

영유아에서 담즙정체성 황달의 진단과 치료

한림대학교 의과대학 소아과학교실

이 성 수

Diagnosis of Cholestatic Jaundice in Neonates and Infants

Sung Soo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Hallym University, Kangwon, Korea

Jaundice is common in breast-fed infants. Any infant noted to be jaundiced at 2 weeks of age need to be evaluated for cholestasis with measurement of total and direct serum bilirubin. The most common causes of cholestatic jaundice in infants are biliary atresia and neonatal hepatitis. Genetic causes of the neonatal hepatitis syndrome are increasingly recognized and idiopathic neonatal hepatitis is decreasing. Cholestasis should be investigated using a structured protocol. Early detection and timely, accurate diagnosis is important for successful treatment and a favorable prognosis. In particular, a Kasai portoenterostomy for biliary atresia has the best outcome if performed before the infant is 8 weeks of age. The management of cholestasis is mainly supportive, including nutritional support and alleviation of symptoms to improve the quality of life. Specific treatments are available for some causes of neonatal hepatitis syndrome and should be started as soon as possible. For decompensated liver disease, liver transplantation yields a better outcome. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 2): 35~43]

Key Words: Cholestasis, Infant, Neonatal hepatitis syndrome

서 론

황달이란 혈중 빌리루빈의 증가로 인해 공막과 피부, 점막이 노랗게 변색되는 것을 말한다. 혈청 총빌리루빈은 간접(비포합) 빌리루빈과 직접(포합) 빌리루빈으로 이루어지며, 어느 쪽이 상승하더라도 황달이 나타날 수 있다. 대개 유소아에서는 혈청 총빌리루빈이 2~3 mg/dL에 이르면 황달이 나타나지만 신생아 및 영아는 4~5 mg/dL에 이르러야 감별할 수 있다.

황달은 생후 1~2주까지는 신생아에서 흔한 소견이

다. 이는 대부분 간접 빌리루빈의 증가로 인한 생리적 황달이나 모유 황달이며, 생후 4주에 모유수유아의 약 9%에서 황달을 보인다¹⁾.

총빌리루빈이 5.0 mg/dL 미만이고 직접 빌리루빈이 1.0 mg/dL 이상이거나, 총빌리루빈이 5.0 mg/dL 이상이고 직접 빌리루빈이 20% 이상이면 담즙정체(cholestasis)로 인한 직접 빌리루빈혈증을 의미한다. 이는 간 실질 세포 손상이나 담도계의 질환으로 인한 빌리루빈의 배출 감소에 의해 발생하며, 폐색, 패혈증, 독소, 염증, 유전성 혹은 대사성 질환 등이 원인이 된다. 담즙정체성 황달은 간접 빌리루빈혈증과는 달리 언제나 병적

소견이므로 즉각적 진단이 필요하며^{2,3)}, 특히 담도폐쇄 (biliary atresia)의 경우 수술 시기를 놓치면 간부전으로 진행되게 되므로 조기 진단이 매우 중요하다.

담즙 정체는 영아 2,500명당 1명꼴로 발생하며, 대부분의 원인은 담도 폐쇄와 신생아 간염 증후군이다. 신생아 간염 증후군은 바이러스성, 대사성 및 유전성, 그리고 특발성 신생아 간염을 모두 포함하는 간내 담즙정체 질환군을 의미한다. 예전에는 특발성 신생아 간염이 신생아 및 영아 담즙정체의 약 65%를 차지하였지만 최근 분자 유전학의 발전으로 영아 담즙정체의 원인들이

많이 밝혀지면서 약 15% 정도로 감소되었다. 담도 폐쇄는 약 25%로서 단일 질환으로는 가장 많은 빈도를 보이며⁴⁾, 진행성 간내 담도 정체증, Alagille 증후군 등 간내 담즙정체 증후군들(ntrahepatic cholestasis syndromes) 20%, 담즙산 합성 장애 2~5%, α -1-antitrypsin 부족증 7~10%, 바이러스성 간질환이 약 5%, 타이로신 혈증, 갈락토오스혈증 등 대사질환이 1%, 갑상선 기능 저하증 등 내분비질환이 약 1%로 나타난다(Table 1). 그 외에도 총담관의 담석이나 총담관낭, 미숙아에서의 정맥영양 연관 담즙정체 등의 원인이 있다⁵⁾.

Table 1. Most Likely Causes of Cholestasis in the Younger-than 2-month-old Infant

Obstructive cholestasis
A. Biliary atresia
B. Choledochal cyst
Gallstones or biliary sludge
Alagille syndrome
Inspissated bile
Cystic fibrosis
Neonatal sclerosing cholangitis
Congenital hepatic fibrosis/Caroli's disease
Intrahepatic cholestasis
A. Disorders of membrane transport and secretion
1. Disorders of canalicular secretion
a. Bile acid transport-BSEP deficiency
i. Persistent, progressive (PFIC type 2)
ii. Recurrent, benign (BRIC type 2)
b. Phospholipid transport-MDR3 deficiency (PFIC type 3)
c. ion transport-cystic fibrosis (CFTR)
2. Complex/multi-organ disorders
a. FIC deficiency
i. Persistent, progressive (PFIC type 1, Byler disease)
ii. Recurrent, benign (BRIC type 1)
b. Neonatal sclerosing cholangitis (CLDN1)
c. Arthrobryopsis-renal dysfunction-cholestasis syndrome (VPS33B)
B. Disorders of bile acid biosynthesis and conjugation
1. 3-oxo-4-steroid 5 β -reductase deficiency
2. 3 β -hydroxy-5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency
3. Oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency
4. BAAT deficiency (familial hypercholanemia)
C. Disorders of embryogenesis
1. Alagille syndrome (syndromic bile duct paucity)
2. Ductal plate malformation (ARPKD, ADPLD, Caroli disease)
D. Unclassified (idiopathic "neonatal hepatitis")-mechanism unknown

Adapted From Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology* 2005;42:222-235.

담즙 정체성 황달의 진단(Table 2)

1. 병력과 신체 검진

황달을 보이는 환아에서 진단적 접근의 첫 단계는 간접 빌리루빈혈증과 직접 빌리루빈혈증의 감별이다. 직접 빌리루빈혈증을 보이는 경우 즉각적인 감별 진단이 필요한데, 패혈증이나 내분비질환(갑상선 기능 저하증, 뇌하수체 기능 저하증), 대사 질환(갈락토오스혈증, 타이로신혈증) 및 유전 질환(α 1-antitrypsin 부족증, 낭성 섬유증) 등 특수한 치료가 필요한 질환을 진단하고 조기에 치료를 시행하여 합병증을 예방하여야 한다. 또한 간의 담도 폐쇄와 신생아 간염 증후군을 감별하여 담도 폐쇄를 조기에 수술하는 것이 중요하다.

담즙 정체는 특별한 선별 검사가 없고 모유 황달은 2주 이상 지속되는 경우도 많으므로, 일차진료에서 담즙 정체를 의심할 수 있는 의사의 역할이 매우 중요하다.

환아가 보채며 잘 먹지 않고 급성 병색을 보이는 경우 패혈증이나 요로감염 등의 세균성 감염, 선천성 바이러스 감염이나 갈락토오스혈증, 갑상선 기능저하증 등 내

분비 질환을 의심하여 배양검사와 TORCH, 신생아 대사이상 검사의 확인 등 적절한 검사와 즉각적 치료가 필요하다. 척추의 기형이나 후태생환(posterior embryotoxon), 말초 폐동맥 협착에 의한 심잡음이 들릴 경우 Alagille 증후군을 의심해야 한다. 신생아에서는 간이 축진될 수 있지만 비장 비대는 비정상적인 소견으로 문맥압 항진이나 감염 등으로 인한 전신 질환을 의미한다. 외관상 신체 이형(dysmorphia)을 보일 경우 유전 질환을 시사한다. 그러나 많은 담즙정체 환아들이 질병 초기에 건강해 보이고 체중 및 발달도 정상이라는 점에 유의해야 한다.

The Cholestasis Guideline Committee는 생후 2주에 황달을 보이는 신생아의 경우 혈청 총빌리루빈과 직접 빌리루빈을 검사할 것을 권유하고 있다. 단 진한 소변(dark urine)이나 회백색의 무담즙변(acholic stool) 등의 병력이 없고 건강한 모유수유아의 경우 생후 3주에 재방문하도록 하고, 그때까지 황달이 지속될 경우 총/직접 빌리루빈을 검사하도록 권고하고 있다⁶⁾. 한편 미국 소아과학회에서는 황달과 함께 무담즙변이나 진한 소변이 동반될 경우, 혹은 생후 3주 이상 황달이 지속될 경우 직접 빌리루빈혈증에 대한 검사를 시행하고, 갑상

Table 2. Staged Evaluation of Neonatal Cholestasis

Differentiate cholestasis from physiologic breast milk jaundice and determine severity of disease
Clinical evaluation (history, physical examination, stool color)
Fractionated serum bilirubin (+ serum bile acids)
Tests of hepatocellular and biliary disease (ALT, AST, alkaline phosphatase, GGT)
Tests of hepatic function (serum albumin, prothrombin time, blood glucose, ammonia)
Exclude treatable and other specific disorders
Bacterial cultures (blood, urine)
VDRL test and viral serology as indicated (think HSV)
α 1-Antitrypsin phenotype
T4 and TSH (rule out hypothyroidism)
Metabolic screen: urine-reducing substances, urine bile acids, serum amino acids, ferritin, urine organic acids
Sweat chloride/mutation analysis
Differentiate extrahepatic biliary obstruction from intrahepatic disorders
Ultrasonography
Hepatobiliary scintigraphy
Liver biopsy

ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, GGT: γ -glutamyl transpeptidase, HSV: herpes simplex virus, T4: thyroxine, TSH: thyroid stimulating hormone, VDRL: Venereal Disease Research Laboratory
 Adapted from McLin WA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, Pediatric gastrointestinal disease. 4th ed. BC Decker Inc, 2004:1079-93

선 저하증과 갈락토오스혈증에 대한 선별 검사를 확인하도록 권고하고 있다⁷⁾.

그러나 생후 2주 이내의 보이는 신생아라 하더라도 황달과 함께 진한 소변이나 무담즙변, 간비대를 보이는 경우에는 포합성 빌리루빈혈증에 의한 담즙정체를 의심하여 검사를 시행해야 한다.

지속적인 무담즙변은 담도 폐쇄에 대한 특이도가 높아 간외 담도 폐쇄와 간내 담도 정체증을 감별하는 데 있어서 도움이 되는 소견이기는 하지만 진단에 결정적이지는 않다. 담도 폐쇄의 초기에는 대변 색이 정상일 수 있고, 심한 간내 담도 정체증에서도 무담즙변이 동반될 수 있다⁸⁾.

2. 생화학적 검사

담즙정체성 황달에 있어 생화학적 검사는 진단에 결정적이지 못하므로 임상 증상에 기초하여 감별 진단을 시행해야 한다. 갈락토오스가 포함되지 않은 분유를 먹는 신생아는 갈락토오스 혈증이 있다 하더라도 검사에서는 음성을 보일 수 있고, 중증 간질환이 있을 경우 대사성 질환이 없어도 혈청 메티오닌과 타이로신의 상승을 보일 수 있다. α 1-antitrysin 부족증의 경우 이형접합체 환자는 급성 염증시에 α 1-antitrysin 수치가 상승할 수도 있고, 정상 신생아에서는 반대로 낮게 측정될 수 있으므로 환자의 병력과 증상에 기초해서 검사 결과를 해석하는 것이 중요하다.

GGT는 담도 상피세포에 존재하는 효소로서 대부분의 담즙정체성 질환에서 상승하지만, 진행성 가족성 간내 담도정체증과 담즙산 합성 장애에서는 정상 수치를 보인다. GGT는 정상 신생아에서 높은 수치를 보이며 생후 1개월까지 감소되는 특징이 있으므로 해석에 주의를 요한다. 담즙산 수치는 대부분의 담즙정체증에서 상승되어 있으며, 포합 빌리루빈 혈증에 동반된 담즙산 수치 저하는 담즙산 합성 장애를 의미한다.

북미 소아소화기영양학회에서는 간의 합성 및 대사능력의 평가를 위해 혈액응고 검사와 당 및 암모니아 수치를 검사하도록 권고하고 있다.

3. 복부 초음파 검사

4시간의 금식 후에 시행하며, 담도 폐쇄나 총담관낭(choledochal cyst) 등의 구조적 이상을 발견할 수 있다.

담낭이 작거나 보이지 않으면 담도 폐쇄를 의심할 수 있지만 결정적이진 않으며, 반대로 정상 담낭이 보여도 담도 폐쇄를 완전히 배제할 수는 없다. 최근에는 간문 주변에서 원추형 혹은 띠모양으로 고에코 음영을 보이는 'triangular cord sign'이 담도 폐쇄의 진단에 특이도가 높다고 알려져 있다.

4. 간담도 스캔(Hepatobiliary scintigraphy)

방사성 동위원소가 간에 섭취된 후 장으로 배출되지 않는 소견을 보일 경우 담도 폐쇄를 의심하며, 담즙 배출이 있을 경우 담도 폐쇄를 배제할 수 있다. 그러나 중증 신생아 감염의 경우 소장으로의 담즙배출이 나타나지 않을 수 있기 때문에 특이도는 60% 정도이다. 경구 phenobarbital을 투여하면 담도 배설이 증가되어 진단율을 높일 수 있다.

5. 십이지장액 채취

경장영액 튜브를 X선 투시하에 십이지장 하행각까지 삽입하고 자연적으로 유출되는 십이지장액을 채취하여 색깔과 빌리루빈 유무 등을 조사한다. 명료하지 않은 경우 튜브를 24시간 유지하여 반복적으로 검사한다. 십이지장액에서 담즙색소가 없고 빌리루빈이 검출되지 않을 경우 담도 폐쇄를 의심하며, 빌리루빈 검출 시에는 담도 폐쇄를 배제한다.

6. 역행적 담체관조영술(ERCP) 혹은 MR 담체관조영술(MRCP)

ERCP는 담도 폐쇄의 진단에 특이도가 높은 검사이며 담석의 진단에도 유용하지만 어린 영유아에서는 시술자의 숙련도가 매우 중요하다는 단점이 있다. Cholestasis Guideline Committee는 담즙정체 환자의 진단에서 ERCP보다 간조직검사를 더 추천하고 있으며, 수술적 담도조영술이 필요한 경우 대체 수단으로 사용될 수 있다고 하였다. 최근에는 기술의 발달로 MRCP가 ERCP 대신 점차 각광을 받고 있으나 아직 진단 지침에는 포함되어 있지 않다.

7. 간조직검사

영유아 황달의 진단에서 가장 중요한 검사로, 특히 담도 폐쇄의 경우 진단의 정확도가 90% 이상으로 매우

높다. 담도 폐쇄에서는 담도의 증식, 담즙의 전색(plugging)과 문맥 섬유화를 보인다. 특발성 신생아 간염에서는 소엽의 혼란과 간세포의 풍선 확장(ballooning), 거대세포 변이(giant cell transformation)를 보이지만, 이는 비특이적인 소견이다.

간외 담도 정체

1. 담도 폐쇄(Biliary atresia)

담도 폐쇄(Biliary atresia)는 신생아 10,000~15,000명 중 1명에서 발생하여 신생아 및 영아의 지속적 담즙 정체를 일으키는 질환 중 가장 빈도가 높고, 소아기 간이식의 40~50%를 차지하는 중요한 질환이다. 담도계의 염증이 계속 진행되어 생후 몇 주 이내에 간외 담도의 완전 폐쇄를 일으키고, 담즙 흐름을 막아 간내 담도계의 증식, 만성 담즙 정체와 간세포 손상을 일으킨다. 담도 폐쇄는 수술을 언제 시행하느냐가 예후에 결정적으로 중요하며, 적절한 시기에 수술적 치료를 시행하지 못하면 간부전으로 신속히 진행된다⁸⁾.

담도폐쇄는 배아/태아형(embryonic/fetal form)과 주산기/후천형(perinatal/acquired form)으로 나뉜다. 태아형은 전체의 약 20%로서 증상 발현이 빠르고 황달이 호전되는 시기가 없으며, 심기형과 장 이상 회전, 복부 역위(abdominal situs inversus)와 비장의 기형(polysplenia, asplenia) 등 다른 간외 기형이나 증후군의 양상이 동반되는 경우가 많다. 반면 후천형은 80%를 차지하며 다른 선천성 기형 없이 만삭에 태어난 정상 체중의 건강한 영아에서 나타나고 질병이 진행되면서 점차 황달이 발생한다⁹⁾. 두 가지 모두 담즙 정체성 간질환의 주 증상인 황달과 간비대, 무담즙변을 보이며, 질병이 진행되면서 점차 다른 간기능 저하로 인한 증상들이 나타난다. 문맥압의 항진과 간 섬유화가 진행되면서 비종대가 진행되고, 응고 기능 저하로 두개내 출혈을 보일 수 있다. 장 이상 회전 및 심장 기능의 악화로 잘 먹지 못하고 반복적 구토를 보일 수 있다. 간기능이 저하되면서 복수 및 세균성 복막염, 문맥 혈전증으로 인한 문맥 순환 폐쇄를 일으킬 수 있다.

1959년 Dr. Morio Kasai가 Kasai protoenterostomy를 도입하기 전까지 담도폐쇄는 치명적인 질환이었다. 이는 생후 60일 전에 시행될 경우 담즙의 흐름을 80%까

지 원활하게 할 수 있는 시술로, 성공률은 시술시 영아의 나이에 반비례하여 생후 60~90일에 시행될 경우 45%, 생후 90~120일에 시행될 경우 10%까지 떨어지게 되므로 조기 진단이 결정적으로 중요하다. 전체 환자의 1/3은 생후 첫해에 간이식을 받게 되며, 1/3은 십대에, 나머지 1/3은 어른이 될 때까지 간기능이 유지된다^{8,10)}. Kasai 수술을 받은 경우에도 약 50%에서 이후에 간이식을 받게 된다.

신생아 간염 증후군 (Neonatal hepatitis syndrome)

신생아 간염 증후군(Neonatal hepatitis syndrome)은 감염, 구조적 이상, 대사 질환, 유전 질환, 종양 및 혈관 기형 등 여러 원인에 의한 신생아 간염의 통칭으로 간내 담즙정체(intrahepatic cholestasis)를 의미한다. 이중 약 1/3은 원인이 밝혀지지 않는 특발성 신생아 간염으로 분류되며, 이전에는 Alagille 증후군과 진행성 가족성 간내 담즙정체 등도 여기에 포함되었지만 분자 유전학의 발달로 인해 기전이 밝혀진 질환들이며⁶⁾, 향후 특발성 신생아 간염의 다른 원인들도 더 발견될 것으로 생각된다.

1. 특발성 신생아 간염

특발성 신생아 간염은 산발적으로 발생하는 경우와 가족성으로 발생하는 경우로 나눌 수 있다. 산발적 발생의 경우 대부분 바이러스 감염이 원인이 되며, 태아의 부정맥이나 주산기 저산소증(asphyxia)과 독성 자극(toxic insult) 등으로 인해 일시적으로 담즙 정체와 간비대를 유발하는 경우에도 발생할 수 있다¹¹⁾. 가족성 신생아 간염의 경우 유전적 혹은 대사성 원인이 작용하는 경우가 많을 것으로 추측되며, 향후 확실한 기전이 밝혀지면 특발성 신생아 간염의 범주에서 벗어날 것이라 생각된다. 환자의 1/3에서 체중이 잘 늘지 않는 등 만성 질환자의 증상을 보인다. 대개 대변색은 정상이지만 담즙정체가 심해질 경우 무담즙변을 보일 수도 있다. 간종대와 비종대가 동반되며, aminotransferase는 2~10배 정도 상승하고 alkaline phosphatase와 GGT 상승 정도는 다양하다. 혈청 담즙산 농도는 많이 상승되어 있다. 조직검사에서 거대세포 변이와 간염 조직의 골수의 조혈

을 보이지만 이는 비특이적 소견일 수 있다.

치료는 대부분 보존적으로 영양 공급, 비타민 보충과 담즙 정체에 대한 치료이다. 산발적 신생아 간염의 경우 가족성의 경우보다 예후가 더 좋아 90% 이상에서 1년 이내에 호전되며, 지속적인 심한 황달, 무담즙변, 가족성, 지속적 간비대와 조직검사에서 심한 염증을 보이는 경우는 예후가 나쁘다.

2. 감염성 신생아 간염

선천성 바이러스 감염(TORCH; Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex)은 조산 및 자궁 내 성장장애와 간 및 비비대와 황달, 폐렴 및 간질성 폐렴, 점상출혈과 자반증 등 여러 가지 임상 증상을 동반한다. Herpes simplex virus (HSV)는 다기관 장애와 함께 간부전을 초래할 수 있는 중요한 원인이다. 거대 세포바이러스(CMV)는 선천성 감염 중 가장 많은 원인을 차지하지만 대개 경미한 간염을 유발하며 간부전까지 초래하는 경우는 드물다. TORCH 선별검사의 경우 진단적 가치가 낮으므로, 임상 증상에 기초하여 의심되는 원인균이나 바이러스에 대한 배양검사 및 PCR 등 정밀검사를 시행해야 한다. 그 외에도 출생 14일 이내 산모의 감염으로 인한 선천성 수두 및 매독에서도 신생아 간염이 발생할 수 있다. 소아와는 달리 A, B, C형 간염은 대개 신생아에서 황달을 일으키지는 않는다¹²⁾. 세균성 감염에 의한 패혈증과 요로감염 및 리스테리아 감염도 신생아 간염의 원인이 된다.

3. 유전성 간내 담즙정체

1) Alagille 증후군: Alagille 증후군은 상염색체 우성에 의한 담도 부족증(bile duct paucity)으로, 약 100,000명 중 1명의 빈도로 나타나며 유전적 원인에 의한 담즙 정체 중 가장 흔한 질환이다. 이는 담도 결핍과 함께 특징적 얼굴 모양과 기타 장기의 이상을 동반하는 증후군으로서, 환자의 60~70%에서 20번 염색체 12p에 존재하는 *Jagged1* (JAG1) 유전자의 이상이 발견된다¹³⁾.

Alagille 증후군의 주요 증후는 만성 담즙 정체, 특징적인 얼굴 모양, 심혈관계 이상(말초 폐동맥 협착), 척추 이상(나비 모양의 척추), 눈의 이상의 5개 항목이다. Alagille 등은 담즙정체와 함께 4가지 특징 중 2가지가 동반되었을 때 진단을 내리도록 권고하였다¹⁴⁾. 임상 양

상의 빈도를 보면 담즙정체는 96%에서 나타나며 담도 결핍은 85%, 말초 폐동맥 협착에 의한 심잡음 97%, 척추 기형(나비 모양의 척추) 51%, 특징적 얼굴형(넓게 돌출된 이마와 움푹 들어간 눈, 양안격리, 작고 뾰족한 턱, 낮은 콧잔등) 96%, 후태상환(posterior embryotoxon) 78%, 신장 기형은 40%에서 동반되며¹⁵⁾, 그 외에도 성장 장애, 경도 내지 중등도의 정신지체, 남아의 성선저하증, 두개내 혈관 기형을 동반할 수 있다. 담즙정체는 주로 신생아기에 나타나며, 피부 소양증과 황색종은 그 이후에 나타난다. 조직검사상 담도의 부족 및 섬유화가 진단에 중요한 소견이지만 생후 6개월 미만에서는 담도 부족이 명확하지 않을 수 있고 이후 나이에 따라 진행된다. Alagille 증후군에서 주된 사망 요인은 심질환, 두개내출혈과 간질환이다. 치료는 보존적 치료로서 소양증 치료, 지용성 비타민 보충과 황달감소 등이다. 간경변으로 진행되는 경우는 10~20% 정도이며 시간에 따라 황달이 호전되는 경우 예후가 양호하다.

2) $\alpha 1$ -antitrypsin 부족증($\alpha 1$ -AT): $\alpha 1$ -AT 부족증은 상염색체 열성으로 유전되며, 구미 백인에서는 1,600~2,000명 중 1명꼴로 발생하지만 그 외 인종에서는 극히 희박하다.

$\alpha 1$ -AT은 체내 단백분해효소 억제제(proteinase inhibitor)로서 간에서 생성된다. PiZZ 동종 변이는 2~3,000명 중 1명에서 나타나는데, $\alpha 1$ -AT의 분자 구조를 변화시켜 간의 배출을 저하시키며 영아기의 간질환과 성인의 폐기종에 연관성을 보인다. 환자 중 10~15%에서만 간질환을 동반하며¹⁶⁾, 대부분은 신생아 감염으로 나타난다. 소아 후기나 청소년기에 간비종대와 식도 정맥류에 의한 상부 위장관 출혈을 보이며 진단되기도 하며, 그중 중 일부는 신생아기에 담즙 정체성 황달이 장기간 지속되었던 병력을 보인다. 진단은 낮은 $\alpha 1$ -AT의 혈청 농도와 PiZZ 변이 확인이다.

담즙 정체를 $\alpha 1$ -AT 부족증의 예후는 간질환의 중증도에 달려 있다. 환자의 50% 이상에서 보상성 간질환으로 경미한 증상을 보인다. 5~20%는 1년 이내 간부전을 보이며, 20~30%는 간질환이 진행되어 10년 이내 간이식을 받게 된다. 20년까지는 폐질환의 발생은 드물며, 금연이 필수적이다.

3) 진행성 가족성 담도내 담즙정체증(Progressive familial intrahepatic cholestasis; PFIC)

(1) PFIC 1; 진행성 간내 담즙정체를 일으키는 유전 질환이다. FIC1 유전자의 변이에 의하여 생후 첫달 이내에 담즙정체를 일으킬 수 있다. 진행성의 황달, 간비비대, 소양증, 피부의 비후, 만성 설사와 지용성 비타민 부족, 반복적 췌장염이 특징적이다. 담즙산이 담세관에서 배설이 안되므로 혈청 GGT와 콜레스테롤이 정상이다. 조직검사에서 상대적으로 경미한 담즙정체와 함께 담도 부족증을 보인다. 전자현미경에서는 특징적으로 담세관의 과립성 담즙을 보인다. 대개 생후 10년 이내 간경변이 진행하며 20대에 간부전에 의해 간이식을 시행하게 된다¹²⁾.

(2) PFIC-2; 담즙산을 담세관으로 운반하는 운반단백질인 BSEP (bile salt export pump) 유전자의 돌연변이로 인해 발생한다. 임상 증상은 PFIC-1과 비슷하나 췌장염이나 설사 등의 간의 증상은 동반되지 않는다. 혈청 GGT와 콜레스테롤은 정상이다. 간조직검사에서는 비특이적인 거대세포 간염을 보이며 대개 PFIC-1보다 염증이 심하다. 전자현미경에서 무정형의 담즙(amorphous bile)이 관찰된다. PFIC-1보다 예후는 더 나쁘며 생후 10년 이내에 간이식을 요한다.

(3) PFIC-3; 담세관의 phospholipid transporter인 MDR3의 돌연변이로 인해 담즙산 내의 phosphatidylcholine이 부족해지고, 이러한 담즙은 간세포와 담도세포의 손상을 초래한다. 임상 증상은 PFIC-1과 비슷하지만 성인기까지 증상이 경미할 수 있고, 임신시 엄마의 담즙정체 병력이 있는 경우가 있다. PFIC 1, 2형과는 달리 GGT가 상승되어 있고, 담즙산/포스포리피드 비율이 높다. 조직검사는 담도폐쇄와 비슷하지만 간의 담도가 정상이다. 환자 중 일부는 ursodeoxycholic acid (UDCA) 치료에 잘 반응하지만 MDR3 발현이 없는 환자는 UDCA에 반응하지 않는다¹⁷⁾.

4) 담즙산 합성 장애: 담즙산 합성 장애는 소아 담즙정체의 약 1~2%의 원인을 차지하는 것으로 보이며, 일차적으로 담즙산의 결핍과 이차적으로 중간 대사산물의 축적을 유발하여 담즙정체가 발생한다. 이러한 중간 대사산물은 대개 간독성을 가지고 있고, 일차 담즙산의 부족으로 인한 피드백 소실로 계속 축적되는 악순환을 겪게 된다. 임상 증상은 PFIC와 비슷하여 담즙정체, 낮은 GGT와 지용성 비타민 부족, cholic, chenodeoxycholic acid의 감소를 보이며 조직검사는 염증성

신생아 간염의 양상을 띤다. 확진은 소변의 mass spectrometry에서 특정 담즙산 농도를 측정하는 것이다¹⁸⁾. 치료는 부족한 특정 담즙산의 공급이다.

5) 대사 및 내분비성 간내 담즙정체: 대사 질환으로는 갈락토오스혈증, 타이로신혈증, 뇌하수체 기능 저하증과 갑상선 기능 저하증 등이 담즙정체성 황달을 보일 수 있다. 갈락토오스혈증은 신생아기에 구토, 설사, 저혈당, 황달 및 영양결핍으로 나타나며 백내장, 안구내 출혈과 망막 박리 등을 동반한다. 조기에 발견하여 식이에서 갈락토오스를 제거하면 증상이 호전되므로 조기 진단이 필수적이다. 대사성 및 내분비성 간내 담즙정체가 의심될 경우 신생아 선별검사 결과를 확인하고 음성이라 하더라도 정밀 검사를 통해 확진하는 것이 중요하다¹²⁾.

소아 및 청소년의 황달

유소아기 및 청소년기의 황달은 발생 시기에 상관없이 추가 검사를 통한 진단을 요한다. 용혈성 질환이나 빌리루빈 포함의 이상에 의한 Gilbert 증후군 등에 의한 간접 빌리루빈혈증과 담즙정체로 인한 직접 빌리루빈혈증의 감별이 가장 중요하다.

영아기 이후의 담즙정체는 대개 바이러스 간염이나 약물 유발성 간염이 원인이다. 신생아 담즙정체를 일으키는 질환들은 대개 소아기 이후까지도 만성 담즙정체를 일으킨다. 소아 및 청소년기에 나타나는 간질환은 윌슨병, 염증성 장질환과 연관된 간질환, 자가면역성 간염 등에 대한 검사가 필요하다. 윌슨병이나 자가면역성 간염은 조기 진단할 경우 질병의 진행을 막을 수 있기 때문에 중요하다¹⁹⁾.

담관의 폐쇄로 인한 황달을 일으킬 수 있는 질환은 담석이나 오니(sludge), 기생충 감염(ascaris, liver flukes), 원발성 경화성 담도염, 총담관낭, 종양 등이다.

담즙 정체의 치료

담즙 정체에 대한 보존적 치료는 영양 공급, 소양증의 감소, 문맥압 항진으로 인한 합병증의 치료로 이루어진다^{6,12)}.

단백-에너지 영양실조로 인한 성장 장애가 60%에서

발생하며 지방변과 흡수 장애가 동반되므로, 하루 섭취 권장량(RDA)의 120~150%정도 고칼로리를 섭취하고 중쇄 중성지방(MCT) 비중을 높여 지방 흡수를 돕는다. 중쇄 중성지방(MCT)은 장쇄 중성지방과는 달리 흡수 시에 담즙염에 의한 용해가 불필요하므로 담즙정체 환자의 지방공급에 유리하다. 영아에게는 MCT가 함유된 카제인 가수분해 조제분유가 적절하다. 가능한 한 경구 영양으로 섭취하는 것이 좋지만 식욕 저하와 근육량 저하가 심할 경우 경장영양 튜브로 영양공급을 해야 한다. 간부전으로 고암모니아혈증이 없는 경우 적절한 단백질 섭취는 영아에서 하루 2.0~3.0 g/kg 정도이다. 또한 지용성 비타민 부족이 자주 동반되므로 공급해주어야 한다⁹⁾.

소양증은 대개 생후 3개월 이내에 발생하며 상당히 불편하여 삶의 질을 떨어뜨리므로 약물 요법이 필요하다.

Rifampin은 하루 3~10 mg/kg 투여하며, 간세포의 담즙산 섭취를 억제하고 미세소체(microsome) 효소를 유도하여 소양증을 감소시킨다. 진정 효과가 없다는 장점이 있지만, 간독성의 위험이 있다.

Cholestyramine은 장내에서 담즙산 및 콜레스테롤과 결합하여 담즙산의 재흡수를 감소시키고 콜레스테롤로부터의 담즙산 합성을 증가시킨다. 다른 약제에 잘 듣지 않는 소양증 및 심한 고콜레스테롤혈증에 효과적이다. 영아에게 먹이기가 불편하고 지용성 비타민과 결합하며 변비와 대사성 산증을 유발할 수 있다는 단점이 있다.

Phenobarbital은 하루 3~5 mg/kg 투여하며, 담즙 분비를 촉진시키고 간의 미세소체 효소를 유도한다. 담즙정체와 소양증을 어느 정도 호전시키지만 영아의 행동 변화와 졸음을 유발하므로 주의해야 한다.

Ursodeoxycholic acid (UDCA)는 친수성 담즙산으로, 담즙의 흐름을 자극하고 간에서 독성 담즙산을 대체한다. PFIC 환자에서 생화학적 지표를 호전시키고 증상을 완화해주며, 간의 섬유화 진행 속도를 늦춘다. 그 외의 질환에서도 담즙정체의 생화학적 지표 및 소양증을 호전시키며 간세포 보호 효과도 있다. 권장량은 하루 15~30 mg/kg이며, 담즙 흐름이 나쁜 경우 설사를 유발하지만 용량을 감소시키면 호전되는 경향이 있다.

간질환이 점차 악화되어 간경변으로 진행하게 되면

결국 간이식이 필요하게 된다. 특히 담도 폐쇄의 경우 대부분의 환자가 궁극적으로는 간이식을 받게 된다. 뇌사자의 공여간이 부족하므로 소아에서는 생체 부분 간이식이 선호되고 있다²⁰⁾.

결 론

지속성 신생아 황달의 진단에서 가장 중요한 단계는 담즙 정체성 황달의 감별진단이며, 임상적 의심이 가장 중요한 단서가 된다. 소아청소년과 의사는 지속성 황달을 보이는 신생아에서 병력과 신체 검진을 통해 고위험군을 선별하고 혈청 총/직접 빌리루빈의 검사 필요성을 알아야 한다. 담도 폐쇄는 영아에서 담즙 정체를 일으키는 단일 질환 중 가장 빈도수가 높으며, 조기에 수술적 치료를 시행해야 예후가 좋기 때문에 간내 담즙 정체를 일으키는 신생아 간염 증후군과 감별진단이 중요하다. 그 외에도 대사성/내분비성 및 감염성 원인의 담즙 정체 역시 조기 진단과 빠른 치료가 중요하므로, 담즙 정체를 보이는 신생아 및 영아에 있어서 단계적 진단을 적절한 시기에 시행하는 것이 합병증을 방지하고 환자의 삶의 질을 향상시키기 위해 중요하다.

참 고 문 헌

- 1) Crofts DJ, Michel VJ, Rigby AS, Tanner MS, Hall DM, Bonham JR. Assessment of stool colour in community management of prolonged jaundice in infancy. *Acta Paediatr* 1999;88:969-74.
- 2) Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985;106:171-84.
- 3) Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy: an epidemiologic survey with 10-year follow up. *Arch Dis Child* 1985;60:512-6.
- 4) Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis* 2006;10:27-53.
- 5) McLin WA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. BC Decker Inc, 2004: 1079-93.
- 6) Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. 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.
- 7) Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G. Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia; European Society for Pediatric Research; American Academy of Pediatrics. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants \geq 35 weeks gestation. *Neonatology* 2008;94:63-7.
 - 8) Campbell KM, Bezerra JA. Biliary atresia. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. BC Decker Inc, 2004:1122-38.
 - 9) Harb R, Thomas DW. Conjugated hyperbilirubinemia: screening and treatment in older infants and children. *Pediatr Rev* 2007;28:83-91.
 - 10) Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. *Hepatology* 1996;23:1682-92.
 - 11) Acquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr* 1998;133:563-7.
 - 12) Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol* 2003;8:357-74.
 - 13) Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Jagged1 mutations in alagille syndrome. *Hum Mutat* 2001;17:18-33.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) Sveger T. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976;294:1316-21.
 - 17) Ko JS, Seo JK. The etiologies of neonatal cholestasis. *Korean J Pediatr* 2007;50:835-40.
 - 18) Setchell KD, Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis-diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43 Suppl 1:17-22.
 - 19) Seo JK. Wilson disease: an update. *Korean J Hepatol* 2006;12:333-63.
 - 20) Kim KM. Current Status of Pediatric Liver Transplantation. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;10:1-10.