

고시트룰린혈증의 신생아 선별검사 후 진단 알고리즘

순천향대학교 부천병원 소아청소년과¹, 서울대학교 어린이병원 소아청소년과²
연세대학교 강남세브란스병원 진단검사의학과³

홍용희¹ · 고정민^{2*} · 이경아^{3*}

A Diagnostic Algorithm of Newborn Screening for Elevated Citrulline

Yong Hee Hong¹, Jung Min Ko², Kyung-A Lee³

Department of Pediatrics¹, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, Korea
Department of Pediatrics², Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea
Department of Laboratory Medicine³, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Newborn screening of some urea cycle disorders has little benefits because of early severe symptoms before the result, low sensitivity (especially hypocitrullinemia) and poor prognosis. But in case of citrullinemia, citrin deficiency and argininosuccinic aciduria diagnosed as elevated citrulline, newborn screening is helpful for early diagnosis and treatment before the symptom. Distinction between the clinical forms of these diseases is based on clinical findings and biochemical results, however, they may not be clear-cut. Treatment is different from each other, so exact diagnosis is essential. Here, the diagnostic algorithm for elevated citrulline after tandem mass screening has been proposed. Minimizing total process time from sampling to report of the results is important in Korea for diagnosis and treatment of these disorders.

Key words: Newborn screening, Citrullinemia, Citrin deficiency, Argininosuccinic aciduria

서 론

최근 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사(탠덤 매스 선별검사, Tandem Mass Screening)가 보편화되면서 시트룰린혈증 양성 레가 증가하고 있다. Citrulline이 상승되는 경우는 Citrullinemia type 1 (CTLN1;

OMIM 215700)이 대표적이거나, Citrullinemia type 2 (CTLN2; OMIM 603471), Neonatal intrahepatic cholestasis by citrin deficiency (NICCD; OMIM 605814), Argininosuccinate lyase deficiency (Argininosuccinic aciduria, OMIM 207900), Pyruvate carboxylase deficiency (OMIM 266150) 등에서도 citrulline이 상승하므로 이에 대한 감별 진단이 필요하다. 체내 암모니아는 요소회로의 해독 반응을 거쳐 비독성 물질인 요소로 전환되어 배설되는데, 요소회로의 여러 단계에서 작용하는 효소의 결핍에 의해 이들 질환이 발생하며 이들 질환 외에 요소회로계 질환으로 Carbamoylphosphate synthetase 1 deficiency (CPS1D; OMIM 237300), Ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD; OMIM 311250), N-

*상기 두 저자는 공동책임저자로서 본 연구에 동일하게 기여하였습니다.

책임저자: 고정민, 서울특별시 종로구 대학로 101
서울대학교 어린이병원 소아청소년과
Tel: 02) 2072-3570, Fax: 02) 743-3455
E-mail: jmko@snu.ac.kr

책임저자: 이경아, 서울특별시 강남구 언주로 211
연세대학교 강남세브란스병원 진단검사의학과
Tel: 02) 2019-2778, Fax: 02) 2019-4822
E-mail: KAL1119@yuhs.ac

acetylglutamate synthase deficiency (NAGSD; OMIM 237310), Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome (OMIM 238970) 등이 있다. Citrulline은 carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1)과 ornithine transcarbamylase (OTC)에 의해 생성이 되므로 이 질환들은 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사에서 citrulline이 감소되어 있을 수도 있으나 민감도와 특이도가 낮고, 스크리닝 결과가 나오기 전 증상이 나타나는 경우도 많아 고암모니아혈증 증상으로 진단이 되는 경우가 많다^{1,2)}. 따라서 본 종설에서는 주로 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사를 통해 발견 가능한 질환에 중점을 두어 다루고자 한다. 각 질환들은 치료 방향이 상이하고, 질환에 따라 치료가 지체될 경우 회복되지 않는 장기 손상이 발생할 수 있어 질환에 대한 이해와 각각에 대한 진단 및 치료 지침이 필요하지만 이에 대한 표준화된 국내 지침은 부족한 실정이다. 본 종설에서는 국내 현실을 반영하여 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사에서 고시트룰린혈증을 보인 경우의 확진을 위한 진단 및 치료 지침에 대해 제시하고자 한다.

시트룰린 상승시 감별 진단

1. Citrullinemia type 1 (CTLN1, Argininosuccinate synthetase (ASS) deficiency, Classic Citrullinemia)

상염색체 열성으로 유전되며, 9q34.11 염색체에 위치한 ASS1 유전자 이상에 기인한다³⁾. 요소회로에서 citrulline과 aspartate를 argininosuccinate로 전환하는데 필요한 ASS가 결핍되어 발생하며 효소 결핍 정도에 따라 다양한 임상 증상을 나타낸다. 대개 Severe 또는 neonatal form을 나타내며 출생시에는 정상이나, 출생 수일 내에 수유 곤란, 잦은 구토, 보챔, 기면, 의식 저하, 경련, 혼수 등의 고암모니아혈증의 증상이 나타난다. Subacute 또는 mild form은 성장 장애, 잦은 구토, 발달 지연, 건조한 모발, 구음장애, 운동 실조 등의 증상이 서서히 나타나며 감염, 외상, 수술, 고단백 섭취 등의 intercurrent catabolic state에 고암모니아혈증

이 초래될 수 있다. 혈액 검사 소견은 다른 요소회로계 질환과 마찬가지로 고암모니아혈증을 나타내며 혈액 아미노산 분석에서 citrulline 수치가 1,000 $\mu\text{mol/L}$ (참고치 <50 $\mu\text{mol/L}$) 이상으로 매우 높게 나타난다. 소변 orotic acid의 배설도 증가하는데 검사 방법에 따라 민감도는 낮을 수 있다. Alanine, glutamine, glutamate는 증가하고, galactose는 정상 범위이고 arginine과 ornithine은 정상이거나 감소한다. 간 외 여러 조직의 ASS 효소 활성도가 저하되어 있으나 침습적이고 과정이 복잡하며 유전자 검사로 진단이 가능하므로 현실적으로 시행이 불필요하다⁴⁾. ASS1 유전자 분석을 통해 진단이 가능하다. 유전자형에 따라 경한 표현형을 보일 수 있어⁵⁾ 치료 방침을 세우는데 도움이 된다.

2. Citrin 결핍증에 의한 시트룰린혈증

Citrin 결핍증은 일본을 비롯한 동아시아에서 흔한 질환으로 알려져 있고, 최근 다른 국가에서도 발견되어 전세계적인 질환임이 밝혀지고 있다⁶⁾. Citrin (aspartate-glutamate carrier protein)은 간의 사립체 막에 존재하며 aspartate를 세포질내로 이동시키는 작용을 한다. Aspartate는 citrulline을 argininosuccinic acid로 변환하는데 필요하므로 이 과정에 문제가 생기면 citrulline이 축적되게 된다. 이 경우에도 ASS 활성도는 떨어져 있고, 이는 citrin 결핍증이 간 내 ASS의 messenger RNA의 translation을 방해하기 때문인 것으로 추정된다⁷⁾. ASS1 유전자 변이는 관찰되지 않는다. 7q21.3 염색체에 위치한 SLC25A13 유전자 이상시 citrin 결핍증이 발생하며⁸⁾ 2가지의 표현형으로 나타나게 된다. 첫번째는 신생아기 지속적인 담즙 정체성 황달로 나타나는 neonatal intrahepatic cholestasis by citrin deficiency이고, 두번째는 성인기에 고암모니아혈증으로 나타나는 adult-onset type 2 citrullinemia이다. Citrin 결핍증 환자들은 대개 고단백, 고지방 식이를 선호하고 고탄수화물 식이는 싫어하는 식이 선호도가 있다⁹⁾.

1) Neonatal intrahepatic cholestasis by citrin deficiency (NICCD)

생후 1개월 이후까지 지속되는 담즙 정체성 황달, 지방간염 그리고 여러가지 아미노산(citrulline, methionine, tyrosine, threonine)의 상승이 특징이다. 일반적으로 CTLN1 보다 citrulline의 상승 정도가 경하다. Galactose 상승이 동반되며, threonine-to-serine ratio, pancreatic secretory trypsin inhibitor, alpha-fetoprotein 상승도 동반될 수 있다. Arginine 농도는 정상이거나 증가한다¹⁰⁾. 간비대, 간 섬유화, 간기능 이상, 저단백혈증, 응고 인자의 저하, 용혈성 빈혈, 저혈당 등이 나타날 수 있다. 모든 경우에 citrulline이 상승하지는 않으므로 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별 검사에서 citrulline 상승으로 진단이 되거나 영아기의 지속적인 담즙 정체성 황달에 의해 진단이 된다¹¹⁾. 임상 경과는 양호한 편으로 대부분 생후 1년 전후에 황달이 소실되지만 일부에서는 간이식을 요하는 간경화, 간부전을 보일 수 있다¹²⁾. 일부에서 Adult-onset type 2 citrullinemia로 다시 발현될 수 있는데 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 ASS 효소 활성도가 점차 감소하면서 발현되는 것으로 추측되고 있다¹³⁾.

2) Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency (FTTDCD)

성장 장애, 저혈당, 피로감 등의 증상과 함께 고단백/고지방식을 선호하는 citrin 결핍증의 식이 선호도에 의해 고지혈증, 췌장염, 지방간이 동반될 수 있다. 마찬가지로 일부에서 Adult-onset type 2 citrullinemia로 발현될 수 있다.

3) Adult-onset type 2 citrullinemia (CTLN2)

대개 10대 이후 반복되는 고암모니아혈증과 이와 동반된 섬망, 공격성, 과행동, 졸림, 기억력 상실, 진전, 발작 등의 신경정신과적 증상으로 나타난다. 뇌부종이 있을 경우 사망에도 이를 수 있다. 알코올 섭취, 약물, 수술 등에 의해 증상이 유발되기도 한다. Late-onset CTLN1에 비해 일반적으로 증상이 경미하며 더 늦은 시기에 증상이 나타나고 citrulline 상승도 덜 뚜렷하

다. 임상 증상과 검사 소견으로 Late-onset CTLN1과의 구별은 어려울 수 있다^{8,14)}.

3. Argininosuccinate lyase deficiency (ASL deficiency, Argininosuccinic aciduria)

Argininosuccinate lyase deficiency는 간 내 요소 회로에서 argininosuccinic acid를 arginine과 fumarate로 분해하는 효소인 argininosuccinate lyase (ASL)의 결핍에 의해 발생하는 상염색체 열성 유전성 질환이다. 7cenq11.27 염색체에 위치한 ASL 유전자 변이에 의한¹⁵⁾. 생후 수일-수개월 내에 나타나는 초기 발병형과 1세 후에 나타나는 후기 발병형이 있다. 초기 발병형의 경우 심한 고암모니아혈증이 특징적으로, 출생 후 초기에는 사망률이 매우 높다. 후기 발병형은 감염이나 스트레스 상황에서 유발되는 고암모니아혈증으로 나타나기도 하고, 고암모니아혈증 과거력 없이 인지 장애와 이상 행동으로 나타나기도 하는데 이는 argininosuccinic acid의 뇌 독성을 시사한다¹⁶⁾. 정신 지체와 발육부전, 간비대, 건조하고 잘 부서지는 모발(결절열모증, trichorrhexis nodosa)이 특징적이며 담석과 저칼륨혈증이 동반되기도 한다. Citrulline이 상승되어 있고, 소변이나 혈액 내 argininosuccinic acid 증가로 감별 진단할 수 있다. Citrulline의 상승 정도는 대개 citrullinemia에 비해 덜하다. 소변 orotic acid가 증가되어 있고 arginine은 감소되어 있다. ASL 활성도 검사는 전세계적으로 많은 나라에서 불가능하고¹⁷⁾ 간편하게 시행할 수 있는 ASL 유전자 돌연변이 검사로 확진 할 수 있다.

4. Pyruvate carboxylase deficiency

Pyruvate carboxylase deficiency는 11q13.2 염색체에 위치한 PC 유전자 돌연변이에 의해 발생¹⁸⁾하는 pyruvate 대사 질환이다. Pyruvate carboxylase는 세포의 중심인 미토콘드리아에서 당을 만드는 작용을 하고 신경 세포를 보호하는 sheath를 만드는데 관여하며 뇌의 신경전달물질의 생성에도 관여한다. Pyruvate carboxylase deficiency는 성장 장애, 발달 지연, 발

작, 대사성 산증 등이 특징이다. 다음과 같은 3가지 Type으로 나타날 수 있다¹⁸⁾; infantile form, severe neonatal form, intermittent/benign form. Infantile form은 대개 영아기나 어린 소아기에 사망하며 경도에서 중증도의 젖산 혈증이 있으면서 lactate/pyruvate는 정상 비율이다. Severe neonatal form은 간비대, 추체로 징후, 이상 움직임과 사망이 생후 3개월 이내에 나타난다. Lactate/pyruvate와 acetoacetate/3-hydroxybutyrate가 상승되어 있고 고암모니아혈증과 citrulline, proline, lysine의 상승을 보인다. Pyruvate carboxylase의 부족으로 인해 citric acid cycle의 aspartate가 부족해지고 이로 인해 요소 회로의 metabolic block이 생겨 요소회로계 질환에서 보이는 고암모니아혈증과 citrulline 상승이 나타나는 것이다. Intermittent/benign form은 정상이거나 경한 신경발달 지연과 대사성 산증이 간헐적으로 나타난다. Citrulline은 정상 범위이고 lysine과 proline이 증가되어 있다¹⁹⁾. 치료를 해도 신경학적 증상이 진행되는 경우가 있다.

진단 지침

광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사에서 citrulline 상승시 즉각적으로 식이 곤란, 구토, 기면, 저긴장증, 빈호흡, 발작, 간질환의 증상 등이 있는지 아기의 상태를 확인하고 확진을 위한 검사를 진행하여야 한다²⁰⁾. American College of Medical Genetics (ACMG)에서는 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사에서 citrulline 상승시 이에 대한 진단 알고리즘을 Fig. 1과 같이 제시하고 있다²¹⁾. 혈액 암모니아 수치, 간기능 및 전해질 검사를 포함한 생화학 검사, 혈액 아미노산 분석, 소변 유기산 분석을 시행하여 하며, 임상 증상과 검사 소견에 따라 각 질환에 대한 유전자 분석이 필수적이다. 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사 결과가 나오기 전 증상이 발생하는 경우와 citrulline 수치 상승이 없거나 뚜렷하지 않아 스크리닝에서는 정상이었으나 임상 증상이 발생하여 내원하는 경우가 있을 수 있으므로 이들 질환에 대한 전반적인 이해가 필요하다.

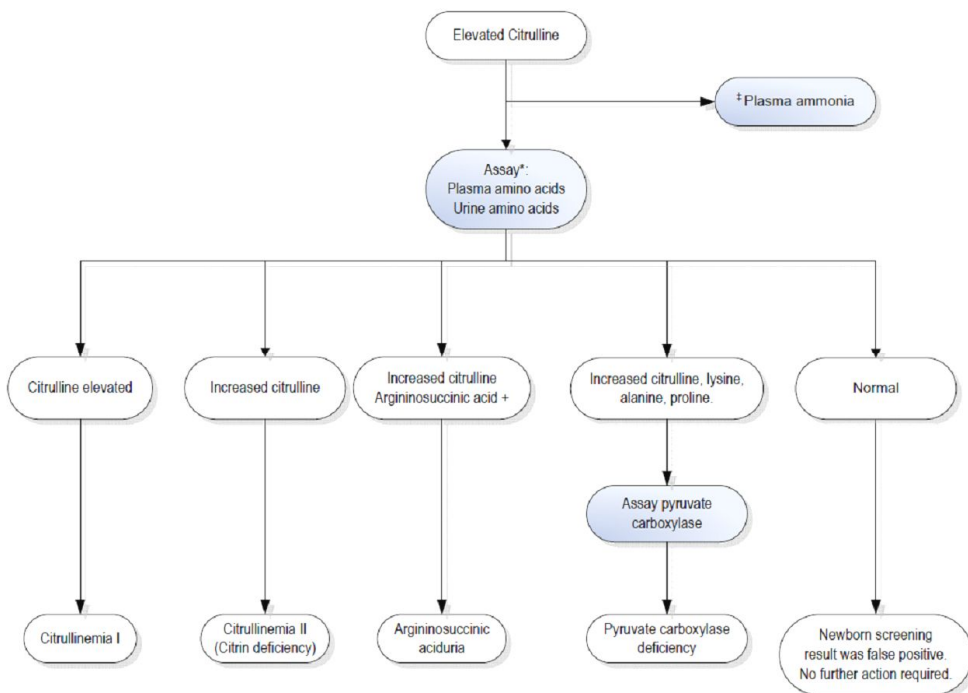


Fig. 1. ACMG diagnostic algorithm for 'elevated citrulline'²¹⁾.

국내 상황을 고려한 진단 알고리즘

진단에 따른 치료 방침이 매우 다르고, CTLN1, ASL deficiency의 일반적인 치료로는 citrin 결핍증을 악화시킬 수 있으므로 빠르고 정확한 진단이 필수적이다. 현실적으로 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사 결과가 나오기 전 심한 증상을 보이는 환자가 있고, 감별을 위해 필요한 혈액 아미노산 분석에 소요되는 시간이 있어 진단에 어려움이 있다. 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사 실시 기관과 의료 기관 간의 긴밀한 협조와 신속한 보고 체계가 요구되며 차후 신속한 아미노산 분석 기술에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다. 현재 국내에서 검사가 가능한 항목을 기반으로 광범위 신생아 대사이상 질환 스크리닝에서 citrulline 상승시 Fig. 2와 같은 진단 알고리즘을 제시하고자 한다.

치료 지침

1. 급성기 고암모니아혈증에 대한 치료

최고 암모니아 농도와 혼수 상태의 기간이 예후에

매우 중요하므로¹⁾ 정확한 진단이 내려지기 전이라도 고암모니아혈증이 있을 경우 즉각적인 치료가 필요하다. 단백질 섭취를 제한하여 질소 노폐물 생산을 빠르게 감소시키고, 동화 작용을 증가시키기 위해 포도당이 포함된 수액을 공급하며 전해질 불균형을 교정한다. 단백질 제한은 장시간 하게 될 경우 질소 산물의 이차적 상승이 일어나므로 최대 48시간 이내로 하고, 암모니아가 100 $\mu\text{mol/L}$ 이하로 떨어지면 단백질 공급을 1.0-1.5 g/kg (50%는 필수 아미노산 형태)부터 재개한다²⁾. 패혈증은 매우 치명적이므로 여러 가지 침습적인 시술을 했을 경우 항생제 사용이 고려되어야 한다. Ammonia scavengers (sodium benzoate, sodium phenylbutyrate 또는 sodium phenylacetate)를 25-35 ml/kg의 10% 포도당 수액에 섞어 250 mg/kg bolus로 90-120분에 걸쳐 투여하고 maintenance로 250 mg/kg/day를 유지한다. 이들 약제는 benzoate와 glycine이 결합하여 hippurate를 생성하게 하고, phenylacetate와 glutamine이 결합하여 phenylacetylglutamine을 생성하게 한다. Phenylbutyrate는 phenylacetate의 전구 물질이다. Hippurate와 phenylacetylglutamine은 소변으로 배설 된다. Ammonia scavengers를 특히 첫 24시간 이내에 다시 bolus로 투여하게 되면, 즉 750 mg/kg/day 이상의 용량이 투여되

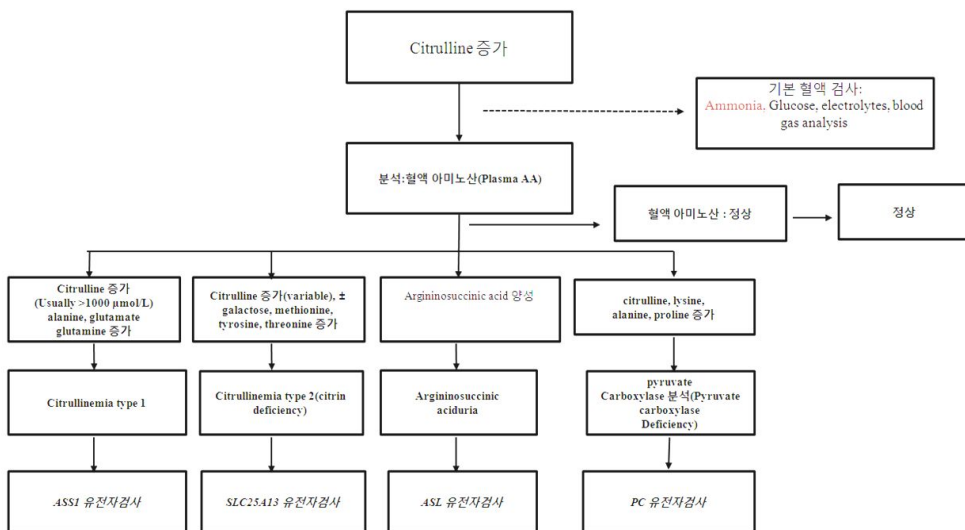


Fig. 2. Suggestion of diagnostic algorithm of 'elevated citrulline' in tandem mass screening.

면 구토와 기면 같은 독성이 나타나 치명적일 수 있어 이런 경우에는 투석을 고려해야 한다²²⁾. 혈중 암모니아가 250-500 $\mu\text{mol/L}$ 인 경우 뇌증이 있거나 빠르게 혈중 암모니아가 조기에 상승하면 혈액 투석을 고려해야 하고, 500 $\mu\text{mol/L}$ 이상시 혈액 투석을 시행한다. Citrullinemia type 1, Argininosuccinate lyase deficiency에서는 L-arginine 투여가 도움이 된다. 250-400 mg/kg를 bolus로 투여하고 maintenance로 200-400 mg/kg/day를 유지한다. L-arginine은 요소회로를 통해 암모니아가 배설되게 하고 단백질 이화 작용을 예방하지만 다량을 쓰게 되면 nitric oxide를 생성시켜 혈관 확장을 유발하여 저혈압이 될 수 있으므로²³⁾ 주의가 필요하다.

2. 질환별 장기 치료

1) Citrullinemia type 1, Argininosuccinate lyase deficiency (ASL deficiency, Argininosuccinic aciduria)

장기 치료의 목표는 정상 발달을 하면서 고암모니아혈증을 예방해주는 것이다. 급성 질환이 악화될 수 있어 이에 대한 관찰이 필요하다. 단백을 일정량으로 제한하고 고탄수화물, 고지방 식이를 한다. Singh²⁴⁾이 제

시한 요소회로계 질환에서의 성별, 연령별 단백질, 칼로리, 에너지, 수분 공급량은 Table 1, 2와 같다. Arginine 결핍을 방지하고 ornithine transcarbamylase를 활성화 시키기 위해 arginine 100-600 mg/kg를 경구 투여하고^{25,26)} 암모니아를 제거하기 위해 경구 sodium benzoate 250-400 mg/kg/day 또는 sodium phenylbutyrate 250-500 mg/kg/day를 투여한다. 비타민과 미량 원소 투여가 도움이 될 수 있다. 신생아기에 중증으로 증상이 나타나는 환자들 중 진행성 간 질환이 있거나 치료에도 불구하고 대사성 위기가 자주 재발하는 경우에 비가역적 신경학적 손상이 발생하기 전의 3-12개월 영아에서 간이식을 고려해볼 수 있다¹⁾.

2) Citrin 결핍증

NICCD의 치료는 대개 보존적인 치료이다^{10,27)}. 저단백, 고탄수화물 식이 같은 일반적인 고암모니아혈증 치료는 오히려 해롭다. 탄수화물이 해당작용(glycolysis)과 에너지 생산을 방해하는 cytosolic NADH를 발생하게 하여 요소 생성을 억제하기 때문이다⁷⁾. Galactose 상승 정도에 따라 유당 제한 식이를 고려할 수도 있다. 간이식은 매우 효과적일 수 있으나 공여자와 비용, 면역 억제제를 투여해야 하는 문제가 있다. 환자가 선호하는 저탄수화물, 고단백, 고지방 식이를 유지하는 것

Table 1. Recommended Daily Nutrient Intakes for Infants with Urea Cycle Disorders²⁴⁾

Age	Protein (g/kg)	Kcal (kcal/kg)	Energy (kcal/kg)	Fluid (mL/kg)
0-3 months	1.25-2.2	100-150	125-150	130-160
3-6 months	1.15-2	80-100	120-140	130-160
9-12 months	0.9-1.6	75-80	110-120	120-130

Table 2. Recommended Daily Nutrient Intakes for Children and Adults with Urea Cycle Disorders²⁴⁾

Age	Protein (g/day)	Kcal (kcal/day)	Energy (kcal/day)	Fluid (mL/day)
1-4 yr	8-12	800-1,040	945-1,890	945-1,890
4-7 yr	12-15	1,196-1,435	1,365-2,415	1,365-2,445
7-11 yr	14-17	1,199-1,693	1,730-3,465	1,730-3,465
Female 11-15 yr	20-23		1,575-3,150	1,575-3,150
15-19 yr	20-23		1,260-3,150	1,260-3,150
19 yr-	22-25		1,785-2,625	1,875-2,625
Male 11-15 yr	20-23		2,100-3,885	2,100-3,885
15-19 yr	21-24		2,200-4,095	2,200-4,095
19 yr-	23-32		2,625-3,465	2,625-3,465

이 좋다. 혈액 내 arginine 농도는 정상이거나 약간 높지만, arginine 공급이 도움이 될 수 있다^{7,28)}. Sodium pyruvate가 NADH를 산화시키고 oxidative stress를 감소시키므로 도움이 될 수 있다⁷⁾.

3) Pyruvate carboxylase deficiency

치료의 목표는 대체할 수 있는 에너지를 공급하고 pyruvate를 대사시킬 수 있도록 하는 것이다. 저지방, 고탄수화물, 고단백 식이가 필요하다. Thiamine, lipoic acid, dichloroacetate, citrate는 lactic acid를 낮추는데 도움이 될 수 있다. Biotin은 pyruvate carboxylase의 기능을 향상시키기도 한다. Triheptanoin은 acetyl-CoA와 anaplerotic propionyl-CoA의 source가 되며 C5-ketone bodies를 뇌로 공급하지만^{29,30)} 좀 더 많은 연구가 필요하다. 간식이 효과가 있었던 레도 있다³¹⁾.

결 론

광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사에서 citrulline이 상승되었을 경우 citrullinemia type 1, citrullinemia type 2, neonatal intrahepatic cholestasis by citrin deficiency, argininosuccinate lyase deficiency (Argininosuccinic aciduria), pyruvate carboxylase deficiency를 감별하여야 한다. Proximal urea cycle disorder인 carbamoylphosphate synthetase 1 deficiency, ornithine transcarbamylase deficiency, N-acetylglutamate synthase deficiency는 citrulline이 감소되지만 특이도와 민감도가 낮고, 중증의 경우 첫 증상이 생후 12-72시간 내에 발생하므로 신생아 스크리닝의 결과가 나오기 전에 이미 증상이 악화되어 있으며, 정상 citrulline 수치를 보이는 late-onset 형태도 진단이 되지 않기 때문에 현재로서는 신생아 스크리닝의 효용성이 없다고 보고 있다³²⁾. Distal urea cycle disorder인 citrullinemia type 1과 argininosuccinate lyase deficiency도 마찬가지로 신생아 스크리닝 결과가 나오기 전에 이미 증상이 나타나는 경우도 있지만 증상이 나타나기 전의 환자를 진단할 수 있으므로 스크리닝의 효용성이 있다³²⁾. Citrulline-

mia type 1/argininosuccinate lyase deficiency와 citrin 결핍증은 치료 방침이 다르고 잘못된 치료를 할 경우 오히려 환자가 악화될 수 있기 때문에 빠른 시간 내에 혈액 아미노산 분석과 유전자 분석을 시행하여 감별 진단을 하여야 하겠다. 그렇지만 특히 증상이 신생아기부터 나타난 경우, 검사와 진단 과정에서 치료가 지연이 되지 않아야 하므로 질환의 임상적 특성과 혈액 검사 소견의 차이점을 통해 최대한 감별 진단을 하는 것이 좋겠다. 또한 국내 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사의 채혈부터 결과 보고까지의 과정을 보다 체계화, 신속화 할 필요가 있겠으며 빠른 아미노산, 유전자 분석 과정을 위한 연구가 필요하겠다. 본 내용들을 바탕으로 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사 에서 citrulline이 상승된 경우 감별 알고리즘을 제시하는 바이다.

감사의 말

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A120030).

참 고 문 헌

- 1) Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32.
- 2) Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):207-22.
- 3) Marquis-Nicholson R, Glamuzina E, Prosser D, Wilson C, Love DR. Citrullinemia type I: molecular screening of the ASS1 gene by exonic sequencing and targeted mutation analysis. *Genet Mol Res* 2010;9(3):1483-9.
- 4) Quinonez SC, Thoene JG. Citrullinemia Type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2004 Jul 7 [updated 2014 Jan 23].
- 5) Häberle J, Pauli S, Schmidt E, Schulze-Eifling B, Berning C, Koch HG. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab*

- 2003;80(3):302-6.
- 6) Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, Tabata A, Wong LJ, Saheki T, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics* 2007;119:e773-e7.
 - 7) Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab* 2010;100:S59-64.
 - 8) Kim IS, Ki CS, Kim JW, Lee MH, Jin DK, Lee SY. Characterization of late-onset citrullinemia 1 in a Korean patient : Confirmation by argininosuccinate synthetase gene mutation analysis. *J Biochem Mol Biol* 2006;39(4):400-5.
 - 9) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, Tanaka N, Kobayashi K, Saheki T, et al. Conventional diet therapy for hyperammonia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Inter Med* 2010;49:243-7.
 - 10) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993-2016. 2005 Sep 16 [updated 2014 Jul 31].
 - 11) Chen HW, Chen HL, Ni YH, Lee NC, Chien YH, Hwu WL, et al. Chubby face and the biochemical parameters for the early diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(2):187-92.
 - 12) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:139-44.
 - 13) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis. *J Hum Genet* 2002;47:333-41.
 - 14) Woo HI, Park HD, Lee YW. Molecular genetics of citrullinemia type I and II. *Clin Chim Acta* 2014;431:1-8.
 - 15) Tedd S, McGill JR, McCombs JL, Moore CM, Weider I, Naylor SL. cDNA sequence, interspecies comparison, and gene mapping analysis of argininosuccinate lyase. *Genomics* 1989;4:53-59.
 - 16) Ficioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: Longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2009;98:273-7.
 - 17) Hwang IO, Lee ES. The first neonatal case of neonatal argininosuccinic aciduria in Korea. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:143-7.
 - 18) Robinson BH. Lactic acidemia and mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2006;89:3-13.
 - 19) Wang D, De Vivo D. Pyruvate Carboxylase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993-2016. 2009 Jun 2 [updated 2015 Jul 30].
 - 20) Yoo HW. Diagnosis of inherited metabolic disorders based on their diverse clinical features and laboratory tests. *Korean J Pediatr* 2006;49:1140-51.
 - 21) <https://www.acmg.net/docs/ACT%20Sheets/Algorithms/Visio-Citrulline.pdf>.
 - 22) Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138:S30-S9.
 - 23) Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest* 1984;74:2144-8.
 - 24) Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:880-7.
 - 25) Nagamani SC, Lee B, Erez A. Optimizing therapy for argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab* 2012;107:10-4.
 - 26) 김숙자, 전영미. 유전성대사질환의 응급 치료. 대한 유전성 대사 질환 2011;11(1):17-26.
 - 27) 이범희, 김유미, 김구환, 유한옥. 씨트린 결핍증에 의한 중증의 신생아 담즙 정체성 황달. 대한 유전성 대사 질환 2012;12(1):35-41.
 - 28) Imamura Y, Kobayashi K, Shibata T, Aburada S, Tahara K, Kubozono O, et al. Effectiveness of carbohydrate-restricted diet and arginine granules therapy for adult-onset type II citrullinemia: a case report of siblings showing homozygous SLC25A13 mutation with and without the disease. *Hepatol Res* 2003;26:68-72.
 - 29) Breen C, White FJ, Scott CA, Heptinstall L, Walter JH, Jones SA, et al. Unsuccessful treatment of severe pyruvate carboxylase deficiency with triheptanoin. *Eur J Pediatr* 2014;173(3):361-366.
 - 30) Roe CR, Mochel F. Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:332-340.
 - 31) Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41(6):1407-32.
 - 31) Veronique R, Johannes H. Mini-Review: Challenges in newborn screening for urea cycle disorders. *Int J Neonatal Screen* 2015;1:27-35.