

Case report

doi: 10.5385/jksn.2010.17.2.254

pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

신생아기에 진단된 미토콘드리아 질환 3례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*, 임상유전과†

김윤희·이영목·남궁란·김정은·이순민·박국인·김세훈*·이진성†

Three Cases of Mitochondrial Disorders in the Neonatal Period

Yoon Hee Kim, M.D., Young-Mock Lee, M.D., Ran Namgung, M.D., Jeong Eun Kim, M.D., Soon Min Lee, M.D., Kook In Park, M.D., Se Hoon Kim, M.D.* and Jin Sung Lee, M.D.†

Departments of Pediatrics, Pathology* and Clinical Genetics†, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Little is known about neonatal mitochondrial disease, though mitochondrial metabolic disorders may often present in the neonatal period because of the high energy requirement of neonate. In newborn period, common presentations are not specific and the disease course may be rapid and fatal. In this study, we report three cases of neonatal mitochondrial disease. The first case was strongly suspected because of sudden seizure and mental change with severe lactic acidosis, and multiorgan failure. Plasma lactate/pyruvate (L/P) ratio was increased to 55.6 with marked lactic aciduria and increased plasma alanin up to 2,237 nmol/mL. In the second patient, a peritoneal dialysis was performed for acute adrenal and renal failure, but metabolic acidosis persisted. Plasma L/P ratio was increased to 23.9, and MRC I (mitochondrial respiratory chain defect) was diagnosed through the enzymatic analysis of the muscles. The third case showed repetitive episode of lactic acidosis during the first two months of life, hypotonia, failure to thrive and feeding difficulties. We found markedly increased cerebrospinal fluid L/P ratio up to 57 though plasma L/P ratio (19.4) was borderline with increased plasma lactate. The lactate peak was prominent in brain magnetic resonance spectroscopy (MRS). MRC II was confirmed through muscle biopsy. Plasma lactate level and lactate peak of brain MRS were normalized after conservative treatment.

Key Words: Infant, Newborn, Mitochondrial diseases, Acidosis, Lactic

서론

미토콘드리아는 산화적 인산화(oxidative phosphorylation) 과정을 통해 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate) 형태의 에너지를 생성하는 세포 소기관이며, 일반적으로 내막의 호흡 사슬 이상으로 발생하는 에너지 대사 질환을 미토콘드리아 질환이라 한다¹⁾. 이런 이유로 미토콘드리아 질환의 임상 증상과 경과를 매우 광범위하고 다양하며, 특히 조직의 에너지 요구도

가 높은 뇌, 근육, 심장, 신장, 간 등이 가장 취약하다.

미토콘드리아 질환은 혐기성 대사 과정의 산물인 젖산이 체 내에 축적되는 소견을 보여, 혈장내 젖산이 증가하고 중추 신경계에 침범이 있을 경우 뇌척수액내 젖산이 증가하며 뇌 자기 공명 분광검 검사상에서도 젖산의 증가된 소견을 확인할 수 있다^{2,3)}. 미토콘드리아 질환의 최종적인 확진은 쉽지 않으나, 근육 조직을 이용하여 시행된다⁴⁾. 원인이 되는 미토콘드리아 유전자나 핵 유전자 검사, 미토콘드리아 호흡 사슬 복합체에 대한 생화학

Received: 15 September 2010, Revised: 14 October 2010, Accepted: 19 October 2010

Correspondence to Ran Namgung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, 250 Sungsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118, E-mail: ranng@yuhs.ac

적 효소, 현미경을 이용한 병리 소견 등의 검사가 확진에 이용될 수 있다.

성장하는 신생아에서는 에너지 요구도가 높아 에너지 대사 결합에 영향을 받기 쉽기 때문에 미토콘드리아 질환이 종종 보고 된다⁴⁾. 그렇지만 신생아에서 보이는 임상 증상은 근 긴장도 저하, 기면, 수유나 호흡 곤란, 정신 신체 발달 지연, 경련, 구토 등의 비특이적 증상이며 전신 상태가 불안정한 경우가 대부분으로 근생검이 어려운 경우가 많다¹⁾. 더욱이 신생아에서 이 병은 여러 다기관 부전의 합병증을 갖는 경우가 많고 매우 치명적이라 생존율이 낮아 신생아기에 발생한 미토콘드리아 질환의 치료 경과에 대한 연구는 매우 미비하다⁵⁾.

최근 몇몇 논문에서는 소아 미토콘드리아 질환에서 보일 수 있는 임상 증상, 생화학적 지표, 뇌 영상과 근생검 소견으로 진단에 도움이 되는 지표를 만드는 연구들이 발표되고 있다⁶⁻⁸⁾. 또한 신생아기에 발생한 미토콘드리아 질환의 경과를 조사하여 치료 경과에 영향을 미치는 예후 인자에 대한 연구도 있었다⁵⁾. 저자 등은 신생아기에 미토콘드리아 질환 소견을 보인 3례에서 각각의 임상 증상, 특징적 검사소견, 진단과정 및 치료 경과에 대하여 보고하고자 한다.

증례

1. 증례 1

재태 기간 39주 5일, 출생 체중 3,240 g (25-50 백분위수)으로 질식 분만된 남자 환아로 첫째 아기이며 특이 가족력이나 가계에 유전적 질환은 없었다. 생후 3일에 시행한 대사이상 선별 검사는 정상이었다. 출생 이후 간헐적인 설사 외에는 별다른 증상 없이 잘 지냈고, 생후 17일경 체중은 3,200 g으로 특이 이상 소견은 없었으나 갑작스럽게 발생한 전신의 청색증, 무호흡, 강직성 경련 및 의식 소실로 입원하였다. 입원 당시 뇌압 상승 징후가 현저하고 혼수 상태였고 자발 호흡은 관찰되지 않았으며 호흡기 치료를 시작하였다.

입원 시 동맥혈 검사상 pH 6.6, 염기과잉 -33 mM로 심한 대사성 산증을 보이고 음이온 차이 48.4로 증가되어 있었다. 혈청 전해질 검사상 Na 146 mEq/L, K 6.4 mEq/L, Cl 90 mEq/L, HCO₃⁻ 5 mEq/L, 혈당 174 mg/dL였다. 생화학적 검사상 BUN/Cr 50/2.8 mg/dL, SGOT/SGPT 508/257 IU/L, 암모니아 584 µg/dL (참고치 0.0-64.0 µg/dL)로 증가되는 등 신부전 및 간기능 장애 소견을 보였다. PT 30%, PTT 70.1 초로 연장되어 있었고,

FDP 1:64, D-dimer는 양성이었으며, fibrinogen 105 mg/dL로 저하되어 파종성 혈관내 응고 소견을 보였다.

입원 당시의 심한 대사성 산증과 음이온 차이로 선천성 대사 질환 의심 하에 검사를 시행하였다. 혈장 젖산 24.0 mmol/L (참고치 0.5-2.2 mmol/L), 혈장 피루브산염 0.42 mmol/L (참고치 0.03-0.10 mmol/L), 혈장 내 젖산/피루브산염 비가 55.6으로 20 이상 증가된 소견을 보였다. 소변 유기산 검사상 케톤, 젖산과 피루브산염 등이 증가하였고 혈장 아미노산 검사에서는 알라닌 2,237 nmol/mL (참고치 131.0-710.0 nmol/mL)로 증가되었고 근 생검상 특이소견은 관찰되지 않았다.

입원 시 시행한 뇌 전산화 단층 촬영에서 경천막하탈출증과 광범위한 뇌부종 소견을 보였고, 입원 10일째 추적검사에서 양측 반구에 뇌허혈 및 위축 소견이 관찰되었다. 입원 치료 90일째 검사 결과에서는 수두증 동반된 뇌실질의 광범위한 파괴 소견을 보였다.

특별한 원인 없이 갑작스럽게 발생한 다기관 기능부전, 혈장 젖산과 피루브산염 검사, 소변 유기산 검사와 혈장 아미노산 검사 소견에서 미토콘드리아 병증이 강력히 의심되었다.

입원 시 보인 심한 대사성 산증에 대하여 중탄산염을 과량 투여하여 산혈증은 호전되었으나, 신기능 부전에 의한 전해질 배설 장애로 치료 중 Na 170 mEq/L까지 증가하는 소견을 보였다. 입원 후 생화학 검사 이상 소견에 대하여 lactulose 관장 등의 대증요법 후 혈장 암모니아 수치가 감소되었고, 입원치료 8일째 SGOT/SGPT 59/43 IU/L로 감소하였고 16일째 BUN/Cr 18.8/1.0 mg/dL로 감소하였다. 미토콘드리아 질환 소견에 대하여 티아민, 리보플라빈, 아스코르빈산, 조효소(coenzyme) Q, 및 L-카르니틴 등을 투여하여 전반적으로 안정적인 임상 경과를 보였으나, 발병 당시 진행된 중증 뇌 손상으로 뇌사 판정을 의뢰하였다.

뇌파검사상 flat EEG 소견을 보였고, 뇌간 반사 검사상 동공 산대 소견을 보였으며, calory 검사 시 안구의 편위(caroric-induced eye movement)가 보이지 않았고, 무호흡 검사상 자발호흡이 유발되지 않았으나, 팔과 다리를 움직이는 자발 운동 및 좌측 안구의 각막반사를 보이는 등 뇌사 판정 기준에 해당하지 않아서 만성적 식물상태로 판정되었고 입원 4개월째 사망하였다.

2. 증례 2

재태 기간 24주 6일, 출생 체중 875 g (50-75 백분위수)으로 질식 분만된 여자 환아이며 첫째 아기로서 특이 가족력이나 가계

에 유전적 질환은 없었다. 본 환아는 미숙아, 초극소저출생체중아, 유리질막증, 기관지이폐형성증으로 기계환기치료를 유지 중이었으며, 생후 37일째에 경구 튜브수유 122 Kcal/day 가능하고 전신적인 신체 상태가 양호하게 유지되었으며, 대사이상 선별검사(기본과 tandem mass 검사)에서는 17-OHP (17-hydroxyprogesterone)가 약간 증가된 소견 외에는 특이 이상 소견은 없었다.

생후 37일째(교정 주수 30주, 체중 1,250 g) 급격히 발생한 저혈압, 경련, 궤뇨, 저나트륨혈증(Na 117 mEq/L), 고칼륨혈증(K 8.6 mEq/L), 산혈증(pH 7.22, 염기 과잉 -7 mM) 등의 소견을 보여 급성 부신기능부전, 급성 신부전 및 패혈증 의증 등의 소견으로 부신 결절 호르몬 (hydrocortisone) 투여를 시작하였다.

생화학 검사상 암모니아 82 $\mu\text{g/dL}$ (참고치 0.0-64.0 $\mu\text{g/dL}$), 혈당 103 mg/dL로 암모니아가 약간 증가된 것 외에 특이 이상 소견은 없었다. 중탄산염, 칼슘과 인슐린 등의 주기적인 투여에도 고칼륨혈증이 호전되지 않아 응급 복막투석을 시행하였다. 중탄산염이 혼합된 투석액으로 복막 투석 중에도 대사성 산증이 지속되고(pH 7.25, 염기과잉 -6 mM, 음이온 차이 12-15), 기면, 근 긴장도 및 활동 저하, 경련과 시큼한 냄새 등으로 생후 40일째 선천성 대사질환을 확인하기 위한 검사를 시행하였다.

당시 시행한 검사상 혈장 젖산 3.97 mmol/L (참고치 0.5-2.2 mmol/L), 혈장 피루브산염 0.17 mmol/L (참고치 0.03-0.10 mmol/L), 혈장 내 젖산/피루브산염 비가 23.9로 증가된 소견을 보였고, 혈장 아미노산 검사에서는 프롤린, 라이신 등이 증가되어 있었으며 소변 유기산 검사에서는 젖산뇨증, 케톤뇨증, mandelic aciduria 소견이 현저하였다. 근 조직 검사상 특이 이상 소견은 없었으나, 근 조직을 이용한 호흡 사슬 효소 분석에서 1번 복합체의 잔존 효소 활성도가 대조군에 비하여 10% 이하로 감소되어 생화학적으로 미토콘드리아 질환이 진단되었다⁹⁾.

생후 43일경부터 비타민 B 복합체 및 비타민 C, L-카르니틴, 조효소 Q10을 투여하였고 이 후 대사성 산증의 교정 및 전반적인 활동 증가와 임상 증상의 빠른 호전이 관찰되었고, 생후 50일째 복막투석관을 제거 후 정상적인 신 기능을 유지하였다. 생후 52일경에 다시 시행한 검사상 혈장 젖산 1.06 mmol/L (참고치 0.5-2.2 mmol/L)로 정상소견을 보였다.

증상 발현 당시 전신경련이 있어 시행한 뇌파상 정상 파형이 보이지 않는 저전위 뇌파로 심각한 뇌손상이 의심되었다. 당시 교정연령 30주, 체중 1,250 g으로 뇌파 외에 뇌 자기 공명 영상 검사가 가능하지 않았고, 체중이 2 kg 이상으로 증가하고 전신

상태가 안정된 생후 68일에 시행한 뇌 자기 공명 영상에서는 뇌 실주변 백색질의 낭성 변화와 대뇌와 소뇌의 전반적인 위축 소견으로 저산소 허혈성 뇌 손상 소견을 보였다(Fig. 1). 생후 70일에 시행한 뇌 자기 공명 분광경 검사에서는 lactate peak 소견 없이 대뇌 기저핵에서 N-acetylacetate 감소, choline 증가 소견을 보여 비특이적인 뇌손상을 시사하였다. 현재 나이 2년 6개월(교정 나이 2년 2개월)로 대증 치료 지속 중이며 신체 상태는 양호한 편이나 체중 10 kg, 신장 65 cm, 두위 41.5 cm로 모두 3 백분위수 미만이다. 2년 6개월(교정 나이 2년 2개월)에 시행한 대동작 기능 평가(Gross motor function measure)¹⁰⁾에서 현재까지 네발 기기, 무릎 서기, 걷기 등과 같은 항목을 시행하지 못하고 있어 전반적인 발달 지연 소견을 보인다.

3. 중례 3

재태 기간 37주에 출생 체중 4,080 g, 신장 52 cm, 두위 38 cm로 모두 90 백분위수 이상이었으며, 제왕 절개 분만된 여자 환아로 출생 직후부터 있던 근 긴장 저하, 활동 저하, 경련(눈을 위로 치켜 뜸), 우유병을 빨기 힘들어하는 수유 곤란을 주소로 생후 44일에 타 병원에 입원하여 뇌파 검사하였으나 특이 소견은 없었고, 증상 호전 없어 생후 51일에 본원으로 이송되었다.

환아는 둘째 아기로 다른 형제는 건강하였으며 대사이상 선

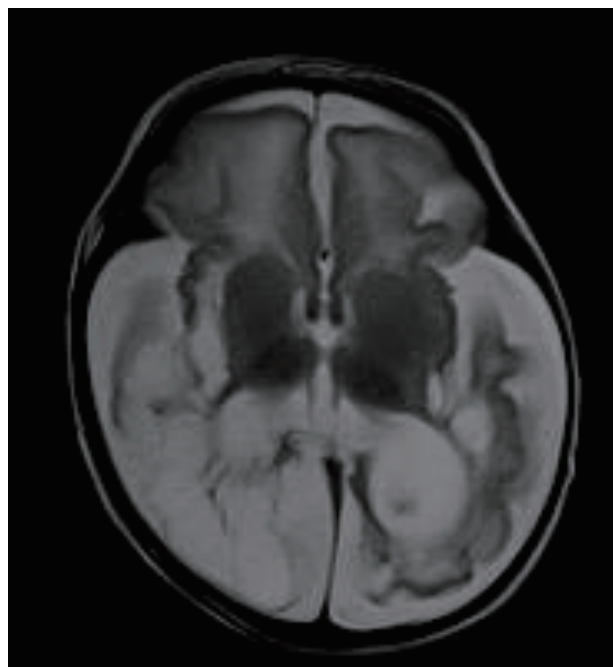


Fig. 1. Case 2: Brain magnetic resonance image (MRI) at 68 days after birth (postconceptional age: 32 weeks and 4 days old) showed diffuse cystic change of bilateral periventricular white matter and volume loss of bilateral cerebral hemispheres and cerebellum.

별검사(기본과 tandem mass검사)는 정상이었다. 입원 당시인 생후 51일에 체중은 3,810 g (3-10 백분위수), 신장은 57 cm (50-75 백분위수), 두위는 40 cm (50-75 백분위수)로 출생 이후 51일간 체중이 증가되지 않고 오히려 출생시의 체중보다 270 g 감소하는 성장부전이 현저하였고, 신체 검진상 무표정한 얼굴로 만성 병색을 보이며, 기면, 활동도 저하 및 근 긴장 저하 소견을 보였다. 본 병원 입원 이후에는 타 병원에서 보였던 경련은 관찰되지 않았고 뇌파상에서는 간질파는 없었으나 배경 뇌파에서 간간히 서파가 보이는 정도의 뇌병변 소견을 보였다. 생후 67일에 시행한 뇌 자기 공명 영상은 특이 이상 소견은 없었다. 생후

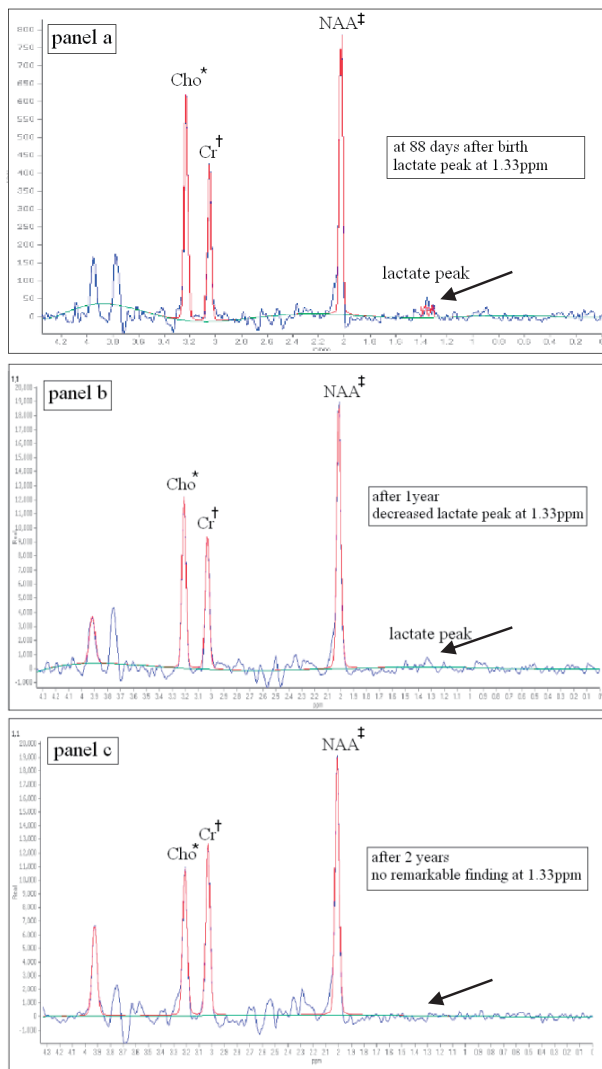


Fig. 2. Case 3: Brain magnetic resonance spectroscopy (MRS) at 3 months of age showed the initial lactate peak at right frontal lobe and right basal ganglia (the first arrow) in panel a; and 1 year later, lactate peak (the second arrow) was decreased as shown in panel b. At 2 years of age, lactate peak was not shown in panel c. Cho, choline; Cr, Creatine; NAA, N-acetylaspartate.

87일까지도 축 처져 있고 활동이 저하되어 수유 시는 5분 정도 빠 후에는 빠는 힘이 금방 약해지는 수유 곤란이 지속되어 튜브로 수유를 유지하였으며, 전신에서는 시큼한 땀냄새가 났다.

본 병원에 입원한 1개월 동안 7-10일 간격으로 주기적으로 염기과잉 -6 mM에서 -12 mM정도로 경미한 대사성 산증(pH 7.34)이 세 차례나 반복되며 동시에 상기 증상이 반복되었다. 선천성 대사 질환을 확인하기 위하여 그 때마다 반복 시행한 혈장 아미노산 검사상 알라닌이 640 nmol/mL, 626 nmol/mL, 811 nmol/mL (참고치 143-439 nmol/mL)로 증가된 소견을 보였으며, 암모니아는 245 μ g/dL, 66 μ g/dL, 316 μ g/dL (참고치 0.0-64.0 μ g/dL)로 증가된 소견을 보였고 혈당은 80-90 mg/dL로 유지되었다. 소변 유기산 검사에서는 숙신산염(succinate) 배설이 증가된 소견을 보였다. 본 환자에서 주기적으로 반복되는 상기 증상과 산증 및 아미노산 검사의 경한 이상 등으로 미토콘드리아 질환이 의심되었고 확인 차 생후 87일에 시행한 혈장 젖산 4.52 mmol/L (참고치 0.5-2.2 mmol/L), 혈장 피루브산염 0.24 mmol/L (참고치 0.03-0.10 mmol/L), 혈장 내 젖산/피루브산염 비가 19.4로 20에 가깝게 증가된 소견을 보였다. 뇌척수액 검사상 젖산과 피루브산염은 각각 정상 범위였고, 젖산/피루브산염 비가 57로 현저하게 증가된 소견을 보였다. 생후 88일에 시행한 뇌 자기 공명 분광경 검사에서는 오른쪽 전두엽과 오른쪽 대뇌 기저핵에서 lactate peak 소견보였다(Fig. 2).

상기 임상 및 검사 소견을 종합할 때 미토콘드리아 호흡 사슬 결함이 강력히 의심되었고 확인하기 위해 생후 88일째 근 생검을 시행하였다. 근조직 전자 현미경상 multiple megaconia 소견을 보였고(Fig. 3) 근 조직 내 호흡 사슬 효소 분석상 2번 복합체의 잔존 효소 활성도가 대조군에 비하여 10% 이하로 감소되어 생화학적으로 미토콘드리아 질환이 진단되었다⁹⁾.

생후 88일째 미토콘드리아 병증으로 비타민 B 복합체 및 비타민 C, L-카르니틴, 조효소 Q10을 투여한 직후 수유 시 빠는 힘이 정상이 되어 2-3일 내에 병으로 수유가 가능해졌고 신체 활동이 원활해지는 등의 임상 증세의 전반적인 호전을 보였으며 체중이 4,370 g으로 치료 후 4주간 560 g이 증가되어 생후 110일째 퇴원하였다.

추적 검사상 2년 후 혈장 젖산은 2.35 mmol/L (참고치 0.5-2.2 mmol/L)로 감소하였고, 1년 후 자기 공명 분광경 검사에서는 이전에 비하여 lactate peak가 감소하였고 2년 후 추적 검사상 정상소견을 보였다(Fig. 2).

생후 6개월에 생식기내 횡문 근육종(rhabdomyosarcoma)을 진단받고 수술 및 항암 치료를 받았으나 이후 재발되어 항암

치료와 방사선 치료를 받았다. 현재 4년 4개월로 미토콘드리아 병증에 대한 대증 치료와 항암 치료를 병행하고 있으나, 체중 7 kg, 신장 74 cm, 두위 44 cm로 모두 3 백분위수 미만으로 성장 지연 소견을 보이며, 반복되는 항암 치료로 전반적인 신체 상태는 호전과 악화가 반복되고 있다.

고찰

신생아기에 근생검을 통해 미토콘드리아 질환을 진단하고 치료한 경과에 대한 국내 보고는 현재까지 없었다. 신생아가 아

닌 영아나 소아에 대한 보고는 있으나 신생아에서는 이 질환을 의심하여 근생검을 하여 진단하는 것이 어렵고, 실제 진단이 미처 되지 않은 상태에서 사망할 수 있는 질환이기에 연구에 한계가 있다¹⁾. 본 논문에서는 신생아에서 이 질환이 강력히 의심되는 1례와 확진된 2례의 다양한 임상 증상과 대사이상 검사결과 및 근생검 효소 분석 결과 등을 종합하여, 미토콘드리아 호흡사슬 결함의 확진 후 치료경험을 보고하여, 실제 임상에서 신생아기에 증상이 발현된 미토콘드리아 질환을 어떤 경우에 의심할 수 있으며 어떠한 검사과정을 통하여 확진하게 되는지에 대하여 도움이 되고자 하였다(Table 1).

각각의 증례에서 보이는 초기 증상은 매우 다양하였다. 증례

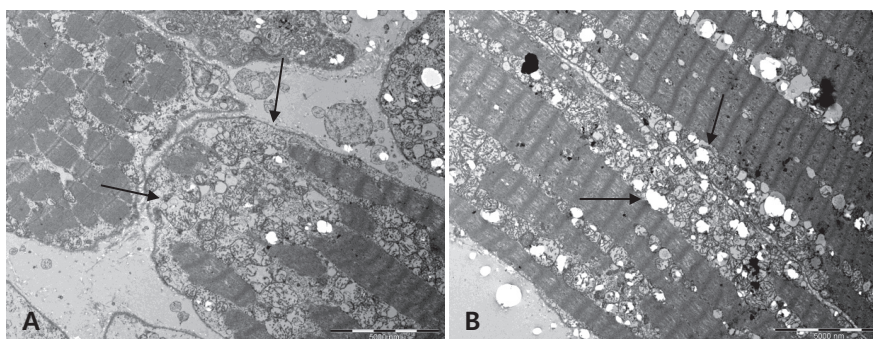


Fig. 3. Case 3: Electron microscopic finding ($\times 6,000$) of muscle showed multiple megaconia (arrows) between subsarcolemmal area (A) and intermyofibrillar area (B).

Table 1. Clinical, Biochemical, Imaging, Enzymatic and Outcome Characteristics of Each Patient

	Case 1	Case 2	Case 3
Clinical manifestation			
CNS symptom	0	0	0
Multiorgan failure	0	0	X
Hypotonia	X	0	0
Hepatic failure	0	X	X
Age at disease onset	17 days	37 days (PC 30 weeks)	After birth
Initial biochemical laboratory			
Plasma lactate level	Elevated	Elevated	Elevated
Plasma L/P	55.6	23.9	19.4
CSF L/P	Not done	Not done	57
Plasma amino acid	Abnormal	Abnormal	Abnormal
Urine organic acid	Abnormal	Abnormal	Abnormal
Brain imaging	Cerebral atrophy	HIE	Not significant
Brain MRS	Not done	Not significant	Lactate peak
EEG	Flat EEG	Severe encephalopathy	Mild encephalopathy
Electron microscop of muscle biopsy	Not significant	Not significant	Multiple megaconia
Enzymatic analysis of muscle biopsy	Not done	MRC I	MRC II
Age at disease confirmed	Not done	98 days (PC 38 weeks)	53 days
F/u plasma lactate level	Not done	Normal range	Normal range
Outcome	Death	Delayed development	Delayed development

Abbreviations: CNS, central nervous system; L/P, lactate/pyruvate; CSF, cerebrospinal fluid; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy; MRS, magnetic resonance spectroscopy; EEG, electroencephalography; MRC, mitochondrial respiratory chain defect; PC, postconceptional age.

1에서는 첫 증상이 중추신경계를 침범하는 전격적인 증상으로 갑작스런 의식 소실과 심한 대사성 산증, 고암모니아 혈증, 신부전 및 간 기능 장애를 보이는 등의 다 기관 기능 장애 소견을 보였다. 증례 2에서는 갑작스런 저혈압, 경련, 전해질 장애 등의 부신기능 부전, 급성 신부전소견을 보여 복막 투석을 하던 중 대사성 산증이 지속되어 선천성 대사이상(젖산혈증 및 미토콘드리아 질환) 의심 하에 검사를 진행하였다. 증례 3은 반복되는 수유 곤란, 경련, 활동도와 근 긴장도의 저하 및 기면 소견을 보였으며 동시에 시행한 검사에서 주기적으로 반복되는 산혈증과 혈장 아미노산 분석의 이상을 보여 미토콘드리아 질환이 의심되었다. 각 증례에서 임상 증상은 다양하게 나타났으나 모두 갑작스럽게 특별한 이유 없이 뇌 증상이나 기면, 근육약화증상 및 다기관 기능 장애를 보였다. 미토콘드리아 질환은 호기성 대사 과정에 의존적인 기관들이 어떤 요인으로 한 순간에 에너지 대사에 이상을 나타낼 수 있기 때문에 특히 에너지 요구도가 높은 신생아에서는 이런 다기관 부전이 폭발적으로 나타날 수 있다^{1,5)}.

원인이 분명하지 않은 대사성 산증과 음이온 차이의 증가 소견이 있을 경우, 혈장 젖산 검사를 하며 특히 혈장 알라닌이 증가했을 경우는 일차성 젖산 혈증에 대한 신중한 검사가 필요하다. 그것은 혈장 젖산이 피루브산의 환원 산물이며 알라닌은 피루브산의 아미노기 전이 반응의 산물이기 때문이다. 대사성 젖산 혈증시 소변 유기산 검사에서 특이 이상 소견이 없고 혈장내 젖산/피루브산의 비가 20 이상으로 증가할 경우 미토콘드리아 호흡 사슬 결함을 의심할 수 있다. 또한 대사성 젖산 혈증으로 선천성 대사 이상이 의심될 때, 중추 신경계 증상이 있거나 혈장 내 젖산/피루브산의 비가 정상이라면 뇌척수액 검사가 도움이 된다¹¹⁾. 증례 1에서는 심한 대사성 산증과 혈장 알라닌의 현저한 증가(3배)가 있었고 혈장 젖산/피루브산의 비가 55.6으로 현저히 증가하였다. 증례 3에서는 경미한 대사성 산증이 반복되었으며 그 때마다 반복 시행한 검사상 혈장 알라닌 증가소견을 보였다. 또한, 혈장 내 젖산/피루브산의 비는 19.4로 경계선에 있는 소견이었으나 뇌척수액 내 젖산/피루브산의 비가 57로 현저하게 증가하여 뇌 자기 공명 분광검사를 시행하여 이상 소견을 확인하고 근조직 검사로 진단하였다. 만일 환자의 임상 증상이 호흡 사슬 질환을 시사한다면 혈장 젖산과 젖산/피루브산의 비가 정상인 환자에서 호흡 사슬 결함의 가능성을 무시할 수 없다. 이것은 호흡 사슬 질환의 많은 예에서 혈장 젖산과 젖산/피루브산의 비가 정상인 소견을 보일 수 있기 때문이다¹¹⁾.

혈장 내 젖산 증가는 미토콘드리아 질환에서 흔히 나타나는

생화학적 지표로 진단에 유용하며²⁾ 최근 발표된 연구에서는 초기 혈장내 젖산 수치와 치료 경과중의 혈장 내 젖산 수치가 예후에 영향을 미친다고 보고하였다⁵⁾. 증례 1에서는 혈장내 젖산이 참고치에 비해 10배 이상 증가하였으며 이에 반하여 증례 2와 3은 참고치에 비해 2배 정도 증가하였다. 초기 혈장내 젖산 수치가 높을수록 다기관 합병증을 보이는 경향이 있고 이것은 나쁜 예후를 시사한다고 보고하였다⁵⁾. 본 증례에서도 초기 젖산 수치가 매우 높은 증례 1은 다기관 합병증을 보이고 4개월 만에 사망하였다. 이에 비해 증례 2와 3은 초기 젖산 수치가 중등도로 높으나 치료 경과 후 젖산 수치가 많이 감소하여 정상수준으로 유지되었고, 증례 1에 비하여 치료 시작 이후에는 비교적 양호한 경과를 보였다. 증례 3의 경우 사망하지는 않았으나 실제 전신 상태가 불량한데 이것은 미토콘드리아 병증의 단독적인 이유라기 보다는 이후 발생한 횡문 근육종과 항암치료로 인한 영향으로 보인다.

미토콘드리아 질환과 종양과의 관련성에 대하여 보고된 바 있으며¹²⁾ 몇몇 연구에서는mitochondrial deoxyribonucleic acid (mtDNA)의 돌연 변이로 인한 호흡 사슬내 손상이 발암 현상(carcinogenesis)에 중요한 인자가 될 수 있음을 보여준다¹³⁾. 실제 유방암, 대장암, 전립선암, 췌장암 등에서 mtDNA가 확인된 보고들이 있었고¹⁴⁾, 미토콘드리아의 호흡 사슬 기능 이상이 종양의 전이를 악화시킬 수 있다는 보고도 있었다¹⁵⁾. 본 증례 3에서도 횡문 근육종(rhabdomyosarcoma)과 미토콘드리아 호흡 사슬 결함이 관련될 수 있는 가능성을 보여준다.

근 조직 내 호흡 사슬 효소 분석은 미토콘드리아 질환을 진단하는 중요한 진단 지표 중 하나로⁹⁾ 본 보고에서는 증례 2와 증례 3에서 미토콘드리아 호흡 사슬 결함 1군과 2군으로 각각 확인되었다. 증례 2에서 진단된 1군 미토콘드리아 호흡 사슬 결함은 신생아와 유아기에서는 치명적인 형태를 보이고 소아기에는 뇌병증과 근육 병증을 나타내고 소아기 이후에서는 주로 근육 병증을 나타낸다고 알려져 있다¹⁾. 그렇지만 증례 2에서는 1군 미토콘드리아 호흡 사슬 결함이 진단되었으나 문헌상 보고된 다른 증례에 비하여 예후가 양호하며 이것은 최근 신생아에 대한 연구에서 1군 미토콘드리아 호흡 사슬 결함이 나쁜 예후와 통계적인 관련이 없을 수 있다는 보고와 비슷한 경향을 보였다⁵⁾. 또한 복합 결함 형태는 다기능 장기 부전을 일으켜 역시 예후가 매우 나쁘다고 알려져 있으나 본 증례들에서는 복합 결함 형태는 없었다^{1,5)}. 2군 미토콘드리아 호흡 사슬 결함은 매우 드문 형태로 소아에서는 뇌근육병증(encephalomyopathy), 성인에서는 시각신경위축(optic atrophy)이나 종양의 원인으로 보고된

다¹⁶⁾. 본 증례 3은 2군 미토콘드리아 호흡 사슬 결함으로 뇌척수액 내 젖산/피루브산 비가 현저하게 증가된 소견을 보였고 뇌 자기 공명 분광경 검사에서도 lactate peak소견을 보여 뇌병변과 상당히 관련됨을 알 수 있었다. 본 증례 1에서는 근 조직 내 효소분석이 본 병원에서 확립되기 전에 진단되었던 증례라서 효소분석을 시행하지 못하였다.

임상 증상들 중에 신경학적인 증상과 간기능 관련 증상은 예후에 영향을 미치는 인자로 보고되었다⁵⁾. 신경학적인 증상이 신생아기에 있을 경우, 다른 증상은 시간이 지남에 따라 점차 호전되는 경향을 보이나 신경학적 합병증은 평생 동안 남을 수 있다고 보고되었다⁵⁾. 본 증례 모두에서 신경학적 증상이 있었고, 증례 1은 식물인간 상태로 사망하였으며, 증례 2와 3의 경우 뇌 장애로 인한 전반적인 발달 지연소견을 보였다. 증례 2는 경련이 있었으나 진단 당시 교정연령 30주, 체중 1,250 g의 미숙아로 뇌 자기 공명 분광경 검사를 시행하지 못했고 이후 미토콘드리아 질환에 대한 치료를 한 달간 시행한 후에 전신 상태가 호전되고 시행하였기에 뇌 자기 공명 분광경 검사에서 비특이적인 뇌손상 소견을 보였을 가능성이 있다. 증례 3의 경우 초기에 경련이 있었고 뇌척수액내의 젖산/피루브산염 비가 증가하였으며 뇌 자기 공명 분광경 검사상 lactate peak를 보였다. 간기능 관련 증상은 혈장 내 젖산 수치가 지속적으로 높게 유지되는 현상과 관련이 있는 것으로, 또한 예후에 나쁜 영향을 줄 수 있다고 보고된다⁵⁾. 증례 1에서 초기 발병 시 심한 간기능 손상을 보였고 혈장 내 젖산 수치 또한 매우 높고 예후도 가장 나쁘게 나타났다.

미토콘드리아 질환에 대하여 현재까지는 만족할 만한 약물 치료는 없으나 조효소 Q10 (80-300 mg/day) 보충이 호흡 사슬 결함에서 효과적이라는 보고들이 있고 그 외 리보플라빈 (100 mg/day), 숙신산(succinate), L-카르니틴, 비타민 C (2-4 g/day), 비타민 E, 및 비타민 K 등의 효과에 대하여는 연구들이 아직 미비한 상태이다^{17, 18)}. 비타민이나 영양 요소들이 호흡 사슬 복합 효소의 잔존 활성도를 증강시키거나 안정화시키며 조효소 Q10은 호흡 사슬 복합체에서 전자 수용체로서의 역할을 함으로써 치료에 도움이 된다¹¹⁾. 본 증례들에서도 미토콘드리아 질환에 대한 약물 치료로 회복을 기대하기는 어려웠으나 어느 정도 임상 경과의 호전은 있었다. 증례 1은 높은 혈장 내 젖산 수치와 간기능 관련 증상, 다기관 합병증 등의 나쁜 예후 인자를 가졌고, 다른 증례에 비하여 병이 급격한 진행을 보였으며 심한 정도가 위중한 합병증을 초래하여 사망에까지 이른 것으로 보인다. 증례 2와 3은 실제 미토콘드리아 병증을 의심한 초기 시

점부터, 즉 검사를 보내고 결과를 기다리는 시점인 3일과 3주 정도에 치료를 시작하였고 증례 1에 비하여 비교적 치료에 대한 반응이 빨랐으며 이후 경과가 양호하였다.

신생아에서의 미토콘드리아 질환은 매우 치명적이나 실제 임상에서 이 질환을 의심하여 진단적 과정을 시작하기는 어려운 점이 있다. 서로 관련 없는 여러 기관의 기능장애 소견이 복합적으로 나타날 때 미토콘드리아 질환을 시사하는 다양한 임상 증상들을 통하여 이 질환을 의심하고 생화학적 지표를 확인하여 필요한 경우 근생검을 통하여 진단을 하려는 노력이 중요하다. 앞으로, 특히 신생아에 대한 진단 및 치료 체계에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

요약

신생아에서의 미토콘드리아 질환은 임상 증상이 다양하고 비특이적이라 진단이 어렵고, 치명적으로 생존율이 낮기 때문에 이에 대한 연구는 미비하다. 본 연구에서는 신생아기에 미토콘드리아 질환 소견으로 치료한 3례를 보고하였다. 증례 1은 갑작스럽게 발생한 강직성 경련, 의식 소실 및 심한 대사성 산증과 다기관 기능 부전으로 미토콘드리아 병증이 의심되었다. 혈장 내 젖산/피루브산염 비가 55.6, 아미노산 검사에서는 알라닌 2,237 nmol/ml로 증가되었다. 증례 2에서는 급성 부신기능부전과 급성 신부전으로 복막 투석을 하였으나 대사성 산증이 지속되었다. 혈장 내 젖산/피루브산염 비가 23.9였고, 근 조직을 이용한 효소 분석에서 1번 복합체의 호흡 사슬 결함이 진단되었다. 증례 3은 출생 후 2개월간 반복되는 대사성 산증과 기면, 수유 곤란 소견을 보였다. 혈장 내 젖산/피루브산염 비가 19.4로 정상 범위의 경계에 있었으나 뇌척수액 검사상 젖산/피루브산염 비가 57로 현저하게 증가된 소견을 보였고, 뇌 자기 공명 분광경 검사에서 lactate peak 소견을 보였다. 근 조직을 이용한 효소 분석에서 2번 복합체의 호흡 사슬 결함이 진단되었다. 세 증례 모두에서 미토콘드리아 질환 소견으로 비타민, 조효소 Q10 및 L-카르니틴을 투여하였다.

References

- 1) Sue CM, Hirano M, DiMauro S, De Vivo DC. Neonatal presentations of mitochondrial metabolic disorders. *Semin Perinatol*

- 1999;23:113-24.
- 2) Stern HJ. Lactic acidosis in paediatrics: clinical and laboratory evaluation. *Ann Clin Biochem* 1994;31(Pt 5):410-9.
- 3) Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics* 2007;120:1326-33.
- 4) DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-68.
- 5) Garcia-Cazorla A, De Lonlay P, Nassogne MC, Rustin P, Touati G, Saudubray JM. Long-term follow-up of neonatal mitochondrial cytopathies: a study of 57 patients. *Pediatrics* 2005;116:1170-7.
- 6) Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002;59:1406-11.
- 7) Wolf NI, Smeitink JA. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002;59:1402-5.
- 8) Morava E, van den Heuvel L, Hol F, de Vries MC, Hogeveen M, Rodenburg RJ, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology* 2006;67:1823-6.
- 9) Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gerard B, Rotig A, Saudubray JM, et al. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1994;228:35-51.
- 10) Russell DJ. Gross motor function measure (GMFM-66 & GMFM-88) user's manual. London: Mac Keith, 2002.
- 11) Zinn AB. Inborn errors of metabolism. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006:1597-658.
- 12) Eng C, Kiuru M, Fernandez MJ, Aaltonen LA. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003;3:193-202.
- 13) Higuchi M, Kudo T, Suzuki S, Evans TT, Sasaki R, Wada Y, et al. Mitochondrial DNA determines androgen dependence in prostate cancer cell lines. *Oncogene* 2006;25:1437-45.
- 14) Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer* 2002;1:9.
- 15) Simonnet H, Alazard N, Pfeiffer K, Gallou C, Beroud C, Demont J, et al. Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2002;23:759-68.
- 16) Rustin P, Rotig A. Inborn errors of complex II--unusual human mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002;1553:117-22.
- 17) Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, Thorburn D. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004426.
- 18) Rahman S, Hanna MG. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:943-53.