

호모시스틴뇨증의 진단과 치료 지침

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 정 호 · 이 동 환

Diagnosis and Treatment Guidelines for Homocystinuria

Jeong Ho Lee, Dong Hwan Lee

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

서 론

혈중에서 총 호모시스틴의 농도 증가는 여러 가지 상황에서 관찰된다¹⁾. 정상수치는 15 $\mu\text{mol/L}$ 이하이지만 호모시스틴의 대사 이상으로 증가되는 경우로 치료를 필요로 하는 상황에서는 보통 50 $\mu\text{mol/L}$ 이상으로 증가되는 경우가 많다^{2, 3)}. 이러한 대사이상의 상황은 주로 호모시스틴의 대사장애나 엽산과 비타민 B12의 선천적인 결핍에 의하여 생긴다. 앞의 경우를 전형적인 호모시스틴뇨증이라고 하는데 이는 cystathionine- β -synthase (CBS, MIM#236200) 결핍에 의해 생기는 메티오닌과 호모시스틴의 대사이상을 가지는 상염색체 열성질환이다. 전형적인 호모시스틴뇨증은 약 50여년 전에 병태 및 생리가 알려지고 나서 이후 가장 많이 연구된 sulfur에 관련된 대사질환이기도 하다^{3, 4)}. 뒤의 경우는 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 결손증과 선천적인 비타민 B₁₂의 흡수, 운반 장애에 의한 것이다⁵⁾.

전형적인 호모시스틴뇨증의 진단은 혈액과 소변에서 호모시스틴이 증가되며 혈중메티오닌이 증가된 것을 확인하는 것이다. 임상증상은 처음에는 뚜렷하지 않을 수 있으나 치료하지 않거나 치료가 늦은 경우 Marfan 증후군과 비슷한 골격 모양을 보이고 진행성 근시(pro-

gressive myopia), 수정체 이탈(lens dislocation), 경련, 정신지체, 혈전색전증(thromboembolism) 등이 나타난다. 빨리 진단하여 피리독신을 투여하고 메티오닌 제한 식이 및 betaine을 투여하는 것이 이러한 합병증을 예방하는 방법이다^{2, 5)}.

외국에서의 보고에서도 신생아 선별검사상 호모시스틴뇨증의 진단율이 예상보다 낮게 보고되는데^{4, 6)} 아마도 그 이유는 대부분의 검체가 출생 후 5일 이내 특히 출생 72시간 이전에 이루어지는 것이 많아서 나타나는 결과라고 생각되며 몇몇 나라에서는 생후 7일경에 다시 검사하기를 권유하기도 한다.

진 단

호모시스틴뇨증이 있는 영아에서 진단과 조기치료가 늦어졌을 때와 추적관찰이 실패한 경우에는 환자의 신경학적 이상, 수정체 탈구, 녹내장, 골다공증, 혈관의 폐색을 유발한다. 호모시스틴뇨증의 영아는 보통 초기 몇 달 동안은 증상이 없다.

CBS 결핍에 의한 이차적인 호모시스틴뇨증은 신생아 선별검사서 혈중 메티오닌 수치가 올라간 것으로 알 수 있다. 메티오닌 정상 상한치는 1.5 mg/dL이다. 검사결과가 1.5 mg/dL 보다 높을 경우에는 여러 번의 재검이 요구된다. 신생아 선별 검사에서 양성 소견을 보인 환아는 아미노산 대사의 이상과 감별진단이 어려우므로 유전성 대사질환센터에 의뢰되어야 한다. 고전적 호모시스틴뇨증 환자의 상당수에서(특히 피리독신에 반응을

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22
 순천향대학교 의과대학 소아과학교실
 Tel: 02) 709-9341, Fax: 02) 794-5471
 E-mail: ldh@schmc.ac.kr

보인) 혈중 메티오닌 수치가 천천히 올라감으로 인해 호모시스틴뇨증의 진단을 놓칠 수 있다⁷⁾. 신생아 선별검사를 위한 채혈은 출생 후 수 일 내에 하므로 정상으로 확인될 수 있다. 호모시스틴뇨증으로 인한 메티오닌의 상승은 대사이상 검사의 재검 상에서 발견되기도 한다. 다른 형태의 호모시스틴뇨증은 메티오닌의 상승을 일으키지 않고 신생아 선별검사에서 발견되지 않을 수도 있다^{4, 6, 8)}.

신생아 선별검사 양성을 보이는 일부 영아에서는 호모시스틴뇨증이 없을 수도 있지만 의학적 증세를 요하는 여러 가지 다른 문제가 있을 수 있다. 갈락토오스혈증이나 타이로신혈증과 같은 다른 유전성 대사질환이 있는 영아에서도 메티오닌이 동반 상승할 수 있다. 영아의 단백질 과다 섭취, 효소의 미성숙, 간질환, 메티오닌에서 호모시스틴으로 탈 메틸화 되는데 관여하는 효소의 변이가 있는 영아에서도 고메티오닌혈증 선별검사에서 위 양성 나올 수 있다⁹⁾. 유전성과 환경적 원인에 의한 고메티오닌혈증을 감별하는 것은 중요하다. 대사이상 검사에서 메티오닌치가 높게 나왔을 때 임상적으로 판단하는 방법을 Table 1에 요약하였다.

초기의 주요 검사는 혈청 아미노산 분석과 총 혈청

호모시스틴 분석을 포함하며, 생후 2주 이내에 해야 적절하다. 호모시스틴뇨증은 메티오닌이 100 $\mu\text{mol/L}$ 이고, 단백질이 걸러진 혈청에 유리 호모시스틴이 있고, 총 혈청 호모시스테인이 25 $\mu\text{mol/L}$ 이상으로 상승되어 있으면 진단이 가능하다. 소변 유기산 분석 검사를 추가할 수 있다. 고전적 호모시스틴뇨증 환자에서 메틸말로닌산의 소변 배출은 증가되어 있지 않다. 만약 증가되어 있다면 호모시스틴뇨증의 변형을 알 수 있는 다른 검사들이 필요하다.

일단 진단이 의심되면 치료는 즉시 시행되어야 한다. 진단은 섬유모세포 또는 다른 조직의 효소 분석을 통해 확인할 수 있다. 분자학적 진단도 가능하며, 이는 유전 상담을 제공하는데 유용할 것이다. 진단에 필요한 주요 검사와 추가 검사들은 Table 2에 기술하였다.

치 료

1. 치료 지침

고메티오닌혈증은 정확한 진단이 매우 중요하다. 여기에서는 고전적 호모시스틴뇨증의 관리방법만 다루겠

Table 1. 신생아 선별검사 결과의 임상적 해석: 메티오닌

선별검사	가능한 경우	임상적 증상	특별한 검사·관리가 요구되는 경우
메티오닌 증가 ($>1.5 \text{ mg/dL}$)	호모시스틴뇨증	보통 중증	있음
	메티오닌 대사에 다른 결함	없거나 중증	다양
	그 외 다른 대사성 질환	보통 중증	있음
	간질환	다양	다양
	미숙아 위양성	다양 없음	다양 없음

Table 2. 호모시스틴뇨증의 진단 기준

호모시스틴뇨증	진단기준
필요한 검사	혈액 아미노산 정량 메티오닌 $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ (100 $\mu\text{mol/L}$) 유리 호모시스틴: 존재 시스틴: 감소 총 혈장 호모시스테인 $>25 \mu\text{mol/L}$
보조적 검사	소변 내 유기산 메틸말로닌산 상승 없음 효소 검사 cystathionine- β -synthase 활성 없음 cystathionine- β -synthase 돌연변이의 확인 분자 유전자 분석

다. 신생아 선별검사에서 발견된 호모시스테인뇨증의 확정 진단 후 곧 저메티오닌·고시스틴 식요법을 시행한다. 조기 치료시 피리독신을 시도해 보아야 한다. 왜냐하면 절반이상의 환자에서 이 조효소에 반응하기 때문이다. 이것은 trans-sulfuration을 증가시켜 메티오닌과 호모시스틴의 농도를 낮춘다¹⁰⁾. 하루에 500 mg의 피리독신을 투여한 후 반응하지 않고 무호흡을 일으킨 신생아에 대한 보고가 있다. 그러므로 신생아시기에 피리독신 부하검사를 실시하지 않고 생후 6개월에 입원시켜 보통식사 후 피리독신 40 mg/kg/일을 10일간 경구 투여한 후, 혈중 메티오닌, 호모시스테인치의 저하를 조사하여, 반응이 있으면 투여량을 점차 감소시켜 유효한 최소필요량을 정하여 지속적으로 투여한다. 반응이 없으면 피리독신을 일단 중지하고, 식요법을 다시 시작한다¹¹⁾.

체중이 12.5 kg에 도달하는 2-3세에 다시 입원시켜 보통식사 후 피리독신 500 mg/일을 10일간 경구 투여한 후, 반응의 유무를 재확인 한다. 식이요법은 메티오닌 섭취를 제한하고 시스틴을 공급하면서 혈중 메티오닌, 호모시스테인, 시스틴의 농도를 정기적으로 체크하는 것이다(Table 3). 치료 목표는 혈중 유리 호모시스테인의 농도를 발견되지 않을 만큼 낮추고 가능하다면 총 호모시스테인치를 정상화 하는 것이다. Table 4에서 약술한 것처럼 재 메틸화 약물(베타인 6-9 g/일)의 투여로 도움을 줄 수 있으며, 엽산과 비타민 B₁₂의 공급으로 호모시스테인이 메티오닌으로 재 메틸화를 일으킬 수 있

Table 3. 호모시스테인뇨증 식이치료 지침

	메티오닌	시스테인
0-6개월	40 mg/kg/day	150 mg/kg/day
6개월-1세	20 mg/kg/day	150 mg/kg/day
1세 이후	10-50 mg/day	150 mg/kg/day

Table 4. 호모시스테인뇨증 치료지침

메티오닌	피리독신	엽산/비타민 B ₁₂	Betaine
저메티오닌	반응성	엽산: 1-5 mg/day	하루 2-3번
식이	- 신생아 및 유아: 50-250 mg/day	비타민 B ₁₂ : 1 mg/day to	- 소아: 150-250 mg/kg/day
	- 소아 및 청소년: 50-500 mg/day	1 mg/wk	- 성인: 5-20 g/day
	무반응성		
	- 50-100 mg/day		

다^{12, 13)}. 장기적 치료에는 수정체 탈구에 관한 안과적 검사와 혈관의 혈전증의 치료와 평가, 성장과 골밀도와 신경정신과적 평가가 포함된다. 치료시작 이후에는 정기적으로 혈중 아미노산치와 총 혈청 호모시스테인치를 측정해야 한다. 피리독신을 지속투여 중인 경우는 정기적으로 말초신경전도속도 등 말초신경기능의 전기 생리학적 검사를 실시하여 신경병증을 조기에 발견하도록 노력하여야 한다. DNA 분석을 통한 유전자 진단은 효소 결손의 심한 정도와 피리독신 반응성에 대한 예측을 하는데 도움을 주고, 보인자를 확인하고, 유전상담을 하는데 도움을 줄 수 있다¹⁴⁾.

2. 건강교육

어떤 장기적인 상태에서든지 보호자의 교육과 궁극적인 환자의 교육은 계속되어야 한다. 이것은 환자의 전 일생에 걸친 식요법의 자세한 실제적 기술뿐 아니라 환자의 상태, 유전, 기초 병리학에 대한 기술이 포함되어야 한다. 이런 정보는 보호자, 아이, 광범위한 가족의 문화적, 교육적, 발달 정도에 따른 조정이 필요하다. 부모와 환아는 이런 상태에서의 치료와 새로운 발달에 대한 정보를 유지하고 있어야 한다¹⁵⁾.

3. 건강유지

모든 호모시스테인뇨증 환아는 유전성 대사질환 전문의로부터 소아과적 관리를 받아야 한다. 가능하다면 이런 상태의 환아를 관리해 본 경험이 있는 여러 분야의 전문가로 이루어진 팀에서 대사이상에 대한 특별한 관리를 받아야 한다. 만약 불가능하다면 그런 팀으로부터의 지속적인 자문을 구해야 한다. 학교에서의 학습 능력은 신

경 발달적 문제들이 있는지 감시되어야 하고 문제가 있다면 적절한 치료가 이루어져야 한다.

4. 유전상담

유전상담과 보인자 검사는 환자의 부모와 가족구성원까지 확장시켜 시행해야 한다. 상담은 가족의 문화적, 사회적 요구들에 민감해야 하고 질환의 병리학적 재검토, 재발률, 산전 진단 가능성을 포함해야 한다. 모두 상염색체 열성질환이므로, 가계 유전을 세밀하게 관찰해야 하며 청소년기에는 환아에게 유전상담 및 교육을 시행해야 한다.

5. 정신사회적 지지

포괄적인 의료는 주기적인 정신사회적 평가와 환자와 가족들이 만성적인 질환의 상태에 적응하는데 필요한 가능한 서비스를 포함한다. 지지단체와 사회적 기반을 둔 조직체 등이 중요하다. 중요한 이슈는 의료보험, 의료 서비스의 수송, 교육, 직업계획을 담당하는 학교관계자와 보조자의 교육이다. 환자는 소아기와 청소년기에 걸친 그들의 질환에 대한 나이에 적절한 정보를 제공받아야 한다. 전환 프로그램은 그들을 청소년과 성인이 되어 지식이 있고, 사리 판단을 할 수 있는 건강관리 소비자가 될 수 있도록 준비하는데 도움이 될 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Castro R, Rivera I, Blom HJ, Jakobs C, Tavares de Almeida I. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinemia and vascular disease: an overview. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:3-20.
- 2) Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:335-40.

- 3) Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science* 1964; 143:14435.
- 4) Honying GS, Moustafa K, Junmin FH, Julia Wilrich, Ghassan Abdoh, Tawfeg BO et al. New population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr* 2010;156:427-32.
- 5) Manuel Schiff, Henk JB. Treatment of inherited homocystinurias. *Neuropediatrics* 2012;43:295-304.
- 6) Kim J, Gherasim C, Banerjee R. Decyanation of vitamin B12 by a trafficking chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:14551-4.
- 7) Naughten ER, Yap Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr* 1998;157:84-7.
- 8) Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993;39:263-71.
- 9) Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:738-47.
- 10) Rosenblatt DS, Fenton WA. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudert AL, Valle D, Sly WS, eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3897-933.
- 11) Schiff M, Benoist JF, Tilea B, Royer N, Giraudier S, Ogier de Baulny H. Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? *J Inherit Metab Dis* 2011;34:137-45.
- 12) Watkins D, Rosenblatt DS. Update and new concepts in vitamin responsive disorders of folate transport and metabolism. *J Inherit Meta Dis* 2012;35: 665-70.
- 13) Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:33-44.
- 14) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2006;49:1125-40.
- 15) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2008; 51:559-63.