

## 간관 폐쇄증이 동반된 알라질 증후군 (Alagille Syndrome) 1예

연세대학교 의과대학 소아과학교실, \*소아외과학교실, †진단병리과학교실, †영상의학과학교실

김효선 · 고 흥 · 정기섭 · 오정탁\* · 박영년† · 김명준†

### A Case of Alagille Syndrome with Atresia of the Hepatic Duct

Hyo Sun Kim, M.D., Hong Koh, M.D., Ki Sup Chung, M.D., Jung Tak Oh, M.D.\*,  
Young Nyun Park, M.D.† and Myeong Jun Kim, M.D.†

Departments of Pediatrics, \*Surgery, †Pathology and †Radiology, Yonsei University  
College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

A two-month-old baby had acholic stool, neonatal hyperbilirubinemia and congenital heart disease. Atresia of the hepatic duct was confirmed by open cholangiography, which showed a non-opacified intrahepatic bile duct. Liver biopsy and the Kasai operation were performed. Because the liver biopsy pathology revealed a paucity of intrahepatic bile ducts, the patient was diagnosed with the Alagille syndrome. We report the case of an infant diagnosed with the Alagille syndrome with atresia of the hepatic duct. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11: 65~69**)

**Key Words:** Neonatal cholestasis, Alagille syndrome, Intrahepatic bile duct atresia

### 서 론

신생아의 담즙정체성 황달의 원인에는 신생아 간염과 담도 폐쇄증, 드물게는 알라질(Alagille) 증후군 등이 있다<sup>1)</sup>. 저자들은 출생 이후 황달과 무담즙변 및 선천성 심장 질환이 있는 환자에서 간 생검을 통해 간내 담도 결핍 증명되어 알라질 증후군으로 진단되었으며 수술

적 담관조영술을 통한 제2형 담도 폐쇄증인 간관 폐쇄 소견을 동반한 1예를 경험하여 이에 보고하고자 한다.

### 증 례

환 아: 조○빈, 2개월, 남아

주 소: 출생 이후 지속된 구토 및 황달

현병력: 재태 연령 36주 2일에 2,360 g으로 출생하여 출생 당시 특이 소견은 없었으나, 출생 이후 구토 및 황달 지속되고 심잡음 청진되어 시행한 심초음파 상에서 폐동맥 협착, 동맥관 개존증, 심실 중격 결손, 심방 중격 결손, 대동맥 협착증 있어 생후 9일째 본원으로 전원되었다.

접수 : 2008년 1월 31일, 승인 : 2008년 2월 29일  
책임저자 : 정기섭, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 02-2228-2053, Fax: 02-393-9118  
E-mail: kschung58@yuhs.ac



Fig. 1. Abdominal sonography shows normal appearance of gallbladder, and no evidence of bile duct dilatation.

**신체 검사:** 전원 당시 체중 2,310 g으로 급성 병색을 보였으며, 혈압은 82/45 mmHg, 호흡수는 분당 20회, 맥박은 130회였다. 청색증은 보이지 않았으나 피부 및 공막에 황달 소견을 보였고, 돌출된 이마, 양안 격리증, 작고 뾰족한 턱 등의 특징적인 알라질 증후군의 얼굴 모양을 띠었다. 심장 진찰 소견상 정도 3의 범수축기 잡음 청진되었으나, 호흡음은 정상이었다. 복부는 부드러웠으며 팽만되어 있지 않았고, 장음은 정상 소견 보였으며 압통은 없었다. 간 비장 비대는 없었고, 기타 종괴도 촉진되지 않았다.

**검사 소견:** 입원 당시 시행한 혈액 검사상 백혈구 9,950/mm<sup>3</sup> (호중구 32%, 림프구 38%, 단핵구 17%), 혈색소 13.6 g/dL, 혈소판 237,000/mm<sup>3</sup>이었고, AST 37 IU/L, ALT 17 IU/L, ALP 149 IU/L, Gamma-GT 780 IU/L, 총 빌리루빈 9.0 mg/dL 포합빌리루빈 3.5 mg/dL 이었고, 혈청 CMV antibody IgM은 음성 소견 보였다. 혈액 및 소변 배양 검사상 배양된 균주 없었고, 혈액 응고 검사상 PT 85% (PT INR 1.17), PTT 39.2 sec였으며, 소변 검사와 전해질 검사는 정상 범위였다. 선천성 대사 이상 검사상에서도 정상소견 보였다.

**치료 및 임상 경과:** 3병일째 시행한 복부 초음파 소견 상 비후성 유문 협착증 소견 보이지 않았고 담낭은 정상이었다(Fig. 1). 17병일째부터 AST/ALT 상승하고 무담즙변 계속되어 복부 초음파 재촬영 하였으나 triangular cord sign 보이지 않았고 담낭은 정상이었으며 담관 확장 소견 없었다. 20병일에 MRCP (Magnetic Re-

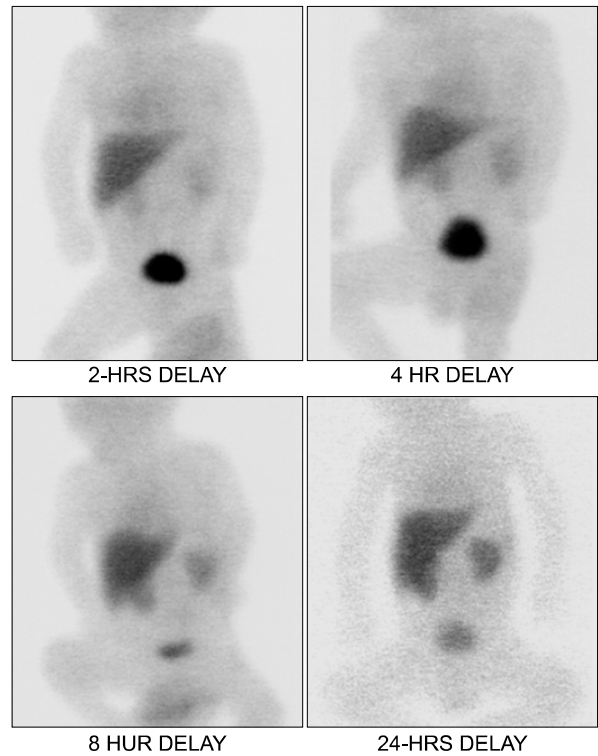
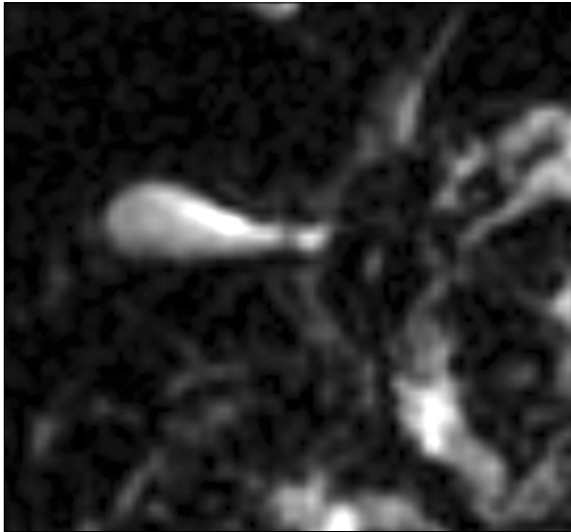
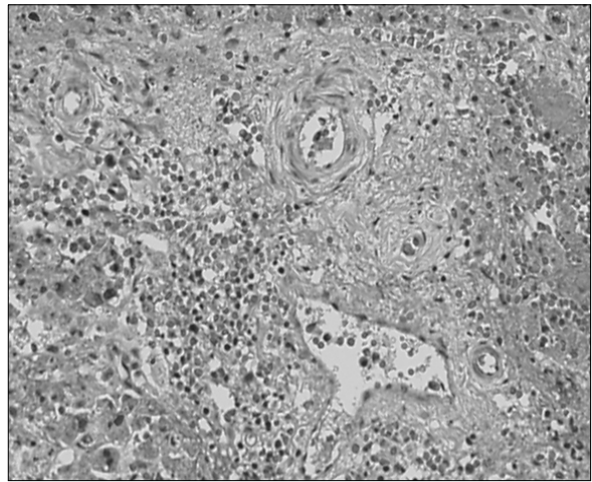


Fig. 2. Hepatobiliary scan shows biliary tract, bowel and GB are not visualized, However, there is relatively good hepatic uptake, suggestive of biliary atresia.

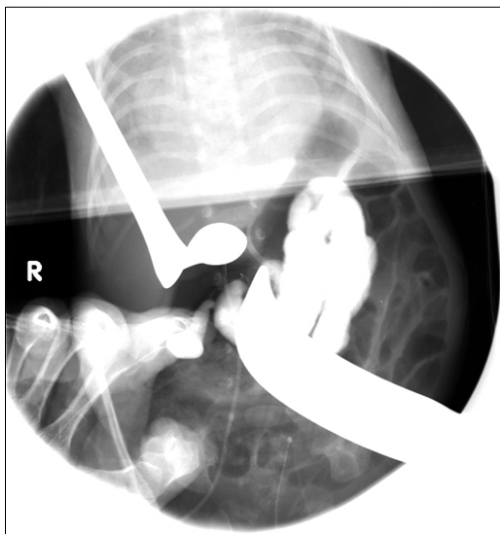
sonance Cholangio Pancreatography) 시행하였으나 담도 폐쇄증 가능성은 떨어지는 소견 보여, 25병일에 Hepatobiliary scan 시행하였으며 간의 조영은 잘 되었으나 담도계, 장, 담낭이 조영되지 않아 담도 폐쇄증 의심되었다(Fig. 2). 이후 지속적인 무담즙변 보이고 총 빌리루빈/포합빌리루빈 증가 소견 보여 47병일에 시행한 MRCP 소견상 담낭은 정상이었으나 간 내 담즙 정체가 의심되는 소견보였다(Fig. 3). 50병일에 수술적 담관조영술을 시행한 결과 담낭, 담낭관, 총담관으로 조영제가 통과되고 십이지장으로 배설되는 양상 보이나 간관은 조영되지 않아 탐침 삽입하였으나 통과되지 않는 간관 폐쇄 소견 보여(Fig. 4) Kasai 수술 시행하였으며, 간 생검 결과 30개의 간문(portal tract) 중 83.3%에서 담도 소실 관찰되었다(Fig. 5). 이후 염색체 검사상 Jagged 1 (JAG 1) 유전자의 돌연변이 소견 보여 알라질 증후군이 확진되었다. 70병일째 수술부위 합병증 없으며, 전신 상태도 양호하여 퇴원하였다.



**Fig. 3.** Magnetic Resonance Cholangiopancreatography shows elongated gallbladder, no evidence of periportal thickening, and non-visualization of the extrahepatic bile duct.



**Fig. 5.** Liver biopsy shows paucity of intrahepatic bile ducts (Alagille syndrome) and features of giant cell hepatitis and cholestasis (H&E stain, ×100).



**Fig. 4.** Open cholangiography shows contrast filled gallbladder, cystic duct and common bile duct, and excretion of contrast into the duodenum. Common hepatic duct is not opacity.

### 고찰

신생아 담즙정체는 여러 가지 원인에 의해서 발생할 수 있다. 간의 배설 기능 미숙으로 인해 생기는 황달을 생리적 황달이라고 하며 출생 후 첫 일주일 동안 발생하여 자연적으로 호전된다. 출생 이후 황달이 호전되지

않고 지속되거나 생후 10일 이후에 황달이 발생하는 경우 병적 황달을 의심해야 하며, 그 원인으로는 주산기의 감염, 담도의 선천적 기형, 유전적 질환, 대사 질환 등이 있다. 폐쇄성 황달의 원인에는 담도 폐쇄, 담관 낭종 등이 있고, 간 내 담즙정체의 원인에는 각종 바이러스 및 세균성 감염 및 갈락토오스혈증, 타이로신혈증, 알라질 증후군 등과 같은 유전 및 대사 질환들이 있다<sup>1)</sup>.

담도 폐쇄증이 있는 경우 진행성 황달과 무담즙변, 간비대가 특징적인 소견으로 나타나며, 체중감소와 식욕저하, 비장비대가 동반되기도 한다. 담도 폐쇄증은 그 해부학적 폐쇄 부위에 따라 세가지로 분류된다. 제1형은 총담관에 국한된 폐쇄, 제2형은 간관(hepatic duct)의 폐쇄, 그리고 제3형은 간관을 포함한 간문담관(porta hepatis)의 폐쇄를 의미한다<sup>2,3)</sup>. 그 빈도는 제3형이 90% 이상으로 가장 흔하며 그 다음으로 제1형이 약 5% 정도이고 제2형이 3% 미만으로 가장 드물다<sup>2~4)</sup>. 본 환아는 수술적 담관조영술을 통해 담낭, 담낭관, 총담관으로 조영제가 통과되고 십이지장으로 배설되는 양상 보이나 간관은 조영되지 않아 탐침 삽입하였으나 통과되지 않는 제2형 담도 폐쇄증인 간관 폐쇄 소견보였고, 간 생검을 통하여 간내 담도 결핍 소견을 확인하였으며 염색체 검사를 통해 알라질 증후군을 확진하였다.

알라질 증후군은 상염색체 우성질환으로 담관 결핍으로 인한 만성 담즙정체, 심장질환, 근골격계 질환, 안

과적 이상, 특징적인 얼굴모양을 통해 임상적 진단이 가능하다<sup>3,6)</sup>. 만성 담즙정체로 인해 영아기부터 황달이 나타나며 가려움증이나 피부에 콜레스테롤이 침착되어 황색종이 생길 수 있으며, 심장질환으로는 대개 말초 폐동맥 협착이 동반되거나 활로써 사정후, 대동맥 축착 등이 동반된다는 보고도 있다. 근골격계 질환으로는 나비모양의 척추기형이 특징적이고, 안과적 이상은 눈의 후방 태생환이나 드물게는 망막 색소 변화 등이 있을 수 있으며, 돌출된 이마, 양안 격리증, 작고 뾰족한 턱, 안장모양의 편평한 콧등을 가진 특징적인 얼굴 모양을 보인다<sup>7)</sup>. 앞의 다섯 가지 임상양상을 모두 가지고 있는 경우에는 진단하기 쉬우나 일부의 임상양상만 가지는 경우에는 진단하기에 어려움이 있으며, 그 경우 염색체 검사를 시행하여 JAG 1 유전자의 돌연변이를 밝혀내는 것이 진단에 도움이 된다. 최근 담도 폐쇄증이 있는 102명을 대상으로 시행한 연구에서 10%에서 JAG 1 유전자 돌연변이가 관찰되었으나 조직학적 검사로 알라질 증후군은 아니었으며 심한 담도 폐쇄증에서 이러한 유전자의 돌연변이가 보일 수 있다고 보고되었으며, 담도 폐쇄증과 알라질 증후군이 함께 동반된 증례는 매우 드문 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>. 그러나 본 환자의 경우 JAG 1 유전자 돌연변이가 관찰되었으며 동시에 조직학적 검사상으로도 알라질 증후군에 해당하였을 뿐 아니라 제2형 담도 폐쇄증 또한 동반된 독특한 증례이다.

알라질 증후군은 우선 대증적 치료를 통해 소양증이나 황달을 완화시켜주기 위한 약물치료나 비타민 A, D, E, K 등의 보충 등의 식이 요법을 병행하며 간기능의 저하가 지속되거나 심한 간문맥 고혈압이 동반되는 경우, 성장 장애가 있는 경우 간이식을 고려하기도 한다<sup>9)</sup>. 알라질 증후군은 장기간 예후가 양호하여 간이식이 필요한 환자의 경우 20년 생존율이 60%이며 간이식이 필요하지 않은 경우는 80%에 이른다. 그러나 담도 폐쇄증은 수술적 치료가 원칙이며 신생아기에 Kasai 수술을 시행하고 Kasai 수술 이후에 담즙 간경변으로 진행되는 경우에는 간이식을 고려한다. Kasai 수술은 출생 8~12주 이내에 해주는 것이 예후가 좋다. 대개 제1형 담도 폐쇄증이 가장 예후가 좋다<sup>3,10)</sup>. 담도 폐쇄증은 담즙 간경변으로 빠르게 진행하지만 알라질 증후군은 담즙 간경변으로 진행되는 경우가 드물며, 알라질 증후군에서

간 합병증으로 사망에 이르는 경우는 5% 정도이다<sup>7,11)</sup>. 따라서 본 증례의 같은 경우 비록 알라질 증후군의 소견이 있었으나 담도 폐쇄증의 소견을 함께 동반하였으므로 신속한 수술적 치료가 필요하였으며 추후 이와 같은 동반된 기형이 의심될 경우 정확한 치료를 위해 자세한 검사가 필요함을 강조하고자 한다.

## 요 약

담도 폐쇄증은 수술적 치료가 필요하며 알라질 증후군은 대증적 치료가 가능하기 때문에 이를 감별하는 것이 중요하다. 저자들은 신생아기에 선천성 심장질환과 함께 담즙 정체 소견이 있는 환아에게서 원인 질환을 진단하는 과정에서 수술적 담관조영술 통해 제2형 담도 폐쇄증인 간관 폐쇄를 동반한 알라질 증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Suchy FJ. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Rev* 2004;25:388-96.
- Davenport M. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:42-8.
- de Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr* 2007;83:105-20.
- Sookpotarom P, Vejchapipat P. Non-correctable biliary atresia with large extrahepatic cyst: a report of two cases. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:295-7.
- Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 2001;21:525-34.
- Libbrecht L, Spinner NB, Moore EC, Cassiman D, Van Damme-Lombaerts S, Roskams T. Peripheral bile duct paucity and cholestasis in the liver of a patient with Alagille Syndrome: further evidence supporting a lack of postnatal bile duct branching and elongation. *Am J Surg Pathol* 2005;29:820-6.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Doomerques JP. Syndromic paucity of interlobular bile duct (Alagilles syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110:195-200.
- Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, Tagawa M, Nakamura A, Nakano M, et al. The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 2002;36:904-12.

- 9) Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Gornbein JA, et al. Does liver transplantation affect growth pattern in Alagille Syndrome? *Liver Transpl* 2000;6:582-7.
- 10) Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K: Japanese Biliary Atresia Registry. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg* 2003;38:997-1000.
- 11) Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001;49:431-5.
-