

고셔병 환자에서 효소대체치료의 장기적 효과와 한계

양산 부산대 어린이병원 소아청소년과

김 유 미

Longterm Benefit and Unmet Needs in Enzyme Replacement Therapy of Gaucher

Yoo-Mi Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine,
Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, Korea

Gaucher disease is a multisystemic disorder arising from a deficient activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase, which leads to accumulation of glycosylceramide and other glycolipids in the reticuloendothelial system. The characteristics of Gaucher disease are anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, and skeletal disease. Enzyme replacement therapy (ERT) has been proven to prevent progressive manifestations of Gaucher disease and effective in improving anemia, thrombocytopenia, bone markers and biomarkers. However, some patient needs still remain unmet because of the inaccessibility of certain sites including brain, bone and various organs. ERT could not improve the irreversible lesion such as liver fibrosis, hepatopulmonary syndrome, and necrosis or infarction of bone and other organs. Adult patients with Gaucher disease should be screened for longterm complication such as bone disease, pulmonary hypertension, gallstone, and cancer, especially in patients with splenectomy. Parkinsonism and polyneuropathy was also reported among patients with type 1 Gaucher disease, but ERT does not improve neurological function. We need to review the benefits and unmet needs of ERT in Gaucher disease.

Key words: Gaucher disease, Enzyme replacement therapy, Imiglucerase, Treatment outcomes

서 론

고셔병(OMIM 230800, 230900, 231000)은 상염색체 열성 유전질환으로 염색체 1q21에 존재하는 GBA 유전자의 변이로 발생된 라이소좀내 글루코세레브로시다제 (glucocerebrosidase) 효소의 결핍으로 인해 망상내피세포계에 글루코실세라미드 (glucosyl ceramid) 와 여러 글리코지질 물질들이 축적됨에 따라 발병된다

¹⁾. 현재 300 여개 이상의 GBA 유전자의 변이가 알려져 있으며 국내 70여명의 환자 중에서 50여명이 효소 대체 요법을 받고 있다. 고셔병은 무증상에서부터 신생아 사망에 이르기까지 다양한 임상 증상을 보이며, 증상 발생 시기와 신경 증상 여부에 따라 1형, 2형, 3형으로 분류되었다. 1형의 경우 신경계 비침투형으로 현재 분류되고 있으나 실제 말초신경병증, 파킨슨병 등의 신경 합병증이 보고 된다^{2, 3)}. 신경계 비침투형 환자들의 대부분은 소아기에 증상이 발현되어 20세 이전에 진단되는데 주로 골 통증, 대퇴골 단두의 무혈성 괴사, 병적인 골절 등의 골격계 질환, 간비종대, 빈혈, 혈소판 감소의 증상을 보이며 발병 시기가 빨랐던 환자 일수록

책임저자: 김유미, 경상남도 양산시 물금읍 금오로
부산대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 055)360-3173, Fax: 055)360-3502
E-mail: ymkim@pnuyh.co.kr

질환의 진행이 심하고 추후 합병증 발생의 위험도가 높겠다^{4, 5)}. 신경계 침투형의 경우 급성과 만성에 따라 2형과 3형으로 나뉘며 2형 고셔병은 발병시기가 2세 미만으로 2-4세경 사망하는 반면 3형 고셔병의 경우 야 급성 또는 만성의 경과를 보이며 30-40대까지 생존한다. 서양의 경우 1형이 95%를 차지하나 동양인의 고셔병은 60%가 신경계 침투형으로 중추신경계 문제가 심각하다. 이러한 고셔병 환자에서 과거에는 비장절제술이 시행되었으나 1994년 유전자 재조합술에 의해 imiglucerase란 효소대체요법이 가능한 이후 비장절제술은 지양하고 있으며 효소대체 요법은 고셔병과 관련된 빈혈, 혈소판감소증, 간비종대, 골 통증, 골 위기를 감소시키고 질환의 점진적 진행을 예방하는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

고셔병 치료에서 효소대체요법 역사가 어느새 20년이 되었고 현재까지 알려진 효소대체 요법의 효과 및 한계에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 고셔병에서 효소 치료의 실제

1991년 태반에서 aglucerase를 추출하여 세레다제(ceredase)가 개발되었고 1994년 재조합된 유전자를 CHO (Chinese Hamster Ovary) 세포주에서 발현시켜 제조한 효소가 대식세포 표면에 존재하는 만노스(Mannose) 수용체에 잘 붙을 수 있도록 단백질공과정을 거친 imiglucerase (Cerezyme, Genezyme Corp.)가 개발되어 국내에서는 1994년 비장절제술을 받은 고셔병에서 첫 세레다제 투여를 받았고 1996년에는 비장절제술을 받지 않은 고셔병에서 첫 세레자임(cerezyme) 투약이 이뤄졌다. 고가의 약물 비용은 고셔병 환자들에서 제대로 된 치료가 현실적으로 불가능하였고 1998년 국민건강보험 지원이 가능해 짐에 따라 본격적인 효소대체 요법이 시행되었다. 현재 고셔병에서의 효소 대체요법은 1형 고셔병과 신경 증상이 아직 나타나지 않은 3형 고셔병에서 빈혈, 혈소판 감소, 골질환, 간비종대 중 하나라도 동반 시 적응증이 되며 약물의 용량은 2주

간격으로 20-120 U/kg으로 투약할 수 있으나 보통 60 U/kg으로 투여를 시작하며 증상의 개선 여부를 감시하며 30 U/kg까지 투약 용량을 감량해 볼 수 있다. 효소는 생리식염수에 섞어서 1-2시간 안에 투여가 종료될 수 있도록 주입 속도를 조절하나 투여 속도는 분당 1 U/kg를 넘기지 않는다.

현재 효소대체 요법에는 velaglucerase alfa (Vpriv[®], Shire Corp.), taliglucerase alfa (Upliso[®], Pfizer Corp.), Imiglucerase가 개발되어 있고, 국내에서는 Imiglucerase인 Cerezyme[®] (Genezyme Corp.)과 Abcertin[®] (ISU Abxis Corp.)이 사용되고 있다.

2. 효소치료의 안정성

효소 대체 요법의 안정성은 잘 알려져 있으나 10-15%에서 약물에 대한 항체가 발생할 수 있고 1% 미만에서 알레르기 반응에 의해 투약 전 처치가 필요할 수 있다. 그러나 효소 투약으로 인한 부작용은 대체로 경미하고 일시적인 경우들이 많고 대부분 치료 1년 이내에 발생한다. 실제 많은 국가에서 이러한 안정성 때문에 효소대체요법을 재택 치료(home therapy)로 할 수 있으며 임신기간에도 효소치료를 하는 것을 권장한다. 효소에 대한 항체는 전체 환자의 15% 발생할 수 있다고 하는데 대부분 비중화 Ig G 항체(non-neutralizing Ig G antibodies) 이다. 효소에 대한 항체 검사는 알레르기 반응 등의 부작용이 있거나 치료 효과가 없으면 항체 검사를 의뢰하는데 치료 전에도 채혈하여 보관하는 것을 권고한다.

3. 효소대체요법의 치료 효과

3-5년간 imiglucerase를 30-60 U/kg으로 2주 간격 투약 시 간비종대의 감소를 확인 할 수 있으며 간비대의 경우 정상의 1-1.5배의 부피로 감소(투약 시점에 비해 30-40% 감소), 비장 부피 역시 정상의 ≤ 2-8배 정도로 감소(투약 시점에 비해 50-60% 감소) 된다고 보고되었다^{6, 7)}. 또한 혈액학적 소견에서도 2-5년의 효소대체요법을 시행 시 성인 여성과 소아에서는

혈색소 ≥ 11 g/dL, 성인 남성의 경우 혈색소 ≥ 12 g/dL로 유지되며 혈소판은 비장절제를 하지 않는 환자에서 초기 수치의 1.5-2배까지 증가하는 것으로 알려져 있다^{6, 7)}. 비가역적인 골격계 손상을 제외한 골 위기와 골 통증 역시 호전되는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 3-4년 이상 효소대체요법 시행시 골밀도의 호전과 골생성 표지자의 증가, 골흡수 표지자가 감소를 확인할 수 있으며 칼슘, 비타민 D, 비스포스포네이트(bisphosphonate) 등이 보조 치료로 도움이 될 수 있다^{8, 9)}.

이미 발생된 골괴사, 골경화, 골절등의 병적인 병변은 비가역적이거나 이미 성장한 뒤에 효소치료를 시행한 환자들과 조기에 치료를 시작한 소아 환자들에서 대퇴골두 무혈성 괴사가 드물기에 조기에 효소대체요법을 하는 것이 골 병변 발생 예방에 도움을 준다고 여겨진다. 조기에 효소대체요법을 시행한 소아에서는 사춘기 발달과 성장에서도 호전을 보인다.

최근 영국에서 보고한 장기 치료 효과에 대한 보고에서 비장 절제술을 받지 않은 소아 환자들에서 평균 5.6년(0-13.7년) 동안 효소 대체 요법 후 혈소판 감소, 빈혈, 골 통증에서 모두 호전을 보이고 특히 1형에 비해 3형에서 빠른 혈액학적 호전을 보여 주었다¹⁰⁾. 또한 비장절제술을 받은 소아에서 비장절제를 받지 않은 군에 비해 골 통증 호소가 더 심하고 시간이 갈수록 악화 되는 양상을 보였고, 비장절제술을 받지 않은 소아환자들 중에서 1형보다 3형 고셔병에서 골 통증 호소가 더 많아 비절제의 유무와 질환의 아형에 따라 임상 경과에 차이가 있었다¹⁰⁾. 같은 그룹에서 시행한 성인에 대한 장기 연구에 대한 보고 역시 혈소판, 빈혈, 간비종대, 간수치 모두 호전되었고 효소 대체 요법 기간에 비례하여 호전되었다¹¹⁾. 그러나 성인 연구에서 3형 환자의 경우 수가 작아 두 군과의 비교는 어려웠다.

4. 효소 대체 치료의 한계와 고셔병에서의 장기적인 합병증

골격계에 심한 손상이 진행되어 있거나 간경화, 간문맥고혈압 및 간폐증후군(hepatomulmonary syndrome), 심한 비장 종대와 경색에 의한 괴사와 같이

이미 파괴되거나 섬유화 등으로 병변이 진행된 경우는 치료의 효과가 없다. 만성 신경계 침투형인 3형의 경우 효소 대체 요법이 신경증상이 좋아지지는 않으나 안정화시키기도 하여 효소 치료 유지가 필요하며 신경 증상의 호전을 위한 치료에 대한 연구들은 여전히 진행 중이다.

효소대체치료 도중 환자들의 보고에 의해 제시된 문제들에는 체중 증가, 당뇨, 대사후군 유사 상황에서 부터¹²⁾, 1형 고셔병에서 파킨슨 병, 말초성 신경병증 등의 신경 증상의 발현^{13, 14)}, 치료받는 환자들에서 골 합병증의 새로운 발현^{15, 16)}, 심한 알레르기 반응들이 있다. 또한 효소대체요법 이전에 유일한 치료로 여겨졌던 비장절제술 이후 폐동맥 고혈압이나 담석증, 골병변 악화 등의 합병증이 발생하는 것으로 알려져 비장절제술을 받은 환자들에서 장기적인 합병증에 대한 주기적인 선별 검사와 상담이 필요하다.

1) 종양(malignancy)

고셔병 환자과 암의 관계에 대해서 여러 보고가 있으며 특히 N370S homozygote를 가진 고셔병 환자에서의 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 유방암, 대장암 등 암의 발생이 높다고 보고 된다¹⁷⁾. 특히 비장절제술을 받은 환자에서 암에 대한 발생이 더 높은 것으로 되어 있어 비장절제술 받은 환자에서의 암에 대한 조사가 더욱 필요하겠다¹⁸⁾.

2) 1형 고셔병에서 신경계 질환(neurologic disease)

1형 고셔병은 신경계 비침투형으로 과거 분류되었으나 최근 말초성 신경병증과 파킨슨병이 발병하는 것으로 알려져 있어 고셔병은 이전 3개의 분류로 나뉜 별개의 질환보다는 연속성을 가진 질환이라고 생각된다. 고셔병 환자에서 말초신경병증(polyneuropathy)의 경우 10.7%로 일반 인구에서 1-3.7%의 유병률보다 높은 빈도를 보였다. 신경손상에 대한 병리 기전으로 신경섬유내 글루코세레브로사이드의 축적이 칼슘 항상성의 불균형을 유발하여 신경 손상의 기전이 관련이 있을 것으로 여겨지나 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않다. 특

히 N370S homozygote에서 빈도가 높았으며, 다발성 신경병증을 보인 환자군의 평균 연령이 61세(범위 41-75세)로 연령의 증가와 유병율이 관련이 있을 것으로 생각된다¹⁹⁾. 파킨슨병의 경우 치료를 받고 있는 환자에서도 발생하며 이들에서 효소대체요법이 파킨슨병 증상에 뚜렷한 효과는 보이지 못하는 것으로 여겨진다^{18, 19)}.

3) 폐 침윤(lung involvement)

폐 침윤의 경우 크게 3가지 형태로 1) 2형과 3형 고서병에서 폐포의 고서 세포 경결(consolidation), 2) 3형 고서병에서 폐간질의 고서세포 침윤으로 인한 섬유화, 3) 1형 고서병에서 발생하는 폐동맥 고혈압으로 나타날 수 있다. 실제 1형 고서병에서 발병한 폐동맥고혈압 환자 14명을 대상으로 분석했을 때 고서병 진단 후 평균 나이 12세에 비장절제술을 시행하였고 평균나이 36세에 폐동맥고혈압을 진단받아 효소 대체요법 및 sildenafil, bosentan 및 항응고제제를 적극적으로 사용하였을 때 양호한 경과를 보여줌으로써 비장절제술 환자에서 심초음파를 통한 폐동맥 고혈압의 모니터링의 중요성과 적극적인 치료의 성과를 보여주었다²⁰⁾.

4) 간 섬유화, 담석증(liver fibrosis and gallstone)

고서병에서 장기적인 간 합병증으로 간섬유화와 간암이 있다. 이러한 간의 병리학적 변화에 비장절제가 중요한 위험요인으로 비장절제술 환자에서 과다한 간내 철분 축적이 이러한 간 변화의 병리 기전으로 보는 의견도 있으나 궁극적으로 비장절제술을 시행한 환자들에서 간섬유화가 관찰되었을 때에 주기적인 간암 검사가 이뤄져야 하겠다^{21, 22)}. 또한 고서병에서 담석증이 빈도가 높고 특히 비장절제술 환자에서 담석증 발생 위험이 높아지기에 지속적인 복통 호소 시 담석증을 의심해야 하며 20세 이상 성인 고서병 환자, 특히 비장절제술을 받은 경우 주기적인 복부 초음파 검사가 필요하겠다^{23, 24)}.

5) 심혈관계 침범

3c형 고서병의 특징으로 알려진 심혈관 및 판막 석

회화는 D409H 변이를 가진 환자에서만 발생하는 것으로 알려져 있으나 G377S homozygote 환자에서 대동맥 판막의 섬유화도 보고되어 있다²⁵⁾.

6) 소화기관 침범(Digestive involvement)

고서세포의 소화기관의 침범은 드물다. 회장 주변 림프절 비대와 관련된 출혈, 고서 세포 축적으로 발생된 대장 용종의 출혈, 장간막 림프절 비대에 의한 복부 팽만 및 단백소실성 장병증 발생 림프절 절제술이 시행된 보고들이 있다²⁶⁻²⁸⁾. 고서 세포의 장관계 침범은 중례 보고 수준이며, 특히 장간막 림프절 침범은 효소 대체요법에 반응하지 않는 것으로 보여진다²⁸⁾.

결 론

리소좀 축적 질환에서 현재 효소대체요법을 고서병, 파브리병, 뮤코다당질증 1형, 2형, 6형, 폐폐병에서 하고 있으며 이 질환들에서의 치료 성과, 새로운 치료제 및 바이오마커에 대한 연구들이 지속적으로 이어지고 있다. 효소 대체 요법 20년 간 고서병 환자들에서 혈액학적, 간비종대, 골 증상에서 많은 효능을 확인하였으나 효소 대체 요법 기간 중 장기 추적 관찰하면서 발견되는 합병증 및 동반 질환, 그리고 비장절제술을 시행한 환자에서의 발생하는 장기적인 합병증과 효소대체요법의 한계는 많은 의료진들에게 과제로 남아있다. 또한 소아 환자에서 조기 치료는 비가역적인 변화를 예방할 수 있어 고서병의 조기 진단이 중요하겠다.

과거 환자를 진단하고 치료를 유지하는 기본 진료에서 나아가 대규모 환자 코호트를 통한 치료 경과에 미치는 요인 분석, 치료 과정 중 예기치 못한 새로운 문제들에 대한 보고, 장기적인 합병증에 대한 가이드라인 설립 등 학회 차원에서의 지속적인 관심과 노력이 더욱 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The Metabolism of Glucocerebrosides. I. Purification and Properties

- of a Glucocerebrosidase-Cleaving Enzyme from Spleen Tissue. *J Biol Chem* 1965;240:39-43.
- 2) Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain* 2010;133:2909-19.
 - 3) Tayebi N, Callahan M, Madike V, Stubblefield BK, Orvisky E, Krasnewich D, et al. Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Mol Genet Metab* 2001;73:313-21.
 - 4) Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;144:112-20
 - 5) Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of non-neuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603-8.
 - 6) Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002;113:112-9.
 - 7) Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009;3:407-17.
 - 8) Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet* 2008;73:430-40.
 - 9) Fleurence RL, Iglesias CP, Johnson JM. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2007;25:913-33.
 - 10) Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in children with Gaucher disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2014 Mar 18. [Epub ahead of print]
 - 11) Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Hughes DA, Waldek S, Logan S. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with Gaucher disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]
 - 12) Langeveld M, de Fost M, Aerts JM, Sauerwein HP, Hollak CE. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:428-32.
 - 13) Halperin A, Elstein D, Zimran A. Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? *Acta Neurol Scand* 2007; 115:275-8.
 - 14) Orenstein M, Barbouth D, Bodamer OA, Weinreb NJ. Patients with type 1 Gaucher disease in South Florida, USA: demographics, genotypes, disease severity and treatment outcomes. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:45.
 - 15) Sidransky E, Ginns EI, Westman JA, Ehmann WC. Pathologic fractures may develop in Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Am J Hematol* 1994;47:247-9.
 - 16) Ida H, Rennert OM, Kato S, et al. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:63-73.
 - 17) Taddei TH, Kacena KA, Yang M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol* 2009;84:208-14.
 - 18) Lo SM, Stein P, Mullaly S, Bar M, Jain D, Pastores GM, et al. Expanding spectrum of the association between Type 1 Gaucher disease and cancers: a series of patients with up to 3 sequential cancers of multiple types--correlation with genotype and phenotype. *Am J Hematol* 2010;85:340-5.
 - 19) Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, Petakov M, Niederau C, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain* 2010;133:2909-19.
 - 20) Lo SM, Liu J, Chen F, Pastores GM, Knowles J, Boxer M, et al. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:643-50.
 - 21) Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM* 2000;93:237-44.
 - 22) Bohte AE, van Dussen L, Akkerman EM, Nederveen AJ, Sinkus R, Jansen PL, et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One* 2013;8:e57507.
 - 23) Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease:

- haematological presentations and Complications. *Br J Haematol* 2014;165:427-40.
- 24) Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:291-300.
- 25) Perić Z1, Kardum-Skelin I, Puskarić BJ, Letilović T, Vrhovac R, Jaksić B. An unusual presentation of Gaucher's disease: aortic valve fibrosis in a patient homozygous for a rare G377S mutation. *Coll Antropol* 2010;34:275-8.
- 26) Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF. Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am J Gastroenterol* 1991;86:346-8.
- 27) Jones DR, Hoffman J, Downie R, Haqqani M. Massive gastrointestinal hemorrhage associated with ileal lymphoid hyperplasia in Gauchers-disease. *Postgrad* 1991;67:479-81.
- 28) Lee BH, Kim DY, Kim GH, Cho KJ, Yoon HK, Yoo HW. Progressive mesenteric lymphadenopathy with protein-losing enteropathy: a devastating complication in Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2012;105:522-4.