

## 미숙아에서 정맥영양과 관련된 담즙정체의 발생에 대한 고찰

계명대학교 의과대학 소아과학교실 및 의과학연구소  
박근수 · 이상락 · 권태찬

### I. 서 론

정맥 영양은 어떤 원인으로 경구적으로 튜브를 통해 적절한 영양공급이 불가능한 경우에 생명 보존을 위한 유일한 수단으로 널리 사용되고 있다.

정맥 영양에 의해 생기는 합병증은 여러가지가 있으나 담즙정체는 가장 문제가 되는 것중의 하나이다. Peden 등(1971)이 1,000 gm 출생아에서 정맥 영양을 받고 담즙정체와 간경화가 생긴 예를 보고한 이래 여러 보고가 있었으며(Toulouki an and Downing, 1973 ; Touloukian and Seashore, 1975 ; Rager and Finegold, 1975 ; Rodgers et al., 1976 ; Berstein et al., 1977) 국내보고는 거의 없다.

정맥 영양과 관련된 담즙정체의 병인론과 원인에 대해서는 여러 가지가 거론되고 있어서, 저자들은 미숙아에서 병인론으로 거론되고 있는 인자들(출생체중, 재태연령, 총단백 투여량, 일일 평균 단백투여량, 경구 영양의 시기, 정맥 영양의 기간 및 단백수액 중의 타우린의 유무)(Byrne, 1991)과 정맥 영양과 관련된 담즙정체의 관련성을 알아보기로 이 연구를 시행하였다.

### II. 연구대상 및 방법

1993년 6월부터 1995년 8월까지 27개월 동안 계명대학교 동산의료원 신생아실에 입원한 환자 중 출생체중 2,200 gm미만으로 2주 이상의 정맥

영양을 받은 환아 100명을 대상으로 하였다. 정맥 영양의 적응증으로 미숙아 및 다른 질환 때문에 경구 또는 튜브로 충분한 영양공급을 할 수 없는 경우와 만성 설사, 급성 위장염, 고사성 장염, 위장관의 기형으로 인해 적절한 영양상태의 회복 및 유지가 필요하거나 폐질환으로 인해 경구 영양공급이 불가능하고 주산기 가사 등으로 인해 인공호흡기를 사용한 경우에 시행하였다.

정맥 영양의 방법은 protocol(Table 1)에 따라 시행하였으며 정맥 영양용액 중 단백용액은 1993년 6월부터 1994년 8월까지는 proamine용액(한울제약)을 사용하였고 1994년 9월부터 1995년 8월까지는 TrophAmine 용액(중외제약)을 사용하였다. Proamin 용액과 TrophAmine 용액의 차이는 각각의 아미노산 농도에 약간씩의 차이가 있고

Table 1. TPN protocol

	Glucose (gm/kg/day)	Protein (gm/kg/day)	Lipid (gm/kg/day)
Initial	10(5)*	0.5	0.5
Increase (/day)	1~2.5(1)*	0.25	0.25
Maximum	20(12.5)*	2.5(3.5#)	4(3#)

\*\* Maximum glucose concentration permitted was 12.5 % for peripheral intravenous use.

\* In very low birth weight infant

# In premature infant

+ Maximum of fat calorie was 40% of total calorie intake

Table 2. Composition of the amnio acid solution

	TrophAmine solution	Proamin solution
Leucine	8.4	12.5
Isoleucine	4.9	5.6
Lycine	6.9	12.4
Phenylalanine	2.9	9.3
Methionine	2.0	3.5
Valine	4.7	4.5
Threonine	2.5	6.5
Tryptophan	1.2	1.3
Histidine	2.9	6.0
Alanine	3.2	6.2
Arginine	7.3	7.9
Proline	4.1	3.3
Tyrosine	0.44	0.35
Aspartic acid	1.9	3.8
Glutamic acid	0.15	6.5
Cystine	0.2	1.0
Serine	2.3	2.2
Taurine	0.15	-

Table 3. TPN : laboratory parameter monitoring

Interval	Measurement
Baseline	CBC, electrolyte (Na, K, CO <sub>2</sub> , Ca, Mg, P, Cl) urine & blood sugar albumin, SGOT, SGPT, ALP bilirubin fraction, BUN, creatinine total cholesterol, triglyceride blood culture
Daily	blood glucose
Twice weekly	CBC
Weekly	electrolyte(Na, K, Cl, Mg, Ca, P) albumin, SGOT, SGPT, ALP bilirubin fraction, BUN, creatinine total cholesterol, triglyceride blood culture

그리고 다른 한가지는 타우린의 함유의 유무이다 (Table 2).

정맥 영양 동안 경구 투여가 가능한 경우는 경구영양을 동시에 시행하였다.

총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 검사는 1주일에 1번씩 하였으며 그외 제반검사는 Table 3에 따라 시행하였다. 직접 빌리루빈이 2 mg/dl 이상 일 때를 담즙정체가 있는 것으로 하였으며 이중 패혈증이나 바이러스성 간염, 담도폐쇄증 등 원인이 밝혀진 경우는 제외하였다.

담즙 정체가 발생한 환아군과 담즙정체가 발생하지 않은 환아군에서 출생체중, 체중, 재태 기간, 정맥 영양의 기간, 총 단백투여량, 일일 평균 단백투여량, 경구 영양의 시작시기 및 정맥 영양의 시작시기를 비교하였으며, proamin 용액 사용군과 TrophAmine 용액 사용군 간에 담즙정체의 발생빈도를 비교해 보았다.

통계처리는 SPSS 통계팩키지를 사용하여 student t-test, Chi-square test를 이용하였으며 유의 수준은 5% 이하로 하였다.

### III. 결 과

#### 1. 담즙 정체의 환아의 임상양상(Table 4)

전체 100명의 대상아중 18명(18%)이 직접 빌리루빈치가 2.0 mg/dl 이상으로 담즙정체가 발생하였으며, 출생체중은 1,045~1,800 gm, 재태기간은 29~35.2주의 분포이었으며 정맥 영양의 시작시기는 생후 3일~14일이었고 정맥 영양후 담즙정체가 발생할 때까지의 기간은 9일~58일(평균 28일)이었다. 담즙정체가 발생한 18명 중 1명은 즉시 정맥 영양을 중단하였으며 17명은 담즙정체가 관찰된 후에도 경구 영양만으로는 칼로리 공급이 충분치 못해 정맥 영양을 더 시행하였다.

#### 2. 출생체중에 따른 담즙정체의 발생빈도(Table 5)

담즙정체가 발생한 군의 출생체중에 따른 빈도는 1,000~1,499 gm군은 46명 중 12명(26.1%), 1,500~1,999 gm군은 51명 중 6명(11.8%)으로 발생

Table 4. Clinical data on infants with cholestasis

patient	birth wt (gm)	gestational age (week)	age at start of PN (day)	age at onset of cholestasis (day)	No. of days of PN to cholestasis (day)	Average protein intake until cholestasis (gm/kg/day)	type of solution
1	1300	32.0	4	26	22	2.2	P
2	1320	35.2	4	45	41	2.2	P
3	1260	30.4	4	32	28	2.3	P
4	1340	29.0	4	37	33	2.6	P
5	1800	33.0	4	40	36	2.0	P
6	1520	30.1	4	22	15	1.3	P
7	1200	29.0	4	62	58	1.8	P
8	1420	28.1	4	26	22	1.6	P
9	1200	33.3	4	43	39	1.89	P
10	1200	29.0	4	61	57	2.00	P
11	1570	34.5	4	30	23	1.67	P
12	1500	33.3	7	30	23	1.61	P
13	1400	32.6	14	23	9	0.89	P
14	1045	30.0	5	39	34	1.94	P
15	1420	30.5	5	26	21	2.88	P
16	1730	31.5	4	13	9	1.56	P
17	1060	30.1	4	34	30	1.72	T
18	1530	33.6	3	12	9	0.83	T

P : Proamin solution

T : TrophAmine solution

Table 5. Incidence of cholestasis during parenteral nutrition by birth weight

birth weight (gm)	total No.	No. of cholestasis	% of cholestasis
<1,000	2	0	-
1,000~1,499	46	12	26.1
1,500~1,999	51	6	11.8
2,000≤	1	0	
Total	100	18	

하여 1,000~1,499 gm군에서 1,500~1,999 gm군보다 많은 빈도로 발생하였다( $p=0.07$ ). 그러나 1,000 gm미만군 2예, 2,000 gm 이상군 1예에서는 발생이 없었다.

### 3. 담즙정체 발생군과 발생하지 않은군의 비교 (Table 6)

담즙정체 발생군과 발생하지 않은군에서 각각의 평균 출생체중은  $1,380 \pm 210$  gm과  $1,510 \pm 240$  gm( $p<0.05$ ), 평균 재태기간은  $31.4 \pm 2.1$  주와  $31.6 \pm 2.5$  주, 담즙정체 발생시까지의 정맥 영양의 평균 투여기간은  $28.3 \pm 14.5$  일과  $29.3 \pm 11.5$  일, 평균 총 단백질 투여량은  $55.1 \pm 32.0$  gm/kg과  $53.8 \pm 26.5$  gm/kg, 평균 일일 단백투여량은  $1.83 \pm 0.52$  gm/kg/day와  $1.78 \pm 0.35$  gm/kg/day, 평균 경구 영양의 투여시기는  $9.9 \pm 9.3$  일과  $6.9 \pm 5.2$  일, 평균 정맥 영양 시작시기는  $5.1 \pm 2.5$  일과  $5.3 \pm 4.3$  일이었다.

### 4. 아미노산 종류에 따른 발생빈도(Table 7)

Proamin 용액 사용군과 TrophAmine 용액 사용군에서 각각의 평균 출생체중은  $1,490 \pm 230$  gm과  $1,480 \pm 270$  gm, 평균 재태기간은  $31.6 \pm 2.3$  주와

Table 6. Comparison of the clinical characteristics in the two groups, intrahepatic cholestasis group and control group

	Direct bilirubin ≥2.0	Direct bilirubin <2.0
No. of infants	18	82
Birth weight(gm)	1,378±207*	1,512±243
Gestational age	31.4±2.1	31.6±2.5
Days of PN <sup>#</sup>	28.3±14.5	29.3±11.5
Total protein intake <sup>#</sup> (gm/kg/day)	55.1±32.0	53.8±26.5
Average protein intake <sup>#</sup> (gm/kg/day)	1.83±0.52	1.78±0.35
Age at start of oral feeding(day)	9.9±9.3	6.9±5.2
Age at start of PN (day)	5.1±2.5	5.3±4.3

\* p&lt;0.05

# Data on number of days of PN, and total and average protein intakes in the group with direct bilirubin 2.0 mg/dl calculated to the onset of cholestasis.

Table 7. Comparison of the clinical characteristics in the two groups, Proamin solution group and TrophAmine solution group

	Proamin intake (n=63)	TrophAmine intake (n=37)
Birth weight(gm)	1,493±228	1,480±268
Gestational age	31.6±2.3	31.7±2.7
Days of PN <sup>#</sup>	31.5±12.5*	25.1±10.0
Total protein intake <sup>#</sup> (gm/kg)	58.5±28.3*	46.3±24.2
Average protein intake <sup>#</sup> (gm/kg/day)	1.79±0.38	1.78±0.40
Age at start of oral feeding(day)	8.0±6.9	6.4±4.7
Age at start of PN(day)	5.0±1.7	5.8±6.3
No. of cholestasis	16	2

\* p&lt;0.05

# Data on number of days of PN, and total and average protein intakes in the group with direct bilirubin 2.0 mg/dl calculated to the onset of cholestasis.

31.7±2.7주, 담즙정체 발생시까지의 정맥 영양의 평균 투여기간은 31.5±12.5일과 25.1±10.0일( $p<0.05$ ), 평균 총 단백 투여량은 58.5±28.3 gm/kg 와 46.3±24.2 gm/kg( $p<0.05$ ), 평균 일일 단백투여량은 1.79±0.38 gm/kg/day 와 1.78±0.40 gm/kg /day, 평균 경우 영양의 투여시기는 8.0±6.9일과 6.4±4.7일, 평균 정맥 영양 시작시기는 5.0±1.7일과 5.8±6.3 일이었다. 담즙정체의 빈도는 TrophAmine 용액 사용군이 37예 중 2예(5.4%)로 proa mine용액 사용군의 63예 중 16예(25.4%)보다 유의하게 낮았다( $p<0.05$ ).

#### IV. 고 칠

근래의 정맥 영양은 Wilmore와 Dudrick(1968)이 중심 정맥으로 고농도의 포도당과 아미노산을 공급하여 처음으로 임상적으로 사용에 성공한 이래 널리 사용되고 있다. 그후 지방 용액의 개발로 osmolarity가 낮은 고칼로리의 용액을 사용할 수 있게 되었으며, 특히 신생아에서 부족으로 인해 성장의 지연, 혈소판 기능, prostaglandin의 합성, 상처의 치유 및 면역능력에 영향을 미치는 필수 지방산을 공급할 수 있게 되었다. 특히 1,500 gm 이하의 저출생 체중아는 출생초기동안 소량의 경구 영양으로는 영양공급이 충분히 되지 않아 생존 할 수 없으므로 특히 출생초기에는 정맥을 통한 영양을 받아야 한다. 그리고 4~5일 이상 경구를 통해 적절한 영양을 할 수 없는 환자는 모두 적응이 된다.

과거 여러 연구에서 정맥 영양은 질소 평형에 양성으로 작용하고, 신생아에서 출생 체중을 회복 하는 시간을 감소시키고, 미숙아에서 신생아기 성장을 향상시키는 효과가 있다고 하였다(Benda and Babson, 1971 ; Discoll et al., 1972 ; Peden and Karpel, 1972 ; Bryan et al., 1973 ; Pildes et al., 1973 ; Cashore et al., 1975).

정맥 영양으로 인한 합병증으로는 카테터와 관련된 합병증, 감염성 합병증 및 대사성 합병증으로 나누어지고, 카테터와 관련된 합병증은 주로 기계적 합병증으로 기흉, 혈흉 등이 있으며, 감염

성 합병증으로는 정맥 영양 용액제조시의 오염, 카테터 삽입 시의 오염, 카테터 삽입부위의 소독 및 관리부족으로 인해 생길 수 있는 감염과 패혈증 등이 있으며, 대사성 합병증으로는 고혈당증, 저혈당증, 대사성 산증, 필수 지방산 결핍증, 미량 원소결핍증 및 담즙정체성 간질환 등이 있으며 이중 담즙정체는 가장 중요한 대사성 합병증 중의 하나이다(Ghadimi et al., 1971 ; Johnson et al., 1972 ; Heird et al., 1972 ; Shoaw, 1973 ; Heird and Winters, 1975 ; Brans, 1977).

정맥 영양과 관련된 담즙정체의 빈도에 대해서는 여러 보고가 있으며 Beale 등(1979)은 2주 이상 정맥 영양을 받은 1,500 gm 이하의 미숙아의 30~50 %에서 담즙 정체가 생긴다고 하였으며 Touloudian과 Seashore(1975)는 42 %, Bileisis 등(1980)은 30 %의 빈도로 보고하였고 Meritt(1988)는 2주 이상 시행한 1,000 gm이하의 미숙아에서 50 %의 빈도로 발생한다고 하였으며 저자들은 2주 이상 정맥 영양을 받은 2,200 gm 이하의 미숙아에서 100명중 18명으로 18 %의 빈도를 보였으며 1,500 gm이하에서는 46명중 12명으로 26 %의 빈도를 보였다.

담즙정체를 일으키는 위험 인자로는 정맥 영양의 기간, 미숙아, 저출생 체중아, 패혈증, 괴사성 대장염 등이 있고 그 외 아미노산 수액, 지방 용액, 수액의 긴장성 등이 담즙정체와 관련이 있을 것으로 생각된다(Van der Linden and Nakayama, 1976 ; Sondheimer et al., 1978 ; Beale et al., 1979 ; Bileisis et al., 1980 ; Cano and Gerolami, 1983).

정맥 영양 동안 담즙정체가 나타나는 시기는 아주 다양하여 Beale 등(1979)은 1주에서 수개월의 분포로 평균기간은 42일로 나타났다고 보고하였으며 저자들은 9일에서 58일의 분포로 평균은 28일로 나타났다.

정맥 영양과 관련된 담즙정체의 예전인자로 가장 좋은 것은 직접 빌리루빈 검사로써 직접 빌리루빈이 2 mg/dl이상이면 담즙정체가 발생한 것으로 간주하였다. 간세포손상은 담즙정체가 생긴 후 이차적으로 발생되기 때문에 담즙정체의 징후가

있으면 정맥 영양을 중단함으로써 더 이상의 간 세포손상을 피할 수 있다고 하였고 정맥영양과 관련된 담즙정체에 의한 간담도계 손상의 조직학적 소견으로는 지방 축적, 경한 간세포손상, 담즙 정체, 문맥 주위의 임파구 침윤, 담관 증식과 섬유화 등이 있다(Cohen and Olsen, 1981 ; Dahms and Halpin, 1981).

정맥 영양과 관련된 담즙정체는 특히 2주이상 정맥 영양을 받았을 때 빈도가 증가한다고 한다 (Sondheimer et al., 1978). Beale 등(1979)은 미숙아일 수록 담즙정체의 빈도가 증가하는데 특히 1,000 gm이하에서 가장 발생빈도가 높다고 보고 하였고, Byrne(1991)은 13주 이상 시행한 저출생 체중아에서 90 %까지 발생하여 체중이 작을수록 정맥 영양을 받는 기간이 길 수록 빈도는 증가한다고 하였다. 미숙아에서 담즙정체의 위험이 높은 이유는 간기능의 미성숙 때문이라고 하며 1,000 gm이하의 미숙아는 정맥 영양을 받는 기간이 상대적으로 더 길기때문에 담즙정체가 생길 기회가 더 높은 것이라고 설명하였다(Touloukian and Seashore, 1975 ; Rodger et al., 1976). 저자들의 연구에서는 담즙정체가 발생한 군의 출생 체중이 평균 1,380 gm으로 발생하지 않는군의 1,510 gm 보다 유의하게 낮았으나 정맥 영양을 받은 기간은 두 군간에 차이가 없었는데 이는 2주이상 장기간 정맥 영양을 한 미숙아를 대상으로 하였기 때문이라 생각된다. 저자들의 결과에 비추어 볼 때 장기간 정맥 영양한 미숙아에서는 간기능의 미성숙이 담즙정체를 일으키는 요인으로 더 많은 작용을 하는 것으로 생각된다.

정맥 영양에 의한 간담도계의 기능 이상은 장기간의 단백 용액의 사용으로 생긴다고 하였다. Guinea pig를 이용한 연구에서 여러가지 단백질이 transaminase 활성도를 증가시키는 것으로 나타나 단백이 간담도계 이상을 초래한다고 하였다 (Cohen et al., 1973). 쥐의 간을 이용한 연구에서는 단백용액이 담즙의 유량을 감소시킨다는 보고도 있다(Graham, 1984).

정맥 영양과 관련된 담즙정체는 단백 양이 많을 수록, 일찍 투여할 수록 빈도가 증가하고 정도

도 심한 것으로 보고된다(Vileisis et al., 1980). 본 연구에서는 담즙정체가 발생한 군이 총 단백 투여량과 일일 평균 단백투여량이 약간 많았으나 통계적으로 의의는 없었다. 이러한 결과는 다른 보고에서와는 달리 2주 이상 장기간 정맥 영양을 시행한 환아를 대상으로 하여 담즙정체가 발생한 군과 발생하지 않은군 사이에 정맥 영양을 기간의 차이가 없었기 때문에 총 단백 투여량도 차이가 없게 나타난 것으로 생각된다.

정맥을 통한 단백공급 대신 경구로 단백질을 공급하면 담즙정체의 빈도가 의미있게 감소한다는 보고도 있었다(Brown et al., 1989). 경구 영양을 시키지 않고 정맥 영양만 하면 담즙정체의 빈도가 증가하며 이것은 경구 영양을 하지 않으므로 인해 장관 호르몬의 분비가 감소하고 담즙 유출의 자극이 감소하기 때문에 생략된다(Rager and Finegold, 1975). 따라서 가능한 일찍 경구 영양 또는 튜브를 통한 인공영양을 시키는 것이 담즙정체의 빈도를 줄이는 방법이라 생각된다.

Touloukian과 Downing(1973)이 단백 용액 중 타우린의 결핍이 간기능 장애를 일으킨다는 가설을 제시한 이래 이에 대한 많은 연구가 시행되어 왔다. 간담도계에서 타우린의 기능은 담즙의 유출을 증가시키고(Dovil et al., 1983) 담즙의 최대 분비 속도를 증가시키며(Belli et al., 1988; Guer tin et al., 1991) lithocholic acid의 타우린의 배합체가 간에 독성을 적게 나타낸다고 하였다(Belli et al., 1989). 타우린은 또한 세포내 중요한 유리 아미노산으로 세포막의 안정과 삼투조절에 작용하며 세포막 인지질과 작용하여 calcium 유출을 유도하는 작용을 하는 것으로 보고되어 있다(Pesantes-Morales et al., 1982; Lehman and Hamberger, 1984).

이와 같은 타우린의 작용으로 단백용액중의 타우린의 첨가가 담즙정체의 빈도를 감소시키는 효과가 있을 것으로 설명된다. 저자들의 연구에서는 타우린의 포함된 단백 용액(TrophAmine solution)과 타우린의 포함되지 않은 단백 용액(proamin in solution)을 사용한 군의 비교에서, proamin 용액 사용군이 정맥 영양의 기간이 더 길고 총

단백투여량이 더 많았으나 일일 평균 단백 투여량에는 차이가 없었다. 따라서 proamin 용액 사용군에서 총 단백투여량이 많았던 이유는 정맥 영양의 기간이 TrophAmine 용액 사용군보다 길었기 때문으로 생각된다. 사용한 단백용액에 따른 담즙정체의 발생은 proamin용액 사용군이 47예중 16예 TrophAmine 용액 사용군이 36예중 2예로, 다중 지수회귀분석으로 정맥 영양의 기간을 보정한 후 사용한 단백용액에 따른 담즙정체의 위험도는 TrophAmine 용액 사용군이 유의하게 낮았다( $p<0.05$ ).

정맥 영양과 관련된 담즙정체는 고삼투용액과 관계가 있는 것으로 보고되고 있으며(Cano and Gerolami, 1983) 고삼투용액에 의한 삼투효과에 의해 담즙유출이 감소되는 것으로 설명된다(Graf, 1983). 담즙정체의 치료는 정맥 영양을 중단하고 경구 영양을 조기에 시작하는 것이며 4~12주후 대부분 좋아져서 예후는 좋은 것으로 보고된다(Byrne, 1991). 담즙정체가 있는 환아의 담즙내에서 lithocholic acid가 증가되어 있으므로(Fouin-Fortunet et al., 1982) metronidazole을 사용하여 chenodeoxycholic acid에서 lithocholic acid 형성을 억제하여 담즙 정체가 부분적으로 억제된다는 보고도 있다(Capron, 1983).

저자들은 본 연구에서 미숙아에서 담즙정체의 빈도는 이미 아는바와 같이 출생체중과 관련이 있는 것으로 저출생 체중아에서 정맥 영양시 담즙정체의 발생에 대한 주의가 더 필요할 것으로 생각되며, 정맥 영양에 사용하는 단백용액의 선택에 있어서 타우린의 유무에 따라 담즙정체의 빈도가 유의하게 차이가 있는 만큼 타우린이 포함된 용액의 사용이 담즙 정체의 빈도를 감소시키기 위하여 필요한 것으로 생각하는 바이다.

## V. 결 론

1993년 6월부터 1995년 8월까지 27개월 동안 계명대학교 동산의료원 신생아실에서 입원한 미숙아중 2주이상 장기간 정맥 영양을 받은 100명의 환아들중 담즙정체의 빈도와 담즙정체의 발생

과 관련된 인자와의 관계에 대해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 담즙정체의 발생빈도는 전체 100명중 18명으로 18%의 빈도로 나타났고 발생시기는 정맥 영양 투여 9일에서 58일로 평균 28일 이었다.

2. 출생체중에 따른 발생빈도의 분포는 1,000~1,499 gm군이 26.1%로 1,500~1,999 gm군 11.8% 보다 발생빈도가 높았다( $p=0.07$ ).

3. 출생체중은 담즙정체가 발생한 군이  $1,380 \pm 210$  gm으로 담즙정체가 발생하지 않은  $1,510 \pm 240$  gm 보다 통계학적으로 유의하게 작았다( $p<0.05$ ).

4. 담즙정체가 발생한 군과 발생하지 않은 군간의 재태기간, 정맥 영양의 기간, 총단백 투여량, 일일 단백투여량 및 경구영양과 정맥 영양의 시작시기에는 유의한 차이가 없었다.

5. 정맥 영양의 단백 수액으로 타우린을 함유한 TrophAmine 용액 사용군이 37예 중 2예(5.4%), 타우린이 포함되지 않은 proamin 용액 사용군이 63예 중 16예(25.4%)로 TrophAmine 용액 사용군이 통계적으로 유의하게 낮았다( $p<0.05$ ).

#### -References-

Beale EF, Nelson RM, Buccarelli RL et al. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. Pediatrics 1979 ; 64 : 342.

Belli DC, Fournier LA, Lepage G et al. The influence of taurine on the bile acid maximum secretory rate in the guinea pig. Pediatr Res 1988 ; 24 : 34.

Belli DC, Roy CC, Fourier LA et al. The effect of taurine on the cholestatic potential of sulfated lithocholate and its conjugates[abstr]. Clin Invest 1989 ; 12 : B39.

Benda G, Babson S. Peripheral intravenous alimentation of the small premature infant. J Pediatr 1971 ; 79 : 494.

Bernstein J, Chang C, Brough A et al. Conjugated hyperbilirubinemia in infancy associated with parenteral alimentation. J Pediatr 1977 ; 90 : 361.

Brans Y. Parenteral nutrition of the very low-birth-weight neonate : A critical view. Clin Perinatol 1977 ; 4 : 367.

Brown MB, Thunberg BJ, Golub L et al. Decreased cholestasis with enteral instead of intravenous protein in very low-birth-weight infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr

tr 1989 ; 9 : 21.

Bryan M, Wei P, Hamilton J et al. Supplemental intravenous alimentation in low-birth-weight infants. J Pediatr 1973 ; 82 : 940.

Byrne WJ. Total-parenteral-nutrition-associated cholestasis. In Taeuch HW, Ballard RA, Avery ME(Eds) : Schaffner and Avery : Disease of the Newborn. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991 ; 705.

Cano N, Gerolami A. Intrahepatic cholestasis during total parenteral nutrition. Lancet 1983 ; 1 : 985.

Capron JP, Gineston JL, Herve MA et al. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. Lancet 1983 ; 1 : 446.

Cashore W, Sedaghatian M, Usher R. Nutritional supplements with intravenously administered lipid, protein hydrolysate, and glucose in small premature infants. Pediatrics 1975 ; 56 : 8.

Cohen C, Olsen MM. Pediatric total parenteral nutrition. Arch Path Lab Med 1981 ; 105 : 152.

Cohen M, Litt I, Schonberg S et al. Hepatic dysfunction associated with parenteral alimentation : Clinical and experimental studies. Pediatr Res 1973 ; 7 : 334.

Dahms B, Halpin T. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. Gastroenterology 1981 ; 81 : 136.

Discoll J, Heird W, Schullinger J et al. Total intravenous alimentation in low-birth-weight infants : A preliminary report. J Pediatr 1972 ; 81 : 145.

Dorvil NP, Youset IM, Tuchweber B et al. Taurine prevents cholestasis induced by lithocholic acid sulfate in guinea pigs. Am J Clin Nutr 1983 ; 37 : 221.

Fouin-Fortunet H, Le Querrec L, Erlinger S et al. Hepatic alterations during total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease : A possible consequence of lithocholate toxicity. Gastroenterology 1982 ; 82 : 932.

Ghadimi H, Absci F, Kumar S et al. Biochemical aspects of intravenous alimentations. Pediatrics 1971 ; 48 : 955.

Graf J. Canalicular bile salt independent bile formation : Concepts and clues from electrolyte transport in rat liver. Am J Physiol 1983 ; 244 : G233.

Graham MF, Tavill AS, Halpin TC et al. Inhibition of bile flow in the isolated perfused rat liver by a synthetic parenteral amino acid mixture : associated net amino acid fluxes. Hepatol 1982 ; 4 : 69.

Guertin F, Roy CC, Lepage G et al. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. JPEN 1991 ; 15 : 247.

Heird W, Winters R. Total parenteral nutrition. J Pediatr

- 1975 ; 86 : 2.
- Heird W, Dell R, Driscoll J et al. Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acids. *N Engl J Med* 1972 ; 287 : 943.
- Johnson J, Albritton W, Sunshine P. Hyperammonemia accompanying parenteral nutrition in newborn infants. *J Pediatr* 1972 ; 81 : 154.
- Lehman A, Hamberger A. A possible interrelationship between extracellular taurine and phosphoethanolamine in the hippocampus. *L Neurochem* 1984 ; 42 : 1286.
- Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986 ; 5 : 9.
- Peden V, Witzleben C, Skelton M. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971 ; 78 : 180.
- Peden V, Karpel J. Total parenteral nutrition in premature infants. *J Pediatr* 1972 ; 81 : 137.
- Pesantes-Morales H, Arzate ME, Cruz C. The role of taurine in nervous tissue, its effect on ionic fluxes. *Adv Exp Med Biol* 1982 ; 139 : 293.
- Pildes R, Ramamurthy R, Cordero G et al. Intravenous supplementation of L-amino acids and dextrose in low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1973 ; 82 : 945.
- Rager R, Finegold MJ. Cholestasis in immature infants : is parenteral alimentation responsible? *J Pediatr* 1975 ; 86 : 264.
- Rodgers B, Hollenbeck J, Donnelly W et al. Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation. *Am J Surg* 1976 ; 131 : 149.
- Shaw J. Parenteral nutrition in the management of sick low-birth-weight infants. *Pediatr Clin North Am* 1973 ; 20 : 333.
- Sondheimer JM, Bryan H, Andrews W et al. Cholestatic tendencies in premature infants on and off parenteral nutrition. *Pediatrics* 1978 ; 62 : 984.
- Touloukian RJ, Downing SE. Cholestasis associated with long term parenteral hyperalimentation. *Arch Surg* 1973 ; 106 : 58.
- Touloukian RJ, Seashore JH. Hepatic secretory obstruction with total parenteral nutrition in the infant. *J Pediatr Surg* 1975 ; 10 : 353.
- Van der Linden W, Nakayama F. Effect of intravenous fat emulsion on hepatic bile : increased lithogenicity and crystal formation. *Acta Chir Scand* 1976 ; 142 : 401.
- Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. prospective controlled study of parenteral parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice : Effect of protein intake. *J Pediatr* 1980 ; 96 : 893.
- Wilmore DM, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients by vein. *JAMA* 1968 ; 203 : 860.

=Abstract=

## A Clinical Study of Intrahepatic Cholestasis Associated with Parenteral Nutrition(PN) in Premature Infants

Geun Soo Park, M.D., Sang Lak Lee, M.D., Tae Chan Kwon, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University,  
School of Medicine and Institute for Medical Science  
Taegu, Korea

For evaluate the intrahepatic cholestasis associated with PN, this study was performed one hundred premature infants who were admitted to the nursery of the department of Pediatrics, Dong-san Hospital, Keimyung University during a period of 27 months from June 1993 to August 1995, received PN for more than 2 weeks.

The diagnosis of intrahepatic cholestasis was made by serum bilirubin level(direct bilirubin $\geq$ 2.0 gm/dl), and excluded sepsis, viral hepatitis, biliary atresia and hemolytic disease.

The following results were obtained.

- 1) Intrahepatic cholestasis was developed in 18 cases(18 % of these infants), and mean time on of PN to onset of cholestasis was 28 days.
- 2) According to birth weight, the incidence of intrahepatic cholestasis associated with PN was 26.1 % in 1,000~1,499 gm group and 11.8 % in 1,500~1,999 gm group.
- 3) The average birth weight was significantly greater( $p < 0.05$ ) in the intrahepatic cholestasis associated with PN group( $1,380 \pm 210$  gm) than the control group( $1,510 \pm 240$  gm).
- 4) There was no correlation between two groups, in the days of PN, gestational age, total protein intake, average daily protein intake, age at start of oral feeding and age at start of PN.
- 5) Frequency of intrahepatic cholestasis between taurine containing amino acid solution(TrophAmine) group and taurine non-containing amino acid solution(Proamin) group was significantly lower( $p < 0.05$ ) in the TrophAmine group(5.4 %) than the Proamin group(25.4 %).

Our results indicated that weight was inversely correlated with intrahepatic cholestasis associated with PN. Taurine containing amino acid solution may play a role in prevention of intrahepatic cholestasis associated with PN.

---

Key Words : Intrahepatic cholestasis, Parenteral nutrition(PN), Premature infants.