

간문장관 문합술을 시행받은 선천성 간외담관폐쇄증 환자의 예후

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 소아외과학교실*

손명현 · 정기섭 · 황의호*

〈한글 요약〉

목적 : 선천성 간외담관폐쇄증은 1958년 일본의 Kasai가 간문장관문합술(hepatic portoenterostomy)을 발표한 이래 그 생존율이 향상되고 있다. 저자들은 연세대의 세브란스병원 소아과 및 소아외과에 입원하여 선천성 간외담관폐쇄증으로 진단받고 간문장관 문합술을 시행받은 환아들을 대상으로 수술후의 예후와 예후에 영향을 주는 요인들을 조사 분석하여 치료에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1984년 1월부터 1994년 6월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 입원하여 선천성 간외담관폐쇄증으로 진단받고 간문장관문합술을 시행한 환아 30례를 대상으로 하였다.

결 과 :

1) 환자의 성별 및 연령 분포는 남자 17례, 여자 13례로 남녀비는 1.3:1이었고 수술당시의 연령은 생후 45일부터 생후 242일까지였으며, 평균연령은 90.8일이었다.

2) 30례의 환아 중 사망자는 9례(30%), 외래추적중인 환아는 12례(40%), 외래추적이 불가능한 환아는 9례(30%)로 누적한계 추정법을 이용한 전체 환자의 3년 생존율은 53%였다.

3) 수술후 황달이 호전된 환아는 8례(27%), 지속된 환아는 22례(73%)였고, 수술후 2년 생존율은 각각 100%, 42%로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였다.

4) 생후 60일 이내에 수술받은 환아는 7례(23%), 생후 60일 이후에 수술받은 환아는 23례(77%)였고, 2년 생존율은 각각 54% 및 70%로 두 군간의 생존율에는 유의한 차이가 없었다.

5) 수술후 문맥압항진증이 합병된 환아는 17례(57%), 합병되지 않은 환아는 13례(43%)였고, 2년 생존율은 각각 54% 및 100%로 두 군간의 생존율에는 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였다.

6) 수술후 상행성담관염을 합병한 환아는 15례(50%), 합병하지 않은 환아는 15례(50%)였고, 2년 생존율은 각각 53% 및 81%로 두 군간의 생존율에는 유의한 차이가 없었다.

결론 : 선천성 간외담관폐쇄증으로 진단받고 간문장관문합술을 시행받은 환아의 3년 생존율은 53%였으며, 수술후 황달이 지속되거나 문맥압 항진증이 합병되는 경우 통계적으로 유의하게 예후가 불량하였다.

서 론

선천성 간외담관폐쇄증은 신생아기에 지속성포합성

고빌리루빈혈증(prolonged conjugated hyperbilirubinemia)을 일으키는 신생아담즙정체증(neonatal cholestasis)의 원인중 신생아간염과 함께 90%를 차지하는 질환이다¹⁾. 발생기전은 어떤 원인적 요인에 의하여 세담관 또는 담관에 염증성 병변이 형성되어 진행성폐쇄성담관병변증(progressive obstructive cholangio-

접수일자 : 1995년 12월 8일
승인일자 : 1996년 2월 3일

pathy)을 일으킴으로써 발병된다는 설이 일반적으로 인정되고 있다²⁾.

과거에 선천성 간외담관폐쇄증은 수술가능형과 수술불가능형으로 분류되었으며, 수술가능형인 10-15%에서만 수술적 치료가 가능하였으나³⁾, 1959년 Kasai⁴⁾가 새로운 간문장관문합술(hepatic portoenterostomy)을 발표한 이래 그 생존율이 향상되고 있다. 또한 최근에는 간이식술을 시행함으로써 더 높은 생존율을 기대할 수 있게 되었다.

수술적 치료후의 예후에 관계되는 요인들로는 수술시의 연령, 수술후 황달의 호전 유무, 간섬유화의 정도, 간문(porta hepatitis)에서 제거한 섬유 조직내의 담관의 유무 및 직경, 수술 시기, 수술후 문맥압항진증이나 상행성담관염 등의 합병증 발생 여부등이 알려져 있다⁵⁾.

이에 저자들은 연세대의 세브란스병원 소아과 및 소아외과에 입원하여 선천성 간외담관폐쇄증으로 진단받고 간문장관문합술을 시행받은 환아들을 대상으로 수술후의 예후와 예후에 영향을 주는 요인들을 조사 분석하여 치료에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1984년 1월부터 1994년 6월까지 연세대의 세브란스병원 소아과 및 소아외과에 입원하여 간외담관폐쇄증으로 진단받고 간문장관문합술을 시행받은 30례의 환아를 대상으로 수술당시의 연령 및 성별 분포, 수술후 황달의 호전 여부, 수술후의 합병증 여부 및 그에 따른 생존율을 비교 분석하였다.

통계 처리는 SAS program을 이용하여 생존율은 누적한계 추정법(Kaplan-Meyer method)을 사용하였고, 각 생존율의 비교는 Log-rank test를 사용하였다. 통계적 유의수준은 0.05미만으로 하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

수술당시의 연령은 생후 45일부터 생후 242일까지였으며, 평균연령은 90.8일이었다. 총 30례중 생후 60일 이내에 간문장관문합술을 시행받은 환아는 7례로

23%, 생후 60일이후에 시행받은 환아는 23례로 77%를 차지하였다.

성별 분포는 남아 17례, 여아 13례였으며, 남녀 성비는 1.3:1로서 남아가 많았다(Table 1).

2. 누적 생존율

30례의 환아 중 사망자는 9례로 30%, 외래추적중인 환아는 12례로 40%, 외래추적이 불가능한 환아는 9례로 30%였다. 누적한계 추정법을 이용한 전체 환아의 3년 생존율은 53%였으며, 5년 이상의 생존율은 5년 이상 생존한 환아의 수가 적어 통계처리를 할 수 없었다(Fig. 1).

3. 수술후 황달의 지속성과 생존율과의 관계

수술후 황달이 호전된 환아는 8례로 27%, 지속된 환아는 22례로 73%였고, 수술후 2년 생존율은 황달이 호전된 환아군에서 100%, 황달이 지속된 환아군에서 42%로 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였다(Fig. 2).

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients

Age(months)	Sex		Total
	Male	Female	
<2	2	5	7
≥2	15	8	23
Total	17	13	30

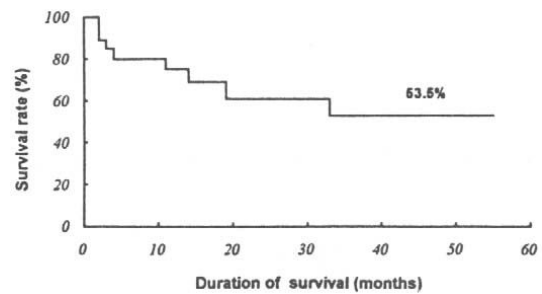


Fig. 1. Survival rate of the patients with biliary atresia after kasai operation(n=30).

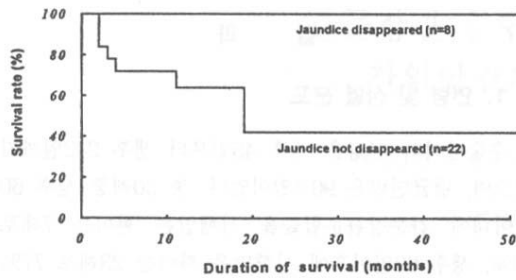


Fig. 2. Survival rate of the patients with or without jaundice after kasai operation for biliary atresia.

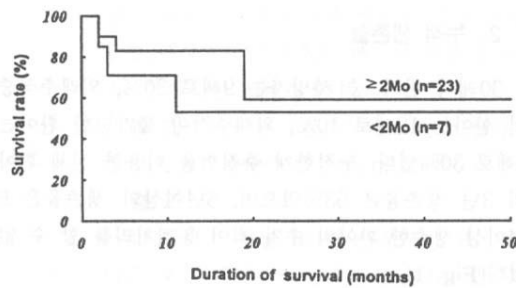


Fig. 3. Survival rate of the patients with biliary atresia and age at operation.

4. 수술당시의 연령과 생존율과의 관계

생후 60일 이내에 수술받은 환아는 7례(23%), 생후 60일 이후에 수술받은 환아는 23례(77%)였고, 2년 생존율은 각각 54% 및 70%로 두 군간의 생존율에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

5. 수술후 문맥압항진증의 합병과 생존율과의 관계

수술후 합병증으로 문맥압항진증이 합병된 환아는 17례(57%), 합병되지 않은 환아는 13례(43%)였고, 2년 생존율은 각각 54% 및 100%로 두 군간의 생존율에는 통계적으로 유의한 차이($p < 0.05$)를 보였다(Fig. 4).

6. 수술후 상행성담관염의 합병과 생존율과의 관계

수술후 상행성담관염을 합병한 환아는 15례(50%), 합병하지 않은 환아는 15례(50%)였고, 2년 생존율은 각각 53% 및 81%로 두 군간의 생존율에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

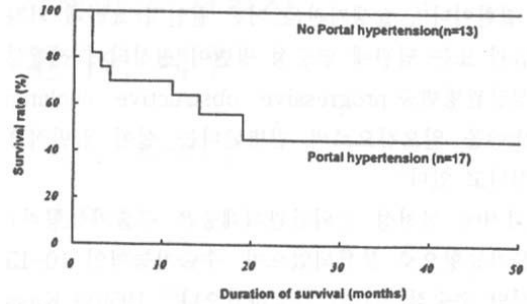


Fig. 4. Survival rate of the patients with or without portal hypertension after kasai operation.

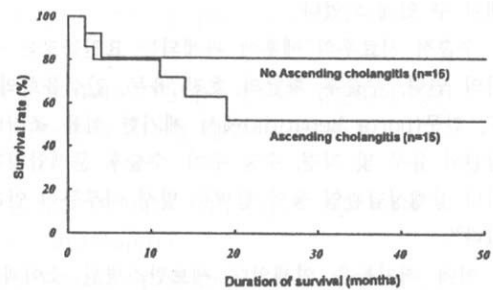


Fig. 5. Survival rate of the patients with or without ascending cholangitis after kasai operation during follow-up.

고 찰

선천성 간외담관폐쇄증은 신생아담즙정체증의 원인 중 특발성 신생아간염에 이어 두번째로 빈도가 높은 질환으로, 간의 담관계의 전부 혹은 일부의 구조적인 결손으로 담류의 완전 폐쇄를 유발하여 간경변증 및 간부전을 일으키는 질환이다¹⁾.

발생 원인은 아직 불명이다. Landing²⁾은 태반을 통해 감염된 혹은 병원체 등 어떤 원인에 의하여 출생 후에도 계속 염증성 병변을 일으키고, 담관 내부가 폐쇄되어 결국은 간경변증을 초래한다는 유아폐쇄성담관병변증(infantile obstructive cholangiopathy)에 대한 학설을 발표한 바 있으며 현재에도 이 학설에 별다른 이론은 없는 것 같다. 진행성 폐쇄 병변을 일으키는 원인으로는 바이러스, 세균, 원충등의 감염이나 대사성 질환등의 다양한 원인이 주장되고 있는데, Cole등⁶⁾은 거대세포바이러스가, Strauss등⁷⁾은 풍진바이러스가 원인이 된다고 하였으며, Morecki등⁸⁾은 환

아들의 혈청학적 연구와 동물 실험 연구로 Reovirus type 3가 선천성 간외담관폐쇄증의 원인이 된다고 하였으나 현재까지도 논란의 대상이 되고 있다⁹⁾.

선천성 간외담관폐쇄증에 대한 치료는 수술적 방법 밖에 없는데, 과거에는 수술 가능형과 불가능형으로 분류되었다³⁾. 이중 10-15%의 환자만이 수술가능형으로 총담관공장문합술을 시행할 수 있었으며, 수술을 받지 못한 환자의 평균 생존기간은 18개월이었고, 4년 생존율이 4%였다^{10, 11)}. 그러나, 1959년 Kasai⁴⁾가 간문장관문합술을 발표한 이래 그 생존율이 향상되어 왔다. Ohi¹²⁾은 10년 생존율이 10%에서 48%까지 향상되었다고 하였고, Houwen¹³⁾은 5년 생존율이 47%, Lin¹⁴⁾은 3년 생존율이 51%라고 보고하였다. Kasai¹⁵⁾은 1962년 이전에 수술한 환아는 26례로 이중 2례인 8%만이 황달 없이 생존해 있으나, 1982-1987년 사이에 수술한 환아는 50례중 31례인 62%가 황달 없이 생존해 있다고 하였다. 본 연구에서는 3년 생존율이 53%였는데 이것은 대만의 Lin¹⁴⁾과 비슷한 생존율이었다. 또한 최근에는 간이식술을 시행함으로써 더 높은 생존율을 기대할 수 있게 되었지만, 수술시기와 적응증, 간문장관문합술과의 병행여부는 아직도 논란이 많다. Kasai¹⁵⁾은 적어도 80%의 환자에서는 간이식술을 시행하지 않아도 치유가 가능하다고 하였으나, Alagille¹⁶⁾은 간문장관문합술을 시행한 환자의 80%는 결국 간이식술을 시행하여야 한다고 하였고, Vacanti¹⁷⁾은 간문장관문합술과 간이식술을 병합했을 때 10년 생존율이 84%였다고 보고하는 등, 간문장관문합술과 간이식술은 상호 보완적으로 병행되어야 한다는 것이 일반적인 견해다^{17, 18)}. Kasai¹⁵⁾은 간이식술에 대한 적응증으로 혈청 빌리루빈치가 10 mg/dL 이상으로 지속되는 환아와 혈청 빌리루빈치가 5-10 mg/dL이면서 중증의 식도정맥류가 있는 환아에서는 간이식술이 필요하다고 하였고, 혈청 빌리루빈치가 5 mg/dL 이하인 환아는 15세 이전에 황달이 호전될 가능성이 높음으로 간이식술이 불필요하다고 하였다.

수술후 예후에 관계되는 요인들로는 수술시의 연령, 수술후 황달의 호전 유무, 간 섬유화의 정도, 간문에서 제거한 섬유 조직내의 담관의 유무 및 직경, 수술 시기, 수술후 문맥압 항진증이나 상행성 담관염 등의 합병증 발생 여부등이 알려져 있다^{5, 12)}. Ohi¹²⁾은 생후

60일 이내에 수술을 시행받은 환아들의 10년 생존율이 73%, 생후 60일 이후에 시행받은 환아들은 20%라고 하였다. Lilly¹⁹⁾은 생후 60일 이내에 수술을 시행받은 환아들중 15년 이상 생존해 있는 환아가 46%, 그 이후에 시행받은 환아는 24%라고 하였다. Kasai¹⁵⁾은 161례의 환아를 분석한 결과 생후 60일 이내에 수술받았을 때 10년 생존율이 74%, 61-70일에서는 35%, 71-90일에서는 20%, 90-120일에서는 19%였으나, 120일 이후에 수술받았을 때는 10년 이상 생존한 환아는 없었다고 하였다. 즉 장기 생존을 위해서는 생후 60일 이내에 수술하는 것이 가장 중요하다 하는 것이 정설이다. 본 연구에서는 생후 60일 이내에 수술받은 군과 60일 이후에 수술받은군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었는데, 이것은 생후 60일 이내에 수술을 시행받은 환아의 수가 적었고, 중환이 많았기 때문인 것으로 생각된다. 간조직소견과 예후와는 밀접한 관계가 없다는 보고도 있으나²⁰⁾, 일반적으로 간섬유화 정도, 간문에서 제거한 섬유조직내의 담관의 유무 및 직경도 예후에 영향을 미치는 중요한 요인으로 알려져 있다²¹⁾. Stewart⁵⁾은 수술전에 중증의 간실질변성과 거대세포전환(giant cell transformation)을 보였던 환아는 대부분 수술후 1년 이내에 사망하였다고 하였다. Miyano²¹⁾은 간섬유화가 경등도인 환아의 5년 생존율이 51%, 중등도에서 중증의 환아가 36-40%라고 하였고, 잔류 담관의 직경이 100 μ m이상인 경우의 5년 생존율이 46-60%, 100 μ m이하인 경우가 35%, 잔류 담관이 없는 경우가 0%라고 보고하였다. 수술후 예후에 영향을 미치는 합병증으로는 상행성담관염과 문맥압항진증이 있다. 상행성담관염은 가장 빈도가 높은 합병증으로 그 기전은 간의 림프계, 문정맥, 장관으로부터의 상행성 감염과 담즙정체에 의한 것으로 알려져 있으며, Iwanaga²²⁾은 비포합형빌리루빈 및 담즙산이 미생물에 대항하는 백혈구의 기능을 떨어뜨리는 것과는 관련이 있다고 하였다. 또한 Ohi¹²⁾은 선천성 간외담관폐쇄증 환자의 39%에서 식도 정맥류를 동반한 문맥압항진증이 있었으며, 이중 92%에서 상행성담관염이 있었다고 하였고, Kasai²³⁾은 문맥압항진증이 상행성담관염의 빈도와 밀접한 관계가 있으며, 간섬유화 정도나 간기능과는 관계가 없다고 하였다. Odievre²⁴⁾는 수술 환자의 56%에서 상행성 담관염이, 76%에서 문맥압 항진

증이 발생한다고 하였고, 손등²⁵⁾은 75%에서 상행성담관염이, 50%에서 문맥압항진증이 발생하였다고 하였다. Houwen 등¹³⁾은 상행성담관염을 합병한 환아들의 5년 생존율이 54%, 합병되지 않은 환아들의 생존율은 91%로 양군간에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다고 하였다. 본 연구에서 수술후 상행성담관염이 합병된 군과 합병되지 않은 군 사이에 생존율에는 유의한 차이가 없었으나, 문맥압항진증의 경우 합병하지 않은 군이 합병한 군 보다 통계적으로 유의하게 높은 생존율을 보였다.

결론적으로 본 연구에서 수술후 지속되는 황달과 문맥압항진증의 합병이 생존율을 저하시키는 중요한 요인으로 확인되었으나, 수술 당시의 연령이 예후에 미치는 영향이 별로 없는 것처럼 나타난 결과는 아직 담관폐쇄증에 대한 환자 보호자의 인식이 부족하여 조기 진단과 치료가 가능하였던 환아가 적어서 나타난 결과로 생각된다. 또한 수술을 시작한지 10년을 넘지 않아 53%의 3년 생존율밖에 구할 수 없었으나, 10년 생존율은 이 보다 더 낮은 것으로 사료되는 바 앞으로 간문장관문합술과 병행하여 간이식술을 적극적으로 시행하여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Thaler MM, Gellis SS: *Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia. Am J Dis Child* 116: 257-284, 1968
- 2) Landing BH: *Consideration of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst: The concept of infantile obstructive cholangiopathy. Prog Pediatr Surg* 6:113-139, 1974
- 3) Stein JE, Vacanti JP: *Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic biliary tree. In Suchy FJ: Liver disease in children. St.Louis, Mosby-Year Book Inc, 1994, p 426-442*
- 4) Kasai M, Kimura S, Asakura Y, Suzuki H, Taira Y, Ohashi E: *Surgical treatment of biliary atresia. J Pediatr Surg* 3:665-675, 1968
- 5) Stewart BA, Hall RJ, Karrer FM, Lilly JR: *Long-term survival after Kasai's operation for biliary atresia. Pediatr Surg* 5:87-90, 1990
- 6) Cole RA, Danks DM, Campbell PE: *Hepatitis virus in neonatal liver disease. Lancet* 1:1368-1369, 1965
- 7) Strauss L, Bernstein J: *Neonatal hepatitis in congenital rubella. A histopathological study. Arch Pathol* 86:317-327, 1968
- 8) Morecki R, Glaser J, Cho S: *Biliary atresia and reovirus type 3 infection. N Eng J Med* 307: 481-484, 1982
- 9) Brown W, Sokol R, Levin M: *Lack of correlation between infection with Reovirus 3 and extrahepatic biliary atresia or neonatal hepatitis. J Pediatr* 113:670-676, 1988
- 10) Hays DM, Synder WH: *Life-span in untreated biliary atresia. Surgery* 54:373-375, 1963
- 11) Adelman S: *Prognosis of uncorrected biliary atresia: An update. J Pediatr Surg* 13:389-391, 1978
- 12) Ohi R, Nio M, Chiba T, Endo N, Goto M, Ibrahim M: *Long-term follow-up after surgery for patients with biliary atresia. J Pediatr Surg* 25: 442-445, 1990
- 13) Houwen RJH, Zwierstra RP, Severijnen RSVM, Bouquet J, Madern G, Vos A, Bax NMA, Heymans HSA, Bijleveld CMA: *Prognosis of extrahepatic biliary atresia. Arch Dis Child* 64:214-218, 1989
- 14) Lin JN, Wang KL, Chuang JH: *The efficacy of Kasai operation for biliary atresia: A single institutional experience. J Pediatr Surg* 27:704-706, 1992
- 15) Kasai M, Mochizuke I, Ohkohchi N: *Surgical limitation for biliary atresia: Indication for liver transplantation. J Pediatr Surg* 24:851-854, 1989
- 16) Alagille D, Laurent J, Roy CC: *Is there still a place for the Kasai procedure in the treatment of extrahepatic biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 9:405-406, 1989
- 17) Vacanti JP, Shamberger RC, Erakis A, Lillehei CW: *The therapy of biliary atresia combining the Kasai portoenterostomy with liver transplantation: A single center experience. J Pediatr Surg* 25:442-445, 1990
- 18) Wood RP, Langnas AN, Stratta RJ, Pillen TJ, Williams L, Lindsay S, Meiergerd D, Shaw BW: *Optimal therapy for patients with biliary atresia: Portoenterostomy("Kasai" procedures) versus primary transplantation. J Pediatr Surg* 25:153-162, 1990
- 19) Lilly JR, Karrer FM, Hall RJ: *The surgery of biliary atresia. Ann Surg* 210:289-294, 1989
- 20) Chandra RS, Altman RP: *Ductal remnants of extrahepatic biliary atresia: A histologic study with clinical correlation. J Pediatr* 93:196-200,

- 1978
- 21) Miyano T, Fujimoto T, Ohya T, Shimomura H: *Current concept of the treatment of biliary atresia. World J Surg 17:332-336, 1993*
- 22) Iwanaga M, Nakagawara A, Matsuo S: *Impaired polymorphonuclear leukocyte function in biliary atresia: Role of bilirubin and bile acids. J Pediatr Surg 22:967-972, 1987*
- 23) Kasai M, Okamoto A, Ohi R, Yabe K, Matsumura Y: *Changes of portal vein pressure and intrahepatic blood vessels after surgery for biliary atresia. J Pediatr Surg 16:152-159, 1981*
- 24) Odievre M: *Long term results of surgical treatment of biliary atresia. World J Surg 2:589-594, 1978*
- 25) 손권하, 정기섭, 황의호, 박찬일: 선천성 간의 담도 폐쇄증에 대한 임상적 및 조직학적 연구. 소아과 31:436-445, 1988

=Abstract=

**Prognosis of Congenital Extrahepatic Biliary Atresia After
Hepatic Portoenterostomy**

Myung Hyun Sohn, M.D., Ki Sup Chung, M.D. and Euh Ho Whang, M.D.*

Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : The surgical results for congenital extrahepatic biliary atresia have been improved since Kasai first described hepatic portoenterostomy(Kasai operation) in 1959. This study was conducted to evaluate the postoperative prognosis of congenital extrahepatic biliary atresia after hepatic portoenterostomy.

Methods : This clinical study was done by reviewing the medical records of 30 patients who have undergone hepatic portoenterostomy at the Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine between January 1984 to June 1994 due to congenital extrahepatic biliary atresia.

Results :

1) The ages of the 30 patients ranged from 45 to 242 days and the mean age at operation was 90.8 days. Seventeen patients were male and 13 were female, and the male to female ratio was 1.3:1.

2) Of the total 30 patients, 9 cases(30%) had died, 12 cases(40%) were still being followed up, and 9 cases(30%) never returned for during follow-up. The calculated survival rate of more than 3 years was 53%.

3) Jaundice was improved in 8 patients(27%) after portoenterostomy, but the remaining 22 patients(73%) showed no improvement. The two year survival rate of the jaundice-free group was 100%, compared with 42% in the jaundice-persistent group, which showed a statistically significant difference ($p < 0.05$).

4) Hepatic portoenterostomy was performed in 7 patients(23%) before the age of 60 days, and done in the remaining 23 patients(77%) after 60 days. The two year survival rate of the former group was 54%, compared with 70% in the latter group, which did not show a statistically significant difference.

5) Portal hypertension was complicated in 17 patients(57%), but not in the remaining 13 patients(43%). The two year survival rate of the former group was 54%, compared with 100% in the latter group, which showed a statistically significant difference between the two groups ($p < 0.05$).

6) Cholangitis was complicated in 15 patients(50%), but not in the remaining 15 patients(50%). The two year survival rate of the former group was 53%, compared with 81% in the latter group, which did not show a statistically significant difference.

Conclusions : The 3 year survival rate in patients who performed hepatic portoenterostomy due to congenital extrahepatic biliary atresia was 53%. The persistent jaundice and the development of portal hypertension after surgery were important determinants of long term survival of extrahepatic biliary atresia in this study.

Key Words :

Congenital extrahepatic biliary atresia, Hepatic portoenterostomy