

신생아 간내 담즙 정체증의 예후 인자: 비가족성, 비대사성, 비증후성 담즙 정체증

부산대학교 의과대학 소아과학교실, *병리학교실 및 † 핵의학교실

김형석 · 이창훈* · 김인주† · 박재홍

Predictive Factors for Prognosis of Neonatal Intrahepatic Cholestasis : Non-Familial, Non-Metabolic, Non-Syndromic Cholestasis

Hyung Suck Kim, M.D., Chang Hoon Lee, M.D.*, In Ju Kim, M.D.† and
Jae Hong Park, M.D.

Departments of Pediatrics, *Pathology and † Nuclear Medicine, College of Medicine,
Pusan National University, Busan, Korea

Purpose: The prognosis of neonates with cholestasis is not clear. Some factors, such as high peak bilirubin levels and liver histologic findings have been claimed to affect the prognosis adversely. Our study aims to define which factors influence the prognosis of neonatal intrahepatic cholestasis.

Methods: Retrospective reviews of the medical records were performed in 32 cases with neonatal intrahepatic cholestasis, who were admitted to Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital from July 1995 to July 2002. Neonates were classified into 2 groups according to the duration of elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels more or less than 6 months. The data, such as biochemical, histopathologic and radiologic findings, were compared in both groups. Biochemical data included mean peak level of serum ALT, total bilirubin, direct bilirubin, and alkaline phosphatase. Histologic parameters related to lobular architecture, fibrosis, inflammatory infiltration and degenerative features of hepatocytes were arbitrary estimated on a scale of 1 to 3.

Results: There were 19 males and 13 females, whose mean age was 48 days (14~77 days). The peak serum ALT levels were higher in the poor outcome group. Ductular proliferation and portoportal bridging were more severe in the poor outcome group. But the degree of multinucleated hepatocytes, hepatocellular swelling and canalicular plug did not appear to be significantly related to the long-term outcome. The DISIDA scintigraphy by visualization time of gall bladder and intestine was not useful in predicting outcome of neonatal intrahepatic cholestasis.

접수 : 2004년 9월 8일, 승인 : 2004년 9월 23일

책임저자 : 박재홍, 602-739, 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지, 부산대학교병원 소아과

Tel: 051-240-7298, Fax: 051-248-6205, E-mail: jhongpark@pusan.ac.kr

Conclusion: Neonates who have intrahepatic cholestasis with high serum ALT levels, severe ductular proliferation and portoportal bridging in the liver biopsy specimen should be carefully followed up because they may have a poor prognosis. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 7: 208~214)

Key Words: Neonatal cholestasis, Intrahepatic cholestasis, Neonate

서 론

신생아 간내 담즙 정체증은 생후 14일 이후의 신생아기에 지속적으로 포합형 고빌리루빈혈증을 일으키는 질환군 중, 간의 병변에 의한 질환을 제외한 것으로 신생아 간염 증후군과 간내 담도 부족증이 포함된다. 신생아 간염 증후군은 신생아 간내 담즙 정체증의 가장 흔한 원인으로 주산기에 어떠한 원인에 의해 간세포에 염증을 일으킨 질환으로 임상적 및 조직학적으로 진단되며, 원인적으로 볼 때 특발성 신생아 간염, 감염성 신생아 간염, 대사성 및 유전성 신생아 간염으로 구분할 수 있다¹⁾. 간내 담도 부족증은 간 소동맥과 간문맥의 크기는 정상이나 소담관의 수가 의미 있게 감소되는 질환으로, 정상인에서 간문맥의 수에 대한 담관의 수의 비는 0.9~1.8인데 비해, 간내 담도 부족증은 0.5 미만으로 감소되는 경우를 말하며 발병 초기에 한번 간 조직검사로 확진이 어려우며 조직 검사를 반복 시행해야 진단이 될 수 있다²⁾. 간내 담도 부족증에서 담즙 정체의 기전에 대해 확실하게 밝혀지지 못하였으며, 치료 역시 뚜렷하지 못한 실정이다.

신생아 간내 담도 정체증은 서서히 진행하기 때문에 초기에는 생리적 황달과 감별이 어렵고, 대부분 황달이 오래 지속되므로 병원에 오게 되고, 임상적으로 감별이 용이하지 않아 진단이 늦어지게 된다. 또한 진단 후 간기능이 언제 정상화될지 예후를 추정할 수 있는 지표가 별로 없으며, 이에 대한 연구도 부족한 실정이다. Chang 등³⁾은 혈청 직접형 빌리루빈의 수치가 높을수록, 간 조직 검사상 담즙관 증

식, 문맥 섬유화 정도가 심할 경우 예후가 좋지 않다고 발표한 바 있다. 그러나 간내 담도 정체증은 위낙 다양한 원인에 의해 발생되므로 일률적으로 예후를 평가하기 어려우며, 예후 분석에 대한 대부분의 이전 연구들이 이질적인 원인 질환을 모두 포함하였기 때문에 우리나라의 연구와 상이한 결과를 보일 수 있다. 특히 외국에서는 유전성 및 가족성 간내 담도 질환이 많으므로 상대적으로 예후가 불량한 결과를 보일 수 있다.

따라서 본 연구에서는 비가족성 간내 담도 질환에 국한하여 예후를 평가함으로써 국내에서 볼 수 있는 대부분의 간내 담도 정체증 환자의 예후와 관련된 인자를 밝히는데 도움이 되리라 생각된다. 연구자들은 신생아 간내 담즙 정체증 환아들의 병리 조직 검사, 혈청 생화학 검사 및 DISIDA 신티그래피 검사 조건들과 예후와의 관련성을 살펴보았다.

대상 및 방법

1995년 7월부터 2002년 7월까지의 기간 중 부산 대학병원 소아과에 신생아 담즙 정체증으로 내원한 생후 3개월 이내 신생아 및 영아를 대상으로 하였으며, 대사성 질환, 유전성 또는 염색체 이상, 약물에 의한 간염 및 간외 담도 폐쇄는 제외하였다. 본 연구에서는 진단 후 6개월 이전에 혈청 alanine aminotransferase (ALT)치가 정상화된 환아들을 A군으로, 진단 후 6개월 이상 지속적으로 혈청 ALT치가 증가된 환아들을 B군으로 구분하고, 두 군에 대해서 의무기록을 바탕으로 후향적 조사를 통해 병리 조직 검사, 혈청 생화학 검사, DISIDA 신티그래피 등의

Table 1. Histopathologic Parameters and Grade

Parameter	Grade		
	1	2	3
Ductular proliferation	None or mild	Moderate	Marked
Portoportal bridging	None	Moderate	Marked
Multinucleated hepatocytes	None	Only around central vein	Diffuse
Hepatocellular swelling	None or mild	Moderate	Marked
Canalicular plug	Absent	Present	

Table 2. Distribution of Patients with Intrahepatic Cholestasis by Age and Sex

Age (months)	Male (%)	Female (%)	Total (%)
<1	4 (21)	1 (8)	5 (16)
1~2	8 (42)	10 (77)	18 (56)
>2	7 (37)	2 (15)	9 (28)
Total	19 (59)	13 (41)	32 (100)

Table 3. Characteristics of Intrahepatic Cholestasis in Each Group

	Group A	Group B
No. of patient	14	18
Male/Female	8/6	11/7
Mean age at diagnosis (months)	1.7	1.8
Cause		
Neonatal hepatitis syndrome	13	16
Paucity of bile duct	1	2

자료들을 비교 분석하였다.

간 생검에 대한 분석은 담즙관의 증식(ductular proliferation), 문맥간 가교 형성(portoportal bridging), 다핵 간세포(multinucleated hepatocytes), 간세포 부종(hepatocellular swelling), 담세관 막개(canalicular plug) 5가지 항목에 대한 조직 소견을 정도에 따라 임의로 1점부터 3점까지 점수화하여 조사하였다. 이중 cytokeratin 염색상 담즙관의 증식은 고해상도 현미경 시야에서 관찰이 안 된 경우 1점, 5개 미만으로 관찰된 경우 2점, 5개 이상인 경우 3점을 주었으며, 담세관 막개의 유무는 고해상도 현미경하에서 관찰한 후 없을 경우 1점, 있는 경우 2점으로 주었다 (Table 1)⁴⁾.

생화학 검사 소견으로는 혈청 alkaline phosphatase, 총 빌리루빈, 직접형 빌리루빈의 최고치를 조사하였으며, γ GTP는 모든 환자에서 검사가 이루어지지 않아 조사항목에서 제외하였다. DISIDA 신틸 그래피에서는 담낭 및 소장이 처음으로 보이는 시

간을 비교하였다.

본 연구의 통계분석은 student *t*-test를 이용하였고, 통계학적 유의 수준은 *p* value < 0.05로 하였다.

결 과

1. 연구 대상 환자의 임상적 특징

신생아 간내 담즙 정체증으로 진단된 총 32명의 환자 중 진단 후 6개월 이전에 혈청 ALT치가 정상화된 A군 환자가 14명, 6개월 이상 지속적으로 혈청 ALT치가 증가된 B군 환자가 18명이었다. 성별 분포는 남아 19명, 여아 13명으로 남아가 좀 더 많았으며, 입원 시 평균 연령은 1.8개월(14~77일)이었다 (Table 2). 병리 조직 검사상의 진단은 신생아 간염 29명, 간문맥의 수에 대한 담관의 수의 비가 0.5 미만으로 감소되어 있는 간내 담도 부족증 환자가 3명이었다(Table 3).

Table 4. Comparison of Average Score of Each Histopathologic Parameter between Two Groups

Parameter	Average score		<i>p</i> value
	A (n=7)	B (n=12)	
Ductular proliferation	1.4	2.0	0.040
Portoportal bridging	1.1	1.9	0.003
Multinucleated hepatocytes	1.9	2.2	0.270
Hepatocellular swelling	2.1	2.2	0.474
Canalicular plug	1.4	1.6	0.274

Table 5. Time of Gall Bladder Visualization on DISIDA Scintigraphy in Each Group

Group	≤30 min	>30 min	Non-visualization	No. of patients (%)
A	0	5	4	9 (56)
B	1	2	4	7 (44)
Total	1	7	8	16 (100)

2. 간 생검 조직 검사 소견

간 조직 병리 검사에서 담즙관 증식은 A군에서 1.4점, B군에서 2점으로 B군에서 의미 있는 담즙관 증식이 있었다($p=0.04$). 문맥간 가교 형성도 A군에서 1.1점, B군에서 1.9점으로 B군에서 의미 있게 문맥간 가교 형성이 많았다($p=0.003$). 그 외 다핵 간세포, 간세포 부종, 담세관 막개의 정도는 양 군 사이에 차이가 없었다(Table 4).

3. DISIDA 신티그래피 및 혈청 생화학 검사 소견

DISIDA 신티그래피에서 담낭과 소장이 보인 시간을 각각 30분, 60분을 기준으로 비교해 볼 때 양군 간 차이가 없었다(Table 5, 6). 생화학 검사의 최고치와 예후와의 상관관계에서 혈청 ALT의 최고치가 A군에서 평균 154 IU/L, B군에서 662 IU/L로 B군에서 현저히 높았다($p=0.038$). 그 외 혈청 총 빌리루빈, 직

Table 6. Time of Intestine Visualization on DISIDA Scintigraphy in Each Group

Group	≤60 min	>60 min	Non-visualization	No. of patients (%)
A	5	2	2	9 (56)
B	2	3	2	7 (44)
Total	7	5	4	16 (100)

Table 7. Mean Peak Level of Serum Alanine Aminotransferase, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Alkaline Phosphatase in Each Group

	Mean peak level		<i>p</i> value
	Group A (n=14)	Group B (n=18)	
Alanine aminotransferase (IU/L)	153.8	662.1	0.038
Total bilirubin (mg/dL)	7.1	9.0	0.183
Direct bilirubin (mg/dL)	4.1	5.9	0.111
Alkaline phosphatase (IU/L)	1410.8	1782.4	0.127

접형 빌리루빈, alkaline phosphatase의 최고치는 A군에서 7.1 mg/dL, 4.1 mg/dL, 1410.8 IU/L인 반면, B군에서는 9.0 mg/dL, 5.9 mg/dL, 1782.4 IU/L로 양 군 간에 차이가 없었다(Table 7).

고 찰

신생아 담즙 정체증은 생후 14일 이후의 신생아기에 지속적으로 포합성 고빌리루빈혈증을 일으키는 질환군으로, 감염성, 유전성, 대사성 또는 원인 불명의 어떤 요인에 의하여 담도의 기계적 폐쇄 또는 담즙 분비와 배설의 기능적 장애를 일으킴으로써 발생된다. 담즙 배설 장애의 위치에 따라 임상적으로 간내 담즙 정체와 간의 담즙 정체 또는 혼합형으로 분류하는데, 태생기에 어떤 원인에 의하여 주로 간세포에 염증을 일으키면 신생아 감염으로, 간

내 담도에 손상을 일으키면 간내 담도 형성 부전증으로 간내 담즙 정체증을 구분한다. 신생아 간염은 원인에 따라 특발성 신생아 간염, 감염성 신생아 간염, 대사성 및 유전성 신생아 간염으로 구분할 수 있고, 이들을 총칭하여 신생아 간염 증후군이라고 한다. 본 연구에서는 간내 담즙 정체 중 가족성, 대사성 및 증후성 질환을 배제함으로써, 국내에서 흔히 볼 수 있는 대부분의 감염성 신생아 간염과 일부 특발성 신생아 간염 및 비증후성 간내 담도 형성 부전증이 포함되었으리라 추정된다.

신생아 간염과 간내 담도 형성 부족증의 발병 기전이 동일하다는 견해가 있는데, 선천성 혹은 면역 반응이나 바이러스 감염, 허혈성 손상이 원인으로 추정되며, 담즙 내 축적된 물질의 독성 작용에 의해 담도의 손상을 초래한다고 한다⁵⁾. Landing⁶⁾은 태반을 통하여 태아에 감염된 병원체가 지속적으로 염증성 병변을 일으켜 담도 상피 세포의 퇴행성 변화를 일으키고 담도 내부가 폐쇄되어 결국은 간경변증을 초래한다는 유아 폐쇄성 담도병증(infantile obstructive cholangiopathy)설을 주장한 바 있다.

대부분의 감염성 신생아 간염은 예후가 좋다고 알려져 있으며, 지속적인 간내 담즙 정체증을 일으키는 질환으로 특발성 신생아 간염, 진행성 가족성 간내 담즙 정체증, 간내 담도 부족증 및 양성 반복성 간내 담즙 정체증 등이 있다⁷⁾. 본 연구에서 간내 담도 부족증에 합당한 조직 소견이 있었던 환자들은 Alagille 증후군의 소견이 없는 비증후성 부족증이거나, 바이러스 감염에 동반된 간내 담도 손상에 기인한 것으로 판단한다. 따라서 이러한 경우는 장기 추적 관찰과 반복적인 조직 검사를 통해 간내 담도 손상이 진행하는지를 관찰하여야 한다.

특발성 신생아 간염은 발병의 병태생리를 알 수 없는 증후군으로, 감염성, 대사성 또는 유전성 질환이 없는 경우에 국한되므로 특발성 신생아 간염의 진단은 좀 더 엄격히 이루어져야 한다. 남아와 미숙아에서 호발하며, 예후는 가족성인 경우 불량하며, 인종적 및 지역적 차이가 많다고 한다. 비가족성인 경우 60~94%가 회복된다고 하였는데, 간 조직 검사에서 지방 간인 경우 예후가 불량하다고 하

였다⁸⁾. 본 연구에서 기본적인 바이러스 검사와 대사성 및 유전성 질환에 대한 선별 검사가 있었으나, 엄격한 의미의 특발성 간염이 얼마나 포함되었는지는 알 수가 없었으며, 간 조직 검사에서 지방 병변이 현저한 경우는 없었다.

신생아 담즙 정체증에서 만성 간 질환으로 진행하는데 관여되는 인자로, 담즙 정체의 원인, 가족력, 담즙 정체의 정도가 중요한 것으로 밝혀지고 있다^{9~13)}. Odievre 등⁹⁾은 103명의 만성 담즙 정체증이 있는 간내 담즙 정체증 환아들을 대상으로 한 연구에서 21%의 환자가 간 경변으로 진행되었으며 이중 63%가 사망한다고 보고하였으나, 간내 담도 부족증과 α_1 -antitrypsin 결핍증이 32% 포함되어 있었으며, α_1 -antitrypsin 결핍, 가족성, 특발성 간염 환아들에서 예후가 좋지 않았다고 하였다. 서양에서는 α_1 -antitrypsin 결핍, 갈락토스혈증, 과당 대사 이상, 고타이로신혈증 등의 유전성 또는 대사성 질환이 신생아 간염의 주요 원인인 반면, 우리나라에서는 특발성, 대사성 또는 유전성 신생아 간염의 발생 빈도가 매우 낮으며, 바이러스 감염성 신생아 간염이 신생아 간염 증후군의 대부분을 차지한다. 본 연구에서도 동일한 이유로 외국의 보고와 예후에 있어 큰 차이를 보였다.

Dick 등¹³⁾은 황달의 정도와 기간, 회색변의 유무는 예후와 관련성이 없다고 하였으나, Chang 등³⁾은 56명의 신생아 간염 환아를 대상으로 한 조사에서 예후가 나쁜 군에서 총 빌리루빈과 직접형 빌리루빈의 최고치가 각각 15 mg/dL, 10 mg/dL 이상으로 높다고 하였으며, Odievre 등⁹⁾은 비정상적인 glutamic transaminase activity 정도와 관련성 있다고 하였다. 본 연구에서는 ALT의 최고치가 환아의 예후와 관련성을 보인 반면, 총 빌리루빈과 직접형 빌리루빈의 최고치와는 관련성이 없었다. 본 연구에서 γ GTP는 일률적으로 조사가 되지 않아서 관련성을 언급할 수 없었다.

간 조직에 대한 조직병리학적 분석과 예후와의 관련성에 있어 Odievre 등⁹⁾은 예후가 좋지 못한 군에서 담즙관 증식, 문맥 섬유화 정도가 의미있게 증가되었다고 하였으며, Fujihiko 등⁸⁾은 비가족성 특발

성 신생아 간염 환아를 대상으로 한 연구에서, 중증 이상의 지방간 변화가 있을 경우 혈중 ALP 평균치가 높으며 예후가 가장 좋지 않았다고 하였다. 또한 Chang 등³⁾은 예후가 좋지 못한 군에서 섬유화, 문맥 염증, 거대 세포 형질 세포가 심하다고 하였으며 본 연구에서도 담즙관 증식, 문맥간 가교 형성과 예후와 상관 관계가 있다는 비슷한 결과를 보였다. 그러나 본 연구에서 다핵 간세포, 간세포 부종, 담세관 마개의 정도와 예후에 있어서는 큰 상관관계를 찾지 못하였다.

Dick 등¹³⁾은 질병 초기에 간 조직 검사를 시행한 경우 조직 소견과 예후와의 상관관계를 찾기 힘들다고 하였으며, 조직 소견이 비특이적인 경우가 많다고 하였다. 따라서 신생아 담즙 정체증의 초기에 간 조직 검사만으로 향후 진행에 대한 모든 판단을 하기에는 어려움이 있으리라 생각되며 연속적인 간 조직 검사로 조직병리학적 변화를 비교해 볼 필요가 있다⁹⁾. 본 연구에서도 대상 환아의 생후 3개월 이내에 간 조직 검사를 시행하였으나, 연속적인 간 조직 검사를 시행하지 못하였으므로, 생검 시기에 따른 조직 병리학적 변화를 알 수 없었다.

DISIDA 신티그래피는 신생아 담즙 정체증의 감별 진단에 많이 이용되는 검사로써, 방사성 동위 원소의 담낭 및 장 내 섭취가 관찰되면 간의 담도 폐쇄증의 진단 배제할 수 있으나, 담즙 정체가 심한 경우에는 간내 담즙증과 감별이 되지 않는다는 한계가 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 본 연구에서는 새로운 시도로 DISIDA 신티그래피에서 담낭 및 장 내 섭취가 관찰되는 시간이 예후 지표로써의 의미가 있는지를 살펴해보았는데, 상관관계가 없다는 결과를 얻었다.

결론적으로 본 연구에 포함된 비가죽성, 비대사성, 비증후성 간내 담즙 정체증에서 예후와 관련된 인자로는 높은 혈청 ALT치, 간 병리 조직 검사에서 심한 담즙관의 증식 및 문맥간 가교 형성 등이 밝혀졌다. 그러나 본 연구에서 예후 판정의 기준을 진단 후 6개월 이내에 혈청 ALT치가 정상화 되었느냐로 하였고 때문에 장기적인 예후를 예측할 수 없다는 한계가 있으며, 혈청 ALT치의 최고치를 알기 위해서는 어느 정도 임상 경과를 관찰하여야 하기 때문

에 질병 초기에 예후를 추정하는데는 도움이 되지 못할 것이다. 간 병리조직 소견에 있어서는 간내 담도의 수적 감소에 대한 추적 생검이 예후 판정에 필요할 것으로 생각한다. 따라서 향후 대규모의 환자 군을 대상으로 간내 담즙 증후군의 원인별 구분에 따른 예후 판정 인자에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목 적: 신생아 간내 담즙 정체증을 일으키는 질환들은 임상적으로 감별이 용이하지 않으며, 예후와 관련된 인자들에 대한 연구가 부족한 실정이다. 병리 조직 검사, 혈청 생화학 검사, DISIDA 신티그래피 소견들과 예후와의 관련성에 대하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법: 1995년 7월부터 2002년 7월까지의 기간 중 부산대학병원 소아과에 신생아 담즙 정체증으로 내원한 생후 3개월 이내 신생아 및 영아 중 간내 담즙 정체증으로 진단된 32명을 대상으로, 진단 후 6개월 이전에 혈청 ALT치가 정상화 된 환아들을 A군으로, 진단 후 6개월 이상 지속적으로 혈청 ALT치가 증가된 환아들을 B군으로 구분하고, 의무기록을 바탕으로 한 후향적 분석을 하였다. 생화학 검사로는 혈청 ALT치, 총 빌리루빈, 직접형 빌리루빈, alkaline phosphatase의 최고치 등을 비교하였으며, 간 생검에 대한 분석은 담즙관의 증식, 문맥간 가교형성, 다핵 간세포, 간세포 부종, 담세관 마개 5가지 항목에 대한 조직 소견을 정도에 따라 임의로 1점부터 3점까지 점수화하여 조사하였고, DISIDA 신티그래피에서 담낭과 소장이 보인 시간을 두 군에 대하여 비교하였다.

결 과: 신생아 간염이 29명, 신생아 간염과 간내 담도 부족증을 동반한 환아가 3명이었다. 간 생검 검사상 예후가 좋지 않은 군에서 담즙관 증식, 문맥간 가교 형성이 심하였으며, 다핵 간세포, 간세포 부종, 담세관 마개의 정도는 예후와 관련성이 없었다. 생화학 검사상 ALT의 최고치가 높은 군에서 예후가 좋지 못하였으며, DISIDA 신티그래피의

담낭과 소장이 보인 시간, 총 빌리루빈, 직접형 빌리루빈, alkaline phosphatase의 최고치는 예후와 관련성이 없었다.

결론: 신생아 간내 담즙 정체증이 있는 환자에서 간 조직 검사상 담즙관 증식과 문맥간 가교 형성이 심하거나 혈청 ALT의 최고치가 높을수록 예후가 나쁘므로 이들에 대한 주의 깊은 관찰 및 검사가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Balistreri WF. Cholestasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:1203-7.
- 2) Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975;86:63-71.
- 3) Chang MH, Hsu HC, Lee CY, Wang TR, Kao CL. Neonatal hepatitis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:203-7.
- 4) Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, Gayotto LC. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997;10:793-9.
- 5) Balistreri WF. Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35 suppl 1:17S-23S.
- 6) Landing BH. Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst-the concept of infantile obstructive cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg* 1974;6:113-39.
- 7) Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Disease of the Liver. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:1357-512.
- 8) Nishinomiya F, Abukawa D, Takada G, Tazawa Y. Relationships between clinical and histological profiles of non-familial idiopathic neonatal hepatitis. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:242-7.
- 9) Odievre M, Hadchouel M, Landrieu P, Alagille D, Eliot N. Long-term prognosis for infants with intra-hepatic cholestasis and patent extrahepatic biliary tract. *Arch Dis Child* 1981;56:373-6.
- 10) Lawson EE, Boggs JD. Long-term follow-up of neonatal hepatitis: safety and value of surgical exploration. *Pediatrics* 1974;53:650-5.
- 11) Thaler MM, Gellis SS. Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia. 3. Progression and regression of cirrhosis in biliary atresia. *Am J Dis Child* 1968;116:271-9.
- 12) Danks DM, Campbell PE, Smith AL, Rogers J. Prognosis of babies with neonatal hepatitis. *Arch Dis Child* 1977;52:368-72.
- 13) Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy--an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985;60:512-6.
- 14) Spivak W, Sarkar S, Winter D, Glassman M, Donlon E, Tucker KJ. Diagnostic utility of hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-DISIDA in neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1987;110:855-61.
- 15) Johnston GS, Rosenbaum RC, Hill JL, Diaconis JN. Differentiation of jaundice in infancy: an application of radionuclide biliary studies. *J Surg Oncol* 1985;30:206-8.
- 16) Picozzi R, Bossi MC, Arosio M, Palagi B, Razionale P, Zatta G, et al. Value of hepatobiliary scintigraphy and ultrasonography in the differential diagnosis of jaundice. *Nucl Med Commun* 1985;6: 97-108.