

성인기에 진단된 당원병 제 1a형의 다양한 임상 양상

부산대학교 의과대학 소아과학교실¹, 부산대학교 어린이병원 소아청소년과²

김유미¹ · 전종근¹ · 김구환² · 유한욱²

Heterogenous Clinical Manifestations in Adult Patients with Late Diagnosis of Glycogen Storage Disease type 1a

Yoo-Mi Kim¹, Chong Kun Cheon¹, Gu-Hwan Kim², Han-Wook Yoo²

Department of Pediatrics, College of Medicine¹,
Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, Korea,
Medical Genetics Center, Asan Medical Center Children's Hospital²
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea.

Glycogen storage disease (GSD) type 1a is rare inborn metabolic disorder, caused by glucose-6-phosphatase deficiency. It characterized by hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acidosis, hypertriglyceridemia, and hyperuricemia and it is usually manifested in the infantile period. In addition, it is also associated with growth failure, pubertal delay, anemia, platelet dysfunction, osteopenia, and pulmonary hypertension. Hepatocellular adenoma and renal dysfunction are frequent late complications. Delayed diagnosis and inappropriate therapy lead to many complications such as growth failure, osteoporosis, refractory gout, renal failure, hepatocellular carcinoma (HCC), and pulmonary hypertension. Here, two Korean sisters diagnosed with GSD 1a, aged 33 and 36 respectively, were described and compared to recent articles about four adults with late diagnosis of GSD 1a. One sister had typical manifestations of GSD 1a including short stature (height, 145 cm), multiple hepatic adenoma, chronic kidney disease stage IV, and severe osteoporosis, whereas the older sister had normal stature (162 cm), one tiny hepatic nodule, and normal renal function. Direct sequencing of *G6PC* in two sisters identified a homozygous splicing mutation, c.645G>T, which is a prevalent mutation in Korea. Interestingly, our cases and four adults from recent reports had asymptomatic mild hypoglycemia and various manifestations including renal failure, HCC, fatty liver, or uncontrolled hyperlipidemia. These adult cases represent not only heterogenous phenotype to genotype within family members with GSD 1a but also long-term complications such as gouty arthritis, renal failure, and osteoporosis in untreated adult GSD 1a patients. In addition, lactic acidemia and hypertriglyceridemia are good markers of GSD 1a to distinguish from metabolic disease.

서 론

당원병 1a (OMIM 232200)은 1929년 von Gierke

에 의해 처음 기술되었던 상염색체 열성으로 유전되는 선천성 대사 질환으로 글리코겐 분해(glycogenolysis)와 당신생(gluconeogenesis)의 마지막 단계인 glucose-6-phosphatase (G6Pase)의 결핍으로 glucose-6-phosphate (G6P)가 당으로 가수 분해되지 않아 발생하는 질환으로 케톤성 저혈당, 고요산혈증, 젖산혈증, 고지혈증, 당원축적으로 인한 간비대가 특징이

책임저자: 김유미, 경남 양산시 물금읍 범어리
부산대학교 어린이병원 소아청소년과
Tel: 055)360-3173 , Fax: 055)360-3502
E-mail: ymkim@pnuyh.co.kr

다¹⁻³⁾.

1952년 Coris가 당원병 Ia의 원인이 G6Pase의 결핍임을 밝혔고, 1993년 Lei에 의해 염색체 17q21에 위치하는 *G6PC*가 원인 유전자로 밝혀짐에 따라 1996년 *G6PC* 유전자에 대한 유전자 결실(Knock out) 마우스 모델을 통해 성장부전, 간비대, 신장 비대, 고중성 지방혈증, 젓산혈증, 고요산혈증, 저혈당을 확인하였다⁴⁻⁶⁾. 현재까지 *G6PC* 유전자 변이는 82개의 변이가 보고되었고 그 중 53개의 점돌연변이(missense), 10개의 무의미 돌연변이(nonsense), 16개의 삽입(insertion) 및 결실(deletion), 3개의 짜집기(splicing) 변이가 알려져 있다(Human Gene Mutation Database; <http://www.hgmd.cf.ac.uk>).

당원병 Ia형은 10 만명 당 1명의 유병률을 가지는 질환으로 대부분 3-4개월 경부터 간비대와 저혈당으로 1세 이전에 진단받으나, 드물게 저혈당 증상이 심하지 않은 경우 성인기에 콩팥기능장애나 대사성 질환으로 진단되기도 한다. 성인기에는 대부분 간선종이나 콩팥의 기능이상을 동반하게 되는데 그 외에도 오랜 기간 대사 조절이 잘 되지 않을 시 동반되는 합병증으로 저신장, 통풍, 신부전, 골다공증이 있다⁷⁾.

고요산혈증, 고지혈증에 대해 치료받던 중 30대에 당원병 Ia로 진단된 자매에서 진단 시 임상 양상과 다른 문헌에서 보고된 성인기에 진단한 당원병 Ia형 질환의 특징에 대해 고찰해보고자 한다.

대상 및 방법

고요산혈증과 고지혈증으로 치료 중 33세, 36세에 당원병 제 Ia형으로 진단된 두 자매를 대상으로 하였다.

과거 병력과 복용 약물, 가족력, 내원시 시행한 신체 계측, 생체 활력 증후를 포함 일반혈액검사, 일반화학검사, 혈액응고 검사, 및 성인기 합병증 평가를 위해 신배설능, 간암 표지자 검사로 알파태아단백(alpha fetoprotein, AFP), Proteins Induced by Vitamin K Absence-II (PIVKA-II), 복부초음파, 골밀도 검사, 심초음파, 단백뇨 정량 수치를 후향적으로 분석하였다. 또한 이들과 같이 성인기에 당원병 Ia형을 진단받은 환

자들에 대한 보고를 문헌 검색하여 2명의 자매와 임상 특징을 비교하였다⁸⁻¹¹⁾. 유전자 분석은 환자로부터 사전 동의(informed consent)를 받고, 환자의 말초 혈액을 채취하여 백혈구에서 게놈 DNA를 추출하여 *G6PC* 유전자 5개 exon에 대한 primer를 이용해 중합효소연쇄반응(PCR)을 시행 후 직접 염기서열(direct DNA sequencing)방법으로 분석하였다.

결 과

1. 환자 1

33세 여자로 무릎 통증을 주소로 내원하여 시행한 x-ray 상에서 골괴사가 관찰되었고 정형외과 입원하여 시행한 검사에서 확인된 만성신질환, 저칼슘혈증, 고요산혈증, 저신장에 대해 선천성 대사 질환에 대한 감별 위해 본과로 의뢰되었다.

부모 중간키(midparental height)는 158 cm 이었으나 신체검진상 신장 145 cm (<3 백분위수), 41 kg (<3 백분위수), 체질량 지수는 19.27 kg/m²이었다. 환자는 둥근 얼굴에 양 볼이 통통하여 인형얼굴처럼(doll-like face) 보였고 복부는 돌출되어 2황지 정도의 간비대를 보였고 비장비대는 없었다. 팔, 다리는 상대적으로 가늘었고 곳곳에 통풍으로 인한 결절들이 다수 관찰되었고 일부는 피부 궤양도 관찰되었다. 어릴 적 의식저하, 경련 등의 심각한 저혈당 증상은 없었고 코피가 빈번했고 멍이 잘 들었으며 복부비대로 15세경 시행한 초음파 검사상 양성 간종괴가 관찰되었으나 추가 검사는 임의로 시행하지 않고 지내던 중 10년 전부터 고지혈증, 고요산혈증에 대해 약물 복용 중이었다. 초경 연령은 20세였고 지난 1년간 생리가 없었다. 3년 전부터 손발 저림으로 방문하여 저칼슘혈증 확인되어 간헐적으로 칼슘을 주사로 투약 받은 뒤 칼슘 경구제 복용 중이었다. 가족력상 언니 둘이 있었고 첫째 언니는 올해 시행한 혈액검사서 고지혈증, 고요산혈증, 저혈당 등의 소견이 없었고 복용하는 약물도 없었다. 둘째 언니는 어릴 적 잦은 코피와 복부 팽만의 기왕력이 있었고 고요산혈증과 고지혈증으로 약물 복용 중이었다. 일반 방

사선 사진에서는 뼈 전체에 전반적으로 골다공증 소견이 관찰되었고 양측 무릎은 중증의 골관절염 소견을 보였다. 혈액 검사상 정구정색소 빈혈(Hb 6.1 mg/dL, MCV 97 fL, MCHC 30.3%), 고요산혈증(12.3 mg/dL), 아침 공복 시 혈당은 57-63 mg/dL로 낮았으나 증상은 없었고, 고지혈증(중성지방 814 mg/dL, 총콜레스테롤 232 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 130 mg/dL), 젖산혈증(젖산 5.7-7.1 mg/dL)이 동반되어 있었다. BUN/Cr 58.4/3.28 mg/dL로 증가되어 있었고 신배설능은 18-20 mL/min/1.73m²로 감소되어 만성신질환 4기로 만성 신부전이 있었다. 뇨 미세알부민량은 845 ug/mL (범위<20 ug/mL)로 증가되어 있었다. 인, 알칼라인 포스파타제, 부갑상선 호르몬 수치는 각각 6.4 mg/dL, 954 mg/dL, 255.7 pg/mL로 증가된 반면, 칼슘 5.8 mg/dL, 25-OH Vitamin D <4.0 ng/mL, 1,25-(OH)₂ Vitamin D 12.61 pg/mL로 모두 감소되어 있었다. 간수치 및 알부민은 정상범위였다. 정맥혈 가스분석상 pH 7.2, pCO₂ 20 mmHg, HCO₃⁻ 8.4 mM로 대사성 산증이 동반되어 알칼리화를 위한 sodium bicarbonate 복용을 하였고 수분 저류에 주의하였다. 추가로 시행한 복부 초음파상에서 우측 신장에 1.6 cm 크기의 저음영의 종괴가 관찰, 간에는 여러 개의 크고 작은 간선종이 관찰되었다(Fig. 1A). 중앙표지자검사로 시행한 알파태아단백 수치 <2.0 ng/mL와 PIVKA-II 12 mAU/mL로 정상이었다. 골밀도 검사상 Z-score는 -3.3으로 심한 골다공증소견을 보였고 심전도와 심장

초음파상에서는 정도의 삼첨판 역류 외에 정상이었다.

조혈모세포인자(erythropoietin, EPO) 주 1회 피하 주사, calcium carbonate, calciferol, allopurinol, enalapril 투약 시작하였다. 생옥수수 전분가루(uncooked cornstarch) 70 gm 씩 4회 분복으로 유지 후 퇴원하였다. 식이 변경 및 약물 요법 1달 후 정상적인 생리가 시작되었고 혈액검사상 Hb 10 mg/dL, 요산 8.0 mg/dL, 중성지방 346 mg/dL, 혈당 108 mg/dL, 젖산 2.7 mmol/L, 혈액가스분석상 pH 7.3- PCO₂ 37.2- HCO₃⁻ 19.8로 호전되었고 간선종에 대해서는 3개월 뒤에 초음파 추적하기로 하였다.

2. 환자 2

36세 여자로 어릴 적부터 잦은 코피와 배가 부른 양상이었으나 성장에는 큰 문제가 없었으나 사춘기가 늦어 초경은 만 18세에 하였다. 1명의 건강한 자녀가 있었고 임신, 출산에는 특별한 문제가 없었으며 6년 전 맹장 수술 시 시행한 복부 초음파에 심한 지방간과 작은 혹 하나 관찰되었다고 하며, 발꿈치 통증이 심해져 시행한 검사상 고지혈증과 고요산혈증 확인되어, 내원 10개월 전부터 statin과 allopurinol 약물 복용을 시작하였다. 환자 1이 당뇨병 1형으로 진단되어 가족 검사 권유 받고 내원하였고, 신체 검진상 신장 162.4 cm (50-75 백분위수), 60.2 kg (75-90 백분위수), 체질량지수 22.83 kg/m² 이었다. 볼이 통통한 인형 얼굴

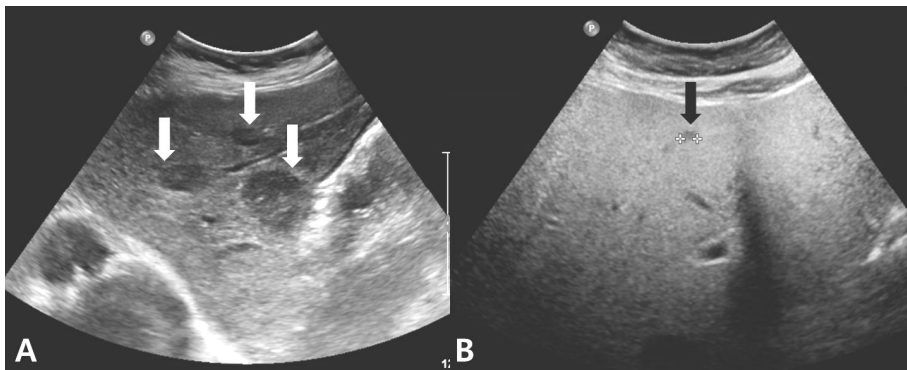


Fig. 1. Abdominal ultrasound (US) finding in Patient 1 showing multiple hepatic adenomas (white arrows) (A) and abdominal US in Patient 2 showing only tiny nodule (black arrow) and fatty liver (B).

의 모습을 보였고 사지는 마른 반면 중심부 비만소견으로 2 횡지의 간비대가 있었으나 부드럽게 촉진되었고 비장 비대는 없었다. 혈액검사상 젖산 5.4 mmol/L, 중성지방 737 mg/dL, 총콜레스테롤 261 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 120 mg/dL, AST/ALT 58, 49 mg/dL로 상승되어 있었으며 요산은 3.3 mg/dL, 공복시 혈당은 63-68 mg/dL로 측정되었다. 콩팥기능 및 신배설능, 간암 표지자 검사는 모두 정상이었고 단백뇨는 관찰되지 않았다(Table 1). 비타민 D 결핍이 있었고 골밀도 검사는 Z-score -1.0 이었다. 복부 초음파에서 좌측 신동맥류와 우측 콩팥중복이 우연히 확인되었고 간 음영은 매우 증가되어 심한 지방간 소견으로 2 mm의 미세한 결절이 하나 관찰되었다(Fig. 1B). 골반 초음파에서 난소 난종 등은 없었으며 심장 초음파에서 좌심방의 확장 외에는 폐동맥 고혈압이나 심기능의 감소는 없었다. 영양 상담 후 생육수수 전분가루 80 gm씩 4회 복용과 함께 statin, allopurinol, calciferol을 투여하기로 하였다.

3. 유전자 검사

환자 1에서 먼저 *G6PC* 유전자 분석을 시행하였고 돌연변이인 exon 5에서 c.648G>T 동형접합자 변이를 확인하였고 환자 2도 동일한 변이를 갖고 있었다(Fig. 2).

4. 성인기 진단된 당뇨병 1a 임상 양상의 비교 (Table 2)

성인기에 진단된 당뇨병 1a형에 대해 총 4개의 문헌에서 5명의 환자 보고가 있었고 이들의 평균 나이는 본 두 자매를 포함하여 평균 나이 32.4세(20-42세)에 진단되었다. 이들 7명의 자료를 분석해 볼 때 환자 6에서는 1-2세경 2회의 실신 기왕력이 저혈당을 의심할 소견이었으나 저혈당을 확인하지는 못했고 그 외 환자들에서는 어린 시절 심한 저혈당 증상에 대한 과거력은

Table 1. Comparison of Laboratory Findings between Patient 1 and 2

Parameter	Unit	Normal range	Patient 1	Patient 2
Hb	mg/dL	12.5-15	6.1	12.1
Fasting Glucose	mg/dL	70-113	57	63
Uric acid	mg/dL	2.5-8.0	12.3	3.3
Lactic acid	mmol/L	0.5-2.2	7.1	5.4
Venous pH	pH	7.5-7.45	7.23	7.36
HCO ₃	mmol/L	22-26	8.4	26.2
AST/ALT	IU/L	10-40	19/9	58/49
Triglycerides	mg/dL	39-176	812	737
T. Cholesterol	mg/dL	180-210	357	261
LDL-Cholesterol	mg/dL	≤160	204	120
e-GFR	mL/min/1.73m ²	>60	18	>60
BUN	mg/dL	6-20	58.4	14.3
Creatinine	mg/dL	0.5-0.9	3.28	0.38
PIVKA-II, blood	mAU/mL	0-40	12	26
AFP (ng/mL)	ng/mL	0-8.1	<2.0	<2.0
25-OH-vit.D3	ng/mL	4.8-52.8	<4	4.85
Urine microalbumin	ug/mL	<20	845	3
Bone densitometry	Z-score	-1.0-1.0	-3.3	-1.0
Echo CG	-	-	Trivial TR	Dilated LA
Liver US	-	-	Multiple hepatic adenoma, LC	Small nodule, severe cirrhotic change
Kidney US	-	-	1.5 cm mass on right kidney	Left kidney artery aneurysm

없었고 실제 공복 시 혈당은 60 mg/dL 전후였다. 이들 모두 진단 전부터 중성지방 증가를 특징으로 하는 고지혈증에 대해 치료를 받고 있었으나 약물에 대한 반응은

크게 없었다. 정상 요산수치를 보였던 환자 6을 제외하고 모두 고요산혈증을 보였고 특히 5명의 환자들에서는 고요산혈증과 함께 통풍성 관절염을 동반하였다. 성

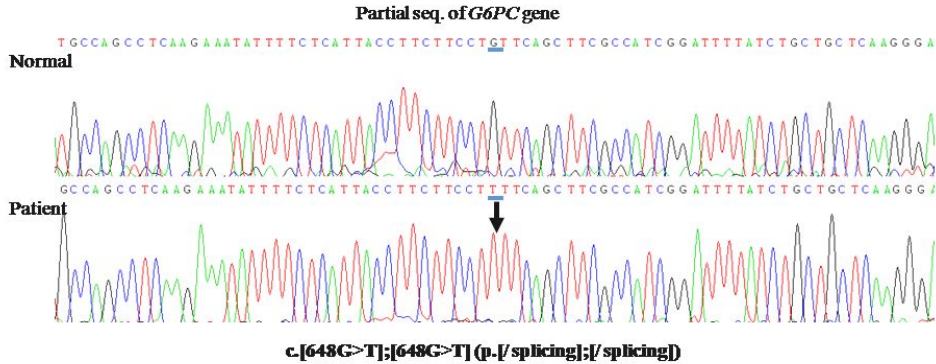


Fig. 2. Molecular analysis of the *G6PC* gene in patient 1. The patient has homozygous *G6PC* mutations, c.648G>T (splicing).

Table 2. Comparison of Characteristics in Adult GSD Ia Patients Including Our Cases and Previous Reports

	Present study		Ref. 8 Patient 3	Ref. 9		Ref. 10 Patient 6	Ref. 11 Patient 7
	Patient 1	Patient 2		Patient 4	Patient 5		
Nation	Korea	Korea	Portugal	Taiwan	Taiwan	Belgium	Japan
Age of diagnosis (yr)	33	36	30	32	34	42	20
Sex	F	F	M	M	F	M	F
Current age	33	36	51	expired	alive	alive	alive
Delayed puberty	+	+	+	NA	NA	+	NA
Height, cm (SDS)	145 (-3.35)	162.4 (0.33)	156 (-3.16)	175 (0.29)	162 (0.25)	170 (-0.59)	152 (-1.80)
Weight, kg	41	60.2	54	67	52	61	48.8
Body Mass Index	19.5	22.83	22	21.8	19.8	21.1	21.1
Fasting glucose (mg/dL)	57	63	60	65	67	64	73
Hyperuricemia	GA	GA	GA	GA	GA	-	+
Hyperlipidemia	+	+	+	+	+	+	+
Liver function test	Normal	Mild elevated	NA	Normal	Normal	Normal	Normal
Anemia	+	-	+	+	+	-	+
Lactic acidemia	+	+	+	+	+	+	+
Platelet dysfunction	epistaxis	epistaxis	epistaxis	epistaxis	epistaxis	NA	NA
Liver status	Multiple HA	Fatty liver	Multiple HA	HCC s/p LT	Fatty liver	HCC	Fatty liver
Renal status	PU+, CKD IV	PU-	PU+	NA	NA	PU-	PU+
Pulmonary HTN	-	-	-	NA	NA	-	NA
Osteoporosis	+	-	+	NA	NA	-	NA
Genetic tests	c.648G>T c.648G>T	c.648G>T c.648G>T	NA	M121V M121V	M121V M121V	R170X A192V	c.648G>T c.648G>T

Abbreviations: GA, gouty arthritis; NA, not available; HA, hepatic adenoma; HCC; hepatic cellular carcinoma; LT, liver transplantation; PU, proteinuria.

장에 관하여서는 4명(57.1%)에서 정상 성인키를 보였고 3명에서 저신장을 보였다. 환자 3은 30세에 간비대와 함께 11 cm 크기의 거대한 간선종 및 다발성 간선종으로 발견되어 조직 검사 및 젖산혈증으로 진단되었고 신장 156 cm의 저신장을 보였고 청소년 시기 동안 사춘기 지연에 대해 남성호르몬 투약을 받았다. 환자 3의 경우 당시 43세, 47세의 형제들도 동일한 진단을 받았고 43세의 형제의 경우 이미 만성 신질환으로 투석 중이었다. 정상 성장을 보였던 환자 4, 환자 6은 각각 175 cm, 170 cm 신장을 보였고 모두 간암으로 발견되었다. 이 중 환자 4는 32세에 진단되어 간이식을 시행 받았으나 6개월 뒤 전이성 간암으로 항암치료 및 방사선 치료를 받았고 치료 2개월 만에 사망하였다. 환자 6은 42세에 23 cm 크기의 거대한 간종괴로 내원하여 간암과 함께 당원병을 진단받아 부분 간 절제를 시행 받았고 재발 및 전이 없이 추적되고 있었다. 반면 간 음영의 증가 및 비대만 보인 환자는 환자 2, 환자 5, 환자 7로 3명이었다. 환자 5는 34세에 진단받았고 환자 2와 같이 162 cm의 정상 키를 보였고 심한 지방간, 고요산혈증, 고지혈증으로 치료 중이었으며 환자 4의 가족 검사로 발견되었다. 환자 7은 3세경부터 고지혈증으로 진료를 받고 있었으며 20세에 당뇨병(2 g/일)로 의뢰되어 시행한 영상검사서 간비대, 신비대 소견이 있었고 혈액검사상 젖산혈증(21 mg/dL), 고중성지방혈증(609 mg/dL) 및 철결핍성 빈혈을 보였고 신생검 및 유전자 검사를 통해 확진 되었다. 이들 중에서 폐동맥 고혈압을 보인 환자는 없었으며 그 외 신부전으로 진행된 환자는 1명, 당뇨병과 심한 골다공증이 각각 3명, 2명 이었다. 중성지방혈증을 특징으로 하는 고지혈증과 공복시 젖산혈증은 성인 환자 7명(100%)에서 모두 관찰되었다.

고 찰

본 연구에서는 33세, 36세의 늦은 나이에 당원병을 진단받은 두 자매에서 *G6PC* 유전자 검사에서 c.648 G>T 동형접합자 변이를 확인하였는데, 이는 특히 일본과 국내 당원병 제 Ia형 환자에서 가장 흔한 변이로 일

본은 91%, 국내는 80% 정도 c.648G>T, splicing 변이가 차지하는 것으로 보고 된다¹²⁻¹⁴. *G6PC* 변이는 인종과 지역에 따라 차이를 보이는데 유대인과 동유럽에서는 R83C, 서유럽은 Q347X, 중국인에서는 R83H와 c.648G>T, 멕시코 중앙아메리카는 459insTA가 흔한 변이로 알려져 있다^{14, 15}. 이러한 유전자형은 임상 경과도 관련이 있는 것으로 생각되는데 일본과 한국인에서 흔한 c.648G>T는 저혈당 증상은 경하나 간암의 위험도는 높은 것으로 알려져 있다^{16, 17}. 또한 같은 유전자 변이 안에서도 본 자매와 같이 다양한 임상 양상을 보일 수 있으며, 특히 심한 저혈당이나 성장 장애 없는 경우 성인기에 통풍성 관절염이나 간선종, 간암, 신기능 변화 등으로 진단되기도 한다⁸⁻¹¹.

당원병 1형의 장기적인 예후와 합병증에 대한 보고가 늘어남에 따라 소아기-청소년기부터 정기적인 합병증 검사를 시행하도록 가이드 라인이 제시되고 있으며, 성인에서 진단 시 이러한 합병증에 대한 스크리닝이 진단과 더불어 함께 이루어져야 한다¹⁸. 실제 18세 이상의 37명 당원병 Ia형 환자들에서 동반된 합병증에는 저신장 90%, 간비대 100%, 고지혈증 100%, 고요산혈증 89%, 빈혈 81%, 간선종(75%), 단백뇨나 미세알부민뇨 67%, 신석회화 65%, 골밀도 감소 또는 골질이 27%를 차지하는 것으로 보고된다⁷. 이러한 합병증의 빈도는 실제 당원병의 적절한 대사 조절과 관련성이 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 신장, 간에 대한 합병증 조사는 미세단백뇨나 초음파 검사를 통해 확인되기에 정기적인 스크리닝을 하지 않을 경우 진단 시기가 지연될 수 있어 주의가 필요하다. 당원병에서 잘 알려진 생옥수수 전분가루 식이요법은 장시간 정상 혈당을 유지함으로써 이화 작용을 줄이고 대사를 안정화하고 젖산혈증, 고요산혈증, 고지혈증을 생성을 줄임으로 동반되는 합병증이 감소되는 것으로 알려져 있어 적극적인 식이요법은 합병증 예방에 중요하다¹⁹. 실제 30세 이후에 늦게 진단된 6명의 성인들에서 간암, 신부전의 심한 증상을 보이는 전형적인 환자들도 있던 반면, 오랜 기간 치료받지 못하고 늦게 진단된 것에 비해 정상키를 보이면서 단백질도 없거나 지방간만 보이는 경미한 환자들도 있다는 것은 흥미로운 점이다. 특히 지방간만 보

었던 환자 2를 포함한 2명의 성인 여자는 모두 가족 검사를 통해 발견되었고, 형제, 자매에서 간암이나 신부전 등의 심한 합병증을 보이는 반면 동일한 유전자 변이를 가지고 있음에도 이들에게서 콩팥, 간에 당원병으로 인한 합병증이 경미한 점에 대해서는 G6Pase의 활성도에 관여하는 다른 조절 인자나 보상 기전의 가능성을 생각해 볼 수 있겠으나 현재까지 밝혀진 다른 조절 인자나 기전에 대해서는 알려진 바가 없다. 일반적으로 당원병에서 신장은 G6Pase의 결핍으로 신세뇨관 세포의 에너지 결핍으로 인해 초기에는 보상작용으로 과여과율과 신비대로 시작하여 단백뇨, 사구체 경화, 말기 신부전, 신세관 기능부전으로 진행된다. 그 외 신 석회화 및 요석이 있으며, 이 역시 신기능 악화를 진행시킬 수 있어 이를 예방하기 위한 알칼리화나 citrate 투약이 필요하다. 혈중 젖산혈증, 고요산혈증, 고지혈증은 신부전 진행에 가장 큰 위험인자로 알려져 있어 불량한 대사 조절을 보이는 환자들에서는 미세 알부민뇨 발생 여부를 각별히 주의하며, 미세 알부민뇨 발생 시부터 적극적인 대사 조절과 함께 안지오텐신전환효소 억제제를 투여하여 단백뇨를 감소시키고 신기능 악화를 지연시키도록 중재하는 것이 중요하다^{20, 21}. 간선종의 경우 사춘기 발생 시기에 호발하여 평균 15세에 발생하는 것으로 알려져 있으나, 5세가 지나면 1년마다 초음파 스크리닝을 시작하는 것을 권고되고 있고 병변이 발견된 이후에는 3-6개월 간격으로 추적 검사하는 것이 필요하다. 이러한 간선종은 대부분 양성이나 이 중 10% 정도에서는 간세포암으로 진행할 수 있으며, 현재 알려진 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP)이나 암 태아성 항원(Carcinoembryonic antigen, CEA)과 같은 종양표지자들이 모두 음성이어도 간암으로 밝혀지기도 하여 새로운 암표지자에 대한 필요성과 영상학적 검사의 비중이 크겠다²². PIVKA-II와 같은 새로운 간암 표지자가 사용되기도 하나²³, 아직 당원병 질환 자체의 빈도가 드물고 질환에서 간암의 보고가 많지는 않아 새로운 표지자 검사의 유용성을 평가하기에는 제한점이 있다. 따라서 간선종을 동반한 당원병 I형 환자에서 혈중 암표지자 음성 결과에 안심하는 것이 아니라 정기적인 영상검사로 추적하는 것이 필요하다. 식이 제한이나

대사 조절이 잘 될 경우 간선종의 크기 등도 감소하는 것으로 알려져 있어 크기의 변화를 추적하는 것도 중요하겠으며, 식이 조절에 반응하지 않거나, 절제하기 어려운 범위의 다발성 간선종, 간암으로 진행된 경우에서 간이식을 고려할 수 있다^{2, 8}). 그러나 간이식과 관련하여 투여되는 면역 억제제 사용이 환자의 콩팥기능 악화를 더욱 가속화 할 수 있어 이식을 결정할 때에는 신기능 예후에 대한 충분한 설명이 필요하다². 폐동맥 고혈압은 기술된 환자들과 보고된 30세 이후 진단된 성인들에서는 없었으나 당원병 1형의 장기 합병증 중의 예후가 불량한 것으로 알려져 있기에 이에 대한 정기적인 심초음파 검사가 필요하며^{2, 8, 18}), 폐동맥고혈압을 동반한 당원병 환자에서 phosphodiesterase-5 (PDE-5) 억제제인 sildenafil 사용시 경과 호전을 보이기도 하였다²⁴).

성인에 진단된 당원병 제 Ia형 환자 7명의 임상 양상을 살펴 볼 때 어린 시절부터 심한 저혈당 증상을 보이지 않았고 정상 성장을 보이는 경우도 있어 조기 진단에 어려움이 있으나, 모든 환자에서 특히 증성지방 증가와 젖산혈증을 보였기에 대사 질환으로 치료 받는 성인 환자들에서 젖산, 증성지방을 시행하여 당원병을 감별해 볼 수 있겠다. 또한 같은 유전자의 변이를 가진 가족 내에서도 질환의 심각도가 다양하게 나타날 수 있어 진단 시 형제, 자매에 대해 혈액 검사 및 유전자 검사를 통한 접근이 중요하겠다.

30대에 당원병 제 1형을 진단받은 자매와 외국 문헌에 소개된 5명의 성인 환자들의 다양한 임상양상을 보여줌으로써 고요산혈증, 고지혈증으로 치료받는 성인 환자들에서 약물에 잘 반응하지 않을 경우 드문 빈도이지만 당원병을 감별해 볼 필요가 있겠으며, 또한 이들에서 당원병 진단 시 동반 합병증에 대한 스크리닝이 시행되어 적절한 중재가 함께 이루어져야 하겠다.

요 약

당원병 Ia형은 glucose-6-phosphatase 효소의 결핍으로 인해 발생하는 상염색체열성 질환으로 특징적인 임상양상으로 대부분 영아기에 진단되나 증상의 경중에

따라 진단 연령이 늦어지기도 한다. 또한 환자 진단 시 유전 양식을 고려한 올바른 유전 상담과 더불어 형제, 자매에 대한 스크리닝이 중요하겠다.

본 연구는 성인기에 진단된 GSD Ia 자매에서의 임상양상의 차이를 기술하고 성인기 합병증에 대한 문헌을 고찰하여, 특히 간질환, 신부전 또는 대사성 질환으로 진료 받는 성인 환자들에서 당원병에 대한 감별과 당원병 진단 시 합병증에 대한 검사와 관리에 대해 필요성을 보고하는 바이다. 저혈당, 고지혈증, 고요산증, 췌산혈증, 대사성 산증, 기관 내 당원 축적에 대한 적절한 검사 및 약물 요법을 통해 급성 및 만성 합병증 예방과 적절한 치료를 위해 의료진의 체계적인 접근 및 노력이 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol* 2011;35:183-96.
- 2) Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011;20:27.
- 3) Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med* 2002;2:121-43.
- 4) Moses SW. Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 1):S2-9.
- 5) Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. *Science* 1993;262:580-3.
- 6) Lei KJ, Chen H, Pan CJ, Ward JM, Mosinger B Jr, Lee EJ, et al. Glucose-6-phosphatase dependent substrate transport in the glycogen storage disease type-Ia mouse. *Nat Genet* 1996;13:203-9.
- 7) Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA, et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 1994;120:218-26.
- 8) Carvalho PM, Silva NJ, Dias PG, Porto JF, Santos LC, Costa JM. Glycogen Storage Disease type Ia - a secondary cause for hyperlipidemia: report of five cases. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12:25.
- 9) Cassiman D, Libbrecht L, Verslype C, Meersseman W, Troisi R, Zucman-Rossi J, et al. An adult male patient with multiple adenomas and a hepatocellular carcinoma: mild glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol* 2010;53:213-7.
- 10) Shieh JJ, Lu YH, Huang SW, Huang YH, Sun CH, Chiou HJ, et al. Misdiagnosis as steatohepatitis in a family with mild glycogen storage disease type Ia. *Gene* 2012;509:154-7.
- 11) Araoka T, Takeoka H, Abe H, Kishi S, Araki M, Nishioka K, et al. Early diagnosis and treatment may prevent the development of complications in an adult patient with glycogen storage disease type Ia. *Intern Med* 2010;49:1787-92.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: Disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med* 2002;2:121-43.
- 15) Lei KJ, Chen YT, Chen H, Wong LJ, Liu JL, Mc Conkie-Rosell A, et al. Genetic basis of glycogen storage disease type Ia: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. *Am J Hum Genet* 1995;57:766-71.
- 16) 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(Suppl 1):S10-9.
- 17) Nakamura T, Ozawa T, Kawasaki T, Nakamura H, Sugimura H. Glucose-6-phosphatase gene mutations in 20 adult Japanese patients with glycogen storage disease type Ia with reference to hepatic tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1402-8.
- 18) Rake JP, Visser G, Labruno P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I -European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002;161:S112-9.
- 19) Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen

- storage disease type Ia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:329-39.
- 20) Martens DH, Rake JP, Navis G, Fidler V, van Dael CM, Smit GP. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1741-6.
- 21) Araoka T, Takeoka H, Abe H, Kishi S, Araki M, Nishioka K, et al. Early diagnosis and treatment may prevent the development of complications in an adult patient with glycogen storage disease type Ia. *Intern Med.* 2010;49:1787-92.
- 22) Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, Weinstein DA, Arn P, Clary B, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:153-62.
- 23) Sakamoto A, Hayashi H, Sakamoto I, Isomoto I, Eguchi S, Takatsuki M, et al. Multiple hepatocellular adenomas in a patient with glycogen storage disease type I: various enhancement patterns in MRI with Gd-EOB-DTPA. *Abdom Imaging* 2012;37:239-43.
- 24) Ueno M, Murakami T, Takeda A, Kubota M. Efficacy of oral sildenafil in a beraprost-treated patient with severe pulmonary hypertension secondary to type I glycogen storage disease. *Circ J* 2009;73:1965-8.