

신생아에서 총정맥영양 연관 담즙 정체증 발생의 연관 인자 분석

김경은¹, 이현희², 정미림², 김운원¹, 남소현³

인제대학교 해운대백병원 ¹외과, ²소아청소년과, ³동아대학교 의과대학 외과학교실

Associated Factors with Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Neonates

Kyoung Eun Kim¹, Hyon Hui Lee², Mi Lim Chung², Woon Won Kim¹, So Hyun Nam³

Departments of ¹Surgery and ²Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital, ³Department of Surgery, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Long time total parenteral nutrition (TPN) can induce irreversible liver damage. In this study, we investigated the associated factors of parenteral nutrition associated cholestasis (PNAC) in neonates.

Methods: We retrospectively reviewed 227 neonates (male:female=110:117) those who had received TPN over 2 weeks from March 2010 to February 2014. PNAC was defined as direct bilirubin was higher than 2.0 mg/dL without any cause except TPN.

Results: Overall incidence was 28.6%. PNAC was frequently developed in younger gestational age with lower birth weight. Episodes of sepsis, underlying bronchopulmonary dysplasia, history of necrotizing enterocolitis, and experience of gastrointestinal surgery increase the incidence of PNAC. PNAC was directly associated the duration of TPN and long period to full enteral feeding, reaching 60 and 150 mL/kg/day. Overall mortality rate was 9.7%. It was higher in PNAC group despite PNAC was not the primary cause of death. All survivors were recovered from cholestasis with encourage of enteral nutrition.

Conclusion: PNAC in neonate was associated with younger gestational ages and lower birth weights, duration of TPN, or who experienced sepsis, necrotizing enterocolitis, gastrointestinal surgery or bronchopulmonary dysplasia.

Keywords: Newborn infant, Parenteral nutrition, Cholestasis

서론

총정맥영양은 경장영양이 어려운 환자에게 정맥을 통해 단백질, 탄수화물, 지방, 아미노산, 미네랄, 비타민, 미량원소 등 필요한 영양소를 공급하는 영양 방법으로, 장기간의 금식이 필요한 환자들의 생존을 향상에 크게 이바지하고 있다. 특히, 위장관 기능의 미성숙 또는 선천성 위장관 기형으로 수술이 필요한 경우 등으로 인해 경장영양 진행이 어려운 신생아에 있어서는 생존에 필수적인 치료 방법이다. 하지만 총정맥영양의 유용성에도 불구하고 장기적인 정맥영양 투여는 대사 합병증, 도관 관련 합병증, 간담도계 합병증 등을 초래할 수 있다. 이 중 신생아에게 흔히 문제가 되는 간담도계 합병증은 정맥영양 관련 담즙 정체(parenteral nutrition

associated cholestasis, PNAC)이다. 대부분의 경우 일과성으로 경장영양을 진행하면서 호전되는 것으로 알려져 있으나, 드물게 간 기능 악화가 진행되면서 간부전을 초래하기도 하므로 조기 진단과 적절한 보존적 치료가 중요하다. PNAC는 총정맥영양 외에 담즙 정체를 유발할 수 있는 다른 원인들을 배제하였을 때 진단 가능하며[1], 혈청 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상이거나 혈청 직접 빌리루빈이 혈청 총 빌리루빈의 20% 이상이어야 한다[2].

총정맥영양으로 인한 담즙 정체의 발생 기전은 명확하지 않다. 다만, 장기간의 금식, 필수 지방산의 부족, 과량의 탄수화물, 아미노산 결핍 혹은 불균형, 감염 등이 위험 인자로 알려져 있으며, 한 가지 요인에 의해서가 아니라 여러 다양한 원인들이 복합적으로 관여할 것으로 생각된다[3]. 또한, 연

Received: December 15, 2014, Revised: February 6, 2015, Accepted: April 13, 2015

Correspondence: So Hyun Nam, Department of Surgery, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea.

Tel: +82-51-240-5146, Fax: +82-51-247-9316, E-mail: d011029@naver.com

The abstract of this article was presented at the 30th Annual Meeting of the Korean Association of Pediatric Surgeons on June 2014 in Busan, Korea.

Copyright © 2015 Korean Association of Pediatric Surgeons. All right reserved.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

령에 따른 위험도도 달라 성인보다는 소아가, 소아 연령에서는 신생아, 특히 미숙아들이 더욱 취약한 것으로 알려져 있다 [4].

이에 본 연구에서는 총정맥영양 치료를 받았던 신생아를 대상으로 PNAC의 발생 빈도 및 연관 인자들에 대하여 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2010년 3월 1일부터 2014년 2월 28일까지 인제대학교 해운대백병원 신생아 집중 치료실에서 4주 이상 입원 치료를 받은 환자들 중에서 2주 이상 총정맥영양 치료를 시행 받았던 신생아들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 연구를 시행하였다.

PNAC가 발생한 군을 group I으로 정의하였고 발생하지 않은 군을 group II로 정의하였으며 이들의 출생 체중, 재태 기간, 총정맥영양 주입 기간, 경장영양 60 mL/kg/day에 도달하는 기간, 경장 영양 150 mL/kg/day에 도달하는 기간, 패혈증 및 괴사성 장염 동반 여부, 소화기계 수술 여부와 혈청 간효소치 및 빌리루빈 수치를 조사하였다.

2. 정맥영양 치료 프로토콜

신생아 집중 치료실에 입원 후 미숙아나 저체중 출생아로 점진적인 경장영양 진행이 필요하여 정맥영양 치료가 병행되어야 하는 경우나 괴사성 장염, 선천성 위장관 기형 수술, 위장관 합병증, 패혈증 등으로 전신 상태가 위중하여 금식을 시행하는 경우 총정맥영양 치료를 시행하였다. 경장영양을 증량함에 따라 점차적으로 정맥영양 투여량을 줄였으며, 경장영양이 150 mL/kg/day에 도달하는 경우 완전 경장영양으로 판단하고 정맥영양을 중단하였다.

총정맥영양을 위해 포도당은 7.5 g/kg/day부터 시작하여 하루에 0.5–1.0 g/kg의 속도로 증량하여 최대 18.0 g/kg/day까지 증량하였다. 아미노산 제제는 10% Primene[®] (Baxter, Seoul, Korea), 6% Trophamine[®] (JW Pharmaceutical, Seoul, Korea) 중 한 가지를 사용하였으며 0.5 g/kg/day로 시작하고 하루 0.5–1.0 g/kg씩 증량하여 최대 3.0–4.0 g/kg/day까지 증량하였다. 지방은 20% Intralipid[®] (Fresenius Kabi Korea, Seoul, Korea), 10% Lipo MCT[®] (Dongkook Pharmaceutical, Seoul, Korea), 20% SMOF-lipid[®] (Fresenius Kabi Korea) 제제들 중 한 가지를 사용하였으며, 0.5 g/kg/day로 시작하여 최대 3.0 g/kg/day 용량으로 투여하였다.

3. PNAC의 진단과 치료

직접 고빌리루빈혈증을 일으킬 수 있는 간담도계 선천성 기형이나 급성, 만성 간염 등 다른 원인 질환이 동반되었던 경우를 제외하고, 총정맥영양을 시행한 것 이외에 다른 유발 인자가 없으면서 혈청 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상 상승한 경우를 PNAC로 정의하였다. 모든 환자들은 전신 상태가 호전되는 대로 가능한 한 조기에 경장영양을 시작하였으며, 담즙 정체가 발생한 모든 환자에게 경구 우루소데옥시콜산 (UDCA)을 1.3 mg/kg으로 투여하였다.

4. 통계

통계는 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 평균 비교를 위해서는 Student's t test를, 명목 변수에 대해서는 chi-square test로 검증하였다. p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 임상적 특성

연구 기간 동안 2주 이상 총정맥영양 치료를 시행 받은 환자는 227명이었으며, 이 중 PNAC가 발생한 환자는 65명으로 28.6%의 발생률을 보였다. 담즙 정체가 발생한 군(group I)과 발생하지 않은 군(group II)을 비교하였을 때 발생군의 재태 기간은 group I이 group II에 비하여 더 짧았고(group I vs. group II, 27.8±3.8 weeks vs. 29.1±3.3 weeks; p=0.013), 출생 체중 역시 group II에 비하여 더 작았다(group I vs. group II, 1,036.7±633.5 g vs. 1,199.5±499.1 g; p=0.041). 5분 Apgar 점수(group I vs. group II, 7.0±1.4 vs. 7.2±1.2; p=0.203)는 group I에서 더 낮았지만 통계적 유의성은 없었다. 재원 일수(group I vs. group II, 108.9±61.5 days vs. 70.6±31.3 days; p<0.001)와 총정맥영양 투여 기간(group I vs. group II, 79.0±60.8 days vs. 34.6±34.2 days; p<0.001)은 group I에서 더 길었다. 경장영양이 60 mL/kg/day (group I vs. group II, 39.0±38.1 days vs. 15.9±8.3 days; p<0.001), 150 mL/kg/day에 이르는 시간(group I vs. group II, 71.8±44.9 days vs. 35.9±14.1 days; p<0.001)은 group I에서 통계적으로 의미 있게 길었다(Table 1). 전체 환자의 사망률은 9.7%였는데 담즙 정체가 직접적인 사망원인인 경우는 없었으나 담즙 정체가 발생한 환자군에서 사망률은 더 높았다(group I vs. group II, 24.6% vs. 3.7%; p<0.001). 담즙 정체는 생존한 모든 환자에서 경장영양의 공급이 충분해지고 총정맥영양

Table 1. Clinical Characteristics

Characteristic	PNAC (n=65)	No PNAC (n=162)	p-value
Gestational age (wk)	27.8±3.8	29.1±3.3	0.013
Gender (male:female)	33:32	77:85	0.663
Birth weight (g)	1,036.7±633.5	1,199.5±499.1	0.041
Apgar score at 1 min	4.7±1.9	5.3±1.6	0.042
Apgar score at 5 min	7.0±1.4	7.2±1.2	0.203
Hospital days (day)	108.9±61.5	70.6±31.3	<0.001
TPN duration (day)	79.0±60.8	34.6±34.2	<0.001
Death	16 (24.6)	6 (3.7)	<0.001
Time to EN 60 mL/kg/day	39.0±38.1	15.9±8.3	<0.001
Time to EN 150 mL/kg/day	71.8±44.9	35.9±14.1	<0.001

Values are presented as mean±SD, ratio, or n (%).

PNAC, parenteral nutrition associated cholestasis; TPN, total parenteral nutrition; EN, enteral nutrition.

Table 2. Cause of Death

Cause	PNAC (n=16)	No PNAC (n=6)
Sepsis	6	2
Necrotizing enterocolitis	4	1
PPHN/cor pulmonale	4	2
Midgut volvulus	1	0
Small bowel aganglionosis	1	0
Intracranial hemorrhage	0	1

PNAC, parenteral nutrition associated cholestasis; PPHN, pulmonary hypertension of the newborn.

을 중단한 이후 서서히 호전되었다(Table 2).

2. 동반 질환

패혈증으로 치료를 받았거나(group I vs. group II, 53.8% vs. 25.3%; $p<0.001$) 과사성 장염을 앓았던 경우 (group I vs. group II, 29.2% vs. 1.2%; $p<0.001$) PNAC의 발생 빈도가 더 높았다. 소화기계 수술을 받았던 환자에서 PNAC의 발생 빈도가 더 높았으며(group I vs. group II, 33.8% vs. 3.7%; $p<0.001$), 기관지 폐 이형성증이 동반되었던 환자에서 담즙 정체에 더 많이 발생하였다(group I vs. group II, 46.2% vs. 31.5%; Table 3).

3. 혈액 검사 및 영상의학 검사 소견

PNAC 발생군에서 아스파르테이트아미노전달효소(AST)의 최고치는 평균 263.5 ± 407.1 IU/L였으며, 이상 소견을 보인 것은 총정맥영양 시작 후 평균 19.2 ± 22.3 일이었고, 가장 높은 값이 측정된 때는 기간은 평균 62.6 ± 43.2 일 후였으며, 정상화되기까지 평균 16.5 ± 37.2 일이 걸렸다. 알라닌아미노전달효소(ALT)의 최고치는 평균 175.8 ± 402.5 IU/L였으며,

Table 3. Co-morbidities

Co-morbidity	PNAC (n=65)	No PNAC (n=162)	p-value
BPD	30 (46.2)	51 (31.5)	0.046
NEC	19 (29.2)	2 (1.2)	<0.001
GI surgery	22 (33.8)	6 (3.7)	<0.001
Sepsis	35 (53.8)	41 (25.3)	<0.001

Values are presented as n (%).

PNAC, parenteral nutrition associated cholestasis; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; GI, gastrointestinal.

Table 4. Laboratory Findings

Liver function test	PNAC (n=65)	No PNAC (n=162)
Max AST (IU/L)	263.5 ± 407.1	59.2 ± 94.7
Detection (day)	19.2 ± 22.3	
Peak (day)	62.6 ± 43.2	
Normalization (day)	16.5 ± 37.2	
Max ALT (IU/L)	175.8 ± 402.5	15.6 ± 33.4
Detection (day)	37.7 ± 27.8	
Peak (day)	69.5 ± 47.8	
Normalization (day)	17.5 ± 33.9	
Max direct bilirubin (mg/dL)	6.8 ± 4.4	0.09 ± 0.4
Detection (day)	12.6 ± 22.8	
Peak (day)	68.6 ± 50.1	
Normalization (day)	33.9 ± 57.7	

Values are presented as mean±SD.

PNAC, parenteral nutrition associated cholestasis.

며, 상승되는 시기는 평균 37.7 ± 27.8 일 후였다. 가장 높은 값이 측정된 때는 평균 69.5 ± 47.8 일이었고, 정상화되기까지 평균 17.5 ± 33.9 일이 소요되었다. 혈청 직접 빌리루빈의 최고치는 평균 6.8 ± 4.4 mg/dL로 측정되었고 혈액 검사에서 정상이 되기까지 평균 33.9 ± 57.7 일이 걸렸다(Table 4).

PNAC 발생 환자에서 시행한 초음파 검사는 70.8%가 정상 소견을 보였고, 9명(13.8%)은 간-비장 종대를 보였다. 6명(9.2%)은 쓸개 오니(gall bladder sludge)를 나타냈으며, 추적 검사에서 쓸개 오니가 사라진 것을 확인하였다. 2명(3.1%)은 간 실질 이상 소견을 보였고, 2명(3.1%)은 담도 폐쇄가 의심되는 소견을 보였다. 경장영양을 진행한 이후에도 담즙 정체가 호전되지 않아 담도 폐쇄 가능성을 배제할 수 없는 6명의 환자에 대해 간담도 스캔(hepatobiliary scan)을 추가로 시행하였으며, 3명은 정상 소견을 보였으나 3명에서는 담도 폐쇄가 의심되었다. 이 중 2명은 경장영양이 늘어나면서 담즙 정체가 호전되었으나, 1명은 지속적인 회색 변을 보여 개복술을 시행하였다. 수술 중 담도 조영술을 시행하여 농축 담즙 증후군(inspissated bile syndrome)을 진단하였으며 수술 후 담즙 정체는 서서히 회복되었다(Table 5).

Table 5. Radiologic Findings

Finding	PNAC (n=65)	No PNAC (n=162)
Ultrasonography (n=227)		
Normal	46 (70.8)	159 (98.1)
Gallbladder sludge	6 (9.2)	3 (1.9)
Parenchymal disease	2 (3.1)	0
Possibility of biliary atresia	2 (3.1)	0
Hepatosplenomegaly	9 (13.8)	0
Hepatobiliary scan (n=6)		
Normal	3	0
Possibility of biliary atresia	3	0

Values are presented as n (%) or n only.

PNAC, parenteral nutrition associated cholestasis.

Table 6. Macronutrients

Macronutrient	PNAC (n=65)	No PNAC (n=162)	p-value
Lipid (max 4 g/kg/day)			0.021
LCT	41 (63.1)	84 (51.9)	
MCT	6 (9.2)	41 (25.3)	
SMOFlipid [®]	18 (27.7)	37 (22.8)	
Amino acid (max 3 g/kg/day)			0.006
10% Primene [®]	59 (90.8)	120 (74.1)	
6% Trophamine [®]	6 (9.2)	42 (25.9)	

Values are presented as n (%).

PNAC, parenteral nutrition associated cholestasis; LCT, long chain triglycerides; MCT, medium chain triglycerides.

4. 영양소

담즙 정체가 발생한 환자(group I)에서 사용된 지방 제제의 종류는 긴 사슬 중성지방(long chain triglyceride)이 63.1%, 중간 사슬 중성지방(medium chain triglyceride)이 9.2%, SMOFlipid[®]가 27.7%를 차지하였으며 아미노산 제제는 10% Primene[®]이 90.8%, 6% Trophamine[®]이 9.2%를 차지하였다. Group II에 비해 group I에서 긴 사슬 중성지방을 사용했던 경우와 10% 아미노산 제제를 사용한 경우가 더 많은 비율을 보였다(Table 6).

고 찰

신생아 중환자실에 입원하는 신생아들은 크게 두 부류로 나눌 수 있는데, 하나는 미숙아 또는 저체중 출생아이고 다른 하나는 만삭아이지만 호흡곤란 또는 신생아 가사 등으로 전신 상태가 위중하거나 선천성 기형으로 수술이 필요한 경우이다. 일부를 제외하고는 제한적인 경장영양을 진행하거나 또는 금식을 하는 경우가 많기 때문에 신생아들은 적절한 성장을 위해 정맥영양 치료를 받는다. 특히 미숙아의 경우 생리

적 한계점으로 인하여 재태 기간과 출생 체중이 낮을수록 필요한 경장 영양량을 모두 공급하여도 출생 후 성장 지연에 빠지기 쉽기 때문에 총정맥영양의 도움은 미숙아의 집중 치료에 필수적이다. 하지만 총정맥영양은 치료 기간이 길어질수록 대사 합병증, 도관 관련 합병증, 간담도계 합병증 등이 나타날 수 있다. 이 중 총정맥영양으로 인하여 나타나는 간담도계 합병증의 빈도는 7%에서 57%까지 보고되고 있는데[1,3], 발생 빈도에 큰 차이를 보이는 이유는 대상 환자군의 임상 조건이 일정하지 않고, PNAC의 진단과 정의가 각각 다르기 때문인 것으로 생각한다. 하지만 신생아 집중 치료의 발전에 힘입어 미숙아와 고위험 신생아의 생존율이 증가하면서 정맥영양 관련 합병증의 발생 빈도는 향후에도 증가할 것으로 예상된다.

총정맥영양에 의한 간담도계 합병증의 발생에 영향을 주는 위험 인자들에는 여러 가지가 있다. 우선, 재태 연령이 어리거나 출생 체중이 적은 경우에서 높은 발생률을 보인다. 그 이유는 미숙아에서는 담즙산이 만들어지는 양, 합성 기능, 위장관으로의 분비 기능 등 전반적인 담즙 배설 기능이 만삭아에 비해 떨어지기 때문이다[5]. 이와 같은 현상은 동물 실험에서도 확인된 바 있으며, 미성숙 동물 모델에서는 정맥영양 투여 후 간 내 미토콘드리아가 과민 반응을 보였다. 이는 전반적인 간 기능의 미숙함과 연관되어 있을 것으로 받아들여진다[6]. 또한 재태 연령이 어린 신생아 중 PNAC가 발생한 환자들에서 발견된 간 내 구리의 부재가 담즙 정체가 발생하는 데 기여하는 인자들 중의 하나로 설명되기도 한다[7].

PNAC는 총정맥영양을 투여한 기간에 따라 발생 빈도가 증가하는데, 일반적으로 2주 이상 정맥영양을 시행 받는 경우 발생하는 것으로 알려져 있다[8,9]. 60일 이상 시행한 미숙아에서는 80%, 90일 이상 시행한 경우 90%의 발생률이 보고된 바 있다[8]. 담즙 울체 기간에 따른 초기 병리학적인 변화를 보면, 처음 총정맥영양을 시작한지 1-2주가 되면 지방간이 발생하고, 골수 외의 적혈구 생성, 문맥 주위에 경도의 염증이 보이며, 그 다음 2-4주가 지나면 세관 담전(canalicular bile plugging)과 함께 담즙 울체가 현저해지고, 섬유화와 담도의 증식을 볼 수 있다. 시간이 경과함에 따라 지방간과 골수 외의 적혈구 생성은 소실되나 미세구조로 보면, 담즙 울체, 섬유화, 담도의 증식으로 소관 미세융모(canalicular microvilli)와 다른 간세포의 변화를 가져오게 되어 간경화로 진행하게 된다[10-15].

PNAC는 경장영양 부족으로 인한 장관 혈류 감소 및 호흡 부전, 산혈증, 괴사성 장염, 패혈증 및 하부 위장관 수술 시 발생이 증가하는 양상을 보인다. 본 연구에서는 관련된 기저질환으로 괴사성 장염, 패혈증, 기관지 폐 이형성증 발생 여부를 조사하였는데, 이들 기저질환을 가진 신생아에서 PNAC

의 발생률이 높았다. 괴사성 장염의 경우 병의 단계에 따라 일정 시간 금식이 필요하고, 치료 후에도 재발 방지를 위해 조심스럽게 경장영양을 진행해야 하므로 상당 기간 총정맥영양에 의존하게 되면서 PNAC 발생률이 증가하게 되는 것으로 생각한다[16]. 패혈증이 발생한 경우 혈압이 감소하면서 혈류 내 산소 공급이 감소하게 되고, 이는 장관뿐 아니라 간으로의 혈류량을 줄이고 저산소성 손상을 유발하게 된다[17]. 패혈성 쇼크로 진행하면서 전신 상태가 위독한 경우에는 일정 시간 금식이 필요할 뿐 아니라, 이화 작용에 대한 보상을 위해 충분한 영양 공급이 필요하기 때문에 총정맥영양에 대한 의존도가 높아진다. 기관지 폐 이형성증은 인공호흡기 치료 기간이 늘어남에 따라 경장영양 진행이 원활하지 않아 총정맥영양 투여 기간이 길어지면서 PNAC의 발생률을 높일 수 있다. 또한 호흡으로 소모되는 칼로리가 높은 데 반해 폐와 심장의 부하를 줄이기 위해 수액의 양은 줄여야 하므로, 고농도의 정맥영양이 필요한 점도 PNAC의 발생률을 높일 수 있다[18].

신생아에서 대부분의 경우 PNAC에 의한 간 손상은 심각한 간 섬유화나 간경화가 발생하기 전에는 회복 가능하다. 그러나 때로는 빠르게 악화되거나 비가역적인 간 손상이 진행되어 간부전으로 사망에 이르게 하기도 하므로, 빠른 진단과 적절한 치료가 필수적이다. PNAC의 근본적인 치료는 총정맥영양을 중단하고 경장영양을 시행하는 것이다[3,4]. 단백질과 긴 사슬 중성지방이 포함된 음식을 경구로 섭취하는 것은 콜레시스토킨(cholecystokinin)의 분비를 자극시키며 담낭의 수축에 도움을 주어 담즙의 흐름을 원활하게 하여 PNAC를 감소시킨다[19]. 실제 임상에서는 총정맥영양의 중단이 불가능한 경우가 대부분이므로, PNAC를 줄이기 위한 여러 가지 방법을 시도하고 있다. 우선적으로, 소량의 경장영양을 통하여 정상 담도 생리를 유지시키는 것이 필수적이다[4]. 최소 경장영양(minimal enteral feeding)을 유지하는 것은 PNAC의 위험을 낮출 뿐 아니라, 정상적인 장의 생리적 운동 기능 등을 보존함으로써 향후 수유 진행이 좀 더 수월할 수 있게 도와주어 정맥영양을 일찍 중단하는 데 도움이 된다. 또한 장관 운동을 촉진하는 메토클로프라미드(metoclopramide)의 투여가 도움이 될 수 있다. 다음으로는 여러 가지 원인으로 발생할 수 있는 패혈증을 예방하는 것이 중요한데, 그 중 가장 일차적으로 중심 정맥 도관의 철저한 관리를 통해 도관 관련 감염을 감소시켜야 한다[3,4]. 메트로니다졸(metronidazole)이나 겐타마이신(gentamicin) 등의 항생제 사용으로 박테리아 과 증식이나 박테리아 전위를 감소시켜 PNAC를 예방할 수 있다[10-12,20-22]. 또한, 치료적인 목적으로 경구 UDCA 투여가 도움이 된다. UDCA는 간 혈류 증가작용, 미세담도를 통한 노폐물 배설작용, 이담

작용, 지방 흡수 촉진 등과 같은 효과가 있어 PNAC의 경과를 짧게 해주거나, 혈청 빌리루빈 수치를 낮추는 데 도움을 준다[23]. 그러나 ALT, AST, 감마-글루타밀전이효소(γ -GT), 알칼리성 인산분해효소(ALP)의 수치 변화에는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다. 그 외에도 다양한 정맥 영양용 복합물의 개발을 통하여 PNAC를 줄일 수 있다. 모유의 조성고 비슷한 구성을 가진 아미노산 복합 제제들이나 모유를 먹는 30일 된 만삭아의 혈중 아미노산 조성을 토대로 만든 아미노산 제제들이 개발되고 있으며, 타우린이나 카르니틴의 첨가가 PNAC 호전에 기여한다는 보고는 있지만 실제 임상에서는 사용되지 않고 있다[24,25]. 마지막으로, 하루 수 시간 총정맥영양을 중단하는 주기적인 총정맥영양(cyclic TPN)도 유용한 방법으로 사용되고 있으나 저출생 체중아에서는 저혈당증 등의 합병증 때문에 제약이 있다[22].

이번 연구를 통하여 PNAC 발생의 연관 인자를 확인할 수 있었다. 연구 결과에서 PNAC는 재태 연령이 어리고, 출생 체중이 적은 미숙아에서 발생 빈도가 높았고, 총정맥영양 기간이 길수록 발생 빈도가 증가하였다. 또한 기관지 폐 이형성증이 동반되었거나 괴사성 장염을 앓았던 경우, 패혈증 치료를 받았던 경우와 소화기계 수술을 받은 경우 PNAC 발생률이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 저출생 체중 미숙아에서 괴사성 장염이나 패혈증, 기관지 폐 이형성증을 수반하는 경우가 많기 때문에 어떤 한 가지 인자만이 PNAC와 관련이 있다고 유추하기는 어려우며 여러 가지 복합적인 원인이 작용할 것이라고 생각한다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Choi JS, Bae YJ, Lee YA. Comparison of total parenteral nutrition-associated cholestasis according to amino acid mixtures in very low birth weight infants. *Korean J Pediatr* 2006;49:972-6.
- Roquete ML. Neonatal cholestasis. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76(Suppl 1):S187-97.
- Hsieh MH, Pai W, Tseng HL, Yang SN, Lu CC, Chen HL. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol* 2009;50:202-7.
- Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition—epidemiology. *Nutrition* 1998;14:153-7.
- Hofmann AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:376-90.
- Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology*

- 1993;104:286-301.
7. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* 2008;152:59-62.
8. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:342-7.
9. Postuma R, Trevenen CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1979;63:110-5.
10. Bernstein J, Chang CH, Brough AJ, Heidelberg KP. Conjugated hyperbilirubinemia in infancy associated with parenteral alimentation. *J Pediatr* 1977;90:361-7.
11. Dahms BB, Halpin TC Jr. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology* 1981;81:136-44.
12. Rodgers BM, Hollenbeck JI, Donnelly WH, Talbert JL. Intrahepatic cholestasis with parental alimentation. *Am J Surg* 1976;131:149-55.
13. Whittington PF. Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. *Hepatology* 1985;5:693-6.
14. Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrenkranz RA, Zeltermann D, Reyes-Múgica M. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:425-32.
15. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: clinical and histopathologic correlation. *J Pediatr Surg* 1993;28:1270-4.
16. Perks P, Abad-Jorge A. Nutritional management of the infant with necrotizing enterocolitis. *Pract Gastroenterol* 2008;59:46-60.
17. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007;45:230-41.
18. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
19. Guglielmi FW, Boggio-Bertinet D, Federico A, Forte GB, Guglielmi A, Loguercio C, et al. Total parenteral nutrition-related gastroenterological complications. *Dig Liver Dis* 2006;38:623-42.
20. Benjamin DR. Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol* 1981;76:276-83.
21. Brown MR, Putnam TC. Cholestasis associated with central intravenous nutrition in infants. *NY State J Med* 1978;78:27-30.
22. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:9-22.
23. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2004;145:317-21.
24. Spiliotis JD, Kalfarentzos F. Total parenteral nutrition-associated liver dysfunction. *Nutrition* 1994;10:255-60.
25. Stormon MO, Dorney SF, Kamath KR, O'Loughlin EV, Gaskin KJ. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001;37:47-50.