

## 신생아 스크리닝 검사로 발견된 MCAD 결핍 환자 2례

김숙자<sup>1</sup>, 전영미<sup>1</sup>, Arnold W. Strauss<sup>2</sup>

청주소아병원/한국유전학연구소<sup>1</sup>, Vanderbilt Children's Hospital<sup>2</sup>

### 서 론

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) 결핍은 선천적으로 미토콘드리아에서 이루어지는 지방  $\beta$ -oxidation에 사용되는 효소가 결핍되어 음식물 섭취가 이루어지지 않을 때 주요 에너지원으로 지방을 이용하지 못하는 질환이다<sup>1)</sup>. 또한, 대사 되지 않은 지방산 대사물질이 축적되어 뇌, 심장, 근육, 콩팥 등 중요한 기관에 기능장애를 일으킨다. 뇌의 에너지 공급이 중단되어 경련을 일으킬 수 있으며 지속적으로 에너지 공급이 이루어지지 않을 경우 사망에 이를 수 있다. 한국과 일본 등 아시아 지역에는 MCAD 결핍증이 아주 드문 것으로 보고되어 왔고 유럽에서 가장 흔한 돌연변이인 985A>G와 다른 것으로 보고 되어 있다. 아시아에서는 일본에서 3례<sup>2)</sup>, 홍콩에서 보고된 중국계 1례<sup>3)</sup>가 보고되어 있다. 한국에서는 2004년 2례<sup>4)</sup>, 2005년 1례<sup>2)</sup>가 현재까지 보고된 바 있다. 텐덤 질량분석기를 사용한 신생아 스크리닝 검사가 도입되면서 MCAD 결핍도 증세가 나타나기 전에 진단이 가능해졌

다. 저자들은 신생아 스크리닝 검사로 발견된 MCAD 결핍 환자 2례를 보고한다.

### 증 례 1

3.5세 남아가 생후 19일째 신생아 스크리닝 검사로 실시한 텐덤 질량분석검사에서 C6, C8, C10: 1 carnitine이 증가되어 내원하였다. 산전 병력은 특이소견 없었으나 분만이 진행되지 않아 제왕절개술로 태어났다. 가족력상 근친결혼 등 지방대사를 의심할 만한 것은 없었다. 만삭으로 태어났으며 출생 시 3.06 kg (50<sup>th</sup> percentile)이고 52cm(50<sup>th</sup> percentile)의 키에 머리둘레는 36cm (50<sup>th</sup> percentile)이었다. 출생 후 모유수유가 가능해질 때까지 조제분유로 수유하였고, 이어서 모유 수유했다. 생후 1개월부터 riboflavin과 carnitine 보충 투여와 주로 모유에 의존하며 저지방유를 보충하였다. 내원 당시 약간의 황달이 있었으나 간의 크기는 정상이었다. 생후 2개월 반에 모세기관지염으로 외래치료를 받은 것을 제외하고는 성장과 발달 모두 양호

하였다. 성장은 체중 80<sup>th</sup> percentile, 신장 95<sup>th</sup> percentile, 그리고 머리성장은 50<sup>th</sup> percentile 을 유지했다. 3개월 때 시행한 심전도상 약간의 빈맥 소견(심박동수 138회/분)을 보였으나 기타 특이소견은 없었다.

## 증 례 2

5개월 남아로 생후 1개월에 신생아 스크리닝 검사로 실시한 텐덤 질량분석검사서 C6, C8, C8:1, C10:1 carnitine이 증가되어 내원하였다. 가족력상 3세 된 누이는 건강하였고 지방대사에 대한 신생아 스크리닝 검사도 정상소견을 보였다. 근친결혼의 가족력은 없었다. 만삭의 자연분만으로 태어났으며 출생 시 체중 3.9 kg(98<sup>th</sup> percentile), 키 52cm(50<sup>th</sup> percentile), 머리둘레는 36cm(90<sup>th</sup> percentile)이었다. 출생 이후 모유수유를 하였으며 현재 체중은 8.5kg (98<sup>th</sup> percentile), 키 65cm (50<sup>th</sup> percentile) 그리고 머리둘레는 43 cm (90<sup>th</sup> percentile)이다. 간은

축지 되었으나 비대되어 있지는 않았다. 생후 1 개월 후 시행한 심박동수는 152회/분으로 빈맥 소견을 보였다. 빈번한 호흡기 감염으로 만5개월 동안 소아과 외래 치료를 받아왔으며 진단 이후 carnitine과 riboflavin을 보충투여하고 있다.

## 진 단

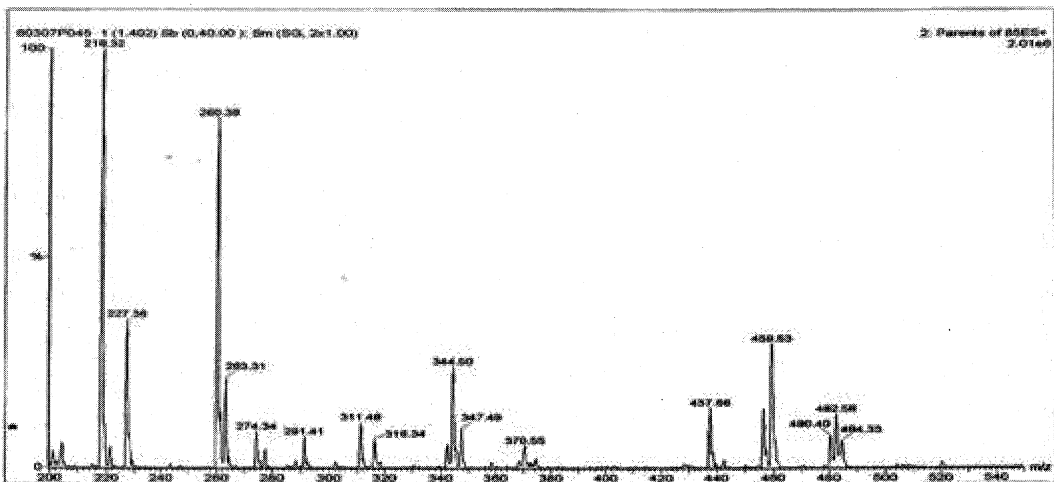
일반적인 생화학 검사 후 생화학 유전검사는 건조혈액여지를 사용한 acylcarnitine, 소변 유기산 분석과 acylglycine 분석으로 시행하였다. 분자생물학적인 방법은 배양된 섬유아세포를 이용하여 MCAD gene의 12개 exon을 염기서열분석 하였고, Western blot로 MCAD antigen의 표현을 확인하였다.

## 결 과

### 1. 일반적인 생화학 검사

Ammonia, LFT, 젖산, 혈액가스, 소변 케톤

Fig. 1. Acylcarnitine profile



검사 모두 정상이었으나, 증례1에서 일시적인 경한 고빌리루빈 혈증과 알칼라인 효소의 증가소견이 있었다.

2. Acylcarnitine profile

증례1에서는 acylcarnitine 분석결과 C6 carnitine: 0.41, C8 carnitine: 1.26, C10:1 carnitine: 0.84 그리고 증례2에서는 C6 carnitine: 0.64 (N: <0.5), C8 carnitine: 0.59 (N: <0.5), C10:1 carnitine: 0.80 (N: <0.5)으로 증가하였다 (Fig.1).

3. Urine acylglycine

소변 acylglycine 검사상 증례1에서는 hexanoylglycine이 증가하였고, 증례 2에서는 hexanoylglycine, suberylglycine, 3-phenylpropionylglycine, 3-OH-sebacic이 증가하였다 (Fig.2).

4. 소변 유기산

소변유기산 분석 결과 증례 두 예에서 hexanoylglycine, suberylglycine, unsaturated sebacic, 3-OH-sebacic이 증가하였고, 특히 증례1에서는 3-phenylpropionylglycine의 증가가 심했다 (Fig.3).

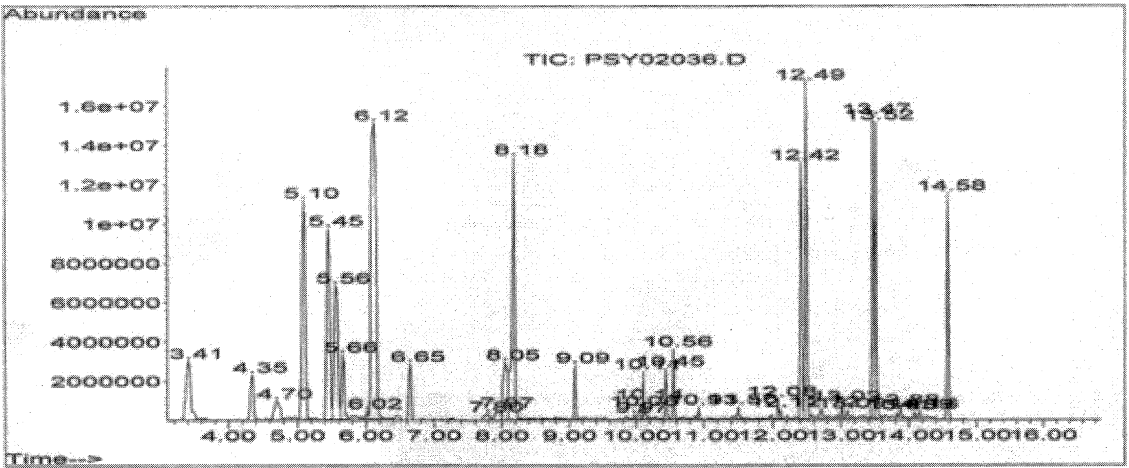
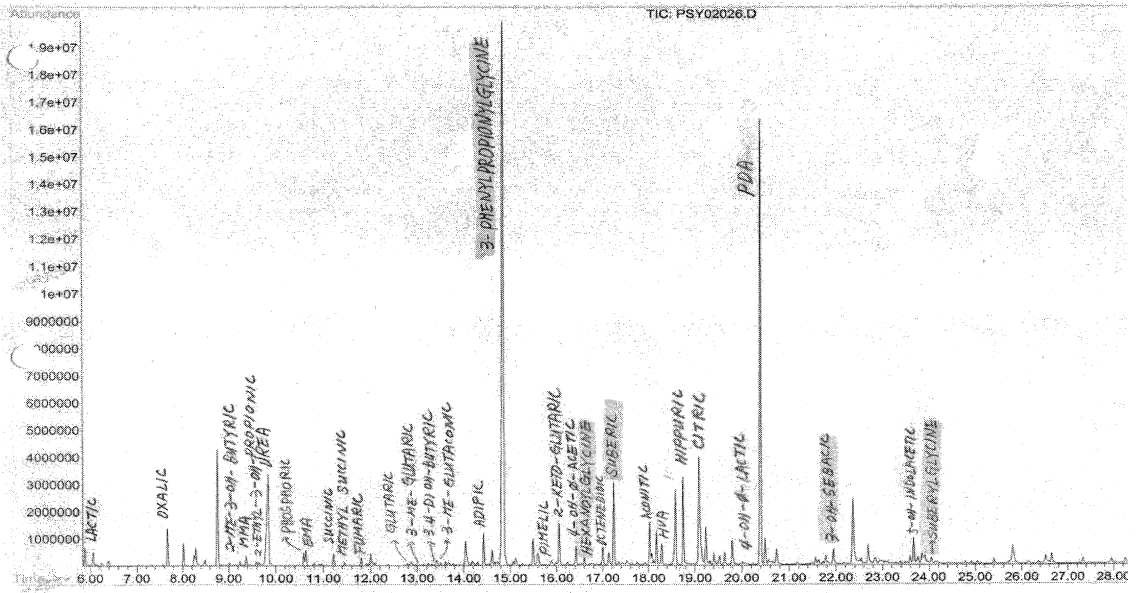
5. 분자생물학적 결과

두 례 모두에서 T1190A, 즉 exon 11번에서 tyrosine이 asparagine으로 바뀌는 과오돌연변이 (missense mutation)를 보였다. 또한, Western blot으로 MCAD antigen 표현 정도를 측정한 결과 정상의 5% 미만을 나타냈다.

Fig. 2. Urine acylglycines

Compound	IS R.T.	RT	Amount umol/l	Controls less than
EMA		5.46	0.49	20.20
MSA		6.65	0.17	13.80
BG		5.56	0.95	2.06
IBG			0.06	11.00
IVG		6.10	0.13	14.30
2MBG			0.07	7.50
HG		8.18	5.02	2.03
OG		10.14	16.29	2.10
PPG		11.46	1.99	1.93
tCG		12.42	0.19	11.00
SG		12.42	0.02	14.70
C12:0 DCA		12.49	0.02	1.10
C14:0 DCA		13.47	0.05	1.00
C16:0 DCA		14.58	0.04	1.00

Fig. 3. Urine Organic Acids



## 고 찰

MCAD 결핍증은 임상적인 표현이 비특이적이  
라 지방대사질환을 진단하는 데는 생화학 유전학  
적인 검사로 통합하여 확진하는 것이 중요하다.  
특히 medium chain carnitine은 외부에서 섭취  
된 MCT oil이 포함되어 있는 유아용 분유 (특히,  
미숙아용) 혹은 음식물로부터 올 수 있고  
carnitine 결핍 환자에서는 이런 진단의 도움이  
되는 carnitine이 상승되지 않을 수 있어 진단의  
오류를 일으킬 수가 있다. 유기산 분석과  
acylglycine 분석으로 대사물질의 확인이 꼭 필  
요하다. Regina 등의 보고에<sup>2)</sup> 의하면 한국인 환  
자가 신생아 스크리닝 검사 결과 전에 임상증세  
가 나타났으며 돌연변이 염기서열 검사상 염기서  
열이 바뀌는 과오돌연변이로 843A>T (R281S)와  
4-bp 결손을 한국인 MCAD 첫번째 돌연변이 확  
인을 보고했다. 증례1과 증례2는 가계도분석으로  
보면 전혀 관련이 없으나 염기서열 분석으로 같  
은 돌연변이를 보였다. 아직은 한국에 보고된  
MCAD 결핍 예가 제한되어 있어 한국에 흔한  
MCAD 돌연변이와 병태생리는 확실하게 알 수가  
없다. 지속적인 텐덤 질량분석기를 이용한 지방  
대사 스크리닝과 분자생물학적 분석이 이루어져  
야 하며 정상 한국인에서 볼 수 있는 다형성  
(polymorphism)에 대한 지속적인 연구가 필요  
하다고 사료된다.

## 결 론

일본, 중국, 한국 등 아시아계 나라에도 서양인  
구에서 흔히 볼 수 있는 985A>G와 같이 공통되는  
돌연변이는 없지만 843A>T (R281S), 4-bp 결손  
그리고 이 보고의 두 증례 모두에서 T1190A의

novel mutation을 보였다. 이 돌연변이가 한국  
에 대표가 되는 돌연변이인지는 앞으로 지속적인  
연구가 필요하다. 조기에 신생아 스크리닝 검사  
로 지방대사 질환을 진단하는 것은 대사질환으로  
인한 후유증을 예방하거나 최소화하는데 필수적  
이다.

## 참고문헌

- 1) Iafolla, A. K, Thompson, R. J, Roe, C.R, Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children, J. Pediat, 124: 409-415, 1994
- 2) Regina MD, Wionters, Jennifer L, et al, Genotypic differences of MCAD deficiency in the Asian population: Novel genotype and clinical symptoms preceding newborn screening notification, Genetics in Medicine, 7(5):339-343, May/June 2005.
- 3) C. P. Pang, L.K. Law, et al, Biochemical investigation of young hospitalized Chinese children: Results over a 7-year period, Am. J. Med. Genet, 72:417-421, 1997.
- 4) Hong Jin Lee Inborn Errors of Metabolism in Korea, J Korean Neurol Assoc 22(1):1~10, 2004