci*. In press 2007.
  - 16) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007;30:139-44.
  - 17) Park SA, Cho J, Seo JK, Lee OK. Spontaneously resolved neonatal hemochromatosis *J Korean Soc Neonatol* 2005;12: 194-9.
  - 18) Yang HR, Song EG, Kim JE, Jeong SJ, Lee GH, Seo JK et al. Neonatal cholestasis associated with congenital hypopituitarism. *J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;5:199-205.
  - 19) Choi SY, Byun JC, Choi WJ, Kim HS, Kang Y, Hwang JB. A case of neonatal cholestasis associated with congenital adrenal hyperplasia. *J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;8:87-90.
  - 20) Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005;57:87R-94R.
  - 21) Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44:75-84.