◇ 증 례 ◇

청소년기에 간경화증으로 진행된 비알콜성 지방간질환 1예

서울대학교 의과대학 소아과학교실, *건국대학교 의학전문대학원 소아과학교실,
서울대학교 의과대학 †병리학교실, ‡영상의학교실

박지용 · 고재성 · 서정기 · 이 란* · 신충호 · 강경훈† · 김우선‡

Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progressing to Cirrhosis in an Obese Boy with Hypopituitarism

Ji Yong Park, M.D., **Jae Sung Ko,** M.D., **Jeong Kee Seo,** M.D., **Ran Lee,** M.D.*, **Choong Ho Shin,** M.D., **Gyeong Hoon Kang,** M.D.† and **Woo Sun Kim,** M.D.‡

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, *Department of Pediatrics, Konkuk University School of Medicine and Departments of †Pathology, ‡Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is typically associated with obesity and insulin resistance. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a more serious form of NAFLD. Although fibrosis is common in pediatric NASH, cirrhosis has been rarely reported. Patients with hypothalamic or pituitary dysfunction are at risk for obesity and insulin resistance with subsequent development of NAFLD. We report a case of NAFLD progressing to cirrhosis in an obese 16 year-old boy with hypopituitarism. **(Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11: 204～209)**

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease, Cirrhosis, Obesity, Hypopituitarism

서 론

비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease)은 의미 있는 음주력이 없음에도 불구하고 간조직 검사에서 지방성 변화와 문맥주위 염증 및 섬유화 등 알코올성 간질환과 동일한 조직학적 변화를 나타내는 경우를 말하며 단순 지방간으로부터 지방간염, 지방간염과 동반된 섬유화증, 간경화증 등의 다양한 범주를 나타낸다[1]. 비알코올성 지방간질환은 청소년전기와 청소년기의 간질환의 가장 흔한 형태 중 하나로써[2] 비만, 제2형 당뇨병, 고지질혈증이 주요위험인자로 잘 알려져 있다[1]. 뇌하수체 또는 시상하부의 기능이상으로 인하여 빠른 체중증가를 보이는 경우 비알코올성 지방간질환이 발생하기 쉽고, 또한 간경화로 빨리 진행할 수 있다는 보고들이 있다[3~5]. 저자들은 간조직 검사상 청소년기에 간경화증으로 진행된 비알코올성 지방간질환을 보인 1

접수 : 2008년 7월 30일, 승인 : 2008년 8월 29일
책임저자 : 서정기, 110-740, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02-2072-3627, Fax: 02-743-3455
E-mail: jkseo@snu.ac.kr

예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 임○○, 16세, 남아

주 소: 병적인 비만과 지방간에 대한 정밀검사

현병력 및 과거력: 만삭아로 출생체중 2,700 g, 전치태반으로 제왕절개술로 출생하였고 특별한 주산기적 문제는 없었다. 생후 3세경부터 비만이 있었고, 7세경 학교에서 시행한 소변검사상 이상소견 보여서 본원 방문 후 지방간 및 고콜레스테롤혈증을 진단 받았고, 당시 겨드랑이와 목에 흑색가시세포증 소견을 보였다. 11세경 제2형 당뇨병을 진단 받았고, 저신장증에 대하여 정밀 검사 후 뇌하수체저하증을 진단 받았다. 13세경 요관돌, 폐동맥고혈압, 15세경 미세알부민뇨증, 비만저환기증후군을 진단받았다. 인슐린 주사로 당뇨조절 중으로 losartan, pravastatin, beraprost, furosemide, spironolactone, benzbromarone를 복용 중이었다. 병적인 비만과 지방간에 대한 정밀검사를 위해서 입원하였다.

가족력: 특이사항 없었다.

진찰소견: 신장 139.7 cm (3 백분위수 미만), 체중 59.6 kg (25～50 백분위수), 신체질량지수 30.5 kg/m^{2}이었다. 활력 징후는 혈압 104/54 mmHg, 심박수 93회/분, 호흡수 34회/분, 체온 36.6°C이었다. 호흡음은 정상이었고, 심음은 규칙적으로 제2심음은 항진되어 있었지만 심장잡음은 들리지 않았다. 복부비만으로 간비장은 만져지지 않았다. 목과 겨드랑이에 흑색가시세포증이 있었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 혈색소 15 g/dL, 적혈구 용적치 52.7%, 백혈구 9,510/mm^3, 혈소판 136,000/mm^3, PT 12.9초(99%), aPTT 39.9초였다. 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 73/38 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, ALP 185 IU/L, γ GT 175 IU/L, 총 단백 8.4 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 혈당 188 mg/dL, HbA1c 10.2%, 총콜레스테롤 213 mg/dL, 중성지방 232 mg/dL, HDL 콜레스테롤 28 mg/dL 소견 보였다. HBsAg, HCV Ab, EBV VCA IgM과 ANA, anti-ds DNA 등 면역항체 검사는 모두 음성이었으며 ceruloplasmin은 정상범위였다. 갑상성호르몬 검사에서 유리 T4 0.65 ng/dL, T3 57 ng/dL, TSH 9.57 μIU/mL으로 갑상샘저하증 소견을 보였다. 인슐린과



Fig. 1. Abdominal sonography showed diffuse bright liver, suggesting fatty liver.

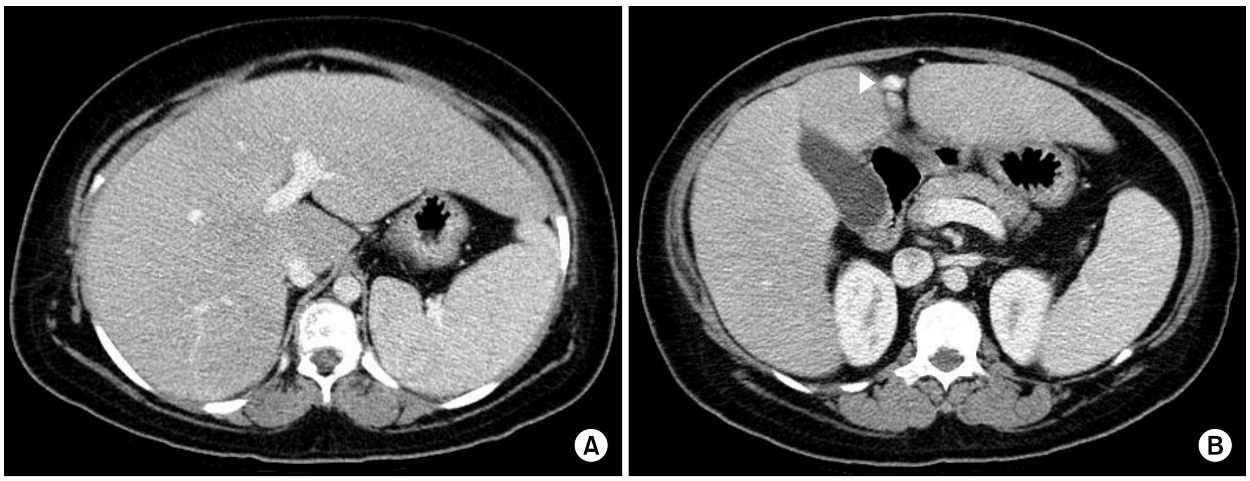


Fig. 2. Hepatosplenomegaly is seen (A). Re-canalized umbilical vein is observed (white arrowhead) (B).

clonidine을 이용한 성장호르몬 자극검사에서 자극 후 최대 성장호르몬 농도는 0.1 ng/mL 미만으로 성장호르몬 결핍소견을 보였고, 생식샘자극호르몬분비호르몬-작용제(GnRH agonist)를 이용한 자극검사에서 LH/FSH의 최고치는 1.2/0.8 mIU/mL로 생식샘자극호르몬 결핍소견을 보였다. 완전한 시상하부-뇌하수체-부신 축의 분비능의 평가를 위한 인슐린에 의한 저혈당 유발 검사에서 코르티솔의 최대치는 8.4 μg/dL으로 비정상적인 부신피질의 코르티솔 반응을 보였다.

방사선 소견: 간초음파촬영술과 복부전산단층촬영에서 지방간, 간비장비대와 배꼽정맥에서 속엉덩정맥으로의 여러 곁맥관들이 발견되어 문맥압항진증이 의심되었다(Fig. 1, 2).

간조직 검사: 비알코올성 지방간질환 의심 하에 간조직검사를 시행하였으며 경도의 지방간, 중등도의 문맥주위염증과 섬유화, 소결절성 간경화 소견 보여 간경화를 동반한 비알코올성 지방간질환으로 진단하였다(Fig. 3).

치료 및 경과: 치료로 vitamin E, metformin 복용을 시작하였고 현재 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

비알코올성 지방간질환은 소아 간질환의 가장 흔한 질환으로 단순 지방간으로부터 지방간염, 지방간염과 동반된 섬유화증, 간경화증 등의 다양한 범주를 나타내는 질환이다[1]. 단순 지방간 상태인 경우에는 일반적으로 양성 경과를 밟으며 대개는 진행하지 않지만, 비알콜성 지방간염은 간조직 검사에서 지방 섬유화 소견이 종종 관찰되며, 일부에서는 간경화로 진행할 수 있다[6]. 비알코올성 지방간질환의 자연적 경과에 대해서는 현재까지 잘 알려져 있지 않지만 성인을 대상으로 한 연

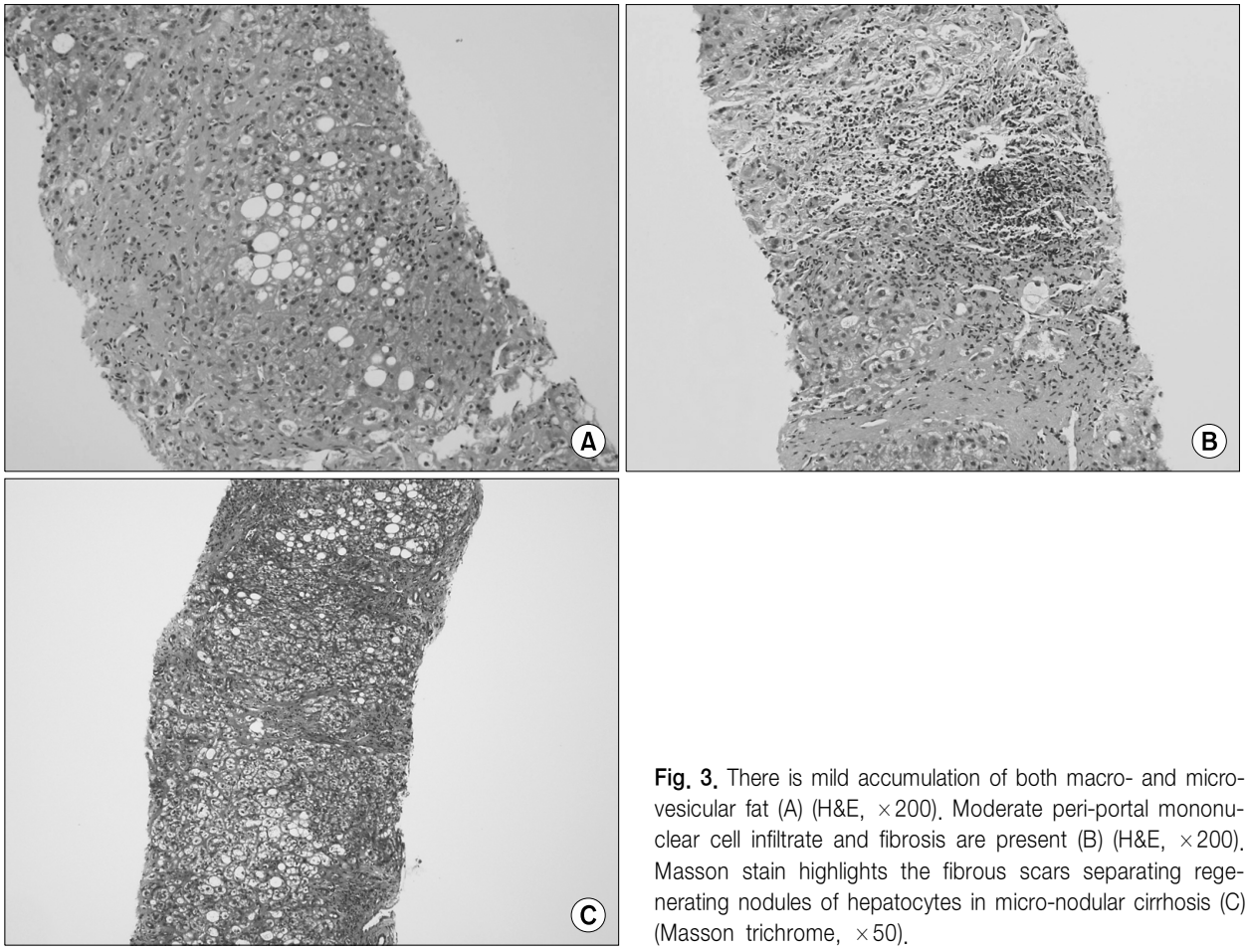


Fig. 3. There is mild accumulation of both macro- and micro-vesicular fat (A) (H&E, ×200). Moderate peri-portal mononuclear cell infiltrate and fibrosis are present (B) (H&E, ×200). Masson stain highlights the fibrous scars separating regenerating nodules of hepatocytes in micro-nodular cirrhosis (C) (Masson trichrome, ×50).

구들을 보면 병이 진행하는 경우가 28%, 변화가 없는 경우가 59%, 호전되었거나 소실된 경우는 13%였다[1]. 소아 연령에서 간경화 발생의 위험에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 비알코올성 지방간질환으로 인한 간경화 발생은 1984년 첫 보고된 이후로[7] 현재까지 약 20여명의 소아들에서 비알코올성 지방간질환으로 간경화가 발생한 것으로 보고되고 있다[8].

최근 소아 비만의 유병율이 증가함에 따라서 비알코올성 지방간질환의 유병율 또한 증가하고 있다[9]. 1998년 우리나라의 10～19세인 1594명의 청소년들을 대상으로 한 조사에 따르면, 3.2%의 청소년에서 ALT의 상승이 있었고[10], 일본의 경우는 정상 소아(4～12세)의 2.6%에서 초음파 검사상 지방간 소견을 보여주었다[11]. 이를 볼 때 정상 소아에서의 비알코올성 지방간의 유병률은 2.6～3.2%로 추정된다. 그러나 소아 비만 환자에서는 유병률은 22.5～52.8%로 보고되고 있다[11,12].

국내 보고를 살펴보면 대부분 ALT, AST의 상승이나 간초음파촬영술과 복부전산단층촬영을 이용하여 비알코올성 지방간염의 진단을 하였고, 1988년 김 등[13]이 처음으로 8세 비만 환자에서 비알코올성 지방간염을 간조직 검사로 확진하였다. 남 등[14]과 이 등[15]이 지방간을 가진 비만아 22명, 15명에서 간조직 검사를 시행한 결과 지방간염은 각각 13명(59%)과 1명(6.7%), 섬유화를 동반한 경우는 3명(14%)과 8명(53%)에서 보였지만 간경화 소견은 관찰되지 않았다. 최근 양 등[16]은 61명의 비만한 소아들 중 ALT, AST 상승 소견을 보인 환아에서 간조직검사를 실시하였고 간경화 소견을 보인 경우는 없었다.

비알코올성 지방간질환은 비만, 제2형 당뇨병, 고지질혈증과 같은 대사성 질환과 연관되어 발현하는데, 비만이 동반된 경우는 30～100%, 당뇨병이 있는 경우는 10～75%, 고지질혈증은 20～92%로 보고되고 있다[1]. 고인슐린혈증과 인슐린 저항성은 지방간질환의 발생의 중요한 원인으로 생각되고 있는데, 비만인 소아들을 대상으로 한 연구에서 고인슐린혈증은 ALT상승과 가장 연관된 인자라고 보고하였고, 간조직 검사로 진단된 환아의 75%에서 고인슐린혈증을 보였다[9]. 고인슐린혈증은 흑색가시세포증과 연관이 있다고 알려져 있고, 비알코올성 지방간질환인 소아들의 30～50%에서 흑색가시세포증을 볼 수 있었다[17].

시상하부질환 또는 뇌하수체저하증이 있는 환자들에서 비알코올성 지방간염이 발생한 보고가 있다. Adams 등[3]은 시상하부와 뇌하수체의 기능이상이 있는 환자들에서 비알코올성 지방간질환이 발생한 21명을 보고하였는데, 18세 미만의 소아연령인 환자들은 7명이었고, 이중 3명에서 간조직 검사를 시행하였고, 그 중 2명의 환자가 간경화를 보였다. 현재까지 소아연령에서 뇌하수체저하증, 시상하부의 손상이 있는 환자들에게서 비알코올성 지방간염의 발생한 15예가 있고, 이중 9예에서 간경화로 진행되었다[3～5,18～22]. 뇌하수체저하증에서 중심성 비만, 고지질혈증, 인슐린저항성과 같은 대사적 변화가 발생하는데, 이는 코르티솔과 생식샘자극호르몬-성호르몬 대사의 이상이 관련되기도 하지만, 주로 성장호르몬결핍에 의한다고 생각되고 있다[23,24]. 뇌하수체저하증이 있는 환자들 중 성장호르몬결핍증이 있는 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해서 복부전산촬영검사상 지방간의 빈도가 많았다는 보고가 있고[25], 비알코올성 지방간질환이 동반된 성장호르몬결핍증이 있는 환자에서 성장호르몬치료를 하였더니 간질환이 호전된 예가 있다[26,27]. 뇌하수체저하증 특히 성장호르몬 결핍증이 있는 환아들은 과다한 체중증가와 고혈당, 고지질혈증, 인슐린 저항성과 같은 대사적 질환이 발생할 위험이 있다. 이로 인해서 비알코올성 지방간질환이 발생할 위험이 증가하고 상대적으로 빠르게 진행하여 간경화가 발생할 위험이 있을 수 있다[8]. 본 증례 환아는 3살부터 비만이 시작되었고, 7세경부터 지방간 및 고지질혈증, 흑색가시세포증이 있다가, 생후 11세경 뇌하수체저하증을 진단 받았다. 16세경 간조직 검사에서 간경화를 동반한 비알코올성 지방간염을 진단받게 되었다. 뇌하수체저하증이 동반된 비만환자에서 비알코올성 지방간염으로 인해서 청소년기에 간경화가 발생한 1예를 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 뇌하수체저하증을 동반한 조기에 발병된 소아 비만 환자에서 비알코올성 지방간질환의 진행으로 인한 간경화를 경험하였기에 이를 보고하는 바이며, 향후 뇌하수체저하증이 동반된 비만 환자에서 비알코올성 지방간질환의 발생 및 진행에 대한 주의 깊은 관

찰이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221-31.
2) Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:413-27.
3) Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. Hepatology 2004;39:909-14.
4) Nakajima K, Hashimoto E, Kaneda H, Tokushige K, Shiratori K, Hizuka N, et al. Pediatric nonalcoholic steatohepatitis associated with hypopituitarism. J Gastroenterol 2005;40:312-5.
5) Evans HM, Shaikh MG, McKiernan PJ, Hockley AD, Crowne EC, Kirk JM, et al. Acute fatty liver disease after suprasellar tumor resection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:288-91.
6) Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. Am J Gastroenterol 2003;98:2042-7.
7) Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984;3:408-14.
8) Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. Clin Liver Dis 2007;11:155-72.
9) Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:13-24.
10) Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. Am J Clin Nutr 2005;82:1046-51.
11) Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci 1995;40:2002-9.
12) Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. Dig Dis Sci 1997;42:1428-32.
13) Kim HJ, Huh BY, Seo JK, Moon HR, Ji JK, Kim IW, et al. A case of fatty liver and fatty hepatitis in obese child. J Korean Acad Fam Med 1988;9:22-6.
14) 남상욱, 서정기, 김종재, 지제근, 연경모. 비만증을 동반한 소아연령에서의 지방간의 비만도, 생화학적 검사, 간조직검사 및 전산화 단층촬영 소견과의 상관성에 관한 연구. 제43차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집 1993:83.
15) Lee SH, Kim HJ, Oh JC, Han HJ, Kim HS, Tchah H, et al. Diagnosis of fatty liver complicated by simple obesity in children: serum ALT and its correlation with abdominal CT and liver biopsy. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;2:153-63.
16) Yang HR, Ko JS, Seo JK. The role of adipokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in obese children; the relationship between body fat distribution and insulin resistance. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;10:185-92.
17) Schwimmer JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. Semin Liver Dis 2007;27:312-8.
18) Jankowska I, Socha P, Pawlowska J, Teisseyre M, Gliwicz D, Czubkowski P, et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation in a 13-yr-old boy. Pediatr Transplant 2007;11:796-8.
19) Altuntas B, Ozcakar B, Bideci A, Cinaz P. Cirrhotic outcome in patients with craniopharyngioma. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:1057-8.
20) Basenau D, Stehphani U, Fischer G. Development of complete liver cirrhosis in hyperphagia-induced fatty liver [abstract]. Klin Padiatr 1994;206:62-4.
21) Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. Am J Gastroenterol 2002;97:2460-2.
22) Jonas MM, Krawczuk LE, Kim HB, Lillehei C, Perez-Atayde A. Rapid recurrence of nonalcoholic fatty liver disease after transplantation in a child with hypopituitarism and hepatopulmonary syndrome. Liver Transpl 2005;11:108-10.
23) Jeffcoate W. Growth hormone therapy and its relationship to insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus: a review of recent evidence. Drug Saf 2002;25:199-212.
24) Holt RI, Simpson HL, Sonksen PH. The role of the growth hormone-insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis. Diabet Med 2003;20:3-15.
25) Ichikawa T, Hamasaki K, Ishikawa H, Ejima E, Eguchi K, Nakao K. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic

steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. Gut 2003;52:914.
26) Takano S, Kanzaki S, Sato M, Kubo T, Seino Y. Effect of growth hormone on fatty liver in panhypopituitarism. Arch Dis Child 1997;76:537-8.
27) Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, Yoshioka S, Fukuoka H, Takeno R, et al. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. Gastroenterology 2007;132:938-43.