

소아청소년기의 케톤분해이상질환군

한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과

최중완 · 안석민 · 김영한 · 백준우 · 류혜원 · 배은주 · 이흥진

Ketolytic Defects in Children and Adolescents

Joong Wan Choi, Seok Min Ahn, Young Han Kim, Joon Woo Baek
Hye Won Ryu, Eun Joo Bae, Hong Jin Lee

Department of Pediatrics, Hallym University Medical Center

Purpose: 3HB and AcAc are two ketone bodies that can be used as energy source in brain via succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) and mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta-ketothiolase, T2), called ketolysis. In case of malfunction of these enzymes, ketolysis cannot occur fluently causing various clinical manifestations. We want to know the numbers of patients and clinical manifestations of ketolytic defects in Korea.

Material: For 67 patients of ketolytic defects out of 2794 patients that have done urine organic acid analysis, we analyzed clinical manifestations and age distribution. The study period was from January 2007 to September 2015.

Method: To confirm persistency of ketonuria, repeated and loading organic acid analysis were done at least 1 week period interval. SPSS was used for statistical analysis.

Result: Thirty patients in infantile period (2 M-2 Y), 31 patients in childhood period (2 Y-12 Y), 5 patients after adolescent period (> 12 Y) and 1 in neonatal period were diagnosed during the study period. The most frequent chief complaint was seizure followed by seizure with developmental delay and developmental delay only.

Conclusion: Ketolytic defects were not so rare in Korea. Major clinical manifestations are seizure and developmental delay or mental retardation.

Key words: Ketolytic defect, Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT), Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta-ketothiolase, T2), Seizure, Developmental delay

서 론

케톤체는 아세트아세트산(acetoacetic acid, AcAc)과 3수산화부티르산(3-hydroxybutyric acid, 3HB)을 말하며, 저혈당이 있는 경우 뇌가 이용할 수 있는 중요한 에너지원이다. 케톤체들은 산으로서 비정상적으로

축적되면 케톤산혈증을 일으키고, 생명을 위협할 수도 있다¹⁾. 케톤산혈증을 일으킬 수 있는 질환들은 다양하며, 그 중 일부는 케톤체의 분해를 하지 못하는 경우에 발병된다. 케톤체의 분해에는 Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)²⁾와 Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta-ketothiolase, T2)³⁾가 관여한다.

저혈당이 있는 경우 지방세포로부터 유리지방산이 만들어지고 간에서 베타산화과정을 거쳐 acetyl-CoA와 acetoacetyl-CoA가 만들어지고 이 두 물질은 mi-

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

tochondrial HMG-CoA synthetase (HMGCS2)에 의하여 농축되어 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA (HMG-CoA)가 만들어진다. 이 HMG-CoA로부터 HMG-CoA lyase (HMGCL)에 의하여 AcAc가 만들어지며, 일부 AcAc가 3HB로 전환되며, 혈류를 따라서 간 밖으로 이동되며, 이용되기 전에 3HB는 AcAc로 다시 전환되며, AcAc는 SCOT에 의하여 Acetoacetyl-CoA로 활성화된다. Acetoacetyl-CoA는 T2에 의하여 acetyl-CoA로 분해된다⁴⁾. 이 두 과정은 케톤체로부터 에너지를 만들어내는데 필수적인 과정들로서 어느 하나의 결핍이 있는 경우 케톤체의 분해의 장애가 오고 케톤산혈증을 일으킨다.

SCOT 결핍증은 1972년도에 처음 보고²⁾된 이래 30례 이상이 보고되었고, T2 결핍증은 1971년도에 보고³⁾된 이래 100례 이상이 보고되었다. 환자들은 금식상태, 발열상태 또는 격렬한 운동 등 케톤체를 이용하여야 되는 상황에서 케톤체를 이용할 수 없기 때문에 케톤산혈증을 일으킨다. 케톤분해장애가 없는 경우에도 케톤혈증이 올 수 있으나 그 경우에는 유리지방산도 같이 증가되며, 케톤분해장애의 경우에는 유리지방산에 비하여 케톤체의 상승이 더 현저하여 FFA/TKB (total ketone body) 비가 떨어지며, 음식의 초기에 0.3 이하인 경우 가능성이 높다. 일반적으로 저혈당이 나타나기 전에 케톤산혈증이 먼저 나타난다. 일반적으로 이 두 질환을 앓고 있는 환자들은, 후유증이 없다면, 평소 케톤산혈증이 없을 때에는 아무런 증상과 검사의 이상소견을 보이지 않다가 케톤체를 이용하여야만 되는 상황에서 갑작스런 증상의 악화를 보인다⁴⁾.

Fukao 등의 보고에 의하면 이 두 질환은 임상 증상과 통상적인 검사에서 거의 비슷한 양상을 보이나 약간의 차이점이 있다. SCOT 결핍증의 경우 케톤산혈증의 첫 발작이 반 정도에서는 신생아기에 나머지 반은 5개월에서 2세 사이에 일어난다. 반면에 T2 결핍증은 신생아기의 발작은 거의 없으며, 거의 대부분이 5개월에서 2세 사이에 감염이나 금식 등에 의하여 유발된다⁴⁾.

SCOT 결핍증의 심한 유전형 즉 잔류효소활성도가 거의 없는 경우에는 케톤산혈증이 항상 있으나 가벼운 유전형의 경우에는 항상 있지는 않다. 그러나 T2 결핍

증의 경우에는 심한 유전형일지라도 케톤산혈증이 항상 있지는 않다. 그 기전은 SCOT가 담당하는 기전 즉 미토콘드리아에서 acetoacetyl-CoA를 만드는 과정을 촉매하는 효소는 SCOT 한 가지이나 T2가 담당하는 기전 즉 acetoacetyl-CoA를 분해하는 과정은 다른 thiolase 즉 mitochondrial medium chain 3-ketoacetyl-CoA thiolase에 의하여서도 촉매가 가능하기 때문이다^{1, 12)}.

SCOT는 케톤체의 분해에만 이용되므로 케톤체 이외의 다른 대사산물의 축적은 보이지 않는다. 반면에 T2는 acetoacetyl-CoA의 분해에 이용될 뿐 아니라 isoleucine의 대사과정에서 2-methylacetoacetyl-CoA (2MAA-CoA)의 분해과정에도 이용되므로 이 효소의 결핍이 있을 때에는 소변의 유기산분석에서 tiglylglycine (TIG), 2-methyl-3-hydroxybutyrate (2M3HB) 및 2-methylacetoacetate (2MAA) 상승된다. Acylcarnitine 분석에서는 tiglylcarnitine (C5:1 carnitine)과 2-methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine (2M3HB-carnitine/C5-OH carnitine)이 증가될 수 있다. 그러나 가벼운 형의 T2 결핍증에서는 이러한 상승들이 보이지 않을 수 있다^{4, 11, 12)}.

SCOT 결핍증과 T2 결핍증 등의 케톤분해이상 질환이 없는 생리적인 금식상태에서도 일시적으로 케톤뇨증이 심하게 나타날 수 있으나 곧 정상으로 회복되고, 고 탄수화물 식사 등의 부하검사를 실시하면 케톤뇨증이 사라진다. 그러나 케톤분해장애가 있는 경우에는 식사와 상관없이 계속적으로 케톤뇨증이 나타나며, 고 단백질 후에는 현저한 악화를 보인다. 이 두 질환의 확진은 효소분석과 유전자분석으로 가능하다. 그 이유는 SCOT 결핍증의 경우 다른 대사산물의 증가가 없고, T2 결핍증의 경우에도 가벼운 형의 경우 비슷한 양상을 보이기 때문이다. 그러나 국내에서는 아직 이 두 효소의 효소분석과 유전자형의 분석이 되지 않고 있다.

본 연구에서는 소변의 유기산분석에서 심한 케톤뇨증을 보였고, 고단백 식사 후와 단백질 제한 식사 후의 검체로 반복검사를 실시한 환자들 중에서 계속적인 케톤뇨증을 보였고, 단백질 제한 후의 검체에 비하여 고 단백질 후의 검체에서 현저한 악화를 보여 케톤분해이

상 질환이 강력하게 의심되었던 환자들의 임상 양상들을 살펴봄으로써 국내의 케톤분해이상질환군의 발병양상을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

통계분석은 개인컴퓨터용 통계프로그램인 IBM SPSS Version 21 (IBM Corp., Armonk, NY, US)를 이용하였다.

대상 및 방법

결 과

1. 목적

우리나라의 케톤분해이상질환군의 연령별분포, 임상양상 등을 알아보고 진단 및 치료의 방침을 정하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

2. 대상

2007년 1월부터 2015년 9월 사이에 본 연구소에 유기산분석이 의뢰되었던 2,794명의 환자 중에서 첫 검사에서 심한 케톤뇨증이 있었고, 24시간 이상의 고단백 식사 후와 24시간 이상의 단백질 제한 식사 후에 검사를 실시하여 지속적인 케톤뇨증을 보여 케톤분해이상질환군이 강력하게 의심되었던 67명의 환자를 대상으로 하였다.

3. 방법

연구기간동안 유기산분석이 의뢰되었던 환자들을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 유기산분석을 위한 유기산의 추출과 유도체화 및 분석은 기존의 보고된 방법을 이용하였다^{5, 6)}.

연구기간 동안 유기산분석이 의뢰되었던 전체 환자 수는 남자 1,635명, 여자 1,159명으로 전체적으로 2,794명이었으며, 연령별 및 의뢰할 당시의 주요 증상으로 분류하면 Table 1과 같은 분포를 보이고 있었다. 경련발작이 1,060명으로 가장 많았고, 경련발작과 발달지연이 함께 있었던 환자가 492명으로 합하면 경련발작이 주 증상이었던 환자는 1,552명으로 가장 많았다. 발달지연만 있었던 환자는 569명으로 경련발작과 함께 발달지연이 있었던 환자 492명을 합하면 1061명에서 발달지연이 주 증상이었다. 기타 다양한 증상으로 의뢰된 환자들이 539명이 있었다.

첫 검사에서 현저한 케톤뇨증을 보였고, 1주 내지 1달 이상의 간격을 두고 시행한 24시간 이상 고단백식 후의 검사와 24시간 이상 단백질 제한 후의 반복 부하 검사에서 지속적인 케톤뇨증을 보였던 환자들을 증상으로 분류하면 Table 2와 같다. 연령군별로 보면 2개월 미만의 신생아기는 경련발작과 발달지연이 있던 여아 1명이었으나 2세에서 12세 사이의 소아기에는 남자 22명, 여자 9명으로 31명으로 가장 많은 수를 보이고 있었으며, 2개월에서 2세 미만의 영아기에는 남녀 각각 15명씩, 30명으로 이었고, 12세 이상의 연령 군에서는 남자 3명, 여자 2명으로 5명이었다. Tiglylglycine의

Table 1. Distributions of Chief Complaints of Patients Referred for Urinary Organic Acid Analysis

Age	Below 2 mon.			2 Mon-2 Year			2-12 Year			Over 12 year			Total		
	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub
CC/Gender	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub
Sz	69	54	123	272	204	476	240	164	404	39	18	57	620	440	1,060
Sz+DD	0	0	0	82	58	140	180	132	312	31	9	40	293	199	492
DD/MR	0	0	0	144	100	244	195	101	296	17	12	29	356	213	569
Autism	0	0	0	4	0	4	13	3	16	2	0	2	19	3	22
others	68	54	122	69	45	114	100	96	196	43	64	107	280	259	539
No Inf	7	5	12	20	12	32	28	21	49	12	7	19	67	45	112
Total	144	113	257	591	419	1,010	756	517	1,273	144	110	254	1,635	1,159	2,794

Abbreviations: CC, chief complaints; Sz, seizure; DD, developmental delay; MR, mental retardation; No Inf, no informations.

증가가 있었던 환자는 영아기에 남자 15명 중에서 1명, 여자 15명 중에서 2명으로 전체 30명 중에서 3명이 있었고, 소아기에는 남자 22명 중에서 2명, 여자 9명 중에서 2명으로 전체 31명 중에서 4명이 있었으며, 전체적으로는 남자가 40명 중에서 4명 여자가 27명 중에서 3명으로 전체 67명 중에서 7명이 있었다.

주 증상별로 보면 경련발작만 있었던 환자가 전체적으로 26명으로 가장 많았고, 경련발작과 발달지연이 같이 있었던 환자가 17명으로 그 뒤를 잇고 있으며, 발달지연만 있었던 환자가 15명이었고, 기타 증상을 주소로 했던 환자가 8명이었으며, 환자 정보가 없었던 환자 중에서 1명이 있었다. 경련발작을 주소로 했던 환자들은 신생아기에는 없었고, 영아기에는 남자 7명, 여자 4명으로 총 11명이 있었으며, 소아기에는 남자 11명, 여자 2명으로 총 13명이 있었으며, 청소년기 이후에는 남자만 2명이 있었다. 경련발작과 발달지연이 같이 있었

던 환자는 신생아기에 여자 1명, 영아기에는 남자 4명, 여자 6명으로 총 10명이 있었고, 소아기에는 남자 4명, 여자 1명으로 총 5명이 있었고, 청소년기 이후에는 남자만 1명이 있었다. 발달지연 또는 지능저하가 있었던 환자는 영아기에는 남자 3명, 여자 4명으로 총 7명이 있었고, 소아기에는 남자 4명, 여자 3명으로 총 7명이 있었으며, 청소년기이후에는 여자만 1명이 있었다 (Table 2). 기타 증상으로는 1년7개월 남아의 갑자기 나타난 늘어짐, 13개월 여아의 우측 하지의 근육톤의 저하, 10년 7개월 남아의 불수의근육경련과 주의력집중장애, 4년 3개월 남아의 저혈당, 2년 6개월 여아의 경련성 하지마비(spastic diplegia), 9년 6개월 여아의 심한 두통, 5년 6개월 여아의 갑작스런 늘어짐 등이 있었고, 35세 여자는 케톤분해장애환자의 어머니로 두통이 주 증상이었다(Table 3).

Table 2. Distributions of Chief Complaints of Patients with Ketolytic Defects Diagnosed by Repeated and Loading Urinary Organic Acid Analysis

Age	Below 2 mon.			2 Mon-2 Year			2-12 Year			Over 12 year			Total		
	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub
CC/Gender	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub	M	F	Sub
Sz	0	0	0	7/1*	4	11/1	11	2	13	2	0	2	20	6	26
Sz+DD	0	1	1	4	6/1	10/1	4	1	5	1	0	1	9	8	17
DD/MR	0	0	0	3	4/1	7/1	4/2	3/2	7/4	0	1	1	7	8	15
Autism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
others	0	0	0	1	1	2	2	3	5	0	1	1	3	5	8
No Inf	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
Total	0	1	1	15/1	15/2	30/3	22/2	9/2	31/4	3	2	5	40/4	27/3	67/7

Abbreviations: CC, chief complaints; Sz, seizure; DD, developmental delay; MR, mental retardation; No Inf, no informations.

*number with elevated Tiglylglycine.

Table 3. Various Minor Chief Complaints of Ketolytic Defects

Chief complaint	Age	Gender
Sudden onset letharginess	1 year 7 months	Male
Right side weakness	1 year 1 months	Female
Involuntary movement	10 year 7 months	Male
Attention deficit disorder		
Hypoglycemia	4 year 3 months	Male
Spastic diplegia	2 year 6 months	Female
Severe headache R/O Migraine	9 year 6 months	Female
Sudden onset letharginess	5 year 6 months	Female
Headache, Patient's mother	35 year	female

고 찰

케톤체는 아세트아세트산(acetoacetic acid, AcAc)과 3수산화부티르산(3-hydroxybutyric acid, 3HB)을 말하며, 저혈당이 있는 경우 뇌가 이용할 수 있는 중요한 에너지원이다. 케톤체들은 산으로서 비정상적으로 축적되면 케톤산혈증을 일으키고, 생명을 위협할 수도 있다. 케톤산혈증을 일으킬 수 있는 질환들은 다양하며, 그 중 일부는 케톤체의 분해를 하지 못하는 경우에 발병된다¹⁾. 케톤체의 분해에는 succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)와 mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta-ketothiolase, T2)가 관여하고 있으며, 이 두 효소들의 기능이 떨어져 케톤체를 분해하여 이용하지 못하는 질환군이 케톤분해이상질환군(ketolytic defects) 또는 케톤이용장애질환군(ketone utilization disorders)이다^{1, 4)}.

SCOT 결핍증과 T2 결핍증은 저혈당이 없는 상태에서는 증상이 나타나지 않으나 저혈당의 상태나 발열, 심한 운동 등의 케톤체의 형성이 많아지는 상태에서 증상을 일으킨다. 이 두 질환 모두 케톤체를 분해하여 이용할 수 없기 때문에 지속적인 케톤산혈증이 나타난다. 생리적으로 저혈당이 있으면 지방조직으로부터 유리지방산이 만들어지고 미토콘드리아에서 베타산화과정을 거쳐 케톤체가 만들어지므로 일시적으로 케톤혈증이 나타날 수 있다. 이러한 생리적인 케톤혈증은 일과성으로 급성악화기를 지나면 바로 정상으로 회복되어 사라진다. 이러한 생리적인 케톤산혈증은 고열, 심한 운동, 갑상선기능항진증, 심한 운동 등에서 나타날 수 있다⁴⁾. 케톤산혈증이 나타날 수 있는 또 다른 경우에는 당뇨병성 케톤산혈증이다. 이 경우에는 일과성이며, 혈당이 조절되면 정상으로 돌아온다. Renal glycosuria에서도 케톤뇨증이 있을 수 있으나 이때에는 glycosuria가 있으므로 감별이 가능하다. 제 I 형 당뇨병에서도 케톤산혈증이 가능하나 간종대 등의 증상이 감별점이 된다. 미토콘드리아 호흡연쇄효소의 이상이 있을 때에도 케톤산혈증이 동반될 수 있으나 이 질환에서는 부하검사를 시행해보면 고단백 식사 후에 호전되고, 단백 제한 식사 후에 악화되는 양상을 보이니⁷⁾ 케톤분해이상질환군

에서는 지속적으로 케톤산혈증이 나타나며, 고단백식사 후에는 현저히 악화되고 단백질 제한 식사후에는 호전되는 양상을 보이므로⁴⁾ 감별진단에 부하검사가 중요하다. 케톤분해이상질환군의 경우 탄수화물위주의 단백질 제한 식사를 하면 지방의 분해할 필요가 없어지므로 케톤혈증이 호전되며, 고단백식사를 하면 지방을 분해할 필요가 증가하여 케톤이 증가하는데 분해를 못하므로 케톤혈증이 악화되고 증상을 악화시키게 된다⁴⁾.

본 연구에서는 첫 번째의 유기산분석에서 현저한 케톤노증을 보였고, 1주 내지 1달 이상의 간격으로 시행한 반복 유기산검사에서도 케톤노증이 지속적으로 나타났고, 고단백 식사 후에 현저한 케톤노증의 악화가 있어 케톤분해이상질환군이 강력하게 의심되었던 67명의 환자를 대상으로 그 임상양상을 알아보았다.

전체 67명의 환자중 신생아기 1명, 2개월부터 2세까지의 영아기 30명, 2세에서 12세까지의 소아기 31명, 12세 이후의 연령군에서 5명 등의 환자들이 있어 주로 영아기에서 소아기 사이에 증상을 일으키고 있음을 알 수 있었다(Table 2). 가장 많았던 주 증상은 경련발작만 있었던 경우로 26명이었으며, 남녀의 분포는 남자 20명, 여자 6명으로 남자가 좀 많은 것으로 보였으나 통계적인 의미는 없었다. 연령별로 보면 영아기에 11명, 소아기에 13명으로 수는 비슷하나 영아기는 2년 미만의 짧은 기간이고 소아기는 10년의 긴 기간임을 감안하면 영아기에 주로 발생함을 알 수 있었다. 청소년기 이후에는 2명의 환자만이 있었다. 두 번째로 많았던 경우는 경련발작과 함께 발달지연이 있었던 경우로 17명이 있었고 남녀의 비는 9대 8로 비슷한 양상이었다. 발달지연이 있음은 장기적인 또는 반복적인 악화로 후유증이 있음을 암시하는 것으로 판단되며, 경련발작은 급성악화를 의미하는 것으로 판단된다. 이 군 역시 영아기가 10명으로 가장 많았고, 소아가 5명으로 그 뒤를 이었으며, 신생아기 1명, 청소년기 이후 1명 등이 있었다. 발달지연 또는 지능저하만 있었던 경우는 전체적으로 15명이 있어 세 번째로 많은 주 증상이었다. 역시 남녀의 비는 7대 8로 비슷하였고, 영아기와 소아기 모두 각각에 7명으로 같았고, 청소년기 이후에 1명의 진단이 있었다. 경련발작과 함께 발달지연이 있었던 17

명의 환자를 포함하면 발달 지연 또는 지능저하가 주 증상인 환자의 수는 32명으로 증가하며, 중추신경계의 지속적 또는 반복적 손상이 있음을 알 수 있었다. 그 외에도 다양한 주 증상들을 보인 환자들에서도 진단되고 있었는데 1년 7개월 남아의 갑자기 나타난 늘어짐, 13개월 여아의 우측 하지의 근육통의 저하, 10년 7개월 남아의 불수의근육경련과 주의력집중장애, 4년 3개월 남아의 저혈당, 2년 6개월 여아의 경련성 하지마비(spastic diplegia), 9년 6개월 여아의 심한 두통, 5년 6개월 여아의 갑작스런 늘어짐 등 급성악화에 의하여 나타난 증상들로 보였다. 35세 여자는 케톤분해이상환자의 어머니로 두통이 주 증상이었다. 이러한 결과로 보아 급만성의 신경계의 증상이 있을 때 감별진단에 케톤분해이상질환의 가능성을 반드시 포함시켜야 된다고 판단된다.

SCOT 결핍증에서는 케톤체 이외의 다른 대사산물의 축적은 보이지 않으나 T2는 acetoacetyl-CoA의 분해에 이용될 뿐 아니라 isoleucine의 대사과정에서 2-methylacetoacetyl-CoA (2MAA-CoA)의 분해과정에도 이용되므로 이 효소의 결핍이 있을 때에는 소변의 유기산분석에서 tiglylglycine (TIG), 2-methyl-3-hydroxybutyrate (2M3HB) 및 2-methylacetoacetate (2MAA) 상승된다. Acylcarnitine 분석에서는 tiglylcarnitine (C5:1 carnitine)과 2-methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine (2M3HB-carnitine/C5-OH carnitine)이 증가될 수 있다^{8, 10-12}). 그러나 가벼운 형의 T2 결핍증에서는 이러한 상승들이 보이지 않을 수 있으므로 이들의 상승이 없다고 SCOT 결핍증이라고 말할 수는 없으나 이들의 상승이 있는 경우는 T2 결핍증이라고 할 수 있다^{9, 12}). 본원에서 시행하는 유기산분석에서는 2M3HB와 2MAA는 정량되지 않으나 TIG는 정량된다. 전체 67명의 환자 중 TIG의 증가가 있어 T2결핍증으로 의심되었던 환자는 7명으로 남자 4명, 여자 3명으로 비슷하였고, 영아기에 3명, 소아기에 4명이 있었는데 기간의 길이를 감안하면 영아기에 많음을 알 수 있었다. 나머지 60명의 환자는 SCOT 결핍증의 가능성과 함께 가벼운 형의 T2결핍증의 가능성을 함께 가지고 있다고 할 수 있으나 효소분석이 시행

되지 못하였으므로 확진 할 수는 없었다.

Fukao 등은 케톤분해이상질환군의 진단지침서를 발표한 바 있다⁴). 임상적으로 의심해야 되는 경우로 1) 신생아기에 심한 대사성산혈증이 있으면서 잘 먹지 못하고 토하며 늘어지는 경우 2) 영아기 또는 소아기 초기에 호흡기나 위장관계의 감염이 있을 때 심한 대사성산혈증과 함께 구토, 빈 호흡, 의식의 혼탁이 있을 때 3) 병력으로 예상되는 것보다 현저하게 심한 케톤혈증이 있을 때 4) 증상이 없는 상태에서 소변에서 케톤체가 지속적으로 나오는 경우 등을 들었다. 임상적으로 의심되는 경우 blood gas, 혈중 포도당, 암모니아 등을 검사하고, 케톤체와 유리지방산을 정량하고, 소변의 유기산분석을 하도록 권고하고 있다. 다른 유기산대사이상질환들의 임상 양상도 이 질환군과 비슷하므로 유기산분석은 필수적이라고 할 수 있다. SCOT 결핍증에서는 3HB와 AcAc의 증가만이 보이나 T2 결핍증에서는 TIG, 2M3HB 및 2MAA의 증가가 있을 수 있으므로 감별이 가능하나 가벼운 형의 경우에는 이러한 유기산들의 상승이 보이지 않을 수 있고, 특히 급성악화기가 아닌 경우에는 그러하다. Acylcarnitine을 검사하고, 효소 분석과 유전자분석으로 확진하게 된다¹²).

케톤분해이상질환군의 치료는 급성악화기의 치료와 악화기가 아닌 시기의 치료로 나뉜다⁴). 급성악화기에는 우선 저혈당을 교정하여 케톤체의 생성을 억제하여야 된다. 10% 포도당을 체중 1 kg당 2 cc를 빨리 투여하고, 전해질을 섞은 10% 포도당을 지속적으로 투여하여야 한다. 혈중 포도당농도는 정상치의 상한 값을 목표로 한다. 혈중 포도당의 농도가 저혈당이 아닐지라도 케톤산혈증이 있을 때 포도당을 충분히 주지 않으면 케톤산혈증이 교정되지 않는다. 산혈증의 교정은 pH 7.1을 기준으로 달라진다. pH가 7.1 보다 낮으면서 의식이 명료하고 순환계나 호흡계의 문제가 없다면 Na bicarbonate 1 mmol/kg을 10분에 걸쳐서 투여한 후 지속적으로 투여한다. 교정의 목표는 pH >7.1, PCO₂ > 20 mmHg, HCO₃ >10 mmol/L이다. 이 목표 값에 도달하면 Na bicarbonate를 바로 중단해야 한다. Na bicarbonate가 과량으로 투여되면 고나트륨혈증과 뇌출혈의 가능성이 있으므로 주의가 필요하다. 산혈증이 심할

경우 투석을 할 수도 있으나 필요한 경우가 많지는 않다. 급성악화기가 아닌 평소의 치료에서 가장 중요한 것은 가능하면 금식상태를 예방하는 것이다. 가벼운 감염이라도 있을 때에는 탄수화물이 풍부한 음식을 먹어야 되며, 장염으로 먹지 못하거나 고열 등으로 이화작용의 증가가 예상될 때에는 망설이지 말고 정맥으로 포도당을 투여하여야 된다. 평소에 집에서 소변 stick으로 케톤뇨증이 있는지를 검사해 보는 것도 좋다. 지방을 다량 섭취하는 것은 막아야 되나 평상시의 우리 음식 정도는 허용되어도 좋다. 그러나 서구식의 지방이 많은 음식은 제한하는 것이 좋다. 단백질도 가볍게 제한하는 것이 좋다. 1.5-2.0 g/kg/day 정도가 좋다. 혈중 carnitine이 낮은 경우에는 보충해주는 것을 고려해 볼 수 있다⁴⁾.

케톤분해이상질환군의 그 동안 보고된 빈도는 매우 낮다. SCOT결핍증이 30여례, T2결핍증이 100여례 보고되고 있는데 최근 베트남에서의 보고는 상당히 높은 빈도를 암시하고 있다. 이번의 연구는 효소분석과 유전자분석까지 시행하지는 못했으나 의심되는 경우 1주 내지 1달 정도의 간격으로 부하검사를 시행하여 지속적인 케톤혈증이 있고, 고단백식후에 악화되며, 케톤혈증이 올 수 있는 다른 질환들을 배제한 결과이므로 케톤분해이상질환군으로 진단할 수 있었는데 8년여의 연구기간 동안에 67명의 환자를 진단할 수 있어 우리나라에서 빈도가 높다고 판단된다. 케톤산혈증과 급성으로는 다양한 신경학적인 증상을 일으키며, 만성적으로는 발달장애를 일으킨다. 그러나 정확한 진단과 함께 정확한 치료를 한다면 급성악화와 만성적인 발달지연을 예방할 수 있으므로 소아과의사들의 관심이 필요하며, 빠른 시일 내에 효소분석과 유전자분석을 할 수 있도록 준비하여야 된다고 판단된다.

요 약

목적: 우리나라 케톤분해이상질환군의 연령별분포, 임상양상 등을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 2007년 1월부터 2015년 9월 사이에 소변유기산분석을 시행하였던 2,794명의 환자 중에서 반복

부하 유기산분석으로 진단된 67명의 케톤분해이상질환군환자들의 임상양상을 분석하였다.

결과: 케톤분해이상질환군 환자의 분포는 신생아기 1명, 영아기 30명, 소아기 31명, 청소년기 5명으로 나타났다. 가장 많은 주증상은 경련발작이었으며 발달지연을 동반한 경련발작, 발달지연 등이 뒤를 이었다.

결론: 우리나라의 발병빈도는 다른 나라에 비하여 높은 것으로 판단되며, 소아청소년과 의사들의 관심이 필요하다.

감사의 글

이번의 연구는 검체를 보내주실 때 환자의 임상정보를 정확하고 자세하게 기록해주시고, 반복 부하검사를 정확하게 시행해주신 여러 선생님들의 덕으로 수행할 수 있었다. 이 자리를 빌어 다시 한 번 감사드린다.

참 고 문 헌

- 1) Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, NY, 2001; 2327-56.
- 2) Tildon JT, Cornblath M. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. J Clin Invest 1972;51:493-8.
- 3) Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. Lancet 1971; 11:1289-90.
- 4) Hori T, Yamaguchi S, Shintaku H, Horikawa R, Shimagetsu Y, Takayanagi M, et al. Inborn errors of ketone utilization. Pediatr Int 2015;57:41-8.
- 5) Lee HJ. Organic acidemia in Korea. Korean J Pediatr 2002;45:1459-76.
- 6) Cheong HJ, Kim HR, Lee SS, Bae EJ, Park WI, Lee HJ, et al. Inherited metabolic diseases in the urine organic acid analysis of complex febrile seizure patients. Korean J Pediatr 2009;52:199-204.
- 7) Shoffner JM. Oxidative phosphorylation diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, NY, 2001;2367-423.
- 8) Fukao T, Zhang GX, Sakura N, Kubo T, Yamaga H, Hazama A, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA

- thiolase (T2) deficiency in Japanese patients: Urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. *J Inherit. Metab Dis* 2003;26:423-31.
- 9) Zhang GX, Fukao T, Rolland MO, Zobot MT, Renom G, Touma E, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency: T2-deficient patients with "mild" mutation(s) were previously misinterpreted as normal by the coupled assay with tiglyl-CoA. *Pediatr Res* 2004;1:60-4.
- 10) Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:541-51.
- 11) Fukao T, Scriver CR, Kondo N. The clinical phenotype and outcome of Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation defined patients. *Mol Genet Metab* 2001;2:109-14.
- 12) Fukao T, Zhang G, Sakura N et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency in Japanese patients: urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:179-82.