

L-Ornithine과 Phenylacetate 동시투여는 간경변증 쥐에서 뇌수분과 암모니아를 지속적으로 감소시키는 상승작용을 한다

(L-Ornithine and Phenylacetate Synergistically Produce Sustained Reduction in Ammonia and Brain Water in Cirrhotic Rats. Hepatology 2009;50:155-164)

요약: 임상적 요구에 비해 간경변증에서 고암모니아혈증과 간성뇌증의 치료에 대한 연구는 부족하다. L-ornithine은 글루타민(glutamine)을 합성하는 기질로 작용하여 암모니아를 해독시키고, phenylacetate는 ornithine에 의해 유래된 glutamine을 phenylacetylglutamine의 형태로 소변으로 배설시키므로 L-ornithine과 phenylacetate/phenylbutyrate(phenylbutyrate의 전구약물) 병합투여하면(OP) 상승작용이 발생하여 암모니아의 감소가 지속될 것이라 예상하여 이번 연구를 진행하였다. 연구 1은 OP 병합투여가 L-ornithine, 또는 phenylacetate에 비해 암모니아를 감소시키는 데 상승작용을 하는지 알아보는 연구이며 연구 2는 OP가 암모니아치를 지속적으로 감소시키는지 확인하는 연구이다. 담관결찰술(bile duct ligation, BDL) 또는 sham 수술을 시행하고 4주가 경과한 Sprague-Dawley 쥐를 대상으로 연구를 진행하였다. 연구 1: 실험동물을 희생시키기 3시간 전 좌내경 동맥에(internal carotid artery) 채혈을 위한 도관을 삽입하고 복강 내로 위약인 생리식염수, L-ornithine과 phenylacetate/phenylbutyrate 병용(OP), phenylbutyrate, L-ornithine을 각각 투여하였다. 담관결찰술을 시행한 군에서 동맥 내 암모니아 수치 증가, 뇌수분 증가, 뇌 myoinositol 감소가 sham 수술을 시행한 대조군에 비해 각각 의미 있게 변화하였다($p < 0.01$). 또한 L-ornithine과 phenylacetate/phenylbutyrate 동시 투여군에서는 동맥 내 암모니아($p < 0.001$), 뇌수분($p < 0.05$), 뇌 myoinositol ($p < 0.001$)과 소변 내 phenylacetylglutamine이($p < 0.01$) 의미 있게 호전되었다. 담관결찰술 시행군에서 L-ornithine과 phenylbutyrate 주입에 따른 변화는 유사하였다. 연구 2: 담관결찰술을 시행한 쥐를 무작위 배정 후 6시간, 3, 5, 10일 동안 생리식염수 또는 L-ornithine과 phenylacetate/phenylbutyrate를 복강 내로 주입하고 최초 담관결찰술 시행 4.5-5주 후 희생시켰다. L-Ornithine과 phenylacetate/phenylbutyrate를 동시에 투여하면 동맥 내 암모니아($p < 0.01$), 뇌수분($p < 0.01$)이 지속적으로 감소하고 동맥 내 glutamine과 소변을 통한 phenylacetylglutamine ($p < 0.01$) 배설이 매우 증가한다. 결론적으로 L-ornithine과 phenylacetate/phenylbutyrate는 간경변증 쥐에서 동맥 내 암모니아, 암모니아의 뇌내 대사, 뇌수분의

지속적인 향상에 상승작용을 보인다.

해설: 간경변증에서 고암모니아혈증을 유도하면 신경정신과 검사 이상, 뇌 삼투질 악화, 뇌수분 증가가 초래되고 암모니아혈증 정도와 기간은 뇌병리의 가역성과 예후에 영향을 미친다.¹ 간성뇌증에서 동맥 내 암모니아치는 두개골 내 고혈압의 정도를 반영하고 사망을 예측할 수 있으므로 순환혈액과 뇌에서 암모니아를 제거하는 것이 간부전 치료에 가장 중요한 목표가 될 수 있으나 간성뇌증에 있어 암모니아를 낮추기 위해 이용되는 현재의 방법이 치료 가치가 충분하다는 결정적인 증거는 부족하다.²

과거에는 체내 암모니아의 감소를 위해 섭취단백의 제한, 혈장교환 및 투석, 대장절제술 등 다양한 방법이 있어 왔으나 최근에는 락툴로스, 비흡수 항생제, L-ornithine-L-aspartate (LOLA) 등이 일반적으로 이용된다.

락툴로스 투여는 아임상(subclinical) 간성뇌증에는 효과가 있으나³ 명백한(overt) 간성뇌증에는 효과가 떨어지며⁴ 알부민 투석으로 과잉 암모니아를 제거하여 만성간부전 환자의 간성뇌증 정도를 회복시키는 시도는 아직 논란이 있다.⁵

질소대사물을 요소의 형태로 암모니아를 감소시키는 방법 이외에 암모니아 생산의 기질로 이용될 수 있는 글루타민을 제거하는 과정을 이용해 간성뇌증의 치료를 하고자 하는 시도가 있다.

글루타메이트(glutamate)-글루타민 회로를 보면 glutamine synthetase에 의해 암모니아와 글루타메이트가 반응하여 글루타민을 형성함으로써 과잉의 암모니아를 줄일 수 있으며 glutaminase에 의해 글루타민은 암모니아와 글루타메이트를 생성하게 된다. 즉, 글루타민은 암모니아치를 낮추기도 하며 오히려 암모니아 생산을 촉진할 수도 있다.⁶

이와 같은 글루타메이트-글루타민 회로에 L-ornithine과 phenylacetate 병용 투여를 적용하면 두 약물의 상승작용이 발생하여 암모니아 수치가 낮아진다는 가설을 확인할 수 있다. L-ornithine이 transamination되면 글루타메이트가 상승하게 되고 glutamine synthetase의 작용으로 암모니아가 글루타민으로 해독된다. 이렇게 생성된 글루타민은 phenylacetate와

결합하여 phenylacetylglutamine의 형태로 신장을 통해 배설됨으로써 글루타민에 의한 암모니아 반등현상을 예방할 수 있다.

골격근 내 glutamine synthetase는 정상적으로 매우 낮으나 간부전 상황이 되면 상향조절(up-regulation)되므로⁷ 글루타메이트를 골격근에 제공하게 되면 글루타민 생성이 증가하여 암모니아를 해독할 수 있다. 글루타메이트를 근육세포 내로 이동시키는 것이 쉽지 않으므로 L-ornithine을 공급하면 근육 내 글루타메이트가 증가되고 암모니아를 소모하면서 글루타민을 생산하게 된다. LOLA (L-ornithine L-aspartate)는 L-ornithine을 제공하므로 요소와 글루타민합성을 조장하여 혈장 암모니아치를 낮추고 간성뇌증을 호전시킨다. 일부 무작위대조군 연구에서 LOLA의 투여로 혈장 암모니아가 감소하고 신경정신학 검사의 호전이 있었으나⁸ 최소(minimal) 간성뇌증에는 효과가 거의 없으며⁹ 급성간부전에서 뇌기능 이상과 생존율에 영향이 없었다.¹⁰ LOLA 투여 종료 후 혈중 암모니아가 재상승되는데¹¹ 이는 순환혈액과 체내에서 글루타민을 제거하는 능력이 부족해서 발생하는 것으로 생산 증가된 글루타민이 신장이나 장관에서 글루타미나제에 의해 암모니아를 생성하는 재료로 이용되어 순환 NH_4^+ 가 반등하기 때문이다.¹²

Phenylacetate는 요소회로 효소결핍으로 인한 고암모니아혈증의 치료에 이용되는 약제로 과잉 글루타민을 phenylacetylglutamine의 형태로 만들어 신장을 통해 소변으로 배출시킴으로써 암모니아 생성의 기질인 질소대사물이 소변을 통해 배출되어 체내 암모니아가 감소되는데 이 방법이 간경변증으로 인한 간성뇌증의 치료에도 적용될 수 있는지를 알아보고자 이번 연구를 진행하였다.

L-Ornithine과 phenylacetate를(LOPA) 같이 투여하면 상승 효과가 발생하여 동맥 내 글루타민 농도를 높이고 소변을 통한 phenylacetate의 배출이 증가되며 동맥 내 NH_4^+ 가 낮아지고 뇌에서 글루타민/마이오이노시톨(myoinositol) 비율과 뇌수분량이 감소된다. Myoinositol의 감소는 뇌 완충작용의 (buffering capacity) 증가를 초래하여 추가적인 암모니아 혈증과 저나트륨혈증을 유도하게 되어 뇌부종이 발생한다.¹³ 이번 연구에서는 락툴로스를 이용한 과거의 연구와는 달리 LOLA를 투여한 지 2시간 만에 뇌피질에서 myoinositol이 33% 증가하였으므로 매우 빠른 시간 내에 현저하게 뇌삼투압차를 교정할 수 있음을 보여주었다.¹⁴

요소회로 효소결핍 환자에서처럼 phenylacetate 투여만으로 과잉 암모니아를 제거하는 것이 만성 간부전에서는 효과가 떨어진다. 그 이유는 요소회로 효소결핍 환자에서는 간기능이 정상이고 글루타민이 매우 상승되어 있는데 반해 간경변증에서는 간기능이상이 있으며 글루타민농도가 정상이거나 정도 상승되어 있는 등 다양하게 나타나기 때문이다.¹⁵

이런 상태에서 L-ornithine 보충 없이 phenylacetate만을 투여하면 근육 내 글루타민과 글루타메이트가 감소하고 분지사슬아미노산(branched chain amino acid, BCAA) 산화되어 단백질 이화작용이 악화된다.¹⁶ 이번 연구와 같이 만성 간부전 상황에서는 L-ornithine과 phenylacetate의 병용투여가 합리적인 치료법으로 제시되나 급성 간부전 환자에서는 분명하지 않다. 대조군이나 간경변증 환자에 비해 급성 간부전 환자는 글루타민치가 4배 정도 상승되어 있으므로 이론적으로 phenylacetate 단독투여만으로도 암모니아치를 낮추고 간성뇌증을 방지할 수 있을 것으로 제시된다.

간부전이 발생하면 신기능저하가 동반되는 경우가 많아 LOLA의 투여가 유용할 수 있는지에 대한 연구가 필요하다. 요소회로 효소결핍에서는 지속 정-정맥 혈액여과(continuous venovenous hemofiltration, CvvHF)를 이용해서 유기산이나 암모니아를 제거할 수 있으나 간부전과 신기능이상이 같이 동반된 경우에 phenylacetylglutamine도 제거할 수 있는지는 확실하지 않다.

LOPA가 NH_4^+ 를 감소시키고 간성뇌증과 뇌부종을 호전시킬 수 있다 하여도 약제독성 등을 고려해야 한다. Phenylacetate로 요소회로 결핍을 치료할 때 혈중 phenylacetate치가 6 mmol/L를 초과하면 독성반응이 나타나서 혼란, 무기력감, 메스꺼움 등이 발생할 수 있으며 10 mmol/L가 되면 대사성 산혈증, 뇌부종, 저혈압, 심혈관 허혈 등이 나타날 수 있어 LOLA 투여 시 혈중치를 모니터링해야 한다.

Ornithine 자체가 요소회로이상을 초래할 수도 있다는 점을 고려할 때 연구 2에서 OP군의 ornithin치가 시간경과에 따라 매우 증가함에도 불구하고 glutamine치는 유사하므로 ornithine 투여량을 줄여야 하는 이론적인 근거가 될 수 있다. 따라서 이번 연구의 결과를 바탕으로 간부전으로 인한 고암모니아혈증의 새로운 치료법을 임상에 적용하기까지는 약물용량과 투여일정에 대한 연구가 필요하며 간성뇌증의 정도는 호전시키더라도 생존율에는 어떤 영향을 미치는지에 대한 증거가 요구된다. 급, 만성 간부전에서 이번 연구의 결과가 인정된다면 향후 치료체계의 변화를 제시하는 중요한 단계로 생각한다.

(정리: 순천향대학교 의과대학 내과학교실 김영석)

참고문헌

1. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844-1852.
2. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable dis-

- accharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
3. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45: 549-559.
4. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005;365:431-433.
5. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46: 1853-1862.
6. McFarlane Anderson N, Bennett FI, Alleyne GA. Ammonia production by the small intestine of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1976;437:238-243.
7. Rose C, Michalak A, Rao KV, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology* 1999;30:636-640.
8. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-1360.
9. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:9-14.
10. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009;136:2159-2168.
11. Jalan R, Wright G, Davies NA, Hodges SJ. L-ornithine phenylacetate (OP): a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2007;69:1064-1069.
12. Olde Damink SW, Deutz NE, Dejong CH, Soeters PB, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. *Neurochem Int* 2002;41:177-188.
13. Restuccia T, Gomez-Anson B, Guevara M, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1613-1622.
14. Patishi Y, Lubrich B, Berger M, Kofman O, van Calcker D, Belmaker RH. Differential uptake of myo-inositol in vivo into rat brain areas. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:73-75.
15. Strauss GI, Knudsen GM, Kondrup J, Moller K, Larsen FS. Cerebral metabolism of ammonia and amino acids in patients with fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 2001;121: 1109-1119.
16. Scaglia F, Carter S, O'Brien WE, Lee B. Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Mol Genet Metab* 2004;81(suppl 1):S79-S85.