Causes and Clinical Features of Transient Hypocalcemia in Newborn: A Single Center Study

Byung Jin Song, M.D., Hae Sook Kim, M.D., and Won Duck Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

ABSTRACT

Purpose: To review clinical symptoms, laboratory findings, and treatment of transient neonatal hypocalcemia.

Method: Medical records of full-term (gestational age ≥ 37 weeks) neonates diagnosed with hypocalcemia, aged < 31 days, were investigated retrospectively. Using a cut-off of 3 days after birth, cases of neonatal hypocalcemia were classified as early or late. Hypocalcemia was defined as ionized calcium level < 4 mg/dL or serum calcium level < 7.5 mg/dL. Hyperphosphatemia was defined as serum phosphate level > 8 mg/dL. Relative hypoparathyroidism was defined as hypocalcemia and hyperphosphatemia with parathyroid hormone level within the normal range (10–65 pg/mL).

Results: Of 68 included neonates, 62 were diagnosed with hypoparathyroidism with hypocalcemia and hyperphosphatemia, and 26 had seizures. Mean serum calcium level of the seizure group was 5.99 mg/dL, which was significantly lower than that of the non-seizure group (6.46 mg/dL, $P=0.012$). The recovery duration for calcium and phosphate levels was long, at 5.8 and 10.7 days, respectively. The calcium level recovery duration was significantly different between the seizure and non-seizure groups ($P=0.034$), but the phosphate level recovery period was not significantly different ($P=0.194$). Of 17 patients with diarrhea, 10 had confirmed rotavirus infection. Most patients with hypocalcemia responded well to oral calcium lactate and intravenous calcium gluconate, and the treatments could be discontinued after a certain period.

Conclusion: Transient neonatal hypocalcemia is associated with hypoparathyroidism. The major symptom in late neonatal hypocalcemia was the occurrence of seizures. Serum calcium level was lower and the recovery period was longer in the seizure group, but most cases exhibited favorable progress.

Key Words: Hypocalcemia, Newborn, Parathyroid hormone, Seizure, Diarrhea

서론

칼슘은 체내의 항상성을 유지시키는데 중요한 전해질 중 하나이며, 혈청 칼슘이 체내에 충분하지 못할 경우 무증상부터 경련까지 다양한 임상증상을 나타내게 된다¹⁻⁴⁾. 일과성 신생아 저칼슘혈증은 무증상 저칼슘혈증으로 인해 유병율은 정확하게 알려져 있지 않으며 재태주수

Received: 23 March 2016

Revised: 16 June 2016

Accepted: 20 June 2016

Correspondence to: Hae Sook Kim
Department of Pediatrics, Daegu
Fatima Hospital, 99 Ayang-ro, Dong-
gu, Daegu 41199, Korea

Tel: +82-53-940-7243

Fax: +82-53-954-7417

E-mail: coreroo@hanmail.net

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

와 주산기 질환에 의한 유병율도 다르게 나타난다. 신생아는 태어날 당시에는 모체의 약 1.2-1.4배의 칼슘을 가지고 태어나지만²⁾, 태반으로 통해 들어오던 칼슘의 공급이 끊기면서 점차 감소하기 시작하며 생후 36-48시간에 혈청 칼슘 수치가 최저치에 도달한다⁵⁾. 이후 부갑상선의 활성화와 칼시토닌의 감소, 혈청 인의 소변 배설로 인해 다시 서서히 회복되는 양상을 보이지만⁶⁾, 혈청 칼슘이 많이 감소하거나 회복하는 경과에 문제가 있을 경우 신생아 저칼슘혈증을 일으키게 된다.

신생아 저칼슘혈증은 여러 원인에 의해 일어날 수 있다. 일반적으로 저칼슘혈증의 발병 시기를 3일 기준으로 나누어 조기 신생아 저칼슘혈증과 후기 신생아 저칼슘혈증으로 나눈다¹⁻³⁾. 이는 신생아 저칼슘혈증을 일으킬 수 있는 요인들로 인하여 흔히 발병하는 시기로 나뉘는데, 조기 저칼슘혈증의 원인은 주로 미숙아나 저체중아, 신생아가사, 당뇨 산모아 등의 이차적인 원인이며 후기 저칼슘혈증의 원인은 주로 고인산 분유섭취, 부갑상선 기능 저하증, 또는 비타민 D 결핍증, 흡수장애, 일시적인 부갑상선 호르몬 저항 등이 있다²⁾.

이 논문은 다른 기저질환이 동반되지 않은 일과성 저칼슘혈증을 보인 만삭아(재태주수 37주 이상)에서의 전반적인 임상양상, 원인, 경과 등을 알아보고자 하였으며, 저칼슘혈증의 위장관계 질환 및 로타바이러스 감염의 연관성의 가능성에 대해 추가적으로 서술하고자 한다.

대상 및 방법

대구 파티마병원에서 2007년 1월부터 2015년 5월까지 태어난 만삭아 중, 일과성 저칼슘혈증으로 진단받은 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 본원 의무기록 전산망을 통해 본원 신생아실에 입원한 환자 중 본원에서 시행한 일반적인 검사로 저칼슘혈증으로 진단받은 환자를 검색하였다. 125명의 검색된 환자 중에서 미숙아(재태주수 37주 미만) 22명과 3일 이상의 금식 또는 3일 이상의 인공호흡기 치료, 그리고 태아가사 및 태변흡입증후군 진단을 받은 35명의 환자는 제외한 후, 최종적으로 68명의 환자를 선별하였다. 의무 기록은 재태주수, 수유 종류, 출생 시 몸무게, 성별, 진단시의 나이를 후향적으로 분석하였다. 추가적으로 검사 결과와 진단 시의 나이, 입원 원인, 입원 기간, 치료 시 호전되는 기간, 입원한 시기의 계절, 산모의 임신성 당뇨 유무, 분만 방법, 본원 출생여부 등도 분석하였다.

다른 기저질환 없이 고인산혈증 또는 부갑상선 기능 부전증으로 인한 저칼슘혈증을 일과성 신생아 저칼슘혈증으로 정의했다. 저칼슘혈증의 정의는 이온화 칼슘 <4 mg/dL, 또는 혈청 칼슘 <7.5 mg/dL로 정의하였고, 고인산혈증은 혈청 인 >8 mg/dL로 정

의하였다. 상대적 부갑상선 기능저하증은 저칼슘혈증과 고인산혈증이 있으면서 부갑상선호르몬은 정상범위($10-65$ pg/mL)내에 있는 것으로 정의하였다. 생후 3일 기준으로 3일 이내에 진단되면 조기 신생아 저칼슘혈증, 생후 4일 이후에 진단되면 후기 신생아 저칼슘혈증으로 구분하였으며, 출생 시 몸무게에 대한 영향력을 알아내기 위해 분만 시 재태주수에 따른 몸무게도 구분하여 <10 , $10-90$, >90 백분위수로 부당 경량아, 적정 체중아, 부당 중량아로 그룹을 나누었다.

검사 방법 및 장비는 다음과 같다. 혈청 칼슘은 흡광 분석법으로 분석(Modular EVO, Roche, Switzerland, normal range: $7.6-11.0$ mg/dL)하였고, 이온화 칼슘은 이온 선택 전극법(RapidLab 348, Siemens, Germany, normal range: $1.9-2.75$ mmol/L)을 사용하였으며, 혈청 인은 유브이(UV) 검사법(Modular EVO, Roche, Switzerland, normal range: $4.0-7.0$ mg/dL)을 사용하였으며, Alkaline phosphatase (ALP)는 비색법(Modular EVO, Roche, Switzerland, normal range: $35-139$ IU/L)을 사용하였고, 혈청 마그네슘은 비색 시험법(Modular EVO, Roche, Switzerland, normal range: $1.3-2.1$ mg/dL)을 사용하여 측정하였다. 로타바이러스는 효소결합 면역흡수 분석법(ELISA)으로 분석(Gemini Combo, Stratec, Germany)하였으며 25-hydroxy vitamin D는 화학발광면역측정법(CLIA)으로 측정(ADVIA Centaur XP, Siemens, normal range: $20-100$ ng/mL)하였다.

진단 당시의 검사결과 중 혈청 내 칼슘, 이온화 칼슘, 인, 마그네슘, PTH, 25-hydroxy vitamin D (25OHD)와 같은 검사결과들은 중간값과 범위로 나타내었다. 혈청 칼슘과 이온화 칼슘에 대한 혈청 인, 혈청 마그네슘, ALP, intact PTH, 25OHD의 상관 관계를 알기 위해서 spearman 상관계수 분석 방법을 사용하였다.

경련 유무에 따라 경련군과 비경련 군으로 나누었으며 두 군에 대한 부갑상선 호르몬, 재태주수, 수유방법, 출생 시 몸무게, 태어난 계절, 설사 유무, 로타바이러스 감염 여부에 대한 관련성은 교차분석을 통해 Fisher의 정확한 검정을 시행하였다. 또한 두 군과의 혈청 칼슘, 이온화 칼슘, 칼슘의 호전 기간, 인의 호전 기간을 비교분석 하기 위해 독립 T 검정을 시행하였다. P -value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미가 있다고 보았으며 0.05에서 0.10 사이는 경계선상 유의를 가지는 것으로 보았고, 0.10 이상은 의미가 없는 것으로 판단하였다. 모든 통계는 IBM SPSS ver.18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 으로 시행되었다.

결과

저칼슘혈증으로 진단된 나이는 평균적으로 5.6일이었으며 생후 1일부터 15일까지 다양하였다. 치료 방법은 비경련 신생아 저칼슘

혈증 환자는 젖산칼슘을 500 mg/kg/day로 먹이면서 경과관찰 하였다. 경련을 한 환자에서는 크게 두 그룹으로 나누어서 치료 하였는데, 국소 경련을 보이는 경우에는 경구 젖산칼슘 500 mg/kg/day로 먹이면서 경과 관찰 하였으며(n=19), 전신 발작을 보인 환자(n=7)에서는 중심정맥도관을 확보한 후 정맥으로 글루콘산칼슘 600 mg/kg/day를 하루 3번 나누어 2일동안 투여하였으며, 이후 경구 젖산칼슘 젖산칼슘을 500 mg/kg/day로 먹이면서 경과 관찰 하였다. 혈청 칼슘 수치가 정상화 되는데 걸리는 시간은 평균적으로 4.5일이었으며 호전 기간은 1일에서 24일까지 차이를 보였다.

전체 환자 중, 조기 신생아 저칼슘혈증은 13명이었으며 진단일은 평균 2.5일이었고 후기 신생아 저칼슘혈증은 55명이었으며 진단일은 평균 6.3일(4-15일)이었다. 증상 별로 나누었을 때 68명의 환자 중 26명의 환자는 경련을 주소로 입원하였다. 그 외에 42명의 환자는 빈호흡(n=9), 신생아 황달(n=12), 열(n=8), 설사(n=3), 그렁거림(n=5), 기타(n=6) 등의 증상으로 입원하였다. 남아가 여아보다 많았으며 55:13의 비율을 보였다. 1명을 제외한 대부분의 환자가 분유를 섭취하고 있었으며 35명의 환자(51.5%)가 분유만 섭취하였고 32명의 환자(47.1%)가 혼합수유를 하고 있었다. 62명의

환자(91.2%)가 저칼슘혈증과 고인산혈증을 동반한 상대적 혹은 절대적 부갑상선 기능 저하증으로 분류되었다. 봄과 겨울에 태어난 환자가 많았고 여름에 태어난 환자가 제일 적었으며, 재태주수 및 출생 후 몸무게와 저칼슘혈증과의 상관관계는 보이지 않았다. 또한 자궁내 성장지연도 신생아 저칼슘혈증의 원인이 될 수 있지만 본 연구에서는 3명의 부당 경량아만 있었다(Table 1).

혈청 칼슘과 이온화 칼슘의 중간값은 각각 6.4 mg/dL와 2.9 mg/dL였으며 혈청 인의 중간값은 8.3 mg/dL로 정상수치보다 높게 나타났다. 혈청 마그네슘을 검사한 37명의 환자의 중간값은 1.9 mg/dL로 정상 범위 내에 있었다. 비타민 D의 중간값은 8 ng/mL로 매우 낮게 확인되었다. Intact PTH를 검사한 32명의 중 한 명의 환자에서만 3.9 pg/dL의 낮은 수치를 보였고 이외의 환자에서는 정상범위이거나 증가된 소견을 보였다(Table 2).

혈청 칼슘은 혈청 인과 반비례적인 관계를 보여주었으며 혈청 마그네슘과는 정비례적인 관계를 보여주었다($P=0.014$, $P=0.049$). 비타민 D는 혈청 칼슘과 통계학적으로 의미 있는 연관성을 보여주지 못하였다. 이온화 칼슘은 혈청 인과 비타민 D와 경계선상 유의를 보여 주었다(Table 3). 혈청 마그네슘은 비타민 D와 정비례적

Table 1. Characteristics of Transient Hypocalcemia in Full-Term Neonates

Characteristic	Total (n=68)	PTH insufficiency (n=62)	Miscellaneous (n=6)
Gender			
Male	55 (80.9)	49 (79.0)	6 (100.0)
Female	13 (19.1)	13 (21.0)	0 (0.0)
Birth weight for gestational age			
SGA	3 (4.4)	2 (3.2)	1 (16.7)
AGA	55 (80.9)	50 (80.7)	5 (83.3)
LGA	10 (14.7)	10 (16.1)	0 (0.0)
Feeding type			
Formula milk feeding	35 (51.5)	31 (50.0)	4 (66.7)
Breast milk feeding	1 (1.5)	1 (1.6)	0 (0.0)
Mixed feeding	32 (47.1)	30 (48.4)	2 (33.3)
Season of birth			
Spring (March-May)	19 (27.9)	17 (27.4)	2 (15.4)
Summer (June-August)	9 (13.2)	9 (14.5)	0 (15.4)
Fall (September-November)	10 (14.7)	10 (16.1)	0 (0.0)
Winter (December-February)	30 (44.1)	26 (42.0)	4 (69.2)
Diarrhea	17 (25)	15 (24.2)	2 (33.3)
Rota virus	23/55 (41.8)	21/49 (42.9)	2/6 (33.3)
Maternal gestational diabetes	8 (11.8)	8 (12.9)	0 (0.0)
Early vs. late onset hypocalcemia	13 (19.1) vs. 55 (80.9)	9 (14.5) vs. 53 (85.5)	4 (66.7) vs. 2 (33.3)
25OHD level <20 ng/mL	9/11 (81.8)	9/11 (81.8)	0/0
25OHD level <10 ng/mL	7/11 (63.6)	7/11 (63.6)	0/0

Values are presented as number (%).

Abbreviations: PTH, parathyroid hormone; SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; 25OHD, 25-hydroxy vitamin D.

Table 2. Biochemical Data at Admission

Variable	N	Median	Minimum value	Maximum value
Calcium (mg/dL)	68	6.4	4.4	7.5
Ionized calcium (mg/dL)	56	2.9	0.6	4.9
Phosphorus (mg/dL)	68	8.3	4.4	12.0
Alkaline phosphatase (IU/L)	15	271	102	971
Magnesium (mg/dL)	37	1.9	1.2	4.5
25OHD (ng/mL)	11	8	5	59
Intact PTH (pg/mL)	32	43.1	3.9	122

Abbreviations: N, number of subjects; 25OHD, 25-hydroxy vitamin D; PTH, parathyroid hormone.

Table 3. A Correlation Coefficient between Calcium and Other Parameters

Calcium	Serum calcium (P-value)	Ionized calcium (P-value)
Phosphorus	-0.296 (0.014)	-0.231 (0.086)
ALP	-0.215 (NS)	-0.297 (NS)
Magnesium	0.326 (0.049)	0.138 (NS)
PTH	0.122 (NS)	0.352 (0.052)
Vitamin D	0.401 (NS)	0.064 (NS)

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; PTH, parathyroid hormone; NS, none specific.

인 관계를 보여주었으며 ALP와는 반비례적인 관계를 보여주었다 ($P=0.010$, $P=0.016$).

25OHD를 측정한 11명의 환자 중 9명이 25OHD level <20 ng/mL의 수치를 보였으며 그 중 7명이 25OHD level 10 ng/mL 이하를 보였다. 이 7명의 환자의 혈청 칼슘의 중간값은 5.7 mg/dL (범위 4.4–6.3 mg/dL), 이온화 칼슘의 중간값은 2.7 mg/dL (범위, 2.1–4.7 mg/dL), 그리고 혈청 인의 중간값은 9.5 mg/dL (범위, 6–11.8 mg/dL)였다. Intact parathyroid hormone (intact PTH)의 중간값은 50.1 pg/dL (범위, 17.5–98 pg/dL)로 확인되었다. 7명 모두 평균의 몸무게로 태어났으며 2명은 분유만 수유하였고, 나머지 5명은 혼합수유를 하였으며 모유 수유는 없었다. 25OHD를 측정한 계절은 주로 봄과 겨울에 편중되어 있어 계절상 차이점을 알기는 어려웠으며 통계적으로도 의미는 없었다(Table 1).

경련이 일어난 중위연령은 7.5일이었다. 경련군 환자의 혈청 칼슘 범위는 4.4–7.1 mg/dL였으며 이온화 칼슘의 범위는 0.57–3.72 mg/dL였다. 경련 군에서 칼슘 및 인의 회복기간은 각각 평균 5.8 일과 10.7일로 비경련 군의 3.8일과 6.0일 보다 유의하게 길었으며 칼슘 회복기간은 통계적으로 의미($P=0.034$)가 있었으나 인의 회복기간은 통계적으로 의미가 없었다($P=0.194$, Table 4).

저칼슘혈증 경련을 한 환자는 재태주수가 비경련 환자들보다

Table 4. Duration of Recovery in Calcium and Phosphorus Levels

	Non-seizure	Seizure	P-value
Serum calcium (d)	3.8 (1-12)	5.8 (2-24)	0.034
Serum phosphate (d)	6.0 (1-33)	10.7 (1-63)	NS

Abbreviation: NS, none specific.

Values are presented as average (range).

높았으며 통계학적으로 의미가 있었다($P=0.012$). 저칼슘혈증 환자에서 평균 몸무게는 더 작은 편이었으나 의미를 두지는 못하였다. 발병 날짜는 비경련군에서 경련군보다 빠른 것을 보였고, 경련군에서 비경련군보다 진단일이 늦었으며 한 명을 제외한 대부분의 환자가 후기 신생아 저칼슘혈증이였다. 여아보다는 남아에서 경련을 할 확률이 높았으며 설사를 동반한 저칼슘혈증 환자에서는 경련을 동반한 경우가 적었다($P=0.019$). 병원 외부에서 태어난 환자가 더 많았으며 통계학적으로 의미가 있었다($P=0.034$).

전체 62명의 환자 중에서 설사를 동반한 환자는 17명이었으며, 경련군과 비경련군에서 설사에 대한 비교분석 결과, 비경련 군에서 설사를 동반한 환자가 더 많았으며 이는 통계적으로 경계선상으로 유의($P=0.090$)하였다. 설사 증상을 가진 환자 중 로타바이러스에 양성을 보인 환자는 10명이었으며, 로타바이러스는 설사와 관련하여 통계학적인 의미($P=0.047$)를 보였으며 계절과는 경계선상 유의($P=0.062$)를 보였으며 가을과 겨울에 호발하였다.

고찰

우리 연구에서는 이온화 칼슘이 부갑상선호르몬과 관련을 보이는 못했다. 이전의 다른 논문^{7,8)}에서도 이온화 칼슘과 부갑상선 호르몬의 관계가 일관되지 못하였으나, 최근 발표된 다른 논문⁹⁾에서는 이온화 칼슘과 부갑상선 호르몬의 정비례적인 관계를 보여주었다. 부갑상선 호르몬은 낮은 혈청 칼슘으로 인해 분비가 증가되며, 이로 인해 혈청 내 칼슘의 농도는 증가하게 된다. 신생아에서는 절대적 부갑상선 기능저하증, 상대적 부갑상선호르몬 부족, 저마그네슘혈증에 의한 일시적인 표적기관의 부갑상선 호르몬에 대한 반응 저하^{7,10)} 등이 명확하게 구분되지 않아 이를 통틀어서 ‘부갑상선 호르몬 부족’으로 정의되었다. 신생아에서는 부갑상선 호르몬에 대한 저칼슘혈증에 대해 인과관계에 대해서는 많은 논문이 있으나 명확한 원인에 대하여 정의되어 있지 않으며, 표적 기관의 미성숙으로 인한 부갑상선 호르몬의 저항 증가로 인한 것으로 추정하고 있다. 하지만 명확하게 밝혀진 바는 없으므로 좀 더 명확한 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

우리 연구에서는 부갑상선 기능 저하증과 저칼슘혈증을 가진

신생아군에서 여아보다 남아에서 더 많이(M:F=55:13) 일어났으며, 한 명의 완전 모유 수유아를 제외한 나머지 환자에서는 혼합 수유 또는 분유수유를 하였다. 이전의 논문에서 분유 수유와 연관된 저칼슘혈증 및 부갑상선 호르몬에 대해서 연구가 된 적이 있다^{11,12}. 생후 첫 4개월 동안의 모유로 섭취하는 칼슘의 양보다 분유로 섭취하는 칼슘의 양은 약 2-3배 많으나 칼슘의 흡수율은 모유에서는 약 60%의 흡수율을 보이고 분유에서는 약 40%의 흡수율을 보인다¹³. 칼슘의 생체이용율의 영향을 미치는 인자는 낮은 Ca:P 비율, 아자 올레인 지방산과 칼슘염의 결합, 낮은 젖당 함량, 낮은 카페인 함량, 높은 콩단백 함량, 낮은 중간사슬지방 함량 등이 있다^{14,15}. 최근에 제조되는 분유들은 이를 개선하여 제조되어 모유와 비슷한 흡수율(58-61%)을 보이며¹⁴, 젖당이 추가된 부분 가수분해 된 분유의 경우 66%의 흡수율을 보인다¹⁵. 모유의 Ca:P 비율은 1.9 정도로 최근의 분유들도 제조사마다 조금씩 차이는 있지만 거의 이 비율에 비슷하게 맞추어져서 제조된다(Ca:P ratio, 1.5-2.0)¹³. 이전의 논문에서는 제조상의 한계로 Ca:P 비율이 낮은 분유로 인하여 과량의 인 섭취가 후기 신생아 저칼슘혈증을 일으키는 것으로 보았다¹¹. 다른 논문에서는 Ca:P 비율이 다양한 세가지의 분유(Ca:P ratio, 0.9 vs 1.2 vs 1.6)를 비교 분석 하였으나 차이점을 찾지 못하였다¹². 본 논문에서는 혈청 칼슘과 혈청 인의 수치가 반비례적으로 나왔으나 부갑상선 호르몬과의 연관성은 없어 보였으며 부갑상선 호르몬의 수치는 대부분 정상 범위로 보였다. 소장에서 칼슘과 인이 흡수가 되는데 이는 1,25(OH)₂D₃에 의해 조절이 되며 신장에서 고인산혈증으로 인해 신장으로 배설이 증가됨으로 인해 칼슘과 인의 흡수를 낮추는데, 이로 인해 칼슘의 흡수율도 떨어져 저칼슘혈증이 일어나는 것으로 추정된다. 분유 수유아에게서 더 많은 저칼슘혈증을 보이는 원인은 장에서의 칼슘 흡수 저하, 신장에서 인의 배설 감소, 저칼슘혈증시에 부적절한 부갑상선호르몬의 증가로 보인다. 분유의 칼슘 흡수율은 이미 모유와 비슷한 수준까지 올라왔지만 아직까지는 분유 수유 환자에서 저칼슘혈증이 더 잘 발생하는 것으로 보아 신장에서의 인의 배설과 더 관련이 있어 보이는 것으로 추정한다. 아직 신장에서 인의 배설과 분유와의 관계는 충분한 연구가 되어있지 못하며, 이에 대해 더 충분한 연구가 이루어져야 한다.

본 논문에서는 마그네슘과 비타민 D와 ALP의 연관성을 관찰할 수 있었다. 저마그네슘혈증은 출산 질식의 병력이 있거나 임신성 당뇨 산모아에서 잘 동반된다¹⁶. 마그네슘이 부족할 경우 부갑상선 호르몬 분비 장애와 일시적인 표적기관의 부갑상선 호르몬에 대한 반응 저하를 일으킬 수 있다^{7,10}. 이로 인하여 저칼슘혈증이 발생하고 보완하기 위해 골대사가 증가하면서 뼈에서 칼슘을 많이 방출하므로 인하여 ALP가 같이 증가되는 것으로 보이며, 비타민 D3가 1,25(OH)₂D로 활성화 되는데 마그네슘이 조효소로 작용한다고 알려져 있다¹⁷. 이로 인해 마그네슘은 비타민 D와는 정비

례 하고 ALP와는 반비례하는 것으로 보인다. 하지만 이는 일반적으로 알려진 것으로, 아직까지 저칼슘혈증 환자에서는 명확하게 밝혀진 것이 없다. 그러므로 마그네슘이 신생아 저칼슘혈증에 미치는 영향력에 대한 추가적인 연구가 이루어 져야 할 것으로 보인다.

신생아 저칼슘혈증 환자에서 경련은 심각한 증상 중 하나에 속하며, 임상양상은 근경련부터 근간대 경련까지 다양하게 나타났다^{7,18}. 본 연구에서는 26명의 환자에게서 경련의 증상이 동반 되었다. 이전에 발표된 논문에서는 전체 경련 신생아 중 저칼슘혈증이 원인이 되는 경우는 약 5-13%로 알려져 있다¹⁹. 이 환자 군에서 보인 혈청 칼슘과 이온화칼슘 수치는 각각 6.0 mg/dL (범위, 4.4-7.1 mg/dL)와 2.68 mg/dL (범위, 0.57-3.72 mg/dL) 였으며 이 수치는 이전의 다른 논문^{9,20}에서도 비슷한 경향을 나타내었다. 경련 군과 비교 하였을 때, 비경련 군에서 보인 혈청 칼슘과 이온화 칼슘의 수치는 각각 6.5 mg/dL (범위, 4.6-7.5 mg/dL)와 3.40 mg/dL (범위, 0.72-4.90 mg/dL)으로 경련을 보인 군에 비해 검사 수치가 높은 것으로 보였다. 경련을 동반한 환자 중 뇌파검사를 시행한 환자는 23명이고, 진단 당시에 이상 소견을 보이던 환자는 3명이었으며, 치료 후 3개월 뒤에 재시행한 뇌파는 전부 정상 소견을 보였다. 12명의 환자에서 뇌 자기공명영상을 촬영하였으며, 이 중 3명에서 경막하 혈종이 발견 되었고, 2명의 환자에서 뇌실주변 백질연화증이 발견이 되었다. 단순 경련을 동반한 저칼슘혈증 환자들의 예후는 좋았다. 칼슘을 공급하고 치료한 후 재발한 경우는 없었으며 이전 논문^{17,20}에서도 좋은 예후를 나타내었다. 경련을 한 환자에서는 칼슘 치료가 좋은 효과를 보였으나, 경련이 없는 상당수의 저칼슘혈증 환자는 스스로 회복되기도 하며 칼슘 투여에 의한 부작용이 우려되므로 무증상 신생아 저칼슘혈증에 대한 예방 및 치료에 대해서 논란이 되고 있다.

본 연구에서는 68명의 환자 중 55명에서 로타바이러스 검사를 시행하였고, 23명이 양성으로 나왔다. 로타바이러스에 대한 임상 양상은 다양하였으며 주로 열, 설사, 구토, 황달이었으며 이중 10명은 설사를 하였다. 로타 음성인 7명의 설사를 한 환자에서는 정확한 균주를 확인하지는 못하였다. 설사의 원인 중 로타바이러스가 연관되어 있었음을 확인 하였으나 로타바이러스가 저칼슘혈증 경련과는 통계학적으로 관계가 없었으며, 가을과 겨울에 더 많이 발생되었다. 이전 논문²¹에서는 로타바이러스로 인해 소장에 있는 고분화된 흡수성 용모성 세포가 손상된 후 미성숙한 소장선 세포로 대체되면서 흡수장애가 일어나고, 이로 인해 칼슘의 흐름이 방해 받아 결과적으로 저칼슘혈증을 일으키는 것으로 추정하였다. 다른 논문²²에서는 한국에서 신생아실에서 일어난 로타 바이러스 중에서 G4P[6] 균주가 제일 많았으며 계절별로 여름이 제일 많은 것으로 되어 있다. 최근 '5th day fits'와 로타바이러스와의 관계를 입증하는 연구가 발표되었지만²¹ 본 연구에서는 로타바이러

스와 저칼슘혈증 경련과의 연관을 찾진 못하였다. 로타바이러스는 체내 다양한 장기에서 증상을 나타낼 수 있는데 장에서 활동할 경우, 소화관계 증상을 일으키며 이로 인해 칼슘 흡수가 저하되어 저칼슘혈증을 일으키는 것으로 의심된다. 로타바이러스는 겨울철에 호발하는 것으로 알고 있으나 신생아시기에는 대부분 단체생활에 의한 원내 또는 산후 조리원에서 감염되는 경우가 대부분으로 추정되며, 이로 인해 사계절 상관없이 일어날 수 있으나 병원 별로 발포된 호발 계절이 다르므로 조금 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다. 또한 로타바이러스가 증상을 일으키는 원인에 대해서는 바이러스의 부하 정도의 차이, 경련을 일으킨 환자에서는 단순 저칼슘혈증이 원인인지 중추신경계 내의 로타바이러스 감염에 의한 것인지 밝혀내는 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 후향적 연구로 선택적 바이어스가 있으며, 환자의 수가 적고 누락된 데이터가 있어 intact PTH, 비타민 D, 그리고 수유량 및 공급 열량에 대한 정확한 비교는 어려웠다.

결론적으로 신생아 저칼슘혈증을 보인 원인은 대부분 '부갑상선 호르몬 부족'에 의해 일과성으로 일어난 것으로 보인다. 신생아 저칼슘혈증은 일시적인 부갑상선의 기능 저하, 분유 수유로 인한 인산의 과도한 축적으로 일어나는 것을 확인하였다. 이로 인해 상대적 혹은 절대적 부갑상선 기능저하증이 발병하여 저칼슘혈증을 유발한 것으로 보이며 적절한 칼슘 공급 및 원인 제거로 치료는 잘 되었으며 예후는 좋았다. 경련이 동반된 저칼슘혈증 환자의 혈청 칼슘 및 이온화 칼슘은 경련이 없는 저칼슘혈증 환자들보다 더 낮았으며 회복기간도 더 긴 것을 확인할 수 있었다. 저칼슘혈증을 일으키는 원인 중 설사와 로타바이러스가 영향을 미치는 것을 확인 하였으나 저칼슘혈증을 일으키는 기전에 대해 좀더 구체적인 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- Rubin LP. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. In: Gleason CA, Juul SE, editors. Avery's disease of the newborn. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2012:1255-73.
- Gertner JM. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1441-65.
- Kim HS. Calcium and phosphate metabolism and disorders in the newborn. *Korean J Pediatr* 2007;50:230-5.
- Zhou P, Markowitz M. Hypocalcemia in infants and children. *Pediatr Rev* 2009;30:190-2.
- Loughead JL, Mimouni F, Tsang RC. Serum ionized calcium concentrations in normal neonates. *Am J Dis Child* 1988;142:516-8.
- David L, Anast CS. Calcium metabolism in newborn infants. The interrelationship of parathyroid function and calcium, magnesium, and phosphorus metabolism in normal, "sick," and hypocalcemic newborns. *J Clin Invest* 1974;54:287-96.
- Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics* 2012;129:e1461-7.
- Okonofua F, Menon RK, Houlder S, Thomas M, Robinson D, O'Brien S, et al. Parathyroid hormone and neonatal calcium homeostasis: evidence for secondary hyperparathyroidism in the Asian neonate. *Metabolism* 1986;35:803-6.
- Cho WI, Yu HW, Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, et al. Clinical and laboratory characteristics of neonatal hypocalcemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20:86-91.
- Lee CT, Tsai WY, Tung YC, Tsau YK. Transient pseudohypoparathyroidism as a cause of late-onset hypocalcemia in neonates and infants. *J Formos Med Assoc* 2008;107:806-10.
- Venkataraman PS, Tsang RC, Greer FR, Noguchi A, Laskarzewski P, Steichen JJ. Late infantile tetany and secondary hyperparathyroidism in infants fed humanized cow milk formula. Longitudinal follow-up. *Am J Dis Child* 1985;139:664-8.
- Specker BL, Tsang RC, Ho ML, Landi TM, Gratton TL. Low serum calcium and high parathyroid hormone levels in neonates fed 'humanized' cow's milk-based formula. *Am J Dis Child* 1991;145:941-5.
- Abrams SA. Calcium absorption in infants and small children: methods of determination and recent findings. *Nutrients* 2010;2:474-80.
- Miller SA, Chopra JG. Problems with human milk and infant formulas. *Pediatrics* 1984;74:639-47.
- Bass JK, Chan GM. Calcium nutrition and metabolism during infancy. *Nutrition* 2006;22:1057-66.
- Tsang RC, Steichen JJ, Chan GM. Neonatal hypocalcemia mechanism of occurrence and management. *Crit Care Med* 1977;5:56-61.
- Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol* 2009;41:357-62.
- Sankar JM, Agarwal R, Deorari A, Paul VK. Management of neonatal seizures. *Indian J Pediatr* 2010;77:1129-35.
- Lynch BJ, Rust RS. Natural history and outcome of neonatal hypocalcemic and hypomagnesemic seizures. *Pediatr Neurol* 1994;11:23-7.
- Song JY, Shin YL, Yoo HW. Clinical characteristics of symptomatic hypocalcemic infants. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2002;7:95-104.
- Foldenauer A, Vossbeck S, Pohlandt F. Neonatal hypocalcaemia associated with rotavirus diarrhoea. *Eur J Pediatr* 1998;157:838-42.
- Kim CR. Neonatal rotavirus infection. *Neonatal Med* 2013;20:389-401.