

# 신생아기 경련 및 의식저하를 주소로 내원한 Ornithine Transcarbamylase Deficiency 남아 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 진단검사의학과<sup>2</sup>

임민지<sup>1</sup> · 송아리<sup>1</sup> · 이수연<sup>2</sup> · 박형두<sup>2</sup> · 조성윤<sup>1\*</sup> · 진동규<sup>1\*</sup>

## A Case of Ornithine Transcarbamylase Deficiency in a Boy with Neonatal Seizure and Altered Mentality

Minji Im<sup>1</sup>, Ari Song<sup>1</sup>, Soo-Youn Lee<sup>2</sup>, Hyung-Doo Park<sup>2</sup>, Sung Yoon Cho<sup>1</sup>, Dong-kyu Jin<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Department of Laboratory Medicine and Genetics<sup>2</sup>,  
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency is the most common inborn error of the urea cycle with resulting hyperammonemia, which is medical emergency in newborns. We recently had a case of a boy that presented with lethargy, seizure, hyperammonemia and hypocalcemia in neonatal period. He was diagnosed with OTC deficiency by two consequent ways which are initial biochemical phenotype including hyperammonemia and an increased orotic acid in his urine and genetic analysis of the OTC gene. The OTC gene showed a novel hemizygous mutation c.913C>T (p.Pro305Ser). He was treated by low protein intake, sodium benzoate, phenylbutyrate sodium, L-arginine, and continuous renal replacement therapy (CRRT). After discharge, he has a relatively good prognosis without notable developmental delay. For good prognosis, the duration of hyperammonemia should be shorten. And it can be reached by an early diagnosis. For early detection of OTC deficiency, targeted exome sequencing will be a important role as well as biochemical tests.

**Key words:** Urea cycle disease, Ornithine transcarbamylase deficiency, Hyperammonemia, Hypocalcemia

### 서론

요소 회로 장애란 간에 존재하는 요소 회로에서 정상적으로 작용하는 6가지 효소 중 한 가지의 생합성 장애가 있을 때 고암모니아 혈증이 나타나는 질환군을 말한다. 요소 회로에 해당하는 효소들은 carbamyl phosphate synthetase (CPS), Ornithine transcarbamylase (OTC), Argininosuccinic acid synthetase, Argininosuccinic lyase, Arginase, N-acetylglutamate synthase (NAGS)가 있고 이 중 OTC는 carbamyl phosphate가 citrulline으로 합성되는 과정을 촉매하므로 혈장 아미노산 분석 결과 Citrulline이 없거나 거의 존재하지 않을 때 OTC의 결핍이나 또는 CPS, NAGS의 결핍을 의심할 수 있다. OTC결핍 시 소변 유기산 분석 결과에서 orotic aciduria를 보이며 X연관 유전하는 양상을 보이는 것이 다른 질환과의 감별점이다<sup>1)</sup>. 이 질환은 생존 신생아 남녀 14,000명 중 1명의 빈도로 발생하여 요소 회로 대사 질환 중에서 가장 흔하게 나타난다<sup>2)</sup>. X 연관 유전으로(Xp21.1) 대개 남아

sphate synthetase (CPS), Ornithine transcarbamylase (OTC), Argininosuccinic acid synthetase, Argininosuccinic lyase, Arginase, N-acetylglutamate synthase (NAGS)가 있고 이 중 OTC는 carbamyl phosphate가 citrulline으로 합성되는 과정을 촉매하므로 혈장 아미노산 분석 결과 Citrulline이 없거나 거의 존재하지 않을 때 OTC의 결핍이나 또는 CPS, NAGS의 결핍을 의심할 수 있다. OTC결핍 시 소변 유기산 분석 결과에서 orotic aciduria를 보이며 X연관 유전하는 양상을 보이는 것이 다른 질환과의 감별점이다<sup>1)</sup>. 이 질환은 생존 신생아 남녀 14,000명 중 1명의 빈도로 발생하여 요소 회로 대사 질환 중에서 가장 흔하게 나타난다<sup>2)</sup>. X 연관 유전으로(Xp21.1) 대개 남아

\*These authors contributed equally to this study.

책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과  
Tel: 02)6190-5227, Fax: 02)3410-0043  
E-mail: sungyoon.cho@samsung.com

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과  
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043  
E-mail: jindk.jin@samsung.com

에서 더 심한 증상을 나타내며<sup>3)</sup>, 신생아기 또는 조기 영아기에 구토, 기면, 혼수, 심한 고암모니아 혈증과 고글루타민 혈증(hyperglutaminemia)이 관찰되며 이는 심각한 신경학적 후유증을 남기거나 사망을 초래하기도 한다<sup>4-6)</sup>. OTC 효소의 부분 결핍을 보이는 남아 및 여아의 경우에는 대개 출생 시에는 정상이다가 나중에 증상을 나타내는 경우가 많으며 50세 이후에 진단된 경우도 보고 되어 있다<sup>9)</sup>.

저자들은 신생아기에 경련 및 고암모니아 혈증으로 내원한 신생아기 남아에서 요소 회로 대사 질환을 의심하여 시행한 검사에서 초기의 단 1회의 소변 orotic acid의 증가를 보여 유전자 검사로 OTC 결핍을 진단한 1례를 보고 하는 바이다.

## 증 례

환아는 재태주수 38주 6일에 출생 체중 3,680 g (>90 percentile), 키 49.5cm (75-90 percentile), 두위 36.5 cm (>90 percentile)로, 정상 질식 분만으로 출생하여, 1분 아프가 점수는 9점, 5분 아프가 점수는 10점이었다. 산전 진찰상 특이소견 없었으며 근친결혼은 아니었으며 특별한 가족력은 없었다. 산모의 나이는 35세이며, 환아는 둘째 아이였으며 산모의 첫째 아이는 5세의 여자 아이로 현재까지 특이 병력 없는 상태이다.

출생 이후 특별한 증상 없이 모유 수유 중이었으나, 생후 5일째부터 끄끔거리고 황달을 주소로 생후 6일째 타 병원 신생아중환자실로 전원되었다. 의식은 기면 상태였으며 전신에 황달 피부색을 보였다. 혈액검사상 말초혈액 소견은 백혈구 7,600/ $\mu$ L, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판 249,000/ $\mu$ L로 정상 범위 내에 있었고 정맥혈 가스분석상 pH 7.314, pCO<sub>2</sub> 41.7 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 20.7 mmol/L으로 심한 산혈증 및 알칼리증은 없었다. 전해질은 정상 범위 내에 있었고, 간수치는 AST/ALT 51/22IU/L (참고치, 0-40IU/L)이었다. 혈중 암모니아 수치는 440  $\mu$ g/dL (참고치, 14.7-55.3  $\mu$ g/dL)로 상승되어 있었으며 혈중 총 칼슘 농도는 10.1 mg/dL (참고치, 8.4-10.2 mg/dL), 인은 5.9 mg/dL (참고치, 2.5-4.5 mg/dL), C-반응성 단백 및 소변 케톤은

음성이었다. 음식 및 10% dextrose를 포함한 수액 치료를 시작하였고, 이후 확인된 Tandem mass 결과 citulline은 저하 보이며 소변 유기산 결과에서 Ethylmalonic acid 10.38  $\mu$ M (참고치, 0.0-0.65  $\mu$ M), malic acid 149.19  $\mu$ M (참고치, 4-54  $\mu$ M), citric acid 1451.42  $\mu$ M (참고치, 24-528  $\mu$ M)의 상승이 있었고, Orotic acid 282.7  $\mu$ M (참고치, 0.0-5.5  $\mu$ M)로 현저한 상승을 보였다. 이를 바탕으로 Ornithine transcarbamylase (OTC) 결핍증을 임상적으로 의심하였고 음식 및 10% dextrose 만으로도 24시간 후 혈중 암모니아는 41  $\mu$ g/dL로 감소되었다. 이 때 경정맥으로 투약하고 있는 다른 약제는 없었으며 의식 상태 개선되며 명료한 상태로 보여 저단백 분유로 경관 수유 시작하였다(50 cc/kg/day q3hrs). 특수 분유 수유 시작 후 24시간 뒤 혈중 암모니아 245  $\mu$ g/dL까지 증가하여 수유 유지하며 경관으로 Sodium benzoate 571 mg/kg/day, Sodium phenylbutyrate 285 mg/kg/day, Arginine 571 mg/kg/day 투약 시작하였고, 이후 암모니아 수치는 100  $\mu$ g/dL로 유지되었다. 하지만 이튿날인 생후 8일경부터 경련 양상의 움직임 간헐적으로 보이며 저칼슘혈증 동반되어 경구 칼슘 보충 시작하였으나, 지속적으로 칼슘 정상화되지 못하고 생후 9일경 총혈청 칼슘 농도 5.7 mg/dL까지 저하된 것 확인되어 경정맥 칼슘 투여 시작하였고, 이후 12시간 후부터 경련 양상의 움직임 동반되며 산소포화도 유지되지 않아 생후 10일 경 타 대학병원 신생아중환자실로 전원하였다.

전원 당시 의식은 기면 상태였으며, 전신성 간대성 발작 및 전신에 청색증을 보이고 경피 산소포화도는 70%대로 저하되었다. 당시 시행한 정맥혈 가스분석에서 pH 7.373, pCO<sub>2</sub> 36.3 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 20.7mmol/L으로 심한 산혈증 및 알칼리증은 없었으나 lactic acid는 2.4 mmol/L로 경한 상승 소견있었고, 혈중 이온화 칼슘은 0.84 mmol/L로 감소되어 있었다. 경련 지속 상태에 대하여 기관 삽관 후 인공호흡기 적용하였고, 경정맥으로 10% dextrose 유지 및 항경련제로서 페노바르비탈(Phenobarbital) 및 페니토인(phenytoin), 칼슘 제제로서 정맥 내 글루콘산 칼슘(Calcium gluconate) 지속 주입 시작하였다. 고암모니아 혈증에 대해서 투약 중이던 Sodium benzoate 및 sodium phenyl-

butyrate는 유지하였다. 2시간 경과 후 경련성 움직임은 사라졌으며, 폐혈증 가능성에 대하여 정맥 항생제 투약(Ampicillin 50 mg/kg q6hrs, Gentamycin 4 mg/kg q12hrs)하였다. 혈액검사 결과, 말초혈액 검사는 정상 범위 내에 있었으나, 혈중암모니아 218 µg/dL, CPK 809 IU/L로 상승되어 있으며, 혈중 총 칼슘은 6.5 mg/dL (참고치, 8.4-10.2 mg/dL), 인 6.9 mg/dL이었다. AST/ALT 137/63 unit/L로 상승되어 있었으나, total bilirubin 및 혈액 응고 검사는 정상이었다. 경련은 멈추었으나 4시간 뒤 시행한 암모니아 수치 186 µg/dL로 여전히 높아 지속성 신대체요법(continuous renal replacement therapy, CRRT) 시행 가능성에 대해 삼성서울병원으로 전원하였다.

응급실 도착 당시 기면 상태였으며 기관 삽관 상태로 산소 공급 및 양압 환기 시행하면서 신생아중환자실로 입실하였다. 동공반사는 약하게 보였고, 입원 후 간헐적으로 경련과 비슷한 양상의 움직임을 보였다. 심부 건반사는 증가된 소견을 보였고, 발목 간헐성 경련(ankle clonus) 양성, 바빈스키 징후(Babinski sign) 양성 반응을 보였다. 사지 근력은 확인할 수 없었으며, 양 하지의 강직이 동반되어 있었다. 입원 당시 말초혈액 소견은 정상 범위 내에 있었고, 정맥혈가스 분석상 pH 7.364, pCO<sub>2</sub> 33.6 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 18.7 mmol/L로 심한 산혈증 및 알칼리증은 없었다. 혈중 총 칼슘 농도는 7.3 mg/dL, 혈중 이온화 칼슘 농도는 1.06 mmol/L로 다소 낮아 정맥 칼슘 보충 유지하도록 하였고,

AST/ALT 132/66 unit/L로 상승, total bilirubin 0.6 mg/dL은 정상 소견을 보였으며, 혈당은 63 mg/dL, PT (INR) 1.39, aPTT 524 sec로 양호한 상태였다. 혈중 암모니아는 113.4 µmol/L로, 뚜렷한 대사성 산증 동반 없이 고암모니아 혈증을 보여 요소 회로 대사 질환을 의심하였으며 이에 혈장 아미노산 분석, 소변 유기산 분석, Tandem mass 재검 및 pyruvate lactate, carnitine 검사를 시행하였다. 혈중 암모니아는 내원 이후 8시간 간격으로 확인한 수치는 각각 117.8 µmol/L, 128.4 µmol/L로 상승되어 있었고, 지속적인 hiccup양상의 경련성 움직임 동반되며 의식 상태 기면한 정도로 뇌중 지속되어 CRRT 시행하였다. Sodium benzoate powder 307 mg/kg/day, Phenylbutyrate sodium 307 mg/kg/day 및 L-arginine 250 mmg/kg/day 투약 유지하였다. CRRT 시작 후 4시간 뒤 추적한 혈중 암모니아 수치는 40 µmol/L로 정상화되었다. 총정맥 영양에 아미노산 1 g/kg 포함하여 시작하였으며 지방을 함께 공급하여 고칼로리의 영양 상태를 유지하도록 하였다. CRRT 시행 동안 경련 횟수 감소 및 의식 상태 호전되는 양상이었으며 이후 TPN내 아미노산 1.5 g/kg까지 증량 및 저단백 분유로 소량의 영양수유(30 cc/kg) 시작에도 혈중 암모니아 수치는 정상 범위 내로 유지되었으며 경련 없이 진정 상태로 간헐적인 눈 깜박임만 있는 상태였다. 총 약 51시간 동안 CRRT 적용 후 중단하였다(Fig. 1).

뇌중에 대하여 신생아중환자실 내 뇌 초음파 및 뇌

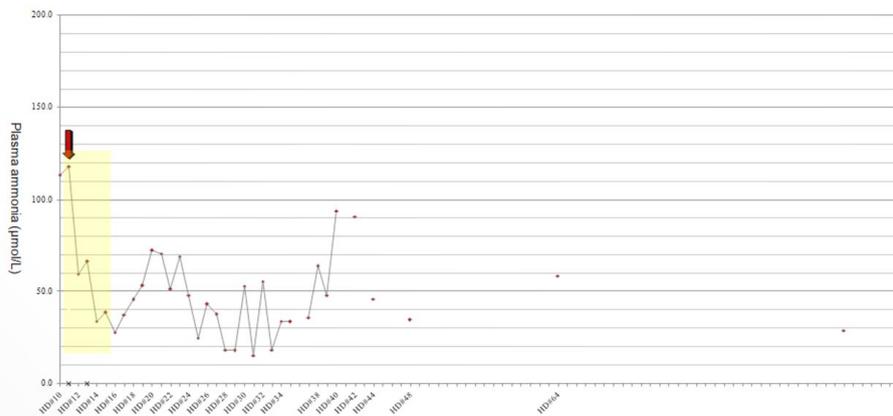


Fig. 1. Plasma ammonia level during admission and after discharge. The duration of CRRT is total 5 days. Arrow: at initiation of CRRT.

과 검사 시행하였으며 검사 결과 전반적인 뇌실질의 부종 및 음영 증가가 확인되었고, 뇌파에서 전반적인 burst suppression이 확인되었다. 갑상선기능검사에서 free T4 0.50 ng/dL, TSH 1.824 µIU/mL, total T3 51.76 ng/dL로 갑상선 기능 저하 확인되어 levothyroxine 25 mcg qd (7.14 mcg/kg/day)로 복용하도록 하였다.

CRRT 및 Sodium scavenger 투약 유지하며 재검한 탄넵 검사 결과 citrulline 4.28 µM (cut off >5µM)로 감소 보였으며 혈장 아미노산 분석결과 citrulline 4 µmol/L (10-45 µmol/L)감소, aginosuccinic acid는 미검출, Ornithine 320 µmol/L (48-212 µmol/L)로 상승 관찰되나, Alanine 700 µmol/L (131-710 µmol/L), Arginine 42 µmol/L (6-140 µmol/L), Glutamic acid 325 µmol/L (376-709 µmol/L)로 정상 범위에 있었다. 하지만 초기 검사 결과와 달리 소변 유기산 분석 결과에서 Orotic acid의 증가는 보이지 않아 요소 회로 대사 질환 중 NAGS나 CPS 결핍을 의심하게 되었다. 정확한 진단을 위하여 targeted gene panel sequencing을 시행하였고 그 결과 요소 회로 대사 질환과 관련된 다른 유전자에서는 의미 있는 변이가 발견되지 않았고, OTC 유전자의 Xq21.1의 exon 9에서 913

번째 염기인 Cytosine (C)이 Tyrosine (T)로 치환되어 305번째 아미노산이 Proline에서 Serine으로 바뀌는 변이가 hemizygous로 발견되었다. 이 변이는 이전에 보고된 바 없는 새로운 변이로 부모 검사를 같이 시행하였고 어머니에게서 환자에서와 같은 변이가 이형접합체로 확인되어 어머니는 무증상 보인자이며, 어머니로부터 물려 받은 유전자임을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 환자의 누나에서는 유전자 검사를 시행하지 않은 상태이다.

패혈증 가능성에 대해 배양검사 시행 후 Vancomycin, meropenem, Amikacin 정맥 투여하였다. 투약 중 혈액 배양검사, 뇌척수액 배양검사, 호흡기 바이러스 검사, 소변 배양검사, 대변 배양검사 및 대변 Rota/Norovirus 항원 검사 결과는 모두 음성이었다. 경기관 흡입검체 배양에서는 Escherichia coli 확인되었으며, 비인두 면봉배양 검사에서 Pseudomonas aeruginosa 배양되어 susceptibility 확인 후 제한항균제 중단 및 3세대 세팔로스포린으로 변경하였고 총 14일 사용, 배양 음전 확인 후 모든 항생제 중단하였다.

이후 환자 상태 안정적으로 유지되며 암모니아 상승 없이 단백질제한 식이(2 g/kg) 및 Sodium benzoate, Phenylbutyrate sodium, L-carnitine (450 mg/kg/

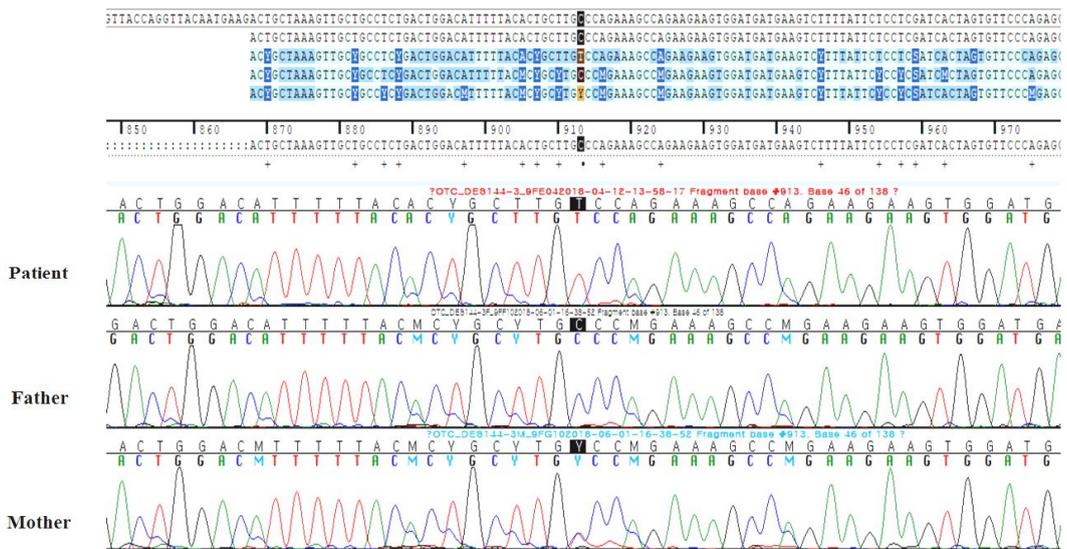


Fig. 2. OTC mutation demonstrated by Sanger sequencing. The patient had hemizygous mutations c.913C>T (p.Pro305Ser) of OTC. Chromatogram of the patient's mother shows the same mutation in heterozygous state, suggesting that the mother of the patient is carrier.

day #4) 복용 유지, 경구 항경련제 사용하며 경구 식이증량 확인 후 생후 49일째 퇴원하였으며 이후 생후 3개월까지 특이소견 없이 외래에서 추적관찰 중이다. 3개월 경 신장 59.7cm (15-25백분위수), 체중 6.3 kg (25-50백분위수), 두위 38.8 cm (5-10백분위수)로 꾸준히 성장 중이며, 시력 및 청력에 이상 없으며, 빠는 힘 양호하여 경구로 삼킬 장애 없이 수유 중이다. 목 가누기, 눈맞춤, 웅얼이 시작되어 현재까지 발달 지연 보이지 않는 상태로 비교적 양호한 경과를 보고하는 바이다.

## 고 찰

본 증례의 환자는 생후 5일째부터 의식 저하가 발생하였고 비교적 초기에 고암모니아 혈증을 발견하여 요소 회로 대사 질환의 가능성을 염두에 두게 되었다. 혈장 아미노산 검사와 소변 유기산 검사에서 초기의 단한 번의 결과에서 소변 orotic acid의 증가를 보였고 이로 인해 OTC 결핍증을 의심하여 약제 치료를 시작하였으나 고암모니아 혈증 지속 및 지속적인 의식 저하 및 경련을 보여 지속적 신대체요법까지 하게 된 경우이다. 요소 회로 대사 질환을 가지고 있는 신생아에서 뇌손상 및 지능 저하에 대한 예후는 암모니아 농도가 올라가는 정도보다는 고암모니아 혈증이 지속되는 기간이 결정한다고 보고된 바 있다<sup>9-11)</sup>. 따라서 얼마나 초기에 진단을 하느냐가 예후에 중요하겠으며 의식 저하를 보이는 신생아의 경우 고암모니아 혈증의 유무를 초기에 확인하는 것이 필수적이다. 고암모니아 혈증이 증명되었을 때 산혈증을 동반하지 않은 glutamine 및 alanine의 증가와 citrulline의 감소, 또 소변검사서 orotic acid가 증가되면 임상적 진단을 내릴 수 있으며 부분적인 효소 결핍이 있어 임상 증상이 경미한 경우 nitrogen loading test나 allopurinol 투여를 통해 진단적 근거를 마련할 수 있다<sup>12)</sup>. 확진은 간 생검을 통해 효소 활성도를 측정함으로써만 가능하며 최근에는 혈액으로 시행하는 분자생물학적인 진단이 많이 사용되고 있다.

본 증례에서 약물 시작 이후에 시행한 소변 유기산 결과에서 지속적으로 유기산 미검출되어 이는 OTC결핍보다는 NAGS나 CPS 결핍으로 인한 결과와 일치하

여 진단 과정에 혼돈을 주었다. 진단을 명확하게 하기 위하여 본 증례에서는 혈액을 통한 유전자 검사를 시행하기로 하였다. 이미 임상적으로 요소 회로 대사 질환임을 알 수 있었고 단순히 확진을 위해서 간 생검의 위험을 감당하기보다는 유전자 검사로 OTC gene의 돌연변이를 확인하는 방법을 택하였다. Targeted exome sequencing을 이용하여 환자의 OTC 유전자의 돌연변이를 확인할 수 있었다. 이 돌연변이는 이전에 보고된 바 없는 돌연변이로 어머니에게서 같은 유전자를 발견함으로써 질병과의 연관성을 확인하고 OTC 결핍증임을 확인할 수 있게 되었다. OTC 결핍증의 진단에 분자 유전학적 검사가 활발히 이루어지고 있으며, 2018년도까지 OTC 결핍증을 일으키는 약 467개 돌연변이가 보고되고 있으며, 이는 OTC 결핍증의 임상 증상의 다양성을 보여준다.

의식 저하 및 고암모니아 혈증에 대하여 CRRT 등 투석을 고려하여 혈중 암모니아 농도를 낮추고 단백 제한 및 sodium benzoate와 phenylbutyrate와 같은 약제를 투여하는 것이 예후에 도움이 된다. 이 치료를 통하여 고암모니아 혈증으로 인한 뇌부종 및 뇌의 이상을 포함한 다양한 신경학적 이상 증세를 줄일 수 있도록 한다. 이 증례의 환자의 경우, 초기 증상으로 경련 및 의식 저하가 있었고 고암모니아 혈증과 동시에 저칼슘혈증이 동반되어 있어 이로 인한 증상일 가능성도 배제할 수 없었다. 실제로 많은 예에서 저칼슘혈증과 고암모니아 혈증이 동반된 요소 회로 대사 질환의 증례가 보고되고 있으나<sup>13,14)</sup> 그 기전은 명확히 밝혀진 바 없으며 본 증례의 환자에서도 대중적인 치료로서 저칼슘혈증에 대하여 칼슘 보충 요법을 시행하였다. 이 환자에서 투석을 적용한 시점의 혈중 암모니아 농도는 비교적 낮은 혈중 암모니아 수치였으나(128.4  $\mu\text{mol/L}$ ) 생후 11일경까지 고암모니아 혈증이 관찰되었고 72시간 이상 고암모니아 혈증에 노출되었을 경우에 양호한 신경학적 예후를 기대하기 어려운 점을 고려하여 이 환자에서 CRRT를 적용하여 더 이상의 고암모니아 혈증의 발생을 예방하도록 하였다<sup>15-17)</sup>.

OTC 결핍증은 초기 치료제로 보통 sodium benzoate가 사용되지만, 이에 비해 질소 제거기능이 2배 이상이면서 아직 장기간 치료에 대한 부작용이 많이 규

명되어 있지 않은 phenylbutyrate에 대한 연구가 최근 많이 시행되고 있어, 유럽에서는 이를 OTC 결핍증의 초기 치료에 사용하고 있다<sup>18,19)</sup>. 본 증례의 환아에서도 초기부터 sodium benzoate와 phenylbutyrate를 arginine과 병행하여 투약하였으며, 비교적 tolerable하게 잘 복용하여 현재까지 암모니아 상승 소견 없이 복용 유지하고 있다. 고암모니아 혈증을 막는 것과 동시에 충분한 영양소를 공급하는 것이 환아의 성장과 발달에 중요하여 약제를 투여하면서 단백섭취량을 조절하도록 하며, 장기적으로 저단백 식이를 지속하면서 sodium benzoate, phenylbutyrate, phenylacetate의 경구 투여 및 필수 아미노산인 arginine과 citrulline을 복용하도록 하는 것이 중요한 치료가 되겠다<sup>20)</sup>.

고암모니아 혈증의 조기 발견 및 고열량 섭취, 경구 약물치료, 투석 등의 적절한 개입으로 신경학적 합병증을 최소화할 수 있지만 잦은 고암모니아 혈증은 신경학적 합병증을 유발할 수 있고 이로 인해 환자와 가족의 삶의 질을 떨어뜨린다. 따라서 이러한 환자에서는 간이식 및 간세포 이식술이 고려될 수 있다. 보조부분동소 성간이식(auxillary partial orthotopic liver transplantation), 동소성 간이식(orthotopic liver transplantation) 등이 임상적으로 사용되고 있으며 동물 실험을 통한 유전자 치료도 연구 중에 있다. 장기적으로는 추후 신경학적인 예후에 대한 충분한 추적 관찰 및 관리가 필요할 것이다.

## 요 약

OTC 결핍증은 요소 회로 대사 질환 중 가장 흔한 질환으로, X연관 유전을 하며, 고암모니아 혈증, 의식저하, 구토, 경련 등을 주증상으로 하여 나타난다. 본 증례에서는 경련 및 의식 저하로 발견된 고암모니아 혈증 및 저칼슘혈증에 대한 치료로 칼슘 보충 및 저단백섭취, sodium benzoate, phenylbutyrate sodium, L-arginine 복용 및 CRRT를 시행하여 증상을 경감시키고, 생화학적 검사 및 Targeted exome sequencing을 통하여 OTC 결핍증을 확진함으로써 신경학적 예후에 대비하도록 하였다. 이로써 현재까지 비교적 양호한 경과를 보이기에 이 증례를 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Mark L. Batshaw, George H. Thomas, Saul W. Brusilow. New approaches to the diagnosis and treatment of inborn errors of urea synthesis. *PEDIATRICS* 1981; 68:2
- 2) Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43:127-70.
- 3) Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 1984;310:1500-5.
- 4) Hudak ML, Jones MD, Jr., Brusilow SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr* 1985;107:712-9.
- 5) Choi JH, Lee BH, Kim JH, Kim GH, Kim YM, Cho J, et al. Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Hum Genet* 2015.
- 6) McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet* 2000;93:313-9
- 7) Helman G, Pacheco-Colon I, Gropman AL. The urea cycle disorders. *Semin Neurol* 2014;34:341-9.
- 8) Gropman AL, Batshaw ML. Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81Suppl 1:S58-62.
- 9) Myers JH, Shook JE. Vomiting, ataxia, and altered mental status in an adolescent : Late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Emerg Med* 1996; 14:553-7
- 10) Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol* 2012;27:207-22.
- 11) Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res Rev* 2007;56:183-97.
- 12) Elizabeth R. Hauser, Janice E. Finkelstein, David Valle, Saul W. Brusilow, Allopurinol-Induced Orotidinuria - A Test for Mutations at the Ornithine Carbamoyltransferase Locus in Women. *N Engl J Med* 1990; 322:1641-1645
- 13) Rafique M. Clinical spectrum of propionic acidemia. *J Nutr Metab* 2013;2013:975964.
- 14) Hou JW, Wang TR. Isovaleric acidemia: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1990;31(4):262-5.

- 15) Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, Olson JC, Karvellas CJ; US Acute Liver Failure Study Group. Continuous Renal Replacement Therapy Is Associated With Reduced Serum Ammonia Levels and Mortality in Acute Liver Failure. *Hepatology*, 67, 2018;711-20.
- 16) Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 2009:823-35.
- 17) Shruti Gupta, Andrew Z. Fenves, Robert Hootkins. The Role of RRT in Hyperammonemic Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1872-8.
- 18) Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996;335:855-9.
- 19) Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2005;40:1-13
- 20) Urea Cycle Disorders Conference Group. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S1-5.