

신생아 담즙정체증의 원인질환 및 장기추적 예후인자에 관한 고찰

서울대학교 의과대학 소아과학교실

김 경 모* · 서 정 기

Evaluation of the Underlying Etiology and Long-Term Prognostic Factors in Neonatal Cholestasis

Kyung Mo Kim, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of the present study was to evaluate the long-term clinical profile including the underlying etiology and the prognostic factors of the neonatal cholestasis.

Method: We studied the 190 infants presented with neonatal cholestasis for the last 12 years (from 1981 to 1992). The underlying causes, clinical findings and long-term outcomes were evaluated. And the prognostic factors were also analyzed.

Result: Underlying disease were neonatal hepatitis in 101 (idiopathic in 77 and infectious in 24), intrahepatic bile duct paucity in 5, biliary atresia in 79, choledochal cyst in 5. Metabolic disease was not observed in this study. The important clinical problems during follow-up were persistent high fever, gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy and ascites. The main causes of the death were hepatic encephalopathy and gastrointestinal bleeding. While three fourth of infants with idiopathic and infectious neonatal hepatitis recovered usually within a year, five-year survival rate for biliary atresia was just 40%, the mortality observed usually within the first year after Kasai operation and prognostic factor was the time of operation. Underlying disease was the most important prognostic factor of neonatal cholestasis.

Conclusion: This study showed that most common causes of neonatal cholestasis were biliary atresia and idiopathic neonatal hepatitis, infectious neonatal hepatitis, choledochal cyst and Alagille syndrome, but few neonatal cholestasis of genetic or metabolic liver disease was observed. The most important long-term prognostic factor of neonatal cholestasis was the underlying disease. (**J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 2: 46~58**)

Key Words: Neonatal cholestasis, Neonatal hepatitis, Biliary atresia, Prognosis, Prognostic factor

접수 : 1999년 1월 18일, 승인 : 1999년 2월 22일

책임저자 : 서정기, 110-744, 서울 종로구 연건동 28번지 서울대학교 어린이병원

*현재 울산대학교 서울중앙병원에 재직중임.

서 론

담즙정체(cholestasis)란 십이지장 내로의 담즙배설이 감소하는 것을 말하며, 이는 간세포에서 담즙의 형성장애, 담세관으로의 담즙의 분비장애 혹은 간의담도계의 질환에 의해 유발될 수 있으며, 담즙배설의 저하는 담즙을 구성하는 포합빌릴루빈, 담즙산 및 콜레스테롤의 혈액 내로 유입과 조직에 대한 침착을 유발하여 임상증상이 나타난다¹⁾. 특히 신생아기에는 간의 배설기능이 미숙한 상태이기 때문에 감염, 대사성질환 등에 의해서 손쉽게 기능적 혹은 구조적인 담즙배설의 장애가 발생한다²⁾.

신생아 및 초기 영아기에 담즙정체는 다양한 질환에 의해서 발생할 수 있으며, 이들 질환의 조기 진단은 매우 중요한데, 이는 담도폐쇄증의 조기 진단, 치료 가능한 감염성질환, 내분비질환, 중독증, 아미노산, 지질 및 탄수화물의 대사의 장애에 의한 특정 질환의 진단 및 담즙정체에 따른 지방흡수 및 지용성 비타민의 흡수장애에 대한 신속한 치료를 시작함으로써 영양장애를 예방할 수 있기 때문이라고 하겠다³⁾.

담즙정체증은 다양한 원인과 임상양상을 보여주는 중요한 질환의 하나임에도 불구하고 국내에서 신생아의 담즙정체증에 관한 보고가 드물다. 따라서 저자들은 서울대학교 어린이 병원에 신생아 담즙정체증으로 입원한 환아를 대상으로 신생아 담즙정체증 환아의 원인질환 분석, 임상적 고찰, 예후 분석 및 예후인자를 분석하여 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1981년부터 1992년까지 12년 동안 신생아기 혹은 초기 영아기에 발생한 심한 담즙정체증으로 감별 진단을 위하여 지난 12년간(1981년부터 1992년까지) 서울대학교병원 소아과에 입원하였던 환아 중에서 충분한 추적조사로 예후를 판정할 수 있었던 190명을 대상으로 하였다. 환아들의 입원시의

평균 월령은 2.4개월이었으며 남아가 117명, 여아가 73명이었으며, 평균 추적조사 기간은 18개월이었다.

2. 원인질환의 진단

원인질환의 진단은 병력과 진찰, 혈청학적검사 및 생화학적검사, 복부초음파검사, 간담도스캔 및 십이지장삽관검사^{4,5)} 등을 통하여 내려졌고, 이상의 검사로 진단이 되지 않는 환아에서는 경피적 간생검 혹은 시험적 개복술을 시행하였으며 필요에 따라서 술중담도조영술 및 췌기간생검을 시행하여 진단하였다.

3. 합병증의 분석

담즙정체증의 주요한 원인이 되는 특발성신생아간염 및 담도폐쇄증 각각에서 입원을 요하는 합병증의 원인을 분석하였다. 담도폐쇄증 환아에서 상행성담관염의 진단은 지속적인 고열과 소변이 짙어지거나, 대변의 색깔이 옅어졌을 경우 혹은 임상적, 방사선학적 혹은 검사소견상 간의 고열의 원인이 없을 때 상행성담관염으로 진단하였다. 이 중에서 혈액배양 검사상으로 원인균이 동정된 50례를 대상으로 원인균을 분석하였다. 또한 병원에서 사망한 환아를 대상으로 사인을 분석하였다.

4. 예후 및 예후인자의 분석

대상 환아들을 장기추적 관찰기간 동안에 진찰 소견 및 검사소견에 따라 G군(good prognosis group)과 P군(poor prognosis group)으로 나누어 예후 및 예후인자를 분석하였다. P군은 복수, 상부 위장관출혈등 만성간질환의 소견을 보이거나 생화학 검사상 황달을 보이는 경우 및 사망한 환아로 정의하였고, G군은 만성 간질환의 제 증상 없이, 황달 소견을 보이지 않는 경우로 정의하였다.

사망은 병원에서 사망이 확인되었거나, 이런 환아에서 사망의 주요 원인이었던, 간성혼수, 반복적인 상부 위장관출혈, 심한 복수 등을 보이면서 지속적으로 내원 중 갑자기 추적조사가 끊어진 경우 사망으로 추정하여 특발성신생아간염의 예후와 담

도폐쇄증 환자의 생존율을 분석하였으며, 사망의 원인은 병원에서 사망이 확인이 된 환아를 대상으로 하였다.

예후인자는 전체 환아를 대상으로 P군과 G의 차이를 분석하였고, 특발성신생아간염 환아와 담도폐쇄증 환아 각각을 대상으로 P군과 G의 초기 임상소견의 차이를 분석하였다. 또한 특발성신생아간염과 담도폐쇄증 환아의 임상소견의 차이를 분석하였다.

4. 통계처리

통계처리는 χ^2 -test, t-test, logistic regression test 및 Kaplan-Meyer의 생존율을 사용하였으며 p value는 0.05 이하를 의미 있다고 판정하였다.

결 과

1. 신생아 담즙정체증의 원인

190명 환아들에서 담즙정체증의 원인은 신생아

Table 1. Underlying Causes of 190 Infants with Neonatal Cholestasis

Underlying disease	No. (%)
Neonatal hepatitis	101 (53%)
Idiopathic neonatal hepatitis	77 (41%)
Infectious neonatal hepatitis	24 (12%)
Cytomegalovirus	17
Hepatitis B virus	2
Epstein-Barr virus	1
Herpes simplex virus	1
Syphilis	1
Rubella	1
Intrahepatic bile duct paucity	5 (3%)
Alagille syndrome	4
Nonsyndromic IHDBP	1
Extrahepatic bile duct disease	84 (44%)
Biliary atresia	79 (41%)
Choledochal cyst	5 (3%)

간염이 101례(53%)이었으며, 간내담도형성부전증이 5례(3%), 간외담도계 질환이 84례(43%)이었다. 신생아간염 101명 중에서 특발성신생아간염이 77례(76%)였으며, 감염에 대한 혈청학적 표지자에 양성을 보인 감염성신생아간염이 24례(24%)를 차지하였다. 감염성 신생아간염 24례는 CMV Ab (IgM) 표지자 양성을 보인 경우가 17례(71%)로 가장 많은 원인을 차지 하였고, B형간염이 2례 등이었다. 간내담도형성부전증은(intrahepatic bile duct paucity) 5례이었고 이중에서 Alagille증후군이 4례, 비증후군성 간내담도형성부전증이 1례이었다. 담도계 질환은 담도폐쇄증이 79례, 총수담관낭이 5례이었다. 유전성, 대사성질환은 관찰되지 않았다 (Table 1).

2. 추적조사 동안에 관찰된 주요한 임상적 문제점

담도폐쇄증과 특발성신생아간염에서 추적조사동안에 입원을 필요로 하였던 주요 문제점들은 서로 간에 큰 차이가 없었다. 77명의 특발성신생아간염 환아에서의 원인은 고열이 15례(58%)이었고, 간성 혼수가 6례, 복수로 인한 심한 복부팽만이 3례, 위장관출혈이 2례이었다. 79명의 담도폐쇄증 환아에서는 총 110회의 입원을 요하는 문제점이 관찰되었고, 지속적인 고열이 72례(65%)이었고, 위장관출혈이 20례(18%), 심한 복부팽만이 12례(11%), 간성 혼수가 6례(6%)이었다(Table 2).

Table 2. Major Clinical Problems During Follow up Period in Infants with Neonatal Cholestasis

Clinical problems	No. of episodes in	
	BA	Idiopathic NH
Persistent high fever	72 (65%)	15 (58%)
Gastrointestinal bleeding	20 (18%)	2 (8%)
Ascites	12 (11%)	3 (11%)
Hepatic encephalopathy	6 (6%)	6 (23%)

BA: biliary atresia; NH: neonatal hepatitis

3. 고열의 원인

추적조사시 가장 중요한 임상적 문제점으로 관찰되었던 지속적인 고열의 원인은 특발성신생아간염에서는 폐렴이 5례, 폐혈증 또는 패혈증의증이 4례, 요로 감염이 3례, 상기도 감염이 1례이었다.

담도폐쇄증에서는 98례의 고열 중에서 상행성담관염이 57례(58%)이었고, 폐렴이 15례(15%), 요로 감염이 8례(8%), 상기도 감염이 7례(7%), 위장관염이 6례, 복막염이 3례 등이었다(Table 3).

Table 3. Causes of Persistent High Fever in Infants with Neonatal Cholestasis

Causes of fever	No. of episodes in	
	BA	Idiopathic NH
Cholangitis	57 (58%)	4
Pneumonia	15 (15%)	5
Urinary tract infection	8 (8%)	3
Upper respiratory infection	7 (7%)	1
Gastroenteritis	6 (6%)	
Spontaneous bacterial peritonitis	3 (3%)	
Others	2 (2%)	

BA: biliary atresia; NH: neonatal hepatitis

4. 담도폐쇄증에서 상행성담관염의 원인 및 항균제 감수성

고열로 혈액 배양검사를 실시한 담도폐쇄증 환자에서 균이 동정된 50례의 원인은 *Escherichia coli*가 14례(28%)이었고, 이어서 line-related sepsis에 의한 *Coagulase negative staphylococcus*가 7례(14%)이었으며, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*가 각 5례(10%)이었으며, *Enterococcus fecalis*가 3례(6%), *Enterobacter cloaca*가 3례이었다. line-related에 의한 *Candida albicans*가 2례에서 동정되어 Amphotericin B를 사용하여 치료되었다. 그 밖에 1례씩의 빈도가 있었던 원인균이 7례가 동정되었다(Table 4). 원인균의 주요 항균제에 대한 감

Table 4. Causative Microorganisms of Septicemia in Infants with Biliary Atresia

Microorganism	No (%)
<i>Escherichia coli</i>	17 (34%)
* <i>Coagulase negative staphylococcus</i>	7 (14%)
* <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (10%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (10%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (6%)
<i>Enterococcus fecalis</i>	3 (6%)
<i>Enterobacter cloaca</i>	3 (6%)
* <i>Candida albicans</i>	2 (4%)
Others	7 (14%)

*suggestive of line-related sepsis

Table 5. Antibiotics Sensitivity (%) of Isolated Microorganisms

Microorganism	Amp	Oxa	Ctx	GM	Amk	Vanco	Cipro
<i>E. coli</i>	15	-	100	12	87	-	100
<i>K. pneumoniae</i>	R	-	100	100	100	-	-
<i>Enteococcus</i>	-	-	-	-	-	100	33
<i>Coag (-) staph</i>	R	20	100	25	-	100	-
<i>S. pneumoniae</i>	100	20	100	20	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	R	R	-	-	-	100	66

Amp: ampicillin; Oxa: oxacillin; Ctx: cefotaxime; GM: gentamycin; Vanco: vancomycin; Cipro: ciprofloxacin

Table 6. Major Causes of Death in Neonatal Cholestasis

Cause	BA	Idiopathic NH	Total
Hepatic encephalopathy	9	6	15 (58%)
Gastrointestinal bleeding	7	1	8 (29%)
Sepsis	1	2	3 (10%)
Others	1	1	2 (7%)

BA: biliary atresia; NH: neonatal hepatitis

에서는 감수성을 보였다. 그램음성세균에 대한 aminoglycoside와 cefotaxime의 내성검사를 살펴보면 cefotaxime은 *enterococcus*를 제외한 그램양성세균과 모든 그램음성세균에서 감수성을 보였다. Aminoglycoside의 경우 gentamycin과 tobramycin에서 그램음성세균의 일부에서 내성을 보였으나, amikacin은 모든 그램음성 원인균에 대하여 감수성을 보였다(Table 5).

5. 사망의 원인

병원에서 사망이 확인된 28명에서 주요한 사인은 간성혼수, 위장관출혈의 순 이었다(Table 6).

6. 신생아간염의 예후 및 예후인자

특발성신생아간염과 감염성 신생아간염은 각각, 71%와 75%의 환자에서 완전한 회복이 관찰되었으며, 대부분의 환자에서 생후 12개월 이내, 특히 6개월 이전에 예후가 결정되었다(Fig. 1). 특발성신생아간염 환자의 G군과 P군에 차이를 보인 임상증상, 즉 예후인자는 미숙아, 초기의 간중태가 적은 경우, 초기 알부민치가 높은 경우에 양호하였으며, 콜레스테롤치, gamma glutamyl transpeptidase(v-GT)치, 총빌리루빈치 및 AST치는 낮은 경우에서 예후가 양호하였다(Table 7).

7. 담도폐쇄증의 예후 및 예후 결정 인자

79명의 환자중 8례에서는 추적이 불충분하였고, 71명중 수술을 시행하지 않은 5례는 전례에서 사망하였고, 평균 생존 기간은 11개월이었다. Kasai 수술을 시행한 66명의 Kaplan-Meier에 의한 생존율을 분석한 결과 5년 생존율이 40%로 관찰되었으며 대부분의 사망은 12개월 이내에 관찰되었다(Fig. 2). 이들 환자의 평균 추적관찰 기간은 23개월이었다. 담도폐쇄증의 예후인자를 분석한 결과, 수술시기가 예후 결정에 중요한 인자로 작용하였고 출생 12주를 전에 수술을 받은 경우 49%에서 예후가 양호하였고, 이후에 수술 받은 경우에서는 12%만이 예후가 양호하였다(Table 8).

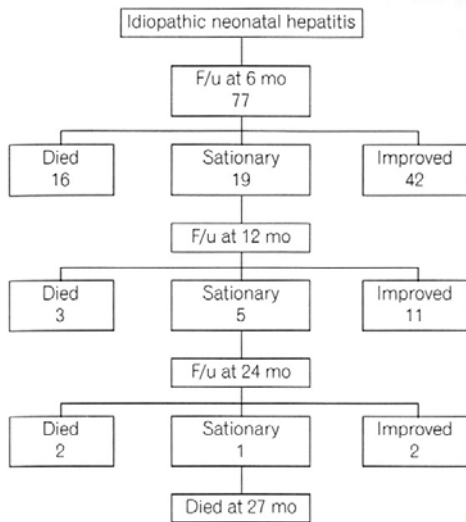


Fig. 1. Outcome of 77 infants with idiopathic neonatal hepatitis. Seventy one percent of the infants improved eventually, most of which observed within one year.

수성 결과는 ampicillin은 *S.pneumoniae*를 제외한 모든 균에서 내성을 보였으며 cephradine도 ampicillin과 유사한 내성을 보였으나 일부 그램양성세균에서 감수성을 보였다. Vancomycin은 모든 그램양성세균에서 감수성을 보였다. Imipenam에 내성을 보이는 균은 관찰되지 않았다. Ciprofloxacin은 일부 *enterococcus*에서 내성을 보였으나 다른 모든 균주

Table 7. Comparisons of Clinical Findings in Idiopathic Neonatal Hepatitis Between Prognostic Groups

	Good prognosis group (n=55)	Poor prognosis group (n=22)	p value
Sex:			NS
male	41	16	
female	14	6	
Mean birth weight (kg)	3.0±0.7	3.1±0.5	NS
Gestational age			0.029
preterm (<37 week)	9	0	
term	45	17	
Age at onset of jaundice (days)	22±19	22±18	NS
Consistent pale stool (%)	10	0	NS
At admission			
Hepatomegaly (cm)	3.8±1.4	5.9±2.2	0.005
Splenomegaly (cm)	2.3±2.2	3.2±2.3	NS
Bilirubin (mg/dL)	8.6±5.5	14.9±11.1	0.002
Cholesterol (mg/dL)	161±70	219±82	0.013
γ-glutamyltranspeptidase (U/L)	130±151	311±455	0.010
Serum albumin (g/dL)	4.0±0.6	3.5±0.7	0.006
AST (IU/L)	225±206	440±584	0.019

Data presented in this table is number or mean±standard deviation.

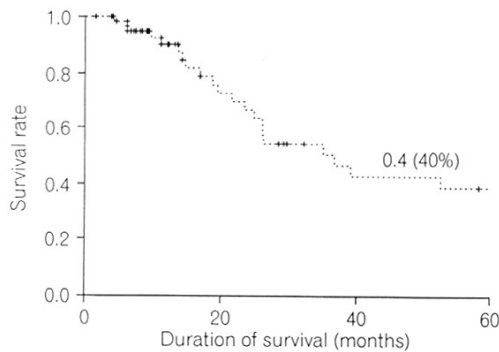


Fig. 2. Survival curve of the 66 children with biliary atresia after Kasai operation.

8. 담즙정체증 환자의 예후인자 분석

전체 담즙정체증 환자에서 P군과 G군의 차이 즉 예후인자는 단변수분석에서 원인질환, 혈청 알부민치, 체태기간, 빌리루빈치, 콜레스테롤치 및 γ-GT치가 의미있게 관찰되었으나 단변수분석에서 이들은 원인질환과 혈청 알부민치만이 의미 있는

결과를 보여 주어, 단변수분석에서 의미있었던 인자들은 원인질환에 기인하는 것으로 분석되었다 (Table 9).

9. 특발성신생아간염과 담도폐쇄증의 임상소견 비교분석

두 질환사이에 임상소견에서 차이가 관찰된 것은 성별, 출생체중, 체태기간, 황달의 발견시기, 지속적인 무담즙변, 콜레스테롤치, γ-GT치, AST치에서 차이가 있는 것으로 관찰되었다(Table 10).

고 찰

담즙정체(cholestasis)란 십이지장 내로 담즙의 배설이 감소되는 것을 말하며, 담즙의 배설이 저하됨에 따라 정상적으로 담즙을 구성하는 포합빌리루빈, 담즙산 및 콜레스테롤 등이 혈액내로 유입 또는 조직에 침착되어 임상증상이 나타난다¹⁾. 이는 황달, 짙은 소변, 무담즙변과 함께 다양한 정도의

Table 8. Comparison of Clinical Findings in Biliary Atresia Between Prognostic Groups

	Good prognosis group (n=26)	Poor prognosis group (n=53)	p value
Sex:			NS
male	14	26	
female	12	30	
Age at operation*			0.041
<12 week	24	25	
>12 weeks	2	15	
Mean birth weight	3.3±0.4	3.1±0.3	0.014
Age at onset of jaundice	6.1±8.7	16.7±24.0	0.047
Consistent pale stool (%)	33	20	NS
At admission			
Hepatomegaly (cm)	4.2±1.5	4.4±2.2	NS
Splenomegaly (cm)	1.5±1.9	1.9±2.1	NS
Bilirubin (mg/dL)	10.4±4.0	11.7±4.1	NS
Cholesterol (mg/dL)	222±88	245±104	NS
γ-glutamyltranspeptidase (U/L)	572±431	591±439	0.04
Serum albumin (g/dL)	4.0±0.6	3.9±0.6	NS
AST (IU/L)	163±85	204±107	NS

*Assessed in 66 patients operated. Data presented in this table is number or mean±standard deviation.

간중대를 보인다. 담즙정체는 간세포에서 담즙의 형성장애, 간내 담세관으로의 분비장애 혹은 담도의 폐쇄를 초래하는 다양한 질환들에 의해서 발생한다. 담즙배설의 감소와 함께 관찰되는 간의 합성기능의 저하나 간조직의 괴사의 정도는 동반되는 질환에 따라 다양하게 나타난다. 특히 신생아기 및 초기 영아기에는 간의 배설기능이 미숙하기 때문에 기능적, 구조적 병변에 의한 담즙배설의 장애가 손쉽게 발생하게 된다²⁾.

다양한 원인에 의해서 유발되는 담즙정체의 조직학적 소견은 성인에서 보이는 그것과는 다른 양상을 취하기도 하는 데, 크게 거세포간염(giant cell hepatitis)의 소견을 보이는 신생아간염, 특발성 혹은 2차적으로 간내담도의 부족증을 보이는 간내담도형성부전증(intrahepatic bile duct paucity), 간외담도폐쇄에 따른 담소관의 증식을 보이는 담도폐쇄증으로 나타난다⁴⁾. 신생아간염의 조직학적 소견을

보이는 질환은 신생아 담즙정체증의 가장 흔한 원인이었던 원인이 밝혀지지 않은 특발성신생아간염, cytomegalovirus와 같은 특정 바이러스에 의한 감염성 간염과 간내담즙정체(intrahepatic cholestasis)를 보이는 아미노산, 지질, 탄수화물의 대사장애 질환과 그밖에 alpha-1-antitrypsin deficiency와 같은 유전적 질환과 담즙산 대사장애에 의하여 발생한다. 간내담도형성부전증은 다른 장기의 이상을 동반한 Alagille증후군과 비증후군성 간내담도형성부전증에 의해 나타난다. 간외담도질환으로는 신생아 담즙정체의 중요한 원인의 하나가 되는 담도폐쇄증에 의하여 담즙정체가 유발되며, 총수담관낭에 의해서도 유발될 수 있다.

영국의 King's College Hospital⁶⁾의 보고에 의하면 담즙정체증의 원인으로 담도폐쇄증이 34.7%, 특발성신생아간염이 30.5%, alpha-1-antitrypsin deficiency가 17.4%, Alagille 증후군이 5.6%, 총수담관낭

Table 9. Prognostic Factors in Neonatal Cholestasis

	Good prognosis group (n=106)	Poor prognosis group (n=84)	p value	
			χ^2 , t-test	Logistic regression
Underlying disease			0.000	0.000
Idiopathic NH	55	22		
Infectious NH	18	6		
Biliary atresia	27	52		
Choledochal cyst	4	1		
Alagille syndrome	2	2		
IHBDP		1		
Sex:				NS
male	71	46		
female	35	38		
Mean birthweight (kg)	3.0±0.6	3.1±0.4	NS	
Gestational age			0.001	NS
preterm (<37 week)	12	0		
term	82	75		
Age at onset of pale stool (days)	8±19	8±12	NS	NS
Consistent pale stool (%)	25	20	NS	NS
At admission				
Hepatomegaly (cm)	4.1±1.6	4.7±2.3	NS	NS
Splenomegaly (cm)	2.1±2.2	2.4±2.5	NS	NS
Bilirubin (mg/dL)	9.7±4.9	12.5±7.0	0.002	NS
Cholesterol (mg/dL)	183±84	235±98	0.001	NS
Serum albumin (g/dL)	4.0±0.5	3.7±0.7	0.002	0.027
AST (IU/L)	206±172	274±321	NS	NS
γ -GT (U/L)	361±400	545±538	0.04	NS

Data presented in this table is number or mean±standard deviation.
 NH: neonatal hepatitis; IHBDP: intrahepatic bile duct paucity

이 3.1%로 보고하고 있다. Balisteri⁷⁾의 보고에 의하면 alpha-1-antitrypsin deficiency가 약 7~10%, galactosemia가 1%, Alagille syndrome, Byler's disease가 5-6%로 유전성 혹은 대사성 간질환이 담즙정체의 상당 부분을 차지하고 있다. 반면에 저자들의 결과에 따르면 Alagille syndrome이 2%를 차지하고 있는 외에 alpha-1 antitrypsin deficiency와 그 밖의 유전성 질환이나 대사성 질환은 1례도 발견되지 않았다. 대만의 Chang 등⁸⁾에 의한 보고에 의하면 담

즙정체증의 원인이 본 결과와 유사하며 대사성 질환은 발견되지 않은 것으로 보고하고 있으며, Tazawa⁹⁾의 일본의 보고에서도 Alpha-1-antitrypsin deficiency 등의 유전적 및 대사성 질환의 보고가 없다. 따라서 동북 아시아에서 담즙정체성 질환의 원인으로 유전적 및 대사성 간 질환은 드문 것으로 사료된다.

담도폐쇄증 환아에서 Kasai 수술(간문맥장관문합) 후에 약 60%의 환아에서 담즙의 유출이 이루

Table 10. Comparison of Clinical Findings in Idiopathic Neonatal Hepatitis and Biliary Atresia

	Idiopathic NH (n=77)	Biliary atresia (n=101)	p value
Sex:			0.007
male	55	40	
female	22	39	
Birth weight (kg)			0.008
less than 2500 g	16	4	
greater than 2500 g	58	63	
Gestational age			0.002
preterm (<37 week)	9	0	
term	62	66	
Age at onset of jaundice (days)	22±19	12±20	0.012
Consistent pale stool (%)	4	23	0.001
At admission			
Hepatomegaly (cm)	4.3±1.9	4.3±1.9	NS
Splenomegaly (cm)	2.6±2.2	1.8±2.1	NS
Bilirubin (mg/dL)	10.3±7.8	10.8±4.7	NS
Cholesterol (mg/dL)	173±75	240±100	0.000
γ-glutamyltranspeptidase (U/L)	177±274	347±439	0.004
Serum albumin (g/dL)	3.9±0.6	3.9±0.6	NS
AST (IU/L)	281±354	190±101	0.031

Data presented in this table is number or mean±standard deviation.

어지며¹¹⁾, 담즙유출에 성공한 환아에서 상행성담관염이 수술 후 생존에 영향을 미치는 가장 위험한 합병증이며, 결국 일부 환아에서는 이로 인하여 간문맥압항진증과 간경화를 초래한다^{10,12,13)}. Kasai 수술 후의 상행성담관염은 담즙정체와 세균에 의한 오염의 두 가지 인자에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 대부분의 경우에 Kasai 수술 이후에 이와 같은 인자들이 존재한다. 즉, 간내담도의 형성부전(hypoplasia)으로 담즙의 정체가 쉽게 유발되며, 첫 수술 수주간 동안은 장도관에 장내 세균총에 의한 전이증식(colonization)이 일어나는 것에 의하여 상행성담관염이 쉽게 발생한다. 원인균으로는 Brook과 Altman¹⁴⁾의 보고에 의하면 그람음성의 장내세균과 혐기성균이 원인이 되며, Ecoffey 등¹⁵⁾의 보고도 그람음성의 장내세균이 원인으로, *Esch-*

*erichia coli*가 가장 흔한 원인이 되며, *Pseudomonas*, *Klebsiella* 외에 *Bacteroides*와 *Enterococcus*도 주요한 원인균의 하나로 보고하고 있다. 저자들의 결과에서는 상행성담관염으로 진단받은 환아의 혈액배양결과는 Ecoffey 등¹⁵⁾과 유사한 결과를 보였으나, 패혈증 동반시 상행성담관염 이외의 line-related sepsis의 가능성을 시사하는 그람양성구균 및 *Candida*도 배양되었다. 그렇지만 일반적으로 상행성담관염의 혈액배양에서의 양성률은 낮고, line-related sepsis의 양성률은 높은 것으로 알려져 있으므로 우선적으로 지속적인 고열시 상행성담관염을 고려하여야 한다. 또한 고열과 함께 총빌리루빈의 상승, 대변색깔의 옅어짐 등이 나타나면 상행성담관염을 보다 정확히 확신할 수 있다¹⁴⁾. 또한 담도계 이외의 발열의 원인이 32%이었으며 원인으로

폐렴, 요로 감염 등이 발열의 원인이 되었다. 즉 지속적인 고열시 상행성담관염의 가능성을 우선 염두에 두어야 하지만 그 밖의 원인에 의한 가능성도 고려해야 할 것으로 생각된다.

저자들은 원인을 알 수 없는 고열이 지속되면 그램음성 장내세균에 의한 상행성담관염을 생각하고 cefotaxime과 amikin을 먼저 사용하고 일반적으로 상행성담관염의 경우 항균제에 반응하는 경우 1~2일의 사용에도 쉽게 열이 떨어지므로 3일 이상의 지속적인 발열시에 장내의 그램양성세균인 *enterococcus*의 가능성을 염두에 두고 또한 그밖의 그램양성세균에 의한 가능성을 고려하여 imipenam 등의 항균제를 선택하고 있다. 또한 저자들의 결과에서 패혈증의 원인으로 상행성담관염 이외에 line-related sepsis에 의한 감염을 염두에 두어야 하겠다. Colorado대학병원¹⁶⁾에서도 저자들과 같은 치료 원칙을 제시하고 있다.

병원에서 사망이 확인된 환아들의 사인은 말기 간경변 환자에서와 같이 간성혼수와 간문맥압 항진에 의한 상부 위장관출혈 그리고 감염에 기인하였다.

신생아간염의 예후에 관한 Danks 등¹⁷⁾의 보고에 의하면, 특발성신생아간염은 60%에서 회복되고, 10%에서 지속적인 염증을 보이고 2%에서 간경변을 보이고 30%에서 사망한 것으로 보고하고 있으며, 가족력을 지닌 유전성 혹은 대사성 질환에서는 30%에서만 회복을 보고하고 있어 신생아 간염 내에서도 원인질환에 따라 예후에 큰 차이를 보이고 있으며, 다른 보고들도^{18,19)} 유사한 예후를 보고하고 있다. 본 연구에서는 가족력을 지닌 신생아간염의 증례는 관찰되지 않았고 특발성신생아간염과 감염성 신생아간염이었으며 두 질환 모두 75%정도 환아에서 회복을 보였고 특히 생후 6개월 및 1년 이내에 대부분의 환아에서 예후를 결정할 수 있었다. 특발성 간염의 예후인자에 관한 Odievre 등¹⁹⁾의 보고에 의하면 저자들의 결과와 유사하게 간이 단단하게 촉지되는 경우, AST치가 높은 경우 예후가 불량하였다.

담도폐쇄증의 발생 빈도는 최소한 20,000명 출

생당 1명으로 흔하게 발생하며²⁰⁾, 치명적인 간담도 질환으로 알려져 있으나, Kasai 수술 후에 담즙배설이 회복될 수 있으며 이로 인하여 예후에 현저한 호전을 가져왔다. Kasai 등²¹⁾의 보고에 의하면 빌리루빈치가 정상으로 회복된 경우에 10년 생존율을 90%로 보고하고 있으나 수술 시기가 8주가 지났을 때, 간내담도의 손상이 진행되므로 예후가 현저히 감소하는 것으로 보고하고 있다. 예후인자에 관한 모든 보고들이 수술시기에 따라 예후가 크게 좌우되는 것을 보고하고 있다^{22~24)}. 본 연구에서도 생후 12주를 전후하여 예후에 의미 있는 차이가 관찰되었다. King's College²²⁾의 보고에서도 수술시기가 예후에 결정적이며, 수술 시기의 지연에 대한 분석을 시행하였는데, 신생아황달에서 담즙정체에 대한 추적조사 및 인식 부족, 출혈성질환에 대한 부적절한 검사, 초기 생리적 황달후 빌리루빈치의 하강, 혹은 초기의 담즙변으로 인한 오진, 모유성황달로의 오진을 들고 있다. 담도폐쇄증 외의 담즙정체성질환에서도 조기진단은 매우 중요하다. 따라서 이를 위해서는 보호자의 황달에 대한 교육에 있어서 담즙정체성 질환의 가능성에 대한 설명과 의사의 인식 및 생후 검진에서 담즙정체성 질환의 가능성에 대한 확인이 있어야 할 것으로 생각된다.

저자들의 분석에 의하면 신생아 담즙정체증질환에서 예후에 영향을 주는 인자는 원인질환이 가장 중요한 인자로 분석되었다. 즉 담도폐쇄증에서 예후가 불량하였다. 그러나 원인질환의 감별진단에 있어 즉 간내담즙정체증과 간외담즙정체증의 감별진단에 있어 임상 혹은 생화학적 유사성 때문에 특발성신생아간염과 담도폐쇄증을 구별하는 질병 특유증상(pathognomonic clinical symptom)은 없다. 그렇지만 담도폐쇄증은 여아에서 흔하고, 정상출생체중인 경우가 많으며, 특발성신생아간염은 남아에서 호발하고, 미숙아 혹은 저출생체중인 경우에 호발한다^{25~27)}. 본 연구에서도 특발성신생아간염은 남아에서 호발을 보였고 미숙아의 담즙정체증은 모두 신생아간염으로 진단 받았다. 본 결과에서 담도폐쇄증 환자의 성별빈도는 1:1로 관찰되

었으나, 90년도 이후의 환자에서는 남녀 비율이 1 : 1.2로 여아에서 호발을 보여 주고 있어 다른 보고들과 유사하다. 이는 국내에서 90년 이전에는 남아 선호사상에 기인하였던 것으로 사료된다²⁸⁾.

담도폐쇄증 환자의 경우 무담즙변이 지속적인 반면에, 무담즙변에 변동이 있는 경우는 간내의 불완전한 담즙정체 즉 담도폐쇄증 이외의 질환에 의한 담즙정체를 의미한다. 그렇지만 심한 간내담즙정체에서는 완전하고 지속적인 무담즙변을 보이기도 한다. 지속적으로 색깔이 있는 변을 보면, 일단 담도폐쇄증은 감별을 할 수 있다³⁾. 본 연구에서는 무담즙변의 차이가 관찰되지 않았는데 이는 심한 담즙정체를 보이는 환아를 대상으로 하였기 때문으로 사료된다.

이 밖에도 담도폐쇄증에서 콜레스테롤치와 γ -GT가 의미 있게 높았고, 특발성신생아간염에서 AST치가 의미있게 높았으며 이는 특발성신생아간염에서 간세포, 담도폐쇄증에서 담도에 주된 병변이 나타나는 것을 뒷받침하는 소견이라 하겠다.

담도폐쇄증과 특발성신생아간염의 감별진단 방법은 잘 알려져 있으나³⁾ 두 질환을 완전히 감별진단할 수 있는 임상 소견이나 검사소견은 없으며, 단지 담도폐쇄증의 진단을 보다 적극적으로 서둘러 시행하는 데는 도움이 된다고 할 수 있으며, 저자들은 감별진단을 위한 검사로서 복부초음파검사, 간담도스캔 및 십이지장삽관검사를 시행하고 있으며, 저자들의 경우⁴⁾에는, 십이지장내 삽관에서 담즙배설을 확인할 수 없는 경우 보다 적극적으로 개복에 의한 육안적 검사와 담도조영술 및 간조직검사를 시행하여 간외담도폐쇄의 조기진단을 시행하고 있다.

결론적으로 국내의 신생아 담즙정체증의 원인으로는 특발성신생아간염과 담도폐쇄증의 빈도가 가장 높았으며, 유전성, 대사성 질환은 관찰되지 않았다. 추적조사시 관찰된 문제점과 사인은 일반적인 간경변과 유사하였으며, 예후인자로서 가장 중요한 것은 원인질환이었다.

목적: 신생아 담즙정체증은 소아과 소화기 영역에서 중요한 질환의 하나임에도 불구하고 원인 질환 및 장기추적 고찰에 대한 국내의 보고가 드문 실정이다. 따라서 저자들은 신생아 담즙정체증의 원인 및 추적조사시의 합병증 등의 임상적 고찰과 함께 예후인자를 분석하여 신생아 담즙정체증 환자의 진료에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1981년부터 1992년까지 12년간 신생아 혹은 초기 영아기에 발생한 담즙정체증으로 서울대학교 어린이병원 소아과에 입원하였던 190명을 대상으로 하였다. 담즙정체증의 원인질환, 추적조사시에 관찰된 합병증 및 사인, 특발성신생아간염과 담도폐쇄증의 초기의 임상적 차이점, 예후 및 예후인자를 분석하였다.

결 과:

1) 담즙정체증의 원인질환은 190명에서 신생아간염이 101례(53%), 간외담도계 질환이 84례(44%), 간내담도형성부전증이 5례(3%)이었다. 신생아간염은 특발성신생아간염이 77례(41%), 감염성 신생아간염이 24례(12%)이었고, 간외담도질환은 담도폐쇄증이 79례(41%), 총수담관낭이 5례(3%)이었다.

2) 추적조사시에 관찰된 주요한 임상적 문제점은 지속적인 고열, 위장관출혈, 간성혼수, 복수 등이었다.

3) 담도폐쇄증 환자에서 지속적인 고열의 원인은 상행성담관염, 혹은 line-related sepsis가 58%이었고, 폐렴이 15%, 요로감염이 8%, 상기도 감염이 7%이었다.

4) 상행성담관염 혹은 line related sepsis의 원인균은 *Escherichia coli*가 28%로 가장 빈도가 많았고, *Coagulase negative staphylococcus*가 14%, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*가 각각 10%, *Enterococcus*가 6%, *Candida albicans*가 4%이었다.

5) 주요한 사인은 간성혼수와 위장관출혈이었다.

6) 특발성신생아간염은 71%, 감염성 신생아간염은 75%의 환자에서 회복되었으며, 대부분 생후 12개월 이내, 주로 6개월 이내에 회복되었다. 미숙아, 초기의 간종대가 작은 경우, 초기 알부민치 높은

요 약

경우, 콜레스테롤치, γ -GT치, 빌리루빈치 및 AST치가 낮은 경우에서 예후가 양호하였다.

7) 담도폐쇄증 환자의 Kasai수술후의 5년 생존율은 40%이었고 사망의 대부분은 12개월 이내에 관찰되었다. 가장 중요한 예후인자는 수술시기이었고 수술시기가 12주 이전인 49%가 양호한 예후를 보인 반면에, 12주 이후인 경우는 12%이었다.

8) 담즙정체증의 초기 임상소견중 가장 중요한 예후인자는 원인질환이었다.

9) 특발성신생아간염과 담도폐쇄증 사이에서 차이를 보인 임상소견은 성별, 제태연령, 콜레스테롤치 및 γ -GT치 이었다. 특발성신생아간염은 남아, 미숙아에서 호발하였고, 낮은 콜레스테롤치 및 γ -GT치를 보였다.

결 론: 우리나라에서 신생아 담즙정체증의 흔한 원인으로서는 담도폐쇄증과 특발성신생아간염의 빈도가 가장 높았고, 이외에 감염성 신생아 간염, 총수담관낭, Alagille 증후군 등이었으며, 유전성, 대사성질환은 관찰되지 않았다. 신생아 담즙정체증에서 원인질환은 예후를 결정하는 가장 중요한 요인으로 원인질환에 대한 적절한 진단이 요구되며, 또한 상행성 담관염, 폐렴, 패혈증 등의 감염문제, 간성혼수, 위장관 출혈 등은 장기 추적시의 자주 발생하는 심각한 임상적 문제점으로서 이에 대한 적절한 치료대책이 요구된다고 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Simon FR, Reichen J. Bile secretory failure: recent concept of the pathogenesis of intrahepatic cholestasis. In: Popper H, Schaffner F 'editors. Progress in liver disease, 2nd ed. New York: Grune & Stratton Co, 1982: 195-202.
- 2) Balisteri WF, Heubi JE, Suchy FJ. Immaturity of the enterohepatic circulation in early life: Factors predisposing to "physiologic" maldigestion and cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983; 2: 346-54.
- 3) Balisteri WF. Neonatal cholestasis-medical progress. J Pediatr 1985; 106: 171-84.
- 4) Sim JG, Seo JK. Clinical significance of duodenal bile acids in differential diagnosis for infantile jaundice: duodenal intubation in infants with cholestatic jaundice. Seoul J Med 1993; 34: 263-8.
- 5) Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. Gut 1991; 32(suppl): S123-8.
- 6) Balisteri WF. Neonatal cholestasis: lessons from past, issues for the future. Semin Liver Dis 1987; 7: 61-6.
- 7) Chang MH, Hsu HC, Lee CY, Wang TR, Kao CL. Neonatal hepatitis: a follow-up study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987; 6: 203-7.
- 8) Tazawa Y. Etiologic classification and clinical features of neonatal cholestasis. Kan Tan Sui 1995; 30: 843-50.
- 9) Hardy SC, Kleinman RE. Cirrhosis and chronic liver failure. In: Suchy FJ, editor. Liver disease in children. 2nd ed. Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1994; 214-48.
- 10) Howard ER. Extrahepatic biliary atresia: a review of current management. Br J Surg 1983; 70: 193-7.
- 11) Kobayashi A, Utsunomiya T, Ohbe Y, Shimizu K. Ascending cholangitis after successful surgical repair of biliary atresia. Arch Dis Child 1973; 48: 697-703.
- 12) Kobayashi A, Itabashi F, Ohbe Y. Long-term prognosis in biliary atresia after portoenterostomy: analysis of 35 patients who survived beyond 5 years of age. J Pediatr 1984; 105: 243-6.
- 13) Brook I, Altman RP. The significance of anaerobic bacteria in biliary tract infection after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. J Pediatr 1981; 99: 656-60.
- 14) Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, Hadchouel M, Valayer J, Algille D. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. J Pediatr 1987; 111: 824-9.
- 15) Rothenberg SS, Schroter GPJ, Karrer FM, Lilly JR. Cholangitis after the Kasai operation for biliary atresia. J Pediatr Surg 1989; 24: 729-32.
- 16) Danks DM, Campbell PE, Smith AL, Rogers J. Prognosis of babies with neonatal hepatitis. Arch Dis Child 1997; 52: 368-72.
- 17) Gremse DA, Balisteri WF. Neonatal cholestasis. In: Lebenthal E, editor. The textbook of pediatric gastroenterology in infancy and childhood. 2nd ed.

- New York: Raven Press, 1989; 909-48.
- 18) Odier M, Hardchouel M, Landrieu P, Alagille D, Eliot N. Long-term prognosis for infants with intrahepatic cholestasis and patent extrahepatic biliary tract. *Arch Dis Child* 1981; 56: 373-6.
 - 19) McClament JW, Howard ER, Mowat AP. Result of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-2. *Br Med J* 1985; 290: 345-7.
 - 20) Ohi R, Hanamatsu M, Mochizuki I, Chiba T, Kasai M. Progress in the treatment of biliary atresia. *World J Surg* 1985; 9: 285-93.
 - 21) Kasai M, Mochizuki I, Ohkohchi N, Chiba T, Ohi R. Surgical limitation for biliary atresia: indication for liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 851-4.
 - 22) Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1988; 1 (8635): 421-3.
 - 23) Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1076-80.
 - 24) Javitt NB. Cholestasis in infancy. Status report and conceptual approach. *Gastroenterology* 1976; 70: 1172-81.
 - 25) Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. *Arch Dis Child* 1976; 51: 763-70.
 - 26) Brown DC, Halliday HL, McClure G. Cholestasis in a neonatal intensive care unit. *Ir Med J* 1991; 84: 56-7.
 - 27) Hashimoto S, Tsugawa C, Kimura K, Matsumoto Y, Moribana U, Araki M, Takemine H, Nishiyama S. Naso-duodenal tube insertion technique for rapid diagnosis of congenital biliary atresia. *J Jpn Soc Pediatr Surg* 1978; 14: 889-92.
 - 28) 김경모, 고광욱. 서울대학교 소아병원 환자에 대한 통계적 고찰(1985-1988). *소아과* 1990; 33: 744-53.
-