

5세 미만 뮤코다당체침착증 환자에서의 효소 대체 요법 (Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis and Are younger than 5 years old)

박성원, 손영배, 김세화, 조성윤, 지선태, 진동규

성균관 대학교 의과대학 소아과학교실

Abstract

Enzyme replacement of therapy (ERT) is one of the most promising therapeutic strategies for the treatment of lysosomal storage disorders. ERT is available in three types of Mucopolysaccharidosis (MPS): for MPS I (Aldurazyme[®]), MPS II (Elaprase[®]) and MPS VI (Naglazyme[®]) patients who are over 5 years old.

But recently, early diagnosis can be done by expert clinicians and even in prenatal case. We describe the case of ERT under 5 years old MPS patients.

Up to June, 2010 in Samsung Medical Center, there are 6 patients who were diagnosed as MPS and started ERT under 5 years old. 3 patients were MPS I, 3 patients were MPS II, 2 patient who was diagnosed as MPS I was female and others were male. Their age at diagnosis were 4 to 37 month-old (4, 13, 16, 25, 27, 37 month-old) and they are now 9 to 60 month-old (9, 39, 32, 81, 60 month-old). The youngest patient was started ERT at 4 month-old and others were started at their 13 to 49 month-old (13, 29, 27, 28, 49 month-old).

First manifested symptoms of patients were macrocephaly, kyphosis and coarse face appearance. Especially, in 2 of them, one was MPS I and the other was MPS II had elder brother with same disease. And the youngest one was diagnosed by the iduronate-2-sulfatase (IDS) gene analysis from chorionic villi sampling. His mother knew that she was a heterozygous carrier of IDS gene mutation because her younger brother died from MPS II. All of them confirmed as MPS by the enzyme assay in leukocytes and fibroblast skin culture. We started ERT with α -L-iduronidase (Aldurazyme[®]) to MPS I and did recombinant human iduronate-2-sulfatase (Elaprase[®]) to MPS II patients as recommended dose as over 5 years old. But for MPS II patient who was 4 month old, we started ERT by recombinant human IDS (Elaprase[®]) with reduced dose 0.1 mg/kg and increased dose every 2 weeks by 0.1mg/kg up to 0.5mg/kg IV infusion. During ERT, all patients had no adverse effects and the excretion of GAGs were decreased. We have evaluated other clinical symptoms such as liver/ spleen volume, heart function and neurologic evaluation.

We describe a successful ERT to MPS I and MPS II patient under 5 years old without any adverse event. It indicates that ERT in young children are well tolerated and that it has several effects which may confer clinical benefits with long-term therapy.

Keywords : enzyme replacement therapy, less than 5 years old patients

Introduction

뮤코다당체침착증(mucopolysaccharidosis)은 glycosaminoglycan(GAG)의 분해를 촉매하는 일련의 효소의 결핍에 의해 리소좀(lysosome)에 전구 물질이 축적되는 병으로 결핍된 효소에 따라

* Corresponding author : Dong-Kyu Jin

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea.
50, Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
E mail: jindk@skku.edu
Tel: 02-3487-3539
Fax: 02-3487-0043

dermatan sulfate, heparin sulfate, keratinsulfate, chondroitin sulfate 등이 단일 혹은 복합적으로 리소솜에 축적되어 조직이나 기관에 주로 퇴행성 병변을 일으키는 것을 특징으로 한다. 지금까지 모두 11개의 효소가 결핍된 것이 알려져 있는데 이중 일부는 질환의 발현 양상이 같아 7 종류의 질환으로 분류 된다¹. 뮤코 다당체침착증의 임상상은 매우 다양하지만 일반적으로는 만성적이고 진행되는 경과를 보이며, 얼굴 모양이 투박하고, 관절의 움직임이 부자유스럽고, 간비비대가 있으며, 점차 키가 작아지고 신경학적 퇴화를 보이면 일단 의심해 볼만하다. 그러나 이러한 전형적인 예들은 소아기에 쉽게 진단 되는데 반해 약간의 얼굴 모양의 변화가 있거나 정형외과적인 문제가 있는 경우 우연히 발견되기도 하여 질환의 표현형이 매우 다양하게 나타날 수 있는 점도 강조되어야 한다. 돌연변이 타입에 따라 정상적인 수명을 다하는 경우도 있다. 현재까지 뮤코다당체침착증 I(Aldurazyme®), II(Elaprase®), VI(Naglazyme®) 형의 효소 대체요법이 가능해졌다. 이들 모두 만 5세 이상의 소아에서 미국식품의약국(Food and Drug Administration; FDA) 적응증을 인정받아 치료를 하고 있다. 그러나 최근 본원에서는 만 5세이전에 뮤코다당체 침착증으로 진단받은 환자들이 늘어나고 있는 추세이며 이들에 대해 효소대체요법 치료를 시행하고 있어 이들 환자들에 대해 보고하고자 한다.

Case 1.

Patient 1 은 재태주령 40주, 출생 체중 3900g, 자연 질식 분만으로 태어난 남아로 생후 27개월에 본원에 내원하여 효소 진단법을 통해 뮤코다당체 침착증 1형으로 진단받았다. 환아가 내원하기 1달 전 환자의 4세 8개월 된 형이 각막 혼탁, 사시 등으로 본원 안과에서 진료를 받았고 소아청소년과로 의뢰되었으며 뮤코다당체침착증 1형(Hurler-Scheie form

of MPS I)으로 확진을 받은 가족력이 있었다. 내원 당시 환자의 키는 87.4cm (25 백분위수), 체중은 13.4kg (25 백분위수) 이었으며, 투박한 얼굴 모양과 경도의 간비비대 소견을 보였다. 단순 방사선 소견상 골형성부전증(dysostosis multiplex) 소견 보였고, 머리뼈가 상대적으로 크고, 두개 MRI 상 두개관(calvarium)이 두껍고 J 모양의 안형요와(sella)를 보이고 있었다. 소변의 GAG 농도는 740.1 CPC unit/g Creatine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Creatine)이었으며, Thin Layer Chromatography (TLC) 검사상 heparan sulfate 와 dermatan sulfate band가 확인되었다. 백혈구(leukocyte)에서 측정된 α -L-iduronidase 의 활성도는 1.42 nmol/hr/mg protein(정상치: 29.5-53.5 nmol/hr/mg protein) 로 저하되어 있었다.

확진 후 환자는 생후 28개월부터 Laronidase (Aldurazyme®) 0.58mg/kg 를 1주일 마다 정맥을 통해 투여 받았으며, 추적 관찰 기간 동안 효소 대체요법과 관련된 부작용은 보이지 않았다. 50개월 간의 효소대체요법 치료를 받은 후 평가한 검사 결과 소변 GAG 농도는 289.4 CPC unit/g Creatinine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Cr) 이며, 복부 초음파상 경도의 간비비대를 소견을 보였다. 심장 초음파상 경도의 심방 및 심실 중격 비대를 보였으나 판막 협착이나 역류 소견은 없었으며, 중등도의 각막 혼탁을 보였고, 시력은 양안 0.3으로 측정되었다. 이비인후과적 검진상 정상 청력을 보였으며 만 6세 5개월에 재활의학과에서 평가한 언어 능력은 5세 초반으로 약간 지체된 경향을 보였으나 일상 생활에 큰 무리 없이 지내고 있다.

Case 2.

Patient 2는 재태주령 38주, 출생 체중3550g, 자연 질식 분만으로 태어난 여아로 생후 25개월에 본원에 내원하여 효소 진단법을 통해 뮤코다당체 침착증 1

형으로 진단받았다. 환아는 3년 중 막내로 가족력상 특이 소견은 없었다. 요추 후만(lumbar kyphosis), 관절 모양 변형으로 타원 추적 관찰 중 본원으로 전원 되었으며, 내원 당시 환아의 키는 85 cm (25 백분위수), 체중은 12.4kg (50 백분위수) 이었다. 투박한 얼굴 모양과 경도의 간비비대 소견, 대두증(macrocephaly), 조막손(claw hand) 등을 보였다. 단순 방사선 소견상 골형성부진증(dysostosis multiplex) 소견 보였고, 갈비뼈가 노와 같은 모양(oar like appearance)을 보였다. 두개 자기 공명 영상 결과 Virchow Robin 공간의 확장에 의한 낭성 변화(cystic change)가 관찰 되었고 두개관(calvarium)이 두껍고 J 모양의 안형요와(sella)를 보이고 있었다. 소변의 GAG 농도는 1115.4 CPC unit/g Creatine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Creatine)이었으며, TLC 검사상 heparan sulfate 와 dermatan sulfate band가 확인되었다. 백혈구에서 측정된 α -L-iduronidase의 활성도는 1.92 nmol/hr/mg protein (정상치: 15.5-14.9 nmol/hr/mg protein) 로 저하되어 있었다. IDUA 유전자 검사상 IDUA 유전자의 613번과 617번 사이에 TGCTC가 중복되어 frameshift가 일어난 후 early termination되는 변이와, 683번째 염기인 cytosine이 deletion되어 frameshift가 일어난 후 early termination되는 돌연변이가 발생하여 복합이형접합체(compound heterozygote)로 발견되었다. 이것들은 기존에 알려지지 않은 변이(novel mutations)이며, 생화학적 검사들을 종합하여 볼 때 뮤코다당체 침착증 1형으로 확진 되었다.

확진 후 환자는 생후 27개월부터 Laronidase (Aldurazyme®) 0.58mg/kg 를 1주일 마다 정맥 투여 받았으며, 추적 관찰 기간 동안 효소 대체 요법과 관련된 부작용은 보이지 않았다. 6개월간의 효소대체요법 치료를 받은 후 평가한 검사 결과 소변 GAG 농도는 337.9 CPC unit/g Creatinine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Cr) 였다. 복부 초음파, 심장 초음파 및 안과, 이비인후과, 재활의학과, 정

형외과 적 추적 관찰을 지속하고 있다.

Case 3.

Patient 3은 재태주령 40주, 출생 체중3500g, 자연 질식 분만으로 태어난 여아로 생후 13개월에 본원에 내원하여 효소 진단법을 통해 뮤코다당체 침착증 1형으로 진단받았다. 환아는 2년 중 둘째로 가족력상 특이 소견은 없었다. 각막 혼탁으로 타원 추적 관찰 중 본원으로 전원되었으며, 내원 당시 환아의 키는 76 cm (50 백분위수), 체중은 10kg (50 -75 백분위수) 이었으며 투박한 얼굴 모양과 조막손(claw hand)을 보였다. 복부 초음파상 경계 정도의 비비대 소견을 보였으나 간비대 소견은 보이지 않았다. 소변의 GAG 농도는 2517.8 CPC unit/g Creatine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Creatine)이었으며, TLC 검사상 heparan sulfate 와 dermatan sulfate band가 확인되었다. 백혈구에서 측정된 α -L-iduronidase 의 활성도는 1.78 nmol/hr/mg protein(정상치: 15.5-14.9 nmol/hr/mg protein) 로 저하되어 있었다. IDUA 유전자 검사는 진행 중에 있다.

확진 후 환자는 생후 13 개월부터 Laronidase (Aldurazyme®) 를 1주일마다 정맥을 통해 투여 받고 있다. 환아의 연령을 고려하여 0.1mg/kg부터 시작하여 매2주마다 0.1mg/kg dose 로 증량하고 있다. 추적 관찰 기간 동안 효소 대체 요법과 관련된 부작용은 보이지 않았다. 1개월간의 효소대체요법 치료를 받은 후 평가한 검사 결과 소변 GAG 농도는 1401CPC unit/g Creatinine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Cr) 였다. 복부 초음파, 심장 초음파 및 안과, 이비인후과, 재활의학과, 정형외과 적 추적 관찰을 지속하고 있다.

Case 4.

Patient 4은 재태주령 40주, 출생 체중3500g, 자연 질식 분만으로 태어난 남아로 생후 37개월경 본원

내원하여 효소 진단법을 통해 뮤코다당체 침착증 2형으로 진단받았다.

환아는 2남 중 첫째로 가족력상 특이 소견은 없었다. 대두증 및 언어 및 발달 지연을 주소로 내원하였으며 내원 당시 환아의 키는 98.6 cm (50 -75 백분위수), 체중은 20.5kg (>97 백분위수)이었으며 투박한 얼굴 모양과 조막손(claw hand), 다수의 몽고 반점을 보였다. 소변의 GAG 농도는 561 CPC unit/g Creatine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Creatine)이었으며, TLC 검사상 Keratan or Chondroitin sulfate, heparan sulfate, dermatan sulfate band가 확인되었다. 백혈구에서 측정된 Iduronate sulfatase의 활성도는 0.13 (음성대조군: negative control 1.63)으로 저하되어 있었다. IDS gene, mutation 검사상, IDS 유전자의 596번째 염기부터 599번째 염기가 결손(deletion)되면서 199번째 아미노산인 Lysine이 Arginine으로 치환되고 이후에 frame shift와 함께 13번째 아미노산이 stop codon으로 변하는 돌연변이가 이형접합체로 발견되었다. 이 돌연변이는 이미 문헌에 보고된 변이(known variation)로 질환과 관련된 돌연변이였다. 진단 후 환아는 생후 49개월부터 Idursulfase (Elaprase®) 0.5mg/kg 를 매주 정맥 투여 받고 있다. 치료 1년 후 소변의 GAG 농도는 382 CPC unit/g Creatine(참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Creatine)였다. 복부 초음파상 간비비대는 치료 전보다 호전된 양상을 보였으며 (간 직경: 16.33cm to 11.9 cm, 비장 직경 : 11.5cm to 9.3 cm) 관절이 약간 부드러워지는 소견 보였다. 추후 지속적인 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

Case 5.

Patient 5은 재태주령 40주, 출생 체중 3680g, 자연 질식 분만으로 태어난 남아로 생후 16개월에 본원에 내원하여 효소 진단법을 통해 뮤코다당체 침

착증 2형으로 진단받았다.

환아는 2남 중 둘째로 patient 4의 동생이었다. 치과 치료 중 환자의 형과 같은 구강 구조 및 근골격 구조 보여 본원으로 전원되었으며 내원 당시 환아의 키는 80 cm (25-50 백분위수), 체중은 12.7 kg (90-95 백분위수)이었으며 경도의 척추 후만증과 다수의 몽고 반점을 보였다. 소변의 GAG 농도는 600.7 CPC unit/g Creatine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Creatine)이었으며 백혈구에서 측정된 Iduronate sulfatase의 활성도는 0.2 nmol/4hr/mg protein (정상치: 11-88 nmol/4hr/mg protein)으로 저하되어 있었다. 진단 후 환아는 생후 29개월부터 Idursulfase (Elaprase®) 0.5mg/kg 를 매주 정맥 투여 받고 있다. 치료 1년 후 소변의 GAG 농도는 382 CPC unit/g Creatine (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Creatine)였다. 복부 초음파상 간비비대는 치료 전보다 호전된 양상을 보였으나 (간 직경: 11.9 cm to 10.7 cm), 비장의 크기는 큰 변화가 없었다(비장 직경: 10.09cm to 10.6cm) 관절은 약간 부드러워지는 소견 보였다. 추후 지속적인 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

Case 6.

Patient 6은 재태주령 40주, 출생 체중 3600g, 자연 질식 분만으로 태어난 남아로 생후 4개월에 본원에 내원하여 효소 진단법을 통해 뮤코다당체 침착증 2형으로 진단받았다. 환아의 외삼촌이 뮤코다당체 침착증 2형으로 사망한 가족력이 있었으며 이를 통해 환아의 어머니는 자신이 ISD 유전자의 이형접합체 보인자(heterozygous carrier of IDS gene mutation)라는 것을 알고 있어 환아를 임신했을 당시 융모막 융모 검사(chorionic villi sampling)를 통해 IDS 유전자 분석을 시행 받았다. 융모막 융모 검사 검체에 대한 IDS 유전자 검사 결과, 1402번째 염기(cytosine)가 결실되는 frameshift mutation이 이

형접합체로 발견되었으며 용모배양검사에서도 동일한 변이를 확인하여 환아는 뮤코다당체침착증 2형으로 진단되었다. 출생 직후 신체 검진 상 다수의 몽고반점이 등과 엉덩이 부분에서 관찰되었으나 (그림 1), 다른 뮤코다당체침착증을 의심할만한 증상은 없었다. 생후 3개월째 환자의 백혈구와 피부 섬유아세포(cultured skin fibroblast)에서 효소 활성도를 측정하였고 이는 각각 0.13 nmol/4hr/mg protein (정상치:18-57 nmol/4hr/mg protein) 와 0.18 nmol/4hr/mg protein (정상치: 26-108 nmol/4hr/mg protein) 을 보였다. 소변의 GAG 농도는 1632 CPC unit/g Cr (참고치: 9세 이하 < 175 CPC unit/g Cr) 였다. 생후 4개월째 환아는 효소대체요법치료를 시작하였으며 치료 시작 시 투박한 얼굴을 보이기 시작하였으나 관절 구축 등 다른 증상은 보이지 않았다. 환아의 연령을 고려하여 Idursulfase (Elaprase®) 0.1 mg/kg의 용량으로 매주 정맥 투여하기 시작하여 매 2주마다 0.1mg/kg씩 증량하여 10주째에 일반적인 치료 용량인 0.5mg/kg까지 증량하였다. 치료 시작 6개월 후 환아의 소변 GAG 농도는 315.8CPC unit/g Cr까지 감소하였다. 외관상 환아의 투박한 얼굴 모양이 부드러워졌으며 아직까지 관절 구축 등 다른 증상은 보이지 않으며, 복부 초음파 및 심장 초음파 소견도 정상이었다. 현재 환아의 키는 90 백분위수, 체중은 75 백분위수이고 현재 환아의 발달은 목가누기, 뒤집기, 혼자 앉기, 잡고 서기 등이 가능하다.

Discussion

재조합 인간 단백질 (recombinant human proteins)로 만든 효소 대체 요법 (Enzyme replacement therapy)은 고셔병 (Gaucher disease)², 파브리병 (Fabry disease)^{3,4}, 뮤코다당체침착증 1형, 2형, 6형(mucopolisaccharidosis type I^{5,6}, and mucopolisaccharidosis type 6⁷)에서 시행되고 있

며 효과가 있는 것으로 알려지고 있다.

뮤코다당체침착증 1형은 (Hurler's disease, Hurler, Scheie's disease and Scheie's disease) 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 α -L-iduronidase의 결핍에 의해 발생한다. 일반적으로 heparin sulfate와 dermatan sulfate가 주로 축적되며 100,000 출생당 1명 정도의 발생율을 보이는 것으로 알려져 있다⁸⁻¹¹. 이 질환은 관절 제한, 각막 혼탁, 심장 판막을 침범하는 임상 양상을 보이며, 뮤코다당체침착증 1형의 가장 심한 형태인 Hurler's disease는 주로 2세 이후부터 진행성 뇌 병변을 보이는 특징을 가진다. 약한 형태의 뮤코다당체 침착증 1형 환자는 거의 정상에 가까운 지능을 가지는 특징을 보인다^{12,13}.

뮤코다당체침착증 2형(Hunter's disease)은 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 iduronate-2-sulfate sulfatase 결핍에 의해 heparin sulfate와 dermatan sulfate가 주로 축적되며 눈은 침범하지 않는 특징을 가지고 있다. 뮤코다당체침착증 2형의 임상 양상은 뇌신경계통을 침범하는 정도에 따라 다양하게 나타난다. 뮤코다당체침착증 2형은 65,000명 출생당 1명 정도의 발생율을 보인다¹².

일차적인 뇌신경계의 침범을 보이는 심한 양상의 뮤코다당체침착증 1형 (Herler's disease)에 있어 일차치료는 조혈모세포 이식(hematopoietic stem cell transplantation)이며, 일찍 시행한 경우 신경 발달 합병증과 관련된 증상의 진행을 막을 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁻¹⁷.

뮤코다당체침착증 1형에서 효소대체요법으로 사용되는 Laronidase (Aldurazyme®)은 transduced CHO cells expressing the human cDNA를 통해 생산된다. 뮤코다당체침착증 1형 환자에 대한 효소 대체요법의 첫번째 임상 시험은 2001년에 보고되었으며, 12명의 환자를 대상으로, Laronidase (Aldurazyme®)을 매주 투여 하였을 때, 소변 GAG 배출이 현격히 감소하고, 간과 비장의 크기가 거의

정상까지 줄어드는 것으로 보고하였다¹⁸. 이후 45명의 환자를 대상으로 Laronidase(Aldurazyme®) 0.53 mg/kg 시험군과 위약을 투여한 대조군을 비교한 26주간의 임상에서 폐기능(forced vital capacity)의 향상과 6분 걷기 능력 시험(6 minutes walking test) 결과의 향상을 보임을 보고하였으며¹⁹, 2003년에 FDA의 승인을 받기에 이르렀다.

뮤코다당체침착증 2형 환자에서 Idursulfase (Ela-prase®) 투여 효과에 대한 임상 시험은 12명의 환자를 대상으로 24주간 투여하여 소변 GAG 배출의 감소와, 간과 비장의 크기 감소, 6분 걷기 능력 시험 결과의 향상에 대한 효과를 확인하였다²⁰. 이후 96명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1년간 투여시 6분 걷기 증력 및 폐기능의 향상에 효과가 있음이 입증되었다²¹.

이와 같이 뮤코다당체 침착증 환자에서 효소대체 요법의 치료는 안전하고 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 특히 많은 연구에서 뮤코다당체침착증 1형에 대한 Laronidase (Aldurazyme®)의 임상적, 생화학적 치료 효과 및 안전성에 대해 보고하고 있다^{19,22,23}.

그러나, 효소대체요법은 완치 요법(curative therapy)이 아니고 환자가 비가역적인 기관이나 계통의 변화가 생겼다면 증상을 호전시키지는 못한다. 따라서, 뮤코다당체침착증 환자의 효소대체요법 치료에 있어서 그 효과에 영향을 주는 것은 진단시의 환자의 연령과 당시 환자의 증상의 중증도, 그리고 효소 대체 요법을 시작한 시기일 것으로 생각된다. 뮤코다당체 침착증은 다른 리소좀 축적 질환들과 마찬가지로 빠르게 진행되는 질환이므로 어린 나이에 빠른 진단을 통해 빨리 치료를 시작하는 것이 비가역적인 손상을 최소화할 수 있을 것으로 생각된다. 특히 최근에는 신생아 선별검사법이 다양해지고 혈액 내에서 리소좀에 전구 물질이 축적되면 비특이적으로 증가되는 물질들이 밝혀지고 있어 향후 신생아 선별 검사에서 조기에 진단되어 질 수 있을 것으로 전망된다. 뮤코 다당체 침착증은

간단한 소변 검사로 선별 검사가 가능하고, 출생 직후 혹은 영아기에는 전신에 광범위하게 분포하는 몽고 반점 이외에는 뮤코다당체 침착증의 특징적인 임상 양상을 보이지 않는 경우도 있으므로 다수의 몽고 반점을 보이는 환아에서 소변검사를 통한 선별 검사를 시행하는 것도 이른 시기의 진단에 도움이 될 것으로 생각된다. 그러나 소변 선별 검사의 정상치가 연령별로 차이가 있고 정확성이 중요하므로 검사 경험이 많은 의료진과 검사실에 의뢰하여 검사하는 것도 중요하겠다.

뮤코다당체침착증에서 효소 대체 요법은 만5세 이상의 소아에서 시행하도록 하고 있으나 최근에는 이른 나이에 진단을 받는 환아들이 증가하고 있으며 본원에서는 만 5세 이전에 효소대체요법을 시행한 7명의 환아를 보고하는 바이다. 본원에서 현재까지 치료를 시도한 결과 Laronidase (Aldurazyme®)와 Idursulfase(Ela-prase®)는 각각 5세 미만의 뮤코다당체 침착증 1형과 2형 환자에 있어 비교적 안전하며 치료 효과가 좋은 것으로 생각된다. 추후 더 많은 환아들에 대한 지속적인 추적 관찰을 통해 효소 대체 요법의 장기적인 효과에 대해 평가해야겠다.



그림 1. Patient 6의 생후 4개월 경 사진. 생후 4개월경 내원 당시 환아는 전신의 몽고 반점 외에는 뮤코다당체침착증의 다른 임상 소견은 보이지 않았다.

References

1. T. Andrew Burrow RJH, Nancy D. Leslie, Bradley T. Tinkle and Gregory A. Grabowski
Gregory A. Grabowski Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2007;19:628-35.
2. N.W. Barton ROB, J.M. Dambrosia, A.M. Di Bisceglie, S.H. Doppelt, S.C. Hill, H.J. Mankin, G.J. Murria,, R.I. Parker CEA, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *New Eng J Med* 1991;324:1464-70.
3. R. Schifflmann JBK, H.A. Austin 3rd, S. Sabnis, D.F. Moore, T. Weibel, J.E. Balow, R.O. Brady,. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial, . *JAMA* 2001 285: 743-9.
4. C.M. Eng NG, W.R. Wilcox, D.P. Germain, P. Lee, S. Waldek, L. Caplan, G.E. Linthorst, R.J. Desnick,. Safety and efficacy of recombinant human alphagalactosidase A replacement in Fabry's disease. *New Eng J Med* 2001 345: 9-16.
5. J.E. Wraith LAC, M. Beck, E.H. Kolodny, G.M.Pastores, J. Muenzaer, D.M. Rapoport, K.I. Berger,S.J. Swiedler, E.D. Kakkis, et al., . Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized,double-blinded, placebo controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase),. *J Pediatrics* 2004;144:581-8.
6. E.D. Kakis JM, G.E. Tiller, L. Waber, J. Belmont, M. Passage, B. Izykowski, J. Phillips, R. Doroshow,I. Wallot, R. Hoft, E.F. Neufeld, . Enzymereplacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *New Eng J Med* 2001;344:182-188.
7. P. Harmatz DK, R. Giugliani, N. Guffon, E.L. Teles, M.C. Miranda, Z.F. Yu, S.J. Swiedler, J.J. Hopwood,. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a Phase 2 open-label clinical study of recombinant human Nacetylgalactosidase-4-sulfatase, . *Pediatrics* (2005) 115 681-9.
8. Lowry RB AD, Toone JR, et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 1990;85:389-90.
9. Meikle PJ HJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 2 1999;281:249-54.
10. J. N. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997;101 (3):388-58.
11. Poorthuis BJ WR, Kleijer WJ, et al. The frequency of infanlyosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-6.
12. Neufeld EF MJ. The mucopolysaccharidoses.In:Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors.The metabolicand molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York:McGraw-Hill 2001.
13. Scott HS BS, Gal A, et al. Molecular genetics of muco-polysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. . *Hum Mutat* 1995; 6 (4):: 288-302.

14. Whitley CB BK, Chang PN, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet* 1993;46:209-18.
15. Vellodi A YE, Cooper A, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child* 1997;76 (2): :92-9.
16. Peters C SE, Anderson J, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998;91 (7):: 2601-8.
17. Guffon N SG, Maire I, et al. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatrics* 1998:119-25.
18. Kakkis ED MJ, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344 (3):182-8.
19. Wraith JE CL, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatrics* 2004;144 (5):: 581-8.
20. Muenzer J G-CM, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007;90:329-37.
21. Muenzer J WJ, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8:465-73.
22. Kakkis ED MJ, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;;344:182-188.
23. JE. W. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:489-506.