

한국의 지방산 대사 이상 질환과 그 진단에 미치는 탠덤 매스에 의한 신생아 선별 검사의 영향

서울의과학연구소 유전성 대사 질환 연구팀

윤혜란 · 이경률

서 론

22 종 이상의 지방산 대사 이상 질환(Fatty acid oxidation disorder, 이하 FAOD)이 알려져 있으며, 최초의 지방산 대사 이상 질환은 1973년 보고된 긴사슬 지방산의 산화 대사 이상 질환인 근형 CPT 결손증으로 성인기에 발병한다¹⁾. 1980년대 초 첫 환자가 보고되었으며 북유럽 기원의 백인에서 자주 발생하는 중쇄 아실코에이 탈수소 효소 결손증(Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCAD)은 여러 지방산 대사 이상 질환들 중 백인에게 발현되는 가장 흔한 질환이고 조기진단 및 치료에 의한 예후가 좋으며, SIDS와 유사한 임상 양상을 보이기도 한다²⁾.

Abbreviation; CPT-1, carnitine palmitoyl transferase 1; CPT-2, carnitine palmitoyl transferase 2; LCFA, long-chain fatty acid; VLCAD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; MCAD, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase; S/MCHAD, short/medium-chain hydroxy acyl-CoA dehydrogenase; LCKAT, long-chain 3-ketoacyl CoA thiolase; LCHAD, long-chain 3-hydroxy-acyl CoA dehydrogenase; Mit TFP, Mitochondrial trifunctional protein; MCKAT, medium-chain 3-ketoacyl CoA thiolase; DER, 2,4-dienoyl CoA reductase; GA2, glutaric aciduria type 2, multiple acyl CoA dehydrogenase; HMG synthetase, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase; HMG lyase,

3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase

MCAD는 임상적 증상이 미약하거나 거의 없는 경우가 많으며, 근육이나 심장과 관련된 증상을 만성적으로 보인 예는 없다. 1990년대 이후 이중 질량 분광분석기(tandem mass spectrometry)의 이온화원으로 electrospray가 개발됨으로써 아실카르니틴(acylcarnitine)의 profile 분석이 가능하게 하였고, 서구인의 관심 질환인 MCAD가 진단됨으로써³⁾ 결과적으로 FAO 질환의 진단, 치료 및 연구에 기여하게 되었다. 최근 이중 질량 분광 분석기를 이용한 신생아 선별 검사 프로그램에서 대부분의 국가에서 지방산 대사 이상 질환을 포함시키고 있다⁴⁾. FAO 질환은 대부분 급성으로 오며, 생명을 위협하는 정도의 저케톤성의 저혈당과 혼수의 임상 양상을 동반하는데, 이런 위험한 양상은 금식(fasting)으로 인해 촉발된다. 장기간의 금식을 하지 않는 한 환자는 외관상 건강하게 보이기 때문에 일반적으로 지방산 산화 대사 장애 질환의 진단은 쉽지 않다.

저자 등은 국내에서 진단되어 보고된 중쇄와 이중 질량 분광분석기로 신생아 선별 검사를 통해 진단된 13례를 요약하였다. 첫째, 한국의 FAO 환자의 다양한 임상 양상과 생화학적 검사 결과 및 분자 유전학적 검사 결과를 조사하여 외국과 비교 고찰하였고 둘째, 이중 질량 분광분석기에

의한 신생아 선별 검사가 FAO 질환의 진단에 끼친 영향을 보고한다.

연구방법

이중 질량 분광분석기로 신생아 선별 검사를 하기 전 보고된 국내 최초의 FAO 질환 증례인 초장쇄 아실코에이 탈수소효소 결손증(VLCAD deficiency)을 포함한 문헌 자료와 신생아 선별검사 후 확진된 증례를 토대로 한국의 FAO 질환의 발병 현황을 요약 정리하였다. 이 자료를 근거로 FAO 환자의 유병률을 예측하였고, 발견된 FAO 질환의 종류, 임상 양상, 생화학 유전학적 검사 결과, 분자유전학적 검사 결과를 수집하여 한국인 FAO 환자의 특성을 찾아보고자 하였으며 이를 외국의 경우와 비교 검토하였다.

결과 및 고찰

1999년 Hahn 등에 의해 국내 최초의 FAO 질환 증례인 초장쇄 아실코에이 탈수소효소 결손증(VLCAD deficiency)이 아실카르니틴 분석 및 유

전자 분석에 의해 확진되었다⁵⁾. 두 번째 case는 임상 소견 및 유기산 검사에서 FAO 질환으로 의심되었던 환자가 아실카르니틴 분석 및 유전자 분석에 의해 VLCAD 결손증으로 확진되었다⁶⁾. 그 이후 2001년 이중 질량 분광분석기의 도입으로 집단 신생아 선별 검사가 시작되면서 2001년 4월에서 2004년 3월까지 3년 동안 13 례 이상이 아실카르니틴 분석을 이용하여 진단되었고, 유전자 분석이나 효소 분석 등으로 확진되었다(Table 1). 앞으로 광범위한 스크리닝과 전향적 후향적 연구가 수행되어야 하겠지만 3년 동안 약 65,000 여명의 신생아를 스크리닝하여, 이 집단 선별 검사에서 진단된 FAO 질환은 13 례였다. 유병률은 신생아 약 13,000명에 1명 꼴로 여러 FAOD 질환 중 어느 한 질환에 이환되는 것으로 보여진다(Table 1).

문헌에 보고되어 있지 않아서 확인되지 않은 경우이나 carnitine transport deficiency, 성인형의 CPT 2 deficiency 등은 진단된 사례가 있을 것으로 사료되며 저자 등도 이와 유사한 예들을 스크리닝 중 경험한 바 있다. 몇 예의 MCAD 결손증과 HMG CoA lyase 결손증으로 여겨지는 예들

Table 1. Korean patients with fatty acid β -oxidation disorders

Disease	Korea		Western*
	Newborn(5)	High Risk (8)	
Before screening(year (< 2001))			
VLCAD def.		2	
After screening(year (2001-2004))			
SCAHD (SCAD) def.	1		>30
GA2		1	>60
VLCAD def.	1	1	>60
LCHAD def.	3	2	>120
Mit. TFP def.		1	
LCKAT def.		1	-
Incidence in newborn	5/65,504 (1/13,101)		
Total	13		

*Bennett et al (2000)

이 있었으나 추적 관찰이 불가능하였다(Table 2).
FAO 질환의 첫 증상이 발현되는 시기는 신생아
기 급성 발현형, 유아기 발현형, 아동기 발현형,
성인기 발현형 등으로 다양하며, 임상 양상도 매

우 다양하다. 서구의 경우와 비교하였을 때 간형,
근형(골격근형, 심근형) 등의 형태가 국내 환자에
서도 비슷하게 나타났다⁷⁾(Table 3). 국내 환자들
의 자료를 조사하는 과정에서 신생아기 급성 발

Table 2. Fatty acid β -oxidation disorders not reported in Korea

Disease	Korea	Western (Bennett et al (2000))
Carnitine transport deficiency	?	> 30
LCFA transport deficiency		2
CPT 1 deficiency		> 20
CPT 2 deficiency	?	> 120
Translocase deficiency		> 20
MCAD deficiency	?	> 300
S/MCHAD deficiency		1
MCKAT deficiency		4
SC keto-thiolase deficiency		> 30
2,4-DER deficiency		1
HMG synthetase deficiency		2
HMG lyase deficiency	?	> 20

Table 3. Clinical manifestations of fatty acid β -oxidation disorders in Korea

Disease	Age at onset	Korea			Western [§]		
		Hepatic	Skeletal muscle	Cardiac muscle	Hepatic	Skeletal muscle	Cardiac muscle
LCHAD 1 (newborn)	Newborn - 3 years	++	-	+++	+++	+	+++
LCHAD 2 (newborn)		++	-	+++	+++	+	+++
METF [*] (newborn)	Newborn - 3 years	++	+	++	+++	+	+++
VLCAD 1 (newborn)	Newborn - 8 years	++	+	+++	+	+	+++
VLCAD 2 (high risk)		-	+	+	+	+	+++
VLCAD 3 [†] (newborn)		++	+	+++	+	+	+++
VLCAD 4 [†] (high risk)		++	+	+++	+	+	+++

^{*} J Inherit Met Dis 2003;26:403

[†] J Inherit Met Dis 2001;24:407

[‡] J Pediatr 1999;135:250

[§]Genetics Med 2000;2:338

현형으로 조기 사망한 경우이거나 혹은 임상 양상의 구별이 매우 모호하거나 혈당, 암모니아, GOT, GPT, LDH, CK 등의 기본적인 검사 소견이 없는 경우가 있어 신생아기나 소아기에 나타나는 유전성 대사 질환으로 의심되는 경우 좀더 적극적인 기본적 임상 검사가 선행되어야 한다고 여겨진다.

국내의 LCHAD deficiency나 Mitochondrial TFP deficiency 환자는 모두 사망하였고 생존한 경우가 없었으므로 이 질환이 매우 치명적인 질환임을 알 수 있었다⁸⁻¹⁰. 13례 중 6례 이상에서 확실한 가족력이 있었으므로, 임상 상담시 가족력에 대한 주의깊은 관찰이 필요함을 알 수 있었다 (Table 4, Table 5).

다양한 분자유전학적 결과 소견과 함께 new mutation이 발견되기도 하였으며, VLCAD 환자

의 경우, 아시아인에게만 특징적으로 나타나는 novel frame shift mutation (997 ins T)을 보이기도 하였다. 보고된 2례의 한국인 VLCAD 환자는 한쪽 allele에 E130del이 공통적으로 관찰되었다 (Table 4). 국내의 FAO 질환자에 대한 조사 과정에서 상당수의 환자는 확진 전의 기초적인 임상 검사가 미진하였고, 제한적인 보고 자료와 논문으로 인하여 한국의 FAO 질환의 특징과 경향을 논하기는 어려웠다. 따라서 향후 수십례 이상이 진단되는 경우에 후향적 연구를 수행하여 이 질환에 대한 기초 정보와 data 및 검사 결과를 토대로 상세한 연구가 필요하며, 이를 통해 한국인의 임상적 발현 양상과 시기, 생화학적, 분자유전학적인 경향과 특징에 적합한 치료 과정 등이 예측되리라 본다.

Table 4. Molecular findings in fatty acid β -oxidation disorders in Korea

Disease		Molecular Diagnosis
LCKAT (2 남매)	여. 6개월	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocyte DNA analysis에서 VLCAD gene은 정상임이 확인. - TFP의 α-subunit의 20개 exon은 정상임이 확인. - TFP의 β-subunit에 위치하는 Mito LC-3-ketoacyl thiolase는 비정상임이 확인
LCHAD(4 남매)	여. 5일	<ul style="list-style-type: none"> - HADHa (Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase의 α-subunit) 유전자에서 IVS16 + 2 t >g 돌연변이가 동형접합자로 확인 - 섬유아세포의 RNA RT-PCR과 염기서열 분석에서 exon 16의 결실 (frame shift mutation)
VLCAD(2 남매)	남. 5개월	<ul style="list-style-type: none"> - Compound heterozygote for mut. in the VLCAD gene. one allele : 3bp del in exon 6 (paternal origin); [E130del] the other allele : novel mutation C1843T in exon 20 [R615 stop]
VLCAD (2 남매)	여. 3일	<ul style="list-style-type: none"> - Compound heterozygote for mut. in the VLCAD gene. one allele : 3bp del. in exon 6 at nt 385-7[E130del] the other allele : insertion of a T at nt 997 (997insT) ; novel frame shift mutation - the third with an Asian ethnic background
Mit TFP(첫아기)	남. 4일	<ul style="list-style-type: none"> - (examining all 20 exon) α-subunit of TFP : single heterozygote 2bp deletion in exon 17 (frame shift mutation) β-subunit : normal - unusual intergenic haplotype (C/C, G/G), unusual combination of intergenic sequences at two sites

Table 5. Clinical and biochemical presentation of FAO defects in Korea

	Age at Presentation [diagnosis]	Symptom	Clinical outcome	Abnormal acylcarnitine	Ref Range [n=2,650]
Newborn ; LCHAD deficiency					
Patient 1	[5 days]	unknown	unknown	Similar to Pt 2	
Patient 2	3 days [5 days]	Apena, tachypnea Severe lactic acidosis	Expired (26 days)	C16:1, 1.80	<0.178
				3-OH C16:1, 1.01	<0.118
				3-OH C16, 2.13	<0.083
				3-OH C18:1, 1.37	<0.070
				3-OH C18:2, 1.73	<0.158
Patient 3 [twin with Pt2]	3 days [5 days]	Apena, tachypnea Severe lactic acidosis	Expired (48 days)	C16:1, 0.71	<0.178
				3-OH C16:1, 0.20	<0.118
				3-OH C16, 0.54	<0.083
				3-OH C18:1, 0.45	<0.070
				3-OH C18:2, 0.43	<0.158
Patient 4 KSM [Mit TFP]	3 days [4 days]	Seizure. Cardiomegaly. Cardiomyopathy. Poor contractability	Expired (8 days)	3-OH C16, 1.14	<0.083
				3-OH C18, 0.64	<0.130
High Risk					
Patient 1 PSS [VLCAD]	12 months [20 months]	Fasting Hypoglycemia Hepatomegaly	Well	C14:1, 2.17	<0.182
				C14:1/C16, 2.54	<0.185
Patient 2 LYB [VLCAD]	2 months [7 months]	Fasting Hypoglycemia Hepatomegaly	Well	C12, 0.48	<0.318
				C14:1, 0.37	<0.207
				C14:2, 0.16	<0.128
Patient 3 PJA [LCKAT]	Family history [5 days]	Early Tx(carnitine) no symptom	Well	C12, 0.53	<0.318
				C14, 1.02	<0.820
Patient 4 ASE [MADD]	5 months [7 months]	Fever, Lethargy Cardiomyopathy, Hepatomegaly	Expired (7 months)	C6, 0.72	<0.558
				C8, 0.42	<0.279
				C10, 0.53	<0.379
				C12, 0.39	<0.318

이중 질량 분광분석기로 신생아 선별 검사를 통해 진단된 예를 보면 VLCAD 결손증에서는 C12:0, C14:0 C14:1와 C14:2 아실카르니틴이 LCHAD와 Mit TFP 결손증에서는 C14:0, C16:0, C16:1, hydroxy C14:0, hydroxy C16:0, hydroxy

C16:1, hydroxy C16:2, hydroxy C18:0, hydroxy C18:1, hydroxy C18:2의 아실카르니틴이 특이적인 패턴으로 나타났으며, 소변 중 유기산 프로파일에서는 non-ketotic dicarboxylic aciduria를 보이기도 하였다(Table 5, Fig. 1).

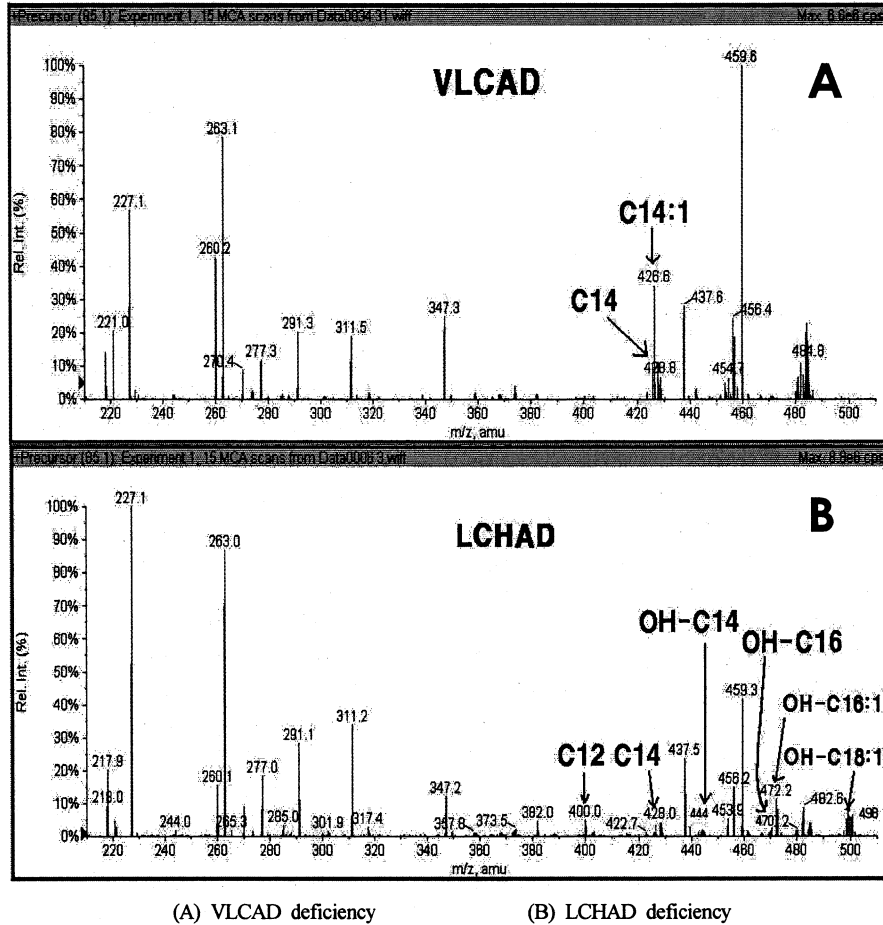


Fig. 1. Acylcarnitine profile by electrospray tandem mass spectrometry in patients with fatty acid β -oxidation defects.

앞에서 고찰된 바에 의하면 첫째, 한국에서는 서구와 달리 장쇄 지방산 대사 이상 질환이 중쇄 지방산 대사 이상 질환보다 상대적으로 빈번하게 진단되었으며, 둘째, 이중 질량 분광분석기로 집단 신생아 선별 검사하기 전에 비해 선별 검사 후 VLCAD 결손증, LCHAD 결손증과 GA 2 등의 진단이 현저하게 증가하여 이의 도입이 FAO 질환 진단을 용이하여 하였음이 확인되었다. 셋째, LCHAD 결손증의 경우 모두 급성 신생아기 발현 형으로 사망하였으나 신생아기 이후나 아동기에

진단된 VLCAD 결손증은 치료 후 비교적 양호한 예후를 보였다.

결론

국내 환자의 경우 보고된 증례의 저널이나 자료가 충분치 않아 아직 의문시 되기는 하지만 서구에서는 neonatal onset 형의 GA 2와 CPT 2 deficiency는 효과적인 치료가 보장되지 않아 이 FAO 질환의 선별 검사 포함의 유용성에 대해서

많은 제론이 야기되고 있다. 위 질환 외의 FAO 질환은 조기 진단으로 치명적인 사망을 예방할 수 있고 치료 예후도 비교적 좋으므로 이중 질량 분광분석기를 이용한 신생아 선별 검사는 지방산 대사 이상 질환의 임상 증상 발현 전 조기 진단에 매우 유용하다고 본다.

참 고 문 헌

- 1) DiMauro S, DiMauro PMM. Muscle carnitine palmitoyl transferase deficiency and myoglobulinemia. *Science* 1973;182:929-31.
- 2) Treem WR, Witzlebent CA, Piccoli DA, et al. Medium-chain and long-chain acyl Co A dehydrogenase deficiency: clinical, pathologic and ultrastructural differentiation of from Reye's syndrome. *Hepatology* 1986;6:1270-78.
- 3) Millington DS, Terada N, Chace DH, et al. The role of tandem repeat mass spectrometry in the diagnosis of fatty acid oxidation disorders. In: Coates PM, Tanaka K. editors. *New developments in fatty acid oxidation. Progress in clinical and biochemical research.* New York: John Wiley-Liss, 1992;339-54.
- 4) Carpenter KH, Wilcken B. Neonatal diagnosis of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and implications for newborn screening by tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:840-1.
- 5) Hahn SH, Lee EH, Jeung JW, Hong CH, Yoon HR, Rinaldo P, et al. Very long chain acyl Co-A dehydrogenase deficiency in a 5-month-old Korean boy : Identification of a novel mutation. *J Pediatr* 1999;135:250-3.
- 6) Yoon HR, Strauss AW, Yoo HW. Sudden Death in a Korean Infant with Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:407-8.
- 7) 윤혜란. 지방산 대사 이상 질환. *대한 유전성 대사질환 학회지* 2000;1:98-107.
- 8) Lee JE, Yoon HR, Paik KH, Hwang SJ, Shim JW, Chang YS, et al. A case of mitochondrial trifunctional protein deficiency diagnosed by acylcarnitine profiles and DNA analysis in a dried blood spot of a 4-day-old boy. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:403-6.
- 9) Kamijo T, Aoyama T, Komiyama A, Hashimoto T. Structural analysis of cDNAs for subunits of human mitochondrial fatty acid β -oxidation trifunctional protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:818-25.
- 10) den Boer MEJ, Wanders RJA, Morris AAM, Ijlst L, Heymans HSA, Wijburg FA. Long-chain 3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency: Clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002;109:99-104.