

모야모야병을 동반한 당원병 Ia형 1례

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

김영선 · 이동환

서 론

당원병은 당원의 합성과 분해에 관여하는 효소의 이상에 의해 초래되는 질환으로 침범된 효소의 종류에 따라 그 type을 분류한다. 이 중 당원병 type Ia는 von Gierke 병이라고도 하며, 간과 신장, 그리고 장 점막에서 glucose-6-phosphatase의 활성에 결함이 있는 질환으로 저혈당, 젖산혈증, 고요산혈증, 그리고 고지질혈증을 특징으로 하는 질환이다^{1,2)}.

저자들은 4년 전 모야모야 병으로 수술을 받은 후 지속되는 고지질혈증에 대한 검사를 위해 내원했던 16세된 여자 환아와 가족성 고지질혈증이 의심되어 함께 검사를 받았던 11세된 여자 형제에서 당원병 type Ia를 진단하여 치료하고 있는 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 임O영, 16세, 여아

주 소 : 4년 전 발견되어 지속되는 고지질혈증

과거력 및 현병력 : 환아는 3.2kg으로 만삭에 정상 분만으로 태어나 건강히 자라오던 중 8세 경부터 자주 두통을 호소하여 99년 천안 순천향 병원에서 모야모야병으로 진단되어 수술을 받았다. 당시 입원하여 시행한 검사상 고지질혈증, 지방간이 있어 소아과에서 식이 조절하며 경과 관찰하

자는 이야기를 들었으나 식이 조절이나 약물 치료 없이 지내오던 중 어지러움과 전신 쇠약감이 심해져 2003년 2월 20일부터 25일까지 천안 순천향 병원 내과에 입원하였고, 혈중 콜레스테롤이 4년 전보다 상승된 소견 보였으며, 가족 모두에서 시행한 혈액 검사상 여동생도 고지질혈증 보여 이에 대한 자세한 검사 위해 함께 본원으로 전원되었다.

가족력 : 세 아이 중 둘째 아이로 11세 여동생도 2003년 2월 천안 순천향 병원에서 시행한 검사에서 고지질혈증 소견이 관찰되어 검사 위해 함께 입원하였다.

진찰 소견 : 입원 당시 활력 징후는 체온 36°C, 맥박수는 분당 98회, 호흡수는 분당 20회, 혈압은 120/80 mmHg로 안정적이었고, 신장은 156 cm (10-25 백분위수), 체중은 43 kg (3-10 백분위수)이었다. 전신 소견에서 만성 병색 소견 있었으며 창백해 보였고 피부 소견에서 황달, 황색증은 없었다. 두경부 소견에서 공막의 황달은 없었고 결막이 창백한 소견과 양 볼에 모세 혈관 확장증이 있었으며 볼이 통통하고, 흉부 진찰에서는 특이 소견 없었다. 복부 소견에서 3횡지 정도로 간이 커져있었으나 비장은 만져지지 않았다. 배부 및 사지 소견에서 멍이 들어있거나 팔다리가 몸에 비해 가늘어 보이는 소견은 없었다.

검사실 소견 : 1999년 모야모야병으로 입원했을 당시 혈액 검사 결과 혈중 콜레스테롤이 345 mg/dL

으로 상승해 있었고, 혈색소 9.6 g/dL, 백혈구 16,100/mm³, 혈소판 370,000/mm³으로 빈혈이 있었으며, 동맥혈 가스 검사상 pH 7.20, PaCO₂ 19.0 mmHg, PaO₂ 133.1 mmHg, HCO₃⁻ 7.2 mmEq/L, BE -18.6 mmEq/L으로 산혈증이 있었다. 2003년 2월 천안 순천향 병원 내과에 입원하여 시행한 혈액 검사상 혈중 콜레스테롤은 456 mg/dL으로 4년 전보다 더욱 증가하였으며, 혈색소 7.0 g/dL, 백혈구 6,500/mm³, 혈소판 417,000/mm³으로 빈혈이 더욱 심해진 상태였고, 동맥혈 가스 검사상 pH 7.28, PCO₂ 40.0 mmHg, PO₂ 100.8 mmHg, HCO₃⁻ 18.5 mmEq/L, BE -7.5 mmEq/L로 여전히 산혈증이 있었다. 혈중 중성 지방 1132 mg/dL, HDL-cholesterol 40.7 mg/dL, LDL-cholesterol 188.7 mg/dL로 HDL-cholesterol만 정상 범위 안에 있었고 모두 증가되어 있었다. 2003년 5월 본원 내원 당시 채취한 혈액에서 혈청은 혼탁하게 관찰되었고(Fig. 1), 혈액 검사상 혈중 콜레스테롤은 452 mg/dL로 증가한 상태였고, 중성 지방 1367 mg/dL, LDL-cholesterol 212 mg/dL로 증가하였으며, HDL-cholesterol 45 mg/dL로 정상 범위 안에 있었다. 혈색소 6.5 g/dL, 백혈구 5,800/mm³, 혈소판 473,000/mm³으로 빈혈은 더욱 악화되었으며, 혈중 ferritin은 7.98 ng/mL, 혈청 철이 88 ug/dL, TIBC 520 ug/dL로 TIBC의 증가가 있었다. 동맥혈 가스 검사에서는 pH 7.32, PCO₂ 28.7 mmHg, PO₂ 102.2 mmHg, HCO₃⁻ 14.8 mmEq/L, BE -10.3 mmEq/L로 산혈증이 있었고, 젖산 5.9 mmol/L, 요산 7.8 mg/dL로 젖산혈증과 고요산혈증을 보였다.

방사선학적 검사상 복부 초음파상 양측 신 피질의 echogenicity가 증가되어 있었고, 신 주사 검사상 신장의 관류 및 사구체 여과율이 양측 모두 감소해 있었으며, 양측 모두 농축 및 배설이 지연된 소견 보였다.

2003년 10월 염기 서열 분석으로 glucose-6-phosphatase 유전자의 G122D/nt.648 g>t 돌연변이로 당원병 Ia형으로 진단되었다.

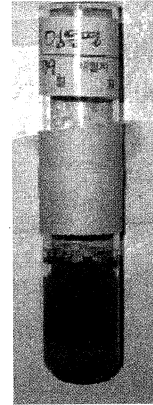


Fig. 1. The patient's serum(milky serum)

치료 및 경과 : 입원하여 고지질혈증에 대한 검사를 시행하면서 내원 3일째부터 저 지방 저 콜레스테롤 식이, fenofibrate, 빈혈 치료를 위하여 철분제로 치료 시작 했으며, 내원 7일째 시행한 검사에서 콜레스테롤이 약간 감소한 소견 관찰되었고, 내원 9일째부터 lovastatin을 동시에 투여하기 시작하였다. 2003년 10월 염기 서열 분석으로 당원병 Ia형으로 진단하였고, 현재 식사 3번, 간식 3번, 옥수수 전분 80 g/일(1.86 g/kg/일)을 하루 4회 복용하여 하루 10회 잦은 식사를 하고 있는 상태로 2004년 2월 외래에서 시행한 검사상 Hb 9.6 g/dL로 증가하였고, 중성지방/총 콜레스테롤도 1367/452 mg/dL에서 382/243 mg/dL로 감소되었다.

고 찰

당원병은 당원 대사의 유전 질환으로 당의 합성과 분해에 관여하는 여러 효소들의 부분적인 결손이 원인이며, 침범된 효소의 종류에 따라 분류된다. glucose-6-phosphatase(G-6-P)에 결손

이 있는 경우 Ia형이라 하며 von Gierke 병이라고도 부른다. 같은 효소이나 결손이 아니라 운반이 안되는 경우는 Ib형이라 하고, 상염색체 열성으로 유전된다. 발생율은 출생 10만명에 2.3명 정도로 보고되고 있다^{1,2)}.

이 질환은 당원을 포도당으로 대사하는 간인 glucose-homeostatic organ으로서의 기능을 잃은 상태로 당원이 end organ에 축적되어 여러 가지 증상을 일으키게 된다. 신생아가 저혈당에 빠지게 되는 흔치 않은 질환 중 하나로 포도당을 주면 빠른 회복을 보이지만 다시 저혈당에 빠져들게 되며 경련, 청색증, 무호흡 등이 발생할 수 있다. 또한 간세포 내에서 효소 부족에 의한 대사 장애로 glycolytic pathway를 거치게 되고 이 과정에서 젖산이 생성되어 젖산혈증과 고요산혈증을 일으키게 된다. 흔히 나타나는 증상들로는 경련이 첫 증상인 경우가 많고 기타 기면, 경련, 뒤틀림, 보챔 등의 증상도 대개는 저혈당에 기인한다. 급성기에 빨리 치료하지 않게 되면 저긴장, 저체온을 거쳐 혼수에 이르기도 하는 질환이다. 장기적으로는 여러 장기에 glycogen이 침착되면서 간의 선종, 간세포암, 신부전, hyperuricemic nephrocalcinosis, hyperlipidemic xanthomata, 저신장 등을 유발하게 된다³⁻⁶⁾.

진단은 임상 증상과 일반 검사실 소견으로 의심할 수 있으며 glucagon과 epinephrine에 대한 혈당의 증가가 거의 없이 젖산만 증가하는 것을 확인하면 도움이 된다. 확진은 간 생검을 통해 G-6-P의 활성도를 직접 측정하거나 염기서열 분석으로 G-6-P gene의 돌연변이 또는 translocase를 증명하면 된다²⁾.

지질의 상승이 atherosclerosis의 위험을 증가시킬 수 있으리라 여겨지지만, premature atherosclerosis가 보고된 예는 극히 드물어 이 질환을 가진 환자들이 동맥 경화의 고위험군이라고

할 수는 없으며, G-6-P defect에 의한 혈소판 응집 과정의 장애와 lipoprotein oxidation의 장애가 atherosclerosis의 위험을 오히려 감소시킬 수 있으리라 여겨지기도 하는 반면, 여러 가지 당원병 중 특히 type Ia을 앓고 있는 환자들의 경우, 다른 유형의 당원병 환아들과 비교해 보았을 때 간 내에서 합성되는 단백(factor VII, protein C 등)의 양이 약 2배 가량 많은 것으로 보고된 바 있다⁷⁾.

이 질환은 비위관으로 포도당 또는 조리하지 않은 옥수수 전분으로 식이를 진행하여 혈당을 유지시키는 것을 목표로 하며 그 복용 방법은 옥수수 전분의 경우 2세 미만에서는 1.6 g/kg를 매 4시간마다, 2세 이상에서는 1.75-2.5 g/kg를 매 6시간마다 복용하여 치료 효과를 기대할 수 있다⁶⁾. 순환하는 포도당과 당원 저장 간의 균형을 유지하는 것이 중요하며, 고지질혈증이 동반되는 경우 지방을 낮추는 치료로 HMG-CoA reductase inhibitors와 fenofibrate를 투약한다. 미세알부민뇨가 있는 경우에는 ACE inhibitors를, 신석회화증에는 citrate를 복용하며, 선종의 경우 크기에 따라 적절히 치료해주고, 악성화된 경우에는 간 이식을 해야 한다. 이 질환은 소아기부터 적절히 관리를 해 준다면 평균 수명을 누릴 수 있는 것으로 보고되어 있다. 많은 대사 질환들이 혈관 질환을 동반할 수 있는 것으로 알려져 왔고, 이 중 모야모야병의 경우 이 병을 일으킬 수 있는 것으로 잘 알려진 질환들 중에도 대사 질환들이 포함되어 있다(Table 1).

당원병의 경우 모야모야병을 일으킬 수 있는 대사 질환으로 알려져 있지만 실제 모야모야병을 동반한 Ia형의 당원병 환자가 문헌으로 보고된 예는 지금까지 두 례로, 당원병 Ia형으로 진단되었던 17세 환아와 3세 환아에서 모야모야병이 발병한 예가 각각 1981년과 1997년에 보고된 바 있었다⁸⁻⁹⁾.

Table 1. Some Conditions Associated with Moyamoya Syndrome

Chromosomal/Genetic/Metabolic disorder
Neurofibromatosis, Down's syndrome, Turner syndrome Glycogen storage disease
Hematological disorders
Sickle cell anemia, Tuberculous meningitis
Neoplasms
Craniopharyngioma, Wilms tumor
Drug abuse
Phenobarbital
Others
Cardiomyopathy, Polycystic kidney, Pulmonary sarcoidosis, Irradiation, Trauma

요 약

저자들은 4년 전 모야모야병으로 진단되어 수술 받았던 16세의 여아에서 지속적으로 고지질혈증이 있어 검사를 시행한 결과 가족 중 여동생에게서도 고지질혈증이 있음이 확인되었고 대사성 산증, 고요산혈증, 젖산혈증 및 간비대가 지속되어 시행했던 염기 서열 분석에서 당원병 type Ia로 진단된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, et al, editors: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York; McGraw-Hill; 2001:1521-51.
- 2) Chen YT. Defects in Metabolism of Carbohydrates. In: Behrman, RE, Kliegman RM, Jensen HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:468-80.
- 3) Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 1993;

- 152:S63-S70.
- 4) Chen YT, Scheinman JI, Park HK. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med* 1990;323:590-3.
- 5) Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1988;318:7-11.
- 6) Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J Med* 1984;310:171-5.
- 7) Marfaing-Koka A, Wolf M, et al. Increased levels of hemostatic proteins are independent of inflammation in glycogen storage disease type Ia. *J Pediatrastroenterol Nutr* 2003;37:566-70.
- 8) Goutieres F, Bourgeois M, Trioche P, Demelier JF, Odievre M, Labrune P. Moyamoya disease in a child with glycogen storage disease type Ia. *Neuropediatrics* 1997;28:133-4.
- 9) Sunder M. Moyamoya disease in a patient with type I glycogenosis. *Arch Neurol* 1981;38:251-3.