

대사질환의 응급 처치

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이진성

현재까지 알려진 대사질환은 약 300여 가지가 되며 이중 100여 가지는 신생아기에 나타나는 것으로 되어 있다. 대사질환의 임상적 특징은 진단을 위한 특징적인 증상이 없다는 것, 조기진단으로 후유증의 예방이 가능하다는 것, 상당수의 증상은 환아의 식이와 관련이 있다는 것 등을 들 수 있을 것이다. 대사질환이 흔한 것은 아니더라도 임상 의사로서 관심을 가지고 있지 않으면 적절한 치료 시기를 놓치기 쉽고 결과적으로 많은 후유증과 나쁜 예후를 초래하게 될 것이다.

일반적으로 대사질환에서 응급 상황을 초래하는 경우는 신생아기에 나타나는 대사질환들에서 흔하다. 이들 질환은 주로 아미노산 대사이상, 유기산 뇨증, 일부 지방산 대사 이상 등에서 급성 증상을 초래하게 된다. 대사질환의 가능성이 의심되는 경우는 응급 처치에 대한 준비가 되어져 있어야 한다. 여러 가지 관련 증상과 치료는 원인이 되는 병태생리에 의해 결정된다. 그러나 주로 신생아와 소아에서 연령과 연관되고 응급 처치를 통해 생명을 구할 수 있는 임상조건에 초점을 맞추고자 한다.

신생아의 경우 다음 4가지 주요 임상적 증상을 관찰할 수 있다. 첫째, 가장 흔한 경우는 신경학적 이상으로 주로 branched-chain organic acidurias(BCOAs)나 urea-cycle defects(UCDs)가 주로 관련된다. 둘째, 간 기능 저하를 나타내는 경우에는 갈락토스 혈증, hereditary fructose intolerance 및 tyrosinemia type-I 등의 질환이 고려되어지는데, 즉각적인 응급처치가 필요하다. 셋째, 저혈당을 보이는 경우에는 혈당을 교정해 주어야 한다. 포도당 공급에 따른 임상 경과를 관찰하면 hyperinsulism, glycogen-storage disease(GSD) 그리고 미토콘드리아의 β -oxidation defect와 같은 세 가지 장애를 발견하는데 유용하다. 넷째, 심부전증을 보이는 신생아에게 있어서 치료가 가능한 유일한 대사장애는 지방산의 β -oxidation de-

fect인데 이는 다량의 포도당 주입과 지방이 제거된 음식물 섭취가 필요하다. 또한 난치성 경련이나 비타민(biotin, pyridoxine, folate)에 대한 반응성을 보이는 환자는 체계적으로 접근하여야 한다. 이 모든 임상적 상황은 좀더 나이가 많은 어린이에게도 나타날 수 있으며, 여러 종류의 혼수상태도 대사 장애의 신호가 될 수 있다. 또한 어린이들은 설명되지 않은 탈수현상이나 복부의 통증, 근육 통증 그리고 myolysis 같은 증상이 같이 일어날 수 있다. 이러한 상황에서는 잠재적으로 위험할 수 있는 진단이나 처치의 진행에 앞서 주의 깊고 신속한 생화학적 검사가 필요하다.

1. 치료의 일반적인 원칙

1) 대증 치료

많은 환자들, 특히 신생아는 호흡기와 순환장치가 구비된 장소가 필요하다. 환자 대부분은 수분을 공급하고 전해질, 칼슘 그리고 인산염 불균형을 바로잡아야 하는데 이러한 이상이 교정되지 않으면, 질병마다의 특수한 치료법이 효과를 보지 못할 수 있다. 반대로, 이들 일반적인 대증 치료가 중요하지만 이런 치료로 인하여 질병마다의 특수 치료를 지연시켜서는 안 될 것이다. 대사장애가 있는 환자들은 종종 패혈증이 동반되는데, 이것은 이차적으로 지속적인 이화 작용(catabolism)을 일으켜 치료가 실패하게 되는 원인이 될 수 있다. 그러므로 감염 여부를 계속적으로 확인하고 예방이 필요하다.

2) 영양공급

어떠한 질병이든지 영양공급은 중요한 치료 항목 중 하나이며 영양의 구성과 공급방식은 신속히 결정하여야 한다. 간단하게 4가지 요소들을 고려할 수 있는데, 전형적인 식이요법, 저단백질 식이요법, 탄수화물 제한 식이요법과 지질을 제한하거나 완전히 제거한 고포도당 식이요법 등이다.

영양공급 방식은 질환과 임상 상태에 따라 좌우된다. 영양분을 먹을 수 있는 임상 상태라면 이것이 최선의 선택이지만, 상태가 좋지 않은 초기 환자들에게는 튜브를 이용한 장관식으로 영양을 지속적으로 공급하는 방법도 일시적인 도움이 된다. 어떤 경우에 있어서는(장의 과민증, 고열량 혹은 고포도당 요구, 독소제거에 있어서 침습성 기술) 장을 통한 영양공급이 배제되고, 완전한 총정맥 영양공급(TPN)이 가장 좋은 방법이 되기도 한다.

3) 독성 대사물 제거

체내의 독성 대사물 제거는 BCOA, UCD와 같은 중독 형태의 질환 환자들에게 적용된다. 이 과정은 특정한 영양과 관련된 대증적인 처치가 대사 불균형을 신속하게 교정하는데 불충분한 경우에도 이용되어질 수 있다. 교환수혈, 복막투석, 혈액여과, 혈액투석 등이 주로 이용되는 방법들인데, 이들 방법 중 어느 것을 선택하느냐는 문제는 의료진의 경험에 영향을 받을 수 있다.

4) 부가적인 치료들

관련된 질병에 따라 특정한 치료법이 사용될 수 있다. 다른 경로를 통한 배출을 유도하는 비타민 보충, carnitine 그리고 특정 물질의 치료가 포함된다.

2. 신생아 응급 처치

대사질환의 진단이 의심되면, 치료 가능한 질환에 대한 응급 처방이 우선적으로 계획되어야 한다. 이때의 처치는 병태생리와 관련(중독 유형이나 열량 부족 유형에 따른 신생아의 상태)해서 결정된다. 4가지 유형의 임상적 증상이 구별되어질 수 있다.

1) 신경학적 장애

치료 가능한 질환은 주로 BCOAs와 UCDs이다. 에너지 대사에 선천적 장애가 있는 환자들에서는 치명적인 hyperlactic acidemia가 나타날 수 있다. 진단 후 중독의 증상이 보이면 체내의 단백질 이화작용으로 생기는 독성 대사물질의 형성을 억제하고, 신장 이외로의 배설과 특수한 대체 경로로의 제거를 촉진하는 방향으로의 치료가 진행되어진다.

증상에 따른 치료

1. 수분공급과 산-염기 평형

부실한 영양공급, 빈호흡 및 신장 혈류의 감소 등으로 초래되는 hypovolemia와 prerenal failure가 대사 장애시 자주 관찰되므로 수분의 재공급이 필요할 경우가 있다. 유기산 축적에 의해 ketoacidosis가 초래된 많은 환자들은 세포내 탈수현상을 보이는데, 이러한 상황에서 저장액(hypotonic solution)의 과도한 공급과 알칼리화는 뇌부종을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 그러므로 수분의 과잉공급은 피해야하며, 수분공급은 48시간 이상에 걸쳐서 이뤄져야 하고, 수액공급은 3 L/m²/day를 넘지 않도록 해야 한다. 공급되는 수액은 일반적으로 70-85 mmol/L의 Na⁺(4-5 g/L의 NaCl), 30-40 mmol/L의 K⁺ 그리고 5%의 포도당을 함유하여야 한다.

산혈증(acidosis)이 심할 경우(pH<7.10, HCO₃⁻<10 mEq/L)에는 중탄산염(bicarbonate)의 정맥 투여로, 특히 축적되는 유해물질의 제거가 효과적이지 않을 때, 부분적인 교정이 가능하다. 그러나, 지속적인 중탄산염의 정맥투여는 뇌부종, 고나트륨혈증, 뇌출혈마저 유발할 수 있다. 중탄산염 소모를 보충하기 위해서는 최초의 수분공급 6-12시간 동안 나트륨 중탄산염의 나트륨 요구치가 1/4에서 1/2로 대체되어야 한다. 칼슘과의 침전을 막기 위해서는 중탄산염 용액이 Y-connector로 연결되어 주입하여야 한다. UCD 환자들은 가벼운 acidemia를 보일 수도 있는데, 산혈증 자체가 NH₄의 분해와 독성에 대한 방어작용을 하므로 교정하지 않아도 된다.

영양공급

질병의 종류에 관계없이 간에서 일어나는 내인성 단백질 분해에 의한 독성 대사산물 형성의 억제는 필수적이므로, 고에너지와 저단백질 식이요법으로 동화작용(anabolism)이 촉진되어야 한다. 그러나, 고칼로리 영양공급 자체로는 대사 불균형을 신속히 교정하는데 충분하지 못한 경우가 많으며 이를 단독적인 치료 방법으로 사용한 경우, 신경학적 이상을 초래할 수 있다. 반면에, 부수적인 동화작용(anabolism) 없이는 어떤

방법이라도 축적되는 독성 물질의 제거는 불가능할 것이다.

1. 장관 영양공급(Enteral Nutrition)

임상적으로 지속적인 장을 통한 영양공급이 가능한 상태라면 이것이 최선의 방법이다. 위장관 식이의 구성은 포도당과 지질의 혼합을 기본으로 하고 있다. 심각한 단백질 부족을 방지하기 위해서는 단백질 제거 식이가 2일 이상 지속되지 않도록 한다. 관련된 장애에 따라 단백질 요구치를 충족시키기 위해 적절한 아미노산 혼합물을 첨가할 수 있다. 위장의 내성을 조절하기 위해서는 낮은 정도로 영양을 공급해야 하는데, 예를 들어 10 mL/3h로 시작하여 매 3-6시간마다 공급을 증가시켜 최고 수액 요구량에 도달되게 한다. 동시에 정맥영양 투여는 상대적으로 줄여나가서 최종적으로, 130-150 kcal/kg/day의 식이가 제공되어야 한다. 설사나 탈수증을 방지하기 위해서는 추천 식이 허용치(RDA)를 공급하고, 무기염류, 삼투압, 신장의 용질 하중(renal solute load)을 반드시 확인하여야 한다.

일단 독성 대사산물이 정상화되면 정량화된 양의 유아식을 이용한 천연 단백질을 섭취시킨다. 이 단계에서는 단백질과 필수 아미노산 요구량에 주의를 기울여야 한다.

2. 정맥 영양공급

대부분의 경우, 소화 과민성 혹은 침습성 독성 대사물 제거 방법의 사용은 효과적인 장관 영양공급에 지장을 준다. 그럴 경우에는 TPN이 응급 치료 중 고칼로리 영양소를 공급할 수 있는 방법이다. 만약 적당한 아미노산이 즉시 필요하지 않다면 포도당(15-20%)과 지질용액(2-3 g/kg/day)의 혼합물로 시작한다. 심각한 단백질 결손을 방지하기 위해서는 단백질이 포함되지 않은 수액을 48시간 이상 사용해서는 안 된다. 그 다음에 입을 통하여(적절한 양의 우유) 또는 소화 과민증의 경우에는 정맥(TPN에 함유된 구입 가능한 아미노산 용액)을 통하여 단백질을 공급한다. 먼저 아미노산은 일일 최소 요구량에 맞게 투여되며 그 다음에는 생화학적 검사 결과에 기준하여 조절한다. 아미노산 용액이 하루 종일 균일하게 분포되게 하면 이런 방법이 안전하다.

이 과정에 있어서 신생아의 최소 isoleucin 요구량

이 최소 valine 요구량과 동일해야 하며 많은 정맥용 아미노산 수액이 valine보다 isoleucine을 적게 함유하고 있다는 사실을 고려해야 한다. 따라서 음식물이 L-valine의 최소 요구량 만을 공급할 때 추가적인 L-isoleucin(25-100 mg/day)의 경우 투여가 때때로 필요하다.

경구 식이가 가능해짐과 동시에 정맥영양에서 장관 영양으로의 변환을 4-5일 예정으로 계획하여야 한다. 첫 단계에는 점진적으로 원하는 만큼의 단백질(혹은 통제된 아미노산)을 모유나 유아용 분유를 이용해 투여한다. 다음으로 포도당 중합체와 지질 등을 이용하여 칼로리를 서서히 증가시키고 무기질, 비타민 그리고 무기염류들 또한 첨가하여야 한다. 최종적으로, 필요한 경우에만 아미노산 혼합물을 첨가하는데 이는 아미노산 혼합물이 용액의 삼투성을 증가시키고 설사를 일으킬 수도 있기 때문이다. 이 과정에 있어서 나이와 체중(500-600 mL/day)에 맞게 수분 공급량을 늘리고 칼로리는 130-150 kcal/kg/day에 도달하도록 조절한다.

독성 제거 과정

1. 교환수혈

이론적으로 교환수혈(ET)은 몸 전체에 분포된 체액에서 대사산물을 제거하는 조치로는 부적합하다. 그러나 다량의 신선한 혈액을 이용한 교환수혈은 Maple syrup urine disease(MSUD), Methylmalonic, Propionic, Isovaleric acidemias(MMA, PA, IVA), 심지어는 UCD와 같은 선천성 대사 질환에 있어서 효과적인 것으로 오랫동안 알려져 왔다. 그러나, 교환수혈의 일시적인 효과로 인해 그 용도가 제한적이므로 교환수혈은 복막투석과 같은 다른 처치와 함께 부수적으로 시행되거나 반복적이고 지속적인 교환수혈 같은 장기적인 처치와 연관되어 적용하여야 한다. 반복적인 교환수혈은 24시간 동안 1.5-4배의 교환수혈 양을 4번에서 6번 정도 반복해서 시행하여야 한다. MSUD 환자의 경우, 체중 kg 당 600 mL의 양을 15시간에 걸친 지속적인 교환수혈을 통해 성공적으로 치료한 보고가 있다.

2. 복막투석

복막투석은 오래 전부터 다양한 대사 장애를 가진

신생아에 대한 응급 처치로서 효과적이라는 것이 입증되었다. 수동적 복막투석은 최소한의 전문적 기술을 요하며 어떤 소아 집중치료실(PICU)에서도 신속히 시행할 수 있다. 중탄산염으로 완충된 따뜻한 dialysate 용액(40-50 mL/kg)이 중력을 이용하여 복강 내로 주입하고 1시간 주기(15분의 주입기, 30분의 유지기, 15분의 배액기)로 24-36시간 동안 반복되는데 이때 대부분의 독소 제거가 이루어진다. 일반적으로 요소회로 이상(urea cycle defect)의 경우를 제외하고는 복막투석이 장기간 필요하지는 않다. 분리된 주입 및 배액 도뇨관을 이용한 지속적 복막투석(continuous-flow PD)은 취약한 배액 및 dialysate의 누출과 같은 심각한 기술적 문제를 예방할 수 있는 방법이다. 주입과 배액에 관해 환자의 체중을 자주 측정함으로써 정확한 수분 교환 양을 확인해야 한다. 가능하다면 정맥내 주입이나 TPN으로 탈수를 방지하여야 한다. 수분과다 현상이 일어나면 부가적인 포도당의 사용(3 g/100 mL=100 mOsm/L)으로 삼투압이 높은 투석액을 만들어야 한다. 투석액(200-300 mg/kg/h)의 포도당 흡수작용으로 고혈당증이 일어날 수 있으며 인슐린 요법이 필요할 수도 있다.

복막투석은 확실히 혈액투석이나 혈액여과(hemofiltration)보다는 효과적이지는 않으나 간단하다는 장점을 지니고 있다. 실패의 주요 원인은 쇼크나 패혈증으로 인한 위장관 혈류량의 감소이다. 평균적인 해독효과는 6-12 mL/min/m²의 암모니아, leucine, propionic acid, 그리고 methylmalonic acid이다. Methylmalonate만이 정상상태에서의 신장여과율이 복막투석의 두 배에 달하므로 MMA환자들에게는 복막투석이 필요하지 않다.

3. 지속적인 혈액여과법

혈액여과는 여러 가지 대사 장애에 의해 급성 불균형 증상을 보이는 신생아에게 효과적인 수단이다. 이 방법은 물이나 단백질 결합이 되지 않는 작은 염기류(solute)에 대해서는 투과성이 있는 작은 섬유질의 혈액여과기에 연결된 저항이 낮은 체외 순환 회로를 사용하게 된다. 저체중 소아를 위한 체외 순환장치도 이용 가능하므로 지속적인 정맥-정맥 혈액여과는 가장 적합한 기술이라 할 수 있다. 혈장의 미세여과는 전해질과 TPN 용액으로 한번에 교환되는데, 이에 대한 장

점으로는 관리가 간편하고, 불안정한 심장기능, 장기 쇠약, 그리고 hypercatabolic 상태에 있는 신생아나 소아에게 내성이 좋고, 수분 과다의 위험 없이도 다량의 TPN이 가능하다 점이다. 그럼에도 불구하고 그런 시술의 과정들은 체외 순환 기술면에서 신생아 중환자실 인력의 숙련도를 필요로 한다. 혈액 여과는 투석 용액이 초정밀 혈액 여과 필터를 투과하면서 생기는 부수적인 확산 작용(diffusion)에 의해 제거되는 용질의 양이 증가하게 된다.

혈액여과 도중에 형성되는 미세 여과액은 혈장액과 본질적으로 동일한 small-solute 구성을 가지고 있다. 그러므로 이들 용질의 제거는 미세여과 비율과 비슷하게 된다. Leucine과 암모니아의 제거율은 각각 8 mL/min/m²에서 50 mL/min/m²로 혹은 8 mL/min/m²에서 21 mL/min/m²로 다양하게 보고되고 있다. 시술 과정이 18-48시간 걸림에도 불구하고 독성물질의 제거는 혈액에서 독성 대사산물이 반사적으로 증가하는 것(rebound)보다 훨씬 먼저(8-10시간) 이루어진다. 이것은 최종 결과의 필수 요건인, TPN을 통한 효과적인 동화작용의 회복을 가능케 한다.

4. 혈액투석

혈액투석은 작은 용질을 제거하는데 있어서 가장 효과적이고 신속한 방법이다. 그러나 이 절차를 완벽하게 신생아에게 적용시키기는 어려우며 투석전문 의료진의 도움 없이는 불가능하다. 이 방법으로 propionic acid, branched-chain amino acid, keto acid를 제거하면 60 mL/min/m² 정도의 효율에 이르고, 암모니아의 제거에 있어서는 80-100 mL/min/m²에 도달하게 되는데, 이는 확실히 다른 방법보다 나은 결과이다. 2-4시간 주기의 혈액투석은 MSUD와 PA환자들의 상태를 호전시키기 위해 충분하다. 반대로 이 방법은 다량의 암모니아를 제거할 수 있음에도 불구하고 고암모니아 상태의 신생아에서는 사용되지 않아 왔다. 이러한 좋지 않은 결과는 심한 고암모니아 상태의 신생아에서는 적절한 동화작용을 일으키기는 어렵고, 이런 상태의 환아에서는 오히려 혈액학적 불안정성이나 복수 장기의 기능 부전을 유발할 수 있기 때문이다.

5. 생화학적 변화의 평가

독성물질 제거를 위한 처치의 효과를 검토하기 위

Table 1. 대사질환에 따른 식이 지침

대사질환	식이 지침
독성대사물	위험한 대사물 발생을 억제
유기산노증, 요소회로 이상	저단백/무단백 식이
갈락토스혈증/fructose intolerance	갈락토스/fructose 제거 식이
저혈당	혈당 및 지방 공급 조절
GSD/글루코즈 형성 장애	정상
mitochondrial β -oxidation defect	고혈당+저지방(\pm MCT)
고인슐린혈증	고혈당
일차성 고젖산혈증 (hyperlactic acidemia)	혈당 및 지방 공급 조절
PC	정상
PDH	정상/저혈당±고지방
RCD	정상/저혈당±고지방

Abbreviations: GSD, glycogen storage disease; MCT, medium-chain triglyceride; PC, pyruvate-carboxylase deficiency; PDH, pyruvate-dehydrogenase deficiency; RCO, respiratory-chain disorder; UCD, urea cycle defect

해서는 대개 일정한 기간 내에 혈액, 소변, dialysate 또는 미세여과액 내의 특수한 또는 일반적인 생물학적 수치를 규칙적으로 측정하여야 한다. 혈당, 혈장 전해질, 칼슘 등에 주의를 기울여 이런 수치들이 적절하게 교정되도록 한다. 일정한 혈구의 수 또한 중요한데 이는 organic aciduria에서 중성구 감소와 혈소판 감소를 동반하거나 또는 치료 시작 후에 나타나서 특수한 수혈이 요구될 수 있기 때문이다. 지속적인 패혈증에 대한 검사가 체계적으로 이루어져야 하며, 의심스런 경우에는 즉각 치료를 시작하여야 한다.

Table 2. 여러 가지 대사질환에서 사용되는 조효소

조효소(용량) mg/day	대사질환
biotin(10-20)	propionic acidemia multiple carboxylase deficiency hyperlactic acidemia(PC)
carnitine(50-100 P.O.)	branched chain organic aciduria dicarboxylic aciduria primary hyperammonemia hyperlactic acidemia
cobalamine, B12(1-2)	methylmalonic aciduria
folic acid(10-40)	folate-responsive seizures
pyridoxine, Vit B6 (50-100)	pyridoxine responsive seizures
riboflavin, Vit B2 (20-40)	glutaric aciduria, β -oxidation defect
thiamine, Vit B1 (10-50)	hyperlactic acidemia(PDH)

참 고 문 헌

- 1) Parini R, Sereni LP, Bagozzi DC, et al. Nasogastric drip feeding as the only treatment of neonatal maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1993;92:280-3.
- 2) Khaler SG, Millington DS, Cederbaum SD, et al. Parental nutrition in propionic and methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1989;115:235-41.
- 3) Saudubray JM, Ogier H, Carpentier C, et al. Neonatal management of organic acidurias-clinical update. *J Inherit Metab Dis* 1984;7:2-9.
- 4) Jouvot P, Poggi F, Rabier D, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:463-72.
- 5) Falk MC, Knight JF, Roy LP, et al. Continuous-venovenous hemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol* 1994;8:330-3.
- 6) Baulny HO and Saudubray JM. 'Emergency treatment' In *Inborn metabolic diseases*. Springer pp53-63, 2000.