

# 세 명의 대한민국 제 V형 당원축적근육병(McArdle 병) 환자들의 유전학적 및 임상적 특성 보고

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 의학유전학센터<sup>2</sup>

이성희<sup>1</sup> · 강은구<sup>1</sup> · 김윤명<sup>1</sup> · 이범희<sup>1</sup> · 김구환<sup>2</sup> · 유한욱<sup>1,2</sup>

## The Clinical and Genetic Characteristics of Three Korean Patients with Glycogen Storage Disease Type V (McArdle Disease)

Sunghee Lee<sup>1</sup>, Eungu Kang<sup>1</sup>, Yoonmyung Kim<sup>1</sup>, Beom Hee Lee<sup>1</sup>  
Gu Hwan Kim<sup>2</sup>, Han Wook Yoo<sup>1,2</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Medical Genetics Center<sup>2</sup>, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** McArdle disease, glycogen storage disease type V (GSD V), is one of the most common adolescent-onset glycogen storage diseases. It is caused by recessive mutations in PYGM encoding myophosphorylase, which is critical to glycogen metabolism. Since only a few Korean patients have been reported, we will observe the clinical and genetic features of three Korean patients with McArdle disease.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of three patients with genetically confirmed McArdle disease, including the results of forearm ischemic exercise test, electromyogram, nerve conduction velocity, muscle biopsy, and PYGM analysis in peripheral leukocytes.

**Results:** All three cases were males and their age of symptom onset was 12, 5, 14 years old, respectively. A high basal level of serum creatine kinase was noted in all three patients. They experienced the recurrent episodes of rhabdomyolysis, but second wind phenomenon was not definite. In muscle biopsy, subsarcolemmal space vacuoles including periodic acid schiff stained materials were found in two patients, while no evidence of glycogen storage disease was found in the other. A total of five different mutations, p.Arg50\*, p.Trp798Arg, p.Arg50\*, p.Glu779del, p.Asp511Thrfs\*28 and p.Phe710del, were found in three patients. Avoidance of isometric exercise, aerobic exercise and glucose intake before each exercise were recommended for all patients.

**Conclusion:** The three Korean patients with McArdle disease showed the typical manifestations of the condition. The most mutations were private. Therefore, identification of more cases with long-term follow-up will be required to understand the clinical and genetic features of this disease among Korean population.

**Key words:** Glycogen storage disease V (McArdle disease), Korea, PYGM

\*This study was supported in part by a grant from the National Research Foundation of Korea, funded by the Ministry of Education, Science, and Technology (NRF-2011-0019674).

책임저자: 유한욱, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88  
울산의대 서울아산병원 소아청소년과  
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725  
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

### 서 론

McArdle 병은 1951년 처음 기술된 당원축적증 질환의 하나로, 근육인산분해효소(myophosphorylase)

를 부호화하는 *PYGM* 유전자변형에 의한 골격근 탄수화물 대사장애질환으로, 제 V형 당원축적병(Glycogen storage disease V)으로도 알려져 있다<sup>1)</sup>.

근육인산분해효소(muscle isoform of glycogen phosphorylase) 기능장애는 당원에서 glucose-1-phosphate으로의 전환을 막아 적절한 에너지 공급을 저해함으로써, McArdle 병에 특징적인 운동 초기 근력 쇠약감, 근육 강직 및 수축, 횡문근융해증을 유발하여 기저 혈중 크레아틴키나아제(creatin kinase) 농도를 높이고 운동 후 혈중 크레아틴키나아제 활성을 급격하게 증가시키며, 마이오글로빈뇨증(myoglobinuria), 나아가 급성신부전까지 이어질 수 있다<sup>1)</sup>.

McArdle 병은 염색체 11q13에 위치하는 *PYGM* 유전자의 이상으로 발생하여 상염색체 열성 유전 방식을 따르며<sup>2)</sup>, 현재까지 150여개의 돌연 변이가 알려져 있다(<http://databases.lovd.nl/shared/variants/PYGM>).

이에 본 논문은 한국 환자에서 발견된 *PYGM* 돌연 변이 및 임상증상을 밝힘으로써 대한민국 소아청소년 McArdle 병에 대한 진단 및 치료에 대한 이해를 높이고, 한국인에게 나타나는 *PYGM* 돌연변이에 대하여 고찰해보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 환자

3명의 환자는 임상증상과 근생검, 유전자 검사를 통하여 McArdle 병으로 진단하였고, 자료 조사는 2006년부터 2011년까지 후향적으로 시행하였으며, 연구는 울산대학교 의과대학 서울아산병원 임상연구심의위원회(International Review Board)의 승인 하에 진행되었다. 증례 2는 이전에 보고된 바 있다<sup>3)</sup>.

### 2. *PYGM* 유전자 돌연변이 분석(Mutational analysis of the *PYGM*)과 조직병리학적 소견(histopathologic findings)

#### 1) DNA 추출 및 PCR

DNA는 말초혈액에서 QIAmp DNA blood kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용해 Genomic DNA

를 분리한 후, 20개 primer를 이용한 PCR로 *PYGM*의 20개 exon과 intronic flanking 배열을 증폭하였다 (Table 1).

#### 2) DNA 서열분석

PCR 결과물의 순도(단일 특정 서열여부)를 확인한 후, 제조사의 지침에 따라 PCR에 사용된 primer와 Big Dye Terminator V3.0 Cycle Sequencing Ready reaction kit (Applied Biosystems, Foster city, CA, USA)를 이용해 DNA 염기서열을 분석하였다. 전기영동은 ABI 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems)를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 증례 임상기술

#### 1) 증례 1

17세 남자로 특이질환 없는 부모에서 1남 2녀 중 막

Table 1. Sequences of Primers using PCR Reaction

|         | Sense (5'-to-3')       | Antisense (5'-to-3')  |
|---------|------------------------|-----------------------|
| Exon 1  | ctggggagctccactcctt    | gccacttaagtcaagatcgcc |
| Exon 2  | gaaacaaattggggacaggg   | caatttctccagctcctcc   |
| Exon 3  | ctaccaggtgtgtgtgggt    | atagcgaatcccgtgccat   |
| Exon 4  | taagaagacaggccctgag    | gaccactgttttcaggggc   |
| Exon 5  | ccactcagagctcctgacttat | acactgggtcctgctctc    |
| Exon 6  | acaaggacaagacctgggt    | actgaggacaaaagtgggg   |
| Exon 7  | gtgagttcatcactgttagcc  | gatgcacaaggccagcaata  |
| Exon 8  | acaccaccgcagctttag     | aactgacctcccactc      |
| Exon 9  | ccacagcccagtcacagaac   | cctcaggtctgatccttc    |
| Exon 10 | agagggaccgtcctggaac    | gactcccaggcccagact    |
| Exon 11 | agagctctgggggtgtgg     | agagtggctcggtaagggc   |
| Exon 12 | agcaagacaccagggttaggg  | aggagggattcagcctca    |
| Exon 13 | gaaatggccccctctgtgtt   | cttcccaccagactccag    |
| Exon 14 | atcctctggggctgactg     | aaaggagatgttggtgggc   |
| Exon 15 | gttcgagtcaggcctacggt   | ggctgtgacgagtctgatga  |
| Exon 16 | cccagctgagttgcaggata   | gcattgccctcaccagatc   |
| Exon 17 | gggccagcctaactcgagag   | tggaccagctttccagacg   |
| Exon 18 | ggcatgggacttctcagctt   | tggctccaactaccaggacc  |
| Exon 19 | tctaggtccccggctgtc     | agaactgcccagaggtggct  |
| Exon 20 | gttggcagggtttgggtg     | ctccagtagccccacctctg  |

Primers were designed with primer3 cgi v.2.0 served from Whitehead Institute (Untergasser A, Cutcutache I, Koressaar T, Ye J, Faircloth BC, Remm M, Rosen SG. Priemr3- New capabilities and interface. Nucleic Acid Research 2012;40:e115.) using sequences from GenBank accession number of NT\_167190.1.

내로 출생하여 10세에 C형 간염 진단받고 인터페론 복용지도 받은 병력이 있었다. 12세부터 운동을 할 때마다 동반된 잦은 근육경련과 14세, 15세에 발생한 반복적인 횡문근융해증, 17세부터 오전 운동 후, 당일 저녁부터 나타난 일주일 동안의 앓아있기 힘든 양상의 근육통과 근육부종을 동반한 진한 소변을 주소로 내원하였다. 시행한 검진결과 뇌신경과 반사검사정상, 근육위축이나 떨림, 가위증후(gower sign), 거짓비대(pseudohypertrophy), 타진근육긴장증(percussion myotonia) 없었고, 상, 하지 근력강도 정상, 간비비대(hepatosplenomegaly) 없었다. 성장은 키 50백분위수, 체중 10-25백분위수로 정상이었다.

일반 혈액 검사 및 생화학 검사 결과, 크레아틴키나아제(creatine kinase) 4,193 IU/L (정상범위 50-

250 IU/L), 마이오글로빈(myoglobin) 1,326 ng/mL (정상범위 <110 ng/mL), 암모니아 97 umol/L (정상범위 10-35 umol/L)로 상승 소견 보였고, 갑상선기능 검사, 혈액응고검사, 소변검사 및 대사이상 선별검사 모두 정상이었다.

아래팔허혈운동부하검사(forearm ischemic exercise test)에서 운동시작 40초 후 근육 경련을 동반한 근육통, 손가락 신진장애 호소하며, 운동시작 1분 후 암모니아 332 umol/L, 젖산 2.5 mmol/L (정상범위 0.9-1.7 mmol/L)로 상승 소견을 보였다. 근전도(electromyogram) 및 신경전도속도검사(nerve conduction velocity) 결과 국소 근병증(focal myopathy) 소견 보였고, 운동신경유발전위(motor evoked potential) 결과는 정상이었다(Table 2).

**Table 2. Clinical Characteristics of Patients with McArdle Disease**

| Patient number   | Case 1   | Case 2   | Case 3  |
|--|--|--|---|
| Age (at onset)   | 12 yr  | 5 yr   | 14 yr   |
| Age (at diagnosis)                                     | 17 yr  | 16 yr  | 19 yr   |
| Gender   | Male   | Male   | Male  |
| Chief complaints                                       | Recurrent muscle cramps and rhabdomyolysis with muscle pain    | Recurrent rhabdomyolysis and muscle weakness   | Recurrent rhabdomyolysis  |
| Serum total creatine kinase (normal range 50-250 IU/L) | 4,193 IU/L   | 4,748 IU/L   | 1,809 IU/L  |
| Myoglobin (normal range <110 ng/mL)                    | 1,326 ng/mL  | -  | 155 ng/mL   |
| Ammonia (normal range 10-35 umol/L)                    | 97 umol/L  | -  | 34 umol/L   |
| Forearm ischemic exercise test                         | Positive   | Positive   | Positive  |
| Electromyogram   | Focal myopathy   | -  | Normal  |
| Nerve conduction velocity                              | Focal myopathy   | -  | Normal  |
| Muscle biopsy  | Normal   | Glycogen storage disease (red fiber necrosis and glycogen deposit in subsarcolemmal space) | Glycogen storage disease (vacuoles including PAS stained materials)           |
| <i>PYGM</i> analysis                                   | exon 1, 20<br>c.[148C>T];[2392T>C]<br>(p.[Arg50*];[Trp798Arg]) | exon 1, 19<br>c.[148C>T];[2337_2339del]<br>(p.[Arg50*];[Glu779del])                        | exon 13, 17<br>c.[1531del];[2128_2130del]<br>(p.[Asp511Thrfs*28];[Phe710del]) |

Abbreviation: PAS, periodic acid schiff stained.

## 2) 증례 2

16세 남자로 5세경부터 운동 후 발생한 반복적인 운동근 위약감으로 경과관찰 하던 중, 일반 혈액 및 생화학 검사 결과, 크레아틴키나아제 4,748 IU/L, 아스파르테이트 아미노전이효소 54 IU/L (정상범위 <40 IU/L), 알라닌 아미노전이효소 55 IU/L (정상범위 <40 IU/L), 아래팔허혈운동부하검사 결과 양성하였고, 생화학효소검사 결과 혈중 인산화효소 농도는 0.1 nmol of substrate utilized/min/mg protein으로 정상범위 33.3-89.3 nmol of substrate utilized/min/mg protein에 비해 현저히 낮은 수치를 보였다<sup>3)</sup> (Table 2).

## 3) 증례 3

19세 남아로 14세, 17세 때 각각 1회씩 운동 후 발생한 갈색뇨와 근육통증에 대해 횡문근융해증 진단받고 치료 받아 온 환자로, 19세 때 입대 훈련 중 동일소견 발생하여 시행한 일반 혈액 및 생화학 검사 결과 크레아틴키나아제 1,809 IU/L, 마이오글로빈 155 ng/mg으로 상승해 있어, 대사성근병증에 대하여 fatty acid oxidation defect와 당원축적증 감별 위해 하룻밤 금식(자정부터 16시간) 후 시행한 검사결과 크레아틴키나아제 1,086 IU/L, 암모니아 34  $\mu$ mol/L, 젖산 1.7 mmol/L, 피루브산 1.1 mg/dL (정상범위 0.3-0.7 mg/dL), 혈중 케톤 음성, 소변 케톤 3+, 소변 마이오글로빈 3의 소견 확인하였다. 혈중 아미노산 및 요 유기산, 대사이상 선별검사는 모두 정상이었다. 허혈운동부하검사 결과 운동시작 3분 후 암모니아는 기저 32  $\mu$ mol/L에서 3,533  $\mu$ mol/L로 증가했으나, 젖산은 기저 3.3 mmol/L에서 3.4 mmol/L, 피루브산은 기저농도 1.7 mg/dL에서 1.6 mg/dL로 큰 변화 없었고, 근전도 및 신경전도속도검사, 허벅지 MRI (magnetic resonance imaging), 심장 초음파 결과는 모두 정상이었다 (Table 2).

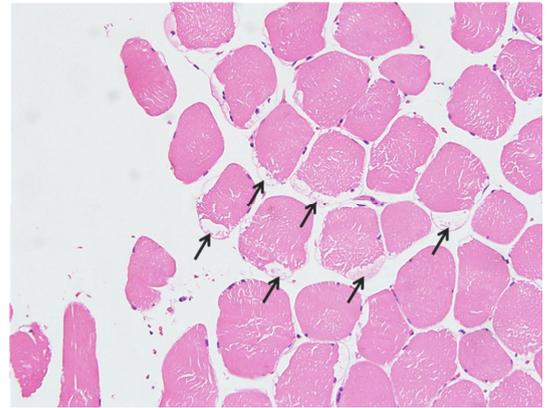
## 2. 병리소견

근생검은 증상호소부위를 상, 하지로 분류하여 해당 근육의 근위부에서 시행하였다. 증례 1의 경우, 상지 근

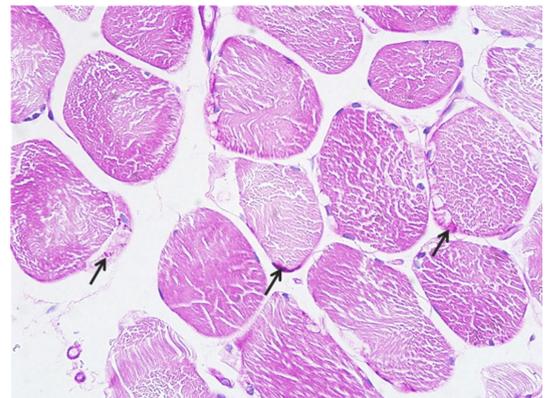
위근인 왼팔 삼각근을 생검했을 때, oil-red-O 염색 및 전자현미경 모두 정상 소견이었으나, 증례 2는 sub-sarcolemmal 공간 내 당원침착과 적색열의 퇴행 및 괴사를 보여 당원축적증에 합당한 소견을 보였고, 증례 3 역시 하지 근위근에 해당하는 왼쪽 허벅지에서 근생검을 시행했을 때, 포르말린 고정 검체에서 periodic acid Schiff stain에 염색되는 물질을 포함한 공포와 내핵을 가진 근섬유 소견이 보여 당원축적증을 진단할 수 있었다(Fig. 1, 2) (Table 2).

## 3. PYGM 유전자 분석 결과

세 증례 모두 말초혈액에서 DNA 추출 후, *PYGM*의



**Fig. 1.** presence of vacuoles in myocytes. Hematoxylin and eosin (H&E) staining of muscle biopsy of case number 3.



**Fig. 2.** Positive PAS stain suggesting accumulation of glycogen. Periodic acid-Schiff (PAS) stain of muscle biopsy of case number 3.

20개 exon 및 exon-intron boundary 염기서열을 분석하였다. 증례 1은 *CPT2* 결핍을 감별하기 위해, 말초 혈액에서 분리한 DNA로 *CPT2* 유전자의 모든 exon과 exon-intron boundary 염기서열을 분석하여 *CPT2* 돌연변이를 배제한 후, *PYGM* 염기서열을 분석한 결과, exon 1, 20에서 각각 c.[148C>T];[2392T>C] (p.[Arg50\*];[Trp798Arg]) 이형접합자소견 보여, 기존 McArdle 병의 유발 돌연변이로 알려진 p.Arg50\*<sup>4)</sup>와 p.Trp798Arg<sup>5)</sup> 이형접합자에 의한 McArdle 병으로 진단하였다. 또 증례 2는 exon 1, 19에서 각각 c.[148C>T];[2337\_2339del] (p.[Arg50\*];[Glu779del]) 변이를 확인하여 기존에 알려진 p.Arg50\*<sup>4)</sup>와 p.Glu779del<sup>3)</sup> 이형접합체 돌연변이에 의한 McArdle 병임을 확인할 수 있었고, 증례 3은 exon 13, 17에서 각각 기존 당원축적병 V의 돌연변이로 알려진 p.Asp511Thrfs\*28<sup>6)</sup>, p.Phe710del<sup>7)</sup>가 확인되어 c.[1531del];[2128\_2130del] (p.[Asp511Thrfs\*28];[Phe710del]) 복합이형접합체 돌연변이에 의한 McArdle 병으로 확인할 수 있었다(Table 2)<sup>6,7)</sup>.

#### 4. 임상경과 및 치료와 예후(clinical outcome, management, and prognosis)

3례 모두 아령과 같은 무거운 물건을 들거나 철봉에 매달려 오래 버티기 등의 동적 등척성 운동을 회피할 것과 유산소 운동독려 및 운동 전 당분 섭취를 권고하였다. 증례 1은 가족 중 누나가 무거운 물건을 들 때 잦은 상지 근위근 통증을 호소하여 가족 구성원에 대한 유전상담을 권유하였으나, 환자 가족 의사에 따라 시행하지 않았고, 환자는 Vitamin B6, B12 복용 및 운동 지도 하에 경과 관찰 중이다. 증례 2 역시 가족 구성원 유전상담을 시행하기로 하고, 유산소 운동 수행 및 강도 높은 등척성 운동 회피, 운동 전 당분 섭취를 엄수하며 경과 관찰 중으로, 지난 6년 동안 횡문근융해증에 의한 응급상황 발생없이 경과관찰 중이다. 증례3은 동적 등척성 운동회피와 운동 전 당분섭취를 시행하며 5년의 추적관찰 기간 동안, 한 차례 강도 높은 등척성 운동 후 횡문근융해증 발생하여 수액치료 받은 병력 이외 특이 소견 없이 외래 경과 관찰 중이다(Table 2).

## 고 찰

McArdle 병[제 V형 당원축적병(glycogen storage disease V)]이란, 근육인산분해효소(myophosphorylase)의 전사 유전자 돌연변이로 골격근의 탄수화물 대사 속도 조절 단계인 당원인산화(당원에서 glucose-1-phosphate으로의 분해)가 정지 혹은 저해되어 당원 이용도가 떨어지고 TCA (tricarboxylic acid) cycle의 원료가 되는 acetyl CoA 생산이 저해됨으로써 세포 내 당분 항상성 유지에 불균형이 생기는 질환이다<sup>1,8,9)</sup>.

Phosphorylase, glycogen, muscle, 축약하여 *PYGM*의 대립 유전자(both copies of *PYGM*)는 상염색체 열성 유전을 따르며<sup>10)</sup>, 해당돌연변이는 효소의 활성을 저하 혹은 소실시켜 질환을 야기한다<sup>8)</sup>.

근육 세포 내 당원을 이용한 해당작용의 결핍은 ATP 공급을 저하시키고 ADP, Pi 축적을 야기하여 근수축력 저하와 조기 피로를 일으키고, 이러한 당원축적에 의한 구조 부실화는 반복적인 횡문근융해증을 유발하여 만성 근력약화(fixed weakness)<sup>11)</sup>, 근위근 위축(proximal muscle atrophy), 그리고 높은 혈청 크레아티나아제(보통 > 10,000 U/L)와 마이오글로빈 수치를 나타낸다<sup>12)</sup>.

그럼에도 불구하고 혈중 포도당을 이용한 해당작용은 정상으로, glucose 6 phosphate 이하 해당작용의 효소 장애인 VII형, IX형, X형, XIII형 당원축적병에 비해, 근육 내 해당작용이 유지될 수 있어<sup>12)</sup> McArdle 병에서 특징적인 second wind phenomenon이 나타나게 된다. 즉, 운동 초기에는 근육산화인산화에 필요한 당원 부족으로 심한 근육 피로가 유발되나, hepatic glucose utilization과 맥박수 증가를 통한 심박출량 증가로 당원을 대체할 유리 지방산과 포도당 조달이 활성화되면, glucose-6-phosphate 이하의 해당 작용으로 근육세포에 ATP가 제공되어, 운동을 지속할 때 증상이 호전됨을 경험할 수 있는 것이다<sup>13)</sup>.

본 논문의 세 증례는 공통적으로 뚜렷한 고농도의 혈청 크레아틴 키나아제와 심한 근육통, 근육부종을 동반한 횡문근융해증을 나타냈으나, second wind phenomenon은 명확하지 않았다. 비록 second wind phe-

nomenon이 McArdle 병의 특징적인 증상이기는 하나<sup>14)</sup>, 개인마다 당원 부족에 대한 반응으로 나타나는 혈류증가 및 유리 지방산 대사 정도가 다를 수 있으며, 지금까지 보고된 우리나라 McArdle 병 환자의 경우에서도, 20세<sup>15)</sup>, 23세<sup>16)</sup>에 각각 유전자 검사 없이 일반 혈액 검사를 포함한 임상양상 및 근생검 결과로 McArdle 병을 진단받았던 여자<sup>15)</sup>, 남자 환자는<sup>16)</sup> 저명한 second wind phenomenon을 보이지 않았으나, 32세에 c. [1531delG];[2128\_2130delTTC] (p.[Asp510fs]; [Phe710del] 복합이형접합체 변이에 의한 McArdle 병을 진단 받은 여자 환자는<sup>17)</sup> 특징적인 second wind phenomenon을 보여, 증례별 second wind phenomenon 발현 유무가 다르고<sup>3,15-17)</sup>, 개인, 나아가 인종에 따른 증상 발현률이 다를 수 있음을 시사하였다.

McArdle 병 진단은 지금까지 임상양상, 아래팔허혈 운동부하검사, 근전도, 신경전도속도, 그리고 근생검과 근육의 효소분석을 종합하여 시행하였으나, 최근에는 유전자검사를 통해 근생검 없이도 확진에 이르고 있다. PYGM 분석은 20개의 exon을 모두 선별하여 시행하는데, 특정 인구 집단의 경우 호발 돌연변이, 예를 들어 caucasian의 경우는, p.Arg50\* 여부를 우선적으로 확인하여 신속한 진단에 이르고 있다.

현재 전 세계적으로 보고된 PYGM 돌연변이는 총 150여개로<sup>8)</sup> (<http://databases.lovd.nl/shared/variants/PYGM>), 과오돌연변이(missense mutation)가 50.3%, 결실변이(deletion mutation)가 17.7%, 무의미돌연변이(nonsense mutation)가 12.9%, RNA splicing 변이가 10.9%, duplication 및 missing start가 나머지를 차지한다<sup>8)</sup>. 20개의 exon 중, 아시아인을 제외한 인종, 특히 caucasian에서 가장 흔히 나타난 p.Arg50\*가 위치한 exon 1이 유전자 변이 최다 밀집 exon이고, 일본인에게 호발하는 p.Phe710del이 위치한 exon 17이 두 번째 유전자 변이 밀집지역으로<sup>8)</sup>, 이 같은 결실변이는 주로 일본에서 보고되어 왔다<sup>3)</sup>.

현재까지 한국인 McArdle 병 환자에게 나타났던 PYGM 돌연변이는 무의미돌연변이 p.Arg50\* 1례<sup>3)</sup>, exon 13 틀이동변이(frameshift mutation) p.Asp510fs 1례<sup>17)</sup>, exon 17 결실변이 p.Phe710del 1례<sup>17)</sup>, 단일 코돈 결실변이(single codon deletion mutation)

p.Glu779del 1례<sup>3)</sup>가 알려져 있다.

본 논문에서 확인한 exon 1의 p.Arg50\* 돌연변이는 anglo-saxon, german에서는 흔히 알려진 PYGM 돌연변이이나<sup>5,8)</sup>, 한국, 일본을 포함한 아시아에서는 드물었던 돌연변이로<sup>6)</sup>, 본 논문의 세 증례 중, 두 증례에서 exon 1의 p.Arg50\* 변이가 나타났다는 점은 인류학적, 유전학적으로 흥미로운 사실이다. 또한 세 증례 중, 두 증례에서 각각 PYGM exon 17의 p.Phe710del과 exon 19의 p.Glu779del 단일 코돈 결실 돌연변이가 나타났다는 점은, 다른 인종에서는 흔하지 않은 단일 코돈 결실변이가 일본에서<sup>18)</sup> 주로 발견되었던 점과 더불어, PYGM 단일 코돈 결실 돌연변이의 아시아 민족 연관성(asian ethnicity link)을 생각해 볼 수 있다. 나아가 증상의 다양성에 있어, 2013년 가족력 없이 저명한 second wind phenomenon을 보인 32세 여자 환자<sup>17)</sup> 본 논문의 세 번째 증례가 동일한 exon 13, 17의 p.[Asp511Thrfs\*28];[Phe710del] 복합이형접합체 돌연변이를 보였던 점은, McArdle 병에서 매우 특징적이라고<sup>14)</sup> 알려진 second wind phenomenon이라 할지라도 증상 발현의 비균질성(heterogeneity)이 존재하고, 이는 증상발현에 아미노산 변형에 의한 구조와 기능 장애 이외에 증상 투과도(penetrance)를 결정하는 유전적 조절 인자 혹은 숙주인자(host factor)가 존재할 수 있을 수 있음을 시사했다. 그러나 본 논문의 증례에서 확인한 second wind phenomenon 유무는 문진을 통해 확인했던 정보로써 판단이 부정확했을 가능성이 커, 앞으로는 진단적 운동부하검사(diagnostic cycle test)<sup>14)</sup>를 도입하여 운동에 따른 맥박감소로 second wind phenomenon의 여부를 명확히 하는 진단 기법의 적용이 필요하다.

이와 같은 증상의 객관적인 확인 및 돌연변이 규명은, 앞서 언급한 개인과 인종에 따른 증상의 다양성, 특정 유전자와 증상의 상관관계, 나아가 돌연변이에서 증상 발현까지에 관여하는 조절인자에 대한 연구를 보다 활성화 할 기반이 될 것이라고 생각한다.

그럼에도 불구하고 유전자 분석에 수반되는 고비용을 감안할 때, 의심되는 모든 환자에게 초기부터 유전자 검사를 시행할 수는 없으므로 임상적으로 의심되는 환자에게 근육 효소분석을 시행하는 것이 필요하지만,

아직 국내에는 이를 측정할 수 있는 검사실이 없다. 또한 태아기 근육은 간형과 뇌형의 동질효소(liver and brain isoenzymes)를 발현하고, 근육인산화효소는 근육이 성숙할 때에 나타나며<sup>19)</sup>, 효소는 근육에서만 선택적으로 발현하기 때문에, 신생아 new born screening DBS (dry blood spot)로 McArdle 병을 선별해 내기는 어려울 것이다. 그러나 말초 혈액구에서 효소가 발현함이 알려진 바 있어 DBS기반의 효소 분석이나 유전자 분석에 기반한 새로운 스크리닝 방법의 고안도 고려해 볼 수 있을 것이다.

이와 같이 근육조직에서의 효소 분석과 특정 돌연변이 검사를 통한 빠르고 정확한 진단이 가능해진다면, 현재까지 증례보고 수준에 그쳤던 한국인의 McArdle 병 유병률도, 마치 스페인에서 2010년까지 유전학적으로 진단한 McArdle 병 증례가 239명에 못미쳤으나, 2015년 차세대 염기서열 분석을 시작한 이후 100명이 추가되어 실제 McArdle 병 유병률이 1/140,000까지 높아졌던 것처럼<sup>20)</sup>, 우리나라도 DBS를 이용한 차세대 염기서열 분석을 통해 더 포괄적으로 McArdle 병을 진단함으로써 향후 본 질환에 대하여 더 많은 연구, 보다 효과적인 치료방안 모색이 가능해 질 것이라고 본다.

현재까지 알려진 McArdle 병 치료에는 당원인산화를 우회한 acetyl CoA의 공급과 운동제한이 있는데, 첫째, 당원 인산화 회로를 통한 acetyl CoA 공급에서 아미노산식, 고단백식, 지방산 보충식을 제시했던 경우<sup>21)</sup>, 분지아미노산<sup>22)</sup>, depot glucagon<sup>23)</sup>, D-ribose<sup>24)</sup>의 효과는 유의미하지 않았으나, 저농도 creatine<sup>25)</sup>, 비타민 B6<sup>26)</sup>, 운동 전 고탄수화물 식이<sup>12)</sup> 운동능력을 증가시킴을 보고한 바 있다. 둘째, 운동의 경우 역시 지나친 운동 제한은 오히려 type 2 당뇨와 같은 성인병 발생 위험을 높이고, 비당원에 의한 근육 해당작용을 방해하여 근육 역량을 제한함으로써<sup>12)</sup> 치료에 적합하지 않음이 밝혀져, 오히려 전문인 감독하에 탄수화물을 섭취하고 꾸준히 유산소<sup>27)</sup> 및 중간 강도의 등척성 운동<sup>27)</sup>을 시행하는 것이, 더 효과적인 혈청 크레아틴키나제의 저하와 운동능력상승<sup>28)</sup>, 그리고 질환의 심각성을 줄이는 데 필요할 것이라 본다<sup>12,27)</sup>.

본 논문의 환자들은 비타민 B6와 운동 전 탄수화물

식이 교육을 받고, 유산소 운동을 시행하며 경과관찰 증으로, 진단 전과 비교하여 확연한 횡문근융해증에 의한 입원 감소를 보였다. 그러나 앞선 보고와 같이 매주 2회, 최고강도 65-70% 강도의 등척성 운동을 추가한다면, 운동내성 증가를<sup>29)</sup> 포함하여 더 좋은 예후를 예상할 수 있으므로, 이에 대한 향후 광범위 예후 수집 연구가 필요할 것으로 보인다.

나아가 II형 당원축적증인 폼페병에서 효소보충요법이 예후향상을 보여주었던 것처럼<sup>30)</sup>, McArdle 병 환자들에게도 효소보충요법이 가능해진다면 보다 근원적인 치료에 접근할 수 있을 것이라고 본다.

본 논문을 통해 한국인 McArdle 병 환자군에 나타난 PYGM 돌연변이와 한국, 나아가 아시아 인종 특이성을 갖는 단일 코돈 돌연변이의 가능성을 살펴보았다. 또한 증상으로 second wind phenomenon의 가변성, 선별검사로써 DBS를 이용한 차세대염기분석으로 유전성 대사질환 엑솜분석의 도입 필요성, 그리고 치료로서 적정 근력운동과 효소요법연구의 필요성을 살펴보았다.

향후 기저질환 없던 환자가 반복적으로 운동 후 운동근 위약감과 횡문근융해증을 보인다면 대사성 근육질환(metabolic myopathy) 감별을 위해 기본 혈액 검사로 크레아틴키나아제와 마이오글로빈의 상승 여부를 확인하고 탠덤매스검사로 지방산 산화 대사 장애를 감별해야 할 것이다. 그리고 근병증과 신경병증을 감별하기 위해 아래팔허혈운동부하검사, 근전도, 신경전도속도검사, 운동신경유발전위, 해당 운동근에 대한 영상검사를 시행한 후, 당원축적증이 의심될 때 근육 조직 생검과 PYGM 유전자분석을 통해 제 V형 당원축적증을 진단할 수 있을 것이다. 이처럼 앞으로 지속적인 PYGM 유전자분석을 통해 한국인에게 호발하는 McArdle 병 돌연변이를 규명한다면, 침습적인 근육 조직 생검 없이 McArdle 병을 진단하고 치료함으로써 의학발전에 기여할 수 있을 것이라고 기대한다.

## 결 론

본 논문에서 보고한 PYGM 돌연변이는 일본을 포함한 아시아 지역에서 흔하지 않던 P.Arg50\*를 포함함으로써 역학적으로 흥미로운 결과를 보였고, 일본을 제외한

타지역에서는 호발하지 않던 p.Phe710del, p.Glu779 del 단일 코돈 결실 돌연변이가 한국인 환자에서 발견됨으로써, 단일 코돈 결실 변이의 아시아 특이 가능성을 내포하였다. 증상의 다양성에 있어 second wind phenomenon를 포함한 임상양상의 개별화는 개인에 따라 증상 발현의 차이가 있을 수 있음을 나타내며 개인, 나아가 인종 집단에 따른 발현 증상 및 호발 돌연변이를 밝히는 연구가 필요함을 의미했다. 진단 측면에서는 DBS를 이용한 조기 선별 진단 방법 개발의 필요성을 밝히고, 치료의 경우 또한, 운동 제한 요법 대신 전문 감독하에 탄수화물을 섭취하고 꾸준한 유산소 및 중간 강도의 등척성 운동을 시행하는 것이 오히려 운동능력 상승에 도움이 되며, 나아가 폐폐병에서 조기 효소보충 요법이 예후의 호전을 가져왔던 것과 같이 McArdle 병에서도 효소보충요법이 개발된다면 보다 효과적인 치료에 접근할 수 있을 것이라 보았다. 향후 연구를 통해 보다 많은 한국 McArdle 병 환자를 규명하고 이들에 대한 장기적인 경과관찰을 통해 돌연변이와 임상양상, 그리고 치료를 밝힐 때, 보다 나은 의학발전에 기여할 수 있을 것이다.

## 요 약

**목적:** McArdle 병은 당원분해의 주요 속도 조절 단계인 당원인산화의 장애로 운동 초기에 적절한 에너지 공급이 이루어지지 않아 운동내성 및 근력약화가 발생하는 상염색체 열성 근육병으로, 저자의 관점 하에 현재까지 보고된 대한민국 McArdle 병은 4례로, 본 논문은 대한민국 McArdle 병 환자를 추가 보고하고 이들의 임상증상 및 유전학적 변이를 밝히고자 한다.

**방법:** 2006년부터 2011년까지 임상증상과 일반 혈액 및 생화학 검사, 그리고 PYGM 유전자 검사로 확진된 총 3명의 McArdle 병 환자의 전자 차트를 후향적으로 검토하여, 검사 소견, 시행된 운동요법과 약물치료, 그리고 예후를 확인하였다. 돌연변이 분석은 말초 혈액에서 분리한 DNA에서 genomic DNA를 분리하고, primer를 이용해 PYGM의 20개 exon과 intronic flanking 배열을 증폭한 후 전기영동으로 DNA 염기서열을 분석하였다.

**결과:** 세 증례의 증상 발생 평균 연령은  $10.33 \pm 4.73$  세로, 공통적으로 심한 근육통, 근육부종을 동반한 잦은 횡문근융해증, 높은 기저 혈청 크레아틴키나아제과 마이오글로빈 농도, 뚜렷하지 않은 second wind phenomenon을 보였다. 근육생검 결과, 증례 1은 정상소견을 보였으나, 증례 2는 subsarcolemmal 공간 내 당원침착과 적색열의 퇴행 및 괴사, 증례 3은 periodic acid Schiff stain에 염색되는 물질을 갖는 공포와 내핵을 포함한 근섬유 소견을 보여 당원축적증에 합당한 양상을 보였다.

**결론:** PYGM 염기서열 분석 결과에서는 증례 1에서 p.Arg 50\*;p.Trp798Arg, 증례 2에서 p.Arg50\*;p.Glu 779 del, 증례 3에서 p.Asp511Thrfs\*28;p.Phe710 del 복합 이형 접합자 돌연변이를 보였다.

## 참 고 문 헌

- 1) Nogales-Gadea G, Santalla A, Brull A, de Luna N, Lucia A, Pinos T. The pathogenomics of McArdle disease—genes, enzymes, models, and therapeutic implications. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:221-30.
- 2) Lebo RV, Gorin F, Fletterick RJ, Kao FT, Cheung MC, Bruce BD, et al. High-resolution chromosome sorting and DNA spot-blot analysis assign McArdle's syndrome to chromosome 11. *Science* 1984;225:57-9.
- 3) Sohn EH, Kim HS, Lee AY, Fukuda T, Sugie H, Kim DS. A novel PYGM mutation in a Korean patient with McArdle disease: the role of nonsense-mediated mRNA decay. *Neuromuscul Disord* 2008;18:886-9.
- 4) Tsujino S, Shanske S, DiMauro S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* 1993;329:241-5.
- 5) Rubio JC, Martin MA, Campos Y, Auciello R, Cabello A, Arenas J. A missense mutation W797R in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2000;23:129-31.
- 6) Tsujino S, Shanske S, Goto Y, Nonaka I, DiMauro S. Two mutations, one novel and one frequently observed, in Japanese patients with McArdle's disease. *Hum Mol Genet* 1994;3:1005-6.
- 7) Tsujino S, Shanske S, Nonaka I, Eto Y, Mendell JR, Fenichel GM, et al. Three new mutations in patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease). *Am J Hum Genet* 1994;54:44-52.
- 8) Nogales-Gadea G, Brull A, Santalla A, Andreu AL, Arenas J, Martin MA, et al. McArdle Disease: Update

- of Reported Mutations and Polymorphisms in the PYGM Gene. *Hum Mutat* 2015;36:669-78.
- 9) Angelini C. State of the art in muscle glycogenoses. *Acta Myol* 2010;29:339-42.
  - 10) Nogales-Gadea G, Arenas J, Andreu AL. Molecular genetics of McArdle's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:84-92.
  - 11) Wolfe GI, Baker NS, Haller RG, Burns DK, Barohn RJ. McArdle's disease presenting with asymmetric, late-onset arm weakness. *Muscle Nerve* 2000;23:641-5.
  - 12) Nogales-Gadea G, Godfrey R, Santalla A, Coll-Canti J, Pintos-Morell G, Pinos T, et al. Genes and exercise intolerance: insights from McArdle disease. *Physiol Genomics* 2016;48:93-100.
  - 13) Braakhekke JP, de Bruin MI, Stegeman DF, Wevers RA, Binkhorst RA, Joosten EM. The second wind phenomenon in McArdle's disease. *Brain* 1986;109(Pt 6):1087-101.
  - 14) Vissing J, Haller RG. A diagnostic cycle test for McArdle's disease. *Ann Neurol* 2003;54:539-42.
  - 15) Shin JH, Kim DG, Shin JY, Lee SHPW. A Case of Adult Onset Glycogen Storage Myopathy. *Korean J Clin Neurophysiol* 2014;16:81-5.
  - 16) Lee SI, Song CW, Park KH, Kim SW. A Case of McArdle's Disease. *J Korean neurol Assoc* 1992;10:554-8.
  - 17) Park HJ, Shin HY, Cho YN, Kim SM, Choi YC. The significance of clinical and laboratory features in the diagnosis of glycogen storage disease type v: a case report. *J Korean Med Sci* 2014;29:1021-4.
  - 18) Sugie H, Sugie Y, Ito M, Fukuda T, Nonaka I, Igarashi Y. Genetic analysis of Japanese patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): single-codon deletion in exon 17 is the predominant mutation. *Clin Chim Acta* 1995;236:81-6.
  - 19) Andreu AL, Nogales-Gadea G, Cassandrini D, Arenas J, Bruno C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myol* 2007;26:53-7.
  - 20) Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, Garcia-Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:322-8.
  - 21) Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:Cd003458.
  - 22) MacLean D, Vissing J, Vissing SF, Haller RG. Oral branched-chain amino acids do not improve exercise capacity in McArdle disease. *Neurology* 1998;51:1456-9.
  - 23) Day TJ, Mastaglia FL. Depot-glucagon in the treatment of McArdle's disease. *Aust N Z J Med* 1985;15:748-50.
  - 24) Steele IC, Patterson VH, Nicholls DP. A double blind, placebo controlled, crossover trial of D-ribose in McArdle's disease. *J Neurol Sci* 1996;136:174-7.
  - 25) Vorgerd M, Grehl T, Jager M, Muller K, Freitag G, Patzold T, et al. Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a placebo-controlled crossover trial. *Arch Neurol* 2000;57:956-63.
  - 26) Phoenix J, Hopkins P, Bartram C, Beynon RJ, Quinlivan RC, Edwards RH. Effect of vitamin B6 supplementation in McArdle's disease: a strategic case study. *Neuromuscul Disord* 1998;8:210-2.
  - 27) Quinlivan R, Vissing J, Hilton-Jones D, Buckley J. Physical training for McArdle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Cd007931.
  - 28) Mate-Munoz JL, Moran M, Perez M, Chamorro-Vina C, Gomez-Gallego F, Santiago C, et al. Favorable responses to acute and chronic exercise in McArdle patients. *Clin J Sport Med* 2007;17:297-303.
  - 29) Garcia-Benitez S, Fleck SJ, Naclerio F, Martin MA, Lucia A. Resistance (weight lifting) training in an adolescent with McArdle disease. *J Child Neurol* 2013;28:805-8.
  - 30) Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin* 2014;32:751-76, ix.