

X 염색체 연관 부신백질이영양증에서 Lorenzo Oil의 투여효과

광주기독병원 소아과, 전남대학교 의과대학 소아과학교실*

김효정 · 김은영 · 우영종* · 국 훈*

Lorenzo's Oil Treatment in X-linked Adrenoleukodystrophy

Hyo Jung Kim, M.D., Eun Young Kim, M.D., Young Jong Woo, M.D.* and Hoon Kook, M.D.*

*Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital,
Department of Pediatrics*, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea*

Purpose : Though more than 15 years have passed after introduction of Lorenzo's oil therapy in X-linked adrenoleukodystrophy(ALD), its efficacy is still fully not known. In patients who already have neurologic symptoms, most reports indicate that the neurologic disability continues to increase. We evaluated its efficacy in X-linked ALD patients.

Methods : Four patients who were treated with Lorenzo's oil for at least 12 months were enrolled from 1996 to 2003. During treatment, changes of neurologic symptoms, brain magnetic resonance imaging(MRI) findings, and serum saturated very long-chain fatty acid(C26:0) were assessed.

Results : Two patients with childhood cerebral ALD had progression of neurologic symptoms and MRI lesions during treatment. One asymptomatic patient developed childhood cerebral ALD after six year treatment of Lorenzo's oil. One "Addison only" patient remained neurologically intact after three years. During Lorenzo's oil therapy, serum C26:0 levels which had increased at diagnosis decreased in all four patients.

Conclusion : Treatment with Lorenzo's oil did not prevent disease progression in childhood cerebral ALD patients who were already symptomatic. Long term follow up will be needed in asymptomatic ALD including "Addison only" to reveal the efficacy of Lorenzo's oil. (Korean J Pediatr 2005;48: 1232-1238)

Key Words : Lorenzo's oil therapy, X-linked adrenoleukodystrophy

서 론

X 염색체 연관 부신백질이영양증(X-linked adrenoleukodystrophy; X-linked ALD)은 과산화소체(peroxisome)의 장쇄 지방산 대사 장애로 인해, 포화 장쇄 지방산[saturated very long chain fatty acid(VLCFA)], 주로 C26:0과 C24:0이 신경계의 수초와 부신 피질에 축적되어 여러 가지 신경학적 증상과 부신 기능 저하를 나타내는 질환이다¹⁾. 발생빈도는 2-5만명당 1명으로 매우 드물며, 성염색체 열성유전에 의해 아들에게 증상이 나

타나고, 어머니는 대개 증상이 없는 보인자이다. Very long chain acyl CoA synthetase의 결함에 의해 장쇄지방산의 분해가 안 되어 발생한다고 알려졌으나, 최근 Xq 28에 있는 peroxisomal transporter gene(ABCD1)의 돌연변이와 관련된 것으로 밝혀지면서 장쇄지방산의 과산화소체내로의 이송에 문제가 있는 것으로 여겨진다^{1, 2)}. 증상의 발현시기에 따라 7-8세에 중추신경계증상으로 발현, 급격히 진행하여 치매, 사망에 이르는 소아 대뇌형(childhood cerebral ALD)과 성인기에 발병, 하지 부전마비와 팔약근 장애를 보이면서 서서히 진행되는 부신척수신경병형(adrenomyeloneuropathy), 청소년기나 성인기에 대뇌형으로 발현하는 경우, 부신 기능저하만 있는 "Addison only", 무증상 등 다양한 표현형을 나타낸다¹⁾.

Lorenzo oil은 glycerol trioleate(C18:1)와 trierucate(C22:1)가 4:1로 섞인 혼합물로, 1989년 ALD 환자에게 Lorenzo oil을 투여하였더니 혈중 VLCFA치가 감소되었다는 보고가 있는 이래

본 논문의 요지는 2004년 제54차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구 연 발표되었음.

접수: 2005년 6월 3일, 승인: 2005년 8월 1일

책임저자: 김은영, 광주기독병원 소아과

Correspondence: Eun Young Kim, M.D.

Tel: 062)650-5045 Fax: 062)650-5040

E-mail: eykim_kook@yahoo.com

3) 현재까지 ALD의 치료제로 사용되어 왔다. 그러나 투여효과에 대해서 아직까지 완전하게 알려진 바는 없고, 이미 신경학적 증상이 있는 경우에 사용 시에는 증상의 진행을 막지 못하는 것으로 보고되고 있다⁴⁻¹⁰⁾. Lorenzo oil 투여 효과에 대한 국내 자료는 없는 실정으로, 저자들은 소아기에 X 염색체 연관 부신백질이영양증으로 진단된 환아들에서 Lorenzo oil의 투여효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 2003년 6월까지 7년 6개월 동안 광주기독병원과 전남대학교병원 소아과에서 부신백질이영양증으로 진단받고 추적중인 환아들 중 Lorenzo oil을 적어도 1년 이상 경구 투여하였던 4명의 남아들(소아대뇌형으로 신경학적 증상이 있었던 2례, 신경학적 증상이 없었던 2례)을 대상으로 하였다. Lorenzo oil 투여 전후의 혈중 포화 장쇄지방산치(C26:0)의 변화, 신경학적 증상 및 뇌 자기공명영상 병변의 진행 등을 조사하였다. 소아대뇌형 2례의 경우는, 같은 시기에 소아대뇌형 ALD로 진단받고 Lorenzo's oil을 투여하지 않았던 5례를 대조군으로 하여 임상경과의 진행을 비교하고자 하였다. 저지방식을 하면서 총 칼로리의 20%를 Lorenzo oil로 섭취토록 하였는데⁹⁾, Lorenzo oil은 Scientific Hospital Supplies(Gaithersburg, MD, USA)에서 공급받았다. 혈중 포화장쇄지방산은 서울임상병리검사센터 또는 녹십자검사센터에 의뢰되어 가스 색소분석(gas chromatography)을 이용, 검사하였다.

결 과

1. Lorenzo oil 투여군의 임상경과

1) 증례 1

위○○, 8년 10개월에 청력 및 시력저하를 주소로 내원, 뇌 MRI(Fig. 1) 시행하여 양측 두정후두 백질부에 대칭적인 병변 보이고 혈중 VLCFA(C26:0)가 1.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (정상치: 0.15-0.51)로 상승되어 ALD로 진단받았다. 1년 6개월 동안 Lorenzo oil을 투여하였고, C26:0치는 1년 후 추적검사에서 0.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 감소되었다. 그러나 시력저하의 악화 및 구음장애, 우측 하지의 강직이 생기면서 신경학적 증상은 진행하였고, 1년 후 추적한 MRI에서도 병변의 진행을 보였다.

2) 증례 2

정○○, 9년 4개월에 자폐증과 지적능력 저하를 주소로 내원, 뇌 MRI(Fig. 2)에서 양측 두정후두 백질부의 병변 보이고, 혈중 C26:0이 1.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 상승되어 ALD로 진단받았다. Lorenzo oil을 2년 동안 투약하였는데 경한 간기능치의 상승과 혈소판 감소(8-10만 유지) 등 부작용이 있었다. 혈중 C26:0은 6개월 이후부터 투약기간 동안 정상범위로 유지되었다. 그러나 신경학적 증상은 급속히 진행되어 강직성 사지마비, 언어 및 연하장애, IQ 45미만의 지적능력 악화를 보였다. 1년 후 추적한 MRI에서 병변의 진행 및 뇌 위축 소견을 보였다.

3) 증례 3

이○○, 형이 ALD로 진단받고 가족집진에서 혈중 C26:0이 1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 상승되어 무증상 ALD로 3세에 진단받았다. Lorenzo oil을 6년 동안 투약하였고, 혈중 C26:0은 감소되어 투약 2년 이후부터는 정상범위로 유지되었다. 7세에 뇌 MRI에서 양측 두정 백질부의 경미한 병변이 발견되었으나 무증상 상태였고, 8세에는 경한 지적능력 저하가 생기면서 뇌 병변(Fig. 3)도 진행

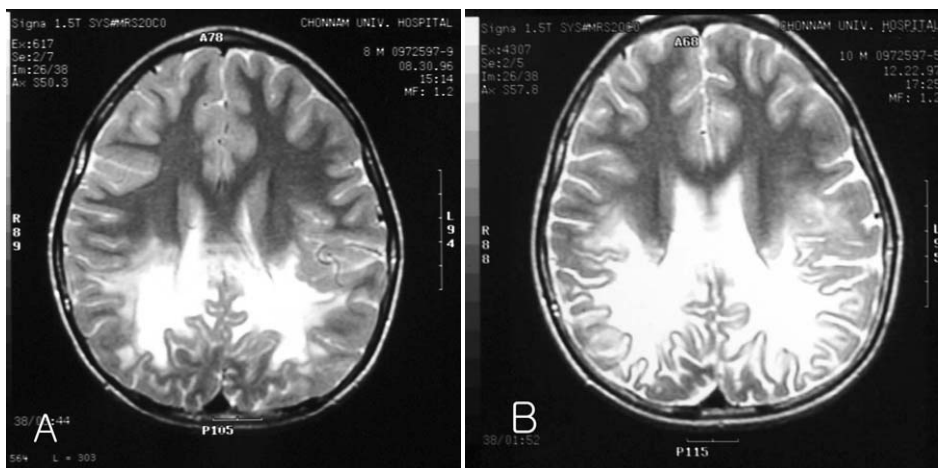


Fig. 1. (A) Initial brain MRI shows demyelinating lesions of both parieto-occipital white matters. **(B)** After one year treatment of Lorenzo's oil, the lesions progressed.

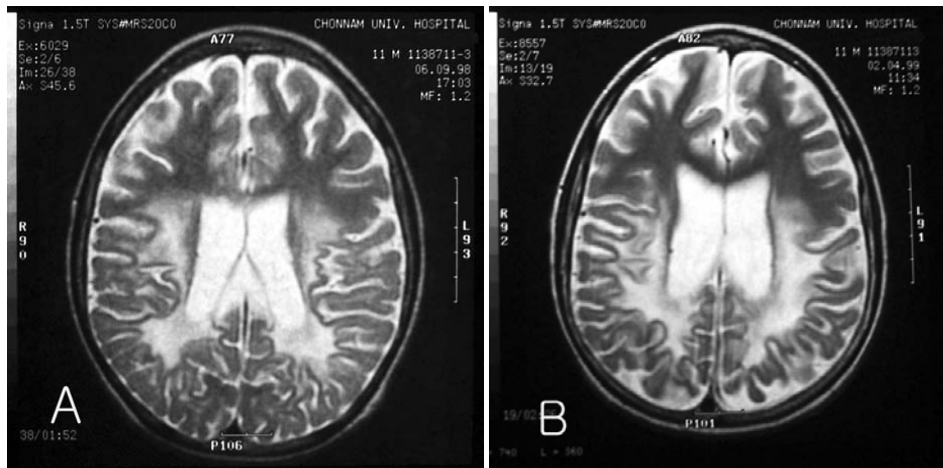


Fig. 2. (A) Initial brain MRI shows demyelinating lesions of both parieto-occipital white matters, extending to frontal areas. (B) Follow up after one year of Lorenzo’s oil therapy, the lesions extended with accompanying brain atrophy.

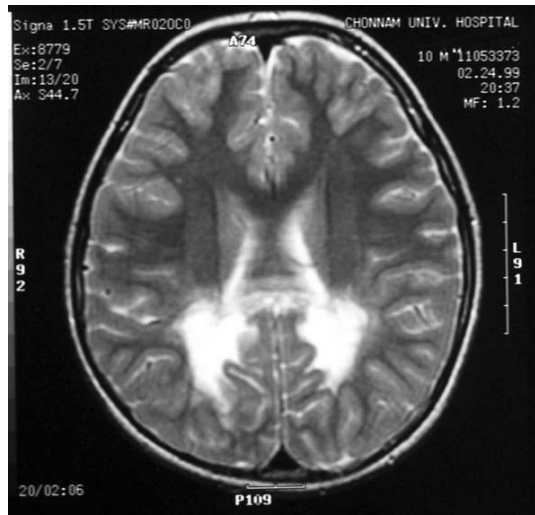


Fig. 3. After five year treatment of Lorenzo’s oil, new both parieto-occipital white matter lesions were noted.

하였다.

4) 증례 4

박○○, 형 2명이 ALD로 진단받고 가족검진에서 혈중 포화 장쇄지방산치(C26:0)가 1.02 μg/mL로 상승되어 5세에 진단받았다. 진단당시 신경학적 증상은 없었고 뇌 MRI도 정상이었으나 혈중 cortisol 9.3 μg/dL(정상치:3-21)은 정상, ACTH 217.8 pg/mL(정상치:0-60)로 상승되어 부신기능 저하만 있는 “Addison only”로 진단하고 hydrocortisone을 투약하였다. Lorenzo oil은 2년 투여하였고, 출혈경향은 없는 경한 혈소판감소(10-12만 유지)의 부작용이 있었다. 혈중 C26:0은 6개월 이후 감소되어 정상범위로 유지되었고, 현재 신경학적 진행은 없는 상태로 추적관찰 중이다.

임상경과를 설명하면, 진단 당시 소아대뇌형으로 신경학적 증

Table 1. Neurologic Symptom and Brain MRI Finding on Lorenzo’s Oil Therapy

Patient	Diagnosis	Age at beginning of diet (years)	Duration of therapy (years)	Neurologic symptom	MRI finding
1	childhood cerebral	8.83	1.5	progressive	progressive
2	childhood cerebral	9.33	2	progressive	progressive
3	asymptomatic → childhood cerebral	3	6	progressive	progressive
4	Addison only	5	3	normal	normal

상이 있었던 2명(증례 1, 2)은 Lorenzo oil 투여 후에도 신경학적 증상과 뇌병변의 진행을 보였다. 신경학적 증상이 없는 상태에서 Lorenzo oil을 투여했던 2례 중 1례(증례 3)는 8세 때 소아대뇌형으로 증상이 발현되었다. 나머지 1례(증례 4, Addison only)는 투약 3년 후에도 증상 없이 잘 지내고 있다(Table 1).

2. Lorenzo oil 투여 전후의 혈중 장쇄지방산치의 변화

4례 모두 진단당시 증가되었던 C26:0치는 Lorenzo oil 투여 후에 감소되었고 3례(증례 2, 3, 4)에서는 빠르면 6개월 이후부터 정상범위로 유지되었다. 그러나 증례 1, 2, 3의 경우 신경학적 증상과 MRI의 병변은 진행되어 혈중 VLCFA 치는 ALD 환자에서 병의 진행을 예측하는데 유용한 표지자는 아닌 것으로 사료되었다(Fig. 4).

3. Lorenzo oil 투여의 부작용

4례 모두 최소 1년 6개월 이상 투여하였는데, 2례(증례 2, 4)에서 경한 혈소판 감소가 있었으나 출혈 경향은 없었고, 1례(증례 2)에서 경한 간기능치 상승의 부작용을 보였으나 약물을 중

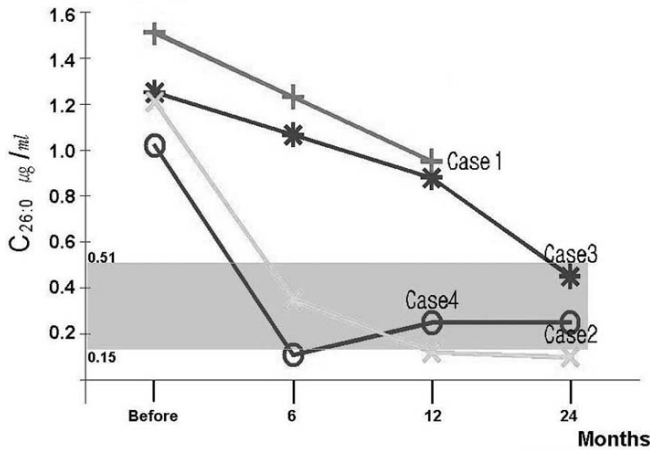


Fig. 4. Serum saturated very long chain fatty acids(C26:0) changes on Lorenzo's oil therapy. C26:0 levels decreased in all four patients and normalized in three.

Table 2. Progression of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy between Lorenzo Oil Treated and Untreated Patients

	Lorenzo's oil treated	Untreated
Number of patients	2	5
Onset of symptoms(years)	8.5	5.83±0.82
Initial symptoms		
→ vegetative state(years)	2(case 2)	1.26±0.63
Initial symptoms		
→ death(years)	8(case 2)	2.48±1.71

Case 1 : walk aided, alive(17y)

단하지는 않았다.

4. 소아 대뇌형 ALD에서 Lorenzo oil 투여군과 비투여군의 임상양상 비교

이미 신경학적 증상이 있는 소아 대뇌형 ALD에서 Lorenzo oil 투여에 의해 신경학적 증상의 진행을 막을 수 없는 것으로 결과는 나왔으나, 진행을 늦출 수는 있는지를 알아보기 위해 같은 시기에 소아대뇌형 ALD로 진단받았으나 Lorenzo oil을 투여하지 않았던 5명을 대조군으로 하여 첫 증상 발현 시기, 첫 증상으로부터 식물인간 상태에 이르는 기간, 첫 증상으로부터 사망에 이르는 기간 등을 조사하였다. Lorenzo oil 비투여군의 경우 첫 증상 발현 시기는 평균 5.83년, 식물인간에 이르는 기간은 1.26년, 사망에 이르는 기간은 2.48년으로 급속도로 진행하여 사망에 이르는 치명적인 경과를 보임을 알 수 있었다. Lorenzo oil을 1년 이상 투여했던 2례의 경우, 증례 1은 현재 17세로 살아 있고, 우측 하지 강직성 마비로 인해 불편하지만 엄마의 부축을 받아 진료실에 걸어 들어 올 수 있다. 증례 2는 급속히 진행하여 첫 증상 후 2년 만에 식물인간 상태가 되었으나, 그 후는 안정화되었다가 6년 후에 사망하였다. 증례수가 적어 통계적 비교를 할 수는 없었지만, Lorenzo oil 투여를 했던 예들에서 신경학

적 진행이 느린 것으로 사료되었다(Table 2).

고 찰

X-linked ALD 환자에게 장쇄지방산 섭취를 제한하는 식이요법만으로는 혈중 장쇄지방산을 낮추고 임상경과를 호전시키는 데는 효과가 없는데¹¹⁾ 이는 ALD 환자에서 축적되는 장쇄지방산의 대부분이 음식 섭취보다는 체내 합성에 의한 것이기 때문이다¹²⁾. 그 후 trioleic acid(C18:1) 투여가 혈중 포화장쇄지방산을 낮추는데 효과가 있음이 밝혀지고¹³⁾, Odone 부부에 의해 Trierucic acid(C22:1)가 개발되어 소아 대뇌형 ALD를 앓고 있던 아들 Lorenzo에게 glycerol trioleate와 trierucate가 4:1로 섞인 혼합물을 처음으로 투약하였고, 아들의 이름을 따라 Lorenzo's oil이라 불리게 되었다¹⁴⁾. Lorenzo oil 경구 투여 4주내에 혈중 장쇄지방산농도가 정상화되었다는 획기적인 보고³⁾와 Odone씨가 가족의 이야기를 영화한 "Lorenzo's oil"에서 Lorenzo oil 투여로 소아 대뇌형 ALD 환자의 신경학적 진행이 막아지는 것으로 묘사된 것이 계기가 되어, 1989년 이후 ALD를 앓는 대부분의 환자에서 투여되기 시작하였다. 그러나 Lorenzo oil이 환자 치료에 도입된 지 15년 이상이 지났지만 아직도 그 효과에 대한 평가는 불완전하다. 드문 질환인데다 임상형태가 다양하고, 또 빠르게 진행되어 치명적인 경과를 취하는 대뇌형의 경우는 모든 환자에게 Lorenzo oil이 시도될 수밖에 없기 때문에, Lorenzo oil 투여를 하지 않은 대조군을 구하기 어렵고 따라서 비교가 어렵다는 점 등이 효과 판정을 어렵게 한다²⁾.

지금까지 보고된 바로는 신경학적 증상이 이미 있는 경우에 투여 시는 신경학적 이상의 진행을 막을 수 없다는 것이다⁴⁻¹⁰⁾. 주로 소아 대뇌형과 성인 부신척수신경병형에 대하여 연구가 되어 있는데, 소아 대뇌형의 경우, 미국^{3, 5, 9)}과 유럽^{4, 8)}, 일본⁷⁾ 등에서 연구된 바에 의하면 모든 환자에서 Lorenzo oil 투여 후에도 신경학적 이상의 호전은 보이지 않았다. 증례수가 많지 않아 대개 6-12명의 환자에서 개방시험으로 최소 1년 이상 Lorenzo oil을 투약하면서 투여 전후의 임상양상과 뇌 자기공명영상을 비교하였을 때 대부분 환자에서는 악화되고, 일부에서는 안정되는 양상을 보였다^{3, 5, 7, 8)}. Moser 등⁵⁾은 Lorenzo oil 투여군 12명과 Lorenzo oil이 개발되기 전 자연경과로 진행되었던 비투여군 46명을 비교하면서 투여군에서 첫 신경학적 증상 발현에서 식물인간에 이르는 기간이 더 길다고(21.3개월 대 15.3개월) 하였다. Asano 등⁷⁾은 투여군 7명과 비투여군 10명의 운동능력악화 정도를 비교하면서 투여군에서 불편한 걸음걸이(awkward gait)에서 식물인간에 이르는 기간이 더 길다고(12.3개월 대 4.8개월) 보고하였다. 저자들의 경우도 소아대뇌형 2명은 치료 후에도 진행하였고 비치료군과 비교시 신경학적 진행은 느린 것으로 생각되나 증례수가 적어 통계적인 의미를 내기는 어려웠다. Lorenzo oil 투여군에서 비투여군보다 신경학적 진행은 더 느린 것으로 보이나, 결국은 투여군에서도 신경학적 증상은 진행하는 소견을 보이

므로 소아 대뇌형의 경우에 Lorenzo oil 치료는 정당화되지 않는 것 같다.

성인에서 발현하는 부신척수신경병형의 경우 1-2.5년의 Lorenzo oil 투여로 하지강직과 말초신경기능의 경한 호전을 보였다는 보고^{5, 7)}에서 신경학적 증상이 악화되었다는 보고^{6, 8-10)}까지 다양하다. 독일에서 순수한 부신척수신경병형 53명을 대상으로 평균 7.2년 Lorenzo oil을 투여한 후 비투여군(historical control)과 비교했더니 투여군에서 신경학적 진행의 속도가 더 느렸다는 최근의 보고가 있어, 아직 논문으로 나오지는 않았지만 많은 숫자에서 장기간 관찰하여 얻어진 결과라 Lorenzo oil이 신경학적 진행을 늦추는데 도움이 될 것으로 생각되고 있다²⁾.

신경학적 증상이 없는 상태에서 혈중 포화장쇄지방산치가 증가되어 ALD로 진단된 경우와 부신피질기능저하만 있어 부신피질호르몬 치료를 하는 “Addison only”의 경우는 Lorenzo oil 투여로 신경학적 증상의 진행을 막을 수 있다고 보고하였다^{4, 5, 7, 8)}. Moser¹⁵⁾는 53명의 무증상 남아들에게 평균 7.5세에 Lorenzo oil을 투약, 39개월 추적 후 10%에서만 소아대뇌형으로 진행하였다고 보고하여 치료를 하지 않은 경우 48%에서 10세 이전에 소아대뇌형으로 진행하는 것에 비하면 더 나은 예후를 보였다고 하였다. 최근 104명을 대상으로 한 연구에서는 6세 미만의 무증상 남아에게 투여시 나중에 신경학적 및 뇌 자기공명영상의 빈도가 감소되었고, 2년 이상 혈중 C26:0치를 2표준편차 이내로 유지했던 군에서 신경학적 침범이 의미 있게 적었음을 보고하였다²⁾. 저자들의 경우 무증상 1례는 5년 후 소아대뇌형으로 진행하였고, “Addison only” 1례는 3년째 Lorenzo oil 투약하면서 신경학적 증상 없이 지내고 있다. 신경학적으로 무증상인 환아들에서는 Lorenzo oil이 도움이 되는 것으로 여겨지나 결론을 내리기 위해서는 최소 5년 이상의 장기적인 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

Lorenzo oil 투여에 의해 혈중 포화장쇄지방산 농도는 감소되어 빠르면 투여 4주 내에 정상화되었으나, 소아대뇌형의 경우 신경학적 증상 및 뇌 자기공명 소견은 진행되는 경과를 나타내어 혈중 포화장쇄지방산치는 치료의 효과를 판정하는데 유용한 표지자는 아닌 것으로 생각되었다^{3-5, 7-9)}. 저자들의 경우도 같은 결과를 나타내었다.

소아대뇌형에서 Lorenzo oil 투여로 신경학적 증상의 진행을 막을 수 없다는 결과가 나오면서 아래의 두 가지 이유가 제시되었다. 첫째, Lorenzo oil의 중요 성분인 erucic acid가 뇌 내에 들어가지 못하는 것으로 밝혀졌고¹⁶⁾, 둘째, 병리 조건상 50%의 환아에서 면역매개성 염증성 수초 병변이 발견됨에 따라 장쇄지방산 축적 이외에 염증에 의한 탈수초화도 중요한 병리기전으로 생각되었다¹⁷⁾. 따라서 장쇄지방산의 축적을 막는 방법만으로는 효과를 볼 수 없다는 것이다.

단일불포화지방산의 혼합물인 Lorenzo oil의 투여로 혈중 포화장쇄지방산치가 감소되는 이유는 미세소체(microsome) 내에서 일어나는 포화장쇄지방산의 연장(elongation) 반응이 Loren-

zo oil에 의해 경쟁적으로 억제되기 때문이며¹⁸⁾ 주로 erucic acid가 중요한 역할을 한다. 식이처방은 총 칼로리의 30-35%를 지방으로 섭취하게 하는데 10-15%는 자연식품에서 섭취하게 하고 포화장쇄지방산이 든 음식은 제한토록 한다¹⁹⁾. 20%는 Lorenzo oil로 공급(2-3 mL/kg/일)한다. 필수지방산결핍을 피하기 위해 총 칼로리의 5% 정도를 linoleic acid로 공급하는데, 잇꽃기름(safflower oil), 해바라기씨기름, 호두기름 등으로 보충한다. 그리고 docosahexaenoic acid(DHA) 240 mg과 eicosapentaenoic acid(EPA) 360 mg을 함유한 fish oil capsule을 매일 공급한다. 그 외 multivitamin과 mineral 공급도 필요하다⁹⁾.

Lorenzo oil 투여의 부작용으로는 가장 빈번한 것이 혈소판감소다. 30-50%까지 발생되는데 임상적으로 문제가 되는 출혈은 보고된 바 없다. 혈소판이 8만 이하로 감소 시는 Lorenzo oil을 끊고 glycerol trioleate(GTO)로 대체한다. 대개 2-6주 후 혈소판 수가 호전되면 다시 Lorenzo oil을 사용한다. 그 외 간기능치의 상승, 필수지방산인 다불포화지방산의 감소, 백혈구 감소(주로 임파구 감소), 위장관 증상, 치은염, 경한 혈색소 감소 등이 발생할 수 있다⁶⁻¹⁰⁾.

Lorenzo oil 이외에 소아대뇌형에서 immunoglobulin이나, beta interferon, cyclophosphamide 등의 면역억제치료가 시도되었으나 효과는 없었고, 현재까지 알려진 최선의 치료는 경한 뇌 병변(수행 지능지수 80점 이상)이 있는 시기에 골수이식을 시행하는 것이다¹⁾. 1990년 Aubourg 등²⁰⁾이 경한 뇌 침범이 있는 8세 된 소년에서 골수이식을 시행하여 신경학적 증상 및 뇌 자기공명병변의 호전을 가져온 것이 계기가 되어 골수 이식이 활발하게 이루어지게 되었다. 이식된 골수 유래 세포가 뇌로 들어가 부족한 효소를 공급하여 포화장쇄지방산을 낮추는 효과를 나타낸다고 하며²¹⁾ 골수이식 후 5-10년 추적된 보고에서도 대부분 안정화되고 일부는 호전되는 경과를 나타내어 장기적으로 도움이 되는 것으로 보인다²²⁾. 신경학적으로 무증상인 환아들은 Lorenzo oil을 투여하면서 6개월 간격으로 MRI와 신경학적 검진, 지능지수검사를 시행하여 뇌병변이 생기고 진행되는 경우 조기에 골수이식을 고려해야 하겠다¹⁾.

결론적으로 신경학적 증상이 있는 소아 대뇌형의 경우, Lorenzo oil 투여로 혈중 포화장쇄지방산치는 감소하였으나, 증상과 뇌 병변은 진행하였다. 경한 병변이 있는 경우 조기에 골수이식을 고려하는 것이 최선의 방법이나, 진행된 증등도 이상의 병변은 현재까지 효과적인 치료방법은 없는 실정이다. 최근 lovastatin, 4-phenylbutyrate 등의 새로운 약제가 가능성 있는 치료제로 대두되고 있는데 세포배양 모델이나 동물실험에서 장쇄지방산치를 낮추고²³⁾, 항염증작용이 있고²⁴⁾, ABCD2 유전자 발현을 증가²⁵⁾시켜 X-linked ALD의 결함 유전자인 ABCD1의 기능을 부분적으로 보충할 수 있는 것으로 보고된다. 궁극적으로는 줄기 세포 이식²⁶⁾이나 유전자 치료가 가능한 날이 올 것으로 기대한다.

요 약

목 적 : X 염색체 연관 부신백질이영양증 환자에게 단일 불포화지방산의 혼합물인 Lorenzo oil을 투여하였더니 혈중 포화장쇄지방산치가 감소되었다는 보고가 1989년에 있는 이래, 부신백질이영양증을 가진 환자들의 많은 수가 Lorenzo oil을 복용해왔다. 그러나 실제 투여효과에 대해서 아직까지 완전하게 알려진 바는 없고, 신경학적 증상이 있는 경우는 투여를 해도 진행을 막지 못하는 것으로 보고되었다. 본 저자들은 X 염색체 연관 부신백질이영양증 환자들에서 Lorenzo oil의 투여효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 1996년 1월부터 2003년 6월까지 광주기독병원과 전남대학교병원 소아과에서 부신백질이영양증으로 진단받고 추적 중인 환아들 중 Lorenzo oil을 적어도 1년 이상 경구 투여하였던 4명의 남아들(소아대뇌형으로 신경학적 증상이 있었던 2례, 신경학적 증상이 없었던 2례)을 대상으로 하였다. Lorenzo oil 투여 전후의 혈중 포화 장쇄지방산치(C26:0)의 변화, 신경학적 증상 및 뇌 자기공명영상 병변의 진행 등을 조사하였다. 소아대뇌형 2례의 경우는, 같은 시기에 소아대뇌형 ALD로 진단받고 Lorenzo oil을 투여하지 않았던 5례를 대조군으로 하여 임상경과의 진행을 비교하고자 하였다.

결 과 :

1) 소아 대뇌형으로 이미 신경학적 증상이 있었던 2례는 Lorenzo oil 투여 후에도 신경학적 증상과 뇌병변의 진행을 보였다. Lorenzo oil 비투여군과 비교시, 증례수가 적어 통계적 비교를 할 수는 없었지만, 투여군에서 신경학적 진행이 느린 것으로 생각되었다.

2) 신경학적 증상이 없는 상태에서 투여했던 2례 중 1례는 5년 후 소아대뇌형으로 진행하였고, 나머지 1례 "Addison only"는 증상 없이 3년째 추적관찰 중이다.

3) 4례 모두에서 진단 당시 증가되었던 포화 장쇄지방산치(C26:0)는 Lorenzo oil 투약 후 감소되어 3례에서는 정상화되었다.

4) Lorenzo oil 투여 중 2례에서 경한 혈소판 감소, 1례에서 경한 간기능치 상승 등의 부작용이 있었다.

결 론 : Lorenzo oil의 투여로 혈중 포화장쇄지방산치는 감소하였으나, 이미 신경학적 증상이 있는 소아 대뇌형의 경우는 임상경과의 진행을 막지 못하였다. 증상이 없는 경우, 투여효과를 판정하는 데는 장기적인 추적관찰이 필요하리라 사료된다.

References

1) Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, editors. The metabolic & molecular bases of inherited

disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill company, 2001: 3257-301.

2) Moser HW, Fatemi A, Zackowski K, Smith S, Golay X, Muenz L, et al. Evaluation of therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurochem Res* 2004;29:1003-16.

3) Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, Damman AL, Craft DA, Jensone ME, et al. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989;39:1415-22.

4) Uziel G, Bertini E, Bardelli P, Rimoldi M, Gambetti M. Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991;13:274-9.

5) Moser HW, Moser AB, Smith KD, Bergin A, Borel J, Shankroff J, et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy. *J Inher Metab Dis* 1992;15:645-64.

6) Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaque I, et al. A two-year trial of oleic acid and erucic acids("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med* 1993;329:745-52.

7) Asano J, Sujuki Y, Yajima S, Inoue K, Shimozawa N, Kondo N, et al. Effects of erucic acid therapy on Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* 1994;16:454-8.

8) Korenke GC, Hunneman DH, Kohler J, Stöckler S, Landmark K, Hanefeld F. Glyceroltrioleate/glyceroltrierucate therapy in 16 patients with X-chromosomal adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy: effect on clinical, biochemical, and neurophysiological parameters. *Eur J Pediatr* 1995; 154:64-70.

9) Moser HW, Borel J. Dietary management of X-linked adrenoleukodystrophy. *Annu Rev Nutr* 1995;15:379-97.

10) Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JH, Verbeeten B Jr, Wanders RJ, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;67: 290-9.

11) Brown FR 3rd, van Duyn MA, Moser AB, Schulman JD, Rizzo WB, Snyder RD, et al. Adrenoleukodystrophy: effects of dietary restriction of very long chain fatty acids and administration of carnitine and clofibrate on clinical status and plasma fatty acids. *Johns Hopkins Med J* 1982;151: 164-72.

12) Rizzo WB, Watkins PA, Phillips MW, Cranin D, Campbell B, Avigan J. Adrenoleukodystrophy: oleic acid lowers fibroblast saturated C22-26 fatty acids. *Neurology* 1986;36:357-61.

13) Rizzo WB, Phillips MW, Damman AL, Leshner RT, Jennings SS, Avigan J, et al. Adrenoleukodystrophy: dietary oleic acid lowers hexacosanoate levels. *Ann Neurol* 1987;21: 232-9.

14) Odone A, Odone M. Lorenzo's oil: a new treatment for adrenoleukodystrophy. *J Pediatr Neurosci* 1989;5:55-61.

15) Moser HW. Clinical and therapeutic aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:740-5.

16) Poulos A, Gibson R, Sharp P, Beckman K, Grattan-Smith P. Very long chain fatty acids in X-linked adrenoleu-

- kodystrophy brain after treatment with Lorenzo's oil. *Ann Neurol* 1994;36:741-6.
- 17) Powers JM, Liu Y, Moser AB, Moser HW. The inflammatory myelinopathy of adrenoleukodystrophy: cells, effector molecules, and pathogenetic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51:630-43.
 - 18) Bourre JM, Daudu O, Baumann N. Nervonic acid biosynthesis by erucyl-coA elongation in normal and quaking mouse brain microsomes. Elongation of other unsaturated fatty acyl-coAs(mono and polyunsaturated). *Biochim Biophys Acta* 1976;424:1-7.
 - 19) Janet B, Jannifer C. ALD-AMN diet cookbook. Sycamore: United Leukodystrophy Foundation, 1990:1-20.
 - 20) Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;322:1860-6.
 - 21) Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. *Curr Opin Neurol* 1999;12:167-76.
 - 22) Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaque I, Peters C, Cowan M, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000;356:713-8.
 - 23) Singh I, Pahan K, Kahn M. Lovastatin and sodium phenylacetate normalize the levels of very-long-chain fatty acids in skin fibroblasts of X-adrenoleukodystrophy. *FEBS Lett* 1998;426:342-6.
 - 24) Stanislaus R, Pahan K, Singh AK, Singh I. Amelioration of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats by lovastatin. *Neurosci Lett* 1999;269:71-4.
 - 25) Weinhofer I, Forss-Petter S, Zigman M, Berger J. Cholesterol regulates ABCD2 expression: implications for the therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2002;11:2701-8.
 - 26) Koc ON, Day J, Nieder M, Gerson SL, Luzarus HM, Krivit W. Allogenic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy(MLD) and Hurler syndrome(MPS-IH). *Bone Marrow Transplant* 2002;30:215-22.