

장쇄 지방산 산화 장애와 치료적 접근법

고신대학교복음병원 소아청소년과

이 정 현

Long-chain Fatty Acid Oxidation Disorders and Therapeutic Approach

Jung Hyun Lee, MD, PhD

Department of Pediatrics, Kosin University Gospel Hospital, Busan, Republic of Korea

Long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) are an autosomal recessive inherited rare disease group that result in an acute metabolic crisis and chronic energy deficiency owing to the deficiency in an enzyme that converts long-chain fatty acids into energy. LC-FAOD includes carnitine palmitoyltransferase type 1 (CPT1), carnitine-acylcarnitine translocase (CACT), carnitine palmitoyltransferase type 2 (CPT2), very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (MLCAD), long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD), and trifunctional protein (TFP) deficiencies. Common symptoms of LC-FAOD are hypoketotic hypoglycemia, cardiomyopathy, and myopathy. Depending on symptom onset, the disease can be divided as neonatal period, late infancy and early childhood, adolescence, or adult onset, but symptoms can appear at any time. The neonatal screening test (NBS) can be used to identify the characteristic plasma acylcarnitine profiles for each disease and confirmed by deficient enzyme analysis or molecular testing. Before introduction of NBS, the mortality rate of LC-FAOD was very high. With NBS implementation as routine neonatal care, the mortality rate was dramatically decreased, but severe symptoms such as rhabdomyolysis recur frequently and affect the quality of life. Triheptanoin (Dojolvi[®]), the first drug for pediatric and adult patients with molecularly confirmed LC-FAOD, has recently been approved by the US Food and Drug Administration in 2020. In this review, the diagnosis of LC-FAOD and treatment including triheptanoin are summarized.

Key words: Long-chain fatty acid oxidation disorders, β -oxidation, Triheptanoin, Hypoketotic hypoglycemia, Cardiomyopathy, Rhabdomyolysis

서 론

사립체 지방산 산화(fatty acid oxidation)는 간, 골격근 및 심장 근육의 중요한 에너지원이며, 포도당을 에너지로 사용할 수 없을 때 뇌에서 연료로 사용되는 케톤 생성을 위한 기질의 주요 공급원이다¹⁾. 소아에서 12-24시간의 금식 후 및 당원(glycogen) 저장고가 고갈되면 포도당 에너지를 공급해야 하는 대사 스트레스 상황에서 지방산 산화는 신체 에너지 요구의 80%

를 제공하며, 지방조직에서 지방산을 동원한다²⁾. 사립체 지방산 산화는 carnitine 흡수, carnitine 셔틀 및 β -산화의 3가지 주요 과정으로 구성된다³⁾. 최소 25개의 효소와 특정 수송 단백질이 사립체 지방산 산화 단계를 수행하는 역할을 하며 최소 22개의 관련 유전 질환이 보고 되었다⁴⁾.

지방산은 카르복실 말단기를 가진 탄화수소 사슬이고, 그것을 구성하는 탄소(C)의 길이에 따라 단쇄[<6개의 탄소(C6)] 지방산, 중쇄[6-12개의 탄소(C6-C12)] 지방산, 장쇄[14-20개의 탄소(C14-C20)] 지방산, 초장쇄[>20개의 탄소(C20)] 지방산으로 나뉜다⁵⁾. 장쇄 지방산은 세포 안으로 흡수된 후 carnitine 셔

책임저자: 이정현, 부산광역시 서구 감천로 262(장기려로)
고신대학교복음병원 소아청소년과
Tel: 051-990-6121, Fax: 051-990-3005
E-mail: agasoa@hanmail.net

들을 통해 사립체로 운반되고, 단쇄 및 중쇄 지방산은 사립체의 기질로 직접 들어간다⁶⁾. 사립체 내에서 지방산은 β-산화의 4단계 반응을 거쳐 지방산 사슬에서 2-탄소 아세틸보조효소 A (acetyl-CoA)가 순차적으로 절단되고, ATP 생산을 위해 호흡 사슬로 전자가 전달된다. acetyl-CoA는 TCA 회로에서 기질로 활용되거나 뇌, 심근, 근육, 신장 및 기타 조직을 위한 대체 에너지 형태인 케톤 합성에 사용된다⁶⁾.

지방산 산화 장애(fatty acid oxidation disorders)는 지방산의 사립체로의 운반 또는 사립체 내부에서 지방산의 β-산화 대사에 관련된 효소의 유전자 이상에 의해 신체가 지방산을 에너지로 전환할 수 없게 되는 대사 결핍을 특징으로 하는 상염색체 열성 유전 대사 장애 질환군이다^{7,8)}. 장쇄 지방산 산화 장애(long-chain fatty acid oxidation disorders)는 장쇄 지방산을 에너지로 전환하지 못하여 운동, 장기간의 금식 또는 질병 등의 시기에 에너지 대사의 급성 위기와 심각한 에너지 결핍을 특징으로 하는 장애로 심근병증, 저혈당, 횡문근 용해증 등 중증의 증상이 나타날 수 있고, 이는 빈번한 입원 및 조기 사망으로 이어질 수 있다^{8,9)}.

장쇄 지방산 산화 장애에는 carnitine 서플에 관여하는 효소의 결핍을 보이는 carnitine palmitoyltransferase type 1 (CPT1) 결핍증, carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) 결핍증, carnitine palmitoyltransferase type 2 (CPT2) 결핍증과 장쇄 지방산의 β산화에 관여하는 효소의 결핍을 보이는 very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) 결핍증, long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehy-

drogenase (LCHAD) 결핍증, trifunctional protein (TFP) 결핍증이 있다⁹⁾. CPT1 결핍증, CACT 결핍증, CPT2 결핍증은 각각 유전자 *CPT1A*, *SLC25A20* 및 *CPT2*의 이상을 각각 보이고, VLCAD 결핍증, LCHAD 결핍증은 각각 유전자 *ACADVL*, *HADHA* 이상을 보이고, TFP 결핍증은 *HADHA* 및 *HADHB* 유전자의 이상을 보인다(Table 1)⁹⁾.

장쇄 지방산 산화 효소 중 VLCAD는 장쇄 지방산 β-산화의 4단계 중 첫 단계를 촉매하며, 다음 세 단계는 TFP가 촉매한다. TFP는 각각 *HADHA* 및 *HADHB* 유전자에 의해 암호화되는 4개의 α와 β-아단위로 구성되는데, 전자는 long-chain enoyl-CoA hydratase (LCEH)와 LCHAD 활성도를 가지며 후자는 long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase (LCKAT) 활성도를 가진다. TFP 결핍증은 세 가지 효소 모두의 결핍으로 인해 발생하고, LCHAD 결핍증은 dehydrogenase 아단위 단독 결핍에 의해 발생한다^{10,11)}.

장쇄 지방산 산화 장애는 역사적으로 유아기부터 성인기까지 어느 때나 진단될 수 있지만, 1990년대에 신생아 선천성 대사이상 선별 검사(신생아 선별검사, Tandem Mass Screening)프로그램이 도입되면서 조기 진단이 가능해 졌다¹²⁾. 미국, 호주 및 독일의 신생아 선별검사를 기반으로 한 보고에서 전체 지방산 산화 장애의 발생률은 출생 9,300명당 1명이었고, 개별 장쇄 지방산 산화 장애의 발생률은 1:85,000-200,000로 더 낮은 것으로 보고 되었다¹²⁾. 한국에서 지방산 산화 장애의 전체 발생률은 1/110,000이고, VLCAD 결핍증이 가장 흔하며¹³⁾, 고위험군 선별검사에서 장쇄 지방

Table 1. Molecular defects and abnormal biochemical profiles in long-chain fatty acid oxidation disorders

| Deficient enzyme | Gene | Acylcarnitines | Urinary organic acids |
|------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------|
| CPT1 | <i>CPT1A</i> | C0 normal/↑, ↑C0/(C16+C18) ratio | NK-DCA |
| CACT | <i>SLC25A20</i> | ↑C16 +/- C18:1 | NK-DCA |
| CPT2 | <i>CPT2</i> | ↑C16 +/- C18:1 | NK-DCA |
| VLCAD | <i>ACADVL</i> | ↑C14:1 +/- C18:1-OH, other LCAC | NK-DCA |
| LCHAD | <i>HADHA</i> | ↑C16-OH +/- C18:1-OH, other LCAC | NK-DCA, 3HDCA |
| TFP | <i>HADHA, HADHB</i> | ↑C16-OH +/- C18:1-OH, other LCAC | NK-DCA, 3HDCA |

CPT1, carnitine palmitoyltransferase 1; NK-DCA, nonketone dicarboxylic aciduria; CACT, carnitine-acylcarnitine translocase; CPT2, carnitine palmitoyltransferase 2; VLCAD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; LCHAD, long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; LCAC, long-chain acylcarnitines; 3HDCA, 3-hydroxydicarboxylic acids; TFP, trifunctional protein.

산 산화 장애의 발생률은 1/15,800로 보고 되었다¹⁴⁾. 신생아 선별검사 이전에는 장쇄 지방산 산화 장애의 사망률이 60-90%에 달했으나, 신생아 선별검사에서 확인된 경우, 사망률은 극적으로 낮아졌다. 그러나 심근병증, 저케톤성 저혈당, 황문근 용해증 등 중증의 증상이 자주 재발하고 삶의 질에 부정적인 영향을 미친다^{8,12)}.

장쇄 지방산 산화 장애는 조기 진단되더라도 승인된 치료제 없이, 영양 및 증상 관리 중심이었다¹¹⁾. 최근 분자유전학적으로 장쇄 지방산 산화 장애로 확진된 소아 및 성인 환자들을 치료하기 위한 칼로리 및 지방산 공급원인 첫 치료약, Triheptanoin (UX007, Dojolvi[®])이 2020년 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 취득하였다⁷⁾. 본 종설에서는 장쇄 지방산 산화 장애의 진단과 Triheptanoin 포함한 치료에 대해 정리하였다.

진 단

장쇄 지방산 산화 장애의 진단은 임상증상이나 신생아 선별검사에서 의심되는 환자에서 비정상인 acylcarnitine의 측정을 기반으로 하며, 효소 분석 또는 분자유전학적 분석으로 확진된다¹⁵⁾.

1. 임상증상

장쇄 지방산 산화 장애의 임상 증상은 특정 장애의 차이보다 더 공통된 증상인 저케톤성 저혈당, 고암모니아혈증, 반복성 황문근용해증, 급성 또는 만성 심근병증을 보이는데⁸⁾, 증상의 발생 시기에 따라 3가지 유형으로 분류할 수 있다. 생후 첫 주에 심장 부정맥, 저혈당 및 급사 등의 중증의 증상을 보인다. 영아 후기 및 초기 아동기의 증상은 간 또는 심장 또는 골격근 기능 장애와 관련될 수 있으며, 공복 또는 스트레스 관련 저케톤성 저혈당 또는 라이 유사 증후군, 전도 이상, 부정맥, 확장성 또는 비대성 심근병증, 근육 약화 또는 공복 및 운동 유발 황문근 용해증이 포함된다. 청소년기 또는 성인 발병 질병에서는 황문근 용해증 및 심근병증을 포함한 근육 증상이 우세하다⁴⁾. 그러나 이러한 증상은 대부분의 지방산 산화 장애에 대해 모든 연령에서 발생

할 수 있고¹⁵⁾. 재발성 황문근 용해증 또는 중증 심근병증과 같은 심각한 표현형은 완전한 비활성화 또는 null 대립 유전자와 관련이 있다^{11,17-19)}.

장쇄 지방산 산화 장애의 임상 증상은 중독과 에너지 결핍의 단독 또는 조합에 의해 발생한다. β-산화 결함의 결과로 중간체 acyl-CoA를 포함한 지방산과 그 유도체의 세포 내 축적이 발생한다^{2,20)}. 장쇄 acylcarnitine의 축적은 근섬유초(sarcolemma)의 인지질에 독성 효과를 가질 수 있고 서로 다른 이온 채널과 상호작용하여 심장 부정맥을 유발한다^{2,21)}. CPT1 결핍증을 제외한 모든 장쇄 지방산 산화 장애에서 심근병증 없이 심장 부정맥이 보고되었다^{4,8)}. 신경학적 침범은 저혈당의 영향과 지방산 또는 그 대사산물 축적의 독성 효과에 의해 매개될 수 있고 일부 환자에서 나타나는 전격성 대상부전 및 급사를 설명할 수 있다^{2,22)}. acetyl-CoA의 결핍으로 인해 포도당 생성, 요소 생성 또는 케톤 생성의 활성도가 불가능하고, 그로 인한 에너지 결핍은 저케톤성 저혈당, 젖산혈증 또는 고암모니아혈증을 유발할 수 있으며^{2,23)}, 이는 영유아 및 어린 소아 환자에서 경련, 혼수 상태 및 뇌 손상을 유발할 수 있다^{4,8)}. LCHAD 결핍증과 TFP 결핍증에서는 특징적으로 진행성의 비가역적 신경병증 및 망막병증이 발생한다^{15,24,25)}. LCHAD 결핍증 또는 TFP 결핍증을 가진 태아를 임신한 이형접합체의 보인자인 모체에서는 급성 지방간(acute fatty liver of pregnancy, AFLP) 또는 용혈, 간 효소 상승 및 혈소판 감소(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets, HELLP) 증후군이 합병되는 수도 있다²⁶⁾. 이러한 합병증의 정확한 발생 기전은 잘 알려져 있지 않지만 지방산 중간체의 축적으로 인한 것으로 생각되고 있다^{15,27)}.

대부분의 장쇄 지방산 산화 장애에서 명확한 유전형-표현형 상관관계가 존재하지 않는다. LCHAD 결핍증에서는 c.1528G>C (p.E510Q) 변이가 흔하다고 알려져 있지만, 이질적인 임상 표현형을 나타내어 다른 환경적 및 유전적 요인의 중요성을 시사한다^{8,9)}.

2. Acylcarnitine profile과 연관 검사

신생아 선별검사는 장쇄 지방산 대사 장애의 대부분

에서 특징적인 혈장 acylcarnitine profile을 감지하여, 조기 및 무증상 진단이 가능하다⁸⁾. 그러나 일부 환자에서는 신생아 선별검사 결과가 나오기도 전에 증상이 나타나거나 일부 환자는 장기간의 추적 관찰 기간 동안 무증상 상태를 유지할 수 있다¹⁹⁾. American College of Medical Genetics and Genomics와 National Coordinating Center for Regional Genetics Networks (NCC)에서 개발한 ACMG ACT 시트는 광범위 신생아 선천성 대사이상 선별검사에서의 특징적인 acylcarnitine profile (Table 1)을 보일 때 이에 대한 진단 알고리즘을 제시하고 업데이트하고 있어 진단에 참고할 수 있다²⁸⁾. 신생아 선별검사에서의 CPT1 결핍증에서는 C0가 증가되어 있는데 신생아기에는 C0 증가가 분명하지 않을 수 있어 C0/(C16+C18)비의 증가가 질환의 단서가 된다²⁸⁾. CACT 결핍증 또는 CPT2 결핍증은 C16 및/또는 C18:1이 증가한다²⁸⁾. VLCAD 결핍증은 C14:1이 높게 나타난다²⁸⁾. LCHAD 결핍증 또는 TFP 결핍증은 C16-OH 및/또는 C18이 증가한다²⁸⁾. 신생아 선별검사 결과 또는 임상 증상이 장쇄 지방산 산화 장애 환자로 의심되는 경우, 혈장 acylcarnitine 또는 총 및 유리 carnitine으로 확인하면 진단될 수 있는데, CACT 결핍증과 CPT2 결핍증 또는 LCHAD 결핍증과 TFP 결핍증은 각각 혈장 acylcarnitine profile이 비슷하기 때문에 효소 활성 또는 유전자 이상을 확인해야 한다^{28,29)}. 소변 유기산 분석은 일부 장쇄 지방산 대사 이상에서 도움이 될 수 있으며^{28,30)}, LCHAD 결핍증과 TFP 결핍증은 소변 유기산 분석(Table 1)에서 3-hydroxydicarboxylic acid가 검출된다⁵⁾. 일반적인 검사는 혈액, 전해질, 혈액 가스, 젖산, 암모니아, 간기능 검사, 크레아틴인산산화효소 (creatin phosphokinase, CPK)를 시행하여 대사 이상을 확인할 수 있다²⁸⁾.

치 료

1. 급성 대사 위기 치료

장쇄 지방산 산화 장애 환자에서 열성 질환 같은 급성 대사 위기에 이화 작용을 방지하기 위해 수분 및 칼

로리 섭취 증가를 집에서 시도해 볼 수 있다. 경증에서 중등도의 경우 3-4시간 마다 탄수화물이 풍부한 수분을 경구 또는 장내로 섭취한다. 그러나 섭취량이 충분하지 않거나 표준 소변검사 담금띠(dipstick)로 근색소뇨(myoglobinuria)가 검출되면 입원해야 한다³¹⁾. 급성 에피소드의 경우와 경구 섭취가 불량할 때 또는 수술을 위해 금식할 때 병원에서 적절한 전해질과 1.5배 유지 수액 주입 속도로 10% 포도당을 포함하는 포도당 용액 정맥 주사를 통해 칼로리 공급을 유지하면, 일반적으로 이화 작용을 억제하기에 충분한 8 mg/kg/min의 포도당이 공급될 수 있다³¹⁾. 혈청 전해질, 크레아티닌 및 CPK를 모니터링하고 CPK가 감소하는 경향이 있을 때까지 치료를 계속해야 한다¹⁵⁾. 환자가 심한 고혈당(예: 혈당>250 mg/dL)이 발생하고 대사 대상 부전의 징후가 있는 경우에 동화 상태를 촉진하기 위해 포도당 주입 속도를 감소시키지 않고 인슐린 주입을 분당 0.01 IU/kg 용량으로 시작하는 것을 고려해야 한다. 인슐린의 양은 혈당 수치를 100-150 mg/dL로 유지하도록 조절한다³¹⁾. 심장 기능이 안 좋을 경우 중심 정맥을 사용하여 더 낮은 속도로 더 농축된 15-25% 포도당 수액 정맥내 주사를 고려한다. 또한, 정맥내 수액을 중지할 때 반동성 저혈당을 피하기 위해 속도를 천천히 줄이도록 주의해야 한다. 환자가 증상이 있는 경우, 하루 필요 칼로리(Daily Calorie Intake, DCI)는 유지 칼로리의 100-150%이어야 한다. 경구 섭취가 가능하면 중쇄 중성지방(medium-chain triglyceride, MCT)을 경구로 2-3 g/kg/일의 양을 3회 또는 4회 분복한다³¹⁾. carnitine 보충은 장쇄 지방산 산화 장애의 경우 부정맥 유발의 가능성 때문에 이차적 carnitine 결핍이 발견된 경우에만 도움이 될 수 있다³²⁾.

2. 안정기 유지 치료

장쇄 지방산 산화 장애의 영양 관리의 주요 목표는 첫째, 급성 대사성 위기를 발생시키는 음식과 같은 β -산화와 이화작용을 예방하고, 둘째, 식이 장쇄 지방의 양을 제한함으로써 에너지 생산을 위한 기질로서 장쇄 지방을 제한하고, 셋째, 소아에서 정상적인 성장과 발달을 위해 적절한 영양소를 제공하는 것이다¹⁵⁾.

1) 지방산 산화 장애에서 최대 금식 허용 시간
지방산 산화 장애에서 지방산을 연료로 사용할 수밖에 없는 이화 상태를 막기 위해 금식을 하지 않는 것이 매우 중요하다. 연령대별 안전한 금식의 최대 허용 시간은 신생아는 3시간, 6개월 미만은 4시간, 6개월에서 12개월 사이의 영아는 낮에는 4시간, 밤에는 6-8시간, 12개월 이상부터 어린이는 낮에는 4시간, 밤에는 10-12시간이다³³⁾. 대부분의 지침에서 권장하는 12개월 이상의 최대 단식 시간은 8-10시간이다^{15,34)}.

2) 장쇄 지방산 산화 장애 환자의 식단

장쇄 지방산 산화 장애 환자는 고탄수화물·장쇄 지방 제한한 저지방 식이에 MCT를 보충한다³⁵⁾. 영아기에는 하루 필요 칼로리 중 지방은 40-45%로 제한하고, 그 중 장쇄 지방은 증중은 최소 10%, 경중의 경우 20%를 포함하도록 한다. 모유는 지방 함량이 높아서 증상이 있는 영아에서는 모유수유를 중단해야 할 수 있다. 경중 또는 무증상인 경우는 모유수유가 가능할 수 있지만 MCT가 포함된 대사 조제분유와 모유를 교대로 수유하거나 유축된 모유에 대사 조제분유를 보충하는 것을 고려한다¹⁵⁾. 아동기 및 성인기에는 하루 필요 칼로리의 30-35%를 지방으로 제한한다. 증중은 장쇄 지방을 하루 필요 칼로리의 10-20%로 제한하고 나머지 칼로리는 MCT로 보충한다³⁶⁾. 환자는 필수 지방산 결핍을 막기 위해 위해 장쇄 지방을 완전히 금하지는 않고 최소 칼로리의 총 10%로 제한하여 섭취해야 한다. 필수지방산인 리놀레산(오메가6) 및 α-리놀렌산(오메가3)은 일반적으로 호두 또는 아마씨유와 같은 특정 오일로 보충하여 에너지의 3%, 에너지 섭취량 1%로 구성해야 한다. 오메가3 중 하나인 도코사헥사엔산(docosahexaenoic acid, DHA)은 뇌, 시각 및 면역 기능과 지용성 비타민 결핍 예방에 중요하며, LCHAD 결핍증과 TFP 결핍증 시 보충해야 한다¹⁵⁾. 밤 동안 대사 이상을 막기 위해 복합 탄수화물이 풍부한 간식이 취침 전 권장한다³⁷⁾. 일부 환자의 경우 밤새 저혈당을 예방하기 위해 옥수수 전분 요법이 도움이 될 수 있다⁹⁾. 저혈당을 막기 위한 영양 과잉으로 체중이 증가한 후 감량을 시도하면 대사 위기를 초래할 수 있기 때문에 체중 관리에 주의해야 한다³⁷⁾.

중성지방은 글리세롤 뼈대에 3개의 지방산이 부착된 지질 분자로, 지방산과 유사하게 단쇄 중성지방(short-chain triglyceride, SCT), 중쇄 중성지방(MCT), 장쇄 중성지방(long-chain triglyceride, LCT)으로 명명한다³⁸⁾. MCT는 장쇄 지방산 산화 장애를 유발하는 효소적 결함의 영향을 받지 않는 자연 상태의 지방으로 짝수 사슬 C6, C8, C10 및 C12 지방산의 혼합물이다⁷⁾. MCT는 LCT에 비해 우선적으로 가수분해되며, 유리된 중쇄 지방산은 또한 주로 심장, 근육, 신장 및 간과 같은 기관에서 우선적으로 산화된다³⁸⁾. MCT는 약물이 아닌 건강 보조 식품으로서, 각 상품마다 성분의 조성에 차이가 있다. 장쇄 지방산 산화 장애 환자는 질병의 증중도에 관계없이 MCT에 대한 순응도 및/또는 내약성의 차이를 보인다³³⁾. MCT는 하루에 60-100 mL/day을 모든 식사에 걸쳐 균등하게 나누어 복용한다. MCT는 다양한 식품 및 음료(예: 뜨거운 시리얼, 수프, 소스, 국, 스무디, 과일/야채 주스, 핫초콜릿, 커피, 차)에 혼합해서 먹는다. 단, 150°C (302°F) 이상 가열해서는 안 되며, 3주 이상의 유일한 지방 공급원이 되어서는 안 되고, 3주 후에는 필수 지방산 결핍 위험을 줄이기 위해 높은 필수 지방산 함유 식물성 기름을 식단에 포함시켜야 한다³⁸⁾.

대사 조제분유를 사용하는 영아는 일반적으로 증상 없이 MCT에 적응하지만, 이후의 시기에 처음 치료를 시작하는 환자는 복부 불편, 경련, 헛배 부름, 팽만감 및 설사를 포함한 위장 증상을 경험할 수 있다. 이 경우 1일 용량을 줄이고 원하는 최종 목표 용량까지 천천히 증량하면 일반적으로 증상이 해결된다⁸⁾. 장쇄 지방산 대사 장애 환자는 운동 전과 장시간 운동 중에 저지방 간식을 섭취해야 한다. 격렬한 운동 30-45분 전에 MCT를 투여하면 장쇄 지방 축적이 감소한다. 2시간마다 탄수화물과 수분을 추가로 섭취해야 한다³⁵⁾.

3) Triheptanoin (UX007, Dojolvi[®])

MCT를 함유한 짝수 사슬 지방이 장쇄 지방산 산화 장애에서 결핍된 효소를 완전히 우회할 수 있기 때문에 장쇄 지방산 산화 장애 환자에게 MCT를 보충하면 임상 증상을 예방할 수 있다고 예측되었다^{4,8)}. 그러나 임상 증상은 환자에서 지속되었으며, 부분적으로는 TCA

회로에서 흡수 사슬 중간체의 고갈 및 후속되는 지속적인 에너지 결핍으로 인한 것으로 인식되어, 식품 등급 triheptanoin은 2-탄소 및 3-탄소 중간체를 모두 생성하므로 생리학적으로 보다 균형 잡힌 MCT로 제안되었다^{4,8)}.

triheptanoin은 3개의 흡수 사슬 7-탄소(heptanoate) 지방산 분자가 에스테르 결합을 통해 글리세롤 뼈대에 연결되어 있는 새로운 합성 MCT이다. 경구 투여 후 triheptanoin은 장에서 췌장 리파아제에 의해 가수분해 되어 유리 heptanoate 분자를 방출한다³⁹⁾. 유리 heptanoate는 장쇄 지방산 산화 장애 환자에서 결핍된 효소를 우회하여 이중 사립체 막을 통과할 수 있고 사립체 내에서 단쇄 및 중쇄 지방산 산화 효소에 의해 산화되어 각 heptanoate 분자에 대해 acetyl-CoA 2분자와 propionyl-CoA 1분자가 생성된다⁷⁾. acetyl-CoA는 TCA회로에 들어가 ATP를 생성하거나 케톤 생성을 위한 기질이 되는 반면, propionyl-CoA는 succinyl-CoA 및 succinate로 추가 대사되어 장쇄 지방산 산화 장애에서 이차적으로 결핍될 수 있는 TCA회로 중간체를 재공급하여 포도당신생합성에 필요한 ATP 생산을 회복하고 혈당과 간 글리코겐 저장을 증가시킨다^{6,8,40)}.

FDA는 3개의 임상시험을 통해 triheptanoin이 휴식 시 좌심실 박출률 개선 및 좌심실 질량 감소, 운동 중 심박수 감소와 같은 심장 기능 개선⁴¹⁾, 횡문근 용해증, 저혈당 및 심근병증과 같은 중증 에피소드의 감소^{39,42,43)}로 삶의 질 개선에 효과가 있음을 확인하고 치료 약제로서 승인하였다⁷⁾. triheptanoin은 500 mL/병 (8.3 kcal/mL 공급)으로 공급되는 경구용 액체로 상업적으로 이용 가능하며, 일일 용량을 4회로 나누어 식사 또는 간식과 함께 투여한다. 초기 용량은 일일 칼로리 섭취량의 10%로 시작하여 2-3주에 걸쳐 목표 용량 35%까지 천천히 증량한다⁸⁾. triheptanoin의 임상 시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 복통, 설사, 구토, 메스꺼움을 포함한 위장 장애였다^{39,41-43)}. 위장 반응은 일반적으로 중증도가 경증에서 중등도였으며 이는 음식과 혼합된 소량을 자주 먹음으로써 조절될 수 있었다^{39,41-43)}.

결 론

모든 장쇄 지방산 산화 장애 환자는 신생아 선별검사 또는 임상증상으로 진단 후 금식을 피하고, 고탄수화물·저지방 식이 및 장쇄 지방 제한 식이를 하고, 칼로리 및 지방산 공급원으로 MCT를 보충하는 전통적인 치료법을 해도, 저혈당, 심근병증 및 횡문근 용해증 등이 중증 질환의 재발의 위험에 놓여 있다. 장쇄 지방산 산화 장애 환자 치료제로서의 triheptanoin의 FDA 승인의 근거가 된 여러 연구에 따르면 triheptanoin은 중증 임상 증상을 완전히 제거하지는 않지만, 임상 경과의 개선을 보여 주어^{39,41-43)}, 환자와 환자의 가족, 임상 의사 모두에게 고무적이라고 할 수 있겠다. 장쇄 지방산 산화 장애 환자들의 triheptanoin에 대한 접근이 용이할 수 있기를 바라며, 향후 다국적 여러 연구들을 통해 triheptanoin 치료에 대한 가이드라인이 잘 확립되고, triheptanoin이 해결하지 못한 문제를 해결할 새로운 약제의 개발로 이어지기를 바란다.

참 고 문 헌

- 1) Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *J Inher Metab Dis* 2010;33:469-77.
- 2) Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med* 2021;10:4855.
- 3) Yoo HW. Inborn Errors of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation: Overview from a Clinical Perspective. *J Lipid Atheroscler* 2021;10:1-7.
- 4) Sklirou E, Alodaib AN, Dobrowolski SF, Mohsen A-WA, Vockley J. Physiological Perspectives on the Use of Triheptanoin as Anaplerotic Therapy for Long Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. *Front Genet* 2021;11:598760.
- 5) Adeva-Andany MM, Cameiro-Freire N, Seco-Filgueira M, Fernández-Fernández C, Mouriño-Bayolo D. Mitochondrial β -oxidation of saturated fatty acids in humans. *Mitochondrion* 2019;46:73-90.
- 6) Sun A, Merritt JL II. Orphan drugs in development for long-chain fatty acid oxidation disorders: challenges and progress. *Orphan Drugs: Res Rev* 2015;5:33-41.
- 7) Shirley M. Triheptanoin: first approval. *Drugs* 2020;80:1595-600.

- 8) Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care* 2020;26(7 Suppl):147-54.
- 9) Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;19:93-106.
- 10) Ushikubo S, Aoyama T, Kamijo T, Wanders RJ, Rinaldo P, Vockley J, et al. Molecular characterization of mitochondrial trifunctional protein deficiency: formation of the enzyme complex is important for stabilization of both α - and β -subunits. *Am J Hum Genet* 1996;58:979-88.
- 11) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:488-97.
- 12) Williams-Hall R, Tinsley K, Kruger E, Johnson C, Bowden A, Cimms T, et al. Qualitative evaluation of the symptoms and quality of life impacts of long-chain fatty acid oxidation disorders. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022;13:20420188211065655.
- 13) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018;16:5-10.
- 14) 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.
- 15) Merritt JL II, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* 2018;6:473.
- 16) Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, Edick MJ, Walsh Vockley C, Leslie N, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database. *Mol Genet Metab* 2016;118:272-81.
- 17) Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to beta-subunit mutations. *Hum Mutat* 2003;21:598-607.
- 18) Boutron A, Acquaviva C, Vianey-Saban C, de Lonlay P, de Baulny HO, Guffon N, et al. Comprehensive cDNA study and quantitative analysis of mutant HADHA and HADHB transcripts in a French cohort of 52 patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2011;103:341-8.
- 19) Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* 2018;18:103.
- 20) Goetzman E.S. Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. *Curr Genet Med Rep* 2017;5:132-42.
- 21) Aitken-Buck HM, Krause J, Zeller T, Jones PP, Lamberts RR. Long-Chain Acylcarnitines and Cardiac Excitation-Contraction Coupling: Links to Arrhythmias. *Front Physiol* 2020;11:1174.
- 22) Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of Carnitine Transport and the Carnitine Cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142:77-85.
- 23) Bennett M.J. Pathophysiology of Fatty Acid Oxidation Disorders. *J. Inherit. Metab Dis* 2010;33:533-37.
- 24) Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, Konstantopoulou V, Maier EM, Möslinger D, et al. Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with long-chain 3-hydroxy acyl coa dehydrogenase deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:21.
- 25) Lotz-Havla AS, Röschinger W, Schiergens K, Singer K, Karall D, Konstantopoulou V, et al. Fatal pitfalls in newborn screening for mitochondrial trifunctional protein (MTP)/long-chain 3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:122
- 26) Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res* 2005;57(5 Pt 2):78R-86R.
- 27) Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:527-32.
- 28) https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/ACT_Sheets_and_Algorithms.aspx.
- 29) Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:521-6.
- 30) Wanders RJA, Visser G, Ferdinandusse S, Vaz FM, Houtkooper RH. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: laboratory diagnosis, pathogenesis, and the complicated route to treatment. *J Lipid Atheroscler* 2020;9:313-33.
- 31) Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute illness protocol for fatty acid oxidation and carnitine disorders. *Pediatr Emerg Care* 2017;33:296-301

- 32) DaTorre SD, Creer MH, Pogwizd SM, Corr PB. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in the ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol* 1991;23 Suppl 1:11-22.
- 33) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:498-505.
- 34) Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Hum Genet* 2019;64:73-85.
- 35) Zand D, Doan J, Yi S, Wang J, Ma L, Akinshola E, et al. Regulatory news: Dojolvi (triheptanoin) as a source of calories and fatty acids in long-chain fatty acid oxidation disorders: FDA approval summary. *J Inherit Metab Dis* 2021;44:515-7.
- 36) Roe CR, Roe DS, Wallace M, Garritson B. Choice of oils for essential fat supplements can enhance production of abnormal metabolites in fat oxidation disorders. *Mol Genet Metab* 2007;92:346-50.
- 37) Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21:479-93.
- 38) Shah ND, Limketkai BN. The use of medium-chain triglycerides in gastrointestinal disorders. *Practical Gastro*. Published February 2017. Accessed May 20, 2020. med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2014/06/Parrish-February-17.pdf.
- 39) Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: safety and efficacy in children and adults following 24 weeks of treatment. *Mol Genet Metab* 2017;120:370-77.
- 40) Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Malloy CR, Pascual JM. Heptanoate as a neural fuel: energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:175-82.
- 41) Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, Rose S, Goldstein A, El-Gharbawy AH, et al. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:831-43.
- 42) Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. Results from a 78-week, single-arm, open-label phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). *J Inherit Metab Dis* 2019;42:169-77.
- 43) Vockley J, Burton B, Berry G, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. Effects of triheptanoin (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis* 2021;44:253-63.