

한국인 남성 섬유증 진단을 위한 표준화된 땀 유발 염소 농도 분석

김수정¹ · 이민구² · 차승익³ · 박화영⁴ · 안강모⁵ · 기창석⁶ · 김정호¹

연세의대 진단검사의학교실¹ · 약리학교실², 경북대학교 의학전문대학원 내과학교실³, 을지대 소아청소년과학교실⁴, 성균관대 삼성서울병원 소아청소년과학교실⁵ · 진단검사의학교실⁶

Standardized Sweat Chloride Analysis for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in Korea

Sue Jung Kim, M.D.¹, Mingoo Lee, M.D.², Seung-Ick Cha, M.D.³, Hwa Young Park, M.D.⁴, Kang Mo Ahn, M.D.⁵,
Chang-Seok Ki, M.D.⁶, and Jeong-Ho Kim, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine¹, Pharmacology², Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Internal Medicine³,
Kyungpook National University School of Medicine, Daegu; Department of Pediatrics⁴, Eulji University School of Medicine, Daejeon;
Departments of Pediatrics⁵, Laboratory Medicine and Genetics⁶, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Seoul, Korea

Background : Cystic fibrosis is a chronic progressive autosomal recessive disorder caused by the *CFTR* gene mutations. It is quite common in Caucasians, but very rare in Asians. Sweat chloride test is known to be a screening test for the cystic fibrosis due to the fact that electrolyte levels in sweat are elevated in patients. In this study, sweat chloride levels in Korean population were measured and analyzed by using standardized pilocarpine iontophoresis sweat chloride test.

Methods : The sweat chloride test was performed in 47 patients referred to Yondong Severance Hospital from August, 2001 to April, 2007 and 41 healthy volunteers. The sweat chloride tests were conducted according to the CLSI C34-A2 guideline using pilocarpine iontophoresis method, and the chloride concentrations in sweat were measured by mercurimetric titration.

Results : Four patients showed sweat chloride concentrations higher than 60 mmol/L. Reference interval was calculated as 1.4-44.5 mmol/L by analysis of the results of healthy volunteers (n=41). Four patients who exhibited high sweat chloride levels, had characteristic clinical features of cystic fibrosis and their diagnoses were confirmed either by repeated sweat chloride test or genetic analysis.

Conclusions : Standardized sweat chloride test can be utilized as a useful diagnostic tool for cystic fibrosis in Koreans. In cases of sweat chloride levels higher than 40 mmol/L, the test should be repeated for the possible diagnosis of cystic fibrosis. All the confirmed Korean cases of cystic fibrosis showed sweat chloride level above 60 mmol/L. (*Korean J Lab Med* 2008;28:274-81)

Key Words : Cystic fibrosis, Sweat chloride test, *CFTR*

서론

접 수 : 2008년 2월 11일 접수번호 : KJLM2120
수정본접수 : 2008년 5월 9일
게재승인일 : 2008년 5월 22일
교신저자 : 김정호
우 135-720 서울시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 진단검사의학과
전화 : 02-2019-3532, Fax : 02-2019-4822
E-mail : jeongho@yuhs.ac

남성 섬유증(cystic fibrosis)은 제7번 염색체의 장완에 있는 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) 유전자의 돌연변이에 의해 생기는 만성 진행성 열성 유전질환이다[1, 2]. 세포막에 위치한 당단백질인 *CFTR*은 염소 채널 활성을 포함한 세포 내외의 이온의 흐름을 조절하는 역할

을 하는데, 이 당단백질에 이상이 생기면 외분비샘의 점막이 막혀서 폐, 췌장, 부비동, 간, 장 등의 장기가 손상을 입게 된다[3]. 남성 섬유증은 백인에게 꽤 흔한 열성 유전질환으로 발병률은 북아메리카의 경우 3,500명 중 1명이고, 유럽은 2,000명에서 3,000명 중 1명 꼴이다[4, 5]. 반면, 아시아에서는 발병률이 매우 낮는데, 인도의 경우, 40,000명에서 100,000명당 1명 꼴이며, 일본의 경우, 100,000명에서 350,000명당 1명꼴로 보고되고 있으며[4, 6] 한국인에게 역시 매우 드문 질환으로 알려져 있다. 대부분의 소아 환자는 출생 당시 태변성 장폐색증이 있었거나, 진행성 폐쇄성 폐질환, 만성 지방변증, 영양실조 등의 특징적인 임상양상을 나타내지만, 환자에 따라서 나타나는 임상양상이 매우 다양하고, 증상을 발현하는 연령 또한 유아에서 성인까지 다양하다[7]. 신생아 선별검사에 대한 많은 연구에서 조기 진단이 생존율을 증가시키는 것으로 나타나 현재 미국에서는 약 절반 정도의 주에서 신생아 선별검사를 시행하고 있다[8]. 따라서, 남성 섬유증이 임상적으로 의심되는 경우, 검사를 통하여 빠른 진단과 적극적인 치료가 이루어지도록 해야 한다.

1953년 Di Sant' Agnese 등이 남성 섬유증 환자에서 땀 분비속도는 정상인과 같으나 땀 속의 나트륨, 염소, 칼륨 농도가 증가한다는 사실을 밝힌 이래, 수십 년간 땀 염소 농도 검사는 남성 섬유증 진단에 최적의 표준검사로 이용되어 왔다[9]. 여러 가지 방법의 땀 전해질 검사가 시도되었으나, 부정확한 방법, 기술적 오류, 증발 및 오염, 희석 및 교정, 결과 보고 시의 오류로 인해 높은 위양성 및 위음성률이 나타나서[10] 미국 임상 및 검사 표준 연구소(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)에서는 남성 섬유증 진단에 사용하는 땀 검사의 검체 채취 및 정량검사의 표준적인 지침서(CLSI C34-A2)를 만들었고, 현재 정량적인 필로카핀 이온삼투요법(pilocarpine iontophoresis) 검사가 표준적인 방법으로서 권장되고 있다[11, 12]. 국내에서는 남성 섬유증 환자가 1988년에 처음 보고된 바 있으나 당시 표준적인 검사를 통한 땀 유발 염소 농도 검사는 이루어지지 못하였고, Di Sant' Agnese 등이 시행한 방법으로 땀 전해질 농도 검사를 시행하였다[7]. 현재까지 보고된 국내 남성 섬유증 환자는 모두 6명이며[7, 13-16], 이중 3명의 환자가 본원 검사실에 땀 유발 염소 농도 검사를 의뢰하여 정량적인 필로카핀 이온삼투요법 검사를 시행하였다. 본 연구에서는 본원에 의뢰된 환자 및 정상인을 대상으로 한 땀 유발 염소 농도 검사 결과를 분석하여 한국인에서의 땀 유발 염소 농도 검사 참고치를 제시하고, 검사 경험에 대하여 소개하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2001년 8월부터 2007년 4월까지 영동세브란스병원에 의뢰된 땀 유발 염소 농도 검사 64건 중 외국인과 가족검사를 제외한 47명의 환자에서 시행한 50건의 검사 결과와, 남성 섬유증 관련 증상 및 가족력이 없고, 수분섭취가 충분한 정상인 41명을 대상으로 시행한 41건의 검사 결과를 분석하였다. 대상군의 특성은 Table 1에 요약하였다. 정상인 자원자의 경우에는 검사에 대한 설명을 충분히 한 후, 자발적인 동의를 받았다. 47명의 환자 중 25명은 기관지확장증을 진단받았으며, 3명의 환자는 객담에서 *Pseudomonas aeruginosa*가 분리된 과거력이 있었고, 그 외에 재발성 폐렴, 부비동염, 비용종, 만성 기침, 폐공기증, 폐섬유증, 기관지천식, 만성 설사, 담즙울체, 담낭염, 황달 등의 진단 명으로 본 검사실에 땀 유발 염소 농도 검사가 의뢰되었다.

2. 연구 방법

1) 땀 유발 및 채취

CLSI C34-A2 지침서에 따라 필로카핀 이온삼투요법 검사를 시행하였다[11]. 미리 무게를 재어둔 거즈가 든 15 mL 원침 시험관을 준비하고, 환자의 앞팔을 잘 닦은 후, 그 위에 필로카핀 질산염 용액을 완전히 적신 거즈를 놓고 위팔에는 0.01 M 황산 전극 용액을 완전히 적신 거즈를 놓고, 두 거즈가 서로 닿지 않도록 하였다. 필로카핀 질산염 용액을 적신 거즈에는 양극 전극을 끼우고, 희석된 전극 용액을 적신 거즈에는 음극 전극을 끼웠다. 체구가 작은 아기의 경우에는 넓적다리에서 시행하였다. 단, 어떤 경우든 전류가 심장을 통하지 않도록 하였다. 삼투요법 장비는 Gibson 및 Cooke의 방법[12]을 따라 만든 기기를 사용하였다. 전류를 최대 4 mA까지 천천히 증가시킨 후 5분 동안 유지하여 필로카핀이 이온삼투요법을 통해 피부로 5분간 투과되도록 한 후, 전극과 거즈를 제거하고, 자극부위를 깨끗이 닦은 후 미리 무게를 재어둔 거즈를 덮고 그 위에 파라필름을 덮어 밀봉하여 증발을 막고 땀이 거즈에 모이도록 하였다. 30분간

Table 1. The characteristics of study population

Item	Patients (N=47)	Healthy volunteers (N=41)
Male gender [N (%)]	27 (57.4%)	13 (31.7%)
Mean age (range)	13 yr (3 months-53 yr)	29 yr (12-49 yr)

땀을 모은 후 거즈를 재빨리 꺼냈던 원침시험관으로 옮겼다. 이 때에 팔이나 파라필름에 남아 있는 땀이 없고 모두 채취되도록 주의하였다. 재현성을 확인하기 위해 동일한 검사를 양 팔에서 각각 시행하였다. 5.1×5.1 cm 거즈를 이용하여 최소한 0.075 g의 땀이 채취되도록 하였으며, 거즈 blank와 대조용액을 넣은 시험관을 함께 시험하였다. 환자의 땀이 채취된 15 mL 원침시험관에 탈이온수 5 mL을 넣고 땀이 거즈에서 용출되도록 vortex로 2분간 충분히 섞고 roller mixer에서 30분간 섞은 후 실온에 20분간 가만히 두었다가 원심분리기를 이용하여 3,000 rpm 속도로 짧게 원침시켰다. 상층액을 일정량 취해서 염소 농도를 적정하였다. 본 검사의 정확도 검증은 NaCl 표준액 30, 50 및 100 mmol/L 용액으로 하였으며, 미국 병리학회(www.cap.org) 외부정도관리 사업에 참여하여 정확도를 확인하였다.

2) 수은 적정법을 이용한 염소 농도 측정

Schaless 및 Schaless가 고안한 수은 적정법을 이용하였다[17].

유리 상태의 수은 이온은 염소와 반응을 하여, 염화제2수은을 생성하는데, 검체 속의 염소 이온이 수은 이온과 반응을 하고 용해되나, 과량의 수은 이온은 발색제인 diphenylcarbazone과 결합하여 청자색을 띠는 복합체를 이루는 원리를 이용하였다. 땀 검체에 발색제를 넣고 수은 이온 용액을 소량씩 첨가하면서 청자색을 띠는 적정점을 찾아, 첨가된 수은 이온 용액의 양을 이용하여 염소 농도를 계산하였다.

3) 유전자검사

Table 2의 증례 1 및 2의 경우에는 문헌에 보고된 대로 denaturation gradient gel electrophoresis 방법을 사용했고[15] 증례 3 및 4는 DNA 직접 염기서열분석을 이용하였다[16].

결 과

땀 염소 농도 검사의 내부정도관리 물질로 사용하기 위해 제조

Table 2. The clinical features of patients with high sweat chloride concentrations

No. case	Sex	Age (yr)	Sweat chloride concentration	Respiratory symptoms*	Gastro-intestinal symptoms†	Genetic analysis
			(mmol/L) Right (repeated result)/Left (repeated result)			
1 [‡]	F	13	108.1 (105.9)/169.1 (87.5)	+	+	Compound heterozygote (X1291/5T-V470)
2 [‡]	F	5	97.5 (75.4)/92.4 (79.5)	+	-	Polymorphism (2694T/G)
3 [§]	M	15	73.7 (66.2)/29.5 (59.9)	+	-	Compound heterozygote (Q98R/Q220X)
4	F	17	99.3/105.6	+	-	Compound heterozygote (delEx14A/IVS17a-26A>G)

*Cough, sputum, etc; †, diarrhea, steatorrhea, etc.
Reference: †Ahn et al., 2005[17], §Koh et al., 2006[18].
Abbreviations: F, female; M, male.

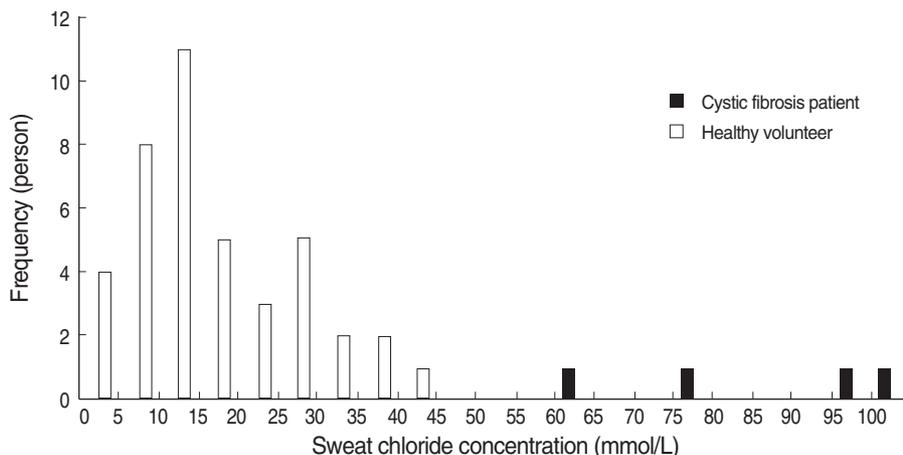


Fig. 1. The histogram of sweat chloride concentrations of cystic fibrosis patients and healthy volunteers. Only repeated results are presented in patients with duplicate results.

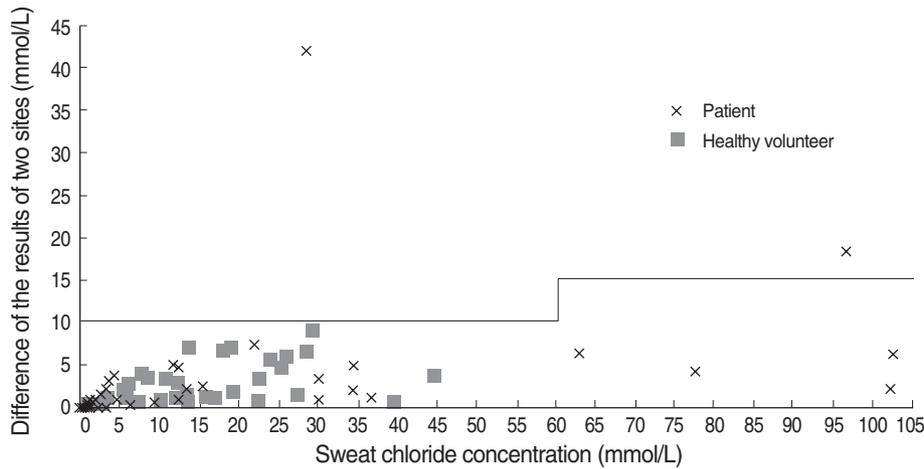


Fig. 2. The plot of differences of sweat chloride concentration between two sites (right and left) of each subject. The lines indicate the acceptable range of difference according to the CLSI guideline. Only repeated results are presented in patients with duplicate results.

한 NaCl 용액 30 mmol/L, 50 mmol/L, 100 mmol/L 용액의 최근 1년간의 평균 측정 농도는 각각 29.0 mmol/L, 47.9 mmol/L, 98.6 mmol/L로서 평균 %오차는 각각 -3.4%, -4.2%, -1.4%였고, 일간변이계수는 15.5%, 12.2%, 5.9%였다. 정상인을 대상으로 한 검사 결과 평균 땀 채취량은 237 μ L이었고, 땀 염소 농도의 평균값은 16.7 mmol/L였으며, 표준편차는 11.2 mmol/L이었고, 농도에 따른 분포는 Fig. 1에, 각 검사에서 두 부위 간의 차이는 Fig. 2에 나타내었다. 정상인에서는 두 부위 간에 0.1-9.0 mmol/L의 차이를 보였다. Shapiro-Wilk 검정을 시행하였을 때 정상인의 결과값이 정규분포를 보이지 않았으므로($P=0.0214$), 참고치는 2.5 및 97.5 퍼센타일 값인 1.4 mmol/L에서 44.5 mmol/L 까지로 산정하였다.

환자군을 대상으로 한 검사 결과 평균 땀 채취량은 212 μ L이었고, 측정된 두 부위 간의 차이는 0-61.0 mmol/L였으며 이를 Fig. 2에 나타내었다. 양측 땀 염소 농도 평균값이 60 mmol/L보다 큰 환자는 4명이었고, 이 중 3명은 재검을 통하여 60 mmol/L보다 큰 값이 나오는 것이 확인되었다. 나머지 1명은 환자의 사정에 의해 재검하지 못하였다. 높은 땀 염소 농도 결과를 보인 환자들에 대해서는 Table 2에 요약 정리하였고, 땀 염소 농도 분포는 Fig. 1에 나타내었다. 검사 당시 평균 연령은 13세였으며, 1명을 제외하고 모두 여자였으며, 모든 환자가 호흡기 증상을 보였고, 3명의 객담에서 *P. aeruginosa*가 분리되었으며, 1명에서는 소화기 증상도 보였다.

고 찰

남성 섬유증은 서양에서는 비교적 흔한 유전 질환이나 동양인에서는 매우 드문 질환으로 최근 몇 년 전까지는 우리나라에서 확진된 예가 없었으나 저자들은 전형적인 증상을 보이는 환

자를 대상으로 표준적인 땀 유발 염소 농도 검사 및 유전자검사를 통해 확진에 도움을 준 바 있으며[15], 그 이후 꾸준히 환자가 발견되고 있다. 우리나라 질병관리본부에도 남성 섬유증이 희귀 난치성 질환으로 등록되어 의료비 지원을 받을 수 있는 질환이 되었다[18]. 땀 유발 염소 농도 검사 결과 해석은 일반적으로 땀 염소 농도 결과가 40 mmol/L 이하이면 정상, 40-60 mmol/L이면 경계군, 60 mmol/L를 넘으면 땀 유발 염소 농도 검사 양성으로 판단하며[10, 19], CLSI 지침서에서도 60 mmol/L를 기준으로 하고 있다[11]. 본 연구에서는 정상인 41명을 대상으로 시행한 땀 유발 염소 농도 검사결과를 분석하여 1.4-44.5 mmol/L의 참고치를 얻을 수 있었다. 본 연구에서 얻은 참고치의 상한 값인 44.5 mmol/L는, Farrell과 Koscik이 정상과 경계군의 기준으로 삼은 40 mmol/L와 유사하다고 할 수 있다[20]. CLSI 지침서에 따르면 경계군(땀 염소 농도 40-60 mmol/L)에 해당하는 경우이거나, 60 mmol/L를 넘는 결과값을 보이는 경우에 재검을 하여 확인하도록 권장하고 있는데[11], 4명 중 3명은 재검 시 모두 60 mmol/L를 넘는 결과를 나타내는 것으로 확인되었고, 1명의 환자에서는 환자의 사정상 재검사를 시행하지 못하였다.

땀 염소 농도 검사의 정확도에 영향을 미치는 중요한 인자로 검사자의 숙련도, 검사 방법, 낮은 땀 분비속도로 인한 땀 검체량 부족이 있으며, 숙련도와 연관하여서는 땀 채취 전 팔을 닦은 증류수를 충분히 제거하지 않거나, 채취한 땀이 증발되거나, 타 부위 또는 검사자의 땀에 의해 오염되었을 때 오류가 발생할 수 있다[21, 22]. 따라서 CLSI 지침서에서는 정량적인 필로카핀 이온삼투요법을 사용하고, 숙련된 검사자가 검사하도록 권장하고 있으며, 정도관리 물질을 이용하여 정도관리를 수행하도록 하고, 땀 채취량은 5.1×5.1 cm 가아제를 이용했을 때 최소한 0.075 g 이상이 되도록 규정하고 있으며, 재현성 확인을 위해 환자의 두 부위에서 측정을 하도록 권장하고 있다[11]. 본 연구

에서는 2명의 환자 검사에서 각각 한쪽 부위의 땀 채취량이 0.075 g 미만으로 부족하여 다른 한쪽 부위의 결과만을 신뢰할 수 있었고, 재현성을 확인할 수 없었다. 두 환자 모두 12개월 미만의 아기로 피부 자극을 우려해 상대적으로 낮은 전류로 검사를 시행하여, 땀 분비속도가 낮아 땀 채취량이 충분하지 않았을 것으로 생각되었다. 또한, CLSI 지침서에서 땀 염소 농도 결과가 60 mmol/L 미만인 경우에 두 부위 결과의 차이가 10 mmol/L 이하이어야 하고, 60 mmol/L 이상인 경우에 차이가 15 mmol/L 이하이어야 검사를 신뢰할 수 있다고 하였다. 땀 염소 농도가 160 mmol/L를 넘는 경우는 생리적으로 불가능한 경우로 검사가 잘못되었을 가능성이 높으므로 재검을 해야 한다고 하였다 [11]. 양성결과를 보인 환자 중 1명이 첫 검사에서 오른쪽 팔의 결과는 108.1 mmol/L로 양성으로 판정할 수 있었으나, 왼쪽 팔의 결과가 169.1 mmol/L가 나와 신뢰할 수 없는 결과를 보여 재검하였다. 재검결과 여전히 18.4 mmol/L의 차이를 보였으나, 양측 땀 염소 농도 검사 결과가 모두 높아 낭성 섬유증을 시사하였고, 유전자검사서 양성으로 확인하였다. 세 번째 환자의 경우, 첫 검사에서 양팔 간의 차이가 15 mmol/L보다 크게 나와 재검을 하였고, 재검에서 양성이 확인되었다.

낭성 섬유증은 1가지 이상의 특징적인 임상 양상을 보이거나 낭성 섬유증을 가진 형제가 있거나 신생아 선별검사결과가 양성인면서, 땀 유발 염소 농도 검사가 2회 이상 양성이거나, 또는 두 개의 *CFTR* 유전자에 모두 돌연변이가 있거나, 비강 내 상피점막 전위차 검사를 통해 이온 수송에 문제가 있음을 확인한 경우에 진단할 수 있다 [19]. 땀 염소 농도가 60 mmol/L를 넘는 4명의 환자 모두 만성 기침, 가래, 기관지염, 폐렴, 기관지확장증 등의 전형적인 호흡기증상을 보였고, 3명에서 *P. aeruginosa*가 분리된 과거력이 있었고, 1명은 설사, 지방변 등의 소화기 증상도 나타내었다. 세 명의 환자에서만 재검을 시행하였고, 이 중 1명은 두 번의 검사에서 모두 양성을 보여 땀 유발 염소 농도 검사로 진단이 가능하였으며, 2명은 2회의 검사 중 한 번 또는 두 번의 검사가 권장하는 재검성 범위에 들지 못했으나 모두 땀 염소 농도가 높게 측정되었고 유전자 검사를 통해 돌연변이가 발견되어 확진할 수 있었다 [15, 16]. 재검을 시행하지 못한 나머지 1명의 환자는 1회의 땀 염소 농도 검사에서 양성을 보였고, 유전자 검사서 돌연변이를 확인하여 확진을 할 수 있었다 [17].

땀 염소 농도 검사 결과는 환자의 임상양상과 연령을 고려하여 해석하는 것이 중요하다. 24시간 이내에 출생한 정상 신생아의 25%가 65 mmol/L보다 높은 값의 땀 염소 농도 값을 보이는 것으로 알려져 있어서 [23] CLSI 지침서에서는 출생 후 48시간 이내의 신생아에게는 땀 유발 염소 농도 검사를 권장하지 않는

다 [11]. 본 연구에서는 출생 후 48시간 이내의 피검자는 없었다. 땀 염소 농도 결과가 높게 나온 네 명의 환자들의 검사 당시 연령은 평균 13세였는데, 미국의 진단 당시 연령의 중앙값이 6개월인 것을 생각하면 [24] 국내 환자의 진단이 늦게 이루어진다고 생각할 수 있다. 미국에서는 신생아 선별검사를 시행하는 경우가 많기 때문에 조기 진단에 유리할 것이고, 반대로 한국인에게는 워낙 드물기 때문에 감별 진단 시 가능성을 고려하지 않았거나, 의심이 되더라도 땀 염소 농도 검사를 의뢰할 수 있는 검사기관이 없었던 것도 진단이 늦어지는 원인일 것이다. 미국에서는 땀 염소 농도 검사를 시행하는 기관을 미국 낭성 섬유증 재단에서 인정한 기관으로 지정하고 있다 [25]. 본 검사실에서는 2001년부터 검사를 시작하였으며, 현재 국내에서 유일하게 CLSI 지침서에 따라 표준화된 정량적인 땀 염소 농도 검사를 시행하고 있으며 NaCl 용액을 만들어 사용하는 내부 정도관리 결과는 만족할 만하였고, 미국병리학회 외부정도관리사업에 참여하여 정확도를 확인하고 있다. 이 검사는 환자가 직접 내원하여야 시행 가능한 검사이므로 국내 주요 도시에 이 검사를 시행할 수 있는 기관이 있어 의심되는 환자에게 검사가 진행될 수 있어야 하겠다. 이 검사가 보급이 잘 되지 않은 이유 중 한 가지는 땀 유발을 일으킬 수 있도록 피부의 두 부위 사이에 전류를 통과시키는 Gibson Cooke 전원공급기를 수입하거나 직접 4 mA, 22.5 V 미만의 전류를 통과시키도록 고안 제작해서 사용해야 하기 때문이다 [26]. 또다른 어려움은 땀 유발을 하여 얻은 미량의 땀을 탈이온수로 적절히 희석하여 저농도의 염소 농도 검사를 하여야 하는데 이는 통상의 임상 검사실의 전해질 분석기로 검사하기에는 부정확하다는 것이다. Coulometry법으로 측정하는 것이 바람직하나 요즘 이 방법을 사용하는 검사실이 거의 없어 비록 수기법이기는 하나 수은 이온 적정법을 사용하는 것이 실용적이다 [26]. 미국의 임상 검사실에서는 대부분 땀 염소 농도 검사에 chloridometer를 사용하거나 직접 피부전극을 이용하고, 8%의 검사실에서 수동 적정법을 사용하고 있다 [27]. 이 방법은 chloridometer를 비롯한 기타 장비가 없을 때 좋은 대안이 될 수 있다.

땀 염소 농도 증가는 낭성 섬유증 이외에도 다른 질환이나 임상적인 조건에서 나타날 수 있다. 신경성식욕부진증, 아토피피부염, 자율신경장애, 외배엽형성이상, 환경적 빈곤, 가족성 담즙울체(바일러병), glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍, 저감마글로불린혈증, 클라인펠터증후군, 장기간 프로스타글란딘 E1 투여, 모리악증후군, 제1형 당뇨병, 퓨코스축적증, 갑상선 기능저하증, 신성요붕증, 단백칼로리 영양실조, 제1형 점액다당질증, 신장증, 가성저알도스테론증, 부신기능부전, 심리사회적

발달 장애 등에서도 땀 염소 농도가 높게 나타날 수 있다. 따라서 검사를 시행할 때에는 환자가 임상적으로 안정하며, 급성 질환 및 위와 같은 조건이 없는 상태이어야 하고, 수분을 충분히 섭취한 상태이면서, 염류 피질 호르몬을 투여하는 상태가 아니어야 한다[11]. 반대로 소수의 남성 섬유증 환자에서 땀 염소 농도가 낮게 나타날 수 있는데, Davis 등의 보고에 따르면, 남성 섬유증 환자 중 98%가 60 mmol/L 이상의 땀 염소 농도를 보이고, 1-2%가 50-60 mmol/L의 땀 염소 농도를 보이며, 1,000명 중 1명 정도의 환자는 50 mmol/L보다 낮은 땀 염소 농도를 나타낼 수 있다고 하였다[28]. 따라서, 경계군 또는 그보다 낮은 땀 염소 농도를 보이더라도, 만성 폐질환 및 다른 의심되는 증상을 나타내는 환자에서 남성 섬유증의 가능성을 완전히 배제하지 말고 필요한 경우 유전자 검사를 해볼 수 있을 것이다. 본 연구에서 땀 염소 농도가 40 mmol/L보다 낮은 환자는 43명이었는데, 동시에 *CFTR* 유전자 검사를 시행한 환자는 없어서 위음성을 확인할 수 없었고, 그것이 본 연구의 제한점이라 하겠으나, 땀 염소 농도 검사의 양성예측률은 높다는 것은 확인할 수 있었다.

땀 염소 농도 검사 대신 유전자 검사나 비강 내 상피점막 전위차 검사를 통해서도 남성 섬유증을 진단할 수 있다. 분자유전학적 진단은 2개의 *CFTR* 유전자의 돌연변이가 발견되면 확신이 가능하고, 보인자를 발견하는 데에도 도움이 되지만, 아직 남성 섬유증 진단에 쉽게 적용되지 못하고 있다. 그 이유는 보고된 *CFTR* 유전자의 돌연변이가 현재까지 1,500가지 이상이 넘는 것으로 알려져 있고[29], 한국인에게 흔한 돌연변이에 대한 자료가 많지 않아 유전자 검사를 먼저 시행하는 것이 비용 효과 면에서 땀 염소 농도검사에 비해 불리하며, 모든 돌연변이를 완전히 검출하지 못할 가능성이 있기 때문이다. 본 연구에서도 2회의 땀 염소 농도 검사에서 모두 양성을 보였던 환자에게 시행한 유전자 검사에서 다형성(2694T/G) 외에 특이한 결과를 찾지 못한 경우가 있었으나[15] 앞에서 언급했듯이 다양한 돌연변이를 모두 완벽하게 찾는 것이 쉬운 것은 아니라고 생각된다. 최근 비전형적 남성 섬유증 환자에서 임상적인 증상이 있어 자세한 유전자 검사를 시행함에도 불구하고 유전자 변이를 찾지 못한 증례들이 있었음이 밝혀져서 더 많은 연구가 필요하다는 보고가 있었다[30]. 앞으로 한국인에 호발하는 변이에 대한 연구가 이루어져, 이를 이용한 좀 더 간편한 유전자 검사를 시행할 수 있을 것으로 기대한다. 비강 내 상피점막 전위차 검사 역시 진단에 도움이 될 수 있으나 코 점막의 검사 위치에 따라 결과가 달라질 수 있으며, 코 점막에 염증이 있는 경우 위음성이 나타날 수 있다는 단점이 있다[19]. 따라서 현재까지 땀 염소 농도 검사가 남성 섬유증 진단 및 감별에는 가장 권장되는 검사라고 할 수 있다.

한국인에게 남성 섬유증이 의심되는 증상이 있는 경우, 표준적인 땀 염소 농도 검사를 유용한 선별검사로 이용할 수 있을 것으로 사료되며, 본 연구 결과와 CLSI 지침서를 기준으로 하여 땀 염소 농도가 40 mmol/L 이상인 경우 남성 섬유증을 의심할 수 있다. 이러한 환자에게 반복하여 땀 염소 농도 검사를 시행하는 것이 바람직하며, 본 연구에서 유전자 검사를 통해 남성 섬유증으로 확인된 증례는 모두 땀 염소 농도 검사 결과가 60 mmol/L 이상을 보였다. 국내에서도 남성 섬유증 환자가 발견되므로 더 큰 집단을 대상으로 한 연구를 통하여 정확한 유행률을 알아볼 필요가 있을 것이다.

요 약

배경 : 남성 섬유증은 *CFTR* 유전자의 돌연변이에 의해 생기는 만성 진행성 열성 유전질환으로 백인에게는 흔하지만 아시아에서는 발병률이 매우 낮다. 남성 섬유증 진단에 있어 환자의 땀 속 전해질 농도가 증가하는 사실을 이용한 땀 검사가 남성 섬유증의 선별 검사로 권장되고 있다. 본 검사실에서 시행하고 있는 표준화된 정량적인 필로카핀 이온삼투요법 땀 유발 염소 농도 검사 결과를 분석하고 한국인을 대상으로 한 땀 검사 경험을 소개하고자 하였다.

방법 : 2001년 8월부터 2007년 4월까지 영동세브란스병원에 의뢰된 47명의 환자에서 시행한 땀 유발 염소 농도 검사 결과와, 정상인 41명을 대상으로 시행한 검사 결과를 분석하였다. 땀 유발 염소 농도 검사는 CLSI 지침서에 따라 필로카핀 이온삼투요법 방법으로 이루어졌고, 염소 농도는 수은 적정법을 통하여 측정하였다.

결과 : 네 명의 환자의 땀 염소 농도가 60 mmol/L보다 크게 나왔고, 정상인을 대상으로 한 결과를 분석하여 1.4-44.5 mmol/L의 참고치를 얻었다. 정상인을 대상으로 검사하여 얻은 참고치는 44.5 mmol/L는 기존 연구에서 40 mmol/L부터 경계군을 나누어야 한다고 한 결과와 일치하였다(n=41). 높은 땀 염소 농도 결과를 보인 네 명의 환자는 모두 특징적인 임상양상을 보이면서 2회의 땀 염소 결과가 양성이었거나 유전자 검사에서 *CFTR* 유전자의 돌연변이가 발견되어 확신이 되었다.

결론 : 표준적인 땀 염소 농도 검사는 한국인에서의 남성 섬유증 진단에 유용한 선별 검사로 이용될 수 있을 것으로 생각되며, 땀 염소 농도가 40 mmol/L 이상일 때, 남성 섬유증을 의심할 수 있고, 재검을 시행하여 확인할 필요가 있고, 한국인에서 남성 섬유증으로 확인된 증례들은 모두 땀 염소 농도가 60 mmol/L 이상을 보였다.

감사의 글

땀 유발 염소 농도 검사를 시작하도록 격려한 연세의대 이비인후과학교실의 윤주현 교수와, 직접 시연을 해 준 미국 세인트루이스 소재 Washington 의대 소아병원의 Michael Landt 박사와, 염소 농도 측정에 도움을 준 미국 Standford 대학의 Cystic Fibrosis Research Laboratory의 Jeffrey J. Wine 박사, 및 정상참고범위 설정을 위해 땀 염소 농도 검사에 응해 준 자원자 여러분들께 감사의 뜻을 표합니다.

참고문헌

- Andersen D and Hodges R. Celiac syndrome v. genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946;72:62-80.
- Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985;230:1054-7.
- Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:754-7.
- World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)/A/ECFS Genoa, Italy, 19 June 2002: World Health Organization, 2004.
- Kosorok MR, Wei WH, Farrell PM. The incidence of cystic fibrosis. *Stat Med* 1996;15:449-62.
- Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:544-7.
- Moon HR, Ko TS, Ko YY, Choi JH, Kim YC. Cystic fibrosis--a case presented with recurrent bronchiolitis in infancy in a Korean male infant. *J Korean Med Sci* 1988;3:157-62.
- Strausbaugh SD and Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med* 2007;28:279-88.
- Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953;12:549-63.
- LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr* 1996;129:892-7.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline-second edition, C34-A2. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
- Gibson LE and Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-9.
- Park SH, Lee HJ, Kim JH, Park CH. Cystic fibrosis: case report. *J Korean Radiol Soc* 2002;47:693-6. (박시현, 이현주, 김지혜, 박철희. 낭성섬유증: 증례 보고. 대한방사선의학회지 2002;47:693-6.)
- Jang IS, Park CK, Jeon SC, Choi YW, Park DW, Kim YS, et al. Radiologic findings of cystic fibrosis in a Korean child at follow up study: case report. *J Korean Radiol Soc* 2003;49:503-6. (장일수, 박충기, 전석철, 최요원, 박동우, 김용수 등. 한국의 소아에서 발생한 낭성섬유증의 방사선학적 추적 관찰 소견: 증례 보고. 대한방사선의학회지 2003;49:503-6.)
- Ahn KM, Park HY, Lee JH, Lee MG, Kim JH, Kang IJ, et al. Cystic fibrosis in Korean children: a case report identified by a quantitative pilocarpine iontophoresis sweat test and genetic analysis. *J Korean Med Sci* 2005;20:153-7.
- Koh WJ, Ki CS, Kim JW, Kim JH, Lim SY. Report of a Korean patient with cystic fibrosis, carrying Q98R and Q220X mutations in the CFTR gene. *J Korean Med Sci* 2006;21:563-6.
- Schales O and Schales SS. A Simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluids. *J Biol Chem* 1941;140:879-84.
- Korean Center for Disease Control. <http://helpline.cdc.go.kr/web/main.html> (Updated on Jan 2008).
- Rosenstein BJ and Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
- Farrell PM and Koscik RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97:524-8.
- Shwachman H and Mohmoodian A. Quality of sweat test performance in the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Chem* 1979;25:158-61.
- LeGrys VA and Wood RE. Incidence and implications of false-negative sweat test reports in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:169-72.
- Hardy JD, Davison SH, Higgins MU, Polycarpou PN. Sweat tests in the newborn period. *Arch Dis Child* 1973;48:316-8.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 2005. Maryland: Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
- Cystic fibrosis foundation. <http://www.cff.org/aboutCFFFounda>

- tion/Locations/FindACareCenter/ (Updated on Jan 2008).
26. Mackay R, George P, Kirk J. Sweat testing for cystic fibrosis: A review of New Zealand laboratories. *J Paediatr Child Health* 2006;42:160-4.
27. LeGrys VA and Burnett RW. Current status of sweat testing in North America. Results of the College of American Pathologists needs assessment survey. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:865-7.
28. Davis PB, Hubbard VS, Di Sant'Agnes PA. Low sweat electrolytes in a patient with cystic fibrosis. *Am J Med* 1980;69:643-6.
29. Zielenski J, O'Brien A, Tsui LC (Eds.). Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html> (Updated on Mar 2007).
30. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med* 2002;347:401-7.