

총정맥영양법의 간담도 합병증에 대한 Ursodeoxycholic Acid 조기투여의 이중맹검 위약대조군 연구

성균관대학교 의과대학 소아과학교실, *삼성서울병원 약제부,
† 숙명여자대학교 임상약학대학원, ‡ 서울대학교 자연대학 계산통계학과

최연호 · 백남선 · 김지희* · 이숙향† · 박태성‡

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Early Ursodeoxycholic Acid Administration for Prevention of Total Parenteral Nutrition-Induced Hepatobiliary Complications

Yon Ho Choe, M.D., Nam Sun Beck, M.D., Ji Hee Kim, R.Ph.*,
Suk Hyang Lee, Pharm.D.† and Tae Sung Park, Ph.D.‡

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University,
School of Medicine, Seoul, *Division of Pharmaceutical Services,
Samsung Medical Center, Seoul, † Graduate School of Clinical Pharmacy,
Sookmyung Women's University, Seoul,

‡ Department of Statistics, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose: Ursodeoxycholic acid (UDCA) is known to decrease hepatic injury by promoting the biliary secretion of retained toxic endogenous bile acids in hepatobiliary diseases complicated by total parenteral nutrition (TPN). However, most studies have focused on treatment for complications after TPN. We investigated the preventive role of early administration of UDCA in TPN-induced hepatobiliary complications by a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Methods: Between May 2000 and May 2002, thirteen patients, who were given TPN more than 10 days in the hospital, were assigned randomly to two groups. One was the case group (7 patients) who were given UDCA simultaneously with TPN regimen, and the other, the control group (6 patients) who were given placebo. Their age ranged from 1 day to 13 years. They were affected with diseases impossible for enteral nutrition, such as prematurity, cerebral palsy, chronic diarrhea, anorexia nervosa, pancreatitis, and cyclic vomiting. The duration of TPN ranged from 10 to 70 days. Hematologic parameters including liver function test were measured at regular intervals, and the duration, composition, administration rate, total calorie of TPN were recorded. The serum levels of total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase were compared between groups after cessation of the study.

접수 : 2002년 8월 24일, 승인 : 2002년 9월 7일

책임저자 : 최연호, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 소아과

Tel: 02-3410-3539, Fax: 02-3410-0043, E-mail: cyh@smc.samsung.co.kr

상기 연구는 대웅제약 임상연구비 지원(PH01990861)으로 이루어졌음.

Results: The autoregressive coefficient of the control group was 0.4419 ($p=0.0651$) in bilirubin, -0.0431 ($p=0.7923$) in AST, 0.2398 ($p=0.2416$) in ALT, and 0.2459 ($p=0.1922$) in alkaline phosphatase by mixed procedure model when the parameters were referred to the case group.

Conclusion: The serum level of total bilirubin did not increase in comparison with that of the control group, but statistically insignificant, when both TPN and UDCA were administered simultaneously from the beginning. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 5: 174~180)

Key Words: Ursodeoxycholic acid, Total parenteral nutrition, Hepatobiliary complication, prevention

서 론

수술이 필요한 위장관계 질환, 단장증후군, 흡수 장애 혹은 다른 선천적인 이상 등으로 장기간의 정맥영양의 필요성이 증가함에 따라 그에 따른 대사적 합병증이 늘어나게 되었다. 그 합병증 중의 하나인 간담도계 장애의 빈도는 정맥영양의 기간에 따라 증가하고, 대부분 정맥영양을 시작한지 2~10주가 되면 발생하며 직접 빌리루빈의 증가를 보인다¹⁻³⁾. 담즙정체의 시간에 따른 병리학적인 변화를 보면, 처음 총정맥영양을 시작한 지 1~2주가 되면 간 지방증이 생기게 되고, 골수 외의 적혈구 생성, 문맥 주위에 경도의 염증이 보이며, 그 다음 2~4주가 지나면 담즙정체가 현저해지고, 섬유화와 담도의 증식이 보인다. 드물지만 간경변증으로 진행할 수 있어 이로 인한 합병증으로 환자가 사망할 수도 있다. 총정맥영양으로 인한 담즙정체의 원인에 대하여 동물실험을 포함한 여러 연구가 진행되고 있으며 가설들이 나오고 있으나 어느 한 가지의 원인보다는 다인자에 의한 결과라는 개념으로 결론지어지고 있다¹⁻¹⁰⁾.

총정맥영양법의 합병증인 간담도계 장애 시 ursodeoxycholic acid (UDCA) 투여는 독성이 있는 내인성 담즙의 분비를 촉진하여 간손상을 감소시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{11,12)}. 그러나 대부분의 연구는 합병증 발생 후 치료에 관한 것이어서 본 연구자들은 UDCA를 총정맥영양법의 시작

과 동시에 조기 투여할 경우 그 예방효과를 이중 맹검 위약대조군 연구로써 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2000년 5월부터 2002년 5월까지 삼성서울병원 소아과에 입원하여 10일 이상의 총정맥영양을 받은 13명의 환아를 대상으로 하였다(Table 1). 연령은 생후 1일에서 13세까지였다. 대상 선정 기준은 경관영양이 불가능한 미숙아와 뇌성마비아, 만성설사, 거식증, 췌장염, 주기성 구토증 등의 질환을 가지고 있으면서 총정맥영양과 본 연구에 대하여 보호자가 동의서를 제출한 경우로 한정하였다. 환아가 기왕의 간 질환을 가지고 있는 경우와 담당의가 환아의 연구 참여에 문제가 있다고 판단하는 경우는 제외하였다. 또한 약물에 의한 알레르기 반응이 새로이 나타난 경우, 동시에 사용하는 타 약물이나 바이러스에 의해 생긴 간염이 의심되는 경우, 환자나 환자의 보호자가 치료를 거부한 경우, 담당의가 판단하여 환아에게 다른 합병증이 악화되고 있어 임상시험의 계속 진행이 곤란하다고 생각되었을 경우에는 연구를 중지하고 환아를 연구에서 탈락시켰다.

2. 진행 방법

본 연구는 전향적 연구로서 환아가 연구에 참여하게 되는 순서에 따라 무작위로, 총정맥영양 시작

과 동시에 UDCA를 투여 받는 시험군 7명, 위약을 투여 받는 대조군 6명을 이중맹검법으로 구분하였다. 대조군은 위약을 동량 투여 받는데 시험군에 투여되는 ursodeoxycholic acid (100 mg/tablet)에 준하여 위약의 원료약품 및 그 분량, 제형은 다음과 같다.

부형제: 옥수수전분 25 mg/tablet

붕해제: 가르시메칠셀룰로오스 37.5 mg/tablet

결합제: 히드록시프로필셀룰로오스 7.5 mg/tablet

유동화제: 경질무수구산 1.25 mg/tablet

활택제: 스테아린산마그네슘 2.5 mg/tablet

유당: 적량

투여량은 15 mg/kg/day로 두 번 분할하여(단, 1 kg 일 경우 15 mg 하루 한번 투여한다) 총정맥영양법을 시행하는 모든 기간동안 경구로 투여함을 원칙으로 하였다. 환자의 경과에 따라 경구영양 혹은 경구투여가 불가능해질 경우 상기 약제의 투여를 중지하였다. 또한 연구기간 중 정기적인 검사와 검진을 통하여 이상 반응을 면밀히 관찰하고, 이상 반응이 나타났을 경우는 시험약의 투여를 즉시 중

지하기로 하였다.

3. 평가 및 분석 방법

일주일에 한 번 주기적으로 간기능을 비롯하여 백혈구수, CRP (C-reactive protein) 값 등 검사 항목들을 측정하였으며 총정맥영양의 기간, 조성(전체 투여량 및 탄수화물, 단백질, 지질의 양), 투여속도, 열량 등이 조사 기록되었고 total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase에 대하여 군간 비교하였다. 총정맥영양법 시행 직전의 간기능 검사 결과를 기저 검사 값으로 하였고 총정맥영양법이 중지된 다음 날의 검사 소견을 최종 검사 값으로 하였다.

시험군과 대조군간의 차이를 보기 위해 SAS를 이용한 mixed procedure model을 적용하여 모든 교란변수들을 보정할 수 있도록 하였고, p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

총정맥영양의 기간은 10일에서 70일까지였다 (Table 1). 두 군간 총정맥영양의 조성의 차이는 없었다(Table 2). 총정맥영양에 따른 Total bilirubin, AST, ALT, 그리고 alkaline phosphatase 값의 변화 추이는 Fig. 1에서 4까지 그래프로 나타내었다. 이들 항목들을 total protein, albumin, total cholesterol,

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

Patients	Age	Sex	Clinical diagnoses	Duration of TPN (days)
UDCA group				
1	5 yr.	M	Cyclic vomiting	34
2	9 yr.	F	Cerebral palsy	15
3	2 mo.	M	Chronic diarrhea	10
4	1 yr.	M	Chronic diarrhea	37
5	1 yr.	F	Acute pancreatitis	11
6	1 mo.	F	Chronic diarrhea	8
7	1 mo.	M	Cyclic vomiting	16
Placebo group				
1	4 mo.	F	Chronic diarrhea	61
2	1 day	M	Prematurity	17
3	2 days	F	Prematurity	40
4	13 yr.	F	Anorexia nervosa	31
5	9 yr.	M	Cerebral palsy	10
6	2 days	M	Prematurity	70

TPN: total parenteral nutrition, UDCA: ursodeoxycholic acid, yr.: years, mo.: months.

Table 2. Comparisons of TPN Compositions between UDCA and Placebo Groups

	UDCA group	Placebo group
Dextrose (g/kg/d)	13.7±3.8	14.2±4.0
Protein (g/kg/d)	2.1±0.8	2.2±0.9
Lipid (g/kg/d)	1.1±1.0	1.5±0.9
Total calorie (kcal/kg/d)	70.2±24.1	76.4±25.3

TPN: total parenteral nutrition, UDCA: ursodeoxycholic acid.

calcium, phosphorus, CRP, 백혈구수, 총정맥영양의 기간, 조성(전체 투여량 및 탄수화물, 단백질, 지질의 양), 투여속도, 총열량 등 측정된 모든 변수들과 함께 mixed procedure 통계방법에 적용하여 교란변수들을 보정하였으며 유의하게 연관성이 있다고 판단되는 변수들로 autoregressive coefficient 값을 구하면 Table 3과 같다. 시험군(UDCA 투여군)을

reference로 하여 total bilirubin과의 관련성을 분석한 결과 대조군이 total bilirubin의 상승과 연관되어 있는 것으로 나타났으나 p 값이 0.0651로 유의하지는 않았다. AST, ALT, alkaline phosphatase 모두 p 값이 각각 0.7923, 0.2416, 0.1922로 역시 유의하지 않았다.

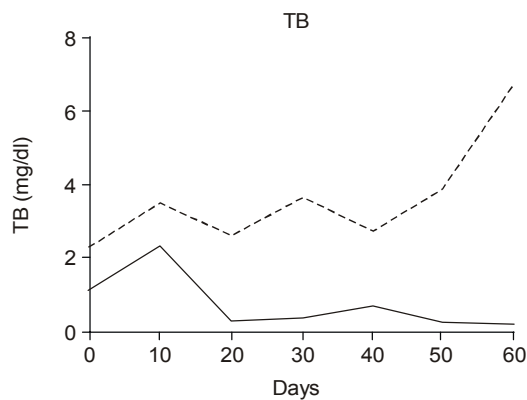


Fig. 1. The Changes of the Total Bilirubin Levels between the Placebo (dotted line) and the UDCA (solid line) Groups during Total Parenteral Nutrition. TB: total bilirubin.

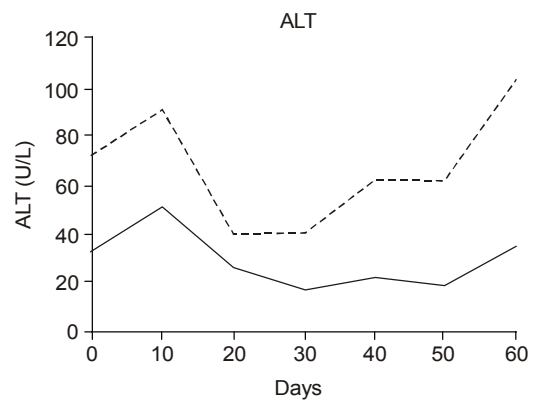


Fig. 3. The Changes of the Alanine Aminotransferase Levels between the Placebo (dotted line) and the UDCA (solid line) Groups during Total Parenteral Nutrition. ALT: alanine aminotransferase.

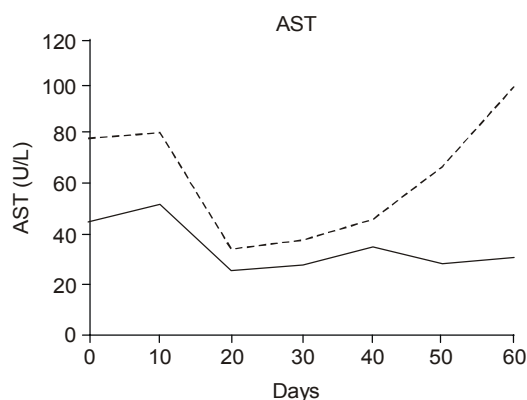


Fig. 2. The Changes of the Aspartate Aminotransferase Levels between the Placebo (dotted line) and the UDCA (solid line) Groups during Total Parenteral Nutrition. AST: aspartate aminotransferase.

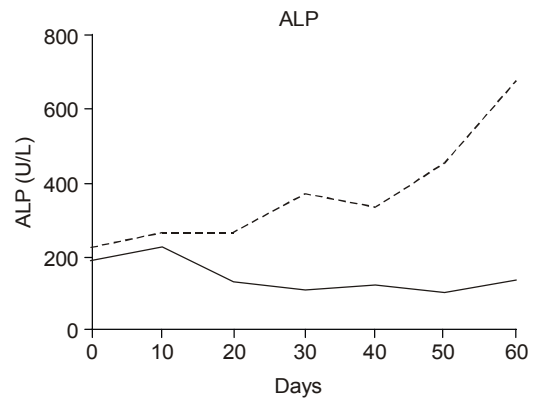


Fig. 4. The Changes of the Alkaline phosphatase Levels between the Placebo (dotted line) and the UDCA (solid line) Groups during Total Parenteral Nutrition. ALP: alkaline phosphatase.

Table 3. Autoregressive Coefficients and *p* Values of Total Bilirubin, AST, ALT, and Alkaline Phosphatase in the Placebo Group

Effects	TB (<i>p</i> value)	AST (<i>p</i> value)	ALT (<i>p</i> value)	ALP (<i>p</i> value)
TPN infusing rate	-0.0218 (0.0002)			-0.0158 (<0.0001)
C-reactive protein	0.0471 (0.0008)	-0.0470 (0.0204)		
Total protein	0.4805 (<0.0001)			
Dextrose in TPN	-0.0585 (0.0256)	0.0947 (0.0421)	0.0627 (0.0004)	
Protein in TPN	0.4096 (0.0003)			
Calcium		-0.3047 (0.0022)		
Total calorie in TPN		-0.0146 (0.0450)		0.0042 (<0.0001)
Albumin				0.3214 (<0.0001)
Phosphorus				-0.0765 (0.0023)
Group (ref=UDCA group)	0.4419 (0.0651)	-0.0431 (0.7923)	0.2398 (0.2416)	0.2459 (0.1922)

TPN: total parenteral nutrition, UDCA: ursodeoxycholic acid, TB: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, ref: reference.

고 찰

UDCA는 사람의 담즙 pool의 4%까지 구성하고 있으나 간에서 합성되지 않기 때문에 1차 담즙산인 chenodeoxycholic acid의 bacterial epimerization에 의해 대장에서 생성된다. UDCA는 hydrophilic한 성질을 가지며 경구로 투여시 약 30~60%가 장에서 흡수되는데 총흡수의 80%가 소장에서, 20% 정도가 대장에서 흡수된다. UDCA의 작용으로는 hydrophilic bile acid pool의 확장, 담즙 생산의 자극효과(choleretic effect), 내인성 담즙산의 대체로 인한 간세포 보호작용, 항아포토시스(antiapoptosis) 등이 있다^{11,12)}. 임상적으로 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis)에 UDCA의 사용과 효과는 명확하게 밝혀져 있으며 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 임신시의 간내 담즙 정체, cystic fibrosis, 영아기 담즙정체성 질환, 간과 관련된 GVHD (graft versus host disease)의 치료에 있어서도 사용될 수 있다^{11~13)}. Lindor 등¹⁴⁾은 1991년에 UDCA가 총정맥영양 투여 동안에 황달 증상을 보이는 환자들의 고빌리루빈 혈증을 개선시킨다는 것을 처음으로 보고 하였는데 치료약으로 사

용된 대부분의 연구와는 달리 본 연구는 총정맥영양의 시작과 함께 UDCA를 투여하여 간담도계 합병증 예방에 대한 UDCA의 효과를 알아보고자 한 것이다.

간담도계 합병증을 나타내는 total bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase를 시험군과 대조군 간에 비교 분석한 결과 모두 통계적으로 유의하지는 않은 것으로 나타났다. 다만 *p*값이 가장 작은 것은 total bilirubin 항목이었는데 0.0651로 0.05보다 커 유의성을 증명할 수는 없었지만 시험군을 reference로 하여 관련성을 분석한 결과 대조군에서 총정맥영양이 진행됨에 따라 total bilirubin이 상승되는 것으로 나타났다. 총정맥영양의 투여속도, CRP, total protein, 그리고 총정맥영양 내의 dextrose와 단백질 양 모두 각각 total bilirubin의 상승과 유의하게 연관되어 있는 것으로 나타났으나 이들 변수들이 모두 포함되어 적용된 mixed procedure model 결과에서 보면 통계적인 유의성이 없는 것으로 결론지어졌다. AST도 CRP, 칼슘, 그리고 총정맥영양 내의 dextrose와 총칼로리 양과 단변수적으로는 유의하였으나 전체 적용 모델에서는 유의하지 않은 것으로 나타났다. Alkaline phosphatase도 알부민, 인, 그리고 총정맥영양의 투여속도와 총칼로리 양과 각

각 유의하였지만 역시 전체 모델에서는 유의하지 않았다. 이러한 결과는 mixed procedure model을 거치며 모든 변수들간에 서로 얽혀있는 교란성이 보정되면서 나타난 것이라고 하겠다.

신생아를 대상으로 서로 다른 단백질 농도를 투여한 한 임상연구에서 고농도의 단백질 정맥영양이 담즙 정체성 황달의 경향을 증가시키고 황달의 발현을 빠르게 할 수 있음을 보고한 바 있다¹⁵⁾. 다른 실험적 연구에서는 고농도의 당과 높은 칼로리가 혈청 간효소 상승, 간비대증, 간세포의 ballooning과 관련되어 있다고 하였는데 높은 칼로리 주입시 글리코겐과 수분의 간세포 축적이 과도하게 나타나 세포막 투과성을 변화시켜 세포의 간효소 분비를 증가시키게 한다고 하였다^{16,17)}. 본 연구의 mixed procedure 결과에서 total bilirubin 상승은 단백질 투여량과 유의하게 연관성이 있는 것으로 나타났으며 AST, ALT 상승은 dextrose 투여 증가와 유의하게 연관성이 있는 것으로 나타났다.

장내 세균의 과증식은 간세포에 독성효과를 가지는 lithocholic acid의 합성과 재흡수를 증가시키는 것으로 연구되어 있는⁹⁾ 패혈증은 정맥영양 관련 담즙 정체의 가능한 위험요인으로 잘 알려져 왔다. 본 연구의 mixed procedure 결과에서 total bilirubin 상승은 소아에서 감염의 지표로 쓰이는 CRP 상승과 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다.

총정맥영양은 담즙내 칼슘 농도 상승과 관련이 있다¹⁸⁾. 담즙내 무기질 농도 상승은 총정맥영양 투여 환자들에서 관찰되는 담석증의 한 요인일 수 있으나 본 연구의 mixed procedure 결과에서 칼슘의 혈중 농도는 total bilirubin 상승과 유의한 연관성이 없었다.

본 연구의 한계로는 첫째, 연구 참여 환자의 수가 13명으로 대상자 수가 매우 적었다는 점이다. 둘째, 환자의 그룹 배정이 연구 참여 순서에 따라 1번이 시험군에 배정 받았으면 2번은 대조군으로 배정되는 방식이었고 소아 환아와 신생아 환아 모두를 무작위로 피험자로 배정하였기 때문에 조산아 3명이 모두 대조군에 포함되어 분석이 이루어지게 된 불균형 문제도 있었다. 물론 이러한 불균

형은 통계의 방법으로 극복하고자 하였다. 셋째, 총정맥영양은 경구투여가 거의 불가능한 환자를 대상으로 하는 것이나 UDCA의 제형이 경구 투여를 기본으로 하기 때문에 총정맥영양 투여 환아에게 적용하였을 경우 실제적인 흡수 여부를 알아내기 어렵다는 점이다. 넷째, 경구 섭취의 부족은 담즙 분비를 촉진하는 호르몬인 gastrin과 cholecystokinin 등의 분비를 감소시켜 담관의 담즙 정체가 일어날 수 있다고 알려져 있는데¹⁹⁾ 본 연구에서 관련 변수로 측정하여 비교 분석되지는 않았다.

결론적으로 총정맥영양과 UDCA를 초기부터 동시에 투여하였을 때 total bilirubin은 대조군에 비하여 상승하지 않는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 향후 연구기간을 늘이는 동시에 대상자를 추가로 모집하여 배정의 불균형을 시정하고 본 연구를 진행하면서 드러난 한계점들을 변수화하여 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 총정맥영양법의 합병증인 간담도계 장애 시 ursodeoxycholic acid (UDCA) 투여는 독성이 있는 내인성 담즙의 분비를 촉진하여 간손상을 감소시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 대부분의 연구는 합병증 발생 후 치료에 관한 것이어서 본 연구자들은 UDCA를 총정맥영양법의 시작과 동시에 조기 투여할 경우 그 예방효과를 이중맹검 위약대조군 연구로써 알아보하고자 하였다.

방 법: 2000년 5월부터 2002년 5월까지 10일 이상의 총정맥영양을 받은 13명의 환아를 대상으로 하였다. 총정맥영양 시작과 동시에 UDCA를 투여받는 시험군 7명, 위약을 투여받는 대조군 6명을 이중맹검법으로 구분하였다. 연령은 생후 1일부터 13세까지이고 환아들의 진단은 경관영양이 불가능한 미숙아와 뇌성마비아, 만성설사, 거식증, 췌장염, 주기성 구토증 등이었다. 총정맥영양의 기간은 10일에서 70일까지였다. 주기적으로 간기능을 비롯한 검사항목들을 측정하였으며 총정맥영양의 기간, 조성, 투여속도, 열량 등이 조사 기록되었고

total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase에 대하여 군간 비교하였다.

결 과: Mixed procedure model을 이용한 분석에서 시험군을 reference로 하였을 때 대조군의 autoregressive coefficient 값은 total bilirubin의 경우 0.4419 ($p=0.0651$), AST는 -0.0431 ($p=0.7923$), ALT는 0.2398 ($p=0.2416$), 그리고 alkaline phosphatase는 0.2459 ($p=0.1922$)였다.

결 론: 총정맥영양과 UDCA를 초기부터 동시 투여하였을 때 total bilirubin은 대조군에 비하여 상승하지 않는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

감사의 글

본 임상연구는 대웅제약 임상연구비 지원(PH01990861)으로 삼성서울병원에서 이루어졌음을 밝히며 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

- Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastrointest Nutr* 1986;5:9-22.
- Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:342-7.
- Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: Effect of protein intake. *J Pediatr* 1980;96:893-7.
- Bernstein J, Chang CH, Brough AJ, Heidelberger KP. Conjugated hyperbilirubinemia in infancy associated with parenteral alimentation. *J Pediatr* 1977;90:361-7.
- Dahms BB, Halpin TC. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis in early infancy. *Gastroenterology* 1981;81:136-44.
- Rodgers BM, Hollenbeck JJ, Donnelly WH, Talbert JL. Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation. *Am J Surg* 1976;131:149-55.
- Benjamin DR. Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. A clinico-pathologic study. *Am J Clin Pathol* 1981;76:276-83.
- Cohen C, Olsen MM. Pediatric total parenteral nutrition on liver histopathology. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:152-6.
- Postuma R, Trevenen CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1979;63:110-5.
- Vileisis RA, Sorensen K, Gonzalez-Crussi F, Hunt CE. Liver malignancy after parenteral nutrition. *J Pediatr* 1982;100:88-90.
- Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:573-89.
- Beuers U, Boyer JL, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998;28:1449-53.
- Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001;35:134-46.
- Lindor KD, Burnes J. Ursodeoxycholic acid for the treatment of home parenteral nutrition-associated cholestasis. A case report. *Gastroenterology* 1991;101:250-3.
- Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr* 1980;96:893-7.
- Hirai Y, Sanada Y, Fujiwara T, Hasegawa S, Kuwabada N. High calorie infusion-induced hepatic impairments in infants. *J Parenter Enteral Nutr* 1979;3:146-50.
- Mashima Y. Effect of calorie overload on puppy livers during parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1979;3:139-45.
- Muller EL, Grace PA, Pitt HA. The effect of parenteral nutrition on biliary calcium and bilirubin. *J Surg Res* 1986;40:55-62.
- Jablonski P, Sali A, Mck Watts J. Gastrointestinal hormones and bile secretion in the perfused pig liver: the effect of secretin, cholecystokinin and pentagastrin. *Aust N Z J Surg* 1974;44:173-8.