

렘수면중 심한 저산소혈증을 보인 사립체근병증 1례

A Case of Mitochondrial Myopathy Showing Severe Hypoxemia during REM Sleep

김주상 · 김성경 · 이상학 · 안중현 · 김치홍 · 문화식

Ju Sang Kim, Sung Kyung Kim, Sang Haak Lee,
Joong Hyun Ahn, Chi Hong Kim, Hwa Sik Moon

■ ABSTRACT

Mitochondrial myopathy is characterized by variable clinical manifestations from mild limb weakness to fatal respiratory failure and central nervous system sequela. But it is a rare event that sleep disordered breathing become a clue of diagnosis for mitochondrial myopathy. We report a case of a 21 year-old man who was diagnosed as mitochondrial myopathy during the investigation for the possible cause of chronic hypoventilation syndrome. Before being admitted to our hospital, he was suspected as having sleep apnea syndrome in another hospital. We re-evaluated the history, physical examination, laboratory findings and polysomnography in detail. Severe hypoxemia was noted during REM sleep on nocturnal polysomnography and the diagnosis of mitochondrial myopathy was made by muscle biopsy in rectus abdominis muscle. We treated him with bilevel positive airway pressure therapy during sleep and it could reverse the hypoxemia during REM sleep. He could be discharged with improved condition and is being well with the use of this ventilatory assistance. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2007 ; 14(1) : 49-53**

Key words: Mitochondrial myopathy · REM sleep · Hypoventilation · Hypoxemia.

서 론

사립체근병증은 골격계 근육의 조직검사에서 사립체의 형태학적, 기능적 이상을 특징으로 하는 질환으로 다양한 조직학적, 임상적 특징을 갖는 질환군이다. 대부분의 경우 순수한 운동근육 근병증과 여러 장기를 침범하면서 뇌와 근육의 기능 장애를 주로 보이게 되며 드물게는 경미한 사지 근육 약화에도 불구하고 조기에 호흡부전 증상을 보인 경우가 보고되고 있다(1-3). 호흡부전은 렘수면 시기에 더욱 심해지는데, 횡경막과 호흡근육의 긴장성 약화와 중추성 폐포환기 저하로 각성의 저하가 일어나기 때문이다. 저

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea
Corresponding author: Sang Haak Lee, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, 620-56 Jeonnong-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul 130-709, Korea
Tel: (02) 958-2114, Fax: (02) 968-7250
E-mail: mdlee@catholic.ac.kr

자들은 경미한 사지근육 약화를 보이고, 중추성 수면 무호흡 증후군으로 오인되었던 만성 저환기 증후군의 원인으로 사립체근병증을 진단하고, 비침습적 기계환기법을 적용하여 성공적으로 치료하였던 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

21세 남자가 만성피로감 및 고탄산혈증과 정도의 저산소증에 대한 평가를 위해 전원되었다. 환자는 내원 2주전 차량내 교통사고 후 경미한 두부의 열상과 의식소실이 있어, 인근 병원에 이송되어 기관삽관 및 기계환기 치료를 받았었다고 한다. 당시 시행한 뇌 자기공명영상검사에서는 이상 소견은 보이지 않았으며 상기 치료 후 의식이 명료해져 기계환기에서 이탈하였으나 동맥혈 가스검사에서 고탄산혈증과 저산소혈증 소견을 계속해서 보이고 만성 피로증세를 호소하여 수면무호흡증후군 의심하에 본원에 전원되었다.

자세한 병력 청취를 통해 어릴 적부터 남들보다 운동능력이 떨어져서 언덕길을 오르기 힘들었으며, 팔굽혀 펴기

를 한 개도 하지 못하고, 조금만 움직이면 피곤한 증상을 보여 체육시간에 참여한 적이 없다는 사실을 알게 되었다. 결핵이나 간염, 당뇨병, 고혈압 등의 다른 병력은 없었다. 당시 대학생으로 흡연력은 없었으며 가족력상 유전 질환이나 근육신경계 질환은 없었다. 계통학적 검사에서 경미한 두통과 피로감 외에 다른 증상은 없었다.

내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡수는 16회/분, 체온은 36.4°C였다. 키는 170 cm에 몸무게는 72 kg, 체질량 지수 24.9 kg/m²이었다. 음식은 명료하였으며, 두경부에 경미한 외상 흔적 외에는 특이 소견이 없었다. 흉부 진찰상 호흡음이 약간 감소되어 있었고, 좌측으로 경도의 측만증이 있었으며, 복부와 사지 진찰에서는 특이 소견이 없었다. 신경학적 진찰 소견에서 뇌신경 기능은 정상이었으며, 사지 근력은 전반적으로 약화되어 있었고(MRC grade IV), 감각은 정상이었다. 심부건반사와 소뇌기능도 정상 소견을 보였다.

검사실 소견으로 말초 혈액 검사는 백혈구 6,800/μL, 헤모글로빈 14 g/dL, 헤마토크릿 41.4%, 혈소판 263,000/μL이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 18/9 IU/L, LDH/CPK 309/162 IU/L였으며 그 이외에도 특이 소견은 없었다. 혈액응고 검사 및 요 분석 검사도 정상 이었다. 내원 당시 대기하 공기에서 시행한 동맥혈가스분석결과 pH 7.28, PaCO₂ 87.4 mmHg, PaO₂ 64.6 mmHg, HCO₃⁻ 39.9 mmol/L, SaO₂ 90.5%였으며 폐기능 검사에서는 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 1.43 L(예측치의 31%), 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1) 1.42 L(예측치의 37%), FEV1/FVC 99%, 폐활량(vital capacity, VC) 1.64 L(예측치의 36%), 흡입 폐활량(inspiratory vital capacity, IVC) 640 ml(예측 정상치의 21%)로 제한성 환기 장애 소견을 보였다. 심전도 검사는 정상이었으며 단순 흉부 방사선 검사에서 좌측으로 편위된 경도의 척추 측만증 외 특이소견은 없었다.

야간 수면다원검사를 시행하였고 무호흡-저호흡지수는 3.5회/시간으로 대부분은 호흡노력이 동반되지 않는 중추성 무호흡 형태였으며 렘수면(REM sleep) 중 무호흡-저호흡 지수는 9.1회/시간, 비렘수면 중 무호흡-저호흡지수는 0.8회/시간으로 주로 렘수면 단계에서 무호흡과 저호흡이 관찰되었다. SaO₂ 90% 미만의 심한 저산소혈증 역시 렘수면에서만 관찰되었으며 렘수면중 최저 SaO₂는 64%였다. 근전도 검사는 정상이었다. 항핵항체 검사, 류마티스인자 검사, 항아세틸콜린 수용체 항체검사는 모두 음성이었고 갑상선 기능검사도 정상이었다. 근육질환에 대한 확진을 위해 근육 조

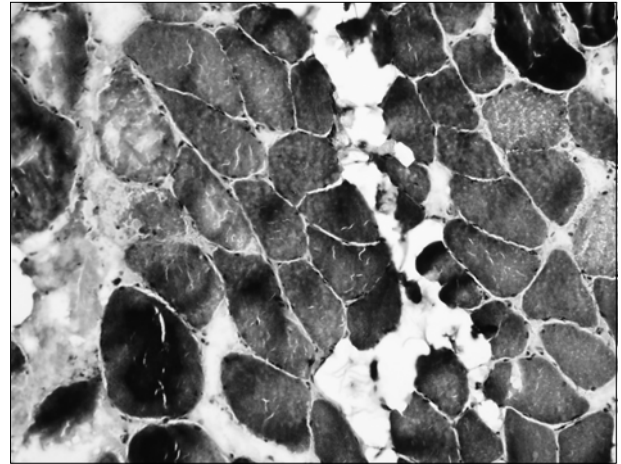


Fig. 1. Photomicrograph of muscle biopsy showing an irregular fiber with subsarcolemmal collections of mitochondria that stain red with the modified Gomori trichrome stain (ragged red fibers) (×200).

직검사를 시행하였다. 근 조직검사는 복직근(rectus abdominis muscle)에서 실시하였으며 조직검사 결과 사립체근병증에 합당한 소견을 보였다(그림 1). 타 장기의 침범 여부 및 합병증 확인을 위해 안과와 신경과 검진과 흉부심초음파를 시행하였으며, 결과는 정상이었다. 환자는 깨어있는 동안에도 충분히 보상되지 못하는 만성 호흡부전 소견을 보여 만성 저환기 증후군의 치료를 위해 bilevel positive airway pressure(BiPAP)을 야간에 적용하였다. BiPAP을 적용하면서 시행한 철야 산소포화도 검사에서는 이전에 비해 SaO₂가 렘수면에서 현저히 호전된 소견을 나타내었고(그림 2) BiPAP적용 이후 주간에 대기 공기하에서 시행한 동맥혈 가스검사에서도 pH 7.35, PaCO₂ 48.7 mmHg, PaO₂ 98.4 mmHg, HCO₃⁻ 26.1 mmol/L, SaO₂ 97.3%로 과탄산혈증과 저산소혈증의 개선소견이 관찰되었다. 야간 BiPAP 적용 후에 환자는 낮 동안의 만성적인 피로와 졸림 등의 증상이 호전되었고 환자는 퇴원하여 BiPAP을 사용하면서 퇴원 후 8개월째 별 다른 증상의 악화없이 통원중이다.

고 찰

사립체근병증은 사립체의 기능 이상으로 인하여 일어나는 전신성 질환으로 다양한 임상양상을 나타내는데 주로는 중추 신경계와 근육의 침범 증상을 보인다. 이러한 사립체근병증이 일어나는 이유는 사립체 DNA의 돌연변이, 사립체의 일부 단백질을 만드는 핵유전자(nuclear DNA)의 이상, 사립체 DNA와 핵유전자의 상호교류의 이상으로 밝혀져 있으며(4), 유전적 이상의 종류에 따라서 다양한 임상증상을

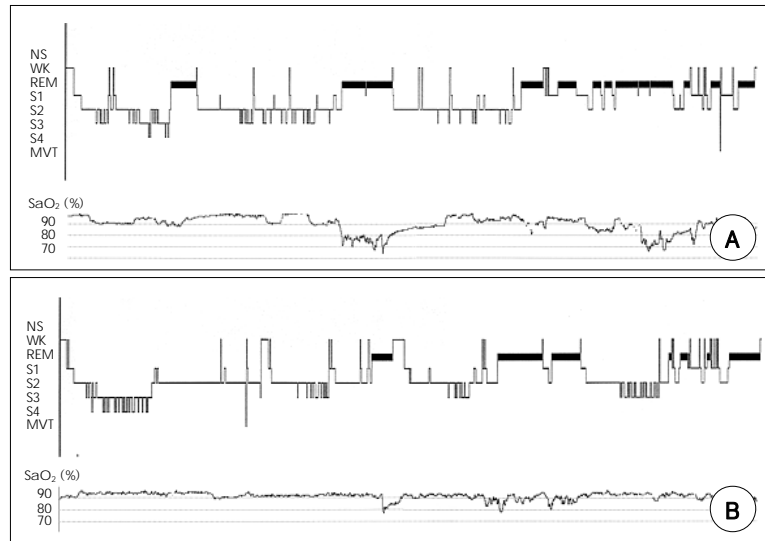


Fig. 2. A: Initial oximetry result shows severe hypoxemia during REM sleep periods. B: After application of bilevel positive airway pressure, oxygen saturation of the patient was much improved.

보인다. 유전적 이상의 종류에 따라서 분류하여 보면 사립체 유전자의 결손이나 중복으로 인한 질환, 사립체 유전자의 점돌연변이로 인한 질환과 핵 유전자의 이상에 의한 질환으로 분류할 수 있고, 각각 많은 질환들이 여기에 포함된다(5). 사립체근병증의 특징은 임상적, 유전적으로 다양한 특성을 가지고 있다는 것이다. 사립체 돌연변이는 결손, 중복, 점 돌연변이로 나타나는데 이중 중복과 점 돌연변이는 어머니에서 자손에게 전달되지만 결손은 전달되지 않는 차이를 보인다. 이로 인해 돌연변이가 일어난 유전자와 정상적인 유전자가 혼재되어 있으며, 이로 인해 다양한 임상적 양상을 띠게 되며 세포수준에서 발생한 병적인 사립체 DNA 돌연변이 부하(mutation load)가 증상의 발생 유무를 결정한다. 보통은 돌연변이 비율이 85% 이상인 경우 돌연변이로 인한 나쁜 증상이 나타나 증후군 형태로 표현된다. 돌연변이 부하는 동일한 숙주의 기관과 조직에서뿐 아니라 다른 숙주 사이에도 다르므로 증상의 다양성이 이로 인해 발생한다(5).

본 증례의 경우 운동시 근육의 약화 외에는 평소에는 정상적인 소견을 보였으며, 다른 사립체근병증 환자의 증상이 대부분 소아나 유년기에 나타나 증례와 같이 성인에서 운동시 근육의 약화와 만성 저환기증후군의 형태로 나타난 경우는 드물다(6,7). 이러한 이유는 사립체 DNA 돌연변이부하가 기관과 조직 사이에서도 서로 다르게 나타나기 때문인 것으로 생각된다. 일부에서 혈청과 뇌척수액에서 유산치가 증가하거나 혈청 근육효소가 증가하는 경우가 있어 사립체근병증의 진단에 도움이 되기도 하나 흔하지 않으며, 근전도 검사에서도 정상인 경우가 많아 임상적으로 의심이 되면 근 조직검사를 통해 진단하는 것이 중요하다(1). 사립체근병증은 병리학적으로 modified Gomori-trichrome 염색에서 누더기 모양의 붉은색 섬유(ragged red fiber)를

보이거나, 전자 현미경검사서 비정상적으로 증가된 사립체나 거대 사립체 또는 준결정의 봉입체가 관찰될 때 진단할 수 있다(1). 또한 근조직 검사에서 비특이적 소견이 있는 경우 생화학적인 방법을 통해 사립체에서 보이는 호흡사슬 장애 즉, complex I 결핍, complex II 결핍, complex IV 결핍을 밝히거나, 분자생물학적인 방법을 통해 유전자의 결손이나 돌연변이를 밝히는 것이 가능해짐으로 사립체근병증의 진단에 큰 발전을 이루었다. 본 증례의 경우 생화학검사, 전자 현미경 검사, 유전학적 검사를 통해 진단을 뒷받침할 수 있었으면 보다 정확한 원인에 대한 진단이 되었을 것으로 보이나 광학현미경적 검사만으로도 진단에는 무리가 없다.

사립체근병증의 임상증상은 주로 중추신경계나 신경근육계통을 침범하여 나타나는 질환이 많으나, 돌연변이가 일어나는 조직이나 기관의 위치, 그리고 정도에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 대부분의 경우 어릴 적에 중추신경계 증상이나, 사지근육, 혹은 안구 운동장애 등의 증상을 나타내며 진단되지만, 일부에선 폐기능 검사와 동맥혈가스분석도 정상소견을 보이는 경우도 있으며 성인이 되어 운동시에만 정도의 운동능력의 제한을 보이는 경우도 있다(8).

사립체근병증 질환이 있는 환자에게서 수면과 관련된 호흡장애는 흔히 일어나는데 질병 초기부터 일어날 수 있고, 점차 병이 진행할수록 더 심해지는 양상을 보이다 결국에는 호흡부전으로 사망에까지 이르게 된다. 이러한 이유는 호흡중추에서 렘수면에 폐포 환기의 저하가 일어나며, 각성역치가 둔화되고, 호흡근의 활성도가 감소하기 때문이다(9). 또한 렘수면 단계에서 근육의 긴장이 저하되어 상기도 근육과 횡격막 근육의 약화 현상이 비렘수면 단계에서보다 더욱 심하게 나타나 수면과 관련된 호흡장애가 더 심하게 나타난다(10,11).

근육 신경계질환을 가진 환자에서 나타나는 수면 관련 호흡장애를 낮 동안에 예측하고자 하는 노력이 있었는데, 1초간 노력성 호기량이 예측치의 40% 이하일 때 야간 저환기의 예측 인자가 된다고 제시된 바 있다(12). 최근에는 흡입성 폐활량(inspiratory vital capacity)이 호흡근육기능과 가스교환에 밀접한 관련을 가지고 있다고 알려져 있다. 폐기능 검사를 통해 측정된 흡입성 폐활량이 예측치의 60% 미만이고, 최대 흡기 근육압(maximal inspiratory muscle pressure, PImax)이 4.5 kPa 미만일 때 수면 관련 호흡장애가 시작되고, 흡입성 폐활량이 40% 미만이면서 최대 흡기 근육압이 4.0 kPa 미만일 때 수면과 관련된 호흡장애와 지속적인 야간 저환기가 발생하며, 흡입성 폐활량이 25% 미만이면서 최대 흡기 근육압이 3.5 kPa 미만일 때 수면과 관련된 호흡장애가 발생하고 주간 호흡부전이 나타날 것을 예측할 수 있다고 하였다(13). 따라서 이러한 폐기능 검사는 신경근육계 질환을 가진 환자에서 나타날 수 있는 호흡기능 저하를 조기에 판단하고 예측하여 적절한 검사 및 치료를 하며 환자의 생존율을 증가시킬 수 있을 것이다. 따라서 신경근육계 질환이 있는 경우 흡입성 폐활량이 예측치의 60% 미만인 경우 수면다원검사 등을 통한 평가에 들어가야 하며, 흡입성 폐활량이 예측치의 40% 미만인 경우 지속적인 고탄산 저환기가 문제가 되므로 이산화탄소 측정법(capnometry)을 통한 평가가 이루어져야 하며(13), 호흡부전이 간신히 보상되어지거나, 급성 호흡부전의 가능성이 높은 경우에는 비침습성 환기가 필요하다(14). 비침습성 환기는 낮 동안의 동맥혈 가스분압을 호전시키고, 호흡근육의 피로를 덜어 주고, 중추성 호흡 욕구를 향상 시켜 질병의 자연 경과를 좋게 한다(15-17). 본 증례에서도 BiPAP 적용 후에 환자의 증상과 낮 동안의 저환기가 모두 호전되었다.

본 증례의 경우, 환자는 돌연변이의 정도가 심하지 않으며, 다른 기관에는 발현이 적고, 주로 호흡근육에 증상이 발현된 경우로 보인다. 낮 동안의 폐기능 검사를 통해 수면 관련 호흡장애를 예측해 볼 때, 1초간 노력성 호기량이 예측치의 37%이고, 흡입 폐활량도 예측치의 21%로 지속적인 야간 저환기를 보일 가능성이 있어 수면다원검사를 통한 평가가 이루어졌으며, 치료로는 충분히 보상되지 못하는 고탄산 혈증이 있어 비침습적 기계환기의 적용이 되어 성공적으로 진단되고 치료된 경우라고 할 수 있다.

요 약

사립체근병증은 운동시 근력약화와 같은 경한 증상에서부터 중추신경계 질환으로 조기 사망에 이르기까지 돌연변

이의 정도에 따라서 다양한 증상을 나타내는 질환이다. 그러므로 질환이 의심되는 경우 반드시 조직검사를 고려하여야 한다. 사립체근병증이 있더라도 다른 증상이 없이 무호흡 증후군이나 저환기 증후군의 형태로 처음 진단되는 경우가 드물지만, 사립체근병증이 진단된 후에는 폐기능 검사를 통해 질환의 진행에 대한 예측이 필요하며, 호흡 부전이 발생할 가능성이 높은 경우 비침습적기계환기를 통해 환자를 치료 할 수 있다. 저자들은 초기 중추성 수면 무호흡 증후군으로 오인되었다가 저환기 증후군으로 진단하고, 원인 질환으로 사립체근병증을 진단하였으며, 비침습적 기계환기를 통해 성공적으로 치료하여 추적관찰 중인 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어 : 사립체근병증 · 램수면 · 환기저하 · 저산소혈증.

REFERENCES

1. Kwon SU, Lee KH, Kim DE, Hwang YS, Chun YK, Chi JG, Lee KW. Clinical Manifestations of Mitochondrial Diseases. *J Korean Neurol Assoc* 1995;13:941-953
2. Kim GW, Kim SM, Sunwoo IN, Chi JG. Two Cases of Mitochondrial Myopathy with Predominant Respiratory Dysfunction. *Yonsei Med J* 1991;32:184-189
3. Chang KC, Mak YF, Yu WC, Lau KK, Yan WW, Chow TC. Respiratory insufficiency in a Chinese adult with mitochondrial myopathy. *HKMJ* 2002;8:137-140
4. Zeviani M, Tiranti V, Piantadosi C. Mitochondrial disorders. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:59-72
5. Chinnery PF, Howell N, Andrew RM, Turnbull DM. Clinical mitochondrial genetics. *J Med Genet* 1999;36:425-436
6. O'Brien A, Blaiwas M, Albers J, Wald J, Watts C. A case of respiratory muscle weakness due to cytochrome c oxidase enzyme deficiency. *Eur Respir J* 1998;12:742-744
7. Hooper RG, Thomas AR, Kearl RA. Mitochondrial enzyme deficiency causing exercise limitation in normal appearing adults. *Chest* 1995;107:317-322
8. Dandurand RJ, Matthews PM, Arnold DL, Eidelman DH. Mitochondrial disease: pulmonary function, exercise performance, and blood lactate level. *Chest* 1995;108:182-189
9. White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. *Eur Respir J* 1995;8:807-814
10. Van Lunteren E, Kaminski H. Disorders of sleep and breathing during sleep in neuromuscular disease. *Sleep and Breathing* 1999;3:23-30
11. Bye PT, Ellis ER, Issa FG, Donnelly PM, Sullivan CE. Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease. *Thorax* 1990;45:241-247
12. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:166-170
13. Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2000;57:724-728
14. American College of Chest Physicians. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-534
15. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler

- H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2003;22:631-636
16. Ellis ER, Bye PT, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep inpatients with neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:148-152
17. Guilleminault C, Philip P, Robinson A. Sleep and neuromuscular disease: bilevel positive airway pressure by nasal mask as a treatment for sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:225-232