

선천성 뇌하수체 기능저하증과 동반된 신생아 담즙정체 1례

서울대학교 의과대학 소아과학교실, *병리학교실

양혜란 · 송은경 · 김정은 · 정수진 · 이경훈
신충호 · 양세원 · 고재성 · 강경훈* · 서정기

Neonatal Cholestasis Associated with Congenital Hypopituitarism

Hye Ran Yang, M.D., Eun Gyoung Song, M.D., Jeong Eun Kim, M.D., Su Jin Jeong, M.D.
Gyoung Hoon Lee, M.D., Choong Ho Shin, M.D., Sei Won Yang, M.D.
Jae Sung Ko, M.D., Gyeong Hoon Kang, M.D.* and Jeong Kee Seo, M.D.

Departments of Pediatrics and *Pathology, Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea

Congenital hypopituitarism is a possible cause of neonatal cholestasis, but the mechanism is still unknown. The pathogenesis of cholestasis may be due to hormone deficiency, which has effects on the physiological maturation of bile acid synthesis and transport. We experienced a case presenting with cholestasis and recurrent hypoglycemia associated with congenital hypopituitarism. Cholestasis resolved with thyroxine and hydrocortisone replacement therapy. (**J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 5: 199~205**)

Key Words: Neonatal cholestasis, Hypopituitarism, Hypoglycemia

서 론

선천성 뇌하수체 기능저하증은 신생아나 영아에서 담즙정체를 유발할 수 있는 원인으로 알려져 있으며, 1956년 de Morsier에 의해 뇌하수체 기능저하증과 담즙정체의 연관성이 처음으로 언급되었다¹⁾. 아직까지 그 기전이 명확히 밝혀져 있지는 않

지만, 여러 논문에서 뇌하수체에서 분비되는 호르몬 결핍이 담즙정체의 원인으로 작용할 수 있다는 가능성을 제시하고 있다. 선천성 뇌하수체 기능저하증과 동반된 담즙정체의 예후는 조기에 적절한 호르몬 치료를 하지 않으면 간기능이 점차 악화되어 결국 간경화에 이를 수 있다고 보고하고 있다²⁻⁴⁾. 저자들은 출생 직후부터 반복되는 저혈당을 보이는 담즙정체 환자에서, 호르몬 검사와 뇌 자기공명영상을 시행하여 뇌하수체 기능저하증을 진단하고 갑상선호르몬과 부신피질호르몬 치료를 시작한 후 담즙정체가 호전되는 것을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

접수 : 2002년 8월 27일, 승인 : 2002년 9월 7일
책임저자 : 서정기, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02-760-3627, Fax: 02-743-3455
E-mail: jkseo@plaza.snu.ac.kr

증 례

환 자: 정○○, 여아, 3개월

주 소: 출생 직후부터 발생한 저혈당과 점차 심해지는 황달

가족력: 환아 어머니가 고혈압이 있어 임신 중에 Atenolol을 복용한 것 외에 특이사항은 없었다.

출생력: 환아는 재태기간 39주에 둔위로 인하여 제왕절개분만으로 태어났으며, 출생체중 2.8 kg이었고 출생 당시에는 별다른 이상이 없었다.

현병력: 출생 직후 무호흡과 저혈당을 보여 타병원의 신생아 중환자실에서 인공호흡기 치료를 받았으며 생후 16일째에 경구섭취를 진행한 후 별문제 없이 퇴원하였다. 이후 환아는 경구섭취가 감소되고 늘어지는 모습을 보여 생후 52일에 타병원을 방문하였고 패혈증 의심 하에 10일 동안 입원하여 치료를 받았으며 당시 저혈당이 관찰되었다. 퇴원 후에도 공복 시에는 보채고 늘어지다가 수유 후 회복되는 증상이 반복되었다. 생후 84일경 점차 심해지는 황달을 주소로 타병원에 다시 입원하였을

때 저혈당은 보이지 않았으나 간기능 검사에서 이상소견을 보여 이에 대한 정밀검사를 위해 생후 88일에 본원으로 전원되었다.

이학적 소견: 내원 시 체중은 4.2 kg (3 백분위수 미만), 신장 57 cm (3~10 백분위수)이었고 머리둘레는 39 cm (25 백분위수)이었다. 수축기 혈압과 이완기 혈압은 각각 75 mmHg와 40 mmHg였고 맥박수는 분당 120회, 호흡수는 분당 32회, 체온은 36.7°C였다. 환아는 그다지 아파 보이지 않았으나 공막과 피부의 황달이 관찰되었다. 흉부 진찰에서 이상소견은 없었다. 복부는 부드럽고 팽창되지 않았으며 간이 1 cm 정도 만져졌으나 비장은 만져지지 않았다. 사지에 이상소견은 없었다. 신경학적 검진에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 안과 검진에서 특이소견은 없었다.

검사 소견: 타병원에서 생후 3일과 4일째에 실시한 혈청 총빌리루빈은 각각 9.7 mg/dL와 11.8 mg/dL이었고, 생후 8일에 시행한 혈청 총빌리루빈은 8.8 mg/dL, AST/ALT는 110/50 IU/L이었다. 당시 시행한 TORCH에 대한 항체는 모두 음성이었다. 생후 54일과 62일에 시행한 혈청 코티솔은 각각 1.22µg/



Fig. 1. Pre-contrast T1 weighted sagittal and coronal images of brain MRI reveal small pituitary gland suggesting hypopituitarism. There are atrophic change of brain parenchyma and left subdural hematoma which is probably associated with hypopituitarism.

dL과 0.61 μ g/dL로 감소되어 있었으나 혈청 ACTH는 12.9 pg/mL로 증가되어 있지 않았다. 혈청 알도스테론은 12.5 ng/dL였고, 인슐린은 4.1 μ IU/mL, 글루카곤은 112 pg/mL였다. 혈청 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1, 인슐린양 성장인자 결합단백-3은 각각 0.5 ng/mL과 33.5 ng/mL, 그리고 628 ng/mL로 감소되어 있었다. 생후 84일에 시행한 혈청 총빌리루빈은 4.8 mg/dL이었으며 AST/ALT는 287/136 IU/L로 증가되어 있었다. 생후 84일에 시행한 갑상선 기능검사에서 T3 1.29 ng/mL, T4 3.6 μ g/dL, 유리 T4 0.72 ng/dL, TSH 5.5 μ IU/mL로 갑상선 기능저하증이 있었다. 본원에서 생후 88일에 시행한 혈청 총빌리루빈은 5.4 mg/dL, 직접빌리루빈은 3.8 mg/dL였으며 AST/ALT는 449/233 IU/L였다. 콜레스테롤은 247 mg/dL로 상승하였으며, 혈청 케톤은 음성이었고 암모니아는 59 μ mol/L였다. 공복 시 혈당 14 mg/dL, 인슐린 4.0 μ IU/mL으로 Insulin/glucose 비율은 0.29로 정상이었다. 혈청 코티솔은 1.3 μ g/dL로 감소되었으나 ACTH는 14 pg/mL로 증가되어 있지 않았으며, 성장호르몬은 0.2 ng/mL로 저혈당

에 의한 상승 반응이 없었다. 갑상선 기능검사에서 T3 123 ng/dL, 유리 T4 0.87 ng/dL로 감소되어 있었고, TSH는 4.83 μ IU/mL이었다. 바이러스 감염에 대한 항체는 모두 음성이었다.

방사선 소견: 복부 초음파 검사와 복부 전산화단층촬영에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 뇌 자기공명촬영의 T1 강조영상에서는 뇌하수체의 크기가 감소되어 뇌하수체 기능저하증에 합당한 소견이었으며, 전반적인 뇌실질의 위축과 뇌하수체 기능저하증에 이차적으로 발생한 것으로 추정되는 경막하 출혈이 좌측에서 관찰되었다(Fig. 1).

간 조직 소견: 간세포의 팽만, 거대세포 형성(giant cell formation)과 간문부의 염증세포 침윤이 관찰되었고, 간세포와 세담도관의 담즙정체가 있어 신생아 감염에 합당한 소견이었다(Fig. 2). 전자현미경에서는 간 소엽의 구조가 잘 유지되어 있으면서 골수 외 조혈(extramedullary hematopoiesis)과 일부 간세포의 거대세포 형성이 관찰되었고 간세포의 세포질 내에 담즙으로 추정되는 동심원형의 층판 소체(concentric lamellated body)와 불규칙하게

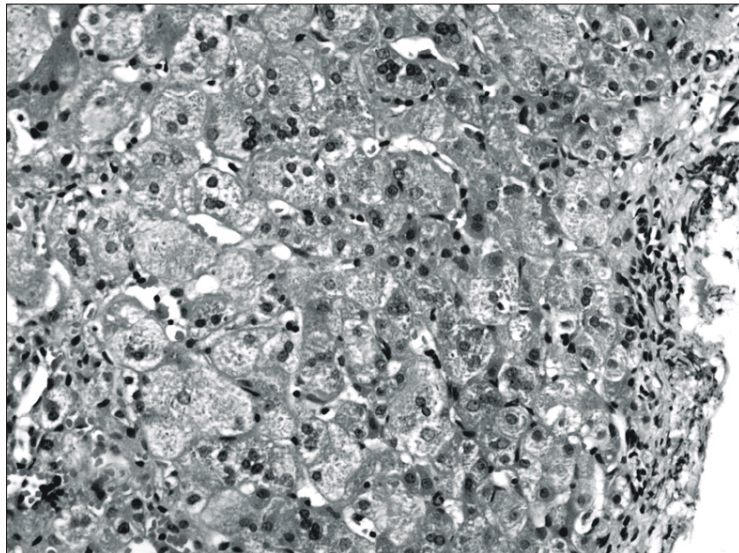


Fig. 2. Histology of liver biopsy shows swelling of hepatocytes and giant cell transformation. There is mononuclear cell infiltration in the portal areas. Cholestasis is noted in the hepatocytes and bile canaliculi (Hematoxylin & Eosin stain, $\times 400$).

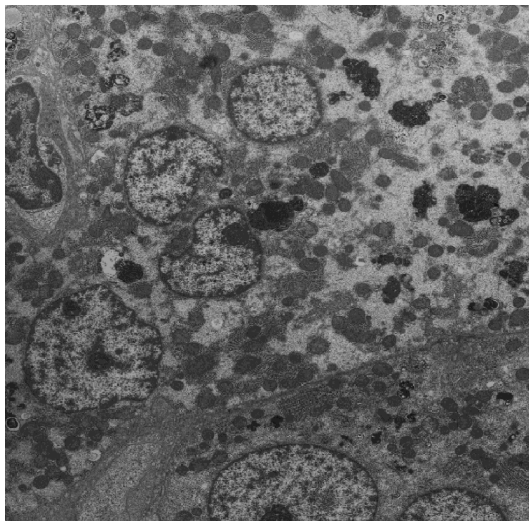


Fig. 3. Electronmicrograph shows hepatocytes with relatively well preserved lobular array and extramedullary hematopoiesis. Some hepatocytes form multinucleated giant cell. Concentric lamellated bodies and irregular shaped electron dense bodies are noted in the cytoplasm of the hepatocytes. Both are assumed to be due to deposition of bile.

생긴 전자 조밀 소체(electron dense body)가 관찰되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 생후 95일부터 갑상선호르몬(thyroxine)과 하이드로코티손을 투여하기 시작하였고 치료 2주 후에 시행한 간기능 검사에서 혈청 총빌리루빈 2.1 mg/dL, 직접빌리루빈 1.7 mg/dL, AST/ALT는 159/161 IU/L로 호전되는 양상을 보였다. 치료 1달째인 생후 4개월에 환아는 체중 5.1 kg (3 백분위수 미만), 신장 57 cm (3 백분위수 미만)로 저혈당 증상이 상당히 감소한 상태이며, AST/ALT는 회복되는 중이고 혈청 총빌리루빈과 직접빌리루빈은 각각 0.7 mg/dL와 0.5 mg/dL로 완전히 정상화되었다.

고 찰

담즙정체(cholestasis)는 간세포에서 담즙 형성과정의 장애, 세담도관으로의 담즙 분비 장애 또는 간의 담도계 질환 등에 의해 십이지장 내로의 담

즙 배설이 감소하는 것으로서, 신생아나 초기 영아기에는 간의 담즙 배설기능이 미숙하여 감염, 대사성 질환 등에 의해 쉽게 담즙정체가 생길 수 있다. 신생아 및 초기 영아기에 생기는 담즙정체의 원인은 매우 다양하며, 여기에는 특발성 또는 감염성 신생아간염, 담도 폐쇄증·총수담관낭 등의 간의 담도계 질환, 간내 담도형성 부전증, 내분비질환, 대사성질환 등이 포함된다⁵⁾. 이 중 선천성 뇌하수체 기능저하증과 연관된 담즙정체의 국내 보고는 지금까지 없었다.

신생아 또는 영아에서 선천성 뇌하수체 기능저하증과 담즙정체, 만성 간 질환의 연관성에 관한 몇몇 보고가 있었으나 아직까지 정확한 기전에 대해서는 밝혀져 있지 않다. 이들 논문에서 대사항자는 담즙정체를 유발할 수 있는 다른 원인질환의 증거가 없었으며, 호르몬 검사의 치료 반응으로 추정하여 뇌하수체에서 정상적으로 분비되는 호르몬의 결핍이 담즙정체의 가능한 원인으로 제시되었다^{6,7)}.

호르몬의 결핍은 담즙 생성 과정의 성숙을 방해하여 다양한 담즙의 중간산물을 만들면서 담즙정체를 유발할 수 있으며, 정상적인 담즙 분비 과정의 성숙을 지연시키거나 혹은 담즙의 분비에 필수적인 세담도관의 구조적·기능적 이상을 초래함으로써 담즙정체를 일으킬 수 있다는 주장이 제기되었다⁴⁾.

일부 연구에서는 담즙 생성 과정에 관여하는 성장호르몬이나 부신피질호르몬의 결핍이 저혈당 및 담즙정체와 관련이 있다고 주장하고 있다^{8~10)}. 특히 담즙정체로 발현한 내분비 이상을 보이는 5명의 영아를 대상으로 한 Leblanc 등⁸⁾의 연구에 의하면 ACTH 결핍을 보이는 뇌하수체 기능저하증 환자뿐만 아니라 혈청 코티솔 결핍을 보이는 일차성 부신 기능저하증 환자에서도 유사하게 담즙정체와 저혈당의 임상양상을 보였으며, 부신피질호르몬 투여 후 임상적으로 호전되었음을 보고하고 있다. 또 5명 중 일부는 성장호르몬이 정상이었음에도 불구하고 간기능 이상과 저혈당 증상을 보였고 부신피질호르몬 치료 후에 임상적으로 호전되었다. 이를

통해 성장호르몬보다는 일차적이든 이차적이든 상관없이 부신피질호르몬의 결핍이 담즙정체의 기전에 관여할 것이라는 가능성을 제시하고 있다.

코티솔이 담즙 형성 과정에 영향을 줄 수 있다는 가설을 뒷받침해 줄 실험적인 연구가 동물을 대상으로 시행되었는데, 이들에 의하면 부신피질제술을 시행 받은 쥐에서 bile flow가 감소하고¹¹⁾, 쥐나 개에서 하이드로코티손을 투여하였을 때 bile flow가 증가하였다고 보고하고 있다^{12,13)}.

본 증례에서는 코티솔, 갑상선호르몬과 성장호르몬이 함께 감소되어 있었으나 성장호르몬에 대한 치료 없이 갑상선호르몬과 하이드로코티손을 보충해줌으로써 담즙정체가 호전되었으므로 기존에 주장된 바와 같이 성장호르몬보다는 갑상선호르몬 또는 부신피질호르몬의 결핍을 담즙정체의 원인으로 설명할 수 있다.

그러나 갑상선호르몬 결핍에서 나타나는 고빌리루빈혈증은 대개 비포함 빌리루빈이 상승하여 나타나는 것으로, 이는 bilirubin glucuronidation 과정의 미성숙에서 기인한 UDPG-T (bilirubin uridine diphosphate glucuronosyl transferase)의 간에서의 활성도 감소 또는 부재가 원인으로 작용한다는 사실¹⁴⁾이 기존의 연구에서 제시되었으므로, 신생아 담즙정체로 발현한 환자에서 갑상선호르몬 결핍이 담즙정체의 원인으로 작용할 가능성은 상당히 낮다고 할 수 있다.

선천성 뇌하수체 기능저하증은 저혈당이 반복되며 외형적인 이상(얼굴 형태의 이상, 간비대, 안구진탕, 미소음경 등)과 함께 나타날 때 의심할 수 있고, 내분비 기능에 대한 호르몬 검사에서 아침에 채혈한 혈청 코티솔이 낮고, 유리 T4가 낮으면서 TSH는 감소하거나 정상인 경우 진단할 수 있다. 그러나 일부에서는 임상적으로 저혈당과 담즙정체를 함께 보이거나 또는 담즙정체만으로 발현할 수 있다.

실제로 담즙정체로 발현한 12명의 선천성 뇌하수체 기능저하증 환아를 대상으로 한 Spray 등³⁾의 연구에 의하면, 대상환아 중에서 얼굴 형태의 이상을 보이는 환아가 4명, 안구진탕이 있어 시행한 안

과 검진상 시신경 저형성이 확인된 환아가 8명, 미소음경을 보인 경우가 남아 5명 중 4명에서 있었고, 대부분 환아에서 간비대가 관찰되었다고 보고하고 있다. 본 증례에서는 얼굴 기형이나 안구진탕, 안과 검진상 시신경의 이상과 같은 임상증상은 전혀 관찰되지 않았고, 반복되는 저혈당과 진행되는 황달만으로 발현하였다.

Spray 등³⁾의 보고에서는 담즙정체를 보였던 12명 중 9명에서는 저혈당이 확실히 있었으나 나머지 3명은 저혈당이 관찰되지 않았다. 또 뇌하수체 기능저하증과 간기능 이상을 보고하였던 다른 증례들을 살펴보면, 대부분 저혈당이 함께 발현하였으나 일부 환자는 저혈당이 동반되지 않아서 임상적으로 뇌하수체 기능저하증을 의심하는 데에 어려움이 있었다.

따라서 담즙정체를 보이는 신생아 또는 영아에서 담도정체의 원인질환을 감별함에 있어 다른 임상증상이 없어도 간·담도 질환이나 감염, 대사장애 등 흔한 원인들과 함께 뇌하수체 기능저하증의 가능성을 항상 염두에 두어야 할 것이다.

뇌하수체 기능저하증과 담즙정체가 동반된 환자에서 간 조직의 소견은^{2,8,15-17)} 거대세포 형성(giant cell formation), 간세포의 풍선양 변성(balloon degeneration), 간세포와 세담도관 내의 담즙 정체, 간문부의 염증세포 침윤 그리고 간혹 관찰되는 국소 간세포 괴사나 골수 외 조혈(extramedullary hematopoiesis) 등으로 본 증례의 간 조직 검사 소견과 유사하다고 할 수 있다. 또 Kaufman 등²⁾에 의하면 간 조직의 전자현미경 소견은 간세포 내 담즙정체에 의한 붓입체가 관찰된다고 하였는데, 본 증례에서도 이와 유사한 소견을 보였다.

지금까지 뇌하수체 기능저하증과 관련된 담즙정체를 보이는 신생아 또는 영아에서 질병의 자연경과나 예후에 대해서 언급하는 논문은 그리 많지 않다^{3,6,8)}. 일부 논문에서는 뇌하수체 기능저하증에 대한 호르몬 치료를 시행하지 않는 경우 간경화로 진행하며, 호르몬 치료 후에는 간기능이 호전되었다고 보고하였다. 그 중에서도 Leblanc 등⁸⁾은 대상환아 5명 중에서 뇌하수체 기능저하증이었던 1명

이 호르몬 치료 없이도 저절로 간기능이 호전되었으나, 나머지 환자들은 치료 이후에야 비로소 간기능이 호전되는 경과를 밟았다고 기술하고 있다. 이에 비해 Sheehan 등⁶⁾은 대상 환자 5명 중에서 진단이 지연된 3명은 담즙정체가 지속되었던 반면, 조기에 호르몬 치료를 시작할 수 있었던 2명은 치료 시작 3개월 이내에 간기능이 호전되었음을 보고하고 있다. 또 Spray 등³⁾에 의하면 대상 환자 12명 중 2명이 호르몬 치료 없이도 저절로 간기능이 정상화되었으며, 나머지 9명은 호르몬 치료 시작 6주 이내에 간기능이 호전되는 경과를 보였다. 그러나 진단과 치료가 5세까지 지연되었던 1명의 환아는 간경화로 진행하여 결국 간이식수술을 받아야 했다.

본 증례에서는 생후 3개월에 담즙정체와 관련되어 뇌하수체 기능저하증으로 진단 받은 환아를 대상으로 조기에 갑상선호르몬과 하이드로코티손으로 치료를 시작하였고, 치료를 시작한지 4주만에 간기능 검사에서 총빌리루빈과 직접빌리루빈이 완전히 정상화되는 경과를 보였다. 이를 통해 본 증례의 환자의 경우 갑상선호르몬 또는 부신피질호르몬의 결핍이 담즙정체의 원인으로 작용하였을 것이라고 추정할 수 있다. 하지만 앞으로는 장기적인 추적관찰을 통해 환아의 장기적인 질병경과와 예후를 판단하는 것이 필요하다.

뇌하수체 기능저하증에 동반된 담즙정체 환아의 예후에 대한 논문에서 대개 적절한 치료를 조기에 시행하지 않으면 예후가 매우 불량하여 만성 간질환으로 진행되는 것으로 기술하고 있고^{2,3,6)}, 호르몬 결핍에서 오는 여러 후유증, 특히 성장 발달에 미치는 영향이 문제가 될 수 있으므로, 향후 담즙정체로 발현한 모든 신생아 또는 영아에서, 특히 반복되는 저혈당 증세를 보일 경우에는 뇌하수체 기능저하증의 가능성을 반드시 염두에 두고 이에 대한 호르몬 검사와 뇌 자기공명영상을 포함하는 정밀검사를 시행하여 조기에 진단하고 적절한 치료를 시작하여 비가역적인 간 손상을 막도록 하여야 할 것이다.

요 약

저자들은 반복되는 저혈당과 점차 진행되는 담즙정체를 보이는 3개월 된 여아에서 호르몬 검사와 뇌 자기공명영상으로 뇌하수체 기능저하증을 진단하고 이에 대한 갑상선호르몬과 부신피질호르몬 치료 후 담즙정체가 호전되는 것을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) De Morsier HD. Hypoplasia of the pituitary and adrenal cortex. *J Pediatr* 1956;48:633.
- 2) Kaufman FR, Costin G, Thomas DW, Sinatra FR, Roe TF, Neustein HB. Neonatal cholestasis and hypopituitarism. *Arch Dis Child* 1984;59:787-9.
- 3) Spray CH, McKiernan P, Waldron KE, Shaw N, Kirk J, Kelly DA. Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with hypopituitarism. *Acta Paediatr* 2000;89:951-4.
- 4) Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia, and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:426-30.
- 5) 김경모, 서정기. 신생아 담즙정체증의 원인질환 및 장기추적 예후인자에 관한 고찰. *대한소아소화기영양학회지* 1999;2:46-58.
- 6) Herman SP, Baggenstoss AH, Cloutier MD. Liver dysfunction and histologic abnormalities in neonatal hypopituitarism. *J Pediatr* 1975;87:892-5.
- 7) Lanes R, Blanchette V, Edwin C, Zahka K, Lee PA, Pakula LC, et al. Congenital hypopituitarism and conjugated hyperbilirubinemia in two infants. *Am J Dis Child* 1978;132:926.
- 8) Leblanc A, Odievre M, Hadchouel M, Gendrel D, Chaussain JL, Rappaport R. Neonatal cholestasis and hypoglycemia; possible role of cortisol deficiency. *J Pediatr* 1981;99:577-80.
- 9) Berberoglu M, Yigit S, Ocal G, Kansu A, Tarcin A, Girgin N, et al. Isolated deficiency of glucocorticoids presenting with cholestasis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:378-80.
- 10) De Luca F, Pandullo E, Polimeni A, Sindoni A,

- Gemelli M. Cholestatic hepatopathy in a child with congenital hypopituitarism. *Pediatrics* 1986;41:45-8.
- 11) Bauman JW, Chang BS, Hall FR. The effect of adrenalectomy and hypophysectomy on bile flow in the rats. *Acta Endocrinol* 1966;52:404.
- 12) Macarol V, Morris TQ, Baker KJ, Bradley SE. Hydrocortisone choleresis in the dog. *J Clin Invest* 1970;49:1714.
- 13) Dumont M, Erlinger S. Influence of hydrocortisone on bile formation in the rat. *Biol Gastroenterol* 1973;6:197.
- 14) Labrune P, Myara A, Huguet P, Folliot A, Vial M, Trivin F, et al. Bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase hepatic activity in jaundice associated with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:79-82.
- 15) Reiterer EE, Zenz W, Deutsch J, Preisegger KH, Simbrunner J, Borkenstein MH. Congenital hypopituitarism and giant cell hepatitis in a three month old girl. *Klin Padiatr* 2002;214:136-9.
- 16) Choo-Kang LR, Sun CC, Counts DR. Cholestasis and hypoglycemia; manifestations of congenital anterior hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2786-9.
- 17) Ellaway CJ, Silinik M, Cowell CT, Gaskin KJ, Kamath KR, Dorney S, et al. Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Child Health* 1995;31:51-3.