대한방사선의학회지 1999;40:759-767

한국인 고셔병의 방사선학적 관찰[1]

조재현 · 김병석[2] · 김문규[3] · 정윤석[4] · 하두회[5] · 서정호 · 김현주[6]

목적 : 한국인 고셔병의 방사선학적 특징을 알아보고자 함이다.

대상 및 방법 : 15명의 임상적으로 확진된 고셔병 환자를 대상으로(나이 1-21세, 평균 8.9세) 단순촬영과 자기공명영상(MRI)를 시행하였다. 고셔병 제 1형 이 10명, 제 2형 2명, 제 3형 3명이었다. 7명의 환자가 내원전 혹은 치료중 비장절제술을 시행하였다. 5 명의 환자는 효소대체요법후 추적자기공명영상 검사를 시행하였다. 척추와 대퇴골에 대하여 T1 및, T2WI를 시행하였고 고속다층스포일드경사에코영상 (FMPSPGR)을 이용한 동위상 영상(in phase)와 반위상 영상(out of phase)영상을 얻었다. 간 비장의 크기를 측정하였고, 골수침범 및 골괴사의 유무를 관찰하고, 범위를 척추 및 대퇴골을 6구획으로 나눈 점수제로 평가하였다. 임상 및 임상병리자료를 관찰하고, 자기공명영상 소견과 비교하였다. 외국문헌의 고셔병 환자의 양상을 찾아보고 그와 비교하였다.

결과 : 골수침윤은 자기공명영상에서 71.4%, 단순촬영에서 45.7%에서 관찰되었다. 제 1형에서 10명중 9명에서 골수침윤이 발견되었으며, 골괴사의 범위, 골결핍의 존재와 비례하였고, 비장의 크기와 반비례하였다. 심한 골격계 침범(골괴사 및 골절)이 제 1형 10명중 8명에서 관찰되었고, 심한 성장장애(3 퍼센타일 이하)가 관찰되었다. 추적 자기공명영상 검사를 시행한 5 명에서 모두 간,비장 크기의 감소를 보였으나, 지방골수의 재생소견은 40개월 째인 1명에서만 관찰되었다. 동위상 영상 과 반위상 영상은 지방조성을 정량화하는데 도움을 주지 못했다.

결론 : 한국인 고셔환자는 서양에서 보고된 예보다 훨씬 심한 골격계 침범을 보이며, 자기공명영상I 검사는 질병을 진단하고 추적관찰하는데 효과적 수단이다.

고셔병은 리소솜축적질환 (lysosomal storage disorder)중 가장 흔한 형태로, 세포막의 한 구성성분인 글루코세레브로사이드(glucocerebroside)를 분해하는 효소(glucocerebrosidase) 의 결핍에 의한 것으로 알려져 있고, 그로 인해, 대식세포(macrophage)의 리소솜 내에 지방성 글루코세레브로사이드(lipid glucocerebroside(glucoceramide , GL1)) 가 침착하여, 특징적인 고셔세포를 보이는 것으로 되어있다. 간비장 비대와 혈소판 감소증이 대표적 증상이며, 대부분 가벼운 골격계의 합병증을 가지고 있고, 가장 심한 장애는 골격계 합병증에 의한다. 골격계 합병증은 만성 통증의 원인이 되며, 병적골절 및 골괴사의 위험도 증가하게 된다. 최근 효소대체요법(enzyme replacement therapy, Ceredase, algucerase, mannose-terminated glucocerebrosidase)이 상당한 혈액학적 치료효과와 간비장종대를 감소시키는 것으로 소개되었고(1), 최근 장기투여군에서 골격계의 치료효과를 낙관적으로 평가할 수 있는 보고가 소개되고 있어서(2), 자기공명영상 등을 이용한 조기진단과 치료의 중요성이 대두되고 있다. 이에 따라 저자 등은 1회 검사에 간, 비장, 골수를 검사하는 프로토콜을 고안하여 초기검사 및 추적검사를 시행해 왔으며 그 중, 주로 골격계 침범에 관한 경험을 기술하고자 한다.

[1]아주대학교 의과대학 진단방사선과학교실
[2]아주대학교 의과대학 정형외과학교실
[3]아주대학교 의과대학 소아과학교실
[4]아주대학교 의과대학 내과학교실
[5]분당차병원 방사선과
[6]아주대학교 의과대학 소아과학교실 유전학 클리닉
이 논문은 1998년 10월 27일 접수하여 1998년 1월 29일에 채택되었음.

대상 및 방법

골수천자 및 생화학적으로 진단된 15명의 고셔병 환자를 대상으로 단순촬영과 자기공명영상을 시행하였다(Table 1). 환자의 내원 초기 연령은 6-241 개월(평균 107.85±79.77 개월)이고 남녀 비는 m:f=9:6 이었다. 관찰 기간중 골 위기 (bone crisis)를 보인 예는 없었다. 유형별로는 제 1 형 (non-neuronopathic) 10 예, 제 2형 (acute-neuronopathic) 2예, 제 3형(subacute-neuronopathic) 3예 였다. 환자들은 모두 GCR(glucocerebrosidase) 활동성의 감소가 효소정량법을 통해 확인되었고 6

명의 환자는 골수천자에서 고셔세포를 증명하였다. 일괄적으로 환자들은 척추 및 사지의 단순촬영을 시행하였고, 같은 시기에 자기공명영상을 시행하였다. 자기공명영상은 표면코일(surface coil)을 이용하여, 간, 비장의 T2강조영상을 얻었으며, 관심영역 (ROI)를 추적하여 용적을 계산하였다. 척추에 대하여 시상면으로 고속 스핀에코 (fast spin echo) T1 강조영상 및 지방억제 고속스핀에코 (fat saturated fast spin echo) T2 강조영상을 시행하였고, 양측 고관절 및 대퇴골을 포함한 경사관상면(oblique coronal) 급속스핀에코 양자 내지 T1 강조영상 및 및 지방억제 고속스핀에코 T2 강조영상을 시행하였다. 연구의 후기에 포함된 5 명에서는 동위상, 반위상 (in phase, out of phase) 영상을 고속다층스포일드경사에코영상 (FMP-SPGR)을 이용하여 얻었다. 이는 GE MR기기에 내장된 방법을 이용하였고, TE 시간을 일정히 유지하기 위해 촬영범위(FOV)및 수신 대역폭 (receiver bandwidth)를 조절하였다(TR 100 msec, TE 2.3 for out of phase, 4.5 for in phase, flip angle 60 °, 256x192, rBW 32kHz). 총 검사시간은 평균 50분이었다. 5명의 환자(제 1형 3, 제 2형 1, 제 3형 1)에서 효소대체요법후 추적 자기공명영상을 환자에 따라 6개월에서 40개월까지 6개월 간격으로 시행하였다(Table 2).

단순촬영에서는 골결핍(osteopenia), 골경화(osteosclerosis), 병적 골절 (pathologic fracture), 무혈성 괴사 (bone infarct) 등을 관찰하였고, 자기공명영상에서는 T1강조영상 및 T2 강조영상에서 신호강도의 변화와 변화된 범위 및 양상을 관찰하였다.

분석을 위해 골침범점수 및 골괴사점수를 도입했는데, 경추

Table 1. Initial Clinical and Radiologic Data of the Gaucher Patients.

No.	Age (month)	Sex	Type	Op Status	Height (cm)	Percentile	Weight (kg)	Percentile	No.of Infiltration	No.of Infarction	Deformity	Epiphyseal involve	Osteopenia	Fracture	%Liver volume (%)*	%Spleen volume (%)†
1	30	m	I		82	<3	11.4	<10	0	0	-	-	-	-	300.6	1013.0
2	106	m	I	+	103	<3	16	<3	6	2	+	+	+	+	286.0	
3	160	f	I	+	159	>50	44	50	4	1	+	-	+	-	110.2	
4	229	m	I		163	10	55	25	6	0	-	+	-	-	167.3	1187.0
5	241	f	I	+	154	25	43	10							191.2	
6	103	m	I	+	122	<10	23	<25	3	1	+	+	-	-	203.3	
7	160	m	I	+	137	<3	34	<10	6	2	+	-	+	+	384.4	
8	127	m	I		127	<3	19	<3	6	2	+	-	-	+	492.3	64.4
9	26	f	I		75	<3	10	<10	2	1	-	-	-	-	255.8	465.6
10	140	f	I	+	129	<3	25	<3	2	0	+	-	+	+	224.9	
11	6	m	II		63	<3	6.8	<10	0	0	-	+	-	-	102.3	470.6
12	14	f	II		72	<3	8.7	<10	0	0	-	+	-	-	154.7	396.6
13	12	m	III	+	45.5	<3	8.6	<10	0	0	-	+	-	-	199.5	917.4
14	156	m	III		150	50	32	<10	4	3	-	-			125.5	52.4
15	189	f	III		153	<25	42	<10	3	0	-	-	-	-	157.6	264.5

No : number, Op Status: splenectomy status, No of infiltration: number of infiltration, No of infarction: number of infarction, (numbers : 3 for spine involvement(1 cervical, 1 thoracic, 1 lumbar), 3 for both femur(1 for proximal 1/3, 1 for middle 1/3, 1 for lower 1/3)), Deformity:Erlenmeyer flask shape deformity,

*,†: %liver, spleen volume = $\frac{\text{measured value}}{\text{reference value(Y, SV)}} \times 100\,(\%)$

where, normal liver volume(Y) Y = -0.783X + 1.692, X = body weight

normal spleen volume(SV) $SV = 6.516X^{0.797}$

*Patient no.5:unable to perform MRI due to metal artifact from total hip prosthesis, so this is CT data.

Table 2. Follow-up Data of Gaucher 's Disease

case	No f/u duration	Types	%vol (liver)	%vol (spleen)	infiltration score	infarction score	Bone change
1	initial	I	636.5	1012.7	0	0	
	6 mo		206.4	541.8	6	0	no
2	initial	I	286.0	op	6	2	
	40 mo		163.2	op	6	2	increased fat
8	initial	I	492.3	64.4	6	2	
	1 year		369.3	op	6	2	increased length
12	initial	II	154.7	396.6	0	0	
	6 mo		185.1	496.8	0	0	no
13	initial	III	199.5	1035.4	0	0	
	6 mo		240.8	718.5	0	0	no

를 침범하면 1점. 흉추 1점, 요추1점, 대퇴골 근위부1점, 대퇴골 골간 1점, 대퇴골 원위부 1점으로 모두 6점 만점으로 정하였다. 간 및 비장의 용적은 표준화된 비교를 위해 Noda등이 1997년 전산화단층촬영을 이용하여 구한 정상간용적값 및 Watanave Y 등이 1997년 역시 전산화단층촬영을 이용하여 구한 정상 비장용적값을 기준으로(3,4), 몸무게기준 간,비장용적율을 다음의 식으로 계산하였다.

$$\text{간,비장용적율} = \frac{\text{측정한 값}}{\text{참조값*}} \times 100(\%)$$

*참조값 : 정상간용적(Y) $Y = -0.783X + 1.692$, X = body weight

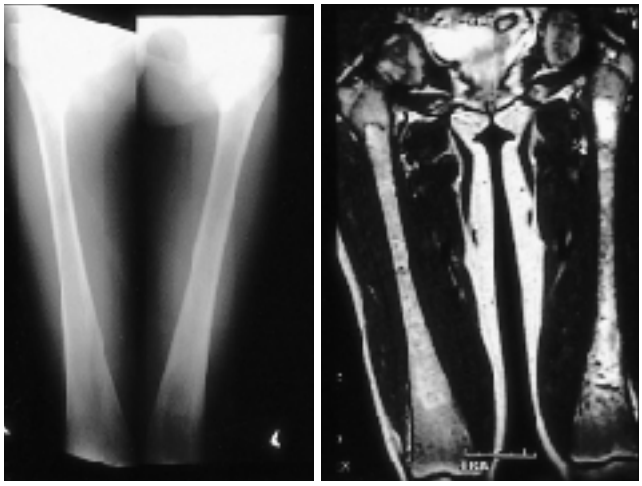
정상비장용적(SV) $SV = 6.516X^{0.797}$

임상자료는 검사날짜 1주 이내의 키,몸무게, 헤모글로빈, 헤마토크릿, SGOT, SGPT, 안지오텐신 변환효소 (angiotensin converting enzyme, ACE), 산성 인산효소 (acid phosphatase , ACP) 수치를 얻었다. 환아의 키와 몸무게의 변화를 표준화하기 위하여, 키와 몸무게의 표준편차점수(standard deviation score, SDS, (환자의 값-평균)/평균, SDS(wt), SDS(ht))를 구하였는데, 이는 대한 소아과학회에서 발표한 한국 소아의 정상치의 자료를 참조하였다(5). 그외 혈액 및 혈청학 검사 판독은 본원 임상병리과의 정상기준을 참조하였다. 골격계침범의 정도를 외국의 예와 비교하기 위해 서양의 보고를 인용하였다(6,7).

동위상 및 반위상영상은 두 영상에서 위의 6구획에 대해 신호강도를 측정하여 신호강도의 비를 구하였다.

결 과

단순촬영에서 골격계 침범은 46.7%(7/15)였으나 자기공명영상 에서 71.4%(10/14)였다. 골괴사는 단순촬영에서 3명을 발견한 반면 자기공명영상 에서 6명을 발견하였다(Fig 1).



A B

Fig. 1. 19 years old male , type I patient. (A) plain radiography and (B) fat saturated T2WI of femur. No remarkable bony resorption or sclerotic appearance can be found in plain film, while fat saturated T2WI clearly demonstrate infarction in both femur diaphysis.

골침윤 점수는 제 1형 평균 3.89 ±2.26, 비-제 1형 평균 1.0 ±2.0으로 제 1형에서 현저했으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 제 1형의 경우 9명중 1명만이 초기진단에서 골침윤이 없었을 뿐 나머지 8명에서는 평균 4구획 이상에서 침윤을 보였다. 골침범 점수와 비장 용적율과의 관계는 $r = -0.618$로 반비례 관계를 보였다($p<0.05$). 간 용적율과 골침범 점수와는 무관하였다. 비장 절제술을 받은 군과 그렇지 않은 군 사이의 골 침윤점수는 4.2±1.78 : 2.25±2.71로 비장절제술을 받은 군에서 약간 심하였으나 통계적 의의는 없었다. 골침윤 점수와 골괴사점수는 $r = 0.58$ ($p<0.05$)로 비례관계에 있었다. 에를렌마이어호프 플라스크 변형 (Erlenmeyer flask deformity)를 보인 경우 골침윤점수는 4.5±1.76, 보이지 않은 경우는 1.71 ±2.43으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 골침윤 점수와 나이와의 상관계수는 $r = 0.832$ ($p<0.01$)로서 나이가 많을수록 골침윤의 정도가 심함을 보였다. 그러나 골침윤 점수와 SDS(wt) 및 SDS(ht)는 무관함을 보였다. 골침윤 점수와 혈소판수치, ACE, ACP, SGOT와는 무관하였고, SGPT는 $r = 0.578$로 약한 비례관계를 보였다($p<0.05$).

골괴사점수는 제 1형 1.0±0.86, 비-제 1형 1.0±2.0으로 차이를 보이지 않았다. 골괴사점수는 ACE, ACP, SGOT, SGPT, 혈소판 수치와 무관하였다. 골괴사점수는 간용적율과 무관하였고, 비장용적과 $r = -0.724$로 반비례관계를 보여 비장종대가 심한 경우 오히려 골괴사의 범위가 적음을 알 수 있었다 ($p<0.05$).

에를렌마이어호프 플라스크 변형은 제 1형 10예 중 7예에서 보였으나 그외의 형에서는 보이지 않았다. 에를렌마이어호프 플라스크 변형의 유무와 나이와의 관계는 평균 184.14±46.95 개월 : 67.57±88.57 개월로 나이가 많은 경우에 많았다 ($p<0.05$). 에를렌마이어호프 플라스크 변형과 간용적율, 비장용적율, 혈색소수치, 헤마토크릿수치, SGOT, ACP, ACE와 무관하였고, SGPT는 에를렌마이어호프 플라스크 변형이 있었던 경우 45.83±21.13 mg/dl, 없었던 경우 22.42±7.54 mg/dl로 의의 있는 연관성을 보였다($p<0.05$). 비장적출술을 받았던 경우는 6예에서 모두 있었으며, 받지 않았던 8 예 중 1 예에서만 있었다.

골결핍은 단순촬영상 5예에서 관찰되었으며, 골결핍을 보인 5예 모두 에를렌마이어호프 플라스크 변형이 있었다($p<0.01$). 골결핍이 있었던 군의 골침윤점수가 4.5±1.9로 없었던 군의 2.3±2.25에 비해 현저히 높았다($p<0.05$). 제 2, 3형에서는 골결핍을 볼 수 없었다.

내원 당시 골절이 있었던 평균 나이는 133.25±22.67 개월, 없었던 평균 나이는 97.7±92.83개월로 편차가 심하기는 하지만 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.01$) 그 외 간용적, 비장용적, 키, 몸무게연령, 혈액학적 수치들과는 무관하였다.

간용적율은 제 1형 269.37±115.34, 비-제 1형 145.50±41.90으로 제 1형 군에서 높았다($p<0.05$). SGPT 와는 $r=0.747$로 강한 상관관계를 보였다($p<0.01$).

비장용적율은 비장적출술을 시행한 제 1형 6명을 제외한 8명에서 제 1형 519.60±388.8, 비-제 1형 488.75±407.45로 통계적 차이가 없었다. 비장용적율과 몸무게 SDS와는 $r=0.722$($p<0.05$)로 강한 비례관계를 보였다.

ACE 값은 제 1형 130.0 ± 55.43, 비-제 1형 227.0±104.73으로 비-제 1형군에서 의미 있게 높았다($p<0.05$). type 에 따른 ACP는 제 1형 13.58±7.03, 비-제 1형 14.94±6.50으로 차이가 없었다. platelet count 는 제 1형에서 183.5x10(3)±94.25x10(3), 비-제 1형에서 101.25x10(3) ±57.80x10(3)으로 통계적 차이를 보이지 않았다.

효소 대체요법을 받은 환자는 5명이었으며, 제 1형 3명, 제 2형 1명, 제 3형 1명이었고, 제 1형 3명 중 2명은 비장적출술을 시행한 상태에서 치료를 시작하였었다. 기간은 3 - 40개월(평균 12개월)이었다(Table 3).

추적관찰기간 중 시행된 6명의 환자, 최초검사와 마지막 검사 12 자기공명영상 검사를 분석한 결과, 제 1형에서 나이기준 간용적 감소는 평균 26.54 ± 30.39 %/6mo (1.7-78.75)였으며, 간용적율 감소는 평균35.19±33.80 %/6mo (0.6-94.7), 비장용적율 감소는 470.85 %/6mo였다(Case #1, Fig 2). 제 2형 및 3 형의 경우에는 몸무게기준 간용적 감소가 각각 -41.3,-30.4 %/6mo로 오히려 증가추세를 보였고, 몸무게기준 비장용적율은 제 2형 환자에서 -100.2%/6mo, 제 3형 환자에서 316.9 %/6mo의 감소를 보였다. 골침윤 점수및 골괴사 점수는 추적관찰 중 변화가 없었으며, 골결핍, 에를렌마이어호프 플라스크 변형도 변화가 없었으나, 2 예의 1년 추적검사에서, 대퇴골 원위부 성장판으로부터 T2강조영상에서 고 신호강도를 보이는 부분이 증가하고, 골괴사경계와의 거리가 넓어지는 변화를 관찰하였으며(case #2, 8, Fig 3) 1예의 40개월 째 추적검사에서 지방골수가 증가하는 것을 시사하는 소견이 관찰되었다(case #2, Fig 4).

동위상 및 반위상 영상에서는 두 영상에서 같은 부위에서 관심영역의 값을 측정한 후 두 값의 비를 구하였으나, -0.11에서 0.38로 불규칙한 다양한 결과를 보여서 정량화 하는데 부적합하였다(Table 4).

Table 3. Type I Gaucher's Disease. Korean vs. Japan[10] vs. Caucasian[7]

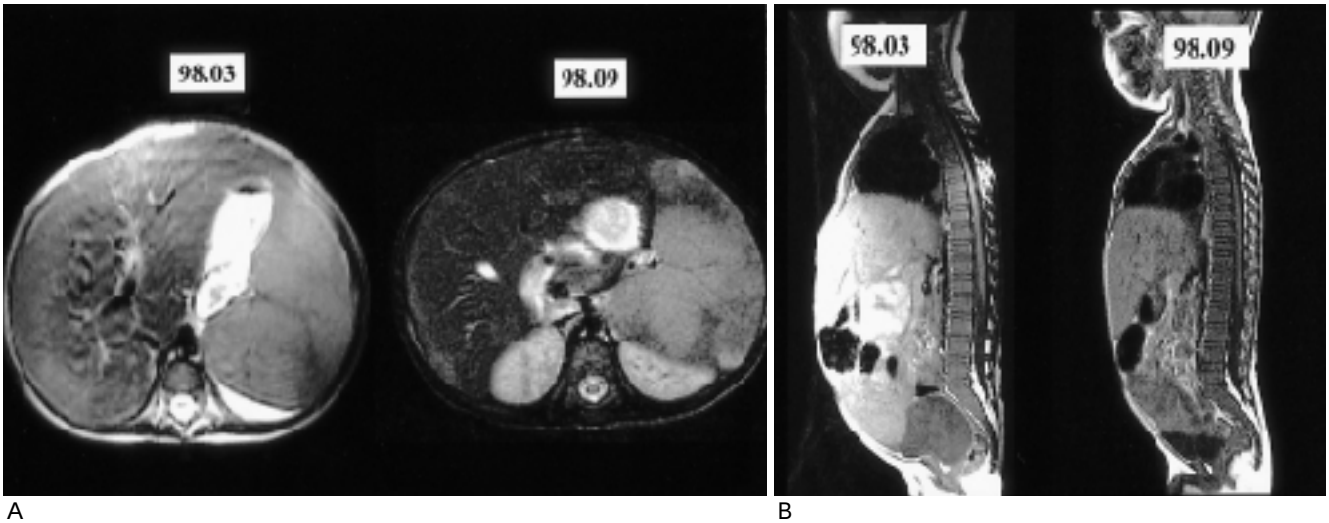
parameters	Korean	Japanese	Caucasian
No.(%) splenectomized pt.	7/10(70%)	13/23(57%)	3/34 (9%)
No.(%) severe bone involvement*	7/10(70%)	9/23(39%)	3/34 (9%)
No severe growth retardation†			
Height	6/10(60%)	14/19(74%)	10/30(33%)
Weight	3/10(30%)	2/20(10%)	8/31(26%)

*severe bone involvement: presence of infarct or fracture
†severe growth retardation: below 3rd percentile of corresponding ages in standard scale of Korean Pediatric Society

Table 4. Measured Data from In / Out of Phase FMPSPGR Images in Gaucher Disease.

Case No.	Type	In Phase	Out of Phase	Infiltration Score
2	I	172.2	73.1	6
8	I	148.6	106.6	6
6	I	78.2	94.9	3
14	III	124.8	108.0	4
15	III	213.7	138.8	3

Values in In Phase/Out of Phase are obtained with ROI method from distal femoral metaphysis, excluding infarction area.



A B

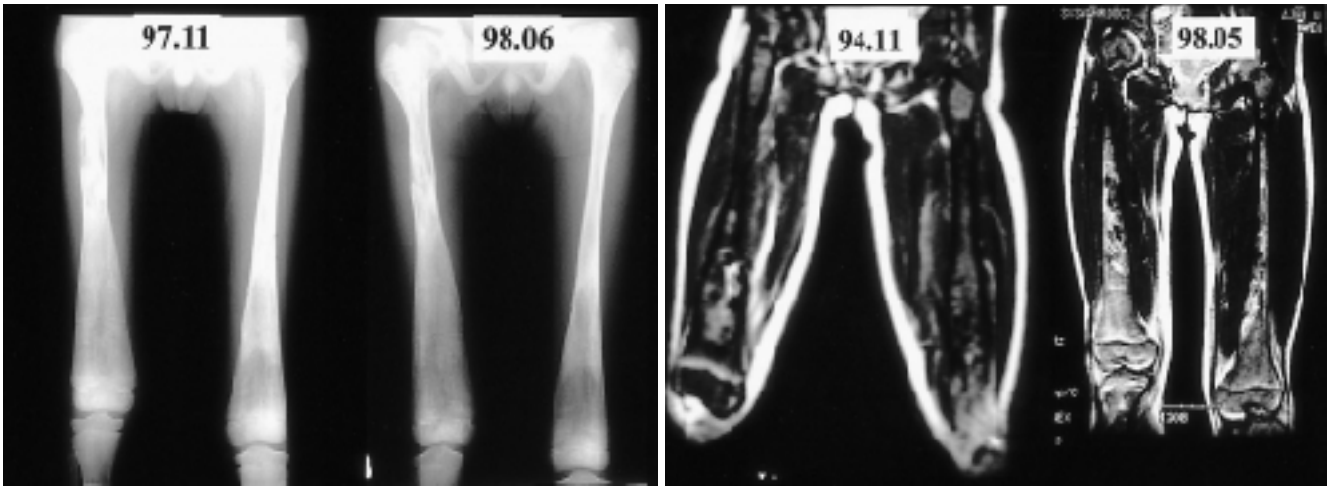
Fig. 2. 30 months old male type I patient. initial and 6 month followup study during enzyme treatment.
A. Axial T2WI showed decreased liver size in study after 6 month treatment.
B. Sagittal T1WI whole spine. Note the change of convex contour of abdomen, from improvement in organomegaly. No definite signal change is identified in vertebral bodies between initial and follow-up study.

고 찰

고셔병은 삭제합니다(가장 흔한 리소솜축적질환으로), 1882년 프랑스의 피부과의사인 Phillipe Gaucher에 의해 처음으로 보고되었다. 1965년까지는 원인을 모르다가, 세포막의 한 구성성분인 글루코세레브로사이드를 분해하는 효소의 결핍으로 밝혀졌으며, 그로 인해, 대식세포의 리소솜 내에 지방성 글루코세레브로사이드 (glucoceramide, GL1) 가 침착하여, 세포질이 특징적인 ' 주름진 휴지 ' 모양을 보이는 것으로 밝혀졌다(8). 고셔병의 진단은 혈청 내 혹은 섬유소세포내의 글루코세레브로시다제 활성의 현저한 감소(정상의 30%이내)를 증명하거나 질병의 원인이 되는 DNA의 돌연변이을 찾는 것이 일반적 방법이다(8). 고셔병은 제 1형 non-neuronopathic, 제 2형 acute neuronopathic, 제 3형 subacute neuronopathic 세 가지 형태로 분류한다. 그 중 제 1형이 가장 많으며, 인구 4만 내지 20만 당 한 명 꼴로 발생하고 Ashkenazic Jews에서 높은 유병율을 보인다. 제 1형의 증상은 매우 다양하여 무증상부터 심한 장애와 신체의 변형, 죽음에까지 이른다. 간비장비대와 혈소판감소증이 대표적 증상이며, 대부분 가벼운 골격계의 합병증을 가지고 있고, 가장 심한 장애는 골격계 합병증에 의한다. 골격계 합병증은 만성 통증의 원인이 되며, 병적골절 및 골괴사의 위험도 증가하게 된다. 가벼운 간비장종대만 있는 환자도 매우 심한 근골격계 합병증을 초래한 경우가 알려져 왔다(9).

발현형(phenotype)의 심한 정도는 유전적 배경에 따라 차이가 있는 듯이 보인다. Ida등은 일본인 제 1형 고셔병 35예를 분석하면서, Caucasian이나 Jewish 에서 보다 5세 이전에 발병하는 비율이 높고, 골격계를 심하게 침범한 비율이 높으며(골괴사나 골절이 있는 경우), 심한 성장장애(3rd percentile미만)를 보인다고 하였다(10). 본 연구에서는 발병 연령은 평균 10세안팎으로 그리 빠르지는 않았으나, 역시 심한 골침범과, 성장장애를 보이고 있으며, 비장적출술을 시행한 빈도도 서양에 비해 높음을 알 수 있다(Table 3).

고셔병의 병리기전은 대체로 다음과 같이 설명되어져 왔다(9). 즉, 골수 내에 침착된 고셔세포는 위축과 괴사를 거치면서 섬유조직의 증식을 초래하고 이는 골내막 흡수로 이어진다. 정상적 해면골의 흡수에 따라 남은 골소주가 거칠어지고,



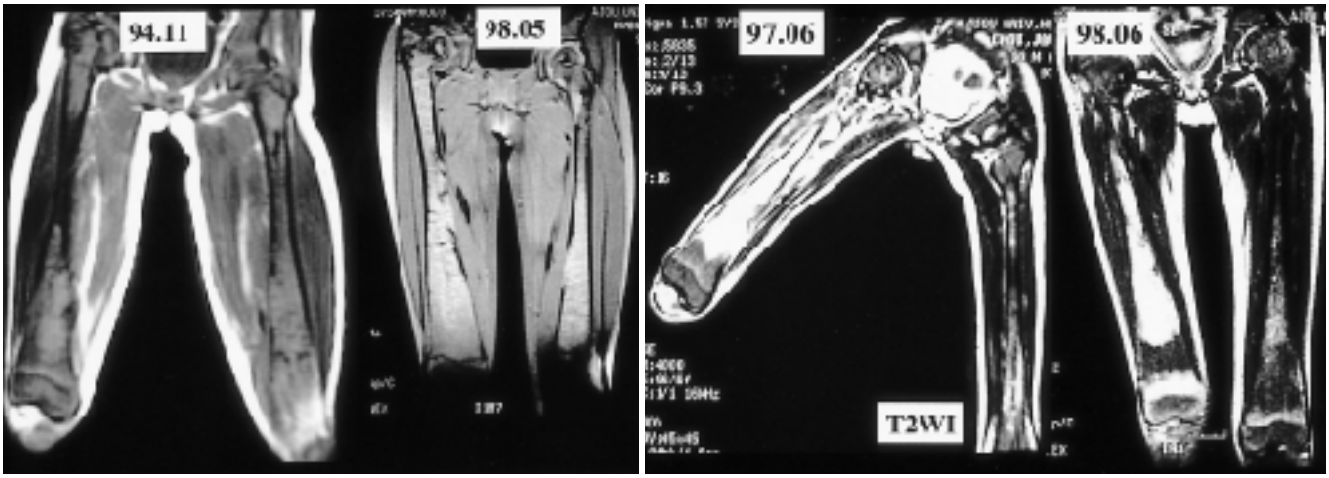
A B C

Fig. 3. 10 years old male type I patient. Initial and one year followup study during treatment (A) Elenmyer flask deformity is noted in both distal femurs. Fracture had been happened in right proximal femoral shaft before treatment, resulting in shortening of length. Note length discrepancy is reduced in followup film.
B. Fat saturated T2WI of both femur. Initially, wide zone of infarct is noted in femoral diaphysis, near distal metaphysis. After 1 year, there is no signal change in the zone of infarct, however, distance between growth plate and distal margin of infarct is widened, and high signal change of bone marrow is noted from growth plate.
C. FMPSPGR in(left) and out of phase image(right) showed slightly decreased signal of both distal femur on out of phase image, meaning lack of fat, unless quantification is not reliable.

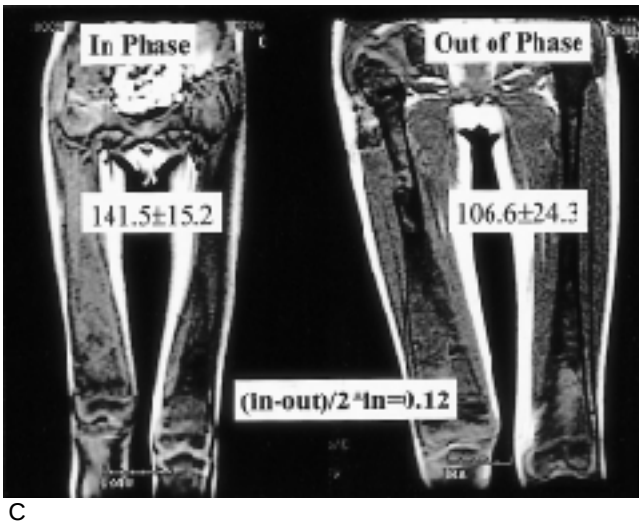
전반적 골 농도의 감소를 초래한다. 골량의 감소는 결핍성골절의 위험도를 증가시킨다. 같은 기전으로 국소적 골용해를 초래할 수 있으며, 심한 경우 골용해병변이 서로 뭉치고, 괴사된 골내에 칼슘이 침착하고, 주위로 신생골형성이 됨에 따라 골경화를 보인다. 골소주의 미란이 가장 초기의 변화이며 그로인해 골소주가 흐려지게 보이게 되고, 결국 대퇴골두의 변형과 이차적 관절의 변화를 초래한다. 고셔병의 골침범의 정확한 기전은 아직 분명치 않다. 두가지 가설이 있는데, 고셔세포 수의 증가로 인한 압력의 증가로 설명하는 설과(11), 고셔세포에서 내는 cytokine등에 의해 골수의 부종과 팽창이 생기고 그에 의한 혈관차단이 초래된다고 하는 것이다(12).

단순촬영은 가장 기본적인 검사법으로 골의 팽창, 진행된 골괴사, 골결핍, 국소적 골용해병변등을 간편하고 정확하게 평가할 수 있다. 그러나, 골결핍정도의 정량적 평가나, 골변화가 동반되지 않은 골수의 변화, 초기의 골괴사 등을 평가하기는 어렵다. 자기공명영상은 기존의 단순촬영에서 발견하는 정도의 병변보다 훨씬 더 질환이 심하게 이환되어 있는 것을 보여주는 검사이다. 본 연구에서도 단순촬영에서 골격계 침범은 46.7% (7/15)였으나 자기공명영상 에서 71.4%(10/14)였다. 골괴사는 단순촬영에서 3명을 발견한 반면 자기공명영상 에서 6명을 발견하였다. 효소대체요법의 출현 이전의 고셔병환자의 골침범은 불가역적인 것으로 이해되어 왔으나, Barton등은 효소치료가 간비장종대를 호전시키는 것을, Rosenthal 등은(2) Xe133 섭취 및 정량적 자기공명영상 기법을 이용한 장기추적 연구를 통해 골격계침범을 호전시킨다는 보고를 하였다. 그러므로 정확한 골침범의 범위 및 변화의 관찰, 골괴사의 조기발견이 치료방침 - 즉 보존적 요법에서부터 비장절제술을 포함한 골수이식에까지 - 을 결정하는 데 중요한 고려사항이 되어야 한다고 본다.

고셔세포가 침착된 골수는 정상골수(지방성)보다 모든 기법에서 낮은 신호강도을 보인다. 이는 글루코세레브로사이드를 탐식한 대식세포가 골수에 증가하면서 정상적 지방골수를 대체하기 때문이다(13). 고셔병의 가장 초기 변화는 축상골격계와 장골의 근위부에서 시작된다(14). 질환이 진행되면서, 대퇴골의 골간이 침범된다. 심해지면 골단와 골간단도 침범된다. 본 연구에서도 골간을 침범하지 않으면서 골단을 침범한 예는 한 예도 없었다. Terk 등은 Rosenthal등이 제안한 자기공명영상을 이용하여 하지의 침범부위를 11 구역으로 나누어



A B



C

Fig. 4. 8 years old male type I patient. Initial and 3.5 years follow-up study during treatment.
A. Proton weighted image of both femur. (TR/TE 2000/20, same on both image) Increased signal is seen in follow-up study.
B. Fat saturated T2WI of both femur show widened distance between growth plate and distal margin of infarction.
C. FMPSPGR in and out of phase image showed marked decreased signal intensity on out of phase image, suggesting considerable amount of fat may be present.

점수화하는 방법에 T1, T2 강조영상의 신호강도를 감안한 staging system을 제안하였으나(15), 방법이 복잡하고, 사용하기가 그리 쉽지는 않다. 실제로 저자 등도 대퇴골을 6구획으로 나누고(근위부골단, 대전자, 근위부골간단, 골간, 원위부골간단, 원위부 골단), 척추를 따로 평가하였으나 분석에 있어서는 골침범의 범위를 감안하여, 척추와 대퇴골을 합하여 6구획으로 나누는 방법을 택하였고, 각각의 방법에 장단점이 있으리라 생각된다. 본 연구의 방법은 골단의 침범여부가 무시되었으나 전체적 골침범을 정량화 하는데는 유리할 것으로 생각된다. 그러나 골단을 침범하는 것은 주의를 기울일 필요가 있으며, 본 연구에서도 골단을 침범한 경우 골절의 빈도가 높고, ACE 및 ACP의 농도가 증가하여서 질병의 정도가 심함을 나타내었다. 골침범의 범위는 비장의 크기와 반비례하였는데, 이는 한정된 망상내피계의 용량이 비장 쪽으로 shift 되었음을 의미한다고 하겠다. 골침윤 점수과 간종대와 직접적 비례관계는 없었으나 SGPT와 상관관계를 보이는 것은 주목할만 하며, 환자의 임상검사상 SGPT의 수치가 높을 경우 골격계 이상의 가능성을 생각해야 하겠다.

자기공명화학변위영상(MRQCSI,MR quantitative chemical shift imaging, Dixon method)는 골수 의 지방분획을 정량화 할 수 있는 방법이다. Rosen등은 1988년 지방과 물의 세차 주파수의 차이를 이용하여, 골수내의 지방분획을 간접적으로 측정하는 방법을 고안하였다(16). 이는 modified Dixon method를 응용한 것으로, 측정오차가 5% 내로 매우 정확한 검사법이 될 수 있으나 상품화되어 있지 않아 일반적으로 사용할 수 없고, 검사시간이 길어져서 한 번에 간, 비장 및 대퇴골을 검사하려 할 때는 무리가 되지 않을 수 없다. 본 연구에서 시행한 TE 값의 변화를 이용한 동위상, 반위상 영상은 지방의 조성을 계산하는데 실패하였는데. 아마도, 지방-물 상쇄값이 음수가 될 경우(즉 물이 지방보다 큰 신호강도를 낼 경우) 영상화에서는 절대값을 취하여 신호강도를 표시하게 되므로, 고셔병처럼 지방에서 내는 신호강도가 전체의 1/2 혹은 그 이하로 떨어지는 임계점에서 정확한 계측을 불가능하게 하는 것으로 보인다. 그러나 반위상에서 신호강도의 저하가 상당한 정도로 관찰될 경우, 이는 지방골수의 신호강도의 반영이라고 생각할 수는 있겠다. 만약 자기공명분광검사법이 가능하고 shimming에 문제가 없다면 STEAM 기법를 이용하여 지방분획을 구하는 것도 좋은 방법이 될 것이라 생각된다.

골괴사에 대하여는 Cremin 등은(17) 자기공명 신호강도를 셋으로 나누어 T1,T2 강조영상에서 모두 높을 경우 질병의 활동기, 즉 골괴사를 나타낸다고 하였고, Terk 등은 골괴사가 간종대와 비례한다고 하였으나(15), 본 연구에서는 그와 같은 비례관계는 없었으며, 비장종대가 심한 경우 오히려 골괴사가 적은 경향을 보여, 골침범 점수 때와 같은 결과를 보였다. 이는 비장적출술후 골괴사의 위험이 증가한다는 보고와도 일맥 상통하고 있다(18). 본 연구에서는 골 위기가 없었으나 골 위기의 예측은 골격계 합병증 중 매우 중요한 요소이다. 골괴사의 정확한 조기발견은 그러므로 자기공명영상의 중요한 역할이 될 것이다. 그러나 소아의 골수의 경우는 연령에 따라 조혈성 골수와 지방성골수의 조성이 다르고, 특히 1세 미만의 소아에서는 정확한 평가를 하기가 어려운 경우가 간혹 있고, 본 연구에 포함되었던 2명의 경우에도 6개월 후 추적검사를 보고서 진단했던 경험이 있다. 본 연구에서는 조영증강 연구가 포함되지 않았으나 조영증강검사가 조기 골괴사발견에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 또한 본 연구에 포함되었던 6예의 골괴사를 보였던 환자 중 2명은 통증이 없어, 아마도 골괴사의 속도가 증상에 영향을 미치는 것이 아닐까 추측해 본다. Singleton은 골 위기에서 자기공명영상 의 특징을 기술하였는데(19), 국소적 골용해가 보이고, 골막하출혈이 있다고 하였다. 골 위기는 30-40%의 환자가 경험한다고 하며, 고열을 동반한 급성의 심한 국소적 동통을 호소하며, 골수의 괴사와 관련이 있을 것으로 추정하고 있다. Yosipovitch 와 Katz는 골 위기의 방사선학적 소견을 기술하였는데(20), 초기에는 아무 변화가 보이지 않고 골주사에서 냉소로 보이며, 4-6주 후에 장골의 골막반응이 보이고, 골주사에서 양성으로 보이고, 3-6개월 후에는 골괴사가 관찰되며 병적골절도 보인다고 하였다. 자기공명영상에서 급성기에는 골수에 이상신호강도가 보이나 6-10개월 후에 소실된다고 하였다. 골 위기는 아무 나이에서나 발생할 수 있으나, 대개 청소년기에 호발하며 장골에 많고, 재발하는 경우가 흔해서 1-2 년에 한번씩 오는 수도 있다. 골감압술로 증상이 호전되므로 골수강 내압의 증가가 원인일 것으로 생각하고 있으나(21), 혹자는 바이러스 감염 후에 증상이 오는 것으로 보아 자극 받은 면역체계의 반응으로 생각하기도 한다(20).

remodelling 장애는 본 연구에서는 제 1형에서 70%, 비- 제1형에서는 발견되지 않았다. 외국문헌에서는 대개 80% 정도의 발견율을 보고하고 있으며(9), 본 연구에서와 마찬가지로 주로 대퇴골하부와 경골상부에 보이고, 양측성이고 대칭적이다. 이는 고셔세포의 침착에 따른 압력의 증가로 피질골의 위축과 반응성 골막신생골형성(reactive periosteal new bone formation)에기인하는 것으로, 성장장애에서오는 undertubulation 변형(골화석증, 골연골종증에서 처럼)와는기전이 다르지만 형태는 구별되지 않는다.

골결핍은 피질골 및 수질골을 모두 침범하며, 국소적 골용해의 경우 고셔세포가 있음을 의미한다. 골결핍의 유무는 병적골절의 가능성을 예측하는데 중요한 지표가 된다. 본 연구에서 골결핍과 골침윤 점수가 관계가 있었으므로, 자기공명영상에서 골침윤이 발견되면, 단순촬영에서 골결핍이 보이지 않더라도 골밀도 검사 등 적극적진단을 유도해야 할 것으로 생각된다.

효소대체요법후 골격계의 변화는 간 비장의 변화보다 느리게 오는 것으로 보고하고 있다. Rosenthal 등은 정량적자기공명 기법을 이용하여 효소치료 후 40개월 이후 골수 내 지방조성이 증가하는 것을 보고하였다(2). 본 연구에서 정량적자기공명영상을 시행하지는 못했으나, 효소대체요법후 추적관찰검사에서 1년 미만의 4명에서는 침윤의 범위가 호전되는 것을 확인할 수 없었으나 간,비장의 크기는 모두 의의 있게 감소하였고, 그중 1예(case #1)에서는 오히려 골침윤은 진행되는 것을 관찰하였다. 그러나 12개월 치료후 의 예에서(case #8) 대퇴골원위부의 성장판으로부터 골간의 골괴사까지의 간격이 넓어지고, T2 강조영상에서 경계가 불분명한 고신호강도의 변화가 생기는 것을 관찰하였으며, 아마도 재생과정의 표현일 것으로 생각하고있다(Fig 3). 40개월 째 추

적검사를 받은 환자의 경우 지방골수가 증가하는 것을 시사하는 소견이 관찰되었다(case #2, Fig 4).

결론적으로 한국의 고셔병 환자는 특히 제 1형에서 골격계 침범이 매우 심하며, 자기공명영상이 골격계이상의 정확한 진단과 간, 비장크기의 계측을 가능하게 하여, 치료방향을 결정하고, 추적관찰의 지표를 제공하는데 중요한 수단이 되며, 향후 정량적 자기공명영상및 조영증강검사를 통한 연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher 's disease. *New Eng J Med* 1991:324;1464-1470
2. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher 's disease:skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995:96;629-637
3. Noda T, Todani T, Watanabe Y, Yamammoto S. Liver volume in children measured by computed tomography. *Pediatr Radiol* 1997: 250-252
4. Watanabe Y, Todani T, Noda T, Yamamoto S. Standard splenic volume in children and young adults neasured from CT images. *Surg Today* 1997:27;726-728
5. 대한소아과학회 . *한국소아의정상치* . 1994년대한소아과학회 . 22-27
6. Zevin S, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, et al. Adult type Gaucher disease in children:genetic, clinical freatures and enzyme replacement therapy. *Quarterly J Med* 1993;86:565-573
7. Zimran A, Kay A, Saven A, Thurston D, Garver P, Beutler E. Gaucher disease:clinical, laboratory, radiologic and genetic features in 53 patients. *Medicine* 1992;71:337-353
8. Incerti C. Gaucher disease:Overview. *Sem in Hematol* 1995:32;3-9
9. Belmatoug N, Duursma SA, Einhorn TA, Mankin H, Niederau C, Terk MR. Skeletal manifestations of Gaucher disease: diagnosis, evaluation and treatment. *Genzyme Co* 1996 1-28.
10. Ida H, Reenert OM, Ito T, Markawa K, Eto Y. Type 1 Gaucher disease:phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 1998;24:73-81
11. Siffert RS, Platt A. *Gaucher 's disease:orthopaedic considerations*. In:*Gaucher disease: A century of delineation and research.* New York. NY:Liss AR Inc, 1982;pp617-624
12. Stowens DW, Teitelabum SL, Kahn AJ, et al. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine*(*Baltimore*) 1985;71:337-353
13. Johnson LA, Hoppel BE, Gerard EI et al. Quantitative chemical shift imaging of vertebral bone marrow in patients with Gaucher disease. *Radiology* 1992;182:451-455
14. Resnick D, *Diagnosis of bone and joint disorders*. 3rd ed. Philadelphia PA, WB Saunder Comp. vol. 4 2191-2203
15. Terk MR, Esplin J, Lee K, Magre G, Colletti PM. MR imaging of patients with type 1 Gaucher 's disease:relationship between bone and visceral changes. *AJR*. 1995:165;599-604
16. Rosen BR, Fleming DM, Kushner DC, et al. Hematologic bone marrow disorders:quantitative chemical shift MR imaging. *Radiology* 1988;169:799-804
17. Cremin BJ, Daver H, Goldblatt J. Skeletal complication of type 1 Gaucher disease: the magnetic resonance features. *Clin Radiol* 1990:41:244-247
18. Zer M, Freud E. Subtotal splenectomy in Gaucher 's disease: towards a definition of critical splenic mass. *Br J Surg* 1992;79:742-748
19. Singeton EB. Film panel case. *Pediatr Radiol* 1990:20;373
20. Yosipovitch Z, Katz K. Bone crisis in Gaucher disease-an update. *Isr J Med Sci* 1990;26:593-595
21. Mankin HJ, Deppelt SH, Rosenberg AE, Barranger JA. *Metabolic bone disease in patients with Gaucher 's disease*. In:Avioli LV, Krane SM editors. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. 2nd ed. Philadelphia PA:WB Saunders Comp. 1990:730-752

대한방사선의학회지 1999;40:759-767

J Korean Radiol Soc 1999;40:759-767

Radiologic Findings of Korean Gaucher Disease[1]

Jae-Hyun Cho, M.D., Byoung-Suck Kim, M.D.[2], Moon-Kyu Kim, M.D.[3], Yoon Sok Chung, M.D.[4], Doo-Hoe Ha, M.D.[5], Jung-Ho Suh, M.D., Hyon J Kim, M.D.[6]

[1]Department of Radiology, Ajou University, Suwon, Korea
[2]Department of Orthopaedics,Ajou University, Suwon, Korea
[3]Department of Pediatrics, Ajou Univerity, Suwon, Korea
[4]Department of Internal Medicine, Ajou University, Suwon, Korea
[5]Department of Radiology, Pundal Cha Hospital
[6]Department of Pediatrics, Genetic Clinics, Ajou University, Suwon, Korea

Purpose : To document the radiologic characteristics of Korean Gaucher disease.

Materials and Methods : Fifteen bone marrow biopsy and laboratory data confirmed Gaucher disease patients (age 1-21, mean 10.9 yr) were undertaken plain X ray and MRI. Number of type I were 10, type II, 2, type III, 3. Seven were splenectomized on initial evaluation or during follow up. Five enzyme treated patient were undertaken follow-up MR examination during 6-40 month with 6 month interval. Conventional T1 and T2WI of spine and femur was performed and FMPSPGR in and out of phase image was also done. Volume of liver and spleen were measured, and bone marrow infiltration and presence of infarction were scored according to 6 scale scoring system. Clinical data were also reviewed and correlated with the MR findings.

Results : Marrow infiltration was noted in 71.4% of all patients in MRI, while it was in 45.7% with plain radiography. Type I group showed marrow infiltration in all but one cases, which was parallel with ages, SGPT, and presence of osteopenia, reversely correlated with spleen size. Severe bone complications (infarction or fracture) were noted in 7 of 10 type I group, and 6 patients showed severe growth retardation (below 3rd percentile). Follow up MR examination of 5 patient showed decrease in liver and spleen size first without bone change until 6 months. There showed bone regeneration in 2 patient 1 year after, and increased fat signal in one patient 3.5 years after. In and out of phase images couldn't help in quantifying fat composition in bone marrow.

Conclusion : Korean Gaucher patients revealed as more severe skeletal complications than others reported from Western groups. MR examination is a effective modality to evaluate and monitor of Gaucher patients.

Index words : Metabolism
Gaucher disease
Bone marrow MR

Address reprint requests to : Jae-Hyun Cho, M.D., Department of Radiology Ajou University Hospital
#5 wonchundong, paldalgu, Suwon, Rep. of Korea 442-749
Tel. 82-331-219-5829, Fax. 82-331-219-5862, E Mail. choj@madang.ajou.ac.kr