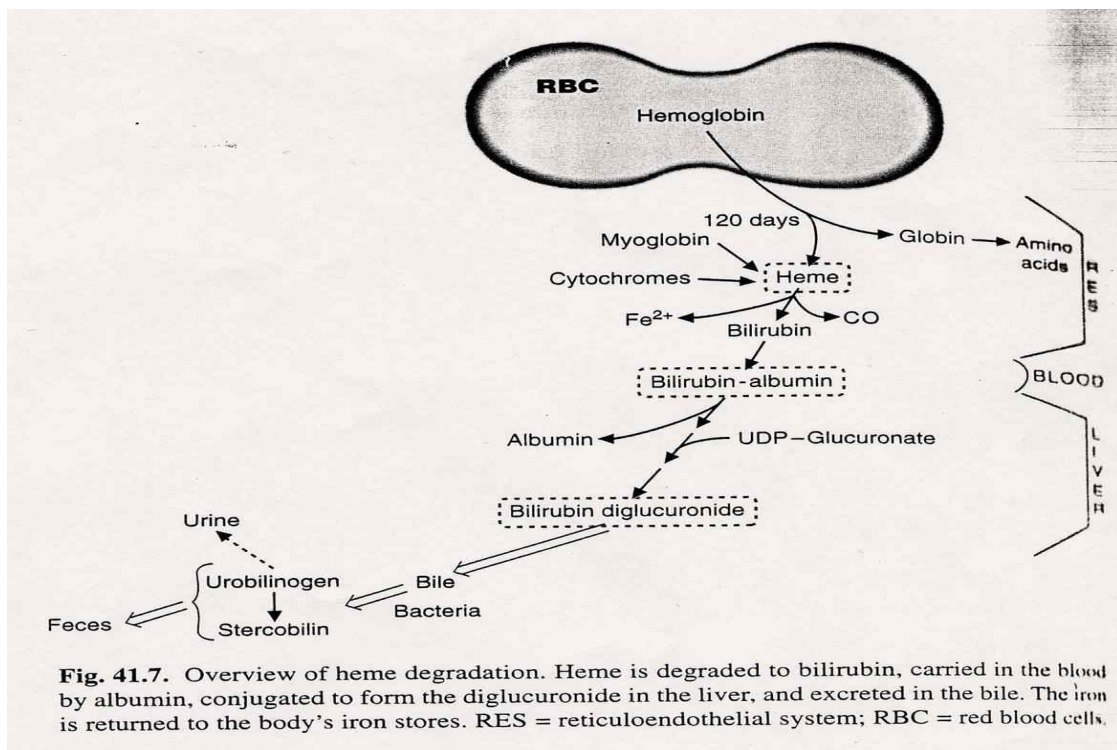


2. Bilirubin(page924)

(1) Bilirubin(담즙색소)

- ① 간에서 분비되는 황갈색의 담즙 색소로 간의 kuffer cell 과 파괴된 적혈구 혈색소로 만들어진다.
- ② 체내의 RES(세망내피계, 망상내피세포계)에서 헤모글로빈(Hb)이 파괴되면서 Heme과 globin이 분리고 단백부분의 **globin**은 amino acid로 재이용된다.
- ③ **Heme**은 주로 간, 비장, 골수의 RES서 분해되어 **Fe**는 체내로 흡수된다.
Heme의 porphyrin ring 이 열린 뒤 **biliverdin**이 되고
biliverdin은 환원되어 **bilirubin**이 된다.
- ④ bilirubin은 노화된 적혈구가 RES에서 약80%
비효율적인 조혈과정에서 5%
간에서 15% 생성된다.



- ⑤ 빌리루빈의 양은 파괴된 적혈구의 양과 직접 관련이 있다.
헤모글로빈(Hb)은 하루에 6.25g을 분해하고 같은 양을 합성한다,
1g의 헤모글로빈(Hb)은 36.2mg의 bilirubin이 생성된다.
하루의 bilirubin은 226.25(6.25g x 36.2mg)mg 이 만들어진다.
- ⑥ 신생아에서는 간에서의 섭취, 포함, 배설 등의 bilirubin 처리능력 등이 발달되지 않아 bilirubin의 대부분은 간접빌리루빈(비포함형)이다.

(2) Bilirubin 대사과정

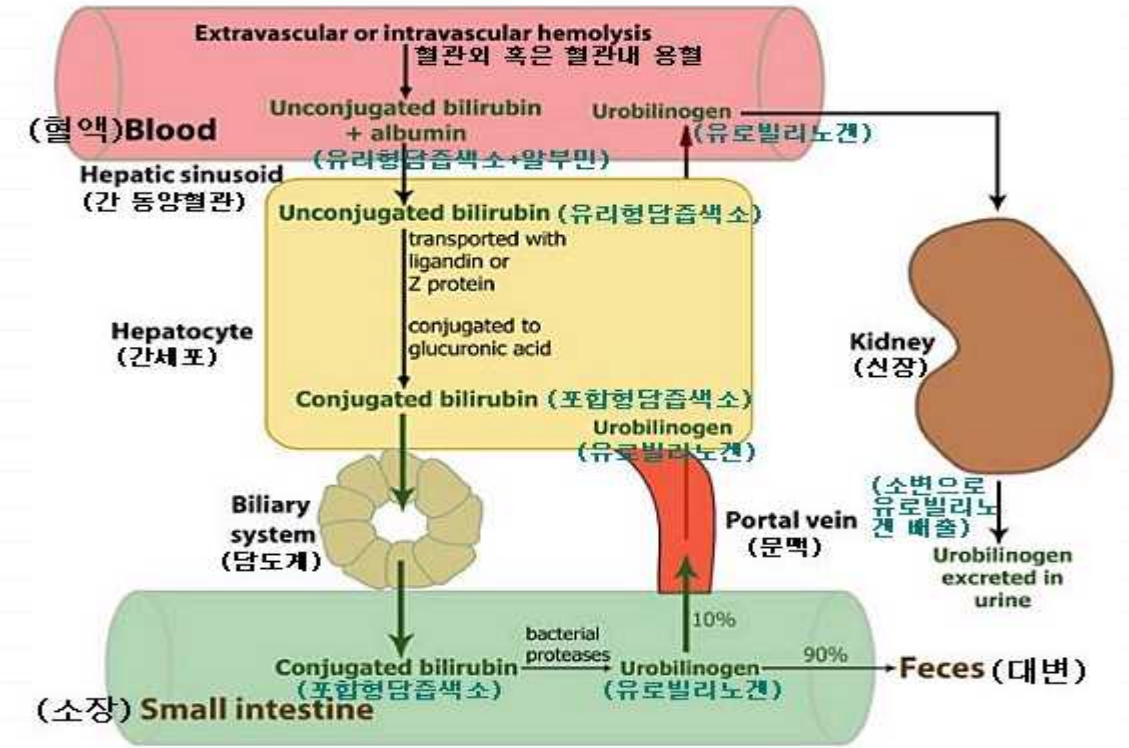
빌리루빈은 헤모글로빈(Hb)이 철분을 포함하고 있는 특수 단백질이 체내에서 분해되는 과정에 생성되는 대사산물로, 주로 파괴된 혈색소를 재료로 RES에서 생성된다. 생성된 빌리루빈은 **알부민**과 결합된 상태로 혈액 내에 존재하게 되는데 이를 간접빌리루빈(indirect bilirubin, unconjugated bilirubin)이라고 하고, 간접빌리루빈이 간을 거치면서 알부민이 분리되고 **글루크론산(glucuronic acid)**과 화합되어 직접빌리루빈(direct bilirubin, conjugated bilirubin)이 된다. 직접빌리루빈은 담즙의 한 성분으로 담도를 거쳐 십이지장으로 배설되고, 장관에 들어온 빌리루빈은 장내 세균에 의하여 유로빌리노겐(urobilinogen)으로 환원된 후 변으로 배설되거나 재흡수 되는 복잡한 순환을 한다.

- ① **혈중에 방출된 bilirubin은 거의 전부 albumin 과 결합하여 간접빌리루빈 된다.**
(간접빌리루빈은 신장을 통과하지 않아 소변에서 발견되지 않는다.)
간접빌리루빈은 지용성이고 diazo반응에 직접 반응하지 못한다.)
- ② albumin 과 결합된 indirect bilirubin은
혈류를 통해 간으로 운반되어
간실질세포에서 UDP-glucuronyl transferase에 의해 UDP-glucuronate가 축합결합되고 albumin은 분리된다.
- ③ 담즙중의 1분자의 bilirubin은 2분자의 glucuronic acid 와 결합되어 직접빌리루빈이 된다. (수용성으로 diazo반응에 직접 반응한다)
대부분 1분자의 bilirubin과 2분자의 glucuronic acid가 결합된 diglucuronide형이고 1분자와 결합된 monoglucuronide형은 비교적 적다.
- ④ 배설된 직접빌리루빈(direct bilirubin, conjugated bilirubin) 중 일부는 재흡수되어 urobilinogen상태로 소장에서 재흡수되어 간문맥을 통해 간으로 유입되고 bilirubin으로 다시 방출 된다. (장간순환)
- ⑤ 소장에서 재흡수 하지 못한 나머지 직접빌리루빈(direct bilirubin은 장내세균에 의해 urobilinogen은 urobilin으로 stercobilinogen은 stercobilin과 같은 유로빌린체가 되어 분변 중에 배설 된다. (50~250mg/일) 분변의 황갈색 색조는 유로빌린체에 의한 것이다.
- ⑥ 간을 거치지 않는 urobilinogen은 신장에서 urobilinogen 이 urobilin이 되어 소변으로 배설된다. (1~5mg/일)

(3) Bilirubin의 유형과 성상

	Total Bilirubin = Indirect bilirubin + Direct bilirubin	
비교대상	Indirect bilirubin(간접빌리루빈)	Direct bilirubin(직접빌리루빈)
Diazo반응	diazo시약과 직접반응 없음 (시약으로 처리 후 반응)	diazo시약과 직접반응.
다른 이름	Unconjugated bilirubin, Protein binding form 유리형 담즙색소	Conjugated bilirubin, Bilirubin diglucronide 포합형 담즙색소
혈청알부민결합	+++	+
glucuronic acid 결합	유리형(free form)	결합형(bound form)
소변, 담즙배설	배설 안 됨 (뇨에서 발견 안 됨)	배설 됨 (뇨에서 발견)
친화성	지용성	수용성

RBC파괴 → Hb유출 → Hb파괴 → Heme과 globin유출
→ Heme파괴 → Iron(Fe)과 **Biliverdin**이 나오게 됨.
→ Biliverdin은 환원되어 결국, **Bilirubin**이 됨.



(4) Bilirubin 정상치

정상치혈액내에 정상적으로 존재할 수 있는
총 빌리루빈은 1.0mg/dℓ,
간접빌리루빈이 0.8mg/dℓ 이하
직접빌리루빈이 0.4mg/dℓ 이하입니다.

(5) 생리적 변동인자

- ① 신생아의 경우 생리적황달이 있을 때 혈중 bilirubin의 농도 높음
- ② 생후 1개월이면 성인의 수치이고 성별의 차이 없음
- ③ 특히 햇빛에 불안정하므로 채혈 후 2시간 이내에 검사실시하고,
장기간 검체 보관 시 빛을 차단하고 냉동 보관해야함

(6) 임상적의의

정상적인 간은 엄청난 양의 빌리루빈을 혈류에서 제거할 수 있기 때문에
간이 빌리루빈을 제거하지 못한다는 것은 심한 간 기능부전을 나타낸다.
빌리루빈은 증가 할 때 의의가 크지만 감소 할 때는 별 진단적인 의의가 없다

1) 황달의 종류

황달(jaundice)은 혈류와 체조직에 담즙색소(빌리루빈)가 과다하게 축적되는 것

① 용혈성황달(hemolytic jaundice, prehepatic jaundice)

급성용혈성빈혈, 용혈성 수혈부작용 등에 의해 적혈구가 많이 파괴되면서 발생하며
빌리루빈의 생산 속도가 간에서의 제거 속도 보다 빨라지면 혈청 빌리루빈 농도가 증가
하게 되는데 주로 간접빌리루빈이 증가한다.

혈중의 적혈구가 과다로 파괴로 인해

- 혈중에 다량의 indirect bilirubin 생성되고
- 정상적인 간의 배설능력보다 더 많은 양의 담즙을 배설하지만
indirect bilirubin을 처리가 불가능하여 혈중 **indirect bilirubin이 증가**
(혈중 indirect bilirubin은 **신장에서 여과되지 않으므로 소변에서는 나타나지 않음**)
- 혈중 **total bilirubin, indirect bilirubin, urobilinogen** 증가하고
- 뇨중 **urobilinogen** 증가하고
- 분변에서 **urobilinogen이 증가된다.**

② 간세포성황달(Hepatocellular jaundice, hepatic jaundice)

선천적 결함이나 간질환, 세균, 약물, 독소 등으로 인해 간세포가 손상되어 빌리루빈을 처리하고 배설시키는 기능이 저하되어 발생하는 것으로 대부분 간접빌리루빈과 직접 빌리루빈의 농도가 동시에 증가되며 대표적으로 급성 바이러스성 간염(acute viral hepatitis)에서 발생하는 황달

- 생성된 indirect bilirubin과 direct bilirubin의 처리가 불가능하여 혈중 indirect bilirubin과 direct bilirubin 증가하고 신장에서 여과되어 소변으로 배설되어 나타난다.
- 혈중 total bilirubin, indirect bilirubin, direct bilirubin, urobilinogen 증가하고
- 뇨중 urobilinogen 증가하고 분변에서도 urobilinogen이 증가된다.

③ 폐쇄성황달(Obstructive jaundice, post hepatic jaundice), 역류성황달

담석이나 기생충, 암 염증, 등으로 빌리루빈이 배설되는 통로인 담도계가 좁아지거나 막혀서 담즙이 배설되지 못하여 발생

- 간 내에 담즙이 고이게 되고 혈중으로 역류하여 혈중 direct bilirubin은 증가하고, 신장에서 여과되어 소변에 나타난다.
- 담즙이 장으로 배설되지 못하므로 소장에서 재흡수 되지 못하고 urobilinogen 상태로 간문맥을 통해 간으로 가지 못하기 때문에 혈중 total bilirubin, direct bilirubin, urobilinogen 증가하고 뇨중 urobilinogen은 나타나지 않고 분변에서도 urobilinogen은 나타나지 않는다.

2) 황달의 구별

	혈액(Blood)				뇨(urine)	변(stool)
	Total bilirubin	Indirect bilirubin	Direct bilirubin	Uro bilinogen	Uro bilinogen	Uro bilinogen
용혈성황달	↑↑	↑↑	—	↑↑	↑↑	↑↑
간세포성황달	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑
폐쇄성황달	↑↑	—	↑↑	—	—	—

3) 신생아황달

① 생리적 황달

- a. 생후 2-3일째에 나타나서 3일에서 5일 사이에 최고치를 보이다가 6-7일 이내 간의 기능이 정상으로 회복됨에 따라서 황달은 사라지게 된다.
- b. 정상 신생아의 약 60%, 미숙아의 80%에서 눈으로 볼 수 있을 정도의 황달(5mg/dL) 생후 초기에 잘 먹지 못해 탈수가 있거나, 산모가 당뇨가 있거나, 미숙아로 태어났거나, 두피에 혈종이 있는 경우에는 황달이 더 심하게 나타난다.
- c. 생리적 황달의 치료는 대부분 필요하지 않고 일주일 이내에 사라진다.
12mg/dL 이상 심한 경우 420~470nm파장의 푸른빛을 쏘여 주는 광선치료를 하고 아주 심한 경우에는 혈액을 교환해주는 교환수혈을 한다.

② 태아적아구증

신생아에서 엄마에게는 없는 혈액의 유전형질을 아빠에게서 물려받을 경우 항원-항체 반응이 일어나 엄마의 혈액에 있는 항체가 태아의 몸에 들어가면 태아의 적혈구가 파괴되어 생기는 빈혈.

⇒ ABO적아구증에 의한 황달:

엄마가 O형이고 아빠가 A형 아기가 A형 일 때 많이 나타난다.

생후 24시간 이내에 황달이 나타나기 시작하며 첫째 아이일 때 더 많이 나타난다.

15mg/dL이면 광선치료하고 20mg/dL이상이면 교환수혈을 시행한다.

⇒ Rh적아구증에 의한 황달:

엄마가 Rh⁻ 아빠가 Rh⁺ 아기가 Rh⁺ 일 때 나타나며 둘째 아이에서 많이 나타난다,

생후 24시간이 지나면서부터 황달이 급격히 심해지므로 교환수혈 해 주어야한다.

교환수혈이 늦어지면 뇌에 적혈구에 있는 헤모글로빈의 분해산물인 빌리루빈이 뇌세포에 침착되어 신경세포를 파괴하는 핵 황달을 보인다.

사망가능성이 있고 생존하더라도 뇌성마비나, 청각장애등의 후유증이 남게 된다.

Rh⁻인 엄마들은 두 번째 아이를 임신하면 Rho gam(이 혈청은 산모가 태아의 Rh 인자에 감수성을 갖기 전에 산모의 몸으로 들어가는 태아의 적혈구를 파괴한다)으로 예방 할 수 있다. 교환수혈 후 치료율이 84%로 올랐으며 핵 황달은 거의 없어졌다.

③ 모유 황달:

모유를 먹는 아기 200명 당 1명 정도에서 발생하는데 생후 4일에서 7일째부터 빌리루빈이 상승하기 시작하여 생후 2-3주째에 최고치에 달하게 된다(15~20mg/dL).

모유 속의 성분이 간에서 빌리루빈을 처리하는 효소의 기능을 저해하기 때문에 황달이 생기는 것으로 알려져 있고 계속 모유 수유를 하여도 서서히 황달이 소실되지만 하루나 이틀 동안 모유 수유를 중단하고 분유를 먹이면 황달이 급격히 소실되고 그 후에는 다시 모유를 먹여도 된다.