

Case Report

## 성인형 당원축적근육병 1예

서울대학교 의과대학 신경과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

신정환<sup>1</sup> · 김동건<sup>1</sup> · 신제영<sup>1</sup> · 박성혜<sup>2</sup> · 이광우<sup>1</sup>

### A Case of Adult Onset Glycogen Storage Myopathy

Jung Hwan Shin<sup>1</sup>, Dong Gun Kim<sup>1</sup>, Je Young Shin<sup>1</sup>, Sung Hye Park<sup>2</sup>, Kwang Woo Lee<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Neurology, <sup>2</sup>Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary metabolic myopathy as a type of congenital myopathies was first described by McArdle in 1951. Glycogen storage disease is a disease caused by genetic mutations involved in glycogen synthesis, glycogenolysis or glycolysis. Several types of glycogen storage disease are known to cause metabolic myopathies. We report a case of adult onset metabolic myopathy with glycogen storage. (Korean J Clin Neurophysiol 2014;16:81-85)

**Key Words:** Myopathy, Glycogen storage disease, Metabolic myopathy

Received 7 April 2014; received in revised form 26 August 2014; accepted 5 December 2014.

원발대사근육병(primary metabolic myopathy)은 선천성 근육병증의 한 종류로서 1951년 McArdle에 의해 처음으로 기술되었다. 세부적으로 당원축적성근육병(glycogen storage myopathy), 지질축적성근육병(lipid storage myopathy), 사립체근육병(mitochondrial myopathy), 미오아데닐레이트탈아미노효소 결핍(myoadenylate deaminase deficiency) 등으로 구분되며, 대사 이상으로 인해, 근수축에 필요한 에너지를 충분히 얻지 못하여 발생한다.

당원축적병은 당원합성(glycogen synthesis), 당원분해(glycogenolysis) 혹은 해당작용(glycolysis)에 관련된 유전자변형으로 인해 발생하는 질환군으로, 제I형부터 XI형까지 밝혀져 있으며, 그 중, 뚜렷한 근위약증상이 없는 제I형(Von

Gierke's disease)과 제VI형을 제외한 나머지 형들이 당대사와 관련된 대사성 근육병으로 알려졌다. 저자들은 최근 당원축적병에 의한 근육병 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

20세 여자환자가 1년 전부터 시작된 위약감을 주소로 내원하였다. 환자는 운동에 의해 유발되는 양측 상하지 근위부의 통증을 느꼈고, 초기에는 위약감이 없었으나, 서서히 하지 근위부의 위약감이 시작되었다. 내원 수개월 전부터는 오르막을 오를 때 50 m 이상 오르기 힘들었다고 하였으며, 오르막을 오르는 등의 강한 운동 초기에 통증 및 위약감을 느꼈으며, 이전에 비해 숨이 쉽게 찬다고 하였다. 최근 수개월간은 비슷한 정도의 증상을 호소하였고, 뚜렷한 진행은 없다고 하였다. 운동시간에 따른 위약감의 악화 혹은 호전은 뚜렷하지 않았으며, 소변색 변화 역시 뚜렷하지 않았다. 감각이상도 호소하지 않았으며, 6개월 동안 10 kg의 체중감소가 있었다. 인지능력은 정상이었다. 가족은

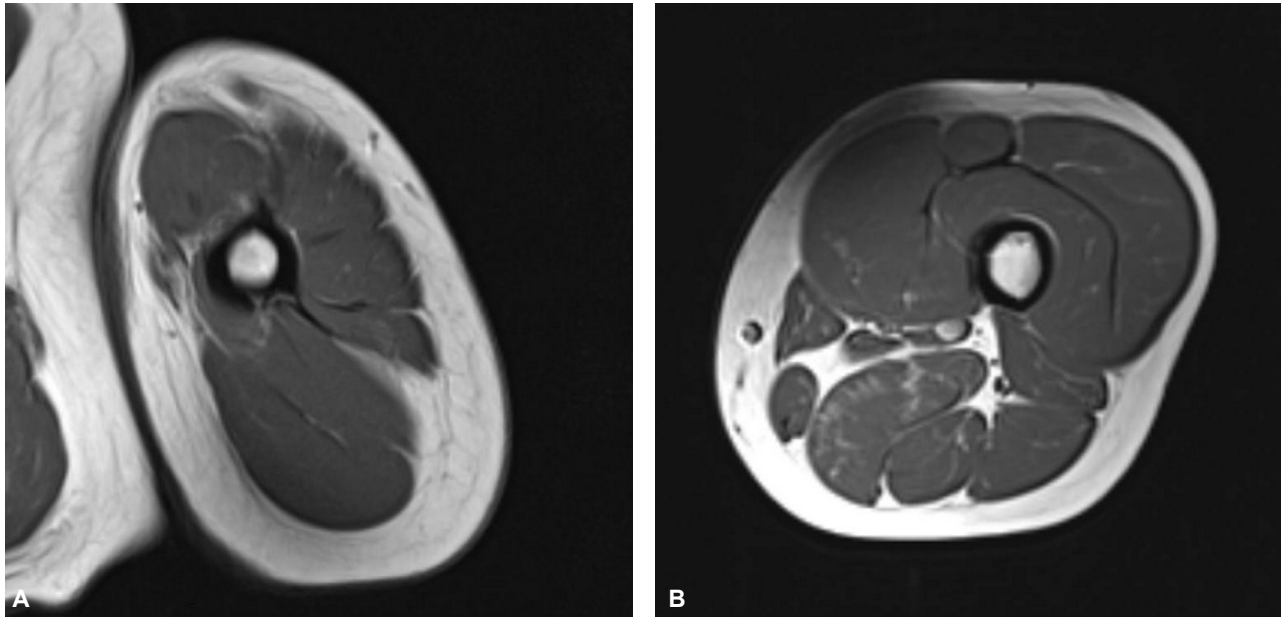
Address for correspondence;

Kwang Woo Lee

Department of Neurology, Seoul National University Hospital,  
Seoul National University College of Medicine,  
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-3215 Fax: +82-2-2072-7553  
E-mail: kwoo@plaza.snu.ac.kr

Copyright 2014 by The Korean Society of Clinical Neurophysiology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



**Figure 1.** Axial T1 image of Muscle MRI (3.0 T). Left upper arm (A) and left thigh (B) showed no definite atrophy or fat accumulation. MRI; magnetic resonance image.

부모와 3명의 형제(여동생 2명, 남동생 1명)가 있었으며, 가족 모두에서 환자와 비슷한 증상을 호소하거나 다른 신경근육질환을 진단받은 병력은 없었다.

검진상 상하지 근위부의 근육 위축이 확인되었으며, 상지와 하지 근위부 근력이 medical research council (MRC) 등급 4+로 대칭적 위약이 있었으나 원위부는 MRC 등급 5로 정상 소견이었다. 가위 증후(Gower sign)가 양성이었다. 상하지 건반사는 모두 1+로 감소되었으며, 소뇌기능검사는 정상이었으며, 실조는 없었다. 거짓비대(pseudohypertrophy), 타진 근육긴장증(percussion myotonia)은 없었다. 구마비는 없었고, 뇌신경에 대한 검진은 정상이었다. 활모양높은입천장(high arched palate), 척주전만증(spinal lordosis), 간비비대(hepatosplenomegaly)는 관찰되지 않았다.

일반혈액검사, 소변검사, 일반생화학검사, 혈액응고검사, 류마티스인자를 포함한 혈관염(vasculitis) 검사, 갑상선기능검사 등을 시행하였는데, 크레아틴 키나제(creatine kinase)가 1,106 IU/L로 상승되었고, 류마티스인자(rheumatoid factor)가 45 IU/L로 양성, 항핵항체(antinuclear antibody)가 약 양성(weakly positive), 항 Ro 항체가 양성, 적혈구침강속도(ESR)가 38 mm/Hr로 상승되어 있었다. 그 외 혈액 검사는 정상이었다. 호흡기능검사상 강제폐활량(FVC)은 3.75 L, 1초강제호기량(FEV1)은 3.33 L로, FEV1/FVC 값은 89%로 측정되었다. 근육 MRI 검사에서, 상지와 하지의 근위부에서 뚜렷한 위축이나 지방성 변화 등은 관찰되지 않았다

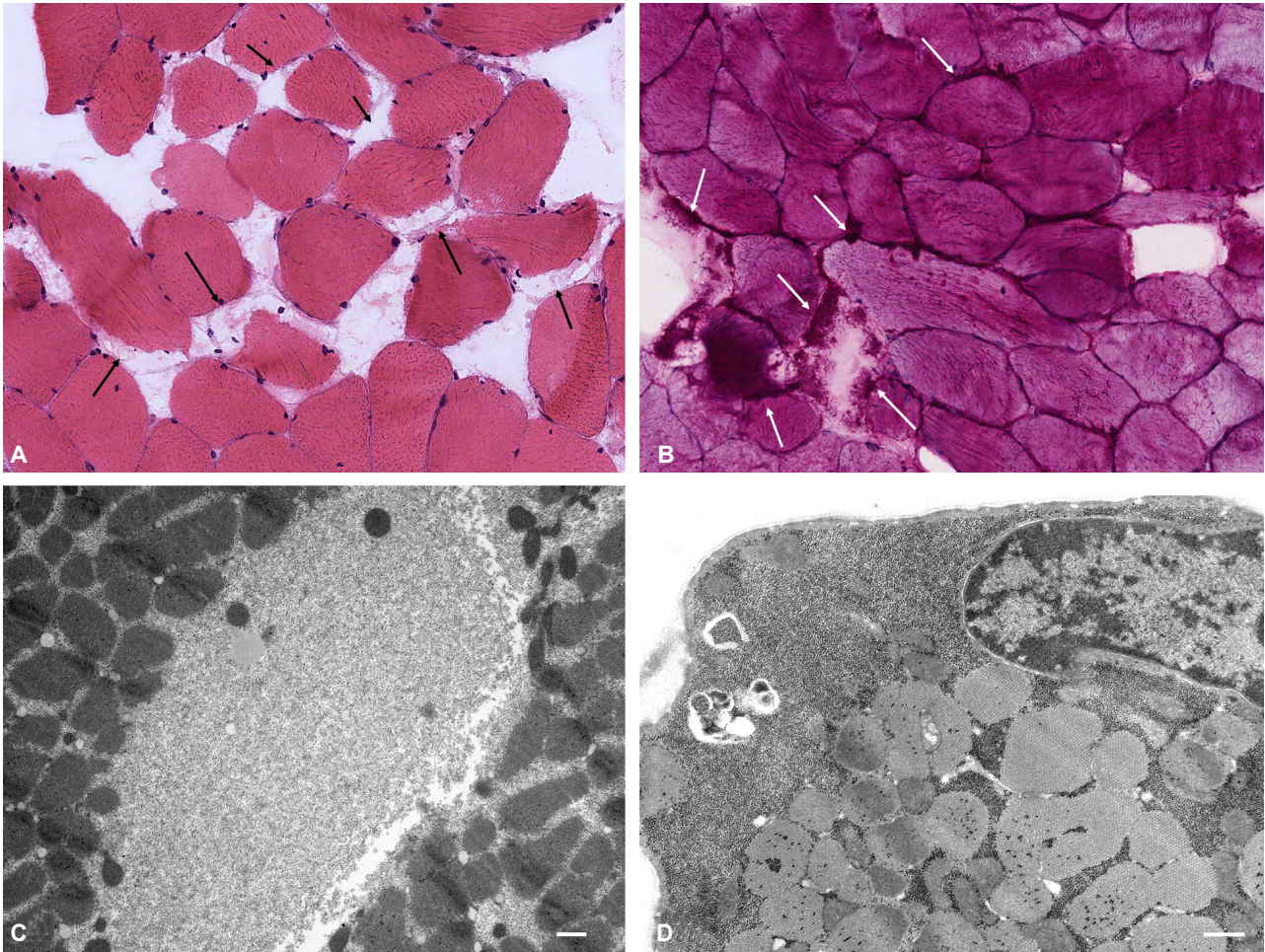
**Table 1.** Results of ischemic forearm test. Although serum ammonia level showed normal incremental response, serum lactic acid and pyruvate level remained unchanged

Time	Lactic acid, mmol/L	Ammonia, ug/dL	Pyruvate, mg/dL
Basal	0.7	65▲	0.5
1 min	0.7	615▲	0.4
2 min	0.7	416▲	0.6
3 min	0.7	323▲	0.7
5 min	0.8	241▲	0.7
10 min	0.9	168▲	0.6

(Fig. 1). 심전도는 정상이었다.

근위부부터 시작된 통증, 위약감, 근위축, 감소한 건반사와 상승한 근육효소 수치를 고려할 때 근육질환의 가능성이 높고, 환자의 연령과 경과를 고려할 때, 대사근육병(metabolic myopathy)의 가능성이 높을 것으로 판단하였다.

전기진단 검사상 상하지 신경전도검사는 정상이었으며, 우측 상지 상완이두근(biceps brachii), 첫째 배측 골간근(first dorsal interosseous), 우측 하지의 외측광근(vastus lateralis), 전경골근(tibialis anterior), 비복근(gastrocnemius)에서 시행한 근전도 검사상 비정상 자발전위는 없었으나, 진폭이 작고 지속시간이 짧은 다상성 운동단위활성전위(polyphasic motor unit action potential)와 조기동원양상(early recruitment



**Figure 2.** (A, B) Light microscopic findings of biopsied muscle. Mild size variation of muscle fibers and some sub-sarcolemmal vacuoles are observed, annotated with arrows (A: Hematoxylin eosin stain  $\times 200$ . B: PAS stain,  $\times 400$ ). (C, D) Electron microscopic findings of biopsied muscle. Glycogen particles and fat vacuoles are accumulated in subsarcolemmal and sarcomeric areas ( $\times 2,000$ ).

pattern)을 확인하였다.

아래팔허혈운동부하검사(forearm ischemic exercise test) 시행결과, 젖산(lactic acid)과 피루브산염(pyruvate)은 증가하지 않았으며, 암모니아수치만 증가함을 확인하였다(Table 1). 좌측 외측광근에서 시행한 근육생검의 광학현미경 조직소견에서는 경미한 근섬유크기의 변이(size variation)와 다수의 공포가 관찰되었고, 전자현미경에서는 당원 침착이 관찰되었다(Fig. 2).

당원축적병 의심하에 우선 Pompe병에 대한 acid alpha glucosidase (GAA) 정량검사를 시행하였으나 정상이었으며, 추가적으로 시행한 아미노산, 유기산, 지방산 대사에 관련된 선천성 대사이상질환 선별검사에서도 정상이었다. 유전자 검사는 시행하지 못하였다.

환자는 현재 금주, 고단백식이 교육과 함께, 비타민제

경구 투여 받으며 외래 관찰 중이다.

## 고 찰

원발대사근육병은 특징적으로 운동에 의해 발생하며, 운동 도중이나 직후에 근쇠약, 근육통 및 근육경련, 그리고 미오글로불린뇨증(myoglobulinuria)에 의한 소변색깔의 변화 등이 나타난다. 일부 질환에서 고정된 쇠약(fixed muscle weakness)이 발생하기도 하며 심근병, 호흡장애, 신경계 장애 등이 동반되기도 한다.<sup>1</sup>

당대사질환에 따른 근육병 중 근육인산분해효소(myophosphorylase) 결핍이 특징적인 맥아들병(McArdle's disease)은 당원축적성근육병의 원형(prototype)이며, 가장 흔한 선천성 근육병중 하나다. 맥아들병은 비교적 강한 운동의 초



기에 증상이 유발되며, 격렬한 운동을 지속할 경우에 증상이 호전되는 세컨드 윈드(second wind)현상을 특징적으로 보일 수 있다.<sup>2</sup> 인산과당효소(phosphofructokinase, PFK) 결핍을 보이는 제VII형(Tarui병)에서는 운동 전의 포도당 섭취가 증상을 악화시킬 수 있다고 알려졌다.<sup>3</sup> 인산과당효소(phosphofructokinase, PFK), 포스포글리세르산인산화효소(phosphoglyceratekinase, PGK) 결핍을 보이는 제VII, IX형에서는 용혈성 빈혈이 생길 수 있으며<sup>4</sup>, 당원가지치기 효소(branching enzyme), 포스포글리세르산인산화효소(phosphoglyceratekinase, PGK) 결핍을 보이는 제IV, IX형에서는 지적 장애 혹은 치매가 동반될 수 있다.<sup>5</sup> Alpha acid glucosidase 결핍을 보이는 제II형인 폼페병의 성인형에서는 고정근 쇠약이 발생하며, 초기에 호흡근을 침범하는 경우가 흔하다.<sup>6</sup> 심근병증은 드물게 동반되며, 제II, III, IV, V형에서 보고되고 있다.<sup>7</sup>

골격근은 운동상태에 따라 다른 에너지를 사용하는 데, 휴식 시기에는 자유지방산, 고강도 운동에서는 당원분해작용(glycogenolysis)을 통한 포도당이 주 에너지원이며, 가벼운 운동에서는 초기에 자유지방산과 포도당을 사용한다. 따라서 병력에서도 대사질환에 대한 감별이 가능하다.

대사성 근육병, 그 중에서도 당원축적성근육병에 대한 감별은 초기에 격렬한 운동에 대한 근육통, 피로, 소변색깔의 변화와 같은 증상이 유발되는지, 세컨드 윈드현상, 운동 전 포도당 섭취에 대한 반응, 용혈성 빈혈, 치매나 지적 장애가 동반되는지와 같은 병력으로 감별해볼 수 있으며, 유전자 검사 및 효소검사로 확진할 수 있다.

당원축적성근육병에서의 치료는 갑자기 급격한 운동을 피하고, 고단백식을 하는 생활습관 개선이 효과적인 방법으로 알려졌다. 운동 전에 경구 자당(sucrose)을 복용하는 법은 맥아들병과 같은 당원분해(glycogenolysis)장애인 경우에는 도움이 되나,<sup>8</sup> 반대로 PGK결핍이 있는 제 IX형과 같이 해당작용(glycolysis)의 장애가 있는 경우에는 자유지방산의 대사를 방해하기 때문에 증상이 악화될 수 있다. 비타민 B6 (Pyridoxine), 혹은 맥아들병에서 엔지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme)의 유전자 결손 표현형 환자들에게는 엔지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)투여가 장애를 줄이며,<sup>9</sup> 폼페병 유아를 대상으로 재조합 인간 포도당분해효소(recombinant human  $\alpha$ -glucosidase) 투여가 생존율을 증가시킨다는 연구<sup>10</sup>들이 있으나, 병의 발생과 진행을 막는 약물에 대한 근거는 아직 부족하다.

상기 증례 환자는 출생 시나 청소년기에는 뚜렷한 증상

이 없다가 10대 후반부터 사지 근위부의 근육통 및 근력저하를 보였으며, 서서히 진행되는 경과를 보였다. 언덕을 올라가는 비교적 강한 운동에 대해 초기에 증상이 유발되었던 점과 연령 그리고 경과를 고려할 때 대사성 근육병을 의심할 수 있었다. 병력상 소변색의 변화, 세컨드 윈드현상, 용혈성 빈혈이나 지적 장애는 없었으나, 근전도 검사상 근육병을 확인하였으며, 아래팔허혈운동부하검사(fore-arm ischemic exercise test)에서 젖산과 피루브산염 증가 없이 암모니아가 증가하는 소견과 근육생검에서 특징적인 당원침착을 확인하여 산발적으로 발생한 당원축적병에 따른 대사성 근육병임을 진단하였다.

아래팔허혈운동부하검사상 젖산과 피루브산이 정상증가 반응을 보일 수 있는 산성말타아제 acid 결핍(maltase deficiency)을 보이는 폼페병과 포스포릴라아제키나아제결핍(phosphorylase b kinase deficiency)을 보이는 제VIII형, 젖산탈수소효소 결핍(lactate dehydrogenase deficiency)을 보이는 제XI형의 가능성은 상대적으로 낮고, 고정근 쇠약의 임상양상을 보이는 제III형의 가능성도 낮은 것으로 판단된다. 근육조직 검사상 폴리글루코산체(polyglucosan body)가 관찰되지 않아 제IV형도 배제 가능할 것으로 생각한다. 제IX형은 용혈성 빈혈이나 중추신경계를 침범을 동반하는 경우가 많고, 근육 생검에서 광학현미경 상에서는 주로 정상 소견을 보여 이 환자에서 가능성은 높지 않을 것으로 생각한다. 남은 제V, VII, X형 중 한국에서의 기존 보고 사례 등으로 빈도를 추정해볼 때 제V형인 맥아들 병의 가능성이 가장 높다고 생각한다. 이에 대한 감별은 추가적인 유전자검사 혹은 효소검사가 필요하나 시행되지 못한 점은 본 증례의 제한점이며, 향후 상기 환자와 가족들에 대한 임상경과 관찰과 유전자 검사가 필요하다.

## REFERENCES

1. Burr ML, Roos JC, Ostor AJ. Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians. *Current opinion in rheumatology* 2008;20:639-647.
2. Haller RG, Vissing J. Spontaneous "second wind" and glucose-induced second "second wind" in McArdle disease: oxidative mechanisms. *Arch Neurol* 2002;59:1395-1402.
3. Haller RG, Vissing J. No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 2004;62:82-86.
4. Toscano A, Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean Society of Myology / edited by the Gaetano Conte Academy for the study of striated muscle diseases* 2007;26: 105-107.
5. Noel N, Flanagan JM, Ramirez Bajo MJ, Kalko SG, Mañú

- Mdel M, Garcia Fuster JL, et al. Two new phosphoglycerate kinase mutations associated with chronic haemolytic anaemia and neurological dysfunction in two patients from Spain. *British journal of haematology* 2006;132:523-529.
6. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Current neurology and neuroscience reports* 2010;10:118-126.
7. Toda G, Yoshimuta T, Kawano H, Yano K. Glycogen storage disease associated with left ventricular aneurysm in an elderly patient. *Jpn Circ J* 2001;65:462-464.
8. Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol-Chicago* 2008;65:786-789.
9. Martinuzzi A, Liava A, Trevisi E, Frare M, Tonon C, Malucelli E, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial of ramipril in McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2008;37:350-357.
10. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase - Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109.