

가정 간호를 통한 수액 치료로 성공적으로 관리된 새로운 변이를 가진 프로피오닌산혈증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

양아람¹ · 남순영¹ · 김진섭¹ · 김현영² · 박형두² · 진동규¹ · 조성윤¹

A Patient with Propionic Acidemia with a Novel mutation who was Successfully Managed by Home Care-Based Fluid Therapy

Aram Yang¹, Soon Young Nam¹, Jinsup Kim¹, Hyun-young Kim²
Hyung-Doo Park², Dong-Kyu Jin¹, Sung Yoon Cho¹

Departments of Pediatrics¹, Department of Laboratory Medicine and Genetics²,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Propionic acidemia (PA) is a rare autosomal recessive metabolic disease caused by the deficiency of propionyl-CoA carboxylase (PCC). PA affects the catabolism of branched chain amino acid and odd-chain fatty acid then results in accumulation of propionic acid and other metabolites in plasma and urine. Catabolic stress such as infection, illness or any stress can precipitate cause acute metabolic decompensation, especially in the first years of life. Acute metabolic decompensation commonly calls for emergency treatment or admission and if the patient is in a serious condition, it can lead to coma or death. But frequent admissions or visiting the emergency room are much burden to the patients and their kins. And we experienced the propionic academia with a confirmed novel mutation and the patient suffered from frequent admission and visiting the emergency room. So, we tried the regular home care-based fluid therapy after securing a central venous line. Finally, we succeeded in preventing frequent admissions resulted from acute metabolic decompensation and could contribute to relieving the burden to the patient and their family.

Key words: Propionic acidemia, Mutation, Fluid therapy, Home care services

서 론

프로피오닌산혈증(propionic acidemia)은 1961년 Childs 등¹⁾에 의해 처음으로 기술된 상염색체 열성으로 유전되는 분지아미노산(branched chain amino acid, BCAA) 대사장애 중 하나로써, propionyl-CoA에서 methylmalonyl-CoA로의 전환을 촉매 하는 propionyl-CoA carboxylase (PCC)의 결핍으로 유기산 대사물

들이 축적되면서 대사성 케톤산혈증, 고글리신혈증 및 고암모니아혈증 등이 발생하는 드문 질환이다. 신생아 발병형은 생후 수일 내에 수유 곤란, 구토 및 늘어짐이 나타나고 이내 처짐, 경련, 혼수 그리고 사망에까지 이를 수 있고, 후기 발병형은 발달 퇴행, 만성 구토, 단백 못견딤증(protein intolerance), 성장 지연, 근육긴장 저하 및 심근병증 등이 발생할 수 있다. 프로피오닌산혈증으로 인한 대사위기 동반시에는 감염과 같은 유발 인자를 치료하고 높은 칼로리와 수액 섭취를 제공하여 이화작용을 막으며, 단백질의 섭취를 최소화하여 전구체를 줄여야 한다. 또한 카르니틴을 공급하고 저혈당 및 대사성 산증을 교정하는 등의 약물 치료가 필요하

책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3539, Fax: 02)3410-0043
E-mail: nadri1217@naver.com

고, 고암모니아혈증이 심각하여 약물 치료로 조절이 안 되는 경우 투석을 고려해야 한다²⁾. 반복적인 급성 대사 위기, 조절되지 않는 고암모니아혈증 및 성장 장애 등으로 동소간이식(liver orthotopic transplantation)을 시행한 국내의 보고들도 있다³⁻⁶⁾.

급성 대사 위기로 인한 빈번한 입원으로 정상적인 일상 생활의 영위가 어려웠던 프로피오닌산혈증 환자에서 중심정맥관을 확보한 뒤 가정 간호를 통해 정기적으로 수액을 공급하는 것을 시도한 결과, 이후 입원 및 응급실 방문 횟수가 현저히 줄고 성장도 양호한 편으로 프로피오닌산혈증이 성공적으로 관리됨을 경험하였고, 프로피오닌산혈증에서 이전에 보고된 바 없는 새로운 변이를 확인하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환아는 재태연령 39주, 출생체중 2,920 g, 질식분만으로 출생하였으며 Apgar점수는 1분에 9점, 5분에 10점이었다. 출생 후 울음 및 활동성은 양호하였고 신체 진찰에서 특이 이상소견은 관찰되지 않았다. 생후 6일째, 빠는 힘이 감소하고 울음소리가 약해졌고 생후 9일째, 활동성이 감소하고 얇은 호흡을 보여서 입원하였다. 입원 전 시행했던 선천 대사 이상 검사에서 C3 (propionylcarnitine)가 14.53 $\mu\text{mol/L}$ (관정 기준치: 5.4)로 증가된 것이 확인되었다.

환아는 첫째 아이였고 부모는 혈족이 아니었으며 (non-consanguineous), 대사 질환의 가족력은 없었다. 동맥혈 가스검사서 pH 7.41, pCO_2 24.0 mmHg, pO_2 58.1 mmHg, HCO_3^- 14.8 mmol/L, BE -7.7 mmol/L, O_2 saturation 91.0%으로 보상된 대사성 산증을 보였고 anion gap은 22.2로 증가되어 있었으며 lactate는 0.57 mmol/L로 정상이었다. 일반혈액 검사상 백혈구 9,500/ μL , 혈색소 13.8 g/dL, 혈소판 113,000/ μL 로 경증의 혈소판 감소증 소견 보였으며, 소변에 케톤은 검출되지 않았다. 또한 혈당은 34 mg/dL로 감소되어 있었으며 BUN/Creatinine은 19.0/0.93 mg/dL로 증가되어 있었고 동맥혈에서 측정된 암모니아가 1,020 $\mu\text{mol/L}$ 로 현저히 증가되어 급성 및 중정맥영양과 함께 지속적 신 대치 요법(Continuous

Renal Replacement Therapy, CRRT)을 시작하였다. 투석 23시간째인 생후 11일째, 암모니아가 144.2 $\mu\text{mol/L}$ 까지 감소하였고 생후 13일째, 암모니아 65 $\mu\text{mol/L}$ 까지 감소하여 지속적 신 대치 요법을 중단하였다.

직열 질량 분석법(Tandem mass spectrometry)에서 C3 16 $\mu\text{mol/L}$ (관정 기준치: 6) 및 C3/C2 비는 2.1 (관정 기준치: 0.3)로 증가되어 있었고, 소변 유기산 검사에서 3-hydroxypropionic acid, methylcitric acid의 현저한 상승과 함께 3-hydroxybutyric acid, 2-methyl-3-hydroxybutyric acid, 3-hydroxyisovaleric acid, propionylglycine, 2-methylglutamic acid, acetoacetate 등의 유기산 증가가 관찰되어 프로피오닌산혈증으로 최종 진단받았다.

유전자 검사에서 propionyl-CoA carboxylase를 부호화하는 PCCB 유전자의 변이(c.[553_569del]+[662C>A] (p.[Thr185Profs*39]+[S221Y]))가 있었다. 이는 기존에 보고된 바 없는 변이었으며 어머니와 아버지에게서 유래한 복합 이형 접합자로 인한 돌연변이로 확인되었다(Fig. 1).

환아는 생후 13일째 지속적 신 대치 요법 중단 후 단백 제거 분유로 경구 영양을 시작하였으며 L-carnitine 및 Metronidazole을 복용하였다. 심장초음파에서 심기능은 정상이었고 구조적인 이상은 없었으며, 경증의 간 비대와 혈소판 감소증에 대해 시행한 복부 초음파는 정상이었다. 지속적 신 대치 요법 중 3차례의 전신성 강직-간대성 발작(generalized tonic-clonic seizure)을 보여 항경련제(phenobarbital, phenytoin)를 유지하였으나, 뇌파검사서 경련파는 없었고, 배경파의 경미한 억제기가 있었다. 뇌 자기 공명영상에서 속섬유막뒤다리(posterior limb of internal capsule)의 말이집 형성이 지연되어 있었으며 청력검사는 정상이었다.

생후 35일째, MPA 분유와 일반 분유의 혼합 수유로 총 단백 제한(1.0-1.5 g/kg/day) 및 완전 경구 영양(full oral feeding)을 유지하여 L-carnitine, Metronidazole 및 Phenobarbital을 복용하며 퇴원하였다.

퇴원 후에는 약물 복용을 유지하면서 특별한 이상 소견 없이 외래 추적 관찰하였으나, 생후 16개월에 구

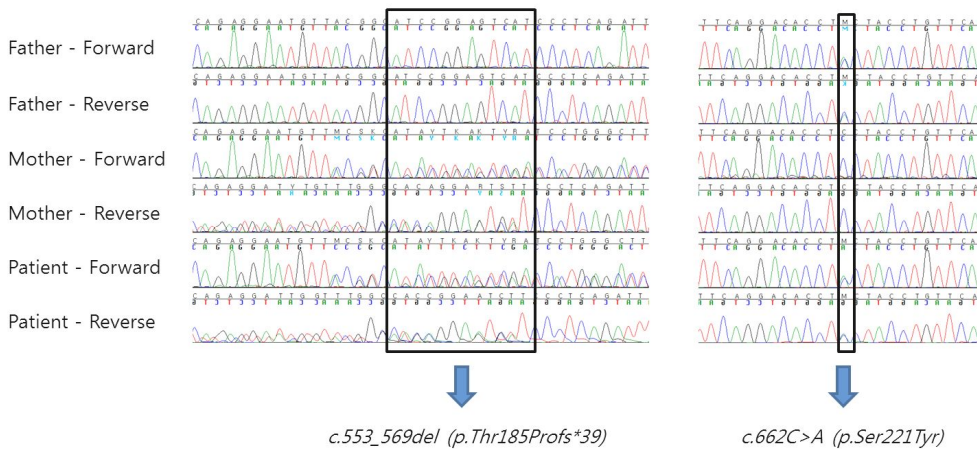


Fig. 1. Mutation analysis of the PCCB gene from the patient and her parents. The patient had compound heterozygous mutations of PCCB. *c.553_569del (p.Thr185Profs*39)* came from her mother and resulted in premature termination. *c.662C>A (p.Ser221Tyr)* came from her father. Her parents were confirmed to be heterozygous carriers.

토, 경구 섭취량, 처짐 등으로 입원하였다. 당시 체중은 10.6 kg (50-75 백분위수), 키는 75.8 cm (10-25 백분위수), 두위는 43.7 cm (5 백분위수)였고, 운동 발달은 정상이었으나 적응 및 언어 발달은 9개월 수준으로 발달 지연이 있었다. 혈액 검사에서 암모니아 69.0 $\mu\text{mol/L}$ 로 상승되어 있었고 TCO_2 10.8 mmol/L 로 감소되어 있었으며 정맥혈 가스검사에서 pH 7.35, pCO_2 30.9 mmHg , pO_2 25.6 mmHg , HCO_3^- 16.7 mmol/L , O_2 saturation 44.8%로 보상된 대사성 산증을 보였다. 10일간의 수액 요법 후 경구 섭취량이 늘고 대사성 산증이 개선되어 퇴원하였다.

이후부터 29개월까지는 호흡기 감염, 경구 섭취량 감소, 구토 및 처짐 등으로 총 9차례 입원 후 퇴원하였으나, 급성 대사 위기가 빈번하게 발생하여 평균 8.6일 만에 재입원하였다. 잦은 정맥 수액 요법을 요하여 28개월에 중심정맥관을 삽입하였고 이후 혈관 확보는 용이해졌으나 재입원까지 소요되는 시간을 늘릴 수 없었고, 총 9개월 동안 7개월을 병원에서 생활하였다. 지속적인 입원 생활로 인해 환자의 가족은 정상적인 일상 생활이 힘들었고, 잦은 급성 대사 위기에 대한 치료의 한 방법으로 간이식을 고려하였으나 보호자가 쉽게 결정하지 못하는 상태였다. 이에 급성 대사 위기를 예방하기 위한 방법으로 가정 간호를 통한 수액 치료방법을 고안하였다.

생후 29개월에 체중은 13 kg (50-75 백분위수) 키는 85.4 cm (10-25 백분위수)였으며 가정 간호를 통한 수액 요법을 시작하였다. 초기에는 주 5일 방문하여 매 방문마다 당 및 전해질이 포함된 시판된 수액(5% Dextrose, Na 77 mEq/L , K 20 mEq/L) 1 L를 투여함으로써 매주 5-6 L로 평균 하루 유지 수액량의 약 50-60%를 공급하였다. 환자의 어머니에게는 소변 시험지 검사(Urine dipstick test)를 해석하는 방법을 교육하였다. 소변 케톤이 확인되거나 환자의 경구 섭취량이 줄어들 경우 수액의 조성을 5% Dextrose에서 10% Dextrose로 변경하거나 추가로 500 mL의 수액을 공급하였다. 이후 환자의 어머니에게 수액을 교환하는 방법을 교육하여 점차 방문 횟수를 줄였고, 생후 35개월부터 주 2회 방문하였으며 경구 섭취량 및 소변 케톤 등이 양호할 경우에는 주 4 L로 공급량을 줄일 수도 있었다.

29개월부터 54개월까지 25개월 동안 7차례 입원하였고 입원의 원인은 인두염, 폐렴 및 열성 경련 등이었다. 평균 재원 일수는 4.9일이었으며 재입원까지 기간이 평균 101.9일로 가정 간호를 통한 수액 치료 이후 재입원까지의 기간이 현격히 늘어났다. 또한 가정에서의 수액 치료 과정에서 아직까지 특별한 감염이나 부작용은 발생하지 않았다.

마지막 외래 내원 시 환아는 4세 6개월로 체중은

15.9 kg (25 백분위수), 키는 99.1 cm (25 백분위수), 머리 둘레는 50 cm (50 백분위수)였다. 발달 지연에 대한 평가는 4세 2개월에 마지막으로 하였고 당시 한발로 잠깐 서기, 블록 8개로 탑 쌓기, 그림 4개 이름말하기, 친구 이름 부르기 등 가능하여 약 2-3세 발달을 획득한 것으로 확인되었다.

고 찰

프로피오닌산혈증은 대사 차단의 근위부 독성 화합물의 축적에 따른 급성 혹은 진행하는 급성 혹은 만성 신경학적 증상을 야기하는 분지 아미노산의 대사 이상이다⁷⁾. Propionyl-CoA를 methylmalonyl-CoA로 전환하는 과정을 촉매 하는 propionyl-CoA carboxylase (PCC) 효소는 *PCCA* 혹은 *PCCB* 유전자에 의해 암호화되는 알파 및 베타 소단위로 구성된다. 이들 유전자의 이중 대립형질 돌연변이로 인한 PCC 효소 결핍으로 그 근위부 독성 화합물인 프로피오닌산이 축적되어 프로피오닌산혈증이 발생된다²⁾. 이러한 증독은 구토, 처짐, 혼수 및 간 기능 부전 등의 급성 대사 위기와 발육 부진, 발달 지연, 수정체 편위 및 심근 병증 등의 만성 합병증으로 나타날 수 있다^{2, 7, 8)}.

급성 대사 위기는 적절히 치료되지 않는다면 혼수나 사망으로 진행할 수 있으므로⁷⁾ 프로피오닌산혈증에 이환된 환자가 대사적으로 불안정함을 조기에 인지, 평가 및 치료하는 것이 생존율을 향상시키고 이환율을 줄이는데 중요하다⁹⁾. 발열, 감염, 구토, 외상 및 심리적 스트레스 등으로 인한 생리적 스트레스로 인하여 이화작용(catabolism)이 증가하여 프로피오닌산혈증 환자의 대사성 산증 악화가 생기고, 견딜 수 있는 것보다 대사율이 높아지면서 급성 대사 위기가 발생하므로⁹⁾, 이 경우 유발 인자를 치료하고 수액 및 열량 공급을 추정 필요 수준의 약 1.5배까지 늘려서 공급하여 동화작용을 적극적으로 도와 치료한다²⁾. 또한 급성 대사 위기를 예방하기 위하여 장기적으로 발린, 메티오닌, 아이소루신, 홀수 사슬 지방산 등의 식이를 제한하고 음식을 피하며 병이 있는 동안 열량 섭취를 늘려야 한다. 그리고 대사 상태에 대해 감시하고, 필요하면 경비위관 혹은 위루관 등을 통한 보조적인 식이도 진행한다^{2, 9, 10)}. 본 사례에

서는 이에 더하여 급성 대사 위기를 예방하기 위하여 중심정맥관을 통한 정기적인 포도당 수액 요법을 가정 간호를 통하여 시도하였다. 프로피오닌산혈증 환자에서 잦은 급성 대사 위기로 인한 응급실 방문 및 입원은 환아와 가족들에게 많은 스트레스로 작용할 수 있다^{11, 12)}. 2000년도부터 소아환자들의 가정 치료 및 가정과 가까운 치료(home care and care closer to home, CCTH)의 비용 및 효과에 관한 국제적 근거 자료들이 늘고 있고, 의료 서비스 공급의 대안적 모델로서 가정 치료가 보다 중요해지고 있다¹³⁾. 하지만 아직까지 소아 선천성 대사 질환 환자에서 수액요법을 가정 간호를 통해 성공적으로 실시한 사례는 없었다. 최근 들어 여러 급성 및 만성 질환을 앓고 있는 아이들의 병원 입원율을 줄이고 재원 기간을 단축하기 위해 전문가에 의한 가정 간호 서비스가 발달하는 중이며, 가정 간호 프로그램을 통하여 환자 및 보호자의 만족이 증대되고 삶의 질이 향상되며 재원 기간의 단축으로 이어질 수도 있음이 확인되었다¹⁴⁾. 이에 본 사례에서는 수액 및 입원 치료를 요하는 급성 대사 위기를 예방하는 방법으로써 중심정맥관을 통한 계획적인 예방적 수액 요법을 가정 간호를 통하여 시도하였고, 이와 관련된 입원 횟수를 현저히 줄일 수 있었다.

물론 수액 요법으로 인한 고혈당 및 수액 과다 투여, 중심정맥관과 관련된 문제들이 발생할 수 있어 세심한 주의가 필요하겠으나 이에 대해 정기적인 혈액검사 및 가정방문을 통한 점검을 철저히 하고, 필요할 경우 전문 간호사와의 전화상담을 시행하며 응급실로 방문할 수 있도록 교육하여 가정 간호를 통한 수액 요법의 문제를 감시하고 효과적으로 관리할 수 있을 것으로 생각된다.

이와 같이 저자들은 급성 대사 위기의 예방에 대해 가정간호를 통한 정기적인 수액 요법을 시도하여 환아 및 가족들이 장기간의 입원생활에서 벗어나 가정에서의 일상생활을 영위하는 데 도움을 주는 것 외에도 효과적으로 급성 대사 위기를 예방하여 프로피오닌산혈증을 성공적으로 관리하였고 프로피오닌산혈증에서 이전에 보고된 바 없는 새로운 변이를 확인하였기에 이를 보고하는 바이다.

요 약

프로피오닌산혈증은 propionyl-CoA carboxylase (PCC)의 결핍으로 인한 드문 상염색체 열성 유전 대사 질환이다. 이는 분지 아미노산 대사 장애로 혈장과 소변에서 프로피오닌산과 다른 대사 산물들의 축적되게 된다. 감염, 질병 혹은 스트레스 등 이화작용을 유발하는 스트레스적인 상황은 빈번하게 응급 혹은 입원 치료가 필요하며 심각한 경우에는 환자가 혼수나 사망에 이를 수도 있다. 하지만 이런 잦은 입원과 응급실 방문은 환자와 가족들에게 일상생활을 힘들게 하는 등 많은 스트레스가 된다. 이에 저자들은 프로피오닌산혈증 환자에게 중심정맥관을 유지하고 가정 간호를 통해 계획적으로 예방적인 수액 치료를 유지하여 급성 대사 위기로 인한 잦은 입원을 예방하였고 환자와 가족들의 부담을 줄이는데 기여할 수 있었다. 또한 이 환자에게서 확인된 돌연변이가 이전에 보고된 바 없는 새로운 돌연변이로 확인되어 이를 같이 보고하는 바다.

참 고 문 헌

- 1) Nyhan WL, Borden M, Childs B. Idiopathic hyperglycinemia: a new disorder of amino acid metabolism. II. The concentrations of other amino acids in the plasma and their modification by the administration of leucine. *Pediatrics* 1961;27:539-50.
- 2) Carrillo-Carrasco N, Venditti C. Propionic Acidemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., eds. *GeneReviews(R)*. Seattle WA: University of Washington, Seattle, 1993.
- 3) Sato S, Kasahara M, Fukuda A, Mizuguchi K, Nakagawa S, Muguruma T, et al. Liver transplantation in a patient with propionic acidemia requiring extra corporeal membrane oxygenation during severe metabolic

- decompensation. *Pediatr Transplant* 2009;13:790-3.
- 4) Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, Nakahata T, Egawa H, Tanaka K. Living-related liver transplantation for neonatal-onset propionic acidemia. *J Pediatr* 2000; 137:572-4.
- 5) Vara R, Turner C, Mundy H, Heaton ND, Rela M, Mieli-Vergani G, et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl* 2011;17: 661-7.
- 6) Yorifuji T, Kawai M, Mamada M, Kurokawa K, Egawa H, Shigematsu Y, et al. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:205-10.
- 7) Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:261-74.
- 8) Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105:26-33.
- 9) Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105:16-25.
- 10) Chapman KA, Summar ML. Propionic acidemia consensus conference summary. *Mol Genet Metab* 2012; 105:3-4.
- 11) Browne GJ, Penna A. Short stay facilities: the future of efficient paediatric emergency services. *Arch Dis Child* 1996;74:309-13.
- 12) Kai J. What worries parents when their preschool children are acutely ill, and why: a qualitative study. *BMJ* 1996;313:983-6.
- 13) Parker G, Spiers G, Gridley K, Atkin K, Birks Y, Lowson K, et al. Systematic review of international evidence on the effectiveness and costs of paediatric home care for children and young people who are ill. *Child Care Health Dev* 2013;39:1-19.
- 14) Parab CS, Cooper C, Woolfenden S, Piper SM. Specialist home-based nursing services for children with acute and chronic illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD004383.