

Argininosuccinic Acidemia 환아의 생체 부분 간이식의 마취 경험 - 증례보고 -

연세대학교 의과대학 ¹마취통증의학교실 및 ²마취통증의학연구소

반소영¹ · 구본녀^{1,2} · 이종호¹ · 남순호^{1,2}

Anesthesia for Living Related Liver Transplantation in Argininosuccinic Acidemia - A case report -

So Young Ban, M.D.¹, Bon Nyeo Koo, M.D.^{1,2}, Jong Ho Lee, M.D.¹, and Soon Ho Nam, M.D.^{1,2}

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, ²Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We describe our initial experience of the perioperative anesthetic care provided to 8 years old female child with argininosuccinic acidemia undergoing living-related liver transplantation because it is the only available therapy for end-stage liver disease. Induction and maintenance of anesthesia has been conventional method. Arterial catheterized at radial and femoral arteries for continuous blood pressure monitoring and sampling. 18 G central vein catheterization was placed in left subclavian vein for fluid, drug infusion and CVP monitoring. EKG, pulse oxymetry, end-tidal CO₂, urine output and body temperature were monitored. CBC, PT, aPTT, serum electrolyte were checked at preanhepatic, anhepatic phase and just after hepatic artery anastomosis. ABGA was checked every 1 hour. The level of serum ammonia returned to normal range without protein restriction. We describe this case and a brief review of the literature. (Korean J Anesthesiol 2005; 49: 563~6)

Key Words: argininosuccinic acidemia, liver transplantation.

대사성 간 질환으로 α -1-antitrypsin 결핍, Wilson 병, 요소 회로 이상증(urea cycle disease, UCD) 등이 있다. 요소 회로 이상증을 치료하기 위해 sodium benzoate, sodium phenylbutyrate, arginine 또는 citrulline 등의식이 요법이 있으나 결과는 만족스럽지 못하다.^{1,2)} 말기 간 질환 환자의 치료 방법으로 간 이식술이 정착된 이후³⁾ 소아의 대사성 간질환도 간 이식술의 적응증이 된다.^{4,5)}

Argininosuccinic acidemia (ASA)는 간내 요소 회로에 작용하는 5가지 효소 중 하나인 argininosuccinate lyase (ASL)의 결핍에 의해 발생하는 유전성 질환으로 상염색체 열성으로 유전된다.

요소 회로 결손 증상은 뇌에 국한되므로 argininosuccinic acid 수치는 혈액 및 요에서보다는 뇌 척수액에서 높게 나타나며, 생후 수개월 내에 나타나는 초기 발병형과 1세 후에 나타나는 후기 발병형으로 나누어진다. 초기 발병형은

잘 성장하지 못하고 구토 증세를 보이며 후기 발병형은 발육 부전, 발작 증상을 보인다. 치료 방법으로 단백질 섭취 제한, 알파 케토산 유사체 섭취, sodium benzoate의 경구 투여, 암모니아 수치를 감소시키는 혈액 투석이나 혈장 여과 등이 있다. 하지만 이러한 치료에도 불구하고 지속적인 고암모니아혈증이 있는 경우 불가역적인 신경 손상을 일으키므로 간 이식술을 고려하여야 한다.^{6,7)} 저자들은 ASA가 있는 환아에서 생체 부분 간이식의 마취를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환아는 생체 부분 간이식을 위해 내원한 8세 된 여아로 38주에 정상 분만되었다. 가족력상 특이 사항은 없었으나 2세 때부터 구토, 식욕 부진이 있어 본원에 내원하여 요소 회로 이상증으로 진단 받고 구토와 식욕 부진을 주소로 반복해서 입원 및 치료를 받았다.

내원 당시 환아는 체중은 22 kg, 키는 120 cm였으며 발육 부진 및 정신 지체 증상은 보이지 않았다. 검사실 소견 상 ammonia 455 μ mol/L, total bilirubin 2.6 mg/dl, LDH 1,569

논문접수일 : 2005년 6월 22일

책임저자 : 남순호, 서울시 서대문구 신촌동 134

신촌세브란스병원 마취통증의학과, 우편번호: 120-752

Tel: 02-2228-2419, Fax: 02-312-7185

E-mail: nsh66@yumc.yonsei.ac.kr

IU/L, alkaline phosphatase 363 IU/L 이외의 다른 검사 소견은 AST 27 IU/L, ALT 28 IU/L, albumin 4.5 g/dl로 정상이었다. 흉부 방사선과 심전도 소견은 모두 정상이었고 복수는 없었다. 아버지로부터 좌엽 간(468 g)을 기증받는 생체 부분 간이식이 계획되었다.

마취 전 처치 없이 수술실에 도착한 후 측정된 활력 징후는 혈압 110/83 mmHg, 맥박은 119회/분이었다. 마취 유도는 thiopental sodium 125 mg, alfentanil 250µg, rocuronium bromide 20 mg을 정주하였고 산소와 isoflurane으로 용수 조절 호흡 후 기관내 삽관하였다. 산소, 공기 및 isoflurane으로 마취 유지하였으며 rocuronium bromide 0.3 mg/kg/h와 alfentanil 20µg/kg/h를 지속 정주하였다. 지속적 혈압 측정을 위해 우측 대퇴 동맥에, 체혈로로 사용하기 위해 좌측 요골 동맥에 각각 도관을 거치하였다. 좌측 쇄골하 정맥에 18 G 이중관 중심 정맥 도관을 거치하여 수액 공급, 약제 투여 및 중심 정맥압을 측정하였다. 심전도, 맥박 산소 포화도, 호기말 이산화탄소 농도, 소변량을 감시하였고, 식도 및 항문에 체온계를 삽입하여 체온을 측정하였다. 무간전기와 무간기, 간동맥 문합 후에 각각 CBC, glucose, PT, aPTT 및 전해질을 측정하였으며 매 1시간마다 동맥혈 가스 분석을 실시하였다(Table 1). 수술 중 중심 정맥압 7-8 mmHg, 소변량 1 ml/kg/hr, 헤마토크릿치 25-30%, PT 2.0 INR 이하 유지를 목표로 하여 수액은 10% 포도당 용액과 0.45% 생리 식염수, 혈액으로는 농축 적혈구를 사용하였다. 요량 유지를 위해 dopamine 3µg/kg/min을 수술 시작하면서 지속적으로 점적 투입 하였으며 수술 중 최소 0.5 ml/kg/h이상의 소변량을 유지하기 위해 적절한 수액 보충을 하면서 필요한 경우에는 furosemide 5 mg를 투여하였다. 수축기 혈압과 평균 동맥압은 재관류 후에 저혈압을 보였지만 곧 회복되어 정상 범위를 유지하였으며, 중심 정맥압은 재관류 직후 일시적으로 10 mmHg로 증가하였다가 서서히 7 mmHg로 감소되었다.

Table 1. Measured Variables

	Preanhepatic	Anhepatic	Post H.A	Post B.D
Hb (g/dl)	10.1	9.3	9.7	10.8
PLT (× 1,000/mm ²)	345	297	247	214
Glucose (mg/dl)	279	108	139	145
pH	7.38	7.34	7.32	7.35
B.E (mEq/L)	1.7	-3.3	-4.5	3.2
PT (INR)	1.15	1.24	1.45	1.59
APTT (sec)	39.7	51.3	67.8	63.5
Ammonia (µmol/L)	85	79	97	71

Post H.A: post hepatic artery anastomosis, Post B.D: post bile duct anastomosis, PLT: platelet, PT: prothrombin time, INR: internationalized ratio, APTT: activated partial thromboplastin time.

체온은 무간전기에 36.6°C, 무간기에 35.7°C, 재관류 시기에 34.3°C로 계속 하향하는 추세를 보였으나 재관류후 1시간 45분에 정상 체온으로 회복되었다.

혈중 전해질 중 포타시움치는 무간전기에 감소한 후 큰 변화 없이 일정하게 유지 되었으며 혈당은 무간기에 일시적으로 저혈당이 되어 20% 포도당 용액을 정주하였고 이온화 칼슘 수치도 계속 측정하여 저칼슘혈증이 있으면 CaCl₂로 보충하여 주었다. 헤마토크릿치는 술전에 33.5%였으며 정맥혈 저류에 의한 혈전을 방지하기 위해 30%를 넘지 않도록 조절하였다. 마취 시간은 11시간 30분, 수술 시간은 10시간이었고, 무간기는 1시간 50분이었다. 수술 중 투여된 혈액 및 수액의 양은 농축 적혈구 2단위, 수액 2,950 ml가 투여 되었으며, 소변량은 580 ml였다. 출혈량이 500 ml로 혈구 회수기 사용의 적응이 되었으나, 아쉽게도 본원에 아직 들어와 있지 않은 관계로 사용하지 못하였다.

수술 종료 후 기관내 삽관 상태로 중환자실로 이송하여 술 후 1일째 기관내 튜브를 발관하였다. 소아의 생체 간이식의 경우에는 간동맥의 굵기가 가늘기 때문에 중환자실에서 prostaglandin E 제제인 Alprostadil을 지속 주입하였다. 강력한 혈관 확장 효과 때문에 간혹 혈압 변동에 대처하기 위하여 지속적인 동맥 혈압을 감시하였으며, 저혈압이 발생하였을 경우 과도하게 수액이 투여되는 것을 막기 위해 승압제를 사용하여 혈압을 유지하였다. 수술 후 13일 동안 중환자실에서 치료를 받았으며 술 전에 투여하던 경구용 요산 대사 보조 약제 등은 혈중 암모니아의 정상화에 따라 중단하였다. 검사실 검사 소견상 암모니아는 정상 범위에 근접한 수준으로 감소하였다(Fig. 1). 술 후 11개월이 지난 현재 환아는 별다른 합병증 없이 살고 있다.

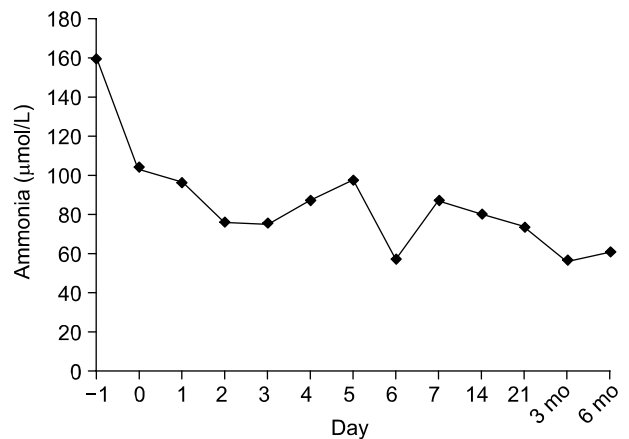


Fig. 1. Changes in the ammonia after liver transplantation. Serum ammonia level decrease after transplantation and at 3 months after transplantation return normal range. -1: preoperative, 0: liver transplantation operation day.

고찰

아미노산이 분해되면 뇌에 독성을 일으키는 암모니아가 생성된다. 암모니아는 간에서 요소 회로(urea cycle)를 통해 일련의 반응을 거쳐 요소(urea)로 분해된다. 요소 회로를 구성하는 각각의 효소(enzyme)와 각각의 효소 결핍증은 현재 모두 알려져 있다. 요소 회로를 구성하는 다섯 가지 효소는 carbamyl phosphate synthetase (CPS), ornithine transcarbamylase (OTC), argininosuccinate synthetase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase이며 앞에서 생성된 물질에 의해 다음 효소가 작용을 하게 된다. 이런 연결 고리를 통해 신생아에서 필수 아미노산과 뇌의 정상 발육에 중요한 L-arginine이 생성된다. 요소 회로 중 하나의 효소에 결핍이 생기면 요소 회로 이상증(urea cycle, UCD)이 발생하고 이로 인한 고암모니아혈증과 중추 신경계 독성 증상으로 나타나는 대사 질환이 발현된다.^{5,6)} 유전성 대사 질환을 가진 환자에서 간이식은 진행되는 주요 장기 부전 즉 간, 신장이나 중추 신경계의 이상과 함께 거저 대사 결함으로 초래되는 이들 중요 장기 부전에 대한 근본적인 치료의 목적으로 간이식이 시행됨으로 환자의 생명을 유지시킬 수 있다. ASA의 발생율은 7만 명의 출생당 1명 정도로 알려져 있다. 또한, 고암모니아혈증과 체액 내에 argininosuccinic acid를 축적시키고 arginine을 고갈시킨다. ASA의 경우는 통계적으로 glutamine 수치가 다른 UCD 환자에 비해 낮은 것이 특징이다. 진단 당시 본 환자는 정상 수치를 유지하고 있었다. 암모니아 수치의 상승이 특징적이며, 술 후, 암모니아 수치의 감소로 수술의 결과를 확인할 수 있다. 술 중에는 지속적인 동맥혈 가스 분석을 하여, 산혈증, 고포타시움 혈증 등을 조절해 주어야 한다. ASL의 결핍은 적혈구내에서 정상치보다 낮은 것으로 증명될 수 있다. Argininosuccinic acid의 농도는 혈액보다 뇌에서 더 높고, 요소의 농도는 혈액과 소변에서 정상이며, 이런 환자에서 요소 회로 결손 증상은 뇌에 국한된다. 인간의 ASL 유전자의 돌연변이는 여러 종류가 있고 주로 ASL 유전자의 2번과 7번exon의 DNA의 염기 결핍에 의해 일어나지만 다른 exon의 염기 결핍에 의해서도 자주 일어난다.⁸⁾ 현재까지 사람의 ASL 유전자의 돌연변이에 대한 분석은 ASL 유전자에 대한 염기 서열에 대한 해독이 완전하지 않기 때문에 한계가 있다. ASL 결핍증은 고암모니아혈증, 낮은 혈장 arginine, 혈장 및 요의 argininosuccinic acid의 증가와 argininosuccinic aciduria를 특징으로 한다. L-arginine이 부족하기 때문에 뇌의 발달이 정상적으로 이루어지지 못하고, 암모니아가 증가하여 뇌 독성과 여러 가지 증상이 나타나게 된다. 심한 경우 혼수 상태를 일으키고 저체온, 저환기 등이 발생할 수 있으며 증가된 암모니아가 호흡 중추를 자

극하여 호흡성 알칼리혈증을 야기할 수 있다. 심각한 고암모니아혈증은 신속한 처치가 필요하며 치료 목적은 고암모니아 혼수로부터 빨리 이탈시키고 지속적인 고암모니아혈증으로 인한 지능과 신체 발육 저하를 방지하는 것이다. 암모니아의 증가를 피하기 위해 저단백식이 필요하다. 적절한 신체의 발육을 위해서는 L-arginine을 포함한 필수 아미노산이 공급되어야 한다. 아울러 상승된 암모니아의 제거를 위해 sodium benzoate, sodium phenylacetates, sodium phenylbutylate 등을 경구로 투여하며, 신속한 암모니아의 제거를 위해 혈액이나 복막 투석을 시행하기도 한다. 본 환자도 저단백식과 L-arginine, sodium benzoate, sodium phenylbutylate를 경구로 투여 받았지만 투석은 시행 받지 않았다.

적절한 식이 요법과 내과적인 약물 치료에도 불구하고 반복적인 고암모니아혈증은 신경학적 손상과 심한 정신 지체를 일으키므로 간이식을 고려하여야 한다.⁹⁾

소아 간이식 환자의 마취 관리상 성인과 비교하여 불소아의 경우 수술 중 혈액학적 변화가 심하지 않고, 어른에 비해 총 실혈량이 적기 때문에 급속 주입 기계가 불필요한 경우가 많고, 또한 체중 20 kg 이하의 소아에서는 정맥 측부 순환로가 발달되어 있고 bypass flow rate 를 적정 수준으로 유지하기 어렵기 때문에 venovenous bypass pump를 쓰지 않는 것이 보통이다.¹⁰⁾ 또한 성인에서와 같은 심한 혈액 응고 장애를 보이는 경우도 드물다고 한다.¹¹⁾ 소아의 경우 저체온증이 더 급속하고 심하게 진행될 수 있기 때문에 체온 유지를 위해 가능한 방법을 모두 취하여야 한다.

일반적으로 소아 간 이식술이 이전의 수술로 인한 유착이 심한 경우의 출혈, 외과적인 술기상의 어려움 때문으로 성인에 비해 사망률이 높다고 하며, 간동맥 혈전이 생길 가능성이 더 높다는 보고가 있다.¹²⁾ 이 환자에서는 간동맥 혈전을 예방할 목적으로 현미경하에서 미세 혈관 수기를 이용한 동맥 문합술을 시행하였고, 그 이후 초음파로 혈류를 확인하였다. 중심 정맥압은 심실이 전부하에 민감하여 재관류 직 후에 과혈량 상태가 초래될 수 있으므로,¹³⁾ 무간 전기에 7-8 mmHg, 무간기에 2-3 mmHg로 유지하였고 무간 후기에도 가능한 한 낮게 유지하여 내장 혈류가 간을 통하여 중심 정맥으로 잘 넘어갈 수 있게 하였다. 반복적으로 혈액 검사를 시행하여 저혈당과 전해질 이상을 교정하였고, 헤마토크릿치는 30%를 넘지 않도록 조절하였다. 이 환자는 수술 등의 기왕력이나 문맥 혈관의 이상이나 응고 검사에서 이상 소견이 없어 다량의 출혈은 없었다. 일시적인 혈압 저하에 대해 승압제를 사용하였으며, 적절한 소변량의 유지를 위해 dopamine을 지속 정주하였고 수술은 특별한 문제없이 진행되었다. 간이식 후에는 이식 간에서 효소가 만들어지기 때문에 식이 요법이나 약물의 투여가 필요하지 않고 암모니아치와 argininosuccinic acid치가 감소된다.¹⁴⁾ 이 환아

에서 간 이식 후 투여되던 benzoic phenylate는 중단하였고 암모니아치는 술 후 1일째에 수술 전의 절반에 근접한 정도로 감소하였고 술 후 6일째에 정상화되었고 2주째에 일시적으로 증가한 후 3개월부터는 정상치를 유지하였다. 검사 소견 상 수술 전과 술 후에 간 효소인 AST, ALT 수치의 별 다른 변화는 없었다.

결론적으로 요소 회로 이상증으로 초래되는 반복적인 고암모니아혈증은 불가역적인 뇌 손상 발생 전에 치료를 하여야 하며, 뇌 손상과 다른 주요 장기의 합병증이 발생하지 않았을 때에 간 이식술을 시행하는 것이 효과적이다. 부작용이 적은 면역 억제제의 개발과 합병증에 대한 적절한 치료가 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Saudubray JM, Touati G, Delonlay P, Jouvot P, Narcy C, Rabier D, et al: Liver transplantation in urea cycle disorders. *Eur J Pediatr* 1999; 158(Suppl 2): S55-9.
2. Djurberg H, Pothmann FW, Joseph D, Tjan D, Zuleika M, Ferns S, et al: Anesthesia care for living-related liver transplantation for infants and children with end-stage liver disease: report of our initial experience. *J Clin Anesth* 2002; 14: 564-70.
3. Burdelski M, Rogiers X: Liver transplantation in metabolic disorders. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62: 300-5. Review
4. Otte JB, Ville GJ, Reding R, Van OL, Veyckemans F, Carlier MA, et al: Pediatric liver transplantation: from the full-size liver graft to reduced, split, and living related liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 308-18. Review
5. Whittington PF, Alonso EM, Boyle JT, Molleston JP, Rosenthal P, Emond JC, et al: Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(Suppl 1): 112-8.
6. Behrman: Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. New York, W. B. Saunders. 2000, pp 369-73.
7. Gerrits GP, Gabreeles FJ, Monnens LA, De Abren RA, Raaij-Selten B, Niezenkonig KE, et al: Argininosuccinic aciduria: clinical and biochemical findings in three children with the late onset form, with special emphasis on cerebrospinal fluid findings of aminoacids and pyrimidines. *Neuropediatr* 1993; 24: 15-8.
8. Linnebank M, Tschiedel E, Haberle J, Linnebank A, Willenbring H, Kleijer WJ: Argininosuccinate lyase (ASL) deficiency: mutation analysis in 27 patients and a completed structure of the human ASL gene. *Hum Genet* 2002; 111: 350-9. Epub 2002 Aug 14
9. A-Kader HH, Ryckman FC, Balistreri WF: Liver transplantation in the pediatric population: indications and monitoring. *Clin Transplant* 1991; 5(2 part 2): 161-7. Review
10. Shaw BW Jr.: Some further notes on venous bypass for orthotopic transplantation of the liver. *Transplant Proc* 1987; 19(4 Suppl 3): 13-6.
11. Kang Y, Borland LM, Picone J, Martin LK: Intraoperative coagulation changes in children undergoing liver transplantation. *Anesthesiology* 1989; 71: 44-7.
12. Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, Kahn D, Belle S, Kahn D, et al: Factors responsible for hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 2): 2466-7. No abstract available.
13. Hwang KS, Choi KT, LEE SY, Park SK, Lee C: Anesthetic management for pediatric living related liver transplantation: experience of 30 cases. *Korean J Anesthesiol* 1999; 37: 419-25.
14. Ban K, Sugiyama N, Sugiyama K, Wada Y, Suzuki T, Hashimoto T, et al: A pediatric patient with classical citrullinemia who underwent living-related partial liver transplantation. *Transplantation* 2001; 27: 1495-7.