

간섬유화스캔을 이용한 선천성 담도 폐쇄증의 최적 수술시기 시험적 제안

연세대학교 의과대학 *소아과학교실, †외과학교실, ‡세브란스 소아간질환 연구모임

이회영* · 박영아* · 한석주^{†,‡} · 고 흥*[‡]

Tentative Proposal of Optimal Timing of Kasai Operation for Biliary Atresia Based on Fibroscan Results

Hwa Young Lee, M.D.*, Young A Park, M.D.*, Seok Joo Han, M.D.^{†,‡} and Hong Koh, M.D.*[‡]

Departments of *Pediatrics, †Surgery, Yonsei University College of Medicine,
‡Severance Pediatric Liver Disease Research Group, Seoul, Korea

Purpose: Based on previous research findings, it is well-known that the timing of surgery is generally considered the most important prognostic factor for a Kasai portoenterostomy, the primary treatment for biliary atresia. This research aimed to identify the optimal timing of a Kasai portoenterostomy and to verify if the proposed optimal timing corresponds to previous studies. All patients were classified by the timing of surgery, and pre- and post-operative fibrotic changes of the liver were measured with the elasticity value from fibroscans.

Methods: The stiffness scores of the pre- and post-operative fibroscans in 34 patients who were treated by Kasai portoenterostomy from October 2007 to September 2010 in Severance children's hospital were reviewed.

Results: The earlier the patients were treated by Kasai portoenterostomy, the lower the fibroscan scores. When the patients were treated prior to the 8th week, the post-operative scores of the fibroscans were significantly better than those patients who were treated after the 8th week, and some even recovered partially. Moreover, when operated before the 8th week, the differences between each pre- and post-operative fibroscan score also showed statistical relevance ($p=0.0002$).

Conclusion: The earlier the patient was treated by Kasai portoenterostomy, the less liver fibrosis that developed, the lower the level of post-operative fibrosis, and the less the degree of fibrotic progress before and after the operation. Thus, this research proposal reconfirms once more that the 8th week is the optimal timing for a Kasai portoenterostomy. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 14: 74~80)

Key Words: Biliary atresia, Liver fibrosis, Fibroscan

서 론

선천성 담도폐쇄증(biliary atresia)은 영아기의 심각한 담즙 정체를 유발하는 진행성, 염증성, 폐쇄성 질환으로, 간외담도의 폐쇄로 시작하여 간내담도의 손상과 섬유화로 진행하고 치료하지 않을 경우 간경화로 진행하여 3년 생존율이 10% 미만, 평균 생존기간은 8개월 정도로 보고되는 질환이다^{1,2)}. 1959년 Kasai와 Suzuki³⁾는 폐쇄된 담도를 제거하고 장을 이용하여 간과 장을 이어주는 인공적인 담도를 만들어 담즙의 배출을 원활히 할 수 있는 수술을 고안하여 현재 Kasai 수술(hepatic portoenterostomy)은 전세계적으로 담도폐쇄증에 대한 일차적 치료로서 인정되고 있다. 이 수술 이후의 예후 인자로는 수술 시기 및 수술 당시의 간섬유화 진행 정도, 의사의 숙련도, 간외담도 폐쇄가 생긴 부위 및 수술 후 담도염 발생 여부 등이 보고되고 있는데 이 중 수술 당시의 연령은 가장 중요한 예후 인자로 받아들여지고 있다^{4~7)}.

간섬유화스캔은 간섬유화의 정도를 반영하는 비침습적인 검사이며 기존의 간생검보다 간섬유화의 반영 정도가 높다고 보고된 바 있다⁸⁾. 간섬유화스캔은 만성 C형 간염환자와 다양한 원인의 간경변 환자들을 대상으로 한 연구에서 간의 섬유화 정도와 높은 상관관계가 있음이 보고되었다^{9~13)}. 국내에서도 점차 간섬유화스캔의 유용성에 대해 보고되고 있으나 소아 환자를 대상으로 한 연구는 미진하여, 본 연구진이 선천성 담도폐쇄증 환자의 Kasai 수술 이후의 정맥류 발생 예측에 간섬유화스캔이 유용하게 사용될 수 있음을 보고한 바¹⁴⁾ 외의 연구는 전무하다. 본 연구는 단일 기관에서 추적 관찰한 선천성 담도폐쇄증 환아들을 대상으로, 간섬유화스캔을 통해 수술 당시의 연령에 따라 수술 시기별로 분류한 환자군의 수술 전과 수술 후의 간섬유화스캔 값의 변화를 비교하여 수술 전후 측정값의 변화가 유의하게 호전된 수술시기가 기존의 문헌에서 제시된 수술시기와 차이가 있는지 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구에서 저자들은 2007년 10월부터 2010년 7월

까지 신촌세브란스 어린이병원에서 선천성 담도폐쇄증의 치료로 Kasai 수술을 받은 환자 중 수술 전후로 간섬유화스캔을 시행 받은 환자 47명을 대상으로 간섬유화스캔의 수술 전후 결과값을 조사하였다. 수술 후 간섬유화스캔은 수술 이후 최소 2개월부터 최대 6개월 이내에 시행하였고, 47명의 환자 중 간섬유화스캔의 성공률이 50% 미만으로 측정된 환자는 연구의 정확도를 위해 제외하여, 최종적으로 34명을 대상으로 연구가 진행되었다. 간섬유화스캔을 이용한 간의 탄성률 측정(elastic modulus, stiffness)을 위해서는 탐촉자가 저주파의 탄성파를 내보내고 받아들이는 역할을 모두 수행하며, 이 때 전달되는 속도를 감지하여 측정값을 압력의 단위인 kilopascal (kPa)로 표현하였다. M-mode에서 올바른 진동형태를 보이지 않은 측정값은 자동적으로 탈락되어 총 8~10회의 수치를 성공적으로 얻었을 때 검사를 종료하였다. 간탄성률 측정값은 측정된 수치 중 최고값과 최저값을 제외한 값들의 평균값으로 기록하였다. 성공률은 전체 검사 중 성공적인 결과값을 얻은 횟수의 비로 정의하였는데, 50% 이상의 성공률을 보인 측정값만을 신뢰하였다.

환아들의 수술 시기를 기준으로 6주 미만, 6주에서 8주, 8주에서 10주, 10주에서 12주, 12주 이상의 5개 그룹으로 나누어 각 그룹 간 수술 전후의 간탄성률값을 비교하였다. 또한 수술시기에 따라 전체 환자를 8주 전후의 두 그룹으로 나누어 전후의 간탄성률값을 비교하였고, 동일한 방법으로 10주 전후, 12주 전후로 수술 시기를 다시 나누어 전후 간탄성률값을 비교하였다. 또한 수술 시기에 따라 수술 전과 후 측정값의 변화, 즉 8주 이전에 수술한 각 환아의 수술 후 간섬유화스캔값과 수술 전 간섬유화스캔값의 차이(수술 후 값-수술 전 값, 델타값)와 8주 이후에 수술한 각 환아의 수술 후 간섬유화스캔값과 수술 전 간섬유화스캔값의 차이(수술 후 값-수술 전 값, 델타값)가 서로 의미 있게 차이가 나는지 비교하였고 동일한 방법으로 10주, 12주에서의 수술 전후 값들의 차이도 비교하였다. 각 자료의 통계분석은 SAS (version 9.1.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였으며, 수술 후 간탄성률을 측정하지 못한 경우로 인한 데이터의 정보 손실을 최소화하기 위해 혼합모형(Mixed model)을 시행하였고 Bonferroni 방법을 이용하여 통계결과를 보정하였다. 통계 유의분석은 p 값이

0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

전체 34명의 환자 중 남아 14명, 여아 20명으로 남녀 비는 0.7 : 1이었다. 전체 환자의 평균 수술 연령은 10.14±5.41주였으며 간탄성률의 평균값은 수술 전 14.09±10.21 kPa, 수술 후 26.12±22.18 kPa였다. 대상 환자 모두 수술 전 간섬유화스캔을 시행하였고 수술 후 6개월 이내에 간섬유화스캔을 재시행하였으며, 재시행

한 평균 기간은 13.91±4.27주로 나타났다(Table 1).

환자군을 6주, 8주, 10주, 12주를 기준으로 5개 그룹으로 나누었을 때, 수술이 일찍 시행된 그룹일수록 수술 전의 간섬유화스캔의 결과값이 낮게 측정되었다. 또한 8주 이전에 수술을 시행한 2개 그룹에서는 그 이후에 수술한 그룹에서 수술 후 간섬유화스캔의 결과값이 의미 있게 증가한 데에 비해(p=0.0036, 0.0111, 0.0161) 거의 변화하지 않았고 그룹의 평균값은 오히려 감소하였다(Table 2).

가장 적절한 수술시기를 더 정확하게 확인하기 위해 Kasai 수술이 진행된 나이에 따라 전체 환자를 8주 전후의 두 그룹으로 나누어 전후의 간탄성률값을 비교하였고, 동일한 방법으로 10주 전후, 12주 전후로 수술 시기를 다시 나누어 전후 간탄성률값을 비교하였을 때 수술을 일찍 진행한 그룹에서 수술 전의 간탄성률값이 모두 유의하게 낮았다(p<0.05). 대부분의 경우 수술 전에 비해 수술 이후의 결과가 상승하였고 이는 섬유화가 진행하였음을 의미하였으나 8주 이전에 수술한 그룹에서의 수술 후 간섬유화스캔값은 수술 전에 비해 그 변화 폭이 매우 작았고 오히려 평균값은 감소하였다 (Table

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

	Total (N=34)
Male gender (%)	14 (41,2%)
Age at Kasai operation (weeks)	10.14±5.41
Fibroscan interval between pre- and post-operation (weeks)	13.91±4.27
Liver stiffness scores of pre-operation (kPa)	14.10±10.21
Liver stiffness scores of post-operation (kPa)	26.12±22.18

All data were given as mean±SD.

Table 2. Comparison with Pre- and Post-operative Stiffness Scores of Liver according to Each Age Group of Kasai Operation

Age at Kasai operation	Mean age (weeks)	Pre-LSS* (kPa)	Post-LSS [†] (kPa)	p-value [‡]
Under 6 weeks (N=6)	3.86±1.47	6.31±1.48	6.25±1.48	0.5975
6.1~8.0 weeks (N=7)	7.16±0.57	9.50±7.21	8.45±0.88	0.1754
8.1~10.0 weeks (N=5)	9.03±0.86	10.10±3.73	30.10±8.42	0.0036
10.1~12.0 weeks (N=9)	10.97±0.70	14.21±8.71	45.02±20.82	0.0111
Over 12.1 weeks (N=7)	18.18±5.51	28.07±9.10	44.93±3.26	0.0161

*Pre-LSS, liver stiffness scores of pre-operation, [†]Post-LSS, liver stiffness scores of post-operation, [‡]p-value refers to the differences of values of pre- and post-operative fibroscan scores in each age group.

Table 3. Comparison of Stiffness Scores between Pre- and Post-operation according to Each Age Group of Kasai Operation

Age at Kasai operation	Mean age (weeks)	Stiffness score of preoperation	Stiffness score of postoperation	p-value*
Under 8.0 weeks (N=13)	5.64±2.00	8.03±5.44	7.85±2.33	0.0002
Over 8.1 weeks (N=21)	12.91±4.96	17.85±10.74	37.45±16.43	
Under 10.0 weeks (N=18)	6.60±2.33	8.61±5.01	14.6±10.10	0.14
Over 10.1 weeks (N=16)	14.13±5.10	20.28±11.14	44.93±15.25	
Under 12.0 weeks (N=27)	8.05±2.85	10.47±6.86	23.05±18.13	0.16
Over 12.1 weeks (N=7)	18.18±5.51	28.07±9.10	44.93±1.89	

*p-value refers to the differences of delta values which come from each pre- and post-operation fibroscan scores (post score - pre score=each delta value of patient) in each age group.

3). 또한 수술 시기에 따른 수술 전과 후 측정값의 변화, 즉 8주 이전에 수술한 각 환아의 수술 후 간섬유화스캔 값과 수술 전 간섬유화스캔값의 차이(수술 후 값-수술 전 값, 델타값)와 8주 이후에 수술한 각 환아의 수술 후 간섬유화스캔값과 수술 전 간섬유화스캔값의 차이(수술 후 값-수술 전 값, 델타값)가 서로 의미 있게 차이가 나는지 비교하였을 때 두 그룹의 델타값은 통계적으로 의미 있게 크게 나타났고($p=0.0002$), 이로써 8주 이후에 수술을 한 그룹에서 간섬유화가 악화되었다고 짐작할 수 있다. 동일한 방법으로 10주, 12주에서의 수술 전후 값들의 차이를 비교한 결과 수술 전후 간탄성률의 변화의 비교는 의미 없었다($p=0.14$, $p=0.16$). 즉 10주 전후 및 12주 전후에 수술한 모든 경우에는 통계적으로 수술 이후 섬유화가 호전되지 못하였다(Table 3).

이로써 수술 전, 후 모두 간섬유화의 정도는 수술 시기가 빠를수록 적게 진행하며, 수술 전과 비교하여 수술 후의 간섬유화 진행을 예방하기 위해서는 적어도 8주 이하에서 수술을 시행하여야 함을 알 수 있었다.

고 찰

담즙 정체는 신생아 시기에 흔한 소아 질환으로, 생후 2주 이후에도 직접 고빌리루빈혈증이 지속될 경우 영아기 담즙 정체로 진단할 수 있다¹⁵). 영아기 담즙 정체의 원인은 감염성, 대사성 질환 및 장기간의 비경구 영양 공급, 담도폐쇄증과 총담관낭 등의 수술적 질환 등 여러 가지 원인이 있으며, 황달, 변 색깔의 변화 등의 임상 증상이 여러 원인의 질환들에서 공유되어 나타날 수 있다^{16,17}).

이 중 선천성 담도폐쇄증은 영아기의 심각한 담즙 정체를 유발하는 진행성, 염증성, 폐쇄성 질환으로 간외담도의 폐쇄로 시작하여 간내담도의 손상과 섬유화로 진행되는 특징이 있고, 결국에는 간경화로 진행한다. 이 질환은 치료하지 않은 경우 평균 8개월로 생존 기간이 보고될 정도로 치명적이었다¹²). 폐쇄된 담도를 제거하고 장을 이용하여 간과 장을 이어주는 인공 담도를 만들어 담즙의 배출을 원활히 할 수 있는 수술이 1959년 Kasai와 Suzuki³)에 의해 고안된 이후, Kasai 수술로 명명되어 시행된 지난 30년 동안 선천성 담도폐쇄증은 치료 가능한 질환으로 변화되었다. Kasai 수술은 선천

성 담도 폐쇄증의 근본적 치료법은 아니나, 적절한 시기에 수술이 이루어지고 담도염 같은 합병증이 발생하지 않는다면 약 30.1%에서 59.7%까지 5년 생존율이 보고되고 있으며^{4,16,18}), 간이식을 병행할 경우 장기 생존율은 86%까지 보고된다¹⁹).

기존의 여러 연구들에 의해 담도폐쇄증에 대한 Kasai 수술 후 예후에 관련된 인자들로서 수술 당시 연령 및 수술 의사의 숙련도, 간외담도 폐쇄가 생긴 부위 및 수술 후 담도염 발생 여부, 수술 시 진행된 간섬유화 정도 등이 논의되어 왔다^{4~7,20}). 이 중 수술 당시의 연령은 중요 예후 인자 중 하나로 수술 시기가 늦을수록 담즙 배설의 성공률이 감소하고 간이식의 빈도가 높아져 Karrer 등⁴)과 Ohi⁷)은 60일을 최적의 수술 시기로 제시한 바 있고, Chiba²¹)와 Chardot 등²²)은 Kasai 수술을 시행할 수 있는 최대 연령을 140일로 보고한 바도 있어 기존의 문헌에서는 대개 8주에서 10주 정도까지를 좋은 예후를 가질 수 있는 적절한 수술 시기로 제시하고 있다.

현재까지 선천성 담도폐쇄증의 진단을 위해서는 초음파, 간담도 조영술, 간조직 검사 등이 추천되고 있으며, 이 중 간조직 검사가 약 90%의 정확도로 확진을 위해 이용되고 있다²³). 그러므로 간조직 검사는 확진을 위해 반드시 진행되어야 하는 검사임은 분명하다. 그러나 상대적인 정확성에도 불구하고 진단 이후에 질병의 경과 등을 확인하거나 현 상태를 파악하기 위한 반복검사를 하기에는 몇 가지 한계를 가지고 있는데, 침습적인 검사 방법으로 인한 불안감과 통증, 드물게는 사망에 이를 수 있는 가능성이 있고, 검체의 불완전성 및 판독자간의 불일치가 있을 수 있다^{24,25}). 또한 획득되는 조직의 양이 전체 간의 5만분의 1정도로 소량이어서 간 전체의 섬유화를 반영하기에는 무리가 있을 수도 있다^{26,27}). 그러므로 예후나 치료에 대한 반응을 확인하고자 반복 시행하기에는 다소 한계가 있으며, 소아에서 Kasai 수술 이후에 회복되는 과정을 수술 전과 비교하기 위해 반복 간생검을 통해 확인하는 것은 더더욱 어려운 실정이다.

간섬유화 스캔은 초음파 진동기에서 발생한 저진동수의 탄성파가 매질을 통하여 전달되는 속도를 측정함으로써 간의 경도를 나타내는 간의 탄성률을 측정하는 장비다. 이 검사에는 간경도(stiffness) 및 간의 탄력도

(elasticity), 간섬유화(fibrosis) 등이 연관성을 가지고 있어 간의 탄력도 측정으로 간섬유화의 정도를 예측할 수 있다는 가정 하에 시행된다. 간을 통한 이동속도는 간이 단단한 정도에 반비례하므로, 측정값이 높을수록 간섬유화가 진행되었음을 간접적으로 알 수 있고, 따라서 간의 탄성률이 높을수록 전달 속도가 빨라지게 되는 원리를 이용한다¹⁰⁾. 이 검사는 비침습적이고, 빠르고, 재현성이 좋으며 무통으로 검사를 진행할 수 있고 간의 경도를 간탄성률 수치로 정량화할 수 있고, 또한 탄성률 수치에 따라 간경변의 여러가지 합병증을 예측하기 위한 기준값(cut-off value)을 구할 수도 있다. 또한 타장기에 영향을 주지 않고, 총 간실질의 1/500을 대표할 수 있다는 것을 들 수 있다는 것이 장점으로 꼽힌다^{8,18,28,29)}.

2003년 간섬유화 스캔이 개발된 이후 많은 연구를 통해 비침습적인 방법으로 간의 섬유화 정도를 평가할 수 있음이 증명되어^{9~13)} 일부 국가에서는 만성 C형 간염 환자의 간섬유화에 대한 첫 번째 검사로 간조직 검사 또는 간섬유화 스캔을 권고하고 있다³⁰⁾. 환자의 나이가 많거나 비만한 경우, 복수가 찬 경우, 시술자의 경험이 부족한 경우 검사의 정확도가 떨어진다는 보고가 있으며 기존의 연구에서는 성공률 50~65% 정도를 신뢰하도록 조언하고 있다^{9,30,31)}. 성인에 비해 소아에서는 상대적으로 진행된 연구가 적어, 2007년 de Ledinghen 등³²⁾에 의해 처음으로 소아의 담도폐쇄증을 포함한 다양한 간질환에서 간경변의 진단에 간섬유화 스캔이 유용하게 사용될 수 있음이 보고되었다. 국내에서는 본 연구진이 선천성 담도폐쇄증 환자의 Kasai 수술 이후의 정맥류 발생 예측에 간섬유화 스캔이 유용하게 사용될 수 있음을 보고한 바¹⁴⁾ 있으나 소아 환자에게 간섬유화 스캔을 적용하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

간의 섬유화는 신생아 간염과 선천성 담도폐쇄증을 구분 짓는 특징적인 병리조직학적 소견 중하나이다³³⁾. 간의 섬유화는 간세포내의 손상을 반영하는 직접적인 지표로, 그 정도는 Kasai 수술 시기가 늦을수록 증가하며 수술 이후의 생존률에 반비례한다^{34,35)}. 본 연구는 단일 기관에서 추적 관찰한 선천성 담도폐쇄증 환아들을 대상으로, 간섬유화스캔을 통해 수술 당시의 연령에 따라 수술 시기별로 분류한 환자군의 수술 전과 수술 후의 간섬유화스캔 값을 비교하여 수술 전후 측정 값의 변화가 유의하게 호전된 수술시기가 기존의 문헌에서

제시된 수술시기와 차이가 있는지 확인하고자 하였다. 본 연구의 결과에 따르면, 수술을 시행한 연령이 어릴수록 수술 전의 간섬유화의 정도는 적으며, 8주 미만에서 수술한 환아들에서 수술 전에 비교하여 수술 후 간섬유화 스캔값이 거의 변화가 없었고 그룹의 평균값은 오히려 감소함을 볼 수 있었다. 또한 8주 이전에 수술한 그룹에서 8주 이후에 수술한 그룹에 비해 수술 전과 후의 델타값이 통계적으로 의미 있는 것으로 나타나 8주 이전에 수술을 한 그룹에서 수술 후의 간섬유화는 적게 진행됨을 알 수 있었다. 따라서 결론적으로 가장 좋은 수술 효과를 기대한다면 8주 이전에 수술하는 것을 추천하며, 이는 60일 이전의 수술에서 가장 예후가 좋았다는 기존의 연구와 거의 일치한다. 이로써 간섬유화스캔을 바탕으로 생후 8주 이하에서의 수술하는 것이 효과적임을 재확인하였다.

비록 본 연구는 대표적인 한계점으로 단일기관 연구로서 그 대상자 수가 적었다는 한계가 있으나, 단일 기관에서 이루어졌다는 사실은 간섬유화 스캔 측정의 속도, 측정 방법의 재현성이라는 측면에서는 장점으로 여길 수 있을 것으로 생각한다. 또한 담도염과 선천성 담도 폐쇄증의 형태학적인 분류 등 기존의 연구에서 알려진 예후 인자 등을 고려하지 못한 것도 결과에 영향을 주었으리라 판단되며 이를 위해서는 더 폭넓은 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다. 더 많은 환아를 대상으로 더 여러 인자들을 고려하여 연구가 진행된다면 더 확실한 시기를 제시할 수 있을 것으로 보인다.

요 약

목 적: 선천성 담도폐쇄증의 일차적 치료로 알려진 Kasai 수술에서의 가장 중요한 예후 인자로 수술 시기가 중요하다는 것은 기존의 연구 결과들을 통해 잘 알려져 있다. 본 연구에서는 선천성 담도 폐쇄증 환아들을 수술 시기별로 분류하고 간섬유화 스캔을 수술 전후에 시행하여 얻어진 간탄성률값을 이용하여 수술 전후의 간 섬유화 변화를 비교함으로써 본 연구에서 도출된 최적의 수술시기가 기존의 연구와 일치하는지 재확인하고자 한다.

방 법: 2007년 10월부터 2010년 7월까지 단일 기관에서 Kasai 수술을 시행 받은 환자 중, 수술 전후로 간섬

유화 스캔을 시행한 환자 34명을 대상으로 수술 시기별 간탄성률 결과값을 비교하였다.

결 과: 환자군의 수술 시기가 빠를수록 수술 전과 후 모두에서 간탄성률 결과값은 좋았고, 특히 8주 이전에 수술을 시행 받은 경우 그 이상에서 수술을 받은 환자군보다 수술 후의 간섬유화가 적게 진행되었고 일부에서는 회복되었다. 또한 8주 수술 전후의 각 탄성률 간의 차이값 또한 통계적으로 유의하였다.

결 론: Kasai 수술의 시기가 이를수록 수술 전 간 섬유화가 적고, 적어도 8주 이전에서 Kasai 수술을 시행하였을 때 수술 이후의 간섬유화가 양호하였으며 수술 전후의 간섬유화 진행 정도가 크지 않았다. 따라서 본 연구에서는 간섬유화스캔을 바탕으로 적어도 8주 미만의 연령이 Kasai 수술을 시행 받기에 최적의 시기임을 재확인하였다.

참 고 문 헌

- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374:1704-13.
- Hays DM, Snyder WH Jr. Life-span in untreated biliary atresia. *Surgery* 1963;54:373-5.
- Kasai M, Suzuki S. A new operation for "non correctable" biliary atresia: hepatic portoenterostomy. *Shujitsu* 1959;13:733-9.
- Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990;25:1076-80; discussion 81.
- Houwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RS, Bouquet J, Madern G, Vos A, et al. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989;64:214-8.
- 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* 1990;25:442-5.
- Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. *Clin Liver Dis* 2000;4:779-804.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
- Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
- Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
- Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-24.
- Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441-7.
- Chang HK, Park YJ, Koh H, Kim SM, Chung KS, Oh JT, et al. Hepatic fibrosis scan for liver stiffness score measurement: a useful preendoscopic screening test for the detection of varices in postoperative patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:323-8.
- McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002;7:153-65.
- Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007;46:566-81.
- Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990;52:203-8.
- Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004;363:1354-7.
- Jeong H, Choi BH, Hwang S, Kim KM, Kim SC, Park KM, et al. Factors influencing the early outcome following liver transplantation for biliary atresia. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:212-8.
- Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997;226:348-53; discussion 53-5.
- Chiba T. Indication of Kasai's operation for biliary atresia: for early decision of liver transplantation. *Nippon Geka Hokan* 1988;57:261-6.
- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J, Reding R, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with

- biliary atresia? *J Pediatr* 2001;138:224-8.
- 23) A-Kader HH, Balisteri WF. Cholestasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:1314-9.
- 24) Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* 2000;32:477-81.
- 25) Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-44.
- 26) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multi-centre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
- 27) Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-5.
- 28) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
- 29) Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-7.
- 30) de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:58-67.
- 31) Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007;46:628-34.
- 32) de Ledinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:443-50.
- 33) Lee H, Kang J, Kim KM, Jang JY, Jang SJ, Yu E. The Clinicopathological Parameters for Making the Differential Diagnosis of Neonatal Cholestasis. [Journal Article MH - Infant MH - Male MH - Female MH - Infant, Newborn MH - Humans]. *Korean J Pathol AID* - 10.4132/KoreanJPathol.2009.43.1.43 [doi] 2009;43:43-7.
- 34) Kim SY, Seok JY, Han SJ, Koh H. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:198-202.
- 35) Weerasooriya VS, White FV, Shepherd RW. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004;144:123-5.