대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Volume 10, Number 2, December, 2004

골연화증과 저인산혈증을 유발한 인산뇨성 간엽성 종양 -증례 보고-

서울대학교 의과대학 정형외과학교실

정재윤 · 김준혁 · 이상훈 · 김한수

인산뇨성 간엽성 종양 복합성 결합조직 변이형(PMTMCT)은 매우 드문 질환으로, 인산뇨, 저인산혈증, 정상혈청 칼슘농도, 그리고 감소된 1,25-dihydroxyvitamin D_3등의 부종양성 증후군을 보이는 종양성 골연화증을 흔히 유발하는 것으로 알려져 있다. 45세 여자 환자에서 종양성 골연화증의 증상을 동반하는 우측 둔부내 인산뇨성 간엽성 종양을 진단하여, 수술적인 치료로 좋은 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인 단어: 종양성 골연화증, 인산뇨성 간엽성 종양, 인산뇨, 저인산혈증, 정상 혈청 칼슘

서 론

종양성 골연화증(Oncogenic osteomalacia)을 일으키는 인산뇨성 간엽성 종양(phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue variant, PMTMCT)은 매우 드문 종양으로 근육통, 심한 근 무력감, 골통, 골절, 그리고 골격계의 변형 등의 증상을 보인다. 증상은 매우 다양하게 나타나며 부종양성 증후군이 드물고 진단하는 의사가 이것을 인지하지 못하기 때문에 증상발현에서 진단에 이르기까지 수년이 흐르기도 한다. 질환에 대한 최종 진단은 종양 절제술 후 증상의 개선과 병리학적 진단으로 내릴 수 있다. 종양성 골연화증에 대한 내용을 1959년에 Prader등이 최초로 보고한 이래[10], 여러 사람들에 의해서 연구와 증례발표가 이루어졌었고, 이후 1987년에 Weidner와 Santa Cruz에 의해서 발표된 연구에서 방추형 세포들, 파골성 거대세포들, 미세 낭포들, 풍부한 혈관들, 연골성의 기질, 그리고 변형된 뼈 등을 특징으로 하는 형태학적인 양상을 강조하기 위해서 사용된 인산뇨성 간엽성 종양(phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue variant, PMTMCT)이라는 용어가 제시되었다[4]. 하지만 아직까지 명확하게 병리학적인 실체를 제시하지는 못하고 있다. 저자들은 종양성 골연화증을 보이는 45세 여자에서 종양절제술 후의 임상적인 양상 및 병리조직학적으로 진단된 인산뇨성 간엽성 종양을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례 보고

45세 여자 환자로 17년 전부터 시작된 전신의 통

※통신저자: 김 한 수
서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 정형외과학교실
Tel: 02) 760-2362, Fax: 02) 762-2718, E-mail: hankim@snu.ac.kr

증을 호소하였으며, 통증은 15년 전부터 심해지면서 양측 하지의 무력감이 심해져 주로 침상 생활을 하면서 지내 왔다. 전신 무력감과 상지 및 하지의 이상감각 등을 호소하면서 혈액검사 결과상에 인산 뇨와 저 인산 혈증, 그리고 알칼리성 인산효소의 상승소견을 동반하였다. 신체 혈액검사상에 체내 칼슘이 6.5 mg/dl, 인산이 2.5 mg/dl으로 체내 정상수치보다 낮은 수준을 보이고 있었으며, 알칼리성 인산효소는 247 IU/L로 확인 되었다. 환자는 14년 전부터 심한 근육통과 사지의 위약감등의 증상이 발생되는 동안 수 차례 입원해 전해질 수치의 교정을 위한 치료와 원인을 밝히기 위한 검사를 시행 받았으며, 퇴원 후에는 지속적인 인산, 비타민 D, 칼시트리올(calcitriol), 그리고 줄리 용액(Joulie's Solution)의 경구투여를 시행하였다. 환자는 약물투여를 시작한 4주 후에는 혈액검사상에 체내 칼슘이 9.2 mg/dl, 인산이 2.8 mg/dl으로 개선이 뚜렷하였으며 약 6개월 후에는 정상생활이 가능한 정도로 개선되었으나 간간히 이전 증상이 재발되는 양상을 보이고 있었다. 이후 지속적인 추시 관찰 중 부갑상선의 질환이 의심되어 시행한 갑상선 초음파검사상에서 양측성으로 갑상선내 저 음영부위가 관찰되어 부갑상선 과형성증(thyroid hyperplasia)이 의심이 되었다. 동시에 골연화증의 원인을 찾기 위해 시행한 이비인후과, 산부인과, 방사선학적 검사 등을 시행하였으나 원인을 찾지 못했다. 5년 전에 시행한 갑상선 스캔(thyroid scan, 99 mTc)에서 우엽에 이상 소견이 발견되었으며, 동시에 시행한 부갑상선 스캔(parathyroid scan, MIBI)에서 4곳에 동위원소 흡수 증가소견을 보여 환자는 부갑상선 과형성증으로 진단 하에 부갑상선 부분절제술을 시행 받았다. 이후 최근까지 탄산칼슘(CaCO3), 칼시트리올(calcitriol), 줄리 용액(Joulie's Solution)과 비타민 D를 공급하는 약물요법을 내분비 내과에서 시행받고 있었으나, 증상의 명확한 호전 없었으며, 약물치료를 시행 받는 중에도 전신무력감과 근육강직 등의 증상은 간헐적으로 반복되는 양상을 보이고 있었다. 당시 측정한 혈액검사상에는 체내 칼슘이 9.2 mg/dl, 인산이 2.8 mg/dl, 이온화 칼슘이 1.44 mg/dl를 유지하고 있었다. 아마도 환자는 지속적인 약물투여로 혈액 내 전해질 수치가 정상수준을 보이고 있었을 것으로 사료되었다.

이후 환자는 지속적인 약물치료를 하면서 자택 가료 중에 발생된 우상복부 복통에 대한 검사를 위해서 올해 초에 시행한 복부 초음파 검사상에서 우연히 발견된 종괴로 추가적인 골반 전산화 단층촬영(CT)을 시행하였으며, 검사상에 직장의 뒤쪽으로 6.6×5.7 cm 의 종괴와 좌측 둔부부위로 9.7×7.3 cm 크기의 종괴가 아령 모양으로 연결된 형태를 취하고 있었으며, 내부로는 비교적 조영이 잘 되고 불균일한 모습을 보이고 있었고, 종괴 내부의 일부에서는 낭성 변성(cystic degeneration)을 의심케 하는 소견을 보이고 있었다(Fig. 1). 자기 공명 영상 촬영(MRI)에서 좌측 좌골직장 오목(ischiorectal fossa)에서 대둔근 쪽으로 확장된 비교적 피막이 잘 형성된 아령모양의 종괴로 T1WI에서 내부에 부분적인 출혈 성분을 포함하고 있었고, 근육보다는 약간 신호가 감소된 형태를 보이고 있었으며, T2WI에서는 높은 강도의 조영 증가와 중간 정도의 조영 증가가 혼합된 모습을 보이는 신경인성 종양으로 생각되는 종괴가 관찰되었다(Fig.2-A, B, C).

전신마취 하에 절제 및 조직 생검이 시행되었다. 수술 전 검사소견 상에 직장과 인접하여 일부에서는 유착의 소견을 보이고 있었으며, 이에 복부절개를 통한 접근을 통해 직장과의 박리를 시행한 후에 다시 환자의 위치를 바꾸어 둔부위치에 있는 종괴를 절제해 내는 수술을 시행하였다. 육안적으로는 아령모양의 큰 종괴가 좌측 좌골직장 오목에서 대둔근

Fig. 1. CT image shows a large dumbbell shaped, well enhanced soft tissue mass, which was heterogeneous, extending from the retroperitoneum and left ischiorectal fossa to the rectum and the medial aspect of the left buttock

쪽으로, 다른 일부는 좌측둔부의 피하 밑 쪽으로 위치해 있는 양상을 보이고 있었다. 특별히 좌측 좌골신경을 누르고 있는 소견을 보이지는 않았다. 병리조직학적 소견으로는 일부 조직괴사를 보이는 부분을 포함하고 있으며, 석회화와 풍부한 혈관 형성을 동반한 중배엽성 세포들로 구성되어, 임상적인 증상을 고려할 때 인산뇨성 간엽성 종양으로 진단되었다(Fig.3A-H).

수술 직후에 이학적 검사상에서 이전에 발생하던 하지의 이상감각과 불편 감각 및 하지의 근 무력감 증상이 개선되며, 혈액검사상에 인산수치와 소변 검사상에 인산수치가 개선되는 소견을 관찰 할 수 있었다. 수술 후 1주째에 이전에 복용하던 약물들을 중단한 후에도 이전에 보이던 증상의 재발 등을 보이지 않았다. 환자는 퇴원 시 약물을 전혀 복용하지 않고 있었으며, 혈액검사상에 체내 칼슘이 9.4 mg/dl, 인산이 2.5 mg/dl이었으며, 수술 약 3달 후 시행한 검사상에서도 체내 칼슘이 9.7 mg/dl, 인산이 2.2 mg/dl, 알칼리성 인산효소는 75 IU/L를 나타냈다.

고 찰

종양성 골연화증은 Prader 등에 의해서 1959년에 처음으로 세상에 알려졌으며[10], 인산뇨, 저인산혈증, 혈청 내 정상 칼슘 농도, 그리고 활성화된 비타민 D (1,25-Dihydroxyvitamin D[3])의 감소 등을 특징으로 하는[6,8,12] 후천적인 증후군으로, 이러한 진단을 위해서는 리켓츠(Rickets)의 가족력이 없어야 하며, 중금속 중독이나 판코니 증후군(Fanconi's syndrome)을 일으키는 상태가 배제 되어야 한다[3,5,10,11]. 현재까지 전세계적으로 약 100건 이상의 증례가 보고되었으며, 이러한 증상을 보이는 환자들의 대사장애는 종양의 제거 후에 극적으로 개선되거나 거의 증상이 사라지는 것으로 알려져 있다.

종양성 골연화증은 보통 성인에서 발생하며 남녀의 차이는 1.2:1 정도로 성별에 따른 차의 거의 없는 것으로 알려져 있다. 대부분의 경우에 30대 이상에서 가장 발생이 많은 것으로 알려져 있으나, 증상을 유발하는 종양의 진단은 대부분의 경우에 부종양성 증후군을 나타내지 않거나 의사의 진단이 늦어지는 경우가 많으며, 보통 30대에서 50대에 늦게 이루어 지는 것으로 보고되고 있다. 환자들이 호소하는 가장 주된 증상은 근육통, 심한 근 무력감, 골격계 통증(bone pain), 관절통, 간헐적인 근육경련, 근육강직, 이환 된 뼈의 골절, 그리고 골격계의 변형들로 나타나게 되며, 종양성 골연화증을 유발하는 종양들은 보통 뼈, 연부조직에서 발생되며 드물게는 피부나 유방에도 발현되는 것으로 알려져 있다. 또한 전립선암, 소세포암, 다발성 골수종, 그리고 림프구성 백혈병과 같은 종양에서도 드물게 이러한 증상이 연관되어 있다고 보고되고 있다.

종양성 골연화증을 유발하는 종양 중에서 인산뇨성 중배엽성 종양의 빈도는 정확하게 알려져 있지는 않은데, Mayo Clinic (Siegel et al, unpublished data)의 보고에 의하면, 1965년에서 2001년까지 19명의 치료받은 종양성 골연화증 환자를 종양의 조직학적인 분류할 때 혈관 주위 세포종(Heman-

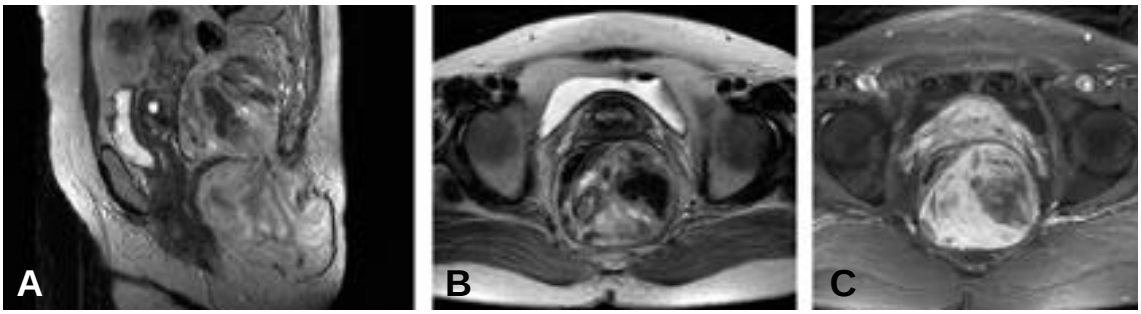

Fig. 2. (**A**) Sagittal T2WI MR image shows a large dumbbell shape soft tissue mass from retroperitoneum to rectum and left side buttock. (**B**) Axial T2WI MR image shows hemorrhagic component with tumor and a mixture appearance of bright high signal and intermediate signal. (**C**) Axial enhancement MR image shows a generally well enhanced tumor abutting rectum and uterus without local infiltration.

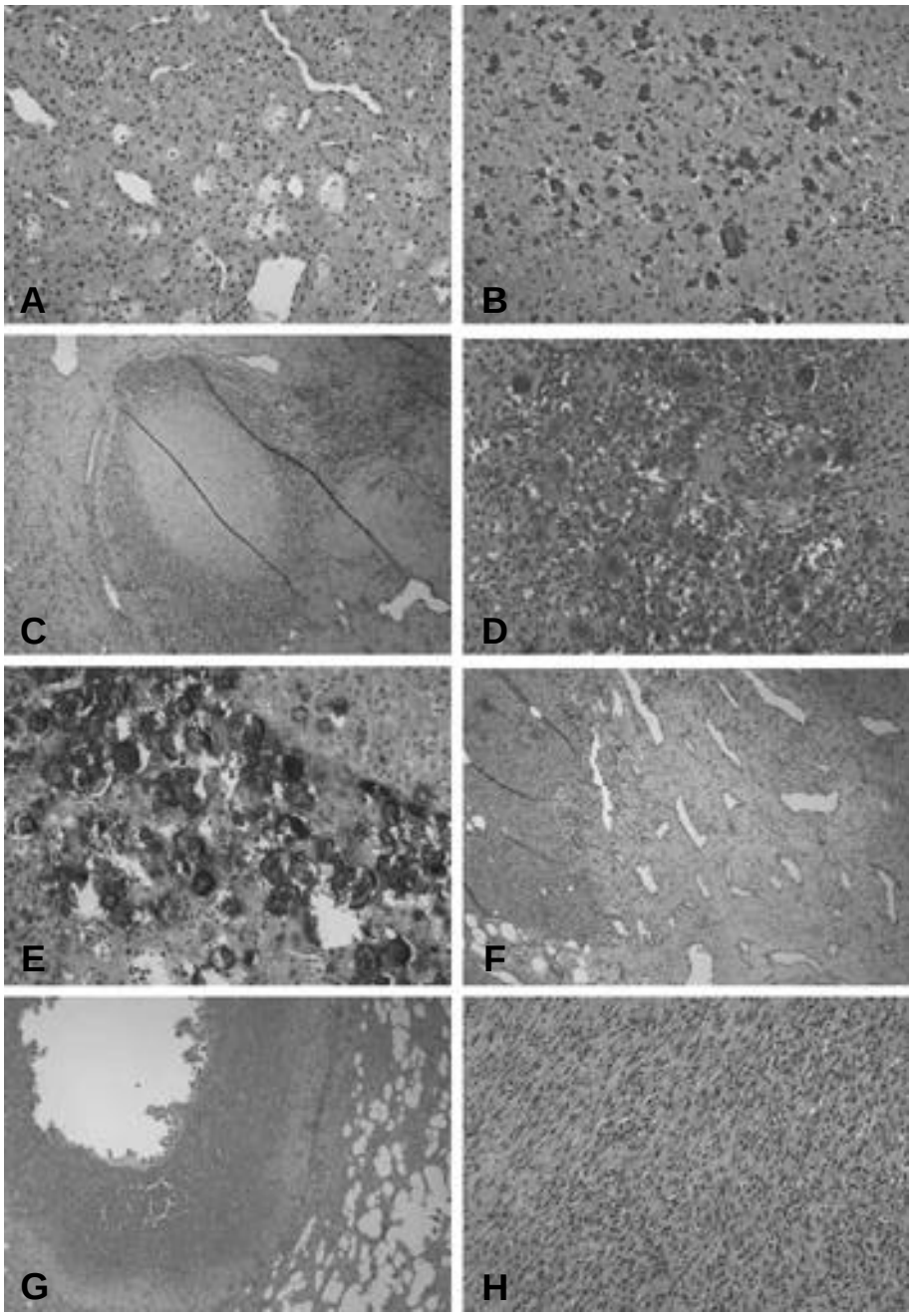

Fig. 3. The microscopic findings (HE stain). (**A**) The tumor is fundamentally composed of small, bland, spindled cells that produce a distinctive smudgy eosinophilic matrix, with a well-developed capillary network (×100). (**B**) Matrix calcifies in a grungy pattern (unique feature of PMTCMT) (×100). (**C**) The matrix may show chondroid pattern (×40). (**D**) Calcified matrix often provokes an osteoclast-rich reaction (×100). (**E**) The matrix with patchy, basophilic calcification (×100). (**F**) Some areas mimic hemangiopericytoma or solitary fibrous tumor (×40). (**G**) It contains a number of small capillaries. In some cases, the vessels may be of thicker caliber (×40). (**H**) It also shows prominent fibrohistiocytic reaction (×100).

giopericytoma[2]가 가장 많은 빈도를 보이고 있었으며, 다음으로 섬유성 이형성증(fibrous dysplasia), 인산뇨성 간엽성 종양(phosphaturic mesenchymal tumor)과 기타 다양한 골, 연부조직의 종양으로 나누어졌다고 하였다.

그러나 Folpe 등이 발표한 최근의 연구에서는 종양성 골연화증으로 알려졌었던 29건의 증례에서 24건의 증례(83%)가 인산뇨성 중배엽성 종양으로 분류된다는 보고를 하고 있다. 이러한 결과는 이전에 우리가 알고 있던 것보다 인산뇨성 중배엽성 종양의 범위가 훨씬 더 넓은 조직학적인 분포를 갖고 있다는 것을 시사한다[4].

인산뇨성 중배엽성 종양은 Weidner와 Santa-Cruz에 의해서 4가지의 형태로 분류하고 있으며, 각각은 원시 형태의 복합성 연결조직 종양(primitive-appearing mixed connective tissue tumor), 골모세포종양 종양(osteoblastoma-like tumor), 비골화성 섬유종양 종양(non-ossifying fibroma-like tumor), 그리고 골화성 섬유종양 종양(ossifying fibroma-like tumor)로 명명되고 있다. 가장 흔한 경우는 원시적 형태의 복합성 연결조직 종양(primitive-appearing mixed connective tissue tumor)으로 병리학적으로 원시 형태의 기질성 세포(primitive-appearing stromal cell)와 매우 다양한 혈관들을 보이며, 골 파괴성양 거대세포(osteoclastic-like giant cell), 미세낭성 변화(microcystic change), 골성 이형성(osseous metaplasia), 그리고 경계가 나쁜 연골모양의 세포집락(poorly defined chondroid islands)를 보이는 것을 특징으로 하고 있으며[15], 이러한 종양들이 인산뇨성 간엽성 종양으로 명명되고 있다[11,15].

이유는 알 수 없지만, 인산뇨성 중배엽성 종양은 후 복강과 간엽성 장기에서는 나타나지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 종양의 크기가 커질 수는 있지만, 작은 경우가 더 일반적이며, 경우에 따라서는 위치를 확인하기 위해 주의 깊은 임상검사와 방사성 동위원소 스캔, 또는 전신 자기공명영상 등이 필요하다. 이러한 이유로 거의 모든 증례에서 오랫동안 골연화증을 갖고 있었던 것으로 보고되고 있다[4,5].

일반적으로 종양의 제거 후에 극적인 증상의 개선을 보이는 것으로 알려져 있으며, 이전에 약물치료를 받던 환자의 경우엔 더 이상의 투약이 필요 없는 것으로 알려져 있다. Mayo Clinic의 경우에 한 환자에서 증상의 개선을 보이지 않은 것으로 알려져 있으며, 환자의 뼈의 통증의 발생이나 저 인산혈증의 재발은 원발 병소의 불완전한 절제나 절제 후 종양의 재발을 암시한다고 보고 되고 있다[8].

저자들이 경험하였던 증례와 이전에 발표된 여러 증례들을 종합하여 볼 때, 인산뇨성 간엽성 종양의 초기에는 질환의 특징적인 증상을 찾기가 쉽지 않아 환자가 질환에 이환 된 후 상당한 시간이 흐른 다음 진단이 되는 경우가 많으나, 일단 종양의 완전한 절제가 이루어 진다면 온전한 증상 및 기능의 회복이 가능하였음을 알 수 있었다. 이러한 결과로 볼 때 인산뇨성 중배엽성 종양의 치료에 있어서 가장 중요한 것은 빠르고 정확한 진단이라 할 수 있겠다. 진단이 이루어 진 후에 완전한 수술적 치료를 받을 경우, 환자는 거의 정상으로 회복될 수 있음을 확인 할 수 있었기 때문이다.

REFERENCES

1) **Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 29-2001**: A-14-year-old with abnormal bones and a sacral mass. *N Engl J Med*, 345(20): 903-908, 2001.
2) **Daniels RA and Weisenfeld I**: Tumorous phosphaturic osteomalacia : Report of a case associated with multiple hemangiomas of bone. *Am J Med*, 67: 155-159, 1979.
3) **Drezner MK and Feinglos MN**: Osteomalacia due to 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency: association with a giant cell tumor of bone. *J Clin invest*, 60: 1046-1053, 1977.
4) **Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al**: Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J surg Pathol*, 28: 1-30, 2004.
5) **Garcia CA, Spencer RP**: Bone and In-111 octreotide imaging in oncogenic osteomalacia: a case report. *Clin Nucl Med*, 27: 582-583, 2002.
6) **Hewison M**: Tumor-induced osteomalacia. *Curr Opin Rheumatol*, 6: 340-344, 1994.
7) **McClure J and Smith PS**: Oncogenic osteomalacia. *J Clin Pathol*, 40: 446-453, 1987.
8) **Nuovo MA, Dorfman HD, Snu C-CJ and Chalew**

SA: Tumor-induced osteomalacia and rickets. *Am J Surg Pathol*, 13: 588-599, 1989.
9) **Reis-Filho JS, Paiva ME and Lopes JM**: 47-year-old female with a 7-year history of osteomalacia and hypophosphatemia. *Brain pathology*, vol. 14(1) : 111-2,115, 2004.
10) **Prader VA, Illig R, Uehlinger E and Stalder G**: Rachitis infolge Knochentumors. *Helv Pediatr Acta*, 14: 554-565, 1959.
11) **Thompson ER, Baylink DJ and Wergedal JE**: Increase in number and size of osteoclasts in response to calcium or phosphorus deficiency in the rat. *Endocrineology*, 97: 283-289, 1975.
12) **Ryan EA and Reiss E**: Oncogenic osteomalacia: review of the world literature of 42 cases and report of two new cases. *Am J Med*, 77: 501-512, 1984.
13) **Sparagana M**: Tumor-induced osteomalacia: long-term follow-up of two patients cured by removal of their tumors. *J Surg Oncol*, 36: 198-205, 1987.
14) **Park YK, Unni KK, Beabout JW, et al**: Oncogenic osteomalacia: a clinicopathologic study of 17 bone lesions. *J Korean Med Sci*, Vol. 9: 289-298, 1994.
15) **Weidner N, Bar RS, Weiss D and Strottmann MP**: Neoplastic pathology of oncogenic osteomalacia/rickets. *Cancer*, 55: 1691-1705, 1985.
16) **Weidner N and Santa Cruz D**: Phosphaturic mesenchmal tumor: a polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer*, 59: 1442-1454, 1987.

Abstract

Osteomalacia and Hypophosphatemia Caused by Phosphaturic Mesenchymal Tumor Mixed Connective Tissue Variant (PMTMCT) -A Case Report-

Jae-Yun Jeong, M.D., June Hyuk Kim, M.D., Sang Hoon Lee, M.D., Han-Soo Kim, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Seoul National University College of Medicine Seoul, Korea

The phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue variant (PMTMCT) is an extremely rare disease, and is frequently associated with oncogenic osteomalacia showing an paraneoplastic syndrome, which is characterized by phosphaturia, hypophosphatemia, normocalcemia and decreased levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 associated with a tumor. We experienced a 45-year-old female who had a soft tissue tumor on her right buttock causing oncogenic osteomalacia, which was satisfactorily treated by surgical excision of the mass.

Key Words: Oncogenic osteomalacia, Phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue varient, Phosphaturia, Hypophosphatemia, Normocalcemia

Address reprint requests to
Han-Soo Kim, M.D.
Department of Orthopaedic Surgery, Seoul National University College of Medicine
#28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
TEL: 82-2-760-2362, Fax: 82-2-762-2718, E-mail: hankim@snu.ac.kr