

사립체 질환: 새로운 위대한 모방자가 될 것인가?

한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과

김영한 · 안석민 · 서영준 · 윤종형 · 배은주 · 이흥진

Mitochondrial Disease: Will it become a New Great Imitator?

Young Han Kim, Seok Min Ahn, Young Jun Seo, Jong Hyung Yoon, Eun Ju Bae, Hong Jin Lee

Department of Pediatrics, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Mitochondrial disease is a group of disorders caused by dysfunctional mitochondria, the organelles that generate energy for the cell. Diagnosis of mitochondrial disease is difficult, subtle, and has many problems. It is more likely to miss the diagnosis of mitochondrial disease, especially in borderline cases where the symptoms of the disease are not severe. In this regard, urine organic acid analysis is noninvasive and can increase the sensitivity and specificity through repeated load test with few changes according to the specimen. And, It is considered to be suitable as a screening test for mitochondrial diseases because it has a great advantage of distinguishing from organic aciduria, urea cycle disorder and fatty acid oxidation disorder which may have similar symptoms. The purpose of this study was to investigate the clinical features and age distribution of mitochondrial diseases diagnosed by organic acid analysis and to establish the policy of diagnosis and treatment based on this study.

Key words: Mitochondrial disease, Urine organic acid analysis, Lactic acid

서 론

사립체는 1841년 Henle가 처음으로 발견하고 기술하였으며¹⁾, Benda가 1898년에 실을 의미하는 *mitos*와 입자를 의미하는 *chondros*를 합하여 *mitochondria*라고 이름 붙였다²⁾. 1912년에 Battelli 등은 생물학적인 산화를 담당하고 있음을 밝혔고³⁾, 1937년에 Krebs는 citric acid cycle을 밝혔으며⁴⁾, 같은 해에 Kalckar는 산화적 인산화 과정을 밝혔고⁵⁾, 1945년에 Lehninger는 지방산의 산화과정을 밝혔으며⁶⁾, 1961년에 Mitchell은 chemiosmotic hypothesis를 제안함으로써 사립체의 기능에 대하여 많은 부분이 밝혀지게 되었다⁷⁾. 1946년에 Harvey는 사립체가 새로이 만들어지는

것을 밝혔고⁸⁾, 1958년에 Mclean은 단백질이⁹⁾, 1963년에 Nass는 DNA가¹⁰⁾, 그리고 1964년에 Wintersberger는 RNA가 사립체에서 생합성 됨을 밝혔다¹¹⁾. 1975년에 Molloy는 yeast의 mtDNA 지도를 밝혔고¹²⁾, 그 이후 다양한 종의 mtDNA 지도가 밝혀지게 되었다.

사립체는 α -proteobacteria로 모세포와 공생관계에 있으며, 생합성(biogenesis), 분열(fission), 융합(fusion) 및 사멸(autophagy) 등의 과정을 거치며 계속적으로 주변의 상황에 적응해간다¹³⁾. 하나의 사립체에는 약 1,500개의 단백질(효소)이 있어서¹⁴⁾ 다양한 기능을 담당하고 있는데 이중 대부분(90%)은 핵의 DNA에 의하여 전사되어 만들어지고, 사립체 안으로 옮겨져서 이용되거나 일부는 자체의 mtDNA에 의하여 전사되어 만들어지고 이용된다. 따라서 사립체의 기능은 핵의 유전물질과 사립체의 유전물질의 통합된 기능이라고 할 수 있다¹⁵⁾. 사립체에서 일어나는 중요한 반응으로는 호흡

책임저자: 이흥진, 강원도 춘천시 삭주로 77
한림대학교 의과대학 춘천성심병원 소아청소년과
Tel: 033)240-5230, Fax: 033)255-6244
E-mail: hjlee@hallym.or.kr

연쇄효소의 산화적 인산화과정, 지방산의 산화, 케톤체의 형성, 케톤체의 분해, 헴(heme)의 형성 및 세포의 사멸(apoptosis) 등이 있다. 내막에는 NADH-cytochrome C reductase, MAO 및 인지질의 대사에 관여하는 효소들이, 막 사이에는 adenylate kinase, sulfite oxidase 등이, 내막에는 호흡연쇄효소들, fatty acyl-carnitine transferase, 및 ferrocyclase 등이, 기질에는 TCA cycle의 효소들, 지방산산화의 효소들 및 인산화과정의 효소 등이 위치하고 있다¹⁵⁾.

하나의 세포에는 수백개의 사립체가 있으며, 하나의 사립체는 수백 내지 수천개의 mtDNA를 가지고 있어, 하나의 세포에는 수만 내지 수십만개의 mtDNA를 갖고 있으며, 에너지 요구량이 많을수록 mtDNA의 수가 많다¹⁶⁾. mtDNA는 16,569 bp의 이중나선의 원형 DNA로 기질 내에 위치하고, intron이 없고 recombination을 하지 않고, 자가 증식을 하며, 100% 어머니로부터 받는다¹⁶⁾. 호흡연쇄효소에 관여하는 83종의 효소 중에서 13종의 효소(complex I의 7, III의 1, IV의 3 및 V의 2)와 22개의 tRNA가 mtDNA에 의하여 만들어진 다. mtDNA가 위치한 사립체 기질은 DNA에 손상을 일으키는 ROS 형성이 많은 곳이며, mtDNA는 손상을 복구하는 능력이 없으므로 mtDNA는 손상을 받을 가능성이 높으나 많은 수의 사립체와 mtDNA가 있어 손상 받은 즉 기능이 떨어진 사립체(heteroplasmy)의 수가 임계숫자가 될 때까지는 그 기능이 유지될 수 있다. 이것을 임계효과(threshold effect)라고 부른다. 이와 같은 기전으로 나이가 들어가면서, 그리고 만성질환을 앓을 때 사립체의 기능은 서서히 나빠져 가며, 노화의 중요한 기전으로 밝혀지고 있다¹⁷⁾.

산화적 인산화과정은 세포의 생존과 기능에 필수적인 ATP를 만드는 과정이므로 기능이 떨어진 사립체가 증가하면 즉, heteroplasmy가 증가하면 체내의 모든 세포들은 기능이 떨어져 질병을 일으키게 된다. 그러나 실제에 있어서는 장기에 따른 사립체질환의 발병빈도와 양상은 많이 다르다. 사립체는 세포질 내에 위치하고 있으며, 세포질은 세포분열을 할 때 일정한 비율로 나눠지고 임의로 나뉜다. 따라서 모세포의 heteroplasmy는 딸세포에 같은 비율로만 전달되지는 않고 경우에 따라서는 많이, 경우에 따라서는 적게 전달될 수

도 있다. 이것을 replicative segregation이라고 말하며, 사립체질환의 임상적 발현에 큰 영향을 미친다. 즉, 세포분열이 왕성하게 일어나는 장기 즉 피부나 조혈계 등에서는 heteroplasmy가 많은 즉 기능이 떨어진 사립체가 많은 세포들은 도태되어 없어지고 기능이 좋은 세포들만이 살아남게 되어 이들 기관에서는 사립체질환의 증상이 잘 나타나지 않는다. 그러나 세포분열이 잘 일어나지 않는 장기들 예를 들면 신경계나 근육에서는 시간이 지나감에 따라 누적되고, 도태의 현상이 나타나지 않아 사립체질환의 증상은 주로 이러한 장기에서 나타난다¹⁷⁾.

사립체 질환의 진단은 어렵고, 미묘하며, 많은 문제점을 안고 있다. 생화학적으로는 젖산혈증이 있으며, 젖산과 피루브산의 비가 증가된다. 유기산분석에서는 젖산혈증, 젖산/피루브산 비의 증가와 함께 다양한 이카르복실산들의 증가 및 TCA 회로의 중간대사산물들의 증가가 있으며, 이러한 변화는 고단백식후에는 호전되고 탄수화물위주의 식사 후에는 악화되는 양상을 보인다¹⁸⁾. 병리학적 진단은 신경이나 근육의 생검이 필요하며, 기능과 함께 조직학적인 소견을 같이 볼 수 있다. 분자생물학적인 검사는 백혈구로 할 수 있으나 앞서 설명한 replicative segregation 때문에 민감도가 많이 떨어지며, 근육으로 검사를 하면 좀 더 상승되나 그래도 50-60% 정도의 민감도로 보고되고 있다. 따라서 강하게 의심되는데 음성으로 나오는 경우 반복적인 검사가 필요할 수 있다. 이러한 이유로 현재 사립체 질환의 진단을 많이 놓치고 있을 가능성이 크며, 특히 질병의 증상이 심하지 않은 경계성질환(borderline case)의 경우에는 더욱 그러하다. 본 연구에서는 유기산분석으로 진단된 사립체 질환을 중심으로 그 임상 양상과 특징을 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

우리나라의 사립체 질환의 연령별분포, 임상양상 등을 알아보고 진단 및 치료의 방침을 정하기 위하여 본 연구를 시행하였다. 2007년 1월부터 2015년 9월 사이에 본 연구소에 유기산분석이 의뢰되었던 2,794명의 환자 중에서 첫 검사에서 젖산노증, 케톤노증, 구연산,

2-ketoglutaric acid 등의 삼구연산회로(TCA cycle)의 중간대사산물 및 다양한 이카르복실산들의 증가가 있었고, 24시간이상의 고단백 식사 후와 24시간 이상의 단백질제한식사 후에 반복검사를 실시하여 고단백 식후의 검체에 비하여 단백질제한 후의 식사 후의 검체에서 위의 대사산물들이 현저한 증가를 보여 사립체 질환이 강력하게 의심되었던 482명의 환자를 대상으로 하였다.

연구기간 동안 유기산분석이 의뢰되었던 환자들을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 유기산분석을 위한 유기산의 추출과 유도체화 및 분석은 기존의 보고된 방법을 이용하였다^{19,20}. 통계분석은 dBSTAT for windows[®]을 이용하였다.

결 과

연구기간 동안 유기산분석이 의뢰되었던 전체 환자 수는 남자 1,635명, 여자 1,159명으로 전체적으로 2,794명이었으며, 연령별로는 신생아기(<2개월)에 157명, 영아기(2개월-2세)가 1,010명, 소아기(2-12세)에 1,273명, 청소년기 이후(>12세)에 254명이었다(Table 1). 이들을 의뢰할 당시의 주요 증상별로 분류하면 경련발작만 있었던 환자가 1,060명, 경련발작과 발달지연이 같이 있었던 환자가 492명으로 1,552명의 환자에서 경련발작이 있었다. 발달지연 또는 지능저하가 주 증상이었던 경우가 569명, 자폐의 증상이 22명, 기타가 539명이었으며, 환자정보가 없었던 경우가 112명이었다(Table 1).

첫 검사에서 젓산노증, 케톤노증, 구연산, 2-ketoglutaric acid 등의 삼구연산회로(TCA cycle)의 중간 대사산물 및 다양한 이카르복실산들의 증가가 있었고, 24시간 이상의 고단백식사 후와 24시간 이상의 단백질제한식사 후에 반복검사를 실시하여 고단백식후의 검체에 비하여 단백질제한후의 식사 후의 검체에서 위의 대사산물들이 현저한 증가를 보여 사립체 질환이 강력하게 의심되었던 환자는 전체적으로 482명이었으며, 유기산 검사가 의뢰된 전체 환자 2,794명의 17.94%를 차지하였다(Table 2). 사립체 질환으로 진단된 환자들을 주 증상별로 보면 경련발작만 있었던 환자가 전체적으로 151명으로 가장 많았고, 경련발작과 발달지연이 같이 있었던 환자가 126명으로 그 뒤를 잇고 있으며, 발달지연 또는 지능저하만 있었던 환자가 96명이었다. 종합해 보면 경련발작은 277명의 환자에서 볼 수 있었고(57.5%), 발달지연 또는 지능저하는 222명의 환자에서 볼 수 있어(46.1%) 사립체 질환의 주요 이상양상을 알 수 있었다. 그 외 자폐를 주소로 4명이 진단되었으며, 기타의 증상을 주소로 진단된 환자가 87명이었으며, 환자 정보가 없었던 환자 중에서도 18명의 환자가 진단되었다(Table 2). 연령군별로 보면 신생아기의 환자들은 주로 경련발작이 주요 증상이었고(9/15), 그 이후의 연령군에서도 경련발작은 계속 가장 높은 빈도를 보였다(영아기: 58/93, 소아기: 180/296, 청소년기 이후: 30/78). 영아기 이후부터 발달지연이 차지하는 비율이 증가하는 양상을 보였는데(영아기: 44/93, 소아기: 152/296, 청소년기 이후: 26/78), 신생아기에 발달지연이 없었던 것은 신생아기에 발달의 적정성을

Table 1. Distributions of Chief Complaints of Patients Referred for Urinary Organic Acid Analysis

| Age | Below 2 month | | 2 Month-2 Year | | 2-12 year | | Over 12 year | | Total | | |
|-----------|---------------|-----|----------------|-----|-----------|-----|--------------|-----|-------|-------|-------|
| | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | Sub |
| Sz | 69 | 54 | 272 | 204 | 240 | 164 | 39 | 18 | 620 | 440 | 1,060 |
| Sz and DD | 0 | 0 | 82 | 58 | 180 | 132 | 31 | 9 | 293 | 199 | 492 |
| DD/MR | 0 | 0 | 144 | 100 | 195 | 101 | 17 | 12 | 356 | 213 | 569 |
| Autism | 0 | 0 | 4 | 0 | 13 | 3 | 2 | 0 | 19 | 3 | 22 |
| Others | 68 | 54 | 69 | 45 | 100 | 96 | 43 | 64 | 280 | 259 | 539 |
| No Inf | 7 | 5 | 20 | 12 | 28 | 21 | 12 | 7 | 67 | 45 | 112 |
| Total | 144 | 113 | 591 | 419 | 756 | 517 | 144 | 110 | 1,635 | 1,159 | 2,794 |

Abbreviations: Sz, seizure; DD, developmental delay; MR, mental retardation; No inf, no informations.

제대로 판정하지 못했기 때문일 것으로 판단된다.

경련발작과 발달지연 외에도 다양한 증상을 보인 환자들에서 사립체 질환이 진단되었다(Table 3-5). 연령군별로 보면 신생아기에는 Focal intracerebral hemorrhage, Muscle weakness, Cerebellar hemorrhage, Hypercalciuria, nephrocalcinosis, Lt cerebral infarction (middle cerebral artery territory) 등이 각각 1명씩 있었으며(Table 3), 영아기에는 Tachy-

pnea, liver dysfunction, hyperammonemia를 보인 환자가 1명, Cerebral palsy, Quadriplegia, hypertonicity, dysmyelination을 보인 환자가 1명 및 developmental delay, failure to thrive 등을 보인 환자가 1명씩 있었다(Table 4). 소아기 이후에는 더 많은 환자들이 다양한 증상을 주소로 진단되었다. 소아기의 남자에서는 Dystonia, cerebellar atrophy, Cerebral palsy, Progressive muscular dystrophy, Progres-

Table 2. Distributions of Chief Complaints of Patients with Mitochondrial Respiratory Chain Disorders Diagnosed by Repeated and Loading Urinary Organic Acid Analysis

| Age | Below 2 month | | 2 Month-2 Year | | 2-12 year | | Over 12 year | | Total | | |
|-----------|---------------|---|----------------|----|-----------|-----|--------------|----|-------|-----|-----|
| | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | Sub |
| Sz | 7 | 2 | 23 | 18 | 51 | 36 | 5 | 9 | 86 | 65 | 151 |
| Sz and DD | 0 | 0 | 12 | 5 | 50 | 43 | 12 | 4 | 74 | 52 | 126 |
| DD and MR | 0 | 0 | 13 | 14 | 45 | 14 | 5 | 5 | 63 | 33 | 96 |
| Autism | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 4 |
| Others | 4 | 2 | 2 | 1 | 19 | 25 | 11 | 23 | 36 | 51 | 87 |
| No Inf | 0 | 0 | 1 | 4 | 9 | 0 | 2 | 2 | 12 | 6 | 18 |
| Total | 11 | 4 | 51 | 42 | 177 | 119 | 35 | 43 | 274 | 217 | 482 |

Abbreviations: Sz, seizure; DD, developmental delay; MR, mental retardation; No inf, no informations.

Table 3. Minor Symptoms of Mitochondrial Respiratory Chain Disorders Diagnosed by Repeated and Loading Urinary Organic Acid Analysis of Neonatal Period (<2 Months)

| Symptom/Sign | Male | | Female | | Total |
|--|-------|--------|--------|--------|-------|
| | Age | Number | Age | Number | |
| Focal intracerebral hemorrhage | 1 m | 1 | | | 1 |
| Muscle weakness | 15 d | 1 | | | 1 |
| Cerebellar hemorrhage | 1 m | 1 | | | 1 |
| Hypercalciuria, nephrocalcinosis | 1.5 m | 1 | | | 1 |
| Multiple anomaly | | | 1 m | 1 | 1 |
| Lt cerebral infarction (MCA territory) | | | 1 m | 1 | 1 |
| Total | | 4 | | 2 | 6 |

Abbreviation: MCA, middle cerebral artery.

Table 4. Minor Symptoms of Mitochondrial Respiratory Chain Disorders Diagnosed by Repeated and Loading Urinary Organic Acid Analysis of Infantile Period (2 Months-2 Years)

| Symptom/Sign | Male | | Female | | Total |
|---|------|--------|--------|--------|-------|
| | Age | Number | Age | Number | |
| Tachypnea, liver dysfunction, hyperammonemia | 1 y | 1 | | | 1 |
| Cerebral palsy, Quadriplegia, hypertonicity, dysmyelination | 8 m | 1 | | | 1 |
| Developmental delay, failure to thrive | | | 1.5 y | 1 | 1 |
| Total | | 2 | | 1 | 3 |

sive cerebellar atrophy, Quadriplegia, Muscle weakness, Cerebral palsy and quadriplegia and seizure, R/O Neurodegenerative disease, Ataxia and dysarthria and increased signal on dentate nucleus, Chronic headache, Dystonia and hemiplegia, Dystonia and decreased fine motor function, Ptosis and 3rd nerve palsy, Cerebral infarction, Intermittent chronic headache, Rt side muscular atrophy of femur and thigh and signal change on Lt Globus pallidus, Drowsy mental status, Nephrocalcinosis, intermittent consciousness change and Vomiting for 1 year 등이 각 1명씩 19명의 환자가 진단되었으며, 여자에서는 acute demyelinating encephalomyelitis, Sudden muscle weakness after URI and developmental delay, Blindness, Behavioral change and seizure, Muscle weakness after Botox injection, Quadriplegia and cortical dysplasia, Chorea and mental change and Rt hemiplegia and aphagia and high signal on basal ganglia, Chorea

and Cerebral palsy and microcephaly, Gait disturbance and choreoathetosis and retinitis pigmentosa and developmental delay, Abnormal involuntary movement, Multiple anomalies, Myopathies, Headache and hypoglycemia and dizziness, Headache and vomiting, Muscular hypotrophy, Recurrent vomiting, Dilated cardiomyopathy and arrhythmia, Intermittent vomiting and nausea, Malnutrition, Sudden onset muscle weakness and infarct on brain stem, Poor balancing and tuberous sclerosis, Letharginess and hypotonia, Chronic immune thrombocytopenic purpura and severe vomiting and letharginess of sudden onset, Headache and clumsiness 등이 각각 1명씩 총 25명의 환자들이 있었다 (Table 5). 청소년기 이후에는 상대적으로 다양한 증상으로 진단되고 있어 남자가 11명, 여자가 23명으로 총 44명의 환자가 경련발작과 발달지연 또는 지능 저하 이외의 증상으로 진단되었다. 남자의 경우를 보면 Cerebral palsy and dystonia and dysarthria, cere-

Table 5. Minor Symptoms of Mitochondrial Respiratory Chain Disorders Diagnosed by Repeated and Loading Urinary Organic Acid Analysis of Childhood, Male (2 Years–12 Years)

| Symptom/Sign | Male | |
|---|------------|-----------|
| | Age (year) | Number |
| Dystonia, cerebellar atrophy | 6.8 | 1 |
| Cerebral palsy | 4.3 | 1 |
| Progressive muscular dystrophy | 2.7 | 1 |
| Progressive cerebellar atrophy | 4.3 | 1 |
| Quadriplegia | 5.9 | 1 |
| Muscle weakness | 6 | 1 |
| Cerebral palsy, quadriplegia, seizure | 5.1 | 1 |
| R/O Neurodegenerative disease | 5.1 | 1 |
| Ataxia, dysarthria, increased signal on dentate nucleus | 4.1 | 1 |
| Chronic headache | 8.5 | 1 |
| Dystonia, hemiplegia | 4.7 | 1 |
| Dystonia, Decreased fine motor function | 7.2 | 1 |
| Ptosis, 3rd nerve palsy | 10.3 | 1 |
| Cerebral infarction | 8.1 | 1 |
| Intermittent chronic headache | 11 | 1 |
| Rt side muscular atrophy of Femur and Thigh Signal change on Lt Globus pallidus | 13 | 1 |
| Drowsy mental status | 9 | 1 |
| Nephrocalcinosis | 8 | 1 |
| Intermittent consciousness change and Vomiting for 1 year | 8.4 | 1 |
| Total | | 19 |

bral palsy of mixed type, Ataxia and memory loss and fine motor difficulty, Muscle weakness, Encephalitis and EEG-diffuse cortical dysfunction, Spontaneous intraventricular hemorrhage, Multiple old infarction, Cyclic vomiting and headache, Stroke, Intermittent paralysis and sensory change, Severe headache and letharginess and muscle weakness 등이 각 1명씩 있었고, 여자의 경우에는 Optic neuritis and blurred vision, Dystonia, Headache, Rt leg weakness and paresthesia and Lt arm weakness and paresthesia, Lt. side weakness and Old hemorrhagic lacunar infarction of Rt. basal ganglia, Ataxia and muscle atrophy and cerebellar atrophy

and Cerebral palsy, Rt. hemiparesis, Hypertension and headache, Hypertension and headache (Patient's mother), Severe intermittent headache and Migraine, Headache, Headache and intermittent paralysis for 1 month, Syncopal attack, Hypoglycemia and short stature, Severe headache and bitemporal hemianopsia, Chronic intermittent headache and hearing loss and vomiting, Lt side weakness and hemorrhagic lacunar infarction of basal ganglia, Patient's mother, Fish odor, Severe headache and R/O migraine, Paralysis patient's mother, Severe chronic headache 등이 각 1례씩 있었다 (Table 6).

Table 6. Minor Symptoms of Mitochondrial Respiratory Chain Disorders Diagnosed by Repeated and Loading Urinary Organic acid Analysis of Childhood, Female (2 Years-12 Years)

| Symptom/Sign | Male | |
|--|------------|--------|
| | Age (year) | Number |
| ADEM | 4 | 1 |
| Sudden muscle weakness after URI, DD | 5.1 | 1 |
| Blindness | 3.6 | 1 |
| Behavioral change, seizure | 6.5 | 1 |
| Behavioral change, seizure | 8.3 | 1 |
| Muscle weakness after Botox | 9 | 1 |
| Quadriplegia, cortical dysplasia | 3.6 | 1 |
| Chorea, mental change, Rt hemiplegia, aphagia, high signal on basal ganglia | 7.3 | 1 |
| Chorea, Cerebral Palsy, microcephaly | 5.4 | 1 |
| Gait disturbance, choreoathetosis, retinitis pigmentosa, developmental delay | 9.9 | 1 |
| Abnormal involuntary movement | 10.3 | 1 |
| Multiple anomalies | 7.4 | 1 |
| Myopathies | 2.8 | 1 |
| Headache, hypoglycemia, dizziness | 7 | 1 |
| Headache, vomiting | 9.4 | 1 |
| Muscular hypotrophy | 4.7 | 1 |
| Recurrent vomiting | 4.2 | 1 |
| Dilated cardiomyopathy, arrhythmia | 10.3 | 1 |
| Intermittent vomiting and nausea | 6 | 1 |
| Malnutrition | 10.4 | 1 |
| Sudden onset muscle weakness, infarct on brain stem | 4.6 | 1 |
| Poor balancing, tuberous sclerosis | 10.2 | 1 |
| Letharginess, hypotonia | 3.6 | 1 |
| Chronic ITP, severe vomiting and letharginess of sudden onset | 10.3 | 1 |
| Headache and clumsiness | 11 | 1 |
| Total | | 25 |

Abbreviations: ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; URI, upper respiratory infection; DD, developmental delay; ITP, immune thrombocytopenic purpura.

고 찰

사립체 질환은 크게 일차성 사립체 질환과 이차성 사립체 질환으로 나뉘볼 수 있다. 일차성은 mtDNA나 nDNA의 돌연변이로 인한 이상을 말하며, 이차성은 다른 질환으로 인하여 이차적으로 사립체의 기능이 떨어진 경우를 말하며, 지방산산화이상, 아미노산대사이상, 윌슨병, 리소솜축적질환, 퍼옥시솜대사이상, holocarbonylase synthetase deficiency, molybdenum cofactor deficiency, neonatal hemochromatosis 등에서 올 수 있다²¹⁾. Rett 증후군, Aicardi-Goutieres 증후군, Duchenne muscular dystrophy 등의 경우에는 산화적인산화과정의 이상이 증상에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. Sodium valproate나 HIV의 치료제로 사용되는 antinucleoside analogue 및 saicylate는 사립체 기능을 떨어뜨리는 것으로 잘 알려진 약제들이다.

일차성은 핵의 DNA (nDNA)의 이상과 사립체 DNA (mtDNA)의 이상으로 나뉘며, 서로 다른 양상을 보인다. mtDNA가 13 사립체 단백질을 만드는 것에 비하여 nDNA는 사립체 단백질의 대부분을 만들며(-850 유전자), 상염색체 열성유전의 양상을 보이며, 소아기 사립체질환의 주요 원인으로 밝혀진 질환은 점점 증가하고 있다²²⁾. nDNA는 사립체효소복합체의 구조물질, 조효소들, 조립에 관여하는 요소들(assembly factor), translation factors, mtDNA maintenance factors, 사립체의 fission과 fusion에 관여하는 요소 등 다양한 기전으로 사립체 질환을 일으키는 것으로 보고 있으나 사립체 질환을 가진 것으로 판단되는 환자에서 특이한 돌연변이가 밝혀지지 않은 경우가 아직도 많다. 예를 들면 complex I 결핍증의 50% 이상은 아직도 그 기전이 밝혀지지 못하고 있다²²⁾.

mtDNA는 16,569 bp로 이뤄진 조그마한 circular DNA로 37개의 gene으로 구성되어 있고, 호흡연쇄효소의 13가지를 만들어낸다. 돌연변이는 point mutation, deletion 또는 duplication이 있다. Point mutation은 사립체의 tRNA, mRNA, rRNA, control region 및 13개의 호흡연쇄효소의 이상을 만들어내며, 모계유전된다. Deletion과 Duplication은 거의 대부분

sporadic하게 나타난다. mtDNA의 depletion은 일반적으로 nDNA의 이상으로 발생한다²²⁾. mtDNA의 이상은 Leigh disease나 MELAS 등이 가장 흔하기는 하지만 매우 다양한 증상을 일으키며, 또 역으로 다양한 돌연변이의 임상양상이 비슷하게 나타나기도 하여 임상 의들을 어렵게 한다²²⁾. 흥미로운 점은 나이가 들어감에 따라 nDNA 보다는 mtDNA의 이상으로 진단되는 경우가 증가한 다는 점이다. 나이가 든 환자에서 가장 흔하게 발견되는 일차성사립체질환은 deletion에 의한 CPEO (chronic progressive ophthalmoplegia)나 Kearns sayre syndrome 및 tRNA의 point mutation에 의한 MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)와 LHON (Leber hereditary optic neuropathy) 등이다²³⁾.

사립체 질환은 하나의 질환이 아니라 다양한 기전에 의한 질환군으로 그 임상양상은 매우 다양하게 나타난다. 또 확실한 진단지표가 되는 biomarker가 없다는 어려움 때문에 매우 많은 환자들이 정확한 진단을 받지 못하고 있는 것으로 판단된다. 소아기의 사망률이 높아서 발병빈도(incidence)가 유병률(prevalence)보다는 정확하다고 보는데 발병빈도는 스웨덴에서는 1/11,000²⁴⁾, 호주에서는 소아에서 1/16,000, 성인의 유병률을 합하면 1/7,634로 보고한 바 있다²⁵⁾. 전체적으로는 진단의 부정확성을 감안하면 1/5,000출생 정도 될 것으로 추정된바 있다^{23,26)}. 소아기 사립체질환의 가장 흔한 질환은 약 18% 정도를 차지하는 Leigh 증후군으로 발달후퇴, brain stem 기능장애, 및 젓산혈증 등으로 나타난다.

사립체 질환은 에너지 형성의 장애로 나타나기 때문에 진행성이고 여러 장기의 증상이 같이 나타날 수 있다는 것이 특징이다. 가장 잘 침범되는 장기는 에너지 요구량이 많은 장기들 즉 골격근과 심근, 내분비기관, 신장, 소장과 대장의 근육, 망막 및 중추신경계 등이다. 그러나 실질적으로는 어느 장기든지 침범될 수 있으며, 일반적으로 3개 또는 그 이상의 장기가 동시에 문제가 있을 때에는 사립체 질환의 가능성 여부를 검토해 보아야 된다²²⁾.

사립체 질환은 “어느 연령에서든, 그리고 어느 장기에서든, 그리고 어떤 증상이든”²⁷⁾ 가능하다. 다시 말하

면 모든 질환의 감별진단에 포함시켜 생각해 보아야 되는 질환으로 또 하나의 '위대한 모방자'인 셈이다. 그러나 사립체 질환의 가능성을 높게 하는 증상 또는 징후들이 있으며, Hass 등은 이를 '붉은 깃발'로 표현하여 강조하고 있다²²⁾. 여기에는 혈관의 영역과 상관없이 나타나는 cerebral stroke, basal ganglia의 이상, 반복적인 encephalopathy, valproate 투여 후 나타나는 encephalopathy, neurodegeneration, partial epilepsy, myoclonus, ataxia, Leigh disease의 특징적인 MRI 소견, MR spectroscopy에서 보이는 lactate와 succinate peak, 등의 신경계의 소견, rhythm의 이상을 동반한 비후성 심근병증, 소아기의 설명되지 않는 heart block, 젖산혈증이 동반된 심근병증, 골격근육의 약화를 동반한 확장성 심근병증, WPW 증후군 등의 심장의 이상, 야맹증, 색채인식의 이상, 시력감퇴, 색소성 망막염 등의 retinal degeneration의 소견, ophthalmoplegia/paresis, fluctuating, dysconjugate eye movement, ptosis, 돌발성 또는 진행성의 optic neuropathy/atrophy 등의 눈의 증상, 설명되지 않는 또는 valproate 복용 후 나타나는 간기능부전, 심한 소화기 운동의 이상, pseudo-obstructive episode 등의 소화기계 증상 등이 있으며, 그 외에도 신생아기에서 소아기 사이의 설명되지 않는 hypotonia, weakness, failure to thrive, 산혈증(특히 젖산혈증), weakness와 비례하지 않는 exercise intolerance, 전신마취에 대한 과민반응, 급성골격근용해(rhabdomyolysis) 등은 사립체 질환의 가능성을 강하게 암시하는 소견들로 '붉은 깃발'들이다²²⁾.

반면에 다양한 비특이적인 증상을 보여 다른 특이 질환으로 오진되는 경우들도 있다. Failure to thrive, 저신장, 태내성장장애, 소두증 등의 전신진단, hypotonia, infantile spasm, intractable epilepsy, unexplained movement disorder, sensorineural hearing loss, axonal neuropathy, status epilepticus, coma, 투약 후 나타나는 ototoxicity 등의 신경계진단, 심장의 tachycardia, 눈의 optic nerve hypoplasia, pigmentary retinopathy, 소화기계의 chronic or cyclic vomiting, chronic unexplained constipation or diarrhea, 피부의 symmetric lipomatosis, 내분비계의

hypothyroidism, hypoparathyroidism, idiopathic growth hormone deficiency, 신장계의 renal tubular dysfunction (renal tubular acidosis와 aminoaciduria)와 신증후군, 영상진단에서 보이는 설명되지 않은 basal ganglia lesion, 설명되지 않은 cerebral 또는 cerebellar atrophy, 설명되지 않은 leukodystrophy 등이 있고, 가족력에서 영아돌연사망증후군, 모계유전의 양상을 보이는 편두통, 우울증, 또는 불안장애 등이 여기에 해당된다²²⁾. 이러한 증상 또는 징후들이 하나만 있을 때에는 사립체 질환의 가능성이 낮다고 할 수 있으나 두 개 이상이 복합적으로 나타나며, 특히 연관성이 없어 보이는 장기들의 증상이 같이 나타날 때는 반드시 사립체 질환의 가능성을 염두에 두고 확인해 보아야 된다²²⁾.

본 연구에서 유기산검사를 시행하였던 2,794명의 환자에서 반복 부하검사를 통하여 사립체 질환으로 진단 받은 환자는 482명으로 17.3%를 점하고 있었다(Table 1, 2). 이 환자들에서 전 연령군을 통틀어서 가장 많았던 주 증상은 경련발작으로 경련발작만 있었던 환자가 151명, 경련발작과 발달지연이 함께 있었던 환자가 126명으로 합하면 57.5%인 277명의 환자의 주 증상이 경련발작이었다. 그 다음은 발달지연 또는 지능저하로 경련발작과 발달지연이 함께 있었던 환자가 126명, 발달지연 또는 지능저하만 있었던 환자가 96명으로 46.1%인 222명에서 주 증상이었다. 연령군별로 보면 경련발작은 신생아기에는 15명 중 9명(60.0%), 영아기에는 93명 중 58명(59.8%), 소아기에는 296명 중 180명(60.8%), 청소년기 이후에는 78명 중 30명(38.5%) 청소년기 이후에는 빈도가 의미있게 낮아짐을 알 수 있었다($P<0.005$). 발달지연 또는 지능저하는 신생아기에는 없었는데 이는 적절한 검증이 불가능하였기 때문으로 판단된다. 영아기에는 93명 중 47명(50.1%), 소아기에는 296명 중 152명(51.4%), 청소년기 이후에는 78명 중 26명(33.3%)로 역시 청소년기 이후에 의미있는 감소를 보였다($P<0.005$). 달리 표현하면 경련발작이나 발달지연 등의 증상 외의 다른 증상들의 중요도가 증가하고 있음을 보여준다고 할 수 있다. 소아기의 4명은 자폐증상이 주 증상이었고, 18명의 환자는 환자정보가 없는 상태에서 진단되었다.

위의 주요 증상들 외에 다양한 증상과 징후를 보인 환자들에서 사립체 질환이 진단되었다(Table 3-6). 신생아기에는 Focal intracerebral hemorrhage, Cerebellar hemorrhage, Muscle weakness, Hypercalciuria와 nephrocalcinosis, Multiple anomaly 및 Lt cerebral infarction (middle cerebral artery territory) 등이 각각 1명씩 있었다(Table 3). 영아기에는 Tachypnea, liver dysfunction 및 hyperammonemia가 있었던 환자가 1명, Cerebral palsy, quadriplegia, hypertonicity 및 dysmyelination을 보였던 환자가 1명, Failure to thrive와 developmental delay가 있었던 환자가 1명이 있었다(Table 4).

소아기에는 전체 296명의 환자 중에서 44명에서 다양한 증상들이 보였는데 남자는 19명, 여자가 25명으로 여자에서 좀 더 많은 양상을 보였으나 통계적인 의미는 없었다($P<0.1$). 이들의 증상은 여러 증상이 복합적으로 나타난 경우가 많았고, cerebral palsy (3명, 2/1남/녀), dystonia (3/0), quadriplegia (2/1), involuntary movement (1/3), 안검하수(1/0) 등의 운동장애, 만성중증두통(1/3), 시력소실(0/1), 행동장애(0/2)로 나타난 경우도 있었으며, ADEM (0/1), 의식의 혼탁, 혼수 상태 (1/2) 등의 급성 증상도 있었으며, 근무력증(2/4), 반복성 구토(1/4), 평형각각의 이상(2/1) 등의 증상도 있었으며, 한 레는 한 환자는 MRI에서 basal ganglia의 변화로 진단되었다. 만성 혈소판감

소증환자도 1명이 있었다. 이 환자는 5년 전부터 혈소판이 7만 이하로 지속되고 있는 만성 혈소판감소증으로 골수검사에서 확진된 바 있고 급성 악화로 10여 차례의 입원병력이 있었는데, 갑작스럽게 전신의 무력증과 심한 구도가 발생하여 시행한 유기산분석에서 사립체 질환으로 진단되었고, 산소소모도검사에서 현저한 감소를 보였으며, 비타민 B1, B2, B6 및 CoQ10 복합 치료를 시행 한 후 위의 신경학적 증상과 함께 혈소판 감소증도 사라져 현재는 혈소판이 260,000/mm³정도를 유지하고 있다. 확장성 심근병증과 함께 부정맥이 있었던 환자도 1명이 있었다(Table 5).

청소년기 이후에는 전체 78명의 환자 중에서 34명(43.6%)에서 다양한 증상을 보였는데 남자가 11명, 여자가 23명으로 여자가 의미있게 많았다($P<0.005$) (Table 7, 8). 가장 많았던 증상은 편두통의 양상을 보이는 만성 심한 두통으로 12명(2/10)이었는데 여자가 의미있게 많았다($P<0.003$). 그 다음으로는 급성 또는 만성 근무력증으로 4명(1/3)이었고, 그 뒤를 이어 뇌성마비 3명(2/1), dystonia 2명(1/1), 시신경염 2명(0/2), 반복성구토 2명(1/1) 등이 있었고, 그 외에 불수의운동(1/0), syncopal attack (0/1), hemiparesis (0/1), 저혈당(0/1), hemianopsia (0/1), hearing loss (0/1) 등이 1명씩 있었으며, 영상검사에서 뇌실내출혈 (0/1), basal ganglia의 점상출혈 (0/1)이 있어 진단되었던 경우도 있었다(Table 8). 이 증상들

Table 7. Minor Symptoms of Mitochondrial Respiratory Chain Disorders Diagnosed by Repeated and Loading Urinary Organic Acid Analysis of Over Adolescent Period, Male (>12 Years)

| Symptom/Sign | Male | |
|---|------------|--------|
| | Age (year) | Number |
| Cerebral palsy, dystonia, dysarthria | 15.4 | 1 |
| Cerebral palsy, mixed type | 13.5 | 1 |
| Ataxia, memory loss, fine motor difficulty | 36 | 1 |
| Muscle weakness | 19.2 | 1 |
| Encephalitis, EEG-diffuse cortical dysfunction | 13.3 | 1 |
| Spontaneous intraventricular hemorrhage | 13.6 | 1 |
| Multiple old infarction | 51 | 1 |
| Cyclic vomiting and headache | 12.2 | 1 |
| Stroke | 15.3 | 1 |
| Intermittent paralysis and sensory change | 16 | 1 |
| Severe headache and letharginess, muscle weakness | 15 | 1 |
| Total | | 11 |

은 한 환자에서 여러 증상들이 복합적으로 나타난 경우가 많았다.

본 연구의 한계점은 검체를 의뢰할 당시의 환자정보에 거의 대부분 의존하고 있다는 점이다. 환자의 병력, 과거력, 검사조건 등을 자세히 기록해주신 분들의 덕택에 본 분석이 가능하였으나 일부 정보가 부족한 검체들로 인하여 좀 더 정확한 분석이 되지 못하였을 가능성을 배제할 수 없다. 또 한 가지의 한계점은 본 연구에 포함된 환자들은 대부분 소아신경 전문의들께서 의뢰한 것이며, 따라서 주로는 급만성의 신경학적인 증상들이 주를 이루고 있다는 점이다. 소아기의 만성 혈소판 감소증 환자의 경우에는 본원의 환자로서 상기도 감염 후에 갑작스런 전신무력증이 나타나서 진단이 가능하였다. 일반적으로 사립체 질환은 증식이 활발한 장기들인 골수나 피부에서는 병변을 잘 일으키지 않은 것으로 보고되고 있으나 이 환자처럼 주된 증상으로 나타날 수

있다고 판단되므로 주의가 필요하다. 이 환자는 진단 후 CoQ10과 비타민 B1, B2, B6를 투여하면서 혈소판 수도 200,000/mm³ 이상으로 유지되고, 신경계의 증상도 없는 상태를 유지하고 있어 정확한 진단에 의한 치료가 중요함을 알 수 있다. 확장성 심근염과 부정맥이 있었던 환자도 본원에서 진료하여 검사가 가능하였던 환자와 환자의 염마였다. 사립체 질환의 주된 임상양상은 신경계, 근육계, 심근 등에서 나타나지만 다른 장기의 이상이 있을 때에도 그 가능성 여부를 염두에 두고 기본적인 검사들을 확인해 보는 것이 중요하며, 새로운 '위대한 모방자'일 가능성이 많다고 판단된다. 소아 또는 성인의 신경전문의 외에도 심장전문의, 신생아전문의, 안과, 내분비전문의 등 다양한 분야의 전문가들이 관심을 가지고 진단하려고 노력한다면 이보다는 훨씬 많은 환자들이 진단될 가능성이 높다고 판단된다.

젖산은 해당과정(anaerobic glucose metabolism)

Table 8. Minor Symptoms of Mitochondrial Respiratory Chain Disorders Diagnosed by Repeated and Loading Urinary Organic Acid Analysis of Over Adolescent Period, Female (>12 Years)

| Symptom/Sign | Male | |
|--|------------|--------|
| | Age (year) | Number |
| Optic neuritis, blurred vision | 13.5 | 1 |
| Optic neuritis, blurred vision | 12.2 | 1 |
| Dystonia | 13 | 1 |
| Headache | 15.3 | 1 |
| Rt leg weakness, paresthesia, Lt arm weakness and paresthesia | 13.7 | 1 |
| Lt. side weakness, Old hemorrhagic lacunar infarction, Rt. basal ganglia | 14.7 | 1 |
| Ataxia, muscle atrophy, cerebellar atrophy, Cerebral palsy | 13.7 | 1 |
| Rt. hemiparesis | 12.2 | 1 |
| Hypertension, headache | 13.8 | 1 |
| Hypertension, headache (Patient's mother) | 37 | 1 |
| Severe intermittent headache, Migraine | 32 | 1 |
| Headache | 17 | 1 |
| Headache, intermittent paralysis for 1 month | 15.7 | 1 |
| Syncopal attack | 15 | 1 |
| Hypoglycemia, short stature | 13.1 | 1 |
| Severe headache, bitemporal hemianopsia | 17 | 1 |
| Chronic intermittent headache, hearing loss, vomiting | 17 | 1 |
| Lt side weakness, hemorrhagic lacunar infarction basal ganglia | 14.8 | 1 |
| Patient's mother | 41 | 1 |
| Fish odor | 34.7 | 1 |
| Severe headache, R/O migraine | 13.3 | 1 |
| Paralysis patient's mother | 40 | 1 |
| Severe chronic headache | 13.9 | 1 |
| Total | | 23 |

에서 만들어지며, 산화적 인산화 과정을 거쳐 제거된다. 따라서 산화적 인산화 과정에 문제가 있는 사립체 질환에서는 젖산의 증가가 나타난다. 따라서 젖산혈증은 사립체 질환의 중요한 지표인데 문제는 사립체 질환이 없는 경우에도 다양한 상황에서 젖산의 증가가 있을 수 있다는 점이다. 그러한 경우들로는 우선 채혈시에 환자가 저항하면서 많이 움직일 때도 증가할 수 있으며, tourniquet를 묶은 채로 채혈할 때도 증가되어 혼선을 일으킬 수 있다. 따라서 정확하게 혈중농도를 측정하려면 나비바늘 또는 catheter를 설치해 놓고 30분 정도 안정을 시킨 다음 채혈을 하면 이러한 혼선을 예방할 수 있다. 뇌척수액의 젖산농도는 그러한 혼선은 없으나²⁸⁾ seizure, stroke, intracranial infection, inflammation, malignancy 등이 있을 때 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다²⁹⁾.

소변의 젖산은 위와 같은 혼선의 가능성이 적다는 장점이 있다. 젖산의 증가가 있을 수 있는 질환 및 상황들은 매우 다양하며, 감별진단을 할 때 반드시 고려하여야 된다. 위에 말한 채혈시의 실수 외에도 무산소운동, 저산소증, 저혈압, 쇼크, 폐혈증, 심근병증/심부전, 신부전, short bowel syndrome 등의 경우에 증가될 수 있으며, 경련발작이 지속될 때, 뇌수막염/뇌염, 중추신경계의 종양 등의 중추신경계의 이상, 아미노산대사이상, 유기산혈증들, 요소회로의 이상들, 피루브산대사이상, TCA cycle의 이상, 지방산산화이상, 글리코겐축적질환군, 포도당생합성의 이상, biotinidase 결핍증, Thiamine 결핍증 등에서도 증가된다. 일산화탄소중독이나 methanol 중독이 있을 때에도 증가되므로 감별진단에 포함시켜야 된다²²⁾.

사립체 질환의 진단의 가장 큰 문제점은 모든 환자들에게 적용될 수 있는 진단지표(biomarker)가 없다는 점이다. 따라서 환자의 병력, 가족력, 임상양상, 생화학적인 소견, 조직학적인 소견, mtDNA와 nDNA 분석 등을 종합하여 진단에 이르게 된다. 생화학적인 진단은 우선 위에 언급한 젖산의 측정에서 출발한다. 젖산의 증가는 사립체 질환 외에도 많은 경우에 증가될 수 있으므로 주의가 필요하다는 점은 위에서 강조한 바 있다. 또 하나의 중요한 검사는 소변의 유기산분석이다. 유기산분석의 장점은 소량의 소변으로 검사할 수 있는

비침습적 검사라는 점이고, 혈중 젖산에 비하여 sampling bias가 적다는 점이 중요한 장점이라고 할 수 있다. 또 젖산의 증가가 올 수 있는 유기산혈증, 요소회로의 이상, 지방산산화이상, 케톤분해이상질환군, biotinidase 결핍증 등을 정확하게 찾아내어 감별해낼 수 있다는 점이다. 사립체 질환이 있는 경우 소변의 유기산분석에서 젖산/피루브산의 증가, 케톤체의 증가, 3-methylglutaconic acid, 2-ketoglutaric acid 및 citric acid를 포함한 많은 TCA cycle 중간대사산물들의 증가가 있으며, 이카르복실산(dicarboxylic acid)들의 증가가 나타나며, 이러한 소견은 탄수화물 섭취의 증가가 있을 때 악화되는 소견을 보이므로¹⁸⁾, 일차검사에서 사립체 질환이 의심될 때 고단백식후의 검체와 단백질제 한식 후의 검체를 비교 분석해 보면 좀 더 정확한 진단에 도달 할 수 있다. 본 연구에 포함된 환자들은 모두 이러한 반복 부하검사로 확인된 경우들을 대상으로 한 것이다.

사립체 질환의 확진을 위해서는 근생검을 하여 효소 활성도를 측정하고, 돌연변이 분석을 하여야 하나 이 검사들은 침습적인 검사들이고, 고가이므로 가능성이 아주 높다고 판단되지 않으면 시행하기가 쉽지 않아 많은 환자들이 진단받지 못하고 있다고 판단된다. 앞선 보고에서처럼^{23,26)} 발병빈도가 1/5,000까지 높은 빈도로 추정되고 있음을 감안하면 현재 우리나라의 환자들은 대부분 진단받지 못하고 있는 것으로 판단된다. 그러한 점에서 소변의 유기산분석은 비침습적이고, 검체에 따른 변화가 적고, 반복부하검사를 통하여 민감도와 특이도를 높일 수 있으며, 비슷한 증상을 보일 수 있는 유기산혈증, 요소회로의 이상, 지방산산화이상 등을 감별해낼 수 있다는 매우 큰 장점이 있어 사립체 질환의 선별 검사로 적합하다고 판단된다.

감사의 글

본 연구는 검체를 의뢰할 당시에 환자의 병력, 과거력, 가족력 및 검사소견등을 자세하게 기록해주신 동료 의사분들의 덕분에 가능하였다. 이 자리를 빌어 진심으로 감사의 마음을 전한다.

참고문헌

- 1) Henle, J. Allgemeine Anatomie. Leipzig. 1841
- 2) Benda, C. Arch. Anal. Physiol. 1898;393-8.
- 3) Battelli, F., L. Stem. Problem of the multiple-connected regulation of respiratory indices (pH, pO₂, pCO₂) of the body. *Ergeb Physiol* 1912;15:96-268.
- 4) Krebs HA, Johnson WA. Acetopyruvic acid (alpha-gamma-diketovaleric acid) as an intermediate metabolite in animal tissues. *Biochem J* 1937;31:645-60.
- 5) Kalckar HM. Aspects of the biological function of phosphate in enzymatic syntheses. *Nature* 1947;159:143-7.
- 6) Lehninger AL. On the activation of fatty acid oxidation. *J Biol Chem* 1945;161:437-51.
- 7) Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 1961;191:144-8.
- 8) Harvey EB. Structure and development of the clear quarter of the *Arbacia punctulata* egg. *J Exp Zool* 1946;102:253-75.
- 9) McLEAN P. Carbohydrate metabolism of mammary tissue. II. Levels of oxidised and reduced diphosphopyridine nucleotide and triphosphopyridine nucleotide in the rat mammary gland. *Biochim Biophys Acta* 1958;30:316-24.
- 10) Nass S, Nass MM. Ntramitochondrial fibers with DNA characteristics. II. Enzymatic and other hydrolytic treatments. *J Cell Biol* 1963;19:613-29.
- 11) Wintersberger E. DNA-dependent RNA synthesis in rat liver mitochondria. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1964;336:285-8.
- 12) Molloy PL1, Linnane AW, Lukins HB. Biogenesis of Mitochondria: Analysis of Deletion of Mitochondrial Antibiotic Resistance Markers in Petite Mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Bacteriol* 1975;122:7-18.
- 13) Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science* 1999;283:1476-81.
- 14) Lopez MF, Kristal BS, Chernokalskaya E, et al. High-throughput profiling of the mitochondrial proteome using affinity fractionation and automation. *Electrophoresis* 2000;21:3427-40.
- 15) Prashant Mishra, David C. Chan. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:634-46.
- 16) Spinazzola A. Mitochondrial DNA mutations and depletion in pediatric medicine. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:190-6.
- 17) Taylor RW, Giordano C, Davidson MM, et al. A homoplasmic mitochondrial transfer ribonucleic acid mutation as a cause of maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy. *Am Coll Cardio Found* 2003;41:1786-96.
- 18) G Touati, O Rigal, A Lombes, P Frachon, M Giraud, and H O. de Baulny. In vivo functional investigations of lactic acid in patients with respiratory chain disorders. *Arch Dis Child* 1997;76:16-21.
- 19) 이홍진. 한국의 유기산혈증. *소아과* 2002;45:1459-76.
- 20) 정희정, 김혜림, 이상수, 배은주, 박월일, 이홍진, 등. 복합열성경련 환자의 소변유기산분석에서 나타난 유전대사질환. *Korean J of Pediatr* 2009;52:199-204.
- 21) Hass RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, et al. Mitochondrial disease: A practical approach for primary care Physician. *Pediatrics* 2007;120:1326-33.
- 22) DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromuscul Disord* 2005;15:276-86.
- 23) Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2004;1659:115-20.
- 24) Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in Childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 2001;49:377-83.
- 25) Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003;126:1905-12.
- 26) Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006;91:896-9.
- 27) Munnich A, Rotig A, Chretien D, et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:521-7.
- 28) Finsterer J. Cerebrospinal-fluid lactate in adult mitochondrialopathy with and without encephalopathy. *Acta Med Austriaca* 2001;28:153-5.
- 29) Chow SL, Rooney ZJ, Cleary MA, Clayton PT, Leonard JV. The significance of elevated CSF lactate. *Arch Dis Child* 2005;90:1188-9.