

메칠말로닌산혈증 환아에서 시행한 간이식 1례

순천향대학교 부속병원 소아과

전 필근 · 이 동 환

서 론

메칠말로닌산혈증은 methylmalonyl coenzyme A mutase나 조효소의 결손에 의해 발생하는 methylmalonyl coenzyme A의 선천적 대사 이상 질환으로¹⁾, 상염색체 열성으로 유전하며, 임상적으로는 기면, 구토, 근긴장항진을 동반하는 비정상적인 행동 그리고 생화학적으로는 케톤산혈증, 고암모니아혈증 그리고 때로 고글라이신혈증의 동반을 보이는 질환이다²⁾. 현재 통상적인 메칠말로닌산혈증의 치료는 단백질의 제한과 중탄산나트륨, carnitine, metronidazole 등이지만, 일반적인 치료를 받은 대부분 환자들의 경과를 보면 반복적으로 생명을 위협을 주는 대사기능 장애를 나타내고, 결과적으로는 근긴장항진증과 실어증, 연하 곤란증 등의 추체외로 증상을 보이게 되며, 신경방사선학적 검사상에서 대칭적인 기저신경절과 내포의 변화소견을 보이는 신경학적 결손이 나타나게 된다. 저자들은 생후 2개월경 메칠말로닌산혈증으로 진단되어 생후 20개월경에 생체 부분 간이식을 시행하여 효과적인 치료결과를 보인 1례를 경험하였기에 이에 대해 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김○목, 남아, 2개월

주 소 : 고열, 구토와 기면

과거력 : 재태기간 40주 3,200 gm으로 자연분만한 인공영양아로, 출생 후 W병원에서 동맥관 개존증 진단받고 3주간 입원하여 indomethacin 치료 후 동맥관 개존증 폐쇄되어 퇴원하였다.

현병력 : 생후 47일경부터 구토가 발생하여 D병원에서 패혈증 의심하여 치료하였으나 호전되지 않고 산증이 지속되어 시행한 소변 유기산 분석에서 메칠말로닌

산혈증 의심되어 치료 후, 증세 호전소견 보여 퇴원 예정이었으나 고열, 구토와 기면 심해져 본원으로 전원되었다.

과거력 : 재태기간 40주 3,200 gm으로 자연분만한 인공영양아로, 출생 후 W병원에서 동맥관 개존증 진단받고 3주간 입원하여 indomethacin 치료 후 동맥관 개존증 폐쇄되어 퇴원하였다.

가족력 : 첫번째 아이로 대사 이상 질환의 가족력 없었다.

계통적 병력 : 발열, 기면, 전신쇠약, 식욕부진, 빈호흡, 소변량의 감소 등을 보였다.

진찰 소견 : 생징후는 체온 39.2°C, 복부소견상 간이 2횡지 촉진되었으며 비장은 만져지지 않았고, 신경학적 검사상 의식은 기면상태였으나 그외 특이소견은 보이지 않았다.

검사 소견 : 혈액검사상 WBC 1,500/mm³, Hb 7.8 g/dL, Hct 23%, Platelet 111,000/mm³으로 범혈구감소증 소견을 보였고, 동맥혈 가스검사상에서 pH 7.360, pCO₂ 32.6 mmHg, pO₂ 42.5 mmHg, HCO₃ 18.0 mmol/L, BE -6.3 mmol/L, SaO₂ 77%, 소변유기산 검사상 메칠말로닌산 934 mmol/molCr(0-18), 혈중 이온화 칼슘 0.50 mmol/L, 혈중 암모니아 799 µg/dL

Table 1. Laboratory Results at Admission

Details	Result
BGA	pH 7.360, pCO ₂ 32.6 mmHg, pO ₂ 42.5 mmHg, HCO ₃ 18.0mmol/L, BE -6.3 mmol/L, SaO ₂ 77%
Urine organic acid	Methylmalonic acid 934 mmol/molCr(0-18)
Serum ionized calcium	0.05 mmol/L
Serum ammonia	799 µg/dL

등의 메칠말로닌산혈증, 저칼슘혈증, 고암모니아혈증 등의 소견보였으며(Table 1), 단순 두개골 촬영과 뇌 단층촬영 검사상 두개골 조기불합중 소견 보였다.

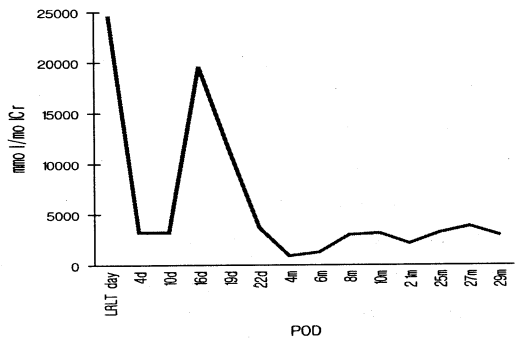
치료 및 경과 : Sodium bicarbonate, calcium chloride, sodium benzoate를 투여하여 대사성 산증과 저칼슘혈증, 고암모니아혈증을 교정하고(Table 1, 2), 제 28병일째 성형외과로 전과하여 두개골 조기 불합중의 치료로 fronto-orbital remodeling 시행하였으며, L-carnitine과 Vit B12, 그리고 methionine과 valine, threonine이 들어있지 않은 특수분유 Propimex와 valine의 공급을 위하여 하루에 Similac 4스푼으로 치료하던 중, 피부의 발적과 각질화 증상이 호전되지 않아 시행한 혈중 아미노산분석 결과 threonine과 isoleucine의 감소 소견보여 이의 결핍으로 인한 피부염 의심되어 제37병일 까지 4스푼씩 공급하던 Similac을 제 38병일째 10스푼, 제 39병일째 15스푼으로 증량한 후 증상 호전되어 제 40병일째 단백질 제한 식이와 Vit. B12, L-carnitine 복용하며 외래 추적관찰 하기로 하고 퇴원하였으며, 생후 20개월경 모친으로부터 생체 부분 간이식을 시행하였다. 생체 부분 간이식 시행 직전의 검사실 소견상 AST, ALT, coagulation profile 등에서 정상소견 보였으며, 생체 부분 간이식 시행 직후 시행한 검사상에서 AST/ALT 336/117 IU/L, PT/aPTT 16.4초(46.3% control, 1.98 INR)/82.7초였으나, 특별한 문제없이 호전되었으며, 혼수상태에 빠지는 등의 소견은 보이지 않았다. 생체부분 간이식 시행 후 공복상태에서 수술 후 4일, 10일째 소변에서 검사한 소변 메칠말로닌은 간이식 시행 직전에 검사한 소변 메칠말로닌산의 양보다 현저히 저하되었으나, 정상적인 식이를 시행한 후 수술 후 16일째 시행한 소변 메칠말로닌산의 양은 다소 증가소견 보였고, 수술 후 19일, 22일째 시행한 소변 메칠말로닌산의 양은 다시 감소되

Table 2. Treatment at Diagnosis of Methylmalonic acidemia

Sodium bicarbonate, Calcium chloride, Sodium benzoate	
L-carnitine	0.13 g/kg
Vit. B12	2 mg/kg
Propimex(methionine, valine, threonine free)	600 cc(75 g)/day
Similac(valine supplement)	300 cc(37.5 g)/day

었으며, 그후 2개월마다 추적관찰한 소변 메칠말로닌산은 최근 수술 후 29개월까지 상승을 보이지 않고 있다(Fig. 1).

환아 생체 부분 간이식 시행 후 tacrolimus(3.5 mg), deflazacort(6 mg),mycophenolate(500 mg), ganciclovir(500 mg), nystatin(60만U), bactrim(192 mg), lamivudine(50 mg), dipyridamole(37.5 mg), L-carnitine(90 mg) 등을 투여하였으며, 이중 tacroli-



POD	Urine MMA (mmol/molCr)	POD	Urine MMA (mmol/molCr)
At LRLT	24515	6 month	1282
4day	3255	8 month	2985
10day	3224	10 month	3171
16day	19607	21 month	2158
19day	11401	25 month	3200
22day	3690	27 month	3855
4 month	941	29 month	2985

Fig. 1. Change of methylmalonic acid(MMA) in urine after liver transplantation

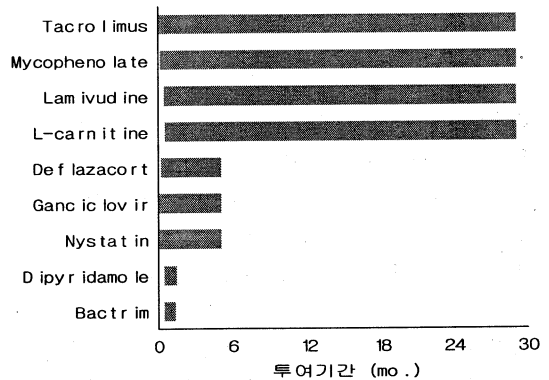


Fig. 2. Medical treatment after liver transplantation.

mus, mycophenolate, L-carnitine, lamivudine 등은 간이식 시행 후 29개월째인 현재까지 외래에서 추적관찰하며 투여 중이다(Fig. 2).

고 찰

메칠말로닌산혈증은 우리나라에서 최초로 진단된 유기산혈증이며 발생빈도는 프로피온산혈증과 함께 국내에서 가장 많은 빈도를 보이는 메칠말로닌의 대사이상이다. 메칠말로닌산혈증에서 간이식을 시행한 경우는 세계적으로 20례 미만으로 알려져 있으며²⁾, 우리나라에서는 본 예가 처음으로 시행한 경우이다. 메칠말로닌산혈증 환아에서 간이식을 시행한 외국의 보고를 보면, 간 단독이식을 한 보고들로, 가족력상 2명이 메칠말로닌산혈증으로 사망하여 임신말기 시행한 양수검사로 메칠말로닌산혈증 진단받고 출생시부터 치료하였으나, 생후 3.5개월경에 심한 대사부전 소견 보이고 경과가 악화되어 간이식 고려, 6개월경에 간이식 시행하였으나 수술 후 심한 산증으로 사망한 보고가 있고, 9개월경 간이식 시행 후 행동장애와 신장기능 이상, 거부반응, 경도의 발달지연을 보였으나 정상식이를 하며 생활하는 환아에 대한 보고도 있다. 간, 신장 동시이식을 한 보고에서는 9개월에 진단되어 11세에 고혈압성 만성신부전에 빠져 13세에 간, 신장 동시이식을 한 후 수술 후 10일째 퇴원하여 1차례 거부반응이 있었으나 호전되어 1 mg/kg/day의 단백을 섭취하며 생활하는 경우에 대한 보고와 생후 6주에 진단되어 18세에 간, 신장 동시이식 후, 수술 후에도 당뇨로 인한 탈수와 거부반응, 경련, 뇌출혈의 합병증 보여 간, 신장 동시이식을 다시 시행하여 서서히 회복되는 양상을 보이는 경우에 대해 보고되었다³⁾.

신장 단독 이식을 한 보고도 있는데, 3개월경에 진단되어 청소년기부터 신장기능 이상을 보여 24세에 모친으로부터 신장이식을 받아, 신장이식 후 단백섭취는 0.6 g/kg/day, carnitine 10 mg/kg를 유지하면서 혈장 메칠말로닌산은 이식후 97%의 감소를 보이나 소변의 메칠말로닌산은 42% 정도만 감소되어 여전히 높은 상태를 유지하는 예에 대한 보고가 있었다³⁻⁶⁾. 본 환아의 경우에는 간이식 시행 후 환아가 육류를 섭취하는 등 엄격한 식이제한이 되지 않았는데도 불구하고 대사성 산증이 심해지지 않았고, 최근 수술 후 29개월까지

시행한 소변 메칠말로닌산 검사에서도 상승소견을 보이지 않고 있다. 정상적인 메칠말로닌산 농도의 유지를 위해서는 간, 신장 동시이식이 필요하지만, 본 환아에서와 같이 간이식만 시행하고 나서도 완전한 식이제한 없이 소변 메칠말로닌산 농도가 어느 정도 유지되는 것으로 보아 메칠말로닌산혈증 환아에서 간 단독이식이 충분히 효과가 있다고 생각되며, 대부분의 메칠말로닌산혈증 환아들이 대부분 만성 신부전으로 사망하게 되지만, 간이식을 시행함으로써 신장손상의 예방을 기대할 수 있을 것이다.

요 약

저자들은 생후 47일경부터 구토와 산증이 지속되어 시행한 소변 유기산 분석에서 진단된 메칠말로닌산혈증 환아에서 생체 부분 간이식을 시행한 1례에 대해서 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) 이흥진. 메칠말로닌산혈증. 제1회 대한 유전성 대사질환 학회 창립 학술대회 2000;4-9.
- 2) Wayne A, Roy A, David S. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D(eds): The metabolic basis of inherited disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2165-93.
- 3) Van't Hoff WG, McKiernan PJ, Surtees RAH, Leonard JV. Liver transplantation for methylmalonic acidemia. Eur J Pediatr 1999;158 suppl 2:S70-744.
- 4) Van der Meer SB, Poggi F, Spada M, Bonnefont JP, Ogier H, Hubert P, etc. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. J Pediatr 1994;125:903-8.
- 5) Van't Hoff WG, Dixon M, Taylor J, Mistry P, Rolles K, Rees L, etc. Combined liver-kidney transplantation in methylmalonic acidemia. J Pediatr 1998;132:1043-4.
- 6) Chakrapani A, Sivakumar P, McKiernan PJ, Leonard JV. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. J Pediatr 2002;40:261-3.

= Abstract =

1 Case of Liver Transplantation in Methylmalonic Acidemia

Pil Keun Jeon, M.D. and Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Methylmalonic acidemia is an inborn error of branched chain amino acid metabolism, clinically characterized by lethargy, vomiting, and hypertonia with abnormal movements, and biochemically characterized by ketoacidosis, hyperammonemia, and sometimes hyperglycinemia. Conventional treatment of methylmalonic acidemia includes dietary protein restriction, bicarbonate, carnitine, and metronidazole. However, most patient have recurrent episodes of acidosis, and a significant number have neurologic deficits and renal impairment. We report the successful treatment of a patient with methylmalonic acidemia by liver transplantation.

Key Words : Methylmalonic acidemia, Liver transplantation