

페닐케톤뇨증의 임상적 고찰

순천향대학병원 소아과학교실

신 익 순 · 이 동 환

Clinical Findings of Phenylketonuria Patients in Korea

Ik Soon Shin, M.D., Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Objectives: This study was performed to review clinical manifestations of hyperphenylalaninemia patients in Korean.

Methods: 178 cases of hyperphenylalaninemia were diagnosed at department of pediatrics, Soonchunhyang University Hospital from January, 1983 to August. We reviewed DNA analysis, MR imaging, EEG, radiography of the left hand and wrist, bone densitometry (BMD), IQ test of hyperphenylalaninemia patients.

Results: Out of 178 cases, 161 cases were diagnosed classic phenylketonuria and 17 cases were diagnosed BH4 deficiency. 122 cases performed DNA analysis. R243Q (10.3%), Y204C (9.9%), and IVS4-1G>A (8.1%) mutations were predominant. 22 cases underwent MR imaging. Varying degrees of symmetrical high signal intensity were noted on T2-weighted sequences in the periventricular deep white matter of 15 cases. 23 cases were performed EEG, 12 cases (52.3%) showed abnormal pattern. EEG abnormalities showed in 11 cases. On lumbar BMD four of 11 cases (36%) showed reduced bone density of more than 1 S.D. in four of 11 cases, bone age was less than chronological age by at least one year. 18 cases were performed IQ test. Mean IQ scores was 84±21.6. Among older than 15 years (9 cases), Mean IQ scores was 72±21.2. PTPS deficiency was 14 cases, DHPR deficiency was 2 cases, and GTPCH deficiency was 1 case.

Conclusion: We confirmed there were varieties of DNA mutations. And MR imaging and EEG were nonspecific in PKU patients. Older children showed lower IQ score. Low phenylalanine diet prevents brain damage in PKU patient. Not only first few years of life but also lifetime, Keeping low phenylalanine diet is important.

Key words: Phenylketonuria, Clinical manifestation

서 론

페닐케톤뇨증(phenylketonuria, PKU)은 상염색체 열성 유전질환으로 간에서 페닐알라닌을 타이로신으로

전환시키는 페닐알라닌 수산화효소(phenylalanine hydroxylase, PAH)의 완전 혹은 부분적인 결핍으로 인한 질환이다¹⁾. 1958년 R. Guthrie에 의해 혈액검사를 통한 신생아 대사이상검사 방법이 소개된 이후로 신생아를 대상으로 페닐케톤뇨증 선별검사가 시작되었고²⁾, 한국에서는 1997년 전국의 신생아에서 페닐케톤뇨증을 포함한 대사이상 스크리닝 검사를 시행했다³⁾.

페닐케톤뇨증은 사람 12번 염색체 장완에 위치한

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 대사관로 59
순천향대학교병원 소아청소년과
Tel: 02)709-9341, Fax: 02)709-9135
E-mail: ldh@schmc.ac.kr

PAH 유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 질환으로 PAH는 조효소인 테트라하이드로비오테린(tetrahydrobiopterin, BH4)을 이용해 페닐알라닌을 대사한다. 현재까지 약560여 개의 PAH돌연변이가 발견되었고 phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase (PAHdb)를 통해 지속적으로 수집되고 있다^{4, 5)}. 페닐케톤뇨증의 표현형은 전형적 페닐케톤뇨증 뿐만 아니라 BH4 결손증 등으로도 나타난다. BH4 결손증의 경우 저페닐알라닌 식이로만 치료하는 전형적 페닐케톤뇨증과는 달리 BH4 조효소의 보충만으로도 고페닐알라닌 혈증을 치료할 수 있다.

치료받지 않은 고페닐알라닌혈증을 보이는 환자의 경우 다양한 운동장애와 뇌기능 장애로 인한 정신지체를 보이고, 뇌 자기공명영상에서 T2강조 영상에서는 뇌실 주변부 백질의 고 신호강도를 나타낼 수 있다.

저자들은 순천향대학교 서울병원 소아청소년과에서 진단받은 178명의 고페닐알라닌혈증 환자들을 대상으로 임상적 고찰을 시행하였다.

대상 및 방법

1983년 1월부터 2010년 8월까지 만 27년 6개월 동안 순천향대학교 서울병원 소아청소년과에서 고페닐알라닌혈증을 보인 환자 178명을 대상으로 치과검사, 골연령 평가, 뇌 자기공명영상 분석, 뇌파 분석, 유전자 검사, 지능 검사를 시행하였고 이에 대해 비교 분석하였다. 환자의 정도는 페닐알라닌 제한 식이 후 혈중 페닐알라닌 농도를 측정하였고 유전자 검사, 생화학적 검사결과를 종합하여 전형적 페닐케톤뇨증, BH4 결손증 등으로 분류하였다.

뇌 자기공명영상은 22명이 시행하였다. 1.5 Tesla unit (Hitachi Stratis, Japan)을 이용하여 스핀 에코 방법으로 횡단면 T1 강조 영상(TR/TE 594/24 msec), 양자 밀도 강조 영상(TR/TE 2,500-3,000/30 msec)을 얻었으며, 횡단면과 관상면의 T2강조 영상 (TR/TE 2,500-3,000/100 msec)을 얻었다. 뇌 자기공명영상은 신호 강도의 위치, 이상 유무, 동반된 뇌 위축을 알아보았다. T2 강조 뇌 자기공명영상의 고 신호강도를

정상, 경증(뇌실 주위 백질의 고 신호강도), 중증도(뇌실 주변과 심부 백질의 고 신호강도), 중증(전두엽까지 고 신호강도가 나타나는 경우)으로 구분하였다.

뇌파 분석은 23명을 상대로 시행하였다. 뇌파는 국제 10-20방식에 의하여 약 30분 동안 17개 전극을 두피에 부착하여 기록하였다. 수면 유도는 가능한 경우 수면 박탈로 자연 수면을 유도하였으나 실패한 경우 클로랄 하이드레이트(포크랄 시럽 50 mg/kg)를 이용하였다. 뇌파의 판독은 소아 신경 전문의에 의해 분석되었다.

골연령 및 골밀도 평가는 식이요법으로 치료중인 14명의 환자에서 검사를 시행하였다. 3예는 좌측 수부 단순 촬영, 8예는 좌측 수부 단순 촬영과 척추 골밀도 검사를 시행하였고, 3예에서 척추 골밀도 검사만 시행하였다. 골연령 평가는 Greulich & Pyle 골연령과 한국인 소아 골연령을 참고하였다. 척추 골밀도는 Hologic QDR을 이용하여 요추 1-4번의 bone mineral content (BMC in gram)를 측정하여 단위면적(cross sectional area of bone)으로 나누어 골밀도를 측정하였다. 이를 출생 후 3개월 이전에 치료를 시작한 조기 치료군과, 3개월 이후에 치료를 시작한 지연 치료군으로 분류하였고, 혈중 페닐알라닌 농도가 10 mg/dL로 조절되는 경우를 양호(good dietary control)군, 그렇지 않은 경우를 다양한 반응(variable dietary control)군으로 구분하였다. 골다공증의 유무, 골연령의 지연 정도, 식이치료의 시기, 치료의 적절성의 관계를 Fisher's exact test로 비교하였다.

지능검사는 18명을 대상으로 하였다. 5세 이상 15세 이하 소아의 경우 한국형 아동용 지능검사(Korean education research institute - Wechsler intelligence scale for children, KEDI-WISC)와 성인용 웨슬러 지능검사(Korean Wechsler adult intelligence scale, K-WAIS)를 통해 평가하였고, 유전자 분석결과와 비교하였다.

유전자 분석은 122명에서 시행하였다. DNA 게놈을 Wizard genomic DNA Purification kit (Promega, Madison, WI)를 이용해 말초혈액 백혈구에서 채취했고 90 kb PAH 유전자의 13개의 exon과 intron se-

quence는 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 사용해 증폭시켜 유전자 서열을 분석하였다.

결 과

본 연구에서는 고페닐알라닌혈증을 진단받은 환아는 총 178명이었다(Table 1). 이 중 전형적 페닐케톤뇨증 환아가 161명이었고, BH4 결손증 환아가 17명이었다. 전형적 페닐케톤뇨증 환아 중 BH4 반응형 페닐케톤뇨증 환아가 134명, BH4 비반응형 페닐케톤뇨증 환아가 22명, 양성 고페닐알라닌혈증 환아가 5명이었다. BH4 결손증 환아 중 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTPS) 결손증 환아는 14명, dihydropteridine reductase (DHPR) 결손증 환아는 2명, Guanosine triphosphate cyclohydrolase (GTPCH) 결손증 환아는 1명이었다.

1. 뇌 자기공명영상

자기공명영상 결과 22명의 환자 중 정상 환아가 6명, 비정상 환아가 16명이었다(Table 2). 비정상 환아 중 T2 강조영상에서 뇌실 주위 백질의 고 신호강도를 보이는 경증 환아가 12명, 뇌실 주위와 심부 백질까지 고 신호강도를 보이는 중증도 환아가 3명, 고

Table 1. Subtypes of 178 Hyperphenylalaninemia Patients

	HPA patients (N=178)
Classic PKU	161
BH4 non responsive PKU	134
BH4 responsive PKU	22
Benign HPA	5
BH4 deficiency	17
PTPS deficiency	14
DHPR deficiency	2
GTPCH deficiency	1

Abbreviations: PKU, phenylketonuria; HPA, hyperphenylalaninemia; BH4, Tetrahydrobiopterin; PTPS, 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase, DHPR, dihydropteridine reductase; GTPCH, Guanosine triphosphate cyclohydrolase

신호강도가 뇌실 주위뿐만 아니라 전두엽까지 침범하여 나타나는 중증 환아는 1명이었다.

2. 뇌파 검사

뇌파 검사를 시행한 23명 중 정상이 12명으로 52.2%를 차지했고, 이상 소견을 보인 경우도 11명으로 47.8%로 나타났다(Table 3).

3. 골연령 및 골밀도

골 간단한 팽창이나 침상모양의 골 변화가 나타난 예는 없었다. 척추 골밀도 검사를 시행한 11명의 환아 중 4명에서 골밀도가 감소된 골다공증을 보였다. 또한 단순 수부 촬영을 시행한 11명의 환아 중 4명에서 역연령보다 1년 이상 지연된 골 연령이 나타났다. 페닐케톤뇨증의 식이치료 시기와 골다공증 발생유무, 골 연령의 지연과의 관계는 각각 $p=0.193$, $p=0.545$ 로 유의

Table 2. Magnetic Resonance Imaging Findings in 22 Phenylketonuria Patients

MRI Findings	No. (%)
Normal	6 (27)
Abnormal	16 (73)
Mild*	12 (75)
Moderate [†]	3 (19)
Severe [‡]	1 (6)

*High signal intensity on parietal periventricular white matter in T2 weighted image

[†]High signal intensity on parietal periventricular deep white matter in T2 weighted image

[‡]High signal intensity on parietal and frontal periventricular white matter in T2 weighted image

Table 3. Electroencephalographic Findings in 23 Phenylketonuria Patients

EEG Findings	No (%)
Normal	12 (52.2)
Abnormal	11 (47.8)
High voltage slowing	5
Slow background activity	2
Focal spike & sharp wave	2
Multifocal spike	1
Hypsarrythmia	1

한 차이가 없었다. 또한 치료의 적절성과 골다공증, 골연령의 지연과의 관계도 각각 $p=0.236$, $p=0.109$ 로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

4. 지능 검사

18명의 평균적인 IQ 점수는 84 ± 21.6 점 이었고, 평균 나이는 14.4세로 나타났다. 이 중 15세 이상의 환자들의 경우는 9명으로 이들의 평균 IQ 점수는 72 ± 21.2

Table 4. Correlation of Treatment Adequacy, Bone Age, and Bone Density in 11 Phenylketonuria Patients

Treatment	Bone Age		Osteoporosis
	Normal	Delayed	
1a	4	1	0
1b			0
2a	3	1	4
2b		2	0

1: Early treatment group
2: Latetreatment group
a: Goodcontrol group
b: Variablecontrol group

Table 5. Intelligence Quotient Score According to Ages and Genotypes in 18 Cases of Classic Phenylketonuria

Age (year)	IQ	Genotype
26	29	IVS4-1A>G/?
22	45	Y204C/Y325X
24	66	? / ?
10	66	W187X/Y356X
25	78	R243Q/A345T
19	80	IVS4-1A>G/?
16	82	? / ?
19	83	? / ?
6	85	R241C/R243Q
19	91	IVS4-1G>A/R243Q
9	92	IVS4-1G>A/A259T
19	97	? / ?
11	99	IVS4-1G>A/A259T
6	101	Y204C/Y204C
8	103	R241C/A259T
5	104	R158Q/R243Q
7	107	R241C/A259T
9	108	IVS4-1G>A/R261X

점으로 전체 평균보다 더 낮게 나타났다. 또한 15세 이상의 환아의 경우 5명에서 정신지체를 진단받았으며, 1명에서 아스퍼거 증후군을 진단받았다(Table 5).

5. 유전자 검사

유전자 검사를 시행한 122명의 대립 유전자 244개 중 91.4%인 223개의 대립 유전자에서 총 60가지의 돌연변이가 발견되었다. 발견된 유전자 돌연변이 중 243번째 arginine이 glutamine으로 바뀐 R243Q 돌연변이가 10.3%로 가장 많았고, 204번째 tyrosine이 cysteine으로 바뀐 Y204C 돌연변이가 9.9%로 두번째로 많이 관찰되었다. 또한 유전자 intron 부위의 intervening sequence 내에 돌연변이가 발생한 IVS4-1G>A 변이가 8.1%에서 나타났다(Table 6).

고찰

페닐케톤뇨증은 1934년 Asbjorn Folling에 의해 처음으로 발견되었으며⁶⁾, 수년 후 이 질환이 상염색체 열성 유전한다는 사실이 보고되었다. 페닐케톤뇨증은 정상적으로 분해되어야 할 페닐알라닌이 페닐알라닌 수산화효소의 결핍 등으로 인해서 타이로신으로 분해되지 못하고 축적되는 질환이다. BH4는 페닐알라닌 수산화효소가 대사를 하도록 도와주는 조효소로서 도파민과 세로토닌 등의 신경전달물질의 합성에도 필수적인 요소이며, BH4 결핍 시 전형적 페닐케톤뇨증과 다르게 PTPS 결손증, DHPR 결손증, GTPCH 결손증의 형태로 나타난다^{7, 8)}.

페닐케톤뇨증은 전세계적으로 매우 다양하게 나타나며 인종간에 차이를 보인다고 보고되고 있다⁹⁾. 북미, 유럽, 중국에서 1:10,000의 발생빈도를 보였고¹⁰⁾, 핀란드에서는 발생빈도가 1:100,000¹¹⁾, 일본에서는 1:70,000¹²⁾의 발생빈도를 보였다. 한국에서는 현재까지 1:50,800의 빈도를 보이고 있다.

임상 증상으로 출생시에는 정상이나 점차적으로 발달 장애를 보이고, 지능저하가 나타나게 된다¹³⁾. 또한 밝은 갈색의 머리카락, 푸른 눈동자, 상대적으로 창백

Table 6. The Spectrum of 223 PAH Mutation Alleles Detected in 122 Hyperphenylalaninemia Patients

Genotype	Alleles		Genotype	Alleles		Genotype	Alleles	
	N	%		N	%		N	%
R243Q	23	10.3	C442-1G>A	2	0.9	G332Q	1	0.4
Y204C	22	9.9	C441-1G>A	2	0.9	R261X	1	0.4
IVS4-1G>A	18	8.1	R111X	2	0.9	G239S	1	0.4
Y356X	15	6.7	I65T	2	0.9	P69S	1	0.4
R241C	15	6.7	A345T	2	0.9	R261Q	1	0.4
A259T	13	5.8	IVS10-3C>G	2	0.9	A111X	1	0.4
T278L	9	4.0	L95del	2	0.9	H107R	1	0.4
R413P	8	3.6	A447P	2	0.9	G247R	1	0.4
V388M	7	3.1	C1172G>T	1	0.4	G344D	1	0.4
259C>T	7	3.1	R408Q	1	0.4	Q419R	1	0.4
Y325X	6	2.7	L255S	1	0.4	V423A	1	0.4
R176X	5	2.2	N207D	1	0.4	272A>G	1	0.4
IVS4-1A>G	5	2.2	G103S	1	0.4	347A>G	1	0.4
P281L	5	2.2	A202T	1	0.4	155A>G	1	0.4
S70[del]	4	1.8	T266R	1	0.4	N52S	1	0.4
R53H	4	1.8	R158Q	1	0.4	317C>T	1	0.4
IVS10-3C>T	3	1.3	D84Y	1	0.4	P87S	1	0.4
S391I	2	0.9	L48S	1	0.4	T106M	1	0.4
R243G	2	0.9	I306I	1	0.4	C85R	1	0.4
IVS10-14C>G	2	0.9	W187X	1	0.4	P172L	1	0.4

한 피부색, 자극에 과민한 반응을 보이는 피부를 보일 수 있다. 이는 페닐알라닌 수산화효소의 결핍 등으로 인한 타이로신의 생성저하와 멜라닌 형성이 감소되기 때문이다^{14, 15)}.

이른 시기부터 골 연령의 지연과 척추 골밀도의 감소를 관찰할 수 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. Feinberg와 Fisch에 따르면 페닐케톤뇨증 환아에서 골 간단한 팽창 및 침상모양의 골변화를 관찰되었고 이러한 변화가 생후 3세까지 뚜렷하게 나타난다고 보고하였다¹⁹⁾. 본 연구에서는 골 간단한 팽창, 침상모양의 변화 등은 관찰되지 않았다. 또한 Woodring 등에 의하면 14%의 환아에서 골 다공증이 관찰되었다고 보고하였으나²⁰⁾, 본 연구에서는 36%에서 골다공증과 1년 이상의 골 연령 지연이 관찰되었다.

피부에서는 미만성 습진, 거짓피부경화증(pseudo-scleroderma) 등이 발생할 수 있다. 거짓피부경화증은 페닐알라닌, 타이로신, 트립토판과 그 대사산물들에 대해 환아의 피부와 근육조직에서 일시적으로 과민반응을 일으켜 나타나게 된다¹⁴⁾. 또한 소변으로는 특징적인

쥐오줌 냄새로 표현되는 특이한 냄새가 나는데 이는 페닐알라닌이 대사되지 않고 소변으로 phenylacetic acid의 형태로 분비되기 때문에 나타난다²¹⁾.

신경학적으로 치료의 유무와 관계없이 20-50%의 환아에서 경련이 관찰되고²²⁾, 신경학적 검사에서 긴장항진되어 있으며 심부 반사의 증가와 손의 진전도 흔하게 관찰된다²³⁾. 아동기 후반까지 치료받지 못한 경우 점차적으로 기능 항진, 무정위 정신병, 행동이상 등이 나타난다²⁴⁾. Gross 등의 연구에서는 뇌파검사에서 환자의 50%정도에서는 이상 뇌파소견을 보였고, 가장 흔한 뇌파 이상으로 국소적 돌발성 극파(focal paroxysmal discharge)가 관찰되었다²⁵⁾. 뇌파의 이상은 치료받지 않거나 치료를 늦게 시작한 환아에서 정상 혹은 조기에 치료를 시작한 환아보다 빈도가 높게 나타났다²⁶⁾. 하지만 Pietz 등의 보고에 따르면 장기간 추적 관찰했을 때 이상 뇌파를 보이는 경우가 치료 시작 시기와 연관이 없었고 치료의 순응도 또한 연관이 없다고 하였다²⁷⁾. 다른 연구에서도 뇌파의 이상과 임상적 양상, 지능지수와의 유의한 연관성은 보이지 않았다²⁶⁾.

본 연구에서는 47.8%에서 비정상적인 뇌파 소견을 보였고, 그 중 비정상 고전위 서파를 보인 경우가 가장 흔하게 나타났다.

페닐케톤뇨증 환아에서 뇌 자기공명 영상은 특징적으로 나타난다. 주로 T2강조 영상에서 두정엽, 후두엽, 뇌실주위 백질에 대칭적으로 비특이적인 고신호 강도가 관찰된다. 또한 이는 악성 페닐케톤뇨증이거나, 치료받지 않은 환자일수록 더 심하게 나타난다²⁸⁾. 페닐알라닌 혈증이 이런 신경계 장애를 일으키는 원인은 명확히 밝혀져 있지 않지만 병리학적으로 수초화(myelination)의 장애, 별모양의 신경아교증(astrocytic gliosis)이 관찰되고, 따라서 고농도의 페닐알라닌이 뇌신경의 수초화 기전에 문제를 일으키는데 dopamine, norepinephrine, serotonin같은 신경전달물질의 합성이 저하되어 뇌단백의 생성이 억제되며 신경독성을 가지는 amine계열의 물질들이 축적돼 결과적으로 저수초화(hypomyelination)를 유발하고 뇌신경 세포의 성장이 저하된다²³⁾.

1986년부터 본격적으로 페닐알라닌 수산화효소의 유전자변이에 대한 연구가 시작되면서 현재까지 560개 이상의 여러가지 돌연변이들 PAHdb (<http://www.pahdb.mcgill.ca>)에 등록되었다⁵⁾. 또한 최근 들어 유전자 검사가 활발해지면서 페닐케톤뇨증 환아에서 유전자형과 표현형의 연관성에 대해 활발한 연구가 이루어지고 있으며 다양한 방식의 DNA 분석방법이 도입되고 있다²⁹⁾. 각종 연구에서 페닐알라닌 수산화효소의 유전자 변이 연구 시, 돌연변이 검출률이 68-99% 정도의 비율을 나타내고 있고^{30, 31)}, 본 연구에서도 91%의 검출률을 보였다.

서로 다른 인종 사이에서는 각각의 인종마다 고유한 페닐알라닌 수산화효소 돌연변이 대립 유전자가 있고 하나 혹은 그 이상의 우세한 founder 대립유전자가 나타난다는 것은 잘 알려져 있다³²⁾. Zschocke은 각 인종들마다 페닐알라닌 수산화효소 유전자 돌연변이를 비교해 보았을 때 인종들간의 유전적 과거력 사이에는 연관성이 있어 보인다는 보고를 하였다. 유럽에서 R408W, IVS10-11G>A, IVS12+1G>A같은 특정 우세한 대립 유전자 돌연변이가 존재하고 이들은 유럽인

구의 확장, 이주 방향과 유사하게 나타나고있다고 보고하였다³²⁾. 반면 Song 등의 연구에 따르면 중국, 일본, 한국 등의 아시아에서는 유럽 지역과 다르게 R243Q, EX6-96A>G, IVS4-1G>A 등의 돌연변이가 더 우세하게 나타났는데 이들 돌연변이는 유럽지역에서는 거의 관찰되지 않았다³³⁾. 본 연구에서도 R243Q 돌연변이가 전체 돌연변이의 10.3%로 가장 많이 관찰되었으며 R402W, IVS10-11G>A 등의 돌연변이는 관찰되지 않았다.

페닐케톤뇨증 진단을 위해 가장 많이 사용하고 있는 R. Guthrie 혈액검사 방법은 채혈한 혈장의 페닐알라닌이 Bacillus subtilis에 의해 β2 thienylalanine이 포함된 배지에서 억제되는 정도를 확인하는 것으로 혈장 phenylalanine 농도가 4mg/dL 이상일 때를 양성으로 간주한다²⁾. 스크리닝 검사는 생후 24시간 이후에 실시하고 적어도 5일 이내에는 실시해야한다. 조기 퇴원으로 스크리닝검사를 받지 못한 환아도 적어도 7-21일 사이에는 스크리닝 검사를 실시해야한다³⁴⁾. 전형적 페닐케톤뇨증의 경우 혈장 페닐알라닌 농도가 20 mg/dL 이상이고, 과다한 페닐알라닌으로 인해 소변으로 phenylpyruvate, phenylacetate 등의 분비가 증가한다. 스크리닝 검사 등을 통해 페닐케톤뇨증이 진단될 경우 조효소인 BH4 결핍으로 인한 질환을 감별하기 위해 추가적인 biopterin 검사를 시행해야하며, BH4 과부하검사, 소변의 pterin 분석이 이에 속한다³⁵⁾.

치료의 목표는 뇌와 체내의 페닐알라닌의 농도를 감소시켜 뇌손상을 예방하거나 최소화하는 것이다. 전형적 페닐케톤뇨증 환아에서 혈중 페닐알라닌 농도가 6 mg/dL 이상일때 페닐알라닌 제한식이 추천된다³⁵⁾. 페닐케톤뇨증의 치료는 가능한 한 빨리 시작하는 것이 좋으며 적어도 생후 1주안에 치료를 시작하면 거의 정상에 가까운 IQ를 가질 수 있다³⁶⁾. Friedrich 등의 연구에서 치료를 받지 않거나 늦게 치료를 시작한 환자의 경우 페닐알라닌 제한식이 치료를 시작할 때의 나이와 IQ 점수가 예후에 영향을 미친다고 보고하였다³⁷⁾. 또한 Griffiths 등은 생후 2세경 혈중 페닐알라닌 농도가 높은 환아가 혈중 페닐알라닌 농도가 낮은 환아보다 10점정도 낮은 IQ 점수를 보였으며, 나이가 들면서 혈

중 페닐알라닌 농도가 높아지는 것으로 보고하였다³⁸⁾. Waisbren 등의 연구에서도 혈중 페닐알라닌 농도와 이후의 IQ 점수사이에서 유의한 상관관계가 있으며 평균적으로 혈중 페닐알라닌 농도가 100 umol/L 증가할 때마다 IQ 점수는 1.3-4.1점 정도 감소하는 것으로 나타났다⁹⁾. 페닐알라닌은 체내에서 합성되지 않는 필수 아미노산으로 성장과 건강 유지에 필요한 최소량을 섭취해야하며 환아가 점차 성장하면서 필요량도 변화하게 된다. 따라서 연령에 따라 페닐알라닌 섭취량을 조절해야하고 영아기에는 4-8 mg/dL, 유아기에는 4-10 mg/dL, 학동기에는 4-12 mg/dL에서 혈중 페닐알라닌 농도가 조절되도록 제한식이를 유지해야한다²³⁾. 제한식이를 중단해도 되는 안전한 연령 등은 아직 확립되지 않았다. Schuett 등은 5-8세까지는 엄격한 제한식이(혈중 페닐알라닌 농도 : 10 mg/dL 이하)를 유지하고 그 이후에는 좀 더 완화된 제한식이(혈중 페닐알라닌 농도 : 10-15 mg/dL)를 평생동안 계속해야한다고 보고하였고³⁹⁾, Smith 등도 좀 더 완화된 제한식 했을 때 IQ 점수가 더 떨어지는 점을 보고하였다⁴⁰⁾. 본 연구에서도 나이가 있는 환아들의 IQ 점수가 상대적으로 더 낮게 나타났으며, 특히 15세 이상의 청소년들을 비교해 보았을 때 전체 평균보다 10점정도 낮게 나타났고, 정신지체와 아스퍼거 증후군의 장애도 동반하였다. 이는 페닐케톤뇨증의 경우 지속적인 제한식이를 통한 일정 수준 이하의 페닐알라닌 농도를 유지하는 것이 중요하나 초기에 치료한 환아라 하더라도 유아기를 지나 청소년기에 접어들면서 제한된 식사를 유지하기 어렵고 청소년기로 진행하면서 정신적인 스트레스와 정서적인 불안감 또한 높아진다. 따라서 부모 뿐만 아니라 환아에게도 페닐케톤뇨증이 만성질환임을 인식시키고 식이요법 외에도 부모와 환아모두에게 교육훈련, 정신적인 공감대를 유지하도록 하는 것이 중요하다.

본 연구에는 페닐케톤뇨증 환아의 유전자형, 뇌파, 뇌 자기공명영상, 골 연령, 지능 검사 등 다양한 임상양상을 분석하였고, 이는 추후 치료계획 수립에 있어서 도움이 될 것으로 생각된다. 특히 청소년기에 접어들수록 페닐알라닌 제한 식이가 잘 유지되지 않아 IQ점수가

떨어지는 것이 관찰되었고, 따라서 지속적인 저페닐알라닌 식이의 중요성과 교육방법에 대한 연구 또한 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 본 연구는 본원으로 전원되어 전형적 PKU로 확진된 환아들의 임상양상에 대해 알아보고자 하였다.

방법: 1983년 1월부터 2010년 8월까지 서울 순천향대학교 서울병원 소아청소년과를 방문하여 고페닐알라닌혈증으로 진단된 환자 178명 중 전형적 PKU로 진단된 환자 161명을 대상으로 MRI 영상조건, 골연령, 치의학적 상태, 뇌파검사, 지능평가, 유전자 분석에 대한 조사를 하였다.

결과: BH4비반응형 전형적 PKU는 134명, BH4반응형 전형적 PKU는 22명, 양성고페닐알라닌혈증은 5명으로 전형적 PKU는 161명이었다. PTPS 결손증 14명, DHPR 결손증 2명, GTPCH 결손증 1명으로 BH4 결손증은 17명이었다. 111명의 전형적 PKU환아에서 시행한 유전자 분석에서 R243Q (10.3%), Y204C (9.9%), IVS4-1G>A (8.1%) 변이가 흔히 나타났으며 이외에도 총 29가지의 유전자형이 밝혀졌다. MRI 검사는 총 22명이 시행했으며 정상 5명(25%), T2 강조 영상에서 두정엽의 특히 뇌실 주변부 백질의 고 신호강도를 보인 경우가 15명(75%)로 나타났다. 11명에서 척추 골밀도 검사를 시행했으며 4례(36%)에서 1 표준 편차이상 골밀도가 감소한 골다공증의 소견을 보였고, 4례(36%)에서 1년 이상 골연령이 지연되었다. 47.8%에서 비정상 뇌파소견을 보였다. 18명이 지능평가를 시행했으며 평균 지능지수(IQ)는 84±21.6점이었고, 이중 15세 이상의 경우 9명으로 평균 지능지수는 72±21.2점으로 나타났다.

결론: 본원으로 전원되어 전형적 PKU로 진단된 환자 중 15세 이상의 경우 평균보다 낮은 지능지수와 아스퍼거 증후군, 정신지체 뿐만 아니라 공격적 성향의 행동을 보이는 경우가 많았다. 이는 영유아기에 비해 사춘기 때 저페닐알라닌 식이를 잘 지키지 않는 경우가 많기 때문으로 생각되며 향후 지속적인 저페닐알라닌

식사요법의 유지교육이 중요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Lidksy AS, Robson KJ, Thirumalachary C, Barker PE, Ruddle FH, Woo SL. The PKU locus in man is on chromosome 12. *American Journal of Human Genetics* 1984;36(3):527-33.
- 2) Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43.
- 3) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2006;49:15.
- 4) Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Human Mutation* 2007;28(9): 831-45.
- 5) Scriver CR, Hurtubise M, Konecki D, Phommarinh M, Prevost L, Erlandsen H, et al. PAHdb 2003: what a locus-specific knowledgebase can do. *Human Mutation* 2003;21(4):333-44.
- 6) Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 1):89-103.
- 7) Niederwieser A, Curtius HC. [Detection, differential diagnosis, and prenatal diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency]. *Archives francaises de pediatrie*. 1987;44 Suppl 1:661-4. Detection, diagnostic differentiel, et diagnostic prenatal du deficit en tetrahydrobiopterine.
- 8) Niederwieser A, Ponzzone A, Curtius HC. Differential diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1985;8 Suppl 1:34-8.
- 9) Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2007;92(1-2):63-70.
- 10) Hardelid P, Cortina-Borja M, Munro A, Jones H, Cleary M, Champion MP, et al. The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub-Saharan African ancestry living in South East England. *Annals of Human Genetics* 2008;72(Pt 1):65-71.
- 11) Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *Journal of Medical Genetics* 1995;32 (12):976-8.
- 12) Aoki K. Long term follow-up of patients with in-born errors of metabolism detected by the newborn screening program in Japan. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2003;34 Suppl 3:19-23.
- 13) Viau KS, Wengreen HJ, Ernst SL, Cantor NL, Furtado LV, Longo N. Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011;34(4):963-71.
- 14) Guillet GY, Dore N, Hehunstre JP, Maleville J, Battin J. Pseudoscleroderma and phenylketonuria. *International Journal of Dermatology* 1983;22(7): 422-6.
- 15) Farishian RA, Whittaker JR. Phenylalanine lowers melanin synthesis in mammalian melanocytes by reducing tyrosine uptake: implications for pigment reduction in phenylketonuria. *The Journal of Investigative Dermatology* 1980;74(2):85-9.
- 16) de Groot MJ, Hoeksma M, van Rijn M, Slart RH, van Spronsen FJ. Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012;105(4):566-70.
- 17) Lee DH. Bone Changes in Phenylketonuria. *J Korean Radiol Soc* 1998;38:4.
- 18) Mendes AB, Martins FF, Cruz WM, da Silva LE, Abadeso CB, Boaventura GT. Bone development in children and adolescents with PKU. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2012;35(3):425-30.
- 19) Feinberg SB, Fisch RO. Roentgenologic findings in growing long bones in phenylketonuria. Preliminary study. *Radiology* 1962;78:394-8.
- 20) Woodring JH, Rosenbaum HD. Bone changes in phenylketonuria reassessed. *AJR American Journal of Roentgenology* 1981;137(2):241-3.
- 21) Folling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;407:4-10.
- 22) Karimzadeh P, Alaei MR, Zarafshan H. The Association between EEG Abnormality and Behavioral Disorder: Developmental Delay in Phenylketonuria. *ISRN Pediatrics* 2012;2012:976206.
- 23) Nam HK, Shim JS, Lee DH, Lee SJ, Cha KW, Yim JB. A Clinical Study in Phenylketonuria. *Korean J Pediatr* 1992;35(1):11.
- 24) Reveley AM, Reveley MA. Screening for adult phenylketonuria in psychiatric inpatients. *Biological Psychiatry* 1982;17(11):1343-5.
- 25) Gross PT, Berlow S, Schuett VE, Fariello RG. EEG in phenylketonuria. Attempt to establish clinical importance of EEG changes. *Archives of Neurology*

- 1981;38(2):122-6.
- 26) Rolle-Daya H, Pueschel SM, Lombroso CT. Electroencephalographic findings in children with phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1975;129(8):896-900.
- 27) Pietz J, Benninger C, Schmidt H, Scheffner D, Bickel H. Long-term development of intelligence (IQ) and EEG in 34 children with phenylketonuria treated early. *European Journal of Pediatrics* 1988; 147(4):361-7.
- 28) Hong HS KD, Lee HK, Kwon KH, Choi DL, Lee DH. MR Imaging of Phenylketonuria. *J Korean Radiol Soc* 1997;37:5.
- 29) Yoo SJ HY, Lee YW, Jung SC, Ki CS, Lee DH. The Study of DNA Mutations of Phenylketonuria in Koreans. *J Genet Med* 2008;5:8.
- 30) 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. *Experimental & Molecular Medicine* 2008;40(5):533-40.
- 31) Guldberg P, Guttler F. Mutations in the phenylalanine hydroxylase gene: methods for their characterization. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;407:27-33.
- 32) Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Human Mutation* 2003;21(4):345-56.
- 33) Song F, Qu YJ, Zhang T, Jin YW, Wang H, Zheng XY. Phenylketonuria mutations in Northern China. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005;86 Suppl 1:S107-18.
- 34) Hanley WB, Demshar H, Preston MA, Borczyk A, Schoonheydt WE, Clarke JT, et al. Newborn phenylketonuria (PKU) Guthrie (BIA) screening and early hospital discharge. *Early Human Development* 1997;47(1):87-96.
- 35) Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, III JWSG, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. 418-22 p.
- 36) Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 2000;159 Suppl 2:S74-9.
- 37) Trefz FK, Cipcic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 2000;159 Suppl 2: S145-8.
- 38) Griffiths PV, Demellweek C, Fay N, Robinson PH, Davidson DC. Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood* 2000;82(3):209-15.
- 39) Schuett VE, Brown ES. Diet policies of PKU clinics in the United States. *American Journal of Public Health* 1984;74(5):501-3.
- 40) Smith I, Beasley MG, Ades AE. Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood* 1991;66 (3):311-6.