대한 유전성 대사 질환 : 2013;13(1):1~19

종 설

유전성 대사질환의 임상증상과 진단

울산의대 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과, 의학유전학센터

유 한 욱

Diagnosis of Inherited Metabolic Disorders Based on Their Diverse Clinical Features and laboratory Tests

Han-Wook Yoo, M.D., Ph.D

Medical Genetics Center, Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Inherited metabolic disorders are individually rare but as a whole, they are nor rare. Since Archibald Garrod introduced a concept of "inborn error of metabolism" or "chemical individuality", more than 600 diseases are currently known, affecting approximately one in 500 newborns cumulatively. They frequently manifest with acute, life-threatening crisis that requires immediate specific intervention or they present with insidious diverse symptoms and signs involving multiple visceral organs or tissues as well as central nervous system, hampering a correct diagnosis. In addition, many pediatricians are not familiar with all diagnostic and therapeutic strategies for diverse inherited metabolic disorders. However, the prognosis of affected children are heavily dependent on rapid and effective treatment. In this lecture, practical guidelines for the specific diagnosis based on diverse clinical features of inherited metabolic disorders will be described. Many sophisticated laboratory tests are available for the confirmatory diagnosis of each disease, which is challenging to general pediatricians with respect to knowledge about biochemical metabolite assay test, enzymatic test and DNA diagnostic tests. Sample collections, indications, methods and interpretation of results in varying laboratory tests will be listed as well.

Kew words: Inherited metabolic disorders, Diagnosis based on clinical features, Laboratory tests

서 론

유전성 대사질환의 개념은 1908년 영국의사인 Archibald Garrod이 Royal College of Physicians of London에서 alkapton요증, 양성 오탄당요증(benign pentosuria), albinism, cystin요증 등의 질환을 설명하면서 “타고난 대사 장애”라는 뜻의 “inborn error of metabolism” 이라는 용어를 사용함으로 확립되기 시작하였다. 그러나 그 당시에는 유전자와 효소간의 연결성을 제시하지 못하고 다만 이들 질환은 평생 지속되며, 특별한 치료가 없으며, 양성의 자연경과를 취하고, 멘델유전법칙상 상염색체 열성 유전을 한다고 하였다. 그러나 특정효소의 결핍으로 특정한 임상증상이 나타난다고 하는 biochemical individuality 개념은 향후 1940년대 Beadle과 Tatum에 의해 특정 유전자의 이상이 특정 효소의 기능이상을 초래하고 이는 임상적 증상을 보인다는 개념으로 확대되었다. 그러나 예리한 임상가로서의 Garrod의 천재적인 통찰력은 인체 생화

책임저자: 유한욱, 서울특별시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과, 의학유전학센터
Tel: Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

학유전학(human biochemical genetics)이라는 학문의 발전에 초석이 되었다. Garrod은 1909년 "Inborn Error of Metabolism"이라는 책을 출간하고 1923년에 2판을 출간하였으며 1931년에는 "Inborn Factors in Disease"이라는 책에서 chemical individuality에 따라 질환이 초래됨을 강조하고 "molecular"라는 용어를 사용하게 된다. 염색체, 유전자등의 개념이 전혀 없을 때 실험적 경험 없이 임상적 통찰력만으로 현대의학에도 그대로 적용될 수 있는 용어를 사용하였던 것이 놀라울 따름이다. 1960년도에 Metabolic and Molecular Bass of Inherited Disease (MMBID)라는 책이 처음 출간되었고 이 당시에 이 책에 기술된 질환은 78종이었으며 가장 최근에 출간된 8판에는 약 500여 종의 질환이 기술되어 있다[1].

유전성 대사질환의 특징은 다음과 같다. (1) 연령별 발생하는 질환의 종류가 다르다. 그러나 85%의 경우 청소년기 이전의 영아 및 소아 연령층에 발병한다. 약 600여종이 알려져 있다. (2) 65%의 경우 상염색체 열성 유전방식을 취함으로 부모는 정상이라 하더라도 형제 자매간에 발생한다. 그러나 20%에서는 상염색체 우성, 15% 미만의 경우 X-연관성 유전, 5% 미만의 경우 사립체 유전방식을 취한다. (3) 여러 장기 및 기관을 침범(multi-systemic involvement)한다. 특히 신경증상이 흔하다. (4) 동일한 유전성 대사질환이라 하더라도 유전자형, 잔존효소농도에 따라 임상증상의 경중이 다양하다. 질병의 자연경과도 다양한 형태를 보인다. (5) 장애가 있는 대사경로가 존재하는 위치와 대사물질에 따라 organelle disease (lysosomal, peroxisomal, mitochondrial)와 non-organelle disease 또는 small molecule disease와 macromolecule disease 등으로 분류하기도 한다. (6) 임상증상이 대부분의 경우 특징적이지 못해서 특정 질환을 의심할 단서(clue)를 이용하여 진단에 접근한다. (7) 유전성 대사 질환은 대부분 기형을 동반하지 않는다. 그러나 점차 여러 기형증후군에서 이들의 생화학적 발병기전이 알려지고 있다(예: Smith-Lemli-Opitz syndrome, Lowe syndrome). (8) 진단을 위해서는 어떤 시료(예; 백혈구, 피부아세포, 간조직 등)를 사용할 것인가, 어떤 대사물질(metabolite)을 검사할 것인가, 어떤 검사가 필요한가(효소분석, 유전자검사, 대사물질검출, 부하검사), 어느 검사실에서 가능한가를 고려해야 한다[2].

I. 유전성 대사질환이 의심되는 환자의 병력 청취 및 진찰

(1) 유전성 대사 질환의 의심되는 환자의 병력 청취

1) 산전병력 및 산모의 증상

이전의 자연유산, 사산, 임신 첫 3개월의 감염, 약물복용 여부를 조사한다. 이는 환자의 증상이 유전적인 것이 아니라 재태 환경에 의한 것임을 감별할 수 있다. 태아가 유전성 대사 질환이 있을 때 대개는 태반을 통해 산모(대개는 보인자)의 대사경로를 통해 정상적인 대사가 이루어져 태아 산모 모두 문제가 없지만 다음과 같은 예외적인 경우가 있다.

① 세포내 대사와 관계된 사립체대사질환의 경우 태아의 정상적 발달에 장애를 초래하여 중추신경계 기형, 자궁내 성장지연등을 초래한다.

② sterol 생합성과 관계된 질환은 콜레스테롤 의존적인 태아의 발달에 중요한 여러 신호전달체계를 교란시켜 기형을 초래하는데 Smith-Lemli-Opitz 증후군이 그러하다.

③ 분자량이 큰 여러 복합체가 축적되는 라이소솜 질환의 경우, 임상증상이 심한 경우 출생 시에 이미 외견상 변화가 있다. 그 예로서는 Hurler증후군, Gaucher병 등이다.

④ 아주 드물게 태아의 유전성 대사 질환 때문에 태아는 정상이나 산모가 증상을 나타내기도 하는데 지방산 산화 대사장애 중 LCHAD (long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 결핍증이나 carnitine palmitoyl transferase II 결핍의 경우 태아가 환자이면 산모는 임신 중에 급성 지방간, 임신중독증, 용혈, 혈소판 감소증을 보이는 소위 HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelets)증후군의 위험도가 증가한다.

2) 출생력

분만시 뇌손상 유무, 체중, 재태기간, 수유의 진행과 동반된 증상을 조사한다. 유전성 대사질환의 겨우 여러 다양한 신경학적 소견을 보이는데 이들은 출생 시 정상 분만한 경우가 대부분이다. 예를 들면 Lesch-Nyhan 증후군의 경우 많은 경우 단순한 뇌성마비로 진단 받는 경우가 많다. 단백 및 아미노산대사 장애(예: 요소회로계 대사장애, 유기산요증, 단풍당뇨증)등은 수유양이 충분해지는 생후 3-4일 이후에 증상이 나타나게 된다.

3) 가족력

사산아 또는 기르다가 죽은 아이가 있는지, 근친결혼 유무와, 삼대(three generation)를 조사하여 가계도를 구축한다. 대부분의 유전성 대사질환이 상염색체 열성 유전방식을 취함으로 대개는 형제 자매간에 발생하여 원인 모르는 질환으로 자녀를 한 명 이상 잃고 나서 진단에 이르는 경우가 흔하다. 한국인의 경우 근친결혼은 거의 없으나 지리적으로 국한된 공간에서 열성 유전인자의 pool이 많아져 발생하는 경우가 많으리라 추정되는데 윌슨병이 그 예이다.

4) 발달력

정신지체 및 경련이 있는지 살펴보고, 발달 연령을 조사하여 신경학적 검사를 자세히 한다. 신경학적 증상이 있다면 첫 증상이 발생하였던 연령을 기록하고 신경증상이 점차 심해지고 진행하는지 호전되는지를 물어본다. 대개의 유전성 대사질환들은 적절한 치료가 되지 않으면 신경증상이 일시 호전을 보일지라도 점차 악화하는 경향을 보인다.

5) 증상 및 증후, 발병 연령

반복적 산혈증, 반복적 저혈당, 수유와 관련된 구토, 의식변화, 경련, 특이한 냄새, 간비종대, 고암모니아혈증, 백혈구 또는 혈소판 감소 등의 혈액학적 변화가 있는지 그리고 언제 그러한 증상이 나타났는지 반드시 물어보아야 한다. 발병 연령에 따라 감별진단이 달라지기 때문이다. 발병연령에 따른 감별진단은 다음과 같다.

① 비정상적 대사산물에 의한 중독증상을 보이는 아미노산대사징애, 유기산대사이상, 요소회로계 대사이상, 갈락토스혈증, 유전성 과당불내증은 대개 신생아시기에 발병하고 여아 후기에 지발형으로 드물게 발병하기도 한다.

② 금식에 비정상적인 불내증을 보이는 지방산 산화 대사장애, 케톤생성 대사장애, 당원병 I형, 당신생 대사장애 등은 드물게 신생아시기에도 증상을 보일 수 있지만 대부분 신생아 시기보다는 영아기에 더 흔히 발병한다.

③ 에너지 대사장애인 사립체 대사질환, 장쇄지방산 산화 대사장애 등은 신생아시기에 주로 발병한다.

④ 분자량이 큰 복합체(complex molecules) 대사장애인 라이소솜대사질환, peroxisome 대사장애, 당화대사장애(glycosylation defects)등은 연령이 증가 할수록 증상이 더 뚜렷해진다.

⑤ 신경전달물질 대사장애인 비케토성고글라이신혈증(nonketotic hyperglycinemia), sulfite oxidase 결핍, 비타민B6의존성 경련, GABA transaminase 결핍, 비정형성 페닐케톤요증 등은 출생 후 1주 미만에 대개 증상이 나타난다.

6) 환자의 증상을 악화시키거나 발현시킨 요인

대부분의 유전성 대사질환이 감염이나 발열, 수술 같은 스트레스가 있는 상황에서 악화하거나 증상이 발현한다. 예를 들면 금식, 감염, 예방접종 후, 발열, 수술, 사고 등에 의해 악화하는 경우는 지방산 산화 대사장애, 단백 대사장애, 에너지 또는 탄수화물 대사 장애 등이 그러하다. 고단백식이나 단백의 이화작용이 촉진되는 상황에 증상이 악화, 발현하는 경우도 단백, 아미노산, 대사장애 등이다. 과일의 섭취에 의해 증상이 나타나는 경우 과당불내증을 의심하고 유제품 등에 의해 악화되는 경우는 갈락토스혈증을 의심한다. 고지방식이에 의해 증상이 발현되는 경우는 글리세롤 불내증, 지방산 산화대사장애 등이 그 예이다. 약물에 의해 유발되는 질환들은 포르피리아, Glucose-6-phospate dehydogenase 결핍 등이다. Sodium valproate 같은 항경련제는 요소회로계 대사장애를 악화시킬 수 있다. 심한 운동이 증상을 발현시키는 경우는 대사성 근육질환들을 발생시키는 지방산 산화대사 장애, 당원병, 호흡연쇄 사슬 복합체 대사장애 등을 의심한다.

가족적으로 발생하였다고 반드시 유전성은 아니므로 섣부른 유전상담은 피한다. 가족사항을 면밀히 파악하고, 낙인찍음(stigmatization)은 피한다.

(2) 유전성 대사 질환이 의심되는 환자의 진찰

1) 신체계측: 소뇌증이나 거두증 등이 없는지 확인한다. 고암모니아혈증이나 저혈당증에 의한 뇌손상의 경우 소뇌증이 동반 될 수 있고 라이소솜축적질환중 중추신경계를 침범하는 질환에서는 머리가 작지 않다. 예를 들면 Tay-Sachs병, Sandhoff병, Canavan병이 그 예 이다. 대부분의 유전성 대사질환 환자들은 성장장애를 보여 신장과 체중이 작으며 특히 에너지 대사장애인 사립체 대사질환, 장쇄지방산 산화 대사장애에서 그러하며 골격계를 침범하는 라이소솜대사 질환에서도 최종신장이 다발성 이골증(dysosotosis multiplex)에 의한 척추의 손상으로 작아진다. 그러나 호모시스틴요증에서와 같이 키가 큰 모습을 보이기도 한다.
2) 발달검사: 소아의 경우 발달연령을 측정한다. 특히 발달지연이 진행성인지, 정상으로 발달하다가 퇴행하는 것이지 등에 관한 연속적인 관찰이 필요하다.
3) 신경학적 진찰: 심부건반사 항진, 추체외로 증후 존재 여부를 확인하고 근긴장도를 평가한다. 대부분의 중추신경계 침범 대사질환들은 대뇌 백질을 침범하고, 사립체 질환이나, 윌슨병 등에서는 추체외로 증후가 뚜렷하다. 유기산대사이상 질환들은 체간의 근장도는 저하되나 사지의 근긴장도는 오히려 항진될 수 있다.
4) 안과적 진찰; 각막 및 수정체의 혼탁여부, 수정체의 탈구여부, 홍반의 선홍색 반점(cherryred spot) 등이 보이는지 확인해야 한다. 망막의 색소변성 등이 있는지도 관찰한다. 각막의 혼탁은 뮤코다당체 측적증 및 뮤코지질체 축적증, 파브리병 등 라이소솜축적 질환 등에서 관찰되며 수정체혼탁은 갈락토스혈증 및 라이소솜축적질환에서 흔히 관찰되고, 망막의 색소성 변성은 호흡연쇄사슬대사질환, 지방대사장애, peroxisome 대사장애에서 관찰된다.
5) 이비인후과적 진찰: 청력장애가 있는지 확인해야 한다. 감각신경성 난청은 사립체성 대사질환, peroxisome대사질환 등에서 흔히 관찰된다.
6) 피부의 진찰: 수포성 피부 발진은 biotinidase 결핍 등에서 관찰되고, 손바닥, 발바닥의 각질화는 타이로신혈증 II형에서 나타난다. angiokeratoma는 파브리병, galactosialidosis 등에서 보이며 점상출혈, 출혈반점들은 ethylmalonic aciduria의 특징적 소견이다. 오렌지껍질 같은 피부의 변화는 선천적 당화장애(congenital defect of glycosylation) 환자에서 피하지방의 이상 때문에 흔히 관찰되는 소견인데 엉덩이에서 잘 관찰된다. 머리카락의 변화도 중요한데 꼬불꼬불하고 자주 부러지는 모발은 Menke병, argininosuccinic aciduria에서 관찰된다.
7) 흉부 진찰: 심청진시에 잡음이나 심박동의 이상이 있는가를 관찰한다. 심근육의 비대는 당원병 및 라이소솜축적 질환, 호흡연쇄사슬복합체질환 등에서 동반되며 부정맥은 지방산 대사장애에서 보이기도 한다.
8) 복부진찰: 간, 비장의 종대가 있는지 확인한다. 여러 라이소솜 축적 질환과 당원병, peroxisome 대사장애, 윌슨병선천성 당화장애(congenital defect of glycosylation: CDG) 등 여러 질환에서 관찰된다.
9) 정형외과적 진찰: 관절의 구축, 척추의 변형 등이 있는지 관찰한다. 고셔병, 뮤코당체 및 지질체 축적증 등에서 관찰되며 조기 퇴행성 관절염 등은 alkaptonuria에서 보인다.

II 유전성 대사질환의임상증상과 감별진단

(1) 신생아시기의 유전성 대사질환의 임상증상

많은 유전성 대사 질환이 신생아시기에 발현하는데 그 증상이 신생아패혈증 증상과 동일하거나 실제로 함께 동반될 수도 있다. 출생 시에는 정상이나 수유 2-3

일 후 원인모르는 기면상태, 수유거부, 구토, 경련 등 비특이적인 증상이 나타난다. 그러나 다음과 같은 임상양상을 보일 때 유전성 대사질환을 감별진단에 포함시켜야 한다[3-5].

1) 유문협착을 의심할 정도의 심한 구토: 고암모니아 혈증이 동반된 요소회로계 대사 질환
2) 음이온차가 증가한 심한 대사성 산혈증: 유기산요증, 젖산혈증(호흡연쇄사슬복합체 장애)
3) 심한 ketosis: 단풍당뇨증, 유기산요증
4) 저혈당: 유기산 요증
5) 혈액응고장애: I 형 타이로신혈증
6) 원인모르는 혼수 및 뇌증
7) 경련성 질환, 특히 간대근육 경련성 간질(myoclonic epilepsy)
8) 지속적인 딸꾹질(심한 경우 태아의 딸꾹질을 산모가 느낀다): 비케토성 고글라이신혈증(non-ketotic hyperglycinemia)
9) 특이한 냄새 및 기저귀 색깔의 변화
10) 심한 피부질환(특히 moniliasis의 경우): biotinidase 결핍증
11) 황달. 간기능 부전: 갈락토스혈증(E. coli 패혈증이 흔히 동반된다), 유전성 과당 불내증, I형 타이로신혈증 등이다. 대부분의 유전성 대사 질환은 원칙적으로 출생 시에 기형을 동반하지 않으나 예외도 있다. 신생아시기에 증상을 나타내는 대표적인 유전성 대사 질환들은 유기산뇨증(예: Methylmalonic acidemia), 요소회로계 대사질환(예: OTC 결핍증), 아미노산 대사 장애(예: 단풍당뇨증), 갈락토즈혈증, 비케토성 고글리신혈증이며 Table 1과 같이 5가지 형으로 분류하기도 한다.

(2) 신생아기 이후 아동기

신생아기의 급성증상에서 살아남거나 잔존효소의 농도가 있어서 증상이 늦게 발현하는 경우 다음과 같은 증상들이 급성 대사성 스트레스(감염, 발열, 금식 등)가 있을 때 반복적 또는 진행성으로 나타날 수 있다[6-8].

1) 중추신경 및 말초 신경계 질환: 신경학적 증상으로 원인모르는 정신지체, 전반적 발달지연(global developmental delay), 경련, 운동실조
2) 급성질환이 있을 때 특이한 냄새 및 소변의 색깔 변화
3) 간헐적으로 반복되는 원인모르는 구토, 산혈증, 의식의 변화, 진행성 지능저하

Table 1. Inborn Errors of Metabolism Presenting During Neonatal Period

Types	Clinical symptoms	Acidosis	Ketosis	Hyper-lactic acidemia	Hyper-ammonemia	Most frequent diagnoses
I	Neurological distress	–	+	–	–	Maple syrup urine disease
II	Neurological distress	+	+	–	+	Organic acidurias
III	Neurological distress	+	+	+	–	Congenital lactic acidemia
IV A	Neurological distress	–	–	–	+	Urea cycle defects
IV B	Neurological distress	–	–	–	–	Non-Ketotic hyperglycinemia, sulphite oxidase deficiency, Peroxisomal disorders
V	Hepatomegaly Liver dysfunction	+	+	+	–	Respiratory chain defects Gluconeogenesis defects Galactosaemia Tyrosinemia type I α1-Antitrypsin deficiency.

4) 간, 비장 및 소화기 질환: 간·비종대, 췌장 기능 장애
5) 심장 및 순환기 질환: 심근병증 및 부정맥
6) 근육 및 골격계 질환
7) 신장 및 요로계 질환: 신석 및 요로결석, 단백뇨, 신부전
8) 안과 및 이비인후과적 질환: 백내장, 망막의 색소변성, 청력장애
9) 혈액 질환: 빈혈, 범혈구감소증, 혈전증 및 출혈성 경향
10) 모발 및 피부 질환
11) 내분비 질환
12) 기타: 호흡기 질환 및 류마티스질환 등

1) 신경학적 증상

신경경증상은 유전성 대사질환과 연관되어 나타나는 가장 흔한 임상양상이다. 그렇지만 신경학적 증상은 정신운동 지체 등 일반적인 다른 질환에서도 흔하기에 누구를 또한 어떤 검사를 시행하여야 하는지를 결정하는 것은 어렵다. 매우 조심스럽고 광범위한 임상적 평가 외에 방사선학적 검사, 전기생리학적 검사, 조직 생검을 통한 조직병리와 미세구조에 대한 정보는 신경계내의 침범범위와 이상의 종류를 결정하는데 도움을 준다. 어떤 형태의 이상은 어떤 질환에 대해서 아주 전형적이어서 대사성 검사는 단지 확진을 필요로 할 때만 필요하다. 이와 마찬가지로 신경계외의 다른 기관의 침범여부와 형태는 대사질환에 매우 특이적일 수 있다. 예를 들어 색소성 망막염, 간기능 이상, 신세뇨관 이상, 근쇄약과 경련 등이 정신운동 지체가 있는 소아에서 있을 시 미토콘드리아 이상을 시사하며 간기능의 큰 이상 없이 간비장비대가 있으면서 점차적으로 진행하는 정신운동지체와 운동실조가 있으면서 경련이 없는 경우 라이소좀축적 질환의 가능성이 크다. 유전성 대사성 질환에서 다음 다섯가지의 특히 흔한 신경학적 증상이 있다[9].

① 만성 뇌증(chronic encephalopathy)
② 급성 뇌증(acute encephalopathy)
③ 운동이상(movement disorder)
④ 근병증(myopathy)
⑤ 정신 혹은 행동학적 이상(psychiatric or behavioral abnormalities)

가) 선천적 대사이상에 의한 정신운동지체의 일반적인 특징

대사이상에 의한 인지능력의 장애에는 특징이 있으며 이것이 있을 때 대사성 질환의 가능성을 생각해 보아야 한다. I) 전반적으로 모든 방면의 발달 장애(global developmental delay)를 가져온다는 것이다. 약간의 언어발달 장애로 나타나는 경우라도 자세한 병력과 진찰 시 대부분의 경우 다른 발달영역에 까지 이상을 나타낼 수 있다. 대사질환에 의해 정신발달 장애를 가지는 나이든 소아는 WISC-R과 같은 일반지능 검사에서 흔히 수행능력의 불일치를 가져온다(흔히 운동기능보다 말하는 기능이 앞서있다. 이와는 다르게 점차적으로 진행하는 근병증에 의한 장애는 주로 gross motor 장애에 국한된다). ii) 심한 보챔, 충동성, 공격성, 과다행동 등이 유전성 대사질환에 의한 정신 지체에 흔하다. Sanfilippo 병(MPSⅢ)이나 Hunter (MPSⅡ) 병의 경우 특히 파괴적인 행동을 보이는데 Sanfilippo병의 경우 이러한 증상이 주된 증상이 된다. 강박적으로 손가락을 물어 뜯는 것은 때로는 피부의 손상과 만성적인 조갑염을 일으킨다. Lesch-Nyhan 증후군 소년에서 자학적인 행동은 특히 특징적이며 때로는 손가락의 절단이나 입술의 손상을 가져온다. 밤에 자지 않고 안절부절 못하는 것이 대뇌에 영향을 미치는 대사성 질환의 특징이다. iii) 정신운동지체는 보통 진행성이다. 일반적으로 정상적인 발달의 시기가 있으나 곧 발달장애와 점차적인 수행능력의 저하가 온다. 처음에는 이와 같은 변화가 미세하나 점차적으로 뚜렷해지고 결국 이전의 습득했던 기술까지 소실되어 진행하는 양상이 뚜렷해진다. 한편으로 질환의 조기발현은 정신지체가 빨리 진행할 것임을 시사한다(예를 들어 6세의 소년이 약간의 정신지체를 영아기 때 부터 갖고 있었다면 대사성 질환에 기인할 확률은 떨어진다). 또 한편으로 늦게 발현하는 GM2 gangliosidosis의 지적능력 결핍의 진행은 매우 느려 때때로 운동장애나 정신과적 장애가 오히려 두드러진다. Metachromatic leukodystrophy와 같은 대사성 질환은 S자형을 보여 천천히 진행하는 시

기 후에 급속히 진행하여 식물인간 상태에 이르는 시기가 뒤따라온다. 병 자체에 의한 일차적인 발달의 퇴화와 신경계에 대한 환경이나 다른 이차적인 효과에 의한 가성퇴화(pseudo-regression)를 구분하는 것은 어렵다. iv) 정신지체는 일반적으로 근긴장도 이상, 감각소실, 경련, 추체회로 기능이상 등 다른 객관적인 신경기능 이상을 동반한다. 더구나 신경손상이 중추신경계와 말초신경계를 함께 침범하였을 경우 대사성 이상의 가능성은 커진다[10].

다) 급성뇌증(Acute encephalopathy, Table 2, 3)

급성뇌증은 원인을 막론하고 내과적 응급상황이다. 신생아의 경우 (1) 정상 분만 후 2-3일 간의 수유 후 근긴장 저하 또는 항진, 혼수상태로의 진행, 경련, 이상행동(혀 밀어냄, 입맛 다심, 자전거타기 행동, boxing 하는듯한 행동), 주기적 무호흡 및 딸꾹질, 수유곤란, 처짐, 보챔 등의 비특이적 증상을 보여 패혈증, 저산소허혈성 뇌증, 뇌실 내 출혈, 선천성 심장병 등의 임상적 진단이 먼저 고려된다. (2) 어린 영아나 소아에서는 이

나) 만성뇌증(chronic encephalopathy)의 임상적 접근

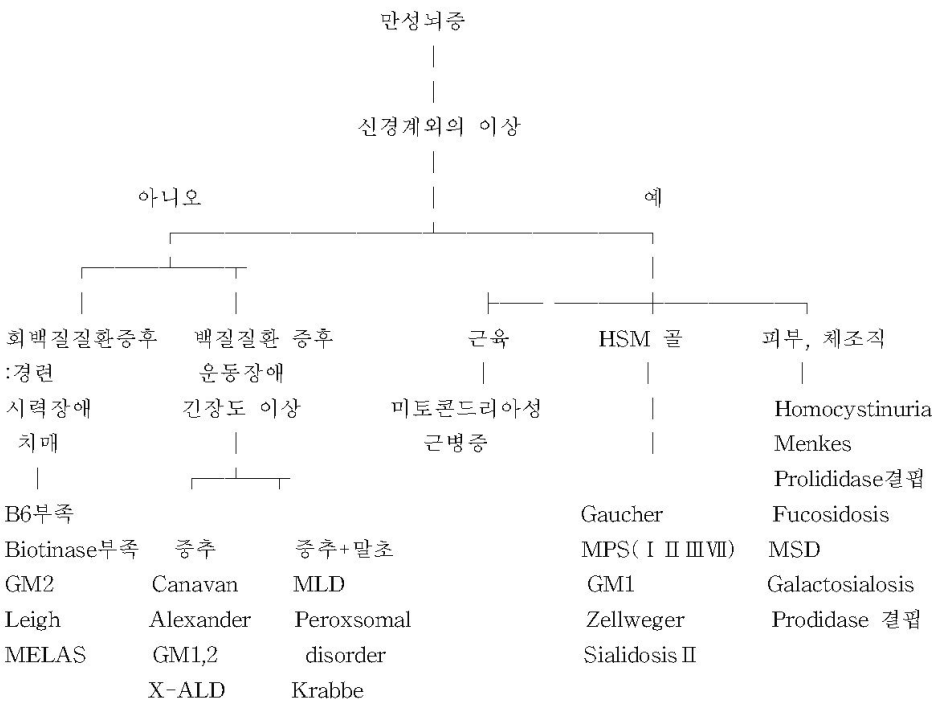

Table 2. Differential Diagnosis of Acute Encephalopathy caused by Inborn Errors of Metabolism

	UCD	MSUD	OAuria	FAOD	ETC defect
Metabolic acidosis	0	±	+++	±	++
Plasma glucose	N	N or ↓	↓↓	↓↓↓	N
Urinary ketones	N	↑↑	↑↑	0	0
Plasma ammonium	↑↑↑	N	↑↑	↑	N
Plasma lactate	N	N	↑	±	↑↑↑
Liver function	±N	N	N	↑↑	N
Plasma carnitine	N	N	↓↓↓	↓↓	N
Plasma amino acids	Abnormal	BCAA	glycine	±	↑ alanine
Urinary organic acids	N	Abnormal	Abnormal	Abnormal	N

전에 건강하고 문제없던 영아나 소아에서 경고 증상 없이 발생한다. 초기증상이 행동장애로 잘못 진단되어 간과하는 경우가 있다. 급속히 진행하거나, 크게 변화할 수 있다.보통은 국소적 신경장애를 보이지 않고 미만성 뇌증을 보인다. 급성뇌증의 가장 초기의 증상은 지나친 졸림, 평상시 보이지 않던 이상한 행동장애, 보행의 장애들로 나타나기도 한다. 유전성대사질환을 지닌 큰 아이들에서는 급성, 또는 간헐적인 운동실조(ataxia)가 흔한 증상이다. 반복적인 보행의 이상, 운동 실조 등이 특히 구토 또는 의식의 변화와 동반될 때는 반드시 유전성 대사질환을 의심하여 검사를 시행하여야 한다. 의식의 변화가 혼수상태에 이르기 까지 심할 수 있다[11].

2) 급성질환이 있을 때 특이한 냄새와 기저귀 색깔의 변화(Table 4, 5)

Table 4, 5에 설명되어 있는 바와 같이 페닐케톤뇨증 환자에서는 쥐오줌 냄새, 단풍당뇨증 환자에서는 카라멜 냄새, isovaleric 산혈증에서는 땀이 밴 발 냄새, 시스틴요증에서는 계란 썩는 냄새 등이 난다. 냄새를 맡을 때는 소변을 받아 뚜껑을 닫은 후 열면서 맡으면 더 정확하게 감별할 수 있으나 치료받지 않은 심한 환자의 경우 진료실에 환자가 들어서는 순간 진단을 내릴 수 있는 경우도 있다. 신생아 및 영아기에 소변에 젖은 기저귀 색깔이 이상하다고 하여 부모들이 걱정하는 경우가 있는데 제일 흔한 것은 주황색의 오렌지 색깔의 경우 정상적인 신생아에서도 볼 수 있는 요산 때문인데 고요산혈증이 동반되는 Lesch-Nyhan 증후군이나 드문 퓨린대사 장애들에서 관찰된다. 진한 갈색이나 검정색의 경우는 Alkaptonuria나 혈뇨, myoglobin요증을 감별해야 한다[12].

3) 간헐적으로 반복되는 원인모르는 구토, 산혈증, 의식의 변화, 진행성 지능저하

저혈당증, 고암모니아혈증, anion-gap이 증가된 대

Table 3. Differential Diagnosis of Acute Metabolic Encephalopathy Based on Age at Onset

Condition	Age		
	Newborn	Early childhood	Later childhood
Urea cycle defects	++++	+ (girls with OTC)	(+)
NKHG	++++	0	0
Organic acidopathies	++++	+	(+)
MSUD	++++	++	++
FAOD	+	++++	?
Reye syndrome	0	++	+++
Drug ingestion	+ (maternal)	+++	+++

Table 4. Differential Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism Based on Body Odor

Odor	Substance	Disorder/Origin
Animal-like, mouse-like	Phenylacetate	Untreated phenylketonuria, phenylbutyrate treatment
Maple syrup, "Maggi"	Sotolone	Maple syrup urine disease
Acrid (sweaty feet)	Isovaleric acid	Isovaleric aciduria, glutaric aciduria II
Male cat urine	3-OH-isovaleric acid	3-Methylcrotonylglycinuria, multiple carboxylase deficiency
Cabbage	2-OH-butyric acid	Tyrosinaemia type I,
Rancid butter	2-Oxo-4-methiolbutyric acid	Tyrosinaemia type I
Sulphur	Hydrogen sulphide	Cystinuria
	Methionine	Tyrosinaemia type I, cirrhosis
Fish-like	Trimethylamine, dimethylglycine	Trimethylaminuria, dimethylglycinuria

사성 산혈증 등이 유전성 대사 질환에서 흔히 관찰되는 소견이다[13, 14].

① 저혈당증: 어느 연령에서라도 45 mg/dL 미만인 경우를 뜻한다. 저혈당의 감별진단에 반드시 필요한 이차소견들은 Table 6에 기술되어 있듯이 케톤혈증이나 케톤요증이 있는지, 유리지방산의 상승 여부, 혈장 젖산의 상승 여부, 간기능 이상 여부 등이다(Table 6)[15].

② 고암모니아혈증: 혈장암모니아의 정상치는 정상 신생아의 경우 <110 umol/.L, 아픈 신생아, 조산아의 경우 <180 umol/L, 그러나 >200 umol/L의 경우는 유전성 대사질환을 의심해야 한다. 신생아시기 이후에는 대개 정상아는 50–80 umol/L 미만이나 >100 umol/L인 경우 유전성 대사질환을 의심해야 한다. 정확한 혈장 암모니아 결과를 얻기 위해서는 채혈 시에 cuff를 사용하지 않고 채혈 후 얼음에 차게 하여 즉시 검사실로 보낸다. 조직액의 암모니아는 혈장보다 10배 정도

Table 5. Differential Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism Based on Urine Color

Color	Substance	Disorder/Origin	Confirmation
Brown or black	Homogentisic acid (may be pink/red)	Alkaptonuria	Urinary organic acids
	Met–haemoglobin	Myoglobinuria	Dipstick
	Haemoglobin	Haemoglobinuria	Dipstick, blood picture
	Melanin	Melanotic sarcoma	
Red	Erythrocytes	Haematuria	Microscopy
	Porphyrins	Porphyrias (not acute intermittent porphyria)	
	Various (most common)	Food colouring, red beet, blackberries, durgs (e.g. laxatives)	History
	External bacteria	Red diaper syndrome	Cloth nappies, >24 hrs
Orange sand (or bright red)	Urate	Hyperuricosuria; physiological	Uric acid in blood and urine
Green–blue	Indigotin	Tryptophan malabsorption	Urine amino acids (Hartnup disease)
	Biliverdin	Obstructive jaundice	Serum bilirubin
	Methylene blue	Ingestion, treatment	History

Table 6. Differential Diagnosis of Hypoglycemia

Ketones "normal" (low) or insufficiently elevated		Free fatty acids relatively low : Hyperinsulinism, ↓ counter regulatory hormones, e.g. hypopituitarism Free fatty acids greatly elevated : Disorders of fatty acid oxidation and ketogenesis
Ketones elevated		"Ketotic hypoglycaemia", organic acidurias, ↓ counter–regulatory hormones (after the first year), glycogen storage disease types III and 0
Lactate elevated (>2 mmol/l)	Without hepatomegaly	Organic acidurias, ketolysis defects, repiratory chain defects, long–chain fatty acid oxidation disorders (especially LCHAD)
	Isolated Hepatomegaly	Glycogen storage disease, gluconeogenesis defects
Liver disease		Fructose intolerance, respiratory chain defects, long–chain fatty acid oxidation disorders, tyrosinemia type I

높아서 조직액이 되면 실제보다 높게 나올 수 있다. 암모니아 농도는 umol/L=ug/dL×0.59로 환산한다. 혈장 시트룰린 및 acylcarnitine 양상, 소변 orotic acid 및 유기산분석 등이 감별진단에 필요하다(Table 7)[16].

대동맥관 개존증이나 호흡곤란이 있는 신생아에서 일시적인 고암모니아혈증이 동반될 수 있다. 그러나 혈장 글루타민/암모니아비가 <1.6 미만이다. 인공 환기를 하거나 호흡곤란이 있는 경우, 경련으로 근육의 활동이 많은 경우 고암모니아혈증을 보일 수 있으나 180 umol/L 이상 증가하는 경우는 드물다.

③ 대사성 산혈증(Table 8)

4) 간, 비장 및 소화기 질환: 간, 비종대, 담즙정체, 간경변, 췌장 기능 장애

여러 라이소솜 축적 질환과 당원병, peroxisome 대사장애, 윌슨병, 선천성 당화장애(congenital defect of glycosylation: CDG), 등 여러 질환에서 관찰된다. 담즙정체는 사이트린 결핍증, Niemann-Pick type C, bile acid 대사장애, peroxisome 대사장애에서 관찰된다. 간경변 및 간기능부전은 유전성과당불내증, 갈락토스혈증, 타이로신혈증1형, 윌슨병, Wolman병, 당원병 III, IV형, hemochromatosis, LCHAD 등 지방산산화 대사장애 일부에서 관찰된다. 췌장기능장애는 사립체 대사이상 질환이나 호흡연쇄사슬복합체질환에서 발견되고 유기산대사이상, lysinuric protein intolerance, hyperlipoproteinemia type I과 IV에서 동반된다[17].

5) 심장 및 순환기 질환: 심근병증 및 부정맥

심근육의 비대 및 심근병증은 당원병 및 라이소솜 축적 질환, 호흡연쇄사슬복합체질환, 당원병II형, 유기산혈증, CDG, 3-methylglutaconic aciduria등에서 동반되며 부정맥은 지방산 대사장애에서 보이기도 한다[18].

6) 근육 및 골격계 질환

관절염, 관절의 구축은 고셔병, 뮤코당체및 지질체 축적증, Lesch-Nyhan 증후군, 가족성통풍, 호모시스틴요증 등에서 동반되며 조기 퇴행성 관절염등은 alkaptonuria에서 보인다. Punctate epiphyseal calci-

Table 7. Differential Diagnosis of Hyperammonemia

Plasma citrulline	Other features	Diagnosis
Low (usually)	↑ ↑ Orotic acid	Ornithine transcarbamylase deficiency
	Specific acylcarnitines, organic acids ↓-n Orotic acid	Organic aciduria, e.g. propionic or methylmalonic aciduria Carbamylphosphate synthase deficiency, N-acetylglutamate synthease deficiency
>30 μM	↑ Orotic acid	Lysinuric protein intolerance
>50 μM	↓-n Orotic acid, ↑ lactate	Pyruvate carboxylase deficiency (neonatal)
100-300 μM	↑ Argininosuccinate	Argininosuccinic acidaemia
>1 000 μM	↑ Orotic acid	Citrullinaemia

Table 8. Differential Diagnosis of Metabolic Acidosis

Acidosis due to	Typical findings
Renal loss of bicarbonate	Normal anion gap, increased Cl, urinary pH > 5 (with acidosis); Renal Fanconi syndrome; Additional signs of renal tubular dysfunction (↑ urinary glucose, reducing substances, phosphate, amino acids)
Intestinal loss of bicarbonate	Diarrhea; normal anion gap, increased CT; urinary pH may be elevated due to hypokalaemia and secondary increase of urinary ammonium
Organic acids (e.g. lactate, ketones)	Increased anion gap

fication은 peroxisome 대사장애, 콜레스테롤대사장애 등에서 관찰된다[19].

7) 신장 및 요로계 질환: 신석 및 요로결석, 단백뇨, Fanconi증후군

신석은 시스틴요증, hyperoxaluria I, II형, Lesch-Nyhan증후군, 유전성 신성 저요산요증에서 동반되며, 신증후군은 호흡연쇄사슬대사질환에서 동반되며 Fanconi증후군은 갈락토스혈증, 타이로신혈증 1형, 호흡연쇄사슬대사질환, 일부 당원병에서 관찰된다[20].

8) 안과 및 이비인후과적 질환: 백내장, 망막의 색소변성, 청력장애

각막 및 수정체의 혼탁여부, 수정체의 탈구여부, 홍반의 선홍색 반점(cherryred spot) 등이 보이는지 확인해야 한다. 망막의 색소변성 등이 있는지도 관찰한다. 각막의 혼탁은 뮤코다당체 축적증 및 뮤코지질체 축적증, 파브리병 등 라이소솜축적 질환 등에서 관찰되며 수정체혼탁은 갈락토스혈증 및 라이소솜축적질환에서 흔히 관찰되고, 망막의 색소성 변성은 호흡연쇄사슬대사질환, 지방대사장애, peroxisome 대사장애에서 관찰된다. 청력장애가 있는지 확인해야한다. 감각신경성 난청은 사립체성 대사질환, peroxisome대사질환 등에서 흔히 관찰된다[21].

9) 혈액 질환: 빈혈, 범혈구감소증, 혈전증 및 출혈성 경향

빈혈은 매우 다양한 유전성 대사질환에서 비특이적으로 관찰되는데 특히 거대적혈구빈혈은 엽산과 비타민 B12대사, 비타민 B1 장애, 유전성 orotic aciduria, 사립체대사장애 일부에서 관찰된다. 범혈구감소증은 유기산혈증, Gaucher 병에서 특징적이며 백혈구감소는 당원병 Ib형에서 동반된다. 혈전증은 호모시스틴요증, MELAS, 요소회로계대사이상증 등에서 동반되며 출혈성 경향은 당원병 1a형에 특징적이다[22].

10) 모발 및 피부 질환

수포성 피부 발진은 biotinidase결핍 등에서 관찰되고, 손바닥, 발바닥의 각질화는 타이로신혈증 II형에서 나타난다. angiokeratoma는 파브리병, galactosialidosis 등에서 보이며 점상출혈, 출혈반점들은 ethylmalonic aciduria의 특징적 소견이다. 오렌지껍질 같은 피부의 변화는 선천적 당화장애(congenital defect of glycosylation) 환자에서 피하지방의 이상 때문에 흔히 관찰되는 소견인데 엉덩이에서 잘 관찰된다. 머리카락의 변화도 중요한데 꼬불꼬불하고 자주 부러지는 모발은 Menke병, argininosuccinic aciduria에서 관찰된다[23].

11) 내분비 질환: 당뇨병, 부갑선기능저하증, 성선기능저하증, 애매한 외부성기모양

당뇨병은 호흡연쇄사슬대사질환, Wolfram증후군에서, 부갑상선기능저하는 LCHAD 지방산산화대사장애 및 호흡연쇄사슬대사질환에서 관찰된다. 애매한 외부성기 모양은 부신스테로이드 대사장애, 콜레스테롤 대사장애인 Smith Lemli Opitz 증후군에서 관찰된다[24].

유전성 대사질환이 의심되는 환자의 검사

(1) 유전성 대사질환의 기본적 응급검사[25]

1) 혈액 검사

① 전해질, 혈당, CRP, CK, ALT/AST, creatinine, uric acid, acid-base status (동맥혈 가스분석), 혈액응고검사

② 암모니아, 젖산/피루빈산

③ 혈장을 분리하여 냉동 보관하는데 이는 아미노산, 카르니틴분석에 사용한다.

④ 여과지에 혈흔을 묻혀 보관한다. 이는 acylcarnitine 분석과 DNA 분석에 사용된다.

⑤ Buffy coat를 분리하여 냉동 보관한다. 이는 향후 효소 및 DNA분석에 사용될 수 있다.

2) 소변 검사

① 소변의 색깔과 냄새를 기록한다. 소변을 밀폐된 용기에 담아서 뚜껑을 열면서 냄새를 맡는다.

② 케톤체, 당, 단백 존재를 확인하며 다음에 설명될 sulfite test, DNPH test, nitroprusside test, reducing substance test 등을 시행한다.

③ 소변을 냉동 보관하여 유기산 분석 등에 사용한다.

3) 뇌척수액: 즉시 동결보존하여 필요시 신경전달물질, 아미노산, 젖산/피루빈산 등을 측정한다.

(2) 유전성 대사질환의 일반적인 생화학적 검사

1) 간단한 유전성 대사질환 소변 검사(일반적으로 병상 옆에서 간단히 시행할 수 있다, Table 9)

① Ferric chloride 반응검사

가) 적응: 원인 모르는 뇌성마비, 정신지체, 경련, 언어, 발육지연, 신생아간염, 약물 중독 환자의 경우에 시행한다.

나) 방법: 0.02 N HCl 100 mL, 1 g ferric chloride, 1 g ferrous ammonium sulfate로 만든 시약 1 mL에 신선한 소변 0.5 ml을 점적하여 즉시 색깔 변화를 관찰한다.

다) 판정 : 소변색 - 정상

녹색-PKU, tyrosinemia, conjugated hyperbilirubinemia

청녹색 - histidinemia

녹회색 - 단풍당뇨증

자주색 - salicylates

② DNPH 반응검사

가) 적응: 원인 모르는 대사성 산혈증, ketosis, 경련, 정신지체, 성장부전, 간염환자의 경우 시행한다.

나) 방법: 250 ml 1 N HCl, 0.7 g 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)로 만든 시약 1 mL에 1 mL의 여과된 소변을 반응시켜서 5분 뒤에 색깔변화를 관찰한다.

다) 판정: 5분 이내에 혼탁한 황색침전, 또는 turbidity 형성을 보이면 양성으로 판정한다. 단풍당뇨증 유기산뇨증, PKU, GSD, tyrosinemia, diabetes, lactic acidosis에서 양성반응을 보인다.

③ Nitroprusside 반응검사

가) 적응: SH기의 화합물의 검출, marfanoid feature, 수정체탈구, 정신지체, cystine 신석이 있는 환자에서 시행한다.

나) 방법: 5 mL의 신선뇨에 5 방울의 농축된 ammonium hydroxide를 첨가하고 신선한 2 mL의 5% NaCN을 가하여 잘 섞고 10분간 반응시킨 후 5방울의 신선한 5% sodium nitroprusside를 가하여 색깔의 변화 관찰

다) 판정: 분홍색에서 보라색의 변화를 보이면 양성이며 homocystinuria, cystinuria에서 양성반응을 보인다.

④ Nitrosonaphthol 반응검사

가) 적응: tyrosine metabolite의 검출, 원인불명의 신생아 간염, 간경변환자에서 시행한다.

나) 방법: 2.63 N nitric acid, 2.5% sodium nitrite, 0.1% 1-nitroso-2-naphthol을 시약으로 사용, 1 mL의 2.63 N nitric acid를 시험관에 넣고 1 방울의 2.5% sodium nitrite와 0.1 mL의 0.1% nitrosonaphthol 시약을 혼합한 후 0.15 mL의 소변을 가하여 색깔의 변화 관찰

다) 판정: 분홍색에서 보라색의 변화를 양성으로 판정하며 tyrosinemia, fructosemia, galactosemia, severe liver dysfunction에서 양성 반응을 보인다.

⑤ CTAB (Cetyl-Trimethyl-Ammonium-Bromide) turbidity 반응검사

가) 적응: sulphated, non-sulphated acidic mucopolysaccharide 검출하는데 coarse facies, dysostosis multiplex가 있는 환자에서 시행

Table 9. Differential Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism Using Simple Urine Tests

질환	$FeCl_3$	DNPH	Nitroprusside	Nitrosonaphthol	CTAB	Reducing substance
PKU	+	+	-	-	-	-
MSUD	+	+	-	-	-	-
Organic acidemia	+	+	-	-	-	-
Galactosemia	-	-	-	+	-	+
Homocystinuria	-	-	+	-	-	-
Tyrosinemia	+	-	-	+	-	+
MPS	-	-	-	-	+	-

한다.

나) 방법: 5 mL의 신선뇨가 실온과 같게 되었을 때, 1 mL의 5% CTAB in 1M citrate buffer (pH 6.0) 시약을 첨가하여 30분 후 혼탁정도를 평가한다.

다) 판정: 혼탁하면 양성으로 판정한다. 뮤코다당체 축적증 환자에서 양성반응을 보인다.

⑥ Reducing substance 검사

가) 적응: 원인 모르는 만성 신생아 간질환 및 발달지연, 성장부전환자에서 시행한다.

나) 방법: Benedict 시약 1 mL에 0.1 mL의 신선한 소변을 혼합하여 3분간 끓는 물에 가열한 후 색깔의 변화를 관찰한다. 또는 상품화 되어 있는 시약을 사용한다.

다) 판정: 갈색변화를 양성으로 판정한다. galactosemia, fructosuria, gycosuria에서 양성 반응을 보인다.

⑦ Sulfite 검사

가) 적응: 신생아 및 영아기의 원인모르는 뇌증(encephalopathy) 또는 경련이 있는 환자에서 시행한다.

나) 방법: 상품화되어 있는 dipstick (Merckoquant 10013, Merck Darmstadt, Germany)을 신선한 소변에 담가서 색깔의 변화를 관찰한다.

다) 판정: dipstick의 색깔 변화가 있으면 양성이다. sulfite oxidase결핍이나 조효소로 작용하는 molybdenum결핍에 의한 뇌증의 경우 양성반응을 보인다.

2) 아미노산의 정성적 정량적 분석25)

① 혈장 아미노산분석

EDTA tube에 1–2 mL의 혈장을 분리하여 냉결 또는 찬 상태로 즉시 검사실로 보내야 한다. 기본적인 혈장의 아미노산 검사는 식후 4–6시간 후 공복상태에 시행하는 것이 원칙이나 때로는 식후 혈장 아미노산 검사가 필요 할 수 도 있는데 이런 경우에는 섭취한 식이를 기록하는 것이 중요하다. 식후검사에서는 일반적으로 필수아미노산의 농도가 높다. 특히 알라닌(alanine)의 농도가 높을 때는 피루빈산대사장애나 사립체 대사장애 등을 감별해야 한다. 금식시의 검사는 branched aminoacid의 농도가 높으며 다른 아미노산은 낮게 측정된다. 따라서 정상인의 연령별 식전 식후 혈장 아미노산의 검사치가 검사실 마다 확립되어 있어야 한다. 검체가 용혈되면 검사결과를 신뢰할 수 없게 됨으로 즉시 혈장을 분리 냉동 보관한다. 아르기닌(arginine)농도의 정확한 측정은 요소회로계 대사 이상 진단에 중요하다. 검체를 실온상태로 검사실에 보내서 분석한다면 glutamate, aspartate는 실제 보다 높게 측정되고, glutamine, asparagine, cysteine, homocysteine등은 낮게 측정 된다. 특히 homocysteine은 냉동된 혈장을 사용하여 검사를 시행 하는 게 좋은데 환원제를 첨가한 후 분석한다. 그러나 phenylalanine, tyrosine, branched aminoacids (valine, isoleucine, leucine) 등은 별로 영향을 안 받는다.

② 소변 아미노산분석

약 10 mL의 소변에 2방울의 chloroform응 방부제로 첨가하여 실온상태로 검사실로 보내거나 냉결 보존된 상태로 보낸다. 소변 아미노산분석은 아미노산이 신세뇨관에서 재흡수되기 때문에 체액에서의 아미노산 평형상태를 제대로 반영하지 못하며 정상인과 환자의 미묘한 차이는 감별하기 어려운 경우가 많아서 특수한 대사질환들, 예를 들면 argininosuccinic aciduria, 등의 요소회로대사이상이나 시스틴요증, lysinuric protein intolerance 등에서 제한적으로 진단에 도움이 된다.

③ 뇌척수액 아미노산분석

약 1 mL의 뇌척수액을 즉시 냉결시켜 검사실로 보낸다. 동시에 채혈하여 혈장을 분리하여 검사실로 함께 보낸다. 뇌척수액/혈장 아미노산 비가 중요한 질환은 비케토성 고글리신혈증(non ketotic hyperglycinemia)과 세린합성장애(serine biosynthetic defect)로 전자에서는 글리신의 농도비가 0.06 보다 크고 후자에서 세린농도의 비는 0.2 미만이다. 다양한 원인의 신생아 뇌증에서 뇌척수액의 아미노산 분석이 필요하다.

3) 유기산의 정량적 분석[25)]

유기산분석은 대대 소변에서 행해지며 아주 제한적

으로만 혈장과 뇌척수액에서 시행할 수 도 있다. 오전 소변 10 mL을 chloroform 2-3 방울이 함유된 용기에 받아서 실온상태로 검사실로 보낸다. 그러나 뇌척수액과 혈장검사 시는 약 1 mL을 동결시켜 보낸다. 대개 gas chromatography-mass spectroscopy (GC-MS) 방법으로 측정한다. 전형적 유기산요증의 진단 뿐 아니라 아미노산대사자애, 지방산산화 대사장애, 사립체 대사장애 등의 진단에 도움이 되며 원인을 알 수 없는 산혈증, 저혈당, 고암모니아혈증, 신생아 케톤요증 등에서 시행한다.

4) Acylcarnitine profile분석[25)]

여과지(Guthrie filter paper)에 혈액을 묻혀 건조시켜서 3-6개의 spot을 실온으로 검사실로 보낸다. MS/MS방법으로 분석하는데 total carnitine, free carnitine의 정확한 정량분석은 어려우나 유기산대사장애, 지방산 산화 대사장애의 진단 및 스크리닝에 매우 도움이 된다.

(3) 유전성 대사질환의 특수한 생화학적 검사[25)]

1) Carnitine 분석

정확한 carnitine의 정량 상태를 알기위해서는 혈장 또는 혈청 1 mL과 약 5 mL의 소변을 실온상태로 검사실로 보낸다. 장쇄지방산은 carnitine ester상태로 사립체내로 들어오는데 이를 위해서는 acyl-CoA compound의 transesterification이 필요하다. 마찬가지로 사립체내에 축적된 acyl-CoA compound는 carnitine ester로 전환되어 사립체에서 제거되어 소변으로 배설된다. 이러한 detoxication 과정에서 이차적인 carnitine 결핍이 초래된다. 사립체의 Co-A activated carboxylic acid 대사장애를 초래하는 지방산 산화대사장애, 유기산 대사장애, 호흡기연쇄 사슬 복합체 대사장애의 경우에는 이차성 carnitine 결핍증이 초래된다. 일차성 carnitine과의 감별진단이나 정확한 carnitine의 상태, 치료효과 등을 판정하기 위해서는 정확한 total, free, esterified carnitine의 정량분석이 혈장 또는 혈청에서 필요하다. free carnitine은 대부분 신세뇨관에서 완전하게 재흡수 된다. 그러나 여과된 aclycarnitine은 대부분 소변으로 배설된다. 혈장 carnitine 이상이 있을 때나 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 소변 acylcarnitine을 분석하는데 유기산대사장애, 지방산산화대사장애시에 증가한다. 소변의 free carnitine이 대량 증가했다면 전신적인 carnitine결핍에 의해 신세뇨관의 재흡수기능에 장애가 그 원인이다.

2) Orotic acid

소변 10 mL을 2-3방울의 chloroform으로 처리하여 실온에서 검사실로 보낸다. 사립체내의 carbamylphosphate가 축적될 수 있는 OTC결핍증의 진단에 매우 중요하며 OTC보인자의 경우 allopurinol 투여 후에 증가한다. 이외에도 사립체대사성 질환, Rett 증후군, Lesch-Nyhan 증후군에서 증가한다. HPLC나 MS/MS 방법으로 정량분석이 가능하다.

3) 갈락토스혈증 검사

신생아 대사질환 검사에서 의심되는 경우 수유 30분 후에 EDTA tube에 2 mL 정도 채혈하여 실온에서 검사실로 보낸다. 절대로 냉장하거나 냉결시키지 않는다. Galactose, galactose-1-phosphate, enzyme, mutation분석 등을 할 수 있다.

4) Glycosaminoglycan (GAG)

소변 10 mL을 실온상태에서 검사실로 보낸다. 전기영동방법으로 여러 가지 다른 종류의 GAG를 분리함으로 뮤코다당체 축적증의 감별 진단한다. Dermatan sulfate는 뮤코다당체 축적증 I, II, VI, VII형에서 관찰되며 heparan sulfate는 I, II, III, VII에서 증가한다. Keratan sulfate는 특징적으로 IV형에서 증가한다. Chondroitin sulfate는 VII형에서 주로 상승하며 때로 IV형에서 관찰되기도 한다. III형과 IV형에서는 소변의 GAG가 소량만 증가하기 때문에 정량검사에서 위음성 소견을 보일 수 있다.

5) Oligosaccharides

소변 10 mL을 chloroform 2-3방울로 처리하여 실온상태로 검사실로 보낸다. Thin layer chromatography로 oligosaccharide를 분리한다. 정량분석은 sialic acid만 가능한데 이는 Salla disease에서 증가한다. 대부분의 리소솜축적질환에서 소변의 oligosaccharide가 증가하는데 fucosidosis, α-mannosidosis, β-mannosidoses, GM1, GM2 gangliosidosis, ga-

lactosialidosis, Gaucher disease, Pompe disease 등이다. 정확한 감별진단을 위해서는 효소분석이 반드시 필요하다.

6) Peroxisome 기능검사

초장쇄지방산(very long chain fatty acid)의 측정을 위해서는 1 mL의 혈청 또는 혈장을 냉결시켜 검사실로 보낸다. 적혈구의 plasmalogen을 측정하기 위해서는 1 mL의 EDTA혈액을 실온에서 검사실로 보낸다.

7) 선천성 당화 장애(congenital defects of glycosylation) 질환 검사

혈청 1 mL을 실온상태에서 검사실로 보낸다. Ferritin과 transferrin의 isoelectric focusing이 필요하다.

8) 스테롤의 측정

혈장 또는 혈청 1 mL을 냉결시켜 검사실로 보낸다. GC-MS방법으로 측정하며 콜레스테롤 생합성 대사장애, Smith-Lemli-Opitz 증후군 진단에 중요하다.

(4) 유전성 대사질환의 기능적 검사(Function test)[26]

1) Metabolic profiling

① 적응증

가) 기질대사의 평가: 사립체대사질환, 당원병, 지방산 산화대사장애

나) 질소처리 능력의 평가: 요소회로계 대사이상

다) 원인불명의 저혈당증

라) 치료효과의 감시

② 방법

가) 자정 이후 금식하고 오전 식전 소변과 혈액을 채취하여 혈액에서 포도당, 젖산, 아미노산, 암모니아, 유리지방산, acylcarnitine 등을 측정한다. 소변의 유기산 분석, orotic acid, 케톤 검사를 시행한다.

나) 각 식전, 식후 1시간에 채혈하여 포도당, 젖산, 아미노산, 암모니아를 측정한다.

다) 필요하면 자정에 채혈을 해서 상기한 항목을 검사하기도 한다.

③ 결과의 해석

가) 혈당이 <45 mg/dL이면 저혈당이고 여러 질환들의 감별 검사를 시행해야 한다.

나) 다음과 같은 경우 사립체대사질환을 의심한다.

i) 식후 혈청 젖산>2.1 mmol/l 또는 20% 상승될 때

ii) 식후에 오히려 케토시스가 발생할 때

iii) 식후 알라닌이 >600-700 umol/L이거나 20% 이상 상승할 때

다) 상승된 젖산이 식전 또는 금식 시에 정상화 될 때는 pyruvate dehydogenase complex 결핍을 시사한다.

라) 식전 저혈당과 동반된 젖산의 상승은 당원병을 의심케 한다.

마) 식후 암모니아 글루타민, orotic acid의 상승은 요소회로대사이상을 시사한다.

바) 젖산/피루빈산 비(lactate/pyruvate ratio; L/P ratio)와 3-hydroxybutyric acid/acetoacetic acid (3OHB/AcAc) ratio 분석은 다음과 같은 질환들의 감별에 도움이 된다.

I) L/P증가, 3OHB/AcAc 정상 또는 감소: pyruvate carboxylase 결핍, 3-ketoglutarate dehydrogenase 결핍

ii) L/P와 3OHB/AcAc 증가와 지속적인 젖산혈증; 호흡연쇄사슬 복합체 대사장애

iii) L/P감소 또는 정상, 3OHB/AcAc 정상, 젖산혈증: pyruvte dehydrogenase (PDH) 결핍을 시사한다.

2) 포도당 부하검사

① 금기: 이미 젖산혈증이 있거나 metabolic profiling에서 젖산이 식후에 상승된 경우는 사립체 대사질환에 관한 효소 및 유전자 분석을 시행한다. 포도당 부하검사로 젖산혈증이 악화 될 수 있어서 포도당 부하검사는 금기이다.

② 적응증

가) 정상 젖산 농도를 보이나 사립체 대사 질환이 의심될 때

나) Glycogen synthase결핍(GSD0)이 의심될 때

다) 효소, 유전자검사는 정상이나 당원병이 의심될

때, 특히 식전 저혈당 및 젖산혈증이 반복될 때

③ 방법

가) 영아의 경우 4-5시간의 금식, 이후의 소아는 밤사이 금식 후 젖산, 포도당, 산-염기평형상태를 검사한다.

나) 체중 kg당 2 gm의 포도당(최대 50 gm)을 경구 투여한다.

다) 그 후 30, 60, 90, 120, 180분 후에 각각 젖산, 포도당, 산염기 평형상태를 검사하며 2시간 동안 소변을 모아서 유기산 분석을 시행한다.

④ 결과의 해석

가) 정상이라면 젖산은 <2.1 mmol/L거나 20% 이상 상승하지 않는다. 산염기평형도 변화 없으며 소변 유기산 분석도 정상소견을 보인다.

나) 젖산이 증가한다면 사립체대사 장애를 시사하며 젖산과 혈당이 상승한다면 glycogen synthase 결핍(GSD0)을 시사한다.

다) 젖산은 감소하나 혈당은 상승한다면 당원병 Ia, Fanconi-Bickel 증후군 등을 의심한다.

3) 금식검사(Fasting test)

① 적응증

가) 원인불명의 저혈당증

나) 금식의 관용정도 평가

② 방법

가) Metabolic profiling을 통하여 지방산 산화 대사장애 등을 배제한 후 적어도 지난 3개월간 정상적 식이와 영양 상태를 유지하고 있어야 한다.

나) 6개월 미만 영아는 8시간, 6-8개월 영아는 12시간, 8-12개월 영아는 16시간 1-2 세는 18시간, 2-7 세는 20 시간, 7세 이상은 24시간 금식이 가능하다.

다) 금식 시작할 때 혈당, 소변 유기산 및 케톤 분석, 동맥혈가스를 분석히고 혈장을 보관한다.

라) 오전 8시에 혈당과 젖산, 동맥혈 가스분석, 유리지방산, 3-hydroxybutyrate를 측정하고 혈장을 보관한다.

마) 금식 종료 시에 혈당, 젖산, 동맥혈가스분석, 3-hydroxybutyrate, 유리지방산, 인슐린, 코티솔, 성장 호르몬, 아미노산, acylcarnitine, carnitine을 측정한다. 소변의 유기산과 케톤을 분석한다.

바) 증상이 동반된 저혈당 발생 시에는 정맥으로 2 ml/kg의 10% 포도당 용액을 주입한다. 계속 증상 이 있으면 5-8 mg/kg/분으로 10% 포도당 용액을 지속적으로 주입한다. 무증상 저혈당의 경우는 경구로 탄수화물을 섭취하도록 한다.

③ 결과의 판정

가) 장시간 금식시 발생한 저혈당시기에 측정한 유리지방산은 증가하고 3-hydroxybutyrate는 증가하지 않는다면 지방산 산화대사 장애와 케톤생성장애등을 의심한다.

나) 저혈당 발생시에 젖산과 케톤이 증가하면 당원병, 당신생장애, 사립체 대사장애 등을 의심한다.

다) Alloisoleucine이 증가하면 단풍당뇨증을 의심한다.

라) 단시간 금식 후 저혈당이 발생하고 케톤생성이 없으면 고인슐린혈증을 의심한다.

마) 금식 후의 소변 유기산 분석은 여러 유기산대사 장애들을 명확하게 진단하는데 도움이 된다.

4) 글루카곤자극검사

① 적응증

가) 당원병이 의심되는 경우

나) 당신생장애가 의심되는 경우

다) 고인슐린혈증에 의한 신생아 저혈당시에 당원비축정도의 평가

② 방법

가) 검사 시작 전 혈당이 <60 mg/dL이어야 한다. 0.5 mg의 글루카곤을 근주한다.

나) 주사 전, 주사 후 15, 30, 45, 60분에 혈당, 젖산을 측정한다.

③ 결과의 판정

가) 주사 후 45분 이내에 혈당이 25 mg/dL 상승한 경우 정상으로 판정한다. 선천성 고인슐린혈증에서도 이와 같은 반응을 보인다.

나) 혈당의 상승이 <25mg/dL 이면 당원병과 당신

생장애를 의심하는데 전자의 경우 젖산이 상승한다.

5) Tetrahydrobiopterin (BH4) 부하검사

① 적응증: 고페닐알라닌혈증을 보이는 경우

② 방법

가) 검사 전 혈장 페닐알라닌이 >400 umol/L (6 mg/dL)이어야 한다.

나) 검사 전 혈장에서 페닐알라닌/타이로신을 분석한다. 소변은 향후 pterin 분석을 위해 5 mL을 동결 보존하는데 MnO2를 넣고 차광하여 검사실로 보낸다.

다) 체중 kg당 20 mg의 BH4를 정상식이 30분전에 물에 희석하여 경구 복용시킨다.

라) 혈장을 투약 후 1, 2, 4, 8, 24시간 채혈하여 페닐알라닌/타이로신 농도의 변화를 관찰하고 소변은 차광상태를 유지하며 4–8시간 모은다.

③ 결과의 판정

가) 대개 8–24시간 이내에 급격히 페닐알라닌/타이로신 농도가 정상화(페닐알라닌은 감소하고 타이 로신은 증가함) 되면 BH4 대사장애를 의심한다. 소변의 pterin분석과 유전자 분석, 효소분석으로 BH4 생성에 관계하는 대사장애들을 감별한다.

나) 약간의 페닐알라닌 감소를 보이며 BH4 에 민감한 정형성 페닐케톤요증을 시사하나 대부분의 정형성 페닐케톤요증 환자에서는 페닐알라닌/타이로신 농도변화가 없다.

6) Allopurinol 부하검사

① 적응증: ornithine transcarbamylase 결핍의 보인자이거나 경한 환자가 의심되는 경우 시행한다.

가) 신경증상에 동반된 원인 불명의 일과성, 재발성 고암모니아혈증이 있는 경우

나) 원인 불명의 퇴행성 신경증상, 뇌증을 보이는 여자의 경우

다) 가계도상 보인자의 위험도가 높은 여자

② 방법

가) 검사 24시간 이내에 카페인이 함유된 음료나 식이는 금해야 한다. 여자의 경우 월경 후 7–12일이 경과하여야 한다.

나) 검사전 오전 소변을 모은다.

다) allopurinol을 경구 투여하는데 용량은 연령에 따라 6세 미만의 경우 100 mg, 6–10세 200 mg, 10 세 이상 300 mg을 복용한다.

라) allopurinol 복용 후 소변을 4분획으로 모으는데 0–6시간, 7–12시간, 13–18시간, 19–24시간으로 한 다.

마) 모든 소변은 분획 당 10 mL을 chloroform 2–3방울과 함께 동결시켜 검사실로 보내어 HPLC 방법으로 orotic acid와 orotidine을 측정한다.

③ 결과의 판정

orotic acid와 orotidine이 정상이상으로 상승하면 ornithine transcarbamylase 결핍의 보인자이거나 경한 환자임을 시사한다. 그러나 이 검사의 민감도와 특이도는 아주 예민하지 않아서 위음성, 위양 성을 항상 고려해야 한다. 확진은 유전자분석으로 한다.

7) 지방부하검사

① 적응증: acycarnitine profile이나 변 유기산 분석은 평상시에 정상이나 지방산 산화 대사장애가 의심 되는 경우 시행한다.

② 방법:

가) 검사 전 3 일간은 정상식이를 한다. 그 후 8–10 시간 금식 후 해바라기 또는 옥수수기름 을 체중 당 2 gm/kg 복용한다.

나) 검사 전, 검사 후 1, 2, 3, 4, 5, 6시간에 채혈하여 혈장의 중성지방, 3–hydroxybutyric acid, acetoacetic acid, 유리지방산, acylcarnitine, 동맥혈 가스분석 등을 시행한다. 저혈당이 발생하면 검사를 종료한다.

다) 소변은 검사 전 12시간과 검사 시작 후 12시간에 모아서 유기산분석을 시행하여 dicarboxylic acid를 측정한다.

③ 결과의 판정

저혈당시에 유리지방산은 증가하는데 케톤 농도가 낮다면 지방산 산화대사장애를 시사한다. 그러나 medium chain과 short chain acyl–CoA dehydrogenase

결핍의 진단에는 도움이 안 된다.

8) 과당부하검사

① 적응증: 과당 대사장애인 유전성 과당 불내증(hereditary fructose intolerance: aldolase B 결핍증), fructose-1, 6-biphosphatase 결핍이 의심되는 경우 시행한다.

② 방법:

가) 검사 전 2주 동안은 과당이나 설탕이 없는 식이를 한다.

나) 과당을 체중 당 0.2 gm/kg 10% 용액으로 하여 2분간에 걸쳐서 정맥주사 한다. 과당 부하 시작 전 2회, 부하 후 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90분에 채혈하여 혈장의 혈당, 과당, 인산, 마그네슘, 요산 등을 측정한다.

③ 결과의 판정

가) 유전성 과당 불내증의 경우 과당 부하 후 10-20분에 혈당, 인산은 감소하나 요산이 증가한다.

나) 상기한 변화들이 미미한 경우에는 fructose-1, 6-biphosphatase 결핍을 시사한다.

다) 과당만이 급격히 상승할 때는 fructokinase 결핍을 시사한다.

결 론

대부분의 유전성 대사질환이 소아연령기에 발생하여 우리 소아과의사들에게, 특히 소아신경학전문의에게 먼저 의뢰되고 진단과 치료가 수행되는 경우가 흔하다. 유전성 대사 질환은 개별적으로는 매우 드물고 경험하지 않으면 쉽게 진단할 수 없는 경우가 많다. 그러나 전체적으로 볼 때는 그렇게 드문 질환은 아니며 상기한 바와 같이 매우 다양한 임상증상을 보이기 때문에 많은 질환들의 감별진단의 가능성으로 늘 염두에 두어야 할 질환들이다. 최근 10 여 년간 국내의 유전성 대사질환의 검사실 진단도 매우 빠르게 발전되어왔다. 많은 희귀한 유전성 대사질환들에서 생화학적산물의 측정, 효소분석, 유전자분석에 의한 진단이 가능하게 되었다. 그러나 이러한 어렵고 특수한 검사실에서만 행해질 수 있는 검사 이전에 임상증상만으로 유전성대사 질환을 의심하여 전문가에게 의뢰함으로 조기에 진단과 치료가 시작될 수 있으면 치명적, 불가역적인 신경학적 손상을 예방할 수 있고 현재 다양한 치료방법들이 개발되어 환자의 삶의 질과 수명에 괄목할 만한 개선이 있었다.

참 고 문 헌

1) Scriveer CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3-54.
2) Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. 1st ed. Cambridge: Cambridge University press, 1996:1-18.
3) Burton BK. Inborn error of metabolism: the clinical diagnosis in early infancy. Pediatrics 1987;79:359-69.
4) Poggy F, Billette de Villeneuve T, Munnich A, Saudubray JM. The newborn with suspected metabolic disease: an overview. In: Clayton RE,, Round JM, editors. Clinical biochemistry and the sick child, 2nd ed., Oxford: Blackwell Scientific, 1994:60-86.
5) Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. editors. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th ed. Berlin: Springer, 2012;4-54.
6) Sedel F. Inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach to meurological and psychological presentations. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. editors. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th ed. Berlin: Springer, 2012;55-74.
7) Hoffmannn GF, Nyhan WL, Zschocke J, kahler SG, Mayatepak E. Core Hand Books in Pediatrics. Inherited Metabolic Disease. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:19-318
8) Zschocke J, Hoffmann GF. Manual of Metabolic Pediatrics, 2nd ed. Heidelberg: Schattauer, 2004:3-29.
9) Chaves-Carballo E. Detection of inherited neurometabolic disorders. A practical clinical approach. Pediatr Clin North Am 1992;39:801-20.
10) Aicardi J. The inherited leukodystrophies, clinical overview. J Inherit Metab Dis 1993;16:733-43.
11) Clarke JTR. Neurologic syndrome In: Clarke JTR, editor. A clinical guide to inherited metabolic dis-

eases. 1st ed. Cambridge: Cambridge University press, 1996:19-60.
12) Zschocke J, Hoffmann GF. Manual of Metabolic Pediatrics, 2nd ed. Heidelberg: Schattauer 2004:27
13) Lee DH, Jeon KS, Ahn YM. Three cases of isovaleric acidemia. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2002;2:7-11.
14) Lee JH, Ko JM, Yoo HW. A case of propionic acidemia presenting with gait disturbance. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2006;6:6-14.
15) Kim SW. Biochemical and morphological diagnosis of respiratory chain complex disease. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2006;6:72-88.
16) Yoo HW, Kim GH, Seo EJ. Clinical feature, response to treatment, prognosis, and molecular characterization in Korean patients with inherited urea cycle defects. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2002; 2:77-79.
17) Kim KM, Yoo HW. Experiences of liver transplantation in metabolic liver diseases. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2002;2:80-4.
18) Bonnet D, Martin D, De Lonlay P. Arrhythmias and conduction defects as a presenting symptom of fatty acid oxidation disorders in children. Circulation 1999;100;2248-53.
19) Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. Atlas of Metabolic Diseases. 3rd ed. New York: Hodder Arnold, 2012;555-612.
20) Choi JH, Kim GH, Lee JH, Park YS, Yoo HW. Primary hyperoxaluria presenting with chronic renal failure. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2005;5: 27-32.
21) Im SJ, Nam SW. A case of galactosialidosis. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2006;6:32-8.
22) Whang JS, Seok HJ, Lew KW, Lee EH, Kim SW. Mutation analysis of methylmalonic acidemia. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2004;3:30-3.
23) Choi JH, Yoo HW. Efficacy of long term treatment of copper-histidine in Menke's kinky hair disease. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2004;4:34-9.
24) Lee YM. Expanding clinical spectrum of respiratory chain complex diseases. J Korean Soc Inherit Metab Dis 2006;6:63-71.
25) Hoffmannn GF, Nyhan WL, Zschocke J, kahler SG, Mayatepak E. Core Hand Books in Pediatrics. Inherited Metabolic Disease. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:95-109.
26) Touati G, Mochel F, Rabier D. Diagnostic procedures; Function tests and postmortem protocol. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G. editors. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th ed. Berlin: Springer, 2012:88-114.