

신생아기의 유전성대사이상질환의 체계적 접근방법

한림대학교 의과대학 소아청소년과학교실

이 홍 진

Systematic Approach for the Diagnosis of IEM in the Neonatal Period

Hong Jin Lee

Department of Pediatrics, Hallym University, Chunchon, Korea

Recent advances in the diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism have improved substantially the prognosis of many of these diseases, if diagnosed early enough before irreversible damage occurs. This makes it essential that the practicing pediatrician, especially neonatologists be familiar with the clinical presentations and systematic approaches of these disorders. Characteristic clinical presentations, methods of systematic approach and typing of various disorders is discussed in this review. The signs of neurological dysfunctions of many IEMs manifesting in the neonatal period is very nonspecific, such as poor feeding, poor sucking, apnea or tachypnea, vomiting, hypertonia, hypotonia, seizure, letharginess, consciousness change and coma. Many other non-metabolic severe disorders of neonatal period such as neonatal sepsis and intracerebral hemorrhage share these nonspecific symptoms. Hyperammonemia, metabolic acidosis, ketosis and hyperlactic acidemia are observed in many of these conditions but there are exceptions in which conditions all basal laboratory tests are normal, such as NKH, sulfite oxidase deficiency and peroxisomal disorders. According to the results of basal laboratory tests, IEMs in the neonatal period can be categorized in to 6 types. Grouping of IEMs into 6 types will make confirmatory tests and early emergency treatment more efficient.

Kew words: IEM, Neonate, Nonspecific, Systematic approach, Hyperammonemia, Metabolic acidosis, Hyperlactic acidemia

서 론

신생아기의 심한 질환들의 공통적인 특징은 그 증상이 비특이적이라는 점이며, 이는 신경계의 발달이 덜 되어 있기 때문이다. 이시기에 보일 수 있는 증상들로 는 잘 빨지 않음, 자발적인 움직임이 떨어짐, 근육의 톤이 떨어지거나 올라감, 경련발작, 늘어지거나 의식의

혼탁 또는 혼수상태 등이다. 이러한 증상들을 보이는 경우 신생아패혈증, 두개강내출혈, 유전성대사장애질환 군 등의 상태를 의심해보아야 된다. 이러한 증상을 보이는 환자들에 대한 진단적인 접근을 할 때 빠지기 쉬운 중요한 함정이 확률에 의한 접근이다. 확률적으로 흔한 질환을 배제한 후에 희귀한 질환의 가능성을 확인해야 한 다는 것은 대부분의 임상상황에서 맞는 접근방법이지만 요소회로의 이상, 유기산혈증 및 지방산 산화이상의 경우에는 그렇지 않을 수 있다는 것을 꼭 기억하고 있어야 된다. 위의 질환들을 앓고 있는 경우 면역력이 저하되어 이차적인 감염이 동반될 수 있

책임저자: 이홍진, 강원도 춘천시 삭주로 77
한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과
Tel: 033)240-5230, Fax: 033)241-8061
E-mail: hjlee@hallym.or.kr

며, 역으로 감염이 있는 경우 이화작용이 증가되어 위의 질환들을 악화시킬 수 있으므로 신생아패혈증과 위의 질환들의 가능성은 동시에 점검하는 것이 옳은 접근 방법이라고 할 수 있다. 산전관리 및 산후관리의 개선으로 감염 등에 의한 고전적인 질병들의 빈도가 현저하게 감소하고 있는 요즘에는 유전성대사이상질환들의 상대적인 중요성은 점 점 더 높아진다고 볼 수 있으며, 이 질환들의 각각의 빈도는 낮으나 질환군의 빈도는 상대적으로 높으므로 신생아환자들을 보시는 의사들의 주의와 관심이 필요하다. 그러나 아직까지도 많은 소아과 의사들이 유전성대사이상질환의 진단을 어려워하고 꺼려하는 경향이 있다. 그 이유 또는 기전은 몇 가지를 들 수 있다. 첫째는 위에서 지적한 확률의 문제이다. 흔한 질병을 배제한 후에 희귀한 질병을 진단해야 한다는 것인데 앞서 말씀드린 것처럼 같이 나타날 수 있다는 것을 잊으면 안된다. 둘째는 질병의 바탕이 되는 생화학적이거나 분자생물학적인 기전을 알아야 진단할 수 있다고 생각하고 본과1학년 때 시달렸던 악몽을 먼저 떠올리며, 접근 자체를 꺼려한다. 그러나 접근방법을 알면 생화학적이거나 분자생물학적인 기전을 모르더라도 얼마든지 진단하고 치료할 수 있다. 이 논문에서 강조하고자 하는 것이 이점이다. 셋째는 우리나라는 600여 년 이전의 조선시대 초기부터 동성동본금혼의 규정을 잘 준수해 왔기 때문에 열성질환의 빈도가 낮다는 점이다. 이는 부분적으로 맞는 말이지만 이법이 부계만을 제한한 것이고, 모계 쪽은 조절이 불가능하였으며, 우성유전이나 미토콘드리아질환에 대해서는 도움이 되지 않으며, 열성질환의 경우에도 빈도는 조금 줄어드나 없지는 않다는 한계가 있다. 넷째는 신생아기에 말썽을 부리는 심각한 질환들인 유기산혈증과 요소회로의 이상 및 비케톤성고글리신혈증 등으로 사망한 경우에는 부검에서도 특별한 소견이 발견되지 않으므로 원인미상 또는 패혈증으로 간주되어 버리는 경향이 있다.

신생아기에 유전성대사이상질환을 암시하는 소견들로는 신체검진에서 간비종대, 소변이나 몸에서 나는 비정상적인 체취, 얼굴모양의 기형 등을 들 수 있고, 검사 소견들로는 백혈구감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 또는 이들이 동시에 나타나는 범혈구감소증을 우선 들 수 있

며, GOT/GPT의 상승이나 황달 등의 간기능의 이상, 고암모니아혈증, 대사성산혈증, 젖산혈증, 케톤산혈증, 저혈당 등이 있다.

최근 들어 의학 특히 유전대사분야의 발전은 눈부신 바 있어 그동안 진단이 불가능하였던 대부분의 유전 대사질환들의 생화학적인 배경 및 분자생물학적인 배경이 밝혀졌고 진단이 가능하여 졌으며, 국내의 발전 또한 눈부신 바 있어 대부분의 질환들의 진단이 가능하여 졌으므로 올바른 접근방법을 알고 있다면 그 길은 의외로 짧다고 할 수 있다.

대부분의 유전성대사이상질환들은 조기진단이 매우 중요하다. 진단이 늦어지고, 치료가 늦어지면 생명을 잃을 가능성이 크며, 생명을 건진다고 하여도 그 후유증이 심각하여 평생을 장애와 함께 할 수 있으므로 올바른 접근방법의 중요성은 아무리 강조하여도 부족하지 않다¹⁾.

본 론

1. 신생아기 유전성대사이상질환의 증상 과 증후

1) 증상이 없는 시기

유전성대사이상질환은 크게 중독성대사이상질환과 에너지결핍성대사이상질환으로 나눌 수 있다²⁾.

중독성대사이상질환은 독성전구물질의 축적으로 증상이 나타나며, 태내에 있을 때는 태반을 통하여 제거되던 독성물질이 태어난 후 스스로 제거하지 못하게 되면 서서히 상승되고, 임계농도에 도달하면 증상이 나타난다. 이 증상이 없는 시기는 독성물질의 분자량과 밀접한 관계가 있다. 분자량이 적은 물질일수록 짧고, 분자량이 클수록 길어져 요소회로의 이상, 유기산혈증(메칠말론산혈증, 프로피온산혈증 등) 및 아미노산대사이상(타이로산혈증 등)의 경우는 대부분 3일 내지 4일 정도이며³⁾, 리소솜축적질환의 경우에는 수개월이상 긴 경우가 많다. 극단적으로 짧을 수 있는 질환으로는 비케톤성고글리신혈증(nonketotic hyperglycinemia, NKH)의 경우에는 출생 수 시간 이내에 증상이 나타날 수 있다. 신생아기에 증상이 나타나는 중독성대사이상

질환들의 공통적인 특징은 증상이 없는 기간이 있다는 점, 중독에 의한 증상들(구토, 기면, 혼수, 간기능의 악화)이 있다는 점, 대부분 대사성산혈증, 케톤혈증 및 고암모니아혈증이 있다는 점이다. 그러나 주의가 필요한 예외적인 경우에는 비케톤성고글리신혈증으로 이 경우에는 대사성산혈증, 케톤혈증, 고암모니아혈증 및 범혈구감소증 등의 소견이 없이 빠른 속도로 악화되는 경과를 보인다⁴⁾.

에너지결핍성대사장애질환은 중독성과는 다르게 태내에 있을 때부터 손상이 가능하며, 따라서 선천성기형, 특히 뇌량무형성(corpus callosum agenesis) 등의 중추신경계의 기형이 있을 수 있고, 출생 직후부터 증상이 나타날 수 있으며, 중독성의 증상이 동반될 수도 있다. 포도당생합성과정의 이상 질환군, 선천성젖산혈증(피루브산탈수소효소결핍증 등), 지방산산화이상, 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상⁶⁾ 및 퍼옥시좀대사이상⁷⁾ 등이 여기에 속한다. 공통적으로 나타나는 증상들로는 젖산혈증, 근육톤의 감소, 심근의 이상, 심부전, 속, 성장 지연 등이다²⁾.

2) 비정상적인 체취

휘발성물질이 축적되면 특별한 냄새가 날 수 있으며, 이러한 비정상적인 체취는 몇 가지 유전성대사장애질환의 중요한 소견이다. 비정상적인 체취는 심한 경우에는 그대로 맡을 수도 있으나 기저귀를 말린 다음에 맡으면 좀 더 잘 맡을 수 있고, 소변을 병에 담은 다음 뚜껑을 막은 상태에서 상온에 두었다가 뚜껑을 열면서 맡으면 잘 맡을 수 있다.

페닐케톤뇨증의 곰팡내 또는 쥐 오줌냄새, 제1형 티로신혈증의 생선냄새, 이소발레르산혈증과 제1형 글루타르산혈증의 발고린내 또는 치즈냄새⁸⁾, 단풍당뇨증의 달콤한 설탕 타는 듯한 냄새 등이 대표적인 비정상적인 체취들 이라고 할 수 있다.

3) 간비종대

많은 질환들이 간비종대를 동반한다. 고서병 또는 니만픽병 등의 리소솜축적질환의 경우에는 간비종대가 있으나 신생아기에 증상이 잘 나타나지 않는다. 신생아기

에 간비종대가 있으면서 간기능의 이상이 있는 경우에는 요소회로의 이상이나 유기산혈증을 먼저 생각해 보아야 되며, 갈락토스혈증이나 제1형 티로신혈증 및 α-antitrypsin 결핍증도 감별진단에 넣어야 되며, 간기능의 이상이 현저하지 않은 경우에는 리소솜축적질환군의 가능성을 생각해 보아야 된다.

4) 뇌기능의 이상

신생아기에 뇌손상을 일으켜 뇌기능의 이상을 초래할 수 있는 질환들은 매우 다양하나 임상적으로 나타나는 증상들은 앞서 언급하였듯이 비특이적으로, 잘 빨지 않음, 자발적인 움직임이 떨어짐, 근육의 톤이 떨어지거나 올라감, 경련발작, 늘어지거나 의식의 혼탁 또는 혼수상태 등 거의 비슷한 양상을 보이며, 정상적인 반사동작들이 소실된다. 이러한 소견을 보일 수 있는 경우에는 신생아패혈증, 두개강내출혈 등과 유전성대사장애질환 등이 있으며, 유전성대사장애질환으로는 유기산혈증들, 요소회로의 이상들 및 아미노산대사이상중에서 단풍당뇨증과 비케톤성고글리신혈증 등이 있다. 이 질환들은 독성물질의 축적에 의하여 증상이 나타나며, 이들은 대부분 태반을 통하여 제거가 가능하므로 출생 후 임계농도에 도달할 때까지의 증상이 없는 시기가 있는 것이 특징적으로 출생 직후 일정기간 정상적인 생활을 하던 신생아에서 갑자기 증상이 나타난다. 증상이 없는 기간은 3일 내지 4일 정도가 보통이나 비케톤성고글리신혈증의 경우에는 수시간정도로 짧을 수 있다. 맨 처음 나타나는 증상은 대부분 잘 먹지 않는다는 것으로 빨려고 하지 않는다. 대중적인 치료를 함에도 불구하고 진행되어 호흡장애, 무호흡, 딸국질, 서맥, 저체온 등이 나타나며, 혼수상태에 빠진다. 이때 통상적인 신경학적인 검사는 대부분 정상 소견을 보인다. 혼수상태에서는 근육의 톤과 불수의운동이 특징적이다. 다른 원인에 의한 혼수상태의 경우에는 대부분 근육의 톤이 감소되거나(hypotonia) 대사장애질환에 의한 경우에는 증가되는(hypertonia)가 많다. 자연적으로 또는 자극을 받을 때 후궁만장(opisthotonus)을 보이거나 상지의 복성을 하는 듯한 동작, 하지의 자전거폐달을 밟는 듯한 동작을 보인다⁹⁾. 혼수상태에서 정상 톤을 보인다는 것은 상대

적으로 hypertonia가 있다는 것을 암시한다고 보아야 된다. 또 몸통은 hypotonia를 보이나 사지에서 hypertonia를 보이는 경우도 있으므로 주의가 필요하다. 경련발작은 좀 드문 소견으로 잘 보이지 않으며, 앞서 보이는 불수의 운동을 경련발작으로 오인하는 경우가 많다. 경련발작이 있는 경우에는 다른 원인에 의한 것일 가능성을 생각해 보아야 된다. EEG 소견은 intense activity와 거의 flat한 부분이 교차되는 반복성 양상을 보일 수 있다.

에너지결핍성대사장애질환들의 증상은 증상이 없는 기간이 없고, 좀 더 서서히 진행되며 임상발현도 덜 확실하고, 중증도도 다양하다는 점이 중독성과의 중요한 차이점이다. 가장 흔한 증상은 심한 진신성의 hypotonia라는 것이 역시 차이점이고, 그 외에 비후성심근염(hypertrophic cardiomyopathy)과 선천성 기형이 동반되어 나타날 수 있다. 초기증상이 갑작스런 기면 상태나 혼수 상태일 수도 있다. 경우에 따라서는 에너지결핍성대사장애질환들의 경우에도 중독에 의한 증상이 동반되어 나타날 수도 있다.

5) 심종대 또는 심부전

신생아기에 심장이 커져있거나 심부전의 증상을 보이는 경우 우선 생각해 보아야 될 질환군은 에너지결핍성대사장애질환군으로 미토콘드리아 호흡연쇄효소이상 질환군, 지방산산화이상질환군 및 제II형 글리코겐축적 질환(Pompe 병) 등이다. 좀 늦게 영아기 이후에 심장이 커져있는 경우에는 뮤코다당증도 감별진단에 포함시켜야 한다.

6) 대사성산혈증

대사성산혈증을 보이는 대표적인 질환군이 유기산혈증이다. Anion gap의 증가가 있고, 케톤산혈증이 동반되는 경우가 많으며, 젖산혈증의 동반이 있는 경우가 많다. 에너지결핍성대사장애질환들의 경우에도 대부분의 경우 젖산혈증이 있으며, AG의 증가가 있다.

7) 호흡성알카리혈증

암모니아가 호흡성알카리혈증을 유발시키므로 호흡

성알카리혈증을 보일 때 우선생각할 질환군은 요소회로의 이상이나 대사성산혈증을 보이는 경우도 많다.

8) 케톤산혈증

정상인의 경우 저혈당이 있는 경우에는 케톤의 증가가 있는 것이 정상적인 반응이며, 만약 저혈당이 현저한데 케톤의 증가가 없다면 지방산산화이상이나 제2형 글루타르산혈증 등을 생각해 보아야 된다. 정상인의 경우에는 케톤산혈증이 있어도 고암모니아혈증은 보이지 않으며, 만약 케톤산혈증과 함께 고암모니아혈증이 나타난다면 요소회로의 이상, 유기산혈증 및 단풍당뇨증 등을 의심해보아야 된다.

9) 젖산혈증

젖산혈증이 있는 경우 우선 생각해 보아야 될 질환은 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상, 피루브산탈수소효소복합체결핍증(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC 결핍증)⁹⁾ 및 피루브산산화효소결핍증(pyruvate carboxylase, PC 결핍증)이다. 이 경우에는 젖산/피루브산 비가 증가되는 경우가 많다. 그러나 유기산혈증이나 요소회로의 이상의 경우에도 젖산의 증가가 있을 수 있으며, 심한 감염으로 혈액순환에 문제가 있거나 저산소증이 있는 경우에도 젖산혈증이 올 수 있으므로 주의가 필요하다. 혈중 젖산의 농도가 5 mmol/L가 될 때까지는 pH는 정상으로 유지되므로 주의가 필요하다. 젖산과 피루브산의 비 및 케톤체인 3-hydroxybutyric acid와 acetoacetic acid의 비는 세포질과 미토콘드리아의 산화환원상태를 분석하는데 필요하므로 같이 측정하여야 한다.

10) 범혈구감소증

유기산혈증에서는 범혈구감소증 또는 빈혈, 백혈구감소증 및 혈소판감소증이 각각 나타나는 경우가 많으며, 이러한 소견들로 인하여 폐혈증으로 오진되는 경우가 많다. 반면에 이러한 변화가 나타나지 않는 질환이 비케톤성고글리신혈증이다. 이 질환에서는 간기능의 이상, 대사성산혈증, 고암모니아혈증 및 범혈구감소증 등의 소견이 모두 정상인 것이 특징으로 뇌기능의 손상의

증상과 증후가 있으면서 이러한 검사소견들이 정상일 때 반드시 생각해 보아야 될 질환이다.

신생아패혈증의 증상과 검사소견은 유기산혈증과 같은 중독성대사장애질환과 비슷하여 구별하기 어려운 경우가 많다. 또 중독성대사장애질환의 경우 면역기능이 떨어져서 감염이 동반될 수 있고, 역으로 신생아패혈증의 경우 이화작용의 증가로 말미암아 잔류효소농도가 어느정도 남아있는 가벼운 형의 대사장애질환의 증상을 급격하게 악화시킬 수 있으므로 감염이 있다는 사실 자체가 대사장애질환의 가능성을 완전히 배제하였다는 증거가 되지 못한다. 따라서 두 가지의 가능성은 항상 동시에 같이 점검하는 자세가 중요하다고 할 수 있고, 이러한 가능성을 점검하는 기준으로 고암모니아혈증, 대사성산혈증, 케톤혈증 및 젖산혈증 등의 유무는 중요한 지표가 된다.

11) 저혈당

저혈당이 올 수 있는 질환들은 매우 다양하며, 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상, 유기산혈증, 요소회로의 이상, 지방산산화이상 및 글리코겐축적질환군 등을 들 수 있다. 젖산혈증, 젖산/피루브산 비, 3-hydroxybutyric acid/acetoacetic acid 비, 케톤산혈증의 동반여부, 고암모니아혈증의 동반 여부 등이 감별진단에 중요하다.

12) 간기능의 이상

고암모니아혈증을 일으키는 요소회로의 이상과 유기산혈증들은 거의 대부분 간기능의 이상이 동반된다. 그러나 제1형티로신혈증, 갈락토스혈증 등에서도 현저한 간기능의 이상이 있으며, 지방산산화이상이나 미토콘드리아호흡연쇄효소의 이상의 경우에도 간기능의 이상이 동반될 수 있다.

13) 고암모니아혈증

신생아기에 고암모니아혈증이 올 수 있는 경우로는 우선 요소회로의 이상을 들 수 있으며, 이 경우에는 1,000 $\mu\text{mol/L}$ 이상의 매우 현저한 상승을 보인다. 그러나 유기산혈증 및 단풍당뇨증 등도 고암모니아혈증

이 있으며, 이때는 그 상승이 수백정도의 중등도의 상승을 보이는 것이 차이점이라고 할 수 있다.

2. 신생아기 유전성대사장애질환의 진단적 접근 방법

1) 기본적인 검사

앞에 말씀드린 소견들을 보이므로 이러한 소견들의 존재여부를 확인하는 것이 신생아기의 유전성대사장애질환의 진단의 출발점이 된다. 이러한 검사들은 매우 통상적이고 기본적인 검사들로 CBC, urinalysis, LFT, ABGA (VBGA도 가능), ammonia, Lactate, Pyruvate 등으로 거의 모든 병원에서 가능한 검사들이다. 이러한 검사들의 결과를 잘 분석하면 가능성이 높은 질환군을 결정할 수 있고, 확진을 위하여 어떠한 검사를 시행해야 할지 결정할 수 있다.

한 가지 주의할 점은 정맥내로 포도당이 투여된 후에는 검사소견이 변화할 수 있고, 특히 확진을 위한 검사들이 영향을 받을 수 있으므로 치료시작 전에 검체를 채취하고, 확진을 위한 검체도 미리 채취하여 냉장 또는 냉동보관을 시켜놓는 지혜가 필요하다. 확진을 위하여 보관해 놓아야 될 검체로는 유기산분석을 위한 소변(일회성 100 cc정도면 충분), 아미노산분석을 위한 혈장, 뇌척수액 및 유전자분석을 위한 EDTA를 넣은 혈액 등이다. Tourniquette을 오랫동안 감아놓은 상태에서 정맥혈을 채취하면 젖산이 이차적으로 상승되어 진단에 혼선을 초래할 수 있으므로 젖산의 상승 여부를 알기 위한 검체를 채취할 때는 tourniquette을 풀 상태에서 채혈하는 것이 필요하다.

2) 질환군의 분류

중독성신경학적인 이상, 에너지결핍성 신경학적이상 및 간중대 등의 임상적인 소견과 위의 검사결과들을 종합하여 판단하면 몇 가지 질환군의 Type으로의 분류가 가능하다¹⁾. Type I케톤혈증이 주로 보이는 군으로 단풍당뇨증이 대표적인 질환이며, 확진은 소변의 유기산분석과 혈장의 아미노산분석으로 한다. Type II는 대사성산혈증, 케톤산혈증, 중등도의 고암모니아혈증, 범

혈구감소증, 간기능의 이상 등을 보이는 군으로 유기산 혈중이 이군에 속한다. 대표적인 질환으로는 메칠말론 산혈증, 프로피온산혈증 등이며, 다른 대부분의 유기산 혈증들도 중등도의 차이는 있으나 비슷한 소견을 보인다. 확진은 소변의 유기산분석을 하면 된다. Type III는 젖산혈증을 동반한 에너지결핍성대사장애질환군으로 pyruvate carboxylase 결핍증, pyruvate dehydrogenase 결핍증, 미토콘드리아 호흡연쇄효소의 이상 등이 주된 질환군이다. 이러한 질환들에 의한 젖산혈증의 경우에는 케톤혈증이 동반되는데 없는 경우에는 저산소증에 의한 이차성일 수 있으므로 확인이 필요하다. 확진을 위한 검사들은 효소분석과 유전자분석들이며, 어려우나 유기산분석에서 그 가능성을 알아볼 수 있다. Type IVa는 매우 현저한 고암모니아혈증을 보이는 군으로 신생아기의 대사장애 질환 중에서 중요한 질환군으로 요소회로의 이상질환군이 여기에 속한다. 대사성산혈증보다는 호흡성알카리혈증이 많고, 간기능의 이상, 저혈당, 뇌압의 증가 등이 동반된다. OTC 결핍증

와 CPS 결핍증 등이 많다. 소변의 유기산분석과 혈장의 아미노산분석으로 확진이 가능하다. Type IVb는 케톤산혈증이나 고암모니아혈증이 없는 에너지결핍성대사장애 질환군으로 비케톤성고글리신혈증, sulfite oxidase 결핍증, peroxisome 대사장애 등이 여기에 속한다. Type V는 간종대가 있는 질환군으로 간기능악화를 동반한 저혈당이 있는 질환군이 Type Va이며, 여기에는 제1형과 제3형의 글리코젠축적질환군, fructose-1,6-diphosphatase 결핍증 등으로 저혈당성경련발작으로 나타나며, 포도당을 투여하면 극적인 호전을 보인다. 그 외 제1형티로신혈증, 갈락토스혈증, 프룩토스혈증, α-antitrypsin 결핍증 등도 간종대와 간기능의 이상이 있다. Type Vb는 간종대는 현저하나 간기능의 이상은 잘 보이지 않는 질환군으로 스프링고리피드축적질환군과 뮤코다당증 등이 여기에 속한다(Table 1).

Saudubray에 의하면 type I, type II, type IVa 및 NKH가 신생아대사장애의 65% 이상을 차지한다고 보고한 바 있고¹⁾, 구체적으로 조사해 본 바는 아직 없으

Table 1. Type of Diseases According to Basal Study

Type	Laboratory Findings	Diseases	Further Study
I	Ketosis	MSUD	Aminoacid Organic acid
II	Acidosis, Ketosis, Moderate hyperammonemia	Organic aciduria, FAOD	Organic acid Acyl carnitine profile
III	Acidosis, Ketosis, Hyperlactic acidemia	Mitochondrial disorders (Respiratory chain dis, PDHCdef. PCdef.)	Organic acid Enzyme assay Molecular study
IVA	Severe Hyperammonemia	UCD, FAOD	Aminoacid, Organic acid
IVB	All normal	NKH, Sulfite oxidase def Peroxisomal disorders, Respiratory chain dis.	Aminoacid, VLCFA
V	Hepatomegaly, Acidosis, Hyperlactic acidemia, Ketosis, Abnormal LFT	GSD I, galactosemia, Tyrosinemia I, Respiratory chain dis.	Enzyme, Molecular, Organic acid
VI	Hepatomegaly, Splenomegaly Lab normal	Lysosomal storage dis. (SL, MPS, GSD II)	Enzyme assay, Molecular study

Abbreviations: MSUD, Maple syrup urine disease; FAOD, Fatty acid oxidation disorders; PDHC, Pyruvate dehydrogenase complex; PC, Pyruvate carboxylase; UCD, Urea cycle disorders; NKH, Nonketotic hyperglycinemia; GSD, Glycogen storage disease; SL, sphingolipidosis; MPS, Mucopolysaccharidosis; VLCFA, Very long chain fatty acid

나 우리의 경우도 비슷할 것으로 판단된다.

(1) Type I: 케톤혈증을 동반한 중독성 신경학적 이상

단풍당뇨증(maple syrup urine disease)가 대표적인 질환으로 케톤혈증이 현저하나 pH 7.30 이하의 강산성은 거의 보이지 않고, 암모니아는 상승될 수 있으나 그 상승의 정도는 가벼워 있더라도 100-200 $\mu\text{mol/L}$ 정도이다. 4-5일의 증상 없는 기간이 지난 후에 잘 먹지 않고 서서히 혼수상태에 빠지는데 opisthotonus를 동반한 전신의 hypertonia, 상지의 boxing movement, 하지의 pedalling movement 등은 거의 항상 보이는 소견이다. 진단은 아미노산분석에서 leucine, valine, 및 isoleucine 등의 측쇄아미노산의 증가가 있고, alloisoleucine이 증가된 것을 찾으면 되는데 유기산분석에서는 2-hydroxyisovaleric acid, 2-hydroxyisocaproic acid 및 2-hydroxy-3-methylvaleric acid와 그들의 keto산의 증가를 확인하므로써 가능하다¹⁰⁾.

(2) Type II: 케톤산혈증을 동반한 중독성신경학적 이상

메칠말론산혈증¹¹⁾, 프로피온산혈증¹²⁾, 이소발레르산혈증¹³⁾ 등이 대표적인 질환으로 임상적으로 나타나는 양상은 거의 비슷하다. 증상이 없는 기간은 1일 내지 4일로 좀 짧으며, anion gap이 증가된 대사성산혈증을 보이고 수백 $\mu\text{mol/L}$ 정도의 중등도의 고암모니아혈증을 보이며 전해질검사에서는 칼륨은 증가되고 나트륨은 감소되며, 칼슘도 감소된 경우가 많다. 백혈구감소증 또는 혈소판감소증이 흔하다. MSUD와 달리 몸통의 hypotonia와 사지의 hypertonia가 나타나며, 이소발레르산혈증에서는 발고린내 또는 치즈냄새가 몸에서 날 수 있다. 진단은 유기산분석에서 특징적인 유기산들을 찾음으로서 가능하다. 다른 다양한 유기산혈증들도 거의 비슷한 임상양상을 보인다. 반면에 증상도 비슷하고, 대사성산혈증, 고암모니아혈증 등은 위의 질환들과 비슷하나 케톤혈증이 없는 질환들이 있으며, 제2형글루타르산혈증¹⁴⁾, multiple acyl-CoA dehydrogenase 결핍증¹⁵⁾ 및 HMG-CoA lyase 결핍증¹⁶⁾ 들이며, 이 경우에는 저혈당이 흔하게 동반된다.

(3) Type III: 젖산혈증을 동반한 에너지결핍성대

사장애질환군

젖산혈증이 있을 때에는 치료가 가능한 저산소증 여부를 확인하는 것이 중요하다. 일차성 젖산혈증에서는 케톤혈증이 동반되는 경우가 많으나 저산소증에서는 케톤혈증이 없는 것이 차이점이다. 급성으로 악화되어 혼수상태를 보여 시행한 검사에서 산혈증이 발견되는 type II와는 달리 이군의 환자들은 산혈증 자체가 중요한 소견으로 임상적인 발현은 다양하다. 이 군을 형성하는 질환들은 pyruvate carboxylase 결핍증¹⁷⁾, pyruvate dehydrogenase 결핍증¹⁷⁾, 호흡연쇄효소의 이상, multiple carboxylase 결핍증¹⁸⁾ 등이며, 최종진단은 어려우며, 효소분석이 필요하다. Pyruvate carboxylase 결핍증에서는 lactate/pyruvate 비는 30 이상으로 증가되어 있으며, 3-hydroxybutyrate/acetoacetate의 비는 감소되어 있으며, citrulline과 암모니아의 증가가 있다. Pyruvate dehydrogenase 결핍증에서는 lactate/pyruvate 비가 감소되고, 케톤혈증은 없으며, 미토콘드리아 호흡연쇄효소의 이상에서는 lactate/pyruvate 비와 3-hydroxybutyrate/acetoacetate의 비가 모두 증가되어 있다. 신생아기에 전신적인 hypotonia, hypertrophic cardiomyopathy, 급격한 신경학적 이상, 호흡장애 등의 임상 소견을 보이며, 젖산혈증은 매우 심할 수 있다.

(4) Type IVa: 케톤혈증이 없는 매우 심한 고암모니아혈증을 일으키는 중독성신경학적이상: 요소회로의 이상

이군의 증상이 없는 기간은 보통 1-3일 정도이나 경우에 따라서는 수시간 정도로 짧을 수도 있다. 짧은 기간의 hypertonia와 딸꾹질이 있고 난 후 혼수상태로 빠지는데 이때는 hypotonia를 보이는 경우가 많고 심폐기능도 악화된다. 간중대가 있으며, 간 기능이 악화되고, coagulation factor가 소실되며, 암모니아는 1,000 $\mu\text{mol/L}$ 또는 그 이상으로 현저한 증가를 보인다. 호흡성알카리혈증과 중등도의 젖산혈증이 흔히 발견된다. 암모니아의 상승이 좀 더 현저하고, 케톤혈증이 없는 점이 유기산혈증들과의 차이점이다. 진단은 혈장의 아미노산분석과 소변의 유기산분석에서 orotic acid의 상승 여부를 확인하므로써 가능하다. Ornithine trans-

carbonylase 결핍증에서는 orotic acid의 상승이 현저하나 citrulline은 낮으며, carbamylphosphate 결핍증에서는 orotic acid의 상승이 없고, 아미노산도 특이소견이 없는 점이 특징으로 효소분석으로 진단된다. 나머지 질환들은 아미노산분석에서 특징적인 소견을 보이므로 진단이 가능하다¹⁹⁾.

조산으로 태어난 경우 신생아기에 일과성의 고암모니아혈증이 있을 수 있는데 이때는 대부분 가벼운 respiratory distress를 보이고, 혼수상태까지 올 수도 있으나 초기치료를 잘하면 깨끗하게 나올 수 있다²⁰⁾.

(5) Type IVb: 통상적인 검사소견이 정상인 에너지결핍성대사장애질환

이 질환군의 대표적인 질환들로는 비케톤성고글리신혈증(NKH)⁴⁾, sulfite oxidase 결핍증²¹⁾, 피옥시좀내 대사장애⁷⁾ 등이며, 호흡연쇄효소의 이상에서도 신생아기에 젖산혈증이 나타나지 않을 수 있다. 앞으로 더 많은 질환들이 발견될 수 있다.

비케톤성고글리신혈증(NKH)는 비록 진단적이지는 못하나 특징적인 임상소견을 보이는데 수시간정도로 매우 짧은 증상이 없는 기간을 지난 후 혼수상태, hypotonia, myoclonic jerk를 보인다. 뇌파검사에서는 burst suppression을 보이며, 케톤혈증이 없고, CBC, 간기능, 암모니아 등 검사들이 모두 정상인 것이 특징적이다. 진단은 혈청내의 글리신이 증가되어 있고, 특히 뇌척수액/혈청 글리신의 비가 증가되어 있는 것을 증명하면 진단이 되므로 같이 아미노산분석을 하여야 된다⁴⁾.

Sulphite oxidase 결핍증에서는 소변의 sulphite가 증가되는데 sulfitest로 진단이 가능하다. Molybdenum은 sulphite oxidase와 xanthine oxidase의 조효소로 만약 molybdenum의 결핍이 있는 경우에는 uric acid가 낮아짐으로 의심해 볼 수 있다.

신생아기에 발현되는 피옥시좀대사이상들의 공통적인 증상은 증상이 없는 기간이 없고, 전신적인 심한 hypotonia가 있으며, 두경부의 기형이 있다는 점이다. 진단은 소변 또는 혈청의 very long chain fatty acid (VLCFA), phytanic acid, pipecolic acid, plasmalogen 등의 분석으로 가능하다. Zellweger 증후군과 neonatal adrenoleukodystrophy가 가장 흔한 것으로

보고되고 있으나 우리나라에는 매우 드물다.

(6) Type Va: 간중대와 간기능이상을 동반한 저혈당이 있는 군

이군의 증상은 저혈당성 경련발작이 초기 증상으로 간중대, 젖산혈증, 케톤혈증 등이 나타날 수 있다. 포도당을 투여하면 극적으로 좋아진다. 대표적인 질환으로는 제I형과 III형 당원병, fructose-1.6-diphosphatase 결핍증²²⁾ 등이다. 현저한 간기능의 악화는 흔하지 않으나 있을 수 있으며, 특히 fructose-1.6-diphosphatase 결핍증이 그러하다. 반면에 제I형 타이로신혈증²³⁾, 갈락토오스혈증²⁴⁾, 과당혈증²²⁾ 등은 현저한 간기능의 이상이 주된 소견으로 저혈당은 일시적인 이차적인 변화이다. 지방산산화이상은 금식상태에서만 증상이 나타나며, 적절한 영양공급이 이뤄진다면 증상의 발현은 없으므로 신생아기에는 증상이 잘 나타나지 않다가 수개월 후 식사간격이 멀어질 때 증상이 나타날 수 있다.

(7) Type Vb: 간기능의 이상이 없는 간중대

고셔병 등의 스펅고리피드증, 헌터병 등의 뮤코다당증 등의 리소솜축적질환군은 간중대는 일찍 나타날 수 있으나 신경학적인 증상은 수개월이 지나서 나타나는 경우가 많으므로 신생아기의 임상적인 중요성은 크지 않으나 심한 경우에는 hydrops fetalis로 나타날 수도 있다.

결 론

신생아기에 발현되는 유전성대사장애질환들의 증상들은 대부분 매우 비특이적이어서 진단에 혼선을 일으킬 수 있으나 동반되는 증상들을 잘 살펴보고, 기본적인 검사소견들을 잘 분석하여 보면 질환군의 분류가 가능하고, 효과적인 진단방법을 선택할 수 있으며, 효과적인 치료를 가능하게 한다.

참 고 문 헌

- 1) Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C: A clinical approach to inherited metabolic disorders. In Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, eds. Inborn metabolic Diseases:

- Diagnosis and Treatment, 4th edn. Berlin: Springer-Verlag, 2006.
- 2) Burton BK, Nadler HL. Clinical diagnosis of inborn errors of metabolism in the neonatal period. *Pediatrics* 1978;61:398-405.
 - 3) Goodman SI. Inherited metabolic disease in the newborn: approach to diagnosis and treatment. *Enzyme* 1987;38:76-9.
 - 4) Tada K, Kure S. Non-ketotic hyperglycinaemia: molecular lesion, diagnosis and pathophysiology. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:691-703.
 - 5) Chalmers PT, Lawson AH. Organic acids in man, Chapman and hall, 1982, Vol I.
 - 6) Di mauro S, Bonilla E, Zeviani M, Servidei S, De Vivo DC, Schon EA. Mitochondrial myopathies. *J Inherit Metab Dis* 1987;10(suppl 1):113-28.
 - 7) Braverman NE1, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev* 2013;17:187-96.
 - 8) Renaud DL. Leukoencephalopathies associated with macrocephaly. *Semin Neurol* 2012;32:34-41.
 - 9) Oliveira AR, Valente R, Ramos J, Ventura L. Persistent hyperlactacidaemia: about a clinical case. *BMJ Case Rep* 2013;22:2013.
 - 10) Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:29-40.
 - 11) Mahoney MJ. Organic acidemias. *Clin Perinatol* 1976;3:61-78.
 - 12) Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105:5-9.
 - 13) Hoffmann GF, Kölker S. Defects in amino acid catabolism and the urea cycle. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1755-73.
 - 14) Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain Dev* 2006;28:136-40.
 - 15) Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:495-500.
 - 16) Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Apr 8. [Epub ahead of print]
 - 17) De Meirleir L. Disorders of pyruvate metabolism. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1667-73.
 - 18) Nyhan WL. Multiple carboxylase deficiency. *Int J Biochem* 1988;20:363-70.
 - 19) Hoffmann GF, Kölker S. Defects in amino acid catabolism and the urea cycle. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1755-73.
 - 20) Rothberg AD, Thomson PD, Andronikou S, Cohen DF. Transient neonatal hyperammonaemia. A case report. *S Afr Med J* 1982;31:62:175-6.
 - 21) Tan WH, Eichler FS, Hoda S, Lee MS, Baris H, Hanley CA, et al. Isolated sulfite oxidase deficiency: a case report with a novel mutation and review of the literature. *Pediatrics* 2005;116:757-66.
 - 22) Hommes FA. Inborn errors of fructose metabolism. *Am J Clin Nutr* 1993;58(5 Suppl):788S-95S.
 - 23) Kitagawa T. Hepatorenal tyrosinemia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2012;88:192-200.
 - 24) Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:430-7.