

지속성 외래 복막투석으로 성공적으로 조절되고 있는 메칠말로닌산혈증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과

백 경 훈 · 진 동 규

서 론

메칠말로닌산혈증은 methylmalonyl coenzyme A mutase나 조효소의 결손에 의해 발생하는 methylmalonyl coenzyme A의 선천성 대사 이상 질환으로, 상염색체 열성 유전질환이다. Mutase가 완전히 없는 경우(mut^0)와 활성도가 떨어지는 경우(mut^-)에는 조효소의 문제는 없으며, 이러한 경우에는 cobalamine의 약리적 용량에도 반응하지 않는다. 비타민 B12 투여에도 반응하지 않는 환아들에 대한 통상적인 치료는 단백질의 제한과 고열량식이, metronidazole, carnitine 보충 등이다¹⁾. 하지만 치료 중인 대부분의 환아들이 반복적인 산혈증 및 고암모니아혈증을 보이고 많은 환아들이 신경학적인 결손과 신기능의 이상을 보이게 된다²⁾. 저자들은 예후가 좋지 않은 것으로 알려진 mut^0 형에서 지속성 외래 복막투석(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)을 통해 산혈증 및 고암모니아혈증을 성공적으로 조절하고, 신경학적인 결손 없이 정상 성장을 이루고 있는 1례를 경험하였기에 이에 대해 보고하는 바이다.

증 례

생후 25일된 남아가 잘 먹지 않고, 토하고, 늘어서는 증상으로 내원하였다. 환아는 쌍둥이 중 첫째로 재태기간 38주에 제왕절개 수술로 출생하였다. 수유 곤란으로 출생 후 18일간 병원에 입원해 있었고, 증상 호전되어 퇴원하였었다. 쌍둥이 남동생도 같은 증상으로 함께 입원하였다.

환아의 형이 생후 1주경 원인 모를 질환으로 사망한 가족력이 있었다.

검사상에서 심한 대사성 산혈증과 고암모니아 혈증이 있었고, 소변 메칠말로닌산 검사에서 양성반응을 보였다. 당시에 메칠말로닌산 정량은 가능하지 않은 상태였다. 쌍둥이 남동생도 같은 결과였다.

L-carnitine, vitamine B12, sodium bicarbonate 등이 투여되었고 저단백 특수분유식(Prepimex-1: Semilac(2:1))을 시작하였다. 이후 일단 증상 호전되어 환아는 생후 3개월경 퇴원하였다. 남동생은 치료에 호전 없이 생후 2개월경 사망하였다.

환아는 생후 33개월경 호주(Woman's and children's hospital)에 의뢰하여 시행한 유전자 검사에서 mut^0 type apoenzyme deficiency에 의한 메칠말로닌산혈증으로 확진되었다.

환아는 33개월까지 치료에도 불구하고 잦은 대사 이상 증상으로 총 14회 입원하였었고, 생후 34개월경부터는 산혈증, 고암모니아혈증 등이 호전되지 않아 주 3회, 2시간씩 혈액투석을 시작하였다. 34개월에 환아의 키는 88.6 cm(10-25 percentile), 체중은 11.7 kg(3-10 percentile)이었다. 이후 10개월간 환아 상태는 호전되어 2차례의 입원만 있었다. 하지만 생후 44개월 이후부터 다시 산혈증, 고암모니아혈증이 심해져서 매일 혈액투석을 시행하게 되었고, 심한 대사 이상으로 거의 매달 입원하는 것이 반복되었다.

5세부터 혈액투석을 중지하고 지속성 외래 복막투석(CAPD)을 시작하였다. 이때 환아의 키는 106 cm(25 percentile), 체중은 16.4 kg(10 percentile)이었다. 투석은 1.5% dextrose 투석액 500 mL(30 mg/kg)로 하루 4회 시행하였고 복막투석 전의 24시간 소변 methylmalonic acid(MMA)는 482.02 μmol 이었고 혈액 MMA는 116.12 $\mu\text{mol/L}$ 였다. 복막투석 시작 1주일 후 24시간 소변 MMA 263.56 μmol , 24시간 투석액 MMA 2,290.44 μmol , 혈액 MMA는 46.11 $\mu\text{mol/L}$ 였다.

다. CAPD 후 하루 총 2,554 μmol 의 MMA가 복막투석액과 소변으로 제거되는 것을 확인할 수 있었으나 혈액 MMA가 정상화 되지는 않았다.

이후 7살인 현재까지 환아는 특수 분유(propimex)는 먹고 있으나 가끔씩 육류도 섭취하는 등 엄격한 식이 제한 없이도 심한 대사 이상으로 입원하지는 않고 있으며, 심한 신경학적인 결손없이 정상적으로 유아원에 다니고 있다. 키 118 cm(25-50 percentile), 체중 25 kg(75 percentile)으로 잘 성장하고 있는 상태이다.

고 찰

메칠말로닌산혈증의 치료는 급성기 치료와 지속적인 치료의 두 단계로 나뉜다. 우선 환자가 의식이 좋지 않고, 케톤산혈증, 저혈당, 고암모니아혈증 등을 보여 메칠말로닌산혈증의 가능성이 있다고 판단되면 진단이 내려지기 전이라도 우선 단백질의 섭취를 제한하고, cobalamin을 투여(cyanocobalamin 1-2 mg 경구투여 또는 hydroxycobalamin 1-2 mg 근육주사를 수일간 계속)하여야 된다. CblA는 90%가 cblB는 40%가 cobalamin의 투여에 반응한다. Hydroxycobalamin이 cyanocobalamin 보다는 효과가 지속적이지만 두 가지 약제가 모두 독성을 나타낼 수 있으므로 combined therapy가 더 효과적이라고 할 수 있다. CblC와 cblD 및 cblF는 cobalamin의 투여에 반응하지 않는다. mut^0 는 전혀 반응하지 않으며, mut^- 는 10% 미만에서 반응을 보인다. Cobalamin에 반응하지 않는 형일지라도 단백질의 섭취제한 만으로도 많은 호전을 보일 수 있다. L-carnitine은 이차적으로 결핍이 되므로 투여하는 것이 많은 도움이 된다. 장내세균에 의하여 propionic acid가 만들어지고, methylmalonic acid의 농도를 높이므로 경구용 항생제 특히 metronidazole이 도움이 된다³⁾.

지속적인 치료로는 propiogenic amino acid들을 제한한 특수분유를 투여하여야 된다. Cobalamin에 반응하는 형일지라도 메칠말로닌산이 완전히 제거되지는 않으므로 식이조절이 필요하다. 이러한 식이조절은 그 효과가 좋으나 갑작스런 케톤산혈증으로 사망할 수도 있다는 점을 알고 있어야 되며, 고열이나 잘 먹지 못하는 상황이 예상되면 빨리 병원을 방문하여 포도당을 정맥으로 주사함으로써 hypercatabolic state를 예방해

주어야 된다. 장기적인 예후는 cblA가 가장 좋고, mut^0 가 가장 나쁘며, cblB와 mut^- 는 중간 정도이다³⁾.

간식이 시도되고 있으나 큰 효과는 없는 것으로 보고되고 있으며, gene therapy가 시도되고 있으나 효과는 좋지 않을 것으로 보고 있다⁴⁾.

메칠말로닌산혈증에서 지속적 복막투석으로 효과를 본 예가 보고되고 있다⁵⁾. 하지만 mut^0 형에서 지속적 외래 복막투석을 통해 장기간 합병증 없이 정상적인 성장을 하고 있는 증례는 아직까지 없는 상태이다. 복막투석은 인공투석기를 사용하지 않고 복강을 투석기로 대용하는 방법이다. 복강 내로 투석액을 주입하면 복강내 분포하는 모세혈관 내 혈액과 투석액은 반투과막인 모세혈관벽을 사이에 두고 만나게 된다. 유전성 대사 질환 환자의 혈액내에 고농도로 존재하는 암모니아나 암모니아는 이들을 포함하지 않는 투석액의 농도 차에 의하여 반투과막인 모세혈관벽을 통과하여 복강 내로 이동하게 된다⁶⁾. 암모니아는 요소보다도 분자량이 작으므로 쉽게 복막투석으로 제거될 수 있으며⁷⁾, 메칠말로닌산도 복막투석으로 제거됨에 본 증례에서도 확인되었다.

Mut^0 형인 경우 60%가 사망하고 40%에서 신경학적 결손을 보이는 발달 장애를 보이는데⁸⁾, 본 증례의 경우 지속적 복막투석을 통해 엄격한 식이제한을 하지 않고도 신경학적 결손 없이 정상 성장을 이룰 수 있음을 보여주고 있다.

요 약

저자들은 예후가 좋지 않은 것으로 알려진 mut^0 type 메칠말로닌산혈증 환아를 지속적 외래 복막투석을 통해 신경학적 결손 없이 7세까지 정상 성장 발달을 이루도록 한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:1423-49
- 2) D'Angio CT, Dillon MJ, Leonard JV. Renal tubu-

- lar dysfunction in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1991;150:259-63.
- 3) 이홍진. 메칠말로닌산혈증. 제 1회 대한 유전성 대사질환 창립 학술대회 2000:4-9.
 - 4) Leonard JV. The management and outcome of propionic and methylmalonic acidaemia. *J Inher Metab Dis* 1995;18:430-4.
 - 5) Antonio MV, Govantes JM. Methylmalonic acidemia treated by continuous peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1985;312:1641-2.
 - 6) 박민선. 유전성 대사질환에서 투석 요법. 제 1회 대한 유전성 대사질환 창립 학술대회 2000:133-6.
 - 7) Mathias RS, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: Role of the nephrologist. *Am J Kid Dis* 2001;37:1069-80.
 - 8) Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Eng J Med* 1983;308:857-61.