

신생아 일과성 고암모니아혈증 1례

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과학교실, ²의학유전학클리닉

이희경¹ · 이범희^{1,2} · 진혜영¹ · 김구환² · 최진호¹ · 유한옥^{1,2}

A Case with Transient Hyperammonemia of Newborn

Hee Kyung Lee¹, Beom Hee Lee^{1,2}, Hye Young Jin¹, Gu-Hwan Kim²,
Jin-Ho Choi¹ and Han-Wook Yoo^{1,2}

¹Department of Pediatrics, ²Medical Genetics Clinic and Laboratory,
Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Hyperammonemia in the newborn often leads to severe fatal illness associated with hyperammonemic encephalopathy. Transient hyperammonemia in newborns (THAN) is characterized by self-limiting, transient hyperammonemia during the neonatal period. THAN may have favorable long-term outcomes if it is diagnosed early and appropriately managed. However, severe hyperammonemia can develop even in newborns with THAN, which may require emergent management. Here we report a case of THAN with severe hyperammonemia during the neonatal period that was successfully treated with continuous renal replacement therapy and nitrogen-scavenging medications. Our patient went on to develop normally and has not re-experienced a hyperammonemic episode until 9 months of age without the administration of a protein restricted diet or medications.

Key Words: Hyperammonemia, THAN, Urea cycle disorder

서론

고암모니아혈증은 신생아에서 급성 뇌증을 일으킬 수 있는 중요한 원인 중 하나이다. 혈중 암모니아는 신생아에서 설명되지 않는 구토, 혼수, 경련 등 급성 뇌증 증상을 보이는 경우 반드시 확인되어야 하며, 신생아에서 혈중 암모니아 농도가 100-150 $\mu\text{mol/L}$ 를 초과하는 경우에는 요소회로대사이상질환(urea

cycle disorder), 유기산 혈증(organic acidemia)이나 지방산 대사이상 질환(fatty acid oxidation defect)을 반드시 감별해야 한다.

이 중 Ballard에 의해 1978년 처음 소개된 신생아 일과성 고암모니아혈증(Transient Hyperammonemia of Newborn, THAN)은 요소회로대사이상질환과 비슷한 양상을 보이나, 신생아 시기에 고암모니아 혈증을 보인 이후에는 고암모니아혈증이 재발하지 않고, 요소회로이상질환과는 달리 단백질 제한이나 고암모니아혈증에 대한 예방 치료가 필요하지 않아 양호한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다¹⁾. 그러나 THAN에서 신생아 시기에 보이는 고암모니아혈증은 응급집중치료를 요할 정도로 고도 상승을 보일 수 있으며, 이로 인해 요소회로이상질환과의 감별이 쉽지 않은 경우도 있다^{2, 3)}.

접 수: 2010년 5월 27일

수정본접수: 2010년 6월 14일

게재승인일: 2010년 6월 18일

게재일: 2010년 6월 30일

책임저자: 유한옥

우138-736 서울특별시 송파구 풍납동 377-1

울산의대 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과

Tel: 02) 3010-3374, Fax: 02) 473-3725

E-mail: hwyo@amc.seoul.kr

본 저자들은 신생아기에 고암모니아혈증이 발생하여 지속적 신대치요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 시행 받았으나, THAN으로 진단 후 특별한 치료 없이 경과 관찰 중인 1례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

환아는 산모의 불안장애와 우울증으로 인해 임신을 지속하기 어려워 재태연령 34주 4일에 응급제왕술을 통해 출생한 남아였다. 출생 시 체중은 2,850 g이었으며 1분과 5분 Apgar 점수는 각각 8점, 9점 이었으나, 이 후 자발호흡이 약하여 산소 후드(FiO₂ 0.24%)를 통해 산소 공급하면서 신생아 중환자실로 입원하였다. 혈압은 64/23 mmHg, 맥박수는 분 당 166회, 호흡수는 분 당 63회, 체온은 37.6°C 이었다. 전신 피부에 청색증을 보이지는 않았으나, 호흡 시 흉곽함몰이 있었고 신음소리를 내었다. 신경학적 검사 상 이상은 없었고, 초기 뇌 초음파 상에서도 출혈 등의 이상 소견은 없었다. 흉부방사선 소견 상 일과성 신생아 빈호흡 혹은 양수흡인이 의심되어 경과관찰 하던 중 생후 2일부터 호흡수가 분 당 80회까지 증가하고, 산소의 요구량이 늘어, 지속적 양압 환기요법(Continuous positive airway pressure, CPAP)를 적용하였으나. 생후 3일에는 기면 상태를 보이고, 동맥혈분석에서 대사성 보상이 되지 않은 호흡성 산증소견이 보였다(pH 7.210, pCO₂ 62.0 mmHg, pO₂ 64.0 mmHg, Bicarbonate 25.0 mmEq/L). 당시 시행한 혈중 암모니아는 970 μmol/L (정상범위: 10–35 μmol/L)로 증가하였다. 혈액 배양검사, 소변배양검사(suprapubic aspiration), 뇌척수액 배양검사에서 균은 동정되지 않았다. 환아는 인공 삽관 후 기계 호흡을 시작하였으며 지속적 신대치요법 치료(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)를 시작하였고, 고암모니아혈증에 대한 약물 요법으로 sodium benzoate (250 mg/kg/day), phenylbutyrate (250 mg/kg/day), arginine (100 mg/kg/day)의 투여를 시작하였다. 20 시간 동안 CRRT 시행 후 ammonia 80 μmol/L으로 감소하였고, 인공 호흡기를 제거하였다. 생후 9일째부터 UCD 분유, 저단백분유 수유를 시작하였고 이 후로 혈중 암모니아는 30–50 μmol/L로 유지되었다(Fig. 1).

고암모니아혈증에 대한 진단적 검사로 CRRT 직전에 시행한 혈 중 아미노산 분석은 glutamate 103 μmol/L (62–620 μmol/L), glutamine 505 μmol/L (376–709 μmol/L), alanine 175 μmol/L (131–710 μmol/L), arginine 32 μmol/L (6–140

μmol/L), citruline 13 μmol/L (10–45 μmol/L)의 정상 소견을 보였으며, 소변의 orotic acid도 4.1 mmol/mol cr (0.2–6 mmol/mol cr)으로 정상이었다. 요소회로대사이상질환의 원인 유전자 중 CPS1 (carbamyl-phosphate-synthetase 1), NAGS (N-acetyl-glutamate synthase), OTC (ornithine transcarbamylase) 검사 상에서 특이한 돌연변이를 발견하지 못했다.

환아는 생후 28일에 퇴원하였고 수유 시 빠는 힘이 조금 약한 것 이외에 신경학적 검사 상 이상은 없었으며 ammonia는 51 μmol/L이었고 뇌 초음파와 뇌파검사, 타각적 청력 역치 검사에서 모두 정상이었다. 생후 4개월에 저단백분유 수유 및 sodium benzoate (250 mg/kg/day), phenylbutyrate (250 mg/kg/day), arginine (100 mg/kg/day)의 약물 투여를 지속하면서 시행한 혈장 아미노산 분석 상에도 glutamate 142 μmol/L (10–133 μmol/L), glutamine 428 μmol/L (246–1182 μmol/L), alanine 367 μmol/L (143–439 μmol/L), arginine 53 μmol/L (12–133 μmol/L), citruline 19 μmol/L (3–35 μmol/L)의 정상 소견을 보였다. 소변의 orotic acid도 2.3 mmol/mol cr (0.2–6 mmol/mol cr)이었다. 생후 6개월까지 고암모니아혈증의 소견을 보이지 않고, 뒤집기가 가능한 상태의 정상 발달 소견을 보여 고암모니아혈증에 대한 약물 요법을 중단하였고 일반분유와 정상 이유식을 시작하였다. 저단백분유 수유 및 약물 투여를 중단한 3개월 이후인 생후 9개월에 실시한 혈중 암모니아는 39 μmol/L이었고, 환아는 붙잡고 서기가 가능하였다(Fig. 1).

고 찰

아미노산이 분해될 때 발생하는 암모니아는 중추 신경계에 대한 독성이 매우 강하며, 요소 회로를 통해 요소로 대사된다.

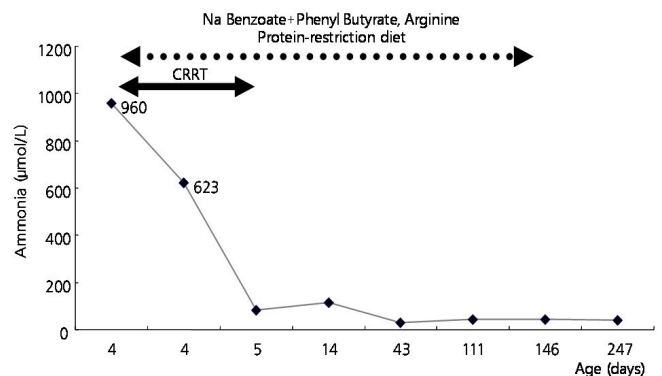


Fig. 1. Changes in the patient's blood ammonia levels.

따라서 요소회로의 효소가 결핍되었을 경우 고암모니아혈증이 나타날 수 있으며 이외에 유기산 혈증, 지방산 대사이상, 심한 신생아 가사, 전비경구적 영양, Reye 증후군, 선천성 lysine 불내증, Rett 증후군, Lysinuric protein 불내증, 그리고 THAN 등에서도 고암모니아혈증이 발생할 수 있다.

THAN은 고암모니아혈증을 일으킬 수 있는 다른 기저 질환, 즉 요소회로대사이상질환이나 유기산혈증, 지방산대사이상 질환 등을 배제함으로써 진단이 이루어지는데, 이는 THAN은 적절한 치료를 받았을 때 좋은 예후를 기대할 수 있기 때문이다^{3, 4)}.

특히 요소회로대사이상질환과의 감별진단에 중요한 소견 중 하나는 THAN은 주로 재태연령 36주 이하의 미숙아에게서 발생하며 출생 시 체중은 2,500 g 이하가 흔하고 신생아 호흡 장애 증후군(respiratory distress syndrome, RDS)이 생후 24시간 내에 선행하는 경우가 많다는 것이다^{2, 3)}. 그러나 THAN에서도 혈중 암모니아 수치가 1,500 $\mu\text{mol/L}$ 이상 증가할 수 있으며, 이러한 경우는 혼수상태를 동반할 수 있다. 따라서 고암모니아성 뇌병증(hyperammonemic encephalopathy)이 의심되는 경우에는 이에 대하여 CRRT와 고암모니아혈증에 대한 약물 요법과 같은 응급 집중 치료가 필요할 수 있다. 하지만, THAN에 동반된 고암모니아혈증에는 호흡성 알칼리증이 없으며 요소회로대사와 연관된 glutamine, glutamate, alanine 등의 대부분 아미노산 수치가 정상범위이나 citrulline과 arginine은 일부에서 상승되는 소견을 보인다³⁾. 이번 증례에서도 환아는 재태연령 34주 4일의 미숙아였고, 뇌병증이 동반된 고암모니아혈증이 확인되어 응급 집중 치료를 하였으나, 신생아 시기 이후에는 고암모니아혈증의 재발이 없었고, 혈중 아미노산 분석에서 정상 소견을 보여 THAN의 가능성을 고려하였다. 요소회로대사이상질환에 대한 좀더 정확한 배제를 위하여 요소회로대사이상질환 중 citrulline의 증가를 보이지 않는 효소들의 결핍 질환들(CPS1 결핍, NAGS 결핍, OTC 결핍)에 대한 CPS1, OTC, NAGS 유전자 검사를 시행하였으나 이에서도 음성 소견을 보였다. 그러나 CPS1 결핍의 경우 말초 혈액을 통한 유전자 분석의 진단률이 낮아 요소회로이상 질환을 완전히 배제하지 못하였고, 고암모니아 혈증이 재발하는 경우 필요에 따라서 간 조직 검사를 통한 유전자적 진단도 고려하며 경과를 관찰하였다⁵⁾. 그러나 환아는 생후 9개월까지 고암모니아혈증의 재발이 없었으며, 정상적인 발달을 보여 왔고, 3개월의 정상식이에도 고암모니아혈증의 재발이 없었다. 이러한 소견들을 종합하여 고려할 때, 환자의 고암모니아혈증은

THAN으로 사료된다. 향후 특별한 치료 없이 장기간의 경과 관찰을 통하여 고암모니아혈증의 재발 유무를 판단함으로써, 좀더 명확한 진단을 내릴 수 있을 것으로 사료된다.

THAN의 원인에 대해서 아직 정확히 알려진 바는 없으나 Ballard 등은 요소 회로의 활동은 정상이나 요소회로 효소기능의 억제제가 원인이 될 것으로 추측하였고 Eggermont 등은 혈관 조영술을 이용하여 정맥관을 통해 혈류의 단락이 발생하여 이차적으로 간으로 가는 혈류량이 감소되어 고암모니아혈증을 일으킨다고 보고하였다^{1, 6)}. Beddis 등은 신생아 가사 또는 유리질막증 환아에게서 고암모니아혈증을 보이는 것을 고려할 때, 이차적인 저산소증이 고암모니아혈증을 일으킨다고 보고하였다⁷⁾. 조직의 저산소증으로 인해 ATP 합성이 저하되고 핵산의 분해가 촉진되면서 ATP 결핍이 가중되어 carbamyl phosphate synthetase와 arginosuccinate synthetase의 불균형으로 인해 요소 생성이 저하되고 암모니아 생성이 증가될 것으로 생각되고 있다⁸⁾.

THAN은 그 임상적 증상이 신생아 가사에 의한 심각한 중추신경계 손상 혹은 뇌내 출혈 혹은 폐혈증의 증상과 유사하여 간과되는 경향이 많았다. 하지만 THAN을 의심하고 빠른 치료를 했을 때 환자는 신경학적 후유증 없이 회복될 가능성이 많은 질환이다. 따라서 신생아 호흡장애 증후군 소견이 의심되는 미숙아와 뇌병증의 증상을 보이는 신생아는 반드시 혈 중 암모니아 수치를 확인하고 생후 몇 시간 내에 즉각적인 치료를 하는 것이 장기적인 예후에 매우 중요하다.

국문초록

신생아 시기의 고암모니아혈증은 고암모니아성 뇌병증에 의하여 심각한 뇌기능의 장애를 일으킬 수 있다. 이 중 신생아 일과성 고암모니아혈증 (transient hyperammonemia of newborn, THAN)은 신생아 시기에만 일시적으로 고암모니아혈증을 보이고, 신생아시기에 적절한 진단과 치료를 통해 양호한 예후를 보이는 질환이다. 그러나 일부에서는 고도의 고암모니아혈증을 보여 이에 대한 응급치료를 요하기도 한다. 본 증례 보고에서는 신생아 시기에 고암모니아혈증이 발견되어, 신대치요법과 약물치료 후 호전된 1례를 기술하고자 한다. 환아는 이후 생후9개월까지 정상 식이와 약물치료 없이 정상발달을 보이며, 고암모니아혈증의 재발이 없었다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부의 연구 과제(Grant No. A080588) 연구비 지원에 의해 이루어졌음.

참고문헌

- 1) Ballard RA, Vinocur B, Reynolds JW, Wennberg RP, Merritt A, Sweetman L, et al. Transient hyperammonemia of the preterm infant. *N Engl J Med* 1978;299:920-5.
- 2) Burton KB. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:e69.
- 3) Hsia YE. Transient neonatal hyperamoniemia: squeezing an iceberg into a pigeon hole. *Hepatology* 2005;6:1426-8.
- 4) Rothberg AD, Thomson PD, Andronikou S, Cohen DF. Transient neonatal hyperamoniaemia. *S Afr Med J* 1982;62:175-6.
- 5) Kurokawa K, Yorifuji T, Kawai M, Momoi T, Nagasaka H, Takayanagi M, et al. Molecular and clinical analyses of Japanese patients with carbamoylphosphate synthase 1 (CPS1) deficiency. *J Hum Genet* 2007;52:349-54.
- 6) Eggermont E, Devilioger H, Marchral G. Angiographic evidence of low portal liver perfusion In transient neonatal hyperammonemia. *Acta Paediatr Belg* 1980;33:163-9.
- 7) Beddis IR, Hughes EA, Rosser E, Fenton JC. Plasma ammonia levels in newborn infants admitted to an intensive care unit. *Arch Dis Child* 1980;55:516-20.
- 8) Hudak ML, Jones MD, Brusilow SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *Pediatr* 1985;107:712-9.