

# 한국인 소아청소년기 발달지연의 원인질환으로서의 유기산대사이상질환

한림대학교 의과대학 소아청소년과학교실

이종윤 · 이예승 · 최중완 · 배은주 · 박원일 · 오피수 · 이홍진

## Organic Acidopathies as Etiologic Diseases of Developmental Delay in Korean Childhood and Adolescent Age Group

Jong Yoon Lee, Ye Seung Lee, Eun Joo Bae, Joong Wan Choi, Won Il Park, Phil Soo Oh, and Hong Jin Lee

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University

**Purpose:** Developmental delay is caused by very diverse etiologic diseases. Most chronic disorders has some influence on development. Chronic or acute disorders of CNS are main etiologic diseases of developmental delay. Up to now, over 60 diseases are included in organic acidopathies and most of them causes acute or chronic recurrent CNS damage and developmental delay. We have done this study to find out the importance of organic acidopathies causing developmental delay in Korean childhood and adolescent patients.

**Method:** Retrograde analysis for 738 patients with developmental delay whose clinical informations are available and have done urine organic acid analysis for 5 years period, between Jan. 1st 2007 to Dec. 31th 2011. Statistical analysis was done with Student's t test using SPSS.

**Result:** Out of 738 patients, 340 patients (46.1%) showed abnormalities on urine organic acid analysis. The most frequent disease was mitochondrial respiratory chain disorders (MRCD) (253, 34.3%), followed by ketolytic defects(39, 5.3%), 3-hydroxyisobutyric aciduria (26, 3.5%), glutaric aciduria type II (8, 1.1%), pyruvate dehydrogenase deficiency (3, 0.4%), 3-methylglutaric aciduria (2, 0.3%), glutaric aciduria type I (2, 0.3%), ethylmalonic aciduria (1, 0.15%), methylmalonic aciduria (1, 0.15%), HMG-CoA lyase deficiency (1, 0.15%), 3-methylcrotonylglycinuria (1, 0.15%), fatty acid oxidation disorders(1, 0.15%) and FAOD (1, 0.15%).

**Conclusion:** Mitochondrial disorders are most frequent etiologic disease on all age group, followed by ketolytic defects and various organic acidopathies. The number and diversities of organic acidopathies emphasize meticulous evaluation of basic routine laboratory examinations and organic acid analysis with initial sample on every developmental patient.

**Key words:** Developmental delay, Organic acid, Korea

### 서 론

성장이란 양적으로 증가해가는 과정을 말하며, 양적

으로 측정할 수 있는 키, 체중, 장기의 무게 등이 그 예이다. 발달은 성장에 따른 기능적인 발전과정을 말한다<sup>1)</sup>. 성장과 발달에 영향을 미칠 수 있는 요인들은 크게 유전적인 요인과 환경적인 요인으로 나뉘볼 수 있으며, 유전적 요인으로는 인종, 민족, 가계, 연령, 성별, 염색체 이상 및 선천성대사이상 등을 들 수 있고, 환경적인 요

책임저자: 이홍진, 강원도 춘천시 교동 153  
한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과  
Tel: 033)240-5230, Fax: 033)241-8061  
E-mail: hongjlee@hallym.ac.kr

인으로는 영양, 사회경제적요인, 질병, 계절 및 심리적요인 등을 들 수 있다<sup>1)</sup>.

발달은 크게 감각발달, 운동발달, 언어발달, 정신사회적발달, 인지발달, 사회성 및 정서발달 등으로 나뉘며, 발달의 평가는 선별검사(screening), 감시(surveillance) 와 진단과정으로 이뤄지며, 과거 발달력, 가족력, 병력조사와 신체 검진으로 이뤄진다<sup>2)</sup>.

발달지연을 일으킬 수 있는 질환들은 매우 다양하며, 만성질환들은 정도의 차이는 있으나 대부분의 질환들이 발달에 영향을 준다고 할 수 있다. 그러나 특히 신경계를 침범하는 질환들은 발달지연의 주요 원인질환들이 될 수 있다. 유기산대사이상질환군은 신경계의 급만성 손상을 일으킬 수 있는 선천성대사장애 질환군으로 현재까지 밝혀진 질환들만 60여 질환에 이르는 다양한 질환들이 포함되어 있는 질환군으로 급성 악화기에는 발작, 의식의 장애, 운동기능의 이상, 산혈증, 고암모니아혈증 등을 주로 일으킬 수 있으며, 후유증으로 지능저하, 발달지연, 운동기능의 이상, 발작 등을 남길 수 있다. 가벼운 형의 경우 평상시에는 증상의 발현이 없다가 급성 악화기에 갑작스런 악화를 보이며, 이러한 현상은 반복적인 Reye 증후군과 같은 양상을 보이며, 발달지연이 후유증으로 남을 수 있으나 그동안 국내에서는 이에 대한 연구가 되지 못하였고, 정리된 바 없다. 연구자들은 발작을 일으키는 유기산대사이상질환에 대한 연구에서 전체 발작환자 1306명 중에서 324명(24.8%)에서 발달지연이 있었음을 보고한 바 있으며<sup>3)</sup>, 발달지연이 유기산대사이상질환들의 주요 증상임을 알 수 있었다. 이에 본 연구자들은 발달지연을 일으키는 유기산대사이상 질환군에 대하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

본 연구에서는 유기산분석을 시행하였던 환자들 중 발달지연이 있었던 환자들의 결과를 분석하여, 발달지연의 주요 원인질환들을 알아보고, 동반증상 등을 알아보기 위하여 2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지의 5년간의 유기산분석의 결과를 SPSS의 student's t test를 이용하여 연령별로 후향적으로 분석하였다.

## 대상 및 방법

2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 5년 동안 한림대학교 춘천성심병원 임상 유전학 연구소에 유기산분석이 의뢰된 3,345명의 환자들 중 발달지연의 정보가 있었던 738명의 환자들을 2개월에서 2세까지의 영아기, 12세까지의 소아기, 12세 이후의 청소년기의 3군으로 나눠서 발작의 유무에 따른 유기산혈증을 비교 분석하였다. 2개월 미만의 신생아기의 환자들은 발달지연의 유무를 알기 어려워 대상에서 제외하였다. 나머지 연령군의 경우는 발달지연만 있었던 군과 발달지연과 함께 발작이 있었던 경우에는 전신발작, 국소발작, 복합 발작으로 나눠서 비교분석하였고, 발달지연만 있었던 군과 발달지연과 발작이 동시에 나타났던 군의 차이를 알아보았다. 유기산분석을 위한 유기산의 추출과 유도 체화 및 분석은 기존의 보고된 방법을 이용하였다<sup>3, 4)</sup>. 통계처리는 SPSS를 이용하여 Student's t test 로 시행하였다.

## 결 과

발달지연을 주소로 유기산분석이 의뢰된 환자 중 정보의 분석이 가능하여 이번의 연구에 포함된 환자의 수는 전체적으로 738명으로 남녀의 비는 389:349로 1.11:1이었고, 영아기는 133:112로 1.18:1, 소아기는 226:210로 1.07:1, 청소년기는 30:27로 1.07:1로 남자가 약간 많았다(Table 1). 2개월 미만의 신생아기는 주소에 발달지연이 기재된 경우들이 있었으나 성장지연과 구별이 잘되지 않고, 판정이 어려운 경우가 많아서 이번의 연구에서는 제외하였다.

**Table 1. Age and Sex Characteristics of Patients with Developmental Delay**

|                  | Male | Female | M:F ratio | Total |
|------------------|------|--------|-----------|-------|
| 2 months-2 years | 133  | 112    | 1.18:1    | 245   |
| <12 years        | 226  | 210    | 1.07:1    | 436   |
| >12 years        | 30   | 27     | 1.07:1    | 57    |
| Total            | 389  | 349    | 1.11:1    | 738   |

2개월 이후 환자군도 기본검사의 정보가 없는 경우가 많아 분석이 불가능하여, 발달지연만 있었던 군과 발달지연에 경련발작이 동반되었던 군을 나누고, 발작형태에 따라 나누어 분석을 시행하였다(Table 2-5).

2개월 이상 2세까지의 영아군의 경우 발달지연만 있었던 환자가 153명(62.7%), 발작이 동반된 환자가 91명(37.3%)이었다. 발달지연만 있었던 환자군에서 유기산분석이 정상이었던 환자들은 95명(62%)이었으며, 58명(38%)에서 유기산대사이상이 진단되었다. 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상(MRCD)가 가장 많아서 41명(26.8%)이었고, 케톤체분해이상이 8명(5.2%), 3-히드록시이소부티르산혈증이 3명(2.0%)로 뒤를 이었고, 피루브산탈수소효소결핍증이 2례(1.3%),가 있었으며, 메틸말론산혈증, 3-메틸글루타르산혈증, 제1형 글루타르산혈증, 에틸말론산혈증 등이 1례씩 진단되었다. 발달지연에 발작이 동반되었던 환자들은 전체적으로 91명이었으며, 각각 전신발작이 71명(78%), 국소발작이 14명(15%), 및 복합발작이 6명(7%)으로 전신발작이 가장 많은 양상을 보이고 있었다. 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상 27명(29.7%)에서 진단되어 발작이 없었던 군보다 약간 높은 양상을 보였으나 통계적인 의미는 없었다(p value: 0.65). 27명의 MRCD 환자 중 20명(74%)은 전신발작, 4명(14.8%)은 국소발작, 3명

(11.1%)은 복합발작을 보여 전신발작을 보인 경우가 역시 제일 많았다. 케톤체분해이상의 경우 10명(11.0%)이 있었으며, 그중 9명이 전신발작, 1명이 국소발작이었고, 복합발작은 없었다. 3-메틸글루타르산혈증이 1명(1.1%), 제2형 글루타르산혈증이 1명(1.1%)씩 있었다(Table 2).

2세부터 12세까지의 소아기군의 경우 전체 435명중 발달지연만 있었던 환자가 234명(53.8%), 발달지연에 발작이 동반된 환자가 201명(46.2%)로 발달지연만 있었던 군이 조금 더 많았으나 역시 통계적인 의미는 없었다(p value: 0.66). 발달지연만 있었던 234명의 환자중에서 유기산분석이 정상이었던 환자가 126명(53.8%)이었으며, 77명(32.9%)에서 MRCD가 진단되어 가장 많았고, 3-히드록시부티르산혈증이 16명(6.8%), 케톤체분해이상이 10명(4.3%)이었으며, 제1형 글루타르산혈증, 제2형 글루타르산혈증, 피루브산탈수소효소결핍증, 3-HMG-CoA lyase 결핍증, 3-메틸크로톤산혈증 등이 각각 1례(0.4%)씩 진단되어 발달지연만 있는 군에서도 다양한 유기산혈증이 진단되고 있음을 알 수 있었다. 발달지연에 발작이 동반된 경우에는 전신발작이 190명(93%), 국소발작이 3명(1%), 및 복합발작이 11명(5%)으로 전신발작이 주를 이루고 있었으며, 영아기에 비하여 전신발작의 빈도가 높았다( $p < 0.05$ ).

**Table 2. Developmental Delay with or without Seizure on Infantile Patients (2 months-2 years)**

|                   | DD only | DD with Seizure |         |         | Total |
|-------------------|---------|-----------------|---------|---------|-------|
|                   |         | GTC             | partial | complex |       |
| normal            | 95      | 40              | 9       | 3       | 147   |
| MRCD              | 41      | 20              | 4       | 3       | 68    |
| ketolytic defects | 8       | 9               | 1       |         | 18    |
| MMA               | 1       |                 |         |         | 1     |
| HIBA              | 3       |                 |         |         | 3     |
| MGLA              | 1       | 1               |         |         | 2     |
| GA I              | 1       |                 |         |         | 1     |
| GA II             |         | 1               |         |         | 1     |
| PDHD              | 2       |                 |         |         | 2     |
| EMA               | 1       |                 |         |         | 1     |
| Total             | 153     | 71              | 14      | 6       | 244   |

DD, developmental delay; GTC, generalized tonic clonic; MRCD, mitochondrial respiratory chain disorders; MMA, methylmalonic aciduria; HIBA, 3-hydroxyisobutyric aciduria; MGLA, 3-methylglutaconic aciduria; GA, glutaric aciduria; PDHD, pyruvate dehydrogenase deficiency; EMA, ethylmalonic aciduria.

발달지연에 발작이 동반된 군의 유기산분석이 정상이었던 환자는 99명(49.3%)로 비슷한 양상을 보이고 있었으며, MRCD가 82명(40.8%)로 발달지연만 있었던 군에 비하여 의미 있게 높았다(p value<0.05). 82명의 MRCD 환자 중 75명이 전신발작을, 3명이 국소발작을, 4명의 환자가 복합발작의 양상을 보여 주로 전신발작을 일으킬 수 있었다. 케톤체분해이상이 9명(4.5%), 3-히드록시이소부티르산혈증이 6명(3.0%), 제2형 글루타르산혈증이 3명(1.5%)이 있었다. 이 연령군에서 발달지연만 일으킨 유기산혈증이 발작을 동반한 경우보다 다양한 양상을 보였으나 진단된 환자들이 1례적인 경우들로 의미를 부여하기는 힘들었다. 이 환자들은 가벼운 형태로 반복적인 Reye like illness를 일으키면서 신경계의 손상을 일으키고, 그 후유증으로 발달지연을 일으키는 것으로 판단된다(Table 3).

12세 이상의 청소년기군의 경우 전체 56명의 환자 중 발달지연만 있었던 환자가 27명(48.2%), 발달지연에 발작이 동반된 환자가 29명(51.8%)로 거의 비슷한 양상을 보이고 있었다. 27명의 발달지연만 있었던 환자 중 유기산분석에서 정상이었던 환자가 12명(44.4%)이었고, MRCD가 12명(44.4%)이었으며, 케톤체분해이상이 1명(3.7%), 3-히드록시이소부티르산혈증이 1례(3.7%), 및 지방산산화이상이 1례(3.7%)이었다. 발달지연에 발작의 동반이 있었던 29명의 환자 중에서 유기

산분석이 정상이었던 경우가 14명(48.3%)이었으며, MRCD가 14명(48.3%)로 대부분을 차지하고 있었으며, 이들은 모두 전신발작의 형태를 보이고 있었다. 나머지 1명의 환자는 제2형 글루타르산혈증으로 역시 전신발작을 보이고 있었다(Table 4).

전 연령군을 종합해 보면(Table 5), 발달지연이 있었던 환자는 738명으로 발달지연만 있었던 환자는 414명(56.1%)으로 발달지연에 발작의 동반이 있었던 환자 325명(43.9%)이 비하여 많았다. 발달지연만 있었던 군에서 유기산대사이상이 없었던 환자는 233명(56.3%)이었고, 181명(43.7%)에서 유기산대사이상이 진단되었다. 그중 MRCD가 130명(31.4%)로 가장 많았고, 3-히드록시이소부티르산혈증이 20명(4.8%), 케톤체분해이상이 19명(4.6%)로 뒤를 이었으며, 피루브산탈수소효소결핍증이 3명(0.7%), 제1형 글루타르산혈증과 제2형 글루타르산혈증이 각각 2명(0.5%)이었으며, 메틸말론산혈증, 3-메틸글루타르산혈증, 에틸말론산혈증, HMG-CoA lyase 결핍증 및 지방산산화이상이 각각 1례(0.2%)씩 진단되고 있었다. 발달지연에 발작의 동반이 있었던 군은 전체적으로 324명이었으며, 그중 유기산대사이상이 없었던 환자는 165명(50.9%)로 159명(49.1%)에서 유기산대사이상이 진단되었다. 그중 MRCD는 123명(38.0%)으로 가장 많았으며, 이는 발달지연만 있었던 군의 31.4%에 비하여 의미 있게 높

**Table 3. Developmental Delay with or without Seizure on Childhood Patients (2 years-12 years)**

|                   | DD only | DD with Seizure |         |         | Total |
|-------------------|---------|-----------------|---------|---------|-------|
|                   |         | GTC             | partial | complex |       |
| normal            | 126     | 94              |         | 5       | 225   |
| MRCD              | 77      | 75              | 3       | 4       | 159   |
| ketolytic defects | 10      | 9               |         | 1       | 20    |
| HIBA              | 16      | 6               |         |         | 22    |
| GA I              | 1       |                 |         |         | 1     |
| GA II             | 1       | 3               |         | 1       | 5     |
| PDHD              | 1       |                 |         |         | 1     |
| HMGLD             | 1       |                 |         |         | 1     |
| MCGA              | 1       |                 |         |         | 1     |
| Total             | 234     | 187             | 3       | 11      | 435   |

DD, developmental delay; GTC, generalized tonic clonic; MRCD, mitochondrial respiratory chain disorders; HIBA, 3-hydroxyisobutyric aciduria; GA, glutaric aciduria; PDHD, pyruvate dehydrogenase deficiency; HMGLD, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency; MCGA, 3-methylcrotonylglycinuria

**Table 4. Developmental Delay with or without Seizure on Adolescent Patients (>12 years)**

|                   | DD only | DD with Seizure |         |         | Total |
|-------------------|---------|-----------------|---------|---------|-------|
|                   |         | GTC             | partial | complex |       |
| normal            | 12      | 13              |         | 1       | 25    |
| MRC               | 12      | 14              |         |         | 26    |
| ketolytic defects | 1       |                 |         |         | 1     |
| HIBA              | 1       |                 |         |         | 1     |
| GA II             |         | 1               |         |         | 1     |
| FAOD              | 1       |                 |         |         | 1     |
| Total             | 27      | 28              |         | 1       | 56    |

DD, developmental delay; GTC, generalized tonic clonic; MRC, mitochondrial respiratory chain disorders; HIBA, 3-hydroxyisobutyric aciduria; GA, glutaric aciduria; FAOD, fatty acid betaoxidation disorder.

**Table 5. Developmental Delay with or without Diagnosed on All Age Group**

|                   | DD only | DD with Seizure |         |         | Total |
|-------------------|---------|-----------------|---------|---------|-------|
|                   |         | GTC             | partial | complex |       |
| normal            | 233     | 147             | 9       | 9       | 398   |
| mandelic aciduria |         | 3               |         |         | 3     |
| MRC               | 130     | 109             | 7       | 7       | 253   |
| ketolytic defects | 19      | 18              | 1       | 1       | 39    |
| MMA               | 1       |                 |         |         | 1     |
| HIBA              | 20      | 6               |         |         | 26    |
| MGLA              | 1       | 1               |         |         | 2     |
| GA I              | 2       |                 |         |         | 2     |
| GA II             | 2       | 5               |         | 1       | 8     |
| PDHD              | 3       |                 |         |         | 3     |
| EMA               | 1       |                 |         |         | 1     |
| HMGLD             | 1       |                 |         |         | 1     |
| FAOD              | 1       |                 |         |         | 1     |
| Total             | 414     | 289             | 17      | 18      | 738   |

DD, developmental delay; GTC, generalized tonic clonic; MRC, mitochondrial respiratory chain disorders; HIBA, 3-hydroxyisobutyric aciduria; GA, glutaric aciduria; PDHD, pyruvate dehydrogenase deficiency; HMGLD, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency; EMA, ethylmalonic aciduria; HMGLD: 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency; FAOD, fatty acid betaoxidation disorder.

았다(p value: 0.05). 케톤체분해이상은 20명(6.2%)로 발달지연만 있었던 군의 4.6%에 비하여 높았으나 통계적인 의미는 없었다(p value: 0.89). 3-히드록시이소부티르산혈증이 6명(1.9%), 제2형 글루타르산혈증이 6명(1.9%)으로 뒤를 이었으며 그 외 3-메틸글루타르산혈증이 1명이 진단되었다. 발작의 유무와 상관없이 발달지연이 있었던 모든 환자를 정리하여보면 전체 환자는 738명이었고, 그중 398명(53.9%)은 유기산분석에서 정상소견을 보였고, 340명(46.1%)에서 유기산대

사이상이 진단되었다. 가장 많았던 진단은 MRC로 253명(34.3%)이었으며, 케톤체분해이상이 39명(5.3%)로 뒤를 이었고, 3-히드록시이소부티르산혈증이 26명(3.5%)이 있었으며, 제2형 글루타르산혈증이 8명(1.1%)이 있었고, 소수의 환자들이 진단된 경우에는 피루브산탈수소효소결핍증이 3명(0.4%), 3-메틸글루타르산혈증과 제1형 글루타르산혈증이 각각 2명(0.3%)씩 있었으며, 메틸말론산혈증, 에틸말론산혈증, 지방산산화이상 등이 각각 1명(0.1%)씩 진단되었다.

## 고 찰

유기산이상 카르복실기(-COOH)를 갖고 있는 유기물질을 통틀어 부르는 이름으로 탄수화물, 아미노산, 및 지방산의 중간대사산물들로 체내에는 100여종이상의 유기산들이 대사과정에서 생겨나고 대사과정을 거쳐 제거된다. 만약 어느 대사경로에 문제가 생겨 제대로 제거가 되지 못한다면 체내에 유기산의 농도가 올라가고(유기산혈증), 소변으로의 배설이 증가하게 되며(유기산뇨증), 따라서 유기산혈증과 유기산뇨증은 동의어와 같이 사용된다<sup>5)</sup>.

전형적인 유기산혈증은 메틸말론산혈증으로 대표되는데 정상적인 임신과 분만 후에 증상이 없는 3-4일의 기간(symptom free period)을 지난 후 갑작스런 악화의 경과를 보인다. 이때 나타나는 증상은 잘 먹지 않고, 토하며, 발작이 있고, 기면상태를 거쳐 혼수상태로 진행되다가 적절한 치료를 받지 못하면 사망에 이르게 된다<sup>3-6)</sup>. 이때 통상적인 검사를 시행해보면 대사성산혈증, 고암모니아혈증, 범혈구감소증, 간기능의 이상 등의 소견이 대표적으로 나타난다. 프로피온산혈증, 이소발레르산혈증 등 대부분의 유기산혈증의 전형적인 형들은 이러한 경과를 보인다. 급성기에 적절한 치료를 받게 되면 회복이 가능함에도 이때 후유증을 남길 수도 있고, 후유증 없이 나올 수도 있다<sup>5)</sup>.

같은 메틸말론산혈증에서도 돌연변이의 종류에 따라서 잔류효소농도(residual enzyme activity)가 어느 정도 남아 있는 경우에는 중간형(intermediate form) 또는 간헐형(intermittent form)으로 불리는데 이 경우에는 전형적인 형처럼 신생아기에 증상이 나타나지 않고 잘 지내다가 발열이나 감염등과 같이 이화작용이 증가될 때(hypercatabolic status) 갑작스런 악화를 보이며, 이때 나타나는 증상과 검사소견은 전형적인 형의 급성기와 같으며, Reye 증후군과 비슷한 양상(Reye like illness)을 보인다. 이러한 상황은 적절한 치료로 호전되며, 후유증을 남기고 나올 수 있다. 이러한 상황은 이화작용이 증가할 때마다 반복적으로 나타날 수 있으며(recurrent Reye like illness), 반복될 때 마다 후유증

은 점점 누적되어 나타날 수 있다<sup>5, 7, 8)</sup>.

3-메틸크로토닐글리신혈증은 최근 신생아집단검진으로 진단이 늘고 있는데 신생아기에 급성 악화를 보이는 경우는 드물지만 이화작용이 증가될 때 악화되어 사망에 이르는 경우들이 보고되고 있다. 이들 역시 반복적인 Reye 증후군의 양상을 띠며, 발달지연과 같은 후유증을 남길 수 있다. 3-히드록시이소부티르산혈증도 비슷한 경과를 보인다<sup>9)</sup>.

미토콘드리아는 ATP를 형성하여 세포가 활동하는데 필요한 에너지를 공급하여주는 중요한 세포질내의 소포체로 이 과정이 산화적인산화과정으로 호흡연쇄효소들이 담당하고 있다. 호흡연쇄효소를 구성하는 효소(단백질)는 100여 가지로 이중 13가지 효소는 미토콘드리아 자체의 DNA (mtDNA)에 의하여 만들어지며, 나머지는 핵의 DNA에 의하여 만들어져 미토콘드리아 안으로 운반되어 작용하게 된다. 이 호흡연쇄효소의 기능이 떨어지면 나타나는 질병이 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상(mitochondrial respiratory chain disorders, MRCD)이다. MRCD는 다양한 중추신경계의 이상, 근육의 이상, 심근의 이상 등을 일으킨다. 유기산분석에서는 젖산혈증, 케톤산혈증, 호흡연쇄효소의 중간대사산물의 증가, 이카르복실산(dicarboxylic acid)의 증가 등이 나타나며, 이러한 변화는 탄수화물식을 하면 악화되는 양상을 보인다<sup>10, 11)</sup>.

뇌에서 주로 이용하는 에너지원은 포도당이다. 식사를 하면 혈중의 포도당이 증가되고 이를 뇌에서 주로 이용한다. 식사 후 시간이 경과되면 혈중 포도당의 농도가 떨어지게 되고, 그러면 간에 저장된 글리코젠을 분해하여 포도당을 만들어서 이용하게 되는데 이 역시 3-4시간이 경과되면 소진되어 저혈당의 상태가 오게 된다. 이 상태가 되면 지방을 분해하여 장쇄지방산을 만들고 베타산화과정( $\beta$ -oxidation)과정을 거쳐 탄소 두 개씩을 떼어내게 된다. 이때 떨어져 나온 두 개의 탄소를 구성된 유기물이 3-히드록시부티르산(3-hydroxybutyric acid)과 아세토아세트산(acetoacetic acid)로 통틀어 케톤체라고 불린다. 이 케톤체는 포도당의 생합성이 이용되기도 하고 직접 뇌의 에너지원으로 이용되기도 한다. 이 케톤체가 에너지원으로 이용되기 위해서는 분해

과정이 정상적으로 작동해야 되는데 이 과정에 문제가 있는 질병이 케톤체분해과정의 이상으로 2-ketothiolase 결핍증과 SCOT 결핍증이 여기에 포함된다<sup>12)</sup>. 베타산화과정의 이상이 지방산산화이상질환군으로 이 경우에는 케톤체가 만들어지지 않으므로 저혈당의 상태에서도 케톤혈중이나 케톤뇨증이 없으며, 종류에 따라서 특징적인 이카르복실산들이 증가된다<sup>13)</sup>.

발달지연을 일으키는 유기산대사이상질환군을 조사하는 이번의 연구에서 가장 높은 빈도를 보였던 질환은 발작의 유무에 상관없이 MRCD였다. 전 연령군에서 발작이 없는 경우가 414명중 130명(31.4%)이었고, 발작을 동반한 경우가 324명중 123명(38.0%)으로 발작을 동반한 경우에 의미 있게(p value: 0.05) 많았으며, 이러한 경향은 2개월에서 2세 사이의 영아기의 26.8%:29.7%, 2세부터 12세사이의 32.9%:40.8%, 12세 이후의 44.4%:48.3% 로 모두 비슷한 양상을 보였다. 전체 발달지연 환자에서 MRCD가 차지하는 비율은 발작의 유무에 상관없이 모두 나이가 들어가면서 증가하고 있었다(Table 2-5). 이러한 경향은 발작을 일으키는 원인에 대한 앞선 조사에서도 관찰된 것으로<sup>3)</sup> 나이가 들어가면서 돌연변이가 축적되고 질병을 나타내는 MRCD의 특성을 나타내는 것으로 판단된다. 다음으로 많았던 질병이 케톤체분해이상으로 발달지연만 있었던 군에서 4.6%, 발작이 동반된 군에서 6.2% 였고, 연령군별로 분석해보면 영아기에는 5.2%:11.0%, 소아기에는 4.3%:4.5%, 청소년기에는 3.7%:0% 로 영아기 발작을 동반한 군에서 좀 더 높은 양상을 보였다. 그다음으로 많은 비중을 차지한 질환은 3-히드록시이소부티르산혈증<sup>14)</sup>으로 전체적으로 보면 발달지연만 있던 군에서 4.8%, 발작이 동반된 군에서 1.9%이었으며, 연령군별로 나눠보면 영아기에는 2.0%:0%, 소아기에는 6.8%:3.0%, 청소년기에는 3.7%:0%로 발작이 없는 발달지연에서 더 중요한 것으로 판단되었다. 한두 명의 소수이지만 진단이 되었던 유기산혈증으로는 영아기에 3-메틸글루타콘산혈증(2례)<sup>15)</sup>, 피루브산탈수소효소결핍증(2례)<sup>14)</sup>, 제1형 글루타르산혈증(1례)<sup>9)</sup>, 제2형 글루타르산혈증(1례)<sup>17)</sup>, 에틸말론산혈증(1례)<sup>14)</sup>, 메틸말론산혈증(1례) 등 8명이 있었으며, 이중 발작이 있었던 경우는

3-메틸글루타콘산혈증중 1명과 제2형 글루타르산혈증 1명이었고, 나머지 6명에서는 발작이 없이 발달지연만 있었다(Table 2). 소아기에는 제2형 글루타르산혈증이 5례로 많았는데 이중 4명에서 발작이 동반되고 있었고, 그 외 제1형 글루타르산혈증(1례), 피루브산탈수소효소결핍증(1례), HMG-CoA lyase 결핍증(1례)<sup>14)</sup>, 3-메틸크로토닐글리신혈증(1례)<sup>14)</sup> 등이 있었으며, 모두 발작이 없이 발달지연만을 보이고 있었다(Table 3). 12세 이후의 청소년기에는 제2형 글루타르산혈증이 1명이 있었는데 발작이 동반되고 있었고, 지방산산화이상이 1례 있었는데 발달지연만을 보이고 있었다(Table 4). 전체 연령군을 모아보면 3-메틸글루타콘산혈증(2례), 피루브산탈수소효소결핍증(3례), 제1형 글루타르산혈증(2례), 제2형 글루타르산혈증(8례), 에틸말론산혈증(1례), 메틸말론산혈증(1례), HMG-CoA lyase 결핍증(1례), 3-메틸크로토닐글리신혈증(1례), 지방산산화이상(1례)<sup>13)</sup> 등 19례가 진단되어 전체 발달지연 환자의 2.6%를 점하고 있었다. 이중 7명은 발작을 동반하고 있었고, 12명은 발달지연만을 보이고 있었다(Table 5).

발달지연이 있으면서 유기산대사이상을 보였던 환자는 전체 발달지연 환자 738명 중 340명으로 상당히 높은 비율인 46.1%를 차지하고 있었는데 이는 검체가 주로 상급진료기관인 대학병원에서 의뢰된 것으로 상당히 고도로 선택된 검체들이었기 때문일 가능성이 크지만 발달지연 환자의 감별진단에 반드시 포함시켜 조사할 필요성을 강하게 암시하고 있다고 판단된다. 유기산대사이상을 보였던 340명의 환자 중에서 가장 많은 질환은 MRCD로 253명(74.4%)을 차지하고 있었으며, 그 다음이 케톤체분해이상으로 39명(11.5%)이었고 3-히드록시이소부티르산혈증이 26명(7.6%)로 뒤를 이었으며, 이외에 앞서 언급한 다양한 질환들이 소수지만 진단되고(총 19례, 2.6%) 있었다. 이 환자들은 반복적인 Reye-like illness를 앓으면서 그 후유증으로 발달지연 또는 발달지연에 동반된 발작이 남는 것으로 판단되며, 비록 그 수와 빈도는 낮으나 정확한 진단에 따른 적절한 치료(식이요법과 투약 및 hypercatabolic status의 예방)를 시행한다면 추가적인 손상과 진행을 막을 수 있다는 점에서 발달지연의 감별진단에 반드시 포함시킬 필

요가 있다고 판단된다.

이번 연구에서 전 연령군에서 미토콘드리아의 호흡연쇄효소의 이상이 가장 많은 원인질환으로 조사되었으며, 통상적인 검사가 정상으로 나온 경우에도 상당수의 환자에서 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상 등 몇 가지 질환이 진단되고 있음은 주의가 필요하다고 판단된다 (Table 2-5). 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상이 있을 때 통상적인 검사에서 보일 수 있는 주된 소견으로는 저혈당, 산혈증, 간기능의 악화 등이나 이러한 소견이 보이지 않는 경우도 많다. 유기산분석에서는 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 증가를 보이게 된다<sup>4, 10, 11</sup>). 젖산혈증은 호흡연쇄효소대사이상 외에도 피루브산탈수소효소결핍증, 피루브산카르복실라제결핍증 등에서 보일 수 있으나 이때는 젖산/피루브산 비가 감소되는 양상을 보여 감별이 가능하다. 유기산대사이상, 케톤분해이상, 지방산산화이상 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 가능하다<sup>4, 10</sup>). 호흡연쇄효소의 이상의 경우에는 고단백식을 한 후에는 젖산혈증과 케톤혈증의 호전이 있고, 단백질을 제한 한 후 즉 탄수화물부하를 한 후에는 현저한 악화를 보인다. 그러나 유기산대사이상<sup>5</sup>, 케톤분해이상<sup>12</sup>, 지방산산화이상<sup>13</sup> 등의 경우에는 반대로 고단백식후에 악화되고 단백질제한 후에 호전되는 양상을 보인다. 이러한 양상은 치료에도 그대로 반영되어야 한다고 판단된다. 즉 호흡연쇄효소의 이상 질환군의 경우에는 탄수화물을 제한한 식이요법 특히 ketogenic diet가 필요하며, 유기산대사이상, 케톤분해이상, 지방산산화이상 등의 경우에는 단백질을 제한한 식이요법이 도움이 되고, 이화작용이 증가될 가능성이 있을 때에는 정맥으로 포도당을 투여함으로써 증상의 재발을 막을 수 있다. 본 연구에서 진단된 경우

들은 모두 부하검사로 확인된 환자들이다. 본 연구에서 케톤분해이상과 호흡연쇄효소의 이상 질환의 빈도가 높은 점은 발달지연 환자의 진단과 치료에 좀 더 주의를 기울일 필요가 있음을 암시한다고 판단된다<sup>4, 10</sup>).

## 감사의 글

이번의 연구는 검체를 의뢰해주시고, 정확한 임상소견을 알려주신 많은 선생님들의 협조로 가능하였다. 이 자리를 빌어 다시 한 번 감사의 뜻을 전한다.

## 요 약

**목적:** 유기산대사이상질환군은 신경계의 급만성 손상을 일으킬 수 있는 선천성대사장애 질환군으로 현재까지 밝혀진 질환들만 60여 질환에 이르는 다양한 질환들이 포함되어 있는 질환군이다. 그동안 국내에서는 이에 대한 연구가 되지 못하였고, 정리된 바 없다. 이에 본 연구자들은 발달지연을 일으키는 유기산대사이상질환군에 대하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

**방법:** 2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 5년 동안 한림대학교 춘천성심병원 임상 유전학 연구소에 유기산분석이 의뢰된 3,345명의 환자들 중 발달지연의 정보가 있었던 738명의 환자들을 2개월에서 2세까지의 영아기, 12세까지의 소아기, 12세 이후의 청소년기의 3군으로 나눠서 발작의 유무에 따른 유기산혈중을 비교 분석하였다. 2개월 미만의 신생아기의 환자들은 제외하였다. 나머지 연령군의 경우는 발달지연만 있었던 군과 발달지연과 함께 발작이 있었던 경우에는 전신발작, 국소발작, 복합발작으로 나눠서 비교분석하였고, 발달지연만 있었던 군과 발달지연과 발작이 동시에 나타났던 군의 차이를 알아보았다.

**결과:** 전 연령군에서 발작의 유무와 상관없이 발달지연이 있었던 모든 환자를 정리하여보면 전체 환자는 738명이었고, 그중 398명(53.9%)은 유기산분석에서 정상소견을 보였고, 340명(46.1%)에서 유기산대사이상이 진단되었다. 가장 많았던 진단은 MRCD 로 253명(34.3%)이었으며, 케톤체분해이상이 39명(5.3%)로



뒤를 이었고, 3-히드록시이소부티르산혈증이 26명(3.5%)이 있었으며, 제2형 글루타르산혈증이 8명(1.1%)이 있었고, 소수의 환자들이 진단된 경우로는 피루브산탈수소효소결핍증이 3명(0.4%), 3-메틸글루타르산혈증과 제1형 글루타르산혈증이 각각 2명(0.3%)씩 있었으며, 메틸말론산혈증, 에틸말론산혈증, 3-메틸크로토닐글리신혈증, HMG-CoA lyase 결핍증 및 지방산산화이상들이 각각 1명(0.1%), 씩 진단되었다(Table 5).

**결론:** 발달지연을 일으킬 수 있는 유기산대사이상질환군에서 가장 높은 빈도를 차지하고 있었던 것은 MRCD였으며, 그 뒤를 케톤체분해이상과 3-히드록시이소부티르산혈증이 있고 있었으며, 그 외 다양한 질환들이 소수지만 진단되고 있으며, 이 질환들은 치료와 재발의 예방이 가능하다는 점에서 발달지연의 감별진단에 반드시 포함시켜야 된다고 판단된다.

### 참 고 문 헌

- 1) 성장과 발달. 홍창의 소아과학(안효섭편저) 제10판, 2012:20.
- 2) 성장과 발달. 홍창의 소아과학(안효섭편저) 제10판, 2012:29-38.
- 3) 김희권, 이종윤, 이예승, 등. 한국인 소아청소년기 발작의 원인질환으로서의 유기산대사이상질환. 대한유전성대사질환 2012;1:23-35.
- 4) 정희정, 김혜림, 이상수, 배은주, 박월일, 이홍진, 등. 복합열성경련 환자의 소변유기산분석에서 나타난 유전대사질환. 소아과 2009;52:199-204.
- 5) 이홍진. 한국의 유기산혈증. 소아과 2002;45:1459-76.
- 6) 이홍진. 유전성대사장애질환의 임상적접근. 유전성대사질환(이동환편저). 고려의학 2008;3-65.
- 7) 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. McGraw-Hill, 2001:3-128.
- 8) 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. McGraw-Hill, 2001:2165-94.
- 9) 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. McGraw-Hill, 2001:1965-70.
- 10) 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. McGraw-Hill, 2001:2261-74.
- 11) 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. McGraw-Hill, 2001:2367-425.
- 12) 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. McGraw-Hill, 2001:2327-56.
- 13) 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. McGraw-Hill, 2001:2297-326.
- 14) 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. McGraw-Hill, 2001:2154-64.
- 15) Goodman SI, Frerman FE. Organic acidemias due to defects in lysine oxidation: 2-ketoadipic aciduria and glutaric acidemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th ed. McGraw-Hill, 2001:2195-204.
- 16) Robinson BH. Lactic acidemia: Disorders of pyruvate carboxylase and pyruvate dehydrogenase. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th ed. McGraw-Hill, 2001:2275-96.
- 17) Frerman FE, Goodman SI. Defects of electron transfer flavoprotein and electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase: Glutaric aciduria type II. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th ed. McGraw-Hill, 2001:357-66.