

Bilirubin Metabolism and Bilirubin Encephalopathy

Chul Lee, M.D., Soon Min Lee, M.D., and Ran Namgung, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

빌리루빈 대사와 빌리루빈 뇌증

연세대학교 의과대학 소아과학교실
이철 · 이순민 · 남궁란

ABSTRACT

During the last 30 years, there has been much advances in the understanding of pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia, but the risk of bilirubin encephalopathy are still remained for the high risk neonates. The mechanisms of bilirubin encephalopathy are not thoroughly understood. Various theories may explain bilirubin transport across the blood-brain barrier. Free bilirubin, not bound to albumin, can enter the brain. The permeability of the blood brain barrier to bilirubin or albumin and bilirubin binding may play an important role in the bilirubin encephalopathy. Bilirubin binding ability of Korean infants, similar to American infants, is shown to be less than that of adults. Factors influencing bilirubin-albumin binding, such as acidosis, hypoxia, sepsis, hypothermia, hypoglycemia and immaturity should be considered for neonates at high risk of bilirubin encephalopathy. Free bilirubin is found to be significantly increased in preterm infants with low albumin level. Sulfisoxazole inhibits the bilirubin-albumin binding that resulted in increased free bilirubin concentrations even at low total bilirubin levels. Phenobarbital has no effects on bilirubin binding capacity of albumin. Phototherapy for 48 hours has no influence on bilirubin-albumin binding capacity and affinity. Auditory evoked response (ABR) changes in the form of I, III, and IV wave reduction are associated with brainstem and cerebellum bilirubin deposition. Since early detection of bilirubin neurotoxicity is promising for improving outcome for high risk neonates, ABR and other electrophysiological measure will be useful.

Key Words: Bilirubin, Metabolism, Encephalopathy, Albumin binding, Free bilirubin

Received: 24 July 2013

Accepted: 19 August 2013

Correspondence to:

Chul Lee, M.D.

Division of Neonatology,
Department of Pediatrics,
Severance Children's Hospital,
Yonsei University College
of Medicine, 50 Yonsei-ro,
Seodaemun-gu, Seoul 120-752,
Korea

Tel: +82-2-2228-2050,

Fax: +82-2-313-4614,

E-mail: lchul63@yuhs.ac

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

서론

피부에 빌리루빈이 침착되어 노랗게 보이는 신생아 황달은 1473년 문헌상 처음으로 기술되었으며, 1949년 교환수혈이 처음 보고되고, 1958년 광선치료가 보고된 이래 핵황달을 방지하기 위한 많은 노력이 진행되어 왔다¹⁻³. 황달은 만삭아의 60%, 미숙아의 80%에서 발견되는 흔한 질환으로, 최근에는 적극적 모유수유의 장려와 조기 퇴원의 증가로 그 빈도가 증가하는 추세이다^{4,5}. 특히 미국에는 최근 10년간 조기 퇴원으로 신생아 황달에 의한 재입원이 160% 증가함을 보고하면서 2005년 미국 소아과학회에서 신생아 황달의 진료 지침을 발간하고, 조기에 황달을 진단하는 노력을 지속하고 있다⁶. 과거에는 주로 미숙아나 심한 용혈성 혈액 질환을 가진 만삭아가 심한 황달로 교환수혈을 하고 핵황달의 발생을 우려하는 경우가 대부분이었으나, 최근에는 오히려 황달의 저위험군으로 분류하던 건강한 만삭아나 모유수유아에서 고빌리루빈혈증이 생기고 교환수혈을 하거나 핵황달의 위험에 처하는 경우가 늘어나고 있다. 국내에서도 고빌리루빈혈증의 위험에 대한 인식이 과거에 비하여 크게 감소되었으나, 조기 퇴원과 모유 수유로 인한 퇴원 후 고빌리루빈혈증의 발생 빈도가 높아지고 있어 이의 진단 및 적절한 치료가 심각한 위험성을 감소시키는 방법이 될 수 있다. 따라서 신생아 황달에 대한 역학과 병태 생리를 이해하고 적극적인 진단 및 치료를 시행하는 것은 심각한 신경 발달의 후유증인 핵황달의 발생을 줄이는데 도움이 될 것이다.

본론

1. 역학

국내 모유수유율은 보고에 따라 차이가 있으나 1960년대에 95.1%, 1970년대에 46.0-59.7%, 1980년대에 19.0-68.9%, 그리고 1990년대에 5.9-35.4%로 보고되며, 2005년 생후 6개월 시점에 모유수유아는 37.4%로 2001년 9.8%에 비해 크게 늘면서 적극적인 모유수유가 이루어지고 있다. 한편 조기 모유황달의 빈도는 13%, 생후 3-10주 동안 낮은 농도에서 지속되는 모유 황달은 2%에서 발생한다고 보고되었으며, 국내 연구로서 모유 황달의 빈도는 6.3-12.9%, 조기 모유 황달의 빈도는 25.6%로 보고되어 모유수유율의 증가에 따른 모유 황달의 빈도도 증가하고 있다^{7,8}.

퇴원 후 황달로 재입원하는 빈도에 관한 14개의 연구는 1.7-30.2/1000의 빈도를 보고하며, 이를 1988-1998년 10년간 누적한 경우 27.7/1000의 빈도를 보인다. 미국의 핵황달 등록 사업에 따르면 1991년-2002년까지 2년마다 핵황달의 발생 빈도가 14-21명의 분포를 보이며 지속적인 핵황달의 발생이 보고되고 있다^{5,9,10}. 국내 연구로는 2007년 1월 1일부터 2008년 6월 30일까지 출생 후

퇴원한 단일기관인 신생아 4,155명 중에서 생후 첫 한 달 내로 입원한 신생아 415명(9.9%) 중 82.7%가 신생아 황달로 입원하였고 61.5%의 신생아가 완전 모유수유를 시행하고 있었음을 보고하고 있어, 퇴원 후 재입원이 필요한 신생아 질환 중 가장 높은 빈도를 보였다^{7,11}. 또한 국내 황달로 입원한 만삭아의 입원 중 최고 빌리루빈농도를 분석한 결과 2002년부터 2006년 사이 평균 최고 빌리루빈농도는 최근 3년 동안 그 이전에 비하여 유의한 차이로 증가하고 있어 황달의 조기 진단 및 치료가 필요한 실정이다¹².

2. 빌리루빈 대사

빌리루빈은 적혈구 세포의 이화작용에 의해 망상 내피 세포에서 생산되며, 적혈구가 파괴될 때 유리된 heme이 hemeoxygenase에 의해 biliverdin을 형성하고, biliverdin reductase에 의해 빌리루빈으로 변환되어 생성된다. 빌리루빈은 4가지 형태로 존재하며 알부민과 결합된 불포합빌리루빈이 대부분이며, 유리 빌리루빈, 포합 빌리루빈, δ빌리루빈(알부민과 결합된 포합빌리루빈)이 있다. 알부민과 결합된 복합 빌리루빈은 간으로 들어가 간세포 소포 내에서 uridinediphosphoglucuronic acid (UDP) glucuronyltransferase에 의하여 포합되어 극성, 수용성 포합빌리루빈(직접)으로 변환된 후 담도를 거쳐 장관으로 배설되며, 일단 위장관계로 들어간 복합빌리루빈은 대변으로 배설되거나 가수분해되어 불포합빌리루빈으로 다시 돌아가며 이것은 장관순환을 통해 혈류로 들어가 고빌리루빈혈증, 즉 신생아 황달을 일으키게 된다¹³.

일반적으로 황달은 그 원인에 따라 1) 빌리루빈 생산 증가(용혈성 빈혈, 패혈증, 파종성 혈관내 응고증, 출혈, 적혈구 증가증, 장관 순환의 증가), 2) 빌리루빈 청소율 감소(미숙아, 대사 이상 질환, 담관 폐쇄성 병변), 3) 모유 관련 황달의 세가지 기전으로 구분되어 분류된다¹³.

1) 빌리루빈 결합능력(Bilirubin binding capacity)

알부민과 결합된 빌리루빈은 확산이 되지 않기 때문에 빌리루빈이 뇌조직내로 들어가는 것을 막는데 중요한 역할을 하고, 혈청 유리 빌리루빈의 증가를 막아 고빌리루빈혈증의 발생을 줄인다. 혈청 유리 빌리루빈과 알부민 결합 빌리루빈의 양은 혈액내의 알부민양과 알부민의 빌리루빈 결합능력에 따라 결정된다. 대부분의 빌리루빈은 알부민에 존재하는 하나의 일차 결합부와 단단하게 결합하는데, 이 결합부에는 약물이나 체내에서 생성된 유기음이온이 빌리루빈과 서로 경쟁적으로 결합하려 한다. 아주 소수의 빌리루빈은 알부민의 일차결합부와 포화되면 이차 결합부와 대단히 느슨하게 결합되는데, 이런 빌리루빈은 쉽게 유리 빌리루빈으로 될 수 있다⁹.

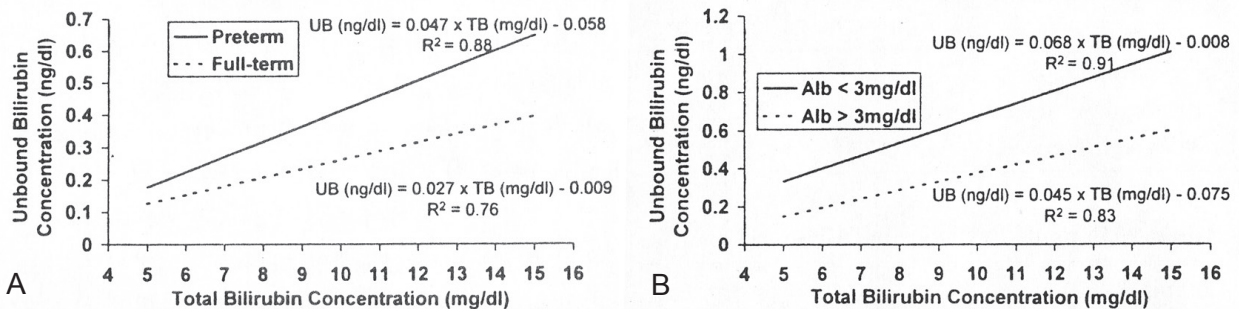
알부민의 빌리루빈 결합 능력은 여러가지 요인에 의해 좌우되는데 저산소증, 패혈증, 저혈당증, 저체온증 등은 유리지방산의 농도를 증가시키며, 유리 지방산과 알부민의 몰 농도가 4:1 이상

Table 1. Difference of Bilirubin Binding between Before and After Sulfisoxazole Treatment

	Transitional zone		Bilirubin binding capacity		Bilirubin binding affinity
	mg/d L	B/A ratio	mg/d L	B/A ratio	Ka *10 ⁷ /M
Before treatment	24.8±0.5	0.80±0.07	26.6±2.6	0.94±0.09	7.4±1.9
After treatment	16.1±3.8	0.52±0.12	21.8±4.1	0.70±0.12	2.6±0.8

Abbreviation: B/A, Bilirubin/Albumin.

From Kim JN. Yonsei Univ, 1995 with permission from Yonsei University [14].

**Fig. 1.** (A) Correlations between total and unbound bilirubin concentration by gestational age ($P < 0.001$). (B) Correlations between total and unbound bilirubin concentration by albumin level ($P < 0.001$). From Kim JN, et al. J Korean Soc Neonatol 1995;2:58-63 [15].

이 되면 유리 빌리루빈과 결합하여 이를 중추신경계내로 운반 시킨다. 용혈성 질환에서 생성되는 hematin과 미숙아의 총정맥영양으로 증가된 유리지방산은 알부민의 결합부에 빌리루빈과 경쟁적으로 결합하기 때문에 유리 빌리루빈의 농도를 증가시킨다.

알부민의 결합부에 빌리루빈과 결합하는 약물들, 즉 indomethacin, furosemide, salicylate, caffeine, sodium benzoate 등은 대체로 결합력이 빌리루빈의 1/4에 불과하여 높은 혈중 농도하에서만 빌리루빈을 알부민의 결합부에서 밀어낼 수 있다. 반면에 sulfisoxazole, sulfamethazole, ceftriaxone, cefmetazole, carbenicillin, cefotetan 등은 알부민의 빌리루빈 결합부에 경쟁적으로 결합하여 약물 투여 후 유리 빌리루빈의 농도를 20% 이상 상승시키며 황달을 유발한다. 저자들은 강력한 빌리루빈 유리 약물인 sulfisoxazole 투약 전후 한국인 신생아의 혈액을 분석하여 알부민과 빌리루빈의 결합시 일차 결합부에서 이차 결합부로의 이행이 유의하게 감소하였으며($P < 0.0001$), 빌리루빈 결합 능력과 친화성이 의미있게 감소하였음을 확인하여($P < 0.0001$), 빌리루빈 결합능력을 방해하여 낮은 농도의 총 빌리루빈 농도에서도 유리 빌리루빈 농도가 급격히 증가함을 확인하였다¹⁴⁾ (Table 1).

재태주령이 알부민의 빌리루빈 결합능력에 미치는 영향에 관한 해외 보고에서 만삭아에 비하여 미숙아가 알부민의 빌리루빈 결합능력과 혈청 알부민치가 낮으며, 특히 아픈 미숙아일수록 결합능력이 감소하여 유리 빌리루빈 수치가 증가함이 보고되었다³⁾. 재태주령과 혈청 알부민이 유리 빌리루빈 농도에 미치는 영향을 확인한 저자의 국내 연구에서 총빌리루빈치는 미숙아군과 만삭

아군에서 차이가 없었으나, 유리 빌리루빈치는 미숙아군에서 의미있게 증가하였고(0.28 ± 0.30 vs 0.40 ± 0.21 , $P < 0.05$), 알부민치가 3 g/dL 이하인 미숙아군에서 특히 유리 빌리루빈치가 의미있게 낮음을 확인하였다¹⁵⁾. 이는 외국의 보고와도 일치하며, 같은 빌리루빈 수치에서 재태주령이 낮을수록, 알부민 수치가 낮을수록 유리 빌리루빈수치가 증가되어 미숙아가 만삭아에 비해 황달의 발생이 높고, 핵황달의 위험이 높을 수 있음을 제안하였다^{15,16)} (Fig. 1).

국내의 유일한 보고로서 저자는 한국 정상 신생아에서 알부민의 빌리루빈 결합능력을 측정하였으며, 총빌리루빈치, 유리 빌리루빈치, 알부민과 빌리루빈의 친화성을 산출한 연구를 시행하였다. 정상 상태에서 신생아는 성인에 비하여 유리빌리루빈의 농도가 성인보다 더 높고, 일차 결합부에서 이차 결합부로의 이행도 더 낮은 빌리루빈 농도에서 이루어졌음이 저자들의 연구로 밝혀졌다¹⁷⁾. 또한, 빌리루빈 알부민 몰농도에 따른 유리 빌리루빈양을 비교할 때, 신생아는 성인에 비하여 일차 결합부에서 이차 결합부로의 이행이 더 낮은 빌리루빈 몰농도에서 이루어져 유리 빌리루빈으로 쉽게 유리됨을 확인하였다¹⁷⁾. 한국인 신생아에서 알부민의 빌리루빈 결합 능력은 25.55 ± 3.95 mg/dL (bilirubin:albumin molar ratio 0.87 ± 0.15)였으며 친화성은 $8.81 \pm 2.65 * 10^7$ /M인데 비하여 성인에서 알부민의 결합 능력은 35.59 ± 5.77 mg/dL (bilirubin:albumin molar ratio 1.05 ± 0.14)였으며 친화성은 $17.83 \pm 7.34 * 10^7$ /M로 알부민의 결합 능력은 신생아가 성인에 비해 10 mg/dL 정도 낮고 빌리루빈 친화성은 1/2정도에 해당하였다¹⁷⁾. 이는 성인과 신생아에서 같은 혈청 총빌리루빈 농도라도 신생아에

서 유리 빌리루빈의 농도가 더 높아 빌리루빈의 독성에 노출될 위험이 더 크다는 것을 의미하며, 이는 외국의 다른 보고들과도 일치하였다^{17,18)} (Table 2). 반면 한국인 신생아의 경우 미국인 신생아에 비해 알부민의 빌리루빈 결합능력은 비슷하였으나 빌리루빈 친화성은 낮은 것으로 나타나서 이는 측정 방법의 차이나 인종간의 차이가 있을 수 있음이 제시되었다.

3. 관리 및 진단

신생아 황달은 일반적으로 불포합빌리루빈의 증가를 의미하며 치료 필요 정도에 따라 생리적 또는 병적으로 분류될 수 있다. 미국 소아과학회에서는 성공적인 모유수유를 증진시키고, 황달을 조기에 평가하고 인지하기 위한 신생아실 프로토콜을 수립하였으며, 생후 24시간내에 황달이 의심되면 혈청 혹은 경피적 빌리루빈치를 측정하여 신생아의 나이에 따른 황달의 위험성을 확인해야 한다고 하였다^{6,19)}. 따라서 일차적으로 모유 수유를 첫 수일간은 하루 8-12회 수유하도록 강력히 권장하며 탈수가 없다면 수분이나 당분이 첨가된 수분 섭취를 줄이도록 예방지침을 제시하였다. 이차적으로는 혈액형 검사를 통한 위험인자를 확인하고 황달 유무를 매 8-12시간마다 확인하며 24시간이내 황달이 나타나면 검사실 검사를 시행하며, 퇴원 전 모든 신생아는 심한 황달의 발생 가능성에 대한 분류를 위험군에 따라 접근하여 주요 위험인자와 소위험인자의 동반 여부에 따라 추후 관리를 구별하여 시행할 것을 제시하였다^{6,19)}. 모든 신생아는 퇴원 후 첫 수일내에 외래 추적검사를 시행하며, 그 시기는 퇴원 시기와 황달의 위험인자에 따라 달리하도록 제시하였고, 국내에서도 많은 병원들이 이를 적용하고 있다.

4. 치료

1) 광선 요법

1958년 영국에서 처음 도입된 이후 현재까지 가장 일반적으로 사용되고 있는 방법으로, photoisomerization, photooxidation, structural isomerization의 광화학 반응에 의해 독성이 있는 불포합 빌리루빈을 변형시켜, 간에서의 포합 작용 없이 담즙을 통해 배설하여 혈중 빌리루빈을 감소시킨다. 한국인 신생아의 광선치료가 혈청 빌리루빈과 알부민의 빌리루빈 결합능과 친화성에 미치는 영향에 관한 연구에서 광선치료 전 후 혈청 빌리루빈 수치의 유의한 감소와 유리 빌리루빈 수치의 유의한 감소(6.65±3.44 vs 6.55±1.52 P=0.002)를 확인하였으며, 알부민의 빌리루빈 결합능력(P=0.765)이나 친화성(P=0.218)에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하여 광선요법이 안전하고 효과적임을 확인하였다²⁰⁾ (Table 3). 미국소아과학회에서는 2004년 재태주령 35주 이상의 신생아에서 광선치료의 적응범위에 대한 변화된 기준을 제시하였고 이는 위험 인자에 따른 평가와 예방적 활동에 좀더 중점을 두었다⁶⁾.

2) 교환수혈

집중적인 광선 치료로 안전 범주대로 혈청 빌리루빈 수치가 감소되지 않거나, 핵황달의 징후가 있어 핵황달의 위험성이 교환수혈의 위험성보다 높다고 판단되는 경우에 시행한다. 미국 소아과학회에서는 2004년 재태주령 35주 이상의 신생아에서 교환수혈의 적응범위에 대한 변화된 기준을 제시하였다^{6,19)}.

3) 약물

Phenobabital은 간에서 glucuronyltransferase의 활성도를 증가시켜 빌리루빈의 포합 및 배설을 증가시키며, 담즙의 흐름도 항상

Table 2. Difference of Bilirubin Binding between Full Term and Preterm Infants and Comparison between Korean and American Preterm Infants

	N	Bilirubin (mg/d L)	Albumin (mg/d L)	Free bilirubin (nmol/ L)	Bilirubin binding capacity		Bilirubin binding affinity Ka* 10 ⁷ /M
					mg/dL	B/A ratio	
Full term By C Lee	24	7.25±1.68	3.50±0.19	3.76±1.20	25.55±3.95	0.87±0.15	8.81±2.65
Full term By Cahore	12	15.8±3.7	4.3±0.2	9±3	31.9±3.7	0.89±0.07	28±11
Preterm By Cahore	17	11.6±5.0	3.7±0.4	9±4	23.4±5.0	0.80±0.13	19±14

Abbreviation: B/A, Bilirubin/Albumin.

From Lee JB, et al. J Korean Pediatr Soc 1988;31:1259-66 [17].

Table 3. Difference of Bilirubin Binding between Pre-phototherapy and Post-phototherapy

	Bilirubin (mg/d L)	Albumin (mg/d L)	Free bilirubin (nmol/L)	Bilirubin binding capacity		Bilirubin binding affinity Ka* 10 ⁷ /M
				mg/d L	B/A ratio	
Pre-phototherapy	12.90±1.80	3.70±0.33	6.65±3.44	25.85±3.07	0.79±0.09	13.10±6.66
Post-phototherapy	8.30±1.99	3.79±0.27	3.55±1.52	26.61±2.66	0.76±0.12	14.65±4.96
P value	0.005	0.576	0.002	0.765	0.286	0.218

Abbreviation: B/A, Bilirubin/Albumin.

From Ryu IS, et al. J Korean Pediatr Soc 1990;33:1319-25 [20].

시킨다. 저자들은 phenobarbital 투여 전 후 총빌리루빈, 유리 빌리루빈 농도를 측정하고 알부민의 빌리루빈 결합능력을 분석하였는데 알부민과 빌리루빈 결합시 일차 결합부에서 이차 결합부로의 이행은 phenobarbital 투여 전 후 차이가 없었으며(23.2±1.7 vs 23.3±2.8), 알부민의 빌리루빈 결합 능력도 투여 전후 차이가 없었다(28.0±1.5 vs 28.2±1.8). Phenobarbital 투여 전 후 알부민의 빌리루빈 친화성도 차이를 보이지 않았다¹⁴⁾. 또한 5 mg/kg의 phenobarbital의 사용은 한국인 만삭아 황달환자에서 핵황달의 빈도를 현격히 감소하였다는 보고를 비롯한 제한적인 사용 효과에 대한 보고가 있어 추후 지속적인 연구가 필요하다. 하지만 진정이나 잠재된 대사 관련 효과 때문에 현재까지 보편화되지는 못하고 제한적으로 사용되고 있다.

Metallophorphirin은 hemeoxygenase와 경쟁적으로 반응하여 빌리루빈의 합성을 감소시키는 약제로서 미숙아를 대상으로 한 연구에서 빌리루빈 수치를 41% 감소시켰으며 광선치료의 필요성을 76% 감소시키미 보고되었고, 만삭아에서도 광선치료의 필요성을 유의하게 감소시키미 보고되었으나 안전성에 대한 장기적인 연구가 필요하다²⁰⁾. 고용량 정맥 글로불린은 용혈성 질환을 가진 환자에서 광선치료의 기간을 줄이고 입원기간을 줄인다고 보고되었으나 그 기전은 명확히 밝혀지지 않았다²¹⁾.

5. 빌리루빈 뇌증 - 핵황달

중증 황달로 인한 뇌병변인 핵황달은 혈액 뇌장벽을 통한 간접 빌리루빈의 이동이 일어나 지방 성분이 많은 시상하부체, 해마 주위 후각영역, 선조체 시상, 창백핵, 조가비핵, 슬상체, 중뇌, 소뇌 핵등에 노란색의 침착을 보이는 병리학적 소견을 뜻하는 것으로 약 30년간의 증례 보고를 분석한 결과 약 10%에서 사망하고 적어도 70%가 장기 후유증을 보임이 보고되었다. 알부민과 결합된 불포합빌리루빈은 혈액내로 분비되고 간에 의해 치환되고 포함되어 수용성인 포합 빌리루빈으로 바뀌며 중추신경계로 들어가지 못하고 배설되지만, 유리된 간접 빌리루빈 즉 불포합빌리루빈은 수용성이 아니므로 제거되기 어렵고, 혈액-뇌장벽을 통과하여 중추신경계로 들어갈 수 있어서 급성 빌리루빈뇌증을 일으키게 된다.

핵황달은 1959년 Odell²²⁾이 처음으로 알부민과 결합하지 않는 빌리루빈이 뇌안으로 이동이 가능하고 알부민과 결합하는 능력이 나 결합되지 않은 빌리루빈 수치를 측정하는 것이 핵황달을 예측하는데 더 좋은 방법이 될 수 있음을 제시한 'free bilirubin 이론'이 널리 인정받으며 발전하게 되었다. 따라서 이전까지는 교환수혈을 통한 빌리루빈의 제거만이 빌리루빈 농도에 대해 유일한 치료법으로 생각되었으나 혈청 빌리루빈의 결합 관련 접근법이 상위접근법으로 여겨지게 되었고, 1982년 Levine 등²³⁾은 빌리루빈에 대한 감수성의 다양성은 유리된 빌리루빈이 아니라 뇌혈관장벽

의 빌리루빈 알부민 결합체에 대한 투과성에 의해 결정된다고 하였다. 따라서 황달을 가진 아기가 뇌증을 가질 위험 인자인 불포합 빌리루빈의 농도, 혈청 결합상태, 뇌혈관장벽의 빌리루빈이나 알부민에 대한 투과성, 표적세포의 감수성을 측정해야 한다고 제안되었다.

대부분의 모세혈관의 내피세포 접합부는 사이가 떨어져 있어 작은 분자의 물질은 빨리 확산되어 혈액에서 조직으로 쉽게 이동하고, 알부민 같이 큰 분자는 서서히 조직으로 확산된다. 반면에 뇌에 분포하는 모세혈관의 내피세포의 접합부는 조직학적으로 단단히 접합되어 선택적 투과성을 가지게 되는데 이것을 뇌혈관장벽이라하며, 빌리루빈이 뇌혈관장벽을 통과하는 것은 뇌혈관장벽의 투과성, 모세혈관의 단면적, 모세혈관을 지나가는 혈류의 통과 시간, 유리 빌리루빈의 농도, 알부민에서 빌리루빈이 분리되는 속도에 의하여 영향을 받는다. 동물실험에서도 빌리루빈이 세포에 독성을 나타내고 특히 mitochondria에 심한 독성을 일으켜서 미숙아에서 낮은 수치에서 핵황달이 발생하는 이유를 혈청 알부민치가 만삭아보다 작아 낮은 혈청 총빌리루빈에서도 유리빌리루빈이 증가하기 때문이라고 생각하였다²⁵⁾.

저자는 고빌리루빈혈증을 유발한 생후 2일된 piglet이 2주된 piglet보다 뇌혈관장벽의 빌리루빈에 대한 투과력이 3배 높았으며²⁴⁾ (Fig. 2), 또한 소뇌 및 뇌간에서 대뇌 피질보다 높은 빌리루빈 침착을 관찰할 수 있어 혈뇌장벽이 생후 어느 시기에 완성된다는

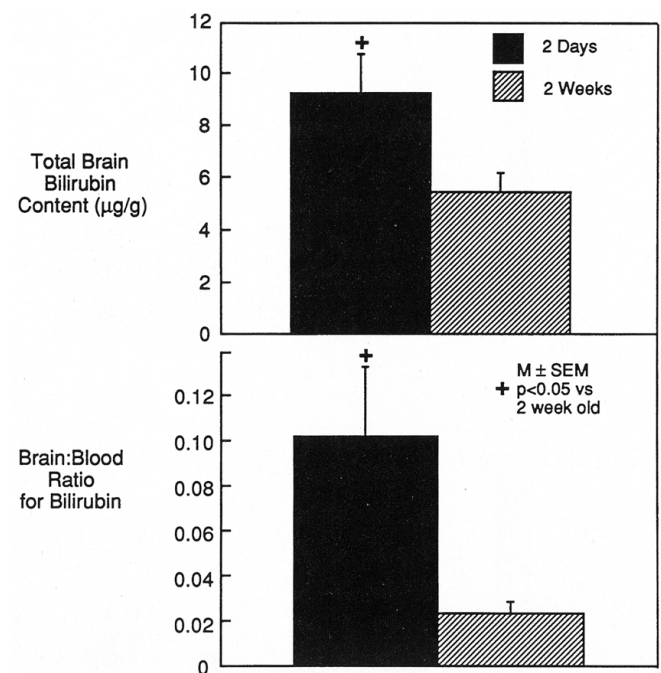


Fig. 2. Total brain bilirubin level and brain: blood ratios for bilirubin in 2-day-old and 2-week old piglets ($P < 0.05$). From Lee C, et al. Brain Res 1995;689:233-8 [24].

증거를 얻었으며, 빌리루빈에 대한 혈뇌장벽의 투과력도 뇌의 부위에 따라 다르다는 사실도 입증하였다²⁴⁾ (Fig. 3).

뇌장벽의 투과성에 대한 저자 등의 동물 연구로서 생후 2일과 2주된 piglet에서 빌리루빈과 ¹²⁵I albumin-bound bilirubin을 투여하였을 때 혈청 알부민과 총빌리루빈, 불포합 빌리루빈의 농도가 2주된 실험군에서 더 높았다. 뇌의 빌리루빈 농도와 뇌장벽의 투과성은 2주보다 2일된 실험군에서 더 높았으며(Fig. 4), 특히 소뇌와 뇌간에서 투과성이 더 높았다(Fig. 5). 알부민은 생후 2일, 2주된 실험군에서 뇌의 침착이 차이가 없어 알부민 빌리루빈 결합체에 대한 혈뇌장벽의 투과력은 이미 출생시 성숙되어 있음이 제시되었다²⁶⁾.

핵황달의 증상은 첫 1-2일에 초기 증상으로 기면, 수유곤란, 근긴장저하, 모로반사 소실 등이 나타나며, 1주 이내에 신근의 긴장증가와 발열, 후궁반장 등의 증상이 나타나고, 1주 이후에는 근긴장증가가 지속되며, 만성 유형으로 첫 1년 이내 근긴장저하, 추체외로 징후나 아테토시스 등의 운동발달의 지연이, 1년 이후에는 비정상적인 운동이나 상방주시, 청력 소실 등이 나타난다.

신생아 황달에서 빌리루빈에 의한 초기 뇌증과 청력 소실을 감지하는데 Auditory Brain Stem Evoked Response (ABR)가 도움이 된다는 보고가 있는 이후 많은 연구가 진행되고 있다^{27,28)}. 즉 교환수혈 전에 이상 소견을 보였던 ABR이 교환수혈후 정상화되는 것으로 미루어 초기에 빌리루빈에 의한 신경손상의 예민한 지표가

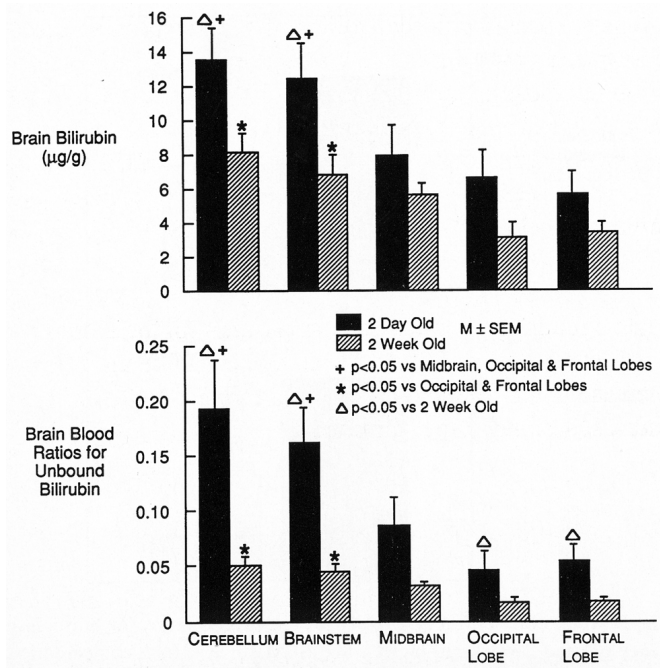


Fig. 3. Regional brain bilirubin level and brain:blood ratios for bilirubin in 2-day-old and 2-week old piglets ($P < 0.05$). From Lee C, et al. Brain Res 1995;689:233-8 [24].

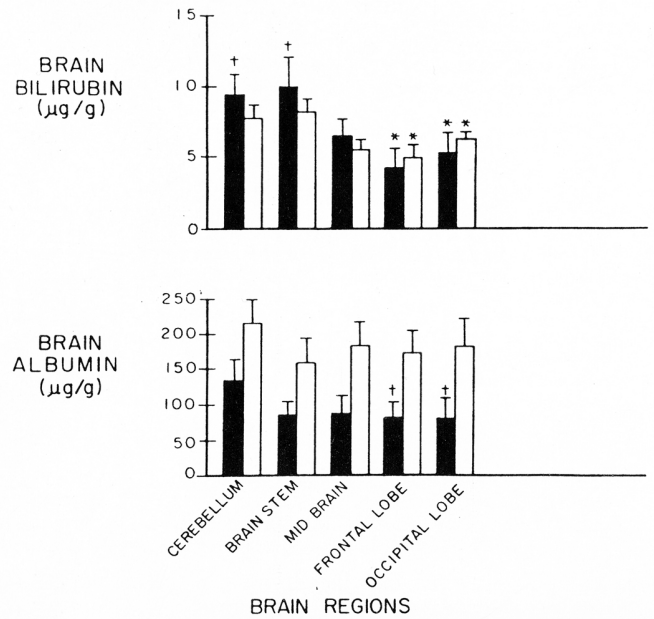


Fig. 4. Regional distribution of bilirubin and ¹²⁵I-albumin in the brain. Solid bars, 2-day-old piglet; open bars, 2-week old piglets. From Lee C, et al. Pediatr Res 1989;25:452-6 [26].

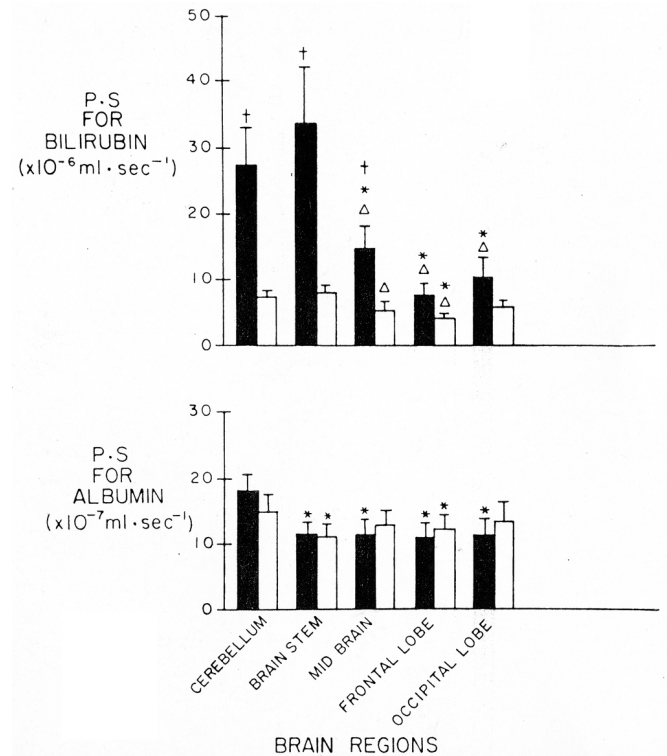


Fig. 5. Regional permeability surface area products for bilirubin and ¹²⁵I-albumin in the brain. Solid bars, 2-day-old piglet; open bars, 2-week old piglets. From Lee C, et al. Pediatr Res 1989; 25:452-6 [26].

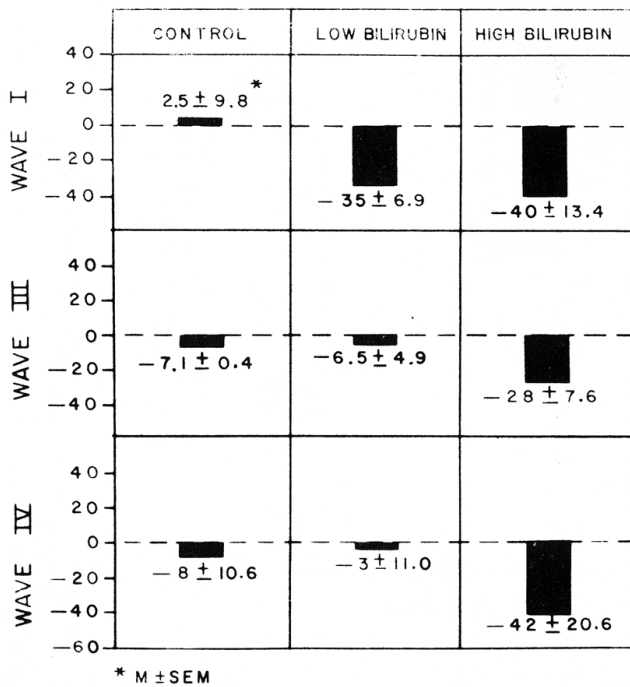


Fig. 6. Amplitude changes of Wave I, III, and IV of ABR in the control group, low bilirubin and high bilirubin groups. From Karplus M, et al. *Early Hum Dev* 1988;16:185-94 [29].

될수 있음이 보고되었다^{28,29)}. 또한 저자의 동물 실험 연구에서는 뇌의 빌리루빈의 침착이 많을수록 제 1, 4파의 진폭이 줄어들며 아주 높은 뇌빌리루빈 침착에서는 제 1, 4파가 소실되며 핵황달에서 뇌간의 조직학적 변화에 따른 제 4파의 진폭이 소실됨을 확인하였다²⁹⁾ (Fig. 6). 다른 저자의 연구에서는 제 1파와 제 4파간의 latency의 변화는 없고 제 1파의 latency가 증가하여 빌리루빈이 coclear nucleus나 청신경에만 손상을 준다고 보고되기도 하였다³⁰⁾. 다른 국내 보고에서는 최고 빌리루빈 농도와 최고 빌리루빈 농도 측정시의 일령을 미숙아 및 만삭아, 정상 및 비정상 ABR 검사 결과별로 비교한 결과 각각 유의한 차이가 없어서 만삭아와 미숙아의 급성 빌리루빈뇌증의 빈도가 최고 빌리루빈 농도 및 일령과 관련되지 않는다고 보고하기도 하였다^{31,32)}. 하지만 이러한 결과들은 신생아 황달에서 각파의 진폭과 각파 사이의 시간의 변화가 다양하게 보고되고 있어 추후 연구가 필요하다.

결론

신생아 황달은 신생아기의 흔한 질환으로 지난 30년간 병인과 치료에 대한 연구의 진전이 있었으나 빌리루빈 뇌증, 즉 핵황달은 아직도 해결해야 할 중증 신경 질환이다. 신생아의 간에서 빌리루빈 포합 및 대사를 통한 빌리루빈 제거 능력의 저하가 신생아 황

달의 주요 원인이 된다. 특히 빌리루빈과 결합하는 혈청 알부민의 역할은 신생아 황달에 중요한 역할을 하며 혈청 알부민과 결합하지 못하는 유리 빌리루빈은 뇌로 침투하며, 뇌혈관장벽의 투과도와 함께 빌리루빈 뇌증에 중요한 역할을 한다. 혈청 알부민과 결합하여 빌리루빈의 결합에 영향을 미치는 약물은 신생아 황달의 악화 및 완화에 관련되며 그 외 저산소증, 패혈증, 저혈당증, 저체온증 등도 빌리루빈의 결합 능력에 영향을 미치는 요인이다. 또한 재태 주령에 따른, 알부민의 농도에 따른 빌리루빈의 결합력의 차이도 고빌리루빈혈증의 중요한 요소가 되며, 특히 혈액뇌장벽의 성숙도가 연령에 따른 차이를 보이며 빌리루빈에 대한 혈액뇌장벽의 투과력도 뇌의 부위에 따라 다름이 저자 등의 연구로 입증되어 빌리루빈 뇌증의 기전을 이해하는데 중요한 부분으로 여겨진다. 광선치료는 알부민의 결합에 영향을 미치지 않는 안전한 치료방법이다. 또한 뇌간청성유발반응검사는 빌리루빈에 의한 뇌손상 특히 청신경손상의 예민한 지표가 될수 있음을 보고된 바 있다. 따라서 빌리루빈 대사와 기전에 대한 이해와 지속적인 연구가 고위험신생아에서 핵황달의 위험을 줄이고 적극적인 치료를 시행하는데 도움이 된다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Lee C. Neonatal hyperbilirubinemia. *J Korean Pediatr Soc* 1986;29:1-5.
- 2) Lee C. Recent Advances in neonatal hyperbilirubinemia. *J Korean Med Assoc* 1994;37:811-6.
- 3) Stern L. Bilirubin metabolism in the newborn; historical perspective and future directions. In: Bloom RS, Singclair JC, Warshaw JB, editors. *Bilirubin*. Indiana: Mead Johnson & Co. 1982:25-31.
- 4) Lee SL. Neonatal jaundice. *Korean J Pediatr* 2006;49:6-13.
- 5) Truman P. Jaundice in the preterm infant. *Paediatr Nurs* 2006; 18:20-2.
- 6) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- 7) Yoon YH, Choi KE, Kim KA, Ko SY, Lee YK, Shin SM. Incidence of breast milk jaundice in healthy full-term infants. *Korean J Pediatr* 2007;50:1072-7.
- 8) Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78: 837-43.
- 9) Watson RL. Hyperbilirubinemia. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009;21:97-120, vii.
- 10) Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical

- report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009;29 Suppl 1:S25-45.
- 11) Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004;24:650-62.
 - 12) Choi EJ, Hong SY. Readmission in neonatal period among the normal full-term neonates. *Korean J Perinatol* 2009;20:52-9.
 - 13) Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:884-9.
 - 14) Kim JN. The effect of phenobarbital on bilirubin binding capacity of albumin (dissertation). Seoul:Yonsei Univ., 1995.
 - 15) Kim JN, Lee C, Park MS, Park MS, Park KI, Namgung R, et al. The effects on the free bilirubin concentration by gestational age and serum albumin level. *J Korean Soc Neonatol* 1995;2: 58-63.
 - 16) Cashore WJ, Horwich A, Karotkin EH, Oh W. Influence of gestational age and clinical status on bilirubin-binding capacity in newborn infants. Sephadex G-25 gel filtration technique. *Am J Dis Child* 1977;131:898-901.
 - 17) Lee JB, Lee C, Namgung R, Han DG, Song KS. Bilirubin-binding capacity of albumin in Korean neonate. *J Korean Pediatr Soc* 1988;31:1259-66.
 - 18) Cashore WJ. Free bilirubin concentrations and bilirubin-binding affinity in term and preterm infants. *J Pediatr* 1980;96:521-7.
 - 19) Alkalay AL, Simmons CF. Hyperbilirubinemia guidelines in newborn infants. *Pediatrics* 2005;115:824-5.
 - 20) Ryu IS, Lee C, Namgung R, Han DG. The effect of phototherapy on serum bilirubin binding capacity and affinity in the neonate. *J Korean Pediatr Soc* 1990;33:1319-25.
 - 21) Lee SL, Cho YJ, Kim CS. Effect of high-dose intravenous immune globulin in the treatment of neonatal immune hemolytic jaundice. *Korean J Perinatol* 1999;10:176-82.
 - 22) Odell GB. Studies in kernicterus. I. The protein binding of bilirubin. *J Clin Invest* 1959;38:823-33.
 - 23) Levine RL, Fredericks WR, Rapoport SI. Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics* 1982;69:255-9.
 - 24) Lee C, Stonestreet BS, Oh W, Outerbridge EW, Cashore WJ. Postnatal maturation of the blood-brain barrier for unbound bilirubin in newborn piglets. *Brain Res* 1995;689:233-8.
 - 25) Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ, Fletcher J, editors. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders. 2008: 619-51.
 - 26) Lee C, Oh W, Stonestreet BS, Cashore WJ. Permeability of the blood brain barrier for 125I-albumin-bound bilirubin in newborn piglets. *Pediatr Res* 1989;25:452-6.
 - 27) Wennberg RP, Ahlfors CE, Bickers R, McMurtry CA, Shetter JL. Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia: improvement with exchange transfusion. *J Pediatr* 1982;100:624-6.
 - 28) Gupta AK, Mann SB. Is auditory brainstem response a bilirubin neurotoxicity marker? *Am J Otolaryngol* 1998;19:232-6.
 - 29) Karplus M, Lee C, Cashore WJ, Oh W. The effects of brain bilirubin deposition on auditory brain stem evoked responses in rats. *Early Hum Dev* 1988;16:185-94.
 - 30) Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Negishi H. Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:703-8.
 - 31) Bin JH, Kim SY. Current trends of the hyperbilirubinemia and the results of auditory evoked potential. *Korean J Perinatol* 2007;18:407-14.
 - 32) Jang JW, Lee GS, Song DK, Kim SH, Kim WD, Lee SG. Usefulness of auditory brainstem response as early predictor of kernicterus in early breast-feeding jaundice. *Korean J Pediatr* 2007;50: 848-54.