

X 연관 부신백질이영양증의 분류, 진단 및 치료의 최신 지견

연세대학교 의과대학 약리학교실¹, 연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아과학교실²
정을식¹ · 고아라² · 강훈철²

X-linked adrenoleukodystrophy; Recent Advances in Classification, Diagnosis and Management

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is caused by mutations in the ATP binding cassette subfamily D member 1 (ABCD1), a gene that encodes peroxisomal membrane located on ABC half-transporter named adrenoleukodystrophy protein (ALDP). X-ALD is characterized by a highly variable clinical spectrum, including progressive cerebral type, adrenomyeloneuropathy, and addison-only phenotype. No genotype/phenotype correlation has been established. Thus, unidentified modifier genes and other co-factors are speculated to modulate the phenotypic variation and disease severity. Recent advanced sequencing methods and reprogramming technologies not only offer an affordable and applicable approach to investigate the pathophysiological mechanisms of adrenoleukodystrophy, but also provide means to develop therapy. A causal therapy of X-ALD is lacking. Lorenzo's oil therapy is recommended for asymptomatic boys, but the longest study found that the oil was not beneficial at all to symptomatic X-ALD patients. Hematopoietic stem cell therapy has a relevant chance of success when performed during this early stage of cerebral type X-ALD. Recently, it has been insisted that lentiviral-mediated gene therapy of hematopoietic stem cells can provide clinical benefits in X-ALD. This review describes current knowledge on the clinical presentation, pathogenesis, diagnosis and management of X-ALD.

Key Words: Adrenoleukodystrophy, Demyelinating disease, Myelopathy, Addison disease

Eul Sik Jung, MD¹, Ara Ko, MD², Hoon-Chul Kang, MD, PhD²

¹Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, ²Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

This study was supported by Health and Medical Service Technology Research and Development Support of Korea Health Industry Development Institute, with funding from Ministry of Health and Welfare (HI14C1588, HI15C1601).

Submitted: 17 September, 2016
Revised: 26 September, 2016
Accepted: 29 September, 2016

Correspondence to Hoon-Chul Kang, MD, PhD
Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-Ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118
E-mail: hipo0207@yuhs.ac

서론

부신백질이영양증(X-linked adrenoleukodystrophy; OMIM 300100)은 과산화소체(Peroxisome) 유전성 대사질환 중 가장 흔하게 발생하며, '로렌조 오일'이라는 영화로 대중에게 비교적 잘 알려져 있는 질환이기도 하다¹. 부신백질이영양증은 Xq28에 위치하는 *ABCD1* (ATP binding cassette subfamily D member 1, NC_000023.11) 유전자의 결함에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다^{2,3}. 이 *ABCD1* 유전자는 긴꼬리지방산 CoA (very long chain fatty acid CoA, VLCFA-CoA)의 과산화소체 세포막 전달체인 ALDP (Adrenoleukodystrophy protein)로 전사된다⁴. 부신백질이영양증에서 ALDP의 결핍으로 인해 포화 긴꼬리지방산 ($\geq C22:0$)의 과산화소체 β -산화과정에 문제가 발생하게 된다⁵ (Fig. 1). 이로 인해 혈장과 조직에 포화 긴꼬리지방산이 쌓이게 되고^{6,7}, 쌓인 긴꼬리지방산은 신경조직의 탈수초화와 부신 및 고환 기능 저하 혹은 부전을 발생시키게 된다⁸⁻¹⁰. 주된 발생 부위에 따라 부신백질이영양증은 3가지 표현형(부신척수신경병증, 부신기능부전, 대뇌형)으로 임상증상이 나타난다. 부신백질이영양증 환

자는 모두 *ABCD1* 유전자의 결함을 가지고 있어 유전질환으로 분류되지만 이 질환 유전자형과 표현형과의 상관관계가 없는 것으로 알려져 있고¹¹⁾, 가족 내에서도 다양한 표현형을 나타내며 심지어 일관성 쌍둥이에서도 다른 표현형을 나타내기도 한다²⁻¹⁴⁾.

부신백질이영양증은 신생아 17,000명당 1명 (남자 20,000명당 1명)의 유병률을 가지고 있다고 알려졌으나¹⁵⁾, 아직 정확한 유병률에 대해서는 알려진 바가 없다¹¹⁾. 인접국가인 일본에서는 2002년 설문에 의한 유병률 조사결과를 발표했으며, 30,000-50,000명당 1명의 유병률을 나타낸다고 발표하였다¹⁶⁾. 국내에서는 아직 부신백질이영양증의 유병률에 대해 조사된 적이 없다. 건강보험심사평가원에서 제공하는 보건 의료 대규모 자료에 따르면 2015년 한해 KCD코드 E71.3(지방산 대사장애)를 주상병으로 병의원을 이용한 환자수는 총 184명으로 나타났다으며, 이중 남자 환자수는 135명이었다(<http://opendata.hira.or.kr>).

부신백질이영양증의 치료에 있어 아직까지 근치적인 치료법은 없다. 제한적으로 초기 소아대뇌형 중 급속히 진행될 것으로 예측되는 경우에 조혈모세포 이식을 시행하고 초기(Loes 점수<10)인 경우 5년 생존율은 76%라고 알려져 있다¹⁷⁾. 하지만, 국내에서는 조혈모세포 이식의 생존율이 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 이에 대한 이유로는 조혈모세포 이식 건수가 많지 않고, 진단이 늦거나 적절한 추적관찰이 이루어지지 않아 대뇌 병변이 많이 진행되고 이식을 한 경우가 많고, 부신백질이영양증에 대한 인식이 부족하기 때문이라고 사료된다. 따라서 본 중설에서는 희귀 유전질환인 부신백질이영양증의 임상양상, 진단 및 치료의 최신지견에 대해 다루고자 한다.

각론

1. 질병의 자연경과 및 분류

부신백질이영양증의 표현형은 3가지로 분류된다. 가장 일반적인 표현형은 거의 모든 부신백질이영양증 남자환자에게 나타나는 부신척수신경병증(Adrenomyeloneuropathy, AMN)이다¹¹⁾. 다음은 일차성 부신기능부전(Addison's disease)의 양상으로 나타나는 부신행, 그리고 대뇌의 염증성 탈수초화 병변을 유발하는 대뇌형(Cerebral ALD, CALD)으로 나뉠 수 있다¹¹⁾. 과거에는 급속히 진행되는 불량한 예후를 보이는 소아대뇌형(Childhood cerebral ALD, CCALD)을 따로 분리하여 진단을 하였지만, 소아대뇌형인 경우에도 염증성 탈수초화 병변의 진행이 멈추는 사례들이 보고 되었으며¹⁸⁾, 현재 Amsterdam Academic Medical Center에서 진행되고 있는 전향적 자연사 연구에서도 Gadolinium 조영 증강이 없는 대뇌형 병변이 31%에서 나타나고 있으며¹⁹⁾, 성인 부신척수신경병증에서 대뇌형 병변이 발생한 경우에도 예후가 불량한 것으로 알려져 있기 때문에²⁰⁾ 연령에 따른 분류보다는 진행양상에 따른 분류가 적합할 것으로 사료된다. 또한, 부신백질이영양증은 기본적으로 부신피질의 손상이 동반되어 있기 때문에 임상적으로 부신기능부전이 발생하여 스테로이드 보충요법이 필요한 경우를 부신행으로 분류하는 것이 합당하다. 이처럼 부신백질이영양증은 3가지 표현형에 따라 나뉘어 부르지만, 각각의 표현

형이 중복되어 함께 나타날 수도 있다(Fig. 2).

1) 부신척수신경병증

부신척수신경병증은 진행성 신경변성질환으로 생각된다¹⁹⁾. 하지만, 부신척수신경병증의 병태생리는 명확하게 밝혀져 있지 않다. 긴꼬리 지방산이 또는 모종의 질병 조절인자와 더불어 세포 수준에서 미토콘드리아의 기능 장애 및 세포 내 칼슘 농도의 변화를 유발하고 이를 통해 별아교세포, 희소돌기아교세포의 세포사멸을 촉진하는 것으로 생각된다⁸⁾. 또한, 요추 후근신경절의 면역염색 및 조직학적 검사를 보면 부신척수신경병증에서 특별히 뉴런의 소실이나 괴사, 사멸 등은 관찰되지 않았으며, 형태학적으로 큰 뉴런의 수가 감소하고 2,000 μm² 미만의 뉴런의 수가 상대적으로 증가하는 양상을 나타냈다²¹⁾. 또한, 질환 피부아세포 및 생쥐모형을 이용한 실험에서 희소돌기아교세포와 Schwann 세포의 미토콘드리아 내 지방질 봉입체(lipidic inclusion)

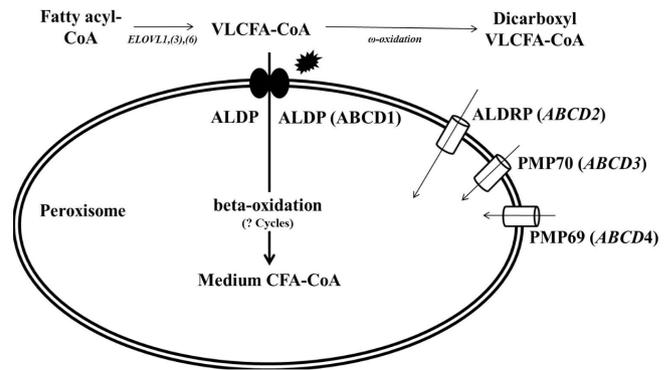


Fig. 1. Aberrant VLCFA metabolism. Mutations in the *ABCD1* gene, which encodes the peroxisomal ABC half-transporters ALDP, cause VLCFA accumulation. VLCFA, very long chain fatty acid; *ELOVL1*, elongation of very-long-chain-fatty acids 1; *ABCD1*, ATP binding cassette subfamily D member 1; ALDP, adrenoleukodystrophy protein; ALDR, adrenoleukodystrophy-related protein; PMP70, 70 kDa peroxisomal membrane protein.

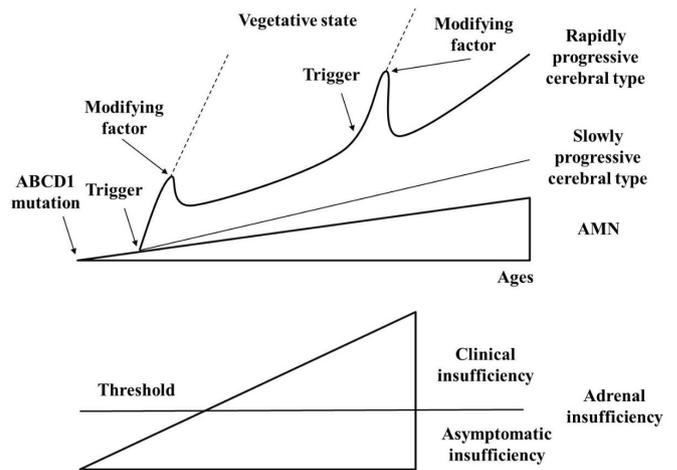


Fig. 2. Phenotypic diversity of adrenoleukodystrophy. (A) The progress of cerebral type and AMN, (B) The progress of adrenal insufficiency. *ABCD1*, ATP binding cassette subfamily D member 1; AMN, adrenomyeloneuropathy.

및 산화적 손상에 의한 미토콘드리아 기능장애에 의해 역행적 축삭병증(dying-back axonopathy)이 발생하는 것으로 생각된다²¹⁻²⁴. 하지만, 최근 부신척수신경병증환자에 대한 뇌 및 척수의 정량적(quantitative) 자기공명영상 및 확산텐서영상(diffusion tensor image)을 이용한 연구 결과가 발표되었다²⁵. 연구 결과에 따르면, 부신척수신경병증은 상위 척수 및 길질척수로의 이방성(anisotropy)이 관찰되며, 축삭도(axial diffusivity) 및 방사축삭도(radial diffusivity) 분석 결과 축삭 손상(axonal damage)보다는 탈수초화에 의한 질환이라고 주장하고 있다²⁵. 이러한 연구결과는 연구 대상수가 적고 직접적인 병리학적인 입증보다는 전기생리학검사나 영상검사에 의한 간접적인 연구 결과에 의한 가설로서 그 해석에 유의해야 한다.

부신척수신경병증 환자를 추적관찰 해보면 대뇌에 병변 발생 정도가 다양하게 나타난다. ALDP와 그 paralogs인 ALDRP (ALD related protein; ABCD2에 의해 발현)나 PMP70 (ABCD3에 의해 발현)의 세포 내 발현도의 차이²⁶, 조직에 따른 긴꼬리지방산의 분포²⁷ 등이 이러한 다양성을 유발하는 것으로 추정해볼 수 있다. 대뇌 병변이 없는 "순수한" 부신척수신경병증의 경우 평균 증상 발병시기는 28세이며, 진단 시 나이는 32세이다^{16,28-31}. 부신척수신경병증의 증상은 척수 및 말초 신경의 병변에 의해 발생한다. 환자들은 진행되는 하반신 마비, 감각운동성 실조, 조임근 장애로 인한 배변 조절장애(절박뇨, 요실금이나 대변실금 등), 하지의 통증 및 발기부전 등을 경험하게 된다³². 이러한 증상은 55세까지 거의 모든 환자에게서 나타난다³³. 문헌으로 보고된 국내 부신척수신경병증 환자의 현황을 살펴보면, 총 8명의 환자가 보고되었으며, 증상 발병시기는 31.1 ± 13.3 세이며, 진단 시 나이는 35.4 ± 13.8 세로 나타났다^{34,35}. 모든 환자에서 첫 주 증상은 보행장애였으며 구체적으로 하지의 강직, 쇠약감, 간헐적인 통증을 호소하였다. 부신척수신경병증의 임상양상은 가족성 하반신 마비(hereditary spastic paraparesis)나 다발성 경화증(multiple sclerosis)과 유사하나 앞서 언급한대로 부신척수신경병증은 척수의 비염증성 역행성 축삭병증의 형태를 띤다^{1,21}. 일반적으로 부신척수신경병증에서 축삭병증의 진행속도는 빠르지 않은 것으로 알려져 있고, 심각한 장애를 나타내기까지 10-20년가량 걸리는 것으로 생각된다³⁰. 하지만 부신척수신경병증의 발병연령 및 증상의 다양성을 고려하면 평균 악화속도를 예측하기는 어려울 것이며, 아직 밝혀지지 않은 부신척수신경병증 병태생리의 조절인자에 의해 발병연령 및 진행속도가 결정될 것으로 추정된다. 부신척수신경병증 표현형은 남자인 경우엔 보통 30-40 대까지 거의 모두가 나타나는 것으로 알려져 있다¹. 부신척수신경병증이 최초 표현형으로 나타나는 경우는 문헌에 따라 차이는 있지만 대략 전체 남자 환자의 30-50% 가량인 것으로 알려져 있다^{20,30}. 이러한 부신척수신경병증과 더불어 대뇌 병변이 발생하는 비율은 코호트마다 차이가 크다. 2001년 보고된 KKI (Kennedy Krieger Institute) 코호트에는 19% (13명/68명, 평균 추적관찰기간 9.9 ± 5.2 년), 2014년 보고된 독일 코호트에는 63% (17명/27명, 평균 추적관찰기간 9.3 ± 4.6 년) 그리고 2016년 독일 FKH 코호트에는 19% (35명/182명, 단면연구)로 보고되었다^{20,30,36}. 국내 데이터는 보고된 바가 없다. 또한, 부신척수신경병증 환자에게서 부신행이 동반되는 확률은 70% 정도로 알려져 있다¹. 부신척수신경병증 환자에서 고환기능 저하/부전은 82%

에서 나타나는 것으로 보고되었다³⁷.

2) 부신행(Addison's disease only)

부신행은 부신백질이영양증에서 가장 먼저 나타나는 표현형으로 알려져 있다³⁸. 1982년 Powers 등은 부신백질이영양증 낙태아의 부검 결과 부신 피질과 라이디히 세포(Leydig cell)에서 긴꼬리지방산에 의한 병변을 보고하였다³⁹. 긴꼬리지방산과 부신 기능 저하의 연관관계는 명확히 밝혀져 있지는 않다¹⁹. 긴꼬리지방산이 부신의 망상대와 투명대에 쌓이게 되어 직접적인 독성을 나타내거나 부신피질자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)이 수용체에 결합하는 것을 방해하거나 스테로이드 합성에 필요한 콜레스테롤 전구체에 영향을 기침으로써 간접적인 독성을 나타내는 것으로 추정하고 있다^{40,41}. 이러한 부신행은 50-100%의 남자환자에게서 나타나는 것으로 알려져 있다¹⁹. 이러한 결과는 대뇌형으로 사망한 환자의 부검 결과를 보면 부신 세포의 위축성 변화가 있어 피검사상이나 증상으로 부신의 문제가 나타나지 않았을지라도 부신 세포는 지속적인 손상을 받고 있는 것으로 추정할 수 있다. 반면, 60대 이후에도 정상 기능을 유지하고 있는 부신백질이영양증 환자가 있어 부신 기능의 장애도 부신척수신경병증과 마찬가지로 아직 밝혀지지 않은 발병 조절 인자가 있을 것으로 생각된다¹⁹.

3) 대뇌형

부신백질이영양증의 표현형 중 가장 안 좋은 예후를 보이는 표현형이다. 조기에 적절히 치료되지 않았을 경우 증상 발병 후 평균 2-4년에 식물인간 상태가 되거나 사망에 이르게 된다¹. 뇌 자기공명영상 검사상 Gadolinium 조영 증강을 보이는 60%의 환자가 이와 같은 경과를 보이고, 30-40%의 환자는 Gadolinium 조영 증강 없이 서서히 진행되는 혹은 진행이 멈추는 대뇌형 병변을 나타내게 된다¹⁹. 이 같은 대뇌형의 다양한 임상양상에 대한 원인은 아직까지 밝혀지지 않은 상태이다. 2010년 Singh 등은 이에 대해 3단계 충격 현상(three hit phenomenon)이라는 가설을 주장한다(Fig. 3)⁴². 이에 따르면 우선 ABCDI의 유전적 결함으로 인해 긴꼬리지방산이 쌓이고 plasminogen이 줄어든 상황에서 산화적 스트레스에 의해 시작이 되고 2차적인 유발인자에 의해 신경염증이 유발되며, 미상의 3번째 원인에 의해 악순환이 반복된다는 개념이다. 기본적으로 ABCDI 유전자 돌연변이에 의한 긴꼬리지방산의 축적이 1차적인 원인인 것으로 생각된다. 긴꼬리지방산을 이용한 동물실험 모델에서 긴꼬리지방산은 신경독성이 있는 것으로 나타났다⁸. 부신백질이영양증 역분화줄기세포(induced pluripotent stem cells)를 이용한 연구에서도 대뇌형 역분화줄기세포 기원 희소돌기아교세포에서 부신척수신경병증 역분화줄기세포 기원 희소돌기아교세포보다 긴꼬리지방산의 수치가 더 높다는 연구 결과가 이를 뒷받침한다⁴³. 또한 대뇌형의 기본 병태생리는 염증반응이라고 생각된다⁴⁴. 하지만 이외에는 밝혀진 바가 없다. 2015년 P. Musolino 등은 부신백질이영양증 환자의 뇌조직을 이용한 실험에서 ABCDI 유전자의 결함이 대뇌혈관장벽의 붕괴를 유발하게 되고 이러한 기전이 대뇌형의 염증반응과 중요한 관련이 있는 것으로 주장한다⁴⁵. 이외에도 두부 외상⁴⁶⁻⁴⁸에 의해 대뇌형 부신백질이영양증 시작

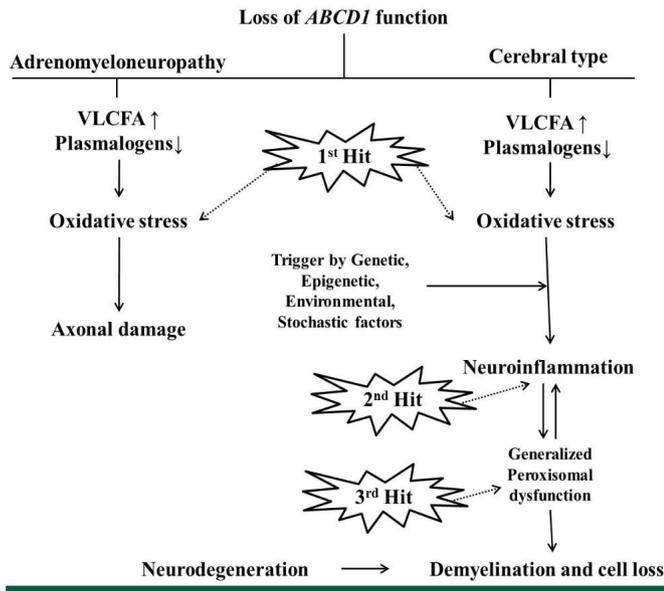


Fig. 3. Three-hit hypothesis on the physiopathogenesis of X-ALD. Adapted from the reference (Singh I and Pujol A. Brain Pathology 2010;20:838–844). *ABCD1*, ATP binding cassette subfamily D member 1; VLCFA, very long chain fatty acid.

되거나 악화된다는 보고도 있으며, methionine 대사⁴⁹⁾, *CD1* 유전자⁵⁰⁾, *SOD2* 유전자⁵¹⁾, *CYP4F2* 유전자⁵²⁾ 등을 비롯하여 많은 유전자나 지방산, 비타민 B12 관련 대사 등이 대뇌형의 발생과 연관이 있을 것으로 조사되었지만, 정확히 밝혀진 것은 없다¹¹⁾.

대뇌형 부신백질이영양증의 최초 보고는 만 3세이다⁵³⁾. 하지만 일반적으로는 만 5세부터 대뇌형 부신백질이영양증이 발생하는 것으로 생각되며, 그 빈도는 35–40% 정도이다³³⁾. 4–7%가 청소년기에 2–5%가 성인기에 발생하는 것으로 알려져 있지만, 보다 많은 환자들이 청소년기 이후 발생할 것으로 추정된다¹⁹⁾. 기본적으로 대뇌형은 두 가지 임상양상을 띄게 된다(Fig. 2). 과거에는 대뇌형의 80%는 급속히 진행되는 대뇌 탈수초화 양상을 보인다고 알려졌으나 최근 보고에는 60%정도라고 생각이 되며, 이 또한 과대평가되었을 가능성이 있다고 생각된다. 대뇌형의 진행 양상 또한 단순하지 않다. 2–4년에 걸쳐 급속히 진행되는 양상, 급속히 진행하다 진행이 멈추는 양상, 멈췄다가 10–15년 뒤 다시 진행되는 양상 등 그 진행 양상이 매우 다양하다^{1,18)}.

대뇌형의 탈수초화는 일정한 패턴을 보인다. 90%는 뇌돌보(*corpus callosum*)의 팽대 부위부터 시작해서 두정후두엽으로 진행되는 형태이며, 나머지 10%는 뇌돌보 무릎 부위 및 전두엽에 나타나는 형태이다³³⁾. 앞서 언급한 대로 60%는 급속히 진행되는 양상의 대뇌형 형태를 띄며, 이 경우 일반적으로 뇌 자기공명영상상 탈수초화 부위 가장자리의 Gadolinium 조영 증강이 나타난다^{33,54)}. 1994년 D. Loes 등은 83명의 부신백질이영양증 환자의 175개 뇌 자기공명영상을 분석하여 병변의 정도를 객관적으로 수치화하는 방법 Loes 점수(score)를 제안하였다(Table 1)⁵⁵⁾. 이 Loes 점수는 현재 대뇌형 자기공명영상의 중증도를 분류하는데 가장 널리 쓰이고 있으며, 탈수초화 부위에 따라 0점(정상)–4점(최대)으로 분류를 하며, 0.5점 이하는 정상으로 간주하고 1점–3점을 경도, 3점–8점을 중등도, 9점 이상이면

Table 1. Loes Score*

Category	Subcategory	Score
Parieto-occipital white matter	Periventricular	1
	Central	1
	Subcortical	1
Anterior temporal white matter	Focal atrophy	1
	Periventricular	1
	Central	1
Frontal white matter	Subcortical	1
	Focal atrophy	1
	Periventricular	1
Corpus callosum	Periventricular	1
	Central	1
	Subcortical	1
Visual pathway	Focal atrophy	1
	Periventricular	1
	Central	1
Auditory pathway	Focal atrophy of genu	1
	Genu	1
	Splenium	1
Others	Focal atrophy of splenium	1
	Optic radiations	1
	Lateral geniculate body	1
Global atrophy	Meyer's loop	1
	Optic tract	1
	Medical geniculate body	1
Supplements	Brachium to inferior colliculus	1
	Lateral lemniscus	1
	Pons (trapezoid bodies)	1
3 rd ventricle diameter	Internal capsule	1
	Brain stem	1
	Focal atrophy of brain stem	1
Bifrontal horn-to-inner tale ratio	Basal ganglia	1
	Cerebellum	1
	Focal atrophy of cerebellum	1
Total	Anterior thalamus	1
	Mild	1
	Moderate	2
Supplements	Severe	3
	5–10 mm	1
	>10 mm	2
Bifrontal horn-to-inner tale ratio	>50%	2
	Max	3

*Adapted from the reference (Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman A, Shapiro E, Lockman L, et al. American Journal of Neuroradiology. 1994;15(9):1761-6.)

중증으로 분류를 한다⁵³⁾. 뇌 자기공명영상은 환자의 현재 상태나 향후 진행 양상을 예측할 수 있는 중요한 검사이다^{54–57)}. 하지만 대뇌형의 임상적 양상이 워낙 다양하여 Loes 점수만으로는 예측이 쉽지 않은 않다^{53,58)}. 침범하는 부위를 크게 나누면, 뇌돌보, 길질 척수로(*corticospinal tract*), 시각경로, 청각경로, 기타로 나뉘볼 수 있다⁵⁵⁾. 대뇌형의 임상증상은 침범한 부위에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 대뇌형을 가진 소아의 경우 가장 흔히 학교 생활에 문제를 겪게 된다⁹⁾. 정서불안, 과잉행동장애⁵⁹⁾, 성적 저하 등이 나타날 수 있고, 기타 침범 경로에 따라 시야손실, 청력저하 등이 나타날 수 있다³³⁾. 병변이 악화

됨에 따라 인지기능 저하가 동반될 수 있다. 하지만, 일반적으로 뇌들 보 팽대부위의 경미한 병변은 무증상인 경우가 많다. 10%에서 나타나는 전두엽 병변이 있는 경우에는 병변의 중증도가 심하지 않을 지라도 우울증이나 정신병의 형태로 나타나기도 하며, 조현병으로 오인되는 경우도 있다⁶⁰⁾. 급속히 진행되는 대뇌형(60%)의 경우에는 이러한 증상들이 급속도로 나타나서 악화되게 된다. 병이 악화됨에 따라 과격해지고, 실행증, 입체인지불능, 청력 및 시력 소실, 하반신 혹은 사지 마비, 경련 및 소뇌 실조증이 나타나게 된다³³⁾. 이에 따라 환자는 심각한 장애 때문에 스스로 생활이 어려운 단계가 되고 누워지내게 되고, 비위관이나 위루를 통해 식사를 하게 된다. 앞서 언급한대로 이렇게 급속히 진행되는 경우에는 2-4년 안에 사망하게 되지만, 드물게 수년간 식물인간 상태로 지내는 경우도 보고되어 있다³³⁾.

4) 여자 부신백질이영양증

과거에는 부신백질이영양증은 남자에게만 질병의 증상을 일으키는 것으로 알려졌지만, 최근에는 보인자인 여자에게도 80%까지 증상을 일으키는 것으로 알려져 있다⁶¹⁾. 여자에게는 일반적으로 부신축수신경병증의 표현형이 나타나며 대뇌형이나 부신형은 거의 없는 것으로 생각된다¹⁾. 여자 부신백질이영양증은 보통 40-60대에 주로 증상이 나타나는 것으로 알려져 있으며 63%에서 척수병증이 있었고, 57%에서 말초신경병증이 나타났다. 가장 흔한 증상은 보행장애 및 소변 증상으로 43%의 환자에게서 나타났다⁶¹⁾. 1967년 Windhorst DB 등은 X 염색체 중 한 개는 불활성화 된다는 Lyon 가설을 주장하였다⁶²⁾. 부신백질이영양증에서는 1981년 돌연변이가 있는 X 염색체가 불활성화 되는 경향을 보인다는 것을 주장하였고, 이러한 이유가 여자에게서 증상이 없거나 정도가 약한 것으로 생각되었다²⁾. 하지만 2014년 M. Engelen의 피부아세포를 이용한 연구에서는 이러한 불활성화가 무작위하다고 주장한다⁶¹⁾. 실제 신경세포를 대상으로 실험을 하지 않아 모든 결과를 받아드리기는 어려우나 국내에서도 여자 부신백질이영양증 환자 중 척수나 말초신경 증상이 있는 경우가 있어 여자에게도 돌연변이 X가 선택적으로 불활성화 된다는 가설은 받아들이기가 힘들 것으로 생각된다. 하지만 여자 부신백질이영양증은 대개 장애지수가 낮은 경우가 많고 증상의 진행이 빠르지 않으며, 대뇌형⁶³⁻⁶⁵⁾이나 부신형⁶⁶⁾이 거의 없는 것으로 알려져 있어 부신백질이영양증은 남자에게 주로 질병을 일으키는 질환임에는 변함이 없는 것 같다.

2. 진단(Fig. 4)

1) 혈중 긴꼬리지방산

1981년 부신백질이영양증에서 피부아세포 및 혈중 긴꼬리지방산이 증가되어 있음을 발견한 이래로 현재까지 쓰이는 부신백질이영양증의 선별검사 방법이다⁷⁾. 혈중 긴꼬리지방산은 간세포의 영향에 의해 결정되는 것으로 사료된다. 과거에는 기체 크로마토그래프 질량분석기(GC-MS)를 통해 검사를 하였으나, 검사의 난이도가 높고 회수율이 낮으며 시간이 오래 걸리는 단점이 있어, 전자분무이온화 질량분석기(ESI-MS) 방법을 이용해 검사를 한다⁶⁷⁾. 현재 국내에서는 서울 의과학연구소 및 녹십자에서 GC-MS 방법으로 혈중 긴꼬리지방산 검사를 하고 있다. 부신백질이영양증의 진단에 사용되는 지표는

C26:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0이 사용된다¹¹⁾. 남자 부신백질이영양증 환자인 경우는 예외없이 혈중 긴꼬리지방산이 상승하지만 여자 부신백질이영양증인 경우 20-30% 가량은 정상 범위를 보인다⁶¹⁾. 하지만 혈중 긴꼬리지방산만 올라갔다고 해서 부신백질이영양증을 진단할 수 있는 것은 아니다. 이는 Zellweger 증후군 등 다른 과산화소체 관련 질환에서도 올라갈 수 있으며⁶⁸⁾, 땅콩을 많이 섭취했을 때에도 올라갈 수 있다⁶⁹⁾. 또한, 치매에서도 C26:0 수치의 상승을 관찰할 수 있다는 보고도 있다⁷⁰⁾. 따라서, 혈중 긴꼬리지방산만으로는 부신백질이영양증을 진단하지 못하며, 반드시 유전자 검사에 의해 확진해야 한다.

한편, 혈중 긴꼬리지방산은 부신백질이영양증의 선별검사로는 사용되지만 추적관찰에는 추천되지 않는다. 로렌조 오일과 식이제한을 하고 있는 경우에만 한정적으로 혈중 긴꼬리지방산을 추적관찰 할 수 있겠지만, 여러 보고들에서 혈중 긴꼬리지방산과 신경계 세포의 긴꼬리지방산 및 임상상상과의 연관성을 입증하지 못하였기 때문에 추적관찰에는 추천되지 않으며, 최초 진단 시에 검사하는 것을 추천한다⁷¹⁻⁷³⁾.

2) 유전자 검사

유전자 검사는 부신백질이영양증의 확진 방법이다. 일반적으로는 ABCDI 유전자에 대한 특이 프라이머(primer)를 구성하여 일부 인트론(intron) 및 엑손(exon)을 증폭하여 검사를 한다⁷⁴⁾. 현재까지 750

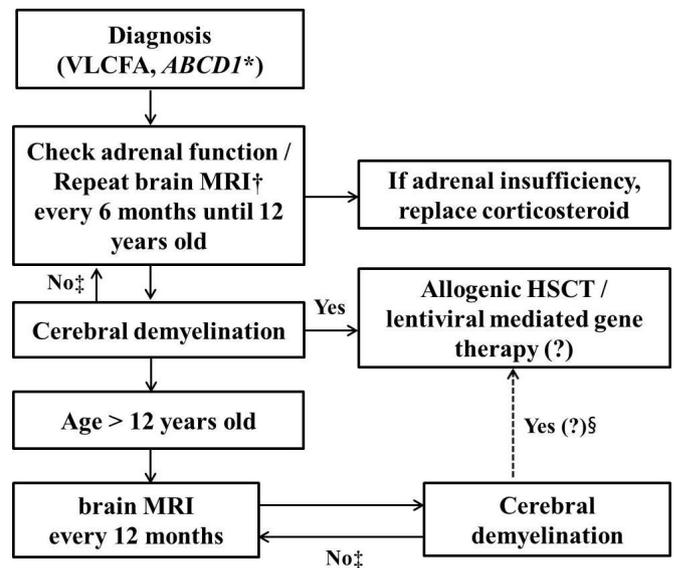


Fig. 4. Flow chart for follow-up and therapy in regard to the different X-linked adrenoleukodystrophy phenotypes. HSCT, hematopoietic stem cell transplantation. * All patients should be offered genetic counseling. †If cerebral demyelination with gadolinium enhancement is noticed, immediately recommend allogenic HSCT or if without gadolinium enhancement, check brain MRI every 3 months. ‡The recommendation for Lorenzo's oil therapy in the neurodegenerative forms of X-ALD (Adrenomyeloneuropathy, Addison only and symptomatic heterozygotes) might be based on the physician's personal opinion. §In adult-onset cerebral adrenoleukodystrophy, treatment experiences with HSCT are not enough and therapeutic decision in these patients has to be based on individual assessment.

개의 돌연변이가 보고되었다(http://www.x-ald.nl). 과오(missense) 돌연변이가 49%, 틀리동(frame shift) 돌연변이가 30%, 정지(non-sense) 돌연변이가 12%로 보고되어 있으며, 돌연변이의 위치는 10개의 엑손에 다양하게 분포하고 있다. ABCDI은 X 염색체 이외에도 염색체 2번, 10번, 16번, 22번에 엑손 7번-10번에 유사한 염기배열을 가지고 있으나 단백질 합성능력이 없는 위유전자(pseudogene) 있어 가양성 오진을 유의하여야 한다. 또한, 최근 차세대 염기서열 분석법(next generation sequencing)이 저렴해지고 기술이 발달함에 따라 엑솜 염기서열 분석법(exome sequencing), 전장 게놈 염기서열 분석법(whole genome sequencing)에 의해서도 부신백질이영양증이 진단되는 경우가 있다. 이때에는 위에 언급한대로 위유전자가 있기 때문에 증폭 방법을 적절하게 구성하여 검사를 진행하여야 한다¹¹.

3) 영상검사

현재 입증된 영상검사법은 뇌 자기공명영상이다. 앞서 언급한 것처럼 Gadolinium 조영제를 사용한 뇌 자기공명영상검사는 대뇌형의 진단 및 예후를 예측하는데 도움을 준다⁵³. 1994년 제안된 Loes 점수를 이용해 0점에서 34점으로 점수를 매겨 중증도를 평가하게 되고, Gadolinium 조영 증강 여부에 따라 진행 속도를 추정하게 된다(Fig. 3)^{53-55,75}. 순서는 T1 측면(sagittal) 영상에서 뇌돌보팽대의 저신호 강도의 병변을 관찰하게 되고, T2 FLAIR 측면(axial) 영상에서 각각의 침범 경로에 따른 고신호 강도의 병변을 관찰하고 이후 T2 관상(coronal) 영상에서 난형중심(centrum semiovale)을 확인한다. 끝으로 T1 조영 영상에서 Gadolinium 조영 증강을 확인한다. 일반적으로 뇌병변은 양쪽에 대칭적으로 나타나게 되지만, 외상 이후 발생한 뇌병변인 경우에는 비대칭적으로 편측에만 나타나기도 한다. 이외에도 Gadolinium 조영 증강의 정도⁶⁾나 자기공명관류(MR perfusion)⁷⁷, 자기공명분광술(MR spectrometry)⁷⁸이 예후를 예측하는데 도움이 된다는 보고는 있으나 아직 뇌 자기공명영상 이외 다른 검사의 유용성은 확립되지 않은 상태이다.

일반적인 부신척수신경병증 환자들은 척수병증의 증상으로 병원을 내원하게 되고, 대부분 척수병증의 진단 과정에 따라 척추 자기공명영상을 촬영하게 된다. 척추 자기공명영상은 대부분 정상소견인 경우가 많고 비특이적인 위축소견이 나타날 수 있다¹⁾. 한편, 확산텐서영상(diffusion tensor image)에서는 척수의 유의한 이상이 발견될 수 있다^{79,80}. 하지만 최근 연구에서는 확산텐서영상과 표현형과의 연관성을 입증하지 못하여 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다²⁵⁾.

4) 신생아 선별검사

현재 대뇌형에서는 골수이식 외에 입증된 다른 치료법이 없으나, 골수이식은 조기 대뇌형에서 생존률이 가장 좋으며, 진행된 경우에는 생존률이 감소하는 것으로 보고 되어 있다¹⁷⁾. 대뇌형은 앞서 언급한 대로 대부분 초기에는 뇌돌보 팽대부위를 침범하기 때문에 증상이 없는 경우가 많으며, 급속히 진행되는 경우에는 상당히 진행되어 있는 경우가 많아 이식의 예후가 나빠질 우려가 있다. 이러한 측면에서 신생아 선별검사는 대뇌형을 조기에 발견할 수 있는 기회를 제공한다. 이러한 측면에서 큰 이점이 있다. 또한, 자칫 위험할 수 있는 부신형을 조

기에 발견하여 치료할 수 있다는 면에서도 이점이 있다. 이에 따라 미국에서는 2014년 RUSP (Recommended Uniform Screening Panel)에 부신백질이영양증을 포함시켰으며, 현재 뉴욕, 코네티컷, 캘리포니아에서 시행 중이며 점차 영역을 넓혀가는 중이다⁸¹⁾. 신생아 선별검사는 dried blood spot의 C26:0 lysophosphatidylcholine을 이용하여 검사를 하게 된다⁸²⁾.

5) 신경학적인 검사

부신백질이영양증 신경증상의 중증도는 X 연관 부신백질이영양증 신경계 손상 측도(X-linked ALD neurologic severity scale)를 가장 널리 사용한다(Table 2)⁵³⁾. 2점 이상인 경우에는 신경학적인 이상이 있다고 판단을 하게 된다. 신경심리학적인 평가는 분리해서 평가를 하게 된다⁵³⁾. 5가지 파트(언어, 시지각, 시각운동성, 기억력, 실행기능)로 나누어 평가를 하게 되는데 0점이면 정상이라고 판단을 하고 10점이면 가장 높은 점수로 심각한 장애를 가지고 있다고 판단한다.

부신척수신경병증을 위한 신경학적인 검사로는 장애척도를 평가하게 된다. 부신척수신경병증만을 위한 장애척도는 고안되지 않았으며, 일반적으로는 다발성 경화증에서 쓰이는 Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)가 가장 많이 쓰인다⁸³⁾. 이외에도 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)⁸⁴⁾나 Severity Score System for Progressive Myelopathy (SSPROM)⁸⁵⁾ 등을 이용해 장애 정도를 추적 관찰할 수 있다. 그 밖에도 6 Minute Walking Test나 Timed Up and Go 방법을 통해서도 환자를 평가할 수 있다.

6) 부신 기능 검사

부신백질이영양증에서는 부신 기능의 평가가 반드시 필요하다. 앞서 언급한 대로, 부신백질이영양증에서 가장 먼저 영향을 받는 장기 는 부신으로 알려져 있다^{9,39)}. 부신기능부전을 진단하는 방법에는 혈중 ACTH와 기저 코티솔을 평가하는 방법과 급속 ACTH 자극 검사를 하는 방법이 있다. ACTH, 코티솔은 일중 변동이 있을 수 있으

Table 2. Adrenoleukodystrophy Neurologic Severity Score*

Hearing/auditory processing problems	1
Aphasia/apraxia	1
Loss of communication	3
Vision impairment/fields cut	1
Cortical blindness	2
Swallowing difficulty	2
Tube feeding	2
Running difficulties/hyperreflexia	1
Walking difficulties/spasticity/spastic gait (no assistance)	1
Spastic gait (needs assistance)	2
Wheelchair required	2
No voluntary movement	3
Episodes of urinary or fecal incontinency	1
Total urinary or fecal incontinency	2
Nonfebrile seizures	1
Possible Total	25

*Adapted from the reference (Melhem ER, Barker PB, Raymond GV, Moser HW. AJR American journal of roentgenology. 1999;173(6):1575-81).

로 급속 ACTH 자극 검사를 시행하는 것을 추천하고 있다³⁷⁾. 아침 8시에 검사한 ACTH수치가 정상치의 2배가 넘거나 (일반적으로 100 pg/mL)이면서 기저 코티솔이 5 mcg/dL 이하인 경우나 급속 ACTH 자극검사에서 60분에 채혈한 코티솔 수치가 18 mg/dL 미만인 경우 진단할 수 있다⁸⁶⁾.

3. 치료(Fig. 4)

1) 지방산 대사를 목표로 한 치료 전략

부신백질이영양증에서 긴꼬리지방산의 대사장애가 밝혀진 이후 가장 먼저 시도된 치료 전략은 포화 긴꼬리지방산 제한식이다. 대뇌형 환자의 부검 결과, 긴꼬리지방산이 신경계 세포 내에 유의하게 증가되어 있고⁸⁷⁾, 긴꼬리지방산이 염증성 탈수초화 병변에 주된 역할을 하는 것이 밝혀지면서 주목을 받았지만⁴⁴⁾, 이러한 치료 전략이 환자의 경과를 바꾸지는 못하였다^{88,89)}. 이후 긴꼬리지방산의 생합성 및 대사에 대한 기전이 일부 밝혀지면서 포화 긴꼬리지방산은 생체 내 합성 및 생체 외 흡수에 의해 구성되며, 외부에서 섭취하는 포화 긴꼬리지방산의 제한만으로는 포화 긴꼬리지방산을 낮출 수 없음을 알게 되었다⁹⁰⁾. 때문에 엄격한 지방 제한식은 보다는 포화지방산을 많이 포함하고 있는 일부 식품을 제한 권고하는 정도의 식이를 추천하고 있다(<http://www.ald.or.kr>).

이후 1989년 올레산⁹¹⁾, 에쿠르산⁹²⁾의 효과 및 로렌조 오일 (Lorenzo's oil, 올레산과 에쿠르산의 혼합물)이 개발되면서, 부신백질이영양증에 대해 치료방법이 개발된 것으로 생각하였으나, 이후 시행된 임상 시험에서 로렌조 오일의 효과를 입증하지 못하였고^{72,73,93)}, 생쥐를 이용한 실험⁹⁴⁾ 및 로렌조 오일 치료를 받은 환자 부검⁷¹⁾을 통해 로렌조 오일을 투여해도 신경계 세포내 긴꼬리지방산 수치를 낮출 수 없다는 연구결과가 발표되어 로렌조 오일의 효과에 대한 근거를 찾기 못하고 있는 상황이다. 또한 2007년 120명 부신척수신경병증 환자에게 시행한 로렌조 오일에 대한 연구 결과 또한 대뇌형의 발생이나 부신척수신경병증 신경증상의 진행속도에 영향이 없는 것으로 조사되었다(<http://www.x-ald.nl>). 하지만 무증상의 부신백질이영양증에게 시행한 단일군 연구에서 대뇌형 발병을 늦춰줄 수 있다라는 보고⁷³⁾와 긴꼬리지방산의 신경계에 대한 독성, 부신에 대한 효과⁹⁵⁾ 및 에쿠르산의 중추신경계에 대한 효과⁹⁴⁾를 근거로 일부에서는 무증상의 부신백질이영양증 소아에게 혹은 부신척수신경병증 환자에게 로렌조 오일을 처방하고 있고, 35개월 이상 복용하는 경우에 효과가 있을 것으로 추정하고 있다⁹⁶⁾. 하지만 로렌조 오일을 처방 받는 경우에는 정확한 영양상담 및 의사의 관리 감독하에 복용을 해야 한다. 로렌조 오일을 복용하면 거의 모든 경우에서 4주 안에 혈중 긴꼬리지방산이 정상화된다. 하지만 로렌조 오일을 복용하는 경우 간수치 상승, 혈소판 감소가 절반에서 발생할 수 있고, 위장관 장애, 치은염, 림프구 감소증, 드물게는 간질성 폐렴을 유발할 수 있어 주의를 요한다^{19,97-99)}.

앞서 언급한 것처럼 긴꼬리지방산은 신장(elongation) 경로를 거쳐 생체 내에서 자체적으로 생성된다. 부신백질이영양증은 과산화소체 막 수송체인 ALDP의 결핍에 의해 발생하는 대사성 질환이다¹⁹⁾. 긴꼬리지방산을 낮추려는 시도는 ABCD1의 Paralog인 ABCD2나 ABCD3 유전자를 과발현시키는 방법 및 긴꼬리지방산의 생체 내 합성에 중요

한 역할을 담당하는 ELOVL1의 발현을 억제하는 방법을 전략으로 세우고 있다. 가장 먼저 후보로 연구된 약물은 Lovastatin이다. 1998년 Singh 등은 부신백질이영양증 환자에게 Lovastatin을 투여하여 혈중 긴꼬리지방산 수치가 감소함을 보고하였다¹⁰⁰⁾. 이들은 소아 대뇌형 및 부신척수신경병증 환자의 피부아세포에서 Lovastatin을 투여했을 때, 세포 내 cAMP가 증가하고 긴꼬리지방산이 정상화되는 것을 발견하고, 동물 실험 후 환자에게 투여하여 결과를 얻었다^{101,102)}. 이후 유사한 기전으로 Simvastatin도 시도하였다¹⁰³⁾. 하지만, 동물실험에서 결과가 재현되지 않았으며¹⁰⁴⁾, 14명의 부신백질이영양증 환자를 대상으로 시행한 이중맹검 무작위시험(ISRCTN31565393)에서도 효과를 증명하지 못하였다¹⁰⁵⁾. 이후 2012년에는 Benzafibrate가 부신백질이영양증 환자의 피부아세포에서 긴꼬리지방산을 낮추는 연구 결과를 발표한다¹⁰⁶⁾. 이 전략은 긴꼬리지방산의 신장경로의 중요한 효소인 ELOVL1을 억제하는 방법으로 긴꼬리지방산을 낮추는 방법이다¹⁰⁶⁾. 10명의 부신척수신경병증 환자를 대상으로 임상연구가 진행되었으나 (NCT01165060) 긴꼬리지방산을 낮추는데 실패하였다¹⁰⁷⁾. ABCD2 유전자 과발현을 유도하는 Valproate도 치료제로 고려되었으나¹⁰⁸⁾, 치료에 실패하였으며, 최근에 Liver X receptor (LXR) 길항제¹⁰⁹⁾, oxysterol¹¹⁰⁾, Metformin¹¹¹⁾, VK0214 (Vikingtherapeutics[®])이 비슷한 기전으로 연구가 진행되고 있다.

2) 미토콘드리아 기능장애를 목표로 한 치료전략들

긴꼬리지방산의 대사 및 부신백질이영양증의 발병기전에 중요한 역할을 하는 미토콘드리아 및 이와 관련된 산화 스트레스를 대상으로 한 치료전략이 연구되고 있다^{112,113)}. N-acetylcysteine, lipoic acid, 비타민 E를 혼합하여 투여하는 항산화제 복합투여 연구 (NCT01495260)¹¹⁴⁾ 및 EPI-743 (p-benzoquinone analog) 연구가 진행되고 있다. SIRT1¹¹⁵⁾, PGC-1 α /PPAR γ ¹¹⁶⁾에 대한 연구 또한 진행되고 있으며, PPAR γ agonist인 Pioglitazone의 metabolite를 이용한 MIN-102 (Minoryx[®]) 임상연구가 계획 중이다.

3) 기타

자식작용(autophagy)은 리소좀을 통하여 불필요하거나 기능을 제대로 하지 못하는 세포내 구성성분을 제거하는 기전이다¹¹⁷⁾. 최근에 여러 신경계 질환에서 주목을 받고 있는 분야이다. 최근 ABCD1/ABCD2 유전자 제거(knockout) 생쥐에서 mTOR 억제제 Rapamycin을 이용하여 자식작용을 항진시키면 축삭(axon) 퇴행을 멈출 수 있다는 보고가 있다¹¹⁸⁾. 끝으로, 고용량 Biotin 치료를 기반으로 한 MD-1003 (2014-000698-38) 임상연구가 진행 중이다.

4) 대뇌형에 대한 치료 전략

대뇌형은 앞서 언급한대로 진행성 염증성 질환으로 생각하고 있다. 대뇌형은 가장 안 좋은 경과를 나타내는 표현형으로 부신백질이영양증의 최우선 치료대상으로 현재까지의 부신백질이영양증의 치료는 대뇌형 치료에 초점이 맞추어져 있었다. 진행성 다발성 경화증처럼 염증성 탈수초화를 보이는 질환에서 시도되었던 방법들이 대뇌형에서 시도되었었다. Cyclophosphamide¹¹⁹⁾, IFN- β ¹²⁰⁾, Thalidomide

(NCT00004450), Cyclosporin, Mitoxantrone, Natalizumab¹²¹), IV Immunoglobulin^{122,123}) 등이 시도되었으나 전부 실패하였다. 이후 골수이식이 치료법으로 대두되었고, 1990년 최초로 대뇌형에서 골수이식을 성공적으로 시행하였다²⁴). 조혈모세포이식은 현재까지 알려진 유일하게 대뇌의 염증성 병변의 진행을 멈출 수 있는 것으로 알려진 치료이다. 2011년 발표에 따르면 소아에서 골수이식의 누적 생존율은 76%로 보고 되었고, Loes 점수 > 10점인 경우, 신경학적 문제가 있는 경우에 예후가 안 좋은 것으로 나타났다¹⁷). 유럽과 미국에서 최근 소아 대뇌형의 이식에 대해서는 아주 초기에 시행하는 경우 생존율은 다른 혈액학적 이상으로 인한 이식 생존율과 별다른 차이가 없다고 생각하고 있고, 혈연 공여자(matched donor)인 경우 90% 이상, 비혈연 공여자인 경우 88% 정도로 알려져 있다¹⁹). 또한, 중증 대뇌형인 경우에는 5년 생존율 56-76% 정도로 보고되고 있고, N-acetylcysteine을 이식과 같이 사용했을 경우 생존율이 상승되는 것으로 보고하였다¹⁷). 조혈모세포이식을 받게 되더라도 병변의 진행이 바로 멈추는 것은 아니다. 이식 후 6-12개월간 Loes 점수 1-3점 정도의 악화를 나타낼 수 있다^{17,125}). 소아 대뇌형의 이식의 성공 여부에 중요한 점은 이식 전 Loes 점수 및 대뇌 병변의 위치, 소아의 나이, 지능 지수나 신경학적 증상 유무 등이다^{17,125,126}). 또 이식에 있어 중요한 점은 이식을 한다고 할 지라도 척수신경병증이나 말초신경 증상이 나타날 수 있어 이식이 부신백질이영양증의 근치적인 대안이 될 수는 없다¹²⁷). 성인 대뇌형은 아직까지 치료 근거 및 치료효과가 확립된 상태는 아니다. 유럽에서 진행중인 성인 대뇌형 조혈모세포이식에 관한 연구에서 성인 이식의 경우에는 30% 이상 사망률을 보이고 있고, EDSS > 6점 이상인 경우에는 40%까지 사망률이 높아지는 것으로 조사되었다²⁰). 따라서 부신백질이영양증 남자는 만 4-12세까지 6개월마다 뇌 자기공명영상을 찍어 뇌병변의 발생을 확인해야 하며, Gadolinium 조영 증강이 있는 뇌병변이 있는 경우에는 즉시 조혈모세포이식 치료를 고려해야 하며, Gadolinium 조영 증강이 없는 뇌병변이 관찰되는 경우에는 3개월 뒤 뇌 자기공명영상을 확인하여 진행속도를 판단하고 진행속도가 빠른 경우 조혈모세포이식 치료를 고려해야 한다. 12세 이후에는 1년마다 뇌 자기공명영상을 찍어 뇌병변의 발생을 추적관찰하고 뇌병변이 있는 경우에는 소아의 경우와 같이 조혈모세포 이식을 고려해야 한다¹⁹).

이식이 성공적으로 대뇌 병변의 진행을 멈출 수 있는 이유에 대해 정확히 밝혀지지는 않았다. 2007년 이식 후 사망한 환자의 부검 결과를 보면 뇌를 포함한 23개 조직에서 기존 환자의 유전자와 이식 받은 공여자의 유전자가 동시에 발견되는 결과를 보인다²⁸). 이러한 결과로 유추해 봤을 때 이식 후 공여자에 의해 공급받은 정상 ABCDI 유전자에 의해 발견되는 ALDP가 병을 조절해주고 있는 것으로 사료된다. 최근, 중추신경계에서 미세아교세포의 면역조절 및 뇌 항상성 유지기능이 주목을 받고 있다²⁹). 대뇌형에서도 미세아교세포가 중요한 역할을 하는 것으로 생각하고 있다³⁰). 또한, 대뇌형의 뇌혈관장벽의 붕괴도 중요한 병태생리로 생각하고 있다⁴⁵). 이식으로 인해 새로이 공급받은 미세아교세포 유래 세포와 체순환의 단핵구 유래 세포가 이식 후 대뇌형의 질병 조절인자(Fig. 1)로 작용하여 치료적인 효과를 나타내는 것으로 생각된다. 더불어 중요한 점은, 대뇌형에서 골수이식을 하

는 경우 완전한 골수억제(full-myeloablative) 전 처치를 하도록 권고하고 있다. 이는 성공적인 조혈모세포 생착을 통한 충분한 치료효과를 얻기 위한 측면과, 중추신경계 및 말초 혈액계의 임파구 억제(lymphoablation)의 의미도 지니고 있다. 대뇌형에서 이식을 한 경우 생착에 실패하더라도 대부분 뇌 자기공명영상상 Gadolinium 조영 증강이 사라지거나 강도가 약해지기 때문에 이를 뒷받침할 수 있다고 생각한다.

5) 유전자치료

2009년 Cartier 등은 대뇌형 환자에게 렌티바이러스 유전자 치료를 이용한 자가골수이식 치료의 성공적인 결과를 보고하였다³¹). 이후 2013년 미국 Bluebirdbio[®]에서 2/3상 임상연구를 진행하였고 (NCT 01896102), 2015년 성공적인 중간 결과를 발표하였다³²). 이 방법은 렌티바이러스를 이용하여 정상 ABCDI 유전자의 cDNA를 환자의 조혈모세포에 삽입한 뒤 자가 조혈모세포이식을 하는 방법이다³¹). 연구 결과에 따르면 이식 이후 50-60%의 세포에서 정상 ALDP 단백질이 발현되었으며, 단핵구의 경우 14%의 단백질 발현율을 보였다³¹). 이 방법의 기본적인 개념은 조혈모세포이식과 같다. 하지만, 이식편대 숙주반응이 없다는 측면에서 조혈모세포이식보다 장점을 가진다. 아직까지 임상에서 렌티바이러스를 이용한 조혈모세포 유전자치료를 대한 합병증은 보고된 바가 없으나, 무작위 융합에 따른 혈액암 발생 등의 합병증에 대해서는 유념해야 할 것이다³³).

6) 대증치료들

부신형인 경우에는 스테로이드 보충요법이 필요하다. 스테로이드 보충요법은 일반적인 일차성 부신 기능 부전의 치료 지침과 다르지 않다³⁷). 척수병증으로 인한 강직성 보행에는 Baclofen이 널리 쓰이고 있으며, 일부에서 척수강내 Baclofen 주입이 시도되고 있다³⁴). 부신척수신경병증의 경우에는 K 채널 길항제 인 Fampridine이 쓰일 수 있다. Fampridine 10 mg bid 투여 후, 75% 환자에게서 반응이 있었고, 걷는 속도가 20-50%까지 향상되었으며 일부에서는 아침경직이 호전되었다고 한다. 부신척수신경병증에 대해 가장 중요한 치료는 운동이다. 부신척수신경병증에서는 고유감각기능의 저하로 균형을 잡는데 어려움을 겪는다. 이에 요가와 같은 균형을 잡는 운동이 도움이 된다는 보고가 있다³⁵). 또한, 부신척수신경병증에서 운동은 진행속도를 늦출 수 있을 뿐만 아니라, 때로는 운동 능력의 향상을 가져오기도 한다. 하지만, 부신척수신경병증에서 운동요법의 임상연구(NCT01594853)에서 효과에 대한 명확한 증거를 얻지 못하였으며, 운동요법의 대한 지침도 마련되어 있지 못하여 추가 연구가 필요한 상황이다. 그밖에 비뇨기계, 위장관계 증상에는 해당 증상에 맞춰 증상조절을 위한 약물 처방이 가능하다.

결론

부신백질이영양증은 과산화소체 유전성 대사질환 중 가장 흔하게 발생하며, ABCDI 유전자의 결함에 의해 발생하는 것으로 알려져 있

다. 주된 발생 부위에 따라 3가지 표현형(부신척수신경병증, 부신기능 부전, 대뇌형)으로 구분되며, 표현형을 결정하는 추가 유발 인자가 있을 것으로 추정하고 있다. 부신백질이영양증 치료 방법으로서 로렌조 오일이 개발되었으나, 진행형 대뇌형에 효과를 입증하지 못하였고, 무증상 환자에게서 진행을 예방하기 위한 효과 역시 논란이 있다. 현재까지의 부신백질이영양증의 치료는 대뇌형의 조기 발견과 골수이식 치료에 초점이 맞추어져 있으며, 최근에는 유전자 도입을 적용한 골수이식 치료가 주목을 받고 있다. 최근 발전된 염기서열 및 대사체 분석법 그리고 역분화줄기세포를 이용한 병리기전 분석이 활발히 진행되고 있어 표현형의 진행 경과에 따른 추가 병리기전의 규명과 그에 따른 치료법의 발전이 기대된다.

References

- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:51.
- Migeon BR, Moser HW, Moser AB, Axelman J, Sillence D, Norum RA. Adrenoleukodystrophy: evidence for X linkage, inactivation, and selection favoring the mutant allele in heterozygous cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:5066-70.
- Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993;361:726-30.
- Ofman R, Dijkstra IM, van Roermund CW, Burger N, Turkenburg M, van Cruchten A, et al. The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy. *EMBO Mol Med* 2010;2:90-7.
- Singh I, Moser AE, Goldfischer S, Moser HW. Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:4203-7.
- Igarashi M, Schaumburg HH, Powers J, Kishimoto Y, Kolodny E, Suzuki K. Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 1976;26:851-60.
- Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP, et al. Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981;31:1241-9.
- Hein S, Schönfeld P, Kahlert S, Reiser G. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture. *Hum Mol Genet* 2008;17:1750-61.
- Karapanou O, Vlassopoulou B, Tzanela M, Papadopoulos D, Angelidakis P, Michelakakis H, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: are signs of hypogonadism always due to testicular failure? *Hormones (Athens)* 2014;13:146-52.
- Whitcomb RW, Linehan WM, Knazek RA. Effects of long-chain, saturated fatty acids on membrane microviscosity and adrenocorticotropin responsiveness of human adrenocortical cells in vitro. *J Clin Invest* 1988;81:185-8.
- Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet* 2015;8:109-21.
- Berger J, Molzer B, Faé I, Bernheimer H. X-linked adrenoleukodystrophy (ALD): a novel mutation of the ALD gene in 6 members of a family presenting with 5 different phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205:1638-43.
- Sobue G, Ueno-Natsukari I, Okamoto H, Connell TA, Aizawa I, Mizoguchi K, et al. Phenotypic heterogeneity of an adult form of adrenoleukodystrophy in monozygotic twins. *Ann Neurol* 1994;36:912-5.
- Di Rocco M, Doria-Lamba L, Caruso U. Monozygotic twins with X-linked adrenoleukodystrophy and different phenotypes. *Ann Neurol* 2001;50:424.
- Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001;49:512-7.
- Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Hashimoto T, et al. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet* 2002;47:590-3.
- Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118:1971-8.
- Korenke GC, Pouwels PJ, Frahm J, Hunneman DH, Stoeckler S, Krasemann E, et al. Arrested cerebral adrenoleukodystrophy: a clinical and proton magnetic resonance spectroscopy study in three patients. *Pediatr Neurol* 1996;15:103-7.
- Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy-neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:606-15.
- Koehler W. Clinical stem cell transplantation for adults with leukodystrophy. EMERGING AND TRANSLATIONAL BIOLOGY OF LEUKODYSTROPHIES (KKI conference); May 2016; Baltimore, Maryland USA (Unpublished).
- Powers JM, DeCiero DP, Cox C, Richfield EK, Ito M, Moser AB, et al. The dorsal root ganglia in adrenomyeloneuropathy: neuronal atrophy and abnormal mitochondria. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:493-501.
- López-Erauskin J, Galino J, Ruiz M, Cuezva JM, Fabregat I, Cacabelos D, et al. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in the peroxisomal disease X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2013;22:3296-305.
- Fourcade S, López-Erauskin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2008;17:1762-73.
- Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014;98:135-42.

- 25) Castellano A, Papinutto N, Cadioli M, Brugnara G, Iadanza A, Scigliuolo G, et al. Quantitative MRI of the spinal cord and brain in adrenomyeloneuropathy: in vivo assessment of structural changes. *Brain* 2016;139:1735-46.
- 26) Höftberger R, Kunze M, Weinhofer I, Aboul-Enein F, Voigtländer T, Oezen I, et al. Distribution and cellular localization of adrenoleukodystrophy protein in human tissues: implications for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurobiol Dis* 2007;28:165-74.
- 27) Sassa T, Kihara A. Metabolism of very long-chain fatty acids: genes and pathophysiology. *Biomol Ther (Seoul)* 2014;22:83-92.
- 28) Horn MA, Retterstøl L, Abdelnoor M, Skjeldal OH, Tallaksen CM. Adrenoleukodystrophy in Norway: high rate of de novo mutations and age-dependent penetrance. *Pediatr Neurol* 2013;48:212-9.
- 29) Jardim LB, da Silva AC, Blank D, Villanueva MM, Renck L, Costa ML, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical course and minimal incidence in South Brazil. *Brain Dev* 2010;32:180-90.
- 30) Van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001;49:186-94.
- 31) Sereni C, Paturneau-Jouas M, Aubourg P, Baumann N, Feingold J. Adrenoleukodystrophy in France: an epidemiological study. *Neuroepidemiology* 1993;12:229-33.
- 32) Engelen M, Kemp S, De Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:51.
- 33) Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1465-74.
- 34) Park HJ, Shin HY, Kang HC, Choi BO, Suh BC, Kim HJ, et al. Clinical and genetic aspects in twelve Korean patients with adrenomyeloneuropathy. *Yonsei Med J* 2014;55:676-82.
- 35) Park HJ, Koh IS, Lee SH, Kwon HK, Cho PZ, Sunwoo IN. A case of adrenomyeloneuropathy confirmed by serum very long chain fatty acids level. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:427-30.
- 36) de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2014;83:2227-31.
- 37) Burtman E, Regelman MO. Endocrine dysfunction in X-Linked adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45:295-309.
- 38) Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 2005;146:528-32.
- 39) Powers JM, Moser HW, Moser AB, Schaumburg HH. Fetal adrenoleukodystrophy: the significance of pathologic lesions in adrenal gland and testis. *Hum Pathol* 1982;13:1013-9.
- 40) Powers JM, Schaumburg HH. Adreno-leukodystrophy (sex-linked Schilder's disease): A pathogenetic hypothesis based on ultrastructural lesions in adrenal cortex, peripheral nerve and testis. *Am J Pathol* 1974;76:481-91.
- 41) Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Suzuki K, Richardson EP Jr. Adrenoleukodystrophy: a clinical and pathological study of 17 cases. *Arch Neurol* 1975;32:577-91.
- 42) Singh I, Pujol A. Pathomechanisms underlying X-adrenoleukodystrophy: a three-hit hypothesis. *Brain Pathol* 2010;20:838-44.
- 43) Jang J, Kang HC, Kim HS, Kim JY, Huh YJ, Kim DS, et al. Induced pluripotent stem cell models from X-linked adrenoleukodystrophy patients. *Ann Neurol* 2011;70:402-9.
- 44) Powers JM, Liu Y, Moser AB, Moser HW. The inflammatory myelinopathy of adreno-leukodystrophy: cells, effector molecules, and pathogenetic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51:630-43.
- 45) Musolino PL, Gong Y, Snyder JM, Jimenez S, Lok J, Lo EH, et al. Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy. *Brain* 2015;138:3206-20.
- 46) Wilkinson IA, Hopkins IJ, Pollard AC. Can head injury influence the site of demyelination in adrenoleuko dystrophy? *Dev Med Child Neurol* 1987;29:797-800.
- 47) Raymond GV, Seidman R, Monteith TS, Kolodny E, Sathe S, Mahmood A, et al. Head trauma can initiate the onset of adrenoleukodystrophy. *J Neurol Sci* 2010;290:70-4.
- 48) Bouquet F, Dehais C, Sanson M, Lubetzki C, Louapre C. Dramatic worsening of adult-onset X-linked adrenoleukodystrophy after head trauma. *Neurology* 2015;85:1991-3.
- 49) Linnebank M, Kemp S, Wanders RJ, Kleijer WJ, van der Sterre ML, Gärtner J, et al. Methionine metabolism and phenotypic variability in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2006;66:442-3.
- 50) Barbier M, Sabbagh A, Kasper E, Asheuer M, Ahouansou O, Pribill I, et al. CD1 gene polymorphisms and phenotypic variability in X-linked adrenoleukodystrophy. *PloS one* 2012;7:e29872.
- 51) Brose RD, Avramopoulos D, Smith KD. SOD2 as a potential modifier of X-linked adrenoleukodystrophy clinical phenotypes. *J Neurol* 2012;259:1440-7.
- 52) van Engen CE, Ofman R, Dijkstra IM, van Goethem TJ, Verheij E, Varin J, et al. CYP4F2 affects phenotypic outcome in adrenoleukodystrophy by modulating the clearance of very long-chain fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862:1861-70.
- 53) Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, et al. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000;31:227-39.
- 54) Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:839-44.
- 55) Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman A, Shapiro E, Lockman L, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR obser-

- variations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1761-6.
- 56) Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72:750-9.
- 57) Van der Vroom JP, Pouwels PJ, Powers JM, Kamphorst W, Martin JJ, Troost D, et al. Correlating quantitative MR imaging with histopathology in X-linked adrenoleukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:481-9.
- 58) Melhem ER, Barker PB, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy in children: review of genetic, clinical, and MR imaging characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1575-81.
- 59) Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:140-51.
- 60) Szpak GM, Lewandowska E, Schmidt-Sidor B, Popow J, Kozłowski P, Lechowicz W, et al. Adult schizophrenic-like variant of adrenoleukodystrophy. *Folia Neuropathol* 1996;34:184-92.
- 61) Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM, Schür R, de Bie RM, Verhamme C, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain* 2014;137:693-706.
- 62) Back F. Lyon hypothesis and X-linked disease. *Lancet* 1968;1:695-6.
- 63) Restuccia D, Di Lazzaro V, Valeriani M, Oliviero A, Le Pera D, Colosimo C, et al. Neurophysiological abnormalities in adrenoleukodystrophy carriers. Evidence of different degrees of central nervous system involvement. *Brain* 1997;120:1139-48.
- 64) Fatemi A, Barker PB, Uluğ AM, Nagae-Poetscher LM, Beauchamp NJ, Moser AB, et al. MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;60:1301-7.
- 65) Jung HH, Wimplinger I, Jung S, Landau K, Gal A, Heppner FL. Phenotypes of female adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2007;68:960-1.
- 66) El-Deiry SS, Naidu S, Blevins LS, Ladenson PW. Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:856-60.
- 67) Valianpour F, Selhorst JJ, van Lint LE, van Gennip AH, Wanders RJ, Kemp S. Analysis of very long-chain fatty acids using electrospray ionization mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2003;79:189-96.
- 68) Tran C, Hewson S, Steinberg SJ, Mercimek-Mahmutoglu S. Late-onset Zellweger spectrum disorder caused by PEX6 mutations mimicking X-linked adrenoleukodystrophy. *Pediatr Neurol* 2014;51:262-5.
- 69) Lam C, Wong D, Cederbaum S, Lim B, Qu Y. Peanut consumption increases levels of plasma very long chain fatty acids in humans. *Mol Genet Metab* 2012;107:620-2.
- 70) Zarrouk A, Riedinger JM, Ahmed SH, Hammami S, Chaabane W, Debbabi M, et al. Fatty acid profiles in demented patients: identification of hexacosanoic acid (C26: 0) as a blood lipid biomarker of dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;44:1349-59.
- 71) Rasmussen M, Moser AB, Borel J, Khangoora S, Moser HW. Brain, liver, and adipose tissue erucic and very long chain fatty acid levels in adrenoleukodystrophy patients treated with glyceryl trierucate and trioleate oils (Lorenzo's oil). *Neurochem Res* 1994;19:1073-82.
- 72) Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaqué I, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med* 1993;329:745-52.
- 73) Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol* 2005;62:1073-80.
- 74) Boehm CD, Cutting GR, Lachtermacher MB, Moser HW, Chong SS. Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab* 1999;66:128-36.
- 75) Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser H, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;61:369-74.
- 76) Miller WP, Mantovani LF, Muzic J, Rykken JB, Gawande RS, Lund TC, et al. Intensity of MRI gadolinium enhancement in cerebral adrenoleukodystrophy: a biomarker for inflammation and predictor of outcome following transplantation in higher risk patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:367-72.
- 77) McKinney AM, Benson J, Nascene DR, Eisengart J, Salmela MB, Loes DJ, et al. Childhood cerebral adrenoleukodystrophy: MR perfusion measurements and their use in predicting clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1713-20.
- 78) Warren DJ, Connolly DJ, Wilkinson ID, Sharrard MJ, Griffiths PD. Magnetic resonance spectroscopy changes following haemopoietic stem cell transplantation in children with cerebral adrenoleukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:135-9.
- 79) Dubey P, Fatemi A, Huang H, Nagae-Poetscher L, Wakana S, Barker PB, et al. Diffusion tensor-based imaging reveals occult abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol* 2005;58:758-66.
- 80) Smith SA, Golay X, Fatemi A, Mahmood A, Raymond GV, Moser HW, et al. Quantitative magnetization transfer characteristics of the human cervical spinal cord in vivo: application to adrenomyeloneuropathy. *Magn Reson Med* 2009;61:22-7.
- 81) Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, D'Aco K, Erbe RW, Fong C, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol Genet Metab* 2015;114:599-603.
- 82) Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, Jones RO, Steinberg SJ, Lorey F, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): validation of a combined liquid chromatography-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method. *Mol Genet Metab* 2009;97:212-20.
- 83) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:

- 1444-52.
- 84) Schüle R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. *Neurology* 2006;67:430-4.
- 85) Castilhos RM, Blank D, Netto CB, Souza CF, Fernandes LN, Schwartz IV, et al. Severity score system for progressive myelopathy: development and validation of a new clinical scale. *Braz J Med Biol Res* 2012;45:565-72.
- 86) Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364-89.
- 87) Kishimoto Y, Moser HW, Kawamura N, Platt M, Pallante SL, Fenselau C. Adrenoleukodystrophy: evidence that abnormal very long chain fatty acids of brain cholesterol esters are of exogenous origin. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;96:69-76.
- 88) Brown FR 3rd, Van Duyn MA, Moser AB, Schulman JD, Rizzo WB, Snyder RD, et al. Adrenoleukodystrophy: effects of dietary restriction of very long chain fatty acids and of administration of carnitine and clofibrate on clinical status and plasma fatty acids. *Johns Hopkins Med J* 1982;151:164-72.
- 89) Van Duyn MA, Moser AE, Brown FR 3rd, Sacktor N, Liu A, Moser HW. The design of a diet restricted in saturated very long-chain fatty acids: therapeutic application in adrenoleukodystrophy. *Am J Clin Nutr* 1984;40:277-84.
- 90) Tsuji S, Sano T, Ariga T, Miyatake T. Increased synthesis of hexacosanoic acid (C23:0) by cultured skin fibroblasts from patients with adrenoleukodystrophy (ALD) and adrenomyeloneuropathy (AMN). *J Biochem* 1981;90:1233-6.
- 91) Rizzo WB, Watkins PA, Phillips MW, Cranin D, Campbell B, Avigan J. Adrenoleukodystrophy: oleic acid lowers fibroblast saturated C22-26 fatty acids. *Neurology* 1986;36:357-61.
- 92) Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, Dammann AL, Craft DA, Jensen ME, et al. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989;39:1415-22.
- 93) Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JH, Verbeeten B Jr, Wanders RJ, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:290-9.
- 94) Golovko MY, Murphy EJ. Uptake and metabolism of plasma-derived erucic acid by rat brain. *J Lipid Res* 2006;47:1289-97.
- 95) Cappa M, Bizzarri C, Giannone G, Aiello C, Di Biase A. Is subclinical adrenal failure in adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy reversible? *J Endocrinol Invest* 2011;34:753-6.
- 96) Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, Brereton NH, Raymond GV. "Lorenzo's oil" therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: rationale and current assessment of efficacy. *J Mol Neurosci* 2007;33:105-13.
- 97) Pour RB, Stöckler-Ipsiroglu S, Hunneman DH, Gahr M, Korenke GC, Pabst W, et al. Enhanced lymphocyte proliferation in patients with adrenoleukodystrophy treated with erucic acid (22:1)-rich triglycerides. *J Inher Metab Dis* 2000;23:113-9.
- 98) Chai BC, Etches WS, Stewart MW, Siminoski K. Bleeding in a patient taking Lorenzo's oil: evidence for a vascular defect. *Postgrad Med J* 1996;72:113-4.
- 99) Majori M, Scarascia A, Anghinolfi M, Pisi R, Gnetti L, Casalini AG. Lipoid pneumonia as a complication of Lorenzo's Oil therapy in a patient with adrenoleukodystrophy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2014;21:271-3.
- 100) Singh I, Khan M, Key L, Pai S. Lovastatin for X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 1998;339:702-3.
- 101) Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri A, Singh I. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 1997;100:2671-9.
- 102) Singh I, Pahan K, Khan M. Lovastatin and sodium phenylacetate normalize the levels of very long chain fatty acids in skin fibroblasts of X-adrenoleukodystrophy. *FEBS Lett* 1998;426:342-6.
- 103) Verrips A, Willemsen MA, Rubio-Gozalbo E, De Jong J, Smeitink JA. Simvastatin and plasma very-long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2000;47:552-3.
- 104) Yamada T, Shinnoh N, Taniwaki T, Ohyagi Y, Asahara H, Horiuchi I, et al. Lovastatin does not correct the accumulation of very long-chain fatty acids in tissues of adrenoleukodystrophy protein-deficient mice. *J Inher Metab Dis* 2000;23:607-14.
- 105) Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, Hijzen M, van der Wardt LA, van Geel BM, et al. Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2010;362:276-7.
- 106) Engelen M, Schackmann MJ, Ofman R, Sanders RJ, Dijkstra IM, Houten SM, et al. Bezafibrate lowers very long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts by inhibiting fatty acid elongation. *J Inher Metab Dis* 2012;35:1137-45.
- 107) Engelen M, Tran L, Ofman R, Brennecke J, Moser AB, Dijkstra IM, et al. Bezafibrate for X-linked adrenoleukodystrophy. *PLoS one* 2012;7:e41013.
- 108) Fourcade S, Ruiz M, Guilera C, Hahnen E, Brichta L, Naudi A, et al. Valproic acid induces antioxidant effects in X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2010;19:2005-14.
- 109) Gondcaille C, Genin EC, Lopez TE, Dias AM, Geillon F, Andreoletti P, et al. LXR antagonists induce ABCD2 expression. *Biochim Biophys Acta* 2014;1841:259-66.
- 110) Trompier D, Gondcaille C, Lizard G, Savary S. Regulation of the adrenoleukodystrophy-related gene (ABCD2): focus on oxysterols and LXR antagonists. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;446:651-5.
- 111) Singh J, Olle B, Suhail H, Felicella MM, Giri S. Metformin-induced mitochondrial function and ABCD2 up-regulation in X-linked adrenoleukodystrophy involves AMP-activated protein kinase. *J Neurochem* 2016;138:86-100.
- 112) Fourcade S, López-Erauskin J, Ruiz M, Ferrer I, Pujol A. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage cooperatively fuel

- axonal degeneration in X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014;98:143-9.
- 113) López-Erauskin J, Galino J, Bianchi P, Fourcade S, Andreu AL, Ferrer I, et al. Oxidative stress modulates mitochondrial failure and cyclophilin D function in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain* 2012;135:3584-98.
- 114) López-Erauskin J, Fourcade S, Galino J, Ruiz M, Schlüter A, Naudi A, et al. Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2011;70:84-92.
- 115) Morató L, Ruiz M, Boada J, Calingasan NY, Galino J, Guilera C, et al. Activation of sirtuin 1 as therapy for the peroxisomal disease adrenoleukodystrophy. *Cell Death Differ* 2015;22:1742-53.
- 116) Morató L, Galino J, Ruiz M, Calingasan NY, Starkov AA, Dumont M, et al. Pioglitazone halts axonal degeneration in a mouse model of X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain* 2013;136:2432-43.
- 117) Choi TG, Kim SS. Autophagy in redox signalling. *Hanyang Med Rev* 2013;33:83-9.
- 118) Launay N, Aguado C, Fourcade S, Ruiz M, Grau L, Riera J, et al. Autophagy induction halts axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Acta neuropathol* 2015;129:399-415.
- 119) Stumpf DA, Hayward A, Haas R, Frost M, Schaumburg HH. Adrenoleukodystrophy. failure of immunosuppression to prevent neurological progression. *Arch Neurol* 1981;38:48-9.
- 120) Korenke GC, Christen HJ, Kruse B, Hunneman DH, Hanefeld F. Progression of X-linked adrenoleukodystrophy under interferon-beta therapy. *J Inher Metab Dis* 1997;20:59-66.
- 121) Berger J, Pujol A, Aubourg P, Forss-Petter S. Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol* 2010;20:845-56.
- 122) Cappa M, Bertini E, del Balzo P, Cambiaso P, Di Biase A, Salvati S. High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:69-70.
- 123) Jønch AE, Danielsen ER, Thomsen C, Meden P, Svenstrup K, Nielsen JE. Intravenous immunoglobulin treatment in a patient with adrenomyeloneuropathy. *BMC Neurol* 2012;12:108.
- 124) Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, et al. Reversal of early neurologic and neuro-radiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;322:1860-6.
- 125) Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqué I, Peters C, Cowan M, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000;356:713-8.
- 126) Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004;104:881-8.
- 127) van Geel BM, Poll-The BT, Verrips A, Boelens JJ, Kemp S, Engelen M. Hematopoietic cell transplantation does not prevent myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *J Inher Metab Dis* 2015;38:359-61.
- 128) Schönberger S, Roerig P, Schneider DT, Reifenberger G, Göbel U, Gärtner J. Genotype and protein expression after bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 2007;64:651-7.
- 129) Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Vargas Aguilar S, Spinrad A, Sarrazin S, et al. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science* 2016;353:aad8670.
- 130) Eichler FS, Ren JQ, Cossoy M, Rietsch AM, Nagpal S, Moser AB, et al. Is microglial apoptosis an early pathogenic change in cerebral X-linked adrenoleukodystrophy? *Ann Neurol* 2008;63:729-42.
- 131) Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009;326:818-23.
- 132) Eichler F, Duncan C, Thrasher A, Shah A, Baruchel A, Paker A, et al. Interim results from a phase 2/3 study of the efficacy and safety of ex vivo gene therapy with lentiviral vector (Lenti-D) for childhood cerebral adrenoleukodystrophy (PL02.002). *Neurology* 2016;86:PL02.002.
- 133) Stein S, Ott MG, Schultze-Strasser S, Jauch A, Burwinkel B, Kinner A, et al. Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. *Nat Med* 2010;16:198-204.
- 134) Chu ML, Sala DA, Weiner HL. Intrathecal baclofen in X-linked adrenoleukodystrophy. *Pediatr Neurol* 2001;24:156-8.
- 135) Muhammad CM, Moonaz SH. Yoga as therapy for neurodegenerative disorders: a case report of therapeutic yoga for adrenomyeloneuropathy. *Integr Med (Encinitas)* 2014;13:33-9.