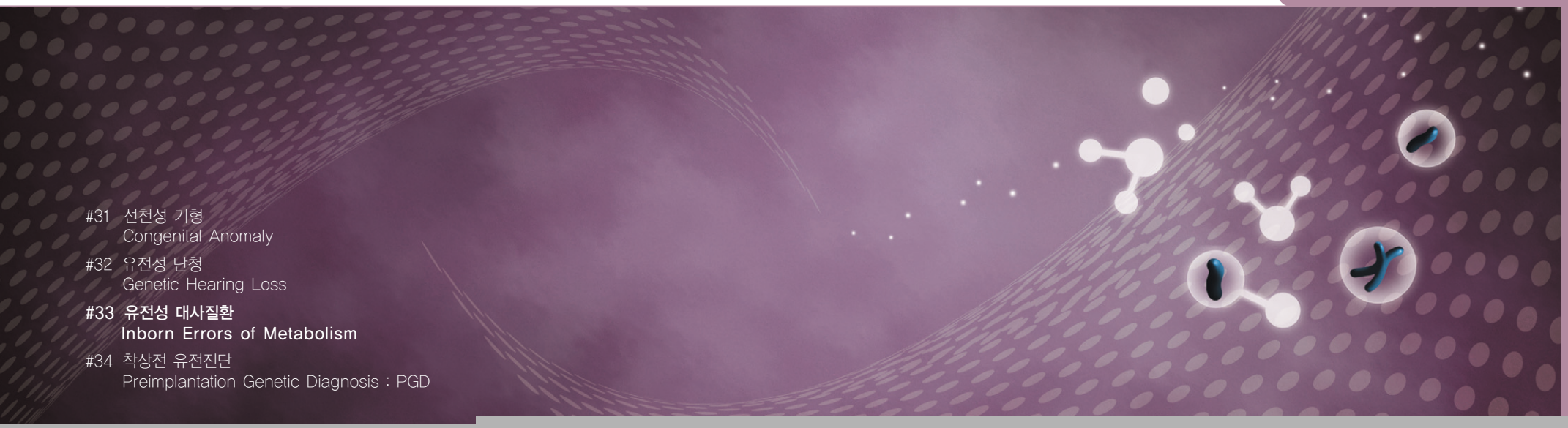

#31 선천성 기형
Congenital Anomaly
#32 유전성 난청
Genetic Hearing Loss
#33 유전성 대사질환
Inborn Errors of Metabolism
#34 착상전 유전진단
Preimplantation Genetic Diagnosis : PGD

유전성 대사질환

Inborn Errors of Metabolism

질병관리본부 희귀난치성질환센터

122-701 서울특별시 은평구 통일로 194 질병관리본부 국립보건연구원
• TEL : (02)380-2221 • FAX : (02)388-0924 • http://helpline.cdc.go.kr

희귀난치성질환센터

유전성 대사질환 (Inborn Errors of Metabolism)

helpline.cdc.go.kr

동의어 및 관련 질환명

*선천성 대사질환, 선천 대사 이상증

01 개요

유전성 대사질환은 1908년 영국 의사인 Archibald Garrod가 알캅톤요증, 백색증, 시스틴뇨증 등의 질환을 설명하면서 "타고난 대사 장애" 라는 뜻의 'Inborn errors of metabolism'이라는 개념을 도입함으로써 질환으로서의 체계가 확립되었다. 그러나 그 당시에는 유전자와 효소간의 연결성을 제시하지 못하고 다만 이들 질환은 평생 지속되며, 특별한 치료가 없으며, 양성의 자연경과를 취하고, 멘델 유전법칙상 상염색체 열성 유전을 한다고 하였다.

유전성 대사질환은 특정 유전자의 돌연변이로 유전자의 산물인 단백의 변화에 의하여 초래되는 질환을 통틀어 지칭하는데, 그 단백의 기능은 효소, 수용체, 수송단백, 세포막, 구조 단백 등 다양하다. 예를 들어, 어느 효소에 이상이 있으면 그 효소에 의하여 대사되어야 할 물질이 그대로 신체에 축적되고, 그 축적물에 독성이 있으면 인체에 기능 장애가 나타난다. 이 때 특히 뇌가 장애를 받기 쉬우며, 그 결과 유전성 대사 이상에 의한 많은 질환에서 심한 지능 장애가 자주 나타난다. 물론 신경학적 장애뿐만 아니라, 간혹 간이나 신장에 장애를 일으키는 경우도 있고, 신경학적 장애나 기타 장기의 장애가 중복되는 경우도 있다.

이 책자는 질병관리본부 국립보건연구원 희귀난치성질환센터에서 국민건강증진기금으로 제작한 희귀난치성질환 교육 자료입니다. 이것은 환자 및 일반인들에게 질환에 대한 이해를 돕기 위해 제작하였습니다.
더 많은 질환 정보는 희귀난치성질환센터 홈페이지 헬프라인에서 얻으실 수 있습니다.
『http://helpline.cdc.go.kr』

생화학적 대사의 이상에 따라 여러 가지 전구물질 및 이들의 비정상적인 대사물질이 체내에 축적될 뿐만 아니라 최종 산물의 생성도 장애를 받는다. 이 때, 이 물질이 인체에 중요한 경우 이 물질의 결핍으로 여러 가지 장애를 초래하게 된다. 이와 같이, 대사 이상에 의하여 정신적, 신체적 장애가 발생하는 원인은 유해한 물질이 축적되는 경우와 생체에 중요한 물질이 형성되지 못하는 경우의 두 가지가 있다. 그러므로 장애의 발생 원인에 따라 치료 방법이 다르다.

유전성 대사질환은 다음과 같은 공통적인 특징을 보인다.

(1) 연령별 발생하는 질환의 종류가 다르다. 그러나 85%의 경우 청소년기 이전의 영아 및 소아 연령층에 발병한다. 약 500여종이 알려져 있다.
(2) 65%의 경우 상염색체 열성 유전방식을 취함으로 부모가 정상이더라도 형제자매간에 발생한다. 그러나 20%에서는 상염색체 우성, 15% 미만의 경우 X-연관성 유전, 5% 미만의 경우 사립체 유전방식을 취한다.
(3) 여러 장기 및 기관을 침범한다. 특히 신경증상이 흔하다.
(4) 동일한 유전성 대사질환이라 하더라도 유전자형, 잔존효소농도에 따라 임상증상의 경중이 다양하다. 질병의 자연경과도 다양한 형태를 보인다.
(5) 임상증상이 대부분의 경우에 특징적이지 못해서 특정 질환을 의심할 단서(clue)를 이용하여 진단에 접근한다.

02 증상

유전성 대사질환은 증상과 질환의 종류가 연령별로 다르게 발생할 수 있다.

■ 신생아기의 증상

많은 유전성 대사질환이 신생아기에 발현하는데, 그 증상이 신생아 패혈증 증상과 동일하거나 실제로 함께 동반될 수도 있다. 출생 시에는 정상이나, 수유 2~3일 후 원인을 모르는 기면 상태, 수유 거부, 구토, 경련 등 비특이적인 증상이 나타난다. 심한 구토, 심한 대사성 산혈증, 심한 케톤증, 저혈당, 혈액응고장애, 원인을 모르는 혼수 및 뇌증, 경련, 특이한 냄새, 심한 피부질환, 황달, 간기능 부전 등의 증상이 나타날 경우 유전성 대사질환을 의심해야 한다. 신생아시기에 증상을 나타내는 대표적인 유전성 대사 질환들은 유기산뇨증, 요소회로계 대사질환, 아미노산 대사 장애, 갈락토즈혈증, 비케토성 고글리신혈증이다.

■ 신생아기 이후 아동기

신생아기의 급성 증상에서 살아남거나 잔존 효소(단백)가 적은 농도로 있어서 증상이 늦게 발현하는 경우, 다음과 같은 증상들이 급성 대사성 스트레스(감염, 발열, 금식 등)가 있을 때 반복적으로 나타날 수 있다.

① 신경학적 증상으로 원인 모르는 정신지체, 의식의 변화, 진행성 기능 저하, 전반적 발달 지연, 경련, 운동 실조 및 정신과적 장애
② 급성 질환이 있을 때의 특이한 냄새
③ 간헐적으로 반복되는 원인 모르는 구토, 산혈증, 케톤혈증이 없는 저혈당
④ 간비대, 비장비대, 골격계의 변화
⑤ 신장 결석 및 요로 결석
⑥ 백내장, 망막의 색소 변성, 청력 장애

⑦ 혈전증
⑧ 선천성 기형 및 이상한 얼굴 모양

03 원인

유전성 대사질환은 어느 하나의 유전자 이상에 의하여 발생한다. 그러므로 어떤 한 가지 효소의 이상에 기인된 대사 이상증은 어떤 증례에서도 동일한 증상과 임상 경과를 나타낼 것이라 생각할 수 있다. 그러나 실제는 그렇지 않고, 동일 질환이라도 각 증례에 따라 임상 경과는 상당한 차이가 있다. 그 때문에 한 질환이 여러 가지 병형으로 분류되어 있는 경우도 있다.

예를 들어, 글루코세레브로시다제라는 효소의 선천 이상인 고셔병에도 영아기에 발병하여 간 · 비장비대와 신경 증상이 나타나 2세경에 사망하는 2형, 유아기에 간 · 비장비대를 동반하지만 신경 증상의 진행은 유아형보다 서서히 진행되어 학령기 가까이까지 생존하는 3형, 영아기에 간 · 비장 비대로 발병하지만 신경 증상이 나타나지 않아 생명에 대한 예후가 양호한 1형 등 세 가지 형이 있다. 이와 같이 한 가지의 효소 이상에서도 여러 종류의 병형이 있는 이유는 효소의 구조나 생성을 지배하는 유전자에 의하여 특이한 변이가 나타나기 때문이다. 이런 유전적 이질성은 페닐케톤뇨증에서도 볼 수 있어서 이 병에 걸릴 경우 혈중 페닐알라닌이 정상의 10~60배까지 상승하여 방치 시에는 중증의 지능 장애를 초래하는 고전적 페닐케톤뇨증과 혈중 페닐알라닌이 정상의 10배 이하로서 방치하더라도 지능 저하가 오지 않는 경증의 페닐케톤뇨증(고페닐알라닌혈증)도 있다.

이와 같이 여러 가지의 유전성 대사 질환에서 다양한 유전적 이질성을 볼 수 있는 이유는 분자 유전학적으로도 그 변이가 다양하기 때문이다. 그리고 효소 단백과 조직을 구성하는 단백의 기능에 약간의 차이가 생겨서 표현형에도 유전적 이질성이 나타난다. 그러나 두 가지 이상의 유전자 이상에 의해 동일한 질환이 발생할 수도 있다. 예를 들면 고페닐알라닌혈증, 호모시스틴뇨증, 메틸말로닌산혈증 등이다. 이러한 현상을 유전자좌 이질성이라 한다.

04 진단

유전성 대사질환이 의심되는 증상 및 징후를 보이는 경우 산전 병력, 출생력, 가족력, 발달력 등을 조사하게 된다. 환자에 대한 초기 검사로는 혈액 검사로 전해질, 혈당, 간기능, 신장 기능, 요산, 동맥혈 가스분석, 혈액응고검사, 암모니아, 젖산/피루빈산 등이 있으며, 소변 검사로 소변의 색깔과 냄새, 케톤체, 당, 단백 존재를 확인한다. 치료 시작 전 소변, 혈장, 뇌척수액 등을 냉장 보관하여 유전성 대사 질환 중 특정 질환이 의심되는 경우 특수 검사를 할 수 있도록 한다.

유전성 대사질환의 생화학적 검사로는 일반적으로 병상 옆에서 간단히 시행할 수 있는 유전성 대사질환 소변 검사와 혈액, 소변, 뇌척수액의 아미노산 정량 분석, 소변 유기산의 정량 분석, 탠덤 매스 분석 등이 있으며 필요한 경우 선별적으로 시행한다. 유전성 대사질환의 기능적 검사로 포도당 부하 또는 금식 검사를 시행하기도 한다. 기타의 검사로는 심초음파, 뇌파 검사, 뇌 MRI, 뇌척수액 검사 등을 들 수 있다. 최근 특정 유전성 대사질환에서 부족한 효소를 측정하거나 유전자 분석을 통하여 확진을 하는 경우가 개발되어 진단에 도움이 되고 있다.

05 치료

유전성 대사질환이 의심되며 급성 대사성 장애가 발생한 경우 일반적인 치료 원칙은 다음과 같다.

① 원인이 밝혀질 때까지 수유를 금지한다.
② 특별한 경우(젖산혈증이 심한 경우)를 제외하고는 10% 포도당 용액과 지방을 투여하여 충분한 열량을 공급한다.
③ 복합 수용성 비타민을 대량으로 투여한다.
④ 동반된 감염의 치료를 위해 항균제를 투여할 수 있다.
⑤ 고암모니아혈증이나 대사성 산혈증이 있으며 혈액 투석 또는 복막 투석 등의 방법으로 적극적으로 치료해야 한다.

임상 증상의 발현은 물질의 형성 장애와 중간 대사 물질의 축적이 관계되어 있다. 그러므로 물질의 형성 장애로 증상이 나타나는 질환의 치료는 부족한 물질을 투여해 주는 보충요법을 실시하며, 물질의 축적에 의한 증상이 나타나는 경우에는 이 효소의 기질이 되는 물질의 투여를 제한하든지, 축적 물질의 배설을 촉진하는 약물을 투여하여 치유하는 것이 원칙이다. 유전성 대사질환에는 다음과 같은 여러 가지 치료 방법이 있다.

■ 결손 물질의 보충요법

대사 이상에 의한 갑상선 저하증에서는 갑상선 호르몬제를, 선천성 부신 피질 과형성증에서는 스테로이드 호르몬 등을 투여하여 치료한다.

■ 식사요법(전구 물질 섭취의 제한)

페닐케톤뇨증에서는 저페닐알라닌식을, 유기산뇨증 및 단풍 당뇨증에서는 루신, 아이소루신, 발린 제한식을, 요소 회로계 대사 이상증에서는 저단백식을 투여하여 치료한다.

그러나 고글리신혈증과 같이 여러 가지 전구 물질로 형성될 경우에는 섭취를 제한할 수 없으므로 현재로서는 치료가 곤란하다.

■ 효소 보충요법

유전자 재조합술의 발달로 많은 라이소솜 축적 질환들이 효소 보충 요법으로 치료되고 있다. 고셔병, 패브리병, 헐러(Hurler) 증후군, 폼페병의 효소 보충 요법이 현재 가능하다.

■ 축적 물질의 배설을 촉진시키는 약물 치료

체내에 축적된 유해한 물질을 적극적으로 체외로 배설하기 위한 시도 가운데 가장 유효한 것은 윌슨병에 대한 페니실라민 요법이다. 페니실라민은 윌슨병 환자의 조직에 축적된 구리를 체외로 배설시켜 임상적인 효과를 보인다. 이밖에 가족성 고지질혈증에 대한 콜레스티라민 투여도 효과가 있는 치료법이다.

■ 발증 유발 약물의 회피

적혈구의 효소 이상에 기인한 유전성 용혈증 중에서 가장 빈도가 높은 G6PD 결손증에는 acetanilide, phenacetin, aminopyrine, sulfa제 등의 약물 투여에 의하여 용혈 발작이 유발되므로 유발 약물 투여를 피하여 증상 발현을 예방한다.

이상과 같이 유전성 대사 질환 가운데 치료와 예방이 가능한 질환은 많지 않다. 치료가 불가능하여 예후가 불량한 경과를 취하는 질환에 대해서는 출생 전 진단이 시행되고 있다.

■ 조효소 보충요법

많은 효소들이 정상적으로 그 기능을 나타내기 위해서는 조효소를 필요로 하는

데 조효소의 합성 장애 때문에 질환이 초래되는 경우도 있다. 이러한 경우에는 조효소를 투여하여 대사 경로를 정상화할 수 있는데 대부분의 조효소들은 비타민이다. 예를 들면 호모시스틴뇨증, 메틸말로닌산혈증의 일부, 비정형 페닐케톤뇨증 환자에서 효과적이다.

■ 유전자 치료

유전성 대사질환 중 인체에서 처음 시행된 유전자 치료는 adenosine deaminase 결핍에 의한 복합 면역 결핍증이다.

■ 장기 이식

장기 이식을 통하여 유전성 대사 질환을 치료할 수 있는데 특정 장기에서 발현하는 효소의 결핍 시에 도움이 된다. 예를 들면 요소 회로계 대사 이상의 경우 간 이식을 시행할 수 있다. 또한 골수의 줄기 세포를 이식함으로써 그 대상 질환 범위가 넓어졌다. 라이소솜 축적 대사 질환, 부신 백질 이영양증 등을 예로 들 수 있으나 중추 신경계를 주로 침범하는 질환에서는 도움이 되지 않는 경우가 흔하다.

06 자주하는 질문

Q 유전성 대사질환이란 어떤 질환인가요?

우리 몸에서 일어나는 대사 과정에는 효소가 필요하며 전구 물질을 효소와 조효소를 통해 특정 산물을 만들어내는 과정을 거치게 됩니다. 유전성 대사질환은 효소의 결핍으로 인하여 전구 물질이 축적되거어 독소로 작용하거나 최종 산물이 부족하여 결핍으로 인한 증상을 나타냅니다. 유전성 대사질환은 빈도가 매우 낮고 심한 전신 질환이 있을 때에도 환자에게 나타날 수 있는 증상과 징후는 비특이적이어서 조기에 진단하지 못하면 사망하거나 장애를 남기는 경우가 있습니다.

Q 유전성 대사질환의 원인은 무엇인가요?

유전성 대사질환은 우리 몸에서 일어나는 대사 과정에 필요한 특정 효소의 결핍으로 인해 발생합니다. 효소는 하나의 중간 대사물을 다른 대사물로 전환 시키는 촉매역할을 하여 과정을 진행하는데 필수적입니다. 효소에는 많은 종류가 있으며 어떤 효소가 결핍되었는지, 결핍의 정도가 얼마나 심한지에 따라 임상증상이 다르게 나타납니다. 결핍된 효소에 의해 축적된 기질이 독성 물질로 작용하여 증상을 나타내는데 축적된 기질을 이용하여 진단을 내릴 수 있는 단서가 되기도 합니다. 또한 대사 산물이 만들어지지 않아 특정 아미노산이나 당원, 비타민 등의 결핍이 발생하여 이로 인해 증상이 발생하는 경우도 있습니다.

Q 유전성 대사질환은 어떻게 유전되나요?

대부분의 유전성 대사질환은 상염색체 열성으로 유전됩니다. 이는 부모가 모두 보인자인 경우에 열성 유전자를 모두 물려받은 경우에만 질환이 발생하게 되어 출생아의 1/4의 경우에 환자로 태어나게 됩니다. 보인자인 경우에는 증상이 없으므로 부모가 환자가 아니라도 태어나는 자손에서는 환자가 발생할 수 있습니다. 그러나 레쉬-니한 증후군, 헌터 증후군, 패브리병의 경우에는 X-연관성 열성으로 유전되어 주로 모계를 통해서 유전됩니다.

Q 유전성 대사질환은 어떻게 진단되나요?

우리나라에서는 현재 신생아를 대상으로 선별검사를 시행하는데 탠덤매스분석을 이용하여 40여종의 질환을 조기에 선별 진단할 수 있습니다. 그러나 유전성 대사질환은 매우 다양한 종류의 질환이 있으며 신생아 집단검진을 하더라도 진단이 어려운 병이 많습니다. 따라서 정확한 진단을 위해서는 복잡하고 정밀한 검사들을 시행할 필요가 있지만 검사의 종류가 너무 많고, 비용이 많이 들기 때문에 체계적인 접근 방법이 필요합니다. 급성 대사성 장애가 발생하면 치료 시작 전에 혈액과 소변을 채취하여 보관하는 것이 진단에 중요합니다. 결핍된 효소를 직접 측정하거나 유전자 분석을 시행하여 확진할 수 있습니다.

Q 유전성 대사질환은 치료가 가능한가요?

최근 유전성 대사질환의 치료법에 많은 발전이 있어 조기에 진단되면 치료가 가능한 질환이 많습니다. 신생아기에 급성 대사성 장애가 발생하면 입원하여 수액 및 영양 공급, 독소 제거를 위한 투석, 비타민제 투여, 약물 치료 등을 시행하며 이후에 질환에 따라 식이요법, 부족한 산물의 공급, 독소 제거를 위한 약물 투여, 조효소 보충 등을 시행할 수 있습니다. 최근 부족한 효소를 유전자 재조합 기술로 제조하여 투여하거나 장기이식을 시행하기도 하며 유전자 치료, 세포 치료 등이 연구되고 있습니다.

Q 유전성 대사질환을 예방할 수 있는 방법은 없나요?

태아가 치료 불능이거나 예후가 불량한 유전성 대사질환을 가지고 있을 가능성이 높은 경우, 태아가 환자인지 아닌지를 출생 전에 진단하는 일이 시행되고 있습니다. 최근 이 방법은 매우 진보되어 태아 진단이 가능한 질환이 점차 증가하고 있으며, 방법의 신뢰도도 현저히 상승되고 있습니다. 현재 가장 널리 시행되고 있는 태아 진단법은 효소 활성의 측정에 의한 것이며 양수 또는 배양하지 않은 양수 세포, 배양한 양수 세포 및 질을 통하여 채취된 태반 융모막 등이 이용됩니다. 이들의 검체에서 효소 측정 또는 유전자 분석을 시행하여 진단합니다.

07 참고문헌 및 사이트

1. 홍창의 편. 소아과학, 대한교과서 주식회사, 제 8판, 2004, 181-187쪽
2. 이동환 편. 유전성대사질환, 고려의학. 2008. 3-204쪽
3. 한국선천성대사질환협회 http://www.kcmd.or.kr/
4. 서울아산병원 의학유전학클리닉 http://www.amcgenetics.or.kr/
5. (사)한국희귀 · 난치성질환연합회 http://www.kord.or.kr/

08 원고집필자

서울아산병원 의학유전학과 유한욱 교수

MEMO

2009년 1월 인쇄
2009년 1월 발행
발행처 : 질병관리본부 국립보건연구원 희귀난치성질환센터
http://helpline.cdc.go.kr
제 작 : (주)신성토탈시스템

* 저작권법에 의해 본 자료의 무단복사 및 전재는 불법행위임.