

심정지 이후 심한 젖산산증이 발생한 멜라스증후군 환자에서의 목표체온유지 치료

김현지 이병천 양성규 윤소연 김무성^a 오단아 강지훈 윤창호 한문구 정한길^b

분당서울대학교병원 신경과, 서울대학교병원 신경과^a, 분당서울대학교병원 신경외과/신경과^b

Targeted Temperature Management of Severe Lactic Acidosis in a Patient with MELAS Syndrome after Cardiac Arrest

Hyun Ji Kim, MD, Byeongcheon Lee, MD, Seong Kyu Yang, MD, So Yeon Yun, MD, Museong Kim, MD^a, Dana Oh, MD, Jihoon Kang, MD, Chang-Ho Yun, MD, Moon-Ku Han, MD, Han-Gil Jeong, MD^b

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea^a

Division of Neurocritical Care, Department of Neurosurgery and Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea^b

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome is known as a maternally inherited mitochondrial disease with a m.3243A>G mutation in the MT-TL1 gene. Here, we report a case of targeted temperature management in a MELAS patient who had a cardiac arrest and severe lactic acidosis after recurrent seizures.

J Korean Neurol Assoc 39(3):185-187, 2021

Key Words: MELAS syndrome, Acidosis, lactic, Targeted temperature management

멜라스(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)증후군은 가장 빈번하게 발생하는 모계 유전 사립체질환 중의 하나로 주로 사립체(mitochondria) tRNA를 암호화하는 MT-TL1 유전자의 m.3243A40>G 돌연변이에 의해 사립체에서 에너지 생성이 감소되어 뇌졸중 유사 증세, 뇌전증, 두통, 청력저하, 당뇨, 젖산산증, 저산장 등의 다계통장기의 기능부전이 나타나는 질환으로 알려져 있다.^{1,2} 사립체유전자의 돌연변이는 복합체I과 IV를 포함한 사립체 호흡사슬(respiratory chain)에 영향을 미쳐 산화인산화에 장애를 유발하고 이는 젖산의 축적, 아데노신삼인산(adenosine triphosphate)의 고갈 및 대뇌 에너지부전을 일으키게 된다.³ 저자들은 반복되는 경련으로 내원하여 심정지 및 심한 젖산산

증이 발생한 멜라스 환자에서 목표체온유지 치료(targeted temperature management)의 적용 사례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

36세 남자가 반복되는 전신 발작을 주소로 본원 응급실에 내원하였다. 환자는 13년 전 본원에서 m.3243A>G 돌연변이 양성 멜라스증후군으로 진단되어 항경련제를 복용하던 자로, 두통 및 근육이 조여오는 느낌이 든다며 가족들에게 연락하였고 이후 119에 신고되어 이송 중 각 1-2분 미만으로 지속되는 세 차례의 전신 발작이 발생하였다. 보호자에 따르면 환자는 최근 여행으로 인해 수일간 항경련제를 잘 복용하지 못하였다고 하며 응급실 도착 시에도 이송 중과 비슷한 양상의 전신 발작이 1분 가량 지속, 이후 자발호흡이 관찰되지 않으며 경동맥의 맥박이 촉지되지 않아 심폐소생술 및 기도삽관을 시행하였다. 총 6분간의 심폐소생술 이후 자발순환이 회복되었으나 신경계진찰상 의식상태는 혼수, 동공은 4 mm/4 mm 고정되었고 전정안반사 및 각막반사가 소실되었다. 환자는 유해자 극에도 전혀 반응을 보이지 않았고, 비디오뇌파검사상 지속적인

Received February 24, 2021 Revised May 4, 2021

Accepted May 4, 2021

Address for correspondence: Han-Gil Jeong, MD
Division of Neurocritical Care, Department of Neurosurgery and Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro, 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel: +82-31-787-7178 Fax: +82-31-787-4059
E-mail: han.g.jeong@gmail.com

광범위한 대뇌기능저하(diffuse cerebral dysfunction) 소견이 관찰되었다. 또한, 현장검사 장비인 ABL90 FLEX PLUS (Radiometer, Brønshøj, Denmark)로 초기에 응급실에서 시행한 동맥혈기체분석 결과 심한 산증(pH, <6.750; pCO₂, 58.4 mmHg) 및 혈청 젖산(lactate) (>31 mmol/L, 정상 범위 0.7-2.5 mmol/L)과 신경세포특이엔올분해효소(neuron specific enolase, NSE) 농도(34.29 ng/mL, 정상 범위 0-16.3 ng/mL)의 증가가 보고되었으며, 심폐소생술 직후 측정된 환자의 체온은 36.7°C로 정상 범위 내에 있었으나 수시간 동안 점차 상승하여 39.7°C에 달하는 발열이 관찰되었다. 환자는 뇌신경계중환자실에 입원하여 항경련제, 진정을 위한 미다졸람

(midazolam), 진통 목적의 레미펜타닐(remifentanyl), 오한과 젖산 산증 예방 목적의 신경근차단제로서 cisatracurium을 지속정맥 주입하며 심부온도 하강을 위한 차가운 생리식염수 주입과 함께 33°C 목표의 목표체온유지 치료를 시작하였다. 목표체온유지 치료 시작 약 3시간 후 목표체온인 33°C에 도달, 총 17시간 30분 동안 목표체온을 유지하였고, 치료 시작 시점으로부터 26시간 후 37°C를 목표로 시간당 0.1°C의 속도로 재가온(rewarming)을 시작하였으며, 총 35시간 20분 동안 정상체온(normothermia)을 유지 후 목표체온유지 치료를 종료하였다(Fig.). 목표체온유지 치료 기간 동안 환자의 활력징후는 안정적이었으며 동맥혈기체분석 결과 및

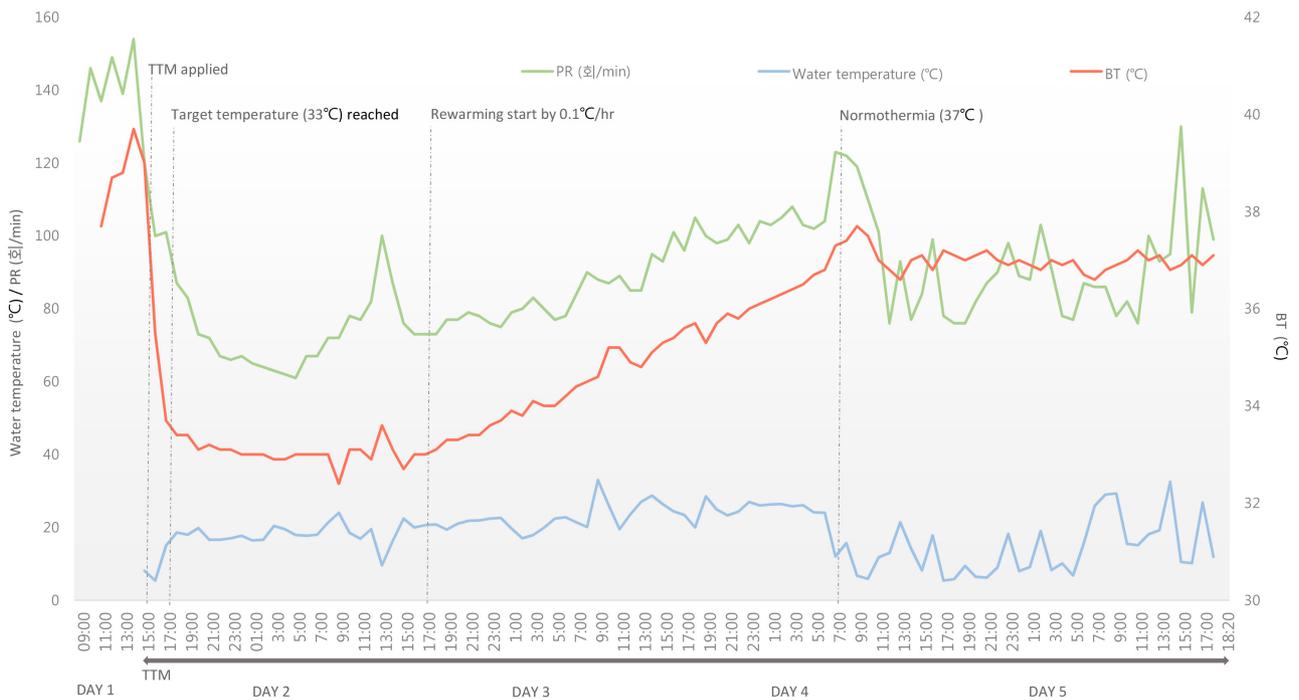


Figure. PR, BT, water temperature changes during TTM. TTM; targeted temperature management, PR; pulse rate, BT; body temperature.

Table. Lactate, ABGA, NSE level pre and post TTM

	HD 1 (pre-TTM)	HD 1 (post-TTM)	HD 2	HD 3	HD 4	HD 5	HD 6	HD 7	HD 8
Lactate ^a , 0.7-2.5 mmol/L	>31	8.2	4.9	4.7	8.6	9.5	4.6	2.1	2.8
pH, 7.38-7.46	<6.750	7.391	7.359	7.315	7.315	7.271	7.304	7.351	7.380
pCO ₂ , 32-35 mmHg	58.4	16.5	32.2	41.0	34.8	42.7	39.8	36.6	33.4
HCO ₃ , 21-29 mmol/L	-	9.8	17.8	20.4	17.3	19.2	19.3	20.4	19.3
NSE, 0-16.3 ng/mL	34.29	-	31.64	26.48	24.11	21.56	-	16.96	-

ABGA; arterial blood gas analysis, NSE; neuron specific enolase, TTM; targeted temperature management, HD; hospital day.

^aPre-TTM lactate measured by ABL90 FLEX PLUS (Radiometer, Brønshøj, Denmark), post-TTM lactate measured by VITROS (ORTHO).

혈청 젖산, NSE 농도는 점차 정상화되어 목표체온유지 치료 종료 후 입원 7일째는 각각 pH 7.351, pCO₂ 36.6 mmHg, lactate 2.1 mmol/L, NSE 16.96 ng/mL로 측정되었다(Table). 이후 환자는 점차 회복되어 입원 13일째부터는 Cerebral Performance Category (CPC) score 1의 지남력이 온전하고 명료한 의식상태로 원활한 대화가 가능하였고 양측 상하지 근력 Medical Research Council grade 4의 심정지 이전과 비슷한 신경계 상태로 입원 16일째에 퇴원하여 외래를 통한 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

목표체온유지 치료는 심정지 이후 이차적인 뇌손상을 최소화하기 위해 일정 기간 동안 심부온도를 조절하는 치료 방법으로, 일반적인 저체온 치료(therapeutic hypothermia)는 32°C에서 34°C의 심부온도를 유지하는 것으로 정의되고 있다.⁴ 심정지 발생 시 일차 손상은 심정지 직후 뇌내 산소 공급 감소로 인한 아데노신삼인산 생성의 중단으로 세포독성부종, 혐기성 대사, 젖산 축적, 세포 내 산성화에 의해 일어나고, 뿐만 아니라 세포 허혈로 사립체가 손상되어 아데노신삼인산의 추가적인 고갈에 의해 발생하게 된다.^{4,5} 이차손상은 자발순환회복 직후부터 수시간에서 수일에 걸쳐 발생하는 뇌혈류 감소로, 주로 미세혈전, 산화질소(nitric oxide) 생성의 감소 및 혈액뇌장벽(blood brain barrier) 손상으로 인한 혈관내 점도 증가에 따른 미세순환 혹은 혈관운동(vasomotor) 조절의 장애로 발생하며, 두 가지 손상 기전은 모두 발열에 의해 더욱 유발되고 저체온 치료에 의해 억제되는 것으로 알려져 있다.^{4,6} 본 증례의 환자의 경우 병원 내에서 심정지가 발생하였음에도 병원밖심정지(out of hospital cardiac arrest) 환자들을 대상으로 시행한 연구에서의 median pH 6.89와 lactate 12.5 mmol/L 값보다 훨씬 더 심한 젖산산증(pH <6.750, lactate >31 mmol/L)이 관찰되었고, 비슷한 예로 젖산산증을 유발하는 것으로 알려진 옥사졸리디논계 항생제인 linezolid를 멜라스 환자에서 투약하였을 시에도 빠르게 시작되는 매우 심한 젖산산증이 발생한 것으로 보고된 바 있다.^{3,7,8} 또한, 본 증례의 환자는 뇌전증지속상태가 의심되는 반복적인 경련을 주소로 내원하였고, 일반적인 뇌전증지속상태 환자군에서의 가장 낮은 pH 7.05와 비교하였을 시에도 심한 산증이 관찰된 바 있어 멜라스증후군 환자에서의 기저 사립체유전자의 돌연변이로 인한 젖산의 축적 및 아데노신삼인산의 고갈, 반복되는 경련 그리고 이어진 심정지가 일반적인 심정지 혹은 뇌전증지속상태보다 더욱 심한

젖산산증 유발에 기여했을 것으로 사료된다.^{2,3,7} 추가로, 증례의 환자의 경우 멜라스에 동반된 심근병증 여부 확인 위해 입원 중 심초음파검사를 함께 진행하였고 광범위 동심(diffuse concentric) 좌심실 비대 및 경미한 좌심실 수축기능이상(박출률: 46%)이 관찰되었던 바 있어 부정맥에 더 취약할 수 있을 것으로 추정하였다. 이에 심정지 이후 발생 가능한 이차적 뇌손상을 최소화함과 더불어 멜라스증후군의 병태생리를 고려, 심한 발열 및 젖산산증으로 인한 무산소대사가 증가한 상태에서 전반적인 대사를 감소시켜 앞서 언급한 일차손상을 최소화하기 위하여 33°C로의 목표체온유지 치료의 적용을 결정하였다. 또한 목표체온유지 치료 동안 신경근 차단제로서의 cisatracurium를 투약함으로써 골격근 활동(skeletal muscle activity)을 줄여 젖산산증의 심화를 막고 저체온에서 자주 발생하는 오한(shivering)을 최소화하였다. 그 결과 환자는 CPC score 1의 심정지 이전과 비슷한 상태로의 신경계 회복을 보였고, 상기 증례가 추후 반복되는 경련 이후 심정지가 발생한 멜라스 환자의 신경계 회복을 위한 목표체온유지 치료 적용에 조금이나마 도움이 될 것으로 사료되어 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015;116:4-12.
2. Kim JG, Kang CH, Choi J, Shin J, Kim MJ, Oh JH. Status epilepticus as the initial manifestation of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 2020;38:276-280.
3. Fryer RH, Bain JM, De Vivo DC. Mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): a case report and critical reappraisal of treatment options. *Pediatr Neurol* 2016;56:59-61.
4. Kuroda Y, Kawakita K. Targeted temperature management for post-cardiac arrest syndrome. *J Neurocrit Care* 2020;13:1-18.
5. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a "two-hit" model. *Crit Care* 2017;13:21:90.
6. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Soholm H, Thomsen JH, Lippert FK, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1734-1770.
7. Kim YJ, Lee YJ, Ryou SM, Sohn CH, Ahn S, Seo DW, et al. Role of blood gas analysis during cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Medicine* 2016;95:e3960.
8. Cope TE, McFarland R, Schaefer A. Rapid-onset, linezolid-induced lactic acidosis in MELAS. *Mitochondrion* 2011;11:992-993.