

부갑상선기능저하증을 동반한 Kearns-Sayre Syndrome 환아에서 Coenzyme Q₁₀ 복용으로 고칼슘혈증이 유발된 사례 1례

연세의대 세브란스 어린이병원 소아과학교실
정현희 · 황현희 · 김덕희

A Case of the Hypercalcemia Induced by the Coenzyme Q₁₀ and Alphacalcidol Treatment in a Patient with Kearns-Sayre Syndrome and Hypoparathyroidism

Hyun Hee Jung, M.D., Hyun Hee Hwang, M.D. and Duk Hee Kim, M.D.
Department of Pediatrics, Severance Childrens Hospital, Yonsei University, Seoul, Korea

Kearns-Sayre Syndrome (KSS) is rare mitochondrial disorder characterized by chronic progressive external ophthalmoplegia, atypical retinal pigmentation and complete heart block. It is occasionally combined endocrinologic symptoms such as hypoparathyroidism, short stature, diabetes mellitus and hypothyroidism. We reported the effect of Coenzyme Q₁₀ on total serum calcium concentration in 17 years old girl with KSS and hypoparathyroidism. The patients was treated with alfacalcidol (1 α -OHD₃), Coenzyme Q₁₀ and oral calcium agent. Total serum calcium concentration had even remained within normal range and hypercalcemia was developed suddenly after treatment of combination of Coenzyme Q₁₀ and alfacalcidol (1 α -OHD₃). After stop of all medication, her total calcium concentration was decreased to 7.6 mg/dL and remained in normal range with oral calcium (2 g/day) and Coenzyme Q₁₀ (150 mcg/day) daily. The action of Coenzyme Q₁₀ is not clearly defined but, we could explain Coenzyme Q₁₀ activates the capacity of the patient to produce the active form of Vitamin D, 1 α -OHD₃.

Key Words : Kearns-Sayre syndrome, hypoparathyroidism, serum calcium concentration, alfacalcidol (1 α -OHD₃), Coenzyme Q₁₀

서 론

Kearns-Sayre syndrome(KSS)은 만성 진행성 외안근마비와 비정형적 망막색소변성 및 완전 심장 전도장애를 특징으로 하는 사립체질환이다^{1,2)}. 이는 안진이나 운동 실조, 치매등의 신경학적 이상이나 부갑상선기능저하, 저신장, 성발달지연, 당뇨, 갑상선기능저하, 고알도스테론증 등의 내분비학적 이상을 동반하는 경우가 많다³⁻⁵⁾.

이 질환은 형광안저촬영, 망막전위도 검사, 심전도검사 및 24시간 홀터검사를 시행하며, 골격근생검에서 특징적인 ragged-red fiber를 관찰하고, 전자현미경에서 사립체의 크

기가 다양해지고 수가 증가되는 양상을 관찰할 수 있다^{1,2)}.

Coenzyme Q₁₀은 사립체 호흡 연쇄의 구성요소로서 알려져 있으며, 임상적으로 KSS 환아에서 Coenzyme Q₁₀을 복용하였을 때 안구 운동 및 근력 향상과 심전도의 향상에 영향을 준다는 보고들이 있다⁶⁾.

저자들은 Kearns-Sayre syndrome을 가진 환아에서 부갑상선기능저하증을 동반한 경우 alfacalcidol(1 α -OHD₃)과 Coenzyme Q₁₀을 함께 복용하였을 때, 고칼슘혈증을 유발시켰음을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 유○○, 17세, 여아
주 소 : 전신 쇠약감

책임저자: 김덕희, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세의대 세브란스 어린이병원 소아청소년과
Tel : 02)2228-5520, Fax : 02)393-9118
E-mail : DHKim3@yumc.yonsei.ac.kr

과거력 : 출생력상 특이 소견 없었으나, 10세경부터 안검 하수 증상 있었으며, 12세경 지속적 외안근마비, 시력저하, 저신장, 발달 지연, 근력 저하로 본원 내원 하였다가 형광 안저 촬영, 골격근 생검 시행하여 Kearns-Sayre Syndrome으로 진단 받고 Coenzyme Q₁₀(150 mcg/day), Vitamin B, C를 복용하고 있다. 본 환아는 저칼슘혈증, 부갑상선호르몬 농도가 1 pg/mL 미만으로 부갑상선 기능저하 소견 보여, 1 α -OHD₃(alfacalcidol)(5 mcg/day) 및 경구 칼슘(4.5 g/day)을 6년간 복용 중이었다.

가족력 : 특이 사항 없음

이학적 소견 : 내원 당시 신장 140 cm, 체중 31 kg, 활력 징후는 정상이었으며 흉부, 복부에서는 특이한 사항이 없었으나 피부긴장도 감소 및 구강 건조 등의 탈수 소견이 관찰되었다. 상하지의 근력 저하는 Grade II-III로 체크되었으며, 비대칭적인 안검 하수 및 외안근 마비로 인한 수평 주시 및 상방 주시 장애가 관찰되었다.

검사 소견 : 입원 당시 일반 혈액 검사상 백혈구 증가증 혹은 빈혈은 관찰되지 않았다. 혈중 칼슘 농도는 17.2 mg/dL, 마그네슘 농도는 0.3 mg/dL, 부갑상선호르몬 농도가 1 pg/mL 미만으로 체크되었으며 이학적 검사 및 검사상 탈수

소견 동반되어 수액을 공급하여 탈수를 교정하였고 경구 칼슘, alfacalcidol(1 α -OHD₃), Coenzyme Q₁₀의 복용을 중단하였다(Table 1).

방사선 소견 : 복부 초음파를 시행하였으며, 신장의 석회화 등의 이상 소견은 관찰되지 않았다.

심전도 소견 : Left bundle branch block

뇌파 소견 : 전반적 뇌기능 장애를 보이나, 부분적인 간질파는 관찰되지 않았다.

치료 및 경과 : 내원 당시 혈중 칼슘이 17.2 mg/dL로 체크되었고, 당시 이학적 검사상 탈수 소견 있어 수액을 보충하였으며, 경구 칼슘(4.5 g/day), alfacalcidol(1 α -OHD₃)(5 mcg/day), Coenzyme Q₁₀(150 mcg/day) 복용을 중단하였다.

입원 4, 5일째 혈중 칼슘 7.6 mg/dL, 7.8 mg/dL로 저칼슘혈증 소견이 관찰되어, 입원 6일째, 경구 칼슘(4.5 g/day) 및 alfacalcidol(5 mcg/day), Coenzyme Q₁₀(150 mcg/day)을 재 복용하기 시작하였다.

입원 12일째 혈중 칼슘 11.3 mg/dL, 입원 16일째 13.4 mg/dL, 입원 20일째 16.9 mg/dL로 혈중 칼슘이 다시 증가하는 소견을 보였다. 이후 경구 칼슘(2 g/day) 및 Coenzyme

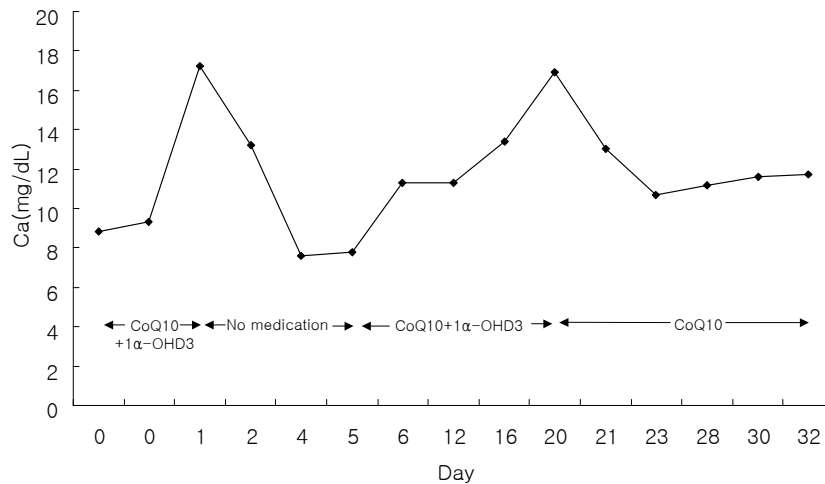


Fig. 1. Changes in total serum calcium concentration during 1 α -OHD₃ and/or CoQ₁₀.

Table 1. Changes in Total Serum Calcium Concentration during 1 α -OHD₃ and/or CoQ₁₀

Hospital Day	1	4	5	6	12	16	20	21	23	28	30	32			
Ca (mg/dL)	8.8	9.3	17.2	13.2	7.6	7.8	11.3	11.3	13.4	16.9	13.0	10.7	11.2	11.6	11.7
PTH (pg/mL)	<1	<1	<1										<1		
CoQ ₁₀	150 mg		Stop				150 mg						150 mg		
Ca lactate	4.5 g		Stop				4.5 g						2 g		
1 α -OHD ₃	5 mcg		Stop				5 mcg						0 mcg		

Abbreviation : CoQ₁₀, Coenzyme Q₁₀

Q₁₀(150 mcg/day) 복용을 유지하고, alfacalcidol(1α-OHD₃)을 중단하였더니, 혈중 칼슘 농도는 안정화되었으며, 이후 10개월까지 정상 범위로 유지되고 있어, 외래에서 추적 관찰 중이다(Table 1, Fig. 1).

고 찰

Kearns-Sayre Syndrome은 사립체 기능 이상으로 인해 생기는 질환이다. 만성적 진행성 외안근마비와 비정형적 망막색소변성 및 완전심장블록 등을 동반하며 신경학적 이상이나 내분비학적 이상이 나타난다³⁾. KSS는 일반적으로 20세 이전에 발병하며 형광안저촬영, 망막전위도 검사 및 24시간 홀터 검사, 심전도 검사를 시행하며, 골격근생검에서 Gomori trichrome 염색에서 검붉게 염색되는 특징적인 ragged red fiber를 관찰할 수 있으며, 전자 현미경 검사에서 사립체 크기와 수가 증가함을 확인할 수 있다^{5,9,10)}.

KSS와 부갑상선기능저하증이 동반된 사례들에 대한 보고가 있어 왔으나, 부갑상선기능저하증이 유발되는 원인에 대해서는 뚜렷히 밝혀진 바가 없다⁶⁻⁸⁾.

Coenzyme Q₁₀은 KSS환자에서 주요 치료제로 사용되고 있다^{1, 11, 12)}. Coenzyme Q₁₀은 사립체 호흡 연쇄의 구성 요소로서 flavoprotein과 cytochrome b사이에 위치하고 있다. 이를 치료적으로 적용하였을 때, 안구 근육 및 횡문근 근력 저하를 향상시키는 데에 도움을 주고, 심전도 이상 소견을 회복시킨다는 보고가 있었다^{1, 2, 6)}.

상기 환아는 12세경 저신장, 안검하수, 근력저하를 주소로 본원 내원하여 Kearns-Sayre Syndrome으로 진단되었으며, 혈중 칼슘 농도가 6.3 mg/dL, 부갑상선호르몬 농도가 1 pg/mL 미만으로 부갑상선 기능저하소견 보여, alfacalcidol(1α-OHD₃)과 경구 칼슘 복용하면서 혈중 칼슘 농도를 추적 관찰하고 있던 중으로, 내원 한달여 전부터 전신 쇠약감, 오심있어 내원하여 실시한 혈중 칼슘 농도가 17.2 mg/dL로 체크되어 경구 칼슘 및 alfacalcidol(1α-OHD₃), Coenzyme Q₁₀ 복용을 중단하였으나, 이후 저칼슘혈증 소견 보였다. 그 이후 경구 칼슘 및 alfacalcidol(1α-OHD₃)과 Coenzyme Q₁₀ 제 투여 후 16.9 mg/dL로 고칼슘혈증 소견이 다시 나타났다. 이에 경구 칼슘 및 Coenzyme Q₁₀ 복용을 유지하고, alfacalcidol(1α-OHD₃) 복용을 중단하였더니, 혈중 칼슘 농도는 안정화되었으며, 정상 범위로 유지되었다.

부갑상선기능저하증을 동반한 KSS 환아에서 Coenzyme Q₁₀과 alfacalcidol(1α-OHD₃) 병합 치료로 고칼슘혈증이 일어났으며, alfacalcidol(1α-OHD₃)의 용량을 줄인 후 혈

중 칼슘 농도가 정상화되었다는 보고가 있었다¹⁾. Coenzyme Q₁₀이 혈중 칼슘 농도에 미치는 영향에 대한 기전은 아직 정확히 밝혀진 바가 없으며 부갑상선 자체에 영향을 주지는 않는다고 한다¹⁾. 본 환아에서도 혈중 칼슘 농도의 변화와 관계없이 혈중 부갑상선호르몬의 농도는 변화가 없음을 확인하였다(Table 1).

KSS가 부갑상선기능저하증을 동반하고 있는 경우, 부갑상선호르몬의 부족과 신장 사립체 기능의 저해로 인해 Vitamin D의 활성형인 1α-OHD₃가 생성되지 않는다^{13, 14)}.

Coenzyme Q₁₀은 Vitamin D의 활성형인 1α-OHD₃을 생산하는 능력을 활성화시켜주는 역할을 한다고 추측된다¹⁾. 그러므로, Coenzyme Q₁₀은 부갑상선 기능 저하를 동반한 KSS환아에서 혈청 칼슘 농도를 정상화시키는 데 기여함을 알 수 있다.

상기 환아의 경우와 같이, 부갑상선기능저하를 동반한 KSS 환아에서 Coenzyme Q₁₀과 alfacalcidol(1α-OHD₃)을 함께 사용하였을 경우 고칼슘혈증을 유발시킬 수 있어, 혈청 칼슘 농도의 주기적인 측정과 그에 따른 alfacalcidol(1α-OHD₃)의 용량 조절이 필요하다고 생각된다.

요 약

저자들은 Kearns-Sayre Syndrome과 부갑상선기능저하증을 동반한 환아에서 Coenzyme Q₁₀과 alfacalcidol(1α-OHD₃)을 함께 복용하여 고칼슘혈증이 초래되었으며, alfacalcidol(1α-OHD₃)복용을 중지한 후 혈중 칼슘 농도가 안정화되었음을 확인한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Papadimitriou A, Hadjigeorgiou G, Divari R, Papaganis N, Comi G, Bresolin N. The influence of coenzyme Q₁₀ on total serum calcium concentration in two patients with Kearns-Sayre syndrome and hypoparathyroidism. *Neuromusc. Disor* 1996;6:49-53.
- 2) Bresolin N, Bet L, Binda A. Clinical and biochemical correlations in Mitochondrial myopathies treated with coenzyme Q₁₀. *Neurology* 1988;38:892-9.
- 3) Kearns T, Sayre G. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete Heart block; unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 1958;60:280-9.
- 4) Doriguzzi C, Palmucci L, Mongini T, Bresolin N, Bet L, Comi G et al. Endocrine involvement in mitochondrial encephalomyopathy with partial cytochrome

- C oxidase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychol* 1989;52:122-5.
- 5) 양희창, 최웅철. Kearns-Sayre 증후군 1예. *대한안과학회지* 1999;40:240-4.
 - 6) Pellock J, Behrens M, Lewis L. Kearns-Sayre Syndrome and hypoparathyroidism. *Ann Neurol* 1978;3:455-8.
 - 7) Horwitz S, Roessmann U. Kearns-Sayre Syndrome with hypoparathyroidism. *Ann Neurol* 1978;3:513-8.
 - 8) Harvey J, Barnett D. Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre Syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;37:97-104.
 - 9) Olson W, Engel W, Walsh G, Einaugler R. Oculocraniosomatic neuromuscular Disease With ragged red fibers. *Arch Neurol* 1972;26:193-211.
 - 10) 권순억, 이기형, 김두용. 사립체 질환의 임상 양상 1995; 13:941-53.
 - 11) Ogasahara S, Nishikawa Y, Yorifuji S. Treatment of Kearns-Sayre Syndrome With Coenzyme Q₁₀. *Neurology* 1986;36:45-63.
 - 12) Zierz S, Wersebe O, Bleinstein J, Jerusalem F. Exogenous coenzyme Q fails to Increase Coenzyme Q in skeletal muscle of two patients with mitochondrial myopathies. *J Neurol Sci* 1990;95:283-90.
 - 13) Sutton R, Cameron E. Renal osteodystrophy: Pathophysiology. *Nephrology* 1992;12:91-100.
 - 14) Bresolin N, Moggio M, Bet L. Progressive cytochrome-c-oxidase deficiency in case of Kearns-Sayre Syndrome: morphological, immunological, and biochemical studies in muscle biopsies and autopsy tissue. *Ann Neurol* 1987;21:564-72.