

목 차

차세대 염기서열분석을 이용한 유전성 대사질환의 유전진단	기창석 ... 1
간 0형 당원축적병의 임상 표현형과 식사관리	신영림 ... 8
새로운 유형을 포함한 갈락토스혈증의 이해	박가영 ... 15
신경계 이상을 동반하는 선천성 대사 질환	유지숙 ... 21
한국에서의 단풍당뇨병 진단 치료 지침: 과거와 현재	김숙자 ... 31
신생아 선별검사를 통해 진단된 1형 타이로신혈증의 NTBC 치료 사례 보고	정지은 ... 39

차세대 염기서열분석을 이용한 유전성 대사질환의 유전진단

GC지놈

기 창 석

Genetic Diagnosis of Inherited Metabolic Disorders using Next-Generation Sequencing

Chang-Seok Ki, MD, PhD

GC Genome, Yongin-si, Gyeonggi-do, Korea

Inherited metabolic disorders (IMD) are a group of disorders involving various metabolic pathways. Genetic diagnosis of IMD has been challenging because of extremely heterogeneous nature and extensive laboratory and/or phenotype overlap. Conventional genetic diagnosis was a gene-by-gene approach that needs a priori information on the causative genes that might underlie the IMD. Recent implementation of next-generation sequencing (NGS) technologies has changed the process of genetic diagnosis from a gene-by-gene approach to simultaneous analysis of targeted genes possibly associated with the IMD using gene panels or using whole exome/genome sequencing (WES/WGS) covering entire human genes. Clinical NGS tests can be a cost-effective approach for the rapid diagnosis of IMD with genetic heterogeneity and are becoming standard diagnostic procedures.

Key words: Next-generation sequencing, NGS, Inborn errors of metabolism, Gene panel, Whole exome sequencing, Whole genome sequencing

서 론

유전성 대사질환은 생화학적 대사 이상에 의해 발생하는 질환으로 정의되며, 2021년 제10차 개정된 국제 분류 체계에 따르면 1,450여개 질환이 포함될 만큼 매우 다양하다¹⁾. 유전성 대사질환은 내분비계나 면역계 등 하나의 장기 또는 시스템과 관련된 기능에 영향을 미치는 경우와 다양한 장기나 세포에 존재하는 공통 대사 경로에 영향을 미치는 경우 등으로 분류되기도 한다²⁾.

유전성 대사질환의 다양성과 복잡성으로 인해 증상 발생부터 진단에 이르기까지 매우 어려운 경우가 많은데, 빠르고 정확한 진단을 위해 가장 중요한 것은 유전질환을 의심하고 이를 확인하기 위해 필요한 진단검사와

유전자검사를 시행하는 것이다(Table 1). 과거에는 유전성 대사질환이 의심될 경우 최대한 특정 질환을 의심할 수 있는 단계까지 검사를 시행하여 어떤 유전자를 검사할지 결정해야 했다. 국내 최초로 보고된 당원축적병 제1b형 사례의 경우, 혈액검사를 비롯하여, 효소활성검사, 조직검사 등을 시행한 후 당원축적병 제1b형의 원인 유전자인 *SLC37A4* 유전자에 대해 고식적인 Sanger 염기서열분석을 시행하여 변이를 확인했다³⁾. 이 사례는 전통적인 유전 진단 과정을 잘 보여준다. 즉, 유전성 대사질환 의심 환자에서 유전 진단을 수행하려면 먼저 질병의 원인이 되는 유전자를 한 개 수준까지 좁힌 후 Sanger 염기서열분석 방법으로 유전자 검사를 수행하고, 질병 관련 변이가 발견되면 유전 진단이 완료된다(Fig. 1A).

그런데, 2009년 임상 진단이 잘못되었음에도 불구하고 유전자검사를 통해 역으로 진단에 성공한 사례가 보고되었다. 5개월 된 소년이 성장 부진과 탈수 증상 등을

책임저자: 기창석, 경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107

GC지놈

Tel: 031)260-0601, Fax: 031)260-9087

E-mail: changski.md@gmail.com

바탕으로 바터증후군(Bartter syndrome)이 의심되었지만, 바터증후군 관련 유전자에 대한 Sanger 염기서열분석에서 변이가 발견되지 않았다. 기존에 알려져 있지 않은 유전자로 인한 바터증후군일 가능성을 알아보기 위해 새로운 기술로 등장하고 있던 전장 엑솜 시퀀싱(Whole Exome Sequencing)이 시행되었다. 전장 엑솜 시퀀싱은 차세대 염기서열분석(Next-Generation Sequencing; NGS) 기법을 이용하여 20,000여개 이상의 인간 유전자의 단백질 부호화 부위인 엑손(Exon) 부위 전체를 한 번에 분석하는 방법이다. 전장 엑솜 시퀀싱 결과 뜻밖에도 이미 유전자가 밝혀져 있는 선천성 염소 설사(Congenital Chloride Diarrhea)의 원인 유전자인 *SLC26A3*에서 질병 관련 변이가 발견되어 환자는 선천성 염소 설사로 진단되었다⁴⁾.

이 사례에서 보듯이 NGS는 유전 진단의 패러다임을 바꾸었다. 과거에는 유전 진단을 위해 질병을 일으키는 유전자를 선정한 후 Sanger 염기서열분석을 통해 중요한 유

전자 순서대로 분석해야 했다. 그러나 NGS 기술이 발전함에 따라 유전 질환이 의심되는 경우 수십, 수백 또는 인간의 모든 유전자를 한 번에 분석하여 질병 관련 변이를 찾을 수 있게 되었다(Fig. 1B).

본 론

1. 차세대 염기서열분석법을 이용한 유전진단 방법

NGS는 대규모 병렬 염기서열분석(Massive Parallel Sequencing; MPS)이라는 검사 기법의 특성 때문에 단일 유전자를 분석하는 것은 비효율적인 반면, 수십, 수백 또는 전체 인간 유전자를 동시에 분석하는 데 매우 유용하다. NGS를 이용한 유전 진단 방법은 유전자의 구성 및 분석 범위에 따라 표적 유전자 패널(Targeted Gene Panel; TGP), 전장 엑솜 시퀀싱 및 전장 유전체 시퀀싱(Whole

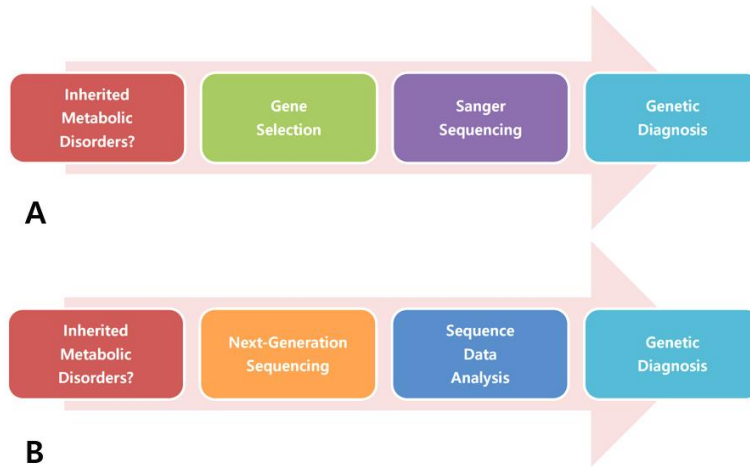


Fig. 1. Paradigm changes of genetic diagnosis. A) Traditional gene-by-gene approach using Sanger sequencing. B) Syndrome-based genetic diagnosis process by using next-generation sequencing (NGS).

Table 1. Questions for the genetic diagnosis of inherited metabolic disorders

Are the patient's symptoms, signs, or laboratory findings related to an inherited metabolic disorder (IMD)?
Have the causal genes for the IMD been identified?
How many causative genes are there underlying the IMD?
Are there any major genes for the IMD?
How to test for genes that cause the IMD?
Are there any variants found in genetic testing?
How do we verify that the genetic variant we find is the cause of the IMD?
If genetic testing didn't find any causative variants, what should we do now?

Genome Sequencing; WGS) 등으로 나눌 수 있다⁵⁾.

유전진단 목적으로 시행하는 NGS에서 표적 유전자 패널, 전장 엑솜 시퀀싱 및 전장 유전체 시퀀싱의 차이는 30억개 서열로 구성된 인간 유전체 중에서 얼마나 많은 부분이 분석되는지(유전체 커버리지)와 특정 서열이 얼마나 많이 읽히는지(시퀀싱 템스)로 표현될 수 있다. 전장 유전체 시퀀싱의 유전체 커버리지는 90-95%이고 시퀀싱 템스는 약 30-60x이며, 전장 엑솜 시퀀싱의 유전체 커버리지와 시퀀싱 템스는 각각 약 1-2%와 약 100-200 x이며, 표적 유전자 패널은 각각 0.01-0.1%와 약 200-500 x인데, 각각의 방법은 다양한 측면에서 장단점이 있다 (Table 2).

2. 유전성 대사질환 표적 유전자 패널

표적 유전자 패널은 표적 엑솜(Targeted Exome) 또는 표적 패널(Targeted Panel) 등으로도 불리며, 유전성 대사질환과 관련된 수백 개의 유전자를 선정하여 해당 유전자의 코딩 엑솜과 인접한 인트론 부위에 대해 NGS 기법으로 염기서열분석을 시행하는 방법으로서, 임상 진단에 가장 널리 활용되고 있다⁶⁾.

유전성 대사질환의 정의가 매우 광범위하고 원인 유전자도 매우 많기 때문에 패널을 구성할 때 어떤 유전자를 포함해야 하는지 결정해야 한다. 표적 유전자 패널의 크기가 클수록 검사 비용이 증가하고, 시퀀싱 템스가 낮아짐에 따라 염기서열분석에서 일부 엑손 부위가 빠질 수

있기 때문에 유전자의 구성은 매우 신중하게 결정해야 한다. 또한, 인종이나 민족, 질환의 유병율과 대상 환자군의 연령 및 주요 임상양상에 따라 매우 다양한 패널 구성이 가능할 수 있다.

예를 들어, 영국의 National Health Service (NHS)에서 제공하는 Genomic Medicine Service (GMS) 패널 정보 사이트에서 유전성 대사질환과 관련된 패널을 검색해보면 질환별 패널 및 전체 유전성 대사질환이 포함된 패널 등이 검색된다⁷⁾. 이 사이트에서 유전성 대사질환 관련 표적 유전자 패널은 총 8개가 등록되어 있는데, 각 패널별 유전자 수와 유전자-질환 연관성 수준에 따라 Green, Amber, Red 등으로 각 유전자들이 분류되어 있다(Table 3). 만약 임상 진단 목적으로 유전성 대사질환 패널을 제작하고자 할 경우, Green 유전자는 필수적으로 포함되어야 하고 Red 유전자는 제외되어야 하겠지만, Amber 유전자와 아직 충분히 검토되지 않은 유전자의 경우 패널에 포함할지 배제할지 검토가 필요하다.

3. 전장 엑솜 시퀀싱

전장 엑솜 시퀀싱은 유전 질환 관련 유전자(Mendeliome) 또는 모든 인간 유전체(Whole Exome)의 코딩 엑손 및 인접 인트론 부위를 분석하는 NGS 분석 방법이다. 전장 엑솜 시퀀싱은 타겟 유전자 패널이 가장 광범위하게 확대된 것과 유사한데 NGS 기술이 실제 유전질환 진단에 활용될 수 있음을 최초로 보여준 기술일 뿐만 아

Table 2. Comparison of clinical next-generation sequencing test

	TPS	WES	WGS
Genome Coverage	Low	Intermediate	High
Sequencing Depth	High	Intermediate	Low
Number of Genes	Up to thousands	More than 20,000	More than 20,000
Capture Bias	Yes	Yes	No
Diagnostic Yield			
SNV/INDEL	High	High to Intermediate	High
Intron Variant	Low	Low	High
CNV	Intermediate	Intermediate	High
Gene Rearrangement	Low	Low	High
Re-analysis Potential	Low	Intermediate to High	High
Cost	Low	Intermediate	High

Abbreviations: CNV, copy number variation; INDEL, insertion and deletion; SNV, single nucleotide variant; TPS, targeted gene panel sequencing; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing.

나라, 새로운 유전질환 유전자 발견에 매우 큰 기여를 한 기술이다⁸⁾.

전장 엑솜 시퀀싱은 유전 질환과 연관성이 밝혀져 있지 않은 유전자도 포함되어 있으므로 최초 분석에서 질병 관련 유전자 변이가 발견되지 않더라도 데이터 재분석을 통해 새로운 원인 유전자를 발견할 수 있는 가능성이 있다⁹⁾. 비록 전장 엑솜 시퀀싱이 유전 진단에 매우 효율적인 방법이지만 일부 제한이 있는데, GC 비율이 높은 영역에 존재하는 변이를 비롯하여 결실(Deletion) 또는 중복(Duplication)과 같은 복제수 변이(Copy number variation; CNV)는 검출되지 않을 수 있다¹⁰⁾.

4. 전장 유전체 시퀀싱

전장 유전체 시퀀싱은 유전자의 코딩 엑손 부위 뿐만 아니라 엑손과 엑손 사이 인트론 영역과 유전자와 유전자 사이 비유전자 영역을 대부분 포함한 전체 인간 유전체를 분석하는 가장 포괄적인 방법이다. 이 방법은 시퀀싱 비용도 가장 비싸고, 시퀀싱을 통해 얻게 되는 데이터 크기도 약 100 Gb 혹은 그 이상으로 매우 커서 분석 비용도 매우 클 수밖에 없다. 그러나, 최근 NGS 장비와 시약 비용이 감소하고, 전장 유전체 시퀀싱을 통해 분석된 유전체 데이터가 표적 유전자 패널 및 전장 엑솜 시퀀싱보다 더 높은 균일성을 가지며, 전장 엑솜 시퀀싱에서 분석이 어려웠던 인트론과 비유전자 영역 및 GC 비율이 높은

영역을 분석할 수 있는 장점이 강조되고 있다⁵⁾.

전장 유전체 시퀀싱의 주요 장점으로는, 첫째, 대규모 결실 및 중복 뿐만 아니라 유전체 재배열과 같은 복제수 변이(CNV)를 검출할 수 있다. 타겟 유전자 패널이나 전장 엑솜 시퀀싱도 2-3개 이상의 엑손을 포함하는 복제수 변이를 검출할 수 있지만 전장 유전체 시퀀싱은 대부분의 복제수 변이 및 유전체 재배열을 감지할 수 있다¹¹⁾. 진단되지 않은 유전질환에 대해 전장 유전체 시퀀싱을 1차 검사로 시행한 결과에 따르면, 임상적으로 중요한 유전체 변이가 41명의 환자 중 68.3%에서 관찰되었으며, 그 중 20명은 복제수 변이 또는 큰 염색체 이상이었던¹²⁾. 둘째, 인트론 변이를 감지할 수 있는데, 타겟 유전자 패널과 전장 엑솜 시퀀싱에서 질병 관련 변이를 찾지 못한 일부 환자에서 인트론 변이에 의해 mRNA가 영향을 받을 수 있다¹³⁾.

5. 진단율(Diagnostic Yield)

NGS를 유전성 대사질환의 진단에 활용하고자 할 때 주요 증상을 설명할 수 있고 유전 양상에 합당한 질환 관련 변이가 발견되는 진단율을 사전에 파악하는 것은 매우 중요하다. 표적 유전자 패널은 유전자 구성에 따라 다양한 진단율을 보일 수 있다. 2016년 스페인에서 146명의 환자를 대상으로 171개의 유전자로 구성된 표적 유전자 패널로 검사를 했을 때 진단율은 50% (73/146)로 보고되

Table 3. Targeted next-generation sequencing panels for inherited metabolic disorders at Genomics England PanelApp*

Panel name	Version	No. of genes	Curation status			
			Green [†]	Amber [‡]	Red [§]	No list
Undiagnosed metabolic disorders	1.607	754	654	22	76	2
Cerebral folate deficiency	1.2	4	4	0	0	0
Congenital disorders of glycosylation	4.13	117	95	5	17	1
Hyperammonaemia	1.21	106	42	0	64	0
Ketotic hypoglycaemia	1.8	45	27	0	18	0
Mitochondrial disorders	4.113	483	277	41	160	5
Mucopolysaccharidosis, Gaucher, Fabry	1.2	18	17	0	1	0
Peroxisomal disorders	1.19	38	35	0	3	0

*Genomics England PanelApp; <https://panelapp.genomicsengland.co.uk> (Date accessed: 22 Nov 2023).

[†]High level of evidence for this gene-disease association, demonstrates confidence that this gene should be used for genome interpretation.

[‡]Moderate evidence for this gene-disease association, and should not yet be used for genome interpretation.

[§]Not enough evidence for this gene-disease; this gene should not be used for genome interpretation.

^{||}Added for review of gene-disease association or removed after review because of the variant type (short tandem repeat, etc.).

었다¹⁴⁾. 특히 임상 소견 및 생화학적 검사에서 유전성 대사질환 가능성이 높았던 81명의 환자군에서는 78% (63/81)의 높은 진단율을 보인 반면, 임상 소견은 유전성 대사질환이 의심되었으나 생화학적 검사 소견이 비특이적이었던 65명의 환자군에서는 15% (10/65)의 낮은 진단율을 보였다.

표적 유전자 패널을 이용한 또 다른 연구에서는, 311명의 유전성 대사질환 환자 중 31.8% (83/311)의 진단율을 보고하였고, 의심되는 유전성 대사질환의 종류에 따라 대사물질이 축적되는 질환군(61.9%), 백색질 형성장애와 같은 복합 물질 결핍 질환군(32.8%), 저혈당 또는 고혈당 증상군(19.0%), 미토콘드리아 질환(17.0%) 등 질환군에 따라 다양한 진단율을 보였다⁶⁾.

유전성 대사질환에서 전장 엑솜 시퀀싱의 진단율도 16-68%로 다양하게 보고되고 있다¹⁵⁾. 전장 엑솜 시퀀싱은 유전성 대사 질환이 의심되는 환자에서 유전 진단 목적으로 활용되기도 하지만, 신생아 선별검사 목적으로 활용 가능성이 제안되기도 했다. 신생아 선별검사 목적의 전장 엑솜 시퀀싱의 민감도와 특이도는 각각 88%와 98.4%로서 기존의 탠덤매스의 민감도(99.0%)와 특이도(99.8%)에 비해 낮은 성능을 보였다. 반면 탠덤매스 선별검사에서도 비정상 결과를 보인 경우 2차 검사로 전장 엑솜 시퀀싱을 시행하였을 때는 위양성 결과를 줄일 수 있는 효과가 있었다¹⁶⁾.

6. 차세대 염기서열분석으로 진단이 어려운 유전성 대사질환

현재 활용되고 있는 NGS 기술은 주로 50-300 bp 크기로 잘린 DNA 단편의 서열을 분석한 후 표준 서열을 참조하여 정렬하는 방식이다. 이 방법이 가지고 있는 한계점과 질환 관련 유전자 또는 주요 변이의 복잡한 구조로 인해 선천성 부신증식증, 제2형 뮤코다당축적증(헌터 증후군) 등 일부 유전성 대사질환은 NGS 기술을 이용한 유전 진단에 주의를 기울여야 한다.

예를 들어, 선천성 부신증식증 중 가장 흔한 21-수산화효소 결핍(21-hydroxylase deficiency)의 원인 유전자인 *CYP21A2*는 염기서열 상동성이 매우 높은 가짜 유전자(pseudogene)인 *CYP21A1P*로 인해 유전 진단이 기술

적으로 매우 까다롭다¹⁷⁾. 이런 문제를 극복하기 위한 방법으로 대립유전자 특이 중합효소연쇄반응을 접목하거나¹⁸⁾, 길이가 긴 DNA를 단편화하지 않고 전체 서열을 분석하는 방법(Long-read sequencing)들이 시도되고 있다¹⁹⁾. 또한, 제2형 뮤코다당축적증의 경우 *IDS* 유전자의 가짜 유전자인 *IDS2*와 재배열 변이(*IDS-IDS2* recombination)의 경우 NGS로는 검출이 어렵기 때문에 별도의 검사를 시행하여야 한다²⁰⁾.

7. 변이의 해석

NGS를 이용한 유전성 대사질환의 유전 진단 과정에서 변이의 해석은 매우 중요하다. 2015년 미국 의학유전 학회와 분자병리학회에서는 객관적인 근거를 바탕으로 변이를 해석하는 가이드라인을 제시하였고, 기존에 돌연 변이(Mutation) 또는 단일염기 다형성(Single nucleotide polymorphism; SNP) 등으로 불리던 변이의 명명 방식 대신 병인성 변이(Pathogenic variant; PV), 준병원성 변이(Likely pathogenic variant; LPV), 의미 불분명 변이(Variant of uncertain significance; VUS), 비병원성 변이[Benign variant (BV) 또는 Likely benign variant (LBV)] 등으로 분류하도록 권고하였다²¹⁾. 그러나, 변이를 해석하는 것은 여전히 매우 난이도가 높은 작업이며, 고려할 것들이 많다²²⁾.

최근에는 2015년 제안된 ACMG/AMP 가이드라인을 발전시켜 각 질환 또는 유전자별로 변이 해석 가이드라인을 제안하거나, 개별 근거에 대한 객관적인 적용 방법을 제안되기도 하였다²³⁻²⁵⁾. 이러한 노력의 일환으로 페닐케톤뇨증의 경우 ClinGen IEM Working Group에 의해 변이 해석에 대한 별도의 가이드라인이 제시되었다²⁶⁾.

결 론

NGS 기술은 유전 진단의 패러다임을 바꾸었다. 표적 유전자 패널은 실제 임상 현장에서 가장 빈번하게 사용되고 있고, 전장 엑솜 시퀀싱과 전장 유전체 시퀀싱도 활용도가 높아지고 있다. 그러나 이러한 NGS 기반의 유전 검사를 사용하더라도 약 50%의 환자가 확정 진단에 이르지 못할 가능성을 염두에 두어야 한다. 따라서, 최고의 진단

을 얻기 위해서는 환자를 진료하는 의료진은 임상 양상과 검사 소견을 바탕으로 NGS 혹은 다른 적절한 검사 방법을 선택하여야 하고, 판독을 담당하는 의료진에게 자세한 임상 정보를 제공하여야 한다.

요 약

유전성 대사질환은 생화학적 대사 이상에 의해 발생하는 질환 군으로, 매우 다양할 뿐만 아니라 임상 양상이 서로 겹칠 수 있어 진단에 어려움을 겪을 수 있다. 과거에는 유전성 대사질환의 원인이 될 수 있는 유전자를 선정한 후 한 개씩 분석하는 방식으로 유전자 검사를 시행했다. 하지만, 최근에는 차세대 염기서열분석 기술이 발전함에 따라 유전성 대사질환과 관련된 수백-수천개의 유전자를 한꺼번에 분석하거나, 인간의 모든 유전자를 포함하는 엑솜/게놈 분석을 시행한 후 원인 유전자를 찾는 방식으로 유전 진단의 패러다임이 바뀌고 있다. 본 종설에서는 차세대 염기서열분석을 이용한 유전성 대사질환의 유전 진단 방법과 진단을 및 주의점 등을 살펴보고자 한다.

참 고 문 헌

- 1) Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inher Metab Dis* 2021;44:164-77.
- 2) Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:179-208.
- 3) Han SH, Ki CS, Lee JE, Hong YJ, Son BK, Lee KH, et al. A novel mutation (A148V) in the glucose 6-phosphate translocase (SLC37A4) gene in a Korean patient with glycogen storage disease type 1b. *J Korean Med Sci* 2005;20:499-501.
- 4) Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:19096-101.
- 5) Adams DR, Eng CM. Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. *N Engl J Med* 2018;379:1353-62.
- 6) Barbosa-Gouveia S, Vázquez-Mosquera ME, González-Vioque E, Álvarez JV, Chans R, Laranjeira F, et al. Utility of Gene Panels for the Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism in a Metabolic Reference Center. *Genes (Basel)* 2021;12:1262.
- 7) Martin AR, Williams E, Foulger RE, Leigh S, Daugherty LC, Niblock O, et al. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat Genet* 2019;51:1560-5.
- 8) Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, Tabor HK, Emond MJ, Nickerson DA, Shendure J. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011;12:745-55.
- 9) Ewans LJ, Schofield D, Shrestha R, Zhu Y, Gayevskiy V, Ying K, et al. Whole-exome sequencing reanalysis at 12 months boosts diagnosis and is cost-effective when applied early in Mendelian disorders. *Genet Med* 2018;20:1564-74.
- 10) Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet* 2016;135:359-62.
- 11) Brewer MH, Chaudhry R, Qi J, Kidambi A, Drew AP, Menezes MP, et al. Whole Genome Sequencing Identifies a 78 kb Insertion from Chromosome 8 as the Cause of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy CMTX3. *PLoS Genet* 2016;12:e1006177.
- 12) Scocchia A, Wigby KM, Masser-Frye D, Del Campo M, Galarreta CI, Thorpe E, et al. Clinical whole genome sequencing as a first-tier test at a resource-limited dysmorphology clinic in Mexico. *NPJ Genom Med* 2019;4:5.
- 13) Vaz-Drago R, Custódio N, Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease. *Hum Genet* 2017;136:1093-1111.
- 14) Yubero D, Brandi N, Ormazabal A, Garcia-Cazorla A, Pérez-Dueñas B, Campistol J, et al. Targeted Next Generation Sequencing in Patients with Inborn Errors of Metabolism. *PLoS One* 2016;11:e0156359.
- 15) Shakiba M, Keramatipour M. Effect of Whole Exome Sequencing in Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism and Neurogenetic Disorders. *Iran J Child Neurol* 2018;12:7-15.
- 16) Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, Currier RJ, Amatuni G, Bassaganyas L, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med* 2020;26:1392-7.
- 17) Carvalho B, Marques CJ, Santos-Silva R, Fontoura M, Carvalho D, Carvalho F. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: An Update on Genetic Analysis of CYP21A2 Gene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021;129:477-81.
- 18) Ravichandran L, Korula S, Asha HS, Varghese D, Parthiban R, Johnson J, et al. Allele-specific PCR and Next-generation sequencing based genetic screening

- ning for Congenital Adrenal Hyperplasia in India. *Eur J Med Genet* 2021;64:104369.
- 19) Li H, Zhu X, Yang Y, Wang W, Mao A, Li J, Bao S, Li J. Long-read sequencing: An effective method for genetic analysis of CYP21A2 variation in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chim Acta* 2023;547:117419.
- 20) La Cognata V, Cavallaro S. Detection of Structural Variants by NGS: Revealing Missing Alleles in Lysosomal Storage Diseases. *Biomedicines* 2022;10:1836.
- 21) Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
- 22) Kim YE, Ki CS, Jang MA. Challenges and Considerations in Sequence Variant Interpretation for Mendelian Disorders. *Ann Lab Med* 2019;39:421-9.
- 23) Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, Oza A, Rehm HL, Biesecker LG, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat* 2018;39:1517-24.
- 24) Biesecker LG, Harrison SM; ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants. *Genet Med* 2018;20:1687-8.
- 25) Brnich SE, Abou Tayoun AN, Couch FJ, Cutting GR, Greenblatt MS, Heinen CD, et al. Recommendations for application of the functional evidence PS3/BS3 criterion using the ACMG/AMP sequence variant interpretation framework. *Genome Med* 2019;12:3.
- 26) Zastrow DB, Baudet H, Shen W, Thomas A, Si Y, Weaver MA, et al. Unique aspects of sequence variant interpretation for inborn errors of metabolism (IEM): The ClinGen IEM Working Group and the Phenylalanine Hydroxylase Gene. *Hum Mutat* 2018;39:1569-80.

간 0형 당원축적병의 임상 표현형과 식사관리

순천향대학교 의과대학 소아청소년과학교실

신 영 림

Clinical Phenotypes and Dietary Management of
Hepatic Glycogen Storage Disease Type 0

Young-Lim Shin

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

The hepatic glycogen storage disease type 0 (GSD type 0) is an autosomal recessive disorder caused by a deficiency of hepatic glycogen synthase encoded by the glycogen synthase 2 (GYS2) gene, leading to abnormal synthesis glycogen. The clinical findings of GSD type 0 are hyperketotic hypoglycemia at fasting state and accompanying postprandial hyperglycemia and hyperlactatemia. GSD type 0 has only been reported in a very small number so far, and the diagnosis is likely to be missed because symptoms are mild, severe hypoglycemia is rare or asymptomatic, or symptoms gradually disappear with age. Essential management strategies include feeding high-protein meals to stimulate gluconeogenesis, frequent meals to prevent hypoglycemia during the day and feeding complex carbohydrates such as uncooked cornstarch to slowly release glucose during night. GSD type 0 has a good prognosis, with appropriate treatment, normal growth can be achieved and no complications occur. Significant hypoglycemia occurs less common in adulthood, but ongoing dietary management may be necessary.

Key words: Glycogen storage disease 0, Liver, Carbohydrates, Hypoglycemia, Ketosis, Hyperglycemia, Hyperlactatemia

Introduction

Carbohydrates absorbed from the intestines are released into the circulation, and as blood sugar levels increase, insulin is secreted to increase the uptake of glucose into cells, which produces ATP or are stored primarily as glycogen in the liver or muscles. Several hormones contribute to glycogen synthesis and breakdown, such as insulin, glucagon, adrenaline and cortisol^{1,2)}.

Glycogen is a multibranched polysaccharide polymer composed of a straight chain of glucose molecules as the main form of glucose storage. The mature form of glycogen can consist of up to 55,000 glucose units and is rapidly consumed when glucose levels drop.

Glycogen biosynthesis is accomplished through the cooperative action of three enzymes: glycogenin (GN), glycogen synthase (GS) and glycogen branching enzyme (GBE)³⁾.

The process of glycogen synthesis requires a base protein known as glycogenin. The first step in the process involves glucose molecules being attached by UDP-glucose to the tyrosine residues of glycogenin

Corresponding: Young-Lim Shin
Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea
Tel: +82-32-621-5407, Fax: +82-32-621-5016
E-mail: ylshin@schmc.ac.kr

via autoglucosylation. Glycogenin forms glucose chains of 8–12 residues with alpha 1,4 linkages. These chains continue to be elongated by glycogen synthase. Glycogen branching enzyme attaches new lateral chains by alpha 1,6 linkage to the growing glycogen molecules, which completes glycogen structure containing glycogenin at the center^{1,4)} (Fig.1).

The glycogen storage diseases (GSD) are inherited metabolic disorders of glycogen metabolism resulting in abnormal storage and/or utilization due to enzyme

defects in the synthesis or degradation of glycogen. The hepatic GSD type 0 (GSD type 0) is an autosomal recessive disorder caused by a deficiency of hepatic glycogen synthase encoded by the glycogen synthase 2 (*GYS2*) gene, leading to abnormal synthesis glycogen. GSD type 0 can be divided two different tissue-specific hepatic isoform (GSD type 0a, encoded by *GYS2*) and muscle isoform (GSD type 0b, encoded by *GYS1*). The hepatic GSDs can be categorized into three types⁵⁾; defective glycogenolysis and gluconeogenesis (type I),

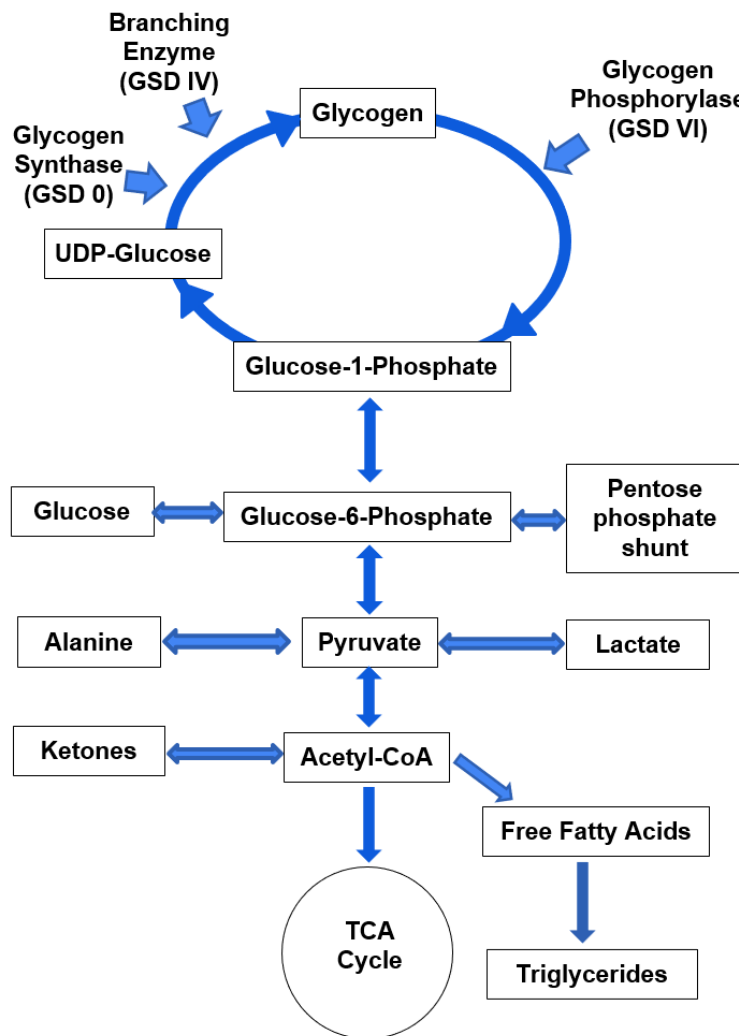


Fig. 1. Simplified pathway of glycogen synthesis in hepatocytes. GSD, Glycogen storage disease; UDP Glucose, Uridine diphosphate glucose; Acetyl-CoA, Acetyl coenzyme A; TCA, Tricarboxylic acid.

defective glycogenolysis but intact gluconeogenesis (types III, VI, IX), and altered storage of glycogen (types 0, IV, XI). The overall GSDs incidence is approximately 1:10,000 live births⁶⁾.

Overview

GSD type 0 was first recognized in 1963⁷⁾. To date, there have been a small number of cases, approximately 40 cases reported in the literature, accounting for less than 1% of all GSDs^{8,9)}. Many cases of GSD type 0 are thought to remain underdiagnosed due to mild symptoms but recently reported cases with various symptoms and severity have been increasing⁸⁾.

The clinical findings of GSD type 0 are fasting hyperketotic hypoglycemia. Postprandial hyperglycemia and hyperlactatemia are caused by carbohydrates derived from the meal being converted to lactate due to the inability of glucose to be converted to glycogen¹⁰⁾. Unlike other hepatic GSDs, there is no hepatomegaly because glucose cannot be stored as glycogen in the liver, although liver enlargement has been reported in some cases of GSD type 0¹⁰⁻¹³⁾. Symptoms of fasting hypoglycemia usually appear in late infancy after stopping overnight feedings or in childhood¹⁰⁾. Most patients experience their first symptoms at an average of 3.5 years⁸⁾. Affected children experience pallor, sweating, nausea, vomiting, lethargy, drowsiness and sometimes seizures^{10,14,15)}. Hypoglycemia may occur more than 3 hours after the last feeding¹⁰⁾. Generally, patients develop ketosis with hypoglycemia during fasting, stress, or infection. Because patients are unable to synthesize glycogen, lower blood sugar levels trigger the processes of gluconeogenesis and fatty acid oxidation, which increase ketones used as alternative fuels. Hyperketonemia and ketonuria are observed with hypoglycemia, but it is advisable to measure the ketone level in the blood since ketonuria is not constant¹⁰⁾. It is known that approximately 2% of patients with iso-

lated ketotic hypoglycemia are GSD type 0 patients^{11,16)}. Hyperglycemia occurs due to the inability to synthesize glycogen and decreased glucose uptake by the liver after consuming a carbohydrate-rich meal¹²⁾. Hyperlactatemia is observed because excess glucose is converted anaerobically to lactate^{11,12)}. Patients with GSD type 0 generally have normal birth weight and height, but some patients exhibit failure to thrive, short stature, and osteopenia^{12,17,18)}. Neurocognitive development in GSD type 0 patients is usually unaffected^{8-10,19)}. Asymptomatic patients may be diagnosed incidentally, after being hospitalized for another disease, or after a sibling is diagnosed⁸⁾. Phenotypes of varying severity may be associated with different liver enzyme activities¹⁴⁾.

Diagnosis

GSD type 0 should be considered in patients with postprandial hyperglycemia or glycosuria following ketotic hypoglycemia. Additionally, GSD type 0 requires differential diagnosis from early stages of diabetes and Fanconi-Bickel syndrome²⁰⁾. The difference from GSD type 0 is that Fanconi-Bickel syndrome is not associated with postprandial hyperlactatemia²⁰⁾. In the past, it was diagnosed through liver biopsy, but now it is confirmed through genetic analysis. More recently, patients with similar clinical and biochemical findings have been able to simply, quickly and usefully diagnose metabolic diseases with genetic heterogeneity by applying next generation sequencing technology (as gene panel or clinical exome)^{21,22)}.

Genetics

Hepatic glycogen synthase is encoded by *GYS2* gene located on chromosome 12p12.2, consisting of 16 exons²³⁾. According to the literature so far, 40 patients with hepatic GSD type 0 with 25 different variants in the *GYS2* gene have been documented^{8,10)}.

Treatment

The therapeutic goal of GSD type 0 is to prevent fasting hypoglycemia, hyperketosis and postprandial hyperlactatemia through dietary interventions^{12,24}. Therefore, essential management strategies include feeding high-protein meals to stimulate gluconeogenesis, frequent meals to prevent hypoglycemia during the day and feeding complex carbohydrates such as uncooked cornstarch to slowly release glucose during night^{11,15,20}.

Since the 1970s, researchers have tried to find carbohydrates that can maintain blood sugar levels for more than 3 hours, and they found that cornstarch was the most effective²⁵. Cornstarch was introduced as a treatment for GSD in 1982, which gradually improved metabolic control and long-term prognosis²⁵. If the pump fails or leaks during continuous feeding, blood sugar levels drops rapidly in a high insulin state. Insulin also has the effect of suppressing the production of alternative fuels such as ketones and lactic acid, which can worsen hypoglycemia and even cause convulsions. Cornstarch has the effect of further lowering insulin concentration because the amount of glucose required to maintain normal glucose concentration is less than that of a continuous feeding²⁶. In the ketotic GSDs (type 0, III, VI, IX, and XI), when glucose levels decrease, ketones are produced through fatty acid oxidation, and ketones can be used as an alternative fuel, preventing excessive glycogen storage or hypoglycemia⁵. Although GSD type 0 patients have milder symptoms than other GSDs patients, some still require overnight treatment. To prevent fasting hypoglycemia in the morning, it is necessary to take uncooked cornstarch before bedtime, and it should be taken regularly during infection. And consuming small amounts of uncooked cornstarch frequently during the day may better maintain blood glucose levels and improve metabolic control²⁷. Cornstarch requirements are lower for GSD

type VI and IX compared to GSD type I, and may be even lower for GSD type 0.

The dose of cornstarch is initially administered in small amounts and then gradually increased depending on blood glucose level and tolerance²⁸. Children who consume 1 gram of cornstarch per body weight at bedtime can maintain normal blood glucose levels for 4 to 8 hours. Infants younger than 12 months may not be able to digest cornstarch well due to insufficient amylase, a digestive enzyme^{5,29}. Adults require less cornstarch per kg of body weight compared to children because they have lower calorie requirements and are better able to control oral intake. Excessive doses of cornstarch can cause diarrhea, weight gain and insulin resistance, and treatment with less than appropriate dose can cause hyperketonemia at relatively normal glucose concentrations because the process of gluconeogenesis and fatty acid oxidation processes are normal²⁸. According to recent studies, uncooked cornstarch should be taken every 3–5 hours to maintain euglycemia and improve metabolic control, so it was necessary to consume cornstarch at least once in the middle of the night²⁷.

In order to maintain normal blood glucose levels longer and reduce nighttime feeding, waxy maize extended-release cornstarch (Glycosade) was developed and has been approved worldwide since 2009³⁰. The extended-release cornstarch formulation has been approved for use in children over 2 years of age in several countries, but has been approved for use in patients over 5 years of age in the United States. This may be because there is little research on efficacy and safety for infants and young children, and the low tolerance due to the rapid growth and immaturity of the gastrointestinal tract^{31–33}. Adverse effects are known to include abdominal distension, diarrhea, and flatulence, and in the case of GSD type 1b, inflammatory bowel disease and gastrointestinal intolerance are likely to occur, so caution is required^{31,32}. In 2015, a study

reported that treatment with an extended-release corn-starch from waxy maize in GSD types 0, III, VI and IX had the effect of maintaining euglycemia for longer during the night³¹⁾. However, not all GSD type 0 patients require a middle-of-the-night feeding and this treatment should be considered in patients who frequently develop fasting morning hypoglycemia and ketosis³¹⁾. There is a lack of research on carbohydrate requirements in GSD type 0 patients, and for types VI and IX, it is recommended that carbohydrates provide 45–50% of daily calories⁵⁾.

Since protein is used as a precursor in gluconeogenesis, adequate protein supplementation is also important²²⁾. In patients with ketotic GSDs, a high-protein diet may allow amino acids to be used as precursors for gluconeogenesis, dietary protein may serve as a direct energy fuel for muscle, and replacement of some carbohydrates with protein may reduce glycogen stores²⁸⁾. In particular, animal food proteins have high biological value, are a good source of amino acids required for gluconeogenesis. It is recommended to provide 2 to 3 g of protein or ~20 to 25% of total calories per kilogram of body weight as a high protein diet, and to consume protein at every meal, before bedtime and before exercise^{5,28)}. Patients with GSD 0 are at risk of osteoporosis and should also supplement calcium and vitamin D¹²⁾. It is important to adjust the appropriate amount of protein and carbohydrates according to age and to determine to balance well by measuring blood glucose and ketone in the morning. If hypoglycemia and ketosis occur overnight due to lack of proper treatment, short stature, osteopenia, and neurological complications may occur^{22,34)}.

For good metabolic control and monitoring of complications, an appropriate follow-up plan is necessary, and nutritional evaluations and blood tests must be performed regularly. Calcium, phosphorus, and vitamin D should also be checked regularly to ensure adequate intake. GSD type 0 has a good prognosis, with appro-

priate treatment, normal growth can be achieved and no complications occur. Significant hypoglycemia occurs less common in adulthood, but ongoing dietary management may be necessary¹²⁾.

Conclusions

GSD type 0 has only been reported in a very small number so far, and the diagnosis is likely to be missed because symptoms are mild, severe hypoglycemia is rare or asymptomatic, or symptoms gradually disappear with age^{9,12,35,36)}.

Symptoms can be expressed in various ways, and fasting ketotic hypoglycemia can be misdiagnosed as substrate-limited ketotic hypoglycemia, which is common in infants and young children, or it can be mistaken for early diabetes due to the findings of postprandial hyperglycemia. In addition, because there is no hepatomegaly, it is often not diagnosed with GSD type 0 or is diagnosed late. Therefore, in the case of hyperketonic hypoglycemia in the fasting state and accompanying postprandial hyperglycemia and hyperlipidemia, some hyperlipidemia, fasting hypalaninemia, and mildly elevated hepatic transaminase findings, an active investigation of GSD type 0 can be conducted, and only in this case, a genetic test through the NSG panel can be performed if necessary. If GSD type 0 is strongly suspected, a *GYS2* genetic test may be performed. Genetic diagnosis can be used to select siblings with or without symptoms⁹⁾.

GSD type 0 can be treated without complications by preventing hypoglycemia through an appropriate diet. To make an immediate diagnosis, it is recommended to carefully check the clinical symptoms and perform genetic testing in children with fasting hyperketotic hypoglycemia accompanied by postprandial hyperglycemia but do not have hepatomegaly¹⁰⁾.

요 약

간 당원축적병 0형은 glycogen synthase 2 유전자에 부호화되어 있는 간 당원 합성효소의 결핍으로 비정상적으로 당원 생성이 되는 상염색체 열성 유전 질환이다. 당원축적병 0형의 임상 양상은 공복시에 고케톤혈증 저혈당증을 나타내고 식사후 고혈당과 고젖산혈증을 보인다. 당원축적병 0형은 현재까지 적은 수만 보고되었는데 증상이 경하거나 심한 저혈당이 드물고 또는 무증상이거나 나이가 들에 따라 점차 증상이 사라지는 양상을 보이기 때문에 진단을 놓치는 경우가 있을 것으로 생각된다. 필수적 치료 전략은 포도당산생성을 자극하기 위해 고단백 식사, 낮동안 저혈당을 방지하기 위해서 잦은 식사 횟수, 밤 동안 천천히 포도당을 방출하기 위해 생옥수수전분가루 같은 복합 탄수화물을 먹는 것이다. 당원축적병 0형은 예후는 좋고 적절한 치료를 하면 정상적으로 성장하며 합병증도 발생하지 않는다. 성인이 될수록 심한 저혈당은 보이지 않게 되지만 지속적인 식사 관리의 필요하다.

References

- 1) Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, Tagliabracchi VS. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem J* 2012;441:763-87.
- 2) Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: An update. *World J Gastroenterol* 2023;29:3932-63.
- 3) McCorvie TJ, Loria PM, Tu M, Han S, Shrestha L, Froese DS, et al. Molecular basis for the regulation of human glycogen synthase by phosphorylation and glucose-6-phosphate. *Nat Struct Mol Biol* 2022;29:628-38.
- 4) Marr L, Biswas D, Daly LA, Browning C, Vial SCM, Maskell DP, et al. Mechanism of glycogen synthase inactivation and interaction with glycogenin. *Nat Commun* 2022;13:3372.
- 5) Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambaska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary management of the glycogen storage diseases: evolution of treatment and ongoing controversies. *Adv Nutr* 2020;11:439-46.
- 6) Beyzaei Z, Geramizadeh B, Karimzadeh S. Diagnosis of hepatic glycogen storage disease patients with overlapping clinical symptoms by massively parallel sequencing: a systematic review of literature. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:286.
- 7) Lewis GM, Spencer-Peet J and Stewart KM. Infantile hypoglycaemia due to inherited deficiency of glycogen synthetase in liver. *Arch Dis Child* 1963;38:40-8.
- 8) Arko JJ, Debeljak M, Tansek MZ, Battelino T, Groselj U. A patient with glycogen storage disease type 0 and a novel sequence variant in GYS2: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2020;48:300060520936857.
- 9) Kasapkara ÇS, Aycan Z, Açoglu E, Senel S, Oguz MM, Ceylaner S. The variable clinical phenotype of three patients with hepatic glycogen synthase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:459-62.
- 10) Kamenets EA, Gusarova EA, Milovanova NV, Itkis YS, Strokova TV, Melikyan MA, et al. Hepatic glycogen synthase (GYS2) deficiency: seven novel patients and seven novel variants. *JIMD Rep* 2020;53:39-44.
- 11) Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Derks TG, Chen MA, Siegel S, et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:489-93.
- 12) Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JL. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab* 2006;87:284-8.
- 13) Matei L, Teodorescu MI, Kozma A, Iordan Dumitru AD, Stoicescu SM, Carniciu S. Persistent asymptomatic severe hypoglycaemia due to type 0a Glycogenosis—general and oro-dental aspects. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2019;15:526-30.
- 14) Spiegel R, Mahamid J, Orho-Melander M, Miron D, Horovitz Y. The variable clinical phenotype of liver glycogen synthase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:1339-42.
- 15) Soggia AP, Correa-Giannella ML, Fortes MA, Luna AM, Pereira MA. A novel mutation in the glycogen synthase 2 gene in a child with glycogen storage disease type 0. *BMC Med Genet* 2010;11:3.
- 16) Nessa A, Kumaran A, Kirk R, Dalton A, Ismail D, Hussain K. Mutation al analysis of the GYS2 gene in patients diagnosed with ketotic hypoglycaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:963-7.
- 17) Hacıhamdioğlu B, Özgürhan G, Çaran B, Meydan-Aksanlı E, Keskin E. Glycogen storage disease type 0 due to a novel frameshift mutation in glycogen synthase 2 (GYS2) gene in a child presenting with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia. *Turk J Pediatr* 2018;60:581-3.
- 18) Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: diagnosis, treatment and outcome. *Translat Sci Rare Dis* 2016;1:45-72.
- 19) Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol*

- Nutrition 2008;47:15-21.
- 20) Bachrach BE, Weinstein DA, Orho-Melandner M, Burgess A, Wolfsdorf JL. Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type 0) presenting with hyperglycemia and glucosuria: report of three new mutations. *J Pediatr* 2002;140:781-3.
- 21) Ponzi E, Maiorana A, Lepri FR, Mucciolo M, Semeraro M, Taurisano R, et al. Persistent hypoglycemia in children: targeted gene panel improves the diagnosis of hypoglycemia due to inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 2018;202:272-8.
- 22) Massese M, Tagliaferri F, Dionisi-Vici C, Maiorana A. Glycogen storage diseases with liver involvement: a literature review of GSD type 0, IV, VI, IX and XI. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:241.
- 23) Nuttall FQ, Gannon MC, Kubic VL, Hoyt KJ. The human liver glycogen synthase isozyme genes located on the short arm of chromosome 12. *Genomics* 1994;19:404-5.
- 24) Aynsley-Green A, Williamson DH, Gitzelmann R. Hepatic glycogen synthetase deficiency. Definition of syndrome from metabolic and enzyme studies on a 9-year-old girl. *Arch Dis Child* 1977;52:573-9.
- 25) Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1984;310:171-5.
- 26) Crigler JF, Folkman JL. Glycogen storage disease: new approaches to therapy. *Ciba Found Symp* 1978;55:331-51.
- 27) Weinstein DA, Wolfsdorf JL. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type Ia glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 2002;161:35-9.
- 28) Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2019;21:772-89.
- 29) Wolfsdorf JL, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:801-23.
- 30) Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1272-6.
- 31) Ross KM, Brown LM, Corrado MM, Chengsupanimit T, Curry LM, Ferrecchia IA, et al. Safety and efficacy of long-term use of extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease types 0, III, VI, and IX. *J Nutri Thera* 2015;4:137-42.
- 32) Ross KM, Brown LM, Corrado MM, Chengsupanimit T, Curry LM, Ferrecchia IA, et al. Safety and efficacy of chronic extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease type I. *JIMD Rep* 2015;26:85-90.
- 33) Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, Mundy H, Morley DW, Champion MP, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:350-7.
- 34) Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, Lumpkin C, Hoyt K, Wasserstein M, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. *Mol Genet Metab* 2013;109:179-82.
- 35) Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015;4:240-8.
- 36) Orho M, Bosshard NU, Buist NR, R Gitzelmann, A Aynsley-Green, P Blümel, et al. Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. *J Clin Invest* 1998;102:507-15.

새로운 유형을 포함한 갈락토스혈증의 이해

순천향대학교 부천병원 소아청소년과학교실

박 가 영 · 홍 용 희

The Narrative Review of Galactosemia Including a New Subtype

Ga Young Park, Yong Hee Hong

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon, Korea

Galactosemia is an inborn error disorder of carbohydrate metabolism, caused by metabolic disturbances at various stages of the Leloir pathway. In patients with galactosemia, accurate diagnosis and appropriate care are essential to avoid complications and unnecessary treatments. And a careful differential diagnosis of the type of galactosemia is crucial. Even with an appropriate galactose-restricted diet, long-term complications may occur, especially in patients with classic galactosemia. So new treatment options are being developed. In this review, we will review the new symptoms of each subtype that have been reported recently and GALM (Galactose mutarotase) deficiency, a new form of galactosemia, and treatment policies according to recent guidelines.

Key words: Galactosemia, GALT, GALK, GALE, GALM, Newborn screening

서론

선천성 대사이상 선별검사가 확대되면서, 조기 진단과 치료가 중요한 여러 가지 대사질환의 진단이 가능하게 되었다. 갈락토스혈증 역시 선천성 대사이상 선별검사를 통해 증상이 심한 고전적 갈락토스혈증 환자를 조기 발견하여 치료할 수 있게 되었다. 갈락토스혈증은 갈락토스 대사 경로에 관여하는 효소 결핍에 의해 혈중 갈락토스가 상승하는 것을 특징으로 하는 상염색체 열성 유전성 대사 질환이다. 선천성 대사이상 선별검사에서는 발생 원인과 무관하게 갈락토스 대사 산물이 증가한 경우를 양성으로 판정하는데, 갈락토스혈증은 가장 증상이 심한 고전적 갈락토스혈증 외에도 여러 가지 효소의 결핍에 따라 각각 다른 표현형과 유전형을 보이게 되므로, 이에 대한 이해

가 필요하다. 특히 국내의 경우 국외에 비해 고전적 갈락토스혈증의 빈도가 낮고 유전형도 다른 것으로 보고¹⁾되고 있어 갈락토스혈증의 다른 유형에 대한 이해가 필요할 것이다. 본 종설에서는 갈락토스혈증의 기존에 알려진 3가지 유형과 최근 보고된 새로운 유형인 GALM 결핍에 의한 갈락토스혈증을 포함하여 증상과 치료를 중심으로 최근 문헌을 고찰해보고자 한다.

갈락토스혈증의 발생 기전과 아형

유당(락토스)의 분해 산물인 갈락토스는 소장 상피 점막에 있는 미세융모에 존재하는 락타아제에 의해서 분해 생성된다. 갈락토스는 여러 신체 조직에서 에너지 생성과 저장에 기여하며, 당화대사과정(glycosylation)의 전구체로서 세포대사에 필수적인 탄수화물(단당류)이며 다양한 거대분자(glycolipids, glycoproteins)의 구성 성분이다²⁾. 모든 6탄당과 마찬가지로 섭취한 갈락토스의 대사

책임저자: 홍용희, 경기도 부천시 조마루로 170
순천향대학교 부천병원 소아청소년과
Tel: 032)621-6723, Fax: 032)621-6950
E-mail: hongyonghee@schmc.ac.kr

는 아데노신 3 인산(ATP)을 사용하여 초기 인산화를 필요로 하며 생성된 갈락토스는 3가지 갈락토스 분해 효소인 galactokinase (GALK), galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT), 그리고 UDP galactose 4-epimerase (GALE)에 의해 글루코스 및 글리코젠으로 변형된다³⁾ (Leloir pathway, Fig. 1). 이 Leloir pathway를 encoding 하는 3가지 유전자, 즉 GALT, GALK1, GALE 돌연변이에 의해 각 효소가 결핍되어 중간 대사 산물이 증가하여 그동안 알려진 3가지 형태의 갈락토스혈증이 발생한다; GALT 결핍증(Type I 갈락토스혈증, MIM 230400), GALK1 결핍증(Type II 갈락토스혈증, MIM 230200), GALE 결핍증(Type 3 갈락토스혈증, MIM 230350). GALT 결핍증은 심각한 증상을 나타내는 고전적 갈락토스혈증(Classic Galactosemia)과 양호한 예후를 나타내는 Duarte 갈락토스혈증(Duarte Galactosemia)로 분류할 수 있다. Duarte 갈락토스혈증(DG, 생화학적 변이형 갈락토스혈증)은 1개의 기능적으로 심한 pathogenic variant (G)와 1개의 GALT Duarte (D2) variant가 복합 이형접합체(compound heterozygosity, DG)로 존재하여 GALT 효소의 부분적인 결핍을 야기한다⁴⁾. GALE 결핍증은 general 형, intermediate 형, peripheral 형으로 분류된다. 최근 일본에서 새로 보고된 GALT 결핍증(Type IV 갈락토스혈증, MIM 618881)은 GALT 유전자 변이에 의해 galactose mutarotase 효소 활성도가 저하되어

발생한다⁵⁾. Galactose mutarotase는 Leloir pathway의 첫번째 단계에서 d-galactose의 α , β -anomers와 다른 monosaccharides의 상호작용, 에피머화(epimerization)를 촉매시키는 역할을 한다(Fig. 1).

역학 및 발생빈도

고전적 갈락토스혈증으로 알려져 있는 Type 1 갈락토스혈증은 인종에 따라 발생 빈도에 큰 차이가 있다. 대략 60,000명 당 1명에서 나타나는 것으로 보고되나, 아일랜드에서는 1:430, 미국에서는 1:50,000, 아시아에서는 1:400,000의 유병률로 보고된다⁶⁾. Duarte variant galactosemia는 GALT 결핍증에 비해 유병률이 높다고 보고되며 미국의 연구에서는 전형적 GALT 결핍증에 비해 10배 가량 많고, 백인에서 1:4,000으로 추정하고 있다^{7,8)}. GALK 결핍증, Type 2 갈락토스혈증은 전세계적으로 1:1,000,000의 발생률을 보이는 것으로 보고되나, 어떤 국가들은 신생아 대사이상 선별검사를 통해 GALK 결핍증은 발견되지 않으므로, 이보다는 발생률이 높을 것으로 추정된다⁹⁾. Founder 돌연변이로 인해 로마 집시의 경우 1:40,000의 높은 발생률을 보인다¹⁰⁾. GALE 결핍증, Type 3 갈락토스혈증은 1:6,700-1:60,000의 유병률로 보고되며 general 형의 경우 매우 드문 것으로 추정된다¹¹⁾. GALT 결핍증, Type 4 갈락토스혈증의 유병률은 전체적으로 1:228,411,

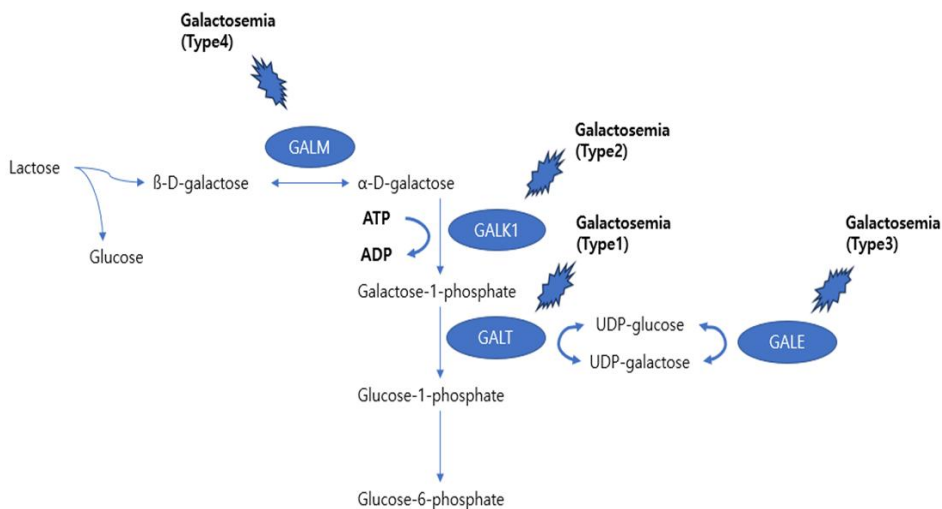


Fig. 1. Enzymatic pathways related to galactose metabolism. This figure shows schematic feature of the Leloir pathway.

일본에서 1:80,747로 추정되고, 대략적으로 GALT, GALK1, GALE 결핍증과 비슷한 발생률 정도로 추정되고 있다¹²⁾.

국내는 질병관리청(Korea Disease Control and Prevention Agency 2019)에서 발행한 희귀질환자 통계 연보에 따르면 전국 갈락토스혈증(질병분류코드: E74.2) 발생자 수는 2019년 6명(남4, 여2), 2020년 2명(여2)으로 보고되었다. 건강보험심사평가원(Health Insurance Review & Assessment Service)에서 제공하는 보건 의료 빅데이터 개방시스템(Healthcare Bigdata Hub) 통계에서 의료가 관에서 진료를 받은 갈락토스혈증(질병분류코드: E74.2) 환자 수는 2017년 314명, 2018년 300명, 2019년 329명, 2020년 294명, 2021년 212명이나 확진자 수가 아니고 일시적인 갈락토스 상승이 있었던 경우까지 모두 포함되므로 정확한 숫자는 알기 어렵다¹³⁾.

임상증상

고전적 갈락토스혈증은 갈락토스가 함유된 모유나 분유를 섭취하기 시작하면서 수일 이내에 수유곤란, 성장장애, 간세포 손상, 대장균 패혈증, 저긴장증, 신세뇨관성 산증과 같은 치명적인 증상이 급격하게 나타나게 된다¹⁴⁾. 치료를 하지 않을 경우 치명적인 급성 증상 뿐 아니라 운동 발달 지연, 언어 지연, 인지 장애, 운동 장애, 여

자에서 원발성 난소 부전 등의 장기적 합병증이 동반된다¹⁵⁾. 그러나, 신생아 대사이상 선별검사나 가족 검사를 통해 무증상일때부터 갈락토스 제한 식이를 하여도 장기적 합병증이 동반될 수 있다¹⁶⁾. 최근 보고된 문헌¹⁷⁾에 따르면 장기 예측이 매우 다양하게 나타나서, IQ의 경우 45에서 103의 넓은 범위로 보고되고, 심한 근긴장 이상에서부터 정상인 경우까지 신경학적 예후도 다양하게 보고되었다. 그리고 79.8%의 환자에서 신생아기 급성 증상이 있었고, 갈락토스 제한 식이에도 불구하고 뇌손상(brain impairments)이 85%에서 보고되었으며 원발성 난소 부전이 79.7%, 골밀도 감소가 26.5%에서 보고되었다.

GALK 결핍에 의한 갈락토스혈증은 갈락토스가 수정체 섬유에 침착되어 신생아기부터 양측성 백내장이 발생할 수 있는 것이 특징이고 전신적인 심한 증상은 나타나지 않는 것으로 알려져 왔다. 백내장은 과도한 갈락토스가 갈락티톨(galactitol)로 변환되어 축적되면서 발생하며 oil droplet과 함께 central lens opacities를 보이는 것이 특징이다⁹⁾. 최근 유럽 Galactosemias Network registry 조사 결과 신생아기 간수치 상승, 출혈 경향(bleeding diathesis) 그리고 뇌병증(encephalopathy) 증상이 발생한 것으로 보고되어 이런 증상이 동반되지 않는지 관찰이 필요하다. 신생아기 저혈당, 성장장애, 뇌세포에 축적된 galactitol이 뇌부종을 일으켜 발생하는 가성뇌종양(pseudotumor cerebri), 발달 지연도 보고된다⁹⁾.

Table 1. Laboratory characteristics of four different forms of galactosemia

Classification	Gene	Enzyme activity	Erythrocyte Gal-1-P*
Classic galactosemia (Type 1 galactosemia)	GALT (GG)	<3% of normal GALT activity	Elevated (usually >10 mg/dL)
Duarte galactosemia	GALT (DG)	25% of normal GALT activity	Elevated
GALK deficiency (Type 2 galactosemia)	GALK1	0-10% of normal GALK activity	Not elevated
GALE deficiency (Type 3 galactosemia)	GALE	General: profoundly decreased in all tissues Intermediate: deficient in RBC, WBC, less than 50% of normal in other cells Peripheral: deficient in RBC, WBC, normal or near normal in all other tissues	Elevated
GALM deficiency (Type 4 galactosemia)	GALM	Variant	Transient fluctuation

Abbreviations: Gal-1-P, galactose-1-phosphate; GALT, galactose-1-phosphate uridylyltransferase; GALK, galactokinase; GALE, UDP-galactose-4-epimerase; GALM, galactose mutarotase; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

*Normal level of erythrocyte galactose-1-phosphate is <1 mg/dL.

GALE 결핍증은 무증상에서 심각한 증상까지 다양하게 나타난다. General 형의 GALE 결핍증은 심한 증상을 보이고 Peripheral 형은 양성 경과를 보이며 그 중간 형태인 intermediate 형으로 나타나기도 한다. Peripheral 형은 GALE 결핍이 순환하는 적혈구와 백혈구에서만 관찰되고 섬유모세포, 간, phytohemagglutinin (PHA) stimulated leukocytes 등에서는 정상이거나 거의 정상에 가까운 소견을 보이기 때문에 erythrocyte내 galactose-1-phosphate (Gal-1-P) 치가 상승되어 있어도 무증상인 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. Intermediate 형은 무증상에서 신생아기 일과성 급성 증상 등 다양한 범위의 표현형을 나타내며 장기적 예후에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. General 형은 전형적 갈락토스혈증과 같은 심각한 증상과 예후를 나타내어, 신생아기 급성 증상, 인지 발달 지연, 성장 지연, 백내장, 청력 이상 등이 동반되는 것으로 보고되고 있다. 최근 보고에 의하면 GALE 결핍은 혈액학적 이상 소견 즉 빈혈, 열성 호중구감소증, 심각한 혈소판감소증이 동반될 수 있다¹⁹⁾. 이는 GALE가 후기 거대핵세포형성(late-stage megakaryopoiesis)시 발현되어 당화대사과정(glycosylation)과 glycoprotein Ib α (GPIb α) and β 1 integrin의 표면 노출을 조절하는 역할을 하는데 GALE 결핍시 감소된 glycoprotein GPIb α 와 β 1 integrin glycosylation이 거대핵세포의 actin cytoskeleton 리모델링을 방해하여 발생하는 것으로 추정된다²⁰⁾.

GALM 결핍증은 조기 발병 백내장 등 임상적으로 GALK 결핍증, Type 2 갈락토스혈증과 유사한 증상을 나타내며 장기적인 합병증에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다⁵⁾.

진 단

앞서 기술한 바와 같이 신생아 대사이상 선별검사를 통해 갈락토스혈증을 조기 발견할 수 있고, 고전적 갈락토스혈증의 아시아 및 국내 매우 낮은 발생률을 고려하여 다른 원인에 의한 갈락토스혈증도 감별해야 하겠다. 신생아 대사이상 선별검사 결과가 확인되지 않는 경우라도 갈락토스혈증이 의심되는 증상이 있으면 갈락토스혈증을 고려해야 한다. 오래전부터 효소 활성도 검사를 통한 확인이 이루어져 왔지만 국내에서 유전성 대사질환에

대한 유전자 검사가 활발히 시행하고 있고 예후가 양호한 Duarte 변이형 갈락토스혈증이나 다른 형태의 갈락토스혈증의 진단을 위해 초기에 유전자 검사를 할 필요성에 대해 논의가 필요하겠다. 이에 Sohn²¹⁾은 국내 갈락토스혈증의 신생아 선별검사 후 진단 알고리즘을 제시하였다. 각 갈락토스혈증 유형에 따른 검사 소견은 Table 1과 같다.

국내 보고²²⁾에 따르면 신생아기 GALK Hyperactivity로 인한 일시적 갈락토스 상승도 관찰될 수 있으며, GALT, GALK, GALE, GALM 효소 결핍이 없는데 갈락토스가 상승하는 경우, 즉 위양성으로 나타낼 수 있는 다른 질환으로는 congenital portosystemic shunt, 담즙정체, 당원병 6형, Fanconi-Bickel 증후군(GLUT2 결핍증)이 있다^{21,23)}. 위음성으로 나타낼 수 있는 경우는 다른 대사질환과 마찬가지로 검체 보관을 잘 못한 경우가 있고, 총정맥영양을 시행하고 있거나 수혈 후 7일 이내 검사했을 경우이므로 마찬가지로 주의가 필요하다²⁴⁾.

치 료

고전적 갈락토스혈증은 최대한 빠르게 갈락토스 제한 수유를 하도록 해야 한다. 모유 수유나 일반분유 수유를 금지하고 젖당을 포함하지 않은 소이 분유나 가수분해 분유를 수유하며 확진되는 경우 이러한 제한 식이가 지속되어야 한다. 급성으로 발생하는 치명적 증상의 치료는 갈락토스 제한 수유가 필수적이다. 최근 국외 연구 및 가이드라인에서는 장기적으로는 엄격한 갈락토스 제한 식이를 완화해야 한다는 논의가 지속되고 있는데 이는 유제품에서 유당이나 갈락토스를 제한하는 대신 우유가 포함되지 않은 음식(과일, 채소 등)에서 갈락토스를 소량 섭취하도록 하는 것이다^{25,26)}. 그렇지만 연령에 따른 정확한 권장, 허용량에 대한 근거는 부족하다. 국내의 경우 농촌진흥청 국립농업과학원 농식품자원부에서 발간한 갈락토스혈증 식생활 가이드²⁷⁾를 참고할 수 있다. 매년 칼슘, 비타민 D 수치를 평가하여 부족할 경우 보충하는 것이 필요하다²⁵⁾. 갈락토스 제한에 기반한 치료에도 불구하고, 특히 고전적 갈락토스혈증은 인지 장애, 언어 지연, 원발성 난소 부전(여성 불임), 골밀도 감소 등의 장기적 합병증이 발생할 수 있다¹⁶⁾. 이는 장기적 합병증은 유전형을 반영

하는 개개인의 외인성 갈락토스에 대한 내성, 단백질 당화대사과정 장애, 후생적 조절 및 염증성 경로 활성화 등이 작용하는 것을 시사한다²⁸⁾. 현재 이를 바탕으로 효소 억제제, 유전자 치료, mRNA 치료 등에 대한 임상 연구가 진행되고 있다^{3,28,29)}. 경미한 형태인 Duarte 변이형 갈락토스혈증의 치료 필요성에 대해서는 일치된 지침이 없었으나, 최근 발표된 가이드라인에서는 치료하지 않을 것을 제시하고 있다²⁵⁾. GALK1 결핍증은 백내장을 예방하기 위해 갈락토스 섭취를 제한하도록 한다. 그러나 GALK1 결핍증에서 백내장 외 신생아기 이후 발생하는 장기적 증상과 치료, 추적 관찰에 대해서는 데이터가 부족하다⁹⁾. General 형의 GALE 결핍증은 갈락토스 섭취를 제한하도록 하고, intermediate 형의 GALE 결핍증은 최소한 영유아기 기간은 갈락토스 섭취를 제한하도록 한다. GALM 결핍증은 최근 발견되어 아직 보고례가 적고, phenotype heterogeneity가 보고되기도 하므로, 환자 개개인에 따라 접근하여 갈락토스 섭취 제한 필요성을 판단해야 한다³⁾.

결 론

우리나라는 갈락토스혈증을 신생아 대사이상 선별검사를 통해 선별하고 있으므로, 무증상인 상태로 진단 과정을 거치는 경우가 많다. 고전적 갈락토스혈증이나 general 형의 GALE 결핍증은 신생아기 심한 증상으로 입원하여 진단 과정을 거치게 되기도 한다. 상승된 혈중 갈락토스 소견을 보이는 경우 여러가지 원인이 있으며, 갈락토스혈증 역시 여러가지 형태로 나타나기 때문에 각 유형의 임상적 특징과 그에 따른 치료 및 예후에 따라 장기적 치료 방침을 수립할 필요가 있겠다. 특히, 최근 발표된 국외 치료 가이드라인에서 이전과 달리 완화된 갈락토스 제한 식이를 제시하고 있는 것이 기존과 크게 달라진 점으로 차후 지속되는 연구를 살펴볼 필요가 있겠다. 이에 맞추어 국내 현실에 맞는 식품별 갈락토스 함유량에 대한 분석과 제시, 연령별 권장량 등에 대한 연구 및 논의도 필요할 것이다. 또한 기존에 알려진 3가지 유형 외에도 최근 보고된 GALM 결핍증에 대한 평가를 해보아야 하며, 이를 통해 국내 GALM 결핍증의 임상 증상 같은 표현형과 유전형에 대한 데이터를 확보할 필요가 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Lee BH, Cheon CK, Kim JM, Kang M, Kim JH, Yang SH, et al. Low prevalence of classical galactosemia in Korean population. *J Hum Genet* 2011;56:94-6.
- 2) Conte F, van Buuringen N, Voermans NC, Lefeber DJ. Galactose in human metabolism, glycosylation and congenital metabolic diseases: Time for a closer look. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2021;1865:129898.
- 3) Succio M, Sacchetti R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. *Biomolecules* 2022;12:968.
- 4) Fridovich-Keil JL, Gambello MJ, Singh RH, Sharer JD. Duarte Variant Galactosemia. 2014 Dec 4 [Updated 2020 Jun 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
- 5) Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, et al. Biallelic GALM Pathogenic Variants Cause a Novel Type of Galactosemia. *Genet Med* 2019;21:1286-94.
- 6) Stettner NM, Cutler DJ, Fridovich-Keil JL. Racial and ethnic diversity of classic and clinical variant galactosemia in the United States. *Mol Genet Metab* 2023;138:107542.
- 7) Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, Fridovich-Keil JL. Newborn screening for galactosemia in the United States: looking back, looking around, and looking ahead. *JIMD Rep* 2015;15:79-93.
- 8) Fridovich-Keil JL, Gambello MJ, Singh RH, Sharer JD. Duarte Variant Galactosemia. In *Gene Reviews*; University of Washington: Seattle, WA, USA, 2020; pp. 1993-2018.
- 9) Rubio-Gozalbo ME, Derks B, Das AM, Meyer U, Möslinger D, Couce ML, et al. Galactokinase deficiency: lessons from the GalNet registry. *Genet Med* 2021;23:202-10.
- 10) Kalaydjieva L, Perez-Lezaun A, Angelicheva D, Onengut S, Dye D, Bosshard NU, et al. A founder mutation in the GK1 gene is responsible for galactokinase deficiency in Roma (Gypsies). *Am J Hum Genet* 1999;65:1299-307.
- 11) Derks B, Demirbas D, Arantes RR, Banford S, Burlina AB, Cabrera A, et al. Galactose epimerase deficiency: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:331.
- 12) Iwasawa S, Kikuchi A, Wada Y, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Tamiya G, et al. The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. *Mol Genet Metab*

- 2019;126:362-7.
- 13) Yim S, Seo H, Kim Y, Oh J. Perception and Demand of Primary Caregivers and Clinical Experts for the Dietary Management of Children with Galactosemia in Korea. *Journal of the Korean Society of Food Culture* [Internet] 2022;37:143-52.
- 14) Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism* 2018;83:188-96.
- 15) Welsink-Karssies MM, Ferdinandusse S, Geurtsen GJ, Hollak CEM, Huidekoper HH, Janssen MCH, et al. Deep phenotyping classical galactosemia: clinical outcomes and biochemical markers. *Brain Commun* 2020;2:fcaa006.
- 16) Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism* 2018;83:188-96.
- 17) Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:86.
- 18) Fridovich-Keil J, Bean L, He M, Schroer R. Epimerase Deficiency Galactosemia. 2011 Jan 25 [updated 2021 Mar 4]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Ame-miya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
- 19) Marín-Quílez A, Di Buduo CA, Benito R, Balduini A, Rivera J, Bastida JM. GALE variants associated with syndromic manifestations, macrothrombocytopenia, bleeding, and platelet dysfunction. *Platelets* 2023;34:2176699.
- 20) Marín-Quílez A, Di Buduo CA, Díaz-Ajenjo L, Abbonante V, Vuelta E, Soprano PM, et al. Novel variants in GALE cause syndromic macrothrombocytopenia by disrupting glycosylation and thrombopoiesis. *Blood* 2023;141:406-21.
- 21) Sohn YB. A Diagnostic Algorithm of Newborn Screening for Galactosemia. *J Korean Soc Inherit Metab Dis* 2015;15:101-9.
- 22) Yang SD, Lee J, Shin YL, Lee DH, Hong YH. Clinical and Laboratory Characteristics of Galactokinase Hyperactivity. *J Korean Soc Inherit Metab Dis* 2016;16:135-40.
- 23) Bahadori A, Kuhlmann B, Debray D, Franchi-Abella S, Wacker J, Beghetti M, et al. Presentation of Congenital Portosystemic Shunts in Children. *Children* 2022, 9, 243.
- 24) Novelli G, Reichardt JK. Molecular basis of disorders of human galactose metabolism: past, present, and future. *Mol Genet Metab* 2000;71:62-5.
- 25) Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:171-6.
- 26) Kerckhove KV, Diels M, Vanhaesebrouck S, Luyten K, Pyck N, De Meyer A, et al. Consensus on the guidelines for the dietary management of classical galactosemia. *Clin Nutr ESPEN* 2015;10:e1-e4.
- 27) Galactosemia diet guidebook. 농촌진흥청 국립농업과학원 농식품자원부. 2022
- 28) Amanda RCN, Verónica C, Johana MG, Olga YEP. Advances and Challenges in Classical Galactosemia. Pathophysiology and Treatment. *J Inborn Errors Metab Screen* 2022, 10, e20210026.
- 29) Badiu Tişa I, Achim AC, Cozma-Petruţ A. The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia. *Nutrients* 2022;15:10.

신경계 이상을 동반하는 선천성 대사 질환

단국대학교 의과대학 소아청소년과학교실

유 지 숙

Inherited Metabolic Disorders Involving the Nervous System

Jeesuk Yu, MD, PhD

Department of Pediatrics, Dankook University Hospital,
Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Inherited metabolic disorders (IMD) are a group of disorders caused by defects in specific biochemical pathways. Up to 85% of IMD display predominantly neurological manifestations by affecting neurodevelopment or causing neurodegeneration. These neurometabolic disorders present with a variety of neurological and non-neurological manifestations. Early diagnosis of IMD is important because some disorders can be treated or improved with specific treatment if detected early. For prompt diagnosis and treatment, it is important to suspect IMD by being familiar with the clinical characteristics, biochemical abnormalities, and characteristic neuroimaging patterns that appear in IMD. Genetic testing, including next-generation sequencing, is also important in diagnosing IMD. During the follow-up of patients with IMD, it is necessary to conduct regular physical and neurological examinations in addition to disease-specific management.

Key words: Inherited metabolic disorders, Neurometabolic, Clinical, Biochemical, Neuroimaging, Genetic testing

Introduction

Inherited metabolic disorders (IMD) are a group of disorders caused by defects in specific biochemical pathways. They collectively represent one of the most common groups of single gene disorders although each is rare or very rare^{1,2)}.

Many IMD are caused by deficiencies of enzymes, cofactors, or transporters required for specific metabolic pathways, resulting in deficiency of essential metabolites, accumulation of toxic metabolites/substances, and energy deficiency and subsequent damage to specific

organs or organelles¹⁻³⁾.

Up to 85% of IMD display predominantly neurological manifestations by affecting neurodevelopment or causing neurodegeneration¹⁾. Neurometabolic disorders (NMD) are characterized by mental or motor dysfunctions which include acute encephalopathy, epilepsy, movement disorder, developmental delay, abnormal head size, psychiatric symptoms, and congenital malformations of brain³⁻⁷⁾.

Most IMD occur in newborns and infants, although late onset IMD also exist⁸⁾. It is important to consider IMD as a differential diagnosis when managing patients with neurological dysfunction.

An overview of NMD is reviewed, focusing on clinical manifestations, diagnostic approaches, and treatment.

책임저자: 유지숙, 충남 천안시 동남구 망향로 201
단국대학교병원 소아청소년과학교실
Tel: 041)550-6590, Fax: 041)559-7940
E-mail: dryujs@dankook.ac.kr

Clinical manifestations

A variety of clinical manifestations, including neurological and non-neurological manifestations, may appear in IMD due to multiple pathogenic mechanisms.

1. Neurological manifestations

Neurological manifestations are highly variable and may present as acute encephalopathy and subacute or slowly progressive symptoms. Epilepsy, hypotonia or spasticity, movement disorder, developmental delay or regression, intellectual disability, abnormal head size, stroke or stroke-like episodes, behavioral or psychiatric symptoms, and congenital malformations of the central nervous system may occur as neurological symptoms in IMD (Table 1)^{3,7,9,10}.

1) Epilepsy

Although IMD is a rare cause of epilepsy, seizure develops frequently in patients with IMD. Seizure may be the first and main symptom of IMD, as pyridoxine dependent epilepsy (PDE) in newborns¹¹. Metabolic epilepsy can occur at any age and often has preceding symptoms, such as decreased level of consciousness, ataxia or dystonia, developmental delay or regression, and behavioral or psychiatric symptoms. It may also be accompanied by non-neurological signs, such as heart, kidney, and liver involvement, hearing or vision impairment, and hair or skin problems¹¹. Epilepsy in NMD can be classified according to age of onset, pathogenic mechanism, and type of presenting seizure or epilepsy syndrome¹¹⁻¹².

In neonatal seizure, NMD should be suspected as an underlying cause when the seizure is refractory to conventional anti-seizure medications and is associated with metabolic decompensation during concurrent fever or infections. Family history of neonatal death or neurological disease, maternal history of pregnancy with

hemolysis elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome or excessive fetal movements, rapid progression of encephalopathy, severe metabolic acidosis, or hiccups may be clues to the presence of IMD¹³. Representative IMD that manifest as metabolic epilepsy in newborns or early infants include PDE, pyridoxal 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency, folinic-acid responsive seizure, biotinidase deficiency, glucose transporter 1 (GLUT1) deficiency, serine biosynthesis defects, molybdenum cofactor deficiency, sulfite oxidase deficiency, Menkes disease, nonketotic hyperglycinemia, disorders of peroxisome biogenesis and β -oxidation, congenital disorders of glycosylation, and congenital and early infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL)^{11,12}.

Metabolic epilepsy occur due to electrolyte imbalance, hyperammonemia, hypoglycemia or lack of brain energy, accumulation of neurotoxic metabolites/substances, deficiency of vitamins, cofactors, or nutrients, disturbances of neurotransmitter systems, accumulation or deficiency of metals/minerals, or associated brain malformations (Table 2)^{3,12,14-16}.

Seizure patterns may vary, but myoclonic seizure is common. Progressive myoclonic epilepsy, infantile spasm, epilepsy partialis continua or refractory myoclonic or tonic seizure with a burst suppression pattern on electroencephalogram may be suggestive findings of IMD. A family history of epilepsy, intellectual disability or cognitive decline, other neurological abnormalities, involvement of other organs, and seizures occurring after fasting or eating certain foods can be clues to metabolic epilepsy at any age¹⁴⁻¹⁷.

2) Mimics of cerebral palsy

A large number of IMD can present with cerebral palsy (CP)-like symptoms including dystonia, spasticity, upper motor neuron signs, abnormal gait, ataxia, or hypotonia, as 'CP mimics'¹⁸. Spastic paraplegia is one of the most common 'CP mimics' in IMD¹⁹. Although

patients with IMD may present with symptoms and signs similar to CP, advances in comprehensive metabolic and genetic investigations are increasing the number of cases in which NMD is being identified as the underlying cause. A detailed history taking and careful physical and neurological examination are

essential when evaluating a patient with suspected CP. The possibility of mimicking CP should be considered when CP symptoms appear in the absence of a history of risk factors that lead to brain injury, such as preterm birth, hypoxic–ischemic injury, intracranial hemorrhage, kernicterus, cerebrovascular accident, or head injury.

Table 1. Neurological symptoms in inherited metabolic disorders^{3,7,9,10,32,36}

Neurological symptoms	Inherited metabolic disorders
Acute encephalopathy	Organic acidurias, Disorders of amino acid metabolism, Urea cycle defects, Fatty acid oxidation defects, Primary lactic acidosis, Nonketotic hyperglycinemia, Molybdenum cofactor deficiency, Sulfite oxidase deficiency
Epilepsy	GLUT1 deficiency, PDE, Pyridoxal 5'-phosphate responsive epilepsy, Folinic acid responsive epilepsy, Serine synthesis defect, Nonketotic hyperglycinemia, Peroxisomal disorder, Sulfite oxidase deficiency, Molybdenum cofactor deficiency, Respiratory chain disorders, Menkes disease, Mitochondrial disorders, NCL, Metal metabolism disorders, Cerebral creatine deficiency syndromes
Mimics of cerebral palsy	Hypotonia: Congenital lactic acidosis, Peroxisomal disorders, Nonketotic hyperglycinemia, Urea cycle defects, Sulfite oxidase deficiency, Lowe syndrome, Pompe disease, Primary carnitine deficiency, Fatty acid oxidation defects, Primary coenzyme Q10 deficiency, Neurotransmitter deficiency Spasticity: Sulfite oxidase deficiency, Hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinuria (HHH syndrome), Arginase deficiency, Homocysteine remethylation defects, Adrenoleukodystrophy, Krabbe disease, Canavan disease, Metachromatic leukodystrophy
Movement disorder	Neurotransmitter defects, Cerebral creatine deficiency syndromes, Leigh disease, Lesch–Nyhan syndrome, Glutaric aciduria type 1, Biotin thiamine responsive basal ganglia disease, Cerebral folate deficiency, GLUT1 deficiency, Wilson disease, Manganese transporter deficiency, Late onset GM1 gangliosidosis, Maple syrup urine disease, Nonketotic hyperglycinemia, Methylmalonic acidemia, Galactosemia, Mitochondrial diseases
Eye movement disorder	External ophthalmoplegia: Mitochondrial disorders, Biotin thiamine responsive basal ganglia disease Gaze palsy: Niemann–Pick type C, Gaucher disease Oculogyric crisis: Disorders of dopamine synthesis
Developmental delay, regression, intellectual disability	HHH syndrome, Late onset nonketotic hyperglycinemia, Phenylketonuria, Cerebrotendinous xanthomatosis, GLUT1 syndrome, Hyperinsulinism hyperammonemia syndrome, Homocystinuria, Wilson disease, Coenzyme Q10 deficiency, Biotinidase deficiency, Peroxisomal disorder, Neurotransmitter deficiency
Abnormal head size	Microcephaly: GLUT1 deficiency, Menkes disease, Sulfite oxidase deficiency, Molybdenum cofactor deficiency, Amino acid synthesis disorders (serine, asparagine, and glutamine synthetase deficiencies), Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency Macrocephaly: Alexander disease, Canavan disease, Glutaric aciduria type 1, L2-hydroxyglutaric aciduria, Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, Tay–Sachs disease
Stroke	Homocystinuria, Fabry disease
Stroke like episodes	Urea cycle defects, MELAS, Methylmalonic acidemia, Propionic acidemia, Isovaleric acidemia, Congenital disorders of glycosylation
Behavioral or psychiatric manifestations	Urea cycle disorder, Homocystinuria, Smith–Lemli–Opitz syndrome, Cerebral creatine deficiency syndromes, Porphyrias, Lesch–Nyhan syndrome, Phenylketonuria, Sanfilippo syndrome, Wilson disease, Niemann–Pick type C, Juvenile/adult onset metachromatic leukodystrophy, Cobalamin C disease, Late onset GM2 gangliosidosis
Congenital malformations of the central nervous system	Zellweger syndrome, Pyruvate dehydrogenase deficiency, Smith–Lemli–Opitz syndrome, Nonketotic hyperglycinemia, Sulfite oxidase deficiency

The presence of family members with similar symptoms, progressiveness of neurological symptoms, regression of milestones, diurnal changes or fluctuations in symptoms related to activity, fasting, or eating, unusual appearance, abnormalities in eye movements, optic atrophy, or retinopathy may be a finding suggestive of IMD which can show similar symptoms to CP¹⁸⁻²⁰.

3) Movement disorder

Movement disorders (MD) are one of the important neurological manifestations of IMD resulting from central nervous system or selective basal ganglia involvement²¹. The basal ganglia are particularly vulnerable to certain NMD, including energy metabolism defects, lysosomal storage disorders, and metal metabolism disorders²¹⁻²⁸. MD associated with IMD may manifest as more than one type of MD, evolve over time, and is usually associated with additional neurological features, resulting in complex clinical presentations. IMD should be considered as the underlying etiology when MD is not explained by typical disorders such as structural brain lesions, infectious or autoimmune encephalitis, toxic or drug-induced diseases, or other genetic or neurodegenerative diseases²¹.

Hyperkinetic movements include ataxia, dystonia, chorea, athetosis, myoclonus, tremor, tics, and stereotypy, and hypokinetic movements include bradykinesia, hypokinesia, and hypokinetic-rigid syndrome⁵. Ataxia and dystonia are common in IMD. It is recommended to suspect IMD when ataxia is accompanied by other neurological symptoms, characteristic facial features, and other types of MD²¹⁻²⁸. The earlier ataxia occurs, the more likely it is to be caused by IMD. Ataxia can occur in a variety of IMD which include congenital disorders of amino acid metabolism, peroxisomal disorders, organic acidemia, mitochondrial diseases, lysosomal storage disorders, or congenital disorders of glycosylation²²⁻²⁶.

Dystonia also occurs in a wide range of IMD²⁵.

Various types of MD can occur with seizure, abnormal eye movement, hearing impairment, organomegaly, and skin problems. Dystonia related with IMD usually have a generalized distribution and present at a young age with an acute onset following metabolic decompensation affected by illness, fatigue, exercise, fasting, or eating certain foods²⁵⁻²⁷. Insidious and progressive clinical courses may also be observed.

Oculomotor disorders are frequently observed in lysosomal storage disorders or mitochondrial diseases. Oculogyric crisis is an important feature of disorders of dopamine synthesis or transport^{28,29}.

4) Developmental delay, regression, or intellectual disability

IMD is a rare cause of developmental delay or intellectual disability^{7,30,31}. Family history of consanguinity, unexplained neonatal or infantile death, maternal history of acute fatty liver of pregnancy (AFLP) or HELLP syndrome, past medical history of unexplained hypoglycemia or encephalopathy are clues to IMD as a possible cause of developmental delay or intellectual disability⁷. Typical facial features, self-injurious behavior, psychiatric symptoms, seizure, hypotonia, regression, hepatosplenomegaly, cardiomyopathy, dystonia, abnormal head size, growth failure, kinky hair, or eczema may appear according to the specific IMD⁷.

5) Abnormal head size

Microcephaly or macrocephaly may occur in a variety of IMD^{3,32}. Disruption of metabolic pathways at an early stage can affect brain development or cause neurodegeneration, leading to microcephaly. Smith-Lemli-Opitz syndrome, GLUT1 deficiency, Menkes disease, cerebral folate deficiency, sulfite oxidase deficiency, molybdenum cofactor deficiency, amino acid synthesis disorders (serine, asparagine, and glutamine synthetase deficiencies), and methylene tetrahydrofolate reductase deficiency are representative IMD that cause

microcephaly³²). Macrocephaly may be found in Alexander disease, Canavan disease, Glutaric aciduria type 1, and L2-hydroxyglutaric aciduria³).

6) Stroke or stroke-like episode (SLE)

Stroke or stroke-like episode (SLE) may occur in many IMD. SLEs are dominant phenotypic features of various mitochondrial disorders, especially in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS)³³). SLEs may occur in Leigh syndrome, Kearns–Sayre syndrome, myoclonus epilepsy with ragged red fibers syndrome (MERRF), urea cycle disorders, organic acidemias (methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric aciduria), lysosomal storage disease, congenital disorders of glycosylation, and succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency³³).

7) Behavioral or psychiatric symptoms

A variety of psychiatric symptoms such as depression, anxiety disorder, psychosis, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, bipolar disorder and obsessive–compulsive disorder may occur in IMD³⁴). Wilson disease, mitochondrial disorders, phenylketonuria, homocystinuria, cobalamin C disorder, urea cycle defects, Niemann–Pick disease type C are examples of NMD that present with psychiatric symptoms^{34,35}).

8) Congenital malformations of the central nervous system

NMD can cause disruptions in brain development because metabolic and developmental pathways are tightly linked and interact with each other. Brain malformations such as absence or hypoplasia of the corpus callosum, midline brain defects, and malformations of the cortex, cerebellum, and brainstem may be associated with IMD. A variety of pathogenic mechanisms including energy deficiency and defects in cellular respiration,

essential nutrient deficiencies, accumulation of neurotoxic metabolites, defects in cell signaling pathways, altered biophysical properties of cell membranes, and dysfunction of intracellular organelles may be involved (Table 2)³⁶).

2. Non-neurological manifestations

Vomiting, poor weight gain, cardiomyopathy, hepatosplenomegaly, kidney disease, ophthalmologic problems, skin or hair manifestations may be associated with many NMD^{5,7,8}). Cornel clouding, cataract, Kayser–Fleischer ring, lens dislocation, retinitis pigmentosa, cherry red spots, and optic nerve atrophy may occur in IMD³⁷). Alopecia, trichorrhexis nodosa, kinky hair, eczema, erosive exfoliative dermatitis, hyperpigmentation, hypopigmentation, scleroderma, photosensitivity, and congenital ichthyosis may occur in IMD³).

Diagnostic approaches

Early diagnosis of IMD is crucial for appropriate treatment in order to prevent metabolic decompensation and minimize brain damage, especially for treatable NMD. It is also useful to inform accurate counselling on prognosis and risk of recurrence^{1–3,13}). For this, it is important to suspect the possibility of IMD when managing patients with neurological dysfunction. Many NMD present diagnostic challenges because clinical presentations and radiological abnormalities vary and sometimes overlap depending on the stage of the disease. However, there may be clinical clues, biochemical features, and characteristic neuroimaging patterns suggestive of IMD. Therefore, a systematic approach based on a detailed review of clinical symptoms and signs, biochemical investigations, neuroimaging studies, and genetic studies is recommended for the diagnosis of NMD (Fig. 1).

Table 2. Classification of inherited metabolic disorders (IMD) according to pathogenic mechanisms^{3,12,14-16,36)}

Pathogenic mechanisms	Inherited metabolic disorders
Disorders of energy metabolism	Defective transport of various precursors of energy: GLUT1 deficiency, MCT1 defects Cytoplasmic energy defects: Defects in glycolysis, gluconeogenesis, and glycogen metabolism, Disorders of creatine metabolism Mitochondrial defects: Congenital lactic acidosis, Respiratory chain defects, Fatty acid oxidation disorders
Accumulation of neurotoxic substances/metabolites	Urea cycle defects, Disorders of amino acid metabolism, Disorders of organic acid metabolism, Disorders of purine and pyrimidine metabolism, Nonketotic hyperglycinemia, Sulfite oxidase deficiency, Accumulation of metal/minerals (Neurodegeneration with brain iron accumulation, Wilson disease, Hypermanganesemia with dystonia)
Deficiencies of vitamins or cofactors	PDE, Pyridoxal 5'-phosphate dependent epilepsy, Folinic acid responsive epilepsy, Biotinidase deficiency, Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency, Molybdenum cofactor deficiency, Sulfite oxidase deficiency
Impaired metallation and transport	Menkes disease
Impaired neuronal function due to accumulation of storage products	Storage disorders, Sialidosis type 1, Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL1, NCL2)
Disturbance of neurotransmitter systems	Nonketotic hyperglycinemia, Deficiency of GABA transaminase, Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency
Altered biophysical properties of cell membranes	GLUT1 deficiency, Smith-Lemli-Opitz syndrome
Dysfunction of intracellular organelles	Lysosomal disorders, Peroxisomal disorder
Associated brain malformations	Zellweger syndrome, Pyruvate dehydrogenase deficiency, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Nonketotic hyperglycinemia, Sulfite oxidase deficiency

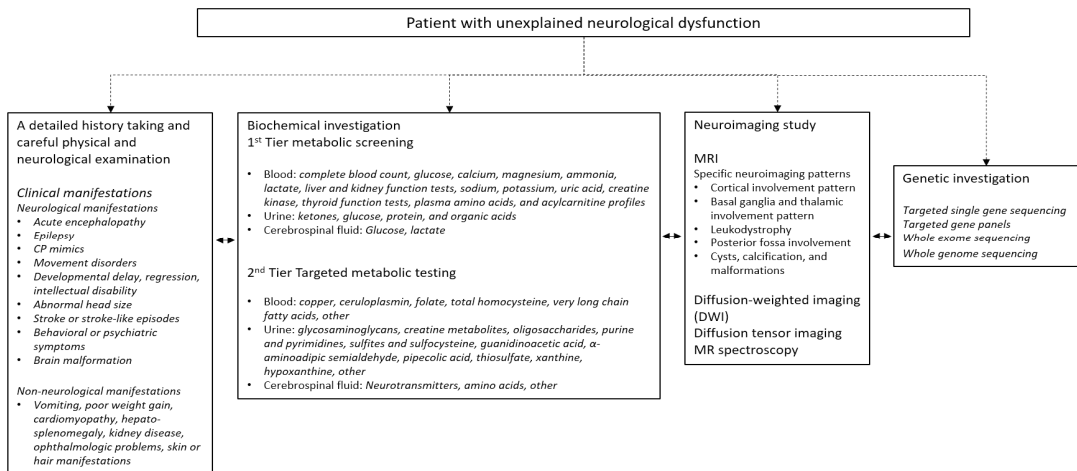


Fig. 1. Diagnostic approaches to neurometabolic disorders.

1. Clinical symptoms and signs

NMD present a variety of clinical manifestations, including prenatal-onset brain malformations, neonatal encephalopathy, and late-onset mild symptoms, depending on the impaired metabolic pathways. Unexplained

acute illness, cardiomyopathy without heart anomaly, neonatal encephalopathy without hypoxic-ischemic injury, metabolic derangement including persistent hypoglycemia, elevated liver enzymes with coagulopathy, metabolic acidosis with increased anion gap, and severe ketoacidosis can be the clinical clues to IMD in the

neonatal period. Age of onset, type of onset, head circumference, certain neurological signs, typical facial appearance, cardiac, skeletal, renal, or hematologic abnormalities, ocular abnormalities, and skin problems may serve as important clinical information suggestive of a specific IMD¹⁻³.

2. Biochemical investigations

The initial work-up performed on children with suspected IMD includes metabolic screening of urine and blood. If necessary, this may include testing of cerebrospinal fluid (CSF). A blood sample is taken to measure complete blood count, glucose, calcium, magnesium, ammonia, lactate, liver and kidney function tests, sodium, potassium, uric acid, creatine kinase, thyroid function tests, plasma amino acids, and acylcarnitine profiles. Urine samples are analyzed for ketones, glucose, protein, and organic acids. Additional testing includes blood testing for specific metabolites suspected of IMD, including blood copper, ceruloplasmin, folate, plasma total homocysteine, plasma very long-chain fatty acid (VLCFA), and serum transferin isoelectric focusing¹⁻⁶.

According to the suspected IMD, urine testing for glycosaminoglycans, creatine metabolites, oligosaccharides, purine and pyrimidines, sulfites and sulfocysteine, guanidinoacetic acid, α -aminoadipic semialdehyde, pipercolic acid, thiosulfate, xanthine, or hypoxanthine is considered.

A cerebrospinal fluid (CSF) sample may also be used to measure glucose, lactate, or certain amino acids along with a blood sample. Depending on the clinical situation, additional CSF testing for specific metabolites may be considered⁶⁻⁸.

Further investigation to identify specific IMD can be determined based on phenotypic databases, biochemical results, and neuroimaging findings³⁰. Nowadays, expanded newborn screening has enabled rapid diag-

nosis of some IMD and prompt initiation of specific treatments, thereby altering the course of the disease³⁸.

3. Neuroimaging study

Neuroimaging plays an important role in differentiating IMD from other diseases. It may suggest a metabolic pathway derangement and is useful in making a specific diagnosis^{1,3,5,13}. Magnetic resonance imaging (MRI) and advanced technologies play a key role in the diagnosis of IMD. Many IMD may present with nonspecific findings or even normal neuroimaging in the early stages. However, certain NMD may exhibit specific neuroimaging patterns due to the selective vulnerability of different structures to various insults³. Brain involvement patterns provide clues to possible underlying metabolic disorders. Cortical involvement (swelling, cytotoxic edema, atrophy, and malformations), basal ganglia and thalamic involvement (abnormal signal intensity, atrophy, dysplasia, calcifications, and metal deposition), leukodystrophy (hypomyelination, dysmyelination, and demyelination), and posterior fossa involvement as well as the presence of cysts, calcification, and malformations can help suspect and diagnose specific IMD³.

Diffusion-weighted imaging (DWI) is useful in identifying areas of cytotoxic and intramyelinic edema and distinguishing them from areas of vasogenic edema, and is also useful in assessing disease activity³. Diffusion tensor imaging contributes to the identification and quantification of myelin damage even in the subclinical stage³. MR spectroscopy is useful for detecting abnormally increased or decreased metabolites, predicting disease progression, and monitoring treatment for specific NMD³.

4. Genetic investigation

Most IMD ultimately require genetic investigation

to confirm the diagnosis, predict treatment response and prognosis, and estimate risk of recurrence. Genetic investigations can be performed, including single gene sequencing, targeted gene panels, whole exome or whole genome sequencing^{13,39,40)}. Targeted gene panels for specific IMD groups have enabled rapid and effective diagnosis, which is important for better treatment. Newborn genome sequencing for treatable conditions are also being studied⁴¹⁾.

Treatment

Treatment strategies for IMD depend on clinical manifestations and pathogenic mechanisms. It is important to provide a precise treatment approach based

on the etiology and each specific symptom.

Some metabolic epilepsies and movement disorders associated with IMD can be treated according to their pathophysiology, including specific diets, supplements, medications, hematopoietic stem cell transplantation, and gene therapy (Table 3)^{3,11,13,14,21)}.

When treating patients with IMD, it is advisable to regularly perform physical and neurological examinations in addition to disease-specific management during follow-up.

Conclusion

Early diagnosis of IMD is important because some disorders can be treated or improved with specific

Table 3. Treatable inherited metabolic disorders^{3,11,13,14,21)}

Inherited metabolic disorders	Treatment
Adrenoleukodystrophy	Allogeneic hematopoietic stem cell therapy (HSCT) Ex-vivo gene therapy
Arginase 1 deficiency	Protein restriction, Pegzilarginase
Ataxia with vitamin E deficiency	Vitamin E
Biotinidase deficiency	Biotin
Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease	Biotin, Thiamine
Cerebral creatine deficiency syndromes	Creatine monohydrate
Cerebral folate deficiency	Folinic acid
Cerebrotendinous xanthomatosis	Chenodeoxycholic acid
Cobalamin C deficiency	Cobalamin, betaine
Defects of serine biosynthesis	Serine, glycine
Disorders of CoQ10 biosynthesis	CoQ10
Dopa-responsive dystonia	Levodopa/carbidopa
Glucose transporter 1 (GLUT1) deficiency	Ketogenic diet
Glutaric aciduria type 1	Camitine supplementation, Lysine restriction
Holocarboxylase synthetase deficiency	Biotin
Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome	Protein restriction, supplementation of citrulline and arginine
Maple syrup urine disease	Dietary restriction of branched chain amino acids
Menkes disease	Copper histidine
Ornithine transcarbamylase deficiency and other urea cycle defects	Dietary restriction of nitrogen and supplements to augment nitrogen disposal
Phenylketonuria (PKU)	Low-phenylalanine diet
Pyridoxal 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency	Pyridoxal 5'-phosphate±pyridoxine
Pyridoxine dependent epilepsy	Pyridoxine±folinic acid
Pyruvate dehydrogenase deficiency	Ketogenic diet, thiamine
Vitamin E deficiency	Vitamin E replacement
Wilson disease	D-penicillamine, trientine, zinc

treatments, IMD should be considered in the differential diagnosis of patients of any age presenting with neurological symptoms. For prompt diagnosis and treatment, it is important to be familiar with the clinical characteristics, biochemical abnormalities, and characteristic neuroimaging patterns of specific IMD⁴⁰⁾. Relevant clinical, biochemical, and neuroimaging features may provide clues to the underlying diagnosis of IMD. Expanded newborn screening and next-generation sequencing technologies are also useful in diagnosing IMD^{39–41)}.

References

- 1) Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:301–25.
- 2) Rahman J, Rahman S. The utility of phenomics in diagnosis of inherited metabolic disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019;19:30–6.
- 3) Biswas A, Malhotra M, Mankad K, Carney O, D'Arco F, Muthusamy K, et al. Clinico-radiological phenotyping and diagnostic pathways in childhood neurometabolic disorders—a practical introductory guide. *Transl Pediatr* 2021;10:1201–30.
- 4) Gouider-Khouja N, Kraoua I, Benrhouma H, Fraj N, Rouissi A. Movement disorders in neuro-metabolic diseases. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:304–7.
- 5) Ortigoza-Escobar JD. A proposed diagnostic algorithm for inborn errors of metabolism presenting with movements disorders. *Front Neurol* 2020;11:582160.
- 6) Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 1: overview. *Pediatr Rev* 2009;30:131–7.
- 7) Cleary MA, Green A. Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child* 2005;90:1128–32.
- 8) Koens LH, de Vries JJ, Vansenne F, de Koning TJ, Tijssen MAJ. How to detect late-onset inborn errors of metabolism in patients with movement disorders – A modern diagnostic approach. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;85:124–32.
- 9) Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:179–208.
- 10) van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2012;105:368–81.
- 11) Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:23–36.
- 12) Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005;7:67–81.
- 13) Sharma S, Prasad AN. Inborn errors of metabolism and epilepsy: current understanding, diagnosis, and treatment approaches. *Int J Mol Sci* 2017;18:1384.
- 14) Hundallah K, Tabarki B. Treatable inherited metabolic epilepsies. *Neurosciences (Riyadh)* 2021;26:229–35.
- 15) Tumiene B, Ferreira CR, van Karnebeek CDM. 2022 Overview of Metabolic Epilepsies. *Genes (Basel)* 2022;13:508.
- 16) Almannai M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic seizures. *Front Neurol* 2021;12:640371.
- 17) van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JJY, Tseng LA, Blau N, Horvath GA, et al. Metabolic evaluation of epilepsy: A diagnostic algorithm with focus on treatable conditions. *Front Neurol* 2018;9:1016.
- 18) Leach EL, Shevell M, Bowden K, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Treatable inborn errors of metabolism presenting as cerebral palsy mimics: systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:197.
- 19) Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Pearl PL. Childhood-onset hereditary spastic paraplegia and its treatable mimics. *Mol Genet Metab* 2022;137:436–44.
- 20) Hakami WS, Hundallah KJ, Tabarki BM. Metabolic and genetic disorders mimicking cerebral palsy. *Neurosciences (Riyadh)* 2019;24:155–63.
- 21) Saini AG, Sharma S. Movement disorders in inherited metabolic diseases in children. *Ann Indian Acad Neurol* 2020;23:332–7.
- 22) Christensen CK, Walsh L. Movement disorders and neurometabolic diseases. *Semin Pediatr Neurol* 2018;25:82–91.
- 23) Parker CC, Evans OB. Metabolic disorders causing childhood ataxia. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:193–9.
- 24) Bremova-Ertl T, Hofmann J, Stucki J, Vossenkaul A, Gautschi M. Inborn errors of metabolism with ataxia: Current and future treatment options. *Cells* 2023;12:2314.
- 25) Kaminiów K, Rygu Ł A, Paprocka J. Ataxia in neuro-metabolic disorders. *Metabolites* 2023;13:47.
- 26) Silver G, Mercimek-Andrews S. Inherited metabolic disorders presenting with ataxia. *Int J Mol Sci* 2020;21:5519.

- 27) Kuiper A, Eggink H, Tijssen MA, de Koning TJ. Neurometabolic disorders are treatable causes of dystonia. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:455-64.
- 28) Koens LH, Tijssen MAJ, Lange F, Wolffenbuttel BHR, Rufa A, Zee DS, et al. Eye movement disorders and neurological symptoms in late-onset inborn errors of metabolism. *Mov Disord* 2018;33:1844-56.
- 29) Kassavetis P, Kaski D, Anderson T, Hallett M. Eye Movement Disorders in Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2022 Feb 16;9:284-95.
- 30) van Karnebeek CDM, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab* 2014;111:428-38.
- 31) Hoytema van Konijnenburg EMM, Wortmann SB, Koelewijn MJ, Tseng LA, Houben R, Stöckler-Ipsiroglu S, et al. Treatable inherited metabolic disorders causing intellectual disability: 2021 review and digital app. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:170.
- 32) Kempnińska W, Korta K, Marchaj M, Paprocka J. Microcephaly in neurometabolic diseases. *Children (Basel)* 2022;9:97.
- 33) Będkowska N, Zontek A, Paprocka J. Stroke-like episodes in inherited neurometabolic disorders. *Metabolites* 2022;12:929.
- 34) van de Burgt N, van Doesum W, Grevink M, van Niele S, de Koning T, Leibold N, Martinez-Martinez P, van Amelsvoort T, Cath D. Psychiatric manifestations of inborn errors of metabolism: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;144:104970.
- 35) Herrera PM, Vélez Van Meerbeke A, Bonnot O. Psychiatric disorders secondary to neurometabolic disorders. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)* 2018;47:244-51.
- 36) BoAli AY, Alfadhel M, Tabarki B. Neurometabolic disorders and congenital malformations of the central nervous system. *Neurosciences (Riyadh)* 2018;23:97-103.
- 37) Jafari N, Golnik K, Shahriari M, Karimzadeh P, Jabbehdari S. Ophthalmologic findings in patients with neuro-metabolic disorders. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;13:34-8.
- 38) Falsaperla R, Sciuto L, La Spina L, Sciuto S, Praticò AD, Ruggieri M. Neonatal seizures as onset of inborn errors of metabolism (IEMs): from diagnosis to treatment. A systematic review. *Metab Brain Dis* 2021;36:2195-203.
- 39) Barbosa-Gouveia S, Vázquez-Mosquera ME, González-Vioque E, Álvarez JV, Chans R, Laranjeira F, et al. Utility of gene panels for the diagnosis of inborn errors of metabolism in a metabolic reference center. *Genes (Basel)* 2021;12:1262.
- 40) Willemsen MA, Harting I, Wevers RA. Neurometabolic disorders: Five new things. *Neurol Clin Pract* 2016;6:348-57.
- 41) Gold NB, Adelson SM, Shah N, Williams S, Bick SL, Zoltick ES, et al. Perspectives of rare disease experts on newborn genome sequencing. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2312231.

한국에서의 단풍당뇨병 진단 치료 지침: 과거와 현재

¹김숙자 소아청소년병원/한국 유전학 연구소

²Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School

김숙자¹ · 송웅주¹ · 이선희¹ · Harvey L. Levy²

Maple Syrup Urine Disease (MSUD) Diagnosis & Treatment Guidelines: Past and Present in Korea

Sook Za Kim¹, Wung Joo Song¹, Sun Ho Lee¹, Harvey L. Levy²

¹KSZ Children's Hospital/Korea Genetics Research Center

²Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School

Maple syrup urine disease (MSUD) is an autosomal recessive metabolic disorder caused by a deficiency in branched chain α -keto acid dehydrogenase (BCKAD). Between 1997, when Korea's MSUD case was first reported, and 2023, 14 cases were reported in the literature. 29% of the cases experienced developmental delay, and 29% expired. The prevalence of MSUD in Korea was estimated to be 1 in 230,000. Of 21 MSUD patients currently being treated at the Korea Genetics Research Center, 19 were detected through newborn screening program, and 2 were diagnosed by the symptoms. 14 MSUD patients had confirmed genetic mutations; 6 (43%) were BCKDHA and 8 (57%) were BCKDHB. In one case, a large deletion was observed. 4 patients had leucine levels above 2,000 (umol/L), and post-dialysis diet therapy was initiated in the newborn period. No patient required further dialysis as diet therapy and regular monitoring proved highly effective. Most MSUD patients were growing normally; weight and height growth were above the 50th percentile in 76% of the cases while BMI values were higher than normal in 71% of cases. Developmental delays were observed only in 2 cases (10%) and anticonvulsant use in 3 cases (14%). With newborn screening available to all Korean infants, early diagnosis and intervention should allow most patients to remain asymptomatic. However, ongoing surveillance, dietary management and continued patient compliance as well as rapid correction of acute metabolic decompensations remain critical to a favorable long-term prognosis.

Key words: Maple Syrup Urine Disease, MSUD, Leucine, Isoleucine, Valine, Alloisoleucine, Branched-chain amino acids

개요

단풍당뇨병(maple syrup urine disease; MSUD)이란 상염색체 열성 질환으로 분지아미노산(branched chain amino acids; BCAAs)인 루신(leucine), 이소루신(isoleu-

cine), 발린(valine)의 대사 경로에서 두 번째 효소인 분지 알파 케토산 탈수효소(branched-chain α -keto acid dehydrogenase; BCKAD)의 유전적 결함으로 인해 세포와 체액에 BCAA와 α -keto acid의 농도가 증가되어 진행성 신경학적 증상이 나타나는 선천성 아미노산 대사 질환이다. 1954년 최초로 단풍당뇨병이 보고된 이래¹⁾ 신생아 스크리닝 검사로 MSUD를 조기진단 치료 해왔다^{2,3)}. 한국에서는 1997년 최초로 MSUD 환자가 보고 되었으나

Corresponding: Sook Za Kim
745, Jikji-daero, Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea
Tel: +82-43-263-8280, Fax: +82-43-215-8288
E-mail: kimgenee@naver.com

생후 15일째 사망했다⁵⁾. MSUD가 보고된 이후에 지금까지 보고된 MSUD 환자는 문헌상 총 14명으로 알려져 있다⁵⁻¹³⁾.

BCKAD는 세 가지 구성요소(E1, E2 및 E3)인 다효소 복합체(multienzyme complex)로서 여러 조직의 미토콘드리아에서 분지쇄아미노산 트랜스아미나제(branched-chain amino acid transaminases; BCAATA)와 함께 여러 조직에 존재한다.

소변, 땀과 귀지에서 설당 탄 냄새가 특징인 단풍당뇨병은 다섯가지 임상형이 있고 4가지 분자 생물학적 표현형이 존재한다.

효소 활성도에 따른 증상에 따라 전형적인 형(classic), 중간형(intermediate), 간헐형(intermittent), 비타민 B1(thiamine-responsive) 반응성이 있다.

주요증세를 치료하지 않을 경우 정신지체(Mental retardation), 운동실조(ataxia) 등 뇌 등 신경 후유증이 나타날 수 있다.

유병율

매우 드문 병으로 전세계적으로 185,000명중 한 명 정

도의 유병율을 가지고 있으나 미국 펜실바니아 메노나이트(Mennonite)쪽에서는 400명 중에 한 명으로 볼 수 있는 질환이다¹⁴⁾.

한국의 MSUD 환자의 유병률은 2007년 기준 230,000 중에 한 명으로 보고되어 있으며⁴⁾ 현재 보고되어 있는 MSUD 환자는 14명이 문헌상으로 보고되어 있고⁵⁻¹³⁾ 현재 한국유전학연구소에서 치료를 받고 있는 환자는 21명으로 알려져 있다. 2000년까지 문헌상 신생아 스크리닝 검사로 발견된 MSUD환자는 11명으로 보고되어 있다¹⁵⁾.

2023년 현재 정부 지원 MSUD 특수분유를 투여 받고 있는 환자는 21명이다. 18세 이상으로 정부 지원 받지 못하는 환자 수는 5명을 포함하면 총 26례로 추정된다.

MSUD의 병태생리¹⁴⁾

분지 아미노산 사슬을 가진 α -케토산은 복합 탈수소소 복합체에 의해 산화가 될 수 없어 루신 내성(leucine tolerance)은 체내에서 생성되는 단백질 합성과 분해 사이에 균형에 이상을 반영한다. 루신은 체단백질의 10%정도에 해당되며 음식물 섭취가 불가능 할 때 이화작용을 통해 빠른 속도로 증가하여 9가지의 다른 아미노산이 뇌

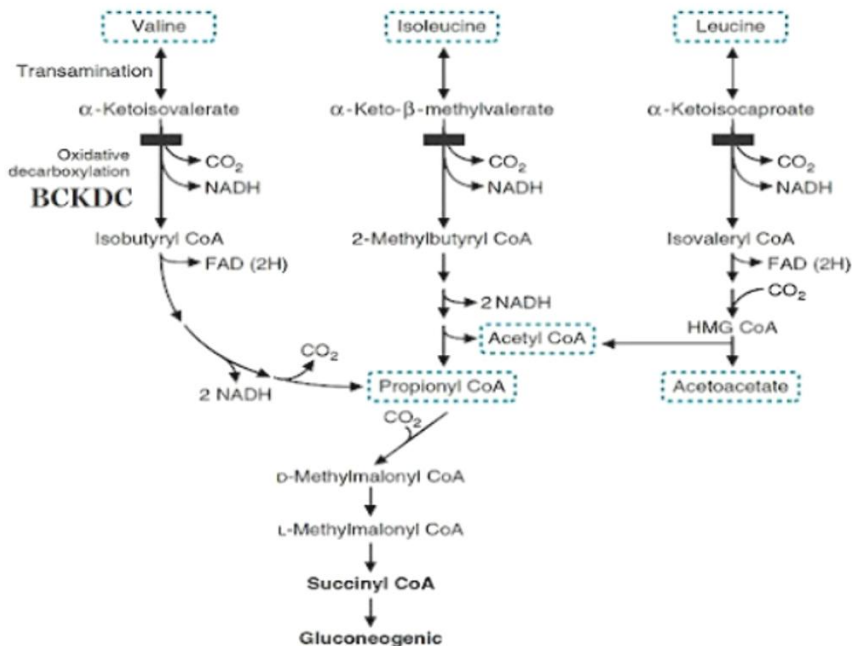


Fig 1. MSUD Metabolic pathway and pathophysiology.

로 경쟁적으로 수송될 때 뇌에 생화학적 변화를 일으킨다.

분지 아미노산 아미노트랜스퍼라제(branched-chain amino acid transaminase; BCAT1)는 미토콘드리아에서 분지 케톤산(branched-chain ketoacids)의 산화적 탈카르복실화(oxidative decarboxylation)되어 탈수소화 된 다음 루신, 이소루신, 발린의 개별 대사경로의 단계가 연결된다. 루신 및 α -ketoglutarate (α KG)로부터 α -ketoisocaproic acid (α KIC)의 형성이 촉매되며 α KIC는 monocarboxylate transporter (SLC16A1)를 통해 뇌로 들어가며 고농도에서 뇌 신경독성을 나타낸다.

증가된 조직 α -ketoisocaproic acid (α KIC)는 Branched-chain amino acid transaminase (BCAT1)을 통해 정상적인 흐름을 역전시키고, 조직의 신경전달 물질인 glutamic acid (a substrate for glutamine and γ -aminobutyric acid; GABA)를 고갈시키고, glutamate-pyruvate transaminase (GPT; a.k.a. ALT, SGPT)를 통해 간접적으로 플럭스(flux)를 유도한다.

1. BCAA 대사

단백질은 근육과 지방에서 지방산과 콜레스테롤을 루신으로부터 합성된다. 특히 근육에서는 아미노기가 피루빈산(pyruvic acid)에서 알라닌(alanine)으로, 알파케토산에서 글루타민산(glutamic acid)으로 혐기성 대사 경로(anaerobic)에서 이루어진다. 분지아미노산이 중요한 에너지 소스로 이용될 때 케토제닉(ketogenic) 아세틸코에이(CoA)를 통해서 지방산 이용, 석시닐 코에이(succinyl CoA)를 통해서 글루코스합성(glucogenic)으로 이용된다. 근육에서의 필수 아미노산의 분포는 인체에서 35%와 포유류에서 40%정도가 포함된다. 산화작용이 일어나는 기관은 간, 콩팥, 근육, 심장, 뇌 그리고 지방조직이다.

분지 아미노산(Branch Chain Amino Acids) 이화작용

L-transporter에 의한 세포로 흡수되어 가역적 전이로써 분지 아미노산 아미노트랜스퍼라제(branched-chain amino acid aminotransferase; BCAT)의 동형체(isoforms)에 의한 세포질 또는 미토콘드리아에서 분지 케톤산

(branched-chain ketoacids)의 산화적 탈카르복실화(oxidative decarboxylation)되어 탈수소화 된 다음 개별 대사경로의 단계가 연결된다.

루신, 이소루신, 발린이 있으며 필수 아미노산의 40%를 차지하며 음식섭취를 하지 않아 공복상태가 계속되면 80%의 아미노산 분해가 일어난다.

아미노기전이(transamination)와 루신의 산화처리(oxidative disposal of leucine)는 골격근에서 50%, 신장에서는 25%, 장과 간에서 25%가 이루어지며 단백질의 질소가 분해되어 글루타민산이 알라닌으로 그리고 포도당으로 합성된다. 이때 루신과 알파케토글루타레이트(α -ketoglutarate)가 알파케토이소카프레이트(α -ketoisocaproate)와 글루타민산(glutamic acid)이 생성되며 글루타민산이 피루빈산(Pyruvate)과 합쳐서 α -ketoglutarate가 알라닌으로 생성되며 이 알라닌은 결국 포도당으로 전환된다.

2. MSUD 효소 활성도

전형적인 신생아형(classic neonatal form) MSUD는 4가지 형이 있으며 효소 활성도가 2% 미만일 때 질병과 연관된다. Intermediate form는 효소 활성도가 3-30% 정도이며 Intermittent form 효소 활성도가 5-20% 정도이다. 치아민 반응성(thiamine-responsive form)은 효소 활성도가 2-40% 정도이며 대량의 thiamine을 투여했을 때 효소 활성도가 증가할 수 있으나 상당히 드물다.

루신의 신경 독성

분지아미노산은 음식물로부터 너무 많이 섭취하거나 너무 먹지 않아 필수 아미노산 부족으로 체단백질이 분해될 경우에 증가할 수 있다.

세가지 분지 아미노산 중에서 루신(leucine)이 높은 경우 가장 독성이 있다. 루신이 급성으로 높아질 경우 구역질, 구토, 식욕부진이 나타나며, 뇌부종이 올 수 있으며, 걸음걸이가 불안정하고, 이상 운동이 나타나며, 근긴장도에 이상이 생기며 의식 변화가 올 수 있으며 루신이 높은 경우 환각(hallucinations)이 일어날 수 있으며 심할 경우 중풍, 혼수상태, 사망에 이를 수 있다. 루신이 증가된 상태가 장기간 유지되면 만성 신경 독성으로 기분의

이상(불안, 초조, 우울증), 정신지체, 중풍 등 신경학적 이상을 초래 할 수 있다.

루신과 칼륨이 세포내에 증가 할 경우 뇌의 수분 균형이 깨져 세포부종이 온다. 루신이 축적되면 다른 중성 아미노산이 세포내로 들어오는 것을, 신경 전달물질 monoamine의 형성을 방해하며 신경의 흥분을 조절하는 신경 전달물질 glutamic acid, GABA, aspartate가 감소된다. 대사산물 중 루신(Leucine)과 KIC의 세포내 축적은 뇌세포의 부종을 초래한다. 또한 oxidative injury를 줄 수 있다. 이때 멜라토닌, 비타민C, 비타민E를 투여하면 이 손상에 대한 뇌세포의 보호에 도움이 될 수 있다.

세포내에 칼륨이 축적될 경우 malate-aspartate shuttle에 이상이 생겨 뇌에 젖산과 에너지 생성을 방해한다.

Glutamic acid는 아주 중요한(critical) 흥분성 신경 전달 물질(excitatory neurotransmitter)이다.

루신이 증가하면 중성 아미노산이 뇌로 들어오는 것을 방해하고 타이로신과 도파민이 부족하여 근긴장도에 이상이 생기며 운동실조증(ataxia)이 온다. 이것이 오래되면 뇌세포의 dendritic branching이 감소되고 hypomyelination 상태로 변한다.

임상 증상

전형적인 MSUD 환자는 출생 48시간 이내에 증세가 나타날 수 있다. 좀 더 큰 아이들은 중간형, 간헐형, 치아민 반응성 MSUD는 7세 이전에 대부분 증세가 나타날 수 있다. MSUD의 징후로는 소변, 땀, 그리고 귀지에서 달콤한 냄새가 나며, 아이가 움직임이 떨어지고, 피곤해 보이고, 힘이 없어 보이며, 보채며 먹지 않거나 구토를 할 수 있다. 이때 조속한 치료를 하지 않으면 대사위기 상태로 넘어가 비정상적인 운동(몸을 움츠리거나 후궁반장)이 일어날 수 있고 경련, 손떨림으로 진행되거나 혼수상태로 이어지고 치료를 하지 않을 경우에는 사망에 이를 수 있다. MSUD로 인한 뇌장애, 신경적 문제, 발달지연이 올 수 있으며 집중력 결핍(ADHD), 불안과 우울증이 후유증으로 남을 수 있으며 골격계에는 골감소, 골다공증이 올 수 있으며 대사 불균형이 있을 경우 췌장염이 합병증으로 올 수 있다. 또한 뇌압이 증가될 경우 만성 두통과 때로는 운동성 장애(손떨림, 불수위적 근육수축)가 올 수 있다.

감염이나 스트레스, 식이요법을 제대로 하지 않을 경우 혼수상태나 사망에 이를 수 있다.

진 단

신생아 스크리닝 검사(탠덤질량 분석)로 스크리닝을 실시하면 분자 아미노산이 증가하여 진단한다. 탠덤질량 분석을 이용한 신생아스크리닝 검사상 이소루신과 루신은 분자량이 같아 하나의 피크로 표현이 되어 이소루신과 루신의 정량이 필요할 경우 특별한 컬럼이 필요하다. 소변이나 혈액의 유기산 분석으로 대사위기가 없이 안정된 시기에는 케톤과 젖산 그리고 MSUD와 관련된 독성대사 물질이 관찰되지 않는다. 대사위기가 젖산과 케톤 그리고 MSUD의 여러 가지 독성대사물질이 증가한다. 혈장과 소변 아미노산 분석에서 루신이 상승하고 이소루신, 발린이 같이 상승하면서 알로이소루신(alloisoleucine)이 특징적으로 증가한다. 여기서 알로이소루신은 MSUD의 진단적인(pathognomonic) 소견이다.

산전진단은 융모막이나 양수천자로 시행할 수 있으며 유전자 돌연변이 검사로 진단 가능하다.

단풍당뇨의 유전자 돌연변이

MSUD 유전자는 염색체 19q13.1-13.2, Introns 8, Size of mRNA 1781 bp, Size of Protein 445 aa, Domains 4로 구성되어 있다. 아미노산 루신, 이소루신과 발린의 대사에 관여하는 Branched-chain 2-keto acid dehydrogenase complex (BCKDH)의 결핍에 의해 발생하는 MSUD는, 상염색체 열성유전을 하며 관련 유전자는 BCKDH 복합체에 구성되는 E1 α , E1 β , E2 및 E3 subunit들이 있다. 이 중에 thiamine 반응성 MSUD는 E1과 관련되며 드물다. BCKDH 복합체는 사립체내에서 작용하며, E1은 $\alpha 2\beta 2$ 의 두 단백질이 복합체를 형성하는 구조를 가지는 단백질로, E1 α 는 BCKDHA (branched-chain 2-keto acid dehydrogenase alpha subunit) 유전자로 19q13.2에 위치하고, MSUD의 약 45%가 BCKDHA의 돌연변이에 의한 type1A이며, E1 β 는 BCKDHB (branched-chain 2-keto acid dehydrogenase beta subunit) 유전자로 6q14.1에 위치하고, MSUD의 약 35%

가 BCKDHB의 돌연변이에 의한 type1B이다.

E2는 DBT (dihydrolipoamide branched-chain trans-acylase) 유전자로 1p21.2에 위치하며, MSUD의 약 20%가 DBT 유전자의 돌연변이에 의한 type2이다. Dihydrolipoamide dehydrogenase (DLD)는 E3를 구성하게 되는 유전자로 7q31.1에 위치하고 MSUD type3를 유발하지만, 전형적인 MSUD와는 임상 양상이 다른 아주 드문 형태의 질환이다. BCKDHA, BCKDHB, DBT 유전자의 돌연변이는 염기서열분석으로 확인이 가능한 점돌연변이가 92%, 93%, 86%를 각각 차지하고 있어, 일반적인 염기서열 분석법으로 유전자진단이 가능하지만, 3가지 유전자의 8%, 7%, 14%를 각각 차지하는 돌연변이는 여러 개의 exon을 포함하는 거대 결실돌연변이에 의하는 것으로 알려져, MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)나 microarray 등 염기서열분석 비의존적 방법으로 진단해야 하는 경우도 있다.

현재까지 한국에서 보고된 MSUD 유전자 돌연변이는 Exon 8 c.1036C>T, c.1036C>T; Exon 5 c.632X>T, Exon 6 c.659C>T; Exon 9 c.1204_1209dupAAACCC/Exon9 c.1280_1282delTGG¹¹⁾와 heterozygous for two missense mutation: c.508C>T(p.R170C) in exon 5 and c.673C>G(p.L225V) in exon 6¹²⁾으로 외국의 메노나이 트족에서 보고된 가장 흔한 돌연변이는 BCKDHA (c.1312T >A, p.Tyr438Asn)¹⁴⁾와 다른 인종에서 흔하게 보고된 돌연변이는 BCKDHA c.1312 T >A mutations (n=12,042)¹⁴⁾이며 한국에서 보고된 돌연변이와 확실한 차이가 있다.

치 료

세가지 분지아미노산을 제한하는 특수분유를 이용하여

Table 1. Molecular genetic testing used in maple syrup urine disease

Gene	Chromosome Locus	Proportion of MSUD	Gene-targeted deletion
BCKDHA	19q13.2	45%	8%
BCKDHB	6q14.1	35%	7%
DBT	1p21.2	20%	14%
DLD	7q31.1	rare	

Reference: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220444/>.

단백질과 에너지를 보충하면서 성장과 발달에 필요한 최소한의 필수 아미노산(루신, 이소루신, 발린을 제한)을 정상에 가깝게 유지하여 대사위기가 오지 않도록 조절하며 글루타민과 알라닌을 필요에 따라서 투여하며 이소루신과 발린은 부족하지 않도록 보충하는 것이 중요하다. 현실적으로 상품화되어 파는 것은 없지만 단풍당뇨환아를 치료하려면 정제된 아미노산 이소루신과 발린을 항상 쓸 수 있도록 준비해야 한다. 조효소 치료로 Thiamine (5 mg/kg/day)가 vitamin-responsive MSUD 환자인지를 확인한다. 단백질을 너무 제한하면 성장이 부진하고 균열이 오고, 피부점막이 파괴되며, 면역결핍이 오고, 뇌의 탈 수 초화가 일어나며, 뇌 성장이 되지 않아 소두증이 오고 정신지체를 초래한다. 간이식을 할 경우 음식 제한이 필요 없게 된다.

대사 모니터링시 환자 개개인마다 루신 대사능력을 측정하여 유지하도록 하며 정기적인 혈액과 소변을 채취하여 아미노산을 맞춰주고 소변 유기산 분석으로 대사 독성물질과 케톤이 배출되지 않도록 유지한다.

예 후

진단과 치료가 지연될 경우 예후가 불량하나 특히 증상이 나타나기 전에 신생아 스크리닝 검사로 조기 진단과 식이요법으로 건강한 성인이 될 수 있는 질환이다. 계획적인 간이식을 했을 경우 면역 억제제를 사용해서 생기는 위험도는 항상 존재 하지만 식이 제한을 할 필요가 없다. 감염이나 대사위기에 조기 치료로 뇌손상을 입지 않도록 모니터링 할 경우 정상 생활을 유지 할 수 있다. 그러나 임신과 출산시 대사위기 예방과 치료가 필요하다.

MSUD 급성대사위기 치료 프로토콜

1. 환자 상태 파악

저혈당에 대한 응급 생화학 검사, 체온, 호흡, 맥박측정, 심혈관 안정도 확인, 수액상태 파악, 열이 있는지, 감염의 증후가 보이는지 확인, 간이 커져 있는지 확인, 신경 상태 확인을 위하여 뇌압 상승 소견과 뇌탈출(impending brain herniation)을 감시한다.

2. 검사

혈액: 응급 생화학 검사, 동맥 가스(arterial blood gas), 혈청 삼투압, 전해질, 탄산가스, 혈당, 젖산, 간기능, 혈장 아미노산 분석(purple or green top tube), 인, 마그네슘, 아밀라제(amylase), 리파제(lipase), CBC, 백혈구, 백혈구 백분율, 혈소판

소변: 노비중과 케톤측정 소변 유기산 분석, 필요하면
- 소변 배양검사(혈액, 소변, 목 배양)

3. MSUD 대사위기 1차적인 치료목적

루신 수치를 24시간내에 500-1,000 $\mu\text{mol/L}$ 정도로 내리고 혈청 삼투압물 농도 (osmolality)를 $>0.20 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O per hour}$ ($> 5 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O per day}$), 나트륨 농도는 138-145 mEq/L을 유지하며 뇌압 상승 소견에 대한 모니터링 및 치료로 뇌 고혈압과 뇌탈출 (brain herniation)을 예방하고 수액과 포도당, 인슐린 투여로 부작용을 최소화 하는데 있다.

4. 일반적인 치료

대사위기를 초래한 원인에 대한 확인(감염, 탈수, 외상). 정상 생리식염수로 혈액의 양을 정상으로 유지하고 해열제로 열을 조절하며 구역과 구토를 약물로 조절한다. 스테로이드와 카테콜라민 성분이 포함되어 있는 약물 사용은 자제해야 하며 불안과 통증에 대한 치료가 필요하다.

5. 수액요법

포도당 정맥수액을 더 이상 체단백질이 분해되지 않을 만큼 충분히 투여하고 알카리는 산혈증을 치료하기 충분하도록 계산해서 치료한다. 10% 포도당을 $1\frac{1}{4}$ - $1\frac{1}{2}$ 유지량 속도로 투여하며 중탄산나트륨 수액은 작은 백으로 따로 연결하는 것이 좋다. Ringer Lactate (하트만수액)은 MSUD환자나 젖산이 올라간 환자에게는 사용하지 않는 것이 좋다(수액에 젖산이 포함되기 때문에).

6. 생화학적 이상 조절

혈당이 낮을 경우 체중 kg당 1-2g/kg의 포도당을 응급으로 투여하고 다음에 10% 포도당 수액으로 연결한다.

산혈증에 대한 치료는 NaHCO_3 중탄산나트륨을 pH가 7.22 이하 혹은 NaHCO_3 가 14 이하시 체중 kg당 1 mEq/kg을 bolus로 투여하고 이어서 계속 정맥투여를 유지한다.

만일 고나트륨혈증(hyponatremia)이 문제가 되면 NaHCO_3 속도를 줄이고 K-acetate로 바꾸어 주는 것이 바람직하다.

전해질 중에 특히 potassium은 3.5-4.5mEq/L 유지 되도록 한다.

7. 대사적인 치료: 체단백 분해 교정과 동화작용 (anabolism)으로 유도

칼로리: 대사대상부전(decompensation) 동안에 anabolism을 유지하기 위해서는 유지용량(maintenance)의 약 20% 정도의 추가가 필요하다. 1.5-3배의 하루 필요한 열량을 포도당 정맥 수액(50-70%)과 30-50%의 지방 투여로 유지한다.

포도당: 10% 포도당수액을 유지용량으로 투여하여 가능한 빨리 체단백 분해를 방지해야 한다.

단백질: 모든 단백질은 모든 아미노산을 포함하기 때문에 환자가 급성으로 아플 때는 48-72시간 동안 단백질 을 제한해야 한다. 총 단백질량은 분지아미노산(branched chain amino acid)이 들어있지 않은 단백질로 2.0-3.5 g/kg·day을 경구 또는 정맥 주사용액으로 투여하며 필수 아미노산 이소루신과 발린을 400-800 $\mu\text{mol/L}$ 을 투여하여 필수 아미노산 부족을 예방한다.

LIPID: 인트라리피드, 엑스트라 칼로리를 투여할 수 있다.

인슐린: 인슐린은 강력한 anabolic hormone으로서 단백질과 지방 합성을 촉진시킨다. 대사위기에 놓인 환자에게는 불필요한 체단백 분해를 막고 원인이 되는 단백질을 체내에서 이용하도록 하는데 상당히 효과가 있다. 만일 고혈당이 250 mg/dL 이상 있을 경우 regular insulin 0.01-0.15 units/kg·hour를 정맥투여하고 15분마다 혈당을 측

정하여 100-160 사이를 유지한다. 혈당이 정상으로 될 때까지 같은 용량의 인슐린을 투여한다. 산혈증은 인슐린에 대한 저항성의 중요한 원인이 될 수 있다. 그래서 인슐린이 잘 듣지 않을 경우에 첫 몇 시간 동안은 NaHCO_3 로 강력히 치료하는 것이 좋다.

8. 뇌부종 치료

고삼투압 생리식염수(3%)를 2-10 mEq/kg·day 속도로 투여하고 혈청 삼투압을 285-300 mOsm/kg H_2O 로 유지하고 혈청 나트륨은 138-145 mEq/L, 혈청 삼투압의 변화는 시간당 ≤ 0.2 mOsm/kg H_2O ·hour (≤ 5 mOsm/kg H_2O ·day)로 유지하는 것이 좋다.

저삼투압 증세를 치료하거나 뇌압상승이 악화되는 것은 mannitol 0.5-1 mg/kg·dose; hypertonic (3%) saline 2-3 mEq/kg·dose; furosemide 0.5-1.0 mg/kg·dose로 치료한다.

뇌부종으로 인해 의식 상태가 나쁠 경우 기도 보호를 위한 기도 삽관과 뇌부종을 신경외과적 모니터링을 고려하고 심할 경우 신경외과적 수술을 통한 CSF drainage를 통해 뇌척수액을 뽑아낸다.

9. 독성대사 물질의 제거

산혈증이나 저혈당을 조절하여 대사를 조절하면 급성 대사 장애로 인해 초래된 뇌증의 원인을 제거할 수 있다. 예를 들어서, MSUD 환자에서는 2-ketoacid (2-ketoisocaproic acid)가 뇌세포에 독성이 있어 뇌부종이 일어나게 된다. 환자가 혼수상태에 빠졌을 때 복막투석이나 혈액투석으로 신속히 이 독성물질을 제거해야 한다. MSUD 환자에서 투석을 해야 되는 경우는 조절이 잘 되지 않는 심한 산혈증과 혼수상태 또는 전해질 불균형이 있을 때이다.

10. 대사질환을 악화시킬 수 있는 유발 인자 치료

감염은 적극적으로 치료하여 물리적인 스트레스로 인한 대사 대상부전(decompensation)의 유발을 막아야 한다.

11. 조효소 (cofactor)

Thiamine (5 mg/kg/day)가 vitamin-responsive MSUD 환자인지를 확인한다.

References

- 1) Menkes JH, Hurst PL, Craig JM, A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance, *Pediatrics* 1954;14:462-7.
- 2) Hinton CF, Mai CT, Nabukera SK, Botto LD, Feuchtbaum L, Romitti PA, et al. Developing a public health-tracking system for follow-up of newborn screening metabolic conditions: a four-state pilot project structure and initial findings. *Genet Med* 2014;16:484-90.
- 3) Therrell JBL, Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113:14-26.
- 4) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. *Korean J Pediatr* 2008; 51:559-63.
- 5) Cho DH, Lee HM, Kim SY, Ra CS. A Case of Maple Syrup Urine Disease. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40: 1297-302.
- 6) Kim JW, Huh J, Park WI, Lee KJ, Lee HJ. A Case of Maple Syrup Urine Disease Controlled by Peritoneal Dialysis and Diet. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:94-8.
- 7) Moon KH, Gwon OS, Lee JI, Rho SW, Jeon SS, Seo SS. A Case of Maple Syrup Urine Disease Associated with Acrodermatitis Enteropathica-like Syndrome Due to Isoleucine Deficiency During Diet Therapy. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:469-74.
- 8) O CG, Jung YS, Yoo BH, Lee DK, Lim IS. A Case of Maple Syrup Urine Disease detected by Tandem Mass Spectrometry in Newborn Screening Test. *Journal of The Korean Society of Neonatology* 2003;10:88-93.
- 9) Lee HJ, Bae EJ, Park WI, Lee KJ. Maple Syrup Urine Disease: Longterm Diet Therapy and Treatment of Acute Metabolic Decompensation. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2003;3:4-14.
- 10) Kim SZ, Jeon YM, Kil HR, Cho HY. Treatment of metabolic Decompensation crisis in MSUD. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2009;14-9.
- 11) Park HD, Lee DH, Hong YH, Kang DH, Lee YK,

- Song JH, et al. Three Korean Patients with Maple Syrup Urine Disease: Four Novel Mutations in the BCKDHA Gene. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 2011;41:167-73.
- 12) Ko JM, Shin CH, Yang SW, Cheong HI, Song JH. Identification of Two Novel BCKDHB Mutations in Korean Siblings with Maple Syrup Urine Disease Showing Mild Clinical Presentation. *J Genet Med* 2014;11:22-6.
- 13) Yun YN, Lee SJ, Lee EJ, Park SH, Kim HM. Amplitude-integrated electroencephalographic features in a newborn infant with acute encephalopathy due to maple syrup urine disease. *The Korea Pediatric Society* 1996:P-007.
- 14) Kevin AS, Vincent JC, Kyle S, Millie EY, Lauren EB, Erik GP, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab* 2020;129:193-206.
- 15) Han YJ, Lee DH. Measures to Improve Newborn Screening System in Korea. *Health and Social Welfare Review* 2002;22:175-95.

신생아 선별검사를 통해 진단된 1형 타이로신혈증의 NTBC 치료 사례 보고

서울대학교 의과대학 소아청소년과학교실

정지은 · 김화영 · 고정민

Case Report on NTBC Treatment of Type 1 Tyrosinemia Diagnosed through Newborn Screening

Ji Eun Jeong, Hwa Young Kim, Jung Min Ko

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) is a metabolic disorder caused by biallelic pathogenic variants in the fumarylacetoacetate hydrolase (*FAH*) gene, which impairs the function of the *FAH* enzyme, resulting in the accumulation of tyrosine's toxic metabolites in hepatocytes and renal tubular cells. As a consequence, individuals with HT-1 exhibit symptomatic manifestations. Rapid diagnosis and treatment of HT-1 can prevent short-term death and long-term complications. A 15-day-old boy presented to the outpatient department with elevated levels of tyrosine on his newborn screening tests conducted at the age of 3 and 10 days, respectively. Further blood tests revealed increased levels of alpha-fetoprotein and amino acids including tyrosine and threonine. Urine organic acid tests indicated a significant elevation in tyrosine metabolites, as well as the presence of succinylacetone (SA), which led to the diagnosis of HT-1. Two pathogenic and likely pathogenic variants of *FAH* compatible with HT-1 were also detected. He began a tyrosine-restricted diet at one month old and received nitisinone (NTBC) at two months old. With continued treatment, the patient's initially elevated AFP level, detection of SA in the urine, and mild hepatomegaly showed improvement. During four years and seven months of treatment, there were no exceptional complications apart from an increase in tyrosine levels and a delay in speech. We report a case of tyrosinemia type 1 detected through newborn screening, treated with dietary restriction and NTBC, with a good prognosis.

Key words: Hereditary tyrosinemia type 1, Acute tyrosinemia, NTBC, Nitisinone, Tandem mass spectrometry, Neonatal screening test

서론

제1형 타이로신혈증 (Hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1); OMIM #276700)은 타이로신 분해 경로의 최종 단계에 관여하는 fumarylacetoacetate hydrolase (*FAH*)

효소의 결핍에 의한 상염색체 열성 유전 질환으로, 15q23-q25에 위치한 *FAH* 유전자의 변이에 의해 발생한다. *FAH* 효소가 결핍되면 maleylacetoacetate (MAA), fumarylacetoacetate (FAA), succinylacetoacetate, succinylacetone (SA)와 같은 대사산물이 축적된다. 이러한 대사산물의 축적은 유아기에 심각한 진행성 간 질환, 저인산혈증성 구루병을 동반한 신세뇨관 결손 및 신경학적 위기 등 여러 가지 증상을 유발할 수 있고 조기에 적절한 치료

책임저자: 고정민, 서울특별시 종로구 대학로 101(연건동 28)
서울대학교 어린이병원
Tel: 02)2072-7592, Fax: 02)2072-0274
E-mail: jmk@snu.ac.kr

를 받지 못할 경우 생후 10년 이내에 간부전이나 간세포암(hepatocellular carcinoma (HCC))으로 사망할 수 있다¹⁻³⁾. HT-1은 타이로신 이화 작용 경로와 관련된 가장 중증의 질환으로 나쁜 예후를 예방하기 위해 조기 발견과 치료가 필요하다⁴⁾.

국내에서는 조기 진단하고자 신생아 대사이상 선별검사(NST)를 통해 혈중 타이로신 농도를 확인한다. HT-1에서 고타이로신혈증이 관찰되나, 신생아의 일시적인 타이로신혈증, 조산아의 미숙한 간 기능 등에서도 타이로신 농도가 올라갈 수 있어 이것만으로는 감별이 어렵고, 혈액과 소변의 SA 상승으로 HT-1을 진단할 수 있다³⁾. 혈액 내 SA는 탠덤매스 스크리닝으로 검출할 수 있고, 높은 특이도와 민감도를 보인다⁵⁾. 추가적으로 *FAH* 유전자의 염기서열분석을 통해 HT-1 진단을 확인할 수 있다³⁾.

치료는 타이로신 및 페닐알라닌 제한식이를 해야 하며, 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzyl)-1,3 cyclohexanedione nitisinone (NTBC, Orfadin[®]) 약물 치료를 함께 하는 경우 4년 생존율은 88%이고, 정상 성장, 간 기능 보존, 간경화 방지 등 좋은 예후를 보인다^{4,6)}. NTBC는 타이로신 분해 과정의 두 번째 효소인 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (4-HPPD)를 방해하는 역할을 하여 독성 대사산물인 FAA, MAA와 그 파생물, SA의 축적을 예방한다. NTBC 치료는 HT-1이 진단되면 가능한 한 빨리 시작해야 한다⁴⁾. 타이로신과 페닐알라닌 무함유 분유인 TYR anamix[®] formula는 (주한독에서 공식 수입해 국내에서 인터넷으로 구매 가능하며, 거주지의 시군구 보건소에 선천성대사이상 환아관리 신청서 특수조제분유를 지원받을 수 있다. NTBC는 한국희귀질환의약품센터를 통해 신청 및 구입한다.

HT-1은 전 세계적으로 매우 드물며, 국내 유병률은 알려져 있지 않다. 국내의 경우 5례에서 1-10개월간 NTBC 치료 경과가 보고되었으나 장기적인 예후에 대해서는 보고된 바 없다⁷⁻¹¹⁾. 저자들은 생후 1개월에 급성 HT-1으로 진단 후 생후 2개월부터 4년 7개월째 NTBC 치료 중인 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환아는 재태연령 38주에 출생체중 3.08 kg, 제왕 절개

에 의해 출생한 첫째 남아로, 생후 3일에 총 빌리루빈 14 mg/dL로 2일 동안 광선 치료 후 10 mg/dL로 호전되어 퇴원하였던 병력이 있었다. 생후 3일에 시행한 신생아 선별검사 결과 타이로신 408 $\mu\text{mol/L}$ (참고치: 30-90 $\mu\text{mol/L}$), 생후 10일에 시행한 재검 결과 타이로신 682 $\mu\text{mol/L}$ 로 보다 상승하는 소견 보여 추가 검사를 위해 생후 15일에 본원 외래로 내원하였다. 이학적 검사에서 신장 51.9 cm (86 백분위수), 체중 3.8 kg (81 백분위수), 머리둘레 35.5 cm (79 백분위수) 였으며, 간과 비장은 만져지지 않았다. 검사상 백혈구 $14.140 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 15.5 g/dL, 혈소판 $265 \times 10^3/\mu\text{L}$, 총단백질 5.0 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 아스파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 29/16 IU/L, 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 8.1/0.63 mg/dL, 혈중 요소질소/크레아티닌 10/0.26 mg/dL, 혈청 칼슘/인 10.6/6.6 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 389 IU/L, 프로트롬빈 시간/국제 정상화 비율 47%/1.7, 알파태아단백 190,384 ng/mL (참고치: 580-23,000 ng/mL) 이었다. 혈장 아미노산 검사에서 타이로신 775 $\mu\text{mol/L}$ (참고치: 13-91 $\mu\text{mol/L}$), 트레오닌 694 $\mu\text{mol/L}$ (참고치: 46-222 $\mu\text{mol/L}$)으로 증가되어 있었다. 소변 유기산 검사에서 타이로신 대사산물인 4-OH-phenylacetic acid 874.3 mmol/mol creatinine (참고치: <174 mmol/mol creatinine), 4-OH-phenyllactic acid 1605.5 mmol/mol creatinine (참고치: <3.1 mmol/mol creatinine), 4-OH-phenylpyruvic acid 692.8 mmol/mol creatinine (참고치: <0.4 mmol/mol creatinine)의 현저한 증가와 함께 SA의 증가(SA 117.4 mmol/mol creatinine)가 확인되어 HT-1으로 진단되었다(Table 1). *FAH* 유전자 직접 염기서열 분석(Sanger sequencing)에서 Exon 12-14 deletion과 c.782C>T (p.Pro261Leu)가 복합 이형 접합체로 확인되었고, 환아 부에서 Exon 12-14 deletion 변이가, 환아 모에서 c.782C>T (p.Pro261Leu) 변이가 이형접합자로 확인되었다. 환아는 생후 1개월부터 TYR anamix formula로 타이로신 제한식이를 시작하였고, 생후 2개월부터 NTBC 1.0 mg/kg/일로 복용을 시작하였다. 생후 3개월에 시행한 복부 초음파 상 지방 변화를 시사하는 간 실질의 에코 증가가 동반된 경미한 간비대 및 경계성 비장 크기(7.09 cm) 소견을 보였다.

약 복용 3개월 후인 생후 5개월 때 혈액 검사상 아스

파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 39/51 IU/L, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 249 IU/L, 알파태아단백 91.0 ng/mL (참고치: 1-130 ng/mL)이었고, 혈장 아미노산 검사에서 페닐알라닌 24 umol/L (참고치: 26-98 umol/L), 타이로신 263 umol/L (참고치: 19-119 umol/L), 소변 유기산 검사에서 SA 2.0 mmol/mol creatinine로 호전 소견을 보였다. 약 복용 시작 5개월 후부터 소변의 SA는 검출되지 않았다. 마지막 내원 당시 생후 57개월로 신장 113 cm (88 백분위수), 체중 24 kg (98 백분위수)이었고, 타이로신 530-739 umol/L, 페닐알라닌 40-56 umol/L이었다. 6개월마다 추적한 간초음파에서 생후 48개월부터 간 및 비장비대가 호전되어 현재까지 정상 소견을 보이고 있다(Table 1). 생후 13개월에 시행한 안과 검진 상 특이소견 없었고, 생후 54개월에 눈부심 및 안구 통증 일시적으로 호소하였으나 엄격한 식이 제한 후 곧 호전되었다. 생후 43개월에 시행한 발달 평가상 언어 영역 만 2세 정도로 정도의 언어 지연 확인되어 현재까지 언어치료 지속하며 일반 유치원 다

니는 중이다.

고 찰

타이로신은 갑상선 호르몬, 카테콜아민, 멜라닌 합성에 관여하는 아미노산이다. 타이로신은 5개의 효소 반응에 의해 푸마레이트와 아세트아세테이트로 분해된다. 이 5가지 분해 과정 중 특정 효소 결핍으로 인해 4가지 상염색체 열성 효소 결핍 질환이 발생할 수 있으나, 모든 질환이 고타이로신혈증(혈중 타이로신 농도 >200 umol/L)을 유발하는 것은 아니다^{12,13}. HT-1은 간세포와 근위세뇨관에 주로 분포하는 FAH 효소의 결핍으로 인해 발생한다. FAH 효소 결핍으로 타이로신 및 MAA, FAA, SA와 같은 타이로신의 독성 대사 산물이 간세포와 신장 근위세뇨관 세포에 축적되어 간과 신장의 손상을 초래한다^{13,14}. 이에 간비대, 간기능 부전에 의한 황달, 저혈당, 응고장애, 저알부민혈증, 알파태아단백 상승, 간경화, Fanconi 증후군, 근위세뇨관병증으로 인한 구루병, 말초 신경병증을 비

Table 1. Clinical and Hormonal Data in a Patient with Tyrosinemia Type 1

	At diagnosis	Latest visit	Reference range
Age, month	1	57	-
Height, cm (percentile)	51.9 (86)	113 (88)	-
Weight, kg (percentile)	3.8 (81)	24 (98)	-
Head circumference, cm (percentile)	35.5 (79)	50.1 (27)	-
Laboratory studies			
Aspartate aminotransferase, IU/L	29	38	0-40
Alanine aminotransferase, IU/L	16	34	0-40
PT, %	47	89	80-120
PT INR	1.7	1.08	0.8-1.2
Alpha-fetoprotein, ng/mL	190,384	1.39	580-23,000 (At diagnosis) 0.89-8.78 (Latest visit)
Serum amino acid			
Methionine, imol/L	51	-	9-44 (At diagnosis)
Tyrosine, imol/L	775	612	13-91 (At diagnosis) 19-119 (Latest visit)
Phenylalanine, imol/L	66	46	25-74 (At diagnosis) 26-98 (Latest visit)
Urine organic acid			
Succinylacetone, mmol/mol creatinine	1,17.4	Not detected	Not detected
Radiologic studies			
	Mild hepatomegaly (suggestive of fatty change)	Normal liver and spleen Spleen size (8.9 cm)	
	Borderline spleen size (7.09 cm)		

Abbreviations: INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time.

롯한 포르피린증과 유사한 증상, 다발성 신경병증 등 다양한 증상을 보인다⁴⁾. HT-1은 전세계적으로 출생아 1:50,000,000명에서 1:120,000명으로 매우 드물게 발생하는 것으로 추정된다¹²⁾. 국내의 경우 현재까지 본 증례를 포함하여 10례가 보고되었다⁷⁻¹¹⁾. HT-1은 증상 발현 시기에 따라 생후 6개월까지는 급성, 6개월에서 12개월은 아급성, 생후 12개월 이후 증상이 발현되는 경우는 만성으로 분류한다. 네덜란드의 한 연구에서는 급성 비율이 77%로 아급성(14%), 만성(9%)에 비해 높았으며, 국내의 경우 본 급성 증례를 포함한 급성 8례, 아급성 1례, 만성 1례로 급성 비율이 높았다⁷⁻¹¹⁾.

HT-1는 임상증상과 생화학검사를 통해 진단한다. 혈중 및 소변의 SA 농도 증가가 진단에 특징적인 소견이며, 혈중 타이로신, 메티오닌, 페닐알라닌 증가, 뇨중 타이로신 대사 산물 증가가 진단에 도움이 될 수 있다. 국내의 경우 2018년 이후 국가 선천성 대사이상검사 항목이 HT-1을 포함하는 50여종으로 확대되면서 치명적인 간부전이나 혈액 응고장애와 같은 급성 임상증상이 나타나기 이전에 조기진단이 가능해졌다^{9,10)}. 본 증례의 경우에도 알파태아단백 상승, 경도의 프로트롬빈 시간 증가, 간초음파상 정도의 간 비대 및 경계성 비장비대 이외에 급성 임상 증상 없었으며 선별검사상 혈중 타이로신 증가가 확인되어 추가로 시행한 검사상 뇨중 SA 검출 및 혈장 타이로신, 메티오닌, 페닐알라닌이 현저히 증가된 소견을 보여 초기에 진단할 수 있었다. 그러나 혈중 타이로신 농도만 측정할 경우 초기에 혈중 타이로신 농도의 상승이 경미한 경우나 타이로신 대사와 관련한 효소의 미성숙으로 발생하는 신생아 일과성 타이로신혈증은 감별이 어려우므로 생후 초기부터 증가를 보이는 SA 측정을 신생아 선별검사에 추가해야 한다는 의견도 있다¹⁰⁾. 따라서 임상적으로 의심되는 경우 소변 유기산 분석을 포함한 추가 검사가 고려되어야 하며, 분자 유전 검사에서 *FAH*의 이형 접합 변이를 확인함으로써 확진할 수 있다. 현재까지 89개의 병원성(pathogenic), 69개의 유사병원성(likely pathogenic) *FAH* 돌연변이가 보고되었다⁵⁾. *FAH* 유전자형과 표현형 사이의 상관관계는 아직 불분명하다⁴⁾. 본 증례의 exon 12-14 deletion 변이는 병원성 변이로 한국인 HT-1 환자에서 동형접합자로 보고된 바 있다⁸⁾. c.782C>T (p.Pro261Leu) 변이 역시 여러 증례들에서 반

복적으로 보고된 유사병원성 변이이며, 유태인(Ashkenazi Jew)에서 상대적으로 많이 발견되는 변이로 보고된 바 있다^{12,14,16)}.

HT-1의 치료법으로 페닐알라닌과 타이로신 제한식을 하며, 간부전이 발생할 경우 간이식을 시행한다. 1992년부터 NTBC가 도입된 이후 약물치료와 제한식이 병행만으로 4년 생존율이 88%까지 증가했다^{6,17)}. NTBC는 타이로신 이화 작용의 두 번째 단계인 4-HPD의 활성을 억제한다. 이 대사 장애는 타이로신 축적을 막지는 못하지만 독성 물질인 MAA, FAA 및 SA의 축적을 방지하여 정상 성장, 간기능 및 신장기능 보존, 진행성 간질환과 신경학적 증상을 예방 할 수 있다^{4,6)}. NTBC 치료의 부작용은 거의 없고, 일시적인 혈소판 감소증, 중성구 감소증, 피부 가려움, 작열감, 눈부심, 각막 미란 등이 보고되었다⁶⁾. 그 외 NTBC 치료를 받는 HT-1 환자들에서 학교 교육 및 인지 문제 비율이 높게 보고되었으나, 이는 NTBC 치료의 부작용인지 질병 자체로 인한 것인지 불명확하다^{6,17)}. 본 증례의 환아도 생후 43개월째에 약 1.6년의 언어 지연 소견을 보여 14개월간 언어치료를 받고 있으나, 그 외 기존에 보고된 부작용들은 관찰되지 않았다.

국내에서 NTBC를 복용한 HT-1 증례는 급성형 4례(남아 1례, 여아 3례), 만성형 여아 1례가 보고되었다(Table 2)⁷⁻¹¹⁾. 2004년 국내 첫 보고의 경우 급성형 남아에서 생후 2개월부터 복용 시작하였다. 치료 시작 4개월 후 간 기능 검사 결과 및 간 비대 호전되었고 8개월간 복용 유지하며 양호한 성장, 발달 보였다⁷⁾. 급성형 1개월 여아 1례, 만성형 60개월 여아 1례에 각각 1개월, 10개월간 NTBC 치료한 보고에서 역시 추적 기간 동안 뇨중 SA 음성이며 다른 부작용 없는 좋은 예후를 보였다^{9,10)}. 본 증례에서와 동일한 exon 12-14 deletion 이형접합변이를 가진 급성형 생후 47일 여아 1례는 NTBC 투약 1주일 후부터 소변 SA 감소하며 생후 2개월 때 소변의 타이로신, 메티오닌 수치 정상으로 호전되었으나, 생후 4개월에 흡인성 폐렴과 패혈증으로 사망하였다⁸⁾. 또다른 급성형 생후 14일 여아 1례는 치료 기간에 대한 언급은 없으나 보고된 시점까지는 특이 부작용 없었다¹¹⁾. 단백 제한식이와 NTBC 복용을 병행한 46명의 HT-1 환아를 대상으로 한 프랑스 연구에서는 4년 9개월의 평균 치료 기간 동안(최소 3개월-최대 12년 9개월) 4명의 환아만 치료 실패나

Table 2. Comparison of tyrosinemia type 1 cases treated with NTBC in Korea

Author, year	Kang, 2004 ⁷⁾	Park, 2009 ⁸⁾	Sohn, 2012 ⁹⁾	Choi, 2014 ¹¹⁾	Yang, 2020 ¹⁰⁾	Jeong, 2023
Diagnosis Age	36 days	47 days	1 months	14 days	57 months	1 months
Sex	Male	Female	Female	Female	Female	Male
Clinical features	Jaundice, vomiting, petechiae, hepatomegaly	Abnormal NST	Abnormal NST	Abnormal NST	Hepatosplenomegaly, abnormal LFT	Abnormal NST, mild hepatomegaly
Management	Tyrosine restriction diet NTBC	Tyrosine restriction diet NTBC	Tyrosine restriction diet NTBC	Tyrosine restriction diet NTBC	Phenylalanine/tyrosine restriction diet NTBC	Phenylalanine/tyrosine restriction diet NTBC
Age of NTBC initiation	2 months	47 days	2 months	-	60 months	2 months
Duration	8 months	3 months	1 months	-	10 months	55 months
Progress	Improved hepatomegaly (at 6 months old) Normal growth and development	Death at 4 months old (Aspiration pneumonia, sepsis)	Normal growth and development	Normal growth and development	Normalized LFT levels, normal growth and development	Improved hepatomegaly (at 48 months old) normal growth, mild speech delay

LFT, liver function test; NST, newborn screening test; NTBC, 2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione.

질병의 합병증으로 NTBC를 중단하고 간이식을 받았다. 치료 기간 동안 일시적인 호중구 감소증, 혈소판 감소증이 각각 12명, 9명의 환아에게서 관찰되었으나 임상적인 증상은 없었다. 다만, 23명의 학령기 환자 중 8명(35%)에서 주요 인지 장애 등으로 인해 학교 교육을 받는데 어려움을 보였다⁶⁾. 현재까지 NTBC는 안전하고 내약성이 좋은 것으로 밝혀졌지만, NTBC 사용과 관련한 장기적인 치료 효과 및 합병증 발생 여부에 대해서는 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기적인 추적 관찰이 요구된다.

요 약

HT-1은 *FAH* 유전자의 돌연변이에 의해 타이로신 대사의 중간산물이 축적되어 발생하는 유전성 대사 질환이다. 치료하지 않으면 치명적인 결과를 초래할 수 있으며, 간 기능 및 신세뇨관 기능 장애와 더불어 Fanconi 증후군, 포르피린증과 유사한 증상, 지능지수 감소, 인지기능 저하 등을 초래할 수 있다. 국내에서는 탠덤매스 스ಕ್리닝을 이용한 신생아 대사이상 선별검사를 통한 조기 진단과 함께 NTBC 약물 치료의 도입으로 치료 성적이 향상되었다. 본 증례는 생후 1개월에 급성 HT-1으로 진단 후

4년 7개월째 NTBC 치료 중인 증례로, 환아는 현재까지 단백 제한식이와 NTBC 복용을 유지하면서 언어 지연 외에 특별한 합병증 없이 추적 관찰 중이다. NTBC의 복용이 간 및 신장 기능의 보존과 신경학적 예후에 미치는 영향에 대해서는 장기적인 추적 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:9-21.
- St-Louis M, Tanguay RM. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. *Hum Mutat* 1997;9:291-9.
- Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:212-21.
- Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017;19.
- Stinton C, Geppert J, Freeman K, Clarke A, Johnson S, Fraser H, et al. Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:48.
- Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO,

- Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:81-7.
- 7) Kang HY, Kim SZ, Song WJ, Chang MY. Hereditary Tyrosinemia Type I. *Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic disease* 2004;4:13-7.
- 8) Park HD, Lee DH, Choi TY, Lee YK, Kim JW, Ki CS, et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of a Korean neonate with hereditary tyrosinemia type 1. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:930-3.
- 9) Sohn YB, Lee HS, Lee JH, Hwang JS. A Case with Tyrosinemia Type I Detected by Neonatal Screening Test. *Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2012;12:99-103.
- 10) Yang S, Choi HW, Kang YK, Lee JS, Namgoong MK. Chronic Hereditary Tyrosinemia Type I with Novel Mutation in FAH Gene. *Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2020;20:55-62.
- 11) Choi HJ, Bang HI, Ki CS, Lee SY, Kim JW, Song J, et al. Two novel FAH gene mutations in a patient with hereditary tyrosinemia type I. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2014;44:317-23.
- 12) Imtiaz F, Rashed MS, Al-Mubarak B, Allam R, El-Karakasy H, Al-Hassnan Z, et al. Identification of mutations causing hereditary tyrosinemia type I in patients of Middle Eastern origin. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;104:688-90.
- 13) Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001; 21:563-71
- 14) King LS, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. 2006 [Updated 2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>.
- 15) National Center for Biotechnology Information. FAH [gene] [Internet]. the United States: National Library of Medicine; [cited 2023 November 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=FAH%5Bgene%5D&redir=gene>.
- 16) Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, et al. Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary tyrosinemia type 1. *JIMD Reports* 2015;19:43-58.
- 17) van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CE, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-term outcomes and practical considerations in the pharmacological management of tyrosinemia type 1. *Pediatric Drugs* 2019;21:413-26.

대한 유전성 대사질환 학회 회원 연락처

성 명	주 소	E-mail
강민재	경기도 안양시 관평로170번길22, 한림대학교성심병원 소아청소년과	remoni80@gmail.com
강석진	대구광역시 중구 달성로 56 계명대학교 동산의료원 소아청소년과	pedjin625@gmail.com
강은구	경기도 안산시 단원구 적금로 123 고려대안산병원 소아청소년과	eunku83@gmail.com
강재빈	경남 양산시 물금읍 금오로 20 양산부산대학교병원 어린이병원 4층 소아과외과	jbkang1029@naver.com
고정민	서울시 종로구 대학로101 서울대학교병원 소아청소년과	jmko@snu.ac.kr
곽민정	부산광역시 서구 구덕로 179 부산대학교병원 소아청소년과	glory0123@hanmail.net
구현희	충북 청주시 상당구 충고개로 115 위너 메디컬프라자1 드림소아청소년과	combat9@hanmail.net
권순화	대구광역시 북구 호국로 807 (학정동) 칠곡경북대학교병원 소아청소년과	shkwon@knu.ac.kr
권영은	경기 용인시 기흥구 이현로30번길 93 (보정동) 알앤디센터	yek@gccorp.com
권영희	서울특별시 강남구 일원동 삼성의료원 본관 동8병동 소아과외과	pray810310@naver.com
김구환	서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동, 서울아산병원) 소아청소년과	kgh9820@naver.com
김덕현	서울 용산구 대사관로 59 (한남동) 순천향대학교 서울병원 모자보건센터 2층 소아청소년과 외과	kth3122@naver.com
김도형	서울 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동) 서울아산병원 소아청소년과	dohyung323@naver.com
김두리	서울특별시 강남구 일원로 일원동 81 삼성서울병원 소아청소년과	dr756@naver.com
김문규	경북 포항시 북구 대신동 69-7 한동대학교 선린병원 소아청소년과	mkkim929@gmail.com
김미래	서울 용산구 대사관로 59 (한남동) 순천향대학교 서울병원 모자보건센터 2층 소아청소년과 외과	132010@schmc.ac.kr
김민선	서울특별시 강남구 일원동 삼성의료원 본관 8층 소아청소년과 외과	seaoil@naver.com
김민성	인천광역시 부평구 동수로 56 인천성모병원 소아청소년과	msturtle73@naver.com
김민지(C)	경상남도 양산시 금오로 21 부산대학교어린이병원 소아청소년과	alwaysmj@naver.com
김민지(B)	경상남도 양산시 금오로 21 부산대학교어린이병원 소아청소년과	minzki0326@naver.com
김보경	서울특별시 성동구 왕십리로 사근동 222 한양대학교병원	van1890@naver.com
김보선	경기도 화성시 병점동 259-15 우남프라자 303호 고품들이 소아청소년과의원	pedkbs@yahoo.co.kr
김세림	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 보정동 107 녹십자의료재단 특수생화학팀	serim@gclabs.co.kr
김세영	경기도 성남시 분당구 서현로 180번길 20 분당제생병원 소아청소년과	smuuf67@naver.com
김세희	서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아신경과	she33435@gmail.com
김수진	인천광역시 중구 신흥동 인항로 27 인하대병원 소아청소년과	zzzing78@daum.net
김숙자	충청북도 청주시 흥덕구 직지대로 745 김숙자소아.청소년병원	kimgenec@naver.com
김승호	충남 천안시 동남구 망향로 201 (안서동) 단국대의대 부속병원 1층 소아청소년과	shawwn99911@gmail.com
김신혜	서울특별시 노원구 동일로 1342 (상계동, 상계백병원) 소아과 2층 소아청소년과	s2635@paik.ac.kr
김영래	경기도 성남시 분당구 돌마로 80 분당현대벤처빌 연세대리소아청소년과의원	iamkyr523@hanmail.net
김영아	경상남도 양산시 물금읍 금오로 20 양산부산대학교병원 소아청소년과	youngflo@hanmail.net
김영한	강원도 춘천시 삭주로 77 한림대학교춘천성심병원 본관 802호	moneysack@hanmail.net
김유미	세종특별자치시 보듬7로 20 세종충남대학교병원 소아청소년과	ym.kim@cnu.ac.kr
김윤명	강원도 강릉시 사천면 방동길 38 강릉아산병원 소아청소년과	yoonmyung@hotmail.com
김윤정	서울특별시 강남구 도곡동 강남세브란스 병원 소아청소년과	wsyj1101@yuhs.ac
김제연	서울특별시 노원구 상계6.7동 상계백병원 소아청소년과	jjy123123@naver.com
김종원	서울시 강남구 일원본동 50 성균관대의대 서울삼성병원 진단검사의학과	culture@med.skku.ac.kr
김준호	울산광역시 남구 신북로72번길 28-6 에스마켓 2층 키즈메디소아청소년과의원	jun71@hanmail.net
김지민	대전 중구 대흥로 64 (대흥동) 대전성모병원 교수회관 811호	21700349@cmcnu.or.kr
김진경	대구광역시 남구 대명4동 대구가톨릭의과대학병원 소아청소년과	kimjk@cu.ac.kr
김진섭	서울특별시 성동구 사근동 왕십리로 222-1 소아청소년과의원	pinees@gmail.com
김천수	대구광역시 중구 달성로 56 계명대학교 동산의료원 계명대학교 동산의료원 소아청소년과	cskim@dsmc.or.kr
김혜순	강서구 공항대로 230 이대서울병원 소아청소년과의원	hyesk@ewha.ac.kr
김효정	인천광역시 남동구 남동대로 774번길 21(구월동) 소아청소년과	greatelena@naver.com
김홍식	대구 중구 달성로 56 계명대 대구동산병원 소아청소년과	kimhs@dsmc.or.kr

성명	주 소	E-mail
나지훈	서울시 강남구 언주로 강남세브란스병원 미래의학연구센터 1층 102호	JHNAMD83@yuhs.ac
남궁미경	강원 원주시 일산로 20 (일산동) 연세대 원주의과대학 소아청소년과외래	ngmk@yonsei.ac.kr
남궁완	서울 용산구 대사관로 59 (한남동) 순천향대학교 서울병원 모자보건센터 2층 소아청소년과 의국	skarmddhks@gmail.com
남효경	서울특별시 구로구 구로동로 148 고려대부속구로병원 2층 소아청소년과 의국	hknam0930@hanmail.net
노유선	서울특별시 강남구 일원로 일원동 81 삼성서울병원 소아청소년과	bbanenet1@naver.com
도효상	서울 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동) 융합연구관 4층 유전체연구단	asansigma@gmail.com
류현미	경기도 성남시 분당구 야탑로 야탑동 59 분당차여성병원 산부인과	hmryu2012@naver.com
문정은	대구광역시 북구 호국로 807 (학정동) 칠곡경북대학교병원 소아청소년과	subuya@hanmail.net
민원기	서울시 송파구 풍납동 388-1 서울아산병원 소아청소년과	wkmin@amc.seoul.kr
박규정	강원 원주시 일산로 20 (일산동) 원주기독병원 종합관413호	kyupark@yonsei.ac.kr
박미정	서울특별시 노원구 동일로 상계동 1341 상계백병원 소아과	pmj@paik.ac.kr
박성섭	서울시 종로구 대학로 101(연건동 28) 서울대학교어린이병원 진단검사의학과	sparkle@plaza.snu.ac.kr
박성원	서울시 강서구 강서로 강서미즈메디병원 소아청소년과	swped@naver.com
박세영	서울특별시 양천구 안양천로 1071 (목동) 이화여대목동병원 의과학 A동 생화학 교실 411호	saeyoung@ewha.ac.kr
박수진	경기도 수원시 팔달구 지동 성민센터병원 소아청소년과	jetaim_7@naver.com
박에스터	서울특별시 강남구 일원동 삼성의료원 소아청소년과	queen4013@hanmail.net
박지선	인천광역시 중구 신흥동 인항로 27 인하대병원 소아청소년과	actto83@gmail.com
박형두	서울시 강남구 일원로 81 삼성서울병원 진단검사의학과	hyungdoo.park@samsung.com
배가영	서울특별시 강남구 일원로 일원동 81 삼성서울병원 소아청소년과	gy22.bae@samsung.com
배현우	서울 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동) 서울아산병원 소아청소년과	learninghw@gmail.com
백만정	경기도 수원시 장단구 천천동 300 성균관대학교 약학대학 임상분석실	paik815@hanmail.net
변정혜	서울특별시 성북구 인촌로 73 고려대학부속병원 5층 소아청소년과 의국	byeonagnes@naver.com
서고훈	서울특별시 강남구 대치4동 테헤란로 416 14층 쓰리빌리언 (주)	tjrhgns610@gmail.com
서영	경기도 부천시 원미구 부흥로 270(중동) 삼성미래산부인과	soonped@naver.com
서영준	강원도 춘천시 삭주로 77 한림대학교춘천성심병원 소아청소년과	yseo@hallym.or.kr
손영배	경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 산5) 아주대학교병원 소아청소년과	ybsohn@ajou.ac.kr
송경철	경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 363 (중동) 용인세브란스병원 소아청소년과	endosong@yuhs.ac
송아리	서울특별시 강남구 일원동 삼성의료원 소아청소년과	aqua928@naver.com
송정한	경기도 성남시 분당구 구미로173번길 82 (구미동) 분당서울대학교병원 진단검사의학과	songjihcp@medicine.snu.ac.kr
신영림	경기도 부천시 원미구 조마루로 170 순천향대학교부천병원 소아청소년과	ylshin@schbc.ac.kr
신윤정	서울특별시 영등포구 여의대방로53길 신길동 22 성애병원 소아청소년과	esthermd@hanmail.net
신정현	부산광역시 수영구 남천1동 수영로 493 소아청소년과	hemmor@hanmail.net
심계식	서울특별시 강동구 동남로 892 (상일동) 경희대학교 동서신의학병원 소아청소년과	64sks@khnmc.or.kr
심예지	대구광역시 중구 달성로 56 계명대학교 동산의료원 연구동 417호	yejeeshim@dsmc.or.kr
양미나	서울특별시 강남구 일원로 81 삼성서울병원 진단검사의학과	feehily8105@naver.com
양송현	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 보정동 107 녹십자의료재단	eicheyang@gclabs.co.kr
양승	경기도 구리시 경춘로 153 한양대학교구리병원 소아청소년과	jxisfriend@gmail.com
양아람	강남구 일원로120 샘터마을아파트110동 905호	dkfkal0718@daum.net
엄소용	서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세대학교 의과대학 세브란스병원 임상의학센터 603호	sy0512@yuhs.ac
연규민	부산광역시 서구 압남동 감천로 262 고신대복음병원 소아청소년과	ygmcu@hanmail.net
연동건	경기도 성남시 분당구 야탑로 59(야탑동) 차의과대학교분당차병원 소아과학교실	bhh0383@naver.com
오아름	충청북도 청주시 서원구 성화 개신 죽림동 1순환로 776 소아청소년과	oharum@gmail.com
오지영	서울특별시 서대문구 연세로 신촌동 50 리들로 교수동 1층 강사실	jyo9306@yuhs.ac
오피수	경기도 파주시 청암로 목동동 16 청암로 17번길 55 코키아어린이병원 소아청소년과	ohphilia@naver.com
유석동	경상남도 양산시 금오로 20 양산부산대학교 어린이병원 4층 소아청소년과 의국	yoo1984@hanmail.net
유수현	경기도 부천시 원미구 소사로 소사동 327 부천성모병원	qkq88@naver.com
유지숙	충남천안시 동남구 망향로 201 단국대학교병원 소아청소년과	dryujs@dankook.ac.kr
유한옥	경기도 성남시 분당구 판교로 335 차바이오텍플렉스 751호	hwyoo@amc.seoul.kr

성 명	주 소	E-mail
유희준	경기도 안양시 동안구 관평로170번길 평촌동 22 한림대학교 성심병원 소아청소년과	junny0617@hanmail.net
윤신애	충북 청주시 서원구 1순환로 충북대학교병원 본관 4층 소아청소년과 의국	dalen@hanmail.net
윤유민	경기도 안양시 동안구 관평로170번길 22 한림대학교성심병원 4층 소아청소년과 의국	abstain-from@hanmail.net
윤인애	경상남도 창원시 성산구 성주동 삼정자로 11 창원경상대학교 소아청소년과	peetol@hanmail.net
윤주영	경상남도 양산시 금오로 20 부산대학교 어린이병원 4층 소아청소년과 의국	pimpolloy@gmail.com
윤지희	서울 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동) 서울아산병원 소아청소년과	love2ou@naver.com
윤혜란	서울특별시 도봉구 삼양로144길 33 (쌍문동) 덕성여자대학교 약학대학 신관 312	hyeran11@duksung.ac.kr
이동현	경상남도 진주시 강남로 79 경상대병원 진단검사의학과	jaorinm99@hotmail.com
이동환	충남천안시 동남구 망향로 201 단국대학교병원 소아청소년과	ldh4992@hanmail.net
이범희	서울특별시 송파구 올림픽로43길 풍납동 88 서울아산병원 소아청소년과	bhlee@amc.seoul.kr
이병유	서울 서대문구 연희로 38-20 (연희동, 연희 대우 아파트) 103동2101호	leebw998@naver.com
이선주	경상북도 경주시 석장동 1090-1 동국대학교 경주병원 소아청소년과	yeonseung@dongguk.ac.kr
이소윤	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동) 목암빌딩 4층 (주)녹십자지능	sylee@greencross.com
이수영	경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 산5) 아주대학교병원 소아청소년과	jsjs87@ajou.ac.kr
이영목	서울 강남구 언주로 211 연세대학교 강남세브란스병원 소아청소년과	YMLEEMD@yuhs.ac
이원배	경기도 부천시 원미구 소사동 2 가톨릭의대 부천성모병원 소아청소년과	leewb@catholic.ac.kr
이은실	대구광역시 남구 대명동 317-1 영남의대병원 소아청소년과	les2055@ynu.ac.kr
이은희	서울시 강남구 포이동 164-10 녹십자 의료재단 임상검사센터	ehlee@mail.gcrl.co.kr
이인규	충청남도 천안시 서북구 동서대로 65 (두정동) 두정이진병원 소아청소년과	inkyuyi@paran.com
이정민	충남 홍성군 홍성읍 내포로146번길 6 (광성하이츠빌라) 504호	5610645a@naver.com
이정현	부산광역시 서구 압남동 고신대학교복음병원 3동 1층 소아청소년과	agasoah@hanmail.net
이정호	서울시 용산구 대사관로 59 순천향대학교 부속 서울병원 모자보건센터 2층 소아청소년과	yamim@daum.net
이준	경남 양산시 물금읍 금오로 20 부산대어린이병원 4층 소아청소년과 의국	africams@gmail.com
이준화	경상남도 창원시 마산 회원구 팔용로 158 성균관대학교 삼성창원병원 소아청소년과	ljh3643@hanmail.net
이지선	경기도 성남시 분당구 이매동 아름마을태양아파트 (301~309동) 306동 1205호	uiuni@naver.com
이지은	인천광역시 중구 인항로 27 인하대병원 소아청소년과 외래 1층	anicca@inha.ac.kr
이진성	경기도 부천시 소사본동 호현로 489번길 28 부천세종병원 정밀의료센터 소아청소년과	jinsunglee@yuhs.ac
이하늘	경기도 용인시 처인구 역북동 용인세브란스병원 소아청소년과	haneul_sky_lee@yuhs.ac
이학명	경기도 수원시 팔달구 경수대로565번길 51 (인계동) 메이저요양병원 소아청소년과	lmph@naver.com
이향자	경기도 용인시 흥덕1로 13, 흥덕 IT 밸리 타워동 26층, 특수분석팀	jaya1228@scllab.co.kr
이현범	서울 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동) 생처분자인식연구센터 L3567	hyunbeom@kist.re.kr
이현주	서울특별시 강남구 언주로 211 강남세브란스병원 소아과학교실	genejoo@yuhs.ac
이현주	서울 종로구 대학로 101 (연건동) 어린이병원 소아청소년과	dbals2@naver.com
이흥진	서울특별시 강서구 화곡로 372 한국건강관리협회	hongjinlee@naver.com
임민지	서울특별시 강남구 일원로 81 삼성서울병원 본관 8층 소아청소년과의국	mj311@naver.com
임지숙	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동) 녹십자 의료재단 특수생화학 파트	invincibleg17@gmail.com
임한혁	대전시 중구 문화로 282 충남대학교병원 소아청소년과	damus@cnuh.co.kr
장원녕	경기도 하남시 미사강변중앙로 226 우성르보아파크 서울365소아청소년과의원	nadri1217@naver.com
장진희	충북 청주시 청원구 충청대로139번길 18 (올량동, 두진백로그린타운) 104-204	jini-manse@hanmail.net
전경란	부산광역시 해운대구 좌4동 인제대학교해운대백병원 진단검사의학과	altabis@naver.com
전영미	충청북도 청주시 흥덕구 직지대로 745 (운천동, 김숙자소아.청소년병원)	zeromijeon@hanmail.net
전재성	경상남도 양산시 물금읍 금오로 20 양산부산대학교병원 소아청소년과과의국	intotherainz@naver.com
전종근	경상남도 양산시 물금읍 금오로 20 양산부산대학교병원 소아청소년과과의국 사무실	chongkun@pusan.ac.kr
정경중	광주시 광산구 운남동 785-1 석경빌딩2층 운남푸른소아청소년과의원	implim@hanmail.net
정남희	서울특별시 양천구 안양천로 1071 (목동) 이화여대목동병원 의과학 A동 생화학 교실 411호	prettycy@naver.com
정도석	서울시 관악구 청룡동 927-1 아이빛소아청소년과의원	jkjkj@unitel.co.kr
정성철	서울시 강서구 마곡동로2길 25, 이화여대 의과대학 생화학교실	jungsc@ewha.ac.kr
정소윤	서울특별시 용산구 한남동 순천향대학병원 의학연구동 113호	bergamot7@naver.com

성 명	주 소	E-mail
정소정	서울시 광진구 화양동 4-12 건국대학교병원 소아청소년과	scchung@kuh.ac.kr
정소희	전주시 완산구 평화동1가 708-3 2층 해맑은연합 소아청소년과의원	heyachung@hanmail.net
정우영	부산광역시 부산진구 복지로 75 (개금동, 부산백병원) 소아청소년과	chungwy@chol.com
정유진	경기도 고양시 덕양구 화수로14번길 화정동 55 명지병원 소아청소년과 외래	lindsey515@hotmail.com
정은구	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동) 목암빌딩 4층 (주)녹십자지능	megablast@greencross.com
정지은	대구광역시 남구 두류공원로 대명동 17 대구가톨릭대학교병원 소아청소년과	neojeong@cu.ac.kr
정한빈	강원도 춘천시 삭주로 77 한림대학교춘천성심병원 소아청소년과	hihb@naver.com
조교은	서울 서대문구 연세로 50-1 (신촌동) 어린이병원 3층 뇌파판독실	jkywoon@gmail.com
조민정	경상남도 창원시 성산구 성주동 삼정자로 11 창원경상대학교 소아청소년과	mjchomd@gmail.com
조성운	서울시 강남구 일원동 삼성생명빌딩 5층 C동 소아청소년과	nadri1217@naver.com
조윤희	서울특별시 성동구 왕십리로 222-1 (사근동) 한양대학교병원 유전학교실	yhcho@hanyang.ac.kr
조자향	서울특별시 강동구 상일동 동남로 892 강동경희대병원 소아청소년과	hekate82@naver.com
진동규	서울특별시 강남구 일원로 81 삼성서울병원 소아청소년과	jindk.jin@samsung.com
진혜영	경기도 고양시 일산동구 마두1동 809 국립암센터 소아청소년과	jinx79@hanmail.net
차명진	서울특별시 서대문구 연세로 50-1 세브란스병원 제2관 5층 소아청소년과 의사실4	mjcha07@gmail.com
채규영	경기도 성남시 분당구 야탑동 351 차의과대학분당차병원 소아청소년과	danielchae21@gmail.com
최미란	인천광역시 중구 인항로 27 인하대병원 8층 소아청소년과의국	cmran97@gmail.com
최민선	광주광역시 동구 서남동 필문대로 365 소아청소년과	mschoi@chosun.ac.kr
최봉석	광주시 광산구 월곡동 683-5 소진빌딩 3층 키르나무 소아청소년과의원	dolped@hanmail.net
최서열	충남천안시 동남구 망향로 201 단국대학교병원 소아청소년과	dkpd112@naver.com
최수영	강원 원주시 흥업면 연세대길 1 과학기술대학 미래관	to_csy@naver.com
최영주	서울 영등포구 63로 10 (여의도동) 본관 6층 소아청소년과 의국	cyju9540@naver.com
최윤수	서울특별시 종로구 대학로 연건동 101 서울대학교 어린이병원 6층 소아과의국	lecielleicel@naver.com
최인희	서울특별시 송파구 풍납동 388-1 서울아산병원 의학유전학센터	ina@amc.seoul.kr
최정은	서울 강서구 공향대로 260 (마곡동) 이대서울병원 소아청소년과	bubblebubble25@hanmail.net
최중완	강원도 춘천시 삭주로 77 한림대학교춘천성심병원 소아청소년과	zom157@naver.com
최지선	경기도 용인시 기흥구 흥덕1로 13 A동26층 특수분석팀	saramam@scllab.co.kr
한지윤	대전광역시 중구 대흥로 64 (대흥동) 성모병원 소아청소년과	han024@catholic.ac.kr
한현식	충청북도 청주시 흥덕구 개신동 충북대학교병원 소아청소년과	hshan@chungbuk.ac.kr
허림	부산광역시 사하구 장림2동 332-2 행복한어린이병원 소아청소년과	rimmhuh@hanmail.net
홍윙희	경기도 부천시 원미구 조마루로 170 순천향대학교부천병원 소아청소년과	lemonady@hanmail.net
홍인희	대구광역시 서구 중리동 1162번지 대구의료원 소아청소년과	bokyu2000@hotmail.com
황수경	대구광역시 북구 호국로 807 (학정동) 칠곡경북대학교병원 소아청소년과	skhwang@knu.ac.kr
황유선	인천광역시 계양구 작전동 한림병원 신관 4층 진단검사의학과	ssun8@hanmail.net

논문 심사 규정

1. 원고는 학회 홈페이지 논문투고심사 시스템을 통해 온라인으로 투고한다.
2. 간행위원회는 투고된 원고의 투고 규정 준수 여부를 확인하고 규정에 맞지 않는 원고를 반송한다.
3. 간행위원회는 투고 규정을 준수한 원고의 제1저자에게 원고의 접수를 통지한다.
4. 간행위원회는 접수된 원고의 심사를 2명의 심사위원에게 위촉한다.
5. 위촉된 심사위원이 원고를 검토한 후 심사할 수 없다고 판단한 경우에는 즉시 심사 불가의 사유를 밝히고 회신해야 한다.
6. 심사위원들은 원고를 심사한 후 ① [게재] ② [수정 후 게재] ③ [수정 후 재심사] ④ [게재 불가] 중의 하나로 판정하고 심사결과표를 작성한다. 심사 결과를 [수정 후 게재], [수정 후 재심사], 혹은 [게재 불가]로 판정한 심사위원은 반드시 심사 의견을 함께 제시해야 한다.
7. 투고된 원고의 내용은 저자의 지적 재산으로 심사위원들과 간행위원회 내부에서만 검토되어야 하고 출판 전에 외부에 공개되어서는 안 된다.
8. 간행위원장은 심사위원들의 심사결과를 종합하여 ① [게재] ② [수정 후 게재] ③ [수정 후 재심사] ④ [게재 불가] 중의 하나로 1차 심사의 총평을 하여 저자에게 통지한다. 저자에게 심사위원의 신분은 알리지 않는다.
9. 1차 심사 결과 수정이 필요하다는 판정 ([수정 후 게재] 혹은 [수정 후 재심사])을 받은 원고의 저자는 심사 의견을 참고하여 원고를 수정, 보완한 후 원고투고심사 시스템의 [수정논문투고]를 통해 1차수정 원고와 심사답변서를 제출한다. 저자는 심사답변서에서 심사 의견을 제시한 모든 심사위원들의 개별 심사 의견에 대해 각각 자세히 답변하여야 한다.
10. 1차 심사 결과 [수정 후 게재]로 판정 받은 원고의 1차 수정 원고와 심사답변서는 간행위원장이 검토한 뒤 ① [게재] ② [추가 수정 후 게재] 중의 하나로 판정하고 저자에게 통지한다.
11. 1차 심사 결과 [수정 후 재심사]로 판정한 심사위원(들)은 수정 원고와 심사답변서를 다시 심사한 후 ① [게재] ② [수정 후 게재] ③ [수정 후 재심사] ④ [게재 불가] 중의 하나로 다시 판정하고 심사결과표를 작성한다. 2차 심사 결과를 [수정 후 게재], [수정 후 재심사], 혹은 [게재 불가]로 판정한 심사 위원은 반드시 2차 심사 의견을 제시하여야 한다.
12. 간행위원장은 심사 위원들의 2차 심사결과를 종합하여 ① [게재] ② [수정 후 게재] ③ [수정 후 재심사] ④ [게재 불가] 중의 하나로 2차 심사 총평을 하고 저자에게 통지한다.
13. 2차 심사 결과 수정이 필요하다는 판정 ([수정 후 게재] 혹은 [수정 후 재심사])을 받은 원고의 저자는 2차 심사 의견을 참고하여 원고를 다시 수정, 보완한 후 학회 원고투고심사 시스템의 [수정논문투고]를 통해 2차 수정 원고와 심사답변서를 제출한다.
14. 3차 심사 이후에 계속되는 심사 절차는 2차 심사에서의와 같다.
15. 심사 결과 [게재]로 판정 받은 원고의 저자는 한글 및 영문 저자명과 소속, 책임저자의 성명, 우편번호, 주소, 전화번호, 팩스번호 및 전자우편주소, 필요한 경우에는 요약 제목 (Running title)과 수혜연구비 등을 기재한 표지를 원고 앞에 삽입한 최종 원고를 작성하여 학회 원고투고심사 시스템의 [최종논문투고]를 통해 제출한다. 또 [저자권 인계동의서]를 작성하여 우편이나 팩스로 간행위원회로 보낸다.
16. 접수된 최종 원고는 출판사로 전달되어 인쇄된다.
17. 간행위원회는 심사 후 [게재]의 판정을 받은 원고의 저자가 요청하는 경우 [게재예정증명서]를 발행한다.

대한유전성대사질환학회 연구출판윤리규정

2011년 6월 21일 개정

제 1 장 총 칙

제 1 조 (목적) 본 연구출판윤리규정은 대한유전성대사질환학회에서 발간하는 학술지 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 연구 결과를 게재하고자 논문 등을 제출하거나, 이를 심사, 평가, 출판할 때, 연구·출판의 부정 행위를 방지하고 윤리성을 확보하는데 필요한 연구자 및 심사자의 역할과 책임에 관한 원칙과 방향을 제시함을 목적으로 한다.

제 2 조 (적용 대상) 본 규정은 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 제출된 원저, 증례 보고, 기고문, 편지, 기타 관련 자료 및 제반 문건을 대상으로 한다.

제 2 장 용어 정의

제 1 조 (용어의 정의)

제 1 항. 연구 윤리(research ethics): 연구 수행에서 연구 진실성과 관련된 윤리로 포괄적으로 출판 윤리도 포함되며, 날조 및 변조와 표절에 관한 사항, 생명 윤리와 동의서에 관한 사항, 자료의 분석과 표현에 관한 사항을 포함

제 2 항. 출판 윤리(publication ethics): 연구 결과물의 출판 진실성과 관련된 윤리로 저자됨, 이해 관계, 중복 출판, 심사와 편집 과정에서 윤리 사항 등을 포함

제 3 항. 날조(fabrication): 존재하지 않는 기록을 의도적으로 만들어 내는 것

제 4 항. 변조(falsification): 연구를 시행하여 얻은 자료를 선택적으로 변경하거나 자료의 통계 분석에서 불확실한 것을 그릇되게 설명하는 것

제 5 항. 이중(중복)게재(duplicate or redundant or overlapping publication): 이미 출판된 논문과 상당 부분이 겹치는 내용을 다시 출판하는 경우로 자기표절, 분할출간, 덧붙이기 출간도 포함되며, 이차게재와는 다른 개념임

제 6 항. 덧붙이기출간(imalas publication): 출판된 논문에 증례 수를 늘려 같은 결론의 논문으로 출간하는 경우로 이중게재의 일종으로 간주함

제 7 항. 분할 출간(salami publication): 일련의 연구를 수행하고 최소 출판 단위로 나누어 두 편 이상으로 논문을 출간하는 경우로 이중 게재의 일종으로 간주함

제 8 항. 자기 표절(self-plagiarism): 이미 출판된 자기 논문의 내용 일부, 표, 그림 등을 출처를 밝히지 않고 사용하는 경우로 이중 게재의 일종으로 간주함

제 9 항. 표절(plagiarism): 타인의 아이디어, 방법, 결과물, 문장 등을 적절한 인용이나 승인 없이 도용하는 행위

제10 항. 이차 게재 또는 이차 출판(secondary publication): 비슷한 연구 결과물을 서로 다른 출판물에 이중 게재를 하는 것을 말하며, 이중 게재와 달리 '생의학 학술지에 투고하는 원고의 통일 양식'에 기술된 아래의 6가지 조건을 만족하는 경우에 한함

- 1) 저자는 원전을 출판한 학술지 편집인과 이차출판을 하려는 학술지 편집인 양쪽의 승인을 받아야 한다. 이차출판을 하려는 학술지 편집인은 원전의 복사물, 별쇄본 또는 원고 그 자체를 갖고 있어야 한다.
- 2) 원전을 출판한 학술지의 선취권(先取權, priority)을 존중하여야 하며, 가능한 한 일차출판과 이차출판 사이에 (양 쪽 편집인이 타협하여 양해하지 않는 한) 최소 일주일 이상 간격을 두는 것이 좋다.

- 3) 이차출판을 하는 학술지는 원전 학술지와 다른 독자층을 대상으로 하여야 한다. 이 경우 축약판(縮約版, abbreviated version)으로 충분할 수도 있다.
 - 4) 이차출판한 논문은 원전의 자료와 해석을 성실하게 그대로 반영하여야 한다.
 - 5) 이차출판한 논문의 표제지(title page)의 각주(脚註, footnote)에 이 논문 전부 혹은 일부가 이미 출판되었음을 독자, 상호심사자, 색인초록기관이 알 수 있도록 명시하고 원전을 기록하여야 한다. 각주의 예문: "이 논문은 [학술지명, 자세한 서지사항 자료]에 일차 발표된 연구에 기초하고 있다". 이차출판 승인비용은 무료이다. 이차출판 논문 제목에 그 것이 이차출판이라는 내용이 삽입되어야 한다.
 - 6) 미국국립의학도서관은 번역본이 이차출판이라고 인정하지 않으며 원 논문이 학술지에 출간되어 메드라인(MEDLINE)에 색인되어 있었을 때 번역본을 다시 등재하지 않는다.
- 제11 항. 이해관계(conflict of interest): 논문의 출판과 관련된 사람 또는 기관이 특정 논문에 재정적인 이익이 걸려 있거나 사적인 특별한 관련이 있는 경우
- 제12 항. 저자됨(authorship): 출판하는 논문의 연구에 실제적인 지적 공헌을 한 사람
- 제13 항. 논문 철회(withdrawal): 저자가 제출한 논문의 문제점을 인정하고 자진하여 취소하는 경우로 학술지에 이미 게재되어 발간된 경우에는 사용할 수 없음
- 제14 항. 논문 취소(retraction): 출판된 논문에서 과학적인 부정 행위나 심각한 오류가 발견되어 향후 연구 자료로 활용되지 않도록 논문을 관련 데이터에서 삭제하고 연구 업적으로 인정하지 않는 것을 말함

제 3 장 연구 윤리

제 3 조 (날조, 변조, 표절) 연구자는 자신이 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 제출한 연구 논문, 기고문, 편지 등의 문헌들이 날조, 변조, 표절 등과 같은 연구 윤리에 위반 사항이 없도록 하여야 한다.

제 4 조 (윤리심의위원회) 인간과 관련된 모든 연구는 연구를 시작하기 전에 독립적인 연구윤리심의위원회(IRB)에서 연구계획서를 심의 받은 후 진행하여야 하며 이를 제출된 논문에 기술하는 것을 원칙으로 한다. 동물 실험과 관련된 모든 연구는 IRB 심사를 받았거나 동물실험에 관련된 국내, 국외의 실험 지침을 따랐는지 원고에 기술하여야 한다.

제 4 장 출판 윤리

제 5 조 (저자됨)

- 제 1 항. 간행위원회는 부당한 논문 저자 표시에 대한 의혹이 있거나, 부정에 관한 제보가 들어왔을 때, 나열한 저자들이 연구에서 무엇을 하였는지 요구할 수 있다.
- 제 2 항. 학술지 게재를 허가 한 후 '저자 추가' 또는 '저자 삭제'를 요구하는 경우 간행위원회는 해당 저자가 논문에서 어떤 역할을 하였는지를 밝히는 문건과 기존 저자들의 동의서를 요구할 수 있다.

제 6 조 (이해 관계) 연구자는 해당 연구에 영향을 끼친 재정적인 지원을 비롯하여 사적으로 특별한 이해 관련이 있는 경우 이를 밝혀야 한다.

제 7 조 (중복 출판과 오류)

- 제 1 항. 연구자는 논문을 제출할 때 이 논문이 다른 잡지에 실리지 않았고 논문이 채택된 후에도 다른 잡지에 제출하지 않을 것임을 밝혀야 한다.
- 제 2 항. 연구자는 이차 게재를 요구하고자 하는 경우 간행위원회에 이를 먼저 밝혀야 한다. 이차 게재 이외의 이중 게재는 허용되지 않는다.
- 제 3 항. 허용되지 않는 이중 게재에는 '덧붙이기 출간', '자기 표절', '분할 출간'이 포함된다.

제 4 항. 연구자는 자신의 논문에서 오류를 발견하였을 경우 내용 수정을 요청하여야 하며, 심각한 오류를 발견한 경우에는 논문이 게재되기 전에 논문 철회를 하여야 한다.

제 5 장 심사자 윤리

제 8 조 (심사자 윤리)

제 1 항. 심사자는 간행위원과 전문심사자(peer reviewer)를 모두 포함한다.

제 2 항. 심사자는 전문 지식인으로서의 논문 연구자의 독립성을 인정해 주어야 한다.

제 3 항. 간행위원은 독자, 저자 또는 전문심사자에게 보내는 편지나 전자 우편을 최대한 정중하고, 간략하고, 명확하게 써야 하며, 게재 거부를 통지할 때도 그것이 저자 개인을 평가하는 것이 아니라 해당 원고가 본 학술지 게재에 적합한지 여부를 평가한 결과라는 점을 정중하게 지적하고 저자도 이를 받아들일 수 있도록 하여야 한다.

제 4 항. 심사자는 의뢰 받은 논문을 심사규정이 정한 기간 내에 성실하게 평가하고 평가결과를 위원회에 통보하여야 한다.

제 5 항. 심사자의 부정 행위가 확인되었을 때 간행위원장은 일정 기간 본 학회지 투고의 금지, 심사 및 편집에 관한 업무에서 축출 조치 등을 시행할 수 있다.

제 9 조 (이해 관계)

제 1 항. 심사자는 심사 의뢰 받은 논문을 이해관계를 떠나 공정하게 평가하여야 하며, 충분한 근거를 명시하여 평가 결과를 기술하여야 한다.

제 2 항. 심사자의 논문 심사에 영향을 주는 이해관계는 재정적인 관계, 이익 경쟁과 같은 사적인 관계, 연구 경쟁과 지적인 관심사가 있다. 이를 반드시 고지하여야 한다.

제 3 항. 간행위원이나 전문심사자 중의 누구라도 직접적인 이해관계에 연루된 논문이 있는 경우 판정에 관여하지 않아야 한다.

제 10 조 (심사 의뢰) 전문 심사자에게 원고를 의뢰할 때 전문심사자가 해당 원고 또는 저자와 이해관계가 있을 때 어떻게 처신해야 하는지 미리 알려주어야 한다.

제 11 조 (비밀 서약)

제 1 항. 심사자는 심사 대상 논문에 대해 비밀을 지켜야 한다. 논문 평가를 위해 조언을 구하는 경우가 아니라면 다른 사람에게 보여주거나 논의하지 말아야 한다.

제 2 항. 간행위원은 윤리 위반에 대한 신고자의 신분을 외부에 공개하지 말아야 한다.

제 3 항. 윤리 위반에 대한 공식적인 결정 이외에 연구자 신분과 결정 과정에 대하여 외부에 공개하지 말아야 한다.

제 6 장 윤리 위반에 대한 처리

제 12 조 (소집과 의결)

제 1 항. 연구 윤리 또는 출판 윤리 위반을 인지하거나 제보가 있을 경우 간행위원장은 간행위원회를 소집하여야 한다.

제 2 항. 간행위원회의 결정은 재적위원 1/2 이상의 참석으로 성립하며, 출석위원 과반수의 찬성으로 의결한다.

제 3 항. 윤리 위반과 이해 관계가 얽혀있는 위원이 있으면 의견을 개진할 수는 있지만 관련된 사항의 결정 과정에 참여할 수 없다.

제 13 조 (심사)

제 1 항. 연구 윤리 위반 사항이 의심되는 경우, 이에 대한 검증 책임은 해당 연구가 수행될 당시 연구자의 소속 연구기관에 있으므로 간행위원회의 결정사항으로 해당 연구기관에 직접 조사를 수행해 줄 것을 요청할 수 있다.

제 2 항. 출판 윤리가 의심스러운 경우, 관련 자료를 취합하여 윤리 위반여부를 판단하여야 하며 징계가 필요하다고 여겨지는 경우 연구자에게 소명의 기회를 주어야 한다.

제 14 조 (소명)

제 1 항. 윤리 위반사항에 대한 결정에 앞서 간행위원회는 연구자로부터 최소한 한차례 이상의 소명의 기회를 주어야 한다. 이는 ‘비공개 참석 소명’ 또는 문서로 할 수 있다.

제 2 항. ‘비공개적 참석 소명’시 간행위원회는 해당 연구자의 신분이나 진행 상황에 대해 비밀을 유지하고 외부에 공개하지 않는다.

제 3 항. 소명의 기회를 거부하는 경우, 한차례 더 기회를 주어야 하며 이후로도 거부하는 경우 간행위원회는 위반에 대한 결정을 내릴 수 있다.

제 15 조 (결정 반복) 간행위원회는 소명 이후 위원회의 결정의 반복 여부를 결정한다.

제 16 조 (자료 보관) 간행위원회는 결정 후 이와 관련된 모든 자료와 회의록을 결정일로부터 5년간 보관하여야 한다.

제 17 조 (조치, 징계) 간행위원회는 연구자의 부정 행위의 정도에 따라 다음과 같은 다양한 수위의 결정을 내릴 수 있다.

- 교육적 내용을 담은 서한 발송
- 소속 기관장이나 연구비 지원기관에 공식 서한 발송
- 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 중복 출판이나 부정행위에 대한 공지의 글 발표
- 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 부정 행위 전모에 대한 간행위원장의 글 발표
- 부정 행위 책임이 있는 개인, 단위 및 기관에 대해 일정 기간 투고 금지
- 해당 논문의 공식적 철회 혹은 취소
- 타 학술지 편집인 및 색인기관에 통보
- 다른 조사와 조치를 취할 수 있는 기관에 보고

제 18 조 (보고) 간행위원회는 결정된 의결 사항에 대하여, 모든 근거와 증거를 포함하여 이를 연구출판윤리위원회에 즉시 보고하여야 한다.

제 7 장 연구출판윤리위원회

제 18 조 (구성) 연구출판윤리위원회의 구성은 대한유전성대사질환학 회장을 위원장으로 하며, 간행이사과 간행위원 및 대한유전성대사질환학 이사 중 선임하여 5인 이상으로 구성한다.

제 19 조 (의결 사항)

제 1 항. 연구출판윤리위원회는 연구 윤리의 위반과 관련하여 신고되거나 인지한 내용에 대하여 위반 내용을 독립적 지위에서 심의하여 해당 논문 및 연구자에 대한 징계 조치를 최종 결정한다.

제 2 항. 연구출판윤리위원회의 의결 사항은 위원 과반수 이상으로 처리하되, 해당 연구자에게 위원회의 결정에 대한 최종 소명 기회 부여를 검토할 수 있다.

제 3 항. 연구출판윤리위원회는 회의 내용을 회의록으로 작성하여 보관한다.

제 4 항. 연구출판윤리위원회의 의결 사항은 대한유전성대사질환학회에 최종 보고서로 제출하여야 하며, 보고서에는 심의 위촉 내용, 부정 행위의 내용, 위원의 명단과 의결 절차, 결정 사항의 근거 및 관련 증거, 심의 대상연구자의 소명 및 처리 절차가 포함된다.

제 8 장 부 칙

1. 본 규정의 개정 또는 폐지는 대한유전성대사질환학회 회칙 개정 절차에 준하여 시행한다.
2. 본 규정에 명시되지 않은 사항은 간행위원회의 심의, 결정에 따른다.
3. 본 규정은 2011년 6월 21일부터 시행한다.

투 고 규 정

2015년 4월 30일 재개정

1. 일반 지침

- 1) 대한유전성대사질환학회지 (영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases 영문 약칭 J Korean Soc Inher Metab Dis)는 대한유전성대사질환학회의 공식 학술잡지로 연 3회 (4월 30일, 8월 31일, 12월 31일) 발간한다.
- 2) 원고의 종류는 유전성대사질환과 관련된 원저, 증례보고, 단신 및 학회에서 청탁한 종설 등으로 한다.
- 3) 원고는 한글 또는 영문으로 작성한다. 한글 원고는 한글 표기가 원칙이며 맞춤법과 띄어쓰기를 정확히 한다. 의학용어는 대한의사협회 발행 [의학용어집]에 따른다. 영문 원고나 영문 초록은 사전에 올바른 영어로 감수 받아야 한다.
- 4) 고유명사, 약품명, 단위, 적절한 한글 번역이 없는 의학 용어 등은 영문으로 직접 표기한다. 한글만으로 의미의 전달이 어려운 의학 용어는 처음 사용할 때 괄호 안에 원어를 표기한 후 사용한다. 영문은 지명, 인명 등 대문자가 필요한 경우를 제외하고는 소문자를 사용한다.
- 5) 영문 약어는 최소화한다. 영문 약어를 처음 사용할 때에는 줄이지 않은 말을 쓰고 괄호 안에 약어를 기입한 다음부터 약어만 사용한다.
- 6) 숫자는 아라비아 숫자, 도량형은 미터법, 검사실 수치는 international system of unit (SI 단위)를 따르는 것을 원칙으로 한다.
- 7) 미생물의 종속명은 이탤릭체로 표기하며 처음 표기할 때에는 전체 이름(예: Echerichia coli)을 그 다음부터는 속명(예: E. coli)을 쓴다.
- 8) 원저는 학회지 10쪽 이내를 권장하며, 증례보고는 5쪽 이내로 한다. (학회지 1쪽에는 글자만 포함할 경우 한글 약 2,000 자가 들어간다.)
- 9) 심사용 원고 본문에는 저자나 그 소속 기관을 추정할 수 있는 기술 (예를 들어 병원, 학교 혹은 연구소의 이름이나 소재지)을 하지 않는다. 반드시 필요한 경우에는 “○○ 병원” 혹은 “XX시 지역” 등으로 표시하였다가 게재 승인을 얻은 후 교정에서 수정한다.
- 10) 모든 표와 그림(또는 사진)은 원작이어야 하며, 원작이 아닌 표나 그림(또는 사진)은 원작자의 승인을 받고 이 사실을 명기한 경우에만 허용된다.
- 11) 기타 사항은 “연구출판윤리규정”을 따른다.

2. 원고의 구성

- 1) 원저 (한글) : ① 표지 ② 영어 초록 및 색인 ③ 한글 제목과 서론 ④ 대상 및 방법 ⑤ 결과 ⑥ 고찰 ⑦ 감사의 글 ⑧ 한글 요약 ⑨ 참고문헌 ⑩ 표 ⑪ 그림(사진) 설명
(영문) : ① Title page ② Abstract and Key Word ③ Title and Introduction ④ Materials and Methods ⑤ Results ⑥ Discussion ⑦ Acknowledgements ⑧ 한글 요약(논문제목, 저자명, 소속기관명) ⑨ References ⑩ Tables ⑪ Figures Legends
- 2) 증례보고 (한글) : ① 표지 ② 영문초록 및 색인 ③ 한글 제목과 서론 ④ 증례 ⑤ 고찰 ⑥ 한글요약 ⑦ 참고문헌 ⑧ 표 ⑨ 그림 설명
(영문) : ① Title page ② Abstract ③ Title and Introduction ④ Case ⑤ Discussion ⑥ 한글요약 ⑦ References ⑧ Tables ⑩ Figure Legends
- 3) 단신 (Brief communication 혹은 Letter) : 서론, 방법 등의 구분 없이 계속된 형태로 작성하며 표나 그림은 2개 이내로 하고 참고문헌은 10개 이내로 한다.

3. 표 지

- 1) 표지는 첫 장에 따로 작성한다.
- 2) 한글논문의 경우 논문제목, 저자명, 소속기관명 및 요약제목을 기재한다. 하단에 책임저자의 성명, 주소, 소속, 전화번호, FAX번호, E mail주소, 연구비수혜여부와 발표여부를 표기한다.
- 3) 영문 논문의 경우 Full title, Author's names, Academic degrees, and affiliations 순으로 표기하며, 표지 하단에 Name, complete address, fax number, telephone number, and e-mail address for correspondence and reprints 등을 기록한다.
- 4) 한글 제목이 30자가 넘거나 영어 제목이 12 단어를 넘을 때에는 간추린 제목을 첨부한다.

4. 영문 초록

- 1) 한글 제목과 일치하는 영문 제목을 기재한다. 처음 투고시 영문 저자명과 영문 소속 기관명은 투고 원고 본문에 기재하지 않으며, 게재 승인 후 영문 저자명과 영문 소속 기관명을 기입하여 제출한다.
- 2) 원저의 경우 ① Purpose, ② Methods ③ Results ④ Conclusion의 네 문단으로 작성하며 전체 250단어 이내로 한다.
- 3) 종설과 증례보고의 영문초록은 서술형으로 250단어 이내로 작성한다.
- 4) 영문초록에는 각주나 표를 삽입하거나 참고문헌을 인용하지 않는다.
- 5) 색인(Key words)은 중요한 단어 3-10개를 선정하되 Index Medicus의 MeSH heading (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)에 있는 단어를 쓰는 것을 원칙으로 하며 영문 초록 하단에 첫 글자를 대문자로 기재한다.

5. 제목, 서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰

- 1) 서론 상단에 논문의 제목을 기재한다. 제목은 논문 내용을 토대로 구체적으로 기술한다. 한글제목이 20자 이상인 경우에는 별도의 요약제목을 기재한다. 저자명과 소속기관명은 투고 원고 본문에 기재하지 않으며, 게재 승인 후 원고에 저자명과 소속기관명을 기입하여 제출한다.
- 2) 서론에는 논문의 목적이 분명히 기술되어야 한다.
- 3) 대상 및 방법은 독자가 연구를 다시 해 볼 수 있도록 상세히 기술한다. 저자나 소속 기관명을 추정할 수 있는 내용(예를 들어 연구 수행 병원, 학교 혹은 연구소의 이름이나 소재지)을 기술해서는 안 되며 반드시 필요한 경우에만 “○○ 병원” 등으로 표시하였다가 게재 승인을 얻은 후 교정에서 수정한다. 기계, 시약 및 약품에는 제조 회사, 도시 및 국가를 괄호 안에 표시한다.
- 4) 결과는 명료하게 정리하고 *P* 값을 표시할 때 이탤릭체 대문자로 쓰며 $P < 0.01$ 또는 $P = 0.004$ 등으로 표기한다.
- 5) 고찰은 논문의 내용과 관계된 것만 기술한다.
- 6) 논문에 인용되는 참고문헌의 번호는 원고의 해당 위치에 위첨자로 표기한다. 한글 참고문헌의 한국인 저자명도 단독저자의 경우 “Kim11은...”, 2인 공저의 경우 “Park과 Lee5는...”, 3인 이상 공저의 경우 “Choi 등⁸⁾의...”와 같이 영문으로 기재한다. 한꺼번에 여러 개의 참고문헌을 인용하는 경우 인용번호가 연속되면 “...로 알려져 있다⁹⁻¹²⁾”로, 인용번호가 떨어져 있으면 “...라고 주장하였다^{4, 7)}” 또는 “...라고 한다^{17-9, 13)}”으로 기재한다.

6. 한글 요약

- 1) 원저의 경우 목적, 방법, 결과, 결론의 규정된 형식으로 작성하고 800자 이내여야 한다.
- 2) 증례보고의 경우 서술형으로 작성한다.
- 3) 저자나 소속 기관명을 추정할 수 있는 내용을 기술하지 않는다.
- 4) 본문에 사용된 약어는 한글요약에서 그대로 사용한다.

7. 감사의 글

감사의 글을 한글 요약 다음에 넣을 수 있다.

8. 참고문헌

- 1) 본문에서의 인용순서대로 아라비아 숫자 번호를 부여하고 그 순서대로 나열한다.
- 2) KoreaMed (<http://www.koreamed.org>)와 KMBASE (<http://kmbase.medric.or.kr/>)의 검색으로 관련 된 국내 문헌을 빠짐없이 인용하되, 모든 참고문헌은 영문으로 기재한다(한국어와 일본어 문헌도 반드시 영문으로 표기한다).
- 3) 저자명은 성 뒤에 생략부호 없이 이름의 약자만 기재한다. 공저자는 모두 기재하나 7명 이상인 경우는 6명까지만 기재하고 'et al.'로 기재한다.
- 4) 첫 자, 고유명사, 약자를 제외한 참고문헌의 논문 제목은 소문자로 기재한다.
- 5) 학술지명은 Index Medicus에 기재된 약자를 사용한다.
- 6) 참고문헌의 숫자는 원저는 40개 이내, 증례 보고는 20개 이내로 한다.
- 7) 참고 문헌의 표기 양식은 다음과 같다.
 - ① 정기 학술지 논문: 저자명. 제목. 잡지명 발행년도;권수(부록):면수.
Rittig S, Schaumburg H, Schmidt F, Hunsballe JM, Hansen AF, Kirk J, et al. Long-term studies of water balance in patients with nocturnal enuresis. Scand J Urol Nephrol 1997;31(Suppl 183):25-9.
 - ② 단행본: 저자명. 도서명. 판수. 도시:출판사, 발행년도:면수.
Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed. New York : McGraw-Hill, 2001:535-50.
 - ③ 단행본의 장(chapter) : 장 저자명. 장 제목. In : 도서 편찬인명, editors. 도서명. 판수. 도시: 출판사, 발행년도:면수.
Bergstein JM. Structure and function of the kidney. In : Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1996:1480-3.
 - ④ 기타 참고문헌: '소아과' 투고 규정이나 Vancouver 형식(BMJ 1991;302:338-41)에 따른다.

9. 표

- 1) 표는 본문 중간에 삽입하지 않고 원고의 마지막 부분 (그림 설명의 앞)에 한 페이지에 한 개씩 영문으로 작성한다.
- 2) 모든 표는 본문의 해당 부분에서 반드시 한 번 이상 인용하여야 하며 인용된 순서대로 번호를 부여하고 Table 1과 같이 부여한다.
- 3) 표의 제목은 표의 상단에 절과 구의 형태로 기술하며 명사와 형용사는 첫 자를 대문자로 하고 약어는 사용하지 않는다.
- 4) 표 내에는 수직선을 사용하지 않는다.
- 5) 표에 약어를 사용할 때에는 표 하단에 각주로 표시한다. 각주의 표시는 *, †, ‡, §, ||, ¶, ** 등으로 표시한다.

10. 그림(사진 포함)

- 1) 그림(사진)은 원고 문서 파일과 별도의 MS Power point 파일로 작성한다.
- 2) 모든 그림은 본문의 해당 부분에서 반드시 한 번 이상 인용하여야 하며 인용된 순서대로 번호를 부여하고 그림의 좌하단에 Fig. 1로 표기한다.
- 3) 같은 번호에 2개 이상의 그림이 있는 경우 Fig. 4A, Fig. 4B와 같이 표기한다.
- 4) 한 원고의 모든 그림을 하나의 MS Power point 파일에 그림 번호의 순서대로 저장한다.
- 5) 그림(사진) 파일은 충분히 선명한 화질로 저장된 것이어야 하며 사진의 경우 화소 수 1280×960 pixel 이상을 권장한다. 간행위원회는 심사에 부적당한 그림이나 사진 파일이 첨부된 원고를 반송할 수 있다.

11. 그림(사진 포함) 설명(Figure Legends)

- 1) 그림(사진 포함) 설명은 본문 중간에 삽입하지 않고 원고의 가장 마지막에 영문으로 작성한다.

- 2) 그림 설명은 완전한 영문 문장으로 화살표 등을 사용하여 자세히 설명한다. 조직 현미경 사진의 경우 염색법과 배율을 표시한다.
- 3) 그림에서 사용된 모든 약자는 해당 번호의 그림 설명 하단에서 설명한다

12. 원고의 제출

- 1) 원고를 제출하기 전에[저자점검표]를 이용하여 원고가 투고 규정에 적합한지를 반드시 확인한다.
- 2) 원고는 학회 홈페이지(<http://www.ksimd.org>)의 [온라인 논문 투고/심사]-[신규논문투고]를 통해 온라인으로 제출한다.
- 3) 원고의 투고 후의 심사 절차는 원고 심사규정에 따른다.

13. 논문게재료 및 별책

- 1) 원저 또는 증례보고는 소정의 게재료를 받는다.
- 2) 특수 인쇄를 필요로 할 때에는 그 비용을 저자가 부담한다.
- 3) 별책은 1차 교정 시에 필요한 부수를 청구하며 제작 비용은 저자가 부담한다.

14. 저작권

- 1) 본 학회지에 투고되는 모든 원고는 국내외의 저작권법에 저촉되지 않아야 한다.
- 2) 본 학회지에 게재된 논문의 저작권은 대한유전성대사질환학회가 소유한다.

15. 연구출판윤리 원칙 및 규정

1) 연구출판윤리 원칙

- (1) 연구 대상 사람과 동물의 보호(Protection of human and animal rights), IRB 승인

사람을 대상으로 연구한 경우 1964년에 만들어지고 2004년에 개정된 헬싱키선언문이나 의사협회' 의사윤리지침'에 따라 윤리적 기준에 부합했는지 밝혀야 하며, 연구윤리위원회(IRB) 승인서를 받아 그 내용을 원고에 기술한다.

동물실험인 경우 연구자는 실험과정이 IRB 승인을 받았거나 연구실에서의 동물실험에 관련된 국내, 국외의 실험 지침을 따랐는지 원고에 기술하여야 한다. 윤리적으로 진행되었는지 의구심이 제기된다면 연구자는 그들의 연구 방법에 대해서 설명해야 하며, IRB 심사위원들이 연구 내용 속에 의심되는 부분을 공개적으로 인정함을 보여줘야 한다.

- (2) 저자(Author), 저자됨(Authorship)

'저자'란 출판하는 논문의 연구에 실제적인 지적 공헌(substantive intellectual contributions)을 한 사람을 칭한다. 즉 중요한 학문적, 사회적, 재정적 연관성을 가지며 연구에 충분한 참여를 하고 내용의 일정 부분에 대해서 공적신뢰성을 가지는 자이다. 저자와 다른 공헌자와는 차별화가 되어야 한다. '저자됨'은 1) 학술적 개념과 계획 혹은 ,자료의 수집이나 분석 혹은 해석을 하는 데 있어서 상당한 공헌을 하고, 2) 논문을 작성하거나 중요한 내용을 수정하며, 3) 출간될 원고를 최종적으로 승인하는, 이 세 가지의 조건을 모두 만족시켜야한다(ICMJE).

- (3) 저작권 보호, 이중(중복)게재 방지, 저작권 인계동의서

다른 학술지에 이미 게재된 논문은 본 잡지에 게재하지 않으며, 또한 본 잡지에 게재된 논문은 임의로 다른 학술지에 게재할 수 없다. 즉, 본 잡지는 이중게재를 허락하지 않는다. 이중 게재를 발견한 경우 본 학회 간행위원회가 정하는 조치를 취할 수 있다. 소정의 절차를 득한 이차게재는 허락할 수 있다. 저자들은 논문 투고 시 별지의 소정 양식인 「저작권 인계 동의서」를 저자 전부의 서명으로 제출하여야 한다. 저작권(판권)관련 사용은 이 「저작권 인계 동의서」의 내용에 준한다.

- (4) 환자의 인권과 사생활 보호(Protection of privacy and confidentiality), 피험자 동의서(Informed consent) 환자는 ' 피험자 동의서' 없이 사생활을 침해받지 않을 권리가 있다. 환자 신원을 알 수 있게 하는 개인 정보는

논문의 서술 부분, 사진, 가계 등 어떤 형태로도 출판할 수 없다. 단 환자 개인 정보가 과학적 정보로서 필수 불가결한 경우에는 출판하기 전에 환자, 부모 또는 보호자에게 설명하고 서면으로 '피험자 동의서'를 받아야 한다. 환자의 세부적인 신상에 관한 사항은 꼭 필요한 경우가 아니라면 생략함이 옳으며 환자의 익명성을 확보하기 위하여 환자 자료를 변조하거나 위조해서는 안 된다. 익명성을 완전히 확보하기란 어려운 일이며, 조금이라도 신원이 노출될 가능성이 있는 경우에는 반드시 동의서를 받아야 한다. 예를 들면 환자 사진에서 눈을 가리는 것은 신원 보호 조치로는 불충분하다.

동의서를 받은 경우에는 그 사실을 출판하는 논문에 명시하여야 한다.

(5) 이해관계(Conflict of interest) 명시

이해관계란 논문의 출판과 관련된 사람(저자, 편집인, 전문가심사자, 출판인 등) 또는 기관이 특정 논문에 재정적인 이익이 걸려 있거나 사적인 특별한 관련이 있는 경우를 말한다. 즉 사람이나 기관의 재정적인 관계, 사적인 관계(겸직, 학문적인 경쟁, 지적소유권 경쟁 등), 연구의 경쟁, 지적인 관심사 등이다. 논문을 제출하는 저자는 시론, 종설 제출자를 포함하여 해당 연구에 영향을 끼칠 수 있는 1)재정적인 관계(재정 지원 사항, 연구비 수혜 여부, 자문 비용 및 주식취득 등, 2) 사적인 관계(겸직, 이익 경쟁, 지적재산권 경쟁), 3)연구 경쟁, 4) 지적인 관심사와 같은 이해관계를 논문표지 하단이나 감사의 글 등에 밝혀야 하며, 이를 모두 명시했음을 원고의 저자 전원의 서명이 있어야 한다.

- (6) 대한의학학술지편집인협회의 <의학논문 출판윤리 가이드라인>, 영국출판윤리위원회의 <Guidelines on Good Publication Practice>, 국제의학학술지 편집인협회의 <생의학학술지 투고 원고의 통일양식:생의학 논문 원고의 쓰기와 편집>상기 기술과 함께 기타 윤리규정 및 표절/중복게재/연구부정행위 등 모든 연구출판윤리와 연계되는 사항에 대한 심사 및 처리 절차는 대한의학학술지편집인협회에서 제정한 <의학논문 출판윤리 가이드라인, 2008년 1월 발행, http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html>, 영국출판윤리위원회의 <Guidelines on Good Publication Practice, <http://www.publicationethics.org.uk/guidelines>>, 국제의학학술지 편집인협회의 <생의학학술지 투고 원고의 통일양식:생의학 논문원고의 쓰기와 편집, 2007년 10월판, <http://www.icmje.org>>을 따른다.

2) 연구출판 윤리 규정 - 별도 작성

저작권 인계 동의서 및 저자 점검표

== 저작권 인계 동의서 ==

(잡지명 : 대한 유전성 대사질환 학회지)

대한 유전성 대사질환 학회 귀중

아래 논문의 저작권 중 일부를 본 잡지<대한 유전성 대사질환 학회지>의 발행인인 대한 유전성 대사질환 학회(회장)로 인계합니다.

1. 저자(들)는 본 논문의 판권을 가지며 논문의 내용에 책임을 집니다.
2. 저자(들)는 본 논문의 내용을 저자(들)의 다른 논문, 교과서, 강의록 등의 출판에 이용할 수 있습니다.
3. 본 잡지의 발행인은 저자(들)의 허락을 받아 인쇄하며, 이에 대하여서는 저자(들)로서 이의를 제기할 수 없습니다.
4. 본 잡지의 발행인은 저자(들)나 본 잡지 발행인의 허락 없이 타인에 의해 이루어지는 저작권 침해에 대하여 이의를 제기할 권리가 있습니다.

위와 같이 동의합니다.

20 년 월 일

한글제목					
영문제목					
저자	성 명	서 명	저자	성 명	서 명
책임저자			제5저자		
제1저자			제6저자		
제2저자			제7저자		
제3저자			제8저자		
제4저자			제9저자		

== 저자 점검표 ==

다음은 귀하가 본 학회에 투고하는 논문이 투고규정에 맞도록 각 항목별로 충실히 작성되어 있는지 점검하는 저자 점검표입니다. 논문 투고시 해당칸에 표시하여 논문과 함께 반드시 제출하십시오.

* 아래 원:은 원저, 증:은 증례에 해당되는 것으로 귀하가 제출하는 논문의 종류에 따라 해당 원저나 증례가 표시된 항목에 각각(v) 표시하기 바랍니다

· 전체

- 원,증 () 본 논문의 내용은 다른 학회지에 게재되지 않았고, 게재 예정도 없음
- 원,증 () 원고작성: A4용지에 double space로 작성
- 원,증 () 표지를 1페이지로 해서 각 페이지 하단에 일렬 페이지를 기입
- 원 () 원저는 표지, 영문초록, 서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰, 요약, 참고문헌, 표, 그림의 순서이며, 각각 새로운 페이지에서 시작
- 증 () 증례는 표지, 영문초록, 서론, 증례, 고찰, 참고문헌, 표, 그림의 순서이며, 각각 새로운 페이지에서 시작
- 원,증 () 원본 1부, 복사본 2부 등 함께 3부 작성
- 원,증 () 영문으로 작성된 논문은 별도 영문 검토 인정서 1부 작성 및 첨부
- 원,증 () 저작권 인계 동의서 및 저자 점검표 작성 및 첨부
- 원,증 () 소정의 논문 심사료 송금

· 표지

- 원,증 () 한글제목이 20자 이상(영문논문인 경우 영문제목이 30단어 이상)인 경우, 별도의 요약 제목 기재
- 원,증 () 책임저자의 우편번호, 주소, 전화번호, 팩스번호, e-mail 주소 기재

· 영문초록

- 원,증 () 영문은 영문법에 맞도록 작성
- 원,증 () 영문제목이 한글제목과 일치하도록 작성, 영문성명, 영문소속의 올바른 기재
- 원 () Purpose, Methods, Results, Conclusion으로 분리 기재하며, 250단어 이내로 기재
- 증 () 영문초록의 내용을 한 파라그래프로 줄을 바꾸지 않고 작성
- 원,증 () Key words 작성(Index medicus 권장 단어로 사용, 단어의 첫 글자는 대문자)

· 원저: 서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰 / 증례: 서론, 증례, 고찰

- 원,증 () 한글로 사용 가능한 용어는 한글로 기재
- 원,증 () 영문 사용시, 지명, 인명, 고유명사 등을 제외하고는 소문자로 기재
- 원,증 () 참고문헌은 인용 순서대로 일렬번호로 기재
- 원,증 () 참고문헌의 어깨번호 기재에서 투고규정 준수
- 원,증 () 영어단어 약자 사용시, 처음에는 원어(약자)를 사용하고, 다음부터는 약자 사용
- 원,증 () 사람 이름 인용시: 1인, 2인, 3인 이상에서 각각 투고규정에 맞도록 기재
- 원,증 () 세균명, 라틴어, P값 등은 이탤릭체로 기술
- 원 () 대상 및 방법과 결과는 소제목으로 구분하여 기술
- 원 () 결론이 필요한 경우에 고찰 말미에 결론 내용을 기술(단, 요약 중에는 결론 부분이 존재함)
- 원,증 () 단위 등은 소정 투고규정에 맞도록 기재(% , C를 제외하고는 한 칸씩 띄다)
- 원,증 () 숫자 표시할 때 천단위 간격으로, 표시 기재(예: 123,456,800)
- 원,증 () 환자의 동의 사항이 필요한 경우에 동의사항을 기재
- 원,증 () 사용된 통계방법의 정확한 기술

· 요약

- 원 () 대상, 방법, 결과, 결론의 구분 기술
- 증 () 대상, 방법, 결과, 결론의 구분과 같은 일정한 규격 없이 증례에 대한 요약으로 기술
- 원,증 () 앞에 사용된 약자는 그대로 사용

· 참고문헌

- 원,증 () 논문에서 인용한 부분과 참고문헌 번호의 일치
- 원,증 () 저자 성명의 기입 방법에서 투고규정 준수

- 원,증 () 저자가 6명 이상인 경우, 6명만 기입하고 나머지는 ‘et al.’ (영문), ‘등’ (한글)으로 기재
- 원,증 () 인용학술지의 공인 약자 확인
- 원,증 () 참고문헌의 연도;권:시작면-끝면의 표시 정확성 여부
- 원,증 () 면의 표시에서 끝면의 숫자가 시작면과 같은 숫자인 경우 끝면에서 공통되는 숫자는 생략
- 원,증 () 인용 논문의 제목에서 시작만 대문자이고 나머지는 소문자로 기재
- 원,증 () 단행본의 기재 방법 준수
- 원,증 () 단행본 중에서 chapter별 저자가 다른 경우의 기재 방법 준수
- 원,증 () 학술대회 초록집, 별책(supplement), 전자출판 인용에서 각각의 참고문헌 기재 방법 준수

• Table

- 원,증 () 제목에 약자 사용 금지
- 원,증 () 표 속에 사용된 약자는 표 하단에 설명 기재
- 원,증 () 내용은 빈도 순으로 작성
- 원,증 () 표 및 그림 속에서 어깨부호 작성시 투고규정에 맞는 어깨부호로 기재

• Figure

- 원,증 () Figure의 제목은 따로 legend로 작성
- 원,증 () 제목은 그림 내용을 상세히 설명하는 완전한 영문 문장으로 작성
- 원,증 () 그림은 선명한 것으로 하고, 그림의 순서 번호와 상하좌우 표시를 뒷면에 기재
- 원,증 () 조직소견인 경우, 염색법과 현미경 배율 표시
- 원,증 () 통계 표시가 필요한 경우 그림 속에 통계 표시

임원명단

명예회장	이동환 유한옥 이진성 이흥진 진동규	단국대학교병원 소아청소년과 울산대학교 서울아산병원 소아청소년과 부천세종병원 정밀의료센터 의학유전학과 한국건강관리협회 소아청소년과 성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과
회장	정성철	이화여자대학교 의과대학 생화학과
부회장	이영목	연세대학교 강남세브란스병원 소아청소년과
감사	양송현 김숙자	녹십자의료재단 대사의학연구소 김숙자소아청소년과
총무이사	전종근	양산부산대학교병원 소아청소년과
기획이사	윤혜란	덕성여자대학교 약학대학 약리학
학술이사	이범희	울산대학교 서울아산병원 소아청소년과
재무이사	조성운	성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과
간행이사	고정민	서울대학교병원 소아청소년과
간행간사	김유미	세종충남대병원 소아청소년과
보험이사	신영림	순천향대학교 부천순천향병원 소아청소년과
통계이사	이정호	순천향대학교 서울순천향병원 소아청소년과
홍보이사	손영배	아주대학교병원 의학유전학과

**대한 유전성 대사 질환
제 23권 제 2호 2023년**

인 쇄 : 2023년 12월 28일

발 행 : 2023년 12월 31일

발행인 : 정성철

편집인 : 고정민

발행소 : 대한 유전성 대사 질환 학회

50612

경상남도 양산시 물금읍 금오로 20

부산대학교 어린이병원 4층 소아청소년과 의국

전화: 055)910-2187

팩스: 055)360-2181

E-mail: ksimd2014@naver.com

인쇄소 : 피엔메드(PNMED)

전화: 02)2285-0895~6, 팩스: 02)712-4144

E-mail: yjc001@chol.com
