

수술후 10년 이상 장기 생존 담도폐쇄증 환자에서의 영양상태 및 임상적 특성에 관한 분석

서울대학교병원 소아외과, 인제대학교 부산백병원 소아외과*

전 용 순*·김 우 기

= Abstract =

Clinical & Nutritional Assessments of Long-term Survivors of Biliary Atresia

Yong-Soon Chun*, M.D. and Woo-Ki Kim M.D.

Department of Pediatric Surgery, Seoul National University Children's Hospital,

*Department of Pediatric Surgery, Inje University Pusan Paik Hospital**

To assess the clinical and nutritional status of long-term survivors of biliary atresia, history taking, medical record review, physical examination (height, weight, MAC, TSF), blood tests (LFT, prothrombin time, platelet count, prealbumin, calcium) and liver needle biopsy were performed in 12 patients in whom Kasai procedure were performed more than 10 years ago at Department of Pediatric Surgery in Seoul National University Hospital. None were below the 5th percentile in height and weight. TSF was above the 75th percentile in all patients and showed good subcutaneous fat deposition. MAC was above the 5th percentile in all patients. Serum prealbumin level was abnormal in 2 patients with abnormal liver function and revealed visceral protein malnutrition. Serum calcium level was decreased below normal range in 4 patients with abnormal liver function. One patient had mild ascites. Five patients had abnormal liver function and 7 patients showed clinical manifestation of portal hypertension. Liver needle biopsy was performed in 5 patients and no cirrhotic change was observed. Although some patients who have survived for more than 10 years after Kasai procedure developed protein malnutrition and vitamin deficiencies, growth and development and nutritional status were generally satisfactory. Five patients(42%) showed normal liver function and no portal hypertension. In conclusion, Kasai procedure is satisfactory as a primary treatment in biliary atresia but significant portion of long-term survivors had abnormal liver function and portal hypertension. Continuous and careful follow-up is necessary to determine when liver transplantation may be indicated.

Index Words: *Biliary atresia, Kasai procedure, Nutritional and clinical status*

서 론

담도폐쇄증은 간외담도의 원인 불명의 진행성, 염증성, 폐쇄성 질환으로 여러 정도의 간내담도의 손상이 동반되어, 치료하지 않을 경우 결국 간경화 및 간부전에 이르게되는 신생아기 담즙정체성 질환이다. 이 질환에 대한 치료는 1954년 Kasai에 의해 Kasai 술식(Hepatic portoenterostomy)이 고안되어 현재 이 술식은 전세계적으로 담도폐쇄증에 대한 일차적 치료로서 인정되고 있다. 이 술식의 성적은 1987년 Kasai 등의 보고에 의하면¹ 1954-1966년 사이 10년 생존율 13 %에서 1971-1976년 사이에는 10년 생존율 53 %로 향상되었다. 서울대학교병원 소아외과에서는 김 등에 의해 1977년부터 Kasai 술식이 시행되었으며 최초의 장기 생존자는 1980년에 수술한 환자로서 현재 생존해 있다². 최근 발표된 서울대학교병원 소아외과의 담도폐쇄증 환자에 대한 Kasai 술식의 성적은 5년 생존율 42 %, 10년 생존율 37 %이다³. 우리나라에서도 Kasai 술식 후 생존자는 증가하고 있지만 장기 생존자에 대한 연구는 현재까지 없었다. 이에 따라 본 연구에서는 Kasai 술식 시행후 10년 이상 경과된 담도폐쇄증 환자들의 영양상태 및 임상적 특성을 고찰하고자 한다.

대상 및 방법

서울대학교병원 소아외과에서 담도폐쇄증으로 Kasai 술식을 시행받은 후 1996년 8월 31일을 기준으로 10년 이상 생존한 14례의 환자 중 추적 관찰이 가능한 12례를 연구 대상으로 하였다.

의무기록 검토를 통해 과거력상 식도정맥류 출혈의 유무와 내시경소견상 식도정맥류 존재유무 및 간조직 침생검 결과를 확인하였다. 이학적검사를 통해 황달, 비장비대, 복수 등의 유무를 관찰하였다. 대상환자의 영양상태를 평가하기 위해 병력, 섭생력 등을 문진후 신체계측을 실시하였고 영양상태 및 간기능 평가를 위해 혈액검사를 시행하였다. 신체계측으로는 체중, 신장, 상완둘레(midarm circumference, MAC), 삼두박근 피부두께(triceps skin-

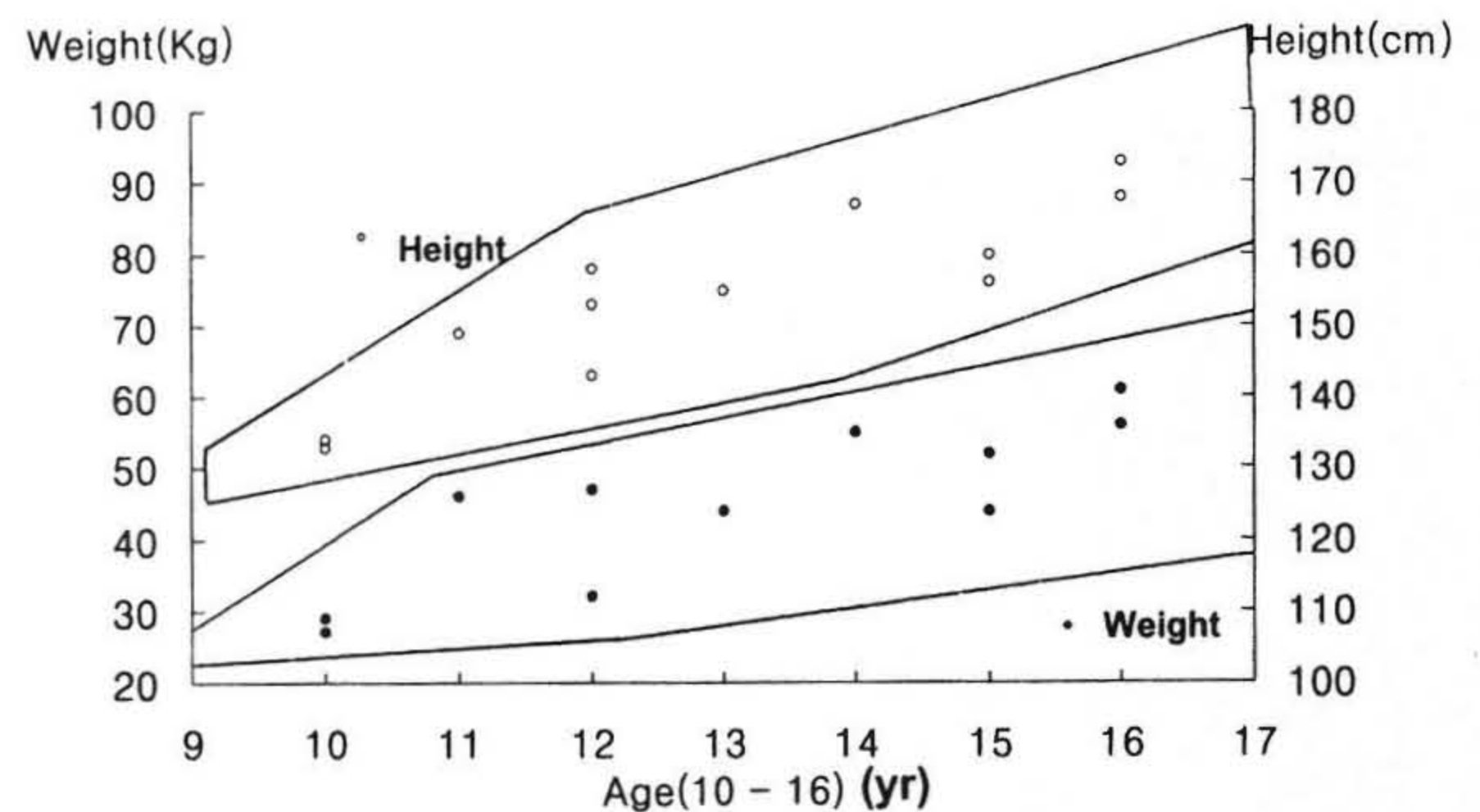


Fig. 1. Growth patterns.

fold thickness, TSF)를 측정하였고 혈액 검사로는 영양상태를 평가하기 위해 영양지표로 쓰이는 혈중 알부민, prealbumin 및 칼슘 치를 측정하였고 간기능을 평가하기 위해 혈중 빌리루빈, AST, ALT, prothrombin time, 혈소판 수 등을 측정하였다.

신장, 체중, 삼두박근 피부두께 및 상완둘레는 1992년 대한소아과학회에서 발행한 ‘한국 소아의 정상치’와 1984년에 발표된 ‘한국 소아의 상완둘레 및 피부두께에 관한 연구’⁴에 수록된 계측 기준치에 의거 비교하였다.

상완둘레 측정은 환자의 우측 팔의 주관절을 90도 굽히고 몸체 옆에 붙힌 후 견갑골의 견봉과 척골의 주두의 중간 부위를 표시한 뒤, 팔을 늘어뜨린 상태에서 표시된 부위의 둘레를 측정하였다. 삼두박근 피부두께 측정은 상완둘레 측정 부위의 가장 뒤쪽 부분을 환자를 세운 상태에서 팔을 자연스럽게 늘어뜨린 후 Adipometer skin fold caliper(Cambridge Scientific Industries, Inc)를 사용하여 3번 측정한 후 그 중 가까운 두 값의 평균 값을 취했다.

결 과

총 12례 환자의 연령은 10세-16세 였고 남자가 5례, 여자가 7례였다(표 1).

1. 신체계측치

신장 및 체중은 전 예에서 5 백분위수(percentile) 미만의 성장 및 발육 장애는 없었고 평균 신

Table 1. Age and Sex

Age	No.	Male	Female
16	2	2	
15	2	1	1
14	1	1	
13	1	1	
12	3		3
11	1		1
10	2		2
Total	12	5	7

Table 2. Nutritional Status

Nutritional Indices	Percentile	Average percentile
Height	10 - 97	63.2
Weight	10 - 97	64.0
TSF	75 - 97	95.0
MAC	10 - 97	88.2

TSF:Triceps skin fold thickness

MAC:Midarm circumference

장은 63 백분위수, 평균 체중은 64 백분위수이었다(표 2, 그림 1). 삼두박근 피부두께는 전 예에서 75 백분위수 이상이었고 평균 삼두박근 피부두께는 95 백분위수이었다(표 2). 상완둘레는 전 예에서 5 백분위수 미만의 영양장애는 없었고 평균 상완둘레는 88 백분위수이었다(표 2).

2. 혈액화학적 영양상태

혈중 알부민 치는 전 예에서 3.3 g/dL 이상으로 정상이었고 평균 알부민 치는 4.3 g/dL 이었다(표 3). 혈중 prealbumin 치는 10례에서 18 mg/dL 이상으로 정상이었고 비정상 간기능을 가진 환자 2례에서 7.9 mg/dL, 10.3 mg/dL로 감소되어 있었다. 평균 prealbumin 치는 21.1 mg/dL 였다(표 3). 혈중 칼슘 치는 12례 중 8례에서 8.8 mg/dL 이상으로 정상이었고 비정상 간기능을 가진 환자 4례에서 정상보다 감소되어 있었다(표 3).

3. 혈액학적 및 혈액화학적 특성

혈중 빌리루빈 치는 9례에서 1.2 mg/dL 이하로 정상이었고 3례에서 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 3.5

mg/dL로 증가되어 있었다. 혈중 AST는 8례에서 40 U/L 미만으로 정상이었고 4례에서 정상보다 높은 수치를 보였다. 혈중 ALT는 7례에서 40 U/L 미만으로 정상이었고 5례에서 정상보다 높은 수치를 보였다. Prothrombin time은 12례 중 10례에서 80 % 이상으로 정상이었고 2례에서 56 % 및 57 %로 정상보다 감소되어 있었다(표 3).

4. 임상적 특성

12례 중 7례에서 담도염으로 입원한 병력이 있었다. 12례 중 1례에서 경도의 복수가 관찰되었다. 비장비대는 12례 중 7례에서 관찰되었다(표 4). 비장비대가 있는 환자 7례를 포함한 8례에서 식도정맥류 검사를 위해 내시경을 시행했고 이 8례 중 6례에서 식도정맥류가 관찰되었다(표 4). 이 중 2례에서 식도정맥류 출혈의 병력이 있었다. 이 중 1례는 내시경적 식도정맥류 결찰(endoscopic variceal ligation)로 호전되었고 1례는 Kasai 술식 후 10년째 부터 식도정맥류 출혈이 시작되어 11년 째 간이식술을 시행받았다. 10만/mm³ 이하의 혈소판 감소는 식도정맥류가 있는 환자 2례에서 관찰되었다(표 4). 간조직 침생검은 5례에서 시행되었고 모두 간경화 소견은 관찰되지 않았다. 간이식술을 시행받은 1례는 간이식술 당시 절제한 간의 조직 검사상 Kasai 술식 때 없었던 간경화 소견이 관찰되

Table 3. Prothrombin Time, Albumin, Prealbumin and Calcium

	No.	%
Prothrombin Time \geq 80 %	10	83.3
Serum albumin \geq 3.3 g/dL	12	100.0
Serum prealbumin \geq 18 mg/dL	10	83.3
Serum calcium \geq 8.8 mg/dL	8	66.7

Table 4. Findings Related to Portal Hypertension

	Number of Patients	
	Yes	No
Esophageal varices	6	2
Splenomegaly	7	5
Thrombocytopenia*	2	12

*less than 100,000/mm³

었다.

정상 간기능 검사 소견 및 문맥압 항진증이 없는 환자는 12례 중 5례(42 %)였고 7례(58 %)에서 비정상 간기능 검사 소견을 보이거나 문맥압 항진증 소견을 보였다. 이 7례 중 1례에서 간 이식술이 시행되었다.

고 찰

우리나라에서도 담도폐쇄증에 대한 Kasai 술식의 성적이 향상됨에 따라 생존자들이 증가하는 추세이나 이들에 대한 장기 추적관찰에 관한 연구는 장기 생존자의 수가 적음으로 인하여 현재까지 없었다.

Ohi 등⁵은 1953-67년에 10년 생존율 10 %, 1968-72년 사이 27 % 였던 것이 1973-77년 사이에는 10년 생존율 48 %로 증가되었음을 보고하였다. 최근 발표된 서울대학교병원 소아외과의 담도폐쇄증 환자에 대한 Kasai 술식의 성적은 5년 생존율 42 %, 10년 생존율 37 %이다³. 이 중 10년 이상 생존한 환자는 37례 중 14례이고 이 중 12례에서만 추적 관찰이 가능하였다.

1991년 Hasigawa 등⁶의 보고에 따르면 Kasai 술식 후 간기능이 호전되지 않는 환자들에서 필수 지방산의 결핍과 단백대사장애가 발생한다. 체지방의 소실과 만성적인 단백-에너지 영양장애가 발생하고 또한 이러한 환자들에서 에너지대사에 주로 탄수화물이 사용되고 지방의 사용량은 떨어지는데, 이는 간기능이 좋지않은 환자들에서 담즙산 배설이 저하되어 지방의 흡수가 감소하고 따라서 에너지대사의 물질로서 지방공급이 줄어들기 때문인 것으로 생각된다고 하였다. 알부민, prealbumin과 같은 단백영양 지표도 간기능이 나쁜 환자에서 의미있게 저하되어 있었다고 했다.

1987년 Kobayashi 등⁷도 수술후 황달이 있는 담도폐쇄증 환자에서 대변으로 배설되는 지방의 양이 황달이 없는 환자보다 높은 것을 관찰하였다.

1987년 Matsumoto 등⁸은 수술후 간기능이 저하된 환자들에서 분지아미노산(branched chain amino acid)을 제외한 나머지 아미노산의 경도의 혈중 농도 증가를 관찰하였다. 아미노산 분석에 대한 연구는 간기능 저하시 혈중 분지아미노산은 감소하고

방향족아미노산은 증가하는 것으로 알려져 있고 Kasai 술식후 비정상적인 혈중 아미노산 농도를 보인다는 것이 알려져 있으나 아직 그 해석상의 문제로 더 연구가 필요한 부분이다.

1987년 Kobayashi 등⁷은 Kasai 술식 후 황달이 있는 환자에서 지용성 비타민 A, D, E의 혈중 농도가 감소되어 있어 이들의 보충이 반드시 필요하다고 하였다. 특히 비타민 D의 흡수장애는 칼슘의 흡수장애를 유발하여 구루병을 유발할 수 있다.

이상의 관찰들로 미루어 Kasai 술식후 에너지, 지방, 단백질, 지용성 비타민 등의 대사장애가 올 수 있고 이로인해 영양장애가 올 수 있어 영양상태를 파악하는 것이 수술 후 담도폐쇄증 환자의 평가에 매우 중요한 부분이다.

환자의 영양상태를 정확히 평가하기 위해서는 신체계측과 검사실 검사가 함께 이루어져야 한다⁹. 즉 어떤 개인의 에너지 저장량은 체중 및 피부두께 측정 등의 신체계측에 의해 평가할 수 있고, 체내 단백질상태는 먼저 골격근 무게를 계산하기 위해 체중과 상완둘레를 이용하여 파악한다. 그후 혈청 알부민과 prealbumin 등의 검사치로부터 추가적인 정보를 얻는다.

피하지방은 전체 체지방의 50 %를 차지하여 전체 체지방의 양을 잘 반영할 수 있고 골격근은 전체 체단백질의 60 %를 차지하고 스트레스나 기아시 아미노산의 주요 공급원이 된다.

신체계측은 환자의 영양분 저장상태를 간접적으로 알 수 있을 뿐 아니라 측정방법이 간편하고 신속하므로 영양평가의 가장 중요한 요소이다. 본 연구에서는 지방을 나타내는 신체계측치로 삼두박근 피부두께를 이용하였고 골격근을 나타내는 지표로 상완둘레를 이용하였다. 체지방상태 평가를 위한 유용한 방법으로 피부두께 측정이 널리 이용되고 있다. 그러나 여기에는 몇 가지 해결해야할 문제점이 있는데 적절한 측정 위치의 선택, 적절한 측정기구의 사용, 측정 부위에 대한 정확한 정의, 신뢰할 만한 결과를 얻을 수 있기 위한 충분한 연습 등이다. 또한 피부두께 측정은 측정자가 바뀌거나 측정 장소에 조그마한 변화가 있거나 할 경우 측정치에 많은 차이가 있을 수 있다. 따라서 전체 신체 지방과 에너지 양을 아는 데는 도움이 되지만 그 자체로 영양

결핍 정도를 속단할 때는 오류를 범할 수 있다.

일반적으로 체내 저장단백이 줄어들게 되면 혈장 단백질이 줄어들게 된다. 혈청 알부민은 간에서 생성되는 주요 단백질로서 반감기는 18일이다. 혈청 알부민 농도는 예후를 측정할 수 있는 가장 좋은 영양지표이다. 그러나 반감기가 길어 급격한 영양상태 변화를 반영하는데 있어 다소 문제점이 있다¹⁰. 혈청 prealbumin은 반감기가 2-3일이고¹⁰ 체내 저장량이 작아(0.01 g/kg body weight) 더 정확히 최근의 영양상태를 반영한다고 알려져 있으나 prealbumin이 알부민보다 더 좋은 영양지표라는 보고는 없다¹⁰. Greenblatt 등¹¹은 혈청 알부민이 2.8-3.5 g/dL인 경우 경도의 영양결핍, 2.2-2.7 g/dL인 경우 중등도의 영양결핍, 2.2 g/dL미만인 경우 심한 영양결핍으로 판정하였다.

본 연구에서 나타난 Kasai 술식 후 10년 이상 생존하고 있는 담도폐쇄증 환자들의 성장, 발육 및 영양상태를 분석해보면 현재의 간기능 상태에 관계없이 신장, 체중, 삼두박근 피부두께, 상완둘레 및 혈중 prealbumin 치 등은 대체로 양호한 상태로 나타나 일단 장기 생존자들의 성장, 발육 및 영양상태는 만족할 만하다고 할 수 있었다. 이러한 결과는 Kasai 술식 후 임상 상태가 불량한 환자들은 모두 사망하고 임상 상태가 양호한 환자들만 생존하였기 때문에 얻어지는 결과라고 생각된다.

혈중 빌리루빈, AST, ALT, 알부민 수치로 대표되는 간기능 검사 소견은 12례 중 7례(58 %)에서 정상치를 보여 1990년 Ohi 등⁵에 의해 발표된 결과와 비슷하였다.

문맥압 항진증은 장기 생존 담도폐쇄증 환자에서 가장 중요한 문제 중 하나이다. 비장비대, 식도정맥류 및 혈소판 감소증으로 대표되는 문맥압 항진증 소견이 없는 환자는 12례 중 5례(42 %)였다. 식도 정맥류와 비장기능 항진증은 문맥압 항진증 때 나타나는 가장 유해하고 복잡한 임상 증상이다. 비장비대가 있는 환자 7례를 포함한 8례에서 내시경을 실시하여 이 중 6례에서 식도정맥류가 확인되었다. 이는 1987년 Kasai 등¹이 보고한 41 % 보다 높은 것이나 내시경 검사를 12례 전부에서 실시하지 않았기 때문에 비교가 곤란하다. 식도 정맥류 치료는 과거에는 대개 경화요법을 많이 시행했으나

경화요법의 부작용 및 위험성으로 인하여 같은 효과를 가진 내시경적 식도 정맥류 결찰이 현재 각광받고 있고 본원에서도 주로 시행되고 있다. 혈소판 감소증은 식도 정맥류 출혈을 악화시키는 요인으로 작용한다. 따라서 장기 생존자들에 있어 비장기능 항진증에 대한 치료는 식도 정맥류 치료와 더불어 매우 중요하다.

간조직 침생검은 5례에서 실시되었는데 모두 간경화 소견이 관찰되지 않았다. 그러나 간기능이 가장 불량하여 간경화가 있을 것으로 추측되는 2례에서 혈액응고 장애로 인한 출혈 위험성 때문에 침생검이 실시되지 않아서 분석이 곤란하다. 1례는 빈번한 식도 정맥류 출혈로 술 후 11년째 간이식술을 시행받았는데 이때 시행한 간조직 검사상 Kasai 술식 당시 없었던 간경화 소견이 관찰되었다. 따라서 간기능이 가장 불량하게 보이는 2례에서 조직 소견상 간경화 소견이 있을 것으로 가정하면 간이식술을 시행한 1례를 포함한 3례(25 %)에서 Kasai 술식 당시 없었던 간경화가 수술 후 병발한 것으로 추측된다. 수술 후 11년째 간이식술을 시행받은 환자는 수술 후 10년째까지는 간기능 검사 소견상 큰 이상 소견이 관찰되지 않았으나 그 이후부터 식도 정맥류 출혈이 발생했다. 따라서 Kasai 술식 후 10년이 지난 장기 생존자들에서도 세심한 검사 및 관찰을 시행하여 간이식술의 대상이 되는 시기를 놓치지 말아야 하겠다.

결론

본 연구에서는 담도폐쇄증으로 Kasai 술식을 시행받고 10년 이상 경과된 환자들의 영양상태 및 임상상태를 평가하였다. 영양상태는 소수의 환자에서 내장단백 영양상태 불량 및 비타민 D 대사 장애가 관찰되었으나 대체로 양호하였고, 임상상태는 42 %의 환자에서 문맥압 항진증이 없으면서 정상 간기능 소견을 나타냈다. 따라서 Kasai 술식 후 장기 생존한 환자에서 영양장애가 거의 없기 때문에 Kasai 술식은 담도폐쇄증에 대한 일차적 수술로서 만족할 만하다고 평가되나 상당수의 장기 생존자에서 간기능 저하 소견 및 문맥압 항진증이 관찰되기 때문에 장기 생존자들에 대해서도 계속적인 세심한

관찰 및 검사를 시행하여 간이식술의 적응이 되는 적절한 시기에 간이식술을 시행하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Kasai M, Ohi R, Chiba T: Long-term survivors after surgery for biliary atresia, in Ohi R(ed): Biliary Atresia, Prof Postgrad Survices, Tokyo, 1987, Pp277-280
2. Kim Woo-Ki: Recent results of surgical treatment for biliary atresia: Experience at Seoul National University. Seoul J Med 28(1):33-36, 1987
3. Chun YS, Jung SE, Lee SC, Park KW, Kim WK: The long-term results of biliary atresia at Seoul National University, Korea. Presented at the sixth International Sendai Symposium on Biliary Atresia, 1996
4. 이 정, 김찬영: 한국 소아의 상완둘레 및 피부 두께에 관한 연구. 부산의대잡지, 24(1):211-228, 1984
5. Ohi R, Nio M, Chiba T, Endo N, Goto M, Ibrahim M: Long-term follow-up after surgery for patients with biliary atresia. J Pediatr Surg 25(4):442-445, 1990
6. Hasegawa S, Tamura K, Kohno S, Urushihara N, Ohkawa T: Energy metabolism and substrate utilization in children after the surgery for biliary atresia. in Ohi R (ed), ICOM Associates Inc., Tokyo, 1991, Pp197-204
7. Kobayashi A, Takagi Y, Takayanagi T: Intestinal absorption of fat and fat-soluble vitamins in survivors of biliary atresia, in Ohi R(ed), Prof Postgrad Services, Tokyo, 1987, Pp221-225
8. Matsumoto Y, Ohi R, Chiba T, Uchida T: Amino acid metabolism in patients with biliary atresia, in Ohi R(ed), Prof Postgrad Services, Tokyo, 1987, Pp226-233
9. Blackburn G: Nutritional assessment of the hospitalized patient. Med Clin North Am 63(5):1103-1115, 1979
10. Smith LC, Mullen JL: Nutritional assessment and indications for nutritional support. Surg Clin North Am 71(3):449-457, 1991
11. Greenblatt DJ, Ransil BJ, Harmatz JS, Smith TW, Duhme DW, Koch WJ: Variability of 24-hour urine creatinine excretion by normal subjects. J Clin Pharmacol 16: 321-328, 1976