

Rotor 증후군 1예

영남대학교 의과대학 내과학교실

강찬규 · 강중순 · 이형우 · 정문관 · 심봉섭 · 이현우

서 론

Rotor증후군은 상염색체 열성으로 유전되고¹⁻⁷⁾ 고혈청 빌리루빈을 나타내는 아주 드문 질환으로, 우리나라에서는 1966년 손⁸⁾등의 보고 이후 약 10여례가 보고되어 있다.⁹⁻¹⁷⁾ Arias¹⁸⁾는 Dubin-Johnson 증후군의 별형이라고 주장하였으나, 경구 담낭 조영 검사상 대부분의 경우 정상으로 나타나며 간세포내 색소침착이 없고 특히 BSP의 대사과정¹⁹⁻²²⁾과 노 Coproporphyrin의 배설량 및 구성성분이 Dubin-Johnson 증후군과 다르게 나타나므로^{7, 23)} 현재는 별개의 질환으로 보고 있다.^{7, 20, 24, 25)}

저자들은 최근 본 병원 내과에 입원한 34세 여자 환자에서 임상소견, 간기능검사, 경구 담낭 조영술, ^{99m}Tc-DISIDA scan, BSP저류검사 및 간생검법을 시행하여 Rotor증후군으로 확인된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○임, 34세, 여자, 가정주부
주 소 : 24년간의 간헐적인 황달
가족력 : 부모형제, 자식 중 황달을 보였던 사람은 없었음.
과거력 : 특기 사항 없음.
현병력 : 10세 때에 처음으로 황달이 생겼다가 1주 후에 저절로 사라졌으며, 그 때 이후로 황달 및 황갈색 뇨를 간헐적으로 인지할 수 있었다.

15세와 18세 때 모종합병원에서 검사결과 간 효소 장애 없이 직접형 빌리루빈만 높다는 말을 들은 적이 있었고, 평소 피로감 및 전신 쇠약감을 느꼈지만 일상생활에는 별 불편없이 지내왔다.

이학적 소견 : 신체 발육 및 영양 상태는 양호하였고, 혈압은 120/80mmHg, 체온은 36.5°C, 맥박은 82회/분, 호흡은 20회/분으로 정상이었다. 공막에 경도의 황달이 있었으며, 결막에 빈혈소견은 없었고 경부의 임파절은 만져지지 않았다. 심장 및 폐에 이상소견은 없었고 복부 이학적 검사상 간 및 비장은 촉지되지 않았으며, 하지에 부종도 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사 소견으로는 혈색소 12.3mg/dl, Hct 34.6%, 백혈구 5,400/mm³, 혈소판 345,000/mm³, 적혈구 침강속도는 5mm/hr로 정상이었다. 일반 생화학 검사 소견으로는 총 혈청 빌리루빈치가 3.7mg/dl로 증가되어 있었고, 이중 직접형이 2.7mg/dl, 간접형이 1.0mg/dl였으나 다른 검사성적은 모두 정상이었다(Table 1). 노 빌리루빈과 urobilinogen은 음성이었고 RIA방법으로 검사한 HBsAg, AntiHBs, 및 AntiHBc도 모두 음성이었다.

경구 담낭 조영 검사에서는 담낭을 희미하게 관찰할 수 있었고(Fig 1), 초음파 검사에서 담낭과 췌장은 정상 소견을 나타내었지만 총수담관의 확장을 완전히 배제할 수 없어서 시행한 내시경적 역행성 담관 조영술에서 담도가 정상임이 관찰되었다(Fig 2). BSP저류검사에

Table 1. Blood Chemistry Findings

	'85 12, 19	12, 23	'86, 1, 8
Bilirubin(mg/dl)			
Total	3.7	3.3	3.2
Direct	2.7	2.3	2.4
Indirect	1.0	1.0	0.8
Alkaline phosphatase(I.U.)	113	115	121
SGOT(I.U.)	13	18	20
SGPT(I.U.)	7	12	22
Total protein(gm/dl)	7.0		7.3
Albumin(gm/dl)	4.0		4.3
BUN/Creatinine(mg/dl)	9.7/0.7		11/0.5

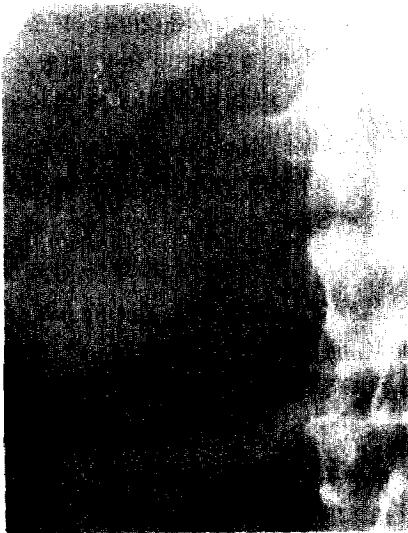


Fig 1. Oral cholecystogram showing faintly visualized gallbladder.



Fig 2. Endoscopic retrograde cholangiography showing patent biliary tract.

서는 45분에 26.9%, 90분에 12.6%로 현저한 BSP저류현상을 보였으며, 2차적 상승은 없었다.

^{99m}Tc -DISIDA 스캔에서는 간세포성 질환에서와 같이 방사능의 간섭도가 감소되어 있었고 담낭이 희미하게 보였으며 소장내 방사능이

관찰되지 않았고 지속적인 신장의 방사능이 관찰되었다(Fig 3). 간생검의 광학현미경 소견은 간질질이 정상소견을 나타내었고 색소 침착도 인지할 수 없었으나(Fig 4), 전자현미경상에서는 거대사립체(megamitochondria)와 lysosome 증가가 관찰되었지만 bile canali-

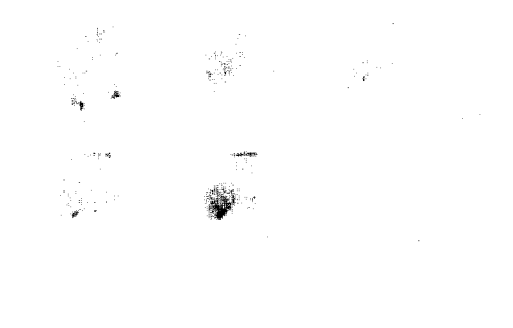


Fig 3. ^{99m}Tc-DISIDA scan. There are decreased hepatic uptake, faintly visualized gallbladder, nonvisualization of small intestine and persistent visualization of kidney.

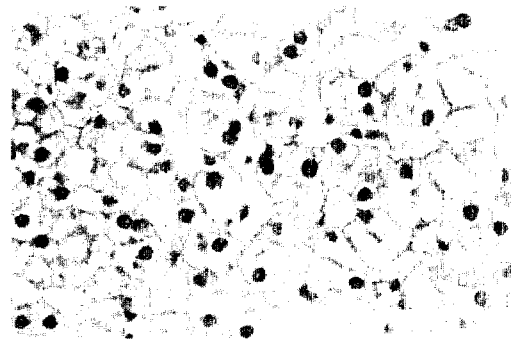


Fig 4. Light microscopic findings of liver biopsy specimen showing normal hepatic histology without pigments(x 200).

culi는 정상이었다(Fig 5).

고 안

Rotor 증후군은 1948년 Rotor²⁶⁾에 의해 처음 기술되었으며, 직접형 빌리루빈의 증가를 특징으로 하나 간에는 색소침착이 없는 선천성 체질성 과빌리루빈증(congenital constitutional hyperbilirubinemia)이다.^{27,28)} 만성 특발

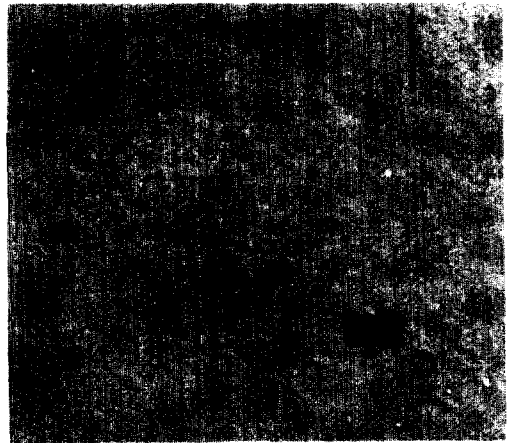


Fig 5. Electromicroscopic findings of liver biopsy specimens. The liver cell shows several giant mitochondria and lysosomal increase(x10,000).

성 황달이라 불리는 Dubin-Johnson 증후군과 임상적으로 대단히 비슷하며, 호발연령은 4세부터 18세 까지이고 성별의 차이는 없다. 대부분 만성 경과를 취하는 황달 이외에는 특별한 증세가 없으며 간혹 경한 복부 불쾌감이나 무기력감이 있을 수 있고 간이나 비장의 비대는 없고 용혈등과 같이 혈청내 빌리루빈 상승을 일으킬 수 있는 특별한 원인이 없는데도 혈청내 총 빌리루빈이 중등도로 상승되고 다른 간기능검사의 이상은 보이지 않는 질환이다. 총 혈청 빌리루빈치는 대개 2~5mg/dl 정도로 상승되며 23mg/dl까지 높게 나타날 예도 있으나 대부분 10mg/dl 이하인 것으로 알려져 있고 대개 직접형이 간접형 빌리루빈 보다 높게 나타나지만 간접형이 높게 나타나는 예도 보고되어 있는데 이렇게 황달이 오는 이유가 Dubin-Johnson 증후군일 때 황달은 직접형 빌리루빈의 배설과정에 이상이 있다고 알려져 있으나 Rotor 증후군의 황달의 정확한 기전은 분명히 알려져 있지 않다. 본 증례에서도 특기할 만한 증상이 없이 총 혈청 빌리루빈이 3.7

mg/dl로 상승되어 있는 것 외에는 다른 간 기능 검사가 정상이었으며, 간이나 비장도 만져지지 않았다. Rotor증후군에서는 Dubin-Johnson증후군과 달리 경구담낭 조영 검사상 담낭이 정상이며, 간 세포에 색소침착이 없는데²⁹⁾ 본 증례에서도 같은 소견을 나타내었다.

Simon³⁰⁾ 등은 Dubin-Johnson증후군 환자 6명과 Rotor증후군 환자 1명에서 ^{99m}Tc-HIDA스캔을 시행한 결과 Dubin-Johnson증후군 환자에서는 방사능의 간섭취가 증가되고 오랫동안 연장되어 나타나며 담낭 및 담도가 늦게 보이거나 안보이는 특징적인 형태를 보였고 Rotor증후군 환자에서는 간세포성 질환에서와 유사하게 간담도계가 전혀 보이지 않고 방사능이 신장을 통하여 선택적으로 배설되는 것을 시사하는 지속적인 방사능 섭취를 보고했다. 본 증례에서는 ^{99m}Tc-DISIDA scan을 시행한 결과 간세포성 질환과 비슷하게 방사능의 간섭취가 감소되어 있었고 담낭이 희미하게 보였으며 소장내 방사능이 관찰되지 않았고 지속적인 신장의 방사능이 관찰되었다.

Rotor증후군에서 간배설장애는 BSP검사로 가장 잘 알 수 있는데 BSP를 주사하고 45분 후 채취한 혈액에서 Dubin-Johnson증후군에서는 15%를 넘는 경우가 드물지만 Rotor증후군에서는 보통 25% 이상인 것으로 알려져 있고^{29,31,32)} 또한 Dubin-Johnson증후군에서는 45분치가 정상이거나 비정상이거나 간에 대부분의 경우 색소주사 후 90~120분 후가 되면 45분치보다 혈중 BSP농도는 오히려 증가하는 것으로 알려져 있는데 이는 간세포에서 부터 혈장으로 색소가 역류되기 때문인 것으로 설명한다. 그러나 Rotor증후군에서는 이러한 2차적 상승을 나타내지는 않는다. 본 증례에서도 45분치에서 BSP가 26.9%로 비정상적인 저류를 나타내었고 90~120분 후에 2차적인 상승도 없었다.

• 간조직소견은 Dubin-Johnson증후군에서는

황갈색 내지 흑색의 과립이 보이지만 Rotor증후군에서는 이러한 색소침착이 없으며 광학현미경 관찰로는 정상적으로 보이고 전자현미경으로는 다만 약간의 bile canaliculi손상³³⁾, 거대 사립체(megamitochondria)³³⁾ 및 bile canaliculi주위에 lysosome의 숫적 증가¹⁸⁾를 관찰할 수 있었다고 보고되어 있을 뿐이며 그외 큰 형태학적 이상은 없는 것으로 알려져 있다. 본 증례에서도 광학현미경 관찰로는 정상이었으며 색소침착도 없었다. 또한 전자현미경상에는 거대 사립체와 lysosome의 숫적증가를 관찰할 수 있었지만 bile canaliculi는 정상소견이었다.

소변중 coproporphyrin의 배설을 보면 Dubin-Johnson증후군에서는 소변으로 배설되는 총 coproporphyrin량은 정상 내지 약간 증가하지만 그 구성성분에 변화가 와서 coproporphyrin I 이 전체의 90% 정도를 차지하게 된다. 이에 반하여 Rotor증후군에서는 소변으로 배설되는 총 coproporphyrin량이 상당히 증가하여 정상인의 5배 내지 6배나 되며 coproporphyrin I 이 전체의 60% 정도를 차지하게 된다^{7,32)}.

이 증후군에 대한 특별한 치료방법은 없고 예후는 양호한 것으로 알려져 있다.

요 약

저자들은 최근 24년간의 간헐적인 만성 황달을 주소로 내원한 34세 여자 환자에서 임상 소견, 간기능 검사, 담낭소견, BSP 저류 검사, ^{99m}Tc-DISIDA스캔 및 간생검법을 시행하여 Rotor증후군으로 확인된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Poblete, P.F., Reyes, M., Manahan, L. and

Dalmacio-Cruz, A. : Rotor's syndrome : a family study. *Acta. Med. Phil.*, 4 : 64, 1967.

2. Pascasio, F.M. and de la Fuente, D. : Rotor-Manahan-Florentin syndrome : the mode of Rotor et al. *Acta. Med. Phil.*, 5 : 127, 1969.

3. Pascasio, F.M. and de la Fuente, D. : Rotor-Manahan-Florentin syndrome : clinical and genetic studies. *Phil. J. Med.*, 7 : 151, 1969.

4. Schiff, L., Billing, B.H. and Oikawa, Y. : Familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum. *N. England J. Med.*, 206 : 1315, 1959.

5. Lima, J.E.P., Utz, E. and Roisenberg, I. : Hereditary non-hemolytic conjugated hyperbilirubinemia without abnormal liver cell pigmentation. *Am. J. Med.*, 40 : 628, 1966.

6. Peck, O.K., Rey, D.F. and Snell, A.M. : Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation. *Gastroenterology*, 39 : 625, 1960.

7. Wolkoff, A.W., Wolpert, E., Pascasio, F.A., Arias, I.M. : Rotor's syndrome, a distinct inheritable pathophysiologic entity. *Am.J.Med.*, 60 : 173, 1976.

8. 손의석, 한승수, 김광희, 한심석 : Rotor형 체질성과 Bilirubin혈증. *대한의학협회지*, 9 : 26, 1966.

9. 이기인, 최경남, 양영길, 김종순, 신강련 : Rotor증후군 1예. *중앙의학*, 10 : 477, 1966.

10. 최대섭, 이후택, 문세광, 정환국 : Rotor씨 증후군의 1예, *대한내과학회잡지*, 11 : 535, 1968.

11. 우옥규, 홍성윤, 황채규, 변창길 : Rotor형 체질성 과빌리루빈혈증의 2례. *대한내과학회잡지*, 11 : 753, 1968.

12. 공부갑, 이영진, 이성건, 한정석 : Rotor씨 증후군의 2예, *대한내과학회잡지*, 13 : 57, 1970.

13. 유기수, 정우갑, 임성손, 이호용, 변기수 : Rotor씨 증후군 1예. *인천기독병원지*, 4 : 9, 1980.

14. 강석진, 조진희, 이종무, 정환국 : 선천성 과빌리루빈증 7예에 대한 병리학적 검색. *대한병리학회지*, 14 : 233-237, 1980.

15. 양종대, 유재상, 김유영, 김영건 : Rotor증후군 1가족례. *대한내과학회잡지*, 24 : 516, 1980.

16. 장동익, 송계용, 김병수 : Rotor증후군 1예보고. *대한의학협회지*, 26 : 649-656, 1983.

17. 김재연, 이의용, 유건 : Rotor증후군 1예보고. *대한내과학회잡지*, 28 : 579, 1985.

18. Arias, I.M. : Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cell. *Am. J. Med.*, 31 : 510, 1961.

19. Wolf, R.L., Pizette, M., Richman, A., Derling, D.A., Jacobs, N., Fernandez, O., Popper, H. : Chronic idiopathic jaundice. A study of two afflicted families. *Am. J. Med.*, 28 : 32, 1960.

20. Wolpert, E., Pascasio, F.M., Wolkoff, A. W., Arias, I.M. : Abnormal sulfobromophthalein Metabolism in Rotor's syndrome and obligated heterozygotes. *Medical Intelligence*, 296 : 1099-1101, 1977.

21. Cohen, L., Lewis, C., Arias, I.M. : Pregnancy, oral contraceptives and chronic familial jaundice with predominantly co-

- njugated hyperbilirubinemia(Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology*, 62 : 1182, 1972.
22. Shani, M., Gilon, E., Ben-Ezzer, J., Sheba, C. : Sulfobromophthalein tolerance test in patients with Dubin-Johnson syndrome and their relatives. *Gastroenterology*, 59 : 842, 1970.
 23. Wolkoff, A.W., Cohen, L.E., Arias, I.M. : Inheritance of the Dubin-Johnson syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 288 : 113, 1973.
 24. Koskela, P., Toivonen, I. and Alderechts, H. : Urinary Coproporphyrin Isomer Distribution in the Dubin-Johnson syndrome. *Clin. Chem.*, 13 : 1006, 1967.
 25. Mandema, E., Fraiture, W.H. De., Nieweg, H.O. and Arends, A. : Familial Chronic Idiopathic Jaundice(Dubin Sprinz Disease)with a Note on Bromsulphlein Metabolism in this Disease. *Am. J. Med.*, 28 : 42, 1960.
 26. Rotor, A.B., Manahan, L. and Florentin, A. : Familial Nonhemolytic Jaundice with Direct Van den Reaction *Acta. Med. Phillip.*, 5 : 37, 1948.
 27. Haverback, B.J. and Wortschafter, S.K. : Familial Nonhemolytic Jaundice with Normal Liver Histology and Conjugated Bilirubin. *New Eng. J. Med.*, 262 : 113, 1960.
 28. Pereira, J.E. and Roisoenberg, I. : Hereditary Nonhemolytic Conjugated Hyperbilirubinemia without Abnormal Liver Cell Pigmentation. *Am. J. Med.*, 40 : 628, 1966.
 29. Porush, J.G., Delman, A.J. and Feuer, M. M. : Chronic idiopathic jaundice with normal liver histology. *Arch. Intern. Med.*, 109 : 102, 1962.
 30. Bar-Meir, S., Baron J., Seligson, U., Gottesfeld, F., Levy, R., Gilat, T. : ^{99m}Tc-HIDA Cholescintigraphy in Dubin-Johnson and Rotor syndromes. *Radiology*, 99 : 57, 1971.
 31. Dubin, I.N. : Chronic idiopathic jaundice : A review of 50 cases, *Am. J. Med.*, 24 : 268, 1958.
 32. Shani, M., Seligsohn, U., Gilon, E., Sheba, C. and Adam, A. : Dubin-Johnson syndrome in Israel. I. Clinical, laboratory and genetic aspects of 101 cases. *Q.J. Med.*, 39 : 549, 1970.
 33. Trumps, B.F. and Jonse, R.T. : Diagnostic Electromicroscopy, 2 : 33, 1979.

-Abstract-

A Case of Rotor Syndrome

Chan Kyu Kang, Joung Sun Kang, Hyoung Woo Lee,
Moon Kwan Chung, Bong Sup Shim, and Hyun Woo Lee

Department of Internal Medicine
College of Medicine Yeungnam University
Taegu, Korea

Rotor syndrome is a rare disease of hereditary hyperbilirubinemia transmitted with autosomal recessive trait. In general, Rotor syndrome shows direct hyperbilirubinemia and there has been several reports since Sons's report in 1966, in Korea.

A 34-year-old female was admitted with the chief complaint of intermittent icteric sclera for 24 years. There was no family history of jaundice.

Rotor syndrome was diagnosed by oral cholecystogram, BSP retention test, ^{99m}Tc -DISIDA scan, liver biopsy and electromicroscopy study of liver biopsy specimen.

We report this case with brief review of the literature.