

L-tryptophan 투여가 백서의 근육 및 말초신경에 미치는 영향에 관한 병리조직학적 연구

연세대학교 의과대학 재활의학교실* 및 병리학교실

윤태식* · 김태승 · 최인준 · 신정순*

Histopathologic Studies of Muscle and Peripheral Nerve Following Ingestion of L-tryptophan in Rats

Tae Sik Yoon, M.D.*, Tai-Seung Kim, M.D., In-Joon Choi, M.D. and Jung Soon Shin, M.D.*

Department of Rehabilitation Medicine* & Pathology, Yonsei University College of Medicine

The eosinophilia-myalgia syndrome associated with ingestion of L-tryptophan in man is defined by the CDC(1989) as follows: 1) eosinophil count more than 1,000 cells per μ l; 2) generalized myalgia(at some point during the course of illness) of severity sufficient to affect a patient's ability to pursue his or her usual daily activities; 3) no evidence of any infection(e.g., trichinosis) or neoplasm that would explain either the eosinophilia or the myalgia.

The pathologic findings of the eosinophilia-myalgia syndrome varies according to the degree of severity and types of inflammatory cells in the skeletal muscle.

In order to simulate this syndrome in animals and further determine its histopathogenesis, L-tryptophan was administered to rats in the laboratory at various doses(25 mg/kg, 50 mg/kg, 150 mg/kg) over a set period of time. In this study, positive histopathologic findings were designated according to the inflammatory cell infiltration of the epimysium and epineurium. Most of the pathologic findings in the positive group were that of inflammatory cell infiltration composed mainly of eosinophils in the epimysial, epineurial connective and surrounding adipose tissues. Only a few necrotic muscle fibers were seen, and there was absence of any evidence of inflammatory cell infiltration in endoneurium or axonal degenerations.

Of 59 rats which were given L-tryptophan, 27 rats(45.8%) met the criteria and were designated as belonging to the positive group. Only 2 rats ingested with L-tryptophan(150 mg/kg) for 2 months and 4 months showed an eosinophil count more than 1,000 cells/ μ l. The eosinophil count in the positive group showed significantly different levels when compared to the the negative group and control group. On the other hand, there were no significant differences in the electrodiagnostic study and serum CK, SGOT, SGPT level between the positive, negative and control groups.

In summary, histopathologic findings similar to the eosinophilia-myalgia syndrome were inducible in rats following the administration of L-tryptophan.(**Korean J Pathol 1993; 27: 318~327**)

Key Words: L-tryptophan, Eosinophilia-myalgia syndrome, Muscle, Nerve

서 론

접 수: 1992년 9월 28일, 게재승인: 1993년 3월 13일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 김태승

L-tryptophan은 음식 단백질의 요소로서 일반적으로 섭취되는 필수 아미노산이며, 특히 짐승고기와 생

선고기에 고농도로 함유되어 있다⁴³⁾. L-tryptophan은 수면조절에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되는 신경전달물질인 serotonin의 전구물질로서 그 최면효과로 인하여 불면증의 치료에 이용되며, 또한 조증, 비만, 고혈압, 월경전증후군, 섬유근육통, 신경성 대식, 우울증, 공격성 및 동통 등의 치료에도 사용되고 있다^{23, 32, 33, 43, 48)}.

L-tryptophan의 독성으로는 오심, 구토, 보행실조, 과반사, metabolite-induced bladder carcinogenesis 등이 있고 또한 문맥대정맥 문합술을 시행받은 실험동물에서 간성뇌병증을 악화시키며, 부신부전증이 있는 실험동물에서 치사 독성(lethal toxicity)을 일으키는 것으로 알려져 있다^{18, 19, 34, 43, 44)}.

최근 미국에서 eosinophilia-myalgia syndrome에 대하여 전신 근육통과 호산구증다증을 일으키는 유행성 질환이라고 보고되었으며^{3, 6)}, 환자대조연구를 통하여 이 증후군의 발생과 L-tryptophan 함유물질의 사용사이에 통계학적으로 유의있는 연관성이 증명되었다^{16, 17, 20)}. 이 증후군에 대한 증례가 미국이외에도 프랑스, 독일, 벨기에 및 일본 등에서 산발적으로 보고되었다^{1, 9, 45, 49)}.

1989년 Centers for Disease Control(CDC)³⁾에서 L-tryptophan 복용에 의한 이 증후군을 첫째 일상생활 동작을 저해하는 전신 근육통과, 둘째 호산구 수가 혈액 microliter 당 1,000개 이상 증가하며, 셋째 호산구증다증을 일으키는 다른 질환 즉 감염과 종양 등이 없는 경우로 정의하도록 제안하였으며, 1990년 CDC⁷⁾에서 이 증후군을 보인 환자 429명에 대하여 그 연령은 11세에서 84세이었고, 84%가 여성이었으며, 일일 평균 1,500 mg의 L-tryptophan을 복용하였고, 32%에서 입원치료가 필요하였다고 보고하였다.

이 증후군은 수주에서 수년간 L-tryptophan 복용 후 발생하며, 심한 근육통 이외에 다양한 임상 증상 즉 피로, 발열, 체중감소, 하지부종, 안면부종, 굴곡구축, 근육압통, 근쇠약, 관절통, 탈모증, 구내건조증(xerostomia), 호흡곤란, 부정맥, 울혈성심부전, 피부발진 혹은 경과, 대장염, 다발성 신경병증 등을 일으키며, 심한 경우 상행성 다발성신경병증으로 사망하게 된다^{3, 8, 10, 16, 25, 27, 28, 38)}.

저자들은 L-tryptophan의 장기 투여로 백서 근육 및 말초신경의 변화를 병리조직학적으로 관찰하고, 호산구 검사 및 전기진단검사를 병행하여 사람에서의 eosinophilia-myalgia syndrome과 흡사한 병변이 실험동물에서도 유발되는지를 검색함으로써, 앞으로 이 질병의 조직 침범에 대한 조직병인론 연구에 기여하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

실험동물은 체중이 200~300 g 정도의 Wister계

흰쥐를 암수구별없이 80마리를 사용하였다. 실험 약제는 L-tryptophan(Gibco Laboratories, U.S.A.)을 생리식염수에 용해하여 위가바즈(gastric gavage)를 사용하여 실험기간동안 매일 실험 동물에 경구투여하였다.

실험군의 경우 제 1군(n=21)은 각 1/3씩 일일 L-tryptophan 용량을 25 mg/kg, 50 mg/kg, 150 mg/kg으로 경구투여하여 2개월에 도살하였고, 제 2군(n=21)은 각 1/3씩 일일 L-tryptophan 용량을 25 mg/kg, 50 mg/kg, 150 mg/kg으로 경구투여하여 4개월에 도살하였고, 제 3군(n=23)은 L-tryptophan 용량을 25 mg/kg(n=7), 50 mg/kg(n=8), 150 mg/kg(n=8)으로 경구투여하여 6개월에 도살하였다. 제 1, 2, 3군의 대조군(n=15)으로는 생리식염수만 실험기간동안 매일 경구투여하였다.

전기진단검사는 pyrimidinetrione(Entobar[®])를 25 mg/kg으로 복강내 주사하여 마취한 다음 좌측하지의 피부를 제거한 후 Medelec MS 92a 근전도기계를 이용하여 좌측 좌골신경전도검사 및 좌측 비복근의 근전도검사를 시행하였다. 신경전도검사시 기록은 좌측 비복근에서, 자극은 근위부 3.5 cm되는 좌골신경에 위치시켜 원위잡복시간을 측정하였다. 근전도검사는 좌측 비복근에 시행하여 비정상 자발전위를 관찰하였다.

혈액 검사는 전기진단검사후 대동맥에서 혈액을 채취하여 호산구 수를 측정하였고, 근육손상을 알기 위하여 creatine kinase(CK)를 측정하였으며, 간손상을 알기 위하여 SGOT 및 SGPT를 측정하였다.

병리조직학적 검사는 실험동물을 희생한 후 전기진단검사를 시행하지 않은 우측 좌골신경, 우측 비복근, 우측 슬굴곡근, 및 복직근을 채취하였고, 신경과 근육은 주위의 결합조직과 지방조직을 가능한한 포함하여 채취하였다. 채취한 조직은 10% 중성 포르마린에 고정하여 통상적인 방법에 의하여 hematoxylin-eosin 염색과 Gomori Trichrome 염색을 시행하였다.

본 실험에서 조직학적 소견상 신경외막과 근외막 모두에 호산구로 구성된 염증세포의 침윤이 있는 경우 조직학적 양성군으로 판정하였으며, 신경외막이나 근외막 한쪽에만 염증소견을 보인 경우와 신경외막 및 근외막 모두 염증소견이 없는 경우는 조직학적 음성군으로 판정하였다.

조직학적 양성군, 음성군과 대조군에서 얻은 결과를 통계처리하여 비교하였다.

결 과

1. 실험동물

본 실험기간 동안 실험군중 총 6마리가 사망하였고 1마리는 마취후 곧 사망하여 조직표본만 얻을 수 있었다. 조직학적 양성군, 음성군, 및 대조군간의 실험초기

에서 도살까지의 체중증가에는 유의한 차이가 없었다.

2. 전기진단검사

조직학적 양성군, 음성군과 대조군간에 좌측 좌골신경 전도검사의 원위잠복시간에는 유의한 차이가 없었으며(Table 1), 근전도검사에서는 신경병증이나 근육병증에서 보일 수 있는 확실한 비정상자발전위는 관찰되지 않았으며 단지 삽입전위의 증가만이 관찰되었고, 이 삽입전위의 증가를 비정상적으로 평가한 결과 양성군에서는 근전도 정상소견이 16예이었고 비정상소견이 10예이었으며, 음성군에서는 정상소견이 24예, 비정상소견이 8예로 두군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. 혈액검사

혈액 microliter 당 호산구 수가 1,000개 이상인 경우는 L-tryptophan을 150 mg/kg으로 투여한 제 1군과 제 2군에서 각각 1예를 볼 수 있었다. 호산구 수에서는 조직학적 양성군이 평균 378.7개/ μ l, 대조군이 평균 103.3개/ μ l이었고 조직학적 양성군에서 음성군 및 대조군 보다 통계학적으로 유의하게 많았다($p < 0.05$). 혈청 CK, SGOT 및 SGPT 치는 조직학적 양성군, 음성군 및 대조군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

4. 조직학적 소견

조직학적으로 제 1군에서는 신경외막과 근외막에 모두 호산구 침윤을 보인 양성군은 11예(52.4%)이었으

며, 근내막에도 호산구 침윤을 보이는 경우는 8예이었다. 제 2군에서 양성군은 6예(32.3%)이었으며, 근내막에도 호산구 침윤을 보인 경우는 1예이었다. 제 3군에서 양성군은 10예(47.6%)이었으며, 근내막에도 호산구 침윤을 보인 경우는 2예이었다(Table 4). 따라서 실험군 전체 59예중 양성군은 27예(45.8%)이었다.

대조군에서는 4개월과 6개월 각 1예에서 신경외막에 경미한 호산구 침윤을 보였다.

1) 근육: 정상 대조군의 근육은 염증세포의 침윤이 없는 정상소견을 보였다(Fig. 1a).

실험군중 양성군에서의 근육생검상 염증세포 침윤의 정도는 매우 다양하였으며, 주로 국소적인 염증세포의 침윤이 근외막, 결합조직과 주위 지방조직에 나타났으며, 염증세포의 종류로는 주로 호산구이었고 그외에도 림프구, 대식세포도 섞여서 침윤하고 있었다(Fig. 2). 양성군의 같은 근육에서도 염증세포의 침윤이 심한 부위와 염증세포의 침윤이 전혀 없는 부위가 섞여서 나타나기도 하였다. 염증세포의 침윤은 소혈관 주위에 더 많이 나타나기도 하였고 혈관 내피세포는 정상보다 커졌다. 염증세포의 침윤과 더불어 결합조직의 부종이 보였으며, 섬유화 소견이 동반하기도 하였다.

실험군의 일부 양성군에서는 국소적으로 근주막과 근내막이 확장되면서 주로 호산구로 구성된 염증세포의 침윤이 있었다(Fig. 3a). 이렇게 근내막에까지 염증세포의 침윤이 있는 경우 근섬유의 분절괴사를 보였고, 괴사된 부위와 주위에 주로 호산구로 구성된 염증세포의 침윤이 동반되어 있었다(Fig. 3b). 일부 근섬유들은 호염기성 세포질, 소포형 핵과 큰 핵소체를 갖

Table 1. Distal latency of sciatic nerve

Groups	No. of rats	Distal latency(msec)
Positive	26	1.12±0.07
Negative	32	1.13±0.07
Control	15	1.13±0.05

Table 2. Electromyography

Groups	Normal No.(%)	Abnormal No.(%)	Total
Positive	16(61.5)	10(38.5)	26
Negative	24(75)	8(25)	32
Control	15(100)	0(0)	15

Table 3. Mean and standard deviation of blood chemistry

Groups	No. of rats	Eosinophil count(No./ μ l)	CK*	SGOT*	SGPT*
Positive	26	378.7±403.1*	554.1±183.2	187.5±80.4	54.8±17.9
Negative	32	113.0±117.1	520.8±339.8	202.6±109.5	53.8±20.5
Control	15	103.3±56.4	616.9±298.8	217.0±106.1	56.1±18.2

CK*: creatine kinase(IU/L)

SGOT*: serum glutamic oxaloacetic transaminase(IU/L)

SGPT*: serum glutamic pyruvic transaminase(IU/L)

$p < 0.05$

Table 4. No. of positive histologic findings according to eosinophilic infiltration

Group	Dosage	No. of rats	Epineurium No.(%)	Epineurium & epimysium No.(%)	Endomysium No.(%)
Control	2 Mo.	5	0	0	0
	4 Mo.	5	1	0	0
	6 Mo.	5	1	0	0
Total		15	2(13.3)	0	0
Group 1 (2 Mo.)	25 mg/kg	7	6	2	2
	50 mg/kg	7	6	3	1
	150 mg/kg	7	7	6	5
Subtotal		21	19(90.5)	11(52.4)	8(38.1)
Group 2 (4 Mo.)	25 mg/kg	4	2	0	0
	50 mg/kg	6	2	0	0
	150 mg/kg	7	7	6	1
Subtotal		17	11(64.7)	6(32.3)	1(5.9)
Group 3 (6 Mo.)	25 mg/kg	5	4	3	1
	50 mg/kg	8	6	5	1
	150 mg/kg	8	4	2	0
Subtotal		21	14(66.7)	10(47.6)	2(9.5)
Total		59	44(74.6)	27(45.8)	11(18.6)

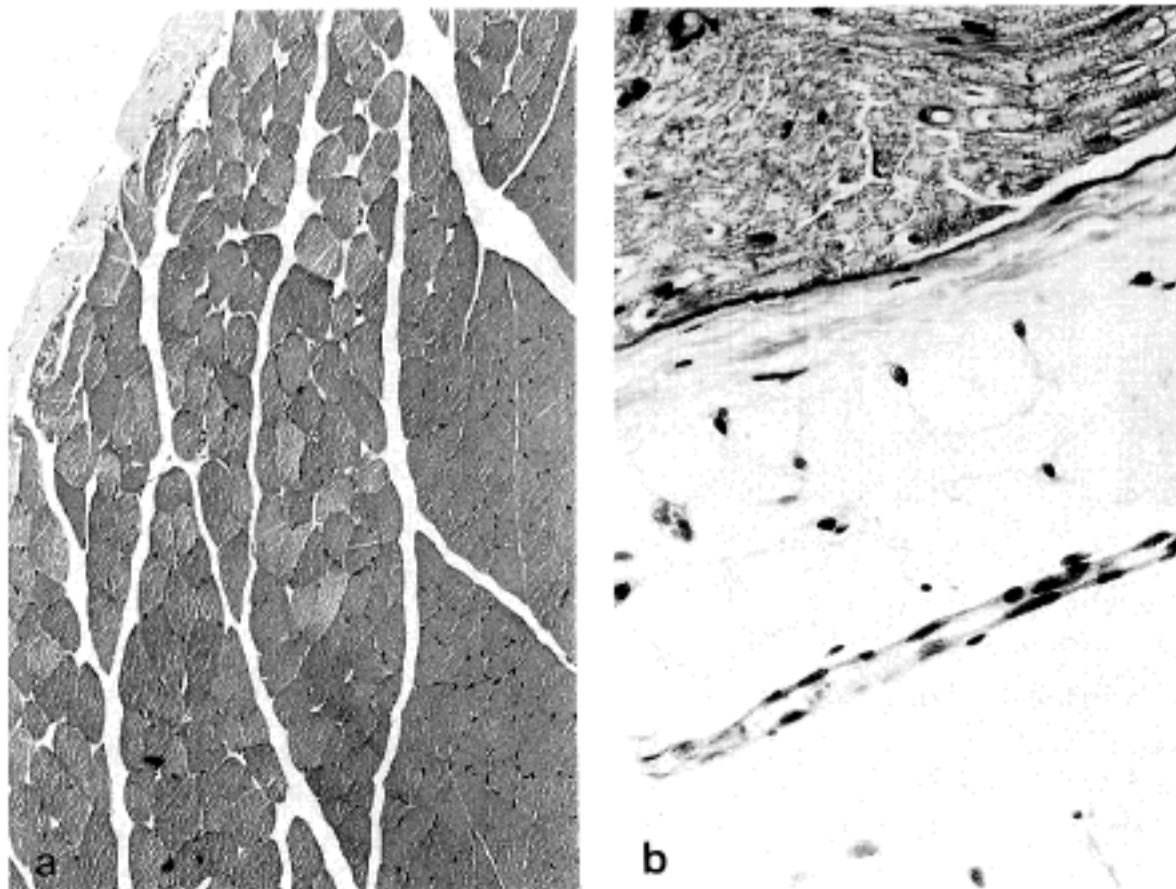


Fig. 1. Normal histology from control rat. (a) Hamstring muscle. (b) Sciatic nerve.

는 재생섬유의 소견을 보였다.

2) 신경: 정상대조군의 신경은 신경외막에 경미한

호산구 침윤을 보인 4개월과 6개월의 가 1예이외에는 정상소견을 보였다(Fig. 1b).

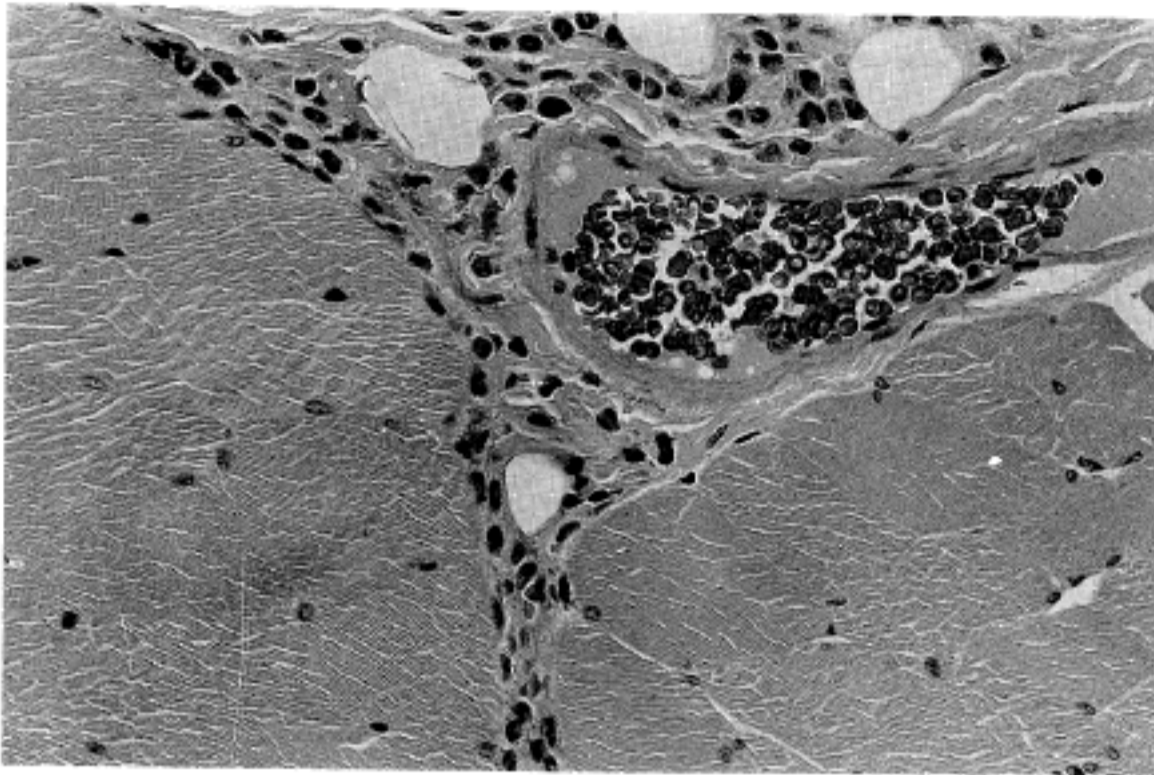


Fig. 2. Histology of the hamstring muscle from rat administered with L-tryptophan (150 mg/kg) for 2 month. Inflammatory cell infiltration composed of eosinophils and mononuclear cells in perimysial connective tissue.

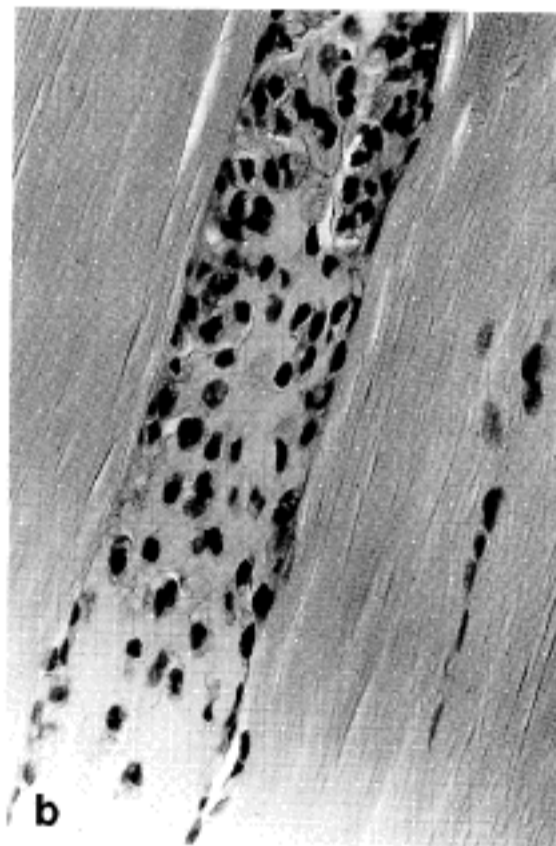


Fig. 3. Histology of the gastrocnemius muscle from rat administered with L-tryptophan (150 mg/kg) for 2 month. (a) Widening of the endomysium and inflammatory cell infiltration composed of eosinophils in endomysial connective tissue. (b) Segmental necrosis of the muscle fiber and inflammatory cell infiltration composed of eosinophils and macrophage.

실험군중 양성군에서의 신경생검상 염증세포 침윤의 정도는 매우 다양하였으나, 주로 국소적인 염증세포의 침윤이 신경외막, 결합조직과 주위 지방조직에 나타났다(Fig. 4, 5a). 염증세포의 종류로는 주로 호산구이었으며, 그외에도 림프구, 대식세포도 섞여서 침윤하고 있었다(Fig. 4, 5b). 염증세포의 침윤은 소혈관 주위에 더 많이 나타나기도 하였고 혈관 내피세포는 정상보다 커졌다. 염증세포의 침윤과 더불어 결합조직의 부종이 보이기도 하였다(Fig. 5a). 신경자체는 정상 소견을 보였으며 신경내막에는 부종이나 염증세포의 침윤이 없었다.

고 찰

L-tryptophan 복용후 발생된다고 하는 eosinophilia-myalgia syndrome 환자의 조직학적 소견은 근육세포의 변성은 없으면서 여러 염증세포의 침윤이 주로 근외막, 근주막, 신경외막과 주위 결합조직에 있으며, 염증의 정도는 다양하다고 보고되고 있다^{24, 27, 30, 40, 46}.

실험동물에서는 사람에서 보는 임상 증상 특히 전신 근육통에 대하여 객관적으로 평가할 수 없기 때문에

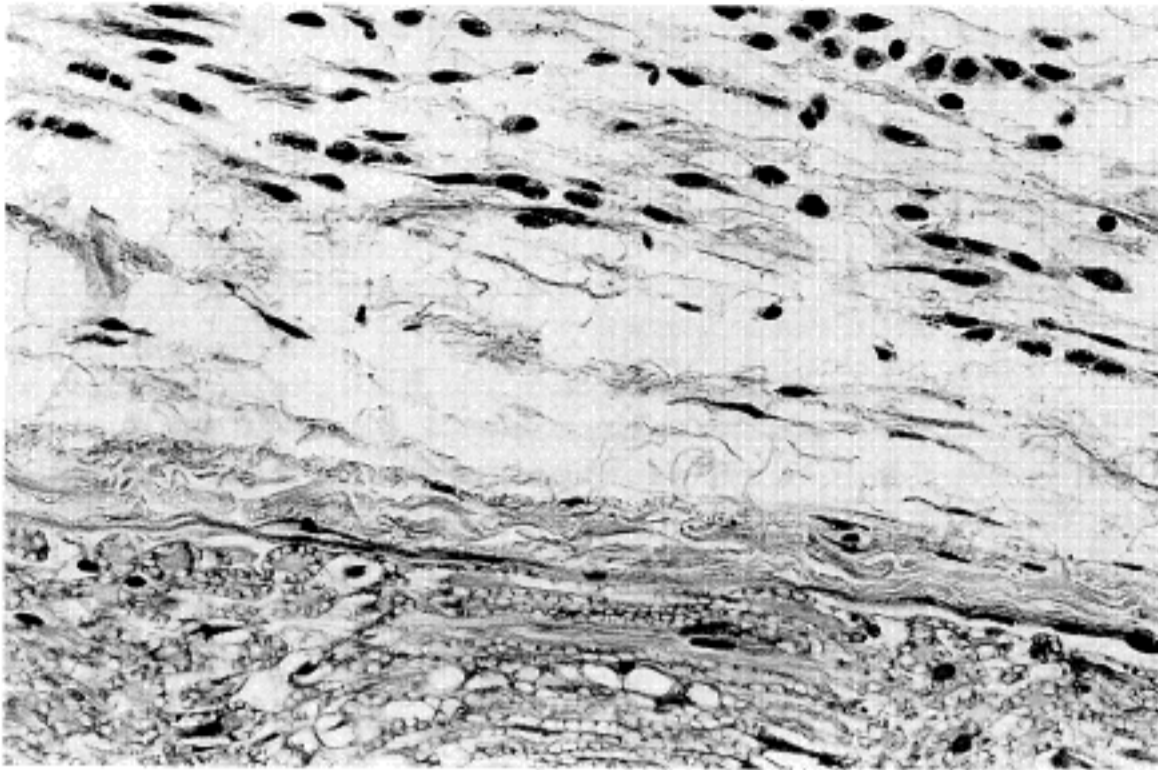


Fig. 4. Histology of the sciatic nerve from rat administered with L-tryptophan(25 mg/kg) for 2 month. Inflammatory cell infiltration in epineurial connective and surrounding adipose tissues.

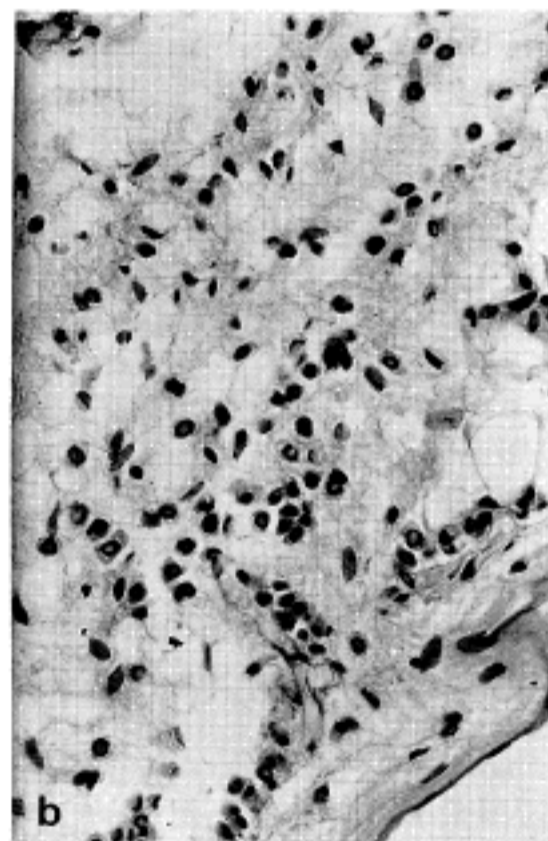


Fig. 5. Histology of the sciatic nerve from rat administered with (a) L-tryptophan(150 mg/kg) for 4 month and (b) L-tryptophan(50 mg/kg) for 6 month. Eosinophil infiltration in epineurial connective and surrounding adipose tissues.

조직학적 변화로 판단할 수 밖에 없는데 지금까지는 실험동물에서의 병리조직학적 연구가 없었을 뿐만 아니라 그 판정기준도 없었다. 본 실험에서도 정상 대조군에서 신경외막에 경미한 호산구의 침윤을 보인 예가 있었고 실험군에서도 근외막에는 염증세포의 침윤이 없이 신경외막에만 염증세포의 침윤이 있는 경우는 있었으나 근외막에 염증세포의 침윤이 있는 경우에는 모두 신경외막에도 염증세포의 침윤이 있었으므로 근외막과 신경외막 모두에 호산구의 침윤을 보인 경우만을 조직학적 양성군으로 판정하였다.

Eosinophilia-myalgia syndrome 환자의 임상적

특징은, 특히 여자에 많이 발생하고, 여러 연령층에 걸쳐 일어나며, 다양한 임상증상을 나타낸다. 또한 혈액 검사상 호산구증다증이 현저하고 혈청 aldolase치는 증가하나, 혈청 CK, SGOT 및 SGPT 치들은 정상치를 보이며, 다른 실험검사에서 혈청 면역 글로블린 E, 혈소판수, 보체 및 적혈구 침강반응은 대부분 정상이나 일부 약간 증가한다^{10,20,25,27,30,35,38}.

본 실험에서는 혈청검사상 이전의 보고와 같이 혈청 CK, SGOT 및 SGPT치는 정상군, 조직학적 양성군과 음성군 간에 유의한 차이가 없었으나, 조직학적 양성군에서는 호산구 수가 음성군 및 대조군에 비해 유

의한 차이를 보였으며, 특히 조직학적 양성군에서 혈액 microliter 당 호산구 수가 1,000개 이상인 경우는 2에 있었다.

이 증후군 환자의 전기진단검사는 정상소견, 신경병증소견, 근육병증소견, 또는 신경병증과 근육병증이 혼합한 소견 등 저자마다 다르게 보고하고 있다^{5, 25, 30, 40, 46}.

본 실험에서는 조직학적 양성군, 음성군과 대조군간에 좌측 좌골신경전도검사의 원위잠복시간에는 유의한 차이가 없었으며, 근전도 검사에서도 양성군과 음성군간에 유의한 차이가 없었다. 본 실험에서 의미있는 변화가 보이지 않은 것은 단지 하나의 근육인 좌측 비복근에서만 시행한 것과 실험동물에서는 운동단위 활동전위의 평가가 불가능하기 때문으로 생각할 수 있지만, 신경 조직검사상 축삭의 변성소견이 없었고, 또한 근섬유의 괴사는 드물었기 때문에 fibrillation 전위나 positive sharp wave 등의 비정상 자발전위가 관찰되지 않은 것으로도 생각되며 향후 더 많은 실험에서 근전도 검사가 이루어져야 한다고 생각한다.

이 증후군 환자의 근육 생검소견은 정상 소견도 보이며, 염종의 정도는 다양하고 주로 근외막, 근주막 및 주위 지방조직에 염증세포의 침윤이 있고, 염증세포로는 호산구, 림프구, 형질세포, 조직구, 대식세포 등이며, 그외 근외막의 확장경화, 정맥주위와 경벽의 비괴사성 세정맥염 소견, 근섬유 II형의 위축, 혈관내피세포가 커져 혈관내강을 부분적으로 막는 소견, 탈신경 위축의 소견 즉 조직화학적 근섬유 형의 위축, 포적 형성, 서로 분리된 근섬유 형이 무리를 이루는 등의 소견이 보이며, 근섬유 자체는 대부분 정상이나 일부에서 근섬유 괴사가 대개 근주막 염증에 근접한 근섬유주위 부위에 보인다^{1, 24, 30, 46}.

본 실험에서의 근육 생검소견은 Herrick등²⁴과 Verity등⁴⁶의 보고와 같이 염증세포의 침윤부위는 주로 근외막과 근주막이었고 주위 지방조직과 혈관주위에 염증세포의 침윤이 있었으며, Martin등³⁰의 보고와 같이 근내막까지 염증세포의 침윤을 보인 경우는 조직학적 양성군 27예중 11예(40.7%)이었으며 근내막까지 염증세포의 침윤이 있는 경우에도 근섬유괴사는 드물었다. 본 실험에서 염증세포의 종류는 주로 호산구이었고 림프구와 대식세포도 침윤소견을 보여 여러 저자²⁴⁻²⁶의 보고와 일치하나 다른 저자^{30, 36, 46}의 보고와는 차이가 있다. 이러한 염증세포 종류의 차이는 발병에서 조직검사시기와 치료여부 및 L-tryptophan 복용 여부 등에 의하여 영향을 받았기 때문으로 생각되며, 본 실험에서의 호산구 염증세포의 침윤은 아마 질환 초기에 나타나는 소견이라고 생각한다.

이 증후군의 비복신경 조직검사에서는 호산구성 신경외막염, 축삭의 변성, 신경외막과 혈관주위에 주로 단핵세포로 구성된 염증세포가 침윤하는 소견, 염증성 맥관병 및 신경재생의 소견, 신경섬유의 소실과 활동적인 Wallerian 변성 소견 즉 축삭과 수초가 산산조

각나는 소견도 보이며, 신경내막의 결합조직이 증가하나 신경주막과 신경외막은 증가하지 않은 정상소견을 보인다^{24, 27, 40}.

본 실험에서의 신경 조직검사서 주로 호산구로 구성된 염증세포의 침윤은 Smith 및 Dyck⁴⁰가 보고한 초기 혹은 치료받지 않은 증례에서와 같이 유사하다고 생각하며 또한 염증세포가 신경외막과 주위 지방조직만에 침윤하였고 신경내막과 신경자체는 정상소견을 보여, Kaufman등²⁷의 보고와 유사하나 Smith 및 Dyck⁴⁰와 Herrick등²⁴의 축삭의 변화와는 차이가 있었는데, 이 차이는 아마 본 실험에서의 질환이 초기 병변이기 때문이라고 생각한다.

이 증후군 환자에서 급성기의 조직학적 특징이 호산구성 근막염과 유사한 점이 있다³⁶. 즉 호산구성 근막염에서는 염증세포의 침윤이 심부 근막과 피하 지방조직에 주로 나타나며 소수 환자에서는 이 증후군 환자나 본 실험에서와 같이 염증세포의 침윤이 근외막과 근주막에 나타난다^{24, 29}. 호산구성 근막염에서는 이 증후군과 차이점이 명확하지는 않으나, tryptophan 복용없이 유발되고, 남녀 발생비율이 유사하며, 임상적으로 근육통과 신경이상은 비교적 드물고, 적혈구침강반응이 증가하고, 고감마글로불린혈증이 많이 있다는 점 등이 특징이다^{5, 29, 35, 36}.

이 증후군의 병인론에 대하여 정확하게 밝혀지지 않았으나 3가지 가설이 제시되고 있다. 첫째 L-tryptophan의 변질이나 오염에 의한 것으로 초래된다는 가설로서, 이 증후군이 1989년 가을 이후로 보고되었고, 일본의 한 제조회사(Showa Denko K.K.)의 tryptophan을 복용하였고 tryptophan에 대한 High-performance liquid chromatography 분석에서 미세한 화학성분을 나타내는 하나의 정점(peak E)을 보이는 tryptophan이나 또 다른 화학물질을 나타내는 성분이 있어 이런 물질이 이 증후군을 유발시킬 가능성이 있다고 제시되었다^{2, 39}. 이러한 오염체가 이 증후군을 일으키는 기전에 대하여 오염체가 조직에 직접적인 독성을 유발시키거나, 정상적인 tryptophan 대사를 변형시키거나, tryptophan의 생사용가능성(bioavailability)을 변형시켜 비정상적인 위장관 흡수 혹은 세균의 내강의 비정상적인 신진대사를 초래할 수 있다는 것이다³⁶. 그러나 L-tryptophan이 오염에 의하여 이 증후군이 유발된다고 보다는 다른 원인을 고려해야 한다. 왜냐하면 1989년 이전에도 CDC 기준에 맞는 증상을 보인 환자에 대한 보고가 있었고, 독일제품을 복용한 환자가 1988년에 이 증후군의 증상을 보였으며, 이러한 오염체가 선택된 조직에 고도의 세포성 염증반응을 일으킬 것 같지 않고, 또한 현재까지 이 오염체에 대하여 입증된 바 없기 때문이다^{22, 30, 31, 37}.

본 실험에서 사용한 L-tryptophan은 미국제품이고 조직학적으로 이 증후군과 유사한 병변을 일으킬 수 있었기 때문에 일본제품에서 이 증후군이 더 잘 유발

되는지 여부와 오염여부는 단언하여 판단할 수 없으며, 일본제품에 대한 연구와 L-tryptophan의 오염여부에 대한 연구가 이루어져야 한다고 생각한다.

둘째 tryptophan 대사의 이상으로 초래되는 것으로, tryptophan의 대사물질인 serotonin, kynurenine, quinolinic acid 등이 과도한 농축으로 인하여 조직손상을 유발시킨다는 것이다^{19,27}. 이것은 생체의 실험에서 tryptophan과 그 대사물질이 이 증후군의 여러가지 특징 특 섬유아세포 증식, 혈관 투과성의 증가와 신경독성을 일으킬 수 있다는 연구를 기초로 한 것이다^{4,11,14,15,19}. 또한 Silver등³⁸은 이 증후군의 활성화에 있는 환자의 혈장 L-tryptophan과 quinolinic acid의 증가는 L-tryptophan이 대사되는 Kynurenine경로에서 속도제한 효소인 indoleamine-2,3-dioxygenase의 활성도가 증가된 것과 일치하며, 이러한 효소의 활성도 증가는 내독소 같은 염증을 일으키는 물질들이나 interferon gamma 같은 염증매개체에 의하여 자극받을 수 있기 때문으로^{26,42,47}, 이 증후군은 L-tryptophan 복용과 동시에 내독소 같은 환경성 염증자극에 노출되거나 혹은 시상하부-뇌하수체-부신 기능의 장애가 indoleamine-2,3-dioxygenase를 활성화시켜 초래할 수 있다고 보고하였다.

본 실험에서 사용한 L-tryptophan의 용량은 사람에서 사용하는 용량과 유사하므로 과도한 용량투여로 인한 대사장애로 이와같은 조직학적 병변이 초래된 것으로 생각하지는 않으나 L-tryptophan 대사장애 여부에 대한 연구는 필요할 것으로 생각한다.

셋째 L-tryptophan이 알레르기반응이나 자가면역 반응을 유발시켜 초래된다는 것으로, 이 자가면역기전에 대한 근거로서 L-tryptophan을 복용한 사람의 일부에서만 이 증상이 나타났고, L-tryptophan 복용시작과 증상발현사이에는 잠복기간이 있으며, 이 증후군은 L-tryptophan 용량과 관계가 없고, L-tryptophan을 끊은 후 이 증후군이 시작되거나 지속되거나 혹은 진행할 수 있다는 점 등이다^{25,30,40}. 그러나 아직 자가면역반응을 입증할 만한 실험적 연구가 이루어지지 않고 있다.

이 증후군의 조직손상 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만 조직손상을 일으키는 것으로 알려진 major basic protein이나 eosinophil-driven neurotoxin이 환자의 혈청과 소변에 증가되고, 호산구과립에서 유리된 양이온의 독소들이 알려짐에 따라 호산구에 의한 것으로 생각되고 있다^{12,13,21,25,30,41}. Martin등³⁰은 이 증후군과 L-tryptophan의 투여기간이나 투여용량과 명백한 관계가 없고, 이 증후군 환자의 대부분의 임상적 특징을 병리조직학적 소견에 의하여 설명하였고 근육통은 근막과 근육내신경의 염증, 호산구에서 유리된 신경독(neurotoxin)에 의한 말초신경의 손상이나 자극, 폐쇄성 미소혈관증(occlusive microangiopathy)에 의한 신경의 허혈 등과 관련이 있다고

하였다. 그리고 탈신경 위축은 말초신경에 대한 독성이나 허혈성 손상에 의하여 일어나고, 근섬유 II형의 위축도 근육통 때문에 사용하지 않아서 초래되며, 피부와 다른 연조직의 부종은 미소혈관에 세포 침윤과 내피세포 손상으로 인하여 증가된 혈관 투과성 때문이라 보고하였다.

본 실험에서는, 혈액 microliter당 호산구 수가 1,000개 이상인 경우의 2예와 근내막에도 염증세포의 침윤이 심한 경우는 L-tryptophan을 2개월과 4개월까지 150 mg/kg의 용량으로 투여하였을 때 많았으나, L-tryptophan을 150 mg/kg로 6개월 투여한 경우에는 혈액 microliter당 호산구 수가 1,000개 이상인 경우와 근내막에 염증세포의 침윤을 일으킨 경우는 없었기 때문에 L-tryptophan의 투여용량이나 투여기간과 염증세포의 심한 침윤정도와의 관계는 확실하지 않다고 사료된다.

본 실험을 통하여 실험동물에 L-tryptophan 투여로 사람에서 유발되는 eosinophilia-myalgia syndrome과 조직학적으로 유사한 병변을 유발시킬 수 있었다. 그러므로 본 실험의 유발을 근거로 앞으로 실험동물에서 이 증후군의 병인론에 대한 연구를 계속해서 시도하는 것이 중요하고도 필요한 일이라고 생각한다.

결 론

사람에서 L-tryptophan 복용으로 유발된다고 하는 eosinophilia-myalgia syndrome의 조직침범에 대한 조직병인론 연구에 기여하기 위하여 우선 실험동물에서의 유발을 시도하고자, 실험동물에 L-tryptophan을 25 mg/kg, 50 mg/kg, 150 mg/kg의 용량으로 2개월(제 1군), 4개월(제 2군) 및 6개월(제 3군)간 경구투여하고 각군의 대조군으로 생리식염수만 경구투여하였다. 근육과 말초신경의 병리조직학적 변화를 관찰하여 염증세포의 침윤이 근외막과 동시에 신경외막에 있는 경우를 조직학적 양성군으로 분류하고, 혈액검사 및 전기진단검사를 병행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 실험군 전체 59예에서 조직학적 양성을 보인 경우는 27예(45.8%)이었고, 혈액 microliter당 호산구 수가 1,000개 이상인 경우는 L-tryptophan을 150 mg/kg으로 투여한 제 1군과 제 2군에서 각각 1예를 볼 수 있었다.
- 2) 조직학적 양성군에서 음성군 및 대조군보다 호산구 수가 유의하게 많았다($p < 0.05$).
- 3) 실험동물에서 전기진단검사 및 혈청 CK, SGOT와 SGPT 치는 조직학적 양성군, 음성군과 대조군간의 유의한 차이가 없었다.
- 4) 근육생검사 근섬유의 괴사는 매우 드물었으며 주로 호산구로 구성된 염증세포의 침윤이 주로 근외막에 있었고, 조직학적 양성군 27예중 11예(40.7%)에서는

근내막에도 주로 호산구로 구성된 염증세포의 침윤을 보였다.

5) 신경조직소견은 신경외막과 주위 지방조직에 호산구의 침윤이 있었고 신경 자체는 정상 소견을 보였으며 신경내막에는 염증세포의 침윤은 없었다.

6) 혈액 microliter 당 호산구 수가 1,000개 이상인 경우의 2예와 근내막에도 염증세포의 침윤이 심한 경우는 L-tryptophan을 2개월과 4개월까지 150 mg/kg의 용량으로 투여하였을 때 많았으나, L-tryptophan을 150 mg/kg으로 6개월 투여한 경우에는 혈액 microliter당 호산구 수가 1,000개 이상인 경우와 근내막에 염증세포의 침윤을 일으킨 경우는 관찰되지 않았기 때문에 L-tryptophan의 투여용량이나 투여기간과 염증세포의 심한 침윤정도와의 관계는 확실하지 않다고 사료된다.

이상의 결과로 사람에서 L-tryptophan 복용으로 발생된다고 하는 eosinophilia-myalgia syndrome과 조직학적으로 흡사한 병변을 L-tryptophan을 투여한 실험동물에서 유발시킬 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Amor B, Rajzaum G, Poiraudau S, Haas C, Kahan A. *Eosinophilia-myalgia linked with L-tryptophan [Letter]. Lancet 1990; 335: 420-1.*
- 2) Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, White KE, Mayeno AN, Loegering DA, Dunnette SL, Pirie PL, MacDonald KL, Osterholm MT. *An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. N Engl J Med 1990; 323: 357-65.*
- 3) Blevins WL, Hertzman P, Ting M, Keith K, Mayer J, Greenfield BM, Eidson M, Voorhees R, Tanuz M, Sewell CM, Gleich GJ. *Eosinophilia-myalgia syndrome-New Mexico. MMWR 1989; 38: 765-7.*
- 4) Boucek RJ, Alvarez TR. *5-hydroxytryptophan: A cytospecific growth stimulator of cultured fibroblasts. Science 1970; 167: 898-9.*
- 5) Bulpitt KJ, Verity MA, Clements PJ, Paulus HE. *Association of L-tryptophan and an illness resembling eosinophilic fasciitis: Clinical and histopathologic findings in four patients with eosinophilia-myalgia syndrome. Arthritis Rheum 1990; 33: 918-29.*
- 6) Centers for Disease Control. *Update: Eosinophilia-myalgia syndrome associated with ingestion of L-tryptophan-United States. MMWR 1989; 38: 842-3.*
- 7) Centers for Disease Control. *Update: Eosinophilia-myalgia syndrome associated with ingestion of L-tryptophan-United States, as of January 9, 1990. MMWR 1990; 39: 14-15.*
- 8) Centers fo. Disease Control. *Clinical spectrum of eosinophilia-myalgia syndrome-California. MMWR 1990; 39: 89-91.*
- 9) Chiba S, Miyagawa K, Tanaka T, Moriya K, Takahashi K, Hirai H, Takaku F. *Tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome and pancreatitis[Letter]. Lancet 1991; 336: 121.*
- 10) Clauw DJ, Nashel DJ, Umhau A, Katz P. *Tryptophan-associated eosinophilic connective-tissue disease. JAMA 1990; 263: 1502-6.*
- 11) Cohen ML, Schenck K. *Effect of LY53857, a selective 5HT₂ receptor antagonist, on 5HT-induced increases in cutaneous vascular permeability in rats. Life Sci 1989; 44: 957-61.*
- 12) Durack DT, Sumi SM, Klebanoff SJ. *Neurotoxicity of human eosinophils. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 1443-7.*
- 13) Durack DT, Ackerman SJ, Loegering DA, Gleich GJ. *Purification of human eosinophil-derived neurotoxin. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 5165-9.*
- 14) During MJ, Heyes MP, Freese A, Markey SP, Martin JB, Roth RH. *Quinolinic acid concentrations in striatal extracellular fluid reach potentially neurotoxic levels following systemic L-tryptophan loading. Brain Res 1989a; 476: 384-7.*
- 15) During MJ, Freese A, Heyes MP, Swartz KJ, Markey SP, Roth RH, Martin JB. *Neuroactive metabolites of L-tryptophan, serotonin and quinolinic acid, in striatal extracellular fluid: Effect of tryptophan loading. FEBS Lett 1989b; 247: 438-44.*
- 16) Eidson M, Voorhees R, Tanuz M, Sewell CM, Glickstein SL, Muth WE, Osterholm MT, Fleming DW, Foster LR, Finn A Jr, Melius J, Morese DL. *Eosinophilia-myalgia syndrome and L-tryptophan-containing products-New Mexico, Minnesota, Oregon, and New York, 1989. MMWR 1989; 38: 785-8.*
- 17) Eidson M, Philen RM, Sewell CM, Voorhees R, Kilbourne EM. *L-tryptophan and eosinophilia-myalgia syndrome in New Mexico. Lancet 1990; 335: 645-648.*
- 18) Flannery MT, Wallach PM, Espinoza LR, Dohrenwend MP, Moscinski LC. *A case of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with use of an L-tryptophan product. Ann Intern Med 1990; 112: 300-1.*
- 19) Freese A, Schwartz KJ, During M. *Potential neurotoxicity of tryptophan[Letter]. Ann Intern Med 1988; 108: 312-3.*
- 20) Freundlich B, Werth VP, Rook AH, O'Connor CR, Schumacher HR, Leyden JJ, Stolley PD. *L-tryptophan ingestion associated with eosinophilic fasciitis but not progressive systemic sclerosis. Ann Intern Med 1990; 112: 758-62.*
- 21) Gleich GJ, Adolphson CR. *The eosinophilic leuko-*

- cyle: Structure and function. Adv Immunol 1986; 39: 177-53.*
- 22) Goronzy JJ, Weyand CM: *Eosinophilia, myopathy, and neuropathy in a patient with repeated use of L-tryptophan. Klin Wochenschr 1990; 68: 735-8.*
 - 23) Hartmann E, Spinweber CL: *Sleep induced by L-tryptophan: Effect of dosages within the normal dietary intake. J Nerv Ment Dis 1979; 167: 497-9.*
 - 24) Herrick MK, Chang Y, Horoupian DS, Lombard CM, Adornato BT: *L-tryptophan and the eosinophilia-myalgia syndrome: Pathologic findings in eight patients. Hum Pathol 1991; 22: 12-21.*
 - 25) Hertzman PÅ, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ: *Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. N Engl J Med 1990; 322: 869-73.*
 - 26) Heyes MP, Quearry BJ, Markey SP: *Systemic endotoxin increases L-tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid, 3-hydroxykynurenine and quinolinic acid content of mouse cerebral cortex. Brain Res 1989; 491: 173-9.*
 - 27) Kaufman LD, Seidman RJ, Gruver BL: *L-tryptophan-associated eosinophilic perimyositis, neuritis, and fasciitis: A clinopathologic and laboratory study of 25 patients. Medicine 1990; 69: 187-99.*
 - 28) Kilbourne EM, Swygert LA, Philen RM, Sun RK, auerbach SB, Miller L, Nelson DE, Falk H: *Interim guidance on the eosinophilia-myalgia syndrome. Ann Intern Med 1990; 112: 85-7.*
 - 29) Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB: *Eosinophilic faciiitis: Clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Sem Arthritis Rheum 1988; 17: 221-31.*
 - 30) Martin RW, Duffy J, Engel AG, Lie JT, Bowles CA, Moyer TP, Gleich GJ: *The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Ann Intern Med 1990; 113: 124-34.*
 - 31) Medsger TA Jr: *Tryptophan-Induced eosinophilia-myalgia syndrome[editorial; comment]. N Engl J Med 1990; 322: 926-8.*
 - 32) Mira M, Abraham S: *L-tryptophan as an adjunct to treatment of bulimia nervosa[Letter]. Lancet 1989; 2: 1162-3.*
 - 33) Moldofsky H, Lue FA: *The relationship of alpha and delta EEG frequencies to pain and mood in fibrositis patients treated with chlorpromazine and L-tryptophan. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1980; 50: 71-80.*
 - 34) Ogihara K, Mozai T, Hiral S: *Tryptophan as cause of hepatic coma. N Engl J Med 1966; 275: 1255-6.*
 - 35) Roubenoff R, Coté T, Watson R, Levin ML, Hochberg MC: *Eosinophilia-myalgia syndrome due to L-tryptophan ingestion. Arthritis Rheum 1990; 33: 930-8.*
 - 36) Seuwen K, Magnaldo I, Pouysségur J: *Serotonin stimulates DNA synthesis in fibroblasts acting through 5-HT_{1B} receptors coupled to a Gi-protein. Nature 1988; 335: 254-6.*
 - 37) Shulman LE: *The eosinophilia-myalgia syndrome associated with ingestion of L-tryptophan. Arthritis Rheum 1990; 33: 913-7.*
 - 38) Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM: *scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. N Engl J Med 1990; 322: 874-81.*
 - 39) Slutsker L, Hoesly FC, Miller L, Williams LP, Watson JC, Fleming DW: *Eosinophilia-myalgia syndrome associated with exposure to tryptophan from a single manufacturer. JAMA 1990; 264: 213-7.*
 - 40) Smith BE, Dyck PJ: *Peripheral neuropathy in the eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Neurology 1990; 40: 1035-1040.*
 - 41) Sunohara N, Furukawa S, Nishio T, Mukoyama M, Satoyoshi E: *Neurotoxicity of human eosinophils towards peripheral nerves. J Neurol Sci 1989; 92: 1-7.*
 - 42) Takikawa O, Yoshida R, Kido R, Hayaishi O: *Tryptophan degradation in mice initiated by indoleamine 2, 3-dioxygenase. J Biol Chem 1986; 261: 3648-53.*
 - 43) The Medical Letter: *L-tryptophan-A "natural" sedative? Med Lett Drugs Ther 1977; 19: 108.*
 - 44) Trulsson ME, Ullissey MJ: *Low doses of L-tryptophan are lethal in rats with adrenal insufficiency. Life Sci 1987; 41: 349-53.*
 - 45) van Garsse LGMM, Boeykens PPH: *Two patients with eosinophila myalgia syndrome associated with tryptophan. Br Med J 1990; 301: 21.*
 - 46) Verity MA, Bilpitt KJ, Paulus HE: *Neuromuscular manifestations of L-tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome: A histomorphologic analysis of 14 patients. Hum Pathol 1991; 22: 3-11.*
 - 47) Werner ER, Bitterlich G, Fuchs D, Hausem A, Reibnegger G, Szabo G, Dierich Mp, Wachter H: *Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. Life Sci 1987; 41: 273-80.*
 - 48) Wilcock GK, Stevens J, Perkins a: *Trazodone/tryptophan for aggressive behaviour[Letter]. Lancet 1987; 1: 929-30.*
 - 49) Zöllner N, Sorg M, Krüger K: *Eosinophilie-myalgie-syndrom unter der einnahme von L-tryptophan. Klin Wochenschr 1990; 68: 739-42.*