

Extra LD₆ Isoenzyme Band 1례*

계명대학교 의과대학 임상병리학교실

하경임 · 전종찬 · 협정애 · 전동석 · 김재룡

=Abstract=

One case of Extra LD₆ Isoenzyme Band in the Blood

Gyoung Yim Ha, MD; Jong Chan Jeon, MD; Jung Ae Hyun, MD;
Dong Seok Jeon, MD; Jae Ryong Kim, MD

Department of Clinical Pathology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Normal human serum and tissue, except testis, show five lactate dehydrogenase isoenzymes on electrophoresis.

An unusual band on the cathodic side of LD₅ isozyme has been found on lcatate dehydrogenase electrophoresis of serum, called LD₆, and the presence of which signifies a poor prognosis for the patients.

The authors experienced one case of LD₆ extraband in 61-year-old female patient suffered from rheumatic heart disease combined with aortic stenosis and regurgitation, congestive heart failure and pulmonary edema. Cardiac arrest was noted within several hours after exhibition of LD₆ extraband and she did not recover from her illness, so we report with brief review of literatures.

서 론

Lactate dehydrogenase(이하 LD라 약함)는 Nicotinamide adenine dinucleotide(NAD) 존재 하에 해당계(glycolysis system)의 최종단계에 작용하여 L-lactate와 pyruvate 간의 가역성 산화환원반응을 촉매하는 효소로¹⁻⁶⁾ 고환율 제외한 탄수화물 대사에 관여하는 모든 장기의 세포와 혈청에 함유되어 있다. 이러한 인체내의 광범위한 분포로 인하여 혈청 총 LD활성의 측정은 장기별 특이성이 걸어되어 있다^{4,7)}.

그러나 Vesell과 Bearn⁸⁾ 및 Wroblewski 등⁹⁾ 이 전기영동법으로 M과 H-Subunit의 4배체(tetramer)로 구성된 5종의 LD isoenzyme의 혈청치

를 측정함으로써 여러 질병의 진단에 크게 도움이 되었다^{3-6,9-12)}.

한편 이들 5종의 isoenzyme 분획 이외에도 전기영동시 이동도가 다른 extraband가 각종 질환^{6,13-28)} 및 건강인²⁹⁾에서 보고되고 있으며 그 임상적 의의에 관한 연구가 활발히 진행되어지고 있다.

우리나라에서는 김 등¹³⁾이 심근경색환자의 혈청에서 나타난 LD₆ 1예를, 정 등⁶⁾이 다양한 질환에서 나타난 혈청의 LD extraband 8예를 보고하였고, 김 등¹⁴⁾은 오로감염환자의 뇨에서 나타난 LD extraband 4예를 보고한 바 있다.

저자들은 율혈성 심부전과 폐부종 및 세균성 심내막염을 동반한 류마チ스성 심질환 환자에서 LD isoenzyme 전기영동상 LD₆ extraband 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

* 이 논문은 1988년도 계명대학교 은종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

증례

환자: 서 ○분, 61세, 여자

주소: 심한 호흡곤란

현병력: 입원 2년 전부터 경미한 호흡곤란이 시작되었으며 약 5개월 전부터는 더욱 심화된 호흡곤란으로 인하여 간헐적인 치료를 받았으나 증상의 호전을 볼 수 없었고 오히려 더욱 심화되어 1개월 반 전 본원 내과에 입원하여 대동맥판막류 및 역류, 울혈성 심부전과 세균성 심내막염이 동반된 류마チ스성 심질환으로 진단받고 수술을 권유받았으나 경제적 사정으로 자퇴하여 약물치료를 받던 중 심한 호흡곤란이 있어 재입원하여 약물치료와 산소치료를 받았다. 그러나 치료에 반응을 보이지 않고 증상이 계속 악화되어 입원 4일째 흉통이 발생되었고 당일 오후에 심정지되어 심폐기능소생술을 실시하였으나 회복되지 않은 상태로 퇴원하였다.

과거력: 15년 전 자궁전적출술 시행

가족력: 특이사항 없음

이학적 소견: 환자는 심한 호흡곤란을 나타내었으며 공막의 황달과 결막의 창백함은 관찰되지 않았고, 간이나 비중대 및 하지부종도 없었다. 혈압은 90/60mmHg, 맥박과 호흡수는 각각 120회/min, 35회/min였고 체온은 36°C였다.

청진시 심박동은 빨랐으며 대동맥부에서 Grade III/IV 정도의 수축기 및 이완기 심잡음이 청진되었고 호흡음은 양쪽 폐에서 모두 감소되었으며 아울러 습성나음도 청진되었다.

일반검사 소견: 재입원시 환자의 백혈구수와 혈색소치는 4,400/mm³, 12.7gm/dL로 정상범위였으나 4일 후 재실시한 검사에서 백혈구 수치가 11,400/mm³으로 증가되었다.

간기능검사 소견은 총 단백 7.1gm/dL, 알부민 3.6gm/dL, 총 빌리루빈 0.4mg/dL, ALP 149U/L, ALT 30U/L, creatinine 1.2mg/dL로 정상 범위들이었으나, AST는 98U/L로 BUN 38mg/dL과 함께 증가되었고 creatinine clearance는 24.2ml/min로 감소되었다.

ASO titer는 50unit였으며, rheumatoid factor 및 VDRL은 음성이었고 CRP가 4.6mg/dL로 증가되었다.

혈청 전해질 농도, 혈액가스성분 분석 및 노검사 등에서는 특이 할 만한 이상소견은 없었다.

입원 4일째 흉통 발생 당시 실시한 혈청 LD 및

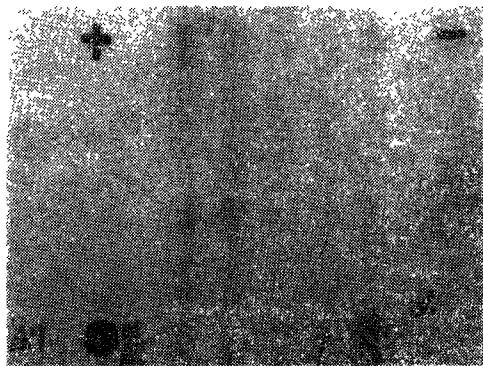
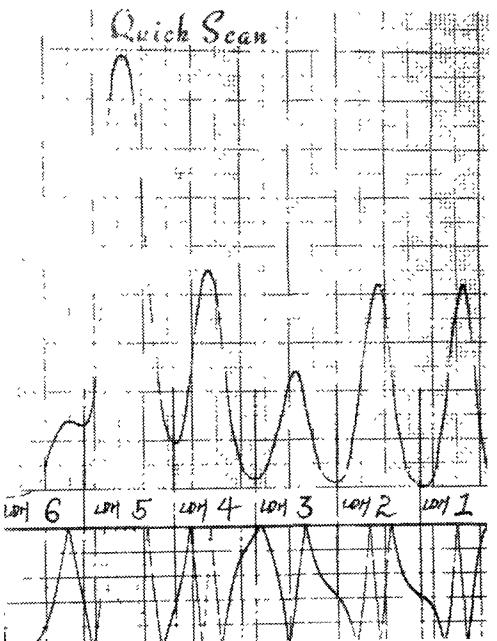


Fig 1. Electrophoretic pattern on cellulose acetate plate LD₆ extrabnad(arrow).



Reference value	U/L	%
T. LD 70—200	1295.9	100
LD-1 30—90	174.9	13.50
LD-2 35—100	205.7	15.87
LD-3 20—50	140.5	10.84
LD-4 0—15	212.9	16.43
LD-5 0—10	498.4	38.46
LD-6 0	63.5	4.90

Fig 2. The densitogram of serum LD isoenzyme electrophoretic pattern showing LD₆ extrabnad.

creatinine phosphokinase(CK)와 CK 라 약환) 검사에서 총 LD 활성도는 1295.9U/L로 증가되었으며

cellulose acetate 밴으로 실시한 전기영동검사에서 LD₁ 174.9U/L(13.5%), LD₂ 205.7U/L(15.9%), LD₃ 140.5U/L(10.9%), LD₄ 212.9U/L(16.4%), LD₅ 498.4U/L(38.46%), LD₆ 63.5U/L(4.9%)로 6개의 isoenzyme 문화이 나타났다(Fig 1,2). 혈청 총 CK 활성도는 86.6U/L로 정상범위였으나 전기 영동검사에서 CK III(MM) 70.8U/L(81.8%), CK II(MB) 15.7U/L(18.2%)로 나타났다(Fig 3).

CK Isoenzyme Electrophoresis

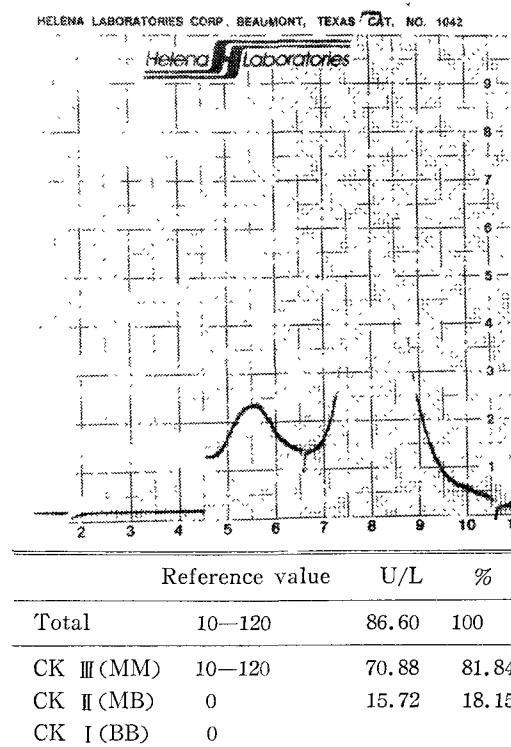


Fig 3. The densitogram of serum CK isoenzyme electrophoretic pattern reveals CK II(MB) fraction.

혈청 단백의 전기영동 및 면역전기영동검사에서 polyclonal gammopathy의 소견을 보였고 IgG 1,400mg/dL, IgA 297mg/dL, IgM 210mg/dL, IgD 0mg/dL 및 IgE 645U/ml의 분리혈청 단백의 소견을 보였다.

혈청 총지질 567mg/dL, triglyceride 122mg/dL, 총 cholesterol 183mg/dL, LDL 419.0mg/dL, 인지질 194mg/dL, 유리지방산 0.681mEq/L, HDL cholesterol 38.7mg/dL로 정상범위였고 지단백 전기영동상에서도 특이한 만한 소견은 없었다.

기타 검사소견: 심전도 검사에서 V₁, V₂, V₃에서 이상 Q파가 나타났으며 초음파 심장촬영에서 대동맥판막 협착 및 역류소견이 나타났다.

고 칠

Lactate dehydrogenase는 화학적 조성, Michelis 상수, 기질에 대한 활성도, 조효소와의 반응 속도, 전기영동상의 이동도 및 면역학적 특징 등이 상이한 5개의 isoenzyme으로 구성되었음이 증명되었다^{1,6,9-11,30-31)}.

이들 isoenzyme은 심근에 고농도로 존재하는 H-subunit과 끌격근에 고농도로 존재하는 M-subunit의 조합으로 이루어진 polypeptide chain 4개가 수소결합 또는 소수성 결합(hydrophobic bond)으로 결합된 4배체(tetramer)로 이루어지는 데 LD₁, LD₂, LD₃, LD₄, LD₅는 각각 HHHH, HHMM, HHMM, HMMM, MMMM으로 구성되어 3-5, 8-10) 11과 12번 염색체의 short arm에 위치한 상이한 두 유전자에 의해 조절된다¹¹⁾.

이러한 M과 H 두 subunit의 조합에 따른 LD isoenzyme은 특정 장기에 대한 특이성을 나타내는데 LD₁, LD₂는 심장, 적혈구 및 신장 등의 호기성 조직에 많이 함유되어 있고 LD₃는 비장, 쇠장, 폐, 갑상선, 부신 및 입파선 등에 함유되어 있으며 LD₄, LD₅는 간 및 끌격근 등의 혈기성 조직에 많이 함유되어 있어^{3-5, 8-10)} LD isoenzyme 문화상은 각종 질환의 진단에 큰 도움이 되고 있다.

전기영동시 LD isoenzyme의 이동성은 LD₁이 가장 크며 그 다음으로 LD₂, LD₃, LD₄, LD₅의 순서이다^{3-5, 12)}.

이들 5종의 LD isoenzyme 외에도 전기영동상 다른 이동도를 나타내는 LD isoenzyme extraband가 발견되어 있는데^{6, 13-29)} 이들 extraband는 대부분이 LD isoenzyme이 구조적으로 비정상적인 immunoglobulin과 복합체를 형성하여 문자크기 및 전기영동상 이동도가 변화되어 나타나거나^{6, 13, 18-27)}, 구조변화가 일어난 β-지단백과 복합체를 형성하여 나타난다²⁸⁾.

Immunoglobulin-LD 복합체에서 LD isoenzyme과 결합하는 immunoglobulin은 IgA와 IgG이며^{13, 19-26)} light chain은 kappa 형인 경우가 많고, IgG-LD isoenzyme 복합체를 형성하는 경우는 IgG₃가 IgG₁보다 더 흔하며²⁷⁾ kappa 형 외에 lambda 형 light chain도 관여된다.

Weigher 등¹⁹⁾은 한 분자의 monomeric IgA의 Fab fragment에 두분자의 LD isoenzyme 이 결합된 IgA-LD isoenzyme 복합체가 LD₂와 LD₃ 사이에 extraband를 나타낸 것을 밝혔으며^{6,18,19)} 이는 IgG₃-LD isoenzyme 복합체와는 달리 LD₂와 강하게 결합하고 열안정성이 비교적 높으며, 전 연령층에서 나타난다^{12,21,23)}.

Biewenga 등²⁷⁾은 Ig-LD isoenzyme 복합체를 3 군으로 구분하였는데 제 1군은 γ -globulin 분획에 나타나고 열안정성이 다른 군에 비해 낮으며, 제 2 군은 β - γ 분획 사이에 이동도를 나타내고 NAD 침가시 LD isoenzyme 형태가 변화되며, 제 3군은 LD₄와 LD₅ 분획 사이에 extraband를 나타낸다.

Immunoglobulin-LD 복합체는 면역전기영동에서 LD isoenzyme과 결합된 immunoglobulin에 해당되는 항-A, 항-G, 항-k 또는 항- λ 등의 항혈청에 대해 LD 침강선을 나타낸다²⁰⁻²³⁾.

Immunoglobulin-LD 복합체 형성은 혈청 immunoglobulin 농도와는 무관하며 복합체 형성으로 인한 면역기능부전의 소견은 나타나지 않으나²²⁾ 복합체 형성으로 인해 LD의 분해 및 청소율이 감소되어 혈청 총 LD 활성도는 대개의 경우 증가한다.

Lubrano 등¹⁸⁾은 고농도의 빌리루빈처를 보이는 심한 간질환 환자에서 LD₄와 LD₅ 사이에 나타난 extraband(T-band)를 규명했는데, 그 기전은 알코올탈수소효소에 의한 것으로 고농도의 빌리루빈 또는 단백산염이 LD isoenzyme을 변형시켜 NAD 또는 NADH와 비정상적으로 결합하거나 비정상적인 단백과 결합하여 이상전기이동도를 가지는 T-band로 나타난다.

이외는 달리 immunoglobulin 혹은 이상단백과 복합체를 형성하지 않으면서 LD₅의 음극쪽에 나타나고 열에 대한 안정성을 지닌 extraband가 발견되었는데 Cabello 등¹⁶⁾과 Bhagavan 등¹⁵⁾은 이를 LD₆라 했으며 Wolf¹⁷⁾은 LD₆가 단지 M-subunit 만으로 구성된 것을 밝혔다. 또 LD₆-extraband의 출현을 Bhagavan 등¹⁶⁾은 동백경화증 또는 고혈압 등에 의한 심한 순환계 장애로 유발된 이차적인 간손상에 의한다 했고, Wakiman 등³²⁾은 순환정체로 인한 이차적인 망상내피세포 기능장애로 인해 LD₆ 청소율이 저하되어 나타난다고 설명했다.

LD₆ extraband의 임상적 의의는 이를과 특정 질환과의 관계가 명확히 규명되어지지는 않았으나 대개의 경우에서 신한 순환계 장애에 의한 이차적인 간질환, 신부전 또는 여러 장기의 기능부전이

동반된 환자에서 나타났으며^{13,15,17)} LD₆가 나타난 경우에는 예후가 상당히 불량하여 수시간 혹은 수일내에 사망한 경우가 대부분이었다^{13,15-18)}.

저자들의 경우에서도 올혈성 심부전 및 폐부종이 동반된 류마チ스성 심질환 환자에서 흉통 발생 당시 채혈한 혈중에서 LD₆ extraband가 발견되었고 이후 수시간내에 심정지가 발생하였으며 회복되지 않았다.

위의 경우들 외에도 LD extraband는 수차례의 수혈, 각종 종양, 임신후와 신생아 제태혈, 심한 간질환 등에서 나타날 수 있으며^{13,18,20,32)} 드물게 정상인에서도 extraband 출현이 보고되었다²⁹⁾.

또한 LD extraband는 혈청 뿐 아니라 요로감염증 환자의 LD 전기영동시에도 관찰되었는데^{14,35-37)}, 이 경우의 extra LD 분획은 LD₁보다 양극쪽으로 더 빠른 이동도를 가진다. 특히 LD extraband와 더불어 LD₄, LD₅ 분획이 혼자히 증가된 "slow zone pattern"은 상부 요로감염증을 시사하며 LD₁LD₂ 분획의 증가가 뚜렷한 "fast zone pattern"은 하부 요로감염증의 소견을 보였다^{14,35-37)}. 요로감염증 환자에서 나타난 요증 LD extraband는 요로감염증 치유후 소실되었는데 아직 요증 LD extraband의 기원 및 임상적 의의는 확실히 밝혀지지 않았다³⁵⁻³⁷⁾.

결 론

저자들은 최근에 올혈성 심부전과 폐부종, 대동맥판막 협착 및 역류가 동반된 류마チ스성 심질환 환자의 혈청에서 LD 전기영동시 LD₆ extraband를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Arthur FK, Steven G, John BH: Effect of temperature on activity and lactate optima of LDH isoenzymes. *Clin Chim Acta* 1967; 17: 363-366.
- Zimmerman HJ, Weinstein HG: Lactic dehydrogenase activity in human serum. *J Lab Clin Med* 1956; 48: 607-616.
- Henry JB: *Todd's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, ed 17. Philadelphia, WB Saunders Co, 1984, pp 266-269.
- Tietz NW: *Textbook of Clinical Chemistry*,

- Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 691—698.
- 5) Bauer JD: *Clinical Laboratory Methods*, ed 9. St Louis, CV Mosby Co, 1982, pp 575—578.
- 6) 문대수, 황호원, 송혜숙, 박영진, 정용호: 전기영동상에 나타난 Extra Lactate Dehydrogenase Isoenzyme Band. *임상병리와 정도판리* 1984; 6: 85—89.
- 7) Zimmerman HJ: Serum enzymes in the diagnosis of hepatic disease. *Gastroenterology* 1964; 46: 613—618.
- 8) Wroblewski F, LaDue JS: Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955; 90: 210—213.
- 9) Vesell ES, Bearn AG: Localization of lactic acid dehydrogenase activity in serum fractions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 94: 96—99.
- 10) Cahn RD, Kaplan ND, Levine L, Zwilling E: Nature and development of lactic dehydrogenases. *Science* 1962; 136: 963—969.
- 11) Tasaki Kanno: Diagnostic use of lactate dehydrogenase isoenzyme in various disease. cited by 대한임상병리학회지 1984; 4: 146.
- 12) Lance BM: A method for separation and quantitation of LDH isoenzymes on cellulose acetate. *Am J Clin Pathol* 1966; 46: 401—404.
- 13) 김인자, 김재식, 김중명: 전기영동상 Extra LDH isoenzyme band(LDH₆)를 나타낸 신근경세환자 1례. *대한임상병리학회지* 1984; 4: 69—75.
- 14) 김경동, 김진규, 조현환: 전기영동상 나타난 요증 Extra lactate dehydrogenase isoenzyme band. *대한임상병리학회지* 1983; 17: 331—336.
- 15) Cabello B, Lubin J, Rywhin AM, et al: Significance of a sixth lactate dehydrogenase isoenzyme(LDH₆). *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 253—258.
- 16) Bhagavan NV, Darm JR, Scottolini AG: A sixth lactate dehydrogenase isoenzyme (LD₆) and its significance. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 521—523.
- 17) Wolf PL: Lactate dehydrogenase-6. A biochemical sign of serious hepatic circulatory disturbance. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1396—1397.
- 18) Lubrano T, Dietz AA, Rubinstein HM: Extra lactate dehydrogenase isoenzyme band in serum of patients with severe liver disease. *Clin Chem* 1971; 17: 882—885.
- 19) Weijers RNM, Mulder J, Kruijswijk H: Partial characterization, properties, and clinical significance of a lactate dehydrogenase-immunoglobulin A_k complex in serum. *Clin Chem* 1983; 29: 272—278.
- 20) Thomas DW, Rosen SW, Kahn R, et al: Macromolecular lactic acid dehydrogenase. *Ann Int-elm Med* 1974; 81: 434—439.
- 21) Markel SF, Janich SL: Complexing of lactate dehydrogenase isoenzymes with immunoglobulin A of the kappa class. *Am J Clin Pathol* 1974; 61: 328—332.
- 22) Nagamine M: Lactate dehydrogenase isoenzymes linked to immunoglobulin A in two cases. *Clin Chim Acta* 1972; 36: 139—144.
- 23) Biewenga J: Serum lactate dehydrogenase isoenzymes linked to immunoglobulin A. *Clin Chim Acta* 1972; 40: 407—414.
- 24) Biewenga J, Loghem EV: Antigenic analysis of the IgA component of LDH-IgA immunoglobulin complexes. *Clin Chim Acta* 1978; 82: 201—204.
- 25) Biewenga J: Complexes of lactate dehydrogenase and immunoglobulin G in human serum. *Clin Chim Acta* 1973; 47: 139—147.
- 26) Kindmark CO: Atypical lactate dehydrogenase isoenzyme pattern caused by immunoglobulin G interaction. *Scand J Clin Lab Invest* 1969; 24: 49—53.
- 27) Biewenga J, Feltkamp TEW: Lactate dehydrogenase (LDH)-IgG, immunoglobulin complex in human serum. *Clin Chim Acta* 1975; 64: 101—116.
- 28) Trocha PJ: Lactate dehydrogenase isoenzymes linked to Betalipoproteins and immunoglobulin A. cited by *임상병리와 정도판리*, 1984; 6: 89.
- 29) Papadopoulos NM: Electrophoretic demon-

- stration of three extra lactate dehydrogenase isoenzymes in the serum of a "normal" individual. *Clin Chem* 1974; 20: 841—842.
- 30) Hill BR: Some properties of serum lactic dehydrogenase. *Cancer Res* 1956; 16: 460—467.
- 31) Zondag HA: Lactate dehydrogenase isoenzymes: Lability at low temperature. *Science* 1963; 142: 965—967.
- 32) Wakim KG, Fleisher GA: The fate of enzymes in body fluids—an experimental study: IV. Relationship of the reticuloendothelial system to activities and disappearance rate of various enzymes. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 107—119.
- 33) Kreutzer HH, Jacob PH, Francke C: Lactate dehydrogenase isoenzymes: Irregularities in electrophoretic mobility. *Clin Chim Acta* 1965; 11: 159—169.
- 34) Buckell M, Barnes GK: Supernumerary fractions of lactate dehydrogenase in two malignant glioma. *Br J Cancer* 1968; 22: 237—243.
- 35) Devaskar U, Montgomery W: Urinary lactic dehydrogenase isoenzyme II and V in the differential diagnosis of cystitis and pyelonephritis. *J Pediatr* 1978; 93: 789—791.
- 36) Carvajal HF: Lactic dehydrogenase isoenzyme in urinary tract infection. *J Pediatr* 1979; 94: 681.
- 37) Applemelk BJ, MacLaren DM: Localization of urinary tract infection with urinary lactic dehydrogenase isoenzyme 5. *Lancet* 1981; I: 1417—1418.