

# 한국인 메틸말로닌산뇨증 및 프로피온산뇨증의 유전자형과 임상 양상

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실\*, 보건복지부 지정 선천성기형 및 유전질환 유전체연구센터†

이은혜\* □ 고정민\* □ 김재민† □ 유한옥\* †

= Abstract =

## Genotype and clinical features of Korean patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria

Eun Hye Lee, M.D.\*, Jung Min Ko, M.D.\*, Jae-Min Kim,† and Han-Wook Yoo, M.D.\* †

Department of Pediatrics\*, Genome Research Center for Birth Defects and Genetic Disorders †  
Asan Medical Center University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** Methylmalonic aciduria (MMA) and propionic aciduria (PA) are inborn errors in the catabolism of branched-chain amino acids. The study was undertaken to investigate the genotypes and clinical features of Korean patients with MMA and PA.

**Methods :** This study examined 12 patients with MMA and eight with PA. We analyzed various clinical features, laboratory findings, treatments, and neuro-developmental outcomes. Diagnoses were based on the presence of characteristic compounds detected by amino acid analysis in serum and organic acid analysis in urine. Mutation analysis was performed in the genes of *MUT*, *MMAA*, *MMAB*, and *MMACHC* for MMA and *PCCA* and *PCCB* for PA.

**Results :** Among the 20 patients, six patients were diagnosed before one month of age and nine patients were diagnosed after the newborn period. Five patients were diagnosed via a neonatal screening test. Patients with early-onset forms had more severe illness at presentation and generally poor outcomes. A favorable outcome was obtained in 55% patients; most of them were of a late-onset type or diagnosed by neonatal mass screening test without symptoms. Genotypes were confirmed in all patients with MMA. We detected 11 different mutations by *MUT* gene analysis in 10 patients, and three different mutations in *MMACHC* genes in two patients. *PCCA* and *PCCB* gene mutations were identified in 14 of the 16 alleles, in eight patients with PA.

**Conclusion :** Organic aciduria is a fatal disease; however, better outcomes are expected whenever early diagnosis and prompt management are made possible. Mutation analysis is useful for confirming diagnoses and planning management strategies. (Korean J Pediatr 2008;51:964-970)

**Key Words :** Methylmalonic aciduria, Propionic aciduria, *MUT*, *MMACHC*, *PCCA*, *PCCB*

### 서 론

메틸말로닌산뇨증(methylmalonyl aciduria)과 프로피오닌산뇨증(propionic aciduria)은 branched chain 아미노산 대사 장애로 일어나는 상염색체 열성질환으로, 대사 과정 중 결함이 있는 부위의 이전 단계의 독성 물질이 체내에 축적됨으로써 급성 증상, 또는 점진적인 신경학적 이상을 나타내게 된다<sup>1-3)</sup>.

주로는 신생아기에 발병하여 식이 부진, 구토, 체중 감소, 전신

적인 저긴장증 등을 보이며 심하면 기면 상태, 경련, 혼수를 거쳐 수 일 내에 사망하거나 심각한 뇌 손상을 초래할 수 있다<sup>4)</sup>. 신생아기 이후에 진단된 경우에는 임상 양상이 다양하여 심각한 뇌병증에서부터 운동실조, 발달 지연, 식이 거부, 반복적인 구토, 성장 부진, 발달 지연 등으로 발현하게 된다. 검사실 소견으로는 대사성 산증, 케톤뇨, 고암모니아혈증, 백혈구 또는 혈소판감소증, 빈혈 등을 보일 수 있다<sup>3)</sup>.

생화학적 관점에서 보면 프로피오닌산뇨증은 이소류신, 발린, 메티오닌, 트레오닌, 홀수의 탄소를 가진 지방산에서 유래된 propionyl-CoA가 methylmalonyl-CoA로 변환되는데 필요한 propionyl-CoA carboxylase (PCC)의 결함으로 인해 발생하며<sup>5,6)</sup>, *PCCA*와 *PCCB* 유전자의 돌연변이가 그 원인이다<sup>7)</sup>. 메틸말로닌산뇨증은 methylmalonyl-CoA에서 succinyl-CoA로 전환되

Received : 3, March 2008, Revised : 23 July 2008, Accepted : 5 August 2008

Address for correspondence : Han-Wook Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Poongnap-2-dong, Songpa-ku, Seoul, Korea

Tel : +82.2-3010-3390, Fax : +82.2-473-3725

E-mail : hwyoo@amc.seoul.kr

는 단계의 이상으로 발생하며, methylmalonyl-CoA mutase (MCM) apoenzyme의 결함이 있는 경우와 조효소인 아데노실코발라민(adenosylcobalamin) 합성의 결손이 있는 경우로 나누어진다. 전자는 MUT 유전자의 돌연변이가 원인이고, 후자는 *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC* 유전자의 돌연변이가 원인으로 알려져 있으며 임상적으로 비타민 B12 치료에 반응하는 특징이 있어 비타민 B12 반응형 메틸말로닌산뇨증이라고 한다<sup>2)</sup>.

저자들은 단일 기관에서 14년간 경험한 메틸말로닌산뇨증과 프로피오닌산뇨증 환아들의 임상 양상, 검사소견 및 유전자형을 조사하였으며, 임상형과 유전자형의 연관성에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 및 생화학적 진단

1993년 1월부터 2007년 1월까지 서울아산병원 소아과에서 유기산뇨증으로 진단된 20명(남아 14명, 여아 6명)의 환아를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 진단시 임상 양상과 검사실 소견, 치료와 신경학적 예후에 대해 조사하였다. 진단은 임상 증상과 생화학적 소견을 토대로 혈장 암모니아, 혈액 가스 분석(ABGA), 소변 유기산 분석 및 high-performance liquid chromatography (HPLC) 방법으로 혈장 아미노산을 분석하여 확인하였다. 메틸말로닌산뇨증으로 진단된 환아에서는 하이드록시코발라민(hydroxycobalamin) 1 mg/일을 5일 동안 근주한 후 소변 유기산 분석을 재실시하여 소변의 메틸말로닌산이 50% 이상 감소하는 경우를 비타민 B12 반응형으로 진단하였다.

### 2. 유전자 분석

모든 환아의 부모에게 사전 동의(informed consent)를 받아 유전자형을 분석하였으며, 메틸말로닌산뇨증에서는 비타민 B12에 반응하지 않는 경우 *MUT* 유전자를, 비타민 B12에 반응하는 경우에는 *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC* 유전자를 분석하였고, 프로피오닌산뇨증에서는 *PCCA*와 *PCCB* 유전자에 대한 분석을 실시하였다.

Genomic DNA는 환아의 말초 혈액 내 백혈구에서 PUREGENE DNA isolation kit (Gentra, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 분리하였다. 각 유전자의 exon 및 exon-intron 연결 부위를 적절한 primer를 이용하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 통해 증폭하였다. 증폭된 PCR 산물의 크기를 확인하고 정제하기 위하여 ethium bromide가 있는 1.2% 정제우무(agarose) 젤로 전기영동을 실시하였다. PCR 산물이 선택적으로 증폭되었음을 확인한 후, PCR에 사용된 같은 primer와 BigDye Terminatore V3.0 Cycle Sequencing Ready reaction kit (Applied Biosystems, Foster city, CA, USA)를 이용하여 ABI 3100 Genetic analyzer (Applied Biosystems,

Foster city, CA, USA)로 DNA의 직접적 염기 서열 분석(direct sequencing)을 시행하였다.

## 결 과

### 1. 진단시 임상 양상

총 20명의 환아 중 메틸말로닌산뇨증은 12명(남아 8명, 여아 4명) 이었고, 프로피오닌산뇨증은 8명(남아 6명, 여아 2명)이었다. 이들 중 생후 1개월 이내 진단된 신생아기 발현형이 6명이었으며, 생후 1개월 이후 진단된 지발형은 9명으로 이들의 평균 연령은 13.5개월(1.5-45개월)이었다. 나머지 5명의 환아들은 증상이 나타나기 전 신생아 대사 이상 검사로 진단되었다.

진단 당시의 주증상으로는 구토, 기면 상태와 함께 급성 대사성 위기를 보인 경우가 전체 20명 중 8명(40%), 발달 지연이 3명(15%)이었으며, 수유부진이 1명(5%), 성장부진이 1명(5%), 보행 장애가 1명(5%), 혼수 상태가 1명(5%)이었다. 내원시 7명(35%)의 환아는 의식 저하를, 4명(20%)의 환아는 경련을 보였다. 검사실 소견으로는 고암모니아 혈증이 10명(50%), 대사성 산증이 9명(45%), 케톤뇨가 6명(30%), 저혈당이 5명(25%)에서 나타났으며, 그 외에 호중구 감소증, 혈소판 감소증이 각 4명(20%)에서 나타났다. 간효소 수치의 상승은 3명(15%)에서 동반되었고, 전해질 이상은 2명(10%)에서 관찰되었다.

진단 연령에 따라 나누어 보았을 때, 신생아기 발현형 6명 중 5명이 구토와 기면 증상을 보였고 1명은 수유 부진을 보여 주로 급성의 심한 증상으로 발현되었다. 그러나 1개월 이후에 진단된 9명의 환아에서는 3명만이 진단시에 구토와 기면 증상을 보였으며, 이외의 환자에서는 발달 지연(3명), 성장 부진과 혈소판 감소증(1명), 보행 장애(1명) 및 혼수 상태(1명) 등의 증상으로 발현되어 신생아기 발현형의 경우보다 다양한 임상 양상을 보였다.

진단시 생화학적 검사 소견에서는 신생아기 발현형 환아 중 1명을 제외한 5명에서 고암모니아혈증과 대사성 산증을 보였고, 4명의 환아에서 저혈당증을 보였다. 3명의 환아에서는 케톤뇨증이 관찰되었다. 생후 1개월에서 12개월 사이에 진단된 환아는 6명으로 이 중 4명에서 고암모니아혈증을 보였고, 3명의 환아에서 대사성 산증의 소견을 보였다. 생후 12개월 이후에 진단된 지발형 환아는 3명으로 이중에서 진단시 고암모니아혈증과 대사성 산증을 나타낸 환아는 단 1명뿐이었다(Table 1).

메틸말로닌산뇨증 환아 중 2명에서는 하이드록시코발라민의 투여 이후 메틸말로닌산의 소변 배설량이 감소하여 비타민 B12 반응형으로 진단되었고, 나머지 10명은 비타민 B12의 투여에 반응하지 않았다.

장기적인 합병증으로는 메틸말로닌산뇨증 환아 중 3명에서 혈중 크레아티닌 수치가 점차 상승되어 신기능의 점진적 저하를 보였으나, 만성 신부전으로 진행되었거나 투석이 필요한 경우는 없

**Table 1.** Clinical Symptoms and Laboratory Findings at Diagnosis in Patients with Organic Aciduria

Clinical signs	Total (N=20) (%)	Newborn <1 mo (N=6)	Infant 1-11 mo (N=6)	Young childhood >12 m (N=3)
Presenting symptoms				
vomiting, lethargy	8 (40)	5	3	0
unconsciousness	7 (35)	3	3	1
seizure	4 (20)	3	1	0
gait disturbance	1 (5)	0	0	1
failure to thrive	1 (5)	0	1	0
Laboratory findings				
hyperammonemia	10 (50)	5	4	1
metabolic acidosis	9 (45)	5	3	1
ketonuria	6 (30)	3	2	1
hypoglycemia	5 (25)	4	1	0
neutropenia	4 (20)	2	2	0
thrombocytopenia	4 (20)	1	3	0
AST/ALT elevation	3 (15)	2	1	0

**Table 2.** Neurological Outcome According to the Symptom Onset Time in Patients with Organic Aciduria

Prognosis	Neonatal onset (N=6)	Late onset (N=9)	Diagnosed as screening test (N=5)
Death	2 (2/0)*	0	1 (0/1)
Delayed development	2 (1/1)	2 (1/1)	2 (1/1)
Normal development	2 (1/1)	7 (4/3)	2 (2/0)

\*Methylmalonic aciduria / propionic aciduria

있으며 심근병증을 보인 환아 또한 없었다.

## 2. 대상 환아의 치료

고암모니아혈증, 대사성 산증 등 급성 대사성 위기를 보인 환아 8명 중 4명이 복막 투석을 받았고(메틸말로닌산뇨증 2명, 프로피오닌산뇨증 2명), 프로피오닌산뇨증 환아 1명은 복막 투석으로 크게 호전되지 않아 혈액 투석까지 필요하였다.

장기적 치료로는, 메틸말로닌산뇨증 중 비타민 B12 비반응형 환아와 프로피오닌산뇨증 환아에게는 L-카르니틴을 투여하면서 메티오닌, 트레오닌, 발린 및 이소류신 아미노산을 제한하고 MPA 분유를 수유하였으며, 장내 세균에 의한 유기산 생성을 억제하기 위하여 매일 10일간 메트로니다졸을 경구 투여하였다. 비타민 B12 반응형 환아 2명에게는 식이 제한 없이 비타민 B12를 매달 근주 투여하였다.

심각한 경구 섭취 거부로 체중이 늘지 않아 위루술을 시행한 환아는 3명(메틸말로닌산뇨증 2명, 프로피오닌산뇨증 1명)이었다.

## 3. 신경학적 예후

현재 메틸말로닌산뇨증 환아 12명 중 7명(58%)은 정상 발달을 보이고 있고, 3명(25%)은 발달지연을 보이며, 2명(17%)은 사망하였는데, 이중에 비타민 B12 반응형 메틸말로닌산뇨증 환아 2명은 모두 정상 발달을 보이고 있다. 프로피오닌산뇨증 8명 중 4명(50%)은 정상 발달을 보이며, 3명(38%)은 발달 지연을 보이고 있고, 1명(12%)의 환아는 사망하였다.

진단 시기에 따른 신경학적 예후를 살펴보면, 신생아기 발현형 환아 6명 중 2명이 사망하였고, 2명은 정상 발달을, 2명은 발달 지연을 보이고 있는 반면, 지발형 환아 9명에서는 사망한 환아가 없고, 7명이 정상 발달을 보이고 있으며, 2명에서 발달 지연이 나타났다. 신생아 대사이상 검사를 통해 진단받은 환아 5명 중 1명은 추후 급성 대사성 위기로 사망하였고, 2명은 정상 발달을, 2명은 발달 지연을 보이고 있다(Table 2).

## 4. 유전자 분석 결과 및 유전자형과 임상 양상과의 연관성

메틸말로닌산뇨증 12명에서는 24개의 대립 유전자 모두에서 원인 돌연변이가 발견되었다. 이 중 비타민 B12 비반응형 환아 10명에서 11종의 *MUT* 유전자 돌연변이가 밝혀졌으며, 비타민 B12 반응형 환아 2명에서는 3종의 *MMACHC* 유전자의 돌연변이가 밝혀졌다. 이들 중 아직 보고되지 않은 새로운 돌연변이는 *MUT* 유전자에서 V502DfsX11, *MMACHC* 유전자에서 R189\_A19del의 2가지였다(Table 3). 메틸말로닌산뇨증에서 사망한 2명의 환아는 모두 R108C 및 R108H의 compound heterozygote으로 유전자형이 동일하였으며, 둘 다 급성 대사성 위기로 사망하였다.

프로피오닌산뇨증에서는 16개의 대립 유전자 중 14개에서 *PCCA* 혹은 *PCCB* 유전자의 돌연변이를 발견할 수 있었는데, 이 중 *PCCA* 유전자에서 R313P와 V396G, *PCCB* 유전자에서 R103X, L17NfsX8 및 V12fsX의 돌연변이가 아직 보고되지 않은 새로운 돌연변이였다(Table 4).

**Table 3.** Mutations of *MUT* and *MMACHC* Genes in Patients with Methylmalonic Aciduria

Patient	Gene	Nucleotide change	Amino acid substitution	Outcome
1	<i>MUT</i>	c.1031 T>A c.1481 T>A	S344Y L494X	Normal development
2	<i>MUT</i>	c.356 G>A c.2179 C>T	S119N R727X	Normal development
3	<i>MUT</i>	c.682 C>T c.1481 T>A	R3228X L494X	Severe metabolic crisis → Developmental delay
4	<i>MUT</i>	c.91 C>T c.349G>T	R31X E117X	Developmental delay
5	<i>MUT</i>	c.91 C>T c.349 G>T	R31X E117X	Normal development
6	<i>MUT</i>	c.322 C>T c.323 G>A	R108C R108H	Severe metabolic crisis → expired
7	<i>MUT</i>	c.349 G>T c.1105 C>T	E117X R369C	Normal development
8	<i>MUT</i>	c.322 C>T c.323 G>A	R108C R108H	Severe metabolic crisis → expired
9	<i>MUT</i>	c.349 G>T c.1505_61del*	E117X V502DfsX11*	Normal development
10	<i>MUT</i>	c.1481 T>A c.323 G>A	L494X R108H	Developmental delay
11	<i>MMACHC</i>	c.482 G>A c.566_574del*	R161Q R189_A191del*	Severe metabolic crisis → normal development
12	<i>MMACHC</i>	c.482 G>A c.609 G>A	R161Q W203X	Developmental delay → normal development

\*Novel mutation

**Table 4.** Mutations of *PCCA* and *PCCB* Genes in Patients with Propionic Aciduria

Patient	PCCA gene		PCCB gene		Outcome
	Nucleotide change	A.A substitution	Nucleotide change	A.A. substitution	
1			c.1283 C>T c.1316 A>G	T428I Y439C	Developmental delay
2			c.307 C>T* Unknown	R103X*	Developmental delay
3			c.49_98del ins15* c.1316 A>G	L17NfsX8* Y439C	Normal development
4			c.30_39del* c.1316 A>G	V12fsX* Y439C	Normal development
5			c.1283 C>T c.1283 C>T	T428I T428I	Early onset with severe metabolic crisis→ Developmental delay
6			c.1283 C>T c.1316 A>G	T428I Y439C	Expired
7	c.938 G>C* c.1187 T>G*	R313P* V396G*			Severe metabolic crisis with coma→ Normal development
8			c.1316 A>G Unknown	Y439C	Normal development

\*Novel mutation

## 고찰

메틸말로닌산뇨증과 프로피오닌산뇨증은 branched chain 아미노산 대사 과정의 이상에 의해 발생하는 상염색체 열성 질환으

로, 서로 비슷한 임상 양상을 보인다.

메틸말로닌산뇨증은 메틸말로네이트와 코발라민 대사의 여러 가지 이상들을 포함하는 질환으로, 주로 methylmalonyl-CoA mutase (MCM)를 담당하는 *MUT* 유전자의 돌연변이에 의해

발생하거나 조효소인 비타민 B12의 대사에 관여하는 *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC* 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. *MUT* 유전자는 염색체 6p21.2-p12에 위치하고 있으며 13개의 exon으로 이루어지고 2.7 kb 길이의 mRNA를 가진다<sup>8-10</sup>. 유전자 돌연변이는 효소 기능의 완전 소실을 보이는  $MUT^0$ 형과 비정상적인 작용과 양의 감소를 보이는  $MUT^-$ 형으로 나눌 수 있으며, 남아 있는 효소의 활성도는 임상 양상과 관련이 있다<sup>11, 12</sup>. 일반적으로  $MUT^0$ 형의 환자들이  $MUT^-$ 환자들보다 더 일찍 발병하고, 사망률이 높으며, 신경학적 예후가 나쁘다고 알려져 있다<sup>13</sup>. 아데노실코발라민의 합성 장애로 발생하는 메틸말로닌산노증은 현재까지 총 7가지 아형이 알려져 있는데, *MMAA* 유전자의 돌연변이로 인한 cblA형과 *MMAB* 유전자의 돌연변이로 인한 cblB형이 있으며, *MMACHC* 유전자의 돌연변이로 인한 cblC형에서는 세포의 비타민 B12 대사의 초기 단계에 관여하는 효소의 결핍으로 인해 메틸말로닌산노증과 함께 호모시스테인혈증이 동반될 수 있고 비타민 B12 대사 이상 중 가장 흔한 형태로 알려져 있다<sup>14, 15</sup>. 이들은 고용량의 비타민 B12를 투여하였을 때 혈중과 소변의 메틸말로닌산 수치가 감소하고, 임상적으로는 식이 제한 없이 비타민 B12 치료만으로도 효과가 있기 때문에 비타민 B12 반응형 메틸말로닌산노증이라고 한다. Nicolaides 등의 연구에 따르면 신생아기 발현형보다 지발형에서 비타민 B12 반응형 환자가 더 많았고, 질환의 중증도와 생존율, 장기적 신경학적 예후 면에서도 비타민 B12 반응형 환자가 비반응형 환자보다 유의하게 양호한 임상 경과를 보인 바 있다<sup>16</sup>. 본 연구에서 비타민 B12 반응형 메틸말로닌산노증 환자는 2명이었는데 한 명은 12개월에 발달 지연으로 진단받았고, 한 명은 증상 없이 신생아 대사 이상 검사로 진단되어, 현재 두 환자 모두 신경학적 후유증 없이 정상 발달을 보이고 있다. 따라서 비타민 B12에 대한 반응여부가 질환의 중증도와 예후에 큰 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.

본 연구의 메틸말로닌산노증 환자에서 밝혀낸 *MUT*와 *MMACHC* 유전자의 돌연변이는 총 11 종류로 이 중 9종은 이전에 보고된 것들이었다. 특히 E117X 돌연변이는 일본 환자를 대상으로 한 보고에서 22%의 유병률을 보였던 가장 흔한 돌연변이로<sup>17</sup>, 본 연구에서도 24개의 대립유전자 중 4개(17%)에서 발견되어 일본의 경우와 마찬가지로 우리나라의 환자에서도 높은 빈도를 나타내었다. 본 연구에서는 효소 활성도 검사를 실시하지 않았기 때문에 각 유전자형에 따른 잔존 효소 활성도와 임상 중증도 간의 정확한 연관성을 밝혀내는 것은 어려우나, 메틸말로닌산노증에서 급성 대사성 위기로 사망한 2명의 환자가 모두 R108C 및 R108H의 compound heterozygote임을 고려할 때 이 유전자형이 심한 임상 증상 및 나쁜 예후와 연관되어 있음을 유추해 볼 수 있다.

프로피오닌산노증은 propionyl-CoA carboxylase (PCC)를 담당하는 유전자의 이상에 의해 발생한다. PCC는  $\alpha$ 와  $\beta$  두 개의 아형으로 이루어지며 이 효소의 정상적인 작용에는  $\alpha$ 아형에 결합하는 비오틴의 작용이 필요하다<sup>7, 18</sup>.  $\alpha$ 아형은 염색체 13q32

에 위치하는 *PCCA* 유전자가 담당하고,  $\beta$ 아형은 염색체 3q13.3-q22에 위치하는 *PCCB* 유전자가 담당하며, 현재까지 *PCCA*와 *PCCB* 유전자에서 30여 개의 돌연변이가 밝혀져 있다<sup>19-21</sup>. 본 연구에서는 *PCCA* 유전자에서 2개(R313P, V396G), *PCCB* 유전자에서는 3개(R103X, L17NfsX8, V12fsX)의 아직 보고되지 않은 새로운 돌연변이가 밝혀졌다. 특히 *PCCB* 유전자의 T428I, Y439C 돌연변이는, 돌연변이가 발견된 12개의 대립유전자 중 각각 4개(33.3%), 5개(42%)에서 발견되어 한국인에서 흔한 돌연변이로 생각된다. 이중에 Y439C는 Kim 등에 의해 2002년 한국에서 처음 보고된 돌연변이이고<sup>22</sup>, T428I는 이 연구에서 56.3%의 빈도를 보인 가장 흔한 돌연변이로, 일본에서도 50%의 유병률을 보이는 가장 흔한 돌연변이로 보고된 바 있다<sup>23</sup>. T428I Homozygote 유전자형은 심한 임상 양상을 나타내는 것으로 알려져 있는데<sup>24</sup>, 다른 국내 연구에서도 T428I homozygote 3명이 모두 신생아기에 발병하였고, 효소 활성도가 거의 없는  $MUT^0$ 였으며 본 연구에서도 T428I homozygote인 환자는 신생아기에 발병하여 심한 대사성 산증과 고암모니아혈증으로 복막투석을 시행한 후 현재 신경학적 장애를 보이고 있어 이 유전자형이 나쁜 예후와 연관됨을 시사한다.

발병 연령에 따른 임상 양상에 대해 살펴보면, 신생아기에 발병한 경우 구토와 기면 이 가장 흔한 증상이었고, 사망에까지 이르는 치명적인 경우가 많았다. 본 연구에서도 진단시에 심한 고암모니아혈증과 대사성 산증으로 복막 투석 또는 혈액 투석을 시행한 환자 5명 중 4명이 신생아기 발현형이었으며 예후가 좋지 않았다. 반면, 1개월 이후 발병한 지발형의 경우에는 구토와 기면의 급성 증상뿐 아니라, 발달 지연, 보행 장애, 성장 지연 등의 다양한 임상양상으로 발현하였으며, 비교적 조기(생후 53일)에 혼수 상태로 내원하였던 1명의 환자만이 고암모니아혈증과 대사성 산증으로 복막 투석을 시행하였다.

신경학적 예후는 지발형이 9명 중 7명이 정상 발달을 보여 가장 좋았고, 신생아 대사 이상 검사를 통해 진단된 환자는 5명 중 2명이 정상 발달을 보였으며, 신생아기에 급성 증상으로 발병한 경우는 6명 중 2명만이 정상 발달을 보여 가장 나쁜 예후를 보였다. 비타민 B12 반응형 메틸말로닌산노증 환자는 2명 모두에서 정상 발달을 보이고 있다.

메틸말로닌산노증에서 동반되는 장기적 합병증으로는 만성 신부전증이 잘 알려져 있는데 특히 비타민 B12 비반응형에서 더 잘 나타난다<sup>11</sup>. 만성 신부전의 병태 생리는 아직 잘 밝혀져 있지 않으나<sup>4</sup>, Horster와 Hoffman 등은 메틸말로네이트가 신세뇨관 세포에 축적되는 것이 원인이라고 하였고, 신장의 조직학적 소견으로는 간질의 섬유화와, 신세뇨관의 위축, 그리고 단핵구 염증 세포들의 침윤을 특징으로 하는 신세뇨관 간질성 염증의 소견을 보인다고 알려져 있다<sup>25</sup>. 본 연구에서는 메틸말로닌산노증 환자 12명 중 3명에서 혈청 크레아티닌이 연령별 정상치에 비해 다소 증가하였으나 현재까지 만성 신부전으로 진행된 환자는 없었다.

메틸말로닌산노증과 프로피오닌산노증의 치료는 급성기의 응

급 치료와 장기적 유지 요법으로 나눌 수 있다<sup>26)</sup>. 급성기에는 충분한 칼로리 공급을 통해 체내의 이화 작용을 방지하는 것이 중요하며, 산혈증은 수액 공급과 알칼리 투여를 통해 교정해 준다. 비타민 B12 반응형 메틸말로닌산뇨증에는 비타민 B12의 정기적인 투여로 식이요법 없이도 치료가 가능하며, 극히 일부의 프로피오닌산뇨증 환자에서는 PCC의 조효소인 비오틴을 10-20 mg/일의 용량으로 투여하여 소변 프로피오닌산의 배설량이 감소하는 경우가 있다. 고암모니아혈증은 벤조산, 페닐부틴산의 투여로 호전될 수 있으며 처음 수 시간 이내에 대사 이상이 교정되지 않으면 투석을 통해 독성 물질을 제거해야 한다.

장기적 치료는 저단백-고칼로리 식이요법이 주가 되고, 카르니틴(100 mg/kg/일)을 투여한다. 정기적인 메트로니다졸 투여는 장내 세균이 프로피오닌산을 생성하는 것을 억제시키는 효과가 있다.

최근에는 신생아 대사이상 검사가 널리 시행되고 있는데, 여러 연구에 따르면 임상 증상으로 진단된 경우와 비교하였을 때 통계적으로 더 많은 환자를 발견해 내지는 못하였다<sup>27)</sup>. 단, 경미한 표현형을 가진 환자들에서는 임상 증상이 나타나기 전에 조기 발견하여 적절한 치료를 함으로써 조기 사망률과 단기적인 신경학적 예후를 호전시킬 수 있으므로 권장되며, 장기적인 결과에 대해서는 아직 확실히 알려져 있지 않다<sup>3)</sup>.

중증도 혹은 중증의 표현형을 가지는 환자의 경우에는 신생아 대사 이상 검사로 진단되기 전에 이미 급성의 대사성 위기로 발현하여 조기에 사망하거나, 심각한 신경학적 후유증을 남기게 되므로 환자 가족들에 대한 유전 상담과 유전자 분석을 통한 산전 진단으로 조기 치료를 가능케 하여 환자의 예후를 향상시키는 데 도움이 될 것으로 여겨진다. 또한 유전자 분석을 통해 돌연변이를 밝혀내고 각 유전자형에 따른 효소 활성도를 측정함으로써, 유전자형과 임상형과의 연관성을 찾아내는 연구가 계속적으로 필요하리라고 생각된다.

## 요 약

목 적 : 메틸말로닌산뇨증과 프로피오닌산뇨증은 상염색체 열성으로 유전되는 아미노산 대사 이상 질환으로, methylmalonyl-CoA mutase와 propionyl-CoA carboxylase의 결함에 의해 발생하며 최근 유전자형에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 저자들은 단일기관에서 경험한 이 질환군의 임상 양상과 유전자형에 대해 조사하고자 하였다.

방 법 : 1993년부터 2007년까지 서울아산병원 소아과에서 유기산뇨증으로 진단된 20례를 대상으로 질병의 종류, 진단시 연령과 임상 양상, 유전자형, 검사 소견, 치료와 예후 등을 후향적으로 분석하였다. 혈장 암모니아, 소변 유기산 분석과 혈장 아미노산을 조사하였고, 유전자분석은 메틸말로닌산뇨증에서는 *MUT*, *MMAA*, *MMAB* 와 *MMACHC* 유전자를, 프로피오닌산뇨증에서는 *PCCA*와 *PCCB* 유전자를 분석하였다.

결 과 : 유기산뇨증으로 진단된 환자는 모두 20명이었으며, 그 중 메틸말로닌산뇨증이 12명(남아 8명, 여아 4명), 프로피오닌산뇨증이 8명(남아 6명, 여아 2명)이었다. 신생아 대사이상 검사로 진단된 환자가 5명이었으며, 6명은 신생아기에 급성 증상으로 발현하였고, 9명은 1개월 이후 발현한 지발형이었다. 신생아기 발현형에서는 6명 중 5명이 구토와 기면을 주증상으로 내원하였으며, 지발형에서는 구토와 기면 이외에도 발달 지연, 보행 장애, 혈소판 감소증 등 다양한 임상 양상을 보였다. 예후로는 메틸말로닌산뇨증 환자 중 2명(17%)이 2세경에 고암모니아혈증과 대사성 산증으로 사망하였으며, 7명(58%)이 정상발달을 보였다. 프로피오닌산뇨증 환자는 1명이 사망하였고, 4명(50%)이 정상 발달을 보이고 있다. 증상의 발현시기에 따라서는 신생아기 발현형에서 6명중에서 2명은 사망, 2명은 정상 발달, 2명은 발달지연을 보이고 있는 것에 비해, 증상 없이 신생아 대사이상 검사로 진단된 환자 중에는 2명(40%)이 정상발달을 보이고 있고, 지발형에서는 7명(63%)이 정상 발달을 보이고 있다. 유전자형은 메틸말로닌산뇨증 전례에서 규명되었으며 10명은 *MUT* 유전자에서 11종의 서로 다른 돌연변이가 발견되었는데 대부분 nonsense 돌연변이였다. 비타민 B12 반응형 환자 2명에서는 *MMACHC* 유전자에서 3종의 서로 다른 돌연변이가 발견되었으며 프로피오닌산뇨증에서는 16개 대립유전자 중 14개에서 *PCCA*와 *PCCB* 유전자의 돌연변이가 규명되었다.

결 론 : 유기산뇨증은 진단이 지연되면 매우 치명적이나, 조기에 의심하여 진단하고 적절히 치료하면 좋은 예후를 기대할 수 있는 질환이다. 유기산뇨증의 유전자형의 분석은 정확한 진단을 가능하게 할 뿐 아니라 유전상담, 산전 진단 및 표현형의 예측에도 도움이 된다.

## References

- 1) Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142:104-12.
- 2) Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism: the metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill 2001;2165-93.
- 3) Dionisi-Vici C, Deodato F, Rüschinger W, Rhead W, Wilcken B. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2006;29:383-9.
- 4) Hörster F, Hoffmann GF. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria: recent advances and new challenges. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1071-4.
- 5) Lehnert W, Sperl W, Suormala T, Baumgartner ER. Propionic acidemia: clinical, biochemical and therapeutic aspects. *Eur J Pediatr* 1994;153:68-80.
- 6) Hsia YE, Scully KJ, Rosenberg LE. Inherited propionyl-CoA carboxylase deficiency in ketotic hyperglycinemia. *J Clin In-*

- vest 1971;50:127–30.
- 7) Gravel RA, Lam KF, Mahuran D, Kronis A. Purification of human liver propionyl-CoA carboxylase by carbon tetrachloride extraction and monomeric avidin affinity chromatography. *Arch Biochem Biophys* 1980;201:669–73.
  - 8) Jansen R, Kalousek F, Fenton WA, Rosenberg LE, Ledley FD. Cloning of full-length methylmalonyl-CoA mutase from a cDNA library using the polymerase chain reaction. *Genomics* 1989;4:198–205.
  - 9) Ledley FD, Lumetta MR, Zoghbi HY, VanTuinen P, Ledbetter SA, Ledbetter DH. Mapping of human methylmalonyl CoA mutase (MUT) locus on chromosome 6. *Am J Hum Genet* 1988;42:839–46.
  - 10) Nham SU, Wilkemeyer MF, Ledley FD. Structure of the human methylmalonyl-CoA mutase (MUT) locus. *Genomics* 1990;8:710–6.
  - 11) Baumgartner ER, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis* 1995;18:138–42.
  - 12) Shevell MI, Matiaszuk N, Ledley FD, Rosenblatt DS. Varying neurological phenotypes among mut 0 and mut – patients with methylmalonyl Co A mutase deficiency. *Am J Med Genet* 1993;45:619–24.
  - 13) Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983;308:857–61.
  - 14) Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, Dore C, Atkinson JL, Watkins D et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat Genet* 2006;38:93–100.
  - 15) Morel CF, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): Phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations. *Mol Genet Metab* 2006;88:315–21.
  - 16) Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998;78:508–12.
  - 17) Ogasawara M, Matsubara Y, Mikami H, Narisawa K. Identification of two novel mutations in the methylmalonyl-CoA mutase gene with decreased levels of mutant mRNA in methylmalonic acidemia. *Hum Mol Genet* 1994;3:867–72.
  - 18) Kalousek F, Darigo MD, Rosenberg LE. Isolation and characterization of propionyl-CoA carboxylase from normal human liver. Evidence for a protomeric tetramer of non-identical subunits. *J Biol Chem* 1980;255:60–5.
  - 19) Campeau E, Desviat LR, Leclerc D, Wu X, Pérez B, Ugarte M, Gravel RA. Structure of the PCCA Gene and Distribution of Mutations Causing Propionic Acidemia. *Mol Genet Metab* 2001;74:238–47.
  - 20) Pérez B, Desviat LR, Rodríguez-Pombo P, Clavero S, Navarrete R, Pérez-Cerdá C, et al. Propionic acidemia: identification of twenty-four novel mutations in Europe and North America. *Mol Genet Metab* 2003;78:59–67.
  - 21) Ugarte M, Pérez-Cerdá C, Rodríguez-Pombo P, Desviat LR, Pérez B, Richard E, Muro S, Campeau E, Ohura T, Gravel RA. Overview of mutations in the PCCA and PCCB genes causing propionic acidemia. *Hum Mut* 1999;14:275–82.
  - 22) Kim SN, Ryu KH, Lee EH, Kim JS, Hahn SH. Molecular analysis of PCCB gene in Korean patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2002;77:209–16.
  - 23) Ohura T, Narisawa K, Tada K. Propionic acidemia: Sequence analysis of mutant mRNAs from Japanese beta subunit-deficient patients. *J Inher Metab Dis* 1993;16:863–7.
  - 24) Pérez-Cerdá C, Merinero B, Rodríguez-Pombo P, Pérez B, Desviat LR, Muro S et al. Potential relationship between genotype and clinical outcome in propionic acidemia patients. *Eur J Hum Genet* 2000;8:187–94.
  - 25) Rutledge SL, Geraghty M, Mroczek E, Rosenblatt D, Kohout E. Tubulointerstitial nephritis in methylmalonic acidemia. *Pediatr Nephrol* 1993;7:81–2.
  - 26) Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: Management and outcome. *J Inher Metab Dis* 2005;28:415–23.
  - 27) Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002;140:321–7.