대한 유전성 대사 질환 : 2013;13(1):20~29

종 설

간기능 이상을 초래하는 유전성 대사질환

울산의대 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과, 의학유전학센터

유 한 욱

Overview on Inborn Error of Metabolism involving Hepatic System

Han-Wook Yoo, M.D., Ph.D

Medical Genetics Center, Department of Pediatrics, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Inborn error of metabolism usually presents with a constellation of clinical pictures involving multi-organ systems. Because of its rarity and clinical diversity, it is difficult to make diagnosis accurately and efficiently. Many inborn error of metabolism shows predominantly hepatic symptoms and signs. The onset of symptoms is also varying depending the disease. The onset might be even prenatal, either neonatal or infantile, and late childhood. The major manifestation patterns are jaundice or cholestasis, hepatomegaly with or without splenomegaly, hypoglycemia and acute or chronic hepatocellular dysfunction. Based on pronounced hepatic symptoms and onset of symptoms, differential diagnosis can be more easily made with subsequent further laboratory investigation. In this review paper, major inborn error of metabolism with hepatic symptoms are described from the perspective of mode of clinical presentations.

Kew words: Inborn error of metabolism, Hepatic system, Jaundice, Hepatomegaly, Hepatocellular dysfunction, Onset of symptoms

서 론

다양한 유전성 대사질환들이 간 기능장애를 초래한다. 간증상으로 나타나는 많은 대사질환은 감염, 중독, 발달장애, 신생물 등의 후천적 상황과 감별하기 어렵다. 유전성대사질환에 동반되는 중요한 간 증상은 1) 황달 2) 간비대 3) 저혈당증 4) 간세포기능이상을 열거 할 수 있다. 각 증상들이 발현하는 연령과 동반되는 다른 장기의 증상들을 고려하여 정확한 임상적 진단에 이르고 확진을 위하여 적절한 검사를 시행할 수 있다. 본 원고에서는 각 대표적인 증상을 중심으로 감별해야 할 간을 침범하는 질환들을 개괄적으로 다루고자 한다.

책임저자: 유한욱, 서울특별시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과, 의학유전학센터
Tel: Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

본 론

1. 황달(Table 1, 2)

황달은 포합성(conjugated)혹은 비포합성(unconjugated) 빌리루빈의 축적으로 일어나는데 그것은 생산의 증가, 대사 장애, 담도 폐쇄 등으로 나타난다. 빌리루빈은 헤모글로빈중의 heme의 대사 중에 나타나는 포르피린 색소이다.

1) 비포합형 고빌리루빈혈증

성숙된 적혈구는 미토콘드리아가 없으며 그들은 이온차 , 세포내 뉴클레오타이드 농도, 세포막의 탄력성,

혜모글로빈 헴의 환원 상태로의 유지 등에 필요한 에너지를 당분해와 hexose monophosphate shunt의 활동으로부터 얻는다. 따라서 여기에 필요한 효소가 부족시 용혈성 빈혈이 나타나는 것은 놀라운 일은 아니다. 어떠한 경우는 정신운동 지체(예: triphosphate isomerase 결핍)와 같은 신경학적 증세로 나타나고 어떠한 경우는 근질환의 형태로 나타난다(phosphofructokinase 결핍). 황달로 나타나는 가장 흔한 적혈구 대사 장애는 X-recessive glucose 6-phosphate dehydrogenase 결핍으로서 hexose monophosphate shunt의 첫번째 반응의 장애이다. 비포합성 고빌리루빈혈증으로 나타나는 가장 흔한 선천적 glycolysis 장애는 pyruvate kinase 결핍으로서 G6PD 결핍과 마찬가지로 신생아시기에 비구상적혈구성 용혈성 빈혈로 나타난다.

비포합성 고빌리루빈혈증은 몇 가지 빌리루빈 대사 이상의 일차적인 이상으로 나타나기도 한다. 비교적 흔하고 양성의 질환인 Gilbert 증후군은 사춘기 이후에 주로 나타나는 지속적인 비포합성 고빌리루빈혈증으로 bilirubin-UDP glucuronyltransferase (BGT)의 부분적인 결핍으로 온다. 용혈이나 다른 간기능 장애의 증거가 없다는 것이 본 질환의 특징이다.

특이한 BGT 결핍에 의한 신생아시기의 심한 비포합성 고빌리루빈혈증은 Crigler-Najjar 증후군의 특징이다. 광선요법이나 교환수혈 등에 반응이 없으며 이환된 영아는 반드시 심한 핵황달이 초래된다. 그러나 Crigler-Najjar 증후군 2형으로 분류된(Arias 증후군) 몇몇의 환자들은 페노바비탈에 잘 반응한다. 전형적 gactosemia의 경우 영아에 있어서의 황달은 초기에는

Table 1. 신생아시기의 심한 황달을 보이는 유전성대사질환[2)]

질환명	임상양상
α1-Antitrypsin deficiency	↓ α1-antitrypsin
Niemann Pick type C	Hypotonia, hepatosplenomegaly
Galactosaemia	Onset after milk feeds; renal disease
Bile acid synthesis disorders	Cholestatic jaundice, malabsorption
Peroxisomal disorders (including Zellweger)	Severe hypotonia, areactivity, seizures, cataract, dysmorphic and skeletal abnormalities
Mevalonic aciduria	Hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, anaemia
Tyrosinaemia type I	Severe coagulopathy, renal disease, ↑ AFP
Crigler-Najjar	Severe neonatal jaundice, kernicterus
Rotor, Dubin-Johnson	Jaundice, normal liver function tests
Progress, familial intrahepatic cholestasis (including Byler)	Cholestasis of hepatocellular origin; GGT may be normal
Alagille syndrome	Typical facies, other morphological anomalies

Table 2. 영아기의 담즙정체성 황달을 보이는 유전성 대사질환[2)]

질환명	임상양상
Hereditary fructose intolerance	Symptoms after fructose intake; Hypoglycaemia, renal disease, failure to thrive, ↑ urate
Bile acid synthesis disorders	Cholestasis may be anicteric; malabsorption
Citrin deficiency	Cholestasis, liver dysfunction, galactosemia, citrullinemia, usually subsided by the age of 6-12 months
Mitochondrial hepatopathy	Myopathy, multi-system disease,
Progress, familial intrahepatic cholestasis (including Byler)	Pruritus, hepato(spleno)megaly, progressive cirrhosis; ↑ transaminases, AP, GGT may be normal!
Alagille syndrome	Typical facies, eye anomalies, cardiac defect, vertebral anomalies; dominant inheritance

비포합형이었다가 며칠 후에는 포합형으로 바뀌는 것이 특징이며 초기부터 심한 간기능 장애가 동반됨으로 Crigler-Najjar 증후군과는 쉽게 구별된다[1].

2) 포합형 고빌리루빈혈증

유전성대사이상으로 나타나는 포합형 고빌리루빈혈증은 간기능이상을 동반하는 galactosemia, hepatorenal tyrosinemia, hereditary fructose intolerance 과 같은 질환을 포함함으로 비포합형 질환보다 흔하다고 할 수 있다. 소아후기에 나타나는 질환으로 간기능 장애나 용혈의 증거없이 포합형과 비포합형의 고빌리루빈혈증이 함께 나타나는 질환으로는 Roter 증후군이나 Dubin-Johnson 증후군이 전형적이며 간내에서 bilirubin glucuronide의 담도배설의 장애로 온다[2].

2. 간비대(Table 3)

무증상성 간비대는 소아에서 흔하며 누구를 얼마나 자세히 검사할지를 결정하는 일은 쉬운 일은 아니다. 일반적으로 유전성 대사질환과 동반된 간비대는 지속적이며 아프지 않다. 만일 간이 부드러워서 가장자리를 만지기 어렵다면 간비대는 triglyceride 축적이나 GSD 1형일 가능성이 크며 이와는 반대로 간이 딱딱하고 가장자리가 불규칙하다면 hepatorenal tyrosinemia의 특징인 간경화증일 기능성이 많다. 만일 lysosome 축적 질환으로 간이 커졌다면 보통 견고하기는 하나 딱딱하지는 않다. 비장이 함께 커져 있는가가 중요하다. 토혈, 복수, 복부 정맥 확장 등의 기왕력은 비장비대가 간경화에 의한 문맥고혈압에 기인했을 가능성이 크다. 그렇지만 비장은 간비대를 일으키는 똑같은 물질의 축척에 의해서도 일어날 수 있다. 예를 들면 이것이 lysosomal storage disease의 특징이다. GSD III 형은 흔히 신체검사상 무증상의 간비대로 나타나며 비장비대는 있을 수 있으나 간비대의 그것보다는 경미하다. 이것은 가수분해를 위하여 glycogen에 있는 branch-points를 선상의 분자로 변환시키는 debrancher 효소의 결핍으로 일어난다. 간비대는 매우 심하고 촉지하기 쉬운 날카로우면서 부드러운 가장자리를 갖는다. 대부분의 환자에서 저혈당은 나타나지 않으며 단지 장기간의 금식 후에나 오지만 환자의 일부에서는 I형에서와 같은 저혈당이 올 수 있다. 조 심한 GSDIII형은 영아기에 성장장애와 고지혈증 등 I형에서 볼 수 있는 증상을 볼 수 있어 진단을 모호하게 하지만 고젖산혈증이나 고요산혈증은 거의 나타나지 않는다. 더구나 금식시에 ketosis가 나타나고 약간의 GOT/GPT의 상승이 있는 점이 I형과는 다르다. 간조직검사상 다양한 정도의 interlobular fibrosis와 증가된 glycogen을 보이지만 간경화로는 잘 진행하지 않는다. 성인이 되면 많은 환자들이 심근증을 포함한 근육계 침범증상을 보인다. 이는 근위근육(proximal muscle)의 쇄약, 심부건 반사의 감소, 혈중 creatine phosphokinase의 증가로 나타나게 된다. Hepatic phosphorylase 결핍(GSD VI)은 흔히 임상적으로 GSDIII형과 구별하기 어렵지만 이것은 좀 더 흔한 것으로 근육과 심장의 침범은 일어나지 않는다. Phosphorylase b kinase 결핍은 GSDVI형보다 흔하며 가장 흔한 변형형은 X-linked 열성으로 나타난다. 이것은 GSDIII형과 임상적으로 구별하기 어렵지만 금식 후에 글루카곤을 투여하여도 혈당 증가가 거의 없다는 점이 다르며 조직검사상 glycogen이 좀더 널리 퍼져있고 때로는 interlobular fibrosis가 있으나 경화

Table 3. 영아기 간, 비장 비대를 초래하는 유전성 대사질환[2]

질환	임상양상
Lysosomal storage disease	Other symptoms and signs of generalized storage
Tangier disease	Polyneuropathy, orange tonsils, corneal clouding
Hepatic cirrhosis	
- a1-Antitrypsin deficiency	
- Glycogen storage dis. IV	
- Tyrosinaemia type I	

증은 드물다[1-3].

3. 저혈당증(Table 4, 5)

배고픔, 불안함, 떨림, 발한 등은 흔한 저혈당 증세이며 이와 같은 증세가 인지되어 치료하지 않으면 의식장애, 나아가서는 경련을 동반한 혼수상태로 이행하게 된다. 또한 저혈당증은 행동이상으로 나타나는 비특이적인 증후로 나타나기도 하며 매우 어린 영아에서는 증상이 더욱 미묘하여 땀나고 보채고 자려하는 것만으로도 나타날 수 있다. 초기에 경련으로 나타날 수도 있으므로 영아의 경련시 반드시 저혈당증을 감별하여야 하며 즉시 정맥내 포도당이 투여되어야 한다. 저혈당증의 감별진단은 금식 시 정상 혈당을 유지하는 정상기전을 이해하면 쉽게 할 수 있는데 식간 혈중 포도당 농도는 포도당을 생산하는 기전(glycogen의 분해와 포도당신생)과 포도당이외의 다른 에너지 기질을 제공함으로서 말초 포도당 이용을 감소시키는 기전(지방산과 케톤의 산화) 때문에 혈당이 유지된다. 따라서 저혈당증은 당생성의 일차적 혹은 이차적 결손으로 나타나거나(공급의 부족), 지방산이나 케톤산화의 결함(과이용)의 결과로 나타나게 된다.

1) 저혈당의 감별진단을 위한 접근

저혈당증은 병의 원인에 관계없이 심하게 아픈 신생아와 영아에게 흔하게 볼 수 있는 비특이적 문제이다. 때때로는 저혈당이 일차적 문제인지 아니면 병에 의한 이차적 비특이적 현상인지 감별하기가 어려울 때도 있다. 원인에 관계없이 지체 없이 저혈당을 교정해 주는 일은 진단을 내리는 일에 못지않게 중요한 일이 되는데 일반적으로 심한 전신성 질환과 동반된 저혈당증은 (예를 들어 패혈증) 정상내지 정상이상의 기저 포도당 산화속도의 포도당의 주입으로 쉽게 교정된다(신생아에서 4-6 mg/kg/min, 큰 영아나 소아에서 3-5 mg/kg/min). 소변 내에 비포도당 환원물질이 있는 것은 치료되지 않은 전통적 galactosemia나 hereditary fructose intolerance의 특징이다. 이것은 간단히 시행할 수 있는 검사로서 Benedict 시약이나 Clinitest tablet

Table 4. 금식 후 발생하는 저혈당 시기에 따른 저케톤성 저혈당증의 임상적 감별[1)]

금식시간 (시간)	원인질환	검사소견
1시간 이내	Hyperinsulinism	Low plasma FFA levels with normal FFa/3-HOB ratio; high insulin/3-HOB ratio; high insulin/glucose ratio.
1-6시간	GSD type I: other defects in gluconeogenesis	High plasma FFA levels with increased FFA/3-HOB ratio; lactic acidosis.
8-24시간	Fatty acid oxidation defects; systemic carnitine deficiency	High plasma FFA levels with very high FFA/3-HOB ratio; organic aciduria; low plasma carnitine levels

Abbreviations: FFA, free fatty acid; 3-HOB, 3-hydroxybutyrate; GSD, glycogen storage disease.

Table 5. 간비대와 저혈당을 동반하는 유전성 대사질환[2)]

질환명	임상양상
Glycogen storage disease I	Hepatocellular dysfunction, large kidneys, ↑↑↑ triglycerides, ↑ urate, ↑ lactate
Glycogen storage disease III	Short stature, skeletal myopathy
Fanconi-Bickel disease	Tubulopathy, glucose/galactose intolerance
Disorders of gluconeogenesis	↑ Lactate
Glycosylation disorders (CDG, e.g. type Ib)	Hepatmegaly, hepatocellular dysfunction, protein losing enteropathy, multi-system disease

에 몇 방울의 소변을 떨어뜨렸을 때 glucose, galactose, fructose 등이 있을 때 양성으로 나온다. 그렇지만 같은 소변으로 Clinistix 검사를 하였을 때는 보통 음성인데 이것은 환원 물질이 포도당이 아니라는 것을 의미한다. 일반적으로 galactosemia는 다른 간기능 장애를 동반하고 선천성 fructose intolerance는 심한 lactic acidosis를 동반하게 된다. 저혈당증은 다양한 선천성 아미노산대사나 유기산 대사 이상의 이차적인 결과이므로 저혈당증의 검사시 소변의 유기산과 혈장의 아미노산과 암모니아 검사를 포함시켜야 한다[1-4].

2) 포도당 생산의 일차적 결함

감소된 포도당 생산에 대한 정상적인 생리적 반응은 증가된 미토콘드리아의 지방산 베타산화반응과 케톤의 형성이다. 따라서 소변내의 케톤을 측정하는 것은 또 다른 bed side 검사로서 저혈당이 포도당의 생산부족에서 기인한 것인지 혹은 과다한 이용에 의한 것인지를 감별할 수 있는 간접적인 지표가 될 수 있다. 인슐린에 의한 포도당의 과다이용에 의한 저혈당은 특징적으로 소변과 혈장중의 케톤 농도가 매우 저하되어 있다(저케톤성 저혈당증). 그렇지만 포도당 생성장애에 문제가 있는 GSD 1이나 PEPCK 결핍의 경우 케톤형성은 종종 억제되어 있으나 소변과 혈장내의 케톤은 저혈당의 정도에 비해서는 부적합하게 상승되어 있다. 금식 후 저혈당이 오는 시기가 중요한데 저케톤성 저혈당증이 금식 후 1-2시간 이내에 유발되었다면 고인슐린혈증이 의심되고 글리코겐의 분해나 포도당 신생이나 지방산 산화의 문제가 있는 경우는 짧은 금식에는 비교적 잘 견딘다(단 GSDI형과 일부 GSDIII형은 예외로서 저혈당은 금식 후 2-3시간 후에 발생하기도 한다).

GSD1a형은 신생아시기에 저혈당으로 나타나지만 정상적인 3시간마다의 수유는 저혈당증을 예방하기에 충분하며 특별히 간이 크게 만져지지는 않는다. 이환된 영아들은 3-5개월경 식사간격이 벌어지거나 질환이 있을 때 저혈당이 유발되어 종종 경련이나 혼수상태로 내원하게 된다. 성장부진 또는 진찰 상 우연히 간비대가 발견되어 이 질환을 의심하게 되며 어떤 영아들은 lactic acidosis에 의한 빈호흡으로 처음 진단된다. 영아들은 보통 창백하고 뺨이 포동포동해서 인형처럼 천진스럽게 보이고 truncal obesity와 복부팽만이 상대적으로 여윈 시지와 대조를 이루게 된다. 반복적인 비출혈은 이차적인 혈소판의 기능장애에 의한다(혈소판치는 보통 정상이다). 저혈당외에도 검사소견상 lactic acidosis, hyperuricemia, hypertriglyceridemia, hypophosphatemia가 특징적으로 나타난다. 저혈당증은 식후 3시간이면 오고 특징적으로 glucagon에 반응하지 않는다. 1형에서는 glucagon에 반응하여 특징적으로 혈중 lactate가 증가한다. 신장의 비대, 약간의 신세뇨관 기능이상이 흔하지만 임상적으로 크게 중요하지는 않으나 성인이 되면서 문제가 되기도 한다. 진단은 간조직검사에 의한 특이효소분석에 의해서 내릴 수 있으니 한국인 등 극동아시아의 환자들에서는 특징적이 유전자형을 확인함으로 쉽게 확진할 수 있다. 저혈당, 심한 간비대, lactic acidosis는 다른 포도당신생장애 질환에도 보일 수 있는데 유전성 fructose intolerance, fructose 1,6-diphosphatase 결핍, PEPCK 결핍, pyruvate carboxylase 결핍 등이다.

Hereditary fructose intolerance에서는 증상의 발현은 명백히 fructose나 sucrose의 섭취와 관여되고 자주 유문괄약근 폐쇄를 의심할 만한 심한 끊이지 않는 구토가 있는 것이 특징이다. Fructose 의 섭취는 종종 증상을 동반하는 저혈당을 유발하기도 하고 노출이 오래될 경우 성장장애, 만성적인 보챔, 간비대, 복부팽만, 부종, 황달을 가져오게 된다. 어떤 경우는 sugar intolerance만을 보일 수도 있다. 환자들은 저혈당, 심한 lactic acidosis, 고요산혈증, 저인산혈증을 보이는 외에도 간기는 이상을 보이게 되며(상승된 aminotransferase, methionine, tyrosine, 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, PT/aPTT의 연장 등) 신세뇨관이상으로 아미뇨산뇨증, hyperchloremic metabolic acidosis가 동반된다. 진단의 확진은 간조직에서 aldolase B의 결핍을 증명하는 것이며 tolerance test는 매우 위험하므로 환자의 상태가 좋을 때 충분히 준비된 상황에서 시행하여야 한다. Fructose-1,6-diphosphatase 결핍은 GSD1a형과 구별하기 어렵다. 모두 간이 매우 커지는 것이 특징이지만 후자에서는 glucagon에 대한 반응

이 보존되어 있다(혈당 상승). 확진은 조직검사로 얻은 신선한 조직에서 효소분석을 하는 것이다. 미토콘드리아 PEPCK 결핍은 매우 드문 포도당신생장애 질환으로 저혈당, lactic acidosis, 간비대, 신세뇨관 기능이상, hypotonia, 간기능 이상을 동반하고 간조직검사상 microvesicular steatosis와 염증성 변화를 보이고 확진은 섬유아세포내의 효소 결핍을 증명하는 것이다[1].

3) 포도당의 과도한 이용

포도당의 이용 비율은 isotope-labeled 포도당을 이용하면 직접적으로 측정할 수 있으나 실제적으로 이용할 수 있는 여건이 되는 병원이 많지 않지만 포도당 산화비율은 euglycemia를 유지하기 위한 포도당 주입 최소비율을 결정하여 평가할 수 있다. 이와 같은 방법은 종종 정맥으로 포도당을 주입받는 신생아에서 상대적으로 쉽다. 소아에서 저혈당시에 소변내의 케톤이 없다는 것, 혈장내의 3-hydroxybutyrate 농도가 감소되어 있다는 것이 포도당 이용이 증가되었다는 강력한 시사점이다. 포도당의 이용증가는 고인슐린혈증이나 일차적 혹은 이차적인 지방산 산화이상으로 올 수 있다. 혈장내의 자유 지방산(free fatty acid)을 측정함으로 이러한 두 가지 상황을 감별할 수 있다. 이러한 것을 정량화하는 하나의 방법은 3-hydroxybutyrate에 대한 자유지방산 비율을 측정하는 것이며 고인슐린혈증에 의한 저케톤성 저혈당증은 2.0 미만으로 정상이지만 자유지방산 산화이상에 의한 것은 특징적으로 3.0 이상으로 증가된다. GSDIa과 같은 포도당 신생의 장애에서도 이차적인 케톤형성의 부전으로 이 비율은 올라가지만 저혈당 발생 시기와 다른 검사소견으로 감별할 수 있다. 미토콘드리아 지방산 산화의 감소에도 불구하고 지방산은 비미토콘드리아성 산화과정을 통하여 medium chain (6-10 carbon) dicarboxylic acid를 생성하게 된다. 이와 같은 과정은 증가된 지방산이 미토콘드리아의 베타산화 능력을 초과하거나 정상적인 산화능력에 장애가 있을 때 발생하게 된다. 미토콘드리아의 베타산화의 장애를 갖는 환자들은 이와 같은 저케톤성 저혈당증 이외에도 증가된 비미토콘드리아성 지방산 산화에 의해 medium-chain dicarboxylic aciduria를 보이게 되지만 정상적인 생리적 상황과는 대조적으로 소변의 3-hydroxybutyrate와 acetoacetate치는 특징적으로 낮다. 전신성 carnitine 결핍이나 MCAD 결핍과 같은 지방산 산화이상은 종종 급성 혹은 반복성 Reye 유사증후군을 보여 구토, 기면, 혼수, 경련, 간비대, 저혈당, 고암모니아혈증을 보이게 된다. 이와 같은 환자들을 빨리 진단하는 것이 중요한데 왜냐하면 치료가 단순하고 쉬우며 효과적이고 질환의 경과도 양호할 뿐 아니라 가족의 유전상담에도 중요하다. 지방산 대사이상의 확진은 급성기에 소변내의 증가된 C6-C10 dicarboxylic acid (adipic, suberic, sebacic acid)를 증명하는 것과 acylcarnitine이나 acylglycine의 증가와 혈장이나 소변에서 감소된 carnitine의 치를 확인하는 것이다[1, 5-7].

4. 간세포 기능 장애(Table 6-9)

급성 간기능 이상으로 나타나는 선천성 대사이상 질환은 특히 진단하기에 어려우며 후천성 질환인 바이러스 감염이나 중독과 특히 유사하여 임상적 소견만으로는 감별하기 어렵다. 더구나 원인에 관계없이 간기능이상은 일차적인 대사성 질환에 의해서 일어나는 이차적인대사성이상과 감별하기 어렵다. 예를 들어 심한 간질환 시 혈장 내에 tyrosine이 증가하는 것은 흔한 비특이적인 양상이 되며 hypertyrosinemia는 hepatorenal tyrosinemia의 특징적인 양상이 된다. 이와 같은 대사성질환의 간질환에 의한 증상표현에 있어서 접근하는 하나의 방법은 병의 발병 시기에 따라 나누어보는 것이다. 신생아 시기나 영아초기에 급성 간세포 질환으로 나타나는 유전성 대사성 질환은 성장장애, 고빌리루빈혈증, 저혈당증, 고암모니아혈증, 증가된 transaminase, 출혈경향, 부종, 복수 등으로 특징 지워진다. Galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) 결핍에 의한 전형적인 갈락토스혈증(classical galactosemia)은 임상적으로 가장 심한 증상을 보이며, 출생 시 체중은 정상이나 유당이 포함된 수유를 시작한지 3, 4일 경에 구토와 저혈당, 황달, 간비대, 백내장, 초자체 출혈, 경련, 늘어짐, 보챔, 수유 곤란, 설사 등의 증상이 생기며

정상아보다 심한 체중의 저하를 보인다. 잠시 수유를 중단하고 경정맥 영양을 실시하면 증상이 경해지거나 진행이 느려지게 된다. 심한 경우는 생후 2주 이내에 간경변, 신부전, 그람 음성균 혹은 대장균에 의한 패혈증으로 진행하여 사망한다. 치료는 매우 간단하여 유당 제거식이 또는 갈락토스제거 식이를 시행하면 간기능은 정상화된다. α-antitrypsin 결핍은 동양인에는 드문 병이나 백인의 경우는 중요한 질환이다. 증상으로 생후 수 주 내에 가장 먼저 나타나는 것은 포합성 고빌리루빈 혈증, 증가된 간효소, 간비종대, 성장장애 등이다. 담즙정체가 심하여 담도폐쇄에서 볼 수 있는 무담즙성 변을 보기도하며 간경화와 문맥고혈압으로 수개월내에 복부팽만이 나타나기도 한다. 간조직검사상 특징적인 것은 간세포의 endoplasmic reticulum에 PAS 양성이며 distase 저항성인 inclusion이 있다는 것이다. 혈장단백의 상용적인 전기영동 결과 α-단백의 현저한 결핍을 볼 수 있고 확진은 혈장단백의 isoelectric focussing이나 agarose gel 전기영동에 의해 혈장 α-antitrypsin의 PI typing에 대한 PI type ZZ phenotype을 확인하는 것이다. Hepatorenal tyrosinemia 영아는 생후 수 주 내에 증상이 나타나서 급성 간부전으로 사망에 이르게 된다. 약간의 고빌리루빈 혈증이 있고 간은 특별히 크지는 않지만 보통 딱딱하고 촉진상 불규칙하여 초기에 경화증이 오는 것을 시사한다. hypo-

Table 6. 간 증상이 동반된 유전성 대사질환환자의 검사[1)]

Tests of cholestasis	*Investigation of inborn errors of metabolism*
Bilirubin, conjugated and unconjugated	Copper and ceruloplasmin
Alkaline phosphatase(ALP)	α1-Fetoprotein (AFP)
γ-Glutamyltranspeptidase (GGT)	α1-Antitrypsin(PI phenotyping)
Bile acids	Plasma amino acids
Tests of active liver cell damage	Urinary organic acids
Aspartate aminotransferase (AST)	Red cell GALT activity
Alanine aminotransferase(ALT)	Various lysosomal enzyme assays
Tests of synthetic functions	Urine succinylacetone
Albumin	
PT and PTT	
coagulation factors VII, V	
Ammonium	

Table 7. 신생아시기에 간기능 부전을 보이는 유전성대사질환[2)]

질환명	임상양상
Mitochondrial hepatopathy, often mtDNA depletion	Muscular hypotonia, multi-system disease, encephalopathy, ↑ lactate
Neonatal haemochromatosis	Hepatocellular necrosis, cirrhosis; ↑↑ ferritin, ↑↑ AFP; transaminases may be low
Galactosaemia	Onset after milk feeds; jaundice, renal disease
Fatty acid oxidation disorders (LCHAD def.)	(Cardio)myopathy, hypoglycaemia, ↑ lactate
Urea cycle disorders	↑↑ Ammonia
Citrin deficiency	↑Ammonia, PT, AST/ALT, Bil(T), galatose, citrulline: usually resolved in 6-12 months of age
Niemann Pick type C	Jaundice, hypotonia, hepatosplenomegaly
Glycosylation disorders (CDG, e.g, type b)	Hepatomegaly, hepatocellular dysfunction, protein losing enteropathy, multi-system disease

Rarely-α1-Antitrypsin deficiency, bile acid synthesis disorders

tonia와 감소된 심부건반사는 말초신경증을 시사하기도 한다. 이환된 영아들은 보통 약간의 빈혈과 혈소판 감소증을 보이게 되며 저혈당이 흔하지만 혈장의 암모니아 수치는 심하게 올라가지는 않는다. transaminase는 약간 상승하지만 응고장애가 심하여 특징적으로 dysfibrinogenemia와 연관되어 있다. RTA는 galactosemia서 볼 수 있는 것보다 심하며 종종 구루병을 초래할 정도로 phosphate의 손실을 가져오기도 한다. 혈장아미노산 검사 상 특징적으로 tyrosine, methionine, phenylalanine의 증가가 있다. 혈장의 α-fetoprotein이 매우 높은데 이것은 hepatoblastoma, neonatal hemochromatosis, 회복기의 바이러스 간염 등에서 볼 수 있는 것으로 특징적인 소견이 된다. 소변의 유기산 분석은 항상 그렇지는 않지만 succinylacetone이 나타나는 것을 볼 수 있으며 hepatorenal tyrosinemia가 의심 시 oxime derivative를 포함한 유기산 분석을 반드시 시행하여야 한다. 본 질환의 확진은 백혈구, 적혈구, 섬유아세포, 간세포 등에서 fumarylacetoacetase 활성도를 측정하나 유전자 분석으로 확진할 수 있다. 치료로서 식이중의 tyrosine 제한은 신속한 임상적 대사성 호전을 보인다. 그러나 methionine은 때때로 치료의 급성기에 급격한 상승을 보이는데 이런 상황은 p-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase 제제인 NTBC를 사용함으로 해결하고 간암으로의 진행을 예방한다. 국내에서도 구입 가능하다. 조기발현 간경화는 GSD IV의 특징적인 소견이다. 다른 질환과는 다르게 특징적으로 hypotonia, weakness, muscle wasting, 심부건 반사의 저하 등 신경 근육 침범이 있으며 실제적으로 나중에 발현하는 경한 형은 점차적으로 진행하며 때로는 심근까지 포함하는 골격근증이 특징이다. 조기 발현형의 경과는 보통 매우 중하여서 생후 수개월 이상의 생존이 어려울 정도이다. 간조직검사 상 특징적으로 진행된 경화증과 비정상적인 glycogen의 inclusion이 간세포내에 있는 것을 볼 수 있으며 확

Table 8. 영아기에 급성 또는 만성 간기능 장애를 보이는 유전성대사질환[2)]

질환명	임상양상
Mitochondrial hepatopathy, Pearson syndrome	Myopathy, multi-system disease, ↑ lactate
Glycosylation disorders (CDG, e.g, type Ib)	Hepatomegaly, hepatocellular dysfunction, protein losing enteropathy, multi-system disease
Tyrosinaemia type I	Jaundice, severe coagulopathy, renal disease, cirrhosis; ↑ AFP
Galactosaemia	Jaundice, failure to thrive, renal disease, cataract; later: cirrhosis
Fatty acid oxidation disorders including carnitine transporter deficiency	(Cardio) myopathy, hypoglycaemia

Table 9. 소아기에 만성 간염 또는 간경화증을 동반하는 유전성대사질환[2)]

질환명	임상양상
Wilson disease	Neurological and renal disease, corneal ring
Haemochromatosis	Hepatomegaly, cardiomyopathy, diabetes mellitus, diabetes insipidus, hypogonadism
α1-Antitrypsin deficiency	Failure to thrive; ↓ α1-antitrypsin
Tyrosinaemia type I	Coagluopathy, renal disease, ↑ AFP
Hereditary fructose intolerance	Symptoms after fructose intake; Hypoglycaemia, renal disease, failure to thrive, ↑ urate
Transaldolase deficiency	Hepatosplenomegaly, cirrhosis (single patient)
Cystic fibrosis	Failure to thrive, recurrent airway infections
Coelic disease	Failure to thrive, diarrhoea, small stature

진은 백혈구, 섬유아세포 등에서 glycogen brancher enzyme 활성도를 측정하거나 유전자 분석으로 할 수 있다[1-4].

리소솜축적 질환 중 간기능 장애를 초래하는 대표적인 질환은 Nieman-Pick병(NPD)이다. Sphingomyelinase결핍에 의한 A, B형 중 A형은 급성 영아형으로 간과 비장이 출생 시 부터 비대되는 것으로 발현하며 신생아기에 부종과 태아수종을 보일 수도 있다. 복부는 돌출되어 있으며 고셔병과는 반대로 간이 비장보다 커진다. transaminases와 alkaline phosphatase가 증가하며 신생아 황달이 오래 지속된다. cholesterol이 증가할 수도 있다. 생후 6개월이 되면 호흡 곤란이 반복되어 산소를 필요로 할 수 있으며 모세기관지염, 폐렴을 자주 앓고 X-선상 미만성 간질성 침윤을 보인다. 생후 8-9개월까지 성장 부전이 나타나고 구토, 설사, 변비가 동반된다. 정상 발달이 일어나지 않고 신경계 퇴행이 일어나서 눈을 맞추지 못하며 근긴장 저하, 강직성 마비를 보이며 심부건반사는 증가하나 경련은 발생하지 않는다. 황반의 cherry red spot이 관찰되고 피부색은 갈색-노란색으로 변색된다. 대부분 골다공증이 나타나고 빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증이 진행하며 가사나 폐렴으로 사망한다. B형은 영아기에 간비대 또는 간비종대로 진단되기도 하며 성인기에 진단되기도 하는 등 다양한 스펙트럼을 보인다. 특히 조기에 증상이 심하게 발현되는 Saudi variant는 성장 지연, 복부 팽만의 증상을 보이며 간과 비장이 커지나 신경 퇴행은 일어나지 않는다. 대부분 생후 3세경 출혈, 빈혈, 혈소판감소증으로 수혈을 받다가 간부전으로 사망한다. 폐 침윤이 폐렴과 함께 동반된다. 콜레스테롤과 중성지방이 상승한다. NPC1, 2 단백의 이상으로 발생하는 C형은 출생 시에는 정상으로 보이나 신생아기에 간비종대, 황달, 간기능 부전, 비장 비대가 신경학적 징후가 명확히 나타나기 전에 보인다. 신경학적 증상은 3-13세 사이에 발현한다. 진전, 진행성 운동실조가 나타나고 집중력이 떨어져 학교생활이 어려워진다. 특징적인 소견은 수직 핵상 안근 마비로 상측 주시의 마비가 첫 증상이며 이후 하부 주시 마비가 일어난다. 구음장애, 근긴장이상이 진행되고 경련이 일어나며 조절하기가 어렵다. 이상 행동은 치매와 정신증으로 진행하고 점차 침상 생활만 하게 된다. 연하곤란, 흡인성 폐렴 등이 발생하여 사망하게 된다. 증상이 다양하게 나타나 진단이 늦어질 수도 있으며 조기에 발현하고 심한 경우 일수록 신경학적 증상이 나타나기 전에 간부전으로 사망하게 될 수도 있다. 영아기부터 발달 지연으로 보이다가 신경 퇴행이 약 3세부터 일어나는 경우도 있다. 가장 흔한 간 증상은 신생아기에 나타나는 담즙정체성 황달로 저절로 회복되기도 하지만 간부전으로 진행되기도 한다. 후기 발현형 또는 성인기에 발현하는 경우도 보고되었다. 일부에서는 정신과적 증상을 보이는데 정신증, 인지력 상실, 치매를 보인다[1-4, 8, 9].

Wilson 병에서 생후 5년 이내에 임상적으로 심한 간질환은 흔하지 않다. 본 질환은 간증후군, 신경학적 증후군, 심한 혈관내 용혈로 나타나고 임상적 증상과 상용적인 검사상 급성 바이러스성 간염과 감별하기 어렵다. 바이러스 감염의 증거가 없고 용혈성 빈혈의 증거가 있을 때 본 질환을 항상 염두에 두어야 한다. 일단의 환자 특히 사춘기에는 급성 전격성 간염으로 수일 내지 수 주 내에 급성 간부전으로 진행하여 심한 황달, 간성혼수, 심한 응고장애, 복수, 신부전 그리고 사망으로 이르기도 한다. Wilson 병이 청소년시기에는 피로, 식욕부진, 고빌리루빈혈증을 동반한 만성활동성 간염의 형태로 나타나기도 한다. 어떤 환자들에 있어서는 각막에 특징적인 Kayser-Fleischer ring이 보인다. 검사소견상 증가된 amminotransferase, γ-globulin, 감소된 알부민, 증가된 prothrobin time을 보이고 간조직검사상 만성활동성 간염소견이외에도 steatosis와 periportal glycogenated가 보이는 것이 특징이며 전자현미경 검사상 미토콘드리아의 이상을 보인다. 신경정신학적 이상으로 나타나는 Wilson병의 양상은 청소년시기와 성인 초기에 잘 나타나며 신경학적 증상을 나타내는 대부분의 환자들은 어느 정도의 간기능 장애를 대부분 가지고 있다. 진단은 특징적으로 혈장내의 copper와 ceruloplasmin이 낮지만 전격성 간부전시 혈장내 구리는 정상이거나 증가할 수 있고 ceruloplasimin 치는 다른 종류의 간질환을 가진 환자에서도 이와 같은 양상을 보일 수 있다. 소변의 구리배설의 증가, 특히

penicillamine 투여 후 증가, 유전자 검사 등을 시행하는데 이것은 다른 결과가 모호하게 나왔을 때 유용한 진단의 방법이다[1].

결 론

매우 많은 유전성 대사질환이 단독으로 또는 타 장기의 증상과 더불어 간 담도계 증상을 동반한다. 본 원고에서는 주로 간의 기능장애를 초래하는 질환들을 위주로 간의 증상들과 발병연령에 따라 임상적으로 감별하는데 주안점을 두어 기술하였다. 간을 침범하는 유전성대사질환을 정확히 진단하기 위해서는 좀 더 흔한 후천적 요인들을 배제하고 간기능을 반영하는 여러 실험실적 검사들의 정확한 해석과 영상검사, 유전자검사, 침습적인 조직 병리검사, 생화학적 효소분석 등이 필요하다.

참 고 문 헌

1) Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. 1st ed. Cambridge: Cambridge University press, 1996:102-27.
2) Zschocke J, Hoffmann GF. Manual of Metabolic Pediatrics, 2nd ed. Heidelberg: Schattauer, 2004: 19-24.
3) Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. editors. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th ed. Berlin: Springer, 2012;4-54.
4) Scriveer CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3-54.
5) Hoffmannn GF, Nyhan WL, Zschocke J, kahler SG, Mayatepak E. Core Hand Books in Pediatrics. Inherited Metabolic Disease. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:19-318.
6) Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. Rev Endocr Metab Dis 2003;4:95-102.
7) Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia. Eur J Pediatr 2003;162 Suppl 1:S50-3.
8) Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. Clin Genet 2003;64:269-81.
9) Kolodny EH. Niemann-Pick disease. Curr Opin Hematol 2000;7:48-52.