

의식장애를 동반한 고암모니아혈증과 혈청 아미노산 이상을 보인 다발성골수종 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실

이재훈 · 고윤웅 · 맹호영 · 정준원 · 김진석 · 장준호
김윤재 · 최성우 · 이승태 · 민유홍 · 한지숙

A Case of Serum Amino Acid Disturbance with Hyperammonemia in a Patient with Multiple Myeloma

Jae-Hoon Lee, M.D., Yun Woong Ko, M.D., Ho Young Maeng, M.D., June Won Cheong, M.D.
Jin Seok Kim, M.D., Jun Ho Jang, M.D., Yoon Jae Kim, M.D., Sung Woo Choi, M.D.
Seung Tae Lee, M.D., Yoo Hong Min, M.D. and Jee Sook Hahn, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hyperviscosity and hypercalcemia are the common causes of disturbance of consciousness in patients with multiple myeloma (MM). However, there have been anecdotal reports of disturbance of consciousness in MM due to hyperammonemia and serum amino acid disturbance without possible causes such as liver failure. A 45-year-old female patient with MM was admitted due to general weakness. On 7th hospital day, she showed somnolence and disorientation. On the assumption of hyperviscosity syndrome, plasma exchange was performed immediately, but no effect. At that time, serum ammonia level was 431 $\mu\text{g}/\text{dL}$, and se-

rum glycine level was abnormally elevated. This type of serum amino acid disturbance was different from that usually found in chronic liver disease. After vincristine, adriamycin, and dexamethasone chemotherapy, serum ammonia level was restored to the normal range followed by improved mental status. We report, first in Korea, a case of MM with mental disturbance due to hyperammonemia and serum amino acid disturbance. (*Korean J Hematol* 2002;37:84~87)

Key Words : Multiple myeloma, Hyperammonemia, Amino acid disturbance

서 론

다발성골수종은 형질세포질환 중 가장 대표적인 질환이며, 단일 클론성 형질세포에서 기원하는 악성 종양으로서 침범하는 기관에 따라 골통, 소화기 증상, 빈혈, 출혈, 감염증, 의식장애 등 다양한 임상양상을 나타낸다.¹⁾

다발성골수종 환자에서의 의식장애는 대부분 고칼슘혈증이나 고점도증후군에 의해 발생하는데, 드물게 고암모니아혈증과 함께 혈청 아미노산 이상 소견이 의식장애와 동반되는 경우가 보고되고 있다.^{2~7)} 이 경우 고암모니아혈증을 유발할 수 있는 간질환, Reye증후군 등이 없음에도 불구하고 특이한 혈청아미노산의 이상 소견과 함께 의식장애가 동반된다.

저자들은 고암모니아혈증과 특이한 혈청 아미노산 이상 소견을 보인 의식장애를 동반한 다발성골수종 환자 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 국내에서는 처음으로 보고하는 바이다.

접수 : 2001년 10월 30일, 수정 : 2002년 1월 23일

승인 : 2002년 1월 29일

책임저자 : 고윤웅, 연세의대 신촌세브란스병원 내과

Tel : 02)361-5415, Fax : 02)393-6884

E-mail : joshua@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

환 자 : 김○○, 여자, 45세

주 소 : 3일간의 전신 쇠약감

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 환자는 2년 전 IgG, λ형, IIIA 병기의 다발성 골수증으로 진단 받고 MP (melphalan, prednisolone) 항암화학요법을 2차례 시행 받으며 외래 추적 관찰하던 중 내원 3일 전부터 상기증세로 내원하였다.

문진 소견 : 전신 쇠약감, 피로감, 식욕감소 등이 관찰되었으나 두통, 현훈, 운동시 호흡곤란, 비출혈 등은 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 130/90 mmHg, 맥박은 분당 100회, 체온은 37.0°C였으며 의식은 명료하였다. 만성 병색을 보였으며 결막은 약간 창백하였으나 공막에 황달 소견은 없었다. 흉부 청진상 수포음은 들리지 않았고 심장 잡음 없이 규칙적인 심음이 들렸으며 복부 진찰상 특이 소견은 없었다. 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.

내원시 검사 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 $2.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 9.6g/dL, 혈소판 $77 \times 10^3/\mu\text{L}$ 였다. 혈청 생화학 검사상 총단백 10.8g/dL, 알부민 2.8g/dL, AST 25 IU/L, ALT 20IU/L, 칼슘 8.7mg/dL (정상치 : 8.8~11.0), 인 3.0mg/dL (정상치 2.5~4.5), 혈액요소질소 23.0mg/dL, 크레아티닌 0.9mg/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.1mg/dL, 나트륨 135mmol/L, 칼륨 3.4mmol/L, β_2 -MG 6.4mg/L (정상치 : <2.7), CRP 0.16 (정상치 : <0.8)였고 prothrombin time은 14.7 초 (INR 1.3)이었다. 혈청면역전기영동 검사상 IgG는 7,810mg/dL (정상치 : 700~1,600)이고, λ형은 2,340 mg/dL (정상치 : 90~210)였다. 방사선 검사상 두개골, 상완골, 대퇴골, 쇄골 등에서 다발성골수종의 침범 소견이 관찰되었으나, 복부 초음파 검사상 다발성골수종의 직접적인 간침윤 소견은 관찰되지 않았다.

내원 7일 이후 경과 : 내원 7일째 환자는 통증에만 반응하는 혼미 상태의 의식장애가 발생하였으며 먼저 뇌내 출혈 등을 감별하기 위하여 뇌단층촬영을 시행했으나 특이소견은 없었다 (Fig. 1). 이온화 칼슘은 5.3mM/L (정상치 : 4.2~5.3)이었으며, 고점도증후군을 의심하여 응급 혈장 교환술을 시행하였으나 효과가 없었다. 당시 시행한 혈청 암모니아가 431 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (정상치 : 0~64)로 측정되었으며 혈액점도검사는 정상이었다 (Fig. 2). 혈청 아미노산 정량 검사상에서 glycine 1,150.4nmol/mL (정상치 : 151~490), tyrosine 68.6nmol/mL (정상치 : 34~112)으로

glycine/tyrosine 비가 16.8, Fischer 비가 2.03 (정상치 : 2.6~4.3)으로 측정되었다 (Table 1). 환자는 다발성골수종에서 관찰되는 고암모니아혈증과 혈청 아미노산 이상에 의한 의식장애로 판단되어 원인 교정을 위하여 VAD (Vincristine, adriamycin, dexamethasone) 화학요법을 2차례 시행하였고 규칙적인 lactulose 관장 및 분지형 아미노산제제를 투여하였다. 치료 3일 후부터 환자의 의식은 다시 회복되었고, 이후 특이한 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다 (Fig. 3). 내원 20일째 시행한 혈청아미노산 정량 검사상 glycine 352.7nmol/mL, tyrosine 61.2nmol/mL로 정상화 되었다.

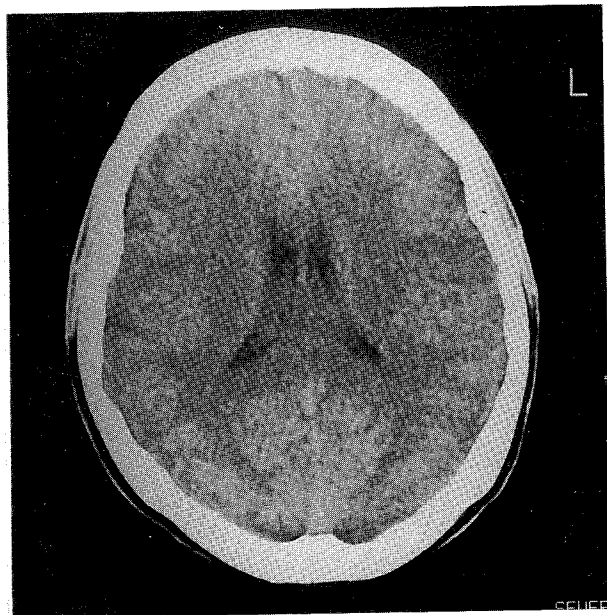


Fig. 1. Brain CT shows no abnormal findings.

Table 1. Characteristics of serum amino acid disturbance in this case-multiple myeloma with hyperammonemia

Compounds	Results (nmol/dL)	Normal range (nmol/dL)
Glycine	1,150.4	151~490
Tyrosine	68.6	34~112
Valine	154.4	119~336
Leucine	88.5	72~201
Isoleucine	11.1	30~108
Phenylalanine	56.1	33~85
Fischer ratio*	2.03	2.6~4.3
Glycine/Tyrosine ratio†	16.8	-

*by Matsuzaki, et al (1990) : Fischer ratio=(Val+Ile+Leu)/(Phe+Tyr)
 †by Matsuzaki, et al (1995) : Glycine/Tyrosine ratio; 16.7 ± 4.8 in the multiple myeloma group and 1.7 ± 0.12 in the liver failure group

고찰

고암모니아혈증은 대사성뇌증의 원인 중 하나이며 의식장애 및 신경학적 증상을 나타낸다. 간질환에서는 간기능 이상으로 발생하지만, 그 외에도 Reye증후군, 선천성요소합성장애, homocitrullinuria증후군, 신생아의 일과성고암모니아혈증, 요로감염의 합병증, valproic acid나 asparaginase 치료, 혈액종양 환자에서 고용량의 화학요법 등이 원인으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾

다발성골수종 환자에서의 의식장애는 고칼슘혈증이나 고점도증후군이 주된 원인으로 알려져 있으나, 드물게 정상 간기능을 가진 다발성골수종 환자에서 고암모니아혈증

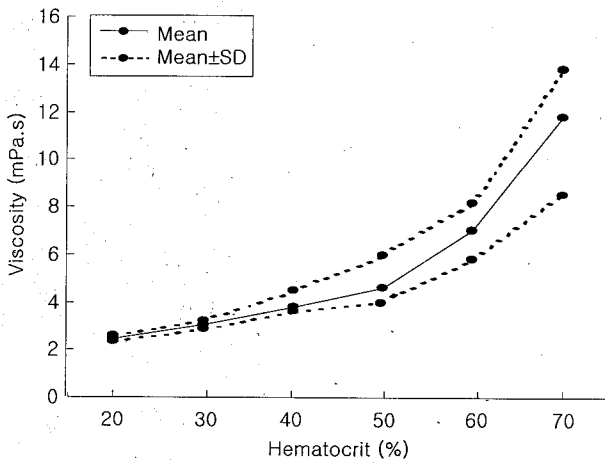


Fig. 2. Whole blood viscosity test is within normal range.

및 아미노산 이상과 동반된 급성 의식 장애가 보고되고 있다.²⁻⁷⁾

다발성골수종 환자에서 고암모니아혈증의 발생 기전은 명확하지 않으나, 가능한 원인으로는 환자의 혈청에 IL-6, IL1β 등의 고암모니아혈증을 유발하는 물질의 존재,¹¹⁻¹³⁾ 골수종 세포 자체에서의 암모니아 생성, 골수종 세포의 직접적인 간침윤에 의한 문맥-전신 단락 유발 등이 제시되고 있다.²⁾ 최근 고암모니아혈증을 가진 환자의 골수종 세포에서 (RPMI 8226, KHM-4, KMM-11, U266 등의 세포주) 직접 암모니아를 생성하는 것이 실험적으로 확인되어 보고되었다.^{3, 14)}

진단은 먼저 다발성골수종 환자에서 의식장애를 유발하는 다른 원인들을 배제하고, 고암모니아혈증이 확인되면 간기능 검사를 비롯하여 고암모니아혈증을 유발하는 원인들도 배제하여야 한다. 다발성골수종에서 고암모니아혈증 뿐 아니라 혈청 아미노산의 특징적인 이상 소견과 의식장애가 동반된 환자가 보고되었는데³⁾ 특히 분지형 아미노산 (valine, leucine, isoleucine)의 감소가 두드러져, Fischer 비가 감소하는 것이 관찰되었다. Fischer 비는 (Val+Ile+Leu)/(Phe+Tyr)이며 정상치는 2.6~4.3으로 간질환에 의한 의식장애에서도 낮게 측정되어 감별점은 되지 못하나, 낮은 Fischer 비는 임상적으로 고암모니아혈증 및 혈청 아미노산 이상에 의한 의식 장애를 나타내는 지표가 될 수 있다고 하였다. 또한 원인을 알 수 없는 고암모니아혈증을 보였던 6명의 다발성골수종 환자에서 혈청 아미노산 검사상 glycine의 증가가 관찰되고, 반면 간질환 환자에서는 tyrosine이 크게 증가됨이 보고되었다.⁴⁾ 따라서 glycine/

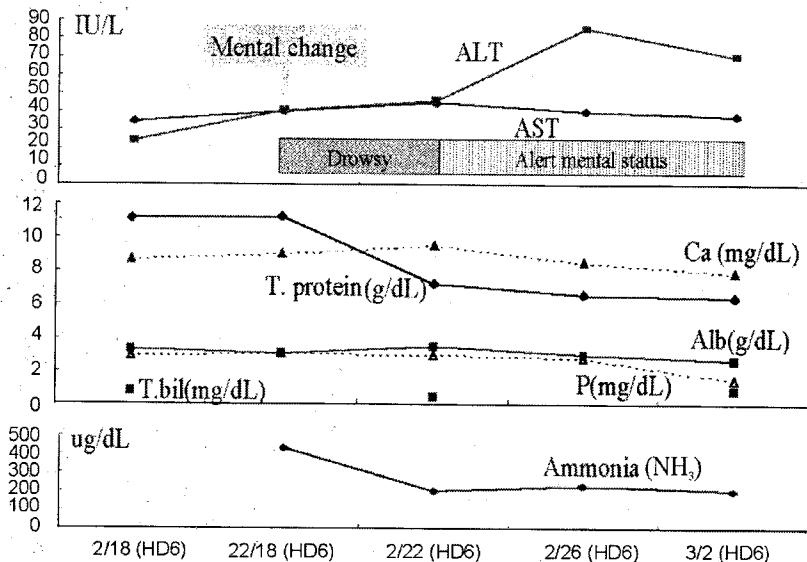


Fig. 3. Changes of mental status and laboratory findings.

tyrosine 비가 두 그룹간에 유의한 차이가 보이므로 (Gly/Tyr ratio; 16.7 ± 4.8 vs 1.7 ± 0.12), 이 glycine/tyrosine 비는 고암모니아혈증의 감별진단에 유용한 척도가 된다고 하였다. 본 증례에서도 높은 혈청 암모니아치, 낮은 Fischer 비, 높은 혈청 glycine 치 및 증가된 glycine/tyrosine 비가 관찰되어 다발성골수종에서 보이는 특징적인 소견들이 관찰되었고 치료 후 상기 수치들의 정상화를 관찰할 수 있었다.

다발성골수종 환자에서 고암모니아혈증, 혈청아미노산 이상과 동반된 의식장애의 확립된 치료법은 아직 없으나, 항암화학요법 후 의식 회복과 혈청암모니아 수치 감소가 보고되고 있으며,⁵⁾ 이 증례에서도 항암화학요법 후 의식 회복 및 혈청암모니아 수치가 감소되어 다발성골수종에 대한 항암화학요법은 필수적이다. 보존적 요법으로 lactulose 관장, neomycin이 사용되고 있으며, 그 외 필요에 따라서는 혈액투석, 기도삽관 및 기계환기, 단백질 섭취 제한, 분지형 아미노산 투여 등을 고려해 볼 수 있다.⁶⁾

결론적으로 다발성골수종 환자에서 의식장애나 신경학적 이상 소견을 보이는 경우 고암모니아혈증을 배제하기 위해 혈청 암모니아를 측정하는 것이 필요하며, 고암모니아혈증시 아미노산 검사를 통해 다발성골수종과의 직접적인 연관성을 고려하여야 한다.

요 약

다발성골수종 환자에서의 의식장애는 대부분 고칼슘혈증이나 고점도증후군에 의해 발생하는데 드물게 고암모니아혈증을 유발할 수 있는 간질환, Reye증후군 등이 없음에도 불구하고 특이한 혈청아미노산의 이상 소견과 함께 의식장애가 동반되는 경우가 보고되고 있다. 저자들은 전신 쇠약감을 주소로 내원한 45세 여자 다발성골수종 환자에서 내원 7일째 의식소실과 함께 혈청 암모니아 $431 \mu\text{g/dL}$ 로 고암모니아혈증을 보이고, 혈청 glycine 수치가 비정상적으로 상승한 환자에서 VAD 화학요법으로 치료 후 혈청 암모니아 수치와 혈청 glycine 수치가 정상화되고 의식이 회복된 환자 1례를 경험하였기에 국내 최초로 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) 양성현, 김태유, 김병국, 고윤웅, 광동석, 김노경, 김삼용, 김상희, 김성록, 김정숙, 김종구, 김준석, 김형준, 김효진, 박명희, 박선양, 박영석, 박재후, 박종원, 박희숙, 방영주, 서창인, 서철원, 손장원, 송홍석, 심영학, 윤휘중, 이규보,

이상재, 이선주, 이순남, 임창열, 장정순, 정병천, 정순일, 정춘해, 조근제, 조경삼, 조한익, 최일영, 최정일, 한지숙, 허대석: 한국인에서의 다발성 골수종의 통계적 관찰. 대한혈액학회지 30:345-361, 1995

2) Takimoto Y, Imanaka F, Hayashi Y, Morioka S: A patient with ammonia-producing multiple myeloma showing hyperammonemic encephalopathy. *Leukemia* 10:918-919, 1996

3) Matsuzaki H, Uchiba M, Yoshimura K, Yoshida M, Akahoshi Y, Okazaki K, Takatsuki K: Hyperammonemia in multiple myeloma. *Acta Haematol* 84:130-134, 1990

4) Matsuzaki H, Hata H, Sonoki T, Matsuno F, Kuribayashi N, Yoshida M, Nagasaki A, Murata H, Fujiyama S, Takatsuki K: Serum amino acid disturbance in multiple myeloma with hyperammonemia. *Int J Hematol* 61:131-137, 1995

5) Keller DR, Keller K: Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. *Am J Hematol* 57:264-265, 1998

6) Caminal L, Castellanos E, Mateos V, Astudillo A, Moreno C, Dieguez MA: Hyperammonaemic encephalopathy as the presenting feature of IgD multiple myeloma. *J Intern Med* 233:277-279, 1991

7) Kuribayashi N, Matsuzaki H, Hata H, Yoshida M, Sonoki T, Nagasaki A, Kimura T, Okamoto K, Kurose M, Tsuda H, Takatsuki K: Multiple myeloma associated with serum amino acid disturbance and high output cardiac failure. *Am J Hematol* 57:77-81, 1998

8) Flannery DB, Hsia YE, Wolf B: Current status of hyperammonemic syndromes. *Hepatology* 2:495-506, 1982

9) Fraser CL, Arief AI: Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 313:865-873, 1985

10) Mitchell RB, Wagner JE, Karp JE, Watson AJ, Brusilow SW, Przepiorka D, Storb R, Santos GW, Burke PJ, Saral R: Syndrome of idiopathic hyperammonemia after high-dose chemotherapy: review of nine cases. *Am J Med* 85:662-667, 1988

11) Kawano M, Hirano T, Matsuda T, Taga T, Horii Y, Iwato K, Asaoku H, Tang B, Tanabe O, Tanaka H, Kuramoto A, Kishimoto T: Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 332:83-85, 1988

12) Kawano M, Kuramoto A, Hirano T, Kishimoto T: Cytokines as autocrine growth factors in malignancies. *Cancer Surv* 8:905-919, 1989

13) Carter A, Merchav S, Silvan-Draxler I, Tatarsky I: The role of interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in human multiple myeloma. *Br J Haematol* 74:424-431, 1990

14) Otsuki T, Yamada O, Sakaguchi H, Ichiki T, Kouguchi K, Wada H, Hata H, Yawata Y, Ueki A: In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines. *Leukemia* 12:1149-1158, 1998