

## 뮤코다당체 침착증 (Mucopolysaccharidosis)

아주대학교병원 의학유전학과, 삼성서울병원 소아청소년과\*

손 영 배 · 진 동 규\*

### 서 론

뮤코다당체침착증(mucopolysaccharidosis)은 glycosaminoglycan (GAG)의 분해과정에 작용하는 일련의 효소의 결핍에 의해 리소좀에 전구물질이 축적되는 리소좀 축적질환의 일종이다. 결핍된 효소에 따라 dermatan sulfate, heparin sulfate, keratin sulfate, chondroitin sulfate 등이 모든 신체 기관의 세포내 리소좀에 축적되어 퇴행성 병변이 진행하여 발생하며 7종류로 분류 된다(Table 1)<sup>1)</sup>. 뮤코다당체침착증의 임상상은 매우 다양하지만 일반적으로는 만성적이고 진행되는 경과를 보이며, 얼굴 모양이 투박하고, 관절의 움직임이 부자유스럽고, 간

비종대가 있으며, 점차 키가 작아지고 신경학적 퇴화를 보인다<sup>2)</sup>. 그러나 뮤코다당체 침착증의 임상 증상은 다양한 스펙트럼으로 나타나며 중증의 경우 2세경에 외모의 변화와 관절강직, 신경계 증상이 나타나기 시작하고 심한 인지기능 저하와 심폐 기능 저하가 나타나는 반면 경증의 경우 경미한 외모의 변화만 보이며 거의 정상기능을 가지며 정상 수명을 다하는 경우도 있다. 일반적으로 남아있는 효소의 활성도가 낮을 수록 더욱 심한 표현형을 보이며 부분적으로 돌연변이 타입에 의해 영향을 받는다. 뮤코다당체 침착증 1형이 많은 서양과 달리 아시아에서는 뮤코다당체 침착증 1형의 유병률이 높으며 이는 한국에서도 마찬가지이다(Fig. 1).

뮤코다당체 침착증의 치료는 보존적인 치료와 조

**Table 1.** 뮤코다당체 침착증의 종류

종류	결핍효소	축적 GAG	유전양식	유전자위치
MPS-I	$\alpha$ -L-iduronidase	DS, HS	AR	7q21.11
MPS-II	Iduronate-2-sulfatase	DS, HS	XR	Xq28
MPS-III				
A	Heparan-N-sulfatase	HS	AR	17q25.3
B	$\alpha$ -N-Acetyl-			17q21
C	glucosaminidase			
	Acetyl CoA:			Chr.14
D	$\alpha$ -glucosaminidine N-acetyltransferase			
	N-Acetylglucosamine-6-sulfatase			12q14
MPS-IV				
A	Galactose-6-sulfatase	KS	AR	16q24.3
B	$\beta$ -Galactosidase			3p21.33
MPS-VI	N-Acetylgalactosamine-4-sulfatase	DS	AR	5q13q14
MPS-VII	$\beta$ -Glucuronidase	DS, HS		

혈모세포 이식치료에 의존해 왔다. 조혈모세포이식은 효과적인 치료임에도 불구하고, 각각의 질환별로 치료에 대한 반응이 매우 다르며, 조혈모세포 이식 시기가 예후를 결정하는데 중요한 요소이다. 또한 이식편대숙주 반응, 투여 약물의 독성, 생착 실패 (graft failure)와 같은 조혈모세포 이식에 따르는 부작용도 흔한 편이다<sup>3)</sup>. 최근 유전자 재조합술과 단백질합성이 가능해지면서 많은 리소좀 축적질환들이 효소 보충 요법으로 치료되고 있으며 뮤코다당체 침착증 중 현재 효소 보충 요법이 가능한 질환은 1형, 2형, 6형이며 현재 4형의 치료 임상시험이 진행 중으로 향후 치료가 가능해질 전망이다(Table 2). 효소 보충요법은 리소좀 효소에 붙어있는 mannose-6-phosphate가 수용체(receptor)를 통하여 리소좀 내로 운반되는 것을 이용한 치료이다. 효소 보충요법이 시행된 이후 보다 어린 나이에, 증상이 나타나기 전에 효소 보충 요법이 시행될수록 치료 효과가 더 좋음이 보고되고 있다<sup>4)</sup>. 이에 최근에는 신생아 선별검사를 통해 리소좀 축적 질환을 조기에 진

단하고자 하는 연구도 활발히 진행되고 있다<sup>5)</sup>.

## 본 론

뮤코다당체 침착증 1형(MPS I)은 상염색체 열성 질환으로 lysosomal hydrolase인 alpha-L-iduronidase (IDUA)의 결핍에 의해 발생하며 heparan sulfate와 dermatan sulfate가 축적된다. IDUA와 관련된 유전자는 염색체 4번 단완(4p16.3)에 위치한다<sup>2)</sup>. MPS I 형은 임상 양상에 따라 Hurler, Hurler-Scheie, Scheie syndrome 으로 구분된다. 이 질환은 관절 제한, 각막혼탁, 심장 판막을 침범하는 임상양상을 보이며, 뮤코다당체침착증 1형의 가장 심한 형태인 Hurler 증후군은 주로 2세 이후부터 진행성 뇌병변을 보이는 반면 scheie 증후군 환자는 거의 정상에 가까운 지능을 가진다<sup>6)</sup>. MPS I 형에 대한 효소보충치료는 Aldurazyme 0.58 mg/kg를 매주 정맥 주사하게 되며 환자들의 투박한 얼굴 모양 및 관절 강직의 완화, 중이염 빈도의 저하, 코골이 증상 및 수면 무호흡증의 완화, 간.비.비대의 완화 등이 효소보충치료 이후 치료효과로 확인되었다. 그러나 정신지체, 서혜부탈장, 각막 혼탁 및 시력 저하, 청력, 심기능 및 심장 판막 역류 등에 있어서는 큰 효과를 미치지 못하는 것으로 확인되었다. 그러나 MPS 1형에서의 효소보충 요법은 비교적 안전하며 매우 효과적인 것으로 생각된다<sup>7, 8)</sup>. 효소보충요법에 의해 urinary GAG 는 첫 12주내에 감소하고, 간비대도 1년 이내에 호전되는 경과를 보였다. 무호흡 등의 호흡기 증상과 어깨 관절을 포함한 관절의 유연성은 2년 이내에 좋아진다. 효소 치료가 진행되는 동안의 국소 반응을 보이는 경우가

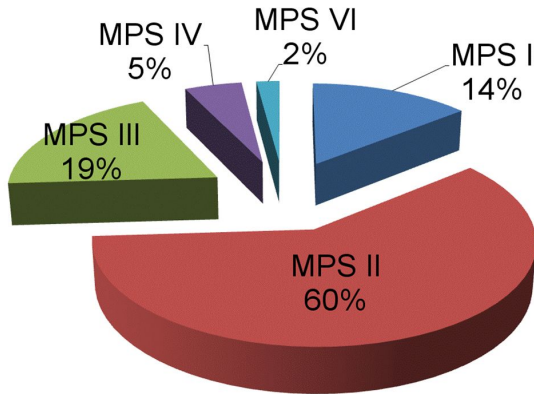


Fig. 1. 한국의 뮤코다당체 침착증 분포 현황.

Table 2. 현재 효소 치료가 가능한 뮤코다당체 침착증과 치료제

Disease	Enzyme	Doses	Duration
Mucopolysaccharidosis type I	Laronidase ; Aldurazyme <sup>®</sup>	0.58 mg/kg	Once a week
Type II	Idursulfase ; Elaprased <sup>®</sup>	0.5 mg/kg	Once a week
Type VI	galsulfase ; Naglazyme <sup>®</sup>	1 mg/kg	Once a week

53% 였으나 증상은 심하지 않았고, 일반적으로 이러한 부작용은 치료 시작 초기에 발생하며 6개월 이내에 사라지는 경과를 보였다. 최근 대두되고 있는 효소 치료제에 대한 항체 생성은 93%의 환자에서 확인되었고, 29%의 환자에서는 마지막 검사상은 항체가 발견되지 않았다<sup>9)</sup>. MPS I 환자들에게 있어 효소 치료는 호흡기, 관절 구축, 간 비대 등의 증상적인 뿐만이 아니라 삶의 질의 향상에 있어서도 매우 중요한 치료로 인정받고 있다<sup>9)</sup>. 특히 어렸을 때 치료를 시작한 환자일수록 효소 치료의 효과가 더 좋은 것으로 알려져 있다. 따라서 조기 진단이 효소 치료의 효과를 극대화 시킬 수 있을 것으로 보이며 초기 치료 시작 시, 주사시의 알레르기, 국소 반응 등에 주의를 요하나 이는 비교적 매우 안전하고 효과적인 치료로 생각된다.

뮤코다당체 침착증 II형(MPS II)은 Hunter syndrome으로 알려져 있으며 iduronate 2-sulfatase (IDS)의 결핍에 의해 heparin sulfate와 dermatan sulfate가 축적되는 질환으로 IDS 유전자는 X 염색체 장완 (Xq28)에 위치한다<sup>2)</sup>. 임상양상에 따라 sever form과 mild form으로 구분되며 I 형보다 좀 더 coarse한 얼굴 형태를 보이는 특징이 있다. MPS II 형 치료제인 Elaprase는 5세 이상의 소아에서 0.5 mg/kg를 매주 정맥 주사하도록 하고 있으며, urinary GAG의 감소 및 환자의 걷기 능력을 향상 시키는데 효과가 있는 것으로 알려지고 있다<sup>10)</sup>. 이 제는 치료 대상이 되는 환자를 유전자 검사를 통해 초기에 선별하고, 유전자 돌연변이형과 임상양상의 상관관계 및 효소치료의 효과와 예후를 예측하여, 치료가 필요한 환자에게 적극적인 효소치료를 초기에 시행해야 하는 시점에 있다. 또한 향후 지속적인 추적 관찰 및 심장기능, 폐기능, 6분 보행평가, 소변 내 뮤코다당증의 배설량 등의 임상적 척도에 대한 평가를 통해 효소 치료의 효과를 평가해야 할 것이다.

뮤코다당체 침착증 3형(MPS III)은 뮤코다당을 분해하는 효소의 결핍으로 리소솜에 heparin sulfate가 축적되는 상염색체 열성 유전질환이다<sup>2)</sup>. Sanfil-

ippo 증후군으로 불리며 A,B,C,D의 네 가지 아형이 알려져 있다. 3형 뮤코다당증은 대부분의 다른 뮤코다당증과 달리 신체적 변화는 상대적으로 경미하나 중추신경계를 주로 침범한다. 대개 첫 1-2년 동안 정상 발달을 하다가 1-4세 사이에 발달지연이 확인해 진다. 제 2기는 약 3-4세 가량에 시작되며 심한 행동장애를 보이고 지적 감퇴가 진행되어 심한 치매에 이른다. 마지막 3기에는 행동문제가 천천히 사라지나, 운동기능지연으로 연하곤란과 근육 강직이 생기게 된다<sup>11)</sup>. 현재 1,2,6형 뮤코다당증에서 효소 보충요법이 비 신경계 증상의 치료에 쓰이고 있으나 정맥 주사한 효소는 뇌-혈관 장벽을 통과하지 못한다고 알려져 있다. 3형 뮤코다당증은 주로 중추신경계를 침범하기 때문에 중추신경계 병리에 효과적인 치료적 접근이 필요하다. 실제로 동물실험에서 정맥을 통한 효소 보충요법은 큰 효과가 없었고, 뇌척수액내로 직접 효소를 투여하는 방법도 연구되었으나 뇌신경병리를 크게 호전시키지 못했다. 현재까지는 3형 뮤코다당체 침착증에 효과적인 치료가 없는 실정이나, 치료에 대한 고무적인 연구들이 진행되고 있다<sup>12)</sup>. 최근 한 연구에서는 Miglustat 치료가 비교적 안전하게 시행될 수 있으나 환자들의 행동장애의 호전에는 효과가 없음을 보고하기도 하였다<sup>13)</sup>. 특히 기질제거 치료는 뮤코다당증에서 축적되는 뮤코다당의 생성을 막는 것을 목표로 하는 치료이다. 기질제거치료에 사용되는 화합물은 뇌-혈관 장벽을 통과할 수 있는 분자량이 작은 물질로 현재 연구되고 있는 대표적인 화합물은 Rhodamine B와 isoflavone genistein 이다. Rhodamine B는 화장품에 사용되는 염료로 당 전구물질의 생성을 막고 glycosyltransferase의 합성을 방해하여 뮤코다당의 생성을 억제하는 것으로 생각된다<sup>14)</sup>. Isoflavone genistein에 대해 살펴보면, 뮤코다당이 최대한으로 합성되기 위해서는 난포 자극호르몬(follicle-stimulating hormone)이나 외배엽 성장인자(epidermal growth factor)가 필요하다. Isoflavone genistein은 외배엽 성장인자 수용체의 tyrosine-specific

kinase 활성을 억제하여 뮤코다당의 생성을 막는다. 3형 뮤코다당체 침착증은 임상표현형에 많은 변이가 있지만 대개 신체 증상보다는 중추신경계증상이 두드러진다. 따라서 중추신경계 병리 호전에 효과적인 치료 방법의 개발에 대한 심도 있는 연구가 향후 필요하겠다.

뮤코다당체 침착증 4A형(MPS IVA, Morquio A)은 N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) 효소의 결핍으로 Keratan sulfate와 chondroitin-6-sulfate가 축적되는 질환으로 Morquio A 증후군으로 불린다. 4A형 뮤코다당증은 지능은 정상이고 주로 골격계를 침범하는 것을 특징으로 하며 인대, 결합조직, 뼈와 연골에 뮤코다당이 침착되어 골격계 이형성이 진행 된다<sup>15)</sup>. 각막 혼탁, 목과 체간이 짧은 저신장, 흉골돌출, 척추 후만이 생기며 atalanto-axis 관절 아탈구로 생명이 위협받을 수 있다. 아직까지 확립된 치료 방법은 없으나 현재까지 변형된 효소 치료 요법의 개발 등 많은 연구가 이루어졌으며<sup>16)</sup>, 임상 시험이 진행되는 단계에까지 이르렀다.

뮤코다당체 침착증 4B형(MPS IVB, Morquio B)은 매우 드문 질환으로  $\beta$ -galactosidase의 결핍으로 발생한다. GLB1 유전자의 돌연변이로 발생하며 돌연변이의 종류에 따라 신경계 증상을 주로 보이는 GM1-gangliosidosis 또는 MPS IVB로 표현형이 다르게 나타난다. MPS IVB는 MPS IVA에서 보이는 골격계 변형과 동일한 골격계 병변을 보이거나 GM-1 gangliosidosis와 달리 신경계 증상이 없는 것이 특징이다<sup>17)</sup>.

뮤코다당체 침착증 6형(MPS VI; Maroteaux-Lamy Syndrome)은 arylsulfatase B를 코딩하는 유전자의 변이에 의해 발생하며 이는 염색체 5번 장완(5q11-q13)에 위치한다. 이로 인해 dermatan sulfate, chondroitin 4-sulfate가 축적되는 질환으로 임상 양상에 따라 mild, intermediate, severe form으로 구분된다<sup>18)</sup>. 시력, 청력의 문제나 수두증 등으로 인해 발달 장애를 보이기도 하지만 일반적으로

로 지능은 정상이다. MPS VI형의 치료로써 5세 이상의 환자에게 Naglazyme 1 mg/kg을 매주 정맥 투여한다. 효소보충 치료로 12분 동안 걷기(12 min walk test (12MWT), 3분 계단 오르기(3 minute stair climb)등이 향상되었으며, 관절 운동의 범위도 정형외과적 검진 소견상 향상되어 지구력과 관절 유연성에서 효소 치료에 반응이 있는 것으로 나타났다<sup>19)</sup>.

## 결 론

뮤코다당체 침착증의 치료로 현재 효소보충요법이 시행되고 있으며, 효소 보충요법은 비교적 치료 효과가 좋으며 안정적인 것으로 평가된다. 뮤코다당체 침착증의 환자들에서 효소 치료를 통하여 많은 증상들의 호전이 있었고, 환자 및 환자 보호자들의 삶의 질이 향상될 것을 기대할 수 있겠다. 특히 증상이 많이 진행되기 전 또는 증상이 나타나기 전에 치료를 빨리 시작한 환자에서 반응이 더 좋다. 그러나 효소 보충 요법은 간, 비장, 피부 및 피하조직과 같은 연부 조직에는 효과적이나, 뇌혈관장벽을 통과하지 못하여 신경계 증상 호전을 기대할 수 없으며, 뼈의 변형도 효과적으로 호전시키지 못하는 중요한 결점이 있다. 따라서 리소좀 효소를 원하는 장기에 효과적으로 전달되도록 하는 방법에 대한 연구가 향후 절실하다. 아울러 아직 개발 단계에 있는 MPS III, VIA형 환자들의 치료제에 대한 연구도 활발히 진행되어 이들 환자들의 치료가 더 빨리 이루어 질 수 있도록 노력해야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, Tinkle BT, Grabowski GA. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:628-35.
- 2) Neufeld EF MJ, editor. 2001. The metabolic and molecular basis of inherited disease 8th ed. New

- York: McGraw-Hill 3421-3452 p.
- 3) Malatack JJ, Consolini DM, Bayever E. The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatr Neurol* 2003;29:391-403.
  - 4) McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. *Clin Genet*;77:492-8.
  - 5) Nakamura K, Hattori K, Endo F. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*;157:63-71.
  - 6) Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 1995;6:288-302.
  - 7) 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.
  - 8) Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004;144:581-8.
  - 9) Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19-29.
  - 10) Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8:465-73.
  - 11) Yogalingam G, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 2001;18:264-81.
  - 12) de Ruijter J, Valstar MJ, Wijburg FA. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo Syndrome): emerging treatment strategies. *Curr Pharm Biotechnol* 12: 923-30.
  - 13) Guffon N, Bin-Dorel S, Decullier E, Paillet C, Guitton J, Fouilhoux A. Evaluation of Miglustat Treatment in Patients with Type III Mucopolysaccharidosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pediatr*.
  - 14) Jakobkiewicz-Banecka J, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases. *J Appl Genet* 2007;48: 383-8.
  - 15) Bouzidi H, Khedhiri S, Laradi S, Ferchichi S, Daudon M, Miled A. [Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): clinical, biological and therapeutic aspects]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65:5-11.
  - 16) Rodriguez A, Espejo AJ, Hernandez A, Velasquez OL, Lizaraso LM, Cordoba HA, et al. Enzyme replacement therapy for Morquio A: an active recombinant N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase produced in *Escherichia coli* BL21. *J Ind Microbiol Biotechnol* 37:1193-201.
  - 17) Hofer D, Paul K, Fantur K, Beck M, Roubergue A, Vellodi A, et al. Phenotype determining alleles in GM1 gangliosidosis patients bearing novel GLB1 mutations. *Clin Genet* 78:236-46.
  - 18) Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 5:5.
  - 19) Harmatz P. Enzyme replacement therapy with gal-sulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures. *Turk J Pediatr*;52:443-9.