대한 유전성 대사질환 : 제 1 권 제 1 호, pp54~57, 2001

대사질환의 골수이식 치료 현황 : 순천향대학병원

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

서 원 석

동종골수이식으로 치유된 뮤코 다당체 침착증 Type VI 1예

뮤코 다당체 침착증(mucopolysacchairdoses, MPS)은 glycosaminoglycans (GAGs)의 분해 과정 중 어느 한 효소의 결핍에 의해 발생되는 지질 침착 질환중의 하나이다. 효소의 결핍에 따라 dermatan sulfate, heparan sulfate, keratan sulfate, chondroitin sulfate 등이 단독 혹은 병합해서 축적된다. 축적된 GAGs는 세포, 조직, 기관 등에 침착되어 다양한 임상양상을 나타내며 소변으로 다량 배출된다. MPS에서 효소 결핍은 10가지가 있다.

Maroteaux-Lamy 증후군(MLS)은 MPS분류에서 6번째 질환(MPS VI)이며 GAGs 분해 효소중 N-acetylgalactosamine-4-sulfatase (arylsulfatase B; AB)의 결핍에 의해서 초래되는 질환으로 dermatan sulfatem가 다양한 조직에 침착되는 유전성 대사질환이다. 임상증상으로는 조악한 얼굴, 간·비종대, 관절의 변형 및 골병변, 시력 및 청력의 이상, 심근기능장애를 초래하지만 지능은 정상이다. 상염색체 열성으로 유전되며 치료는 골수이식 및 유전자 치료가 시도되고 있다. 최근 MLS 환아에게 정상 AB 효소 활성을 보이며 주조직 적합 항원이 일치하는 혈연간 동종골수이식을 실시하여 AB를 성공적으로 대치할 수 있었다.

증 례

환 아 : 한○○, 여자, 6세

주 소 : 전신 무력감

현병력 : 6세 환아는 5세때 MPS 6형인 MLS를 진단 받았으며 특별한 치료 없이 지내오던 중 최근 조금만 걸어도 힘들어하고 전신 무력감 소견 보여 입원하였다.

과거력 : 정상 자연분만 하였고 1세 때까지는 건강히 잘 지냈으나 1세 이후부터 감기에 자주 걸렸다 하며 2세 때 천식으로 입원 치료 중 아이 외형이 이상하다는 말을 들었으며 당시 대사이상 검사에서 MPS가 의심되어 본원에 전원되어 검사결과 MPS 6형이 의심되었으나 특별한 치료 없이 지내왔다. 5세때 다시 입원하여 MPS 6형인 MLS로 진단하였고 6세때 서혜부 탈장, 만성 비대성 편도염과 아데노이드 비대증으로 일반외과와 이비인후과에서 동시에 수술 받았다.

가족력 : 자매이며 언니는 건강하고 대사이상 질환의 가족력은 없었다.

진찰소견 : 신체 계측상 두위 50 cm (50 백분위수), 흉위 50.5 cm (10 백분위수), 키 56.5 cm (3 백분위수 미만), 체중 13 kg (3 백분위수 미만)이었다. 전신 소견에서 키가 작고 얼굴은 거칠어 보였으며, 두경부 소견에서 이마 돌출이 있었으며 두 안구가 많이 돌출되고 각막은 혼탁이 있었다. 혀는 입 밖으로 나와 있었고 목은 짧았으며 척추 기형으로 가슴이 돌출되어 있었다. 심장의 박동은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았다. 복부에서 간과 비장이 3횡지 정도로 크게 만져졌으며 팔꿈치, 손목, 무릎, 발목 등의 굴곡이 심하였으며 손과 발이 뭉툭한 모양이며 잘 구부러지지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 말초 혈액 검사에서 백혈구는 6,600/mm^3 , 혈핵소는 12.8g/dL, 혈소판은 294,000/mm^3 이었으며, Cl 108 mmol/L, T-Ca 9.4 mg/dL 이었으며, 신기능 검사에서 BUN 3 mg/dL, Creatinine 0.4 mg/dL 이었다. 간기능 검사는 GOT 31 IU/L, GPT 16 IU/L이었으며, 소변검사는 정상이었다.

방사선 소견 : 단순 골방사선 검사에서 두부는 터어키안이 넓어져 있었으며 상완골은 내번되고 골간이 넓었으며 중수골과 지골 또한 짧고 넓었다. 경골과 비골의 골간단은 커브스(cuffing)되고 내번고가 관찰되어

전반적인 뼈의 이상이 심했으며 관절의 변형도 보였다.

심장 초음파검사 : 경한 이첨판 역류와 작은 대동맥 개존증이 있었으며 대동맥 판막이 두꺼워져 있었다.

시력 및 청력 유발검사 : 모두 정상이었다.

IQ 검사 : Korea Wechscler Intelligence Scale (KWIS)은 76으로 경계선(borderline)에 있었다.

유전성대사 이상검사 : 소변에서 spectrophotometric assay상 toluidine blue spot test상 양성(정상;음성)이었으며 cetylpyridinium chloride (CPC) precipitation test에서 411.76 cpc unit/g Cr (참고치; 9세이하<175)로 증가되었으며, thin layer chromatography (TLC)에서 dermatan sulfate, heparan sulfate, chondroitin sulfate가 관찰되어 MPS의 소견을 보였다.

생화학 유전검사 : 말초 혈액의 백혈구에서 fluorometric assay상 AB의 활성도가 현저히 떨어져 있어 MPS 6형인 MLS를 확진하게 되었다.

치료 및 경과 : 환아는 입원 후 심장 침범의 소견으로 조금만 걸어도 호흡곤란이 나타나는 증상과 시력 및 청력의 현저한 저하가 발생하여 보다 적극적이고 근본적인 치료를 위해 동종골수이식을 시행하기로 하였다. 환아는 Rh+4형이었고, 공여자인 언니는 9세로서 Rh+AB형으로 주조직 적합 항원 DR, A, B, C가 모두 일치하였다. 전처치로 busulphan(4 mg/kg×4d)+cyclophospamide(60 mg/kg×4d)+antithymocyte globulin (10 mg/kg×1d)을 사용하였으며, 이식편대숙주질환(graft versus host disease, GVHD)의 예방은 methotrexate (MTX)+cyclosporin-A를 사용하였다. 동종골수이식 후 14병일째 중성구수>500/mm^3 , 15병일째 중성구수 >1,000/mm^3 , 14병일째 혈소판수 > 20,000/mm^3 , 21일병일재 혈소판수 >50,000/mm^3 으로 생착을 확인할 수 있었다. 18병일째 확인한 백혈구의 AB 활성도가 정상의 약 70% 범위로 회복되었다. 이식 전 비정상이었던 CPC와 toluidine blue spot test 검사는 이식 후 정상소견을 보였다. 동종골수 이식 2개월째에 grade I 의 GVHD가 있었으며 현재 건강하게 지내고 있으며 추적 관찰 중이다.

Adrenoleukodystrophy 환아에서 CD34 양성세포를 이용한 비 혈연간 동종골수이식 1예

Adrenoleukodystrophy (ALD)는 unbranched saturated very long chain fatty acid (VLCFA), 특히 C:26이 조직에 축적되어 부신과 뇌의 이상을 초래하는 유전성 질환이다. 유전은 성염색체 열성으로 일어나며 여성에서는 보인자의 형태로 나타나게 된다. 유전 정보는 X-q28에 담겨 있는데 일부에서는 상염색체 열성으로 나타나는 경우도 있어 이런 경우 5세 이전에 대부분 사망하게된다.

임상 양상에 따라 childhood cerebral, adolescent cerebral, adult cerebral, adrenomyeloneuropathy (AMN), adrenal insufficiency-only, asymptomatic의 6가지로 나뉘며 가장 흔한 childhood cerebral type의 임상 양상은 다음과 같다. 평균 발병 연령은 7세 전후로 그 전에는 무증상이다. 보통 신경학적 증상이 부신 기능 저하보다 선행한다. 신경학적 이상이 나타날 시기에 대부분의 환아는 ACTH에 대한 Cortisol 반응의 저하가 있다. 초기 신경학적 증상으로는 학습 부진, 행동 장애 등이 있으며 초기에는 증상이 미약하기 때문에 자세한 신경 정신적인 검사로만 알아낼 수 있다. 명확한 신경학적 증상이 나타나기 전에 부신 기능 부전에 의한 피부 착색 등의 증상이 나타나며 질환이 진행되면 시력과 청력의 소실, 언어 장애, 구보장애, 강직성 사지마비와 구축, 운동실조, 섭식장애등이 나타나며 2년 후에는 식물인간의 상태가 되고 10세 전후에는 사망하게 된다. 보인자에서도 증상이 나타날 수 있는데 61%는 경한 신경학적 장애가 발생하며 14%에서는 심한 신경학적 증상이 나타난다. 대부분의 경우 보인자는 부신 기능 부전에 의한 증상은 나타나지 않는다.

증 례

환 아 : 최○○, 5세 남아

주 소 : 시력 및 청력 저하

과거력 : 출생 시 VSD 있었으나 자연히 닫혔다는 얘기 들었고 3세경 traumatic EDH로 보존적 치료 받은 과거력 있으며 4세 경에는 복통과 구토, 저 혈당 증

으로 본원 내원, 피부에 색소 침착이 발견되어 Addisons disease 진단 받았으며 5세에는 시야가 흐릿해져 B-MRI 시행, Adrenoleukodystrophy (ALD) 진단 받았다.

가족력 : 두 아이중 첫째로 대사이상 질환의 가족력은 없었으나 검사상 어머니가 very long chain fatty acid 농도가 증가 되어 있었으며 여동생은 Brain MRI상 leukodystrophy를 의심할 수 있는 병변이 관찰되었다.

현병력 : ALD 진단 후 IV globulin 치료를 1회 받았으나 진전 보이지 않던 중 골수 공여자가 나와 골수이식 위해 내원하였다.

전신 고찰 : 시력과 청력에 장애가 있었으며 그 외 지능저하나 운동기능 이상, 경련 등은 나타나지 않았고 또한 내원 당시에는 피부의 착색 등의 소견도 없었다.

진찰 소견 : 피부에 착색 등의 소견은 없으며 흉부 소견 상 호흡 음은 깨끗하고 심음도 규칙적으로 들렸으며 복부에서 간비종대나 종괴 등은 촉지되지 않았고 배부 및 사지에서 함요부종 등은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였고 동공이 각각 3 mm/3 mm로 대광 반사는 정상적으로 관찰되었다. 심부 건 반사는 정상이었으며 양측에서 babinski sign이 양성으로 나타났다. 시력은 가까이서 손가락의 개수를 구별하지 못하며 청력은 귀에 대고 소리로 얘기하면 약간 정도 알아들을 수 있었다.

검사실 소견 :

일반 화학 검사

	00/5/24
Ammonia	70 μg/dl
Lactic acid	3.62 mmol/L
Pyruvic acid	0.250 mmol/L

방사선 면역 측정 검사

	00/5/24	00/10/2	00/11/18	01/1/20	01/2/16
ACTH	2200 pg/ml	17.45 pg/ml	4.03 pg/ml	7.70 pg/ml	19.40 pg/ml
Cortisol	15.89 μg/dl	54.6 μg/dl	1.40 μg/dl	2.29 μg/dl	3.14 μg/dl
Renin	1.24 ng/ml/hr	3.8 ng/ml/hr	1.95 ng/ml/hr	1.91 ng/ml/hr	0.33 ng/ml/hr

ACTH 자극 검사

00/5/24 : Basal에 3.71 ug/ml, 30분에 5.92 ug/ml, 60분에 3.62로 반응이 감소되어 있음

Brain MRI

00/12/5 : T2WI상 양측 후두엽과 lateral geniculate body에 high signal intensity가 관찰되며 T1WI상 같은 부위가 low signal intensity로 보이고 조영제 투여 시 병변의 marginal enhancement가 보임

01/2/16 : 후두엽과 두정엽의 백질에 병변이 범위가 더 넓어짐.

Very long chain fatty acid

	00/12/7	01/2/17	엄마	동생
C26:0	2.13 μM/L	1.28 μM/L	1.39 μM/L	0.47 μM/L
C24:0/C22:0	1.8	2.27	1.91	0.99
C26:0/C22:0	0.070	0.078	0.062	0.011

ABO/Rh and HLA typing

	ABO/Rh	HLA-A	HLA-B	HLA-C	DRB1
환자	A+	02011 1101	15011 1518	0704 04	0406 08032
공여자	A+	02011 1101	15011 1518	0102 04	04051 08021

시력 및 청력 유발 검사 : ALD 진단 당시 시력과 청력 유발 검사는 모두 반응이 거의 없었으며 내원 당시 시력 유발 검사는 좌안에서 약간의 호전을 보였고 청력 유발 검사는 그다지 변화가 없었다.

방사선 소견 : ALD 진단 시 Brain MRI상 T2WI에서 양측 후두엽에 대칭적인 high signal intensity 가 나타났으며 T1WI에서는 low signal로 나타났다. 조영제 투여 시 marginal enhancement가 나타났다. 입원 시 Brain MRI상에서는 병변이 더욱 진행된 양상으로 나타났다.

치료 및 경과 : HLA-A, B 및 DR이 일치하는 골수 공여자(unrelated donor)가 있어 골수이식을 시행하였다. 전처치는 busulphan+cyclophosphamide+antithymocyte globulin을, GVHD 예방은 methotrexate+cyclosporin-A를 사용하였다. 골수는 1,300 cc가 채취되었으며 leukopheresis를 통해 mononuclear cell만 추출한 후 다시 항원 항체 반응을 이용해 CD34 양성 세포만 추출해 42.5cc를 얻었고 CD34 양성 세포의 개수는 1.5×10^8개로 충분한 양이 얻어졌다. 골수 이식시 공혈자와 환아의 혈액형이 같아 교환수혈 등은 필요하

지 않았다. 골수 이식 후 10일만에 절대 호중구 수가 1043개로 증가해 생착에 성공하였다. 혈소판과 적혈구 수혈을 수회 시행하였으며 혈소판은 공혈자를 미리 구해 그들에게서만 수혈을 받았다. 이식 후 합병증 예방은 감염을 막기 위해 광범위 항생제와 항바이러스제, 항진균제 및 면역 글로불린과 CMV 면역 글로불린을 사용하였으며 hepatic veno-occlusive disease (VOD)의 예방을 위해 pentoxiphyllin, vitamin E, prostaglandin E를 사용하였다. D+7 일째 발열이 있어 혈액배양검사 시행 후 ceftazidime과 amikacin, ornidazole을 사용하여 2일만에 열은 조절되었다. D+13일째 간 효소 수치가 갑자기 상승(OT/PT 422/521)하며 손바닥에 발진이 생기고 설사와 구토가 동반되었으며 간이 2횡지 촉지되었다. 빌리루빈의 증가는 나타나지 않았다. GVHD Gr I 진단, 고용량 methylprednisolone을 사용하며 VOD의 감별을 위해 doppler USG 시행, VOD 배제할 수 있었으며 D+24일째에 간수치는 정상화 되었다. D+14일에 다시 1회 발열 있었으며 배양결과는 음성으로 나왔으며 imipenam과 amikacin, ornidazole 사용 후 2일만에 조절되었다. D+30일 부터 이뇨시 통증 호소하며 소변 검사상 적혈구 검출되어 출혈성 방광염 진단 하에 관찰중이다.