

소아의 간경변증에 대한 임상적 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*

김재우 · 정기섭 · 박찬일*

(한글 요약)

목적 : 간경변증은 간병변의 합병증으로 인하여 간엽의 중심 부위와 간문부를 연결하는 섬유 조직의 증식과 함께 간실질에 재생결절이 발생하는 질환으로서, 아직 우리나라 소아에서는 이 질환의 발생빈도와 원인등에 대한 역학조사가 미흡한 실정으로서, 이에 저자들은 소아 간경변 환아들을 조사 분석 함으로서 이들 환아의 관리에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1985년 4월부터 1993년 6월까지 연세대학교 의과대학 소아과에 입원한 간질환 환아들을 대상으로 간기능검사, 각종 혈액검사, 간염바이러스 표지자, 식도조영술, 복부 초음파 검사, 간 scan, DISIDA scan, 내시경검사, 수술적 또는 경피적 간생검조직에 대한 병리조직검사를 시행하여 간경변증으로 진단받은 40례의 환아들을 대상으로 연령 및 성별 분포, 연령과 원인질환과의 관계, 임상양상, 치료방법 및 예후등에 대하여 조사 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 :

1) 연령 및 성별 분포는 총 40례의 환아중 1세 이하가 24례(60%)로 가장 많았고, 1세에서 6세 이하가 5례, 6세에서 10세 이하가 6례, 10세 이상이 5례 있었으며, 남녀비는 1.1:1 이었다.

2) 간경변증의 원인질환은 선천성간외담도폐쇄증이 14례(35%)로 가장 많았고, 다음으로 신생아간염이 13례(33%), Wilson씨병이 7례(18%), 만성활동성B형간염이 2례(5%), 자가면역성활동성간염, 농축담즙증후군, 선천성간심유증, 총담관낭종이 각각 1례(3%)씩 있었다.

3) 연령별 간경변증의 원인질환은 1세 이하에서는 간외담도폐쇄증이 12례, 신생아간염이 11례, 농축담즙증후군이 1례였다. 1-5세 사이에서는 간외담도폐쇄증이 2례, 선천성간심유화증, 신생아간염, 총담관낭종이 각각 1례였다. 6-10세 사이에서는 Wilson씨병이 3례, 신생아간염, 만성활동성B형간염, 자가면역성 만성활동성간염이 각각 1례였다. 10세 이상에서는 Wilson씨 병이 4례, 만성활동성B형간염이 1례였다.

4) 임상소견은 황달이 33례(83%)로 가장 많았으며, 비장비대가 24(60%)례, 간비대 19례, 복수 18례, 무담즙변 11례, 혈변 4례, 만성 피로감 4례, 구토 및 설사 4례등의 순이었다.

5) 혈액검사소견은 혈색소 10gm/dl 이하의 빈혈이 13례, 백혈구 4,000/mm³ 이하의 백혈구 감소증이 3례, 혈소판 150,000/mm³이하의 혈소판감소증이 11례였다. 혈청 bilirubin 10.0mg/dl 이상의 고빌리루빈혈증은 18례(45%), albumin 2.8gm/dl 이하의 저알부민혈증이 11례(27.5%), prothrombin 시간이 50%이하로 지연된 환아는 21례(52.5%)였다.

6) 합병증은 간문맥압항진증이 24례(60%)로 가장 많았고, 다음으로 복수 18례(45%), 빈발성 감염증이 17례(42.5%), 비장기능항진증 16례(40%), 간성혼수 11례(28%), 식도정맥류 10례(25%), 간신증후군이 1례(2.5%)에서 있었다.

접수일자: 1995년 4월 26일

승인일자: 1995년 7월 3일

결론: 결론적으로 1세이하의 영아와 학동기전 소아에서는 간경변증의 주요 원인이 신생아담즙정체증이고, 학동기 이후의 소아에서 Wilson씨병과, B형간염 또는 자가면역성 만성활동성간염이 주요 원인이었다. Child-Turcotte-Pugh분류에 의한 예후는 class A, B, C의 사망율이 각각 0, 23, 27%로서 class A에서 C로 진행할수록 사망율은 높았고, 추적관찰이 불가능하였던 환아들을 사망자로 간주하면 Class A, B, C에서의 사망율은 각각 40, 46, 68%로 추정되었다. 따라서 간경변의 진행을 억제할 수 있는 치료제의 개발에 대한 연구 노력이 더욱 촉진되어야 할 것으로 생각되었다.

서 론

간경변증은 만성 바이러스성간염, 대사성 간질환, 선천성 담즙정체증등의 합병증으로 인하여 간염의 중심 부위와 간문부를 연결하는 섬유조직의 증식과 함께 간실질에 재생결절(regenerating nodule)이 발생하는 질환을 말하며, 간경변이 진행됨에 따라 간세포 기능 부진과 간문맥압항진증이 발현된다^{1, 4).}

소아에서 구미 여러나라의 경우 간경변증의 발생빈도와 원인등에 대한 역학조사가 잘 이루어져 있으나 국내에서는 아직 미흡한 실정으로 이에 저자들은 연세대의 세브란스병원 소아과에 입원하여 간경변증으로 진단받은 40례의 환아를 대상으로 연령 및 성별 발생빈도, 원인 특히 연령과 원인질환과의 관계, 임상 소견, 검사소견 및 예후 등을 조사 분석 함으로써 이들 환아의 관리에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1985년 4월부터 1993년 6월까지 연세대학교 의과대학 소아과에 입원한 간질환 환아들을 대상으로 간기능검사, 각종 혈액검사, 간염바이러스 표지자, 식도조영술, 복부 초음파 검사, 간 scan, DISIDA scan, 내

Table 1. Age and Sex Distribution at Diagnosis

Age(years)	Male	Female	Total(%)
< 1	13	11	24(60.0)
1-5	3	2	5(12.5)
6-10	2	4	6(15.0)
> 10	3	2	5(12.5)
Total	21(52.5)	19(47.5)	40(100.0)

시경검사, 수술적 또는 경피적 간생검조직에 대한 병리조직검사를 시행하여 간경변증으로 진단받은 40례의 환아들을 대상으로 연령 및 성별 분포, 연령과 원인질환과의 관계, 임상양상, 치료방법 및 예후등에 대하여 조사 분석하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

총 40례의 환아중에서 1세 이하가 24례(60%)로 가장 많았고, 1세에서 6세 이하 5례, 6세에서 10세 이하가 6례, 10세 이상이 5례 있었으며, 남아 21례, 여아 19례로 남녀비는 1.1:1 이었다(Table 1).

2. 간경변증의 원인

간경변증의 원인질환은 선천성간외담도폐쇄증이 14례(35%)로 가장 많았고, 다음으로 신생아간염이 13례(33%)였는데 이중 TORCH감염이 6례, 특발성신생아

Table 2. Causes of Liver Cirrhosis

Cause	No. of Patients(%)
Biliary atresia	14(35.0)
Neonatal hepatitis	13(32.5)
Idiopathic neonatal hepatitis	7(17.5)
TORCH infection	6(15.0)
Wilson disease	7(17.5)
Chronic active hepatitis B	2(5.0)
Autoimmune chronic active hepatitis	1(2.5)
Inspissate vile syndrome	1(2.5)
Congenital hepatic fibrosis	1(2.5)
Choledochal cyst	1(2.5)
Total	40(100.0)

간염이 7례였다. 기타 Wilson씨병이 7례(18%)였고, 만성활동성B형간염이 2례(5%), 자가면역성활동성간염, 농축담즙증후군, 선천성간염유증, 총담관낭종이 각각 1례(3%)씩 있었다(Table 2).

3. 연령과 원인질환과의 관계

연령에 따른 간경변증의 원인을 보면, 1세 이하의 환아에서는 그 원인이 대부분 신생아담즙정체증이었는데 총 24례중 간외담도폐쇄증이 12례로 가장 많았고, 신생아간염이 11례, 농축담즙증후군이 1례였다. 1-5세 사이에서는 간외담도폐쇄증이 2례였고, 신생아간염, 선천성간염유화증, 총담관낭종이 각각 1례였다. 6-10

세 사이에서는 Wilson씨병이 3례로 가장 많았고, 신생아간염, 만성활동성B형간염, 자가면역성 만성활동성간염이 각각 1례였다. 10세 이상에서는 Wilson씨 병이 4례로 가장 많았으며, 만성활동성B형간염이 1례였다(Table 3).

4. 임상조건

입원당시의 임상조건으로는 황달이 33례(83%)로 가장 많았으며, 비장비대가 24(60%)례, 간비대 19례, 복수 18례, 무담즙변 11례, 혈변 4례, 만성 괴로감 4례, 구토 및 설사 4례, 토혈, 복부 종괴, 비출혈등이 각각 1례씩 있었다(Table 4).

5. 검사조건

입원당시의 혈액검사조건은 혈색소 10gm/dl 이하의 빈혈이 13례에서 있었고, 백혈구 4,000/mm³ 이하

Table 3. Causes of Liver Cirrhosis and Age

Age(years)	Cause	No. of Patients
< 1 (n=24)	Biliary atresia	12
	Neonatal hepatitis	11
	Inspissated bile syndrome	1
1-5 (n=5)	Biliary atresia	2
	Neonatal hepatitis	1
	Congenital hepatic fibrosis	1
	Choledochal cyst	1
6-10 (n=6)	Wilson disease	3
	Neonatal hepatitis	1
	Chronic active hepatitis B	1
	Autoimmune CAH	1
> 10 (n=5)	Wilson disease	4
	Chronic active hepatitis B	1
Total		40

Table 4. Clinical Findings at Diagnosis (n=40)

Clinical findings	No. of Patients(%)
Jaundice	33(83)
Splenomegaly	24(60)
Hepatomegaly	19(48)
Ascites	18(45)
Acholic stool	11(28)
Melena	4(10)
Fatigue	4(10)
Vomiting & Diarrhea	4(10)
Epistaxis	1(3)
Hematemesis	1(3)
Abdmlnal mass	1(3)

Table 5. CBC Findings at Diagnosis (n=40)

CBC findings	No. of Patients(%)
Hgb(gm/dl)	
< 10	13(32.5)
≥ 10	27(67.5)
WBC(/mm ³)	
< 4,000	3(7.5)
4,000 - 10,000	20(37.5)
≥ 10,000	17(42.5)
Platelet count(/mm ³)	
< 150,000	11(27.5)
≥ 150,000	29(72.5)

Table 6-1. Laboratory Findings at Diagnosis (n=40)

Laboratory finding	No. of Patients(%)
Bilirubin(mg/dl)	
< 4.0	7(17.5)
4.0 - 10.0	15(37.5)
≥ 10.0	18(45.0)
Albumin(gm/dl)	
< 2.8	11(27.5)
2.8 - 3.5	12(30.0)
≥ 3.5	17(42.5)
Prothrombin time prolongation (Sec)	
1 - 4	11(27.5)
4 - 6	8(2.0)
≥ 6	21(52.5)

Table 6-2. Laboratory Findings at Diagnosis (n=40)

Laboratory finding	No. of Patients(%)
Serum AST(IU/L)	
< 30	5(12.5)
> 30	35(87.5)
Serum ALT(IU/L)	
< 30	5(12.5)
> 30	35(87.5)
AST/ALT	
< 1	3(7.5)
1 - 2	27(67.5)
> 2	10(25.0)
NH ₃ (mg/dl)	
< 90	11(27.5)
> 90	29(72.5)

Table 7. Diagnostic Tools (n=40)

Diagnostic tool	No. of Patients(%)
Ultrasonogram	34(85.0)
Liver biopsy	24(60.0)
DISIDA scan	20(50.0)
Esophagogram	14(35.0)
Liver scan	9(22.5)
Endoscopy	8(2.0)

Table 8. Complications (n=40)

Complication	No. of Patients(%)
Portal hypertension	24(60.0)
Ascites	18(45.0)
Frequent infection	17(42.5)
Hypersplenism	16(40.0)
Hepatic encephalopathy	11(27.5)
Esophageal varices	10(25.0)
with bleeding	6(5.0)
without bleeding	4(10.0)
Hepatorenal syndrome	1(2.5)

Table 9. Outcome of Patients with Liver Cirrhosis according to Modified Child-Turcotte Criteria⁵⁾ (n=40)

Grade	No. of Pts(%)	Died	Survived	Unknown
Child's A	5(12.5)	0	3	2
Child's B	13(32.5)	3	7	3
Child's C	22(55.0)	6	7	9
Total	40(100.0)	9(22.5)	17(42.5)	14(35.0)

⁵⁾: According to Pugh RNH et al(Brit J Surg 60:646, 1973)

의 백혈구감소증이 3례, 혈소판 150,000/mm³ 이하의 혈소판감소증이 11례였다(Table 5). 간기능검사소견으로 혈청 bilirubin 10.0mg/dl 이상의 고빌리루빈혈증이 18례(45%), albumin 2.8gm/dl 이하의 저알부민혈증이 11례(27.5%), prothrombin 시간이 50%이하로 지연된 환아는 21례(52.5%), ALT와 AST가 30 IU/L 이상으로 증가된 환아는 35례(87.5%)였다(Table 6-1, 2).

6. 진단방법

입원당시 시행한 혈액 및 간기능검사 이외에 이용된 진단 방법으로 복부 초음파검사가 34례에서 시행되었고, 간조직검사가 24례, DISIDA scan이 20례, 식도조영술 14례, liver scan 9례, 내시경검사가 8례에서 시행되었다(Table 7).

7. 합병증

합병증은 간문맥압항진증이 24례(60%)로 가장 많았고, 다음으로 복수 18례(45%), 빈발성 감염증이 17례(42.5%), 비장기능항진증 16례(40%), 간성혼수 11례(28%), 식도정맥류 10례(25%), 간신증후군이 1례(2.5%)에서 있었다(Table 8).

8. 치료결과 및 예후

Modified Child-Turcotte분류⁵⁾에 의한 예후를 보면 class A가 5례로 사망한 환아는 없었으며, 생존한 환아가 3례, 추적관찰이 불가능하였던 환아가 2례였다. class B는 13례로 사망한 환아가 3례, 생존한 환아가 7례, 추적관찰이 불가능하였던 환아가 3례였다. class C는 22례로 사망한 환아가 6례, 생존한 환아가 7례, 추적 관찰이 불가능하였던 환아가 9례였다. 전체적으로 볼때 40례의 환아중 9례가 사망하여 사망율은 22.5%였다(Table 9).

고 찰

Cirrhosis는 Laennec⁶⁾가 처음으로 사용한 그리스어로 황갈색(orange) 즉 간이 황색으로 위축되었음을 의미한다. 1977년 WHO에서도 간경변증은 간조직내에 범발적인 섬유조직의 증식과 비정상적인 결절을 형성하는 상태로 정의하였으며¹⁾, 병리학적으로 간세포의 괴사(necrosis), 섬유조직중식(fibrosis), 재생결절형성(nodule formation)의 세요소가 특징이다²⁾.

간경변증은 형태학적, 조직학적, 원인적 또는 임상적으로 분류된다. 형태학적 분류는 다시 소결절성(micro-nodular), 대결절성(macronodular), 혼합형(mixed type)으로 구분된다. 소결절성 간경변증은 섬유중격에 의하여 분리되는 직경 3mm 이하의 결절이 균일하게 보이는 육안적 소견이 특징이며, 선천성간외담도폐쇄증과 알콜성 간경변증이 이에 해당된다^{1, 2)}. 대결절성 간경변증은 직경 5cm 이하의 다양한 크기의 결절을 보이는 것이 특징이며, Wilson씨병, α_1 -antitrypsin결핍증과 만성활동성간염에 의한 간경변증이 이에 해당된다. 그러나 소결절성이 대결절성 또는 혼합형으로 진행될 수 있기 때문에 크게 유용하지는 못하다. 조직학적 분류는 담즙성간경변증(biliary cirrhosis), 괴사후성간경변증(postnecrotic cirrhosis), 심장성간경변증(cardiac cirrhosis), 기타형으로 나눈다. 담즙성경변의 주요 원인은 간외담도폐쇄증, 낭종성섬유증, Byler병등이고, 괴사후성경변의 원인은 신생아간염, 각종 바이러스성간염, 자가면역성만성간염, methydoxa 또는 isoniazid등 약물에 의한 만성활동성간염등이며, 심장성경변은 심부전증, 선천성심장병, 압축성심낭염, veno-occlusive disorder, Budd-Chiari기형이 주요 원인이고, 기타경변으로 Wilson씨병, 혈색소증(hemochromatosis), α_1 -antitrypsin결핍증등을 들 수 있다^{2, 7)}. 본 연구에서 총 40례중 담즙성경변 환아는 14례(37.5%), 괴사후성경변은 17례(42.5%), 기타형이 8례(20%)였다.

간경변증의 병리조직학적 기전은 간세포 괴사에 대한 간조직의 반응으로 간섬유화가 일어나는 것으로 요약된다. 즉 간세포가 괴사하면 간조직의 국소반응으로 간소엽의 허탈(collapse), 산세성 섬유중격(fibrous septa)의 형성, 간세포의 결절성 재생(regeneration)

등 세가지 반응이 나타난다⁸⁾. 간세포 괴사가 진행되면 간섬유화가 일어나게 되는데, zone 1에서는 단편적괴사(piecemeal necrosis)에 의하여 간문부 사이에 섬유성 교량이 형성되고, zone 3에서는 융합괴사(confluent necrosis)가 일어나서 간중심부와 간문부 사이에 섬유성 교량이 형성되며, 또한 반점성괴사(spotty necrosis)에 의하여 국소적인 섬유화도 일어나게 된다. 이러한 간조직괴사 및 섬유화와 함께 재생결절이 형성되면 간조직의 구조적 변화가 일어나고, 임상적으로도 간경변증의 증세가 나타나게 된다. 또한 간혈류의 변화에 의하여 결절의 중심 부위(zone 3)에 허혈성 변화가 오며, Disse space내에 가지막이 형성되어 간세포의 대사장애를 일으키게 된다. 괴사된 간세포와 증식된 소관(ductules)들 주위로 새로운 섬유아세포가 생성됨에 따라 교원질 생산이 증가되고, zone 1에 영구적인 섬유중격이 형성되며 점차 비가역적인 섬유화 과정이 일어나게 된다⁸⁾.

소아에서 간경변증의 원인질환별 또는 연령별 분포는 국가 또는 의료기관의 수준에 따라 각 원인질환의 발생빈도, 치료결과등 많은 변수에 영향을 받을 수 있기 때문에 이에 대한 문헌을 찾아 보기 힘들다. 본 연구에서 연세외대 소아과에 입원하였던 환아를 대상으로 한 간경변증의 원인질환 및 연령별 분포를 살펴 보면, 간외담도폐쇄증이 14례(35%)로 가장 많았고, 다음으로 신생아간염이 13례(33%), Wilson씨병 7례(18%), 만성활동성B형간염 2례(5%), 자가면역성활동성간염, 농축담즙증후군, 선천성간섬유화증, 총담관낭종이 각각 1례씩 있었다. 연령별 분포는 1세이하에서는 간외담도폐쇄증이 12례, 신생아간염이 11례, 농축담즙증후군 1례등 총 24례(60%)였고, 1-5세 사이에서는 담도폐쇄증이 2례, 신생아간염, 선천성간섬유화증, 총담관낭종이 각각 1례씩 총 5례(12.5%)가 있었다. 6-10세 사이에서는 Wilson씨병 3례, 신생아간염, 만성활동성B형간염, 자가면역성활동성간염이 각각 1례씩 총 6례(15%)가 있었으며, 10세 이후에서는 Wilson씨병 4례, 만성활동성B형간염이 1례로 총 5례(12.5%)가 있었다. 이것으로 보아 1세 이하와 학동기 전 소아에서는 간경변증의 주요 원인이 신생아담즙정체증이고, 학동기 이후의 소아에서 Wilson씨병과, B형간염 또는 자가면역성 만성활동성간염이 주요 원인임을 알 수 있었다. 그러나 남녀비는 1.1:1로 남녀간에

큰 차이는 없었다.

임상증상은 간경변증의 원인질환에 따라 다르며, 특히 활동기 이후의 환아에서는 신체검사 또는 다른 질환을 조사하는 과정에서 발견되는 경우가 흔하다²¹. 소아에서 대체적으로 보는 증상은 성장장애, 식욕부진, 피로감, 근육쇠약, 구토, 발열, 설사, 식도정맥류출혈에 의한 토혈, 혈변등과 간성혼수인 경우 급성뇌증등을 볼 수 있다²¹. 본 연구에서 1세 이하의 간경변 환아는 신생아담즙정체증 환아들이 추적관찰하는 과정중에 회복되지 못하고 병이 진행되어 진단된 환아들이고, 활동기 후의 환아들은 대개 개인병원에서 만성간염으로 진단받고 전원된 환아들이었다. 이들 환아들의 임상증상은 황달이 33례도 가장 많았으며, 비장비대 24례, 간비대 19례, 복수 18례, 무담즙성 변 11례, 설사 4례, 혈변 4례, 만성 피로감 4례, 토혈 1례, 복부 종괴 1례, 비출혈 1례등의 순이었다.

간경변증에서는 위장관을 통한 혈액소실, 비장기능 항진증, 흡수장애에 의한 염산 및 철결핍증과 영양실조, sodium과 수분 축적에 의한 혈액의 희석등에 의하여 빈혈, 백혈구감소증 및 혈소판감소증을 흔히 볼 수 있다²¹. 본 연구에서도 혈액색소가 10 g/dl 이하로 감소한 환아가 13명(32.5%)이었고, 빈혈의 원인으로는 철분 결핍과 용혈성 빈혈, 장출혈 등이 있었다. 백혈구 수치가 4,000/mm³ 이하의 백혈구감소증을 보인 환아가 3명(7.5%)이었으며, 150,000/mm³ 이하의 혈소판감소증을 보인 환아는 11명(27.5%)이었다. 간기능검사에서 AST와 ALT의 높은 혈청치는 급성 간질환을 의미하고 중등도 수치는 만성 간질환을 보통 의미하게 되나, 간경변이 계속 진행되면 이들 수치는 거의 정상 또는 정상보다 약간 높은 정도로 유지하게 되며 예후 지표로 이용되기는 어렵다. 혈청 고빌리루빈혈증은 담즙 흐름의 폐쇄에 기인하는 것으로 영아 및 소아에서 예후의 지표로 이용될 수 있다²¹. 저알부민혈증은 간의 합성기능을 반영하는 수치로 특히 그 혈청치가 2 g/dl 이하일 때 예후가 불량한 것으로 알려져 있으나⁹, 복수가 있는 간경변증에서는 알부민이 복수와 평형을 이루고 있고, 흡수장애로 인한 영양실조 또한 저알부민혈증의 원인이 될 수 있기 때문에 예후의 지표로서의 가치가 떨어진다²¹. 그러나 비타민 K에 반응이 없는 프로트롬빈시간의 연장은 간의 혈액응고인자 합성의 정도를 반영하는 척도로서 예후의 지표로

널리 이용되고 있으며, 간기능부전을 의미하는 고암모니아혈증은 가장 불량한 예후의 지표가 된다²¹. 본 연구에서 총 40예중 혈청빌리루빈치가 10mg/dl 이상 증가된 환아가 17례(45%), 2.8g/dl 이하의 저알부민혈증이 11례(27.5%), 정상보다 6초 이상 연장된 프로트롬빈시간을 보인 환아가 21례(52.5%), 고암모니아혈증이 29례(72.5%)였다.

간경변증의 대표적인 합병증은 복수이다. 복수의 발생기전에는 전통적인 학설인 underfilling설, overflow설, peripheral arterial vasodilatation설등 세가지 학설이 있다. underfilling설은 문맥압항진증으로 수압(hydrostatic pressure)은 증가되고 저알부민혈증으로 혈장삼투압은 감소되어 복수가 발생되면 유효혈장용량(effective plasma volume)이 감소하게 되며 따라서 이차적으로 renin-angiotensin-aldosterone계가 활성화되고 arginin vasopressin 분비가 증가되어 신장에서 염분과 수분의 축적이 일어나게 된다는 설이다¹⁰. overflow설은 원인 모르게 먼저 신장에서 염분과 수분이 축적되어 간내 sinusoidal 압력이 증가되고 따라서 문맥압의 항진과 혈장삼투압의 저하로 복수가 발생되어 유효혈장용량이 감소함으로써 renin-angiotensin-aldosterone계가 활성화되고 arginin vasopressin 분비가 증가된다는 설이다¹⁰. peripheral arterial vasodilatation설은 간경변증에서 흔히 나타나는 동정맥류와 홀몬 대사산물등 체액인자(humoral factors)에 의하여 말초동맥의 확장이 일어나서 유효혈장용량이 감소함으로써 이차적으로 renin-angiotensin-aldosterone계가 활성화되고 arginin vasopressin 분비가 증가되어 신장에서 염분과 수분이 축적됨으로서 이차적으로 복수가 발생된다는 설이다¹⁰. 간경변증이 합병되면 약물 제거율이 감소되어 지속적으로 높은 약물의 혈중치를 유지하게 되는데, 이것은 간혈류량에는 거의 영향을 받지 않으며, 주로 microsome의 대사 기능의 저하와 porta-systemic shunting에 의하여 일어나게 된다¹¹. 내분비계의 합병증으로 포도당 불내성(glucose intolerance)과 말초조직의 insulin 저항성(insulin resistance)을 보일 수 있는데, 이러한 경우 혈중 insulin과 glucagon이 증가된다. insulin 증가는 간의 insulin 제거율의 감소와 말초조직의 insulin 수용체의 down-regulation에 의한 조직의 감수성 감소에 기인한 것이며, glucagon

의 증가는 췌장에서의 glucagon 분비의 증가에 의한 것으로 알려져 있다¹²⁾. 간경변증에 의한 여성화 현상 (feminization)은 다인자성으로 명확한 기전은 알려져 있지 않지만, estrogen 대사산물의 간제거율의 감소와 자가면역성고환결손등이 원인인 것으로 알려져 있고, 이뇨제인 spironolactone의 장기투여도 여성형 유방을 일으킬 수 있다¹³⁾. 간경변증에서 흔히 보는 영양 실조는 장의 흡수장애, 식욕부진, 복수등에 기인하며, 대사성 골질환도 흔히 보는 합병증이다²⁾. 간신중후군은 간경변증에 기능적인 신부전이 동반된 경우로서 병인은 알려져 있지 않지만 신혈관 수축과 신혈류 감소가 중요한 원인적 기전으로 알려져 있는데, angiotensin II의 증가와 bradykinin의 감소에 의하여 발생되며 가역적인 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 간문맥압항진 증은 문맥 폐쇄로 인하여 문정맥내의 압력이 정상인 3-6mmHg 보다 높은 10-12mmHg(17-20cmH₂O) 이상으로 증가되는 것을 말하며, 특히 문맥내 압력이 12-14mmHg 이상으로 증가되면 식도 정맥류 파열로 위장관출혈을 일으킬 수 있다¹⁵⁾. 간성혼수는 간기능부전에 의한 뇌의 기능장애로서, 의식 혼탁과 정신적 수행능력의 감소가 가역적으로 나타나는 것이 특징이며 성인에서는 자주 볼 수 있으나 소아에서는 비교적 드문 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 병리기전은 명확하게 밝혀지지 않았지만 GABA-nergic inhibitory neurotransmitter설, ammonia설, synergistic neurotoxin설, false neurotransmitter설등 여러가지 모델이 제시되어 있다²⁾. 이중 대부분의 학자들이 중요하게 받아들이는 학설은 glutamate의 decarboxylation에 의하여 합성되는 GABA(γ -aminobutyric acid)가 뇌에서 신경전달 억제물질로 작용한다는 설이다. 간경변증이 진행되면 장내 세균에 의하여 생성된 GABA가 간부전증으로 대사되지 못하고 porta-systemic 단락을 통하여 혈장내로 유입되어 혈장 농도가 증가하게 된다. 또한 간경변에 의하여 생성되는 간독소로 인하여 혈관-뇌 장벽이 부분적으로 파괴되면 혈장내 농도가 증가되어 있는 GABA가 뇌로 쉽게 이동하게 되고, 결국은 GABA가 post-synaptic 수용체에 대량으로 흡착됨으로서 신경억제를 일으켜 간성혼수를 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 본 연구에서 간경변증의 합병증으로 총 40례중 문맥압항진증은 24례(60%), 복수 18례(45%), 빈발성 감염 17례(43%), 비장기능항진증

16례(40%), 간성혼수 11례(28%), 식도정맥류 10례(25%), 간신중후군이 1례(2.5%) 있었다.

간경변증에 대한 치료는 원인질환이나 합병증에 대한 치료와 일반보존요법 이외에 특별한 치료법이나 특효약은 없다. Kershenobich등¹⁸⁾이 성인 간경변증환자 100례를 대상으로 54례에 colchicine을 투여하고 46례에게는 위약을 투여하여 14년간 추적관찰하여 10년생존율을 구한 결과 조직학적인 관해를 보인 치료군은 56%, 위약군은 20%로 치료군에서 현저한 치료효과를 보았다고 하였다. 그러나 아직 소아에서 이체제로 치료한 문헌은 찾을 수 없으며 또한 심한 부작용을 일으킬 가능성 있기 때문에 저자등도 사용해 보지는 못하였다. 대체로 간경변증은 보통 비가역적인 변화로 알려져 있으나 원질환에 따라서 특히 hemochromatosis와 Wilson씨병에서는 원인치료를 함으로서 간섬유화가 점차 감소된 경우도 있고 일부에서는 치유된 증례도 보고되고 있는 바 비가역적 변화에 대한 확실한 증거는 아직 없는 상태이다¹⁾.

예후는 간경변증의 원인질환, 진행 정도와 환자의 전신상태 그리고 보조적인 치료의 효과에 의해서 결정된다⁴⁾. Pugh등³⁾은 1964년 Child¹⁹⁾가 발표한 원래의 Child-Turcotte분류를 수정하여 원래의 분류의 변수인 간성 혼수, 복수, 빌리루빈 수치, 알부민 수치에 새로운 변수인 prothrombin시간을 추가하여 수정된 Child-Turcotte-Pugh분류법을 만들어 예후를 판정하는 지표로 발표한 바 있다. 그는 간경변증에 식도정맥류가 동반되어 출혈을 일으킨 40례의 성인환자에게 vasopressin을 정맥내 투여하였을 때 A 등급은 7례로 이중 29%가 사망하였고, B 등급은 13례로 이중 38%가 사망하였으며, C 등급은 18례로 이중 88%가 사망하여, C등급으로 이행할수록 사망률이 증가하였다고 하였다. 본 연구에서 수정된 Child-Turcotte-Pugh법으로 분류한 결과 총 40례중 class A가 5례(13%)로 사망자는 없었으며, class B는 13례(33%)로 이중 3례가 사망하여 사망율은 23%였고, class C는 22례(55%)중 6례가 사망하여 사망율은 27%로 class C에 속한 환자에서 역시 사망율이 가장 높았으며 평균 사망율은 23%였다. 그러나 추적관찰이 불가능하였던 환자들을 사망자로 간주하면 Class A, B, C에서의 사망율은 각각 40, 46, 68%로 추정되었다. 결론적으로 1세이하의 영아와 학동기전 소아에서는

간경변증의 주요 원인이 신생아담즙정체증이고, 학동기 이후의 소아에서 Wilson씨병과, B형간염 또는 자가면역성 만성활동성간염이 주요 원인이었다. 소아 간경변증의 높은 사망율을 고려하여 불태 향후 간경변의 진행을 억제할 수 있는 치료제의 개발에 대한 연구 노력이 더욱 촉진되어야 할 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Pousen HE, Scheuer PJ, Sobin LH: *The morphology of cirrhosis: Definition, nomenclature, and classification.* Bull WHO 55:521-540, 1977
- 2) Suchy FJ: *Liver Disease in Children. 1st ed.* St. Louis, Mosby, 1994, p214-248
- 3) Thomas HC, Shipton U, Montano L: *The HLA system: Its relevance to the pathogenesis of liver disease.* Progr Liver Dis 7:517-527, 1982
- 4) Bitterman PB, Rennard SI, Adelberg S, Crystal RG: *Role of fibronectin as a growth factor for fibroblasts.* J Cell Biol 97:1925-1932, 1983
- 5) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: *Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.* Brit J Surg 60:646, 1973
- 6) Laennec RTH: *Treite de l'auscultation mediate,* Paris. Chaude, 1826, p196
- 7) Schiff L, Schiff ER: *Disease of the Liver. 6th ed.* Philadelphia, JB Lippincott Co, 1987, p725-864
- 8) Sheila Sherlock: *Disease of the liver and biliary system. 8th ed.* Boston Melbourne, Blackwell scientific publications, 1989, p410-423
- 9) Post J, Patek AJ: *Serum proteins in cirrhosis of*

- the liver.* Arch Intern Med 169:67-82, 1942
- 10) Schrier RW: *Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy.* New Engl J Med 319:1127-1134
- 11) Huet PM, Villeneuve JP: *Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis.* Hepatology 3:913-918, 1983
- 12) Shankar TP, Solomon SS, Duckworth WC, Himmelstem S, Gray S, Jerkins T, Bobal MA, Iyer RS: *Studies of glucose intolerance in cirrhosis of the liver.* J Lab Clin Med 102:459-469, 1983
- 13) Smith J, Horowitz J, Henderson M, Heymsfield S: *Enteral hyperalimentation in undernourished patients with cirrhosis and ascites.* Am J Clin Nutr 35:56-72, 1982
- 14) Wong PY, Talamo RC, Williams GH: *Kallikrein-kinin and renin-angiotensin system in functional renal failure of cirrhosis of the liver.* Gastroenterology 73:1114-1118, 1977
- 15) Conn HO, Groszman RJ: *Portal hypertension: Measurement and manifestation.* Viewpoints Dig Dis 14:1-4, 1982
- 16) Schafer DF, Jones EA: *Potential neural mechanisms in the pathogenesis of hepatic encephalopathy.* Progr Liver Dis 7:615-627, 1982
- 17) Goldstein GW: *The role of brain capillaries in the pathogenesis of hepatic encephalopathy.* Hepatology 4:565-567, 1984
- 18) Kershenovich D, Vargas F, Garcia-T'sao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M: *Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver.* New Engl J Med 318:1709-1713, 1988
- 19) Child CG: *The Liver and Portal hypertension.* Philadelphia, Saunders Co, 1964, p50

= Abstract =

A Clinical Study on the Liver Cirrhosis in Children: Review of 40 Cases

Je Woo Kim, M.D., Ki Sup Chung, M.D. and Chan Il Park, M.D.*

Department of Pediatrics, Pathology*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Liver cirrhosis is relatively uncommon disease in childhood, but the overall prevalence rate and etiology of the liver cirrhosis in children were uncertain in Korea. This clinical study was undertaken to help pediatricians manage the patients properly by investigating the etiology, clinical findings and the outcome on 40 pediatric patients with liver cirrhosis.

Methods : This study was conducted on 40 patients with liver cirrhosis who were admitted to Department of Pediatrics, Yonsei University College Medicine from April, 1985 to June, 1993 using various diagnostic methods including liver function tests, various hematologic or serologic tests, hepatitis viral markers, esophagogram, ultrasonogram, DISIDA SCAN, endoscopy, percutaneous liver biopsy with pathologic examinations.

Results :

1) The age of 40 patients ranged from 2 month to 15 years and male to female ratio was 1.1:1.

2) The most common underlying cause was extrahepatic biliary atresia with 14 cases(35%), and others included neonatal hepatitis in 13(33%), Wilson disease in 7(18%), chronic active hepatitis B in 2(5%), and autoimmune chronic active hepatitis, inspissated bile syndrome, congenital hepatic fibrosis, choledochal cyst in 1 case(3%) respectively.

3) Neonatal cholestasis was the main cause up to 5 years of age. But Wilson disease, chronic active hepatitis B, autoimmune chronic active hepatitis were main causes over 5 years of age.

4) The most common clinical finding was jaundice with 33 cases(83%), and others included splenomegaly in 24, hepatomegaly in 19, ascites in 18, acholic stool in 11, and melena, fatigue, vomiting and diarrhea in 4 cases respectively.

5) Laboratory findings included anemia in 13, leukopenia in 3, thrombocytopenia in 11, hyperbilirubinemia with total bilirubin above 10.0mg/dl in 18, hypoalbuminemia in 11, prolonged prothrombin time in 21, elevated ALT and AST in 35 cases.

6) The most common complication was portal hypertension with 24 cases(60%), and others included ascites in 18(45%), recurrent infection in 17(42.5%), hypersplenism in 16(40%), hepatic encephalopathy in 11(28%), esophageal varices in 10(25%), hepatorenal syndrome in 1 case(2.5%).

7) The patients in this study were classified as class A in 5, B in 13, C in 22 by modified Child-Turcotte-Pugh classification. Twenty six of 40 cases were able to follow up and the mortality rate were 0% in class A, 23% in B, 27% in C. The overall mortality was 22.5%.

Conclusions : These results suggest that the main underlying cause of liver cirrhosis in infants and preschool age children was neonatal cholestasis, but main causes in school age children were Wilson disease, chronic active hepatitis B and autoimmune chronic active hepatitis. It is considered that continuing research works should be needed to find the epidemiologic and clinical features of liver cirrhosis in children in Korea.

Key Words :

Liver cirrhosis, Modified Child Turcotte classification