

肝疾患과 血清酵素

興國生命保險株式會社 釜山醫務分室

金 元 根

Serum Enzyme in Hepatic Disease

Medical Dept., Hung Kuk Life insurance Co., Ltd.

Kim Wan Kuen, M.D.

〈ABSTRACT〉

Liver is an organ which has various functions. For these functions in liver disease change variously, many methods of examination of them are invented.

Each liver disease impairs these functions diversely rather than uniformly, thus it is possible to differentiate each disease by using various methods of testing it.

Liver has high reproductive capacity and despite partial impairment of its function localized disease may not show any abnormality in liver function test due to compensation of remaining intact tissue of the liver. Thus the result of liver function test should be interpreted under adequate clinical investigation with other test, not depending on the liver function test only.

This thesis deals with the composition, distribution in living body and clinical significance of liberating enzyme, GOT, GPT, and LDH which are included in serum enzyme that show abnormality in liver disease.

序 論

肝은 각종 복잡한 機能을 가지고 있는 臟器이다. 肝질환에 있어서는 이 機能에도 여러가지 변화를 보여 각종 機能검사법이 고안되고 있다. 더구나 각 肝질환에 있어서는 이들 機能이 꼭 같이

障害되는 것은 아니며 각기 다른 양상을 보이므로 각종 檢査를 병합하여 肝의 機能상태를 압으로서 각 질환의 감별이 가능하다. 또한 肝은 再生能이 큰 臟器이기도 하며 부분적인 障害가 있어도 他부분이 代償함으로 限局性病變에서는 肝機能 검사에서 異常을 보이지 않을 수도 있다. 따라서 이들 각종 肝機能 검사에만 의존할 것이

아니라 他검사와 같이 충분한 臨床的 관찰 밑에 해석이 내려져야 할 것이다.

본 항에서는 肝疾患 때 異常을 呈하는 血清酵素 중 특히 逸脫酵素인 GOT, GPT, LDH에 대하여 그 組成, 生体内分布, 臨床的 意義에 대하여 既而 우리가 熟知하고 있는 바이나 반복하는 의미에서 高찰하여 보겠다.

1. GOT, GPT.

혈청 transaminase 는 amino基 전이반응을 触媒하는 酵素의 총칭이며, 임상적으로 이용되며 또한 큰 意義를 갖는 것은 glutamate oxaloacetate transaminase(GOT)와 glutamate pyruvate transaminase(GPT)이다.

이들 酵素는 amino酸과 α-Keto酸 사이의 amino基 전이반응을 触媒하는 것으로서 생체 내에 넓게 분포하고 있다.

GOT, GPT의 触媒작용은 補酵素로서 酵素蛋白에 결합한 피리토키살루린酸(PLP)과 피리토키사미린酸 사이의 可逆적 變換을 통하여 이루어진다. 그 까닭에 GOT와 GPT에는 補酵素인 PLP와 결합하여, 補酵素 활성을 이루는 호로型 酵素와 補酵素와 결합해 있지 않고 酵素 활성을 이루지 않은 아포型 酵素가 존재하고 있다. 現在 통상 측정되고 있는 혈중 GOT, GPT는 호로型 酵素활성 뿐이며, 아포型 酵素활성은 측정되지 않고 있다. 그러나 최근 활성 측정試藥에 PLP를 첨가하여 아포型을 호로型으로 변환하여 활성을 측정하는 것이 가능해져 그의 해석이 이루어지고 있다. 실제로 측정시약 중에 PLP를 첨가하면, GOT, GPT활성은 뚜렷하게 상승하며, 그 상승율도 여러 종의 病態에 따라 차가 있음이 알려져 가고 있다. 또한 GOT, GPT에는 細胞内局在의 相違하는 isoenzyme의 존재가 알려지고 있으며, 細胞上清分劃(supernate)에 존재하는 GOTs, GPTs와 미토콘드리아分劃(mitochondria)에 존재하는 GOTm와 GPTm이다. GOT와 GPT의

表 1. 臟器별 GOT, GPT의 분포

臟 器	GOT	GPT
心 臟	156,000	7,000
肝 臟	142,000	44,000
骨 格 筋	99,000	4,800
腎 臟	91,000	19,000
脾 臟	28,000	2,100
脾 臟	14,000	1,200
血 清	20	26

(Wroblewski La Due에 의한)

(Karmen단위/18濕重量)

各其 酵素의 分子量은 약 90,000이며, 分子量的 으로는 s와 m의 分劃의 分離는 불가능이나, 各其의 amino酸 組成이 상이하므로, 電氣泳動法, 이온교환칼람法 또는 면역학적 방법으로 分劃定량이 可能함. 임상적으로는 GOTm의 유용성은 널리 인지되고 있으나 GPTm에 대해서는 특히 臨床的 意義에 대해서는 인지되어 있지 않다.

1. 생체내 분포

各 臟器에 있어서 GOT, GPT의 분포는 表 1과 같이, 거의 모든 臟器에 국재하고 있으나, GOT는 心臟, 肝臟, 骨格筋에 많으며, GPT는 거의 肝특이성이라할 만큼 肝臟에 국한하여 존재한다. (表 1) 細胞内 국재로서는 GOT에는 GOTs, GOTm의 二者의 isoenzyme이 존재하며, 各 조직에 있어 GOTm과 GOTs의 비율은 어느 臟器에 있어서도 총 GOT의 약 60%가 GOTm임.

2. 데이터 해석상의 주의점

1) 연령·성

GOT, GPT 공히 연령·성별에 의한 영향은 거의 확인된 바 없다.

2) 식사·운동

식사에 의한 영향은 없으나 과도한 운동 부하로 GOT는 정도의 상승이 있음.

3) 용혈

적혈구 중의 활성치는 혈청과 비교하여, GOT

에서 약80배, GOT에서 약 15배이며 高度 용혈 혈청에서는 특히 GOT가 異常高値를 나타냄.

4) 보존

혈청중의 GOT는 일반적으로 안정하며, -20℃에서 1개월간 보존하여도 활성의 저하됨이 없으나, GPT는 비교적 불안정하며 -20℃에서 보존하여도 일주일에서 약 10%의 활성低下를 볼 수 있다.

5) 약제

많은 약제가 효소활성에 영향이 있음은 널리 알려지고 있으나, 그 機序는 불명이며 명확히 구명된 바는 없다.

3. 肝疾患에 있어서 임상적 意義

임상적 意義를 고찰하기 전에 GOT, GPT의 혈중에서의 逸脱機序를 알아보기로 하겠다.

GOT, GPT 이외에도 逸脱酵素로는 LDH, CPK 등이 존재함이 알려졌으나 이들의 혈중에서의 逸脱機序는 거의 같은 것으로 알려졌으며, 이들 酵素의 逸脱의 機序를 이해함은, 임상적 意義를 파악하는데 매우 중요하며, 病態의 解明에도 아주 必要하다.

GOT, GPT를 포함한 逸脱酵素의 세포 내로부터의 逸脱機序는 현재 다음과 같이 생각되고 있다. 즉 세포의 장애가 경도인 때는 세포 막이 파괴되지 않고 酵素가 세포외에 逸脱한다. 장애된 세포는 에너지 공급이 저하되어, 그 결과 세포내 K⁺가 세포외에 유출하고, Na⁺, Ca⁺⁺ 물이 세포내에 유입하기 때문에 세포가 팽창하여 세포막이 伸展된다. 伸展된 세포막의 부분에서, 세포上淸分劃에 존재하는 酵素가 逸脱한다. 세포막의 투과성이 변화에 의한 酵素의 逸脱은, 水溶性이며 분자량이 적을수록 빠르다고 생각되나, 그 외에 많은 요인도 관여하고 있는 것으로 알려지고 있다.

세포에서 逸脱한 酵素는, 한번 세포간액 중에 들어갔다가, 혈관내에 이행하나 혈구 중의 酵素

는 그의 파괴로 인해 바로 혈류중에 확산한다. 또 肝조직에서는 그 구조상, 類洞壁이 아주 저조하여, Disse腔을 伸介로 거의 혈류와 직접 접촉하고 있으므로, 臟器에서의 酵素逸脱은 똑바로 혈관 내의 酵素활성의 상승으로 포착할 수 있음. (圖 1).

1) 急性肝炎

GOT, GPT는 혈청 Bilirubin의 증가에 선행하여 상승하고, 그것보다 빨리 정상화 된다.

黃疸 例에서는 500~3,000U/L, 無黃疸 例에서는 100~800U/L 정도까지 상승한다. 일반적으로 발병초기에는 GOT>GPT이며, 다음 GOT<GPT가 되어 GOT의 정상화가 GPT에 비교하여 빠르다.

定型的인 일과성의 肝炎 例에서는 發症 후 2개월 이내에 GOT, GPT 공히 정상화 된다. 경과의 遷延 또는 만성화는 GOT, GPT의 上昇度 활성値와는 무관하며, 極期의 활성値가 高値가 아니라도 신중한 경과관찰이 필요하다. 또한 경과중에 재연될 경우, 他 檢査値에 선행하여 GOT, GPT가 上昇한다. 세포의 장애가 高度인 때는 세포 深部에 존재하는 mitochondria 分劃에 함유된 GOT_m이 대량 혈중에 유출한다.

2) 慢性肝炎

肝機能 檢査의 소견에서는 GOT, GPT의 異常이 主다.

GOT, GPT值로 경과를 관찰하면

- ① 40~100U/L의 사이에서 경과하는 症例
- ② 100~300U/L의 症例.

③ 통상에는 50~100U/L의 사이에서 경과하여 1년에 1回~數回 500U/L이상의 一過性的 상승을 수반하는 所謂 急性增惡을 나타내는 症例 등으로 크게 分類할 수가 있다. GOT/GPT는 1以下이며, 慢性활동성 肝炎에서는 GOT, GPT의 활성値가 組織學的 所見과는 꼭 일치하지 않을 때가 많다.

3) 劇的 肝炎

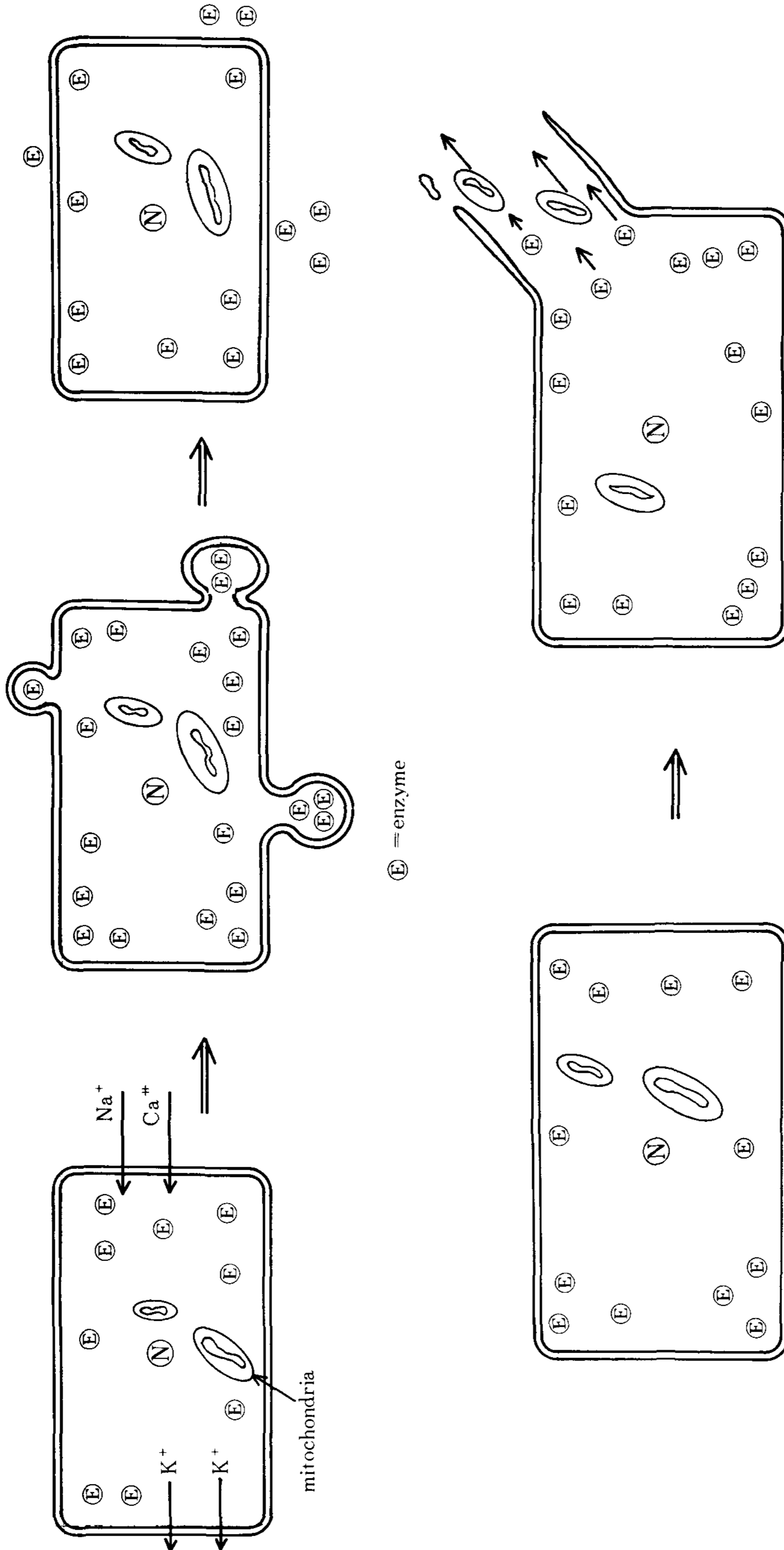


圖 1.

肝세포의 광범한 壞死에 의해 惹起되는 劇症 肝炎에서는, GOT, GPT활성이 급격한 低下를 일으킬 수 있어, 이는 예후 불량의 候兆이다.

그러나 Bilirubin은 증가하며, Prothrombin 시간도 연장하여 肝炎의 惡化가 인정되며, 血中 ammonia值도 증가 肝不全 상태가 된다.

4) 肝硬變症

활동성 病變이 있으면 혈청 GOT, GPT는 약 300U/L까지 上昇하나, 일반적으로는 정상值 上限 또는 경도의 上昇이 있다. 慢性 肝炎에서 肝硬變으로의 伸展을 보는 指標로는, GOT, GPT 共히 正常例를 제외 하고는, 慢性 肝炎에서는 GPT 優位이며, 肝硬變에서는 GOT>GPT가 된다. 이런 것으로 이루어 GOT/GPT가 그 이상 되면 肝硬變이 상당히 진행하고 있음을 추측 할 수 있다.

5) 肝腫瘍

原發性 肝癌, 轉移性 肝癌에서는 早期에 GOT, GPT가 상승하는 것은 드물며, A/P. (alkaline phosphatase)나 γ -GTP. (γ -glutamyl transpeptidase) 등의 胆道系酵素가 먼저 상승하는 것이 많다. 癌의 말기에 때로는 저명한 sGOT, sGPT의 상승을 볼 수가 있으나 이 때에도 거의 sGOT>sGPT이다.

6) 閉塞性 黃疸

GOT, GPT의 상승은 肝內細胆管의 内圧상승으로 오는 肝세포장해에 의한 것으로, 그 활성은 300U/L 이하로, 많은 症例에서는 200U/L 이하이며, GOT>GPT의 症例가 다수임.

또 胆道系 疾患에서는 黃疸의 유무에 관계없이, GOT, GPT보다도 A/P, γ -GTP, LAP (leucine amino peptidase)의 胆道系 酵素가 異常상태를 한층 예민하게 반영한다. 특히 LAP는 A/P와 같이 閉塞性 黃疸에서 상승하나 骨疾患에서는 상승하지 않음으로, 本 酵素와 A/P를 동시에 측정함으로써, A/P值 상승의 鑑別이 가능함.

2. LDH

乳酸脫水素酵素(Lactate dehydrogenase)는 生체내에서 解糖系의 최종 단계에서 活動하는 酵素로서, 그 分子量은 약 140,000으로 두개의 卍unit M(또는A)와 H(또는B)의 結合으로 構成되는 4 量體이며, 其他 Isoenzyme는 LDH₁(H₄), LDH₂(H₃M₁), LDH₃(H₂M₂), LDH₄(H₁M₃), LDH₅(M₄)로 電氣泳動上 LDH₁~LDH₅로 명명되는 5 分劃으로 이루어지며, LDH₁은 α -globulin 영역, LDH₂는 α_2 globulin 영역, LDH₃는 β -globulin 영역, LDH₄와 LDH₅는 γ -globulin영역에서 泳動된다.

LDH는 臨床生化학적으로도 잘 연구된 酵素이며, 酵素진단법에의 응용 등도 확립되어 病因病態의 海명이나 예후 判定에 이용되고 있다.

또한 LDH isoenzyme에 關係서도 연구가 行되, 臨床진단에도 잘 이용되고 있다. LDH는 많은 臟器에 존재하는 까닭에 질병에 대한 특이성이 적어, 臨床검사상 LDH활성을 量的측정만으로는 不충분하며, LDH isoenzyme 측정 병행으로 장해된 臟器나 세포의 推定이 가능하다. 따라서 이 兩者병행 측정으로, 더한층 臨床검사법으로서 精度를 높이게 된다.

1. 生체내 분포

LDH는 세포 내에서는 세포質에 존재하며, 세포의 파괴나, 세포막 透과성의 항진 등으로 血中에 逸脫한다. 세포질 이외의 mitochondria 등에서는 현재 其 존재가 확인된 바 없다.

또 臟器局在는 圖2와 같이, 骨格筋에서 147/U/g로 최대의 활성을 나타내며, 肝臟에서는 거의 같은 정도이며, 이하 心臟, 腎臟 등에서는 組織g 당 활성은 적어진다. 또한 圖표 이외의 臟器에도 존재하고 있어, 比較적 臟器特異성이 적다.

LDH isoenzyme의 臟器別 분포를 보면 表2와 같이 특정 臟器마다 그 비율이 相違하며, 病

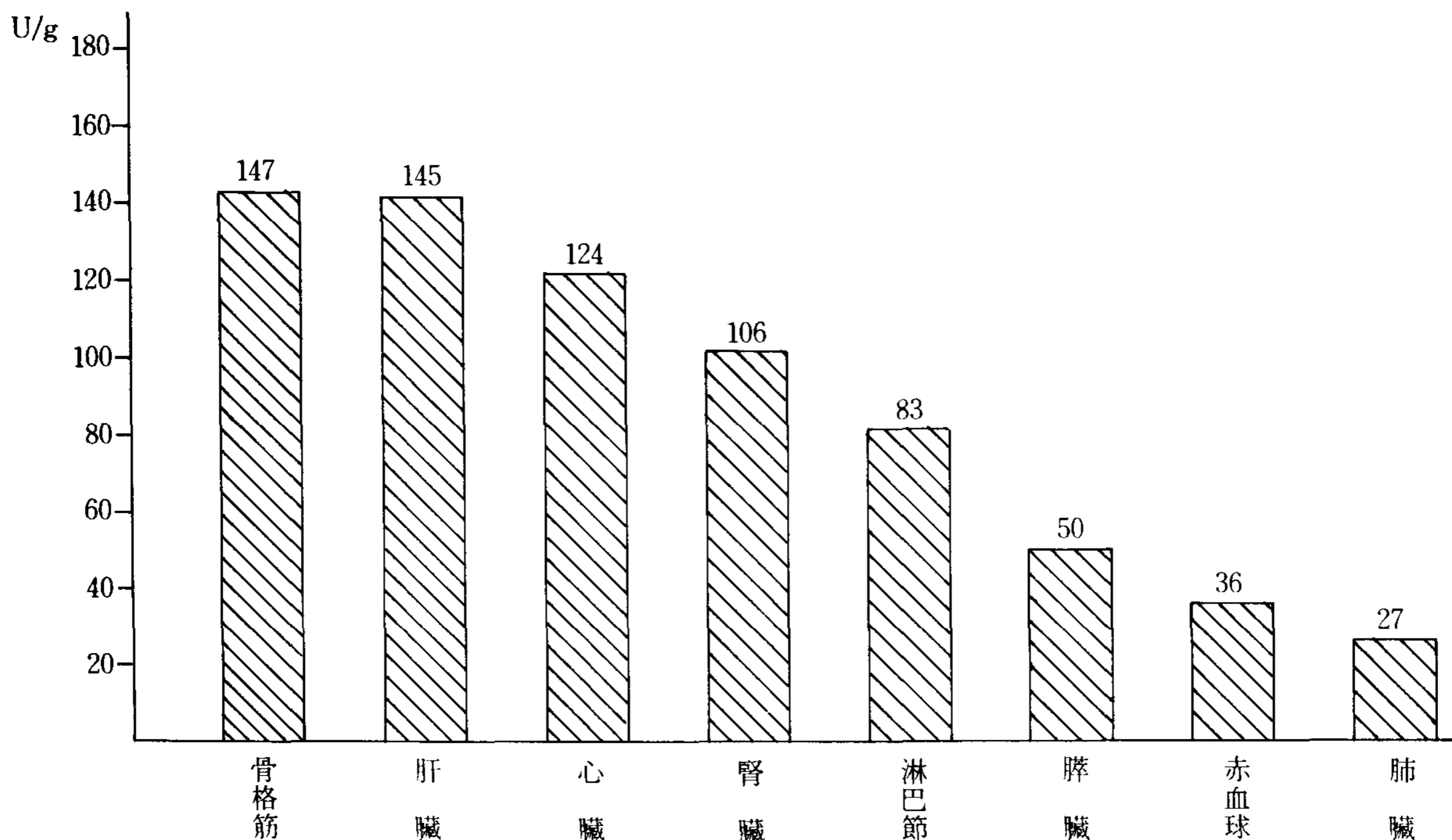


圖2. 生体内에서의 LDH 分布

적상태 臟器로부터의 逸脫이 其 臟器에 분포하는 isoenzyme 分劃을 반영하게 된다.

그러나 특정 臟器의 isoenzyme pattern과 其 臟器의 질환시에 血清 isoenzyme pattern은 반드시 일치하지 않는다. 이는 LDH isoenzyme의 各其 혈청 中에서의 半減期가 다르기 때문이다. 따라서 結果의 判定에는 이 점에 대해 특히 고려되어야 한다.

2. 데이터 해석상의 주의점

1) 溶血

LDH는 赤血球 中에 36U/g 포함돼 있어, 赤血球는 단위体積당 혈청에 比해 약 200~400倍 LDH활성이 높다(表 3). 그런 까닭에 소량의 溶血로도 異常値를 나타내므로 주의가 필요하다.

보존의 경우, 활성은 4℃에서 4~5일 간은 안전하나, 이후 서서히 失活 특히 LDH₅의 失活이 현저하다. 凍結보존에서는 다소 활성이 저하되나 1주일 정도는 안정함.

表 2. LDH isoenzyme의 臟器分布

	LDH ₁ (H ₄)	LDH ₂ (H ₃ M ₁)	LDH ₃ (H ₂ M ₂)	LDH ₄ (H ₁ M ₃)	LDH ₅ (M ₄)
血清	% 19.5~28.5	% 27.5~34.5	% 20.0~26.0	% 9.0~14.5	% 5.5~14.0
赤血球	39~46	36~56	11~15	4~5	2
心筋	35~70	28~45	2~16	0~6	0~5
肝臟	0~8	2~10	3~33	6~27	30~85
骨格筋	1~10	4~18	8~38	9~36	40~97

表 3. 赤血球 및 血清 中의 化学成分濃度差

成分	赤血球	血清	赤血球 / 血清
LDH (U/l)	50,000	250	200
GOT (U/l)	400	5	80
ACP (U/l)	200	3	70
K (mEq/l)	100	4.4	23
GPT (U/l)	60	4	15

3) 抗凝固劑

혈액 응고阻止劑를 사용시 LDH 활성이 저하될 수 있다.

4) 운동 기타의 영향

운동 부하에서는 과격한 운동시, 그 직후에 20% 정도의 증가를 보이나, 비교적 빨리 원상회복된다. 또 약제 주사로(근육내 주사) 증가할 수 있다.

3. 肝疾患에 있어서 임상적 意義

LDH는 臟器 특이성이 적어, 心筋硬塞, 白血病, 肝炎等 여러가지 병태에서 활성值가 증가하기 때문에, 이 한가지 측정으로는 진단적 意義가 적다. 그러나 그 isoenzyme 측정을 이용할 때 臟器 특이성, 疾患 특이성이 증가함으로, 현재는 LDH 활성 측정은 물론, isoenzyme 分割까지 측정하는 것이 절대적으로 필요하다. 其 isoenzyme은 心筋硬塞에서는 表2와 같이 LDH_{1,2}(心筋型, H型)의 증가가 著明하며, 肝질환에서는 LDH₅(骨格筋型, M型)의 증가함을 볼 수 있다. 그러므로 LDH 활성 뿐만이 아니라 LDH isoenzyme에 대해서도 그 임상적 意義를 찾아 보아야 할 것이다. LDH 활성이 증가하는 질환은 表4와 같이 다채로우며 모든 범위의 질환에서 볼 수 있다. 이들 질환의 다수는 세포자체의 파괴나 또한 어떠한 變性이 수반된다. GOT, GPT의 項에서와 같이 LDH도 逸脫酵素의 하나임으로, 이들 질환에서는 血中에 대량 유출된다.

따라서 肝장해에서도 LDH 활성은 상승하나, 그 상승의 정도로 肝장해의 重症度 또는 病型을 判定하기는 불가능하다. 또한 LDH isoenzyme 분석으로 肝장해에서는 LDH₅가 현저하게 上昇됨이 확인되나, 病型을 判定하기에는 不充分하다.

따라서 LDH 활성 측정 및 isoenzyme 분석으로, 肝장해를 示唆할 수는 있으나 其 病型, 重症度까지는 判定할 수 없으므로, 他項目(GOT, GPT, Bilirubin, A/P, LAP, γ -GTP, TTT

表 4. 血清 LDH 활성이 증가하는 질환

血液 질환	惡性貧血, 急性·慢性白血病, 溶血性貧血, 發作性夜間血色素尿症, 血管內溶血.
心 臟 疾 患	急性心筋硬塞, 鬱血性心不全
筋 肉 疾 患	進行性筋萎縮症, 多發性筋炎, 強皮症
肝 臟 疾 患	急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬變症, 肝細胞癌
惡性腫瘍	惡性淋巴腫, 胃癌, 肺癌, 腸癌, Hodgkin病, 其他腫瘍
其 他	腎硬塞, 肝硬塞, 傳染性單核症, 申狀腺機能低下等

(thymol turbidity test), ZST(zinc sulfate test) - (kunkel) 등과의 併合검사가 必須的으로 중요한 것이다. 肝질환 때 異常을 초래하는 酵素는 다수 있으며, 모두가 임상적으로 중요시되며 日常 検査에서도 항상 빈번하게 検査되고 있다. 令回에는 其中 逸脫酵素인 GOT, GPT, LDH 에 대해 그 組成, 生體內 分布 및 데이터 해석상 주의점 또한 肝장해에 있어 임상적 意義 등에 관하여 既而 우리가 熟知하고 있는 바이나 반복하는 의미에서 고찰하여 보았다.

参 考 文 獻

- 1) 吉利 和：内科診斷学. 改訂版 金芳堂. 1969.
- 2) 鶴澤童一：Modern media 日本管研化学Co., 1984, 11月号(通卷 第348号)：632~643
- 3) 金井泉, 金井正光：臨床検査法提要 金原書店. 1981.
- 4) Sheila Sherlock：Diseases of the Liver London. 1981.
- 5) Leon schiff：Diseases of the Liver Lippin COTT Co, 1982.