

신생아기에 새로운 *CPS1* 유전자 돌연변이가 확인되고, 간세포이식 시행 받은 Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²
성균관대학교 의과대학 외과학교실³

이지선¹ · 양아람¹ · 김진섭¹ · 박형두² · 이상훈³ · 이석규³ · 조성윤¹ · 진동규¹

A Case of Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency with Novel Mutations in CPS1 Treated by Liver Cell Transplantation

Jisun Lee¹, Aram Yang¹, Jinsup Kim¹, Hyung-Doo Park², Sanghoon Lee³
Suk-Koo Lee³, Sung Yoon Cho¹, Dong-Kyu Jin¹

Department of Pediatrics¹ and Laboratory Medicine and Genetics²,
Department of Surgery³, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency (CPS1D) is an autosomal recessive disorder of the urea cycle that causes hyperammonemia. Two forms of CPS1D are recognized: a lethal neonatal type and a less severe, delayed-onset type. Neonatal CPS1D cases often present their symptoms within the first days of life. Delayed-onset cases are predominantly adolescents or adults, and infantile delayed-onset cases are rare. Severe hyperammonemia in the neonatal period leads to serious brain damage, coma, and death if not treated promptly. Therefore, early diagnosis and acute treatment are crucial. Despite the improvement of treatments, including continuous hemodialysis, ammonia-lowering agents, and a low-protein diet, the overall outcome of severe forms of hyperammonemia often remains disappointing. As the liver is the only organ in which ammonia is converted into urea, liver transplantation has been considered as an elegant and radical alternative therapy to classical dietary and medical therapies. However, liver transplantation has many disadvantages, such as a considerable risk for technical complications and perioperative metabolic derangement, especially in neonates. Additionally, there is a lack of suitable donor organs in most countries. According to recent studies, liver cell transplantation is a therapeutic option and serves as a bridge to liver transplantation. Here, we report a Korean CPS1D patient with novel mutations in CPS1 who was treated by liver cell transplantation after being diagnosed in the neonatal period and showed a good neurodevelopmental outcome at the last follow-up at six months of age.

Key words: Urea cycle disorder, Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency, CPS1, Liver cell transplantation

서론

책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)6190-5227, Fax: 02)3410-0043
E-mail: sungyoon.cho@samsung.com

Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) 결
핍은 요소회로 이상 질환(urea cycle disorder, UCD)

중 하나로 상염색체 열성으로 유전되며 2q35 염색체에 존재하는 CPS1 유전자의 변이로 인해 발생된다. 요소 회로 이상 질환은 미국과 일본의 통계에 따르면 35,000-50,000명의 출생아 당 1명의 빈도를 보이며, 그 중 CPS1 결핍은 출생아 800,000-1,300,000명당 1명의 발병률을 보인다¹⁾. CPS1은 요소 회로의 첫 번째 효소로, CPS1의 완전한 결핍을 가진 경우 신생아 시기에 빠르게 진행되는 고암모니아혈증으로 발현한다²⁾. CPS1 결핍은 신생아 시기에 심각한 고암모니아혈증을 유발할 수 있는데 이에 대해 즉각적인 치료를 받지 않을 경우 심각한 뇌 손상, 혼수, 사망에 이를 수도 있으므로 조기 진단 및 필요 시 응급 투석과 체계적인 집중 치료가 필요하다³⁾. CPS1 결핍 환자의 치료는 임상적 상태와 고암모니아혈증 정도에 따라 다르나 요소회로 이상 질환에서 고암모니아혈증에 대한 치료와 크게 다르지 않다. 간은 요소회로를 통해 암모니아의 독성을 제거하여 요소(urea)로 변화시키는 유일한 기관으로 요소회로는 여섯 가지 효소 즉 carbamylphosphate synthetase 1 (CPS1), ornitine transcarbamylase (OTC), arginosuccinate synthetase (ASS), argininosuccinic acid lyase (ASL), arginase (ARG), N-acetyl glutamate synthetase (NAGS)로 구성되어 있으며, 전 단계에서 형성된 부산물에 의해 다음 효소가 활성을 갖게 된다⁴⁾. 이 회로에서 하나의 효소라도 결핍되면 요소회로 이상 질환이 발생하고 이로 인해 고암모니아혈증과 중추신경계 이상 등이 발생하게 되므로 요소회로 이상 질환 환자가 식이요법과 약물요법에도 불구하고 고암모니아혈증이 반복적으로 발생한다면 간이식을 궁극적인 치료방법으로 고려해야 될 수 있다. 그러나 요소회로 이상 질환 환자 대부분이 간이식 시행에 있어 이식 후 낮은 생존율에 영향을 주는 나이, 몸무게(1세 미만, 5 kg 미만, 신장과 체중이 성장곡선의 표준편차 2 이하)에 해당하며⁵⁾, 적절한 공여자의 확보가 어렵기 때문에 바로 간이식이 진행되는 경우는 드물다. CPS1 결핍이나 OTC 결핍을 진단받은 일부 환자에서는 생명에 지장이 없고 성장 장애 등의 삶의 질에만 영향을 주는 경우가 있으므로 모든 환자에게 간이식을 권고하고 있지는 않다. 최근 신생아시기에 진단받은 요소회로 이상 질환 환자에서 간이식 전 간세포 이식을 하여 고암

모니아혈증으로 인한 장기손상을 최소화하고 신경학적 예후를 좋게 하였다는 보고가 있다^{6,7)}. 본 증례에서는 생후 4일 쯤 신생아실에서 발열, 경련, 고암모니아혈증이 확인되고, 분자유전학적 방법으로 새로운 변이를 동반한 CPS1 결핍이 진단된 환자가 응급 투석 및 집중치료와 함께 생후 1개월에 간세포 이식술을 시행하여 생후 6개월까지 단기간 경과관찰 결과 좋은 예후가 확인된 증례에 대하여 보고하는 바이다.

증 례

환자는 재태연령 39주 3일, 출생체중 3,460 g, 양수 과소증으로 응급 제왕절개로 분만하여 아프가 점수 1분 9점, 5분 10점으로 출생하였다. 산전 진찰에서 특이 소견은 없었고, 근친 결혼은 아니었으며 특별한 가족력은 없었다. 생후 4일째, 발열(38.6°C)과 함께 좌측 팔의 전신 강직 간대형 경련이 발생하여 생후 5일째 삼성서울병원으로 전원 되었다. 신체진찰상 대광 반사는 정상이었으며, 결막에 빈혈 소견 및 공막에 황달 소견은 관찰되지 않았다. 호흡음은 양쪽에서 대칭적으로 청진되었으며, 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 들리지 않았다. 복부 팽만은 관찰되지 않고 부드러웠으며, 간비비대는 없었다. 첫번째 경련 후 항경련제 주사투여로 인해 추가적인 경련은 없었으나 신경학적 검진 상 기면 상태의 의식 저하를 보였고, 사지경직과 함께 양쪽 무릎반사 항진 이상 관찰되었다. 전원 초기 활력 증후는(혈압 86/55 mmHg, 맥박수 157회/1분, 산소포화도 97%, 체온 37.3°C) 이었으나 비정상적인 움직임 관찰되어 한차례 로라제팜(0.1 mg/kg) 투여하였고 이후 반복적인 산소포화도 감소를 보여 기관 내 삽관 및 기계호흡을 적용하였다. 혈액 검사 상 백혈구 수 8,570/mm³ (참고치, 3,800-10,508/mm³), 혈색소 20.2 g/dL (참고치, 13.6-17.4 g/dL), 혈소판 수 299,000/mm³ (참고치, 141,000-316,000/mm³) 이었다. 혈청 생화학 검사 상 AST/ALT 57/31 unit/L (참고치, 0-40 unit/L), BUN/Creatinine 10.3/1.19 mg/dL (참고치, 8-22/0.6-1.1 mg/dL), 모세정맥혈 가스 분석 상 pH 7.418, PCO₂ 44.4 mmHg, HCO₃ 28.0 mmol/L, base excess 2.8 mmol/L, 혈청 전해질 농도는 나트륨 143

mEq/L (참고치, 136-145 mEq/L), 칼륨 7.7 mEq/L (참고치, 3.5-5.1 mEq/L), 칼슘 6.8 mg/dL (참고치, 8.4-10.2 mg/dL), 인 7.7 mg/dL, (참고치, 2.5-4.5 mg/dL, C-반응단백 0.21 mg/dL (참고치, 0.0-0.3 mg/dL) 이었다. 암모니아는 1,751 $\mu\text{mol/L}$ (참고치, 14.7-55.3 $\mu\text{mol/L}$)으로 고암모니아혈증이 확인되었다. 발열 및 원인감별 위해 시행한 뇌척수액 배양 검사와 바이러스 검사, 혈액 배양 검사, 소변 배양 검사 결과는 모두 음성이었다. 고암모니아혈증에 대하여 즉시 경정맥 통한 중심 정맥관 삽입 후 지속적 신대체 요법 (CRRT: continuous renal replacement therapy)을 시행하였다. 신대체 요법 시작 후 24시간 시점에 암모니아 654 $\mu\text{mol/L}$ (참고치, 14.7-55.3 $\mu\text{mol/L}$), 48시간 시점에 암모니아 171 $\mu\text{mol/L}$ (참고치, 14.7-55.3 $\mu\text{mol/L}$)로 감소하였다. 생후 8일째 지속적 신대체 요법을 총 4일 간 시행 후 암모니아는 81.5 $\mu\text{mol/L}$ (참고치, 14.7-55.3 $\mu\text{mol/L}$)로 안정적으로 감소하여 지속적 신대체 요법은 중단하였고 경구 약물 요법인 소듐 벤조에이트(sodium benzoate 470 mg/kg/d) 및 소듐 페닐뷰티레이트(sodium phenylbutyrate 250 mg/kg/d), 아르기닌(arginine 150 mg/kg/d)을 유지하였다. 생후 10일째 저단백식을 0.25 g/kg/d부터 시작하여 생후 17일째 1.8 g/kg/d로 증량하였고 비위관과 경구 투여를 통해 충분한 장관영양에 도달하였으며 암모니아는 100 $\mu\text{mol/L}$ 미만으로 유지되었다. 생후 14일째 확인된 혈장 아미노산 분석 결과 글루타민이 1,769 $\mu\text{mol/L}$ (정상 범위, 376-709 $\mu\text{mol/L}$)으로 현저한 상승을 보였으며 시트룰린은 5 $\mu\text{mol/L}$ (정상 범위, 10-45 $\mu\text{mol/L}$)으로 감소 소견을 보였다. 알라닌 508 $\mu\text{mol/L}$ (정상 범위, 131-710 $\mu\text{mol/L}$)과 아르기닌 17 $\mu\text{mol/L}$ (정상 범위, 6-140 $\mu\text{mol/L}$)은 정상 범위였다. 소변 오로트산(otic acid)의 유의한 증가가 없고, 우라실(uracil) 증가도 관찰되지 않아 환자의 임상 양상 및 혈액 검사에서 요소 회로 이상 질환 중 CPS1 결핍증에 합당한 소견으로 판단되었다. 분자유전학적인 확진을 위해 CPS1 유전자검사를 시행하였다. CPS1 유전자는 43개의 엑손으로 이루어진 비교적 큰 유전자이고, 요소 회로 이상 질환과 관련된 여러 유전자를 동시에 살펴 보기 위해서 targeted exome se-

quencing을 시행하였다. 말초 혈액으로부터 genome DNA를 추출하였고, 라이브러리는 임상 관련성 있는 12 Mb 영역 및 4,813개의 유전자를 포함하는 TruSight One 시퀀싱 패널을 사용하여 이루어졌으며 Illumina NextSeq plat form을 사용하여 대규모 병렬 시퀀싱이 시행되었다.

Picard-tool 1.96을 사용하여 중복읽기가 제거되었고 변형은 variant effect predictor와 dbNSFP에 의해 주석 처리되었고 소수의 대립유전자 빈도가 1% 이상인 일반적인 변이형은 일반데이터베이스(1000 Genome Project, Exom varinat server, Exome Aggregation Consortium)에 의해 필터링 되었다. 그 결과 CPS1 유전자에서 두 개의 변이 c.1117G>C (p. Ala373Pro)와 c.1883G>T (p.Gly628Val)가 이형접합체로 발견되었다(Fig. 1). 이 변이들은 기존에 보고되지 않은 새로운 변이이며 KRGBD (Korean Reference Genome database) 1,722명, 1000G database 1,000명, EPS6500 database 6,503명, ExAC database 60,706명의 대조군 결과에서 발견되지 않았고, Sanger sequencing을 통해 환자에서는 복합 이형 접합체로, 아버지와 어머니는 이형 접합체로 확인되었다. 이후 저단백식이(1.8 g/kg/d)와 경구 약물 요법을 통해 혈중 암모니아 100 $\mu\text{mol/L}$ 미만으로 안정적으로 유지되던 중 생후 18일째 반복적인 구토가 발생하였고, 혈중 암모니아 224 $\mu\text{mol/L}$ 으로 증가되어, 금식 및 1일간 신대체 요법 시행 후에 혈중 암모니아 35.6 $\mu\text{mol/L}$ 로 감소되어 저단백식을 재시작 하였다. 질환의 특성상 반복적인 고암모니아혈증의 발생을 고려하여 생후 1개월에 간세포 이식술을 시행하였다. 간세포 이식술은 생후 2주 경 사망한 무뇌증 아기 1명으로 간세포를 기증 받아 간세포를 분리한 후 분리한 간세포를 환자의 체대정맥을 통해 간문맥에 직접 넣어주는 방법으로 총 3차례 시행 되었다. 투입된 간세포수는 각각 2×10^8 , 3.5×10^8 , 4×10^8 cells/kg이었으며 이는 수여자 간 실질의 약 7.5%에 해당되었다.

이후 환자는 면역억제제 복용(Tacrolimus 2 mg/day, target 8-10 ng/mL), 예방적 항생제(Bactrim) 복용하며 특이 증상 관찰되지 않고 저단백식이 2.0 g/kg/d 까지 증량하였으며 혈중 암모니아 추적관찰 결과

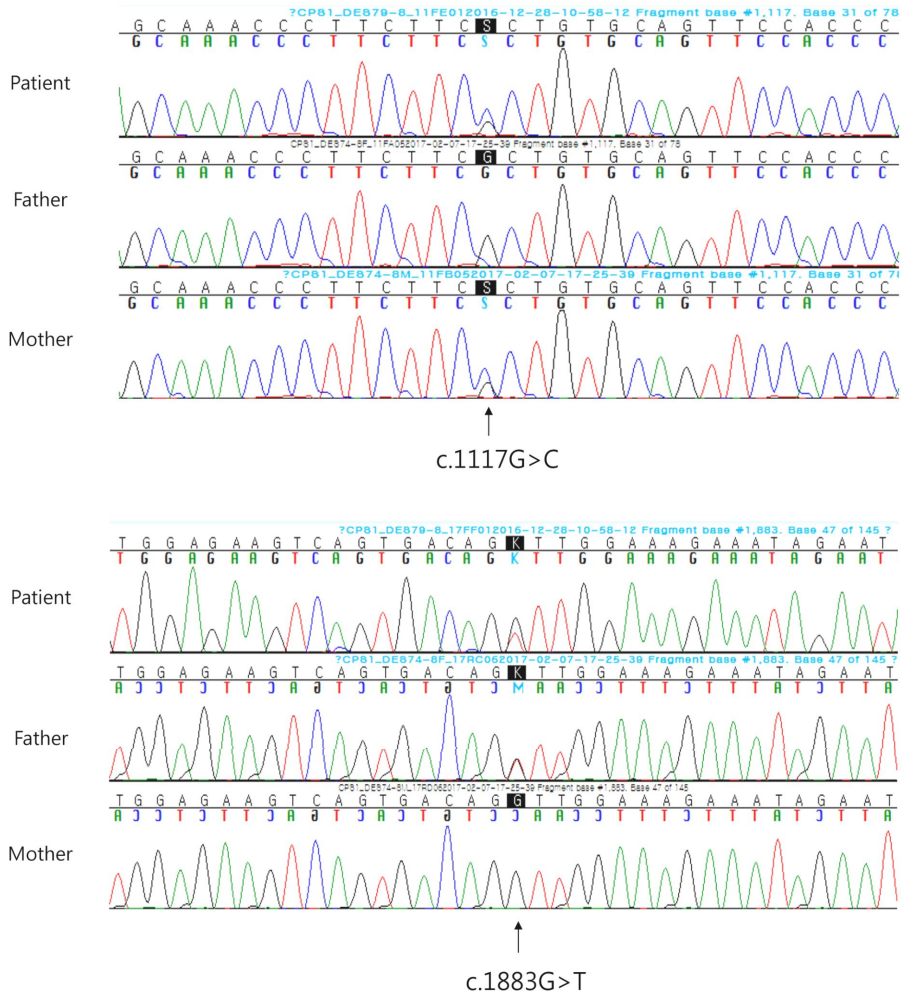


Fig. 1. Chromatogram of mutations in *CPS1* in the patient and parents. *CPS1* pathogenic variants were identified by targeted exome sequencing in the patient and confirmed by Sanger sequencing in the patient and his parents. Compound heterozygous mutations, c.1117G>C (p.Ala373Pro) in exon 11 and c.1883G>T (p.Gly628Val) in exon 17, were found in the proband, and the parents were heterozygous carriers.

정상범위 유지하였다(Fig. 2). 이후 생후 2개월 암모니아 농도 안정화되어 일반병동으로 전동되었다. 일반병동 전동 후 1차례 구토 및 처짐 증상으로 시행한 혈중 암모니아는 150 $\mu\text{mol/L}$ 확인되어 경구 약물 용량 조절 및 수액공급 후 암모니아 농도 20.3 $\mu\text{mol/L}$ 로 안정화 되었고 생후 3개월 저단백식이 2.0 g/kg/d를 모두 비위관과 경구 투여를 통한 수유 가능하여 퇴원하였다. 퇴원 후 환자는 노로바이러스 감염, 호흡기세포융합바이러스 감염으로 인한 급성 모세기관지염으로 단기간 입원과 퇴원을 반복하였다. 그러나 암모니아가 200

$\mu\text{mol/L}$ 이상 올라가는 등 신대체 요법을 필요로 할 정도의 심각한 상황은 없었고 경구 약물 용량 조절 및 수액 치료 후 암모니아 농도 정상화 되어 퇴원하였다. 생후 4개월 시행한 뇌 자기공명영상 결과, 기저핵과 뇌 백질에 T2에서 고신호 강도 소견이 관찰되었고, 경미한 뇌실 확장 및 뇌 위축 소견이 관찰되었으나 그 외 뚜렷한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 생후 6개월에 체중 8.3 kg (50-75 백분위수), 신장 65 cm (10 백분위수), 머리둘레 40.8 cm (10-25 백분위수)이며 턴버 발달 검사에서 연령에 맞는 정상 소견 보였다. 항경

- 이지선 외 7인: 신생아기에 새로운 CPS1 유전자 돌연변이가 확인되고, 간세포이식 시행 받은 Carbamoyl phosphatase synthetase 1 결핍 1례 -

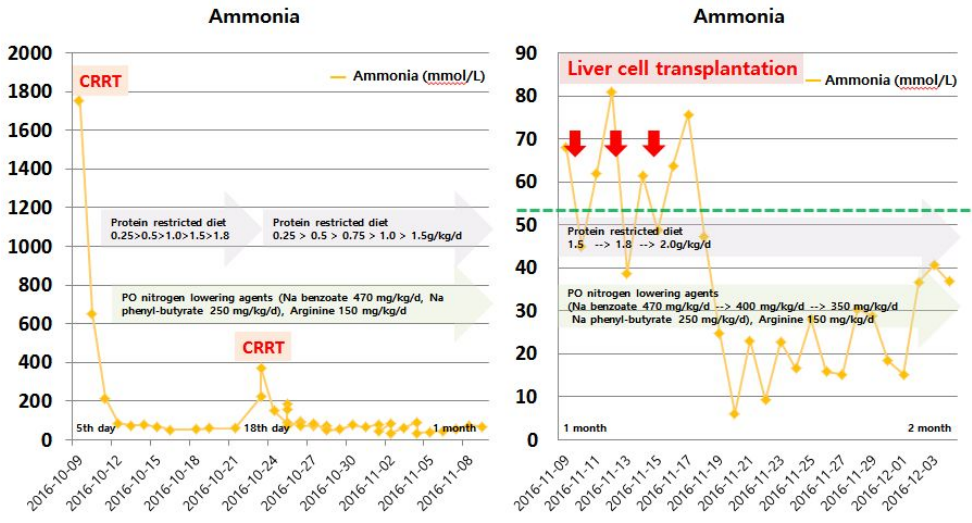


Fig. 2. Serum ammonia levels of the patient with Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency treated by liver cell transplantation.

련제와 경구 약물요법 소듐 벤조에이트(sodium benzoate 327 mg/kg/d), 뷔페닐(buphenyl 250 mg/kg/d), 아르기닌(arginine 150 mg/kg/d), 면역억제제(Tacrolimus)와 예방적 항생제(Bactrim) 복용과 함께 저단백식이(1.8 g/kg/d) 유지하며 혈중 암모니아 50 $\mu\text{mol/L}$ 미만으로 정상 범위를 유지하고 있다.

고 찰

CPS1 결핍은 고암모니아혈증을 초래하는 요소회로 이상 질환 중 하나로 치명적인 신생아형에서부터 서서히 늦게 발병하고 이화작용이 촉진되는 환경요인에 의해 유발된 성인형에 이르기까지 그 임상적 범위가 넓다⁸⁾. 신생아시기 발현되는 완전효소결핍에 의한 요소회로 대사질환은 치료하지 않으면 생후 첫 24시간 이내에 고암모니아혈증으로 인한 혼수상태를 보이며 적극적인 급성기 치료에도 불구하고 약 50% 사망률을 보인다. 신생아시기 이후 발현되는 환자들 또한 약 45%의 사망률을 보인다⁹⁾. 따라서 조기진단과 치료가 중요하므로 신생아에서 생후 1주 이내 수유 곤란, 구토, 기면, 경련 등의 신경학적 증상을 보일 때 요소회로 이상 질환을 의심하고 반드시 혈중 암모니아를 측정해야 한다³⁾. 이는 요소회로의 상위 단계 효소인 CPS1 결핍이나 OTC

결핍의 경우 정상 또는 낮은 시트룰린 수치를 보이기에 출생 후 시행한 신생아 선별검사, 즉 tandem MS/MS에서 찾아내지 못하고 상당수가 생후 1주 내에 급격히 증상이 발생하고 이후 진단되는 경우가 많기 때문이다¹⁰⁾. CPS1 결핍의 진단은 주로 임상조건과 검사실 조건을 바탕으로 하며 보통 특징적인 생화학적 소견으로 1,000 $\mu\text{mol/L}$ 이상의(참고치, 14.7-55.3 $\mu\text{mol/L}$) 심각한 고암모니아혈증과 낮은 혈청 시트룰린과 아르기닌 농도, 높은 글루타민 농도가 확인되고, 소변검사결과 증가된 트랜스아미나제 농도, 정상 또는 감소된 오르트산 농도를 확인할 수 있다. 또한 분자유전학적 검사로 CPS1 결핍을 진단할 수 있다¹¹⁾. CPS1 결핍에서 보이는 특징적 생화학적 소견으로만 진단을 내릴 수 있지만 요소회로 이상 질환 중 하나인 NAGS 결핍도 CPS1 결핍과 동일한 생화학적 결과를 보이기에 두 질환의 감별과 치료방향 설정을 위해서도 분자유전학적 진단이 중요하다¹²⁾. CPS1은 2q35에 위치하며 38개 이상의 코딩 엑손을 갖고 4,500개의 코딩 뉴클레오타이드를 포함하며, 120 kb 이상의 유전자이다. CPS1 결핍증에서 발견된 돌연변이에 대한 분석은 현재까지 220여개가 알려져 있으며 대부분 점 돌연변이(~61%)이며, 결실(~14%), 중복(~7%), nonsense(~7%), 삽입/결실(~indel) (~2%)도 발견되었다⁸⁾. 현재까지

우리나라에서는 CPS1 결핍증의 유전자 이상에 대해서 총 2례만이 보고 되었다. c.1529del (p.Gly510Alafs*5)와 c.3142-1G>C (IVS25(-1)G>C) 돌연변이가 발견된 1례와¹³⁾ c.508C>T (p.Gln194*)와 c.1547delG (p.Gly516Alafs*5) 돌연변이가 발견된 1례가 있다¹²⁾. 본 증례의 환자는 targeted exome sequencing을 통해 기존에 보고되지 않은 새로운 복합 이형 점 돌연변이가 확인되었다.

신생아시기 발현되는 CPS1 결핍과 OTC 결핍은 다른 요소회로 이상 질환 보다 나쁜 예후를 보인다. 이 환자들은 간이식과 개선된 약물요법에 생존률이 향상되고 있지만 지속적인 치료에도 CPS1 결핍환자의 70%가 생후 1개월부터 12세까지 고암모니아혈증의 재발을 경험하며 2.8회의 연간 재발 빈도가 보고되고, 1세까지 8회의 고암모니아혈증을 경험하기도 한다¹⁴⁾. CPS1 결핍과 같은 요소회로 이상 질환의 궁극적 치료인 간이식은 간 및 다른 기관의 부전을 피하고 기저 대사 장애를 교정할 수 있으나 장기 공급의 문제와 동반될 수 있는 합병증의 위험으로 인해 모든 환자에서 적극적으로 권고되기에는 임상적 경험에 대한 데이터가 부족한 편이다^{7,15)}. 본 증례의 환자 또한 급성기 고암모니아혈증에 대하여 저단백식이와 소듐 벤조에이트, 부페닐, 아르기닌을 경구로 투여 받았고, 혈액투석을 시행하여 암모니아가 정상화 되었으나 이후 고암모니아혈증이 다시 확인 되어 금식과 신대체 요법을 1차례 다시 시행 받았다. 질환의 특성상 반복적인 고암모니아혈증 발생을 고려하여 생후 1개월경 간세포 이식술을 결정하게 되었다. 간세포 이식이란 혈액형이 같은 뇌사자(기증자)의 간에서 간세포를 분리한 후 환자의 간문맥에 직접 넣어 주는 시술로 간이식 수술에 부적합한 환자에게 정상적으로 성장할 수 있도록 간 기능을 유지시켜 주는 중간 치료 역할을 한다⁷⁾. 간세포 이식의 장점은 간이식에 비해 덜 침습적이며, 이환율과 사망률의 위험이 낮고, 한 사람의 공여자 간으로 다수의 수여자들에게 충분한 양의 간세포를 공급할 수 있으며 사용하지 않은 간세포를 냉장보관하고 필요 시 사용할 수 있다는 점이다¹⁵⁾. 이러한 장점으로 최근에는 급 만성 간질환과, 대사성 간질환의 치료로 전체 간이식을 시행하는 방법보다는 간세포 이식술을 시행하여 부분적 간세포를 이식하는 방

법을 시도하고 있다. C.Jorns et al.에 의하면 2011년까지 총 10명의 요소회로 대사질환 환자가 간세포이식을 시행 받았다. 그 중 6명은 OTC 결핍 환자였고, 2명은 citrullinemia 환자, 한 명은 ASL 결핍환자였으며, 한 명은 CPS1 결핍 환자였다. 대부분의 증례에서 간세포 이식 후 혈중 암모니아농도 감소와 함께 단백질 섭취량 증가의 대사안정화가 이루어졌다. 이중 6명의 환자에서 간세포 이식은 전체 간이식 전 성공적인 교량역할을 하였다고 보고된다¹⁵⁾. 일반적으로 간세포 이식은 수여자 간 실질의 5-15 %에 해당되는 공여자의 간세포 투여가 요소회로 대사질환 교정에 필요하다. 따라서 본 증례의 환자는 수여자 간 실질의 약 7.5%에 해당되는 간세포 이식을 총 3차례에 걸쳐 시행하였다. 하지만 간세포 이식의 한계점으로 낮은 생착률(~12%)과 대부분의 경우 이식 후 12-18개월 이내 이식편의 기능 소실을 갖는 문제점으로 이식 후 간세포 기능에 대한 주기적인 평가와 추적이 필요하다¹⁶⁾.

본 증례의 환자는 현재까지 국내에서 시행한 총5회의 간세포 이식 중 두번째 요소회로 이상 질환에 해당하며 이식 연령으로는 최연소로⁷⁾ 최근 생후 6개월까지 단기간 경과관찰 결과 비교적 양호한 발달 상태를 보이며 암모니아, 간수치 모두 정상범위를 유지하고 있다. 추후 암모니아 수치 및 발달 등에 대한 장기간의 추적 관찰이 필요하겠다.

요 약

Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) 결핍은 요소회로 이상 질환 중 하나로 상염색체 열성으로 유전되며 2q35 염색체에 존재하는 CPS1 유전자 변이로 발생된다. CPS1의 완전한 결핍을 가진 경우 신생아 시기에 빠르게 진행되는 고암모니아혈증으로 발현한다. 신생아 시기의 심한 고암모니아혈증은 즉각적인 치료를 받지 않을 시 심각한 뇌 손상, 혼수, 사망에 이르기 전에 진단 시 응급 투석과 체계적인 집중 치료가 필요하다. 본 증례는 생후 4일 쯤 신생아실에서 발열, 경련, 고암모니아혈증이 확인되어 생화학적, 분자유전학적 방법으로 두 개의 새로운 변이 c.1117G>C (p.Ala373 Pro)와 c.1883G>T (p.Gly628Val)가 이형접합체로

발견되고 CPS1 결핍이 진단된 신생아에서 응급 투석 및 집중치료와 함께 궁극적인 치료인 간이식 전 간세포 이식술을 생후 1개월에 시행하여 반복적인 고암모니아 혈증 발생을 막고 불가역적인 신경손상을 예방하여 현재 생후 6개월까지 단기간 경과관찰 결과 성장과 발달 및 신경학적 예후가 좋음을 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Summar ML, Koelker S, Freedberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110:179-80.
- 2) Funghini S, Thusberg J, Spada M, Gasperini S, Parini R, Ventura L, et al. Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency in Italy: clinical and genetic findings in a heterogeneous cohort. *Gene* 2012;493:228-34.
- 3) Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inher Metab Dis* 2012;35:777-85.
- 4) Ah Mew N, Lanpher BC, Gropman A, Chapman KA, Simpson KL, Urea Cycle Disorders Consortium, et al. Urea cycle disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
- 5) Kim KM, Lee S, Lee YJ, Park KM, Kim SC, Chun HB, et al. Living Related Donor Liver Transplantation in Children : Indication and Clinical Outcome. *Korean J Pediatr* 1998;41:622-32.
- 6) Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation* 2009;87:636-41.
- 7) Kwon CHD, Lee SK. Hepatocyte Transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2009;23:1-7.
- 8) Haberle J, Shchelochkov OA, Wang J, Katsonis P, Hall L, Reiss S, et al. Molecular defects in human carbamoy phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. *Hum Mutat* 2011;32:579-89.
- 9) Choon Hyuck David Kwon MDaS-KL, M.D. Hepatocyte Transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2009; 23:1-7.
- 10) Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr* 2003;162 Suppl 1:S29-33.
- 11) Haberle J, Shchelochkov OA, Wang J, Katsonis P, Hall L, Reiss S, et al. Molecular defects in human carbamoy phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. *Hum Mutat* 2011;32:579-89.
- 12) Choi R, Park HD, Yang M, Ki CS, Lee SY, Kim JW, et al. Novel Pathogenic Variant (c.580C>T) in the CPS1 Gene in a Newborn With Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Identified by Whole Exome Sequencing. *Ann Lab Med* 2017;37:58-62.
- 13) Suh SH, Kim YM, Byun SY, Son SK, Kim SH, Kim HT, et al. A Case of Lethal Neonatal Type Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency with Novel Mutation of CPS1. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2016;16:109-14.
- 14) Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1420-5.
- 15) Jorns C, Ellis EC, Nowak G, Fischler B, Nemeth A, Strom SC, et al. Hepatocyte transplantation for inherited metabolic diseases of the liver. *J Intern Med* 2012;272:201-23.
- 16) Sokal EM. Treating inborn errors of liver metabolism with stem cells: current clinical development. *J Inher Metab Dis* 2014;37:535-9.