

의식장애를 동반한 고암모니아혈증과 혈청 아미노산이상을 보인 원발성 유전분증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 국민건강보험공단 일산병원 병리과²

김유리¹ · 김진석¹ · 박선영¹ · 박인혜¹ · 정준원¹ · 이승태¹ · 민유홍¹ · 한지숙¹ · 기정혜²

A Case of Serum Amino Acid Disturbance with Hyperammonemia in Patient with Primary Amyloidosis

Yuri Kim, M.D.¹, Jin Seok Kim, M.D.¹, Sun Young Park, M.D.¹, In Hae Park, M.D.¹, June-Won Cheong, M.D.¹, Seung Tae Lee, M.D.¹, Yoo Hong Min, M.D.¹, Jee Sook Hahn, M.D.¹ and Jeong-Hae Kie, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²Department of Pathology, National Health Insurance Cooperation, Ilsan Hospital, Goyang, Korea

There have been reports that hyperammonemia and amino acid disturbance can cause loss of consciousness in patients with multiple myelomas and normal liver function. We experienced a case of a 71-years-old female patient with amyloidosis, who had shown disturbance of consciousness. At that time, the serum ammonia level was elevated; serum amino acids disturbance was also noted. In particular, the decrease in branched-chain amino acids and increase in aromatic amino acids results in a low Fisher ratio. The Fisher ratio, the ratio of branched-chain to aromatic amino acids, has been suggested as an important indicator of consciousness disturbance. We report, for the first time in Korea, a case of amyloidosis, with mental disturbance due to serum amino acid disturbance. (*Korean J Hematol 2005;40:54-57.*)

Key Words: Amyloidosis, Amino acid disturbance, Hyperammonemia

서론

유전분증(amyloidosis)은 아밀로이드(amyloid)라는 불용성, 무정형의 단백질이 인체의 여러 장기나 조직의 세포외부에 침착하는 질환으로, 주요 침범장기로는 신장, 심장, 간, 피부, 위장관 등으로 다양하며, 이로 인한 임상양상으로는 신증후군 및 신부전, 심부전, 수근관 증후군, 말초신경병증, 치매나 인지기능 장애 등 다양한 증상으로 나타날 수 있다.¹⁾

유전분증은 침범 정도에 따라 전신성과 국소성으로

분류되고, 연관된 질환에 따라 원발성, 속발성, 가족성 등으로 나뉘며, 원발성 유전분증(AL형)은 면역글로불린 경쇄가 전구체(precursors)로 다발성골수종(multiple myeloma)과 관련된 경우가 많다. 다발성골수종 환자에서 고암모니아혈증을 유발할 수 있는 간질환 등이 없음에도 불구하고 특이한 혈청아미노산의 이상소견과 함께 의식장애를 동반하는 경우는 보고된 바가 있으나 유전분증에서는 보고된 바가 없다.^{2,3)}

저자들은 고암모니아혈증과 혈청 아미노산 이상 소견을 보인 의식장애를 동반한 유전분증 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2005년 3월 1일, 수정 : 2005년 3월 19일

승인 : 2005년 3월 21일

교신저자 : 김진석, 서울시 서대문구 신촌동 134

☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 02-2228-1930, 1972, Fax: 02) 393-6884

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

Correspondence to : Jin Seok Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1930, 1972, Fax: +82-2-393-6884

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

증 례

환 자: 박○○, 여자, 74세

주 소: 식욕부진

과거력 및 가족력: 2년 전 고혈압으로 진단받고 약물 치료중이다. 음주와 흡연의 과거력은 없다.

현병력: 환자는 2년 전 수개월간 지속된 복통 및 하지부종을 주소로 본원 내원, 시행한 혈액검사상 총단백 3.7g/dL, 혈청 알부민 1.9g/dL, 콜레스테롤 321mg/dL, 트리글리세라이드 361mg/dL, 요검사상 요단백 3+, 24시간 소변검사상 단백 11,000mg/d로 신증후군으로 의심되어 시행한 신 조직검사상 무정형의 유전분이 침착하였고, 콩고레드 염색에 양성반응(Fig. 1)을 보였다. 골수검사상 형질세포는 5%에서 관찰되었고, 염색체 검사는 정상이었다. 진단 당시 시행한 혈청 단백 전기영동 검사상 단클론성 감마병증이 있었고, 혈청과 소변의 면역전기영동 검사상 경쇄(lambda)만 양성으로 나타났다. 전신 골 단순 촬영상 골 용해성 병변은 관찰되지 않았다. 원발성 유전분증(AL형) 진단하에 VAD(vincristine/ adriamycin/dexamethasone) 항암화학요법을 2차례 시행받았고, 외래추적관찰 중 상기 증상 주소로 내원하였다.

문진 소견: 전신쇠약감 및 피로감이 있었으며, 현훈 및 식욕부진을 호소하였다.

이학적 소견: 입원 당시 혈압은 100/80mmHg, 맥박은 분당 84회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.3°C였다. 만성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 피부는 따뜻하

고 건조하였으며, 공막에 황달은 없었고 입술과 혀는 건조하였다. 경부진찰상 림프절은 촉지되지 않았고, 흉부진찰상 수포음은 들리지 않았고, 심잡음 없이 규칙적인 심음이 들렸으며, 복부진찰상 특이소견은 없었다. 신경학적 이상소견은 관찰되지 않았다.

내원시 검사 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 3,000/ μ L (호중구 32.4%, 림프구 63.9%, 단핵구 1.7%, 호산구 1.7%, 호염구 0.3%), 혈색소 9.4g/dL, 헤마토크리트 29.2%, 혈소판 203,000/ μ L이었다. 혈액 요소질소 33.0mg/dL, 크레아티닌 2.3mg/dL, 총단백 3.0g/dL, 혈청 알부민 1.3g/dL, 총빌리루빈 0.3mg/dL, 프로트롬빈시간 24.9초, 부분 트롬보플라스틴시간 41.7초, 요산 4.9mg/dL, 콜레스테롤 234mg/dL, 트리글리세라이드 178mg/dL, LDH 292IU/L였고, alkaline phosphatase, AST/ALT는 정상범위였다. 요검사상 고배율 현미경 시야당 적혈구나 백혈구는 관찰되지 않았으며 요단백 2+였고, 세균이나 요원주(urinary cast)는 관찰되지 않았다. 흉부 단순촬영상 이상소견은 없었다.

내원 9일 이후 경과: 입원 후 보존적 치료하던 중 내원 9일째 통증에만 반응하는 혼미한 의식장애가 발생하였으며 국소신경학적 증상은 없었고, 뇌전산화단층촬영에서도 뇌내 출혈 등의 특이소견은 없었다(Fig. 2). 진단 당시 시행한 B형, C형 간염표지자는 모두 음성이었으며, 복부초음파상 간실질에 특이소견 없었다. 혈청 암모니아 수치 298g/dL (참고치 11~35)로 증가되어 있었고, 시행한 혈청 아미노산 정량 검사상 valine 109.2nmol/mL (참고치 119.0~336.0), isoleucine 35.0 nmol/mL (참고치 30.0~108.0), leucine 53.5nmol/mL

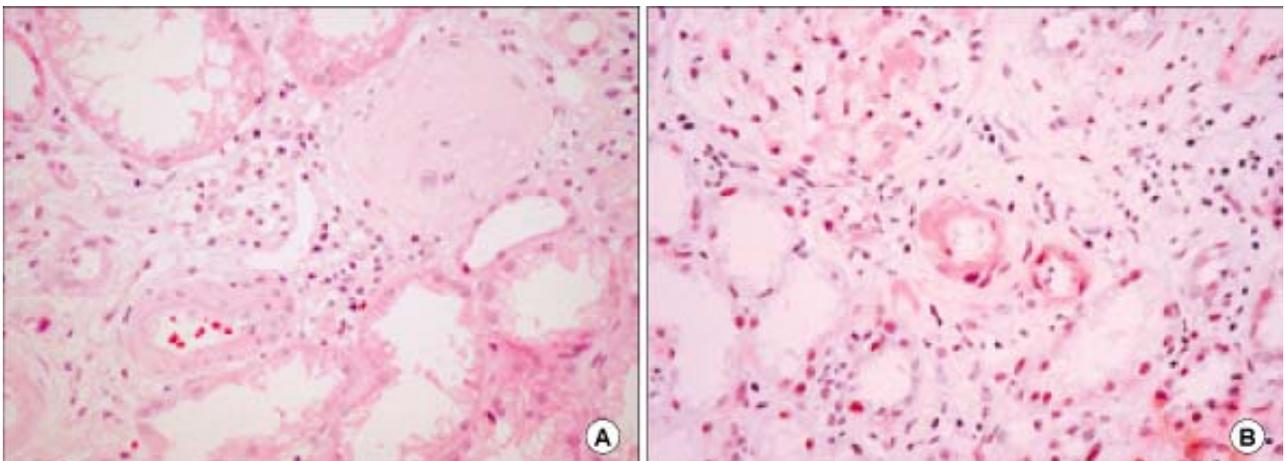


Fig. 1. Some arteriolar walls are thickened by amorphous material deposits. There are multifocal chronic inflammatory cell infiltration and fibrosis associated tubular atrophy. The deposits are Congo-red positive (A: H&E \times 400, B: Congo-red, \times 400).

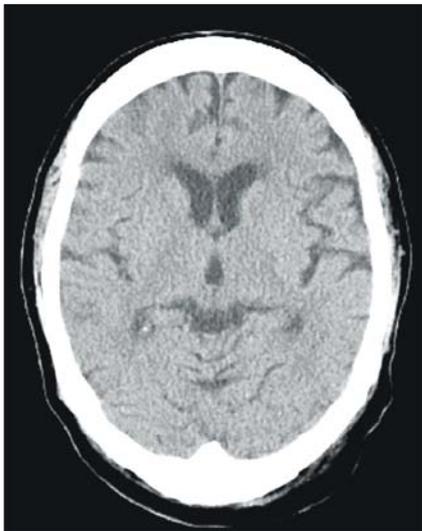


Fig. 2. Brain computed tomography shows no abnormal findings.

(참고치 72.0~201.0)로 분지형 아미노산이 감소되었으며, 방향성 아미노산은 phenylalanine 330.1nmol/mL (참고치 35.0~85.0), tyrosine 35.9nmol/mL (참고치 34.0~112.0)이었다. Lactulose 관장을 시행하면서 혈청 암모니아 수치는 26g/dL으로 정상화되었고, 의식은 명료하게 회복되었다. 내원 16일째 재시행한 혈청 아미노산 정량 검사상 valine 139.7nmol/mL, isoleucine 63.6nmol/mL, leucine 76.4nmol/mL, phenylalanine 22.3 nmol/mL으로 정상화되었다(Table 1).

고 찰

고암모니아혈증은 의식장애 및 신경학적 증상을 나타낼 수 있으며, 간부전 환자에서는 간기능 이상으로 발생하지만, Reye's syndrome, 선천성 요소합성 장애, 신생아의 일과성 고암모니아혈증, 요로감염의 합병증, 고용량 화학요법 등 다른 원인으로도 발생할 수 있다. 다발성골수종 환자에서 고암모니아혈증을 유발할 수 있는 간질환 등이 없음에도 불구하고 특이한 혈청아미노산의 이상소견과 함께 의식장애를 동반하는 경우가 있으며,⁴⁻⁸⁾ 고암모니아혈증의 원인으로 다발성 골수종을 감별할 필요가 있다고 보고하고 있다.⁹⁻¹¹⁾ 유전분증에서는 보고된 바가 없으나 본 증례에서 의식장애가 있을 당시 시행한 혈중 암모니아가 증가되어 있는 점을 고려하여 혈청 아미노산 검사를 시행하였다.

진단은 먼저 신경학적인 문제 등 의식장애를 유발할 수 있는 다른 원인들을 배제하고, 고암모니아혈증이

Table 1. Characteristics of serum amino acid disturbance in this case (nmol/mL)

Compounds	Results	Results	Normal range
Hospital day	D+9	D+16	
Glycine	91.2	271.1	151.0~490.0
Tylosine	35.9	9.8	34.0~112.0
Valine	109.2	139.7	119.0~336.0
Leucine	53.5	76.4	72.0~201.0
Isoleucine	35.0	63.6	30.0~108.0
Phenylalanine	330.1	22.3	35.0~85.0
Fisher ratio*	0.53	8.71	2.6~4.3

*by Matsuzaki, et al (1990) Fisher ratio=(Val+Ile+Leu)/(Phe+Tyr).

확인되면 간기능 검사를 비롯하여 고암모니아혈증을 유발하는 원인들도 배제하여야 한다. 다발성골수종 환자에서 혈청 아미노산의 특징적인 이상 소견과 의식장애가 동반된 환자가 보고되었는데, 특히 분지형 아미노산(valine, leucine, isoleucine)이 감소해 Fisher비(valine, leucine, isoleucine)/(phenylalanine, tyrosine)가 감소하는 것이 관찰되었다.^{4,5)} Fischer비의 정상치는 2.6~4.3으로 간질환에 의한 의식장애에서도 낮게 측정되어 감별점은 되지 못하나, 낮은 Fisher비는 임상적으로 고암모니아혈증 및 혈청 아미노산 이상에 의한 의식 장애를 나타내는 지표가 될 수 있다고 하였다. 본 증례에서도 분지형 아미노산(leucine, valine)이 감소하고 방향족 아미노산(phenylalanine)은 증가했으며, Fisher ratio 0.53으로 감소한 소견을 보였다.

다발성골수종 환자에서 고암모니아혈증의 발생 기전은 명확하지 않으나 혈액에 고암모니아혈증을 유발하는 물질(IL-1 α , IL-1 β , TNF-1 α , IL-6)의 존재와¹²⁾ 골수종 세포 자체에서의 암모니아 생성, 골수종 세포의 간 침착에 따른 문맥-전신 단락(porto-systemic shunt)으로 인한 암모니아 청소율의 저하⁷⁾ 등이 원인으로 제시되고 있다. Matsuzaki 등은 KHM-4 세포에 L-glutamine, L-arginine을 첨가하면 ornithine transcarbamylase (OTC)가 활성화되고 arginine에서 ammonia로의 생성이 증가해 다른 세포주에 비해 많은 양의 암모니아가 분비되는데, 이를 통해 골수종 세포에서 고암모니아혈증과 아미노산 이상을 일으키는 독특한 아미노산 대사경로가 존재한다고 밝혔다.⁴⁾ 또한, 최근 고암모니아혈증을 가진 환자의 골수종 세포에서(RPMI 8226, KMM-11, U266 등) 직접 암모니아를 생성하는 것이 실험적으로 확인되어 보고되었다.^{2,3)}

다발성골수종 환자의 경우에서 고암모니아혈증 및 혈청아미노산 이상과 동반된 의식장애의 확립된 치료법은 없으나, 만성 간질환에서 발생한 고암모니아혈증에서와 같이 단백질 제한 및 lactulose, neomycin 사용, 혈액투석, sodium benzoate, sodium phenilacetate 등 ammonium-trapping agents 등을 사용해 볼 수 있으며, 알칼리화 방지를 위해 조기 기도삽관 및 기계환기 등의 방법이 제시되었으며,¹³⁾ 본 증례의 경우 보존적 요법으로 lactulose 관장 등 보존적 요법을 시행하고 의식이 회복되었으며, 의식회복 후 시행한 혈청 암모니아 정량검사상 Fisher비는 8.71로 증가했다.

유전분증 환자에서 의식장애나 신경학적 이상 소견을 보이는 경우 의식장애를 유발할 수 있는 다른 원인들과 함께 고암모니아혈증을 배제하기 위해 혈청 암모니아를 측정하는 것이 필요하며, 고암모니아혈증 시 아미노산 검사를 통해 아미노산 불균형에 의한 의식장애도 고려해야 한다.

요 약

저자들은 유전분증을 진단받은 74세 여자환자에서 2차 VAD 항암화학요법 후 보존적 치료를 하던 중 의식장애 있어 시행한 혈청 암모니아 298g/dL로 고암모니아혈증을 보이고 혈청 아미노산 불균형을 보인 환자에서 보존적 치료 후 고암모니아혈증과 아미노산 불균형이 정상화되고 의식이 회복된 유전분증 환자 1예를 경험하였기에, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. N Engl J Med 1997;337:898-909.
 2) Lee JH, Ko YW, Maeng HY, et al. A case of serum amino acid disturbance with hyperammonemia in a

patient with multiple myeloma. Korean J Hematol 2002;37:84-7.
 3) Seo YM, Eom HS, Kim JK, et al. A case of hyperammonemic encephalopathy with serum amino acid alteration in multiple myeloma. Korean J Hematol 2003;38:64-7.
 4) Matsuzaki H, Hata H, Sonoki T, et al. Serum amino acid disturbance in multiple myeloma with hyperammonemia. Int J Hematol 1361:131-7.
 5) Matsuzaki H, Uchiba M, Yoshimura K, et al. Hyperammonemia in multiple myeloma. Acta Haematol 1990;84:130-4.
 6) Fujii S, Fukuda S, Sezaki T, Murakami M. Clinicopathological study of multiple myeloma associated with hyperammonemia. Rinsho Ketsueki 1998;39:27-33.
 7) Watson AJ, Chambers T, Karp JE, Risch VR, Walker WG, Brusilow SW. Transient idiopathic hyperammonemia in adults. Lancet 1985;2:1271-4.
 8) Takimoto Y, Imanaka F, Hayashi Y, Morioka S. A patient with ammonia-producing multiple myeloma showing hyperammonemic encephalopathy. Leukemia 1996;10:918-9.
 9) Kwan L, Wang C, Levitt L. Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. N Engl J Med 2002; 346:1674-5.
 10) Holahan JR. Hyperammonemia: elevated ammonia levels in multiple myeloma. Am J Med 2004;116:210-1.
 11) Weng TI, Shih FF, Chen WJ. Unusual causes of hyperammonemia in the ED. Am J Emerg Med 2004;22:105-7.
 12) Tsunoda S, Sasaki R, Miwa A, Sakurabayashi I, Miura Y. Coma, hyperviscosity syndrome, hyperammonemia and myelofibrosis in a patient with IgG, lambda type multiple myeloma. Rinsho Ketsueki 1989; 30:361-5.
 13) 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 1993;233:277-9.