

한약 치료를 시행한 트리메틸아민뇨증 환자 1례 증례보고

이정은, 한성준, 이엄지, 이재형, 남성욱, 하나연, 김진성
경희대학교 대학원 임상한의학과

Case Study of Herbal Medicine Treatment for Trimethylaminuria

Jung-eun Lee, Seong-jun Han, Eom-je Lee, Jae-hyung Lee, Seong-uk Nam, Na-yeon Ha, Jin-sung Kim
Dept. of Gastroenterology, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital

ABSTRACT

Objective: This case reports on the efficacy of herbal medicine treatment for trimethylaminuria.

Method: A 29-year-old female Korean patient with trimethylaminuria received herbal medicine treatment for three months. We evaluated her symptoms with the methacholine challenge test and OralChroma.

Results: The odor intensity shown in the methacholine challenge test demonstrated improvement.

Conclusion: Herbal medicine treatment could improve trimethylaminuria symptoms.

Key words: trimethylaminuria, fish odor syndrome, herbal medicine, Korean traditional medicine

1. 서 론

트리메틸아민뇨증(Tryimethylaminuria, TMAU)은 '생선 악취 증후군(fish odor syndrome, FOS)'이라고도 알려진 희귀한 대사 질환으로, 체내에서 트리메틸아민(TMA)을 트리메틸아민-N-옥사이드(TMAO)로 전환하는 대사기능의 이상으로 발생하는 질환이다. 트리메틸아민은 생선이 썩는 듯한 냄새, 흔히 말하는 비린내의 주성분이 되는 화학물질로 휘발성이 강하여 아주 적은 농도에서도 악취를 유발하는데¹, 이것이 분해되지 않는 트리메틸아민뇨증 환자는 땀, 침, 호흡 및 기타 신체 분비물 등에서 비린내가 나게 된다. 이와 같은 증상은 환자의 생

명을 직접적으로 위협하지는 않지만, 지속적으로 대인관계에 악영향을 미쳐 우울증, 사회 공포증 등의 심리사회적 문제를 유발하여 환자의 삶의 질을 낮추고 정신건강을 손상시킬 수 있는 심각한 질환이다².

트리메틸아민뇨증은 현재 명확한 치료 방법이 알려져 있지 않으며, 콜린이나 카르니틴 등과 같은 TMA를 생성하는 성분이 들어있는 음식을 제한하는 식이요법 위주의 관리가 이루어지고 있는 실정이다³.

이와 관련된 내용을 고서에서 살펴보면, 口臭에서 트리메틸아민뇨증과의 관련성을 찾을 수 있다. 트리메틸아민뇨증의 경우 땀, 침, 호흡 등에서 비린내가 나는 질환이므로, 생선 비린내의 口臭를 포함하는 질병으로 볼 수 있다. 東醫寶鑑 外形篇에서 口臭에 대해 '마음을 지나치게 쓰거나 기름진 음식

· 투고일: 2016.03.31, 심사일: 2016.05.30, 게재확정일: 2016.05.24
· 교신저자: 김진성 서울시 동대문구 경희대로 26
경희대학교 대학원 임상한의학과
TEL: 02-958-8895 E-mail: oridoc@khu.ac.kr

을 많이 먹어서 숨쉴 때 비린내가 나는 경우 加減瀉白散을 쓴다(心勞味厚, 氣出腥臭, 宜加減瀉白散)⁴는 내용을 발견할 수 있다. 그러나 현대에서 트리메틸아민뇨증의 한방치료에 대한 연구는 거의 없는 것으로 보인다.

본 증례는 트리메틸아민뇨증 환자에게 한약 치료를 시행하여 증상에 큰 호전을 보였으며, 그 효과가 장기간 지속되는 것을 확인하여 이를 보고하고자 한다.

II. 증례

1. 대상

2014년 12월 6일부터 2016년 3월 4일까지 경희대학교 한방병원 소화기내과 외래에 내원한 트리메틸아민뇨증 환자 1례를 대상으로 하였다.

- 1) 성 명 : 이○○(F/29)
- 2) 진단명 : 트리메틸아민뇨증
- 3) 주소증 : 신체의 생선 썩는 냄새
- 4) 발병일 : 유아기부터 발생
- 5) 과거력 : 없음.
- 6) 가족력 : 없음.
- 7) 사회력
 - (1) Alcohol : 소주 1병/주 1회
 - (2) Smoking : 비흡연
- 8) 현병력

164.6 cm, 49.8 kg의 29세 여환, 앓고 있는 질환 없는 자로 보호자 진술 상 유아기부터 신체에서 악취(주로 생선 썩는 냄새, 오징어 냄새)가 나는 증상이 있었으나 본인은 자각하지 못하고 지내다 15세에 친구로부터 직접 신체에서 냄새가 난다는 말을 들은 후 자각하였음. 이후 별다른 치료 받지 않고 지내다 증상 악화되어 사회생활에 어려움 겪어 2014년 12월 6일 경희

대학교 한방병원 소화기내과 외래 내원함.

9) 계통적 문진

- (1) 食慾 : 이상 없음.
- (2) 消和 : 이상 없음.
- (3) 大便 : 1회/1일, 이상 없음.
- (4) 小便 : 이상 없음.
- (5) 月經 : 이상 없음.
- (6) 睡眠 : 이상 없음.
- (7) 肥瘦 : 약간 마른 편
- (8) 皮膚 : 검고 딱한 편
- (9) 汗 : 주로 손, 발에서 많이 남.

2. 치료 방법

1) 한약 치료

2014년 12월 13일부터 2015년 1월 4일까지 경희대학교 한방병원에서 엑스제로 조제한 淸肝湯(茵陳蒿 40 g, 澤瀉 8 g, 白朮 12 g, 萊菔子 8 g, 地榆 12 g, 砂仁 6 g, 覆盆子 12 g, 甘草 6 g, 白茯苓 8 g)을 매 식후 30분 후에 복용하였다.

2015년 1월 5일부터는 四君子湯 合 平胃散 加減方으로 변경하였는데, 2첩을 3팩, 1팩 용량 100 cc로 탕전하여 매 식후 30분 후에 복용하게 하였다. 1첩의 약재 용량은 厚朴 12 g, 蒼朮 8 g, 陳皮 6 g, 甘草 黃芪 人參 白朮 白茯苓 4 g으로 하였다.

2015년 2월 23일부터 2015년 3월 16일까지는 위와 동일한 四君子湯 合 平胃散 加減方을 아침 저녁 식후 30분, 하루 2회만 복용하도록 감량하였고, 2015년 3월 16일 이후에는 약물을 복용하지 않았다.

이후 2015년 12월 4일부터 3주간, 2016년 3월 4일부터 3주간 동안에만 동일한 四君子湯 合 平胃散 加減方을 다시 아침 저녁 식후 30분에 복용하게 하였다. 이는 Table 1에 나타내었다.

Table 1. Herbal Medicine Treatment

| | | |
|-------------------------|---|-------------------|
| 2014.12.13.-2015.01.04. | <i>Cheonggan-tang</i> | Three times a day |
| 2015.01.05.-2015.02.22. | <i>Sagunja-tang-Pyeongwi-san-GamiBang</i> | three times a day |
| 2015.02.23.-2015.03.16. | <i>Sagunja-tang-Pyeongwi-san-GamiBang</i> | two times a day |
| 2015.12.04.-2015.12.25. | <i>Sagunja-tang-Pyeongwi-san-GamiBang</i> | two times a day |
| 2016.03.04.-2016.03.25. | <i>Sagunja-tang-Pyeongwi-san-GamiBang</i> | two times a day |

2) 식이 조절

환자에게 사람들이 많이 모이는 곳에 가거나, 중요한 일정 등이 있을 경우 전날부터 트리메틸아민을 만드는 콜린 등이 다량 함유된 음식을 피할 것을 지도하였다.

3. 평가 방법

1) Choline challenge test

신체에서 발생하는 냄새의 정도를 평가하기 위한 방법으로 외래 방문시마다 choline challenge test를 시행하였다. 외래 방문 전날에 냄새를 악화시킬 수 있는 콜린을 다량 함유하고 있는 음식들을 섭취한 후, 외래에 방문하여 땀이 날 때까지 약 8층 건물을 10분간 오르내리는 운동을 하여 신체에서 냄새가 강하게 나는 상황을 유발하였다. 냄새의 세기에 대한 평가는 6단계 악취강도 표시법을 이용하였다⁵. 이는 Table 2에 나타내었다.

Table 2. Classification of Odor Intensity

| | | |
|---|-------------|---|
| 0 | None | People cannot feel contain smell with normal sense of smell |
| 1 | Threshold | People feel smell but cannot distinguish the type of smell |
| 2 | Moderate | People feel type of smell |
| 3 | Strong | People easily feel strong smell |
| 4 | Very strong | People feel very strong smell |
| 5 | Over strong | People extremely strong smell like stopping a breath |

2) Oral Chroma™

구강 내에서 나는 냄새를 평가하기 위하여 휘발성 황 화합물의 양을 측정할 수 있는 간이 가스 크로마토그래프 기기인 Oral Chroma™를

이용하여 구강 내의 hydrogen sulfide, methyl mercaptan, dimethyl sulfide의 수치를 측정하였다. 외래 방문 전 약 두 시간 정도는 음식을 섭취하거나 이를 닦는 등의 구강활동을 금하였으며, 1.0 cc 주사기를 입안 깊숙이 문 채로 1분간 코로 호흡하게 하였다. 주사기의 끝부분이 구강 내 점막 및 혀에 닿지 않도록 주의하였으며, 1분 후 입을 다문 채로 주사기의 피스톤을 밀고 당기는 동작을 3회 반복하고, 약 0.8 cc를 최종적으로 채취하였다. 위와 같은 과정을 통해 얻은 구강 내 가스를 Oral Chroma™에 주입하여 가스 분석을 시행하였다.

III. 결 과

1. Choline challenge test

치료를 받기 전 악취강도는 아주 강하게 느낄 수 있는 정도인 4점으로 나타났으나, 치료를 시작한 후 악취 강도는 지속적으로 낮아져 약물 복용을 중단할 때에는 거의 느껴지지 않는 정도인 1점까지 감소하였다(Fig. 1).



Fig. 1. Change of odor intensity.

2. Oral Chroma™

Hydrogen sulfide, methyl mercaptan, dimethyl sulfide 수치의 경우 처음 내원했을 때 dimethyl sulfide만 낮게 나타났으며, 이후 반복적인 검사에도 지속적으로 나타나지 않았다(Table 3).

Table 3. Change of Oral Chroma™

| | Hydrogen sulfide | Methyl mercaptan | Dimethyl sulfide |
|------------|------------------|------------------|------------------|
| 2014-12-06 | 0 | 0 | 0 |
| 2015-02-23 | 0 | 0 | 0.24 |
| 2016-03-04 | 0 | 0 | 0 |

IV. 고 찰

트리메틸아민뇨증은 희귀한 대사 질환으로, 생선 썩은 냄새 또는 비린내를 내뿜는 트리메틸아민이라는 물질이 트리메틸아민-N-옥사이드로 대사되는 과정의 이상으로 발생한다. 대사 과정에 이상이 없는 사람의 경우, 콜린, 레시틴, 카르니틴 등을 섭취하면 이는 대장 내에서 장내 세균에 의해 트리메틸아민으로 대사되고, 이는 최종적으로 FMO3 (flavin-containing monooxygenase3)라는 효소에 의해 소변으로 배출되는 트리메틸아민-N-옥사이드로 전환된다. 그러나 트리메틸아민뇨증 환자는 트리메틸아민을 트리메틸아민-N-옥사이드로 전환하는 과정에 이상이 있어 생선 썩은 냄새, 비린내가 나는 트리메틸아민이 장내에 과다하게 생기고, 이는 땀, 침, 호흡 등 다양한 신체 분비물의 형태로 체외로 배출되며 악취를 유발한다. 이는 바닷물고기, 계란, 콩 등 콜린, 레시틴, 카르니틴이 많이 함유된 음식을 다량 섭취하거나 여성의 경우 월경 기간, 또는 rosuvastatin 등과 같은 몇몇 약물의 사용으로 인해 악화될 수 있다⁶.

트리메틸아민뇨증은 아주 드문 질환으로, 의사들에게도 잘 알려져 있지 않아 진단을 받기 까지만 해도 오랜 기간이 소요되기도 한다⁷. 또한 진단

을 받은 후에도 완치를 위한 치료법이 개발되어 있지 않기 때문에 지속적으로 고통을 받는 경우가 대부분이다. 트리메틸아민뇨증의 증상을 완화시키는 방법으로는 냄새 물질을 포함한 음식의 섭취를 줄이는 식이요법, 항생제를 복용하여 장내 세균을 줄이는 방법 등이 있다. 현재 냄새를 유발하는 콜린이 다량 함유된 음식을 피하는 식이요법을 하는 것이 가장 추천되고 있으나, 우리가 먹는 음식의 대부분에서 그 양은 다르지만 콜린 등을 포함하고 있어서, 이를 무조건 피하기란 쉽지 않은 실정이다. 또한 유아기 때부터 증상이 나타나는 경우가 많아, 사춘기를 지나면서 대인관계에서 받는 스트레스로 인해 인격 형성에 큰 영향을 미쳐 낮은 자존감 및 소극적인 성격을 지니게 될 가능성이 큰데, 이는 치료계획을 세울 때에 꼭 고려되어야 할 점이기도 하다⁸.

최근에 이에 대한 연구는 대부분 낮은 유병률로 인해 증례보고가 많은 비율을 차지하며, 트리메틸아민뇨증 환자의 유전자형 및 표현형 분석^{9,10}, 특정 미생물을 이용한 치료법¹¹ 등에 대한 연구들이 이루어지고 있으나 아직 뚜렷한 치료방법을 제시하지는 못하고 있다. 또한 트리메틸아민뇨증에 대한 한방치료는 현재 보고된 것이 거의 없는 실정이다.

본 연구의 대상이었던 환자는 특이 기저질환이 없는 환자로, 주로 신체에서 나는 생선 냄새를 주 증상으로 호소하였다. 보호자(어머니)에 의하면 유아기부터 신체에서 생선 냄새가 났다고 하였으나 본인은 자각하지 못하였고, 15세경 학교 친구에게서 처음으로 신체에서 생선 썩은 냄새가 난다는 말을 들은 후 자각하게 되었다고 하였다. 이후에는 잦은 빈도로 가까이 있는 사람들에게서 생선 냄새가 난다는 말을 들었으며, 더워서 땀이 많이 나는 날과 같은 경우에는 환자가 교실과 같이 밀폐된 공간 안에 있는 경우 같은 공간 내에서 가장 멀리 떨어진 사람에게서도 생선 냄새가 난다는 말을 들을 정도였다고 하였다. 이로 인해 대인 관계를 기피하게 되었으며, 사람이 많은 곳에 가는 것을 꺼

리게 되고 내성적이고 소심한 성격으로 지내게 되었다고 하였다.

환자에게 처방한 淸肝湯은 간 보호 활성 효과가 있는 것으로 밝혀진 加減胃苓湯과 茵陳五苓散¹²을 합하여 白芍藥, 肉桂, 半夏 등을 뺀 처방으로 濕熱을 제거시키고 利尿, 健脾, 安胃하는 처방으로, 利尿 작용을 활발히 하여 이미 환자의 체내에 쌓인 트리메틸아민의 배출을 돕기 위한 목적으로 사용하였다. 또한 四君子湯은 補氣작용을 통해 면역 기능을 보강하며¹³ 장내세균 유해효소 억제 효과¹⁴ 등을 보인 바 있으므로, 이에 理氣祛濕하는 平胃散의 약재들을 추가하여 四君子湯 합 平胃散 加減方으로 환자의 장내 환경 개선을 도모하였다.

Choline challenge test의 경우, 치료를 받기 전에는 아주 강하게 느낄 수 있는 정도의 수치인 4점으로 나타났으나, 치료를 거듭할수록 감소하다 약물 복용을 중단할 때에는 몸에 코를 가까이 가져가서 냄새를 맡을 경우 간신히 맡을 수 있는 정도인 1점으로 감소하였다. 약물 복용을 중단한 이후에도 감소된 악취 강도는 다시 증가하지 않았으며, 땀이 많이 나는 손에서 약하게 느껴질 정도로 유지되었다.

Oral Chroma™의 경우 처음에 dimethyl sulfide 만 약하게 검출되었으며, 치료를 지속하는 동안에도 지속적으로 낮은 수치로 나타났다.

환자의 주관적인 증상 호소 또한 치료 이전에 비해 많이 감소하였는데, 지하철 등 밀폐된 공간에서도 주위 사람이 잘 신경 쓰이지 않으며 냄새가 난다는 말을 듣는 경우도 거의 없다고 하며 높은 만족도를 보였다.

비록 악취 강도 평가 방법이 주관적이므로 검사자에 따라 강도를 다르게 매길 수 있다는 한계점이 있으나, 지속적으로 동일한 검사자에 의해 점수를 매기는 것으로 오차를 최소화하려고 하였다. 트리메틸아민뇨증의 경우 증상의 경중을 평가하는 정량화된 방법이 없으므로, 동일한 상황에서 동일한 검사자가 냄새를 지속적으로 확인하여 점수를 매기는 것이 치료 효과를 판단하는 데에 있어 가

장 중요한 요소로 생각된다.

Oral Chroma™의 경우 치료를 지속하는 동안 악취가 검출되지 않았는데, 이는 트리메틸아민뇨증 환자의 생선 냄새의 원인이 되는 물질을 분석하는 것이 아닌 황 화합물을 분석하는 것이라는 점에 주의해야 한다. 이는 환자의 구강에서 냄새가 나는 것이 다른 원인에 의한 악취가 아님을 증명하는 데에 도움이 될 수 있다.

비록 1례의 증례에 불과하지만, 트리메틸아민뇨증이라는 희귀 질환에 대한 한방 치료의 경과를 살피는 첫 증례로서의 가치를 지니는 것으로 생각된다. 향후에도 추가적인 증례 보고 및 치료 효과에 관한 연구가 지속된다면, 추후 트리메틸아민뇨증이라는 희귀 질환에 대한 한방 치료의 체계 구축에 큰 도움이 될 것이라 사료된다.

참고문헌

1. Ahn JW, Oh KY, Park SY, Lee KH, Kim YH, Kim KH. Characterization of Odorous Emissions from Decaying Foods : Case Study on Trimethylamine and Ammonia. *Korean Society for Atmospheric Environment* 2007;6(3):172-82.
2. Khan SA, Shagufta K. A rare case of fish odor syndrome presenting as depression. *Indian J Psychiatry* 2014;56(2):185-7.
3. Mitchell SC. The fish-odor syndrome. *Perspectives in biology and medicine* 1996;39(4):514-40.
4. Heo J. The Dongui Bogam. Hadong: Dongui Bogam publisher; 2005, p. 579.
5. No EJ, Hwang JB, Kil KB, Lee EJ, Park SJ. Odor Concentration of Toilets in the Train. *The Korean Society for Railway* 2013;2013(11):1463-8.
6. Li M, Al Sarraf A, Sinclair G, Frohlich J. Fish odour syndrome. *CMAJ* 2011;183(8):929-31.
7. Christodoulou J. Trimethylaminuria : An under-recognised and socially debilitating metabolic

- disorder. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2012;48(3):1034-4810.
8. Messenger J, Clark S, Massick S, Bechetel M. A review of trimethylaminuria : (fish odor syndrome). *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2013;6(11):153-5.
 9. Ferreira F, Esteves S, Almeida LS, Gaspar A, da Costa CD, Janeiro P, et al. Trimethylaminuria (fish odor syndrome): Genotype characterization among Portuguese patients. *Gene* 2013;527(1): 366-70.
 10. Shimizu M, Allerston CK, Shephard EA, Yamazaki H, Phillips IR. Relationships between flavin-containing mono-oxygenase 3(FMO3) genotype and trimethylaminuria phenotype in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(5): 839-51.
 11. Brugère JF, Borrel G, Gaci N, Tottey W, O'Toole PW, Malpuech-Brugère C. Archaeobiotics: Proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. *Gut Microbes* 2014;5(1):5-10.
 12. Ryu MS, Kim SP, Kim JH, Ryu HS, Yoon YC, Shin JC. The Effect of Inchinohryungsan Pharmacopuncture on Hepatocellular Carcinoma Induced by Diethylnitrosamine(DEN) in Rats. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society* 2011;28(5):39-55.
 13. Lee SH, Jung M, Lim KS, Yun YG. Effect of Sagunja-tang on Immune Function of Mouse Immune Cells. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2015;28(3):14-29.
 14. Hong SS, Ryu BH, Yoon SW, Kim JS. The effect of *Sagunja-tang* on TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease in Mouse. *Korean J Orient Int Med* 2010;31(4):731-51.