

소변 유기산 분석 8년의 정리 -탠덤매스(Tandem mass spectrometry)를 이용한 신생아 선별검사 도입 전후의 비교-

한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과

안석민 · 신우철 · 정한빈 · 서영준 · 정활림 · 윤종형 · 배은주 · 이흥진

8 Years Report of Urine Organic Acid Analysis - Comparison before and after Introduction of Neonatal Screening Test using Tandem Mass Spectrometry -

Seok Min Ahn, Woo Chul Shin, Han Bin Jeong, Young Jun Seo
Hwal Rim Jeong, Jong Hyung Yoon, Eun Ju Bae, Hong Jin Lee

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

Purpose: Disorders of organic acid metabolism have various clinical manifestations and it may be life-threatening. The prognoses of affected children are dependent on early diagnosis and treatment. We report this study to find out detection rate of referred samples, clinical manifestations and age distribution after introduction of neonatal screening test using tandem mass spectrometry in Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital during 8 years and 9 months.

Methods: The 2,794 patients referred from Jan, 2007 to Sep, 2015 were divided into four groups according to age. We conducted organic acid analysis of urine samples of patients and analyzed clinical manifestations and distributions of age at the diagnosis. For patients with ambiguous results, reanalysis of urine organic acid after diet restriction, protein loading and restriction, has been done.

Results: A total of 626 patients with 20 disorders were diagnosed, Mitochondrial disorders (482 patients) were the most common diagnosis, followed by ketolytic defects (67), 3-hydroxyisobutyric aciduria (32), EPEMA syndrome (8), 3-methylcrotonyl glycinuria (7), glutaric aciduria type II (6) and type I (4), methylmalonic aciduria (3), isovaleric aciduria (3) and medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (3).

Conclusion: As neonatal screening test using tandem mass spectrometry is increasingly common and medical environment is changed, detection rate of disorders of organic acid metabolism in this study has decreased compared to previous report. Because the deterioration can be prevented by early diagnosis and treatment, many pediatricians have to pay special attention to possibility of the disorders and make an effort for early diagnosis in clinical setting.

Key words: Neonatal screening test, Tandem mass spectrometry, Urine organic acid analysis

서 론

유기산이란 무기산과 대응하는 말로서, 산성을 띠는 유기화합물의 총칭이나 일반적으로 유기산은 아미노산, 탄수화물, 지방산의 대사산물 중 카르복실기를

책임저자: 이흥진, 강원도 춘천시 삭주로 77
한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과
Tel: 033)240-5802, Fax: 033)255-6244
E-mail: hjlee@hallym.or.kr

갖고 있는 물질들을 말한다. 대사란 체내에서 분해와 생성의 연속적인 과정의 한 부분으로 일어나는 화학반응으로서, 정상적인 대사과정에서 매우 다양한 유기산들이 만들어지고 소모되는데 특정한 중간대사과정에서 촉매작용을 하는 효소의 양적 부족이나 결핍, 기능적 이상이 있다면, 전구물질이 과다하게 축적되거나 생성물의 부족을 일으킨다. 전구물질인 유기산의 과다축적으로 혈중 유기산이 증가된 경우를 유기산혈증(organic acidemia)이라고 하며 소변 내의 유기산이 증가된 경우를 유기산뇨증(organic aciduria)이라고 하는데, 정상인의 경우에는 그 농도가 매우 낮아서 검사에서 거의 검출되지 않거나 매우 낮은 농도로 검출되므로 진단을 위한 검사로서 혈액 및 소변에서의 농도를 분석하게 된다. 카르복실기를 가지는 아미노산의 대사과정의 이상에서 많은 유기산혈증이 발생하며 그 외에도 지방산 및 탄수화물의 대사과정에서도 발생할 수 있다¹⁾. 다양한 종류의 유기산들이 있는 만큼 다양한 질환들이 보고되고 있으며, Yoo²⁾의 보고에 의하면 유전성 대사질환은 질환 하나하나는 매우 드물지만 전체적으로는 약 신생아 500명당 1명이 발병하는 것으로 알려져 있다. 유기산 대사이상 질환의 진단은 혈액이나 소변 속의 증가된 유기산을 확인함으로써 가능한데 소변의 유기산은 혈액에 비하여 현저하게 농축되어 높은 농도를 보여 검출이 좀 더 용이하므로 진단을 위해서는 우선적으로 소변을 이용하게 되고 가스 크로마토그래피, 탠덤매스검사를 통해 진단이 가능하다. 유기산 대사이상 질환은 다른 유전질환들과는 달리 식이요법이나 약물요법 등에 잘 반응하는 경우가 많으므로 정확한 진단을 내리는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다¹⁾.

소변 유기산 분석이 1997년 국내 최초로 본원에서 시행된 이후 Bang 등³⁾이 1997년 7월부터 2005년 5월까지 약 8년간의 국내 유기산 대사이상 질환들의 진단율과 임상양상을 분석한 바 있다. 2001년도부터 탠덤매스를 이용한 신생아 선별검사(Neonatal screening test, NST)가 활성화되고 있다. 이에 저자들은 그 영향을 알아보기 위하여 2007년 1월부터 2015년 9월까지 약 8년 9개월간 유기산 대사이상 질환들의 진단율과 임상양상을 분석하였다.

대상 및 방법

우리나라의 유기산 대사이상 질환들의 진단율, 연령별, 성별 분포 및 임상 양상을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다. 2007년 1월부터 2015년 9월까지 약 8년 9개월간 다양한 증상으로 본 연구소에 의뢰되었던 2,794례의 소변을 이용하여 유기산

분석을 시행하였다. 연령별 혈중 유기산 농도의 참치를 고려하여 환자군을 생후 2개월까지의 신생아기, 2개월 이후부터 2세까지의 영아기, 2세 이후부터 12세까지의 소아기 및 12세 이후의 청소년 및 성인기인 4단계로 구분하였다⁴⁾. 불확실한 결과를 보였던 환자들은 24시간 이상의 고단백 식사 후와 24시간 이상의 단백질 제한식사 후에 소변 유기산 분석을 재시행하였다. 유기산 분석을 위한 유기산의 추출과 유도체화 및 분석은 기존의 보고된 방법을 이용하였다. Ethylacetate를 사용한 solvent extraction method와 MSTFA (N-methyl-N-tri-methylsilyflu-oroactamide)를 이용해 유기산을 추출 및 유도체화하고 gas chromatography (Hewlett-Packard[®] 5972), mass selective detector (Hewlett-Packard[®] 5890) 및 automatic sampler를 이용하여 분석하였다^{1,5)}. 통계처리는 PASW statistics for Windows, Version 18.0. Chicago, United States of America: SPSS Inc.을 사용하여 카이제곱 검정을 통해 분석하였다.

결 과

연구기간 동안 소변 유기산 분석이 의뢰되었던 전체 검체 수는 2,794례(남자 1,635례, 여자 1,159례)이었으며, 연령별 및 성별 의뢰 당시의 주요 증상을 분류하면 Table 1과 같다. 전체적으로 가장 흔하게 나타난 증상들은 경련발작, 발달지연, 정신지체 등이었고 그 외에도 기면, 근긴장이상, 두통, 구토와 같은 다른 증상들도 확인되었다. 경련발작만 있었던 경우가 1,060례로 가장 많았고 경련발작과 발달지연이 동반된 경우는 492례로 총 1,552례의 환자들에서 경련발작이 나타났다. 발달지연 또는 정신지체가 주된 증상이었던 환자들은 569례, 자폐증은 22례에서 있었고 539례의 환자들

에서는 그 외의 증상들이 나타났으며 환자 정보가 없던 경우는 112례였다. 의뢰된 환자들에게서 보였던 혈액 검사 소견으로는 간 기능 이상이 18례, 저혈당증 15례, 대사 산증 9례, 고암모니아혈증 7례, 혈액세포의 수적 이상 3례가 확인되었다.

의뢰된 생후 2개월까지의 신생아기 환자 257례에서 가장 흔한 증상으로 경련발작이 123례에서 관찰되었고 그 외의 증상을 보인 환자들이 122례였으며 환자 정보가 없던 경우는 12례였다. 신생아기에 진단되었던 질환들에는 사립체 질환(mitochondrial disorders) 15례, 케톤분해이상질환군(ketolytic defects) 1례, EPEMA 증후군(Encephalopathy, Petechiae, and Ethyl Malonic Aciduria) 1례, 3-메틸크로토닐 글리신뇨증(3-methylcrotonyl glycinuria) 1례, 글루타르산뇨증(glutaric aciduria) I형 1례, 글루타르산뇨증 II형 2례, 메틸말론산뇨증(methylmalonic aciduria) 1례, 이소발레린산뇨증(isovaleric aciduria) 1례, 신경모세포종(neuroblastoma) 1례, 3-메틸글루타코닉 산뇨증(3-methylglutaconic aciduria) IV형 1례, 단풍당뇨병(maple syrup urine disease) 1례가 있었다(Table 2).

2개월부터 2세까지 의뢰된 영아기 환자 1,010례에서 경련발작만 있었던 환자들이 476례로 가장 많았고 발달지연 또는 정신지체가 있던 환자들은 244례, 경련발작과 발달지연이 동반된 환자들은 140례로, 경련발작과 발달지연 및 정신지체가 가장 흔하게 나타나는 증상들이었다. 그 외에 자폐증을 보였던 환자들이 4례, 그 외의 증상을 보인 경우가 114례였으며, 환자 정보

가 없었던 경우는 32례였다. 2개월부터 2세에서 확인된 질환들로는 사립체 질환이 93례, 케톤분해이상질환군 30례, 3-메틸크로토닐 글리신뇨증 4례, 3-히드록시이소부티르산뇨증(3-hydroxyisobutyric aciduria) 3례, EPEMA 증후군 1례, 글루타르산뇨증 I형과 II형이 각 1례, 메틸말론산뇨증 1례, 이소발레린산뇨증 1례, 푸마라아제(fumarase) 결핍증 1례, 3-hydroxy-methyl glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) lyase 결핍증 1례, 카르니틴 운반 결핍증(carnitine uptake defects) 1례가 있었다(Table 2).

2세에서 12세까지 의뢰된 소아기 환자들 1,273례 중에서 경련발작만 나타났던 경우가 404례, 경련발작과 발달지연이 같이 나타난 환자들이 312례, 발달지연 또는 정신지체가 있던 경우가 296례, 자폐증 16례, 그 외의 증상을 보였던 경우는 196례, 환자 정보가 없던 경우가 49례였다. 이 연령군에서 진단되었던 질환들로는 사립체 질환이 296례, 케톤분해이상질환군이 31례, 3-히드록시이소부티르산뇨증 26례, EPEMA 증후군 5례, 글루타르산뇨증 I형과 II형이 각 2례, 3-메틸크로토닐 글리신뇨증 1례, 메틸말론산뇨증 1례, 이소발레린산뇨증 1례, 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소(medium chain acyl-CoA dehydrogenase) 결핍증 1례, 신경모세포종 1례, 3-메틸글루타코닉 산뇨증 III형 1례, 프로피온산뇨증(propionic aciduria) 1례, 글리세롤 키나아제 결핍증(glycerol kinase deficiency) 1례로 나타났다(Table 2).

12세 이상의 청소년 및 성인기 환자들 254례에서 기타 증상을 보인 환자들이 107례로 가장 많았고 그

Table 1. Distributions of Chief Complaints of Patients Referred for Urine Organic Acid Analysis

Age	-2 mon		2 mon-2 yr		2-12 yr		12 yr-		Total		Subtotal
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Sz	69	54	272	204	240	164	39	18	620	440	1,060
Sz&DD	0	0	82	58	180	132	31	9	293	199	492
DD/MR	0	0	144	100	195	101	17	12	356	213	569
Autism	0	0	4	0	13	3	2	0	19	3	22
Others	68	54	69	45	100	96	43	64	280	259	539
NA	7	5	20	12	28	21	12	7	67	45	112
Total	144	113	591	419	756	517	144	110	1,635	1,159	2,794

Abbreviations: Sz, seizure; DD, developmental delay; MR, mental retardation; NA, no available information.

뒤로 경련발작 단독이 57례, 경련발작과 발달지연이 동반된 경우가 40례, 발달지연 또는 정신지체가 있던 경우는 29례, 자폐증 2례, 환자정보가 없던 경우가 19례였다. 이 연령군의 환자들에서 사립체 질환이 78례, 케톤분해이상질환군 5례, 3-히드록시이소부티르산뇨증 3례, 신경모세포종과 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 각 2례, EPEMA 증후군 1례, 3-메틸크로토닐 글리신뇨증 1례, 글루타르산뇨증 II형 1례가 진단되었다 (Table 2).

소변 유기산 분석을 통해 진단된 환자들에서 경련발작, 발달지연, 정신지체를 제외하고 나타났던 그 외의 증상 및 징후들에는 기면, 근긴장저하, 실조, 구토, 산증, 고암모니아혈증, 저혈당증, 식이량 감소, 빈호흡, 정신상태변화, 범혈구감소증, 빈혈, 간기능이상, 이상한 냄새, 두통, 신장석회증, 뇌경색증, 근육이상, 근긴장이상 등이 있었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 2007년 1월부터 2015년 9월까지 약 8년 9개월간 다양한 증상들을 주소로 의뢰된 2,794례의 환자들을 대상으로 소변 유기산 분석을 시행하여 국내에서 발생하는 유기산 대사이상 질환들의 진단율과 연령별 및 성별 분포, 임상 양상을 알아보았다. 이번 연구에서 총 2,794례의 의뢰된 검체 중 626례(22.4%)에서 소변 유기산의 이상 소견이 나타났다(Table 2). Bang 등³⁾의 이전 연구에서 보고한 26.3%에 비해 의미있게 감소한 결과를 보였다($P < 0.05$). 연령군별 진단율의 변화를 비교하면, 신생아기에서 1997-2005년도에 유기산 대사이상 질환의 진단율은 21.8%, 2007-2015년도에는 10.1%로 감소하였고($P < 0.05$) 영아기에서도 마찬가지로 1997-2005년도에 진단율은 21.1%, 2007-2015년도에는 13.7%로 감소하였다($P <$

Table 2. Overview of the Patients Diagnosed with Urine Organic Acid Analysis during January 2007-September 2015 according to the Age Groups

Disease	Male					Female					Total
	-2 mon	2 mon-2 yr	2 yr-12 yr	12 yr-	Subtotal	-2 mon	2 mon-2 yr	2 yr-12 yr	12 yr-	Subtotal	
Normal	127	519	526	99	1,271	104	353	377	63	897	2,168
Mitochondrial disorder	11	51	177	35	274	4	42	119	43	208	482
Ketolytic defects	0	15	22	3	40	1	15	9	2	27	67
3-Hydroxyisobutyric aciduria	0	0	18	2	20	0	3	8	1	12	32
EPEMA syndrome	1	1	4	1	7	0	0	1	0	1	8
3-Methylcrotonyl glycinuria	1	2	1	1	5	0	2	0	0	2	7
Glutaric aciduria type II	2	0	2	0	4	0	1	0	1	2	6
Glutaric aciduria type I	0	0	2	0	2	1	1	0	0	2	4
Methylmalonic aciduria	1	0	0	0	1	0	1	1	0	2	3
Isovaleric aciduria	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	3
MCAD deficiency	0	0	0	2	2	0	0	1	0	1	3
Neuroblastoma	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2
3-Methylglutaconic aciduria III	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
3-Methylglutaconic aciduria IV	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Fumarase deficiency	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
HMG-CoA lyase deficiency	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Propionic aciduria	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
FAOD	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
Carnitine uptake defect	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Glycerol kinase deficiency	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
MSUD	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
No. of patient except normal	17	72	230	45	364	9	66	140	47	262	626
No. of total patients	144	591	756	144	1,635	113	419	517	110	1,159	2,794

Abbreviations: EPEMA, Encephalopathy, Petechiae, and Ethyl Malonic Aciduria; MCAD, medium chain acyl-CoA dehydrogenase; HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA; FAOD, fatty acid oxidation disorder; MSUD, maple syrup urine disease.

0.05). 하지만 소아기에서는 1997-2005년도에 진단율은 31.0%, 2007-2015년도에 29.1%로 유의미한 진단율의 변화는 보이지 않았다($P>0.05$). 청소년 및 성인기에서도 1997-2005년도에 진단율은 33.6%, 2007-2015년도에 진단율은 36.2%로 큰 차이를 보이지 않았다($P>0.05$) (Table 4). 연구기간이 약 8년으로 큰 차이가 없는 것에 비해 이전의 연구에서 의뢰되었던 1,787례보다 본 연구에 의뢰되었던 환자들이 2,794례로 더 많았다는 점은 진료현장에서 점차 유기산 대사이

상 질환들에 대한 이해가 높아지고 더 많은 환자들에 대한 검사가 의뢰된 것으로 볼 수 있고 또한 2001년부터 도입된 탠덤매스를 이용한 신생아 선별검사가 점차 보편화되면서 진단율의 분모에 해당하는 의뢰된 검체수의 증가로 인해 이전의 연구결과보다 전체 진단율 및 신생아기, 영아기의 진단율이 다소 감소한 결과로 이어졌다고 판단된다.

소변 유기산 분석에서 이상 소견을 보였던 626례의 환자들 중에서 482례(76.9%)에서 사립체 질환이 진단

Table 3. Other Symptoms and Signs Classified according to Diseases

Disease	Total No	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16	#17	#18	#19	#20
Mitochondrial disorder	482	21	5	6	7	0	1	2	0	1	3	0	0	1	1	16	2	7	7	5	0
Ketolytic defects	67	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
3-Hydroxyisobutyric aciduria	32	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EPEDA syndrome	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3-Methylcrotonyl glycinuria	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Glutaric aciduria type II	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Glutaric aciduria type I	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Methylmalonic aciduria	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Isovaleric aciduria	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MCAD deficiency	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neuroblastoma	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria III	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria IV	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fumarase deficiency	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HMG-CoA lyase deficiency	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Propionic aciduria	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FAOD	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Carnitine uptake defect	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Glycerol kinase deficiency	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MSUD	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Abbreviations: EPEDA, encephalopathy, petechiae, and ethyl malonic aciduria; MCAD, medium chain acyl-CoA dehydrogenase; HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA; FAOD, fatty acid oxidation disorder; MSUD, maple syrup urine disease.

#1: lethargy, hypotonia, #2: ataxia, #3: other movement disorder, #4: vomiting, #5: acidosis, #6: hyperammonemia, #7: hypoglycemia, #8: poor oral intake, #9: tachypnea, #10: m/s change, #11: pancytopenia, #12: anemia, #13: liver dysfunction, #14: abnormal odor, #15: headache, #16: nephrocalcinosis, #17: cerebral infarction, #18: muscle anomaly, #19: dystonia, #20: on NST.

Table 4. Statistical Comparison of Diagnostic Rate of Disorders of Organic Acid Metabolism between Two Periods by Using Chi-Square Test

	N	1997-2005		2007-2015		P-value
		Normal (%)	Disorder (%)	Normal (%)	Disorder (%)	
-2 mon	528	212 (78.2)	59 (21.8)	231 (89.9)	26 (10.1)	<0.05
2 mon-2 yr	1,649	504 (78.9)	135 (21.1)	872 (86.3)	138 (13.7)	<0.05
2 yr-12 yr	2,021	516 (69.0)	232 (31.0)	903 (70.9)	370 (29.1)	0.354
12 yr-	382	85 (66.4)	43 (33.6)	162 (63.8)	92 (36.2)	0.612
Total	4,580	1,317 (73.7)	469 (26.3)	2,168 (77.6)	626 (22.4)	0.003

되어 가장 흔한 유기산 대사이상 질환임을 확인하였고, 케톤분해이상질환군이 67례(10.7%)로 그 뒤를 이었으며 3-히드록시이소부티르산뇨증 32례(5.1%), EPEMA 증후군으로 알려진 에틸말론산 뇨증 8례, 3-메틸크로토닐 글리신뇨증 7례, 글루타르산뇨증 II형 6례, 글루타르산뇨증 I형 4례, 메틸말론산뇨증 3례, 이소발레린산뇨증 3례, 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 3례, 신경모세포종 2례, 3-메틸글루타코닉 산뇨증 III형과 IV형, 푸마라아제 결핍증, HMG-CoA lyase 결핍증, 프로피온산뇨증, 지방산 산화대사 장애, 카르니틴 운반 결핍증, 글리세롤 키나아제 결핍증, 단풍당뇨병이 각 1례씩 진단되었다(Table 2). 이전 Bang 등³⁾의 결과와 마찬가지로 사립체 질환이 매우 높은 비율로 진단되었음을 알 수 있다. 이러한 사립체 질환에 대해서는 개별적 연구를 시행하여 Kim 등⁶⁾이 2016년도에 정리 및 보고한 바 있다.

소변 유기산 분석에서 이상 소견을 보였던 626례의 환자들에서 나타났던 증상들을 살펴보면, 전 연령군을 통틀어 가장 흔한 주증상은 경련발작 단독으로 198례(31.6%)였으며 경련발작과 발달지연이 동반된 경우가 168례, 발달지연 또는 정신지체는 126례, 기타증상을 주소로 진단된 환자가 110례, 자폐증이 4례, 환자정보가 없던 경우가 19례 있었다(Table 5). 연령군별로 살펴보면 경련발작은 2개월 미만의 신생아기 26례 중 12례(남:여 10:2, 46.1%), 2개월에서 2세까지 영아기 138례 중 59례(34:25, 42.7%), 2세에서 12세까지 소아기 370례 중 108례(67:41, 29.1%), 12세 이상 청소년 및 성인기 91례 중 19례(10:9, 20.8%)에서 나타

나 연령이 증가함에 따라 경련발작을 보이는 경우가 적어짐을 알 수 있었다. 발달지연 또는 지능저하의 경우 신생아기 26례 중 1례(여, 4.1%), 영아기 138례 중 37례(17:20, 26.8%), 소아기 370례 중 76례(56:20, 20.5%), 청소년 및 성인기 91례 중 13례(6:7, 14.2%)로 확인되어 신생아기에는 가장 낮게 나타난 것을 알 수 있는데 이것은 너무 어린 연령으로 인해 적절하게 평가하기 어려웠기 때문으로 판단된다. 그 이후로는 영아기에 가장 두드러지게 나타났으나 마찬가지로 연령이 증가하면서 증상을 보이는 빈도가 낮아지고 있으며, 이는 곧 연령이 증가함에 따라 경련발작이나 발달지연 및 지능저하 이외의 증상들의 중요도가 증가한다고 해석할 수 있다. 기면, 근긴장저하, 두통, 구토 등의 기타 증상들을 주 증상으로 했던 경우가 신생아기 26례 중 13례(7:6, 50%), 영아기 138례 중 8례(4:4, 5.7%), 소아기 370례 중 54례(24:30, 14.5%), 청소년 및 성인기 91례 중 35례(11:24, 38.4%)로 확인되어 영아기 이후 청소년 및 성인기로 연령이 증가함에 따라 다른 증상들의 빈도가 높아지는 것을 알 수 있었다.

일반적으로 유기산 대사이상 질환을 가진 환자들은 이화작용이 활발해지는 급성 발열기, 구토, 설사 등이 있을 때 갑작스런 증상의 악화가 나타날 수 있고 혈액 검사에서는 대사성 산혈증, 고암모니아혈증, 간기능의 악화 등이 뚜렷해진다. 이러한 변화는 정맥 내로 포도당이 공급되면 증상이 소실되고 소변의 유기산 패턴을 빠르게 정상화시키기 때문에, 병력이나 초기 검사에서 유기산혈증의 가능성이 있다고 판단되는 경우에는 치료 전 동맥혈가스검사, 암모니아, 간효소치, 혈당 등의 검

Table 5. Distributions of Chief Complaints of the Patients Diagnosed with Urine Organic Acid Analysis

Age	-2 mon		2 mon-2 yr		2-12 yr		12 yr -		Total		Subtotal
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Sz	10	2	34	25	67	41	10	9	121	77	198
Sz & DD	0	1	16	13	70	48	16	4	102	66	168
DD/MR	0	0	17	20	56	20	6	7	79	47	126
Autism	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1	4
Others	7	6	4	4	24	30	11	24	46	64	110
NA	0	0	1	4	10	0	2	2	13	6	19
Total	17	9	72	66	230	140	45	46	364	261	626

Abbreviations: Sz, seizure; DD, developmental delay; MR, mental retardation; NA, no available information.

사를 시행하고 포도당 투여 전의 첫 소변을 모아 냉동 보관하여 추후 유기산 분석을 시행해야 오진의 가능성을 줄일 수 있다¹¹).

사립체 장애에 의한 선천성 대사질환은 엄밀한 의미로 피루빈산대사, 산화적 인산화대사, 지방산산화대사, 요소회로대사 및 일부 대사 등의 장애의 결과에 의한 ATP 생성의 장애로, 에너지 결핍 양상을 보인다^{7,8}). 사립체 질환은 하나의 질환이 아니라 다양한 기전에 의해 발생하는 질환군으로 그 임상 양상이 매우 다양하게 나타나며 확실한 진단지표가 되는 생물표지자가 없다는 점 때문에 진단에 어려움을 겪는다. 가장 흔히 침범되는 장기는 에너지 요구량이 많은 장기들, 즉 골격근과 심근, 내분비기관, 신장, 소장과 대장의 근육, 망막 및 중추신경계 등이며 실질적으로는 어느 장기든지 침범할 수 있어 일반적으로 3개 또는 그 이상의 장기가 동시에 문제가 있을 때에는 사립체 질환의 가능성 여부를 검토해 보아야 한다⁶). 본 연구에서는 사립체 질환이 482례로 가장 많이 진단되었다.

케톤체는 아세트아세트산(acetoacetic acid, AcAc)과 3-히드록시부티르산(3-hydroxybutyric acid, 3HB)으로서 간 이외의 장기에 에너지를 공급하는 매개체로 작용하여 공복 시 뇌가 이용할 수 있는 중요한 에너지원이다. 그러나 케톤체는 산으로서 비정상적으로 축적되면 케톤산혈증을 일으키고, 생명을 위협할 수도 있다⁹). 케톤체의 분해과정에는 Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)와 mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (β -ketothiolase or T2)가 관여하고 있는데, 이 두 효소들의 기능이 떨어져 케톤체를 이용하지 못하고 케톤산혈증을 유발하는 질환군이 케톤분해이상질환군 또는 케톤이용장애질환군(ketone utilization disorders)이다¹⁰). SCOT 결핍증과 T2 결핍증은 저혈당이 없는 상태에서는 증상이 나타나지 않으나 저혈당이나 발열, 심한 운동 등의 케톤체 형성이 많아지는 상태에서 반복적인 케톤산혈증이 나타나는 것이 특징이다¹¹). 본 연구에서 케톤분해이상질환군은 사립체 질환 다음으로 두 번째로 많은 67례가 진단되었다.

케톤혈증이 심할 때는 3-히드록시이소부티르산(3-hydroxyisobutyric acid, 3-HIB)가 두드러지게 증가

할 수 있지만 케톤혈증 없이 3-HIB가 증가하면 3-히드록시이소부티르산뇨증을 강하게 암시한다. 3-히드록시이소부티르산뇨증은 드문 유기산뇨증의 하나로 아직 관련된 효소는 명확히 밝혀지지 않았으나 3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase 또는 methylmalonic semialdehyde dehydrogenase의 결핍때문에 발생하는 것으로 알려져 있다¹²). 임상적으로 케톤산증이 반복적으로 생길 수 있고 젖산혈증, 성장장애, 안면 기형, 뇌 발육 부전, 근긴장저하 등이 있을 수 있다¹³). 이번 연구에서 3-히드록시이소부티르산뇨증이 32례 확인되었다.

과거 복합 acyl-CoA 탈수소효소 결핍(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency)에 의한 글루타르산뇨증 II형의 경미한 형태로 여겨졌으나 ETHE1 유전자의 돌연변이로 인한 persulfide dioxygenase 장애 때문에 발생하는 것으로 알려진 에틸말론산 뇌증(EPEMA 증후군)은 근긴장저하, 추체 및 추체외로 신경증상, 발달지연, 만성설사, 기립성 사지말단 청색증, 피부의 점상출혈 및 신경영상검사의 이상소견을 보이는 질환이다^{7,14}). 혈액 내 젖산 및 C4, C5 아실카르니틴(acylcarnitine)이 증가하고, 소변의 에틸말론산(ethylmalonic acid), 메틸숙신산(methylsuccinic acid)이 증가한다¹⁵). 본 연구기간 동안 EPEMA 증후군 환자는 8례가 진단되었다. 그 중 1개월 남아 1례는 신생아 선별검사에서 발견된 환자로 소변 유기산 검사를 시행하여 확진하였다.

3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase (3-MCC)는 류신대사에 관여하는 효소로, 결핍되면 3-methylcrotonyl CoA가 축적되고 3-hydroxyisovaleric acid (3-OHIVA)와 3-methylcrotonylglycine (3-MCG)으로 대사되어 소변으로 배설되고 혈장 내에는 3-hydroxyisovaleryl carnitine (3-OHIVC)이 증가하는 3-메틸크로토닐 글리신뇨증이 발생한다¹⁶). 대부분의 경우 무증상으로 예후가 좋으나 구토, 긴장저하, 기면, 무호흡 그리고 경련 등의 급성 발작상태로 나타나는 경우도 있다. Kwak 등¹⁶이 보고한 연구에 따르면 임상양상과 예후는 3-MCC의 활성도나 소변 내 대사물질의 농도와는 무관하였고, 증상이 시작된 연령이 어릴수록 경과와 예후가 불량하였다. 본 연구에서 3-메

틸크로토닐 글리신뇨증이 7례 있었으며 그 중 생후 10일된 남아와 2개월 여아는 신생아 선별검사에서 확인된 경우이다.

글루타르산뇨증 II형이라고 불리는 복합 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증은 electron transfer flavoprotein (ETF)이나 ETF-ubiquinone oxidoreductase의 기능장애에 의한 flavin adenine dinucleotide와 연관된 다양한 탈수소효소의 활성장애가 원인이다^{3,17}. 임상적 중증도에 따라 경증과 중증으로 나뉜다. 중증의 경우 신생아시기에 심한 저케톤성 저혈당증, 대사성 산증, 호흡곤란, 심한 신경학적 손상, 선천성 기형을 보이고 경증의 경우 ethylmalonic-adipic aciduria로 불리며 신생아기 또는 성인기에 구토, 저혈당, 대사성 산증, 지질 축적 근병증을 보인다. 소변 유기산 분석에서 글루타르산(glutarate), 에틸말론산, 3-HIB, 2-hydroxyglutarate, isovalerylglycine, isobutyrylglycine, 2-methylbutyrylglycine, dicarboxylic acids 등이 두드러지게 증가해 있다^{3,18}. 본 연구에서 글루타르산뇨증 II형으로 진단된 환자는 6례가 있었다. 이 중 생후 9일된 남아 1례는 신생아 선별검사에서 확인되었고, 초기 글루타르산뇨증 II형으로 진단받은 12세 8개월 여아 1례는 추후 경련발작, 발달 지연 및 지능저하 등의 증상을 보이는 레트 증후군(Rett Syndrome)으로 최종 진단되었다.

글루타르산뇨증 I형은 glutaryl-CoA dehydrogenase의 활성도의 결핍에 의해 발생하는 상염색체 열성 질환이다¹⁹. 대부분의 경우 생후 6개월에서 12개월 사이에서 증상이 시작되는데 대사성 산증을 동반한 급성 추체외로증상을 보이며 출생 시 대두증을 보일 수 있다. 소변 내 글루타르산, 3-hydroxyglutaric acid, 글루타콘산(glutaconic acid)의 배설이 증가한다¹⁹. 본 연구에서는 글루타르산뇨증 I형은 4례가 진단되었고 그 중 생후 1개월 여아 1례는 신생아 선별검사에서 확인되었으며 3세 남아 1례에서는 대두증을 보였다.

Methylmalonyl-CoA mutase는 methylmalonyl-CoA를 succinyl-CoA로 전환시키는 효소인데 이것이 결핍되거나 코발라민 대사장애가 있을 경우에 메틸말론산뇨증이 발생한다²⁰. 메틸말론산뇨증은 신생아기에 심한 케톤산증, 고암모니아혈증, 급성뇌병증이 공통으

로 발생하는 프로피온산뇨증 및 이소발레린산뇨증과 임상양상만으로는 감별이 힘든데, 소변 유기산 분석에서 메틸말론산이 증가한 소견이 감별질환에 있어 중요하다³. 코발라민 결핍에 의해 오는 경우는 호중구감소증, 빈혈, 일시적인 혈소판감소증과 같은 혈액학적인 이상이나 호모시스틴뇨증(homocystinuria)과 관련이 있다³. 본 연구에서 메틸말론산뇨증이 3례 진단되었다. 그 중 생후 26일 남아 1례는 신생아 선별검사를 통하여 확인되었고, 10세 여아 1례에서는 범혈구감소증과 거대적혈모구빈혈 소견을 보였다.

류신 대사의 장애로 isovaleryl-CoA dehydrogenase의 결핍으로 인해 발생하는 이소발레린산뇨증은 생후 수일부터 악화되는 식욕저하, 구토, 기면, 저체온, 경련, 지능저하 등을 일으킨다²¹. 검사소견에서는 심한 대사성 산증, 케톤뇨증, 고암모니아혈증을 보이고, 발고린내 같은 특유의 소변냄새가 난다. 급성기에 혈액과 소변에서 이소발레린산 및 그 대사산물이 증가하는데 휘발성의 이소발레린산보다는 소변 내 비휘발성의 이소발레릴글리신(isovalerylglycine)을 검출하는 것이 진단에 용이하다²¹. 본 연구에서는 총 3례에서 이소발레린산뇨증이 진단되었다. 그 중 생후 10일 여아 1례는 신생아 선별검사에서 확인되었으며, 구토, 수유량저하, 반복적인 빈혈이 발생하였다²².

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 있다³. 지방산 대사에 관여하는 탈수소효소에는 단쇄 acyl-CoA 탈수소효소(short-chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD), 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소, 초장쇄 acyl-CoA 탈수소효소(very long-chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD)가 있다. 대부분의 지방산 대사장애는 비슷한 임상 양상을 보이는데 주로 간, 심장, 골격근을 침범한다. 금식이나 발열성 질환과 동반되어 저케톤성 저혈당을 보이며 간기능이상, 고암모니아혈증, 담즙정체성 황달 등도 나타날 수 있다⁷. 확진을 위해서는 acylcarnitine profile을 검사해야 하는데 이는 통상적인 유기산 분석으로는 불가능하고 탠덤매스검사를 이용하여야만 분석이 가능하다¹.

중쇄지방산의 베타산화과정을 촉매하는 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소의 결핍으로 인하여 발생하는 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증은 저케톤성 저혈당이 나타나고 고암모니아혈증을 보이므로 라이 증후군(Reye syndrome)으로 오진될 수 있다²³⁾. 또한 간비대, 근병증, 심근병증이 나타나고 영아돌연사증후군으로 사망하는 경우도 있다²⁴⁾. 탠덤매스검사서 C6, C8, C10과 C8/C10의 비가 증가하며, 소변 유기산 분석에서 dicarboxylic aciduria가 특징적이거나 정맥 내 포도당투여 후에는 정상 소견을 보인다²³⁾. 본 연구에서 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증이 3례 진단되었다.

3-메틸글루타코닉 산뇨증은 이전에는 I형으로 알려진 일차성 3-메틸글루타코닉 산뇨증(3-methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency, AUH 유전자 이상)과 현재 알려진 이차성 3-메틸글루타코닉 산뇨증으로 분류된다. 과거에는 발견된 순서에 따라 I-V형으로 분류했으나 최근에는 유전적 이상에 근거하여 분류한다²⁵⁾. 일차성 3-메틸글루타코닉 산뇨증에서 3-methylglutaconyl-CoA hydratase 결핍증은 AUH 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며 류신 이화대사과정의 중간산물인 3-methylglutaconic acid (3-MGA), 3-OHIVA, 3-methylglutaric acid가 소변 내에 증가한다⁷⁾. 주로 감염에 동반되는 주기적인 저혈당증과 산증, 발달지연을 보이며 성인기에 진행성 강직과 치매, 대뇌 백질뇌병증을 일으킨다^{7,25)}. 이차성 3-메틸글루타코닉 산뇨증 중에서 OPA3 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 Costeff 증후군(III형)은 영아기에 시신경 위축, 실조와 추체외로 증상과 같은 운동장애 등이 나타난다²⁵⁾. 소변 유기산 분석에서 3-MGA, 3-methylglutaric acid는 증가되어 있으나 3-OHIVA는 증가되어 있지 않다. SERAC1 유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 3-methylglutaconic aciduria with deafness, encephalopathy and Leigh-like syndrome (MEGDEL 증후군, IV형)은 신생아기에 저혈당과 패혈증 유사 증상으로 발현되는데 영아기에 수유장애, 성장장애 및 근긴장 저하가 관찰되며 간기능이상, 나이가 들어가면서 심한 운동 및 정신지체, 신경성 난청, 근긴장도이상, 근육강직이 발생하게 되어 매우 불량한 신경학적 예후를 보인다^{7,25)}. 본 연구에서는 3-메틸글루타코닉 산뇨증

III형과 IV형이 각 1례씩 진단되었다.

푸마라아제 결핍증은 Krebs cycle에서 푸마르산(fumarate)을 말산(malate)으로 가역적으로 촉매시키는데 필요한 효소인 푸마라아제 결핍에 의해 발생한다²⁶⁾. 소변 내 푸마르산, 석신산(succinic acid), 알파-케토글루타르산(2-ketoglutaric acid)의 상승을 확인할 수 있으며 경미한 젖산혈증, 고암모니아혈증을 보인다⁷⁾. 푸마라아제의 활성도는 섬야아세포, 림프아구, 간, 근육 및 뇌조직에서 측정하여 확진할 수 있다²⁷⁾. 중추신경계의 해부학적 변화와 이에 따른 신경 발달장애가 초래되는데 경련, 뇌증, 정신지체, 심한 발달지연을 보일 수 있고 예후는 불량한 것으로 알려져 있다⁷⁾. 본 연구에서 푸마라아제 결핍증이 1례 확인되었다.

HMG-CoA lyase 결핍증은 케톤체 생성과 류신 대사의 마지막 단계에 관여하는 HMG-CoA lyase의 유전적 결핍에 의해 발생한다²⁸⁾. 금식 시에 포도당 대신 에너지원으로 이용되는 케톤체는 음성소견을 보이고 류신 이화대사의 중간대사물의 축적이 나타난다. 임상적으로 간비대, 기면, 무호흡 등이 나타날 수 있으며 저케톤성 저혈당증, 산증, 고암모니아혈증을 보일 수 있다. 소변 유기산 분석에서 3-OHIVA, 3-MGA, 3-methylglutaric acid, 3-hydroxy-3-methylglutaric acid의 증가를 보인다²⁸⁾. 본 연구에서 경련을 주증상으로 의뢰된 4개월 남아 1례가 HMG-CoA lyase 결핍증으로 진단되었다.

프로피온산뇨증은 이소류신, 발린, 메티오닌, 트레오닌, 홀수의 탄소를 가진 지방산에서 유래된 propionyl-CoA가 methylmalonyl-CoA로 변환되는데 필요한 propionyl-CoA carboxylase의 결핍으로 인해 발생한다²⁹⁾. 신생아기의 임상양상은 비특이적이며 흔히, 반복되는 구도와 수유곤란, 기면, 근력감소 등을 보이는데 드물게는 탈수, 간종대, 경련이 나타나고 영아기나 소아에서의 증상 역시 신생아기와 유사하며, 상기도 감염이나 장염, 심한 변비 등이 급성발병의 원인이 되기 쉽다. 생화학적으로 대사성 케톤산혈증, 고글리신혈증 및 고암모니아혈증 등의 특성을 보이며, 지속되는 대사장애는 뇌손상을 초래하게 되는데 경련, 비정상적인 뇌파 검사, 뇌위축 등의 소견을 보일 수 있다. 소변 유기산 분석에서 methylcitrate와 β -hydroxy propionate,

propionylglycine 등의 배설이 증가한다³⁰⁾. 본 연구에서 구토 및 의식장애를 주증상으로 3세 2개월 남아 1례가 프로피온산노증으로 진단되었다.

카르니틴 운반 결핍증은 지방산대사에 필요한 카르니틴 운반기(carnitine transporter)의 결핍으로 발생한다³¹⁾. 카르니틴은 장쇄지방산이 지방산 산화를 위해 세포질에서 사립체내로 유입하는 과정에 필요한데 카르니틴 운반기의 결핍으로 소변으로 카르니틴이 소실되고 혈장 및 세포 내 카르니틴이 감소한다. 따라서 스트레스나 금식기간동안 지방을 에너지원으로 사용하는 데 문제가 발생한다. 영아기에 사망에 이를 수 있는 저케톤성 저혈당성 혼미가 발생할 수 있고 12개월에서 7세 사이에 심장, 골격근, 간 등을 침범하여 진행성 심부전과 근력약화가 나타난다³¹⁾. 혈액검사서 고암모니아혈증, 간효소치의 증가소견을 보인다³²⁾. 혈장에서 유리 카르니틴과 아실카르니틴이 감소하는 것이 중요한 진단적 소견이다. 소변 유기산 분석은 정상이며 일부에서 dicarboxylic aciduria를 보이기도 한다³²⁾. 3개월 남아 1례에서 신생아 선별검사를 통하여 진단되었고 약 1년 후 고암모니아혈증이 관찰되었다.

단풍당뇨병은 분지아미노산(branched-chain amino acid)인 류신, 이소류신, 발린의 대사에 관여하는 branched-chain α -keto acid dehydrogenase의 유전적인 결함으로 인하여 분지아미노산과 그로부터 유래된 α -keto acid가 증가되어 진행성의 심한 신경증상을 유발하는 선천성 아미노산 대사 이상 질환이다³³⁾. 그 결과 분지아미노산과 branched-chain α -keto acids가 축적된다. 조기진단을 위해 신생아 선별검사가 가능하며 확진을 위해 효소 활성도를 측정한다. 전형적인 단풍당뇨병은 출생 시에는 정상이나 출생 2-3일경에 수유저하와 무욕상태 등이 초기증상으로 나타나고 이어서 모로반사(Moro reflex)의 소실, 건반사 저하, 근긴장도 항진과 저하가 교대로 나타나며 경련, 후궁반장, 의식장애 등을 보이며 소변에서 단풍당밀과 흡사한 냄새가 난다. 케톤노증을 동반한 대사성 산혈증이 동반되어 적극적인 치료가 없으면 생후 1주 이내에 사망한다³³⁾. 본 연구기간동안 생후 12일 여아에서 신생아 선별검사로 1례가 진단되었다.

이전의 연구기간에는 전국적으로 본원에서만 소변

유기산 분석을 시행하고 있어서 전국의 모든 검체가 집중되었고 급성기의 심하고 전형적인 환자들이 많았다. 의료환경의 변화로 본 연구기간에는 그런 환자들의 검체는 주로 상업검사실로 집중되고 본원의 검사실에는 소아신경분과 환자들의 검체가 주로 의뢰되었는데, 너무 어린 연령군의 경우 신경학적 검사와 발달평가에서 이상소견을 발견하기 쉽지 않기 때문에 신생아기와 영아기에서 상대적으로 진단율이 감소한 것으로 판단된다. 탠덤메스를 이용한 신생아 선별검사가 시행된 이후 증상은 없으나 신생아 선별검사서 발견된 경우들이 확진을 위하여 의뢰된 경우들이 많아졌는데 3-메틸크로토닐 글리신노증 2례, EPEMA 증후군 1례, 글루타르산노증 II형 1례, 글루타르산노증 I형 1례, 메틸말론산노증 1례, 이소발레린산노증 1례, 카르니틴 운반 결핍증 1례, 단풍당뇨병 1례가 있었다. 탠덤메스로 시행한 신생아 선별검사가 유기산노증의 조기 진단에 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있었다. 조기 진단과 조기 치료 및 주의 깊은 관찰을 통해 급성기의 악화를 예방할 수 있다는 점에서 이는 매우 중요한 발전이라고 볼 수 있다.

요 약

목적: 유기산 대사이상 질환은 신경학적 증상과 증후를 포함하여 다양한 임상증상으로 나타날 수 있으며 때로는 생명을 위협할 수 있는 급성 악화로 발현될 수 있다. 따라서 이환된 환자들의 예후는 조기 진단과 치료에 의해 좌우된다. 탠덤메스검사의 도입 후 본원에 의뢰된 검체들을 분석하여 유기산 대사이상 질환의 진단율의 변화 및 연령별 분포와 임상양상을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법: 2007년 1월부터 2015년 9월까지 약 8년 9개월간 전국에 있는 대학병원에서 의뢰된 2,794례의 검체들을 이용하여 소변 유기산검사를 실시하였고 임상증상과 성별 및 연령군별 분포를 분석하여 정리하였다. 불확실한 결과를 보였던 환자들은 24시간 이상의 고단백 식사 후와 24시간 이상의 단백질 제한식사에 소변 유기산 분석을 재시행 하였다.

결과: 총 20가지 질환, 626례의 환자들이 진단되었

는데, 사립체 질환이 482례로 가장 많이 진단되었고 그 뒤를 이어 케톤분해이상질환군 67례, 3-히드록시이소부티르산뇨증 32례, EPEMA 증후군 8례, 3-메틸크로토닐 글리신뇨증 7례, 글루타르산뇨증 II형 6례와 I형 4례, 메틸말론산뇨증, 이소발레린산뇨증, 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증이 각 3례 등이 진단되었다.

결론: 탠덤매스를 이용한 신생아 선별검사가 점차 보편화되고 의료환경의 변화로 인해, 이전의 보고와 비교했을 때 본 연구 기간동안의 유기산 대사이상 질환의 진단율은 다소 감소하였다. 유기산 대사이상 질환들은 다양한 증상들이 나타나고 종종 생명을 위협하는 상태로 발현되는 경우가 많다. 조기 진단과 처치를 통해 이런 급성 악화의 발현을 예방할 수 있기 때문에 진료현장에서 비특이적인 증상 및 신경학적 장애를 보이는 환자를 진료할 때 주의가 필요하다고 할 수 있겠다.

감사의 글

이번 8년 9개월간의 연구는 검체 의뢰 당시 환자의 병력과 과거력 및 가족력, 임상증상, 검사 소견 등을 자세하게 기록하여 주신 여러 선생님들 덕분에 수행할 수 있었다. 이 자리를 빌려 다시 한번 감사의 마음을 전한다.

참고문헌

- 1) Lee HJ. Organic acidemias in Korea. Korean J Pediatr 2002;45:1459-76.
- 2) Yoo HW. Diagnosis of inherited metabolic disorders based on their diverse clinical features and laboratory tests. Korean J Pediatr 2006;49:1140-51.
- 3) Bang JS, Lim SH, Lee KH, Bae EJ, Park WI, Lee HJ. Organic acidemias in Korea—Eight years experience of organic acid analysis. Korean J Pediatr 2006;49:258-67.
- 4) Choi YJ, Kim IC, Choi YK, Lee HJ, Kim BS, Park WI, et al. Quantification of age-related reference values for urinary organic acids in the healthy Korean population. Korean J Pediatr 2001;44:1413-23.
- 5) 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.
- 6) Kim YH, Ahn SM, Seo YJ, Yoon JH, Bae EJ, Lee HJ. Mitochondrial Disease: Will it become a New Great Imitator? J Korean Soc Inher Metab Dis 2016;16:123-34.
- 7) Yoo HW. Inherited metabolic diseases. 1st ed. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company; 2016.
- 8) Parra D, Gonzalez A, Mugueta C, Martinez A, Montreal I. Laboratory approach to mitochondrial diseases. J Physiol Biochem 2001;57:267-84.
- 9) Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. J Inher Metab Dis 2014;37:541-51.
- 10) Choi JW, Ahn SM, Kim YH, Baek JW, Ryu HW, Bae EJ, et al. Ketolytic Defects in Children and Adolescents. J Korean Soc Inher Metab Dis 2015;15:147-54.
- 11) Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, et al. Inborn errors of ketone body utilization. Pediatr Int 2015;57:41-8.
- 12) Sasaki M, Kimura M, Sugai K, Hashimoto T, Yamaguchi S. 3-Hydroxyisobutyric aciduria in two brothers. Pediatr Neurol 1998;18:253-5.
- 13) Boulat O, Benador N, Girardin E, Bachmann C. 3-hydroxyisobutyric aciduria with a mild clinical course. J Inher Metab Dis 1995;18:204-6.
- 14) Ismail EA, Seoudi TM, Morsi EA, Ahmad AH. Ethylmalonic encephalopathy. Another patient from Kuwait. Neurosciences 2009;14:78-80.
- 15) Yoon HR, Hahn SH, Ahn YM, Shin YJ. Ethylmalonic Encephalopathy. J Korean Soc Inher Metab Dis 2001;1:5-12.
- 16) Kwak JY, Park JY, Nam KA, Son SH, Seo SS. Isolated 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency detected by newborn screening program using tandem mass spectrometry. Korean J Pediatr 2005;48:561-4.
- 17) Frerman FE, Goodman SI. Deficiency of electron transfer flavoprotein or electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase in glutaric acidemia type II fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:4517-20.
- 18) Amendt B, Rhead W. 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.
- 19) Campistol J, Ribes A, Alvarez L, Christensen E, Millington DS. Glutaric aciduria type I: unusual biochemical presentation. J Pediatr 1992;121:83-6.
- 20) Ledley FD, Crane AM, Lumetta M. Heterogeneous alleles and expression of methylmalonyl CoA mutase in mut methylmalonic acidemia. Am J Hum Genet 1990;46:539.
- 21) Cheon KS, Lee DH. Isovaleric acidemia in siblings

- diagnosed by organic acid analysis. *Korean J Pediatr* 2000;43:828-31.
- 22) Yoon JH, Lee HJ. Anemia Can Be Associated with Isovaleric Acidemia. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2018; 25:76-9.
- 23) Taubman B, Hale DE, Kelley RI. Familial Reye-like syndrome: a presentation of medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1987; 79:382-5.
- 24) Howat A, Bennett M, Variend S, Shaw L, Engel P. Defects of metabolism of fatty acids in the sudden infant death syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1771-3.
- 25) Wortmann SB, Duran M, Anikster Y, Barth PG, Sperl W, Zschocke J, et al. Inborn errors of metabolism with 3-methylglutaconic aciduria as discriminative feature: proper classification and nomenclature. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:923-8.
- 26) Kerrigan JF, Aleck KA, Tarby TJ, Bird CR, Heidenreich RA. Fumaric aciduria: clinical and imaging features. *Ann Neurol* 2000;47:583-8.
- 27) Coughlin EM, Christensen E, Kunz PL, Krishnamoorthy K, Walker V, Dennis N, et al. Molecular analysis and prenatal diagnosis of human fumarase deficiency. *Mol Genet Metab* 1998;63:254-62.
- 28) Gibson K, Cassidy S, Seaver L, Wanders R, Kennaway N, Mitchell G, et al. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1994;17:291-4.
- 29) Lee EH, Ko JM, Kim JM, Yoo HW. Genotype and clinical features of Korean patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria. *Korean J Pediatr* 2008;51:964-70.
- 30) Yeoum WS, Lee KW, Chae BH, Lim BK, Lee HJ. A Case of Propionic Acidemia. *Korean J Pediatr* 1999; 42:1159-64.
- 31) Yoon YA, Lee DH, Ki CS, Lee SY, Kim JW, Lee YW, et al. SLC22A5 mutations in a patient with systemic primary carnitine deficiency: the first Korean case confirmed by biochemical and molecular investigation. *Ann Clin Lab Sci* 2012;42:424-8.
- 32) Longo N, di San Filippo CA, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142:77-85.
- 33) Cho DH, Lee HM, Kim SY, Ra CS. A Case of Maple Syrup Urine Disease. *Korean J Pediatr* 1997;40:1297-302.