

Sphingolipid 축적 유전성 대사질환

Sphingolipidoses

유한욱

울산의대 소아과학교실

Han-Wook Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center,

University of Ulsan College of Medicine

주소: 서울 송파구 풍납동 388-1, 서울아산병원 소아과

Tel: 02-3010-3374, Fax: 02-473-3725

Email: hwyoo@amc.seoul.kr

Abstract

Sphingolipidoses are a subgroup of lysosomal storage disorders. They are characterized by relentless progressive storage in affected organs and concomitant functional impairments. No overall screening procedure for these disorders is available. Their course and appearance, however, are usually characteristic and, together with relevant technical procedures such as magnetic resonance imaging (MRI), clinical neurophysiology, ophthalmologic examination, etc., a provisional diagnosis can be made, after which enzymatic diagnosis can close the gap in the diagnostic process. Subgroups of sphingolipidoses are grouped together, such as disorders with prominent hepatosplenomegaly (Niemann-Pick A, B and Gaucher disease) and disorders with central and peripheral demyelination (metachromatic leukodystrophy and Krabbe disease). Farber disease and Fabry disease are unique in themselves. The last decade has seen hopeful progress in therapeutic strategies, especially for Gaucher disease. Therefore, emphasis of this review has been placed on these new developments.

Key words: Fabry disease, Farber disease, Gaucher disease, GM1 gangliosidosis, GM2 gangliosidosis, Krabbe disease, Metachromatic leukodystrophy, Niemann-Pick disease, Sphingolipid

1. 서론

sphingolipids는 1분자의 C18 아미노 알콜 sphingosine과 C2 sphingosine 아미노군에 부착된 1분자의 장쇄지방산, C1에서 β -glycosidic linkage에 의해 하이드록실기에 부착된 다양한 polar head group으로 구성된 복합 막지질이다. sphingolipids에는 cerebroside, sphingomyelin, ganglioside의 세 가지 종류가 있으며 모두 세라마이드 (ceramide) 유도체로 이루어져 있다.

cerebroside는 단당류, 포도당이나 갈락토오스, 갈락토오스에 부가된 황산염기로 구성되어 있다. sphingomyelin은 phosphorylcholine 또는 phosphorylethanolamine을 함유하고 있다. ganglioside는 가장 복잡한 sphingolipids로서 여러 개의 당 단위와 한 개 이상의 사이알산 (sialic acid) 잔유물로 구성되어 있다. monosialoganglioside인 GM1과 GM2는 라이소좀 축적과 연관되어 있다. sphingolipids의 이화 작용은 라이소좀 가수 분해 효소를 필요로 하며 이것이 결핍되면 sphingolipidoses가 발생한다.

2. 본론

1) Niemann-Pick 병 Types A and B

sphingomyelin 축적 질환은 원래 Niemann-Pick 병으로 함께 분류하였다. Crocker 분류에 의해 A, B, C, D형이 분류되었는데 A, B형은 sphingomyelinase 효소 활성이 10% 이하로 감소된 경우이고 C, D형은 생화학적, 유전학적으로 다른 형태이다. A, B형은 I 형으로, C, D형은 II 형으로 분류하기도 한다.¹

A형은 영아형으로 생후 1개월경부터 서서히 진행되는 식이 장애와 이영양증이 나타나며 호흡기 감염이 흔하여 흉부 X선 사진상 속립성 결핵과 유사한 패턴이 보인다. 고셔병(Gaucher disease)과는 반대로 간비종대가 비종대보다 현저하게 나타난다. 생후 6개월부터 눈을 맞추지 못하고 근긴장 저하, 강직성 마

비, 건반사 감소로 진행되는 신경학적 증상의 악화가 일어난다. 반수 이상에서 황반에 축적된 물질에 의해 회색빛으로 정상 황반과 주변의 망막과 구별되는 cherry-red spot이 나타나고 골수에서 거품 세포(foam cell)가 특징적으로 관찰된다. 뇌와 척수에서는 신경원 내 축적이 진행되어 세포질의 증대, 소뇌의 위축이 일어난다. 이러한 진행성 경과로 인해 유아기 때 사망에 이르게 된다. B형은 영아기 이후 간비종대 또는 비종대로 발현하는 만성 질환이다. 간종대는 간 경변으로 진행되고 비종대로 인해 범혈구 감소증이 초래된다. 폐포벽에 대식구 침착으로 만성 폐 질환이 동반되어 가스 확산의 장애나 폐성심을 야기한다. 학령기 때 키 성장이 감소되고 신경계는 침범되지 않으나 운동 실조나 지능 저하가 때때로 나타나기도 하고 소수에서는 황반 변화도 나타난다. 고콜레스테롤혈증이 흔히 동반된다.

유전 양식은 A, B형은 상염색체 열성으로 유전되고 라이소좀 sphingomyelinase 유전자는 염색체 11p15.1-p15.4에 위치한다.² 현재까지 A형은 독일, 폴란드 지방의 유대인에게서 3개의 돌연변이가 알려졌고, 지중해, 남부 유럽에서는 B형을 일으키는 다른 돌연변이가 알려져 있다. 대부분의 돌연변이는 이중 대립유전자로 구성되어 있고 드물게 발견되어 연관된 임상형을 예측하기는 어렵다.

sphingomyelin을 ceramide와 phosphorylcholine으로 분해하는 라이소좀 sphingomyelinase 결핍으로 인해 발생하고 만성형에서 효소 활성이 잔존할 수 있다.³

진단은 백혈구와 섬유아세포에서 sphingomyelinase 분석을 시행하나 A형과 B형을 감별할 수는 없다. 염색체 11p15.1-p15.4에 위치한 라이소좀 sphingomyelinase 유전자의 돌연변이 분석으로 빈도가 높은 돌연변이인 경우 임상형을 유추하는데 도움이 될 수 있다.²

특별한 치료법이 없다. B형에서는 비장 종대와 폐 침윤에 대한 대증적 치료를 시행한다. A형은 대개 3세 이전에 사망하고 B형은 수명은 정상이나 간 경변, 비종대 등의 합병증이 동반될 수 있다.

2) Niemann-Pick 병 Types C and D

C형과 D형은 유전적으로 동일하다. C형은 전세계적으로 분포하고 있고 D형은 캐나다 동남부(Nova Scotia) 지역에 선조효과(founder effect)에 의해 1개의 돌연변이를 보이면서 분포한다. 임상적, 생화학적, 유전적 측면은 알려져 있지만 병태생리는 잘 알려져 있지 않다.⁴ C형의 초기 증상은 반수 이상에서 신생아 황달이 나타났다가 저절로 회복되며 소아기에 신경학적 증상이 나타난다. 몇몇 경우에는 초기에 간을 침범하여 급속하게 치명적인 경과를 보여 태아 감염으로 오진되기도 한다. C형에서의 신경학적 증상의 악화는 소아기 전반에서 성인기까지에 걸쳐

시작될 수 있다.⁵ C형 중증 영아형에서는 1-1.5세경에 간비종대와 근긴장저하, 정신적 퇴행이 일어나고 근긴장이 동반된다. 간질성 경련과 외안근 마비는 드물다. C형 연소형에서는 외안근 마비(상방, 하방 주시 마비)와 탈력 발작(cataplexy)이 특징적이다. 간비종대는 경하거나 없다. 치매, 소뇌 실조, 간질성 경련, 근긴장증(dystonia)이 나타난다. 소아기에 발생한 근긴장증은 Niemann-Pick병 C형을 의심해야 하며 10대에 사망에 이를 수 있다. 학령 전기 발병형은 학동기 발병형보다 사망률이 높다.⁵ Niemann-Pick병 D형은 조기에 황달이 발생하고 5세 이전에 신경학적 증상이 나타난다.⁶

C형의 대사 장애 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 저밀도 콜레스테롤의 세포내 수송 장애, 에스터화되지 않은 콜레스테롤의 라이소좀내 축적과 에스터화 장애, 골지 소조내 콜레스테롤의 비정상적 증가로 설명되고 있다.⁴ 엄밀한 의미에서 C형은 sphingolipidosis는 아니다.^{4,5} sphingomyelinase 활성도가 대부분의 조직에서 정상이거나 증가되어 있으나 환자의 대부분에서 섬유아세포로 검사시 부분적으로 결핍(60%-70%)되어 있고 C, D형에서의 조직내 sphingomyelin 축적은 A, B형에서보다 훨씬 적게 나타나며, 에스터화되지 않은 콜레스테롤, bis(monosylglycero)phosphate, glucosylceramide의 축적이 동반된다. 뇌에서는 sphingomyelin이나 콜레스테롤이 축적되지 않고 lactosylceramide, glucosylceramide, GM2-ganglioside, asialo-GM2가 증가되어 있다.⁴ 뇌에서의 이상은 대뇌 피질의 근위부 신경돌기의 부종(gangliosidosis와 Batten병의 병리 소견과 유사)과 짙은 나선형 사상체를 함유한 neurofibrillary tangles (Alzheimer병의 병리 소견과 유사)를 초래한다.

환자의 섬유아세포에서 체세포 교배와 상보성이 대부분의 C형 환자가 염색체 18q11-12에 위치한 유전자 이상을 가지고 있음을 보여주었다. D형(Nova Scotia variant)에서도 같은 유전자의 돌연변이가 있었다. 소수에서 폐 침범과 연관된 새로운 임상형이 다른 위치에 존재할 것이라고 추측되고 있다. Niemann-Pick병 C, D형과 연관된 유전자인 NPC1 유전자의 돌연변이가 밝혀지고 있다.

C, D형의 진단은 배양된 섬유아세포로 dye filipin (90% 이상의 증례에서 축적된 콜레스테롤을 염색)을 사용하는 방법을 선별 검사로 시행하고 이후에 저밀도 콜레스테롤에서 유래된 세포내 콜레스테롤 에스터화를 측정한다.⁴

특별한 치료 없으며 예후는 발병 시기와 연관되어 다양하게 나타난다.⁵

3) 고셔병(Gaucher disease)

고셔병은 glucocerebroside가 내장 장기에 축적되어 발생하고 뇌 침범은 두가지 임상형에서 나타난다.⁷ 1형은 가장 흔한 형

으로 Ashkenazi Jews에서 주로 호발한다(유전자형 빈도 1:10). 간비종대, 빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 골격 변화를 초래한다. 출혈 경향은 비출혈과 잇몸 출혈을 야기하고 피막하의 비장 경색으로 급성 복통이 발생할 수 있다. 출혈 경향은 간에서 응고 인자의 합성 장애에 의해 일어난다. 간 경변은 드물다. 폐는 미만성 침윤을 보이고 산소 치료를 필요로 한다. 미만성 황갈색 피부 착색이 얼굴과 다리에 나타날 수 있고, 성장과 초경, 치아 발생이 지연될 수 있다. 골격계 침범으로 특징적인 대퇴골의 Erlenmeyer 변형이 소수의 환자에서 나타난다. 대퇴골두의 무혈성 괴사가 더 흔하게 일어나고 장골의 수질 괴사가 심한 통증 발작을 일으켜 강한 진통제로 치료해야 한다. 골감소증이 장골과 척추체에 나타나 자발 골절을 야기할 수 있다.⁸ 혈액학적, 골격 변화는 서로 독립적으로 진행하고 중추신경계에는 축적이 일어나지 않는다.

2형은 간비종대와 심한 중추신경계 침범이 영아기에 일어나 유아기 때 사망에 이른다. 간비종대가 생후 6개월 이내에 나타나고 이영양증(dystrophy)이 흔하다. 중추신경계 침범으로 강직성 사지 마비가 발생된다. 특징적으로 구상 운동 중추를 침범하여 음식물의 역류와 흡인을 야기하고 내사시, 수평 주시 마비가 특징적이다.

3형은 Norbottnian형(스웨덴의 Norbotten 지방에서 유래)으로도 알려져 있으며 중증도는 1형과 2형의 중간 정도이다. 내사시와 수평 주시 마비가 조기에 나타나고 비종대가 현저하다. 신경학적 악화는 서서히 진행하고 비장 절제에 의해 가속화될 수 있다.

신생아형은 급속하게 사망하는 경과를 보이고 전형적인 경우 콜로디온 또는 어린선의 피부, 간비종대, 태아수종을 보인다.⁹

세 가지 형 모두 cerebroside를 ceramide와 포도당으로 분해하는 라이소좀 효소인 glucocerebrosidase 결핍에 의해 간, 비장, 폐, 뇌 (2, 3형)에 축적되어 발생한다.^{7,8} 소수에서는 glucocerebrosidase를 활성화시키는 당단백인 saposin C (SAP-2, sphingolipid activator protein-2) 결핍이 있어 3형과 유사한 증상을 보인다. 중증 신생아 발병형은 4가지 saposins (A, B, C, B)의 전구체인 prosaposin 결핍에 의해 발생하고 2형과 유사한 양상을 보인다.

상염색체 열성으로 유전되며 라이소좀 glucocerebrosidase 결핍에 의해 발생된다. 드문 SAP-2 결핍형을 제외하면 모든 고서병은 1q21에 위치한 glucocerebrosidase 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. 여러 가지 돌연변이가 보고되었고 특정 임상형과 연관된 돌연변이도 발견되었는데, N307S 동형접합자는 경한 1형 고서병을 나타낸다. 이 돌연변이는 1형 Ashkenazi Jews 환자의 대부분에서 발견된다. 2형, 3형을 일으키는 돌연변이는 명확하게 밝혀지지 않았다.

진단은 골수 검사에서 고서 세포 (전위된 핵과 축적된 산물을 함유한 구겨진 종이 모양의 세포질로 구성된 망상 내피계 세포)를 보인다.¹⁰ 안지오텐신-변환 효소 또는 acid phosphatase가 증가되어 있을 때 의심할 수 있으며 백혈구나 배양된 섬유아세포에서 glucocerebrosidase 활성도가 감소된 것으로 진단할 수 있다. 최근 chitotriosidase 효소가 고서병에서 증가되어 있는 것으로 밝혀졌고 효소 치료의 효과를 판정하는 데에 사용되고 있다.¹¹ 정상 glucocerebrosidase를 보이는 고서병과 유사한 질환이 SAP-2 또는 prosaposin 결핍에 의해 발생할 수 있다. SAP-2 결핍은 조직에서 면역화학적 방법(ELISA)으로 진단할 수 있다.

효소 보충 요법이 효과적인 치료이다. 1형과 3형에서 유전자 재조합 glucocerebrosidase (Cerezyme)가 사용되고 있다.^{7,8} 대식세포에 탐식되어 라이소좀 targeting을 위해 mannose 말단을 노출시키도록 변경되어 있다. 비혈연간 골수 이식이 비싸고 잦은 효소 치료를 대체할 수 있는 방법이다.⁸ 유전자 치료는 glucocerebrosidase cDNA를 retroviral vector를 이용해 자가 골수 전구 세포에 전이시키는 방법으로 연구 중이다. 비장 절제는 혈소판 감소증과 빈혈을 교정할 수 있으나 중증 감염의 위험이 높아지고 다른 부위에서 질환의 진행을 가속화할 수 있다.

4) 패브리병(Fabry disease)

패브리병은 주로 ceramidetrihexoside (globotriaosylceramide, Gb3)라고 하는 당지질이 혈관 내피 세포, 외피 세포, 평활근, 심장 세포, 자율성 척수 신경절의 축적에 의해 사구체 내피 세포와 외피 세포, 세뇨관에 축적되어 발생한다. X-연관성으로 유전되고 소아 후기나 청소년기의 젊은 남자에서 운동이나 온도 변화에 의해 야기된 사지의 심한 통증 발작으로 발현된다. 발열, 발한 감소, 특징적인 피부 병변으로 작고 검붉은 혈관확장이 군집되어 하복부, 둔부, 음낭에 혈관각화종(angiokeratoma)이 나타난다. 혈관각화종은 다른 라이소좀 축적 질환인 fucosidosis와 galactosialidosis에도 나타나는데 정신적으로 정상인 젊은 남녀에서 선단동통증이나 신장, 심장 질환이 나타날 때 진단적 검사를 시행할 수 있다. 뇌혈관 질환이 패브리병과 흔히 합병되고 glycosphingolipid가 심장 판막과 심근 세포에 점점 축적된다.¹² 다른 증상들로 관절통, 지속발기증, 비후성 심근염, 승모판 폐쇄 부전, 실사, 체중 감소, 사지의 체온 감각 이상(특히 추위)이 있다. glycosphingolipid가 신장에 축적되어 진행성 신장 질환으로 단백뇨, 진행성 세뇨관 기능 부전, 신부전이 나타난다. 눈에는 각막 혼탁이 slit-lamp 현미경으로 관찰될 수 있고 여자 보인자에게도 나타날 수 있다. 수정체 혼탁도 보고되어 있다. 가족력이 없는 경우에는 진단을 놓칠 수 있다. 여성 보인자는 선단 동통증이나 혈관각화종 등의 임상 양상을 나타낼 수 있다. 지발형 심장 침범형은 반형접합체 남자에서 비

후성 심근염이 성인기에 발생하고 혈관각화증, 통증, 자율신경 장애는 나타나지 않는다.¹³

ceramidetrihexoside (globotriaosylceramide, Gb3)를 α -galactoside와 galactose로 분해하는 라이소좀 효소인 α -galactosidase A 결핍에 의해 발생한다. 약 300개 이상의 돌연변이가 패브리병과 연관되어 있는 것으로 보고되어 있다.¹² X-연관성으로 유전되며 유전자는 염색체 Xq22.1에 위치한다. 모든 염기 서열이 밝혀져 있고 돌연변이는 모든 exon에서 발견된다. 개개의 돌연변이가 과다하게 존재하여 돌연변이로 임상형을 유추하기는 어렵다.

요침사에서 Maltese crosses의 형태로 이중 굴절 지질 침착이 분광 현미경으로 관찰되고 이것이 초기 진단에 도움이 될 수 있다. 확진은 백혈구나 배양된 섬유아세포에서 α -galactosidase A를 측정하여 내릴 수 있다.

뇌, 신장 혈관을 포함한 심혈관계 침범은 40세 전후에 사망하는 원인이며, 뇌혈관 질환이 그중 중요한 원인이 된다.¹² 투석과 신장 이식이 경과를 호전시키는 치료 방법이다. 통증의 경감은 diphenylhydantoin이나 carbamazepine의 예방적 투여가 도움이 된다. diphenylhydantoin의 장기적 투여로 인한 부작용 때문에 carbamazepine이 선호된다. opioids가 심한 통증 발작의 급성기 치료에 도움이 될 수 있다. 유전자 재조합 알파갈락토시다제 A (Fabrazyme)를 이용한 효소대치요법이 치료방법으로 사용되고 있다.

5) Farber 병

Farber 지방육아종증은 ceramide가 여러 장기에 축적되어 발생한다. 조기에 관절 부종, 후두 침범으로 인해 쉼소리나 나타나고 대부분 초기에 사망한다. ceramide와 gangliosides가 뇌에 다양한 정도로 축적되고 임파선, 심장, 폐에도 축적된다. 대부분이 1세 이전에 사망하나 후기 발병형에서 진행성 신경학적 손상이 동반된다. 7가지 이상형이 분류되었다.

라이소좀 효소 ceramidase 결핍에 의해 발생한다. 상염색체 열성으로 유전된다. cDNA를 포함한 ceramide 유전자의 모든 염기 서열이 클론되었다. 동형 접합체인 점 돌연변이가 보고되었다.¹⁴

비전형적인 연소형 류마티스 관절염이 있을 경우 Farber병과 감별해야 한다. 육아종을 절제하여 조직병리학적 검사를 시행하며 Farber body라고 하는 전형적인 선상의 라이소좀 축적을 관찰할 수 있다. 인공 기질을 사용하여 ceramidase 활성도를 측정할 수 있다.

특별한 치료법이 없다. 수명은 임상형에 따라 달라서 유아기에 사망할 수도 있고 청소년기까지 살 수도 있다. 대증적 치료로 진통제와 소염제를 투여한다.

6) GM1 Gangliosidosis

ganglioside 축적 질환은 GM1, GM2 gangliosidoses의 두 군으로 나뉜다. 신경원내 축적이 일어나 핵이 말초로 전위되고 신경돌기의 근위부에 부종이 일어나 거대신경돌기라고 소견을 보인다. 라이소좀 내 축적된 물질은 concentric lamellated body 또는 membranous cytoplasmic body 형태를 띤다. GM1 gangliosidosis는 영아형, 연소형, 성인형(만성형)의 3가지 임상형을 지닌다.

영아형 (또는 Landing 병)은 목가누기가 지연되고 불충분하지만 따라보기, 잡기는 습득한다.¹⁵ 대부분에서 간비종대, 부은 얼굴, 넓은 윗입술, 상악 비대, 잇몸 비대, 크고 낮게 위치한 귀, 대설증을 보인다. 손목은 두꺼워져 있다. 생후 6개월경 Hurler 증후군과 유사한 골격 변화가 일어나서 흉-요추부의 척추체가 새부리 모양으로 변하고 장골의 중간 부위가 넓어지고 말단은 좁아지고, 중수골의 중간부위가 넓어진다. 반수 정도에서 황반에 Tay-Sachs병과 유사한 cherry-red spot이 관찰된다. 생후 1세 이후에 급속한 신경계 퇴행이 일어나서 전신 경련, 연하 장애, 제뇌 자세가 나타나고 2세 이전에 사망한다. 중증 신생아기 발병형은 심근증이 동반되고 드물게 비면역성 태아수종이 있었던 경우 발생할 수 있다.¹⁶

연소형은 1세 이전까지는 정상적으로 성장하고 외양적으로 특이한 면도 보이지 않다가 이후부터 행동이 둔해지고 자폐적 행동을 보인다. 운동실조증, 간질, 강직성 마비가 1세 이후에 진행하고 10세 이전에 사망한다. 경한 척추체 변화가 동반된다.

성인형은 소아기에 시작되어 근긴장증(dystonia), 파킨슨병 양상, 비전형적 척추소뇌실조증을 동반한 추체외로 증상이 주로 나타나며 심한 치매가 흔하다. 외양은 특이한 모습이 없고 척추 변화나 cherry-red spot은 뚜렷하지 않다.

라이소좀 가수분해효소 acid β -galactosidase는 GM1 ganglioside에서 말단부 갈락토오스를 제거하여 GM2 ganglioside를 생성한다. GM1 gangliosidosis는 라이소좀 효소 β -galactosidase 결핍에 의해 발생하여 뇌, 내장 장기에 기질의 축적이 일어난다. 효소 활성의 저하는 올리고당의 분해에도 영향을 끼쳐 갈락토오스가 풍부한 올리고당과 keratan sulfate가 배설되어 진단 목적으로도 사용되고 있다. 여러 가지 돌연변이가 acid β -galactosidase의 세포내 활성에 영향을 끼친다. 전구체 단백질 또는 라이소좀내 분해의 불완전한 대사가 효소 활성도에 전반적으로 영향을 미친다.¹⁷ neuraminidase 결핍이 공존할 때에는 galactosialidosis라는 다른 유전 질환을 야기한다.

진단은 말초 혈액 도말에서 공포화된 (vacuolated) 임파구를 보인다. 영아형에서는 Hurler 증후군 양상의 골격계 이상이 있고 뇌 MRI 촬영시 대뇌 위축 이외에는 특이 소견이 없다. CT 촬영시 시상의 고명암 병변이 관찰된다. 성인형에서는 기저핵 병

변이 나타난다.¹⁸ 소변에서는 갈락토오스가 풍부한 올리고당과 keratan sulfate가 나온다. keratan sulfate는 β -galactosidase의 다른 기질로써 Morquio B 병 때에도 많은 양이 배설되며 이는 두 질환이 돌연변이는 다르지만 생화학적 연관이 있음을 시사한다. 색소원성 또는 형광원성의 인공 기질을 이용한 효소 분석이 β -galactosidase 결핍을 진단하는데 유용하다. 이 방법은 혈청이나 혈장에서 효소 활성도가 증가될 수 있기 때문에 백혈구, 섬유아세포와 같은 세포에서 선호된다. β -galactosidase가 결핍된 세포계에서는 galactosialidosis와 감별하기 위해 neuraminidase 결핍에 대한 선별 검사를 시행해야 한다.

치료법이 없으며 유전자는 염색체 3p21.33에 위치하고 있으며 각 임상형마다 돌연변이가 발견되었다.

7) GM2 Gangliosidosis

4가지 생화학적 변이가 존재하는데, 변이형 B 또는 Tay-Sachs 병, 변이형 O 또는 Sandhoff 병, 변이형 AB 또는 활성화된 단백질 결핍, 인공 기질에 대해 변화된 기질 특이성을 갖는 변이형 B1으로 나뉜다. Tay-Sachs병과 Sandhoff병은 신경학적 양상이 비슷하다. Tay-Sachs병은 절대적인 것은 아니지만 대부분 Ashkenazi Jews에서 호발한다. Sandhoff 병은 도처에서 발생한다. Sandhoff병에서는 간비종대나 대식 세포 축적이 발견되지만 Tay-Sachs병에서는 관찰되지 않는다. 두 질환의 영아형은 생후 6개월내에 청각 과민으로 발현된다. 손으로 잡기, 앉기와 같은 발달이 진행되다가 생후 1세 이전에 퇴행한다. 시각 집중 장애와 두리번거리는 안구 운동이 초기에 나타난다. 전형적인 황반의 cherry-red spot이 안저 검사에서 보인다. 1세 이후에는 강직, 연하 장애, 치료에 잘 반응하지 않는 경련이 발생한다. 2세까지 대뇌 백질의 부종에 의한 진행성 대두증이 나타난다. 2-4세 사이에 흡입성 폐렴으로 사망한다. 지발형 GM2 gangliosidosis는 hexosaminidase A (Hex A) 결핍에 의해 발생한다. Hex A 결핍에 의해 발생하는 연소형에서는 2세 전후에 운동 실조, 치매가 나타난다. cherry-red spot은 소수에서만 볼 수 있다. 성인형은 정신병, 근긴장, 외안근 마비, 소뇌 실조증, 척수 전각 질환으로 발현한다.¹⁹ 성인형 Hex AB 결핍은 척수 소뇌 퇴행으로 발현할 수 있다. 변이형 B1은 Tay-Sachs병이나 연소형 진행성 신경 퇴행 질환과 유사한 양상을 보인다. 영아형의 특징인 cherry-red spot은 지발형에서도 후기에 나타날 수 있다. GM2 활성화 단백질 결핍은 전형적인 Tay-Sachs병의 형태로 나타나고 나이 든 후에 발현할 수 있다.²⁰

3가지 유전자가 GM2 gangliosidosis를 야기한다. 이중 두 가지 유전자는 이합체를 형성하여 GM2를 분해하는 폴리펩타이드에 암호화되어 있다. HEX-A 유전자는 α 아단위에, HEX-B 유전자는 β 아단위에 암호화되어 있다. β -hexosaminidase A (Hex-

A) 효소는 $\alpha\beta$ 이종 접합체로 구성되어 있고 β -hexosaminidase B (Hex-B)는 $\beta\beta$ 동종 접합체로 구성되어 있다. 두 효소는 GM2에 작용하여 말단부 N-acetylglucosamine를 β -가수분해시킨다. Tay-Sachs병에서는 Hex-A가 결핍되어 있고, Sandhoff병에서는 Hex-A와 B가 모두 결핍되어 있다. 세 번째 유전자는 GM2-A (-activator)에 암호화되어 있는데 GM2 분해의 초기 단계로 GM-2와 복합체를 이루는 작은, 가용성 당단백이다. 변이형 B1은 자연 기질에 대한 친화력이 감소되어 있고, 인공 기질 (4-methyl-umbelliferyl- β -N-acetylglucosaminide)에 대해 정상적 친화력을 갖고, 황산화된 인공 기질에 활성도가 감소된 돌연변이 Hex-A이다.

HEX-A는 염색체 15q23-4에, HEX-B는 5q11.2-13.3에 위치하고 있다. 유전자 구조는 상동성을 보인다. HEX-A 유전자에서는 90개에 달하는 돌연변이가 알려져 있다. 3개 돌연변이는 Ashkenazi Jews에서 많이 발견되고 이외 민족에서는 다양성을 보인다. B1 HEX-A 변이형은 포르투갈 북부에서 기원한 유일한 돌연변이에 기인한다. HEX-B 돌연변이는 HEX-A 돌연변이보다 드물게 나타나고 최근까지 20개 정도의 돌연변이가 밝혀졌다. GM2 활성화 단백질은 염색체 5번에 위치한다.

황반의 cherry-red spot이 진단에 유용하나 Niemann-Pick병이나 GM1 gangliosidosis에도 나타나기 때문에 특이적이지는 않다. 소변으로의 올리고당 배설이 Sandhoff 병에서는 증가하지만 Tay-Sachs병에서는 정상이다. 피부 조직 검사는 신경 말단에 축적 물질을 함유한 2차성 라이소좀을 시사하는 concentric lamellated body를 보인다. 확진은 인공 형광원성 또는 축색계의 glucosamide substrate를 이용하여 백혈구나 섬유아세포에서 잔존 효소 활성도를 측정하는 것이다. 치료법은 없다.

8) 이염성 백질 이영양증

(Metachromatic Leukodystrophy, MLD)

전형적인 경우 걸음마를 하는 시기의 영아에서 발현된다. 이 시기에 말초 신경병증에 의해 건반사가 감소되고 2세까지 걷기가 어려워진다. 이후에는 치매, 강직성 가지 마비가 발생하고 3-6세 사이에 식물 인간 상태와 사망으로 진행된다. 축적 산물이 심한 통증을 동반한 신경근증을 초래하여 진통제 치료를 필요로 한다. 말초 신경 전도는 탈수초화에 의해 매우 지연되고 뇌척수액 단백질이 증가된다. CT, MRI에서는 중추 신경계 탈수초화와 소뇌 위축을 보인다.

소아기 및 청년기의 연소형 이염성 백질 이영양증에서는 악화되기 전에 둔한 움직임을 보이고 초기에는 운동실조, 강직, 건반사 감소 또는 소실, 바빈스키 징후 양상을 보인다. 강직성 가지 마비와 치매가 이후에 동반되고 언어 장애, 구음 장애, 운동 실조, 간질, 손떨림이 나타난다. 후기 영아에서 말초 신경에서

운동 신경 전도 속도의 지연이 나타나고 성인에서는 정신 증상으로 발현하여 치매, 강직성 사지 마비로 진행된다.²¹ 시신경 위축과 다양한 정도의 근긴장이 나타난다. 성인에서는 신경 전도 속도의 저하가 나타나지 않을 수도 있다.

sulfatide (galactocerebroside sulfate)가 말초와 중추 신경계에서 정상 수초의 구성 성분이다. 황산화 결합을 가수분해하지 못하여 sulfatide가 축적되고 MLD 또는 sulfatidosis라고 불리는 탈수초성 질환이 발생한다. 명칭은 신경병리학자들의 현미경적 소견에서 thiazine 염색으로 통상적으로 붉게 보이던 것이 갈색으로 나타난 것 (metachromasia)에서 유래한다. sulfatide의 축적은 MLD 또는 sulfatidosis를 일으키고 중추, 말초 신경계의 탈수초화가 발생된다. 라이소좀 효소 cerebroside sulfatase는 두 부분으로 되어 있는데 arylsulfatase A는 heat-labile portion이다. 충분한 이화 작용은 heat-stable protein인 sphingolipid activator protein, SAP-1 (saposin B)를 필요로 한다. 따라서 MLD는 arylsulfatase A와 SAP-1 두 가지 단백질 중 하나의 결핍으로 인해 발생된다. 흔한 원인은 arylsulfatase A 결핍이고 SAP-1 결핍은 매우 드물지만 이는 진단이 어렵기 때문이기도 하다.²² arylsulfatase A는 황산화된 당단백, 특히 주로 수초에 존재하는 cerebroside-3-sulfate의 분해에 관여한다. 많은 돌연변이가 arylsulfatase A 결핍에 의한 MLD를 초래하는데 발병 연령은 잔존 효소 활성도와 연관되어 있어 영아형, 연소형, 성인형으로 나뉜다. 동중 접합체 돌연변이는 인공 기질인 p-nitrocatechol sulfate에 대해 활성도가 낮지만 임상적으로 MLD를 예방할 만큼은 충분하다. 이 유전자는 가성 결핍(pseudodeficiency, PD) 유전자로 알려져 있는데 MLD 이종 접합체(MLD/PD) 또는 가성결핍 동중 접합체(PD/PD)인 경우 일어난다. 모든 경우에서 p-nitrocatechol-sulfate로 arylsulfatase A 분석을 하면 활성도가 감소된 것으로 보인다. 따라서 arylsulfatase A 활성도가 감소된 비전형적인 환자의 경우 주의깊은 검사가 필요하다.

arylsulfatase A 유전자는 염색체 22q13.31-qter에 위치하고 있다. 돌연변이가 밝혀져 임상형을 예측하거나 설명하는데 이용되고 있다. intron 2에서 splice donor-site 돌연변이와 같은 mRNA 합성을 방해하는 돌연변이가 양쪽 대립유전자에 존재할 경우 중증 영아형을 초래한다. 한 연구에서는 다른 대립유전자가 성인형(90%), 연소형(50%), 후기 영아형(36%) 변이형에서 존재한다고 보고하였다. 가성결핍은 arylsulfatase A 활성도가 저하되어 있는 환자의 1%에서 발생한다. 유전자 분석이 가성결핍을 진단하는데 도움이 되며 가성결핍 대립유전자는 두 개의 독립된 돌연변이 중 하나에 의해 초래되고 동형접합체 가성결핍은 arylsulfatase A 활성도를 8%로 감소시킨다.

말초 신경에서의 운동 신경 전도 속도가 매우 지연되어 있어 탈수초화를 시사한다. 뇌 MRI는 중심부 대뇌 백질의 탈수초화

와 소뇌 위축을 보인다. 뇌척수액 단백질은 대개 증가되어 있다.

수초화된 말초 신경 섬유를 포함하여 조직 검사를 시행하면 이염성 물질을 포함한 부분의 탈수초화를 보인다. 전자현미경 소견은 전형적인 prismatic inclusion을 보인다. 확진은 nitrocatechol sulfate를 인공 기질로 하여 arylsulfatase A 결핍을 증명하는 것이다. Hurler 증후군의 양상이나 어린선을 보이는 환자에서는 다중 sulfatase 결핍을 감별해야 한다. 임상 증상이 애매한 경우, 가성결핍을 감별하는 것도 특히 중요한데 이를 위해서 sulfatide 배설 검사, in vitro sulfatide loading test, 피부 신경 조직 검사를 통해 축적의 징후가 있는지 조사한다. 소변으로의 sulfatide 배설이 가성결핍에서는 정상 범위에 속한다. MLD 유전자의 돌연변이 분석이 MLD와 가성결핍을 감별하는데 도움이 된다. 섬유아세포에서 방사성 표지된 sulfatide의 전환 감소도 MLD와 가성결핍을 감별하는데 도움이 된다.²³ 이 방법은 SAP-1 결핍을 진단할 수도 있고 산전 진단에도 적용될 수 있다.

MLD는 γ -aminobutyric acid의 2차성 결핍을 초래할 수 있어 항경련제로 알려진 glutamic-acid-transaminase inhibitor인 vigabatrine이 소수의 환자에서 통증성 경련을 줄이는데 도움이 될 수 있다.²⁴ 신경근증은 심한 통증을 야기하여 진통제의 투여가 필요하다. 비혈연간 골수 이식이 좋은 효과가 있다는 것이 보고되었다.

9) Krabbe 병

Krabbe 병 또는 구상 세포 백질 이영양증은 galactocerebroside의 축적에 의해 발생하고 MLD처럼 중추, 말초 신경계의 탈수초화가 일어난다. 구상 세포 백질 이영양증이라는 명명은 대뇌 백질의 다핵 대식 세포가 다수 존재하는 것의 의해 유래되었다.

대개 생후 3~6개월에 보충은 행동, 울음, 청각과민, 초기 뇌성 마비의 증상, 시각 장애, 시신경 위축, 청력 감소로 발현한다. 설명되지 않는 발열이 지속될 수도 있다. 이후에 영구적인 후궁반장이 뒤따른다. 건반사 증가, 침 분비 과다, 빈번한 경련, 사회적 접촉의 결여가 이 시기에 나타난다. 이후에 구음 장애, 근긴장 저하, 발열, 흡인 등의 호흡기 합병증으로 평균 13개월 경에 사망한다.²⁵ 뇌척수액 단백질은 증가되고 말초 신경의 부분적 탈수초화에 의해 신경 전도 속도가 지연된다. 지발형은 생후 6개월에서 3년 또는 소아기에 발현하고, 후기 영아형은 시력 저하, 보챔, 운동 장애, 운동 실조, 강직으로 발현한다. 후기 소아형은 시력 저하가 가장 흔한 증상이나 비대칭적 반신 마비가 첫 증상으로 나타난다.²⁶ 초기 영아형에서 말초 신경병증이 항상 나타나지만 후기 소아형과 성인형에서는 정상 말초 신경 소견과 반신 마비를 보여 진단에 혼선이 와 진단이 늦어지기도 한다. MRI에서는 대뇌 백질의 퇴행을 보인다.

라이소좀 galactocerebroside β -galactosidase 결핍에 의해

발생한다. 그러나 기질인 galactocerebroside는 축적되지 않고 독성을 가진 중간 산물인 galactosylsphingosine (psychosine)이 축적되어 교세포 (oligodendrocyte)의 손상을 가져온다. 유전자는 염색체 14q31에 위치하고 있고 현재까지 많은 돌연변이가 밝혀졌다.²⁷

말초 신경의 탈수초화로 인해 신경 전도 속도가 매우 지연된다. 이 소견과 영아에서 급속히 진행되는 신경계 질환이 있을 때 Krabbe병을 의심할 수 있다. 뇌척수액 단백질은 증가되어 있다. 연소형에서도 신경 전도 속도는 지연되어 있으나 성인형에서는 지연되어 있지 않다. 뇌 MRI에서 탈수초화가 관찰되는 것이 중요한 소견이며 시상, 기저핵, 뇌실 주변 백질에서 석회화가 관찰되기도 한다.²⁸ 확진은 백혈구나 배양된 섬유아세포에서 효소 활성을 측정하는 것이다.

급속히 진행되는 영아형에서는 치료법이 없다. 비혈연간 골수 이식이 발현을 예방하거나 질환의 진행을 막는데 효과적이다.²⁹ 진행된 경우 대증적 치료는 말초 신경의 탈수초화로 야기된 신경근증으로 인한 심한 통증의 조절을 위해 진통제를 투여한다.

3. 결 론

sphingolipidoses는 라이소좀 축적 질환의 일종으로 침범된 장기의 진행성 축적과 기능 저하를 특징으로 한다. 이 질환에 대한 선별 검사는 아직까지 불가능하지만, 진행 경과와 외모가 특징적이고 MRI, 신경생리학적 검사, 안과 검사로 진단을 의심할 수 있으며 효소 분석으로 확인할 수 있다. 간비종대가 뚜렷한 경우에는 Niemann-Pick 병 Type A와 B, 고셔병을 의심할 수 있고 중심성 또는 말초성 탈수초화가 있는 경우는 metachromatic leukodystrophy와 Krabbe병을, 신경 축적이 주로 일어날 경우에는 gangliosidoses를 의심할 수 있다. Farber 병과 Fabry병은 이들 질환들과는 원인이 다르며 특징적인 양상을 보이지만 라이소좀 축적 질환의 범주에 포함된다. 최근 이들 질환들, 특히 고셔병의 치료에 대해 많은 발전이 있었다.

참고문헌

1. Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem* 1961; 7: 69-80.
2. Schuchman EH, Levran O, Pereira LV, Desnick RJ. Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SMPD1). *Genomics* 1992; 12: 197-205.
3. Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS. The metabolism of sphingomyelin II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 55: 366-9.
4. Vanier MT, Suzuki K. Recent advances in elucidating Niemann-Pick C disease. *Brain Pathol* 1998; 8: 163-74.
5. Higgins JJ, Patterson MC, Dambrosia JM. A clinical staging classification for type C Niemann-Pick disease. *Neurology* 1992; 42: 2286-90.
6. Jan MM, Camfield PR. Nova Scotia Niemann-Pick disease type D: clinical studies of 20 cases. *J Child Neurol* 1998; 13: 75-8.
7. Beutler E. Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 1354-60.
8. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. 1993; 147: 1175-83.
9. Sidransky E, Sherer DM, Ginns EI. Gaucher disease in the neonate: a distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. *Pediatr Res* 1992; 32: 494-8.
10. Brady RO, Barton NW, Grabowski GA. The role of neurogenetics in Gaucher's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1212-24.
11. Hollak CE, van Weekly S, van Oers MHJ, Aerts JFMG. Marked elevation of chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288-92.
12. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 8-17.
13. Nakao S, Takenaka T, Maeda M. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Eng J Med* 1995; 333: 288-93.
14. Koch J, Gartner S, Li CM. Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase. Identification of the first molecular lesion causing Farber disease. *J Biol Chem* 1996; 271: 33110-5.
15. Landing BH, Silverman FN, Craig MM. Familial neurovisceral lipidoses. *Am J Dis Child* 1964; 108: 503-22.

16. Bonduelle M, Lissens W, Goossens A. Lysosomal storage diseases presenting as transient or persistent hydrops fetalis. *Genet Couns* 1991; 2: 227-32.
17. Oshima A, Yoshida K, Itoh K. Intracellular processing and maturation of mutant gene products in hereditary beta-galactosidase deficiency. *Hum Genet* 1994; 93: 109-14.
18. Kobayashi O, Takashima S. Thalamic hyperdensity on CT in infantile Gm1 gangliosidosis. *Brain Dev* 1994; 16: 472-4.
19. Meek D, Wolfe LS, Anderman E, Anderman F. Juvenile progressive dystonia: a new phenotype of juvenile GM2 gangliosidosis. *Ann Neurol* 1984; 15: 348-52.
20. Goldman JE, Yamanaka T, Rapin I. The AB-variant of GM2-gangliosidosis. *Acta Neuropathol* 1980; 52: 189-202.
21. Shapiro EG, Lockman LA, Knopman D, Krivit W. Characteristics of dementia in late-onset metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 1994; 44: 662-5.
22. Hahn AF, Gordon BA, Feleki V, Hinton GG, Gilbert JJ. A variant form of metachromatic leukodystrophy without arylsulfatase deficiency. *Ann Neurol* 1982; 12: 33-6.
23. Wenger DA, DeGala G, Williams C. Clinical, biochemical, and pathological studies on an infantile case of sulfatide/GM1 activator protein deficiency. *Am J Med Genet* 1989; 33: 255-65.
24. Jaeken J, De Cock P, Casaer P. Vigabatrin as spasmolytic drug. *Lancet* 1991; 338: 1603.
25. Hagberg B, Kollberg H, Sourander P, Kesson HO. Infantile globoid cell leukodystrophy. A clinical and genetic study of 32 Swedish cases 1953-1967. *Neuropadietie* 1969; 1: 74-88.
26. Loonen MCB, van Diggelen OP, Janse H, Kleijer WJ, Arts WFM. Late-onset globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease) Clinical and genetic delineation of two forms and their relation to the early-infantile form. *Neuropediatrics* 1985; 16: 137-42.
27. Suzuki K. Twenty five years of the "psychosine hypothesis": a personal perspective of its history and present status. *Neurochem Res* 1998; 23: 251-9.
28. Baram TZ, Goldman AM, Percy AK. Krabbe disease: specific MRI and CT findings. *Neurology* 1986; 36: 111-5.
29. Krivit W, Shapiro EG, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Eng J Med* 1998; 338: 1119-26.