

정맥영양 관련 간기능 장애에서 조기 주기성 정맥영양법의 유용성

서울대학교 의과대학 소아과학교실, *서울대학교병원 약제부

이성수 · 장주영 · 양혜란 · 고재성 · 최경희* · 서정기

Early Management of Total Parenteral Nutrition Induced Hepatic Dysfunction with Cyclic Parenteral Nutrition

Sung Soo Lee, M.D., Ju Young Chang, M.D., Hye Ran Yang, M.D.
Jae Sung Ko, M.D., Kyung Hee Choi* and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine,
*Division of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Liver function test abnormalities have been reported frequently in patients receiving total parenteral nutrition (TPN). In adults, it is known that liver complications decrease with the use of cyclic parenteral nutrition (CPN), especially if the shift to cycling was not too late. However, there are few studies about the effects of cycling on liver injury in children beyond the neonatal period. The aim of this study is to evaluate the effect of the early use of CPN on total parenteral nutrition induced hepatic dysfunction.

Methods: Twelve sets of CPN in 11 children (2 months to 17 years) were included in this study. Data on underlying diseases, age, length of time on TPN, macronutrient intake, complications, and biochemical parameters were collected from clinical records. All children had received CPN in the early period of persistent transaminase elevation or cholestasis complicated by previous continuous PN. The duration of infusion off-time in CPN was 2 hours in patients less than 3 months of age and 4 hours in the older children.

Results: All 12 cases showed elevated aminotransferase and 5 of them also showed cholestasis. Serum total bilirubin concentration was normalized in all 5 cases with median periods of 8 days ($p < 0.05$) after initiation of CPN. ALT either decreased significantly or was normalized in all cases with median periods of 30 days ($p < 0.05$) on CPN. The CPN was well tolerated without significant complication except for one case of hyperglycemia.

접수 : 2004년 2월 28일, 승인 : 2004년 3월 23일

책임저자 : 서정기, 110-740 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-760-3627, Fax: 02-743-3455, E-mail: jkseo@snu.ac.kr

Conclusion: The early use of cyclic parenteral nutrition had a beneficial effect in improving hepatic dysfunction complicated by TPN in children. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 7: 61~73)

Key Words: Cyclic parenteral nutrition, Total parenteral nutrition, Cholestasis, Hepatic dysfunction

서 론

1960년대 후반에 총정맥영양법(total parenteral nutrition)이 도입된 이후 지방간염(steatohepatitis)이나 담즙정체(cholestasis) 등의 간담도 장애는 총정맥영양의 가장 흔한 합병증 중의 하나로서 알려져 왔다^{1,2)}. 그 발생과정을 보면 총정맥영양을 시작하고 2주 경부터 점차 간효소치의 상승과 간종대가 나타나고, 3~4주가 지나면 직접 빌리루빈의 증가를 보인다. 초기에 나타나는 간의 지방증(steatosis)은 양성 병변이나 지속적인 정맥영양을 실시할 경우 간손상이 진행되어 담즙정체, 지방간염이 발생하게 되고 3개월이 지나면 섬유화가 출현하며 담도성 경변을 거쳐 결국 간부전으로 진행되게 된다^{1,2)}.

총정맥영양법에 의한 간담도 손상을 호전시킬 수 있는 방법으로는 장관영양의 병행, ursodeoxycholic acid (UDCA), metronidazole, cholecystokinin 등의 약물투여 그리고 주기성 정맥영양법으로의 전환 등을 들 수 있다. 주기성 정맥영양법은 고식적인 정맥영양법과 달리 하루 중 일정시간 동안에만 정맥영양을 시행하는 방법이다^{3,4)}. 이러한 간헐적인 영양소의 주입방식은 생리적인 음식섭취와 유사한 형태의 인슐린혈증을 유발하므로 간합병증의 발생을 낮추는 것으로 생각되고 있다. 특히 성인을 대상으로 한 보고에 의하면 간기능 장애의 초기에 주기성으로 전환하면 간손상의 진행을 막는 효과가 좋다고 하였다⁵⁾.

그러나 이 같은 간기능 장애에 대한 주기성 정맥영양법의 임상 효과를 소아 연령을 대상으로 평가한 연구는 매우 드문 편이다. 또한 보고된 경우도

환아수가 적고 주로 신생아 또는 영아를 대상으로 하였는데⁶⁾ 국내에서도 미숙아를 포함한 영아 6례에서 시행된 논문 한 편만이 보고되어 있을 뿐이다⁷⁾. 따라서 저자들은 본 연구를 통해 소아에서 총정맥영양법 시행 후 발생한 담즙정체와 간기능 이상에 대한 주기성 정맥영양법의 치료 효과를 평가해 보고자 하였고 특히 본 대상 환아들에서는 간장애가 진행되기 전인 초기에 시행했다는 특징이 있기 때문에 조기 시행했을 경우의 유용성을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 9월부터 2004년 1월까지 서울대학교 어린이병원에 입원하여 주기성 정맥영양법을 시행받았던 20례(19명) 중 다음 조건에 적합한 12례(11명)를 대상으로 하였다. 즉, 1) 주기성으로 전환하기 전 적어도 10일 이상 지속성 정맥영양법을 시행받았고 2) 지속성 정맥영양법 이후 간효소(aminotransferase)나 혈중 총빌리루빈 수치의 상승을 보이며 3) 대사적 혹은 혈액학적으로 안정상태인 증례들 중, 4) 투여된 약제 또는 병발된 패혈증에 의한 간효소의 증가나 담즙정체가 의심되었던 증례들은 제외하였다. 1명의 환아에서는 2회의 주기성 정맥영양법이 시행되었으므로 총 12례가 연구대상에 포함되었다.

2. 연구방법

1) 주기성 정맥영양법의 시행: 주기성 정맥영양법은 지속성 정맥영양법에 의한 합병증으로 생각되는 간효소치의 증가(ALT>40 mg/dL)나 총빌리루빈 수

치의 증가(>1.5 mg/dL)가 호전없이 지속적으로 상승하거나 갑자기 악화되는 것을 확인한 후 가능한 빨리 시작하였다. 수액 제제는 선행된 지속성 정맥영양법과 같은 종류를 사용하였다. 아미노산 제제로는 6% Aminosteril ped[®]와 Trophamine[®]을 사용하였고, 지방 제제는 장쇄 지방산인 20% Intralipose[®]와 20% Medium-chain triglyceride (MCT)를 사용하였다. 주입되는 정맥영양수액의 총량은 지속성 총정맥영양법 시행시의 최종량과 같도록 조정하였다. 주입방법은 수액을 중단하기 2시간 전부터 시간당 주입속도의 50%, 25%로 단계적으로 감량한 후 일정시간 완전히 끊었다가 다시 동일한 방법으로 증량하여 100%로 주입하는 주기를 사용하였다(Fig. 1). 정맥영양을 중단하는 시간은 저혈당의 발생을 막기 위해서 3개월 미만에서는 2시간, 그보다 나이가 많은 환자에서는 4시간으로 하였으며 중단기간 동안에는 생리식염수를 사용하여 중심정맥관을 유지하였다. 중단기간 및 최고농도 투여 기간의 중간시점에는 각각 모세혈관의 혈당을 검사하여 고혈당이나 저혈당의 발생유무를 조사하였다.

2) 연구방법: 대상 환아들의 의무기록지를 검토하

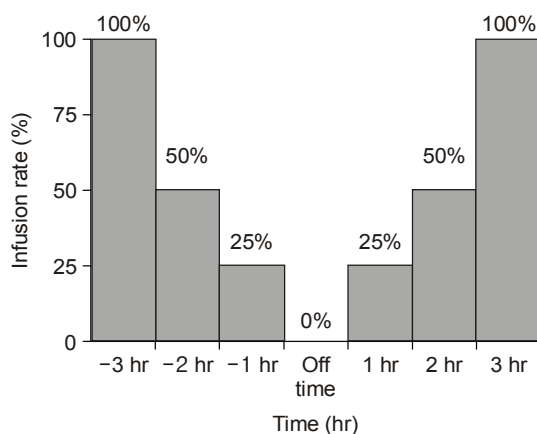


Fig. 1. Technique of cyclic parenteral nutrition. It is the infusing of intravenous solution within a 24 hour period including several hours of off-time. In our study, the duration of off-time was 2 hours in the case of patients less than 3 months of age in order to avoid hypoglycemia.

여 1) 총정맥영양법 시작시의 나이, 성별, 동반된 질병명 등의 임상적 특징, 2) 지속성 정맥영양법과 주기성 정맥영양법의 시행기간, 칼로리 및 단백질, 지방, 포도당의 농도, 대사성 및 감염성 합병증의 유무, 병행된 경관영양 유무, 3) 간효소 및 혈청 빌리루빈 등 생화학적 검사이상의 출현시기 및 상승 정도와 이에 대한 주기성 정맥 영양법의 효과에 대해 조사하였다.

3. 통계학적 분석

통계적 방법은 Wilcoxon rank sum test를 사용하였으며, $p < 0.05$ 를 유효범위로 하였고 대표값은 median value로 표시하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 임상적 특징

대상 환아 12례(11명) 중 남아는 6례(5명), 여아는 6례(6명)이었고, 주기성 정맥영양법을 시작할 당시의 연령은 생후 2개월에서 17세까지로 정중연령(median age)은 4세였다. 적응증이 되었던 기저질환은 만성 가성장폐색증 4례(3명)를 비롯한 선천성 혹은 후천성 장질환이 8례, 대사성 이상 및 신경학적 손상 등이 4례로 다양하였다(Table 1).

총정맥 영양법 시행 전에 4례의 환자에서는 경도의 간효소치의 증가를 보였는데 이들 중 3례에서 비특이적인 발열이 동반되어 있었으나 특정 감염의 증거 없이 호전되었으며 다른 간질환의 증거는 없었다.

2. 주기성 정맥영양의 방법과 경과

지속성 정맥영양법과 주기성 정맥영양법이 시행된 총 기간(median time)은 각각 28일과 30일이었다(Table 1).

주기성으로 전환하기 전 대부분의 환자에서 수액의 주입량이 목표 열량의 90% 이상으로 증량되었으며 주기성 정맥영양법 시행 전후 포도당, 단백질 및 지방의 주입량 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 2). 단백질 제제로는 11례에서 Aminosteril ped[®]를,

Table 1. Summary of Patients

Case No.	Age at cyclic PN* (years)	Sex	Underlying disease	Hyperbilirubinemia	Elevated liver enzyme	Duration of PN before cycling (days)	Duration of cyclic PN (days)
1	2 mo.	F	Duodenal web	+	+	20	6
2	2 mo.	F	Intestinal pseudoobstruction	-	+	68	23
3	2 mo.	F	Necrotizing enterocolitis	-	+	34	14
4	3 mo.	F	Small bowel atresia	-	+	48	13
5	15 mo.	M	Neuronal ceroid lipofusinoses	+	+	131	228
6	5 yr.	F	Pyruvate dehydrogenase deficiency	-	+	18	32
7	6 yr.	M	Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome	+	+	30	166
8	7 yr.	M	Intestinal pseudoobstruction	+	+	11	33
9	7 yr.	M	Intestinal pseudoobstruction	-	+	12	457
10	8 yr.	M	Chronic diarrhea	-	+	26	191
11	13 yr.	M	Ascending radiculomyeloencephalopathy	-	+	86	27
12	17 yr.	F	Intestinal pseudoobstruction	+	+	68	23

*PN: Parenteral nutrition.

지방 제제는 7례(58.3%)에서는 MCT를 5례(41.7%)에서는 intralipose[®]를 사용하였다.

경관영양이 총 6례의 환자에서 병행되었으나 매우 소량이었고 대부분에서 간헐적인 형태로만 가능하였다. 주기성 정맥영양 동안 4례에서는 경관영양을 진행하여 정맥영양을 끊을 수 있었는데 대부분 간기능 장애가 호전된 후인 후반에서야 증량이 시작되었다.

주기성 정맥영양법을 시행하는 동안 대사성 합병증으로 최고속도 주입기에 200 mg/dL 이상의 고혈당이 1례(증례 7)에서 지속적으로 나타나 포도당의 주입속도 조절이 필요하였으나 저혈당이나 저칼슘혈증은 관찰되지 않았다. 1례(증례 9)에서는 주기성

정맥영양법 시행 중 배양검사로 확인되지는 않았던 감염증이 있었으나 중심정맥관과 관련된 패혈증이 생긴 예는 없었다.

3. 간기능 이상에 대한 주기성 정맥영양법의 효과

1) 담즙정체: 지속성 정맥영양법 후 혈청 총빌리루빈 수치의 증가(>1.5 mg/dL)는 5례에서 관찰되었다. 혈청 총빌리루빈 수치가 상승하기 시작한 시점은 총정맥영양법 시작일로부터 9일이었고 19일 만에 최고치에 도달하였다. 주기성 정맥영양법은 첫 빌리루빈 상승이 발견된 시점부터 15일(2일에서 18일)째 시작되었고 시작시 혈청 총빌리루빈치는 3.6 mg/dL이었다(Table 3). 5례 모두에서 주기성

Table 2. Macronutrient Intake during Continuous and Cyclic Parenteral Nutrition

Case No.	Calorie (Cal/kg/day)		Glucose (Cal/kg/day)		Protein (g/kg/day)		Lipid (g/kg/day)	
	Continuous*	Cyclic	Continuous	Cyclic	Continuous	Cyclic	Continuous	Cyclic
1	99.0	96.0	56.8	55.8	2.5	2.4	3.5	3.4
2	107.2	78.3	63.6	40.5	3.36	2.7	2.7	3.0
3	81.0	59.0	59.0	36.9	3.0	1.7	3.0	1.7
4	81.0	100.0	45.0	68.8	2.6	3.3	1.9	2.0
5	72.0	70.5	43.6	50.6	2.6	2.5	1.1	1.1
6	77.5	67.0	42.1	48.0	2.5	2.5	2.0	1.0
7	73.0	76.0	53.8	61.8	2.5	2.2	0.9	0.6
8	48.1	44.7	34.0	25.5	2.0	2.1	0.0	1.20
9	68.0	64.0	36.0	39.1	2.1	2.0	1.9	1.90
10	78.0	74.0	47.5	52.2	2.5	2.3	1.7	1.4
11	49.0	22.4	20.0	11.5	1.5	0.7	2.0	0.6
12	61.0	59.0	40.6	40.2	2.1	2.0	1.3	1.2
			$p>0.05$		$p>0.05$		$p>0.05$	

*Calorie of continuous PN shows a mean peak calorie of infused parenteral solution in the late stages of continuous PN.

Table 3. Change of Median Concentration of Total Bilirubin before and after Cyclic Parenteral Nutrition (CPN) in 5 Cases

	Initial (continuous PN)	Start (cyclic PN)	After (cyclic PN)	p value
TB* (mg/dL)	1.0 (1.6~5.1)	3.6 (0.8~1.3)	1.2 (0.3~1.3)	$p<0.05$
Time (days)	-28 (-131~-11)	0	8 (4~13)	

*TB: Total bilirubin.

으로 전환한 후에 정상화되었으며($p<0.05$)(Fig. 2) 주기성 정맥영양법을 시작한 시점에서부터 혈청 총빌리루빈 수치가 정상화된 때까지의 기간은 8일이었다.

2) AST/ALT 변화: 지속성 정맥영양법 후 간효소치의 증가는 12례 모두에서 관찰되었다. AST와 ALT의 상승을 보이기 시작한 시점은 총정맥 영양법 실시일로부터 6일, 10일이었고 각각 35일, 37일 만에 최고치에 도달하였다. 주기성 정맥영양법 시

작시 AST와 ALT는 각각 203 IU/dL, 200 IU/dL이었으며 12례 전부에서 주기성 정맥영양법을 시행한 후 간효소치가 의미 있게 감소하거나 정상화되었다($p<0.01$)(Fig. 3). 주기성 정맥영양법을 시행한 후부터 ALT가 정상화된 때까지의 기간은 34일이었다(Table 4). 1례(증례 9)에서는 주기성 전환 후 감염이 동반되어 ALT가 정상화될 때까지 9개월이 소요되었다. 다른 1례(증례 7)에서는 주기성으로 전환 후에도 ALT의 상승 추세가 한동안 지속되다

Table 4. Change of Median Value of Serum Aminotransferase before and after Cyclic Parenteral Nutrition (CPN) in 12 Cases

	Initial (continuous PN)	Start (cyclic PN)	After (cyclic PN)	<i>p</i> value
AST (IU/L)	29 (14~170)	203 (97~688)	37 (15~65)	<i>p</i> <0.01
ALT (IU/L)	18 (2~67)	200 (99~710)	38 (21~108)	<i>p</i> <0.01
Time (days)(ALT)	-28 (-131~-11)	0	34 (7~275)	

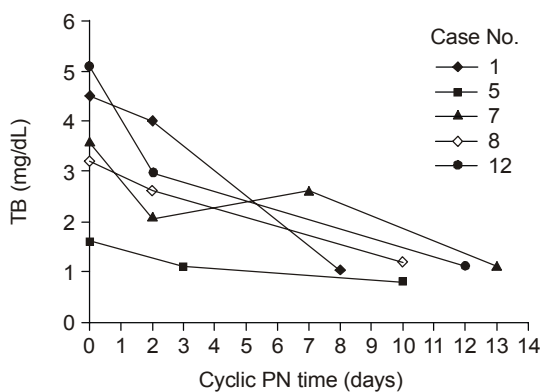


Fig. 2. Total bilirubin concentration during the periods of cyclic parenteral nutrition in 5 cases with cholestasis. Serum total bilirubin concentration was normalized in all 5 cases with median periods of 8 days ($p < 0.05$) after CPN was initiated at “day 0”.

가 약 40일만에 정상화되었는데(Fig. 3), 이 환아는 인공호흡기에 의한 호흡보조를 받다가 주기성 정맥영양법 초기에 기흉을 동반한 호흡곤란증후군이 동반되었다.

고찰

1960년대에 총정맥영양법이 도입된 이래 간담도 장애는 총정맥영양을 받는 환자들에게서 나타나는 주된 합병증 중의 하나로 알려져 왔다.^{1,2,11,12)} 생화학

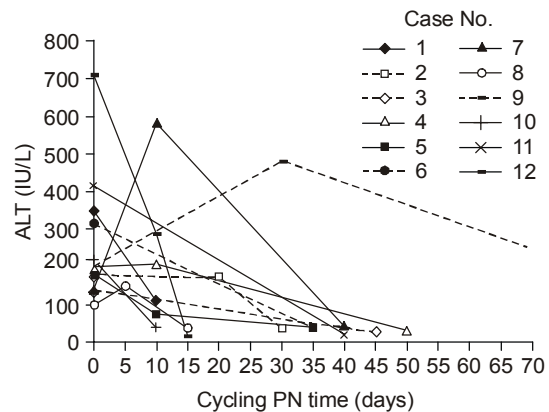


Fig. 3. ALT levels during the periods of cyclic parenteral nutrition in 12 cases. In this figure, ALT either decreased significantly or was normalized in all cases but one. In case 9, ALT value was normalized after 9 months on CPN.

적인 간기능 이상소견은 보고자에 따라 15%에서 85%까지 다양하며⁸⁾, 장기간 정맥영양을 받는 소아에서는 40~60%에서 나타났다고 보고된 바 있다⁹⁾. 특히 담즙정체의 경우는 지방증이 주로 나타나는 성인에 비해 소아에서 더 높은 빈도로 발생한다. Sondheimer 등¹⁰⁾은 총정맥영양법을 시행받은 영아 중 65%에서 담즙정체가 나타났고 6주 경과 후에는 13%에서 간부전으로 진행하였다고 보고하였다. 일반적으로 이와 같은 합병증은 특히 미숙아와 저출생 체중아에서, 그리고 총정맥영양의 기간이 길어

지거나 패혈증이 동반될 경우 발생률이 증가하는 것으로 보인다^{11~13,15)}.

총정맥 영양법을 시행받는 동안 대개 초기에는 증상을 보이지 않으나 약 2주 이상 경과하면 점차 간효소치의 증가와 간종대를 보이게 되고, 3~4주가 지나면 직접 빌리루빈의 증가를 보이게 된다^{1,11)}. 조직학적으로는 총정맥영양을 시작한 지 10일 이내에 문맥 주변에 림프구와 중성구의 침윤을 보이며 담세관과 중심소엽의 담즙정체가 나타난다. 또한 간세포가 깃털모양으로 변하고 쿠퍼(Kupffer) 세포의 증식과 지방갈색소(lipofuscin) 침착을 보인다. 총정맥영양을 시작한 후 3주가 지나면 담도의 증식과 담전(bile plug)을 보이고, 3개월 후에는 섬유화로 과정을 밟게 되어 결국에는 담도성 경변이 발생하며 간부전으로 진행되게 된다^{11,12)}. 한 연구에서는 영아에서 총정맥영양과 연관된 담즙정체가 동반된 경우, 담즙정체 없이 총정맥영양을 실시한 경우보다 10배에 달하는 사망률을 보이는 것으로 나타났다(31% vs 3%)¹³⁾. Robert Craig¹⁴⁾는 총정맥영양을 받은 한 환자에서 순차적인 간조직검사를 시행하여 지방증에서 간경변으로 진행한 양상을 보고하였다.

총정맥영양으로 인한 간담도 장애의 기전은 확실히 밝혀진 것은 아니지만 미숙아, 장기간의 금식, 패혈증, 아미노산의 투여량 및 성분, 포도당이나 지방의 공급량, 망간과 구리 등 미량원소의 축적 등 여러 인자가 관여되는 것으로 알려져 있다^{11,12,15)}.

미숙아의 경우 장-간 순환의 미성숙으로 인한 담즙분비계의 미숙이 담즙 정체의 주요 원인으로 작용한다. 이는 담즙산 풀(pool)의 저하 및 관내 담즙산의 감소를 초래하게 되며¹⁵⁾, 담즙 분비에 작용하는 호르몬(secretin, glucagon)에 대한 반응도 감소시키게 된다.

장기간의 금식을 하면 장-간 순환의 감소와 호르몬들의 분비가 저하되므로 담즙정체가 유발될 수 있다. 따라서 장관영양을 병행하면 담즙정체를 예방하거나 호전시킬 수 있는데 소량의 장관영양에서도 이러한 효과가 관찰된다¹⁶⁾. 본 연구에서는 지속성 총정맥영양법 시행시 소량의 장관영양을 병행하고는 있었으나 매우 소량이었고 대부분의 환자의

경우 간헐적인 형태로만 가능하였으므로 간기능 이상에 대한 예방이나 치료적인 효과가 미미하였던 것으로 생각된다. 주기성 정맥영양을 중단하면서 장관영양으로의 진행이 성공했던 4례의 경우도 간기능이 호전된 후인 후반부에는 증량이 가능하였었다.

장기간의 금식과 장운동의 저하, 또는 병발된 패혈증으로 인해 소장내 세균의 과증식이 일어나면 내독소가 분비되고, 2차 담즙산인 lithocholate와 같은 간독성을 지닌 물질들이 생산되어¹⁷⁾ 간담도장애를 악화시킬 수 있다. 본 연구의 환자들 중 7례에서는 총정맥영양법을 시작하기 전에 발열이나 C reactive protein의 상승 등 비특이적인 감염증이 의심되는 소견이 있었으나 배양 검사상으로 확진되었거나 혈액학적인 변화를 가져온 예는 없었다. 이들 모두는 빠르게 감염소견이 호전되었으며 간효소치가 일단 감소하다가 총정맥 영양을 진행하면서 다시 증가하거나 총정맥영양법이 장기화되면서 총빌리루빈 수치가 점점 더 증가하는 양상을 보여 정맥 영양법을 주기성으로 전환하였었다.

아미노산의 투여량이 많을 경우에도 간의 분비기능을 저해시키고 담즙의 분비를 감소시키는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. Vielisits 등¹⁹⁾이 단백질 함량의 차이에 따른 효과를 비교하여 더 많은 단백질을 공급받은 영아에서(3.6 g/kg/d vs 2.3 g/kg/d) 담즙정체가 더 빨리 그리고 더 심하게 발생하였다고 하였으나 두 군간의 담즙정체의 총발생률은 비슷하였다. 본 연구에서는 대부분의 환자, 특히 담즙정체를 보이는 환자들의 경우 주기성 정맥영양법 시행 전후의 단백질 공급량에 차이가 없어서 연구결과에 영향을 미치는 요인으로는 작용하지 않았을 것으로 생각되었다. 투여되는 아미노산의 종류도 중요한데 특히 타우린은 담즙의 흐름을 촉진시키고 담즙산의 분비를 증가시키는 아미노산으로서 결핍시 담즙정체를 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 본 연구에서는 아미노산제제로 11례(92%)에서 Aminosteril ped[®]을, 1례(8%)에서 Trophamine[®]을 사용하였는데 Aminosteril ped[®]제제는 타우린을 포함하지 않기 때문에 수개월 이상의 장기간의 총정맥영양이 필요한 경우라면 타우린이 포함된 제제를 공급하여야 할 것으로 생각

된다²⁰⁾.

총칼로리의 과다 특히 포도당의 과잉공급(>50 kcal/kg/day)이 간기능 이상을 일으킬 수 있는데, 이는 부분적으로는 문맥의 인슐린 대 글루카곤 비의 증가와 관련이 있다고 생각된다^{21,22)}. 본 연구에서는 대부분의 환자에서 지속성과 주기성 정맥영양법의 포도당 공급량에 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 지방공급의 과다(>2.5~3.0 g/kg/day) 혹은 부족도 담즙정체를 일으킬 수 있는데 한 후향적 연구에서는 소아에서 지방공급이 1 g/kg/day 이상일 경우 간기능 이상, 특히 담즙정체의 위험도가 증가했다고 보고한 바도 있다^{23,24)}. 본 연구에서는 지속성 정맥영양법을 시행하면서 2개월 영아 3례에서만 지방주입량을 2.5 g/kg/day 이상으로 증량하였다. 이들 중 1례는 주기성으로 전환 후에 1 g/kg/day 이하로 감량하였으나 나머지 2례는 동량을 사용하였음에도 간기능 이상이 호전되었으므로 본 연구에서는 지방량이 간기능 악화와 호전의 주요원인으로 작용하지는 않았으리라 생각된다.

투여되는 지방의 종류도 간합병증의 발생도에 영향을 미친다는 보고도 있는데 Jaurrieta에 의하면 중쇄 지방(medium chain triglyceride)이 들어가 있는 지방제제의 사용이 장쇄 지방(long chain triglyceride)만 주입하는 경우에 비해 GGT값의 상승이 적다고 하였다²⁵⁾. 또한 중쇄지방산은 장쇄지방산보다 용해도가 높고 리파아제에 의해 더 쉽게 가수분해되고 더 빨리 산화되며 대사에 카르니틴이 필요없기 때문에 흡수에 유리한 점이 있으므로 담즙정체 시 사용하는 것이 권장된다.

장기간의 총정맥영양을 시행한 소아에서는 망간과 구리가 축적되어 담즙정체뿐 아니라 기저핵의 손상도 야기할 수 있다고 알려져 있다^{26,27)}. 본 연구에서 망간 수치는 검사하지 않아서 알 수 없었으며 구리의 과다는 전 증례에서 발견되지 않았다. 이외에도 카르니틴이나 콜린(choline)의 결핍이 지방증과 담즙정체를 유발하며 콜린을 정맥으로 6주간 투여하였을 때 간내 지방증이 해소되었다는 연구도 있다^{18,28~31)}.

총정맥 영양법으로 인해 간담도계 합병증이 발생

한 경우의 치료방법으로는 위에서 언급된 대로 정맥영양의 성분을 조절해보는 것 이외에 metronidazole, UDCA, cholecystokinin과 같은 약물의 투여 그리고 주기성 정맥영양법 등이 연구되어 왔다.

Metronidazole은 장내 세균을 감소시킨다. Capron 등³²⁾은 총정맥영양법을 시행한 크론병 환자들에 있어서 간기능 이상을 치료하기 위해 하루 두 번 metronidazole을 사용한 그룹과 아무것도 사용하지 않은 그룹을 비교하였는데, 30일간의 치료 후 알칼리성 포스파타아제와 gamma glutamyl transferase (GGT)가 metronidazole을 사용한 그룹에서 감소하거나 정상으로 머물러 있었다고 보고하였다. 반면, 총정맥영양을 시행한 신생아에서 metronidazole을 사용한 그룹과 사용하지 않은 그룹 간에 간기능검사상 AST/ALT를 제외한 간기능 검사 수치에 있어서 별다른 차이를 보이지 않았다는 보고도 있었다³³⁾.

UDCA는 신생아부터 성인에 이르기까지 총정맥영양법에 의한 담즙정체의 치료법으로 사용되어 왔는데, 이는 담즙산 풀의 친수성을 증가시켜 흐름을 원활하게 해주고, 세담도의 운송능력을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 또한 담즙정체시에는 간세포에서 MHC class I과 class II의 과다표현이 발생하는데, UDCA가 이를 감소시켜 T-세포에 의해 매개되는 간세포 손상을 감소시킨다고도 한다^{34,35)}. 본 연구에서는 처음부터 정도의 간효소치의 증가가 있었던 1례에서 주기성 정맥영양법 시행 전 UDCA를 투여하였으나 효과가 없었고, 1례는 주기성 정맥영양법 시행 후 생화학적인 호전이 나타나기 시작한 중간부터 병행하여 투여하였기 때문에 단독 투여의 효과는 알 수 없었다.

Cholecystokinin (CCK)은 담낭 수축을 유도하고 간내 담즙의 흐름을 촉진시키며, 금식시에는 낮은 수치를 보인다. 영아에서 CCK를 사용하였을 때 대조군에 비해 낮은 직접 빌리루빈 수치를 보였다는 연구가 있었고, 동물실험에서 문맥 주변부의 염증과 섬유화를 감소시키고 담즙산의 흐름을 증가시킨다는 보고가 있었다. 그러나 CCK를 사용하였을 때 유문부 괄약근의 경련으로 인해 장의 경련을 유발할 수 있다^{36,37)}.

주기성 정맥영양법은 1970년도에 처음 시도된 방법으로, 하루 중 낮 또는 밤에, 일정 시간 동안 정맥영양을 시행하지 않는 방법이다. 처음에는 장기간의 정맥영양을 집에서 할 수 있도록 하는 방법으로 사용되기 시작하였으나 이후 장기간 정맥영양으로 인해 간에 발생하는 합병증을 호전시킬 수 있다는 보고가 나오기 시작했다³⁾.

정상인에서 음식의 섭취는 중간에 금식기간을 두고 간헐적으로 영양을 섭취한다는 특징이 있다. 간헐적으로 영양 섭취를 할 경우 섭취 시에는 고농도의 포도당이 공급됨에 따라 인슐린 농도가 증가하고 반대로 글루카곤의 농도는 감소하여 포도당과 아미노산의 세포 내로의 이동을 촉진하고 말초 세포의 탄수화물과 아미노산의 섭취를 증가시키며 글리코겐과 지방의 합성을 촉진한다. 또한 금식시기에는 인슐린 농도가 감소하여 글리코겐과 지방의 동원(mobilization)이 촉진되고 말초 조직으로부터 간으로 아미노산의 재분배가 일어난다. 그러나 지속성 정맥영양법은 지속적으로 영양 공급이 이루어지므로 지속적인 “식후 상태”를 만들어 지속적인 고인슐린혈증을 유발한다. 이는 포도당과 아미노산이 근육과 지방에 저장되는 것을 촉진하고 지방조직에서 필수지방산이 동원되는 것을 억제한다. 또한, 간에서의 포도당 합성과 지방 분해를 억제하여 간의 지방침착을 유발하여 간효소의 증가를 가져오며, 지속적인 정맥영양을 시행하였을 경우 간손상이 진행되게 되어 지방간염과 간경화를 가져오게 된다.

주기성 정맥영양법은 간헐적인 영양공급이라는 점에서 정상인의 음식섭취와 유사성을 가진다. Hyltander 등³⁸⁾에 의하면 주기성 정맥영양법을 시행했을 때 지속성 정맥영양시보다 훨씬 높은 고인슐린혈증을 유발하며, 이는 단백 합성을 더욱 효과적으로 촉진하여 질소 균형을 포함한 에너지 균형을 호전시킬 수 있고 지속성 정맥영양법보다 열의 발생을 더욱 촉진한다. 또한 영양공급을 받지 않는 기간에는 혈중 포도당과 인슐린 농도가 감소하여 인슐린/글루카곤 비를 감소시켜 지방 산화를 촉진하며 지방 합성을 낮춰 간의 지방침착을 호전시킨다⁴⁾.

Hwang 등⁵⁾은 혈청 총빌리루빈의 증가를 보인 성

인환자들에게서 지속성과 주기성 정맥영양법을 시행하였을 때 주기성 정맥영양법을 시행받은 환자에서 빌리루빈의 상승과 황달이 대조군에 비해 유의하게 적게 나타났음을 보고하였다. 특히 빌리루빈 상승정도가 크지 않은 초기에 주기성으로 전환하면 간손상과 황달의 진행을 막을 수 있다고 하였다. 국내에서도 미숙아가 포함된 6례의 환아들을 대상으로 한 한 보고에서 주기성 정맥영양법을 시행하였을 때 4례에서는 담즙울체가 뚜렷이 호전되었다고 하였다⁷⁾. 본 연구 역시 담즙정체가 있었던 5례와 간효소수치의 상승만 보였던 7례에서 모두 호전되는 매우 좋은 결과를 얻었다. 이는 환아들의 간기능 이상이 보이는 초기에 주기성으로 빨리 전환한 것이 그 효과에 기여했으리라 생각된다. 본 연구의 환아들의 경우 담즙정체가 있는 경우는 총빌리루빈 상승이 시작된 후 2주(median) 이내에 주기성 정맥영양법으로 전환하였으며 간효소치의 상승만 보였던 경우도 2주 이상 호전을 보이는 소견이 없거나 정도의 상승만 있다가 갑자기 급격한 ALT의 상승을 보이는 경우에 주기성 정맥영양법으로 전환하였었다.

주기성 정맥영양법의 또 다른 장점은 근육과 간으로부터 글리코겐의 동원을 촉진하고 내장단백의 합성을 증가시키는 효과이다^{3,39)}. Matuchansky 등⁴⁰⁾은 심한 영양실조를 보이는 소화기 질환을 가진 성인에서 주기성 정맥영양법을 시행하였을 때 영양상태가 더욱 호전되었다고 하였다. 이외의 장점으로 환자들이 정맥영양을 하지 않는 자유로운 시간을 가질 수 있어 삶의 질이 높아질 수 있으며, 신체 활동이 증가되어 단백질의 대사에 상호적으로 좋은 영향을 미칠 수 있다는 점을 들 수 있다. 본 연구의 환아들의 경우 큰 소아들이 포함되어 있어 체중증가 정도를 정확히 평가하기는 어려웠으나 영아들의 경우는 체중증가가 있었다.

주기성 정맥영양법의 단점으로는 수분 과다의 가능성과 저요산혈증, 음성 칼슘 균형, 고혈당증 혹은 저혈당증 및 정맥관과 관련된 감염 등이 있다. 성인의 경우 하루의 총 수분 요구량을 짧게는 8~12시간, 길게는 20시간에 걸쳐 투여하기 때문에 심기능이나 신기능이 저하된 환자, 혹은 노인 환자에서

심각한 합병증을 유발할 수 있다. 또한 신장으로의 칼슘 배설이 증가하고, 나트륨 배설의 증가로 인해 사구체 여과율이 증가하게 되어 음성 칼슘 균형과 저요산혈증을 유발한다. 지속성 정맥영양시보다 주기성 정맥영양 시에 신장으로의 칼슘 배설이 더욱 많다⁴¹⁾. 그러나 본 연구에서는 총정맥영양법을 시행받은 환아들 모두에서 저칼슘혈증은 발생하지 않았다.

폐혈증, 장기 부전으로 인해 대사적 불안정이 동반된 환자의 경우 고혈당증은 이산화탄소 생성을 증가시켜 인공호흡기의 이탈을 어렵게 하고 감염의 위험성을 증가시킨다. 모세혈관으로 측정된 혈당이 250 mg/dL 이상을 보이거나 요중 당이 검출될 경우 칼로리중 지방의 비율을 증가시키고 정맥영양의 주입 시간을 증가시키거나 저용량의 인슐린을 사용할 수 있다⁴²⁾. 본 연구의 환아들 중 1례에서는 최고 주입시기에 200 mg/dL 이상의 고혈당증이 지속적으로 발견되었고 결국 간기능 이상이 호전된 후에는 다시 지속성 정맥영양법으로 전환하였다. 한편 어린 영아들에서는 정맥영양을 끊고 있는 시간이 길어지면 저혈당증이 유발될 수 있어 본 연구에서는 3개월 미만의 영아 3명에서 수액주입 중단시간을 하루 2시간 이하로 제한하였다. 결과적으로 본원에서 주기성 총정맥영양법을 시행한 20례에서 저혈당증이 발생한 예는 없었다.

정맥영양을 시행하는 환자에서 중심정맥관의 감염은 가장 흔한 합병증 중 하나이며, 주기성 정맥영양법을 시행할 경우 중심정맥관을 조작하는 빈도가 증가하여 감염의 위험성을 더 증가시킬 수 있는 문제가 있다. 연구대상인 12례의 환아들 중 이러한 중심정맥관의 감염을 보인 환자는 없었으나 연구대상에서 제외된 8례 중 1례에서는 캔디다에 의한 중심정맥관의 감염이 발생하였다.

본 연구에서는 장기간 총정맥영양법을 시행한 후 간기능 이상을 보이는 소아 환자에서 주기성 정맥영양법이 초기에 시행될 경우 간장애의 호전에 미치는 효과를 분석하였다. 이 환아들 일부에서는 비특이적인 감염소견이 동반되어 있었고, 지방의 과다 혹은 부족, 단백질 제제의 타우린 결핍 등 간기능 이상을 유발할 수 있는 요소들이 동반되어 있었으

나 12례 모두에서 주기성 정맥영양법을 시행한 후 간효소와 총빌리루빈 농도의 감소를 보였다. 또한 주기성 정맥영양법이 대사성 합병증이나 정맥관 감염의 합병증이 적고 안전하게 시행될 수 있는 방법임을 보여주었다.

본 연구는 대상의 수가 적고 대조군이 없다는 한계가 있으나 소아 연령의 총정맥 영양으로 인한 간기능 이상에서 초기에 주기성 정맥영양법으로 전환하는 것이 효과가 있음을 보여주었다. 향후 주기성 정맥영양법은 총정맥영양법을 시행받는 소아들, 특히 가정에서 정맥영양수액을 투여받게 될 환아들에게서 간기능 이상을 방지하고 삶의 질을 높이기 위한 방법으로 더욱 연구되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 담즙울체를 포함한 간기능 이상은 총정맥영양법을 시행받는 환자에게서 자주 나타나는 합병증 중 하나이며 이를 해소하기 위한 방법의 하나로써 주기성 정맥영양법이 있으나 소아에서는 이에 대한 연구가 미흡한 상태이다. 본 연구에서는 소아에서 총정맥영양법의 합병증으로 생긴 간기능 이상의 발생초기에 주기성 정맥영양법을 시행하여 그 유용성을 평가하고자 하였다.

방 법: 연구대상은 미숙아를 제외한 유소아로 총정맥영양법에 의한 담즙울체 및 간효소치의 증가를 보이고 혈액학적, 대사적으로 안정되었으며 주기성 정맥영양법이 간기능 이상을 보이는 초기에 시도되었던 12례의 환아들이었다. 주기성 정맥영양법의 중단시간은 3개월 미만에서는 2시간 이하, 그 이상에서는 4시간으로 하였다. 환아들의 의무기록지를 후향적으로 검토하였고 진단명, 지속성과 주기성 정맥영양법의 시행기간과 방법, 대사성 혹은 감염성 합병증 유무, 병행된 경관영양유무 및 정맥영양법을 시행하기 전후의 혈청 총 빌리루빈과 간효소치의 변화를 비교하였다.

결 과:

1) 환아들의 정중연령(median age)은 주기성 정맥영양법 시작시 4세(생후 2개월에서 17세)였고 기

저질환은 만성가성장폐색증 4례를 비롯하여 다양하였다.

2) 동일 예에서는 대부분에서 투여된 단백질과 포도당, 지방의 투여량에 차이가 없었다($p < 0.05$). 주기성 정맥영양법을 시행하는 동안 1례에서 잘 조절되지 않는 고혈당이 나타나 포도당의 감량이 필요하였으나 다른 대사성 및 정맥관의 감염과 관련된 합병증은 없었다.

3) 혈청 총빌리루빈은 총 5례에서 상승하였고 주기성 정맥영양법 시행 후 전 증례에서 정상화되었다($p < 0.05$). 주기성으로 전환시 혈청 빌리루빈은 3.6 mg/dL였으며 정상화된 때까지 걸린 기간은 8일이었다.

4) AST/ALT의 상승은 12례에서 모두 관찰되었고 주기성 정맥영양법 시행 후 전례에서 정상화되었다. 주기성으로 전환시 혈청 ALT는 200 IU/L였으며 주기성 정맥영양 시행 후 정상화된 때까지 걸린 기간은 34일이었다.

결론: 저자들은 장기간의 총정맥영양법으로 인해 발생한 간기능 이상을 보인 유소아에서 주기성 정맥영양법으로의 조기전환이 효과적인 치료적 대안이 될 수 있으며 부작용이 적은 안전한 방법임을 관찰하였다. 향후 주기성 정맥영양법은 총정맥영양을 시행받는 소아들에서 간기능 이상을 방지하고 삶의 질을 높이기 위한 일차적인 방법으로 더욱 연구되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Chung C, Buchman AL. Postoperative jaundice and total parenteral nutrition-associated hepatic dysfunction. Clin Liver Dis 2002;6:1067-84.
- 2) Sandhu IS, Jarvis C, Everson GT. Total parenteral nutrition and cholestasis. Clin Liver Dis 1999;3:489-508.
- 3) MacFie J. Cyclic parenteral nutrition. Nutrition 1997; 13:46-8.
- 4) Bennett KM, Rosen GH. Cyclic parenteral nutrition. Nutr Clin Pract 1990;5:163-5.
- 5) Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. Hepatogastroenterology 2000;47:1347-50.
- 6) Collier S, Crough J, Hendricks K, Caballero B. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. Nutr Clin Pract 1994;9:65-8.
- 7) 정은희, 안강모, 장윤실, 박원순, 백남선, 이재현. 총정맥영양법에 의한 영유아의 담즙울체에 대한 주기성 정맥영양법의 효과. 소아과학회지 1999;42:1689-95.
- 8) 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.
- 9) Anne M. Davis, MS, Cycling and discontinuation. In: Robert D. Baker Jr, Susan S. Baker. Pediatric parenteral nutrition. Chapman & Hall, 1997:220-2.
- 10) Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:131-7.
- 11) Angelico M, Della Guardia P. Hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. Aliment Pharmacol Ther 2000;14 Suppl 2:54-7.
- 12) Postuma R, Trevenen CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. Pediatrics 1979;63: 110-5.
- 13) Ginn-Pease M, Pantalos D, King D. TPN-associated hyperbilirubinemia: a common problem in newborn surgical patients. J Pediatr Surg 1985;20:436-39.
- 14) Craig RM, Neumann T, Jeejeebhoy KN, Yokoo H. Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. Gastroenterology 1980;79:131-7.
- 15) Farrell MK, Balistreri WF. Parenteral nutrition and hepatobiliary dysfunction. Clin Perinatol 1986;13:197-212.
- 16) Aynsley-Green A. Plasma hormone concentrations during enteral and parenteral nutrition in the human newborn. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983; Suppl 108-12.
- 17) Fouin-Fortunet H, Le Quernec L, Erlinger S, Lerebours E, Colin R. Hepatic alterations during total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: a possible consequence of lithocholate

- toxicity. *Gastroenterology* 1982;82:932-7.
- 18) Tomar BS. Hepatobiliary abnormalities and parenteral nutrition. *Indian J Pediatr* 2000;67:695-701.
 - 19) Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice; Effect of protein intake. *J Pediatr* 1980; 96:893.
 - 20) Vinton NE, Laidlaw SA, Ament ME, Kopple JD. Taurine concentrations in plasma, blood cells, and urine of children undergoing long-term total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1987;21:399-403.
 - 21) Blue PR, Burnes JU, Kelly DG. Long-term parenteral nutrition (TPN)-associated hepatobiliary dysfunction: Are there predisposing factors? *Gastroenterology* 1993; 104:A642.
 - 22) Alan Buchman. Total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(5 Suppl):S43-8.
 - 23) La Scala GC, Le Coultre C, Roche BG, Bugmann P, Belli DC. The addition of lipids increases the total parenteral nutrition-associated cholestasis in the rat. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:224-7.
 - 24) Colomb V, Jobert GA, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:345-50.
 - 25) Rief S, Tano M, Oliverio R, Young C, Rossi T. Total parenteral nutrition-induced steatosis: Reversal by parenteral lipid infusion. *J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:102-4.
 - 26) Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G, et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996;347:1218-21.
 - 27) 서정기. 총 정맥영양. In: 홍창의, 최용, 서정기. 소아의 수액요법. 1st edition. 고려의학, 2001:147-83.
 - 28) Bowyer BA, Miles JM, Haymond MW, Fleming CR. L-carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver tests and low plasma carnitine concentrations. *Gastroenterology* 1988;94: 434-8.
 - 29) Bowyer BA, Fleming CR, Ilstrup D, Nelson J, Reek S, Burnes J. Plasma carnitine levels in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1986;43:85-91.
 - 30) Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM, et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 1995;22:1399-403.
 - 31) Buchman AL, Ament ME, Sohel M, Dubin M, Jenden DJ, Roch M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:260-8.
 - 32) Capron JP, Gineston JL, Herve MA, Brailion A. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1983;26;1(8322): 446-7.
 - 33) 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.
 - 34) Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001;35:134-46.
 - 35) Rodrigues CM, Fan G, Ma X, Kren BT, Steer CJ. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest* 1998 15;101(12):2790-9.
 - 36) Teitelbaum DH, Han-Markey T, Drongowski RA, Coran AG, Bayar B, Geiger JD, Uittlugg N, et al. Use of cholecystokinin to prevent the development of parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:100-3.
 - 37) Curran TJ, Uzoaru I, Das JB, Ansari G, Raffensperger JG. The effect of cholecystokinin-octapeptide on the hepatobiliary dysfunction caused by total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1995;30:242-6.
 - 38) Hyltander A. Intravenous feeding kinetics and its effect on energy and nitrogen metabolism. *Nutr Clin Pract* 1994;9:51.
 - 39) Hyltander A, Arfvidsson B, Korner U, Sandstrom R, Lundholm K. Metabolic rate and nitrogen balance in patients receiving bolus intermittent total parenteral nutrition infusion. *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17: 158-64.
 - 40) Matuchansky C, Morichau-Beauchant M, Druart F, Tapin J. Cyclic (nocturnal) total parenteral nutrition in hospitalized adult patients with severe digestive diseases. *Gastroenterology* 1981;81:433-7.

- 41) Wood RJ, Bengoa JM, Sitrin MD, Rosenberg IH. Calciuretic effect of cyclic versus continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1985;41:614-9.
- 42) Jannace PW, Lerman RH, Dennis RC, Aalyson M, Yeston NS. Total parenteral nutrition-induced cyclic hypercapnia. *Crit Care Med* 1988;16:727-8.
-