

한국의 유기산혈증

한림대학교 의과대학 소아과학교실

이 홍 진

Organic Acidemias in Korea

Hong Jin Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Chunchon, Korea

서 론

본 원고는 한림대학교 춘천성심병원 임상 유전학연구소에서 1997년 7월부터 2000년 6월까지 3년간 시행한 유기산 분석의 결과를 중심으로 정리한 것으로 그 결과는 대한소아과학회지 2002년 11월호에 발표한 바 있으며¹⁾ 당시에 지면 관계로 자세하게 다루지 못하고 표로만 정리하였던 증상 및 검사소견에 따른 유기산혈증에 관하여 중점을 두어 기술하였으나 일부 표와 각 유기산혈증에 대한 토의에 상당부분 중복이 있는 점은 양해하여 주시기 빈다.

유기산, 유기산혈증, 유기산뇨증

유기산이란 아미노산, 지방산 및 탄수화물의 중간 대사산물 중 카르복실기(-COOH)를 갖고있는 물질들을 말하며, 매우 다양한 유기산들이 정상적인 대사과정에서 만들어지고 소모되며, 정상인의 경우에는 그 농도가 매우 낮아서 분석에서 거의 검출되지 않거나 아주 낮은 농도로 검출된다. 만약 어느 대사과정을 촉매하는 효소가 완전히 결핍되었거나 부족하다면 그 대사과정은 정상적으로 이뤄지지 못하게 되며, 전구물질이 축적되거나 생성물이 부족하게 된다. 전구물질인 유기산이 축적된 경우 혈중농도가 올라가고(유기산혈증, organic acidemia), 소변으로의 배설이 증가하게 되며(유기산뇨증, organic aciduria), 이 경우에는 정상적으로는 거의 검출되지 않던 유기산이 검출되게 된다. 혈중 농도보다는 농축된 소변의 농도가 훨씬 더 높아

서 잘 찾아낼 수 있으므로 진단을 위한 분석은 주로 소변으로 하고 있으며, 임상에서는 유기산혈증과 유기산뇨증은 거의 같은 의미로 사용된다.

아미노산에서 아미노기(-NH₂)가 떨어져 나가서 만들어질 수 있으므로 많은 유기산혈증들이 아미노산 대사과정의 이상에서 발생하며, 지방산의 대사과정의 이상에서도 많은 유기산혈증이 생길 수 있고, 탄수화물의 대사 특히 TCA cycle에서 미토콘드리아의 산화적 인산화과정(oxidative phosphorylation)의 이상에서도 발생할 수 있다. 이와 같이 다양한 원인들이 있는 만큼 유기산들의 종류도 다양하고, 다양한 질환들이 보고되어 있으며, 현재까지 임상적으로 중요한 질환들만 하더라도 50여 가지에 이른다. 이러한 질환들은 각각의 발생빈도는 매우 낮으나 유기산혈증 전체의 발생빈도는 상당히 높은 것으로 보고되고 있으며, 이 질환들은 다른 유전질환들과는 달리 식이요법이나 약물요법 등에 잘 반응하는 경우가 많으므로 정확한 진단을 내리는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.

유기산혈증의 진단은 혈액이나 소변속의 증가된 유기산을 찾음으로써 가능해진다. 소변의 유기산은 혈액 내에 비하여 현저하게 농축되어 높은 농도를 보이므로 검출이 좀더 용이하므로 유기산혈증의 진단을 위해서는 우선적으로 소변의 유기산 분석을 하게 된다. 이때 농도는 소변속의 creatinine mol당 유기산의 mmol로 표현되므로 일회소변이면 분석이 가능하다. 소변이 상온에 오래 노출되어 세균이 자라면 이 세균들이 번식하는 과정에서 유기산을 만들어 진단에 혼선을 일으킬 수 있으므로 가능하면 분석 전까지는 냉동상태에서 보존하는 것이 좋다.

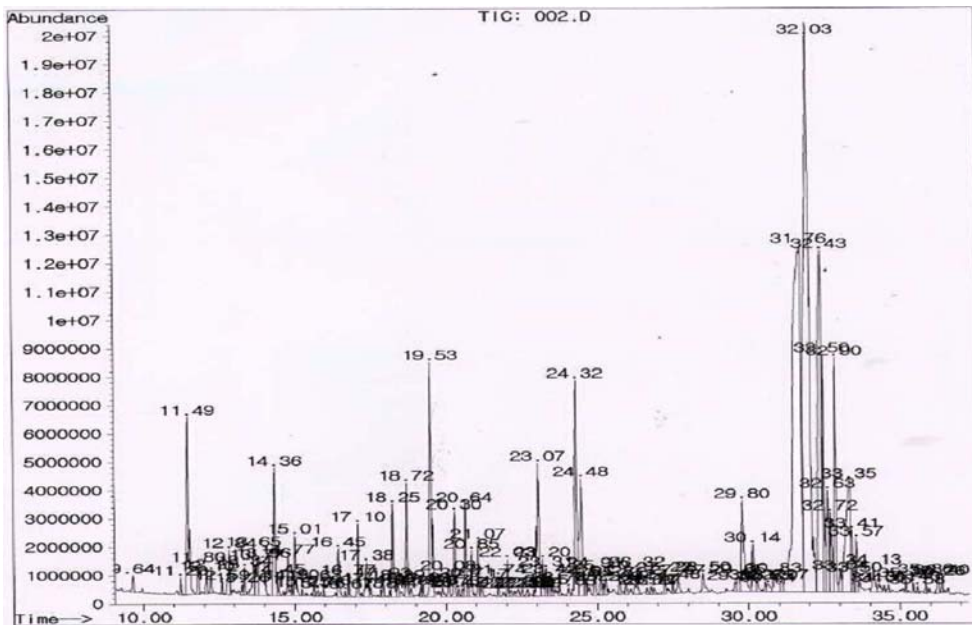
소변의 유기산 분석

유기산이란 물이란 hydrophilic한 용매안에 녹아있는 hydrophobic한 물질들이므로 분석을 위해서는 우선 이들을 물로부터 분리해 내는 과정이 필요하고, 이 분리의 과정이 정확하고, 간편하게 이용할 수 있어야 한다. 현재까지 개발된 분리의 방법으로는 유기산을 유기 용매에 녹여서 분리해내는 solvent extraction method, ion exchange column을 이용하는 ion exchange chromatography, liquid partition chromatography 등 많은 방법들이 있으며, 각각의 장단점이 있으므로 필요에 따라서 적절한 방법을 이용하게 된다. 이중 임상적으로 중요한 질환들의 진단에 충분하면서 분리에 시간이 가장 적게 걸리고 비용이 적게 드는 방법이 solvent extraction method로써 전세계적으로 가장 널리 쓰이는 방법이라고 할 수 있고, 본인의 연구실에서도 ethylacetate를 이용한 이 방법으로 유기산을 분리하고 있다. 이렇게 유기 용매에 녹여서 추출해낸 유기산은 유기 용매를 증발시켜 버리면 유기산만 남으므로 분리가 가능해진다²⁾.

이렇게 분리된 유기산을 분석이 가능한 물질로 만들기 위해서는 유도체를 만들 필요가 있다. 가장 많이

이용되는 유도체로는 trimethylsilyl(TMS) 유도체가 있으며, 이 유도체를 만드는데는 본 연구실에서는 N-methyl-N-trimethylsilylfluoroacetamide(MSTFA)를 이용하고 있으나 다른 여러 가지가 이용 가능하다. 이 유도체를 만드는 과정은 반응속도를 높이기 위하여 섭씨 70도로 20분간 가열하게 되는데 이 과정에서 산화를 막기 위하여 N₂ gas로 충전하여 가열하게 된다. 이와 같이 유도체가 만들어지면 분석을 위한 준비 단계가 완성된다.

분석은 개스 크로마토그래피(gas chromatography)와 질량분석기(mass spectrometry)를 이용하여 하게 된다. 개스 크로마토그래피란 여러 가지가 섞인 혼합물을 기체(gas)상태로 만들어서 carrier gas에 실어서 머리카락보다 가는 capillary column을 통과시키면서 분리시키는 분리 방법이다. 본 연구실에서 유기산을 분석하는데 사용하는 column은 직경×film의 두께×길이 0.25 mm×0.25 μm×30 m인 HP-5 capillary column을 이용하고 있다. 이 column을 통과하면서 물질들은 분자량 및 속성에 따라서 분리되어 나오는 시간이 달라진다. 이때 분리되어 나오는 시간을 retention time이라고 하며, 물질에 따라 거의 일정하나 완전히 같지는 않다(Fig. 1). 이들을 일정하게 하기 위해서는 column의 head에 걸리는 압력을 일정하게



하고, carrier gas의 flow rate를 일정하게 해야 되는 등 여러 조건을 맞춰주게 된다.

이렇게 분리된 peak는 retention time에 따라서 일정한 유기산들로 구성되므로 대략적으로는 구별이 가능해지나 불확실하다. 이러한 화합물들은 전자로 때리면 다양한 분자량의 조각들로 깨어져 나오게 되며, 물질에 따라서 일정한 pattern을 보이게 된다(Fig. 2). 유기산 분석을 위해서는 분석이 필요한 모든 유기산들의 이 mass pattern을 만들어서 저장하여 library를 만들어 두어야 확인이 가능해 진다(Fig. 3). 또 그 다양한 조각의 분자량 중 그 물질에 특징적인 분자량을 선정하여 그 물질인지 확인하기 위한 confirmation ion을 정하고, 정량하기 위한 quantification ion을 정해 두어야 정확한 정량분석이 가능해진다. 정량 분석을 위해서는 한가지 유기산의 4가지의 농도를 각각 분석하여 quantification ion의 정량곡선을 만들어 두게 된다. 이와 같은 작업을 하는 부분이 질량분석기(mass spectrometry)이다. 이러한 과정은 연결된 computer에서 자동으로 이뤄지나 computer는 입력된 confirmation ion과 quantification ion만을 확인하여

결정하므로 오차가 많을 수 있어 반드시 전문가에 의한 이차 확인과정이 필요하게 된다.

50여종에 이르는 다양한 유기산혈증의 진단을 위해서는 7-80여종의 유기산들의 정량이 필요하며, 이 모든 유기산들의 mass pattern을 모은 library와 정량곡선이 만들어져야 정량 분석이 가능해 진다.

유기산혈증의 진단

혈중 유기산의 농도는 섭취하는 음식물의 종류에 따라 달라질 수 있으므로 나이에 따라 다른 정상값을 구해놓아야 정확한 분석이 가능해 진다. 나이는 생후 2개월까지의 신생아기, 3개월부터 2년까지의 영아기, 2년 이후 12년까지의 소아기 및 12년 이후의 4단계로 구분지어 정상값을 만들어 이용하고 있다²⁾.

한 유기산혈증에서는 한가지 유기산만 증가하는 것이 아니라 여러 가지 유기산들이 같이 상승되며, 그 pattern이 정확한 진단의 출발점이 된다. 예를 들면 propionic acidemia에서는 3-hydroxypropionic acid, 3-hydroxybutyric acid, acetoacetic acid, propionyl-

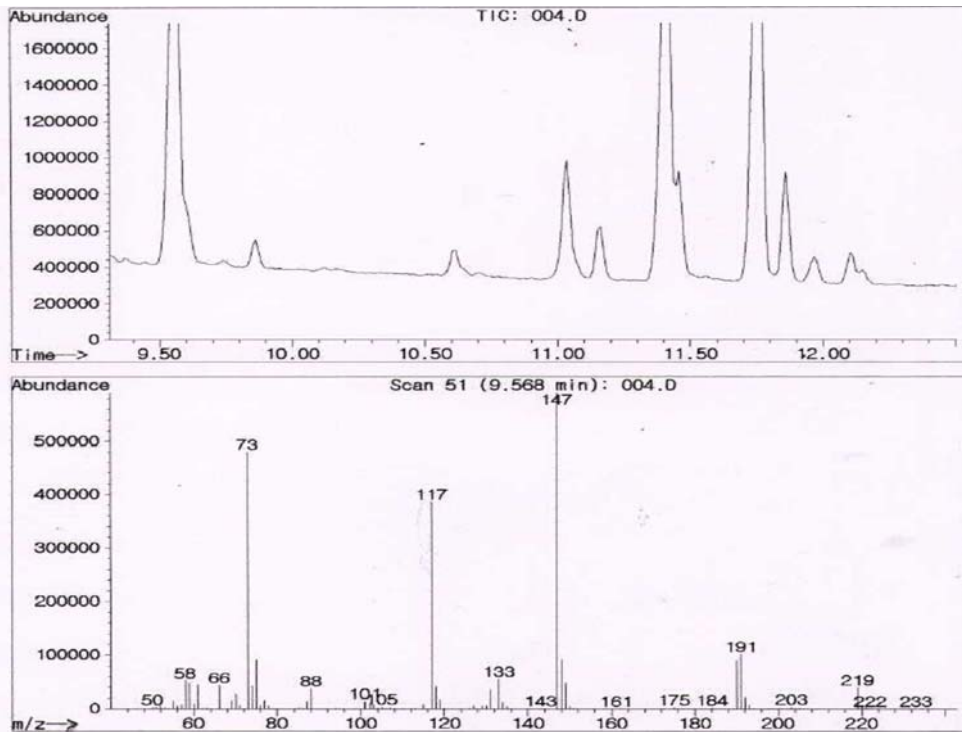


Fig. 2. A part of chromatogram and mass spectrum of 9.568 peak. The number on mass spectrum is molecular weight of each fragments.

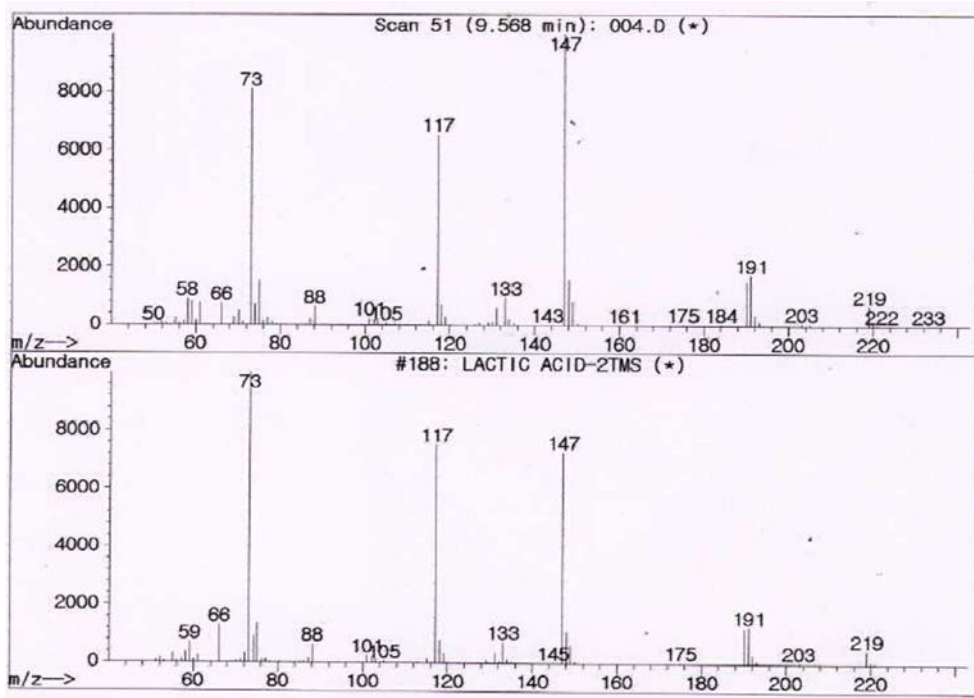


Fig. 3. Confirmation of a substance with mass spectrum. Upper row is a mass spectrum of a peak (retention time 9.568) and lower row is a mass spectrum of lactic acid in the library.

glycine, methylcitric acid, lactic acid 등이 주된 상승을 보인다. 이러한 pattern의 정확한 분석은 computer가 담당할 수 없는 부분으로 전문가의 interpretation이 필요한 부분이다. 이러한 interpretation을 할 때 환자의 정확한 임상 정보가 매우 중요한 역할을 한다. 즉 가족력, 과거력, U/A, CBC, acid-base status, ammonia 등의 기본 검사조건 등은 정확한 interpretation에 매우 중요하다³⁾.

포도당을 정맥내로 투여하면 유기산 pattern이 변화되어 정확한 진단이 불가능해 지는 경우가 많이 있다. 예를 들면 지방산 산화이상(fatty acid oxidation disorders)의 경우 금식상태(fasting)에서 증상이 나타나며, 포도당이 정맥내로 투여되면 빠른 속도로 정상화되므로 초기에 검체를 모아놓지 않으면 정상으로 오진될 가능성이 많다. 따라서 병력이나 기본 초기 검사에서 유기산혈증의 가능성이 있다고 판단되는 경우에는 일단 소변을 모아서 냉동보관 시켜 놓고 검사를 할지는 나중에 결정하는 것이 좋다. 즉 initial sample의 중요성을 다시 한 번 강조하는 바이다³⁾.

그러나 많은 질환 및 condition들에서 비슷한 pattern을 보여 구별이 어려울 수 있는 경우가 있다. 예

를 들면 lactic acid, pyruvic acid, 3-hydroxybutyric acid 및 acetoacetic acid가 현저한 상승을 보일 수 있는 경우 질환으로는 ketolytic defect인 3-ketothiolase deficiency를 우선 들 수 있으나 그 외에도 여러 원인에 의한 circulation insufficiency에서도 비슷한 pattern을 보일 수 있으므로 주의가 필요하다. 이러한 경우 정확한 진단은 효소분석을 시행해야 되나 현재 국내에서는 되지 못하고 있으므로 아침 첫 소변을 이용하여 다시 한 번 분석하여 보거나 또는 고단백식후와 단백질 제한 후의 검체를 비교하여 봄으로써 구별이 가능해 진다. 빠른 시일내에 이 질환들의 enzyme assay 또는 molecular diagnosis가 필요하다고 판단 된다.

유기산 분석의 적응증

1997년 7월부터 2000년 6월까지의 만 3년 동안 본 연구실로 의뢰되었던 712명 환자의 1,125검체의 분석 결과를 정리해 보면²⁾ 검사를 의뢰하게 된 주요 증상 및 sign 중 유기산 분석에서 이상 소견을 보인 경우를 보면(유기산 분석에서 비정상소견을 보인 환자 수/

의뢰된 환자 수) seizure activity(100/168), developmental delay(48/120), mental retardation(29/98), hypotonia, letharginess(45/84), other movement disorder(28/68), vomiting(37/63), feeding refusal, poor sucking(21/37), language retardation(10/30), change in consciousness level(22/33), frequent in-

fection(2/28), dysmorphic facial feature(7/18), organomegaly(4/16), respiratory difficulties including tachypnea(14/19), abnormal smell(6/16), ataxic gaits(4/12) 및 cardiomegaly or heart failure(2/3) 등이었다. 이들에게서 보였던 주요 검사에서의 이상 소견으로는 metabolic acidosis(38/65), hyperammone-

Table 1. Symptoms and Signs Classified According to Diseases

Diseases	Total No.	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11
Normal	498	11	68	39	26	16	5	12	6	72	20	69
Methylmalonic aciduria	6	3	3	2	3	2	0	0	0	0	0	2
Propionic aciduria	10	2	4	6	4	3	0	0	0	1	0	2
Holocarboxylase syntase def	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biotinidase deficiency	6	0	5	0	0	0	0	0	0	2	1	1
Maple syrup urine disease	3	2	1	2	2	2	0	0	1	0	0	0
Isovaleric aciduria	4	0	1	1	3	1	0	0	2	2	2	2
Tyrosinemia type I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tyrosinemia type II	4	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Tyrosinemia type IV	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutaric aciduria type I	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Glutaric aciduria type II	22	1	15	3	1	0	0	0	0	7	2	2
3-Methylglutaconic aciduria I	3	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
3-Methylglutaconic aciduria II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria III	7	0	8	1	1	0	0	0	0	2	0	0
HMG-CoA lyase deficiency*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Hyperglyceroluria	2	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2	2
Cytosolic 3-ketothiolase def	55	5	23	7	10	1	2	0	1	11	2	5
Mitochondrial 3-ketothiolase def	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Hydroxyisobutyric aciduria	2	0	2	2	0	0	1	0	0	1	0	1
L-2-hydroxyglutaric aciduria	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Fumaric aciduria	2	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1
PDHC deficiency [†]	28	3	14	7	4	4	4	0	0	3	0	3
E ₃ deficiency	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Pyruvate carboxylase deficiency	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
M [‡] . respiratory chain disorders	35	2	13	4	3	2	3	1	1	9	1	5
SCAD deficiency [§]	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
MCAD deficiency	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LCAD deficiency [¶]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methyl crotonyl glycinuria	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Orotic aciduria ^{**}	7	1	2	4	4	4	2	2	1	1	0	1
2-MBCAD deficiency ^{††}	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
No. of patient except normal	214	22	100	45	37	21	14	4	6	48	10	29
No. of total patients	712	33	168	84	63	37	19	16	12	120	30	98

*HMG-CoA lyase : 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA lyase, [†]PDHC : pyruvate dehydrogenase complex, [‡]M : mitochondrial, [§]SCAD; short chain acyl-CoA dehydrogenase, ^{||}MCAD : medium chain acyl-CoA dehydrogenase, [¶]LCAD : long chain acyl-CoA dehydrogenase, ^{**}Orotic aciduria : markedly elevated orotic acid. Urea cycle disorder, lysinuric protein intolerance and HHH syndrome are possible disorders, ^{††}2-MBCAD : 2-methyl-branched chain acyl-CoA dehydrogenase

#1 : changes in consciousness level including comatose state, #2 : seizure activity, #3 : hypotonia, letharginess, #4 : vomiting, #5 : feeding refusal, poor sucking, #6 : respiratory difficulties including tachypnea, #7 : organomegaly, #8 : abnormal smell, #9 : developmental delay, #10 : language retardation, #11 : mental retardation

mia(38/71), hypoglycemia(20/31), abnormalities in blood cell(21/32), ketosis(10/10), liver dysfunction(3/4) 등이었다(Table 1, 2)¹⁾. 따라서 이러한 증상 및 검사 소견을 보이는 경우에는 진단을 위한 검사에 유기산 분석을 포함시키는 것이 중요하다고 판단된다. 의뢰된 검체에서 이상이 나온 경우가 예상보다 높았

던 이유로는 의뢰된 검체들이 대부분 국내의 주요 대학병원들에서 의뢰된 highly selected case들이었기 때문이 아닌가 생각하고 있다.

Table 2. Symptoms and Signs Classified According to Diseases

Diseases	Total No.	#12	#13	#14	#15	#16	#17	#18	#19	#20	#21	#22
Normal	498	8	40	11	26	1	27	33	11	11	0	1
Methylmalonic aciduria	6	0	0	0	0	0	5	5	3	3	1	0
Propionic aciduria	10	0	5	0	1	0	5	6	3	5	4	0
Holocarboxylase syntase def	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biotinidase deficiency	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maple syrup urine disease	3	0	0	0	0	0	2	2	2	0	2	0
Isovaleric aciduria	4	1	0	1	0	0	3	2	2	2	1	0
Tyrosinemia type I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tyrosinemia type II	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tyrosinemia type IV	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Glutaric aciduria type I	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutaric aciduria type II	22	0	3	1	0	0	0	0	0	1	0	0
3-Methylglutaconic aciduria I	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria III	7	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0
HMG-CoA lyase deficiency*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglyceroluria	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cytosolic 3-ketothiolase def	55	1	4	0	0	0	5	3	5	3	2	1
Mitochondrial 3-ketothiolase def	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Hydroxyisobutyric aciduria	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
L-2-hydroxyglutaric aciduria	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Fumaric aciduria	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PDHC deficiency [†]	28	0	4	1	0	0	7	7	3	2	0	0
E ₃ deficiency	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Pyruvate carboxylase deficiency	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
M [‡] . respiratory chain disorders	35	1	6	0	0	2	1	0	1	2	0	0
SCAD deficiency [§]	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
MCAD deficiency	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
LCAD deficiency [¶]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methyl crotonyl glycinuria	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Orotic aciduria ^{**}	7	0	2	1	1	0	5	5	0	1	0	0
2-MBCAD deficiency ^{††}	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
No. of patient except normal	214	4	28	7	2	2	38	38	20	21	10	3
No. of total patients	712	12	68	18	28	3	65	71	31	32	10	4

*HMG-CoA lyase: 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA lyase, [†]PDHC: pyruvate dehydrogenase complex, [‡]M: mitochondrial, [§]SCAD: short chain acyl-CoA dehydrogenase, ^{||}MCAD: medium chain acyl-CoA dehydrogenase, [¶]LCAD: long chain acyl-CoA dehydrogenase, ^{**}Orotic aciduria: markedly elevated orotic acid. Urea cycle disorder, lysinuric protein intolerance and HHH syndrome are possible disorders, ^{††}2-MBCAD: 2-methyl-branched chain acyl-CoA dehydrogenase

#12: ataxic gaits, #13: other movement disorders, #14: dysmorphic facial features, #15: frequent infection, #16: cardiomegaly or heart failure, #17: metabolic acidosis, #18: hyperammonemia, #19: hypoglycemia, #20: pancytopenia, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, #21: ketosis, #22: liver dysfunction

증상 및 검사소견과 유기산혈증

의식변화, 심한 구토, 근 긴장도의 저하, 기면, 음식 거부, 약한 젓빠는 힘 등과 같이 심한 급성증상은 propionic aciduria, lactic acid가 증가한 환자군, lactic acid와 pyruvic acid가 같이 증가한 환자군, orotic aciduria, methylmalonic aciduria, maple syrup urine disease 등에서 주로 보이고 있었다. 반면에 간질, 성장지연, 정신지체 등과 같은 만성 증상은 cytosolic 3-ketothiolase 결핍증, glutaric aciduria II 형 의증, lactic acid만 증가한 환자군, lactic acid와 pyruvic acid가 같이 증가한 환자군, 3-methylglutaconic aciduria, biotinidase 결핍증, propionic aciduria 등에서 주로 보이고 있었다. 주요 증상 및 검사소견에 따라서 질환들을 분류해 보면 다음과 같다.

1. 혼수상태를 포함한 의식상태의 변화

이 소견을 보인 환자들은 33명이 있었으며, 그 중 22명에서 cytosolic 3-ketothiolase deficiency(5), PDHC deficiency(3), methylmalonic aciduria(3), propionic aciduria(2), maple syrup urine disease (2), mitochondrial respiratory chain disorders(2), 등이 진단되었고, 그 외 glutaric aciduria type I, L-2-hydroxyglutaric aciduria, fumaric aciduria, 3-methylcrotonylglycinuria 및 orotic aciduria 등이 한례씩 진단되고 있었다.

2. 경련발작

경련발작 때문에 검사가 의뢰된 경우는 모두 168명이었으며 이중 100명에서 다양한 유기산 혈증들이 진단되었다. 3-Ketothiolase deficiency(23), glutaric aciduria type II(15), PDHC deficiency(14), mitochondrial respiratory chain disorders(13), 3-methylglutaconic aciduria type III(8) 등이 주된 질환들이었으나 그 외에도 biotinidase deficiency(5), propionic aciduria(4), methylmalonic aciduria(3), 3-methylglutaconic aciduria type I(2), 3-hydroxyisobutyric aciduria(2), orotic aciduria(2) 등 매우 다양한 질환들이 2례 이상 진단되었고, maple syrup urine disease, isovaleric aciduria, tyrosinemia type IV, mitochondrial 3-ketothiolase deficiency, L-2-hydroxyglutaric aciduria, E₃ deficiency, 3-methy-

lcrotonylglycinuria, 2-methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency 등이 1례씩 진단되고 있었다.

3. 근 긴장도의 저하 또는 늘어짐

이 증상을 보였던 84명의 환자 중 45명에서 비정상 소견을 보였다. Cytosolic 3-ketothiolase deficiency와 PDHC deficiency가 각각 7명으로 가장 많았으며, propionic aciduria(6), mitochondrial respiratory chain disorder(4), orotic aciduria(4), glutaric aciduria(3), methylmalonic aciduria(2), maple syrup urine disease(2), 3-hydroxyisobutyric aciduria(2) 등이 뒤를 이었고, isovaleric aciduria, tyrosinemia type II, 3-methylglutaconic aciduria type III, hyperglyceroluria, L-2-hydroxyglutaric aciduria, fumaric aciduria, E₃ deficiency, 3-methylcrotonylglycinuria 등이 1례씩 진단되고 있었다.

4. 구 토

구토를 보였던 63명 중 37명에서 이상 소견을 보였으며, cytosolic 3-ketothiolase deficiency(10), propionic aciduria(4), PDHC deficiency(4), orotic aciduria(4), isovaleric aciduria(3), mitochondrial respiratory chain disorder(3), maple syrup urine disease(2) 등이 진단되었고, glutaric aciduria type II, 3-methylglutaconic aciduria type III, L-2-hydroxyglutaric aciduria, fumaric aciduria 등이 1례씩 진단되었다.

5. 잘 먹지 않으려고 하거나 빠는 힘이 약해진 경우

37명이 이 증상으로 의뢰되었으며 21명에서 비정상 소견을 보였다. PDHC deficiency(4), Orotic aciduria(4) 등이 가장 많았고, propionic aciduria(3), methylmalonic aciduria(2), maple syrup urine disease(2), mitochondrial respiratory chain disorders (2), isovaleric aciduria(1), cytosolic 3-ketothiolase deficiency, fumaric aciduria 등이 뒤를 잇고 있었다.

6. 빈호흡을 포함한 호흡의 이상

19명 중 14명에서 PDHC deficiency(4), mitochondrial respiratory chain disorders, cytosolic 3-ketothiolase deficiency(2), orotic aciduria(2), 3-hy-

droxyisobutyric aciduria(1), fumaric aciduria(1), pyruvate carboxylase deficiency(1) 등이 진단되었다.

7. Organomegaly를 보였던 환자들

의뢰된 16명 중 organomegaly가 있었던 것으로 기록된 경우는 16명이었으며, 이 중에서 4명에서 orotic aciduria(2), E₃ deficiency(1), mitochondrial respiratory chain disorders(1)가 진단되었다.

8. 이상한 냄새

몸에서 나는 이상한 냄새 때문에 유기산 분석이 의뢰된 경우가 12례가 있었는데 그중 6명에서 isovaleric aciduria(2), maple syrup urine disease(1), cytosolic 3-ketothiolase deficiency(1), mitochondrial respiratory chain disorder(1), orotic aciduria(1) 등이 진단되었다.

9. 발달지연(developmental delay)

발달 지연 때문에 유기산 분석이 의뢰되었던 경우가 120명이 있었으며 그중 48명에서 cytosolic 3-ketothiolase deficiency(11), mitochondrial respiratory chain disorder(9), glutaric aciduria type II(7), PDHC deficiency(3), biotinidase deficiency(2), isovaleric aciduria(2), 3-methylglutaconic aciduria type III(2), hyperglyceroluria(2) 등이 진단되었고, propionic aciduria, tyrosinemia type II, glutaric aciduria type I, 3-methylglutaconic aciduria type I, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency, 3-hydroxyisobutyric aciduria, fumaric aciduria, SCAD(short chain acyl-CoA dehydrogenase) deficiency, orotic aciduria, 2-methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency 등이 1례씩 진단되었다.

10. 언어 발달지연

언어 발달이 지연되어 검사가 의뢰된 경우가 30명이 있었는데 이 중 10명에서 isovaleric aciduria(2), glutaric aciduria type II(2), hyperglyceroluria(2), cytosolic 3-ketothiolase deficiency(2), 등이 진단되었고, biotinidase deficiency와 mitochondrial respiratory chain disorder가 1례씩 진단되었다.

11. 지능저하

지능저하 때문에 의뢰된 98명 중 29명에서 cytosolic 3-ketothiolase deficiency(5), mitochondrial respiratory chain disorder(5), PDHC deficiency(3) 등이 진단되었고 그 뒤를 methylmalonic aciduria(2), propionic aciduria(2), isovaleric aciduria(2), glutaric aciduria type II(2), hyperglyceroluria(2), biotinidase deficiency(1), 3-hydroxyisobutyric aciduria(1), L-2-hydroxyglutaric aciduria(1), fumaric aciduria(1), orotic aciduria(1), 2-methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency(1) 등이 있고 있었다.

12. Ataxic gait

Ataxic gait를 보였던 환자는 12명이 있었으며 그중 4명에서 isovaleric aciduria(1), cytosolic 3-ketothiolase deficiency(1), fumaric aciduria(1), mitochondrial respiratory chain disorder(1) 등이 진단되었다.

13. 기타 운동기능의 이상

기타 여러 가지 운동기능의 이상이 있어서 유기산 분석을 시행했던 경우가 68례가 있었으며 그중 28명에서 mitochondrial respiratory chain disorder(6), propionic aciduria(5), cytosolic 3-ketothiolase deficiency(4), PDHC deficiency(4), glutaric aciduria type III(3), fumaric aciduria(2), orotic aciduria(2), 3-methylglutaconic aciduria type III(1) 등이 진단되었다.

14. 비정상적인 얼굴 모양

비정상적인 얼굴 모양을 보여 유기산 분석이 의뢰된 경우가 18명이 있었으며 그중 7명에서 isovaleric aciduria(1), glutaric aciduria(1), hyperglyceroluria(1), PDHC deficiency(1), SCAD deficiency(1), orotic aciduria(1), 2-methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency(1) 등이 진단되었다.

15. 잦은 감염

보내준 정보 중 잦은 감염이 있었던 경우가 20명이 있었는데 그중 2명에서 propionic aciduria(1), 과 orotic aciduria(1)가 진단되었다.

16. 심중대 또는 심부전

3명의 환자가 심중대 또는 심부전 때문에 검사가 의뢰되었으며, 이중 2명에서 mitochondrial respiratory chain disorder가 진단되었다.

17. 대사성 산혈증

대사성 산혈증을 보였던 65명의 환자 중 38명에서 PDHC deficiency(7), methylmalonic aciduria(5), propionic aciduria(5), cytosolic 3-ketothiolase deficiency(5), orotic aciduria(5)등이 진단되었고 뒤를 이어 isovaleric aciduria(3), maple syrup urine disease(2), E₃ deficiency(2), 3-methylglutaconic aciduria type III(1), 3-hydroxyisobutyric aciduria(1), pyruvate carboxylase deficiency(1), mitochondrial respiratory chain disorder(1) 등이 진단되고 있었다.

18. 고암모니아혈증

고암모니아혈증을 보였던 71명의 환자 중 38명에서 PDHC deficiency(7), propionic aciduria(6), methylmalonic aciduria(5), orotic aciduria(5), cytosolic 3-ketothiolase deficiency(3), maple syrup urine disease(2), isovaleric aciduria(2), 3-methylglutaconic aciduria type III(2), tyrosinemia type IV(1), 3-hydroxyisobutyric aciduria(1), E₃ deficiency(1), pyruvate carboxylase deficiency(1), SCAD deficiency(1), MCAD deficiency(1) 등이 진단되었다.

19. 저혈당

저혈당을 보였던 31명 중 20명에서 cytosolic 3-ketothiolase deficiency(5), methylmalonic aciduria(3), propionic aciduria(3), PDHC deficiency(3), maple syrup urine disease(2), isovaleric aciduria(2), 3-hydroxyisobutyric aciduria(1), mitochondrial respiratory chain disorder(1)가 진단되었다.

20. 혈구의 이상

범혈구 감소증 또는 어느 한 성분의 감소를 보였던 경우가 32명이 있었으며 그중 21명에서 propionic aciduria(5), methylmalonic aciduria(3), cytosolic 3-ketothiolase deficiency(3), isovaleric aciduria(2), PDHC deficiency(2), mitochondrial respiratory

chain disorder(2), glutaric aciduria type I(1), 3-hydroxyisobutyric aciduria(1), L-2-hydroxyglutaric aciduria(1), orotic aciduria(1) 등이 진단되었다.

21. 케톤혈증

케톤혈증이 있는 것으로 기록되었던 10명의 환자들은 모두 비정상 소견을 보였으며, propionic aciduria(4), maple syrup urine disease(2), cytosolic 3-ketothiolase deficiency(2), methylmalonic aciduria(1), isovaleric aciduria(1), 등이었다.

22. 간기능의 이상

간기능의 이상이 있는 것으로 기록되었던 4명의 환자들 중 3명에서 cytosolic 3-ketothiolase deficiency(1), pyruvate carboxylase deficiency(1), MCAD deficiency(1) 등이 진단되었다.

연령에 따른 분류

검사가 의뢰되었던 환자들을 나이에 따라 4군으로 나눠 보면(유기산 분석에서 이상 소견을 보인 환자 수/전체 의뢰된 환자 수), 생후 2개월까지의 신생아기(35/124), 3개월부터 만 2세까지(71/259), 3세부터 만 12세까지(94/288), 만 12세 이상(13/41)이었으며, 전체적으로는 214/712이었다(Table 3). 전형적이고 심한 유기산혈증들 예를 들면 methylmalonic aciduria나 propionic aciduria의 경우 신생아기에 첫 증상을 보이는 경우가 많으나 이번의 정리에서 보면 소아기 또는 청소년기에도 많은 질환들이 진단되고 있으며, 이들이 보였던 증상들이 만성적인 증상들 즉 경련, 발달 지연, 언어지연, 운동기능의 이상 등이었음은 시사하는 바가 크다고 할 수 있다. 신생아기의 환자들이 보였던 주요 증상들로는 급성 증상들이 많았으며, 여기에는 근육긴장저하, 기면상태, 구토, 음식거부, 약한 젖 빠는 힘, 정신상태의 변화 등을 들 수 있다. 이러한 환자들은 대부분의 경우 신생아학을 전공하시는 분들이나 소아 신경학을 전공하시는 분들이 보는 환자들로 좀 더 신경을 써서 찾는다면 이보다 더 많은 수의 환자들을 진단해 낼 수 있을 것으로 판단된다.

1. 신생아기

유기산 분석에서 생후 2개월까지의 신생아기의 환자에서 보였던 가장 흔한 이상 소견은 pyruvic acid

Table 3. Overview of Patients Diagnosed with Urine Organic Acid Analysis during Jul. 1997–Jun 2000 According to the Age Groups

Diseases	Male					Female					Total
	-2 mon	-2 yr	-12 yr	12 yr-	Subtota l	-2 mon	-2 yr	-12 yr	12 yr-	Subtota l	
Normal	55	110	106	13	284	34	77	88	15	214	498
Methylmalonic aciduria	3	1	2	0	6	0	0	0	0	0	6
Propionic aciduria	2	1	1	0	4	3	1	2	0	6	10
Holocarboxylase syntase def	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biotinidase deficiency	0	1	0	0	1	1	0	3	1	5	6
Maple syrup urine disease	0	1	0	0	1	2	0	0	0	2	3
Isovaleric aciduria	1	0	2	0	3	0	1	0	0	1	4
Tyrosinemia type I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tyrosinemia type II	1	0	0	0	1	1	2	0	0	3	4
Tyrosinemia type IV	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Glutaric aciduria type I	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	2
Glutaric aciduria type II	0	7	5	1	13	0	3	6	0	9	22
3-Methylglutaconic aciduria I	0	0	2	0	2	0	0	1	0	1	3
3-Methylglutaconic aciduria II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria III	0	0	5	0	5	0	1	1	0	2	7
HMG-CoA lyase deficiency*	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Hyperglyceroluria	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Cytosolic 3-ketothiolase def	2	12	17	0	31	0	8	13	3	24	55
Mitochondrial 3-ketothiolase def	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3	3
3-Hydroxyisobutyric aciduria	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	2
L-2-hydroxyglutaric aciduria	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	2
Fumaric aciduria	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	2
PDHC deficiency [†]	4	5	7	1	17	1	5	5	0	11	28
E ₃ deficiency	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Pyruvate carboxylase deficiency	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
M [†] . respiratory chain disorders	3	4	10	2	19	2	5	5	4	16	35
SCAD deficiency [‡]	1	2	0	0	3	0	0	0	0	0	3
MCAD deficiency [§]	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
LCAD deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methyl crotonyl glycinuria	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Orotic aciduria ^{**}	4	1	0	0	5	1	1	0	0	2	7
2-MBCAD deficiency ^{††}	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	2
No. of patient except normal	22	43	56	4	125	13	29	38	9	89	214
No. of total patients	77	153	162	17	409	47	106	126	24	303	712

*HMG-CoA lyase : 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA lyase, [†]PDHC : pyruvate dehydrogenase complex, [‡]M : mitochondrial, [§]SCAD : short chain acyl-CoA dehydrogenase, ^{||}MCAD : medium chain acyl-CoA dehydrogenase, [¶]LCAD : long chain acyl-CoA dehydrogenase, ^{**}Orotic aciduria : markedly elevated orotic acid. Urea cycle disorder, lysinuric protein intolerance and HHH syndrome are possible disorders, ^{††}2-MBCAD : 2-methyl-branched chain acyl-CoA dehydrogenase

의 상승이 동반되어 있거나 없는 젖산뇨증(lactic aciduria)이다. 고젖산뇨증(hyperlactic aciduria)은 저산소증이나 부적절한 혈액순환 때문에 올 수도 있으므로 세심한 과거력과 소변 유기산 분석의 재실시에 의해 이러한 경우들을 감별하였다. Lactic acid와 pyruvic acid가 동시에 현저한 상승을 보이는 경우 pyru-

vate dehydrogenase complex 결핍증(5례)과 pyruvate carboxylase 결핍증(1례)일 수 있다. 5명의 환자에서 orotic acid가 매우 현저한 상승을 보였는데 ornithine transcarbamylase 결핍증(OTC deficiency) 때문일 가능성이 가장 많으나 lysinuric protein intolerance나 hyperornithinemia hyperammonemia homo-

citrullinuria(HHH) syndrome일 수도 있으며, 그 개별진단은 혈중 아미노산 분석에 의하여 가능하므로 아미노산 분석을 권유하였다. 그 외에 propionic aciduria 5례, methylmalonic aciduria 3례, maple syrup urine disease 2례, 3-ketothiolase 결핍증 2례, tyrosinemia type II 2례, isovaleric aciduria 1례, HMG CoA lyase 결핍증 1례, short chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증(SCAD deficiency) 1례, biotinidase 결핍증 1례로 나타났다.

2. 만 2세까지의 영유아기

신생아 시기를 지나면 가장 흔한 증상이 만성 증상인데 여기에는 경련발작, 정신지체, 성장지연 등이 있다. 3-hydroxybutyric acid와 acetoacetic acid가 소변에서 현저한 증가를 보이는 경우로는 금식 때문에 생긴 ketonuria를 배제하기 위하여 아침 첫 소변으로 다시 분석하였으며, 지속적인 ketonuria를 보이는 경우 3-ketothiolase 결핍증으로 분류하였다. 그러나 효소 분석이나 분자 유전학 검사까지 시행하지 못했으므로 금식 때문에 단순히 생긴 케톤혈증일 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. Ethylmalonic acid와 2-hydroxyglutaric acid가 함께 상승하는 소견이 다음으로 흔한데 glutaric aciduria II형으로 분류되어진다. 2개월에서 2년 사이에 나타났던 질환들에는(Table 3) propionic aciduria 2례, SCAD 결핍증 2례, hyperglyceroluria 2례, orotic aciduria 2례, glutaric aciduria I형 2례, tyrosinemia type II 2례, methylmalonic aciduria 1례, biotinidase 결핍증 1례, maple syrup urine disease 1례, 3-methylglutaconic aciduria III형 1례, mitochondrial 3-ketothiolase 결핍증 1례, 3-hydroxyisobutyric aciduria 1례, 2-hydroxyglutaric aciduria 1례, fumaric aciduria 1례, 2-methylbranched chain acyl CoA dehydrogenase 결핍증 1례가 있었다. Hyperglyceroluria 2례는 congenital adrenal hypoplasia와 Duchenne형 근이영양증이 결합된 contiguous gene deletion syndrome환자들이었다. 이 연령군에서는 매우 다양한 질환들이 한두례씩 진단되고 있었다.

3. 만 12세까지의 소아기

2세부터 12세까지 나타났던 질환들에는 3-ketothiolase 결핍증 30례, lactic acid만 상승했던 15례,

lactic acid와 pyruvic acid가 같이 증가했던 12례, glutaric aciduria II형 의증 11례, 3-methylglutaconic aciduria III형 6례, biotinidase 결핍증 3례, propionic aciduria 3례, 3-methylglutaconic aciduria I형 3례, methylamlonic aciduria 2례, mitochondrial 3-ketothiolase 결핍증 2례, 3-hydroxyisobutyric aciduria 1례, fumaric aciduria 1례, medium chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증(MCAD deficiency) 1례, 3-methylcrotonylglycinuria 1례, 2-methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증 1례로 나타났다.

4. 만 12세 이상

12세 이상에서는 lactic acid만이 증가한 6례, cytosolic 3-ketothiolase 결핍증 3례, biotinidase 결핍증 1례, glutaric aciduria II형 1례, lactic acid와 pyruvic acid가 같이 증가한 1례, 2-hydroxyglutaric aciduria 1례로 나타났다.

유기산혈증-각론

전신적인 lactic acidosis는 많은 후천적 질환에서 나타날 수 있는 한 증상이며 이 경우에는 그 원인이 무엇인지 분명한 경우가 많다. Cohen과 Woods가 말한 A형 lactic acidosis가 그것으로⁴⁾ 조직의 저산소증이 그 원인이지만, 조직 환류가 적절한 심한 질환의 경우에도 가능하다⁵⁾. 저산소증에 의한 lactic acidosis는 산소 공급이 좋아지면 빠르게 회복된다. 선천성 대사 이상 질환은 lactic acidosis를 보이는 환자의 원인 중 적은 부분을 차지하지만 지속적인 산혈증을 나타내는 원인의 대부분을 차지하고 있다⁶⁾. Lactic acid는 NADH에 의해 pyruvic acid가 환원된 것인데 lactic acid는 전구물질인 pyruvic acid의 대사에 의해서만 제거되기 때문에 dead end 대사물이기도 하다. 그러므로 lactic acid의 일정 농도는 pyruvic acid, NAD⁺, NADH의 농도와 직접적으로 비례한다. 따라서 pyruvic acid가 없어지지 않고 계속 축적되면 젖산혈증이 생기게 된다. 이러한 예로 primary pyruvate oxidation disorder, pyruvate carboxylase 결핍증, pyruvate dehydrogenase 결핍증(PDH deficiency), PDH phosphatase 결핍증 등이 있다. 이 질환들은 공통적인 특징으로 pyruvic acid가 축적되지만

lactate/pyruvate ratio는 정상이며, 이러한 양상을 보이는 경우를 우리는 pyruvate dehydrogenase complex 결핍증(PDHC deficiency)으로 분류하였고 28례가 있었다. 이와 달리 lactate/pyruvate ratio가 증가하면서 젖산혈증을 일으키는 질환들이 있다. NADH의 축적으로 인한 젖산혈증은 호흡 연쇄 효소의 이상 질환군의 특징적인 소견이다. 이 환자들의 경우, pyruvic acid의 형성 역시 증가되지만 NADH의 축적에 비하면 적기 때문에 혈중 젖산/피루브산염의 비는 특징적으로 증가된다. 이러한 양상을 보이는 경우들은 사립체의 호흡 연쇄 효소의 이상 질환들로 분류하였고 전체적으로 35례에서 진단되었다. 전체적으로 보아 위와 같은 양상을 보이는 환자들이 상당히 많았다고 할 수 있으며, 아직 국내에서 효소분석과 분자생물학적인 진단이 불가능하여 확진이 되지 못하고 있으나 임상적으로 중요한 분야로 보이며, 앞으로 이 분야에 대한 집중적인 연구가 필요하다고 판단된다.

케톤뇨증(acetoacetate와 3-hydroxybutyrate의 배설이 증가된 경우)은 지방산 산화가 증가된 것을 의미하는 것으로서, 음식에 대한 생리적인 반응이거나 포도당 산화의 이차적인 결함 때문일 수도 있다. 단풍당뇨증, 메틸말론산뇨증, 프로피온산뇨증, 아이소길초산뇨증(isovaleric aciduria) 등도 케톤뇨증을 보이는 것이 특징적인 소견의 하나이다. 케톤뇨증이 있으면 원인에 상관없이 dicarboxylic acids인 adipate, suberate, sebacate 등의 배설량이 증가된다. 케톤체 이용의 일차적인 결함이 있을 때에도 대량의 케톤뇨증이 생길 수 있는데 mitochondrial acetoacetyl CoA thiolase(3-ketothiolase) 결핍증이 이에 속한다. 이 질환은 소변 유기산 분석에서 2-methylacetoacetate, 2-methyl-3-hydroxybutyrate가 발견되며 대량의 acetoacetate와 3-hydroxybutyrate가 존재한다. 이러한 환자들은 감염이나 금식 등에 의해 대상부전(decompensation)이 초래되지 않는 한 건강하게 지낸다. 저혈당, 대사성 산혈증, 대량의 케톤뇨증 등과 연관된 빈호흡이나 치료에 잘 반응하지 않는 구토, 처짐, 졸림 등의 증상이 시작되면 대상부전이 생기고 있음을 알 수 있다⁶⁾. 2-Methylacetoacetate와 2-methyl-3-hydroxybutyrate의 상승이 동반된 대량의 케톤뇨증을 mitochondrial 3-ketothiolase 결핍증으로 분류하였으며, 전체적으로 3례가 있었고, 2-methylacetoacetate와 2-methyl-3-hydroxybutyrate의 상승이 없는

케톤뇨증은 cytosolic 3-ketothiolase deficiency로 분류하였으며 총 55례에서 진단되었다. 한번의 분석에서 이와 같은 pattern을 보이는 경우 오진의 가능성을 줄이기 위해서 가벼운 금식상태라고 할 수 있는 아침 첫소변으로 다시 한번 분석하여 지속적인 케톤뇨증을 보이는 경우에 한하여 cytosolic 3-ketothiolase deficiency로 분류하였다. 이 질환 역시 앞으로 효소분석이 반드시 필요하다고 판단된다.

Glutaric aciduria II형이라고도 하는 multiple acyl-CoA dehydrogenase 결핍증은 사립체의 전자운반체인 flavoprotein이나 electron transfer flavoprotein dehydrogenase(ETF-DH)의 결핍이 원인이다^{7,8)}. 임상적인 경중도는 환자에 따라서 다양한데⁹⁾ 중증의 경우는 선천적 기형, 심한 신경학적 손상, 간 종대, 저혈당증, 대사성 산혈증 등이 신생아기에 발생한다. 영아기에서 나타나는 경증은 선천적인 기형 없이 대사이상만 있게 되고 가장 경한 경우는 증상이 없이 지내다가 영아기 후반이나 유아기 때 감염 등 hypercatabolic state에서 갑작스러운 encephalitis 또는 encephalopathy의 증상을 일으키며, 치료에 잘 반응하지 않고, 구토, 혼미, 간 종대, 근병증, 간 기능이상, 저혈당증 등 Reye 증후군 비슷한 양상으로 나타난다. 한번 증상이 나타나면 dystonia나 choreoathetosis 등의 후유증이 남고 서서히 진행되며, hypercatabolic state에서 악화되는 결과를 보인다. 유기산 분석에서는 glutarate, ethylmalonate, 3-hydroxyisobutyrate, 2-hydroxyglutarate, isovalerylglycine, isobutyrylglycine, 2-methylbutyrylglycine, dicarboxylic acids 등이 두드러지게 증가해 있다. 젖산은 대체로 증가해 있고 케톤증은 대개 없거나 경하게 있다. 비록 효소 분석으로 확진을 못했지만 22명의 환자에서 glutaric aciduria II형을 의심할 수 있었다.

Leucine 대사의 중간 대사물인 3-methylglutacnic acid가 소변에서 증가하는 3-methylglutaconic aciduria는 가수분해효소(hydratase) 활성도가 대부분 정상이지만 적은 수의 3-methylglutaconic aciduria I형에서는 가수분해효소가 결핍되어 있다¹⁰⁾. III형에서는 가수분해효소 활성도가 정상이지만 시신경 위축증, 심하게 진행되는 정신지연, 무도무정위운동(choreoathetosis), 경직, 경련 등이 유아기 초기에 진행된다. 3-Methylglutaconic acid, 3-methylglutaric acid, 3-hydroxyisovaleric acid 등이 유기산 분석에서 매우

증가되어 있다. I형으로 진단된 경우가 3례, III형이 7례가 있었다.

본 연구에서는 매우 드문 것으로 알려진 고글리세롤노증(2례), 3-hydroxyisobutyric aciduria(2례), 2-hydroxyglutaric aciduria(2례), fumaric aciduria(2례), glutaric aciduria I형(2례), 2-methylbranched chain acyl CoA dehydrogenase 결핍증(2례), 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase 결핍증(1례), 3-methylcrotonyl glycinuria(1례), 타이로신혈증 II형(1례) 등이 진단되었다.

고글리세롤노증(hyperglyceroluria)이 있는 두명의 환자에서는 지나트륨혈증과 두드러지게 증가한 creatinine kinase의 소견을 보이고 시행한 분자유전학 검사에서는 Xp21 region에 직렬로 존재하는 유전자들인 glycerol kinase 유전자, Duchenne 근이영양증 유전자 및 adrenal hypoplasia congenita 유전자가 동시에 결핍된 contiguous gene deletion syndrome을 보여 주었다¹¹⁾.

케톤혈증이 심할 때는 3-hydroxyisobutyric acid가 두드러지게 증가할 수 있지만 케톤혈증 없이 3-hydroxyisobutyric acid가 증가하면 3-hydroxyisobutyric aciduria를 강하게 암시한다. 이는 3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase의 결핍 때문일 수 있다. 임상적으로 ketoacidosis가 반복적으로 생길 수 있고 젖산혈증, failure to thrive, 안면 기형, 뇌 발육부전, 근육긴장저하 등이 있을 수 있다. 카르니틴과 발린을 제한하는 식이요법이 효과적일 수 있다¹²⁾. 이번 연구에서는 2례가 발견되었다.

2-Hydroxyglutaric acid는 정상 소변에서 나타난다. 그러나 추체외로 이상이나 경련을 보이는 신경학적 질환의 상당수에서 L-2-hydroxyglutaric acid가 매우 증가해있는 소견을 보여 주었는데 그 주요한 원인은 아직 알려져 있지 않다¹³⁾. 영아기에 심한 경련과 함께 hypsarrhythmia와 성장 지연을 보였던 환자 중에서 D-2-hydroxyglutaric acid의 증가가 현저했던 환자는 D-2-hydroxyglutaric aciduria로 분류한다¹⁴⁾. 저자들은 소변에서 2-hydroxyglutaric acid가 두드러지게 증가했던 2례를 경험했다.

2명의 청년기의 정신지체환자에서 fumaric acid만이 매우 현저하게 소변에서 증가한 소견을 보였다¹⁵⁾. 혈중 농도는 정상이면서 다른 유기산 이상 소견 없이 소변에서 fumaric acid만이 대량으로 증가하는 소견

을 고려해볼 때 fumaric acid가 신세뇨관에서 재흡수되지 않음을 암시한다. 그러나 정신지체가 오는 기전은 아직 알려지지 않았다.

Glutaric aciduria I형에서는 glutarate와 3-hydroxyglutarate가 두드러지게 증가한다. Glutarate는 glutaric aciduria II형, 2-aminoadipic aciduria, short bowel syndrome 등에서도 증가하므로 3-hydroxyglutarate의 증가는 glutaric aciduria I형의 진단적인 가치를 높인다. 임상적인 특징은 느리게 진행되는 발달의 퇴행, 활모양강직, 근육긴장이상, 무정위운동의 자세 등이 있다^{16, 17)}. 이 질환 역시 hypercatabolic state에 갑작스런 encephalopathy의 양상으로 발현되는 경우가 많다. 치즈냄새 또는 발고린내 같은 냄새가 몸과 소변에서 강하게 난다. 2례가 진단되었다.

2-Methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase는 2-methylbutyryl-Co A를 tiglyl-CoA로 비가역적인 탈수소화반응을 일으키는 효소로서¹²⁾ 이것이 부족하면 임상적으로 신생아기에서 근육긴장저하가 생긴 뒤 경직의 양측마비와 함께 점점 심하게 진행되는 추체로 이상, 기립의 말단청색증, 만성 설사, 미만의 점출혈, 정신지체, 만성의 젖산노증, 급사 등으로 이어지게 된다. 소변 유기산 검사에서는 ethylmalonate, isobutyrylglycine, methylsuccinate, butyrylglycine, isovalerylglycine, 2-methylbutyrylglycine 등이 증가하여 glutaric aciduria II형과 비슷하지만 glutaric acid의 증가가 없는 점으로 구별되어지며 2례가 진단되었다.

Tyrosine의 아미노교환반응에 의해 4-hydroxyphenylpyruvate가 생기는데 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase(4-hydroxyphenylpyruvate에서 homogentisic acid로 전환되는 것을 촉매함)의 결핍이 있으면 4-hydroxyphenylpyruvate가 축적된다. 미숙아의 경우는 발달의 미성숙으로 인하여 부분적인 결핍이 흔하게 오는데 이것은 일시적인 고타이로신혈증을 초래하여 소변에 많은 4-hydroxyphenylpyruvate를 배설하고 타이로신과 페닐알라닌의 혈중 농도가 높아진다. 미숙아에서 다른 가능한 합병증이 없다면 일시적인 타이로신혈증은 합병증 또는 후유증을 일으키지 않는다. 간세포 기능 이상도 원인에 상관없이 4-hydroxyphenylpyruvic aciduria의 흔한 원인이다. Type I tyrosinemia에서는 succinylacetone이 두드러지게 증가하는 것이 특징이며, 이번 연구에서는

찾지 못하였으나 국내의 보고가 있으므로 심한 간기능의 이상을 보이는 경우 확인할 필요가 있다. 4-Hydroxyphenylpyruvic aciduria는 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase의 일차적인 유전적 결핍으로 인하여 발생할 수도 있는데, 매우 드문 질환인 type III tyrosinemia로 분류하고 있다. 이 질환은 경한 정신 지체와 간헐적인 운동실조증이 오는 것이 특징이며^{18, 19)}, 저자들은 1례를 발견하였다. Type II tyrosinemia(Richner-Hanhart syndrome 또는 oculocutaneous tyrosinemia라고도 부름)는 유전성 cytosolic tyrosine transaminase의 결핍으로 각막이 침식되면서 혼탁과 반흔이 오고 손바닥과 발바닥에서 통증이 있는 수포와 과각화증이 생기며, 정신지체는 흔한 소견이 아니며²⁰⁾ 4례를 찾을 수 있었다.

3-Methylcrotonic acid는 leucine 대사의 중간 대사물질로서 3-methylcrotonyl CoA carboxylase의 결핍이 있으면 축적된다. 심한 ketoacidosis와 관련이 있는 저혈당이 일시적으로 생기는 드문 질환이다²¹⁾. 소변에서 3-hydroxyisovalerate와 3-methylcrotonylglycine과 3-methylcrotonic acid가 증가하며, 1례가 있었다.

Holocarboxylase 합성효소나 biotinidase의 결핍이 있으면 모든 biotin 의존성 카르복실라아제의 결핍이 생긴다. Holocarboxylase 합성효소의 결핍은 영아기에서 심한 대사성 케톤혈증과 고암모니아혈증을 흔하게 만들고²²⁾ 이와 달리 biotinidase 결핍은 영아기 후반이나 유아기 때 신경학적인 증상(경련, 근육긴장저하, 성장지연, 감각신경의 청각소실, 시신경 위축), 피부 발진, 탈모, 대사성 산혈증, 고암모니아혈증 등의 증상이 나타난다²³⁾. Multiple carboxylase 결핍증의 유기산뇨증의 pattern은 특정한 각각의 carboxylase 결핍증의 pattern을 모아놓은 것으로 보면 된다[3-methylcrotonate, 3-methylcrotonylglycine, 3-hydroxyisovalerate(3-methylcrotonyl-CoA carboxylase의 결핍 때문), lactate, acetoacetate, 3-hydroxybutyrate(pyruvate carboxylase의 결핍 때문), propionate, 3-hydroxypropionate, methylcitrate, tiglylglycine(propionyl-CoA carboxylase의 결핍 때문)]. Biotinidase 결핍증에서 소변 유기산 결과는 holocarboxylase 합성효소 결핍증과 비슷한데 그 증가량은 훨씬 적다. 이번 연구에서 holocarboxylase 합성효소 결핍증으로 의심되었던 환자는 없었으나 biotinidase 결핍

증으로 의심되었던 환자들이 6례가 있었다.

Propionic aciduria(10례), methylmalonic aciduria(6례), isovaleric aciduria(4례), 및 maple syrup urine disease(3례)들은 국내에서 비교적 흔한 유기산혈증으로 판단된다.

Propionic acid는 콜레스테롤, odd-chain 지방산, 발린(valine), 이소류신(isoleucine), 메티오닌(methionine), 트레오닌(threonine)들의 대사에서 만들어진다. 프로피온산과 propionylcarnitine는 biotin 의존성 효소인 propionyl-CoA carboxylase의 결핍으로 축적된다. Propionic aciduria는 신생아시기에 심한 대사성 산혈증, 고암모니아혈증, 중성구결핍증, 혈소판감소증 등이 나타난다. Intermediate form과 intermittent form은 늦게 소아기 또는 청소년기에 감염 등의 hypercatabolic status가 있을 때 증상을 나타낼 수 있으며, 케톤혈증과 뇌병증이 고암모니아혈증과 혈액학적인 이상이 없이 생기기도 한다. 소수에서는 반복적으로 발현되는 아급성으로 나타나기도 하는데 중등증의 프로피온산뇨증은 중증의 ketoacidosis가 있고 만성 성장 지연과 failure to thrive가 생긴다. 본 연구에서 10례의 프로피온산뇨증에서 2명의 환자가 영아기에 진단을 받았고 3명의 환자는 유아기에서 성장 지연과 정신 지체를 주소로 진단을 받았다. Propionic aciduria는 holocarboxylase 결핍증 환자에서도 나타나지만 이 경우에는 3-methylcrotonate와 3-hydroxyisovalerate가 소변에서 증가하는 것에 의해 구별되어진다¹⁾.

Methylmalonic acid는 cobalamine 의존성 methylmalonyl-CoA mutase에 의해 propionyl-CoA로부터 만들어지는 대사산물로서 효소가 부족하거나 cobalamine대사의 유전적인 결함이 있으면 methylmalonic aciduria가 생긴다²⁴⁾. 또한 비타민 B₁₂ 결핍시의 중요한 특징이기도 하다. 신생아기에 심한 ketoacidosis, 고암모니아혈증, 급성 뇌병증 등이 생겨서 propionic aciduria 및 isovaleric aciduria와 임상적으로 구별하기 힘들다. 그러나 메틸말론산뇨증의 임상적인 범위는 넓어서 증상이 없이 우연히 발견되기도 한다^{25, 26)}. 소변 유기산 검사는 메틸말론산이 두드러지게 증가한 소견이외에는 프로피온산뇨증과 같은 양상을 보인다. 코발라민 결핍(cblC, cblD, cblE, cblF, cblG)에 의해 오는 경우는 혈액학적인 이상이나 호모시스틴뇨증과 관련이 있다²⁷⁾. 오래 지속된 경우 만성신부전을 일으

킨다. 메틸말론산뇨증은 총 6례가 있었다.

Isovaleric acid는 leucine의 대사 과정 중 2-oxoisocaproic acid가 산화성 decarboxylation에 의해 생긴 대사산물로서 primary isovaleryl-CoA dehydrogenase 결핍증 때 소변에서 대량으로 증가한다. 신생아기에 프로피온산뇨증과 메틸말론산뇨증처럼 케톤혈증, 고암모니아혈증, 급성 뇌병증 등이 흔하게 생긴다¹²⁾. 건강하다가 늦게 발현되는 경우는 대사성 대사부전에 의해 대사성 산혈증, 고암모니아혈증, 뇌증 등의 증상이 간헐적으로 생기지만 대사부전 중 일지라도 isovaleric acid가 소변에서 거의 나타나지 않는다. 대신, isovaleric acid와 glycine이 결합되어 만들어진 isovalerylglycine이 소변에 나타나고 3-hydroxyisovalerate, 3-hydroxybutyrate, acetoacetate, lactate들도 나타난다. 저자들은 신생아기의 1례, 영아기의 2례, 유아기의 2례(4세와 6세의 형제)의 isovaleric aciduria를 찾을 수 있었다.

Maple syrup urine disease 또는 branched chain ketoaciduria는 branched chain α -ketoacid dehydrogenase(BCKAD) complex의 결함에 의해 생긴다. 이 결과로 branched chain aminoacids(leucine, isoleucine, valine)와 이에 상당하는 branched chain α -ketoacids(2-ketosocaproic acid, 2-keto-3 methylvaleric acid, 2-ketoisovaleric acid)가 축적된다²⁸⁾. 임상적으로 신생아기에 급성 뇌병증(약한 것빠는 힘, 구토, 경련, 기면, 혼수)과 심한 케톤증이 생긴다. 건강한 환아에서 ketoacidosis가 간헐적으로 생기기도 하며 ketoacidosis없이 정신지체가 오는 형태도 있다. 혈청에서 3가지의 branched chain aminoacids의 상승과 함께 alloisoleucine(keto-enol tautomerization과 2-keto-3methylvalerate의 transamination의 생산물)이 축적된다. 이러한 2-ketoacid를 소변에서 확인하려면 hydroxylamine과 함께 derivatization이 되어 oxime이 되어야만 유기산 분석이 가능하다. 그러나 2-ketoacid와 함께 이에 상당하는 branched chain 2-hydroxyacids(2-keto groups in vivo의 환원에 의해 생김)를 소변에서 GC-MS에 의해 검출할 수 있으므로 쉽게 진단할 수 있다. 본 연구에서는 신생아기의 2례, 영아기의 1례를 찾을 수 있었다.

대부분의 나라에서는 메틸말론산뇨증이 프로피온산뇨증보다 흔하지만 국내에서는 프로피온산뇨증이 더 흔한 것으로 나타났다. 물론 짧은 연구 기간이었다는

편중된 소견일 수 있겠지만 민족적 특성을 나타내는 가능성을 배제하지 못하므로 앞으로 더 긴 기간동안의 연구가 필요하겠다.

Carbamyl phosphate는 ornithine transcarbamylase에 의해 촉매되어 ornithine과 결합하여 citrulline을 만드는데 ornithine transcarbamylase와 arginase의 결핍이 있으면 orotic acid(carbamyl phosphate에서 유도된 대사물)이 혈청과 소변에서 증가한다. 신생아기의 5례, 유아기의 2례에서 소변의 orotic acid가 증가한 것으로 나타났는데 ornithine transcarbamylase의 결핍 때문인 것으로 본다. 물론 arginase 결핍증, lysinuric protein intolerance, HHH syndrome, citrullinemia 등일 수도 있다. 그렇지만 유전성 오르트산뇨증은 신경학적인 증상이 없는 거대적아구성 빈혈의 특징을 갖기 때문에 상기 질환들과 다르므로 배제할 수 있다.

사립체의 지방산 산화는 4가지 효소에 의해 연속적으로 일어나는데 이 효소들은 서로 다른 기질을 필요로 하면서 유전적으로도 상이하므로 지방산 중간물의 사슬 길이에 의해 효소들을 특징적으로 구분할 수 있다. 사립체의 베타 산화 결함으로 축적되는 지방산 중간물은 내형질세망(endoplasmic reticulum)에서 오메가(ω) 산화에 의해 만들어지는데 과산화소체(peroxisome)의 베타(β) 산화에 의해 더 짧은 dicarboxylic acid로 생성되기도 한다. 과산화소체의 베타 산화에 관여하는 효소는 6개에서 10개의 탄소 사슬로 만들어진 dicarboxylic acids나 지방산의 산화는 촉매할 수 없으므로 C-6, C-8, C-10 dicarboxylic acids가 축적되어 소변에 많이 배설된다. 금식상태에서 갑작스런 악화를 보이는 질환군으로 급성 간세포 이상, 급성 뇌증, 심근 병증과 같은 근병증 등이 동반되는 저칼륨증과 저혈당증으로 나타난다. 현재까지 국내에는 극히 적은 수의 환자들만 진단되어 특히 우리나라에 적은 질환일 것으로 보고 있으나 진단을 놓치고 있을 가능성을 배제할 수 없다. 확인을 위해서는 acylcarnitine profile을 검사해야 하는데 이는 통상적인 유기산 분석으로는 불가능하고 Tandem MS를 이용하여야만 분석이 가능하여 그동안 국내에서의 분석이 불가능하였으나 2001년도에 국내에 도입되어 가동되고 있으므로 앞으로 진단되는 환자의 수가 증가될 가능성이 있다. Medium chain dicarboxylic aciduria는 valproate를 복용 중이거나 medium chain

triglyceride oil를 먹는 영아와 ketoacidosis가 있는 경우에도 생기지만 이 경우는 3-hydroxybutyrate와 acetoacetate가 많이 존재하기 때문에 유전성 지방산 산화(hereditary fatty acid oxidation)의 결함이 있는 경우와 구별되어진다.

Medium chain acyl-CoA dehydrogenase(MCAD) 결핍증은 전세계적으로 가장 흔한 지방산 산화 이상 질환군으로서 주로 금식상태에서 급성 식욕부진과 구토, 정신상태(기면에서 혼수상태까지 악화 가능), 간 비대, 간 기능 이상, 근육긴장저하, 저혈당증, 고암모니아혈증(Reye syndrome과 유사) 등이 나타날 수 있다²⁹⁾. 상당수에서 sudden infant death syndrome (SIDS)으로 급사하는 것으로 생각되어 지고 있으나³⁰⁾ 평소에는 대부분의 환자들이 증상없이 지낸다³¹⁾. 다음과 같은 경우는 의심을 해야 한다. 가족력이 있고 증상이 2세 내에 시작되었고 금식이나 가벼운 질환이 있을 때 대사성 대상부전의 재발 등이 이에 해당된다. 소변 유기산 분석에서 환자가 건강할 때는 나타나지 않지만 급성 대사성 대상부전시에 증가하는 대사물질로서 adipate, suberate, sebacate, 5-hydroxyhexanoate, 7-hydroxyoctanoate, hexanoylglycine, phenylpropionylglycine이 있는데 특히 hexanoylglycine, phenylpropionylglycine은 이 질환에서 특징적으로 증가하는 대사물질이다. 1레가 진단되었다.

Long chain acyl CoA dehydrogenase 결핍증(LCAD deficiency)은 임상적으로 Reye syndrome의 MCAD 결핍증과 유사하지만 더 일찍 발현되고 근병증이 더 심하게 나타나며 특히 심근병증이 생기는 것이 MCAD 결핍증과 구별된다. 소변 유기산 분석에서 adipate, suberate, sebacate와 함께 C-12, C-24 di-*oic acids*가 나타나며³²⁾, 이번 연구에서는 발견되지 않았다.

Short chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증(SCAD deficiency)은 MCAD 결핍증이나 LCAD 결핍증보다 덜 흔하며 환자의 소수에서 만성 골격근 약화, 근병증, 호중구감소증, 대사성 산혈증, failure to thrive, 성장지연 등이 나타난다^{33, 34)}. 저혈당증은 SCAD 결핍증의 유아기 환자 몇례에서 나타났지만 ketogenesis는 나타나지 않았다. 소변 유기산 검사에서 ethylmalonate, methylsuccinate, adipate, butyrylglycine, butyrylcarnitine 들이 다양한 양으로 나타난다^{33, 34)}. Dicarboxylic aciduria는 이 질환의 특징

이 아니다. SCAD 결핍증의 소변 유기산 소견은 효소 활성도가 정상인 경우도 비슷하게 나타날 수 있으므로 효소 활성도를 측정해야 정확히 진단할 수 있다³⁵⁾. 본 연구에서 ethylmalonate가 증가하는 SCAD 결핍증 3례가 나타났지만 효소 분석까지는 못했다. MCAD 결핍증 1례만이 나타나서 다른 나라에 비해 매우 드문 것으로 여겨지며 국내에서 SIDS가 드문 사실의 이유로 생각할 수도 있다.

결론

국내에서 발견된 첫번째의 유기산혈증인 methylmalonic aciduria의 진단이 1985년도였고, 그 후의 연구에서도 유기산혈증의 빈도가 매우 낮은 것으로 보고되었던 점을 감안하면³⁶⁾ 3년 동안 진단된 31종의 질환의 214명의 유기산혈증의 환자는 우리나라에서도 거의 대부분의 질환들이 발병하고 있음을 보여주는 것으로 판단된다. 그동안 우리나라에 환자가 없었음이 아니라 진단을 못했음을 보여주는 증거라고 할 수 있고, 임상들의 특히 신생아학과 소아신경학을 전공하시는 선생님들의 관심이 필요하다고 판단된다.

이번의 조사에서도 지방산산화이상 질환군의 발병 빈도는 특히 낮은 것으로 파악되었다. 이 질환군의 진단은 acylcarnitine profile을 측정하여야 되는데 그동안 국내에서 불가능하였으나 2001년부터 tandem MS를 이용한 측정이 국내에서 가능하여졌으므로 앞으로 이 분야의 진단도 증가될 가능성이 있다고 판단된다. 이 질환군은 임상적으로 금식상태나 hypercatabolic state에서 증상이 나타나므로 반복적인 Reye-like illness의 형태로 나타난다. 정상적인 식사를 하는 경우는 아무런 증상이 나타나지 않고 생활할 수 있다.

다른 분야의 유전질환들과 달리 유기산혈증들의 경우 정확한 진단에 의한 정확한 식이요법이나 대증요법으로 환자들이 많은 도움을 받을 수 있으므로 특히 관심을 가질 필요가 있다고 판단된다.

본 연구에서는 신경학적인 장애를 나타내는 증상 및 징후가 있는 712명 환아(1,125개의 소변검체)를 대상으로 소변 유기산 검사를 하였는데 214명 환아(30.1%)에서 비정상적인 소견을 보여 주었다. 본 연구에서 이상소견을 보인 환자들의 비율이 상당히 높았던 이유는 대부분의 검체가 대학병원에서 모아졌으며, 연

구대상이 전형적인 이상소견을 보인 환자들이었기 때문인 것으로 본다. 검체를 보내주신 선생님들께 이 자리를 빌어 감사의 말씀을 드린다.

참 고 문 헌

- 1) 최유경, 김웅석, 배은주, 박원일, 이경자, 이홍진. 한국의 유기산혈증-유기산분석 3년의 정리. 소아과 2002;45:1346-58.
- 2) 최용재, 김인철, 최유경, 이홍진, 김봉성, 박원일 등. 한국인의 연령에 따른 유기산의 정상값. 소아과 2001;44:1413-23.
- 3) 이홍진. 소아의 유기산혈증의 진단적 접근방법. 소아과 1998;41(1 Suppl):12S-19S.
- 4) Cohen RD, Woods HF. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford: Blackwell Scientific, 1976.
- 5) Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. New York: McGraw hill, 1989.
- 6) Robinson BH. Lactic acidemia. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 1993;1182:231-44.
- 7) Amendt BH, Rhead WJ. The multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation disorders, glutaric aciduria type II and ethylmalonic-adipic aciduria: mitochondrial fatty acid oxidation, acyl-coenzyme A dehydrogenase, and electron transfer flavoprotein activities in fibroblasts. J Clin Invest 1986; 78:205-13.
- 8) Frerman F, Goodman SI. Deficiency of electron transfer flavoprotein or electron flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase in glutaric aciduria type II fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82: 4517-20.
- 9) Frerman FE, Goodman SI. Nuclear-encoded defects of the mitochondrial respiratory chain, including glutaric aciduria type II. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1995:1611-29.
- 10) Gibson KM, Elpeleg ON, Jakobs C, Costeff H, Kelley RI. Multiple syndromes of 3-methylglutaconic aciduria. Pediatr Neurol 1993;9:120-3.
- 11) 신대원, 허 준, 박원일, 이경자, 박원일, 이홍진 등. Hyperglycerolemia와 congenital adrenal hypoplasia, Duchenne muscular dystrophy가 동반된 Xp 21 contiguous gene deletion syndrome. 소아과 2001;44:83-8.
- 12) Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1995:1387-422.
- 13) Barth PG, Hoffman GF, Jaeken J, Wanders RJ, Duran M, Jansen GA, et al. L-2-hydroxyglutaric acidemia: clinical and biochemical findings in 12 patients and preliminary report on L-2-hydroxyacid dehydrogenase. J Inherited Metab Dis 1993; 16:753-61.
- 14) Gibson KM, Craigen W, Herman GE. D-2-hydroxyglutaric aciduria in a new born with neurological abnormalities: a new neurometabolic disorder. J Inherited Metab Dis 1993;16:497-500.
- 15) Whelan DT, Hill RE, McClorry S. Fumaric aciduria: a new organic aciduria, associated with mental retardation and speech impairment. Clin Chim Acta 1983;132:301-8.
- 16) Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, deGroot GW, Dilling LA, Goodman SI, et al. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. J Pediatr 1991;118:52-8.
- 17) Campistol J, Ribes A, Alvarez L. Glutaric aciduria type I: unusual biochemical presentation. J Pediatr 1992;121:83-6.
- 18) Giardini O, Cantani A, Kennaway NG. Chronic tyrosinemia associated with 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase deficiency with acute intermittent ataxia and without visceral bone involvement. Pediatr Res 1983;17:25-9.
- 19) Endo F, Kitano A, Uehara I. 4-Hydroxyphenylpyruvic acid oxidase deficiency with normal fumarylacetoacetase: a new variant form of hereditary hypertyrosinemia. Pediatr Res 1983;17: 92-6.
- 20) Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1995:1077-106.
- 21) Leonard JV, Seakins JW, Bartlett K. Inherited disorders of 3-methylcrotonyl CoA carboxylation. Arch Dis Child 1981;56:53-9.
- 22) Sweetman L, Nyhan WL. Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. Annu Rev Nutr 1986;6:317-43.
- 23) Wolf B, Grier RE, Allen RJ. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. Clin Chim Acta 1983; 131:272-81.
- 24) Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of in-

- herited disease. New York: McGraw-Hill, 1995: 1423-49.
- 25) Ledley FD, Levy HL, Shih VE. Benign methylmalonic aciduria. *N Engl J Med* 1984;311:1015-8.
- 26) Ledley FD, Crane AM, Lumetta M. Heterogenous alleles and expression of methylmalonyl CoA mutase in methylmalonic acidemia. *Am J Hum Genet* 1990;46:539-47.
- 27) Rosenblatt DS, Cooper BA. Inherited disorders of vitamin B12 utilization. *Bioassays* 1990;12:331-4.
- 28) Chuang DT, Shih VE. Disorders of branched chain aminoacid and ketoacid. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995:1239-77.
- 29) Taubman B, Halle DE, Kelly RI. Familial Reye-like syndrome: a presentation of medium chain acylcoenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1987;79:382-5.
- 30) Howat AJ, Bennett MJ, Variend S, Shaw L, ENgel PC. Defects of metabolism of fatty acids in the sudden infant death syndrome. *Br Med J* 1985;290:1771-3.
- 31) Duran M, Hofkamp M, Rhead WJ. Sudden child death and healthy affected family members with medium chain acylcoenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1986;78:1052-7.
- 32) Halle DE, Stanley CA, Coates PM. The long chain acylcoenzyme A dehydrogenase deficiency. *Prog Clin Biol Res* 1990;321:303-11.
- 33) Amendt BA, Greene C, Sweetman L, Cloherty J, Shih V, Moon A, et al. Short-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. Clinical and biochemical studies in two patients. *J Clin Invest* 1987;79:1303-9.
- 34) Hoffman GF, Hunnerman DH, Jacobs C, Wilichowski E, Eber SW, Hanefeld F, et al. Progressive fatal pancytopenia, psychomotor retardation and muscle carnitine deficiency in a child with ethylmalonic aciduria and ethylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:337-40.
- 35) Sewell AC, Herwig J, Bohles H. A new case of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with isolated ethylmalonic aciduria. *Eur J Pediatr* 1993;152:922-4.
- 36) 이홍진, 문형로. 선천성 대사 장애 질환에 대한 17년간의 경험. *소아과* 1990;33:1031-6.