

Hereditary Tyrosinemia Type I 환아의 NTBC 치료 경험

충남대학교 의과대학 소아과학교실
한국 유전학 연구소

강현영 · 김숙자 · 송웅주 · 장미영

서 론

Hereditary tyrosinemia type I (hepatorenal tyrosinemia)은 상염색체 열성 유전 질환으로, fumarylacetoacetate hydrolase의 결핍으로 인하여 fumarylacetoacetic acid를 fumaryl acid와 acetoacetic acid로 분해시키지 못해 일어나며, tyrosine의 중간 대사 산물인 succinylacetone이 축적되어 증상을 유발하게 된다. 임상적 증상으로는 간의 결절성 경화, 저인산혈증성 구루병, 신성 Fanconi syndrome, 말초의 신경병증을 비롯한 포피린증 유사 증상 등을 보인다¹⁾. 검사 소견상으로는 혈중 tyrosine과 methionine의 증가, 뇨중 tyrosine 대사 산물의 출현(tyrosyluria)과 더불어 succinylacetone의 축적이 나타난다²⁾.

Tyrosinemia type I은 급성형과 만성형의 두 가지로 나타날 수 있으며, 급성형의 경우 생후 6개월 이내에 발열, 구토, 설사, 발육 지연, 체중 감소, 황달, 간종대, 저혈당과 출혈성 증상 등이 나타나기 시작하여 2세 이전에 간부전으로 인한 사망률이 높고, 만성형의 경우 임상 경과는 다양하나 결국 간질환이나 간세포암이 15세 이전에 발생하는 것으로 알려져 있다³⁾. 생후 2개월 이내에 증상이 발현되는 경우 1세 이전에 사망할 확률이

60%이며, 생후 6개월 이후에 나타나는 경우 4%로 낮아지고, 2세 이후까지 생존한 환아들에서는 간경화가 진행되어 37%에서 결국 간암이 발생하게 된다고 보고되고 있다³⁾.

치료법으로 시행되고 있는 저 타이로신 식이 요법은 간기능을 호전 시키나 질환의 진행⁴⁾이나, 간암의 발생을 예방할 수는 없다⁵⁾. 최근에는 NTBC (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl-1,3-cyclohexanedione)가 일차 치료 약제로 이용되고 있으며, 이는 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase를 억제하여 독성 대사 산물의 생산을 줄임으로써 간과 신장의 기능 저하를 막을 수 있게 된다⁶⁾. 따라서 NTBC 치료로 조기의 간이식물을 감소시킬 수 있으며, 간암의 조기 발생 위험율을 줄일 수 있다.

저자들은 생후 23일경부터 고빌리루빈혈증과 간부전, 출혈성 경향을 보였던 남아가 진단 결과상 hereditary tyrosinemia type I으로 판명되었으며, 현재 생후 10개월이며, 식이 요법과 NTBC 치료로 임상 증세의 급격한 호전을 보인 예를 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김 O O, 생후 28일, 남아

주소 : 내원 5일전부터 시작된 황달

출생력 : 주산기에 특별한 문제 없었던 재태 연령 38주, 출생 체중 3500 g의 둘째 아이로 제왕 절개에 의해 출생되었다. APGAR score는 양호하였으며, 개인 병원에서 시행한 5종 신생아 대사 이상 검사(tyrosine제외)상 정상 소견이었다.

산모력 : 33세로 자연 유산 1회, 인공 유산 1회의 분만력 있으며, 특이한 질병이나 약물 복용력은 없었다.

가족력 : 환아의 증조할머니가 간질환으로 사망하였으며, 9세된 형은 정상 발달 보이며 건강하였다.

현병력 : 건강하게 지내던 환아가 생후 22일경부터 전신에 진한 황록색과 갈색을 띠는 황달과 잦은 구토, 복부 팽만이 발생하였으며, 생후 25일경부터는 전신에 멍이 잘 들고 끽끽거리며 자주 보채고 잠을 자지 않았다. 또한 황달이 심해졌고, 생후 28일경에는 발열이 있어 인근 개인 병원 들러 본원으로 전원되었다.

진찰 소견 : 입원 당시 환아의 체온은 38°C였으며, 체중과 키, 머리둘레, 가슴둘레는 모두 90 백분위수 이상이었다. 전반적인 활동도와 울음소리 크기는 감소되어 있었으며, 전신에 진한 황록색과 갈색을 띠는 황달 소견이 관찰되었다. 결막은 창백했고, 배와 팔, 다리에 다발성 출혈 반점이 보였으며, 전체적인 복부 팽만과 장음의 감소 소견과 함께 간종대(5cm)가 관찰되었다. 외형적 이상이나 신경학적 이상 소견은 없었으며, 발달은 정상적으로 보였다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 소견은 혈색소 5.2 mg/dL, 헤마토크리트 16.1%, 백혈구 13,310/mm³, 혈소판 5,000/mm³이었다. 간효소치는 SGOT/SGPT 4929/1237 IU/L로 증가되어 있었으며, 총 빌리루빈 13.4 mg/dL, 직접형 빌리루빈 6.3 mg/dL, LDH 1,047 IU/L로 나타났다. 암모니아는 76.2 mmol/L, 전해질은 Na/K/Cl 132.8/

5.3/99.5 mEq/L 이었으며 혈당은 32 mg/dL로 낮았다. 혈액 응고 시간은 aPTT 120.9 sec, PT 36.6 sec로 모두 증가되어 있었으며, 혈청 태아 단백(alpha-fetoprotein)은 검사가 불가능할 정도로 높았다. 뇨중 bilirubin은 (1+)로 검출되었다.

생후 5일째 인근 개인 병원에서 시행한 신생아 대사 이상 검사상 정상 소견 보였으나 tyrosine이 포함되어 있지 않았으며, 입원 이후 생후 36일째 시행한 tandem mass spectrometry 검사상 혈중 tyrosine 수치가 정상 수치보다 크게 증가되어 있었다.

혈청 아미노산 분석 결과 : tyrosine 248 μmol/L(정상 : 19-135 μmol/L), methionine 44 μmol/L(정상 : 4-39 μmol/L)로 증가되어 있었으며, 혈청 phenylalanine은 46 μmol/L(정상 : 24-80 μmol/L)로 측정되었다.

소변 유기산 분석 소견 : 소변의 4-OH-phenylacetic은 57.46 μg/mgCr (정상 5.7-13.5 μmol/L)로 증가되었으며, 정상적으로 검출되지 않아 할 4-OH-phenylpyruvic과 4-OH-phenylactic은 각각 0.9 μg/mgCr, 1338.57 μg/mgCr로 측정되었고, 소변 내의 succinylacetone이 음성 반응을 보였다. 그러나 혈중 succinylacetone이 상승하였다.

방사선학적 소견 : 단순 X-ray 소견상 정상 소견 보였으며, 초음파 선별 검사상 뇌와 심장, 신장에 이상 소견 없었고, 간종대 이외에는 간 내의 특이 소견 발견되지 않았다.

치료 및 경과 : tandem mass spectrometry를 이용한 선별 검사상 hereditary tyrosinemia type I이 의심되었고, 혈청과 소변의 아미노산, 유기산 분석 결과상 확진된 이후 특수 조제 분유를 이용한 저타이로신 식이 요법과 정맥 주사, 총정맥 영양을 시행하였으며, 퇴원 이후 생후 2개월부터 NTBC의 복용을 시작하여 현재 간 효소치의 상

승과 간종대, 출혈성 경향, 발작적인 울음이 모두 회복된 상태이며, 피부의 검은 갈색 착색도 사라진 상태로 양호한 성장 발달을 보이고 있다. 치료 도중 단백질 제한이 너무 심했을 경우 필수 아미노산 결핍으로 인한 피부 발진이 수회 관찰되었다. 그리고 간 비대는 치료 4개월 후에 완전히 사라졌으며 간 기능 검사 결과도 정상으로 돌아왔다. 그러나 충분한 음식물 섭취가 불가능할 경우, 폐렴, 중염증 감염성 질환을 앓는 동안 일시적인 간기능 장애가 나타났으나 succinylacetone검사는 음성이었으며 간 초음파 검사도 정상이었다.

고 찰

Tyrosine은 섭취된 단백질로부터 얻어지거나, phenylalanine으로부터 체내에서 합성되어 생성되며, 단백질 합성에 이용되거나, dopamine, norepinephrine, epinephrine, melanin, thyroxine의 전구 물질이 된다³⁾. Hereditary tyrosinemia type I은 tyrosine metabolism의 장애로 인한 질병 중 가장 흔한 것으로 fumarylacetylase의 gene mutation에 의해 발생하며 이 gene mutation에는 30가지 이상이 보고되어 있다⁷⁾. 이로 인해 tyrosine의 독성 대사 산물인 succinylacetone이 혈청과 소변 내에서 검출되고, 간과 신장을 비롯한 여러 기관이 영향을 받게 된다.

Hereditary tyrosinemia type I의 임상상은 다양하며, 급성형인 경우 대개 생후 6개월 이내에 전격성 간부전을 비롯한 출혈성 경향, 구토, 발열, 체중증가 지연 등의 여러 비특이적 증상을 보이게 되고 결국 간부전에 의한 사망률이 높으며, 만성형인 경우 영아 후기 이후에 발병하기 시작하여 가벼운 만성 간질환에서부터 간경화, 신장 기능 저하를 비롯한 저인산혈증성 구루병, 다발성 신경병증 등으로 다양하게 나타나 15세경을 전후

로 하여 간 질환의 합병증이나 간세포 암을 경험하는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 증상 발현의 시기가 어릴수록 예후가 불량한 것으로 되어있으며, van Spronsen 등의 연구에 따르면 증상 발현의 시기를 생후 2개월 이전과, 2개월에서 6개월 사이, 6개월 이후로 나누어 연구한 결과, 1년/2년 생존률이 각각 38%/29%, 74%/74%, 96%/96%인 것으로 나타났다⁹⁾, 사망 원인은 간부전과 반복적 출혈(67%), 간세포암(17%), 그리고 호흡 부전과 동반된 포피린증양 증상(10%)이 가장 흔한 것으로 밝혀졌다⁸⁾.

이 밖에도 hereditary tyrosinemia type I의 발현으로, 급성 췌장염의 임상상과 검사실 소견을 비슷하게 보였던 신경학적 발작으로 나타난 경우와⁹⁾, Fanconi syndrome에 의한 신장 기능 이상으로 발생한 carnitine 결핍성 근병증으로 발병한 경우¹⁰⁾ 등이 보고되었다.

Hereditary tyrosinemia type I은 tandem mass spectrometry를 이용한 신생아 대사 이상 검사로 선별할 수 있으며, 혈중 혹은 뇨중 succinylacetone의 검출로 확진할 수 있다. 현재 시행되고 있는 치료법으로 저타이로신 식이는 임상적 증상의 완화를 가져올 수는 있으나, 질병의 진행을 막을 수는 없는 것으로 알려져 있고⁴⁾, 약물 요법으로 이용되고 있는 NTBC(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl-1,3-cyclohexanedione)는 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase의 강력한 억제제로서 tyrosine의 분해와 succinylacetone의 생성을 효과적으로 차단함으로써 치료적 효과를 보여주고 있다. 1991년에 시행된 Holme E 등의 연구에 의하면, 220명의 tyrosinemia type I 환자를 대상으로 NTBC 치료 성적을 5년간 분석한 결과 단지 10%만이 치료에 반응하지 않았고, 치료를 조기에 시작한 경우 간암의 조기 발생율이 감소하는 것으로 나타났으며, 환자의 약 반 수 가량에서 성공적인 간 이식술을

시행 받아 영아기의 사망률을 5%로 낮출 수 있었던 것으로 나타났다¹¹⁾. 또한 NTBC의 치료에 잘 반응하지 않거나 치료중에 간 내의 경화성 병변이 발생하는 환자의 경우에 있어서 NTBC의 용량을 증가시키는 것이 증상 완화에 도움이 된다는 연구 결과도 보고된 바 있다¹²⁾. 현재 추천되고 있는 tyrosinemia type I 에 있어서의 간 이식의 적응증은 이러한 NTBC의 치료에 불응하거나, 간 세포암의 위험이 높은 경우, 그리고 식이 요법과 잦은 혈액 채취 검사에 의한 낮은 삶의 질 문제가 논란이 되는 경우 등으로 요약되고 있다¹³⁾.

요 약

저자들은 생후 28일된 발열, 간종대, 출혈성 경향, 구토, 잦은 보챌, 전신의 황달 증상을 보이던 환아를 MS-MS 이용한 신생아 대사 이상 검사와 혈중 아미노산 분석, 뇨중 유기산 분석을 통하여 hereditary tyrosinemia type I으로 진단하였다. 저 페닐알라닌/타이로신 식이와 NTBC 사용으로 국내 첫 타이로신혈증 I 치료 성공례를 경험하였다.

참 고 문 헌

- 1) Mitchell GA, Lambert M, Tangauy RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw Hill. 1077-106.
- 2) Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. Proc Natl Acad Sci USA 1977;74:4641-5.
- 3) Behrman R, Kliegman R, Jenson H. editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. New

- York: WB Saunders Co. 2000;347-50.
- 4) Cederbaum SD, Scott CR, Wilcox WR. Amino acid metabolism. In: Rimoin DL, Connor JM and Pyeritz RE, editors. Principles and practice of medical genetics. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1867-95.
- 5) Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. J Pediatr 1976;88: 434-8.
- 6) Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Lancet 1992;340:813-7.
- 7) Pitkanen ST, Salo MK, Heikinheimo M. Hereditary tyrosinemia type I : from basics to progress in treatment. Ann Med 2000;32: 530-8.
- 8) van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GPA, et al. Hereditary tyrosinemia type I : A new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. Hepatology 1994;20:1187-91.
- 9) Kalkanoglu HS, Coskun T. Neurologic crisis mimicking acute pancreatitis in tyrosinemia type I. Turk J Pediatr 1999;41:501-4.
- 10) Nissenkorn A, Korman SH, Vardi O, Levine A, Katzir Z, Ballin A, et al. Carnitine-deficient myopathy as a presentation of tyrosinemia type I. J Child Neurol 2001;16:642-4.
- 11) Holme E, Lindstedt S. Tyrosinemia type I and NTBC. J Inherit Metab Dis 1998;21:507-17.
- 12) Crone J, Moslinger D, Bodamer OA, Schima W, Huber WD, Holme E, et al. Reversibility of cirrhotic regenerative liver nodules upon NTBC treatment in a child with tyrosinemia type I. Acta Paediatr 2003;92:625-8.
- 13) Mohan N, McKiernan P, Preece MA, Green A, Buckels J, Mayer AD, et al. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinemia type I. Eur J Pediatr 1999;158: S49-54.

= Abstract =

Hereditary Tyrosinemia Type I

Hyun-Young Kang, MD, Sook Za Kim, MD, PhD, Wung Joo Song, Mi-Young Chang, MD

*Department of Pediatrics, College of Medicine,
Chung Nam National University, Daejeon, South Korea
Korea Genetic Research Center, South Korea*

Hereditary tyrosinemia type I (fumarylacetoacetate hydrolase deficiency) is an autosomal recessive inborn error of tyrosine metabolism that results in liver failure in infancy or chronic liver disease with cirrhosis, frequently complicated by hepatocellular carcinoma in childhood or early adolescence. Early detection of this condition is very important to early intervention for better prognosis of patients. Neonatal screening test using tandem mass spectrometry (MS-MS) is performed, and this method facilitates detection of the inborn error of tyrosine. For early treatment of tyrosinemia type I, phenylalanine and tyrosine restricted diet and NTBC (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl-1,3-cyclohexanedione) for inhibition of succinylacetone production are recommended.

We studied a 10-month-old Korean boy with tyrosinemia type I whose condition was not discovered earlier through conventional neonatal screening testing available in Korea. The patient presented hyperbilirubinemia, liver failure, bleeding tendency, colicky pain and skin melanin pigmentation in neonatal period.

MS-MS made it possible to detect tyrosinemia type I and allowed immediate treatment of the patient. This was the first successful NTBC trial on tyrosinemia type I patient in Korea.

Key Words : hereditary tyrosinemia type I, tandem mass spectrometry, NTBC