

신생아의 TPN 요법 시 발생하는 Cholestasis 치료를 위한 Ursodeoxycholic Acid의 약물사용 평가

이정옥 · 송태범 · 이명구 · 임성실[#]

충북대학교 약학대학

(Received March 25, 2010; Accepted June 10, 2010)

Drug Evaluation of Ursodeoxycholic Acid Use for Treatment of Cholestasis Associated with TPN Therapy in Neonate

Jung Ok Lee, Tae Beom Song, Myung Koo Lee and Sung Cil Lim[#]

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Chungbuk 361-763, Korea

Abstract — Total parenteral nutrition (TPN) is necessary to neonates in neonatal intensive care unit (NICU) for survival and growth because of impossible of enteral feeding. Long-term TPN can be associated with a broad spectrum of hepatobiliary disorder, ranging from mild hepatic dysfunction to severe end-stage liver disease. Cholestasis developed most commonly in neonate, ursodeoxycholic acid (UDCA) is widely used in adult with cholestatic and non-cholestatic liver diseases but there have been limited data on the effects in neonate with PNAC. This study was performed retrospectively to review all medical histories of the total 30 neonates with was administrated UDCA for treatment to parenteral nutrition associated cholestasis (PNAC) at Chungbuk National University Hospital NICU from April 2002 to December 2008. UDCA was administrated at bilirubin is over 2 mg/dl. The criterias for drug evaluation were included hepatic biochemical marker such as direct bilirubin, total bilirubin, AST, ALT, ALP and GGT, TPN therapy period, cholestasis development period, UDCA treatment period, UDCA dosage and adverse effect. In the results, Post-UDCA treatment significant was decreased direct bilirubin, total bilirubin, AST and ALP ($p < 0.05$), and was decreased GGT ($p > 0.05$) and slightly was increased ALT ($p > 0.05$). Reffective time to biDCA was appear at mean 10.5 ± 1.3 days, iDCA administration period was mean 64.4 ± 5.9 days, cholestasis period was mean 71.9 ± 6.4 days and UDCA dosage was mean 22.9 ± 0.9 mg/kg/day. Common adverse effects is diarrhea, 5 patients arised mild diarrhea but it possible also related with increased enteral feeding. In conclusion, iDCA can decrease direct bilirubin that major parameter t bcholestasis and oher hepatic biochemical makers. UDCA is effective on PNAC without any serious side effect and cost-effective. Although no greatly shortening cholestasis period, but can protect to develop into severe liver disease and other complication or death. Based on these result, UDCA is recommended for treatment of cholestasis at direct bilirubin is over 2 mg/dl.

Keywords □ TPN, neonate, NICU, cholestasis, UDCA, liver disease, PNAC, direct bilirubin, total bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT

신생아(neonate)란 일반적으로 출생 후 4주일까지의 아기를 의미하며, 이들은 다시 재태기간(GA, gestational age)에 따라 재태기간 38주 미만은 조산아(preterm neonate, 미숙아), 재태기간 38-42주까지는 만기 산아(full-term neonate), 재태기간 43주 이상은 만기 후 산아(post-term neonate)로 나누어지고, 출생체중으로 구분 시에는 출생체중 1 kg 미만은 초 극소 저 출생체중아(ELBW, extremely low birth weight), 출생체중 1 kg 이상 1.5 kg

미만은 극소 저 출생체중아(VLBW, very low birth weight), 출생체중 1.5 kg 이상 2.5 kg 미만은 저 출생체중아(LBW, low birth weight) 그리고 출생체중 2.5 kg 이상은 정상 출생 체중아로 구분된다.¹⁾ 출생 전에는 모체의 태 안에서 영양분과 산소를 자동적으로 공급 받았으나 출생과 함께 자력으로 영양 섭취 및 호흡이 이루어지게 되며, 신생아 시기에는 이러한 급격한 변화에 따른 신체 반응을 동반한다.

하지만, 만기 재태기간 이하나 정상 출생체중 이하 또는 동반된 질환으로 특별한 관리가 필요한 경우 신생아 중환자실(NICU, neonatal intensive care unit) 입원이 요구된다. 입원 기준으로는 재태기간 33주 이하 혹은 출생체중 1,750 g 이하의 극소 저 출

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-261-3590 (팩스) 043-268-2732
(E-mail) slim@chungbuk.ac.kr

생체중이며, 수유가 가능하고 체중이 2,000 g이 되는 때까지 인정된다. 재태기간 34주 이상 혹은 출생체중이 1,750 g을 초과 하더라도 신경, 호흡, 순환기, 혈액, 위 장관 질환이나 중증 신생아 황달, 급성탈수증, 탈수열, 급성쇼크, 급성 대사 장애, 신생아 감염증, 미숙아 또는 저 출생체중아에게 잘 발생하는 중요 합병증, 수술로 인해 집중치료실 관리가 필요한 경우 인정된다. 재태기간, 출생체중과 관계없이 환자의 상태가 위중하여 각종 인공 호흡기, 감시 장치, ECMO(extra corporeal membrane oxygenation) 등의 처치 또는 관리가 필요한 경우에도 역시 인정되고 있다(건강보험심사평가원, 신생아 중환자실 입원료 인정기준, 2009).

일반적으로 출생 직후에는 수유가 진행되어야 하나, 재태 기간을 채우지 못하고 미숙아로 태어나거나 출생체중이 너무 적어서 수유부진이 동반이 될 경우에는 경장영양(EN, enteral nutrition)과 정맥영양(PN, parenteral nutrition)이 고려될 수 있지만 대부분 위장관의 발달이 미성숙하기 때문에 총 정맥영양(TPN, total parenteral nutrition)으로의 영양 의존도가 높아진다. 또한 미숙아는 아니지만 선천적 이상 또는 광범위한 위장관계 수술로 인한 장관 부전 신생아에게 있어 TPN 요법은 이들의 효과적인 치료에 큰 영향을 주고 있다.²⁾

하지만 장기적으로 TPN 사용 시 TPN과 관련된 간 부전(TPN associated hepatic dysfunction)이 보고되는데, 주로 신생아나 어린 소아에게는 담즙정체(cholestasis)가, 성인에게 있어서는 간의 지방증(hepatic steatosis)이 흔하고 담즙 찌꺼기(biliary sludge)와 담석증(cholelithiasis)은 소아와 성인 모두에게서 나타나는 주요 합병증이며, 급격히 발병하는 TPN 관련 간 부전은 성인보다도 어린 소아에게 있어서 그 빈도가 더 크다.³⁾

특히 미숙아의 담즙정체는 정상적인 담즙 분비가 발달되지 못한 극소 저 출생체중아에게 흔하며, 게다가 그들은 저산소증(hypoxia), 중단된 장관 영양, 정맥 영양의 사용, 약물 독성, 패혈증(sepsis)을 포함하는 담즙 정체의 손상에 더 노출되어 있다.⁴⁾

담즙정체란 간에서부터 장관으로 담즙 운반에 있어 임상적으로, 생화학적으로, 조직학적으로 결함이 보이는 징후를 말한다. PNAC(parenteral nutrition associated cholestasis)의 조기 임상 징후로는 TPN 시작 후 2주 이내에 direct bilirubin(conjugated bilirubin)의 상승이 가장 대표적이며, ALP, bilirubin, GGT가 보통 비정상적 상승 수치를 보인다(Kelly, 1998). 특히 복부의 수술 환자를 제외하고 혈청 direct bilirubin 수치가 2 mg/dl 초과 시 담즙정체로 정의하며, 보통 PNAC를 일으키는 주요 위험 요소로는 미숙정도, 저체중, PN의 조기 시작 및 지속적 노출, TPN 기간, 장관 기아, 장관 운동의 결여, TPN 구성요소, 패혈증, 대수술(major surgery), 단장 증후군(short-bowel syndrome) 등으로 알려져 있다.⁵⁾

소아에게 주로 나타나는 PNAC의 발생 빈도는 각 study 마다

미숙아의 비율이나 환자의 동반 질환 및 수술 여부에 따라 차이가 있어 7.4~84%로 상당히 광범위하나, 그 발병기전은 명확치 않다. 보통 경구 섭취나 장관 자극은 담즙 흐름이나 담즙산염 분비에 생화학적으로 자극을 주며, 장관으로부터 담즙산염의 유입을 감소시켜 장간순환(enterohepatic circulation)을 도와주게 되지만 음식 및 장기간 TPN으로의 영양 공급에 의존하게 된다면 대사적, 내분비적으로 영향을 받게 되고, TPN을 투여받는 환자에서의 위 장관 호르몬의 수치는 감소되며, 장관 정체뿐만 아니라 담낭 수축력을 떨어뜨린다(Kelly, 1998). 특히 장관 정체는 간에 독성물질로 알려진 리토콜산(lithocholic acid)의 생산과 담즙 정체를 증가시킬 수 있는 박테리아 과도증식, 박테리아 전위, 패혈증(sepsis)을 야기시킬 수 있는 위험성이 있다.²⁾

특히 미숙아에서 TPN과 관련된 간 질환의 증상 발현 상상은 신생아 간의 미성숙과 관련된 것으로 추측되는데, 미숙아에서 총 담즙산염 풀(total bile salt pool)이 감소된다는 것이 알려져 있고, 간 흡수와 담즙산염의 합성이 감소되어 있으며, 만기 산아나 성인과 비교 시 장간 순환이 감소되어 있다(Kelly, 1998). 또한 glutathione과 같은 담즙 분비의 필수성분이 신생아에게 감소되어 있는 것으로 추측되는데, TPN을 투여 받는 어린 동물에서는 간의 glutathione 소모가 증명되었으며, 황산화(sulfation)는 리토콜산과 같은 독성의 담즙산염의 용해화에 있어 중요한 과정이지만 이 역시 태어나 신생아에게 결핍되어 있다(Kelly, 1998). 그러므로 미숙아의 간이나 담도계는 독성 물질의 위험에 더 영향을 받기 쉽다.²⁾

또 다른 담즙정체의 병인으로는 TPN 구성 성분이며 지질 유체와 관련된 사항은 계속 논쟁중이다. 정맥 내 주입 지질 유체(lipid emulsion)는 직접적으로 담즙 정체의 간 손상을 일으키는 소량의 피토스테롤(phytosterol)을 함유하고 있다.⁶⁾ 지질 대사체가 시간이 지남에 따라 간의 시누소이드(sinusoidal) 대식세포에 축적이 될 수 있으며, 그 때문에 박테리아의 제거가 방해 되고 독성이 강화되며, 전신적인 세균 혈증이나 장 전위로부터 박테리아의 생성물이 시작된다(Kaufman, 2002). 게다가 정맥 내 주입 지질유체는 ω -6 polyunsaturated fatty acid, linoleic acid 전구체의 풍부한 근원이 되기 때문에 간의 대식세포에 의해 염증을 유발하는(proinflammatory) cytokine, leukotriene B₄의 생성이 촉진될 수 있다(Kaufman, 2002). 증가된 leukotriene 생성은 부가적으로 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte)를 유인할 것이며 이는 활성 산소종(reactive oxygen species)의 방출로 인해 내독소에 대한 염증반응을 증대시킨다(Kaufman, 2002). 구리(copper)와 망간(manganese) 이 두 원소는 대체적으로 표준 PN 처방에 포함되는데, 이들은 잠재적으로 간 독성이 있으며, 이 원소의 소실은 담즙 배설 경로에 달려있는데, cholestasis가 이미 진행되어 있을 때에는 간 내의 축적이 일어난다.⁶⁾

PNAC에 있어 가장 좋은 방법은 가능한 빨리 TPN을 중단하

Table I – Pharmacotherapy of Cholestasis*

Drug	Dose	Adverse effects	Clinical applications related in cholestasis	FDA approved in pediatrics
Cholestyramine	240 mg/kg/day	Constipation, Hyperchloremic acidosis, Decrease the level of fat-soluble vitamins and other drug	Cholestasis-pruritus	NO
Phenobarbital	1~4 mg/kg 3 times a day	Sedation effect, Behavioral changes, Hepatitis	Hyperbilirubinemia Neonatal jaundice	NO
Rifampicin	10 mg/kg/day	Hepatotoxicity	Cholestasis-pruritus	NO
Ursodeoxycholic acid	5~30 mg/kg/day	Diarrhea	Cholestasis of parenteral nutrition	NO

*Adapted from reference: Taketomo *et al.* (2009), *Pediatric dosage handbook, 16th edition*, Lexi-comp Drug information. In:CCIS (Clinical Computerized Information System), Micromedex, Inc. P. J. McKiernan (2002), Neonatal cholestasis, *Semin Neonatol*, 7, 153-165.

고 최소한의 장관 영양을 받는 것이며, 경장 영양은 장관에 영향을 주어 박테리아 전이의 위험을 줄여주고 담즙 흐름을 촉진한다(McKiernan, 2002). TPN은 가능한 빨리 중단하는 것이 예후가 가장 좋으며, 중단 시에는 경장영양을 통해 충분한 영양이 과잉 공급 없이 성장을 위해 공급되고 있는지 모니터링이 되어야 한다.⁴⁾ 그러나 일부 환자에서는 TPN을 중단하고 경장영양 공급을 시작한 후에 황달이 없어지고 간 효소의 정상화가 일어난다 하더라도, 지속적인 간 질환이나 간 부전이 일어날 수도 있다.⁵⁾

장관 영양 공급에 어려움이 있는 임상적인 상황이라면 생명 유지 및 성장을 위해 반드시 TPN 투여가 필요하기 때문에 TPN을 유지하면서 담즙정체를 예방 및 치료할 수 있는 다양한 연구들이 진행되었다. TPN 투여에 있어 구성 성분 및 투여방법 변경 시 PNAC 치료에 효과가 있다고 보고되었다. TPN 구성 성분인 포도당(glucose), 아미노산(amino acids), 지질(lipid) 중에서 포도당과 아미노산은 동물 연구에서는 담즙 흐름을 감소시키고, 비 단백질 열량(non-protein calory) 과잉은 담즙정체의 발생을 증가시키는 것으로 보고되었으며, 아미노산이 중요한 요소일 수 있는데 이 경우 아미노산의 용적이 많을수록 담즙정체의 발생이 증가되고, 아미노산 중 특별히 methionine은 잠재적으로 독성 물질로 작용한다고 한다고 연구되었다(Nynke *et al.*, 1998). 쥐(rat)를 이용한 다른 동물 연구에서는 glutamine이 PNAC에 효과가 있다고 보고되었다.⁷⁾ 지질 제제에서도 다양한 연구가 이루어졌는데 medium-chain triglycerols과 long-chain triglycerols의 투여, fish-oil-based fat emulsion의 투여가 PNAC의 예방 및 치료에 효과가 있다고 보고되었다.⁸⁾ 이와 같이 TPN의 구성성분 중에서 포도당, 아미노산의 비율을 조절, 성장에 필요한 최소한의 양만을 공급함으로써 간의 부담을 덜어줄 수 있으며, 아미노산과 지질의 주요 구성 성분의 변경 투여로 담즙정체에 보다 효과적으로 도움을 줄 수 있다. PNAC에 효과적인 TPN 투여 방법의 변경은 cyclic TPN으로의 투여이다.⁹⁾ 이는 24시간 동안 연속적이 아닌 하루 3회 식사를 하는 것처럼 분할하여 투여하는 것인데, 간의 부담을 덜어 주어 휴식기를 주는 장점이 있지만 TPN

을 중단하는 시간에 자칫하면 저혈당에 빠지는 위험이 있으므로 상당한 주의가 요구되는 방법이나, PNAC에 큰 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

일반적인 신생아 담즙정체에 사용될 수 있는 약물로는 cholestyramine, phenobarbital, rifampicin, ursodeoxycholic acid (UDCA) 등이 있다(McKiernan, 2002), (Table I). Cholestyramine은 장관의 담즙산과 콜레스테롤이 결합하여 콜레스테롤로부터 담즙 산의 생성을 증진시키고 재흡수를 방지하는 약물이나, 맛이 좋지 않고 지용성 비타민이나 다른 약물과 결합하며, 대사성 산증과 변비의 부작용을 동반한다(McKiernan, 2002). Cholestyramine은 아마도 지속되는 가려움증이나 심각한 고 콜레스테롤증에 유용할 것이다(McKiernan, 2002). Phenobarbital은 담즙분비 촉진제로 작용하고 간의 microsomal enzyme을 유도하는 약물로 담즙정체와 가려움증의 생화학적 수치에 적당한 효과를 보이지만, 행동 부작용으로 그 사용이 제한되며, 추천 용량은 3~5 mg/kg/d 이다(McKiernan, 2002). Rifampicin의 담즙정체에 대한 작용 기전은 명확하지 않으나 간세포 담즙 산 흡수를 억제하고 미세소체효소(microsomal enzyme)를 감소시키는 것으로 알려져 있고, 가려움증(pruritus) 치료에 적용되나, 잠재적인 간독성 때문에 간 기능이 모니터링 되어져야 하며, 추천 용량은 3~10 mg/kg/d 이다.⁴⁾

UDCA는 담즙정체에 효과적이며 일반적으로 다른 약물에 비해 상대적으로 경미한 부작용으로 가장 광범위하게 사용되고 있는 약물이다. McKiernan(2002)에 의하면, UDCA는 자연적으로 발생하는 친수성의 담즙 산으로, 초창기에는 담석을 용해하는데 사용되었으며, 이후 다양한 형태의 담즙정체에 유익한 효과가 관찰되었다고 알려져 있다. 한 연구에 따르면, 추측된 UDCA의 작용 기전은 두 가지 요소를 가지고 있는데, 이 중 하나는 보다 더 소수성 담즙 산을 위한 담즙 산의 풀(pool)에서 치환되는 것이고, 다른 하나는 담즙 흐름을 자극하는 것이다.⁴⁾ Kaufman(2002)에 의한 UDCA의 작용 기전은 다음과 같다.⁶⁾ UDCA를 통해 독성의 내인성 담즙 산의 교환/전위, 항-세포자멸(anti-apoptotic) 효

과와 세포막의 안정/보호를 통한 간세포와 담관 상피세포에 세포보호 효과, 면역 조절 작용, 간세포와 담관 상피 세포에 의한 담즙 분비 자극이다. 담즙 분비 자극에는 세관(canalicular) 막 수송체의 세포의 유출과 주입 자극, 간 담즙 수송 체계(hepatobiliary transport system)의 불완전한 유전 발현의 자극, 과담즙분비 촉진물질(hypercholeresis) 작용이 포함된다. 한 연구에서는 초기 용량은 20 mg/kg/d를 나누어 복용하였으며, 오직 흔한 부작용은 설사로 용량 감량에 반응하였고 UDCA 투여는 담즙 정체가 해결되면 중단하였다.⁶⁾ 또 다른 연구에서는 30 mg/kg/d 이상에서도 부작용 보고 없이 좋은 결과가 나왔으며,¹⁰⁾ 연구에서는, UDCA의 치료 용량은 광범위하며 비록 UDCA의 효과가 용량 의존적인지 아닌지는 확실치는 않으나, 이전의 연구를 토대로 30 mg/kg/d의 용량 사용을 제안하였다.⁵⁾ UDCA는 담즙 정체성 간 장애에서 광범위한 유익한 치료 효과가 있고, 다양한 연령의 나이에서 UDCA 치료가 PNAC를 개선시킨다고 증명되었다. 그럼에도 불구하고 극소 저 출생체중아 및 신생아에서 UDCA의 임상 자료가 제한되어 있다.¹¹⁾

담즙 산은 선천적인 steroid로써, 인체에서 지방의 흡수와 소화 그리고 독소나 약물의 제거와 관련되어 있으며, 콜레스테롤(cholesterol), 빌리루빈(bilirubin), 호르몬(hormone)과 같은 다양한 대사산물 분비 역할을 한다.¹²⁾ UDCA (3 α , 7 β -dihydroxy-5 β -cholic acid)는 많은 포유동물에게는 선천적으로 존재하지만, 사람에게 있어서는 매우 소량 존재하는데, UDCA는 일차성 담즙산인 케노디옥시콜산(chenodeoxycholic acid)의 7 β -epimerisation에 의해 형성되며, 장관 내 박테리아에 의해 만들어진다(Fig. 1).^{13,14)} 앞서 언급한 바와 같이, UDCA는 추측되는 다양한 기전에 의해 담즙 산 분비 속도가 증가되며, 총 담즙 산 양이 증가됨

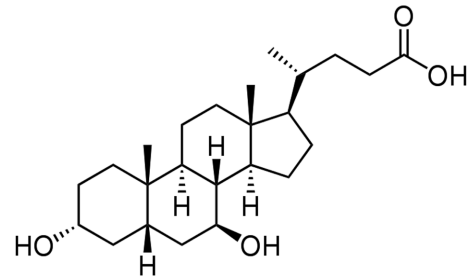


Fig. 1 – Structure of ursodeoxycholic acid (UDCA).

으로써 다양한 간 질환에 임상적으로 사용 되고 있다. 국내에서는 담석증의 담석 용해에 사용이 승인되어 있으며, 국내외에서 발표된 적용으로는 담관성 간경화-낭성섬유증(biliary cirrhosis - cystic fibrosis), 담관석의 화학용해(chemodissolution of bile duct stone), 비경구영양법의 담즙정체(cholestasis of parenteral nutrition), 비경구영양법의 담즙정체 예방(cholestasis of parenteral nutrition; prophylaxis), 담즙정체성 황달 증후군(cholestatic jaundice syndrome), 엽간내 담관의 선천성 확장(congenital dilatation of lobar intrahepatic bile duct), 급속한 체중 감소동안의 담석 생성 예방(gallstone, during rapid weight loss; prophylaxis), 헬리코박터 파이로리의 위장관 감염(helicobacter pylori gastrointestinal tract infection), 만성 간염(hepatitis, chronic), 소화 불량(indigestion), 간이식 거부반응(liver transplant rejection), 비-알콜성 지방간(non-alcoholic fatty liver), 원발성 담즙성 간경변(primary biliary cirrhosis), 사코이드증(sarcoidosis), 경화성 담관염(sclerosing cholangitis), 간의 정맥 폐쇄병(veno-occlusive disease of the liver) 등이 있으며 이

Table II – Therapeutic uses of UDCA in Liver Diseases*

Indication	FDA approval	
	Adult	Pediatric
Biliary cirrhosis - cystic fibrosis	NO	NO
Chemodissolution of bile duct stone	YES (Capsules only)	NO
Cholestasis of parenteral nutrition	NO	NO
Cholestasis of parenteral nutrition; prophylaxis	NO	NO
Cholestatic jaundice syndrome	NO	NO
Congenital dilatation of lobar intrahepatic bile duct	NO	NO
Gallstone, during rapid weight loss; prophylaxis	YES (Capsules only)	NO
Helicobacter pylori gastrointestinal tract infection	NO	NO
Hepatitis, chronic	NO	NO
Indigestion	NO	NO
Liver transplant rejection	NO	NO
Non-alcoholic fatty liver	NO	NO
Primary biliary cirrhosis	YES (Tablets only)	NO
Sarcoidosis	NO	NO
Sclerosing cholangitis	NO	NO
Veno-occlusive disease of the liver	NO	NO

*Adapted from reference: Drug information. In:CCIS (Clinical Computerized Information System), Micromedex, Inc.

중 일부만이 FDA 승인이 이루어진 상태이다(Table II).

UDCA는 경구로 투여 시 90% 흡수되는데 공장 부위에서 수동적으로 흡수되고, 그 후에 간에서 glycine, taurine과 포함되어 담도계와 장으로 분비되며, 분비된 UDCA 포합체의 95%는 장에서, 특히 말단의 회장에서 능동 재 흡수되고, 내인 담즙산과 능동 수송에 서로 경쟁하며 장간순환에 공급된다.^{11,13)} 일차적 담즙산(cholic acid 및 chenodeoxycholic acid)은 탈포합되며 그 이후 대장의 박테리아에 의해 이차적 담즙 산(주로 deoxycholic acid 및 lithocholic acid)로 탈수산화(dehydroxy-lation)가 일어난다. 소변으로의 배설은 드물며, 주로 리토콜산으로 대변 배설된다.¹⁴⁾

위에서 언급한 것을 요약해보면, PNAC를 예방하거나 치료하기 위한 다양한 방법이 각종 연구를 통해 알려져 있으나, 이에 대한 명확한 치료법이 존재하지 않는다. 성인에게 있어 UDCA는 다양한 만성적인 담즙정체성 간질환에 광범위하게 사용되어지고 있으나 PNAC가 발생된 신생아에게 있어 효과에 관한 자료가 제한적이기에, 치료 지침이 정해지지 않았으며 그 이익이 입증되지 않은 상태이다. 따라서 본 연구의 목적은 일반적으로 TPN 요법 시작 후 2주 이내에 신생아에게 있어 발생이 되는 PNAC의 치료 약물 중에서 다양한 연구들을 통해 가장 효과적이고 다른 약물에 비해 심각한 부작용을 초래하지 않으며, 비용적인 측면에서도 효과적으로 알려져 있는 UDCA의 사용 실태를 신생아중환자실에 입원한 신생아를 대상으로 분석 평가함으로써, UDCA의 효과와 안전성을 평가하고자 한다.

신생아 중 만기 재태기간 이하, 정상 출생체중 이하 또는 동반된 질환으로 특별한 관리가 필요한 경우 신생아 중환자실 입원이 요구되며, 이 경우 대부분 경구 또는 경장 영양 공급이 불가능하므로 성장과 생명유지를 위해 TPN에 의존하게 된다. 하지만 일반적으로 장기간 TPN 사용으로 인해 주로 어린 소아에게 있어서는 담즙정체가, 성인에게 있어서는 간의 지방증 발생이 흔하며 담즙 찌꺼기 담석증은 소아와 성인 모두에게서 나타나는 주요 합병증이다. 특히 TPN이 필수적으로 요구되는 신생아에게 있어 보통 2주 이내에 PNAC가 발생되며, 장기간 장관 정체는 간에 독성물질로 알려진 리토콜산의 생산과 담즙정체를 증가시킬 수 있는 박테리아 과도증식, 박테리아 전위, 패혈증을 야기시킬 수 있다.²⁾ 현재 PNAC의 예방 및 치료를 위한 다양한 연구 결과들이 발표되었으나, 여전히 PNAC에 대한 명확한 치료법이 존재하지 않는다. 성인에게 있어 UDCA는 다양한 만성적인 담즙정체성 간질환에 광범위하게 사용되어지고 있으나 PNAC가 발생된 신생아에게 있어 효과에 관한 자료가 제한적이기에, 치료 지침이 정해지지 않았으며 그 이익이 입증되지 않은 상태이다. 이에 본 연구에서는 충북대학교병원 신생아 중환자실에 입원한 신생아에서의 PNAC 치료에 효과적으로 사용되는 약물 중 UDCA의 사용 실태를 파악하고, 사용 평가를 함으로써 UDCA의 효과도(efficacy) 및 안전도(safety)를 알아보고자 의무 기록지를 후향

적으로 평가하였다.

연구방법

연구대상 및 기간

2002년 4월부터 2008년 12월까지 출생 후 충북대학교병원 신생아 중환자실에 입원한 환자들 중에서 TPN을 투여 받고 담즙정체가 발생하여 UDCA로 치료를 받은 42명의 환자를 대상으로 의무 기록지를 후향적으로 검토하여 약물의 치료효과 및 부작용을 연구조사 하였다.

공급된 TPN은 포도당(dextrose), 아미노산(amino acids), 지질(lipid)을 주요 성분으로 하였으며 미량 원소(trace elements)와 무기질(minerals), 비타민(multi-vitamins)이 포함되어 있다. 아미노산은 Tropamine[®] Ped 6%가 사용되었으며 지질은 Intralipose[®] 10%가 별도로 라인으로 투여되었고, 환자 개개인의 영양 요구량에 맞게 처방되어졌다(Table III).

투여된 UDCA는 대용제약 우루사정[®]으로 1정당 200 mg의 ursodeoxy-cholic acid를 함유하고 있으며 가격은 1정당 264원이었다. UDCA는 20~30 mg/kg/day로 하루 2~3회 분할하여, 담즙정체가 해결될 때까지 투여되었다.

제외환자

원내에서 치료 도중 다른 병원으로 전원하거나(4명), 사망한 환자(5명)와 TPN으로 인한 담즙정체가 아닌 다른 원인으로 담즙정체가 발생한 환자인 신생아 황달(neonatal jaundice, 2명), 약제성 담즙정체(drug induced cholestasis, 1명)의 환자, 총 12명은 조사대상에서 배제되었다.

자료수집 및 조사항목

연구를 위한 조사 항목들로는 연구 대상 환자의 성별, 재태기간, 출생 및 퇴원 시 체중, 신장, 두위, 총 입원기간이며 TPN 투여 시작시기 및 투여기간, 담즙정체 발생 시작시기 및 발생기간, UDCA의 치료 시작시기, 투여기간, 용량 및 부작용을 조사하였다. UDCA의 효과를 평가하는 인자로는 간의 생화학 지표(hepatic biochemical markers)인 D-bili(direct bilirubin), T-bili(total bilirubin), AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), ALP(alkaline phosphatase), GGT(gamma-glutamyl transferase)를 조사하였다.

담즙정체 발생 및 UDCA 투여 시작시기 평가

출생 후 TPN 사용 시작시점 및 사용기간을 조사하여, 그 기간에 따른 담즙정체 발생 시기를 조사하였다. 또한 담즙정체를 치료하기 위한 UDCA의 투여 시작시점을 조사하여 그 효과도 및 안전성이 적절한가에 평가하였다.

Table III – Compositions of TPN used for neonate

Component	Product Name [®]	Detail Component and A Note
Lipid	Intralipose [®] 10%	Long chain fatty acid Supply with Y site (alternative pathway)
Glucose	Dextrose [®] inj.	Dextrose anhydrate
Amino acids	Trophamine [®] Ped 6%	Containing Tyrosine, Taurine, Cystein (Tyrosine - required by infants and growing children, essential amino acid)
Trace elements and Minerals	Racicrol [®]	Sodium Chloride Calcium Chloride Potassium Chloride Magnesium Chloride Sodium Acetate
	Furtman [®]	Zinc Sulfate Manganese Sulfate Chromic Chloride Cupric Sulfate
	Phosten [®]	Monobasic Potassium Phosphate
	NaCl [®]	Sodium Chloride
	KCl [®]	Potassium Chloride
	Calcium Gluconate [®]	Calcium Gluconate
Vitamins	MVH [®]	Vit. A 10000 IU, Thiamine HCl 50 mg, Vit. B2 12.7 mg, Pyridoxine HCl 15 mg, Niacinamide 100 mg, Dexpanthenol 25 mg, Vit. C 500 mg, Vit. D 1000IU, Vit. E 5 IU

UDCA의 효과 발현시기 및 투여기간 평가

UDCA는 direct bilirubin을 기준으로 2 mg/dl 초과 시 투여가 되며, direct bilirubin 수치가 2 mg/dl 이하로 감소가 되면 투여를 중단하였다. UDCA의 효과 발현 시기는 direct bilirubin이 감소하는 양상을 보이는 시점으로 판단하였고, 처음 투여 시점부터 입원 내 투여기간을 기본으로 하였으며 환자에 따라 퇴원 약 처방 기간, 외래 f/u 기간 동안 외래 처방 기간이 추가되는 경우가 모든 기간을 합산하여 총 UDCA 투여 기간을 평가하였다.

혈청 내 간의 생화학 지표의 변화 비교 평가

PNAC를 판단하며 UDCA의 투여에 의한 반응성을 평가하는 생화학적 지표로는 D-bili(direct bilirubin), T-bili(total bilirubin), AST, ALT, ALP, GGT 이며 특히 이 중에서 가장 중요한 지표는 direct bilirubin이다(Lee, 2004). Bilirubin은 헤모글로빈(hemoglobin)의 대사산물이며 direct bilirubin(conjugated bilirubin)과 indirect bilirubin(unconjugated bilirubin) 두 가지로 나누어진다(Lee, 2004). 헤모글로빈 대사산물인 indirect bilirubin은 알부민(albumin)과 결합하여 간으로 운반되고, 간에서 알부민과 떨어져 direct bilirubin으로 되어 담즙으로 배설된다.¹⁵⁾ 담관을 통해 장으로 배설된 direct bilirubin은 urobilinogen으로 분해되고 장관에서 재흡수 되었다가 다시 배설되거나 bilirubin, urobilinogen, 기타 분해 산물은 분변으로 배설된다(Lee, 2004). 담즙 대사의 경로에 기초하여, indirect bilirubin의 상승은 간 외

의 원인(extra-hepatic source)에 의해 bilirubin의 생성이 증가하거나 간에 의한 흡수 및 생산 과정의 이상을 의미하는 반면, direct bilirubin의 상승은 담도 폐쇄를 의미하므로 담즙 분비의 장애를 내포한다(Lee, 2004), (McKiernan, 2002). 전이효소(transferase)인 AST, ALT는 정상적일 때에는 세포 안에 존재하며, 상승된 수치는 간의 염증상태의 민감한 지표이기에 담즙정체의 진단적 의미가 적다. ALP는 간, 뼈, 소장, 신장, 태반 그리고 백혈구에서 발견되며, 상승된 수치는 담즙 정체를 암시하지만, 지속되는 높은 수치는 대사성 골 질환을 종종 의미한다.⁴⁾ 정상 ALP 수치는 연령에 따라 다양하며, 소아나 청소년에 있어서 골 성장으로 인해 ALP가 정상 수치의 3배 정도까지 상승할 수 있다.¹³⁾ GGT는 담소관 상피에 집중되어있고, 정상 범위는 나이와 관련이 있지만 상승된 수치는 담도 폐쇄나 염증의 매우 민감한 지표이며, 정상 수치이면 담관의 폐쇄 가능성은 적으나 담즙정체 발생 시 정상 GGT 수치는 세담관(canalicular level)에서 담즙 분비 부전을 의미한다.⁴⁾

D-bili(direct bilirubin) 변화 평가 – 출생 직후, 담즙정체 발생으로 UDCA 복용 전(Pre-UDCA therapy)과 UDCA 복용 후(Post-UDCA therapy)의 direct bilirubin 수치를 비교, t-test를 사용하여 약물의 효능 및 유의성을 평가하였다.

T-bili(total bilirubin) 변화 평가 – 출생 직후, 담즙정체 발생으로 UDCA 복용 전(Pre-UDCA therapy)과 UDCA 복용 후(Post-UDCA therapy)의 total bilirubin 수치를 비교, t-test를 사

용하여 약물의 효능 및 유의성을 평가하였다.

AST(aspartate aminotransferase) 변화 평가 - 출생 직후, 담즙정체 발생으로 UDCA 복용 전(Pre-UDCA therapy)과 UDCA 복용 후(Post-UDCA therapy)의 AST 수치를 비교, *t*-test를 사용하여 약물의 효능 및 유의성을 평가하였다.

ALT(alanine aminotransferase) 변화 평가 - 출생 직후, 담즙정체 발생으로 UDCA 복용 전(Pre-UDCA therapy)과 UDCA 복용 후(Post-UDCA therapy)의 ALT 수치를 비교, *t*-test를 사용하여 약물의 효능 및 유의성을 평가하였다.

ALP(alkaline phosphatase) 변화 평가 - 출생 직후, 담즙정체 발생으로 UDCA 복용 전(Pre-UDCA therapy)과 UDCA 복용 후(Post-UDCA therapy)의 ALP 수치를 비교, *t*-test를 사용하여 약물의 효능 및 유의성을 평가하였다.

GGT(gamma-glutamyl transferase) 변화 평가 - 출생 직후, 담즙정체 발생으로 UDCA 복용 전(Pre-UDCA therapy)과 UDCA 복용 후(Post-UDCA therapy)의 GGT 수치를 비교, *t*-test를 사용하여 약물의 효능 및 유의성을 평가하였다.

부작용 발현을 조사

UDCA 약물 복용 기간 중 부작용 발생 평가로서 주로 흔하게 나타나는 설사 및 기타 부작용으로 구토, 발진 등을 알아보았다. 투여 기간 중에 의무기록지에 부작용 항목이 명시되어 있는 경우에 부작용이 발생한 경우로 판단하였다.

통계처리

통계적 분석은 SPSS 12.0 version(for windows)를 이용하였다. 환자의 기본 특성은 평균±표준오차(mean±SEM), 중위수(median), 범위(range)로 나타내었다. 약물의 효과를 평가하기 위해 Student's *t*-test를 실시하였으며, *p* 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

연구대상의 역학적 특성

2002년 4월부터 2008년 12월까지 신생아 중환자실에서 TPN 투여로 인해 담즙정체가 발생하여 UDCA로 치료받은 42명의 환자 중 원내에서 치료 도중 다른 병원으로 전원한 환자 4명, 사망한 환자 5명 및 TPN으로 인한 담즙정체가 아닌 다른 원인으로 담즙 정체가 발생한 환자로 신생아 황달 환자 2명, 약제성 담즙정체 환자 1명, 이상 총 12명은 조사대상에서 제외되어 최종적으로 총 30명의 환자로 진행되었으며, 의무 기록지를 근거로 후향적으로 조사하였다.

성별 분포는 남성 18명(60%), 여성 12명(40%)이었다. 미숙아는 28명(93%), 만기 산아는 2명(7%), 만기 후 산아는 0명(0%)

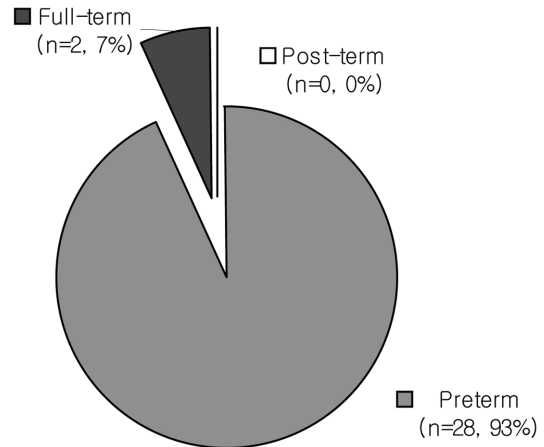


Fig. 2 - Neonates criteria of gestational age (GA). Preterm: Neonate born at <38 weeks GA, Full-term: Neonate born at 38~42 weeks GA, Post-term: Neonate born at ≥43 weeks GA.

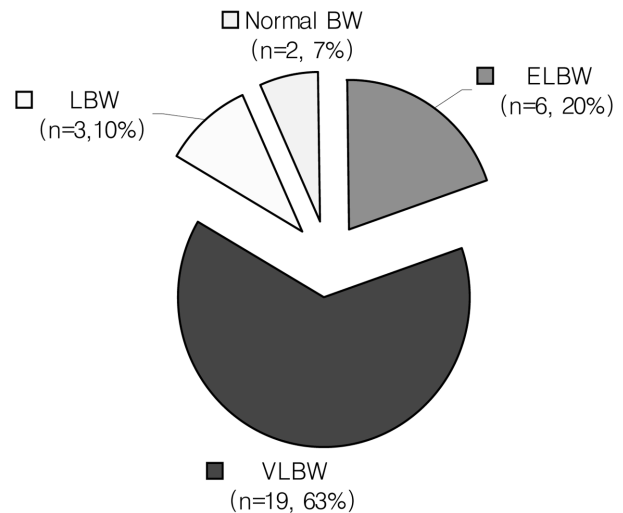


Fig. 3 - Neonates criteria of birth weight. ELBW (extremely low birth weight): Birth weight <1.0 kg, VLBW (very low birth weight): Birth weight <1.5 kg, LBW (low birth weight): Birth weight <2.5 kg, Normal BW (normal birth weight): Birth weight ≥2.5 kg.

이었다(Fig. 2). 출생체중 기준으로 초 극소 저 출생체중아 6명(20%), 극소 저 출생체중아 19명(63%), 저 출생체중아 3명(10%), 정상 출생체중아 2명(7%)이었다(Fig. 3). 재태기간은 평균 29.5 ± 0.7 주였고, 25.6주에서 38.7주 사이였으며 중위수는 28주이었다. 출생 시 체중은 평균 1263.5 ± 79.6 g 이었고, 778.0 g에서 2670.0 g 사이였으며, 중위수는 1165 g 이었다. 출생 신장은 평균 37.8 ± 0.7 cm 이었고, 31.0 cm에서 46.0 cm 사이였으며, 중위수는 38 cm 이었다. 출생 두위는 평균 26.7 ± 0.5 cm 이었고, 20.5 cm에서 33.5 cm 사이였으며 중위수는 27 cm 이었다. 퇴원 시 체중은 평균 2523.7 ± 78.3 g 이었고, 1948.0 g에서 3778.0 g

Table IV – Patient's characteristics

Characteristics	Mean±SEM	Median	Range
Gestational age (weeks)	29.5±0.7	28	25.6~38.7
Birth weight (g)	1263.5±79.6	1165	778.0~2670.0
Birth height (cm)	37.8±0.7	38	31.0~46.0
Birth head circumference (cm)	26.7±0.5	27	20.5~33.5
Discharge weight (g)	2523.7±78.3	2536	1948.0~3778.0
Discharge height (cm)	47.1±0.6	47	43.0~55.5
Discharge head circumference (cm)	33.4±0.3	33	30.6~36.5

이었으며, 중위수는 2536 g 이었다. 퇴원 신장은 평균 47.1±0.6 cm 이었고, 43.0 cm에서 55.5 cm 사이였으며 중위수는 47 cm 이었다. 퇴원 두위는 평균 33.4±0.3 cm 이었으며, 30.6 cm에서 36.5 cm 범위였으며, 중위수는 33 cm 이었다(Table IV).

연구대상의 임상적 특성

총 입원 기간은 평균 86.7±4.5일로 36일에서 132일 사이였으며 중위수는 83일 이었다. 출생 후 평균 3.2±0.6일 후 TPN 사용이 시작되었고 1일에서 17일 사이에 시작되었으며, 평균 48.8±4.1일 동안 투여되었고 10일에서 104일 사이 동안 투여되었다. 장관 식이는 출생 후 평균 7.1±1.0일 만에 시작되었고 2일에서 22일 사이에 시작되었으나, 평균 56.0±3.9 일이 되어야 완전한 장관 식이가 완성되었으며 21에서 106일 사이에 완성되었다. 담즙정체는 출생 후 평균 38.3±2.9일에 발생되었고 8일에서 66일 사이였으며, 평균 71.9±6.4일 동안 지속되었고 7일에서 150일 동안 지속되었다. UDCA는 출생 후 평균 55.0±3.8일 만에 투여가 시작되었고 18일에서 111일 사이에 투여가 시작되었으며, 평균 64.4±5.9일 동안 투여되었고 10일에서 142일 동안 투여되었다. 이 때 평균 용량은 22.2±0.9 mg/kg/day 이었고 10 mg/kg/day에서 30 mg/kg/day 사이였다(Table V).

담즙정체 발생 및 UDCA 투여 시작시기 평가

TPN 사용 후 평균 36.1±3.1일 이후 담즙정체가 발생되었다.

Table V – Clinical data of neonates diagnosed by cholestasis with UDCA and TPN therapy

Clinical data	Mean±SEM	Median	Range
Duration of admission (days)	86.7±4.5	83	36~132
Age of TPN initiation (days)	3.2±0.6	2	1~17
Duration of TPN (days)	48.8±4.1	46	10~104
Age of feeding initiation (days)	7.1±1.0	6	2~22
Age of full feeding (days)	56.0±3.9	53	21~106
Age of cholestasis onset (days)	38.3±2.9	40	8~66
Duration of cholestasis (days)	71.9±6.4	67	7~150
Age of UDCA initiation (days)	55.0±3.8	54	18~111
Duration of UDCA administration (days)	64.4±5.9	59	10~142
UDCA dosage (mg/kg/day)	22.2±0.9	21	10~30

TPN: Total Parenteral Nutrition

TPN 사용일을 기준으로 환자의 발생 빈도를 살펴보면, TPN 사용 시작시점으로부터 1주부터 10주까지 모두 환자가 발생 하였으며 특히 6주째에 가장 많은 환자가 발생하였다(Fig. 4).

담즙정체가 발생한 이후 UDCA의 투여 시작 시기는 평균 16.7±3.0일이었다. UDCA는 direct bilirubin이 2 mg/dl 초과 시 사용이 시작되었으며, 담즙정체 발생 후 0~3일에 7명, 4~10일에 6명, 11~20일에 7명, 21~30일에 7명으로 담즙정체 발생 후 한 달 이내에 총 27명이 사용되었으며, 30~50일에 2명, 74일에 사용한 환자도 1명 있었다(Fig. 5).

UDCA의 효과 발현시기 및 투여기간 평가

UDCA는 투여 후 평균 10.5±1.3일 만에 direct bilirubin을 감소시키는 효과가 나타났으며, UDCA는 평균 64.4±5.9일간 사용되었다(Fig. 6), (Fig. 7). 사용된 UDCA의 용량은 평균 22.2±0.9

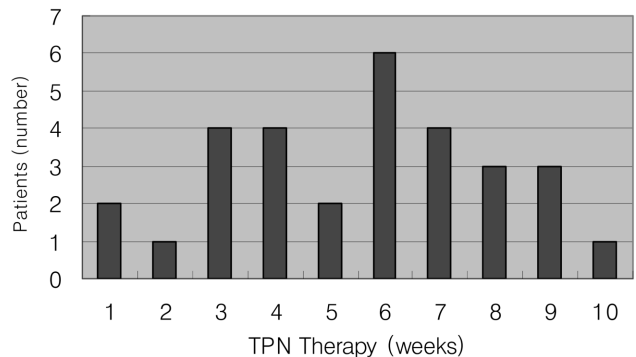


Fig. 4 – The number of patients of cholestasis occurrence after TPN therapy.

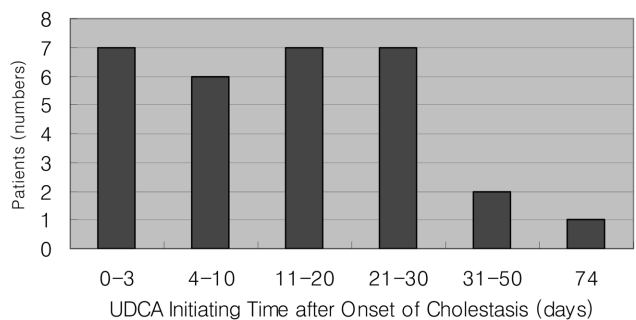


Fig. 5 – The number of patients depend on UDCA initiating time after onset of cholestasis.

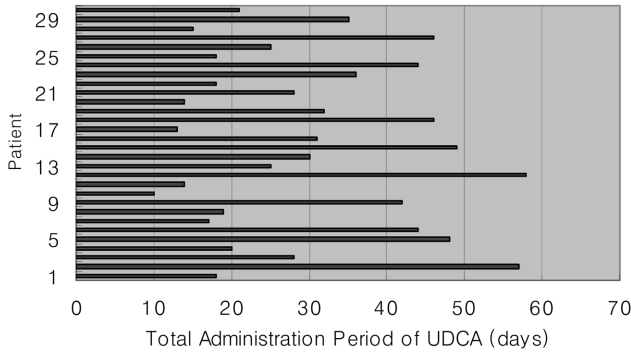


Fig. 6 – Total administration period of UDCA for PNAC after initiation of UDCA therapy. PNAC: Parenteral Nutrition Associated Cholestasis.

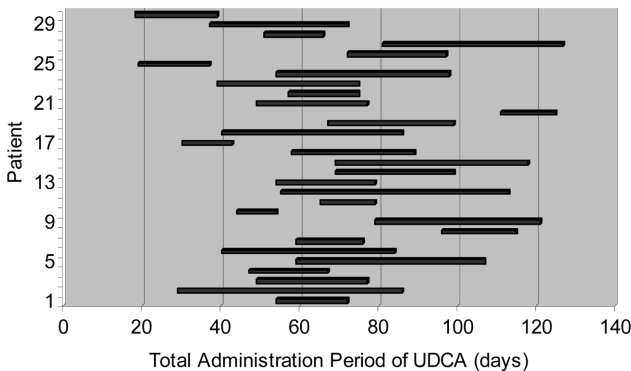


Fig. 7 – Total administration period of UDCA for PNAC after birth. PNAC: Parenteral Nutrition Associated Cholestasis.

mg/kg/day 이었으며, 10 mg/kg/day에서 30 mg/kg/day 사이였다.

혈청 내 간의 생화학 지표의 변화 비교 평가

D-bili(direct bilirubin) 변화 평가 – 출생 직후 direct bilirubin 수치는 1.3 mg/dl 이었으며, UDCA 투여 후 5.1 mg/dl에서 1.0 mg/dl로 유의적으로 감소하였다(p<0.001), (Table VI), (Fig. 8). 비록 UDCA 투여 후에도 정상 범위 이상으로 상승되어 있었으나 담즙정체를 진단하는 기준인 2 mg/dl 이하로 감소되었다.

T-bili(total bilirubin) 변화 평가 – 출생 직후 total bilirubin 수치는 6.3 mg/dl 이었으며, UDCA 투여 후 7.5 mg/dl에서 1.3 mg/dl로 유의적으로 감소하였다. 감소된 수치는 신생아의 정상 범위 이내였다(p<0.001), (Table VI), (Fig. 9).

AST(aspartate aminotransferase) 변화 평가 – 출생 직후 AST 수치는 50 IU/l 이었으며, UDCA 투여 후 84 IU/l에서 56 IU/l로 유의적으로 감소하였다. 감소된 수치는 신생아의 정상 범위 이내였다(p=0.036), (Table VI), (Fig. 10).

ALT(alanine aminotransferase) 변화 평가 – 출생 직후 ALT 수치는 10 IU/l 이었으며, UDCA 투여 후 42 IU/l에서 43 IU/l로 증가되었으나 증가폭이 적으며 증가 후에도 신생아의 정상 범위

Table VI – The level change of serum bilirubin and hepatic enzymes with UDCA therapy*

Monitoring parameters	Normal range	Pre-UDCA	Post-UDCA	p-value
Direct Bilirubin (mg/dl)	<0.4	5.1±0.5	1.0±0.1	<0.001
Total Bilirubin (mg/dl)	<2.0	7.5±0.7	1.3±0.2	<0.001
AST (IU/l)	20~65	84±14	56±4	0.036
ALT (IU/l)	54	42±8	43±4	0.871
ALP (IU/l)	150~420	1065±80	916±56	0.045
GGT (IU/l)	13~204	174±42	126±24	0.228

AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, ALP: Alkaline Phosphatase, GGT: Gamma-Glutamyl Transferase
*Adapted from reference: Mary Lee (2004), *Basic skills in interpreting laboratory data, 3th Edition*, American Society of Health-System Pharmacist, Bethesda, Maryland. Al-Hathlol et al. (2006), Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Medical Journal*, 47(2), 147

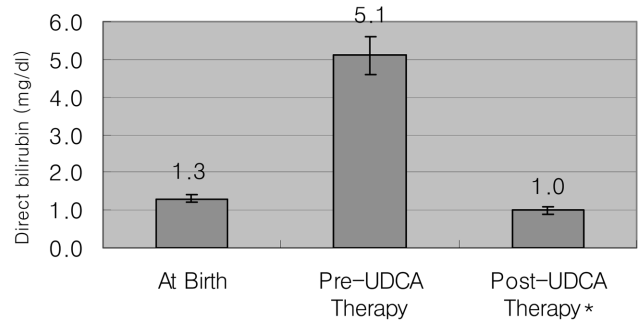


Fig. 8 – Mean serum direct bilirubin level change at birth, Pre-UDCA therapy and Post-UDCA therapy (p<0.001).

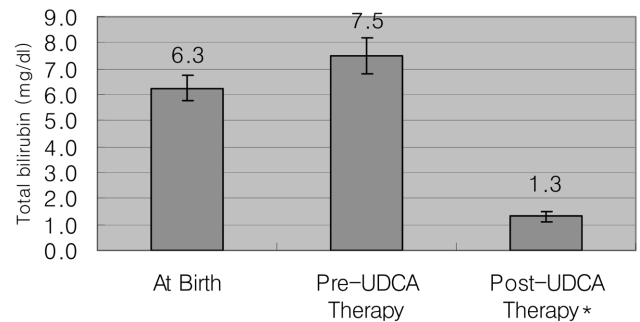


Fig. 9 – Mean serum total bilirubin level change at birth, Pre-UDCA therapy and Post-UDCA therapy (p<0.001).

이내였다(p=0.871), (Table VI), (Fig. 11).

ALP(alkaline phosphatase) 변화 평가 – 출생 직후 ALP 수치는 487 IU/l 이었으며, UDCA 투여 후 1065 IU/l에서 917 IU/l로 유의적으로 감소하였다. 비록 감소된 수치였으나 신생아의 정상 범위 이상으로 높은 수치가 유지되었다(p=0.045), (Table VI), (Fig. 12).

GGT(gamma-glutamyl transferase) 변화 평가 – 출생 직후 GGT 수치는 89 IU/l 이었으며, UDCA 투여 후 174 IU/l

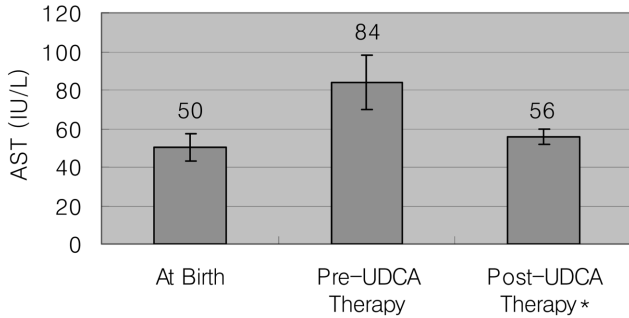


Fig. 10 – Mean serum AST level change at birth, Pre-UDCA therapy and Post-UDCA therapy (p=0.036). AST: Aspartate Aminotransferase.

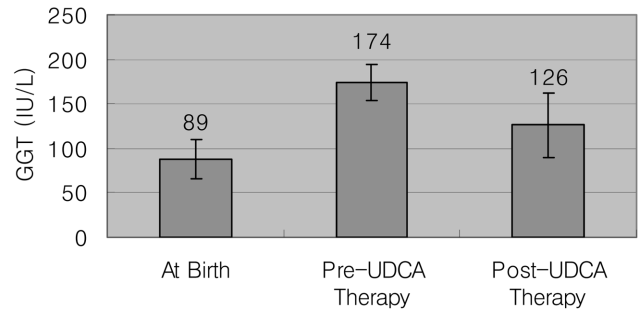


Fig. 13 – Mean serum GGT level change at birth, Pre-UDCA therapy and Post-UDCA therapy (p=0.228). GGT: Gamma-Glutamyl Transferase.

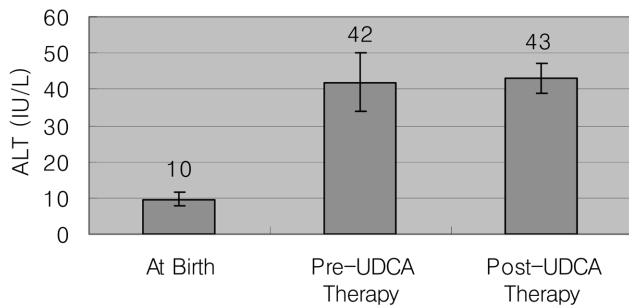


Fig. 11 – Mean serum ALT level change at birth, Pre-UDCA therapy and Post-UDCA therapy (p=0.871). ALT: Alanine Aminotransferase.

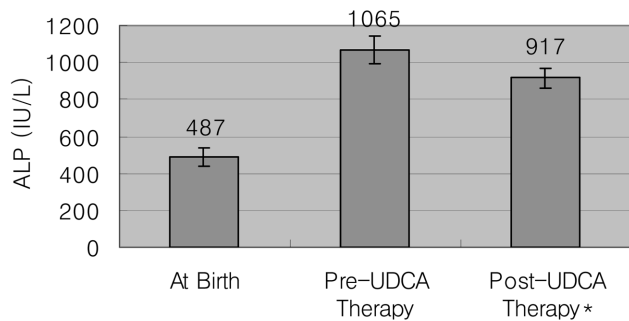


Fig. 12 – Mean serum ALP level change at birth, Pre-UDCA therapy and Post-UDCA therapy (p=0.045). ALP: Alkaline Phosphatase.

에서 126 IU/L로 감소되었으나 유의적이진 않았다. 감소된 수치는 신생아의 정상 범위 이내였다(p=0.228), (Table VI), (Fig. 13).

부작용 발현을 평가

UDCA를 복용하는 기간 동안 투약 용량에서 부작용 발생은 주로 설사였으며, 다른 부작용은 발생하지 않았다. 총 30명의 환자 중 5명의 환자에게서 UDCA 복용 후 설사가 발생하였으나, 대체로 경미한 형태로 나타났다.

고 찰

정상 재태기간 이하 또는 정상 출생체중 이하로 출생하거나 정상 출생 신생아라 할지라도 동반된 질환으로 인해 특별한 관리가 요구된다면 출생 후 신생아는 신생아 중환자실에 입원을 하여 집중 치료를 받게 된다. 이들은 대부분 수유부진을 동반하게 되므로 TPN에 의존하여 영양을 공급받게 되나 이로 인해 각종 합병증의 발생이 발생되며, 특히 TPN과 관련된 간 부전으로 신생아에게 있어 담즙정체(cholestasis)가 흔하게 발생되고 그 빈도는 7.4~84%로 다양하다.³⁾ 많은 임상 연구에서는 기아로 인한 담즙산과 장관 호르몬의 분비 감소, 필수 지방산의 결핍, 간의 미성숙, 포도당과 아미노산의 과잉, 장관 점막층의 위축으로 인한 박테리아 전이, 정맥 내 수액제 자체의 간독성으로 인해 담즙정체가 발생한다고 알려져 있다.¹⁶⁾

대부분의 경우에는 PNAC는 보통 TPN의 중단이나 완전 경장 식이 이후에 해결이 되지만 일부환자에서는 담즙정체가 해결이 되지 않고 심각한 간담도 손상이나 사망까지 발전할 수 있기에 담즙정체는 조기에 치료되어야 한다.¹¹⁾ 신생아의 담즙정체의 치료 약물로는 cholestyramine, phenobarbital, rifampicin, UDCA 등이 있으나 UDCA에 비해 cholestyramine, phenobarbital, rifampicin은 상대적으로 부작용이 심각한 편이며, 담즙정체에 대한 효과보다는 담즙정체로 인한 가려움증에 주로 사용되고 있어 신생아의 PNAC에 사용이 유익하지 않다. UDCA는 성인에게 있어 다양한 만성적인 담즙정체성 간질환에 광범위하게 사용되어지고 있으나 PNAC가 발생된 신생아에게 있어 효과에 관한 자료가 제한적이기에, 치료 지침이 정해지지 않았으며 그 이익이 확증되지 않은 상태이다.

본 연구는 신생아 중환자실에 입원한 신생아에서의 PNAC의 치료에 효과적으로 사용되는 약물 중 UDCA의 효과 및 안전성을 알아보고자 하는 후향적 평가이다. 2002년 4월부터 2008년 12월까지 총 30명의 신생아를 대상으로, TPN을 투여 받고 담즙정체가 발생되어 치료약물로 UDCA를 사용한 환자를 대상으로 평가하였

다. 평균 재태기간은 29.5 ± 0.7 주이었으며 총 30명 중 28명(93%)이 미숙아였고, 평균 출생체중은 1262.5 ± 80 g이었으며 총 30명 중 28명(93%)이 저 출생체중아 임을 감안한다면 미숙아 및 저 출생 체중아일수록 TPN에 대한 의존도가 높아지며, 그에 따른 담즙정체 위험 요소가 더 높아지는 것임을 알 수 있다. 일반적으로 TPN 사용 후 2주 이내에 TPN으로 인한 담즙정체가 발생된다고 알려져 있으나(Kelly, 1998), 본 연구에서는 TPN 사용 이후 1주부터 10주까지 다양하게 담즙정체가 발생되었는데, 2주 이내 발생 환자는 3명이었고 3주 이후부터 발생 환자는 27명이었으며 TPN 사용 후 10주째에 담즙정체가 발생한 환자도 나타났기에 TPN 사용 기간과 관계없이 담즙정체가 발생한 것을 알 수 있었다. 본 연구에서 담즙정체 발생은 TPN 시작 이후 평균 36.1 ± 3.1 일 만에 나타났으며, 한 연구에는 31.0 ± 2.2 일로 비슷한 결과임을 알 수 있었다.⁵⁾

담즙정체가 발생된 후 UDCA의 투약시기를 살펴보면, 평균 16.7 ± 3.0 일이었으며, 담즙정체 발생 당일부터 74일에 이르기까지 다양한 시기에 UDCA가 투약되었다. 대부분 1달 이내에 UDCA가 투여되지만, 이러한 다양성의 원인으로는 UDCA는 환자의 혈액 검사 결과(laboratory data)에 근거하며, 그 중 direct bilirubin의 수치를 기준으로 투여가 결정되는데 환자의 혈액 검사가 불규칙하게 처방되어지는 것이 하나의 요인이 될 것으로 사료된다.

UDCA는 평균 64.4 ± 5.9 일간 투여되었으며, 한 연구에는 51.5 ± 8.5 일,⁵⁾ 다른 연구에서는 85 ± 17 일,¹¹⁾ 또 다른 연구에서는 중위값 294일 및 범위 48일부터 575일로 다양한 기간 동안 UDCA가 투여되었다.¹⁰⁾ UDCA의 평균 사용 용량은 본 연구에서는 평균 22.2 ± 0.9 mg/kg/day 및 10~30 mg/kg/day의 범위로 투여되었으며, 한 연구에는 초기 10~20 mg/kg/day으로 투여하다가 그 용량에 순응하게 되면 30 mg/kg/day까지 증량하였고,⁵⁾ 다른 연구에서는 15~20 mg/kg/day,¹¹⁾ 또 다른 연구에서는 30 mg/kg/day까지 사용되었으며,¹⁰⁾ 또 다른 연구에서는 초기에 20 mg/kg/day가 투여되었다.⁴⁾ 따라서 신생아에게 사용될 수 있는 UDCA의 적정 용량은 10~30 mg/kg/day로 추천할 수 있다.

담즙정체를 판단하며 UDCA의 투여에 의한 반응성을 평가하는 생화학적 지표로는 direct bilirubin, total bilirubin, ALP, GGT, AST, ALT 이다. 담즙정체를 판단하는 가장 중요한 지표인 direct bilirubin 및 total bilirubin은 UDCA의 투여 전과 투여 후를 비교 시 모두 유의적으로 감소하였다(D-bili $p < 0.001$, T-bili $p < 0.001$). 특히 direct bilirubin 수치의 감소 시점은 UDCA 치료의 효과 발현 시점으로 판단할 수 있는데 본 연구에서는 평균 10.5 ± 1.3 일 만에 효과가 나타났으며, Chen *et al.*(2004)에 의한 연구에는 4주,⁵⁾ Al-Hatholo *et al.*(2006)에 의한 연구에서는 1.5 ± 0.3 주,¹¹⁾ Spagnuolo *et al.*(1996)에 의한 연구에서는 7일에서 10일 사이로 본 연구와 기존의 연구와 비교 시 Chen *et al.*(2004)의 연구를 제외하고는 모두 비슷한 효과 시기임을 알 수 있었다.^{5,10)} 담즙정체보다는 간의 염증 상태를 반영하는 AST와

ALT를 살펴보면, AST는 UDCA 치료 후 유의적으로 감소하였으며($p=0.036$), ALT는 오히려 증가된 양상을 보였으나 42에서 43으로 미세한 증가였으며 유의적이지는 않았다($p=0.871$). 출생 직후, 담즙정체 발생 전과 후에 AST와 ALT의 수치의 급격한 변화가 나타나지 않았으며, 신생아의 정상 범위와 비교 시 크게 상승되지 않은 점으로 보아 이들은 담즙정체에 있어서 진단 및 예후를 판단하는 지표로서의 의의가 적은 것으로 사료된다. ALP는 상승된 수치로 담즙정체를 알 수 있는 지표이며 UDCA 치료 전 수치가 1065 IU/l에서 치료 후 917 IU/l로 유의적으로 감소하였으나($p=0.045$), 담즙정체가 해결된 후에도 신생아의 ALP 정상 범위의 2배 가까이 상승되어 있는 상태로 유지되었는데, 이는 담즙정체로 인한 상승 보다는 미숙아에게서 흔히 나타나는 대사성 골 질환 또는 성장기의 골 성장을 의미하는 상승으로 사료된다. GGT 역시 담즙정체나 염증 시 민감하게 반응하는 지표이지만, UDCA의 치료 후에 수치는 감소하였으나 유의적이지는 않았다($p=0.228$). 이는 환자의 혈액 검사 처방 시 다른 항목에 비해 GGT의 항목이 누락된 경우가 많았으며, 다른 간의 생화학 수치 검사 시 정기적으로 확인이 되었다면 UDCA의 치료효과를 보다 확실히 알 수 있었을 것으로 사료된다.

부작용은 비교적 경미한 편으로 대표적으로 설사가 발생된다고 알려져 있으며, 본 연구에서는 30명의 환자 중 5명(17%)에게서 설사가 발생되었고 대부분 경증의 설사였다. 이는 비록 UDCA의 투여 이후 발생이 되었으나, UDCA가 투여되는 시점은 TPN을 점차적으로 중단하고 경장 영양으로 전환이 이루어지는 시기였으며, 이에 따라 점진적으로 증량되어진 경장 영양으로 인해 동반된 설사 증상임도 배제할 수는 없었다. Chen *et al.*(2004)과 Spagnuolo *et al.*(1996)에 의한 연구에서는 부작용인 설사가 나타나지 않았으며, Al-Hatholo *et al.*(2006)에 의한 연구에서는 7명의 환자 중 3명(43%)의 환자에게서 발생한 것으로 보고되었다.^{5,10,11)}

TPN으로 인한 담즙정체의 발생이나, UDCA의 효과를 알아보기 위한 지표로 환자의 혈액 검사 결과에 의존할 수밖에 없으나, 불규칙적인 혈액 검사로 인해 적절한 UDCA의 투약시기를 놓치는 경우도 있었으며, UDCA의 치료 효과를 다양한 측면에서 비교 평가하기에는 어려움이 있었다. 또한 신생아의 담즙정체에 사용될 수 있는 치료 약물 중 UDCA를 제외한 cholestyramine, phenobarbital, rifampicin이 TPN으로 인한 담즙정체의 치료에 사용되지 않았기에 이들 약물간의 효과 및 부작용 측면에서의 비교 평가가 이루어지지 못하였다. 따라서 보다 명확한 UDCA의 치료 기준이나 시기 및 다른 약물과의 비교 평가를 위해서 앞서 나열한 문제점을 보완하여 신생아의 담즙 정체에 사용할 수 있는 약물의 효능에 대해 전향적인 연구를 통해 추가적인 연구의 보완이 필요하다고 사료된다.

이상의 연구에서, UDCA는 TPN으로 인해 direct bilirubin 수치가 2 mg/dl 이상으로 증가되는 담즙정체 발생 시 그 치료를 위

해 사용될 수 있는 효과적이고, 중증의 부작용을 동반하지 않는 안전한 약물임을 알 수 있었다. 또한 치료 기간 동안 UDCA의 총 약제 가격이 평균 3,849원이라는 저렴한 가격을 감안한다면 상당히 비용-효과적(cost-effective) 약물이다. 비록 담즙정체기간을 상당히 단축시키는 효과를 얻지는 못하였으나, 심각한 간질환이나 다른 합병증 또는 사망으로까지 발전하는 것을 차단할 수 있기에 신생아의 담즙정체는 발생 시 조기에 치료되어야 하며, 이에 UDCA는 효과적이고 안전한 약물이다.

결 론

본 연구에서는 신생아 중환자실에 입원한 신생아를 대상으로 TPN 투여 시 발생된 담즙정체(cholestasis)의 치료에 사용되는 UDCA의 효능 및 안전성을 알아보았다. 이미 UDCA는 성인에게서 다양한 만성적 담즙정체성 간질환에 효과적으로 사용이 되고 있었으나, 신생아의 TPN 투여로 발생하는 담즙정체에 대한 자료는 제한적이었다. 이상의 연구결과에 의거하면, TPN 투여로 인해 담즙정체가 발생된 신생아에게 UDCA 투여 후 담즙정체의 대표적 지표인 direct bilirubin의 수치를 2 mg/dl 이하로 유의적으로 감소시키는 효과가 있었고, 중대한 부작용 없이 안전하며, 경제적인 치료비용으로 사용할 수 있는 효과적인 약물이었다. TPN으로 인한 담즙정체 발생 시에는 대부분 TPN을 중단하고 경장영양으로 전환 이후에 호전된다고 알려져 있지만, 때로는 담즙정체가 급격히 진행되면서 심각한 간질환으로 발전하는 경우도 있기에 조기치료가 반드시 요구된다. 결론적으로 UDCA의 투여로 현저한 담즙정체 기간의 단축을 도모할 수는 없었으나, 심각한 간질환이나 다른 합병증 또는 사망으로 발전하는 것을 차단할 수 있기에 신생아의 TPN으로 인한 담즙정체의 치료로 UDCA의 약물사용이 권장된다.

감사의 말씀

"이 논문은 2009학년도 충북대학교 학술연구지원사업에 의하여 연구되었음(This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2009)".

참고문헌

- 1) Koda-Kimble, M. A., Young, L. Y., Kradjan, W. A., Guglielmo, B. J., Alldredge, B. K. and Corelli, R. L. : *Applied Therapeutics*. Lippincott Williams & Wilkins 8 (2005)
- 2) Kelly, D. A. : Liver complication of pediatric parenteral nutrition - Epidemiology. *Nutrition*. 14, 153 (1998).
- 3) Deckers-Kocken, J. M., Peter G. J. Nikkels, André Verheem,

- Roderick H. J. Houwen, and Louis M. A. Akkermans : Atypical findings in a rat model for parenteral nutrition-induced cholestasis. *Nutrition Research* 26, 664 (2006).
- 4) McKiernan, P. J. : Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 7, 153 (2002).
- 5) Chen, C. Y., Tsao, P. N., Chen, H. L., Chou, H. C., Hsieh, W. S. and Chang, M. H. : Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very low birth weight infants with parenteral nutrition associated cholestasis. *The Journal of Pediatrics*. 317 (2004).
- 6) Kaufman, S. S. : Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatric Transplantation* 6, 37 (2002).
- 7) Yang, R. R. : The effect of glutamine on cholestasis caused by total parenteral nutrition. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi Chinese Journal of Surgery* 31, 94 (1993).
- 8) Gura, K. M., Lee, S., Valim, C., Zhou, J., Kim, S., Modi, B. P., Arsenault, D. A., Strijbosch, R. A., Lopes, S., Duggn, C. and Puder, M. : Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*, Mar. 121, e678 (2008).
- 9) Takehara, H., Hono, M., Kameoka, K. and Komi, N. : A new method of total nutrition for surgical neonate: It is possible that cyclic TPN prevents intrahepatic cholestasis. *The Tokushima Journal of Experimental Medicine*. 37, 97 (1990).
- 10) Spagnuolo, M. I., Iorio, R., Vegnente, A. and Guarino, A. : Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: A pilot study. *Gastroenterology* 111, 716 (1996).
- 11) Al-Hathlol, K., Al-Madani, A., Al-saif, S., Abulaimoun, B., Al-Tawil, K. and El-Demerdash, A. : Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Medical Journal* 47, 147 (2006).
- 12) Hutchins, G. F. and Gollan, J. L. : Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. *Clinics in Liver Disease*. 8, 1. (2004).
- 13) Trauner, M. and Graziaderi, I. W. : Review article : Mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 13, 979 (1999).
- 14) Taketomo, C. K., Hodding, J. H. and Kraus, D. M. : Pediatric dosage handbook. *Lexi-comp*. 16th edition (2009).
- 15) Lee, M. : Basic skills interpreting laboratory data. *American Society of Health-System Pharmacist*. Bethesda, Maryland. 3th Edition (2004).
- 16) Oshita, M., Takehara, H., Yamaguchi, M., Doi, K., Ueda, N., Naito, S., Hiraoka, I. and Tashiro, S. : Significance of administration of fat emulsion : Hepatic change in infant rats receiving total parenteral nutrition with and without fat. *Clinical Nutrition*. 23, 1060 (2004).