

X 염색체 연관 부신백질이영양증 환아들의 임상양상

유은정, 김은영, 국훈*, 우영종*
광주기독병원 소아과, 전남대학교 의과대학 소아과학교실*

≡ Abstract ≡

X-linked Adrenoleukodystrophy in Childhood

Eun Jung Yoo, M.D., Eun Young Kim, M.D., Hoon Kook, M.D.*, and Young Jong Woo, M.D.*
Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital, Chonnam National University
Medical School*, Gwangju, Korea

Purpose: X-linked adrenoleukodystrophy(ALD) is a rare disorder that shows a great deal of phenotypic variability. We subdivided childhood X-linked ALD patients into several phenotypes by the age at onset, the sites of most severe clinical involvement and the rate of progression of neurologic symptoms.

Methods: Thirteen patients who had been diagnosed as X-linked ALD and followed up for at least one year were enrolled from 1996 to 2003.

Results: 1. Ten had childhood cerebral ALD, who showed first neurologic symptoms at 7.02 years and progressed rapidly: interval between first symptoms and vegetative state was 1.35 years, and interval from initial symptoms to death was 3.35 years. Treatment with Lorenzo's oil did not prevent neurologic progression. Two patients who underwent umbilical cord blood transplantation died. 2. Two had adolescent cerebral ALD. They had first symptoms at 11.5 years, and showed tendency to progress less rapidly than childhood cerebral form patients. 3. One "Addison only" patient who had adrenal insufficiency without nervous system involvement remained asymptomatic during Lorenzo's oil treatment. 4. All cerebral form patients except one showed the lesions in both parieto-occipital white matter in brain magnetic resonance imaging.

Conclusion: The cerebral ALD was the most common form in childhood and was associated with a serious prognosis.

Key Words: X-linked adrenoleukodystrophy, childhood, phenotypes, childhood cerebral, adolescent cerebral, "Addison only"

서론

X 염색체 연관 부신백질이영양증(X-linked adrenoleukodystrophy, 이후 X-linked ALD로 약함)은 과산화소체(Peroxisome)의 지방산 대사 장애로 인하여 포화 장쇄 지방산(saturated very long chain fatty acid (VLCFA), C22:0 이상)이 신경계의 수초와 부신 피질에 축적되어 여러 가지 신경학적 증상과 부신 기능 저하를 나타내는 드문 유전질환이다. 발생 빈도는 2만-5만명 당 1명으로 매우 드물며, 성염색체 열성 유전되어 아들에게 증상이 나타난다. 장쇄 지방산이 축적되는 기전은 과산화소체에 있는 very long chain acyl coA synthetase (VLCS)의 결함에 의해 장쇄 지방산이 VLCFA-coA로 전환되지 못하고 산화 과정에 들어가지 못하여 발생하는 것으로 알려졌다. 최근 분자 유전학의 발전으로 peroxisomal ATP binding cassette (ABC) transporter superfamily 중의 하나인 X-ALD protein (ALDP)의 결함에 의한 것으로 밝혀졌으며, 이는 Xq28에 있는 ABCD1 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. 따라서 ALDP의 결함에 의해 VLCFA가 과산화소체 내로 이동하는데 문제가 있는 것으로 여겨진다. 그러나 ALDP (ABCD1) 결핍과 VLCS 효소의 결함, 이들의 어떤 상호 작용에 의해 장쇄지방산이 축적되는지는 아직까지 알려져 있지 않고, 상호 작용을 밝히려는 연구가 활발하게 진행되고 있다^{1,2)}.

임상 증상의 발현시기와 양상에 따라 소아 대뇌형(Childhood cerebral ALD), 청소년 대뇌형(Adolescent cerebral ALD), 성인 부신축수신경병형(Adrenomyeloneuropathy, AMN으로 약함), 부신 기능 저하만 있는 "Addison only", 무증상 등 여러 가지 형태로 나누어지며 예후도

달라진다¹⁾. 희귀한 질환으로 환자 수가 적은데다, 예후가 좋지 않고 대개 추적 관찰이 되지 않은 경우가 많아 자연 경과에 대한 국내 자료는 없는 실정이다. 따라서 저자들은 소아기에 X-linked ALD로 진단받고 추적 중인 환아들을 대상으로 임상 형태 및 경과, 치료 등을 알아보고 임상에서 환자들을 진료하는데 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 2003년 6월까지 8년 6개월 동안 광주기독병원 소아과와 전남대병원 소아과에서 부신백질이영양증으로 진단받은 6명과 타병원에서 진단받고 골수 이식을 위해 내원한 7명, 총 13명의 남아들을 최소 1년 이상 추적 관찰하여 임상 경과를 분석하였다. X-linked ALD는 남아에서 신경학적 증상과 뇌 자기공명영상에서 백질부의 병변이 있는 경우에 혈중 포화 장쇄지방산(VLCFA)치를 측정하여 상승되었을 때 진단하였다. 혈중 포화 장쇄지방산은 서울임상병리 검사센터, 녹십자 검사센터에 의뢰하여 모세혈관 가스 색소 분석(capillary gas chromatography)에 의해 측정하였다.

결과

13명 환아들의 첫 증상 발현 나이, 첫 증상에서 식물 인간에 이르는 기간, 첫 증상에서 사망에 이르는 기간, 진단 당시 뇌 MRI 소견, C26:0치를 기술하였고 임상 경과에 따라 형태(phenotype)를 결정하였다. 그리고 진단 당시의 부신 기능도 같이 평가하였다(Table 1).

Table 1. Clinical Features of X-linked Adrenoleukodystrophy Patients* : means age of diagnosis when they were asymptomatic. Abbreviations : CCER, childhood cerebral ; POWM, parietooccipital white matter; PWM, parietal white matter; OWM, occipital white matter; UCBT, umbilical cord blood transplantation

Case No.	Phenotype	1st symptom (years)	1st symptom to vegetative state (years)	1st symptom to death (years)	Family history	Brain MRI	C26:0 (ug/mL) (Nr.: 0.15-0.51)	Cortisol / ACTH (ug/dL) (pg/mL)
1	CCER	5.33	1.67	4.83	Yes	POWM	-	-
2	CCER	4.83	0.5	0.67	Yes	POWM	-	-
3	CCER	7	2	2.83	Yes	PWM	0.96	16.9/95.1
4	CCER	6	1.42	2.25	Yes	POWM	1.5	8.8/510
5	CCER	6	0.5	1.5	No	POWM	2.38	4.7/489
6	CCER	8.83	2	8	No	POWM	1.21	5.8/65.4
7	CCER	8.17	Ambulatory	Alive (17)	No	POWM	1.03	5.5/15.3
8	Asymptomatic → CCER	3*/8	Ambulatory	Alive (14)	Yes	POWM	1.25	4.1/26.9
9	Asymptomatic → CCER	5.83*/10	2	2.25 (UCBT)	Yes	OWM	-	-
10	Asymptomatic → CCER	4.5*/6	-	1 (UCBT)	Yes	POWM	1.25	19.4/1.4
11	Asymptomatic → Adolescent CER	9.66*/11.66	7	Alive (26)	Yes	POWM	-	-
12	Adolescent CER	11.33	Ambulatory	Alive (19)	Yes	Pons, internal capsule, cerebral peduncle	0.83	11.1/106
13	Addison only	5*	Ambulatory	Alive (8)	Yes	Normal	1.02	9.3/217.8

* : means age of diagnosis when they were asymptomatic. Abbreviations : CCER, childhood cerebral ; POWM, parietooccipital white matter; PWM, parietal white matter; OWM, occipital white matter; UCBT, umbilical cord blood transplantation

1. 첫 신경학적 증상 (Table 2)

신경학적으로 증상이 없는 1례(증례 13)를 제외한 12명의 환자에서 산만하고 과다행동, 집중력 결핍 등의 행동 장애, 청력 저하와 보행 장애가 각각 3례에서 있었다. 그 외 시력 저하 및 사시, 경련이 2례, poor hand writing, 지능 지수 저하가 각각 1례에서 있었다.

Table 2. First Neurologic Symptoms in 12 X-Linked Adrenoleukodystrophy Patients

Symptom	No. of Cases (%)
Behavior Disturbance	3 (20)
Auditory Impairment	3 (20)
Gait Disturbance	3 (20)
Visual impairment & Strabismus	2 (13)
Seizure	2 (13)
Poor hand writing	1 (7)
Decreased IQ	1 (7)

2. ALD의 가족력

10명의 환자에서 ALD를 가진 가족들이 있었는데, 남자 형제와 외삼촌, 이종 사촌 등으로 모계쪽과 관련되었다. 대부분 소아 대뇌형이었고, 1례만 AMN으로 사료되었다.

3. 임상 형태에 따른 분류

신경학적 증상의 발현 시기와 MRI 소견, 증상의 진행 양상에 따라 분류하였을 때 소아 대뇌형, 청소년 대뇌형, "Addison only" 등으로 구분

할 수 있었고 각 군들의 임상양상은 다음과 같다.

1) 소아 대뇌형(childhood cerebral ALD)

소아 대뇌형으로 진단된 환자들은 총 10명으로 8명은 사망(제대혈 이식후 사망한 2례 포함)하였고, 2명은 현재까지 생존해 있다. 첫 신경학적 증상의 발현 시기는 평균 7.02±1.67세, 자연 경과(증례 1-6)로 첫 증상으로부터 식물 인간에 이르는 기간은 1.35±0.69년, 첫 증상-사망에 이르는 기간은 평균 3.35±2.68년으로 빠르게 진행하였다. 생존해 있는 환자들은 현재 17세, 14세로 보호자의 도움으로 걸을 수 있는 상태다. ALD 가족이 있어 무증상 상태에서 진단되었던 3례(증례 8, 9, 10)는 소아 대뇌형으로 진행하였다.

2) 청소년 대뇌형

(adolescent cerebral ALD)

청소년 대뇌형은 2례(증례 11,12)로, 첫 증상의 발현 시기는 11.5세였다. 1례는 무증상 상태에서 진단받았으나 2년 후 청소년 대뇌형으로 발현되었다. 7년후 식물 인간 상태로 진행되었으나 현재 26세로 생존해 있다. 나머지 1례는 경한 행동 장애를 주소로 내원, 진단 받았고 현재 19세로 보행 가능하고 생존해 있다.

3) "Addison only"

형 두 명이 ALD를 앓고 있는 상황에서 5세에 부신 기능 저하만 있는 "Addison only"로 진단 받았던 1례는 3년째 신경학적 증상의 발현 없이 지내고 있다.

4. 뇌 자기공명영상 소견

진단 당시 주 병변은 양측 두정엽과 후두엽의 백질을 침범한 형태가 대부분(11례)이었고 (Fig.1), 뇌량(corpus callosum)과 내포(internal

capsule), 대뇌각(cerebral peduncle), 뇌교(pons) 등 추체로 침범이 동반되었다. 임상 증상의 진행과 함께 병변도 앞쪽과 상하로 진행하는 양상을 보였다. 청소년 대뇌형 1례는 양측 내포, 대뇌각, 뇌교의 일부를 침범하였다.

5. 혈중 포화 장쇄지방산 검사

진단 당시 혈중 포화 장쇄지방산치(C26:0)는 평균 1.27 ± 0.46 ug/mL(정상: 0.15-0.51)로 상승되어 있었다.

6. 부신 기능 저하의 동반

진단 당시 부신 기능을 평가하기 위해 cortisol(정상: 3-21 ug/dL), ACTH(정상: 10-60 pg/ml)를 오전 8시에 측정하였고, 검사치를 알 수 있었던 9례 중 6례(67%)에서 기능 저하가 동반되었다. 모두에서 cortisol 치는 정상 범위로 유지되면서 ACTH만 상승되었다. 검사치를 알 수 없었던 2례(증례 2, 9)도 steroid 치료를 했던 것으로 보아 부신 기능 저하가 있었던 것으로 생각된다. 일부에서 피부 착색 외에 부신 기능 저하의 증상은 없었고, 5례에서 steroid를 투여받았다.

7. 치료 및 경과

8명에서 저지방 식이를 하면서 Lorenzo's oil을 투여하였는데, 1년 이상 Lorenzo's oil을 투약하면서 신경학적 증상 및 뇌 MRI 추적 검사가 가능했던 4례(증례 6, 7, 8, 13)중 3례에서 증상의 진행을 보였다. 대뇌형 2례는 진행, 무증상 1례는 대뇌형 ALD로 진행하였고, "Addison only" 1례는 3년 투약 후에도 신경학적 증상 없이 지내고 있다. 비혈연 동종 제대혈 이식(unrelated allogenic umbilical cord blood

transplantation)을 시행했던 소아 대뇌형 2례 중 신경학적으로 진행된 상태(performance IQ 44)에서 시행했던 1례(증례 9)는 ALD의 진행에 의해 이식 1년 후 간질 중첩증과 호흡 부전으로 사망하였고, 1례(증례 10)는 두 달 후 심한 급성 이식편 대 숙주 반응(graft versus host disease)에 의해 사망하였다.

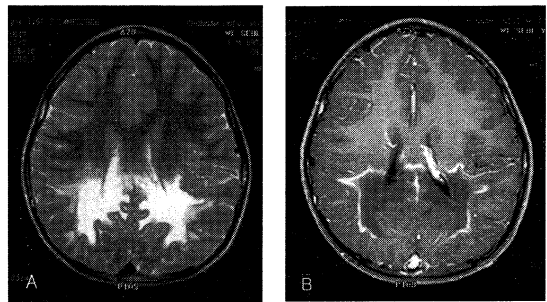


Fig. 1. Brain MRI of case 7. (A) Axial T2 weighted image shows high signal intensity in the parieto-occipital white matter and splenium of corpus callosum. (B) Postcontrast MR shows marked enhancement in the leading edge of inflammation

고찰

X-linked ALD는 발병 연령, 가장 심한 임상적 침범의 부위, 신경학적 증상의 진행 정도에 따라 남자에서 7개의 임상 형태(clinical phenotype)로 분류된다. 소아기에 볼 수 있는 형태로는 신경학적 증상의 빠른 진행을 보이고 치명적인 경과를 취하는 소아 대뇌형³⁾이 가장 잘 알려져 있고, 그 외 청소년 대뇌형, 부신 기

능 저하만 있는 "Addison only", 무증상인 경우 등이 있다. 성인기에는 척수와 말초 신경을 침범하는 증상을 보이고 서서히 진행되는 부신 척수 신경병형, 성인 대뇌형(Adult cerebral), 그리고 드물게 발생하는 olivopontocerebellar ALD가 있다.

소아 대뇌형의 발생빈도는 ALD의 31-35%로 보고되고⁴⁾, 평균 발병 연령은 7.2 ± 1.7 세로 대부분 3세 이후 10세 이전에 증상이 발현된다. 첫 신경학적 증상은 감정적으로 위축되거나 산만, 과다 행동 등으로 인해 학교 생활에 문제를 가져오는 경우가 많고, 대뇌의 병변이 대부분 두정후두부 백질에 위치하여 청력 저하나 시력 저하 및 사시 등을 호소하는 경우도 흔하다. 본 저자의 연구에서도 비슷한 결과를 보였고 소아 정신과에서 집중력 결핍 과다 행동 장애로 치료하다 혹은 이비인후과, 안과를 거쳐 전원된 경우가 많았다. 그 외 보행 장애나 경련 등이 첫 증상으로 발현 될 수 있다. 신경학적 증상이 발현되면 진행은 빨라서 첫 증상 이후 식물 인간 상태에 이르는 기간이 1.9 ± 2 년(0.5-10년), 사망 평균 연령은 9.4 ± 2.7 년(5.1-19세)으로 보고된다¹⁵⁾. 본 연구에서도 첫 신경학적 증상의 발현 시기는 평균 7.02세, 첫 증상으로부터 식물 인간에 이르는 기간은 1.35년, 자연 경과로 첫 증상-사망에 이르는 기간은 평균 3.35년으로 빠르게 진행하였다. 병리 소견상 뇌백질부의 탈수초화와 심한 염증이 발견된다. 진단당시 8-90%에서 부신 기능 저하를 보인다¹⁾.

청소년 대뇌형은 4-7%로 보고되는데, 11-21세에 발병하고 임상 양상은 소아대뇌형과 같고 다소 진행이 느리다고 한다¹⁾. 본 저자들도 2명의 청소년 대뇌형 환아를 경험하였다.

뇌 MRI와 신경학적 기능은 정상이나 부신

기능 저하만 있는 "Addison only"의 빈도는 정확하게 알려져 있지 않은데, 소아기에는 50%까지 보고되다가 나이가 들면서 다른 형태로 진행하기 때문에 빈도가 감소된다. 대부분은 성인 AMN으로, 일부는 소아 대뇌형으로 진행한다¹⁾. 그리고 남아 Addison disease의 원인으로 X-linked ALD가 중요한 비율(35-80%)을 차지하므로, 남아 Addison disease의 경우에는 VLCFA 검사를 시행해야 한다⁶⁾. 최근 ALD가족에서 extended family screening을 시행하여 VLCFA만 증가되어 있는 무증상 환아들의 진단율이 높아지는데, Dubey 등⁷⁾에 따르면 이들 중 80%에서 진단 당시(평균 4.5세)에 이미 부신 기능 저하가 있었으며, 빠른 경우는 생후 6개월에 부신 기능 저하를 보였다고 하였다. 일부(28%)에서 피부 착색 이외에 부신 기능 저하의 증상은 없었다. 따라서 신경학적 증상 이전에 부신 기능 저하가 선행하며, 드물게 adrenal crisis로 발현하는 경우도 있으므로 조기 진단과 적절한 치료가 중요하다 하겠다. 저자들의 경우 1명의 "Addison only" 환아가 진단되었고, 무증상 상태에서 진단받았던 4례는 모두 대뇌형으로 진행하였다.

부신 척수 신경병형(Adrenomyeloneuropathy)은 40-46%⁴⁾를 차지하며 실제로는 ALD에서 가장 흔한 형태이다. 20세 이후에 발현하는데, 척수 신경과 말초 신경을 침범하여 5-15년에 걸쳐 서서히 진행되는 하지 부전마비(paraparesis), 감각 저하, 요 대변 실금 및 성기능 저하를 나타낸다. 병리 소견상 대뇌형과는 달리 염증이 없는 축삭병변(axonopathy)을 보인다. 20-40%에서 대뇌 침범이 동반되는데(AMN-cerebral), 그런 경우는 AMN보다 빨리 진행하며 예후도 좋지 않다⁸⁾. 50-70%에서 일차성 성선 기능저하,

부신 기능 저하가 동반된다¹⁾.

성인 대뇌형(Adult cerebral ALD)은 2-5%에서 발생하며, 20세 이후에 정신분열증이나 치매 등의 대뇌 증상을 나타낸다. Addison 병이 있는 환자에서 정신과적 증상이 있을 때 가능성을 생각해야 한다¹⁾.

Olivopontocerebellar ALD는 매우 드문 형태로(1-2% 차지), 지금까지 보고된 8례 중 7례가 일본에서 보고되었다. 성인기에 소뇌 실조증으로 발현하며 뇌 MRI에서 뇌교, 소뇌의 위축과 추체로 침범을 보인다⁹⁾.

과거의 여러 논문들을 보면 임상 형태에 따른 빈도의 차이가 상당히 있으며, 소아 대뇌형이 성인 AMN보다 많은 것으로 보고된 경우가 더 많다. 경한 형태인 AMN, "Addison only"와 무증상인 경우 등이 종종 진단되어지지 않았기 때문으로 생각된다⁴⁾. 최근 일본 보고에서는 1980년대에 비해 1990년대 들어 ALD 진단 숫자가 두배 이상 증가하였고 성인에서 진단된 경우가 30%에서 55%로 증가하였는데 이는 의사들의 ALD에 대한 인식이 증가되고 뇌 MRI와 장쇄지방산 검사가 널리 사용됨에 기인한 것으로 보고하였다⁹⁾. 국내의 경우도 예외는 아니어서 보고된 증례들이 대부분 소아 대뇌형이고^{10,11)}, AMN은 2례^{12,13)}에 불과하다. 따라서 ALD가 성인기에 증상이 발현되는 경우가 더 많다는 것을 인지하고, 의심되는 경우 VLCFA 검사를 시행하여 더 많은 환자에서 진단할 수 있도록 해야겠다.

ALD 진단에 필수적인 혈중 포화장쇄지방산 검사(C26:0, C26/C22 ratio, C26/C24 ratio, and C24/C22 ratio)는 1981년 이후부터 가능해졌는데, 남아의 경우 출생한 날부터 증가되어 있어 신생아기에도 진단이 가능하다. 그러나 보인자

인 여아의 경우에는 20%에서 가음성을 나타내므로 이 경우에는 유전자(ABCD1) 돌연변이 분석이 필요하다. 지금까지 보고된 ABCD1 유전자의 돌연변이는 500개 이상으로 알려져 있으나, 가족간의 연구에서 같은 유전자 결함을 가져도 임상 형태는 각각에서 달라지는 것으로 보고되어 modifier gene이나 알려지지 않은 환경인자의 영향 등이 거론되고 있으며, 유전 상담의 한계점이 되고 있다^{3,4)}.

대뇌형의 경우 뇌 MRI 병변은 주로(80%에서) 두정후두부백질을 대칭적으로 침범하며, 뇌량의 일부, 시각과 청력 통로, 추체로 등의 침범이 종종 동반된다. 시간이 지남에 따라 중심부에서 주변부로, 뒤에서 앞으로 병변이 진행하며 결국에는 뇌 위축이 생긴다. 15%에서는 전두부백질의 병변이 발견된다. MRI 병변의 정도를 객관적으로 평가하는 Loes MRI score가 개발되어 예후나 치료에 대한 반응을 평가하는 인자로 유용하게 이용되고 있다¹⁴⁾. Kennedy Krieger Institute에서 377명을 평균 38개월 추적하여 발병연령과 Loes MRI score를 조합하여 예후를 살폈더니 MRI 이상 없이 10세에 이르면 대뇌 침범은 발생할 가능성이 희박하다고 하였고¹⁾, gadolinium enhancement가 있으면 진행이 빠르다고 하였다¹⁵⁾. 최근에는 proton을 이용한 multislice magnetic resonance spectroscopy (MRS)가 병변을 진단하는데 MRI보다 예민하며, 병변의 진행을 예측하는 데도 유용한 것으로 보고된다 (initial NAA: choline ratio <5: predictive of ds progression with a sensitivity of 100%, specificity of 83%, positive predictive value 66% and negative predictive value 100%)¹⁶⁾.

ALD의 치료제로 15년 이상 사용되었던

Lorenzo oil [4:1 mixture of glycerol trioleate(C18:1) and trierucate(C22:1)]의 경우, 이미 신경학적 증상이 있는 소아 대뇌형에서 투여시는 신경학적 진행을 막지 못하는 것으로 밝혀졌고¹⁷⁾, 저자들의 경우도 2례에서 같은 결과를 확인하였다. 다행히도 “Addison only”를 포함하여 신경학적 증상이 없는 경우는 Lorenzo oil 투여에 의해 신경학적 진행을 늦추거나 막을 수 있는 것으로 보고되었는데, 혈중 VLCFA치를 적어도 2년 이상 평균의 2표준 편차 이내로 낮추어 유지하는 것이 중요하다고 하였다¹⁸⁾.

골수 이식은 대뇌 침범이 있는 조기에 행하면 대부분 안정화되고 일부는 증상의 호전을 보여 장기적으로 도움이 되는 것 같다¹⁹⁾. Peters 등은 1982-1999년에 43개의 이식센터에서 골수 이식을 받았던 소아대뇌형 94명의 장기적인 추적 결과를 보고하면서, early cerebral involvement(0 or 1 neurologic deficits, performance IQ \geq 80, ALD-disability rating scale level of 0 or 1, Loes MRI severity score $<$ 9)시 예후가 좋았다고 하였다. 따라서 위의 조건을 만족하는 경우 골수 이식을 적극적으로 고려할 수 있겠다. 골수 이식에 의해 안정화 또는 호전을 가져오는 기전은 잘 알려져 있지 않으나, 이식된 골수 유래 세포가 뇌로 들어가 아마 뇌 대사에 이로운 역할을 할 것이라는 것과 골수 이식 전에 행하는 면역 억제 치료가 탈수초화된 백질의 염증을 줄이는 데 기여할 것이라 생각하고 있다. 골수 이식후 사망의 원인은 ALD 자체의 진행, 이식편 대 숙주 반응, 감염 순이었다²⁰⁾.

경한 뇌 침범이 조기에 발견된 환아는 골수 이식을 시행하는 것이 최선의 방법이고, 무증상 환아는 Lorenzo oil을 투약하면서 주기적으로

뇌 MRI (10세이전 6개월, 10세이후 1년 간격), 신경학적 검진, 지능 지수 검사를 추적하면서 경과를 지켜보다 대뇌형으로 진행하면 조기에 골수 이식을 시행해야 한다. 병변이 진행된 대뇌형은 특별한 치료 방법이 없는 실정으로 Lovastatin, 4-phenylbutyrate 등이 가능성 있는 약물로 제시되었다. 두 약물 모두 ALD환자의 섬유아세포 배양이나 ALD mouse 모델에서 VLCFA치를 낮추고²¹⁾, ABCD2 유전자 발현을 증가^{22,23)}시켜 ABCD1(ALDP)의 결함을 부분적으로 보충할 수 있는 것으로 보고된다. Lovastatin은 항염증작용²⁴⁾도 있고, ALD 환자에서 포화장쇄지방산치를 감소시키고, AMN에서 1년 추적 후 임상 경과가 안정화되거나 주관적인 호전을 보였다고 하였으나²⁵⁾ 아직 임상적인 시도는 미흡한 실정이다.

소아기에 발현한 ALD의 경우 두정후두부 백질을 침범한 대뇌형이 대부분으로 빠른 신경학적 진행을 보이고 사망에 이르는 치명적인 경과를 보였다. 가족력이 있는 경우 많은 구성원들에서 장쇄지방산 스크리닝을 시행하여 무증상 환아들을 조기에 진단하여 적극적으로 대처하는 것이 중요하겠고, 가능하다면 신생아에서 집단 스크리닝이 되는 것이 이상적이라 사료된다.

요약

목적 : X 염색체 연관 부신백질이영양증은 과산화소체의 지방산 대사 장애로 인하여 포화 장쇄 지방산이 신경계의 수초와 부신 피질에 축적되어 여러 가지 신경학적 증상과 부신 기능 저하를 나타내는 드문 유전 질환이다. 증상의 발현 시기와 임상 경과에 따라 소아 대뇌형, 성인 부신척수신경병형 등 여러 가지 형태로 나누어

지며 예후도 달라진다.

대상 및 방법 : 1996년 1월부터 2003년 6월까지 광주기독병원 소아과와 전남대병원 소아과에서 부신백질이영양증으로 진단받은 6명과 타병원에서 진단받고 골수 이식을 위해 내원한 7명, 총 13명의 남아들을 최소 1년 이상 추적 관찰하여 임상 경과를 분석하였다.

결과 :

1. 첫 신경학적 증상은 행동 장애, 청력 저하, 보행 장애, 시력 저하 및 사시 순이었고, 10명에서 ALD 가족력이 있었다.

2. 신경학적 증상의 발현시기, 증상의 진행 정도에 따라 분류하였을 때, 소아 대뇌형이 10명, 청소년 대뇌형이 2명, 신경학적 증상과 MRI 병변은 없이 부신 기능의 저하만 있는 "Addison-only"가 1명이었다.

1) 소아 대뇌형의 경우 8명이 사망하였는데 첫 증상 발현 시기는 평균 7.02세, 자연 경과로 첫 증상으로부터 식물 인간 상태에 이르는 기간은 1.35년, 사망에 이르는 기간은 3.35년으로 빠르게 진행하였다. Lorenzo oil을 투여하였던 2명에서 증상은 진행하였고, 제대혈 이식을 시행했던 2례는 질환의 진행과 이식편 대 숙주 반응에 의해 사망하였다.

2) 청소년 대뇌형의 첫 증상 발현시기는 11.5세로, 2명 모두 현재 19세, 26세로 생존해 있으나, 1례는 식물 인간 상태이다.

3) "Addison only" 1례는 Lorenzo oil과 steroid를 투여하면서 3년째 증상 없이 지내고 있다.

3. 뇌 MRI에서 양측 두정엽과 후두엽의 백질을 침범한 형태가 대부분(11명)이었고, 청소년 대뇌형 1명에서만 내포, 대뇌각과 뇌교를 침범하였다.

4. 진단 당시 부신 기능 저하가 67%에서 있었으며, ACTH만 상승된 형태였다.

결론 : 소아기에 발현한 부신백질이영양증의 경우, 두정엽과 후두엽 백질을 침범한 소아 대뇌형이 대부분이었고, 첫 증상 이후 빠르게 진행하여 사망에 이르는 치명적인 경과를 보였다. 따라서 가족력이 있는 경우, 많은 구성원에서 장쇄지방산 검사를 시행하여 조기에 무증상 환자를 진단하고 적극적으로 대처하는 것이 중요하리라 생각된다.

References

- 1) Moser HW, Simth KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, editors. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th ed. McGraw-Hill company, 2001: 3257-301.
- 2) Moser H, Dubey P, Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. Curr Opin Neurol 2004;17:263-269.
- 3) Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Suzuki K, Richardson EP. Adrenoleukodystrophy, a clinical and pathological study of 17 cases. Arch Neurol 1975;32:577-91.
- 4) Bezman L, Moser HW. Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. Am J Med Genet 1998;76:415-9.
- 5) Moser HW, Moser AB, Smith KD, Bergin A, Borel J, Shankroff J et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability

- and implications for therapy. *J Inher Metab Dis* 1992;15:645-64.
- 6) Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster MH, Armitage M et al. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child* 2002;86:185-9
 - 7) Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long chain fatty acid screening. *J Pediatr* 2005;146:528-32
 - 8) van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001;49:186-94.
 - 9) Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Hashimoto T, et al. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet* 2002;47:590-3.
 - 10) Yu JS, Kim KJ, Ko TS, Lee BH, Hwang SH, Hwang YS. A clinical study on adrenoleukodystrophy. *J Korean Child Neurol Soc* 1993;1:50-63.
 - 11) Park SC, Kim CS, Chung KH, Cho PZ, Jang JH, Park JH. Three cases of adrenoleukodystrophy. *J Korean Neurol Assoc* 1995;31:657-64.
 - 12) Suk SH, Sohn YH, Choi YC, Kim JS, Chi JG. A case of adrenomyeloneuropathy. *J Korean Neurol Assoc* 1991;9:262-7
 - 13) Jeong JP, Kim CH, Lee SA. A case of Adrenomyeloneuropathy. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:431-4.
 - 14) Loes DJ, Hite S, Moser HW, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1761-6.
 - 15) Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy: The role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *Am J Neuroradiol* 2000;21:839-44.
 - 16) Eichler FS, Barker PB, Cox C, Edwin D, Ulug AM, Moser HW. Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2002;58:901-7.
 - 17) Moser HW, Fatemi A, Zackowski D, Smith S, Golay X, Muenz L et al. Evaluation of therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurochem Res* 2004;29:1003-16.
 - 18) Moser HW, Raymond GV, Koehler W, Sokolowski P, Hanefeld F, Korenke GC et al. Evaluation of the preventive effect of glycerol trioleate("Lorenzo's oil") therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials. *Adv Exp Med Biol* 2003;544:369-87.
 - 19) Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqué I, Peters C, Cowan M, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000;356:713-8.

- 20) Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004;104:881-8.
- 21) Singh I, Pahan K, Khan M. Lovastatin and sodium phenylacetate normalize the levels of very long chain fatty acids in skin fibroblasts of X-adrenoleukodystrophy. *FEBS Lett* 1998;426:342-6.
- 22) Weinhofer I, Forss-Petter S, Zigman M, Berger J. Cholesterol regulates ABCD2 expression: implications for the therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2002;11:2701-8.
- 23) Kemp S, Wei HM, Lu JF, Braiterman LT, McGuinness MC and Moser AB et al. Gene redundancy and pharmacological gene therapy: implications for X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Med* 1998;4:1261-8.
- 24) Stanislaus R, Pahan K, Singh AK, Singh I. Amelioration of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats by lovastatin. *Neurosc Lett* 1999;269:71-4.
- 25) Pai GS, Khan M, Barbosa E, Key LL, Craver JR, Curé JK et al. Lovastatin therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: clinical and biochemical observations on 12 patients. *Mol Genet Metab* 2000;69:312-22.