

소아 총정맥영양의 간담도계 합병증에 대한 Ursodeoxycholic acid의 예방효과에 대한 연구

김지희¹ · 민명숙¹ · 인용원¹ · 손기호¹ · 최경업¹ · 최연호² · 백남선² · 이숙향³ · 박태성⁴
¹삼성서울병원 약제부, ²소아과, ³숙명여자대학교 임상약학대학원,
⁴서울대학교 자연대학 계산통계학과

Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Pediatric Parenteral Nutrition-associated Cholestasis

Ji Hee Kim¹, Myung Sook Min¹, Yong Won In¹, Kie Ho Shon¹, Kyung Eob Choi¹,
Yon Ho Choe², Nam Sun Beck², Suk Hyang Lee³ and Tae Sung Park⁴

^aDivision of Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

^bDepartment of Pediatrics, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

^cGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

^dDepartment of Statistics, Seoul National University, Seoul, Korea

Cholestatic liver disease is a frequent complication of prolonged parenteral nutrition, especially in premature infants. Numerous factors have been cited as contributing to TPN associated cholestasis. However the exact etiology remains obscure. Ursodeoxycholic acid (UDCA) has been reported to be beneficial for children and adults with various chronic cholestatic liver disease. The aim of this prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study was to determine the preventive effects of UDCA administration during TPN. Seventeen pediatric patients (8 boys and 9 girls) undergoing TPN were assigned randomly to two groups, UDCA and placebo group. UDCA group (n=9) received 15 mg/kg/day UDCA and placebo group (n=8) received 15 mg/kg/day placebo enterally during the TPN period. Liver function tests (total bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase) were performed before TPN and weekly or three times a week. The patients' weights, complete blood count, composition of TPN, and the infusion rate of TPN and lipid were monitored everyday. Calcium and phosphate were monitored twice a week. Between the UDCA and placebo groups, there were no differences in weight at the onset of TPN, birth weight, duration of TPN, respiratory distress syndrome associated with prematurity, age at the onset of TPN, gestational age, the number of days the patients received antibiotics, the number of patients received enteral nutrition and the composition of TPN. In contrast, there was a significant difference between the UDCA and placebo groups in alanine aminotransferase levels during TPN. It doesn't seem that UDCA administration during TPN correlates directly with improvement of liver function. But the preventive administration of UDCA may be effective in reducing liver enzyme, alanine aminotransferase and has no adverse effects.

□ **Keywords** – total parenteral nutrition, cholestatic liver disease, ursodeoxycholic acid, preventive effect, liver function test, alanine aminotransferase

최초로 영아에게 장기간의 총정맥영양(Total Parenteral Nutrition, TPN)이 적용된 1968년¹⁾ 이래, 경구로 영양공급이 불가능한 위장관 질환 영아와 미숙아 환아들에 대한 비경구적 총정맥영양은 중요한 치료법으로 자리잡았다. 장기간의

총정맥영양의 필요성이 증가함에 따라 그에 따른 대사적 합병증도 늘어나게 되었다. 그 합병증 중의 하나인 간담도계 장애의 빈도는 정맥영양의 기간에 따라 증가하고, 대부분 정맥영양을 시작한 지 2주 이상이 되면 포합 빌리루빈(direct bilirubin) 수치의 증가가 나타난다²⁻⁴⁾. 1971년 Peden 등⁵⁾은 총정맥영양액을 투여받은 출생체중이 1000 g인 미숙아가 담즙정체(cholestasis)와 간경화(biliary cirrhosis)로 출생 71일째에 사망한 사례를 보고하였으며 이것은 총정맥영양과 관련된 담즙정체성 간질환에 대한 최초의 보고였다. Beale 등⁶⁾은 극소저출생체중인 1000 g 미만 신생아에서 총정맥영양 2주 이

Correspondence to : 이숙향, Pharm. D.
숙명여자대학교 임상약학대학원
서울특별시 용산구 청파동 2가 53-12
숙명여자대학교 약학대학 305호(140-742)
Tel: 02-710-95791, Fax: 02-712-9725
E-mail: slee@sdic.sookmyung.ac.kr

상 투여 후 담즙정체증이 1000 g 미만 신생아 중 50%에서 발생했다고 보고했으며 이는 전체 2000 g 미만 신생아의 23%에 해당한다고 하였다. 이러한 총정맥영양 유도성 간담도계 합병증이 미숙아에서 더 흔한 이유는 미성숙한 장기의 발달로 총 담즙산염(total bile salt pool)의 감소, 간 내의 담즙산염의 섭취 감소, 장관의 회장부위에서 포함 담즙산의 흡수감소 등이 일어나기 때문이다⁷⁾. 담즙정체증을 보인 영아들의 간을 생검(biopsy)하여 광학현미경으로 관찰한 결과⁸⁾ 담즙정체증은 여러 다양한 국소적 급성 감염과 문맥 섬유화(portal fibrosis)⁹⁾ 증가를 보였으며 담도 증식(bile duct proliferation)도 보였다^{8,10)}. 이런 증상들은 총정맥영양을 중단하자 대부분 사라졌으며^{8,11)} 간기능 검사에서도 개선된 결과를 나타내었다. 간 세포 내 소포체(endoplasmic reticulum)는 종종 확장되어 있었고 문맥에서 멀리 떨어져 있는 간세포들 사이의 세관들(canaliculi) 내에 콜라겐 섬유들도 발견되었다. 또한 담즙산염 또는 담즙색소로 예상되는 검고 호농성(osmophilic)의 과립성 물질들이 세포와 세포 사이에서 관찰되었다.⁸⁾ 이러한 조직학적 변화는 간외성 담관폐쇄(extrahepatic biliary atresia) 증상과 유사할 수 있으며 간경화, 나아가서는 간암까지 발전할 수 있다는 것을 시사한다.^{10,12)} Cohen 등¹³⁾에 의하면 총정맥영양을 실시한 31례의 영아 중 21례(67.7%)가 지방증(steatosis)을 나타냈으며, 담즙정체는 19례(61.3%), 골수 외 적혈구 생성(extramedullary hematopoiesis)은 24례(77.4%), 간문맥 내 호산구(eosinophils in portal tracts)는 12례(38.7%)에서 나타났다고 보고하였다. 이 증상들은 총정맥영양 시작 첫 5일 동안에 나타난 증상들이며 세관성 담즙정체는 총정맥영양 시작 10일 후에, 담도 증식은 3주 후에 나타났다. 90일 이상 총정맥영양액을 투여 받은 2명은 모두 담즙정체증을 보였다. 총정맥영양을 실시한 영아 중 비정상적인 간기능 검사 결과를 보인 영아는 33-42% 정도이며 총정맥영양액 투여 2주 후에는 34%가 고포합빌리루빈혈증(direct hyperbilirubinemia)을 나타냈으며 평균 5주 후에는 28%가 aspartate aminotransferase (AST)의 급격한 상승을 보였다^{13,14)}. 총정맥영양과 관련된 담즙정체증은 여러 가설들이 나오고 있으나 어느 한 가지의 원인보다는 다인자가 원인으로 보이며 가능한 원인들에는 약물 독성, 세균 독성, 단백질 독성, 담즙 분비 자극의 결핍 등이 있다. 또한 담즙정체증의 심각성 정도는 총정맥영양의 기간, 경관영양의 유무 등과도 연관이 있다고 알려져 있다^{11,15,16)}. 총정맥영양으로 인한 위와 같은 간담도계 합병증이 가능함에도 불구하고 경관영양이 불가능한 소아의 적절한 영양 공급과, 괴사성 소장결장염(necrotizing enterocolitis)과 흡인성 폐렴(aspiration pneumonia) 같은 생명에 위협이 되는 질환의 예방을 위해 총정맥영양은 계속 연장되어 투여될 수 있으며, 심각한 호흡부전(respiratory distress)과 감염 그리고 위장관의 수술적 상태로 인하여 총정맥영양 기간이 연장될 수 있다¹⁷⁾. 이러한 현실에서 총정맥영양으로 인한 간담도계 합병증을 예방하기 위한 연구와 노력

이 절실히 필요하게 되었다.

담즙정체성 간 환자들은 내인성 담즙산에 의해 간손상을 일으킬 수 있으며 결과적으로 간부전으로 진행되고 심할 경우 사망할 수도 있는데 이런 환자들에게 경구적으로 ursodeoxycholic acid (UDCA)와 같은 외인성 담즙산을 투여하는 것은 간 내 담즙정체와 내인성 담즙산의 간독성을 감소시키고 간부전을 예방할 수 있다고 알려져 왔다. UDCA를 투여하게 되면 신생아에 흔한 담즙정체 및 이에 대한 합병증의 원인으로 생각되는 총 담즙산염(total bile salt pool)의 감소, 간 내의 담즙산염의 섭취 감소, 장관의 회장 부위에서 포함 담즙산의 흡수 감소를 호전시키기 때문에 현재 간담도계 이상이 온 영유아에게 투여하고 있다^{7,18-21)}. 미국 식품의약품(FDA)의 UDCA 허가 적응증을 보면 간경화(biliary cirrhosis), 담도성 산통(biliary colic), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 식도 정맥류(esophageal varices), 담석의 용해(gallstone dissolution), 담석예방(gallstone prevention) 등이 있으며 소아 적응증으로 허가받은 사항은 아직 없다²²⁾. 또한 UDCA는 원발성 경화성 담도염(primary sclerosing cholangitis)과 만성활성 간염에 치료제로 사용된다¹⁹⁾. Spagnuolo⁷⁾ 등에 의한 예비실험(pilot study)에서 장기간의 총정맥영양을 한 7명의 담즙정체 소아 환자에게 30 mg/kg/day의 UDCA를 경구투여한 결과 모든 환자에서 담즙정체성 간질환의 증상이 사라졌으며 4-8주 이내에 담즙정체의 생화학적 지표인 γ -glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), conjugated bilirubin, alanine aminotransferase (ALT)가 정상화 되었다. 3명의 소아에서 총정맥영양 기간 동안 UDCA 투여를 일시 중단했을 때 GGT, ALP, ALT의 반등적 증가가 있었으나 UDCA의 재투여 시 정상화 되었다. Lindor¹⁹⁾ 등의 보고에 따르면 가정(home)에서 총정맥영양을 2년간 투여받은 52세 남자의 총정맥영양 유도성 담즙정체증에 UDCA 600 mg/d를 투여하기 시작했는데 3주 내에 total bilirubin 수치는 14.8 mg/dL에서 8.4 mg/dL로 감소했으며 2개월 후에는 2 mg/dL로 되었고 결국 1 mg/dL이내로 떨어졌다.

특별한 부작용이 없는 것으로 알려진 UDCA의 총정맥영양 유도성 담즙정체증과 같은 간담도계 합병증에 대한 치료 효과는 여러 연구를 통하여 입증되었으나^{7,18,23-26)} 아직 예방 효과에 대한 연구는 미흡하다.

본 연구는 장기간의 총정맥영양이 유도할 수 있는 간담도계 합병증, 특히 미숙아 및 신생아를 포함하는 소아 환자에 있어서 더 흔하게 나타나는 간담도계 합병증에 대한 UDCA의 예방효과를 알아보고자 하였다. 또한 간담도계 합병증과 관련이 있는 총정맥영양적 인자와 환자 특성상의 인자를 밝히고자 하였다.

연구내용 및 방법

본 연구는 연구 대상의 모집 방법, 약물의 투여 등에 대한

임상시험 계획 내용에 대해 삼성서울병원의 Institutional Review Board(IRB)의 검토와 평가를 받은 후 시행되었다.

연구대상의 선정

본 연구는 삼성서울병원 소아 병동과 신생아 중환자실에 입원한 환자 중 총정맥영양이 필요한 미숙아, 영 유아 및 16세 미만의 소아를 대상으로 보호자가 동의서를 서명으로 제출한 경우에 이루어졌다. 이들은 경관영양이 불가능한 미숙아, 주기성 구토증, 식이 장애, 만성설사, 급·만성췌장염, 뇌성마비 등의 질환이 있는 경우였다. 그러나 연구에 참여하는 환아가 기저 간 질환을 가지고 있는 경우, UDCA에 알러지가 있는 경우, 환자의 담당의가 환아가 연구에 참여하는데 문제가 있다고 생각하는 경우, 완전 담도폐쇄가 있는 환자, 심한 간염환자는 제외되었다. 또한 연구 수행 중에 약물에 의한 알러지 반응이 새로 나타난 경우, 동시에 사용하는 타 약물이나 바이러스에 의해 생긴 간염이 의심되는 경우, 환자나 환자의 보호자가 치료를 거부한 경우, 담당의사가 임상시험의 진행 계속이 곤란하다고 판단한 경우에는 연구를 중지하고 환아를 연구에서 탈락시켰다.

약물의 투여 및 진행

본 연구는 전향적, 이중맹검, 위약대조군 연구로 환아는 연구에 참여하게 되는 순서에 따라 무작위로 두 투여군 즉 UDCA 투여군과 Placebo 투여군으로 나뉘어졌다. UDCA 투여군은 UDCA를, Placebo 투여군은 Placebo를 동량 투여 받았는데, UDCA의 원료약품 및 그 분량, 제형은 1 tablet에 ursodeoxycholic acid 100 mg, 부형제인 옥수수전분 25mg, 붕해제인 가르시메칠셀룰로오스칼슘 37.5 mg, 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스 7.5 mg, 유동화제인 경질무수규산 1.25 mg, 활택제인 스테아린산마그네슘 2.5 mg, 그 외 유당이 함유되어 있다.

투여량은 15 mg/kg/day로 두 번 분할하여 경관으로 정맥영양을 시행하는 모든 기간 동안 투여함을 원칙으로 하였고 1 kg일 경우 15 mg 하루 한 번 투여하였다. 약제는 가루로 하여 물과 함께 현탁액 형태로 투여되었다. 미숙아인 경우 환자의 경과에 따라 괴사성 장염을 유발할 가능성이 있는 경우, 경관영양 혹은 경관투여를 중지하여야 하는 경우는 상기 약제의 투여를 중지하였다. 만일 투약이나 경관영양을 다시 재개하여도 무방할 경우는 상기 약제의 투여를 재개하였다. 또한 연구 기간 중 정기적인 검사와 검진을 통하여 이상 반응을 면밀히 관찰하고, 이상반응이 나타났을 경우는 시험 약의 투여를 즉시 중지하였다. Placebo 투여군 환아에서 간담도계 이상이 나타난 경우에는 기존의 알려진 방법대로 치료적 UDCA의 투여를 시작하였다.

본 연구에 참여하는 모든 환아는 관찰항목 및 검사항목에 따라 관찰 및 검사를 하였다. 검사방법은 일반적인 정맥영양에서 권하는 방법을 따라 전혈액검사(complete blood count),

total protein, albumin, cholesterol, 간기능 검사는 일주일에 한 번 시행함을 원칙으로 하되 필요에 따라 더 자주 시행하였다. Calcium, phosphate 전해질 검사는 초기에는 일주일에 두 번 시행하였으며, 안정이 되면 일주일에 한 번 시행하였다. 그러나 미숙아인 경우 채혈이 용이치 않으므로 환아의 상태에 따라 검사를 시행하였다. 간담도계 합병증은 혈중 Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), total bilirubin, direct bilirubin, Alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (GGT) 중 하나라도 상승한 경우로 하였다.

평가내용

임상적으로 검사되는 항목으로는 백혈구 수(White Blood Cell, WBC), C-Reactive Protein (CRP), Total Protein (TP), Albumin (Alb), Total Bilirubin (TB), Direct Bilirubin (DB), AST, ALT, ALP, Cholesterol, Calcium, Phosphate, GGT가 있으며 이 외에도 총정맥영양과 관련된 사항으로 총정맥영양 적응증, 총정맥영양 기간, 총정맥영양액의 조성(용량, 포도당의 양, 아미노산의 양, 지질의 양), 총정맥영양 투여속도, 지질의 투여속도, 총정맥영양의 열량 등을 조사 기록하였다. 총정맥영양 투여 적응증은 미숙아의 호흡부전 증후군(respiratory distress syndrome)과 위장관계 장애(gastrointestinal disturbance)로 나누어 분석하였다. 이 임상 검사 항목 중 간담도계 합병증과 관련이 있다고 생각되어지는 TB, AST, ALT, ALP를 중심으로 총정맥영양 기간에 따른 두 투여군 간 비교를 하였으며 다른 항목들과의 연관성도 분석하였다. 또한 총정맥영양을 시작한 후 TB, AST, ALT, ALP의 변화 추이를 총정맥영양 기간별로 나타내어 총정맥영양을 시작하기 전을 기준으로 UDCA 투여군과 Placebo 투여군의 변화 경향을 평가하였다.

통계분석

UDCA 투여군과 Placebo 투여군 간의 특성을 비교 분석하기 위하여 t-test, Wilcoxon's rank sum test를 실시하여 평균 값과 표준 편차(mean±SD)로 나타내었으며 경관영양 여부와 단백질 원(source)의 차이, 총정맥영양 적응증의 차이, 남녀 구성 비율은 Fisher's exact test로 분석하였다.

총정맥영양 투여 기간에 따른 두 투여군의 TB, AST, ALT, ALP의 변화와 또한 이 투여 기간에 따른 TB, AST, ALT, ALP와 다른 항목들과의 연관성은 SAS(Statistical Analysis System, Ver 8.2)의 mixed procedure를 이용해서 mixed model에 적합했다.

통계분석 검정 시 p-value <0.05의 값을 통계학적으로 유의한 것으로 평가하였다.

연구결과

연구대상

2000년 5월부터 2002년 5월까지 모집된 연구 참여 총 환아는 17례이었다. 이 중 UDCA 투여군이 9례, Placebo 투여군이 8례이었으며 투여군별로 본 환아의 특성은 Table 1과 같다. 미숙 신생아의 총정맥영양 시작 사유는 모두 호흡부전 증후군(respiratory distress syndrome)이었으며 모든 환아의 총정맥영양 중단 사유를 살펴보면 UDCA 투여군 9례 중 8례는 온전한 경관 영양이 가능하여, 1례는 사망으로 총정맥영양이 중단되었다. Placebo 투여군 중 8례 모두 온전한 경관영양이 가능하여 총정맥영양을 중단하였다.

Placebo 투여군과 UDCA 투여군 간의 특성 중 총정맥영양 시작 당시 체중($p=0.743$)과 출생 체중($p=0.463$)을 비교 분석한 결과 유의한 차이는 없었다. 또한 총정맥영양액 투여 기간을 비교 분석한 결과 Placebo 투여군에서 더 길게 나타났으며 유의한 차이는 없었다($p=0.277$). 호흡부전 증후군(respiratory distress syndrome)으로 총정맥영양액을 투여받은

미숙아는 UDCA 투여군에서 2례, Placebo 투여군에서 4례로 Placebo 투여군에서 더 많았으나 유의한 차이는 없었다($p=0.335$). 총정맥영양 시작 당시 나이의 평균을 비교 분석한 결과 UDCA 투여군에서 더 어린 것으로 나왔으나 유의한 차이는 없었으며($p=0.606$) 재태 기간의 평균도 두 투여군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.232$). 경관영양의 기간과 용량은 각 영아마다 다양했으며 영아의 위장관 기능정도에 따라 달라졌다. 총정맥영양 기간 중 경관영양을 동시에 진행한 영아는 UDCA 투여군에서 5례(55.6%), Placebo 투여군에서 7례(87.5%)로 Placebo 투여군에서 더 많았으나 유의한 차이는 없었다($p=0.294$). 또한 UDCA 투여군에는 남아가 5례, 여아가 4례였고 Placebo 투여군에는 남아가 3례, 여아가 5례였다. 두 투여군 간의 남녀 구성 비율에는 유의한 차이가 없었다($p=0.637$)(Table 2).

Table 1. Baseline characteristics of study population

Patients	Gender	Age/GA(wks)	Weight (kg)	Clinical diagnosis	Duration of TPN (days)
UDCA group					
1	M	6 yr.	18.15	Cyclic vomiting	34
2	F	9 yr.	9.10	Cerebral palsy	15
3	M	63 d.	4.00	Milk allergy diarrhea	8
4	M	4 d./36	2.59	RDS associated with prematurity	6
5	F	4 d./27	0.85	RDS associated with prematurity	4
6	M	1 yr.	6.69	Chronic diarrhea	37
7	F	2 yr.	12.30	Acute pancreatitis	11
8	F	49 d.	3.44	Chronic diarrhea(autoimmune enteropathy)	8
9	M	48 d.	3.10	Nausea and vomiting	16
Placebo group					
1	F	4 mo.	3.80	Chronic diarrhea	61
2	F	3 d./27	0.94	RDS associated with prematurity	6
3	M	1 d./29	1.13	RDS associated with prematurity	17
4	F	2 d./29	0.98	RDS associated with prematurity	40
5	F	5 yr.	15.00	Pancreatitis	6
6	F	14 yr.	39.80	Eating disorder(anorexia nervosa)	31
7	M	10 yr.	10.20	Cerebral palsy	10
8	M	2 d./29	1.26	RDS associated with prematurity	70

GA, Gestational Age; TPN, Total Parenteral Nutrition; RDS, Respiratory Distress Syndrome

Table 2. Comparison of characteristics between UDCA and Placebo groups

Characteristics	UDCA group mean±SD (N=9)	Placebo group mean±SD (N=8)	p value
Weight at the onset of TPN(kg)	6.69±5.59	9.1±13.44	0.743
Birthweight(kg)	3.16±1.07	2.19±1.38	0.463
Duration of TPN(days)	15.44±12.044	30.13±25.02	0.277
RDS associated with prematurity	2(22.2%)	4(50%)	0.335
Age at the onset of TPN(days)	741.44±1167.5	1321.0±1978.8	0.606
Gestational age(wks)	37.75±4.56	33.43±5.86	0.232
Enteral nutrition	5(55.6%)	7(87.5%)	0.294
Boys/Girls	5/4	3/5	0.637

TPN, Total Parenteral Nutrition; RDS, Respiratory Distress Syndrome

임상관찰 및 검사 항목의 분석

Placebo 투여군에서 간기능 검사 항목인 TB ($p=0.009$), AST ($p=0.057$), ALT ($p=0.048$), ALP ($p=0.076$)의 평균 수치가 UDCA 투여군에 비해 더 높게 나타났으며 TB, ALT에 있어서 유의한 차이가 있었다(Table 3-7).

Placebo 투여군과 UDCA 투여군 간의 총정맥영양 조성 중 포도당($p=0.281$), 아미노산($p=0.612$), 지질($p=0.473$)과 전체 칼로리($p=0.100$)를 비교 분석한 결과 유의한 차이가 없었다 (Table 8).

6% Aminosteril Ped(R)를 단백질 원으로 사용한 환자는 Placebo 투여군에서 5례, UDCA 투여군에서 5례였으며 이것은 유의한 차이를 보이지 않았다($p=1.000$).

Placebo 투여군과 UDCA 투여군 간의 총정맥영양 중에 항생제를 투여한 기간과 투여 항생제 종류를 비교 분석한 결과 UDCA 투여군에서 더 길게 나타났으나 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.167$).

UDCA 투여군과 Placebo 투여군의 TB 평균의 총정맥영양

기간에 따른 변화 추이를 살펴보면 20일 정도까지는 변화 추이가 비슷하다가 20일 이후부터는 Placebo 투여군이 UDCA 투여군에 비해 상승적으로 나타나는 것을 알 수 있다(Figure 1).

UDCA 투여군과 Placebo 투여군의 AST 평균의 총정맥영양 기간에 따른 변화 추이를 살펴보면 40일 정도까지는 변화 추이가 비슷하다가 40일 이후부터는 Placebo 투여군이 UDCA 투여군에 비해 상승적으로 나타나는 것을 알 수 있다(Figure 2).

UDCA 투여군과 Placebo 투여군의 ALT 평균의 총정맥영양 기간에 따른 변화 추이를 살펴보면 50일 정도까지는 변화 추이가 비슷하다가 50일 이후부터는 Placebo 투여군이 UDCA 투여군에 비해 상승적으로 나타나는 것을 알 수 있다(Figure 3).

UDCA 투여군과 Placebo 투여군의 ALP 평균의 총정맥영양 기간에 따른 변화 추이를 살펴보면 10일 정도까지는 변화 추이가 비슷하다가 10일 이후부터는 Placebo 투여군이

Table 4. Comparison of TB(mg/dL) between UDCA and Placebo groups

Patients	Baseline*	mean±SD	Range
UDCA group			
1	1.1	0.50±0.283	0.2-1.1
2	0.4	0.27±0.115	0.2-0.4
3	1.7	1.00±0.624	0.5-1.7
4	2	10.62±5.321	2-16.0
5	2.2	3.90±2.404	2.2-5.6
6	0.4	0.33±0.046	0.3-0.4
7	0.9	0.83±0.828	0.2-2.6
8	0.7	0.70±0.001	0.7
9	0.5	0.55±0.071	0.5-0.6
Placebo group			
1	0.2	0.20±0.001	0.2
2	1.7	3.80±1.931	1.7-5.5
3	1.7	6.27±2.559	1.7-8.6
4	8.1	4.66±1.842	2.2-8.1
5	2.3	0.98±0.773	0.4-2.3
6	0.5	0.35±0.129	0.2-0.5
7	0.4	0.30±0.141	0.2-0.4
8	1.4	7.50±4.200	1.4-17.9

*total bilirubin at the onset of TPN

Table 5. Comparison of AST(U/L) between UDCA and Placebo groups

Patients	Baseline*	mean±SD	Range
UDCA group			
1	26	28.17±5.458	22-38
2	28	25.50±6.137	20-33
3	25	21.33±13.868	6-33
4	61	37.67±20.306	24-61
5	31	27.00±5.657	23-31
6	40	45.44±31.141	29-127
7	42	122.79±140.643	29-549
8	54	61.67±9.292	54-72
9	9	48.80±35.245	9-96
Placebo group			
1	56	71.38±27.117	36-126
2	59	38.00±22.068	15-59
3	21	21.20±2.280	19-25
4	24	20.14±8.153	12-36
5	300	315.40±217.978	63-547
6	15	16.50±3.697	14-22
7	20	22.67±2.517	20-25
8	76	55.10±63.490	13-233

*AST at the onset of TPN

Table 3. Comparison of liver function studies between UDCA and Placebo groups

Liver function studies	UDCA group mean±SD (N=9)	Placebo group mean±SD (N=8)	p value
Total bilirubin(mg/dL)	1.74±3.655	3.76±3.980	0.009
AST(U/L)	41.82±27.620	70.46±105.517	0.057
ALT(U/L)	36.67±38.150	70.36±117.325	0.048
ALP(U/L)	238.40±191.080	313.27±215.770	0.076

AST, Aspartate Aminotransferase; ALT, Alanine Aminotransferase; ALP, Alkaline phosphatase

Table 6. Comparison of ALT(U/L) between UDCA and Placebo groups

Patients	Baseline*	mean±SD	Range
UDCA group			
1	19	19.50±6.389	12-33
2	19	27.50±11.818	19-45
3	13	18.33±7.572	13-27
4	7	9.67±2.517	7-12
5	4	4.00±0.001	4
6	32	51.22±62.153	16-212
7	44	171.32±217.92	15-656
8	23	48.00±21.703	23-62
9	18	46.80±29.457	18-86
Placebo group			
1	31	91.88±54.895	18-185
2	8	7.00±1.732	5-8
3	1	3.80±1.789	1-5
4	6	7.43±2.699	5-13
5	358	381.00±152.310	155-540
6	11	18.75±8.057	11-30
7	15	18.33±4.163	15-23
8	10	22.80±25.66	5-85

*ALT at the onset of TPN

Table 7. Comparison of ALP(U/L) between UDCA and Placebo groups

Patients	Baseline*	mean±SD	Range
UDCA group			
1	159	116.91±18.9	97-159
2	173	192.33±47.1	158-246
3	415	301.67±98.6	236-415
4	222	289.67±70.1	222-362
5	221	238.50±24.7	221-256
6	98	99.86±10.9	81-111
7	193	424.69±257.9	180-983
8	103	143.33±49.8	103-199
9	86	220.50±190.2	86-355
Placebo group			
1	193	273.30±39.1	193-318
2	301	446.33±151.9	301-604
3	247	323.00±57.8	247-403
4	170	226.75±60.7	145-317
5	383	271.80±84.3	178-383
6	85	68.75±11.2	60-85
7	93	101.67±11.7	93-115
8	170	537.27±323.0	170-1189

*ALP at the onset of TPN

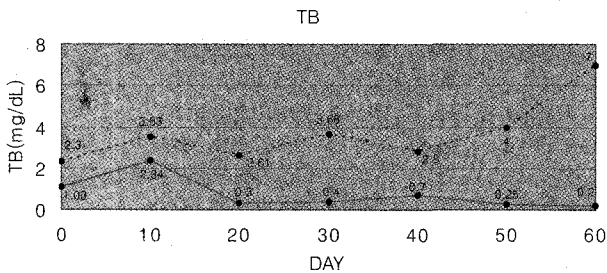


Fig. 1. Changes of Total Bilirubin levels in the UDCA (solid line) and Placebo (dotted line) group.

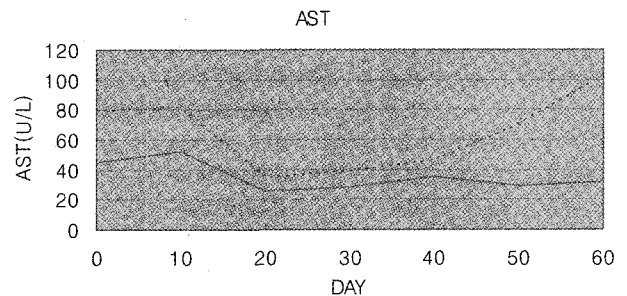


Fig. 2. Changes of Aspartate Aminotransferase levels in the UDCA (solid line) and Placebo (dotted line) group.

UDCA 투여군에 비해 상승적으로 나타나는 것을 알 수 있다(Figure 4).

간기능에 미치는 영향 요인의 평가

간담도계 합병증과 관련이 있다고 생각되어지는 TB, AST, ALT, ALP와 WBC, CRP, TP, Alb, Cholesterol, Calcium, Phosphate, 총정맥영양 적응증, 총정맥영양 기간, 총정맥영양의 조성(용량, 포도당의 양, 아미노산의 양, 지질의 양), 총정

맥영양 투여속도, 지질의 투여속도, 총정맥영양의 열량을 변수로 한 mixed model에 적합하여 시간의 흐름에 따라 유의하게 연관성이 있다고 판단되는 변수만을 남겨 비교 분석하였으며 두 투여군과 TB, AST, ALT, ALP의 연관성도 mixed model에 적합하였다.

1. Total bilirubin (TB)의 상승과 상관성이 있는 요인 TB에 대한 UDCA 투여군과 Placebo 투여군 간의 관련성

Table 8. Comparison of TPN composition between UDCA and Placebo groups

TPN composition	UDCA group mean±SD (N=9)	Placebo group mean±SD (N=8)	p value
Dextrose (g/kg/day)	13.70±3.693	14.58±4.228	0.281
Amino acid (g/kg/day)	2.10±0.818	2.19±0.925	0.612
Lipid (g/kg/day)	1.37±1.035	1.52±0.896	0.473
Calories (kcal/kg/day)	69.95±24.823	78.50±25.591	0.100

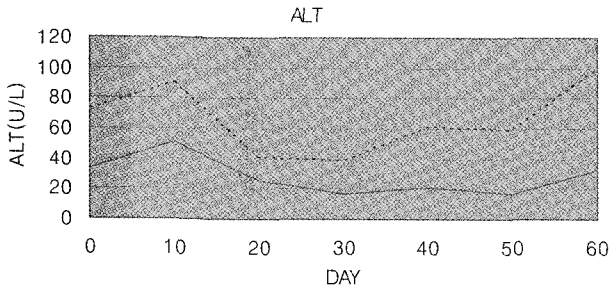


Fig. 3. Changes of Alanine Aminotransferase levels in the UDCA (solid line) and Placebo (dotted line) group.

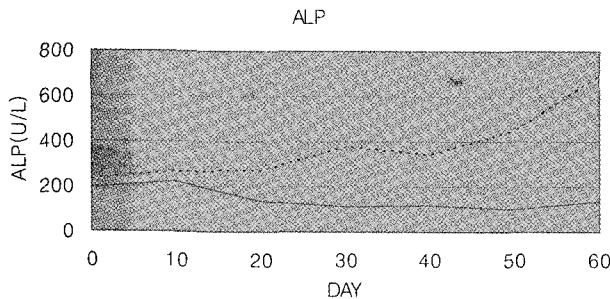


Fig. 4. Changes of Alkaline Phosphatase levels in the UDCA (solid line) and Placebo (dotted line) group.

을 보면 Placebo 투여군이 UDCA 투여군에 비해 TB 상승과 관련이 있었으나 유의하지는 않았다($p=0.075$). 혈중 내 total protein의 농도가 높을수록 TB의 상승과 관련이 있었으며($p=0.001$) 감염의 지표가 되는 CRP의 증가도 TB의 상승과 관련이 있었다($p=0.01$). 총정맥영양 시작 당시 체중이 많이 나갈수록 TB의 상승과 관련이 있었으며($p=0.037$) 총정맥영양 용량(volume)이 클수록 TB 상승과 관련이 있었다($p=0.014$). 두 개의 총정맥영양 투여 적응증 중 위장관계 장애에 비해 미숙아의 호흡부전 증후군으로 인한 총정맥영양 투여가 TB의 상승과 관련이 있었다($p<0.0001$). 총정맥영양 투여 속도가 감소할수록 TB의 상승과 관련이 있었다($p=0.003$)(Table 9).

2. Aspartate Aminotransferase (AST)의 상승과 상관성이

Table 10. Factors contributing to increase of AST level

Effects	Covariance Structure
	Spatial(power)
Girls (reference=Boys)	0.306 ($p=0.007$)
Albumin (g/dL)	0.388 ($p=0.0002$)
Dextrose (g/kg/d)	0.143 ($p=0.001$)
Calcium (mg/dL)	-0.442 ($p=0.0004$)
Phosphate (mg/dL)	-0.131 ($p=0.026$)
TPN Calories (kcal/kg/d)	-0.017 ($p=0.009$)
Placebo group (reference=UDCA group)	-0.108 ($p=0.393$)

TPN, Total Parenteral Nutrition

있는 요인

AST에 대한 UDCA 투여군과 Placebo 투여군 간의 관련성을 보면 UDCA 투여군이 Placebo 투여군에 비해 AST 상승과 관련이 있었으나 유의하지는 않았다($p=0.393$). 총정맥영양의 열량 감소가 AST의 상승과 관련이 있었다($p=0.009$). 혈중 내 phosphate의 농도가 낮을수록 AST의 상승과 관련이 있었으며($p=0.026$) 혈중 내 calcium의 농도가 낮을수록 AST의 상승과 관련이 있었다($p=0.0004$). 총정맥영양의 포도당 농도가 높을수록 AST의 상승과 관련이 있었고($p=0.001$) 혈중 내 알부민의 농도가 높을수록 AST의 상승과 관련이 있었다($p=0.0002$). 남아에 비해 여아가 AST의 상승과 관련이 있었다($p=0.007$)(Table 10).

3. Alanine Aminotransferase (ALT)의 상승과 상관성이 있는 요인

ALT에 대한 UDCA 투여군과 Placebo 투여군 간의 관련성을 보면 Placebo 투여군이 UDCA 투여군에 비해 ALT 상승과 유의한 관련이 있었다($p=0.018$). 혈중 내 calcium의 농도가 낮을수록 ALT의 상승과 관련이 있었다($p=0.029$). 총정맥영양의 포도당 농도가 높을수록 ALT의 상승과 관련이 있었고($p=0.0002$) 총정맥영양 투여 적응증 중 미숙아의 호흡부전 증후군에 비해 위장관계 장애로 인한 총정맥영양 투여가 ALT의 상승과 관련이 있었다($p=0.004$)(Table 11).

4. Alkaline phosphatase (ALP)의 상승과 상관성이 있는

Table 9. Factors contributing to increase of TB level

Effects	Covariance Structure
	Compound Symmetry
RDS a/w prematurity (reference= GI diseases)	1.608 ($p<.0001$)
Volume of TPN (ml/kg/d)	0.007 ($p=0.014$)
Infusion rate of TPN (ml/h)	-0.026 ($p=0.003$)
C-reactive protein (mg/dL)	0.043 ($p=0.01$)
Total protein (g/dL)	0.353 ($p=0.001$)
weight at the onset of TPN (kg)	0.032 ($p=0.037$)
Placebo group (reference=UDCA group)	0.266 ($p=0.075$)

RDS, Respiratory Distress Syndrome; a/w, associated with; GI, Gastrointestinal; TPN, Total Parenteral Nutrition

Table 11. Factors contributing to increase of ALT level

Effects	Covariance Structure
	Compound Symmetry
RDS a/w prematurity (reference= GI diseases)	-0.652 ($p=0.004$)
Dextrose (g/kg/d)	0.074 ($p=0.0002$)
Calcium (mg/dL)	-0.234 ($p=0.029$)
Placebo group (reference=UDCA group)	0.356 ($p=0.018$)

RDS, Respiratory Distress Syndrome; a/w, associated with; GI, Gastrointestinal

Table 12. Factors contributing to increase of ALP level

Effects	Covariance Structure
	Compound Symmetry
RDS a/w prematurity (reference= GI diseases)	0.262 ($p=0.011$)
Duration of TPN (days)	0.005 ($p=0.034$)
Infusion rate of Lipid (ml/h)	-0.049 ($p=0.0001$)
TPN Calories (kcal/kg/d)	0.004 ($p=0.002$)
Placebo group (reference=UDCA group)	0.083 ($p=0.406$)

RDS, Respiratory Distress Syndrome; a/w, associated with; GI, Gastrointestinal; TPN, Total Parenteral Nutrition

요인

ALP에 대한 UDCA 투여군과 Placebo 투여군 간의 관련성을 보면 Placebo 투여군이 UDCA 투여군에 비해 ALP 상승과 관련이 있었으나 유의하지는 않았다($p=0.406$). 총정맥영양 열량이 높을수록 ALP 상승과 관련이 있었고($p=0.002$) 지질의 주입속도가 감소할수록 ALP의 상승과 관련이 있었다($p=0.0001$). 총정맥영양 투여 기간이 증가할수록 ALP 상승과 관련이 있었다($p=0.034$). 총정맥영양 투여 적응증 중 위장관계 장애에 비해 미숙아의 호흡부전 증후군으로 인한 총정맥영양 투여가 ALP의 상승과 관련이 있었다($p=0.011$)(Table 12).

고찰 및 결론

Lindor¹⁹⁾ 등은 1991년에 UDCA가 총정맥영양 투여 동안에 황달 증상을 보이는 환자들의 고빌리루빈 혈증을 개선시킨다는 것을 첫번째로 보고하였는데 이것은 치료약으로 쓰인 것이다. 본 연구는 총정맥영양 시작과 함께 UDCA를 투여하여 총정맥영양으로 발생할 수 있는 간담도계 합병증 예방에 대한 UDCA 효과를 알아보려 하였는데 UDCA는 Placebo 투여군에 비해 소아 총정맥영양 투여 환자의 ALT의 상승을 예방하는데 효과가 있었다.

담즙정체와 간기능 부전에 관여하는 여러 인자 중에는 저산소증, 저혈압, 직접 또는 전이성 간 침윤, 항암제와 같은 약물, 직접 간을 침범하는 기회감염 또는 간염과 같은 염증성 변화 등을 들 수 있다²⁵⁾. 담즙정체를 일으킬 수 있는 물질들에는 halothane 마취제, 암모니아, 정맥 주입 튜브에 포함되어 있을 수 있는 가소제인 DEHP [di(2-ethyl-hexyl) phthalate] 등이 있다. 유의한 담즙정체증을 가진 많은 영아들

은 외과적으로 장을 절단한 환자들로 호기성과 혐기성 세균이 장에서 증식할 수 있으며 세균은 담도를 침범하여 상행성 담도염(ascending cholangitis)을 유발할 수 있다. 세균의 내독성(endotoxin)은 또한 소장에서 쉽게 흡수되어 간내 세균에 독성을 나타낼 수 있다¹¹⁾. 또한 총정맥영양에 의한 담즙정체증 위험인자로 총정맥영양액의 조기 투여(early exposure), 과도한 칼로리, 감염, 음식과 관련된 위장관의 운동 정지상태, 수술 횟수, 항생제를 투여 받은 기간, 지연된 경관영양, 총정맥영양 기간 등이 있다²⁷⁻²⁹⁾. 본 연구에서는 UDCA 투여군과 Placebo 투여군의 총정맥영양 중 항생제를 투여한 기간 평균을 비교 분석하였는데 유의한 차이는 보이지 않았다.

Beale⁶⁾ 등은 출생체중이 2000 g 미만인 62명의 미숙아를 대상으로 담즙정체의 발현 전 총정맥영양의 기간과 재태 기간 또는 미숙아의 출생 체중과의 관련성을 발견하지 못했다. 본 연구에서는 총정맥영양 투여 기간동안 ALP의 상승은 총정맥영양 기간의 증가 그리고 총정맥영양 열량의 상승과 유의한 연관성이 있었다.

장기간의 총정맥영양의 간손상 기전은 정확히 밝혀지지는 않았으나 장기간의 단백질 정맥 투여로 인한 것일 수 있다고 알려준다⁶⁾. Vileisis²⁾ 등에 의하면 43례의 영아를 저용량 단백질(2.3 gm/kg/day) 투여군과 고용량 단백질(3.6 gm/kg/day) 투여군으로 구분 후 담즙정체성 황달의 발생 빈도를 비교한 결과 두 군 간 차이는 없었으나 고용량 단백질 투여군에서 더 빨리 담즙정체성 황달이 나타났으며 유의하게 더 높은 포합 빌리루빈(direct bilirubin) 수치를 나타냈다. 또한 담즙정체성 황달 증상을 보인 군이 그렇지 않은 군에 비해 포도당 투여가 유의하게 더 많았다. 하지만 총정맥영양을 정상적으로 실시한 영아 중 간세포 독성이 단백질 또는 지방

의 정맥내 주입과 관련이 없다는 보고도 있다¹⁶⁾. 본 연구에서는 총정맥영양 투여 기간동안 총정맥영양의 아미노산 양과 TB, AST, ALT, ALP의 유의한 연관성이 나타나지 않았다. 또한 UDCA 투여군과 Placebo 투여군 간에 총정맥영양 투여 기간동안의 포도당, 아미노산, 지질, 총정맥영양 열량을 비교한 결과 유의한 차이가 없었다. 총정맥영양에 있어서 아미노산 공급원이 담즙정체의 원인일 수 있다는 연구 보고¹¹⁾에서는 FreAmine으로 영양공급을 받고 있던 미숙아에게서 담즙정체가 증가했다고 밝혔다. FreAmine에는 최소의 cystine이 포함되어 있고 taurine은 거의 포함되어 있지 않다. Cystine의 결핍은 특정 미숙아에게서 담즙정체의 진행과 관련이 있을 수 있는데 왜냐하면 cystine은 담즙산의 포함과 관련된 taurine의 전구체이고 taurine 부족 시 담즙의 분비 감소를 일으킬 수 있는 비정상 담즙염이 생성될 수 있기 때문이다^{11,28)}. Cystine과 cysteine의 부족은 머리카락의 성장저해, 피부 성장저해, 낮은 알부민 농도, 낮은 glutathione 농도로 나타날 수 있는데 glutathione은 glutamic acid, cysteine, glycine으로 구성된다. 신생아의 경우 새로 합성된 담즙산은 taurine과 잘 포함되는 반면 성인은 glycine과 일반적으로 포함된다²³⁾. 그러므로 신생아에서 성인과 같은 표준 아미노산 용액 사용시 tyrosine, cysteine, branched chain amino acid의 결핍과 methionine, phenylalanine, glycine의 높은 농도로 합병증을 야기할 위험이 있기 때문에 신생아에 투여하는 아미노산 용액은 총단백량 외에 각 아미노산의 구성이 중요하다³¹⁾. 본 연구에서 총정맥영양의 단백질 원(source)으로 쓰인 아미노산 제제는 8.5% Fravasol(R)과 6% Aminosteril Ped(R)였다. 6% Aminosteril Ped(R)의 경우 8.5% Fravasol(R)에 포함되어 있지 않은 aspartic acid와 cysteine이 함유되어 있고 tyrosine의 함량이 8.5% Fravasol(R)에 비해 약 10배 정도 높다. 8.5% Fravasol(R)은 6% Aminosteril Ped(R)에 함유되어 있지 않은 glycine이 다량 함유되어 있다.

혈청 알부민이 낮을수록 총정맥영양 유도성 담즙정체가 증가한다는 보고³⁰⁾가 있으나 본 연구에서는 총정맥영양 투여 기간동안 혈청 알부민의 상승과 AST의 상승이 유의한 연관성이 있었다.

위장관계 호르몬인 gastrin과 cholecystokinin은 담즙분비 효과를 나타내며 경관영양의 부족은 이들 호르몬의 분비를 감소시켜 담도 내 담즙정체를 일으킬 수 있다^{11,28)}. 본 연구에서는 총정맥영양 기간 중 경관영양을 동시에 진행한 영아는 UDCA 투여군에서 5례(53.6%), Placebo 투여군에서 7례(87.5%)로 Placebo 투여군에서 더 많았으나 유의한 차이는 없었다.

한 실험적 연구에서는 고농도의 포도당과 높은 칼로리를 혈청 간효소 상승, 간비대증, 간세포 확대(hepatocyte ballooning)와 관련지었는데 높은 칼로리 주입 시에 glycogen과 수분의 간세포 축적이 과도하게 나타나 세포막 투과성을 변화시켜 세포의 간효소 분비를 가능케 한다는 것이다^{32,33)}.

본 연구에서는 총정맥영양 투여 기간동안 AST와 ALT의 상승은 포도당 농도 증가와 유의하게 연관성이 있었으나 TB, ALP 상승은 포도당 농도 증가와 유의한 연관성이 없었다. 또한 총정맥영양의 열량 감소가 AST의 상승과 관련이 있었고 총정맥영양 열량 증가가 ALP 상승과 관련이 있었으며 총정맥영양 용량(volume)이 클수록 TB 상승과 관련이 있었다.

UDCA의 담즙정체증에 대한 작용기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. UDCA는 Chinese black bear의 건조 웅담의 주요 성분으로 중국약제에서 간질환 치료제로 수세기간 사용되어 왔다²⁴⁾. 1950년대 일본에서 UDCA는 여러 간질환 치료제로 비타민과 결합된 환약(pill) 형태로 사용되었다²⁵⁾. UDCA는 사람의 담즙의 4%까지 구성하고 있으나 간에서 합성되지 않기 때문에 1차 담즙산인 chenodeoxycholic acid의 bacterial epimerization에 의해 대장에서 생성된다. UDCA는 주된 dihydroxy 담즙산인 chenodeoxycholic acid (CDCA)와 deoxycholic acid보다 더 친수성이며 화학명은 3 α , 7 β -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic (C₂₄H₄₀O₄)이다. UDCA는 경구로 투여 시 약 30-60%가 장에서 흡수되는데 총 흡수의 80%가 소장에서, 20% 정도가 대장에서 흡수된다. 흡수되면 간질환이 없을 시 약 50%가 간추출(hepatic extraction)된다. 간에서 UDCA는 glycine, taurine과 포함하여 담즙으로 분비되고 다시 회장 말단에서 능동적으로 재흡수되어 장간순환(enterohepatic circulation)을 한다. 흡수가 안된 것은 대장에서 세균에 의해 7-dehydroxylation을 거쳐 lithocholic acid가 된다. CDCA도 대장에서 7-dehydroxylation을 거쳐 lithocholic acid로 되는데 UDCA보다 더 빠르게 lithocholic acid로 변화된다. 이 lithocholic acid는 재흡수 되어 간에서 황화(sulfation) 포함되어 담즙으로 분비 후 대변으로 배설된다. 인간은 lithocholic acid의 황화 포함이 가능하나 황화 포함이 불가능한 종에서 lithocholic acid는 담즙정체성 간손상을 일으켜 간부전으로 죽음에 이르게 할 수 있다. UDCA는 담즙성 cholesterol을 40-60%까지 감소시키는데 장관에서의 cholesterol 흡수를 감소시키고 담즙산으로의 전환을 증가시켜 UDCA를 8-10 mg/kg/day 투여 시 담즙 내 담즙산이 약 40%까지 증가됨이 보고되었다. 동물실험과 분리된 간 또는 간세포 실험에서 밝혀진 바에 따르면 UDCA 포함체는 cholic acid, CDCA, deoxycholic acid, lithocholic acid를 포함하는 소수성 담즙산 포함체에 의한 간손상과 담즙정체를 예방할 수 있다^{18,24-25)}. UDCA의 활성으로는 친수성 담즙(hydrophilic bile acid pool)의 확장, 최담효과(choleretic effect), 소수성의 내인성 담즙산의 대체로 인한 간세포 보호작용, 항apoptosis 등이 있다. 임상적으로 원발성 간경화(primary biliary cirrhosis)에 UDCA의 사용과 효과는 명확하다고 밝혀져 있으며 일차적 경화성 담도염(primary sclerosing cholangitis), 임신성 간 내 담즙정체증(intrahepatic cholestasis of pregnancy), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 진행성 가족성 간 내 담즙정체증(progressive

familial intrahepatic cholestasis), 간과 관련된 이식 대 숙주 질환(graft versus host disease)의 치료에 있어서도 사용될 수 있으나 좀 더 연구가 필요한 상태다¹⁸⁾. 1차 담즙산인 CDCA와 cholic acid는 성인 담즙산의 60-80%를 차지하며 2차 담즙산인 deoxycholic acid는 cholic acid의 세균성 7-dehydroxylation으로 생성된 것으로 이들 CDCA와 cholic acid, deoxycholic acid 세가지 담즙산은 건강한 성인 담즙산의 90% 이상을 구성한다²³⁾.

총정맥영양액 투여 후 담즙정체증 발생까지의 일 수는 5-83일까지 다양했다는 연구결과가 있었는데⁶⁾ 본 연구는 처음 연구를 시작할 당시 2주 이상 총정맥영양액을 투여한다는 가정 하에 계획되었으나 연구 참여 환자의 모집이 어렵고 개개인의 특성이 다양한 관계로 2주 미만 동안 총정맥영양액을 투여받은 환자도 자료에 포함하였으며 중심 정맥을 이용한 총정맥영양 시작 전 며칠 간의 말초 정맥을 이용한 정맥영양 기간도 자료에 포함시켰다.

정상체중 또는 저체중 환자이면서 정상 혈당 수치와 정상 간기능을 가진 총정맥영양 환자 117명을 대상으로 한 연구³⁴⁾에서 당투여속도 5 mg/kg/min 초과 군과 5 mg/kg/min 이하 군 간의 간기능 이상과 고혈당 정도를 비교 분석한 결과 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서는 총정맥영양 투여 기간 동안 총정맥영양 투여속도와 유의한 연관성을 가진 간기능 검사 항목은 TB였는데 총정맥영양의 투여 속도 감소가 TB의 증가와 유의한 연관성이 있었다.

장기간 총정맥영양을 투여받은 일곱명의 소아환아를 대상으로 한 예비 실험⁷⁾에서 UDCA(30 mg/kg/d)는 생화학적 지표와 담즙정체의 임상적 증상 개선에 효과가 있었다. 이 연구에서는 보통의 UDCA 용량보다 고용량을 사용했으나 별다른 부작용이 없었다. UDCA의 예상되는 부작용으로는 설사 및 복통²⁰⁾ 등이 있으나 본 연구 중에는 UDCA 투여와 관련된 부작용이 관찰되지 않았다. UDCA 투여군에서 1례의 사망 환아가 있었는데 이것은 UDCA 투여로 인한 것이 아니라 환자의 호흡부전 증후군으로 인한 것이었다.

Heubi²¹⁾ 등에 의해 총정맥영양과 관련된 간담도계 합병증 예방에 대한 tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) 연구가 2002년에 발표되었다. 이 연구는 UDCA의 총정맥영양 유도성 담즙정체에 대한 개선효과를 바탕으로 시행되었으나 신생아의 총정맥영양 유도성 담즙정체에 대한 TUDCA 예방효과를 입증하지 못하였다.

장세균의 과성장은 간세포에 독성효과를 가지는 lithocholic acid의 합성과 재흡수를 증가시키며¹⁴⁾ 패혈증(sepsis)은 총정맥영양의 일반적인 합병증으로 총정맥영양 관련 담즙정체의 가능한 위험요인으로 언급되어 왔다⁶⁾. 본 연구에서는 총정맥영양 투여 기간 동안 TB의 상승은 소아에서 감염의 지표로 쓰이는 CRP의 상승과 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다.

총정맥영양은 담즙 내 칼슘 농도 상승과 관련이 있다¹⁵⁾.

담즙 내 미네랄 농도 상승은 총정맥영양액 투여 환자들에서 관찰되는 담석증의 한 요인일 수 있으나 총정맥영양액 투여와 담즙 내 미네랄 사이의 의존성은 아직 연구된 바 없으며 본 연구에서는 calcium의 혈중 농도 감소가 AST, ALT의 상승과 유의한 연관성이 있었다.

ALT의 상승은 특이적으로 간세포의 손상과 관련이 있을 수 있는데⁶⁾ 본 연구에서는 TB, AST, ALT, ALP 중 총정맥영양 기간 동안 UDCA 투여군과 Placebo 투여군 간에 유의한 차이를 보인 것은 ALT뿐이었다.

지금까지 총정맥영양 유도성 간담도계 합병증에 대한 UDCA의 치료적 효과를 입증한 연구들은 있었으나 예방 효과를 연구한 보고는 없었다. 이런 점에서 본 연구에 의의를 둘 수 있겠다. 또한 간기능 검사 수치의 변화성을 총정맥영양 기간에 따라 비교 분석함으로써 총정맥영양 투여 기간에 따른 간기능의 변화와 그에 대한 UDCA 효과를 연구할 수 있었다. 하지만 명확한 예방효과를 제시하지 못하였는데, 다음과 같은 문제점들이 그 원인으로 생각되어진다. 먼저 연구 참여 환자의 수가 17례로 적은 점이다. 환자의 투여군 배정이 연구 참여 순서에 따라 1번이 UDCA 투여군에 배정받았으면 2번은 Placebo 투여군으로 배정되는 방식이었고 소아 환아와 신생아 환아 모두를 피험자로 배정하여서 Placebo 투여군의 경우 신생아가 전체 피험자 수의 50%를 차지하는 등의 불균형 문제도 있었다. 또한 모집된 환자의 수가 적기 때문에 UDCA 투여군과 Placebo 투여군 간의 상태와 진단에 따라 결과가 쉽게 달라질 수 있다. 담즙정체증 초기에 상승하는 포함 빌리루빈(direct bilirubin)과 담즙정체증 특이 효소인 GGT의 변화를 분석하지 못하였다. 이것은 대부분의 환자들의 UDCA 또는 Placebo 투여 전 또는 투여 직후 포함 빌리루빈과 GGT 검사가 이루어지지 않았기 때문이다. Duerksen²⁶⁾ 등은 새로 태어난 새끼 돼지의 총정맥영양 3주 후에 발현한 담즙정체증을 개선하였는데 이것은 정맥 내 UDCA 투여를 최초로 연구한 것이었다. 하지만 현재 UDCA는 임상적으로 경관 투여만 가능하다.¹⁸⁾ 총정맥영양은 경관 투여가 거의 불가능한 환자를 대상으로 하는 것이나 UDCA의 사용 가능한 제제가 경관투여 제제 뿐이므로 경관 약물 투여가 불가능한 많은 신생아와 총정맥영양액 투여 환아에게 적용하기 어려운 점이 있었다. 경구 섭취의 부족은 담즙 분비를 촉진하는 호르몬인 gastrin과 cholecystokinin 등의 분비를 감소시켜 담관의 담즙정체가 일어날 수 있다고 알려져 있다²⁸⁾. 본 연구에서 경관투여 여부에 대한 조사가 이루어진 했으나 관련 변수로 변환하여 mixed model에 적합하지는 못하였다.

결론적으로 총정맥영양을 투여하는 소아에서 발생할 수 있는 합병증인 담즙정체증에 대하여 UDCA를 예방요법으로 투여한 결과 명확한 예방효과를 제시하지는 못하였으나 예방적 투여가 바람직하다고 보이며 UDCA 투여로 인한 부작용은 없었다.

감사의 말씀

본 임상연구는 대웅제약 임상연구비 지원으로 삼성서울병원에서 이루어졌음을 밝히며 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA* 1968; 203: 860-864
2. Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr* 1980; 96: 893-897
3. Bernstein J, Chang C-H, Brough AJ et al. Conjugated hyperbilirubinemia in infancy associated with parenteral alimentation. *J Pediatr* 1977; 90: 361-7
4. Dahms BB, Halpin TC. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis in early infancy. *Gastroenterology* 1981; 81: 136-44
5. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition[letter]. *J Pediatr* 1971; 78: 180-181
6. Beale EF, Nelson RM, Bucciarella RL et al. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 6: 342-7
7. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology* 1996; 111: 716-719
8. Rodgers BM, Hollenbeck JI, Donnelly WH et al. Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation. *Am J Surg* 1976; 131: 149-55
9. Kibort PM, Ulich TR, Berquist WE et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis in children on long-term total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1982; 82: 1099
10. Benjamin DR. Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. A clinico-pathologic study. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 276-83
11. Brown MR, Putnam TC. Cholestasis associated with central intravenous nutrition in infants. *NY State J Med* 1978; 78: 27-30
12. Vileisis RA, Sorensen K, Gonzalez-Crussi F et al. Liver malignancy after parenteral nutrition. *J Pediatr* 1982; 100: 88-90
13. Cohen C, Olsen MM. Pediatric total parenteral nutrition on liver histopathology. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 152-156
14. Postuma R, Trevenen CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1979; 63: 110-115
15. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastrointest Nutr* 1986; 5: 9-22
16. Pereira GR, Sherman MS, DiGiacomo J et al. Hyperalimentation-induced cholestasis: Increased incidence and severity of premature infants. *Am J Dis Child* 1981; 135: 842-845
17. Dosi PC, Raut AJ, Bhaktharai P et al. Perinatal factors underlying neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 471-474
18. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatology* 2001; 35: 134-146
19. Lindor KD, Burnes J. Ursodeoxycholic acid for the treatment of home parenteral nutrition-associated cholestasis. A case report. *Gastroenterology* 1991;101:250-253
20. Beau P, Labat-Labourdette J, Ingrand P, Beauchant M. Is ursodeoxycholic acid an effective therapy for total parenteral nutrition-related liver disease? *J Hepatol* 1994 Feb; 20(2): 240-244
21. Heubi JE, Wiechmann DA, Creutzinger V et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatr* 2002 Aug; 141(2): 237-242
22. Ursodiol. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 117, 2003.
23. Hofmann AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 376-390
24. Beuers u, Boyer JL, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanism of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998 Dec; 28(6): 1449-1453
25. George R, Stevens A, Berkenbosch JW et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis and hyperbilirubinemia in pediatric intensive care unit patients. *Southern Medical Journal* 2002 Nov; 95(11): 1276-1279
26. Duerksen DR, Van Aerde JE, Gramlich L et al. Intravenous ursodeoxycholic acid reduces cholestasis in parenterally fed newborn piglets. *Gastroenterology* 1996; 111: 1111-1117
27. Kubota A, Yonekura T, Hoki M et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1049-1051
28. Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Current Opinion in Pediatrics* 1997; 9: 270-275

29. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *J Parent Ent Nutr* 1989; 13: 586-589
30. Nanji AA, Anderson FH. Relationship between serum albumin and parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parent Ent Nutr* 1984; 8: 438-439
31. 박원순. 총정맥내 영양법. 대한신생아학회 춘계 학술대회 1995: 41-50
32. Hirai Y, Sanada Y, Fujiwara T et al. High calorie infusion-induced hepatic impairments in infants. *J Parent Ent Nutr* 1979 May-Jun; 3(3): 146-150
33. Mashima Y. Effect of calorie overload on puppy livers during parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* 1979 May-Jun; 3(3): 139-145
34. 김현아. TPN 환자에서 당투여속도에 따른 혈당과 간효소 변화에 관한 연구. 임상약학 전공 석사학위 논문. 숙명여자대학교 임상약학대학원. 2000