

대사성 간질환의 간이식에 의한 치료 경험

- 서울아산병원 경험 -

울산의대 서울아산병원 소아과

김 경 모 · 유 한 옥

서 론

소아의 대사이상 질환에서 간은 두 가지의 주요한 역할을 한다. 첫째 카테고리로는 근본 효소결핍이 간 세포 내에 존재하면서, 일반적으로 간 조직 소견은 큰 이상을 보이지 않으며, 간기능은 유지되는 질환들이다. 그렇지만 간 이외의 발현이 치명적이다. 대표적인 예로서 요소회로이상, Crigler-Najjar 증후군과 같이 중추신경계에 큰 손상을 초래한다. 둘째 카테고리로는 대사 결함이 간 뿐만이 아니라 광범위한 전신의 세포에 손상을 초래한다. 따라서 간 손상 및 간기능의 저하를 유발하는 경우하고 다른 전신에도 영향을 초래한다. 대표적인 질환으로 윌슨병, 타이로신혈증 등이 이에 속한다¹⁾.

따라서 대사 이상이 간에 주로 국한되며, 다른 치료법이 없는 경우 간이식이 한 치료 방법으로 고려될 수 있다고 하겠다. 본 연구에서는 서울아산병원 소아과에서 간이식으로 치료를 시행한 대사성 간질환 환자에 대하여 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1994년 12월부터 2002년 3월까지 서울아산병원에서 75명의 소아 환자에서 간이식을 시행하였다. 대사이상 환자들은 모두 혈연간 생체부본 간이식을 받았는데 간이식의 수술적인 방법은 이 등²⁾과 같고, 수술 후 관리는 김 등³⁾과 같다. 요소회로이상 환자의 이식시각까지의 내과적인 치료는 김 등⁴⁾과 같다. 75명 중에서 간에서의 대사이상으로 이식을 시행한 환자는 10명(12%)이었다. 이 중에서 윌슨병으로 간이식을 시행한 환자는 7명(9%), 요소회로 이상으로 이식을 시행 받은 환자가 3

명(4%)이었다(Table 1). 신경학적 후유증이 동반된 대사 이상 환자는 이식의 적응증에서 제외하였다. 이들 환자들을 대상으로 병력지를 후향적으로 분석하였다.

결 과

1. 윌슨병 환자의 간이식 경험

7명의 환자의 중위수 연령은 12세(7-15세) 이었고, 여아가 6명, 남아가 1명이었다. 이식의 적응증으로는 5명은 전격성 간염, 2명은 치료에 반응하지 않는 간경변으로 이식을 시행 받았다. 모든 환자에서 간부전으로 인한 간성 혼수 이외에 다른 윌슨병에 의한 신경학적 증상은 없었다. 간이식의 공여자는 7명 모두 혈연간 즉 heterozygote carrier인 부모들이었다(Table 2). 이식 후 추적관찰은 중위수는 54개월(3-78개월) 이었

Table 1. Indication of Liver Transplantation in 75 Children with Liver Disease at Asan Medical Center from 1994 to 2002

Diagnosis	Number (n=75)	Percent
Obstructive biliary tract disease	47	64
Biliary atresia	46	63
Bile duct injury	1	1
Metabolic disease	10	13
Wilson disease	7	9
Urea cycle defects	3	4
Fulminant hepatic failure	7	9
Cryptogenic cirrhosis	5	6
Intrahepatic cholestasis	5	6
Nonsyndromic bile duct paucity	3	4
Alagille syndrome	1	1
Byler syndrome	1	1
Hematologic disease	1	1
Protein C deficiency	1	1

Table 2. Indication of Liver Transplantation and Type of Donor in 7 Wilson Disease Children

Recipient no.	Donor	Indication
1	mother	FHF
2	mother	FHF
3	father	FHF
4	father	FHF
5	father	FHF
6	mother	LC
7	father	LC

Abbreviations : FHF, fulminant hepatic failure; LC, severe hepatic insufficiency with liver cirrhosis

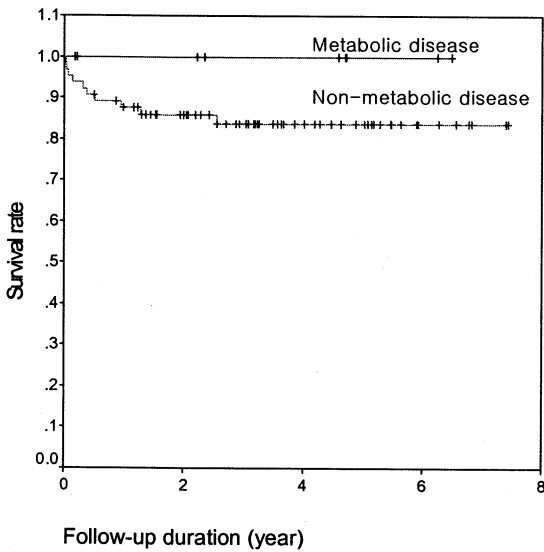


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve after liver transplantation. While non-metabolic liver disease children showed 84% survival(lower curve), children with metabolic liver disease showed 100% survival (upper curve).

으며 환자의 생존율은 100%로 사망한 환자가 없었다 (Fig. 1). 같은 기간의 전체 환자의 5년 생존율은 87%, 비대사성 간질환 환자의 생존율은 84%이었다. 윌슨병으로 이식 받은 모든 환자에서 이식 후 최근의 추적 관찰에서 모든 환자에서 penicillamin과 저구리 식이를 시행하지 않고 있으며, 이들에서 AST치, 총빌리루빈치 및 프로트롬빈시간이 정상으로 회복되었으며, 윌슨병의 재발이 의심되는 소견은 없었다(Table 3). 이식 후의 윌슨병의 표지자를 분석하였다. 후향적 검사로 일부의 결과가 추적관찰되지 않았는데, ceruloplasmin은 시행한 모든 환자에서 정상으로 회복되었다. 이식 전 혈중 구리의 농도는 주로 전격성 간염에서는 상승, 간경변 환자에서는 저하가 관찰되었으며, 이식 후 검사를 시행한 모든 환자에서 정상으로 관찰되었다. 24시간 구리 배설량은 이식 전 모든 환자에서 상승이 관찰되었는데, 이식 후 검사를 시행한 모든 환자에서 정상 혹은 정상에 가까운 결과를 보였다. 이식 전에 6명에서 시행한 Kayser-Fleisher ring은 시행한 6명 모두에서 관찰되었으며 추적 관찰한 4명에서 사라졌다(Table 4).

2. 요소회로 이상 환자에서의 간이식 경험

Ornithine transcarbamylase 결핍증(OTCD) 환자 2명에서 간이식을 시행하였으며, 첫번째는 남아에서 8개월째에, 두번째 여아에서는 24개월째에 이식을 시행하였고, 현재 이식 후 각각 4년 7개월, 2년 3개월째로 이식 후 모두 후유증 없이 잘 지내고 있다(Table 5). 유전양식 때문에 공여자로 모친은 제외하고 모두 부친을 공여자로 이식을 시행받았다. 이식 후 암모니아 상승 등 병의 재발이 의심되는 소견은 관찰되지 않았다.

Table 3. Liver Function Test in 7 Wilson Disease Children before and after Liver Transplantation.

Recipient No.	AST (<40 IU/L)		Total bilirubin (0.2-1.2 mg/dL)		Prothrombin time (0.8-1.3 INR)	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	305	32	56.1	1.0	3.56	0.98
2	132	25	40.8	0.9	4.48	0.94
3	180	28	65.5	1.1	2.44	1.07
4	65	19	10.7	0.8	5.40	1.09
5	200	29	51	0.6	4.2	1.0
6	49	28	2.2	0.8	3.23	1.22
7	24	20	0.8	0.9	1.48	1.18

Table 4. Copper Metabolism and Presence of K-F Rings in 7 Wilson Disease Children before and after Liver Transplantation

Recipient No.	Serum copper (70-155 µg/dl)		Ceruloplasmin (16.5-31.5 mg/dl)		Urinary copper (<100 µg/d)		KF ring	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	190	102	8.6	39.7	902	197	+	-
2	170	64	12.7	24.7	3348	N/C	+	-
3	201	N	13.0	N	2540	N/C	N/C	N/C
4	72	N	5.4	27.5	1500	66	+	N/C
5	63	79	14.2	18.1	2484	N/C	+	N/C
6	44	N	4.2	25	1100	90	+	-
7	13	N	12.5	26.1	781	N/C	+	-

Abbreviations : N, not checked; KF ring, Kayser Fleisher ring

Table 5. Indication for Lining Related Liver Transplantation and Type of Donor in 3 Children with Urea Cycle Defect

Pt no.	Age Dx	LT	Underlying disease	Donor
1	birth	8 mo	OTC deficiency	father
2	8 mo	24 mo	OTC deficiency	father
3	1 mo	34 mo	Citrulinemia	mother

Abbreviations : Pt, patient; Dx, diagnosis; LT, liver transplantation; OTC, ornithin transcarbamylase; mo: month

Table 6. Serum Biochemical Profiles of 3 Patients Affected with OTC Deficiency and Citrulinemia pre- and post-liver Transplantation

	OTC pt No.1		OTC pt No.2		Citrulinemia	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Ammonia(10-35 µmol/L)	108	15	362	30	609	48
Glutamine(254-823 nmol/mL)	645	372	1055	307	545	N/A
Orotic acid(0.2-6.0 mmol/molcr)	2.2	N/D	1293	N/D	N/C	N/C
Citrulline(1-46 nmol/mL)	N/D	4.5	18	7	2670	N/A
Arginine(10-140 nmol/mL)	6	16	26	45	15	N/A

Abbreviation : OTC, ornithin transcarbamylase; N/C, not checked; N/A, not arrived; pt, patient

추적관찰한 혈중 아미노산 분석은 정상 소견을 보였으며, 소변 orotic acid치는 검출되지 않았다(Table 6). Citrullinemia 환자 1명에서 간이식을 시행하였으며, 이식 3개월째로 암모니아 상승의 소견은 관찰되지 않고 있다. 추적관찰한 혈중 아미노산 분석은 아직 결과를 얻지 못하였다.

고 찰

간이식은 말기 간질환 환자에서 구명적인 치료법으

로 자리를 잡았다. 국내의 이식에 있어서 가장 큰 걸림돌인 뇌사자 공여간의 부족을 해결하기 위해서 소아에서 주로 시작된 생체부분 간이식은 현재는 성인에서도 활발히 진행되고 있다³⁾.

월슨병의 간이식에 의한 치료는 잘 알려져 있는데, 월슨병의 간이식의 적응증은 전격성 간염과 임의로 치료를 중단함으로써 발생하는 전격성 간염 그리고 2-3개월의 치료에도 반응하지 않는 간경변이 이식의 적응증이 된다고 하겠다^{5,6)}. 특히 전격성 간염의 경우 penicillamin 치료가 실패하였을 때, 사망률이 높기 때

문에 간이식이 유일한 치료법으로 알려져 있다. 본 연구에서도 2명이 치료에 반응하지 않는 간경변이었고, 5명은 전격성 간염이었으며 이 중에서 1명은 치료를 임의로 중단하여 발생한 전격성 간염으로 월슨병의 치료를 시작할 때, 임의 투약 중단에 의한 전격성 간염의 위험성을 반드시 고지하여야 하겠다. 월슨병은 상염색체 열성 유전을 하는 유전질환으로 부모의 간을 이식받게 되면, heterozygote carrier의 이식편을 이식받게 된다고 하겠다. 따라서 이때 증상이 완전히 발현한 월슨병 환자에서 구리의 배설이 효과적으로 이루어질지에 대한 보고는 현재까지는 극히 적으며, Asonuma 등⁷⁾이 본 연구에서와 같이 heterozygote carrier의 이식편으로도 효과적으로 치료되었음을 보고한 것이 유일한 보고라고 하겠다. 따라서 간이식의 적응증이 되는 월슨병에서 혈연간의 생체부분 간이식이 치료의 한 방법으로 안전하게 고려될 수 있다고 하겠다.

요소회로 이상 질환 중에서 ornithine transcarbamylase 결손증이 가장 흔한 질병이며⁸⁾, 성염색체 유전을 하며 반접합체인(hemizygous) 남아에서는 증상이 심하기 때문에⁹⁾ 반드시 이식을 고려해야 한다. 첫번째 환자는 남아로서 2명의 남아 형제가 같은 질병으로 사망한 가족력을 가지고 출생시부터 적극적인 식이요법으로 고암모니아혈증을 예방하여 8개월에 이식시까지 고암모니아 혈증으로 인한 신경계 합병증이 발생하지 않았다. 두번째는 여아로서 8개월때에 첫진단을 받았으며, 이후로 3차례의 고암모니아 혈증으로 입원치료를 받았으며 궁극적으로는 이식을 시행받았다. 여아의 경우는 남아와 달리 첫증상의 발현시기 늦고 증상의 정도가 없는 경우부터 심한 경우까지 남아보다 경미하다¹⁰⁾. 이는 lyonization에 기인한다¹¹⁾. Heterozygote인 여아에서 증상에 따라서 내과적인 치료만도 고려해볼 수 있으나, 내과적 치료는 효소결핍을 교정하는 것이 아니므로 수술의 위험성과 고암모니아혈증 발생에 의한 후유증의 위험성을 함께 고려하여 수술 여부를 결정하여야 하겠다. 한 보고에서는 내과적으로 잘 조절된 여자에서 25세에 출산 후 고암모니아혈증의 발생이 보고된 경우도 있다¹²⁾. 이와 같은 유전 양식으로 인하여 모친을 공여자에서 제외시켰다.

본 연구에서 citrullinemia 환자의 이식 후의 경과에 대한 충분한 결과를 아직까지는 얻지 못했는데, 이식 후 정상식을 시행하면서 고암모니아혈증의 재발은

관찰되지 않았다. 보고들에 의하면 혈중 및 소변내의 citrulline치는 완전히 정상화는 되지 않으나 고암모니아혈증은 재발하지 않는 것으로 보고하고 있다¹³⁾. 본 증례와 같이 heterozygote의 공여간을 이용한 이식에서도 뇌사자 간이식과 같은 결과를 보고하고 있다¹⁴⁾.

결론적으로 간이식을 시행함으로써 월슨병과 ornithine transcarbamylase 결손증 환자는 내과적인 치료 없이도 각각 간염 및 고암모니아 혈증의 재발이 없었고, 생화학적인 표지자가 정상화되는 것을 관찰할 수 있었고 특히 혈연간의 생체부분간이식으로도 대사 이상이 교정되는 것을 관찰할 수 있었다. Citrullinemia 환자도 고암모니아 혈증은 재발이 없었고, 생화학적인 지표는 결과를 추적관찰한 뒤에 재평가를 해야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) McDiarmid SV. The liver and metabolic diseases of childhood. Liver Transpl Surg 1998;4(5 Suppl 1):S34-50.
- 2) 이승규, 이영주, 권태원, 김경모, 최건무, 박광민 등. 생체부분간이식. 대한이식학회지 1995;9:187-92.
- 3) 김경모, 이승규, 이영주, 박광민, 김성철, 전훈배 등. 소아에서 생체부분간이식의 적응증과 예후. 소아과 1998;41:622-32.
- 4) 김봉성, 김경모, 유한옥, 이승규. Ornithin transcarbamylase 결손증 환아에서 단백질이 제한과 생체부분간이식을 통한 성공적 치료 1례. 소아과 1999;42:868-73.
- 5) Bellary S, Hassanein T, Van Thiel DH. Liver transplantation for Wilson's disease. J Hepatol 1995;23:373-81.
- 6) Roche-Sicot J, Benhamou JP. Acute intravascular hemolysis and acute liver failure associated as a first manifestation of Wilson's disease. Ann Intern Med 1977;86:301-3.
- 7) Asonuma K, Inomata Y, Kasahara M, Uemoto S, Egawa H, Fujita S, et al. Living related liver transplantation from heterozygote genetic carriers to children with Wilson's disease. Pediatr Transplant 1999;3:201-5.
- 8) Liechti S, Dionisi Vici C, Bachmann C, Mazziotta MR, Bartuli A, Sabetta G. Prenatal exclusion of ornithine transcarbamylase (OTC) by using RFLP analysis. J Inherit Metab Dis 1990;13:888-90.
- 9) Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-

- cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 1984;310:1500-5.
- 10) Batshaw ML, Msall M, Beaudet AL, Trojak J. Risk of serious illness in heterozygotes for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 1986;108:236-41.
- 11) Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;119:923-8.
- 12) Heringlake S, Boker K, Manns M. Fatal clinical course of ornithine transcarbamylase deficiency in an adult heterozygous female patient. *Digestion* 1997;58:83-6.
- 13) Saudubray JM, Touati G, Delonlay P, Jouvét P, Nancy C, Laurent J, et al. Liver transplantation in urea cycle disorders. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 2:S55-9.
- 14) Ban K, Sugiyama N, Sugiyama K, Wada Y, Suzuki T, Hashimoto T, et al. A pediatric patient with classical citrullinemia who underwent living-related partial liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:1495-7.