

단풍당뇨증의 식이요법과 급성대상부전의 치료

한림대학교 의과대학 소아과학교실

이흥진 · 배은주 · 박원일 · 이경자

서 론

단풍당뇨증은 branched chain α -keto acid dehydrogenase(BCKAD) complex의 유전적인 결함으로 인하여 branched chain amino acid(BCAA로 약칭)의 oxidative decarboxylation의 장애가 발생되어 체내 세포와 체액에 BCAA와 그 α -keto acid의 농도가 증가되어 신경학적인 증상이 유발되는 선천성 아미노산 대사이상 질환이다¹⁾. 1954년에 Menkes가 처음 보고²⁾한 이후 전세계적으로 185,000명당 1명의 빈도로 발생하고 있으며, 국내에서는 1997년도에 처음 문헌에 보고되었으나 환자가 사망한 이후에 진단된 경우였으며³⁾, 저자들은 복막투석과 식이요법으로 치료받은 후 생존한 환자를 2001년도에 두 번째로 보고한 바 있다⁴⁾. 이 환자가 현재 만 3세가 되었으며 그동안 한번의 급성대상부전의 병력이 있었으며, 그 외에는 약간의 발달 지연이 있으나 큰 문제없이 현재까지 잘 자라고 있다. 그 동안의 경과를 이에 보고하는 바이다.

증 례

재태기간 38주에 제왕절개수술로 3.15 kg으로 태어났으며, 출생 당시에 건강하였던 여아가 생후 6일경에 시작된 잘 빨지 않으려 하고 보채며 잠을 많이 잔다는 것을 주된 소견으로 응급실을 통하여 입원하였다(Fig. 1). 환아는 남매 중 두 번째 아기였으며, 첫 아이는 건강하였다. 입원 당시 몸무게는 3.4 kg(50-75 백분위수), 키는 51.2 cm(50-75 백분위수), 머리둘레는 35 cm(75 백분위수)이었으며, 체온은 36.5°C, 맥박은 분당 124회, 호흡수는 분당 36회였다. 의식은 명료하였고 동공반사도 정상이었다. 두부에 기형은 없었고, 대천문도 팽창되어 있지 않았다. 폐음과 심음은 정상이었고 간

과 비장도 만져지지 않았으며, 피부는 선홍색이었다. 자발적인 운동이 약하였고 자극을 주었을 때 우는 소리가 작았고 짧았으며, Moro반사, grasp반사, rooting반사 및 흡철반사 등이 모두 저하되어 있었고 근긴장도가 저하되어 있었다. CBC는 정상소견(혈색소 16.1 g/dL, 헤마토크리트 46.9%, 백혈구 10,000/mm³(다핵성중성구 47.9%, 림프구 44.8%, 단핵구 5.6%, 호산구 1.7%), 혈소판 331,000/mm³이었다. 생화학검사소견은 glucose 79 mg/dL, Ca 10.7 mg/dL, P 6.1 mg/dL, AST 35U/L, ALT 20 U/L, BUN 9.0 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, Na/K/Cl 142/5.8/107 mEq/L로 약간의 고칼륨혈증 외에는 특별한 이상이 없었다. 처음 시행한 암모니아는 73 μ g/dL이었다. 신생아 패혈증의 가능성이 많다고 판단되었으나 대사장애 질환의 가능성이 있다고 판단되어 12시간 후 시행한 추적검사에서는 암모니아가 150 μ g/dL로 상승되었다. 동맥혈 가스분석에서 pH는 7.263, pCO₂ 28.4 mmHg, pO₂ 58 mmHg, HCO₃⁻ 12.5 mmol/L로 가벼운 대사성산혈증의 소견을 보이고 있었고 소변검사서 케톤이 ++++로 나오고 있었다. 혈액, 소변, 뇌척수액의 균배양검사는 모두 자라지 않았다. 유기산혈증이 의심되어 아미노산

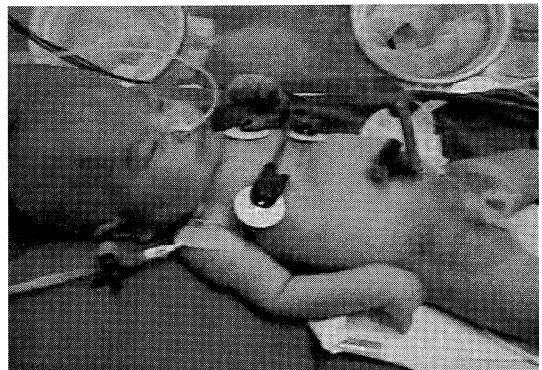


Fig. 1. 처음 입원 당시의 복막투석 증인 환자 사진.

Table 1. 처음 진단 당시의 혈장 아미노산과 소변 유기산 농도의 변화

Amino acid($\mu\text{mol/L}$)	HD*#1	PD+#1	PD#3	PD#5	Diet#1	Diet#6
Leucine(48-160)	3,388	2,109	3,031	1,923	1,897	1,742
Isoleucine(26-91)	462	219	398	197	126	53
Valine(86-190)	761	287	532	420	326	267
Organic acid(mmol/mol Cr)	HD#1	PD#1	PD#3	PD#5	Diet#1	Diet#7
Lactate(0-150)	1,001	5,372	5,500	149	430	36
3-Hydroxybutyrate(0-15)	9,064	134	1	14	4	5
Acetoacetate(0-10)	1,460	28	29	1	0	2
2-Hydroxyisovalerate(0-1)	3,100	2,575	3,697	331	85	45

() normal range, HD* : hospital day, PD+ : peritoneal dialysis

검사를 위하여 혈액검체를 채취하였고, 유기산 분석을 위한 소변 검체를 채취하여 보관시켰다. 제 2병일에 환아는 대천문이 약간 팽창되었고, 전신성 강직성 경련이 나타났으며, 자발운동과 자극에 대한 반응이 현저하게 저하되었고, 불규칙적인 호흡과 무호흡, 서맥, 청색증이 자주 발생하여 기관지삽관 후 산소를 공급하였다. 소변에 특이한 냄새는 나지 않았다. 대사장애 질환의 가능성이 많다고 판단되어 응급으로 시행한 소변의 유기산분석에서 lactic acid가 1,001 mmol/mol Cr, 3-hydroxybutyric acid가 9,064 mmol/mol Cr, acetoacetic acid가 1,460 mmol/mol Cr, 2-hydroxyisovaleric acid가 3,100 mmol/mol Cr이었고(Table 1), 그 외 정량되지는 않았지만 루이신의 대사산물인 2-hydroxyisocaproic acid, 2-ketoisocaproic acid, 이소루이신의 대사산물인 2-hydroxy-3-methylvaleric acid, 2-keto-3-methylvaleric acid, 발린의 대사산물인 2-ketoisovaleric acid 등이 매우 현저한 상승을 보이고 있어 단풍당뇨증으로 진단하고 thiamine과 10% 포도당과 속효성인슐린을 투여하면서 복막투석을 시행하기 시작하였다. 아미노산 분석의 결과는 좀 늦게 나왔으며 그 결과는 Table 1에 정리되어 있다. 복막투석액의 구성은 Table 2와 같이 만들어서 사용하였다.

복막투석을 시행한 후 12시간이 지나면서 자발적인 운동이 나타나기 시작하였고, 48시간이 지나면서 자발적인 운동과 자극에 대한 반응 및 울음이 활발해지기 시작하였다. 복막투석 후 5일째의 소변의 유기산 분석에서 lactic acid 149 mmol/mol Cr, 3-hydroxybutyric acid 14 mmol/mol Cr, acetoacetic acid 1 mmol/mol Cr 등으로 정상이 되었고, 2-hydroxyiso-

Table 2. 복막투석액의 구성 성분

Half saline	896 mL
NaCl	30 mEq
Na bicarbonate	134 mEq
50% glucose	0.1 amp

valeric acid는 331 mmol/mol Cr로 현저하게 낮아졌으며, 2-hydroxyisocaproic acid, 2-ketoisocaproic acid, 2-hydroxy-3-methylvaleric acid, 2-keto-3-methylvaleric acid, 2-ketoisovaleric acid 등이 거의 검출되지 않아 복막투석을 중단하고 식이요법을 시행하기 시작하였다.

초기에는 환아의 빠른 힘도 약하였고 흡인성폐렴의 위험도 있어 비위관(nasogastric tube)을 통하여 먹이기 시작하였고, 4일 후부터는 스스로 먹을 수 있었다. 초기 식이요법의 구성성분은 Table 3과 같다. 제 15병일에는 일반 병실로 옮길 수 있었으며, 제 27병일에 퇴원하고 외래에서 식이요법을 시행하였다. 식이요법에 사용한 특수분유는 매일분유에서 개발한 BCAA free milk를 사용하였으며, 기준은 Ross Metabolics에서 발간한 Nutrition support protocols, 1993을 기준으로 사용하였다(Table 3). 식이요법의 처방의 시작은 우선 매일 섭취해야 되는 양을 계산한 후(Table 4), 먹일 수 있는 정상분유의 양을 계산하고(Table 5), 부족한 단백질의 양을 보충하는데 필요한 BCAA free milk의 양을 계산한 후, 부족한 칼로리를 보충해줄 탄수화물을 계산하고, 물의 양을 계산하면 된다(Table 6). 나이가 든 후 고형식을 먹기 시작한 후에는 밥을 위주로 계산하는데 일일요구량을 계산하여(Table 7), 아이가

Table 3. 단풍당뇨증 환자의 일일 요구량

Age	Nutrient					
	ILE(mg/kg)	LEU(mg/kg)	VAL(mg/kg)	Protein(g/kg)	Energy(kcal/kg)	Fluid(mL/kg)
Infants						
0-3 mo	36-60	60-100	42-70	3.5-3.0	120(145-95)	150-125
3-6 mo	30-50	50-85	35-60	3.5-3.0	115(145-95)	160-130
6-9 mo	25-40	40-70	28-50	3.0-2.5	110(135-80)	145-125
9-12 mo	18-33	30-55	21-38	3.0-2.5	105(135-80)	135-120
	(mg/day)	(mg/day)	(mg/day)	(g/day)	(kcal/day)	(mL/day)
Girls and boys						
1-4 yr	165-325	275-535	190-375	30.0	1,300(900-1,800)	900-1,800
4-7 yr	215-420	360-695	250-490	35.0	1,700(1,300-2,300)	1,300-2,300
7-11 yr	245-470	410-785	285-550	40.0	2,400(1,650-3,300)	1,650-3,300
Women						
11-15 yr	330-445	550-740	385-520	50.0	2,200(1,500-3,000)	1,500-3,000
15-19 yr	330-445	550-740	250-490	50.0	2,100(1,200-3,000)	1,200-3,000
19- yr	300-450	400-620	420-650	50.0	2,100(1,400-2,500)	1,400-2,500
Men						
11-15 yr	325-435	540-720	375-505	55.0	2,700(2,000-3,700)	2,000-3,700
15-19 yr	425-570	705-945	495-665	65.0	2,800(2,100-3,900)	2,100-3,900
19- yr	575-700	800-1100	550-800	65.0	2,900(2,000-3,300)	2,000-3,300

adapted from the Ross Nutrition support protocols, 1993

Table 4. 일일 필요량의 계산예

Items	Daily Req/kg	Body weight(kg)	Total daily Req.	Others
ILE	60 mg/kg	3.15	190	
LEU	100 mg/kg	3.15	315	
VAL	70 mg/kg	3.15	221	
Protein(g)	3.5 g/kg	3.15	11	
Calorie(kcal)	140 kcal/kg	3.15	440	
Fluid(mL)	150 mL/kg	3.15	473	

Table 5. 필요한 정상분유량의 계산(5 spoon/100 mL)

Aminoacids	Daily requirements	Concentration	Normal milk Req(spoon)
ILE	190	20 mg/20 mL(1 spoon)	9.5
LEU	315	34 mg/20 mL(1 spoon)	9.3
VAL	221	21 mg/20 mL(1 spoon)	10.8
protein			

잘 먹는 양을 우선 계산해 보아서 아미노산들의 양, 특히 루이신이 허용 범위를 넘지 않는 범위에서 먹인다. 열량과 단백질 함량을 계산해 보아 열량과 단백질이 모자라면 특수분유로 단백질과 열량을 맞추고 열량이 모자라면 단 것으로 보충해준다. 과일 등 간식을

먹일 경우는 아미노산 함량을 따져 보고, 넘는 양만큼을 밥의 양을 줄여서 맞춘다. 각각의 음식물의 BCAA 함량은 Table 8 및 Table 9와 같다. 루이신의 대사산물들의 독성이 가장 강하므로 가능하면 정상으로 유지하려고 노력하였으며, 이에 맞추다보면 이소루이신과

Table 6. 최종 처방의 예

Food	Amount	ILE	LEU	VAL	Protein(g)	Calorie(kcal)
BCAA free	57 g	0	0	0	8.6	262
Normal milk	20 g	154	262	164	2.4	103
ILE Sol(1 cc=10 mg)		3.6 cc				
LEU Sol(1 cc=10 mg)						
VAL Sol(1 cc=10 mg)				5.7 cc		
50% glucose						
Water	435					
Total per day		190	262	221	11	442
Total per kg		60.3	83.2	70.2	3.5	139.7

Table 7. 만 4세까지의 일일 요구량

에너지	1,300 kcal(900-1,800)
Fluid	900-1800
단백질	30 g/일
ILE	165-325 mg/일
LEU	275-535 mg/일
VAL	190-375 mg/일

고 찰

측쇄아미노산들인 루이신, 이소루이신 및 발린은 transaminase에 의하여 각각의 α -ketoacid가 되며, 이들은 하나의 효소 즉 branched chain α -ketoacid dehydrogenase(BCKAD로 약칭함)에 의하여 decarboxylation이 일어난다¹⁾. 이 효소는 다른 dehydrogenase들과 마찬가지로 E_{1a}, E_{1b}, E₂, 및 E₃의 4개의 소단위로 구성되어 있다. 단풍당뇨증은 이 효소의 유전적 결함에 의하여 체내 세포와 체액에 측쇄아미노산들과 그들의 케톤산들이 축적되어 신경학적인 증상이 유발되는 상염색체열성 유전의 아미노산 대사이상 질환이다.

발린을 추가해 주어야 되는 경우가 많았다. 식이요법이 잘되고 있는지는 혈중 아미노산과 소변의 유기산 분석으로 추적 관찰하였다.

환아의 발달 상태는 약간 지연되어 있었고 언어 발달은 약간 늦었으나 큰 문제 없이 잘 지내오던 중 만 3세경에 고열이 있으면서 잠을 많이 자고 늘어지는 것을 주소로 응급실을 다시 방문하였으며(Fig. 2), 당시의 응급실에서 시행한 암모니아는 63 μ g/dL이었으며 Ca⁺⁺는 1.28 mEq/L이었고, 소변의 케톤은 ++++이었고, 동맥혈 가스분석은 pH가 7.359, PaO₂가 147.8, PaCO₂가 23, HCO₃⁻가 12.7이었다. 10% 포도당과 속효성 인슐린을 정맥내로 투여하면서 관찰하였으나 환자의 상태가 호전되지 않고 24시간 후 추적검사에서 암모니아가 102 μ g/dL로 증가되었으며, 당시의 유기산 분석소견은 Table 10과 같아 즉시 복막투석을 시행하였다. 아미노산분석은 그 결과가 너무 늦게 나와 실제 치료에는 사용되지 못하였고 나중에 확인하는데 이용하였다. 복막투석에 사용된 투석액은 Table 2와 같은 용액을 사용하였다. 복막투석을 시행한 후 환자의 상태가 호전되기 시작하였으며, 24시간 후 환자의 의식이 돌아오기 시작하였고, 48시간 후 의식 명료하여졌다. 3일 후 일반 병실로 옮겨졌고, 제 13병일에 퇴원하여 현재는 외래에서 추적치료 중이다.

단풍당뇨증은 임상증상과 thiamine 투여에 대한 생화학적 반응에 따라 5가지의 형태로 분류된다. 고전형(classic type)은 가장 흔하고 가장 심한 질환으로 BCKAD 활성도가 정상인의 2% 미만이다. 출생 직후에는 정상이지만 생후 4-7일경에 초기 증상이 나타나며, 모유를 먹는 경우에는 생후 2주경까지 증상이 나타나지 않을 수 있다. 처음 나타나는 증상은 잘 먹지 않고 잠을 많이 자는 것이며, 진행이 되면 체중이 감소되고 대천문이 팽창되며, Moro반사, 홑철반사, 자발적운동등이 감소되고, 제뇌자세와 유사한 상지의 dystonic posture, 근긴장도의 저하와 항진이 교대로 나타나게 되며, 더 진행되면 발작, 혼수 및 사망에 이르게 된다. 대사성산혈증은 심하지는 않으나 나타날 수 있으며, 암모니아의 상승 역시 가볍지만 나타난다. 저칼슘혈증 등이 문제가 될 수 있다. 고혈당이 있을 수 있으며, 심한 케톤산혈증이 있을 수 있으므로 당뇨병성 케톤산혈증으로 오진될 가능성도 있다. 치료하지 않았

Table 8. 많이 먹이는 음식의 BCAA 함량과 열량

종류	양	단위	ILE	LEU	VAL	단백질	열량
쌀밥	1 Ts+2 ts	21 g	18	35	26	0.4	23
사과	1개	230 g	18	28	21	0.4	136
바나나	1/3개	38 g	13	27	18	0.4	35
오렌지주스	1컵	249 g	15	27	22	1.5	104
오렌지	1/2개	90 g	23	22	36	0.7	42

Table 9. 기타 음식의 BCAA 함량

종류	단위	ILE	LEU	VAL	단백질
쌀	50 g	145	285	365	3.5
식빵	50 g	170	330	200	4.2
두부	50 g	185	300	190	3.5
완두콩	50 g	68	90	113	1.6
다시마	50 g	298	534	339	8
김	50 g	565	1,084	637	13.7
배추	50 g	10	15	15	0.6
무우	50 g	5	8	10	0.4
시금치	50 g	85	130	95	2.1
감자	50 g	37	55	52	1
고구마(익힌)	50 g	50	75	65	0.6
토마토	50 g	8	12	8	0.3
사과	50 g	13	12	20	0.1
포도	50 g	3	7	9	0.25
오렌지	50 g	13	12	20	0.45
바나나	50 g	17	35	23	0.6
딸기	50 g	8	15	8	0.4
배	50 g	4	4	6	0.1
오이	50 g	13	22	17	0.5
당근	50 g	21	21	22	0.6

을 경우 예후는 극히 좋지 않아 급성기에 사망하거나 감염, 예방접종 및 수술 등과 같은 스트레스에 의하여 대부분이 수개월내에 사망하게 되고, 생존한 환자의 경우에는 지능저하를 포함한 심한 신경학적인 손상이 남게 된다. 중간형(intermediate type)은 잔류효소활성도가 3-30% 정도이며, 신생아기에 심한 악화는 나타나지 않는다. 늦게 증상이 시작되며, 급성악화를 경험하지 않을 수 있으나 검사를 해보면 측쇄아미노산들은 항상 증가되어 있고, 심한 신경학적인 손상도 가능하다. 간헐형(intermittent type)은 잔류효소활성도는 5-20%이며, 초기 성장과 발달은 정상이고 증상이 없는 동안의 검사소견은 정상이다가 생후 5개월에서 2세 사이에 첫 증상이 나타나며, 행동변화나 불안정한 걸음 걸이, 발작, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 중간형과



Fig. 2. 두 번째 입원 당시의 환자 사진.

Table 10. 급성대상부전후의 소변 유기산농도의 변화

Organic acid (mmol/mol Cr)	HD#1	PD#2	PD#5	Diet#7
Lactate(0-150)	2,284	3,269	250	43
3-Hydroxybutyrate (0-15)	15,028	480	80	2
Acetoacetate(0-10)	6,959	158	25	4
2-Hydroxyisovalerate (0-1)	3,275	1,941	32	14

() normal range, HD*:hospital day, PD+:peritoneal dialysis

간헐형은 증상이 없을 때는 주로 스트레스 상태이거나 이화작용이 증가될 수 있는 경우들 즉 감염, 고열, 예방접종 및 수술 등이 있을 때 갑작스런 악화를 보일 수 있으며, 이때의 주된 소견들이 케톤혈증 또는 케톤산혈증, 가벼운 고암모니아혈증, 고혈당, 저칼슘혈증 등이므로 감별진단에 주의가 필요하다. Thiamine 반응형은 효소 활성도가 2-40%이며, 초기입상양상은 중간형과 비슷하다. 신생아기에는 정상이며, 측쇄아미노산의 제한과 함께 thiamine을 투여했을 때 측쇄아미노산의 농도가 빠르게 정상화되며, 증세의 호전을 보인다⁵⁾.

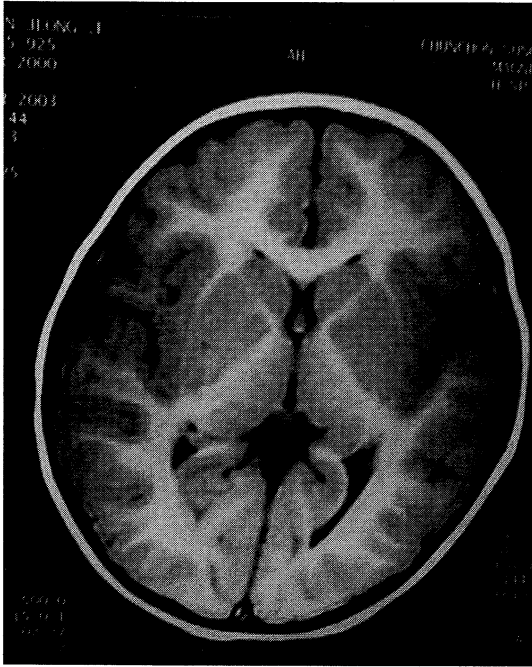


Fig. 3. 초기 MRI 소견.

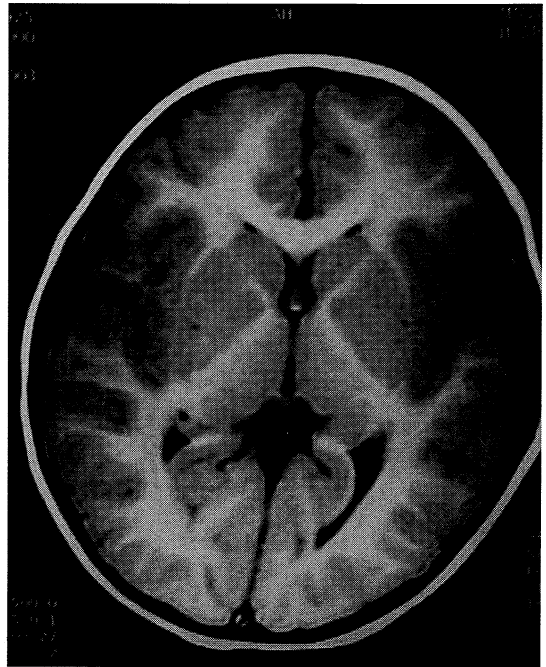


Fig. 4. 두 번째 입원 후의 MRI 소견.

E₃(dihydrolipoyl dehydrogenase) 결핍형은 매우 드물고 중간형과 비슷한 임상 양상을 보인다. 생후 2-6개월 이후 근긴장도 저하와 발달지연이 나타나서 계속 악화되는 양상은 보인다. E₃는 BCKAD 뿐만이 아니라 pyruvate dehydrogenase, 2-ketoglutarate dehydrogenase의 구성 소단위이므로 이들 세 효소의 장애가 같이 나타날 수 있어 아미노산과 유기산분석에서 lactate, pyruvate, 2-hydroxyisovalerate, 2-ketoglutarate, 2-hydroxyglutarate 등이 모두 증가될 수 있으며, alloisoleucine의 상승은 드물다⁶⁾. 이번에 보고하는 환아는 전형적인 증상을 보인 고전형의 환자였다.

단풍당뇨증의 진단은 증상이 있을 때 혈중 아미노산과 소변의 유기산 분석에 의한 진단과 신생아 집단검진을 통한 진단 및 산전진단 등이 있고, 특히 신생아 집단검진은 고전형, 중간형 및 E₃ 결핍형의 진단에 효과적이다. 현재 우리나라에서는 국가사업에는 포함되어 있지 않으나 대부분의 병원에서 신생아 집단검진에 단풍당뇨증을 포함시키고 있다. 과거에는 bacterial inhibition assay가 주로 이용되었으나 현재는 EIA로 주로 검사하고 있으며, 이중질량분광분석기(tandem massspectrometry)를 이용한 검사법의 이용이 빠른 속

도로 늘고 있다. 신생아 집단검진에서 양성으로 나오면 혈장의 아미노산분석과 소변의 유기산 분석을 시행하여 확인을 해보아야 된다. 아미노산분석에서 측쇄아미노산들의 상승과 이소루이신의 대사산물인 alloisoleucine이 증가되어 있고, 유기산분석에서 branched ketoacid들인 2-hydroxyisovaleric acid, 2-ketoisovaleric acid, 2-hydroxyisocaproic acid, 2-ketoisocaproic acid, 2-hydroxy-3-methylvaleric acid, 2-keto-3-methylvaleric acid가 현저한 상승을 보이며, 이차적으로 lactic acid, pyruvic acid, 3-hydroxybutyric acid 및 acetoacetic acid 등이 현저한 상승을 보인다. 산전진단의 방법으로는 양수세포나 chorionic villi를 이용하여 효소활성도를 분석하거나 유전자검사를 하고 있다.

Brain CT나 MRI 검사를 시행하면 급성기에는 전체적인 뇌부종의 소견을 보이다가 그 후에는 cerebellar deep white matter, dorsal brain stem, cerebral peduncle, 및 internal capsule의 posterior peduncle에 국소적인 심한 부종을 보이고 2개월이 지나면 부종이 점차 호전되면서 hypomyelination과 cerebral atrophy의 소견을 보이게 되며, 수년 후에는 dysmyeli-

nation을 보이게 된다⁷⁾. 이 환자의 경우에도 dysmyelination의 소견을 보이고 있어 초기 뇌손상의 후유증이 남은 것으로 판단된다(Fig. 3, 4).

단풍당뇨증의 치료는 크게 급성기의 치료와 지속적인 치료로 나눌 수 있다. 급성대상부전이 있을 때 단풍당뇨증이 의심되면 단백질의 섭취를 완전히 중단시켜야되며, 급성기의 임상증상의 호전은 조직의 이화작용이 해결될 때까지는 불가능하므로 이화작용을 최소화하고 동화작용을 최대화하기 위하여 인슈린과 탄수화물을 투여한다⁸⁾. 또 측쇄아미노산들과 그 케톤산들의 축적이 심한 뇌손상을 초래하므로 독성대사물질들의 빠른 제거를 위하여 가능한 빠른 시간내에 교환수혈, 복막투석 또는 혈액투석을 시행하여야 된다. 교환수혈은 rebound phenomenon으로 독성물질이 다시 상승하는 경우가 많고, 혈액투석은 가장 빠른 시간내에 독성물질의 제거가 가능하지만 특수한 장비와 숙련된 기술이 필요하고 신생아기에 시행하기가 어려워 기술이 간편하고 효과적인 복막투석이 1969년 이후로 가장 널리 사용되고 있다⁹⁾. 그러나 최근의 연구에 의하면 continuous venovenous hemofiltration이 측쇄아미노산과 그 케톤산의 제거에 더 효과적임이 밝혀졌다¹⁰⁾. 이방법은 3-5 mM 정도의 고농도의 물질을 1 mM까지 낮추는데는 매우 효과적이나 그 이하에서는 효과가 그렇게 좋지 않다고 보고되고 있다. 환자의 증상이 심하지 않아 잘 먹지 않는 정도의 증상만을 보이는 가벼운 대상부전의 경우에는 비경구적인 수액요법만으로도 치료가 가능하다¹¹⁾. 이때 사용되는 수액제제는 측쇄아미노산을 제거한 아미노산에 포도당과 지방 및 전해질과 비타민이 포함된 제제이다. 이소루이신과 발린의 혈중농도는 루이신에 비하여 빨리 떨어지며, 상대적으로 루이신의 농도가 이소루이신보다 높으면 치료에 대한 반응이 나빠지게 되고, 루이신의 제거가 잘되지 않으므로 이소루이신의 농도를 높여 주는 것이 루이신의 제거에 도움이 된다¹²⁾. 앞서 이야기한 포도당과 인슈린의 사용 외에도 성장호르몬이 동화작용을 증가시켜 아미노산농도를 떨어뜨리는데 도움이 된다는 보고도 있다. Morton 등은 뇌수술 후에 급성대상부전이 발생한 환자가 인슈린과 수액요법에 반응하지 않을 때 catecholamine antagonist인 propranol을 투여하여 루이신의 농도가 빠른 속도로 떨어지는 것을 보고한 바 있다¹³⁾. 이는 brain stem의 수술이 catecholamine의 분비

를 촉진시켜 이화작용을 촉진시킨다고 보았기 때문이다. Nyhan 등은 비위관(nasogastric tube)을 통하여 측쇄아미노산을 제거한 아미노산혼합물을 투여함으로써 급성대상부전을 치료할 수 있음을 보고한 바 있고¹⁴⁾, Parini 등은 비위관을 통한 continuous feeding이 효과적임을 보고한 바 있다¹⁵⁾. 그러나 우리나라에서는 아미노산분석에 시간이 많이 걸리므로 치료의 반응을 적절하게 추적할 수 없고, 혹시 가능할 수 있는 뇌손상을 최소화시키기 위하여 초기 상태에서 복막투석으로 치료하였고, 초기에는 수액제제에 탄수화물과 인슈린을 사용하였으며, 환자의 상태가 어느 정도 호전된 후에 측쇄아미노산을 제거한 특수분유를 먹이기 시작하였고, 치료에 대한 반응은 유기산 분석으로 추적검사를 하였다.

장기적으로는 성장과 발달에 필요한 적당한 칼로리와 단백질을 공급하면서 측쇄아미노산을 적절한 정도로 유지해주어야 된다. 단풍당뇨증으로 진단을 받으면 thiamine을 하루에 50-300 mg씩 최소한 3주 이상 투여해 보아 thiamine 반응형인지를 확인해 보아야 된다. Thiamine 반응형이 아닌 경우에는 식이요법을 평생동안 계속하여야 된다. 식이요법이 처음 실시된 것은 영국에서이다. BCAA의 농도가 낮은 젤라틴을 기본으로 하고 cation exchange column을 이용하여 BCAA를 제거한 아미노산혼합물을 추가하여 사용하였고¹⁶⁾, 미국에서는 Snyderman 등이 처음 시작하였다¹⁷⁾.

장기적인 식이요법은 독성 대사산물들이 축적되는 것을 막으면서 정상적인 성장과 영양상태를 유지하고 이화작용(catabolic state)이 일어나지 않도록 예방하는 것이 그 목적이다. 치료에 대한 반응은 매우 다양하다. 일부 환자들은 정상 식사를 하면서도 증상이 나타나지 않는 경우도 있으며, 일부 환자들은 최소한의 제한만으로도 잘 견디며, 환자 자신이 스스로 적당히 조절할 수 있기도 한다. 그러나 대부분의 환자들은 매우 엄격한 식사조절을 평생 지속해야 한다. 식이요법은 필수아미노산인 측쇄아미노산의 섭취를 제한하는 것이다. 이러한 필수아미노산들은 다량으로 섭취되면 독성 유기산들을 만들어서 생명을 위협하지만 성장과 발달에 반드시 필요하므로 잘 계산해서 식이요법을 실시해야 한다. 정확한 처방에는 하루에 섭취할 아미노산, 단백질 및 에너지 등이 포함되어야 하며, 비타민과 mineral의 적당한 섭취를 보장해야 한다. 탈수를 예방하기

위하여 식사의 적당한 농도를 유지하는 것도 매우 중요하다. 식이요법의 처방은 우선 단백질의 처방에서 시작된다. 측쇄아미노산의 요구량은 환자에 따라서 크게 다를 수 있으며, 한 환자에 있어서도 질병의 종류와 중등도, 같이 사용하는 다른 치료법의 종류(예를 들면 다른 대사 경로의 촉진제), 성장 속도, 건강 상태 및 잘 먹는지 여부 등에 따라서 달라진다. 따라서 개개인의 요구량은 환자의 임상 상태와 대사 상태를 자주 검사하면서 맞춰줘야만 한다¹⁸⁾. 단백질 결핍증의 상태와 대사 불균형의 균형을 맞추는 것은 어려운 일로 주기적인 조절이 필요하며, 특히 급성 질환을 앓은 후와 식사에 변화가 있는 후에는 꼭 다시 검사하여 확인해 볼 필요가 있다.

치료의 목표는 식사 후 2-3시간 때의 측쇄아미노산들의 농도를 거의 정상 수준(루이신: 80-200 $\mu\text{mol/L}$, 이소루이신: 40-90 $\mu\text{mol/L}$, 발린: 200-425 $\mu\text{mol/L}$)으로 유지하는 것이다. 루이신의 대사산물의 독성이 가장 강하므로 치료는 루이신의 요구량을 기준으로 하게 되며, 이소루이신과 발린은 적당히 가감하게 된다. 심한 전형적인 신생아형의 경우 루이신의 하루 요구량은 300-400 mg/일로 정상 신생아의 요구량의 50-60% 정도된다. 이소루이신과 발린의 최소 요구량은 하루에 200-250 mg 정도이다. 이들 아미노산의 혈중농도를 자주 측정하여 섭취량을 조정하게 된다. 루이신의 요구량에 맞추다 보면 이소루이신과 발린이 부족한 경우가 있으며, 이러한 경우 소량의 보충이 필요할 수 있다. 소아기와 청소년기에는 하루에 루이신을 500-700 mg 까지 섭취할 수 있다. 변이형들의 경우에는 좀 더 높은 섭취량을 잘 견딜 수도 있다. 그러나 항상 주의가 필요하며, 특히 감염질환 등 이화작용이 증가할 수 있는 경우의 주의가 필요하다.

처방된 아미노산의 요구량은 음식물로 공급하는 것이 좋다. 유아기에는 유아용 식품으로 공급하고, 소아기 이후에는 고형식을 먹이기 시작한다. 채소에 들어 있는 아미노산의 함량은 낮지만 환자에게 충분하고, 식욕을 돋우어 주므로 주로 이용하게 되며, 따라서 우유를 제외한 고단백질의 음식물들 예를 들면 달걀, 고기 및 낙농제품 등은 일반적으로 피하는 것이 좋다.

위와 같이 단백질을 제한하다보면 필수아미노산의 섭취가 최소한의 요구량 이하로 낮아지는 경우가 생기며, 이와 같은 경우에는 해로운 아미노산을 제외한 아

미노산 혼합물을 투여해줄 필요가 있다. 그 투여량에 대해서는 아직 논란의 여지가 많지만, 체내의 단백질의 분해를 막기 위해서는 충분한 정도의 필수 아미노산과 비필수아미노산을 투여해 주는 것이 좋다고 보고 있으나 일부 연구에 의하면 urea의 분비만 늘 뿐 효과가 없다고 보고되어 있기도 하다. 그러나 단풍당뇨증의 경우에는 정상적인 성장에 아미노산 혼합물이 도움이 되는 것으로 보고되어 있다. 질병에 따른 특수한 식품들이 식품회사에서 개발되어 시판되고 있다. 이론적으로는 식품에 일일 요구량에 맞도록 아미노산 혼합물을 첨가하면 되겠는데 현실적으로는 매우 어려운 일이다. 첫째는 이들이 맛이 없기 때문이고, 둘째로는 계산된 일일 요구량보다 훨씬 적은 양으로도 영양상태가 충분한 경우가 많기 때문이다. 잘 견디는 환자의 경우에는 추가로 아미노산을 첨가하지 않고 단백질을 제한할 수도 있다.

다음의 단계는 에너지의 공급이다. 이 환자들의 에너지 요구량은 변화가 많으며, 정상인에 비하여 더 클 수 있다. 그 이유는 에너지를 만들거나 질소를 함유하는 대사산물을 만드는데 필요한 질소의 공급원으로 필수아미노산을 이용할 수 없기 때문이다. 만약 필요량보다 에너지가 부족하게 되면 성장속도가 느려지게 되고, 대사에 불균형을 초래하게 되고 체내 근육의 이화작용에 의한 BCAA의 증가로 갑작스런 악화가 올 수 있다. 필요한 에너지는 자연식품, 첨가시킨 아미노산 혼합물, 추가로 투여하는 지방 및 탄수화물 등에서 얻게 된다. 이때 필요한 에너지를 얻기 위한 단백질, 지방 및 탄수화물의 비율은 정상인의 경우와 비슷하여야 한다.

그 다음으로는 처방된 식품 속의 비타민과 미네랄 등의 미량원소들의 함량을 검사해 보아야 되며, 만약 부족한 경우에는 보충해 주어야 된다.

마지막으로 이 환자들은 신장의 농축능력이 떨어져 있을 수 있으며, 고농도의 식사를 잘 견디지 못할 수 있으므로 충분한 수분의 공급으로 탈수를 예방하는데 주의하여야 된다. 일반분유를 포함한 조제분유의 적당한 농도는 0.7-0.9 kcal/mL 정도이며, osmolarity는 450 mosmol/kg보다 낮아야 된다.

식이요법의 처방과정은 다음과 같은 순서를 따라서 하게 된다.

- ① 제한하려고 하는 아미노산의 하루 필요량을 총

족시키기에 필요한 정상 분유 또는 정상 식사의 양을 먼저 계산한다.

② ①의 식사로 공급하게 되는 단백질의 양을 계산하고, 단백질의 하루 필요량과의 차이를 계산한 다음 그 차이만큼을 아미노산 혼합물 또는 특수 분유로 공급할 수 있도록 그 양을 계산한다.

③ 하루에 필요한 에너지를 계산하고, ①과 ②로 투여한 에너지와의 차이를 계산한 다음 그 차이만큼을 탄수화물, 지방 및 다른 저단백식품들로 보충해준다.

④ 이소루이신과 발린의 양을 계산해 보아 필요한 경우 보충할 양을 계산한다.

⑤ 미네랄과 비타민의 함량을 계산하고 필요한 양을 보강해 준다.

⑥ 필요한 물의 양을 계산한다.

어린 영아기에는 전체 식사를 처방된 조제분유로 하게 된다. 고형식은 환자의 입맛과 대사 상태에 따라서 조심스럽게 준비하여야 된다. 이때 보호자에게는 어느 음식에 얼마만큼의 아미노산이 들어있는지에 대한 교육이 되어야 한다. 우유의 섭취는 점진적으로 줄이고, 과일과 채소의 섭취를 늘이도록 하여야 한다. 그러나 단백질섭취의 25% 정도는 낙농제품으로 공급하는 것이 좋다.

적절한 영양상태를 유지하고 있는지를 파악하기 위해서는 키, 몸무게, 머리둘레 등이 나이에 맞게 잘 자라고 있는지 확인해 보는 것이 우선 중요하며, 한달 간격으로 추적 검사하여야 된다. 또 혈구 수, 헤모글로빈과 hematocrit, 혈중단백질과 알부민, 혈중 철과 ferritin, 칼슘, 인 및 alkaline phosphatase 등도 영양상태의 파악에 중요하며, 이러한 지표들은 치료 초기에는 매주 검사하여야 하며, 안정이 된 후에는 3-6개월 간격으로 검사한다. 추가로 아미노산혼합물을 투여하지 않고 저단백식만 하고 있는 경우에 anabolism(동화작용)이 적절하게 이뤄지고 있는지는 urea excretion이 적당인지 파악함으로써 알 수 있다¹⁸⁾. 발달상태가 적당한지 잘 파악하는 것이 심리적으로 많은 도움을 줄 수 있다.

단풍당뇨증 환자의 생명은 구할 수 있다. 급성 악화를 보이지 않을 때는 전반적으로 건강하며, 일부 환자들의 경우에는 일반 학교를 다니고, 지능도 정상범위를 보일 수 있다. 그러나 전반적으로 정상보다는 많이 낮은 경우가 많다. 지능지수는 루이신의 혈중농도가 1

mmol/L 이상이었던 시간과 반비례하며, 식사조절을 얼마나 잘하고 있었느냐와 관계된다¹⁹⁾. 감염 등이 있어 급성 악화를 보이는 경우의 적절한 치료도 장기적인 예후와 관계가 많다.

측쇄아미노산들은 필수아미노산이므로 적절한 농도를 유지하지 못하면 여러 가지 부작용들이 나타나게 된다. 이소루이신이 부족하게 되면 체중이 감소되거나 증가하지 않으며, 구강점막이 붉어지고 입 주위가 갈라지게 되며, 팔다리가 떨리고, 혈중 콜레스테롤과 이소루이신의 농도가 낮아지게 되고 라이신, 페닐알라닌, 세린 및 발린은 증가된다. 장기적으로 지속된 경우에는 피부가 벗겨지기도 한다. 발린이 부족되면 식욕이 없어지고 졸리워 하며, 어린아이들의 경우에는 보채고 울기를 잘하고, 체중이 감소하게 되며, 알부민이 감소된다. 루이신이 부족하게 되면 식욕이 없어지고, 무감각해지며, 보채게 되고 체중이 감소된다. 이소루이신, 메티오닌, 세린, 트레오닌 및 발린은 증가된다. 측쇄아미노산들의 균형이 장기적으로 맞지 않거나 지나치게 제한된 경우에는 빈혈, 피부의 벗겨짐 및 성장장애가 나타난다.

참 고 문 헌

- 1) Dent CE, Westall RG. Studies in maple syrup urine disease. Arch Dis Child 1961;36:259-68.
- 2) Menkes JH, Hurst PL, Craig JM. A new syndrome: Progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. Pediatrics 1954;14:462-6.
- 3) 조동환, 이현미, 김순영, 나창수. 단풍당뇨증(Maple syrup urine disease) 1례. 소아과 1997;40:1297-302.
- 4) 김주완, 허 준, 박원일, 이경자, 이홍진. 복막투석과 식이요법으로 조절된 단풍당뇨증 1례. 소아과 2001;44: 94-8.
- 5) Chuang DT, Ku LS, Cox RP. Thiamine-responsive maple syrup urine disease: Decreased affinity of the mutant branched chain α -ketoacid dehydrogenase for α -ketoisovalerate and thiamine pyrophosphate. Proc Natl Acad Sci USA 1982;79: 3300-4.
- 6) Schadewaldt P, Leidecker AB, Hammen HW, Wendel U. Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease. Clinical Chemistry 1999;5:1734-40.
- 7) Brimar J, Aqeel A, Brimar G, Coates R, Gascon

- G, Ozand P. Maple syrup urine disease: findings on CT and MR scans of the brain in 10 infants. *Am J Neuroradiol* 1990;11:1219-28.
- 8) Wendel U, Langenbeck U, Lombeck I, Bremer HJ. Maple syrup urine disease—therapeutic use of insulin in catabolic states. *Eur J Pediatr* 1982;139:172-5.
- 9) Gouyon JB, Desgres J, Mousson C. Removal of branched chain aminoacids by peritoneal dialysis, continuous arteriovenous hemofiltration, and continuous arteriovenous hemodialysis in rabbits: Implication for maple syrup urine disease treatment. *Pediatr Res* 1994;35:357-61.
- 10) Jouvett P, Poggi F, Rabier D, Michel JL, Hubert P, Sposito M, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:463-72.
- 11) Berry GT, Heidenreich R, Kaplan P, Levine F, Mazure A, Palmieri MJ, et al. Branched-chain aminoacid free parenteral nutritin in the treatment of acute metabolic decompensation in patients with maple syrup urine disease. *N Engl J Med* 1991;324:175.
- 12) Rogers QR, Spolter PD, Harper AE. Effects of leucine-isoleucine antagonism on plasma amino acid pattern of rats. *Arch Biochem Biophys* 1962;97:497.
- 13) Morton H. MSUD news from the Clinic for Special Children. *Maple syrup urine disease* 1992;10:9.
- 14) Nyhan WL, Rice-Kelts M, Klein J. Treatment of the acute crisis in Maple syrup urine disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:593.
- 15) Parini R, Sereni LP, Bagozzi DC. Continuous feedings as the only treatment in neonatal maple syrup urine disease, Society for the Study of Inborn errors of Metabolism Annual symposium, 1991.
- 16) Westall RG. Dietary treatment of a child with maple syrup urine disease. *Arch Dis Child* 1963;38:485.
- 17) Snyderman SE, Norton PM, Roitman E, Holt LE Jr. Maple syrup urine disease, with particular reference to dietotherapy. *Pediatrics* 1964;34:454.
- 18) Roe CR, Cederbaum SC, Roe DS, Mardach R, Gaiindo A. Isolated isobutyryl CoA dehydrogenase deficiency: a new defect of human valine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(Suppl 2):54.
- 19) Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1993;152:144-7.

= Abstract =

Maple Syrup Urine Disease : Longterm Diet Therapy and Treatment of Acute Metabolic Decompensation

Hong-Jin Lee M.D., Eun-Joo Bae M.D., Won-Il Park M.D. and Kyung-Ja Lee M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Chunchon, Korea

Maple syrup urine disease or branched chain ketoacidurias caused by a deficiency in activity of the branched-chain α -keto acid dehydrogenase(BCKD) complex. This metabolic block results in the accumulation of the branched-chain amino acids(BCAAs) leucine, isoleucine and valine, and the corresponding branched chain α -keto acids(BCKAs). Based on the clinical presentation and biochemical responses to thiamine administration, MSUD patients can be divided into five phenotypes : classic, intermediate, intermittent, thiamine responsive and dihydrolipoyl dehydrogenase(E3)-deficient. Classic MSUD has a neonatal onset of encephalopathy, and is the most severe ad most common form. Variant forms of MSUD generally have the initial symptoms by 2 years of age. The majority of untreated classic patients die within the early months of life from recurrent metabolic crisis and neurologic deterioration. Treatment involves both longterm dietary management and aggressive intervention during acute metabolic decompensation. We report here our experience of longterm diet therapy and treatment of acute metabolic decompensation of a case of classic MSUD.

Key Words : Maple syrup urine disease(MSUD), Branched-chain amino acid(BCAA), branched-chain keto acid(BCKA), Diet therapy, Decompensation