

증후군성 및 비증후군성 간내담도부족증의 임상적 고찰

울산대학교 의과대학 소아과학교실, ¹진단병리학교실

한수진 · 최보화 · 강경훈¹ · 김경모

Clinical Evaluation of Syndromic and Nonsyndromic Intrahepatic Bile Duct Paucity

Soo Jin Han, M.D., Bo Hwa Choi, M.D., Kyung Hoon Kang, M.D.¹
and Kyung Mo Kim, M.D.

Departments of Pediatrics and ¹Diagnostic Pathology, University of Ulsan
College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: The aims of this study were to evaluate the clinical manifestations and prognosis of the syndromic and nonsyndromic intrahepatic bile duct paucity (IHBDP).

Methods: We studied histology of 42 infants with neonatal cholestasis. Fourteen patients were diagnosed as IHBDP. We evaluated the clinical manifestations, courses and prognosis retrospectively.

Results: Underlying disease of the 42 infants with neonatal cholestasis were biliary atresia in 23, intrahepatic bile duct paucity in 14 (Alagille syndrome in 4 and nonsyndromic IHBDP in 10), neonatal hepatitis in 5 infants. The mean ratio of the bile ducts per portal tract was 0.087 (range: 0~0.5). The manifestations in 4 patients with Alagille syndrome demonstrated as follows: characteristic face in 3, chronic cholestasis in 4, posterior embryotoxon in 2, vertebral anomalies in 2, peripheral pulmonary stenosis in 2. One of 4 patients of Alagille syndrome improved cholestasis and the other 3 patients were remained their cholestasis and growth retardation. All patients of the nonsyndromic IHBDP were idiopathic. Seven out of 8 patients of nonsyndromic IHBDP showed improvement of cholestasis, and one patient received liver transplantation due to cirrhosis.

Conclusion: This study suggested that IHBDP should be considered in the differential diagnosis of neonatal cholestasis. The outcome of idiopathic IHBDP was better than predicted.

(J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 2: 178~184)

Key Words: Alagille syndrome, Nonsyndromic intrahepatic bile duct paucity, Neonatal cholestasis

접수 : 1999년 7월 30일, 승인 : 1999년 9월 7일

책임저자 : 김경모, 138-040, 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대 서울중앙병원 소아과

Tel: 02) 2224-3380 Fax.: 02) 473-3725

서 론

간내담도부족증(paucity of intrahepatic bile ducts)은 소담관(small bile ducts)의 수가 줄어든 것을 특징으로한다. 만삭아, 영유아, 성인에서 정상적인 간문맥(portal tract)의 수에 대한 담관의 수의 비는 0.9~1.8이며, 간내담도부족증은 이 비율이 0.5 미만으로 감소되어있는 경우에 진단하게 된다⁵⁾.

간내담도부족증은 “Alagille 증후군”으로 알려진 증후군성 간내담도부족증과 비증후군성 간내담도부족증으로 분류된다. Alagille 증후군을 제외한 모든 원인의 간내담도부족증이 비증후군성에 포함된다. 증후군성 간내담도부족증의 특징들은 5가지의 주요한 임상 양상을 나타낸다. 특징적인 얼굴모양과 만성 담즙정체증, 선천성 심질환(특히 말초 폐동맥 협착증), 골격 이상, 후태생환(posterior embryotoxon)이 그것들이다. 비증후군성 간내담도부족증은 1차적으로 발생하는 특발성과 여러 가지 원인들에 의하여 2차적으로 발생할 수 있으며, 감염, 대사성 질환, 면역 이상 질환, 약물에 의한 간독성 등이 있다.

저자들은 우리나라에서의 간내담도부족증 환자에서의 임상 양상과 경과, 예후 등을 알아보고, 신생아 담즙정체증에서 간내담도부족증의 빈도를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구는 1994년 3월부터 1999년 5월까지 서울 중

양병원에서 신생아 담즙정체증으로 간조직생검을 시행했던 2세 미만의 영아 42명을 대상으로 하였다.

이 42명의 조직생검 표본을 재검하고 다시 cyto-keratin 7 immunostaining을 시행하여 확인한 후에, 간문맥의 수에 대한 담관의 수가 0.5 미만인 환아를 간내담도 부족증으로 하였다(Fig. 1). 간내담도부족증으로 진단받은 14명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

결 과

담즙정체증으로 간조직생검을 시행했던 환자 42명 중 담도폐쇄증이 23명(54.8%), 간내담도부족증이 14명(33.3%), 신생아 간염이 5명(11.9%)이었다. 간내 담도부족증 환자 중 Alagille 증후군이 4명(9.5%), 비증후군성 간내담도부족증이 10명(23.8%)이었다(Table 1).

간내담도부족증 환자의 입원시 연령 분포는 생후 1일부터 9개월까지였고, 중앙값은 2개월이었다. 남아 8명, 여아 6명으로 성비의 차이는 없었다. 간내담도부족증 환자에서 ‘담관의 수/간문맥의’ 수는 평균이 0.087이었고, 분포는 0~0.5였다. 관찰한 평균 간문맥의 수는 7개였다. 간내담도부족증의 조직 소견에서 1명의 환자에서는 거대세포 소견이, 2명의 환자에서는 소담관의 증식 소견이 함께 관찰되었다.

14명의 간내담도부족증 환자 중 13명에서 DISIDA scan을 시행하였다. 이들 환자에서 간담도배출을 보이지 않았던 환아는 9명이었다(Table 2).

Table 1. Biopsy Proven Underlying Causes of 42 Infants with Neonatal Cholestasis

Underlying disease	Number (%)
Neonatal hepatitis	5 (11.9%)
Biliary atresia	23 (54.8%)
Intrahepatic bile duct paucity	14 (33.3%)
Alagille syndrome	4 (9.5%)
Nonsyndromic	10 (23.8%)

Table 2. DISIDA Findings of 13 Infants with Intrahepatic Bile Duct Paucity

Underlying disease	Hepatobiliary excretion
Alagille syndrome	Delayed excretion 2명
	No excretion 2명
Nonsyndromic intrahepatic bile duct paucity	Delayed excretion 2명
	No excretion 7명

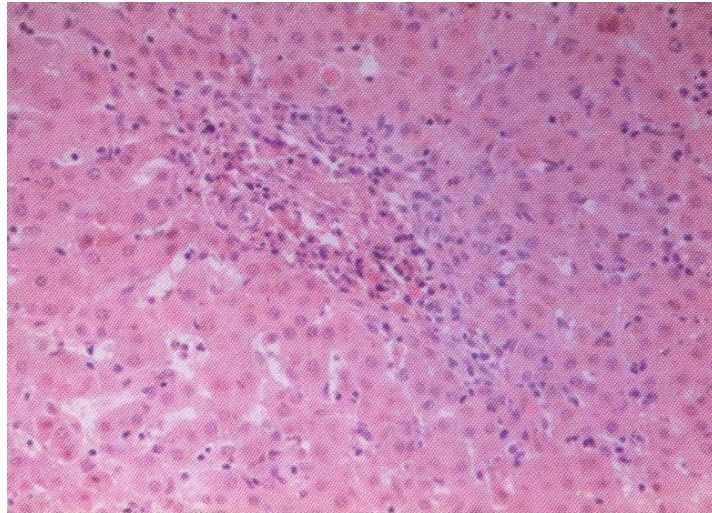


Fig. 1. Photomicroscopic finding shows absence of interlobular bile duct in the portal tract which possesses the hepatic artery.

Alagille 증후군 환아는 4명이었고, 5가지의 주요한 임상 양상으로 돌출된 이마, 쑥 들어간 눈, 둥근 코끝, 뾰족한 턱이 특징적인 얼굴이 3명(Fig. 2), 지속적인 담즙정체가 4명, 후태생환이 2명, 척추의 이상이 2명, 폐동맥 이상이 2명에서 관찰되었다(Table 3, Fig. 3, 4).

비증후군성 간내담도부족증 환아는 10명이었고, 이들 모두에게서 TORCH, Syphilis, EBV, HAV, HBV, HCV의 감염 증거가 없었고, 대사성 질환의 증거도 관찰되지 않는 특발성의 양상이었다.

예후를 살펴보면 Alagille 증후군 4명은 평균 13.5개월의 추적관찰 중이며, 현재 1명은 담즙정체가 회복되었고, 3명은 지속적인 담즙정체와 성장 장애를 보이고 있다. 비증후군성 간내담도부족증 환아 10명 중 현재까지 추적관찰이 가능한 환아는 8명이었으며 이들의 평균 추적관찰 기간은 36.8개월이었다. 이들 8명은 모두 생존해있으며, 7명의 환아가 혈청 빌리루빈이 정상범위로 돌아왔고, 1명의 환아가 진행되는 간경화증으로 간이식 수술을 받고 회복되었으며, 회복되기까지의 평균 기간은 12개월이었다(Table 4).

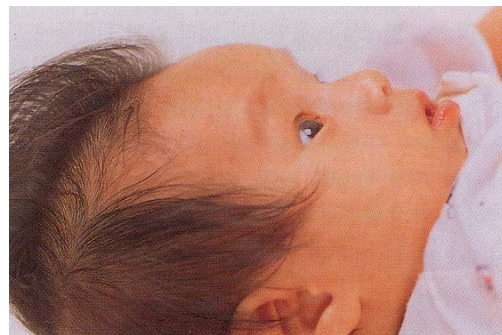


Fig. 2. This photography shows frontal bossing, deep-set eyes, bulbous tip of nose, and a pointed chin which are the typical facial features of Alagille syndrome.

고 찰

간내담도부족증은 1949년 MacMahon과 Thanhauer¹⁾에 의해 처음으로 기술되었고, 1951~1952년에는 조직학적 연구가 많이 진행되었었다. 이후로 'hypoplasia of intrahepatic bile ducts', 'paucity of

Table 3. Features of Alagille Syndrome

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Chronic cholestasis	Y	Y	Y	Y
Characteristic facies	Y	Y	Y	N
Skeletal abnormalities	N	Y	N	Y
Heart disease	N	Y*	Y [†]	Y [†]
Posterior embryotoxon	N	Y	N	Y
Chromosomal study	ND	N	Y [‡]	ND
Growth failure	Y	Y	Y	Y

Y: Yes; N: Negative; ND: Not Done; Y*: PDA; Y[†]: Peripheral PS; Y[‡]: Structural anomaly of chromosome 15p

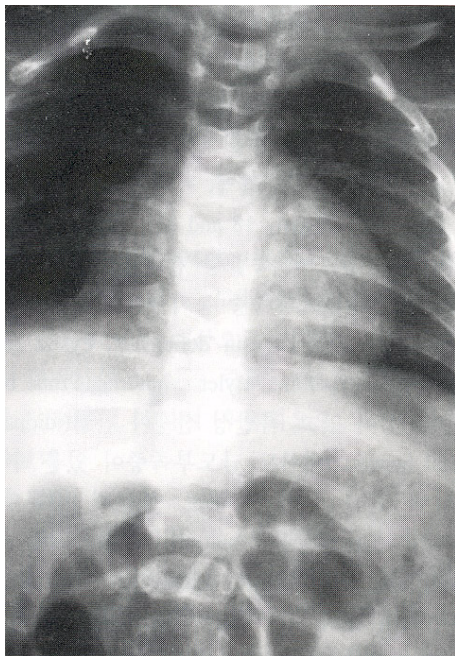


Fig. 3. Roentgenogram of spine shows butterfly vertebrae in 7th and 8th thoracic vertebrae in patient with Alagille syndrome.

intrahepatic bile ducts', 'intrahepatic biliary atresia' 등의 여러 이름이 사용되었으나^{2,3)} 아직까지 분명한 분류가 없고, 그 원인도 불분명하다.

Alagille 증후군은 1970년대 초반에 기술되기 시작했고^{4,5)}, 많은 환자들이 보고됨에 따라 크게 5개

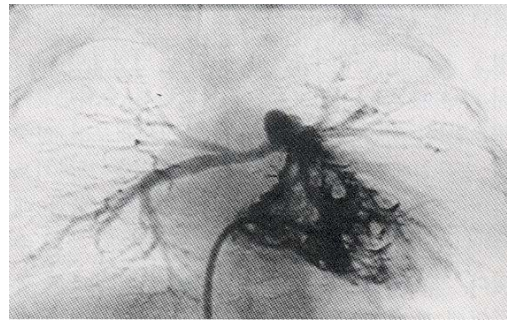


Fig. 4. Cardiac angiogram in patient of Alagille syndrome showed peripheral pulmonary arterial stenosis. The photography shows diffuse stenosis of peripheral pulmonary artery.

의 주요한 임상 양상이 확정되었다. 역삼각형의 얼굴형과 넓은 이마, 움푹 들어간 눈 등의 특이한 얼굴 모양과 만성 담즙정체증, 심장 기형과 골격 이상, 후태생환(posterior embryotoxon)이 그것들이다. 심장 기형은 특히 말초폐동맥 협착증(peripheral pulmonary artery stenosis)이 흔하고 대개가 양성이며 담즙정체증이 회복된 경우에 궁극적인 예후 인자가 될 수 있다. 팔로사증후군(tetralogy of Fallot)이나 폐동맥판막 협착같은 심각한 질병이 포함되기도 한다⁶⁾. 골격 이상으로는 나비모양 척추(Butterfly vertebra)가 가장 흔하나, 그 외에도 요추 경간 거리(interpedicular distance)가 감소하거나 없어지고, 잠재 이분 척추(spina bifida occulta), 짧은

Table 4. Outcome of Intrahepatic Bile Duct Paucity

	Follow-up number	Alive	Follow-up length
Alagille syndrome	4	with cholestasis 3	13 months
		without cholestasis 1	15 months
Nonsyndromic intrahepatic bile duct paucity	8	without cholestasis 7	40 months
		with Liver Transplantation 1	15 months

척골(ulna), 짧은 손가락, 발가락의 말절골(distal phalanges) 등의 이상이 올 수 있다. 나비모양 척추는 일반적인 흉부 X-선 선별검사서 진단되지 않아 흉요추 촬영에서 관찰되어 세심한 주의가 필요하다. 본 연구에서 4명의 환자 중 3명에서 특이한 얼굴 모양이 관찰되었으나, 환자의 연령들이 어려서 추후에 특징적인 얼굴이 관찰될지 추적관찰이 필요하다. 담즙정체증은 포합성 고빌리루빈 혈증이 영아기에 나타나고, 무담즙성 대변을 보이기도 하며, 간담도 스캔(hepatobiliary scan)에서 담관 배출(biliary excretion)을 보이지 않을 정도로 심할 수 있다. 간조직생검에서는 대개 담관 수의 감소와 담즙정체, 거대 세포(giant cell)를 볼 수 있다. 간문맥의 수도 감소하는 경우가 많다. 어떤 환자에서는 담소관의 증식(bile ductular proliferation)이나, 담관의 진행성 손상을 발견할 수 있어 조직학적 소견만으로는 담도폐쇄증과 감별이 어려운 경우가 많다. 대부분의 환자들은 1세가 지나면 담즙정체가 호전된다. 그러나 황달이 유아기까지 지속되는 경우에는 예후가 나빠질 수 있고 점차 간질환이 진행할 수 있으며, Schwarzenberg⁷⁾에 의하면 장기간에 걸친 예후는 더욱 좋지않아 말기 간질환이나 간암의 발생으로 사망한 경우도 보고되었다.

주요한 임상 양상은 아니지만 그 외에도 많은 이상이 있을 수 있다⁹⁾. 신장 질환으로 신 결석증(nephrolithiasis)이나 단일신(single kidney), mesangiolipidosis 등이 있고, 또한 성장 지연, 정신 지체, 성선 기능 저하증 등이 알려져 있다. 유전 방식은 상염색체 우성으로, 20번 염색체 단완의 결손이 보고되어왔고⁸⁻¹⁵⁾, 최근에 *Jagged1* 유전자의 돌연변

이나 결손이 밝혀졌다¹⁶⁾. 유전 상담을 위해서는 이 환된 부모를 찾는 것이 중요한데, 어른에서의 Alagille 증후군 임상 양상은 점차 부정확해져서 얼굴 모양이 달라지고, 나비 모양의 척추가 결국 융합되기도 하고, 후대생환이 잘 안보이므로 주의깊은 관찰과 검사가 필요하다.

비증후군성 간내담도부족증은 Alagille 증후군을 제외한 모든 담도부족증을 말하며 여러 가지 원인들이 관련되어 있다¹⁷⁾. 감염, 특히 CMV 감염¹⁸⁾, 염색체 이상 질환(trisomy 18 and 21), 대사성 질환 등이 관련되어 있으며, 특발성 간내담도 부족증, 약물에 의한 간내담도부족증 등이 있다. 관련된 대사성 질환에는 α_1 -antitrypsin deficiency, cystic fibrosis, Zellweger syndrome, Byler syndrome, Prune belly syndrome 등이 있고, 특발성 신생아 간염(idiopathic neonatal hepatitis)에서도 담도부족증이 있을 수 있다. 약에 의한 손상은 주로 항균제 때문인데, flucloxacillin, amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, erythromycin, sulfonamides, tetracycline, clindamycin 등이 알려져 있다¹⁹⁻²¹⁾. 그러나 소아에서는 아직까지 약과 관련된 간내담도부족증이 보고된 바가 없다. 상기 나열한 어떤 조건도 관련되어 있지 않을 때에는 특발성 또는 고립성(idiopathic/isolated) 비증후군성 간내담도부족증이라 하는데, 이런 환자는 Alagille 증후군과 비교하여 더 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으며, 환자의 50% 정도에서 간질환이 진행되어 사망하거나 간이식 수술이 필요하다고 한다²²⁾. 이와 같은 비증후군성 간내담도부족증은 Alagille 증후군에 비해 빈도도 드문 것으로 알려져 있다. 그러나 본 연구에 의하면 비증후군성 간내담

도부족증 환자의 빈도가 더 높았고, 이들은 모두 특발성 비증후군성 간내담도부족증이었으며, 추적 관찰 기간동안 한 명을 제외한 모든 환자에서 담즙정체증의 호전을 보여, 알려진 것과는 다르게 양호한 예후를 보였다.

결론적으로 신생아 담즙정체증 환자에서 간내담도부족증이 약 1/3이나 되는 비교적 높은 빈도를 보였으며, 임상 양상이나 간담도 스캔으로는 담도 폐쇄증과의 감별이 어려웠다. 신생아 담즙정체증의 감별 진단에 간내담도부족증의 감별진단이 반드시 필요하다고 사료된다.

요 약

목적: 간내담도부족증은 신생아 담즙정체증의 중요한 원인의 하나이며, 담도폐쇄증과는 경과와 예후가 다르다. 이에 간내담도부족증의 빈도와 임상 양상, 경과, 예후 등을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 1994년 3월부터 1999년 5월까지 신생아 담즙정체증으로 간조직 생검을 시행한 2세 미만의 영아 42명을 대상으로 이들의 조직 생검 표본을 재검하였고, 이들 중 간내담도부족증으로 진단받은 14명에 대하여 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

결과:

1) 담즙정체증으로 간조직 생검을 시행한 환자 42명 중, 담도폐쇄증이 23명(54.8%), 간내담도부족증이 14명(33.3%), 신생아 간염이 5명(11.9%)이었다. 간내담도부족증 중에서 Alagille 증후군이 4명이었고 비증후군성 간내담도부족증이 10명이었다.

2) Alagille 증후군 환자 4명 중, 현재 3명은 지속적인 담즙정체가 있으며, 1명은 회복되었다.

3) 비증후군성 간내담도부족증 환자에서 TORCH, Syphilis, EBV, HAV, HBV, HCV의 감염 증거나 대사성 질환의 증거가 없는 특발성이었고, 이들을 추적관찰이 계속되었던 환아는 8명이었으며, 평균 36.8개월의 추적관찰 기간동안 7명의 환자에서 혈청 빌리루빈이 정상 범위로 되었고, 1명의 환아가 간

이식 수술 후에 혈청 빌리루빈이 정상치가 되었다.

결론: 신생아 담즙정체증 환자에서 간내담도부족증의 빈도가 적지않아 신생아 담즙정체증의 감별진단에 반드시 포함시켜야될 것으로 생각되며, 예후 판정에는 보다 많은 환아와 장기간의 추적관찰이 필요하나 비증후군성 간내담도부족증의 경우 대부분 양호한 예후를 보였다.

참 고 문 헌

- 1) MacMahon HE, Thannhauser SJ. Biliary xanthomatosis (xanthomatous biliary cirrhosis). *Ann Intern Med* 1949; 30: 121-79.
- 2) Gherardi GJ, MacMahon HE. Hypoplasia of terminal bile ducts. *Am J Dis Child* 1970; 120: 151-3.
- 3) MacMahon HE, Thannhauser SJ. Congenital dysplasia of the interlobular bile ducts with extensive skin xanthomatosis: Congenital acholangic biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1952; 21: 488-506.
- 4) Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973; 48: 459-66.
- 5) 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.
- 6) Silberbach M, Lashley D, Reller MD, Kinn WFJ, Terry A, Sunderland C. Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J* 1991; 127: 695-9.
- 7) Schwarzenberg SJ, Grothe RM, Sharp HL, Snover DC, Freese D. Long-term complications of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med* 1992; 93: 171-6.
- 8) Dhome-Pollet S, Deleuze JF, Hadchouel M, Bonaiti-Pellie C. Segregation analysis of Alagille syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 453-7.
- 9) Elmslic FV, Vivian AJ, Gardiner H, Hall C, Mowat AP, Winter RM. Alagille syndrome: family studies. *J Med Genet* 1995; 32: 264-8.
- 10) Schnittger S, Hoefers C, Heidemann P, Beerman F, Hansmann I. Molecular and cytogenetic analysis of an interstitial 20p deletion associated with syndromic intrahepatic ductular hypoplasia (Alagille syndrome).

- Hum Genet 1989; 83: 239-44.
- 11) Anad F, Burn J, Matthews D. Alagille syndrome and deletion of 20p. J Med Genet 1990; 27: 729-37.
 - 12) Zhang F, Deleuze J-F, Aurias A. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 20 in arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome). J Pediatr 1990; 116: 73-7.
 - 13) Hol FA, Hamel BC, Geurds MP. Localization of Alagille syndrome to 20 p11.2-p12 by linkage analysis of a three-generation family. Hum Genetics 1995; 95: 687-90.
 - 14) Desmaze C, Deleuze JF, Dutrillaux AM, Thomas G, Hadchouel M, Aurias A. Screening of microdeletions of chromosome 20 in patients with Alagille syndrome. J Med Genet 1992; 29: 233-5.
 - 15) Rand EB, Spinner NB, Piccoli DA, Whittington PF, Taub R. Molecular analysis of 24 Alagille syndrome families identifies a single submicroscopic deletion and further localizes the Alagille region with 20p12. Am J Hum Genet 1995; 57: 1068-73.
 - 16) Merjin van den Berg, Edmond Rings, Pieter Stokkers. Genetic basis of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 27: 370-1.
 - 17) Kahn E, Daum F, Markowitz J. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood. Hepatology 1986; 6: 890-901.
 - 18) Dimmick JE. Intrahepatic bile duct paucity and cytomegalovirus infection. Pediatr Pathol 1993; 13: 847-52.
 - 19) Davies MH, Harrison RF, Elias E, Hubscher SG. Antibiotic-associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged, intrahepatic cholestasis. J Hepatol 1994; 20: 112-6.
 - 20) Altraif I, Lilly L, Wanless IR, Heathcote J. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) after administration of clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1230-4.
 - 21) Hautekeete ML, Brenard R, Horsmans Y. Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. J Hepatol 1995; 22: 71-7.
 - 22) Bruguera M, Llach J, Rodes J. Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopathic ductopenia in adulthood: the same syndrome? Hepatology 1992; 15: 830-4.
-