

발작과 실신에서 일시적 혈중 암모니아 상승의 차이

연세대학교 의과대학 신경과학교실

최윤호 김지화 고 원 김혜인 김원주

Differential Diagnostic Value of Transient Increase of Plasma Ammonia Level in Seizure and Syncope

Yun Ho Choi, MD, Ji Hwa Kim, MD, Won Ko, MD, Hye Ihn Kim, MD, Won-Joo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Differential diagnosis between a generalized tonic-clonic seizure and syncope may be difficult due to similar clinical features. The need for a biological marker to distinguish a seizure from syncope has been emphasized from past studies. Transient hyperammonemia could be an indicator of recent convulsive seizure. The purpose of this study is to review the use of plasma ammonia level in the differential diagnosis of seizure and syncope.

Methods: Adult patients who were admitted to the Department of Neurology at Gangnam Severance Hospital with final diagnosis of a generalized tonic-clonic seizure or syncope were eligible for this study. Plasma ammonia levels were checked within 8 hr after an insult.

Results: Among the patients with a loss of consciousness who underwent analysis of plasma ammonia level, diagnoses were made with a seizure (n=65) and syncope (n=38). The seizure group had $70.29 \pm 70.86 \mu\text{mol/L}$ and the syncope group had $28.37 \pm 10.27 \mu\text{mol/L}$ of ammonia level, respectively. The seizure group presented with a significantly increased plasma ammonia ($p < 0.05$) compared to the syncope group. The cut-off value with the reliable diagnostic level was defined as $36 \mu\text{mol/L}$ ($= 61.308 \mu\text{g/dL}$) with a sensitivity of 0.65 and specificity of 0.80 by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Conclusions: Plasma ammonia measurement during acute post-ictal period may be a useful test for the identification and the differential diagnosis of seizures and syncope.

J Korean Neurol Assoc 30(4):279-283, 2012

Key Words: Ammonia, Hyperammonemia, Seizure, Syncope

서 론

의식소실은 발작과 실신 모두에서 발생하지만, 이 두 가지는 원인, 치료, 예후가 다르므로 정확히 진단하는 것이 매우 중요하다.¹ 임상 증상이 전형적이라면, 이 둘을 구분하고 진단하는 것이 그리 어려운 일은 아니다.^{2,3} 하지만 의식소실 당시 목격자가 없거나 특징적인 임상증상이 없을 경우에는 병력 청취만으로

감별하는 것이 매우 어렵다.³ 실신 환자도 혀를 깨물거나 요실금 같은 증상이 드물지 않으며, 가장 오진하기 쉬운 근간대용질 현상도 약 15%에서 나타날 수 있다고 알려져 있다.^{1,2,4} 이러한 이유로 뇌파, 24시간심전도검사, 기립경사검사, 심초음파 같은 의식소실과 연관있는 검사를 하지만 한계가 있다. 발작간뇌파의 위음성률이 높으며,¹ 부정맥, 서맥, 저혈압 같은 심장 문제가 발작과 동반하여 나타날 수 있기 때문이다.^{2,3}

따라서 발작과 실신의 감별을 위해 보다 객관적이고 적절한 검사 지표가 필요하다. 프로락틴, 크레아틴인산활성효소(creatine phosphokinase, CK) 수치는 이전부터 널리 연구되어 왔으며,⁵⁻¹⁰ 최근 음이온차이(anion gap)와 대사산증(metabolic acidosis), 뉴런특이에놀라아제(neuron-specific enolase, NSE) 같은 유용한 지표가 소개되었으나,^{11,12} 아직 임상에서 널리 사용되지 못하고 있다.

Received April 19, 2012 Revised June 7, 2012

Accepted June 7, 2012

* Won-Joo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3324 Fax: +82-2-3462-5904

E-mail: kzoo@yuhs.ac

이와 더불어, 발작 후 일시적인 암모니아 상승이 보고되었다.¹³⁻¹⁸ 이전부터 의식소실로 응급실에 온 환자에게 원인을 찾기 위해 혈장 암모니아를 확인해 왔다. 암모니아 상승은 별아교세포(astrocyte)의 구조와 기능 변성을 일으키고 뇌부종을 야기하는 것으로 알려져 있으며, 간성뇌병증, 패혈증 같은 다양한 질환과 관련이 있기 때문이다.^{19,21} 하지만, 실제 발작과 실신 감별을 위해 임상지표로 암모니아를 사용하는 것이 적절한지에 대해서는 아직 연구가 부족하다.

이에 저자들은 발작에서 일시적 암모니아 상승을 확인하고, 발작과 실신을 감별하기 위한 수단으로 암모니아 수치의 임상적 유용성을 알아보고자 본 연구를 하였다.

대상과 방법

2008년 1월 1일부터 2011년 2월 28일까지 의식소실 때문에 강남세브란스병원 응급실을 방문한 16세 이상의 성인 환자를 연구 대상으로 하였다. 모든 환자에게 병력청취와 의무기록, 신경계 진찰을 신경과 의사 두 명이 하였으며, 신뢰할 수 있는 성인 목격자가 없는 경우는 대상에서 제외하였다. 혈액은 암모니아 검사를 위해 응급실에 도착한 직후 바로 채취하였으며, 의식소실 8시간 이후에 채취된 경우에는 제외하였다. 혈장 암모니아 수치 분석은 COBAS INTEGRA 800 (Roche Diagnostics Limited, Rotkreuz, Switzerland)를 이용하였다. 이후 뇌파, 뇌영상검사, 심전도, 24시간심전도검사, 기립경사검사, 심초음파를 하였다. 첫 발작이 의심되는 경우는 수막뇌염 감별을 위해 뇌척수액검사를 추가로 하였다. 급성뇌경색, 뇌출혈, 저산소증, 중추신경계 감염이 있는 경우는 대상에서 제외하였고, 의식소실에 영향을 줄 수 있을 만한 내과적 문제나 간수치 증가(AST/ALT>100 UI/L), 혈소판 감소(<100,000/uL), 만성간질환의 과거력이 있는 경우도 제외하였다.

발작 진단은 병력청취, 목격자 진술, 진찰 검사 결과를 토대로 신경과 의사가 하였다. 발작군은 전신강직간대발작으로 제한하였으며, 국소부분발작, 복합부분발작이나 뇌전증지속상태는 제외하였다. 따라서 강직간대발작 운동과 발작후혼동과 수면 증상이 있으며, 뇌파에서 이와 관련된 뇌전증모양방전과 국소서파가 나타난 경우를 대상으로 하였다. 이전에 같은 발작과 발작 후 증상으로 뇌전증이 진단된 경우는 대상에 포함하였다.

실신은 어지러움, 쓰러질 것 같은 느낌, 발한 같은 증상이 있는 후 온 몸이 이완된 상태로 의식소실이 있으나 발작후혼동과 같은 증상이 없는 경우로, 이와 관련된 분명한 혈압 저하가 있거나 Isoproterenol을 사용한 기립경사검사에서 증상이 유도되거나 24시간심전도검사서 심실빈맥 혹은 기타 부정맥이 나타

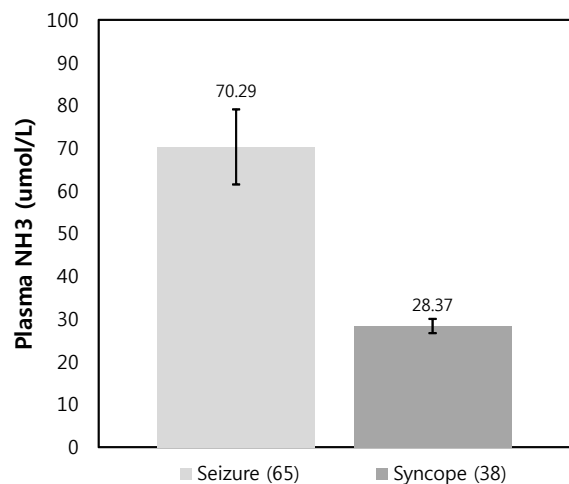
나는 경우를 대상으로 하였다.

통계분석은 SPSS 윈도우용 18.0 버전(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 각 군의 연령, 증상 발생으로부터 암모니아 채취 시간, 혈장 암모니아 수치에 대한 검정은 독립적인 t-test를 이용하였고 성별에 대해서는 카이제곱 검정을 하였다. 군간 차이를 보이는 성별과 연령을 보정한 후 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic refression analysis)을 이용하여 암모니아 수치와 채취시간 교차비(odds ratio)를 추정하였다. 혈장 암모니아의 수치와 검체 채취 시간의 관계를 분포도로 살펴 보았으며, 발작군에서 이 둘의 상관관계를 알아 보기 위하여 스피어만 상관계수를 구하였다.

암모니아 수치를 통하여 발작과 실신을 예측하기 위하여 ROC (receiver operating characteristic) 곡선 분석을 하였다. 암모니아의 최적 절단값을 결정하기 위하여 두 군의 ROC 곡선 분석을 통해 민감도(sensitivity)가 1이고 특이도(specificity)가 1인 지점과 제일 가까운 거리를 구하는 Euclidean distance와 민감도와 특이도가 가장 큰 점을 찾는 Youden index (=민감도+특이도-1)를 이용하였다. 암모니아 수치의 다중 ROC 곡선 분석을 수행하여 AUC (area under the ROC curve) 값이 가장 큰 경우를 최적 절단값으로 결정하였다.

결 과

대상 환자는 총 103명으로 발작군(65명), 실신군(38명)이었다. 발작군의 평균 연령은 35.75±14.81세(17-86세)로 남자 49명(75.4%), 여자 16명(24.6%)이었고 실신군의 평균 연령은 46.74±



- Mean ± standard error
- Numbers in parentheses are numbers of tested patients

Figure 1. Plasma ammonia level.

21.17세(16-89세)로 남자 20명(52.6%), 여자 18명(47.4%)이었다.

평균 혈장 암모니아 수치는 발작군은 70.29±70.86 μmol/L, 실신군은 28.37±10.27 μmol/L로 의미 있게 발작군에서 높았다 ($p<0.001$)(Fig. 1).

증상 발생으로부터 암모니아 채취 시간은 두 군 간에 의미 있는 차이가 없었으나, 평균 연령과 성별이 차이가 있었다 (Table 1). 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 하여 교차비(odds ratio)를 구하고 각 변수를 보정한 후에도 평균 암모니아 수치는 교차비 1.064로 의미 있게 발작군에서 더 높았다($p=0.0025$)(Table 2).

발작군에서 혈장 암모니아 수치와 검체 채취 시간의 관계를 본 분포도에서 빨리 채취할수록 암모니아 수치가 높았으며(Fig.

Table 1. The comparison of characteristics between seizure and syncope

Clinical character	Seizure (n=65)	Syncope (n=38)	p-value
Sex (n) (M : F)	49:16	20:18	0.018
Mean age (yr)	35.75±14.81	46.74±21.17	0.007
Sampling time (min)	97.54±81.59	121.32±84.87	0.163
Plasma NH ₃ (μmol/L) ^a	70.29±70.86	28.37±10.27	<0.001

Mean ± standard deviation.

Numbers in parentheses are numbers of tested patients.

^aUS units (μg/dL) = SI units (μmol/L) × 1.703.

Table 2. Results of multiple logistic regression analysis

	Odds ratio	95% Wald confidence interval	p-value
Sex	0.588	0.214 1.616	0.3030
Age	0.958	0.932 0.985	0.0022
Sampling time	1.000	0.997 1.002	0.9481
NH ₃	1.064	1.022 1.108	0.0025

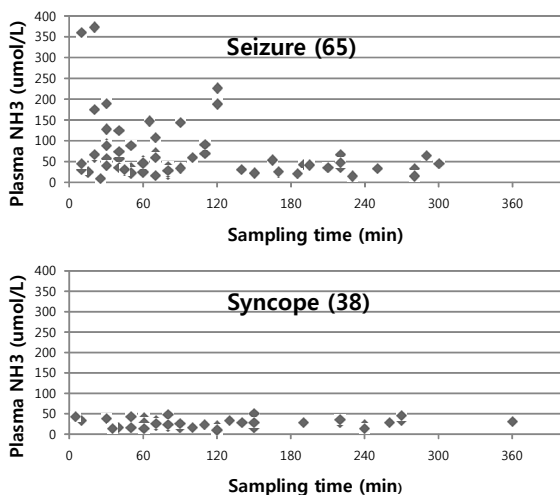


Figure 2. Correlation between plasma ammonia level and sampling time. Numbers in parentheses are numbers of tested patients.

2), 스피어만 상관계수는 -0.26이었다.

발작과 실신의 감별을 위한 암모니아 최적 절단값을 결정하기 위하여 두 군의 ROC 곡선 분석을 하여 구한 Euclidean distance와 Youden index 모두에서 36 μmol/L (=61.308 μg/dL)가 최적 절단값이었으며, 이 때의 민감도는 0.65, 특이도는 0.80이었다(Fig. 3). 또한, 각 암모니아 수치의 다중 ROC 곡선 분석을 수행하여 가장 큰 AUC 값을 찾는 방법에서도 같은 암모니아 값이 최적 절단값이었다(Fig. 4).

고 찰

의식소실의 원인은 다양하다. 원인을 밝히기에 앞서 매우 중요한 일이 발작과 실신을 구분하는 것이며, 이에 따라 원인, 치료, 예후가 모두 달라진다. 이를 감별하기 위하여 다양한 임상 지표와 객관적인 검사를 하지만 한계가 많다.

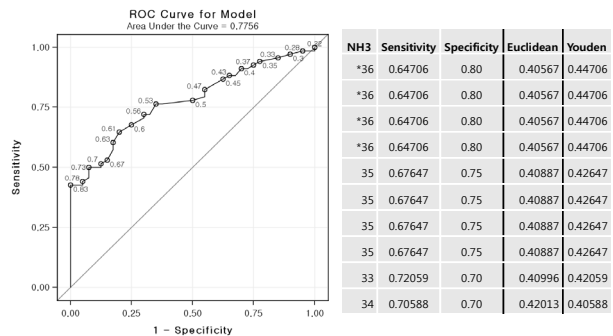


Figure 3. ROC curve analysis of plasma ammonia level between seizure and syncope groups for different cut-off points. Euclidean distance: the straight-line distance between two points on a plane. Youden's index = sensitivity + specificity - 1.

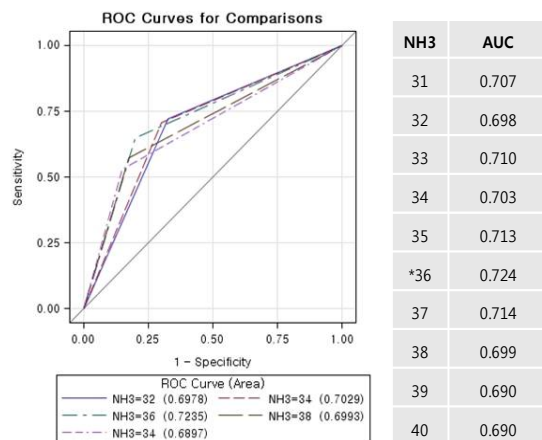


Figure 4. Multiple ROC curve analysis of each plasma ammonia level for different cut-off points. AUC; area under the ROC curve.

뇌파는 발작을 진단하기 위해 발작 활동을 직접 기록할 수 있는 주요 검사이나, 일반적으로 단기 의식소실로 응급실에 오는 환자에게 발작과 동시에 뇌파를 기록할 수 있는 경우는 매우 드물다. 한 연구에서 40세 이상의 첫 발작 환자에게 뇌파를 찍었을 때 발작간뇌파의 위음성률이 약 93%에 달한다고 보고하였으며,¹ 첫 기본 뇌파의 민감도는 20-55% 정도로 낮다.^{22,23}

따라서 응급실에서 적절한 생화학지표가 필요하고, 프로락틴과 CK 수치가 전신간대강직발작과 정신성 비뇌전증발작의 감별에 유용한 지표가 될 수 있다고 알려져 있다.⁵⁻¹⁰ 특히, 프로락틴의 경우 성인에서 전신간대강직발작을 구별하는데 민감도 약 60%, 특이도는 약 96%를 보인다.⁷ 하지만 이는 증상 발생 후 10-20분이라는 짧은 시간에만 의미가 있으며, 실신과 발작을 구분할 수는 없다.^{6,7} CK 수치는 정신성 비뇌전증발작이나 혈관미주신경실신과 발작을 구별하는 데 유용하지만, CK의 상승 시기가 응급실 도착 당시부터 48시간 사이로 폭 넓게 분포하고 있어 적절한 채취 시간을 결정하기에는 어려움이 있었다.⁸⁻¹⁰ 최근 발작과 실신 감별에 음이온차이와 대사산증, NSE가 유용한 지표로 소개되었으나,^{11,12} 아직 검증이 더 필요한 상황이다.

이에 반해, 혈장 암모니아 수치는 발작과 실신 감별에 장점이 많은 지표이다.

첫째, 혈장 암모니아는 의식소실이 생긴 환자에게 흔히 측정하는 검사이다. 혈액 내 암모니아는 주로 장과 근육에서 분해되는 단백질을 통해 생성되며, 고암모니아혈증은 암모니아의 과잉 생산이나 대사 감소로 인해 나타난다. 과잉 생산으로는 지나친 질소 섭취, 장시간의 심한 운동으로 인한 근 단백질 분해, 위장 출혈, 변비 또는 요소-분열 병원체를 포함한 병적인 과정을 통해 이루어진다.^{19-21,24-27} 혈장 암모니아 상승을 동반하는 질환에는 간경화증과 전격간염, 바드-키아리증후군(Budd-Chiari syndrome), 선천요소회로이상(congenital urea cycle disorder), 신세관산증(renal tubular acidosis), 레이증후군(Reye's syndrome), 요로감염 또는 기형, 다발골수종, 백혈병이 있다.^{19-21,28} 따라서 의식소실의 원인 감별을 위해서라도 암모니아 수치 확인이 필요하다.

둘째, 발작 후 혈장 암모니아 상승이 일시적이며 응급 상황에 대처 가능한 시기라는 것이다. 발작에서 혈장 암모니아 상승은 극심한 근육 수축이 푸린뉴클레오티드회로(purine nucleotide cycle)에서 일인산아데노신(adenosine monophosphate)의 탈아미노화를 일으킴으로써 암모니아 생성을 증가시킨다.^{14,24,25,29,30} 따라서 일시적인 극심한 경련이 발작 후 암모니아 상승을 일으키게 되고, 이는 자발적으로 수시간 이내에 하강하는 것으로 알려져 있다. 한 연구에서 고암모니아혈증이 있는 발작군에서 대조군에 비해 1-3시간 후 측정된 암모니아 값이 의미 있게 하강

하는 것을 확인하였고,¹⁶ 다른 연구에서는 발작 후 고암모니아혈증이 3-8시간 정도 지속되며 이후 정상으로 회복되었다고 보고하여 본 연구에서도 의식소실 후 8시간 이내에 혈장 암모니아 수치를 측정된 환자만을 대상으로 하였다.¹⁷ 본 연구에서 혈장 암모니아 수치를 각 개인마다 연속적으로 측정하지는 못하였으나, 빨리 검사할수록 암모니아 수치가 더 높았다. 따라서 앞서 나열한 혈장 암모니아의 상승을 일으킬 수 있는 원인이 배제된다면 고암모니아혈증에 대한 치료는 별도로 필요하지 않으며,³¹⁻³³ 의식소실이 있는 환자에서 일시적인 암모니아 상승을 확인하여 발작 진단에 도움을 줄 수 있을 것이다.

이런 생화학지표가 임상진단에 도움을 주기 위해서는, 최적 절단값을 결정하는 것이 매우 중요하다. 따라서 우리는 가장 정확한 진단가치를 알아보기 위하여 ROC 곡선 분석을 이용한 세 가지 방법으로 최적 절단값을 구하였으며, 세 방법 모두에서 36 μmol/L (=61.308 μg/dL)이 최적 절단값이었고 이 때의 민감도는 65%, 특이도는 80%였다. 이 결과는 최근 경련과 비경련군을 비교한 후향연구에서 보고된 65 μg/dL (민감도 53%, 특이도 90%)의 최적 절단값과도 유사한 결과이다.¹⁸

본 연구는 의식소실 환자를 발작과 실신군으로 나누어 혈장 암모니아 수치를 측정된 전향연구로, 몇 가지 제한점이 있다. 먼저 본원 응급실에 온 성인만을 대상으로 하고 16세 미만의 청소년은 배제된 것이다. 또한, 발작군이 실신군보다 남자가 많고 연령이 낮았다는 것인데, 발작군이 근육량이 더 많고 이것이 암모니아 수치에 영향을 줄 수 있을 것이라는 것이다. 하지만, 본 연구에서 이러한 차이에 대한 변수를 조정한 후에도 혈장 암모니아에 차이가 있었다.

결론적으로, 의식소실 환자에게 응급실에서 혈장 암모니아 수치가 일시적으로 상승하면 발작과 실신을 감별하는 데 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. McKeon A, Vaughan C, Delanty N. Seizure versus syncope. *Lancet Neurology* 2006;5:171-180.
2. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart* 2003;89:353-358.
3. Britton JW, Benarroch E. Seizures and syncope: anatomic basis and diagnostic considerations. *Clin Auton Res* 2006;16:18-28.
4. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:142-148.
5. Bauer J. Epilepsy and prolactin in adults: a clinical review. *Epilepsy Res* 1996;24:1-7.
6. Chen DK, So YT, Fisher RS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum

- prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:668-675.
7. LaFrance WC Jr. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:1287-1288.
 8. Petramfar P, Yaghoobi E, Nemati R, Asadi-Pooya AA. Serum creatine phosphokinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and vasovagal syncope. *Epilepsy Behav* 2009;15:330-332.
 9. Goksu E, Oktay C, Kilicaslan I, Kartal M. Seizure or syncope: the diagnostic value of serum creatine kinase and myoglobin levels. *Eur J Emerg Med* 2009;16:84-86.
 10. Libman MD, Potvin L, Coupal L, Grover SA. Seizure vs. syncope: measuring serum creatine kinase in the emergency department. *J Gen Intern Med* 1991;6:408-412.
 11. Bakes KM, Faragher J, Markovchick VJ, Donahoe K, Haukoos JS. The Denver Seizure Score: anion gap metabolic acidosis predicts generalized seizure. *Am J Emerg Med* 2011;29:1097-1102.
 12. Lee SY, Choi YC, Kim JH, Kim WJ. Serum neuron-specific enolase level as a biomarker in differential diagnosis of seizure and syncope. *J Neurol* 2010;257:1708-1712.
 13. Weng TI, Shih FF, Chen WJ. Unusual causes of hyperammonemia in the ED. *Am J Emerg Med* 2004;22:105-107.
 14. Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol* 2010;91:200-219.
 15. Yanagawa Y, Nishi K, Sakamoto T. Hyperammonemia is associated with generalized convulsion. *Intern Med* 2008;47:21-23.
 16. Liu KT, Lee CW, Yang SC, Yeh IJ, Lin TJ, Su CS. Postictal transient hyperammonemia as an indicator of seizure disorder. *Eur Neurol* 2010;64:46-50.
 17. Hung TY, Chen CC, Wang TL, Su CF, Wang RF. Transient hyperammonemia in seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2011;52:2043-2049.
 18. Tomita K, Otani N, Omata F, Ishimatsu S. Clinical significance of plasma ammonia in patients with generalized convulsion. *Intern Med* 2011;50:2297-2301.
 19. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002;17:221-227.
 20. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007;132:1368-1378.
 21. McPhail MJ, Bajaj JS, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Pathogenesis and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:365-378.
 22. van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;49:231.
 23. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-1011.
 24. Bachmann C. Mechanisms of hyperammonemia. *Clin Chem Lab Med* 2005;40:653-662.
 25. Banister EW, Cameron BJ. Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. *Int J Sports Med* 1990;11:S129-S142.
 26. Hasselblatt M, Krieg-Hartig C, Hühner M, Halaris A, Ehrenreich H. Persistent disturbance of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in abstinent alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 2003;38:239-242.
 27. Kumar V, Atherton P, Smith K, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. *J Appl Physiol* 2009;106:2026-2039.
 28. Hawkes N, Thomas G, Jurewicz A, Williams OM, Hillier CM, McQueen IN, et al. Non-hepatic hyperammonemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J* 2001;77:717-722.
 29. Lowenstein JM. Ammonia production in muscle and other tissues: the purine nucleotide cycle. *Physiol Rev* 1972;52:382-414.
 30. Mutch B, Banister EW. Ammonia metabolism in exercise and fatigue: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:41-50.
 31. Bongaerts G, Severijnen R, Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2005;64:64-68.
 32. Phongsamran PV, Kim JW, Cupe Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010;70:1131-1148.
 33. Romero-Gómez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1317-1327.