



박진성

경북대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Diagnosis and Latest Therapeutic Approaches in Spinal Muscular Atrophy

Jin-Sung Park, MD

Department of Neurology, Kyungpook National University, School of Medicine

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder caused by homozygous deletion of the SMN1 gene. It causes degeneration in the motor neurons that attributes to progressive limb weakness. Differential diagnosis of other motor neuron disease is essential and the diagnosis can be confirmed by genetic testing. Recent studies have shown that SMN2 gene which is homologous to SMN1 influences the phenotype of SMA and now it is accepted as a disease modifier. Therapeutic approaches are focused of over-expression of SMN2, leading to a new era of treatment in the field of SMA.

Key Words: Spinal muscular atrophy, Survival motor neuron, Modifier, Exon skipping, Antisenseoligonucleotide

서론

척수근육위축증(Spinal muscular atrophy)은 유전성운동원신경병으로 앞뿔세포(anterior horn cell)의 퇴행으로 인해 진행되는 근위약과 근위축이 발생한다. 척수근육위축증은 survival motor neuron 1 (SMN1) 유전자의 변이에 의해 발생하며 약 95%의 환자가 7과 8번 엑손의 동형접합적 결손(homozygous deletion)에 의해 발생한다.¹ SMN1과 아주 유사한 상동의 SMN2 유전자가 존재하며 SMN2의 복제개수변이(copy number variation)가 이 질환의 표현형과 밀접한 관계를 가진다는 것을 알게 되었다.² 이와 같이 척수근육위축증의 병태생리가 더 자세히 밝혀지며 다양한 방법으로 치료적 접근이 되고 있다. 이 중 SMN2 유전자의 엑손 스킵핑(exon skipping) 방법을 통해 이 질환을 완화시키는 치료제가 많은 임상 연구와 임상 시험 끝에 개발되었고³ 현재 미국에서는 시

판되고 있다. 치료에 한 단계 더 접근한 척수근육위축증 환자의 증례를 통해 이에 대한 진단과 치료에 대한 고찰을 하고자 한다.

증례

43세 여자가 고등학교 시절부터 지속적으로 악화되는 근위부의 위약으로 내원하였다. 30대 때까지는 일상 생활에 불편함이 없었으나 40대가 된 후 등산하기가 어려웠다고 호소하였다. 가족력에서 환자의 오빠도 유사한 증상이 있었으나 그 정도는 심하였다. 신경학적 진찰에서 다리 근위부의 근력이 Medical Research Council (MRC)등급 4로 확인되었다. Gowers 징후가 양성하였고 심부건반사는 소실되어 있었다. 혈액검사에서 크레아틴키나아제(creatin kinase)가 260IU/L로 상승되었고 이외 이상소견은 보이지 않았다. 신경전도검사는 정상범위 내였으나 침근전도검사에서 거대운동단위전위(giant motor unit action potentials)가 확인되었다. 근육자기공명영상에서는 뚜렷한 근위부 근육의 지방변화가 확인되었다. 환자에게서 근육생검을 진행하였고 hematoxyline and eosin 염색, Cytochrome oxidase (COX), modified Gomori

Jin-Sung Park, MD

Department of Neurology, Kyungpook National University School of Medicine, 680 Gukchaebosang-ro Jung-gu, Daegu 41994, Korea
Tel: +82-53-200-2753 Fax: +82-53-200-2029
E-mail: neurojspark@gmail.com

trichome 및 dystrophin 염색에서는 이상이 없었으나 ATPase 염색에서 운동원성신경병에서 특징적으로 보이는 근섬유의 집단화(fiber type grouping)가 관찰되었다. 유전성신경질환으로 생각하고 SMN1 유전자 검사를 하였고 SMN1의 7, 8번 엑손의 결실을 확인할 수 있었다.

환자의 친 오빠는 환자와 유사하게 근위부 위약이 MRC 등급 3이 확인되었고 증상이 더 심하여 휠체어 사용 중에 있었다. 크레아틴키나아제는 350IU/L로 상승되었고, 이 환자의 근육자기공명영상에서는 근위부 근육에 지방변화가 발단자(proband) 보다 더 심하게 변형이 된 것을 확인할 수 있었다. 친오빠의 SMN1 유전자 검사에서도 동일한 SMN1의 7, 8번 엑손의 결실을 확인할 수 있었다. 추가적으로 SMN2의 복제개수변이를 복합결찰의존프로브증폭법(multiple ligation-dependent probe amplification)을 통해 확인 할 수 있었다. 발단자의 복제개수변이는 4개였으며 친오빠는 복제개수변이가 3개로 확인되었다. 이러한 복제개수변이의 차이는 이 환자들의 표현형과 일치하였으며 현재 외래에서 경과 관찰 중에 있다.

본 론

척수근육위축증(Spinal muscular atrophy)은 5번 염색체에 위치한 SMN1 유전자의 변이로 인해 기능을 잃은 SMN 단백질을 의해 발생하는 우성열성질환이다(Fig. 1). SMN 단백질은 세포질과 핵에 모두 존재하며 리보핵산단백질(ribonucleoprotein)의 이어맞추기복합체(spliceosome)의 조립을 용이하게 한다고 알려져 있다.⁴ 하지만 이후 어떠한 기전으로 SMN 단백질이 척수근육위축증을 일으키는지에 대한 명확한 이해가 아직 부족하다. 가장 유력한 가설은 잘못된 단백질 관련 RNA 레벨의 정제화과정(downstream processing)에서 SMN 유전자가 충분히 발현되지 않아 이것에 취약한 운동신경의 발생과 생존에 악영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.⁵ 이 질환의 유병률은 대략 1/6,000 에서 1/10,000이며 보인자는 1/40에서 1/50으로 알려져 있다.^{6,7} 한국인의 유병률에 대한 연구도 있었고, 유병률은 1/8,496 이었고 보인자는 1/47로 보고되었다.⁸

1900년대에는 척수근육위축증의 분류는 임상증상으로 나뉘었다. 중증도가 심한 영아형과 중증도가 상대적으로 심하지 않은 성인형으로 진단하였다. 소아형 척수근육위축증은

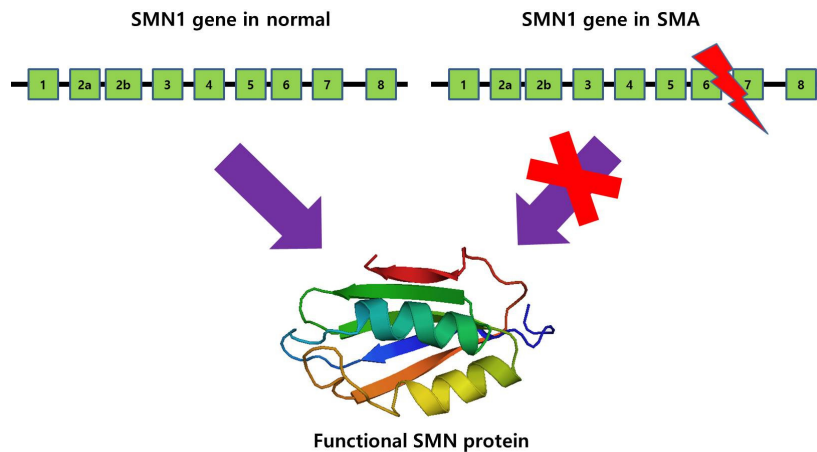


Figure 1.

Table 1. Different types of Spinal muscular atrophy

SMA type	Onset age	Life span	Synonyms	Walking ability
I	Before birth	<6 months	SMA-arhrogryposis multiplex congenita	Congenital hypotonia
II	<6 months	30% survive	Werdnig-Hoffmann disease	Unable to sit
III	<18 months	70% survive	Kuelberg-Welander disease	Able to sit but lose ambulation by age 12
IV	adulthood	normal		Walk independently

Werdnig-Hoffmann 병으로 알려졌으며, 상인형척수근육위축증은 Kugelberg-Wellander 병으로도 더 잘 알려져 있다. 하지만 SMN 유전자가 이 병을 일으키는 원인으로 알려진 뒤부터 발생 나이에 따라 척수근육위축증을 재분류 하였다 (Table 1). 영아형(I형)은 출생 후 6개월 이내에 증상이 나타나는 경우이며, 소아형(II형)은 출생 후 18개월 이내 나타나며 스스로 걸을 수 없으며, 소아형(III형)은 출생 18개월 지나서 증상이 나타나며 어느 정도는 걸을 수 있다고 알려져 있다. 마지막으로 성인형 (IV형)은 성인이 된 후 증상이 나타나며 경한 증상은 가진다.⁹

흥미롭게도 SMN 유전자는 2개의 동형단백질이 존재한다. 한 개는 SMN1 유전자이며 이와 매우 유사하게 엑손 7번의 C가 T로 치환되어 SMN1과 다르게 정상적인 기능이 가능한 단백질을 만들지 않는 것으로 알려진 SMN2 유전자이다. 하지만 근래에 들어 SMN2 유전자의 정상적인 변종이어맞추기 (aberrant splicing)에 의해 정상적인 기능을 하는 SMN 단백질이 약 10%에서 만들어지며, 이것이 척수근육위축증의 중증도와 깊은 연관성이 있는 것으로 알려졌다. 더 나아가 복제개수변이에 따라 척수근육위축증의 표현형이 영향을 받는 것이 밝혀졌다. 즉, SMN2가 질환의 변경유전자 (modifier)로써 중요한 역할을 하는 것으로 생각되어진다. SMN2의 복제개수변이가 1-2개일 때 척수근육위축증 제1,2형을 일반적으로 차지하고, 복제개수변이가 3-4개일 때 척수근육위축증 제3,4형이 대다수를 차지한다.^{2,10}

진단

척수근육위축증은 SMN1 유전자의 변이가 확인된다면 진단 가능하다. 약 95%의 척수근육위축증 환자들이 SMN 7번과 8번의 동형접합적 소실 (homozygous deletion)에 의해 발생하며, 나머지 5%에서 SMN1 유전자의 점돌연변이(point mutation)에 의해 발생한다고 알려져 있다. 하지만 유전자 검사를 진행하기 전에 다른 운동원성신경병과의 감별이 필요하다. 대표적으로 척수근육위축증은 근위축성가축경화증과 우선 구분 되어야 한다. 다른 유전성 질환인 척수연수근육위축(spino-bulbar muscular atrophy) 혹은 케네디병과의 감별도 필요하다. 또한 경우에 따라 양성국소근위축증(benign focal amyotrophy, Hirayama disease)와 다초점운동신경병(multifocal motor neuropathy)와도 감별이 필요한 경우가 있다. 기본적으로 면밀한 신경학적진찰과 함께 신경전도검사와

근전도검사를 통해 운동신경의 손상을 확인하는 것이 필수적이다. 전형적인 근위축성가축경화증은 상위운동신경증상과 하위운동신경증상이 같이 나타나는 것이 특징이며, 척수근육위축증에 비해 빠른 임상적 악화를 보인다. 척수연수근육위축은 근위축과 연축이 얼굴 및 입주위를 가장 심하게 침범한다. X 염색체의 CAG 반복이 비정상적으로 늘어나서 발생하는 질환이기에 남성에서만 나타나며 내분비계 이상으로 인해 거대유방(gynecomastia) 및 당뇨가 잘 동반된다. 다초점운동신경병증이나 양성국소근위축증은 증상이 국소적으로 나타난다. 다초점운동신경병증의 경우에는 상위운동증상이 없으며 신경전도검사서 전도차단 (conduction block)이 특징적으로 보이며 GM1 항체가 약 30%의 환자에서 양성으로 확인된다. 양성국소근위축증은 다른 질환들에 비해 젊은 나이에 발병하며 해당 신경뿌리에서 나오는 운동신경만을 손상시키거나 임상적으로 지속적인 악화는 보이지 않는 것이 특징이다. 척수근육위축증은 대부분 대칭적인 근위부 위약이 있으며, 근육효소수치가 상승되어 있다. 그래서 임상적으로 근육병과의 감별이 어려운 경우가 있다. 하지만 면밀한 근전도검사를 통해 감별이 가능하며, 유전자검사를 통해 진단이 가능하다. 유전자진단이 되기 전에는 조직생검도 많이 하였으며 신경병증에서 특징적으로 보이는 군집위축 (grouped atrophy)이 관찰될 수 있다.

치료

현재 척수근육위축증의 원인으로 알려진 SMN 유전자 조작을 통한 유전자 치료가 많은 주목을 받고 있다. 특히 약물학적 그리고 유전자치료를 통해 SMN2 유전자를 더 발현시켜 증상을 완화시키려는 노력이 있어왔다. 그 중 가장 많은 발전은 안티센스올리고뉴클레오타이드(antisense oligonucleotide, ASO)를 기반으로 한 치료와 바이러스 매개체(virus vector)를 이용하여 SMN 유전자의 과발현을 유도하는 방법들이 있다. 2'-O-methoxyethyl기를 변형하여 SMN2 유전자의 이어맞추기를 증폭시키는 ASO를 만들어 동물에서 근위축을 호전시키는 연구들이 보고되었다.^{11,12} 이러한 노력들이 척수근육위축증에서 ASO를 사용한 치료제인 Nusinersen의 개발을 가능하게 하였고 현재 이 치료제는 2016년 미국 FDA 승인을 받고 치료에 사용되고 있다.³ 이외 근래에 주목받고 있는 치료제는 신경보호작용을 하는 약물인 Olesoxime으로, 이 약물이 2-3형 척수근육위축증 환자의 open label 연구에서 현재까지

긍정적인 치료 효과를 보였다.(ClinicalTrials.gov number, NCT01302600) 마지막으로 아직 임상적 안정성에 대한 근거가 부족하지만 아데노관련바이러스(adeno-associated virus)를 이용하여 SMN1 유전자를 삽입하는 유전자 치료도 동물 실험에서는 긍정적인 결과를 얻고 있어,¹³ 멀지 않은 미래에 또 하나의 선택이 될 가능성이 높다.

결론

척수근육위축증은 유전성희귀난치성질환으로 진단 되는데 많은 시간이 걸렸으며, 진단 되어도 적절한 치료제가 없는 아쉬움이 있었다. 하지만 임상유전학의 발전과 함께 다양한 방법의 유전자치료가 현실화되고 있다. 특히 이러한 환자들을 접할 기회가 많은 신경과 의사들은 이러한 치료가 가능한 질환의 발생기전 및 치료에 대한 깊이 있는 이해가 필요하다. 결국 임상여사들의 관심이 이러한 환자들을 조기에 진단을 가능하게 하며 또 이를 통해 빠른 치료로 이어지기 때문이다.

References

1. Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2009;19:69-73.
2. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmuller H, Blick S, Baasner A et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number *Hum Genet* 2006;119:422-428.
3. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86:890-897.
4. Mesiter G, Fischer U. Assisted RNP assembly: SMN and PRMT5 complexes cooperate in the formation of spliceosomal UsnRNPs. *EMBO J* 2002;21:5853-5863.
5. Burghes AH, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci* 2009;10:597-609.
6. Ogino S, Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Genet* 2002;111:477-500.
7. Cusin V, Clermont O, Gerard B, Chantreau D, Elion J. Prevalence of SMN1 deletion and duplication in carrier and normal populations: implications for genetic counseling. *J Med Genet* 2003;40:e39.
8. Lee TM, Kim SW, Lee KS, Jin HS, Koo SK, Jo I et al. Quantitative analysis of SMN1 gene and estimation of SMN1 deletion carrier frequency in Korean population based on real-time PCR. *J Korean Med Sci* 2004;19:870-873.
9. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol* 2011;68:979-984.
10. Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cances C, Sablonniere B, Bieth E et al. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: A retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve* 2010;43:26-30.
11. Hua Y, Vickers TA, Okunola HI, Bennett CF, Krainer AR. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. *Am J Hum Genet* 2008;82:834-848.
12. Passini MA, Bu J, Richards AM, Kinnecom C, Sardi SP, Stanek LM et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med* 2011;3:72ra18.
13. Glascock JJ, Osman EY, Wetz MJ, Krogman MM, Shababi M, Lorson CL. Decreasing disease severity in symptomatic, Smn(-/-);SMN2(+/-), spinal muscular atrophy mice following scAAV9-SMN delivery. *Hum Gene Ther* 2012;23:330-335.