Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 48, No. 6, Jun, 2000

□증 례□

폐고혈압증을 동반한 제 I a형 당원병 1예

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학 교실, 의학 유전학 클리닉†

김은경, 유한욱†, 제갈양진, 전병민, 홍상범, 심태선, 임채만, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동, 이상도

= Abstract =

A Case of Type Ia Glycogen Storage Disease Associated with Pulmonary Hypertension

Eun Kyung Kim, M.D., Han Wook Yoo, M.D.†, Yang Jin Jaegal, M.D., Byung Min Jun, M.D., Sang Bum Hong, M.D., Tae Sun Shim, M.D., Chae-Man Lim, M.D., Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D., Sang-Do Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Genetics Laboratory†, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

A glycogen storage disease(GSD) type I is a metabolic disease caused by a deficiency in one of the components of the glucose-6-phosphatase(G-6-Pase) system. This disorder results in hypoglycemia, hepatomegaly, lactic acidemia, hyperlipidemia, and hyperuricemia. Common long(-)term complications include growth retardation, gout, hepatic adenomas, osteoporosis and renal disease. However the cardiovascular system is rarely involved, and only six cases of pulmonary hypertension associated with GSD I have been reported in the literature. We experienced a case of pulmonary hypertension with type I GSD. A 31-year-old man, who had discovered type I GSD and received portocaval shunt operation 22 years ago, was admitted to the hospital with the chief complaint of dyspnea. Echocardiographic examination and cardiac catheterization revealed severe pulmonary hypertension. Nitric oxide and oral prostacycline derivative(beraprost) were tried without acute favorable

Address for correspondence :
Sang-Do Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Asan Medical Center
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone : 02-2224-3140 Fax : 02-2224-6968 E-mail : sdlee@www.amc.seoul.kr

response. After one year with beraprost, dyspnea, exercise capacity and hemodynamic parameters were improved. We report this case with a review of the literature. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 973-979)

Key words : Pulmonary hypertension, Glycogen storage disease.

서 론

제 I 형 당원병은 글리코겐 분해 과정에 관여하는 효소 중 glucose6-phosphatase(이하G-6-P효소) system의 어느 한 부분의 결함에 의한 것으로 당원이 포도당으로 이용되지 못하고 간이나 다른 장기에 축적됨으로써 초래되는 선천성 탄수화물 대사장애 질환의 하나이다[1]. 제 I a형은 glucose6-phosphatase의 결함에 의한 것이며, 저혈당, 간종대, 유산혈증, 고지혈증, 고요산증 등이 동반된다. 이 질환의 만성 합병증으로는 성장 지연, 통풍(gout), 간 선종(hepatic adenoma), 골다공증, 신장질환 등이 알려져 있다. 제 II 형과 IIIa형, IV 형에서는 심근육을 침범하여 심근병증을 유발하게 되나 제 I 형에서는 심장을 침범하는 경우는 드물다. 특히 폐고혈압을 동반하는 경우는 외국에서는 6예정도가 보고되어 있다. 저자들은 최근 제 I a형 당원병에 동반된 폐고혈압 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 유○○, 31세 남자.

주 소 : 호흡 곤란

현병력 : 유아기에 성장 장애, 복부 팽만과 간종대가 있었으며 내원 22년 전 타병원에서 간 조직검사와 glucose-6-phosphatase활성도를 측정하여 당원병을 진단 받고 간문맥-하대정맥 단락 수술(portocaval shunt operation)을 시행 받았다. 내원 9년 전에 NYHA(New York Heart Association) functional class II 정도의 호흡곤란으로 본원을 방문하였다. 심초음파 검사상 우심방과 우심실이 확장되었고 grade IV 정도의 삼첨판 폐쇄 부전이 있었으며 우심방과 우심실의 압력차이는 110mmHg로 측정되어 폐고혈압의 소견을 보였다. 이후 추적관찰이 되지 않다가 내원 5년 전에 호흡곤란이 악화되어 다시 본원을 방문하였다. 심초음파상 우심방과 우심실이 확장되었고 우심실비대 및 중등도의 삼첨판 폐쇄 부전이 관찰되었고 우심방과 우심실의 압력차이는 96mmHg로 측정되었다. 복부 초음파와 전산화 단층촬영을 시행하였으며 간내에 다양한 크기의 다수의 간선종이 관찰되었다. 이후 환자는 추적관찰이 되지 않았다.

환자는 내원 1주일전부터 전신무력감과 함께 발열, 기침, 객담, 호흡곤란이 있어 1차 진료기관에서 치료를 받고 발열과 기침, 객담 등은 호전되었으나 호흡곤란이 NYHA functional class III 정도로 악화되어 본원으로 전원되었다.

과거력 : 특이사항 없음.

사회력 : 비흡연가. 회사원.

가족력 : 특이 사항 없음.

진찰 소견 : 내원 당시 키는 157.5cm였으며 체중은 53kg이었다. 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 90회/분, 호흡수는 22회/분, 체온은 36.8℃이었다. 흉부 청진상 양측하폐야에서 악설음이 청진되었으며 제2심음이 항진 되어 있었고 수축기 심잡음이 청진되었다. 복부 진찰상 간종대가 관찰되었으며 양 하지에 함몰부종이 동반되어 있었다.

검사실 검사 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 15,700/mm^3, 혈색소 15.4g/dl, 적혈구 용적 46.1%, 혈소판 304,000/mm^3이었다. 혈청 생화학 검사상 요산치 11.2mg/dl, 유산치 69.9mg/dl로 증가되어 있었으며 중성지질은 98mg/dl로 정상 범위였다. 총단백질 6.2g/dl, 알부민 2.9g/dl, AST 84 IU/L, ALT 43 IU

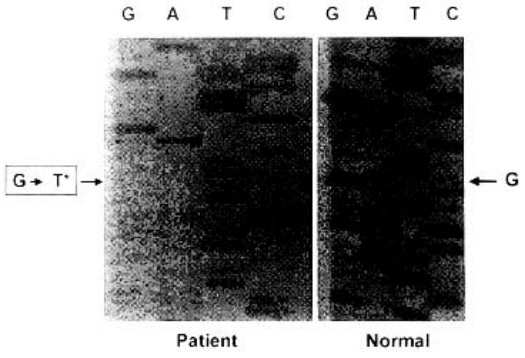

Fig. 1. PCR sequencing for glucose 6-phosphatase gene of peripheral leukocytes.

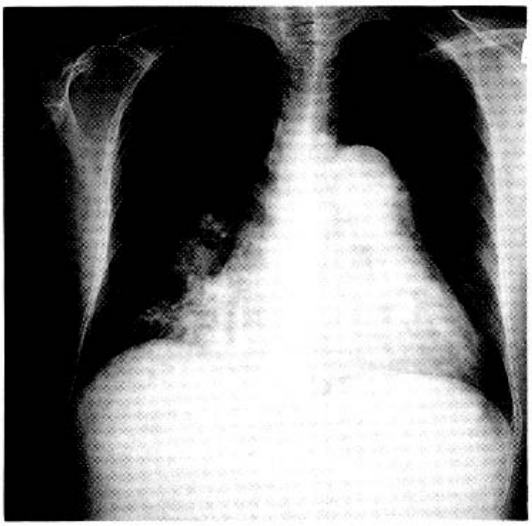

Fig. 2. Chest PA reveals cardiomegaly and infiltrates in both lower lobes.

/L, total bilirubin은 1.1mg/dl이었다. 내원 당시 대기에서 시행한 동맥혈 가스 검사상 pH 7.49, 이산화탄소 분압(PCO_2) 29.2mmHg, 산소 분압(PO_2) 73.6mmHg, 중탄산 이온(HCO_3) 22.3mmol/dl, 산소포화도(O_2 saturation) 96%이었다. 그 외에 혈액응고검사, 뇨검사, 대변검사 등은 모두 정상범위였다. 말초혈액에서 림프구의 genomic DNA를 각 exon별로 PCR-direct sequencing을 시행하여 glucose 6-phosphatase gene의 염기서열을 분석하였다. 분석결과 727번째 coding 염기서열에서 Guanine이 Thymidine으로 치환되어 이로 인한 missplicing을 유발하는 L216L 돌연변이에 의한 제 I a형 당원병으로 진단되었다(Fig. 1).

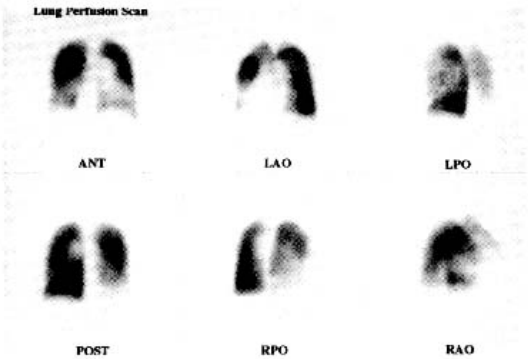

Fig. 3. Lung perfusion scan reveals perfusion defect in right lower lobe which matchs matches infiltrates on chest PA

방사선 검사 및 심장 검사 소견 : 단순 흉부 X-선 검사상 양측 하폐야에 폐침윤의 소견이 있었으며 심장비대가 관찰되었다(Fig. 2). 핵의학 폐관류 주사소견상 우측 하폐야의 관류가 감소된 소견을 보였으며 이는 단순흉부X-선검사상 폐침윤이 있는 부위와 일치하였다(Fig. 3). 흉부 MRI상 주폐동맥과 우측과 좌측 폐혈관이 커져 있었고 폐혈관내에 abrupt cut-off나 intraluminal filling defect의 소견은 보이지 않았다. 복부 전산화 단층 촬영과 자기공명영상상 간의 양측엽에 다양한 크기의 많은 수의 종괴가 관찰되었고 양측 신장의 크기의 증가가 관찰되었다. 폐기능 검사상 노력성 폐활량(FVC) 1.73L(예측치의 42%), 1초간 노력성 호기량(FEV_1) 1.03L(예측치의 30%), 폐확산능은 예측치의 62%였다. 심전도상 우측 편위와 함께 우각차단, 우심실비대와 우심방비대의 소견이 보였다. 폐렴이 호전된 후 시행한 심초음파상 좌심실 구혈율은 66% 이었으며 우심방, 우심실, 좌심방의 확장 및 우심실 비대소견이 있었고 우심실의 수축력은 감소되어 있었다. 주폐동맥이 대동맥의 2배 정도로 확장되어 있었으며 grade III의 삼첨판 폐쇄 부전의 소견이 보였고 우심방과 우심실의 압력차이는

Table 1. Hemodynamic and gas exchange parameters before and after vasodilator trial

	NO gas inhalation(ppm)*				Beraprost cumulative dose(mg)†			
	Baseline	10	20	40	Baseline	0.04	0.06	0.08
BP(mmHg)	145/90	145/86	147/92	146/93	145/90	122/77	141/94	131/83
mPAP(mmHg)	58	60	60	59	54	59	57	54
PCWP(mmHg)	11							
CO(L/min)	2.15	2.30	2.03	2.24	2.17	2.24	2.26	2.33
PVR (dynes/sec/cm^{-5})	1748.8	1704.3	1931.0	1714.3	1585.2	1714.2	1628.3	1476.3
SvO_2(%)	65.4	69.2	70.3	67.2	69.5	70.5	65.5	66.1

Definition of abbreviations : BP=systemic blood pressure(systolic/diastolic) ; mPAP=mean pulmonary arterial pressure ; CO=cardiac output ; PVR=pulmonary vascular resistance ; SvO_2=mixed venous oxygen saturation

*Hemodynamic and gas exchange parameters were checked 20 minutes after NO gas inhalation at each concenturation concentration.

†Oral prostacyclin derivative(Beraprost) was given 0.04mg initially and added 0.02mg at 30 minute interval until adverse effects appeared. Hemodynamic and gas exchange parameters were measured before the next dose and 30minutes after the last dose.

93mmHg로 폐고혈압의 소견을 보였다. Swan-Ganz catheter를 삽입 후 측정한 평균 폐동맥압은 58mmHg이었고 Cardiac index는 1.41 L/min/m^2 이었으며 PCWP는 11mmHg이었다. 향후 치료방침을 결정하기 위하여 혈관확장제에 대한 단기반응을 평가하였으며 nitric oxide(NO) 가스 및 경구 prostacycline유도체(beraprost)에 대한 유의한 반응은 관찰되지 않았다(Table 1). 6분 도보검사를 시도하였으나 호흡곤란으로 인하여 시행 도중에 중단되었다.

임상 경과 : 폐고혈압이 동반된 제 I 형 당원병 환자에 폐렴이 동반된 것으로 진단되었고, 폐렴에 대하여 ampicillin-sulbactam을 사용하였으며, 옥수수전분(corn starch)을 하루 80g 4회, allopurinol 100mg을 하루 3회 복용하였다. 이후 추적한 단순 흉부 X-선상 양측 하폐야의 폐침윤은 감소되었고 제10병일째 추적한 유산치는 28.4mg/dL, 요산치는 3.3mg/dL로 감소하였다. 환자는 옥수수전분과 beraprost, allopurinol을 복용하면서 외래 추적관찰 중으로 진단 후 1년째 시행했던 심초음파상 좌심실 구혈율은 65%이었으며 우심방과 우심실의 압력차이는 81mmHg로 이전에 비하여 감소된 소견을 보였고 호흡곤란은 NYHA functional class II 정도로 호전되었다. 6분 도보검사상 안정시 산소포화도는 97%, 운동시 산소포화도는 평균 90% 정도였으며 479m를 걸을 수 있을 정도로 운동능력이 향상되었다.

고 찰

제 I 형 당원병은 glucose-6-phosphatase(G-6-P) 결핍으로 간, 신장, 장관에 당원질이 축적되는 선천성 대사 질환이다[1]. 당원병의 인구중의 빈도는 민족마다 다르나 1/20000정도이며 이 중 제 I 형 당원병은 전체 당원병의 약 1/3을 차지하는 가장 흔한 형으로 알려져 있다. 유전 방식은 상염색체 열성 유전에 따르며 성별의 차이는 없다. G-6-P translocase의 결핍에 의한 제 I b형과는 달리, 본 증례의 환자는 G-6-P효소가 거의 없는 제 I a형 당원병 환자였다. 우리나라에서는 1972년 서 등에 의해 처음으로 당원병이 보고되었으며, 김 등에 의해 남매에서 발생된 당원병이 보고되었다[2,3]. 최근 성장호르몬 결핍증이 동반된 제 I a

형 당원병 환자가 보고된 바 있다[4].

정상적으로 음식물 중에서 섭취된 탄수화물은 당원의 형태로 간이나 근육 등 기타 장기에 저장되었다가 포도당의 형태로 에너지원으로써 이용된다. 그러나 당원병에서는 당원을 포도당으로 전환시키는데 필요한 G-6-P효소의 결함에 의해 심한 저혈당증이 생긴다. 간종대, 성장지연, 출혈성 경향, 저혈당, 고유산혈증, 고지질혈증 및 혈소판 기능부전이 있으나 케톤증은 없는 것이 특징이다. 당원병 type I 의 생화학 소견으로는 혈중에서 유산, 케톤체, 요산 및 콜레스테롤 등이 증가하고 소변에서 아세톤이 검출된다[5].

확진은 간생검 조직 내 G-6-P효소의 활성도 측정에 의하며, 치료는 대증 요법으로 혈당치를 유지하고 저혈당증에 의한 2차적인 대사이상과 성장부전을 예방하는 것이다[6]. 최근에는 혈당치를 정상 수준으로 오래 유지시키기 위하여 옥수수 전분을 사용하고 있다[7,8]. 또한 Boley등은 외과적으로 간문맥-하대정맥 단락수술이 혈당치 유지와 생화학적 소견의 호전, 간종대의 감소에 효과가 있다고 보고하였으며, Riddel 등은 portocaval transposition에 의한 간종대 호전을 보고하였다[9,10]. 국내에서도 제 I 형 당원병 환자에서 문맥하공정맥 문합술을 시행하여 성장 및 대사이상의 호전을 보인 보고가 있다[11-13].

본 예에서는 9세 때 간문맥-하대정맥 단락수술을 시행한 후에 비교적 정상적인 성장을 하였으며, 내원 당시 저혈당 등의 증세는 없었으나, 혈중 요산, 혈청 유산, 콜레스테롤이 증가되어 있었고 옥수수전분을 복용한 후에 이들 검사소견의 호전을 볼 수 있었다.

당원병에서 심혈관계 합병증은 드물며, 특히 폐고혈압은 매우 드문 합병증이다. 제 I 형 당원병에서 폐고혈압의 원인은 명확하지 않으나 증상 없이 발생한 폐색전증이나 심하고 지속적인 대사성 산혈증, 또는 저산소증같은 혈관수축을 유발하는 자극이 폐고혈압을 유발하고 진행시키는 것으로 추측되고 있다. 또한 제 I 형 당원병 환자에서는 간손상에 의해 정상적으로 간에서 대사되고 제거되는 epinephrine, norepinephrine, serotonin, histamine같은 혈관수축 인자들이 제거 되지 못함으로써 폐혈관에 자극을 주어 폐고혈압의 발생에 기여할 것으로 생각되고 있다. 일반적으로 폐자체의 질환이 있거나, 폐혈관 또는 심장 질환이 동반되어 있는 경우, 혹은 다른 요인에 의한 폐혈관 폐색이 있는 환자들에서 폐고혈압이 흔하게 발생하는 것으로 보고되어 있으며, 간문맥-하대정맥 단락수술을 시행한 후, 혹은 그렇지 않은 경우라도 문맥압 항진(portal hypertension)과 연관되어 폐고혈압이 발생했다는 보고도 있다[14,15]. 후자의 경우 폐고혈압은 간문맥(portal venous bed)에서 색전의 결과로서 발생하는 것으로 생각되었지만 이 예들에서도 색전의 명확한 증거는 없고, 폐혈관의 병리학적 소견은 원발성 폐고혈압의 형태학적 특징을 보여주었다[16].

이제까지 당원병에 동반된 폐고혈압은 외국문헌에서 6예만이 보고되었고, 이 예들에서 병리학적인 소견은 원발성 폐고혈압의 소견을 보여주고 있다. 간문맥-하대정맥 단락수술을 시행한 Pizzo[16] 등이 보고한 예에서도 폐의 병리학적인 소견은 역시 원발성 폐고혈압의 소견을 보여주고 있었다. Hamaoka와 Furukawa[17,18] 등이 보고한 한 예에서는 간문맥단락수술 후에 만성 무증상 폐색전증의 가능성을 배제할 수 없었지만, 다른 한 예에서는 간이나 폐에 색전이나 간문맥항진의 병리학적인 소견을 찾을 수 없었다. 현재까지 보고된 이들 6명의 환자 중 2명은 간문맥단락수술을 시행 받은 환자들이었고, 나머지 환자들은 폐고혈압의 특별한 원인을 찾을 수 없는 환자들이었다. 3명의 환자들에서 부검이 행해졌으며 이들 중 한명은 간문맥단락수술을 시행 받은 환자였다. 3예 모두 병리학적 소견은 원발성 폐고혈압의 형태학적 특징을 지니고 있었다. 이러한 소견은 단락술이 폐고혈압에 직접적인 원인이 아니라는 것을 시사하고 있다. 그러나 간문맥-하대정맥 단락수술 후에 무증상 폐색전이 폐고혈압의 원인이 될 가능성을 완전히 배제할 수는 없다.

폐고혈압을 시사하는 증상이나 징후가 있는 환자는 원발성 폐고혈압의 진단을 위해 미국 국립 보건원(National Institutes of Health, NIH)에서 제시한 진단적 접근방법에 따라 검사를 시행하는 것이 도움이

된다[19]. 우선 단순 흉부 X-선 검사와 심전도를 시행하여 폐고혈압이 의심되면, 심초음파를 시행하여 우심실 기능을 평가하고 심장판막 질환이나 선천성 심장질환의 동반 여부를 확인한다. 다른 이차적인 원인이 발견되지 않는다면 폐색전증을 배제하기 위하여 폐 환기-관류 주사를 시행한다. 검사상 한 분절 이상의 관류 결손이 존재하면 폐혈관 조영술을 시행하여야 한다. 폐 환기-관류 주사가 정상이면 폐기능 검사와 결체조직 질환에 대한 혈청학적 검사를 시행한다. 확진을 위해서는 심도자 검사를 시행하여야 한다. 심도자 검사시 혈역학적 상태를 파악하고 혈관확장제 투여 후의 폐혈관의 혈관반응성(vasoreactivity)을 평가하여 치료방침을 세우는 데 참고할 수 있다.

당원병에 병발한 폐고혈압은 10대나 그 후에 생기며 이들 환자들의 혈중 유산, 요산, 지질이 오랜 기간 동안 지속적으로 높았던 경우가 많다. 치료는 대개 고식적이며 예후는 불량하다. 현재까지 보고 된 6예 모두 폐고혈압 진단 후 1년 이내에 사망하였다. 본 증례의 경우는 내원 당시 연령이 31세 였고 혈중 요산과 유산, 콜레스테롤이 높았던 환자로 여러 문헌에 보고된 것과 유사하였다. 그러나 본 예에서는 옥수수전분, allopurinol, beraprost 등을 복용하면서 현재 13개월째 외래 추적관찰 중으로, 진단 후 1년째 시행했던 심초음파상 우심방과 우심실의 압력차이가 진단 당시에 비해 감소하였고, 호흡곤란이 호전되었으며 운동능력도 향상되는 등 비교적 좋은 임상경과를 보여주고 있다. GSD에 동반된 폐고혈압에서 prostacycline치료가 도움이 될 것으로 사료되며 이에 대해서는 향후 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

제 I 형 당원병에서 폐고혈압은 드문 합병증으로 외국 문헌에서 6예만이 보고되었으나 국내에는 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 최근 제 I a형 당원병으로 진단 받았던 31세 남자 환자에서 폐고혈압이 동반되었던 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Behrman RE, Vaugham VC. Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia : WBSaunders Co.;1992. p.365-71.
2. 서동진, 신무현, 고창무, 이문호. Von Gierke씨병 1예. 대한내과학회지 1972;15:307-11.
3. 김영전, 전봉정, 신명희, 이종영. 남매에서 발생한 Von Gierke씨병 2예. 소아과 1976;19:947-54.
4. 최영일, 최영인, 박지원, 정윤석, 김현주. 제 I a형 당원병 1예. 대한내분비학회지 1999;14(4):786-92.
5. Gardner LI. Endocrine and genetic disease of childhood and adolescence. 2nd ed. Philadelphia : WB Co.;1975. p.1007-9.
6. David YY. The diagnosis and management of the Glycogen storage disease. Am J Clin Path 1968;50:44-51.
7. Chen YT, Cornblath N, Sidbury JB. Corstarch therapy in type I Glycogen storage disease. New Eng J Med 1984;310:171-5.
8. Smir GPA, Berger R, Potasnick R. The dietary treatment children with Glycogen storage disease with slow realease carbohydrate. Ped Res 1984;18:879-80.
9. Boley SJ, Cohen MI, Gliedman ML. Portocaval shunt for Glycogen storage disease. Pediatr 1970;46:929-33.
10. Riddll AG, Davies RP, Clark AD. Portocaval transposition in the treatment of Glycogen storage disease. Lancet 1966;2:1146-8.
11. 김수태, 고종현, 이명덕. 당원 저장성 질환에 시행한 문맥하공정맥 문합술. 대한의학협회지 1977;10:910-6.
12. 김수태, 고종현. Von Gierke씨병에 시행한 문맥

하공정맥 문합술. 대한외과학회지 1978;21:67-71.

13. 주동현, 양세원, 문형로. I 형 당원병에 시행한 문맥하공정맥 문합술과 식이요법의 비교. 소아과 1988;31:762-71.
14. Levine OR, Harris RC, Blanc WA, et al. progressive pulmonary hypertension in children with portal hypertension. J Pediatr 1973;83:964-72.
15. Naeye RL. primary pulmonary hypertension with coexisting portal hypertension. Circulation 1960; 22:376-84.
16. Pizzo C. Type I glycogen storage disease with focal nodular hyperplasia of the liver and vasoconstrictive pulmonary hypertension. Pediatrics 1980;65:341-3.
17. Furukawa N, Kinugasa A, Inoue F, et al. Type I glycogen storage disease with vasoconstrictive pulmonary hypertension, J Inher Metab Dis 1990;13:102-7.
18. Hamaoka K, Nakagawa M, Furukawa N, et al. Pulmonary hypertension in type I glycogen storage disease. Pediatr Cardil 1990;11:54-6.
19. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension : ACCP consensus statement. Chest 1993;104:236-50.