

양성 고페닐알라닌혈증 환자에 대한 임상적 고찰과 유전자 분석

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이정은 · 이정호 · 이동환

Clinical Manifestations and Gene Analysis of Patients with Benign Hyperphenylalaninemia

Jeongeun Lee, Jeongho Lee, Dong Hwan Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: This study aimed to analyze genetic mutations, clinical manifestations, and treatment of patients with benign HPA in Korea.

Methods: This case series study involved ten HPA patients who were referred to our hospital because of high phenylalanine concentration. We investigated their demographic features, clinical manifestations, and mutations of the PAH gene through direct DNA sequencing.

Results: Among ten patients with benign HPA, two pairs of patients were related (father-daughter, mother-daughter relationship) cases, and all of them showed no specific clinical manifestations or notable past history. Their plasma phenylalanine levels ranged between 1,2 and 4,2 mg/dL. In the tetrahydrobiopterin (BH4) loading test, all patients were nonresponsive to BH4. In the confirmation test of PAH mutation analysis, we identified eleven different alleles out of twelve. The most common allele was R53H (c.158G>A). In addition, two novel PAH gene mutations, V423A (c.1268T>C) and V51A (c.152T>C), were identified. Although the patients did not receive any pharmacologic treatment or continuous phenylalanine restriction dietary therapy, their neurocognitive development was normal. Moreover, on serial outpatient follow-up tests, all patients maintained phenylalanine levels below 6 mg/dL.

Conclusion: This study is the first in Korea to analyze benign HPA patients. All patients with benign HPA could maintain phenylalanine levels below 6 mg/dL with normal neurocognitive development, without continuous therapy. Therefore, performing mutation analysis and distinguishing benign HPA from phenylketonuria (PKU) are important to help improve life quality in patients with benign HPA by avoiding unnecessary lifelong therapy.

Key words: Hyperphenylalaninemia, Phenylalanine

서 론

고페닐알라닌혈증은 페닐알라닌 수산화효소(phenylalanine hydroxylase, 이하 PAH) 유전자 돌연변이의

상염색체 열성 유전을 특징으로 하는 질환으로, 페닐알라닌을 티로신으로 대사 시키는 PAH의 활성도 저하로 인해 체액과 조직 내에 페닐알라닌이 축적되어 있는 상태를 말한다¹⁾.

PAH 유전자는 12번 염색체에 위치하며, 현재 약 850개 이상의 변형이 있는 것으로 알려져 있으며(allelic heterogeneity)²⁾ PAH의 효소 활성도는 이러한 유전자 변형에 따라 다르다.

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22
순천향대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02) 709-9341, Fax: 02) 794-5471
E-mail: ldh@schmc.ac.kr

고페닐알라닌혈증은 혈장 페닐알라닌 치에 따라 전형적 페닐케톤뇨증(>20 mg/dL), 중등도 페닐케톤뇨증(15-20 mg/dL), 경증 페닐케톤뇨증(10-15 mg/dL) 그리고 양성 고페닐알라닌혈증(2-10 mg/dL)으로 구분할 수 있다³⁾. 페닐케톤뇨증의 경우 치료되지 않는 경우 페닐알라닌 축적에 의한 증상으로 점진적인 지능 장애, 습진성 발진, 흰 피부 및 담갈색 모발, 자폐증, 경련 및 운동 장애가 발생하며, 성장하면서 발달 장애, 행동 장애, 정신 증상 등이 점점 명확해지게 된다^{1,4)}. 그러나 양성 고페닐알라닌혈증 환자들은 혈장 페닐알라닌치를 유지하기 위한 제한 식사나 약물 치료가 필요하지 않은 것으로 알려져 있다⁵⁾.

양성 고페닐알라닌혈증의 유병률은 유럽에서 약 1:10,000, 중동에서는 1:3,500, 아시아에서는 1:10,000 정도인 것으로 알려져 있다⁶⁾. 그러나 국내에서 양성 고페닐알라닌혈증의 정확한 유병률은 현재까지 보고된 바가 없다.

국내 대부분의 고페닐알라닌혈증 환자는 생후 7일 이내에 시행하는 신생아 선별검사로 발견된다. 만약 선별검사서 페닐알라닌이 상승했을 경우 아미노산 대사가 미성숙할 수 있음을 고려하여야 하며, 이후 상당수는 정상화되나 결국 2%는 환자로 남게 되기 때문에 정확한 진단을 위하여 재채혈을 시행한다. 또한 위양성 및 위음성의 가능성을 줄이기 위해 혈장 페닐알라닌/타이로신 수치 비율 및 적혈구 DHPR 활성도, 소변의 테린 분석, 그 이상의 진단을 위하여 필요한 경우 전체 아미노산 분석, 뇨 유기산 분석, PAH 유전자의 DNA 돌연변이 분석과 같은 진단 검사들이 시행된다⁷⁾.

혈장 페닐알라닌치를 측정하여 2 mg/dL를 초과하면 고페닐알라닌혈증이 있는 것으로 확진이 가능하다. 이러한 경우 BH4 부하 검사를 통해 BH4 결핍증 또한 감별하여야 한다⁸⁾. 비록 고페닐알라닌혈증 환자 중 BH4 결핍은 2%에 불과할 정도로 상대적으로 드물지만, 조기에 BH4를 보충하는 치료를 하지 않으면 불량한 예후를 보이므로 조기 감별이 중요하기 때문이다.

고페닐알라닌혈증 환자 중 페닐케톤뇨증으로 진단된 경우, 중추 신경계 손상 등의 합병증을 예방하기 위하여 최대한 빠른 치료가 필요하다. 페닐케톤뇨증이 아닌 고페닐알라닌혈증 환자의 경우, 혈장 페닐알라닌치가

6 mg/dL를 초과한다면, 우선 식사 요법으로 치료를 시작하는 것이 도움이 되는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 페닐알라닌의 적절한 유지 농도에 대해서는 확정된 것은 없으나, 2001년도 미국 국립보건원 여론 발전위원회는 신생아부터 12세까지는 혈장 페닐알라닌치를 2-6 mg/dL로, 연장아에서는 2-15 mg/dL로 유지하는 것을 권장하였다¹⁰⁾.

치료는 식사 요법과 약물 치료가 포함된다. 식사 요법은 신생아 및 영아에선 페닐알라닌이 적게 함유 또는 함유되지 않은 분유를 수유하고, 연장아 또한 적절한 수준의 페닐알라닌치를 유지하기 위한 페닐알라닌 제한 식사 요법을 하는 것을 말한다. 만약 환자가 페닐알라닌 제한 식사만으로는 적절한 페닐알라닌치를 유지하기 어렵다면, 보조적으로 PAH의 조효소인 BH4 경구 투여(10 또는 20 mg/kg)를 병행하는 것이 도움이 된다.

앞서 기술한 바와 같이 양성 고페닐알라닌혈증 환자들은 혈장 페닐알라닌치를 유지하기 위한 제한 식사나 약물 치료가 필요하지 않은 것으로 알려져 있으므로, 페닐케톤뇨증과의 감별 진단이 조기에 이루어진다면 환자의 삶의 질을 높이는 데 기여할 수 있다. 그러므로 신생아 선별검사서 양성 소견을 보이는 환자가 내원하였을 때 그들의 임상 증상 및 진찰 소견과, 혈장 페닐알라닌치, 유전자 검사 등을 포함한 검사실 검사 결과를 조기 시행하는 조치가 필요하다.

저자가 조사한 바로는 현재까지 국내의 양성 고페닐알라닌혈증에 대한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 국내 양성 고페닐알라닌혈증 환자의 임상 양상과 치료를 살펴 보면서 두 가지 새로운 돌연 변이형을 포함한 유전자 분석 결과와 각 대립유전자의 페닐알라닌 수산화효소 잔여 활성도를 근거로 임상 양상과의 연관성을 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년도 3월부터 2015년도 8월까지, 고페닐알라닌혈증을 주소로 본원의 유전대사 클리닉에 내원한 환

자 211명 중 159명은 전형적 페닐케톤뇨증, 29명은 BH4 결핍증, 11명은 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (6-PTP) 결핍증, 10명은 양성 고페닐알라닌혈증, 1명은 dihydropteridine reductase (DHPR) 결핍증, 1명은 Guanosine triphosphate cyclohydrolase (GTPCH) 결핍증으로 진단되었다. 본 연구는 이 중 10명의 양성 고페닐알라닌혈증 환자를 대상으로 하였고, 이들의 진료 기록 및 실험실 검사 결과를 바탕으로 후향적 분석을 실시하였다.

양성 고페닐알라닌혈증 환자들의 유전자 돌연변이 분석을 시행하기 전에 환자 또는 보호자에게 유전자 검사의 목적, 방법, 그리고 가능한 결과에 대해 설명하였고, 서면으로 동의서를 받았다.

2. 방법

열 명의 환자군의 성별, 출생력, 기타 과거력, 진단 시 연령, 검사실 검사 조건, 유전자 변이, 신경 인지 발달, 경련, 진찰 소견 및 치료 여부에 대하여 조사하였다. 확진을 위해서 모든 환자들에게 혈장 페닐알라닌치 측정 및 PAH 유전자 돌연변이 분석이 시행되었으며, 그 외 검사실 검사로 페닐알라닌/타이로신 비율 측정, BH4 부하 검사, 소변 테린 분석, DHPR 효소 측정, 전체 아미노산 분석, 소변 유기산 분석이 시행되었다. 출생 후 검사 시행일은 평균과 표준 편차로 표현되었다.

DNA는 환자의 혈액에서 채취되었고, 12번 염색체에 위치한 페닐알라닌 수산화효소 유전자에 대한 직접 염기서열 분석법으로 돌연변이 유무를 분석하였다. 또한 각 돌연변이에 대해서는 PAHvdb라 하는 N.blau의 PAH 유전자자리 특이적 데이터베이스를 참조하여¹¹⁾, 페닐알라닌 수산화효소의 잔여 활성도를 조사하였다.

결 과

열 명의 환자의 특성을 조사한 결과 10명 모두 한국인이었고, 남성과 여성의 비율은 1:4로 여성의 빈도가 우세하였다(Table 1). 가족관계로는 2명은 부녀 관계였고, 2명은 모녀 관계였다. 본인의 출생력을 기억하지 못하는 성인 1명을 제외한 9명의 출생력을 조사한 결과 9명 중 1명이 재태연령 36주 6일의 미숙아였으며, 출생 당시 부당경량아였거나, 자궁 내 성장지연 소견이 있었던 환자는 없었다. 또한 주산기 합병증이 있었거나 기타 내과적 과거력이 있던 환자도 없었다.

임상적 특징을 확인하였을 때, 환자들의 첫 방문부터 추적 관찰 기간 동안에 페닐알라닌 축적으로 인한 증상인 구토, 경련 등이 발생하였거나, 진찰 소견 상 습진, 흰 피부, 담갈색 모발 소견을 보이거나 땀과 소변에서 쥐 오줌 냄새가 나는 소견이 있는 환자는 없었다. 또한 발달 지연과 지능 저하를 보이는 환자도 없었다.

각 환자에서 최초로 측정된 페닐알라닌치는 신생아 선별검사로 측정되었거나, 환자의 부모로 내원한 경우

Table 1. Demographic Characteristics and Laboratory Test Results of 10 Benign Hyperphenylalaninemia Patients

Case	Sex	Age at diagnosis	Gestational week	Birth weight (kg)	Initial Phe level (mg/dL)	Plasma Phe level (mg/dL)	Phe/Tyr ratio
1	F	19 d	40 wks 3 d	3.0	2.2	2.2	1.2
2	F	38 d	37 wks 1 d	2.8	3.0	1.2	0.7
3	F	15 d	40 wks	2.7	3.6	2.1	1.8
4	M	13 d	38 wks	3.8	4.2	4.8	2.7
5	F	14 d	36 wks 6 d	2.8	2.4	2.7	1.8
6	F	15 d	39 wks 2 d	3.8	4.2	5.3	6.0
7	F	14 d	38 wks	3.0	3.1	2.6	4.7
8	F	34 yr	40 wks	3.0	1.2	1.2	-
9	F	16 d	39 wks 6 d	3.1	3.3	2.7	2.3
10	M	34 yr	-	-	1.7	1.7	1.4

Abbreviations: Phe, Phenylalanine; Tyr, Tyrosine; M, male; F, female; d, days; yr, years; wks, weeks.

신생아 선별검사를 시행하지 않은 관계로 혈장에서 측정되었다. 양성 고페닐알라닌혈증 환자의 부모로 34세 때 내원하였다가 검사를 통해 진단된 2명을 제외하고는 생후 평균 18±8.3일에 내원하여 혈액검사를 시행하였고, 그 결과 혈장 페닐알라닌 치는 1.2-4.2 mg/dL의 범위로 분포되었다. 이 중 1.2 mg/dL, 1.7 mg/dL로 측정되어 정상 범위에 속해 있었던 2명은 자녀의 페닐알라닌 치 증가에 대한 검사를 위해 본원에 내원하였다가 추가로 검사를 시행하면서 유전자 검사까지 시행하여 확진 되었던 환자였다. 신생아 선별검사를 시행받은 8명의 페닐알라닌 치는 평균 3.25 mg/dL, 성인 2명까지 합한 모든 환자의 최초 내원 시의 평균 페닐알라닌 치는 2.89 mg/dL로 증가되어 있었으며, 이 두 개의 수치 모두 양성 고페닐알라닌혈증의 범위에 속하였다. 신생아 선별검사 시행 이후 본원에 내원하여 혈장 검체로 재측정한 8명의 페닐알라닌 치의 경우 3명을 제외하고(각각 4.2 mg/dL에서 4.8 mg/dL, 2.3 mg/dL에서 2.7 mg/dL, 4.2 mg/dL에서 5.3 mg/dL로 증가) 더 낮아진 소견을 보였으며 8명의 평균 또한 3.25 mg/dL에서 2.95 mg/dL로 감소하였다. 페닐알라닌/타이로신 비율은 측정된 환자 9명에서 평균 2.51로 경도로 상승되어 있었으며 이 중 2 이상으로 증가되어 있던 환자는 4명이었다. BH4 부하 검사는 10명 중 7명의 환자에서 시행되었다. BH4 투여(10 mg/kg) 전 페닐알라닌이 6.7 mg/dL 이상 상승된 상태에서, BH4 투여

후 30% 이상 페닐알라닌이 감소할 경우 BH4에 반응이 있는 것으로 간주하였으며, 그 결과 BH4 부하 검사에 반응을 보인 환자는 없었다.

모든 환자에서 유전자 돌연변이 분석을 시행하였다 (Table 2). 앞서 언급하였던 자녀와 함께 검사하여 발견된 34세 성인 2명을 제외한 8명은 모두 생후 5개월 이내에 유전자 검사를 시행하였고, 동형접합성 2명, 이형접합성 돌연변이인 8명의 환자에서 각기 다른 11개의 대립유전자를 확인할 수 있었다. 그중 9개는 이전에도 알려져 있던 PAH 유전자 돌연변이형이었으며 (R53H, R413P, R241C, V230I, Q419R, IVS10-14C>G, IVS4-1G>A, T380M, Y325*) 다른 2개의 대립유전자는 이 검사를 통하여 새롭게 발견된 돌연변이였다(V423A, V51A). 이 유전자형 중 45.5%에서 효소 활성도를 알 수 있었다(P53H, R413P, R241C, V230I, Q419R). 가장 흔한 대립유전자는 제일 높은 효소활성도를 보이는(79%) R53H로, 총 5명의 환자에서 이형접합형으로 발견되었다. 이 유전자를 보유한 환자 중 혈장 페닐알라닌 치를 측정된 환자는 4명이었으며, 이들의 평균 페닐알라닌 치는 2.2 mg/dL로 환자군 전체의 평균보다 낮았다. 두 번째로 흔한 대립유전자는 총 세 개 발견된 T380M이며, 1명은 이 유전자의 동형접합형, 1명은 이형접합형 소견을 보였다. 이 유전자형의 잔여 PAH 효소 활성도는 알려진 바가 없으나, 이 유전자형이 발견된 2명 중 혈액검사를 시행 받았던 1

Table 2. The Spectrum of Phenylalanine Hydroxylase Gene Mutation Alleles and Residual Enzyme Activity Detected in 10 Benign Hyperphenylalaninemia Patients

Case	Codon	Amino acid	PAH activity (%)*
1	c[158G>A];[1238G>C]	[R53H];[R413P]	79/35
2	c[158G>A];[721C>T]	[R53H];[R241C]	79/25
3	c[688G>A];[1256A>G]	[V230I];[Q419R]	63/71
4	c[1256A>G];[1268T>C] [†]	[Q419R];[V423A] [†]	71/-
5	c[158G>A];[1066-14C>G]	[R53H];[IVS10-14C>G]	79/-
6	c[152T>C] [†] ;[442-1G>A]	[V51A] [†] ;[IVS4-1G>A]	-/-
7	c[1066-14C>G];[1139C>T]	[IVS10-14C>G];[T380M]	-/-
8	c[1139C>T];[1139C>T]	[T380M];[T380M]	-/-
9	c[158G>A];[975C>G]	[R53H];[Y325*]	79/-
10	c[158G>A];[158G>A]	[R53H];[R53H]	79/79

Abbreviation: PAH, Phenylalanine hydroxylase.

*PAH activity is adapted from the database of bioPKU.org, courtesy of Blau N¹¹⁾.

[†]Noble mutations of benign hyperphenylalaninemia.

명의 혈장 페닐알라닌 치는 2.6 mg/dL로 마찬가지로 전체 환자군의 평균보다는 낮은 소견을 보였다. 그러나 잔여 효소활성도가 71%로 두 번째로 높은 것으로 알려진 Q419R를 보유한 2명의 평균 페닐알라닌 치는 3.45 mg/dL로 전체 환자의 평균보다 높았다.

환자의 임상 경과를 추적 관찰 한 결과 10명 중 약물 치료를 시행한 경우는 없었다. 식사 요법을 확인하였을 때 7명의 환자는 정상 식사를 하였고, 2명의 환자는 저페닐알라닌 분유와 일반 분유를 혼합 수유하다가 각각 생후 6개월과 3개월에 일반 분유로 바꾸어 수유 후 정상 식사를 하였으며, 1명의 환자는 초기에 페닐알라닌 제한 식사를 하도록 지도 받았으나 환자의 순응도가 떨어지는 관계로 보호자가 제한 식사를 지키지 않아, 생후 12개월 경부터 정상 식사를 하였기 때문에 결론적으로 환자군 모두 생후 6개월 후에는 아무런 치료를 하지 않았다. 외래에서 혈장 페닐알라닌 치에 대한 추적 검사를 시행한 결과 모든 환자가 6 mg/dL 미만의 적정 혈장 페닐알라닌 치를 유지하였고, 연령에 맞는 발달과 정상적인 신경 인지발달을 하고 있는 것을 확인하였다.

고 찰

고페닐알라닌혈증은 페닐알라닌 축적을 특징으로 하는 유전 대사 질환이며, 혈중 페닐알라닌 치에 따라 전형적 페닐케톤뇨증, 중등도 페닐케톤뇨증, 경증 페닐케톤뇨증 그리고 양성 고페닐알라닌혈증으로 구분할 수 있다. 증상은 양성 고페닐알라닌혈증의 경우 대개 무증상이나, 페닐케톤뇨증은 치료되지 않는 경우 페닐알라닌 축적에 의해 피부 병변 및 중추신경계 증상이 나타날 수 있으므로 조기에 치료가 이루어져야 한다. 최근엔 1주일 이내부터 치료를 시작하여 혈장 페닐알라닌 치를 2주 이내에 정상화 시키는 것을 목표로 할 것을 권장하고 있다¹²⁾.

치료는 식사 요법과 약물 치료가 포함된다. 식사 요법은 페닐알라닌이 적게 함유 또는 함유되지 않은 분유를 수유하는 것으로 현재 상용화되어 있는 상태이다. 영아 및 연장이 또한 적절한 수준의 페닐알라닌 치를 유지하기 위한 식사 요법을 해야 한다. 그러나 페닐알

라닌은 체내에서 합성되지 못하므로 지나치게 제한하면 결핍증의 증상이 나타나기 때문에, 소량의 페닐알라닌 섭취는 반드시 필요하다.

치료 중단 시점에 관해서도 논란이 지속되고 있다. 정신신체와 인지장애가 치료 중단 후에 발병할 수 있으므로, 현재까지는 평생 동안 치료를 지속하는 것이 권장되고 있다.

만약 환자가 페닐알라닌 제한 식사만으로는 적절한 페닐알라닌 치를 유지하기 어렵다면, 보조적으로 약물 치료를 추가하는 것이 도움이 된다. PAH의 조효소인 BH4 경우 투여(10 또는 20 mg/kg)가 모든 고페닐알라닌혈증 환자 중 15% 정도에서 효과가 있다. BH4의 합성물인 Sapropterin dihydrochloride은 미국 식품의약품에서 페닐케톤뇨증의 치료 약물로 승인을 받았고, 유럽 의약품 기구에서는 페닐케톤뇨증과 BH4 결핍의 치료 약물로 승인을 받았다. 또한 경한 형태의 고페닐알라닌혈증에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

양성 고페닐알라닌혈증 환자에서 치료를 시작해야 하는지에 대한 문제도 여전히 논의 중이다. 페닐케톤뇨증의 경우, 혈장 페닐알라닌 치는 2-6 mg/dL 사이로 유지하도록 권장되나¹⁰⁾, 몇 연구들은 양성 고페닐알라닌혈증 환자가 제한 식이를 하지 않고도 혈장 페닐알라닌 치가 절대 10 mg/dL를 넘지 않는 경우라면(대사적 스트레스 상황에서도), 정상적인 지능 및 정상 신경정신 기능을 유지할 수 있다고 기술하였다¹⁴⁻¹⁶⁾. 그러므로, 선별검사에서 양성 소견을 보이는 환자에서 그들의 임상 양상과, 혈장 페닐알라닌 치 및 유전자 검사 등을 포함한 검사실 검사 결과를 통하여 페닐케톤뇨증과 감별하여 양성 고페닐알라닌혈증으로 확진할 수 있다면 평생의 불필요한 식사 요법이나 약물 치료를 피할 수 있으므로 중요하다. 또한 환자의 잔여 효소 활성도를 확인하는 것도 치료 여부를 결정하고 계획을 세우는 데에 유용하다.

본 연구는 국내 최초로 양성 고페닐알라닌혈증 환자를 대상으로 시행한 연구로서, 본원에서 양성 고페닐알라닌혈증이 진단된 10명의 환자를 대상으로, 각 환자의 과거력, 임상 양상, PAH 유전자 돌연변이 검사, 치료 유무에 대한 후향적 분석을 시행하였다.

조사 결과 양성 고페닐알라닌혈증 환자 10명 중 출

생력이나 기타 질환력, 증상 및 진찰 소견에서 특이 사항이 있는 경우는 없었다. 각 환자들이 유전자 검사로 확진된 시기는 생후 13일부터 34세까지로 다양하였으며, 확진 이전에 대부분의 환자들이 특별한 치료 없이 정상 식사를 하고 있었음에도 불구하고, 페닐케톤뇨증의 증상으로 알려진 페닐알라닌 축적으로 인한 증상이나 진찰 소견을 보이는 환자는 없었다. 이는 진단 시기와 임상 양상의 관계가 무관하다는 점을 시사하므로, 이미 알려진 상기 질환의 양성 경과를 본 연구를 통해 재차 확인할 수 있었다.

돌연변이 분석 결과 본 환자군에서 총 20개의 대립 유전자 중 11개의 각기 다른 대립유전자가 있었으며, 이 과정에서 2명에서 발견된 V423A (c.1268T>C)과 V51A (c.152T>C)은 이전에 보고되지 않았던 새로운 돌연변이였다. 직접 염기서열 분석 시행을 통하여 본 연구에서 발견된 유전자 돌연변이들 중 기존 자료를 통하여 PAH의 잔여 활성도를 알 수 있는 경우는 45.5%였다.

이미 조사 단계에서 양성 고페닐알라닌혈증으로 진단되었던 환자들을 선별하였기 때문에, 유전자형-질환형질형의 연관성 분석을 시행하지는 않았다. 대신 이형접합체 돌연변이의 경우, 효소 활성도가 높은 돌연변이 형이 형질을 결정하게 된다는 사항을 참고하여¹⁷⁾ PAH 잔여 효소 활성도와 혈장 페닐알라닌 치의 연관성 유무를 확인하였을 때, 잔여 효소활성도가 79%로 가장 높은 돌연변이형인 R53H를 보유한 환자 5명 중 4명의 혈장 페닐알라닌 치의 평균이 2.2 mg/dL로 환자군 전체보다 낮는데 반해, 두 번째로 높은 잔여 효소 활성도를 갖는 Q419R를 보유한 2명의 경우엔 페닐알라닌 치의 평균이 3.45 mg/dL로 전체 환자군의 평균보다 높다. 이러한 결과가 나오는 이유로, 정확히 알려지지 않은 나머지 유전자형의 잔여 효소 활성도가 이 두 유전자형보다도 더 높기 때문일 가능성도 배제할 수 없어 보인다. 따라서, 현 자료로 본 환자군 내에서 유전자형의 잔여 효소 활성도와 실제 페닐알라닌 치의 연관성 여부를 단정짓기는 어렵다.

본 질환은 예후가 양호한 것으로 알려진 질환으로, 본 연구의 환자군에서 유전자형의 확인 시기가 환자들의 예후에 영향을 미치지 않았다. 하지만 환자들을 조

기 선별하여 돌연변이형과 이에 따른 PAH의 잔여 효소 활성도를 파악하여 양성 고페닐알라닌혈증을 확인하여 페닐케톤뇨증과 감별하는 것이, 환자들에게 불필요한 특수 식사나 약물의 사용을 방지할 수 있으므로 중요하다 하겠다.

본 연구는 대상 환자군 수가 10명으로 적으며, 유전자 검사 상 기존의 기록에 없던 새로운 돌연변이 2가지를 포함한 몇몇 유전자형의 PAH의 효소 활성도는 알 수 없었다는 제한점이 있다. 또한 환자들의 지능이나 발달을 연속적, 객관적으로 평가한 자료가 부족하다는 점도 있었다. 따라서 향후 유전자 검사를 통해 확진되는 양성 고페닐알라닌혈증 환자 수가 증가하고 PAH 잔여 효소 활성도에 대한 자료가 증가한다면 더 체계적인 연구가 가능할 것으로 보인다.

기존에 발표된 양성 고페닐알라닌혈증 환자에 관한 연구들은 모두 국외의 자료였다. 따라서 본 연구는 국내 양성 고페닐알라닌혈증 환자를 대상으로 하는 최초의 연구라는 의의가 있다. 또한 본 연구를 통해 2가지의 새로운 돌연변이를 발견하였을 뿐만 아니라, 자녀의 페닐알라닌 치 증가에 대한 검사를 위해 본원에 내원한 무증상의 성인으로, 검사 전에 환자의 보인자로 생각되었으나 가족 유전자 검사를 시행하면서 우연히 진단된 2명의 증례에 대하여 보고하는 바이다.

요 약

목적: 본 연구의 목적은 국내 양성 고페닐알라닌혈증의 돌연변이 유전자 분석, 임상 양상, 치료에 대해 조사하는 것이다.

방법: 2010년도 4월부터 2015년도 8월까지, 신생아 선별검사에서 페닐알라닌의 상승으로 본원으로 전원되어 양성 고페닐알라닌혈증으로 진단된 10명의 환자를 대상으로 시행되었다. 조사항목으로는 환자들의 특징 및 임상 양상과 직접 염기서열 분석을 통한 PAH 유전자 돌연변이 형태 분석을 포함하였다.

결과: 10명의 환자들 중 2명은 고페닐알라닌혈증으로 진단된 자녀의 부모였으며, 환자들 중 특이 과거력이나 임상 증상이 있는 경우는 없었다. 혈장 아미노산 분석에서는 페닐알라닌이 1.2 mg/dL부터 4.2 mg/dL

까지의 범위로 측정되었다. BH4 부하검사에서는 모든 환자들이 BH4에 무반응이었다. 확진 검사로 시행한 페닐알라닌수산화효소 유전자 분석에서는, 총 20개의 대립유전자들 중에서 11개의 각기 다른 대립유전자형을 확인할 수 있었는데, 이 중 제일 흔한 대립유전자는 R53H (c.158G>A)였다. 뿐만 아니라, 직접염기서열 분석 상에서 2가지의 새로운 돌연변이 형태인 V423A (c.1268T>C)와 V51A (c.152T>C)를 발견하였다. 본 연구에 포함된 환자들은 약물을 복용하거나 식사 조절을 하지 않았음에도, 지속적인 외래 추적 관찰 결과 모든 환자들의 페닐알라닌 치는 6 mg/dL 이하로 유지되었으며, 정상적인 신경 인지발달을 하고 있는 것을 확인하였다.

결론: 이 연구는 양성 고페닐알라닌혈증 환자에 대한 분석이며 국내에서 처음으로 시행한 것이다. 모든 양성 고페닐알라닌혈증 환자들은 지속적인 치료 없이도 혈장 페닐알라닌 치를 6 mg/dL 이하로 유지하였고 정상적인 신경 인지발달을 하였다. 그러므로, 돌연변이 검사를 시행하여 양성 고페닐알라닌혈증 환자를 페닐케톤뇨증과 감별함으로써 불필요한 식사 요법이나 약물 투여를 줄여 환자의 삶의 질을 높일 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet* 2010;376:1417-27.
- 2) Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2014;14:655-71.
- 3) Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014;112:87-122.
- 4) Strisciuglio P, Concolino D. New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). *Metabolites* 2014;4:1007-17.
- 5) Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014;112:87-122.
- 6) Hanley W. Non-PKU mild hyperphenylalaninemia (MHP)-The dilemma. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;104:23-6.
- 7) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. *Korean Journal of Pediatrics* 2006; 49:1125-39.
- 8) Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 104:S2-S9.
- 9) Diamond A. Phenylalanine levels of 6-10 mg/dl may not be as benign as once thought. *Acta Paediatrica* 1994;83(s407):89-91.
- 10) Panel NioHCD. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108:972-82.
- 11) BIOPKU :: International database of patients and mutations causing BH4-responsive HPA/PKU [Internet]. Blau N and Yue W, and Perez B; c2006-2013 [cited 2012 Dec]. Available from: <http://www.biopku.org/pah/>.
- 12) Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2014;16:188-200.
- 13) Burton B, Grange D, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez E, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2007;30:700-7.
- 14) Levy HL, Shih VE, Karolkewicz V, French WA, Carr JR, Cass V, et al. Persistent mild hyperphenylalaninemia in the untreated state: a prospective study. *New England Journal of Medicine* 1971;285:424-9.
- 15) Lou Smith M, Saltzman J, Klim P, Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JT. Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *American Journal on Mental Retardation* 2000;105:69-80.
- 16) Weglage J, Schmidt E, Fünders B, Pietsch M, Ullrich K. Sustained attention in untreated non-PKU-hyperphenylalaninemia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1996;18:343-8.
- 17) Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *The American Journal of Human Genetics* 1998;63:71-9.