

영아기 담즙정체성 황달의 원인과 대책

Pathogenesis and Management of Neonatal Cholestasis

· 최 병 호(경북대학교 의과대학 소아과학교실)

Byung-Ho Choe, M.D. (Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea)

서론

담즙정체(cholestasis)는 신생아 시기에 흔한 소아 질환으로서 임상적으로는 결합형(직접) 고빌리루빈혈증(conjugated hyperbilirubinemia) 또는 총 혈청 담즙산(bile acid)의 증가로 정의된다.

영아기 담즙정체는 생후 2주 이후의 지속되는 직접 고빌리루빈혈증을 말한다. 담즙정체의 원인은 다양하나 담도 폐쇄증 등에서는 초기의 고식적 치료에도 불구하고 말기 간질환으로 진행하기도 한다. 최근 간이식의 발전에 힘입어 예후가 극적으로 좋아지긴 하였지만 임상 경과와 예후를 더 좋게 만들기 위해서는 영아기 담즙정체에 대한 이해와 환아 관리에 만전을 기해야 하겠다.

감별 진단

소아 연령에서의 담즙정체는 감염, 독소, 대사 및 해부학적 상황이 간과 담도에 직간접적으로 영향을 주는 것과 관련된다. 과거에는 소아의 담즙정체성 질환은 대부분 원인불명으로 기술되었으나 최근 담즙정체에 대한 분자생물학적 이해와 발전에 힘입어 감별진단이 보다 정확하게 이

루어지고 있다(표 1). 원인에 따라 담도 폐쇄증과 같이 담즙의 흐름을 기계적으로 막는 폐쇄증과 신생아 감염 등에서의와 같이 간에서 담즙의 생성, 분비, 배출의 기능적 장애에 의해 발생하는 간세포성 담즙정체로 분류된다(그림 1). 크게 간의 질환에 의한 것과 간내 질환에 의한 것으로 구분하지만 황달, 진한 소변색, 열거나 회색(무담즙)의 대변색, 간종대 등의 임상 양상은 공통적으로 볼 수 있다. 감별 진단을 위하여 광범위한 검사를 시작할 때는 담즙정체의 다양한 원인질환의 상대적 발생 빈도를 고려하여 진단이 바로 이루어질 수 있고 적절한 치료를 시작할 수 있도록 해야 한다.

간의 심한 합성 장애가 동반된 영아기의 담즙정체는 생명을 위협하는 대사성 질환을 시사한다.

다행히 영아기의 담즙정체는 대개 정상적인 간의 합성 기능을 보인다. 감염의 증거가 보이지 않는 영아에서는 담도 폐쇄증이 상당한 원인을 차지하기 때문에 담도계가 열려있는지 확인하는 것이 가장 중요하다. 나머지 질환 가운데서 특별한 치료가 필요한 경우는 10% 미만에 불과하지만 이러한 경우라도 담즙정체 영아를 조기에 발견하면 적절한 의학적 처치를 해줄 수 있다. 예를 들어 세균 감염이 있으면 즉시 항생제를 사용하여 패혈증으로 진행되지 않게 할 수 있고 갈락토오스혈증이 있으면 유당이 없는 분유를

표 1. 영아기 담즙정체성 황달의 감별 진단

1. 감염성

Generalized bacterial sepsis

Viral hepatitis

Hepatitis A, B, C(rare)

Cytomegalovirus, Rubella virus, Herpes virus(HSV, HHV 6 and 7), Varicella virus

Coxsackievirus, Echovirus

Reovirus type 3, Parvovirus B19, HIV

Others(Toxoplasmosis, Syphilis, Tuberculosis, Listeriosis)

2. 독성

Parenteral nutrition related

Sepsis(e.g., urinary tract) with endotoxemia

Drug related(e.g., acetaminophen, hypervitaminosis A)

3. 대사성

amino acid 대사 장애; Tyrosinemia

lipid 대사 장애; Wolman disease, Niemann-Pick disease(type C), Gaucher disease

carbohydrate 대사 장애; Galactosemia, Fructosemia, Glycogenosis IV

bile acid biosynthesis 장애

기타 대사 장애; α_1 -Antitrypsin deficiency, Cystic fibrosis, Idiopathic hypopituitarism, Hypothyroidism, Zellweger(cerebrohepatorenal) syndrome, Neonatal iron storage disease, Indian childhood cirrhosis/infantile copper overload, Hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH), Congenital disorders of glycosylation, Mitochondrial hepatopathies

4. 유전성/염색체성

Trisomy E, Down syndrome, Donahue syndrome(leprechaunism)

5. 간내 질환

Intrahepatic cholestasis-persistent

“Idiopathic” neonatal hepatitis

Alagille syndrome(arteriohepatic dysplasia)

Intrahepatic biliary hypoplasia or paucity of intrahepatic bile ducts(nonsyndromic)

Progressive familial intrahepatic cholestasis(PFIC)

Intrahepatic cholestasis-recurrent

Familial benign recurrent cholestasis associated with lymphedema(Aagaens)

Congenital hepatic fibrosis

Caroli disease(cystic dilatation of intrahepatic ducts)

6. 간외 질환

Biliary atresia

Sclerosing cholangitis

Bile duct stenosis

Choledochal-pancreaticoductal junction anomaly

Spontaneous perforation of the bile duct

Choledochal cyst

Mass(neoplasia, stone)

Bile/mucous plug(“inspissated bile”)

7. 기타

Langerhans cell histiocytosis, Myeloproliferative disease(21-trisomy)

Shock and hypoperfusion

Associated with enteritis, Associated with intestinal obstruction

Neonatal lupus erythematosus

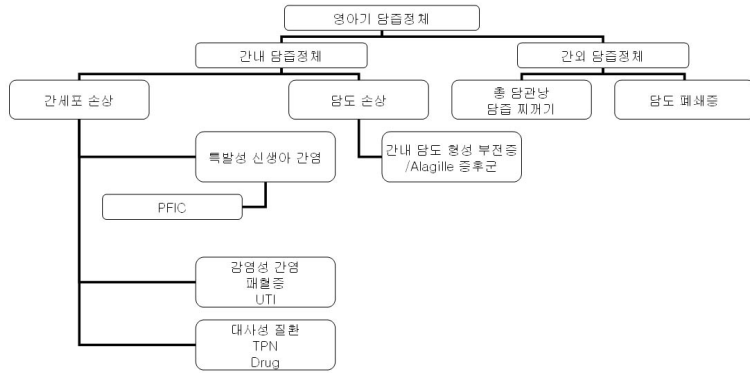


Fig. 1. 영아기 담즙정체성 질환의 개념적 분류.

먹임으로써 불행을 막을 수 있다. 마찬가지로 치료 불가능한 질환을 진단하더라도 임시 방편으로 시술을 해주면 도움이 될 수 있는 경우가 있다. 즉 담도 폐쇄증의 초기에 간문-장연결술(porto-enterostomy)을 해주면 담즙의 배출이 좋아지고 장기적인 예후가 좋아지게 된다. 그러나 간문-장연결술을 해주더라도 많은 담도 폐쇄증 환아는 간경변과 간부전으로 진행하기 때문에 장기 생존을 위해서는 간이식이 유일한 치료 방편이 된다.

영아기 담즙정체를 보이는 질환군 사이에는 임상적으로 겹치는 부분이 상당히 많기 때문에 간내형과 간외형으로 구분 짓는 것은 너무 단순할 수도 있다. 이를테면 담도 폐쇄증은 주로 간의 담도를 침범하는 질환이지만 일차적으로 간 실질질을 침범하는 여러 종류의 간내 담즙정체성 질환과 여러모로 유사한 특성을 가진다. 간 실질 질환을 가진 영아에서는 조직학적으로 간내 담즙정체와 문맥주위 염증을 공통적으로 보이면서 진행하여 결국 간소엽사이 담도의 수가 적어지는 간내 담즙정체성 질환의 전형적인 이상 소견을 보이게 되는데 Alagille 증후군이 그 대표적인 예가 된다.

저담즙변을 보이는 영아의 경우에는 담도 폐쇄증, 특발성 신생아 간염, 간내 담도 형성 부전증, 가족성 간내 담즙정체 등의 구분이 특히 까다롭다.

간내 담즙정체(intrahepatic cholestasis)/신생아 간염 증후군 (neonatal hepatitis syndrome)

간내 담즙정체는 저명한 담즙정체와 특이한 표현형(phenotype) 및 역학적 특성을 가진 질환군을 통칭한다. 담세관의 조직병리학적 변화는 일차적으로 간내 효소 기능의 이상에 의하거나 담즙산 등이 정체됨에 따른 독성 작용에 이차적으로 기인하는 것으로 보인다. 담관이 소멸되거나 증식하는 담관 변경의 동반유무에 따른 다양한 양상의 담즙정체성 질환이 존재하므로 간내 담즙정체에는 각기 예후가 다른 특정 증후군들을 포함하고 있다고 본다. 공통된 임상 양상을 보이는 경우가 많지만 생화학적, 조직학적으로 분류가 가능하다. 예후가 다양하기 때문에 특정형을 찾아내는 것이 중요하다. 진행성 가족성 간내 담즙정체(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) 같은 특정형은 치명적일 수도 있으나 Alagille 증후군처럼 증후성 담관 형성부전인 경우에는 보다 예후가 양호하다.

지속형과 재발형으로 구분하나 우리나라 영유아에서 볼 수 있는 지속형 담즙정체성 질환만 언급하기로 한다(표 2).

표 2. 만성 간내 담즙정체와 관련된 질환의 분류

-
- A. Persistent
1. “Idiopathic” neonatal hepatitis
 2. With intrahepatic bile duct paucity
 - a. Alagille syndrome
 - b. “Nonsyndromic” paucity
 3. Progressive familial intrahepatic cholestasis(PFIC)
 - a. Disorders of canalicular transport
 - Bile acid
 - a) Byler disease (PFIC-1, FIC 1 deficiency)
 - b) PFIC-2(BSEP deficiency)
 - Phospholipids(MDR3 deficiency PFIC Type 3)
 - b. Disorders of bile acid biosynthesis
 - c. Regional variants(?)
 - North American Indian cholestasis (NAIC)
 - Familial cholestasis in Greenland Eskimo children
 - Others
- B. Recurrent
1. Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC)
 2. Hereditary cholestasis with lymphedema (Aagenaes syndrome)
-

1. 특발성 신생아 간염(idiopathic neonatal hepatitis)

신생아 간염은 신생아 시기에 시작한 간내 담즙정체가 지속되는 것을 단순히 지칭하는 용어이다.

적어도 3가지의 형태, 즉 ① 신생아의 바이러스성 간염, ② 바이러스성 간염과 유사한 대사성 간질환, ③ 특발성 신생아 간염(“idiopathic” neonatal hepatitis)을 통칭하며 3가지 형태의 신생아 간염 모두가 특징적인 간 조직조건을 공유한다.

특발성 신생아 간염은 담도 폐쇄의 증거가 없으면서 간의 염증성 변화와 관련된 병태생리학적 과정이 아직 밝혀지지 않은 간세포성 담즙정체를 가진 간염이다. 특발성 신생아 간염이 신생

아 담즙정체의 원인 중 하나이기는 하지만 병인이 밝혀지지 않았기 때문에 주의 깊은 조사가 필요한 실정이다. 역사적으로 볼 때 이런 환아들이 궁극에는 당시까지 알려지지 않았던 대사성 또는 감염성 질환을 가지고 있었다는 것으로 판명되기도 하였다. 최근 규명된 대사성 또는 감염성 질환의 임상 경과와 간 조직병리가 특발성 신생아 간염과 구분이 되지 않는 경우도 있다. 현재 완전히 원인이 규명된 대사질환인 α_1 -antitrypsin 결핍증 관련 담즙정체와 선천성 담즙산 생합성 장애(inborn errors of bile acid biosynthesis)에 의한 담즙정체도 과거에는 특발성으로 분류되었던 예이다. 지금도 담세관 전달체의 손상에 의한 담즙정체에 대한 연구가 진행 중에 있고 신생아기에 보이는 간질환의 원인이 점점 밝혀짐에 따라 특발성에 속한 간염은 그 영역이 앞으로 더욱 줄어들 것으로 생각한다.

특발성 신생아 간염은 대개 생후 첫 주부터 황달을 보이지만 건강하게 보이며 체중도 정상적으로 증가한다. 그러나 1/3에서는 성장부진이 오거나 전격성 경과를 밟게 된다. 황달과 간비대가 중요한 진찰 소견이며 비종대도 보일 수 있다. 심한 간염이 있는 동안 담즙 배출의 장애가 생겨 무담즙변도 일시적으로 보일 수 있기 때문에 담도 폐쇄증과 임상적으로 구분이 되지 않는다. 만일 소두증(microcephaly), 맥내장, 맥락막막염(chorioretinitis), 수두증, 자반 등이 동반되면 자궁 내 감염을 시사한다. 특발성 신생아 간염에는 임상 경과에 따라 산발(sporadic)형과 가족(familial)형으로 나뉜다.

산발형이 더 흔하고 예후도 가족형에 비해 더 좋아서 대개는 완전 회복을 보이는 편이다. 반면 가족형은 사망률(간이식대상률)이 60%가 넘고 자연 회복은 30% 미만에서 보이며 10% 가량은 만성 간질환으로 진행하게 된다. 다행히 우리나라에서는 특발성 신생아 간염의 가족형이 거의 보고가 되지 않고 있다.

간조직 검사에서 간의 색깔은 녹색에서 검은

색이며 현미경으로 보면 간소엽 구조가 변형되고 다양한 종류의 염증 세포가 광범위하게 침윤되어 있다. 간세포가 부어 있으며 세포 괴사, 다�핵 거대세포 등을 볼 수 있다. 담세관의 담즙정체가 있으나 담즙 막개(bile plug)와 담세관의 증식은 드물다. 반면에 담도 폐쇄증에서는 간소엽의 구조가 보존되어 있으며 담세관의 증식, bile plug의 존재, 문맥과 소엽 주위 부종 및 섬유화가 특징이다. 참고로 간세포의 거대 세포 전환(giant cell transformation)은 영아기 담즙정체성 질환에서 흔하게 볼 수 있는 소견인데 신생아 간염에서 더 심하게 나타나지만 어떠한 종류의 영아기 간손상에서도 보일 수 있으므로 진단적 가치가 없다.

특발성 신생아 간염의 임상 경과는 매우 다양하게 나타나고 일차적으로 보존적 치료를 하며 관리 계획은 다음과 같다.

- ① 치료가 가능할 수도 있는 특정한 감염성 또는 대사성 질환을 배제할 수 있도록 충분한 검사
- ② 성장을 지속할 수 있는 적절한 영양 공급과 지용성 비타민 결핍을 예방하기 위한 비타민 보충
- ③ 병의 경과를 감시하기 위한 철저한 추적 검사
- ④ 중증이고 진행성의 특발성 신생아 간염으로 인해 성장 부진, 문맥 고혈압, 말기 간질환이 있을 경우 간이식을 위한 평가

2. 신생아의 감염성 간염(infectious hepatitis in a neonate)

특발성 신생아 간염과 유사한 담즙정체성 간질환이 다양한 감염병에 의해 유발될 수 있다. 특히 영아나 면역약화 환자에서 CMV, Herpes simplex virus 등의 바이러스뿐만 아니라 *Leptospiriosis*와 같은 세균이나 기생충 감염에 의해서도 담즙정체가 초래된다. 세균과 기생충 중 *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii* 등이

주산기 동안에 전신 감염을 일으킬 수 있고 간질환을 일으키는 것으로 알려져 있다. 선천성 바이러스 감염에 의하여 오래 지속되는 심각한 후유증(심혈관 기형, 청력 상실, 정신 지체)이 발생할 수도 있고 간질환도 발생할 수 있다. Cytomegalovirus(CMV)와 rubella가 이런 선천성 감염을 일으키지만 환아가 생존하게 되면 간손상은 회복되고 간경변으로 진행은 극히 드물다. 심한 경우에는 담즙정체가 지속되기도 하고 후천성 CMV 감염에 의한 사망도 보고된 적이 있다. Herpes simplex와 Coxsackievirus, Echovirus (types 11, 14, 19)에 의한 신생아 감염에서 임상 경과는 더욱 나쁜 양상으로 진행할 수 있어 간괴사를 일으키기도 한다. 급성 감염에서 회복되더라도 간경변이 잔류할 수 있다. 간친화성 바이러스인 A, B, C형 간염 바이러스는 신생아 담즙정체의 중요한 원인이 아니다.

감염원에 의한 간의 직접 침범 없이도 전신적 또는 국소적인 세균 감염에 의해 담즙정체가 일어난다. 이는 염증 반응 동안 분비되는 매개체의 영향에 의한 것으로 설명되며 신생아 황달의 1/3을 차지할 정도로 신생아와 영유아에서 비교적 흔하다. *Escherichia coli*에 의한 요로 감염이 이 시기에 가장 흔한 원인으로 보고된다. 이 환아 들에서 황달이 감염의 유일한 임상 징후일 수 있다.

감염증에 의한 담즙정체의 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만 세균의 산물이나 내독소(endotoxin)에 의한 담세관 운반체의 하향조절의 결과로 발생하는 것으로 보인다. 패혈증에 의한 황달에서는 직접형 bilirubin의 불균형적 증가가 특징적인 생화학적 소견이며 혈청 alkaline phosphatase(ALP)와 γ -GTP가 중등도로 상승하며 혈청 aminotransferase는 정상 또는 약간 증가한다. 혈청 bilirubin은 최고치가 대개 5-10 mg/dL (특정적으로 75-80%가 직접형 bilirubin)이다. 간조직 소견은 비특이적이며 간세포 괴사가 거의 없는 간내 담즙정체 소견을 보인다. 진단을 위한

간조직 검사는 대개 필요하지 않다. 원 감염병에 대한 성공적인 치료만으로 2-30일 후에 간기능의 회복을 가져올 수 있다. 패혈증이 없다면 간의 세균 감염에 의한 담즙정체는 대부분 경하게 지나간다.

3. 총 정맥 영양 관련 담즙정체(total parenteral nutrition-associated cholestasis)

총 정맥 영양(Total parenteral nutrition, TPN)은 저체중 미숙아 등에게 영양 공급을 하는데 중요한 역할을 한다. 그러나 지속적인 TPN은 간담도계에 이상을 유발하여 단순히 간효소치 증가에서부터 담즙 찌꺼기, 지방간, 중증 간내 담즙정체, 간경변까지 초래할 수 있다. 신생아에서 담즙산의 흡수(uptake), 이동, 배출의 과정이 미숙한 관계로 패혈증이나 총 정맥 영양에 의하여 담즙정체가 더 잘 일어날 수 있다.

간기능 이상은 TPN 치료를 시작한지 2주 내에 보이기 시작하며 TPN을 중단하고 4주 정도 되면 대개 호전되나 TPN을 계속하면 담즙정체도 지속된다. TPN 치료를 받는 환자에서 황달의 발생은 전신 질환과 동반되기도 한다. 혈청 bilirubin, 담즙산, aminotransferase의 증가는 서서히 일어나며 간비대도 생길 수 있다.

TPN 관련 담즙정체의 원인 인자로는 TPN 자체에 의한 것과 음식에 의한 합병증을 들 수 있는데 미숙아에서는 담즙 분비 기전의 미성숙이 담즙정체의 주된 역할을 하는 것으로 보인다. 장관 내 음식으로 인하여 cholecystokinin의 배출이 부족해지면 담낭에 담즙이 정체되어 담즙 찌꺼기가 생기는 데 일조를 하게 된다. 미성숙한 간에서는 담즙의 흐름이 저하되고 미성숙 간세포는 독성을 가질 수 있는 비정상적 담즙산 대사 산물을 배출한다.

관류저하(hypoperfusion), 세균 독소 등에 의한 장 손상의 부산물, 담즙산 대사 변화 등에 의한 후유증도 보일 수 있다. 간조직 검사는 초기

에는 지방성 변화를 보이거나 시간이 지남에 따라 담세관의 담즙 plug, 만성 염증 세포 침윤, 담세관 증식, 문맥 섬유화 등이 나타나 담도 폐쇄증과 감별이 어렵게 된다. TPN으로 인한 간담도계의 합병증을 최소화하기 위해서는 모든 수단을 동원하여 장관 영양을 소량이라도 빨리 시작하도록 해야 한다.

4. 대사성 및 유전성 질환(metabolic and genetic/chromosomal disorders)

간의 주된 기능으로 영양소와 효소의 합성, 분해, 조절 등의 대사 작용이 중요한데 대사 이상이나 특정 효소의 결핍이 있으면 대사성 간질환을 일으킬 수 있다. 황달, 간세포 손상, 간종대를 동반하기도 하며 임상 증상은 감염성, 중독성, 혈액학적, 면역학적 질환과 유사하기 때문에 관심을 가지고 있어야 진단을 할 수가 있다.

영아기에 담즙정체성 황달을 일으킬 수 있는 갈락토오스혈증과 선천성 갑상선 기능 저하증은 선천성 대사 이상 검사로 스크리닝이 된다. 다행히 담즙정체성 황달을 보인 α_1 -antitrypsin 결핍증이나 낭종 섬유증(cystic fibrosis)은 우리나라 영유아에서 아직 보고되지 않고 있다. 만성적으로 경미한 결합형 고빌리루빈혈증을 보이는 Dubin-Johnson 증후군과 Rotor 증후군은 주로 청소년기에 발견이 되나 2세 경에 진단이 되기도 한다. 상염색체 열성으로 유전되며 AST, ALT 등의 간기능은 정상이다.

감염 등에 의해 황달이 심해지기도 하지만 특별한 문제없이 정상적인 삶을 살아갈 수 있다. 그 외의 드문 대사성, 유전성질환은 표 1에 열거되어 있다.

5. 진행성 가족성 간내 담즙정체(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)

담즙의 흐름은 간세포에서 담즙산을 효과적으로 배출하는데 의존하는데 간세포 손상이나 유전적 요인으로 담즙산의 이동과 대사에 장애가

발생하면 담즙의 흐름이 감소하게 되어 독성이 있는 비정상적 담즙산이 생성된다. 진행성의 간세포손상을 동반한 중증의 간내 담즙정체는 산발적으로 생기거나 가족성으로 생긴다. 임상 양상과 병리 소견 및 자연 경과가 보고마다 다양하여서 이질적인 질환으로 생각하여 왔다. 최근에 분자생물학의 발달에 힘입어 기전이 속속들이 밝혀지고 있어서 주된 임상 양상과 돌연변이된 유전자에 의한 분류가 가능해졌다(그림 2).

진행성 가족성 간내 담즙정체(PFIC)의 전형적인 진단 기준은: ① 만성 또는 재발성의 간세포성 담즙정체(hepatocellular cholestasis), ② 확인 가능한 대사성 혹은 해부학적 이상이 배제된 경우, ③ 상염색체 열성과 부합하는 발생 양식, ④ 임상적, 생화학적, 조직학적 양상의 특징적 조합 등이다.

PFIC는 전형적으로 생후 6개월 경에 담즙정체, 간종대, 가려움증, 성장부전을 주소로 나타나며 연장아에 있어서는 췌장 기능부족, 난치성 가려움증, 설사, 지용성 비타민 결핍증 등으로 나타나기도 한다. 진행성이라는 점에서 정확한 진단을 하는 것이 중요하며 우선 보존적 치료를 하고 말기 간질환이 되면 간이식 준비를 한다. 보존적 치료로 ursodeoxycholic acid(UDCA) 또는 부분적 담도 외부 전환술(partial external biliary diversion, PEBD)을 해주면 간경변으로 진행을 막거나 늦출 수 있으므로 간이식이 당분간은 필요 없이 지낼 수 있게 된다.

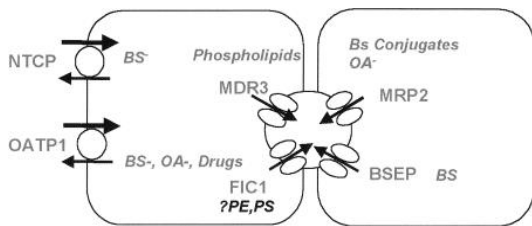


Fig. 2. 간세포에서 담즙 형성에 관련된 운반체. 간세포막의 외측기저부에는 bile salt (BS) NTCP와 OATP가 발현되고 담세관 운반체는 ATP의 가수분해에 의존한다.

1) PFIC type 1(Byler's 병)

과거 Byler's disease로 명명되었던 PFIC type I(PFIC-1)은 가족성 간내 담즙정체의 중증형이며 대부분 신생아 담즙정체를 보이고 진행성의 간세포 손상이 특징이다. 생후 1세가 되어 서야 담즙정체, 황달, 가려움증, 간종대 등의 임상 소견을 보이기도 한다. 진행성이고 지속성의 담즙정체로 인해 말기 간질환이 발생하게 된다. 신경근육계 소견이나 구루병 같은 지용성 비타민 결핍증의 결과와 반복성 설사가 생길 수 있는데 만성 담즙정체에 기인하는 것이다. 담석이나 간세포암이 발생하기도 한다. 소아가나 청소년기에 간경변이나 간부전에 의해 사망할 수 있다.

검사소견으로는 혈청 aminotransferase와 alkaline phosphatase가 약간 증가하고 혈청 bile acids와 bilirubin이 현저하게 증가한다. 특이하게도 혈청 γ -GTP는 정상이거나 저하되어 있다. 간조직 소견은 담세관의 담즙정체가 다양하게 보이고 염증은 적다. 담도의 증식도 약간 보일 수 있다. 나중에 조직 검사를 다시 하게 되면 문맥주위 섬유화를 보이고 간경변으로 진행된 것을 볼 수 있다.

원인으로 염색체 18q21-22에 위치하는 FIC1 유전자(ATP8B1)의 돌연변이가 밝혀졌는데 aminophospholipid 운반에 관여하여 담즙산 운반과 담세관막의 지방조성 유지에 기여하는 유전자이다.

2) PFIC type 2

PFIC type 2는 담세관 담즙염 배출 펌프(canalicular bile salt export pump, BSEP)의 손상에 의해 발생한다. 환아는 담즙정체, 고혈청 담즙산, 저혈청 γ -GTP를 보인다. 간이식 후에도 간 외적 임상 양상(췌장염, 설사, 흡수장애)을 보이기도 하는 PFIC-1과 대조적으로 PFIC-2 환아는 손상이 간에만 국한되어 있다. 황달은 생후 3주에 시작하지만 혈청 γ -GTP가 정상이라는 점이 중요한 소견이다.

간생검에서는 담세관의 담즙정체가 보이는 PFIC-1의 소견보다는 거대세포(giant cell)를 동반하는 신생아 간염의 소견을 보인다.

원인 유전자는 염색체 2q24에 위치한 BSEP (ABCB11; ATP binding cassette protein B11)이다. BSEP는 담즙산이 간세포의 세관막을 가로질러 담즙으로 배출되도록 해주는 담즙산 운반체이다. 담즙의 흐름이 저하됨에 따라 간세포 내에 축적된 담즙산은 간손상을 진행시키며 담즙염이 혈중으로 거꾸로 유출됨에 따라 혈청 담즙산 농도도 점점 증가하게 된다.

3) PFIC type 3

PFIC-3형은 혈청 γ -GTP가 증가되어 있다는 점과 간조직 소견이 담도 폐쇄증과 유사하다는 점에서 다른 PFIC와 구분된다. 담도가 간내외에 잘 열려 있음에도 불구하고 담세관의 증식과 문맥주위 섬유화 및 염증세포 침윤이 초기부터 보인다. 문맥 고혈압, 위장관 출혈의 발생 위험이 높으며 종국에는 비보상성 간부전이 초래된다.

염색체 7q21에 위치한 multidrug resistance protein(MDR)3 유전자(ABCB4)의 결함에 의하여 간세포 세관막에 위치한 phospholipids 배출 펌프에 장애가 생긴다. 담관의 phospholipids는 micelles을 형성함으로써 정상적으로 담즙산의 독성으로부터 담세관 상피세포를 보호하는데 phospholipids가 담세관에 부족해지면 담즙산이 micelles 형성을 못하게 되고 담세관 상피세포에 손상을 초래하여 담즙정체를 일으키게 된다.

4) 담즙산 생합성의 선천성 이상(inborn errors of bile acid biosynthesis)

담즙산 생합성의 장애는 원발성 효소 결핍, 또는 세포의 특정 소기관의 기능 장애에 의한 속발성 결과에 의한다. 담즙 분비를 촉진하는 정상적인 담즙산이 생성되지 못하게 되면 독성이 있는 비정상 담즙산이 축적되어 담즙정체가 일어난다. 간내 담즙정체성 질환 중 특발성 신생아 간염이나 PFIC가 의심될 때 스크리닝 검사를 실시한다. 현재 스테로이드 핵(nucleus)또는 콜레

스테롤 측면사슬(side-chain)의 전환 장애와 관련된 몇몇 질환이 보고되어 있다. 그 중 3- β -HSD(3- β -hydroxy steroid dehydrogenase) 결핍증은 생후 4개월에서 4세 사이에 황달, 간비종대, 지방변증(steatorrhoea) 등을 보일 수 있는데 임상 양상이 PFIC와 유사하여 PFIC-4로 분류되기도 한다.

담즙정체가 있는 소아에서 혈청 담즙산이 감소되어 있다면 담즙산 생합성 장애의 선천성 이상을 의심하여 fast atom bombardment ionization-mass spectrometry(FAB-MS)를 이용한 요담즙산 분석을 실시하여야 한다.

영아기에는 지용성 비타민 결핍증에 대한 철저한 조사가 중요하다. 간부전이 심해지면 간이식을 고려해야 하지만 조기 진단과 경구 담즙산 대치 요법으로 임상적, 생화학적으로 간기능을 상당 수준 호전시킬 수 있으므로 효과적인 치료를 기대할 수 있다.

6. 간내 담도 형성 부전증(intrahepatic bile duct paucity), Alagille 증후군

간내 담도의 형성부전 또는 소멸의 병인은 알려지지 않았다. 초기에는 담관의 염증이 보이다가 진행하면서 담관이 점점 소실된다는 점에서 성인에서 볼 수 있는 간내담도 소멸 증후군(syndromes of “vanishing” intrahepatic bile ducts)과 유사한 양상을 보여 한 때 간내 담도 폐쇄증이라고 잘못 불리기도 하였다.

1975년에 Alagille 등은 가족성 폐동맥 협착증과 신생아 간질환을 포함하는 독특한 임상적 증후군을 보고하였다. 임상 양상으로는 간소엽사이 담도의 저형성으로 인한 담즙정체와 특이한 얼굴형(넓은 이마, 움푹하고 간격이 넓은 눈, 발달이 덜된 턱) 및 다양한 선천성 기형(예, 말초 폐동맥 협착 등의 심혈관 기형, 척추궁 결함, 뒤태생환(posterior embryotoxon), 신장병) 등이 있다(표 3). 혈청 ALP, γ -GTP, 담즙산(bile acids)이 증가한다. Alagille 등이 간소엽사이 담도

표 3. Alagille 증후군(Arteriohepatic Dysplasia)의 진단 기준과 임상 양상

Major criteria

- Decreased number of interlobular ducts/
chronic cholestasis
- Extrahepatic anomalies(variable expression)
 - a. Unusual fascies
 - b. Vertebral arch defects
 - c. Cardiovascular abnormalities
 - d. Posterior embryotoxon

Associated features;

- Growth retardation
- Hepatic Neonatal cholestasis
 - Hypercholesterolemia, often of
extreme degree
 - Paucity of intrahepatic bile ducts
 - Attenuated extrahepatic bile ducts
- Heart Peripheral pulmonic stenosis
 - Pulmonic valvular stenosis
 - Ventricular septal defect
 - Tetralogy of Fallot
- CNS Absent reflexes(vitamin E
deficiency)
 - Poor school performance
- Renal Tubulointerstitial nephropathy
 - Decreased creatinine clearance
 - Increased uric acid, increased blood
urea nitrogen
- Eyes Posterior embryotoxon
 - Abnormal iris strands
(Axelfeld's anomaly)
 - Retinal pigmentary changes
 - High myopia
 - Posterior subcapsular cataracts
 - Strabismus
- Bones Abnormal vertebrae
(butterfly compression)

의 형성부전이 있던 111명의 환아를 조사해 본 결과 그 중 80례에서 3가지 이상의 임상 양상을 가지는 증후성으로 밝혀졌다. 유전적 원인이 밝혀짐에 따라 더욱 다양한 임상적 특징들이 알려지게 되었는데 흔하게 보이지는 않으며 일부는 만성 담즙정체에 따른 영양결핍과 공존해서 나타나는 것으로 보인다(표 3).

Alagille 증후군 환자의 간조직 검사를 영아

초기에 실시하면 다른 형태의 신생아 간염과 대동소이할 수 있으나 시간이 지남에 따라 생검을 계속해보면 염증이 사라지고 간소엽사이 담도의 형성부전을 관찰할 수도 있게 된다. 담도의 형성부전은 문맥과 간동맥의 분지의 크기가 정상인데 간세동이(portal triad)에 존재하는 담도의 수가 현저하게 감소되었거나 없는 것(<0.5 interlobular bile ducts per triad)으로 정의된다.

Alagille 증후군의 유전 양상은 상염색체 우성이지만 환자의 형제와 부모는 경하게 침범되기도 해서 한두 가지 정도의 이상만 보이기도 한다. Alagille 증후군 환자에서 밝혀진 Alagille 유전자는 20번 염색체(20p12)에 위치하는 Jagged 1(JAG1) 유전자이며 이 유전자의 돌연변이로 말미암아 유전자 산물이 제대로 만들어지지 않을 뿐만 아니라 태생기 발달을 전후하여 세포와 세포간의 신호 전달에 혼란을 줄 수 있다. 그러므로 Alagille 증후군에서 여러 장기가 침범되는 것을 인간 JAG1 유전자 변이로 설명할 수 있다. 담즙정체성 황달이 있는 모든 환자에서 원인을 설명하기 어려운 경우에는 Alagille 증후군도 의심하여야 하는 질환이다.

장기적으로 생존할 예후는 좋은 편이나 치료받지 않은 Alagille 증후군 환아는 성장 부전뿐만 아니라 가려움, 중증의 고콜레스테롤혈증이 동반된 황색종(xanthomas), 비타민 D, E결핍증으로 초래된 구루병 및 신경학적 합병증 등에 이환될 가능성이 높다. 소아는 대개 간경변으로 진행하지 않는다. 예후와 생존율은 여러 인자의 영향을 받게 되는데 심장질환, 간질환, 뇌출혈 등이 주요 사망 원인이다. 예상 기대 여명이 20년인 환아가 75%에 달하지만 복잡한 선천성 심장병만 없다면 황달은 예후에 나쁜 영향을 주지 않는다. 간질환을 가진 163명의 Alagille 증후군 환아가 간이식을 하지 않고 생존한 경우가 Lykavieris 등의 보고에 의하면 10년에 51%, 20년에 38%로 보고하였다. 간질환이 나중에 발생한 경우에도 중증의 간 합병증이 올 수 있으므로

추적 관찰이 평생 동안 필요하다.

치료는 영양상태를 향상시키고 지용성 비타민을 보충해주며 심장이나 신장 등의 다른 장기의 합병증을 해결해 주는 것이지만 효과를 보기 어려울 때도 있다. 그러나 UDCA(15-30 mg/kg/day)를 사용하면 가려움의 정도와 황색종을 줄여줄 수 있고 혈청 콜레스테롤을 떨어뜨리며 생화학적 검사의 호전을 기대할 수 있다. 가려움증이 극심한 경우에는 담도 전환술(biliary diversion)로 호전을 보이기도 하였다. Alagille 증후군에서 간이식은 대개 필요가 없다. 증상이 심하더라도 생명을 위협할 정도가 아닌 경우가 대부분이기 때문이다. 간문-장연결술(hepatopertoenterostomy)을 한 경우에는 임상 경과가 좋지 않다. 간이식의 적응증은 문맥고혈압을 동반한 간경변, 간문맥 주위의 진행성 섬유화 등 말기 간질환이 생겼을 때이다. 지속성 중증 담즙정체, 성장지연, 가려움증 등의 합병증을 조절할 수 있는 약물 요법이 실패했거나 잦은 장기간의 입원 등 삶의 질을 고려하여 간이식을 결정하기도 한다. 동반된 심혈관계 기형 때문에 간이식으로 인한 사망 위험이 높으므로 간이식의 결정과 시기는 주의 깊게 고려되어야 한다.

Alagille 증후군의 일차적인 관리 목표는 유해할 수 있는 치료를 최소화하는 것이며 관리 계획은 다음과 같다.

- ① 임상 경과를 악화시킬 수 있는 불필요한 외과적 시술을 막기 위한 충분한 검사
- ② 적절한 영양 공급과 비타민 보충
- ③ UDCA 또는 부분적 담도 외부 전환술을

통한 가려움증의 치료

- ④ 간의 합병증의 추적 검사 및 치료
- ⑤ 성장 부진, 문맥 고혈압, 난치성 가려움증, 말기 간질환이 있을 경우 간이식을 위한 평가

간의 담즙정체(extrahepatic cholestasis)

1. 담도 폐쇄증(biliary atresia)

담도 폐쇄증은 신생아의 진행성 폐쇄성 담관 병증(progressive obliterative cholangiopathy)이다.

대부분이 출생 후 2-6주에 황달이 발생하는 생후형(postnatal or perinatal type)이고 출생 당시부터 시작하는 태아형(fetal or embryonic type)은 우리나라에서는 10% 미만으로 추정된다. 원위부 담도의 국소적 폐쇄만 있는 종류도 있지만 대부분(85% 정도)은 간의 담도 전체의 폐쇄형으로 나타난다(그림 3).

출생 전 또는 주산기 동안 담도의 손상으로 인하여 간의 담도의 완전 폐쇄가 초래되고 간내 담도까지 손상이 지속되어 경화를 일으키는 것으로 보인다. 담즙이 흘러 내려가지 않음에 따라 담즙정체가 악화되어 간 섬유화, 간경변이 발생하게 되고 2년 내에 간부전에 빠지게 된다. 그러나 이러한 담도 폐쇄증의 자연경과는 병을 조기에 발견한 후 수술 경험이 풍부한 소아외과 의사에게 간문-장연결술(hepatopertoenterostomy)을 받으면 호전될 수 있다(그림 4).

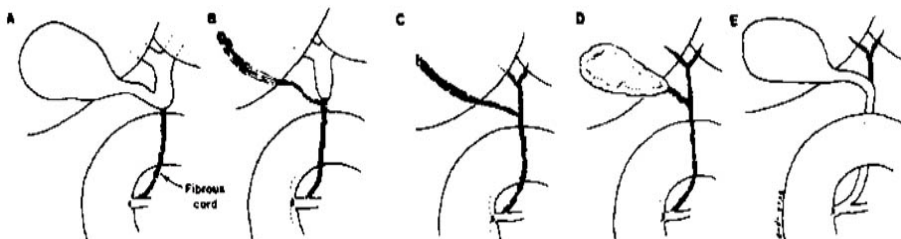


Fig. 3. 담도 폐쇄증의 종류.

조기 진단과 간문-장연결술에도 불구하고 담도 폐쇄증은 여전히 소아에서 간이식을 하는 가장 주된 질환이다. 그러므로 생후 2주가 넘은 영아에서 황달이 있으면서 직접 고빌리루빈혈증을 보이면 담도 폐쇄증과 신생아 간염을 감별하기 위한 즉각적인 조사가 필요하다. 조기 진단이 필요한 이유는 조기(<45-60일)에 Kasai 간문-장연결술을 해주면 성공률이 높아서 영아기에 간이식을 하지 않을 수도 있고 이식을 하게 되더라도 사망률 및 이환율이 감소되는 시기인 유소아기에 할 수 있기 때문에 예후를 향상시킬 수 있다. 조기 감별진단을 하지 않고 기다리다 보면 신생아 간염 등과 같이 수술이 필요 없는 질환의 자연 회복은 기대할 수 있으나 담도 폐쇄증과 같이 즉각적인 수술을 필요로 하는 질환의 경우에는 적절한 시기(생후 4-8주, 늦어도 12주)를 놓칠 수도 있다.

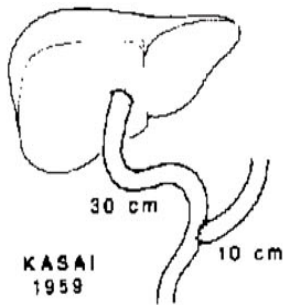


Fig. 4. 담도 폐쇄증의 수술(간문-장연결술).

담도 폐쇄증의 확진은 시험적 개복술 혹은 수술 중 담관조영술을 통하여 섬유화된 간의 담도를 확인하는 것이지만 불필요한 시험적 개복술을 피하기 위해서 더 정확하고 비침습적인 진단 수단이 시도되어 왔다. 그러나 조기 진단이 중요함에도 불구하고 아직까지 신생아 간염과 담도 폐쇄증을 100% 감별할 수 있는 비침습적인 단일 검사법이 없다. 대변 색깔 등의 임상 양상이나 십이지장 내 담즙검사, 혈액 검사 등에 의한 구분은 어렵다. 보편적 진단 수단인 초음파, 담관섬광조영술(cholescintigraphy), MR 담관조영술(cholangiography), 간생검 등으로 담도 폐쇄증을 배제할 수 없을 때는 시험적 개복술 및 수술 중 간조직 검사와 담관조영술을 해야 하는 경우도 있다(그림 5).

최근 초음파로 triangular cord sign을 찾을 수 있게 됨에 따라 담도 폐쇄증의 진단에 많은 도움이 되고 있다. 이전에는 초음파로 담도 폐쇄증을 바로 진단하지는 못하였고 단지 총 담관낭이나 담도 결석을 먼저 발견하기 위하여 사용되어 왔다. Triangular cord sign이란 간문맥 분지 직상방에 원추모양의 섬유화된 부분이 초음파에서 삼각형 혹은 띠모양의 문맥주위 메아리발생(echogenecity)으로 관찰되는 것을 말한다(그림 6). 그러나 초음파는 담도계를 해부학적으로 정확하게 보는데 한계가 있으며 방사선과 의사의

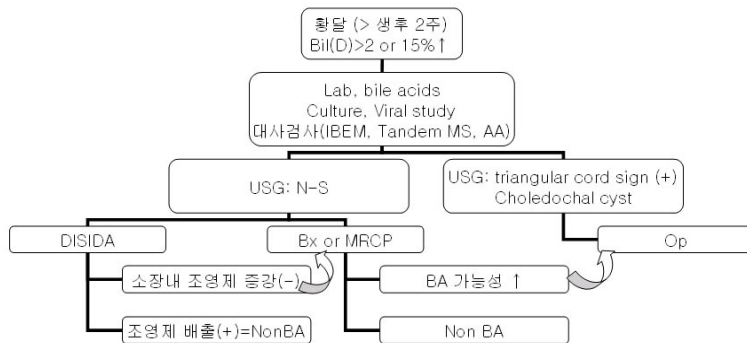


Fig. 5. 영아기 담즙정체성 황달의 감별 진단 과정. IBEM: inborn error of metabolism, MS: mass spectrometry, AA: amino acid, N-S: nonspecific finding, Bx: biopsy, MRCP: MR cholangiopancreatography, Op: operation, BA: biliary atresia.

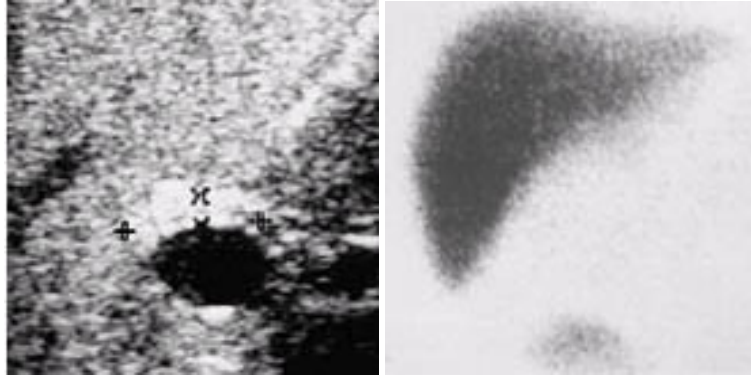


Fig. 6. 담도 폐쇄증에서 초음파 triangular cord sign과 간담도 스캔 소견.

경험에 따른 편차로 인해 결과(민감도 77-95%)가 많이 달라질 수 있다. 또한 담도 폐쇄증의 초기에는 간점유화가 시작하는 시점이므로 진행된 문맥주위 echogenicity를 찾기가 어려울 수 있고, triangular cord sign이 보이지 않는다 하더라도 담도 폐쇄증의 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 담낭이 보이지 않거나 길이가 1.5 cm 미만일 경우 비정상적으로 생각하여 왔지만 낮은 민감도 및 특이도로 인하여 담도 폐쇄증의 진단에 사용할 수 없다.

간담도 스캔은 담도 폐쇄증을 진단하는데 있어 민감도(100%)는 높으나 특이도(75%)가 너무 낮은 특징을 보인다. 즉 저담즙변 혹은 무담즙변을 보이는 담즙정체 환자에서 장관 내 조영제 배설이 보이는 경우에는 담도 폐쇄증을 배제할 수 있으나 24시간 후 장관내에 조영제 배설이 보이지 않는 경우(그림 6)에도 담도 폐쇄증을 확진할 수 없다는 점이 문제이며 신생아 감염이나 TPN 관련 담즙정체가 심하여 무담즙변에 가까울수록 장관내 조영제 배설이 보이지 않게 되므로 감별 진단에 도움이 되지 않는 검사이다. ^{99m}Tc-DISIDA scan은 위양성이 흔한 단점 뿐만 아니라 페노바르비탈(5 mg/kg/day×5 days) 투여 등으로 인해 검사가 지연되는 것도 문제이다.

MR 담관조영술에서 완전하게 간외 담도가 보이는 경우에는 담도 폐쇄증을 배제할 수 있다. MR 담관조영술에서 담도계가 보여지기 위해서

는 담즙의 생산과 배설이 충분하여야 하는데 심한 담즙정체성 질환에서 담즙의 생산과 배설이 불충분할 경우 담도가 보이지 않을 수 있다. 또한 얇은 호흡을 하는 신생아에서 MR 담관조영술로 비정상적으로 확장된 담도를 보여줄 수는 있으나 호흡을 참지 못하기 때문에 정상 담도의 영상이 깨어지기 쉬워 담도가 폐쇄된 것을 확인하기 어렵다. MR 담관조영술이 담도계를 명백히 보여주어 담도 폐쇄증을 배제하는데 매우 믿을만한 비침습적 영상진단법이라고 보고되었으나 Norton 등은 MR 담관조영술에서도 위양성 및 위음성이 생기고 전체적인 정확도가 82%에 그친다고 보고하기도 했다. MR 영상에서도 담도 폐쇄증 환자에서 문맥주위 섬유화와 관련된 것으로 보이는 문맥주위 비후를 보여줄 수 있다. 그러나 문맥주위 섬유화는 담도 폐쇄증에 특이하지 않으며 심한 신생아 감염과 같은 다른 질환에서도 나타날 수 있다.

최근 저자 등은 담도로 배출되는 간 특이 조영제인 mangafodipir trisodium(Mn-DPDP)을 이용한 조영 증강 MR 담관조영술을 34명의 담즙정체성 간질환 환자에게 실시하여 위양성 없이 담도 폐쇄증의 조기 진단이 실질적으로 가능함을 확인하였다. 조영제 주사 후 적어도 1시간 째에 Mn-DPDP의 십이지장 배설이 보이거나 담낭과 간외 담도가 명확히 나타나는 경우에는 담도 폐쇄증을 배제할 수 있을 것으로 보인다.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP)도 영아의 담즙정체성 간질환에 시도되어 본 적이 있으며 88%의 성공률이 보고 되었으나 적절한 장비가 확보되어 있어야 한다. 또한 전신 마취를 해야 하고 실패율도 3-14%인 데다가 영아에게 실시하기에는 너무 위험하고 부작용이 잘 생기는 침습적인 검사이기에 임상적으로 유용성이 떨어진다.

간조직 검사는 담도 폐쇄증의 진단에 유용하며 정확도가 90% 이상이라고 여겨지나 병리과 의사의 경험에 따른 편차가 역시 존재한다. 광범위한 담세관 증식이 특징적인 소견이지만 담도 폐쇄증에 특이적이지 못하고 비폐쇄성 질환(중증의 신생아 간염 특히 CMV 감염, 초기 Alagille 증후군, 총 담관 영양, 폐혈증 등)에서도 어느 정도 보일 수 있다는 점이 확진을 어렵게 하며 또한 특징적인 조직 소견은 생후 9주 이후에야 나타날 수 있다는 점이 조기 진단의 장애물이 되기도 한다. 그래도 아직까지는 간생검에서 담도 폐쇄의 소견이 보이면 시험적 개복술을 하는 경우가 일반적이다.

담도 폐쇄증은 진행성으로 담도가 폐쇄되는 질환이므로 시기에 따라 검사 결과가 변할 수 있다는 점이 진단을 더욱 어렵게 하는 요인 중 하나이다. 담관조영술로 처음에는 신생아 간염으로 진단된 환아가 후에 담도 폐쇄증으로 진행된 경우도 보고된 바 있고 쌍둥이 형제에서 신생아 간염과 담도 폐쇄증이 각각 따로 발생한 경우도 있었다. 그러므로 담도 폐쇄증이 아니라는 진단을 내린 경우라도 경과 관찰을 소홀히 하지 않아야 하고 임상적으로 담도 폐쇄가 진행되는 것으로 강한 의심이 생기면 간생검 또는 영상검사를 반복할 것을 신중히 고려해야 한다. Kasai 간문-장연결술을 해주더라도 어느 정도의 간기능 이상은 지속되고 간내 담도의 염증도 지속되는 것으로 보아 담도 폐쇄증은 전체 담도계를 침범하는 진행성이고 활동성인 질환으로 추정된다. 수술 후 담관염이 자주 재발하면 간질환이 진행

한다고 여겨진다. 미국의 통계에 따르면 적절한 시기(생후 12주 이전)에 간문-장연결술을 받은 환아 들도 문맥 고혈압 등의 합병증이 궁극적으로 생기고 2/3 가량은 결국 간이식을 필요로 한다고 하였다. 간문-장연결술 후에는 영양 상태를 적절하게 해주고 담즙분비를 촉진시키며 염증을 예방하도록 관리한다.

2. 담즙 찌꺼기(biliary sludge)/담도 거짓 결석증(biliary pseudolithiasis) 및 총 담관낭(choledochal cyst)

미숙아에서 장기간 총 정맥 영양을 실시한 경우 담즙찌꺼기가 담도를 막을 수 있으며 간담도 스캔이나 MR 담관조영술에서 위양성으로 보일 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 농축 담즙 증후군(inspissated bile syndrome)은 심한 용혈성 질환 후에도 생길 수 있다. 3세대 cephalosporin인 ceftriaxone은 담즙 찌꺼기를 만드는 부작용이 있으므로 사용 중 주의를 기울여야 한다.

총 담관의 낭성 확장으로 영아기에 담즙정체성 황달이 나타날 수 있다. 복부 초음파로 바로 진단이 되고 총 담관낭으로 생긴 황달은 더 이상 다른 원인을 조사할 필요가 없기 때문에 영아기 담즙정체성 황달이 있을 때는 간 초음파 검사를 가장 우선 시행하여야 한다. 간내 담관의 확장 여부를 확인하여야 하며 치료는 소아외과와 상의하여 결정하도록 한다.

환아 관리

어떠한 종류의 영아기 담즙정체성 질환이 있더라도 담즙의 흐름이 감소하고 간기능이 저하되면서 만성적인 합병증이 생길 수 있다. 담즙으로 배출되어야 할 담즙산, 빌리루빈, 콜레스테롤 등이 축적된다. 담즙산이 있어야 미포(micelle) 형성이 되어 소화와 흡수가 일어나는 긴 사슬 중성지방(long-chain triglycerides)과 지용성 비타민의 흡수 장애가 생긴다. 간 대사기능의 장애

로 호르몬의 균형이 깨지고 영양 장애가 온다. 간 손상이 진행되면 간경변, 문맥 고혈압, 간부전이 초래된다. 담즙정체의 진행으로 인한 간세포 손상과 간경변을 예방할 수는 없지만 합병증을 줄이기 위한 의료 관리와 감시가 필요하다 (표 4).

성장 부전이 주로 걱정이 되기 때문에 중간사슬 중성지방(medium-chain triglycerides, MCT)을 60% 함유되게 분유를 사용하면 지방 흡수의 장애를 극복하면서 필수 지방산도 결핍되지 않게 할 수 있다. 참고로 MCT는 HA 분유에 25%, MCT 분유에는 85%로 포함되어 있다. 지방 흡수의 장애로 인하여 지용성 비타민 결핍 정도 발생할 수 있다. 총 빌리루빈이 2 mg/dL 이하가 될 때까지 비타민 A, D, E, K를 공급하기도 하지만 실제로 비타민 A 결핍증은 드물고 부적절하게 공급될 경우 오히려 간 독성을 가지기 때문에 비타민 A의 경우에는 혈청 농도를 감시하면서 부족할 경우에 보충하는 것이 좋을 것으로 생각한다. 비타민 D와 E는 결핍될 경우 뼈 질환이 흔하고 퇴행성 신경근육 증후군(degenerative neuromuscular syndrome)이 발생할 수 있

으므로 보충해주어야 한다. 저 프로트롬빈혈증이 있으면 출혈을 막기 위해 우선 vitamin K를 공급한다. 콜레스테롤과 담즙산이 조직과 혈액에 쌓여 가려움증과 황색종이 생길 수 있다. 담도가 유지된다면 UDCA의 공급으로 담즙의 흐름을 증가시키고 담즙산의 장간 순환(enterohepatic circulation)을 방해하여 황색종을 줄여주고 가려움증을 완화시킬 수 있다.

간섭유화와 간경변으로 진행하게 되면 문맥 고혈압이 생겨 복수나 정맥류 출혈이 발생하게 된다.

복수가 생기면 자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)의 위험이 높아진다. Na의 섭취량을 0.5 g(~1-2 mEq/kg/24 hr)으로 제한하지만 소변양이 적당하다면 수분을 제한할 필요는 없다.

효과가 없으면 이뇨제로서 spironolactone(3-5 mg/kg/24 hr # 4)을 쓰면 도움이 될 수 있고 thiazide나 furosemide의 추가도 고려할 수 있다. 위장관 출혈이 발생하면 위식도 정맥류 출혈인지 소화성 궤양이나 위염 등에 의한 것인지 감별하는 것이 중요하기 때문에 내시경 검사 등이

표 4. 지속성 담즙정체의 의학적 관리

임상적 장애	관리
영양실조(LCT 흡수장애)	MCT 공급
지용성 비타민 흡수장애:	
비타민 A 결핍증(야맹증)	Replace with 10,000-15,000 IU/day as Aquasol A
비타민 E 결핍증(신경근육 퇴화)	Replace with 50-400 IU/day as oral α -tocopherol or TPGS(D-tocopherol polyethylene glycol-1000 succinate)
비타민 D 결핍증(대사성 뼈 질환)	Replace with 5,000-8,000 IU/day of D ₂ or 3-5 μ g/kg/day of 25-hydroxycholecalciferol
비타민 K 결핍증(저프로트롬빈혈증)	Replace with 2.5-5.0 mg every other day as water-soluble derivative of menadione
미세영양원소(무기질) 결핍증	Calcium, phosphate, or zinc 보충
수용성 비타민 결핍증	하루 권장량의 2배 보충
가려움증, 황색종	choleretic bile acids, ursodeoxycholic acid(15-20 mg/kg/day) 투여
진행성 간질환; 문맥 고혈압 (정맥류 출혈, 복수, 비장항진증)	잠정 조치(출혈 조절; 염분 제한; spironolactone)
말기 간질환(간부전)	간이식

필요하다.

수혈을 해야 할 경우에는 과다하게 수혈되지 않도록 주의하여야 한다. 정맥류 출혈의 조절을 위해서 내시경을 통한 정맥류 결찰(endoscopic variceal ligation, EVL) 또는 경화요법(sclerotherapy)을 해주면 도움이 될 수 있으나 소아에서 풍선 눌림술(balloon tamponade)은 추천되지 않는다. 간이식은 중증의 성장 부전, 삶의 질이 나쁠 때, 말기 간질환(출혈, 비장항진증) 등이 생길 경우에 고려한다.

우리나라에서는 부모 간의 일부를 이식하는 생체 부분 간이식을 주로 하며 ABO 혈액형이 맞으면 가능하고 성공률은 85% 이상(~95%)에 달한다.

결 론

신생아에서 황달이 2주 이상 지속될 경우에는 반드시 직접 빌리루빈을 검사해 보아야 한다.

모유황달이나 생리적 황달에서는 직접 빌리루빈이 증가하지 않는다. 직접(결합형) 고빌리루빈혈증이 영아기에 발견이 되면 즉시 검사를 해서 필요시 특정한 치료를 시작할 수 있도록 해야 한다. 폐혈증, 선천성 갑상선 기능저하증, 뇌하수체 기능저하증, 갈락토오스혈증, 타이로신혈증 등이 늦게 진단되어 손상이 진행되거나 장기적으로 합병증이 생기지 않도록 예방하여야 한다. 그리고 3일(늦어도 1주) 이내에 담도 폐쇄증을 배제할 수 있도록 간 초음파, 간담도 스캔, MR 담관조영술, 간 생검 등의 검사를 실시하고 종합적으로 분석한 다음 담도 폐쇄증이 의심되면 시험적 개복술을 고려하여야 한다. 담도 폐쇄증만 일단 배제되면 간내 담즙정체성 간질환 중 알려진 원인에 대한 검사를 실시할 필요가 있다. 이때는 병의 경과와 예후를 고려하여 경제적으로 효과적인 비용을 들여서 검사하는 것이 타당하다고 생각한다. 원인이 분명치 않은 경우에는 증

후성 임상 양상을 가졌는지 조사하고 가려움증이 있는지 확인하며 혈청 γ -GTP와 담즙산을 검사한다. 간조직 검사를 자세히 검토하면 손상 에 따른 분류에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

영아기 담즙정체성 황달에 대한 일차 목표는 정확한 진단을 하는 것이며 이후 다음과 같은 적극적인 관리를 하도록 한다.

- ① 영양 지원과 비타민 보충
- ② 가려움증을 줄여주기 위한 담즙분비 촉진제의 사용
- ③ 성장 및 임상적, 생화학적 지표의 감시
- ④ 정신 사회학적 발달을 최적화시키고 삶의 질을 평가

References

- 1) Choe BH, Bezerra JA, Balistreri WF. Cholestatic Disorders in the Pediatric Age Group. In: Busuttill RW, Klintmalm GB, editors. Transplantation of the liver. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, In press 2004.
- 2) A-Kader HH, Balistreri WF. Cholestasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1314-9.
- 3) Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Diseases of the Liver, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publisher; 1999:1357-512.
- 4) Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35 Suppl 1:S17-23.
- 5) Balistreri WF. Pediatric hepatology. A half-century of progress. Clin Liver Dis 2000;4: 191-210.
- 6) Whittington PF, Emerick KM, Suchy FJ. Familial hepatocellular cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:315-25.
- 7) Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic

- cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis* 2000;4:753-63.
- 8) Balistreri WF. Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:145-72.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996;23:1682-92.
 - 12) Choe BH, Kim KM, Kwon S, Lee KS, Koo JH, Lee HM, et al. The pattern of differentially expressed genes in biliary atresia. *J Korean Med Sci* 2003;18:392-6.
 - 13) Haber BA, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:891-911.
 - 14) Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30:606-11.
 - 15) Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia - missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989;1:421-3.
 - 16) Park WH, Choi SO, Lee HJ. The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 1999;34:1706-10.
 - 17) Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999;212:249-56.
 - 18) Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology* 2002;222:687-91.
 - 19) Ryeom HK, Choe BH, Kim JY, Kwon S, Ko CW, Kim HM, et al. Feasibility of contrast-enhanced MR cholangiography using mangafodipir trisodium for evaluation of biliary atresia. *Radiology*. In press 2004.