

반복적인 가래 기침을 주소로 내원한 9세 여아에서 발견된 낭성섬유증 1례: CFTR 유전자 변이 D339Y, Q220X

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소, 약리학교실*, 영상의학교실†

김민정 · 강정완 · 이지현* · 김경원 · 손명현 · 이민구* · 김명준† · 김규언

=Abstract=

A case Report of a Classic Cystic fibrosis Pediatric Patient in Korea Carrying Very Rare CFTR Gene Mutations (D993Y and Q220X)

Min Jung Kim, M.D., Jung Wan Kang, M.D., Ji Hyun Lee, Ph.D.*,
Kyung Won Kim, M.D., Myung Hyun Sohn, M.D., Min Goo Lee, M.D.*,
Myung-Joon Kim, M.D.[†], and Kyu-Earn Kim, M.D.

Department of Pediatrics and Institute of Allergy, Department of Pharmacology,
Department of Diagnostic Radiology[†], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disease in Caucasian. Cystic fibrosis is caused by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations that lead to dysfunction of chloride ion channel regulations in the epithelium. Cystic fibrosis can affect multiple organ functions, resulting in various signs and symptoms. Typically, chronic airway infection, maldigestion, failure to thrive, and male infertility can occur. There are approximately 1800 CFTR gene mutations which have been identified thus far. However, there are only a few types of mutations reported in Korea because the prevalence of the disease is different among ethnicities and nations. Despite its rarity, reports of CFTR mutations or diagnosed patients on the rise. Therefore, we have to detect better outcomes as early as possible based on a precise understanding of the disease entity. We report a 9-year-old girl carrying D339Y and Q220X gene mutations, as the first case report of a D339Y mutation in Korea. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2011;21:61-66]

Key Words : Cystic fibrosis, CFTR gene mutation, Korea

서 론

낭성섬유증(Cystic fibrosis, CF)은 상염색체 열성 유전 질환으로 7번 염색체 장완에 위치하는 낭성섬유증 막전도 조절 유전자(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)의 변이에 의해 나타난다. CFTR

유전자는 폐, 부비동, 췌장, 생식기내 상피세포의 염소 이온 통로(chloride channel) 기능에 관여하는 유전자이다. 따라서 CFTR 유전자 변이로 인한 낭성섬유증은 염소 이온 통로의 양적 또는 기능적 저하로 인해 땀샘을 비롯한 호흡기와 췌장을 포함한 소화기계, 생식기계의 외분비샘 이상을 초래하여 다양한 임상 증상을 유발하게 된다.¹⁻⁴⁾ 즉, 반복적인 호흡기 감염과 소화불량, 성장 부진 및 남성 불임 등의 다양한 임상경과를 보이며, 이 중 만성 기침과 가래, 부비동염, 반복되는 폐렴 등의 호흡기 증상이 가장 대표적인 증상이며 예후에 관여하는 가장 중요한 요소로 알려져 있다.³⁾

접수: 2010년 11월 2일, 승인: 2011년 3월 9일
책임저자: 손명현, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)2228-2062 Fax: 02)393-9118
E-mail: mhsohn@yuhs.ac

낭성섬유증 유병률은 국가, 인종 별로 큰 차이를 보이고 있다. 낭성섬유증은 백인에서 가장 흔한 유전 질환 중 하나로 2,000–4,000명의 출생아 중 1명 나타나 신생아 선별검사를 시행하고 있다. 그러나 아시아인에게는 매우 드물어 90,000명 중 1명으로 추정된다.⁵⁾ 특히 우리나라의 경우 현재까지 몇몇 증례 보고만 있었을 정도로 드문 질환이다.^{14–20)}

낭성섬유증을 진단하기 위해서는 첫째, 만성 호흡기 질환이나 소화 불량에 따른 성장 저하, 남성 생식기 이상 등의 특징적인 임상 경과를 보이거나, 둘째, 가족 중 낭성섬유증 환자가 있는 경우, 또는 셋째, 신생아 선별검사상 양성인 경우 중 한 가지를 만족해야 한다. 여기에 CFTR 유전자 이상, 땀 염소 농도 60 mEq/L 이상, 또는 비강 상피 세포에서의 이온 전달 이상을 확인한 경우에 낭성섬유증으로 진단할 수 있다.^{1–4)}

본 증례에서는 반복되는 호흡기 증상을 주소로 내원한 9세 여아에서 땀 염소 농도 검사로 낭성섬유증을 진단받고 유전자 검사를 통해 서로 다른 2개의 CFTR 유전자 변이가 확인된 1례에 대하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 아: 이○○, 여아, 9년 8개월

주 소: 4년 전부터 반복되는 기침, 가래

과거력 및 가족력: 재태주령 38주, 출생체중 2.5 kg으로 정상 질식분만 하였으며 주산기 문제는 없었다. 생후 3일경부터 반복되는 구토로 생후 10일째 타병원 소아외과 입원하

여 태변성 장폐색증(meconium ileus) 진단 하에 장절제술 및 회장루 시행받았다. 생후 1개월 경 폐혈증으로 타병원 입원 치료 받았고 생후 3개월에는 폐렴으로 타병원 입원하여 기도 삽관 및 기계 호흡치료 받은 과거력 있으며 생후 5개월과 6세, 7세에도 5차례 폐렴으로 본원에서 입원치료 받았다. 생후 5개월 폐렴 입원치료 중 원인 불명의 저나트륨혈증 및 저염소혈증 지속되는 소견 보였으나 보존적 치료 후 회복되었다. 환아는 이후 저신장으로 외래 추적 관찰 중이었다. 예방 접종은 예정대로 시행하였으며 가족력 상 특이 소견 없었다.

현병력: 4년 전 천식 진단 받고 외래에서 추적관찰 중이다가 2년 전부터 fluticasone propionate/salmeterol 50/100 µg 하루 2회 흡입하면서 조절하던 환아로 가래 기침이 호전과 악화가 반복되어 외부병원에서 시행한 흉부 방사선 사진 상 결핵 의심되어 내원하였다.

진찰 소견: 내원 당시 몸무게 24 kg (10–25 백분위수), 신장 132 cm (10–25 백분위수)였고 활력 징후상 특이 소견 없었다. 환아는 아파 보이지 않았고 창백하거나 청색증도 없었다. 흉부 소견상 호흡음은 다소 거칠고 양측으로 경도의 천명음이 들렸으나 흉곽 함몰은 보이지 않았다. 그 외 다른 이상 소견은 보이지 않았다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 말초 혈액 소견상 혈액소 14.1 g/dL, 적혈구 용적 41%, 백혈구 15500/mm³ (중성구 71%, 림프구 23%, 단핵구 3%, 호산구 0.6%), 혈소판 422,000/mm³ 이었으며 일반 화학 검사상 특이 소견 없었다. 투베르쿨린 검사(Tuberculin test)는 음성이었고 결핵균 특이 항원 자극 QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube (QFT-G IT, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria,

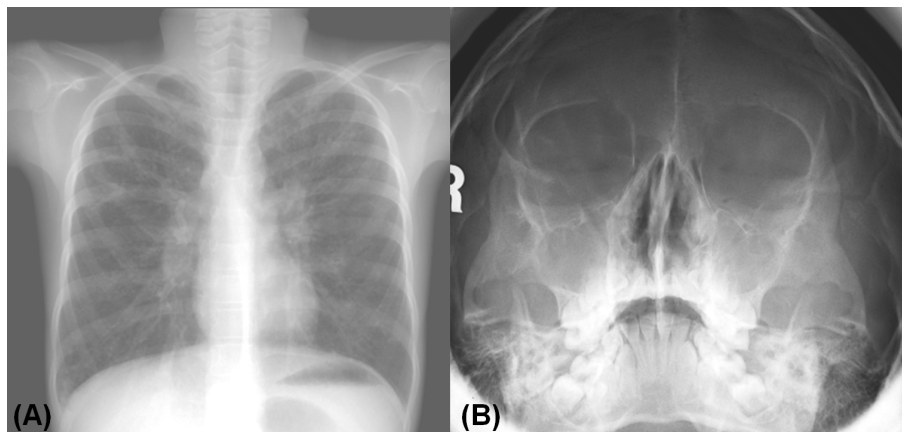


Fig. 1. (A) Plain chest X-ray shows diffuse nodular densities in both lungs. (B) Water's view shows both maxillary sinusitis.

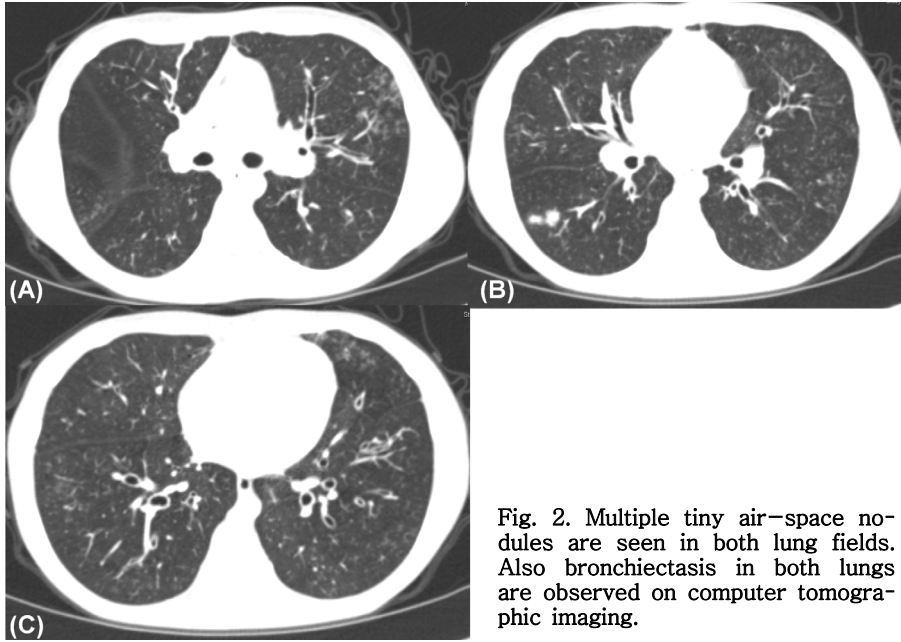


Fig. 2. Multiple tiny air-space nodules are seen in both lung fields. Also bronchiectasis in both lungs are observed on computer tomographic imaging.

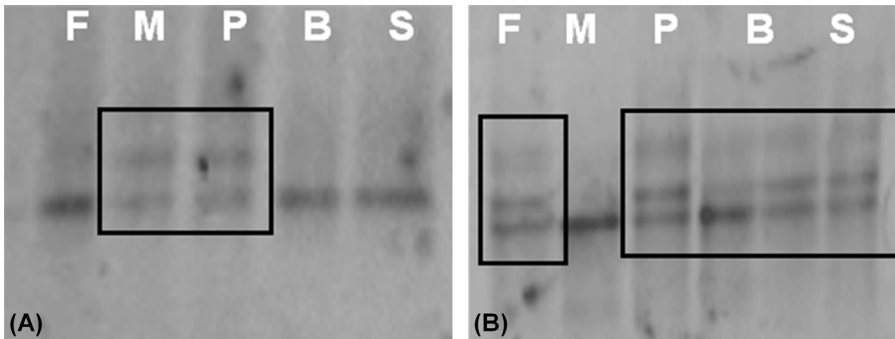


Fig. 3. Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) results of the patient and her family. (A) There are single nucleotide polymorphisms (SNPs) in exon 6a of M and P. (B) There are SNPs in exon 16 of F, P, B and S. Abbreviations : F, father; M, mother; P, patient; B, brother; S, sister

Australia) 결과도 음성이었다. 가래 검사상 항산균(acid fast bacillus, AFB) 도말 검사 음성, 결핵균 배양 검사도 음성으로 나타났으나, 세균 배양 검사상 *Staphylococcus aureus*와 *Stenotrophomonas maltophilia*가 동정되었다.

방사선학적 소견: 흉부 방사선 사진상 폐는 과팽창되어 있었으며 양측으로 미만성 결절상 음영이 관찰되었다.(Fig. 1A) 고해상 전산화 단층촬영에서는 폐 실질 내 작은 공기 음영 결절과 기관지 벽 두께 증가 및 기관지확장증이 관찰되었다.(Fig. 2) 우상엽에서는 분절하성 무기폐가 관찰되었으며 우하엽에는 점액전 형성 소견도 보였다. 부비동 사진에서는 양측 만성 상악동염 소견이 관찰되었다.(Fig. 1B)

땀 염소 농도 검사: 양측 상완에서 30분 동안 땀을 채취하여 왼쪽에서 238 μ L, 오른쪽에서 229 μ L의 땀을 채취할 수 있었다. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에 의거하여 5분간 pilocarpine iontophoresis를 시행하였고 Mercurimetric titration법으로 측정⁶⁾한 결과 땀 염소 농도는 왼쪽 71.1 mmol/L, 오른쪽 71.1 mmol/L, 평균 71.1 mmol/L로 낭성섬유증에 합당한 소견을 보였다. 환자 오빠의 땀 염소 농도는 37.2 mmol/L, 아빠는 24.6 mmol/L로 음성이었고, 엄마와 여동생은 검사하지 않았다.

유전학적 소견: 변이 유전자를 검출하기 위한 denatur-

ing gradient gel electrophoresis (DGGE)를 시행하여 CFTR 변이 위치를 확인한 뒤 확인된 부분의 염기서열을 분석하였다.(Fig. 3)¹²⁾ 본 환자의 경우, CFTR 유전자에서 Q220X와 D993Y, 2개의 변이가 발견되었다. 부모의 CFTR 유전자 검사까지 함께 시행한 결과 Q220X는 엄마로부터, D993Y는 아빠로부터 유전된 것을 확인할 수 있었다.(Fig. 4)

고 찰

낭성섬유증은 미국의 경우 그 수가 전체 인구 중 3만 명 정도 인 것으로 알려져 있으나 미국 내에서도 흑인은 15,000명에 1명, 아시아계는 30,000명에 1명 꼴로 인종에 따른 차이를 보인다.⁵⁾ 지역적으로는 북미와 유럽 중심으로 나타나고 동아시아의 경우 특히 드물어 일본에서는 이 질환

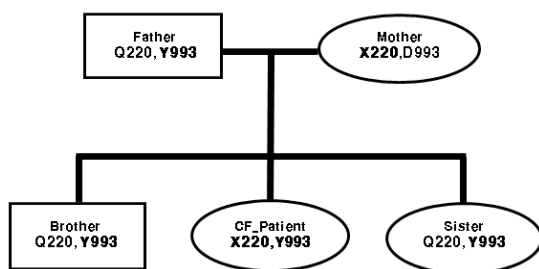


Fig. 4. A pedigree of the patient diagnosed as cystic fibrosis. 2 kinds of disease-causing mutations are found in this patient. Q220X mutation is from her mother, and D993Y came from her father. In the other words, her parents are unaffected carriers. She has 2 siblings possessing D993Y. Both of them are not only the unaffected but also carriers.

의 유병률을 35,000명에 1명 정도로 추정^{7, 8)}하고 있다. 중국의 경우, 과거 20년 동안 불과 20여개의 증례 보고가 있었다.⁹⁾ 또한 전세계적으로 1800여 개의 CFTR 변이 유전자 보고¹¹⁾되었지만 이 역시 인종별, 지역별로 유형 및 분포에 차이가 있으며¹⁰⁻¹²⁾ 국내에서는 현재까지 15개의 변이가 보고되었다. 이 중 전세계적으로 변이 유전자의 70% 이상을 차지하는 $\Delta F508$ ^{2, 3)}은 단 1차례 보고되었다.

본 증례에서 환아는 출생 직후 태변성 장폐색증으로 수술 받았고 폐렴으로 여러 차례 입원치료를 받은 과거력이 있었으며 천식으로 진단받고 흡입 치료를 받는 중이었다. 만성적인 가래 기침 외에 지방변이나 영양 불균형 소견은 없었다. 고해상 단층 촬영을 통하여 만성 호흡기 질환으로 진행하고 있음을 알 수 있었고 땀 염소 농도 검사로 낭성섬유증을 진단하였다. 추가적인 유전자 검사를 통해 D993Y, Q220X 2개의 변이가 확인되었다. D993Y 변이 유전자는 exon16에 위치하며 1995년 프랑스에서 발표¹¹⁾된 이후 보고된 바 없고 우리나라에서는 처음 보고되는 것으로 그 의미가 있다. 또 다른 Q220X변이 유전자는 exon6a에 위치하고 1994년 영국에서 처음 보고¹³⁾된 이후 프랑스와 우리나라에서 각각 1차례씩 추가 보고된 바 있다.¹⁴⁾ 가족 내 비슷한 증상을 보이거나 검사 결과 이상은 없었다.

현재까지 우리나라에서 보고된 7개의 증례¹⁴⁻²⁰⁾를 검토한 결과, 이 중 5명은 본 환아와 같이 만성 호흡기 감염을 주소로 내원하였고 이 중 1명은 태변성 장폐색증으로 수술 받은 과거력¹⁸⁾도 있었다. 대상 환아의 연령이 너무 어려거나¹⁷⁾ 전반적인 상태가 좋지 않아¹⁸⁾ 땀 염소 검사를 시행하지 않은 경우가 2명 있었으며 임상 증상 및 땀 염소 농도 검사상 낭성섬유증으로 진단되었으나 유전자 검사상 질병과 관련 없는 다형성만 확인¹⁶⁾되었거나 하나의 변이 유전자

Table 1. Summary of Cystic Fibrosis Pediatric Patients Reported in Korea

Case	Age at diagnosis	Sex	Sweat chloride test	Genetic analysis	Clinical history	Mutation
1 ¹⁵⁾	4 mo	M	(+)	not evaluated	Meconium ileus, Chronic cough	not evaluated
2 ¹⁶⁾	9 yr	F	(+)	(+)	Chronic cough, Poor growth	Q1291, IVS8 T5-M470V
	6 yr	F	(+)	(+)	Recurrent respiratory infection	polymorphism
3 ¹⁴⁾	15 yr	M	(+)	(+)	Recurrent respiratory infection	Q98R, Q220X
4 ¹⁷⁾	2 d	F	not evaluated	(+)	Meconium ileus only	Q98R, Q1352H
5 ¹⁸⁾	4 mo	M	not evaluated	(+)	Meconium ileus, Respiratory difficulty	c.263T>G, c.2089-2090insA
6 ¹⁹⁾	9 yr	F	(+)	(+)	Pancreatic insufficiency, Recurrent respiratory infection	c.1766+2T>C, c.3908dupA
7 ²⁰⁾	5 yr	F	(+)	(+)	Recurrent respiratory infection	L441P in one allele

Abbreviations : mo, month; yr, years; d, days; M, male; F, female

만 발견된 변이형 낭성섬유증 환자²⁰⁾도 각각 1명씩 있었다. 반면, 본 증례와 같이 전형적인 임상 증상 및 경과를 보이며 땀 염소 농도 검사에서 낭성 섬유증을 확인받고 서로 다른 2개의 변이 유전자까지 확인된 경우는 3명^{14, 16, 19)}이었다. (Table 1)

낭성섬유증은 광범위한 장기를 침범하여 증상을 유발하며 변이 발현 시기 및 진단 당시 연령, 증상 정도에 따라 다양한 예후⁴⁾를 보인다. CFTR 변이 유전자 유형에 따라 특이 장기 침범이 두드러지게 나타나는 경우도 있지만 최근 연구에 따르면 같은 유전자 변이라 하더라도 증상의 발현 정도는 지역이나 인종, 환자의 나이에 따라 다르며 특히 질병이 진행할수록 유전적 영향 보다는 환경, 감염 등과 같은 인자들에 따른 영향이 예후에 더 크게 작용하는 것으로 나타났다.²⁶⁾

전형적인 낭성섬유증 환자는 영아기에는 태변성 장폐색, 지방변, 성장 부전을 보이나 확동기 연령으로 성장하면서 반복되는 호흡 감염이나 천식 증상을 보이며 청소년기 이후에는 만성 호흡기 질환, 인슐린 의존성 당뇨, 췌장염, 남성 불임 등으로 발현될 수 있다. 특히, 만성 호흡기 질환은 *S. aureus*나 *P. aeruginosa* 같은 세균성 폐렴이나 폐농양, 기관지확장증을 동반하고 폐섬유화로까지 진행할 수 있어 낭성섬유증 환자의 이환율과 사망률에 가장 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다.^{2, 4)}

발병률이 높은 미국과 유럽에서는 이미 신생아 선별 검사를 통한 조기 진단^{21, 22)}과 변이 유형에 대한 연구^{3, 5)} 적극적인 추적관찰로 평균 진단 연령은 6개월, 평균 수명 연령은 36.9세²³⁾로까지 발전하였다. 또한 진단된 환자 및 가족은 전문화된 기관에서 정기적인 추적관찰을 통해 영양 상태를 평가하고 2차적인 감염과 증상 발현을 예방하고 있으며 유전 상담을 시행^{24, 25)}하고 있다. 현재 우리나라의 경우 낭성섬유증에 대한 신생아 선별 검사를 시행하는 것은 비용-가치 측면에서 불합리하나 최근 증례 및 새로운 변이 유전자에 대한 보고가 증가하는 추세로 국내에서도 질환에 대한 이해가 필요하며 적극적인 진단 및 합병증을 예방하려는 노력이 필요하다.

본 증례와 같이 태변성 장폐색 등의 과거력이 있고 만성 호흡기 증상을 보이는 환자의 경우 가족력과 관계없이 땀 염소 농도 검사 등의 추가 검사를 통하여 낭성섬유증 여부를 확인해야 할 것이다. 낭성섬유증에 대한 적극적인 진단을 통하여 질병의 진행을 예방하고 환자의 삶의 질 및 예후 향상에 도움이 될 것으로 기대된다.

요 약

낭성섬유증은 막전도 조절 유전자의 변이에 의해 나타나는데 상염색체 열성질환으로 국가와 인종에 따라 발병률에 차이를 보이며 우리나라에서는 매우 드문 질환이다. 연령 및 침범한 기관에 따라 다양한 증상 및 경과를 보여 반복되는 기침이나 만성 부비동염, 소화불량 또는 성장 부진, 남성 불임까지 유발할 수 있으며, 점차 말단 장기로 진행하여 만성 호흡기 질환 및 췌장 기능부전 등의 치명적인 결과를 초래하기도 한다. 이미 미국이나 유럽에서는 신생아 선별검사를 통한 조기 진단 및 정기적인 추적 관찰, 유전 연구 등으로 진단 및 예후에 큰 변화를 보였으나 국내의 경우 몇몇 증례 보고만 있었다. 저자들은 반복적인 가래 기침을 주소로 내원했던 9세 여아에서 특징적인 임상 경과 및 땀 염소 농도 검사 양상을 보이며 2개의 CFTR 변이 유전자(Q220X, D993Y)가 확인된 낭성섬유증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Flume PA, Stenbit A. Making the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Med Sci 2008;335:51-4.
- 2) Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A, editors. Kendig's Disorders of the Respiratory tract in Children. 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007:866-72.
- 3) Moskowitz SM, Chimel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. Genet Med 2008;10:851-68.
- 4) Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. J Pediatr 2008;153: S4-14.
- 5) Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: A worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. Hum Mutat 2002;19: 575-606.
- 6) Legrys VA. Sweat testing for the diagnosis of

- cystic fibrosis : practical considerations. *J Pediatr* 1996;129:892-7.
- 7) Imaizumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. *Am J Med Genet.* 1995 Aug 28;58:161-8.
 - 8) Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nur* 1997;24:544-7.
 - 9) Li N, Pei P, Bu DF, He B, Wang GF. A novel CFTR mutation found in a Chinese patient with cystic fibrosis. *Chin Med J* 2006;119:103-9.
 - 10) Julian zielenski. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000;67:117-33.
 - 11) The Cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
 - 12) Lee JH, Choi JH, Namkung W, Hanrahan JW, Chang J, Song SY, et al. A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic disease. *Hum Mol Genet* 2003;12:2321-32.
 - 13) Shackleton S, Hull J, Dear S, Seller A, Thomson A, Harris A. Identification of rare and novel mutations in the CFTR genes of CF patients in Southern England. *Hum Mutat* 1994;3:141-51.
 - 14) Koh WJ, Ki CS, Kim JW, Kim JH, Lim SY. Report of a Korean patient with cystic fibrosis, carrying Q98R and Q220X mutations in the CFTR gene. *J Korean Med Sci* 2006;21:563-6.
 - 15) Moon HR, Ko TS, Ko YY, Choi JH, Kim CK. Cystic Fibrosis: A case presented with recurrent bronchiolitis in infancy in a Korean male infant. *J Korean Med Sci* 1988;3:157-62.
 - 16) Ahn KM, Park HY, Lee JH, Lee MG, Kim JH, Kang IJ, et al. Cystic fibrosis in Korean children: A case report identified by a quantitative pilocarpine iontophoresis sweat test and genetic analysis. *J Korean Med Sci* 2005;20:153-7.
 - 17) Hwang IO, Lee ES. A case of cystic fibrosis presented with meconium ileus in a female neonate. *Korean J Pediatr* 2007;50:1252-6.
 - 18) Ko JM, Kim GH, Kim KM, Hong SJ, Yoo HW. Identification of a novel mutation of CFTR gene in a Korean patient with cystic fibrosis. *J Korean Med Sci* 2008;23:912-5.
 - 19) Choe YJ, Ko JS, Seo JK, Han JJ, Shim JO, Koh YY, et al. Novel CFTR mutations in a Korean infant with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Korean Med Sci* 2010;25:163-5.
 - 20) Gee HY, Kim CK, Kim SW, Lee JH, Kim JH, Kim KH, et al. The L441P mutation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its molecular pathogenic mechanisms in a Korean patient with cystic fibrosis. *J Korean Med Sci* 2010;25:166-71.
 - 21) Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:928-33.
 - 22) Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: A systematic review and analysis. *J pediatr* 2006;149:362-6.
 - 23) Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2005. Bethesda, Maryland: Cystic fibrosis foundation 2006:17.
 - 23) Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: A systematic review and analysis. *J pediatr* 2006;149:362-6.
 - 24) Proesmans M, Vermeulen F, Boeck KD. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defects. *Eur J Pediatr* 2008;167:839-49.
 - 25) Mogayzel PJ Jr, Flume PA. Update in cystic fibrosis 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:593-44.
 - 26) Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000;117-33.