

# 동아시아 지역 뮤코다당증 환자의 분포와 치료에 대한 현황과 전망

한양대학교 한양대구리병원 소아청소년과, 성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과<sup>1</sup>

조 성 윤 · 진 동 규

## Distribution of Patients with Mucopolysaccharidosis in East Asia and Current Status and Prospect for Treatment

Sung Yoon Cho, Dong-Kyu Jin<sup>1</sup>

Department of Pediatrics, Hanyang University Guri Hospital, Gyunggido, Korea  
Samsung Medical Center<sup>1</sup>, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

뮤코다당증은 리소좀 축적 질환 중 하나로 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)을 분해하는 특정 효소의 결핍으로 인해 유발된다. 리소좀 내 글리코사미노글리칸이 축적이 되면 세포, 조직, 기관의 기능부전을 초래하게 된다. 뮤코다당증은 7가지의 아형이 있으며 11개의 효소가 관련되어 있다. 뮤코다당증 II형인 헨터 증후군은 성염색체 열성 유전이며, 그 외의 형은 모두 상염색체 열성 유전이다<sup>1)</sup>. 뮤코다당증의 각 아형별 발병률은 드물지만, 이 아형들을 합쳤을 때 전반적인 발병률은 1:22,000-52,000으로 그리 드문 질환이 아니다. 아시아는 전세계에서 가장 인구가 많은 지역으로 약 43억의 인구가 살고 있으며 현재 전세계 인구의 60%를 차지한다. 즉 아시아의 뮤코다당증 환자는 약 80만명-200만명 정도로 전반적인 빈도는 드물지 않다. 그러나 이 환자들 중에 효소 치료를 받고 있는 환자의 비율은 나라마다 차이가 있으며, 의료비 지원과 관련된 상황도 나라마다 다르다.

### 본 문

#### 1. 나라별 뮤코다당증의 발생빈도 및 아형 별 분포

뮤코다당증은 발병률이 흔치 않고, 임상 증상의 정도가 다양하여 쉽게 진단되지 않고, 진단을 위한 검사 기술이 필요하다는 점에서 실제 발병률보다 적게 평가될 수 있으므로 정확한 발병률을 알기는 쉽지 않다. 문헌 검색을 했을 때, 뮤코다당증 전체에 대한 나라별 발병률 등 역학 자료는 많지 않으나, 뮤코다당증의 각 아형 별 분포는 나라마다 상당한 차이를 보인다(Table 1). 아시아 지역은 서양에 비해 I형의 빈도는 낮고 II형의 빈도는 상당히 높아서 7가지 아형 중에서 II형이 가장 흔하다. 우리나라나 대만, 일본, 말레이시아 등 아시아 지역의 데이터를 비교해 보았을 때 서양 데이터에 비해 이러한 빈도의 차이는 분명하게 확인되었다. 뮤코다당증 III형의 경우는, IIIA형과 IIIB형이 IIIC형이나 IIID형에 비해 흔한 편인데, 독일, 네덜란드, 호주, 캐나다에서는 IIIA형이 III형중에서 가장 흔한 반면, 브라질, 터키, 그리스, 대만에서는 IIIB형이 가장 흔했다<sup>2-8)</sup>. 우리나라의 경우는 IIIA형과 IIIB형이 거의 비슷한 수준으로 흔하다. IVA형의 경우 북아일랜드에서 가장

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81  
삼성서울병원 소아청소년과  
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043  
E-mail: jindk@skku.edu

**Table 1. 나라별 뮤코다당증 발생빈도와 아형의 분포 (문헌 조사 및 각 지역 전문의 정보 제공)**

References	Area	Study period	Incidence of all MPS (/100,000)	No. of all MPS	MPS I (%)	MPS II (%)	MPS III (%)	MPS IV (%)	MPS VI (%)	MPS VII (%)
Lowry and Renwick [1971] <sup>27)</sup>	British Columbia	1952-1968	2.14	13	54	31	0	15	0	0
Schaap and Bach [1980] <sup>28)</sup>	Israel	1974-1979		21	19	38	24	10	10	0
Lowry et al. [1990] <sup>29)</sup>	British Columbia	1952-1986		25	36	24	16	24	0	0
Coelho et al. [1997] <sup>4)</sup>	Brazil	1982-1995		211	29	13	22	13	21	2
Nelson [1997] <sup>9)</sup>	Northern Ireland	1958-1985	4	34	41	18	9	32	0	0
Poorthuis et al. [1999] <sup>6)</sup>	Netherlands	1970-1996	4.5	329	26	15	42	8	3	6
Meikle et al. [1999] <sup>5)</sup>	Australia	1980-1996	3.55	150	23	15	37	13	11	1
Applegarth et al. [2000] <sup>2)</sup>	British Columbia	1972-1996	1.93	20	30	5	15	20	15	15
Nelson et al. [2003] <sup>30)</sup>	Western Australia	1969-1996	3.43	22	27	9	50	5	9	0
Baehner et al. [2005] <sup>3)</sup>	Germany	1980-1995	3.53	474	20	18	45	11	6	0
Malm et al. [2008] <sup>31)</sup>	Sweden	1975-2004	1.75	52	38.5	15.4	38.5	3.8	3.8	0
Malm et al. [2008] <sup>31)</sup>	Denmark	1975-2004	1.77	33	30.3	15.2	24.2	27.3	3	0
Malm et al. [2008] <sup>31)</sup>	Norway	1979-2004	3.08	45	60	4.4	8.9	24.4	2.2	0
Lin et al. [2009] <sup>12)</sup>	Taiwan	1984-2004	2.04	130	6	52	19	16	7	0
Dr. Giugliani [2012]	Brazil	1999-2012		978	19.7	29.9	13.6	12.3	23.4	1.1
Dr. Jin [2013]	Korea	1994-2013		147	12.9	57.8	18.4	9.5	1.4	0
Dr. Okuyama [2013]	Japan	1982-2009	1.69	467	15.2	54.6	17.3	9.9	1.7	1.3
Dr. Meng [2013]	China	2000-2010		100	18	46.6	6	20.5	7.9	0
Dr. Ngu [2013]	Malaysia	2003-2013		52	7.7	50	11.5	3.8	13.5	3.8

흔한 빈도(1.31명/10만명 출생아)를 보였는데, 이는 “founder effect” 가능성이 있어 보인다<sup>9)</sup>. IVB형은 매우 드물어서 네덜란드, 브라질, 독일에 2-5명 정도가 발견되었고 대만에서는 없었으며, 우리 나라에는 1명이 있다. VI형의 경우 나라마다 빈도의 차이가 큰 편이다. 브라질의 경우 전체 뮤코다당증 중에 20% 이상이 VI형으로 상당 부분을 차지하고 있다<sup>4)</sup>. 아시아 내에서도 우리나라(1.4%)와 일본(1.7%)은 적은 편이나, 대만(7%)이나 말레이시아(13.5%)는 상대적으로 많은 편이다. VII형의 경우는 태아 수중으로 질환을 의심하는 경우가 흔하며<sup>10)</sup>, 뮤코다당증 중에서는 제일 드문 아형으로 아직 우리 나라에서는 발견되지 않았다.

뮤코다당증과 같은 리소좀 축적 질환의 발생빈도를 조사하는 것은 고가의 신약을 치료에 적용할 때, 혹은 신생아 선별 검사 프로그램을 도입할 때, 비용 대비 혜택을 판단하는데 중요한 전제 조건이 된다. 인종간 각 아형의 발생 빈도와 임상 양상에 차이가 있을 수 있으며, 현재까지 아시아 지역을 대상으로 한 조사는 많이 이루어지지 않았다. 앞으로 아시아 지역을 대상으로 한 대규모 연구를 통해 뮤코다당증 전체 및 각 아형의 정확한 빈도에 대한 조사가 필요하다.

## 2. 아시아 지역 나라별 뮤코다당증 분포 및 치료 현황

뮤코다당증에 대한 발병률을 연구한 문헌은 많지 않다. 참고 문헌마다 나라 전체가 아닌 한 센터를 기준으로 평가를 하거나, 조사 시기도 다르고, 절대적인 환자 숫자에도 차이가 있으므로, 이를 동등하게 비교하기에는 무리가 있으나, Table 1을 보면 인종간 아형간 어느 정도의 차이가 있음을 파악할 수는 있다. 특히 아시아 지역의 문헌은 매우 부족하여, 최근 동향을 파악하기 위해 각 나라에서 뮤코다당증을 전문적으로 치료하고 있는 전문가들을 통해 정보를 수집하였다.

### 1) 대한민국

우리나라의 경우, 뮤코다당증 환자를 전문적으로 진단하고 치료하고 있는 삼성서울병원의 자료에 근거했을 때, 1994년에서 2013년까지 총 147명의 환자가 진단되었으며 그 중에 54.6%가 뮤코다당증 II형으로 가장 많았으며 두 번째가 III형(18.4%), 세 번째가 I형(15.2%), 다음으로 IV형(9.5%), VI형(1.4%)이었으며 아직까지 VII형은 발견되지 않았다. 효소 보충 요법은 I형은 2004년, VI형은 2008년, II형은 2009년부터

터 가능해졌으며, IVA는 현재 임상 시험 중이다. 뮤코다당증(I형, II형, VI형)을 포함하여 고셔병 1형, 파브리병, 폼페병 등의 리소좀 축적 질환이 모두 효소 보충 요법이 가능하며, 확진이 되면 누구나 치료를 받을 수 있다. 우리나라는 이러한 환자들의 진료비 대부분을 국가에서 지원하고 있다. 특히 중증 신경계 증상을 보이는 II형 환자들도 국가 지원 하에 효소보충요법을 시행 받고 있다. 뮤코다당증 II형인 헌터증후군에 대해서는 2002년에 미국에서 효소치료제(Elaprase<sup>®</sup>, idursulfase; Shire HGT Pharmaceuticals, Cambridge, MA)가 개발되어 미국은 2006년, 유럽은 2007년, 우리나라는 2009년부터 치료가 가능해졌다. 최근에는 뮤코다당증 II형에 대한 신약(Hunterase<sup>®</sup>, idursulfase beta; Green Cross Corp., Yongin, Korea)을 세계에서 두 번째로 국내 자체 개발하여<sup>11)</sup> 2012년 1월 식품의약품안전청으로부터 품목 허가 승인을 받고, 2012년 가을부터 우리나라에서 본격적으로 환자들이 치료를 받고 있으며, 2013년에는 국외 몇몇 나라로 수출이 되기 시작하였다. 세계보건기구로부터 신약으로 인정받았으며, 무엇보다 일본, 대만, 미국, 브라질 등을 포함하는 전세계 임상을 앞두고 있어 국내 바이오 산업의 상당한 발전이 기대되고 있다. 또한 국내 약 개발로 인해 약값이 절감되고, 공급 차질로 인한 불안감이 상당부분 해소되었다.

## 2) 일본

일본은 II형의 발생빈도가 미국이나 유럽과 비슷하다고 추정되나, 그 외의 아형이 적어서 II형이 뮤코다당증 전체의 반 이상을 차지한다. 이러한 경향은 한국과 대만 등의 동아시아 지역에서 유사하게 나타난다. 일본의 정확한 발생률은 알려지지 않고 있으나, 2011년 12월에 출판된 일본 뮤코다당증 전문서적인 '뮤코다당증 update'에 의하면, 1982-2009년에 467명이 뮤코다당증으로 진단 받았다. 출생수로부터 산출한 일본의 뮤코다당증의 발생률은 1/59,000명이지만, 실제로는 이보다 더 많을 것으로 추정된다. 아형의 빈도는 우리나라와 상당히 비슷하여 II형이 54.6%로 가장 흔하며, III형이 17.3%, I형이 15.2%, IV형이 9.9%, VI형이

1.7%이며, VII형이 1.3%이다. 우리나라와 마찬가지로 일본에서는 고셔병, 파브리병, 폼페병, 뮤코다당증 I, II, VI형에 대한 효소 보충 요법이 가능하며, 특히 헌터증후군 치료는 2007년부터 가능했다. 일본은 국민의료보험으로 국가가 70%를 부담하고, 개인이 30%를 부담한다. 만 6세 미만은 의료비 전액이 면제가 되고, 동경의 경우 만 15세 미만에 대해 전액 면제가 된다. 또한 희귀질환 제도인 소아만성특정질환대책과 난치성질환 대책을 통해 자기부담액 30%에 대해서도 국가차원에서 전액 지원을 한다. 특히 난치성질환 대책은 환자의 130가지 희귀질환에 대한 의료비 지원뿐만 아니라 그 중에 56가지 희귀질환에 대한 연구비 지원 사업을 통해 질환의 원인과 치료법 개발에 대한 연구를 적극적으로 지원하고 있다.

## 3) 대만

대만의 경우 1984년에서 2004년까지 21년간의 조사에 의하면<sup>12)</sup>, 뮤코다당증의 발생빈도는 10만명당 2.04명이었다. 대부분의 아시아 지역의 다른 나라와 마찬가지로 II형이 52%로 가장 흔하며, III형이 19%, IV형이 16%, VI형이 7%, I형이 6% 순이었다. 대만의 국민건강보험공단은 1995년에 도입되었으며, 희귀질환과 관련 약제 관련 제도는 2000년에 시작되었다. 국민건강보험공단은 고셔병 1형, 폼페병, 파브리병, 뮤코다당증 I, II, VI형이 확진된 환자들에 대해 효소보충 요법과 관련된 비용을 전액 지원한다. 유일한 예외는 중추신경계를 침범한 중증 뮤코다당증 2형, 고셔병 2형과 3형이다. 그러나 어린 나이의 고셔병 3형과 중등증 뮤코다당증 2형의 경우도 매년 심의를 통해 통과한 경우에 한해 효소 보충 요법을 받고 있다. 효소 보충 요법의 적용에 대한 심의는 보건복지부 장관 산하에 건강보험관리공단의 심의회가 시행하며, 인증된 유전학 전문가와 희귀질환 전문가가 효소보충요법에 대한 지원을 적용할 수 있다. 최근 뮤코다당증 I형과 II형에 대한 신생아 선별 검사가 dried blood spot을 통해 시작하여 대만 내 이들 질환의 빈도를 더 정확하게 추정할 수 있을 것으로 예상된다<sup>13)</sup>.

#### 4) 중국

중국은 인구가 매우 많기 때문에 뮤코다당증 등 희귀질환 환자수도 상당히 많은 편이다. 중국의 뮤코다당증의 각형에 대한 정확한 발병률 정보는 없으나 일반적으로 중국에서는 II형과 IVA형이 대부분을 차지한다. 중국에서 뮤코다당증을 전문적으로 보는 북경의 Peking Union Medical College Hospital (PUMCH)의 자료에 따르면 2000-2010년 약 10년동안 조사된 뮤코다당증 환자는 총 100명으로 II형이 46.6%로 가장 흔했고, IVA형이 20.5%, I형이 18%, VI형이 7.9%, III형이 6%였다. 중국에서는 뮤코다당증에 대한 효소보충요법과 같은 특별한 치료가 일반화되어 있지 않다. 리소좀 축적 질환 중 유일하게 고셔병에 대한 cerezyme만이 효소 보충 요법 치료가 가능하다. 따라서 현재는 뮤코다당증 각 증상에 대한 대증적 치료만이 가능하다. 드물게 조혈모세포이식이 행해지고 있지만 임상적 효과에 대해서는 장기간 추적 관찰이 필요하다. 중국의 뮤코다당증 환자는 일반인과 마찬가지로 지역별로 공통적인 의료보험제도에 따라 적용을 받고 있으며, 뮤코다당증과 같은 희귀질환에 대한 별도의 의료지원 제도는 없다. 몇몇 헌터증후군의 경우, 환자가 개인적으로 다른 나라에서 효소 치료 약제를 직접 구매해서 치료를 받는 경우도 있다. 최근 경제적 발전과 분자유전학적 진단 기술의 발전 및 검사 비용의 감소로 중국에서 뮤코다당증의 진단률이 증가되고 있다. 따라서 치료약제가 개발되었어도 치료를 받지 못하는 대부분의 뮤코다당증 환자들을 보는 전문가들이 국가적 차원의 의료비 지원의 필요성에 대해 호소하고 있다. 최근 상하이에서는 거주민에 한해서 리소좀 축적 질환을 포함한 몇몇 희귀질환에 대해서 효소 보충 요법과 같은 치료비의 80%를 지원해주는 사업을 시작했다.

#### 5) 말레이시아

Kuala Lumpur 병원은 말레이시아에서 리소좀 축적 질환과 같은 유전대사질환 환자를 치료하는 가장 큰 병원이다. 이 병원에서 최근 10년동안 뮤코다당증 환자 52명이 진단되었고, I형이 4명, II형이 26명, IIIA형이

4명, IIIB형이 2명, IVA형이 7명, VI형이 7명, VII형이 2명이었다. 국가 등록 사업이 실행되지 않고 있으므로 나라 전체의 통계는 알 수 없으나 다른 질환의 경우를 미루어보아 말레이시아 전체의 발생 빈도는 이 병원의 발생빈도의 두 배 정도가 된다고 한다. 매년 50만명의 출생률을 감안했을 때 말레이시아의 뮤코다당증 발생률은 10만명당 약 2명 정도로 계산된다. 말레이시아의 의료서비스는 크게 두 가지로 구분된다. 국가에서 대부분을 지원하고 환자가 최소한의 비용을 부담하는 공공 보건소와 보건복지부 산하 병원이 있는 반면, 민간 의료 보험을 포함하여 개인이 의료비를 지불하는 개인 의원과 사립병원이 있다. 효소 보충 요법을 받으려면 보건복지부 산하 병원을 통해서만 가능하다. 대표적인 보건복지부 산하 병원인 Kuala Lumpur 병원은 2006년에 효소 보충 요법을 최초로 시작하였으며, 이후 23명의 환자가 국가로부터 전액 보조를 받아가며 효소 보충 요법을 시행하고 있다. 현재는 고셔병, 폼페병, 뮤코다당증 I형, II형, VI형에 대하여 효소 보충 요법이 가능하다. 그러나 52명의 뮤코다당증 환자 중에 1명의 I형 환자, 4명의 II형 환자, 3명의 VI형 환자 총 8명만이 치료를 받고 있으며, 나머지 상당수의 뮤코다당증 환자가 아직 치료를 시작하지 못하고 있다. 이는 최근 2년간 효소 보충 요법에 필요한 예산을 동결시켰기 때문으로, 나머지 환자들에 대한 의료비 지원을 위해 환자 환자부 모모임 및 전문가들이 노력 중에 있다.

### 3. 뮤코다당증의 치료 방법의 현재와 미래

#### 1) 효소 보충 요법

현재 뮤코다당증 I형, II형, VI형에 대한 효소 보충 요법이 시행되고 있으며, IVA형은 임상 시험 중에 있다. 현재의 약제로는 연조직에서의 효과를 통해 장기비대나 심장, 호흡기계 기능, 성장 향상에는 긍정적이지 않지만, 이미 형성된 장애인 심장판막질환, 골격계 변형 등에 대한 효과는 미미하다<sup>11, 14, 15</sup>. 특히 뇌는 뇌혈관장벽으로 인해 혈액에서 중추신경계 안으로 약물 전달이 되지 않으므로 인지 장애 등의 신경학적 이상을 회복시키기 어렵다. 신경증상이 심각한 III형에 대한 치료제는

네덜란드와 영국의 병원에서 IIIA형 환자 12명을 대상으로 척수강 내 약물 투여 1/2상 임상 시험이 완료되었고, 현재 이 환자들에 대한 장기간 안전성에 대한 임상 시험이 진행 중이다. 또한 프랑스에서는 IIIA형 환자 4명을 대상으로 SGSH유전자와 SUMF1유전자의 cDNA를 adeno-associated 바이러스 벡터를 통해 뇌 내로 투여하는 임상시험을 시행하였다.

## 2) 조혈모세포 이식

뮤코다당증 I형 환자들에서 조혈모세포이식이 장기간 생존률을 증가시키고 신경 증상의 진행을 막는 효과가 있다고 알려져 있으나<sup>16, 17)</sup>, 그 외 다른 형태 뮤코다당증 환자들에서는 효과가 뚜렷이 증명되지 않은 상태이다. 또한 이식 실패의 위험성, 이식편대숙주병과 같은 이식 자체의 합병증의 위험성이 있어서 모든 형에서 표준적인 치료로 고려되지는 않는다.

## 3) 화학적 사페론

사페론 분자는 특정 돌연변이를 가진 불활성 효소의 활성 위치에 결합하여 효소 단백질이 정상적인 3차원 구조를 가지도록 함으로써 효소의 활성도를 높여주는 분자이다. 잘못된 구조를 가진 효소 단백질이 소포체(endoplasmic reticulum)에서 분해되는 것을 막아서 효소가 리소좀 안으로 들어가 작용을 하도록 하는 것이다.

## 4) 기질 감소 치료

기질 감소 치료는 분해 이전 기질의 합성을 줄이는 기전을 이용한 치료방법이다<sup>18)</sup>. 고셔병 치료에 쓰이는 miglustat이 그 예이며, 뮤코다당증에서는 rhodamine B과 genistein이 연구 개발 중에 있다. Genistein은 뮤코다당증 III형 환자 10명을 대상으로 한 연구에서 뮤코다당의 축적을 줄이고 인지기능을 향상시킨다고 보고된 바 있다<sup>19)</sup>. 화학적 사페론이나 기질 감소 치료 등 작은 분자 화합물 치료는 정맥 주사로 투여하는 분자량의 큰 효소 단백질에 비해 뇌혈관장벽을 통과할 가능성이 더 높은 경구 약제이다.

## 5) 유전자 치료

유전자 치료는 돌연변이가 있는 IDS 유전자를 정상 IDS 유전자로 대체하는 치료로서 바이러스 벡터나 줄기세포를 이용한 유전자 전달 체계를 이용한 방법이 동물 모델을 통해서 연구되고 있다<sup>20)</sup>.

## 6) 고용량 효소 보충 요법

정맥 주사를 통해 효소 보충 요법에 사용되는 일반적인 효소 용량의 5배 이상의 고용량 효소를 헌터증후군 동물 모델에 정맥 주사한 결과 뇌실 확장 정도가 호전되고 뇌병리가 개선되었다는 연구가 보고되고 있다<sup>21, 22)</sup>. 국내 연구진에 의한 다른 단기간 실험에서도 뇌 GAG가 감소되고 걸음 양상이 개선되는 등 인지 기능에 대한 개선 경향도 확인되었다. 그러나 아직까지 사람을 대상으로 한 연구 결과는 없으며, 안전성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

## 7) 효소를 직접 뇌로 전달하는 치료법

효소 보충 요법에 사용되는 단백질 효소는 분자량이 커서 뇌혈관장벽을 통과할 수 없으므로 신경증상이 있는 뮤코다당증 환자의 뇌신경 증상을 호전시킬 수 없다. 이에 척수강 내 또는 뇌실 내로 효소를 직접 투여하여 신경계로 전달하는 치료법에 대한 연구가 시행되고 있다<sup>23-25)</sup>. 실제 국내 연구진에 의해 헌터증후군 동물 모델에서 척수강내 효소 주입 실험 결과 뇌병리 개선에 효과적임이 확인되었다<sup>26)</sup>. 또 다른 방법으로 인슐린 수용체를 이용한 trojan horse 방법과 같은 특별한 전달 체계를 이용하여 효소 단백질의 구조를 변형시켜 큰 분자가 뇌혈관 장벽을 통과하게 하여 신경계 안으로 전달하는 방법이 연구되고 있다.

## 4. 아시아 지역 뮤코다당증 관련 협력 체계의 구축

### 1) 아시아 태평양 뮤코다당증 네트워크(Asian Pacific MPS network, APMN)

뮤코다당증은 질환의 빈도가 낮으므로 이러한 질환을 전문적으로 치료할 수 있는 전문가들도 많지 않다.

그러므로 아시아뿐만 아니라 태평양, 나아가 전세계의 뮤코다당증 환자들에게 보다 나은 치료를 제공하기 위해 아시아 지역 전문가들이 전문적인 경험과 지식을 효율적으로 공유하고 국제적으로 협력할 필요가 있다. 이러한 협력 체계에 대한 필요성을 바탕으로, 2013년 1월에 우리나라, 일본, 대만의 뮤코다당증 전문가들이 중심이 되어 아시아 태평양 뮤코다당증 네트워크(APMN)가 만들어졌으며 최근에는 아시아 지역 다른 나라들의 참여로 확대되고 있다. 아시아 태평양 지역 뮤코다당증 환자들을 정확히 파악하고, 표준화된 방법으로 치료 및 추적 관찰을 하려면 환자 등록 시스템(Asian Pacific MPS Registry, APMR)이 필요하다. 이러한 시스템은 뮤코다당증 관련 국제 공동 임상 연구에서도 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

## 2) 아시아 태평양 환자 등록 시스템(Asian Pacific MPS Registry, APMR)

현재 유럽과 미국 중심으로 뮤코다당증 I형, II형, IVA형, VI형에 대한 환자 등록 시스템이 구축되어 있다. 헌터증후군에 대해서는 HOS (Hunter outcome survey)가 2005년에 만들어졌으며 현재 24개국, 116병원, 902명의 환자가 등록되어 있으며, 12편의 관련 논문이 게재되었다. 헌터증후군은 유럽이나 미국보다는 아시아 지역에 흔하게 분포하고 있으며 아시아에서 가장 흔한 아형이므로 아시아 중심의 등록 시스템을 통해 아시아 환자들의 특징에 맞는 치료 가이드라인이 필요하다. 환자 관리를 통해 질환 자체에 대한 이해뿐만 아니라 효소 보충 요법 등의 치료를 통한 장기간 효율성, 안전성에 대한 평가를 하는 것이 중요하다. 또한 치료를 받지 못하는 환자들에 대해서도 표준화된 추적 관찰이 필요하다. HOS 등 유럽과 미국 중심의 기존 등록 시스템은 제약업체가 중심이 되어 만들어졌다. 그보다는 뮤코다당증 환자를 직접 보고 치료하는 전문가들에 의해서 환자 등록시스템(APMR)을 만들고 관리하는 것이 환자들의 실제 상태와 치료에 의한 효과나 부작용을 제대로 파악하는데 도움이 될 것으로 보인다.

## 3) 한국 뮤코다당증 연구회(Korean MPS Expert Council, KMEC)

국내에서도 우리 나라 뮤코다당증 환자들의 특징과 의료 환경에 맞는 치료 가이드라인을 만드는 사업이 한국 뮤코다당증 연구회(KMEC)를 통해 진행되고 있다. 또한 국내 환자 등록 시스템을 통해 일관성 있게 추적 관찰을 하고 치료를 통한 호전에 대한 증거를 수집하고 분석하여 진료의 적정성과 안정성을 보장하는 것이 중요하다.

## 결 론

뮤코다당증 각 아형은 희귀유전질환이지만, 하나의 그룹으로 보았을 때 뮤코다당증은 그리 드문 질환이 아니다. 그러나 아직까지는 아시아 지역의 뮤코다당증 발병률에 대한 연구가 서양에 비해 매우 부족하다. 아시아 지역 뮤코다당증의 보편적인 큰 특징은 서양에 비해 I형보다 II형의 빈도가 월등히 높다는 것이다. 역학적 정보 수집과 보건경제학적 측면에서 아시아 지역의 뮤코다당증의 발병률과 각 아형의 정확한 발병률에 대한 대규모 전향적 연구가 필요하다. 최근 아시아 지역의 몇몇 나라에 대한 치료 현황을 살펴보았을 때 나라별로 효소 보충 요법이 가능한 질환들과 국가적 차원의 의료비 지원에 많은 차이가 있었다. 뮤코다당증은 일부 아형에 대해 효소 보충 요법이 가능한 치료약제가 개발되어 있으며, 더 효과적인 치료 약제나 치료 방법에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 우리나라를 포함한 아시아 지역에 가장 흔한 아형인 II형 헌터증후군에 대해서는 국내에서 세계에서 두 번째로 신약을 개발하였으며 국제 공동 임상을 앞두고 있다. 기존 효소 보충 요법의 한계인 신경계 증상에 대한 극복을 위한 노력도 진행 중이다. 뮤코다당증 환자들에게 보다 나은 치료를 제공하기 위해 APMN과 같은 국제협력조직을 통해 아시아 지역 전문가들이 전문적인 경험과 지식을 효율적으로 공유하고, 이를 통해 아시아 태평양 지역의 뮤코다당증 환자들을 위한 표준화된 치료 가이드라인을 만들고, 신약 개발 및 국제 임상 연구를 활발히 해야 할

필요가 있다.

### 감사의 글

아시아 지역의 뮤코다당증 관련 최근 근황에 대한 정보를 위해 도움을 주신 대만 Dr. Shuan-Pei Lin, 중국 Dr. Yan Meng, 일본 Dr. Torayuki Okuyama, 말레이시아 Dr. Lock Hock Ngu, 서주현 선생님께 감사 드린다.

### 참고 문헌

- 1) Neufeld, EF, Muenzer, J. The mucopolysaccharidoses, 7th ed, Graw-Hill, New York, 1995.
- 2) Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:e10.
- 3) Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschutter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-7.
- 4) Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997;156:650-4.
- 5) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
- 6) Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105:151-6.
- 7) Emre S, Terzioglu M, Coskun T, Tokath A, Ozalp I, Muller V, Hopwood J. Biochemical and molecular analysis of mucopolysaccharidoses in Turkey. *Turk J Pediatr* 2002;44:13-7.
- 8) Michelakakis H, Dimitriou E, Tsagaraki S, Giouroukos S, Schulpis K, Bartsocas CS. Lysosomal storage diseases in Greece. *Genet Couns* 1995;6: 43-7.
- 9) Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997;101:355-8.
- 10) Vervoort R, Islam MR, Sly WS, Zabot MT, Kleijer WJ, Chabas A, Fensom A, Young EP, Liebaers I, Lissens W. Molecular analysis of patients with beta-glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII. *Am J Hum Genet* 1996;58:457-71.
- 11) Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:42.
- 12) Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A* 2009;149A:960-4.
- 13) Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, Lin CH, Huang SF, Tsai CC, Liu HL, Keutzer J, Chuang CK. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:147.
- 14) Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007;90:329-37.
- 15) Burrow TA, Leslie ND. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Biologics* 2008;2:311-20.
- 16) de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:55.
- 17) Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, Wraith JE, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Sykora KW, Sedlacek P, Rovelli A, Uiterwaal CS, Wulffraat N. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225-33.
- 18) Jakobkiewicz-Banecka J, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases. *J Appl Genet* 2007;48: 383-8.
- 19) Wegrzyn G, Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Piotrowska E, Narajczyk M, Kloska A, et al. Genistein: a natural isoflavone with a potential for treatment of genetic diseases. *Biochem Soc Trans* 2010;38:695-701.
- 20) Friso A, Tomanin R, Zanetti A, Mennuni C, Calvaruso F, La Monica N, Marin O, Zacchello F, Scarpa M. Gene therapy of Hunter syndrome:

- evaluation of the efficiency of muscle electro gene transfer for the production and release of recombinant iduronate-2-sulfatase (IDS). *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:574-80.
- 21) Ahn SY, Chang YS, Sung DK, Ko AR, Kim CH, Yoo DK, et al. High-dose enzyme replacement therapy attenuates cerebroventriculomegaly in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II. *J Hum Genet* 2013;58:728-33.
  - 22) Polito VA, Abbondante S, Polishchuk RS, Nusco E, Salvia R, Cosma MP. Correction of CNS defects in the MPSII mouse model via systemic enzyme replacement therapy. *Hum Mol Genet* 2010;19:4871-85.
  - 23) Munoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, Fagundes S, John A, Jardim LB, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2538-44.
  - 24) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, et al. Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. *Mol Genet Metab* 2012;107:122-8.
  - 25) Calias P, Papisov M, Pan J, Savioli N, Belov V, Huang Y, et al. CNS penetration of intrathecal-lumbar idursulfase in the monkey, dog and mouse: implications for neurological outcomes of lysosomal storage disorder. *PLoS One* 2012;7:e30341.
  - 26) Sohn YB, Lee J, Cho SY, Kim SJ, Ko AR, Nam MH, et al. Improvement of CNS defects via continuous intrathecal enzyme replacement by osmotic pump in mucopolysaccharidosis type II mice. *Am J Med Genet A* 2013;161A:1036-43.
  - 27) Lowry RB, Renwick DH. Relative frequency of the Hurler and Hunter syndromes. *N Engl J Med* 1971;284:221-2.
  - 28) Schaap T, Bach G. Incidence of mucopolysaccharidoses in Israel: is Hunter disease a "Jewish disease"? *Hum Genet* 1980;56:221-3.
  - 29) Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 1990;85:389-90.
  - 30) Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 2003;123A:310-3.
  - 31) Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr* 2008;97:1577-81.