

복합 열성경련 환자의 소변 유기산 분석에서 나타난 유전대사질환

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 신경과학교실*

정희정 · 김혜림 · 이성수 · 배은주 · 박원일 · 이홍진 · 최휘철*

= Abstract =

Inherited metabolic diseases in the urine organic acid analysis of complex febrile seizure patients

Hee Jeong Cheong, M.D., Hye Rim Kim, M.D., Seong Soo Lee, M.D., Eun Joo Bae, M.D.
Won Il Park, M.D. Hong Jin Lee, M.D., and Hui Chul Choi, M.D.*

Department of Pediatrics and Neurology*, College of Medicine, Hallym University
Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon, Korea

Purpose : Seizure associated with fever may indicate the presence of underlying inherited metabolic diseases. The present study was performed to investigate the presence of underlying metabolic diseases in patients with complex febrile seizures, using analyses of urine organic acids.

Method : We retrospectively analyzed and compared the results of urine organic acid analysis with routine laboratory findings in 278 patients referred for complex febrile seizure.

Results : Of 278 patients, 132 had no abnormal laboratory findings, and 146 patients had at least one of the following abnormal laboratory findings: acidosis (n=58), hyperammonemia (n=55), hypoglycemia (n=21), ketosis (n=12). Twenty-six (19.7%) of the 132 patients with no abnormal findings and 104 (71.2%) of the 146 patients with statistically significant abnormalities showed abnormalities on the organic acid analysis ($P<0.05$). Mitochondrial respiratory chain disorders (n=23) were the most common diseases found in the normal routine laboratory group, followed by PDH deficiency (n=2) and ketolytic defect (n=1). In the abnormal routine laboratory group, mitochondrial respiratory chain disorder (n=29) was the most common disease, followed by ketolytic defects (n=27), PDH deficiency (n=9), glutaric aciduria type II (n=9), 3-methylglutaconic aciduria type III (n=6), biotinidase deficiency (n=5), propionic acidemia (n=4), methylmalonic acidemia (n=2), 3-hydroxyisobutyric aciduria (n=2), orotic aciduria (n=2), fatty acid oxidation disorders (n=2), 2-methylbranched chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (n=2), 3-methylglutaconic aciduria type I (n=1), maple syrup urine disease (n=1), isovaleric acidemia (n=1), HMG-CoA lyase deficiency (n=1), L-2-hydroxyglutaric aciduria (n=1), and pyruvate carboxylase deficiency (n=1).

Conclusion: These findings suggest that urine organic acid analysis should be performed in all patients with complex febrile seizure and other risk factors for early detection of inherited metabolic diseases. (Korean J Pediatr 2009;52:199-204)

Key Words : Seizure, Febrile, Complex, Organic acid, Urine

서론

발작은 소아기에서 흔히 보는 신경학적 증상으로 전 소아의 0.5%에서 1차례 이상의 발작을 경험을 하는 것으로 알려져 있다

Received : 29 July 2008, Revised : 31 October 2008,

Accepted : 2 November 2008

Address for correspondence : Hong Jin Lee, M.D

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University

183, Gyo-dong, Chuncheon-si, Gangwon-do 200-704, Korea

Tel : +82.33-240-5230, Fax : +82.33-241-7805

E-mail : hongjlee@hallym.or.kr

¹⁾ 발열을 동반한 발작은 소아기에 흔한 문제이며¹⁾ 중추 신경계의 감염으로 인한 발작이나 간질을 앓고 있는 환자가 발열이 있으면서 발작을 일으킨 경우 및 전해질의 불균형으로 인한 발작을 제외한 경우를 열성경련이라고 한다²⁾.

열성경련은 유전적인 요인과 환경적인 요인이 복합적으로 작용한 결과이며 대부분은 간질로 진행하지 않는다³⁾. 하지만 지속 시간이 15분 이상이고 24시간 내의 다수 발작으로 정의되는 복합 열성경련은 간질로 진행될 위험이 상대적으로 높다^{3, 4)}. 간질로 진행될 가능성을 높이는 또 다른 위험요소로는 신경학적인 이상, 간질의 가족력, 1시간 이내의 짧은 발열시간 등이다^{4, 7, 12)}. 이렇게 간질로 이행하는 병리 기전에는 유전적인 요인이 작용하고

있기 때문일 가능성이 높고, 특히 대사 질환이 있는 경우 그 가능성이 매우 높다^{7,8)}.

다양한 유전 대사 질환들은 발열 상태에서 발작을 일으킨다. 이런 유전 대사 질환에는 다양한 유기산대사 이상 질환, 사립체 호흡연쇄효소 이상 질환, 지방산 산화이상 질환, 및 케톤분해 이상 질환 등이 여기에 속하다^{6,7)}. 이 질환들의 전형적인 경우는 그 임상 발현이 매우 심한 경우가 많아서 신생아기에 발작, 혼수상태, 간 기능의 이상, 사망 등을 일으킬 수 있으나 증상 발현이 전형적인 경우가 아니면 진단이 늦어 질 수 있다⁸⁾. 그러나 아직 발열을 동반한 발작 환자에서 이들 질환의 중요성이나 동반 유전 대사 질환에 대한 연구가 미흡하다. 따라서 본 연구에서는 발열을 동반한 발작과 유전 대사 질환의 연관성을 규명하기 위해, 유기산 분석을 시행하여 복합 열성경련의 기저 유전 대사 질환을 확인하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 7월부터 2005년 6월까지의 8년 동안 전신 발작 및 부분 발작으로 한림대학교 춘천성심병원 임상 유전학 연구소에 유기산 분석이 의뢰된 771명의 환자들의 정보를 후향적으로 분석하였다. 이들 중 열성경련으로 진단한 350명 중 복합 열성경련으로 진단한 278명의 정맥혈 가스 분석, 일반 혈액 검사, 암모니아, 간 기능 검사, 소변 검사 등을 유기산 분석과의 관계를 조사하였다.

2. 복합 열성경련의 정의

복합 열성경련은 다음의 요소들 즉 지속시간이 15분 이상인 경우, 24시간 이내에 여러 번의 발작이 있었던 경우 및 국소성인 경우 중 하나 이상을 가진 경우로 정의하였다⁴⁾.

3. 소변 유기산 분석 방법

소변 유기산 분석은 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/min 이었다. 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 형성 하는 물질은 mass selective detector 안에서 전자로 때려 여러 분자량의 조각으로 나뉘게 되며, 이러한 양상은 물질에 따라 특징적이므로 물질의 확인과 정량에 이용되었다.

4) 통계

단 변수 분석의 통계처리는 Student's t test 를 통해 SPSS version 12.0으로 분석하였으며, $P<0.05$ 를 통계적인 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

복합 열성경련을 주소로 소변 유기산 분석이 의뢰된 환자의 기본적 특징을 남녀 비율과 발작 양상, 기본 검사, 소변 유기산 분석을 분석하였다. 평균 연령은 3.38 ± 0.56 년이었으며 남녀의 비는 158:120으로 남자가 57%로 약간 많았다. 정맥혈 가스 분석, 암모니아, 간 기능 검사, 소변 검사 등의 정보가 확인된 수는 278명이었다. 기본 검사에서 정상적인 소견을 보였음에도 경련을 일으킨 환아는 132명이었고 146명은 기본 검사에서 비정상이었다 (Table 1).

기본 검사에서 비정상인 146명의 환아의 이상 소견은 산혈증이 58명으로 가장 많았고, 고 암모니아혈증이 55명, 저혈당이 21명, 케톤산혈증이 12명이었다(Table 2). 기본 검사가 정상이었던 132명 환아에서 유기산 분석이 비정상소견을 보였던 26명의 진단은 사립체호흡연쇄효소 이상이 23명으로 대부분을 차지하고 있었고 피루브산탈수소효소 결핍증이 2명, 케톤분해 장애가 1명이 있었다(Table 3). 기본 검사에서 한 가지라도 비정상 소견을 보였던 환아들의 유기산 분석 결과를 보면 다양한 질환들이 진단

Table 1. Baseline Characteristics of 278 Selected Patients

Age	3.38±0.56 years
Sex	
males	158
females	120
Type of the seizure	
generalized seizure	234
partial seizure	44
Routine laboratory findings	
normal	132
abnormal	146
Urine organic acid	
normal	148
abnormal	130

Table 2. Results of Routine Laboratory Findings in Patients with Complex Febrile Seizure

Laboratory findings	12 years		>12 years		Total
	M	F	M	F	
Acidosis	29	26	1	2	58
Hyperammonemia	23	28	2	2	55
Hypoglycemia	12	9	0	0	21
Ketosis	6	4	1	1	12
Total	70	67	4	5	146

Table 3. The Diagnosis of Patients with Complex Febrile Seizure by Organic Amino Acid Analysis (n=26)

Diagnosis	12 years		>12 years		Total
	M	F	M	F	
Mitochondrial respiratory chain disorder	13	9	0	1	23
PDH deficiency	1	1	0	0	2
Ketolytic defect	0	1	0	0	1
Total	14	11	0	1	26

Abbreviation : PDH, Pyruvate dehydrogenase

Table 4. Results of Organic Acid Analysis of Patients with Abnormal Routine Laboratory Tests

Diagnosis	12 years		>12 years		Total
	M	F	M	F	
Mitochondrial respiratory chain disorders	15	9	2	3	29
PDH deficiency	5	4	0	0	9
Ketolytic defect	11	14	1	1	27
Glutaric aciduria II	3	6	0	0	9
3-M glutaconic aciduria I	1	0	0	0	1
3-M glutaconic aciduria III	4	2	0	0	6
Biotinidase deficiency	0	3	1	1	5
Propionic acidemia	3	1	0	0	4
Methylmalonic acidemia	2	0	0	0	2
Maple syrup urine disease	0	1	0	0	1
Isovaleric acidemia	1	0	0	0	1
HMG-CoA lyase deficiency	1	0	0	0	1
3-Hydroxyisobutyric aciduria	2	0	0	0	2
L-2 hydroxyglutaric aciduria	1	0	0	0	1
Pyruvate carboxylase deficiency	0	1	0	0	1
Fatty acid oxidation disorders	2	0	0	0	2
Orotic aciduria	1	1	0	0	2
2-MBCAD deficiency	1	0	0	0	1
Total	53	42	4	5	104

Abbreviation : 2-MBCAD, 2-methylbranched chain acyl CoA dehydrogenase

Table 5. Comparison of Results of Routine Laboratory Findings between Normal Organic Acid Analysis and Abnormal Organic Acid Analysis

Laboratory findings	Result of organic normal	Acid analysis abnormal	P value
Normal	106	26	0.05
Abnormal	42	104	
Total	148	130	

되고 있었는데 가장 많았던 질환은 사립체호흡연쇄효소 이상이 29명, 케톤분해 장애가 27명, 피루브산탈수소효소 결핍증과 제2형 글루타르산혈증이 각각 9명의 순이었으며, 제3형 3-메틸글루타르산혈증 6명, 비오틴분해효소 결핍증 5명, 프로피온산혈증 4

명 등이 뒤를 잇고 있으며, 그 외에 다양한 질환들이 1-2명씩 진단되고 있었다(Table 4).

기본 검사들이 모두 정상으로 나온 환자들 중에서 유기산 분석이 비정상적으로 나온 환자의 수는 26명으로 19.7%이었으며, 기본 검사 중 하나라도 비정상소견을 보였던 환자 146명중에서 유기산 분석이 비정상적으로 나온 환자는 104명으로 71.2%이었으며, 통계적으로 의미 있게 높았다($P<0.05$, Table 5).

고 찰

발작 시간 15분 이내의 단순 열성경련의 예후는 매우 좋고, 간질로 진행될 가능성이 매우 낮지만 복합 열성경련은 간질로 진행될 가능성이 높다²⁾. 발작을 일으킬 수 있는 유전 대사 질환들은 유기산대사 이상 질환군¹⁴⁻²⁰⁾, 사립체대사 이상 질환군²¹⁾, 케톤분해 장애²²⁾, 지방산 산화이상 질환군²³⁾, 리소솜 축적질환²⁴⁻²⁶⁾ 등으로 매우 다양하다.

위의 질환들은 임상적으로 나타나는 양상이 매우 다양하여 전형적인 경우에는 효소 활성도가 매우 낮아서 신생아기에 증상을 나타내고, 다양한 신경학적인 이상 소견을 동반하며, 혼수상태를 거쳐 사망에 이를 수 있다¹⁴⁻²⁰⁾. 그러나 효소 활성도가 어느 정도 남아 있는 경우에는 평상시에는 정상적인 생활을 하다가 이화작용이 증가되는 상황들 즉 발열, 금식상태, 심한 운동, 심한 스트레스 상태 등에서 갑작스럽게 악화되는 양상을 보이는 경우가 있다^{8, 9)}.

악화를 보이는 이유는 외부에서의 에너지 공급이 부족하거나 이화작용이 증가된 상황에서 자신의 근육이나 지방을 분해하여 아미노산이나 지방산의 대사가 증가되면서 부하검사를 시행한 것과 같은 효과를 내기 때문이다. 이러한 환자들은 같은 상황이 반복되면 같은 증상이 다시 나타날 수 있으며, 심한 경우에는 반복적인 Reye 증후군으로, 가벼운 경우에는 반복적인 발작으로 나타날 수 있다^{20, 23)}. 이러한 효과는 칼로리의 공급이 있으면 빠른 속도로 정상으로 돌아올 수 있어서 포도당을 정맥으로 투여하면 빠르면 수 시간 내에 정상을 회복할 수도 있어 증상과 함께 검사 소견들도 정상이 된다. 이 점은 진단에 혼선을 초래할 수 있는 근거가 된다. 증상이 있던 당시에 검체를 채취하지 않고 치료 시작 수 시간 이후에 검사를 시행하면 진단을 놓칠 가능성이 증가되는 것이다. 따라서 병력에서 단순 열성경련이 아니라고 판단되면 소변과 혈장 등 정밀 검사를 위한 검체를 냉동 보관시켜 놓고 기본적인 검사를 시행한 후 위의 질환들의 가능성이 있다고 판단되면 바로 유기산 분석을 시행하여 확인하여야 한다.

본 연구에서 기본적인 검사가 정상인 경우와 비교하여 비정상 소견을 보였던 경우들에서 다양한 질환들이 진단되고 있음을 알 수 있었다(Table 3, 5). 통상적인 검사가 정상으로 나온 경우에도 상당수의 환자에서 사립체호흡연쇄효소의 이상 등 몇 가지 질환이 진단되고 있음은 주의가 필요하다고 판단된다(Table 4). 사립체는 세포질에 존재하는 세포내 소기관으로 세포에 에너지를

공급하는 발전소역할을 수행하고 있다. 하나의 세포에는 수천 개에서 수만 개에 이르는 사립체가 있으며, 하나의 사립체에는 10여개의 사립체 DNA (MtDNA)가 있어 자신의 증식과 기능을 담당한다. 호흡연쇄효소는 100여 가지의 단백질로 구성되어 있으며 이 중 13가지의 단백질은 MtDNA에 의하여 전사되어 만들어지고 나머지는 핵의 DNA에 의하여 만들어져 사립체내로 이동되어 이용된다. 이러한 특성 때문에 사립체호흡연쇄효소의 이상은 모계유전, 임계효과, 복제분리 등의 임상적인 특징을 보여준다^{21, 27}. 사립체는 TCA 회로에서 만들어진 전자를 전달받아 복합체 I에서부터 V까지의 호흡연쇄효소를 거치면서 ATP를 만들어내게 된다. 만약 이 단계의 어딘가에 결함이 있다면 충분한 에너지를 만들지 못하게 되고 그 세포는 기능을 잃게 된다. 복제분리의 효과 때문에 호흡연쇄효소의 이상은 세포분열이 왕성한 조직 즉 혈액이나 피부 등에는 증상이 잘 나타나지 않고 세포분열이 거의 없이 안정된 상태를 유지하는 조직들 즉 신경계와 근육 등에 주로 증상이 나타나게 된다. 발작은 호흡연쇄효소의 이상의 가장 중요한 증상의 하나다²¹. 호흡연쇄효소의 이상이 있을 때 통상적인 검사에서 보일 수 있는 주된 소견으로는 저혈당, 산혈증, 간기능의 악화 등이나 이러한 소견이 보이지 않는 경우도 많다. 유기산 분석에서는 젖산혈증을 보이며, 상대적으로 피루브산의 상승은 없어 젖산/피루브산 비가 현저한 증가를 보이게 된다. 케톤혈증은 있을 수도 있고 없을 수도 있으나 탄수화물부하검사를 시행하면 케톤혈증이 악화된다. 3-수산화부티르산(HBA)의 증가는 현저하나 아세토아세트산(AcAc)의 상승은 적어 HBA/AcAc 비는 역시 현저한 증가가 있다²²⁻²⁴.

젖산혈증은 호흡연쇄효소대사 이상 외에도 피루브산탈수소 효소 결핍증, 피루브산카르복실라제 결핍증 등에서 보일 수 있으나 이때는 젖산/피루브산 비가 감소되는 양상을 보여 감별이 가능하다. 유기산대사 이상, 케톤분해 이상, 지방산 산화이상 등의 경우에도 이차적인 상승을 보일 수 있다. 이 질환들의 경우에는 케톤혈증이 동반되는 양상도 호흡연쇄효소의 이상과 비슷하기 때문에 감별이 어려우나 부하검사를 시행하면 특징적인 양상을 보이기 때문에 감별이 가능하다⁷. 호흡연쇄효소의 이상의 경우에는 고단백식사를 한 후에는 젖산혈증과 케톤혈증의 호전이 있고, 단백질을 제한한 후 즉 탄수화물부하를 한 후에는 현저한 악화를 보인다. 그러나 유기산대사 이상, 케톤분해 이상, 지방산 산화이상 등의 경우에는 반대로 고 단백질 후에 악화되고 단백질제한 후에 호전되는 양상을 보인다. 이러한 양상은 치료에도 그대로 반영되어야 한다고 판단된다. 즉, 호흡연쇄효소 이상 질환군의 경우에는 탄수화물을 제한한 식이요법 특히 케톤식이 필요하며, 유기산대사 이상, 케톤분해 이상, 지방산 산화이상 등의 경우에는 단백질을 제한한 식이요법이 도움이 되고, 이화작용이 증가될 가능성이 있을 때에는 정맥으로 포도당을 투여함으로써 증상의 재발을 막을 수 있다. 본 연구에서 진단된 경우들은 모두 부하검사로 확인된 환자들이다. 본 연구에서 케톤분해 이상과 호흡연쇄효소 이상 질환의 빈도가 높은 점은 복합 열성경련 환자의 진단과 치료

에 좀 더 주의를 기울일 필요가 있음을 암시한다고 판단된다.

본 연구에서 진단된 제2형 글루타르산혈증¹⁶, 제3형 3-메틸글루타르산혈증¹⁶, 피로피온산혈증¹⁹, 단풍 당뇨병¹⁷, 이소발레르산혈증¹⁶ 등은 전형적인 경우 매우 심한 경과를 보일 수 있으며, 생후 3-5일경의 신생아기에 증상이 시작되고 적절하게 치료받지 못하면 심한 중추신경계의 손상을 남기거나 사망에 이를 수 있는 질환들이다. 그러나 제2형 글루타르산혈증, 제3형 3-메틸글루타르산혈증, 단풍 당뇨병, 및 이소발레르산혈증의 모든 환자와 4명의 피로피온산혈증 중 2명이 신생아기 이후에 진단이 되었고, 진단되기 전까지 정상적인 생활을 해온 것은 돌연변이의 정도가 가벼워 효소활성도가 상당부분 남아 있었기 때문으로 판단되며, 초기검체로 검사하지 않으면 진단을 놓칠 가능성이 많으므로 모든 복합 열성경련 환자의 진단에서 그 가능성을 점검할 필요가 있다고 판단된다. 이러한 환자들은 급성악화를 반복하면서 중추신경계의 손상이 누적될 수 있으므로 정확한 진단을 바탕으로 식이요법을 포함한 적절한 치료를 계속하는 것이 예후를 결정하는 중요한 요소가 될 것으로 판단된다.

모든 열성경련 환자에게 혈액 검사를 시행할 필요는 없으나 복합 열성경련과 위험 요소가 있는 열성경련의 경우에는 유전 대사 질환의 가능성을 알아보기 위하여 pH, 암모니아, 젖산, 피루브산, AST/ALT, 소변 검사를 시행해야 한다. 특히 유전 대사 질환의 가능성이 있는 경우라면 정밀한 검사를 위하여 소변과 혈청을 보관시켜둘 필요가 있다^{8, 9, 11-15}. 유전 대사 질환 중 유기산혈증과 요소회로의 이상의 경우에는 대사성 산혈증, 고 암모니아혈증, 범혈구 감소증, 저 칼슘혈증, 간 기능의 이상 등의 소견이 나타난다¹⁴⁻¹⁹. 사립체 연쇄효소 이상의 경우에는 대사성 산혈증, 젖산혈증, 간 기능 이상, 고 암모니아혈증 등의 소견이 나올 수 있고²¹, 케톤분해 장애의 경우에는 젖산혈증, 케톤산혈증, 고 암모니아혈증 등이 관찰 된다²². 지방산 산화이상의 경우에는 저혈당, 젖산혈증, 고 암모니아혈증, 간 기능 이상 등의 소견이 보일 수 있다²³. 따라서 기본 검사에서 이러한 소견이 보일 때는 정밀한 검사를 시행하여 정확한 진단과 정확한 치료가 반드시 필요할 것이다.

요 약

목적 : 발열을 동반한 발작은 소아기에 흔한 문제이며, 단순 열성경련은 간질로 진행되는 경우는 거의 없고 예후가 매우 좋다. 그러나 복합 열성경련과 신경학적인 이상이 동반된 경우, 간질의 가족력이 있는 경우 및 1시간이내의 짧은 발열에 동반된 경우 등은 간질로 진행될 위험이 높고 선천성 대사 질환과 같은 기저 질환이 있을 가능성이 높다. 따라서 본 연구는 복합 열성경련의 환자의 유기산 분석을 통하여 어떠한 대사 질환들이 있는지 알아보고자 시행되었다.

방법 : 1997년 7월부터 2005년 6월까지의 8년 동안 발작을 주소로 유기산 분석이 의뢰되었던 환자 중에서 복합 열성경련으로 진단되었으며 정맥혈 가스 분석, 암모니아, 간 기능 검사, 소

변 검사 등의 통상적인 검사를 시행한 정보가 있었던 278명을 후향적으로 분석하였다.

결 과 : 정보가 있었던 278명의 환자 중에서 기본 검사가 모두 정상인 경우는 132명이었고, 한 가지라도 비정상소견을 보였던 환자는 146명이었다. 가장 흔한 비정상소견은 산혈증으로 58명이었고, 고 암모니아혈증(55명), 저혈당(21명), 케톤산혈증(12명) 등의 순이었다. 통상적인 검사가 정상인 군에서 유기산분석이 비정상소견을 보인 경우는 26명으로 19.7%였으며, 호흡연쇄효소의 이상이 대부분을 차지하였다(23명). 통상적인 검사가 비정상소견을 보였던 146명 중 유기산 분석에서 비정상소견을 보인 경우는 104명으로 71.2%였으며, 통계적으로 의미 있게 높았다($P < 0.05$). 원인질환으로는 사립체호흡연쇄효소의 이상이 29명, 케톤분해장애가 27명, 피루브산탈수소효소 결핍증과 제2형 글루타르산혈증이 각각 9명의 순이었으며, 제3형 3-메칠글루타르산혈증 6명, 비오틴분해효소 결핍증 5명, 프로피온산혈증 4명 등이 뒤를 잇고 있으며, 그 외 다양한 질환들이 1-2명씩 진단되었다.

결 론 : 복합 열성경련의 경우에는 정맥혈 가스 분석, 암모니아, 간 기능 검사, 소변 검사 등의 통상적인 검사를 반드시 시행하여야 하며, 비정상소견을 보이는 경우에는 반드시 소변 유기산 분석을 시행하여야 할 것으로 판단된다. 검사소견이 정상일지라도 상당수의 환자에서 호흡연쇄효소의 이상 환자들이 진단되고 있으므로 단순 열성경련이 아니라고 판단된 경우에는 유기산 분석을 시행하여야 된다고 판단된다.

References

- 1) Fisher RS, van Emde Boas W, Blume, et al. Epileptic seizures and epilepsy. Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
- 2) Sadlier LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007;334:307-11.
- 3) Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994;124:574-84.
- 4) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976; 295:1029-33.
- 5) Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Friis ML, Christensen K. Genetic and environmental factors in febrile seizures: a Danish population-based twin study. *Epilepsy Res* 2002;51:167-77.
- 6) Audenaert D, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Hum Mutat* 2006;27:391-401.
- 7) Lee HJ. A clinical approach of inherited metabolic diseases. In: Lee DH editor. *Inherited Metabolic diseases*: Korea Medical Book Publisher 2008;3-65.
- 8) Lee HJ. Organic acidemias in Korea. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1459-76.
- 9) Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-33.
- 10) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.
- 11) Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996;47:562-8.
- 12) Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:371-8.
- 13) Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004;89:751-6.
- 14) Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Genetics, biochemistry, and molecular bases of variant human phenotypes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3-128.
- 15) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1909-64.
- 16) Cox RP. Errors of lysine metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1965-70.
- 17) Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1971-2006.
- 18) Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2125-64.
- 19) Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2165-94.
- 20) Goodman SI, Frerman FE. Organic acidemias due to defects in lysine oxidation: 2-ketoadipic acidemia and glutaric acidemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2195-204.
- 21) Munnich A, Roetig A, Cormier-Daire V, Rustin P. Clinical presentation of respiratory chain deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2261-74.
- 22) Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2327-56.
- 23) Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2297-326.
- 24) Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In:

- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3421-52.
- 25) Beutler E, Grabowsky GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3635-68.
- 26) von Figura K, gieselman V, Jaeken J. Metachromatic leukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3695-724.
- 27) Shoffner JM. Oxidative phosphorylation diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2367-425.