

프래더 윌리 증후군의 유전학적 발병 기전에 따른 표현형 및 성장 호르몬 치료 효과에 관한 연구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과, 의학유전학 클리닉*

배근욱 · 고정민 · 유한욱*

= Abstract =

Phenotype-genotype correlations and the efficacy of growth hormone treatment in Korean children with Prader-Willi syndrome

Keun Wook Bae, M.D., Jung Min Ko, M.D. and Han-Wook Yoo, M.D.*

Department of Pediatrics, Medical Genetics Clinic and Laboratory*, Asan Medical Center
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex genetic disorder, caused by the deletion of the paternally derived 15q11-13 region or the maternal uniparental disomy of chromosome 15 (mUPD(15)). In this study, we compared phenotypic differences between those patients whose disease was caused by microdeletion and those caused by mUPD(15). In addition, a comparison of the efficacy of growth hormone (GH) therapy between these two PWS genotypes was analyzed.

Methods : Fifty-three patients were diagnosed as having PWS based on molecular and cytogenetic analyses and clinical features. Data that included maternal age, birth weight, a feeding problem in the neonatal period, cryptorchidism, developmental delay or mental retardation, short stature, hypopigmentation, changes in height, weight, and body mass indexes (BMI) before and after GH treatment were obtained by a retrospective review of medical records. The data from the patients with microdeletion were compared with those from the patients with mUPD(15).

Results : Of the 53 patients with genetically confirmed PWS, 39 cases had microdeletion and 14 mUPD(15). Maternal ages were significantly higher in the mUPD(15) group, and hypopigmentation and a feeding problem in the neonatal period were more frequent in the microdeletion group. Growth hormone was administered to 20 patients [14 with microdeletion, 6 with mUPD(15)]. There were no differences between the two groups in height velocity, weight and height SDS, and BMI after GH therapy.

Conclusion : Phenotype and genotype correlations were observed in Korean PWS patients, such as more advanced maternal ages in the mUPD(15) group and more feeding problems and hypopigmentations in the microdeletion group. Further long-term prospective studies are needed to correlate other aspects of the phenotypes. (*Korean J Pediatr* 2008;51:315-322)

Key Words : Prader-Willi syndrome, Phenotype-genotype correlation, Microdeletion, Uniparental disomy, Growth hormone

서 론

Prader-Willi 증후군(PWS)은 여러 장기에 영향을 미치는 유전 질환으로 1950년대에 처음으로 기술되었다¹⁾. 주된 임상 양상으로는 신생아 시기의 저긴장증, 발달 지연, 저신장, 행동 문제,

소아기에 시작되는 병적인 식욕 증가와 비만, 시상하부성 성선기능저하증 및 특징적인 얼굴 모양 등이다^{2,3)}. 이 질환의 병태생리학은 완전히 규명되지 않았으나 시상 하부의 기능 부전으로 인한 성장 호르몬 및 IGF-1 축의 이상이 중요한 원인으로 추정되고 있다. 실제로 성장 호르몬 유발 검사시 환자의 대부분에서 반응이 둔화되어 있어⁴⁻⁷⁾, 식이 조절, 운동 처방 및 행동 치료와 더불어 성장 호르몬 투여가 중요한 치료 방법이며 그 효과는 이미 많은 연구에서 입증된 바 있다^{8,9)}.

PWS는 유전학적으로 매우 복잡한 질환이나, 결과적으로 15번 염색체의 특정 영역(15q11-q13)의 유전체 각인(genomic imprinting)의 실패가 질환 발현의 원인이 된다¹⁰⁾. 즉, 염색체 15q

Received : 3 September 2007, Accepted : 18 October 2007

Address for correspondence : Han-Wook Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736 Korea

Tel : +82.2-3010-3390, Fax : +82.2-473-3725

E-mail : hwyoo@amc.seoul.kr

11-q13에 위치한 유전자 중 부계로부터 물려 받은 것이 발견되지 않으면 PWS로 나타나게 되고, 같은 유전자라도 모계로부터 물려 받은 것이 발견되지 않으면 그 임상 양상이 판이한 Angelman 증후군으로 나타나게 된다¹⁰⁾. 유전체 각인의 실패를 일으키는 분자 유전학적 기전은 크게 세 가지를 들 수 있다. 첫째로 부계로부터 유전된 유전 물질의 물리적 미세 결실에 의한 것으로, 전체 PWS 증례 중 65-70%가 이 기전으로 발견된다. 둘째는 한 쌍의 15번 염색체가 모두 모계로부터 유전되는 것(maternal uniparental disomy, mUPD(15))으로, 약 25-30%의 증례는 이 기전에 의한 것으로 알려져 있다. 세 번째로 드물게 부계 유전된 15q11-q13 영역의 유전자에서 점돌연변이(point mutation)가 발생하였거나, 유전체 각인 센터(imprinting center) 자체의 돌연변이에 의해 발견되는 경우가 있으나 빈도는 2% 이내로 매우 낮다¹¹⁾.

현재까지 PWS의 주된 두 가지 유전형인 미세결실형과 mUPD(5) 형에서 유전형과 표현형과의 상관 관계를 밝히려는 여러 연구들이 시도된 바 있다¹¹⁻²⁰⁾. 대부분의 연구에서 PWS의 주된 증상인 저긴장증, 발달 지연, 소아기의 병적인 식욕 증가와 비만, 시상하부성 성선기능저하증 등은 유전형에 따라 발견 빈도의 차이가 없지만, 몇 가지 표현형은 유전형에 따른 차이를 보이는 데, 예를 들면 저색소증은 미세결실형에서 더 많이 나타나는 반면, 산모의 고연령 및 조산아는 mUPD(15)형에서 더 많이 발견된다고 보고하고 있다^{12, 13)}.

본 연구에서 저자들은 1990년 1월에서 2007년 1월 사이에 서울아산병원 소아청소년 및 의학유전학 클리닉에서 PWS로 확진된 환자 53명을 대상으로 유전형을 분석하고, 각 유전형에 따른 표현형을 비교하였으며, 이들 중 성장 호르몬 치료를 받은 환자에 대해 성장 호르몬 투여 전 후의 신장, 체중, 체질량 지수, 성장 속도, IGF-1 및 IGFBP-3의 변화 정도의 비교를 통해 각 유전형에 따른 성장 호르몬 치료의 효과의 차이를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월부터 2007년 1월까지 서울아산병원 소아청소년 및 의학유전학 클리닉을 방문하여 PWS로 확진된 53명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 환자들의 평균 진단 연령은 4.51±5.19세였고, 남자는 33명, 여자는 20명이었다.

2. 방법

1) PWS의 진단

PWS의 표현형에 따른 진단은 1993년 Holm 등²⁾이 제안한 scoring system에 따랐다^{2, 3)}. 표현형으로 PWS가 진단된 환자에 대해서는 다음과 같은 방법으로 유전형을 결정하여 확진하였다. 환자의 말초 혈액에서 림프구를 채취하여 phytohemagglu-

tinin 자극 하에 세포를 배양하여 분열 중기의 염색체를 얻은 후, GTL banding을 이용하여 염색체를 분석하였다. 다음으로 15q11-q13 영역에 있는 SNRPN을 소식자로 하여 fluorescence in situ hybridization (FISH) 방법으로 미세결실의 유무를 확인하였으며, 염색체 미세 결실이 발견되지 않은 환자에 대해서는 SNRPN 유전자의 5' 영역에서 모계의 15q와 부계의 15q가 서로 다른 패턴으로 메틸화 되어 있는 CpG island에 대해 메틸화-특이 PCR을 이용하여 mUPD(15)형을 진단하였다²¹⁾.

대상 환자 53명 모두 미세결실형 또는 mUPD(15)형으로 진단되었으며 미세결실형 환자는 39명, UPD형은 14명이었다.

2) 임상 양상에 대한 조사

환자들의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 성별, 출생력, 진단시 연령 및 체중과 신장, 환자 출산 당시 부모 각각의 연령, 진단 기준에 의거한 표현형(신생아 시기의 저긴장증, 영아기의 수유 문제, 남아의 경우 잠복 고환, 발달 지연이나 정신 지체, 저신장, 저색소침착증, 사시, 척추측만증)의 유무를 조사하였다. 또한 성장 호르몬을 1년 이상 투여한 환자들에 대해서는 성장 호르몬 투여 용량, 치료 시작 시점과 1년 후의 체중과 신장, 체질량 지수, 혈중 IGF-1 및 IGFBP-3 수치의 변화를 조사하였다. 대상 환자를 미세결실형 군과 mUPD(15)형 군으로 나누어 각각의 자료를 비교하고 이를 통계 처리하였다.

3) 통계 처리

본 연구에 쓰인 통계 분석은 SPSS 12.0 version을 이용하였고, 모든 통계값은 평균±표준편차로 표기하였다. 유전형별 표현형의 절대적 빈도의 비교에는 Fisher's exact test를 이용하였고, 각각의 변수에 대한 정량적 측정값은 Mann-Whitney U-test를 이용하여 비교하였다. P값은 0.05 미만($P < 0.05$)을 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 진단시 전체 환자의 임상적 특징

전체 53명 환자의 평균 진단 연령은 4.51±5.19세(1개월-21년 4개월)로, 1세 미만에서 진단된 경우가 21명, 1세 이상 2세 미만 이 7명, 2세 이상 6세 미만이 8명, 6세 이상에서 진단된 경우가 17명이었다. 전체 환자 중 남자는 33명, 여자는 20명으로 남녀의 비율은 1.65:1이었다. 두 유전형 군에서 남녀 비의 통계적 차이는 없었다.

환자의 평균 출생 체중은 2.59±0.42 kg이었으며, 출생 체중이 2.5 kg 미만의 저체중출생아는 13명(25%), 2.5-4.0 kg의 정상체중출생아는 40명(75%)이었다. 대상 환자 중 재태 기간 37주 미만의 조산아는 2명(3.8%)이었다.

진단시 평균 체중은 22.9±24.9 kg (-0.13±3.13 SDS), 평균 신장은 92.0±33.0 cm (-1.49±2.57 SDS)이었다. 체중과 신장은 각각 진단된 연령에 따라 그 성별-연령별 정상아의 평균치에 비

해 다른 분포를 보였다(Fig. 1). 체중의 경우, 1세 미만에서 진단된 21명의 평균 체중은 4.74 ± 2.01 kg (-2.55 ± 1.11 SDS), 1세 이상 2세 미만에서 진단된 7명의 평균 체중은 9.0 ± 2.35 kg (-1.33 ± 1.94 SDS), 2세 이상 6세 미만에서 진단된 8명의 평균 체중은 24.2 ± 11.1 kg (2.53 ± 3.71 SDS), 6세 이상에서 진단된 17명의 평균 체중은 50.38 ± 25.05 kg (2.10 ± 2.36 SDS)으로, 연령이 증가할수록 연령에 따른 정상아의 평균치에 비하여 급격히 상승하는 경향을 보였다. 반면 신장은 1세 미만에서 진단된 환아에서 -1.85 ± 3.28 SDS, 1세 이상 2세 미만에서 진단된 환아에서 -1.54 ± 3.38 SDS, 2세 이상 6세 미만에서 진단된 환아에서 -1.23 ± 0.95 SDS, 6세 이상에서 진단된 환아에서 -1.20 ± 1.70 SDS로, 진단 연령과 상관 없이 연령별 평균치보다 작았다.

진단시 평균 체질량 지수는 29.4 ± 10.5 kg/m²으로, 95 백분위수 이상의 비만아는 전체의 34.0%를 차지하였다. 체중 및 신장과 마찬가지로 비만아도 연령에 따른 분포에 차이를 보였는데, 2세 미만에서 진단된 환아 중에서는 1명만이 체질량 지수가 95 백분위수 이상이었다 반면, 6세 이상에서 진단된 17명 중에서는 76.5%에 해당되는 13명이 체질량 지수 95 백분위수 이상의 비만아로, 연령이 증가할수록 체질량 지수가 급격히 증가함을 알 수 있었다(Fig. 1).

2. 유전형에 따른 임상적 특징의 비교

미세결실형 환아의 진단시 평균 연령은 4.29 ± 5.0 세(1개월-15년 2개월), mUPD(15)형 환아의 진단시 평균 연령은 5.14 ± 5.83 세(6개월-21년 4개월)로 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다

($P=0.309$). 평균 출생 체중은 미세결실형으로 진단된 환아의 경우 2.71 ± 0.40 kg, mUPD(15)형으로 진단된 환아에서는 2.56 ± 0.46 kg으로 역시 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($P=0.480$). 유전형에 따른 진단시 신체 계측치를 비교하였을 때, 미세결실형과 mUPD(15)형 환아군 간의 진단시 체중, 신장 및 체질량 지수는 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

출생 당시 산모의 연령은 미세결실형 군에서 28.3 ± 4.0 세, mUPD(15)형 군에서 34.6 ± 5.8 세로 mUPD(15)형에서 의미 있게 높았다($P=0.0001$). Holm 등²⁾이 PWS의 진단 기준으로 제시한 항목들 중 본 연구에서 조사된 항목들에 대해 각각 미세결실형과 mUPD(15)형 군에서 나타난 빈도를 Table 1에 제시하였다. 조사된 임상 양상들 중 미세결실형 군과 mUPD(15)형 군에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보인 것은 신생아 및 영아기의 수유 문제와 저색소증으로, 두 표현형 모두 미세결실형 군에서 유의하게 높은 빈도를 보였다. 특히 저색소증의 경우 모두 미세결실형에서만 발견되었다.

3. 성장 호르몬 투여에 대한 유전형 군별 반응의 차이

전체 53명의 환아 중 20명의 환아에게 1년 이상 성장 호르몬 치료를 시행하였으며, 이중 미세결실형 환아가 14명, mUPD(15)형 환아가 6명이었다. 평균 성장 호르몬 투여 용량은 0.083 ± 0.025 unit/kg/일이었다. 성장 호르몬 치료를 받은 환아의 평균 치료 시작 연령은 6.54 ± 4.56 세(12개월-21년 4개월)이었고, 평균 투여 기간은 27.9 ± 11.9 개월(12-56개월)이었다. 미세결실형 군과 mUPD(15)형 군 각각에서 성장 호르몬을 1년 이상 투여했던 환아들을 대상으로, 투여 전 성장 호르몬 자극 검사상 성장 호르몬 결핍으로 나타난 환아의 빈도, 투여 기간, 투여 용량, 투여 전과 후의 신장, 체중 및 체질량 지수, IGF-1, IGFBP-3의 변화를 Table 2에 표시하였다. 성장 호르몬 결핍증의 빈도, 성장 호르몬 투여 용량, 투여 기간, 투여 전의 신장, 체중 및 체질량 지수, IGF-1 및 IGFBP-3 값은 두 유전형 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 또한, 투여 1년 후의 신장, 체중, 체질량 지수, 체중 및 신장 증가 속도, 체중 SDS 및 신장 SDS와 각각의 변화 정도, IGF-1, IGFBP-3 값의 비교에 있어서도 두 유전형 군 간에 의미 있는 차이는 없었다(Table 2).

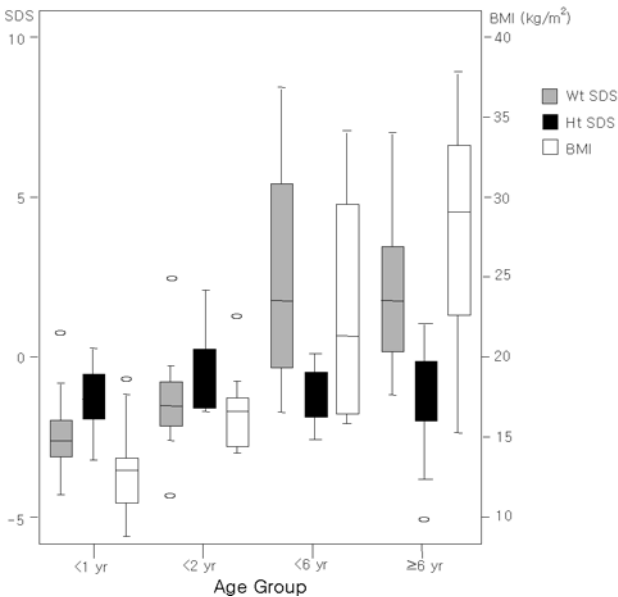


Fig. 1. Distribution of weight SDS (Wt SDS), height SDS (Ht SDS), and BMI (kg/m²), according to the age group at the time of diagnosis. <1 yr: age under 1 yr; <2 yr: age equal to or over 1 yr and under 2 yr; <6 yr: age equal to or over 2 yr and under 6 yr; ≥6 yr: age equal to or over 6 yr.

고 찰

PWS는 여러 장기에 영향을 미치는 유전적 질환으로, 신생아 및 영아기에 저긴장증, 수유 곤란, 전반적 발달 지연, 소아기 이후 병적인 식욕 증가와 병적 비만, 저신장, 시상하부성 성선기능 저하증, 지능 저하 등이 주된 증상이다^{2,3)}. 유전학적으로는 부계로부터 유전된 15번 염색체의 특정 부분(15q11-q13)의 발현 실패가 그 원인으로 규명되었다⁸⁾. 또한 이 질환은 염색체의 미세결실에 의한 질환 중 가장 먼저 발견되었고, 염색체 이상에 의한 비교적 흔한 질환의 하나이며, 유전적 비만의 가장 흔한 원인이

Table 1. Comparative Phenotypes in Prader-Willi Syndrome Patients with Deletion and Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 15 (mUPD(15))

	Total (n=53)	Deletion (n=39)	mUPD(15) (n=14)	P value
Age of diagnosis (yr)*	4.51±5.19	4.29±5.00	5.14±5.83	NS
Sex (M:F)	33:20	25:14	8:6	NS
Maternal age (yr)*	30.1±5.37	28.3±4.01	34.6±5.81	0.0001
Paternal age (yr)*	32.8±5.33	31.1±3.64	37.1±6.57	0.004
Birth weight (kg)*,†	2.67±0.41	2.71±0.40	2.56±0.46	NS
Anthropometry*				
Weight SDS	-0.13±3.13	-0.17±3.30	-0.03±2.73	NS
Height SDS	-1.49±2.57	-1.64±2.89	-1.07±1.27	NS
Body mass index (kg/m ²)	20.5±9.93	20.6±10.8	19.9±7.06	NS
Characteristic Phenotypes [‡]				
Neonatal hypotonia	53/53 (100)	39/39 (100)	14/14 (100)	NS
Feeding difficulty	37/51 (72.5)	36/37 (97.3)	11/14 (78.6)	0.049
Cryptorchidism	30/33 (90.9)	23/25 (92.0)	7/8 (87.5)	NS
Developmental delay [§]	43/44 (97.7)	32/32 (100)	11/12 (91.7)	NS
Short stature	11/51 (21.6)	9/38 (23.7)	2/13 (15.4)	NS
Hypopigmentation	24/41 (58.5)	24/33 (72.7)	0/8 (0.0)	0.0001
Strabismus	14/27 (51.9)	10/20 (50.0)	4/7 (57.1)	NS
Scoliosis	10/26 (38.5)	8/21 (38.1)	2/5 (40.0)	NS

*Data are expressed as mean±SD. †Birth weight at full term. ‡Data shown as [number of patients with that phenotype]/[number of patients retrieved] (percentile, %). §Gross developmental delay for patients under 6yrs old; mental retardation for patients equal to or over 6 yrs. ||Height under -2SD for age was considered as short stature. Abbreviation: NS, not significant

Table 2. Comparison of Characteristics of Each Genotype Before and After Growth Hormone Therapy

	Deletion (n=14)	mUPD(15) (n=6)	P value
Number of patients with GH deficiency*	10/12 (83.3%)	5/6 (83.3%)	NS
Age on the start of GH therapy (yr)	5.70±3.23	8.48±6.70	NS
Treatment period (months)	28.4±13.3	24.5±7.50	NS
Treatment dose (u/kg/day)	0.081±0.016	0.087±0.042	NS
Before GH Therapy			
Weight SDS	1.75±2.94	1.57±2.76	NS
Height SDS	-0.67±1.10	-1.13±1.74	NS
BMI (kg/m ²)	22.3±6.58	23.5±8.31	NS
IGF-1 (ng/mL)	60.2±58.9	42.1±51.0	NS
IGFBP-3 (ng/mL)	3,060±845	3,150±628	NS
After 1 year of GH Therapy			
Weight SDS	1.32±2.63	1.32±2.06	NS
△Weight SDS	0.43±1.23	0.26±1.09	NS
Height SDS	-0.33±0.85	-0.49±1.72	NS
△Height SDS	-0.36±0.89	-0.64±0.81	NS
△Weight/yr (kg/yr)	3.14±4.10	2.70±5.04	NS
△Height/yr (cm/yr)	10.2±2.90	8.37±4.40	NS
BMI (kg/m ²)	19.5±4.58	22.4±6.84	NS
IGF-1 (ng/mL)	450±245	489±152	NS
IGFBP-3 (ng/mL)	4,715±1,325	5,408±1,470	NS

Data are expressed as mean±SD. *Data shown as [N of patients with GH deficiency]/[N of patients who had GH provocation tests] (percentile, %). Abbreviations: GH, Growth hormone; SDS, Standard deviation score; BMI, Body mass index; IGF-1, Insulin-like growth factor -1; IGFBP-3, IGF binding protein -3; NS, not significant

기도 하다⁸⁾. 발생 빈도는 보고에 따라 차이가 있으나 10,000-15,000 출생당 한 명 꼴이며, 성별 및 인종에 따른 차이는 없다고 알려져 있다¹⁰⁾.

PWS의 병태생리학은 아직 완전히 규명되지 않았으나, 이 질

환의 많은 임상 양상, 예를 들면 비정상적 성적 발달 및 성선기 능저하증, 병적인 과식과 포만감의 부재, 체온 조절 이상, 성장 호르몬 자극 호르몬과 성장 호르몬 및 IGF-1 축의 이상에 의한 저신장 등은 시상하부의 기능 이상으로 설명할 수 있어 이것이

질환 발현에 중요한 역할을 할 것으로 추측된다^{6, 7)}.

본 연구는 1990년 1월부터 2007년 1월까지 서울아산병원에서 PWS로 진단된 환자 53명을 대상으로 유전형의 차이에 따른 표현형의 차이 및 성장 호르몬 투여 효과를 후향적으로 비교한 연구이다. 국내에서 PWS의 임상 양상에 대한 고찰은 2002년에 Lee 등²²⁾이 24명의 환자를 대상으로 연구, 발표한 바 있으나, 대상 환자의 수가 적었고 유전형별 비교는 이루어지지 않았다.

PWS의 표현형에 따른 진단은 Holm 등²⁾이 제시한 진단 기준에 따랐고^{2, 3)}, 최종적으로 15번 염색체의 미세 결실에 대한 FISH 검사 및 메틸화-특이 PCR 검사로 유전형을 결정하여 확진하였다. 53명의 대상 환자는 모두 미세결실 혹은 mUPD형으로 확인되었고, 미세결실형은 39명(74%), mUPD(15)형은 14명(26%)이었는데, 이러한 비율은 이전의 보고들과 비슷하다^{11-14, 22)}. 미세결실형으로 진단된 환자의 대부분은 일반적인 염색체 검사인 GTL banding에서도 15번 염색체의 결실을 확인할 수 있었으나, 결실 부위가 작았던 10명의 환자는 FISH 방법을 통해서만 미세결실을 진단할 수 있었다. mUPD(15)형으로 진단된 환자는 모두 정상 염색체 및 FISH 소견을 보였다. 한편, 미세결실형으로 진단된 환자 1명에서는 15번 염색체의 장완 부위(15q13-qter)가 2번 염색체 말단으로 비균형 전좌되어 2번 염색체 장완 말단이 길어진 비정상 핵형, 즉 der(2)와 동반된 15번 염색체의 소실이 관찰되었고[45,XX,der(2)t(2;15)(q37;q13),-15], FISH 분석 결과 15번 염색체의 단완 및 15q11q13의 결실을 확인할 수 있었다.

Gunay-Aygun 등¹⁴⁾은 mUPD(15)형 환자들이 미세결실형 환자보다 다소 늦은 나이에 진단되는 경향이 있다고 보고하였으며, 이것은 아마도 mUPD(15)형에서 PWS의 특징적인 외모가 나타나는 빈도가 더 적다는 것과 관련이 있을 것이라고 주장한 바 있다^{13, 14)}. 본 연구에서 전체 환자의 평균 진단 연령은 4.51 ± 5.19세였으며, 미세결실형 환자군에서 진단시 평균 연령은 4.29 ± 5.01세, mUPD(15)형 환자의 진단시 평균 연령은 5.14 ± 5.83세로 두 군 간에 통계적 의미를 가지는 차이는 없었다.

유전형에 따른 표현형의 차이에 관한 연구는 이미 여러 차례 보고된 바 있다¹¹⁻²⁰⁾. 발표된 대부분의 연구에 의하면, 신생아/영아기의 저긴장증, 영아기의 수유 문제, 비만, 발달 지연, 시상하부성 성선기능저하증 등 PWS의 주된 문제는 두 유전형 간에 의미 있는 차이는 없는 것으로 보인다. 대신 보다 미묘한 차이는 찾아볼 수 있는데, 예를 들면 출생시의 산모의 연령은 mUPD(15)형에서 더 많았으며, 저색소증은 mUPD(15)형에서 더 적었고, 관급 수유의 기간이 mUPD(15)형에서 다소 짧았고, 특징적인 안면 형태가 mUPD(15)형에서 더 적은 것으로 보고되었으며^{11-15, 19, 20)}, 그 밖에 자해 등 공격적 행위가 미세결실형 환자에서 더 많고, 언어 지능이 mUPD(15)형 환자에서 더 높다는 보고도 있다^{16, 18)}.

본 연구에서도 출생시 산모의 연령은 미세결실형 군보다 mUPD(15)형 군에서 의미 있게 높았다. 이는 산모의 연령이 높

을수록 감수분열성 비분리(meiotic nondisjunction)가 증가하게 되므로 따라서 UPD도 많이 나타나는 것으로 해석된다^{23, 24)}. 아버지의 연령도 mUPD(15)형 군에서 의미 있게 높았는데, 이는 일반적으로 어머니의 연령이 많을수록 아버지의 연령도 함께 높아지기 때문으로 유추할 수 있겠다.

다음으로 통계적으로 의미 있는 차이를 보인 표현형은 저색소증으로, mUPD(15)형 군에서 유의하게 적었다. 실제로 본 연구에서 저색소증을 보인 환자의 유전형은 모두 미세결실형이었다. 이는 PWS에서 일반적으로 결실되는 부위의 원위부에 있는 P 유전좌위의 II형 안피부백색증(type II oculocutaneous albinism) 유전자와 관련된 것으로 알려져 있는데^{13, 25)}, 이 유전자는 유전체 각인 시스템의 영향을 받지 않으며²⁶⁾, 미세결실형 환자들에게서 나타나는 저색소증의 양상이나 정도 차이는 P 유전좌위의 대립유전자 다양성(allelic variability)으로 설명될 수 있을 것이다¹³⁾.

본 연구에서 신생아기 및 영아기의 수유 문제는 mUPD(15)형 군에서 더 적은 것으로 나타났다. Cassidy 등¹³⁾과 Torrado 등²⁰⁾은 미세결실형 군에서 수유 보조 기구의 필요가 더 많았다는 결과를 발표하여 수유 문제는 미세결실형이 더 심함을 보고하였으며, 이는 본 연구의 결과와 일치한다.

본 연구에서 조사된 다른 표현형들에서는 두 유전형 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 찾을 수 없었다. 특기할 만한 표현형 증상은 신생아 시기 및 영아기의 저긴장증으로, 본 연구에서는 대상 환자 53명 모두에게서 나타났던 것으로 조사되었다. Lee 등²²⁾의 연구도 신생아기의 저긴장증을 PWS 환자에서 가장 많이 나타나는 표현형으로 보고하였다. Miller 등²⁷⁾은 중심성 저긴장증을 보이는 모든 신생아에서 PWS 유전자 검사를 반드시 고려해야 한다고 하였고, Gunay-Aygun 등³⁾도 2001년 PWS의 새로운 진단 기준을 제안하면서 2세 이하의 저긴장증을 동반한 수유 곤란을 보이는 환자에 대해서 PWS 유전자 검사를 반드시 시행할 것을 권유하였다. 현재 본원에서도 저긴장증을 보이는 신생아와 영아에서 PWS 유전자 검사를 초기에 시행하여 진단에 활용하고 있으며, 이번 연구에서도 환자의 진단 연령이 점차 빨라짐을 알 수 있었다.

그 외 본 연구에서 조사된 다른 표현형인 잠복 고환의 유무, 발달 지연 및 정신 지체, 저신장, 사시 등 안과적 문제, 척추측만증의 유무에서는 유전자형에 따른 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. PWS 환자에서 정신과적 문제 및 행동 문제에 대해서는 이미 많은 연구들이 발표되었는데¹⁵⁻¹⁹⁾, mUPD(15)형에서 피부 뜯기(skin picking)나 과식, 자폐적 행동, 퍼즐 맞추기 능력, 통증 역치의 증가 같은 행동들이 미세결실형보다 적게 나타난다고 하며, Valera 등¹⁹⁾은 미세결실형에서 경련을 보이는 환자의 수가 mUPD(15)형에서 보다 6배 높았다고 보고하였다. 본 연구에서는 행동 문제에 대한 정보를 얻을 수 있었던 환자가 모두 8명[미세결실형 7명, mUPD(15)형 1명]으로 매우 적었으며, 비록 미세결실형에서 행동 문제가 보고된 비율이 20% (7/34)으로 mUPD(15)형의 9% (1/11)보다 높았지만, 적은 개체수로 인

하여 통계적 유의성의 획득에는 실패하였다.

미세결실형과 mUPD(15)형에서 표현형의 차이를 보이는 이유에 대해 몇 가지 가설들이 제시되어 왔다^{18, 20}. 대표적인 가설로 염색체의 문제가 되는 부분에 위치한 특정 유전자의 물리적인 양 (gene dosage)의 차이에 의한 표현형 발현의 차이를 생각해 볼 수 있다. 즉 15번 염색체에서 Prader-Willi/Angelman 증후군의 핵심 영역(Prader-Willi/Angelman syndrome critical region, PWACR)에 있는 유전자 중 유전체 각인 시스템의 지배를 받지 않는 유전자의 경우 mUPD(15)형에서는 정상적으로 2개의 사본이 모두 존재하지만 미세결실형에서는 1개의 사본만 존재하여 (haploinsufficiency), 결국은 표현형의 차이를 가져올 수 있다는 것이다. 한편으로, 유전체 각인 시스템의 지배를 받는 유전자 중 모계로부터 유전된 것만 발현되는 유전자가 PWACR에 있다면 mUPD(15)형에서는 이 유전자가 과발현되어 비정상적 혹은 미세결실형과 다른 표현형이 나타나게 될 것이다. 이러한 가정은 mUPD(15)형에서 미세결실형 보다 덜 심한 병적 표현형으로 나타나게 되고, 따라서 진단도 더 늦어지게 할 가능성을 암시한다^{15, 20}. 그러나 앞서서도 언급하였듯 이 질환의 예후 및 관리에 중요한 영향을 미치는 주된 표현형인 신생아 및 영아기의 저긴장증, 소아기의 병적인 비만은 이전의 모든 연구에서 두 유전형 간에 차이가 없었으며, 본 연구에서도 이와 일치되는 결과를 보여주었다.

PWS 환아는 성장 과정에 따라 다른 표현형적 특징을 보여주므로, 치료 목표는 연령 및 임상 양상의 정도에 따라 달라진다. 영아기에는 적절한 양의 수유와 영양 공급으로 성장이 잘 이루어지도록 해야 한다면, 1세에서 6세 사이에는 억제되지 않는 과식으로 병적 비만이 발생할 수 있는 시기이므로 행동 치료 및 식이 조절, 운동 처방 등이 복합적으로 요구된다^{7, 8}. 또한 PWS 환아에서 소아기에 장기간 표준 용량의 성장 호르몬 투여시 성장 속도 증가와 최종 신장 상승, 지방 축적 감소 및 탈지방체중(lean body mass)의 증가 등의 효과가 보고되었고^{9, 28-31}, 어린 영아기에 성장 호르몬 치료를 시작한 경우에도 특별한 부작용 없이 같은 효과를 보였다는 연구 결과들이 발표되고 있어, 조건이 된다면 되도록 조기에 성장 호르몬 치료를 시도하는 추세이다³²⁻³⁴.

본 연구에서는 연구 대상 환아 53명 중 20명의 환아에게 평균 27.9±11.9개월(12-56개월)간 성장 호르몬을 투여하였다. 성장 호르몬 투여를 시작하였을 때의 평균 나이는 6.54±4.56세(12개월-21년 4개월)이었다. 20명의 환아 중 미세결실형 환아는 14명, mUPD(15)형 환아는 6명이었으며, 두 유전형 군 사이에 성장 호르몬 자극 검사에 의한 성장 호르몬 결핍의 빈도, 치료 시작 연령, 성장 호르몬 투여 기간 및 용량의 통계적 차이는 없었다. 또한 치료 전과 1년 후 각각 체중 SDS, 신장 SDS, IGF-1, IGFBP-3 값과 신장 증가 속도, 체중 증가 속도의 두 유전형 군 간 비교에서도 통계적으로 의미있는 차이를 찾을 수 없었다.

본 연구 이전에는 각 유전형에 따른 성장 호르몬 치료의 효과의 차이를 비교한 연구는 없었다. PWS의 질병 경과 중 가장 중

요한 표현형의 발현이 두 유전형 군에서 차이가 없다는 것을 고려하여 볼 때, 유전학적 차이는 있지만 결국 부계의 PWACR의 발현 실패로 인한 두 유전형 공통의 병태생리학으로 인해 성장 호르몬 치료 성적에는 차이가 없을 것으로 유추해 볼 수 있겠다. 그러나 본 연구에서 개체 수가 적고, 추적 관찰 기간이 길지 않아서 유전형별 차이가 통계적으로 무시되었을 가능성도 배제할 수 없다.

본 연구는 국내에서 발표된 PWS 환자를 대상으로 한 연구 중 가장 많은 수를 대상으로 유전형을 분석하고, 유전형과 표현형 사이의 차이를 비교 분석하였으며, 유전형에 따른 성장 호르몬 치료의 효과를 처음으로 비교한 연구로 의미가 있으리라 생각된다.

유전형과 표현형의 관계를 더 면밀하게 파악하고, 질환의 예후 및 관리에 유용하게 이용할 수 있으려면 본 연구에서 조사된 주된 표현형들을 포함하여 다른 표현형들(예를 들면 발달, 행동, 지능 등) 및 성장 호르몬 치료 후 여러 가지 성장 지표에 대해 전향적 연구가 필요할 것이다.

요 약

목적 : PWS의 두 가지 대표적 유전형인 미세결실형과 mUPD(15)형에서, 유전형에 따른 표현형의 차이와 성장 호르몬 투여 효과의 차이를 비교해 보고자 하였다.

방법 : 1990년 1월부터 2007년 1월까지 서울아산병원에서 15번 염색체의 미세 결실에 대한 FISH 검사 및 메틸화-특이 PCR 검사를 통해 PWS로 확진된 53명의 환자를 대상으로 하였다. 출생시 부모의 연령, 출생 체중, PWS의 주요 표현형인 신생아 시기의 저긴장증, 수유 문제, 남아의 경우 잠복 고환, 발달 지연 및 정신 지체, 저신장, 저색소증, 사시, 척추측만증 등의 유무, 성장 호르몬 치료 전과 치료 후의 신장, 체중, 체질량 지수의 변화를 조사하였고 미세결실형 군과 mUPD(15)형 군으로 나누어 유전형에 따른 차이를 분석하였다.

결과 : 유전학적 검사상 53명의 대상 환아 모두 미세결실형 또는 mUPD(15)형으로 진단되었으며, 미세결실형은 39명, mUPD(15)형은 14명이었다. 평균 진단 연령은 4.51±5.19세였다. 출생 당시 부모의 연령은 mUPD(15)형 군에서 유의하게 높았으며($P=0.0001$), 저색소증($P=0.0001$)과 신생아기의 수유 부전($P=0.049$)은 미세결실형에서 유의하게 많았으나, 그 외의 조사된 표현형에서는 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 성장 호르몬은 20명의 환아[미세결실형 14명, mUPD(15)형 6명]에게 평균 27.9±11.9개월 동안 투여되었다. 두 유전형 간에 성장 호르몬 치료 전 및 치료 후의 신장 SDS, 체중 SDS, 체질량지수, IGF-1, IGFBP3, 신장 증가 속도, 체중 증가 속도의 값에는 의미 있는 차이가 없었다.

결론 : PWS의 주요한 두 유전형의 비교에서, 부모의 연령은 mUPD(15)형에서 의미 있게 높았으며 신생아기 수유 부전과 저

색소증은 결실형에서 의미 있게 많았다. 성장 호르몬의 치료 효과에서는 두 유전형 간에 의미 있는 반응의 차이는 없었다. 향후 두 유전자형과 다른 표현형들(예를 들면 행동, 발달, 지능 등)과의 연관성에 관한 진향적 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustandim Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956;86:1260-1.
- 2) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398-402.
- 3) Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001;108:E92.
- 4) Grugni G, Guzzaloni G, Moro D, Bettio D, De Medici C, Morabito F. Reduced growth hormone (GH) responsiveness to combined GH-releasing hormone and pyridostigmine administration in the Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:769-75.
- 5) Thacker MJ, Hainline B, St Dennis-Feetzle L, Johnson NB, Pescovitz OH. Growth failure in Prader-Willi syndrome is secondary to growth hormone deficiency. *Horm Res* 1998;49:216-20.
- 6) Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:50-4.
- 7) Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:12-20.
- 8) Nativio DG. The genetics, diagnosis, and management of Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Health Care* 2002;16:298-303.
- 9) Paterson WF, Donaldson MD. Growth hormone therapy in the Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 2003;88:283-5.
- 10) Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes: disorders of genomic imprinting. *Rev Mol Med* 1998;77:140-51.
- 11) Gillessen-Kaesbach G, Robinson W, Lohmann D, Kaya-Westerloh S, Passarge E, Horsthemke B. Genotype-phenotype correlation in a series of 167 deletion and non-deletion patients with Prader-Willi syndrome. *Hum Genet* 1995;96:638-43.
- 12) Mitchell J, Schinzel A, Langlois S, Gillessen-Kaesbach G, Schuffenhauer S, Michaelis R, et al. Comparison of phenotype in uniparental disomy and deletion Prader-Willi syndrome: sex specific differences. *Am J Med Genet* 1996;65:133-6.
- 13) Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 1997;68:433-40.
- 14) Gunay-Aygun M, Heeger S, Schwartz S, Cassidy SB. Delayed diagnosis in patients with Prader-Willi syndrome due to maternal uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 1997;71:106-10.
- 15) Dykens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard* 1999;104:67-77.
- 16) Roof E, Stone W, MacLean W, Feurer ID, Thompson T, Butler MG. Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome: comparison of genetic subtypes. *J Intellect Disabil Res* 2000;44:25-30.
- 17) Webb T, Whittington J, Clarke D, Boer H, Butler J, Holland A. A study of the influence of different genotypes on the physical and behavioral phenotypes of children and adults ascertained clinically as having PWS. *Clin Genet* 2002;62:273-81.
- 18) Milner KM, Craig EE, Thompson RJ, Veltman MW, Thomas NS, Roberts S, et al. Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:1089-96.
- 19) Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* 2005;67:47-52.
- 20) Torrado M, Araoz V, Baialardo E, Abraldes K, Mazza C, Krochik G, et al. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *Am J Med Genet A* 2007;143:460-8.
- 21) Kim DS, Shin YL, Ko TS, Seo EJ, Yoo HW. A study of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome with the deletion of same loci in 15 chromosome. *J Korean Child Neurol Soc* 2002;10:226-34.
- 22) Lee JE, Moon KB, Hwang JH, Kwon EK, Kim SH, Kim JW, et al. Clinical characteristics and genetic analysis of Prader-Willi syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1126-33.
- 23) Robinson WP, Bottani A, Xie YG, Balakrishman J, Binkert F, Mächler M, et al. Molecular, cytogenetic, and clinical investigations of Prader-Willi syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1991;49:1219-34.
- 24) Ginsburg C, Fokstuen S, Schinzel A. The contribution of uniparental disomy to congenital development defects in children born to mothers at advanced childbearing age. *Am J Med Genet* 2000;95:454-60.
- 25) Gardner JM, Nakatsu Y, Gondo Y, Lee S, Lyon MF, King RA, et al. The mouse pink-eyed dilution gene: association with human Prader-Willi and Angelman syndromes. *Science* 1992;257:1121-4.
- 26) Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature* 1993;361:72-6.
- 27) Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr* 1999;134:226-8.
- 28) Shin HJ, Kim DH. Effects of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2000;5:52-9.
- 29) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year

- study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1581-5.
- 30) Obata K, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:155-62.
- 31) Park JE, Lee SW, Song KE, Lee HS, Kim DJ, Chung YS, et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome. *J Korean Soc Endocrinol* 2006;21:40-6.
- 32) Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;145:744-9.
- 33) Eiholzer U, Lallemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;144:753-8.
- 34) Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A* 2007;143:443-8.