

파브리병에 대한 임상적 개괄

울산의대, 서울아산병원 소아청소년병원, 소아청소년과, 의학유전학센터

유 한 옥

Overview on Fabry Disease

Han-Wook Yoo

Department of Pediatrics, Medical Genetics Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

원 인

파브리병은 리소솜에 존재하는 50여종의 가수분해 효소 중 하나인 α-galactosidase A의 결핍에 의해 발생한다. α-galactosidase A는 398개의 아미노산으로 구성된 단일체이며 oligosaccharides, glycoproteins, glycolipids 등에서 galactose를 제거하는데 필요한 효소이다. 유전정보는 8개의 exon으로 구성된 GLA 유전자에 존재하며 이는 X염색체 장완(Xq22.1)에 위치한다. 따라서 이 질환은 성염색체 열성방식으로 유전된다. 70-80% 정도에서 모계유전이 확인되며 20-30% 경우 모계를 비롯한 가족 중 병력이 없다. 이는 de novo 돌연변이 또는 germinal mosaicism 때문이다. 약 500여 종에 이르는 다양한 기능상실(loss of function)의 GLA 유전적 돌연변이가 알려져 있다. 돌연변이는 가계마다 매우 다르며 한국인의 경우 30% 정도는 CRIM (cross reactive immunological material)이 존재하지 않는 nonsense, frame shift, gene rearrangement, splicing 돌연변이들이다. α-galactosidase A의 결핍은 주요한 전구물질인 globotriaocylceramide (GL-3 또는 Gb-3) 축적을 초래한다. GL-3는 혈관내피세포에 주로 축적되어 미세혈관폐쇄를 유발할 뿐 아니라 다양한 세포 및 조직에도 침착 된다. 예를 들면 심장근육

조직, 땀샘, 신장의 세뇨관, mesangium, podocytes, 소화기관의 myenteric plexus, ganglion cells 등이다. 점증하는 GL-3의 축적으로 인해서 세포, 조직, 기관으로 손상의 범위 및 정도가 확대되는 기전으로 파브리병의 자연경과를 설명한다(Table 1, Fig. 1). 잔존효소 농도에 따라서 전형적인 파브리병(classical Fabry disease), 또는 지발형 파브리병(late onset Fabry disease) 등으로 임상경과를 다르게 취한다. 여자 보인자의 경우도 증상이 발현 할 수 있는데 이는 X 염색체의 불활성화가 비균형적으로 이루어지는 경우이다(skewed X-chromosome inactivation).

발생빈도

일반적으로 전형적 파브리병(classical Fabry disease)은 남자 40,000명당 1명의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근 신생아 선별검사 등을 통해서 빈도가 자세히 알려지고 있다. 다만, 이탈리아 등에서의 보고는 지발형 파브리병을 포함할 경우 약 1,300-3,000명의 신생아당 1명의 빈도이다. 전형적 파브리병은 약 28,000-37,000명의 남자 신생아 당 1명의 빈도이다. 한국인의 경우 정확한 발생빈도를 모르나 현재 약 80가계 미만의 100명 미만의 환자가 진단받은 상황이다.

책임저자: 유한옥, 서울특별시 송파구 풍납2동 388-1
 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과, 의학유전학센터
 Tel: 02)3010-3386, Fax: 02)
 E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

Table 1. 파브리병의 자연경과

<p>소아기 (<16 years)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pain and Fabry disease crises • Angiokeratomas • Peripheral vasospasm • Ophthalmological abnormalities, especially cornea verticillata • Hearing impairment • Dyshydrosis • History of non-specific bowel disturbance • History of lethargy and tiredness
<p>성인초기(17-30 years)</p> <ul style="list-style-type: none"> • More extensive angiokeratomas • Proteinuria, lipiduria, hematuria • Edema • Fever • Hypo- or anhidrosis • Lymphadenopathy and lymphedema • Heat sensitivity and exercise intolerance • Diarrhea, abdominal pain
<p>성인후기(age>30)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heart disease • Impaired renal function • Stroke, TIA

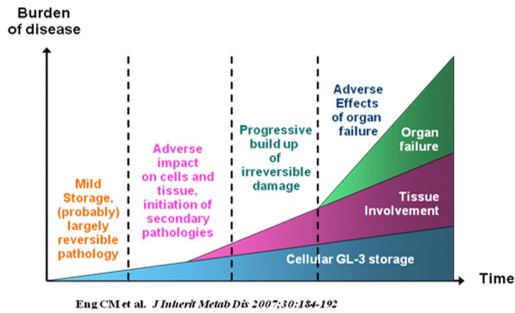


Fig. 1. 파브리병의 자연경과

임상증상

1. 신경증상

말초신경증상, 자율신경계증상, 중추신경증상으로 대별한다. 말초신경증상은 소아 연령기에 발생하는 아주 특징적인 증상으로 손가락, 발가락 말단의 심한 통증이다. 찌르는 듯하거나 화상을 입은 듯한 견딜 수 없는 통증이다. 이 통증은 성인이 되어서도 지속되거나 완화되기도 한다. Small unmyelinated nerve fiber (C-nerve fiber, A delta nerve fiber)의 밀도가 감소된다. 아마도 vasa vasorum의 폐쇄에 의한 손상 때문으로 여겨진다. 시간이 지나면서 온도감각에 대한 역치가 상승한다. 자율신경계 증상으로 가장 흔한 것은 무한증

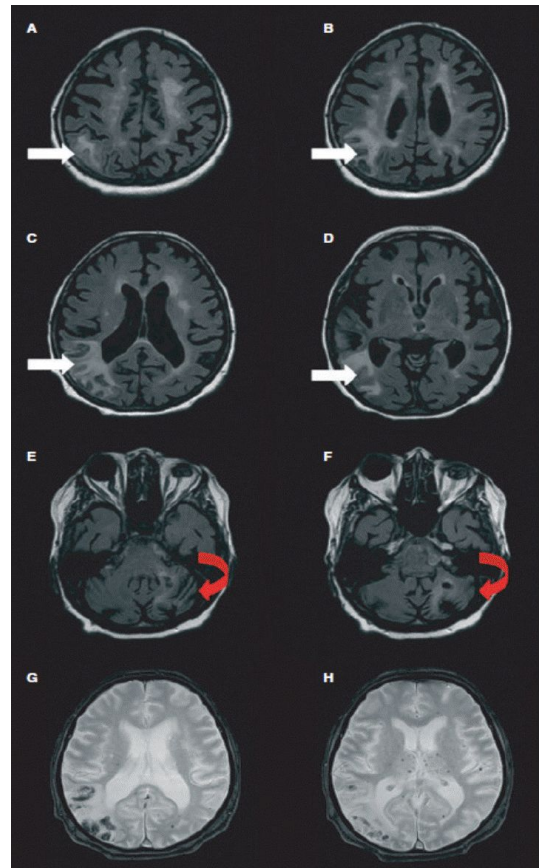


Fig. 2. 뇌 MRI 소견

(anhidrosis), 저한증(hypohidrosis)이다. 기립성 저혈압, 발기부전 등도 동반될 수 있다. 중추신경증상으로는 젊은 연령층(20-50세)에서 일과성 허혈 발작, 뇌졸중 등이 발생할 수 있다. 55세 미만 남자성인에서 발생한 원인 모르는 뇌졸중의 약 5%가 파브리병에 의한다는 보고도 있다. 뇌 MRI 소견도 비교적 특징적인 소견들을 보일 수 있다. 대뇌 백질의 lacunar defect, vertebra-basilar artery의 dolichoectasy, thalamus의 posterior region에서 T1에서 음영이 증가되는 “pulvinar sign” 등이다(Fig. 2). 뇌혈류 속도(cerebral blood flow velocity, CBFV)가 정상인에서보다 증가되어 있다. 드물게는 진행되는 중추신경계 증상 때문에 다발성 경화증, 무균성뇌막염과 같은 양상을 보일 수도 있다. 일반적으로 인지능력에는 별 문제가 없으나 뇌졸중 등에 의해서 손상을 받을 수 있다. 청각장애도 동반되는데 초

기증상은 이명이다. 고주파영역의 청력손상을 보이는 전형적인 감각신경성 난청이다. 약 2/3에서 최소한 한쪽 귀에서 청력손상이 있다.

2. 신장증상

신장증상은 아주 대표적인 주 증상으로 초기진단이 늦어지면 10대 후반에서 20대에 원인 모르는 단백뇨로 우연히 신장조직검사에서 발견되기도 한다. 반복되는 혈뇨를 보일 수도 있다. 진단이 늦어지면 지속적인 사구체 여과율이 감소하여 30-50대에 말기신부전증에 이른다. 원인불명의 말기신부전증으로 혈액투석중인 남자 환자의 0.2-0.3%가 파브리병이다. 파브리병에 의한 신장기능의 자연경과는 진단시의 사구체 여과율 및 단백뇨의 양에 따라 신기능소실 속도가 다르다. 진단 시 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m² 이상인 경우 연간 사구체 여과율 소실속도는 남자 환자의 경우, 약 3 mL/min/1.73 m²/yr이나 60 ml/min/1.73 m² 미만인 경우 2배 이상 증가한다. 진단 시 24시간 단백뇨가 1 g 이상이 되면 연간 사구체 여과율 소실속도는 남자 환자의 경우, 약 7 mL/min/1.73 m²/yr이나 100-1,000 mg 인 경우 1/2로 속도가 감소한다. 따라서 적극적인 단백뇨감소를 위한 치료가 필요하다. 단백뇨는 남자의 경우 10대 후반에 시작하지만 신장 병리조직에서 GL-3의 침착은

아주 어린 나이에도 이미 존재한다. GL-3는 신사구체의 mesangium, podocytes, 모세혈관내피세포, 신장의 신세뇨관, 간질(interstitium), 미세 동맥혈관의 내피세포, 평활근 등에 축적된다. 리소솜에 축적되는 물질은 전자 현미경뿐 아니라 일반 광학현미경에서도 쉽게 관찰된다. 특징적인 동심성의 층판성 소체(concentric lamellar inclusion body)가 보인다(Fig. 3).

3. 심장 및 순환기계 증상

초기에는 증상이 없으나 연령이 증가하며 심장이 비후해 진다. 원인불명의 남자 좌심실비대의 약 1-4%, 여자의 1-12%가 파브리병이 원인이라는 보고가 있다. 진행되면 동심성 심근병증(concentric hypertrophic cardiomyopathy)이 발생한다. 좌심실이완 부전으로 심부전이 동반되기도 한다. 부정맥도 흔하며 동서맥(sinus bradycardia), 심방세동, 방실차단, 심각한 심실성 빈맥 등이 그 예이다. 기립성 저혈압이 나타나기도 한다. 심전도상 초기 징후는 PR간격이 좁아지는 것이다(Fig. 4). WPW 증후도 보인다. 드물게 작은 혈관, 관상동맥, 판막에 손상이 존재한다. 병태생리학적으로는 GL-3가 심근세포에 축적되면 심장비후를, 전도조직에 축적되면 부정맥을, 관상동맥에 축적되면 심근경색 및 협심증을 유발한다. 심장내막이 더 비후됨으로 심초음파상 "binary

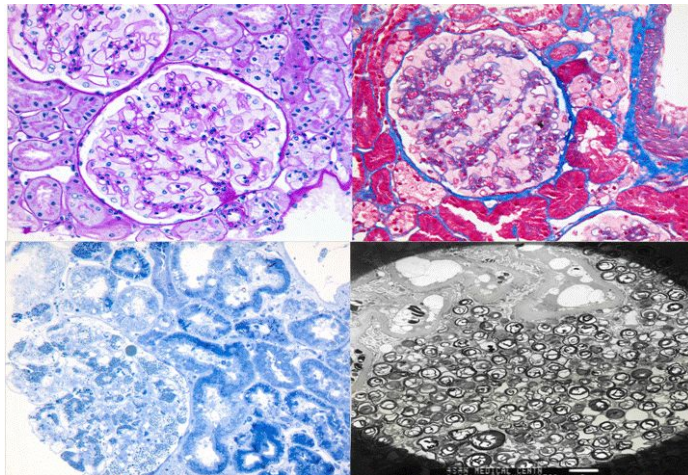


Fig. 3. 신장조직의 광학현미경 및 전자현미경소견



Fig. 4. 좌심실비대, 서맥, PR 단축의 심전도 소견.

appearance”를 보이기도 한다. 진행하면 ejection fraction이 감소하고 좌심실 이완기 장애(left ventricular diastolic dysfunction)가 나타난다. 심장근육의 섬유화(fibrosis) 진행의 정도를 gadolinium 조영제를 사용하여 심장 MRI영상으로 구별하기도 한다. 좌심실 벽 기저 측하부(basal inferior lateral wall)에 고음영의 영상은 섬유화를 의미한다.

4. 피부증상

각화혈관종(angiokeratoma)이 가장 특징적인 소견이다(Fig. 5). 피하조직의 모세혈관 확장에 따른 검붉은 빛을 보이는 작은 반점들로 주로 배꼽주변, 허리, 엉덩이 등에 분포하나 입술, 혀, 손 발끝 등 다양한 부위에 나타난다. 아프거나 가렵지 않다.

5. 안과적 증상

특정적 모양의 각막혼탁이 거의 모든 남자 환자와 약 70%의 여자 보인자에서 나타난다. 선회하는 듯한 형태(whorled, whirl-like)의 혼탁으로 “cornea verticillata”라고 한다(Fig. 6). 시력에 영향을 주지 않는다. 수정체 혼탁(수정체 후면에 과립성 바퀴살 모양의 침착;



Fig. 5. 각화혈관종.



Fig. 6. 각막의 whirl-like 혼탁.

granular spoke-like deposit)이나 망막, 결막의 미세혈관들이 사행성(tortuous)의, 소시지 모양 확장이 발견되기도 한다.

6. 이비인후과적 증상

청신경 자체 또는 미세혈관의 손상으로 이명과 감각 신경성 난청이 동반된다(Fig. 7).

7. 소화기계 증상

소화기계 증상은 장간막 혈관벽과 장근육층 신경얼기(myenteric plexus) 자율신경절에 GL-3가 축적되어 발생하는 것으로 여겨진다. 간헐적인 설사, 식후 상복부 팽만감과 통증, 체중감소, 구토, 오심, 변비 등의 비특이

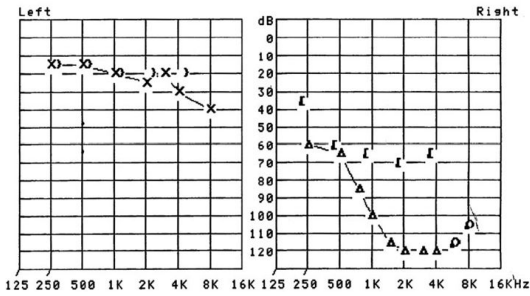


Fig. 7. 고주파영역의 청력장애.

적 증상이 나타난다. 음식의 위배출시간이 지연된다. 특히 남자 소아 파브리병 환자의 60-70%에서 흔히 발견된다.

8. 정신과적 문제

전신적으로 무력감을 느끼며, 우울감 등이 흔하다. 신경병성 통증을 완화시키기 위해 마약성 진통제, 음주 등에 탐닉하거나 의존성이 증가되어 약물남용(substance abuse)의 위험성이 높아진다.

9. 기타 증상

폐쇄성 호흡기질환이 동반된다. 이는 기도에 GL-3가 축적되기 때문이다. 나이가 들면서 발생빈도가 높아진다. 잦은 기관지염과 호기시 천명 등의 증상이 나타난다. 유전자형-표현형과의 연관도 보고되어 있는데 p.D264V (264번째 글루타민산이 발린으로 치환됨) 점 돌연변이의 경우 발생빈도가 높아진다. 적혈구 수명의 감소에 따른 빈혈, 혈소판응집능 증가 등의 혈액학적 이상도 보고된다. 근골격계의 증상으로는 근육통, 관절통이나 지질간 관절(interphalangeal joint)의 부종, 동통, 변형이 동반되기도 한다. 림프부종 때문에 발등이나 하지가 종창되기도 한다.

10. 소아기 증상

소아기에 쉽게 진단에 이를 수 있는 주 증상은 말초 신경증상으로 아주 특징적인 손가락, 발가락 말단의 심

한 통증이다. 찌르는 듯하거나 화상을 입은 듯한 견딜 수 없는 통증이다. 통증 때문에 비활동적이 된다. 간헐적인 설사 복통 등이 60-70%에서 동반된다. 성장장애가 동반되고 사춘기도 늦어지는 양상을 보인다. 남자환자의 경우 특징적 형태의 각막의 혼탁이 보인다. 나이가 들어가면서 단백뇨, 발한저하, 각화혈관종이 관찰된다.

11. 여자 보인자의 증상

무증상의 성인 여자 보인자의 경우도 약 50% 이상에서 각막의 특징적이 혼탁(whorled, whirl-like)이 관찰되어 보인자 유무를 판별하는 임상적 소견이 된다. 성염색체 X의 불균형 불활성화로 여자의 보인자의 경우도 약 60-70%의 경우 증상이 발현하는데 주 증상들은 남자환자에서 보다 늦게 발현하는 경향이나 가장 흔한 증상들은 손, 발끝의 신경병성 통증이다. 단백뇨도 1/3의 경우 관찰되고 약 20%의 경우에는 예측 사구체 여과율(e-GFR)이 60 mL/min/1.73 m² 이하이고 드물게 신부전에 이르기기도 한다. 좌심실 비대는 20-40%의 경우에 관찰된다. 저발한(hypohidrosis)증상도 20-30%에서 발견된다. 2007년에 보고된 파브리병 등록(Fabry Registry) 데이터를 보면 증상발현 중간 나이(median age)와 진단시의 중간나이가 각각 13세, 32세로 진단받기까지 약 20년의 지연이 있다. 반면 남자환자의 경우 증상발현은 9세경, 진단은 23세로 유증상 여자 보인자보다 빠르다.

진 단

1. 증상에 근거한 감별진단

임상적으로 증상이 있는 환자에서 파브리병을 의심하는 것이 중요하다. 관절통과 발열, 적혈구 침강을 증가가 있을 때는 청소년기 류마티스성 관절염 또는 류마티스 열 등으로 오진되기도 한다. 온도변화에 따른 사지의 동통은 Raynaud 증후군을 의심케 한다. 사지 말단의 신경성 동통은 erythromelagia, 성장통, 심인성 장애 등으로 잘못 진단되기도 한다. 뇌졸중이나 진행하는 신경장

에는 다발성 경화증으로 오인되기도 한다. 단백질은 여러 종류의 신장염으로, 심근 비대는 다른 원인으로 인한 심장비대로, 소화기계 증상은 염증성 장염 등과 자주 혼동된다. 비교적 특징적인 각막혼탁인 cornea vericillata도 amiodarone, chloroquine 투약 부작용으로 나타날 수 있다. 따라서 특징적인 신경병성 사지 말단의 동통이 있고 단백질, 발한 장애, 각화혈관증, 각막혼탁 등이 있을 때는 반드시 파브리병을 의심해야 한다. 특히 가족력상 모계 쪽의 신장병, 순환기계 질환이 병력이 있으면 더욱 파브리병을 의심한다.

2. 효소분석

형광 분광 흡광법(fluorospectrometry)에 의한 분석방법이 전통적인 방법이다. α-galactosidase B 억제제인 GalNAc과 인공 기질(artificial substrate)인 4-methylumbelliferyl-D-galactopyranoside (4-MU) 등이 함유된 완충액에서 반응시키고 형광반응물의 형광 정도를 360-415 nm에서 측정하여 효소의 특이적 활성도로 표시한다. 효소의 활성 측정은 37°C, 1분의 반응 조건에서 1 μmole 의 nitrophenyl-α-D-galactopyranoside 를 분해하는 양으로 정의된다. 계산방법은 아래와 같다.

$$\text{lysate activity (nmoles/hr/mg)} = \frac{\text{fluorescence of (sample-blank tube)} \times 2}{\text{mg protein per assay} \times \text{fluorescence of 1nmole of 4-MU}}$$

일반적으로 백혈구에서 측정한다. 그러나 혈장, 피부 세포주에서도 측정이 가능하다. 전형적 파브리병에서는 α-galactosidase A의 잔존 효소농도가 없으나 비전형적 파브리병에서는 존재한다. 최근 tandem mass spectrometry에 의한 검사도 가능하다.

3. 유전자 분석

α-galactosidase A 유전자(GLA)는 12 kb 정도의 비교적 작은 유전자로 X 염색체 장완 Xq22.1에 존재하며 7개의 exon으로 이루어져 있다. 작은 결실, 삽입돌연변이들에 의한 frame-shift돌연변이, splicing돌연변이나 nonsense돌연변이도 흔해서 대부분의 전형적 파브리병은 CRIM (cross reactive immunological material)음성이다. 따라서 효소 치료시 많은 환자에서 항체가 형성된다. 일반적으로 각 exon을 PCR로 증폭하여 염기서열을 분석한다(Fig. 8). 유전자재배열에 의한 큰 결실, 중복 등을 검사하기 위해 MLPA를 하기도 한다.

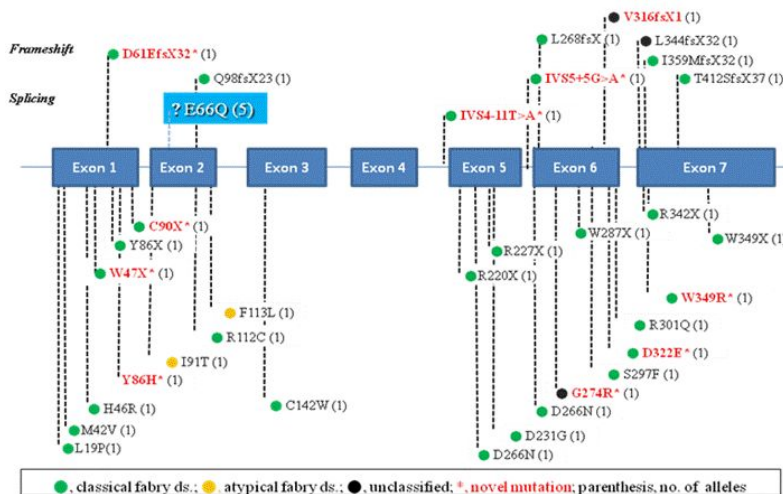


Fig. 8. 한국인 파브리병 환자의 분자유전학적 소견

4. 파브리병 환자에서 필요한 임상적 평가 항목들:
 일단 파브리병으로 진단받으면 다음과 같은 검사들을 요한다.

1) 전반적인 진찰소견

병력 및 가계도, 이학적 소견, 활력증후, 통증점수 (BPI), 삶의 질 평가(SF-36또는 EQ5D), severity score index (MSSI)

2) 순환기계

심전도(24시간 심전도포함), 심초음파, 운동부하검사

3) 신장계

사구체 여과율(Cr⁵¹EDTA또는 24시간 소변 크레아티닌 청소율), 24시간 소변 단백, spot urine Alb/Cr 비율, 신조직 생검(필요에 따라)

4) 신경계

뇌 MRI, 발한의 QSART 평가(가능하면), 근전도 검사(신경병증 의심시)

5) 안과계

Slit lamp 검사(cornea verticillata 검사), retro-illumination (백내장 검사), 망막검사(혈관이상 검사)

6) 청력

Pure tone audiometry

7) 검사실검사

일반혈액, 전해질 및 신기능, 간기능, 지질, 혈장 GL-3, 소변 albumin/creatinine ratio, 소변 GL-3

5. 생물학적 지표(Biomarker)

소변 및 혈장의 GL-3가 현재로서 가장 많이 사용되는 생물학적 지표이다(Fig. 9). 효소대치요법을 받기 시작하면 치료 후 대개 3-9개월 이내에 정상수치로 돌아와서 지속적인 치료효과 감시를 위한 생물학적 지표로 사용하는 데는 제한이 있다. 효소대치요법 중에 소변의 GL-3가 정상화되지 않고 장기간 상승되어 있다면 중화항체의 역가가 매우 높을 가능성이 있어서 반드시 효소에 대한 Ig G 중화항체 역가를 측정한다. 소변과 혈장의 Lyso GL-3는 GL-3 보다 더욱 빠르게 정상화된다. 여자 보인자의 경우에서 Lyso GL-3의 상승이 더 잘 관찰되어 여자 보인자에서 유용한 예민한 지표로도 여겨진다.

6. 고위험 집단군의 선별검사

원인불명의 말기신부전증으로 혈액투석중인 남자 환

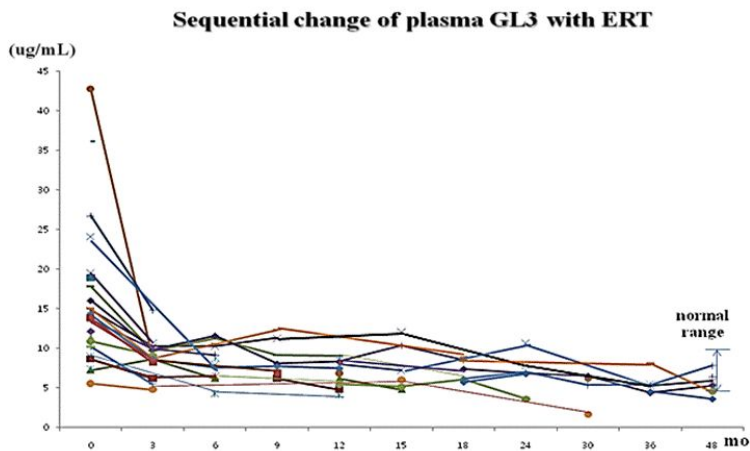


Fig. 9. 효소대치요법 전 후의 혈장 GL-3농도의 변화.

자의 0.2-0.3%가 파브리병이며 원인불명의 남자 좌심실비대의 약 1-4%, 여자의 1-12%가 파브리병이 원인이라는 보고가 있다. 55세 미만 성인남자에서 발생한 원인 모르는 뇌졸중의 약 5%가 파브리병에 의한다는 보고도 있다.

7. 신생아 선별검사

형광 분광 흡광법이나 tandem mass spectrometry에 의한 신생아 선별검사가 실험적으로 이루어 지고 있는데 일본, 대만, 이탈리아 등에서의 보고는 지발형 파브리병을 포함할 경우 약 1,300-3,000명의 신생아당 1명의 빈도이다. 전형적 파브리병은 약 28,000-37,000명의 남자신생아 당 1명의 빈도이다. 그러나 신생아 선별검사는 여러 윤리사회적 문제를 내포하고 있는데 지발형의 경우 어떻게 관리할 것인지, 신생아시기에 진단 받은 남아 환자는 언제부터 치료를 시작해야 되는지에 관한 명확한 가이드라인이 없는 형편이다.

관리 및 치료

1. 효소대치요법

1) 개요

유전자 재조합술에 의해 개발된 2종류의 효소치료제가 존재한다. Genzyme사에 의해 개발된 CHO 세포 유래 agalsidase beta인 Fabrazyme과 Shire HGT (Human Genetic Therapies)사에 개발한 human fibrosarcoma세포 유래인 agalsidase alpha인 Replagal이다. Fabrazyme은 미국 FDA, 유럽 EMA에 의해 각각 2003, 2001년도에 승인되었으나 Replagal은 유럽 EMA에 의해서만 2001년도에 승인되었다. Fabrazyme은 1 mg/kg의 용량을 500 mL의 생리식염수에 섞어서 4시간에 걸쳐 매 2주마다 정주한다. 잘 적응이 되면 90분 정도에 정주를 완료할 수도 있다. Replagal은 0.2 mg/kg의 용량을 100 mL의 생리식염수에 섞어서 40분에 걸쳐 매 2주마다 정주한다. 항체형성은 Fabrazyme투여시 더 높은 빈도로 발생하나 더 풍부한 mannose 6

phosphate와 sialylation을 가지고 있어서 신장, 심장로의 도달이 더 효과적인 것으로 알려져 있다. 특히 신장기능의 유지, 호전과 통증완화에 대한 임상적 효과가 Fabrazyme에서 더 인정되고 있다.

2) 적응증

① 신경병성 통증, ② 사구체 여과율의 감소(<80 mL/min), 단백뇨(>300 mg/24hrs), 신장 조직검사상 GL-3침착이 있는 미세 알부민뇨, ③ 심전도상 좌심실비대, PR 단축, 1, 2, 3 정도의 방실차단 등의 전도장애, 심장초음파상 left ventricular mass 증가(relative wall thickness>0.4514, LVMI in male>134 g/m², infemale>110 g/m²), 좌심실벽두께 증가(left ventricular wall thickness >13 mm), 좌심방 비대, 판막비후 및 부전, 좌심실 ejection fraction 감소(<50%), 이완기 장애, 24시간 심전도감시상 서맥, 심방 및 심실성 부정맥, 허혈성 심질환을 시사하는 운동부하검사 소견, 뇌졸중이나 transient ischemic attack, ④ 뇌 MRI 소견상 진행하는 병변, ⑤ 삶의 질을 저해할 정도의 복통, 구토, 배변습관변화 등의 소화기증상(성인에서는 이것만 가지고는 적응이 되지 않으나 소아환자의 경우는 효소치료의 적응증이 됨), ⑤ 발작적인 어지러움증, ⑥ 청력장애 등이 효소대치요법의 적응증이 된다.

16세 이상의 남자 환자에게는 진단 즉시 효소대치요법을 시작한다. 16세 미만의 소아청소년에서는 증상이 있으면 치료를 시작한다. 증상이 없다면 10-13세 경부터 치료를 시작하기를 권하나 최근에는 5-6세 경부터 시작하기를 권하는 견해도 있다. 이는 무증상이라 하더라도 아주 어린 연령에 이미 신장에 GL-3의 축적이 있다는 보고에 근거한다. 그러나 논란의 여지는 있다. 여자 보인자의 경우에는 증상이 있거나 GL-3의 축적이 확인되면 시작한다.

3) 비적응증

임신 중이거나 수유중인 환자, 파브리병 이외의 다른 불가역적인 치명적인 질환이 동반된 경우, 파브리병 자체가 너무 진행하여 비가역적 손상이 있는 환자로서 효소대치요법이 도움이 안 된다고 여겨지는 환자 등이다.

4) 효소대치요법 중의 추적관찰 사항

(1) 매 효소 주입시: 활력증후, 부작용, 동시 투약약물

(2) 매 3개월: 병력, 진찰, 활력증후, 통증점수(BPI), 삶의 질 점수(SF-36또는 EQ5D), severity score index-MSSI, 혈액검사(CBC, 간기능, 신기능, 전해질, 지질), 소변검사(albumin/creatinine ratio, 소변단백)

(3) 매 12개월: 사구체여과율, 24시간 소변 단백질량, 심장초음파, 24시간 심전도, 치료전 뇌 MRI이상 있었다면 재검사, 없었다면 2년마다 검사, 청력검사, 삶의 질 점수, anti-alpha galactosidase A antibodies, 소변과 혈장의 GL-3

5) 효소대치요법 효과의 목적(efficacy end-points)

다음 항목들의 개선과 악화의 예방이다. 신장기능(GFR이나 24시간 소변 creatinine 청소율, 소변 단백질 배설량), 통증 점수, 나이에 적합한 삶의 질(QoL) 점수, 심장의 구조 및 기능변화, 신경학적 증상, 소아의 경우 성장과 발달지표, severity score index변화 등이다.

2. 대중적 치료법

1) 신경병성 통증

만성적인 통증에는 carbamazepine, gabapentin, phenytoin을 사용하며 급성 파브리 위기 시에는 비스테로이드성 소염제 또는 opiate를 사용한다. 운동을 피하고 주위온도를 조절하며 정서적 스트레스를 경감시킨다.

2) 각화혈관증

Argon laser 등으로 제거하기도 한다.

3) 신장질환

초기 질환에는 ACE 억제제를 사용한다. 소변 단백질이 감소하지 않으면 ARB 제제도 병합투여 할 수 있다. 말기 신부전증에는 혈액투석 및 신장이식이 필요하다.

4) 심혈관계질환

협심증에는 A7-차단제, 칼슘통로차단제, nitrate를 사용하고 심부전시에는 이뇨제, ACE 억제제, A7-차단

제를 사용한다. 심방, 심실부정맥은 항부정맥제 및 항응고제를 사용한다. 증상이 있는 심한 서맥의 경우 심방동기를 이식한다.

5) 소화기계증상

저지방식을 추천한다. 식사는 적은 양을 자주 하도록 권장한다. 장운동촉진제를 사용할 수도 있다.

6) 고혈압

철저하게 관리하도록 한다. ACE 억제제가 추천되나 베타차단제는 서맥을 악화시키므로 주의해서 사용한다.

7) 고지질혈증

Statin 제제를 사용한다.

8) 뇌혈관질환

Aspirin, clopidogrel을 사용한다.

3. 임상시험중인 약제

현재 chemical chaperone인 migalastat hydrochloride를 이용한 파브리병 치료 효과에 대한 임상연구 제3상이 진행 중이다. 기질감소(substrate reduction) 법도 임상시험 중이다.

참 고 문 헌

- 1) Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-system involvement. Genet Med 2006;8:539-48.
- 2) Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage disease: Lesson form 20 years of experience and remaining challenges. Annu Rev Genomics Hum Genet 2012;13:307-35.
- 3) Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry registry. J Inherit Metab Dis 2007;30:184-92.
- 4) Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry disease. Pediatrics

- 2005;115:e344-55.
- 5) Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowsky G, Packman S, Wilcox WR. *Ann Intern Med* 2003;138:338-46.
 - 6) Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1047-53.
 - 7) Choi JH, Cho YM, Suh KS, Yoon HR, Kim GH, Kim SS, et al. Short-term efficacy of enzyme replacement therapy in Korean patients with Fabry disease. *J Korean Med Sci* 2008;23:243-50.
 - 8) Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:228-32.
 - 9) Bersano A, Lanfrancioni S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand* 2012;126:77-97.
 - 10) Weidemann F, Niemann M, Sommer C, Beer M, Breunig F, Wanner C. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest* 2011;1:1-8.
 - 11) Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy-A retrospective analysis from the Fabry outcome survey. *Clin J Pain* 2007;23:535-42.
 - 12) Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:21-9.
 - 13) Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:87-95.