

한국에서의 단풍당뇨병 진단 치료 지침: 과거와 현재

¹김숙자 소아청소년병원/한국 유전학 연구소

²Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School

김숙자¹ · 송웅주¹ · 이선호¹ · Harvey L. Levy²

Maple Syrup Urine Disease (MSUD) Diagnosis & Treatment Guidelines: Past and Present in Korea

Sook Za Kim¹, Wung Joo Song¹, Sun Ho Lee¹, Harvey L. Levy²

¹KSZ Children's Hospital/Korea Genetics Research Center

²Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School

Maple syrup urine disease (MSUD) is an autosomal recessive metabolic disorder caused by a deficiency in branched chain α -keto acid dehydrogenase (BCKAD). Between 1997, when Korea's MSUD case was first reported, and 2023, 14 cases were reported in the literature. 29% of the cases experienced developmental delay, and 29% expired. The prevalence of MSUD in Korea was estimated to be 1 in 230,000. Of 21 MSUD patients currently being treated at the Korea Genetics Research Center, 19 were detected through newborn screening program, and 2 were diagnosed by the symptoms. 14 MSUD patients had confirmed genetic mutations; 6 (43%) were BCKDHA and 8 (57%) were BCKDHB. In one case, a large deletion was observed. 4 patients had leucine levels above 2,000 (umol/L), and post-dialysis diet therapy was initiated in the newborn period. No patient required further dialysis as diet therapy and regular monitoring proved highly effective. Most MSUD patients were growing normally; weight and height growth were above the 50th percentile in 76% of the cases while BMI values were higher than normal in 71% of cases. Developmental delays were observed only in 2 cases (10%) and anticonvulsant use in 3 cases (14%). With newborn screening available to all Korean infants, early diagnosis and intervention should allow most patients to remain asymptomatic. However, ongoing surveillance, dietary management and continued patient compliance as well as rapid correction of acute metabolic decompensations remain critical to a favorable long-term prognosis.

Key words: Maple Syrup Urine Disease, MSUD, Leucine, Isoleucine, Valine, Alloisoleucine, Branched-chain amino acids

개 요

단풍당뇨병(maple syrup urine disease; MSUD)이란 상염색체 열성 질환으로 분지아미노산(branched chain amino acids; BCAAs)인 루신(leucine), 이소루신(isoleu-

cine), 발린(valine)의 대사 경로에서 두 번째 효소인 분지 알파 케토산 탈수효소(branched-chain α -keto acid dehydrogenase; BCKAD)의 유전적 결함으로 인해 내 세포와 체액에 BCAA와 α -keto acid의 농도가 증가되어 진행성 신경학적 증상이 나타나는 선천성 아미노산 대사 질환이다. 1954년 최초로 단풍당뇨병이 보고된 이래¹⁾ 신생아 스크리닝 검사로 MSUD를 조기진단 치료 해왔다³⁾. 한국에서는 1997년 최초로 MSUD 환자가 보고 되었으나

Corresponding: Sook Za Kim
745, Jikji-daero, Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea
Tel: +82-43-263-8280, Fax: +82-43-215-8288
E-mail: kimgenee@naver.com

생후 15일째 사망했다⁵⁾. MSUD가 보고된 이후에 지금까지 보고된 MSUD 환자는 문헌상 총 14명으로 알려져왔다⁵⁻¹³⁾.

BCKAD는 세 가지 구성요소(E1, E2 및 E3)인 다효소 복합체(multienzyme complex)로서 여러 조직의 미토콘드리아에서 분지쇄아미노산 트랜스아미나제(branched-chain amino acid transaminases; BCAATA)와 함께 여러 조직에 존재한다.

소변, 땀과 귀지에서 설당 탄 냄새가 특징인 단풍당뇨병은 다섯가지 임상형이 있고 4가지 분자 생물학적 표현형이 존재한다.

효소 활성도에 따라 증상에 따라 전형적인 형(classic), 중간형(intermediate), 간헐형(intermittent), 비타민 B1(thiamine-responsive) 반응성이 있다.

주요증세를 치료하지 않을 경우 정신지체(Mental retardation), 운동실조(ataxia) 등 뇌 등 신경 후유증이 나타날 수 있다.

도의 유병율을 가지고 있으나 미국 펜실바니아 메노나이트(Mennonite)쪽에서는 400명 중에 한 명으로 볼 수 있는 질환이다¹⁴⁾.

한국의 MSUD 환자의 유병률은 2007년 기준 230,000 중에 한 명으로 보고되어 있으며⁴⁾ 현재 보고되어 있는 MSUD 환자는 14명이 문헌상으로 보고되어 있고⁵⁻¹³⁾ 현재 한국유전학연구소에서 치료를 받고 있는 환자는 21명으로 알려져 있다. 2000년까지 문헌상 신생아 스크리닝 검사로 발견된 MSUD환자는 11명으로 보고되어 있다¹⁵⁾.

2023년 현재 정부 지원 MSUD 특수분유를 투여 받고 있는 환자는 21명이다. 18세 이상으로 정부 지원 받지 못하는 환자 수는 5명을 포함하면 총 26례로 추정된다.

MSUD의 병태생리¹⁴⁾

분지 아미노산 사슬을 가진 α -케토산은 복합 탈수소 복합체에 의해 산화가 될 수 없어 루신 내성(leucine tolerance)은 체내에서 생성되는 단백질 합성과 분해 사이에 균형에 이상을 반영한다. 루신은 체단백질의 10%정도에 해당되며 음식물 섭취가 불가능 할 때 이화작용을 통해 빠른 속도로 증가하여 9가지의 다른 아미노산이 뇌

유병율

매우 드문 병으로 전세계적으로 185,000명중 한 명 정

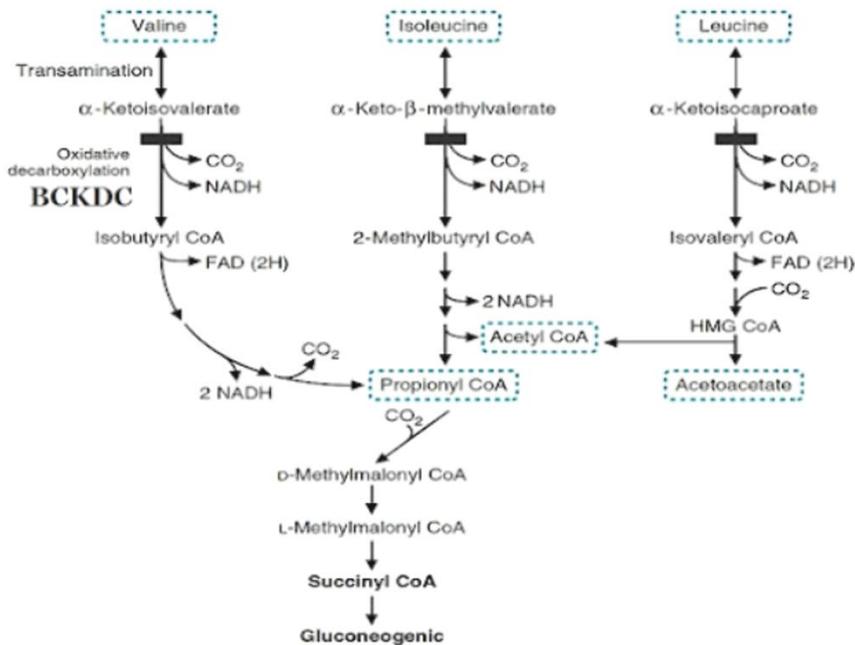


Fig 1. MSUD Metabolic pathway and pathophysiology.

로 경쟁적으로 수송될 때 뇌에 생화학적 변화를 일으킨다.

분지 아미노산 아미노트랜스퍼라제(branched-chain amino acid transaminase: BCAT1)는 미토콘드리아에서 분지 케톤산(branched-chain ketoacids)의 산화적 탈카르복실화(oxidative decarboxylation)되어 탈수소화 된 다음 루신, 이소루신, 발린의 개별 대사경로의 단계가 연결된다. 루신 및 α -ketoglutarate (α KG)로부터 α -ketoisocaproic acid (α KIC)의 형성이 촉매되며 α KIC는 monocarboxylate transporter (SLC16A1)를 통해 뇌로 들어가며 고농도에서 뇌 신경독성을 나타낸다.

증가된 조직 α -ketoisocaproic acid (α KIC)는 Branched-chain amino acid transaminase (BCAT1)을 통해 정상적인 흐름을 역전시키고, 조직의 신경전달 물질인 glutamic acid (a substrate for glutamine and γ -aminobutyric acid; GABA)를 고갈시키고, glutamate-pyruvate transaminase (GPT; a.k.a. ALT, SGPT)를 통해 간접적으로 플럭스(flux)를 유도한다.

1. BCAA 대사

단백질은 근육과 지방에서 지방산과 콜레스테롤을 루신으로부터 합성된다. 특히 근육에서는 아미노기가 피루브산(pyruvic acid)에서 알라닌(alanine)으로, 알파케토산에서 글루타민산(glutamic acid)으로 혐기성 대사 경로(anaerobic)에서 이루어진다. 분지아미노산이 중요한 에너지 소스로 이용될 때 케토제닉(ketogenic) 아세틸코에이(CoA)를 통해서 지방산 이용, 석시닐 코에이(succinyl CoA)를 통해서 글루코스합성(glucogenic)으로 이용된다. 근육에서의 필수 아미노산의 분포는 인체에서 35%와 포유류에서 40%정도가 포함된다. 산화작용이 일어나는 기관은 간, 콩팥, 근육, 심장, 뇌 그리고 지방조직이다.

분지 아미노산(Branch Chain Amino Acids) 이화작용

L-transporter에 의한 세포로 흡수되어 가역적 전이로서 분지 아미노산 아미노트랜스퍼라제(branched-chain amino acid aminotransferase; BCAT)의 동형체(isoforms)에 의한 세포질 또는 미토콘드리아에서 분지 케톤산

(branched-chain ketoacids)의 산화적 탈카르복실화(oxidative decarboxylation)되어 탈수소화 된 다음 개별 대사경로의 단계가 연결된다.

루신, 이소루신, 발린이 있으며 필수 아미노산의 40%를 차지하며 음식섭취를 하지 않아 공복상태가 계속되면 80%의 아미노산 분해가 일어난다.

아미노기전이(transamination)와 루신의 산화처리(oxidative disposal of leucine)는 골격근에서 50%, 신장에서는 25%, 장과 간에서 25%가 이루어지며 단백질의 질소가 분해되어 글루타민산이 알라닌으로 그리고 포도당으로 합성된다. 이때 루신과 알파케토글루타레이트(α -ketoglutarate)가 알파케토이소카프레이트(α -ketoisocaproate)와 글루타민산(glutamic acid)이 생성되며 글루타민산이 피루브산(Pyruvate)과 합쳐서 α -ketoglutarate가 알라닌으로 생성되며 이 알라닌은 결국 포도당으로 전환된다.

2. MSUD 효소 활성도

전형적인 신생아형(classic neonatal form) MSUD는 4가지 형이 있으며 효소 활성도가 2% 미만일 때 질병과 연관된다. Intermediate form는 효소 활성도가 3-30% 정도이며 Intermittent form 효소 활성도가 5-20% 정도이다. 치아민 반응성(thiamine-responsive form)은 효소 활성도가 2-40% 정도이며 대량의 thiamine을 투여했을 때 효소 활성도가 증가할 수 있으나 상당히 드물다.

루신의 신경 독성

분지아미노산은 음식물로부터 너무 많이 섭취하거나 너무 먹지 않아 필수 아미노산 부족으로 체단백질이 분해될 경우에 증가할 수 있다.

세가지 분지 아미노산 중에서 루신(leucine)이 높은 경우 가장 독성이 있다. 루신이 급성으로 높아질 경우 구역질, 구토, 식욕부진이 나타나며, 뇌부종이 올 수 있으며, 걸음걸이가 불안정하고, 이상 운동이 나타나며, 근긴장도에 이상이 생기며 의식 변화가 올 수 있으며 루신이 높은 경우 환각(hallucinations)이 일어날 수 있으며 심할 경우 중풍, 혼수상태, 사망에 이를 수 있다. 루신이 증가된 상태가 장기간 유지되면 만성 신경 독성으로 기분의

이상(불안, 초조, 우울증), 정신지체, 중풍 등 신경학적 이상을 초래 할 수 있다.

루신과 칼륨이 세포내에 증가 할 경우 뇌의 수분 균형이 깨져 세포부종이 온다. 루신이 축적되면 다른 중성 아미노산이 세포내로 들어오는 것을, 신경 전달물질 monoamine의 형성을 방해하며 신경의 흥분을 조절하는 신경 전달물질 glutamic acid, GABA, aspartate가 감소된다. 대사산물 중 루신(Leucine)과 KIC의 세포내 축적은 뇌세포의 부종을 초래한다. 또한 oxidative injury를 줄 수 있다. 이때 멜라토닌, 비타민C, 비타민E를 투여하면 이 손상에 대한 뇌세포의 보호에 도움이 될 수 있다.

세포내에 칼륨이 축적될 경우 malate-aspartate shuttle에 이상이 생겨 뇌에 젖산과 에너지 생성을 방해한다.

Glutamic acid는 아주 중요한(critical) 흥분성 신경 전달 물질(excitatory neurotransmitter)이다.

루신이 증가하면 중성 아미노산이 뇌로 들어오는 것을 방해하고 타이로신과 도파민이 부족하여 근긴장도에 이상이 생기며 운동실조증(ataxia)이 온다. 이것이 오래되면 뇌세포의 dendritic branching이 감소되고 hypomyelination 상태로 변한다.

임상 증상

전형적인 MSUD 환자는 출생 48시간 이내에 증세가 나타날 수 있다. 좀 더 큰 아이들은 중간형, 간헐형, 치아민 반응성 MSUD는 7세 이전에 대부분 증세가 나타날 수 있다. MSUD의 징후로는 소변, 땀, 그리고 귀지에서 달콤한 냄새가 나며, 아이가 움직임이 떨어지고, 피곤해 보이고, 힘이 없어 보이며, 보채며 먹지 않거나 구토를 할 수 있다. 이때 조속한 치료를 하지 않으면 대사위기 상태로 넘어가 비정상적인 운동(몸을 움츠리거나 후궁반장)이 일어날 수 있고 경련, 손떨림으로 진행되거나 혼수상태로 이어지고 치료를 하지 않을 경우에는 사망에 이를 수 있다. MSUD로 인한 뇌장애, 신경적 문제, 발달지연이 올 수 있으며 집중력 결핍(ADHD), 불안과 우울증이 후유증으로 남을 수 있으며 골격계에는 골감소, 골다공증이 올 수 있으며 대사 불균형이 있을 경우 췌장염이 합병증으로 올 수 있다. 또한 뇌압이 증가될 경우 만성 두통과 때로는 운동성 장애(손떨림, 불수위적 근육수축)가 올 수 있다.

감염이나 스트레스, 식이요법을 제대로 하지 않을 경우 혼수상태나 사망에 이를 수 있다.

진 단

신생아 스크리닝 검사(탠덤질량 분석)로 스크리닝을 실시하면 분자 아미노산이 증가하여 진단한다. 탠덤질량 분석을 이용한 신생아스크리닝 검사상 이소루신과 루신은 분자량이 같아 하나의 피크로 표현이 되어 이소루신과 루신의 정량이 필요할 경우 특별한 컬럼이 필요하다. 소변이나 혈액의 유기산 분석으로 대사위기가 없이 안정된 시기에는 케톤과 젖산 그리고 MSUD와 관련된 독성대사 물질이 관찰되지 않는다. 대사위기시 젖산과 케톤 그리고 MSUD의 여러 가지 독성대사물질이 증가한다. 혈당과 소변 아미노산 분석에서 루신이 상승하고 이소루신, 발린도 같이 상승하면서 알로이소루신(alloisoleucine)이 특징적으로 증가한다. 여기서 알로이소루신은 MSUD의 진단적인(pathognomonic) 소견이다.

산전진단은 용모막이나 양수천자로 시행할 수 있으며 유전자 돌연변이 검사로 진단 가능하다.

단풍당뇨의 유전자 돌연변이

MSUD 유전자는 염색체 19q13.1-13.2, Introns 8, Size of mRNA 1781 bp, Size of Protein 445 aa, Domains 4로 구성되어 있다. 아미노산 루신, 이소루신과 발린의 대사에 관여하는 Branched-chain 2-keto acid dehydrogenase complex (BCKDH)의 결핍에 의해 발생하는 MSUD는, 상염색체 열성유전을 하며 관련 유전자는 BCKDH 복합체에 구성되는 E1 α , E1 β , E2 및 E3 subunit들이 있다. 이 중에 thiamine 반응성 MSUD는 E1과 관련되며 드물다. BCKDH 복합체는 사립체내에서 작용하며, E1은 $\alpha 2\beta 2$ 의 두 단백질이 복합체를 형성하는 구조를 가지는 단백질로, E1 α 는 BCKDHA (branched-chain 2-keto acid dehydrogenase alpha subunit) 유전자로 19q13.2에 위치하고, MSUD의 약 45%가 BCKDHA의 돌연변이에 의한 type1A이며, E1 β 는 BCKDHB (branched-chain 2-keto acid dehydrogenase beta subunit) 유전자로 6q14.1에 위치하고, MSUD의 약 35%

가 BCKDHB의 돌연변이에 의한 type1B이다.

E2는 DBT (dihydrolipoamide branched-chain transacylase) 유전자로 1p21.2에 위치하며, MSUD의 약 20%가 DBT 유전자의 돌연변이에 의한 type2이다. Dihydrolipoamide dehydrogenase (DLD)는 E3를 구성하게 되는 유전자로 7q31.1에 위치하고 MSUD type3를 유발하지만, 전형적인 MSUD와는 임상 양상이 다른 아주 드문 형태의 질환이다. BCKDHA, BCKDHB, DBT 유전자의 돌연변이는 염기서열분석으로 확인이 가능한 점돌연변이가 92%, 93%, 86%를 각각 차지하고 있어, 일반적인 염기서열 분석법으로 유전자진단이 가능하지만, 3가지 유전자의 8%, 7%, 14%를 각각 차지하는 돌연변이는 여러 개의 exon을 포함하는 거대 결실돌연변이에 의하는 것으로 알려져, MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)나 microarray 등 염기서열분석 비의존적 방법으로 진단해야 하는 경우도 있다.

현재까지 한국에서 보고된 MSUD 유전자 돌연변이는 Exon 8 c.1036C>T, c.1036C>T; Exon 5 c.632X>T, Exon 6 c.659C>T; Exon 9 c.1204_1209dupAAACCC/Exon9 c.1280_1282delTGG¹¹⁾와 heterozygous for two missense mutation: c.508C>T(p.R170C) in exon 5 and c.673C>G(p.L225V) in exon 6¹²⁾으로 외국의 메노나이트족에서 보고된 가장 흔한 돌연변이는 BCKDHA (c.1312T >A, p.Tyr438Asn¹⁴⁾와 다른 인종에서 흔하게 보고된 돌연변이는 BCKDHA c.1312 T >A mutations (n=12,042)¹⁴⁾이며 한국에서 보고된 돌연변이와 확실한 차이가 있다.

치 료

세가지 분지아미노산을 제한하는 특수분유를 이용하여

Table 1. Molecular genetic testing used in maple syrup urine disease

Gene	Chromosome Locus	Proportion of MSUD	Gene-targeted deletion
BCKDHA	19q13.2	45%	8%
BCKDHB	6q14.1	35%	7%
DBT	1p21.2	20%	14%
DLD	7q31.1	rare	

Reference: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220444/>.

단백질과 에너지를 보충하면서 성장과 발달에 필요한 최소한의 필수 아미노산(루신, 이소루신, 발린을 제한)을 정상에 가깝게 유지하여 대사위기가 오지 않도록 조절하며 글루타민과 알라닌을 필요에 따라서 투여하며 이소루신과 발린은 부족하지 않도록 보충하는 것이 중요하다. 현실적으로 상품화되어 파는 것은 없지만 단풍당뇨환아를 치료하려면 정제된 아미노산 이소루신과 발린을 항상 쓸 수 있도록 준비해야 한다. 조효소 치료로 Thiamine (5 mg/kg/day)가 vitamin-responsive MSUD 환자인지를 확인한다. 단백질을 너무 제한하면 성장이 부진하고 균열이 오고, 피부점막이 파괴되며, 면역결핍이 오고, 뇌의 탈수 초화가 일어나며, 뇌 성장이 되지 않아 소두증이 오고 정신지체를 초래한다. 간이식을 할 경우 음식 제한이 필요 없게 된다.

대사 모니터링시 환자 개개인마다 루신 대사능력을 측정하여 유지하도록 하며 정기적인 혈액과 소변을 채취하여 아미노산을 맞춰주고 소변 유기산 분석으로 대사 독성물질과 케톤이 배출되지 않도록 유지한다.

예 후

진단과 치료가 지연될 경우 예후가 불량하나 특히 증상이 나타나기 전에 신생아 스크리닝 검사로 조기 진단과 식이요법으로 건강한 성인이 될 수 있는 질환이다. 계획적인 간이식을 했을 경우 면역 억제제를 사용해서 생기는 위험도는 항상 존재 하지만 식이 제한을 할 필요가 없다. 감염이나 대사위기에 조기 치료로 뇌손상을 입지 않도록 모니터링 할 경우 정상 생활을 유지 할 수 있다. 그러나 임신과 출산시 대사위기 예방과 치료가 필요하다.

MSUD 급성대사위기 치료 프로토콜

1. 환자 상태 파악

저혈당에 대한 응급 생화학 검사, 체온, 호흡, 맥박 측정, 심혈관 안정도 확인, 수액상태 파악, 열이 있는지, 감염의 증후가 보이는지 확인, 간이 커져 있는지 확인, 신경 상태 확인을 위하여 뇌압 상승 소견과 뇌탈출(impending brain herniation)을 감시한다.

2. 검사

혈액: 응급 생화학 검사, 동맥 가스(arterial blood gas), 혈청 삼투압, 전해질, 탄산가스, 혈당, 젖산, 간기능, 혈장 아미노산 분석(purple or green top tube), 인, 마그네슘, 아밀라제(amylase), 리파제(lipase), CBC, 백혈구, 백혈구 백분율, 혈소판

소변: 노비중과 케톤측정 소변 유기산 분석, 필요하면

- 소변 배양검사(혈액, 소변, 목 배양)

3. MSUD 대사위기 1차적인 치료목적

루신 수치를 24시간내에 500-1,000 $\mu\text{mol/L}$ 정도로 내리고 혈청 삼투압물 농도 (osmolality)를 $>0.20 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O per hour}$ ($> 5 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O per day}$), 나트륨 농도는 138-145 mEq/L을 유지하며 뇌압 상승 소견에 대한 모니터링 및 치료로 뇌 고혈압과 뇌탈출 (brain herniation)을 예방하고 수액과 포도당, 인슐린 투여로 부작용을 최소화 하는데 있다.

4. 일반적인 치료

대사위기를 초래한 원인에 대한 확인(감염, 탈수, 외상). 정상 생리식염수로 혈액의 양을 정상으로 유지하고 해열제로 열을 조절하며 구역과 구토를 약물로 조절한다. 스테로이드와 카테콜라민 성분이 포함되어 있는 약물 사용은 자제해야 하며 불안과 통증에 대한 치료가 필요하다.

5. 수액요법

포도당 정맥수액을 더 이상 체단백질이 분해되지 않을 만큼 충분히 투여하고 알카리는 산혈증을 치료하기 충분하도록 계산해서 치료한다. 10% 포도당을 $1\frac{1}{4}$ - $1\frac{1}{2}$ 유지량 속도로 투여하며 중탄산나트륨 수액은 작은 백으로 따로 연결하는 것이 좋다. Ringer Lactate (하트만수액)은 MSUD환자나 젖산이 올라간 환자에게는 사용하지 않는 것이 좋다(수액에 젖산이 포함되기 때문에).

6. 생화학적 이상 조절

혈당이 낮을 경우 체중 kg당 1-2g/kg의 포도당을 응급으로 투여하고 다음에 10% 포도당 수액으로 연결한다.

산혈증에 대한 치료는 NaHCO_3 중탄산나트륨을 pH가 7.22 이하 혹은 NaHCO_3 가 14 이하시 체중 kg당 1 mEq/kg을 bolus로 투여하고 이어서 계속 정맥투여를 유지한다.

만일 고나트륨혈증(hyponatremia)이 문제가 되면 NaHCO_3 속도를 줄이고 K-acetate로 바꾸어 주는 것이 바람직하다.

전해질 중에 특히 potassium은 3.5-4.5mEq/L 유지 되도록 한다.

7. 대사적인 치료: 체단백 분해 교정과 동화작용 (anabolism)으로 유도

칼로리: 대사대상부전(decompensation) 동안에 anabolism을 유지하기 위해서는 유지용량(maintenance)의 약 20% 정도의 추가가 필요하다. 1.5-3배의 하루 필요한 열량을 포도당 정맥 수액(50-70%)과 30-50%의 지방 투여로 유지한다.

포도당: 10% 포도당수액을 유지용량으로 투여하여 가능한 빨리 체단백 분해를 방지해야 한다.

단백질: 모든 단백질은 모든 아미노산을 포함하기 때문에 환자가 급성으로 아플 때는 48-72시간 동안 단백질 을 제한해야 한다. 총 단백질량은 분지아미노산(branched chain amino acid)이 들어있지 않은 단백질로 2.0-3.5 g/kg·day을 경구 또는 정맥 주사용액으로 투여하며 필수 아미노산 이소루신과 발린을 400-800 $\mu\text{mol/L}$ 을 투여하여 필수 아미노산 부족을 예방한다.

LIPID: 인트라리피드, 엑스트라 칼로리를 투여할 수 있다.

인슐린: 인슐린은 강력한 anabolic hormone으로서 단백질과 지방 합성을 촉진시킨다. 대사위기에 놓인 환자에게는 불필요한 체단백 분해를 막고 원인이 되는 단백질을 체내에서 이용하도록 하는데 상당히 효과가 있다. 만일 고혈당이 250 mg/dL 이상 있을 경우 regular insulin 0.01-0.15 units/kg·hour를 정맥투여하고 15분마다 혈당을 측

정하여 100-160 사이를 유지한다. 혈당이 정상으로 될 때까지 같은 용량의 인슐린을 투여한다. 산혈증은 인슐린에 대한 저항성의 중요한 원인이 될 수 있다. 그래서 인슐린이 잘 듣지 않을 경우에 첫 몇 시간 동안은 NaHCO_3 로 강력히 치료하는 것이 좋다.

8. 뇌부종 치료

고삼투압 생리식염수(3%)를 2-10 mEq/kg·day 속도로 투여하고 혈청 삼투압을 285-300 mOsm/kg H_2O 로 유지하고 혈청 나트륨은 138-145 mEq/L, 혈청 삼투압의 변화는 시간당 ≤ 0.2 mOsm/kg H_2O ·hour (≤ 5 mOsm/kg H_2O ·day)로 유지하는 것이 좋다.

저삼투압 증세를 치료하거나 뇌압상승이 악화되는 것은 mannitol 0.5-1 mg/kg·dose; hypertonic (3%) saline 2-3 mEq/kg·dose; furosemide 0.5-1.0 mg/kg·dose로 치료한다.

뇌부종으로 인해 의식 상태가 나쁠 경우 기도 보호를 위한 기도 삽관과 뇌부종을 신경외과적 모니터링을 고려하고 심할 경우 신경외과적 수술을 통한 CSF drainage를 통해 뇌척수액을 뽑아낸다.

9. 독성대사 물질의 제거

산혈증이나 저혈당을 조절하여 대사를 조절하면 급성 대사 장애로 인해 초래된 뇌증의 원인을 제거할 수 있다. 예를 들어서, MSUD 환자에서는 2-ketoacid (2-ketoisocaproic acid)가 뇌세포에 독성이 있어 뇌부종이 일어나게 된다. 환자가 혼수상태에 빠졌을 때 복막투석이나 혈액투석으로 신속히 이 독성물질을 제거해야 한다. MSUD 환자에서 투석을 해야 되는 경우는 조절이 잘 되지 않는 심한 산혈증과 혼수상태 또는 전해질 불균형이 있을 때이다.

10. 대사질환을 악화시킬 수 있는 유발 인자 치료

감염은 적극적으로 치료하여 물리적인 스트레스로 인한 대사 대상부전(decompensation)의 유발을 막아야 한다.

11. 조효소 (cofactor)

Thiamine (5 mg/kg/day)가 vitamin-responsive MSUD 환자인지를 확인한다.

References

- 1) Menkes JH, Hurst PL, Craig JM, A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance, *Pediatrics* 1954;14:462-7.
- 2) Hinton CF, Mai CT, Nabukera SK, Botto LD, Feuchtbaum L, Romitti PA, et al. Developing a public health-tracking system for follow-up of newborn screening metabolic conditions: a four-state pilot project structure and initial findings. *Genet Med* 2014;16:484-90.
- 3) Therrell JBL, Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113:14-26.
- 4) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. *Korean J Pediatr* 2008; 51:559-63.
- 5) Cho DH, Lee HM, Kim SY, Ra CS. A Case of Maple Syrup Urine Disease. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40: 1297-302.
- 6) Kim JW, Huh J, Park WI, Lee KJ, Lee HJ. A Case of Maple Syrup Urine Disease Controlled by Peritoneal Dialysis and Diet. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:94-8.
- 7) Moon KH, Gwon OS, Lee JI, Rho SW, Jeon SS, Seo SS. A Case of Maple Syrup Urine Disease Associated with Acrodermatitis Enteropathica-like Syndrome Due to Isoleucine Deficiency During Diet Therapy. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:469-74.
- 8) O CG, Jung YS, Yoo BH, Lee DK, Lim IS. A Case of Maple Syrup Urine Disease detected by Tandem Mass Spectrometry in Newborn Screening Test. *Journal of The Korean Society of Neonatology* 2003;10:88-93.
- 9) Lee HJ, Bae EJ, Park WI, Lee KJ. Maple Syrup Urine Disease: Longterm Diet Therapy and Treatment of Acute Metabolic Decompensation. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2003;3:4-14.
- 10) Kim SZ, Jeon YM, Kil HR, Cho HY. Treatment of metabolic Decompensation crisis in MSUD. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2009;14-9.
- 11) Park HD, Lee DH, Hong YH, Kang DH, Lee YK,

- Song JH, et al. Three Korean Patients with Maple Syrup Urine Disease: Four Novel Mutations in the BCKDHA Gene. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 2011;41:167-73.
- 12) Ko JM, Shin CH, Yang SW, Cheong HI, Song JH. Identification of Two Novel BCKDHB Mutations in Korean Siblings with Maple Syrup Urine Disease Showing Mild Clinical Presentation. *J Genet Med* 2014;11:22-6.
- 13) Yun YN, Lee SJ, Lee EJ, Park SH, Kim HM. Amplitude-integrated electroencephalographic features in a newborn infant with acute encephalopathy due to maple syrup urine disease. *The Korea Pediatric Society* 1996:P-007.
- 14) Kevin AS, Vincent JC, Kyle S, Millie EY, Lauren EB, Erik GP, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab* 2020;129:193-206.
- 15) Han YJ, Lee DH. Measures to Improve Newborn Screening System in Korea. *Health and Social Welfare Review* 2002;22:175-95.