

당원병 제1형의 장기 추적 관찰; 간선종 발생의 위험 요인에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

양 혜 란 · 서 정 기

Long-term Outcome of Glycogen Storage Disease Type 1; Analysis of Risk Factors for Hepatic Adenoma

Hye Ran Yang, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Departments of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of the study was to evaluate the long-term outcome of glycogen storage disease (GSD) type 1 with particular reference to hepatic adenoma and hepatocellular carcinoma, and to analyze risk factors affecting the development of hepatic adenoma in GSD type 1.

Methods: Forty-three GSD type 1 patients (31 males and 12 females, mean age 13.9 ± 6.4 years) were analyzed retrospectively. Hepatic adenoma was detected on abdominal USG and diagnosed on histologic examination. Clinical profiles were compared between patients with hepatic adenoma ($n=16$) and age-matched controls without hepatic adenoma ($n=16$).

Results: 1) Of 43 GSD type 1 patients, 16 (37.2%) had hepatic adenoma. Hepatic adenoma was detected at the age of mean 14.2 ± 4.1 years (range: 7.9~25.7 years). Fourteen (87.5%) adenomas were multiple at detection. 2) Comparison of the clinical profiles between adenoma group and non-adenoma group revealed that age at first introduction of uncooked cornstarch treatment was significantly late in adenoma group compared with non-adenoma group (9.1 ± 5.2 years vs. 3.0 ± 1.8 years, $p=0.003$). Portocaval shunt surgery was performed in 11 (68.8%) patients in adenoma group and 3 (18.8%) in non-adenoma group ($p=0.004$). Hepatic adenoma developed mean 5.8 ± 4.2 years after shunt operation. 3) One patient was diagnosed as hepatocellular carcinoma at the age of 25.7 years.

Conclusion: Hepatic adenoma is an important late complication of GSD type 1 with the risk of malignant transformation. Early introduction of cornstarch therapy with strict metabolic control is needed to prevent the development of hepatic adenoma in GSD type 1. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 6: 129~139)

Key Words: Glycogen storage disease type 1, Prognosis, Hepatic adenoma, Hepatocellular carcinoma

접수 : 2003년 9월 2일, 승인 : 2003년 9월 13일

책임저자 : 서정기, 110-740 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-760-3627, Fax: 02-743-3455, E-mail: jkseo@snu.ac.kr

서 론

당원병 제1형은 상염색체 열성으로 유전되는 드문 선천성 대사질환으로서 임상적으로는 등근 인형 같은 얼굴, 간비대, 성장부진, 저혈당을 비롯한 고유산혈증, 고요산혈증, 고지질혈증 등의 소견을 특징으로 한다.

당원병 제1형은 glucose-6-phosphatase complex의 결핍에 의해 발생하며 이로 인하여 당원질이 간, 신장, 소장 등의 장기에 과다하게 축적된다. 따라서 당원병 제1형 환자들을 장기적으로 관찰하였을 때 이러한 대사장애의 결과로서 저신장, 골다공증에 의한 골절, 및 고혈압, 단백뇨, 신부전 등이 발생하게 된다¹⁾.

또한 간의 장기적 합병증으로서 일부 환자에서 간선종이 발생한다고 보고되어 왔다¹⁻⁶⁾. 간선종은 발생기전이 명확히 밝혀져 있지 않으나 일부에서 암으로 진행할 가능성이 있으므로 그 중요성이 매우 크다^{4,7-9)}. 따라서 간선종의 발생여부는 당원병 제1형에서 장기적인 예후를 결정하는 중요한 요인이라 할 수 있다.

하지만 아직까지 당원병 제1형에서 발생하는 간선종에 대한 소아 연령에서의 연구가 거의 없으며^{3,5)}, 당원병 제1형에서 간선종의 발생에 관여하는 위험요인들에 대한 체계적인 연구가 이루어지지 못하였다.

본 연구에서는 43명의 당원병 제1형 환자들의 추적관찰을 통해 당원병 제1형의 임상경과와 장기적인 예후를 살펴보고, 간선종과 간암 발생의 측면에서 당원병 제1형의 예후와 간선종 및 간암 발생에 관여하는 위험요인을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1982년 3월에서 2003년 2월까지 서울대병원 소아과에서 당원병 제1형으로 진단 받고 추적 관찰해 온 43명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 당원병 제1형의 진단: 당원병 제1a형의 진단은 환아가 임상적으로 당원병 제1형에 부합하는 증상, 징후 및 검사 소견을 보이면서, 간 조직검사상 간 조직의 광학현미경과 전자현미경 소견이 당원병 제1형에 합당하고, 간 조직 내 당원질 함량이 정상인에 비해 증가해 있으면서 glucose-6-phosphatase의 활성도가 정상보다 감소한 경우로 하였다.

당원병 제1b형은 제1a형과 동일한 임상양상과 당원병 제1형에 부합하는 간 조직 소견 및 증가된 당원질 함량을 보이면서 백혈구 감소증과 잦은 감염이 동반되어 있는 경우로 진단하였다.

2) 간선종 및 간암의 진단: 간선종 및 간암의 진단은 복부 초음파, 전산화단층촬영 또는 자기공명영상 등의 방사선학 검사를 시행하여 간선종에 합당하는 간 내 종괴를 확인하고(Fig. 1), 가능하면 침생검을 통한 조직검사를 시행하여 간선종 또는 간암에 합당한 조직소견을 얻은 경우로 하였다(Fig. 2).

3) 생화학적 검사: 모든 환아에서 간기능 검사,

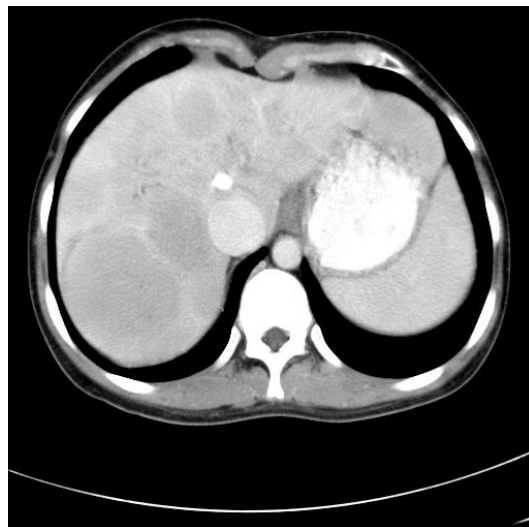


Fig. 1. Abdominal CT showing multiple mass lesions in both lobe of the liver, which are compatible with hepatic adenomas.

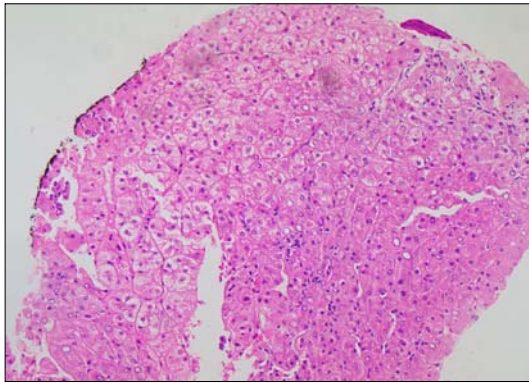


Fig. 2. Histopathologic findings of hepatic adenoma in glycogen storage disease type 1.

지질 검사, 혈당, 혈청 요산 및 유산치를 측정하였고, 일반혈액검사와 요검사를 함께 시행하였다. 간선종이 발생한 환아는 혈청 α FP를 측정하였다.

4) 간선종 발생의 위험요인 분석: 간선종 발생에 관여하는 위험요인을 알아보기 위하여 당원병 제1형 환자 중 간선종이 발생한 환자들을 연령에 대해 짝짓기를 시행하여 선종군과 비선종군에서 여러 임상 지표를 비교하였다.

3. 통계학적 분석

통계학적 분석을 위하여 SPSS 10.0을 사용하였고, 통계적 검정 방법으로서 Mann-Whitney test와 Chi-Square test, Fisher's exact test, Linear-by-linear association, Wilcoxon signed ranks test, 그리고 Logistic regression analysis를 시행하였다. p value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 성비 및 연령 분포

서울대병원 소아과에서 당원병 제1형으로 진단 받은 43명의 환자 중에서 1a형은 40명이었고, 1b형 환자는 3명이었다. 남녀 비율은 각각 남아 31명 (72.1%)과 여자 12명 (27.9%)으로 남자가 더 많았다. 43명 중 4쌍은 형제 또는 남매가 환자인 경우였다. 환자들 간 조직 검사를 시행 받아 당원병 제1형으

Table 1. Initial Manifestation of Glycogen Storage Disease Type 1

Chief complaint	No. of patients (%)
Abdominal distension	17 (39.6)
Hepatomegaly	13 (30.3)
Abnormal LFT	6 (13.9)
Epistaxis	3 (6.9)
Short stature	2 (4.7)
Irritability d/t hypoglycemia	1 (2.3)
Recurrent oral ulcer	1 (2.3)
Total	43 (100)

로 처음 진단된 나이는 4.1 ± 3.3 세였다.

2. 임상 양상

43명의 당원병 제1형 환아에서 처음 증상이 발현한 나이는 1.8 ± 2.0 세였으며, 당원병이 처음 발병하였을 때의 증상은 복부 팽만이 17명 (39.5%)으로 가장 많았고, 그 다음에 간종대 13명 (30.2%), 간기능 이상 6명 (13.9%), 잦은 코피 3명, 저신장 2명, 그리고 저혈당에 의한 보챔이 1명 있었다. 당원병 1b형으로 진단된 1명은 반복되는 구강궤양으로 처음 발현하였다 (Table 1).

모든 환자에서 간종대가 관찰되었다. 진단 당시 19명 (44.2%)의 환아에서 저신장을 보였다. 12명의 환아들은 코피가 잘 멎지 않거나 멎이 쉽게 드는 등 출혈경향을 보였다.

3. 임상경과 및 예후

43명의 환자들을 평균 13.9 ± 6.4 세 (범위: 3.7 ~ 29.5세)까지 장기간 추적관찰 하였을 때, 최종적으로 저신장이 19명 (44.2%)에서 관찰되었으며, 간선종이 16명, 간암이 1명에서 발생하였다. 단백뇨, 현미경적 혈뇨, 고혈압, 신석 등의 신장 질환이 10명에서 동반되었고, 그 외에 골절, 경련 및 혼수, 발달장애, 죽종 (atheroma)이 동반된 비장 동맥류 파열, 뇌실 내 출혈, 뇌경색 등이 관찰되었다. 1b형 환자에서는 열증성 장질환 소견과 반복적인 식도 칸디다증이 각

각 1례에서 관찰되었다(Table 2).

4. 장기적 예후로서의 간선종 및 간암

1) 당뇨병 제1형에서 간선종의 임상양상: 전체 43

Table 2. Long-term Outcome of Glycogen Storage Disease Type 1

Organ	Complication	Number (%)
Liver		16 (37.2)
	Hepatic adenoma	16
	Hepatocellular carcinoma	1
Kidney		10 (23.3)
	Nephrocalcinosis	4
	Proteinuria	3
	Microscopic hematuria	2
	Hypertension	2
	Hypercalciuria	2
Others		19 (44.2)
	Short stature	2 (4.7)
	Osteopenia & Fracture	4 (9.3)
	Seizure	2 (4.7)
	Coma	3 (7.0)
	Developmental delay	1 (2.3)
	Intracranial germinoma	1 (2.3)
	Intracranial hemorrhage & Brain infarct	1 (2.3)
	Splenic artery aneurysmal rupture	1 (2.3)
	Inflammatory bowel disease	1 (2.3)
	Recurrent esophageal candidiasis	1 (2.3)

명 중 16명(37.2%)의 환자에서 간선종이 발생하였으며, 남녀비는 남아 12명, 여아 4명이었다.

간선종이 처음 발견된 나이는 평균 14.2 ± 4.1 세(범위: 7.9~25.7세)였다. 간선종은 대부분 10세 이후의 연령에서 발생하였고, 환자들의 연령이 증가함에 따라 간선종의 발생이 증가하는 경향을 보였으나 이는 0.05 유의수준에서는 차이가 없었고 경계역에서 유의한 차이가 인정되었다($p=0.053$)(Fig. 3).

간선종이 발생하지 않았던 나머지 27명의 마지막 외래추적 시 나이는 평균 11.2 ± 4.9 세(범위: 3.7~24.3세)였다.

처음 발견 시 선종의 개수가 1개인 경우는 2례에 불과하였고, 처음부터 다발성 선종인 경우가 14례(87.5%)였다.

간선종의 발생과 관련되어 1명에서 우상복부 통증을 호소하였으나 다른 15명의 환자에서는 별다른 증상이 없었다. 간선종의 합병증으로서 종양 내 출혈이 1례에서 있었고, 간암이 1명에서 발생하였다.

간선종이 발생하였던 당뇨병 제1형 환자들에게 간선종의 치료 및 간암 발생의 예방을 위한 내과적 치료로서 대부분의 환자에게 생육수수 전분을 지속적으로 투여하였는데, 생육수수 전분을 섭취하지 않았던 1명의 환자에서는 26.5세에 간암이 발생하였다.

간암이 발생하였던 환자는 이에 대한 치료로서 간동맥 항암화학 색전술(transhepatic arterial emboliza-

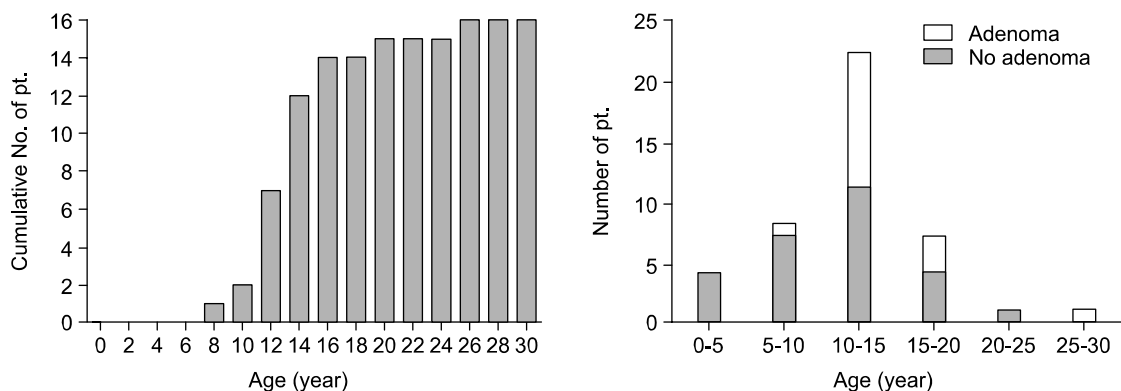


Fig. 3. The development of hepatic adenoma in glycogen storage type 1 patients during long-term follow-up.

tion)을 시행받았다.

2명의 환자에서 간선종 진단 후 간이식을 성공적으로 시행하였으며, 간선종의 외과적 절제술은 시행하지 않았다.

2) 간선종·간암의 발생에 영향을 미치는 위험요인: 대상 환자 43명 중에서 간선종이 발생한 환자들을 선종군(n=16)으로 분류하고, 간선종이 발생하지 않은 나머지 환자에서 연령에 대한 짝짓기를 시행하여 비선종군(n=16)을 선정하고 간선종 발생의 위험요인을 평가하였다(Table 3).

남녀 비율은 간선종군에서 남자가 우세하였으나 통계적으로는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.446$).

장기간 추적 관찰 시 신장질환이 선종군 중 7명(43.8%)에서 동반되었고, 비선종군의 1명(6.3%)에서 동반되어 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($p=0.037$; 교차비 11.667, 95% 신뢰구간=1.227~110.953).

마지막 방문 시 선종군의 37.5%인 6명과 비선종군의 62.5%인 10명이 3백분위수 미만의 저신장에 해

당되어 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.157$).

대상 환자의 대부분인 선종군의 15명(93.8%), 비선종군의 14명(87.5%)에게 생육수수 전분을 투여하였다($p=1.000$). 생육수수 전분 치료를 시작한 연령은 선종군이 9.1 ± 5.2 세인 반면, 비선종군은 3.0 ± 1.8 세로서 통계적으로 유의하게 선종군의 치료 시작 연령이 늦었다($p=0.003$).

문맥하공정맥 문합술을 시행 받은 14명 중 11명(78.6%)에서 평균 5.8 ± 4.2 년 후에 간선종이 발견되었다. 반면, 단락수술을 받지 않은 18명은 5명(27.8%)에서 간선종이 발생하여 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($p=0.004$; 교차비 9.533, 95% 신뢰구간=1.847~49.204).

단락수술을 시행 받은 14명 중 8명에서 수술 후 급격한 성장증가가 관찰되었는데, 이들 모두에서 간선종이 발생하였다. 반면, 수술 후에도 여전히 저신장이 유지된 6명 중 3명에서 간선종이 발생하였으나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다

Table 3. Comparison of the Clinical Profiles between Adenoma Group and Non-adenoma Group

	Adenoma (%)	Non-adenoma (%)	<i>p value</i>
Number of patients	16	16	
M : F	12 : 4	10 : 6	0.446
Kidney disease	7 (43.8)	1 (6.3)	0.037
Short stature	6 (37.5)	10 (62.5)	0.157
Hypercholesterolemia (>240 mg/dL)	9 (56.3)	9 (56.3)	0.833
Cholesterol level (mg/dL)	226.7 \pm 81.9	216.5 \pm 65.0	0.770
Hypoglycemia (<60 mg/dL)	9 (56.3)	6 (37.5)	0.273
Glucose level (mg/dL)	79.9 \pm 38.1	74.7 \pm 18.5	0.713
Hyperuricemia (>7.0 mg/dL)	9 (56.3)	8 (50.0)	0.550
Uric acid level (mg/dL)	7.3 \pm 2.0	7.6 \pm 2.5	1.000
Elevated alkaline phosphatase	4 (25)	1 (6.3)	0.121
Alkaline phosphatase (IU/L)	565.4 \pm 650.5	230.7 \pm 99.4	0.129
Abnormal LFT (ALT>40 IU/L)	7 (43.8)	13 (81.3)	0.013
ALT (IU/L)	58.1 \pm 47.3	119.9 \pm 99.5	0.019
Uncooked cornstarch	15 (93.8)	14 (87.5)	1.000
Age at first introduction of cornstarch therapy (year)	9.1 \pm 5.2	3.0 \pm 1.8	0.003
Shunt operation	11 (68.8)	3 (18.8)	0.004
Age at shunt operation (year)	9.1 \pm 3.1	11.8 \pm 1.2	0.170

($p=0.055$).

상기 인자들에 대해 다변량 분석을 시행하였을 때, 신장 합병증의 유무는 통계적으로 유의하였으며($p=0.031$; Exp(B)=26.075, 95% 신뢰구간=1.344~505.924), 단락 수술 여부는 비록 통계적 유의성이 없었으나 경계역에서는 유의한 차이가 있었다($p=0.062$).

간선종이 발생한 16명에서 시행한 혈청 α FP는 모두 5 ng/mL 이하였다. 간암이 발생하였던 환자의 혈청 α FP도 5 ng/mL 이하로 정상범위에 해당하였다.

혈액 검사 소견에서 고콜레스테롤혈증, 저혈당, 고요산혈증, alkaline phosphatase 상승 여부는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.833$, $p=0.273$, $p=0.550$, $p=0.121$).

선종군에서 처음 간효소치(ALT)는 155.7 ± 163.2 IU/L이었으나 간선종 진단 당시에는 58.1 ± 47.3 IU/L로 감소하여 통계적으로 유의한 변화를 보였고($p=0.015$), 이에 비해 비선종군에서는 ALT치가 처음에 166.5 ± 110.7 IU/L이었고 마지막 추적관찰 시에 119.9 ± 99.5 IU/L로서 통계적으로는 유의한 변화가 없었다($p=0.091$). 장기간 추적관찰 후 선종군의 7명(43.8%), 비선종군의 13명(86.7%)에서 간효소치 상승을 보여 통계적으로 유의하게 비선종군에서 간기능 검사의 이상소견을 보이는 경우가 많았다($p=0.013$).

고 찰

당원병 제1형은 1929년 von Gierke에 의해 처음 보고된 바 있는 상염색체 열성으로 유전되는 드문 선천성 대사질환으로서 100,000~400,000명당 1명으로 발생하는 것으로 알려져 있다.

당원병 제1형은 glucose-6-phosphatase complex의 결함에 의해 발생하는데, 1a형은 glucose-6-phosphatase에 결함이 있고 1b형은 translocase의 결핍이 있어 당원질 분해와 포도당 신생이 되지 않아 공복 시에 저혈당이 쉽게 초래되고 당원질이 간, 신장, 소장 등의 장기에 과다하게 축적된다¹⁾.

임상적으로는 동근 인형 같은 얼굴, 간비대, 성장부전, 저혈당, 고요산혈증, 고요산혈증, 고지질혈증

등의 소견을 특징으로 하는데, 당원병 제1형 환자들을 장기적으로 관찰하였을 때 이러한 대사장애의 결과로서 저신장, 골다공증에 의한 골절, 및 고혈압, 단백뇨, 신부전 등과 함께 간의 장기적 합병증으로서 간선종이 발생하고^{1,3)}, 일부에서는 간암으로 진행할 가능성이 있어 예후에 심각한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다^{4,7~9)}. 따라서 간선종의 발생여부는 당원병 제1형에서 장기적인 예후를 결정하는 중요한 요인이라 할 수 있다.

간선종은 간에 발생하는 비교적 드문 양성 종양으로서 주로 경구 피임약의 복용과 관련되어 발생하며, 드물게 당원병 제1형과의 관련성이 보고되어 왔다^{10,11)}.

당원병 제1형에서의 간선종 발생은 1955년 Mason과 Anderson에 의해 처음 기술되었는데²⁾, 당원병에서 간선종은 대개 사춘기나 그 이후에 발생하는 후기 합병증으로 알려져 있다⁶⁾. 본 연구에서 7.9세에 간선종이 발견된 환자가 있었으나, 이를 제외하고는 대부분 사춘기 연령에 해당되는 10세 이후에 간선종이 발생하였다. 또한 Rake 등¹⁾은 간선종의 유병률이 연령이 높을수록 증가하였다고 언급하였는데, 본 연구에서는 경계역에서 유의한 수준($p=0.053$)에서 이러한 경향을 확인할 수 있었다.

당원병 제1형으로 진단된 성인 환자들에서 간선종의 유병률은 연구에 따라 차이가 있지만 약 22%에서 75%에 이르는 것으로 보고되었다⁶⁾. 본 연구에서는 주로 소아 연령의 환자들을 대상으로 하였는데도 약 40%의 환자에서 간선종이 발견되어 간선종이 당원병 제1형의 비교적 흔한 장기적 합병증임을 확인할 수 있었다.

일반적으로 간선종은 임신 가능한 연령의 여자에서 호발하는 것으로 알려져 있으나, 당원병 제1형에서의 간선종은 흔히 다발성으로 발생하며 남자에서 호발한다고 보고되었다⁴⁾. 본 연구에서도 간선종은 대부분의 환자에서 다발성의 종괴로 발현하였고, 간선종이 발생한 환자들의 남녀비는 7 : 1로서 남자가 우세한 경향을 보였다.

지금까지 국내에서 보고된 간선종의 증례는 모두 10례 있으며^{9,10,12)}, 이 중 동반질환으로는 만성 B형

간염이 2례, 난소의 점액성 낭포상선종이 1례에서 있었고 흔히 알려진 바와 같은 경구피임제 복용의 병력은 확인되지 않았으나 류마티스 관절염으로 인해 장기간 스테로이드를 투여 받은 남자에서 발생한 다발성 간선종의 보고가 1례 있었다.

국내 보고된 간선종 중에서 2례가 당원병 제1형과 관련되어 발생한 경우였다. 당원병 제1형에 동반되어 발생한 간선종은 1994년 송 등¹³⁾에 의해 처음으로 국내에 보고된 바 있으며, 이후 김 등⁹⁾은 당원병 제1형으로 진단된 27세 남자에서 다발성 간선종과 함께 간암이 발생한 증례를 보고하였다.

간선종의 진단은 주로 방사선학적 검사에 의하며, 필요한 경우 조직학적 검사를 실시하여 확진하게 된다. 간선종을 조기에 정확하게 발견하고 진단하는 것은 당원병 제1형 환자에서 예후와 향후 치료 방침의 결정에 중요하다.

간선종은 대부분 복부 초음파에서 경계가 명확한 고에코의 종괴로 나타난다¹⁰⁾. 하지만, 간선종의 초음파 소견이 진단에 특징적이지는 않으므로 컬러 도플러 초음파나 전산화단층촬영을 시행하는 것이 간의 다른 국소적 병변과의 감별에 도움이 될 수 있다¹¹⁾. 복부 전산화단층촬영에서 간선종은 조영 증강을 보이는 저밀도 종괴로 나타나는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

이 외에 자기공명영상 T1-강조 영상에서 저신호 또는 등신호로 보이고, T2-강조 영상에서는 간실질에 비해 고신호의 종괴로 보이게 된다¹¹⁾. 또한 간동맥 혈관술에서는 대부분 혈관성 종괴이지만 일부에서 무혈관성으로 나타나는 것으로 알려져 있다. 자기공명영상술은 상대적으로 고가의 검사이며, 간동맥 혈관술은 매우 침습적인 검사방법인 까닭에 소아에서 간선종의 진단 및 추적 검사로서 이용하기에는 어려운 점이 있어 일반적으로 복부 초음파나 전산화단층촬영이 추천되고 있다.

본 연구에서 간선종의 발견 및 추적관찰은 주로 복부 초음파 검사 및 전산화단층촬영에 의하였으며, 간선종의 확진을 위하여 필요시 경피적 생검을 통한 조직검사를 실시하였다.

본 논문에서는 기존의 논문^{5,10)}에서의 보고와 마찬가지로 간선종이 발생하였던 모든 환자들의 α FP

이 정상범위에 해당되었다. 또한 간암이 발생하였던 1례에서도 α FP의 상승 소견은 보이지 않았다. 즉, α FP만으로는 당원병 제1형 환자에서 간선종 및 간암 발생 여부를 추적 관찰하는 데 한계가 있다고 하겠다.

본 연구의 결과에 의하면, 대부분의 생화학적 지표가 선종 발생 여부를 반영해 주지 못하였지만, 간 효소치에 있어서는 간선종이 발생한 환자들끼리 비교적 정상범위의 혈청 AST, ALT를 보이는 경우가 유의하게 많았다.

따라서 당원병 제1형 환자의 장기간 추적 시 간선종을 조기에 발견하기 위해서는 임상 증상, 복부 진찰 소견 및 생화학적 검사 소견을 종합하여 판단하고, 복부 초음파 또는 복부 전산화단층촬영을 정기적으로 시행하는 것이 필요하고 하겠다.

당원병 제1형에서 발생하는 간선종의 임상상에 대한 소아 연령에서의 연구는 전 세계적으로 거의 없어서^{3,5)}, 이로 인해 당원병 제1형에서 간선종의 발생에 관여하는 인자들에 대한 체계적인 연구가 지금까지 이루어지지 못하였다.

본 연구에서는 간조직 검사와 간조직 내 당원질 측정 및 효소검사를 통해 당원병 제1형으로 진단 받았던 43명의 환자들을 대상으로 장기간 추적관찰을 시행하여 간선종 발생 여부를 확인하고, 간선종 발생에 영향을 미칠 수 있는 위험요인들을 평가하여 보았다.

간선종 발생에 영향을 미치는 인자들을 조사하기 위하여 저자들은 우선 간선종의 발생 여부에 따라 환자들을 간선종군과 비선종군의 두 군으로 나누어, 연령이 보정된 두 군 간에 여러 인자들의 영향을 평가하여 보았다.

본 연구에서 간선종은 문맥하공정맥 문합술을 시행 받았던 환자에서 통계적으로 유의하게 호발하였다. 즉, 단락수술을 시행 받았던 당원병 제1형 환자들은 수술을 안 받은 환자들에 비해 간선종이 발생할 확률이 9.533배 높았으며 이러한 관련성은 통계적으로 유의하였다.

문맥하공정맥 문합술은 장에서 흡수된 포도당이 간을 통과하지 않고 직접 각 조직에 공급되도록 하

기 위해 당원병의 치료로서 초기에 시행되어 온 수술적 치료 방법이다¹⁴⁾. 그러나 문맥하공정맥 문합술은 수술에 따르는 위험성이 있을 뿐 아니라 생옥수수 전분 치료에 비해 저신장 등을 교정하는 효과가 적은 것으로 알려져 있어 최근에는 당원병의 치료로서 단독으로 적용하는 것이 추천되지 않는다^{15,16)}.

단락 수술은 생옥수수 전분 치료에 대한 순응도가 좋지 않은 환자에 있어 도움이 될 수도 있으나, 단락 수술을 시행함으로써 간선종의 발생을 증가시킬 가능성이 있으므로 식이 치료나 약물 치료를 시행치 않고 과거와 같이 단락수술만을 시행하는 것은 장기적으로 보았을 때 바람직하지 않다.

이와 함께 본 연구에서는 간선종이 발생하였던 환자들이 통계적으로 유의하게 생옥수수 전분 치료를 늦게 시작하였던 사실을 확인할 수 있었다. 이로 부터 당원병 제1형 환자에서 지속적인 혈당 유지를 위한 생옥수수 전분 치료의 조기 도입 여부가 간선종 발생에 상당한 영향을 미침을 알 수 있었다.

당원병 제1형의 치료는 일차적으로 공복 시 저혈당을 방지하는 것이 목적이라고 할 수 있는데, 생옥수수 전분 치료는 장으로부터의 흡수를 지연시켜 지속적으로당을 공급하여 혈당을 비교적 일정하게 유지할 수 있게 한다^{15,16)}. 생옥수수 전분 치료는 환자들의 대사 상태를 교정함으로써 생화학적 이상 소견을 정상화시키고 간선종 및 다른 장기적 합병증을 줄이는 데 도움이 될 것으로 여겨진다. 반면, 초기에 생옥수수 전분 치료를 도입하였던 일부 보고에서는 장기간 추적관찰 시에 29%에서 50%에 이르는 간선종이 발생하여 엄격하게 식이 치료를 하더라도 간선종은 여전히 문제로 남을 수 있다고 언급하였다^{17,18)}.

본 연구의 결과에서 저자들은 간선종의 생옥수수 전분 치료 시작 연령이 비선종군에 비해 유의하게 늦다는 것을 확인할 수 있었다($p=0.003$). 또 본 연구에서는 생옥수수 전분 치료를 5세 이전에 시작한 경우 장기간 추적관찰을 하였을 때 16.7% (4/24명)에서만 간선종이 발생하였지만, 5세에서 10세 사이에 생옥수수 전분을 투여하기 시작한 경우 42.9% (3/7명)의 환자에서 간선종이 발생하고, 10세가 지난 후

에 생옥수수 전분 치료를 시작하게 되면 환자의 75% (9/12명)에서 간선종이 발생하여 생옥수수 투여 시작 시기에 따라 뚜렷한 차이를 보였다($p=0.001$).

따라서 본 연구의 결과에 의하면, 지속적인 혈당 유지를 위한 생옥수수 전분 투여를 되도록 초기에 시작하는 것이 간선종 예방에 매우 중요하다는 것을 알 수 있었다.

간선종을 비롯한 당원병의 장기적 합병증을 줄이기 위해서는 환자들이 처음 내원하여 진단을 받을 당시부터 초기에 생옥수수 전분 치료 등의 도입을 고려하여야 한다. 또한 이미 간선종이 발생한 경우라 하더라도, 본 연구에서의 경우처럼 생옥수수 전분 치료를 꾸준히 받지 않는 경우에는 간선종에서 간암으로 진행되는 경과를 보일 수 있으므로, 가능하면 생옥수수 전분 치료를 지속적으로 시행하는 것이 환자에게 도움이 될 것이다.

또한 본 연구에서는 당원병 제1형 환자들을 장기간 추적관찰 하였을 때, 신장 합병증이 간선종군의 45% 정도에서 발생한 반면, 간선종이 없는 군에서는 10% 미만에서 병발하여 신장 합병증 발생이 간선종 발생과 연관함을 알 수 있었다.

당원병 제1형 환자에서 신장 질환은 대개 간선종과 비슷한 시기인 사춘기에 병발하기 시작하는 장기적 합병증으로서, 고혈압, 단백뇨, 신기능 이상, 신석 등을 보일 수 있고 일부에서는 신장 질환이 진행하여 신장 이식을 필요로 하는 경우도 있다고 보고되었다¹⁾.

신장 질환의 발생기전에 대해 지금까지 명확히 규명된 바가 없으나¹⁹⁾ 본 연구의 결과로부터 유추컨대, 당원병 제1형에서 간선종 발생과 신장 합병증이 발생하는 기전이 유사하여 간선종이 생긴 환자에서 신장 합병증이 함께 동반되어 있는 경우가 많았던 것으로 추정된다.

간선종의 발생 기전은 아직까지 명확히 밝혀지지 못하였으며, 몇몇 연구에서 가설로서 제시된 바가 있다.

이 중 Bianchi에 의해 제시된 세 가지 가설에 의하면, 당원병 제1형 환자에서 글루카곤/인슐린 불균형이나 EGF (epidermal growth factor), norepinephrine,

vasopressin, TGF- α , TGF- β 등의 성장인자들의 영향, 세포 내 글리코겐 과부하, 그리고 ras나 myc와 같은 원발암유전자(protooncogene)가 활성화되는 기전으로 간선종이 발생한다고 하였다⁴⁾.

또한 Ockner 등은 지방산 대사의 장애에 의해 간선종이 생긴다고 주장하였는데, 이들에 의하면 당원병에서는 과도하게 생성된 지방산이 미토콘드리아외의 경로, 즉 과산화소체(peroxisome)에서의 산화 과정을 거쳐 과산화수소 및 발생기 산소를 생성하여 유전자 발현 또는 DNA 돌연변이를 유발하게 되므로 이에 의해 간선종이 발생할 수 있다고 하였다²⁰⁾.

본 연구의 결과에서 간선종은 대개 사춘기 연령에서 발생하였는데, 저자들은 단락수술을 시행받았던 환자들에서 간선종이 호발하는 경향이 있으며, 생육수수 전분 치료를 늦게 시작하거나 투여하지 않은 경우 간선종이 보다 호발한다는 사실을 확인할 수 있었다.

이러한 소견을 종합해 보았을 때 아직까지 뚜렷하게 간선종 발생의 기전에 대해 결론지어진 바는 없으나, glucose-6-phosphatase complex의 결함에 의해 생긴 저혈당, 세포 내 당원질 축적 등이 교정되지 않고 지속되는 상태에서 어떤 원인(사춘기, 단락수술 등)에서든 체내 호르몬 또는 대사환경의 급격한 변화가 당원병 제1형에서의 간선종 발생에 영향을 줄 가능성이 있다고 하겠다. 당원병 제1형에서 간선종의 발생 기전에 대한 보다 명확한 설명을 위해서는 향후 이에 대한 전향적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

당원병 환자에서 일단 간선종이 진단되면, 선종의 출혈 또는 악성화의 위험성을 고려하여 수술적 치료를 고려해야 한다. 일반적으로 당원병 제1형에서 발생한 간선종의 경우 종괴만을 절제해 내는 수술 방법은 간선종이 재발할 가능성이 많아 추천되지 않으며, 일단 생육수수 전분 복용과 같은 내과적 치료를 지속하면서 간 부분 절제술 또는 간이식을 시행하는 것이 바람직하다.

당원병 제1형의 치료에 있어 간이식은 식이 치료가 실패한 경우나 간선종이 발생한 경우에 고려하게 되는데^{21,22)}, 본 연구의 환자 중 간선종이 확인되

었던 2명은 각각 13.3세와 14.7세 경에 간이식 수술을 시행 받았으며 이후 별문제 없이 외래에서 추적 관찰 중이다. 아직까지 당원병 제1형에서의 간이식의 경험에 대한 보고가 그리 많지는 않으나, 간이식은 간선종에 대한 치료뿐만 아니라 지금까지 알려진 당원병 제1형의 유일한 완치 방법으로서 의의가 있다고 하겠다.

본 연구에서 당원병 제1형 환자들을 장기간 추적 관찰 하였을 때, 일부 환자들에서 간선종이 발견되고, 이 중 1명에서 조기에 간암이 합병되어 당원병 제1형에서 간선종과 간암의 발생여부가 예후에 매우 중요함을 알 수 있었다.

결론적으로 간선종과 간암은 당원병 제1형 환자를 장기간 추적관찰할 때 흔히 발생하는 합병증이므로 규칙적인 추적관찰을 통한 조기 발견과 식이요법의 조기 도입이 당원병 제1형의 합병증을 예방하고 조절하는 데 필요하다고 하겠다.

요 약

목 적: 당원병 제1형은 어린 소아연령에서 발현하는 가장 심한 형태의 당원병이다. 장기간 관찰시 일부 환자에서 간선종이 발생하고 드물게 간암이 합병되어 예후에 심각한 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있지만, 아직까지 이에 대한 연구가 거의 이루어지지 못하였다. 본 연구에서는 한국의 당원병 제1형 환자들의 추적관찰을 통해 간선종과 간암 발생의 측면에서 당원병 제1형의 장기적인 예후를 살펴보고자 하였다.

방 법: 1982년 3월에서 2003년 2월까지 서울대병원 소아과에서 간 조직 검사 및 효소검사를 통해 당원병 제1형으로 진단된 43명의 환자(제1a형 40명, 제1b형 3명)를 대상으로 하였다. 복부 초음파, 전산화단층촬영 또는 자기공명영상을 시행하여 간선종의 발생여부를 관찰하였으며, 간의 종괴가 확인된 경우 가능하면 조직검사를 시행하여 간선종 및 간암을 확진하였다. 간선종 발생에 관여하는 위험요인을 알아보기 위하여 간선종이 발생한 환자를 연령에 대해 짝짓기를 시행하여 선종군과 비선

종군에서 여러 임상 지표를 비교하였다.

결 과: 1) 전체 43명 중 16명(37.2%)에서 간선종이 발생하였는데, 간선종이 처음 발견된 나이는 평균 14.2 ± 4.1 세(범위: 7.9~25.7세)였다. 처음 발견시 다발성 선종인 경우는 14례(87.5%)였다. 2) 간선종이 발생하였던 선종군($n=16$)과 비선종군($n=16$)을 비교하였을 때, 신장질환이 선종군에서는 7명(43.8%)에서 동반되고, 비선종군에서는 1명(6.3%)에서 병발하여 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($p=0.037$; 교차비 11.667, 95% 신뢰구간=1.227~110.953). 저신장은 선종군 6명(37.5%)과 비선종군의 10명(62.5%)에서 관찰되어 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.157$). 당원병 제1형 환자의 대부분에서 생육수수 전분 치료를 시행하였는데, 생육수수 전분 치료를 시작한 연령은 선종군이 9.1 ± 5.2 세인 반면, 비선종군은 3.0 ± 1.8 세로서 통계적으로 유의하게 선종군의 치료 시작 연령이 늦었다($p=0.003$). 문맥하공정맥 문합술 시행 당시의 연령 차이가 없는 상태에서($p=0.170$), 선종군의 11명(68.8%)과 비선종군의 3명(18.8%)에서 단락수술을 시행받아 두 군간에 유의한 차이를 보였다($p=0.004$; 교차비 9.533, 95% 신뢰구간=1.847~49.204). 고콜레스테롤혈증, 저혈당, 고요산혈증 등의 여부는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.833$, $p=0.273$, $p=0.550$). 3) 25.7세에 간선종이 발견되었던 1명은 26.5세에 간암으로 진단되어 간동맥 항암 화학 색전술을 시행 받았다.

결 론: 간선종은 당원병 제1형 환자들을 장기간 추적관찰 하였을 때 비교적 흔하게 발생하는 합병증으로서, 일부에서 악성화 될 가능성이 있어 중요성이 매우 크다. 당원병 제1형 환자들의 장기적 예후를 위해서는 생육수수 전분 치료의 조기 도입과 규칙적인 추적관찰을 통한 간선종의 조기 발견이 필요하다.

참 고 문 헌

- 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* 2002;161:S20-34.
- 2) Mason HH, Andersen DH. Glycogen disease of the liver with hepatomata: case report with metabolic studies. *Pediatrics* 1955;16:785-99.
- 3) Smit GPA, Fernandes J, Leonard JV, Matthews EE, Moses SW, Odievre M, et al. The long-term outcome of patients with glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:411-8.
- 4) Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 1993;152:S63-70.
- 5) Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:276-9.
- 6) Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002;161:S46-9.
- 7) Limmer J, Fleig WE, Leupold D, Bittner R, Ditschneit H, Berger HG. Hepatocellular carcinoma in type I glycogen storage disease. *Hepatology* 1988;8:531-7.
- 8) Conti JA, Kemeny N. Type Ia glycogenosis associated with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992;69:1320-2.
- 9) 김태현, 김경아, 임영석, 강경훈, 이효석, 김정룡. 당원 축적병에서 발생한 간세포암 1예. *대한소화기학회지* 2001;38:215-9.
- 10) 최남수, 김병호, 이성배, 정일우, 동석호, 김효종 등. 국내에서 보고된 간세포 선종에 대한 임상적 고찰. *대한내과학회지* 1998;54:627-32.
- 11) Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001;21:877-92.
- 12) 유희철, 김중훈, 김재천, 문우성, 이정민, 조백환. 장기 간 스테로이드 투여 후 발생한 다발성 간선종. *한국간담체외과학회지* 2000;4:221-5.
- 13) 송상용, 김철우, 김용일, 서정기. 당원축적병에 발생한 다발성 간세포선종. *대한소화기병학회지* 1994;26:586-91.
- 14) Starzl TE, Putnam CW, Porter KA. Portal diversion for the treatment of glycogen storage disease in humans. *Ann Surg* 1973;178:306-14.
- 15) Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type 1 glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1984;310:171-5.
- 16) 이선영, 서정기. 소아의 간성 당원축적증에서 생육수

1) Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagno-

- 수전분의 치료 효과에 대한 연구. 대한소아과학회지 1995;38:36-46.
- 17) Wolfsdorf JJ, Crigler JF Jr. Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:136-43.
 - 18) Weinstein DA, Wolfsdorf JJ. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 2002;161:S35-9.
 - 19) Wolfsdorf JJ, Laffel LM, Crigler JF Jr. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:559-68.
 - 20) Ockner RK, Kaikaus RM, Bass NM. Fatty-acid metabolism and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: review and hypothesis. *Hepatology* 1993;18:669-76.
 - 21) Faivre L, Houssin D, Valayer J, Brouard J, Hadchouel M, Bernard O. Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:723-32.
 - 22) Matern D, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999;158:S43-8.