

잠재적 소장이식 대기자인 만성 위장관부전환자의 이식 전 관리전략

서울성모병원 소아외과¹, 가톨릭대학교 의과대학 외과학교실²

이명덕^{1,2}

Management Strategies for Patients with Chronic Intestinal Failure Who Are Potential Candidates for a Future Intestinal Transplant

Myung Duk Lee, M.D.^{1,2}

Department of Pediatric Surgery, Seoul St. Mary's Hospital¹,
Department of General Surgery, School of Medicine, The Catholic University of Korea², Seoul, Korea

Intestinal transplant wait-list mortality is higher than for other organ transplants. This is a review to identify the main problems contributing to the high risk of intestinal transplant candidates and to provide recommendations on how to resolve them. Intestinal transplant, home parenteral nutrition, and intestinal rehabilitation articles issued from the main intestinal transplantation centers from 1987 to 2010 were reviewed. The risk factors for adult and child transplant wait-list mortality were parallel to those of parenteral nutrition. Therefore, primary care givers managing patients with intestinal failure should establish a cooperative link to facilities with active intestinal failure programs from the early period, when anticipation for the parenteral nutrition (PN) requirement is more than 50% in the 3 months of initiation. An intestinal failure care program should include or establish an active collaborative relationship with centers performing intestinal rehabilitation and transplantation. Intestinal rehabilitation centers are expected to establish a multiprofessional team composed of medical doctors, nurses, pharmacists, dieticians, surgeons, gastroenterologists, social workers, fund managers, PN-solution providers, and intestinal transplantation surgeons. National registries for patients undergoing intestinal failure should be established, and home-PN providers should participate.

Key Words: Intestines, Organ transplantation, Parenteral nutrition, Risk factors, Waiting lists, Intestinal failure rehabilitation
중심 단어: 소장, 장기이식, 정맥영양법, 위험인자, 이식대기자, 위장관부전 재활

서 론

여러 가지 원인 질환에 의한 intestinal failure (IF) 환자는 소장이식이라는 수술을 고려한다. 이러한 잠재적인 소장이식대기자(이하 이식대기자)의 이식 전 사망률(환자 1,000명당 연간 사망자 수)은 약 306명으로 심장, 폐, 간 이식대기자 보다 훨씬 높다(1,2). 장부전환자에게 합병되는 parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD)은 일단 발생하면 갑자기 치명적인 상태가 된다는 점과 특히 소아에서는 크기에 맞는 제공자가 별로 없다는 점

등으로 대기자 사망률이 더욱 높다. 이식을 위하여 이송할 시점에서 보면 소아나 성인을 막론하고 이미 심각한 간 합병증이 발생한 상태이어서 간-소장 동시이식을 해야만 하는 상황에 처한 경우가 아주 많다고 한다(2). 이러한 현상은 IF를 치료하고 있는 의사나 팀이 환자의 상황을 이해하여 소장이식을 미리 염두에 두고 환자관리를 하지 않았을 것이라는 측면과 이식을 염두에 두고 있어 의뢰하려고 해도 적절한 이송시기에 관한 기준이 분명히 제시된 것이 없어 시기를 놓치고 있는 것도 사실이다. 뒤늦은 이송의 근본 원인은 IF 종합관리 프로그램(IF재활 및 소장이식)이 이미 잘 구축된 가운데 시행하고 있는 기관이 있다는 사실을 모르고 지내는 경우와 둘째는 적절한 이송시기를 잘 모르기 때문일 것이다. 이미 소장이식이 활발히 시행되어 좋은 성적을 거두고 있는 나라에서의 형편이 이와 같으니 이제 비로소 기반을 구축해 가고 있는 국내 현실은 이에 관한 정보체계가 더욱 더 열악함

책임저자 : 이명덕, 서울시 서초구 반포동 505번지
서울성모병원 소아외과, 장기이식센터, 선천성질환센터,
가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 137-040
Tel: 02-2258-6092, Fax: 02-596-2944
E-mail: lmyungd@catholic.ac.kr

접수일 : 2010년 12월 14일, 게재승인일 : 2010년 12월 15일

은 분명하다. 이전에도 이러한 현실에 착안하여 적절한 기준을 마련하려는 시도가 있었으며(3) 실적도 있었지만 (2) 소장이식 대기자의 사망을 감소시킬 정도는 되지 못하였다. IF재활과 이식을 포함한 IF에 관한 포괄적인 전문가들이 모여 있는 의료기관과 사전에 협력관계를 유지하면서 활발한 정보교환으로(4) 적절한 시기에 이송할 것을 권고하고 있다.

잘 수립된 IF재활센터의 하나인 파리의 Goulet 그룹의 성적(5,6)을 보면 소장이식을 위하여 의뢰된 총 118명의 환자 중 여러 가지 비이식적 방법으로 parenteral nutrition (PN)에서 해방된 환자가 10명, 이식하기에 부적절한 환자가 12명, 이식대기 상태의 환자가 65명, 그리고 나머지 31명은 소장이식수술의 잠재대상자로 몇 가지 과정을 거친 후 이식대기자로 등재된다고 한다. 이를 보면 아직도 IF 환자의 극히 일부만 이식예까지 이르는 현실을 알 수 있으며 이식 전 단계 조치의 중요성을 짐작할 수 있다.

소아의 경우에는 intestinal failure associated liver disease (IFALD, 나중에 PNALD로 개칭함)이 많이 발생하고, 이 중에서도 급한 조치가 필요한 장루출혈 등의 합병증이 더 쉽게 발생하는 반면(7) 성인에서는 장기간 사용한 중심정맥로(central vascular line) 문제, 경도의 PNALD, 경도의 영양결핍증(체질량지수 15~18 범위)과 잦은 정맥로 감염(8,9) 등이 다르다. 이 때문에 때로는 아주 위험하고 치명적인 부작용 상태임에도 그 심각성을 잘못 판단하여 적절한 소장이식 시기를 잃는다고 알려져 있다.

PN종속 IF 환자의 치사율은 소장이식 대상자 여부와 관계없이 일정 질환군에서 높게 나타나는 것이 사실이다. 예를 들어 방사선장염은 치사율이 50%이며(8), 미세융모 봉입병(microvillus inclusion disease)을 비롯한 심한 설사를 동반하는 질환은 10세까지의 사망률도 거의 100%나 되지만(10) 크론병은 5년 생존율이 85%나 된다(8,11-13). PN 종속 IF환자의 치사율에 관한 논문을 이해하는 데는 상당히 혼란스런 면이 있는데 우선은 인구대비 등록체계를 바탕으로 한 것이 별로 없을 뿐만 아니라(8,13-15) 사망원인 분석도 표준화되어 있지 않고 주관적인 것이 대부분이기 때문이다. 이러한 현상도 IF환자들이 아직도 산발적인 PN에 의지할 뿐 IF 재활이나 이식 등의 플랜에 기초한 체계적인 종합관리시스템에 의하여 관리되지 못하고 있다는 현실을 간접적으로 반영한 결과이다.

본 논저는 위와 같은 현상에 입각하여 소장이식이 늦게 시작된 국내 여건들이 아직은 수준에 미치지 못하지만 그 대신 미리 대비함으로 IF 환자관리체계 정립에 빠른 길로 접어들 수 있도록 이에 관한 자료를 제시하고자

한다. 제시된 자료의 상당 부분은 2006년도 제10차 국제 소장이식학회 기간 중 전문가 패널에서 토의되고 요약된 것(6)을 토대로 재구성한 것이다. 아울러 독자들의 이해를 돕기 위하여 평소에 이식분야에서는 잘 사용하지 않는 몇 가지 용어를 최근의 개념변화에 맞게 정의한 용어를 제시하고 이하 본문에서는 설명형 용어를 생략하고 약어를 쓰기로 한다.

용어정의 몇 가지

1) IF

위장관의 일부 소실이나 기능저하 및 운동성 저하로 고유 기능을 잃어 수분흡수 균형유지와 영양분의 소화·흡수 기능이 건강 상태 유지를 할 수 없는 상태(*저자 주: 많은 예에서 영양보다는 수분균형이 더욱 절실함)

2) IF 센터

Home total parenteral nutrition (Home-TPN, 또는 HPN)을 직접 시행하거나 이에 대하여 환자나 가족에게 직접 또는 협력의료진이나 영양액 공급회사를 통하여 간접적으로 가르칠 수 있는 전문간호사, 소화기 전문의사, 약사, 영양사, 외과의사, 장루치료사, 정신과 의사 등 다학제간 전문인으로 구성된 종합관리 팀이나 소장이식팀까지 있는 기관(참조: 위장관재활)

3) 위장관재활(intestinal rehabilitation)

IF 환자에게 이에 관한 다학제간 전문인으로 구성된 팀워크를 바탕으로 종합적인 치료 계획을 설정하여 적극적인 enteral nutrition (EN), HPN, 비이식적 외과수술 또는 소장이식수술 등의 치료방법을 바른 시기에 선택하고 시술하여 삶의 질을 복귀시키는 과정.

4) PN 부적응자(parenteral nutrition failure)

3가지 상태로 구분한다. (1) PN을 적절하게 공급하여도 수분균형이나 적절한 단백질-열량 균형을 유지할 수 없는 상태 (2) 합병증 관리를 위하여서는 입원가료 외에는 생존 가능성이나 미래의 전망이 없는 상태 (3) PNALD, 정맥로 손실, 반복적인 catheter-related blood stream infection (CRBSI) 또는 대사장애 등의 PN-유관 합병증이 발생한 상태

5) PN 종속환자(PN-dependent patient)

입으로 먹거나 경관급식 등 EN만으로는 수분균형이나 단백질-열량 등의 영양상태 균형을 유지할 수 없어 매일

또는 정기적으로 일정 양의 PN을 공급하여야 하는 환자

6) PNALD

다른 원인에 의한 간 손상이 배제되고 IF나 이의 치료 중 주로 PN과 관련하여 발생하는 간질환을 말함(과거 IFALD로 불림). 초기/경도(early/mild), 확진기/중등도(established/moderate), 말기/중증도(late/severe) 등으로 세분된다

(1) 초기 PNALD: alk-Pase, gamma-glutamyltranspeptidase (G-GTP), OT/PT 등이 정상치의 1.5 배 이상 지속적 상승이 성인에서는 6개월 이상, 소아에서는 6주 이상 지속되는 상태. 총 빌리루빈이 3 g/L 이하, 간 초음파에서 음향 반사소견이 있을 때. 간생검에서 간실질 지방변성이 25% 이하 또는 간문부 섬유화가 50% 이하.

(2) 확진기 PNALD: alk Pase와 G-GTP가 정상치의 1.5 배 이상(소아에서는 장-간순환이 낮아 G-GTP가 더 낮을 수도 있다), 총 빌리루빈 3 to 6 g/L, 간초음파에서 거시적 음향반사소견과 비장비대 및 담석유무와 상관없이 담즙오니가 보일 때, 간 생검에서 지방변성이 뚜렷하고(> 25%) 간문부 섬유화가 50% 이상 침윤.

(3) 말기 PNALD: OT/PT, alk-Pase, G-GTP 등이 정상치의 3배 이상, 총 빌리루빈 6 g/L 이상, 비장비대 유무와 상관없이 만성염증이 있고, 혈소판 100,000 미만. international normalized ratio가 1.5 이하, 거미 사마귀, 복수, 식도정맥류, 미란이나 정맥류로 인한 위장관출혈, 간생검에서 상당한 지방변성과 심한 섬유화. 간경변은 심하지 않으나 간의 구역마다 섬유화 정도가 다르고 구조가 파괴됨.

7) 중심정맥로, 정맥로 확보(vascular access), 또는 정맥로 장치(vascular access device):

PN을 중심정맥로로 공급하기 위한 루트(중심정맥로)를 안전하고 편리하게 관이나 장치(정맥로 장치)를 설치하고 확보-유지(정맥로 확보)한다.

8) 치명적 정맥로 손실(critical loss of venous access)

중심정맥로(superior vena cava (SVC)로 유입되는 양측 subclavian vein (SCV), internal jugular vein (IJV), external jugular vein (EJV) 등 6개소를 의미함) 중 2개소 이상이 폐쇄되었거나 새로 확보하기 위하여 중재방사선적 또는 복잡한 외과적 시술과정을 거쳐야 하는 경우(이 때도 고정맥 사용은 고려하지 않으며, 이를 사용하여 할 경우는 이미 치명적 정맥로 손실로 간주함). 본 항은 이 전에 소장이식 적응 조건인 6개소 중 3개소 이상의 중심정맥로 손실을 치명적인 것으로 간주하였던 것에

비하여 확대 적용된 기준임(16-18).

9) 수분균형 장애(fluid balance problem)

PN-종속환자에서 나타나지만 아직도 만족할 수준의 분명한 정의를 내리지 못한 상태임. 원칙적으로 말하면 성인이나 소아에서 수분균형 유지를 위하여 반복적 입원(월 1회 이상)이 필요한 경우로 일단 정의함.

10) 삶의 질 장애(Impaired quality of life)

(1) semi-정량적인 질문서를 이용한 자가 응답 양식 (2) 장기간 입원(연간 4주 이상)이나 반복적 입원(연 4회 이상 또는 적어도 1일밤 이상 병원에 머문 적이 총 12회 이상) (3) 정기적인 마약진통제를 맞아야 할 정도의 심한 통증 호소.

11) CRBSI

정맥로 장치를 가진 환자의 혈액배양에서 병원균(정맥로 도관에서 직접 유래하거나 다른 신체 부위, 예를 들어 장애상태의 위장관에서 유래한 병원균)이 검출되는 상태.

12) 소장이식대기자(waiting candidates who might require future intestineal transplantation with or without liver and other organs)

PN 종속환자는 IF재활치료의 결과에 따라 다르지만 잠재적으로는 소장이식을 염두에 두고 적극적인 재활치료를 임하게 되므로 일단은 이식대기자의 군으로 간주하여 설명하고 있다.

소장이식 전 이식대기자의 영양 상태와 이식 성적

소장이식은 환자의 수분균형 및 영양균형 유지를 위하여 시술하는 것이지만 이식대기자의 영양상태 또한 이식 후의 성과와 밀접한 관계가 있기 때문에 이식은 대기자 관리부터 이미 시작된다고 보아야 한다. 그러므로 IF 재활팀과의 유기적인 관계 유지와 적절한 시기의 이송대책이 중요하다.

여기에 관련된 항목들은 중심정맥로의 상황, PNALD발생에 대비한 적극적인 방어대책, 장루 및 위장관에 설치된 각종 관의 유무, 및 대기자의 입원유지 여부가 주요 사항이다(19).

1. 중심정맥로의 효과적인 유지는 생명줄과 같은 것이며, 이식 후에도 상당기간 PN이 필요하기 때문에 치명적 정맥로 손실수준에 이르지 않도록 감염관리 및 혈전발생 방지책 수립에 전문가적인 관리가 필요하다. 본 항은 용

어정의에서 상당부분이 이미 설명되었다.

2. PNALD: 용어정의에서 중요성은 많이 설명하였으나 발생 위험도는 잔류소장의 길이가 50 cm 미만으로 짧을수록, 나이가 어릴수록 높다. 소아의 경우 n-6 지질(대두유의 주성분) 투여량이 1 g/kg/d 이상일 경우(20), 하루 필요열량을 지질 없이 당분으로만 투여할 경우, PN을 24시간 지속적으로 투여할 경우, 완전 금식 등의 경우에 발생빈도가 높으므로(21) 필요영양소 공급차원을 넘어 적극적인 PNALD 방어적인 영양집중지원이 필요하다(5). n-3지방산(생선 지질의 주성분)의 고지혈증에 대한 치료효과와 특히 담즙 울체성 황달에 효과적이라는 보고(22,23)는 정주형 n-3 지질공급이 가능한 국내 현실을 감안한다면 활용 가치가 크다.

3. 장루 및 여러 목적으로 설치하게 되는 위-장관 튜브는 감염소스가 되어 소장이식 환자의 가장 골칫거리인 감염증의 빈도를 증가시킨다(6). 이식대기자가 될 때는 장루나 각종 관은 가능하면 제거한 상태로 유지할 것이 권고되고 있다.

4. 입원여부: 가정에서 관리 받던 HPN 환자보다 입원 환자의 성적이 더 나쁘다(5,6)

이러한 점을 참고한다면 이식 전 환자의 영양집중지원은 가능한 한 주기 요법에 근거한 HPN이 좋으며, 가능하다면 완전히 금식시키는 완전-PN보다는 하루 400 kcal 내외의 양을 전략적으로 먹이면서 장루나 각종 튜브 설치를 지양하고 이식 부름을 받을 때까지 집에 머무는 이식대기자로 관리함이 바람직하다.

소장이식 전 영양학적인 위험 인자

영양학적으로 아래와 같은 상태는 이식 후 성적을 나쁘게 만드는 여건들이다(5,6,24).

1. 저체중, 저성장, 그리고 열량 및 단백질 결핍상태
2. 수분 및 전해질 불균형; 특히 장루를 가진 환자에 많음
3. 약물-영양소 사이의 상호작용에 기인한 Vit-B계의 피리독신, 엽산 및 치아민의 결핍증
4. Vit-B12, 엽산 및 담즙산의 결핍: 회장결손에 의함
5. Se, Zn, Cu, Cr, Mo 등 미량원소와 알지닌, 글루타민 및 카니틴 결핍증

PN 시행 중인 소아환자의 사망에 대한 위험인자

소아 IF 환자의 자연경과에 대한 보고가 여러 개 있으며, 사망률은 13.5%(15)부터 16%(10)까지 다양하다. 이 중에서 소장이식이 꼭 필요한 상태의 환자를 제외하면 사망률은 5%(25)로 낮아 진다. 소위 “위험군”으로 간주

되는 군은 기저 상병이나 연령, CRBSI에 취약성, PNALD와 같은 추가 사망요인이 발생하는 경우와 일찌감치 IF 재활 센터로 옮겨야 할 소아환자 및 PN을 시작하고 6주가 지나도록 PN을 계속할 수 밖에 없는 소아들이 이에 해당된다. 만성적인 IF에서 결과가 나빠 높은 위험도가 예상되는 요소들은 Table 1과 같다.

최근에 IF 합병증관리에서 이식 이외의 치료법이 소개되어(4) 합병증을 줄이고, 일부 예에서는 PN 의존도를 줄이거나 영양학적 독립상태 유지가 가능하게 되었다. 이러한 활동을 포함하는 잘 구축된 다학제적 전문인력 협진 팀워크가 구성된다면(26-30), 이러한 관리법은(12,31-33) 내과적(34-37), 식이요법적(38,39), 비이식적인 외과 치료술(4,40-44)을 포함하여 활동하는 IF재활 팀이나 센터로서의 기본이 된다. Table 2는 IF 재활기관으로 의뢰할 때의 조건에 대하여 기술하였다.

소장 단독 또는 간-소장 동시이식 대기자 소아환자 사망의 위험인자

늦은 이송에 대한 결과는 잘 보고되어 있다. 총 빌리

Table 1. Risk factors in children with chronic intestinal failure which should trigger cooperation of multiprofessional team or intestinal failure rehabilitation center

Prematurity
Poor mucosal integrity, ischemia
Lack if ICV, remained small intestine < 25 cm
Intractable diarrhea
Early catheter infection (before 3 months)
Catheter infection (>3 episodes, or > one per month)
Excess soybean lipid >3.5 g/kg/d
Lack of enteral feeding
Lack of specialist

Abbreviation: ICV, ileo-cecal valve.

Table 2. Referral criteria to intestinal failure rehabilitation in children

Significant liver dysfunction or high risk of liver disease
Preterm infant with massive small bowel resection
Persistent hyperbilirubinemia (bilirubin 3~6 mg/dL)
Complex clinical problems
Diagnostic uncertainty
Advisability of the bowel lengthening procedure
Current or anticipated difficulties of central venous access
Previous difficulty in placing and maintaining CVA
Recurrent or extensive central vein thrombosis
Frequent line sepsis, especially in liver dysfunction

Abbreviation: CVA, central vascular access.

루빈치가 12 mg/dL 이상인 소아의 예상 여명은 6개월 미만이며, 정맥류나 혈액응고장애가 있으면 8주 미만(7), 간경변이 동반되면 12개월 생존 가능성이 30%에 불과하다(45). 특히 소아에서 늦장 이송과 함께 제공자 장기수급 문제가 겹쳐지는 때가 대기자 사망의 50~60%(1,46)를 차지한다. 이식 시 PNALD가 없는 소아에서 이식 후 3년 생존율은 70~80%이지만 이식대기자의 상태가 나쁜 조건에서는 이식 후 3년 생존율이 약 50% 밖에 되지 않는다(47) (Table 3).

따라서 이식대기자의 사망률을 감소시키기 위해서 위와 같은 위험인자가 발견될 때는 빨리 이식센터로 이송하여야 하지만 바람직하기는 이러한 현상이 뚜렷이 나타나기 전 예상될 수 있는 시점에서 미리 이송함이 옳다 (Table 4).

PN 중인 성인환자 사망에 관련된 위험인자

IF와 PN 중속환자의 자연경과 자료는 이탈리아, 프랑스, 네델란드, 영국 및 미국 등에서 수행한 대규모 연구에서 잘 나타나 있으며(8,9,11-13,48-50) 이들 대다수의 환자들은 전문영양치료팀(예: 영양집중지원팀, nutrition support team)의 직접 관리를 받든지 아니면 이들과의 긴밀한 협력관계를 통하여 HPN이 유지되는 경우에는 장기간 생존이 가능한 것으로 나타났다(51,52). 그러나 이중에는 “high at risk groups”에 속하여 소장재활치료나 소장이식센터에 조기에 이송하는 것이 좋은 환자도 있다

Table 3. Risk factors in children with chronic intestinal failure which should trigger involvement of intestinal transplant team

Age <1, <2
Bilirubin >3, >6, >12, >15 g/dL
Platelet <100,000, <50,000
Bridging fibrosis
Short bowel syndrome
Primary mucosal disorders
Ascites, splenomegaly

Table 4. Criteria for consultation or referral for intestinal transplantation assessment in children

Massive small bowel resection
Severely diseased bowel and unacceptable morbidity
Prognostic and diagnostic uncertainty
Microvillous inclusion disease or intestinal epithelial dysplasia
Persistent hyperbilirubinemia >6 g/dL
Upper body central vein thrombosis: 2 of 4
Request of the patient or family

(11,21). 고위험군환자는 입원 중인 성인환자, 마약 의존 상태 및 간 기능 저하(중등도의 PNALD나 그 이하)로 삶의 질이 저하된 환자들을 말한다(53). PN 중 연령이 생존에 미치는 영향은 분명하지 않다. 나이가 많으면 사망률이 증가한다는 보고가 많으나(11-13,48,50), Lloyd 등(8)은 오히려 젊을수록 위험도가 더 높고 연령별 PN 사망률도 서로 비슷하다고 하였다. 혈전증의 영향도 예상하는 것보다 상반되는 결과가 있는데 예를 들어 마지막 남은 중심정맥로를 여러 해 동안 합병증 없이 안전하게 사용하는 경우 통계적 수치에는 좋은 영향을 미치기도 하지만 이런 환자는 분명히 고위험군에 속하므로 조기에 IF재활센터나 이식센터로 이송함이 옳다(Table 5).

소장이식이나 간-소장 동시이식 대기자 성인의 위험요소

성인 소장이식 대기자는 소아보다 이식 받을 기회가 더 많지만 대기자들의 사망률은 다른 장기이식 대기자군 보다 성인과 소아가 모두 훨씬 높다. 소장 단독이식 대기자는 상대적으로 사망률이 낮으나 간-소장 동시이식 대기자가 대기자 사망의 대부분을 차지한다. 1999년 United Network for Organ Sharing (UNOS)의 대기자 사망률(연간 환자 1,000명 중 사망자 수)은 간-소장 동시이식 대기자가 18~34세 사이 성인이 231명, 35~39세 성인은 353명이었음에 비하여 간이식만의 대기자 사망률은 138명뿐이었다(54). 소장이식 대기자 사망률과 UNOS의 Home TPN환자 특히 PNALD가 있는 대기자 사망률을 명확하게 예측하지 못하지만 양자 사이에 뚜렷한 차이가 있는 것을 보면 간이식에 대한 요구조건들이 소장이식에서도 동일하게 적용할 수 없음을 보여주고 있다. 이러한 점에 비추어 보아 model for end-stage liver disease (MELD) 점수와

Table 5. Risk factors in adults with chronic intestinal failure which should trigger cooperation of multiprofessional team or intestinal failure rehabilitation center

Malignancy, hepatitis C
End jejunostomy, mesenteric infarct
Radiation enteritis, systemic sclerosis
Bowel obstruction
Motility disorder
Lack of ICV, <50 cm
Excess of soybean lipid >1 g/kg/d
Overfeeding
Lack of enteral feeding
Lack of specialist

Abbreviation: ICV, Ileo-cecal valve.

Table 6. Risk factors for mortality in adults on waiting list for intestinal or combined intestine-liver transplantation

Jaundice
Hospitalized
Waiting list for combined intestine-liver transplant
Dependency of narcotic analgesics

pediatric end-stage liver disease (PELD) 점수를 PNALD에 적용시키는데 참고가 된다. 이 부분은 아직도 좀 더 연구하여야 할 것으로 보고 있으며 일부 센터의 보고로는 대기자 사망률 개선에서 약간의 진전이 있다고 한다(6).

소아도 성인처럼 소장이식 대기자 사망률의 위험인자는 PNALD 시작 유무와 간 동시이식 필요성 유무에 분명히 영향을 받고 있다. 그 외에도 마약 의존성과 장기간의 입원 등도 영향이 크며 이는 합병증이나 심화된 IF의 존재를 반영하는 것으로 보인다(Table 6).

예후 점수

PN 유관 합병증의 정의와 소장이식을 위한 이송의 조건 등은 상당히 주관적인 것이어서 국가 내에서도 국가 사이 또는 다른 진료체계마다 다양한 것이 사실이다. 질병의 중증도나 사망률을 예측할 수 있는 객관적인 점수 체계를 개발하려는 노력은 이 전부터 검토되어 왔다. 이중 Malatack 등(55)이 1987년에 소아의 간이식을 위하여 만들었을 뿐만 아니라 그 외의 다양한 소아 간질환에도 사용한 점수제가 있으며(56) 최근에는 미국에서 도입한 MELD와 PELD 점수제가 있다(57). 비록 MELD가 성인에서는 좋은 점수 도구로 인정받고 있지만 소아에서 PELD의 이식 전 예측지수로의 신뢰도는 아직도 이식계에서 그리 높지는 않다(58,59). 또한 MELD와 PELD가 간-소장 이식 대기자 사망 예측지수로 쓰이기는 근거가 충분하지 않으므로 소장이식 대기자 사망보다 간-소장 동시이식이 필요한 대기자에게 약 10%를 추가하기로 합의된 것이다(60). 간만을 이식하기에는 크기가 작더라도 소장과 동시이식(cluster transplantation)이 가능한 상태라면 동시이식이 필요한 작은 영아에게 배분하는 것도 고려할 수 있다(61). 이와 같이 MELD와 PELD에 대한 적극적인 평가과정은 계속될 것이며, 궁극적으로는 이식 전 사망과 상관성이 높은 요소들을 더 발굴할 수 있을 것이다. 그러나 현재 점수제에 사용하고 있는 몇 안되는 변수들(예를 들면 총 빌리루빈치, 알부민, 혈액응고인자, 연령 등)만으로는 환자를 IF재활센터나 이식센터로 이송시킬 기준으로 쓰기에는 역부족이므로 향후 이식등록과 더 체

계적인 데이터 수집개발에 중점을 두어 근거를 더 많이 찾아야 한다.

또 다른 문제는 PELD와 MELD 점수제는 PNALD가 있는 환자의 경중을 예측하는 도구로 발전시킨 것이고 PNALD가 없는 IF 환자에 적용할 적절한 점수제는 없으므로 불량예후를 예측하기가 아주 어렵다. 적절한 점수제 개발에 한계성은 있지만 잘 만든다면 이 환자들을 돌보는데 매우 유용할 것이다.

요 약

객관적인 기준에 의하여 이식대기자의 이식 전 사망의 원인을 밝히고, 이를 근거로 하여 이식대기자의 중증도를 정확히 판단할 수 있게 된다면 IF의 관리는 물론 소장 이식 성적도 훨씬 더 향상시키는데 도움이 될 것이다. 이를 위하여 더 많은 체계적인 자료 수집이 필요하며, 이를 바쳐 줄 국가단위의 IF등록제도 확립과 IF 재활센터나 소장 이식센터의 활성화 및 상호간의 지속적인 정보 교환과 상호협력이 이 분야 환자들을 위하여 필요한 시기가 되었다고 판단된다. 특히 IF 환자의 일차적 관리자는 PN시작 첫 3개월간 50% 이상의 PN이 필요하다고 예측되면 즉시 체계적인 IF 관리 프로그램을 가진 기관에 의뢰하는 것이 권고되고 있다.

REFERENCES

- 1) Sweet SC, Wong HH, Webber SA, Horslen S, Guidinger MK, Fine RN, et al. Pediatric transplantation in the United States, 1995-2004. *Am J Transplant* 2006;6:1132-52.
- 2) Chungfat N, Dixler I, Cohran V, Buchman A, Abecassis M, Fryer J. Impact of parenteral-nutrition associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg* 2007;205:755-61.
- 3) Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN, et al.; American Society of Transplantation. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;5:80-7.
- 4) Sudan D, DiBaise J, Torres C, Thompson J, Raynor S, Gilroy R, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg* 2005;9: 165-76; discussion 176-7.
- 5) Goulet O. Strategy and management of children with irreversible intestinal failure. 11th International Small Bowel Transplant Symposium; 2009 Sep 9-12; Bologna, Italy. Toronto, Canada: Intestinal Transplant Association; 2009.
- 6) Beath S, Pironi L, Gabe S, Horslen S, Sudan D, Mazeriegos

- G, et al. Collaborative strategies for reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation* 2008;85:1378-84.
- 7) Beath SV, Needham SJ, Kelly DA, Booth IW, Raafat F, Buick RG, et al. Clinical features and prognosis of children assessed for isolated small bowel or combined small bowel and liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1997;32:459-61.
- 8) Lloyd DA, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM. Survival and dependance on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1231-40.
- 9) Pironi L, Hebuterne X, van Gossum A, Messing B, Lyszkowska M, Colomb V, et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1633-43; quiz 1679.
- 10) Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, Talbotec C, Revillon Y, Jan D, et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:347-53.
- 11) Jeppesen PB, Staun M, Mortensen PB. Adult patients receiving home parenteral nutrition in Denmark from 1991-1996: who will benefit from intestinal transplantation? *Scand J Gastroenterol* 1998;33:839-46.
- 12) Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1999;74:217-22.
- 13) Pironi L, Paganelli F, Labate AM, Merli C, Guidetti C, Spinucci G, et al. Safety and efficacy of home parenteral nutrition for chronic intestinal failure: a 16-year experience at a single centre. *Dig Liver Dis* 2003;35:314-24.
- 14) Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002;21:337-43.
- 15) Guarino A, De Marco G; Italian National Network for Pediatric Intestinal Failure. Natural history of intestinal failure, investigated through a national network-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:136-41.
- 16) BlueCross BlueShield of Tennessee. BlueCross BlueShield of Tennessee Medical policy manual: small bowel/small bowel-liver/multivisceral transplantation [internet]. Chattanooga, TN: BlueCross BlueShield of Tennessee; 2009. Available from: http://www.bcbst.com/mpmanual/!SSL/!WebHelp/Small_Bowel_Transplants.htm.
- 17) BlueCross BlueShield Association. Medical Policy Reference Manual. (2002, March). Small bowel/liver and multivisceral transplant (7.03.05). Retrieved June 3, 2003 from BlueWeb.
- 18) Fryer JP. Intestinal transplantation: an update. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:162-8.
- 19) Lee MD. Nutritional support for intestinal transplantation patients. *J Korean Soc Health Syst Pharm* 2010;27:211-8. (이명덕. 소장이식환자의 영양집중지원. 병원약사회지 2010; 27:211-8.)
- 20) Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525-32.
- 21) Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996;31:604-6.
- 22) Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008;121:e678-86.
- 23) Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:635-43.
- 24) Moon JI. Nutritional management in intestinal transplant patients. 11th. Congress of the Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia; 2005 October 1-4; Seoul, Korea. Seoul: Korea Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2005:120-3.
- 25) Gupte GL, Beath SV, Protheroe S, Murphy MS, Davies P, Sharif K, et al. Improved outcome of referrals for intestinal transplantation in the UK. *Arch Dis Child* 2007; 92:147-52.
- 26) Puntis JW, Holden CE, Smallman S, Finkel Y, George RH, Booth IW. Staff training: a key factor in reducing intravascular catheter sepsis. *Arch Dis Child* 1991;66:335-7.
- 27) Koehler AN, Yaworski JA, Gardner M, Kocoshis S, Reyes J, Barksdale EM Jr. Coordinated interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: a 2-year review. *J Pediatr Surg* 2000;35:380-5.
- 28) Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other post-operative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001; 139:27-33.
- 29) Agostoni C, Axelson I, Colomb V, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition; European Society for Paediatric Gastroenterology. The need for nutrition support teams in paediatric units: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:8-11. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:267-71.
- 30) Torres C, Sudan D, Vanderhoof J, Grant W, Botha J, Raynor S, et al. Role of intestinal rehabilitation program in the treatment of advanced intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:204-12.
- 31) Vanderhoof JA, Langnas AN, Pinch LW, Thompson JS, Kaufman SS. Short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:359-70.
- 32) Stringer MD, Puntis JW. Short bowel syndrome. *Arch Dis Child* 1995;73:170-3.

- 33) Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:250-69.
- 34) Kubota A, Okada A, Imura K, Kawahara H, Nezu R, Kamata S, et al. The effect of metronidazole on TPN-associated liver dysfunction in neonates. *J Pediatr Surg* 1990;25:618-21.
- 35) Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirota L. Parenteral nutrition associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:549-53.
- 36) Lindor KD, Burnes J. Ursodeoxycholic acid for the treatment of home parenteral nutrition-associated cholestasis. A case report. *Gastroenterology* 1991;101:250-3.
- 37) Newall F, Barnes C, Savoia H, Campbell J, Monagle P. Warfarin therapy in children who require long term total parenteral nutrition. *Pediatrics* 2003;112:e386.
- 38) Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111:529-34.
- 39) Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant* 2002;6:37-42.
- 40) Horslen SP, Kaufman SS, Sudan DL, Fox IJ, Shaw BW, Langnas AN. Isolated liver transplantation in infants with total parenteral nutrition-associated end stage liver disease. *Transplant Proc* 2000;32:1241.
- 41) Hassan KO, Beath SV, McKiernan PJ, Kelly DA, Clarke SE, Pimpilwar A, et al. Difficult management choices for infants with short bowel syndrome and liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:216-9.
- 42) Sharif K, de Ville de Goyet J, Beath SV, Protheroe S, John P. Transhepatic hickman line placement: improving the stability by surgically assisted radiologic placement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:561-3.
- 43) Georgeson K, Halpin D, Figueroa R, Vincente Y, Hardin W Jr. Sequential intestinal lengthening procedures for refractory short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1994;29:316-20; discussion 320-1.
- 44) Bianchi A. Longitudinal intestinal lengthening and tailoring: results in 20 children. *J R Soc Med* 1997;90:429-32.
- 45) Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, Mazariegos GV, Dvorchik I, Sigurdsson L, et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;34:27-32; discussion 32-3.
- 46) Fecteau A, Atkinson P, Grant D. Early referral is essential for successful pediatric small bowel transplantation: the Canadian experience. *J Pediatr Surg* 2001;36:681-4.
- 47) Fishbein TM, Gondolesi GE, Kaufman SS. Intestinal transplantation for gut failure. *Gastroenterology* 2003;124:1615-28.
- 48) Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;117:1043-50.
- 49) Howard L, Malone M. Current status of home parenteral nutrition in the United States. *Transplant Proc* 1996;28:2691-5.
- 50) Vantini I, Benini L, Bonfante F, Talamini G, Sembenini C, Chiarioni G, et al. Survival rate and prognostic factors in patients with intestinal failure. *Dig Liver Dis* 2004;36:46-55.
- 51) Howard JP, Bruce J, Powell-Tuck J. Nutritional support: a course for developing multidisciplinary clinical teams. Education Committee, British Association For Parenteral and Enteral Nutrition. *J R Soc Med* 1997;90:675-8.
- 52) DiBaise JK, Scolapio JS. Home parenteral and enteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:123-44, vii.
- 53) Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut* 1999;44:844-52.
- 54) Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111-34.
- 55) Malatack JJ, Schaid DJ, Urbach AH, Gartner JC Jr, Zitelli BJ, Rockette H, et al. Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1987;111:479-89.
- 56) Cowley AD, Cummins C, Beath SV, Lloyd C, van Mourik ID, McKiernan PJ, et al. Paediatric Hepatology Dependency Score (PHD score)-an audit tool. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:108-15.
- 57) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al.; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
- 58) Olthoff KM, Brown RS Jr, Delmonico FL, Freeman RB, McDiarmid SV, Merion RM, et al. Summary report of a national conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. December 8, 2003, Washington, DC, USA. *Liver Transpl* 2004;10:A6-22.
- 59) Shneider BL, Neimark E, Frankenberg T, Arnott L, Suchy FJ, Emre S. Critical analysis of the pediatric end-stage liver disease scoring system: a single center experience. *Liver Transpl* 2005;11:788-95.
- 60) Horslen S. Organ allocation for liver-intestinal candidates. *Liver Transpl* 2004;10(10 Suppl 2):S86-9.
- 61) Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1339-58.