

페닐케톤뇨증의 진단과 치료 지침

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 동 환

Diagnosis and Treatment Guidelines for Phenylketonuria

Dong Hwan Lee

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea.

서 론

고페닐알라닌혈증은 혈청 페닐알라닌의 지속적인 상승이 있는 것을 말한다. 페닐케톤뇨증이 치료되지 않은 상태에서는 고페닐알라닌혈증이 있지만, 모든 고페닐알라닌혈증이 페닐케톤뇨증은 아니다. 페닐케톤뇨증과 고페닐알라닌혈증의 임상적 구별은 임의적이며 페닐케톤뇨증에서 더 높은 혈청 페닐알라닌치(16.5-20.5 mg/dL 이상 혹은 1,000-1,250 mmol/L 이상)를 유지하고 페닐알라닌의 섭취에 대해 내성이 더 낮다.

고페닐알라닌혈증은 질환의 범위에 따라 나타난다. 가장 일반적인 형태는 페닐알라닌 수산화효소 아포효소의 손상 정도에 따라서 발생한다. 페닐알라닌 수산화효소의 완전결손이나 심한 결핍은 단백질의 섭취나 생후 24시간 이내에 이화 과정에서 혈중 페닐알라닌치가 빠르게 상승된다. 그러나 페닐알라닌 수산화효소의 활성이 남아있는 영아는 페닐알라닌치가 비정상적이 되는 데 더 오랜 시간이 걸릴 수도 있다. 이러한 이유로 생후 24시간 이내에 검사한 모든 영아에서 다시 신생아 선별검사를 하여야 한다¹⁾.

고페닐알라닌혈증을 가진 영아의 약 5%는 dihydropyridine reductase가 결손 되거나 biopterin 합성의

부전이 나타난다. Biopterin은 대사경로가 다르기 때문에, 신경학적 손상이나 사망을 예방하기 위하여 특별한 치료가 필요하다. 영아 초기에 진단과 치료가 이루어지지 않으면 경한 페닐알라닌 수산화효소 결핍을 제외하고는 모든 상태에서 정신 지체가 나타나게 된다²⁾.

의미 있는 고페닐알라닌혈증이 있는 여성은 유산의 위험성이 증가하고, 그 아이는 반드시 페닐케톤뇨증이 없더라도 자궁 내 발육부전을 보일 수 있으며, 출생 후에도 지속될 수 있다. 이러한 여성들은 임신 전과 임신 기간 동안에 페닐알라닌 제한식을 시행하지 않으면, 그 아이들의 90% 이상에서 소두증, 정신지체나 선천성 심장 결함을 보일 것이다. 또한 이러한 아이들은 페닐알라닌의 일시적인 상승을 보이다가 생후 24시간 이내에 정상으로 떨어진다³⁾.

우리나라 대부분의 검사실에서는 양성(앞으로 추가적인 검사가 필요하게 되는 결과)과 음성으로 나누는 첫 혈중 페닐알라닌치를 4 mg/dL (250 μmol/L)로 생각하고 있다. 비정상적인 선별검사 결과의 임상적 해석을 Table 1에 요약하였다. 양성 선별검사 결과를 보인 경우 신생아의 임상 상태, 연령, 검체 채취 시 식이 상태 면에서 빠른 평가가 필요하다⁴⁾.

본 문

1. 진단

페닐알라닌에 대한 주요 진단 검사들(Table 2)은

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22
순천향대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)709-9341, Fax: 02)794-5471
E-mail: ldh@hosp.sch.ac.kr

혈청 페닐알라닌의 양과 타이로신 농도측정을 포함한다. 만약 페닐알라닌이 증가한다면, 적혈구 DHPR 활성도가 측정되어야만하고, 소변의 테린 분석이 필요하다⁵⁾. 그 이상의 진단적 검사와 치료 계획은 이러한 진단 검사들의 결과와 영아의 임상적 평가에 따른다. 소아의 궁극적 인지 능력이 혈중 페닐알라닌이 치료 농도까지 감소되는 시기의 연령과 관련되어 있기 때문에 빠른 치료의 실행이 필요하다. 일단 고페닐알라닌혈증이 확진되면, 가능한 빨리 이상적으로는 생후 2-3주 내에 대사적 조절이 필요하다. 고페닐알라닌혈증과 페닐케톤뇨증을 진단하기 위한 진단적 검사에는 혈청 아미노산 분석 검사(혈청 페닐알라닌과 타이로신의 양), 적혈구 DHPR 분석, 소변 테린 분석 검사와 같은 또 다른 추가적 검사들이 포함된다⁶⁾.

그 이상의 진단과 영양적 관리를 위한 추가적인 검사에는 전체 아미노산 분석, 노 유기산 분석, 페닐알라닌 수산화효소 유전자에 특이 돌연변이 확인을 위한 DNA 돌연변이 분석과 호흡검사에서 13번 탄소에 표시된 페닐알라닌의 산화물인 ¹³C₂O₂의 양의 측정 등이

있다⁷⁾. 생화학적 또는 분자적인 방법으로 부모의 페닐알라닌 수산화효소 유전자형을 검사하는 것이 진단, 예후, 그리고 유전 상담에 유용할 수도 있다. 고페닐알라닌혈증과 페닐케톤뇨증의 진단을 위한 주검사와 추가 검사들과 처치들은 Table 2에 요약되었다^{8, 9)}.

2. 치료

1) 치료 지침

(1) 신생아 선별검사에서 고페닐알라닌혈증으로 진단된 신생아는 바이오프테린 대사이상의 유무를 확인한 후, 바이오프테린 결손증이 아니고, 정상 단백질 섭취량(2-3 g/kg/일)에서 혈중 페닐알라닌치가 10 mg/dL를 초과하는 경우 생후 20일까지는 식사요법을 시작한다. 10 mg/dL 미만인 경우에는 며칠 경과를 관찰하여 7 mg/dL 이상이 지속되면 식사요법을 시작한다¹⁰⁾.

(2) 신생아에서는 페닐알라닌 투여량을 적절히 제한하여 수일이내에 혈중 페닐알라닌치가 10 mg/dL 이하가 되도록 한다. 그리하여 페닐알라닌치가 2-4

Table 1. 신생아 선별검사 결과의 임상적 해석 : 페닐알라닌

선별검사 결과	가능한 경우	임상적 증상	특별한 검사/관리가 요구되는 경우
비정상 >4mg/dL 페닐알라닌	고페닐알라닌혈증/페닐케톤뇨증 추정 다양한 형태의 페닐케톤뇨증 엄마가 페닐케톤뇨증이 있음 그 외 대사 질환 위양성	보통 증증 중등도에서 증증 중등도에서 증증 보통 증증 없음	있음 다양 다양 있음 없음

Table 2. 고페닐알라닌혈증과 페닐케톤뇨증의 진단 기준

고페닐알라닌혈증과 페닐케톤뇨증	진단기준
필요한 검사	혈액내 페닐알라닌 정량검사와 타이로신 분석 적혈구 DHPR 소변내 pterine 분석 :biopterine과 neopterin
보조적 검사	혈장내 아미노산 소변내 유기산 정량분석 DNA 분석 부모의 이종접합체 검사 (혈액 아미노산)
	페닐알라닌 이 4.0 mg/dL 또는 250 μmol/L 이상 시 그리고 tyrosine이 정상치 또는 정상농도보다 낮을 경우 활성이 감소 비정상=비정형 페닐알라닌상승과 정상 또는 감소된 타이로신 phenylketone의 상승 PAH 유전자에서 특수 돌연변이의 발견 Phe/Tyr 비율 증가

mg/dL를 유지하기 위하여 페닐알라닌 섭취량을 조절한다. 페닐알라닌의 수용능력은 환자마다 다르므로, 혈중 페닐알라닌치를 매일 측정하여 페닐알라닌의 투여량을 결정한다. 이런 초기 치료는 입원하여 시행하여야 한다¹¹⁾.

(3) 혈중 페닐알라닌치의 유지범위는 Table 3과 같다.

(4) 페닐알라닌의 수용능력은 환자마다 다르므로 각 연령별 페닐알라닌 섭취량은 Table 4와 같다. 치료 시작 후 1개월 이후에도 영아기에는 주 1회 정도, 유아기는 월 1-2회 정도 혈중 페닐알라닌치를 측정하여 페닐알라닌 섭취량을 조절한다.

(5) 1일의 섭취량은 같은 나이의 건강한 소아와 같다. 단백질의 배분율이 건강한 소아보다 다소 낮기 때문에 당질을 충분히 투여하여 열량 부족이 되지 않도록 한다¹²⁾.

(6) 단백질의 섭취량은 영아기에는 2 g/kg/일, 유아기에는 1.5-1.8 g/kg/일, 학동기 이후에는 1.0-1.2 g/kg/일 이하가 되지 않도록 한다(단백질 섭취량이 0.5 g/kg 이하인 경우에, 페닐알라닌 섭취 제한을 하여도 페닐알라닌치가 상승하는 경우가 있으므로 주의하여야 한다). 단백질의 대부분은 페닐알라닌을 제거한 특수 분유로 섭취하고, Table 3의 혈중 페닐알라닌치의

유지범위를 유지하는 범위에서 페닐알라닌을 자연 단백질로 투여한다. 특수 분유의 투여량은 영아기 60-150 g/일, 유아기 150-200 g/일, 학동기 이후 200-300 g/일.

(7) 초등학교에 입학하기 전까지 원칙적으로 매달 병원에 와서, 혈중 페닐알라닌치를 측정하고 신체계측을 실시하여야 한다. 3개월마다 일반혈액검사, 혈액생화학검사를 시행한다. 정기적으로 지능발달검사(5세까지는 한국형 영유아 발달 검사, 5세 이후에는 지능검사)를 실시한다. 뇌파검사와 뇌 MRI 검사도 실시한다.

(8) 이런 식사요법은 성인까지 지속되어야 하며, 가능하면 일생동안 지속하는 것이 바람직하다¹³⁾.

(9) 여성 페닐케톤뇨증 환자들은 특히 임신기간 동안 언제라도 증가된 페닐알라닌치가 태아에게 저출생체중, 소두증, 심장기형, 정신지체 등의 중대한 기형을 유발할 수 있다는 것을 알아야만 한다. 이런 태아 장애를 예방하려면 임신 전과 전 임신 기간 동안 혈중 페닐알라닌 농도를 2-4 mg/dL로 유지해야 한다. 식이 조절이 가능해지는 10세에서 12세 때부터 페닐케톤뇨증 여아의 부모와 여러 차례 모성 페닐케톤뇨증의 위험에 대하여 이야기 되어야 한다¹⁴⁾.

Table 3. 혈중 페닐알라닌치의 유지범위

연령	혈중 페닐알라닌치의 유지범위
영아기-유아기 전반	2-4 mg/dL
유아기 후반-초등학생 전반	3-6 mg/dL
초등학생 후반	3-8 mg/dL
중학생	3-10 mg/dL
고등학생 이후	3-15 mg/dL

Table 4. 연령별 페닐알라닌 섭취량

연령	페닐알라닌 섭취량 (mg/kg/일)
0-3개월	50-70
3-6개월	40-60
6-12개월	30-50
1-2세	20-40
2-3세	20-35
3세 이후	15-35

2) 건강교육

어떠한 만성 상태에서처럼 보호자의 교육과 적극적인 환자의 교육은 계속되어야 한다. 이것은 환자의 전 일생에 걸친 식이요법의 자세한 실제적 기술뿐 아니라 환자의 상태, 유전, 기초 병리학에 대한 기술이 포함되어야 한다. 이런 정보는 보호자, 아이, 광범위한 가족의 문화적, 교육적, 발달정도에 따른 조정이 필요하다. 부모와 환아는 이런 상태에서의 치료와 새로운 발달에 대한 정보를 유지하고 있어야 한다¹⁵⁾.

3) 건강유지

모든 고페닐알라닌혈증이나 바이오프테린 결손증 환자들은 유전성 대사질환 전문의로부터 일상적인 소아과적 관리를 받아야 한다. 병의 발병 중에 일시적인 페닐알라닌이나 다른 독성 대사물의 일시적인 상승이 일어날 수 있으며, 식이 조절이 필요할 수도 있다. 만약

가능하다면 이런 상태의 환아 관리를 경험해 본 여러 분야의 전문가로 이루어진 팀에서 대사이상에 대한 특별한 치료를 받아야 한다. 학업은 신경발달의 문제를 증명하기 위해 감시되어야 하고 할 수 있다면 적절한 개입이 이루어져야 한다.

4) 유전상담

유전상담과 이형접합체 검사는 환아의 부모와 가족 구성원까지 확장시켜 이루어져야한다. 상담은 가족의 문화적, 사회적 요구들에 민감해야 하고 질환의 병리학적 재검토, 재발률, 산전 진단 가능성을 포함해야한다. 초기 청소년기에 환자에게 유전교육을 시행해야만 한다.

5) 정신사회적 지지

포괄적인 의료는 주기적인 정신사회적 평가와 환자와 가족들이 만성적인 질환의 상태에 적응하는데 필요한 가능한 서비스를 포함한다. 지지 단체와 사회적 기반을 둔 조직체등이 중요하다. 중요한 이슈는 건강보험 보호 의료서비스의 수송, 교육, 직업계획을 담당하는 학교관계자와 보조자의 교육이다. 환자는 소아기와 청소년기에 걸친 그들의 질환에 대한 나이에 적절한 정보를 제공받아야 한다. 전환 프로그램은 그들을 청소년과 성인이 되어 지식이 있고, 사립판단을 할 수 있는 건강관리 소비자가 될 수 있도록 준비하는데 도움이 될 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Lee DH. Neonatal screening test of inborn errors of metabolism. J Korean Med Assoc 1994;37:1464-78.
- 2) Kliegman, RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Phenylalanine, Nelson Textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia : Saunders Co, 2007:529-32.
- 3) Fernandes J, Saudbray JM, Van den Berghe G,

Walter JH, Hyperphenylalaninaemia. In: Inborn Metabolic Diseases 4th Ed, Germany Springer 2006: 221-32.

- 4) Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Arch Dis Child 1993;69:426-7.
- 5) Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT, Phenylketonuria, Atlas Metabolic Disease 2nd Ed. Italy, Hodder Arnold 2005:127-35.
- 6) Lee YW, Lee DH, Kim ND, Lee ST, Ahn JY, Choi TY, et al. Mutation analysis of PAH gene and characterization of a recurrent deletion mutation in Korean patients with phenylketonuria. Exp Mol Med 2008;40:533-40.
- 7) Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency, The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease 8th,ed New York McGraw-Hill, 2001:1667-724.
- 8) Jeong JS, Sim HJ, Lee YM, Yoon HR, Lee DH, Hong SP. Determination of phenylalanine in blood by high-performance anion-exchange chromatography-pulsed amperometric detection to diagnose phenylketonuria. J Chromatogr A 2009;1216:5709-14.
- 9) Oh SJ, Hong YH, Lee YW, Lee ST, Ki CS, Lee DH. Dihydropteridine Reductase 결핍증 1례. J Genet Med 2009;6:170-3.
- 10) Lee DH. 페닐케톤뇨증 환아에서 매일 PKU-1, PKU-2 Formula를 이용한 저페닐알라닌 식이요법의 임상적 효과. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2002;2: 89-94.
- 11) Lee DH, Koo SK, Lee KS, Yeon YJ, Oh HJ, Kim SW, et al. The molecular basis of phenylketonuria in Koreans. J Hum Genet 2004;49: 617-21.
- 12) Lee DH. 페닐알라닌 대사질환, In: 유전성 대사질환, 서울, 고려의학, 2008:207-22.
- 13) Yoon HC, Kim NC, Lee DH. A Cost-benefit Analysis on Neonatal Screening of Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism in Korea. Korean J Pediatr 2005;48:369-75.
- 14) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. Korean J Pediatr 2006;49:1125-40.
- 15) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. Korean J Pediatr 2008; 51:559-63.