

단풍당뇨증 대사위기 치료에 대하여

김숙자¹ · 전영미² · 김홍량³ · 조화연²

¹김숙자소아·청소년병원, ²한국유전학연구소, ³충남대학교 병원 소아·청소년과

서 론

단풍당뇨증은 상염색체 열성질환으로 분지아미노산 알파케토산탈수효소(BCKAD) 활성도의 감소로 분지아미노산인 루신, 이소루신과 발린이 이용되지 않고 축적이 되어 여러 가지 조직의 미토콘드리아에 영향을 준다. 최근에 발달된 신생아 스크리닝 검사로 조기 진단이 가능하게 되어 조기 치료를 시작함에도 불구하고 아직도 뇌 손상을 입는 사례가 많다. 단풍당뇨증으로 인한 급성 뇌증의 예후는 얼마나 빨리 대사이상을 조절하여 가역적으로 뇌기능을 정상화시켰는가에 달려있다. 이에 저자들은 급성뇌증을 보인 단풍당뇨증 사례에서 임상 경과, 검사 소견, 치료와 예후에 대해 관찰 하였기에 보고하는 바이다.

방 법

단풍당뇨증 환자 4사례를 대상으로 병력, 이학적 소견 및 신경학적 검사로 뇌부종을 평가했다. 뇌압상승 소견으로는 유두부종(Papilledema), 의식의 변화 및 의식상태 혼미, 반항, 구토, 건반사 항진(DTR), 서맥을 동반한 고혈압, 발목의 간대경련을 관찰했다. 증례 일례에서는 MRI로 평가했으며 검사실 소견으로 일반화학소견, 혈장아미노산과 소변유기산분석을 시행하였다.

Ⅰ 증례 1

신생아 시기에 단풍당뇨병으로 진단을 받았던 2년 8개월 여아(체중 14 kg)로 2일간의 식욕 부진, 구토, 불안정한 체위와 걸음걸이, 손떨림으로 입원하였다. 과거력상 출생 2일만에 혼수 상태에 빠졌고 leucine이 측정할 수 없을 정도로 증가되어 7회에 걸친 혈액투석, 10회 이상 복

막투석 받았다. 이학적 소견상 거칠고 미세한 피부반점, 코막힘이 있었으며, 입으로 숨을 쉬었고, 양쪽 귀에 고막이 부어있었다. 의식은 명료하나 예민하고 보채는 편이었으며, 족근 관절 간대성 경련(ankle clonus), DTR 증가 소견을 보였으며 운동발달은 18개월 수준이었고, 언어발달은 2세 수준으로 지연되었다. 증례 1은 10% 포도당과 전해질을 유지용량에 1.5배 투여했으며, 성홍열에 대한 항생제 치료를 시행하여 처음에는 호전되다가 3일 이후에 증세가 악화되어 혈액투석을 실시하였다. 조기 비경구 아미노산 투여와 혈액투석을 시행하여 5일 이후에 정상을 되찾았다.

Ⅰ 증례 2

증례 1과 동일한 환아로 5세에 (체중 22 kg) 3일간의 구토, 피로감, 식욕부진, 기면 증세로 입원하였다. 초기에는 간헐적인 구토를 시작하여 점점 구토 양상이 뽀뽀이 심해졌으며 경구로 전혀 음식물 섭취가 불가능한 상태로 입원하였다. 이학적 소견상 눈 아래가 다크서클이 있었고, 걸음걸이 불안정하고, 아킬레스건이 짧고 경직되어있었다. 유치원에서 친구들과 함께 공부하는데 잘 따라 했으며, 걸음거리 이외에 손의 미세운동은 정상소견을 보였다. 건반사가 심하게 증가 되어 있었고, 발목의 간대성 경련을 보였다. 증례 2는 10% 포도당, 중탄산나트륨, 인슐린, 조기 비루관을 통한 특수분유 투여를 시행하여 일시적인 호전을 보였으나, 3일 이후에 구토로 인해 경구투여가 불가능하고, 신경증세가 나빠져, 혈액여과치료를 하게 되었고 6일 만에 퇴원하였다.

Ⅰ 증례 3

현재 4세 여아로 미국에서 태어나 신생아스크리닝 검사로 단풍당뇨증 진단을 받은 후, 미국에서 치료를 받다가 생후 4개월에 한국으로 이사 온 이후 지속적인 치료를 받는 환자였다. 외할아버지로부터 로타 바이러스 장염이 전염되어 구토가 심하여 경구 음식물섭취가 불가능한 상태로 입원하였다. 입원 당시 탈수 증세가 있어, 수액치료를 받아 상태가 호전되었으나, 수액치료 3일 이후부터 신경학적 이상 소견을 보여, 혈액 투석을 하게 되었다. 투석 전 음식물 섭취가 전혀 불가능한 상태로 환아는 민감하였으며, 낮선 사람을 볼 때마다 소리를 지르고 울음을 달랠 수 없었다. 부모와의 대화로 봐서 언어발달 지연이 있음을 알 수 있었다. 음식물 섭취가 전혀 불가능하여 10% 포도당과 조기 분지아미노산 비경구 투여와 혈액여과를 시행하여 5일 만에 퇴원하였다.

Ⅰ 증례 4

미국 켄터키에 사는 15세 애미시족 남자 환자로 심한 두통과 구토, 기면을 주소로 켄터키에서 치료하다 펜실베이니아로 이송되어왔다. 신생아 스크리닝 검사로 발견되어 지속적인 치료를 받아왔으며 정상적으로 학교에서 적응을 잘 하는 학생이었다. 유전전문 의사에게 지속적인 치료를 받았음에도 불구하고, 내원 전 2주 이상 식욕 부진, 구토와 두통이 지속되어 펜실베이니아주 대사질환 특수 클리닉을 통해 입원하였다. 입원 당시 의식상태가 기면 상태였고 간헐적인 흥분 상태와 심한 두통을 보였으며 말하기를 지극히 싫어하였으며 불빛에 대한 심한 거부감을 나타냈다. 무릎에 심건반사가 상승하였으며 전혀 걷거나 서려고 하지 않았다. 증례 4는 MSD특수분유, MSD TPN, Lasix, Mannitol, Intralipid 투여로 6일만에 퇴원하였다.

결 과

1) 임상적 결과

증례 1,2는 일반 10% 포도당 수액, 전해질 보충, 산증교정으로 환자상태가 호전되다가 3일 이후에 급속히 임상 증세 및 검사 소견이 악화되었으며, 증례 3은 처음부터 구토로 인해 음식물 섭취가 불가능한 상태로 수액치료를 하다가 3일 이후 루신이 지속적으로 증가하여 혈액여과치료로 증세가 좋아졌다. 증례 4는 2주 이상 지속적으로 수액치료에도 불구하고 오심, 구토 증세가 호전되지 않고 두통이 지속되었다.

2) 생화학적 검사 결과

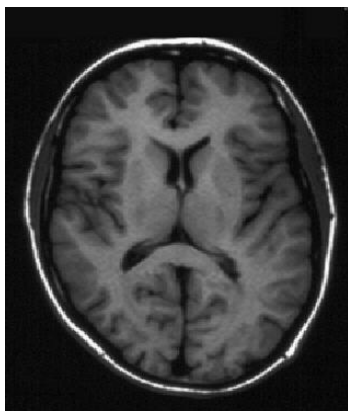
현재의 검사결과는 다음 표와 같다.

	증례 1	증례 2	증례 3	증례 4
Urine Ketone	++	+++	++	-
DNP	+++	+++	+++	+++
Blood Gas	pH 7.377, HCO ₃ 16.7mmol/L	pH 7.4, HCO ₃ 28 mmol/L	pH 7.38, HCO ₃ 23 mmol/L	pH 7.42, HCO ₃ 28 mmol/L
Electrolyte	Na 126mmol/L K 4.1mmol/L	Na 139 mmol/L K 3.8 mmol/L	Na 136 mmol/L K 4.2 mmol/L	Na 145 mmol/L K 4.0 mmol/L
Amylase	130 U	80 U	93 U	120 U
CBC	WBC 9.6×10 ³ /uL Hb 13.2 g/dl PLT 185×10 ³ /uL	WBC 6.1×10 ³ /uL Hb 12.2 g/dl PLT 289×10 ³ /uL	WBC 12.6×10 ³ /uL Hb 13.0 g/dl PLT 365×10 ³ /uL	WBC 8.7×10 ³ /uL Hb 13.0 g/dl PLT 220×10 ³ /uL

	증례 1	증례 2	증례 3	증례 4
Plasma Amino Acid	Leu 578 umol/L Val 348 umol/L Ile 335 umol/L Allo-Ile 145 umol/L	Leu 921 umol/L Val 449 umol/L Ile 265 umol/L Allo-Ile 155 umol/L	Leu 1062 umol/L Val 690 umol/L Ile 305 umol/L Allo-Ile 160 umol/L	Leu 1316 umol/L Val 677 umol/L Ile 453 umol/L Allo-Ile 171 umol/L
Urine Organic Acid	3-OH-butyric 2-keto-isocaproic Acetoacetic 2-keto-3-ME-Valeric 증가	2-OH-isovaleric 2-OH-isobutyric 2-keto-isocaproic 증가	2-OH-isovaleric 2-OH-isobutyric 2-keto-isocaproic 증가	2-OH-isovaleric 2-OH-isobutyric 2-keto-isocaproic 증가
Infection	ASO Mycoplasma	Mycoplasma	Rota virus	-
LFT	AST 32 IU/L ALT 31 IU/L ALP 176 IU/L	AST 43 IU/L ALT 82 IU/L ALP 188 IU/L	AST 34 IU/L ALT 44 IU/L ALP 372 IU/L	AST 41 IU/L ALT 38 IU/L ALP 179 IU/L

3) 뇌자기공명영상

증례 4에서 대사위기 동안 MRI 소견상 심한 뇌부종소견을 관찰하였다.



정상



MRI 증례4



고 찰

단풍당뇨증은 대사물의 독작용으로 인하여 뇌부종과 뇌영양공급부진 및 정신적 질환을 초래하게 되는 것이 주요 병태 생리학적 근거가 된다. 단풍당뇨증의 병태생리는 혈장 루신이 상승하여, 알파-케토이소카프로인산이 뇌에 독작용을 일으키고, 장기간 아미노산의 불균형으로 시경원의 분화가 지연되며, 신경전달이 중단되고, 뇌의 수초화가 지연되어 뇌성숙의 영향을

미치게 된다. 또한 장기간 불충분한 영양공급으로 평생 신경학적 행동 이상을 초래할 수 있다.

급성 신경계의 변화는 뇌에 도파민, 놀에피네프린과 세로토닌 같은 신경전달물질의 부족이 문제가 되며 케토이소카프로인산으로 인한 뇌의 글루타민산, GABA와 아스파르틸산을 고갈 시키게 된다. 또한 루신으로 인한 뇌세포의 세포 파괴 조절에 이상이 생기게 되며, 비정상적으로 vasopressin계의 활성화로 인해 뇌와 전신의 수분 함량의 증가가 이루어진다. 때로는 뇌 부종으로 인해 생명의 위협을 받을 수도 있다. 말초 기관의 영향은 인슐린 저항성, 고혈당, 면역세포의 기능이상 및 병원감염뿐만 아니라 궤장염이 합병증으로 나타날 수 있다. 저자들은 투석 혹은 혈액여과 후에 루신이 감소되다가 반동적으로 다시 증가되는 것을 관찰 하였다. 필수 아미노산인 루신, 이소루신과 발린이 경쟁적으로 다른 중성아미노산과 치환되어 루신을 더욱 증가 시켜 병의 경과를 악화 시킬 수 있다.

단풍당뇨증의 임상지표로는 환자의 의식과 신경 상태, 호흡상태, 수액균형, 열을 동반하는 감염증세의 여부가 중요하다. 또한 생화학적 지표로 전해질, 이산화탄소, 혈당, 혈액가스를 환자상태에 따라 반복 측정하여서 비정상적인 생화학적 이상을 교정해야 한다. 또한 신속한 아미노산 정량 검사로 루신이 정상으로 될 때까지 분석하여 이상대사상태를 신속히 교정해야 한다. 소변 볼 때마다 케톤과 DNPH검사 및 뇨 비중을 측정하는 것이 좋다.

환자의 의식상태가 안정될 때까지 필수분지아미노산만 비경구투여를 하는 것이 좋다. 식욕 부진, 오심, 구토 때문에 신경증상이 있는 대부분의 환자는 경구투여가 어렵기 때문에 튜브를 이용하여 특수 분유를 소량씩 조기에 투여하는 것이 빠른 회복에 도움이 된다. 지속적으로 음식물섭취가 불가능할 경우에 분지아미노산을 제한한 TPN치료는 뇌부종을 치료하고, 투석치료를 예방하는데 중요한 역할을 한다.

환자가 경구로 유동 식품을 섭취할 수 있을 경우에는 필요한 칼로리와 필수 아미노산 보충, 단백질 제한 식이를 하는 것이 좋다. 필수아미노산이 부족할 경우 체단백분해가 일어나 대사대사부전을 초래할 수 있기 때문에 각별한 주의가 필요하다.

결 론

단풍당뇨증으로 인한 뇌부종의 조기발견과 조기치료는 신경세포의 비가역적인 손상을 예방하는데 아주 중요하다. 필수아미노산의 불균형은 단풍당뇨증 환자 치료에 악영향을 끼치며 뇌세포 급성 손상과 뇌전구 물질의 만성적인 결핍은 뇌세포의 성장을 지연 시킬 수 있다. 또한 제한된 음식물 섭취로 인해서 초래되는 미량원소 부족의 보충에도 관심을 가져야 한다.

References

1. Strauss KA, Morton DH. Branched-chain Ketoacyl Dehydrogenase Deficiency: Maple Syrup Disease. *Curr Treat options Neurol*. 2003 ; 5 : 329-341.
2. Yudkoff M, Daikhin Y. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. *J Nutr*. 2005 ; 135 : 1531S-8S.
3. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Pleasure D, Stern J, Nissim I. Inhibition of astrocyte glutamine production by alpha-ketoisocaproic acid. *J Neurochem*. 1994 ; 63 : 1508-1515.
4. Yudkoff M, Daikhin Y, Grunstein L, Nissim I, Stern J, Pleasure D, Nissim I. Astrocyte leucine metabolism: significance of branched-chain amino acid transamination. *J Neurochem*. 1996 ; 66 : 378-385.
5. Morton DH, Strauss KA. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002 ; 109 : 999-1008.
6. Nyhan WL, Rice-Kelts M, Klein J, Barshop BA. Treatment of the acute crisis in maple syrup urine disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 ; 152 : 593-598.