

## 스핑고지방증 (Sphingolipidoses)

울산의대 서울아산병원 의학유전학센터

### 유 한 옥

#### 서 론

리소솜 축적병(lysosomal storage disease)으로 리소솜 내에서 탄수화물, 핵산, 단백질이나 지질 등을 분해하는 효소가 결핍되어 발생하는 단일 유전자의 이상에 의한 유전병이다. 리소솜은 산성 농도를 지닌 세포소체로서 이 안에 약 40여종의 가수분해 효소가 있다. 이들의 작용은 여러 생합성대사물질들의 처리를 담당하고 있다 즉 쓰레기 소각장과도 같은 작용이다. 이들 효소의 유전정보를 담당하고 있는 유전자의 돌연변이로 효소의 기능적, 구조적 결함이 발생하면 질환이 발생하게 된다. 약 40여종의 질환이 알려져 있으며 각 질환은 매우 희귀하나 전체적으로는 약 신생아 4,000-5,000명당 1명의 빈도로 발생한다. 대부분은 상염색체 열성유전방식으로 유전된다. 이들의 임상증상은 각 질환 마다 차이는 있지만 망상 내피계(간, 비장, 골수등)와 중추신경계에 가수분해되지 않은 물질들(대개는 거대분자를 지닌 화학물질들)이 축적되어 간과 비장의 종대, 골격계의 변화, 중추신경계의 퇴행성 변화등으로 서서히 사망에 이르게 되는 희귀질환들이다. 축적되는 물질에 따라 크게 스팅고지방증(sphingolipidoses), 점액다당류증(mucopolysaccharidoses), 점액지방증(mucolipidoses), 당단백증(glycoproteinosis), 중성지질축적증(triglyceride storage disease), 당원축적증(glycogenosis) 등으로 분류한다. 진단은 전형적인 임상증상들(발병연령, 간과 비장의 종대, 중추 및 말초 신경계증상, 골격계 변화, 망막 및 각막의 변화, 범혈구 감소 및 림프구의 액포(vacuole),

피부병변)을 이용한 감별진단이 우선시 되고 축적되는 물질과 결핍된 효소의 생화학적 분석으로 확진한다. 유전자분석은 산전진단이나 유전상담에 도움이 된다.

이들의 전통적 치료는 대개는 보존적이었으며 또는 장기이식(주로 골수이식)으로 도움을 받는 경우도 있다. 예를 들면 고셔병, 점액다당류증 I형(Hurler disease) 등이다. 실험적으로는 유전자 치료를 동물모델에서 적용 중이다. 그러나 임상적으로는 1990년 고셔병(Gaucher disease)에서 처음 효소보충(대치)요법이 성공적으로 도입된 이래 이 질환들은 최근 질환의 근본적인 치료가 가능해지기 시작하여 리소솜 질환의 치료에 효소 보충법(enzyme replacement therapy: ERT)이라는 새로운 치료법이 등장하게 되었고, 현재 스팅고지방증 중 고셔병 1형, 파브리병(Fabry disease)과 점액다당류증 I형(Hurler/Scheie disease), 점액다당류증 II형(Hunter disease), 점액다당류증 IV형(Morquio disease), 점액다당류증 VI형(Maroteaux-Lamy disease), 당원축적증인 폼페병(Pompe disease)의 임상치료에 사용되고 있다. 현재 국내에서는 점액다당류증 IV형(Morquio disease)만을 제외하고는 모두 치료 가능하다. 향후 머지 않은 미래에 많은 용해소체 축적질환들이 효소보충요법으로 치료될 전망이다. 이 외에도 다양한 저분자화학물질치료제(small molecule chemical therapy)가 개발되었는데 전구물질의 합성을 억제하는 전구물질감소요법(substrate reduction therapy), 잔존효소 활성화도가 있는 경우chemical chaperone therapy등이 일부 고셔병, 파브리병에서 사용되고 있다. 국내에

서는 자베스카라는 약물이 고셔병 1형의 전구물질 감소요법으로 사용가능하다.

### 스핑고지방증(sphingolipidoses)

소아기에 질병을 일으킬 수 있는 스펡고지방증(sphingolipidoses)은 매우 다양하며, 이들은 특이

한 지질의 대사에 필요한 효소의 결핍으로 야기된다 (Table 1).

대사이상의 정도는 완전한 정도에서 중간적 정도까지 다양하게 나타나며, 지질들이 조직 또는 장기에 축적된다. 영아기에 성장장애를 보이거나 중추신경계의 이상을 보이는 경우의 감별진단에 스펡고지방증을 반드시 포함시켜야 하며, 간종대나 비종대

**Table 1.** 스펡고지방병 및 기타지질축적증

질환명	결손효소(유전양식)	발증연령
Gaucher 병	Glucocerebrosidase ( $\beta$ -glucosidase) (AR)	I형 II형 III형
Niemann-Pick 병	Sphingomyelinase (AR)  Intracellular cholesterol transport (AR)	A형: (급성형) 생후 수개월 B형: (만성형) C형: (연소형) D형:
Krabbe 병	$\beta$ -Galactocerebrosidase (AR)	영아초기형: 3-4개월 영아후기형: 2세 이후
Fabry 병 GM <sub>2</sub> gangliosidosis	$\alpha$ -galactosidase A (XR) N-acetyl- $\beta$ -hexosaminidase A (AR)  N-acetyl- $\beta$ -hexosaminidase A 및 B (AR)	학동기 남아 I형: Tay-Sachs 병 생후 수개월 II형: Sandhoff 병 생후 수개월
Metachromatic leukodystrophy (MLD)	Arylsulfatase A (AR)	영아 후기형 (12-18개월) 소아형 성인형 (20-30대 이후)
GM <sub>1</sub> gangliosidosis	Acid- $\beta$ -galactosidase (AR)	1형: 영아형 2형: 소아형 3형: 성인형
Fucosidosis	$\alpha$ -L-fucosidase (AR)	1형: 3-18개월 2형: 1-2세
Mannosidosis	$\alpha$ -mannosidase (AR)	1형: 3-12개월 2형: 1-4세
Farber 병 Wolman 병	Acid ceramidase (AR) Acid lipase	2-4개월 생후 수주
Mucopolipidosis I(ML-I)	$\alpha$ -neuraminidase (AR)	Sialidosis 2형: 신생아 Sialidosis I형: 10대 이후
Mucopolipidosis II(I-cell병)	N-acetylglucosaminylphosphotransferase (AR)	생후부터
Mucopolipidosis III(ML-III) (Pseudo-Hurler)	N-acetylglucosaminylphosphotransferase ML-II의 경증 (AR)	4-5세
Mucopolipidosis IV(ML-IV) Aspartylglucosaminuria	? Ganglioside sialidase (AR) N-aspartyl- $\beta$ -glucosaminidase (AR)	출생직후 1-5세

AR: autosomal recessive (상염색체열성유전)

XR: X-linked recessive (성염색체 열성유전)

가 있는 경우 특히 가능성이 높다. 망막의 적색반점(cherry red spot) 또한 중요한 지표가 된다(Fig. 1). 일부 스펅고지방증의 경우에는 전혀 간비종대가 없으며, 망막의 병소 또한 없을 수 있다. 비슷하고 다양한 질환군이기 때문에, 호발 연령별로 분류하거나 각 장기의 침범정도, 중추신경계증상, 망막의 cherry red spot의 존재 유무 등이 감별진단에 도움이 될 수 있다.

### 1. 고셔병(Gaucher disease)

$\beta$ -glucosidase 결손에 의해 망상내피세포에 sphingolipid의 일종인 glucocerebroside가 축적되는 질환이다. 발병연령, 중추신경계 침범 유무에 따라 1, 2, 3형으로 구분한다. 상염색체 열성으로 유전하며  $\beta$ -glucosidase 유전자는 1번 염색체 장완에 위치한다. 유전자의 구조와 돌연변이가 밝혀짐으로 보인자 검색, 산전 진단이 가능하게 되었다. 1형에서는 효소보충요법으로 치료가 가능하다. 고셔병의 발생빈도는 인종마다 다른데 전세계적으로 볼 때는 인구 40,000-60,000명당 1명꼴로 발생하는 매우 희귀한 질환이다. 그런데 아쉬케나지 유태인(특히 흑해연안에 거주했던 유태인에서 유래됨)들의 경우는 850명당 1명꼴로 발생하는 매우 흔한 질환이고 대부분 1형인 경우가 흔하다. 한국인에서의 발



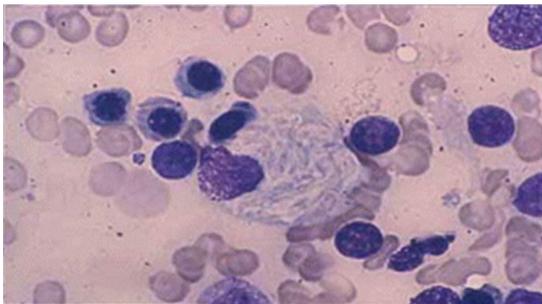
Fig. 1. 황반의 cherry red spot.

생빈도에 관한 정확한 통계적인 수치는 없지만 현재 까지 약 40 가족의 50여명 정도가 진단되어 매우 드문 질환이다. 더구나 한국인을 비롯한 아시아계 민족의 경우 신경증상 동반되는 2, 3형이 약 50%를 차지하여 예후가 별로 좋지 않다. 서양인의 경우에는 90% 이상이 1형이어서 신경증상이 없고 치료도 가능하여 예후가 좋다.

고셔병 환자에서의 뼈의 증상은 아주 경미할 수도 있지만 특히 1형 환자에는 매우 중요한 문제이다(Fig. 2). 고셔세포의 축적은 뼈로 가는 혈류를 방해하여 뼈조직을 파괴한다. 특히 고관절 말단에 무균성 괴사가 발생하여 심한 고관절 통증과 보행장애가 동반된다. 골질량이 감소하여 뼈의 강도가 약해지고 뼈가 가늘고 약해서 쉽게 골절되기도 한다. 이런 현상은 고셔세포가 골수에 축적되어 발생하기도 하지만 활성화된 고셔세포에서 여러 종류의 염증반응물질들을 방출함으로써 야기된다. 가장 일반적인 기형은 엘렌메이어 플라스크변형(Erlenmyer flask deformity)로 뼈 모양이 엘렌메이어 플라스크와 비슷해져서 대퇴골의 원위부와 경골의 근위부가 둥근모양의 정상 뼈보다는 나팔꽃 모양으로 넓게 벌어지며 납작한 모양을 보인다. 2형은 급성신경형으로 생후 1세 미만, 특히 6개월 이내에 증상이 나타나며, 간, 비장이 커져서 배가 부르고 빈혈, 혈소판 감소와 신경증상이 특징적이다. 몸이 경직되고 목을 뒤로 젖히고 음식을 삼키기가 힘들어진다. 입을 벌리기도 힘든 경우도 있다. 심부건 반사는 항진된다. 사시가 동반되고 눈동자의 자유로운 움직임이 어렵다. 때로는 후두천명 같이 호흡곤란이 발생하기도 한다. 결국에는 3세 이전에 폐렴 등으로 사망하게 된다. 아주 드물게 태어났을 때부터 증상이 있는 신생아 급성신경형도 보고되어 있다. 이 경우에는 피부 병변이 특징적인데 피부가 화상 입은 것처럼 물질 잡혀 벗겨진다. 심한 빈혈로 심부전증이 초래되어 태아수종(hydrops fetalis)을 나타내기도 한다. 지금은 만성신경형으로 불리고 과거에는 3형으로 불렀던 고셔병에서는 과거에 3a, 3b, 3c로 다시 세분화해서



**Fig. 2.** 고셔병 환자의 골격계변형 (좌: 척추MRI 소견상 요추의 심한 변형을 보인다. 우: 장골의 X-선소견상 낭성변형과 골조송증을 보인다)



**Fig. 3.** Wright 염색에 의한 골수의 고셔세포(골수흡인도말, Wright염색,  $\times 1,000$ ).

구분했었다. 3a형은 간, 비장 비대, 뼈의 문제가 모두 동반되기는 하나 신경증상에 비하면 덜 심한 듯하다. 신경 증상은 소아기에 나타나고 처음 증상은 눈동자의 수평이동이 잘 안되어 눈을 자꾸 옆으로 힐끗 힐끗 훑쳐 보는 듯한 모양을 보인다. 눈을 깜빡거리고 머리 전체를 자꾸 옆으로 돌린다. 책 읽기가 어려워진다. 나이가 들어가면서 신경증상은 심해져서 몸 전체에 힘이 빠지면서 몸을 떨꾸는 경련이 동반되어 갑자기 쓰러지면 크게 다칠 수도 있다. 지능도 떨어지고 몸의 경직이 와서 걷기가 어려워진다. 결국 10-20대에 이르러 신경계퇴행 때문에 사망하

게 된다. 3b형은 어린나이에 간과 비장이 커지고 신경증상은 안구운동이 자유롭지 못한 것이다. 눈동자를 상하, 좌우 자유롭게 움직일 수 없게 된다. 경련은 3a만큼 심하지 않다. 그러나 다른 장기의 증상이 심해 간문맥압이나 폐동맥 고혈압 등으로 소아기나 청소년기에 사망에 이르게 된다. 3c형은 특정한 유전자 돌연변이(450번째 아미노산 아스파라긴산이 히스티딘으로 치환된 D450H 동형접합자) 때문에 발생한다. 특별한 임상 양상을 보이는데 한국인에는 드물고 이집트 등 중동의 환자들에게 많이 보고된다. 지능저하, 심장판막의 석회화, 각막의 혼탁과 안구운동의 제한(안구운동실행증: oculomotor apraxia)이 주 증상이다. 그러나 이러한 구분들이 이제는 더 이상 사용되지 않고 신경 증상이 없는 1형과 신경증상이 있는 급성신경형과 만성신경형으로만 구분한다. 왜냐하면 앞에서 기술한바와 같이 환자를 정확히 임상증상만으로 구분하기가 쉽지 않고 파킨슨병 같은 증세나 신체의 경직증세를 보이는 비정형적인 형태 있을 뿐 아니라 서로 비슷한 증상들이 겹쳐서 나타나기 때문이다. 고셔병 환자들은 폐에도 고셔세포가 축적되어 숨이 차거나 폐기능이 감소하

기도 한다. X-ray나 컴퓨터 단층 촬영에서 비정상적인 음영을 보이기도 한다. 폐로 가는 폐동맥의 압력이 높아지는 폐 동맥고혈압이 발생하기도 한다. 이는 작은 혈관 안과 밖에 고서세포가 침윤하여 혈액의 흐름을 막아서 생기기도하고 폐조직에 섬유화가 일어나서 그럴 수도 있다. 또한 잦은 세균이나 바이러스에 의한 폐렴이나 신경장애로 인한 흡인성 폐렴 때문이기도 하다. 드문 증상들로는 심장의 관막에 석회화를 일으키기도 하고 안구의 각막혼탁과 망막에 고서 세포가 침윤하기도 한다. 신장의 여러 조직에서도 고서세포 침윤이 발견된다. 드물게 비장을 제거한 환자에서 신장에 고서세포가 축적되어 신장 기능이 지속적으로 저하되고 단백뇨가 생기는 경우도 보고되어 있다. 림프절에 고서세포가 축적되어 림프절종대가 동반된다. 특히 장관막에 있는 림프절이 커져서 장을 누르기도하여 단백질이 장으로 소실되거나 영양분의 흡수를 방해하기도 한다. 면역체계에도 변화가 발생한다. 축적된 글루코세리브로사이드가 면역체계를 지속적으로 자극하여 면역글로불린이 비정상적으로 증가한다. 다발성 골수종, 림프암, 마성림프구성 백혈병 등 혈액이나 림프구에 종양이 발생할 위험이 정상인에 비해 약 15배정도 높아진다.

고서세포가 관찰되면 고서병을 의심할 수 있다. 글루코세리브로사이드라는 지방물질이 대식세포에 쌓이게 되고 지방물질이 가득차서 커진 대식세포를 “고서세포”라고 한다. 파펜하이머라 특수염색을 하여 현미경으로 보면 거대한 세포내에 마치 화장지 종이를 구겨 놓은 듯한(wrinkled tissue paper) 보라색의 세포질을 나타낸다(Fig. 3). 고서병의 확진을 위해서는 말초혈액의 림프구나 피부조직을 떼어서 배양 한 후에 피부아세포에서 글루코세리브로사이드제 또는 베타글루코시다제라는 효소의 활성도를 측정한다. 정상치보다 현저히 감소한 경우 진단한다. 대개는 정상인의 30% 미만으로 크게 활성도가 감소한다. 그러나 보인자의 진단은 효소측정만으로는 어렵다. 유전자검사는 진단을 위해 반드시

필요한 검사는 아니지만 여러 면에서 도움이 되지. 특히 효소 활성도 수치가 애매하여서 정확한 진단을 할 수 없는 경우, 보인자 여부를 알기 위한 경우, 산전 진단의 경우 도움이 된다. 유전자형을 알게 됨으로 때로는 고서병의 예후를 예측할 수도 있다. 예를 들면 유태인이나 백인의 경우 N370S (370번째 아미노산 아스파라긴이 세린으로 치환) 유전자형은 고서병 1형에서만 관찰되어서 이 유전자형을 보이면 신경증상이 동반되지 않는다. 이 유전자형은 아시아계인종에서는 거의 발견되지 않는다. 흥미롭게 한국인에서는 G46E (46번째 그리신이 그루타민산으로 치환) 유전자형이 신경증상이 없는 고서병 1형에서 흔히 발견된다. 반면에 L444P (444번째 아미노산 로이신이 프로린으로 치환) 유전자형 신경증상이 동반되는 고서병과 연관이 있다. 아시아계인종에서는 이 유전자형을 가진 환자들이 많다. 이런 이유로 아시아계환자에서는 신경증상이 있는 고서병 환자가 많다.

1991년도 태반에서 추출한 세레다제(Ceredase)란 효소치료제가 나오고 1994년 유전자 재조합술로 시험관내에서 만들어지기 시작한 세레자임(Cerezyme)이란 효소치료제를 이용한 효소보충요법이 가능하기 전까지는 특별한 치료가 없었다. 빈혈이나 혈소판감소증이 있으면 수혈을 했고 관절통이나 뼈가 너무 아프면 진통제를 사용했다. 골격계의 변형은 정형외과적인 보조적 치료를 필요로 한다. 비장 전절제술이나 부분 절제술이 사용되기도 했는데 이는 뼈의 손상을 더 빨리 오게 하고 고서세포의 폐침윤을 심하게 하여 폐동맥고혈압을 유발하기도 한다. 또 면역체계가 약화되어 세균감염의 위험성도 높아진다. 신경증상이 있는 고서환자에서는 신경증상이 악화 될 수 있어서 현재는 사용하지 않는 방법이다. 과거에는 신경증상이 있는 환자들에서 골수이식을 시행하기도 하였는데 신경증상의 진행속도가 늦어지고 안정화된다는 보고도 있지만 골수이식에 따르는 합병증 및 사망률 때문에 추천되지 않는 방법이다.

효소는 정맥으로 주입해야하는데 투여하는 용량은 환자의 체중에 비례하여 결정하게 된다. 효소를 생리식염수에 섞어서 1-2시간 안에 투여를 끝내게 주입속도를 조절한다. 매 2주 간격으로 주사하게 된다. 용량은 보통 60단위/몸무게 kg/2주로 시작해서 증상에 따라 30단위/몸무게 kg/2주 정도로 낮출 수 있지만 뼈의 손상이 이미 있는 환자들에서는 60단위/몸무게 kg/2주로 지속하는 것이 권장된다. 효소 보충요법 후에는 우선 헤모글로빈수치가 6개월 이내에 빠르게 증가하여 빈혈이 없어지고 1년내에는 모든 환자에서 정상치를 보인다. 혈소판수는 조금 더 늦게 정상화되는데 만약 비장이 매우 크다면 혈소판수는 증가는 하지만 정상인 보다는 낮은 수치로 유지되기도 한다. 대개 3년 이내에 심하게 감소한 상태에서 경하게 감소한 상태 또는 정상화된다. 비장의 크기도 18개월 이내에 처음크기의 반으로 급속히 감소하게 되고 5년쯤 지나면 거의 정상크기에 근접하게 되나 치료전에 이미 비장이 너무 커져 있었다면 비장크기가 많이 줄기는 해도 완전히 정상크기로 되지 않는 경우도 있지만 일상생활에는 전혀 문제가 안된다. 간의 크기도 감소하는데 3년 이내에 처음 크기의 반으로 된다. 골격계의 여러 가지 영상의학적인 소견이 좋아지려면 3-5년 이상의 장기간 지속적인 치료가 필요하다. 그러나 치료 전에 이미 골격계의 심한 변형이 있다면 완전히 정상화되기는 힘들어서 조기에 충분한 용량으로 치료를 시작하는 것이 중요하다. 이미 병이 진행되어 골격계에 심한 손상이 있거나, 간경화, 간문맥고혈압 및 간 폐증후군(hepatomulmonary syndrome), 심한 비장종대와 경색에 의한 괴사와 같이 이미 파괴되고 섬유화 등으로 병변이 진행된 경우는 효소보충요법이 효과가 없고 신경증상의 개선도 기대할 수 없다. 효소보충요법 시작 전에 해야 할 검사로는 혈액검사로써 헤모글로빈 수치, 혈소판수, 키토티리오시다제, 효소활성도, 유전자형, 효소에 대한 항체검사, 간기능 검사, 혈액응고검사, 간과 비장의 크기를 자기공명검사, 전산화단층촬영 등으로 측정해 놓는다. 척

추와 대퇴골의 X-ray또 찍어서 뼈의 변화가 있는지 관찰한다. 대퇴골, 골반, 척추의 뼈 자기공명검사를 시행한다. DEXA 검사로 대퇴골과 척추의 골밀도 검사도 한다. 이외에도 심장초음파, 흉부 X-ray, 심전도검사, 삶의 질을 평가 할 수 있는 설문평가 검사도 시행한다. 혈액의 헤모글로빈, 혈소판, 키토티리오사이드제는 매 3개월마다 검사한다. 이들 수치가 거의 정상치에 도달하면 유지요법을 하면서 매 1-2년마다 상황에 따라 검사한다. 간이나 비장의 크기는 치료목표에 도달할 때 까지는 매1년마다 그 후에는 1-2년마다 검사한다. 뼈의 변화를 알기위해서도 매1년 마다 X-ray, 자기공명검사, DEXA를 이용한 골밀도검사를 한다. 안정화되면 1-2년마다 조금 늦추어서 검사하기도 한다. 삶의 질이 개선되었는지 알아보는 검사도 하게 된다.

#### 1) 1형 고셔병(Type 1, 비신경형, 성인형)

백인에서는 모든 스핑고지방증 질환들 중에서 가장 흔한 질환이나 동양인에서는 드물다. Ashkenazi 유태인에게 흔하며, 간중대는 비중대만큼 심하지 않다. 뼈에 침범하는 경우가 많아서, 대퇴골의 두부, 골반뼈, 척추뼈 및 어깨뼈 등의 조화(rarefaction)와 골조송증이 나타나는 경우가 많다. 혈소판 감소증 및 빈혈이 있고, 폐조직의 침윤 또한 흔하다. 키의 성장이 잘 안되고, 체중이 작게 나간다. 진단과정은 골수도말, 간조직 생검등에서 전형적인 고셔세포를 확인할 수 있으나 정확한 진단은 백혈구, 섬유아세포등에서  $\beta$ -glucosidase의 결핍을 생화학적으로 증명하는 것이다. 또한 대식세포가 활성화 됨에 따라 acid phosphatase, angiotensin converting enzyme, chitotriosidase 등이 상승된다. 이들 생물학적 지표는 치료효과를 감시하는데도 사용되나 chitotriosidase가 가장 특이적인 지표이다. 유전자 진단도 가능하며 이를 이용하여 산전 진단도 가능하다. 이는 II, III 형에서도 동일하게 이용될 수 있다.

치료는 효소보충요법(Cerezyme), 진구물질감소요법이 혈액학적 소견의 개선, 성장에 크게 도움이 되나 고가의 치료비가 문제이다. 골수이식이 성공적

치료법이 될 수 있다.

### 2) 2형 고셔병(Type 2, 급성 신경병형)

심한 비종대와 간종대 때문에 심한 복부 팽만을 보인다. 이 소견은 3개월 내지 6개월 사이에 나타나는 수가 많으나, 출생 직후에 나타날 수도 있다. 젖을 빨고 삼키는데 어려움을 느끼며, 지능이 감소된다. 사시, 안면 근육의 약화, 연하 장애 등 뇌신경의 이상이 나타나며, 초기에는 근육의 긴장 향진이 나타나나 궁극적으로는 근무력증에 빠진다. 경련 발작을 보일 수도 있다. 1세 내지 2세 사이에 폐렴으로 사망한다. 진단은 전형적인 신경증상, 간비종대, 골수의 고셔세포로 가능하며, 확진은 백혈구, 배양된 섬유 아세포 또는 간조직의  $\beta$ -glucosidase 활동도의 측정으로 가능하다. 치료법은 없다.

### 3) 3형 고셔병(Type 3, 만성 신경병형)

간비종대, 골격계침범 등은 1형과 비슷하나 나이가 나이가 들어가면서 간대성 근경련 발작(myoclonic seizure), 안구운동의 이상이 나타난다. 운동실조, 근육강직 및 지능저하 등이 서서히 진행되며, 신경학적으로 퇴행하여 사망에 이르게 된다. 대사장애 및 진단은 1, 2형과 같다.

## 2. Niemann-Pick 병

### 1) A 형(영아형) Niemann-Pick병(Type A, Classic infantile)

Ashkenazi 지방의 유태인에게 많은 질환으로, 생후 수 개월 이내에 간비종대와 정신운동 발달의 지연을 보인다. 시력이 서서히 소실되며, 황반에 cherry red spot이 나타난다. 서서히 진행되는 근무력증을 보이며, 3세 이전에 감염으로 사망한다. 진단은 간비종대, 지능발육의 지연, 골수의 Niemann-Pick 세포로 가능하다. 확진은 백혈구, 섬유아세포, 간조직의 phingomyelinase 활동도의 측정으로 가능하다. Sphingomyelinase 활동도가 크게 저하된다. 유전자검사도 가능하다.

### 2) B 형(만성형) Niemann-Pick병(Type B)

간비종대가 심하며, 특히 간종대가 심하다. 성인기의 폐침윤이 특징적이다. Gaucher병에 혼한 비장기능 항진증(hypersplenism)의 증상은 별로 보이지 않으며, 골조종증 또한 흔하지 않다. 폐침윤은 심할 수 있으며, 천식성 호흡을 한다. 상기도 감염이 흔하다. 연령에 비하여 키가 작고, 중추 신경계 손상은 없다. 간혹 고지질혈증이 동반된다. 진단과정은 영아형과 같다. 최근 효소보충요법이 개발 중이다.

### 3) C형, D 형 Niemann-Pick병(Type C, D)

신생아 황달이 지연되는 것 이외에 생후 1-2년 간은 별 증상이 없을 수 있다. 이후 서서히 진행되는 여러 신경학적증상들이 나타난다. 운동 실조증, 단어구사 능력의 감퇴 및 대발작으로 시작되며, 안구의 수직운동이 마비된다. 간종대는 항상 나타나며, 비종대는 Gaucher병에 비하여 뚜렷하지 않다. Foamy histiocyte가 골수와 간세포에 나타난다. 서서히 진행되는 지능 및 운동의 소실, 운동실조, 근육 긴장도의 증가, 그리고 건반사 항진 등이 특징적이다. Sphingomyelinase 활성도는 약간 감소하나 이는 콜레스테롤 수송장애에 의한 이차적 현상이다. 진단은 안구운동의 마비, 간비종대, 특징적 골수세포소견의 triad에 근거하여 임상적으로 의심한다. 생화학적, 유전학적 진단이 가능하다.

## 3. Tay-Sachs병(I 형 GM<sub>2</sub> gangliosidosis)

Ashkenazi 유태인에게 많은 질환으로서, 생후 4-5개월까지는 정상적인 발육을 하는데 그 후부터 지능과 운동의 발달이 퇴행하며, 날카로운 소리에 깜짝 놀라는 반응을 보인다. 눈썹이 길고, 피부가 창백하며, 얼굴 표정이 인형과 같다. cherry red spot이 황반에 나타난다. 경련 발작이 있고, 건반사는 항진되며, 무감각, 시력소실, 청력소실 등이 뒤따른다. 진행성으로 악화되며, 3-세 이전에 사망한다. 신경세포속에 lamellated membranous body가 나타난다. 진단은 hexosaminidase A 활동도를 혈청 또는

백혈구에서 측정함으로써 가능하다. 유전자 진단이 가능하다. 치료방법은 없다.

#### 4. Sandhoff병(II 형 GM<sub>2</sub> gangliosidosis)

생후 수 개월간의 성장 및 발육은 완전히 정상이나 그 후부터 지연 또는 퇴행된다. 대개 앉거나 기는 것을 못한다. 소리에 깜작 놀라는 반응을 보이고, cherry red spot이 있다. 주위환경에 무관심해지며, 시력소실, 경련 발작 등이 뒤따른다. 가벼운 간종대는 있으나 비종대는 없다. 신경세포의 세포질 내에는 concentrically lamellated membranous body가 나타난다. 대사장애는 hexosaminidase A와 B가 모두 결핍된 것이며, 진단은 백혈구, 혈청, 배양된 섬유아세포의 효소 활성도를 측정함으로써 가능하다. 유전자진단도 가능하다. 치료방법은 없다.

#### 5. Generalized GM<sub>1</sub> gangliosidosis

환아는 근육의 긴장 항진을 보이고, 사지에 비합물성부종이 있으며, 얼굴 생김새가 조악하다. 뼈의 이상(dysostosis multiplex)으로 척추만곡증을 나타낼 수 있으며, 허가 크고 다모증(hirsutism)이 흔하다. 지능발육지연과 시력소실이 서서히 진행되며, 반 정도의 경우에 안저에서 cherry red spot을 볼 수 있다. 골수에서 foam cell이 발견되며, 말초혈액의 림프구에 액포화(vacuolization)가 나타난다. 말초 혈액림프구나 배양된 섬유아세포에서  $\beta$ -galactosidase 활성도의 측정으로 확진한다. 치료방법은 없다.

#### 6. Farber병(Lipogranulomatosis)

드문 상염색체 열성 질환으로, 진행성의 실어증, 연하장애, 호흡장애, 관절이 붓고 아프며, 관절부위에 결절이 생기는 등의 증상이 있다. 육아종성 침윤(granulomatous infiltration)이 피부, 관절, 후두

및 폐에 생긴다. 일부 환자에서는 간종대가 발견되기도 한다. Acid ceramidase의 결핍으로 발병되는 질환으로 배양된 섬유아세포의 효소 활성도의 측정으로 진단한다. 치료방법은 없다.

#### 7. Krabbe병(Globoid cell leukodystrophy)

보채고, 감각과민 및 정신운동 발육의 가벼운 지연등으로 시작되며, 구토, 수유곤란이 가끔 나타나다. 진행되면 긴장 항진, 건반사 항진 및 소발작이 나타나고, 강직성 사지 마비로 진행된다.

시신경이 위축되고, 동공 반사가 소실된다. 최종적으로 건반사가 소실되고, 근무력증에 빠지며, 시력소실, 청력소실 등이 나타나 2세 전에 사망한다. 뇌 생검상 혈관 주위에 globoid cell이 나타난다. Galactocerebroside- $\beta$ -galactosidase의 결핍으로 나타나며, 림프구, 배양된 섬유아세포, 간조직 및 뇌조직에서 효소활성도를 측정함으로써 진단이 가능하다. 유전자 진단도 가능하다. 조혈모세포 이식이 일부 도움이 된다는 보고도 있다.

#### 8. Metachromatic leukodystrophy

발병연령이 매우 다양한 질환으로 arylsulfatase A 결핍 때문에 초래된다. 일부의 임상형에서는 이 효소의 직접적 결핍없이 효소의 활성도에 관여하는 활성단백(activator protein, SAP-1)의 결핍 때문에 발병하기도 한다. Arylsulfatase A는 sulfated glycosphingolipid를 가수분해시키는 리소솜효소로서 결핍시에 특히 대뇌백질의 리소솜에 sulfatide가 침착된다. 발병연령에 따라 영아형, 소아형, 성인형으로 구분한다. 진단은 효소활성도 측정으로 진단한다.

#### 9. 파브리(Fabry)병

현재까지 알려진 유일한 X-linked의 스펅고지방

증 질환이다. 초기증상은, 10대에 손발의 통증을 동반한 바늘로 찌르는 듯하고 화끈거리는 느낌이다. 이러한 증상은 더운 날 심하고, 운동으로 악화된다. 동시에 피곤함과 힘이 없음을 호소하기도 한다. 땀을 흘리지 않는다. 자주빛의 반점상 구진(angiokeratoma) 둔부, 서혜부, 입술 및 손톱 아래에 나타날 수 있다. 각막 혼탁이 있으며, 시력감퇴는 없다. 소변에 단백뇨가 나타나고 30대 내지 40대에 만성신부전으로 진행될 수 있다.

심근경색증, 뇌졸중등이 중장년기에 나타날 수 있다. 대사장애는  $\alpha$ -galactosidase A의 결핍으로 혈관내피세포에 GL-3라는 물질이 축적됨으로 혈관이 좁아지게 된다. 백혈구, 배양된 섬유아세포, 눈물 또는 혈청으로 분석이 가능하다. 신생검에서 당지질(glycolipid)이 사구체와 신세뇨관에서 발견되면 의심할 수 있다. 효소보충요법이 가능하다. 현재 국내에서 약 50가계의 수십명의 환자들이 효소 보충요법치료를 받고 있다.

## 참 고 문 헌

- 1) Wilcox WR. Lysosomal storage disease: The need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* 2004;144:S3-S14.
- 2) Brady RO. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Annu Rev Med* 2006;57:283-296.
- 3) Jeong SY, Park JS, Kim HJ. Clinical and genetic characteristics of Korean patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2011; 46:11-14
- 4) Kim EK, Yoo OJ, Song KY, Yoo HW, Coi SY, Cho SW, Hahn SH, Lee JK, Kim GH, Kim JS, Kim KK, Lee MJ, Yoo HW. Identification of four novel mutations in five unrelated Korean patients with Fabry disease. *Clinical Genetics* 2000;57:235-241.
- 5) Park JY, Kim GH, Kim SS, Ko JM, Lee JJ, Yoo HW. Effects of a chemical chaperone on genetic mutations in alpha-galactosidase A in Korean patients with Fabry disease. *Exp Mol Med*. 2009;41(1):1-7.
- 6) Choi JH, Cho YM, Suh KS, Yoon HR, Kim GH, Kim SS, Ko JM, Lee JH, Park YS, Yoo HW. Short-term efficacy of enzyme replacement therapy in Korean patients with Fabry disease. *J Korean Med Sci*. 2008;23(2):243-250.
- 7) Choi JH, Shin YL, Kim GH, Hong SJ, Yoo HW. Treatment of hyperlipidemia associated with Niemann-Pick disease type B by fenofibrate. *Eur J Pediatr* 2006; 165:138-139
- 8) Cho YU, Chae JD, Lee WM, Woo JJ, Lee HB, Gong SJ, Park CJ, Kim GH, Yoo HW. [A case of a Korean adult affected by type B Niemann-Pick disease: secondary sea-blue histiocytosis and molecular characterization] *Korean J Lab Med* 2009;29(2):97-101.
- 9) 김현주. 스펡고리피드 대사질환 In 이동환 편. "유전성 대사질환" 제1판, 고려의학 2008:611-634.
- 10) 유태경, 김우식, 김정옥, 김민경, 우종신, 하상진, 김석연, 김진배, 홍순표, 김구환, 이범희, 유한옥, 배종화, 김권삼. 좌심실비대가 있는 한국인여자 환자에서 파브리병의 유병율. *대한고혈압학회지* 2010;16(4):38-43.
- 11) 김재복, 유한옥. Aglucerase(ceredase)를 이용한 효소보충요법으로 치료한 제1형 Gaucher병 1례. *대한소아과학회지* 1998;41:1590-1595.