



‘직접/총 빌리루빈 비’의 임상적 유용성에 관한 연구

Clinical Usefulness of Direct/Total Bilirubin Ratio

허규화 · 박일규

Kyuha Hur, M.D., Il-Kyu Park, M.D.

한양대학교구리병원 진단검사의학과

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

Background: The direct/total (d/t) bilirubin ratio can be used to distinguish the causes of jaundice in many patients who have increased levels of direct and indirect bilirubin. However, the reference range of the d/t ratio has not been established, hindering its clinical usefulness. This study assessed the clinical usefulness of the d/t ratio.

Methods: Paired total bilirubin and direct bilirubin tests (N=4,357) of cholestasis, hemolytic anemia, and neonatal jaundice were evaluated. Regression analyses were performed between total bilirubin and direct bilirubin, and between total bilirubin and the d/t ratio for each disease. Theoretical correlation models were established and used to compare the regression analyses data.

Results: The theoretical model and regression equation between total bilirubin and direct bilirubin displayed linear correlations for all three cholestatic diseases. The model and regression equation between total bilirubin and the d/t ratio showed reciprocal curve correlations for the cholestatic diseases. When the total bilirubin concentration exceeded approximately 10 mg/dL, the rate of change of the d/t ratio decreased and converged to a constant value between 0.7 and 0.9.

Conclusions: If the total bilirubin concentration exceeds 10 mg/dL, cholestatic diseases can be diagnosed if the d/t ratio is more than 0.7. However, if the total bilirubin concentration is lower than 10 mg/dL, cholestatic diseases should be considered even if the d/t ratio is lower than 0.7. Therefore, use of the d/t ratio with total bilirubin could prove to be valuable in clinical settings.

Key Words: Bilirubin, Hyperbilirubinemia, Cholestasis

서론

현재 우리는 황달의 존재 여부를 객관적으로 확인하기 위해 빌리루빈 검사를 사용한다. 한편, 황달의 원인 질환을 감별하기 위해 총 빌리루빈과 함께 직접 빌리루빈을 측정하고 총 빌리루빈에서 직접 빌리루빈을 뺀 값을 간접 빌리루빈으로 추정하여 사용한다[1].

황달을 일으키는 질환은 크게 두 가지로 분류되는데, 하나는 담즙정체질환으로 간에서 glucuronic acid가 결합된 빌리루빈이 간

밖으로 배출되지 못하고 혈액 내에 증가되어 결합 고빌리루빈혈증을 야기하며 이는 직접 고빌리루빈혈증으로 대변되고, 다른 하나는 용혈성 질환으로 빌리루빈의 과다 생성으로 인해 결합되지 못한 빌리루빈이 혈액 내에 증가하여 비결합 고빌리루빈혈증을 야기하며 이는 간접 고빌리루빈혈증으로 대변된다[2].

결합 빌리루빈과 직접 빌리루빈은 완전히 일치하는 개념은 아니며 직접 빌리루빈과 결합 빌리루빈의 측정값에 차이가 있다는 여러 보고들이 있다[3-5]. 현재 결합 빌리루빈을 실질적으로 측정할 수 있는 enzyme법에 의한 시약도 판매되고 있으나[5, 6], 대부분의 검사실에서는 diazo dye를 이용한 시약으로 직접 빌리루빈을 측정하여[1, 7] 결합 빌리루빈을 추정하고 있다.

한편, 총 빌리루빈이 증가한 환자들의 직접 빌리루빈과 간접 빌리루빈을 조사해 보면 두 검사값 모두 참고범위 이상으로 증가한 경우가 대부분이어서 이 환자들이 담즙정체질환과 용혈성 질환의 두 질환을 같이 가지고 있다고 판단하기는 무리가 있다. 결국 총 빌리루빈에 대한 직접 빌리루빈의 비, 즉 직접/총 빌리루빈 비(direct/total bilirubin ratio, d/t ratio)를 이용하여 d/t ratio가 0.7 이상이면 담즙정체질환, 0.3 이하면 용혈성 질환, 0.3과 0.7 사이면 두 질환이

Corresponding author: Il-Kyu Park

Departments of Laboratory Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea
Tel: +82-31-560-2484, Fax: +82-31-560-2489, E-mail: ikpark@hanyang.ac.kr

Received: November 27, 2017

Revision received: February 28, 2018

Accepted: March 14, 2018

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2018, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혼합된 것으로 분류하는 방법이 Fevery 등[8]에 의해 제기되었다. 그러나 담즙정체질환에서도 d/t ratio가 0.7 미만을 보이고 있는 경우가 흔히 관찰되고[9-12], 담즙정체질환의 cut-off value를 상기의 0.7이 아닌 0.5 이상으로 설정한 문헌[11, 12]도 있는 등 d/t ratio 사용에 많은 혼란을 겪고 있는 실정이다.

본 연구에서는 기존에 사용되는 d/t ratio의 획일적인 cut-off value 설정이 잘 안 맞는 이유가 무엇인지 파악하고 d/t ratio라는 개념을 사용하기 위해 필요한 추가적인 요소에 관해 알아보아 결국 d/t ratio를 황달의 원인 감별에 유용하게 사용할 수 있는지 여부를 조사하여 보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 3월부터 2009년 12월까지 한양대학교 구리병원에 내원한 18세 이상의 성인 남녀 환자 중 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈을 동시에 측정하여 총 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상인 검사결과를 전산 자료로부터 추출하였고, 그 중 담즙정체질환으로 진단받은 4,302쌍의 검사결과를 대상으로 정하였다. 그리고 담즙정체질환과 관계없는 용혈성 빈혈 환자 28명과 신생아 황달을 보인 신생아 27명의 두 검사결과 쌍을 각각 따로 추출하여 총 4,357쌍의 검사결과를 대상으로 연구를 진행하였다.

담즙정체질환의 종류에 따른 변화를 관찰하기 위하여 담즙정체질환을 3,553건의 간내 담즙정체질환군과 749건의 간의 담즙정체질환군의 두 군으로 대분류하였다. 간내 담즙정체질환군은 다시 1,128건의 간염, 1,857건의 간경화, 568건의 간암의 세 가지 질환군으로 중분류하였고, 간염은 333건의 급성 간염과 795건의 만성 간염으로, 간경화는 1,015건의 알코올성 간경화와 842건의 비알코올성 간경화로 소분류하였다. 간의 담즙정체질환군은 담도염, 담낭염, 담석증, 담도암, 췌장암 질환들로 구성되었으며 건수가 적어 각 질환별로 다시 분류하지는 않았다.

2. 연구방법

1) 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈의 측정법

빌리루빈은 자동 화학 검사 장비(Modular DPE, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)와 전용시약을 이용하여 측정하였다. 총 빌리루빈의 측정 원리는 변형된 Jendrassik and Grof 방법[13, 14]으로 bilirubin에 diazo 시약을 부착시켜 붉은색의 azobilirubin으로 변형시킨 후 540 nm에서 분광광도계로 측정하는 것이며 diazo 시약으로는 2,5-dichlorophenyl diazonium tetrafluoroborate (DPD)를 사용했다. 총 빌리루빈의 측정을 위하여 촉진제로서 detergent/hydrochloric acid를 첨가하여 촉진제 없이도 반응하는 직

접 빌리루빈뿐만 아니라 간접 빌리루빈까지 모두 azobilirubin으로 변형시켰다. 총 빌리루빈의 참고 범위는 0.1-1.1 mg/dL이고, 정밀도는 CV%가 within-run에서 1.3%, between-run에서 1.9%였다. 직접 빌리루빈의 측정은 Jendrassik and Grof 방법[13]을 이용하여 촉진제 첨가 없이 diazo 시약인 sulfanilic acid를 검체에 직접 반응시켰다. 직접 빌리루빈의 참고 범위는 0.1-0.3 mg/dL이고, 정밀도는 CV%가 within-run에서 0.6%, between-run에서 2.0%였다. 간접 빌리루빈은 직접 측정하지 않고, 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈의 차이가 곧 간접 빌리루빈이라는 계산식을 이용해 그 값을 구하였다. 간접 빌리루빈의 참고 범위는 0.1-0.8 mg/dL이다.

2) 통계 분석 방법

질환별로 총 빌리루빈, 직접 빌리루빈, 간접 빌리루빈, d/t ratio의 분포의 특성을 보기 위하여 Kolmogorov-Smirnov 검사법으로 정규성 검정을 실시하였고, 정규분포를 이루지 않은 경우 중앙값과 사분위수 범위를 구하여 질환별 검사 결과 분포를 표시하였다.

총 빌리루빈과 직접 빌리루빈의 상관관계를 알아보고자 회귀 분석을 실시하여 상관계수와 회귀곡선의 식을 구하였다. 회귀곡선의 기울기와 y절편에는 각각 신뢰구간을 구했고 두 질환 사이에 신뢰구간이 겹치지 않으면 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보았다. 또, 총 빌리루빈과 d/t ratio의 상관관계를 알아보고자 곡선 추정 방법을 사용하였는데, 선형, 역 모형, 지수, 로그, 2차함수, 그리고 3차함수의 6가지 곡선 모델을 적용하여 각 곡선의 식과 결정계수를 구하고 그 중 결정계수가 가장 높은 모델을 최적 곡선으로 선택하였다. 모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics 22.0 프로그램을 사용하였다.

3) 직접 빌리루빈 단독 증가 시 담즙정체질환에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, d/t ratio의 상관관계 이론 모델

직접 빌리루빈과 간접 빌리루빈을 각각 참고범위의 상한값인 0.3 mg/dL, 0.8 mg/dL로 가정하고, 간접 빌리루빈은 증가하지 않는다는 가정하에 직접 빌리루빈만 증가하는 이론 모델에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, d/t ratio의 상관관계를 각각 구하였다.

4) 간접 빌리루빈 단독 증가 시 용혈성 빈혈과 신생아 황달에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, d/t ratio의 상관관계 이론 모델

직접 빌리루빈과 간접 빌리루빈을 각각 참고범위의 상한값인 0.3 mg/dL, 0.8 mg/dL로 가정하고, 직접 빌리루빈은 증가하지 않는다는 가정하에 간접 빌리루빈만 증가하는 이론 모델에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, d/t ratio의 상관관계를 각각 구하였다.

결 과

1. 총 빌리루빈, 직접 빌리루빈, 간접 빌리루빈, d/t ratio의 기술통계

담즙정체질환과 용혈성 빈혈, 신생아 황달에서 모두 정규분포를 이루지 않아 총 빌리루빈, 직접 빌리루빈, 간접 빌리루빈, d/t ratio의 중앙값과 사분위수 범위를 각각 기술하였다(Table 1).

2. 담즙정체질환에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈의 상관관계

담즙정체질환 전체에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 회귀곡선의 식은 직선 상관관계를 보였으며 상관계수(r)는 0.977, 회귀곡선의 식은 $y=0.766x-0.754$ 로 나타났다(Fig. 1A).

담즙정체질환을 각 단계별로 분류하였을 때 상관계수는 모든 분류단계에서 0.97 이상을 나타냈으며 기울기(회귀계수)도 대부분 유사하였으나 서로 차이를 보이는 경우도 있었다. 우선 담즙정체질환을 대분류한 간내 담즙정체질환군과 간의 담즙정체질환군의 기울기는 순서대로 0.757, 0.814로 통계적으로 유의성을 보였다. 간내 담즙정체질환군을 중분류한 간염, 간경화, 간암 세 군의 기울기는 순서대로 0.735, 0.764, 0.771로 서로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 간염군을 소분류한 급성 간염군과 만성 간염군의 기울기는 순서대로 0.851, 0.716으로 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 간경화군을 소분류한 알코올성 간경화군과 비알코올성 간경화군의 기울기는 순서대로 0.767, 0.760으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Characteristics of patients with cholestasis, hemolytic anemia, and neonatal jaundice

Disease	Number of cases (Male/Female)	Age, year*	Total bilirubin (mg/dL) [†]	Direct bilirubin (mg/dL) [†]	Indirect bilirubin (mg/dL) [†]	d/t ratio [†]
Cholestasis	4,302 (2,876/1,426)	53.72 ± 13.66	5.3, 8.1	3.3, 6.2	1.9, 2.0	0.63, 0.25
Intrahepatic cholestasis	3,553 (2,432/1,121)	52.25 ± 12.75	5.2, 7.8	3.1, 5.8	2.0, 2.0	0.60, 0.26
Hepatitis	1,128 (732/396)	47.36 ± 15.08	5.8, 8.5	3.8, 7.1	1.8, 2.1	0.68, 0.24
Acute hepatitis	333 (176/157)	39.42 ± 14.50	5.8, 7.0	4.2, 6.2	1.6, 1.3	0.73, 0.18
Chronic hepatitis	795 (556/239)	50.68 ± 14.03	5.8, 8.9	3.7, 7.3	2.0, 2.5	0.64, 0.27
Cirrhosis	1,857 (1,403/454)	53.01 ± 11.09	4.7, 6.8	2.6, 4.7	1.9, 1.9	0.57, 0.26
Alcoholic cirrhosis	1,015 (914/101)	50.62 ± 10.30	4.5, 6.8	2.5, 4.7	1.9, 2.0	0.56, 0.24
Non-alcoholic cirrhosis	842 (489/353)	55.90 ± 11.32	5.0, 6.7	2.7, 4.7	2.0, 1.7	0.57, 0.27
Hepatocellular carcinoma	568 (297/271)	59.49 ± 7.89	6.2, 9.8	3.5, 7.0	2.3, 2.7	0.60, 0.24
Extrahepatic cholestasis	749 (444/305)	60.69 ± 15.56	5.5, 9.6	4.0, 7.5	1.7, 1.8	0.71, 0.19
Hemolytic anemia	28 (8/20)	52.71 ± 25.77	2.5, 3.3	0.5, 0.4	2.0, 2.9	0.18, 0.09
Neonatal jaundice	27 (12/15)	0 ± 0	10.5, 5.1	0.6, 0.1	9.9, 5.1	0.06, 0.04

*Mean ± standard deviation; [†]Median, interquartile range.

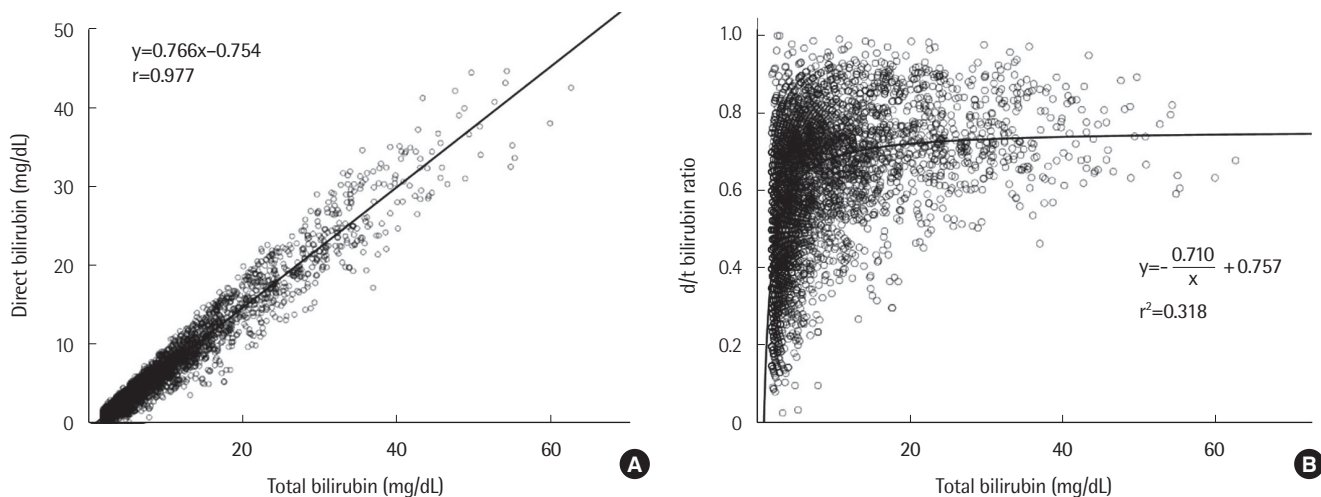


Fig. 1. Correlations between total bilirubin and direct bilirubin concentrations (A) and between total bilirubin concentration and d/t ratio (B) in patients with cholestasis.

Table 2. Regression analysis of correlation between total bilirubin and direct bilirubin concentrations

Disease	y=ax-b*		r
	a (95% CI)	b (95% CI)	
Cholestasis	0.766 (0.761-0.771)	0.754 (0.693-0.814)	0.977
Intrahepatic cholestasis	0.757 (0.751-0.762)	0.784 (0.716-0.851)	0.977
Hepatitis	0.735 (0.725-0.744)	0.373 (0.250-0.496)	0.985
Acute hepatitis	0.851 (0.836-0.866)	0.666 (0.508-0.824)	0.987
Chronic hepatitis	0.716 (0.705-0.727)	0.470 (0.326-0.614)	0.978
Cirrhosis	0.764 (0.756-0.772)	0.938 (0.847-1.030)	0.974
Alcoholic cirrhosis	0.767 (0.757-0.778)	0.986 (0.863-1.109)	0.976
Non-alcoholic cirrhosis	0.760 (0.747-0.772)	0.878 (0.741-1.016)	0.972
Hepatocellular carcinoma	0.771 (0.760-0.783)	1.029 (0.866-1.191)	0.975
Extrahepatic cholestasis	0.814 (0.804-0.823)	0.667 (0.548-0.785)	0.986
Hemolytic anemia	0.066 (0.041-0.091)	-0.289 (-0.425--0.153)	0.733
Neonatal jaundice	0.017 (0.005-0.029)	-0.446 (-0.589--0.303)	0.493

*x, total bilirubin; y, direct bilirubin.

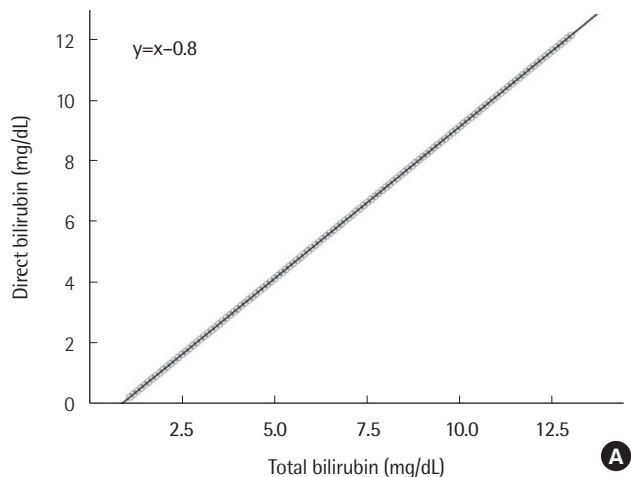


Table 3. Regression analysis of correlation between total bilirubin concentration and d/t ratio

Disease	$y = -\frac{b}{x} + a^*$		
	a	b	r ²
Cholestasis	0.757	0.710	0.318
Intrahepatic cholestasis	0.741	0.695	0.315
Hepatitis	0.783	0.722	0.311
Acute hepatitis	0.838	0.600	0.302
Chronic hepatitis	0.755	0.748	0.342
Cirrhosis	0.716	0.664	0.300
Alcoholic cirrhosis	0.704	0.610	0.283
Non-alcoholic cirrhosis	0.731	0.737	0.324
Hepatocellular carcinoma	0.725	0.680	0.368
Extrahepatic cholestasis	0.826	0.744	0.359
Hemolytic anemia	0.154	-0.055	0.105
Neonatal jaundice	0.049	-0.145	0.309

*x, total bilirubin; y, d/t ratio.

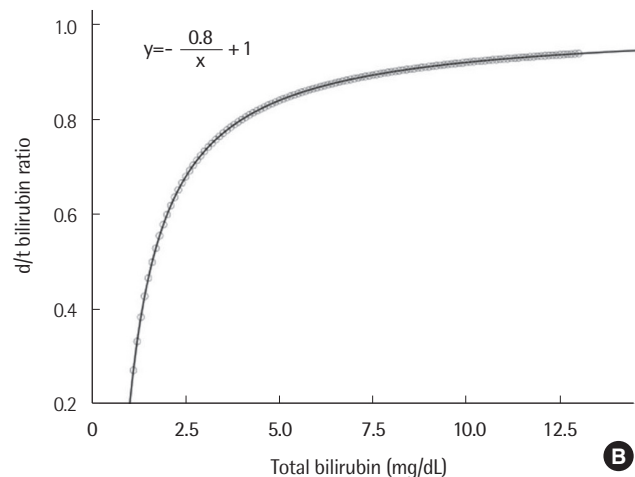


Fig. 2. Theoretical correlations between total bilirubin and direct bilirubin concentrations (A) and between total bilirubin concentration and d/t ratio (B) in cholestasis.

3. 담즙정체질환에서 총 빌리루빈과 d/t ratio의 상관관계

담즙정체질환 전체에서 총 빌리루빈과 d/t ratio의 상관관계를 알아보기 위해 곡선 추정 방법을 사용한 결과 선형, 역 모형, 지수, 로그, 2차함수, 그리고 3차함수의 결정계수(r²)가 순서대로 0.189, 0.318, 0.160, 0.295, 0.268, 0.296으로 역 모형의 결정계수가 가장 높아 역 모형을 최적 곡선으로 선택하였고 곡선의 식은 $y = -\frac{0.710}{x} + 0.757$ 로 나타났다. 총 빌리루빈과 d/t ratio의 상관관계는 총 빌리루빈이 증가할수록 d/t ratio도 같이 증가하였으나 차츰 그 증가세가 완만해져 어느 시점부터는 하나의 값으로 수렴하는 결과를 보였다(Fig. 1B). 담즙정체질환 모두에서 d/t ratio의 증가가 급격히 감소하기 시작하는 시점의 총 빌리루빈은 10 mg/dL 전후였고, d/t ratio의 수렴값은 담즙정체질환마다 조금씩의 차이를 보였으나 0.7

과 0.9 사이에서 형성되었다(Table 3).

4. 직접 빌리루빈 단독 증가 시 담즙정체질환에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, d/t ratio의 상관관계 이론 모델

간접 빌리루빈은 0.8 mg/dL로 고정되고 직접 빌리루빈만 0.3 mg/dL에서 시작해 점차 증가하는 이론 모델에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 회귀곡선의 식은 직선 상관관계를 보였으며 상관계수(r)는 1, 회귀곡선의 식은 $y = x - 0.8$ (y, 직접 빌리루빈; x, 총 빌리루빈)로 나타났다(Fig. 2A).

총 빌리루빈과 d/t ratio 사이의 이론적 상관관계는 위에서 제시된 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 회귀곡선의 식을 응용하면 $y = -\frac{0.8}{x} + 1$ (y, d/t ratio; x, 총 빌리루빈)의 역 모형의 회귀곡선을

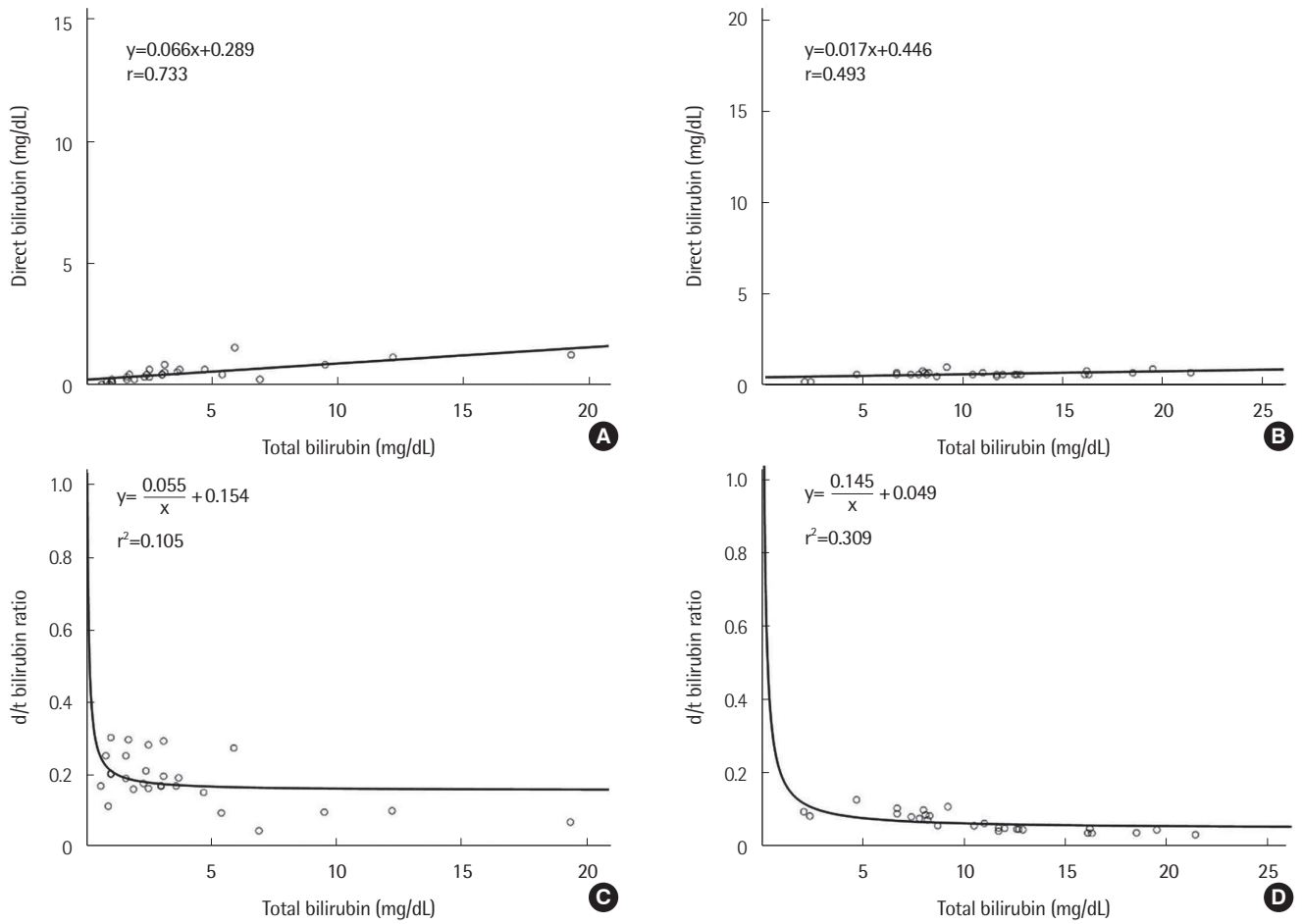


Fig. 3. Correlations between total bilirubin and direct bilirubin concentrations in patients with hemolytic anemia (A) and neonatal jaundice (B), and between total bilirubin concentration and d/t ratio in patients with hemolytic anemia (C) and neonatal jaundice (D).

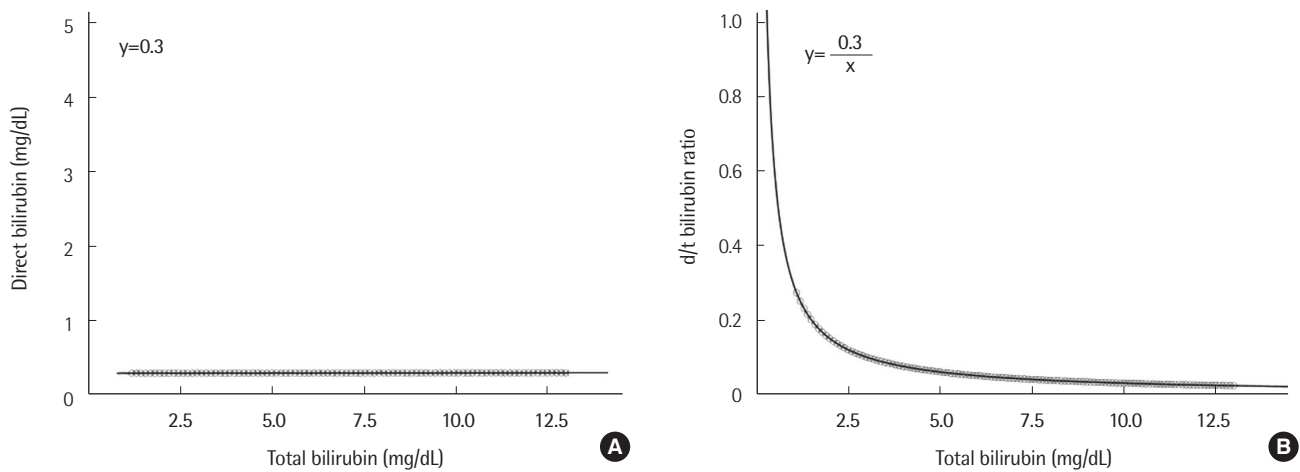


Fig. 4. Theoretical correlations between total bilirubin and direct bilirubin concentrations (A) and between total bilirubin concentration and d/t ratio (B) in hemolytic anemia and neonatal jaundice.

보이고 있다. 이 역 모형 회귀곡선은 x값이 증가할 때 y값도 증가하지만 어느 시점부터는 y값의 증가 정도가 감소하여 하나의 값으로 수렴하는 결과를 보인다. 즉 총 빌리루빈이 증가하면 d/t ratio는 1에 수렴하게 된다(Fig. 2B).

5. 용혈성 빈혈과 신생아 황달에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, d/t ratio의 상관관계와 간접 빌리루빈 단독 증가 시 상관관계 이론 모델

용혈성 빈혈과 신생아 황달에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 상관관계는 모두 거의 0에 가까운 기울기 값을 나타내 담즙정체질환과 차이를 보였다(Fig. 3A, B), 총 빌리루빈과 d/t ratio 사이의 상관관계 역시 총 빌리루빈이 증가할수록 d/t ratio가 점차 0에 수렴하는 것으로 나타나 담즙정체질환과 차이를 보였다(Fig. 3C, D).

용혈성 빈혈과 신생아 황달에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 이론적 상관관계는 직접 빌리루빈은 증가하지 않고 간접 빌리루빈만 증가하므로 $y=b$ 형태의 상관관계가 나타났고(Fig. 4A), 총 빌리루빈과 d/t ratio 사이의 이론적 상관관계 역시 d/t ratio가 0에 수렴하는 양상을 보여 담즙정체질환과 차이를 보였다(Fig. 4B).

고 찰

담즙정체질환 전체에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 상관관계는 Fevery 등이 보고한 대로 1차함수의 상관관계를 나타냈고[2], 상관계수(r)는 모든 질환에서 0.97 이상으로 나타났으며 이는 간접 빌리루빈의 양이 고정된 상태에서 직접 빌리루빈의 증가만으로 총 빌리루빈이 증가하는 이론적 모델에서의 상관계수 1에 거의 근접하였다. 한편, 총 빌리루빈과 d/t ratio 사이의 상관관계는 0.7과 0.9 사이로 수렴하였으며 이는 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 회귀곡선의 기울기와 거의 일치하는 결과를 보였다. 이는 Fevery 등이 총 빌리루빈과 d/t ratio 사이의 상관관계에 대한 직접적인 연구는 실시하지 않았지만 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 회귀곡선의 기울기가 0.7과 0.9 사이로 수렴한다는 사실을 근거로[2] 담즙정체질환의 cut-off value를 1이 아닌 0.7로 정한 것을 [8] 설명해줄 수 있는 근거가 된다.

담즙정체질환에서 d/t ratio의 cut-off value가 0.7로 형성된다는 점은 곧 총 빌리루빈이 증가할 때 직접 빌리루빈과 함께 간접 빌리루빈도 총 빌리루빈의 0.3배의 비율로 같이 증가한다는 사실을 의미한다. 간접 빌리루빈도 증가하는 원인으로는 담즙정체질환으로 인해 장으로 배출되지 못하고 간세포 내에 축적된 직접 빌리루빈이 conjugation에 관여하는 효소 UGT1A1에 경쟁적으로 작용하여 간세포의 conjugation 기능이 정상보다 저하되는 현상을 들 수 있

다[7]. 또한, 배출되지 못한 직접 빌리루빈의 일부가 간세포 내에서 다시 deconjugation되어 혈액으로 돌아가기 때문으로도 볼 수 있다[15, 16]. 한편 현재 검사실에서 사용중인 diazo dye법에 의해 빌리루빈을 측정하게 되면 직접 빌리루빈은 결합 빌리루빈의 약 70%만을 반영한다는 보고를 기반으로[1] 측정상의 오류에 의한 현상일 가능성도 있으나 d/t ratio가 0.9 이상을 보이는 환자도 다수 발견되는 점이 가능성을 약화시킨다.

담즙정체질환에서 총 빌리루빈과 d/t ratio 사이의 상관관계를 살펴본 결과 총 빌리루빈이 일정 농도 이상이 되어야 d/t ratio가 일정한 값으로 수렴한다는 사실을 발견하였다. 즉, 총 빌리루빈이 낮을 경우 d/t ratio는 수렴 값보다 낮은 결과를 보이며 총 빌리루빈이 10 mg/dL 이상으로 증가할 때 d/t ratio가 0.7로 수렴하는 사실을 발견하였고 그에 대한 이론적 배경을 찾았다. 위에서 Fevery [8]가 주장한 d/t ratio의 cut-off value는 총 빌리루빈과 무관하게 d/t ratio가 항상 일정한 값에 수렴한다는 잘못된 전제하에 만들어진 분류기준이다. 그러므로 총 빌리루빈이 10 mg/dL 이상에서는 단일 cut-off value인 0.7만으로 질환을 분류할 수 있지만 총 빌리루빈이 10 mg/dL 이하에서는 담즙정체질환 환자를 용혈성 질환과 혼합된 환자로 분류하는 오류를 범할 것이므로 단일 cut-off value를 설정하여 일괄 적용하는 데 다소 무리가 있을 것으로 보인다.

간외 담즙정체질환군보다 간내 담즙정체질환군에서 수렴하는 d/t ratio가 통계적으로 유의하게 낮았는데, 이는 간내 담즙정체질환군에서 간접 빌리루빈의 비율이 더 높다는 것을 의미하며 담즙정체로 인한 간접 빌리루빈의 증가 기전과 별도로 간질환에 의한 간세포의 conjugation 기능 저하가 공존하기 때문이라고 해석된다 [17]. 또, 간내 담즙정체질환군 중 하나인 간염군의 경우 만성 간염군에서 d/t ratio의 수렴 값이 통계적으로 유의하게 낮은 결과를 보였는데, 이는 간염이 만성화될수록 간세포의 손상으로 인한 conjugation 기능 저하가 심화되기 때문에 간접 빌리루빈의 비율이 더 높게 나오는 것으로 생각되었다. 반면 간암군의 d/t ratio값은 간염, 간경화군과 비교하여 서로 통계적 차이를 보이지 않아 총 빌리루빈이 10 mg/dL 이상으로 높더라도 간염, 간경화, 간암 세 가지 질환을 d/t ratio만으로 감별할 수는 없었다.

담즙정체질환을 진단하는 데 있어 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 이외에도 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT) 등의 임상 화학 검사, prothrombin time (PT) 등의 혈액 응고 검사, 그리고 간염 바이러스 혈청학적 검사와 영상학적 검사 등 여러 다른 검사 결과들을 종합적으로 판단하는 것이 일반적이다. 본 연구결과 담즙정체질환을 진단하는 데 있어 d/t ratio 값이 통계적으로 유의미한 여러 결과들을 보였으므로 향후 담즙정체질환을 감별 진단할 때 다른 검사 결과들과 함께 d/t ratio 값을

같이 사용한다면 진단에 더욱 유용할 것으로 생각된다.

한편 용혈성 빈혈과 신생아 황달에서는 d/t ratio가 모두 0에 수렴하는 값을 나타내 본 연구에서 세운 이론적인 상관관계와 일치하였다. 기존에 알려진 대로 용혈성 빈혈과 신생아 황달에서는 총 빌리루빈이 증가할 때 직접 빌리루빈은 거의 증가하지 않는 것으로 보여진다[18, 19].

담즙정체질환을 대상으로 시행한 본 연구결과는 다음과 같다. 첫째, 총 빌리루빈이 10 mg/dL 이상에서는 d/t ratio가 0.7 이상일 때 황달의 원인으로 담즙정체질환을 진단할 수 있지만 총 빌리루빈이 10 mg/dL 이하에서는 d/t ratio가 0.7보다 낮더라도 담즙정체질환을 고려해야 할 것이다. 둘째, 총 빌리루빈이 10 mg/dL 이상에서는 d/t ratio가 높을수록 간의 담즙정체질환이나 급성 간염을 생각해 볼 수 있을 것이다. 결론적으로, 총 빌리루빈을 함께 고려한다면 황달의 원인을 감별하는 데 d/t ratio가 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각되었다.

요 약

배경: 직접 빌리루빈과 간접 빌리루빈이 함께 증가해 있는 많은 환자들의 황달의 원인을 구별하기 위하여 d/t ratio를 사용할 수 있다. 그러나 현재까지 d/t ratio의 참고범위가 일정한 값으로 확립되어 있지 않으며 임상적 유용성 자체를 의심받고 있다. 저자들은 d/t ratio의 임상적 유용성 유무 파악에 관련된 연구들을 진행하였다.

방법: 담즙정체질환, 용혈성 빈혈, 그리고 신생아 황달 환자들의 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 검사값 4,357쌍을 대상으로 연구를 진행하였다. 각 질환들을 대상으로 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈, 그리고 총 빌리루빈과 d/t ratio 간에 각각 회귀분석을 시행하여 서로 비교하였다. 그리고 본 저자들이 세운 회귀 분석 이론 모델들과 실제 결과들을 비교분석하였다.

결과: 담즙정체질환에서 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 사이의 회귀방정식은 이론 모델과 같은 직선 상관관계를 나타냈다. 마찬가지로 총 빌리루빈과 d/t ratio 사이의 회귀방정식도 이론 모델과 같은 역 모형의 회귀곡선을 보였으며, 총 빌리루빈 값이 약 10 mg/dL보다 높아질수록 d/t ratio의 상승률은 점차 완만해져 0.7과 0.9 사이의 일정한 값으로 수렴하는 결과를 보였다.

결론: 총 빌리루빈 값이 10 mg/dL보다 높은 경우에는 d/t ratio가 0.7 이상이면 담즙정체질환으로 진단할 수 있을 것이나 총 빌리루빈 값이 10 mg/dL보다 낮은 경우에는 d/t ratio가 0.7보다 낮더라도 담즙정체질환을 배제할 수 없다. 그러므로 d/t ratio를 임상적으로 유용하게 사용하기 위해서는 총 빌리루빈 값을 반드시 같이 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

1. McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2016:289-92.
2. Fevery J, Claes J, Heirwegh K, De Groote J. Hyperbilirubinemia: significance of the ratio between direct-reacting and total bilirubin. Clin Chim Acta 1967;17:73-9.
3. Kubasik NP, Mayer TK, Bhaskar AG, Sine HE, D'Souza JP. The measurement of fractionated bilirubin by Ektachem film slides. Method validation and comparison of conjugated bilirubin measurements with direct bilirubin in obstructive and hepatocellular jaundice. Am J Clin Pathol 1985;84:518-23.
4. Arvan D and Shirey TL. Conjugated bilirubin: a better indicator of impaired hepatobiliary excretion than direct bilirubin. Ann Clin Lab Sci 1985;15:252-9.
5. Dumas BT and Wu TW. The measurement of bilirubin fractions in serum. Crit Rev Clin Lab Sci 1991;28:415-45.
6. Dumas BT, Yein F, Perry B, Jendrzeczak B, Kessner A. Determination of the sum of bilirubin sugar conjugates in plasma by bilirubin oxidase. Clin Chem 1999;45:1255-60.
7. Levitt DG and Levitt MD. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. Clin Exp Gastroenterol 2014;7:307-28.
8. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. Liver Int 2008;28:592-605.
9. Naiki T, Nakayama N, Mochida S, Oketani M, Takikawa Y, Suzuki K, et al. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. Hepatol Res 2012;42:68-75.
10. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takaguchi K, Sakaguchi K, Shiratori Y. Systemic inflammatory response syndrome strongly affects the prognosis of patients with fulminant hepatitis B. J Gastroenterol 2007;42:485-92.
11. Krier M and Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. Clin Liver Dis 2009;13:167-77.
12. Damjanow I. Pathology Secrets. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier., 2009:263-89.
13. Lo DH and Wu TW. Assessment of the fundamental accuracy of the Jendrassik-Grof total and direct bilirubin assays. Clin Chem 1983;29:31-6.
14. Wahlefeld AW, Herz G, Bernt E. Modification of the Malloy-Evelyn method for a simple, reliable determination of total bilirubin in serum.

- Scand J Clin Lab Invest 1972;2:A11-2.
15. Gollan J, Hammaker L, Licko V, Schmid R. Bilirubin kinetics in intact rats and isolated perfused liver: evidence for hepatic deconjugation of bilirubin glucuronides. *J Clin Invest* 1981;67:1003-15.
 16. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, Berlin NI. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. *J Clin Invest* 1969;48:2176-90.
 17. Sullivan JI and Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:164-70.
 18. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iran J Public Health* 2016;45:558-68.
 19. Woreta TA and Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am* 2014;98:1-16.