

당원병 (Glycogen storage disease, GSD)

연세대학교 의과대학 임상유전학과

이진성

서론

당원병(Glycogen storage disease, GSD)은 당의 대사과정에 관계되는 여러 효소의 결핍으로 인하여 글리코겐(glycogen)이 장기 내 축적되는 선천성 대사이상 질환이다. 글리코겐은 포도당으로 구성되어 있는 고분자 물질로서 거의 모든 조직에 존재하나 특히 간과 근육조직에 가장 풍부하게 존재하며 에너지 저장원으로 포도당을 제공하는 기능을 하며 근육에서는 근육 수축을 위한 에너지를 제공한다. 글리코겐의 합성과 분해에는 여러 종류의 수많은 효소들이 관여하는데, 결핍 효소에 따라 10 여종 이상의 당원병이 알려져 있다¹⁾. 당원병은 1929년 Edgar von Gierke에 의해 처음으로 기술되었고, 1953년 Cori 등이 간세포 내 glucose-6-phosphatase (G6Pase)의 결핍에 의한 것임을 밝혀냈고, 1993년에 Lei 등이 염색체 17q21에 있는 G-6-Pase를 코딩하는 유전자의 돌연변이를 발견하여 당원병 Ia형의 유전적 원인을 밝혀냈다. 이후에 여러 종류의 당원병이 알려지면서 현재 당원병은 I 형부터 XIII 형까지 발견 순서대로 명명하게 되었고, 혹은 결핍된 효소의 이름으로, 처음 기술한 저자의 이름으로 명명되었다. 국내에서는 1972년 서 등이 최초로 증례 보고하였다¹⁻³⁾.

당원병은 글리코겐이 간에 주로 축적되는지 아니면 근육에 주로 축적되는지에 따라 간형 글리코겐증(liver glycogenosis)과 근육형 글리코겐증(muscle glycogenosis)으로 나뉘며, 전신증상을 나타내는 전신형으로 나뉘어 지며, 이때 축적되는 글리코겐은

양 또는 질이 정상 글리코겐과 다르다. 간형 당원축적병은 GSD I형과 GSD III형, IV형, VI형, IX형, GSD 0형이 해당하며, 근육을 주로 침범하는 글리코겐증은 II형, V형, VII형 당원병이 해당한다. 대사이상 질환 중 당원병의 빈도는 매우 낮고 우리나라에서도 간헐적으로 보고되나, 그 중 glucose 6-phosphatase (G6Pase)의 catalytic unit 결핍으로 인한 GSD Ia형(von Gierke disease)이 20만명당 한 명의 빈도로 당원병 중 약 1/3을 차지하는 가장 흔한 형이다^{1, 2)} (Fig. 1). Type I (von Gierke's disease)은 glucose-6-phosphatase 결핍으로 인하여 간종대, 성장발육부진, 저혈당증, 산혈증이 나타나는 상염색체 열성으로 유전되는 질환이며, Type II (Pompe's disease)는 acid maltase (α -1,4 glucosidase) 결핍으로 역시 상염색체 열성으로 유전되는 대사질환으로 이 효소는 조직내 광범위하게 분포되어 있으나, 결핍 시에는 우선 골격계와 심근에 영향을 준다. Type III (Cori-Forbes disease)는 debranching enzyme (amylo-1,6-glucosidase) 결핍에서 초래되는 질환으로 Type I형과 유사하나 증상이 심하지 않고 상염색체 열성으로 유전된다. Type IV (Andersen's disease)는 아주 드문 형으로 branching enzyme (amylo-1,4, 1,6-transglucosidase) 결핍으로 인하여 당원이 간, 비장, 골격근에 축적되나 신장에는 축적되지 않는다. Type V (McArdle's disease)는 근육의 phosphor-ylase 결핍으로 나타나는 질환이다. 간의 phosphor-ylase는 정상이므로 근육에만 당원이 축적되며 효소의 결핍이 있어도 수명에는 지장을 받지 않는다. 환자는 운동 후 동통을 호소하는 것이 특징이다.

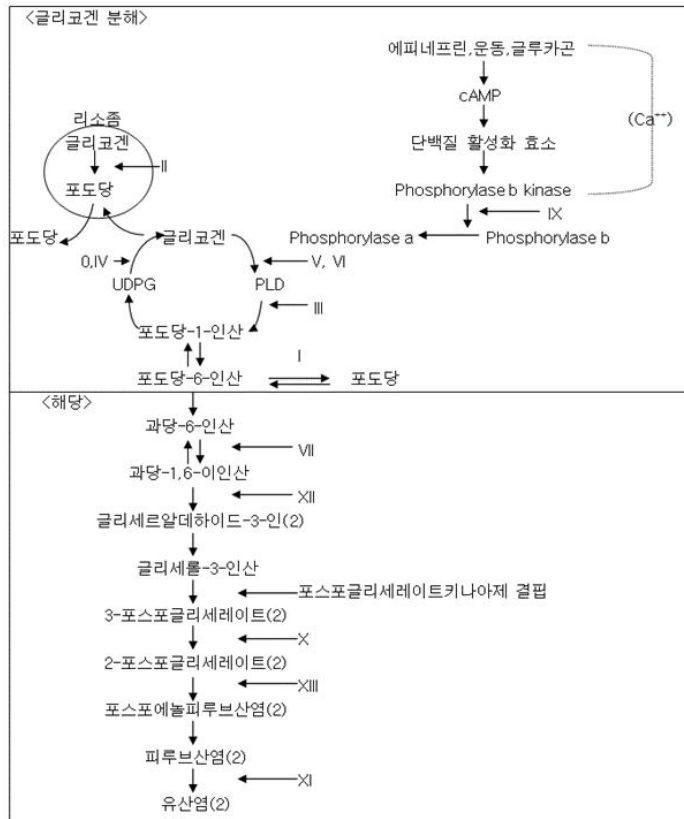


Fig. 1. 글리코겐대사와 해당작용의 경로 및 당원병의 아형.

Type VI (Hers disease)는 몇가지 형의 질병을 나타낼 수 있는 이질적인 군이다. 임상증상은 Type I 과 III와 아주 비슷하나 간비대가 아주 현저하여 골격근과 심장은 침범하지 않는다(Table 1)^{1, 4)}.

본 논문에서는 우선 당원병의 기본적인 분류와 그 분자생물학적인 기전 및 유전학적인 특징에 대하여 기술하고 아형에 따른 임상 증상과 치료방법에 대하여 간단하게 기술하고자 한다.

본 론

1. 1. 제1형 당원병 (GSD type I)

당원병 I형은 포도당-6-인산화효소(glucose-

6-phosphatase)의 결핍에 의해 발생하는 상염색체 열성유전의 선천성 대사질환으로 간, 신장, 장관 등에 당원질이 과다하게 축적되는 질환이다. 당원병 중에서 가장 많이 연구되어 있고, 가장 많은 질환으로, 임상적 특징은 동그란 얼굴(doll face), 성장부전, 간 및 신장 비대 등을 볼 수 있으며, 포도당생산에 이상이 생겨 심한 저혈당과 고 유산혈증, 고 뇨산혈증, 고지질 혈증 등의 이차적 대사장애가 나타난다²⁾.

G6Pase는 여러 개의 소단위로 구성된 효소 복합체 (multicomponent enzyme system)로 세포질세망(endoplasmic reticulum)의 막을 구성하는 단백질의 일부이다. G6Pase는 촉매단위(Catalyzing subunit), glucose-6-phosphate 전달단위(glucose-6-phosphate transport protein, T1), 포도

Table 1. 당원병의 type에 따른 주된 특징

병명	효소	조직	임상증상	유전	유전자	염색체
간형 Ia Von Gierke병	Glucose-6-phosphatase	간, 신장	간비대, 저신장, 저혈당증, 젖산혈증, 고지질혈증	AR	<i>G6PC</i>	17q21
Ib (non-a)	Glucose-6-phosphate translocase	간, 신장, 백혈구	Ia와 동일 호중구감소증, 감염질환	AR	<i>G6PT1</i>	11q23
III, Cori, Forbes병	Debranching enzyme	간, 근육	간비대, (심)근증, 저신장, 저혈당증	AR	<i>AGL</i>	1p21
IV Andersen병	Branching enzyme	간	간비대, 비장비대, 간경화증, 신경근육병증	AR	<i>GBE</i>	3p14
VI Hers병	Liver phosphorylase	간	간비대, 저신장, 저혈당증	AR	<i>PYGL</i>	14
IX	Phophorylase kinase	간, 근육	간비대, 저신장, 근증, 저혈당증	X-linked AR	<i>PHKA2</i> <i>PHKB</i>	Xp22.1-p22.2 16q12-q13
0 근육형	Glycogen synthase	간	저혈당증	AR	<i>PHKG2</i> <i>GYS2</i>	16p11.2-p12.1 12p12.2
V McArdle병	Myophosphorylase	근육	근육통, 운동 불내증, 근무력증	AR	<i>PYGL</i>	14q21-22
VII Tauri병	Phosphofructokinase	근육, 적혈구	근증, 용혈성 빈혈, 여러장기증상(경련, 심근증)	AR	<i>PFK-M</i> <i>PFK-L</i> <i>PFK-P</i>	12 21 10
X	Phophoglycerate mutase	근육	운동 불내증, 근경련	AR	<i>PGAMM</i>	7
XI	Lactate dehydrogenase	근육	운동 불내증, 근경련, 피부 질환	AR	<i>LDHM</i>	11
XII	Aldolase A	근육	운동 불내증, 근경련	AR	<i>ALDOA</i>	16
XIII 전신형	Enolase	근육	운동 불내증, 근경련	AR	<i>ENO3</i>	17
II Pome	Lysosomal α -glucosidase	모든 장기의 용해소체	근무력증, 심근증, 근증	AR	<i>GAA</i>	17q23
IIb Pseudo-Pompe, Danon병	Lysosomal-associated membrane protein 2	심장, 근육	심근증, 근증	XA	<i>LAMP2</i>	Xq28
Lafora병	Laforin Arylsulfatase A ?	모든 장기의 polyglycosan body	간대성 근경련, 치매, 경련	AR	<i>EPM2A</i>	6q24

당 전달단위 (glucose transport protein, T3), 인산 전달단위 (a phosphate/pyrophosphate (PPi) antiport system, T2), stabilizing protein (SP) 이라는 calcium binding regulatory subunit의 적어도 5개의 다른 polypeptide로 구성되어 있다 (Fig. 2). 당원병 I형 환자에서 보이는 임상적 다양성은 G6Pase 촉매-전달단위 체계와 일치되어, 당원병 I형은 G6Pase 체계의 각 소단위의 결손에 의해

G6Pase 촉매단위의 결손은 당원병 Ia형, glucose-6-phosphate 전달단위의 결손은 당원병 Ib형, 인산 전달단위의 결손은 당원병 Ic형 그리고 포도당 전달단위의 결손은 당원병 Id형으로 각각 나뉜다^{2, 5).}

1) 임상 증상 및 검사소견

Ia, Ib의 두 type은 몇 가지 점을 제외하고는 임상적, 생화학적 양상이 비슷하다^{6).} 임상적으로 신생아기에 저혈당증과 젖산 산혈증 (lactic acidosis)를

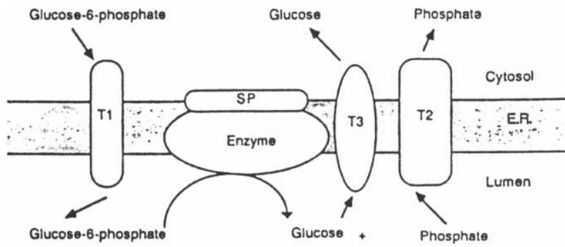


Fig. 2. The glucose-6-phosphatase (Glc-6-P'ase) system.

보일 수 있으나 주로 생후 3-4개월 경에 간비대와 저혈당성 경련발작을 일으켜 진단되는 경우가 많다. 아동기에는 볼에 지방이 침착되어 얼굴이 통통해 지므로 마치 인형의 얼굴처럼 보이고(doll-like face), 사지는 상대적으로 가느다라며, 키가 작고, 간비대에 의해 복부가 돌출되고 신장비대가 있는 것이 특징적이다.^{6, 7)}

음식 섭취가 적절치 않으면, 쉽게 심한 저혈당증이 유발되는데, 정상적으로는 음식물 중에서 섭취된 탄수화물은 당원의 형태로 간이나 근육 등 기타 장기에 저장되었다가 포도당의 형태로 에너지원으로 써 이용이 되는데 Glc-6-P'ase는 포도당 신합성(gluconeogenesis)과 당원 분해(glycogenolysis)의 마지막 과정에 관여하는 효소로서 포도당을 혈액으로 유출하여 에너지가 필요한 말초조직으로 공급하는 역할을 하며 본 질환에서는 이 Glc-6-P'ase가 결핍되어 있기 때문이다. 하지만 GSD I환자에서 소량의 포도당 합성 소견을 보이기도 하는데, 이는 일부 남아 있는 G-6-P'ase나 비 특이성 인산 분해 효소에 의해 G6P가 포도당으로 일부 가수분해 되기 때문인 것으로 여겨진다. 포도당으로 분해되지 못하는 과잉의 G6P가 해당작용 경로로 대사되어 피루빈산과 젖산을 생성하기 때문에 저혈당증과 동시에 젖산혈증과 혈중 ketone body, 소변의 acetone검출도 유발된다.

고 지질혈증이 빈번하며, 치료되지 않은 환자들의 혈청은 혈중 트리글리세라이드에 의해 마치 우유처럼 뿌옇게 보인다. 중성지방과 콜레스테롤의 증가는

VLDL과 LDL 입자가 증가된 것에 의하며, HDL 입자는 감소되어 있다. 고 지질혈증은 아세틸 CoA로부터 합성이 증가되고 혈청 지질 제거는 감소되기 때문이며 간에서 증가된 G6P는 지방생성 유전자의 전사를 활성화시키기도 한다. 조금 덜하지만 인지질(phospholipid)도 상승되어 있다. 증가된 트리글리세라이드로 인하여 채장염 및 피부 황색종의 빈도도 상승한다.

많은 예에서 고 뇨산혈증(hyperuricemia)를 볼 수 있는데 이는 lactate와 ketone체가 증가하여 uric acid가 세뇨관에서 분비될 때 경쟁적으로 작용하여 소변내 uric acid의 배설이 감소되는 것이 원인이라고 생각된다. 또한 아데닌 뉴클레오티드가 요산으로 분해되는 것이 증가되며, urate합성의 증가때문이라는 보고도 있다. 고 뇨산혈증이 장기간 지속되기 때문에 사춘기를 전후하여 통풍이 나타날 수 있으며, 설사를 자주 하기도 한다.

성장부전(growth retardation)은 I형 당원병의 약 90%에서 보이는 흔한 합병증으로 일반적으로 성장호르몬과 갑상선호르몬 분비는 정상인 것으로 알려져 왔다. 성장 부전의 기전은 저혈당증으로 인한 인슐린 분비량의 감소 IGF-I의 감소, 코르티솔 및 유산의 증가와 같은 내분비-대사적 이상에 의하며, 성장호르몬 결핍과는 연관성이 적은 것으로 알려져 있다⁸⁾.

환아들에게서는 혈소판이나 혈액응고인자의 결핍증 없이도 멍이 잘 들거나 코피가 잘 나는 출혈성 경향이 흔히 보이는데 그 기전에 대해서는 논란이 많다. 그러나 hyperlipidemia와 hyperuricemia 등이 혈소판의 세포막 상태를 변화시켜 endogenous ADP와 platelet factor 3의 유리를 방해함으로써 정상적인 부착(attachment) 및 집합(aggregation)이 되지 못한다는 설이 있다. 고 지질혈증에도 불구하고 이러한 혈소판 기능의 감소가 동맥경화증의 발생을 예방하는 기능을 하지 않나 추정되고 있다.

간이 매우 커져 있음에도 불구하고 간수치는 정상이거나 아주 가벼운 증가가 있을 뿐이며 간 경화

증은 나타나지 않는다. 10-30세를 전후하여 대부분 간샘종(adenoma)이 나타나며 드물게는 악성 종양이 될 수도 있다. 간의 표면은 울퉁불퉁하여지고 촉감이 딱딱해지며 신장은 대체적으로 크기가 커진다. 20대 이상의 대부분의 환자들은 단백뇨가 있으며, 고혈압, 신결석, 크레아티닌 청소율의 변화 등은 많은 환자들에게서 볼 수 있는 이상 소견이다. 단백뇨가 나타나기 전의 초기에는 사구체 여과율의 증가, 신혈장 흐름의 증가 및 micro-albuminuria등이 나타난다. 질병이 진행되면 국소 사구체 경화증(focal segmental glomerular sclerosis)과 간질 섬유화(interstitial fibrosis)가 분명해진다. 일부 환자들은 만성 신부전으로 진행되어 투석이나 신이식이 필요할 수도 있다. 기타 동반될 수 있는 이상으로는 아밀로이드증, 유사 판코니 증후군(Fanconi-like syndrome) 및 원위 콩팥세뇨관 산증(distal renal tubular acidosis) 등이 있다.

비장은 GSD Ia환자에서는 정상 크기를 유지하고 Ib 환자에서는 대부분 커지는 경향이 있다. GSD I의 1/5 정도는 Ib형을 가지는데 이 환자들 대부분에서 1세 이전에 호중구 감소증을 보이며, 호중구 기능 부전으로 인해 심한 감염증이 자주 나타나 상하기도 감염, 피부감염, 요로감염 심부 농양들이 흔하다. 75%의 GSD Ib 환자들에서 구강 주변과 항문 주변 감염증, 난치성 설사 등을 포함한 염증성장차 질환 증세가 있다.

또 다른 합병증으로는 폐동맥 고혈압과 골다공증 등이 있다. 일반적으로 지능발달은 정상적이어서 일반적인 교육을 받고 정상적인 직업을 유지할 수 있는 것으로 알려져 있는데, 만일 지능 발달 부전을 보인다면 원인은 장기적이고 빈번한 저혈당에 의한 중추신경계의 손상에 의한 것으로 보인다.

2) 진단

당원병의 전형적인 간조직 소견은 간세포가 팽창되며 세포질이 창백해지고 세포막은 뚜렷해지면서 동양모양혈관은 압박되는 '모자이크 형태'이다. 이는 세포질 내 축적된 당원에 의해 세포 소기관들이

가장자리로 밀려나 형성된다. 당원의 축적은 에탄올에 고정하여 동결 절편한 조직에서 PAS 염색을 시행하여 확인할 수 있다. 간세포의 핵이 커지면서 핵 내에 당원이 축적되는 과당원화와 지방증도 흔히 보이는 소견이며, 정맥 주위 Mallory body도 드물지만 관찰될 수 있다. McAdams 등은 당원병의 세부 유형에 따른 조직 소견이 다르다고 보고하였고 type I 당원병에서도 연령이 증가할수록 섬유화가 진행되고 초미세 구조에서 내형질막 내에 이중막으로 된 소포체(double contoured vesicle), 간 세포질과 핵내에서 증가된 당원, Disse 공간에 교원질 축적이 관찰된다. 그러나 당원증의 진단은 조직 소견만으로 이루어질 수 없으며 관여하는 효소의 결핍을 확인해야 한다⁹⁾.

확진은 간 생검으로 간의 효소 활성도를 측정하여 포도당-6-인산화 효소나 translocase의 결핍을 증명하면 된다. 그러나 최근 유전자 검사가 가능해지면서 여러 형태의 I형 당원병의 진단에 유전자 분석이 간조직 검사에서 효소분석을 대체하고 있다. 당원병 Ia형과 관련이 있는 G6Pase 촉매단위의 유전자는 염색체 17q21에 위치하고, 12.5 kb의 크기로 다섯 개의 엑손(exon)으로 구성되어 있으며, 현재 까지 당원병 Ia형 환자에서 85개 이상의 돌연변이가 발견되었다. G6Pase 유전자의 돌연변이 종류는 과오돌연변이(missense mutation), 무의미돌연변이(nonsense mutation), 짜집기(splicing), 삽입(insertion), 결손(deletion) 등이 있으며 나라와 종족마다 돌연변이의 종류와 빈도가 각기 다르다. 우리나라의 경우 일본, 대만, 중국 등의 다른 아시아 나라 처럼 c.648G>T가 가장 흔한 G6Pase 유전자의 돌연변이로 알려져 있다. 전세계적으로 보고된 당원병 Ia형의 유전자 돌연변이는 다양하며, 어떤 돌연변이도 전체의 50% 이상을 차지하지 않는다. 전세계적인 당원병 Ia형의 유전자 돌연변이의 빈도를 보면, p.Arg83Cys가 29.0%로 가장 많고, c.648G>T(16.4%), p.Gln347Stop(14.3%), c.79del(4.2%), p.Arg83His(3.9%) 순으로, 적어도 총 5개의

엑손 중 3개 이상의 엑손을 검사해야 돌연변이의 70%를 확인할 수 있다. 한국인 당원병 Ia형의 유전자 돌연변이에 대해서는 2000년에 처음으로 보고되었고 이후에 한국인에서 발표된 유전자 변이는 총 7가지로, c.648G>T가 가장 흔하여 80-81%의 빈도를 보인다. 전 세계적으로는 현재까지 85종 이상의 유전자 돌연변이가 보고되고 있다. 아시아에서는 c.638G>T의 유전자 돌연변이가 가장 흔한 빈도로 보고되어 있으나, 나라마다 그 대립유전자의 빈도는 조금씩 다른 양상으로 중국 78.85%, 대만 44.44%, 일본 91%로 알려졌다. 이러한 유전자 돌연변이 분석을 통해 용모막 조직에서 산전검사를 시행할 수 있으며, 보인자 검사도 가능하다²⁾.

이외에 포도당 부하검사도 진단에 도움을 줄 수 있다. 포도당 부하 전에 많이 증가되어 있던 혈중 젖산 농도가 포도당이 유입되면서 급격히 감소되면 포도당 신합성에 장애가 있는 GSD I 등의 질환을 의심해 볼 수 있으며 젖산 농도가 증가되면 다른 간형의 GSD 질환을 시사한다¹⁾.

3) 치료

현재 Ia형 당원병의 치료에 있어 G6Pase 결핍을 해결할 수 있는 근본적 치료 방법은 존재하지 않는다. 다만 환자에게 고 탄수화물 식이를 자주 섭취하게 하여 저혈당과 이에 기인하는 이차적인 대사합병증을 방지하는 것이 치료의 주된 목표가 된다¹⁰⁾.

1995년 Starzl 등이 장에서 흡수된 포도당을 효율성이 없는 간장을 피해서 직접 각 조직에 공급하고자 하는 생각에 처음 문맥하 공정맥 문합술을 시행하였고, Folkmann 등이 수술전 경정맥 고영양법을 실시하여 그 효과를 보고하였다. 이후 지속적 위내 점적 또한 같은 효과가 있다는 것이 밝혀지면서, 영양물질의 간의 bypass 보다는 저혈당시 간의 포도당 분출을 위한 호르몬 자극의 방지가 중요하다는 생각으로 저혈당 방지를 위한 여러 치료가 시행되었다.

문맥하 공정맥 문합술은 환자의 상태 호전은 있으나, 수술의 위험도와 합병증이 있으며 저혈당 방

지효과가 적고 장기적 추적 결과가 좋지 않아 단독으로는 추천되지 않으며, 경정맥 고영양법과 지속적인 위내 점적은 장기간 시행할 수 없다는 결정적 단점이 있다.

주간에 잦은 식사 및 야간의 위내 점적 수유요법 (nocturnal gastric drip feeding)은 효과적이나, 매일 밤 비위관을 삽입 해야 하는 번거로움과, 비위관 삽입 자체의 자극이 있어 시행에 어려움이 있으며, 예기치 못하게 비위관이 빠졌을 때 혈당치에 예민해져서 치료 전에는 별 증상을 보이지 않았던 수준의 혈당치에서 심각한 저혈당 증세가 유발될 수 있어 계속적 감시가 필요한 단점이 있다.

전분은 아밀로스의 함유정도, 과립의 크기, 섬유의 유무, 조리시 겔화의 정도에 따라 분해속도에 영향을 받으며, 식사 중 탄수화물을 주로 전분 형태로 공급하면 포도당을 공급할 때보다 혈당치와 혈중 인슐린의 변동폭이 적다고 알려져 있는데, Chen 등이 I형 당원병에서 서서히 분해되는 생옥수수 전분 (uncooked cornstarch, UCCS) 투여로 치료효과를 보고한 이래, 생옥수수 전분 투여가 식후의 혈당치를 적어도 6시간 정도 정상으로 유지할 수 있는 유용한 방법이라는 보고들이 나왔으며, 추적시 성장의 가속과 간의 크기, 혈당치 및 요산 수치 등의 이차적인 대사 이상들의 호전을 관찰 할 수 있었다. 영아에서도 4시간 간격으로 생 전분을 투여하여 효과를 보았다는 보고가 있으나 보통 UCCS는 체장의 아밀라제 활성도가 성숙되는 시기인 생후 1년 정도 부터 시행하여, 장팽만, 설사 등의 부작용을 감소시키기 위해 0.25 g/kg의 소량으로 시작하여 점차 증가시켜 간다. 2세 미만에서는 4시간 간격으로 1.6 g/kg 정도를 먹이고 나이가 들면 6시간 간격으로 1.75-2.5 g/kg를 섭취시킨다. UCCS는 GSD Ib 환자에서는 염증창자 질환을 악화시킬 수 있으므로 주의하여야 한다. 전분은 물과 1:2의 비율로 혼합하여 먹일 수 있으며 포도당은 인슐린 분비를 자극할 수 있으므로 절대 추가되어서는 안 된다. 나이가 들면서 포도당의 필요량은 점차 적어지므로 신생아 시기

에는 8-9 mg/kg/min 정도의 양에서 성인기에는 2-3 mg/kg/min의 용량을 필요로 한다. 한꺼번에 다량의 포도당이 섭취되면 혈중 포도당 농도의 변화가 커져서 반동 저혈당증이 잘 나타나고 말초 지질 침착을 증가시킬 수 있으므로 주의하여야 한다. 옥수수 전분과 비슷하게 서서히 분비되는 쌀이나, 소맥분, 또는 타피오카 등의 다른 자연성 탄수화물로 대체할 수 있고 낮에는 4시간 정도 정상 혈당을 유지시켜줄 수 있는 밥이나, 마카로니, 귀리빵, 보리빵, 콩, 수수 등의 반자연성 탄수화물을 섭취할 수도 있다. 갈락토오스와 과당 글리세롤 등도 포도당으로 대사되는데 G6P'ase를 필요로 하여 설탕이나 젓당을 섭취 시 혈중 포도당은 아주 소량 증가하면서 고젓산혈증은 유발되므로 제한하는 것을 원칙으로 한다. 유제품의 섭취가 제한되므로 칼슘과 비타민 D의 보충과 증가된 탄수화물 대사에 필요한 비타민 B1의 섭취에도 주의를 기울여야 한다.

감염성 질환이 있을 때에는 식욕감소와 구토 설사 등으로 식사 섭취가 어려워지고, 발열로 포도당의 대사가 증가되므로 포도당의 필요량이 증가된다. 식사나 간식을 포도당 중합체 음료로 대체해주거나 24시간 비위관 영양 공급이 필요하기도 하며, 경우에 따라 정맥내로 포도당을 공급하기 위해 입원치료가 필요하기도 하다. 수술 전에는 혈소판 응집 기능과 출혈 시간을 정상화하는 것이 필요하므로 며칠 동안 지속적 위영양관 점적 주입을 해주거나 24-48시간 정도 정맥내로 포도당을 공급해 주어야 하며 수술 후 혈당과 젓산 농도를 면밀히 관찰하여야 한다.

고젓산혈증을 감소시키기 위해 중탄산염 나트륨을 권장해 왔으며, 중탄산염은 소변을 알칼리화시켜서 요석증과 신장 석회증을 예방하기도 한다. 하지만 저 구연산 뇨증이 악화될 수 있어 구연산을 이용한 소변의 알칼리화가 요석증과 신장 석회증을 예방하는데 더 효과적이기도 하다. 유리기체제이인 요산을 투여함으로써 동맥경화증을 예방할 수 있으므로 산틴 산화효소와 함께 투여한다. 미세알부민뇨증이 지

속적으로 있으면 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여할 수 있으며, 심한 고중성 지방혈증에는 담석증과 췌장염의 위험을 감소시키기 위해 중성지방 감소약제(니코틴산 등)를 사용하기도 한다.

현재 성장 호르몬은 최종 성인 신장에 별 도움이 되지 않는 것으로 생각되고 있다. GSD Ib형 환자에서 항생제의 예방요법은 연구되지 않았지만 코트리목사졸 예방요법은 증상이 있는 환자나 호중구 감소증 환자에게 도움이 될 수 있다. 제 I형 당원병의 치료 시의 생체의학적 목표를 Table 2에 요약해 보았다^{1, 2, 5, 7)}.

2. 제2형 당원병 (GSD type I)

제2형 당원병은 용해소체 효소인 acid maltase (α -글루코시데이스)가 모든 조직에서 결핍되어 있는 질환으로서 용해소체 내에서 글리코겐 분해에 장애가 발생하여 세포질 안이 아닌 용해소체 안에 글리코겐이 축적되는, 전신형으로 나타나는 상염색체 열성유전의 선천성 대사질환이다. 모든 인종에서 발견되며 발병빈도는 40,000만 명에 한 명 정도이다.

1932년 Putschar와 Pompe가 처음으로 제2형 당원병에 이환된 영아에 대하여 보고한 이후, 1968년 Engel과 Dale은 성인형(adult form) 또는 후발

Table 2. GSD I의 생체의학적 치료 목표

1. 식전 혈당 >70-80 mg/dL (2화에 의해 조절가능)
2. 소변 젓산/크레아티닌 비율 <0.06 mmol/mmol (또는 소변 젓산 <7-10 mg/dL)
3. 혈청 요산 농도; 연령 기준으로 높은 정상 수준 이내
4. 정맥혈 염기 과잉 >-5 mEq/L, 정맥혈 중탄산기 >20 mEq/L
5. 혈청 중성지방 <110 mg/dL (성인에서는 <180 mg/dL)
6. 정상 대변 알파 1 안티트립신 (GSDIb 환자)
7. 신체질량지수 <+2.0SDS (성장기 아동에서는 0과 +2SDS 사이)

형(late onset form)의 제2형 당원병을 보고하였다. 제2형 당원병의 원인을 1963년 Hers는 acid alpha-glucosidase 결핍 때문이라고 하였고, 이후 acid alpha-glucosidase (acid maltase)에 대한 구조 및 기능에 대한 연구뿐 아니라, 관련된 유전인자에 대한 연구가 이루어졌다.

Acid maltase는 정상적으로 당원의 1,4와 1,6 결합을 분해하여 당원이 포도당이 되는데 필요한 효소이다. 이 효소의 결핍시에는 당원이 체내에 축적되어 생화학적, 임상적 증상을 나타내게 된다. 특히 근육에도 축적이 되어 근육병의 소견을 보인다.

제2형 당원병은 발병 연령, 임상 양상 등을 근거로 하여 임상적으로 세 아형으로 구분되는데, 임상 양상이 심한 유아형(infantile form)은 Pompe's disease라고도 하며, 이보다 임상 양상이 경한 연소기형(juvenile form) 또는 유년기형(childhood form)과 성인형이 있으나, 두 아형으로 구분할 경우 유아형을 제2a형으로, 연소기형 및 성인형을 제 2b형 또는 후발형으로 분류한다. 유전학적으로는 세가지형 모두 상염색체 열성유전을 하며 acid maltase 유전자는 염색체 17에 위치하고 있다^{1, 4, 7, 11}.

1) 임상 증상 및 검사소견

영아기 발병형(infantile onset form), 소아형, 성인형 등으로 나뉘는 이 질환 중 가장 심한 것은 영아기 발병형으로, 출생 시에는 정상이지만 곧 전신적인 근무력증이 나타나서 긴장 저하 영아 증후군(floppy baby appearance)을 보이고 잘 먹지 못하며, 혀가 커지고 간이 커지며, 진행성의 비대심근병증 때문에 심부전이 생긴다. 심전도에서는 QRS복합체의 크기가 커지고 PR간격이 짧아진 소견이 보인다. 2세 이전에 사망하며, 사망의 원인은 심부전이나 흡인 폐렴이 대부분이다.

소아형은 빨리 발병된 경우에는 운동 발달의 지연으로 나타나고, 늦게 발병된 경우에는 별다른 문제가 없던 아이가 잘 걷지 못하게 되거나, 삼키지 못하게 되고, 근위 근육(proximal muscle)의 무력증을 호소하거나, 호흡 근육의 침범으로 인하여 호흡

이 힘들어져서 병원을 찾게 된다. 이 형의 경우 심장의 침범은 있을 수 있으나 심부전은 드물다. 10대 후반에 사망하는 경우가 많으며, 사망의 원인은 호흡부전이 가장 흔하다.

성인형은 긴 잠복기를 가지는 다른 근육병과 유사하게 10대에서 60대 사이에 서서히 진행되는 근육병증(myopathy)으로 나타나며 심장의 침범은 거의 없다. 골반 근육의 힘이 서서히 약화 되며 척추 옆 근육과 횡경막 근육이 점차 약해져 걷기가 힘들어지거나 호흡 곤란이 나타난다. 신체적인 제약이 있지만 대부분 수명은 정상이며 정신적 건강 상태는 양호한 편이다. 최근 성인형 폼페병이 많이 진단되어 현재까지 알려져 있지 않았던 합병증으로 혈관 평활 근육에 글리코겐이 침착 되어 발생한 대뇌동맥의 파열로 인한 사망 등의 합병증의 발견이 증가되어 가고 있다.

검사소견상 크레아틴키나아제, 아스파르테이트 아미노 전이 효소, 젖산 탈수소 효소 등이 상승되며, 산성 인산 분해 효소(acid phosphatase)가 증가되어 있다. 영아에서는 CK-MB의 증가소견을 관찰할 수 있다^{1, 7}.

2) 진단

확진은 용해소체를 포함하고 있는 조직에서 acid maltase의 활성도를 검사하는 것인데 섬유모세포와 근육세포, 임파구에서 측정할 수 있다. 또한 최근에는 acid maltase의 유전자(GAA)의 돌연변이 검사를 통하여 대체되기도 한다. GAA는 17q25에 위치하는 유전자로서, 80개 이상의 돌연변이가 발견되어 있다. 용모막 세포의 효소 활성도 검사나 DNA 검사를 통해 산전 진단도 가능하다.

근 생검의 조직학적, 조직화학적, 전자현미경적 소견으로도 진단이 가능하며 뚜렷한 특징은 근섬유의 공포화 변화이다. 이것은 특히 영아형에서 가장 두드러지며 성인형의 경우에는 글리코겐 축적이 다양한 근육에서 다양한 정도로 나타나 글리코겐 축적이 뚜렷하지 않은 것처럼 보이기도 한다. 근생검에서 acid mucopolysaccharide로 염색되는 baso-

philic substance를 함유하고 있는 소견을 보이기도 하며, 정상 근육에는 없는 용해소체 효소인 acid phosphatase가 폼페형 환자의 근육세포에서 뚜렷하게 보이는 것이 도움이 되기도 한다. 또한 D-PAS 염색에서는 증가된 당원의 양을 볼 수 있다. 영아형이나 소아형의 경우 간장과 대뇌피질이나 척수전각 세포 등 다른 기관에 당원이 축적되는 경우도 볼 수 있으며, 이런 경우 몇 가지 다른 신경학적 특징을 볼 수 있다.

이외에도 EMG소견이 진단에 도움이 되기도 하며 특히 척추 옆 근육의 검사에서 이상 소견을 확실하게 볼 수 있다^{4, 7)}.

3) 치료

제2형 당원병은 최근 결손된 효소를 공급하는 recombinant human GAA 정주가 개발되어 근본적인 치료를 할 수 있게 되었다. 효소 치료법을 시행한 경우 운동 기능과 심장 기능이 호전되었으며 근육세포 형태도 향상되었다는 보고가 있으며, 효소 보충요법은 가능한 일찍 시작하는 것이 중요하다고 생각되고 있다.

이외에도 소아형과 성인형은 고단백 식이 요법, 유산소 운동과 호흡 보조 등의 고식적 치료를 시행한다. 유전학자를 비롯한 심장, 신경, 호흡기 전문의와 물리 치료사 등의 여러 전문가로 구성된 팀에 의한 접근이 필요하며, 횡경막과 호흡근이 심각하게 약화되어 있는 경우는 인공호흡기 치료를, 좌심실 유출로의 협착시에는 베타 차단제 등의 투약, 조기 재활치료를 시행하는 등 증상에 따른 지지적인 치료를 통해 삶의 질을 향상시키고 합병증을 최소화 하는 노력이 필요하다^{1, 7, 12)}.

3. 제3형 당원병 (GSD type I)

GSD III는 Cori병 또는 Forbes병으로 알려져 있으며 글리코젠 가지제거효소(GDE)의 결핍으로 인한 상염색체 열성유전의 선천성 대사질환이다. GDE 결핍으로 인해 세포내 글리코젠이 침착되며,

침착된 세포에 따라 서로 다른 GDE의 아형이 존재하여 임상증상이 다양하게 나타난다. 대부분의 환자는 간, 근육, 심장, 백혈구 등에 이 효소의 기능이 감소되어 간질환 증세와 근육질환 증세, 또는 가끔 심근질환 증세를 보여 GSD IIIa로 분류되며 약 15%의 환자는 간질환 증세만 보여 GSD IIIb로 분류된다. 글루코시데이스 결핍(GSD IIIc)과 트랜스퍼레이스 결핍(GSD IIId)는 매우 희귀하다.

1) 임상 증상 및 검사소견

간 비대, 저신장, 저혈당증과 고지질 혈증이 아동기에 주로 나타나며, GSD I과 증상이 유사하지만 신장이 커져있지 않으며 신기능이 정상이다. 나이가 들면서 III형 환자에서 증상이 호전되어 사춘기 전 후하여 없어진다.

임상적 근증은 영아기나 아동기에는 뚜렷하지 않지만 근무력감, 운동발달지연 등을 보이다가 간질환 증상이 없어진 후 성인기에 근증이 나타나는 경우가 많다. 근육 약화증은 원위 근육만 포함하기도 하고 전신적이기도 하다. 원위 근증인 환자에서는 다리나 손 근육의 위축이 나타나며 천천히 진행되고 심한 장애를 유발하지는 않는다. 전신형 근증 환자에서는 호흡근을 침범하여 심각한 증상을 유발하기도 한다.

영아기와 아동기에 공복시 케톤증을 동반한 저혈당과 고지질 혈증이 나타난다. 아미노 전이효소는 아동기에는 높아져 있다가 나이가 들면서 점차 정상화 된다. GSD I과는 대조적으로 혈중 젖산 농도는 정상이다. 크레아틴키나아제와 알돌리아제의 증가는 근육 침범을 의미하지만 정상이라고 해서 나중에 근육증상이 나타나지 않는다고 안심할 수는 없다.

2) 진단

백혈구, 적혈구와 배양된 섬유모세포에서 효소활성도 검사와 함께 백혈구에서 DNA검사를 시행하여 진단한다. 가족 내에 알고 있는 변이가 있다면 산전 검사를 시행할 수 있다. 글리코젠 가지 제거 효소(GDE)의 유전자는 1p21 염색체에 존재하며, 현재 까지 48개 이상의 유전자 변이가 GSD III형과 관계되어 보고되어 있다. IIIb형은 이 유전자의 3번 엑손

에 변이가 있으며 다른 엑손의 변이는 IIIa형을 유발한다.

근육 생검에서는 PAS 양성 물질을 포함하는 공포가 관찰되며, 생화학적 분석에서는 phosphorylase-limit dextrin의 농도가 증가된 소견을 관찰할 수 있다.

3) 치료

식이 치료의 기본 목표는 저혈당을 예방하고 고지질혈증을 교정하는 것이다. 식이 조절은 GSD I과 유사하지만 저혈당의 발생이 그리 흔하지 않기 때문에 야간 위장점적주입은 오직 어린 아이에서만 필요한 경우가 대부분이다. 늦은 식사나 조리되지 않은 옥수수 전분만으로 야간 중의 정상 혈당을 유지하는데 충분하다. GSD III환자에서는 I형과는 대조적으로 과당과 갈락토오스의 제한이 필요하지 않으며 신장 기능이 정상이기 때문에 단백질 섭취를 제한하지 않아도 좋다. 단백질의 충분한 섭취는 포도당 항상성 유지에도 도움이 되지만 위축성 근질환에도 도움이 된다^{1, 7)}.

결 론

당원병은 발생율은 적으나 임상적으로 주로 I, II, III 형이 문제가 되는 것으로 생각할 수 있다. 저혈당 등이 증상이 동반되지 않는 한 갑작스런 응급 상황을 초래하지는 않으나 장기적으로 식이 조절을 통한 후유증 예방 및 관리가 더 필요한 질환이라고 할 수 있다. 더구나 제 II 형의 경우는 최근 효소 치료법이 효과적인 것으로 알려져 있어 조기 진단이 무엇보다도 중요하다고 할 수 있다.

최근 들어 우리나라에서도 I-III 형에 대해서는 효소 활성화도 측정뿐만 아니라 유전자 진단도 가능하므로 임상적으로 의심이 되는 경우는 적극적으로 관

련 검사를 시행하여 조기 진단 및 치료를 시작하여야 하겠다. 또한 우리나라에서 각 질환에 대한 발생률 등에 대한 통계가 부족하므로 전문가 간의 자료 조사를 통하여 우리 나라에서의 발생 빈도와 관련된 데이터를 확립하는 것도 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 김서정. 당원축적병: 이동환 외 39인 편집자. 대한유전성 대사질환. 1판. 고려의학;2008. p.565~585
- 2) 최준기, 고정민, 김구환, 유한옥. 한국인 당원병 제1a형의 임상상과 생옥수수 전분가루 복용이 키성장에 미치는 영향. 대한소아내분비학회지 2007;12(1):35-40.
- 3) 이현주, 은종렬, 장병익, 이정훈, 이형우, 최준혁, 기창석. 유전자 분석을 시행한 당원병 Ia형 1예. 대한내과학회지 2006;71(1):91-95.
- 4) 김정덕, 한경희, 장기연, 이민철, 박영의. 소아에서 발병한 당원병 II형 증례 보고. 대한재활의학회지 1994;18(2):443-448.
- 5) 이선영, 서정기. 소아의 간성 당원 축적증에서 생옥수수 전분의 치료 효과에 대한 연구. 소아과 1995;38(1):36-46.
- 6) 류지영, 박은애, 김경희, 조수연, 구혜수. 당원병 I형 1례. 소아과 1995;38(4):545-551.
- 7) Priya S, Kishnani, Yuan-Tsong Chen. Defects in metabolism of carbohydrates. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007. p.601-609.
- 8) 최영일, 최영인, 박지원, 정윤석, 김현주. 제Ia형 당원병 1예. 대한내분비학회지 1999;14(4):786-792.
- 9) 권지은, 박영년. 당원축적증과 동반된 간선종증. 대한간학회지 2008;14(1):108-112.
- 10) 이태용, 이상열, 김주영, 김구환, 유한옥, 우정택, 김병호. 군 병원에서 확진된 Ia형 당원병 1예. 대한내분비학회지 2011;26(1):84-88.
- 11) 문정림, 강세운, 양승한, 최수정, 이연수. 당원병 제2형 증례보고. 대한재활의학회지 1997;21(6):1224-1230.
- 12) 이동환, 은백린, 손창성, 홍용희, 전유훈. 효소 보충 치료로 호전을 보인 Pompe병 2례. 대한 유전성 대사 질환 2007;7(1):55-60.