

## 라이소솜 축적 대사 질환의 효소 보충 요법

울산의대 서울아산병원 소아과, 의학유전학클리닉

유한욱

### 서론

유전성 대사 질환의 치료 방침은 전구 물질의 제한, 결핍 최종 산물의 투여, 축적 물질의 배설 촉진, 장기 이식, 조효소 보충 요법, 효소 보충 요법, 유전자 치료, 세포 치료(cell therapy) 등으로 분류할 수 있다. 근본적 치료로서 세포 치료, 장기 이식 유전자 치료 등을 들 수 있으나 현실적으로 세포 치료는 실험 단계이고 장기 이식은 면역억제제의 지속적인 투여와 공여자의 제한 등에 문제가 있다. 유전자 치료 역시 in vitro에서는 성공적이거나 실제 임상에서는 수년간 담보 상태이나 전망은 밝은 편이다. 특히 mammalian somatic cell의 복제가 가능하게 됨으로 세포 치료, 조직 및 장기 이식의 전망도 밝다. 특히 lysosomal storage disease(LSD)의 경우 효소 치료제가 유전자 재조합술 방법으로 개발되어 여러 질환들에서 1990년대 초부터 지난 10여 년간 실용화하기 시작하였다.

Lysosome에는 약 50종 정도의 효소가 존재하는 것으로 알려져 있지만 실제 사람에서 발견된 LSD는 약 40여종에 이른다. 축적되는 물질과 세포가 각기 다른데 축적되는 기질의 종류에 따라 크게 mucopolysaccharidoses (MPS), lipidoses, glycogenoses, oligosaccharidoses 등으로 대별한다. 축적되는 세포와 장기로서는 Gaucher disease의 경우에는 활성화된 대식세포, Fabry disease

경우에는 혈관내피세포, Pompe disease의 경우에는 근육, MPS의 경우에는 결체 조직이 된다. Fabry 병과 Hunter syndrome(MPSII)를 제외하고는 상염색체 열성 유전을 한다. 최근 새로 발견되는 LSD의 종류도 증가하고 있는데 cathepsin K 결핍에 의한 pycnodysostosis와 과거 Batten병으로 알려졌던 질환이 palmitoyl protein thioesterase 결핍에 의한 infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL), carboxypeptidase 결핍에 의한 classical late-onset NCL 등이 그 예이다. LSD의 발병율은 민족에 따라 차이가 있으나 대개 신생아 5천명당 1명의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다.

LSD의 효소 치료 개념은 1966년 Brady 등이 이미 효소 보충 요법의 가능성을 시사한 이래 1970년대부터 몇몇의 연구자들에 의해 구체화 되었다. 1974년에는 태반에서 추출한 glucocerebrosidase가 혈액내 glucocerebrosidase의 농도를 낮출 수 있음이 증명되었다. 그러나 대부분의 연구 결과들은 만족할 만한 결과를 얻지 못하였는데 대부분의 효소들이 간세포에 흡수되어 실제로 효소가 필요한 대식 세포에 흡수되지 못하였기 때문이다. 그러나 1981년 mannose로 말단을 처리한 glucocerebrosidase가 대식 세포에 특별한 친화성을 가진다는(macrophage-targeted) 사실이 알려지고 protein engineering이 가능하게 되었다. 이후 실제적 임상적인 유용성과 안정성이 검증됨

에 따라 현재는 효소 보충 요법이 Gaucher병의 가장 유용한 치료 수단임이 인정되어 1991년에는 FDA의 공인을 받게 되어 현재 전세계에서 4,000여명의 환자가 국내에 20명 정도의 환자가 치료를 받고 있다. 또한 Fabry 병에서 효소 치료의 효과가 FDA에서 2002년 인정되어 현재 전 세계에서 약 700명, 국내에서도 2004년부터 약 8명의 환자가 치료 받고 있으며 2003년에는 MPS I의 효소 치료의 효과가 FDA에서 인정되어 전 세계에서 약 150명, 국내에서도 2004년 약 4명의 환자가 치료를 시작할 예정이다. 본 논문에서는 LSD에서의 효소 보충 요법의 현황과 전망에 대해 서술하도록 하겠다.

## 본 론

### 1. Lysosomal targeting의 과학적 근거

- 1) 라이소솜에 존재하는 모든 효소들은 모든 형태의 세포들에 존재한다.
- 2) 약 10%의 효소들은 분비되어 인접한 세포나 떨어져 있는 세포에 endocytosis에 의해 흡수된다.
- 3) uptake는 mannose-6-phosphate 수용체에 의해 이루어진다.
- 4) 질환에 따라 차이가 있지만 정상 15% 정도의 효소 활성도를 지닌 보인자의 경우에도 건강한 삶을 누릴 수 있다.

### 2. 효소 보충 요법의 기술적인 문제점들

- 1) Enzyme의 availability
  - 정맥 주사한 경우 빠르게 간과 비장에 흡수된다.
  - 단지 정맥 주사된 효소의 1% 미만만 plasma에 존재하여 systemically

available하다.

- 혈장 내의 효소 반감기가 짧은 반면 조직 내에서의 반감기는 길다.
- 2) 효소 보충 요법에 저항성이 있는 조직과 장기가 존재한다.
    - 폐
    - 중추신경계
    - 심장과 판막
    - 연골

### 3. 효소 보충 요법의 임상적인 문제점들

- 1) 정기적인 정맥 주사 용법-1주 또는 2주간 격의 지속적이고 정기적인 정맥 주사를 요한다.
- 2) 면역학적 문제점들
  - 대부분 seroconversion 되어 항체를 형성한다.
  - 때로는 IgE-mediated allergic/anaphylactic reaction을 일으킬 수도 있다.
  - neutralizing antibody가 효소 활성도를 저하 시킬 가능성도 있다.
- 3) 효소 보충 요법의 효과(efficacy)를 가능할 임상적 지표들이 항상 존재하는 것은 아니다.
  - 축적된 기질 농도의 변화 (surrogate endpoint)
  - 임상적 효과를 비침습적으로 입증해야 한다.
- 4) 중추 신경계 증상의 치료에 한계가 있다.

### 4. 효소 보충 요법이 임상적으로 사용되고 있거나 임상 연구가 진행중인 LSD

- (1) Gaucher disease
  - 효소 보충 요법으로 치료하기 시작한 최초의 LSD로 효소 보충 요법치료의 prototype이 되었다.

### 1) 배경

- 1966년: Brady가 glucocerebrosidase 발견과 분리, 효소 보충 요법의 개념을 처음 도입함
- 1974년: Brady & Blair가 인체 태반에서 효소 정제, 미국 NIH 첫 임상 시험
- 1981년: Genzyme Corporation 설립 및 효소 개발(carbohydrate-modified; mannose 말단의 노출로 대식 세포 mannose-6-phosphate수용체에 흡착케함)
- 1986년: Brady에 의해 12명의 환자에서 임상 시험
- 1991년: 태반에서 추출한 Cerezyme (aglucerase injection) 1형에서 치료제로서 FDA 공인
- 1994년: CHO세포에서 유전자 재조합술로 효소 대량 생산(Cerezyme; imiglucerase)
- 1994년: 국내 첫 환자(splenectomized) 치료 시작
- 1996년: 국내 두 번째 환자(not splenectomized) 치료 시작
- 현재 전세계에서 약 4,000여명의 환자가, 국내에 20여명 정도의 환자가 치료

### 2) 치료 용량

1형의 치료 용량에 대한 논란이 많으나 현재 일반적으로 알려진 용량은 초기 6-9개월은 60 unit/kg/2weeks로 치료를 시작하고 이후 반감하여 30 unit/kg/2weeks로 사용하는 것이 보통이다. 그러나 환자의 임상 증상에 따라 개별화하여야 한다. 특히 골격계의 변화가 심한 경우는 고용량이 권장되는데 60 unit/kg/2weeks 이상의 지속적인 유지 요법이 필요하다. 성장기에 따른 용량의 변화도 고려되어야 한다. 혈액학적 소견의 개선은 15 unit/kg/2weeks의 저용량으로도 기대할 수

있으나 골격계의 이상이 있는 경우는 금기시 된다. 투여 간격도 2주 간격이 일반적이나 2주간의 동일 용량을 주3회 또는 매주 나누어 투여하기도 하나 효과는 동일하여 흔히 권장되지는 않는다. 투여 방법은 1-2시간 정도에 걸쳐서 0.5-1.0 U/kg/min의 속도로 정맥 주입한다. 2형, 3형과 같이 신경 증상이 동반되는 경우 효과는 불투명하다. 현재 2형 환자에서 convection-enhanced direct intracerebral delivery 임상 phase I trial이 고려되고 있다. 참고로 표에 유럽에서의 neuronopathic form에 관한 치료 consensus를 기술하였다.

### 3) 치료 효과 및 치료 효과의 monitoring

치료 효과는 투여 용량, 환자의 임상 증상의 경중에 따라 다르지만 60 U/kg/2week으로 1년간 투여시 hemoglobin은 평균 1-1.5 g/dL 상승하고 50%의 환자에서 정상화된다. 간의 크기는 1년 안에 20-30%, 비장의 크기는 30-50% 감소한다. 소아의 3/4, 성인의 1/2에서 6개월 이내에 호전을 보인다. 경한 혈소판 감소가 있던 환자는 정상화하고 심한 경우에는 혈소판의 수가 2배 증가한다. 골격계의 호전은 혈액학적 변화, 내부 장기 크기의 변화보다 매우 뒤늦게 나타난다. 효소 치료 후 bone pain, bone crisis 등은 3개월-1년에 호전되고 골수의 Gaucher세포도 6개월 이내에 감소하기 시작하나 bone mass와 mineral phase lesion 등의 호전은 60 U/kg/2week으로 2-4년간 치료 후에 관찰된다. 그러나 비장과 간장의 섬유화, osteonecrosis, pathologic fracture, mechanical bone pain과 같은 advanced lesion은 효소 치료에 반응하지 않아서 비가역적일 수 있다. 치료 효과의 monitoring은 혈액학적 변화, visceromegaly의 변화(volumetric CT or MRI), 생화학적 변화(간기능 검사, acid phosphatase, angiotensin

converting enzyme, chitotriosidase, ferritin, cholesterol), 혈액 응고 변화(PT, PTT, fibrinogen), 골격계 변화(MRI, densitometry), auxological parameter(성장 지표), quality of life (QOL) 지표의 변화를 정기적으로 monitor한다 (표).

#### 4) 문제점

유전자 재조합술에 의한 생산임에도 불구하고 효소의 발현이 낮고 단백질의 정제 등 때문에 여전히 고가(1 unit= US\$ 4)의 약제이다. 따라서 환자에 따라 개별화된 경제적이고 효과적인 용량이 결정되어야 한다. 단백질기 때문에 항체 생성율이 13-15%에 이르고 대개 투여 6개월 이내에 형성되고 12개월 이후에는 생성되지 않는다. 이런 경우 hypersensitivity reaction에 유의하면서 투여한다.

#### 5) 국내 현황과 전망

1994년 아주의대 김현주 교수가 ceredase로 splenectomized된 환자에서 투여를 시작하였으며 1996년 서울아산병원에서 필자가 splenectomy하지 않은 환자에서 ceredase로 치료를 시작하고 간과 비장의 크기, 혈액학적 변화를 보고한 바 있으며 1997년 아주의대 김현주 교수가 Korean Gaucher Registry를 시작하였다. 한국인 Gaucher는 서양인에 비해 neuronopathic한 예가 많아서 (40-50%) 효소 보충 요법에 어려운 점이 많다.

#### (2) Fabry disease

$\alpha$ -galactosidase A의 결핍으로 주로 GL-3 (globotriaacylceramide; ceramidetrihexoside; 또는 Gb(3)로 표시)가 혈관내피세포에 축적되는 X-열성 유전 방식을 취하는 lysosome 축적 질환이다. 발생 빈도는 1/40,000이다.

#### 1) 배경

- 1970년대 : Desnick, Brady 등이 효소 보충 요법의 가능성 시사
- 1990년대초 : Recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A(r-haGAL)생산 (Genzyme Corp)
- 1999년 : Brady 등 Fabry환자에서 임상 시험 phase 1 완료, Phase 2-3 clinical trial initiation  
58명의 경도-중등도 환자 대상(double blind study)
- 2001년 : Muticenter double blind randomized placebo controlled study 로 phase 3 clinical study 완료
- 2002년 : Genzyme사의 Fabrazyme (agalsidase beta)이 FDA 승인을 받음, TKT사의 Replagal(agalsidase alpha)은 기각되었으나 유럽에서는 인정됨

#### 2) Phase 1 clinical trial 결과(Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(1):365-370)

- transfected human fibroblast로부터 정제된 r-haGAL사용
- 10명의 환자를 대상으로 5 종류의 용량을 single IV infusion(dose-escalation trial)
- 효소 주입 후 2일 후에 간조직의 immunohistochemical staining에서 sinusoidal endothelial cell, Kupffer cell, hepatocyte 등에 분포함을 확인하고 mannose-6-phosphate 수용체를 통한 diffuse uptake를 시사함.
- 간조직에서의 반감기는 24시간 이상임을 확인함.
- 9명의 환자에서 간과 소변에서 발견되는 renal tubular epithelial cell에서 GL-3가

현저히 감소함을 확인함.

3) Phase 3 임상 시험 개요

- double blind placebo-controlled randomized multicenter, multinational clinical trial
- 56명의 남자 환자와 2명의 증상 있는 여자 보인자 대상 6개월+12개월 cross over open labeled extension 연구
- 신장, 심장, 피부 혈관 내피세포에서 축적된 GL-3 의 효과적인 clearance를 확인하고 삶의 질 향상, 동통 감소가 입증됨
- GFR은 stable하게 유지됨

4) Phase 4 임상 시험의 개요

- 미국에 현재 1,000-1,500명의 환자가 있는 것으로 추산됨.
- r-haGAL 사용
- 진행된 병변이 있는 심한 환자 대상(renal, cardiac, cerebrovascular insufficiency)
- randomized controlled study, multicenter, multinational, double blind, placebo controlled study
- monitoring parameters: 신기능 (creatinine), 심전도, 심초음파, CPK-MB, 뇌MRI등

5) 국내 현황과 전망

현재 Fabry 병 환자는 국내 문헌에 보고된 예로는 20여명에 이르며, 서울아산병원 의학유전학 클리닉에 등록된 환자는 10가계이고 약 15명의 환자가 발견되었고 2-45세에 이른다. 현재 향후 효소 보충 요법을 위해 Fabry disease registry를 시행하고 있으며 효소 분석과 DNA 진단을 시행하고 있다. X-염성 유전을 함으로 국내에서의 빈도도 1/40,000 정도로 예상되나 임상 양상이 다양

하고 여러 장기를 침범함으로 피부과, 안과, 신장내과, 심장내과, 신경과 등 여러 세부 전문 분야의 의사들에게 분산되어 진료되고 있을 가능성이 크며 서서히 발병함으로 진단에 어려움이 있어서 case ascertainment가 안되고 있을 가능성이 크다. 국내 환자는 약 100여명쯤 되리라 예상된다. Fabry 병은 서서히 진행되는 질환으로 조기에 발견 효소 보충 요법을 시행하면 병의 진행을 방지할 것으로 예견된다. 특히 정신 지체나 중추신경계의 신경학적 장애가 동반되지 않음으로 삶의 질도 효소 보충 요법으로 크게 개선 될 것이다. 현재 전 세계적으로 650명이상의 환자가 치료중이며 국내에서는 처음으로 2004년2월부터 서울아산병원에서 Fabrazyme 투여가 7명의 환자에서 시작되었다. 참고로 본원에서 사용되는 Fabry disease 임상평가 protocol과 Fabrazyme정주 protocol을 실었다. 매 2주간격으로 1 mg/kg를 4시간 이상 정주한다.

(3) Mucopolysaccharidosis I(MPS-1)

MPS-1은 α-L-iduronidase 결핍으로 glycosaminoglycan(GAGs)인 dermatan과 heparan sulfate가 축적되는 lysosome 축적 질환이다.

1) 배경

- 1971년 : DiFerrante 등이 Hunter와 Hurler 증후군에서 혈장 투여로 glycosaminoglycan 감소 유도
- 1983년 : Gibbs 등이 fibroblast transplantation 시도
- 1993년 : Hopwood 등이 골수 이식 시도
- 1994년 : Neufeldt 등이 Hurler syndrome canine 동물 모델에서 유전자 재조합술로 만든 human α-L-iduronidase로 효소 보충 요법 시도

- 1996년 : Fairbairn등이 골수 세포 이용하여 ex vivo gene therapy 시도
- 1998년 : Dr. Kakkis가 BioMarin Pharmaceutical Inc과 Genzyme Corp.가 joint venture로서 개발한  $\alpha$ -L-iduronidase를 10명의 MPS-1 환자에서 26주간 매주 투여한 결과를 보고함.
- 2002년: phase III extension 연구 완료.
- 2003년 : FDA승인을 받았으며 marketing

## 2) Clinical trial 결과

- recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase를 10명의 환자(5-22세)에서 1주 간격으로 1년 이상 정주하여 치료함.
- 6, 12, 26, 52주에 간비종대의 변화 소변 GAG 배설량의 변화, 임상상의 변화를 관찰함.
- 임상적으로는 endurance/fatigue, joint mobility, pain, noisy breathing, airway function, severe headache 등이 크게 개선됨.
- 간의 크기 정상화(8/10), 소변 GAG배설이 75%이상 감소(9/10), 관절(knee, elbow, shoulder)의 움직임 20-30도 증가, 사춘기 이전의 6명의 환자에서는 신장이 5%증가, 신장 증가 속도도 85%이상 가속화됨, 체중도 17%증가하고 체중 증가 속도도 131%증가 하였음. 모든 환자에서 NY heart associatin score가 개선, 심한 폐기능 부전이 있던 한 환자에서는 FEV1과 FVC가 230% 증가함.
- 부작용으로는 5명에서 두드러기 발생하고 4명에서 재발하였으나 3명은 좋아짐, 4명에서 항체가 발생하였으나 역가가 감소하거나 없어짐.

- phase III extension 26주+36주 연장 연구 (randomized placebo-controlled) (N=22 Aldurazyme, N=23 placebo)도 두개의 primary end points (FVC: forced vital capacity, 6MWT: 6 minute walk test)가 통계적 의미 있게 양군간에 차이가 있음을 보여줌

## 3) 국내 현황과 전망

국내에서도 MPS 환자들이 드물지 않게 보고되고 있으며 삼성의료원 진동규 교수를 중심으로 MPS registry와 부모 모임이 활성화되고 있다. 그러나 아직 정확한 효소 분석, 유전자형 분석에 근거한 MPS 환자들의 분류가 확립되지 못한 상태이다. 국내에 효소 분석과 유전자형 분석으로 확진된 MPS1환자는 약 13명 정도 되는 것으로 여겨진다. 국내에 효소제(Genzyme사의 Aldurazyme(laronidase)) 아직 정식 수입과 허가 되지는 않았으나 compassionate use 목적으로 수입되어 2004년 4월경부터 약 4명의 환자가 서울 아산병원, 삼성의료원, 아주대병원에서 Aldurazyme의 infusion이 시작될 예정이다. Aldurazyme은 0.58 mg/kg를 매주 4시간에 걸쳐 정주하는데 첫 1시간에 10 ug/kg/hr -100 ug/kg/hr 속도로 점차 늘리고 문제가 없으면 나머지 3시간에는 200 ug/kg/hr의 속도로 주입한다. 참고로 서울아산병원에서 사용되는 치료 및 임상경과 monitoring protocol을 기술하였다. 국내의 대부분의 MPSI 환자들은 진단이 늦어져서 심한 골격계의 변화나 심장 판막의 변화 중추신경계 증상 등이 악화된 후에 발견되어 고비용 치료제의 효용성 문제 등이 사회, 경제, 윤리적 문제로 대두될 가능성이 크다. 따라서 MPS 환자의 조기 발견, 진단을 위해 경제적이고 정확한 screening 검사법의 필요성이 증대된다.

(4) Pompe disease

$\alpha$ -1,4-glucosidase(acid maltase; acid alpha glucosidase(GAA))의 결핍으로 거의 모든 조직, 특히 근육 조직에 glycogen이 축적되는 lysosome 축적 질환이다. 발생 빈도는 민족에 따라 차이가 있으며 남부 중국, 타이완의 경우 1/40,000-50,000, 백인의 경우 1/100,000명 정도로 여겨진다. 잔존 효소 농도에 따라 type A, B, C로 나뉜다.

1) 배경

- 1980년대 : high protein, low carbohydrate 식이 요법
- 1998년 : Kikuchi 등이 quail animal model에서 recombinant human GAA의 precursor를 투여하고 flip test 시행하여 pectoralis 근육의 정상화를 보고함.
- 1998년 : Raben등이 knockout mice model 개발
- 1999년 : Bijvoet 등이 recombinant human GAA를 transgenic rabbit의 젖에서 대량 생산하여 knockout mice에 정제된 효소를 정맥 주입하여 그 결과를 보고함.
- 1999년 : Chen 등이 Synpac Inc.의 grant로 3명의 영아 환자에서 phase I/II trial을 시행하여 2000년도에 완료 예정  
Pharming group과 Genzyme Corp.에서도 개발 중임
- 2001년 : infantile Pompe disease phase II/III 완료
- 현재 infantile Pompe 및 Juvenile, Adult onset Pompe phase III 임상 실험중 조만간 marketing 예상

2) 동물 모델에서의 clinical trial 결과(Hum Mol Genet 1999;8(12):2145-53)

아직 clinical trial phase I/II 결과는 보고되지 않았으나 1999년 Bijvoet 등이 recombinant human GAA를 transgenic rabbit의 젖에서 대량 생산하여 knockout mice에 정제된 효소를 정맥 주입하여 그 결과를 보고한 것을 보면 1회의 정주로 뇌조직을 제외한 모든 조직에서 효소 결핍이 완전 교정되었고 매주 17mg/kg로 6개월간 정주함으로 간조직의 glycogen은 정상화되었으나 심장 근육 및 기타 근육에서는 부분적인 glycogen degradation을 보였다. 그러나 진행된 병변도 개선되는 양상을 보여주었다.

3) 국내 현황과 전망

타이완에는 매우 흔한 질환으로 알려져 연구 및 치료가 활발하나 국내에서의 Pompe disease에 대한 보고는 드문 편이며, 생화학적, 분자유전학적 진단도 초기 단계이다. 향후 소아 심장 전문 의와의 협조하에 case ascertainment에 노력을 기울일 필요가 있다.

(5) 기타 질환들

- 1) MPS II (Hunter syndrome): TKT사의 DRX006A(0.5 mg/kg/week) phase II/III 임상 연구 중
- 2) MPS III, IV : preclinical study중임.
- 3) MPS VI : Phase III 임상 연구 완료하고 extension study중 가장 먼저 marketing 가능성이 큼
- 4) Niemann-Pick disease type B: 현재 Genzyme Corp.과 Dr. Desnick group이 sphingomyelinase 개발중
- 5) Hereditary angioedema: 현재 Genzyme Corp.에서 C1 esterase inhibitor 개발중
- 6) McArdle disease

**Recommendations for monitoring children with Gaucher disease  
(minimal evaluations only)**

	All patients	Patients not receiving enzyme therapy		Patients receiving enzyme therapy		
	Baseline <sup>‡</sup>	Every 12 mo	Every 12-24 mo	Every 3 mo*	Every 12 mo*	At time of dose change
<b>Hematologic<sup>†</sup></b>						
Hemoglobin	X	X		X		X
Platelet count	X	X		X		X
Acid phosphatase(total, non-prostatic), angiotensin converting enzyme, chitotriosidase <sup>‡</sup>	X	X		X		X
<b>Visceral<sup>§</sup></b>						
Spleen volume (volumetric MRI or CT)	X		X		X	X
Liver volume (volumetric MRI or CT)	X		X		X	X
<b>Skeletal<sup>¶</sup></b>						
MRI(coronal; T1 & T2-weighted) of entire femora <sup>¶</sup>	X		X		X	X
Radiograph : AP view of entire femora <sup>¶</sup> and lateral view of spine	X		X		X	X
DEXA : spine and hips	X		X		Every 12-24 mo	X
<b>Quality of life**</b>						
Patient reported functional health and well-being	X	X			X	

\* For patient who have reached clinical goals and for whom there has been no change in dose, the frequency of monitoring can be decreased to every 12 to 24 months

† See Table for additional studies that should be obtained at baseline and followed appropriately if abnormal. Physicians should determine the appropriateness of these additional laboratory results based on each patient's age and clinical status.

‡ One or more of these markers should be consistently monitored (at least once every 12 mo) in conjunction with other clinical assessments of disease activity and response to treatment. Of the three currently recommended biochemical markers, chitotriosidase activity, when available as a validated procedure from an experienced laboratory, may be the most sensitive indicator, and is therefore preferred.

§ Obtain contiguous transaxial 10-mm thick sections for sum of region of interest.

¶ Additional skeletal assessments that are optional include bone age for patients < 14 years old. Follow-up is recommended if baseline is abnormal.

‡ Ideally, quality of life should be assessed every six months using a standard and valid instrument



## **Minimum Clinical Protocols for Neuronopathic Gaucher Disease**

---

### **Initial assessment of neurological involvement in Gaucher disease**

#### 1. Clinical examination

- Neurological examination performed by a neurologist, preferably one with experience in neuronopathic Gaucher disease
- Eye movement examination, preferably by an ophthalmologist and preferably with objective measurement, e.g. DC electro-oculography, since clinical examination alone often misses slowed saccades or gaze palsy (Harris et al 1999)
- Additional neuro-ophthalmological investigation, including direct ophthalmoscopy.
- Measurement of peripheral hearing (electro-acoustical emission in small children, pure tone audiometry in older patients).

#### 2. Brain imaging

- Preferably by magnetic resonance imaging (MRI), or, if MRI is unavailable, by computed tomography (CT).

#### 3. Neurophysiology

- Electroencephalography (EEG).
- Diagnostic brain stem evoked responses (BSER).

#### 4. Neuropsychometry

- Intelligence quotient (IQ) should be assessed, but it may be advisable to defer testing, especially in young children, until the patient's overall health is sufficiently improved to permit meaningful measurement. Whenever possible, widely available protocols, such as the WISC-III, should be used.

### **Follow-up of neurological involvement in Gaucher diseases**

#### 1. Clinical examination

- Neurological examination : every 3 months during year 1, every 6 months thereafter.
- Eye movement examination : every 6 months
- Additional neuro-ophthalmological investigation. every 12 months.
- Peripheral hearing : every 1 months; results should be evaluated in terms of 2- or 3-year trends.

#### 2. Brain imaging

- Only if clinically indicated

#### 3. Neurophysiology

- EEG : only if clinically indicated, e.g., by presence of seizures.
- Threshold BSER : every 12 months.

#### 4. Neuropsychometry

- Every 12 months
-

### Additional baseline laboratory studies\*

---

Mutation analysis  
AST  
ALT  
Angiotensin converting enzyme  
Alkaline phosphatase  
Calcium  
Phosphorous  
Prothrombin time  
Partial thromboplastin time  
Total and direct bilirubin  
Albumin  
Total protein  
Ferritin  
Serum iron and iron binding capacity  
Vitamin B12 level  
Sample to be stored for antibodies†  
Chest radiograph

---

\* Based on consideration of the patient's age and clinical status. If abnormal, these should be repeated periodically, as clinically indicated.

† A sample for antibody testing should be drawn as baseline and 6 months after beginning ERT. If the 6-month sample is positive, the baseline sample should be analyzed, and repeat samples should be analyzed every 6 months until tolerization occurs.

**Protocol (I): Baseline Diagnostic Work-Up for Fabry Disease  
(AMC, Medical Genetics Clinic & Laboratory)**

ID & Sex: \_\_\_\_\_ Name : \_\_\_\_\_

Registry ID for Korean Society of Fabry Disease : \_\_\_\_\_

C.C (Onset) or Presenting symptoms or signs : \_\_\_\_\_

Present illness:

PMHx:

FHx:

Positive Findings in Systemic Review : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Positive Findings in Physical examination : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**$\alpha$ -galactosidase A (AGA) activity (plasma, leukocytes, fibroblasts): \_\_\_\_\_% (nmols/hr/mg total protein)**

(Ref: 100%, leukocyte 45-75 , fibroblast 40-110 nmols/hr/mg total protein)

**Genotype of AGA :** \_\_\_\_\_

**Initial Laboratory Work-Up:**

CBC with platelet, diff, ESR, e' lyte, chemical battery with P, CPK, LDH, PT/PTT, fibrinogen, urinalysis, 24 hrs urine protein, Ccr, U-GL3, P-GL3, EKG, EchoCG, Kidney Bx, Brain MR, NCV, Autonomic NS functional study, Skin Bx, McGill pain questionnaire, AEP Audiometry, Neurology, Nephrology, Ophthalmology, GI, Psychiatry consultation

**Protocol (II): Enzyme(Fabrazyme®) Replacement Therapy for Fabry Disease  
(AMC, Medical Genetics Clinic & Laboratory)**

ID & Sex \_\_\_\_\_ Name : \_\_\_\_\_

Current Dose : \_\_\_\_\_

Previous Fabrazyme infusion : \_\_\_\_\_ date : \_\_\_\_\_ dose : \_\_\_\_\_ mg/kg,

Adverse Events : \_\_\_\_\_

**Physical examination:**

B.WT : kg, HT : cm AC : cm

Vital signs : BP: PR : BT :

EYES : retina cornea

CHEST :

ABDOMEN :

EXTREMITY :

NEUROLOGY : Paresthesia( ), Acroparesthesis ( )

SKIN : Angiokeratoma ( ) Anhidrosis ( ) Hypohidrosis ( )

**Laboratory:**

**Every 3 months:** CBC with platelet, diff, ESR, e' lyte, chemical battery with P, CPK, LDH, PT/PTT, fibrinogen, urinalysis, 24 hrs urine protein, Ccr, U-GL3, P-GL3

**Every 6 months:** McGill pain questionnaire, AEP Audiometry, Neurology, Nephrology, Ophthalmology, GI, Psychiatry consultation

**Every year:**

Cardiology: EKG, EchoCG

Nephrology: Kidney Bx (2<sup>nd</sup> only),

Neurology: Brain MR, NCV, Autonomic NS functional study

Dermatology: Skin Bx (2<sup>nd</sup> only)

**Medication method :**

1) Because Fabrazyme is very expensive drug (1V = 35mg = \$4,000) (35 mg /7ml)

Be careful in handling the drug for safety and maximal effect!

2) Prepare Fabrazyme\_\_\_mg in\_\_\_ ml 0.9% NS (35 mg/ 500 ml of 0.9% NS), Fabrazyme must be filtered either before or during infusion.

3) Infuse\_\_\_ml at \_\_\_ml/hr for 15 minutes (0.25 mg/min or 15 mg/hr)

4) Infuse remaining\_\_\_ml at\_\_\_ml/hr (should not be less than 2 hours)

5) Post infusion, flush with\_\_\_ml NS at 100 ml/hr for remained drug,

6) For adverse reaction such as fever, chills, nausea, flushing, urticaria, edema and chest discomfort : stop infusion and check vital signs → notify immediately!!



**Protocol (I): Baseline Diagnostic Work-Up for MPS I (Hurler syndrome)**  
**(AMC, Medical Genetics Clinic & Laboratory)**

ID & Sex : \_\_\_\_\_ Name : \_\_\_\_\_

Registry ID for Korean Society of MPS I Disease : \_\_\_\_\_

C.C (Onset) or Presenting symptoms or signs : \_\_\_\_\_

Present illness:

PMHx:

FHx:

Positive Findings in Systemic Review : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Positive Findings in Physical examination : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**$\alpha$ -L-iduronidase activity** (plasma, leukocytes, fibroblasts) : \_\_\_\_\_% (nmols/hr/mg total protein)  
(Ref: 100%, leukocyte 11-26 , fibroblast 110-291 nmols/hr/mg total protein)

**Genotype of IDUA** : \_\_\_\_\_

**Initial Laboratory Work-Up:**

CBC with platelet, diff, ESR, e' lyte, chemical battery with P, CPK, LDH, PT/PTT, fibrinogen, urinalysis, U-GAG, P-GAG or Ab, 6 min walk test (6MWT), skeletal X-ray, volumetric CT of liver & spleen, EKG, EchoCG, PFT(FVC), Brain MR, NCV, Autonomic NS functional study, Skin Bx, AEP Audiometry, OS (ROM evaluation: shoulder flexion, elbow extension, knee extension), Neurology, ENT, Ophthalmology, Psychiatry consultation for psychometric test

**Protocol (II): Enzyme(Aldurazyme<sup>®</sup>) Replacement Therapy for MPS I  
(AMC, Medical Genetics Clinic & Laboratory)**

ID & Sex \_\_\_\_\_ Name : \_\_\_\_\_  
Current Dose : \_\_\_\_\_  
Previous Aldurazyme infusion : \_\_\_\_\_ date : \_\_\_\_\_ dose : \_\_\_\_\_ mg/kg,  
Adverse Events : \_\_\_\_\_

**Physical examination:**

B.WT : kg, HT : cm AC : cm  
VITAL SIGNS : BP: PR : BT :  
EYES & ENT:  
CHEST :  
ABDOMEN : Liver Spleen  
EXTREMITY : ROM(Knee extension Elbow extension Shoulder flexion)  
BACK & SPINE  
NEUROLOGY :  
SKIN :

**Laboratory:**

**Every 3 months:** CBC with platelet, diff, ESR, e' lyte, chemical battery with P,  
CPK, LDH, PT/PTT, fibrinogen, urinalysis, C3/C4, U-GAG, P-Ab  
6MWT, ROM(shoulder, elbow, knee)

**Every 6 months:** AEP Audiometry, Neurology, ENT, OS PFT(FVC)

**Every year:**

Cardiology: EKG, EchoCG, Skeletal survey  
Volumetric CT of Liver & Spleen

**Medication Method :**

- 1) Premedication with acetaminophen and/or antihistamines 1hr before infusion
- 2) Because Aldurazyme is very expensive drug (1V = 2.9 mg = \$4,000) (2.9 mg /5ml)  
Be careful in handling the drug for safety and maximal effect!
- 3) Prepare Aldurazyme \_\_\_mg ( \_\_\_ml) (0.58 mg/kg of BW) in final volume of 100 ml(<20kg of BW),  
or 250 ml (>20kg of BW) of 0.9% NS
- 4) Start infusion with the rate at 2ml/hr (<20kg of BW) or 5 ml/hr (>20kg of BW) for 15 minutes  
(10 ug/kg/hr) then double the rate every 15 mins for initial 1 hr
- 5) Then maintain the infusion rate at 32 ml/hr (<20kg of BW) or 80 ml/hr (>20kg of BW) for remaining  
3 hours
- 6) Post infusion, flush with 5 ml NS at 100 ml/hr for remained drug,
- 7) For adverse reaction such as fever, chills, nausea, flushing, urticaria, edema and chest discomfort  
: stop infusion and check vital signs → notify immediately!!





## 결론

향후 유전자의 산물인 단백을 이용한 치료 (protein therapy)가 각광을 받게 될 것이며 많은 유전성 대사 질환에서 특히 lysosome 축적 질환을 중심으로 효소제제의 개발이 활발하게 될 것으로 전망된다. 그러나 blood brain barrier의 통과문제, expression efficiency의 증가, cell targeting 문제, 비가역적 손상이 발생하기 전의 조기 진단 및 screening 검사법의 개발, 임상 시험 전 동물 실험을 위한 동물 모델 개발들이 전제되어야 한다. 한편 사회경제적인 문제도 현실적으로 중요한데 이들 제제들이 대부분 orphan drug으로 매우 고가의 제제이고 평생을 투여해야함으로 환자 개인의 경제적 부담이 너무 크다. 그러나 의료 자원의 배분 및 형평성 차원에서 보험 급여, 또는 국가에서 정책적 차원의 경제적 지원 등이 심도 있게 고려되어야 한다.

## 참고 문헌

- 1) Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Biseeglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *New Eng J Med* 1991;324:1464-70.
- 2) Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Nat Acad Sci* 1990;87:1913-6.
- 3) Zizow GC, Sanchez OA, Murray GJ, Brady RO, Oldfield EH. Delivery, distribution and neuronal uptake of exogenous mannose-terminated glucocerebrosidase in the intact rat brain. *Neurochemical Res* 1999;24:301-9.
- 4) Mapes CA, Anderson RL, Sweeley CC,

- Desnick RJ, Krivit W. Enzyme replacement in Fabry's disease, an inborn error of metabolism. *Science* 1970;169:987-9.
- 5) Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Nat Acad Sci* 2000;97:365-70.
- 6) Kakkis ED, Muenzer J, Tiller G, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. One year follow-up of ten patients. *Asia Symposium on Lysosomal Storage Disorders. Advancing Therapies for the 21st Century.* 1999.
- 7) Bijvoet AGA, Van Hirtum H, Kroos MA, Van de Kamp EHM, Schoneveld O, Visser P, et al. Human acid alpha-glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II. *Hum Molec Genet* 1999;8:2145-53.
- 8) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
- 9) Meikle PJ, Hopwood JJ. Lysosomal storage disorders: emerging therapeutic options require early diagnosis. *Eur J Pediatr* 2003;162:S34-S37.
- 10) Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type I Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;1:112-20.
- 11) Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel A, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: A European consensus. *J Inher Metab Dis* 2001;24:319-27.
- 12) Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344:182-8.

- 13) 신영립, 김구환, 김성수, 유한욱. 한국인 고셔 환자의 glucocerebrosidase 유전자 돌연변이 유전자형 및 효소치료효과. 제53차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집 p161, 2003.
- 14) Reuser AJJ, Van den Hout H, Bijvoet AGA, Kroos MA, Verbeet MP, Van der Ploeg AT. Enzyme replacement therapy for Pompe disease: from science to industrial enterprise. *Eur J Pediatr* 2002;161:S106-S111.