

당원병 제 Ia형 환아들의 임상적 고찰

순천향대학병원 소아과학교실

박민주 · 안희재 · 이정호 · 이동환

Clinical findings of Glycogen Disease Type Ia Patients in Korea

Minju Park, M.D., Hee Jae Ahn, M.D., Jeongho Lee, M.D., Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: There are 15 types of Glycogen storage disease (GSD) that have been identified, and GSD type Ia is the most common type. There are several studies of Korean GSD type Ia patients' long-term complications. The aim of this study to find out clinical symptoms and prognosis of GSD type Ia patients.

Methods: We performed clinical, biochemical and genetic analysis retrospectively on five patients diagnosed with GSD type Ia in a Soonchunhyang University Hospital from July 2002 to July 2014.

Results: All patients had hepatomegaly at diagnosis, and they were all confirmed to have fatty liver at abdomen USG. They had no developmental delay, but two of them had growth retardation. Elevated blood lactate, triglyceride, and uric acid levels can find out all patients, but only one patient had hypoglycemia. They are diagnosed with GSD through gene analysis, and by gene analysis, they have c.648G>T (homozygote, splicing mutation), c.122G>A/c.648G>T, c.248G>A/c.648G>T mutations. Treatment with three times meals, three times snacks and four to six times use of uncooked constarch for all patients. Following the progress, one of them resulted in hypothyroidism, other one had renal stones. A patient diagnosed at 16 years old had liver cirrhosis and started having hemodialysis for ESRD.

Conclusion: GSD type Ia patients had hepatomegaly, hyperlipidemia, hyperuricemia, and lactacidemia. Therefore patients who have such these symptoms are recommended gene analysis. A patient diagnosed at 16-years-old had liver cirrhosis and ESRD in progress, early diagnosis and treatment are important for GSD type Ia patients.

Key words: Glycogen storage disease, Type Ia, Clinical manifestation

서 론

당원병 제 Ia형은 상염색체 열성 유전질환으로 간세포 내 염색체 17q21에 위치한 유전자의 돌연변이로 인해 glucose-6-phosphatase (G6Pase)가 결핍되어 발

생하는 질환이다¹⁾. 당원병 제 Ia형은 모든 당원병 중 가장 흔한 형태이며^{2, 3)}, 외국의 연구에서 약 2.3:100,000의 유병률이 보고된 바 있다⁴⁾. 당원병 제 Ia형 환자의 흔한 임상 증상은 간 비대, 성장지연, 인형같이 동그란 얼굴 등이 있으며 특징적으로 저혈당증, 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증, 빈혈, 혈소판기능이상 등이 혈액검사에서 나타난다. 진단은 전통적으로 간 생검을 통해 효소활성도 분석상 G6Pase의 결핍으로 확진하였으나, 최근에는 유전자검사를 통해 더 쉽게 진단할 수 있게 되

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22
순천향대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)709-9341, Fax: 02)794-5471
E-mail: ldh@schmc.ac.kr

었다³⁾.

당원병 제 1a형의 효소결핍에 대한 근본적인 치료법은 아직까지 발견되지 않았으며, 진단된 환아에서 치료의 목표는 저혈당증에 빠지지 않으면서도 지나치게 에너지를 섭취하여 글리코젠이 축적되는 것을 막을 수 있도록 하는 대증치료로써⁵⁾ 주로 하루에 4-6회 생 옥수수전분을 섭취하게 하는 방법이 사용되고 있다⁵⁻⁷⁾.

당원병 제 1a형 환아들의 장기 합병증으로 신장질환이나 간선종 등의 위험성에 대해 여러 보고가 있으며^{6, 8, 9)} 이에 저자들은 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉에서 당뇨병 제 1a형으로 확진된 환아 5명의 임상양상과 검사소견 및 장기적인 경과관찰을 통해 나타난 합병증에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

본 연구에서는 2002년 7월부터 2014년 7월까지 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉에 방문하여 당원병으로 진단된 환아 중 당뇨병 제 1a형으로 진단된 환아 5명의 진료기록을 후향적으로 조사하였다. 연령, 성별, 진단 시 신체진찰 및 검사소견과 유전자 변이, 증상의 유무 등의 예후에 대해 분석하였다. 5명 모두 한국인이었고 남아가 1명, 여아가 4명이었으며 진단 당시 연령은 생후 6개월에서 16세까지 다양하였다.

당원병 제 1a형은 환아들의 신체진찰상 간 비대 소견과 검사실 검사상 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증 등의 임상양상과 유전자 변이를 통해 확진 하였으며, 진단 당시 5명 중 4명의 환아에서 유전자 분석을 시행하였다. 진단된 환아들은 모두 하루 3회 식사와 3회의 간식, 4회에서 6회의 생 옥수수전분섭취를 통해 치료하였으며, 고요산혈증이 심한 경우엔 allopurinol을, 치료 이후에도 고지혈증이 지속되는 경우에는 항고지혈증제를 함께 복용하도록 하였다. 치료에 대한 평가와 추적 관찰은 혈중 혈당, 콜레스테롤, 중성지방, 요산과 젖산에 대한 정기 검사와 임상양상 관찰, 복부 초음파의 정기적인 검사를 통해 시행하였다.

결 과

Patient # 1. 환아는 만삭아로 태어나 특이 과거력 없이 지내던 중 생후 13개월에 신체진찰상 복부에서 4횡지의 간 비대 소견이 발견되어 본원에 내원하여 유전자검사를 통해 진단되었다. 진단 당시 키 73.8 cm (10-25 percentile), 몸무게 9.9 kg (25-50 percentile)이었고 간 비대 외에 특이 임상소견 없었으며 복부초음파에서 지방간 소견이 관찰되었다. 혈액검사상 빈혈, 간 수치 상승, 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증이 있었다. 환아 진단 이후 3회의 식사와 3회의 간식을 먹도록 하였고 2세 이전에는 하루 6회의 생 옥수수전분, 2세 이후에는 4회의 생 옥수수전분을 섭취하는 중이며 현재 8세로 특이 합병증 없이 치료를 지속하고 있다. 유전자 돌연변이 검사에서는 동형접합 c.648G>T (p. Leu216Leu, splicing mutation)가 발견되었다.

Patient # 2. 환아는 특이 과거력 없이 지내던 도중 생후 6개월에 모세기관지염으로 병원 내원하여 시행한 신체진찰상 복부에서 5횡지의 간 비대 소견이 있으면서 혈액검사상 간수치가 상승한 것이 발견되어 본원으로 전원 되어 유전자검사를 통해 진단되었다. 내원 당시 키 65 cm (25-50 percentile), 몸무게 7 kg (10-25 percentile)이었고 간 비대 이외에 특이 임상소견은 없었으며 혈액검사상 간 수치 상승, 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증이 있었다. 복부초음파에서는 지방간 소견이 관찰되었다. 환아 진단 이후 3회의 식사와 간식, 2세 이전에는 하루 6회의 생 옥수수전분, 2세 이후에는 4회의 생 옥수수전분 섭취를 지속하며 치료를 지속하고 있다. 환아는 정기적으로 검사를 시행하던 중 진단 9년째에 요로결석이 발견되어 쇄석술을 시행하였으며, 진단 10년째에 오른쪽 신장에서 결석이 발견되어 구연산 칼륨을 함께 복용하기 시작하였다. 현재 환아 12세로 정기적인 복부초음파를 시행하고 있으며 가장 최근 시행한 복부초음파상에서 양쪽 신장수질에 여러 개의 결석이 관찰되었다. 신체검사상 tanner stage 2에서 3으로 사춘기 지연은 없었다. 환아의 유전자 돌연변이 검사에서는 동형접합 c.648G>T (p. Leu216Leu, splicing

mutation)가 발견되었다.

Patient # 3. 환아는 9세경부터 간헐적으로 지속되는 두통이 점점 심해지다가 12세에 타 병원에서 모야모야병으로 진단받고 양쪽 천측두동맥-중대뇌동맥 문합술을 시행 받은 과거력이 있었다(Fig. 1). 수술 이후 특이 임상양상의 발현은 없었으나, 추적관찰상에서 지속되는 고지혈증이 있으면서 신체진찰상에서 2형지의 간비대소견이 관찰되어 이에 대한 검사를 위해 본원으로 전원 되었으며, 유전자검사를 통해 16세에 최종적으로 진단되었다. 내원 당시에 Fig. 2와 같은 특징적인 볼 지방 축적으로 인한 인형처럼 동그란 얼굴을 확인할 수 있었으며 키 155.2 cm (10-25 percentile), 몸무게 45 kg (10-25 percentile)으로 성장지연은 없었고, tanner stage 5로 사춘기 지연도 없었다. 환아의 복부초음파에서는 지방간 소견이 관찰되었다. 혈액검사상에서는 빈혈 및 고지혈증, 고요산혈증 및 젖산혈증이 확인되었다. 환아는 진단 이후 3회의 식사와 3회의 간식, 4회의 생옥수수전분 섭취를 통해 치료하였으며, 치료 이후에도 지속적인 고지혈증이 관찰되어 항고지혈증제를 함께 복용하도록 하였다. 환아는 첫 진단 시기부터 이미 신기능검사상 BUN/Creatinine 24.0/1.6 mg/dL (정상범위 6-20/0.5-1.2 mg/dL)으로 상승되어 있었으나 특이

약물 복용력이나 소변검사상 미세알부민뇨와 단백뇨 소견 없었으며 고혈압, 부종, 궤뇨, 피곤호소 등의 신부전에 대한 임상증상이 없었고 복부초음파상에서도 신장에 특이소견 없음을 확인하였다. 따라서 BUN/Creatinine 상승에 대해 약물 등의 치료 없이 정기적으로 신기능검사 및 복부초음파 검사를 시행하며 경과관찰 하던 중 진단 7년째에 BUN/Creatinine 수치 125/14.6 mg/dL으로 급격히 상승하면서 피곤하고 누우면 숨이 차는 등의 증상 발생하여 만성신부전 진단 하에 응급투석을 시행하고 이후 동정맥루를 통해 정기적인 혈액투석을 지속하고 있다. 환아는 정기적으로 복부초음파 검사를 시행하며 경과관찰 증으로 진단 8년째에 시행한 복부초음파상 간경화와 말기신부전을 진단받았다. 유전자 돌연변이 검사에서는 c.122G>A/c.648G>T (p.Gly112A sp/p.Leu216Leu)가 발견되었다.

Patient # 4. 환아는 만삭아로 출생하여 특이 과거력 및 임상증상이 전혀 없었으나 언니인 patient # 3가 당원병 제 1a형으로 진단받으면서 함께 검사 시행하여 10세에 진단되었다. 환아 첫 내원 당시 신체진찰상에서 3형지의 간비대가 있었으며 인형같이 동그란 얼굴이었고, 키 125 cm (3 percentile), 몸무게 25 kg (3-5 percentile)으로 성장지연이 함께 발견되었다. 혈액검사상에서는 빈혈 및 간 수치 상승, 저혈당증, 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증이 모두 확인되었으며, 복부초음파상에서는 지방간이 있었다. 진단 이후 고요산혈증에 대한 allopurinol 치료와 함께 3회의 식사와 3회의 간식,



Fig. 1. Patient #3 was diagnosed Moyamoya disease before diagnosed GSD, and she had superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis. Significant moyamoya vessels in 4 vessel angiography (Arrow).



Fig. 2. Patient #3 (Right) and patient #4 have doll-like face, specific finding of GSD patients.

4회의 생 옥수수전분 섭취를 시작하였으며 치료 이후 고지혈증이 지속되어 항고지혈증제를 함께 복용하며 치료하였다. 환아는 치료 이후 사춘기 지연 없이 성장하였으며, 치료를 시작한지 3년째에 키는 25 percentile로 호전되었고, 5년째에 50 percentile로 성장을 완전히 따라잡은 것이 확인되었다. 환아는 patient # 3와 자매 관계로 유전자검사는 시행하지 않았다.

Patient # 5. 환아는 생후 11개월에 폐렴으로 타 병원에 내원하였다가 간 비대 소견 발견되어 검사 위해 본원으로 전원하여 유전자검사를 통해 진단되었다. 내원 당시 7개월의 간 비대 소견이 있었으며 키 70.1 cm (<3 percentile), 몸무게 10.9 kg (50-75 percentile)으로 3 percentile 미만의 성장지연이 함께 발견되었다. 혈액검사상에서 간수치 상승, 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증이 있었으며, 복부초음파상 지방간 소견이 관찰되었다. 환아는 첫 진단 당시부터 3 percentile 미만의 성장지연이 있었으며 변비증상이 있었는데, 치료 이후 추적관찰 과정에서도 성장지연 호전되지 않고 변비가 지속되어 진단 5년째에 갑상선기능검사를 시행하였으며, 갑상선자극호르몬이 11.21 mIU/L (정상범위 0.5-6.3 mIU/L)로 정상보다 상승되어 있었으나 이외 검사소견 모두 정상 범위였으며 갑상선초음파와 갑상선스캔검사에서도 정상 소견 확인되어 경과관찰 하였다. 그러나 추적검사상 갑상선자극호르몬 18.13 mIU/L로 지속적인 상승이 있으면서 갑상선자극면역글로불린 수치가 2.8 IU/L (정상범위 <1 IU/L)로 함께 상승된 것 확인하여 갑상선기능저하증 진단 하에 고요산혈증에 대한 allopurinol 복용 및 3회의 식사와 간식, 4회의 생 옥수수전분 섭취와 함께 씬지로이드 복용을 시작

하였다. 현재 환아 9세로 복부초음파와 갑상선기능검사를 정기적으로 확인 중이며 가장 최근 시행한 갑상선기능검사상 갑상선자극호르몬 6.0 mIU/L로 정상범위까지 떨어진 것을 확인하였다. 유전자 돌연변이 검사에서는 c.248G>A/c.648G>T (p.Arg83His/p.Leu216Leu)가 발견되었다.

본 연구에서 5명의 당원병 제 1a형 환아들은 모두 만삭아로 태어났으며 출생체중 또한 모두 정상범위였다. 첫 진단 당시 나이는 생후 6개월에서 16세까지 다양하였다(Table 1).

첫 진료 당시 5명의 환아 모두 신체진찰상 간 비대 소견이 있었는데, 16세에 처음 진단받은 patient # 3의 경우 간 비대와 더불어 12세에 모야모야병으로 치료 받은 과거력이 있었다. 환아들은 모두 복부 초음파 검사를 시행하였으며 지방간 소견이 확인되었다. 환아들의 혈액검사상 AST/ALT 수치는 patient # 3를 제외한 5명의 환아에서 정상치보다 상승해 있었으며, 중성지방, 요산, 젖산 수치는 5명 모두 비정상적인 상승소견을 보였다. 5명 중 3명의 환아에서 빈혈이 있었고, 총 콜레스테롤 수치는 patient # 1을 제외한 네 명의 환아에서 상승해 있는 것이 확인되었다. 그러나 당원병 제 1a형 환아의 임상적 특징으로 알려져 있는 저혈당증은 본 연구에서는 5명의 환아 중 patient # 4를 제외하고는 확인되지 않았다. 당원병 제 1a형에서 특징적으로 발견되는 혈소판기능이상에 대한 검사는 시행하지 못했다. 이 같은 환아들의 개인적 특성과 임상양상, 복부 초음파 결과는 Table 1에 정리하였으며, 혈액 검사 결과는 Table 2에 정리하였다.

5명의 환아 중 4명의 환아에서는 확진을 위해 유전

Table 1. Characteristic of GSD Type Ia Patients at the Time of Diagnosis

| Patient number | Age at diagnosis | Sex | Birth Weight (g) | Gestational Age (weeks) | Hepatomegaly (FB) | Growth retardation (Y/N) | Pubertal delay (Y/N) | Doll-like face (Y/N) | Fatty liver (Y/N) |
|----------------|------------------|-----|------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 1 | 13 m | F | 3,400 | 39 | 4 | N | N | N | Y |
| 2 | 6 m | F | 3,600 | 41 | 5 | N | N | N | Y |
| 3 | 16 y | F | 3,200 | 40 | 2 | N | N | Y | Y |
| 4 | 10 y | F | 3,000 | 40 | 3 | Y | N | Y | Y |
| 5 | 11 m | M | 3,630 | 39 | 7 | Y | N | N | Y |

Abbreviation: FB, finger breadth.

자 분석을 시행하였으며, 발견된 유전자형은 동형접합 c.648G>T (p.Leu216Leu, splicing mutation), c.122G>A/c.648G>T (p.Gly112Asp/p.Leu216Leu), c.248G>A/c.648G>T (p.Arg83His/p.Leu216Leu)였다. Patient # 4는 patient # 3와 자매관계로 유전자 검사는 시행하지 않았다(Table 3). 현재까지 당원병 제 Ia형에서 90개 이상의 유전자 돌연변이가 밝혀졌으며, 전 세계적으로 가장 흔한 유전자 돌연변이는 c.247C>T (29%), c.648G>T (16.4%), c.1039C>T (14.3%), c.79delC (4.2%), c.248G>A (3.9%) 순이지만¹⁰⁾ 일본, 홍콩, 대만 등의 아시아에서는 c.648G>T (p.Leu216Leu)가 당원병 제 Ia형 환자의 70-90% 이상 차지하는 것으로 보고되는데¹¹⁻¹⁶⁾, 우리나라에서도 c.648G>T가 80-81%로 가장 흔한 돌연변이임이 보고된 바 있다^{15, 17)}.

환아들은 모두 확진 이후 하루 3회 식사와 3회의 간식, 생 옥수수전분 섭취를 통해 대증치료를 시작하였는데, 생 옥수수전분은 2세 이전에는 몸무게(kg) 당 1.6g의 양을 4시간마다, 2세 이후에는 몸무게(kg) 당 1.75g에서 2.5g의 양을 6시간마다 복용하도록 하였다. 진

단 당시 고요산혈증이 심했던 환아에게는 allopurinol을, 치료 시작 이후에도 고지혈증이 지속되는 환아에게는 항고지혈증제를 함께 복용하도록 하였다.

당원병 제 Ia형에서 많이 보고되고 있는 성장지연의 경우, 당원병 환아들은 성장호르몬이 정상인에 비해 낮은 것으로 보고되고 있으나 아직까지 그 이유는 명확히 밝혀지지 않은 상태이다⁶⁾. Choi 등의 보고에 의하면 생 옥수수전분 복용을 통한 치료가 저신장의 호전에 효과가 있는 것으로 나타나는데⁶⁾, 본 연구에서 5명의 환자 중 진단 당시 2명의 환아가 3 percentile 미만의 성장지연이 있었으며, 치료 이후에 실제로 2명 중 1명의 환아는 3년째에 25 percentile, 5년째에 50 percentile로 성장을 완전히 따라잡은 것이 확인되었다.

환아들의 진단 시기가 다양하여 치료 시작 시기 또한 생후 6개월부터 16세까지 다양하였는데, 그 중 16세에 진단받아 치료를 시작한 경우 진단 이전에 이미 모야모야병으로 치료받은 과거력이 있었으며, 치료 이후에도 간경화와 말기 신부전증이 진행되어 혈액 투석 치료를 병행하였다.

Table 2. Laboratory Data of GSD Type Ia Patients at the Time of Diagnosis

| Patient number | Random glucose (mg/dL) | AST/ALT (U/L) | Total cholesterol (mg/dL) | Triglyceride (mg/dL) | Lactate (mmol/L) | Uric acid (mg/dL) | Hb/Hct (g/dL/%) |
|----------------|------------------------|---------------|---------------------------|----------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| 1 | 82 | 138/88 | 134 | 260 | 3.6 | 7.7 | 10.9/32.5 |
| 2 | 74 | 160/125 | 193 | 591 | 5.2 | 5.4 | 12.4/36.3 |
| 3 | 61 | 16/15 | 452 | 1,367 | 5.6 | 7.6 | 8.7/23.5 |
| 4 | 54 | 64/64 | 287 | 540 | 7.1 | 10.4 | 10.2/28.9 |
| 5 | 108 | 201/125 | 157 | 361 | 4.5 | 8.6 | 12.1/33.8 |

Abbreviations: Hb, Hemoglobin; Hct, Hematocrit.

Table 3. Genotypes of GSD type Ia Patients

| | Patient #1 | Patient #2 | Patient #3* | Patient #4* | Patient #5 |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------|------------------------|
| Genotype | | | | | |
| Codon sequencing | c.648G>T (Splicing mutation) | c.648G>T (Splicing mutation) | c.122G>A/c.648G>T | - [†] | c.248G>A/c.648G>T |
| Amino acid sequencing | p.Leu216Leu | p.Leu216Leu | p.Gly112Asp/p.Leu216Leu | - [†] | p.Arg83His/p.Leu216Leu |

*Patient number 3 and 4 are sisters.

[†]not done.

고 찰

당원병 제 Ia형은 G6Pase의 결핍에 의해 발생하는 선천적 대사이상 질환으로 상염색체 열성으로 유전된다. G6Pase는 세포질 세망의 내강에 위치해 있으며, 세포질 세망 내에서 Glucose-6-phosphate를 포도당으로 합성하는 포도당신생의 촉매역할을 하게 된다. 따라서 G6Pase가 결핍되면 포도당 신생과정이 일어나지 않아 글리코겐이 간, 신장, 장점막 등에 과도하게 축적되게 된다. 이 질환은 von Gierke가 1929년 처음 보고하였으며¹⁸⁾, 국내에서는 1972년 최초로 증례보고 되었다¹⁹⁾.

당원병 제 Ia형에서 흔하게 나타나는 임상양상은 간 비대, 성장지연, 인형 같이 동그란 얼굴, 저혈당증, 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증, 빈혈, 혈소판기능이상 등으로 실제로 이러한 임상양상을 통해 질환을 의심하여 진단되는 경우가 많은데, 24명의 당원병 제 Ia형 환자를 대상으로 시행한 국내 연구에서는 나이가 10세 미만인 경우 간 비대 및 복부팽만과 우연히 발견된 간수치 상승을 통해, 10세 이상인 경우 저신장과 당원병의 가족력이 있는 형제의 유전상담으로 인해 진단받는 경우가 많다고 보고하였다⁶⁾. 본 연구에서는 5명의 환아들 중 patient # 4를 제외한 4명의 환아가 신체 진찰상 발견된 간 비대와 혈액검사상 간수치 상승 및 고지혈증이 발견되어 진단되었으며, 진단 당시 10세였던 patient # 4는 언니인 patient # 3가 당원병 제 Ia형으로 진단받으면서 함께 검사를 시행하여 진단되었다.

본 연구에서 5명의 환아들 중 신체진찰상 인형같이 동그란 얼굴을 가진 환아는 2명뿐으로 당원병 제 Ia형에서 특징적인 볼의 지방축적이 일반적으로 나타나지는 않았으나 5명 모두 간 비대가 관찰되었으며 혈액 검사상 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증이 관찰되었고, 3명의 환아에서 빈혈이 관찰되었다. 그러나 1명을 제외하고는 내원 당시 혈액검사상에서 저혈당증이 나타나지 않았는데 이는 혈액검사 시 공복상태가 아니었기 때문으로, 이와 같이 소아의 진찰에서 동그란 얼굴이나 저혈당증이 없었더라도 간비대와 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증 등이 동반되어 나타난 것이 관찰된 경우에는 반

드시 당원병을 의심해 보아야 하며 환아가 이미 충분한 칼로리를 섭취한 경우에는 저혈당증이 발생하지 않을 가능성을 고려하여야 할 것이라 생각된다. 또한 5명 중 2명은 진단 당시 3 percentile 미만의 성장지연도 함께 관찰되었지만, 출생 당시에는 5명 모두 만삭아이며 정상체중으로 이는 당원병 제 Ia형이 출생전기에는 영향을 미치지 않는 것을 시사한다.

진단은 이전에는 간 생검을 통해 효소활성도 분석상 G6Pase의 결핍으로 확진 하였으나, 현재까지 발견된 유전자 돌연변이 중 국내에서 진단된 환아들의 유전자 분석에서 80% 이상 c.648G>T 가 관찰되고 있어^{15, 17)} 임상양상, 생화학적 검사와 함께 유전자 돌연변이 분석을 이용하여 간 생검을 시행하지 않고도 더 쉽게 진단할 수 있게 되었다²⁰⁾. 본 연구에서도 유전자 분석을 시행한 4명의 환아 모두 c.648G>T의 동형접합 또는 이형접합이 관찰되었다.

장기간 합병증으로는 저신장, 골다공증, 통풍, 신장 질환, 간선종, 폐고혈압 등이 보고되고 있는데^{2, 3, 6)}, 본 연구에서는 추적관찰 도중 1명의 환아에서 신장 결석이 발견되어 구연산칼륨을 복용 중이며, 1명의 환아에서 3 percentile 미만의 저신장이 지속되고 있고, 1명의 환아가 간경화와 말기 신부전증으로 정기적인 혈액투석을 받고 있다. 국내에서 간선종이 보고된 경우 평균 11.6±5.9세에 복부초음파로 발견되었으나⁶⁾, 본 연구에서는 합병증으로 간선종이 발견된 경우는 없었으며 16세에 진단받은 환아에서 간경화가 진행되었다. 본 연구에서는 많은 환자에서 보고된 합병증뿐만 아니라 당원병 제 Ia형을 진단받기 전에 이미 모야모야병으로 수술 받은 과거력이 있는 환아도 있었는데, 실제로 당원병 제 Ia형으로 진단된 환아에서 모야모야병이 동반질환으로 발견된 경우도 보고된 바 있다²¹⁾. 또한 당원병 제 Ia형 환자에서 갑상선기능저하증의 유병률이 상승한 것이 확인되었으며²²⁾ 본 연구에서도 1명의 환아가 치료 도중 갑상선기능저하증을 진단받아 쥘지로이드를 함께 복용하고 있다. 따라서 당원병 제 Ia형으로 진단된 환아들은 추적 관찰 시에 정기적인 갑상선기능검사도 함께 시행하여야 할 것으로 생각된다.

당원병 제 Ia형 치료의 목표는 저혈당증에 빠지지 않

으면서도 글리코겐이 축적되는 것을 막을 수 있도록 하는 것으로, 주로 하루에 4-6회 생 옥수수전분을 섭취하게 하는 방법이 사용되고 있으며⁵⁻⁷⁾, 본 연구에서도 하루에 3회의 식사와 3회의 간식, 4-6회의 생 옥수수전분을 섭취하게 하여 치료하였다. 또한 외래에서 정기적인 신체진찰, 혈액 검사 및 복부초음파 검사를 통해 추적관찰 하였으며, 첫 진단시 요산수치가 정상범위보다 많이 높았던 2명의 환아는 allopurinol을, 고지혈증이 지속되는 2명의 환아는 항고지혈증제를 함께 복용하도록 하여 조절하였다.

본 연구에서 치료 시작 연령이 16세로 늦었던 patient # 3의 경우 진단 당시 이미 모야모야병의 과거력이 있었을 뿐 아니라 꾸준한 치료에도 불구하고 간질환과 신장질환이 진행되어 간경화와 만성 신부전으로 정기적인 투석치료를 받고 있다. 따라서 빠른 진단과 치료가 좋은 예후와 연관되는 것으로 여겨지며, 뿐만 아니라 당원병과 함께 동반될 수 있는 모야모야병이나 합병증으로 잘 알려진 신장결석 등을 먼저 진단받은 환아들 또한 간 비대, 저혈당증, 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증 등의 임상증상이 동반되는 경우가 있다면 반드시 당원병 제 Ia형을 의심해 보아야 할 것이라 생각된다.

요 약

목적: 당원병은 장기 내에 글리코겐이 축적되는 선천적 대사이상 질환으로 그 중 제 Ia형이 가장 많다. 당원병 제 Ia형으로 진단받은 환아들의 검사소견 및 임상양상에 대해 알아보았다.

방법: 2002년 7월부터 2014년 7월까지 서울 순천향대학병원 소아청소년과에서 당원병 제 Ia형으로 진단된 환아 5명을 대상으로 임상적 특성과 유전자 변이에 대해 분석하였다.

결과: 본원에서 당원병 제 Ia형을 진단받은 환아들의 진단 당시 나이는 생후 6개월에서 16세까지 분포하였다. 환아들은 내원 당시 모두 간 비대가 있었으며 초음파 검사상 지방간이 확인되었고, 신체발달은 모두 정상이었다. 검사실 소견상 5명 모두에게 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증이 확인되었으며 빈혈이 있는 환아는 3

명, 저혈당증을 보인 환아는 한 명이었다. 5명의 환아는 유전자분석을 통해 확인 하였으며 발견된 유전자형은 c.648G>T의 동형접합, c.122G>A/c.648G>T, c.248G>A/c.648G>T였다. 환아 중 1명에서 신장 결석이 관찰되어 구연산칼륨을 복용 중이며, 1명의 환아가 갑상선기능저하증을 진단받아 쉐진로이드 복용 중이고 2명의 환아는 항고지혈증 약을 복용하며 조절 증으로 그 중 1명은 12세에 모야모야병을 진단받고 수술 받은 과거력 있으며 현재 만성 신부전으로 투석치료 중이다. 5명 모두 하루 3회 식사와 3회의 간식, 4번의 옥수수전분 투여를 시행하고 있다.

결론: 본원에서 진단된 당원병 제 Ia형 환아들은 모두 신체진찰상 간 비대 소견을 보였으며 검사실 소견상 고지혈증, 고요산혈증, 젖산혈증이 관찰되었다. 따라서 이러한 증상을 가진 환아들에게 유전자검사를 시행하여 당원병의 조기 진단율을 높일 수 있을 것이라 생각된다. 또한 16세에 진단받은 환아의 경우 치료에도 불구하고 간경화가 진행되고 만성 신부전으로 투석치료를 하고 있어 조기 진단 및 치료가 후기 합병증 예방에 중요하며 당원병과 함께 동반될 수 있는 모야모야병이나 당원병의 합병증으로 잘 알려져 있는 신장결석 등의 다른 질환으로 먼저 진단된 환아들도 위와 같은 임상증상이 나타난다면 반드시 당원병 제 Ia형을 의심해보아야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Yang HR, Seo JK. Long-term outcome of glycogen storage disease type Ia : analysis of risk factors for hepatic adenoma. Korean J Pediatr Gastroenterol 2003;6:129-39.
- 2) Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. Science 1993;262:580-3.
- 3) Rake JP, ten Berge AM, Visser G, Verlind E, Nieren-Koning KE, Buys CH, et al. Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flow chart. Eur J Pediatr 2000;159:322-30.
- 4) Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of

- inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:e10.
- 5) Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002;161 (Suppl 1):S20-34.
 - 6) Choi J, Ko JM, Kim GH, Yoo HW. Clinical manifestation and effect of corn starch on height growth in Korean patients with glycogen storage disease type Ia. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2007;12: 35-40.
 - 7) Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1984;310:171-175.
 - 8) Lee DG, Park SH, Choi JM, Seo GH, Lee JS, Yang MJ, et al. A case of multiple hepatic adenomas and gout with glycogen storage disease type Ia. *Korean J Med* 2009;76:1-5.
 - 9) Ubels FL, Rake JP, Staets JP, Smit GP, Smit AJ. Is Glycogen storage disease Ia associated with atherosclerosis? *Eur J Pediatr* 2002;161 Suppl1:62-4.
 - 10) Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl1:10-9.
 - 11) Akanuma J, Nishigaki T, Fujii K, Matsubara Y, Inui K, Takahashi K, et al. Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. *Am J Med Genet* 2000;91:107-12.
 - 12) Chiang SC, Lee YM, Chang MH, Wang TR, Ko TM, Hwu WL. Glucose-6-phosphatase gene mutations in Taiwan Chinese patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hum Genet* 2000;45: 197-9.
 - 13) Goto M, Taki T, Sugie H, Miki Y, Kato H, Hayashi Y. A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene in Korean twins with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:851-2.
 - 14) Kajihara S, Matsuhashi S, Yamamoto K, Kido K, Tsuji K, Tanae A, et al. Exon redefinition by a point mutation within exon 5 of the glucose-6-phosphatase gene is the major cause of glycogen storage disease type Ia in Japan. *Am J Hum Genet* 1995;57:549-555.
 - 15) Ki CS, Han SH, Kim HJ, Lee SG, Kim EJ, Kim JW, et al. Mutation spectrum of the glucose-6-phosphatase gene and its implication in molecular diagnosis of Korean patients with glycogen storage disease type Ia. *Clin Genet* 2004;65:487-9.
 - 16) Lee HJ, Eun JR, Jang BI, Lee JH, Lee HW, Choi JH, et al. A case of glycogen storage disease type Ia performed molecular genetic analysis. *Korean J Med* 2006;71:91-96.
 - 17) Ko JS, Yang HR, Kim JW, Seo JK. Clinical finding of genotypes in Korean patients with glycogen storage disease type Ia. *Korean J Pediatr* 2005;48: 877-81.
 - 18) Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 1952; 199:661-7.
 - 19) Koh CS, Lee MH, Kim YI, Suh DJ, Shin SH, Chung HK. A case of von Gierke's disease. *Korean J Med* 1972;15:46-52.
 - 20) Ko JS, Yang HR, Kim JW, Seo JK. Clinical findings of genotypes in Korean patients with glycogen storage disease type Ia. *Korean J Pediatr* 2005;48: 877-80.
 - 21) Goutières 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.
 - 22) Melis D, Pivonello R, Parenti G, Casa RD, Salerno M, Lombardi G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2006;150:300-5.