대한 유전성 대사 질환 : 2012;12(1):23~34

원 저

한국인 소아청소년기 발작의 원인질환으로서의 유기산대사이상질환

한림대학교 의과대학 소아청소년과

김희권 · 이종윤 · 이예승 · 배은주 · 오필수 · 박원일 · 이홍진

Organic Acidopathies as Etiologic Diseases of Seizure Disorders in Korean Childhood and Adolescent Age Group

Hui Kwon Kim, Jong Yoon Lee, Ye Seung Lee, Eun Joo Bae
Phil Soo Oh, Won Il Park, Hong Jin Lee

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University

Purpose: Acute symptomatic seizures are caused by structural changes, inflammation or metabolic changes of brain, such as tumor, stroke, meningitis, encephalitis and metabolic disorders. Inherited metabolic disorders that can cause seizures are organic acidopathies, lysosomal storage disorders, peroxisomal disorders and mineral disorders. We have done this study to find out the importance of organic acidopathies causing seizure disorders in Korean childhood and adolescent patients.
Method: Retrograde analysis for 1,306 patients with seizure disorders whose clinical informations are available and have done urine organic acid analysis for 5 years period, between Jan. 1st 2007 to Dec. 31th 2011. Statistical analysis was done with Student's t test using SPSS.
Result: Out of 1,306 patients, 665 patients (51%) showed abnormalities on urine organic acid analysis. The most frequent disease was mitochondrial respiratory chain disorders (394, 30.1%), followed by mandelic aciduria (127, 9.7%), ketolytic defects (81, 6.2%), 3-hydroxyisobutyric aciduria (19, 1.4%), glutaric aciduria type II (10, 0.8%), ethylmalonic aciduria (4), propionic aciduria (4), methylmalonic aciduria (3), glutaric aciduria type I (3), pyruvate dehydrogenase deficiency (3), pyruvate carboxylase deficiency (3), isovaleric aciduria (2), HMG-CoA lyase deficiency (2), 3-methylcrotonylglycinuria (2), fatty acid oxidation disorders (2), fumaric aciduria (1), citrullinemia (1), CPS deficiency (1), MCAD deficiency (1).
Conclusion: On neonatal period, mandelic aciduria due to infection was found relatively frequently. Mitochondrial disorders are most frequent etiologic disease on all age group, followed by ketolytic defects and various organic acidopathies. The number and diversities of organic acidopathies emphasize meticulous evaluation of basic routine laboratory examinations and organic acid analysis with initial sample on every seizure patient.

Key words: Seizure, Organic acid, Korea

서 론

발작은 대뇌의 비정상적인 전기 활동에 의해 발생하는 돌발적이고, 일시적인 운동, 감각 또는 행동 변화 증

책임저자: 이홍진, 강원도 춘천시 교동 153
한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과
Tel: 033)240-5230, Fax: 033)241-8061
E-mail: hongjlee@hallym.ac.kr

상을 말하며, 운동증상이 동반된 경우에는 경련이라고 한다[1]. International Classification of Epileptic Seizures[2]은 간질을 국소발작과 전신발작으로 크게 나눈다. 국소발작에서는 초기의 임상 및 뇌파의 변화가 대뇌반구의 한쪽에서 시작되며, 전신발작은 대뇌반구의 양쪽에서 동시에 있는 경우를 말한다[3]. 발열을 동반하지 않은 발작을 경험한 환자의 30%정도는 후에 간질로 진행되는 것으로 보고되고 있으며, 이때 신경학적검사, 뇌파 및 신경계의 방사선과적인 검사가 정상이라면 그 빈도는 20%정도인 것으로 보고되고 있다[3], 발열을 동반한 경련발작은 소아기에 흔한 문제이며[4] 중추신경계의 감염으로 인한 발작이나 간질을 앓고 있는 환자가 발열이 있으면서 발작을 일으킨 경우 및 전해질의 불균형으로 인한 발작을 급성 증상성 발작이라고 하며[3], 이들을 제외한 경우는 열성발작으로 정의된다[4]. 급성 증상성 발작은 대뇌의 구조적인 변화, 염증, 대사이상 등이 원인이 될 수 있으며, 여기에는 종양, 뇌졸중, 뇌수막염, 뇌염 및 다양한 대사장애질환들이 포함된다[3]. 발작을 일으킬 수 있는 대사장애질환들은 매우 다양하며, 유기산대사이상질환군, 리소솜축적질환군, 퍼옥시좀대사이상질환군 및 미량원소의 이상질환군들이 있다[3].

유기산이란 아미노산, 지방산 및 탄수화물의 대사산물로 카르복실기를 가지고 있는 유기화합물을 말하며, 유기산이 혈중에 증가된 경우를 유기산혈증, 소변으로의 배설이 증가된 경우를 유기산뇨증이라고 말하며, 동의어로 사용된다[5, 6]. 유기산혈증은 주로 신경계의 이상을 일으키나 간기능의 이상이나 조혈계의 이상 등이 동반될 수 있으며, 비정상적인 냄새 등이 있을 수 있다[6]. 유기산혈증의 진단은 소변의 유기산정량분석으로 가능하며, 50여 질환들이 현재 진단이 가능하며, 사립체호흡연쇄효소의 이상 질환 및 지방산산화이상질환들의 진단이 동시에 가능하기 때문에 여기에 포함시켜서 같이 진단을 하고 있다[6, 7]. 유기산혈증의 임상적발현은 돌연변이의 종류에 따라 잔류효소의 활성도가 달라지기 때문에 다양하게 나타날 수 있다. 잔류효소의 활성도가 0%에 가까운 경우에는 생후 3일내지 5일사이의 신생아기에 기면 및 혼수상태 등의 의식상태의 변화, 구토, 경련발작, 정상신생아반사작용의 소실 등을 일으키며, 대사성산혈증, 고암모니아혈증, 간기능의 이상, 저혈당 및 범혈구감소증 등의 검사이상이 동반된다[6]. 그러나 잔류효소의 활성도가 어느 정도 남아있는 경우에는 증상을 일으키지 않고 정상적으로 지내다가 발열, 구토, 설사 및 심한 운동 등의 이화작용이 증가된 경우 증상을 일으키며, 이때의 증상 및 검사소견을 신생아기의 심한 형과 같은 양상을 보이다가 칼로리의 공급이 증가되어 이화작용의 증가가 사라지면 정상으로 회복되나 신경계손상의 후유증을 남길 수 있다[8]. 사립체 호흡연쇄효소의 이상질환들은 젖산혈증, 케톤산혈증, 젖산/피루브산비의 증가, 3-수산화부티르산/아세토아세트산의 비의 증가, 이카르복실산의 증가 및 TCA 회로에 포함된 유기산의 증가 등의 소견을 보이며, 이러한 변화는 단백질을 제한한 식이요법 후에 증가된다[9]. 케톤체는 지방산의 상화과정에서 생성되는 3-수산화부티르산과 아세토아세트산을 말하며 뇌에서 에너지원으로 이용되며, 이과정이 케톤분해과정이다. 케톤분해과정이 제대로 작동되지 않으면 다양한 형태의 뇌손상의 증상이 나타난다[10].

저자들은 경련발작의 원인질환으로서 유기산혈증의 중요성 및 국내의 발병양상을 알아보기 위하여 2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지의 5년간의 유기산분석의 결과를 SPSS의 student's t test를 이용하여 연령별로 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 5년 동안 한림대학교 춘천성심병원 임상 유전학 연구소에 유기산분석이 의뢰된 3,345명의 환자들 중 발작의 형태 등의 정보가 있었던 1,306명의 환자들을 2개월까지의 신생아기, 2세까지의 영아기, 12세까지의 소아기, 12세 이후의 청소년기의 4군으로 나눠서 발작의 양상에 따른 유기산혈증을 비교 분석하였다. 신생아기의 발작의 형태에 대한 정보는 분명하지 못한 것들이 많아서 나누지 못했고, 나머지 연령군의 경우는 전신발작, 국소발작, 복합발작으로 나눠서 비교분석하였고, 발달지연이 잇는 군과 없는 군의 차이를 알아보았다. 유기산

분석을 위한 유기산의 추출과 유도체화 및 분석은 기존의 보고된 방법을 이용하였다[6, 7].

통계처리는 SPSS를 이용하여 Student's t test로 시행하였다.

결 과

발작을 주소로 유기산분석이 의뢰된 환자 중 정보의 분석이 가능하여 이번의 연구에 포함된 환자의 수는 전체적으로 1,306명으로 남녀의 비는 670:627로 1.08:1이었고, 신생아기는 85:76으로 1.12:1, 영아기는 235:222로 1.06:1, 소아기는 300:285로 1.05:1, 청소년기는 55:48로 1.16:1로 남자가 약간 많았다(Table 1).

신생아기의 환자들의 경우 산혈증 여부, 암모니아 및 전혈구검사소견등의 정보가 분석 가능하여 검사결과들이 정상이었던 군과 산혈증 또는 암모니아가 상승되었던 군을 비교분석하였다(Table 2). 검사에서 이상소견이 없었던 89명의 환자에서 유기산분석이 정상이었던 환자가 46명(52%)이었으며, mandelic acid의 현저한 상승이 있었던 환자는 20명(23%), 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상이 20명(23%)이었으며, 3-hydroxyisobutyric aciduria가 2명, 3-methylcrotonylglycinuria가 1명이 있었다. 검사에서 이상을 보였던 환자 72명에서는 정상이 6명(8%)로 의미 있게 낮았으며(p value <0.001), mandelic aciduria의 상승을 보였던 환자는 39명(54%)로 의미 있게 높았고(p value <0.001), 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상은 19명(26%)로 조금 높았으나 통계학적으로 의미는 없었다(p value=0.56). 검사소견이 정상이었던 군에서는 발견되지 않았던 propionic aciduria와 glutaric aciduria type II가 각각 2례씩 진단되었고, glutaric aciduria type I, citrullinemia, carbamylphosphate synthe-

Table 1. Age and Sex Characteristics of Patients

	Male	Female	M:F ratio	Total
<2 months	89	72	1.20:1	161
2 months-2 years	235	222	1.06:1	457
<12 years	300	285	1.05:1	585
>12 years	55	48	1.16:1	103
Total	674	623	1.08:1	1,306

Table 2. Organic Acidopathies Diagnosed on Neonatal Patients(<2 months) with Seizure

	Normal Laboratory Findings*	Abnormal Laboratory Findings	Total
Normal	46	6	52
Mandelic aciduria	20	39	59
MRCD	20	19	39
PA		2	2
GA I		1	1
GA II		2	2
HIBA	2		2
MCGA	1		1
citrullinemia		1	1
CPSD		1	1
MCADD		1	1
Total	89	72	161

*pH, ammonia, pancytopenia
Abbreviations: MRCD, mitochondrial respiratory chain disorders; PA, propionic aciduria; GA I, glutaric aciduria type I; GA II, glutaric aciduria type II; HIBA, 3-hydroxyisobutyric aciduria; MCGA, 3-methylcrotonylglycinuria; CPSD, carbamylphosphate synthetase deficiency; MCADD, medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

tase deficiency 및 medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency가 각각 1례씩 진단되어 전체적으로 92%에서 비정상적인 유기산검사소견을 보여 기본 검사를 통한 스크리닝의 중요성을 알 수 있었다(Table 2). Mandelic acid는 감염 특히 그람음성균에 의한 감염이 있을 때 증가되는 유기산으로 급성발작에서 mandelic acid의 상승이 현저했던 경우는 2개월 이하의 신생아기와 2세미만의 영아기 환자들에서 그 이후의 연령 군에 비하여 의미 있게 높았다(p value < 0.001)

2개월 이후의 환자군은 대부분 만성 반복성 발작으로 기본검사의 정보가 없는 경우가 많아 분석이 불가능하였고, 경련발작과 함께 언어지연을 포함한 발달지연이 있는 환자들이 많고 차이가 있는 것으로 판단되어 경련발작의 형태와 함께 발달지연의 유무에 따른 분석을 같이 시행하였다(Table 3-5). 2세까지의 영아군의 경우 경련발작만 있었던 환자가 366명(80%), 발달지연이 동반된 환자가 91명(20%)이었다. 발달지연이 없는 경우 발작의 형태는 전신발작이 232명(63%), 국소발작이 97명(27%), 복합발작이 37명(10%)이었고 발달지연이 있는 경우는 각각 71명(78%), 14명(15%), 및 6명(7%)이었다. 발달지연이 없었던 군에서 유기산 분석에서 이상소견을 보였던 환자는 전체적으로 177명(48%)이었으며, 발달지연이 있었던 군은 전에 91명 중 39명(43%)로 조금 낮아보였으나 통계적인 의미는 없었다(p value=0.35). 발달지연이 없었던 군에서는 mandelic acid의 상승이 46명(13%)에서 있었으나 발달지연이 있었던 군에서는 한명도 없어 의미 있게 낮아(p value <0.001) 만성적인 상태임을 반영하는 것으로 판단되었다. 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상은 각각 87명(24%), 27명(30%)으로 발달지연이 있는 경우 높았으나 역시 통계적인 의미는 없었다(p value=0.24). 케톤분해의 이상질환군의 경우는 각각 30명(8%), 10명(11%)으로 역시 발달지연군에서 조금 높았으나 통계적인 의미는 없었다(p=0.40). 기타 질환으로는 발달지연이 없었던 군에서 ethylmalonic aciduria가 3례, methylmalonic aciduria, 3-hydroxyisobutyric aciduria와 3-methylcrotonylglycinuria가 2례 있었

Table 3. Organic Acidopathies Diagnosed on Infantile Patients (2 months-2 years) with Seizure

	Seizure			Seizure with DD			Total
	GTC	Partial	Complex	GTC	partial	complex	
Normal	112	58	19	40	9	3	241
Mandelic aciduria	31	6	9				46
MRCD	59	21	7	20	4	3	114
Ketolytic defects	20	8	2	9	1		40
MMA	1	1					2
IVA		1					1
HIBA	1	1					2
MGLA				1			1
GA II				1			1
PCD	1						1
FD	1						1
EMA	3						3
HMGLD	1						1
MCGA	2						2
FAOD		1					1
Total	232	97	37	71	14	6	457

Abbreviations: DD, developmental delay; GTC, generalized tonic clonic; MRCD, mitochondrial respiratory chain disorders; MMA, methylmalonic aciduria; IVA, isovaleric aciduria; HIBA, 3-hydroxyisobutyric aciduria; MGLA, 3-methylglutaconic aciduria; GA II, glutaric aciduria type II; PCD, pyruvate carboxylase deficiency; FD, fumarase deficiency; EMA, ethylmalonic aciduria; HMGLD, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency; MCGA, 3-methylcrotonylglycinuria; FAOD, fatty acid beta-oxidation disorder

Table 4. Organic Acidopathies Diagnosed on Childhood Patients (2 years–12 years) with Seizure

	Seizure			Seizure with DD			Total
	GTC	Partial	Complex	GTC	Partial	Complex	
Normal	188	9	11	94		5	307
Mandelic aciduria	15		1	3			19
MRCD	97	5	6	75	3	4	190
ketolytic defects	23	1	2	9		1	36
MMA	1						1
IVA	1						1
HIBA	7		1	6			14
MGLA	1						1
GA I	2						2
GA II	2			3		1	6
PDHD1	2						2
PCD	2						2
EMA	1						1
HMGLD	1						1
FAOD	1						1
PA	2						2
Total	346	15	21	190	3	10	585

Abbreviations: DD, developmental delay; GTC, generalized tonic clonic; MRCD, mitochondrial respiratory chain disorders; MMA, methylmalonic aciduria; IVA, isovaleric aciduria; HIBA, 3–hydroxyisobutyric aciduria; MGLA, 3–methylglutaconic aciduria; PA, glutaric aciduria type I; GA II, glutaric aciduria type II; PDHD, pyruvate dehydrogenase deficiency; PCD, pyruvate carboxylase deficiency; EMA, ethylmalonic aciduria; HMGLD, 3–hydroxy–3–methylglutaryl CoA lyase deficiency; FAOD, fatty acid betaoxidation disorder; PA, propionic aciduria

Table 5. Organic Acidopathies Diagnosed on Adolescent Patients (>12 years) with Seizure

	Seizure			Seizure with DD			Total
	GTC	Partial	Complex	GTC	Partial	Complex	
Normal	24	1	2	13		1	41
Mandelic aciduria	3						3
MRCD	32	5		14			51
Ketolytic defects	5						5
HIBA		1					1
GA II				1			1
PDHD	1						1
Total	65	7	2	28		1	103

Abbreviations: DD, developmental delay; GTC, generalized tonic clonic; MRCD, mitochondrial respiratory chain disorders; HIBA, 3–hydroxyisobutyric aciduria; GA II, glutaric aciduria type II; PDHD, pyruvate dehydrogenase deficiency

으며, pyruvate carboxylase deficiency, fumaric aciduria, 3–hydroxy–3–methylglutaryl CoA lyase deficiency가 1례씩이 있었다. 발달지연이 있었던 군에서는 3–methylcrotonylglycinuria와 glutaric aciduria type II가 1례씩이 있었다(Table 3). 12세까지의 소아기군의 경우 전체 586명중 경련발작만 있었던 환자가 382명(65%), 발달지연이 동반된 환자가 204명(35%)이었다. 발달지연이 없는 경우 발작의 형태는 전신발작이 346명(91%), 국소발작이 15명(4%), 복합발작이 21명(5%)이었고 발달지연이 있는 경우는

각각 190명(93%), 3명(1%), 및 11명(5%)이었으며, 영아기에 비하여 전신발작의 빈도가 높았다(p<0.05). 발달지연이 없었던 군 346명 중 유기산분석에서 이상소견을 보였던 환자는 218명(46%))이었으며, 발달지연이 있었던 군은 전체 204명중 105명(51%)로 조금 높아보였으나 통계적인 의미는 없었다(p value=0.83). 발달지연이 없었던 군에서는 mandelic acid의 상승이 16명(4%)에서 있었으나 발달지연이 있었던 군에서는 3명(1%)로 의미 있게 낮아(p value <0.001) 만성적인 상태임을 반영하는 것으로 판단되었다. 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상은 각각 108명(28%), 82명(40%)으로 발달지연이 있는 경우 의미 있게 높았다(p<0.004). 케톤분해의 이상질환군의 경우는 각각 26명(7%), 10명(5%)으로 발달지연군에서 조금 낮았으나 통계적인 의미는 없었다(p=0.24). 기타 질환으로는 발달지연이 없었던 군에서 3-hydroxyisobutyric aciduria가 8례(2%)가 있었으며, glutaric aciduria type I, glutaric aciduria type II, pyruvate dehydrogenase deficiency, pyruvate carboxylase deficiency, propionic aciduria가 각각 2례씩이 있었으며, methylmalonic aciduria, isovaleric aciduria, 3-methylcrotonylglycinuria, ethylmalonic aciduria, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency 및 지방산 산화이상질환이 각각 1례씩이 있었다. 발달지연이 있었던 군에서는 3-hydroxyisobutyric aciduria가 6례(3%), glutaric aciduria type II가 3례(1%) 씩이 있었다(Table 4). 12세 이상의 청소년기군의 경우 전체 93명의 환자 중 경련발작만 있었던 환자가 74명(72%), 발달지연이 동반된 환자가 29명(28%)이었다. 발달지연이 없는 경우 발작의 형태는 전신발작이 65명(88%), 국소발작이 7명(9%), 복합발작이 2명(3%)이었고 발달지연이 있는 경우는 각각 28명(95%), 0명(0%), 및 1명(3%)로 발달지연이 있는 군의 전신발작의 비가 높았으나 통계적인 의미는 없었다(p value=0.10). 발달지연이 없었던 군에서 유기산분석에서 이상소견을 보였던 환자는 전체적으로 47명(64%))이었으며, 발달지연이 있었던 군은 전에 29명 중 15명(52%)로 조금 낮아보였으나 통계적인 의미는 없었다(p value=0.65). 발달지연이 없었던 군에서는 mandelic acid의 상승이 3명(4%)에서 있었으나 발달지연이 있었던 군에서는 한명도 없어 의미 있게 낮았다(p value <0.001). 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상은 각각 33명(45%), 14명(48%)으로 발달지연이 있는 경우 높았으나 역시 통계적인 의미는 없었다(p value=0.85). 케톤분해의 이상질환군의 경우는 발달지연이 없는 군은 5명(7%)이었으나 없는 군에서는 한명도 없어 의미 있게 높았다(p value <0.001). 기타 질환으로는 발달지연이 없었던 군에서 3-hydroxyisobutyric aciduria와 pyruvate dehydrogenase deficiency가 1례씩이 있었으며, 발달지연이 있는 군에서는 glutaric aciduria type II가 1례 있었으며(Table 5) 질환들의 다양성에 있어서 소아기 및 영아기에 비하여 의미 있게 낮았고, 주된 질환군은 미토콘드리아의 호흡연쇄효소이상 질환군이었다.

전연령군을 종합해 보면(Table 6) 발달지연이 있었던 환자는 982명으로 75.2%, 없었던 환자는 324명으로 24.8%로 없었던 군이 의미있게 높았고(p value<0.05), 발작의 형태는 발달지연이 없었던 군의 경우 전신발작이 805명(82%), 국소발작이 119 (12.1%), 복합발작이 58명(5.9%)이었고, 발달지연이 있는 군은 89.2%, 국소발작이 17명(5.2%), 복합발작이 18명(5.6%)으로 발달지연이 있는 군에서 전신발작의 비가 의미 있게 높았다(p<0.05). Mandelic acid의 상승이 있었던 경우는 발달지연이 없었던 군에서는 124명(12.6%), 있었던 군에서는 3명(1%)로 의미 있게 낮아 (p<0.001) 발달지연이 없었던 군은 감염으로 인한 급성기 환자들이 많이 포함됨을 알 수 있었다. 미토콘드리아의 호흡연쇄효소의 이상의 경우 발달지연이 없었던 군은 271명(27.6%), 있었던 군은 123명(38.0%)로 발달지연이 있었던 군에서 더 중요한 원인질환임을 알 수 있었다(p<0.05). 케톤분해이상질환군의 경우 발달지연이 없었던 군은 61명(6.2%), 있었던 군은 20명(6.2%)로 의미 있는 차이를 보이지 않고 있었다. 기타질환으로는 발달지연이 있었던 군에서는 6명의 3-hydroxyisobutyric aciduria, glutaric aciduria type II환자와 1명의 3-methylcrotonylglycinuria가 있었으나 발달지연이

Table 6. Organic Acidopathies Diagnosed on All Age Group

	Seizure			Seizure with DD			Total
	GTC	Partial	Complex	GTC	Partial	Complex	
Normal	376	68	30	147	9	9	641
Mandelic aciduria	108	6	10	3			127
MRCD	227	31	13	109	7	7	394
Ketolytic defects	48	9	4	18	1	1	81
MMA	2	1					3
IVA	1	1					2
HIBA	10	2	1	6			19
MGLA	1			1			2
GA I	3						3
GA II	4			5		1	10
PDHD	3						3
PCD	3						3
FD	1						1
EMA	4						4
HMGLD	2						2
MCGA	4						4
FAOD	1	1					2
PA	4						4
citrullinemia	1						1
CPSD	1						1
MCADD	1						1
Total	805	119	58	289	17	18	1,306

Abbreviations: DD, developmental delay; GTC, generalized tonic clonic; MRCD, mitochondrial respiratory chain disorders; MMA, methylmalonic aciduria; IVA, isovaleric aciduria; HIBA, 3-hydroxyisobutyric aciduria; MGLA, 3-methylglutaconic aciduria; PA, glutaric aciduria type I; GA II, glutaric aciduria type II; PDHD, pyruvate dehydrogenase deficiency; PCD, pyruvate carboxylase deficiency; FD, fumarase deficiency; EMA, ethylmalonic aciduria; HMGLD, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency; MCGA, 3-methylcrotonylglycinuria; FAOD, fatty acid betaoxidation disorder; PA, propionic aciduria; CPSD, carbamylphosphate synthetase deficiency; MCADD, medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

없었던 군에서는 13명(1.3%)의 3-hydroxyisobutyric aciduria환자가 있었으며, 4명의 환자들이 진단된 질환들이 glutaric aciduria type II, ethylmalonic aciduria 및 propionic aciduria가 있었고, 3명의 환자가 진단된 경우가 glutaric aciduria type I, pyruvate dehydrogenase 결핍증, pyruvate carboxylase 결핍증 등이었고, 2명의 환자가 진단된 경우가 methylmalonic aciduria와 3-hydroxy3-methylglutaric aciduria이었으며, 그 외 isovaleric aciduria, 3-methylglutaconic aciduria, fumaric aciduria, fatty acid oxidation disorder, citrullinemia, carbamylphosphate synthetase 결핍증, medium chain acyl CoA dehydrogenase 결핍증 등이 1례씩이 진단되었다(Table 6). 이러한 질환들은 대부분 전신발작을 일으키고 있었다(Table 6).

고 찰

2개월 미만의 신생아군에서 전체적으로 가장 많았던 질환은 mandelic acid가 상승된 군으로 기본검사가 비정상일 때가 검사소견이 정상일 때에 비하여 의미있게 많았다($p<0.001$). 이는 그람양성균의 감염이 있을 때 상승되는 유기산으로 신생아기의 발작에 감염이 중요한 원인임을 말하는 것으로 판단된다. Mandelic acid의 상승은 2세까지의 영아기까지는 중요한 원인을 차지하나 그 이후에는 통계적으로 의미 있게 낮아져($p=0.64$) 나이가 들어가면서 중요성이 감소되는 것

으로 판단된다, 그다음으로 많았던 질환은 미토콘드리아의 호흡연쇄효소의 이상 질환이었으며, 검사소견이 비정상인 군에서 더 높았으나 통계적인 의미는 없었다(p=0.56). 이 질환군은 전 연령대에서 발작의 가장 중요한 원인질환이었으나 신생아군에서는 mandelic aciduria가 많아 상대적인 중요성은 다른 연령군에 비하여 낮았다(p<0.05). Propionic aciduria, glutaric aciduria type I, II, citrullinemia, carbamylphosphate synthetase 결핍증, MCAD 결핍증 등이 검사가 비정상인 군에서 진단되었으며, 3-hydroxyisobutyric aciduria와 3-methyocrotonylglycinuria가 검사가 정상인 군에서 진단되어 다양한 유기산대사이상질환들이 있음을 알 수 있었고(Table 3), 혈액가스검사, 암모니아, 간기능검사, 젖산/피루브산 등의 검사를 반드시 시행하고 잘 분석해 보는 것이 정확한 진단의 출발점임을 알 수 있었다. 2세 이후의 연령군은 검사결과에 대한 정보가 누락된 경우가 많아서 분석하기 어려웠고, 발작의 형태와 발달지연의 동반 여부에 따른 분석을 시행하였다. 2세 이하의 영아기의 발작형태는 전신발작이 63%, 국소발작이 27%, 복합발작이 10%이었으며, 발달지연이 있는 군은 각각 78%, 15%, 7%로 비슷한 양상을 보이고 있었다. 발달지연이 없는 군에서는 mandelic aciduria가 46명(13%)에서 있었으나 발달지연이 있는 군에서는 한명도 없어 의미 있게 낮았고, 만성적으로 진행되는 경우들이 많음을 알 수 있었다. 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상질환은 각각 87명(24%), 27명(30%) (p=0.24), 케톤분해이상질환군은 30명(8%), 10명(11%) (p=0.40) 등은 전체적으로 중요한 질환들이었으나 두군 사이의 차이는 없었다. 기타 질환으로는 발달지연이 없었던 군에서 ethylmalonic aciduria가 3례, methylmalonic aciduria, 3-hydroxyisobutyric aciduria와 3-methylcrotonylglycinuria가 2례 있었으며, pyruvate carboxylase deficiency, fumaric aciduria, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency가 1례씩이 있었다. 발달지연이 있었던 군에서는 3-methylcrotonylglycinuria와 glutaric aciduria type II가 1례씩이 있었다(Table 3). 12세까지의 소아기군의 경우 발달지연이 없는 경우 발작의 형태는 전신발작이 346명(91%), 국소발작이 15명(4%), 복합발작이 21명(5%)이었고 발달지연이 있는 경우는 각각 190명(93%), 3명(1%), 및 11명(5%)으로 비슷한 양상을 보였으며, 영아기에 비하여 전신발작의 빈도가 높았다(p<0.05). 유기산분석에서 이상소견을 보인 환자의 비율은 각각 218명(46%), 105명(51%)로 발달지연군에서 조금 높아보였으나 통계적인 의미는 없었다(p value=0.83). 발달지연이 없었던 군에서는 mandelic acid의 상승이 16명(4%)에서 있었으나 발달지연이 있었던 군에서는 3명(1%)로 의미 있게 낮아(p value <0.001) 만성적인 상태임을 반영하는 것으로 판단되었다. 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상은 각각 108명(28%), 82명(40%)으로 발달지연이 있는 경우 의미 있게 높았다(p<0.004). 케톤분해의 이상질환군의 경우는 각각 26명(7%), 10명(5%)으로 발달지연군에서 조금 낮았으나 통계적인 의미는 없었다(p=0.24). 위의 두 질환군은 이 연령군의 가장 중요한 원인질환들로 판단된다. 기타 질환으로는 발달지연이 없었던 군에서 3-hydroxyisobutyric aciduria가 8례(2%)가 있었으며, glutaric aciduria type I, glutaric aciduria type II, pyruvate dehydrogenase deficiency, pyruvate carboxylase deficiency, propionic aciduria가 각각 2례씩이 있었으며, methylmalonic aciduria, isovaleric aciduria, 3-methylcrotonylglycinuria, ethylmalonic aciduria, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency 및 지방산 산화이상질환이 각각 1례씩이 있었다. 발달지연이 있었던 군에서는 3-hydroxyisobutyric aciduria가 6례(3%), glutaric aciduria type II가 3례(1%) 씩이 있었다(Table 4). 이 질환들은 이 연령에 새로이 진단된 환자들로 정상상태에서는 증상이 없이 지내다가 급성 악화기인 이화대사작용이 증가하는 시기에 증상이 나타나는 것으로 판단되며, 포도당의 투여 등으로 이화대사작용의 증가가 없어지면 증상과 함께 검사소견도 정상으로 회복되어 이때 검체를 채취하여 분석을 하면 정상으로 나올 수 있으므로 증상이 있을 때 채취한 급성기검체로 검사하는 것이 중요하다[6, 7]. 12세 이상의 청소년기군의 경우 전체 93명의 환자 중 경련발작만

있었던 환자가 74명(72%), 발달지연이 동반된 환자가 29명(28%)이었다. 두군의 발작의 형태는 전신발작이 65명(88%), 국소발작이 7명(9%), 복합발작이 2명(3%)이었고 발달지연이 있는 경우는 각각 28명(95%), 0명(0%), 및 1명(3%)로 발달지연이 있는 군의 전신발작의 비가 높았으나 통계적인 의미는 없었다(p value=0.10). 유기산분석에서 이상소견을 보였던 환자의 비도 통계적인 의미는 없었다(p value=0.65). 발달지연이 없었던 군에서는 mandelic acid의 상승이 3명(4%)에서 있었으나 발달지연이 있었던 군에서는 한명도 없어 의미 있게 낮았다(p value <0.001). 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상은 각각 33명(45%), 14명(48%)으로 발달지연이 있는 경우 높았으나 역시 통계적인 의미는 없었다(p value=0.85). 케톤분해의 이상질환군의 경우는 발달지연이 없는 군은 5명(7%)이었으나 없는 군에서는 한명도 없어 의미 있게 높았다(p value < 0.001). 기타 질환으로는 발달지연이 없었던 군에서 3-hydroxyisobutyric aciduria와 pyruvate dehydrogenase deficiency가 1례씩이 있었으며, 발달지연이 있는 군에서는 glutaric aciduria type II가 1례 있었으며(Table 5). 3-Hydroxyisobutyric aciduria는 12세까지의 소아기와 12세 이후에서 특히 중요한 유기산대사이상으로 판단되며, 통상적인 검사에서는 정상소견을 보이므로 주의가 필요한 것으로 판단된다.

전연령군을 종합해 보면(Table 6) 발달지연이 있었던 환자군에서 전신발작의 비가 의미 있게 높았으며(p<0.05) 그 기전은 말하기 어려우나 만성적으로 오래 지속된 것을 반영하는 것으로 판단된다. Mandelic acid의 상승이 있었던 경우는 발달지연이 있었던 군에서 의미 있게 높아(p<0.001) 발달지연이 없었던 군은 감염으로 인한 급성기 환자들이 많이 포함됨을 반영하는 것으로 판단되었다. 미토콘드리아의 호흡연쇄효소의 이상의 경우 발달지연이 있었던 군에서 더 높았던 것 역시 같은 기전으로 판단된다. 케톤분해이상질환군의 경우 두군 사이에 의미 있는 차이를 보이지 않고 있었다. 기타 다양한 유기산대사이상질환들, 즉 3-hydroxyisobutyric aciduria (13명), glutaric aciduria type II (4명), ethylmalonic aciduria (4명), propionic aciduria (4명), glutaric aciduria type I (3명), pyruvate dehydrogenase 결핍증(3명), pyruvate carboxylase 결핍증(3명), methylmalonic aciduria (2명), 3-hydroxy3-methylglutaric aciduria (2명), isovaleric aciduria (1명), 3-methylglutaconic aciduria (1명), fumaric aciduria (1명), fatty acid oxidation disorder (1명), citrullinemia (1명), carbamylphosphate synthetase 결핍증(1명), medium chain acyl CoA dehydrogenase 결핍증(1명)은 주로 발달지연이 없는 군에서 진단되고 있었으며, 이는 감염 등이 동반되면서 이화작용이 증가되는 급성기의 악화와 동반되어 발작이 증가하는 것을 반영하는 것으로 판단된다. 이러한 질환들은 대부분 전신발작을 일으키고 있었다(Table 6).

발작을 일으킬 수 있는 유전성대사장애 질환들로는 유기산대사이상질환군[8, 11-16], 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상[9], 케톤분해장애[10], 지방산산화이상질환군[17], 리소솜축적질환[18-20] 등 매우 다양하다. 이중 리소솜축적질환군은 간비종대, 얼굴모양의 이상, 등의 임상양상이 동반되어 진단이 비교적 용이하나 다른 질환들은 의심하고 검사해보지 않으면 놓치기 쉽다. 위의 질환들은 임상적으로 나타나는 양상이 매우 다양하여 전형적인 경우에는 효소 활성도가 매우 낮아서 신생아기에 증상을 나타내고, 다양한 신경학적인 이상소견을 동반하며, 혼수상태를 거쳐 사망에 이를 수 있다[8-17]. 그러나 효소활성도가 어느 정도 남아 있는 경우에는 평상시에는 정상적인 생활을 하다가 이화작용이 증가되는 상황들 즉 발열, 금식상태, 심한 운동, 심한 스트레스 상태 등에서 갑작스럽게 악화되는 양상을 보인다[7, 8-17]. 정상적인 생활을 할 때 통상적인 검사를 해보면 약간의 비정상소견을 보일 수도 있으나 많은 경우 정상소견을 보이나 급성악화를 보일 때 검사를 해보면 전형적인 질환의 경우와 같은 양상을 보인다. 이러한 양상은 Reye 증후군과 유사한 양상으로 대사성산혈증, 고암모니아혈증, 간기능의 악화, 저혈당, 젖산혈증, 범혈구감소증 등을 보인다. 이와 같은 악화를 보이는 기전은 외부에서의 에너지 공급이 부족하거나 이화작용이 증가된 상황에서 자신의 근육이나 지방을 분해하여 아미노산이

나 지방산의 대사가 증가되면서 부하검사를 시행한 것과 같은 효과를 내기 때문이다. 이러한 환자들은 같은 상황이 반복되면 같은 증상이 다시 나타날 수 있으며, 심한 경우에는 반복적인 Reye 증후군으로, 좀 가벼운 경우에는 반복적인 발작으로 나타난다[11, 17]. 이러한 효과는 칼로리의 공급이 있으면 빠른 속도로 정상으로 돌아올 수 있어서 포도당을 정맥으로 투여하면 빠르면 수 시간 내에 정상을 회복할 수도 있어 증상과 함께 검사소견들도 정상이 된다. 이점은 진단에 혼선을 초래할 수 있는 근거가 된다. 증상이 있던 당시에 검체를 채취하지 않고 치료시작 수 시간 이후에 검사를 시행하면 진단을 놓칠 가능성이 증가되는 것이다. 이러한 현상이 나타날 수 있는 질환군들로는 유기산대사이상질환군, 케톤분해이상질환군, 지방산산화이상질환군 등이 있다[7]. 따라서 모든 연령군, 특히 소아기환자에서 병력에서 단순열성발작이 아니라고 판단되면 소변과 혈장 등 정밀검사를 위한 검체를 냉동보관시켜 놓고 통상적인 검사를 시행한 후 위의 질환들의 가능성이 있다고 판단되면 바로 유기산분석을 시행하여 확인하여야 한다.

이번 연구에서 전 연령군에서 미토콘드리아의 호흡연쇄효소의 이상이 가장 많은 원인질환으로 조사되었으며, 통상적인 검사가 정상으로 나온 경우에도 상당수의 환자에서 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상 등 몇 가지 질환이 진단되고 있음은 주의가 필요하다고 판단된다(Table 2). 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상이 있을 때 통상적인 검사에서 보일 수 있는 주된 소견으로는 저혈당, 산혈증, 간기능의 악화 등이나 이러한 소견이 보이지 않는 경우도 많다. 유기산분석에서는 젖산혈증을 보이며, 상대적으로 피루브산의 상승은 없어 젖산/피루브산 비가 현저한 증가를 보이게 된다. 케톤혈증은 있을 수도 있고 없을 수도 있으나 탄수화물부하검사를 시행하면 케톤혈증이 악화된다. 3-수산화부티르산(HBA)의 증가는 현저하나 아세토아세트산(AcAc)의 상승은 적어 HBA/AcAc 비는 역시 현저한 증가를 보이게 된다[7, 9]. 젖산혈증은 호흡연쇄효소대사이상 외에도 피루브산탈수소효소결핍증, 피루브산카르복실라제결핍증 등에서 보일 수 있으나 이때는 젖산/피루브산 비가 감소되는 양상을 보여 감별이 가능하다. 유기산대사이상, 케톤분해이상, 지방산산화이상 등의 경우에도 이차적인 상승을 보일 수 있다. 이 질환들의 경우에는 케톤혈증이 동반되는 양상도 호흡연쇄효소의 이상과 비슷하기 때문에 감별이 어려우나 부하검사를 시행하면 특징적인 양상을 보이기 때문에 감별이 가능하다[7, 9]. 호흡연쇄효소의 이상의 경우에는 고단백식사를 한 후에는 젖산혈증과 케톤혈증의 호전이 있고, 단백질을 제한 한 후 즉 탄수화물부하를 한 후에는 현저한 악화를 보인다. 그러나 유기산대사이상, 케톤분해이상, 지방산산화이상 등의 경우에는 반대로 고단백식후에 악화되고 단백질제한 후에 호전되는 양상을 보인다. 이러한 양상은 치료에도 그대로 반영되어야 한다고 판단된다. 즉 호흡연쇄효소의 이상 질환군의 경우에는 탄수화물을 제한한 식이요법 특히 ketogenic diet가 필요하며, 유기산대사이상, 케톤분해이상, 지방산산화이상 등의 경우에는 단백질을 제한한 식이요법이 도움이 되고, 이화작용이 증가될 가능성이 있을 때에는 정맥으로 포도당을 투여함으로써 증상의 재발을 막을 수 있다. 본 연구에서 진단된 경우들은 모두 부하검사로 확인된 환자들이다. 본 연구에서 케톤분해이상과 호흡연쇄효소의 이상 질환의 빈도가 높은 점은 발작환자의 진단과 치료에 좀 더 주의를 기울일 필요가 있음을 암시한다고 판단된다[7, 9].

요 약

목적: 발작은 소아기에 상당히 흔한 임상 증상으로 급성증상성발작은 대뇌의 구조적변화, 염증, 및 대사이상 등이 원인이 될 수 있다. 대사이상을 일으킬 수 있는 대사장애 질환들로는 유기산대사이상질환군, 리소솜축적질환군, 퍼옥시솜대사이상질환군, 미량원소의 이상질환군 등이 있다. 저자들은 발작을 일으키는 유기산대사이상 질환들의 중요성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방법: 2007년 1월1일부터 2011년 12월 31일까지 만 5년 동안 유기산분석이 의뢰되었던 1,306명의 환자를 2개월까지의 신생아기, 2세까지의 영아기, 12세까지의 소아기 및 12세 이후의 청소년기이후의 4군으로

나누고, 발작의 형태는 전신발작, 국소발작 및 복합발작으로 나눴으며, 발달지연의 유무에 따라 SPSS의 student's t test를 이용하여 후향적으로 분석하였다 .

결과: 전체적으로 1,306명의 환자에서 유기산분석에서 비정상소견을 보인 경우가 665명(51%)이었으며, MRCD가 394명(30.1%), mandelic aciduria가 127명(9.7%), 케톤분해이상이 81명(6.2%), 3-hydroxy-isobutyric aciduria가 19명(1.4%), glutaric aciduria type II가 10명(0.8%) 이었고 뒤를 이어 ethylmalonic aciduria 4명, propionic aciduria 4명이었으며, 3명의 환자가 진단된 질환들이 methylmalonic aciduria, glutaric aciduria type I, pyruvate dehydrogenase deficiency, pyruvate carboxylase deficiency 등이 있었으며, 2례씩 진단된 질환들이 isovaleric aciduria, HMG-CoA lyase deficiency, 3-methylcrotonyl-glycinuria, fatty acid oxidation disorders 등이 있었고, 1례씩 진단된 질환들로 fumaric aciduria, citrullinemia, CPS deficiency, MCAD deficiency 등이 있었다.

결론: 신생아기에는 감염으로 인한 mandelic aciduria의 빈도가 의미 있게 높았고, 전연령군에서 MRCD의 중요성이 큰 것으로 파악되었다. 신생아기이후에도 다양한 유기산대사이상들의 진단이 되고 있어 기본검사의 중요성이 높았으며, 증상이 있을 때의 초기검체를 이용한 검사가 중요하다고 판단되었다.

참 고 문 헌

1) Fisher RS, van Emde Boas W, Blume, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005;46:470-2.
2) International League Against Epilepsy: Epileptic seizure type and precipitating stimuli for reflex seizures (website), 2009. Available from http://www.ilae-epilepsy.org/visitors/Centre/ctf/seizure_types.cfm.
3) Mohamad A Mikati. Seizures in childhood. In: kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson textbook of Pediatrics. 19th ed. Elsevier Saunders, 2011:2013-7.
4) Sadlier LG, Scheffer IE. Febrile seizures. BMJ 2007; 334:307-11.
5) 이홍진. 유전성대사장애질환의 임상적접근. 유전성대사질환(이동환편저). 고려의학, 2008:3-65.
6) Lee HJ. Organic Acidemias in Korea. Korean J Pediatr 2002;45:1459-76.
7) Cheong HJ, Kim HR, Lee SS, Bae EJ, Park WI, Lee HJ, et al. Inherited metabolic diseases in the urine organic acid analysis of complex febrile seizure patients. Korean J Pediatr 2009;52:199-204.
8) Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Genetics, biochemistry, and molecular bases of variant human phenotypes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;3-128.
9) Munnich A, Roetig A, Cormier-Daire V, Rustin P. Clinical presentation of respiratory chain deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th ed. McGraw-Hill, 2001;2261-74.
10) Mitchelle GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th ed. McGraw-Hill, 2001;2327-56.
11) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;1909-64.
12) Cox RP. Errors of lysine metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;1965-70.
13) Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;1971-2006.
14) Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;2154-64.
15) Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;2165-94.
16) Goodman SI, Frerman FE. Organic acidemias due to defects in lysine oxidation: 2-ketoadipic acidemia and glutaric acidemia. In: Scriver CR, Beaudet

AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;2195-204.
17) Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;2297-326.
18) Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;3421-52.
19) Beutler E, Grabowsky GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;3635-68.
20) von Figura K, gieselman V, Jaeken J. Metachromatic leukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;3695-724.
21) Shoffner JM. Oxidative phosphorylation diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001;2367-425.