

유기산혈증-유기산 분석 8년의 정리

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 소아과

방준석 · 임시홍 · 이경화 · 배은주 · 박원일 · 이홍진

Organic acidemias in Korea - Eight years experience of organic acid analysis -

Jun Suck Bang, M.D., Si Hong Lim, M.D., Kyung Hwa Lee, M.D.
Eun Joo Bae, M.D., Won Il Park, M.D. and Hong Jin Lee, M.D.

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

Purpose : We have done this retrospective study to know the relative incidence and clinical manifestations of organic acidopathies in Korea during 8 years(from Jul. 1997 to May 2005). This results of organic acid analysis of 1,787 patients were compared with the results of organic acid analysis that were published three years ago.

Methods : The results of quantitative organic acid analysis of samples of 1788 patients, referred from Jul. 1997 to May 2005, were analyzed retrospectively according to four age group(-2 mon, 3 mon-2 years, 3-12 years) and major clinical manifestations. Quantification of 83 organic acids was done with gas chromatography and mass spectrometry.

Results : We diagnosed 470 patients with 27 diseases of organic acid metabolism during this study period. Diseases found more than 10 cases are cytosolic 3-ketothiolase deficiency, mitochondrial respiratory chain disorders, PDHC deficiency, mitochondrial 3-ketothiolase deficiency, glutaric aciduria type II, biotinidase deficiency, methylmalonic aciduria and propionic aciduria. Other diseases were diagnosed in less than 10 cases.

Conclusion : Though the incidence of individual organic acidemia is low, the overall incidence of organic acidemia as a whole seems to be relatively high in Korea. Compared with the results of organic acid analysis that were reported three years ago, we couldn't find a new disease and the difference of the relative incidences of high incident diseases. We were apprehensive of the errors that was owing to the short study period(3 years), but the relative incidences of our study(8 years) were similar to the results of organic acid analysis that were reported three years ago. (**Korean J Pediatr 2006;49:258-267**)

Key Words : Organic acid, Organic acidemia, Korea, Neurologic dysfunction

서론

유기산은 아미노산의 대사산물, 탄수화물, 지방산 등의 중간 대사산물로서 카르복실기를 가지고 있다. 중간 대사과정의 효소 결핍이 있는 경우에는 그 전 단계의 유기산의 혈중 농도가 증가하게 되고, 소변으로 다량 배출되게 된다. 혈중 유기산이 증가된 경우를 유기산혈증(organic acidemia)이라고 하며, 소변내의 유기산이 증가된 경우를 유기산 뇨증(organic aciduria)이라고 한

다. 유기산 뇨증 각각의 질환들의 발생 빈도는 매우 낮지만 유기산 뇨증 전체의 발생 빈도는 상당히 높은 것으로 보고되고 있고 이들 질환들은 gas chromatography와 mass spectrometric method를 이용하여 진단이 가능하다. 이들 질환들은 조기에 진단과 치료를 하면 여러 합병증 발생률과 사망률을 낮출 수 있다.

소변 유기산 분석이 1997년 본원에서 시행된 이후 본원 소아과 교실에서는 Choi 등¹⁾이 1997년 7월부터 2000년 6월까지의 3년간의 국내 유기산 대사이상 질환들의 발병빈도와 임상양상을 알아보기 위한 분석결과를 발표한 바 있다. 저자들은 1997년 7월부터 2005년 5월까지 약 8년간의 유기산 대사이상 질환들의 발병빈도와 임상양상을 분석하고 이전 3년간의 연구결과와의 차이점 및 새로운 질환의 발생여부를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

접수 : 2005년 9월 5일, 승인 : 2005년 10월 28일
책임저자 : 이홍진, 한림의대 춘천성심병원 소아과
Correspondence : Hong Jin Lee, M.D.
Tel : 033)252-9970 Fax : 033)256-6244
E-mail : hongjlee@hallym.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상

1997년 7월부터 2005년 5월까지 8년 동안 우리병원의 임상유전학 연구실로 의뢰되었던 1,787명 환자의 검체를 분석한 결과를 후향적으로 검토 분석하였다. 전국의 대학병원(서울의대, 연세의대, 순천향의대, 인제의대, 원주 연세의대, 전남의대, 충남의대, 충북의대, 성균관의대, 원광의대, 영남의대, 경북의대, 한림의대)에서 주로 검체들이 모아졌으며 그 외 병원에서도 소수의 검체들이 수집되었다. 대부분의 환자들은 신경학적인 증상을 보여서 연구대상에 포함되었다(Table 1).

2. 방법

1) 유기산의 추출과 유도체화

소변에 HCl을 첨가하여 pH를 2 이하로 만든 후 NaCl과 working internal standard[tropic acid(3-OH-2-phenylpropionic acid, Sigma)]와 ethylacetate를 넣은 후 vortex로 잘 섞고 원심 분리하여 상층부를 분리한다. 이 과정을 2회 더 반복한 후 이를 질소가스로 충전하면서 섭씨 40℃에서 건조시켰다. 다 건조되면 ethylacetate와 MSTFA(N-methyl-N-tri-methylsilylfluoroacetamide)를 넣고 잘 섞은 후 검체 용 약병으로 옮기고 마개를 씌우기 전에 질소가스로 내부를 충전시킨 후 마개를 막고 섭씨 70℃에서 20분간 반응시켜 유도체를 만들었다.

2) 분석

Gas chromatography(Hewlett-Packard® 5972), mass selective detector(Hewlett-Packard® 5890) 및 automatic sampler를 이용하여 분석하였다.

Gas chromatography 분석 조건은 column head 압력이 10 psi, column flow rate가 0.774 mL/min, systemic vent가 5 mL/min, purge vent가 2.3 mL/min이었다. 분석(Vectra® 386/25 central processing unit)되어 나온 chromatogram에는 검출되는 모든 물질들의 peak가 나오게 되며, 각각의 peak가 나오는 시간이 유지시간(retention time)이다. 이 peak를 형성하는 물질은 mass selective detector 안에서 전자로 때려 여러 분자량의 조각으로 나누게 되며, 이러한 양상은 물질에 따라 특징적이므로 물질의 확인과 정량에 이용된다²⁾.

결 과

환자의 임상정보는 검체가 주로 의뢰되는 병원들에서 일정한 정해진 요약 기록지를 통해 확인했다(Table 1, 2). 가장 흔한 증상은 만성으로 진행되거나 지속되는 증상이었는데 여기에는 전신발작, 성장지연, 정신지체, 부분발작 등이 속했다. 급성 증상으로는 운동이상, 구토, 근육긴장저하, 기면, 음식거부, 의식상태 변화 등이 있었고 그 외에 잦은 감염력, 안면 기형, 간비종대, 호흡이상, 후각이상, 실조성 보행 등이 있었다. 3년간의 임상증상(Table 2)과 가장 차이가 나는 점은 전신발작의 경우로 23.6%에서 36.4%로 많은 차이를 보였다.

임상검사 소견은 고암모니아혈증 105례, 대사성 산혈증 103례, 혈액세포의 수적 이상 47례, 저혈당증 42례, 케톤혈증 18례 등이었다.

생후 2개월까지의 환자에서(Table 3) 보이는 가장 흔한 이상 소견은 피루브산염(pyruvate)의 상승이 동반되어 있거나 없는 젖산뇨증(lactic aciduria)이다. 고젖산뇨증(hyperlactic aciduria)은 저산소증이나 부적절한 혈액순환 때문에 올 수도 있으므로

Table 1. Symptoms and Signs of the Patients whose Urine Samples are Referred for Organic Acid Analysis(July 1997-May 2005)

Chief complaints	Number of patients	Number of patients/total patients(1,787)
General seizure	651	36.4%
Developmental delay	363	20.3%
Mental retardation	147	8.2%
Other movement disorders	125	7.0%
Partial seizure	120	6.7%
Vomiting	111	6.2%
Hypotonia, letharginess	96	5.4%
Language retardation	53	3.0%
Feeding refuse	45	2.5%
Dysmorphic facial feature	37	2.1%
Changes in consciousness level including coma	35	2.0%
Organomegaly	24	1.3%
Ataxic gaits	20	1.1%
Tachypnea	16	0.9%
Abnormal smell	14	0.8%

Table 2. Symptoms and Signs of the Patients whose Urine Samples are Referred for Organic Acid Analysis(July 1997-June 2000)

Chief complaints	Number of the patients	Number of patients/total patients(712)
General seizure	168	23.6%
Developmental delay	120	16.9%
Mental retardation	118	16.8%
Other movement disorders	68	9.6%
Partial seizure	59	8.3%
Vomiting	63	8.8%
Hypotonia, letharginess	84	11.8%
Language retardation	30	4.2%
Feeding refuse	37	5.2%
Dysmorphic facial feature	18	2.5%
Changes in consciousness level including coma	33	4.6%
Organomegaly	16	2.2%
Ataxic gaits	12	1.7%
Tachypnea	19	2.7%
Abnormal smell	10	1.4%

Table 3. Overview of Patients Diagnosed with Urine Organic Acid Analysis during Jul. 1997-May 2005 according to the Age Groups

Disease	Male					Female					Total
	-2 mon	-2 yr	-12 yr	12 yr-	Subtotal	-2 mon	-2 yr	-12 yr	12 yr-	Subtotal	
Normal	129	289	313	52	3	83	215	203	33	534	1,317
Methylmalonic aciduria	3	1	5	1	10	0	0	0	1	1	11
propionic aciduria	2	1	2	0	5	3	1	2	0	6	11
Holocarboxylase syntase def	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biotinidase deficiency	0	1	0	2	3	1	1	6	2	10	13
Cobalamine deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maple syrup urine disease	0	1	0	0	1	2	0	0	0	2	3
Isovaleric aciduria	1	0	2	0	3	1	1	0	0	2	5
Tyrosinemia type I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tyrosinemia type II	2	0	0	0	2	1	2	0	0	3	5
Glutaric aciduria type I	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	2
Glutaric aciduria type II	0	6	8	1	15	0	4	11	1	16	31
3-Methylglutaconic aciduria I	0	0	3	0	3	0	0	1	1	2	5
3-Methylglutaconic aciduria II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria III	0	1	6	0	7	0	1	1	0	2	9
HMG-CoA lyase deficiency*	1	0	1	0	2	0	0	0	1	1	4
Hyperglyceroluria	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Dioxygenase deficiency	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Cytosolic 3-ketothiolase def	2	21	46	2	71	2	20	36	4	62	133
Mitochondrial 3-ketothiolase def	0	8	11	1	20	0	6	6	0	12	32
3-Hydroxyisobutyric aciduria	0	1	2	0	3	0	0	0	0	0	3
L-2-hydroxyglutaric aciduria	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	2
Fumaric aciduria	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	2
PDHC deficiency†	5	8	13	3	29	3	5	10	2	20	49
E3 deficiency	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	2
Pyruvate carboxylase deficiency	1	0	0	0	1	3	0	1	0	4	5
M.‡ respiratory chain disorder	11	19	35	5	70	5	13	19	13	50	120
SCAD deficiency§	1	2	0	0	3	0	0	0	0	0	3
MCAD deficiency¶	1	0	1	1	3	1	1	0	1	3	6
LCAD deficiency¶¶	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methyl crotonyl glycinuria	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Orotic aciduria**	4	1	0	0	5	1	1	0	0	2	7
2-MBCAD deficiency††	1	1	1	0	3	0	0	0	0	0	3
No of patient except normal	35	78	138	16	267	24	57	94	27	202	470
No of total patients	164	367	451	68	270	107	272	297	60	736	1,787

*HMG-CoA lyase: 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA lyase, †PDHC: pyruvate dehydrogenase complex, ‡M: mitochondrial, §SCAD: short chain acyl-CoA dehydrogenase, ¶MCAD: medium chain acyl-CoA dehydrogenase, ¶¶LCAD: long chain acyl-CoA dehydrogenase, **Orotic aciduria: marked elevated orotic acid Urea cycle disorder, lysinuric protein intolerance and HHH syndrome are possible disorders, ††2-MBCAD: 2-methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase

세심한 과거력과 소변 유기산 분석의 재실시에 의해 이러한 경우들을 감별하였다. 젖산과 피루브산염이 동시에 많이 상승하면 pyruvate dehydrogenase complex 결핍증(8례)과 pyruvate carboxylase 결핍증(4례)일 수 있다. 그 외에 프로피온산뇨증 5례, 3-ketothiolase 결핍증 4례, 메틸말론산뇨증 3례, 타이로신혈증 II형 3례, 단풍 당뇨증 2례, 아이소길초산뇨증(isovaleric aciduria) 2례, HMG CoA lyase 결핍증 1례, short chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증(SCAD deficiency) 1례, medium chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증(MCAD deficiency) 1례, biotinidase 결핍증 1례, 3-Methyl crotonyl gly-

cinuria 1례, 2-MBCAD deficiency 1례로 나타났다.

2개월부터 2세까지의 시기에서는 가장 흔한 증상이 만성 증상인데 여기에는 경련발작, 정신지체, 성장지연 등이 있다. 대다수에서 많은 3-hydroxybutyric acid와 acetoacetic acid가 소변에서 지속적인 증가를 보여 주고 있어 3-ketothiolase 결핍증으로 분류되어지고 있다. 그러나 효소 분석이나 분자 유전학 검사까지 시행하지 못했으므로 금식 때문에 단순히 생긴 케톤혈증일 가능성을 배제할 수는 없다. 2개월에서 2년 사이에 나타났던 질환들에는(Table 3) mitochondrial 3-ketothiolase 결핍증 14례, glutaric aciduria II형 10례, 프로피온산뇨증 2례, SCAD 결핍증

Table 4. Symptoms and Signs Classified according to Diseases

Disease	Total No	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11
Normal	1,317	428	107	256	38	100	15	89	8	17	29	47
Methylmalonic aciduria	11	4	0	0	1	3	0	1	0	0	1	2
propionic aciduria	11	5	1	1	0	2	0	5	0	0	0	6
Holocarboxylase syntase def	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biotinidase deficiency	13	11	0	2	1	3	0	1	0	0	0	0
Cobalamine deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maple syrup urine disease	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Isovaleric aciduria	5	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Tyrosinemia type I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tyrosinemia type II	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutaric aciduria type I	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutaric aciduria type II	31	19	1	9	2	5	0	4	0	0	1	3
3-Methylglutaconic aciduria I	5	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria III	9	9	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
HMG-CoA lyase deficiency*	4	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglyceroluria	2	0	0	2	2	2	0	0	0	0	1	0
Dioxygenase deficiency	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cytosolic 3-ketothiolase def	133	63	2	31	6	10	3	5	2	0	1	9
Mitochondrial 3-ketothiolase def	32	21	4	9	0	4	0	0	0	0	0	0
3-Hydroxyisobutyric aciduria	3	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
L-2-hydroxyglutaric aciduria	2	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
Fumaric aciduria	2	0	0	1	0	1	1	2	0	0	0	1
PDHC deficiency [†]	49	24	3	5	0	4	0	5	0	0	1	9
E3 deficiency	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Pyruvate carboxylase deficiency	5	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M. [‡] respiratory chain disorder	120	49	1	32	3	9	1	10	1	4	1	6
SCAD deficiency [§]	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MCAD deficiency	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LCAD deficiency [¶]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methyl crotonyl glycinuria	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Orotic aciduria ^{**}	7	2	0	1	0	1	0	2	1	2	1	4
2-MBCAD deficiency ^{††}	3	2	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0
No of patient except normal	470	223	13	107	15	47	5	36	6	7	8	49
No of total patients	1,787	651	120	363	53	147	20	125	14	24	37	96

*HMG-CoA lyase: 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA lyase, [†]PDHC: pyruvate dehydrogenase complex, [‡]M: mitochondrial, [§]SCAD: short chain acyl-CoA dehydrogenase, ^{||}MCAD: medium chain acyl-CoA dehydrogenase, [¶]LCAD: long chain acyl-CoA dehydrogenase, ^{**}Orotic aciduria: marked elevated orotic acid Urea cycle disorder, lysinuric protein intolerance and HHH syndrome are possible disorders, ^{††}2-MBCAD: 2-methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase

#1: G-seizure, #2: P-seizure, #3: develop delay, #4: Language Retardation, #5: Mental retardation, #6: ataxia, #7: other movement disorder, #8: abnormal smell, #9: Organomegaly, #10: dysmorphic face, #11: lethalgly, hypotonia

2례, 고글리세롤뇨증(hyperglyceroluria) 2례, 오로트산뇨(ototic aciduria) 2례, glutaric aciduria II형 2례, biotinidase 결핍증 2례, 타이로신혈증 II형 2례, 타이로신혈증 I형 1례, 메틸말론산뇨증 1례, 단풍 당뇨증 1례, 3-methylglutaconic aciduria III형 1례, 3-hydroxyisobutyric aciduria 1례, 2-hydroxyglutaric aciduria 1례, fumaric aciduria 1례, 2-methyl-branched chain acyl CoA dehydrogenase 결핍증 1례가 있었다. 고글리세롤뇨증 2례는 선천성 부신 과형성증과 Duchenne형 이영양증이 결합된 양상으로 보였다.

2세부터 12세까지 나타났던 질환들에는(Table 3) 3-ketothiolase 결핍의증 82례, glutaric aciduria II형 의증 19례, mit-

ochondrial 3-ketothiolase 결핍증 17례, 3-methylglutaconic aciduria III형 7례, biotinidase 결핍증 6례, 메틸말론산뇨증 5례, 3-methylglutaconic aciduria I형 4례, 프로피온산뇨증 4례, 3-hydroxyisobutyric aciduria 2례, fumaric aciduria 1례, medium chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증(MCAD deficiency) 1례, 3-methyl crotonyl glycinuria 1례, 2-methyl-branched chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증 1례로 나타났다.

12세 이상에서는(Table 3) cytosolic 3-ketothiolase 결핍증 6례, pyruvate dehydrogenase complex 결핍증 5례, biotinase 결핍증 4례, glutaric aciduria II형 2례, 3-methylglutaconic

Table 5. Symptoms and Signs Classified according to Diseases

Disease	Total No	#12	#13	#14	#15	#16	#17	#18	#19	#20	#21	#22
Normal	1,317	25	8	59	12	3	17	3	50	55	21	6
Methylmalonic aciduria	11	0	0	3	3	2	0	1	5	5	3	1
propionic aciduria	11	3	0	4	2	4	0	1	5	6	3	3
Holocarboxylase syntase def	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biotinidase deficiency	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Cobalamine deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maple syrup urine disease	3	1	0	2	2	0	0	0	2	2	0	2
Isovaleric aciduria	5	2	0	3	0	1	0	1	3	2	0	1
Tyrosinemia type I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tyrosinemia type II	5	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
Glutaric aciduria type I	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutaric aciduria type II	31	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0
3-Methylglutaconic aciduria I	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methylglutaconic aciduria III	9	0	0	1	1	0	0	0	1	2	0	0
HMG-CoA lyase deficiency*	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglyceroluria	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dioxygenase deficiency	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cytosolic 3-ketothiolase def	133	1	2	19	5	2	1	0	6	6	6	3
Mitochondrial 3-ketothiolase def	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Hydroxyisobutyric aciduria	3	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0
L-2-hydroxyglutaric aciduria	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
Fumaric aciduria	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PDHC deficiency [†]	49	4	0	6	3	1	1	0	9	9	3	1
E3 deficiency	2	1	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0
Pyruvate carboxylase deficiency	5	0	0	1	0	0	0	0	4	4	1	0
M. [‡] respiratory chain disorder	120	4	1	7	3	1	3	0	11	7	2	0
SCAD deficiency [§]	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
MCAD deficiency	6	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
LCAD deficiency [¶]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Methyl crotonyl glycinuria	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Orotic aciduria ^{**}	7	4	2	4	1	1	0	0	5	5	0	0
2-MBCAD deficiency ^{††}	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
No of patient except normal	470	20	8	52	23	13	7	5	58	55	21	12
No of total patients	1,787	45	16	111	35	16	24	8	108	110	42	18

*HMG-CoA lyase : 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA lyase, †PDHC : pyruvate dehydrogenase complex, ‡M : mitochondrial, §SCAD : short chain acyl-CoA dehydrogenase, ||MCAD : medium chain acyl-CoA dehydrogenase, ¶LCAD : long chain acyl-CoA dehydrogenase, **Orotic aciduria : marked elevated orotic acid Urea cycle disorder, lysinuric protein intolerance and HHH syndrome are possible disorders, ††2-MBCAD : 2-methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase #12 : feeding refuse, #13 : tachypnea, #14 : vomiting, #15 : coma, #16 : pancytopenia, #17 : anemia, #18 : leukopenia, #19 : acidosis, #20 : hyperammonemia, #21 : hypoglycemia, #22 : ketosis

aciduria I 1례, HMG-CoA lyase deficiency 1례, MCAD 결핍 증 1례, mitochondrial 3-ketothiolase 결핍증 1례로 나타났다.

고 찰

본 연구에서는 신경학적 이상 징후를 보이는 1,787명의 환자의 소변 유기산 분석을 하였는데 이 중 471명의 환자(26.2%)가 소변 유기산의 이상소견을 보였다. 이는 앞선 Choi 등¹⁾의 3년간의 연구에서 30.1%에 비해 소폭 줄어든 비율을 보인다. 본원에서 소변 유기산 분석을 하기 전까지는 국내에서 유기산 대사 이

상 질환군과 지방산 산화 이상 질환군을 진단하지 못하거나 다른 질환으로 진단되는 경우가 있었을 것으로 추정되며³⁾ 본 연구에서는 8년간의 연구기간 동안 다양한 종류의 드문 질환들을 발견하게 되었고 이는 앞선 3년간의 Choi 등¹⁾의 연구에서와 질환별, 연령별 발생비율에 있어도 큰 차이를 보이지 않으면서 꾸준히 발병되고 있는 것을 알 수 있다. 유기산대사 이상 질환들이 꾸준히 발병되고 있음에도 재정적 문제와 전문가 부족으로 효소 분석이나 분자유전학 검사까지 시행하지 못하여 오진의 위험성도 항상 가지고 있다. 그러므로 피루브산염노증⁴⁾이 동반되거나 동반되지 않는 젖산노증, 비정상적으로 축적되는 대사물이 없는 케

톤혈증(3-ketothiolase 의심됨), 3-methylglutaconic aciduria, 그리고 glutaric aciduria II형 의증 등을 오진했을 가능성을 배제하지는 못한다.

진신적인 젖산혈증은 많은 후천적 질환에서 나타날 수 있는 한 증상이며 이 경우에는 그 원인이 무엇인지 분명한 경우가 많다. Cohen과 Woods⁴⁾가 말한 A형 젖산혈증이 그것으로 조직의 저산소증이 그 원인이지만, 조직 환류가 적절한 심한 질환의 경우에도 가능하다⁵⁾. 선천성 대사 이상에 의한 젖산혈증은 지속적인 산혈증을 나타내는 것이 특징이지만 단순히 저산소증에 의해 발생한 젖산혈증은 적당한 산소공급을 하면 산혈증이 신속히 회복된다⁶⁾. 젖산은 NADH에 의해 피루브산염이 환원된 것인데 젖산은 전구물질인 피루브산염의 대사에 의해서만 제거되기 때문에 dead end 대사물이기도 하다. 그러므로 젖산의 일정 농도는 피루브산염, NAD⁺, NADH의 농도와 직접적으로 비례한다. 따라서 피루브산염이 없어지지 않고 계속 축적되면 젖산혈증이 생기게 된다. 이러한 예로 primary pyruvate oxidation disorder, pyruvate carboxylase 결핍증, pyruvate dehydrogenase 결핍증(PDH deficiency), PDH phosphatase 결핍증 등이 있다. 이 질환들은 공통적인 특징으로 피루브산염이 축적되지만 젖산/피루브산염의 비는 정상이며, 이러한 양상을 보이는 경우를 우리는 pyruvate dehydrogenase complex 결핍증(PDHC deficiency)으로 분류하였고 49례가 있었다. 이와 달리 젖산/피루브산염의 비가 증가하면서 젖산 혈증을 일으키는 질환들이 있다. NADH의 축적으로 인한 젖산혈증은 호흡 연쇄 효소의 이상 질환군의 특징적인 소견이다. 이 환자들의 경우, 피루브산염의 형성 역시 증가되지만 NADH의 축적에 비하면 적기 때문에 혈중 젖산/피루브산염의 비는 특징적으로 증가된다. 이러한 양상을 보이는 경우들은 사립체의 호흡 연쇄 효소의 이상 질환들로 분류하였고 전체적으로 120례에서 진단되었다.

케톤뇨증(acetoacetate와 3-hydroxybutyrate의 배설이 증가된 경우)은 지방산 산화가 증가된 것을 의미하는 것으로서, 음식에 대한 생리적인 반응이거나 포도당 산화의 이차적인 결함 때문일 수도 있다. 단풍 당뇨병, 메틸말론산뇨증, 프로피온산뇨증, 아이소길초산뇨증(isovaleric aciduria) 등도 케톤뇨증을 보이는 것이 특징적인 소견의 하나이다. 케톤뇨증이 있으면 원인에 상관없이 dicarboxylic acids인 adipate, suberate, sebocate 등의 배설량이 증가된다. 케톤체 이용의 일차적인 결함이 있을 때에도 대량의 케톤뇨증이 생길 수 있는데 mitochondrial acetoacetyl CoA thiolase(3-ketothiolase) 결핍증이 이에 속한다. 이 질환은 유기산 분석에서 2-methylacetoacetate, 2-methyl-3-hydroxybutyrate가 발견되며 대량의 acetoacetate와 3-hydroxybutyrate가 존재한다. 이러한 환자들은 감염이나 음식 등에 의해 대사부전(decompensation)이 초래되지 않는 한 건강하게 지낸다. 저혈당, 대사성 산혈증, 대량의 케톤뇨증 등과 연관된 빈호흡이나 치료에 잘 반응하지 않는 구토, 처짐, 졸림 등의 증상이 시작되면 대사부전이 생기고 있음을 알 수 있다⁶⁾. 2-Methylacetoacetate

와 2-methyl-3-hydroxybutyrate의 상승이 동반된 대량의 케톤뇨증을 mitochondrial 3-ketothiolase 결핍증으로 분류하였으며, 전체적으로 32례가 있었고, 2-methylacetoacetate와 2-methyl-3-hydroxybutyrate의 상승이 없는 케톤뇨증은 cytosolic 3-ketothiolase로 분류하였으며 총 133례에서 진단되었다.

Glutaric aciduria II형이라고도 하는 multiple acyl-CoA dehydrogenase 결핍증은 사립체의 전자운반체인 flavoprotein이나 electron transfer flavoprotein dehydrogenase(ETF-DH)의 결핍이 원인이다^{7, 8)}. 임상적인 경중도는 환자에 따라서 다양한데⁹⁾ 중증의 경우는 선천적 기형, 심한 신경학적 손상, 간종대, 저혈당증, 대사성 산혈증 등이 신생아기에 발생한다. 영아기에서 나타나는 경중은 선천적인 기형 없이 대사이상만 있게 되고 가장 경한 경우는 영아기 후반이나 유아기 때 치료에 잘 반응하지 않고 구토, 혼미, 간종대, 근병증, 간 기능이상, 저혈당증 등으로 나타난다. 유기산 분석에서는 glutarate, ethylmalonate, 3-hydroxyisobutyrate, 2-hydroxyglutarate, isovaleryl-glycine, isobutyryl-glycine, 2-methylbutyryl-glycine, dicarboxylic acids 등이 두드러지게 증가해 있다. 젖산은 대체로 증가해 있고 케톤증은 대개 없거나 경하게 있다. 비록 효소 분석으로 확진을 못했지만 22명의 환자에서 glutaric aciduria II형을 의심할 수 있었다.

류신(leucine) 대사의 중간 대사물질인 3-methylglutaconic acid가 소변에서 증가하는 3-methylglutaconic aciduria는 가수분해효소(hydrolase) 활성도가 대부분 정상이지만 적은 수의 3-methylglutaconic aciduria I형에서는 가수분해효소가 결핍되어 있다¹⁰⁾. III형에서는 가수분해효소 활성도가 정상이지만 시신 경위축증, 심하게 진행되는 정신지연, 무도무정위운동(choreoathetosis), 경직, 경련 등이 유아기 초기에 진행된다. 3-Methylglutaric acid, 3-hydroxy-isovaleric acid 등이 유기산 분석에서 매우 증가되어 있다. I형으로 진단된 경우가 5례, III형이 9례가 있었다.

본 연구에서는 매우 드문 것으로 알려진 타이로신혈증 II형(5례), 3-hydroxyisobutyric aciduria(3례), 2-methylbranched chain acyl CoA dehydrogenase 결핍증(3례), 고글리세롤뇨증(2례), 2-hydroxyglutaric aciduria(2례), fumaric aciduria(2례), glutaric aciduria I형(2례), 3-methylcrotonyl glycinuria(1례), 등이 진단되었다. 고글리세롤뇨증(hyperglyceroluria)이 있는 2명의 환자에서는 저나트륨혈증과 두드러지게 증가한 크레아티닌 키나아제의 소견을 보이고 시행한 분자유전학 검사에서는 Xp21 region에 직렬로 존재하는 유전자들인 글리세롤 키나아제 유전자, Duchenne 근이영양증 유전자 및 선천성 부신 과형성증 유전자가 동시에 결핍된 contiguous gene deletion syndrome을 보여 주었다¹¹⁾.

케톤혈증이 심할 때는 3-hydroxyisobutyric acid가 두드러지게 증가할 수 있지만 케톤혈증 없이 3-hydroxyisobutyric acid가 증가하면 3-hydroxyisobutyric aciduria를 강하게 암시한다.

이는 3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase의 결핍 때문일 수 있다. 임상적으로 ketoacidosis가 반복적으로 생길 수 있고 젖산혈증, 성장장애, 안면 기형, 뇌 발육 부진, 근육긴장저하 등이 있을 수 있다. 카르니틴과 발린을 제한하는 식이요법이 효과적인 수 있다¹²⁾. 이번 연구에서는 3례가 발견되었다.

2-Hydroxyglutaric acid는 정상 소변에서 나타난다. 그러나 추체외로이상이나 경련을 보이는 신경학적 질환의 상당수에서 L-2-hydroxyglutaric acid가 매우 증가해 있는 소견을 보여 주었는데 그 주요한 원인은 아직 알려져 있지 않다¹³⁾. 영아기에 심한 경련과 함께 hypsarrhythmia와 성장 지연을 보였던 환자 중에서 D-2-hydroxyglutaric acid의 증가가 현저했던 환자는 D-2-hydroxyglutaric aciduria로 분류한다¹⁴⁾. 저자들은 소변에서 2-hydroxyglutaric acid가 두드러지게 증가했던 2례를 경험했다.

2명의 청년기의 정신지체 환자에서 푸마르산염(fumarate)만이 매우 현저하게 소변에서 증가한 소견을 보였다¹⁵⁾. 혈중 농도는 정상이면서 다른 유기산 이상 소견 없이 소변에서 푸마르산염만이 대량으로 증가하는 소견을 고려해 볼 때 푸마르산염이 세뇨관에서 재흡수되지 않음을 암시한다. 그러나 정신지체가 오는 기전은 아직 알려지지 않았다.

Glutaric aciduria I형에서는 glutarate와 3-hydroxyglutarate가 두드러지게 증가한다. Glutarate는 glutaric aciduria II형, 2-aminoadipic aciduria, short bowel syndrome 등에서도 증가하므로 3-hydroxyglutarate의 증가는 glutaric aciduria I형의 진단적인 가치를 높인다. 임상적인 특징은 느리게 진행되는 발달의 퇴행, 활모양강직, 근육긴장이상, 무정위 운동의 자세 등이 있다^{16, 17)}. 느리게 진행되는 발병 경로는 치료에 잘 반응하지 않는 구토, 케톤증, 간 기능 이상, 급성 뇌병증 등으로 자주 발현된다. 2례가 진단되었다.

2-Methylbranched chain acyl-CoA dehydrogenase는 2-methylbutyryl-CoA를 tiglyl-CoA로 비가역적인 탈수소화반응을 일으키는 효소로서¹²⁾ 이것이 부족하면 임상적으로 신생아기에서 근육긴장저하가 생긴 뒤 경직의 양측마비와 함께 점점 심하게 진행되는 추체로 이상, 기립의 말단청색증, 만성 설사, 미만의 점출혈, 정신지체, 만성적 젖산뇨증, 급사 등으로 이어지게 된다. 소변 유기산 검사에서는 ethylmalonate, isobutyryl-glycine, methylsuccinate, butyryl-glycine, isovaleryl-glycine, 2-methylbutyryl-glycine 등이 증가하여 glutaric aciduria II형과 비슷하지만 glutaric acid의 증가가 없는 점으로 구별되어지며 3례가 진단되었다.

3-Methylcrotonic acid는 류신 대사의 중간 대사물질로서 3-methylcrotonyl CoA carboxylase의 결핍이 있으면 축적된다. 심한 ketoacidosis와 관련이 있는 저혈당이 일시적으로 생기는 드문 질환이다¹⁸⁾. 소변에서 3-hydroxyisovalerate와 3-methylcrotonylglycine과 3-methylcrotonic acid가 증가하며, 3례가 있었다.

Holocarboxylase 합성효소나 biotinidase의 결핍이 있으면 모든 biotin 의존성 카르복실라아제의 결핍이 생긴다. Holocarboxylase 합성효소의 결핍은 영아기에서 심한 대사성 케톤혈증과 고암모니아혈증을 흔하게 만들고¹⁹⁾ 이와 달리 biotinidase 결핍은 영아기 후반이나 유아기 때 신경학적인 증상(경련, 근육긴장저하, 성장지연, 감각신경의 청각소실, 시신경 위축), 피부 발진, 탈모, 대사성 산혈증 고암모니아혈증 등의 증상이 나타난다²⁰⁾. 복합 카르복실라아제 결핍증의 유기산 뇨증의 형태는 특정한 각각의 카르복실라아제 결핍증의 형태와 같다[3-methylcrotonate, 3-methylcrotonylglycine, 3-hydroxyisovalerate(3-methylcrotonyl-CoA 카르복실라아제의 결핍 때문), lactate, acetoacetate, 3-hydroxybutyrate(피루브산염 카르복실라아제의 결핍 때문), propionate, 3-hydroxypropionate, methylcitrate, tiglylglycine(propionyl-CoA carboxylase의 결핍 때문)]. Biotinidase 결핍증에서 소변 유기산 결과는 holocarboxylase 합성효소 결핍증과 비슷한데 그 증가량은 훨씬 적다. 이번 연구에서 holocarboxylase 합성효소 결핍증으로 의심되었던 환자는 없었으나 biotinidase 결핍증으로 의심되었던 환자들이 13례가 있었다.

프로피온산뇨증(11례), 메틸말론산뇨증(11례), 아이소길초산뇨증(5례), 단풍당뇨증(3례)들은 국내에서 비교적 흔한 대사 질환으로 여겨진다.

프로피온산은 콜레스테롤, 흡수의 탄소를 가진 지방산, 발린, 이소류신, 메티오닌, 트레오닌들의 대사에서 만들어진다. 프로피온산과 propionylcarnitine은 biotin 의존성 효소인 propionyl-CoA 카르복실라아제의 결핍으로 축적된다. 프로피온산뇨증은 신생아시기에 심한 대사성 산혈증, 고암모니아혈증, 중성구결핍증, 혈소판감소증 등이 나타난다. 더 늦게 발현되는 경우는 케톤혈증과 뇌병증이 고암모니아혈증과 혈액학적인 이상이 없이 생기기기도 한다. 소수에서는 반복적으로 발현되는 아급성으로 나타나기도 하는데 중등증의 프로피온산뇨증은 중증의 케톤산혈증이 있고 만성 성장 지연과 성장장애가 생긴다. 본 연구에서 11례의 프로피온산뇨증에서 2명의 환자가 영아기에 진단을 받았고 3명의 환자는 유아기에서 성장지연과 정신 지체를 주소로 진단을 받았다. 프로피온산뇨증은 복합 카르복실라아제 결핍증 환자에서도 나타나지만 3-methylcrotonate와 3-hydroxyisovalerate가 소변에서 증가하는 것에 의해 구별되어진다²¹⁾.

메틸말론산뇨증은 아데노실코발라민을 조효소로 이용하는 methylmalonyl-CoA mutase의 기능이 떨어짐으로써 소변에 메틸말론산이 나오는 상염체 열성 유전 질환이다²²⁾. 또한 비타민 B₁₂ 결핍시의 중요한 특징이기도 하다. 신생아기에 심한 ketoacidosis, 고암모니아혈증, 급성 뇌병증 등이 생겨서 프로피온산뇨증과 아이소길초산뇨증의 임상적인 특징과 구별할 수 없다. 그러나 메틸말론산뇨증의 임상적인 범위는 넓어서 증상이 없이 우연히 발견되기도 한다^{23, 24)}. 소변 유기산 검사는 메틸말론산이 두드러지게 증가한 소견 이외에는 프로피온산뇨증과 같은 양상을 보인다. 코발라민 결핍(cb1C, cb1D, cb1E, cb1F, cb1G)에 의해

오는 경우는 혈액학적인 이상이나 호모시스틴뇨증과 관련이 있다²⁵⁾. 메틸말론산뇨증은 총 11례가 있었다. 아이소길초산은 류신의 대사 과정 중 2-oxoisocaproic acid가 산화성 탈카르복실작용에 의해 생긴 대사물로서 primary isovaleryl-CoA dehydrogenase 결핍증 때 소변에서 대량으로 증가한다. 신생아기에 프로피온산뇨증과 메틸말론산뇨증처럼 케톤혈증, 고암모니아혈증, 급성 뇌병증 등이 흔하게 생긴다¹²⁾. 건강하다가 늦게 발견되는 경우는 대사성 대상부전에 의해 대사성 산혈증, 고암모니아혈증, 뇌증 등의 증상이 간헐적으로 생기지만 대상부전 증일지라도 아이소길초산이 소변에서 거의 나타나지 않는다. 대신, 아이소길초산과 글라이신이 응집되어 아이소길초글라이신(isovalerylglycine)이 소변에 나타나고 3-hydroxyisovalerate, 3-hydroxybutyrate, acetoacetate, lactate들도 나타난다. 저자들은 신생아의 2례, 영아기의 1례, 유아기의 2례(4세와 6세의 형제)의 아이소길초산뇨증들을 찾을 수 있었다.

단풍 당뇨증 또는 branched chain ketoaciduria는 branched chain α -ketoacid dehydrogenase(BCKAD) complex의 결함에 의해 생긴다. 이 결과로 branched chain aminoacids(류신, 이소류신, 발린)와 이에 상당하는 branched chain α -ketoacids(2-ketosocaproic acid, 2-keto-3-methylvaleric acid, 2-ketoisovaleric acid)가 축적된다²⁶⁾. BCKAD의 E1, E2, E3 구성단위의 각각의 돌연변이에 의해 단풍 단백뇨증의 임상증상에 차이가 생긴다. 임상적으로 생후 1주일경부터 급성 뇌병증(수유 장애, 구토, 경련, 기면, 혼수)과 심한 케톤증이 생긴다. 건강한 환아에서 ketoacidosis가 간헐적으로 생기기도 하며 ketoacidosis없이 정신지체가 오는 형태도 있다. 혈청에서 3가지의 branched chain aminoacids의 상승과 함께 alloisoleucine(keto-enol tautomerization과 2-keto-3-methylvalerate의 transamination의 생산물)이 축적된다. 이러한 2-ketoacid를 소변에서 확인하려면 hydroxylamine과 함께 derivatization이 되어 oxime이 되어야만 유기산 분석이 가능하다. 그러나 2-ketoacid와 함께 이에 상당하는 branched chain 2-hydroxyacids(2-keto groups in vivo의 환원에 의해 생김)를 소변에서 GC-MS에 의해 검출할 수 있으므로 쉽게 진단할 수 있다²¹⁾. 본 연구에서는 신생아기의 2례, 영아기의 1례를 찾을 수 있었다.

Carbamyl phosphate는 ornithine transcarbamylase에 의해 축매되어 오르니틴(ornithine)과 결합하여 시트룰린(citrulline)을 만드는데 ornithine transcarbamylase와 아르기닌분해효소(argininase)의 결핍이 있으면 오르트산(carbamyl phosphate에서 유도된 대사물)이 혈청과 소변에서 증가하는 오르트산뇨증이 온다. 오르트산뇨증은 반성 우성 유전을 하는 질환으로 요로 회로 이상 질환 중 비교적 흔한 질환이다. 신생아기의 5례, 유아기의 2례에서 소변의 orotate가 증가한 것으로 나타났는데 ornithine transcarbamylase의 결핍 때문인 것으로 본다. 물론 아르기닌분해효소 결핍증, lysinuric protein intolerance, HHH syndrome, 시트룰린혈증(citrullinemia) 등일 수도 있다. 그렇지만 유전성

오르트산뇨증은 신경학적인 증상이 없는 거대적 아구성 빈혈의 특징을 갖기 때문에 상기 질환들과 다르므로 배제할 수 있다.

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 있다. 사립체의 베타 산화 결함으로 축적되는 지방산 중간물은 내형질체망(endoplasmic reticulum)에서 오메가(ω) 산화에 의해 만들어지는데 과산화소체(Peroxisome)의 베타(β) 산화에 의해 더 짧은 dicarboxylic acid로 생성되기도 한다. 과산화소체의 베타 산화에 관여하는 효소는 6개에서 10개의 탄소 사슬로 만들어진 dicarboxylic acids나 지방산의 산화는 축적할 수 없으므로 C-6, C-8, C-10 dicarboxylic acids가 축적되어 소변에 많이 배설된다. 임상증상은 급성 간세포 이상, 급성 뇌증, 심근 병증과 같은 근병증 등이 동반되는 저칼륨증과 저혈당증으로 나타난다²¹⁾. Medium chain dicarboxylic aciduria는 valproate를 복용 중이거나 medium chain triglyceride oil를 먹는 영아와 ketoacidosis가 있는 경우에도 생기지만 이 경우는 3-hydroxybutyrate와 acetoacetate가 많이 존재하기 때문에 유전성 지방산 산화(hereditary fatty acid oxidation)의 결함이 있는 경우와 구별되어 진다.

MCAD 결핍증은 전세계적으로 가장 흔한 지방산 산화 이상 질환군으로서 임상적으로는 급성 식욕부진과 구토, 정신상태 이상(혼수상태까지 악화 가능), 간 비대, 간 기능 이상, 근육긴장저하, 저혈당증, 고암모니아혈증(Reye syndrome과 유사) 등이 나타날 수 있다²⁷⁾. 상당수에서 영아 돌연사 증후군(sudden infant death syndrome)으로 급사하는 것으로 생각되어지고 있으나²⁸⁾ 평소에는 대부분의 환자들이 증상없이 지낸다²⁹⁾. 다음과 같은 경우는 의심을 해야 한다. 가족력이 있고 증상이 2세 내에 시작되었고 금식이나 가벼운 질환이 있을 때 대사성 대상부전의 재발 등이 이에 해당된다. 소변 유기산 분석에서 환자가 건강할 때는 나타나지 않지만 급성 대사성 대상부전시에 증가하는 대사물로서 adipate, suberate, sebacate, 5-hydroxyhexanoate, 7-hydroxyoctanoate, hexanoylglycine, phenylpropionylglycine이 있는데 특히 hexanoylglycine, phenylpropionylglycine은 이 질환에서 특징적으로 증가하는 대사물이다. 6례가 진단되었다.

Long chain acyl CoA dehydrogenase 결핍증(LCAD deficiency)은 임상적으로 Reye syndrome의 MCAD 결핍증과 유사하지만 더 일찍 발현되고 근병증이 더 심하게 나타나며 특히 심근병증이 생기는 것이 MCAD 결핍증과 구별된다. 소변 유기산 분석에서 adipate, suberate, sebacate와 함께 C-12, C-24 dioic acids가 나타나며³⁰⁾, 이번 연구에서는 발견되지 않았다.

Short chain acyl-CoA dehydrogenase 결핍증(SCAD deficiency)은 MCAD 결핍증이나 LCAD 결핍증보다 덜 흔하며 환자의 소수에서 만성 골격근 약화, 근병증, 호중구감소증, 대사성 산혈증, failure to thrive, 성장지연 등이 나타난다^{31, 32)}. 소변 유기산 검사에서 ethylmalonate, methylsuccinate, adipate, buty-

rylglycine, butyrylcarnitine들이 다양한 양으로 나타난다^{31, 32)}. SCAD 결핍증의 소변 유기산 소견은 효소 활성도가 정상인 경우도 비슷하게 나타날 수 있으므로 효소 활성도를 측정해야 정확히 진단할 수 있다³³⁾. 본 연구에서 ethylmalonate가 증가하는 SCAD 결핍증 3례가 나타났지만 효소 분석까지는 못했다(Table 4, 5).

요 약

목적 : 국내의 유기산 대사 이상 질환들의 상대적 발병 빈도와 임상양상을 알아보기 위하여 유기산 정량 분석이 가능하여진 1997년 7월부터 2005년 5월까지 8년간 전국에 있는 대학병원에서 의뢰된 1,787명의 환자의 검체를 분석한 결과를 3년 전 발표한 연구결과와 비교하여 정리하였다.

방법 : 1997년 7월 1일부터 2005년 5월 31일까지 약 8년 동안 본원 임상유전학연구소로 분석이 의뢰되었던 1,787명 환자의 검체들의 분석결과를 신생아기(생후 2개월까지), 영아기(2개월 이후 2세까지), 유아기(2세 이후 12 세까지) 및 청소년기 이후(12세 이후)로 분류하였고, 환자들의 주요증상 및 소견을 분류하였다. 유기산 분석은 83종의 유기산을 gas chromatography와 mass spectrometry를 이용하여 정량 분석하였으며, 특징적인 양상으로 진단하였다.

결과 : 총 28가지 질환 470명의 환자를 이 기간 동안에 진단할 수 있었으며, 가장 빈도가 높았던 질환들은 cytosolic 3-ketothiolase 결핍증, 사립체의 호흡 연쇄 효소의 이상 질환군(mitochondrial respiratory chain disorders), PDHC 결핍증, mitochondrial 3-ketothiolase 결핍증, glutaric aciduria type II biotinidase 결핍증, 메틸말론산뇨증(methylmalonic aciduria), 프로피온산뇨증(propionic aciduria) 등이었다.

결론 : 유기산 대사 장애 질환들은 각각의 발병 빈도는 낮으나 국내에서도 다양한 질환들이 발병되고 있으며, 이들 질환들은 대부분의 경우 신경학적 이상 소견을 보이고 있으므로 신경학적 이상 소견을 보이는 경우는 감별진단에 포함시켜야 된다. 3년 전 Choi 등이 발표한 연구결과와 비교하여 새로운 질환의 출현은 없었고 빈도가 높은 질환의 발병빈도의 차이도 보이지 않았다. 3년 전의 연구당시 짧은 연구기간으로 인한 오차의 가능성을 염려했으나 8년 동안의 긴 연구기간 동안 비슷한 상대적 발병빈도를 보여 이러한 질환들이 우리나라에서 다수 발병되는 것으로 판단되며 주의가 필요하다고 판단된다.

References

1) Choi YK, Kim US, Bae EJ, Park WI, Lee KJ, Lee HJ. Organic Acidemias in Korea. Three Years Experience of Organic Acid Analysis. J Korean Pediatr Soc 2002;45:1346-58.
 2) Choi YJ, Kim IC, Choi YK, Lee HJ, Kim BS, Park WI, et al. Normal values of urine organic acid. J Korean Pediatr

Soc 2001;32:1413-23.
 3) Lee HJ, Moon HN. Experiences about congenital metabolic disorder during 17 years. J Korean Pediatr Soc 1990;33:3031-6.
 4) Cohen RD, Woods HF. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford : Blackwell Scientific, 1976.
 5) Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. New York : McGraw Hill, 1989.
 6) Robinson BH. Lactic acidemia. Biochim Biophys Acta 1993;1182:231-44.
 7) Amendt BH, Rhead WJ. The multiple acylcoenzyme A dehydrogenation disorders, glutaric aciduria type II and ethylmalonic-adipic aciduria : mitochondrial fatty acid oxidation, acylcoenzyme A dehydrogenase, and electron transfer flavoprotein activities in fibroblasts. J Clin Invest 1986;78:205-13.
 8) Frerman FE, Goodman SI. Deficiency of electron transfer flavoprotein or electron flavoprotein : ubiquinone oxidoreductase in glutaric acidemia type II fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:4517-20.
 9) Frerman FE, Goodman SI. Nuclear-encoded defects of the mitochondrial respiratory chain, including glutaric aciduria type II. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York : McGraw-Hill, 1995:1611-29.
 10) Gibson KM, Elpeleg ON, Jakobs C, Costeff H, Kelley RI. Multiple syndromes of 3-methylglutaconic aciduria. Pediatr Neurol 1993;9:120-3.
 11) Shin DW, Huh J, Park WI, Lee KJ, Lee HJ, Shin YS, et al. XP 21 contiguous gene deletion syndrome accompanied by Hyperglycerolemia congenital adrenal hypoplasia and Duchenne muscular dystrophy. J Korean Pediatr Soc 2001;44:83-8
 12) Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. NewYork : McGraw-Hill, 1995:1387-422.
 13) Barth PG, Hoffman GF, Jaeken J, Wanders RJ, Duran M, Jansen GA, et al. L-2-hydroxyglutaric acidemia:clinical and biochemical findings in 12 patients and preliminary report on L-2-hydroxyacid dehydrogenase. J Inherit Metab Dis 1993;16:753-61.
 14) Gibson KM, Craigen W, Herman GE. D-2-hydroxyglutaric aciduria in a newborn with neurological abnormalities:a new neurometabolic disorder. J Inherit Metab Dis 1993;16:497-500.
 15) Whelan DT, Hill RE, McClorry S. Fumaric aciduria : a new organic aciduria, associated with mental retardation and speech impairment. Clin Chim Acta 1983;132:301-8.
 16) Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, deGroot GW, Dilling LA, Goodman SI, et al. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I : Report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. J Pediatr 1991;118:52-8.
 17) Campistol J, Ribes A, Alvarez L. Glutaric aciduria type I unusual biochemical presentation. J Pediatr 1992;121:83-6.
 18) Leonard JV, Seakins JW, Bartlett K. Inherited disorders of 3-methylcrotonyl CoA carboxylation. Arch Dis Child 1981;56:33-9.
 19) Sweetman L, Nyhan WL. Inheritable biotin-treatable disorder

- ders and associated phenomena. *Annu Rev Nutr* 1986;6:317-43.
- 20) Wolf B, Grier RE, Allen RJ. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983;131:273-81.
 - 21) Lehotay DC, Clarke JTR. Organic acidurias and related abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995;32:377-429.
 - 22) Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vane D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:1423-49.
 - 23) Ledley FD, Levy HL, Shih VE. Benign methylmalonic aciduria. *N Engl J Med* 1984;311:1015-8.
 - 24) Ledley FD, Crane AM, Lumetta M. Heterogenous alleles and expression of methylmalonyl CoA mutase in methylmalonic acidemia. *Am J Hum Genet* 1990;46:539-47.
 - 25) Rosenblatt DS, Cooper BA. Inherited disorders of vitamin B12 utilization. *Bioassays* 1990;12:331-4.
 - 26) Chuang DT, Shih VE. Disorders of branched chain amino acid and ketoacid. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1239-77.
 - 27) Taubman B, Hale DE, Kelley RI. Familial Reye-like syndrome: a presentation of medium chain acylcoenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1987;79:382-5.
 - 28) Howat AJ, Bennett MJ, Variend S, Shaw L, ENgel PC. Defects of metabolism of fatty acids in the sudden infant death syndrome. *Br Med J* 1985;290:1771-3.
 - 29) Duran M, Hofkamp M, Rhead WJ, Saudubray JM, Wadman SK. Sudden child death and 'healthy' affected family members with medium chain acylcoenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1986;78:1052-7.
 - 30) Halle DE, Stanley CA, Coates PM. The long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Prog Clin Biol Res* 1990;321:303-11.
 - 31) Amendt BA, Greene C, Sweetman L, Cloherty J, Shih V, Moon A, et al. Short-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. Clinical and biochemical studies in two patients. *J Clin Invest* 1987;79:1303-9.
 - 32) Hoffmann GF, Hunneman DH, Jacobs C, Wilichowski E, Eber SW, Hanefeld F, et al. Progressive fatal pancytopenia, psychomotor retardation and muscle carnitine deficiency in a child with ethylmalonic aciduria and ethylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis* 1990;13:337-40.
 - 33) Sewell AC, Herwig J, Bohles H. A new case of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with isolated ethylmalonic aciduria. *Eur J Pediatr* 1993;152:922-4.