

## 파브리병에서 효소대치요법의 장기적 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과<sup>1</sup>  
서울아산병원 소아청소년과 의학유전학센터<sup>2</sup>

김자혜<sup>1</sup> · 조자향<sup>1</sup> · 최진호<sup>1</sup> · 이범희<sup>1,2</sup> · 유한욱<sup>1,2</sup>

### Long-term Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease

Ja Hye Kim<sup>1</sup>, Ja Hyang Cho<sup>1</sup>, Jin-Ho Choi<sup>1</sup>, Beom Hee Lee<sup>1,2</sup>, Han-Wook Yoo<sup>1,2</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Medical Genetic Center<sup>2</sup>, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Fabry disease is an X-linked disease caused by deficiency of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A. Affected males present anhidrosis, acroparesthesia and angiokeratoma, and subsequently cardiac, cerebral and renal complications are followed. Females and atypical variants show heterogeneous clinical symptoms. In 2001, two recombinant enzymes were approved for Fabry disease: agalsidase alpha and agalsidase beta. Since the introduction of enzyme replacement therapy (ERT), the number of long-term follow-up studies has been reported. Long-term ERT showed effectiveness on renal function in patients with chronic kidney disease, decrease or stabilization of left ventricular mass, and improvement of pain and quality of life. However, there were limited effects on cerebrovascular events and their mortality. Current literatures on the clinical effect of ERT have reported limited data in adult patients who have already advanced disease. Therefore, further study for pre-symptomatic patients and atypical variants is needed to verify the impact of ERT. This review summarized recent progresses in ERT and limitations of long-term effect of ERT in patients with Fabry disease.

**Kew words:** Fabry disease, Agalsidase alfa, Agalsidase beta, Enzyme replacement therapy

#### 파브리병의 개요

파브리병은 X염색체 연관 유전되는 리소좀 축적 질환(lysosomal storage disease) 중 하나로서 리소좀의 가수분해 효소인 alpha-galactosidase A의 결핍으로 인해 globotriaosylceramide (GL-3)가 축적되어 발생한다<sup>1)</sup>. 파브리병 환자는 alpha-galactosidase A

의 잔존효소 활성도에 따라 크게 두 군으로 나눌 수 있는데 활성도가 없는 전형적인 형(classic type)은 증상이 심하고 이른 나이에 발생하며, 활성도가 어느 정도 남아 있는 경우에는 증상이 가볍고 늦게 진단되는 비전형적인 형(atypical variant)이 있다<sup>1)</sup>.

파브리병의 원인 유전자인 GLA 유전자는 X염색체 장완(Xq22.1)에 위치하며, 성염색체 열성으로 유전된다. 500여 종 이상에 이르는 다양한 GLA 유전적 돌연변이가 알려져 있다. 본 질환의 발생률은 인종에 따라 차이가 나지만 전형적 파브리병은 남자 40,000-60,000명당 1명의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 대

책임저자: 유한욱, 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88  
울산대 서울아산병원 소아청소년과, 의학유전학센터  
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725  
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

만, 이탈리아 등에서의 보고는 지발형(late-onset) 파브리병을 포함할 경우 신생아 약 1,500-3,100명당 1명의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>.

파브리병은 연령별로 다양한 증상이 발생하는데 신경증상, 심장증상, 심장 및 순환기계 증상, 피부증상, 안과적 증상, 이비인후과적 증상, 소화기계 증상, 정신과적 문제 등이 발생할 수 있다. 소아기 또는 청소년기에 사지의 통증(acroparesthesia)으로 시작되는데 간헐적으로 나타나는 파브리 위기(Fabry crises) 혹은 만성적으로 손끝이 붙에 타는 듯하거나 저린듯한 감각(tingling paresthesias)등이 발생한다<sup>1)</sup>. 소화기계 증상은 식후에 악화되는 복통, 오심, 설사, 구토 등이 발생하며 이는 장과 장간막의 혈관의 자율신경계의 GL3의 축적으로 인하여 발생한다. 무한증(anhidrosis)과지한증(hypohidrosis)이 발생하며 피부에는 특징적인 각화혈관종(angiokeratoma)이 엉덩이, 사타구니, 배꼽, 입술의 점막에 발생한다<sup>1)</sup>. 각막혼탁(corneal opacity)와 망막혈관의 꼬임(tortuosity)가 관찰될 수 있다. 청소년기에는 만성적인 피로 및 운동 능력의 감소를 호소하기도 한다. 심장증상은 대표적인 주증상으로 10대 후반에서 20대에 원인 모르는 단백뇨 혹은 미세알부민뇨가 보이기도 하며, 진단이 늦어질 경우 신기능이 점차적으로 감소하여 30-40대에 말기신부전증에 이른다<sup>1)</sup>. 심장증상은 좌심실비대, 부정맥, 협심증이 연령이 증가함에 따라 약 40-60%의 환자에서 발생할 수 있다. 뇌혈관의 침범으로 뇌경색(infarction) 및 뇌허혈(ischemia)이 발생할 수 있는데 비교적 어린 나이에 발병한 뇌졸중(stroke)환자에서는 파브리병의 가능성을 고려해야 한다<sup>3)</sup>. 많은 환자들이 다양한 정도의 청력소실 및 이명을 호소하며, 감각신경성 청력소실이 대부분이며 주로 고주파 난청을 호소한다. 전신적으로 무력감, 우울감, 불안증과 같은 증상을 보일 수 있으며 이러한 증상으로 인한 삶의 질이 저하될 수 있으므로 신경정신적 평가 및 개입이 필요하다<sup>1)</sup>. 여성보인자의 경우도 약 70%의 경우 다양한 정도의 임상증상이 발생하게 되고 남자 환자보다 늦게 발현한다<sup>4)</sup>. 이는 X염색체 불균형 불활성화(skewed X-chromosome inactivation)에 의하여 발생한다<sup>1)</sup>. 2007년에 보고된 파브리

병 등록(Fabry registry) 자료에서 여자환자의 증상발현 및 진단시의 중간나이(median age)는 13세, 32세였고, 가장 흔한 증상으로는 손, 발끝의 신경성 통증이며, 소화기계증상, 안과적 이상 및 피부병변이 발생하였다<sup>4)</sup>. 말기신부전으로의 진행은 여자환자에서 3% 정도로 드물게 보고되었다<sup>4)</sup>. 심장증상 및 뇌혈관증상은 여성환자에서 각각 14%, 5%로 보고되었다<sup>4)</sup>.

## 파브리병의 치료

파브리병의 표준치료는 효소대치요법(enzyme replacement therapy)이다. 유전자재조합술에 의해 개발된 2종류의 효소치료가 개발되었는데, Chinese Hamster Ovary (CHO) 세포유래 agalsidase alpha (Replagal<sup>®</sup>, Shire HGT)와 human skin fibroblast 세포유래 agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>, Genzyme Corp.)이다<sup>1, 5)</sup>. 2001년 European Medicines Agency (EMA)에서 두 약제 모두 투약이 승인되었으나, 미국 FDA는 Fabrazyme만 허용하였다. 현재 우리나라에서는 Fabrazyme이 사용 가능하며, 국내 제약회사(이수엠피지스, 한국)에서 Fabrazyme과 생화학적 성상이 유사한 재조합 효소제(Fabagal<sup>®</sup>)를 개발하여 임상 시험을 진행 하였고, 국내 시판을 앞두고 있다.

대증적 치료 또한 중요한데, 신경병 성통증, 심장, 심혈관계, 소화기계, 뇌혈관계 질환에 대한 치료가 필요하다. 급성통증이 발생할 수 있는 급격한 온도변화 및 심한 운동을 피하고, 신경병성 통증에는 carbamazepine, oxcarbazepin, gabapentin, phenytoin이 비스테로이드성 소염제보다 효과적으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 소화기계 증상은 소량을 자주 먹는 식이습관을 갖고, 장운동촉진제인 metoclopramide와 H-2 blocker 등이 효과적일 수 있다<sup>6, 7)</sup>. 각화혈관종의 경우 특별한 치료는 필요 없으나, 미용의 목적으로 laser치료를 할 수는 있으나 효과가 적고 새로운 병변의 발생은 막을 수 없다<sup>8)</sup>. 신장질환은 파브리병에서 가장 흔하며 심각한 합병증이다. 단백뇨가 있는 경우 angiotensin converting enzyme (ACE) 억제제 및 angiotensin receptor blocker (ARB)가 효과적이고, 이러한 약제는 고혈압

은 조절하는데도 도움이 된다. 말기 신부전증으로 진행된 경우에는 투석치료 및 신장이식이 필요하다. 뇌혈관 질환은 aspirin, clopidogrel을 투여하여 뇌졸중의 위험성을 예방하여야 한다<sup>7)</sup>. Chloroquine과 amiodarone 등의 약제는 리소좀 대사를 방해할 수 있으며, 재조합 alpha-galactosidase A 효소약제와의 병용투여는 금기이다. 흡연을 할 경우 만성폐쇄성폐질환이 더 심하게 올 수 있다고 알려져 있으므로 금연하도록 한다<sup>1)</sup>.

### 파브리병 환자의 효소대치요법의 장기적 효과

효소대치요법이 희귀약품으로 허가 받을 당시의 6개월의 짧은 기간 동안의 신장기능 및 좌심실질량(left ventricular mass)를 추적하여 안정적으로 유지되거나 호전되는 것을 확인하였다<sup>9)</sup>. 효소대치요법이 소개된 이후로 장기간 추적한 여러 연구들이 발표 되었지만 이러한 연구들은 치료를 하지 않은 대조군의 부재와 적은 수의 환자로 결과의 해석에는 어려움이 있다<sup>9)</sup>. 최근에는 이러한 단점을 극복하기 위해 효소대치요법을 받기 전의 환자들을 대조군으로 하여 비교한 논문들이 발표되었다<sup>5, 10)</sup>. 본 원고에서는 효소대치요법 치료의 임상적 연구들을 바탕으로 장기적인 치료의 효과를 개괄적으로 정리하고자 한다.

#### 1. 신장 기능

효소대치요법을 받지 않았던 1994년부터 2002년까지 447명의 환자의 자료를 분석한 후향적 연구에서 증상 발현 시기는 남자의 평균나이는 10.5세, 진단시의 평균 나이는 23.9세였다<sup>11)</sup>. 만성신병증(chronic kidney disease)을 estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $\leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>으로 정의하였고, 남자는 평균나이 41.8세, 여자는 51.9세에 발생하였다. 만성신병증 유무에 따라서 eGFR의 감소의 진행은 -6.8과 -3.0 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 말기신부전은 만성적으로 투석이 필요하거나 이식이 필요한 환자로 정의하였는데, 말기신부전의 유무에 따라서 eGFR의 감소의 진행 또한 -3.85

와 -2.93 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 단백뇨 정도에 따라라도 신기능 저하가 빠르게 진행되는 것을 확인할 수 있었다. 말기신부전으로의 진행은 남자환자와 여자환자에서 중간나이 39.5세와 42.4세에 발생하였다<sup>11)</sup>. 최근의 효소대치요법을 받은 환자들을 대상으로한 메타분석에서 eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>인 경우 eGFR의 감소가 -2.57 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year로 치료를 하지 않은 환자와 차이가 없었지만, 만성신병증이 있는 환자(eGFR  $\leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>)에서는 eGFR의 감소가 -3.04 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year로 치료를 받지 않은 환자에 비해 천천히 신기능이 감소되었다<sup>9)</sup>.

효소대치요법을 받지 않았던 여자의 증상 발현 및 진단시의 평균나이는 17.4세와 29.7세였다<sup>11)</sup>. 효소대치요법을 받지 않은 환자에서 eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>인 경우 -0.9 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year, 효소대치요법을 받은 메타분석에서는 -0.48 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year로 비슷한 결과를 보였다<sup>9, 11)</sup>. 만성신병증(eGFR  $\leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>)이 있는 여자환자에서 효소대치요법을 받지 않은 경우 -2.1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year과 받은 경우에는 -1.37 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year으로 큰 차이를 보이지는 않았다<sup>9, 11)</sup>.

#### 2. 심장질환

효소대치요법을 받지 않았던 남자의 49%, 여자의 35%에서 각각 평균나이 36.2세, 44.4세에 심장질환이 발생하였다. 협심증의 경우 여자의 남자의 13%, 여자의 14%에서 관찰되었고, 심근경색은 남자의 3%, 여자의 2%에서 확인되었다. 심부전은 3%에서 드물게 관찰되었다. 가장 흔하게 관찰되는 것은 부정맥으로 서맥(bradyarrhythmia), 심실성 부정맥(ventricular arrhythmia), 심실상부성 부정맥(supraventricular arrhythmia), 조기박동(premature beat) 등이 포함되는데 남자의 42%, 여자의 27%에서 관찰되며 전체 환자의 1/3에서 관찰되었다. 남자환자에서는 부정맥은 사춘기 시기에, 여자환자의 경우 20대 초반에 발병하였

고, 45세 경에는 약 50%의 환자에서 부정맥이 관찰되었다<sup>11)</sup>.

최근 메타분석에서는 좌심실비대(left ventricular hypertrophy) 여부에 따라 환자를 분류하였고, 좌심실비대가 있는 환자에서 효소대치요법을 받은 경우 Kampmann 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 좌심실 질량이 안정화되는 것을, Rombach 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 치료에도 불구하고 증가하는 상반된 결과를 보였다. 효소대치요법을 받은 환자가 그러하지 않은 환자에 비해서 좌심실 질량의 비대의 증가가 유의하게 낮아짐을 확인할 수 있었다<sup>9)</sup>. 좌심실비대가 없었던 환자에서는 적당한 대조군이 없어서 효소대치요법의 효과를 비교하기가 어려웠지만 효소대치요법을 받은 환자에서 좌심실 질량의 증가가 덜 한 것을 확인할 수 있었다<sup>9)</sup>.

여자환자를 대상으로 한 연구에서는 좌심실 비대 여부와 상관없이 효소대치요법이 좌심실 질량의 감소 혹은 유지를 확인할 수 있었고, 치료를 받지 않은 환자에 비해서 통계적으로 의미 있는 결과를 보였다<sup>5, 9, 12, 13)</sup>.

### 3. 뇌혈관 질환

효소대치요법을 받지 않은 환자에서 일과성뇌허혈(transient ischemic attack)은 남자에서는 6%, 여자에서는 4%에서 보고되었고 각각의 평균나이는 40.9세와 43.1세였다. 뇌졸중은 남자와 여자에서 11%와 8%로 보고되었는데 허혈성 뇌졸중이 출혈성 뇌졸중보다 흔하게 관찰되었고, 소혈관(small vessel)의 경색이 더 흔하게 관찰되었다. 뇌졸중은 남자와 여자에서 각각 41.7세와 44.9세에 진단되었다<sup>11)</sup>. Anderson 등<sup>14)</sup>의 연구에서 20명의 효소대치요법을 받은 환자에서의 일과성뇌허혈이나 뇌졸중의 발생은 치료를 받지 않은 환자와 유의한 차이를 보이지는 않았다. Rombach 등<sup>5)</sup>의 연구에서도 뇌졸중의 발생에서 치료를 받지 않은 환자와 차이가 없다고 보고하였다<sup>5)</sup>.

### 4. 통증

효소대치요법을 받은 149명의 환자에서 통증 증증

도 척도(pain severity score)는 치료받기 전과 차이가 없었으나, 통증 간섭 척도(pain interference score)는 치료 후 12-36개월에 호전된 것을 보고하였다<sup>14)</sup>. 또 다른 연구에서도 통증을 Brief Pain Inventory score로 측정하였고, 효소대치요법 전에는 3.7점에서 치료 5년 후에는 2.5점으로 호전되었고, 삶의 질도 통계적으로 유의하게 호전됨을 보고하였다<sup>15)</sup>. 17명의 소아를 대상으로 한 전향적 연구에서도 통증의 호전을 관찰할 수 있었다<sup>16)</sup>.

### 5. 청력손실

효소대치요법의 여부에 따라 보청기의 사용에는 차이가 없었고, 60세에는 약 40% 환자에서 보청기의 사용을 필요로 했다<sup>14)</sup>.

### 6. 사망

효소대치요법을 받지 않았던 환자군에서 20명의 환자가 49.9세에 사망하였고, 카플란 메이어(Kaplan-Meier analysis) 분석에서 50세에는 10%의 사망의 위험성이 증가하고, 60세에는 50%이 증가하였다<sup>9)</sup>. 효소대치요법을 받았던 환자에서 사망률에 보고는 제한적인데, Weidemann 등<sup>10)</sup>의 연구에서 40명의 환자를 약 6년간 추적하였을 때 6명의 환자에서 사망이 발생하였고 효소대치요법에도 불구하고 sudden cardiac death를 줄일 수는 없었다고 보고하였다<sup>10)</sup>. 그러나 이 연구는 진단시 나이가 40±9세이며, 이미 말기신부전으로 투석을 18%에서 신장이식을 10%에서 시행하는 파브리병이 진행된 상태에서 치료가 시작되었다는 제한점이 있다<sup>10)</sup>.

### 결 론

결론적으로, 현재의 효소대치요법의 장기 추적관찰에서 만성신병증이 있는 환자의 신장 기능손실을 줄이고, 좌심실 질량 및 비대를 호전 혹은 안정화 시키며, 통증의 감소 및 삶의 질은 호전을 보였다. 희귀질환의

특성상적인 환자수와 대조군의 부재로 효과 및 부작용에 대한 연구가 제한적이다. 한국에서는 11명의 파브리병 환자의 임상적, 유전적, 생화학적 검사 등을 1년간 추적 관찰하였고, 신장기능이 안정화 되고 신장조직 검사에서 미세혈관의 내피(endothelium)에 GL-3의 침착이 사라지는 것을 확인하였다<sup>17)</sup>. 그러나현재까지 한국 환자들에 대한 파브리병의 유병률 및 장기간 치료효과에 대한 연구가 미비한 상태로 추가적인 연구가 필요할 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
- 2) Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013;22:555-64.
- 3) Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G. Prevalence of Fabry Disease in Stroke Patients—A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013.
- 4) 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.
- 5) Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:47.
- 6) Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl Med Commun* 1998;19:887-91.
- 7) Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8:539-48.
- 8) Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:189-96.
- 9) Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis : Effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:341-52.
- 10) Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013;274: 331-41.
- 11) Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2102-11.
- 12) Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:367-73.
- 13) Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* 2009;11:441-9.
- 14) Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2014.
- 15) Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374:1986-96.
- 16) Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010;156:832-7, 7.e1.
- 17) 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.