

소아기에 발현한 C형 Niemann Pick 병 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과¹, 경북대학교 수의과대학 실험동물의학교실²
 경북대학교 의과대학 생리학교실³, 서울아산병원 의학유전학센터⁴

정지원¹ · 서고훈¹ · 오아름¹ · 진희경² · 배재성³ · 김구환⁴ · 유한욱^{1,4} · 이범희^{1,4}

A Case of Childhood-Onset Niemann Pick Type C Disease

Jiwon Jung¹, Go Hun Seo¹, Arum Oh¹, Hee Kyung Jin², Jae-Sung Bae³
 Gu-Hwan Kim⁴, Han-Wook Yoo^{1,4}, Beom Hee Lee^{1,4}

Department of Pediatrics¹, Asan Medical Center Children's Hospital,
 University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
 Department of Laboratory Animal Medicine², College of Veterinary Medicine,
 Kyungpook National University, Daegu, Korea
 Department of Physiology³, Cell and Matrix Research Institute, School of Medicine,
 Kyungpook National University, Daegu, Korea
 Medical Genetics Center⁴, Asan Medical Center Children's Hospital,
 University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Niemann Pick type C disease (NPC) is an inherited progressive neurodegenerative disorder, due to defects of intracellular lipid trafficking and storage. Hepatosplenomegaly may prevail, while progressive neurodegenerative symptoms such as cerebellar involvement, dystonia, vertical supranuclear ophthalmoplegia, cataplexy, and eventually seizures starting at juvenile or late infantile period may accompany after normal early development. Here we describe a 3-year-old Korean boy with NPC who presented with splenomegaly at age 3. Liver biopsy showed characteristic foamy cell stained by periodic acid-schiff, and molecular analysis for *NPC1* identified the compound heterozygous mutations, novel mutation of c.1631G>A (p.Trp544Ter) and c.2662C>T (p. Pro888Ser) as a known mutation. Filipin was strongly stained with unesterified cellular cholesterol in the patient's skin fibroblasts. The patient has received miglustat since age 3 years and his long-term outcome is needed to be observed.

Key words: Niemann Pick type C, Hepatosplenomegaly, *NPC1* mutation

서 론

C형 Niemann-Pick 병은 리소좀 축적 질환으로 상염색체 열성으로 유전되며 신생아 간염과 간비비대, 이후 안구의 수직운동 마비, 호흡운동불능, 구음 장애, 근육긴장이상, 경련 등 비교적 서서히 진행되는 신경학적

이상을 보이게 된다¹⁾. C형 Niemann-Pick 병은 *NPC1* 또는 *NPC2* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며 95%가 *NPC1* 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다²⁾. 프랑스, 영국, 및 독일 등 유럽에서는 출생아 12,000 명당 1명의 빈도로 발생하며, 신생아 황달이 지속되는 것 이외 생후 1-2년간은 별다른 증상이 없을 수 있다^{1,3)}. 임상 양상 및 진단시 나이는 환자마다 다양하게 보고되고 있으며, 주산기에 간 기능 부전 및 급격한 발달장애를 보이는 주산기형, 소아기에 점진적으로 신경학적 장애를 보이는 소아기형, 청소년 및 성인기에 서서히 진행

책임저자: 이범희, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
 울산의대 서울아산병원 소아청소년과
 Tel: 02) 3010-5950, Fax: 02) 473-3725
 E-mail: bhlee@amc.seoul.kr

하는 인지능력 및 정신적 퇴화를 보이는 경우를 보이기도 한다.

질환의 병태생리에 대한 분자생물학적 이해를 통해 최근 기질 감소 치료제(substrate reduction therapy)로서 고셔 병에서 그 유용성이 확인되었던 Miglustat (Zavesca, Actelion, Slough, UK) 투약이 C형 Niemann-Pick 병에서도 도입되었고, 이를 통해 임상 경과의 호전을 기대할 수 있게 되었다. 이에 따라 조기 진단 및 조기 치료의 중요성이 강조되고 있다⁴⁾.

저자들은 복부 팽만 및 심한 비장비대로 입원한 3세 남아에서 간 조직 검사 및 유전자 검사로 확진된 소아기 발현형 C형 Niemann-Pick 병 1례를 보고하고자 한다.

증 례

환아는 재태 연령 38주에 출생체중 2.7 kg, 자연분만으로 출생한 남아로 건강한 비혈연관계 한국인 부모 사이의 2남 중 첫째 자녀로 출생하여 산전 검사 및 출생 당시 특별한 이상소견은 없었다. 생후 3세 때 복부의 팽만이 발견되었고, 당시 확인된 중증의 비장비대에 대해 고셔병 또는 혈액 질환의 가능성을 염두에 두고 GBA 유전자 검사 및 골수 생검을 시행하였으나 특이소견이 발견되지 않아 추가검사 위해 서울아산병원으로 전원 되었다.

내원 당시(3세 3개월) 체중은 14.8 kg (50-75 백분위), 신장은 97.2 cm (25-50 백분위)이었다. 진찰 소견에서 피부와 공막에 황달이 동반되지 않았으며, 안면의 기형은 없었다. 비장이 4횡지 만저졌고 간 비대는 뚜렷하지 않았다. 신경학적 진찰에서 건반사 항진이나 근긴장도 증가를 포함한 이상소견이 확인되지 않았다. 안과 검진상 안저에 특이소견 없었으며 협조 가능한 범위에서 경한 수직운동의 제한이 확인 되었다. 말초 혈액 검사에서 혈색소 12.0 g/dL (참고치, 13.0-17.0 g/dL), 백혈구 $5.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ (참고치, 4,000-10,000/ mm^3), 혈소판 $116 \times 10^3/\text{mm}^3$ (참고치, 150,000-350,000/ mm^3) 이었다. 혈청 검사상 AST/ALT 51/6 U/L (참고치, <40 IU/L/<40 IU/L), 총 빌리루빈 0.2 mg/dL (참고치 0.2-1.2 mg/dL), 혈당 105 mg/dL

(참고치 70-99 mg/dL), 총 단백질/알부민 7.1/4.3 mg/dL (참고치 6-8 g/dL/ 3.5-5.2 g/dL) 확인되었다. 고밀도 콜레스테롤은 29 mg/dL (참고치 >40 mg/dL)로 감소되었다. 대사 이상 질환에 대한 평가를 위해 시행한 혈장 아미노산, 소변 유기산 분석 결과 특이소견을 보이지 않았다. 전신 자기공명영상에서는 간비장비대 이외의 특이소견은 보이지 않았다. 간 조직 검사에서 거품형태의 조직구 내에 PAS 염색 양성인 붕입체가 다수 확인 되었다. 이에 C형 Niemann-Pick 병의 가능성을 염두에 두고 *NPC1*, 2 유전자의 모든 exon 및 exon-intron boundary의 염기서열을 분석 하였다. *NPC2* 유전자 분석에서는 변이가 확인되지 않았고, *NPC1* 유전자의 exon 10과 exon 18에서 각각 이전에 알려지지 않았던 변이인 c.[1631G>A] (p.[Trp544*]) 및 이전에 알려진 변이인 c.[2662C>T] (p.Pro888Ser)가 이형 접합 변이로 확인되어 C형 Niemann-Pick 병으로 진단되었다(Fig. 1). 환아의 부모에게서 해당 염기서열 분석을 시행하였고, 환아 모에서 돌연변이가 확인되지 않았으나 환아 부는 c.[2662C>T] (p.Pro888Ser)의 이형 접합자 보인자임이 확인되었다. 환아의 남동생 또한 c.[2663C>T] (p.[Pro888Ser]) 이형 접합자 보인자임이 확인되었다. 추가적으로 피부 생검을 통해 배양된 섬유모세포에서 filipin 염색이 유의하게 증가하였고(Fig. 2), 당시 혈장 chitotriosidase 농도를 측정하지 못하였으나, Lysosphingomyelin-509 농도는 2.3 ng/mL (참고치 <0.9 ng/mL)로 상승 소견을 보였다. 이에 생후 3년 6개월에 Miglustat 100 mg/day (6.7 mg/kg/day) 투여를 시작 하였다.

환아는 현재 생후 3년 9개월로, 한국형 영유아발달 검사 시행시 조대 운동과 언어 발달 및 인지기능에서 비교적 정상 발달을 보이고 있으며 미세 운동에서 약 8개월의 지연 소견을 보이고 있었다. 인구의 수직운동의 제한은 이전과 차이가 없으며, 최초 내원 시에 비해 비장비대가 다소 호전 되어 2 횡지 촉지 되었다. 뚜렷한 새로운 신경학적 증상 발현 없이 Miglustat 투약 지속 하며 오심, 구토, 설사 등의 뚜렷한 소화기 계통 부작용 없이 외래 추적 관찰 중이다.

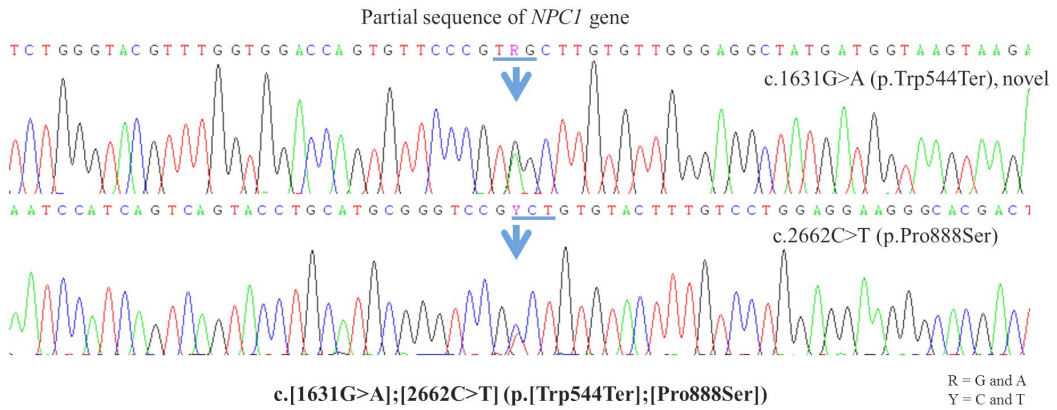


Fig. 1. The compound heterozygous mutations, c.1631G>A (p.Trp544Ter) and c.2662C>T (p.Pro888Ser) in the *NPC1* gene of the patient.

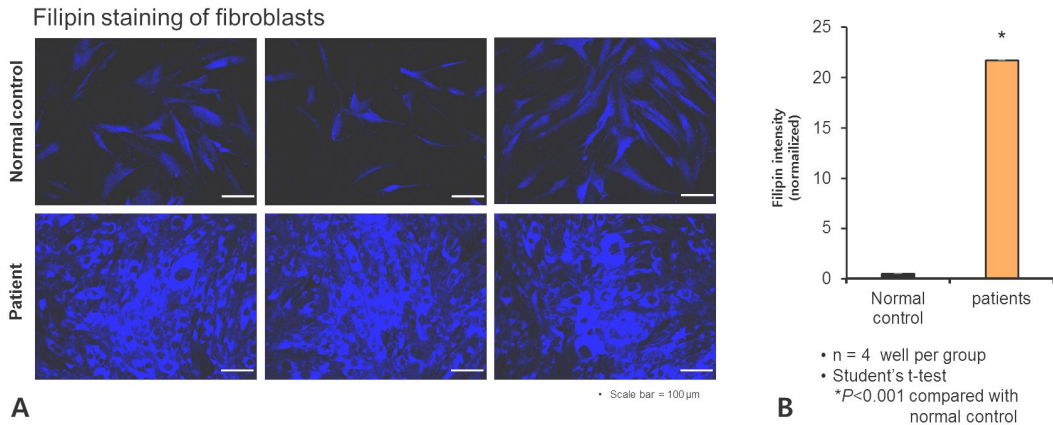


Fig. 2. (A) Unesterified cellular cholesterol fluorescence microscopy after filipin staining of fibroblasts, normal control subject (upper 3 boxes), patient with Niemann–Pick type C (lower 3 boxes). Images were acquired on an automated epifluorescence microscope. Bar=100 μm. Compared with controls, patient's case shows distinct cholesterol accumulation. (B) Patient's filipin intensity showing significant elevation compared with normal control.

고 찰

Niemann–Pick 병은 리소솜 내의 sphingomyelinase의 이상 또는 활성의 장애로 sphingomyelin이라는 지질이 축적되고 이 현상이 간, 비장, 골수, 폐, 뇌에서 광범위하게 발생하여 간비장 비대 및 신경 증상을 나타내는 질환이다¹⁾. C형 Niemann–Pick 병은 1차적으로 sphingomyelinase의 활성도가 감소 되어있는 A, B형과는 다르게 세포 내 콜레스테롤 수송 장애에 의해 비에스테르화 된 콜레스테롤과 당지질이 리소솜 및 후

기 엔도솜에 축적되어 2차적으로 sphingomyelinase의 활성도가 감소한다⁵⁾. C형 Niemann–Pick 병에 관련된 *NPC1*, *NPC2* 단백질의 이상에 의해 리소솜 내에 콜레스테롤을 비롯한 다양한 지질(sphingomyelin, ganglioside (GM2, GM3), glucosylceramide, lysobisphosphatidic acid) 등이 축적되어 대식세포와 중추신경계의 아교세포에 손상을 주며, 이는 C형 Niemann–Pick 병의 신경학적 증상발현과 연관된다^{6,7)}. 주산기형은 심한 간기능 부전 및 영유아 시기의 급격한 진행성 발달 장애를 보이며, 안구의 수직운동 마비, 조화운동불능, 근육긴장 이상 등의 신경학적 증상이 수년에서 수십 년

후에 나타날 수 있다³⁾. 소아기 발현형에서는 신생아 시기 일시적 황달의 기왕력을 보이는 경우가 많고 발달에 심각한 이상을 보이지 않는 상태로 경한 인지장애 또는 학습장애를 보이며, 안구의 수직운동 마비, 조화운동불능, 근육긴장도 증가 양상이 학동전기부터 서서히 진행된다³⁾. 청소년 및 성인 발현형에서는 주로 인지능력 저하와 정신적 퇴화가 서서히 진행되는 양상을 보인다³⁾. 따라서 C형 Niemann-Pick 병이 유소아 만의 질환이 아니며 다양한 정도의 신경학적 퇴행 및 인지저하를 보이는 성인에서도 감별해야 할 질환이 되겠다. 본 증례에서 환아는 진단 당시 비비대가 확인되었고 경한 미세운동 발달의 지연 이외에는 비교적 정상적인 발달을 보이고 있었으며 경한 안구의 수직운동 장애를 보이고 있어 소아기 발현형으로 생각된다.

진단은 임상 양상을 포함하여 배양된 피부 섬유모세포의 리소솜 내의 비에스테르화 콜레스테롤 침착 여부를 filipin (비에스테르화 콜레스테롤에 선택적으로 결합하는 polyene 항생물질로서 형광물질) 염색을 통해 확인하거나, NPC 유전자 검사로 확진 할 수 있다⁸⁾. *NPC1* 유전자 돌연변이의 1/3은 시스테인 밀집 고리부위에서 다양하게 발생하여 현재까지 380여 가지 이상이 보고되었다^{2,9)}. 이외의 생화학적 검사 소견으로 혈장의 고밀도 콜레스테롤의 감소를 보이며, 최근 생화학적 표지자로서 혈장 chitotriosidase 활성도 증가(100-150 umol/L/h, 참고치 4-80)와, 혈장 Lysosphingolipid의 일종인 Lysosphingomyelin-509의 증가(참고치 <0.9 ng/mL)가 진단 및 추적에 추가적 근거로 이용될 수 있으나, C형 Niemann-Pick 병에 이외의 지질 침착 질환에서도 상승할 수 있어 진단 예민도 및 특이도에서 제한점이 있다⁸⁾. 본 환자에서는 비장비대, 고밀도 콜레스테롤의 감소, 간조직 검사상 지질침착 질환의 특징적인 병리학적 소견을 바탕으로 NPC 유전자 검사를 시행하여 C형 Niemann-Pick 병으로 진단 하였다. 부모 검사에서 환아 부는 보인자로 확인되었으나, 환아모는 정상으로 나와 환아는 de novo 변이 또는 환아모의 생식세포계열에서 모자이시즘에 의한 발병으로 추측된다. 추가적으로 시행한 섬유모세포에서 filipin 염색과 Lysosphingomyelin-509의 의미 있는 증가가 확인 되었다.

현재까지 Niemann Pick 병에 대한 근본적 치료 방법은 없으며, 과거 지질 저하 약물 투약이나 골수이식 시도되었으나 두 가지 모두 질환의 진행을 늦추거나 멈추게 하지는 못했다¹⁰⁾. Miglustat 이 C형 Niemann-Pick 병에서 사용되며 그 유용성에 대한 근거들이 밝혀지고 있다⁴⁾. Miglustat는 glycosphingolipid 합성의 첫 단계에 관여하는 glucosylceramide synthase의 작용을 경쟁적, 가역적으로 억제하는 물질로서 혈관-뇌 장벽을 통과하여, 중추신경계의 신경세포 내 glycosphingolipid의 합성을 감소시켜 침착을 억제함으로써 동시에 세포 내 지질의 수송을 개선한다는 증거가 밝혀지고 있기에 이를 통한 질환의 진행 억제 및 신경학적 증상 호전을 기대해 볼 수 있다^{4,11,12)}. 이외에도 Cyclodextrin이나 histone-deacetylase 억제제를 이용한 치료 연구가 진행 중이다^{13,14)}. 본 증례에서 환아가 4세 미만임에도 불구하고, 경한 발달 장애와 안구 운동 장애가 있어 Miglustat 투여를 시작하였으며 주기적인 신경학적 검진을 통해 증상 발현 및 진전에 대해 주의 깊은 관찰이 필요 하겠다.

요 약

C형 Niemann-Pick 병은 *NPC1* 및 *NPC2* 유전자의 돌연변이로 인해 발생하며 상염색체 열성으로 유전된다. 신생아 간염 및 간비비대로 발현하며 안구의 수직운동 마비, 조화운동불능, 근육긴장이상, 경련 등의 신경학적 증상이 서서히 발현 하는 것을 특징으로 한다. 저자들은 복부 팽만 및 심한 비장비대로 입원한 3세 남아에서 간 조직 검사 및 유전자 검사, 섬유모세포의 Filipin 염색으로 확진 된 C형 Niemann-Pick 병 1례를 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 2010;5:16.
- 2) McKay Bounford K, Gissen P. Genetic and laboratory diagnostic approach in Niemann Pick disease type C. J Neurol 2014;261(Suppl 2):S569-75.
- 3) Imrie J, Dasgupta S, Besley GT, Harris C, Heptinstall

- L, Knight S, et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:51-9.
- 4) Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurology* 2007;6:765-72.
 - 5) Sturley SL, Patterson MC, Balch W, Liscum L. The pathophysiology and mechanisms of NP-C disease. *Biochim Biophys Acta* 2004;1685:83-7.
 - 6) Walkley SU, Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. *Biochim Biophys Acta* 2004;1685:48-62.
 - 7) Reid PC, Sugii S, Chang TY. Trafficking defects in endogenously synthesized cholesterol in fibroblasts, macrophages, hepatocytes, and glial cells from Niemann-Pick type C1 mice. *J Lipid Res* 2003;44:1010-9.
 - 8) Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. *Mol Genet Metab* 2016;118:244-54.
 - 9) Scott C, Ioannou YA. The NPC1 protein: structure implies function. *Biochim Biophys Acta* 2004;1685:8-13.
 - 10) Liu B, Turley SD, Burns DK, Miller AM, Repa JJ, Dietschy JM. Reversal of defective lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the npc1^{-/-} mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2377-82.
 - 11) Brady RO. Emerging strategies for the treatment of hereditary metabolic storage disorders. *Rejuvenation Research* 2006;9:237-44.
 - 12) Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem* 2011;116:789-95.
 - 13) Ottinger EA, Kao ML, Carrillo-Carrasco N, Yanjanin N, Shankar RK, Janssen M, et al. Collaborative development of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for the treatment of Niemann-Pick type C1 disease. *Curr Top Med Chem* 2014;14:330-9.
 - 14) Helquist P, Maxfield FR, Wiech NL, Wiest O. Treatment of Niemann-Pick type C disease by histone deacetylase inhibitors. *Neurotherapeutics* 2013;10:688-97.