

미숙아에서의 전비경구적 영양 관련 담즙울체

경북대학교 의과대학 소아과학교실

박경필 · 김세영 · 김행미

Total Parenteral Nutrition-associated Cholestasis in Premature Infants

Kyung Pil Park, M.D., Se Young Kim, M.D. and Heng Mi Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyungpook University, Daegu, Korea

Purpose : Cholestasis is a major complication in prolonged use of TPN, especially in the neonatal period, but there are few long-term reviews examining the clinical course in premature infants. Thus, in this study, we reviewed premature infants with TPN-associated cholestasis(TPNAC) to determine the incidence, clinical courses and possible risk factors.

Methods : Retrospective review of 66 premature infants less than 2,000 gm of birth weight and on TPN for more than two weeks was performed. Cholestasis was defined as a serum direct bilirubin level greater than 2.0 mg/dL. The clinical course of cholestasis was described, and perinatal risk factors were evaluated.

Results : TPNAC developed in 21 out of 66 infants(31.8%). The onset was 41.7 ± 17.4 days after receiving TPN, and the mean duration was 33.6 ± 23.4 days. The incidence of TPNAC was significantly correlated with birth weight, and gestational age, and duration of TPN. But, possible etiologic factors, such as incidence of perinatal asphyxia or infection, showed no remarkable differences between infants with TPNAC and those without TPNAC(control). The enteral intake in the third postnatal week was significantly smaller in infants with TPNAC than in the control infants($P=0.033$).

Conclusion : The enteral intake in the third postnatal week was smaller in the infants with TPNAC than in the control infants. Thus, the incidence of TPNAC may be reduced by increasing the amount of oral intake during TPN in high risk infants. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:17-23)

Key Words : Total parenteral nutrition, TPN-associated cholestasis, Premature infants

서 론

신생아 집중치료실에 입원한 저체중 출생아나 미숙아의 영양 공급은 주로 정맥을 통해 시행하게 된다. 미숙아에게 전비경구적 영양(total parenteral nutrition, TPN)을 시행하는 경우 가장 빈번하게 일어나는 합병증은 간기능 장애로, 이중 가장 중한 형태인 담즙울체로 인해 사망에 이르는 경우도 있다^{1,2)}. 전비경구적 영양 관련 담즙울체(total parenteral nutrition associated cholestasis, TPNAC)의 정확한 발생기전은 밝혀져 있지 않으나 미숙아, 장기간의 금식, 과량의 탄수화물, 필수 지방산 부족, 아미노산 결핍 혹은 불균형, 감염 등이 복합적으로 작용할 것으로 추정되고 있다³⁻⁵⁾.

접수 : 2002년 9월 24일, 승인 : 2002년 10월 30일

책임저자 : 김행미, 경북대학교병원 소아과

Tel : 053)420-5704 Fax : 053)425-6683

E-mail : hmkim@knu.ac.kr

TPNAC는 체중이 적을수록, TPN 시행기간이 길수록 빈도가 증가하는 것으로 알려지고 있으나 미숙아에서의 TPNAC의 임상경과에 대한 조사는 많지 않다. 이에 저자들은 TPN을 시행한 미숙아를 대상으로 TPNAC의 발생빈도와 임상경과 및 발생의 위험 인자를 조사하기 위해 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2000년 6월부터 2002년 5월까지 2년 동안 경북대학교병원 신생아 집중치료실에 입원했던 출생체중 2,000 gm 미만의 미숙아 가운데 2주 이상 TPN을 시행한 66명을 대상으로 이들의 의무 기록지를 후향적으로 검토하였다.

TPNAC의 진단은 TPN 시행 중 혈청 직접 빌리루빈이 2 mg/dL 이상으로 증가되고 담도 폐쇄나 간염 등 담즙울체를 초래할 다른 원인이 배제된 경우로 하였다. 상기 기준으로 진단된 TPNAC 환아 21명을 대상으로 출생시 체중, 재태주령 및 TPN

시행 기간별 TPNAC의 발생 빈도를 조사하였고 울체의 발생 시기, 지속기간 및 간기능의 변화 등 임상 경과와 TPNAC의 위험인자로 알려진 감염, 가사, 이환 질병 등의 빈도를 TPNAC 없는 미숙아인 대조군과 비교하였다. 또한 TPN과 병행한 소량 경구 영양이 TPNAC 발생 빈도에 미치는 효과를 조사하기 위해 생후 첫 3주 동안의 경구 섭취량과 열량, 배변 회수 및 체중 변화 양상을 대조군과 비교하였다. 감염은 조기 양막 파수 병력과 위액내 백혈구수 등의 주산기 감염 소견을 관찰하였고 신생아가사는 Apgar 점수와 출생시 백과 마스크를 사용한 소생술의 빈도를 조사하였다.

대상 미숙아들은 단백질, 포도당, 지질, 전해질, 비타민 및 미량원소의 혼합용액으로 구성된 용액을 사용한 TPN을 생후 3일에 시작하여 총 칼로리 섭취량이 하루 체중당 100-120 kcal 정도가 될 때까지 단백질은 1.0 gm/kg/day에서 격일로 0.5 gm/kg씩 최고 3.0 gm/kg까지, 포도당은 1,000 gm 미만에서는 5%, 1,000 gm 이상에서는 10% 용액으로 시작하여 증량하고 지질은 20% intralipid(Lipo MCT[®])용액으로 0.5 gm/kg/day에서 매일 0.5 gm/kg 씩 3.0 gm/kg/day까지 증량하였다. 증량 중에는 매일-주 2회의 빈도로 간기능 검사, 중성지방 및 전해질 등 검사를 시행하여 상기 성분과 전해질의 적정량을 조절하였다.

대상아들은 TPN 시행 중에도 가능한 한 조기에 모유 혹은 미숙아용 조제유를 사용한 경구영양을 시작하여 환아의 경구 영양 수용능력(위내 잔류량, 복부 팽창정도, 무호흡이나 서맥 발생여부 등)에 따라 수유량을 점차 증량하였으며 증량이 어려운 경우에도 경구 수유(trophic feeding)를 가능한 한 지속하도록 하였다. TPNAC로 진단된 환아들은 ursodeoxycholic acid(UDCA) 체중 kg당 15 mg를 담즙울체가 지속되는 동안 경구투여 하였다.

조사한 자료는 SPSS 10.0 통계 프로그램을 사용하여 T-test, Chi-square test와 Fisher's exact test와 Multiple logistic regression으로 검증하였으며 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 발생빈도

조사 기간동안 2주 이상 TPN을 받은 2,000 gm 미만 미숙아는 모두 66명이었으며, 이 중 TPNAC이 발생한 환아는 21명으로 발생 빈도는 31.8%였다. 출생시 체중별 발생 빈도는 1,000 gm 미만아 12명 중 7명(58.3%), 1,000-1,499 gm 35명 중 12명(34.3%), 1,500-1,999 gm 19명 중 2명(10.5%)으로 출생시 체중이 적을수록 발생빈도가 높았다. 재태주령별 빈도는 28주 미만군 52.9%, 28주 이상-30주 미만군 54.5%, 30주 이상-32주 미만군 17.9%, 32주 이상-34주 미만군 10.0%로 재태기간이 짧을수록 높은 발생 빈도를 보였으며 재태주령 34주 이상 미숙아에서는 발생하지 않았다. 또한 TPN 기간이 4주 미만인 미숙아 26명 중 TPNAC 발생은 2명으로 7.7%였으나 4주 이상-8주 미만 시

행한 32명에서는 40.6%, 8주 이상-12주 미만 시행한 8명에서 6명(75.0%)에서 발생하여 TPN 시행 기간이 길어질수록 TPNAC의 발생이 높았다(Table 1). 누적 빈도는 총 TPNAC 환아 21명 중 42.9%인 9명이 6주 이내에, 90.5%인 19명이 10주 이내에 발생하였고 12주 이내에 전례가 발병하는 양상을 보였다(Fig. 1).

2. 위험인자

TPNAC 환아 21명의 출생시 체중은 1,144±251(690-1,775) gm, 재태주령은 28.5±2.0(25-32.7)주로 대조군 45명의 출생시 체중 1,375±264(785-1,912) gm, 재태주령 30.3±1.9(26.3-33.9)주와 비교하였을 때 TPNAC 군의 출생시 체중이 적고 재태기

Table 1. Incidence of TPN-associated Cholestasis(TPNAC) according to Birth Weight, Gestational Age and Duration of TPN

	No. of infant with TPNAC/ No. of infant on TPN(%)
Birth weight(gm)	
<1,000	7/12(58.3)
1,000-1,499	12/35(34.3)
1,500-1,999	2/19(10.5)
Total	21/66(31.8)
Gestational age(wk)	
<28	9/17(52.9)
28-29	6/11(54.5)
30-31	5/28(17.9)
32-33	1/10(10.0)
>34	0
Duration of TPN(wk)	
<4	2/26(7.7)
4-7	13/32(40.6)
8-11	6/8(75.0)
>12	0

Abbreviation : TPN, total parenteral nutrition

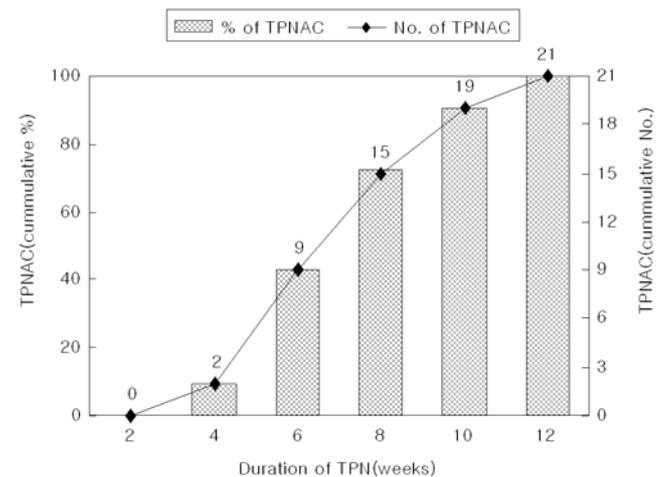


Fig. 1. Cumulative rates of TPNAC(No.=21) by duration of TPN administration.

간이 짧았다($P=0.01$). 18시간 이상의 조기 양막파수 병력과 출생 직후 시행한 환아 위액내 백혈구는 TPNAC 군에서 각각 38% 및 10%, 대조군에서 36% 및 11%로 주산기 감염 빈도는 의의 있는 차이를 보이지 않았다. 출생시 가사상태를 나타내는 Apgar 점수 및 백과 마스크를 사용한 소생술 시행 역시 TPNAC군과 대조군 사이에 차이를 보이지 않았다(Table 2).

신생아 호흡 곤란 증후군은 TPNAC군에서 21명 중 18례(86%), 대조군 45명 중 27례(60%)에서 관찰되었고 호흡곤란 증후군 및 기타 질환으로 인공환기 치료가 필요했던 환아는 TPNAC군은 17명(81%), 대조군은 21명(47%)으로 TPNAC군에서 빈도가 높았으나 체중 및 재태주령을 보정한 결과 통계적으로 의의 있는 차이를 보이지 않았다($P=0.714$, $P=0.271$)(Table 2, 4).

생후 첫주, 2주 및 3주 동안의 경구 섭취량과 배변 회수는 TPNAC군이 첫 주 동안 총 12.0 ± 25.0 cc에서 3주째 79.1 ± 108.6 cc로 증가하고 배변회수는 각각 5.7 ± 3.7 회, 8.1 ± 7.4 회인 반면 대조군의 경구 섭취량은 48.9 ± 69.9 cc에서 421.7 ± 351.5 cc로 증가하고 배변회수는 각각 8.7 ± 5.6 회 및 13.8 ± 10.9 회로 TPNAC군에서 첫 3주 동안의 경구 섭취량과 배변회수가 대조군에 비해 의의있게 적었으나(Table 3) 다변량 분석 결과 3주째 경구 섭취량만이 통계적으로 유의성 있는 차이를 보였다(Table 4, $P=0.033$). TPN을 포함한 총 섭취열량과 체중 증가는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

3. 임상 양상

TPNAC은 TPN 시작 후 41.7 ± 17.4 (18-83)일에 발생하였고, 지속기간은 평균 33.6 ± 23.4 (7-98)일이었다. 21명의 TPNAC 환아들의 울체 결과 중 무담즙변(acholic stool)을 보인 환아는 1명으로 TPN 시행 32일째인 생후 34일에 담즙정체증이 발생하여 TPN 46일부터 7일간 무담즙변을 보였다. 당시 시행한 간담

도 조영술(DISIDA scan)상 간 섭취율 저하, 장배설 장애 및 복부 초음파상 담낭이 보이지 않는 등 담도 폐쇄와 유사한 양상을 보였으나 이후 정상색의 대변을 보았고, 2주 후 재검사시 장으로의 동위원소 배설이 관찰되고 정상 담낭 소견을 보였다. 이 환아의 직접 빌리루빈과 혈청 alanine aminotransferase(ALT)의 변화는 Fig. 3과 같다.

TPNAC군에서 담즙울체의 생화학적 지표로 사용되는 직접 빌리루빈과 ALT의 최고치는 생후 4주에 1.2 ± 1.0 mg/dL, 15.1 ± 11.4 U/L로 정상 범위내에 있었으나 8주에 각각 3.0 ± 2.0 mg/dL 및 48.4 ± 26.2 U/L, 12주에 각각 3.3 ± 2.5 mg/dL 및 $61.4 \pm$

Table 3. Comparison of Nutritional Status in Infants with and without TPN-associated Cholestasis(TPNAC)

	TPNAC (N=21)	Control (N=45)	P-value
Oral intake(cc/kg)			
1st wk	12.1 ± 25.0	48.9 ± 69.9	0.003
2nd wk	44.9 ± 62.9	202.8 ± 178.2	<0.001
3rd wk	79.1 ± 108.6	421.7 ± 351.5	<0.001
No. of stool passage			
1st wk	5.7 ± 3.4	8.7 ± 5.6	0.027
2nd wk	6.7 ± 4.9	10.2 ± 8.8	0.041
3rd wk	8.1 ± 7.4	13.8 ± 10.9	0.033
Total calorie intake (cal/kg)			
1st wk	215.2 ± 60.2	222.1 ± 53.8	0.642
2nd wk	390.7 ± 99.0	381.4 ± 92.8	0.713
3rd wk	427.6 ± 123.0	445.6 ± 104.6	0.541
Weight gain(gm/kg)			
1st wk	-106.1 ± 63.4	-75.5 ± 77.3	0.118
2nd wk	36.8 ± 58.4	38.2 ± 56.7	0.928
3rd wk	71.0 ± 39.7	82.0 ± 51.9	0.393

Statistical analysis was performed with the T-test
Value are Mean \pm SD

Table 2. Comparison of Risk Factors in Infants with and without TPN-associated Cholestasis(TPNAC)

Risk factors	TPNAC(N=21) n(%)	Control(N=45) n(%)	P-value
Birth weight(gm)	$1.144.3 \pm 251.4$	$1.372.8 \pm 263.6$	0.01
Gestational age(wk)	28.5 ± 2.0	30.3 ± 1.9	0.01
PROM	8(38)	16(36)	0.842
Gastric WBC [†]	2(10)	5(11)	1.000*
RDS	18(86)	27(60)	0.037
Apgar score			
1 min	4.6 ± 2.1	5.5 ± 1.8	0.094
5 min	6.6 ± 2.3	7.3 ± 1.7	0.206
Resuscitation with bag and mask	16(76)	24(53)	0.077
Ventilator therapy	17(81)	21(47)	0.009

*Statistical analysis was performed with the Chi-Square test or the Fisher's exact test

[†]WBC ≥ 5 /HPF of gastric aspirate

Abbreviations : PROM, premature rupture of membranes; RDS, respiratory distress syndrome

Table 4. Risk Factors for TPN-associated Cholestasis (TPNAC) by Multiple Logistic Regression Analysis

Factors	OR	P-value
Oral intake(cc/kg)		
1st wk	1.023	0.114
2nd wk	1.001	0.917
3rd wk	0.987	0.033*
No. of stool passage		
1st wk	0.945	0.522
2nd wk	0.953	0.523
3rd wk	1.074	0.231
Gestational age(wk)	1.008	0.823
Birth weight(gm)	1.000	0.913
Ventilator therapy	4.899	0.271
RDS	0.574	0.714

* $P < 0.05$

Abbreviation : OR, odds ratio

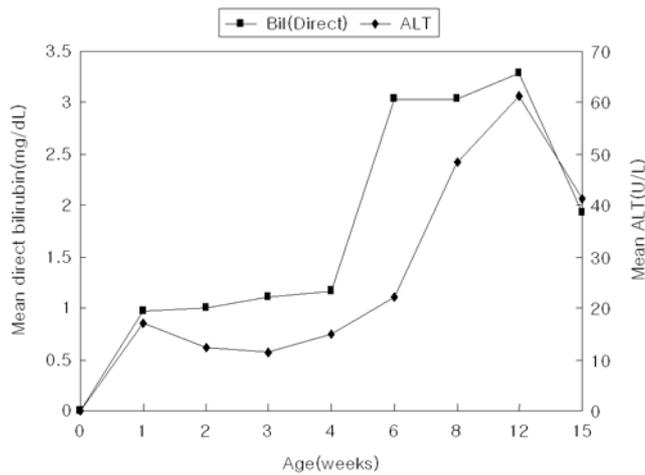


Fig. 2. Time course of changes in direct bilirubin and ALT in infants with TPNAC(N=21). Of the 21 infants, 11 infants were followed up until 15 weeks of age. Ten infants showed an improvement in liver tests and were followed up until 12 weeks of age.

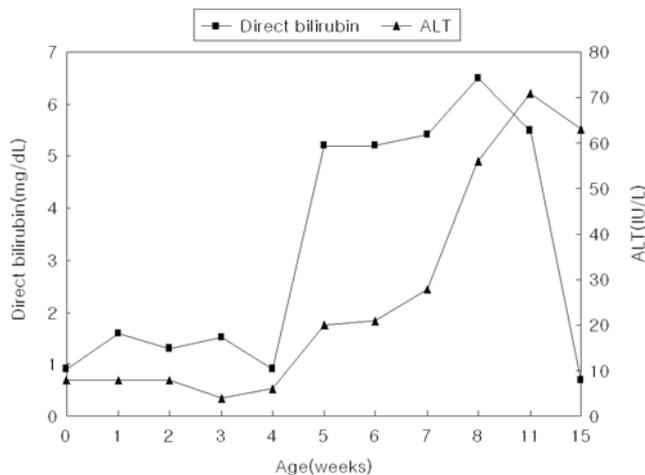


Fig. 3. Time course of changes in direct bilirubin and ALT in the infant who had the most severe TPNAC among our 21 patients. The female infant was born at 28w+3d, weighing 975 gm. TPN was initiated from the 3rd day of life and was continued until day 36. Oral feeding was started on day 8. On the 48th day of life, clay colored stool was observed. Impaired hepatic uptake and nonvisualization of bowel activity was seen on DISIDA scan and the gall bladder was not seen on abdominal ultrasonography. 1 week later, stool color returned to normal and on a follow up abdominal ultrasonography, a normal gall bladder was seen. On the 15th week of life, the serum bilirubin level returned to normal.

50.5 U/L로 증가하였고 15주에는 1.9 ± 1.4 mg/dL 및 41.3 ± 23.4 U/L로 감소하는 양상을 보였다(Table 6)(Fig. 2).

본 연구에서 담즙울체 환자 가운데 간경화나 담즙울체의 진행으로 사망한 경우는 없었으며(Table 5) TPN 중단 후 빌리루빈 수치가 감소하던 중 뇌실질 출혈의 합병증으로 사망한 2명의 환아를 제외한 모든 TPNAC 환아들은 TPN 중단 후 빌리루빈 수

Table 5. Clinical Findings in Infants with TPN-associated Cholestasis(TPNAC)

	No. of cases
Acholic stool	1
Surgery	0
NEC	0
Hepatic failure	0
Death	0
Onset of TPNAC(days on TPN)	41.7±17.4(18-83)
Duration of TPNAC(days)	33.6±23.4(7-98)

Abbreviation : NEC, necrotizing enterocolitis

치가 정상화되거나 진찰상 황달이 호전되는 소견을 보였다.

고 찰

1967년부터 본격적으로 시행되기 시작한 TPN은 시행 초기에는 도관 관련 및 대사적 합병증이 빈번하였으나 도관 삽입 및 도관 디자인 기술의 향상, TPN 조성 성분에 대한 새로운 지식과 사용제제의 개선, 감시 경험의 축적으로 인해 많은 부분이 해결되어 합병증이 격감하였다^{4,6)}.

현재 사용되고 있는 전비경구적 영양법에서 간기능장애는 중요한 합병증의 하나로 미숙아에서 가장 빈번한 전비경구적 영양 관련 합병증은 담즙 울체이다⁷⁾.

TPNAC은 연구자에 따라 진단 기준이 다르고 대상군과 정맥 영양법이 일정하지 않아 발생 빈도는 7.4⁸⁾-84%⁹⁾로 다양하게 보고되어 있다. Beale 등²⁾은 2,000 gm 미만 환아에서 직접 빌리루빈을 1.5 mg/dL을 진단기준으로 하여 23%(14/62)의 빈도를 보고한 바 있으며 Postuma와 Trevenen¹⁰⁾, Takahashi 등¹¹⁾, Kubota 등¹²⁾은 직접 빌리루빈 2.0 mg/dL 이상을 기준으로 하여 각각 57%(8/14), 31%(10/32) 및 45%(17/32), Bell 등⁸⁾은 TPN을 받은 생후 30일 이하인 환아를 대상으로 1.5 mg/dL 이상인 경우 7.4%의 발생 빈도를 보고하였다. 국내에서는 김 등¹³⁾이 1,500 gm 미만아에서 2 mg/dL 이상을 기준으로 하여 16.4%의 빈도를 보고하였다. 본 연구에서 2,000 gm 미만 환아를 대상으로 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상을 기준으로 한 발생 빈도는 31.8%(21/66)로 다른 보고자들에 비해 다소 높았다.

저체중 출생아에 있어서 TPNAC는 출생 체중이 적을수록 발생 위험이 증가한다. 보고된 TPNAC 환자의 약 65%가 2,000 gm 이하이며¹⁴⁾ 출생체중 1,000 gm 미만의 50%, 1,000-1,499 gm의 20%, 1,500-1,999 gm의 5-10%에서 발생한다⁷⁾. Merritt¹⁴⁾에 의하면 대상군을 2,000 gm 미만군과 이상군으로 나눈 경우 각각 67%와 20%, Takahashi 등¹¹⁾은 2,500 gm 미만군과 이상군에서는 각각 54% 와 16%가 발생하며, Kubota 등¹²⁾은 신생아와 영아의 비교에서는 각각 52%과 12%가 발생하여 체중이 적거나 미숙할수록 빈도가 증가하는 양상을 보인다. 이는 미숙한 간 기능에 의한 것으로 미숙아에서는 만삭아에 비해 담즙산염의

Table 6. Evolution of Serum Liver Function Test(Mean±SD) in Infants with TPN-associated Cholestasis(TPNAC)

Postnatal weeks	1st(N=21)	2nd(N=21)	3rd(N=21)	4th(N=21)	8th(N=21)	12th(N=21)	15th(N=11)
Peak total bilirubin(mg/dL)	6.0±1.4	5.1±2.6	3.9±2.9	3.1±2.9	4.4±3.1	4.6±3.4	2.7±1.9
Peak direct bilirubin(mg/dL)	1.0±0.3	1.0±0.4	1.1±0.8	1.2±1.0	3.0±2.0	3.3±2.5	1.9±1.4
Peak AST(U/L)	69.8±46.4	34.1±23.5	33.0±17.9	34.8±18.2	113.4±67.5	88.9±54.7	68.3±45.1
Peak ALT(U/L)	17.0±16.4	12.2±13.7	11.3±6.0	15.1±11.4	48.4±26.2	61.4±50.5	41.3±23.4

Abbreviations : AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

간 섭취(hepatic uptake)와 합성이 감소되어 있고 담즙 배설 기능이 저하되어 있다^{5, 14}. 본 연구에서도 출생 체중 1,000 gm 미만, 1,000-1,499 gm, 1,500-1,999 gm 체중 출생아에서 각각 58.3%, 34.3% 및 10.5%로 그 양상과 발생 빈도가 유사하였으며 김 등¹³은 1,000 gm 미만군에서 27%, 1,000-1,499 gm 군은 9.8%의 발생을 관찰하였다.

재태주령별 빈도에 대한 보고는 많지 않다. Pereira¹²는 32주 미만에서 10%, 32-36주 미만에서 5.3%, 36주 이상에서는 1.4%를 보고하였고 본 연구에서는 28주 미만 52.9%, 28-30주 미만 54.5%, 30-32주 미만 17.9%, 34주 미만 10%, 34주 이상에서는 발생하지 않아 재태주령이 짧을수록 호발하는 양상을 보였다.

TPNAC는 TPN 사용 2주 이후에 주로 발생하며 TPN 시행 기간이 길수록 발생이 증가하여^{2, 10} 60일 이상 시행한 미숙아의 80%, 90일 이상 시행한 경우 90%에서 발생한다². 국내에서는 김 등¹³이 29일 이내에는 4.4%, 30-59일 15.7% 및 60일 이상 시행한 경우 48.1%의 빈도를 보고하였으며 본 조사에서는 4주 미만, 4-8주 미만 및 8-12주 미만일 경우 각각 7.7%, 40.6% 및 75.0%로 TPN 시행기간이 길수록 발생이 증가하는 경향을 보였다.

TPNAC는 미숙아, 경구 영양 부족으로 인한 장관 저류, 호흡부전, 산혈증, 피사성 장염, 패혈증 및 하부 위장관 수술로 인한 단장 증후군시 발생이 증가하고 중증으로의 진행 가능성이 높아진다^{4, 15}. 담즙 울체의 원인은 정확히 알려져 있지 않으나 다인자성일 것으로 추정되고 있다. 본 연구에서는 TPNAC의 위험인자 및 발생과 관련된 소견을 알아보기 위해 출생 체중, 재태 주령, 주산기 감염, 호흡부전, 가사, 경구 영양 등을 대조군과 비교한 결과 단변량 분석에서는 호흡부전 증후군, 호흡기 사용이 TPNAC군에서 유의하게 빈번하였으며 생후 첫 3주 동안의 경구 영양량과 배변회수가 대조군에 비해 유의하게 적었다. 그러나 재태주령과 출생체중을 보정한 다변량 분석에서는 TPNAC군의 3주째 경구 섭취량만이 대조군에 비해 유의하게 적었고 수유량이 1 cc/kg 증가함에 따라 TPNAC의 빈도가 0.987배씩 감소하였다(Odds ratio=0.987, P-value=0.033). 울체의 원인으로 추정되는 소견 중 중요한 것은 장기간의 금식이다¹⁶. TPN을 시행하면서 금식을 하는 경우 금식으로 인해 가스트린, 콜레시스토킨 등의 장호르몬 분비가 감소하여 담즙산 분비를 방해함으로써 담즙울체를 초래할 수 있다. 장폐쇄로 인해 장관 통과가 결여되는 경우에도 담즙산염의 장간 순환 증가, 장관 박테리아의 과증식에

의한 담즙산 대사이상으로 TPNAC가 유발될 수 있다¹⁶. 따라서 TPN과 병행하여 저열량이나마 경구 영양을 지속하는 경우 울체증의 빈도를 감소시킨다고 한다⁶. 본 연구에서 대조군의 경구 섭취량이 TPNAC군에 비해 유의하게 많은 소견은 적극적 수유에 의한 울체 감감 가능성을 시사하고 있다. 패혈증도 위험인자로서 그람 음성 박테리아의 내독소(endotoxin)에 의한 담즙분비의 감소와 관련이 있을 것으로 추정되고 있으나²² 본 조사에서는 그 빈도에 차이가 없었다.

금식, 패혈증 이외에 TPNAC의 원인으로 추정되는 것은 TPN 용액의 조성으로 타우린 등 아미노산의 결핍이나 불균형⁵, 아미노산에 직접적 담즙 흐름 감소 효과¹⁸, 망간의 증가⁵, 비타민 E 및 셀레늄 결핍으로 인한 과산화 유리기 손상(peroxidative free radical damage)¹⁸, 과다한 지질이나 고탄수화물의 사용¹⁸, 필수 지방산이나 콜린(choline), 카르니틴(carnitine) 결핍¹⁸ 등도 제시되고 있다.

TPNAC에서 볼 수 있는 임상 양상은 서서히 발생하여 진행되는 황달, 간종대 및 비장 종대 정도이므로 저체중 미숙아의 경우 정기적인 간기능 생화학적 검사에서 발견되는 경우가 대부분이다⁷. 담즙 울체의 발생 초기에 가장 예민한 지표는 혈청 담즙산염 농도 증가이나 임상에서 널리 시행되고 있지는 않다¹⁴. 일부 담즙산염의 농도는 경구 영양의 영향을 받을 수 있으므로 직접 빌리루빈이 증가하기 전 진단을 위해 잠재독성 이차 담즙산염(potentially toxic secondary bile salt)인 황산화한 리토콜산(sulfated lithocholate)에 대한 방사선면역측정법(radioimmunoassay)이 연구되고 있다¹⁴. 세관효소(canalicular enzyme)인 gamma glutamyl transpeptidase(GGT) 또한 TPNAC의 조기 지표이다¹⁴. 직접 빌리루빈의 증가는 TPNAC 진단에 가장 널리 사용되고 있으며 또한 울체 소실을 추적 관찰하는데 가장 좋은 변수로서 미숙아의 1/3에서 TPN 시작 2주 내에 증가하고 alkaline phosphatase(ALP)나 혈청 alanine aminotransferase (AST)는 4-6주에 증가하며, TPN을 중단하면 4주 이내에 간기능 검사는 대부분 정상으로 돌아온다⁵. ALP은 TPN 관련 대사성 골질환에서도 상승하며 아연 결핍증이 있으면 감소하므로 판독시 주의를 요하며, AST 상승은 담즙 울체에 이차적으로 나타나는 간세포 손상을 시사한다¹⁷. 본 연구에서도 TPNAC는 앞의 보고들보다 늦은 TPN 시작 후 41.7±17.4(18-83)일에 서서히 발생하였으며 aminotransferase의 증가는 이보다 늦게 6-8주경에 일어나 12주경부터는 빌리루빈, aminotranferase 모두 감소

하기 시작하였다.

TPNAC의 치료는 TPN을 중단하고 경구 영양을 시행하는 것으로⁵⁾, 심각한 간섬유화나 간경화 발생 전 단계에서는 TPN 중단 후 서서히 간기능이 회복된다. 그러나 임상에서는 TPN의 중단이 불가능한 경우가 대부분이므로 이러한 환아에게 간기능 부전의 발생을 줄이기 위해 다음과 같은 방법이 시도되고 있다. 소량이라도 경구 영양을 시작하여 정상 담도역학(biliary dynamics)을 유지시키는 것이 권장되고 있다⁵⁾. 패혈증 예방을 위하여 중심 정맥 도관의 철저한 관리로 도관 관련 감염을 감소시키고⁵⁾, metronidazole이나 gentamicin 등의 항생제 사용도 박테리아 과증식이나 박테리아 전위(bacterial translocation)를 감소시켜 담즙정체증을 예방하는데 도움이 될 수 있으며¹⁴⁾ 경구 영양에 섬유소를 더해 박테리아 전위를 감소시키며 TPN 용액에 글루타민을 첨가하여 장면역을 개선시키는 시도도 해 볼 수 있다⁵⁾. 담즙 흐름을 개선시키기 위해 ursodeoxycholic acid(UDCA)를 경구투여 하거나¹⁵⁾, 비병원성 효모(nonpathogenic yeast)인 *Saccharomyces boulardii*를 투여하여 장에 영양 효과(trophic effect) 및 박테리아 전위를 감소시키는 방법도 보고된바 있다⁵⁾. TPN 용액 중의 비단백질 칼로리의 과다한 사용을 피하기 위해 비단백질 칼로리의 30-40%를 지질 유탁액을 사용함으로써 필수 지방산 결핍과 탄수화물의 과다사용을 예방할 수 있다. 또한 TPN 용액 중의 아미노산 함량에 대한 재검토도 필요하다. 타우린이나 카르니틴의 보충은 이론적으로는 효과가 있으나 실제 임상적 사용은 되지 않고 있다¹⁸⁾. 하루 수시간 TPN을 중단하는 주기적인 총정맥 영양(cyclic TPN)도 유용한 방법으로 사용되고 있으나¹⁴⁾ 저출생 체중아에서는 저혈당증 등의 합병증 때문에 제약이 있다.

본 조사 대상군에서는 지속적인 경구 투여, 패혈증의 예방과 조기 진단 및 치료, 신생아 TPN 기준에 맞춘 용액 구성, UDCA 투여를 시행하였으며 발생 빈도는 다른 보고들에 비해 낮지 않았으나 중증 TPNAC의 발생 없이 전례에서 회복하는 경과를 보였다.

요 약

목적 : 신생아 집중치료실 입원아는 오랫동안 전비경구 영양(total parenteral nutrition, TPN)을 필요로 하는 경우가 많다. 미숙아에게 있어 TPN을 오래 시행하는 경우 담즙 울체성 황달은 가장 중요한 합병증 가운데 하나이나 그 임상 양상에 대한 보고는 많지 않다. 이에 저자들은 신생아집중치료실 입원 미숙아 가운데 발생한 TPN 관련 담즙울체(TPN associated cholestasis, TPNAC) 환아를 대상으로 발생빈도, 임상 경과와 생화학적 지표의 변화 및 위험인자를 조사하였다.

방법 : 2000년 6월부터 2002년 5월까지 2년 동안 경북대학교 병원 신생아 집중치료실에 입원하여 2주 이상 TPN을 시행한 출생체중 2,000 gm 미만의 미숙아 66명 가운데 담즙 울체가 발

생한 환아 21명을 대상으로 울체가 발생하지 않은 45명을 대조군으로 하였다. TPN 관련 담즙울체의 진단은 혈청 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상이고 간염이나 담도 폐쇄 등의 다른 울체의 원인이 배제된 경우로 하였다. 담즙 울체의 발생시기, 빈도, 지속기간, 임상경과, 생화학적 지표의 변화 및 위험인자는 대상 환아의 의무기록지를 검토를 통해 후향적 조사를 시행하였다.

결과 : TPNAC의 발생빈도는 31.8%였으며, 출생 체중이 적고 재태주령이 낮을수록, TPN 기간이 길수록 증가하였다. 발생시기는 TPN 시작 후 평균 41.7일±17.4일이었으며 지속기간은 평균 33.6±23.4일이었다. TPNAC 환아는 대조군보다 생후 3주째의 경구 섭취량이 유의하게 적었으나 TPNAC 환아와 대조군 사이에 감염이나 가사의 빈도 차이는 없었다. TPNAC의 생화학적 지표로 사용되는 혈청 직접 빌리루빈은 4-6주에 증가하였으며 ALT(alanine aminotransferase, SGPT)는 생후 6-8주에 증가하였다.

결론 : 본 조사에서 TPNAC는 출생체중이 적고 재태주령이 적은 미숙아에서 발생 빈도가 높고 TPN 기간이 길수록 호발하였다. TPNAC 환아들은 TPN 시행 중 병행한 경구 수유량이 생후 3주째 대조군에 비해 적었다. 따라서 고위험 환아들은 TPN 영양 중에도 경구 영양을 적극적으로 시행하여 경구량을 증가시키므로써 TPNAC 발생을 경감시킬 수 있을 것으로 사료되나 이에 대한 추가적 연구가 계속되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Angelico M, Della Guardia P. Review article : hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl 2):54-7.
- 2) Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:342-7.
- 3) Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates : multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996;31:604-6.
- 4) Belli DC, Fournier LA, Lepage G, Yousef I, Weber AM, Tuchweber B, et al. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in rats : Comparison of different amino acid mixtures. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:67-73.
- 5) Kelly DA. Liver complication of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. *Nutrition* 1998;14:153-7.
- 6) Klein S, Nealon WH. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Semin Liver Dis* 1988;8:237-46.
- 7) Balisteri WF. Liver disease associated with systemic disorders. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia : WB Saunders co, 2000:1213-4.
- 8) Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RJ, Christensen BL, Labarthe DR, et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. *J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:356-

- 9.
- 9) Cohen C, Olsen MM. Pediatric total parenteral nutrition. Liver histopathology. Arch Pathol Lab Med 1981;105:152-6.
- 10) Postuma R, Trevenen CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. Pediatrics 1979;63:110-5.
- 11) Takahashi M, Sawaguchi S, Ohkawa H. Hepatobiliary dysfunction in neonates associated with total parenteral nutrition. Acta Neonat Jpn 1983;19:333-41.
- 12) Kubota A, Okada A, Nezu R, Kamata S, Imura K, Takagi Y. Hyperbilirubinemia in neonates associated with total parenteral nutrition. J Parenter Enteral Nutr 1988;12:602-6.
- 13) 김훈기, 이정주, 박성종, 김애란, 김기수, 피수영. 극소 저출생 체중아에서 총정맥 영양에 의한 담즙 정체증의 임상적 고찰. 대한신생아학회지 2001;8:200-5.
- 14) Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986;5:9-22.
- 15) Lebensztejn DM. Application of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the therapy in liver and biliary duct diseases in children. Med Sci Monit 2000;6:632-6.
- 16) Berseth CL. Disorders of liver. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors. Avery's diseases of the newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders co, 1998:928-32.
- 17) Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, DenBesten L. The effect of intravenous fat and total parenteral nutrition on biliary physiology. J Parenter Enteral Nutr 1984;8:263-8.
- 18) Spiliotis JD, Kalfarentzos F. Total parenteral nutrition-associated liver dysfunction. Nutrition 1994;7:190-4.
- 19) Sandhu IS, Jarvis C, Everson GT. Total parenteral nutrition and cholestasis. Clin Liver Dis 1999;3:489-508.
- 20) Saul JK. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. Clin Perinatol 2002;29:159-80.
- 21) Sax HC, Bower RH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. J Parenter Enteral Nutr 1988;12:615-8.
- 22) Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. Gastroenterology 1993;104:286-301.
- 23) Stormon MO, Dorney SF, Kamath KR, O'Loughlin EV, Gaskin KJ. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. J Paediatr Child Health 2001;37:47-50.
- 24) Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: Effect of protein intake. J Pediatr 1980;96:893-7.
- 25) Whittington PF. Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. Hepatology 1985;5:693-6.
- 26) Hofmann AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: Probable mechanisms and possible solutions. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:376-90.
- 27) Mullick FG, Moran CA, Ishak KG. Total parenteral nutrition: A histopathologic analysis of the liver changes in 20 children. Mod Pathol 1994;7:190-4.
- 28) Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. J Parenter Enteral Nutr 1985;9:307-9.
- 29) Kubota A, Yonekura T, Hoki M, Oyanagi H, Kawahara H, Yagi M, et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. J Pediatr Surg 2000;35:1049-51.
- 30) Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: Clinical and histopathologic correlation. J Pediatr Surg 1993;28:1270-4.
- 31) Loff S, Kranzlin B, Moghadam M, Dzakovic A, Wessel L, back W, et al. Parenteral nutrition-induced hepatobiliary dysfunction in infants and prepubertal rabbits. Pediatr Surg Int 1999;15:479-82.
- 32) Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'metabolisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. J Hepatol 2001;35:134-46.
- 33) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Garmendia JL, Garnacho-Montero MC, Barrero-Almodovar A. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. Nutrition 2002;18:134-8.
- 34) Mangianello FP, Javitt NB. Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. J Pediatr 1979;94:296-8.