

제 1형 비타민 D 의존성 구루병 1례

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 진단방사선과학교실*

허지혜 · 이종국 · 서정욱*

A Case of Vitamin D-Dependent Rickets, Type 1

Ji Hye Hur, M.D., Chong Guk Lee, M.D. and Chung Wook Sur, M.D.*

Department of Pediatrics, Department of Diagnostic Radiology*,
College of Medicine, Inje University, Goyang, Korea

“Rickets” is the term applied to impaired mineralization at epiphyseal growth plate, resulting in deformity and impaired linear growth of long bones. Rickets may arise as a result of vitamin D deficiency or abnormality in metabolism. Vitamin D-dependent rickets(VDDR) is rare autosomal recessive disorder in which affected individuals have clinical features of vitamin D deficiency. In 1961, Prader first described this disorder including severe clinical features of rickets, such as hypophosphatemia, hypocalcemia, muscle weakness and seizure. Two distinctive hereditary defects, type I VDDR and type II VDDR have been recognized in vitamin D metabolism. Type I VDDR may be due to congenital defects of renal 1 α -hydroxylase, the enzyme responsible for conversion of 25(OH) $_2$ D $_3$. These patients have low to detectable 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in presence of normal to raised 25(OH)D $_3$. In type II VDDR, renal production of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ is intact but 1,25(OH) $_2$ D $_3$ is not used effectively and target organ resistant to 1,25(OH) $_2$ D $_3$ is respectively derived from the abnormality in the vitamin D receptor. We report a case of a 25 month-old girl with typical clinical features of VDDR type I rickets, hypocalcemia, increased alkaline phosphatase and secondary hyperparathyroidism. (*Korean J Pediatr* 2005;48:665-668)

Key Words : Type 1 vitamin D-dependent rickets, 1,25(OH) $_2$ D $_3$, Renal 1 α -hydroxylase

서론

구루병은 성장하는 뼈의 무기질화가 이루어지지 않아 성장 장애, 뼈의 변형 등의 증상을 나타내는 질환으로 비타민 D 섭취의 부족, 또는 대사 장애 등이 원인이다. 이 질환은 어떤 원인으로 발병하던 간에 소아기에서 성장 부전의 흔한 원인이다. 비타민 D 의존성 구루병(vitamin D-dependent rickets, VDDR)은 구루병의 드문 형태로 비타민 D 결핍이 없으면서 임상적 양상은 비타민 D 결핍과 같은 증상을 나타내며 상염색체 열성으로 유전된다. 1961년 Prader 등¹⁾이 심한 구루병 병소, 저인산혈증, 저칼슘혈증, 근육 약화와 경련 등의 소견을 보인 소아를 보고함으로써 처음 알려졌고 국내에는 1998년 처음 보고되었다²⁾. VDDR은 발병기전에 따라 두 가지 형태로 나뉘는데 제 1형 VDDR은

25(OH)D $_3$ 이 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 로 전환되는데 필요한 신성 1 α -hydroxylase의 선천적인 결함이 원인이며 혈중 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 의 농도가 낮고³⁾ 제 2형 VDDR은 신장에서 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 의 생성은 정상이나, 세포질 비타민 D 수용체 이상에 의해 말초조직에서 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 가 효율적으로 이용되지 못함에 기인하며⁴⁾ 25(OH) $_2$ D $_3$ 의 농도는 정상이거나 증가되어 있다.

저자들은 구루병의 가족력이 있으면서 구루병의 전형적인 임상 소견과 저칼슘혈증, 알칼라인 포스파타제의 상승, 2차적인 부갑상선 기능 항진증을 보인 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

환 아 : 이○○, 25개월, 여자

주 소 : 경련, 손의 연축

현병력 : 환아는 내원 당일 안구의 상측 편위를 동반한 5분 정도의 전신성 근간대성 경련 있어 내원하였다.

과거력 : 만삭에 출생체중 3,400 g으로 제왕절개로 분만되었으

접수 : 2004년 12월 27일, 승인 : 2005년 3월 9일

책임저자 : 이종국, 인제대 일산백병원 소아과

Correspondence : Chong Guk Lee, M.D.

Tel : 031)910-7104 Fax : 031)910-7108

E-mail : chonglee@ilsanpaik.ac.kr

며 생후 7일에 신생아 황달로, 생후 20개월에는 폐렴으로 입원한 병력이 있었다. 운동발달은 뒤집기는 할 수 있었으나 혼자서 붙잡고 서지는 못하였다. 언어 발달은 엄마, 아빠 등 한 단어 정도였다.

가족력 : 환자의 외삼촌이 치아 법랑 형성 부전의 소견을 보이면서 구루병 진단을 받은 병력이 있었으며 경련의 가족력은 없었다(Fig. 1).

진찰 소견 : 입원시 환아는 급성병색을 보였고 활력증후는 체온 37.5℃, 심박수 152회/min, 호흡수 20회/min, 혈압 122/67

mmHg으로 안정되어 있었고 체중 14.3 kg(95 백분위수 이상), 신장 82 cm(3 백분위수 미만), 두위 51 cm(90-97 백분위수)였다. 두경부 진찰상 머리 전체가 사각형 상자 모양이었으나 두개로는 관찰되지 않았다. 가슴은 대칭적으로 팽창되었고 호흡음과 심음은 정상이었고 복부는 부드럽고 편평하였으며 장음은 정상적이었고 간이나 비장은 만져지지 않았다. 흉벽은 대칭적이었고 구루병 염주는 없었으나 횡격막 부착부를 따라 흉벽에 우묵하게 들어간 흉과 누두흉이 관찰되었다. 관절의 비후나 상, 하지의 만곡은 없었다.

신경학적 검사상 의식은 명료하였고 이상소견은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초혈액 소견은 백혈구 9,700/mm³(호중구 42%, 단핵구 5.6%, 호염구 3.0%), 혈청 칼슘 5.3 mg/dL(8.5-10.5), 혈청 인 4.0 mg/dL(2.5-5.5), 알칼라인 포스파타제(alkaline phosphatase) 3,392 U/L(40-250), 혈청 25(OH)D₃ 47 ng/mL(14-42), 혈청 1,25(OH)₂D₃ 4.2 ng/mL(15-60), 부갑상선 호르몬 316.5 pg/mL(15-65)이었다. 그 외 혈액 검사, 전해질 및 소변 검사 모두 정상이었다.

심전도 검사 : QTc가 0.46초로 연장되어 있었다.

방사선 소견 : 흉부 방사선은 정상이었고, 손목 관절과 무릎 관절 방사선 소견상 전반적으로 골간의 음영이 감소되어 있었으며, 손목 관절의 척골 및 요골의 원위부에서 골단의 중앙부가 컵 모양으로 들어가고(cupping), 컵의 양쪽에 해당되는 부위가 바깥쪽으로 확대된 소견(fraying)이 관찰되었다(Fig. 3).

뇌 자기 공명 영상술 : 경한 뇌실 비대와 좌측 머리뼈 우묵 중간에 거미막낭종이 관찰되었다.

뇌파 검사 : 특별한 이상소견 없었다.

치료 및 경과 : 입원 당일 시행한 혈액 검사상 혈청 칼슘 5.3 mg/dL로 감소되어 있어 저칼슘혈증에 의한 경련으로 생각되었고 10% calcium gluconate 정맥 주사 후 더 이상의 경련은 없었다. 저칼슘혈증의 원인을 찾기 위한 검사에서 25(OH)D₃과 혈청 인은 정상이었고 1,25(OH)₂D₃는 감소되어 있었으며 알칼라인 포스파타제와 부갑상선 호르몬은 크게 증가되어 있었다. 제 3병

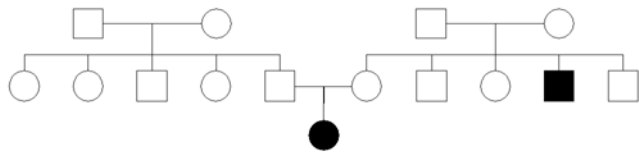


Fig. 1. Pedigree of the family including the member with rickets. Shaded shapes indicate family members who were diagnosed rickets.

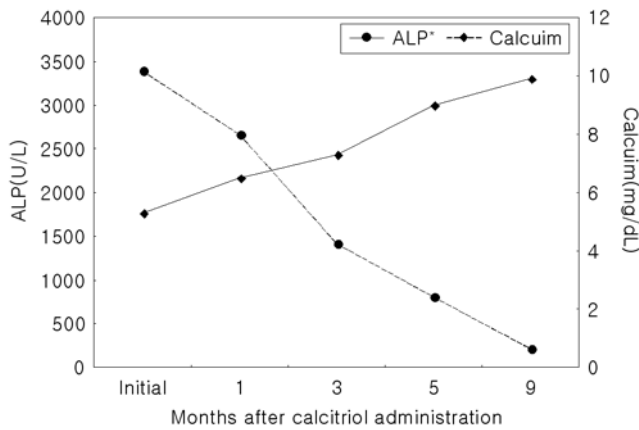


Fig. 2. Changes of serum ALP and calcium level before and after treatment with calcitriol. *ALP: alkaline phosphatase.



Fig. 3. (A) Hand both AP and (B) knee both AP before treatment. Generalized osteopenia, coarse trabecular patterns, widened growth plates and frayed "paintbrush" metaphyseal margin are seen.



Fig. 4. (A) Hand both AP and **(B)** knee both AP after 9 months. Generalized osteopenia decreased. Widening of growth plate is improved. Resolving state of rickets.

일째부터 calcitriol($2 \mu\text{g}/\text{day}$)을 경구 투여하였고 9병일째 시행한 혈액 검사상 혈청 칼슘 $6.5 \text{ mg}/\text{dL}$ 였고 알칼라인 포스파타제 $2,664 \text{ U}/\text{L}$ 로 이전보다 감소하였다(Fig. 2). 11병일째 전신상태 양호해져 퇴원 후 외래 추적 관찰 중이며 9개월 후 시행한 방사선 검사상 구루병 병소의 호전을 보였다(Fig. 4).

고 찰

구루병은 비타민 D 결핍, 이차적인 비타민 D나 칼슘의 대사 장애, 유전성 요인 등에 의해 성장하는 뼈의 무기질화가 이루어지지 않아 성장 장애, 뼈의 변형 등의 증상을 나타내는 질환이다. 원인에 상관없이 소아기 성장 부전의 흔한 원인으로 이러한 구루병을 조기 진단하여 치료함으로써 소아기에 정상적인 성장과 발달을 가져오는 것이 목적이다⁵⁾.

피부는 7-dehydrocholesterol(provitamin D)을 갖고 있으며 태양 광선내 자외선에 노출되면 비타민 D로 전환되어 혈액내로 흡수된 후 간으로 운반된다. 소화기에서도 ergocalciferol, cholecalciferol의 형태로 비타민 D가 흡수되어 결합 단백질과 결합되어 간으로 이동된다. 간에서 사람체내 비타민 D는 cytochrome p450 monooxygenase에 의해 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 로 대사된다. 이어서 신장으로 이동되어 1α -hydroxylase에 의해 한 번 더 수산화과정을 거친 후 활동형인 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 로 전환된다. 이렇게 생성된 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 는 장에서 칼슘 및 인산의 흡수를 촉진시키며 칼슘과 인의 부족은 정상적인 뼈에서의 광물질 침착에 장애를 가져온다. 이러한 광물질의 부족이 성장관에서 발생할 경우 성장 지연과 골연령의 지연이 오며 이를 구루병이라고 한다⁵⁾.

VDDR은 비타민 D의 결핍이 없으면서 비타민 D 결핍과 유사한 임상적, 생화학적 특징을 나타내며 pseudovitamin D deficiency로도 알려져 있다¹⁾.

1961년 Prader 등¹⁾이 심한 구루병 병소, 저인산혈증, 저칼슘혈증, 치아의 법랑 형성부전, 2차성 부갑상선 기능 항진증을 가진 2례를 보고하므로써 처음 알려졌고, 1973년 Fraser 등³⁾은 30개월에서 12세까지 5명의 VDDR 환자에게 비타민 D_2 , 비타민

D_3 , $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 를 투여하였고 대량의 비타민 D_2 , 비타민 D_3 , $25(\text{OH})\text{D}_3$ 에만 치료가 되는 반면 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 는 소량만으로도 즉시 치료됨을 확인하였다. 1978년 Scriver 등⁶⁾은 이러한 환자들에게서 혈중 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 가 정상이거나 증가한 반면 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 은 낮음을 발견하였다. 이러한 소견은 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 에서 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 로의 전환에 결함이 있음을 시사한다(제 1형).

제 1형 VDDR은 1α -hydroxylase의 선천적인 결함, 즉 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 의 수산화정에 필수적인 효소인 cytochrome P450에 대한 유전정보를 지니는 유전자의 돌연변이에 의하여 신성 1α -hydroxylase의 활성도가 감소하게 됨에 따라 혈액내 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 의 농도는 높거나 정상이지만 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 농도는 낮다^{3, 6)}. 상염색체 열성 질환이며 유전자는 염색체 12q13-14에 위치한다. 근육약화와 구루병이 특징적인 임상 증상이며 4-12개월에 발현하고 저칼슘혈증, 저인산혈증, 알칼라인 포스파타제의 증가, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 감소, 저칼슘혈증으로 인한 이차적인 부갑상선 기능 항진증이 현저하며, 요중 아미노산 배설의 증가, 당뇨 그리고 근위 세뇨관에서의 HCO_3^- 의 흡수부전으로 신세뇨관성 산증이 동반될 수 있다⁶⁾.

감별해야 할 질환으로 제 2형 VDDR와 hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets(HVDRR)이 있다. 제 2형 VDDR은 신장에서의 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 생성은 정상이나 말초조직의 세포질내 비타민 D 수용체의 이상에 의해 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 가 효율적으로 이용되지 못함에 기인하며 혈중 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 농도는 정상이거나 증가되어 있고 약 절반에서 탈모증이 동반된다^{5, 7-9)}. HVDRR은 임상증상은 제 1형 VDDR 또는 제 2형 VDDR과 유사하나 혈청 인산치가 유의하게 낮고 혈청 칼슘치는 정상이며 반면에 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 는 정상이거나 정상보다 낮다¹¹⁾. VDDR의 진단은 검사실의 검사소견에 의존하는데 현재 임상적으로 1α -hydroxylase의 활성을 측정할 수 있는 직접적인 방법은 없기 때문에 제 1형 VDDR의 진단에는 비타민 D 대사 산물을 측정하여 간접적으로 추정하는 방법이 이용되고 있다²⁾. 주로 저칼슘혈증, 저인산혈증, 혈청 알칼라인 포스파타제의 증가, 골 X선 검사에서 관찰되는 전형적인 구루병 소견을 기준으로 하고 혈청

25(OH)D₃ 농도 및 1,25(OH)₂D₃ 농도에 의거하여 제 1형과 제 2형을 감별한다²⁾. 본 증례의 경우 저칼슘혈증, 이차적인 부갑상선 기능 항진증, 혈중 1,25(OH)₂D₃ 농도의 감소 및 방사선 소견상 전형적인 구루병 병소를 보여 진단이 용이하였다. 치료는 경한 경우에는 비타민 D 하나만으로 충분하지만, 심한 경우에는 대량의 비타민 D나 25(OH)D₃ 투여가 필요하나 생리적 용량의 1,25(OH)₂D₃ 또는 1 α-(OH)D₃만으로도 임상적, 실험실적 호전을 보인다¹¹⁾. 본 증례에서는 1 α-(OH)D₃ 1 μg을 하루 두 번 경구 투여하였고, 환아는 치료 4개월 후 방사선학적으로 호전을 보이면서 혼자 걸을 수 있었다. 치료는 골의 무기질화가 충분히 이루어지거나 저칼슘혈증이 회복될 때까지 지속되어야 하며 저칼슘혈증 테타닌에 대한 치료는 우선 10% calcium gluconate 용액을 체중 kg당 1-2 mL로 정맥 주사하여 경련을 멈추게 한 다음에 경구용 칼슘제제로 혈청 칼슘 농도를 올려주는 것이 좋다. 장기적 치료의 부작용으로 고칼슘뇨증, 고칼슘혈증, 신석회화 등이 발생할 수 있으므로 이에 대한 정기적인 검사와 함께 임상적 증후와 증상을 추적 관찰하는 것이 필요하다²⁾. 구루병은 원인에 상관없이 소아기 성장부진의 흔한 원인으로 이러한 구루병을 조기 진단하여 치료함으로써 소아에서 정상적인 성장과 발달을 가져오는 것이 일차적인 목적이다.

요 약

저자들은 구루병의 가족력이 있으면서 구루병의 전형적인 임상소견과 저칼슘혈증, 알칼라인 포스파타제의 상승, 2차적인 부갑상선 기능 항진증을 보인 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Prader A, Illig R, Heierly E. Eline besonderer Form der primären vitamin D resistenten Rachitis mit hypocalcämie und autosomal dominanten Erbgang : Die hereditäre Pseudo-Mangelrachitis. *Helv Paediatr Acta* 1961;16:452-68.
- 2) Hwang SJ, Kim JS, Cheong HI, Choi Y. Type I Vit D-dependent rickets. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:877-82.
- 3) Fraser D, Kooh SW, Kind OP, Holick MF, Tanaka Y, Deluca HF. Pathogenesis of hereditary vitamin D-dependent rickets : an inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25 hydroxyvitamin D to 1 alpha 1,25 dihydroxyvitamin D. *N Eng J Med* 1973;289:817-22.
- 4) Hughes MR, Mallory PJ, Kieback DG, Kesterson RA, Pike JW, Feldman D, et al. Point mutation in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* 1988;242:1702-5.
- 5) Yang SW. Diagnosis and treatment of rickets. *Korean J Osteol* 1995;2:24-9.
- 6) Scriver CR, Reade TM, DeLuca HF, Hamstra AJ. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease. *N Engl J Med* 1978;299:976-9.
- 7) Kikuchi K, Okamoto T, Nishino M, Takeda E, Kuroda Y, Miyao M. Vitamin D-dependent rickets type II : report of three cases. *ASDC J Dent Child* 1988;56:465-8.
- 8) Brooks MH, Bell NH, Love L. Vitamin D-dependent rickets II, resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1998;298:996-9.
- 9) Flaher LJ, Karmali R, Hinde FR, Hendy GN, Jani H, Nicholson L, et al. Vitamin D-dependent rickets type II : extreme end organ resistant to 1,25 dihydroxyvitamin D3 in a patient without alopecia. *Eur J Pediatr* 1986;145:389-95.
- 10) Lauda M, Morgan K, Glorieux FH. Mapping autosomal recessive vitamin D dependency type I to chromosome 12q14 by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1990;47:28-36.
- 11) Silver J, Landau H, Bab I, Shvil Y, Friedlaender MM, Rubinger D, et al. Vitamin D dependent rickets type I and II : diagnosis and response to therapy. *Isr J Med Sci* 1985; 21:53-6.