

# 신생아 담즙정체성 간 질환에서 담도 폐쇄증 감별을 위한 DISIDA 스캔의 진단적 한계성과 유용성

경북대학교 의과대학 소아과학교실, 외과학교실\*

김정미 · 최병호 · 장유철 · 오기원 · 조민현 · 이경희 · 박진영\* · 김행미

## Diagnostic limitation and usefulness of <sup>99m</sup>Tc-DISIDA hepatobiliary scanning on neonatal cholestasis

Jung Mi Kim, M.D., Byung-Ho Choe, M.D., You Cheol Jang, M.D., Ki Won Oh, M.D.  
Min Hyun Cho, M.D., Kyung Hee Lee, M.D.  
Jin-Young Park, M.D.\* and Heng Mi Kim, M.D.

Departments of Pediatrics and Surgery\*, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

**Purpose :** To assess the usefulness of <sup>99m</sup>Tc-DISIDA scanning in the early evaluation of neonatal cholestasis and to verify the diagnostic value of this test in the differential diagnosis of biliary atresia.

**Methods :** DISIDA scannings were performed and analyzed in 87 children(58 males and 29 females; age, 18-139 days, mean, 59.1 days) with neonatal cholestasis. Five groups according to the final diagnosis and the results of DISIDA scanning were analyzed by scatter plots using the parameters of age and the level of liver function tests(direct bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT). The diagnostic sensitivity, specificity and accuracy of DISIDA scanning in the diagnosis of biliary atresia were compared between a higher bilirubin group and a lower bilirubin group(direct bilirubin level >5 mg/dL vs. <5 mg/dL) decided by the pattern of scatter plots.

**Results :** DISIDA scannings in the diagnosis of biliary atresia were analyzed by high sensitivity(100 percent, 16/16) but lower specificity(70.4 percent, 50/71) and accuracy(75.9 percent, 66/87). False positivity(29.6 percent, 21/71) was higher in patients with a higher direct bilirubin level(42.5 percent for >5 mg/dL vs. 9.7 percent for <5 mg/dL, P<0.01). The age and the level of liver function tests(AST, ALT, ALP, GGT) analyzed by scatter plots revealed neither diagnostic value in predicting final diagnosis nor estimated the accuracy rate of DISIDA scanning in the evaluation of neonatal cholestasis.

**Conclusion :** We suggest that DISIDA scannings should not be routinely used in evaluating neonatal cholestasis with elevated direct bilirubin level(>5 mg/dL), especially if it delays early diagnosis and surgical intervention. (Korean J Pediatr 2006;49:737-744)

**Key Words :** Choleatasis, Biliary atresia, Hepatitis, <sup>99m</sup>Tc-DISIDA, Diagnosis, Neonates

### 서 론

신생아기 및 영아기의 담즙정체는 생후 2주 이후의 지속되는 직접 고빌리루빈혈증을 말한다<sup>1)</sup>. 그 중 담도 폐쇄증은 담도 폐쇄가 출생 후 진행하게 되는 담관병증(cholangiopathy)이므로 조

기 수술을 위한 조기 진단이 예후에 매우 중요하다<sup>2)</sup>.

여러 영상 진단법과 간 생검 등으로도 담도 폐쇄증을 배제할 수 없을 때는 확진을 위해 시험적 개복술 및 수술 중 간조직 검사와 담관조영술을 해야 하는 경우도 있다.

불필요한 시험적 개복술을 피하기 위해서는 보다 정확하고 비침습적인 진단 수기가 요구된다. Manolaki 등<sup>3)</sup>은 빌리루빈, gamma-glutamyl transpeptidase(GGT), GGT/aspartate transaminase(AST) 비가 담도 폐쇄증에서 더 높은 경향을 보인다고 보고한 바가 있으나 일반적으로 대변의 색깔이나 각각의 간기능 혈액검사에 의해서는 담도 폐쇄증과 신생아 간염 증후군 사이의

접수 : 2006년 2월 1일, 승인 : 2006년 5월 15일  
책임저자 : 최병호, 경북대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Byung-Ho Choe, M.D.  
Tel : 053)420-5704 Fax : 053)425-6683  
E-mail : bhchoi@knu.ac.kr

감별이 어려운 것으로 알려져 있다<sup>4,5)</sup>.

그러나 나이와 간기능 검사 개개의 분포 양상을 바탕으로 담도 폐쇄증의 가능성이 낮은 경우를 예측할 수 있다면 침습적인 검사를 보류하고 DISIDA 스캔(technetium 99m-labeled diisopropyl iminodiacetic acid hepatobiliary scintigraphy) 등의 비침습적 검사를 먼저 시행해 볼 의미가 있을 것이다.

현재 비침습적인 진단법으로 간 초음파, DISIDA 스캔, 자기공명 담관조영술(magnetic resonance cholangiography) 등이 사용되고 있다. 그 중 DISIDA 스캔은 담도 폐쇄증을 진단하는데 있어 민감도는 높으나 특이도가 매우 낮다고 알려져 있다<sup>6,7)</sup>. 장관 내 조영제 배출이 확인될 경우에는 담도 폐쇄증이 아님을 확인할 수 있으므로 감별 진단을 할 시간이 비교적 충분한 경우에는 시도할 가치가 있지만, 장관 내에 조영제 배출이 24시간 후 보이지 않는 경우에도 담도 폐쇄증을 확인할 수 없다는 점이 문제이며 담즙정체가 심하여 무담즙변에 가까울수록 장관 내 조영제 배출이 보이지 않게 되므로 감별 진단에 도움이 되지 않는 검사이다<sup>8)</sup>. 장관 내 조영제 배출이 확인되지 않는 경우 위양성률이 낮은 경우라면 곧바로 개복술 등의 침습적인 검사를 통한 확인과 수술로 진행할 수 있을 것이나 위양성률이 높은 경우라면 위험성이 있는 침습적인 검사를 바로 시행하기도 어려울 뿐만 아니라 예약을 잡고 phenobarbital 복용을 시키면서 기다려서 실시한 DISIDA 스캔 검사로 인해 진단이 더욱 늦추어 질 수 있다는 점이 문제이다.

현재까지 신생아 담즙정체성 간질환에서 담즙정체의 정도와 DISIDA 스캔의 위양성률 간의 관계에 대해 연구된 바가 거의 없다. 이에 저자들은 간기능 검사 중의 여러 항목의 분포 양상에 있어서 담도 폐쇄증과 신생아 간염 증후군 사이에 진단적 치우침이 있는지 먼저 확인하고, DISIDA 스캔의 시행 가치가 있는 임상 및 진단 검사의학적 기준을 찾아보고, 담도 폐쇄증의 감별진단에서의 DISIDA 스캔의 진단적 한계성과 유용성을 알아보기 위해 이 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 환자군

1996년 4월부터 2005년 12월까지 경북대학교병원 소아과에 신생아 또는 영아기 담즙정체증으로 내원한 환자 중 담도 폐쇄증과 감별이 필요하였던 총 87명의 영아(남아 58명, 여아 29명)를 대상으로 담즙정체증의 감별진단을 위해 DISIDA 스캔을 시행하였다. 대상 환자의 나이는 평균 59.1일(생후 18-139일)이었다. 이 영아들은 출생 후 지속되는 황달과 옅은 빛깔의 대변 색에 대한 심층적인 조사를 위해서 개인의원이나 병원에서 진원되거나 혹은 본원의 신생아실에서 의뢰된 환자들로서 지속적 직접 고빌리루빈혈증으로 인해 임상적으로 담도 폐쇄증이 배제되지 않았던 경우였다. 지속적 직접 고빌리루빈혈증은 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL(34  $\mu$ mol/L) 이상이거나 증가된 총 빌리루빈

중 직접 빌리루빈이 20% 이상인 경우로 정의하였다.

### 2. 연구 방법

총 87명의 환자에서 <sup>99m</sup>Tc-DISIDA를 이용한 방사핵종 간담도 스캔을 감마카메라 스캐너(Prism 2000; Picker Marconi, Cleveland, OH)로 시행하였다. DISIDA 스캔을 위해 각 환자들은 검사 전 2-5일 동안 phenobarbital(5 mg/kg/day)을 경구 복용하였으며 검사 전 3시간 동안 금식하였다. 스캔은 <sup>99m</sup>Tc-DISIDA를 0.25 mCi/kg(9.25 MBq/kg) 용량으로 정맥주입 후 시행하였다. 주입 후 1, 5, 15, 30분과 1, 2, 4시간 후에 복부의 전면 신티그램이 시행되었다. 6시간째 장관 내의 방사능(radioactivity)이 보이지 않은 경우에는 24시간째 지연영상을 시행하였다.

환자의 최종 진단은 여러 진단 영상 또는 간 생검을 통해 할 수 있었으며 임상적 추적관찰을 통해 호전되는 경우에는 담도 폐쇄증을 배제하였다. 영상관독 또는 간 생검에서 담도 폐쇄증이 의심되는 경우에는 개복술과 간문-장연결술을 시행하여 담도 폐쇄증을 확인할 수 있었다. 영상결과 및 간 생검에서 담도 폐쇄증이 의심되지 않은 환자들은 황달이 소실될 때까지 2-5개월의 임상적 추적 관찰기 동안 증세와 검사실 소견의 호전을 근거로 담도 폐쇄증이 아님을 확인할 수 있었다.

### 3. 산점도 분석

환자들을 담도 폐쇄증군(n=16), 비담도 폐쇄증군(n=71; 신생아 간염 증후군 48명, 총정맥영양 관련 담즙정체증 23명 포함)으로 후향적으로 분류하였다. 비담도 폐쇄증군은 DISIDA 스캔에서 소장 내 방사능이 보였던 군과 보이지 않았던 군으로 나누었다. 환자의 최종 진단과 DISIDA 스캔 결과에 따라 5개 군(담도 폐쇄증군, 신생아 간염 증후군-DISIDA 양성군, 신생아 간염 증후군-DISIDA 위양성군, 총정맥영양 관련 담즙정체증-DISIDA 양성군, 총정맥영양 관련 담즙정체증-DISIDA 위양성군)으로 분류한 다음 5개 환자군의 분포가 각각의 간기능 항목에서 일정 양상으로 치우침을 보이는 경향이 있는지 알아보았다. 즉 각 환자의 나이, 직접 빌리루빈, AST, ALT, ALP, GGT간의 상관관계에 따른 질병과 DISIDA 스캔의 위양성 분포 양상을 산점도를 통해 비교 분석하였다.

### 4. DISIDA 스캔의 진단을 분석

각각의 간기능 항목에서 DISIDA 스캔의 민감도와 특이도가 가장 높은 경계점을 보여주는 간기능 항목을 선정한 다음 경계점을 기준으로 환자를 다시 분류하여 담도 폐쇄증에 대한 DISIDA 스캔의 진단적 민감도, 특이도, 정확도를 비교 분석하였다.

### 5. 통계 분석

연속형 변수에 대해서는 평균±표준편차를 구하고 독립 2표본 t-test로 평균 차이를 분석하였으며, 범주형 변수는 백분율을 표기하고 chi-square test를 이용하여 독립성 검정을 하였다. 또한

육안으로 변수 사이에 분포를 알아보기 위하여 산점도로 나타내었으며, 로지스틱 회귀분석을 통하여 직접 빌리루빈, ALT, ALP, GGT를 이용하여 담도 폐쇄증군과 비담도 폐쇄증군 분류의 민감도와 특이도를 구하였다.

모든 자료 분석은 SAS ver. 8.1을 이용하였으며 모든 검정의 유의수준은  $P < 0.05$ 로 설정하였다.

**결 과**

**1. DISIDA 스캔 전 각 질환군의 간기능 검사 비교**

담즙정체증 환자 87명을 대상으로 DISIDA 스캔 직전에 실시한 검사에서 평균 alanine-aminotransferase(ALT)는  $149 \pm 148$  U/L, AST는  $174 \pm 147$  U/L, 총 빌리루빈은  $8.0 \pm 3.6$  mg/dL, 직접 빌리루빈은  $6.0 \pm 2.7$  mg/dL, alkaline phosphatase(ALP)는  $1,289 \pm 779$  U/L, GGT는  $186 \pm 135$  U/L였다(Table 1). 총빌리루빈, 직접 빌리루빈, AST, GGT의 평균치는 담도 폐쇄증 환자군에서 신생아 간염 증후군에 비하여 의미 있게 높았다(Table 1).

**Table 1.** Demographic Data, Pre-DISIDA Scan Liver Function Test of Infants with Cholestasis

	Total patient	BA	Non-BA	P-value
Number(M/F)	87(58/29)	16(6/10)	71(52/19)	
Mean age(days)	59.1	61.9±31.3	58.5±18.1	0.68
(range)	(18-139)	(24-139)	(18-100)	
LFT				
Total bilirubin (mg/dL)	$8.0 \pm 3.6$	$10.5 \pm 3.7$	$7.8 \pm 3.4$	0.005
Direct bilirubin (mg/dL)	$6.0 \pm 2.7$	$7.3 \pm 2.6$	$5.5 \pm 2.7$	0.015
AST(U/L)	$174 \pm 147$	$247 \pm 177.5$	$158 \pm 135.4$	0.028
ALT(U/L)	$149 \pm 148$	$186 \pm 143.0$	$140 \pm 148.6$	0.263
ALP(U/L)	$1,289 \pm 779$	$1,624 \pm 828.2$	$1,213 \pm 762.5$	0.059
GGT(U/L)	$186 \pm 135$	$316 \pm 198.6$	$159 \pm 116.7$	0.000
GGT/AST	$1.8 \pm 2.1$	$2.29 \pm 2.64$	$1.70 \pm 1.92$	0.352
GGT/ALT	$2.9 \pm 3.8$	$4.15 \pm 5.3$	$2.66 \pm 3.4$	0.202

Abbreviations : LFT, liver function test; BA, biliary atresia; Non-BA, non biliary atresia; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyl transferase

**Table 2.** The Diagnostic Sensitivity, Specificity and Accuracy of  $^{99m}Tc$ -DISIDA Scan in Differentiating Biliary Atresia from Neonatal Cholestasis

DISIDA scan	Final Dx						
	BA	Non-BA	Total	Sensitivity	Specificity	False positivity	Accuracy
No excretion	16	21	37				
Excretion	0	50	50	100%(16/16)	70.4%(50/71)	29.6%(21/71)	75.9%(66/87)
Total	16	71	87				

Abbreviations : Dx, diagnosis; BA, biliary atresia; Non-BA, non biliary atresia

**2. 담도 폐쇄증에 대한 DISIDA 스캔의 진단율**

DISIDA 스캔 결과와 환자의 최종 진단을 비교한 결과를 통해 담도 폐쇄증에 대한 DISIDA 스캔의 진단적 민감도, 특이도, 정확도를 구하였다. DISIDA 스캔은 87명에서 시행되었는데 담도 폐쇄증 환아는 16명 모두에서 소장 내 방사능이 나타나지 않았다. 담도 폐쇄증이 아니었던 71명 중에서는 21명(29.6%)에서 소장 내 방사능이 보이지 않아 높은 위양성 결과를 보였다(Table 2). 이 군에 속한 환아는 총정맥영양 관련 담즙정체증이 11명, 신생아 간염 증후군이 10명(폐혈증, triple H 증후군 각각 1명 포함) 있었다(Table 3). Alagille 증후군 환아는 담도 폐쇄증이 동반된 환아 1례 외에는 영아 초기에 방만한 경우가 없었다. 담도 폐쇄증에 대한 DISIDA 스캔의 진단 민감도와 특이도는 각각 100%(16/16)와 70.4%(50/71)였으며 정확도는 75.9%(66/87)였다(Table 2). 총정맥영양 관련 담즙정체증도 심한 경우 담도 폐쇄증을 배제할 수는 없으나 병력을 통해 별도로 구분할 수 있으므로 이들 환아 23명을 제외한 후 DISIDA 스캔의 진단율을 구하였다. 총정맥영양 관련 담즙정체증을 제외한 후 신생아 간염 증후군 환아와 비교한 담도 폐쇄증 환아에서의 DISIDA 스캔 민감도, 특이도, 정확도는 각각 100%(16/16), 79.2%(38/48), 84.4%(54/64)로 제외하지 않았을 때 보다 다소 나은 결과를 보여주었지만 여전히 높은 위양성률(20.8%)을 보였다.

**3. 나이와 간기능 검사간의 산점도 상관관계에 따른 DISIDA 스캔의 진단율 분석**

총 87명의 환아들을 대상으로 담도 폐쇄증군 16명, 비담도 폐쇄증군 71명(신생아 간염 증후군 48명, 총정맥영양 관련 담즙정체증군 23명)으로 나누어, DISIDA 스캔에서 소장 내 방사능 배출 유무를 기준으로 나이와 간기능 검사 수치간의 상관관계를 산점도를 통해 육안으로 분포를 비교 분석한 결과 담도 폐쇄증군과 비담도 폐쇄증군의 상당수 자료가 겹쳐 있었다(Fig. 1A-1F). 나이와 ALP, GGT는 DISIDA 스캔의 진단율과 관련성을 찾을 수 없었다(Fig. 1A, 1D-1F). 그러나 직접 빌리루빈의 경우에는 5 mg/dL 이상일 때 DISIDA 스캔의 위양성 분포가 42.5%로 5 mg/dL 미만인 경우(9.7%)보다 많았으며(17/40 vs. 3/31), 동시에 ALP가 1000 U/L 이상인 경우에는 진단적으로 유용하지 않았다(Fig. 1D). 또한 직접 빌리루빈이 5.0 mg/dL 이상이면서 동시에 AST와 ALT도 300 U/L 미만인 경우에 DISIDA 스캔

**Table 3.** The Results of <sup>99m</sup>Tc-DISIDA Scan in Neonatal Hepatitis Syndrome according to the Level of Direct Bilirubin

DISIDA scan	Final Dx			
	Non-BA(DB* < 5/DB ≥ 5)			
	NH	TPN	Others <sup>†</sup>	Total
No excretion	10(2/8)	11(1/10)	3(1/2)	25(4/21)
Excretion	29(18/11)	12(5/7)	6(4/2)	46(27/19)
Total	39(20/19)	23(6/17)	9(5/4)	71(31/40)

\*DB < 5 = Direct bilirubin < 5 mg/dL

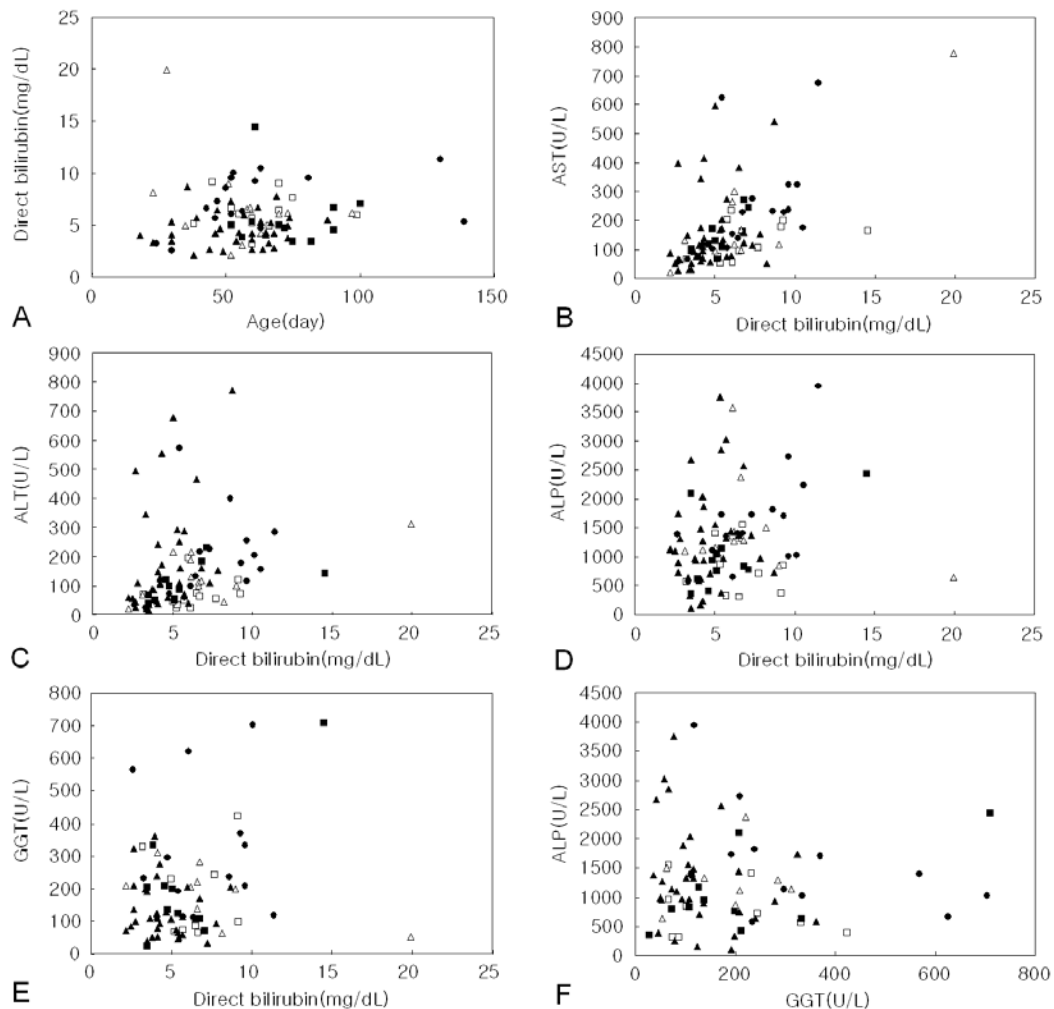
<sup>†</sup>Others include sepsis, asphyxia, urinary tract infection, triple H syndrome, CMV infection and histiocytosis

Abbreviations: Dx, diagnosis; BA, biliary atresia; Non-BA, non biliary atresia; NH, neonatal hepatitis; TPN, total parenteral nutrition-associated cholestasis

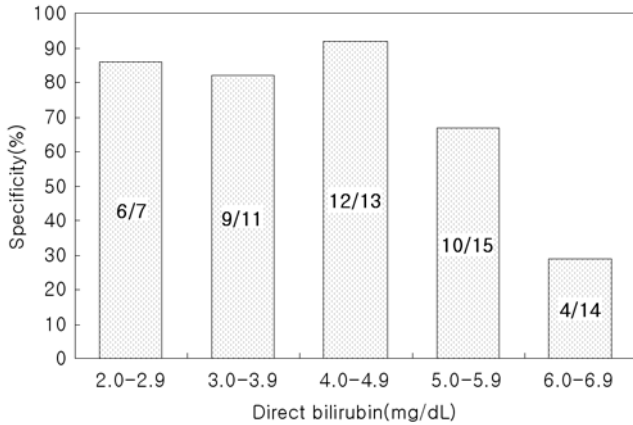
의 위양성 분포가 36.4%, 36.2%로 그렇지 않은 경우(11.6%, 10%)보다 많았다(16/44, 14/47 vs. 5/43, 4/40)(Fig. 1B, 1C). 종합적으로 보았을 때는 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 미만인 경우에는 ALP가 2,000 U/L 이상으로 높은 경우라도 DISIDA 스캔 위양성이 보이지 않았다(Fig. 1D). 또한 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 미만인 경우에는 ALP가 500 U/L 미만이거나 GGT가 100 U/L 미만인 영역에서는 DISIDA 위양성 결과는 없었다(Fig. 1D, 1E).

#### 4. 직접 빌리루빈 수치 차이에 따른 DISIDA 스캔의 특이도 변화

직접 빌리루빈 수치를 2.0-2.9, 3.0-3.9, 4.0-4.9, 5.0-5.9, 6.0-6.9 mg/dL로 세분하여 DISIDA 스캔의 특이도를 구한 결과 각



**Fig. 1.** Scatter plots of parameters (age, direct bilirubin, AST, ALT, ALP, and GGT) according to the results of DISIDA scan. □: TPN-associated cholestasis (n=12)-No excretion (False positive result of DISIDA), ■: TPN-associated cholestasis (n=11)-Excretion, △: Neonatal hepatitis and others (n=13)-No excretion (False positive result of DISIDA), ▲: Neonatal hepatitis and others (n=35)-Excretion, ●: Biliary atresia (n=16)-No excretion. Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyl transferase. (A) age vs. direct bilirubin, (B) direct bilirubin vs. AST, (C) direct bilirubin vs. ALT, (D) direct bilirubin vs. ALP, (E) direct bilirubin vs. GGT, (F) ALP vs. GGT.



**Fig. 2.** The diagnostic specificity of <sup>99m</sup>Tc-DISIDA scans in differentiating biliary atresia from neonatal cholestasis according to the level of direct bilirubin.

**Table 4.** Demographic Data, Pre-DISIDA Scan Liver Function Test and Final Diagnosis of Infants According to the Bilirubin Level

	Total patients	Direct bilirubin		P-value
		<5 mg/dL	≥5 mg/dL	
Number(M/F)	87(58/29)	34(22/12)	53(36/17)	
Mean age(days)	59.1	54.0	62.4	0.07
(range)	(18-139)	(18-75)	(23-139)	
LFT				
Total bilirubin (mg/dL)	8.0±3.6	6.2±2.8	9.7±3.4	
Direct bilirubin (mg/dL)	6.0±2.7	3.6±0.7	7.3±2.6	
AST(U/L)	174±147	113±95	214±161	0.002
ALT(U/L)	149±148	107±125	176±156	0.03
ALP(U/L)	1,289±779	1,004±589	1,471±855	0.006
GGT(U/L)	186±135	186±119	187±147	0.98
Final diagnosis				
BA	16	3	13	
Non-BA	71	31	40	

Abbreviations : LFT, liver function test; BA, biliary atresia; Non-BA, non biliary atresia; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyl transferase

**Table 5.** The Diagnostic Sensitivity, Specificity and Accuracy of <sup>99m</sup>Tc-DISIDA Scan in Differentiating Biliary Atresia from Neonatal Cholestasis according to the Level of Direct Bilirubin(A, B)

DISIDA scan	Final Dx			Sensitivity	Specificity	False positivity	Accuracy
	BA	Non-BA	Total				
Direct bilirubin <5 mg/dL							
No excretion	3	3	6				
Excretion	0	28	28	100%(3/3)	90.3%*(28/31)	9.7%*(3/31)	91.2%†(31/34)
Total	3	31	34				
Direct bilirubin ≥5 mg/dL							
No excretion	13	17	30				
Excretion	0	23	23	100%(13/13)	57.5%*(23/40)	42.5%*(17/40)	67.9%†(36/53)
Total	13	40	53				

Abbreviations : Dx, diagnosis; BA, biliary atresia; Non-BA, non biliary atresia  
\*P-value=0.001, †P-value=0.005(×<sup>2</sup> test)

각 86%, 82%, 92%, 67%, 29%로 나타나 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 이상일 때 특이도는 급격히 감소함을 보여주었다(Fig. 2).

**5. 직접 빌리루빈 5 mg/dL를 기준으로 한 DISIDA 스캔의 위양성률 비교**

산점도에서 나타난 특성에 의거하여 간기능 항목을 선정하였으며, DISIDA 스캔의 민감도가 거의 100%이므로 특이도가 가장 차이가 나는 직접 빌리루빈 수치 5 mg/dL를 기준으로, 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 이상인 군과 5 mg/dL 미만인 군으로 환자군을 나누어 DISIDA 스캔 검사의 특이도를 비교하였다(Table 4, 5). 두 군 중 직접 빌리루빈이 높은 군에서 AST, ALT, ALP도 통계적으로 유의하게 높았다(Table 4). 직접 빌리루빈 수치가 5 mg/dL 이상으로 높을수록 DISIDA 스캔에서 위양성률(소장 내의 방사능이 보이지 않더라도 담도 폐쇄증이 아닌 경우)이 높았다(Table 5). 직접 빌리루빈 수치 5 mg/dL 미만인 경우 위양성률이 9.7%(3/31)였으나 5 mg/dL 이상인 경우에는 위양성률이 42.5%(17/40)에 달하였다(Table 5, P=0.001).

**6. 간기능 검사 산점도에 따른 각 질환군의 예측 가능성**

산점도를 이용한 분포에는 담도 폐쇄증군과 비담도 폐쇄증군의 상당수 자료가 섞여 있으며 또한 나이 및 간기능 검사 수치를 이용하여 담도 폐쇄증군과 비담도 폐쇄증군을 분류할 수 있는 로지스틱 모형을 세웠을 때도 민감도가 76.9%, 특이도가 80.6%로 나이와 간기능 검사 수치를 진단 기준으로 삼기는 미흡하였다(Fig. 1A-1F, Table 6). 담도 폐쇄증은 ALT가 600 U/L 이상인 경우 또는 직접 빌리루빈이 13 mg/dL 이상인 경우는 없었으며(Fig. 1C), 또한 ALP가 500 U/L 미만이거나 GGT가 100 U/L 미만인 경우는 담도 폐쇄증이 발견되지 않았다(Fig. 1F). AST 또는 ALT가 300 U/L 이상인 경우에는 총정맥영양 관련 담즙정체증은 산점도 상 관찰되지 않았다(Fig. 1B, 1C).

또 총정맥영양 관련 담즙정체증군을 제외한 산점도를 살펴본더라도 담도 폐쇄증군과 신생아 간염 증후군 사이에는 특별히

**Table 6.** The Result of Logistic Regression Analysis by Stepwise Method

	Parameter	Estimate	Standard error	Wald Chi-square	P-value
Using All data	Intercept	-22.5797	7.0947	10.1290	0.0015
	Log(ALP)	1.5	0.7042	4.5372	0.0332
	Log(GGT)	1.9901	0.6433	9.5718	0.0020
sensitivity=76.9%, specificity=80.6%, when cut off point=0.2					
Except TPN-group	Intercept	-17.0750	4.8839	12.2233	0.0005
	Age	0.0391	0.0185	4.4384	0.0351
	Log(GGT)	2.6117	0.8171	10.2160	0.0014
	sensitivity=76.9%, specificity=72.1%, when cut off point=0.2				

Dependent variable : biliary atresia vs. non-biliary atresia

Independent variable : Age, Log(ALT), Log(direct bilirubin), Log(ALP), Log(GGT)

간기능 수치의 변화에 따른 진단의 치우침이나 분포상 특이 사항이 없었으며 로지스틱 회귀분석에서도 민감도가 76.9%, 특이도가 72.1%였다(Table 6).

## 고 찰

담즙정체의 원인은 다양하나 원인에 따라 담도 폐쇄증과 같이 담즙의 흐름을 기계적으로 막는 폐쇄성과 신생아 간염 등에서와 같이 간에서 담즙의 생성, 분비, 배출의 기능적 장애에 의해 발생하는 간세포성 담즙정체로 분류된다<sup>1)</sup>.

담도 폐쇄증은 신생아의 진행성 폐쇄성 담관병증(progressive obliterative cholangiopathy)이다. 출생 전 또는 주산기 동안 담도의 손상으로 인하여 간의 담도의 완전 폐쇄가 초래되고 간내 담도까지 손상이 지속되어 경화를 일으키는 것으로 보인다. 담즙이 흘러 내려가지 않음에 따라 담즙정체가 악화되어 간 섬유화, 간경변이 발생하게 되고 2년 내에 간부전에 빠지게 된다<sup>9)</sup>. 그러나 이러한 담도 폐쇄증의 자연경과는 병을 조기에 발견한 후 수술 경험이 풍부한 소아외과 의사에게 간문-장연결술(hepatoportocenterostomy)을 받으면 호전될 수 있다.

조기 진단과 간문-장연결술에도 불구하고 담도 폐쇄증은 여전히 소아에서 간이식을 하는 가장 주된 질환이다. 조기 감별진단을 하지 않고 기다리다 보면 신생아 간염 등과 같이 수술이 필요 없는 질환의 자연 회복은 기대할 수 있으나 담도 폐쇄증과 같이 즉각적인 수술을 필요로 하는 질환의 경우에는 적절한 시기(늦어도 12주)를 놓칠 수도 있다.

담도 폐쇄증의 확진은 시험적 개복술 혹은 수술 중 담관조영술을 통하여 섬유화된 간의 담도를 확인하는 것이지만 불필요한 시험적 개복술을 피하기 위해서 더 정확하고 비침습적인 진단 수단이 시도되어 왔다. 그러나 예후 및 담도 폐쇄증 치료를 결정하는데 있어 조기 진단이 중요함에도 불구하고 아직까지 신생아 간염과 담도 폐쇄증을 100% 감별할 수 있는 비침습적인 단일 검사법이 없다<sup>10)</sup>.

보편적 진단 수단인 초음파<sup>4, 11)</sup>, DISIDA 스캔<sup>6, 7, 12, 13)</sup>과 자기공명 담관조영술<sup>7, 14-16)</sup> 등을 포함하는 여러 영상 진단법을 함께 사용함으로써 담도 폐쇄증을 조기에 정확하면서도 덜 침습적으

로 진단할 수 있으며 침습적 시술인 간 생검<sup>6, 17, 18)</sup>과 기타 조영술<sup>19, 20)</sup> 및 시험적 개복술의 필요성을 감소시켜왔다. 개별 병원에 따라서는 초음파의 triangular cord sign이나 자기공명 담관조영술, 간 생검 등으로 담도 폐쇄증을 조기에 거의 대부분 감별할 수도 있으나 아직 많은 병원에서는 감별 진단에 어려움을 겪고 있는 것이 사실이며 이로 인해 담도 폐쇄증의 진단이 늦어지기도 한다. 그러므로 간기능 검사의 분포를 보고 침습적 시술의 조기 적용을 결정하는데 도움을 줄 수 있다면 많은 환자에서 불필요한 개복술을 줄일 수 있을 것으로 생각하였다.

일반적으로 담도 폐쇄증과 신생아 간염 증후군 사이의 감별을 위해 대변의 색깔이나 혈액의 간기능 검사에 의존하는 것은 어려운 것으로 알려져 있으나<sup>4, 5)</sup>, 빌리루빈, GGT, GGT/AST 등의 평균값은 담도 폐쇄증에서 더 높은 경향을 보인다고 보고된 바도 있다<sup>3)</sup>. 그러나 신생아 간염 증후군 환자의 47%가 담도 폐쇄증 환자의 빌리루빈치 범위에 들었고 71%는 담도 폐쇄증의 GGT치 범위, 80%가 GGT/AST치 범위에 들어 각각의 간기능 검사에 의한 감별진단은 어려웠다<sup>3)</sup>. Vajaradul 등에 의하면 신생아 간염 증후군과 담도 폐쇄증 환자 사이에 총빌리루빈, 직접 빌리루빈, AST, ALP는 차이를 보이지 않는다고 하였으나 단지 담도 폐쇄증 환자군에서 GGT는 신생아 간염 증후군에 비하여 의미 있게 높았다고 하였다<sup>21)</sup>. 본 연구의 결과에서는 총빌리루빈, 직접 빌리루빈, AST, GGT의 평균치는 담도 폐쇄증 환자군에서 신생아 간염 증후군에 비하여 의미 있게 높았으나 GGT/AST비는 차이를 보이지 않았다. 이상의 연구에서 GGT는 공통적으로 담도 폐쇄증군에서 증가되어 있다고 보고되었으나 대상 환자 분포의 차이에 따른 서로 상이한 간기능 검사결과와 차이를 보여주었다. 또한 두 군 모두 간기능 검사치의 범위가 넓어서 서로 겹치는 부분이 많았기에 단순히 환자의 간기능 검사 수치의 증가, 감소만을 가지고는 두 군간의 감별이 불가능하였다. 간기능 검사 수치간의 상관관계를 이용한 산점도를 통해 담도 폐쇄증군과 신생아 간염 증후군의 분포를 종합적으로 살펴보았을 때 특별히 간기능 수치를 보고 최종진단을 예측하는데 특정한 경향을 찾을 수 없었다. 두 군간의 감별을 위한 로지스틱 회귀 분석에서도 민감도 76.9%, 특이도 80.6%(총정맥 영양 관련군 제외시 72.1%)로 나이와 간기능 검사 수치를 감별 진단 기

준으로 삼기는 어려웠다.

특히 AST 또는 ALT가 400 U/L 이상인 경우에는 담도 폐쇄증군과 신생아 간염 증후군 사이의 구분이 어려웠는데 예외적으로 ALT가 600 U/L 이상인 경우 또는 직접 빌리루빈이 13 mg/dL 이상인 경우는 담도 폐쇄증이 드물었고 ALP가 500 U/L 미만이거나 GGT가 100 U/L 미만인 경우는 담도 폐쇄증이 발견되지 않았다는 점이 특이하였다. 즉 ALT와 직접 빌리루빈이 담즙정체성 간질환의 평균 범위를 훨씬 벗어나게 높아서 간세포성 담즙 정체가 심한 경우로 보여지는 경우와 담도 폐쇄에 예민하게 반응하는 ALP와 GGT가 정상 범위에 있는 경우에는 담도 폐쇄증의 가능성이 낮음을 추정할 수 있다. 총정맥영양 관련 담즙정체증은 AST 또는 ALT가 300 U/L 이상인 경우에 발견되지 않았던 점도 감별에 참고할 수 있을 것으로 생각한다. 즉 총정맥영양 관련 담즙정체증은 간세포성 담즙정체이지만 신생아 간염이나 패혈증에 비하여 간세포 파괴가 적다고 생각할 수 있다. 그러나 본 연구에서의 질환 별 분포는 연구의 환자 수가 제한되어 있으므로 절대적인 기준이 될 수는 없을 것으로 본다.

본 연구에서 담도 폐쇄증에 대한 DISIDA 스캔의 진단 민감도와 특이도는 각각 100%와 70.4%로 나타나 기존의 국내외 연구와 비슷한 결과를 보여주었다. 간세포에서 DISIDA의 배출은 심한 염증이 있을 때 좀 더 지연되므로 신생아 간염이나 TPN 관련 담즙정체가 심하여 무담즙변에 가까울수록 장관내 조영제 배출이 보이지 않게 되어 위양성률이 높아진다<sup>8)</sup>. 그뿐 아니라 예약을 해야 하고 phenobarbital(5 mg/kg/day×5 days) 투여 등으로 인해 검사가 지연되는 것도 문제이다. 또한 미숙아에서 장기간 총 정맥 영양을 실시한 경우 담즙찌꺼기(biliary sludge)가 담도를 막을 수 있으며 이런 경우 DISIDA 스캔에서 위양성으로 보일 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.

산점도 분석에서 나이, ALT, ALP, GGT 등은 DISIDA 스캔의 진단율에 영향을 미치지 않았다. 그러나 본 연구의 산점도에 환자의 간기능 검사 수치와 나이를 대입해보면 분포 양상에 있어서 담도 폐쇄증과 신생아 간염 증후군 사이에 어느 쪽으로 더 진단적 치우침이 있는지는 확인할 수 있으며 DISIDA 스캔의 위양성(흰 점으로 표시)의 분포도 확인할 수 있다는 것이 일차적인 환자 접근 시에 도움이 될 것으로 기대한다.

직접 빌리루빈 수치가 비교적 낮으면서 대변색이 지속적으로 황색 또는 녹색을 보인다면 담도 폐쇄증일 가능성은 거의 배제된다<sup>22)</sup>. 반면에 간세포성 담즙정체에서는 직접 빌리루빈 수치가 높을수록 DISIDA의 배출에 장애를 줄 것이므로, DISIDA 스캔에서 장관 내 방사능이 나타나지 않더라도 담도 폐쇄증으로 진단할 수는 없을 것이다. 분석 결과 직접 빌리루빈 수치가 5 mg/dL 이상으로 높을수록 DISIDA 스캔의 위양성률이 의미 있게 높았다. 즉 담도 폐쇄증 감별을 위한 DISIDA 스캔은 신생아 담즙정체성 간질환에서 직접 빌리루빈이 5.0 mg/dL 이상일 경우, 특히 동시에 ALP가 1,000 U/L 이상인 경우로 담즙정체가 심한 경우에는 진단적으로 유용하지 않음을 알 수 있었다. 또한 직접

빌리루빈이 5.0 mg/dL 이상이면서 동시에 AST와 ALT도 300 U/L 미만인 경우에 DISIDA 스캔의 위양성 분포가 많았다는 점도 참고할 수 있으나 이는 대부분 환자들이 AST와 ALT 300 U/L 미만에 분포하여 있었기 때문으로 생각한다.

반면에 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 미만인 경우에는 ALP가 500 U/L 미만인 경우, 또 GGT가 100 U/L 미만인 영역에서는 DISIDA 위양성 결과는 없었다는 점은 특기할 만하였고, 담즙정체가 비교적 경미한 편에 속하는 경우에 해당하므로 DISIDA 스캔을 시도할 적응증이 될 것으로 생각한다. 그러나 본 연구의 환자 수가 제한되어 있으므로 위양성이 없었던 범위도 절대적인 기준이 될 수는 없을 것으로 본다.

저자들은 이상의 결과를 바탕으로 시기적으로 생후 8주경 병원을 방문하는 비교적 이른 시기의 신생아 담즙정체증 환아에 있어서 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 미만인 경우에는 DISIDA 스캔이 유효하므로 고려할 수 있을 것으로 생각한다. 특히 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 미만인 동시에 ALP와 GGT가 정상 범위인 경우, 또는 ALP가 2,000 U/L 이상인 경우나 ALT가 400 U/L 이상인 영역에서는 DISIDA 스캔의 위양성이 적을 것으로 보이므로 간 생검이나 개복술 등의 침습적인 검사를 서두는 것보다 간초음파와 DISIDA 스캔을 먼저 시행해 보는 것도 불필요한 침습적 검사를 줄일 수 있으며 비용적인 측면에서도 가치가 있으리라 생각한다. 물론 그 외의 경우(직접 빌리루빈이 5 mg/dL 이상인 경우 포함)에는 진단적으로 유용하지 않으며 진단 지연에 따른 위험 부담이 높으므로 DISIDA 스캔을 예약하여 기다리는 것보다는 여러 다른 진단법을 신속히 시행하여 담도 폐쇄증을 감별하여야 마땅할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목적 :** 담도 폐쇄증의 생존율을 높이기 위해서는 조기 진단 및 치료가 필수적이다. 빠른 감별 진단이 중요함에도 불구하고 DISIDA 스캔은 담도 폐쇄증을 진단하는데 있어 민감도(100%)는 높으나 특이도가 낮아 진단 가치가 낮다. 그러나 감별 진단을 할 시간이 비교적 충분한 경우에는 시도할 수 있는 검사이므로 DISIDA 스캔의 시행 가치가 있는 임상적 기준을 찾아보고자 한다.

**방법 :** 1996년 4월부터 2005년 12월까지 경북대학교병원 소아과에 신생아 또는 영아기 담즙정체증으로 내원한 환자 중 담도 폐쇄증과 감별이 필요하였던 총 87명의 영아(남아 58명, 여아 29명)를 대상으로 DISIDA 스캔을 시행하였다. 대상 환자의 나이는 평균 59.1일(생후 18-139일)이었다. 환아들을 후향적으로 담도 폐쇄증 환자 군, 비담도 폐쇄증군(신생아 간염 증후군, 총정맥영양 관련 담즙정체증 포함)으로 분류하였다. 비담도 폐쇄증군은 DISIDA 스캔에서 소장 내 방사능이 보이는 군과 보이지 않는 군으로 나누었다. 환자의 최종 진단과 DISIDA 스캔 결과에 따라 5개 군으로 분류한 다음 각 환자의 나이, 직접 빌리루

빈, AST, ALT, ALP, GGT 간의 상관 관계를 산점도를 통해 비교 분석하였다. 분석한 그림을 바탕으로 환자를 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 이상인 군과 5 mg/dL 미만인 군으로 나누어 담도 폐쇄증에 대한 DISIDA 스캔의 진단적 민감도, 특이도, 정확도를 비교 분석하였다.

**결 과 :** DISIDA 스캔을 시행한 87명 중 담도 폐쇄증 환아는 16명 모두에서 소장 내 방사능이 나타나지 않았다. 담도 폐쇄증이 아니었던 71명 중에서는 25명(35%)에서 소장 내 방사능이 보이지 않아 높은 위양성 결과를 보였다. 담도 폐쇄증에 대한 DISIDA 스캔의 진단 민감도와 특이도는 각각 100%(16/16)와 70.4%(50/71)였으며 정확도는 75.9%(66/87)였다. 총 87명의 환아들을 5개 군으로 분류한 후 산점도를 통해 비교 분석한 결과 나이, AST, ALT, ALP, GGT 등은 최종 진단을 예측하는데 도움을 주지 못하였으며 DISIDA 스캔의 진단율에도 영향을 주지 않았다. 직접 빌리루빈 수치 5 mg/dL 미만인 경우 위양성률은 9.7%(5/31)였으나 5 mg/dL 이상인 경우의 위양성률은 42.5%(17/40)에 달하였다.

**결 론 :** 신생아 담즙정체성 간질환에서 담도 폐쇄증 감별을 위한 DISIDA 스캔은 직접 빌리루빈이 5 mg/dL 이상일 경우 진단적으로 유용하지 않으므로 가능한 다른 진단법을 신속히 시행하여 담도 폐쇄증을 진단하는 것이 바람직할 것으로 생각한다.

## References

- Choe BH, Bezerra JA, Balistreri WF. Transplantation for cholestatic liver disease in the pediatric patient. In: RW Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. Transplantation of the Liver. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:303-21.
- Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35 Suppl 1:S17-23.
- Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, Barrett JJ, Portmann B, Howard ER. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. Arch Dis Child 1983;58:591-4.
- Burton EM, Babcock DS, Heubi JE, Gelfand MJ. Neonatal jaundice: clinical and ultrasonographic findings. South Med J 1990;83:294-302.
- Poley JR, Burdelski M. Diagnostic value of laboratory and scintigraphic investigations in young infants with cholestatic jaundice(author's transl). Leber Magen Darm 1979;9: 55-9.
- Kim W, Park W, Choi S and Kim S. Comparison of Tc-99m DISIDA hepatobiliary scintigraphy and percutaneous needle biopsy in the diagnosis of biliary atresia from intrahepatic cholestasis. J Korean Assoc Pediatr Surg 1997;3: 6-14.
- Kim J, Kim M, Yoon C, Lee J, Kim S, Han S, et al. Usefulness of MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: Comparison with 99mTc DISIDA scan. J Korean Radiol Soc 2003;49:337-44.
- Mussa GC, Silvestro L, Barberis L, Operti B and Mussa F. Neonatal hepatic cholestasis with particular regard for the use of radioisotopes in its diagnosis. Minerva Pediatr 1991; 43:357-70.
- Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. Hepatology 1996;23:1682-92.
- Choe BH. Pathogenesis and management of neonatal cholestasis. Korean J Pediatr 2004;47:s725-40.
- Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK and Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. J Pediatr Surg 1997;32:1555-9.
- Lin WY, Lin CC, Changlai SP, Shen YY, Wang SJ. Comparison technetium of Tc-99m disofenin cholescintigraphy with ultrasonography in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. Pediatr Surg Int 1997;12:30-3.
- Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. J Nucl Med 1997;38:1279-82.
- Guibaud L, Lachaud A, Touraine R, Guibal AL, Pelizzari M, Basset T, et al. MR cholangiography in neonates and infants: feasibility and preliminary applications. AJR Am J Roentgenol 1998;170:27-31.
- Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. Radiology 2002;222:687-91.
- Ryeom HK, Choe BH, Kim JY, Kwon S, Ko CW, Kim HM, et al. Biliary atresia: feasibility of mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography for evaluation. Radiology 2005;235:250-8.
- Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, Fleming S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986;5:30-4.
- Azar G, Beneck D, Lane B, Markowitz J, Daum F, Kahn E. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:212-5.
- Ohnuma N, Takahashi T, Tanabe M, Yoshida H, Iwai J. The role of ERCP in biliary atresia. Gastrointest Endosc 1997;45:365-70.
- Hay SA, Soliman HE, Sherif HM, Abdelrahman AH, Kabesh AA, Hamza AF. Neonatal jaundice: the role of laparoscopy. J Pediatr Surg 2000;35:1706-9.
- Vajaradul C, Vanprapar N, Chuenmeechow T, Ongajyooth S. Use of serum gamma glutamyl transpeptidase to differentiate between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. J Med Assoc Thai 1989;72:395-9.
- A-Kader HH, Balistreri WF. Cholestasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1314-9.