

## 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증에서 혈청 담즙산의 진단적 의의

충남대학교 의과대학 소아과학교실

박경수 · 신명석 · 장미영

### The diagnostic significance of serum bile acid on total parenteral nutrition induced cholestasis in premature infants

Kyoung Soo Park, M.D., Myung Seok Shin, M.D. and Mea Young Chang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

**Purpose :** The purpose of this study is to find out the diagnostic significance of serum bile acid on total parenteral nutrition induced cholestasis in premature infants.

**Methods :** Infants without cholestasis were classified into postnatal days and each change of serum bile acid was measured and analyzed. Also, the serum direct bilirubin, serum bile acid,  $\gamma$ -glutamic acid transferase, and alkaline phosphatase of premature infants with total parenteral nutrition induced cholestasis were measured for comparison and analysis of their correlation.

**Results :** Changes of serum bile acid analysis after birth showed no significant difference between boys and girls, between premature infants and term infants without cholestasis. Serum bile acid levels are constant after two weeks after birth in neonates without cholestasis. In premature infants with total parenteral nutrition induced cholestasis, the increase of serum direct bilirubin over 2 mg/dL was  $34.9 \pm 18.3$  days after birth, and the increase of serum bile acid was  $28.1 \pm 18.3$  days. Its increase was about 1 week faster than serum direct bilirubin, however, there was no statistical significance ( $P=0.114$ ). Comparing analysis of serum bile acid,  $\gamma$ -glutamic acid transferase, and alkaline phosphatase, serum bile acid showed the highest correlation to serum direct bilirubin ( $r=0.487$ ,  $P=0.000$ ).

**Conclusion :** Serum bile acid is an important parameter of total parenteral nutrition induced cholestasis in premature infants and will be useful for early diagnosis and treatment. (Korean J Pediatr 2006;49:851-856)

**Key Words :** Serum bile acid, Premature, Total parenteral nutrition, Cholestasis

### 서 론

담즙정체증은 혈청 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상이거나 혈청 총빌리루빈에 대한 혈청 직접 빌리루빈의 비가 0.2 이상인 경우로 정의되는데<sup>1,2)</sup>, 신생아 담즙정체증의 주원인 중 하나는 총정맥영양으로 생각되고 있으며 2주 이상 총정맥영양을 시행한 미숙아나 저출생체중아에서 자주 발생하고<sup>3)</sup>, 장기간 총정맥영양

을 사용한 경우에는 40-60% 정도에서 간기능 장애가 오는 것으로 보고되어 있다<sup>1,4)</sup>. 미숙아에서 장기간 정맥영양 시행으로 인한 담즙정체증이 생기는 원인은 총정맥영양을 비교적 빨리 시작하고, 장간순환이 미성숙하기 때문이며 담즙 정체가 일어나면 담즙의 보유능력이 저하되고, 해로운 담즙이 간 손상을 일으켜 심한 경우 사망까지 이를 수 있고<sup>5,6)</sup>, 감염, 저산소증, 피사성 장염 등의 소화기계 질환이 쉽게 동반되어 총정맥영양의 기간이 길어지고 이에 따른 담즙정체의 악화가 올 수 있다<sup>2)</sup>.

담즙은 담즙산, 콜레스테롤, 인지질, 전해질, 단백질, 직접 빌리루빈 등으로 구성되어 있으며 주요 구성 성분은 담즙산이다. 담즙 흐름의 결정적인 인자는 담즙산의 장간순환과 간세포에서 담즙산의 분비이다. 담즙 흐름의 저하 시 직접 빌리루빈의 분비 장애가 오며, 혈청 직접 빌리루빈과 혈청 담즙산이 증가하게 된

본 논문은 2005년 제55차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

접수 : 2006년 4월 3일, 승인 : 2006년 5월 12일

책임저자 : 장미영, 충남대학교병원 소아과

Correspondence : Mea Young Chang, M.D.

Tel : 042)220-7253 Fax : 042)255-3158

E-mail : mychang@cnuh.co.kr

다<sup>1,7)</sup>. 신생아의 간은 담즙산 저장의 저하와 담즙산의 흡수와 분비의 미성숙으로 인하여 담즙 흐름이 저하되어 있고, 장간순환이 감소되어 담즙정체증이 오기 쉽다<sup>1)</sup>. 연장아나 성인에서 혈청 담즙산은 급만성 간염, 담즙정체증, 간경화, 길버트 증후군 등에서 올라갈 수 있는 지표로서 사용되고 있으나, 아직 신생아에서 혈청 담즙산의 진단적 의의는 보고되어 있지 않다.

본 연구는 정상 신생아의 신생아기 담즙산의 변화와 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증에서 혈청 담즙산의 진단적 의의를 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법

2004년 1월부터 2005년 7월까지 충남대학교병원 신생아 집중치료실에 입원하였던 신생아를 대상으로 하였으며 폐혈증, 심한 용혈성 질환, 간의담도폐쇄증, 총 담관낭, 갈락토스혈증, 타이로신혈증, 해부학적 소화기계 이상이 있는 신생아와 특소플라스마, 풍진, 선천 매독, 간염, 거대세포바이러스, 헤르페스 감염 등의 선천성 감염이 있는 신생아 등 직접 고빌리루빈혈증을 일으킬 수 있는 다른 질환이 동반되었던 경우를 제외하였다.

총정맥영양은 저출생체중아 및 극소저출생체중아 등에서 경구 영양이 늦어질 것으로 예상되는 경우와 생체징후, 산소포화도가 불안정한 경우에 시행하였으며, 총정맥영양을 받았던 미숙아 중에서 입원기간 중 한 번 이상 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상 상승한 경우를 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증으로 정의하였다.

모든 신생아는 입원 시 보호자로부터 채혈에 관한 동의를 받았으며, 음식을 하고 있는 신생아들은 일정시간에 혈액 채취를 하였고 수유 중인 신생아들은 출생 당시를 제외하고는 수유 1시간 전에 혈액 채취를 하는 것을 원칙으로 하였다.

담즙정체증이 없었던 신생아들을 선별하여 생후 1일, 2일, 3일, 4-5일, 6-7일, 8-14일, 15-21일, 22-28일 및 29-60일에 각각 혈청 담즙산을 측정하였으며, 총정맥영양에 의한 담즙정체증으로 진단되었던 미숙아들에서 혈청 직접 빌리루빈, 혈청 담즙산, 감마글루탐산전이효소, 알칼리인산분해효소를 측정하였다.

통계는 SPSS version 11.5(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 각 군과의 비교는 unpaired T test를 이용하였고, 담즙정체증으로 진단되었던 미숙아들에서 혈청 직접 빌리루빈, 혈청 담즙산, 감마글루탐산전이효소, 알칼리인산분해효소 간의 상관관계는 Pearson Correlation을 이용하였다. 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고, 통계적 유의성은 P값이 0.05 미만일 때로 정의하였다.

### 결 과

#### 1. 정상 신생아의 신생아기 혈청 담즙산의 변화

담즙정체증이 없었던 신생아는 292명으로 남아 156명(53.4%),

여아 136명(46.6%)이었고, 만삭아 199명(68.2%), 미숙아 93명(31.8%)이었다.

담즙정체증이 없는 신생아에서 생후 1일, 2일, 3일, 4-5일, 6-7일, 8-14일, 15-21일, 22-28일 및 29일-60일에 측정된 혈청 담즙산의 농도는 각각 15.03±7.43 μmol/L, 13.67±8.31 μmol/L, 13.36±8.26 μmol/L, 14.18±9.09 μmol/L, 18.52±16.61 μmol/L, 22.91±17.37 μmol/L, 25.43±16.56 μmol/L, 22.81±17.06 μmol/L, 24.33±18.63 μmol/L으로 혈청 담즙산의 농도는 생후 1주일 이내에는 비교적 일정한 값을 유지하다가 1-2주 사이에 점차 상승하여 생후 2주 이후에는 다시 일정하게 유지되는 경향을 보였다(Fig. 1).

담즙정체증이 없는 신생아에서 생후 혈청 담즙산의 농도 변화를 성별에 따라 비교해 보았을 때 남녀 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 또한 만삭아와 미숙아로 나누어 비교해 보았을 때 각각의 시기에 만삭아에 비해 미숙아에서 혈청 담즙산의 농도가 높은 경향을 보였으나 생후 4, 5일째에만 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이(P=0.012)가 있었고 그 외에는 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

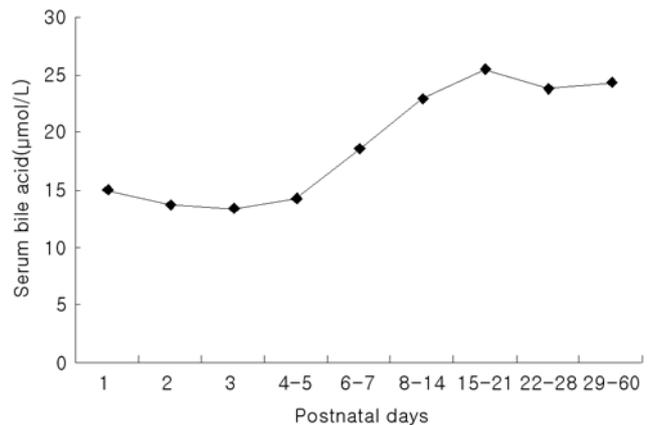


Fig. 1. Serum bile acid levels of neonate without cholestasis on the postnatal period.

Table 1. Serum Bile Acid Levels according to Sex on the Postnatal Period

Postnatal day	Male (μmol/L)	Female (μmol/L)	P value
1	14.74±8.97(n=17)	15.28±5.97(n=19)	0.831
2	14.98±11.07(n=17)	12.78±5.86(n=25)	0.406
3	12.31±8.20(n=12)	14.75±8.62(n=9)	0.517
4-5	15.17±9.45(n=33)	13.22±8.44(n=39)	0.359
6-7	18.46±17.74(n=24)	17.19±14.02(n=37)	0.757
8-14	20.62±14.67(n=69)	23.43±16.47(n=60)	0.308
15-	23.67±16.94(n=75)	22.45±14.34(n=70)	0.641

**2. 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증에서 혈청 담즙산의 변화**

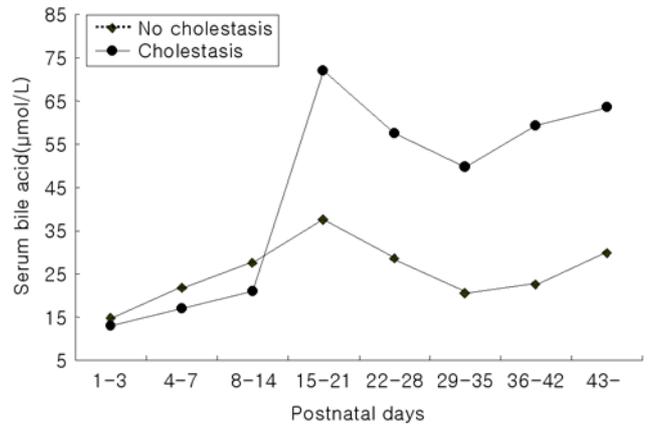
총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증이 있었던 미숙아는 34명으로 남아 13명(38.2%), 여아 21명(61.8%)이었고, 재태연령은  $30^{+2} \pm 2^{+3}$ 주였고, 출생체중은  $1,381.1 \pm 403.6$  g이었다.

담즙정체증이 없었던 미숙아와 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증이 있었던 미숙아의 혈청 담즙산 농도를 생후 1-3일, 4-7일, 8-14일, 15-21일, 22-28일, 29-35일, 36-42일 및 43일 이후로 나누어서 비교해 보았을 때, 생후 15일 이후부터 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증이 있었던 미숙아에서 담즙정체증이 없었던 미숙아에 비해 혈청 담즙산 농도가 통계적으로 유의하게 높았다(Table 3, Fig. 2).

담즙정체증이 없었던 미숙아에서 생후 7일 이후의 혈청 담즙산 농도는  $24.58 \pm 16.20$   $\mu\text{mol/L}$ 이었고 95% 신뢰구간의 상한값은  $40.78$   $\mu\text{mol/L}$ 이었다. 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증이 있었던 미숙아에서 혈청 담즙산 농도가  $40.78$   $\mu\text{mol/L}$ 이 넘는 시기는  $28.1 \pm 18.3$ 일이었으며, 혈청 직접 빌리루빈이  $2.0$  mg/dL 이상으로 상승된 시기는  $34.9 \pm 18.3$ 일로 혈청 담즙산 농도의 상승이 혈청 직접 빌리루빈의 상승보다 약 7일 먼저 선행하였으나 통계학적 유의성은 없었다( $P=0.144$ , Fig. 3).

**3. 혈청 직접 빌리루빈, 혈청 담즙산, 감마글루탐산전이효소, 알칼리인산분해효소 간의 상관관계**

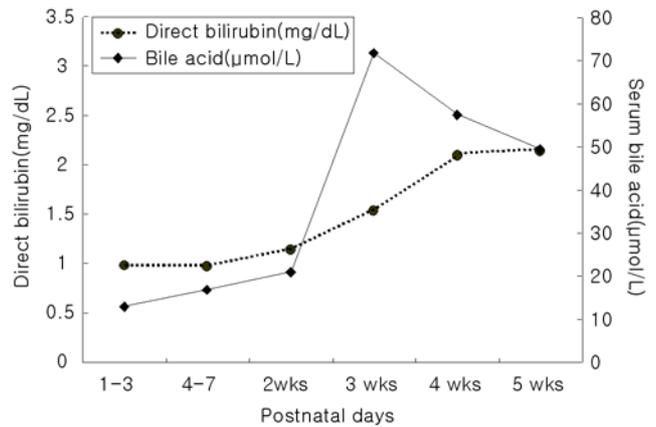
담즙정체증으로 진단되었던 미숙아들에서 혈청 직접 빌리루빈과 혈청 담즙산, 감마글루탐산전이효소, 알칼리인산분해효소 간에는 유의한 상관관계가 있었으며, 이 중 혈청 담즙산이 가장 높은 상관관계를 보였다( $r=0.487$ ,  $P=0.000$ , Table 4).



**Fig. 2.** Serum bile acid levels of premature infants according to total parenteral nutrition induced cholestasis on the postnatal period.

**Table 2.** Serum Bile Acid Levels of Term and Premature Infants on the Postnatal Period

Postnatal day	Term ( $\mu\text{mol/L}$ )	Premature ( $\mu\text{mol/L}$ )	P value
1	$14.13 \pm 6.01$ (n=29)	$14.81 \pm 5.38$ (n=6)	0.798
2	$12.97 \pm 8.80$ (n=31)	$16.02 \pm 6.97$ (n=10)	0.326
3	$12.02 \pm 7.43$ (n=15)	$13.84 \pm 7.95$ (n=5)	0.648
4-5	$12.42 \pm 7.67$ (n=56)	$20.61 \pm 10.68$ (n=15)	0.012
6-7	$16.83 \pm 16.11$ (n=48)	$19.57 \pm 13.12$ (n=11)	0.603
8-14	$21.45 \pm 14.92$ (n=89)	$24.38 \pm 17.32$ (n=36)	0.345
15-	$23.27 \pm 15.47$ (n=76)	$23.65 \pm 16.62$ (n=58)	0.893



**Fig. 3.** Serum bile acid and direct bilirubin levels of premature infants with total parenteral nutrition induced cholestasis on the postnatal period.

**Table 3.** Serum Bile Acid Levels of Premature Infants according to Total Parenteral Nutrition induced Cholestasis on the Postnatal Period

Postnatal day	No cholestasis ( $\mu\text{mol/L}$ )	Cholestasis ( $\mu\text{mol/L}$ )	P value
1-3	$14.82 \pm 6.55$ (n=22)	$13.06 \pm 5.94$ (n=9)	0.492
4-7	$21.81 \pm 14.18$ (n=27)	$16.95 \pm 9.88$ (n=14)	0.259
8-14	$27.41 \pm 21.45$ (n=39)	$20.92 \pm 17.46$ (n=27)	0.198
15-21	$37.39 \pm 36.11$ (n=31)	$71.86 \pm 57.84$ (n=36)	0.006
22-28	$28.43 \pm 23.70$ (n=21)	$57.55 \pm 37.14$ (n=35)	0.002
29-35	$20.60 \pm 19.08$ (n=13)	$49.67 \pm 26.74$ (n=36)	0.001
36-42	$22.42 \pm 9.02$ (n=13)	$59.15 \pm 31.61$ (n=33)	0.000
43-	$29.83 \pm 11.80$ (n=9)	$63.43 \pm 31.12$ (n=28)	0.003

**Table 4.** Relationship between Bile Acid,  $\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase, Alkaline Phosphatase and Direct Bilirubin on Total Parenteral Nutrition induced Cholestasis in Premature Infants

	Pearson correlation	Significance
Bile acid	0.487	0.000
$\gamma$ -Glutamyl transpeptidase	0.098	0.057
Alkaline phosphatase	0.340	0.000

## 고 찰

담즙은 간에서 분비되는 녹색색의 액체로 간세포와 담관세포에서 분비되는 물질로 구성되어 있다. 담즙은 담즙산, 콜레스테롤, 인지질, 전해질, 단백질, 직접 빌리루빈 등으로 구성되어 있으며, 담즙산이 주요 구성성분이다.<sup>7)</sup>

담즙산은 재태연령 12주에 합성이 시작되며, 4개월에는 담즙 분비가 일어나고 5개월에 담즙이 장관으로 분비된다. 신생아 시기에는 세담관(bile canaliculus)의 구조와 기능의 미성숙으로 인하여 감염, 독소 등에 의해 쉽게 담즙정체증이 오게 되며, 혈중 담즙산 농도는 생후 4-6개월까지 상승되며 알칼리인산분해효소, 감마글루탐산전이효소 또한 상승된다. 이 후 간의 성숙이 점진적으로 일어나게 되어 생후 1년이 되면 담즙 분비는 성인 수준이 된다.<sup>2)</sup>

담즙의 생산은 담즙산과 여러 물질들의 세담관을 통한 이동과 분비에 의해 시작된다. 간의 기저외막(basolateral membrane)과 세담관막에 능동이송자가 있는데, 기저외막에는 Na<sup>+</sup> taurocholate cotransporting polypeptide(NTCP)와 organic anion transporting proteins(OATP)가 있으며, 이는 담즙산을 간세포 내로 능동 수송하는 역할을 한다. 세관담막에 있는 능동이송자는 bile salt export pump(BSEP), multidrug resistant proteins(MRP2)이며 직접 빌리루빈과 인지질을 담즙으로 배출한다. 간 질환이나 패혈증이 생기면 NTCP, OATP가 감소하여 담즙산 생산이 감소하게 되며 BSEP는 일정수준으로 유지되나 MRP2은 하향 조절되어 담즙산의 배출이 감소하게 되어 담즙산이 정체된다. 또한 신생아 특히 미숙아에서는 담즙산 양이 적으며, 담즙산의 흡수와 분비가 미성숙하고, 장관순환이 감소되어 있고, 간담관 세포내 이송자가 미성숙하여 쉽게 담즙정체증이 오며 직접 빌리루빈과 담즙산 등과 같은 담즙의 구성성분이 혈중에 증가하게 된다.<sup>1, 6, 8-10)</sup>

본 연구에서 담즙정체증이 없는 신생아에서 출생 시 혈청 담즙산의 농도는 약 15  $\mu\text{mol/L}$ 였으며, 생후 6-7일째부터 점차 증가하여 생후 2주 이후에는 약 20-25  $\mu\text{mol/L}$ 로 일정하게 유지되는 경향을 보였다. 또한 성별의 차이 없이 생후 2주 이후에는 남아, 여아 각각  $23.67 \pm 16.94 \mu\text{mol/L}$ ,  $22.45 \pm 14.34 \mu\text{mol/L}$ 로 일정하게 유지됨을 확인하였고 만삭아와 미숙아에서도 생후 2주 이후에는 각각  $23.27 \pm 15.47 \mu\text{mol/L}$ ,  $23.65 \pm 16.62 \mu\text{mol/L}$ 로 일정하게 유지됨을 확인하였다. 이는 성인에서 알려진 담즙산 부하 시험의 정상치인 공복 시 10 이하, 부하 후 20 이하에 비하여 높은 수치로 신생아에서 나타나는 혈중 담즙산 농도의 증가 및 담즙 정체를 뒷받침하는 소견이다.<sup>11)</sup>

또한 담즙정체증이 없는 만삭아와 미숙아의 혈청 담즙산의 농도 비교에서 생후 4-5일째를 제외하고는 양 군간의 통계적 유의성은 없었으나 미숙아에서 혈청 담즙산의 농도가 상대적으로 높은 경향을 보였는데 이는 미숙아에서 만삭아에 비해 장관순환이

더욱 미성숙함을 시사하는 소견으로 생각된다.

총정맥영양은 미숙아, 수유곤란, 소화기계 이상, 수술 등으로 인해 시행되고 있으며, 장기간 정맥영양을 시행하는 환자의 40-60%에서 간기능 장애가 생긴다고 알려져 있다.<sup>1, 4)</sup> 특히 2주 이상 총정맥영양을 받은 미숙아나 저출생체중아에서 자주 담즙정체증이 오며 8주 정도 총정맥영양을 받은 미숙아에서 33%, 2개월 이상 받은 미숙아에서는 80% 정도 담즙정체증이 오는 것으로 보고되고 있다.<sup>2, 12)</sup>

총정맥영양에 의한 담즙정체 발생에는 여러 인자들이 존재하며 이들은 상호 복합적으로 영향을 준다. 담즙정체의 원인으로는 고암모니아혈증으로 인한 간세포의 기능부진으로 간기능 이상과 고빌리루빈혈증을 초래한다는 보고가 있으며<sup>13)</sup>, 담즙 합성에 관여하는 필수 아미노산의 결핍 또는 과잉이 담즙정체를 유발한다는 보고가 있다.<sup>14)</sup> 또한 금식으로 인한 장관영양 결핍으로 위와 십이지장의 자극이 저하되어 장관순환에 장애가 오게 되어 독성 담즙산이 생산되어 담즙정체증이 온다는 보고도 있다.<sup>15)</sup>

간손상을 일으키는 기전은 어느 한 가지보다는 간담도계의 미성숙, 장기간의 금식, 담즙배설의 감소와 담즙산 생성 장애, 패혈증, 저산소증 등의 상황과 타우린 결핍, 과다한 당분 또는 아미노산 섭취 증가 및 비타민 E를 비롯한 항산화제의 결핍 등 여러 가지 인자가 관여한다고 한다.<sup>2, 9, 16, 17)</sup>

신생아의 담즙정체증은 빠르게 간비종대가 오며, 섬유화, 경변이 오게 되어 4-6개월 내에 말기 간 질환으로 이행 될 수 있다. 총정맥영양에 의한 담즙정체증의 대부분은 총정맥영양을 중단하고 장관 영양이 꾸준히 이루어지면 좋아지는 것으로 알려져 있지만 약 4개월 이상 직접 빌리루빈이 증가되어 있으면서 다른 악화 상황 즉 감염이나 소화기계 질환 등이 동반되어 있으면 담즙정체증은 비가역적일 수 있다고 논의되고 있다.<sup>1)</sup>

신생아의 담즙정체증은 빠르게 악화될 수 있으므로 빠른 진단이 필요한데 현재 담즙정체증의 혈청학적 진단으로 사용되고 있는 대표적인 지표는 혈청 직접 빌리루빈으로, 혈청 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상이거나 혈청 총빌리루빈에 대한 혈청 직접 빌리루빈의 비가 0.2 이상인 경우로 하고 있다. 본 연구에서 총정맥영양에 의한 담즙정체증이 있는 미숙아에서 직접 빌리루빈이 처음으로 2.0 mg/dL 이상으로 상승된 시기는  $34.9 \pm 18.3$ 일이었다. 담즙정체증이 없는 미숙아에서 생후 7일 이후의 혈청 담즙산의 농도는  $24.58 \pm 16.20 \mu\text{mol/L}$ 이었으며 95% 신뢰구간의 상한값은  $40.78 \mu\text{mol/L}$ 이었고, 총정맥영양에 의한 담즙정체증이 있는 미숙아에서 혈청 담즙산의 농도가  $40.78 \mu\text{mol/L}$ 이 넘는 시기는  $28.1 \pm 18.3$ 일로 혈청 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상으로 상승된  $34.9 \pm 18.3$ 일 보다 약 7일 정도 선행하는 경향을 보여 혈청학적으로 직접 빌리루빈의 상승을 확인하기 전에 담즙정체증의 조기 진단과 조기 치료에 이용 가능 할 것으로 사료된다.

담즙정체증의 혈청학적 진단으로 사용될 수 있는 다른 지표로는 혈청 직접 빌리루빈 외에 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), 알칼리인산분해효소, 감마글루

담산전이효소, 혈청 담즙산 등이 알려져 있다<sup>6, 10)</sup>. AST, ALT는 간염의 민감한 지표이지만 담즙정체증에서는 진단 및 예후적 지표로서의 의의는 적으며, 알칼리인산분해효소는 담관 폐쇄 시 상승하지만 미숙아에서 흔히 나타나는 대사성 골질환 시에도 지속적으로 높게 상승되어 진단 및 경과 관찰 시 혼란을 줄 수 있다. 감마글루탐산전이효소는 담관 폐쇄나 염증 시에 민감하게 작용하여 정상 수치이면 담관 폐쇄의 가능성은 적고 담즙정체증이 있는 상황에서 정상 감마글루탐산전이효소는 세담관에서 담즙 분비 부전을 의미한다고 알려져 있으며 담즙정체증의 치료로서 사용되는 ursodeoxycholic acid(UDCA)의 치료 효과를 반영하는 지표로 사용되기도 한다<sup>18)</sup>.

본 연구에서 혈청 직접 빌리루빈과 다른 지표들과의 상관관계를 알아보았는데 담즙정체증으로 진단되었던 미숙아들에서 혈청 직접 빌리루빈과 혈청 담즙산, 감마글루탐산전이효소, 알칼리인산분해효소 간에 유의한 상관관계가 있었으며 이 중 특히 혈청 담즙산이 가장 높은 상관관계를 보였는데 이는 신생아의 미성숙한 장간순환과 간세포에서 담즙산 분비 기능의 저하가 그 이유로 생각된다.

결론적으로 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증에서 혈청 담즙산은 혈청 직접 빌리루빈과 가장 상관성이 높은 지표이며 혈청 직접 빌리루빈보다 선행하여 상승하는 경향을 보여 조기 진단 및 조기 치료에 유용할 것으로 사료된다.

다만 혈청 담즙산 농도는 식사로 인하여 영향을 받는 것으로 알려져 있는데 본 연구에서 금식 시와 출생 당시를 제외하고는 혈액 채취를 수유 1시간 전에 하는 것으로 원칙으로 하였지만 혈액 채취 전 금식 시간이 충분하지 않아 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있으므로 향후의 연구에서는 채혈 전 충분한 금식 시간을 확보하고 채혈 시간을 일정하게 지키는 것이 필요하다.

**요 약**

**목적 :** 담즙 흐름의 결정적인 인자는 담즙산의 장간순환이며, 담즙 흐름이 저하되면 직접 빌리루빈 분비 장애가 오고 혈청 직접 빌리루빈과 혈청 담즙산이 증가한다. 담즙산은 연장아나 성인에서 급만성 간염, 간경화, 담즙정체증 등의 진단에 도움이 되는 지표이다. 신생아의 간은 담즙산 저장이 저하되어 있고 담즙산의 흡수와 분비가 미성숙하며 장간순환이 감소되어 있다. 저자들은 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증에서 혈청 담즙산의 진단적 의의를 알아보려고 하였다.

**방법 :** 2004년 1월부터 2005년 7월까지 충남대학교병원 신생아 집중치료실에 입원하였던 신생아들 중 선천성 감염, 패혈증, 간외담도폐쇄증, 해부학적 소화기계 이상이 배제되고 담즙정체가 없었던 신생아들을 선별하여 생후 1일부터 60일까지 혈청 담즙산을 측정하고 그 변화를 분석하였다. 총정맥영양에 의한 담즙정체증으로 진단되었던 미숙아들에서 혈청 직접 빌리루빈, 혈청 담즙산, 감마글루탐산전이효소, 알칼리인산분해효소를 측정하고 상

호관계를 비교 분석하였다.

**결과 :** 담즙정체증이 없는 신생아는 292명으로 남아 156명(53.4%), 여아 136명(46.6%)이었고 만삭아 199명(68.2%), 미숙아 93명(31.8%)이었다. 담즙정체증이 없는 신생아에서 출생 당시 혈청 담즙산은  $15.03 \pm 7.43 \mu\text{mol/L}$ 이었으며, 점차 상승하여 생후 2주 이후에는  $20-25 \mu\text{mol/L}$ 으로 비교적 일정하였다. 총정맥영양에 의한 담즙정체증이 있었던 미숙아는 34명으로 남아 13명(38.2%), 여아 21명(61.8%)이었으며 재태연령과 출생체중은 각각  $30^{+2} \pm 2^{+3}$ 주,  $1,381.1 \pm 403.6 \text{ g}$ 이었다. 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증이 있었던 미숙아에서 혈청 담즙산이 95% 신생아간의 상한값인  $40.78 \mu\text{mol/L}$ 을 넘는 시기는  $28.1 \pm 18.3$ 일이었고 혈청 직접 빌리루빈이  $2.0 \text{ mg/dL}$  이상으로 상승된 시기는  $34.9 \pm 18.3$ 일로 혈청 담즙산 농도의 상승이 혈청 직접 빌리루빈의 상승보다 약 7일 먼저 선행하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 혈청 담즙산, 감마글루탐산전이효소, 알칼리인산분해효소를 비교 분석하였을 때, 혈청 직접 빌리루빈과 가장 상관성이 높은 지표는 혈청 담즙산이었다( $r=0.487, P=0.000$ ).

**결론 :** 총정맥영양에 의한 미숙아 담즙정체증에서 혈청 담즙산은 가장 상관성이 높은 지표이며 혈청 직접 빌리루빈 보다 먼저 상승하는 경향을 보여 조기 진단 및 조기 치료에 유용할 것으로 사료된다.

**References**

- 1) Karpen SJ. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. Clin Perinatol 2002;29:159-80.
- 2) Roquete ML. Neonatal cholestasis. J Pediatr(Rio J) 2000;76 Suppl 1:187-97.
- 3) Goplerud JM. Hyperalimentation associated hepatotoxicity in the newborn. Ann Clin Lab Sci 1992;22:79-84.
- 4) Kaufman SS, Gondolesi GE, Fishbein TM. Parenteral nutrition associated liver disease. Semin Neonatal 2003;8:375-81.
- 5) Moss RL, Amii LA. New approaches to understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition-associated cholestasis. Semin Pediatr Surg 1999;8:140-7.
- 6) McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. Semin Neonatol 2002; 7:153-65.
- 7) Hofmann AF. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans. Hepatology 1990;12:17S-22S.
- 8) Stormon MO, Dorney SFA, Kamath KR, O'Loughlin EV, Gaskin KJ. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. J Paediatr Child Health 2001;37:47-50.
- 9) Kubota A, Yonekura T, Hoki M, Oyanagi H, Kawahara H, Yagi M, et al. Total parenteral nutrition-associated intra-hepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. J Pediatr Surg 2000;35:1049-51.
- 10) Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. Semin Liver Dis 2004;24:21-42.
- 11) Yi KN, Kwon OH. Clinical pathology file. 3rd ed. Seoul: Euihak Publishing & Printing Co; 2000, p155.

- 12) Horslen SP. Cholestasis in infancy : 1. Br J Hosp Med 1993;50:674-7.
- 13) Johnson JD, Albritton WL, Sunshine P. Hyperammonemia accompanying parenteral nutrition in newborn infants. J Pediatr 1972;81:154-61.
- 14) Touloukian RJ, Downing SE. Cholestasis associated with long-term parenteral hyperalimentation. Arch Surg 1973; 106:58-62.
- 15) Schmucker DL, Ohta M, Kanai S, Sato Y, Kitani K. Hepatic injury induced by bile salts : correlation between biochemical and morphological events. Hepatology 1990;12: 1216-21.
- 16) Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection : the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989;8: 297-303.
- 17) Jacquemin E, Maurage C, Borderon JC, Gold F, Laugier J, Rolland JC. Early cholestasis in premature infants receiving total parenteral nutrition : a possible consequence of shock and hypoxia. Eur J Pediatr Surg 1995;5:259-61.
- 18) Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase : value of its measurement in paediatrics. Ann Clin Biochem 2002;39:22-5.