

신생아에서의 포도당 대사와 저혈당증의 평가

조선대학교 의과대학 소아과학교실

김 은 영

Glucose metabolism and evaluation of hypoglycemia in neonates

Eun Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

The fetus is completely dependent on mother for glucose and other nutrient transfer across the placenta. At birth, when the maternal supply is discontinued, the neonate must adjust to an independent existence. The changes in the neonate's glucose homeostasis during this transition to the extrauterine environment are influenced by the mother's metabolism and intrinsic fetal and placental problems. Maturation of carbohydrate homeostasis results from a balance between substrate availability and coordination of developing hormonal, enzymatic, and neural systems. These mechanisms may not be fully developed in neonates, so the neonate is vulnerable to carbohydrate disequilibrium resulting in damage to the central nervous system. Hypoglycemia is a relatively common metabolic problem seen during newborn care. However its definition, management and long term sequelae remain controversial. Hypoglycemia occurs frequently as a transient disorder with excellent prognosis. It also may persist and recur and cause permanent neurological complications. Although the key to effective treatment of hypoglycemia is diagnostic specific, the maintenance of euglycemia is critical to the preservation of central nervous system function. This article discusses physiology of perinatal glucose homeostasis, focusing on evaluation and treatment of hypoglycemia. (*Korean J Pediatr* 2007;50:223-229)

Key Words : Neonate, Glucose Metabolism, Hypoglycemia

서 론

신생아 시기는 모체로부터의 포도당 공급의 중단에 따라 신생아 스스로 정상 혈당을 유지하기 위해 저장된 포도당의 이용, 당신생(gluconeogenesis)의 대사 과정 및 수유를 통한 포도당의 공급에 반응하여 자궁 외 환경에 적응하는 시기이다. 신생아의 포도당 항상성(homeostasis) 기전의 성숙은 기질의 이용과 호르몬, 효소 및 신경 작용의 발달 사이의 조화에 의해 이루어지며, 항상성 기전 중 어느 부분에 문제가 발생한다면 저혈당이나 고혈당 등의 대사 문제가 초래될 수 있다. 특히 저혈당은 정상 신생아실이나 신생아 중환자실에서 흔히 접하는 대사 장애이지만 정확한 진단 기준이 없으며, 일시적인 현상인지 병적인 저혈당인지에 대한 판단이 모호한 경우가 많아 치료 및 예후 판정에 어려움이 있다.

따라서 출생 전후 포도당 대사와 정상 혈당 유지를 위한 항상성 기전에 대한 설명과 함께 저혈당의 정의, 원인 및 치료에 대한 기초를 제공하고자 한다.

출생 전후 포도당 대사 및 항상성 기전

1. 태아기 포도당 대사

태아는 필요한 에너지의 80%를 당을 통해 공급받으며, 태아의 혈당은 모체로부터 전적으로 태반의 carrier-mediated, facilitated diffusion 기전을 통해 당을 공급받아 유지한다¹⁾. 태아의 당 대사는 cyclic adenosine monophosphate(AMP) generation system의 미성숙으로 인해, 저혈당이나 고혈당 같은 혈당 변화 때 인슐린이나 글루카곤 같은 혈당조절 호르몬의 반응이 상대적으로 둔감하며 이러한 반응은 신생아 시기까지 지속되는 경우가 있다²⁾.

2. 출생 후 변화

출생 후 모체로부터 포도당의 공급이 차단되면 혈당 감소를 보상하기 위해 신생아에서는 에피네프린, 노르에피네프린 및 글

접수 : 2007년 2월 20일, 승인 : 2007년 2월 20일
 책임저자 : 김은영, 조선대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Eun Young Kim, M.D.
 Tel : 062)220-3055 Fax : 062)227-2904
 E-mail : sskey@chosun.ac.kr

루카곤 농도는 증가하고 인슐린 농도는 감소한다. 이들 호르몬들의 상호 작용으로 간 내 글리코겐 분해와 당신생(gluconeogenesis) 및 지방 분해와 케톤 형성이 촉진되어 정상 혈당을 유지할 수 있다³⁾. 출생 후 수 시간 내 글리코겐 저장량은 고갈되어 가지만 당신생의 주요 아미노산인 알라닌의 작용으로 당신생에 의해 10%정도의 당을 공급받게 되며, 글루카곤과 에피네프린의 작용에 의해 유리 지방산 및 케톤체가 증가한다. 이러한 과정을 통해 뇌의 당 공급을 유지할 수 있으며, 유리 지방산과 케톤체는 근육의 에너지원으로 작용하고 당신생을 유도하는 간의 지방산화작용(hepatic fatty oxidation)에 필요한 acyl-CoA나 NADH(nicotinamide adenine dinucleotide)같은 보조인자(cofactor)를 생성 한다⁴⁾. 출생 후 혈당 감소에 반응하여 혈당 상승을 위해 호르몬들의 변화 뿐만 아니라 호르몬들의 수용체 및 효소 활성화에도 변화가 초래되는데, 인슐린 수용체의 수는 감소하며 글루카곤 수용체 수는 증가하여 인슐린 분비는 감소되고 글루카곤 분비는 증가한다. 또한 glycogen synthase의 활성화는 떨어지며⁵⁾, 당신생에 필요한 phosphorylase와 phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK) 농도는 상승함으로써 자궁 외 환경에서 신생아는 당 대사의 균형을 유지할 수 있다⁶⁾.

3. 공복 상태에서 정상 혈당 유지를 위한 호르몬 및 대사 변화

공복 상태에서는 간의 글리코겐 분해 작용, 당신생, 지방조직에서의 지방 분해 작용 및 지방산 산화 작용과 케톤 형성 등의 정상 혈당 유지를 위한 대사가 이루어지며 이들 작용은 호르몬들에 의해 조절된다⁷⁾. 공복 상태에서 혈당 유지에 가장 중요한 호르몬은 인슐린으로, 인슐린 농도가 5-10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 정도로 떨어지면 주요 길항 호르몬인 카테콜라민, 글루카곤, 코티솔 및 성장 호르몬 농도가 상승하며 정상 혈당을 유지한다³⁾. 정상 환경에서 혈당이 40 mg/dL 미만으로 저하되면 동시에 인슐린 농도도 2 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 미만으로 저하되는데, 만약 혈당이 40 mg/dL 미만임에도 인슐린 농도가 2 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 이상인 경우 공복 상태나 저혈당 상태에서 정상적인 인슐린 분비 억제 기전의 이상에 따른 고인슐린혈증 상태를 의미한다^{8,9)}. 공복상태가 지속될 경우 우리 몸은 당의 소모를 줄이는 쪽으로 적응한다. 포도당을 에너지원으로 가장 많이 이용하는 기관은 뇌이며, 반면 근육이나 간은 지방분해에 의해 생성된 유리지방산을 주 에너지원으로 이용한다. 유리 지방산은 간에서 산화작용에 의해 acetoacetate, β -hydroxybutyrate와 같은 케톤을 형성하며, 케톤 또한 뇌와 말초조직의 에너지원으로 이용된다.

신생아는 글리코겐의 저장량이 적고 체중에 비해 뇌의 상대적 용량이 커서 당의 사용량이 많기 때문에 혈당의 항상성 유지가 어려우며, 신생아나 영아에서 저혈당은 공복 상태에 대한 적응 과정의 문제로 발생한다. 신생아에서 공복 시 혈당을 유지하는 기전은 성인과 동일하지만, 대사량의 요구가 더 많으므로 더 빠른 과정으로 진행된다는 차이점이 있다¹⁰⁾.

공복 상태에서 정상 혈당을 유지하는데 관여하는 대사 과정 중 효소들의 결핍이나 작용이상, 인슐린 증가나 길항호르몬들의 결핍에 의해 저혈당이 유발될 수 있으며, 공복 시 혈액이나 소변에서 대사산물과 호르몬의 농도를 측정함으로써 저혈당의 원인을 감별할 수 있다.

신생아기 저혈당증

1. 정의

출생 후 첫 날 대부분의 신생아에서는 정상적인 혈당의 감소와 자발적인 정상 혈당으로의 회복이 관찰되며, 혈당이 낮음에도 임상적인 징후나 증상이 없는 경우도 있고, 무증상의 저혈당을 보인 신생아에서 장기적인 신경계 후유증을 유발하는 경우도 있어 정확한 저혈당의 정의에 대해서는 논란이 되고 있다.

일반적으로 혈당 40 mg/dL 미만을 저혈당으로 정의하며, 임상적으로 흔히 사용되는 정의는 Whipple's triad로 저혈당의 증상이 있으며, 혈당이 50 mg/dL 미만이고, 치료에 의해 증상이 없어지며 정상 혈당으로 회복되는 경우이다¹¹⁾.

최근에는 저혈당에 대한 진단 개념보다는 치료의 개념으로 Cornblath 등¹²⁾의 'Operation Threshold'를 사용한다. ① 건강한 만삭아의 경우 24시간 이내 혈당이 30-35 mg/dL인 경우 한번은 인정하지만, 첫 24시간 내 수유 후에도 지속되거나 재발하는 경우 혈당을 45 mg/dL 이상으로 올린다. ② 저혈당의 비정상적인 징후나 증상을 동반하고 혈당이 45 mg/dL 미만인 경우 혈당을 증가시킨다. ③ 고위험군의 영아는 출생 직후, 출생 2-3 시간 내, 수유 전 및 비정상적 징후가 관찰되는 경우 즉시 혈당 검사를 시행한다. 혈당이 36 mg/dL 미만인 경우 혈당을 올리고, 혈당이 수유 후에도 증가되지 않거나 비정상적 징후가 관찰되는 경우 원인에 대한 평가가 필요하다. ④ 혈당이 20-25 mg/dL 미만인 경우 혈당을 45 mg/dL 이상으로 증가시키기 위해 정맥내 포도당 공급이 필요하다.

측정된 혈당의 평가에 대한 중요성은 검사 방법, 임신주수, 역연령 및 발생 원인에 따라 달라지며, 하나의 기준으로 뇌 손상을 예측할 수는 없지만 생후 첫 날 혈당은 45 mg/dL 이상, 그 후에는 50 mg/dL 이상 유지하도록 한다¹³⁾.

2. 저혈당의 원인 분류

저혈당의 원인은 매우 다양하지만 크게 신생아시기에 발생하는 일시적 저혈당증과, 신생아시기 이후까지 지속되거나 재발하는 지속성 또는 재발성 저혈당으로 분류한다. 이 중 비교적 흔히 경험하는 일시적 저혈당증의 원인들과 지속성 저혈당증 중 선천성 고인슐린혈증 및 내분비 질환에 대해서만 언급한다(Table 1).

1) 일시적 저혈당증(transient hypoglycemia)

(1) 모체의 대사 변화와 연관된 저혈당

① 약물 치료: 당뇨병 치료제인 tolbutamide와 chlorpropamide, 이노제인 benzothiadiazide, 경구용 베타 교감신경작용 tocolytic 제제인 terbutaline과 ritodrine은 태아 췌장의 β 세포 증식과 인슐린 분비를 촉진시켜 출생 후 저혈당을 유발한다.

Table 1. Classification of Neonatal Hypoglycemia¹⁴⁾

I. Transient hypoglycemia
A. Associated with changes in maternal metabolism
1. Intrapartum administration of glucose
2. Drug treatment
a. terbutaline, ritodrine, propranolol
b. Oral hypoglycemic agents
3. Diabetes in pregnancy: infant of diabetic mother
B. Associated with neonatal problems
1. Idiopathic condition or failure to adapt
2. Intrauterine growth retardation
3. Birth asphyxia
4. Infection
5. Hypothermia
6. Hyperviscosity
7. Erythroblastosis fetalis
8. Other
a. Iatrogenic causes
b. Congenital cardiac malformations
II. Persistent or recurrent hypoglycemia
A. Hyperinsulinism
1. Beta cell hyperplasia, nesidioblastosis-adenoma spectrum, sulfonylurea receptor defect
2. Beckwith-Wiedemann syndrome
B. Endocrine disorders
1. Pituitary insufficiency
2. Cortisol deficiency
3. Congenital glucagon deficiency
4. Epinephrine deficiency
C. Inborn errors of metabolism
1. Carbohydrate metabolism
a. Galactosemia
b. Hepatic glycogen storage diseases
c. Fructose intolerance
2. Amino acid metabolism
a. Maple syrup urine disease
b. propionic acidemia
c. Methylmalonic acidemia
d. Hereditary tyrosinemia
e. 3-hydroxy, 3-methyl glutaric acidemia
f. Ethylmalonic-adipic aciduria
g. Glutaric acidemia type II
3. Fatty acid metabolism
a. Defects in carnitine metabolism
b. Acyl-coenzyme dehydrogenase defects
D. Neurohypoglycemia(hypoglycorrachia) due to defective glucose transport

② 당뇨병 모체에서 태어난 신생아: 당뇨병 모체에서 태어난 신생아 30-40%에서 모체의 고혈당에 따라 태아 췌장의 췌도 세포의 비대 및 과형성으로 인슐린 분비가 증가되고 일부 글루카곤 분비의 감소에 의해 저혈당증이 발생할 수 있다. 외형상 거대아, 심비대, 적혈구증가증, 호흡곤란증후군, 선천성 기형 등이 동반된다. 출생 후 30-90분 사이 혈당이 급격히 떨어지지만 대부분에서 고인슐린혈증은 자발적으로 회복되며 무증상인 경우가 많다. 분만 후 첫 3시간 동안 특히 30-60분 사이 혈당을 검사하며 매 수유 전과 저혈당 증상이 의심될 때는 언제든지 혈당 검사를 시행한다. 출생 후 2-4시간 내 신생아가 안정되면 바로 수유를 시작하고 3-4시간 간격으로 수유를 지속한다. 수유가 불가능한 경우나 저혈당이 지속되는 경우 정맥 내 포도당 공급을 한다. 반동성 저혈당(rebound hypoglycemia)에 유의하며, 포도당 주입 속도는 5-10 mg/dL/min을 넘지 않도록 한다¹⁴⁾.

(2) 신생아와 연관된 저혈당의 원인

① 불충분한 기질 및 미성숙한 효소 작용에 의한 저혈당: 생후 첫 날 정상 신생아는 음식 시간에 따라 저혈당에 빠질 위험성이 크다. 만삭 적정 체중아 10%에서 생후 6시간 음식 후 혈당이 30 mg/dL 미만으로 떨어진다. 정상 신생아에서 생후 첫 날 음식에 따른 저혈당은 당신생과 케톤 형성에 관여하는 효소의 미성숙에 의하며 보통 24시간 이후 정상 기능을 회복한다¹⁵⁾. 정상 신생아는 생후 첫 12-24시간 동안 저장된 글리코겐으로 혈당을 유지할 수 있다. 미숙아에서는 포도당 대사에 필요한 효소의 미성숙과 더불어 저장된 글리코겐의 부족으로 인하여 저혈당의 발생률이 더 높다. 모유 수유아는 공복 상태에 대한 포도당 대사 작용의 미성숙과 초기 모유 양 부족으로 인해 분유 수유아보다 저혈당의 발생률이 높다. 그러나 모유에 함유된 지방산은 지방산 산화와 케톤 형성에 필요한 효소들을 활성화시킴으로써 분유 수유아 보다 혈당은 낮지만 케톤체가 높기 때문에 뇌에 충분한 에너지를 제공할 수 있다¹⁶⁾. 정상 신생아에서는 조기 수유만으로도 저혈당 증상의 발생을 예방할 수 있다.

② 부당경량아에서 흔히 저혈당이 발생하는데, 미숙아 부당경량아의 67%, 만삭 부당경량아의 25%에서 저혈당이 발생한다¹⁷⁾. 부당경량아의 저혈당은 저장 글리코겐이나 지방의 부족, 체중에 비해 상대적으로 큰 뇌용적에 따른 포도당 소비의 증가 및 대체 에너지의 이용 실패가 원인으로 알려져 있다. 부당경량아와 마찬가지로 출생전후 가사(asphyxia)나 스트레스에 의해서도 저혈당증이 발생한다¹⁸⁾. 생후 첫 날 이후 발생하는 저혈당의 가장 흔한 원인이지만 그 기전은 명확하지는 않다. 주로 고인슐린혈증과 관련이 있을 것으로 추정되지만 인슐린 농도는 20 μU/mL를 넘지 않는다. 정상 혈당을 유지하기 위해 10-20 mg/dL/min 이상의 포도당 공급이 필요하기도 하며, 일부에서는 diazoxide 5-15 mg/kg/day를 투여한다.

③ 태아적모구증(erythroblastosis fetalis)이 있는 신생아에서도 acid citrate dextrose로 교환수혈을 시행한 후 포도당으로 인해 고혈당이 생기고 그에 따른 고인슐린혈증에 의해 저혈당증

이 동반될 수 있다.

④ 저체온증은 저혈당증의 임상적 징후가 되기도 하지만 체온이 떨어지면 체내 열 생산 증가에 따라 에너지 상태의 고갈이 초래되어 저혈당증이 발생할 수 있다. 신생아에서 직장 체온이 32°C 이하로 떨어지면 저혈당증이 생긴다¹⁴⁾.

⑤ 적혈구 용적률이 65% 이상 되는 과다점도(hyperviscosity) 상태에서는 적혈구에 의한 해당 작용(glycolysis)으로 저혈당이 발생한다¹⁹⁾.

⑥ 의인성(iatrogenic) 원인: 고농도의 포도당 공급의 갑작스런 중단은 반응성 저혈당증을 유발할 수 있다. 체대 동맥도관이 척장 부위(T11-L1)에 위치하는 경우 무반응성(refractory) 저혈당증을 유발할 수 있으며, 체대 도관이 T8-T9의 정상 부위에 위치하는 경우에도 저혈당이 발생하는데 도관 위치의 수정에 의해 저혈당증이 교정될 수 있다. 미숙아의 동맥관 개존증의 치료에 사용하는 Indomethacin은 투여 1시간 후부터 혈당을 저하시키며 6-12시간째 최대로 혈당을 저하시키므로 주의 깊게 혈당을 측정해야 한다.

2) 영아기 및 소아기 지속적 저혈당증(persistent hypoglycemia)

(1) 선천성 고인슐린혈증

정상적인 인슐린 분비 기전은 포도당이 췌장의 β 세포의 GLUT2 포도당 전달체를 통해 세포내로 들어가서 glucokinase에 의해 인산화 되어 glucose-6 phosphate가 되고 ATP를 생성하게 된다. ATP/ADP 비의 증가는 세포막에 있는 ATP-sensitive KATP channel을 닫히게 만든다. 이 통로는 Kir6.2와 SUR1(sulfonylurea receptor regulatory subunit)으로 구성되어 있으며, Kir6.2와 SUR1 유전자는 염색체 11p에 존재한다. 정상적으로 KATP는 열려 있으나, ATP가 증가되고 통로가 닫히게 되면 칼륨이 세포내에 축적되어 세포막의 탈분극을 일으키고, 칼슘 통로를 열리게 만들어 세포질내 칼슘 유입에 따라 인

슐린 분비가 일어나게 된다¹⁰⁾(Fig. 1).

선천성 고인슐린혈증은 신생아 및 영아기의 가장 흔한 지속성 저혈당증의 원인이며 치료가 어렵다. 진단은 50 mg/dL 미만의 저혈당에도 인슐린 농도가 2 μU/mL 이상이고, 혈장 유리 지방산 농도가 1.5 mmol/L 미만이며, β-hydroxybutyrate 농도가 2.0 mmol/L 미만, 글루카곤 1 mg을 정맥 주사한 후 혈당이 30 mg/dL 이상 증가한 경우이다. 글루카곤 주사 후 혈당이 30 mg/dL 이상 증가한다는 것은 저혈당에도 불구하고 고인슐린혈증에 의해 글리코겐 분해가 억제되어 있음을 의미한다²⁰⁾. 인슐린 양 성장인자-1(insulin like growth factor-1)의 농도 측정도 고인슐린혈증 진단에 도움이 된다. 정상에서는 공복 시 인슐린 양 성장인자-1의 농도가 10배 이상 증가하지만, 고인슐린혈증에서는 증가가 관찰되지 않는다²¹⁾.

선천성 고인슐린혈증은 유전 양상에 따라 분류되는데, ① 열성으로 유전하는 형태는 Kir6.2나 SUR1 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다²²⁾. 거구증을 보이며 주로 출생 직후부터 저혈당 증상이 시작된다. diazoxide나 nifedipine 치료는 효과가 없으며 소마토스타틴만 단기간 투여할 수 있다. 대부분에서 저혈당의 신경계 합병증 예방을 위해 95-98%의 췌장 절제술이 추천된다²³⁾. ② 우성으로 유전되는 형태는 glucokinase나 GDH(glutamate dehydrogenase)의 기능이 증가하는 돌연 변이에 의해 발생한다. glucokinase 고인슐린혈증은 출생 시 정상 체중을 보이고, 생후 6개월 이후에 저혈당증이 발생하며 증상이 경하다²⁴⁾. GDH 고인슐린혈증은 가족성보다 산발적으로 발생한다. 60-150 μM/L의 경한 고암모니아혈증을 동반하지만 중추 신경계 증상은 대개 없으며, 저혈당증은 식이와 diazoxide(5-10 mg/kg/day) 투여로 조절할 수 있다²⁵⁾. ③ 국소적 선종증(focal adenomatosis)은 아버지 쪽에서 전달된 Kir6.2와 SUR1 유전자의 기능소실 돌연변이에 의해 발생하며 수술적 치료가 필요하다²⁶⁾. ④ Beckwith-Wiedemann 증후군은 염색체 11p15.5 결실에 의해 산발적으로 발생하며, 환자의 50%에서 생후 1주 이내 췌도 세포의 과형성을 동반한 고인슐린혈증에 의해 심한 저혈당증이 발생한다²⁷⁾.

(2) 내분비 질환

내분비 호르몬 결핍에 의한 저혈당은 주로 부신기능부전이나 성장호르몬결핍증에 의해 초래된다. 복합 뇌하수체기능저하증 환자에서 성장호르몬과 ACTH 결핍이 동반된 경우 저혈당의 빈도는 20%로 증가한다. 신생아 시기 뇌하수체기능저하증으로 인해 저혈당이 나타날 수 있으며, 남아에서 미소 음경이 있는 경우 성장호르몬이나 성선자극호르몬의 결핍의 단서가 될 수 있다²⁸⁾. 뇌하수체기능저하증에서는 간기능의 이상이나 중격-시신경 이형성증(septo-optic dysplasia)과 같은 중심선 결손이 동반될 수 있다. 성장호르몬 결핍증에 의한 저혈당은 지방분해의 억제로 발생하며, 코티솔 결핍시에는 간의 글리코겐 저장의 부족과 당신생의 억제로 인해 저혈당이 발생한다. 선천성 부신피질과형성증, 부신 출혈 및 부신 무형성이나 저형성에 의해서도 코티솔 결핍에 의한 저혈당이 동반된다. 그러므로 저혈당의 감별 진단에 성

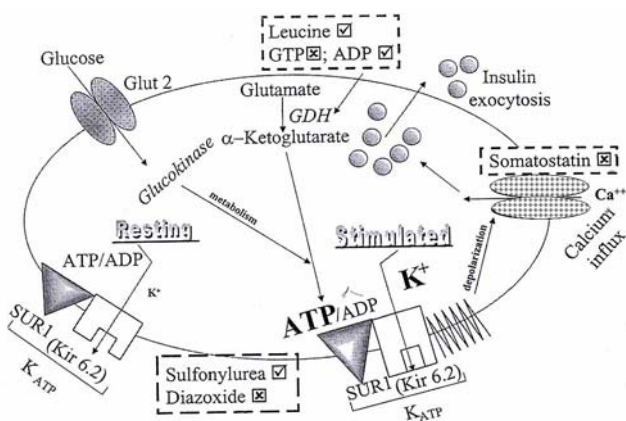


Fig. 1. Current model of mechanism of insulin secretion by the beta cell of the pancreas¹⁰⁾. Abbreviations : x, inhibition; v, stimulation; GTP, guanosine triphosphate.

장호르몬, ACTH, 코티솔 결핍을 포함시켜야 한다²⁹⁾.

3. 저혈당의 진단

1) 임상 증상

전형적인 저혈당의 증상은 저혈당에 대한 보상 기전으로 길항 호르몬인 카테콜라민 분비의 증가로 자율 신경계가 활성화되어 나타나는 증상(빈맥, 발한, 가슴 두근거림 등)과 뇌의 포도당 결핍에 따른 신경 증상으로 의식 장애 경련 혼수 등이 나타날 수 있다. 그러나 신생아시기 저혈당의 증상은 비특이적으로 신생아 패혈증 증상처럼 수유량 저하, 구토, 기면, 근 긴장도 저하, 무호흡, 청색증, 약하거나 고성의 울음소리, 경련 및 혼수상태 등이 있으나 때로는 증상이 없을 수도 있다.

2) 선별 검사

저혈당증의 고위험군(Table 1)이나 저혈당증이 있는 신생아는 조기에 혈당 검사를 시행하고 혈당이 정상으로 유지될 때까지 매 1-2시간 마다 검사를 시행한다³⁰⁾(Fig. 2). 혈당이 안정된 후에는 매 4시간 간격으로 혈당을 측정한다. 당뇨 모체에서 태어난 신생아는 흔히 생후 첫 1시간이내 저혈당이 발생하므로 조기에 자주 시행해야 한다. 미숙아나 부당경량아는 생후 첫 3-4일간 혈당 검사를 해야 한다. 태아적모구증 신생아는 상대적으로 고혈당인 acid citrate dextrose 혈액으로 교환수혈을 시행한 경우 반동성 저혈당의 발생 위험률이 높기 때문에 주기적으로 혈당을 측정해야 한다. 저혈당 증상을 동반한 경우 증상이 있을 때 저혈당에 대한 평가가 이루어져야 한다.

3) 혈당 측정의 주의점

신생아 저혈당의 선별검사는 흔히 포도당 산화효소 락티(rea-

gent strip)를 이용한 휴대용 혈당측정기로 손쉽게 검사하는데 이 방법은 전혈을 이용하므로 혈장에 비해 혈당이 15%정도 낮고, 의양성이나 의음성을 보이는 경우도 있어 정확하지 않다. 그러므로 저혈당의 진단에 앞서 검사실에서 혈당 측정이 이루어져야 한다. 저혈당 증상이 동반된 경우는 진단에 대한 평가에 앞서 즉각 치료를 시행해야 한다.

검사실에 혈당 측정을 의뢰한 경우 당 분해(glycolysis) 작용에 의해 시간당 18 mg/dL의 혈당이 떨어지므로 즉시 분석해야 한다.

증상이 있는 저혈당증의 임상적 확진은 저혈당 증상이 있을 때 혈당이 40 mg/dL 미만이며, 정맥 내 포도당 주사에 의해 증상의 소실과 정상 혈당으로 회복되는 경우이다.

4) 추가적인 검사

대부분의 저혈당증은 생후 2-3일내 회복된다. 그러나 생후 1주일 이상 저혈당이 지속하거나 고용량의 포도당 투여가 필요한 경우 저혈당의 원인에 대한 분석이 이루어져야 한다. 원인의 감별을 위해 저혈당 당시 혈액이나 소변 검체를 수집하여 인슐린/포도당 비, 혈청 케톤체, 인슐린, 성장호르몬, 코티솔, ACTH, 갑상선호르몬, 글루카곤, 혈장 아미노산, 요 케톤체, 요 환원 물질, 요 아미노산 분석 및 유기산 분석을 해야 한다. 선천성 고인슐린혈증이 의심 될 때는 SURI과 Kir6.2 돌연변이에 대한 유전자 검사가 필요하다.

4. 치료

1) 무증상의 저혈당증

증상이 없는 저혈당증의 치료에 대해서는 논란이 되고 있다.

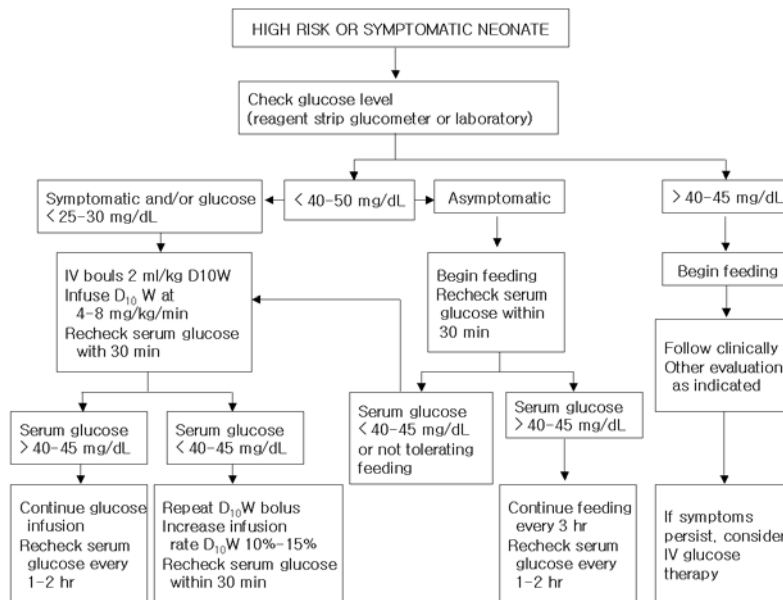


Fig. 2. Follow up and treatment of hypoglycemia in high risk or symptomatic neonates³¹⁾.

건강한 만삭 신생아의 경우 생후 6-12시간 내 조기 수유만으로 무증상의 경한 저혈당은 회복된다. 모유나 분유는 락토스 형태로 당을 공급하기 때문에 인슐린의 과도한 분비를 유발하지 않는다. 또한 우유에 함유된 단백질과 지방은 당신생 및 대체 에너지원인 케톤을 형성할 수 있는 기질을 제공하므로 조기 수유를 통해 저혈당을 예방할 수 있다. 모유나 분유 30-60 mL를 수유한 후 1시간 이내 혈당이 20-30 mg/dL 상승한다.

(1) 혈당이 25-45 mg/dL 인 경우: 저혈당증의 고위험군이 아니고 임상적으로 안정되어 있다면 모유나 분유 수유를 한다. 혈당이 안정될 때까지 30-60분 간격으로 혈당을 검사하고 혈당이 안정된 후에는 4시간 간격으로 혈당을 검사한다.

(2) 혈당이 25 mg/dL 미만인 경우: 즉시 정맥내로 포도당을 공급한다(6 mg/kg/dL). 정상 혈당을 유지할 때까지 포도당 주입 양을 증가시키며 매 30분 간격으로 혈당을 검사한다. 무증상의 저혈당증 신생아에게 포도당의 일시(bolus) 주입은 반동성 저혈당을 초래하므로 금기이다.

2) 증상을 동반한 일시적 저혈당증

정맥 내 포도당 공급을 원칙으로 한다. 10% 포도당 용액 2 mL/kg를 1.0 mL/min 속도로 주입한 후, 혈당을 40-50 mg/dL 이상 유지할 수 있도록 포도당 공급을 6-8 mg/kg/min의 속도로 지속한다. 정상 혈당이 유지되지 않을 경우 포도당을 다시 일시 주입하고 10-15%까지 포도당의 주입 농도를 올린다. 혈당이 안정될 때까지 30-60분 간격으로 혈당 검사를 시행한다. 말초정맥 도관을 통해 주입하는 포도당 농도는 12.5%를 넘기지 말아야 하며, 그 이상의 포도당 농도의 주입이 필요한 경우 중심 정맥 도관을 통해 공급해야한다.

3) 지속적 저혈당증

(1) 정맥 내 포도당 주입

일주일 이상 저혈당증이 지속하거나 재발하는 경우로 정상 혈당 유지를 위해 정맥을 통해 16-20 mg/kg/min의 포도당을 지속적으로 주입한다. 20 mg/kg/min 이상의 주입은 도움이 되지 않는다.

(2) 당류코르티코이드

말초 조직에서의 포도당 소비를 감소시키는 작용이 있다. 정상 혈당 유지를 위해 12 mg/kg/min 이상의 지속적인 포도당 공급이 필요한 경우 hydrocortisone sodium succinate(Solu-Cordef) 5 mg/kg/day를 12시간 간격으로 정맥이나 경구로 투여한다.

(3) 글루카곤

당뇨 모체에서 태어난 신생아는 글리코겐의 저장량이 풍부하므로 글루카곤에 의해 혈당을 증가시킬 수 있다. 글루카곤 0.3 mg/kg(최대 1.0 mg)을 근육 내 주사한다.

(4) Diazoxide

인슐린 분비 억제 작용이 있기 때문에 지속성 고인슐린혈증의 치료로 2-5 mg/kg/dose의 용량을 8시간 간격으로 경구 투여하며, 치료에 대한 반응은 48-72시간에 나타난다.

(5) Somatostatin(long-acting; octreotide acetate)

인슐린과 성장호르몬 분비 억제 작용이 있으며 5-10 µg/kg를 6-8시간 간격으로 투여한다.

(6) 기타

에피네프린이나 성장호르몬이 드물게 사용되며 췌장 절제 같은 수술적 처치가 필요한 경우도 있다.

결론

출생 전후 신생아는 모체 의존적인 상태에서 벗어나 자궁 외 환경에 대한 대사 적응을 통해 포도당 항상성을 유지한다. 저혈당은 신생아 관리 중 흔히 경험하는 대사 질환이며, 대부분의 건강한 신생아에서 일시적인 혈당저하가 관찰되지만 이는 조기 수유를 통해 자연 회복과 예방이 가능하다. 지속적이고 반복적인 저혈당의 경우 장기적인 신경계 합병증의 동반 가능성이 높기 때문에 조기 진단과 치료가 요구된다. 이를 위해서는 치료를 담당하는 의료진이 포도당 대사에 대한 이해를 바탕으로 신생아의 저혈당에 따른 비특이적 증상을 초기에 발견할 수 있어야 하며, 측정된 혈당에 대해 병적인 저혈당을 정확히 판단할 수 있어야 한다. 분자 생화학적 분석의 발달로 저혈당에 대한 예후를 예측해 하는 원인의 분류는 가능하지만, 저혈당을 경험한 신생아에서 장기적인 합병증이 발생할 수 있는 혈당치에 대해 단일 수치로 정의를 내릴 수 없다. 향후 저혈당에 대한 동일한 평가 기준 및 치료 지침의 확립을 기초로 다기관 연구를 통해 신생아시기 저혈당이 장기적인 신경계 합병증에 미치는 영향에 대한 연구가 필요하다.

References

- 1) Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, et al. Measurement of true glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes* 1977;26:1016-23.
- 2) Sperling MA: Carbohydrate metabolism: Insulin and glucagon. In Tulchinsky D, Little AB(eds): *Maternal-Fetal Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders 1994:380-400.
- 3) Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Larson PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2002:1585-618.
- 4) Girard J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. *Biol Neonate* 1986;50:237-58.
- 5) Bloch CA, Ozbun MA, Khan SA. Gycogen phosphorylase: developmental expression in rat liver. *Biol Neonate* 1993;63: 113-9.
- 6) Granner D, Andreone T, Sasaki K, Beale E. Inhibition of transcription of the phosphoenol pyruvate carboxylase gene by insulin. *Nature(Lond)* 1983;305:549-51.
- 7) Cahill GF Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970;282: 668-75.

- 8) McGarry JD. New perspectives in the regulation of ketogenesis. *Diabetes* 1979;28:517-23.
- 9) Stanley CA, Baker L. Hyperinsulinism in infants and children: diagnosis and therapy. *Adv Pediatr* 1976;23:315-55.
- 10) Stanley CA, Thornton PS, Finegold DN, Sperling MA. Hypoglycemia in neonates and infants. In Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2002:135-59.
- 11) Whipple AO, Fratz DK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 1935;101:1299-310.
- 12) Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-5.
- 13) Wilker RE. Hypoglycemia and hyperglycemia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:335-49.
- 14) Kalhan SC, Parimi PS. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant*. 8th ed. Philadelphia : Mosby 2006:1467-589.
- 15) Lubchenco LO, Bard H: Incidence of hypoglycemia in newborn infants by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1971;47:831-8.
- 16) Embleton ND, Ward-Platt MP. Management of hypoglycemia in the newborn. *Curr Paediatr* 2003;13:134-9.
- 17) Lubchenco LO, Bard H. Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1971;47:831-8.
- 18) Schultz K, Soltesz G: Transient hyperinsulinism in asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr Hung* 1991;31:47-52.
- 19) Creswell JS, Warburton D, Susa JB, Cowett RM, Oh WI. Hyperviscosity in the newborn lamb produces perturbation in glucose homeostasis. *Pediatr Res* 1981;15:1348-50.
- 20) Finegold DN, Stanley CA, Baker L. Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *J Pediatr* 1980;96:257-9.
- 21) Levitt Katz LE, Satin-Smith MS, Collett-Solberg P, Thornton PS, Baker L, Stanley CA, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels in the diagnosis of hypoglycemia caused by hyperinsulinism [see comments]. *J Pediatr* 1997; 131:171-3.
- 22) Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F79-86.
- 23) Shilyansky J, Fisher S, Cutz E, Perlman K, Filler RM. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg* 1997;32:342-6.
- 24) Glaser B, Kesavan P, Heyaman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation *N Engl J Med* 1998;338:226-30.
- 25) Huijmans JG, Duran M, De Klerk JB, Rovers MJ, Scholte HR. Functional hyperactivity of hepatic glutamate dehydrogenase as a cause of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: effect of treatment. *Pediatrics* 2000;106:596-600.
- 26) de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;340: 1169-75.
- 27) Pettenati MJ, Haines JL, Higgins RR, Wappner RS, Palmer CG, Weaver DDI. Wiedemann-Beckwith syndrome: presentation of clinical and cytogenic data on 22 new cases and review of the literature. *Hum Genet* 1986;74:143-54.
- 28) Lovinger RD, Kaplan SL, Grumbach MM: Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and microphallus: Four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. *J Pediatr* 1975;87:1171-81.
- 29) Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 2004;41:703-23.
- 30) Hay WW Jr. Disorders of Glucose Metabolism. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, editors. *Rudolph's Pediatrics*. 21th ed. New York : McGraw-Hill 2002:155-61.