

# 군 병원에서 확진된 Ia형 당원병 1예

이태웅 · 이상열<sup>1,2</sup> · 김주영<sup>3</sup> · 김구환<sup>4</sup> · 유한욱<sup>4,5</sup> · 우정택<sup>1,2</sup> · 김병호<sup>6</sup>

인천기독병원 내과, 경희대학교 의과대학 내분비대사내과<sup>1</sup>, 경희대학교 내분비연구소<sup>2</sup>, 동수원병원 내과<sup>3</sup>, 서울아산병원 의학유전학 클리닉<sup>4</sup>, 울산대학교 의과대학 소아과<sup>5</sup>, 경희대학교 의과대학 소화기내과<sup>6</sup>

## A Case of Type Ia Glycogen Storage Disease Diagnosed in the Military Hospital

Tae Woong Lee, Sang Youl Rhee<sup>1,2</sup>, Joo Young Kim<sup>3</sup>, Gu-Hwan Kim<sup>4</sup>, Han-Wook Yoo<sup>4,5</sup>, Jeong-Taek Woo<sup>1,2</sup>, Byung Ho Kim<sup>6</sup>

Department of Internal Medicine, Incheon Christian Hospital, Incheon; Department of Endocrinology and Metabolism<sup>1</sup>, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; Research Institute of Endocrinology<sup>2</sup>, Kyung Hee University, Seoul; Department of Internal Medicine<sup>3</sup>, Dongsuwon Hospital, Suwon; Medical Genetics Clinic and Laboratory<sup>4</sup>, Asan Medical Center, Seoul; Department of Pediatrics<sup>5</sup>, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>6</sup>, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

We report here on a case of genetically confirmed type Ia glycogen storage disease (GSD) that was diagnosed in the military hospital. A twenty-year old soldier was admitted to the hospital with abdominal fullness. He had a past medical history of hepatomegaly that was firstly recognized at six months after birth, and he had been followed-up at an outpatient clinic with the presumptive diagnosis of type III GSD. He also had a history of growth hormone therapy because of growth retardation. However, he arbitrarily refused medical observation from 14 years of age. On the physical examination, the height of the patient was 163.1 cm and significant hepatomegaly was observed. Significantly abnormal liver-associated parameters were observed on the laboratory findings and multiple hepatic adenomas were observed on the CT exam and MRI scan. To determine the proper treatment, we tried to confirm the exact type of GSD in the patient. By mutational analysis, we found the c.648G>T homozygote splicing mutation in the *G6PC* gene and the patient was confirmed as having the type Ia GSD. (*Endocrinol Metab* 26:84-88, 2011)

**Key Words:** Glycogen storage disease, Chromosomal disorders, Hepatomegaly, Adenoma, Liver cell

### 서 론

당원병(glycogen storage disease)은 포도당 대사 과정에 관계되는 효소의 기능이상으로 간, 신장, 근육 등의 장기 내 글리코겐의 축적을 특징으로 하는 상염색체 열성 대사 질환이다[1,2]. von Gierke에 의해 처음 기술된 이래 그 발견 순서에 따라 약 11개 아형이 알려져 있으며, 이 중 *G6PC* 유전자 돌연변이와 관련된 Ia형(von Gierke disease)이 가장 많은 것으로 알려져 있다[3,4].

Ia형 당원병과 관련된 *G6PC* 유전자 돌연변이는 전 세계적으로 다양한 양상으로 보고되어 있다[3,5-7]. 그러나 한국, 중국, 일본 등 동아시아 국가에서는 c.648G>T 동종접합자 짜깁기 돌연변이(homozygote splicing mutation)가 가장 흔한 빈도로 보고되고 있어 Ia형 당원병의 진단을 위해 말초혈액 백혈구 DNA를 이용한 유전자 돌연변이

이 검사가 유용한 것으로 알려져 있다[8-13].

저자들은 최근 *G6PC* 유전자 분석을 통해 군 병원에서 확진된 Ia형 당원병 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

### 증 례

**환자:** 20세 남자

**주소:** 복부 팽만

**현병력:** 군 복무 중이던 환자는 입대 이후 지속적인 복부 불편감 및 복부 팽만을 경험하여 이의 원인 감별을 위한 정밀 검사 및 처치를 위해 내원하였다.

**과거력:** 환자는 생후 6개월경 폐렴으로 입원 치료 중 확인된 간중대 및 간기능 이상으로 간생검 시행하였으며 당시 임상 경과와 간생검 결과를 바탕으로 III형 당원병 판단하에 대학병원 외래 경과 관찰을 시행하였다. 이후 환자는 성장장애로 12세부터 약 2년간 성장호르몬 치료를 시행하였다. 하지만 14세 이후 외래 방문을 임의 중단하고 내원 당시 특별한 식이요법 또는 약물 치료 없이 지내고 있었다.

Received: 8 July 2010, Accepted: 2 September 2010

Corresponding author: Sang Youl Rhee

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea  
Tel: +82-2-958-8200, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: bard95@hanmail.net

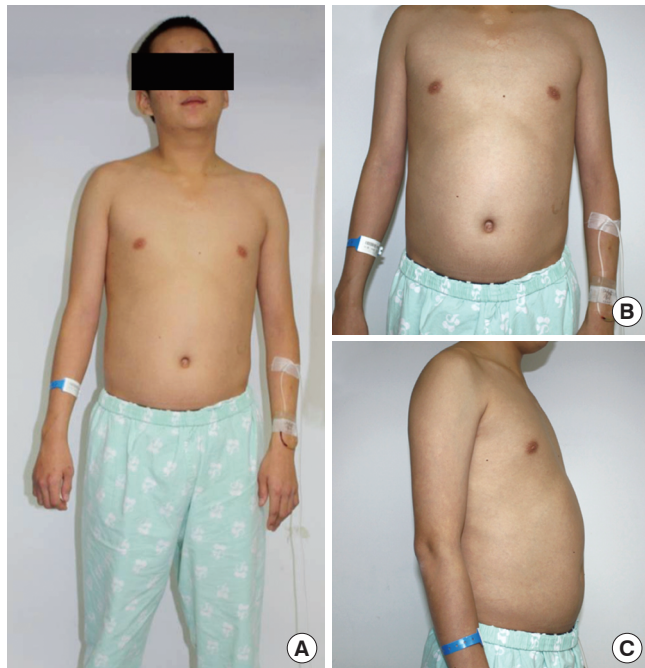
**가족력:** 1남 1녀 중 장남으로 특이 사항 확인되지 않았다.

**신체 검사:** 신장 163.1 cm, 체중 61.7 kg이었으며 신장과 체중에 비해 상대적으로 심한 복부 팽만과 간종대가 관찰되었다(Fig. 1).

**혈액 검사 결과:** 일반혈액검사상 백혈구  $8220/\text{mm}^3$ , 혈색소 11.2 g/dL, 적혈구용적률 33.7%, 혈소판  $407,000/\text{mm}^3$  였으며 aPTT 40.5초, PT 13.1초로 international normalized ratio (INR) 0.98였다. 동맥혈 가스검사상 pH 7.352,  $\text{PaO}_2$  103.5 mmHg,  $\text{PaCO}_2$  36.9 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  20.0 mmol/L, 산소포화도 97.5%였으며 젖산(lactic acid)이 111.7 mg/dL로 측정되었다. 생화학검사상 수시혈장 포도당 55 mg/dL, 총 빌리루빈 1.73 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.20 mg/dL, 단백질 9.1 g/dL, 알부민 5.1 g/dL, AST 139 IU/L, ALT 207 IU/L, alkaline phosphatase 116 IU/L,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase 315 IU/L, 요산 14.3 mg/dL, 혈청요소질소 13 mg/dL, 크레아티닌 0.4 mg/dL, LD 446 IU/L, CK 78 IU/L로 측정되었다. 혈청 지질검사상 총 콜레스테롤 502 mg/dL, 중성지방 1788 mg/dL, 고밀도지단백콜레스테롤 56 mg/dL, 저밀도지단백콜레스테롤 188 mg/dL로 측정되었다.

**영상 검사 결과:** Computed tomography (CT) 및 magnetic resonance imaging (MRI) 검사 결과 비장종대가 없는 현저한 간종대와 함께 간의 양 엽(lobe)에서 동맥기에 조영증강되는 다양한 크기의 다발성 간종괴가 발견되었다(Fig. 2). 이는 당원병에 의한 간선종의 전형적인 소견이었다.

**유전자 검사:** 이상의 검사 결과 환자의 복부팽만감은 당원병 및 이에 속발한 다발성 간선종에 의한 것으로 판단되었다. 하지만 환자



**Fig. 1.** Physical examination findings of the patient. A. Relatively short stature (163.1 cm); B, C. Significant abdominal distension with hepatomegaly was observed.

는 이전에 다니던 병원에서 임상경과상 당원병 III형으로 추정되었을 뿐 정확한 병형을 확인받지 못해 질병에 대한 주의 깊은 관리가 이루어지고 있지 않았다. 이에 유전자 검사를 실시하여 당원병에 대한 정확한 병형 결정을 시도하였다.

환자의 말초 혈액 백혈구에서 PUREGENE DNA isolation kit (Gentra, MN, USA)를 사용하여 genomic DNA를 분리하였으며 *G6PC* 유전자를 구성하는 각각의 exon에 대한 정방향과 역방향의 시동체(primer)를 사용하여 중합효소 연쇄반응을 시행하였다. 그리고 BigDye Terminator V3.0 Cycle Sequencing Ready reaction kit와 ABI 3131xl Genetic analyzer (Applied Biosystems, CA, USA)를 이용하여 증폭된 DNA에 대한 염기서열분석을 시행하였다[14] (Table 1). 검사 결과, *G6PC* 유전자 exon 5의 c.648G>T 동종접합자 짝짓기 돌연변이(homozygote splicing mutation)를 확인하였으며 환자는 Ia형 당원병으로 확진되었다(Fig. 3).

**치료 및 경과:** 진단 후 환자는 전역하였으며 Ia형 당원병의 치료를 위해 조리되지 않은 옥수수전분(uncooked cornstarch) 등을 사용한 엄격한 식이 요법을 권고하였다. 아울러 환자의 다발성 간선종은 악성 종양으로 발전할 가능성이 높은 것으로 판단되어 지속적인 경과 관찰이 필요함을 설명하였다.

## 고 찰

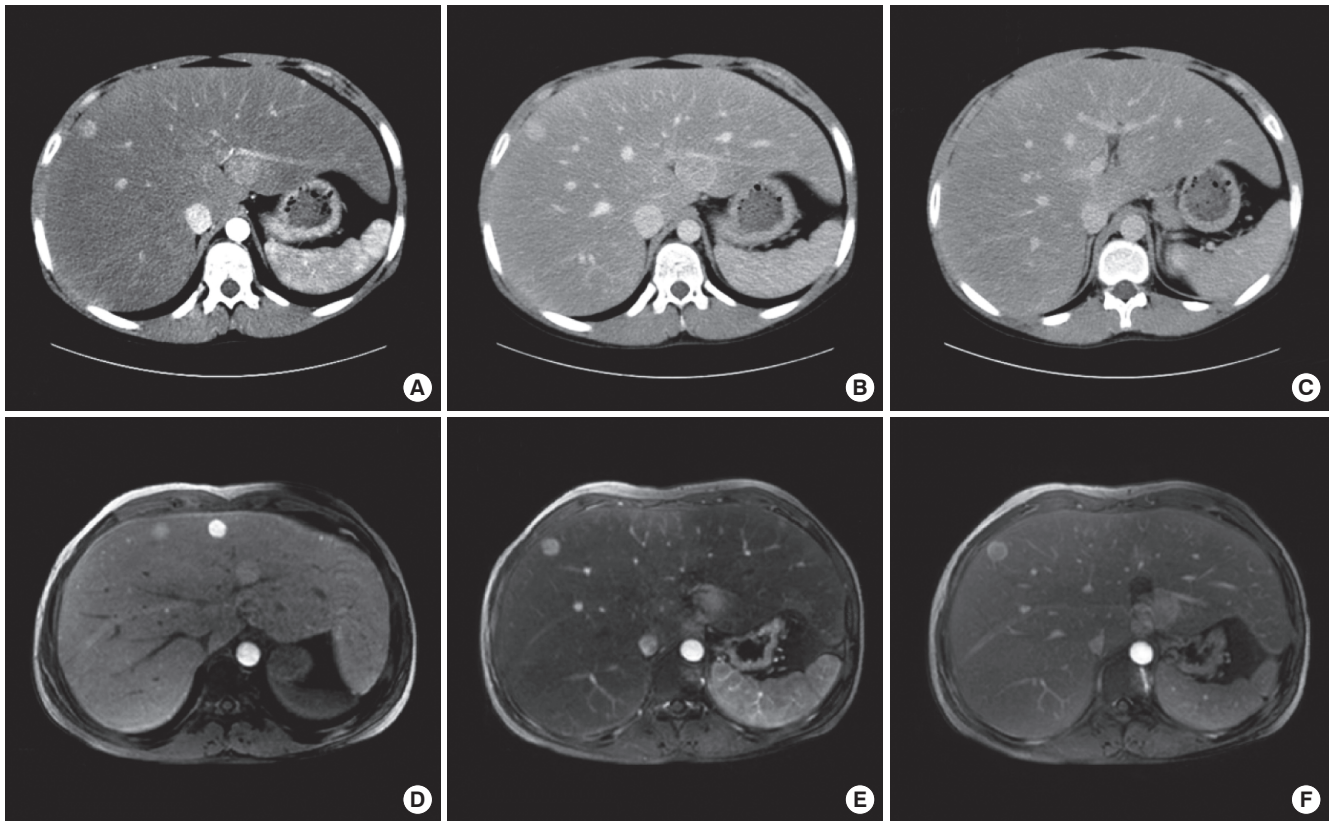
당원병은 포도당 대사과정에 관계되는 효소의 결핍으로 간, 신장, 근육 등의 장기 내 글리코겐이 축적되는 상염색체 열성 선천성 대사 이상질환이다[1,2]. 이 중 Ia형 당원병은 포도당 신생과 글리코겐 분해의 마지막 과정에 관여하는 효소인 glucose-6 phosphatase enzyme (G6Pase)의 catalytic unit을 부호화하는 *G6PC* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며 전체 당원병 중 가장 많은 빈도를 차지하는 것으로 알려져 있다[2,6]. 외국의 연구에 의하면 Ia형 당원병의 발병률은 출생 10만 명당 2.3명 정도로 알려져 있으며 당원병에 대한 자세한 역학 연구가 이루어져 있지 않은 우리 나라 역시 외국의 경우와 유사한 양상을 보일 것으로 추정된다[15].

Ia형 당원병의 임상 증상으로 신생아기에 저혈당과 젖산혈증이 관

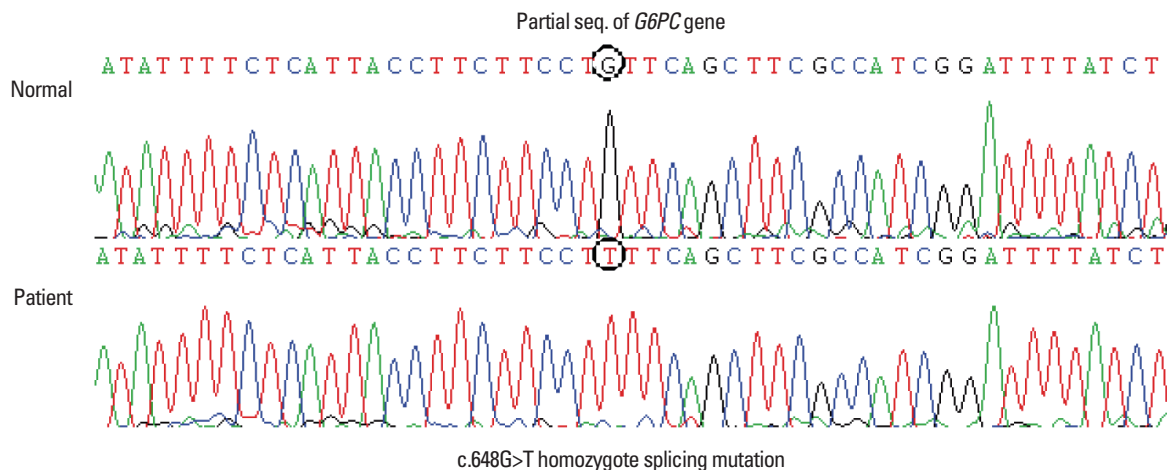
**Table 1.** Primers used for PCR amplification of exons in the *G6PC* gene

	Sense	Antisense
Exon 1	aagcctggaataactgcaag	caactctgatggacagacat
Exon 2	cttcttgaagggtgtagcttt	aaagtacaaggatggctct
Exon 3	ctgggtagatgatgcactgt	atgtgaggaagaatacgtgg
Exon 4	ctgagagcacctaagttg	gattttgtcctgattaggag
Exon 5	actcctccaaccacactcta	ttgctcaaatagtagtcctc

Primers were designed with primer 3 cgi v.2.0 served from Whitehead Institute (<http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3> www.cgi) using sequences from GenBank accession number of NT\_010755.15.



**Fig. 2.** Radiologic findings of the patient. In abdominal CT (A-C) and hepatic MRI (D-F) scans, significant hepatomegaly without splenomegaly was identified and multiple various sized mass lesions at both lobes of liver with arterial enhancing and delayed isodensity were observed.



**Fig. 3.** c.648G>T homozygote splicing mutation in *G6PC* gene identified in patient's genomic DNA.

찰될 수 있으며 비장종대 없이 관찰되는 간종대, 복부 팽만, 이상지질혈증, 고요산혈증 등을 초래하며 성장 발육부진이 일어나는 것으로 알려져 있다[1,16]. 이외 만성 합병증으로 통풍, 빈혈, 단백뇨 및 간선종 등이 발생할 수 있으며 특히 간선종은 일부 악성화되는 것으로 알려져 있다[1,16]. 우리나라에서도 Ia형 당원병의 증례 보고가

다수 존재하며 그 임상적 특성은 외국의 연구들과 유사한 것으로 알려져 있다[17,18]. 24명의 비교적 많은 환자들이 포함된 한 연구에 의하면 대상자들의 진단 당시 평균 연령은 약 6.9세로 남아의 비율이 높고(67%), 대상자의 30%에서 가족력이 확인되었다[14]. 진단 당시 검사 결과 대상자들 모두에게서 고중성지방혈증과 젖산혈증이



확인되었으며 전체 대상자들 중 80% 이상에서 유의한 간 효소 수치의 상승이 확인되었다[14].

일반적으로 당원병의 진단을 위해서는 조직 생검을 통해 간, 근육 등의 조직에서 글리코겐의 침착과 의심되는 효소의 활성이 저하되어 있음을 확인하여야 한다. 하지만 이러한 방법은 침습적이기 때문에 정확한 진단을 위해 어려움이 있다. 최근 분자생물학을 이용한 진단 기술의 발전으로 환자의 말초 혈액 백혈구 DNA를 이용한 유전자 돌연변이 분석이 가능하게 되어 당원병의 진단 및 병형 감별을 좀 더 용이하게 할 수 있게 되었다[6].

전 세계적으로 보고된 Ia형 당원병의 유전자 돌연변이는 다양하며 인종에 따라 유의한 차이를 보이는 것으로 알려져 있다[5-7]. 문헌에 의하면 현재 당원병 Ia형 환자에서 과오(missense), 무의미(nonsense), 짜깁기(splicing), 삽입(insertion), 결손(deletion) 등 다양한 양상을 보이는 약 92종의 돌연변이가 발견되었으며 이 중에서도 p.Arg83Cys, c.648G>T, p.Gln347Stop, c.79del, p.Arg83His 등이 비교적 그 빈도가 높은 것으로 알려져 있다[3,6]. 특히 한국, 중국, 일본 등 동아시아 여러 국가의 경우 c.648G>T의 유전자 돌연변이가 Ia형 당원병 전체의 70-90%를 차지하는 것으로 보고되고 있어 Ia형 당원병이 의심되는 환자의 진단을 위해 유전자 돌연변이의 우선적 검사가 진단적 가치가 높을 것으로 생각된다[8-13]. 이러한 G6PC 유전자 돌연변이는 체내 G6Pase 결핍을 초래하여 간의 포도당신생을 억제시키고 지속적인 공복 저혈당과 글리코겐 침착 같은 Ia형 당원병의 특징적 임상 증상을 유발시키는 것으로 알려져 있다[2].

현재 Ia형 당원병의 치료에 있어 G6Pase 결핍을 해결할 수 있는 근본적 치료 방법은 존재하지 않는다. 다만 환자에게 고탄수화물 식이를 자주 섭취하게 하여 저혈당과 이에 기인하는 이차적인 대사합병증을 방지하는 것이 치료의 주된 목표가 된다[1]. 구체적인 방법으로 자주 먹이기, 경비위관을 통해 야간에 지속적으로 먹이기, 조리되지 않은 옥수수 전분 먹이기 등이 있으며 특히 조리되지 않은 생 옥수수 전분 섭취는 다른 방법들에 비해 상대적 장점이 많아 현재 일반적인 대증치료로 가장 널리 사용되고 있다[1,14,19]. 하지만 옥수수 전분 복용이 환자의 생화학적 지표와 성장 장애를 개선하는 데 비교적 좋은 효과가 있는 것은 분명하지만 간선종과 신기능 저하 등의 만성 합병증을 근본적으로 억제할 수 있는가에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다[1,14].

상기 환자는 비교적 오랜 기간 대학병원 진료를 시행하였음에도 정확한 당원병 아형의 진단이 이루어지지 않았으며 임의 치료 중단 후 질병 관리가 제대로 이루어지지 못하여 다발성 간선종 등 심한 합병증이 동반되어 있었다. 또한 합병증에도 불구하고 환자는 질병 신체 검사상 정상 판정을 받아 현역병으로 복무하고 있었다. 이러한 사실은 해당 질병에 대한 관련 분야 전문가들의 인식이 아직 부족하다는 것을 시사하며 관련 증례에 대한 경험의 좀 더 널리 공유되어야 할 여지가 있음을 의미한다. 또한 각종 희귀 난치질환 선별에

대한 질병검사 제도상의 보완이 이루어져야 함을 시사한다. 다행히 환자는 입대 후 비교적 신속하게 상급 군 병원으로 후송되어 확진이 이루어졌으며 전역 후 지속적인 질병 관리에 대한 전문가의 상담과 교육이 시행되었다. 향후 지속적인 식이 요법과 3차 의료기관에서의 경과 관찰이 이루어진다면 환자의 예후에 긍정적인 변화가 있을 것으로 전망된다.

## 요 약

저자들은 유전자 분석을 통해 군 병원에서 확진된 Ia형 당원병 1예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

군 복무중인 20세 남자 환자가 복부 팽만을 주소로 내원하였다. 환자는 생후 6개월경 간기능이상 및 간비대를 처음 확인한 후 III형 당원병 추정하에 경과 관찰을 시행하였으며 성장 장애로 약 2년간 성장호르몬 치료를 시행한 과거력이 있었다. 하지만 환자는 14세 이후 임의로 내원을 중단하고 특별한 치료 없이 지내오고 있었다. 신체 검사상 환자는 키 163.1cm 였으며 현저한 간종대가 관찰되었다. 간기능 검사 결과상 유의한 이상이 확인되었으며 복부 CT 및 MRI 상 다발성 간선종이 확인되었다. 환자의 정확한 치료 방침을 결정하기 위해 당원병에 대한 병형 확인을 시도하였으며 말초혈액 백혈구 DNA를 이용한 유전자 검사상 G6PC 유전자 c.648G>T 동종접합자 짜깁기 돌연변이가 확인되어 Ia형 당원병으로 확진되었다.

## 참고문헌

1. 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* 161 (Suppl 1):S20-34, 2002
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* 262:580-583, 1993
3. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT: Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 1):S10-19, 2002
4. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT: Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med* 2: 121-143, 2002
5. Moses SW: Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 1):S2-9, 2002
6. Rake JP, ten Berge AM, Visser G, Verlind E, Niezen-Koning KE, Buys CH, Smit GP, Scheffer H: 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* 159:322-330, 2000
7. Trioche P, Francoual J, Chalas J, Capel L, Lindenbaum A, Odievre M, Labrune P: Genetic heterogeneity of glycogen storage disease type Ia in France: a study of 48 patients. *Hum Mutat* 16:444, 2000

8. Akanuma J, Nishigaki T, Fujii K, Matsubara Y, Inui K, Takahashi K, Kure S, Suzuki Y, Ohura T, Miyabayashi S, Ogawa E, Iinuma K, Okada S, Narisawa K: 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* 91:107-112, 2000
9. 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* 45:197-199, 2000
10. 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* 23:851-852, 2000
11. Kajihara S, Matsuhashi S, Yamamoto K, Kido K, Tsuji K, Tanae A, Fujiyama S, Itoh T, Tanigawa K, Uchida M, Setoguchi Y, Motomura M, Mizuta T, Sakai T: 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* 57:549-555, 1995
12. Ki CS, Han SH, Kim HJ, Lee SG, Kim EJ, Kim JW, Choe YH, Seo JK, Chang YJ, Park JY: 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* 65:487-489, 2004
13. Lee HJ, Eun JR, Jang BI, Lee JH, Lee HW, Choi JH, Ki CS: A case of glycogen storage disease type Ia performed molecular genetic analysis. *Korean J Med* 71:91-96, 2006
14. 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* 12:35-40, 2007
15. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB: Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 105:e10, 2000
16. Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA, Chen YT, Crigler JF Jr, Ferreira P, Haworth JC, Herman GE, Issenman RM, Keating JP, Linde R, Roe TF, Senior B, Wolfsdorf JI: Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 120:218-226, 1994
17. Choi YI, Choi YI, Park JW, Chung YS, Kim HJ: A case of type Ia glycogen storage disease. *J Korean Soc Endocrinol* 14:786-792, 1999
18. Ko JS, Yang HR, Kim JW, Seo JK: Clinical findings of genotypes in Korean patients with glycogen storage disease type Ia. *Korean J Pediatr* 48: 877-880, 2005
19. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB: Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J Med* 310:171-175, 1984