

肝臟機能 檢査 (Ⅳ)

姜 正 夫*

Bilirubin은 적혈구 속의 血色素 (hemoglobin; 이하 Hb로 통일)의 파괴산물 즉 代謝產物이므로 Hb에서 由來하는데 Hb는 非蛋白質 성분인 heme과 단백질성분인 Globin으로 구성되어 있으며 bilirubin은 heme에서 生成된다.

생체내 heme의 약 70~80%는 순환하고 있는 Hb의 형태로, 약 10%는 myoglobin의 형태로, 약 1% 이하가 cytochrome이나 catalase 등과 같은 형태로 존재하고 있어 나머지의 10~20%가 代謝되는 부분에 해당된다.

myoglobin은 근육세포 중에 존재하는데 Hb보다 약 6배의 산소친화성(공급능력)을 갖고 있어 근육 활동시에는 산소를 遊離(放出)시켜 應急時에는 혈액(Hb)에서 산소를 운반해 올 때까지 myoglobin이 근육에 산소를 공급해 주는 것으로 생각되고 있다.

myoglobin은 Hb과 아주 비슷한 色素단백질이나 분자량은 Hb(68,000)보다 아주 작아(16,800) 血中에 myoglobin이 遊出되면 신속히 腎臟에서 배설되어 血中에 黄疸을 나타 낼 정도로 정제되는 일은 없으나 오줌에서는 暗褐色 내지 暗黑色의 筋色素尿(myoglobinuria)를 볼 수 있게 되는데 대표적인 예로 말의 痲痺性筋色素尿症(일명 室素尿症: Azoturia)을 들 수 있다.

적혈구의 수명은 일반의 조직세포에 비해서 아주 짧아(소는 약 160일, 사람은 127일 정도)

수명이 다 된 적혈구는 주로 脾臟이나 肝臟 등의 網狀內皮系細胞에 의해서 파괴되는데 이때에 Hb도 분해되는 것으로 알려져 있다.

heme에서 bilirubin을 生成하는 부위는 이전에는 肝臟에서만 하는 것으로 알려져 왔으나 요즘은 전신에 散在하는 網狀內皮系 세포에 의해서 행해지는 것으로 생각되고 있다.

Hb의 분해과정(즉 bilirubin의 生成과정)은 대략 다음과 같다. Hb의 heme의 Porphin環의 methethyl基(-CH)가 먼저 떨어져 나가(開環) verdohemoglobin으로 된다. 이어서 verdohemoglobin이 갖고 있는 철분(Fe^{2+})이 放出되어 Biliverdin-globin으로 되는데 여기에서 다시 globin이 遊離(放出)되어 綠色의 biliverdin(일명 胆綠素)으로 되고 나중에는 이것이 환원되어 물에 不溶性의 bilirubin(일명 間接型 bilirubin; free bilirubin 혹은 hemobilirubin)을 生成한다.

間接型 bilirubin은 혈장단백질(주로 albumin)과 결합해서 血中으로 운반되어 肝臟세포에 담식되어(단백질과는 떨어짐) 水溶性의 抱合型 bilirubin(일명 直接型 bilirubin)으로 바뀌는데 이와같이 肝臟세포내에서의 직접형으로의 轉換에는 이들 세포가 갖고 있는 효소(glucuronyl transferase)의 작용을 받아 間接型 bilirubin이 갖고 있던 2개의 Carboxyl基(-COOH)자리(위치)가 glucuronic acid의 抱合(결합)을 받

*慶尙大學校 農科大學 獸醫學科

아 水溶性의 bilirubin diglucuronide(물론 直接型이나 일명 pigment II로 불리어 지기도 함)로 되어 이것이 胆汁중에 분비되어 胆汁중(약 75%)에 주로 존재하므로 cholebilirubin 으로 불리어 지기도 한다.

앞서 밝힌 bilirubin diglucuronide는 肝臟 이외의 장기에서는 生成되지 않고 肝臟에서만 生成되나 이외에 bilirubin monoglucuronide(일명 pigment I)도 있는데 이것은 肝臟 이외의 장기(특히 腎臟)에서 生成되는 것으로 생각하고 있다.

이상과 같은 이유로 해서 閉塞性黃疸에서 주로 볼 수 있는 血中 bilirubin의 대부분이 bilirubin diglucuronide인데 비해서 肝實質性黃疸에서도 같은 直接型에 속하긴 해도 diglucuronide형 대신 monoglucuronide형이 대부분을 차지하게 되는데 이것은 Free bilirubin(間接型)이나 bilirubin monoglucuronide를 bilirubin diglucuronide로 轉換시킬 수 있는 유일한 장기가 肝臟이기 때문으로 앞서의 閉塞性黃疸에서는 胆道에 분비된 bilirubin diglucuronide가 제대로 배설되지 못하고 血液에 逆流되어 나타나는 현상이고 肝臟세포의 기능장애로 앞서의 Free bilirubin이나 bilirubin monoglucuronide를 bilirubin diglucuronide로 轉換시킬 수 있는 능력이 정도에 따라서 다르긴 해도 상대적으로 어려워지기 때문에 대부분 또는 상당부분이 그대로 혈액중에 정체를 나타나게 되며, 溶血性黃疸에서는 반대로 肝臟에서 처리하지 않은(못한) 間接型的 Free bilirubin이 혈액중에 아주 많아지게 된다.

임상에서 흔히들 사용하는(얘기하는) 血中(주로 혈청 사용)에서의 bilirubin 分別(감별)法은 Holland의 Hijmans van den Bergh氏의 定性法에 의거한 것인데 Ehrlich氏의 Diazo(-N=N-)시약에 반응시키면 대개 1분 이내(1분을 기준)에 azobilirubin으로 변화되어 紫紅色을 나타내는 것과 이렇게 해서 색을 나타내지 않는 것이 있는데 diazo시약과 직접 반응해 색을 나타내는 것을 直接型 bilirubin으로 부르고, 肝臟

에서 처리되기 전의 대개의 血中 bilirubin 즉 Free bilirubin은 알콜(Absolute methanol)등과 같은 촉진제로 먼저 처리한 후 앞서의 diazo시약을 첨가해야 그때에 비로써 紫色(紫紅色)을 나타내기 때문에 間接型으로 불리어지는 것은 이런 이유에 연유한다.

直接型 bilirubin은 肝細胞내의 수송이나 胆汁에의 분비장애가 있거나 肝臟 및 胆道の 炎症과 胆石이나 寄生虫, 腫瘍 등에 의한 胆道の 폐쇄시와 같은 肝實質性黃疸이나 閉塞性黃疸에서는 정상 배출이 어렵고 오히려 血液中으로의 逆流의 결과 나타나기 쉬운데 이것은 glucuronate 抱合體인 小分子에 해당되어 腎糸球體에서 쉽게 여과되어 오줌으로 배설되므로 胆汁色素尿도 볼 수 있다.

직접형은 간접형 보다 피부, 粘膜, 結合組織 등에 親和性이 높아 黃疸의 發現 정도는 심하나 이 자체에 의한 有害作用은 덜한 것으로 알려져 있다.

간접형은 적혈구의 溶血이나 파괴가 肝臟세포의 bilirubin처리능력(배설능력) 이상으로 과잉 생성되어 나타나는, 바꾸어 말하면 肝臟세포의 배설능력이 상대적으로 불충분한 경우에 나타나는 黃疸(주로 溶血性黃疸)로 적혈구의 파괴가 심해 Hd 生成의 異常抗進시에는 정상시의 5 내지 15배로 증가하나 肝臟세포의 bilirubin 배설은 원래 予備능력이 아주 크기 때문에 血中の bilirubin 농도 자체는 크게 상승하지 않으나 이때에 증가하는 bilirubin은 Free bilirubin(간접형)임으로 만약 직접형의 bilirubin이 미량일지라도 존재하는 경우는 肝臟세포의 기능장애에도 관심을 가질 필요가 있다.

아무튼 肝臟의 기능이 정상이고 적혈구의 파괴가 많을 때에는 肝臟에서 배설되는 bilirubin(직접형)도 많아지기 때문에 腸내에는 다량의 urobilinogen이 生成되므로 糞便이나 尿中에는 urobilinogen이 증가하게 되나 앞서의 溶血性黃疸에서는 이의 정도가 심해도 尿中에의 bilirubin 배설(검출)은 볼 수 없는 점이 특징이다.

왜냐하면 Free bilirubin은 albumin과 결합해서 血中에 존재하기 때문에 腎糸球體를 통과하지 못해 오줌으로의 배설은 거의 안되기 때문이다. 간접형 bilirubin의 증가는 앞서의 溶血性黃疸 외에도 新生仔黃疸 (Jaundice in the newborn 혹은 Icterus neonatorum) 과 非溶血性黃疸 (Nonhemolytic jaundice) 등이 여기에 속한다.

新生仔黃疸은 일종의 溶血性黃疸로 생각하고 있는 것으로 태아시기에는 胎盤이 bilirubin처리 (배설)를 하고 있어 분만직후의 仔畜 (新生兒)은 黃疸을 나타내지 않으나 생후 급격한 산소의 공급으로 많은 적혈구는 제대로 이용되지 못해 網狀內皮系 세포에 의해서 파괴되어 다량의 Hb이 生成되어 血中の bilirubin 과잉상태를 초래 (대개 1주일 이내 까지) 하나 이유는 갓난 仔畜 (新生兒)에서는 肝臟조직의 발달이 불충분하고 肝臟세포내의 효소 (Glucuronyl transferase)의 결핍으로 일어나는 것으로 생각되고 있으나 肝臟기능의 회복과 동시에 없어지는 생리적인 것으로 알려져 있다.

非溶血性黃疸은 溶血이 없는 데에도 불구하고 Free bilirubin이 증가되어 나타나는 것으로 사람에서는 Gilbert病 (Familial nonhemolytic jaundice; 家族性 非溶血性黃疸)이 알려져 있고 이의 원인은 肝臟세포내의 Glucuronyl transferase의 先天性 欠如로 생각되고 있다.

이상에서 알 수 있는 바와 같이 bilirubin 검사에서는 직, 간접형의 구별이 아주 중요시되고 있으나 실제 진단에서는 어려움도 많아 bilirubin에서는 이의 分画法에 의한 시도가 진행되고 있다. 아무튼 肝臟세포, 胆管을 통과해 十二指腸에 배설 되어진 bilirubin(직접형)은 大腸에서 腸內 細菌叢에 의해서 환원되어 mesobilinogen으로 바뀌고 다시 세균의 작용으로 stercobilinogen으로 바뀌기도 하는데 대개는 이들을 총칭해서 urobilinogen으로 부르고 있다.

또한 mesobilinogen이 산화되면 urobilin IX로, stercobilinogen이 산화되면 stercobilin으로 바뀌게 되는데 이들은 대개 urobilin으로 통용되고 있다.

즉 urobilinogen은 urobilin의 前段階물질로 대부분의 경우 體外로 나와 공기중의 산소로 산화되어 urobilin으로 바뀌게 되어 구조상으로는 약간의 차이가 있으나 임상적 의의는 같은 것으로 생각되고 있다.

이들의 분류는 편의상 명칭에 불과하고 때로는 이들을 합쳐서 urobilin體로 부르기도 한다.

이상의 bilirubin 代謝에서 알 수 있는 바와 같이 최종 代謝産物의 대부분은 urobilinogen으로 볼 수 있는데 사람의 경우 하루의 배설량은 糞便중으로 가 50~200mg, 尿中으로는 2~4mg 정도로 거의 대부분의 urobilinogen은 糞便으로 배설되고 있음을 알 수 있다.

體內에서의 적혈구파괴의 抗進을 가져오는 상태에서는 자연히 다량의 bilirubin이 胆汁중으로 배설되게 되어 腸에의 배설량도 증가되게 되어 腸管으로 부터의 urobilinogen의 흡수량도 많아져 肝臟은 이들을 충분히 처리하지 못하게 되면 尿中の urobiligen의 증가를 가져오게 된다.

urobilinogen은 대부분 그대로 糞便중으로 배설되고 있으나 일부는 腸管 통과시 腸粘膜에서 再吸收되는 腸肝순환으로 肝臟에 이른 urobilinogen은 그대로 또는 bilirubin으로 변화해서 胆汁중에 배설 되어지고 이때에 肝臟(細胞)에서 처리되지 않은 일부의 urobilinogen은 전신순환으로 들어가 腎臟을 통과해서 오줌으로 나오게 되어있다. 더우기 肝臟세포의 urobilin體의 배설능력은 크지않아 가벼운 肝臟실질장애에서도 尿中の urobilinogen의 증량을 볼 수 있는 경우가 대부분이므로 이의 측정은 아주 간단하면서도 예민한 肝臟기능 검사법의 하나로 볼 수 있다.