

## 무증상 신생아에서 진단된 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 1례

성균관대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup>, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실<sup>2</sup>

경예찬<sup>1</sup> · 허림<sup>1</sup> · 권영희<sup>1</sup> · 이지은<sup>1</sup> · 조성윤<sup>1</sup> · 진동규<sup>1</sup> · 이정호<sup>2</sup> · 이동환<sup>2</sup>

### Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in an Asymptomatic Neonate

Yechan Kyung<sup>1</sup>, Rimm Huh<sup>1</sup>, Younghee Kwun<sup>1</sup>, Jieun Lee<sup>1</sup>  
Sung Yoon Cho<sup>1</sup>, Dong-Kyu Jin<sup>1</sup>, Jeongho Lee<sup>2</sup>, Dong Hwan Lee<sup>2</sup>

Departments of Pediatrics<sup>1</sup>, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea  
Departments of Pediatrics<sup>2</sup>, Soonchunhyang University School of Medicine, Seoul, Korea

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency is the most common mitochondrial fatty acid oxidation disorder which is inherited as an autosomal recessive pattern. MCAD deficiency is caused by mutations in the *ACADM* gene; medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene (*ACADM*; OMIM 607008) on chromosome 1p31 which encodes MCAD, the mitochondrial enzyme which catalyzes the first reaction in beta-oxidation of fatty acids with medium-chain length. Here, we describe one Korean pediatric case of MCAD deficiency, which was diagnosed during newborn screening by tandem mass spectrometry and confirmed by molecular analysis. The level of hexanoyl (C6), octanoyl (C8), decenoyl (C10:1) carnitine, and C8/C2 ratio was elevated. Homogenous *c.1189T>A (p.Tyr397Asn)* mutation of *ACADM* gene was identified by direct sequencing. He has been asymptomatic and has shown normal growth and development by 25 months of age without any intervention. There was no episode of metabolic acidosis during follow-up period.

**Kew words:** Medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD), *ACADM* gene, Tandem mass spectrometry

### 서론

중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 (medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCADD)은 미토콘드리아에 존재하는 효소 중 하나인 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 (medium chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD)의 결핍으로 인하여 적절한 지방산 산화가 이루어지지 못하는 대사질환으로 1976년 Gre-

gersen에 의해 처음으로 기술되었다<sup>1, 2)</sup>. 전체 발생 빈도는 10,000-20,000명 당 1명 가량으로, 북유럽에서의 발생빈도가 가장 높다<sup>1, 3)</sup>. 반면 아시아에서는 상대적으로 드물며 일본에서 51,000명 당 1명의 발생률이 보고되었다<sup>1, 4)</sup>. 국내에서는 2001년부터 2004년까지 3년간 이종질량분석법 (tandem mass spectrometry)를 이용하여 선별검사를 시행한 70,179명의 신생아에서 한 명의 환자도 발견되지 않았고, 이후 2005년에 1건, 2011년에 2건의 증례가 각각 보고된 바 있다<sup>5-7)</sup>. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전되며 *ACADM* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>.

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과  
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043  
E-mail: jindk@skku.edu

<sup>8)</sup> 이 유전자는 상염색체의 단완(1p31)에 위치하며 12개의 엑손(exons)으로 이루어져 있다. 임상증상으로는 저케톤성 저혈당, 고암모니아혈증, 위염, 기면, 경련, 혼수 등이 있으며 그 정도는 매우 다양하여 약 20%의 환자에서는 첫 증상발현 중에 사망에 이르기도 한다<sup>5, 9)</sup>. MCAD 결핍증에서 처음 증상이 나타나는 시기는 대부분 신생아기나 생후 첫해이며, 영아돌연사 증후군으로 사망한 환아들 중 일부는 MCAD 결핍증과 관련이 있을 것이라는 보고도 있다<sup>10)</sup>. 신생아 선별검사서 혈중 hexanoylcarnitine (C6 acylcarnitine) octanoylcarnitine (C8 acylcarnitine), decanoylcarnitine (C10 acylcarnitine)의 농도가 높고 C8/C2 비율 혹은 C8/C10 비율이 증가하는 것으로 MCAD 결핍증을 의심할 수 있고, 유전자 검사를 통해 ACADM 유전자 돌연변이를 확인함으로써 진단 할 수 있다<sup>11)</sup>. 저자들은 무증상의 신생아에서 선별검사 및 통해 MCAD 결핍증으로 진단 받은 후 25개월까지 특별한 증상 없이 추적관찰 중인 환자의 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

환아는 재태주수 38주 4일, 출생 체중 3.2 kg (25-50 백분위수), 정상 질식분만으로 출생한 남아로 외관상 특이 소견은 보이지 않았으며 구토, 설사, 경련 등의 호소하는 증상은 없었다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗했으며 심 잡음은 들리지 않았다. 복부는 간비장비대 없이 부드럽게 만져졌다.

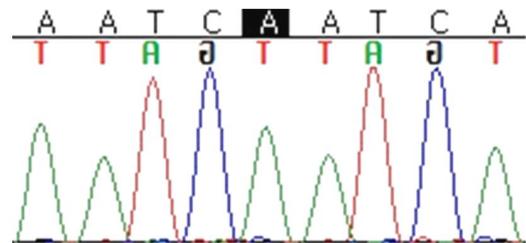
생후 1주일 경에 실시한 이중질량분석법을 이용한 선천성 대사이상검사서 C8 acylcarnitine 1.83 uM/L (참고치 <0.35 uM/L), C10:1 acylcarnitine 0.29 uM/L (참고치 <0.19 uM/L), C8/C2 비율 0.83 (참고치 <0.09)로 뚜렷한 증가 소견 보였다. 일반화학검사서 AST/ALT 30/13 IU/L, BUN/creatinine 4.8/0.3 mg/dL, Na 138 mM/L, K 5.2 mM/L, Cl 103 mM/L, Ca 9.6 mg/dL, P 7.2 mg/dL로 정상 소견 보였으나 ammonia 140 uM/L, lactic acid 5.1 mM/L로 증가되어 있었다. 혈장 아미노산 검사서 진단적으로 유의하게 증가되어 있는 소견은 없었으며 소변 유기산 검사에

서 dicarboxylic aciduria는 관찰되지 않았다. MCAD 결핍증을 분자유전학적으로 확진하기 위해서 환자의 말초혈액에서 채취한 DNA를 이용하여 ACADM 유전자 돌연변이 검사를 시행하였으며, 동형접합의 c.1189T>A (p.Tyr397Asn) 유전자 돌연변이가 발견되었다 (Fig. 1).

질환의 원인, 기전, 증상, 치료 및 저혈당을 예방하기 위한 방법으로 옥수수 전분 식이 등에 대해 보호자 교육을 시행한 후 외래 추적관찰 하기로 하였고, 생후 4개월, 6개월 및 18개월에 추적하여 시행한 대사이상검사서 C6, C8, C10:1 acylcarnitine 및 C8/C2 비율 혹은 C8/C10 비율의 증가가 지속적으로 확인되었다 (Table 1).

생후 10개월 경 발열, 기침으로 급성 인두편도염 진단 하에 약물 복용하던 중, 39℃의 고열 및 구토와 함께 10분간 지속되는 전신 강직성간대경련(generalized tonic-clonic convulsion)이 발생하여 응급실 방문하였으며 당시 시행한 혈액검사서 혈당은 101 mg/dL로 정상이었으나 WBC 13,990/uL, CRP 5.56 mg/dL로 상승소견 보였으며, 정맥혈 가스검사분석서서 pH는 7.395로 산혈증은 없었고 ammonia는 43.7 umol/L로 정상이었다. 그 외 특별한 이상소견은 관찰되지 않았다. 24시간 이상 경과관찰 하였으며 증상 호전되고 추가적인 경련 발생하지 않아 퇴원하였다.

이후 25개월이 될 때까지 경련을 포함한 뚜렷한 증상이 없이 체중 13 kg (50-75 백분위수), 신장 86.6 cm (25-50 백분위수)으로 정상적인 성장을 보이고 있다. 가장 최근에 추적한 일반화학검사서서 total



**Fig. 1.** Mutation analysis of the ACADM gene from the patient. The patient had compound homozygous mutations [c.1189T>A (p.Tyr397Asn)] of ACADM gene.

**Table 1. The Serial Result of Tandem Mass Spectrometry of the Patient**

Acylcarnitine (reference)	3 weeks	4 months	6 months	18 months
C6 (<0.28 uM/L)	0.35	0.32	0.37	NA
C8 (<0.35 uM/L)	1.83	1.59	1.98	1.72
C10:1 (<0.19 uM/L)	0.29	0.32	0.49	0.76
C8/C2 (<0.09)	0.83	0.72	1.04	NA
C8/C10 (<2.8)	NA	NA	NA	7

bilirubin 0.3 mg/dL, AST/ALT 33/16 IU/L, calcium 9.7 mg/dL, phosphorus 5.1 mg/dL, serum glucose 95 mg/dL로 정상 소견 보이고 있으며, 행동 발달에 있어서도 잘 뛰고, 계단을 오르내리며, 손가락질을 하는 등 나이에 합당한 정상적인 발달을 보이고 있다.

## 고 찰

세포 내 미토콘드리아에서 일어나는 지방산 산화는 에너지 생산 과정 중 하나로, 특히 금식, 발열, 운동 등 에너지 요구량이 증가할 때 중요한 역할을 담당한다. 간에서는 지방산 산화를 통해 케톤체를 생산해 내고 혈액을 따라 뇌와 같이 직접 지방산을 산화시킬 수 없는 각 조직에 공급되며 포도당 고갈 시에 주된 에너지원으로 이용된다<sup>2, 12)</sup>. MCAD 결핍증은 미토콘드리아에 존재하는 효소 중 하나인 MCAD의 결핍으로 인하여 적절한 지방산 산화에 장애를 일으키는 대사질환으로 지방산 산화와 관련된 대사 질환 중 가장 흔한 형태이다<sup>3, 13)</sup>.

이중질량분석법을 이용한 신생아 선별검사는 2000년 경부터 전세계적으로 보급되기 시작하였는데, 이를 통해 사망을 포함한 MCAD 결핍증의 심각한 증상의 발생률이 현저히 감소되었다<sup>1, 14-16)</sup>. Wilcken 등의 연구에 따르면, 선별검사를 시행하지 않았던 환자들에서의 사망 혹은 혼수와 같은 심각한 증상 발생률이 선별검사를 통해 조기에 진단된 환자들에서의 그것보다 높은 것으로 확인되었으며, 이는 선별검사를 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이에서 나타날 수 있는 진단률의 차이를 감안하더라도 5배 더 높은 심각한 증상 발생의 위험도를 보여준다<sup>14)</sup>. 이와 유사한 연구결과가 세계 각지에서 동시에 보고되고 있다<sup>15, 16)</sup>.

과거에는 MCAD 결핍증 환아들이 영유아기를 지내

는 동안 생명을 위협하는 심각한 증상들을 경험하는 경우가 많았으므로 그들의 부모들이 불안해하며 조심스럽게 환아들을 돌보았으나, 최근에는 무증상으로 선별검사를 통해 진단되는 경우가 많아 부모들이 저혈당의 발생 가능성 및 예방의 필요성에 의구심을 가지게 되었다. 그러나 신생아 선별검사를 통해 향상된 이환율과 사망률의 감소를 유지하여 장기간의 긍정적인 결과를 얻어내기 위해서는 이에 대한 충분한 설명과 교육이 동반되어야 한다<sup>17)</sup>.

현재까지 MCAD 결핍증 환자에서 발견된 *ACADM* 유전자 돌연변이는 약 90여 가지로 대부분이 과오돌연변이(missense mutation)이며 유럽 백인계 MCAD 결핍증 환자의 약 80%가 *c.985A>G (p.Lys329Glu)* 유전자 돌연변이에 대한 동형접합자로 알려져 있다<sup>5, 13)</sup>. 그러나 일본과 국내에서 발표된 연구 따르면 아시아의 MCAD 결핍증 환자들 가운데 가장 흔하게 발견되는 *ACADM* 돌연변이는 *c.449\_452delCTGA (p.Thr150ArgfsX4)*로 지역별 차이를 보였다<sup>5, 7, 18)</sup>. MCAD 결핍증 환자의 유전자형과 표현형의 상관관계에 대한 연구들에 따르면 동형접합의 *c.985A>G (p.Lys329Glu)* 유전자 돌연변이를 가지고 있는 환자에서 더 높은 C8 acylcarnitine의 증가 및 심각한 임상증상의 발현이 확인된 바 있으나 그 외의 유전자형에 대하여는 더 많은 연구가 필요한 실정이다<sup>19)</sup>.

본 증례의 환아에서 발견된 *ACADM* 유전자 돌연변이는 동형접합의 *c.1189T>A (p.Tyr397Asn)* 돌연변이로서 동일한 유전자 돌연변이를 가진 환자가 일본과 국내에서 1례씩 보고된 바 있으나 두 증례 모두 *c.449\_452delCTGA (p.Thr150ArgfsX4)/c.1189T>A (p.Tyr397Asn)*의 이형접합자였다. 국내에서 보고된 환아의 경우 신생아 대사이상검사를 통해 진단된 후 생후

5개월까지 증상 없이 추적관찰 중에 있으나<sup>5)</sup>, 일본에서 발표된 증례보고의 경우 생후 7개월에 발열, 구토, 처짐을 주소로 내원하여 포도당이 포함된 수액을 투여한 후 증상 호전되었고, 생후 15개월과 17개월에는 저케톤성 저혈당 및 대사성 산증을 동반한 구토, 기면 증상으로 내원하여 치료 받은 과거력이 있었다. 생후 23개월에 소변 유기산 분석검사를 통해 진단된 후 3세가 될 때까지 정상적인 성장 및 발달을 보이고 있다<sup>20)</sup>.

이와 같이 *ACADM* 유전자에 동일한 돌연변이가 포함된 이형접합자 환자들 중 임상증상이 발현된 증례가 있었으므로 본 증례의 환아에서도 유사한 임상증상의 발생 여부에 대한 꾸준한 추적관찰이 필요할 것이다.

## 요 약

중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증은 미토콘드리아에 존재하는 효소 중 하나인 MCAD의 부족으로 인하여 적절한 지방산 산화가 이루어지지 못하는 대사질환으로 지방산 산화와 관련된 대사 질환 중 가장 흔한 형태이다. 다양한 임상증상으로 저혈당, 발달지연, 발작, 돌연사 등이 나타날 수 있다. 저자들은 신생아 선별검사상 C6, C8, C10:1 acylcarnitine, C8/C2 ratio 혹은 C8/C10 ratio의 증가를 보이는 무증상의 신생아에서 유전자 분석검사를 통해 MCAD 결핍증을 진단하였다. 생후 10개월 경, 고열을 동반한 전신 강직성간대경련 발생하였으나 혈액검사 상 저혈당은 관찰되지 않았고 발열 호전된 후 추가적인 경련은 없었다. 이후 생후 25개월까지 추적관찰 하였을 때 경련을 포함한 증상 없었고, 정상적인 성장과 발달을 보였다. 무증상의 신생아에서 신생아 선별검사를 통해 우연히 MCAD 결핍증으로 진단된 후 1회의 열성경련 발생하였으나 대사성 위기 없이 정상적인 성장 및 발달을 보이고 있는 환아가 있어 이에 증례를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1) Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood

in the screened population. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:513-20.

2) Bennett MJ. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:533-7.

3) Prasad C, Speechley KN, Dyack S, Rupar CA, Chakraborty P, Kronick JB. Incidence of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Canada using the Canadian Paediatric Surveillance Program: Role of newborn screening. *Paediatr Child Health* 2012;17:185-9.

4) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;776:39-48.

5) Woo HI, Park HD, Lee YW, Lee DH, Ki CS, Lee SY, et al. Clinical, biochemical and genetic analyses in two Korean patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Korean J Lab Med* 2011;31:54-60.

6) Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta* 2005; 354:167-80.

7) Ensenauer R, Winters JL, Parton PA, Kronn DF, Kim JW, Matern D, et al. Genotypic differences of MCAD deficiency in the Asian population: novel genotype and clinical symptoms preceding newborn screening notification. *Genet Med* 2005;7:339-43.

8) Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:469-77.

9) Iafolia AK, Thompson RJ, Jr., Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 1994;124:409-15.

10) Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924-33.

11) Oerton J, Khalid JM, Besley G, Dalton RN, Downing M, Green A, et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies. *J Med Screen* 2011;18:173-81.

12) Olpin SE. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J*

- Inherit Metab Dis 2013;36:645-58.
- 13) Catarzi S, Caciotti A, Thusberg J, Tonin R, Malvagia S, la Marca G, et al. Medium-chain acyl-CoA deficiency: outlines from newborn screening, in silico predictions, and molecular studies. *Scientific World Journal* 2013;2013:625824.
  - 14) Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet* 2007;369:37-42.
  - 15) Horvath GA, Davidson AG, Stockler-Ipsiroglu SG, Lillquist YP, Waters PJ, Olpin S, et al. Newborn screening for MCAD deficiency: experience of the first three years in British Columbia, Canada. *Can J Public Health* 2008;99:276-80.
  - 16) Hsu HW, Zytkevich TH, Comeau AM, Strauss AW, Marsden D, Shih VE, et al. Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. *Pediatrics* 2008;121:e1108-14.
  - 17) Derks TG, van Spronsen FJ, Rake JP, van der Hilst CS, Span MM, Smit GP. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. *Eur J Pediatr* 2007;166:5-11.
  - 18) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Li H, Fukuda S, et al. A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c. 449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. *Mol Genet Metab* 2009;96:77-9.
  - 19) Waddell L, Wiley V, Carpenter K, Bennetts B, Angel L, Andresen BS, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-biochemical phenotype correlations. *Mol Genet Metab* 2006;87:32-9.
  - 20) Yokoi K, Ito T, Maeda Y, Nakajima Y, Ueta A, Nomura T, et al. Acylcarnitine profiles during carnitine loading and fasting tests in a Japanese patient with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Tohoku J Exp Med* 2007;213:351-9.