

## 한국인 좌심실 비대증 환자들에서 파브리병 선별검사의 의의

성균관의대 삼성서울병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 소아청소년과<sup>2</sup>, 내과<sup>3</sup>, 서울대학교병원 내과<sup>4</sup>

박형두<sup>1</sup> · 조성윤<sup>2</sup> · 이수연<sup>1</sup> · 전은석<sup>3</sup> · 박승우<sup>3</sup> · 이상훈<sup>3</sup> · 이상철<sup>3</sup>  
최진오<sup>3</sup> · 박성지<sup>3</sup> · 장성아<sup>3</sup> · 김형관<sup>4</sup> · 기창석<sup>1</sup> · 김종원<sup>1</sup> · 진동규<sup>2</sup>

**Objectives:** Fabry disease (FD) is a lysosomal storage disease caused by the inappropriate accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in tissues due to a deficiency in the enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. Hypertrophic cardiomyopathy is one of the chronic complications of FD. We tried to evaluate the prevalence of Fabry disease in the Korean patients with left ventricular hypertrophy (LVH).

**Methods:** A total of 257 patients with LVH were recruited and they were 172 males (mean 56 years, range 30-81 years) and 84 females (mean 66 years, range 45-85 years). Urinary Gb3 was used to screen FD by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Confirmatory tests were done by alpha-galactosidaseA activity using fluorometric assay and by GLA mutation analysis using sequencing.

**Results:** Four patients were screening positive by urinary Gb3 analysis (cutoff, 25 ug/mmol creatinine). But, one female patient was diagnosed with FD confirmed by enzyme analysis in leukocytes as well as by genetic analysis (1/257 patients, 0.4%). She showed 54.3 ug/mmoL creatinine of Gb3 and 15.5 nmole/hr/mg protein (reference range, 55.2±12.7 nmole/hr/mg protein) of alpha-galactosidase A activity. And she had a heterozygous GLA mutation of c.796G>A (p.D266N). Her daughter was found to be a carrier for FD confirmed by GLA mutation analysis. Asymptomatic carrier showed 25.5ug/mmol creatinine of Gb3 and 42.5 nmole/hr/mg protein (reference range, 55.2±12.7 nmole/hr/mg protein) of alpha-galactosidase A activity.

**Conclusions:** The prevalence of FD in Koran patients with LVH was detected as 0.4%. Although the prevalence seems to be low, screening studies are of great importance for detecting hidden cases as well as for identifying other effected family members.

### 서 론

파브리병(Fabry disease, OMIM 301500)은 리소좀 효소인 alpha-galactosidase A의 결핍으로 인하여 리소좀에 sphingolipidglobotriaosylceramide (Gb3)가 축적되어 여러 장기에 이상을 일으키는 질병이다. 파브리병을 유발하는 GLA 유전자는 염색체 Xq22에

위치하며, 7개의 엑손으로 구성되어 있다. 성염색체 열성유전 양상을 보이지만, 여성 보인자들의 약 70%가 파브리병의 증상을 경험하는데, 일반적으로 남성 환자들보다 발병연령이 늦고 증상이 경미한 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 파브리병은 증상의 발현으로부터 진단까지의 기간이 매우 길고, 증상을 보이는 장기가 한 가지일 수도 있어 진단을 내리기가 쉽지 않다.

MacDermot 등의 보고에 의하면, 98명의 남성 파브리병 환자들은 평균 21.9세에 진단되었으며, 관찰되는 주요 증상은 감각신경성 난청(78%), 신경병성 통증(77%), 뇌혈관질환(24%), 신부전(30%) 등이 있었다

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

2). 피부 증상으로는 혈관각화증(angiokeratoma)이 특징적인데, 엉덩이, 사타구니, 배꼽 주위, 손톱 끝 등으로 한 부위에 국한하여 붉은 색에서 갈색을 보이는 가루 같은 발진을 보인다. 남자의 53%, 여자의 28%에서 저한증(hypohidrosis)을 보이며 때로는 땀이 전혀 나지 않기도 한다. 대개 발작적으로 타는 듯한 통증을 간헐적으로 경험하게 되며 파브리병 환자의 70%에서 급성 통증을 호소한다. 통증은 아세트아미노펜이나 부루펜과 같은 진통제로는 완화되지 않으며, 육체적 활동이나 온도 증가, 스트레스 등에 의해 유발되기도 한다. 진동이나 온도 감각이 떨어지기도 하며, 소화기 증상으로 절반 정도의 환자가 복통을 호소한다. 변비와 설사를 반복하여 과민성 대장 증후군으로 오인되기도 하지만, 염증성 변화를 보이지는 않는다. 안과적 증상으로 각막 혼탁(corneal opacities)이 상당히 특징적이며 남자 환자의 90%, 여자 환자의 75%에서 경험한다. 감각신경성 청력장애가 급성으로 일어나 수 시간에서 수 일 동안 지속되다가 회복되는 증상이 환자의 5-30%에서 일어나는데, 대부분의 환자에서 진행되어 남자는 30대, 여자는 50대에 난청이 생기게 된다. 신장 증상에서는 단백뇨가 가장 초기 증상이며, 남자 환자의 50%에서 단백뇨를 보이다가 40대에 만성신부전을 경험한다. 파브리병에서 가장 심각한 신경학적 합병증으로는 뇌경색이 있는데, 남자환자는 평균 34세, 여자환자는 평균 54세에 발병한다. 전체적으로 파브리병 환자의 25%가 경험하므로 55세 미만의 뇌경색 환자에서는 파브리병을 감별할 필요가 있다. 파브리병의 심혈관계 증상은 환자의 50% 이상에서 나타나는데, 좌심실비대가 가장 흔하고, 부정맥이나 판막 질환을 보이기도 한다. 다기관 침범을 보이는 전형적인 파브리병과 달리 심장 증상만을 보이는 변이형 파브리병은 주로 심근비대를 보이는 특징이 있고, 설명되지 않는 좌심실비대를 보이는 경우에 파브리병을 의심해야 한다<sup>3)</sup>.

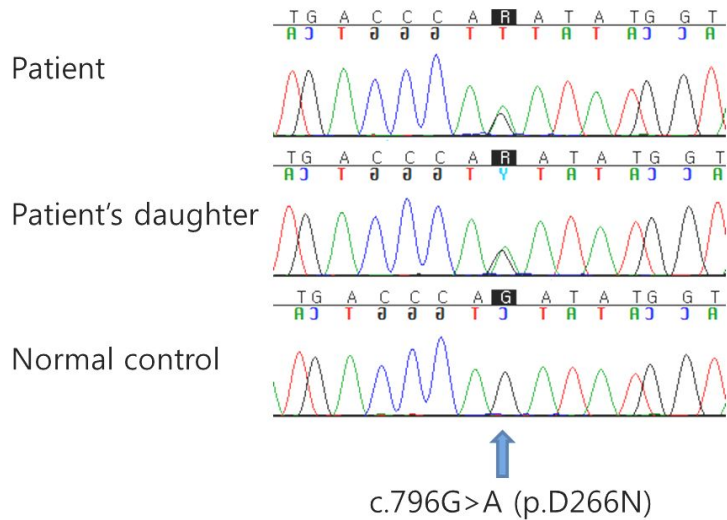
여러 증상 중 피부, 소화기, 눈, 귀 등의 증상이나 통증은 다소 비특이적이어서 그것만으로 파브리병을 의심하기에는 어려운 점이 많고 생명을 위협을 가할 정도로 위중하지도 않다. 하지만, 만성신부전 등의 신장 증상, 뇌경색 등의 신경계 증상, 좌심실비대증 등의 심혈관계

증상은 매우 치명적일 수 있으며, 환자에 따라 이들 세 가지 중 한 개의 증상만을 보일 수도 있기 때문에 이들 질환에서 파브리병을 감별해내는 것은 매우 중요할 수 있다. 본 연구에서는 좌심실비대증을 보이는 한국인 환자들을 대상으로 파브리병의 빈도를 알아보고자 하였으며, 선별검사 후 양성인 환자들을 대상으로 확진검사까지 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 환자군 선정

삼성서울병원과 서울대학교병원 순환기 내과에서 심초음파와 심전도를 통해 좌심실비대증을 진단받은 30세 이상의 남성과 40세 이상의 여성 환자들을 연구 대상으로 선정하였다. 심초음파 검사에서 확장기 말에 측정된 좌심실 심근의 두께가 13 mm 이상인 경우 좌심실비대로 정의하였다. 좌심실비대를 확인할 수 있는 심전도 기준은 Sokolow-Lyon index 4, Cornell voltage criteria 5, Voltage-based criteria (Lead I: R wave >14 mm, Lead aVR: S wave >15 mm, Lead aVL: R wave >12 mm, Lead aVF: R wave >21 mm, Lead V5: R wave >26 mm, Lead V6: R wave >20 mm) 등 3가지 기준 중 2개를 만족시키는 경우로 하였다. 상기 심초음파와 심전도 기준을 모두 충족하는 환자들 중에서 다음의 아홉 가지 사항 중 한 가지 이상에 해당하는 환자를 최종 연구 대상으로 선별하였다; (1) 말기 신부전, 뇌경색, 심실 비대증의 가족력이 성염색체 유전 형태로 있는 경우, (2) 각막 혼탁으로 안과 진료를 받는 환자, (3) 뇌경색의 과거력이 있는 경우, (4) 무작위 소변 검사에서 단백뇨가 있을 경우 24시간 소변의 단백을 측정하여 150 mg/day 이상인 경우, (5) 혈청 creatinine이 1.3 mg/dL를 초과하는 경우, (6) 사타구니나 배꼽 주위, 엉덩이 부위에 혈관각화증이 있는 경우, (7) 아세트아미노펜 등 통상적인 진통제에 반응이 없는 급성 발작성 통증을 간헐적으로 경험한 경우, (8) 저한증이나 무한증이 있는 경우, (9) 감각신경성 난청을 진단 받은 경우.



**Fig. 1.** GLA mutations detected by PCR sequencing analysis. The patient and her daughter had a heterozygote mutation of c.796G>A (p. D266N).

한편, 환자들 중 연구 대상 선정 제외 기준은 다음과 같다: (1) 심초음파상 대동맥 협착이 있는 경우, (2) 심초음파상 outflow gradient  $\geq 30$  mmHg인 경우, (3) 심실 비대증의 가족력이 상염색체 우성 유전 형태로 있는 경우, (4) 호흡곤란, 부종 등 심한 심부전 증상으로 연 1회 이상 입원하는 경우.

## 2. 파브리병의 진단

연구 참여에 동의한 피험자들은 동의서 작성 후 3 mL 정도의 채뇨를 시행하였다. 파브리병 여부를 선별하기 위하여 고성능액체크로마토그래피-탠덤질량분석기(Waters 2,795/Quattro micro, Waters, Milford, MA, USA)를 이용하여 기존 문헌의 방법을 참고하여 소변 Gb3 농도를 측정하였다<sup>6)</sup>. 소변 Gb3 검사의 cut-off는 25 ug/mmoL creatinine이며, 이보다 높게 측정된 환자들은 파브리병을 의심하여 확진검사를 추가로 시행하였다. 확진검사는 alpha-galactosidase A 활성도 측정을 통한 생화학적 검사와 GLA 유전자 돌연변이 유무를 통한 분자유전학적 검사로 이루어졌으며, 리튬헵타린 튜브와 EDTA 튜브에 각각 채혈하여 검사하였다.

말초혈액 백혈구의 alpha-galactosidase A 활성도를 형광분석법(fluorometric assay)으로 측정하였으며, 정상대조군과 선별검사 양성인 환자의 효소활성도를 함께 측정하였다. GLA 유전자의 돌연변이는 말초혈액으로부터 추출한 DNA를 대상으로 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR) 후 염기서열분석법(sequencing)으로 확인하였다. PCR과 염기서열분석에 사용된 시발체(primer)는 저자들이 디자인하였으며, 사용된 장비는 각각 thermal cycler (Model 9700; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)와 ABI Prism 3100xl 분석기(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)였다. 염기서열분석 결과는 sequencher 소프트웨어(version 4.10.1, Gene Codes Corp., Ann Arbor, MI, USA)를 이용하여 분석하였으며, NM\_000169.2를 GLA 유전자 분석의 참고염기서열로 하였다.

## 결 과

본 연구에 참여한 환자들은 모두 257명이었으며 그 중 남성이 172명(평균 56세, 범위 30-81세), 여성이 84명(평균 66세, 범위 45-85세)이었다. 남성 및 여성

환자들의 평균 소변 Gb 농도는 각각 8.2 ug/mmoL creatinine (표준편차, 5.5 ug/mmoL creatinine)과 11.0 ug/mmoL creatinine (표준편차, 8.1 ug/mmoL creatinine)이었다. Cutoff인 25 ug/mmoL creatinine 을 초과한 경우는 4명(남성 2명, 여성 2명)이었으며, 각각 34.6, 38.8, 41.6, 그리고 54.3 ug/mmoL creatinine의 소변 Gb3 농도를 보였다.

이들 4명의 환자들을 대상으로 GLA 유전자에 대한 염기서열분석 검사를 시행한 결과, 34.6, 38.8, 41.6 ug/mmoL creatinine의 소변 Gb3 농도를 보였던 3명에서는 GLA 유전자 돌연변이가 관찰되지 않았다. 54.3 ug/mmoL creatinine의 Gb3 농도를 보였던 1명의 여성 환자에서는 GLA 유전자에서 c.796G>A (p.D266N) 돌연변이가 이형접합체로 관찰되었다(Fig. 1). 이 돌연변이는 기존에 다른 파브리병 환자에서 보고된 바 있는 과오돌연변이(missense mutation)였다. 한편, 환자의 말초혈액에서 시행한 alpha-galactosidase A 활성도는 15.5 nmole/hr/mg protein으로 참고범위(55.2±12.7 nmole/hr/mg protein)보다 감소되어 있었으며, 동시에 검사한 정상대조군의 60.4 nmole/hr/mg protein 보다 낮은 결과를 보였다.

추가로, 파브리병으로 진단된 여성 환자의 자녀에 대해 파브리병 관련 검사를 시행하였다. GLA 유전자 검사에서 환자의 딸도 엄마와 같은 GLA 돌연변이(c.796G>A)를 가지고 있었으며, alpha-galactosidase A 활성도는 42.5 nmole/hr/mg protein, 소변 Gb3 농도는 25.5 ug/mmoL creatinine을 나타냈다.

## 고 찰

우리나라에서는 파브리병에 대한 신생아 선별검사가 아직까지 정책적으로 이루어지지 않을 뿐 아니라, 정확한 유병률도 밝혀져 있지 않다. 하지만, 파브리병의 비특이적인 증상으로 인하여 진단되지 못한 환자들이 많을 것으로 추정되며, 파브리병의 선별검사가 환자들의 조기 진단 및 치료에 기여할 수 있을 것으로 생각되어 본 연구를 진행하였다. 좌심실비대증은 파브리병으로 인한 심장의 기능적/해부학적 문제 중 가장 흔한 증상

으로 남성 환자들의 60%에서 발현되었다는 보고가 있다<sup>7)</sup>. 이후 1453명의 파브리병 환자들을 분석한 대규모 연구에서도 남성 환자들의 41%와 여성 환자들의 24%가 좌심실비대증을 가지며 평균적으로 28.7세와 34.1세에 발병했다는 보고가 있다<sup>8)</sup>. Linthorst 등이 고위험 인구집단에서의 파브리병 빈도를 조사한 바에 의하면, 좌심실 비대증 환자들을 대상으로 한 연구들에서 파브리병의 유병율이 남성에서는 0.9-3.9%, 여성에서는 1.1-11.8%까지 다양한 것으로 조사되었다<sup>9)</sup>. 좌심실비대증을 가진 남성 일본인 환자들 230명을 대상으로 시행한 선별검사서에서 7명(3%)이 낮은 혈장 alpha-galactosidase A 활성도를 보였고, 이들은 GLA 유전자 돌연변이를 가지고 있거나 mRNA의 양이 유의하게 감소되어 있었다<sup>10)</sup>. 이는 본 연구에서 172명의 남성 좌심실비대증 환자들 중 파브리병으로 진단된 경우가 하나도 없었던 것과 비교되는 결과이다. 84명의 여성 좌심실비대증 환자들에서도 1명만 파브리병으로 진단됨으로써 기존 보고들에 비하여 상대적으로 낮은 환자 빈도(1.2%)를 보였고, 총 257명의 좌심실비대증 환자들 중 오직 1명만 파브리병으로 확인된 것은(0.4%) 한국인에서 좌심실비대증이 파브리병의 주요 증상이 아닐 수도 있다고 할 수 있겠다.

소변 Gb3가 양성이었지만 GLA 돌연변이가 없었던 나머지 환자 3명 중 1명은 소변 creatinine 농도가 13.6 mg/dL로 매우 낮았음을 고려하면, 41.6 ug/mmoL creatinine으로 계산된 Gb3 결과가 정확한 값이라고 보기 어려운 면이 있다. 나머지 2명이 소변 Gb3를 이용한 선별검사서에서 위양성을 보이기는 했지만, 파브리병 환자 2명이 모두 cutoff를 초과하는 농도를 보였기에 적어도 위음성 소견은 관찰되지 않았다고 할 수 있다. 기존의 많은 연구들은 파브리병의 선별검사서로서 alpha-galactosidase A 활성도를 측정하였는데, 이 방법으로는 여성 환자들의 30% 정도를 발견하지 못하는 한계점이 있는 것을 고려한다면<sup>9)</sup>, 소변 Gb3 측정이 선별검사서로서의 의의를 충분히 갖추고 있다고 할 수 있겠다.

뇌경색 환자들을 대상으로 한 경우 남자는 4.9% (21/342명), 여자는 2.4% (7/289명)의 유병률을 보고 하며 원인 모를 뇌졸중이 발병한 젊은 환자들에서는 파

브리병을 반드시 고려해야 한다는 보고도 있었다<sup>11)</sup>. 하지만, 1,662명의 투석 환자들을 대상으로 파브리병을 선별한 연구에서 2명의 남성 환자만 확인되어 0.12 %의 유병율을 보이고 여성에서는 한 명도 파브리병을 가지고 있지 않았다는 보고를 고려하면<sup>12)</sup>, 심장이나 신장 기능 이상과 같이 파브리병의 주요 증상을 보이는 질환군을 대상으로 선별검사를 시행해도 실제 파브리병을 가지는 환자들이 많지는 않은 것을 유추할 수 있다.

선별검사 양성이면서 GLA 돌연변이를 보였던 유일한 환자는 폐쇄성 비후성심근병증(obstructive hypertrophic cardiomyopathy), 두근거림(palpitation), 왼손 저림 등의 증상이 있었지만, 파브리병의 전형적 증상인 혈관각화증, 말단감각이상(acroparesthesia), 각막 혼탁 등의 증상은 진단 당시까지 관찰되지 않았다. 겨드랑이 외에는 땀이 잘 나는 편이 아니라고 하였으며(저한증), 초등학교 시절 이후 온도 차이가 심하면 손끝과 발끝이 바늘로 찌르듯이 아팠다고 하였는데, 이는 파브리병의 특징적인 증상이라고 할 수 있다. 알부민뇨증(albuminuria)은 없었으며, 혈청 creatinine은 증가되지 않았다. 환자는 파브리병으로 진단된 후 더 이상 다른 장기로의 증상 악화를 방지하고 침범된 기관의 기능을 호전시키기 위하여 파브라자임(Fabrazyme) 효소보충요법을 시행중이다. Germain 등의 연구에 의하면, 치료받지 않은 남성 파브리병 환자들은 agalsidase-beta 효소 치료를 받은 그룹에 비하여 3.4배의 높은 위험도로 좌심실 크기가 빨리 증가하였으며(odds ratio 3.43; 95% 신뢰구간 1.05-11.22;  $P=0.0415$ ), 2년 이상의 효소 치료가 좌심실 크기를 개선하거나 안정화시킨다고 결론지었다<sup>13)</sup>. 이는 파브리병의 주요 심장 질환인 좌심실 비대증이 적절한 효소 치료로 호전되며, 조기 진단 및 치료가 필요함을 시사한다고 할 수 있다.

한편, 가족검사에서 환자의 딸은 환자와 같은 GLA 돌연변이를 이형접합체로 가지고 있었으며, alpha-galactosidase A 활성도는 참고범위의 하한치에 해당하였고, 소변 Gb3 농도 역시 cutoff를 경미하게 초과하는 정도이기에 파브리병의 보인자로서 가질 수 있는 효소활성도 및 그에 따른 Gb3 농도라고 사료되었다. 대부분의 남성 환자들은 매우 높은 Gb3 농도를 보이지만,

여성 환자들은 Gb3 증가 정도가 경미할 수 있으며, 본 연구에서도 이에 부합하는 소견을 보였다. Gb3는 파브리병에서 축적되는 대사물질로서, 질량분석기를 이용하여 혈장이나 소변에서의 농도를 측정하는 방법이 파브리병을 가진 남성 또는 여성 환자들을 선별적으로 진단하는데 유용한 것으로 알려져 있다<sup>14, 15)</sup>. 본 연구에서 파브리병 환자의 가족에 대해 증상 발현 전에 파브리병을 조기에 진단한 것을 고려한다면, 선별검사의 의의가 충분하다고 사료된다. 환자의 딸은 파브리병 보인자로 확진된 후 시행된 심장, 신장, 눈, 귀 등의 진료에서 아직까지 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 6개월-1년 간격으로 추적검사를 받도록 권고하였다.

최근에는 신생아들의 혈액여과지에서 alpha-galactosidase A 활성도를 측정함으로써 증상이 발생하기 전에 파브리병을 선별하려는 시도도 있으며, 감소된 효소 활성도를 기준으로 남아 3,100명당 1명의 높은 비율로 파브리병이 관찰되었다는 보고도 있다<sup>16)</sup>. 파브리병이 성염색체 열성유전 방식을 보이지만, 1개의 GLA 돌연변이를 가지는 여성들도 보인자라고 안심할 수 없다. 왜냐하면, 여러 장기에 다양한 증상을 나타내는 여성 환자들이 드물지 않으며 이런 경우에는 적극적인 치료가 요구되기 때문이다<sup>17)</sup>. 60명의 여성 파브리병 환자들을 조사한 연구에서는 신부전, 뇌혈관질환, 신경병성 통증 등 파브리병의 특징적인 증상을 가지는 경우가 많았으며, 생존 연령 중앙값이 70세로 일반 인구집단에 비해 15년 정도 짧았다<sup>2)</sup>. 이는 남성 환자들뿐만 아니라 보인자인 여성들을 적극적으로 선별하여 적극적으로 치료하는 것이 좋은 예후를 갖는데 필요함을 시사한다.

본 연구에서는 파브리병의 만성 합병증 중 심장 질환을 주로 보이는 환자들, 그 중에서도 빈도가 높은 좌심실 비대증 환자들을 대상으로 파브리병의 빈도를 조사하고자 하였다. 기존 문헌과 달리 한국인 좌심실 비대증을 가진 환자들에서 파브리병의 유병율은 상대적으로 낮은 것으로 사료된다. 증상 발현 전 환자 또는 보인자를 진단할 수 있는 장점이 있기에 파브리병의 선별검사로써 소변 Gb3 검사가 유용하다고 할 수 있다.

### 한 글 요 약

**목적:** 파브리병(Fabry disease)은 alpha-galactosidase A의 결핍으로 인하여 리소좀에globotriaosylceramide (Gb3)가 축적되어 여러 장기에 이상을 일으키는 질병이다. 본 연구에서는 파브리병의 만성 합병증 중 심장 질환을 주로 보이는 환자들, 그 중에서도 좌심실 비대증을 보이는 한국인 환자들을 대상으로 파브리병의 빈도를 알아보고자 하였다.

**방법:** 좌심실비대증을 진단받은 환자 257명을 연구 대상으로 선정하였고, 남성이 172명(평균 56세, 범위 30-81세), 여성이 84명(평균 66세, 범위 45-85세)이었다. 파브리병 선별을 위하여 고성능액체크로마토그래피-탠덤질량분석기를 이용하여 소변 Gb3 농도를 측정하였다. 확진은 형광분석법에 의한 말초혈액의 alpha-galactosidase A 활성도와 염기서열분석법에 의한 GLA 유전자 돌연변이 유무를 검사하여 이루어졌다.

**결과:** 소변 Gb3 검사에서 cutoff (25 ug/mmoL creatinine)를 초과하는 환자는 4명이었지만, 최종적으로 추가 검사를 통해 진단된 파브리병 환자는 여성 환자 한 명이었다(1/257명, 0.4%). 확진된 환자는 54.3 ug/mmoL creatinine의 Gb3 농도와 15.5 nmole/hr/mg protein (참고범위, 55.2±12.7 nmole/hr/mg protein)의 alpha-galactosidase A 활성도를 보였다. GLA 유전자에서는 c.796G>A (p.D266N) 돌연변이가 이형접합체로 관찰되었다. 추가로 시행한 가족검사에서 환자의 딸은 아직 파브리병의 증상을 보이지 않았지만, 엄마와 같은 GLA 돌연변이(c.796G>A)를 가지고 있었으며, alpha-galactosidaseA 활성도는 42.5 nmole/hr/mg protein, 소변 Gb3 농도는 25.5 ug/mmoL creatinine을 나타냈다.

**결론:** 한국인 좌심실 비대증을 가진 환자들에서 파브리병의 유병율은 0.4%였다. 유병율이 낮아 보임에도 불구하고, 파브리병 진단 전 환자와 가족 구성원을 발견할 수 있는 장점 덕분에 선별검사의 의의가 있는 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007;146:425-33.
- 2) MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-60.
- 3) Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, Hort W, Kuhn H. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Z Kardiol* 2002;91:992-1002.
- 4) Sokolow M and Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37:161-86.
- 5) Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987;75:565-72.
- 6) Auray-Blais C, Cyr D, Mills K, Giguere R, Drouin R. Development of a filter paper method potentially applicable to mass and high-risk urinary screenings for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:106.
- 7) Senechal M and Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet* 2003;63:46-52.
- 8) Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009;46:548-52.
- 9) Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010;47:217-22.
- 10) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288-93.
- 11) Rolfs A, Bottcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794-6.
- 12) Lv YL, Wang WM, Pan XX, Wang ZH, Chen N, Ye ZY, et al. A successful screening for Fabry disease in a Chinese dialysis patient population. *Clin Genet* 2009;76:219-21.
- 13) Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR,

- Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15:958-65.
- 14) Kruger R, Bruns K, Grunhage S, Rossmann H, Reinke J, Beck M, et al. Determination of globotriaosylceramide in plasma and urine by mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:189-98.
- 15) Paschke E, Fauler G, Winkler H, Schlagenhaut A, Plecko B, Erwa W, et al. Urinary total globotriaosylceramide and isoforms to identify women with Fabry disease: a diagnostic test study. *Am J Kidney Dis* 2011;57:673-81.
- 16) Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79:31-40.
- 17) Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9:34-45.