

한국의 유전성 대사 질환 - 1991-2000년까지의 10년간의 경험 -

이흥진(한림대), 김동언, 이미희, 이병철, 이원배(가톨릭대), 안영민(지방공사강남병원),
이건수, 김행미, 고철우, 권순학(경북대), 최명범(경상대), 황미정(광주보훈병원),
김흥식(계명대), 양윤정(남원의료원), 이수진(마산의료원), 김수영(부산대), 이현수,
최종운(분당재생병원), 고재성, 서정기, 양세원(서울대), 징동규(성균관대), 이동환,
임판주(순천향대), 이경훈(안동병원), 이진성(연세대), 문한구(영남대), 정철주(울산동강병원),
유한욱(울산대), 오연균(원광대), 김황민, 박석원(원주기독병원), 이 근(이화대),
김순기(인하대), 박호진(적십자병원), 우영종, 최영륜(전남대), 유재홍(충남대),
이규형(포천중문의대), 장진근(한일병원)(이상: 병원명 가나다순)

서 론

우리나라의 유전성 대사 장애 질환의 연구, 진단 및 치료는 그 역사가 매우 짧다고 말할 수 있다. 1980년대까지 국내에서 생화학적인 진단이 가능하였던 질환으로는 아미노산 대사이상 질환군, Wilson disease와 $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency, 21-hydroxylase deficiency, Lesch-Nyhan disease 정도였고, 나머지의 질환들은 병리학적인 진단이 가능한 정도여서, 이때까지 진단이 된 질환들은 PKU를 포함한 아미노산 대사이상 질환군 및 위에 열거된 질환들과 병리학적인 진단이 가능하였던 Gaucher disease, Niemann-Pick disease, metachromatic leukodystrophy 등의 sphingolipidosis, glycogen storage disease type I, II 등이었고, mucopolysaccharidosis의 경우에는 의심되는 환자들은 상당 수 있었으나 효소분석 등이 제대로 시행되지 않아서 정확한 진단이 불가능한 상태였다. 1990년대로 들어오면서 유전성 대사 장애 질환에 관심을 갖고 연구하는 의사들이 증가하면서 이러한 상황에 많은 변화들이 오기 시작하여 많은 질환들의 효소분석을 비롯한 생화학적인 연구가 국내에서 가능하여지기 시작하였고, 1990년대 중반을 넘어서면서 유기산분석이 가능하여지고, 많은 질환들의 분자생물학적인 연구와 진단이 가능해졌으며, 2001년부터는 Tandem MS의 도입으로 그동안 불가능하였던 fatty acid beta oxi-

dation disorder들까지 진단이 가능하여짐으로 해서 중요한 질환들이 대부분 국내에서 진단이 가능하여지게 되었다. 이러한 상황의 변화는 정확한 진단을 가능하게 하며, 좀 더 정확한 발병빈도를 알 수 있게 하였다.

그 동안 국내의 유전성 대사장애 질환의 발병빈도에 대한 연구는 거의 이뤄진 바 없으며, 1998년도에 한 병원에서의 연구(17년간 진단된 환자수에 대한 연구)가 있었을 뿐이며, 그 연구의 한계점으로는 1) 한 병원의 자료라는 점, 2) 대부분의 질환의 정확한 진단 방법이 없는 상태에서 얻어진 자료라는 점 등을 들 수 있다. 당시의 연구결과를 종합해 보면 가장 많은 빈도를 보였던 질환으로는 congenital adrenal hyperplasia가 66명으로 가장 많은 수를 차지하고 있었고, Wilson disease가 48명으로 뒤를 잇고 있었다. Mucopolysaccharidosis가 18명(I:5명, II:5명, III:2명, IV:6명), sphingolipidosis가 24명(Gaucher:10명, metachromatic leukodystrophy:9명, Niemann-Pick:5명) 등 lysosomal storage disease가 42명으로 뒤를 잇고 있었고, Glycogen storage disease가 21명(I:18명, II:2명, IV:2명, 기타:1명)이 진단되고 있었다. 그 외에 아미노산 대사이상 질환군이 23명(albinism:9명, PKU:8명, Pendred syndrome:3명, hyperoxaluria:1명)이 있었고, adrenoleukodystrophy가 3명, methylmalonic acidemia가 2명, congenital chloridorrhea가 2명, Menke's disease가 1명, Lesch-Nyhan

disease가 1명, acrodermatitis enteropathica 1명 등이 진단되고 있었다¹⁾.

그러나 1990년 이후의 변화들은 필연적으로 그동안 국내에서 진단이 불가능하여 외국에 의뢰해야만 진단이 가능하였던 많은 질환들의 진단을 가능하게 하였고, 진단되는 환자의 수에도 많은 변화가 있었을 것으로 예상되고 있다. 국내에서의 정확한 발병빈도의 확인은 앞으로의 대비책 즉 신생아집단 검진 및 산전진단법의 개발 등의 보건 의료정책의 개발과도 연계되어 있어 대한 소아과학회 및 대한 유전성대사질환학회의 사업으로 본 연구를 시행하게 되었다.

대상 및 방법

전국의 100병상 이상의 병원 439병원의 소아과에 1991년 1월 1일부터 2000년 12월 31일까지 진단된 환자들에 대한 설문조사를 시행하여 후향적인 조사를 시행하였다.

많은 경우 만성질환인 질병의 특성 때문에 환자들이 여러 병원을 방문하였을 가능성이 많으므로 설문조사 양식에 환자의 인적사항을 기록하여 중복된 계산을 피하였다.

설문조사에 응답하여 주신 병원과 담당 선생님들의 성함은 다음과 같다(가나다순).

가톨릭의대 강남성모병원 이미희, 가톨릭의대 성가병원 이원배, 가톨릭의대 성빈센트병원, 가톨릭의대 여의도성모병원 이병철, 가톨릭의대 의정부성모병원 김동언, 강남병원 안영민, 경북대병원 이진수, 경상대병원 최명범, 계명대병원 김홍식, 광주보훈병원 황미정, 남원의료원 양윤정, 마산의료원 이수진, 부산대병원 김수영, 분당제생병원 최중운, 이현수, 서울대병원 양세원, 서정기, 서울적십자병원 박호진, 성균관대 서울삼성병원 진동규, 순천향대학병원 이동환, 순천향 구미병원 임판주, 안동병원 이경훈, 연대 신촌세브란스병원 이진성, 영남대병원 문한구, 울산동강병원 정철주, 울산의대 서울중앙병원 유한욱, 원광대 오연균, 원주기독병원 김황민, 박석원, 이대 동대문병원 이근, 인하대병원 김순기, 권영세, 전남대병원 최영륜, 우영중, 충남대병원 유재홍, 한일병원 장진근, 한림대병원 이홍진(계 32개병원)

결 과

전국의 439개 100병상 이상의 병원중 응답하여 주신 병원의 수는 32개 병원이었으며, 응답율은 7.29%이었다. 응답하여 주신 병원들은 대부분 지역사회의 중심역할을 하는 병원들로 질병의 특성상 환자들이 모이기 때문에 판단된다.

결과를 질환군별로 정리하여 보면 다음과 같다.

1. 탄수화물 대사이상 질환군 : 84례

- Glycogen storage disorders : 56례
 - type I : 9례
 - type II : 4례
 - type VI : 1례
 - unidentified : 42례
- Galactosemia : 27례
 - galactokinase deficiency : 7례
 - galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency : 3례
 - epimerase deficiency : 10례
 - unidentified : 7례
- Hereditary fructose intolerance : 1례

2. 아미노산 대사이상 질환군 : 139례

- Phenylketonuria : 98례
 - classical PKU : 84례
 - atypical PKU : 11례
 - PTPS deficiency : 4례
 - benign hyperphenylalaninemia : 3례
- Tyrosinemia : 12례
 - type I : 1례
 - type III : 2례
 - unidentified : 9례
- Homocystinuria : 12례
- Maple syrup urine disease : 10례
 - classical : 3례
 - variant : 3례
 - unidentified : 4례
- Hypermethioninemia : 2례
- Cystinosis : 2례

Albinism : 2례

Nonketotic hyperglycinemia : 1례

3. 요소회로의 이상 질환군 : 39례

Ornithine transcarbamylase deficiency : 14례

Citrullinemia : 7례

HHH syndrome : 2례

unidentified : 16례

4. 유기산 대사이상 질환군 : 220례

Methylmalonic aciduria : 16례

Propionic aciduria : 13례

Isovaleric aciduria : 6례

Biotinidase deficiency : 6례

Glutaric aciduria I : 2례

Glutaric aciduria II : 23례

3-Methylglutaconic aciduria I : 3례

3-Methylglutaconic aciduria III : 7례

HMG-CoA lyase deficiency : 1례

Hyperglyceroluria : 2례

3-Ketothiolase deficiency : 58례

3-Hydroxyisobutyric aciduria : 2례

L-2-hydroxyglutaric aciduria : 2례

Fumaric aciduria : 2례

3-Methylcrotonylglycineuria : 1례

2-Methylbranched chain acyl-CoA
dehydrogenase deficiency : 2례

R/O PDH deficiency : 32례

R/O Mitochondrial respiratory chain
disorder : 38례

Pyruvate carboxylase deficiency : 2례

Ethylmalonic encephalopathy : 1례

Hydroxylysineuria : 1례

5. 지방산 산화이상 : 9례

Short chain acyl-CoA dehydrogenase
(SCAD) deficiency : 3례

MCAD deficiency : 2례

VLCAD deficiency : 1례

Long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
(LCHAD) deficiency : 1례

Carnitine transport defect : 1례

unidentified : 1례

6. Purine & pyrimidine 대사이상 : 14례

Lesch-Nyhan syndrome : 14례

7. Porphyrrias : 16례

Acute intermittent porphyria : 16례

8. 미량원소의 대사이상 : 252례

Wilson disease : 201례

Hemochromatosis : 33례

Menke's disease : 15례

Congenital chloridorrhea : 2례

Molybdenum deficiency : 1례

9. Peroxisome 대사이상 : 27례

Adrenoleukodystrophy : 21례

Rhizomelic chondrodysplasia punctata(RCDP)
type I : 1례

Acatalasemia : 5례

10. Sphingolipid 대사이상 : 69례

Gaucher disease : 46례

Fabry disease : 6례

Krabbe disease : 5례

Metachromatic leukodystrophy : 6례

GM1 gangliosidosis : 1례

GM2 gangliosidosis : 1례

Alexander disease : 1례

unidentified : 3례

11. Mucopolysaccharide 대사이상 : 131례

MPS I : 22례

MPS II : 69례

MPS IIIA : 3례

MPS IIIB : 6례

MPS III, unidentified : 2례

MPS IV : 1례

MPS V : 3례

Maroteaux-Lamy disease : 1례

unidentified : 24례

12. Oligosaccharidosis : 2례

Galactosialidosis : 2례

13. Mucopolipidosis : 1례

14. Membrane transport 이상 질환군 : 13례

Hereditary renal hypouricemia : 1례

Mendelian hypophosphatemia : 9례

Lysinuric protein intolerance : 1례

Cystic fibrosis : 1례

Vitamin D resistant rickets : 1례

15. Others : 3례

Pelizaeus-Merzbacher disease : 2례

Hallervorden-Spatz : 1례

총합계 : 1,019례

토 의

10년 동안 전국적으로 진단된 유전성 대사장애 질환은 1,019례로 조사 전에 예상했던 수를 훨씬 상회하는 놀라운 수였으며, 그 질환의 종류 또한 매우 다양한 질환들이 포함되어 있어 우리나라가 더 이상 유전성 대사장애 질환 좀 더 폭을 넓히면 유전성 질환의 발병이 적은 안전지대가 아님을 확인할 수 있었다. 우리나라의 의료체계와 검사시설 및 관심을 갖고 있는 의사들의 수가 많이 부족하여 아직도 상당히 많은 수의 환자들을 놓치고 있을 가능성이 많음을 감안하고, 이들 질환군의 특성이 만성적인 장애를 일으키거나 급성기에 사망하는 점을 감안하면 의료계 특히 소아과 영역에서 일하고 계신 분들의 적극적인 관심과 연구가 필요하다고 판단된다.

질환군을 빈도 순으로 분류해 보면 미량 원소의 대사이상 질환군이 252례로 가장 많았고 그 뒤에 유기산 대사이상(220례), 아미노산 대사이상(131례), 탄수화물 대사이상(84례), sphingolipid 대사이상(69례), 요소회로의 이상(39례), peroxisome 대사이상(27례), porphyrin 대사이상(16례), purine & pyrimidine 대사이

상(14례), membrane transport의 이상(13례), 지방산 산화이상(9례), mucopolipidosis(1례)등의 순이었다.

각각의 질환을 빈도가 높은 순서로 살펴보면 가장 발병 빈도가 높은 질환이 Wilson disease로 201례의 환자들이 진단되었으며, 그 뒤를 이어 PKU가 98례, Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II)가 69례로 많은 발병을 보이고 있었다.

그 외에 20례 이상의 진단이 있었던 질환들로는 3-ketothiolase deficiency(58례), glycogen storage disease(56례), Gaucher disease(46례), mitochondrial respiratory chain disorders(38례), hemochromatosis(33례), pyruvate dehydrogenase deficiency(32례), galactosemia(27례), glutaric aciduria type II(23례), mucopolysaccharidosis type I(22례), adrenoleukodystrophy(21례) 등이었다.

10례 이상의 발병을 보였던 질환으로는 acute intermittent porphyria(16례), methylmalonic aciduria(16례), Menke's disease(15례), Lesch-Nyhan disease(14례), ornithine transcarbamylase deficiency(14례), propionic aciduria(13례), tyrosinemia(12례), homocystinuria(12례), maple syrup urine disease(10례) 등이었다.

그 외에 매우 다양한 질환들이 9례 이하의 적은 발병이지만 진단되고 있었다. 여기에 속하는 질환들로는 아미노산 대사이상에서는 hypermethioninemia(2례), albinism(2례) 및 nonketotic hyperglycinemia(1례) 등이 있었고, 요소회로의 이상에서는 citrullinemia(7례)와 HHH syndrome(2례)가 있었다. 유기산 대사이상에서는 특히 다양한 질환들이 소수이지만 진단되고 있었으며, isovaleric aciduria(6례), biotinidase deficiency(6례), glutaric aciduria type I(2례), 3-methylglutaconic aciduria type I(3례), type III(7례), 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency(1례), hyperglyceroluria(2례), 3-hydroxyisobutyric aciduria(2례), L-2-hydroxyglutaric aciduria(2례), fumaric aciduria(2례), 3-methylcrotonylglycinuria(1례), 2-methyl branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency(2례), pyruvate carboxylase deficiency(2례), ethylmalonic encephalopathy(1례), hydroxylysineuria(1) 등이었다. 지방산 산화이상 질환군은 전체적으로도 발병빈도가 적었고, 각 질환별 발병

빈도도 적었으나 다양한 질환들이 진단되고 있어 short chain acyl CoA dehydrogenase deficiency(3례), medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency(2례), very long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency(1례), long chain hydroxy acyl CoA dehydrogenase deficiency(1례), 및 carnitine transport defect(1례) 등이 진단되었다. 미량원소의 대사이상에서는 congenital chloridorrhea가 2례, molybdenum cofactor deficiency가 1례 있었으며, peroxisome 대사이상에서는 acatalasemia가 5례, rhizomelic chondrodysplasia punctata가 1례 있었다. Sphingolipidosis에서는 Fabry disease(6례), metachromatic leukodystrophy(6례), Krabbe disease(5례), galactosialidosis(2례), GM1 gangliosidosis(1례), GM2 gangliosidosis(1례), Alexander disease(3례) 등 다양한 질환들이 있었으며, mucopolysaccharidosis에서는 type IIIA(3례), IIIB(6례), type IV(3례), Maroteaux-Lamy(1례) 등이 있었다. Membrane transport의 이상으로는 hereditary renal hypouricemia(1례), lysinuric protein intolerance(1례), cystic fibrosis(1례), vitamin D resistant rickets(1례) 등이 있었고, 기타의 질환으로는 Pelizaeus-Merzbacher disease(1례)와 Hallervorden-Spatz disease가 1례 있었다.

이번의 조사에서 가장 발병 빈도가 높았던 질환이 Wilson disease이며, 이는 1988년도의 서울대 보고에서도 가장 빈도가 높았던 질환으로 당시에는 다른 질환들의 진단이 되지 않아서 상대적으로 발견된 수가 많았을 가능성을 제기한 바 있으나 이번의 연구로 보아 우리나라의 절대 발병율이 높은 질환일 것으로 판단되며, 신생아 집단 검진에 반드시 포함시켜야 될 것으로 판단된다. 미량 원소의 대사이상에서는 Wilson disease 외에도 hemochromatosis(33례)와 Menkes's disease(15례)가 상당수 보고되고 있었다.

유기산분석에서 진단된 대부분의 질환들이 gas chromatography/mass spectrometry를 이용하여 진단되었고, 효소분석과 gene level에서의 확인이 되지 못하고 있으며, 그 중에서도 특히 의심되는 환자들인 많은 3-ketothiolase deficiency(58례), pyruvate dehydrogenase deficiency(32례) 및 mitochondrial respiratory chain disorder(38례)로 분류된 질환들의 확진방법의 개발은 빨리 개선되어야 할 부분으로 판단된

다. 그 외에 빈도가 높은 유기산 대사이상으로는 glutaric aciduria type II(23례), methylmalonic aciduria(16례), propionic aciduria(13례) 등을 들 수 있고 다른 질환들은 1-2례의 낮은 빈도를 보였다.

PKU를 제외한 다른 아미노산 대사이상 질환들의 발병빈도는 많이 높아 보이지는 않으나 tyrosinemia(12례), homocystinuria(10례) 및 maple syrup urine disease(10례) 등이 빈도가 높았고, 기타의 질환들은 1-2례의 낮은 빈도를 보였다.

요소회로의 이상 질환군에서는 ornithine transcarbamylase deficiency가 14례로 가장 높은 빈도를 보였고, citrullinemia(7례) 및 HHH syndrome(2례)가 그 뒤를 이었으나 unidentified group이 16례나 되어 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 판단된다.

탄수화물 대사이상에서는 glycogen storage disease가 56례이었으나 그중 42례가 정확한 분류가 되지 않아 역시 한계가 있다고 판단되나 대부분의 경우는 type I이었을 것으로 추정된다. Galactosemia(27례)의 발병빈도가 상당히 높았으며, 그중 epimerase deficiency (10례)가 가장 많았고, kinase deficiency(7례) 및 transferase deficiency(3례)가 뒤를 잇고 있었다.

Lysosomal storage disorder(203례)에서는 mucopolysaccharidosis가 131례로 가장 빈도가 높았고, sphingolipidosis는 69례이었으며, oligosaccharidosis가 2례(galactosialidosis)가 보고되었으며, mucolipidosis는 1례만이 보고되었다. Lysosomal storage disorder 전체로는 203례의 보고가 있어 상당히 빈도가 높았다. Mucopolysaccharidosis에서는 Hunter disease의 빈도(69례)가 압도적으로 높았으며, 그 다음으로는 Hurler disease가 높았고, 나머지는 2-3례의 빈도를 보이고 있었다. Sphingolipidosis에서는 Gaucher disease의 빈도가 46례로 가장 높았고, 그 다음으로는 Fabry(6례), metachromatic leukodystrophy(6례) 및 Krabbe(5례) 등이 있었고, GM1, GM2 gangliosidosis, Alexander disease 등은 1례씩이 보고되었다.

Peroxisome 대사이상(27례)에서는 adrenoleukodystrophy(21례)가 대부분을 차지하고 있었고, acatalasemia가 5례, rhizomelic chondrodysplasia punctata가 1례 보고되었다.

Porphyrin 대사이상에서는 acute intermittent porphyria만이 16례 보고되었고, purine & pyrimidine 대

사이상에서는 Lesch-Nyhan syndrome만이 14례 보고되었으나 빈도는 상당히 높았다.

Membrane transport 이상 질환군(13례)에서는 Mendelian hypophosphatemia가 9례로 대부분을 차지하고 있었고, 그 외에 hereditary renal hypouricemia, lysinuric protein intolerance, cystic fibrosis, vitamin D resistant rickets 등이 1례씩 보고되었다.

지방산 산화이상 질환군의 경우 전체적으로 발병빈도가 매우 낮은 것으로 판단되나 그동안 적절한 진단 방법이 확립되지 못했던 점을 감안하면 많은 환자를 놓쳤을 가능성을 배제할 수 없으며, 금년부터 Tandem MS를 이용한 정확한 진단이 가능해졌으므로 수년 후에는 이 질환군의 발병현황을 알 수 있을 것으로 보인다. 이번의 보고를 보면 다양한 질환들이 적은 수이지만 보고되고 있어 앞으로 진단이 늘어날 가능성이 많은 것으로 예상된다.

결과에서 보셨듯이 많은 질환들의 발병빈도가 그동안의 예상보다 훨씬 높은 것으로 확인되었으며, 발병빈도는 낮을 지라도 그 외에 매우 많은 질환들이 진단되고 있어 소아과 의사들의 많은 관심이 필요하다고 판단되며, 신생아기에 증상이 시작되는 경우가 많다는 점과 신경학적인 이상 소견 또는 후유증이 많다는 점 및 간기능의 이상을 동반하는 경우가 많다는 점을 감안하면 유전성 대사장애 질환을 전공하는 의사들 외에도 특히 신생아학, 신경학 및 소화기학을 전공하시는 소아과 의사들의 진대한 관심이 있어야만 이 분야의 발전 및 정확한 진단과 치료가 가능해 질 것이라고 판단된다.

Glycogen storage disease, galactosemia, tyrosinemia, 요소회로의 이상, mucopolysaccharide 대사 이상 등의 상당수의 환자들이 정확하게 분류되지 못하고 unidentified로 남아있는 점과 유기산분석에서 3-ketothiolase deficiency, pyruvate dehydrogenase

deficiency 및 respiratory chain disorder로 분류된 질환들이 효소분석과 gene level에서의 확인이 일부 되지 않고 있는 점은 본 연구의 한계이며, 앞으로 빨리 개선되어야 할 부분으로 판단된다.

이러한 유전성 대사장애 질환들의 정확한 진단은 정확한 치료의 밑받침이 되며, 1990년 이후의 국내 연구의 비약적인 발전은 열악한 환경 속에서도 적은 수 이기는 하지만 전공하시는 분들의 증가 때문이라고 판단된다. 앞으로의 발전 또한 전공하시는 의사 또는 연구진의 수적인 그리고 질적인 증가가 있어야만 가능하다고 판단되며, 이러한 발전은 현재와 같이 각각의 병원 또는 대학자체의 투자만으로는 더 이상 불가능한 상태에 도달하지 않았나 판단되며, 질병의 중요성에 기초한 국가적인 투자가 필요한 시점에 도달하였다고 판단된다.

결 론

우리나라의 유전성대사장애 질환은 매우 다양한 질환들이 발병되고 있으며, 전체적인 발병빈도 또한 상당히 높은 것으로 파악되어 소아과 의사들의 지속적인 관심이 필요하다고 판단된다. 현재까지의 발전은 주로 각 병원, 대학 또는 검사실의 개별 투자에 거의 전적으로 의존하여 왔으나 앞으로의 발전은 국가적인 지원과 투자가 없이는 거의 불가능하다고 판단되며, 새로운 관심을 촉구한다.

감사의 글

본 연구는 대한 소아과학회 보건통계위원회 및 대한 유전성대사질환학회의 2001년도 사업으로 수행되었음.