

심각한 골격계 변형을 보인 신성 골이양증 1례

울산대학교 의과대학 소아과학교실, 을지대학교 의과대학 소아과학교실*

서현아 · 이주훈 · 한혜원* · 박영서

= Abstract =

A Case of Renal Osteodystrophy with Severe Bone Deformity

Hyun Ah Suh, M.D., Joo Hoon Lee, M.D.
Hyewon Hahn, M.D.* and Young Seo Park, M.D.

Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center,
Department of Pediatrics*, University of Eulji College of Medicine, Seoul, Korea

With the advent of hemodialysis, the success of renal transplants in the 1960s and the wide use of continuous ambulatory peritoneal dialysis at the end of the 1970s, children with renal failure now enjoy an extended life span. As a result, several children experience renal osteodystrophy and growth retardation. Renal osteodystrophy is induced by phosphorus retention, hypocalcemia, low vitamin D levels and hyperparathyroidism. The pharmacologic interventions are used to prevent bone deformities and to normalize growth velocity. But surgical intervention is required sometimes when osteodystrophy is severe and poorly controlled. We report an eight-year-old boy with chronic renal failure who developed severe bone deformities and needed osteotomy. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:102-107)

Key Words : Chronic renal failure, Renal osteodystrophy, Osteotomy

서 론

만성 신부전을 가진 소아들의 평균수명이 지난 30여년간 투석과 신이식의 발달로 현저히 연장되었다. 성인이 되기 전에 사망하였던 이들이 성장과 골성숙의 단계를 겪게 되므로 골변형의 유병률이 증가되었다. 만성 신부전시 발생하는 신성 골이양증은 칼슘의 흡수와 인 배설의 저하로 이차적 부갑상선 호르몬의 증가가 일어나고 이로 인한 골흡수 증가로 발생한다[1]. 신성 골이양증에 대한 내과적 치료의 발전으로 그 빈도와 정도가 감소하였으나, 여전히 몇몇 경우에 있어서는

외과적 중재술이 필요하다[2]. 신성 골이양증 치료의 궁극적인 목적은 골변형의 진행을 막는 것이며 특히 소아에서는 정상적으로 성장할 수 있도록 하는 것이다. 저자들은 내과적 치료에 제대로 반응하지 않아 심각한 골격계 변형을 보인 신성 골이양증 1례를 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 박○환, 8세, 남아

주 소 : 양측발목 외반증

현병력 : 생후 12개월에 역류성 신병증에 의한 만성 신부전으로 진단 받고 calcium carbonate와 1,25(OH)₂-cholecalciferol 을 0.25 mcg/day 복용하면서 외래에서 추적 관찰하였으나, 고칼슘혈증, 고인산혈증이 자주 발생하여 1,25(OH)₂-cholecalciferol 투약이 제대로 이루어지지 못했

접수 : 2005년 3월 15일, 승인 : 2005년 4월 1일
책임저자 : 박영서, 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산의대 서울아산병원 소아과
Tel : 02)3010-3376 Fax : 02-473-3725
E-mail : yspark@amc.seoul.kr

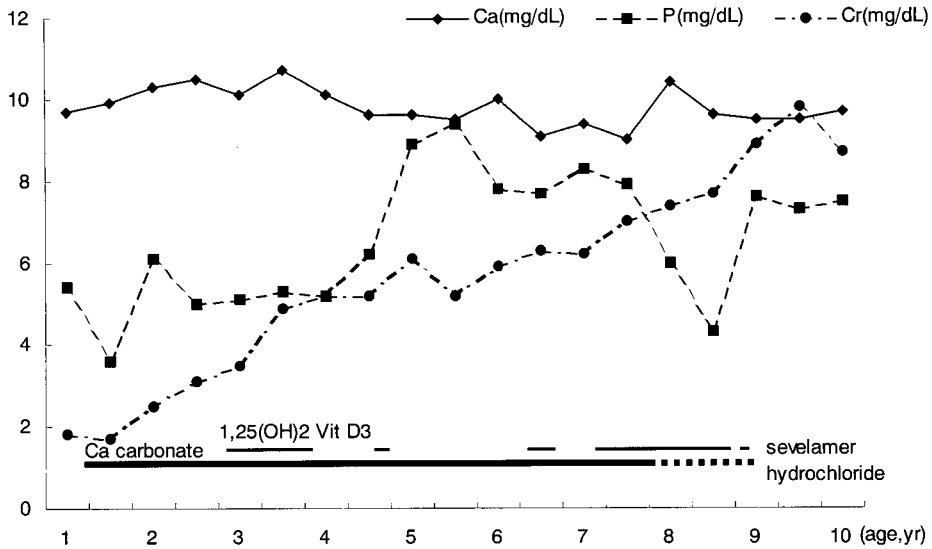


Fig. 1. Blood concentrations of calcium, phosphorus, creatinine and medications.

다(Fig. 1). 부갑상선 호르몬(intact parathyroid hormone)은 7세 때부터 3000 pg/mL으로 높은 상태가 지속되었다. 저신장이 지속되면서 7세부터 오리걸음이 관찰되었고 당시 촬영한 방사선소견상 골양측 대퇴 골두 골단 분리증(slipped femoral epiphysis)(Fig. 2)과 양측 경골,비골의 골절과 외반증(Fig. 3), 양측 경골 골간단에서의 연골막하 골흡수(subchondral bone resorption in metaphysis of both tibia)소견이 보였고 양측 손목 외반증(Fig. 4, 5)도 동반되었다. 1,25(OH)₂-cholecalciferol 복용과 함께 인흡착제로서 aluminum 제재와 calcium carbonate(1,500-3,000 mg/day)를 교대로 사용하였고 신이식을 할 수 없는 상황이어서 7세 8개월부터 복막투석을 시작하였다. 8세에 양측 발목 외반증이 심해져서 보조기를 착용하고 인결합체로 sevelamer hydrochloride(Renagel[®])를 사용하면서(1,200 mg/day) 1,25(OH)₂-cholecalciferol 을 복용하였으나, 상기의 보존적 치료에도 불구하고 양측 발목 외반증이 호전되지 않아, 양측 발목 교정 절골술 시행 위해 입원하였다.

출생력 및 과거력 : 환아는 재태기간 38주, 출

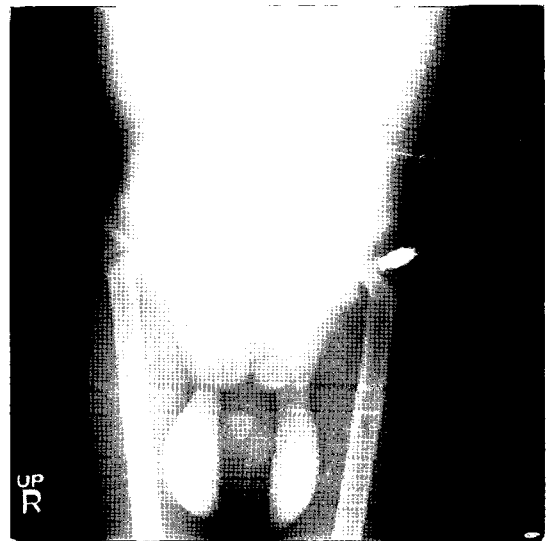


Fig. 2. Both femurs show slipped capital femoral epiphysis.

생체중 3.6 kg, 정상 질식 분만되었으나 출생 이후 잘 먹지 못하고 체중 증가가 잘 되지 않았다. 생후 9개월 경 요로 감염으로 입원 치료받았다.

가족력 : 특이 소견 없음.

진찰 소견 : 내원 당시 환아는 만성 병색으로 신장은 117 cm(3 백분위수 미만), 몸무게는 20.4

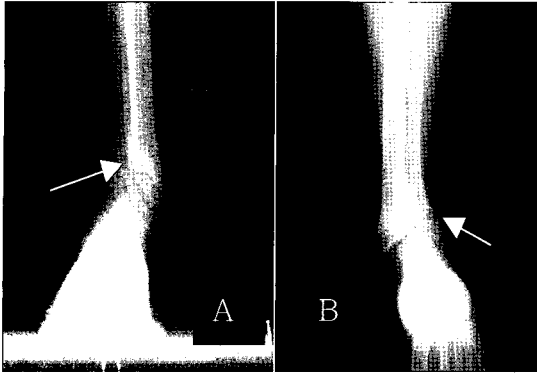


Fig. 3. Both ankle anterolateral x-rays show a fracture and valgus deformity in the right(A) and left(B) tibia and fibula.

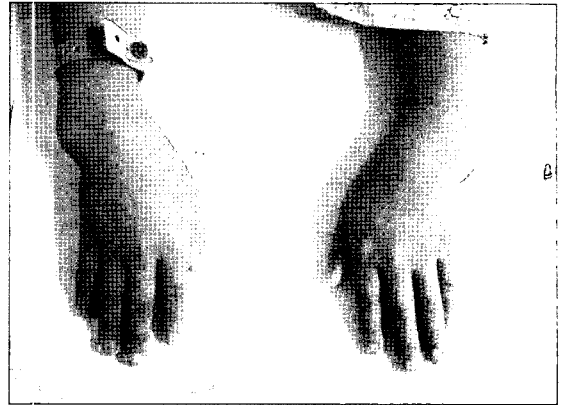


Fig. 5. Both wrists show valgus deformity.

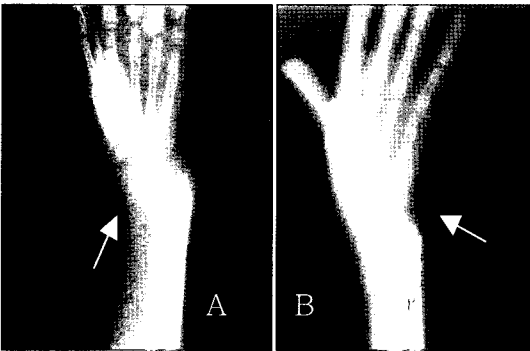


Fig. 4. Both wrist anterolateral x-rays show generalized osteoporosis and valgus deformity in the right(A) and left(B) ulnar and radius.

kg(3 백분위수 미만)으로 작았고 약간 창백해 보였다. 혈압은 137/91 mmHg, 호흡수 24회/분, 심박수 120회/분, 체온은 36.0℃였다. 하지 부종은 없었으며 보행시 발목이 안쪽으로 기울는 양하지 외반증이 심한 상태였다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 10.5 g/dL, 백혈구 7,400/mm³, 혈소판 261,000/mm³ 이었고 혈청 칼슘 10.0 mg/dL, 인 7.1 mg/dL, BUN 61 mg/dL, 크레아티닌 9.9 mg/dL, 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, chloride 98 mEq/L, 총단백은 6.4 g/dL, 알부민은 3.1 g/dL, alkaline phosphatase 는 614 IU/L, 콜레스테롤은 220 mg/dL, 부갑상선 호르몬(intact PTH)은 3,100 pg/mL였다. 요검사상 단백 및 잠혈은 음

성이었다.

치료 및 경과 : 오른쪽 발목 교정 절골술을 시행받았다. 이후 기계복막투석을 병행하여 투석횟수를 늘리면서 외래 추적 관찰 중으로 Sevelamer hydrochloride와 1,25(OH)₂-cholecalciferol을 복용하고 있으나, 혈액 검사상 칼슘 8.9 mg/dL, 인 7.7 mg/dL, PTH 2,190(10-65) pg/mL, 25-OH-Vit.D₃ 6.1(7.6-75) mg/mL, alkaline phosphatase는 797 IU/L로 내과적 조절이 아직 잘 이루어지지 않고 있다.

고 찰

신성 골이양증은 만성신부전 환자에서 볼 수 있는 골병변을 일컫는 말이며 소아신부전에서 관찰되는 가장 흔한 골병변으로 2차성 부갑상선 항진증에 의해 일어난다.

신부전의 초기에는 신장의 1 α -hydroxylase activity 의 감소로 1,25(OH)₂-cholecalciferol 의 생산저하가 일어나고 이로 인해 칼슘의 흡수가 저하되며 부갑상선이 활성화되어 골흡수가 증가된다. 신부전의 후기에는 인의 배설이 잘 일어나지 않아 고인산혈증이 일어나고 이것은 다시 2차성 부갑상선 항진증을 가중시키게 된다[3]. 신성 골이양증의 임상양상에는 골통증, 병적골절, 구루병, 장골의 내반, 외반증, 대퇴골두 골단분리증등

이 있다[3].

Pazianas 등[4]은 신성 골이양증의 유병률에 영향을 미치는 여러 인자에 대해 후향적 연구를 하였고 위험인자 점수체계를 설정하였다. 첫번째 인자는 여자로서, 여자일 경우 신성 골이양증의 유병률이 높았고 이것은 성호르몬이 병변에 영향을 줄 수 있는 가능성을 생각하게 한다. 두번째 신성 골이양증 위험인자는 신부전의 기간이며 적어도 신부전이 10년 이상 지속된 경우에서 2년 미만인 경우에 비해 신성 골이양증이 22배 높게 발생하였다. 세번째 인자는 원발 신병변의 종류로서 신세뇨관 간질성 신병증, 폐쇄성 요로병증인 경우 병변의 유병률이 높았고 당뇨병성 신병증인 경우는 위험도가 매우 낮았다. 마지막 인자로 연령을 들 수 있으며 20세 이하인 경우 병변은 더 많이 나타났다. 본 증례에서는 환자의 신병변은 역류성 신병증으로 진단 당시인 12개월 때 이미 만성 신부전상태이었고 신이식을 할 수 없어 장기간 만성 신부전이 지속되어 신성 골이양증의 위험도가 높은 상태였다.

신성 골이양증의 치료중 가장 중요한 것은 인 제한식이와 인 흡착제의 투여, vitamin D의 투여이다. 인흡착제로서 calcium-, magnesium-, aluminum-이 포함된 약제가 흔히 사용되어 왔으나 이는 모두 부작용을 지녔다. 칼슘이 포함된 인흡착제를 사용하면 calcium × phosphate product가 증가하고 이는 혈관과 우리 몸의 연조직에 칼슘 침착을 일으킨다. Aluminum이 포함된 인흡착제를 사용하는 경우에는 aluminum 유발성 골장애와 빈혈, 그리고 드물지만 치명적인 치매를 일으킬 수 있다. 이에 non-calcium, non-aluminum인 흡착제가 고안되었으며 현재 sevelamer가 많이 사용되고 있다. Sevelamer는 포함되어 있는 amine기가 phosphate와 결합하여 고인산혈증을 교정해 준다[5, 6]. 본 증례에서는 환자의 연령이 어려서 calcium carbonate를 제대로 먹지 못하였고 calcium × phosphate product가 증가하여 1,25(OH)₂-cholecalciferol을 함

께 사용하기 힘들었으나 sevelamer를 사용하면 1,25(OH)₂-cholecalciferol 사용이 용이해졌다.

위와 같이 신성 골이양증의 내과적인 치료로 2차적 부갑상선 항진증을 치료하면서 부갑상선 절제술의 필요성이 최근에는 많이 감소하였으나 내과적 치료가 실패할 경우, 지속적인 고칼슘혈증, 고인산혈증, 소양증, 광범위 골의 칼슘침착을 보이는 경우 부갑상선 절제술이 필요하다[7]. 부갑상선 절제술후 칼슘과 인의 혈중농도가 급속하게 감소하게 되는데, 이러한 소견은 수술 전 alkaline phosphatase 수치가 높았던 경우, 즉 섬유성 골염이 심각했던 경우 더 저명하게 나타났다[8]. Stein 등[9]의 보고에 따르면 수술 뒤 약 6주 정도 뒤에 척추와 골반뼈에서 골밀도가 급속도로 향상되었다. Yamate 등[10]은 부갑상선 절제술 이후 장기간의 영향에 대해 실험하였으며 이 연구에서 19례를 1년 동안 추적관찰 하였다. 결과로 부갑상선 호르몬과 alkaline Phosphatase는 모두 크게 저하되었으며 골밀도는 증가되는 소견을 보였다. 본 예에서도 부갑상선 절제를 고려하였으나 약물 치료 시도 중 골이양증이 심해져서 병변의 외과적 치료를 시행하게 되었다.

최근 고부갑상선혈증에 대한 내과적 치료로서 calcimimetics인 cinacalcet이 대두되고 있다. cinacalcet은 칼슘 수용체와 반응하여 혈중에서 칼슘과 인의 증가없이 부갑상선호르몬을 감소시킨다. Block 등의 연구에 따르면 1641명의 혈액 투석 환자를 대상으로 cinacalcet과 placebo를 투여하였으며 그 결과 cinacalcet이 효과적으로 혈중 부갑상선 호르몬을 감소시키는 것을 보여주었다[11]. 또한 새로운 vitamin D analogue로서 22-oxacalcitriol, paricalcetriol, doxercalciferol이 연구되고 있으며 이는 기존의 vitamin D analogue가 고칼슘혈증, 고인산혈증을 일으켜서 칼슘과 인의 복합체를 형성하는 부작용을 줄이는 효과가 있다[12].

한편 신성 골이양증의 치료로 내과적 치료나 부갑상선 절제술 외에 병변의 외과적 치료가 시

행되어왔다. 대퇴골두 골단분리증과 육안적 변형이 있을 경우 초기에 외과적 치료가 권유되었고 실제 행해져 왔으나 wire, nail, screw와 같은 기기의 사용이 좋지 않은 결과를 초래하였기 때문에 Mehls 등[13]은 vitamin D 치료 후 3-4주 정도 지나면 분리된 대퇴골두도 안정화 된다고 보고하였다. 그러나 이러한 내과적 치료에도 병변의 진행이 계속되는 경우 외과적 치료를 하게 된다. 앞서 Barrett 등의 보고에서 genu valgum과 같은 고정된 병변은 내과적 치료 이후에도 별다른 호전 소견을 보이지 않았으며, 그 외의 경우에도 만약 병변이 심하지 않다면 내과적 조절이 이루어질 때까지 지켜볼 수도 있었으나 병변이 심한 경우 교정절골술이 필요하였다. 위 보고에 따르면 총 124명의 신부전환자중 16명이 골격계문제로 의뢰되었고 이중 23례가 수술이 필요하였다. 본 증례에서도 sevelamer와 1,25(OH)₂-cholecalciferol 을 사용하였으나 이러한 내과적 치료에 제대로 반응하지 않아 교정절골술을 실시하였다.

Dauids 등[14]은 신성 골이양증시의 수술적 치료에 있어 술전 뼈의 대사적 안정을 얻는 것과 적절한 수술시기를 결정하는 것이 중요하다고 하였다. 이 보고에서 수술합병증과 재발이 뼈의 대사적 안정도와 관련이 있으며 환자의 나이, 병변의 정도와는 관련이 없다고 하였다. Oppenheim 등[15]은 수술의 결정이 위험도와 이익에 대한 자세한 분석 뒤에 내려져야 한다고 하였다.

수술 후 일어날수 있는 합병증은 수술적 증재술에 대한 위험도를 높인다. 합병증에는 비유합, 부하골절, 내부고정 실패, 교정절골술자리의 골위축, 감염, 오랫동안 지속된 요독증 상태에서 감소된 면역력에 의한 감염위험도의 증가 등이 있다. 수술후 대사적 안정이 이루어지지 않은 경우 합병증은 증가하였으며 내과적 조절이나 신이식으로 대사적 안정을 이룬 경우에는 병변의 진행이 일어나지 않았다. 앞서 Oppenheim 등의 보고에 따르면 신성 골이양증과 무릎에 각 이상을 가진

29명의 환자 중 19명이 교정절골술을 시행받았고 총 36번의 교정절골술이 시행되었다. 19명의 환자 중 3명이 합병증을 가졌고 4명이 재발하였다. 재발은 술전 대사적 안정을 이루지 못한 경우 호발하였고, 4명 중 3명이 술전 alkaline phosphatase 수치가 높아 있었다(평균 629 U/L). 물론 이것은 통계학적으로 유의할 만한 가치를 가지지는 않으나 다른 연구에서 수술전 alkaline phosphatase 수치를 통해 대사적 안정에 대해 알 수 있다는 가설을 뒷받침할 수 있었다. 그러나 Davids 등의 보고에서는 생화학적, 방사선학적 특징이 병변의 대사적 상태를 설명하기는 힘들다고 보았으며 대신 술전 조직검사를 통한 조직학적인 소견이 중요하다고 하였다.

신성 골이양증에서 가장 중요한 치료는 병변의 대사적 안정을 취하는 것이며 이는 인홉착제와 1,25(OH)₂-cholecalciferol을 투여하고, 적극적인 투석 또는 신이식을 통해서 이를 수 있다. 대사적 안정을 이룬 뒤에 수술을 할 때 합병증과 재발을 줄일 수 있으며 따라서 대사적 안정을 나타내주는 지표와 그 지표를 통한 수술 시기의 결정을 위한 연구가 필요하겠다.

한 글 요 약

저자들은 신성 골이양증을 내과적으로 치료하였으나 호전되지 않아 골격계 변형을 초래하여 수술적 치료를 시행한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Fassier F, St-Pierre M, Robitaille P. Renal osteodystrophy in children : Correlation between aetiology of the renal disease and the frequency of bone and articular lesions. *Int Orthop* 1993;17:269-71.
- 2) Barrett IR, Papadimitriou DG. Skeletal disorders in children with renal failure. *J Pediatr Orthop* 1996;16:264-72.

- 3) Sanchez CP. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 2001;21:441-50.
- 4) Pazianas M, Phillips ME, MacRae KD, Eastwood JB. Identification of risk factors for radiographic hyperparathyroidism in 422 patients with end-stage renal disease: Development of a clinical predictive index. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1098-105.
- 5) Loghman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Saf* 2003;26:1093-115.
- 6) Henderson J, Altmann P, Sevelamer. *Nephron Clin Pract* 2003;94:53-8.
- 7) Olson JA Jr, Leight GS Jr. Surgical management of secondary hyperparathyroidism. *Adv Ren Replace Ther* 2002;9:209-18.
- 8) Llach F. Parathyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int suppl* 1990; 29:62-8.
- 9) Stein MS, Packham DK, Wark JD, Ebeling PR, Becker GJ. Large, rapid skeletal changes after parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 1997;48:191-4.
- 10) Yamate T, Kato Y, Kajikawa H, Ishikawa Y, Umekawa T, Amasaki N, et al. Long-term effect after total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism. *Hinyokika Kiyo* 1996;42: 105-9.
- 11) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
- 12) Cunningham J. New vitamin D analogues for osteodystrophy in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2004;19:705-8.
- 13) Mehls O, Salusky IB. Recent advances and controversies in childhood renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 1998;1:212-23.
- 14) Davids JR, Fisher R, Lum G, Von Glinski S. Angular deformity of the lower extremity in children with renal osteodystrophy. *J Pediatr Orthop* 1992;12:291-9.
- 15) Oppenheim WL, Fischer SR, Salusky IB. Surgical correction of angular deformity of the knee in children with renal osteodystrophy. *J Pediatr Orthop* 1997;17:41-9.