

소아 양성 일과성 고인산분해효소혈증의 임상양상 및 자연경과에 대한 고찰

서울대학교 의과대학 소아과학교실

오대성 · 한재준 · 양혜란 · 장주영 · 고재성 · 최정연 · 서정기

Clinical Features and Natural Course of Benign Transient Hyperphosphatasemia in Children

Dae Sung Oh, M.D., Jae Joon Han, M.D., Hye Ran Yang, M.D., Ju Young Chang, M.D.,
Jae Sung Ko, M.D., Jung Yun Choi, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Division of Gastroenterology and Nutrition, Department of Pediatrics,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study was conducted to analyze the clinical manifestation and natural course of benign transient hyperphosphatasemia (BTH) in children.

Methods: A total of 17 children diagnosed with BTH between June 2006 and July 2007, were included in this study. Clinical records and laboratory tests were analyzed retrospectively for all children.

Results: The mean age of the patients was 26.9±13.8 months (range: 9 to 49 months). Nine of the 17 BTH cases (52.9%) occurred in patients that had previously suffered from infectious diseases. While the patients were suffering from BTH, the mean serum level of alkaline phosphatase (ALP) was 2,500.2±1,165.1 U/L, however, these elevated serum ALP levels normalized within 7 weeks of recovery in all cases. In addition, a seasonal peak in the onset of BTH was observed from September to December. Further, the measurement of ALP isoenzymes in 7 of the patients with BTH, revealed a marked elevation of bone fraction.

Conclusion: It is important for pediatricians to understand the clinical manifestation and benign course of BTH to avoid unnecessary diagnostic evaluation in children showing a transient increase in ALP activities. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 10: 173~178)

Key Words: Benign transient hyperphosphatasemia, Alkaline phosphatase (ALP), Children

서 론

접수 : 2007년 7월 31일, 승인 : 2007년 8월 30일
책임저자 : 양혜란, 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미동 300번지
분당서울대병원 소아과
Tel: 031-787-7285, Fax: 031-787-4054
E-mail: hryang@snuh.org

혈장 alkaline phosphatase (ALP)는 아연을 함유하는 당단백질로 주로 뼈, 간, 소장, 대장, 콩팥, 태반에서 기인하는 isoenzyme들의 집합이다.

ALP 상승의 병적인 원인으로서는 간 질환에는 간염, 간경변, 담즙정체증, 간세포암 등이 있고, 골격계 질환으로는 구루병이 가장 흔하며 그 외에도 골연화증, 골다공증, 만성 신부전에 의한 골병증, 일차성 부갑상선항진증, 파제트병(Paget's disease), 중양의 골 전이 등이 있다¹⁾.

이에 비해 혈장 ALP가 간 질환 및 근골격계 질환 등의 뚜렷한 원인 없이 일시적인 상승을 보이는 것을 양성 일과성 고인산분해효소혈증(Benign transient hyperphosphatemia, BTH)라고 하는데, BTH는 생명을 위협하거나 진행하는 질환이 아니며 양성경과를 보이는 것으로 알려져 있으나 지금까지 국내 영아 및 학동전기 소아에서의 연구가 미흡하였기에 저자들은 소아 BTH의 임상적 특징 및 자연경과를 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2006년 6월부터 2007년 7월까지 분당서울대학교병원 소아과를 내원하여 혈청 alkaline phosphatase (ALP)를 측정환 환자 중 혈청 ALP가 정상 상한치의 3배 이상으로 상승하였다가 경과 중에 검사치가 정상이나 정상 상한치의 두 배 이내로 감소한 환아를 대상으로 하였다. 동반된 간 질환이나 골 질환의 병력이 있거나 병력, 진찰소견, 혈액검사 또는 방사선학적 검사상 간 질환 및 골 질환이 의심되는 환아는 연구대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) Benign transient hyperphosphatemia (BTH)의 진단: BTH는 (1) 5세 이하의 소아에서 (2) 증상이 없거나, 연관성 없는 질환(성장부진, 경련, 설사, 구토, 반복성 상기도 감염)이 존재하며 (3) 간 또는 골성 질환의 임상적 또는 생화학적 증거가 없고 (4) 혈장 ALP가 해당 나이의 정상 상한치의 3~50배 이상 증가하며 (5) ALP isoenzyme 분석상 간이나 뼈 분획이 증가하고 (6) 4개월 내에 혈장 ALP가 정상으로 돌아오는 경우로 정의되는 Kraut 등²⁾의 진단 기준에 근거하여 진단하였다.

상기 진단 기준에 합당하며, 병력 청취, 진찰 및 검사상에서 ALP 상승을 유발할 수 있는 기질적 질환이 모

두 배제된 총 17명의 환아를 대상으로 하여 후향적으로 의무기록 검토를 실시하였다. 모든 대상 환아에서 과거 병력 및 현병력, ALP 검사치의 추이 및 정상화 되는 데에 소요된 기간, 임상 경과 등을 조사하였다.

2) 검사 방법: 모든 대상 환아에서 기본검사로써 일반혈액검사와 C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), 혈청 총단백, 알부민, 칼슘, 인, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 총 빌리루빈, γ -glutamyl transferase (γ GT), alkaline phosphatase (ALP), creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH)를 측정하였다.

일부 환아에서 ALP isoenzyme (REP[®] Alkaline Phosphatase-15 Isoenzyme Kit, Helena Laboratories, Beaumont, Texas, USA)을 실시하였다.

골 질환 유무를 배제하기 위하여 대상 환아들에서 두 개골, 손목, 무릎 관절에 대한 방사선 단순 촬영을 실시하였다.

3. 통계학적 분석

통계학적 분석을 위하여 SPSS (version 15.0, Chicago, USA)을 사용하였다. 통계학적 검정방법으로 ALP 검사치가 정상화되는 기간과 다른 인자와의 상관성을 알아보기 위해 spearman 상관분석을 적용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

총 17명의 환아 중 남아가 6명, 여아가 11명이었으며, 연령은 평균 26.9±13.8개월(범위: 9~49개월)이었다. 이 중 3명은 건강 검진상에서 우연히 ALP 상승 소견이 발견된 경우였으며, 나머지 환아들은 급성 장염이 3명, 발열성 질환이 2명에서 있었고, 급성 부비동염을 동반한 급성 중이염, 폐렴, 성장부진, 가와사끼병, 변비, 만성 반복성 복통, 위 및 십이지장궤양, 급성 인두염, 열성경련 등이 각각 1명에서 있었다(Table 1).

2. 혈청 alkaline phosphatase (ALP) 검사치의 추이

대상 환아 17명에서 첫 내원 시 측정된 혈청 ALP는

Table 1. Clinical Features of Children with Benign Transient Hyperphosphatasemia

Cases	Age (Mo)	Sex	Diagnosis	ALP (U/L)	ALP Isoenzyme*	AST (U/L)	ALT (U/L)	Bilirubin [†] (U/L)
1	14	F	Febrile convulsion	4,883	-	24	9	0.4
2	13	F	Failure to thrive	1,210	-	41	19	0.3
3	9	M	Kawasaki disease	4,500	Liver > bone	22	11	0.5
4	19	F	Constipation	1,271	-	30	13	0.2
5	24	F	Pneumonia	2,784	-	38	13	0.3
6	13	M	Routine screen	1,500	Bone	34	16	0.4
7	24	F	Acute gastroenteritis	3,079	Bone > Liver	26	10	0.6
8	29	F	Acute pharyngitis	2,363	-	21	10	0.3
9	48	F	Routine screen	1,402	-	40	21	0.6
10	37	F	Routine screen	2,880	-	27	12	0.5
11	44	M	Acute gastroenteritis	3,849	Bone	24	13	0.4
12	13	F	Febrile disease	1,483	-	31	27	0.4
13	19	F	Acute gastroenteritis	1,195	-	46	24	0.7
14	32	M	Peptic ulcer disease	3,188	Bone	42	26	0.4
15	23	M	Febrile disease	1,990	Bone > Liver	26	12	0.4
16	48	M	Acute otitis media, acute sinusitis	1,836	-	21	13	0.4
17	49	F	Chronic abdominal pain	3,090	Bone	40	19	1.1

*Increased fraction of ALP Isoenzyme, [†]Total bilirubin, ALP: Alkaline phosphatase, AST: aspartate-aminotransferase, ALT: alanine-aminotransferase.

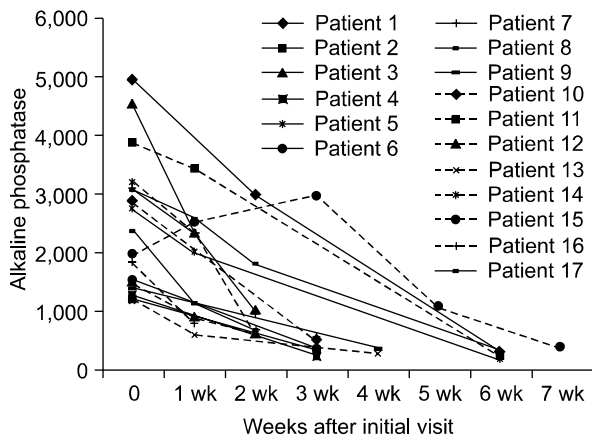


Fig. 1. Follow-up of serum alkaline phosphatase levels in children with benign transient hyperphosphatasemia.

평균 $2,500.2 \pm 1,165.1$ U/L이었고, 최대값은 4,883 U/L였다. 첫 진단 후 3주 후에 최고치에 도달한 환자 15를 제외한 모든 환자가 첫 진단 당시 혈청 ALP가 최고치였으며 이후 점차 감소하는 경과를 보였다(Fig. 1).

모든 환자에서 7주 이내에 혈청 ALP가 정상화되거나 또는 정상 상한치의 두 배 이내로 감소하였으며,

ALP 정상화까지는 평균 3.7 ± 1.8 주가 소요되었다.

처음 ALP 검사치의 상승 정도와 ALP가 정상화되기까지의 기간 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다($p=0.65$). 또한 ALP 최고치와 정상화되기까지의 기간 사이에도 유의한 관련성은 없었고($p=0.49$), 환자들의 나이와 ALP 검사치가 정상화되기까지의 기간 사이에도 유의한 관련성은 없었다($p=0.55$).

3. ALP isoenzyme의 분석

총 7명의 환자에서 ALP isoenzyme 검사가 시행되었는데, 모든 환자에서 골분획의 증가가 관찰되었다. 이 중 4명은 골 분획이 100% 증가되어 있었고, 3명은 간 분획과 골 분획이 모두 상승하였는데, 그 중 2명은 골 분획 우위였고 다른 1명은 간 분획 우위의 증가 소견을 보였다. 간 분획만 증가된 환자는 없었다.

4. BTH 발생의 연중 분포

2006년 6월부터 2007년 5월까지 1년 간 BTH로 처음 진단받은 환자 14명 중 9명(64.3%)이 9월에서 12월 사이에 분포하였다(Fig. 2).

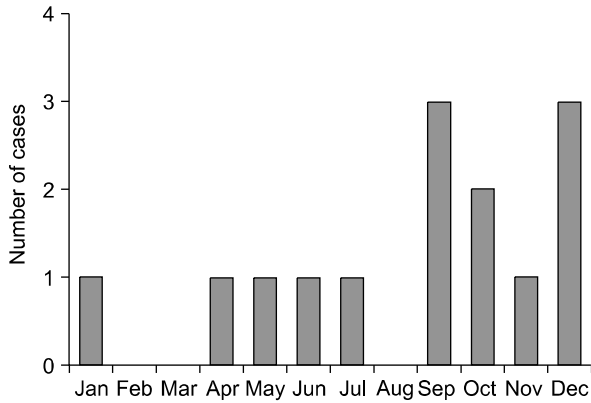


Fig. 2. Seasonal variation of benign transient hyperphosphatasemia.

고찰

Alkaline phosphatase (ALP)는 monophosphate ester를 가수분해하는 효소이다. ALP는 4개의 isoenzyme으로 구성되어 있으며, 간, 뼈, 신장에서 발견되는 조직 비특이형, 태반형, 장관계형, 그리고 태반 유사형 혹은 생식 세포형으로 분류된다. ALP isoenzyme들의 유전자는 조직 비특이성의 경우 1번 염색체의 단완에 위치해 있고 나머지 3개의 isoenzymes의 유전자는 2번 염색체 장완에 군집을 이루고 있다¹⁾.

혈장 내 ALP는 나이에 따라 변화하는데 생후 첫 3개월간은 약간의 상승을 보인다. 이후 사춘기에는 정상치의 2~3배까지 상승하게 되고 1~2년간은 성인 정상치 이상으로 유지된다. 이 시기의 ALP 상승은 사춘기 시기의 뼈의 급성장과 연관되어 있으며 임신 시기에도 ALP가 상승하여 정상치의 2~3배까지 상승하게 되는데 이는 태아와 태반에서의 ALP 생성이 증가하기 때문인 것으로 여겨지고 있다.

ALP 상승의 병적인 원인으로는 간과 골격계의 질환이 가장 흔하며 기타 질환으로는 폐나 신장의 경색증, 급성 췌장염 등이 있다¹⁾.

이러한 간이나 골성 질환의 증거가 없는 어린 소아에서 혈장 ALP의 일시적이지만 의미 있는 상승이 있는 경우를 양성 일과성 고인산분해효소혈증 (Benign transient hyperphosphatasemia, BTH)이라고 하는데, BTH의 원인은 아직 명확하지 않다.

여러 가지 질환들이 BTH에 선행하는 것으로 보고되고 있으나 그 중 감염성 질환과의 연관성이 비교적 흔하게 보고되고 있다^{3~6)}. Suzuki 등⁴⁾은 50명의 BTH 환아에 대한 연구에서 모세기관지염, 폐렴, 설사가 가장 흔하였고, 환아들의 바이러스 항체검사서 enterovirus군이 많이 발견되었다고 보고 한 바 있다. 또한 급성 후두 기관 기관지염³⁾이나 Respiratory syncytial virus⁵⁾ 감염과의 연관성도 보고된 바 있다.

그 밖에 BTH는 신경계 질환, 선천성 기형, 선천성 대사질환, 빈혈, 악성 종양 등에서도 발병이 보고된 바 있으며⁷⁾, 간이식 및 신이식 후의 발병도 보고되고 있다^{8,9)}. 이러한 질환들과 연관되어 발병한 BTH의 경과를 악성 종양 또는 장기 이식 받은 경험이 없는 소아들에서 발병한 BTH와 거의 비슷한 임상양상과 경과를 보이는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 전체 대상 환아 17명 중 9명(52.9%)이 감염성 질환(급성 장염, 발열성 질환, 폐렴, 급성 부비동염을 동반한 급성 중이염, 급성 인두염, 열성경련)에 수반된 것으로 나타나 기존 보고에서 언급된 바와 같이 감염성 질환이 BTH의 원인이 될 수 있음을 뒷받침한다고 하겠다.

또한 기존 논문들에서 BTH가 계절적으로 유행한다는 사실(9월부터 11월 또는 12월까지)이 보고된 바 있는데^{7,10)}, 이 역시 BTH가 감염성 질환과의 관련이 있을 수 있음을 시사하는 소견이라 할 수 있다. 본 연구에서도 BTH는 주로 9월부터 12월 사이에 상대적으로 높은 빈도로 발병하여 기존 논문에서의 보고와 일치하였다.

BTH에서 ALP 활성도는 대개 4개월 내에 정상화 되는 것으로 알려져 있는데 본 연구에서는 7주 이내에 정상화되는 것으로 나타나 기존 보고들과 큰 차이는 없었다^{8,11)}. 본 연구의 대상 환아 중 가장 긴 임상경과를 보인 환아 5의 경우 ALP 검사치가 지속적으로 상승하는 소견을 보여 뼈 스캔을 실시하였으나 이상 소견을 보이지 않았고, 이후 이 환자의 혈청 ALP는 처음 상승 시점에서 3주를 정점으로 감소하기 시작하여 7주 만에 정상화되었으며 다른 질환이 발견되지 않았다. 따라서 최초 2~3회의 검사에서 뚜렷한 상승이 보이지 않는다면 비용효과를 고려하여 1개월 간격으로 검사를 시행하여도 충분한 경과 관찰이 가능할 것으로 판단된다. 반면, ALP 활성도의 상승이 장기간 지속되는 환아의 경우에

는 추가적인 검사가 요구되므로 향후 이에 대한 적절한 진단 및 치료 지침의 개발이 필요할 것이다.

ALP isoenzyme 검사는 BTH 환자에서 상승된 ALP의 원인을 알아보기 위해 시행될 수 있으며 이에 대해 간 분획만이 증가하였다는 보고도 있었으나¹¹⁾, 대부분은 간 분획과 골 분획이 모두 증가하였음을 보고하고 있다^{10,12,13)}. 본 연구에서는 ALP isoenzyme을 시행한 7명 중 3명에서 간 분획과 골 분획 모두의 상승소견을 보였으나 나머지 4명에서는 골 분획만의 상승으로 나타나 기존 보고들과 다소 차이를 보였기에 이에 대해 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

ALP isoenzyme 검사로서 cellulose acetate membrane (Helena Laboratory, Urawa, Japan) 방법을 사용하면 BTH-specific ALP isoform band를 확인함으로써 BTH를 빠르게 진단할 수 있다고 보고된 바가 있으나^{4,14)}, 본 연구에서 적용한 ALP isoenzyme 검사법은 agarose gel membrane을 사용하는 방법이어서 BTH-specific ALP isoform band를 확인하지 못한 한계가 있었기에 향후 BTH가 의심되는 환자에서 cellulose acetate membrane을 사용한 ALP isoenzyme 검사법을 적용함으로써 BTH-specific ALP isoform의 진단적 효용성을 평가할 필요가 있을 것이다.

간 질환이나 골 질환 없이 ALP만 뚜렷한 상승을 보이는 소아의 경우 BTH를 고려할 필요가 있으며, 이런 경우 대부분 성장이나 골격계 이상 소견을 보이지 않으므로 ALP 상승의 원인 질환을 찾기 위한 과도한 검사를 시행하기보다는 반복적인 혈액 검사를 통해 혈청 ALP치를 확인하며 경과 관찰을 하는 것이 권장된다고 하겠다.

본 연구에서 한국인 소아에서 BTH의 임상양상 및 자연경과를 살펴본 결과, BTH로 진단된 환자들은 모두가 영유아 시기에 해당하였으며, 임상적으로 상당수가 감염성 질환에 이환되어 있었고, 계절적으로는 9월에서 12월 사이에 호발하였고, ALP isoenzyme은 주로 골 분획의 증가 또는 골 분획과 간 분획 모두의 증가 소견을 보였으며, 대부분의 환자에서 7주 이내에 혈청 ALP치가 정상화되는 자연경과를 보였다.

이와 같이 ALP 상승을 보인 환자들에서 BTH의 임상적 특징을 파악하고 자연경과를 이해하는 것은 향후 ALP의 급격한 상승 소견을 보이는 한국인 소아 환자의

진단에 있어 불필요한 검사를 피하고 예후를 예측하는데 있어 도움이 될 것으로 여겨진다.

요 약

목 적: 한국인 소아에서 양성 일과성 고인산분해효소혈증(Benign transient hyperphosphatasemia, BTH)의 임상적 특징 및 자연 경과를 살펴보고자 하였다.

방 법: 2006년 6월부터 2007년 7월까지 분당서울대학교병원 소아과를 내원한 환자 중 Kraut 등의 진단기준에 따라 BTH로 진단된 17명의 의무기록과 검사결과를 후향적으로 분석하였다.

결 과: 총 17명의 환자 중 남아가 6명, 여아가 11명이었으며, 연령은 평균 26.9±13.8개월(범위: 9~49개월)이었다. 동반된 질환으로는 감염성 질환이 52.9%로 가장 많았고, 계절적으로 9월에서 12월 사이에 더 높은 발생률을 보였다. 첫 내원 시 측정된 혈청 ALP는 평균 2500.2±1165.1 U/L이었고, 모든 환자에서 7주 내에 혈청 ALP가 정상 또는 정상 상한치의 두 배 이내로 감소하였다. ALP isoenzyme 검사를 시행한 7명의 환자 중 3명에서 간 분획과 골 분획의 증가가 있었고, 4명은 골 분획의 증가만을 보였다.

결 론: 한국인 소아에서 BTH의 임상적 특징 및 경과를 이해함으로써 ALP 상승 소견을 보이는 영유아에서 불필요한 진단적 검사들을 지양하며 임상 경과의 관찰을 통해 ALP 활성도의 정상화 여부를 확인하도록 하여야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Wolf PL. The significance of transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood to the clinician and clinical pathologist. Arch Pathol Lab Med 1995;119:774-5.
- 2) Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. Am J Dis Child 1985;139:736-40.
- 3) Eboriadou M, Skouli G, Panagopoulou P, Haidopoulou K, Makedou A, Varlamis G. Acute laryngotracheobronchitis and associated transient hyperphosphatasemia: a new case of transient hyperphosphatasemia in early childhood. J

- Paediatr Child Health 2006;42:149-50.
- 4) Suzuki M, Okazaki T, Nagai T, Toro K, Setonyi P. Viral infection of infants and children with benign transient hyperphosphatasemia. FEMS Immunol Med Microbiol 2002;33:215-8.
 - 5) Goto M. Is respiratory syncytial virus one of the causative agents for transient hyperphosphatasemia? Rinsho Byori 2002;50:1146-9.
 - 6) Stein P, Rosalki SB, Foo AY, Hjelm M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: clinical and biochemical features of 21 cases and literature review. Clin Chem 1987;33:313-8.
 - 7) Behulova D, Bzduch V, Holesova D, Vasilenkova A, Ponec J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. Clin Chem 2000;46:1868-9.
 - 8) Arikan C, Arslan MT, Kilic M, Aydogdu S. Transient hyperphosphatasemia after pediatric liver transplantation. Pediatr Int 2006;48:390-2.
 - 9) Ranchin B, Villard F, Andre JL, Canterino I, Said MH, Boisson RC, et al. Transient hyperphosphatasemia after organ transplantation in children. Pediatr Transplant 2002; 6:308-12.
 - 10) Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. Clin Chem 1988; 34:335-40.
 - 11) Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. South Med J 2000;93:1162-4.
 - 12) Choi MH LS, Chung HS. A study of transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. Korean J Clin Pathol 1996;16:888-96.
 - 13) Oh JG, Choi DH, Oh KE, Cho MK, Sohn C. 6 cases of transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood. J Korean Pediatr Soc 2000;43: 105-10.
 - 14) Okazaki T, Suzuki M, Nagai T. Recognition of benign transient hyperphosphatasemia. South Med J 2003;96: 108-9.
-