

저인산혈성 구루병에 대한 임상적 고찰

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이창진 · 조희연 · 강주형 · 신충호 · 하일수 · 정해일 · 양세원 · 최 용

= Abstract =

Clinical Study of Hypophosphatemic Rickets

Chang Jin Lee, M.D., Hee Yeon Cho, M.D., Ju Hyung Kang, M.D., Choong Ho Shin, M.D.,
Il Soo Ha, M.D., Hae Il Cheong, M.D., Sei Won Yang, M.D. and Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Purpose : Hypophosphatemic rickets is a hereditary disease, characterized by hypophosphatemia due to renal phosphate wasting, impaired renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, rachitic bone deformities and impaired growth. The purpose of this study is to provide clinical profiles of patients with hypophosphatemic rickets in our hospital.

Methods : Between July 1983 and February 2004, 56 patients were diagnosed as having hypophosphatemic rickets. The medical records of these patients were reviewed retrospectively. Clinical manifestations, family histories, laboratory data, treatment outcomes were described.

Results : Fifty six patients were enrolled in this study. The average age at symptom onset and diagnosis were 20 months and 5 years respectively. Fourteen patients had family histories. The main clinical manifestations were bow legs and short stature. There was a significant negative correlation between the ages and the height z-scores at the time of diagnosis($r=-0.47$, $P=0.005$). Initial laboratory data showed normocalcemia, hypophosphatemia, elevated serum alkaline phosphatase, decreased tubular reabsorption of phosphate and a normal range of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Radiographic examinations of bone revealed fraying, widening and cupping of the metaphyseal ends. Treatment consisted of Joulie solution and vitamin D metabolites, and resulted in improved biochemical and radiographic findings. However, height z-scores remained essentially unchanged($P=0.224$). Complications of treatment were frequently observed, including hyperparathyroidism, nephrocalcinosis, and hypercalciuria. Sixteen patients had corrective osteotomy and 4 of them underwent leg lengthening together.

Conclusion : There was a gap of several years between the onset of symptoms and the diagnosis. Early treatment seems to be essential to growth. For the earlier treatment, the offsprings of affected parents should be followed up closely. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:195-204**)

Key Words : Hypophosphatemic rickets, Familial hypophosphatemia, X-linked hypophosphatemic rickets, vitamin D resistant rickets, Autosomal dominant hypophosphatemic rickets, PHEX, Early treatment

접수 : 2004년 9월 16일, 승인 : 2004년 10월 20일

책임저자 : 최 용, 서울특별시 종로구 연건동 28번지 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)760-3570, Fax : 02)743-3455, E-mail : ychoi@plaza.snu.ac.kr

서 론

저인산혈성 구루병의 병인은 근위세뇨관에서 인산 재흡수의 장애와 1,25-dihydroxyvitamin D₃[1,25(OH)₂D₃] 생성의 장애 및 골모세포 자체의 결함으로 알려져 있다[1]. 정상 혈청 칼슘, 혈청 인의 저하 및 alkaline phosphatase의 상승, 세뇨관에서의 인산 재흡수 감소 등을 보이며, 하지의 골변형, 저성장, 골통증, 치아농양 등의 증상이 발생한다[1-3].

임상양상 및 유전양식으로 4가지 아형으로 분류된다[2-4]. X-linked hypophosphatemic rickets(XLH)가 대부분이고, autosomal dominant hypophosphatemic rickets(ADHR)가 종종 발견되며, 드물게 tumor induced osteomalacia(TIO)와 hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria(HHRH)의 형태를 볼 수 있다.

비타민 D 대사체와 경구인산을 병용치료를 하면 환자의 검사소견은 호전되지만, 성장에 대한 효과는 뚜렷하지 않다. 치료의 부작용으로 부갑상선기능항진증, 신석회화증, 고칼슘뇨증이 대표적이다[1, 5, 6]. 내과적인 치료에도 불구하고 저신장 및 골변형이 심한 경우 절골술(osteotomy)을 통한 변형의 교정 및 하지연장을 도모할 수 있다.

국내에서도 저인산혈성 구루병에 대한 보고가 꾸준히 있었다[7-10]. 저자들은 본원 소아과에서 진단 및 투약치료를 시행한 56명을 대상으로 하여 가족력, 임상양상, 검사소견, 치료방법 및 효과, 부작용 그리고 치료 전후 검사소견과 키 성장에 호전이 있었는지를 알아보았다.

대상 및 방법

1983년 7월부터 2004년 2월까지 서울대학교병원 소아과에서 저인산혈성 구루병으로 진단받은 환자들을 대상으로 의무기록지를 통해 후향적으

로 분석하였다.

저인산혈성 구루병의 진단은 구루병에 합당한 병력 및 진찰소견, 골 방사선 검사에서 구루병의 소견, 정상 혈청 칼슘, 혈청 인의 감소, alkaline phosphatase의 증가, 신세뇨관 인산염 재흡수의 감소를 기준으로 하였다. 인산염 재흡수의 지표로 maximal tubular reabsorption of phosphate/GFR(TmP/GFR)을 Walton과 Bijvoet의 nomogram [11]을 이용하여 계산하였으며, 2.5 mg/dL 이하의 값을 보일 때 이상소견으로 간주하였다. 일부 환자에서 혈중 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃]와 1,25(OH)₂D₃ 농도를 측정하였다.

성장이 완료되는 시점인 만 18세 이후에 방문한 경우와 주로 정형외과의 치료만을 시행하였던 경우는 대상에서 제외하였고, TIO 및 HHRH로 생각되는 환자도 숫자가 적어 제외하였다.

직계가족의 키 및 하지변형의 여부를 조사하여 가족력의 유무를 판단하였고, 부모의 혈청 인 수치를 검사하였다.

치료제로 경구인산 및 비타민 D 대사체를 투여하였다. 경구인산은 Joulie 용액을 투여하였고, 비타민 D 대사체는 alfacalcidol 혹은 calcitriol을 투여하였다. Alfacalcidol이 도입되기 전에 진단 받은 환자에서는 dihydrotachysterol로 치료를 시작하였다. 2명의 환자에서 성장호르몬 치료를 시도하였다.

외래에서 정기적으로 키, 투약 순응도, 치아의 이상상태 등을 점검하였고, 혈청 칼슘, 인, alkaline phosphatase, BUN, 크레아티닌, 부갑상선호르몬, 요검사, 요중 칼슘과 크레아티닌, 골방사선 검사, 신장 초음파 검사를 시행하였다. 고칼슘뇨증은 요중 칼슘/크레아티닌 비가 0.25 이상일 때로 정의하였고[12], 부갑상선호르몬의 정상치는 10-65 pg/mL으로 하였다. 신석회화증은 신장 초음파에서 신수질의 에코가 증가한 소견을 보인 경우로 하였다[13]. 투약 부작용이 관찰될 경우 Joulie 용액 및 비타민 D 대사체의 용량을

조절하였고 정상으로의 회복 여부를 관찰하였다.

환자의 신장을 신장 표준편차 점수[z-score : (환자의 신장-해당 연령의 평균)/표준편차]로 환산하였고, 사춘기의 급성장 이전에 2년 이상 치료를 받은 환자를 대상으로 치료시작 당시와 1년 및 2년 후, 사춘기전(Prepuberty : 남아 12세, 여아 10세로 정의함)을 기준으로 하여 신장의 변화를 비교하였다. 절골술을 시행한 후의 신장은 비교에서 제외하였다.

1년 이상 혈액검사를 정기적으로 시행한 환자를 대상으로 혈청 칼슘, 인, alkaline phosphatase의 변화를 비교하였다. 연령에 따라 정상치의 범위가 다양하기 때문에 치료시작 당시와 1년 및 2년 후의 결과까지만을 비교하였다.

모든 환자는 정형외과 진료를 병행하였다. 성장기에는 보조기의 착용을 권유하였고, 16명의 환자에서 절골수술을 통한 변형의 교정을 시행하였으며 일부에서 하지신장을 병행하였다.

연구결과는 SAS(version 8.2)를 사용하여 회귀분석 및 Proc Mixed를 이용한 Repeated Measures ANOVA로 분석하였고, P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자군의 특성

대상환자는 모두 56명이었다. 성별은 남자가

Table 1. Characteristics of 56 Patients with Hypophosphatemic Rickets

Characteristics	Data
Male : Female	1 : 3
Mean age of onset	1.7 yr
Mean age at diagnosis	5.2 yr
Age at diagnosis	
1yr ≤ Age < 2yr	6(11%)
2yr ≤ Age < 5yr	29(52%)
5yr ≤ Age < 10yr	14(25%)
10 ≤ Age < 15yr	7(12%)
Positive family history	14(25%)

14명이었으며 여자가 42명이었다. 진단시의 평균 연령은 5년 2개월이었다. 12개월 이전에 진단 받은 경우는 없었고, 1세 이상 2세 미만에 진단 받은 경우가 6례였고, 2세 이상에서 5세 미만이 29례, 5세 이상에서 10세미만이 14례, 10세 이상 15세미만이 7례였다(Table 1).

2. 증상 및 진찰소견

걸음걸이의 이상을 호소하였던 한 명을 제외하면 처음 방문 당시의 주소는 모두 하지 만곡 및 저신장이었다. 증상이 시작된 시기는 혼자 걸기 시작할 때가 가장 많았으며, 정확한 시기를 알고 있는 27명에서 평균 20±13개월이었다. 내원 당시의 키의 표준편차 점수는 평균 -2.01±1.03 이었고, 한 명을 제외하면 모두 평균이하였다. 진단 당시의 연령과 키의 표준편차 점수는 통계적으로 유의한 음의 상관관계가 있었다($r = -0.47$, $P = 0.005$, Fig. 1). 신체검진과 증상에 대한 기술이 충실한 42명의 의무기록에 의하면 모두에게서 하지만곡이 있었고 이 중 34명(81%)은 내반슬, 8(19%)명은 외반슬이었다. 신체검진에서 18명(43%)이 진두부 돌출을 보였고, 23명(55%)에서 구루병 염주, 7명(17%)에서 Harrison 고랑, 26명(62%)에서 관절비후가 관찰되었다. 17명(40%)이 골통증, 12명(29%)이 뒤통거리는 보행을 호소

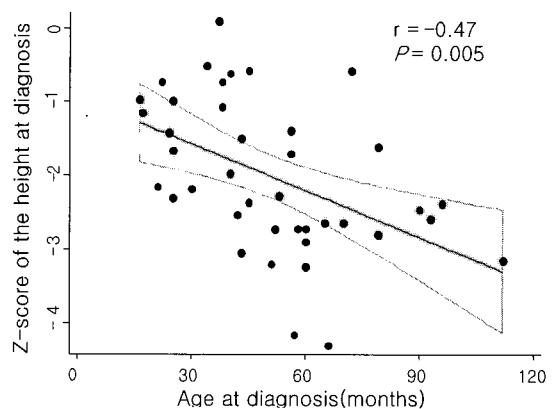


Fig 1. Correlations between the Height Status and the Chronologic Age at the Time of Diagnosis of Hypophosphatemic Rickets(n=40).

하였다. 치아의 문제를 보인 환자는 15명(36%)으로, 이 중 12명(29%)이 충치, 3명(7%)이 치아농양이었다(Table 2).

3. 가족력

가족 중 구루병이 있는 경우는 모두 14명이었다. 3대에 걸쳐 구루병이 있는 경우가 5명이었고, 2대에서만 증명된 경우가 9명이었다. 2대에 걸쳐 가족력이 있는 경우 7명은 어머니가, 2명은 아버지에서 구루병이 있었다. 부자간의 가족력이 있는 경우가 없어서 X-염색체 우성유전과 상염색체 우성유전을 감별하기 어려웠다. 형제가 함께 이환된 경우가 2쌍 있었다.

가족력이 있는 환자 중 6명에서 구루병이 있는 부모의 혈청 인 수치 검사를 시행하였다. 5명에서 2.5 mg/dL 미만의 저인산혈증이 있었고, 1명은 2.8 mg/dL로 낮은 정상 범위였다. 가족력이 없는 환자 중 11명에서 부모의 혈청 인 수치를 측정하였고 모두 정상범위였다.

4. 진단당시의 생화학적 검사결과

첫 방문에서 혈청 칼슘은 9.2 ± 0.6 mg/dL로 모두 정상범위였고, 혈청 인은 2.5 ± 0.7 mg/dL로 모두 3.0 mg/dL 이하였다. alkaline phosphatase는 47명에서 연령의 정상치보다 높았고, 9명은 연령의 정상범위에 있었다. TmP/GFR은 51명에서 시행하였고 평균 1.55 ± 0.51 mg/dL 이었

다. 2명은 정상범위인 2.5 mg/dL 이상이었고, 7명은 2 mg/dL 이상에서 2.5 mg/dL 미만이었으며, 42명은 2 mg/dL 미만이었다. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 치를 검사한 25명 중 22명은 정상범위인 60 pg/mL이하로 평균 30.7 ± 15.1 pg/mL이었고, 3명에서는 73.5 ± 4.8 pg/mL 이상으로 경하게 상승되어 있었다. $25(\text{OH})\text{D}_3$ 치를 검사한 23명에서 평균은 34.7 ± 21.1 ng/mL 이었다. 지속적인 일차성 신성 당뇨의 소견을 보이는 1례가 있었고, 일시적으로 요검사에서 당이 검출되는 4례가 있었다. 나머지 환자에서 인산 외에 다른 성분의 요중 소실을 보이는 환자는 없었다.

5. 진단당시의 방사선 검사

정상소견을 보인 한 명을 제외하고 모두 장골의 변형 및 임시골화구간의 소실, 넓고 불규칙한 빗살모양의 골간단부 말단 등의 소견을 보였다.

6. 치료

진단이 내려진 후에 Joulie 용액 및 비타민 D 대사체의 투여를 시작하였고, 정기적인 모니터링을 통하여 용량을 조절하였다. Joulie 용액은 무기인의 용량으로 환산하였을 때 평균 79 ± 34 mg/kg/일의 용량으로 투여하였다. 12명에서는 100 mg/kg/일 이상의 용량으로 2년 이상 투여되었다. 비타민 D 대사체 투여는 48명에서 alfacalcidol이 평균 66 ± 48 ng/kg/일 투여되었고, 6명에서 calcitriol이 평균 35 ± 18 ng/kg/일 투여되었다. Alfacalcidol 및 calcitriol이 도입되기 전에 투약을 시작하였던 2명에서는 dihydrotachysterol로 평균 83 mcg/kg/일의 용량이 투여되었다.

2명의 환자에서 성장호르몬 치료를 시도하였으나 지속적인 투약이 이루어지지지는 않았다.

7. 투약 후 검사결과와 변화에 대한 분석

혈청 칼슘은 진단 당시 평균 9.2 ± 0.6 mg/dL (n=56)였고, 치료 후 1년 및 2년 뒤에는 각각 9.1 ± 0.7 mg/dL(n=52), 9.0 ± 0.8 mg/dL(n=40)로

Table 2. Clinical Manifestations of 42 Patients with Hypophosphatmic Rickets

Manifestations	No. of patients(%)
Genu varum	34(81)
Genu valgum	8(19)
Short stature	41(98)
Frontal bossing	18(43)
Rachitic rosary	23(55)
Harrison groove	7(17)
Joint enlargement	26(62)
Bone pain	17(40)
Waddling gait	12(29)
Dental abscess	3(7)

통계적으로 의미있는 변화는 없었다($P=0.148$). 혈청 인은 진단 당시 평균 2.5 ± 0.7 mg/dL($n=56$)였고, 치료 후 1년 및 2년 뒤에는 각각 3.0 ± 1.0 mg/dL($n=52$), 3.0 ± 0.9 mg/dL($n=40$)로 통계적으로 의미있는 호전을 보였다($P=0.004$). Alkaline phosphatase는 진단시에 평균 782 ± 511 IU/L($n=56$)에서 1년 및 2년 뒤에 602 ± 425 IU/L($n=52$), 541 ± 328 IU/L($n=40$)로 통계적으로 의미있는 호전을 보였다($P<0.0001$)(Table 3).

치료 시작 후 2년 내에 골 방사선 사진을 다시 시행하였던 17명 중 14명에서 구루병의 소견이 치유되는 양상을 보였고, 다른 3명에서는 호전이 없었다.

8. 치료 후 키의 변화에 대한 분석

사춘기가 되기 전에 2년 이상 치료를 받은 환자의 키를 조사하였다. 진단 당시 신장의 표준편차 점수는 평균 -2.01 ± 1.03 ($n=40$)이었고, 치료 후 1년 뒤는 -2.05 ± 0.87 ($n=40$), 2년 뒤는 -1.95

± 0.92 ($n=29$), 사춘기전(남아 12세, 여아 10세)에는 -1.86 ± 1.18 ($n=19$)이었다. 통계적으로 의미있는 따라잡기 성장은 관찰되지 않았다($P=0.224$)(Table 4).

절골술을 시행하지 않고 투약치료만 시행하면서 최종성인키에 도달한 환자는 모두 5명이었다. 이들은 평균 약 5세 경부터 치료를 시작하였고, 치료를 시작할 당시의 키는 -1.83 ± 0.98 이었으며, 최종 성인키는 -2.3 ± 1.16 이었다.

9. 치료의 부작용

12명이 Joulie 용액의 복용과 관련하여 설사나 경한 복통 등의 위장관 증상을 호소하였다. 증상이 심한 경우 잠시 중지하거나 감량하였고, 호전이 되면 다시 시작하였다.

2례에서 투약초기에 저칼슘혈증으로 인한 경련 및 이상감각을 호소하였다.

정기적으로 요중 칼슘 및 크레아티닌 농도 검사를 시행하였던 54례 중 25례(46%)에서 고칼슘

Table 3. Changes in Serum Biochemical Data after Treatment of Hypophosphatemic Rickets

	At diagnosis	After treatment		P-value
		1 year	2 years	
Patient No.	56	52	40	
Calcium(mg/dL)				0.148
mean \pm SD	9.2 ± 0.6	9.1 ± 0.7	9.0 ± 0.8	
(range)	(8.3-11.3)	(6.3-10.7)	(6.7-10.3)	
Phosphorus(mg/dL)				0.004
mean \pm SD	2.5 ± 0.7	3.0 ± 1.0	3.0 ± 0.9	
(range)	(1.5-6.3)	(1.5-6.1)	(1.4-5.8)	
ALP(IU/L)				<0.0001
mean \pm SD	782 ± 511	555 ± 297	495 ± 328	
(range)	(219-3650)	(184-2777)	(169-1909)	

Table 4. Changes in Height Z-scores after Treatment of Hypophosphatemic Rickets

	At diagnosis	1 year	2 years	Prepuberty
Patient No.	40	40	29	19
Mean \pm SD	-2.01 ± 1.03	-2.05 ± 0.87	-1.95 ± 0.92	-1.86 ± 1.18
(Range)	(-4.30 ~ +0.09)	(-4.00 ~ -0.35)	(-3.90 ~ -0.32)	(-4.92 ~ -0.29)

$P=0.224$

이창진 외 7인 : 저인산혈성 구루병에 대한 임상적 고찰

뇨증이 발생하였다. 투약 시작 후 평균 1년 10개월만에 발생하였으나, 투약을 조정하면서 관찰할 경우 호전되었다.

신장 초음파를 정기적으로 시행하였던 38례 중 13례(34%)에서 신석회화의 소견을 보였고, 치료를 시작한 후 평균 3년 6개월 만에 발생하였다.

정기적으로 부갑상선호르몬 검사를 시행하였던 34례 중 26례(77%)에서 부갑상선 호르몬이 상승된 소견을 보였고, 평균 2년 8개월 후 발생하였다. Joulie 용액 용량의 조절을 통하여 대부분 호전되었으나, 2례에서는 10년 이상 지속적인 상승이 계속되었다. 삼차성 부갑상선기능항진증이나 신부전으로 진행한 환자는 없었다.

경구인산을 100 mg/kg/일 이상의 용량으로 복용하였던 12명에서는 전원(100%)에서 부갑상선호르몬의 상승이 관찰되었고, 신장 초음파를 정기적으로 시행한 10명 중 6명(60%)에서 신석회화가 발견되었다.

10. 수술적 치료

모든 환자는 정형외과의 진료를 병행하였으며 16명은 성장기에 보조기 착용을 하였다.

16명이 절골술을 통한 변형의 교정을 시행하였다. 12명은 변형의 교정만 시행하였고, 4명에서 고정장치를 이용한 하지연장을 시행하였다. 수술 시행시기는 만 4년 3개월부터 18세까지 다양하였으나 하지연장은 모두 만 12세 이상에서 시행하였다. 대부분 수술로 변형이 호전되었고 환자들의 만족감도 좋았으나 한 명은 7세에 수술한 후 변형이 더욱 진행하여 13세에 다시 절골술을 시행하였다.

고 찰

저인산혈성 구루병의 가장 중요한 병인은 근위 세뇨관의 인산재흡수 및 1,25(OH)₂D₃ 생성의 장애와 골모세포 및 상아질모세포(odontoblast)의

일차적인 결함이다. 소변으로 인산이 대량 소실되어 만성적인 저인산혈증이 발생하고 이로 인해 골 석회화의 장애가 생긴다.

대표적인 임상양상은 3백분위수 미만의 저성장, 구루병의 소견, 골통증, 치아농양 등이다[1-3]. 골변형은 대부분 다리로 체중을 지탱하게 되는 12개월 이후 발견된다. 하지에서 심하게 나타나며, 환자는 길이가 다른 짧은 양다리를 갖게 되어 저신장을 보인다. 그 외에 앞이마의 돌출 및 사각형 머리, 관절의 비후, 구루병 염주, Harrison 고랑 등을 보일 수 있다. 특징적으로 치아농양의 발생이 흔하다[1].

화학검사에서 혈청 칼슘은 정상이나, 혈청 인은 연령에 비해 낮고, alkaline phosphatase는 연령에 비해 상승되어 있다[1-3]. 영아의 혈청 인은 성인에 비해 높기 때문에, 성인의 정상치를 적용하면 저인산혈증을 놓칠 수 있다[1, 2]. 신장에서의 인산재흡수의 지표로 maximal tubular reabsorption of phosphate/GFR(TmP/GFR)을 측정한다. 성인의 정상치는 2.5-4.2 mg/dL이며 환자에서는 정상보다 저하된다[1, 2, 11]. 세뇨관에서의 소실은 보통 인산으로 국한되지만 당 이동의 장애가 동반되는 증례의 보고가 있다[1]. 본원에서도 진단 될 때부터 지속적으로 요검사에서 당이 검출되는 환자가 1명 있었다. 1,25(OH)₂D₃는 정상범위에 있으나 만성적인 저인산혈증을 고려하면 부적절하게 낮아, 1 α -hydroxylase의 활성도가 낮음을 알 수 있다.

골 단순방사선 사진에서는 일반적인 구루병과 마찬가지로 임시골화구간이 소실되고 골간단부 말단이 넓고 불규칙해지며 빗살모양을 나타내게 된다.

본원에 내원하였던 환자들의 임상증상 및 신체검진, 검사소견은 외국의 보고와 유사하였다. 다만 치아농양이 2례로 적었는데, 치과와 연계가 되지 않아 정확한 진단이 힘들었던 점을 고려해야 할 것이다. TmP/GFR과 1,25(OH)₂D₃가 진단 기준과 맞지 않았던 5례와 방사선 검사에서 정상

소견을 보인 1례는 다른 검사소견과 임상양상이 전형적인 저인산혈성 구루병에 해당하였기 때문에 대상에서 제외하지 않았다.

최근에 저인산혈성 구루병의 발생기전에 대해 많은 진전이 이루어졌다[4, 14-17]. 임상양상 및 유전양식에 따라 4가지 증후군으로 분류하고, 그 중 XLH가 대부분을 차지한다. 발생빈도는 대략 20,000명 중 한 명이고, 서유럽 및 북미에서 흔하다[1-3]. 이번 연구에서 남녀의 비는 1:3으로 X-염색체 우성의 유전양식을 고려할 때 합당한 결과로 생각할 수 있다. X-염색체 단완의 Xp22.1에 있는 PHEX 유전자의 돌연변이를 보이며 종류는 매우 다양하다[3]. PHEX 유전자의 돌연변이로 인해 신장에서 인의 소실이 생기고, 골모세포, 상아질모세포 자체의 결함이 생긴다. 유전양식을 고려할 때 남아가 여아보다 심한 임상양상을 보일 것으로 예상이 되지만, 최근의 연구에서는 이러한 유전자용량효과(gene dose effect)는 근거가 없는 것으로 보고되고 있고[3], 본원의 환자들에서도 남녀간 중증도의 차이는 없었다.

두 번째로 흔한 양식은 ADHR이다. XLH와의 차이는 상염색체우성 유전양식을 보여 부자간의 유전이 가능하다는 것과, 발현성이 불완전하여 임상양상이 다양하다는 점이다[1]. 본원의 환자들에서는 부자간의 유전이 된 예가 없어 XLH와 ADHR을 구분하기는 어려웠다.

그 외에 TIO 및 HHRH의 증후군이 드물게 보고되고 있고[18, 19], 본원에서도 섬유육종과 동반한 TIO의 1례와, 진단 당시부터 고칼슘뇨증이 계속되고 호전이 없어 HHRH로 의심하는 1례가 있었으나 연구대상에서는 제외하였다.

국내의 연구로는 Cho 등[20]이 저인산혈성 구루병 환자 중 17명에서 PHEX 유전자 분석을 시행한 결과, 8명에서 PHEX 유전자의 돌연변이를 발견하였다. 종류는 다양하여 2종류의 missense 돌연변이, 2종류의 nonsense 돌연변이, 3종류의 유전자결실(deletion) 등이 관찰되었다.

저인산혈성 구루병의 내과적인 치료로 인산보

충제와 비타민 D 대사체를 복용한다.

인산보충제로 우리나라에서는 무기인 25.1 g/L (809 mM)이 함유된 Joulie 용액을 이용하여 하루 4-6회로 분복한다. 대개 무기인 용량으로 70-100 mg/kg/일의 범위 내에서 투여한다. 혈청 인을 4 mg/dL에 가깝게 유지하도록 하지만, 하루 100 mg/kg를 넘지 않는 것이 좋다[1, 5, 6].

비타민 D 대사체로 alfacalcidol이나 calcitriol을 하루에 1-2회로 분복한다. Calcitriol의 경우 5-50 ng/kg/일의 범위에서 투약하고 대개 25 ng/kg/일을 넘지 않게 한다[1, 5, 6]. Alfacalcidol은 체내에서 대사의 과정을 거쳐야 하므로 calcitriol보다 대략 2배를 투여한다.

이러한 비타민 D 및 경구 인산 복용의 치료는 혈청 인을 포함한 생화학적 검사를 호전시키며, 방사선 검사상 구루병의 치유 및 골변형의 호전을 가져온다. 본원에서 치료 시작한 후 1년 및 2년 뒤 혈청 인 및 alkaline phosphatase의 호전을 보였고, 골방사선 사진에서 구루병이 치유되는 양상이었다. 혈청 인은 평균 3.0 mg/dL로 의미있게 호전되었으나, 만족스런 수준은 아니었다. 처방한 용량은 충분하였으므로 순응도에 대한 검토가 필요할 것이다. Joulie 용액은 하루 6번으로 분복하고 10여년 이상 지속해야 하는데, 위장관 부작용이 흔하게 동반되며 투약의 순응도가 낮아 이를 높이기 위한 노력이 필요하다.

투약 치료가 성장속도 및 최종 성인키를 호전시키는 지에 대해서는 상반된 견해가 존재한다. 현재로서는 치료를 시작할 때의 키의 백분위수가 최종키를 결정하는 가장 중요한 요인으로 생각되고, 구루병의 이상이 뚜렷이 나타나기 전인 1세 이전에 치료를 시작하는 것이 강조되고 있다[21]. 이번 연구에서 진단시의 연령과 신장 표준편차 점수가 유의한 음의 상관관계가 있었고, 치료를 시작한 후에 유의한 변화를 보이지 않은 점은 상기의 가설과 부합하는 것으로 생각할 수 있다.

대상 환자 중에서 12개월 이전에 치료를 시작한 환자는 없었고, 증상이 나타난 후 치료를 시

작하기까지 평균 약 3년의 지연이 있었다. 철저한 가족의 파악을 통해 이환이 예상되는 아기에게서 생후 수개월 내에 검사를 시행하는 것이 필요하다고 생각된다.

비타민 D 대사체 및 경구 인산 복용제의 흔한 부작용으로 부갑상선기능항진증, 신석회화증, 고칼슘뇨증을 들 수 있다. 부갑상선기능항진증은 치료 전에는 없으며 경구인산의 복용이 이온화칼슘의 경한 저하를 일으켜 발생한다. 대부분 이차성이고 흔하게 발생하지만 심각한 문제를 일으키는 경우는 드물다. 부갑상선 호르몬이 계속적으로 높게 유지되면서 칼슘 농도가 상승하면 삼차성 부갑상선기능항진증(tertiary hyperparathyroidism, THP)을 의심하여야 한다. THP는 매우 드물지만 치명적이며 심각한 골흡수, 신석회화, 신부전으로 진행할 수 있다[22]. 신석회화역시 치료 중인 환자의 과반수 이상에서 발생하고 대부분 양성의 경과를 보이지만, 드물게는 신부전의 원인이 될 수 있다.

부갑상선 기능항진증 및 신석회화의 가장 중요하고 독립적인 위험요인은 고용량의 경구인산치료이다[22]. Alfacalcidol이나 calcitriol을 함께 복용함으로써 부갑상선기능항진증의 발생을 줄일 수 있으나, 과량을 복용하면 고칼슘혈증 및 고칼슘뇨증의 위험성이 증가한다.

본 연구에서도 치료 중에 신석회화증, 부갑상선호르몬의 상승, 고칼슘뇨증이 흔하게 발생하였고, 특히 경구인산의 처방이 100 mg/kg/일 이상이었던 환자에서 신석회화와 부갑상선호르몬의 상승하는 경우가 훨씬 높았다.

부작용을 줄이기 위해 처음에는 저용량으로 시작하고, 두 약제를 함께 천천히 올려야 한다. 또한 매달 혈청 칼슘, 인, alkaline phosphatase, 소변 칼슘 배설량(<4 mg/kg/일, Ca/Cr<0.25으로 유지)을 측정하고, 부갑상선 호르몬(6개월-1년마다), 신초음파(매년) 등을 시행해야 한다[1, 10].

저인산혈성 구루병의 거의 대부분이 유전적인

질환으로 알려져 있음에도 불구하고, 본원에서 진단된 환자들의 경우 25%에서만 가족력이 증명되었고, 이전의 국내 보고에서도 과반수 이상의 가족력이 증명된 바는 없었다[7-9]. 외국의 보고에 비해[23] 산발성의 증례가 많으나 그 이유는 확실하지 않다. 국내의 저인산혈성 구루병의 발병기전이나 유전양식이 외국과는 다를 가능성이 있으나, 가족력의 조사가 충분하지 않았거나 임상증상이 경미하여 발견되지 않은 가족이 있을 가능성도 배제할 수는 없다.

여러 보고[23-25]에서 성장호르몬의 투여로 의미있는 성장속도 및 최종키의 호전이 입증되고 있지만, 본 연구에서는 경제적인 이유로 장기간 사용된례가 없었다.

내과적인 치료에도 불구하고 대부분의 환자에서 저신장 및 골격계의 결함을 가지게 되어, 절골술을 통한 변형의 교정이 고려된다. 가능한 한 사춘기까지 내과적인 치료와 보조기를 착용하면서 골변형의 호전을 기대하지만, 변형이 심각하게 진행된다면 성장기에도 절골술을 시행할 수 있다. 고정기구를 이용한 하지연장을 함께 시행하여 삶의 질 향상을 도모할 수 있다. 여러 보고에서 절골술 및 하지연장으로 만족스러운 변형의 교정 및 최종키의 상승을 보이고 있다[26, 27]. Choi 등[27]이 저인산혈성 구루병 환자 중 14례를 대상으로 수술 치료를 시행한 결과 13명의 환자에서 높은 만족도를 보였다.

질병 발생기전에 대한 최근의 연구를 통하여 진단 및 치료의 발전을 가져올 것으로 기대하고 있다. 혈중 FGF-23의 농도를 구하는 것이 정확한 진단에 도움을 줄 것이고[17], FGF-23의 수용체 길항제나 FGF-23의 결합약제 혹은 PHEX 단백질의 보충 등이 향후 치료법으로 기대되고 있다[3].

과 용량의 조절을 통해 합병증에 대처해야 한다.

한 글 요약

목 적 : 저인산혈성 구루병 환자의 임상상, 각종 혈액화학 검사 수치 및 방사선 검사 소견, 치료에 대한 반응 등을 살피고 효과적인 치료에 도움이 되는 정보를 얻고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 1983년 7월부터 2004년 2월까지 서울 대학교병원 소아과에서 저인산혈성 구루병으로 진단받고 내과적인 치료를 받은 환아들의 의무기록지를 후향적으로 분석하였다.

결 과 : 대상환자는 56명이었고, 남녀의 비는 1:3 이었다. 주소는 대부분 하지만곡과 저신장이었고, 혼자 걷기 시작하면서 발견된 경우가 가장 많았다. 진단시 평균연령은 5년 2개월 이었으며 12개월 이전에 진단 받은 경우는 없었다. 14명 (25%)에서 가족력이 있었다. 진단받은 연령과 신장의 표준편차 점수는 통계적으로 의미있는 음의 상관관계가 있었다($r=-0.47$, $P=0.005$). 생화학적 검사에서 정상 혈청 칼슘, 혈청 인의 저하, alkaline phosphatase의 상승, 세뇨관에서 인산 재흡수의 감소 및 정상 범위의 $1,25(OH)_2D_3$ 치를 보였다. 방사선 검사는 구루병에 합당하였다. 치료제로 Joulie 용액과 비타민 D 대사체를 복용하였다. 치료를 시작한 후 혈청 인과 alkaline phosphatase는 통계적으로 의미있는($P<0.05$) 호전을 보였고, 방사선 검사는 구루병의 치유를 보였으나, 신장 표준편차 점수는 의미있는 변화를 보이지 않았다($P=0.224$). 치료의 부작용으로 신석회화(34%), 부갑상선호르몬의 상승(77%), 고칼슘뇨증(46%) 등이 발생하였다. 16명이 절골술을 통한 변형의 교정을 시행하였고, 그 중 4명은 하지연장을 함께 시행하였다.

결 론 : 증상의 시작과 진단 사이에는 수 년간의 지연이 있었다. 조기치료가 환자의 예후에 가장 중요하므로, 가족력이 있는 경우 증상 발현 이전에 생화학적 검사로 조기 진단 및 치료를 하도록 해야 한다. 치료 중에는 정기적인 모니터링

참 고 문 헌

- 1) Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:443-66.
- 2) DiMeglio LA, Econs MJ. Hypophosphatemic rickets. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:165-73.
- 3) Brame LA, White KE, Econs MJ. Renal phosphate wasting disorders: clinical features and pathogenesis. *Semin Nephrol* 2004;24:39-47.
- 4) Jan de Beur SM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2467-73.
- 5) Latta K, Hisano S, Chan JC. Therapeutics of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 1993;7:744-8.
- 6) Hanna JD, Chan JC. Renal Hypophosphatemic Rickets. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:533-40.
- 7) Choi SM, Kim DH, Suh CS. Clinical Study of Hypophosphatemic Rickets. *Korean J Pediatr* 1989;32:1057-63.
- 8) Kim KM, Ha SH, Jin DK, Ko KW. Hypophosphatemic Rickets. *Korean J Pediatr* 1990;33:437-47.
- 9) Ko JS, Huh J, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Hypophosphatemic Rickets. *Korean J Pediatr* 1994;37:376-82.
- 10) Choi Y, Ko KW. Familial Hypophosphatemic Rickets. *Medical Postgraduates* 1997;25:192-8.
- 11) Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975;2:309-10.
- 12) Guinard JP, Santos F. Laboratory investigations. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co, 2004:399-424.
- 13) Avni FE, Hall M. Diagnostic Imaging. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors.

- Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins Co, 2004: 449-73.
- 14) Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-63.
 - 15) Bai XY, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem* 2003;278:9843-9.
 - 16) Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002;143:3179-82.
 - 17) Fukumoto S, Yamashita T. Fibroblast growth factor (FGF)-23 and hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Endocr J* 2001; 48:603-10.
 - 18) Ward LM, Rauch F, White KE, Filler G, Matzinger MA, Letts M, et al. Resolution of severe, adolescent-onset hypophosphatemic rickets following resection of an FGF-23-producing tumour of the distal ulna. *Bone* 2004;34:905-11.
 - 19) Sermet-Gaudelus I, Garabedian M, Dechaux M, Lenoir G, Rey J, Tieder M. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: report of a new kindred. *Nephron* 2001;88:83-6.
 - 20) Cho HY, Kang JH, Lee BH, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. A clinical and molecular genetic study of children with hypophosphatemic rickets. Proceeding of the 23th Annual Meeting of the Korean Society of Nephrology; 2004 June 4-6; Seoul. Seoul. The Korean Society of Nephrology 2004:S147.
 - 21) Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3591-7.
 - 22) Mäkitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol* 2003;58:163-8.
 - 23) Saggese G, Baroncelli GI. Hypophosphatemic rickets. *Horm Res* 2000;53(suppl 3):57-60.
 - 24) Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Perri G. Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: effects on growth, mineral metabolism, and bone density. *J Pediatr* 1995;127:395-402.
 - 25) Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 2001;138:236-43.
 - 26) Rohmiller MT, Tytkowski C, Kriss VM, Mier RJ. The effect of osteotomy on bowing and height in children with X-linked hypophosphatemia. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:114-8.
 - 27) Choi IH, Kim JK, Chung CY, Cho TJ, Lee SH, Suh SW, et al. Deformity correction of knee and leg lengthening by Iliarov method in hypophosphatemic rickets: outcomes and significance of serum phosphate level. *J Pediatr Orthop* 2002;22:626-31.