

## 유전성 대사질환의 치료 및 관리

연세대학교 의과대학 임상유전학과

이진성

### Treatment and management of patients with inherited metabolic diseases

Jin-Sung Lee, M.D.

Department of Clinical Genetics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Inherited metabolic disease is rare disorders that show symptoms mainly in pediatric age and early treatment is important for preventing complications of the disease. Recent development in molecular and biochemical techniques help clinicians with proper diagnosis of patients, however, many of the disease still remain lack of effective therapeutic strategies. Better understanding on biochemical and molecular basis of pathogenesis of the disease combined with advanced medical care would provide new sight on the disease that can also improve the quality of life and long-term prognosis of patients. Traditionally, there are several modalities in the treatment of metabolic diseases depend on the biochemical basis of the disease such as diet restriction, removing or blocking the production of toxic metabolites, and stimulating residual enzyme activity. The inherited metabolic disease is not familiar for many clinicians because the diagnosis is troublesome, treatment is complicated and prognosis may not as good as expected in other diseases. Recently, new therapeutic regimens have been introduced that can significantly improve the medical care of patients with metabolic disease. Enzyme replacement therapy has showed promising efficacy for lysosomal storage disease, bone marrow transplantation is effective in some disease and gene therapy has been trying for different diseases. The new trials for treatment of the disease will give us promising insight on the disease and most clinicians should have more interest in medical progress of the metabolic disease. (**Korean J Pediatr 2006;49:1152-1157**)

**Key Words :** Metabolism, Enzyme deficiency, Enzyme replacement therapy, Diet restriction, Metabolic diseases

### 서론

현재까지 알려진 대사질환은 약 300여 가지가 되며 이중 100여 가지는 신생아기에 나타나는 것으로 되어 있다. 대사질환의 임상적 특징은 진단을 위한 특징적인 증상이 없다는 것, 조기진단으로 후유증의 예방이 가능하다는 것, 상당 수의 증상은 환자의 식이와 관련이 있다는 것 등을 들 수 있을 것이다. 대사질환이 흔한 것은 아니더라도 임상 의사가로서 관심을 가지고 있지 않으면 적절한 치료 시기를 놓치기 쉽고 결과적으로 환자에게 많은 후유증과 나쁜 예후를 초래하게 될 것이다<sup>1)</sup>.

최근의 유전성 대사질환에 대한 보다 더 많은 생화학적, 분자생물학적 이해는 이들 질환의 치료에 있어서 큰 발전을 가져왔다. 이는 빠른 진단방법의 개발과 전반적 의료기술, 특히 집중 치료 측면에서의 발전과 더불어 상당수의 환자에 있어서 장기적 예후가 훨씬 더 향상되도록 기여하였다. 그러나 질환 자체의 희귀성으로 인하여 객관적 자료에 근거한 치료에 필요한 자료수집이 어렵거나 불가능한 경우가 종종 있어서 특정 치료법에 대한 효과의 평가가 힘들 경우도 있다.

따라서 유전성 대사질환은 질환의 성격상 진단도 쉽지 않으나 진단이 된 후에는 적절한 치료 및 관리가 환자의 예후에 중요하므로 본 논문에서는 대사질환의 일반적인 치료 및 관리에 대하여 논하고자 한다.

접수 : 2006년 10월 10일, 승인 : 2006년 10월 30일

책임저자 : 이진성, 연세대 임상유전학과

Correspondence : Jin-Sung Lee, M.D.

Tel : 02)2228-2540 Fax : 02)362-0755

E-mail : jinsunglee@yumc.yonsei.ac.kr

**치료의 일반적 원칙**

**1. 이상이 있는 대사 경로의 활용 감소(Reducing the Load on Affected Pathway)**

**1) 식이요법에 의한 기질 제한(Substrate Deprivation by Diet)**

식이요법은 일부 유전성 대사질환을 치료하는데 있어서 중요한 치료법 중 하나이다. 이러한 식이요법은 페닐케톤뇨증(Phenylketonuria), 단풍당뇨증(Maple syrup urine disease), 호모시스틴뇨증(Homocystinuria)과 같이 체내의 관련 대사 물질의 양을 측정할 수 있고, 식이요법으로 결핍된 효소의 기질(substrate)을 제한할 수 있는 질환에 효과가 있다. 대사이상이 대사경로의 하위에 해당하는 질환일수록 식이요법의 효과는 더 떨어진다 - 그 예로 프로피오닐산혈증, 메틸말로닐산혈증, 요소회로 장애 등이 있다.

어떠한 질환이든지 영양 공급은 중요한 치료 중 하나이며 영양의 구성과 공급방식은 신중히 결정하여야 한다. 우선 간단하게 4가지 방법들을 고려할 수 있는데, 전형적인 식이요법, 저단백질 식이요법, 탄수화물 제한 식이요법과 지질을 제한하거나 완전히 제거한 고포도당 식이요법 등이다<sup>2)</sup>(Table 1). 영양 공급방식은 질환과 임상 상태에 따라 좌우되며 임상적으로 경구 섭취가 가능하면 최선의 선택이지만, 상태가 좋지 않은 초기 환자들에게는 튜브를 이용한 장관식으로 영양을 지속적으로 공급하는 방법도 일시적인 도움이 된다. 특정한 경우에 있어서는(장의 과민증, 고열량 혹은 고포도당 투여, 독소제거에 있어서 침습성 기술) 위장관으로의 영양 공급을 중지하고, 완전한 총정맥 영양공급(TPN)이 가장 좋은 방법이 될 수도 있다<sup>3)</sup>.

**2) 섭취된 기질 활용의 제한**

장에서 흡수되는 섭취 기질의 활용성을 제한하는 것은 기질을 줄일 수 있는 좋은 방법이다. 그런 방법의 예로는, 율슨병에서

아연(zinc)을 사용하여 치료하는 것과 고지질증(hyperlipidemia) 치료에서 resin이 쓰이는 것 등을 들 수 있다. 보다 새로운 방법으로 microencapsulated phenylalanine-ammonia lyase를 PKU치료에 이용하는 방법 등도 연구 중에 있다<sup>4)</sup>.

다양한 질병의 생화학적 기초가 밝혀지면서 식이요법의 이론적인 근거가 어느 정도 확실해졌다. 이러한 치료 방법들의 효과는 다양하다; 예를 들면, medium chain triglyceride(MCT)를 very long chain acyl-coenzyme-A(CoA)-dehydrogenase 결핍과 long chain hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase 결핍 환자에게 지방의 공급원으로 사용하는 것은 일반적으로 적용되고 있다<sup>5, 6)</sup>, 반면에 medium chain acyl-coenzyme-A(CoA)-dehydrogenase 결핍인 환자에게 저지방, 고 탄수화물 식이요법을 하는 것은 효과적이지 않은 것으로 판명되었다. 최근 식이요법이 적용된 다른 예로는 Smith-Lemli-Opitz 증후군에 고 콜레스테롤 식이요법을 사용한 것과, X-linked adrenoleukodystrophy에 로렌조 오일(glycerol trioleate와 glycerol trierucate)을 사용한 것이지만, 아직 이들의 효과는 입증되지는 않았다.

**2. 유독성 대사 산물의 제거(Removing Toxic Metabolites)**

특정한 대사질환에서 축적된 대사물질의 제거를 촉진시키는데 여러 가지 약물이 사용된다. 이러한 약물 중 잘 알려진 것으로는 hyperammonemia와 관련된 질병에서의 sodium benzoate와 sodium phenylbutyrate를 이용한 치료, isovaleric acidemia에서의 glycine, organic acidemia에서의 L-carnitine의 투여 등이 있다. 비록 이런 치료 방법들의 효과를 증명해줄 수 있는 확실한 임상적 실험들은 없었지만, L-carnitine 투여는 혈장 carnitine의 감소와 acyl:free L-carnitine 비율의 증가가 보이는 organic acidemia의 치료법으로 확립되었다. Medium chain acyl-CoA-dehydrogenase 결핍의 치료에서 L-carnitine의 역할은 확인되지는 않았지만 진단 후에 환아들이 이러한 치료 없이도 임상적으로 큰 문제가 없다는 것은 경험적으로 알려져 있다

**Table 1.** 대사질환에 따른 식이 지침

대사질환	식이 지침
독성대사물	위험한 대사물 발생을 억제
유기산뇨증, 요소회로 이상	저단백/무단백 식이
갈락토스혈증/fructose intolerance	갈락토스/fructose 제거 식이
저혈당	혈당 및 지방 공급 조절
GSD/글루코즈 형성 장애	정상
mitochondrial $\beta$ -oxidation defect	고혈당+저지방( $\pm$ MCT)
고 인슐린혈증	고혈당
일차성 고젖산혈증(hyperlactic acidemia)	혈당 및 지방 공급 조절
PC	정상
PDH	정상/저혈당 $\pm$ 고지방
RCD	정상/저혈당 $\pm$ 고지방

Abbreviations: GSD, glycogen storage disease; MCT, medium-chain triglyceride; PC, pyruvate-carboxylase deficiency; PDH, pyruvate-dehydrogenase deficiency; RCO, respiratory-chain disorder; UCD, urea cycle defect

7). 그러나, L-carnitine이 지구력을 향상시키고 대사 작용에 있어 보상작용의 상실을 막는 효과를 가질 수도 있어 더 많은 연구를 통하여 이러한 질환에 있어서 이들 화합물의 역할을 규명하여야 할 것이다. Carnitine transport defect의 경우에, 보충요법의 효과는 cardiomyopathy를 완화시키고 hypoketotic hypoglycemia의 발생을 억제하여 뚜렷한 효과를 나타내기도 한다. 또한 동물실험에서는 carnitine이 hyperammonemia를 막는 역할을 할 수도 있다는 사실이 증명되었다.

### 3. 부족한 산물의 공급(Replenishing Depleted Products)

효소의 결핍으로 인한 대사산물의 부족이 임상증상의 중요한 원인일 때, 치료의 기본 원칙은 부족한 대사산물을 공급하는 것이다; 예를 들면, 글라이코겐 축적 질환(GSD)에서 탄수화물의 투여, 요소 순환 장애에서 arginine 또는 citrulline의 투여, 그리고 PKU에서 tyrosine의 투여 등이 있다. 최근의 발전으로는 3-phosphoglycerate-dehydrogenase 결핍에 serine과 glycine을, guanidinoacetate-methyltransferase 결핍에서는 creatine을, bipterin 합성 장애 및 일차적인 neurotransmitter 대사 이상에서 neurotransmitter를 투여하는 것 등이다.

세포막 전달 단백질 이상(inborn errors of membrane transporter protein)의 대사질환에서는 대사물질을 약리학적으로 투여하는 것이 효과적일 수 있다 - 예를 들면 carnitine transporter 결핍에서의 L-carnitine 그리고 triple-H 증후군에서의 ornithine 투여를 들 수 있으며 이러한 치료법은 투여하는 물질의 독성이 적어야 한다는 것을 전제로 한다. 이와 유사한 치료로는 Menkes병에서 copper-histidine을<sup>8)</sup>, 그리고 CDG type 1b에 mannose를 투여하는 방법 등을 들 수 있다<sup>9)</sup>.

### 4. 독성 대사물질 제어

Tyrosinemia type1에서 NTBC(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl-1,3-cyclohexanedione)를 사용하는 것은 유전성 대사질환에 대한 새로운 접근방법을 보여준다. NTBC로 4-hydroxy-phenylpyruvate dioxygenase를 억제함으로써 maleylacetoacetate, fumarylacetoacetate, 그리고 succinylacetone 과 같은 이 질환에서의 주된 독성 물질의 생성을 막을 수 있기 때문이다<sup>10)</sup>.

대사산물이 수용체와 결합하여 임상증상을 나타내는 질환에서는 이런 과정을 억제하는 치료가 효과적일 가능성이 있다. 예를 들어, NKH(nonketotic hyperglycinemia)에서의 dextromethorphan과 ketamine 투여와 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate)-channel 자극제(agonist)의 사용은, NMDA 수용체에 대한 glycine의 신경계 자극 효과를 억제하는 작용을 한다. 그밖에도 효과적인 치료결과에 대한 보고들이 잇기는 하지만, 대사질환의 표현형의 다양성으로 인하여 효과를 정확히 측정하기는 쉽지 않다<sup>11)</sup>.

### 5. 잔여 효소에 대한 자극 효과

몇몇 대사 장애는 대사에 영향을 미치거나 또는 정상적인 효소 활동에 필요한 조효소(coenzyme)나 보조인자(cofactor)의 결합에 영향을 주는 돌연변이에 의한 것이다. 조효소를 사용한 치료는 임상적 표현형을 완전히 정상으로 돌려놓는 경우도 있는데, 예를 들면 biotinidase 결핍에서 biotin을 투여하는 경우이다. 대부분의 조효소 투여에 반응하는 질환들은 그 임상적 효과가 제한적인 경우가 많다; 예를 들면, vitamin-B<sub>12</sub>-responsive methylmalonic acidemia 환자의 대부분은 적은 양이라도 비정상적인 methylmalonic acid를 계속 형성한다. 일부 질환들에서는 조효소가 적합한 부위에서 작용하도록 하는 것이 현실적으로 어려워 완전한 교정이 불가능한 경우도 있다. 이런 경우가 bipterin 합성 장애(guanosine-triphosphate-cyclohydrolase 결핍이나 6-pyruvoyltetrahydrobiopterin 결핍)인데, 이때는 oral tetrahydrobiopterin(BH<sub>4</sub>)을 투여하면 간의 phenylalanine hydroxylase에 대한 효과로 hyperphenylalaninaemia를 빠르게 교정시킬 수 있다. 그러나 BH<sub>4</sub>가 쉽게 blood-brain barrier(BBB)를 통과하지 못하여 결과적으로 중추 신경계(CNS) 내에서 tyrosine hydroxylase 혹은 tryptophan hydroxylase에 의해 적절하게 사용되지 못하게 된다. 따라서, 이런 현상들과 관련된 심각한 neurotransmitter 부족 상태는 BH<sub>4</sub> 치료법으로는 많이 개선되지는 않는다<sup>12)</sup>.

대부분의 단일효소 결핍으로 인한 대사질환은 해당 효소의 형성을 억제하는 유전자 돌연변이로 인하며, 따라서 조효소 투여만으로 치료 효과를 개선시킬 수는 없다. 예를 들면, propionyl-CoA carboxylase 그리고  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase가 조효소로 각각 biotin과 thiamine을 필요로 함에도 불구하고 propionic acidemia 환자나 대부분의 MSUD 환자의 경우 임상증상의 호전이 쉽지 않다.

대부분의 조효소는 많은 용량을 복용해도 안전하여 관련된 조효소 투여로 호전될 수 있는 대사 질환을 가진 환자들의 치료에 유용하다. 따라서 확실한 진단 이전에 환자에게 다양한 비타민을 섞어 주는 일종의 콕테일 치료도 어느 정도의 효과를 기대할 수 있다. 신생아 시기나 혹은 그 직후에 나타나는 질환은 심각한 효소 결핍으로 인한 경우가 많으며 조효소 투여에는 잘 반응하지 않는다. 또한, 필요한 경우에는 신속히 전문적인 실험실에서 대사 반응 관련 검사를 시행할 수 있으나 진단적 검사의 결과 확인이 늦어지는 경우에는 다수의 비타민 또는 cofactor 등을 적절히 사용할 수도 있다(Table 2).

특수한 약물에 의하여 특정 효소의 활성을 자극시킬 수도 있는데 예를 들면, dichloroacetate(DCA)는 PDH-kinase를 억제시킴으로써 pyruvate-dehydrogenase(PDH) 활성을 증가시킨다. Congenital lactic acidosis에서는 이런 방법을 사용하여 생화학적 및 임상적 호전을 유도하였다는 보고가 있다. 하지만, 많은 다른 실험들에서는 DCA가 대부분 환자들의 예후를 개선하지는

**Table 2.** 여러 가지 대사질환에서 사용되는 조효소

조효소(용량) mg/day	대사질환
biotin(10-20)	propionic acidemia multiple carboxylase deficiency hyperlactic acidemia(PC)
carnitine(50-100 P.O.)	branched chain organic aciduria dicarboxylic aciduria primary hyperammonemia hyperlactic acidemia
cobalamin, B12(1-2)	methylmalonic aciduria
folic acid(10-40)	folate-responsive seizures
pyridoxine, Vit B6(50-100)	pyridoxine responsive seizures
riboflavin, Vit B2(20-40)	glutaric aciduria, $\beta$ -oxidation defect
thiamine, Vit B1(10-50)	hyperlactic acidemia(PDH)

못하였다<sup>13)</sup>.

## 새로운 경향

### 1. 효소 보충(Enzyme Replacement)

#### 1) 직접적인 효소 보충 요법

1970년대부터 소개된 효소 보충요법(ERT)에 대한 초창기의 목표는 효소 생산, 정제, 그리고 작용 부위로의 전달에 있어서의 문제점으로 인하여 일차적으로는 그리 성공적이지 못하였다. 그러나 non-neuronopathic Gaucher 병에서  $\beta$ -glucosidase 보충요법의 획기적인 성공으로 이 분야가 다시 관심의 초점이 되었다.

현재 Gaucher 병에 대한 효소 보충요법의 효과는 대체로 긍정적이지만, 투여량은 경우에 따라 다르게 사용될 수 있다. 유전공학적으로 생산된 효소인 imiglucerase(Cerezyme, Genzyme)는 서로 다른 투여 방법을 적용한 두 번의 임상 시험 뒤 실제적 사용이 허가되었다. 첫 번째 실험은, 고용량을 산발적으로 투여(매 2주마다 60 units/kg) 하는 방법으로 진행되었다, 또 다른 임상시험은, 저용량을 가변적으로, 격주 혹은 주당 세 번 투여(매 4주마다 30 units/kg) 하는 방법으로 시행되었다<sup>14)</sup>. 두 가지 복용방법의 경우에서 모두 임상적 효과를 보였지만, 소아 환자에게는 고용량 투여 방법이 더 나은 듯 하다. 소화기와 혈액은 효소 치료에 대한 반응이 빠른 반면, 골격조직의 반응은 아직 상당히 느리고 불완전하다. 이것은 mucopolysaccharidoses(MPS)와 같은 다른 형태의 리소좀 관련 질병에서 성공적인 골수 이식 후의 골격조직 반응과 유사하다. 이러한 이유로, bisphosphonates를 사용한 anti-osteoclastic therapy는 심각한 뼈 질환을 가진 환자에 대한 효과적인 부수적 치료 방법일 수 있다는 사실이 제안되기도 하였다<sup>15)</sup>.

제 III 형(아급성 신경질환) Gaucher병을 가진 환자들에게 효소 보충요법의 결과는 불확실하며 고용량(2 주마다 120 units/kg)의 치료로도 중추신경계 증상의 진행이 호전되지 않을 수도

있다. 이러한 이유로 임상적으로는 고용량 투여방법을 사용하고, 혈액 소견 및 소화기 관련 증세가 호전되더라도 용량을 줄이지 않는다. 제 II 형(neuropathic) Gaucher병에서는 효소 보충요법이 환자들의 신경학적 증상의 진행을 예방하지 못한다. 제 I형(non-neuronopathic) Gaucher병에서의 좋은 결과에도 불구하고, 높은 항체 형성과 비싼 치료비용은 아직도 임상적 적용에 있어 문제가 된다. Fabry 병, MPS type I, GSD-II 등과 같은 다른 대사 질환에 대해서도 효소 보충요법이 가능성 있는 치료 방법으로 제시되며 긍정적인 결과로 최근 들어 임상적 사용이 허가된 상태이다.

#### 2) 골수이식

골수이식(BMT)은 적어도 혈액 계통에서 유래한 세포들의 lysosome과 peroxisome 이상과 관련된 효소결핍을 어렵지 않게 해결할 수 있으며 이런 방법으로 거의 모든 lysosomal disorder를 치료하려는 노력이 있어 왔다. 그러나, 보고된 거의 모든 증례가 단편적이며 같은 병원에서 극히 적은 수의 환자를 대상으로 시행한 경우들이었다. 이런 방법으로 치료된 첫 번째 질환은 MPS type I(Hurler syndrome) 이었고<sup>16)</sup> 많은 임상적 경험이 이 질환에 해당한다고 볼 수 있다. 성공적인 골수이식이 MPS-I의 경우 질병의 진행 양상을 바꾸었다는 사실은 의심할 여지가 없지만 척수 기형과 관절 질환과 같은 많은 문제가 남아 있다. 게다가 신경학적 증상을 예방하기 위해서 골수이식은 조기에(이상적으로 18개월 이전) 시행되어야 한다. 조직형 검사와 약물치료법의 향상으로 이식에 대한 숙주의 거부 반응은 많이 줄었지만, 일차적인 이식 거부 반응이 이런 환자들에 있어서는 아직 중요한 문제의 하나로 남아있다<sup>17)</sup>.

다른 질환들에 있어서 이식의 효과는 아직 불투명하고 매우 급격한 신경계 퇴행 증상을 보이는 질환에 있어서는 금기시 되고 있다(예를 들면 제 3 형 MPS인 SanFilippo 증후군). 비조혈 조직에 대한 치료를 위한 줄기 세포로서의 골수 기질 세포의 사용은 골수이식 결과보다 좋은 결과를 얻을 수 있다는 예상도 있다.

#### 3) 기타 장기 이식

유기산 뇨증이나 요소회로 이상의 환자들은 우선적으로 이식 수술을 시행하여야 하는 경우는 아니지만, 많은 선천성 대사장애에 있어 간이식은 성공적인 치료 방법으로 시행되어 왔다. Crigler-Najjar 증후군, GSD-IV, Wilson 병과 동반된 이차적인 전격성 간부전 등과 같이 간이식에 대한 적응증이 확실한 경우도 있지만, 다른 대사 질환들에서 모두 적용되는 것은 아니며 이식여부를 결정하는 절차는 신중을 요한다. 더구나, propionic acidaemia와 같은 심각한 중간 물질 대사의 이상에 있어서는 간이식에 따른 사망률이 높다. 그럼에도 불구하고, 일반적인 치료법에 대한 좋지 않은 예후로 인하여, 이식을 하고자 하는 환자들의 숫자는 증가하고 있다. Methylmalonic acidaemia와 primary hyperoxaluria type I에 있어서는 간과 신장에 대한 이식이 동시에 이루어야 한다는 문제점도 있다<sup>18)</sup>.

#### 4) 유전자 치료(Gene transfer)

단일 유전자 질환에 “유전자 치료”를 잠재적 치료법으로 사용 하자는 의견은 대상 세포 선정, 유전자 전이의 효율, 유전자의 크기, 그리고 유전자 발현의 기간 등의 현실적인 문제가 아직 해결되지 않은 상태이다. 그러나, 관련 연구를 통해 많은 성과가 있었으며, 성공적인 치료 방법이 수립되지는 않았지만, 이 분야의 꾸준한 발전이 이어져 왔다. 대사 질환에 대한 성공적인 치료는 적합한 질환을 대상으로 독성 없이 오래 발현되는 효율적인 운반 시스템을 결합시키는 것이다. 이는 어려운 목표이지만, GSD-II 세포에 adenovirus-mediated transfer를 사용한 결과와 신경계에 lentivirus vector를 사용하여 표적화한 기술 같은 것은 좋은 효과를 기대해 볼 수도 있다<sup>19)</sup>.

#### 5) 약리학적 유전자 치료

약리학적 작용을 가지는 화합물로 유전자 발현을 자극시키는 방법은 몇몇 대사 질환에서의 치료방법으로 제시되어져 왔다. Hemoglobinopathy에서, 태아의 헤모글로빈은 hydroxyurea, 5-azacytidine, 그리고 sodium phenylbutyrate에 의해 자극될 수 있으며 이와 유사하게, cystic fibrosis에서, sodium phenylbutyrate은 CFTR(cystic-fibrosis trans-membrane-conductance-regulator) 유전자의 발현을 자극시킨다. 최근, Kemp 등은, X-linked adrenoleukodystrophy(X-ALD) 환자의 세포와 X-ALD knockout 쥐의 세포에서, sodium phenylbutyrate가 ALD에 연관된 단백질(ALDRP)의 peroxisomal membrane adenosine-triphosphate-binding-cassette transporter-protein 유전자 코딩의 발현을 강화시켜  $\beta$ -oxidation을 증가시켰고 VLCFA를 감소시킨다는 것을 보여주었다<sup>20)</sup>. 나아가, X-ALD 쥐를 sodium phenylbutyrate 식이요법을 한 결과, 뇌와 부신의 VLCFA를 감소시킨다는 것을 관찰하였다. ALDRP는 X-ALD 유전자의 산물인 ALD 단백질과 밀접한 관계가 있으며 ALDRP 유전자는 정상인에서 더 많이 발견된다. X-ALD 환자의 치료에서 sodium phenylbutyrate 효과에 대한 연구는 머지않아 수행 될 전망이다.

#### 6) 대증 치료(Conservative treatment)

최근의 발전에도 불구하고, 많은 대사 질환에 있어 직접적인 임상적 효과를 보이는 뚜렷한 치료 방법이 없는 경우가 많다. 따라서 환자와 그 가족의 삶의 질을 향상시키는 데에는 대증 치료가 많은 기여를 하게 된다. 예를 들어, 여러 질병에서 나타나는 경련이 새로운 항경련제로 효과를 볼 수 있다든지 일부 대사 질환에서는 치료가 필요한 독특한 합병증이 있기도 하다. 이는 MPS의 경우 중이염이나 상부 호흡기 감염증이 잘 생긴다든지 Fabry병에서 나타나는 통증 등을 예로 들 수 있다. 내과적, 외과적 치료와 더불어, 모든 환자에게 가장 중요한 것은 영양학적으로 알맞은 식이를 제공하는 것이다. Organic acidaemia와 몇몇 다른 질병에서 식욕의 감퇴는 일반적이다. 또한 음식을 삼키는 기능에 장애가 생겨 음식을 섭취가 곤란한 경우는 조기에 nasogastric feeding 혹은 gastrostomy를 통한 feeding도 시도

하여 환자의 전신 상태를 양호하게 유지시킬 수 있을 것이다.

### 결론

유전성 대사질환은 진단되기까지 시간이 많이 걸리는 경우가 흔하며 결국 임상 의사의 관심도 정도에 따라 성공적인 진단 여부가 결정된다고 할 수 있다. 또한 상당 수의 질환은 조기진단에 따른 치료로 합병증을 최소화할 수 있는 경우도 있으므로 대사질환에 대하여 지속적인 관심을 가질 필요가 있다. 치료에 있어서는 질병이 급성 증상을 나타내어 응급치료를 요하는 경우도 있지만 증상도 신체 장기별로 다양하며 장기적인 관리를 요하는 경우가 대부분이므로 임상적으로는 여러 전문분야가 협조하여 진료를 하는 것이 필요할 것이다. 환자 및 가족들에게는 희귀한 질환에 대한 실망감과 공포심에서 벗어나 적절한 치료를 꾸준히 받을 수 있도록 이해시키고 정신적으로 안정을 꾀할 수 있는 유전 상담이나 비교적 높은 진료비로 인한 경제적 어려움을 경감시킬 수 있는 사회적 배려 등과 같은 의료 외적인 부분의 지원도 다방면으로 모색되어야 유전성 대사질환 환자들의 좀 더 효과적인 치료를 기대할 수 있을 것이다.

### References

- 1) Childs B, Valle D, Jimenez-Sanchez G. The inborn error and biochemical individuality. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease 8th ed. McGraw Hill 2001:155-166.
- 2) Baulny HO and Saudubray JM. Emergency treatment In: Inborn metabolic diseases. Springer 2000:53-63.
- 3) Parini R, Sereni LP, Bagozzi DC, Corbetta C, Rabier D, Narcy C, Hubert P, Saudubray JM. Nasogastric drip feeding as the only treatment of neonatal maple syrup urine disease. Pediatrics 1993;92:280-3.
- 4) Safos S, Chang TM. Enzyme replacement therapy in ENU2 phenylketonuric mice using oral microencapsulated phenylalanine ammonia-lyase: a preliminary report. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1995;23:681-92.
- 5) Brown-Harrison MC, Nada MA, Sprecher H, Vianey-Saban C, Farquhar J Jr, Gilladoga AC, Roe CR. Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: successful treatment of acute cardiomyopathy. Biochem Mol Med 1996;58:59-65.
- 6) Pollitt RJ. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. J Inherit Metab Dis 1995;18:473-90.
- 7) Walter JH. L-Carnitine. Arch Dis Child 1996;74:475-478
- 8) Bidudhendra S, Lingertat-Walsh K, Clarke JTR. Copper-histidine therapy for Menkes disease. J Pediatr 1993;123:828-30.
- 9) Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, Zimmer KP, Wu R, Harms E, Reiter K, von Figura K, Freeze HH, Harms HK, Marquardt T. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. J Clin Invest 1998;101:1414-20.

- 10) Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) J Inherit Metab Dis 1998;21:507-7.
- 11) Hamosh A, McDonald JW, Valle D, Francomano CA, Niedermeyer E, Johnston MV. Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. J Pediatr 1992;121:131-5.
- 12) Nyhan W and Ozand P. Hyperphenylalaninemia and defective metabolism of tetrahydrobiopterin in Atlas of Metabolic Diseases. Chapman & Hall Medical, 1998:117-125
- 13) Stacpoole PW, Barnes CL, Hurbanis MD, Cannon SL, Kerr DS. Treatment of congenital lactic acidosis with dichloroacetate. Arch Dis Child 1998;79:290-1.
- 14) Moscicki RA, Taunton-Rigby A. Treatment of Gaucher's disease(Letter). New Eng J Med 1993;328:1564.
- 15) Allgrove J. Bisphosphonate. Arch Dis Child. 1997;76:73-75
- 16) Hobbs JR. Bone marrow transplantation for inborn errors. Lancet 1981;2:735-9.
- 17) Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. Blood 1998; 1:91:2601-8.
- 18) Van't Hoff W, McKiernan PJ, Surtees RA, Leonard JV. Liver transplantation for methylmalonic acidaemia. Eur J Pediatr 1999;158 Suppl 2:S70-4.
- 19) Sands MS, Davidson BL. Gene therapy for lysosomal storage diseases. Mol Ther 2006;13:839-49.
- 20) Smith KD, Kemp S, Braiterman LT, Lu JF, Wei HM, Geraghty M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: genes, mutations, and phenotypes. Neurochem Res 1999;24:521-35.