

티아민 결핍에 의해 유발된 젖산산증 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

변승운 · 최성호 · 박현구 · 김범준 · 김의영 · 이규형 · 양원석

=Abstract=

A case of lactic acidosis caused by thiamine deficiency

Seung Woon Byun, M.D., Seong-Ho Choi, M.D., Hyun-Gu Park, M.D.,
Beom-Jun Kim, M.D., Eui Young Kim, M.D., Kyoo-Hyung Lee, M.D. and Won Seok Yang, M.D.

*Department of Internal Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Lactic acidosis commonly occurs in association with shock. We encountered lactic acidosis in a patient with normal blood pressure. The patient was a 17 year-old man with acute lymphocytic leukemia. He was admitted for bone marrow transplantation. During hospitalization, he relied on total parenteral nutrition due to his poor oral intake. On the 37th day after admission, he developed lactic acidosis without an episode of hypotension or any causative medication. Because vitamins were not included in the parenteral nutrition, we prescribed thiamine replacement, and this corrected the acidosis within a few hours.

Thiamine (in its active derivative) is a coenzyme for pyruvate dehydrogenase; thus, its deficiency causes accumulation of pyruvate and lactate. This case suggests that thiamine deficiency should be included in a differential diagnosis of lactic acidosis in patients who are on total parenteral nutrition without vitamin supplementation. (Korean J Med 73:443-447, 2007)

Key Words : Lactic acidosis, Thiamine deficiency, Total parenteral nutrition

서 론

젖산산증(lactic acidosis)은 속에 이차적으로 발생하는 것이 가장 흔한 형태이다. 반면에 속이 동반되지 않은 환자에서 발생하였다면 다른 드문 원인들을 감별하여야 한다. 티아민은 피루브산염(pyruvate)이 아세틸 CoA (coenzyme A)로 전환되는 과정에 필수적 요소로, 티아민이 결핍되면 피루브산염이 축적되고 이는 젖산(lactate)으로 전환되어¹⁾ 젖산산증(lactic acidosis)이 발생할 수 있다. 티아민 결핍에 의한 젖산산증은 외국에는 다수 보고되었으나, 아직 국내에서의 보고는 없었다.

저자들은 비타민의 공급 없이 총정맥영양법을 시행

중에 발생한 젖산산증에서 티아민 공급 후 수시간 내 치료된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 17세, 남자

주 소 : 골수 이식을 위해 입원함.

현병력 : 내원 1년 전 급성 림프성 백혈병(acute-lymphocytic leukemia)을 진단받고, 관해유도를 위해 VPDL (vincristine, prednisolone, daunorubicin, L-asparaginase) 요법으로 항암치료를 시작하였고, 이후 완전 관해를 보여 중추신경계 예방화학요법 및 강화요

• Received : 2006. 8. 8

• Accepted : 2006. 9. 25

• Correspondence to : Won Seok Yang, M.D., Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea E-mail : wsyang@amc.seoul.kr

법을 시행하며 경과관찰하였다. 내원 3개월 전 좌측 얼굴신경마비를 보여 시행한 골수 검사와 뇌척수액 검사상에서 백혈병 세포가 보여 급성 림프성 백혈병의 재발로 평가한 후 다시 관해 유도를 위해 항암제를 hyper CVAD (cyclophosphamide, vincristine, idarubicin, dexamethasone) 요법으로 투여하였고, 이후 시행한 골수 검사에서 골수 세포의 수가 적게 존재하며 모세포는 관찰되지 않았으며 골수 이식을 위해 입원하였다.

과거력 : 특이소견 없음.

가족력 : 특이소견 없음.

진찰 소견 : 입원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 78 회/분, 체온 35.2℃, 호흡수 18회/분으로 안정적이었으며 다른 특이사항은 없었다.

검사 소견 : 말초혈액검사상 백혈구 18300/mm³ (호중구 53%, 림프구 21%, 단핵구 8%, 호산구 0%, 호염구 1.0%, 모세포 12%), 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 110,000/mm³, 그 외 혈액 검사상 크레아티닌 0.7 mg/dL, 혈중요소질소(BUN) 8 mg/dL, 나트륨 144 mEq/L, 칼륨 3.5 mEq/L, 염소 106 mEq/L, 총이산화탄소 26.6 mEq/L으로 측정되었고, 폐의 방사선 사진에서 특이소견은 없었다.

치료 및 경과 : 입원 후 말초 혈액 검사에서 모세포가 12% 관찰되었으나 치료의 다른 대안이 없어 골수 이식을 진행하기로 하였고, 입원 2일째부터 busulfan, fludarabine, antithymocyte globulin 등으로 전치치를 시작하였고, 입원 6일째부터 말초혈액에서 모세포는 없어 졌다. 입원 5일째부터 오심, 구토로 경구 음식 투여가 거의 불가능하여 총정맥영양법을 시작하였고, 입원 9일째 골수를 어머니로부터 제공 받아 이식하였다. 경과 관찰 중에도 오심, 구토 증세가 지속되었고, 구강으로 음식을 섭취할 수 없어, 정맥영양법을 계속 유지하였다. 입원 25일째부터 말초혈액에서 모세포가 3~4% 정도 보이기 시작하였고, 입원 30일째 골수 검사상에서 모세포가 71.6%로 증가하였다. 추가적인 항암치료는 하지 않기로 한 상황 이었고, 사용 중이던 면역억제제를 중지할 경우 공여된 골수 세포가 백혈병 모세포를 공격하여 백혈병 세포의 수를 감소시키는 효과가 있을 수 있어, 면역억제제의 사용을 중지하였고, 이후 입원 38일째까지 말초혈액에서 모세포는 보이지 않았다. 입원 37일째 혈액 전해질 검사상 나트륨 144 mEq/L, 칼륨 4.5 mEq/L, 염소 114 mEq/L, 총이산화탄소 12.4 mEq/L로 총이산화탄소가

낮게 측정되어 동맥혈 가스분석을 시행하였다. 검사상 pH 7.251, 동맥혈 이산화탄소 분압 21.2 mmHg, 동맥혈 산소 분압 177.9 mmHg, HCO₃⁻ 9.4 mmEq/L, 음이온차가 20 mEq/L 정도로 높은 고음이온차 대사성 산증의 소견을 보였고, 혈청 젖산은 12.3 mmol/L로 높았고, 혈청 케톤은 측정되지 않았다. 그 외, 말초혈액검사상 백혈구 10,200/mm³ (호중구 39.5%, 림프구 48.8%, 단핵구 9.1%, 호산구 1.6%, 호염구 1.0%, 모세포 0%), 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 12000/mm³, 그 외 혈액 검사상 칼슘 9.1 mg/dL, 인 3.0 mg/dL, 요산 10.0 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 혈중요소질소(BUN) 16 mg/dL, 젖산탈수소효소(LDH) 211 IU/L, 알부민 3.4 g/dL로 측정되었고, 체온은 36.7℃, 혈압은 108/60 mmHg로 평상시와 변화 없는 상태였다. 속이나 저산소증과 관련된 젖산산증의 가능성은 없었고, 간 기능에 이상이 없었으며, 투여 약 중에는 젖산산증을 일으킬 수 있다고 알려진 것은 없었다. 젖산산증의 원인으로 암세포가 증가하면서 젖산의 생성을 증가시킬 수 있는 가능성도 고려하였으나 추가적인 항암 치료는 환자의 예후에 도움이 되지 않을 것으로 판단되어 하지 않았다. 혈액 검사상 중양 용해 증후군에 해당하지 않았으나, 면역억제제를 투약 중지한 상태로 공여된 골수 세포가 백혈병 모세포를 파괴되면서 생길 수 있는 중양 용해 증후군 또는 중양 용해 증후군으로 진행 가능성도 고려하여 저장성 식염수액 1L에 중탄산나트륨 60 mEq를 혼합하여 120 mL/hr의 속도로 정맥 투여하였고, 즉 중탄산염을 정맥으로 180 mEq/day로 투여하면서 경과를 관찰하였다. 입원 39일째(중탄산염나트륨을 2일간 투여 후)에도 동맥혈 가스분석 소견상으로 pH 7.283 동맥혈 이산화탄소 분압 27.5 mmHg, 동맥혈 산소 분압 126.1 mmHg, HCO₃⁻ 13.1 mmEq/L, 혈액내 젖산은 13.1 mmol/L로 교정되지 않았다.

환자가 그 동안 계속되는 오심, 구토로 음식을 먹을 수 없어 총정맥영양공급을 시행하면서 비타민은 공급되지 않았던 점을 근거하여 티아민 결핍의 가능성을 고려하여, 입원 40일째 티아민 50 mg을 정맥으로 투여하고, 6시간 후 시행한 검사 소견에서 젖산은 1.8 mmol/L로 감소하였고, 동맥혈 가스분석은 pH 7.363, 동맥혈 이산화탄소 분압 38.8 mmHg, 동맥혈 산소 분압 105.9 mmHg, HCO₃⁻ 22.3 mmEq/L이었다.

2일 이상 중탄산염을 투여하였으나 교정되지 않던 젖산산증이 티아민 투여 후 수시간 이내로 교정되어 티아

민 결핍에 의한 젖산산증으로 진단하였고, 이후 계속적으로 티아민을 50 mg/day로 정맥 투여하였다.

환자는 입원 39일째 말초 혈액검사에서 다시 모세포가 1% 보이기 시작하였고, 입원 43일째 혈청 젖산탈수소효소(LDH)는 1055 IU/L, 말초혈액에서 모세포가 53%로 증가하여 백혈병은 급격히 악화되는 양상이었으며, 총이산화탄소(total CO₂)는 29.3 mEq/L이었다. 추가적인 치료 방법은 없는 상태로 경과를 지켜보았고, 입원 46일째 의식 소실 소견을 보여 시행한 뇌전산화단층촬영상에서 뇌내출혈의 소견을 보였으며, 입원 47일째 사망하였다. 입원 47일째 혈액검사를 하지 않았으나, 입원 46일째까지 산증은 없었다.

고 찰

젖산산증은 고음이온차 대사성 산증의 흔한 원인의 하나이며, 체액에 젖산이 많이 축적되어 있는 산 염기 이상으로 정의된다. 젖산산증은 젖산의 생산이 이용을 초과하는 어떤 원인인지 발생할 수 있다.

젖산산증은 A형과 B형으로 분류될 수 있는데, A형은 조직 저산소증에 의한 것으로 저혈압, 속, 저산소혈증, 빈혈, 일산화탄소 중독 등에서 볼 수 있으며, B형은 임상적으로 조직 저산소증과 관련이 없는 것으로 당원축적병 등의 유전적 대사성 이상 질환, 약물 또는 독물, 암종, 티아민 결핍 등에서 볼 수 있다^{2, 3)}. 티아민 결핍은 많은 종류의 질환을 발생시킬 수 있으나, 주로 베르니케-코르사코프 증후군(wernicke-korsakoff syndrome)에서 보이는 신경학적 증상과 고박출 심장부전(high output heart failure) 등을 야기할 수 있고, 젖산산증을 유발할 수 있다^{4, 5)}. 티아민 결핍은 알코올 중독^{2, 6-8)}, 항암치료를 받거나, 총정맥영양법을 받거나^{9, 10)}, 이뇨제 치료 중에 발생할 수 있음은 잘 알려져 있으나, 티아민의 결핍으로 발생하는 젖산산증은 드물며, 외국에는 다수의 증례 보고가 있으나, 아직 국내에는 보고된 증례는 없었다.

티아민(비타민 B1)은 정상 호기대사에 필수적인데, 소장에서 흡수되고 골격근, 간, 심장, 콩팥, 뇌에서 고농도로 발견되며, 반감기는 약 10일에서 20일이고, 조직에서의 저장 제한으로 지속적인 공급이 필요하다.

해당과정에서 생긴 피루브산염은 호기적 조건하의 아세틸 CoA를 형성하고 구연산회로에서 완전히 산화되는데, 피루브산염이 아세틸 CoA를 형성하는 과정은 미토콘드리아 세포막에 존재하는 피루브산염 탈수소효소 복

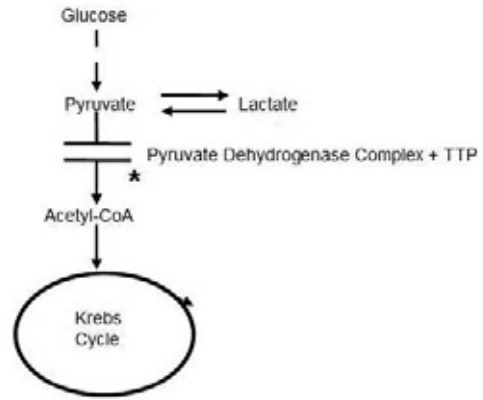
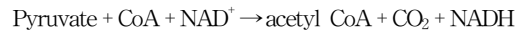


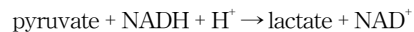
Figure 1. The role of thiamine as a cofactor thiamine pyrophosphate (TPP). In thiamine deficiency, the pyruvate dehydrogenase complex does not function due to lack of its necessary cofactor thiamine pyrophosphate, and therefore lactate accumulates. The asterisk indicates the functional metabolic block in our patient.

합체(Pyruvate dehydrogenase complex)라고 불리는 효소군에 의해 촉매되는 복잡한 반응으로 피루브산염이 카르복시기에서 CO₂가 제거되고, 피루브산염 분자에 남은 2개의 탄소원자는 보조효소인 CoA로 옮겨져 아세틸 CoA를 형성한다. 한편 아세틸기는 티아민 피로인산, 리포산(lipoic acid), CoA으로 차례로 전이되어 최종적으로 피루브산염은 아세틸 CoA로 바뀌는데 이 반응은 비가역적이다.



따라서 티아민의 결핍은 피루브산염이 아세틸 CoA로 변하지 못하게 하며, 피루브산염은 축적되고, 젖산 탈수소효소는 피루브산염을 환원시켜 젖산을 생성하고 축적시켜 젖산산증을 야기한다. 따라서 티아민의 결핍은 B형 젖산산증을 유발할 수 있다.

이 반응에서 환원형 NADH는 전자와 수소 공여체로 작용하고 NAD⁺로 산화한다.



티아민 결핍에 의한 젖산산증은 알칼리화에도 반응을 하지 않으며, 티아민이 공급되지 않으면 수시간 또는 수일 내에 불응성 산증과 사망을 유발할 수 있다¹¹⁾. 그러나, 티아민을 공급을 할 경우 수시간 이내로 임상적인 반응을 보인다^{12, 13)}.

젖산산증이 암 환자에서 발생하는 경우는 암세포에

의해 생산이 증가되거나⁴⁻¹⁶⁾, 티아민을 적절히 포함되어 있지 않은 총정맥영양법을 시행할 경우^{17, 18)}에 발생할 수 있다.

본 증례는 골수 이식 시행 중 오심, 구토가 심하여 음식 섭취가 어려워 비타민 없이 총정맥영양법으로 공급하고 있던 환자로 정기적으로 시행하던 혈액검사상에서 총이산화탄소의 감소를 보였고, 동맥혈 가스분석상 고음이온차 대사성 산증을 보여 시행한 검사에서 혈청 젖산이 12.3 mmol/L로 높았다. 2일간 중탄산염나트륨을 투여하였으나 반응을 보이지 않았고, 티아민 투여 6시간 후 측정된 유산은 1.8 mmol/L로 감소하였다.

티아민을 투여하기 전의 혈중 티아민의 농도는 측정되지 않았으나, 티아민 투여 후 급격히 호전된 소견을 고려하여 티아민 결핍에 의한 젖산산증으로 진단하였다.

다른 원인으로 감별해야 하는 것으로 암세포에서의 젖산 생성 증가로 발생하는 젖산산증을 가능성을 고려할 수 있으나, 이 경우 항암제의 의해 치료의 경과가 호전된 경우 젖산산증이 교정되었던 보고¹⁹⁾에서와 같이 항암치료 등으로 암세포가 감소할 경우 젖산산증이 호전을 보일 것이다. 본 증례에서는 말초혈액에서 모세포가 증가하는 추세였으나, 티아민 투여 이후에 산증이 다시 발생하지는 않았다. 그 외에 혈압은 정상이어서 저혈압, 속, 등에 의한 가능성은 없었고, 젖산산증을 유발하는 것으로 알려진 약제는 사용하고 있지 않았다.

요 약

저자들은 티아민의 공급 없이 총정맥영양법을 시행 중에 발생한 젖산산증에서 티아민 공급 후 수시간 이내로 산증이 교정된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며, 티아민을 공급하지 않는 총정맥영양법을 장기적으로 시행 중 발생한 젖산산증에는 티아민 결핍에 의한 젖산산증의 가능성을 반드시 염두에 두어야 할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 젖산산증, 티아민 결핍, 총정맥영양법

REFERENCES

- 1) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Kuroda Y. Thiamine-responsive lactic acidemia: role of pyruvate dehydrogenase complex. *Eur J Pediatr* 157:648-652, 1998
- 2) Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 12(Suppl 17):S15-S19, 2001
- 3) Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate: I. the significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Am J Med* 30:840-848, 1961
- 4) Ozawa H, Homma Y, Arisawa H, Fukuchi F, Handa S. Severe metabolic acidosis and heart failure due to thiamine deficiency. *Nutrition* 17:351-352, 2001
- 5) Chadda K, Raynard B, Antoun S, Thyrault M, Nitenberg G. Acute lactic acidosis with Wernicke's encephalopathy due to acute thiamine deficiency. *Intensive Care Med* 28:1499, 2002
- 6) Oriot D, Wood C, Gottesman R, Huault G. Severe lactic acidosis related to acute thiamine deficiency. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 15:105-109, 1991
- 7) Smith SW. Severe acidosis and hyperdynamic circulation in a 39-year-old alcoholic. *J Emerg Med* 16:587-591, 1998
- 8) Mukunda BN. Lactic acidosis caused by thiamine deficiency in a pregnant alcoholic patient. *Am J Med Sci* 317:261-262, 1999
- 9) Pela I, Seracini D, Lavoratti GC, Sarti A. Efficacy of hemodiafiltration in a child with severe lactic acidosis due to thiamine deficiency. *Clin Nephrol* 53:400-403, 2000
- 10) Centers for Disease Control and Prevention. Lactic acidosis traced to thiamine deficiency related to nationwide shortage of multivitamins for total parenteral nutrition: United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:523-528, 1997
- 11) Centers for Disease Control and Prevention. Deaths associated with thiamine-deficient total parenteral nutrition. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38:43-46, 1989
- 12) Svahn J, Schiaffino MC, Caruso U, Calvillo M, Minniti G, Dufour C. Severe lactic acidosis due to thiamine deficiency in a patient with B-cell leukemia/lymphoma on total parenteral nutrition during high dose methotrexate therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:965-968, 2003
- 13) Cho YP, Kim K, Han MS, Jang HJ, Kim JS, Kim YH, Lee SG. Severe lactic acidosis and thiamine deficiency during total parenteral nutrition: case report. *Hepatogastroenterology* 51:253-255, 2004
- 14) Tiefenthaler M, Amberger A, Bacher N, Hartmann BL, Margreiter R, Kofler R, Konwalinka G. Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells. *Br J Haematol* 114:574-580, 2001
- 15) Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: a metabolic

- complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. Cancer 92:2237-2246, 2001*
- 16) Revesz T, Obeid K, Mpofu C. Severe lactic acidosis and renal involvement in a patient with relapsed Burkitt's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol 12:283-288, 1995*
- 17) Romanski SA, McMahon MM. Metabolic acidosis and thiamine deficiency. *Mayo Clin Proc 74:259-263, 1999*
- 18) Nakasaki H, Ohta M, Soeda J, Makuuchi H, Tsuda M, Tajima T, Mitomi T, Fujii K. *Clinical and biochemical aspects of thiamine treatment for metabolic acidosis during total parenteral nutrition. Nutrition 13:110-117, 1997*
- 19) 마경애, 서유진, 김승정, 김명성, 안성균, 정혁준, 김현수, 현봉학, 신규태. 백혈병으로 전환된 림프종 환자에서 발생한 유산산증(Lactic acidosis). *대한신장학회지 18:505-509, 1999*