

신생아에서 패혈증 연관성 담즙정체증의 임상 양상

계명대학교 의과대학 소아과학교실

윤수정 · 김천수 · 이상락

Clinical Findings of Sepsis-Associated Cholestasis in the Neonates

Soo Jung Yoon, M.D., Chun Soo Kim, M.D. and Sang Lak Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : Bacterial endotoxins or inflammatory cytokines are known to be important causes of cholestasis in patients with systemic infections such as sepsis. This study was undertaken to investigate the clinical features of cholestasis in newborn infants with sepsis.

Methods : This study included 17 neonates with cholestasis diagnosed at the time of septicemia who had no previous history of cholestasis. Cholestasis was defined as a serum level of direct bilirubin greater than 2 mg/dL. Clinical findings such as gestational age, birth weight, onset time of cholestasis, bilirubin level, underlying sepsis and prognosis were evaluated.

Results : Sepsis-associated cholestasis developed in 17(14%) of the 121 cases. Sixteen(94%) of 17 patients were premature infants, 15(88%) were on parenteral nutrition (PN) at the time of septicemia, and 2(12%) of them showed hepatic dysfunction. Incidence of sepsis-associated cholestasis was significantly higher in infants with *K. pneumoniae* sepsis than those with other bacterial or candida sepsis ($P<0.05$). Sepsis and cholestasis developed at 26 ± 11 , 28 ± 11 days of life respectively and the mean total/direct bilirubin level was 5.0/2.7 mg/dL. Two infants who had no PN at the time of septicemia had prolonged starvation and cholestasis of 7 and 15 days, respectively. The mortality rate of the patient group was similar to that of sepsis patients without cholestasis.

Conclusion : Sepsis-associated cholestasis in neonates was commonly developed in Gram (-) infection, especially *K. pneumoniae*. Sepsis should be considered in the causes of cholestasis in neonates, in addition to prolonged starvation and PN. (Korean J Pediatr 2004;47:380-385)

Key Words : Sepsis-associated cholestasis, Neonates

서 론

신생아 담즙정체증은 포합성 고빌리루빈혈증을 일으키는 질환군으로 담도의 기계적 폐쇄 뿐 아니라 감염성 또는 유전성, 대사성 질환, 약물, 저산소성 허혈성 손상 등에 의한 담즙 분비와 배설의 기능적 장애에 의해서도 발생할 수 있다¹⁻³. 세균이나 바이러스 등에 의한 전신성 감염증에서 활성화된 Kupffer 세포에 의해 유도된 염증성 시토카인(cytokine)이나 혈관 작용성 지질(vasoactive lipids), 급성기 반응물질 등에 의한 염증반응이 간세포의 담즙 형성이나 분비 및 담세관의 담즙 수송과 관련된 기능 저하를 초래하여 담즙정체증을 일으킬 수 있다^{4,5}. 균혈증을

가진 실험 쥐에서는 염증반응과 관련된 담즙정체증의 병인을 나타내는 간세포 및 동모양혈관(sinusoids), 담세관의 세포수준의 형태학적 변화에 대한 소견이 보고되기도 하였다⁶. 또한 신생아에게는 간세포 내로 빌리루빈의 흡수, 담즙 합성, 담세관으로의 이동과 관련된 담즙 분비 기전이 생리적으로 미숙하기 때문에 전신성 감염증 발생시 담즙정체증이 더욱 잘 동반될 수 있다고 알려져 있다⁷. 본 연구에서 저자들은 패혈증을 가진 신생아에서 동반될 수 있는 담즙정체증의 임상 양상을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 7월부터 2002년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 환자 중 임상적으로 패혈증이 의심되어 혈액 배양검사에서 균이 배양된 121례를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 본 연구에서 패혈증 연관성 담즙정체증의 진단 기준은 정맥 영양 연관성 담즙정체증에 해당하는 경우

접수 : 2003년 11월 8일, 승인 : 2004년 1월 20일
책임저자 : 김천수, 계명대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Chun Soo Kim, M.D.
Tel : 053)250-7526 Fax : 053)250-7783
E-mail : cskim@dsmc.or.kr

Table 1. Clinical Data of 17 Patients with Sepsis-Associated Cholestasis

Case No.	Gestational age(wks)	Body weight (gm)	Onset of sepsis (days)	Onset of cholestasis (days)	Duration of PN*	Levels of Bil(T/D) [†] (mg/dL)	Hepatic dysfunction	Organism	Outcome
1	29	1,400	41	45	38	4.9/2.8	—	<i>S. aureus</i>	Alive
2	33	1,590	41	41	31	3.2/2.0	—	<i>S. aureus</i>	Alive
3	32	1,550	21	25	19	7.0/2.0	—	<i>S. aureus</i>	Alive
4	32	1,680	18	21	16	4.2/2.2	—	<i>S. epidermidis</i>	Alive
5	28	910	13	13	11	3.5/2.2	—	α -hemolytic Streptococcus	Alive
6	34	1,940	20	20	8	3.2/2.0	—	<i>E. faecium</i>	Alive
7	33	1,990	32	36	20	3.6/2.1	—	<i>K. pneumoniae</i>	Alive
8	27	700	38	41	36	3.4/2.5	+	<i>K. pneumoniae</i>	Alive
9	29	1,230	10	13	11	5.1/2.3	—	<i>K. pneumoniae</i>	Alive
10	29	1,100	44	40	37	5.6/4.5	—	<i>K. pneumoniae</i>	Died
11	33	1,930	17	20	8	4.0/2.0	+	<i>K. pneumoniae</i>	Alive
12	32	1,860	11	14	9	6.8/4.2	—	<i>K. pneumoniae</i>	Alive
13	36	3,550	13	13	0	9.0/3.0	—	<i>A. xylosoxidans</i>	Alive
14	30	1,360	33	33	30	3.7/2.1	—	<i>E. coli</i>	Alive
15	38	2,040	30	26	0	8.5/3.6	—	<i>C. albicans</i>	Alive
16	29	1,240	34	36	33	3.2/2.4	—	<i>C. albicans</i>	Alive
17	27	1,570	36	39	35	4.2/2.2	—	<i>C. albicans</i>	Alive

*Parenteral nutrition, [†]Bilirubin(total/direct)

를 가급적 배제할 목적으로 이전에 포합형 고빌리루빈혈증의 병력이 없었던 예 중에서 혈액 균 배양 양성인 시점을 전후로 4일 이내에 직접 빌리루빈 수치가 2 mg/dL 이상인 경우로 한정하였다. 또한 담도 폐쇄나 감염, 내분비 또는 대사 질환 등에 의한 담즙정체증의 경우도 배제하였다. 해당된 17명의 환아를 대상으로 재태 연령 및 출생 체중, 패혈증 및 담즙정체증의 발생 시기 및 기간, 정맥 영양의 동반 여부, 장관 영양의 시기, 총/직접 빌리루빈의 농도, 간기능 장애의 동반 여부, 패혈증의 원인균, 예후 등을 조사하였다.

통계학적 비교는 SPSS 10.0 버전의 Fisher's exact test를 이용하여 $P < 0.05$ 인 경우 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 패혈증 연관성 담즙정체증의 발생 빈도

패혈증 환자 121례 중 비담즙정체증군이 141례(85.9%)였고 담즙정체증군은 17례(14.1%)였다.

2. 담즙정체증군의 임상 소견

17례의 담즙정체증 환자 중 16명(94.1%)은 미숙아였다. 이들 중 15례(88.2%)는 담즙정체증 진단 당시 정맥 영양의 병력이 있었으며 기간이 2주 이상인 경우가 10례, 2주 이하가 5례로 전체적인 임상자료는 Table 1과 같다.

패혈증과 담즙정체증의 발생 시기는 각각 생후 26 ± 11 일, 28 ± 11 일이었고, 15례에서 있었던 정맥 영양의 기간은 23 ± 11 일이었다. 총 빌리루빈과 포합형 빌리루빈의 농도는 각각 5.0 ± 1.7 mg/dL, 2.7 ± 0.7 mg/dL이었으며, 간기능 장애는 2례(11.8%)에

Table 2. Summary of Clinical Findings in 17 Cases with Sepsis-Associated Cholestasis

Characteristics	Value*(Range)
Onset of sepsis(day)	$26 \pm 11(10-44)$
Onset of cholestasis(day)	$28 \pm 11(13-45)$
Duration of parenteral nutrition(n=15, days)	$23 \pm 11(8-38)$
Total bilirubin at diagnosis(mg/dL)	$5.0 \pm 1.7(3.2-9.0)$
Direct bilirubin at diagnosis(mg/dL)	$2.7 \pm 0.7(2.0-4.5)$
Rate of hepatic dysfunction(%)	11.8
Mortality rate(%)	5.9

*Mean $\pm$ SD**Table 3.** Summary of Clinical Findings in 2 Patients with Cholestasis Who had No Previous History of Parenteral Nutrition Therapy

Characteristics	Case 1	Case 2
Age at first enteral feeding(days)	10	14
Onset of sepsis(days)	13	30
Onset of cholestasis(days)	13	26
Peak levels of total bilirubin(mg/dL)	9	8.5
Peak levels of direct bilirubin(mg/dL)	3	3.6
Duration of cholestasis(days)	7	15

서 동반되었는데 둘 다 *Klebsiella pneumoniae* 패혈증 환자였다(Table 2). 담즙정체증 진단 당시 정맥 영양을 받지 않았던 2례에서 장관 영양의 시작 시기는 각각 생후 10일과 14일로 지연되었다. 이들에서 패혈증의 발생 시기는 각각 생후 13일과 30일이었고 담즙정체증은 생후 13일과 26일부터 있었으며 지속기간은 각각 7일과 15일이었다(Table 3).

Table 4. Causative Microorganism of Sepsis in 17 Patients with Cholestasis

Microorganism	Number of cases(%, n=17)
<i>K. pneumoniae</i>	6(35)
<i>S. aureus</i>	3(18)
<i>C. albicans</i>	2(12)
<i>C. parapsilosis</i>	1(6)
<i>S. epidermidis</i>	1(6)
<i>E. faecium</i>	1(6)
<i>A. xylosoxidans</i>	1(6)
<i>E. coli</i>	1(6)

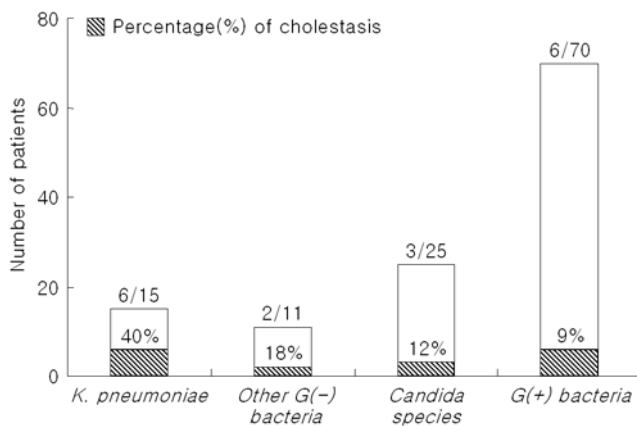


Fig. 1. Incidence of cholestasis according to causative microorganism in patients with sepsis.

패혈증 연관성 담즙정체증의 원인균은 *K. pneumoniae*가 전체 17례 중 6례(35%)로 가장 많았으며, *Staphylococcus aureus*와 *Candida species*가 각각 3례였고 그 외에 *Staphylococcus epidermidis*, α -hemolytic *Streptococcus*, *Enterococcus faecium*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Escherichia coli*가 각각 1례였다(Table 4). *Klebsiella* 패혈증균의 담즙정체증 동반율은 다른 원인의 패혈증균보다 유의하게 높았으며($P<0.05$), 원인균에 따른 담즙정체증 동반율은 *Klebsiella* 패혈증균이 40%(6/15), 기타 그람음성균군 18%(2/11), *Candida*균 12%(3/25), 그람양성균군 9%(6/70) 순이었다(Fig. 1).

3. 사망률 비교

담즙정체증균의 사망률은 5.9%(1/17)로 비담즙정체증균의 7.7%(8/104)와 비슷하였다.

고 찰

담즙은 간세포에서 형성되어 능동적 운반과정을 통하여 담세관으로 분비된 후 담도를 따라 십이지장으로 배출된다. 담즙정체증은 담도의 기계적 폐쇄가 없어도 간세포와 주변의 동모양혈관 세포막을 통한 담즙산의 섭취, 간세포내에서 organic anion

binding 단백질과의 결합 및 세포질내 저장, 소포체에서의 포함, 담세관으로의 분비 및 십이지장으로의 흐름 등과 같은 담즙의 섭취 및 분비, 배설과 관련된 일련의 과정의 기능적 장애에 의해서도 발생할 수 있는데 위험 인자로는 장기간의 금식 및 정맥 영양^{8,9}, 주산기 가사나 쇼크, 심부전증, 경련, 탈수증 등과 관련된 저산소성 허혈성 손상¹⁰, 패혈증이나 요로감염 등의 전신성 감염¹¹⁻¹³, chloral hydrate나 pancuronium bromide, erythromycin estolate 등과 같은 약물¹⁴⁻¹⁶, 아미노산 및 탄수화물, 지방 대사의 이상과 관련된 대사성 질환¹⁷, 뇌하수체 또는 갑상선 기능저하증 등의 내분비 질환^{18,19}, 신생아 홍반성 낭창 등의 자가면역질환²⁰ 등이 보고되고 있다.

패혈증 연관성 담즙정체증은 전신성 세균 및 진균 감염시 동반될 수 있는데 *K. pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* 등과 같은 그람음성균에 의한 감염시 더욱 잘 동반된다고 한다²¹. 그람양성균의 세포벽 성분인 peptidoglycan이나 lipoteichoic acid도 그람음성균의 내독소처럼 염증반응을 유도하지만 그람음성균 감염에 비해서 담즙정체증 동반율은 낮은 것으로 알려져 있으며^{21,22}, 전신성 진균 감염에 의한 조직손상의 기전은 잘 밝혀져 있지 않으나 이때에도 세균 감염시 동반되는 염증반응과 유사한 기전에 의해 담즙정체증이 발생한다고 한다²³. 본 연구에서도 담즙정체증이 동반된 17례 중 8례(47.1%)가 그람음성균에 의한 패혈증이었으며, 패혈증의 원인균에 따른 담즙정체증 동반율은 그람음성균군이 31%로 가장 높았고 *Candida*균 12%, 그람양성균군 9% 순이었다. 특히 *Klebsiella* 패혈증균의 담즙정체증 동반율은 40%로 다른 원인균에 의한 패혈증균보다 유의하게 높았는데($P<0.05$) 이는 그람음성균에 의한 전신성 감염에서 잘 동반된다는 Shamir 등²¹의 보고와 유사한 결과라고 할 수 있겠다.

패혈증 연관성 담즙정체증의 발생기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 그람음성균의 세포외벽 성분인 내독소가 세포막의 Na^+ , K^+ -adenosine triphosphatase 활성도를 저하시키고 나트륨 펌프를 억제하여 능동적 담즙산의 섭취 및 분비과정의 장애를 초래할 뿐 아니라 내독소의 주요 성분인 lipopolysaccharide(LPS)에 의해 유도된 염증반응으로 활성화된 대식세포, 단구, Kupffer 세포 등에서 분비된 tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin(IL)-1, IL-6, IL-8 등의 염증성 시토카인이 혈액에서 간세포로의 담즙산 섭취나 간세포에서 담세관으로의 능동적 담즙 배설과 관련된 운반 물질의 활성을 억제하여 담즙정체증을 유발한다고 알려져 있다^{24,25}. 이 중 담세관으로의 분비과정은 혈액에서 담즙산을 섭취하는 것보다 6배나 빠르므로 담즙 분비의 속도 제한 단계에 해당하며 패혈증과 동반된 담즙정체증과 관련된 병인에도 중요하게 작용한다⁶. 실제로 Moseley²⁶는 쥐의 간세포를 대상으로 한 실험에서 내독소 투여 후 혈액에서 간세포내로 Na^+ gradient-의존성 담즙산 운반에 관여하는 물질인 sodium taurocholate cotransporting polypeptide (Ntcp)의 생성이 감소되었는데 이는 내독소에 의한 Ntcp 전령

리보핵산(mRNA) 전사과정의 하향조절에 기인한다고 하였다. 최근 내독소 또는 시토킨 연관성 담즙정체증의 세포학적 기전을 규명하기 위한 유사한 실험에서 LPS나 TNF- α , IL-1 β 등의 시토킨 투여 후, 실험 쥐에서 담세관의 음이온 포합 운반 단백질(canalicular anion conjugate transporter)인 multi-drug resistance associated protein(MRP)2의 감소 및 담즙산염 방출과 관련된 운반 단백질인 P-glycoprotein, MRP1, multi-drug resistance-1P glycoprotein 등의 생성억제 및 기능장애와 이에 따른 bilirubin diglucuronide 등의 여러 유기 음이온 물질들의 담도 배설의 감소가 보고되기도 하였다²⁷⁾. 또한 Hirata 등⁶⁾은 내독소를 투여한 실험쥐의 간에서 Kupffer 세포, 다형 백혈구, 혈소판, 내피세포 등의 증식과 침윤에 의한 동모양혈관의 폐색, 간세포의 퇴행과 자살, 담세관의 확장과 미세용모의 감소 등과 같은 패혈증에 의한 염증반응과 관련된 담즙정체증에서 발생하는 세포수준의 형태학적 변화를 규명하였으며, Curran 등²⁸⁾은 내독소 유발성 염증반응시 Kupffer 세포나 간세포에서 NO 합성이 증가되며 간세포내 증가된 NO 농도가 담즙운반의 활성도를 저해한다고 하였다.

패혈증 환자에서 담즙정체증이 동반되는 시기는 패혈증 발생 후 1-19일로 대체로 2주내에 발현하나²⁹⁾, Franson 등³⁰⁾에 의하면 환자의 1/3에서 혈액 배양 양성인 시점을 기준으로 1-9일전에 담즙정체증이 발생하였다고 한다. 또한 신생아기에는 빌리루빈의 흡수나 담즙 합성, 담세관으로의 이동과 관련된 담즙 분비 기전이 생리적으로 미숙하기 때문에 염증반응에 따른 담즙 대사의 기능장애가 더욱 쉽게 영향 받을 수 있다고 알려져 있으나⁷⁾ 패혈증 연관성 담즙정체증의 발생 양상과 관련된 보고는 아직까지 미미한 실정으로 Nakai 등³¹⁾은 신생아 담즙정체증을 가진 42례의 부검 중 43%에서 패혈증이 동반되었고, Hamilton 등³²⁾은 패혈증으로 사망한 신생아의 20-60%에서 담즙정체증이 동반되었다고 보고하였다.

Wolf와 Pohlandt²⁹⁾는 10일에서 70일 동안 정맥 영양을 받은 신생아군의 담즙정체증 발생에 대한 13년간의 후향적 조사에서 패혈증군의 담즙정체증 발생률이 26%(40/152)인데 비해서 패혈증이 없었던 군에서는 발생이 없었으며(0/92), 패혈증군에서는 장관 영양이 지연될수록 담즙정체증 발생률이 높은 결과로 보아 정맥 영양 자체보다는 패혈증의 동반 여부나 장기간의 금식이 담즙정체증 발생에 더 중요하다고 하였다. 또한 정맥 영양을 받고 있는 패혈증이나 요로감염 등의 감염성 환자들에서 담즙정체증이 동반되었을 때 적절한 항생제 치료를 하면 정맥 영양을 지속하더라도 담즙정체증이 호전되었다는 결과나 정맥 영양을 받고 있는 크론병 또는 단장 증후군 환자에서 metronidazole 투여시 담즙정체증의 발생률이 감소했다는 등의 보고도 감염에 의한 염증반응이 담즙정체증의 중요한 유발인자라는 견해를 뒷받침한다고 할 수 있다^{13, 33, 34)}. 저자들의 경우 패혈증 환자 121명 중 17명(8.3%)에서 담즙정체증이 발생하였으며 기존의 보고보다 발생률이 낮은감이 있으나, 이는 후향적 조사 당시 통상적으로 정

맥 영양 시작 후 2-10주경에 잘 생기는 정맥 영양 연관성 담즙정체증에 해당하는 경우를 가급적 배제할 목적으로 대상의 선정 기준을 이전에 담즙정체증의 병력이 없으면서 혈액 균 배양 양성인 시점을 전후로 4일 이내에 직접 빌리루빈 수치가 2 mg/dL 이상인 경우로 제한하였기 때문에 실제로는 정맥 영양 자체보다 패혈증 때문에 담즙정체증이 발생하였을 가능성이 있는 일부의 예를 놓쳤을 가능성도 고려해야 할 것으로 생각된다. 패혈증 연관성 담즙정체증의 지속기간은 정맥 영양을 동반하지 않을 경우 4-15일 정도로 알려져 있으나^{22, 35)}, 정맥 영양 중인 경우에는 담즙 배설이나 담즙염 형성의 장애, 특정 아미노산이나 미량원소의 결핍이나 독성 등과 같은 정맥 영양 자체에 의해 담즙정체증의 기간이 연장될 수 있는 점도 고려해야 한다³⁶⁻³⁸⁾. 저자들의 경우에도 대부분의 환아들이 정맥 영양(평균 23일)을 받았으며 동반된 정맥 영양이 담즙정체증의 지속기간이 영향을 줄 수 있어서 정확한 지속기간의 산정이 곤란하였다. 그러나 정맥 영양을 받지 않은 2례의 경우 담즙정체증의 지속기간은 각각 7일과 15일이었고, 호흡 곤란과 복부 팽만, 괴사성 장염 등의 소견으로 장관 영양의 시작 시기가 각각 생후 10일과 14일로 지연되었는데 이러한 소견은 기존의 보고와 비교적 일치한다고 생각된다.

패혈증과 관련된 간기능 장애는 담즙정체증의 발생기전과 유사하게 내독소 등에 의한 염증반응이 간독성 작용을 일으키며 특히 Klebsiella, E. coli, Pseudomonas 등의 그람음성균에 의한 전신성 감염에서 잘 동반되고 담즙정체증의 발생양상과 마찬가지로 정맥 영양 자체보다는 연장된 금식기간이 발병에 더 중요하며, 담즙정체증의 정도와 간기능 장애의 발병 사이에는 연관성이 없다고 한다¹⁰⁾. Kishan 등³⁵⁾은 Klebsiella 패혈증과 담즙정체증을 가진 신생아에서 간기능 장애는 27%(4/15)에서 동반되었고 대상균의 사망률이 20%(3/15)였으며, Franson 등³⁰⁾은 패혈증 연관성 담즙정체증을 가진 성인 환자군의 경우 사망률이 61%(14/23)로 예후가 나쁘다고 하였다. 저자들의 경우 간기능 장애가 동반된 2례 모두 Klebsiella 패혈증 환아로 그람음성균에 의한 감염에서 간기능 장애가 주로 발생한다는 이들의 보고와 일치하였으나 담즙정체증군의 사망률은 5.9%(1/17)로 비담즙정체증군의 7.7%(8/104)와 비슷하였다.

결론적으로 본 연구의 결과로 볼 때 신생아에서 패혈증 연관성 담즙정체증은 Klebsiella 등의 그람음성균에 의한 감염에서 잘 동반되었으며, 신생아 특히 정맥 영양을 하고 있는 미숙아에서 담즙정체증이 발생되었을 때 선행요인은 지연된 구강 영양이나 정맥 영양에 따른 대사 장애 등과 같은 기존의 위험인자 뿐만 아니라 패혈증이 중요한 원인이 될 수 있으므로 이에 대한 적절한 평가와 조치가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 패혈증 등의 전신성 감염증 환자에서 세균의 내독소나 염증성 시토킨 등에 의한 담즙 분비와 배설의 기능적 장애

로 담즙정체증이 발생할 수 있다. 저자들은 신생아 패혈증 환자에서 동반될 수 있는 담즙정체증의 임상 양상을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 2000년 7월부터 2002년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 환자 중 임상적으로 패혈증이 의심되어 혈액 배양검사서 균이 배양된 121례를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 패혈증 연관성 담즙정체증의 진단 기준은 정맥 영양 연관성 담즙정체증에 해당하는 경우를 가급적 배제할 목적으로 이전에 포합형 고빌리루빈혈증의 병력이 없었던 예 중에서 혈액 균 배양 양성인 시점을 전후로 4일 이내에 직접 빌리루빈 수치가 2 mg/dL 이상인 경우로 한정하였다. 또한 담도 폐쇄나 감염, 내분비 또는 대사 질환 등에 의한 담즙정체증의 경우도 배제하였다. 해당된 17명의 환아를 대상으로 채태 연령 및 출생 체중, 패혈증 및 담즙정체증의 발생 시기 및 기간, 정맥 영양의 동반 여부, 장관 영양의 시기, 총/직접 빌리루빈의 농도, 간기능 장애의 동반 여부, 패혈증의 원인균, 예후 등을 조사하였다.

결 과 : 패혈증 환자 121례 중 17례(14.1%)에서 담즙정체증이 발생하였으며 이들 중 16명(94.1%)은 미숙아였다. 17례 중 15례(88.2%)는 진단 당시 정맥 영양의 병력이 있었으며 기간이 2주 이상인 경우가 10례, 2주 이하가 5례였다. 패혈증과 담즙정체증의 발생 시기는 각각 생후 26 ± 11 일, 28 ± 11 일이었고, 15례에서 있었던 정맥 영양의 기간은 23 ± 11 일이었다. 총 빌리루빈과 포합형 빌리루빈의 농도는 각각 5.0 ± 1.7 mg/dL, 2.7 ± 0.7 mg/dL이었으며, 간기능 장애는 2례(11.8%)에서 동반되었는데 둘다 *K. pneumoniae* 패혈증 환자였다. 담즙정체증 진단 당시 정맥 영양을 받지 않았던 2례의 장관 영양의 시작 시기는 각각 생후 10일과 14일로 지연되었다. 이들에서 패혈증의 발생 시기는 생후 13일과 30일이었고 담즙정체증은 생후 13일과 26일부터 있었으며 지속기간은 각각 7일과 15일이었다. *Klebsiella* 패혈증군의 담즙정체증 동반율은 다른 원인의 패혈증군보다 유의하게 높았으며 ($P < 0.05$), 원인균에 따른 담즙정체증 동반율은 *Klebsiella* 패혈증군이 40%(6/15), 기타 그람음성균군 18%(2/11), *Candida*군 12%(3/25), 그람양성균군 9%(6/70) 순이었다. 담즙정체증군의 사망률은 5.9%(1/17)로 비담즙정체증군의 7.7%(8/104)와 비슷하였다.

결 론 : 신생아에서 패혈증 연관성 담즙정체증은 *Klebsiella* 등의 그람음성균에 의한 감염에서 잘 동반되었으며, 신생아 특히 정맥 영양을 하고 있는 미숙아에서 담즙정체증이 발생되었을 때 선행요인은 지연된 구강 영양이나 정맥 영양 등과 같은 기존의 위험인자 뿐만 아니라 패혈증이 중요한 원인이 될 수 있으므로 이에 대한 적절한 평가와 조치가 필요할 것으로 사료된다.

References

1) Dellert SF, Baristreri WF. Neonatal cholestasis. In: Walker

- WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. Pediatric gastrointestinal disease. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1996:999-1016.
- 2) Suchy FJ. Neonatal cholestasis. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, editors. Textbook of clinical pediatrics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1182-92.
- 3) Siafakas CG, Jonas MM. Neonatal hepatitis. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. Pediatric gastrointestinal disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999:553-67.
- 4) Trauner M, Fickert P, Stauber R. Inflammation induced cholestasis. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:946-59.
- 5) Crawford JM, Boyer JL. Clinicopathologic conference: Inflammation induced cholestasis. Hepatology 1988;28:253-60.
- 6) Hirata K, Ikeda S, Honma T, Mitaka T, Furuhashi T, Katsuramaki T, et al. Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001;8:20-6.
- 7) Balistreri WF, Heubi JE, Suchy FJ. Immaturity of the enterohepatic circulation in early life: factors predisposing to physiologic maldigestion and cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983;2:346-54.
- 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) Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RJ, Christensen BL, Labarthe DR, et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. J Parenter Enteral Nutr 1986;10:356-9.
- 10) Kanel GC, Ucci AA, Kaplan MM, Wolfe HJ. A distinctive perivenular hepatic lesion associated with heart failure. Am J Clin Pathol 1980;73:235-9.
- 11) Goldberg PK, Kozinn PJ, Kodosi B, Lewitis R, Ackerman B, Aschenbrand L, et al. Endotoxemia and hyperbilirubinemia in the neonate. Am J Dis Child 1982;136:845-8.
- 12) Linder N, Yatsiv I, Tsur M, Matoth I, Mandelberg A, Hoffman B, et al. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of septicemia in the newborn. J Perinatol 1988;8:325-7.
- 13) Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. Pediatrics 2002;109:846-51.
- 14) Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL, Myers TF. Direct hyperbilirubinemia associated with chloral hydrate administration in the newborn. Pediatrics 1990;86:277-81.
- 15) Freeman J, Lesko SM, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Hyperbilirubinemia following exposure to pancuronium bromide in newborns. Dev Pharmacol Ther 1990;14:209-15.
- 16) Krowchuk D, Seashore JH. Complete biliary obstruction due to erythromycin estolate administration in an infant. Pediatrics 1979;64:956-8.
- 17) Teckman JH, Perlmutter DH. Metabolic disorders of the liver. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. Pediatric gastrointestinal disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999:579-99.
- 18) Weldon AP, Danks DM. Congenital hypothyroidism and neonatal jaundice. Arch Dis Child 1972;47:469-71.
- 19) Herman SP, Baggenstoss AH, Cloutier MD. Liver dysfunction and histologic abnormalities in neonatal hypopituitarism. J Pediatr 1975;87:892-5.

- 20) Evans N, Gaskin K. Liver disease in association with neonatal lupus erythematosus. *J Paediatr Child Health* 1993;29:478-80.
- 21) Shamir R, Maayan-Metzger A, Bujanover Y, Ashkenazi S, Dinari G, Sirota L. Liver enzyme abnormalities in Gram-negative bacteremia of premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:495-9.
- 22) Rooney JC, Hill DJ, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn. *Am J Dis Child* 1971;122:39-41.
- 23) Miller MJ. Fungal infection. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:813-53.
- 24) Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Inhibition of Na⁺, K⁺-adenosine triphosphatase by endotoxin: a possible mechanism for endotoxin induced cholestasis. *J Infect Dis* 1977;136:583-7.
- 25) Green RM, Beier D, Gollan JL. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterology* 1996;111:193-8.
- 26) Moseley RH. Sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1997;112:302-6.
- 27) Jansen PL, Muller M. Early events in sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1999;116:486-8.
- 28) Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, Hoffman RA, Simmons RL. Hepatocytes produce nitrogen oxides from L-arginine in response to inflammatory products of Kupffer cells. *J Exp Med* 1989;170:1769-74.
- 29) Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:297-303.
- 30) Franson TR, Hierholzer WJ Jr, LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985;7:1-9.
- 31) Nakai H, Landing BH. Factors in genesis of bile stasis in infancy. *Pediatrics* 1961;27:300-7.
- 32) Hamilton JR, Sass-Kortsak A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J Pediatr* 1963;63:121-32.
- 33) Manginello FP, Javitt NB. Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1979;94:296-8.
- 34) Capron JP, Gineston JL, Herve MA, Brailion A. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1983;26:446-7.
- 35) Kishan J, Mir NA, Elzouki AY. Neonatal cholestatic jaundice with *Klebsiella* septicemia. *Indian Pediatr* 1984;21:865-8.
- 36) Spiliotis JD, Kalfarentzos F. Total parenteral nutrition-associated liver dysfunction. *Nutrition* 1994;10:255-60.
- 37) Jarvenpaa AL, Raiha NC, Rassin DK, Gaull GE. Feeding the low-birth-weight infant: I. Taurine and cholesterol supplementation of formula does not affect growth and metabolism. *Pediatrics* 1983;71:171-8.
- 38) Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:9-22.