

우연히 발견된 무증상 구루병 8례

을지대학교 의과대학 소아과학교실

서지영 · 김규리 · 이희우 · 안영민

= Abstract =

Eight cases of incidentally diagnosed as subclinical rickets

Ji-Young Seo, M.D., Curie Kim, M.D., Hee-Woo Lee M.D. and Young-Min Ahn M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Eulji University, Seoul, Korea

Purpose : Vitamin D plays a key role in bone mineralization of the skeleton and vitamin D deficiency can lead to rickets. It is well known that vitamin D deficiency is common in breast fed infants. Of these patients, clinically, some have no signs of rickets, but laboratory and radiographic findings are diagnostic for vitamin D deficiency rickets (subclinical vitamin D deficiency rickets). The purpose of this study is to clarify current causes and ways to prevent this disease.

Methods : We reviewed the clinical and laboratory characteristics of children who were incidentally diagnosed as subclinical rickets during treatment of other disease such as pneumonia, gastroenteritis, urinary tract infection at Eulji Hospital, Seoul, Korea from March, 2003 to July 2007.

Results : Eight patients (six boys and two girls) were diagnosed with subclinical vitamin D deficiency rickets. The mean age of the patients was 12.6 ± 5.8 months, and they were diagnosed from January to July. The associated diseases were pneumonia, urinary tract infection, acute gastroenteritis, and iron deficiency anemia. All patients were breast-fed. Two showed growth failure. The mean serum alkaline phosphatase was 1995.8 ± 739.5 IU/L, the mean calcium count was 9.5 ± 0.6 mg/dL, and the mean phosphorus content was 3.6 ± 1.5 mg/dL mg/dL. The mean intact parathyroid hormone was 214.8 ± 155.9 pg/mL (reference range, 9-65), the mean 1,25-dihydroxyvitamin D was 82.4 ± 49.3 pg/mL (reference range, 2070), and the mean 25-hydroxyvitamin D was 29.6 ± 10.6 ng/mL (reference range, 1030). A radiographic examination showed cupping, fraying, and flaring of metaphyses in all patients. Six patients were administered calcitriol (400 IU/day) for three months. A consequent radiographic and laboratory examination showed improvement. The first two patients were initially diagnosed with metaphyseal dysplasia, without the detection of vitamin D deficiency and they spontaneously improved without vitamin D supplements. However, two years later, they showed mild scoliosis and metaphyseal dysplasia, respectively.

Conclusion : Breast-feeding without supplementation involves high risk of vitamin D deficiency. Some infants may also develop rickets; therefore, such groups should be considered for vitamin D supplementation. (**Korean J Pediatr 2008;51: 812-819**)

Key Words : Rickets, Vitamin D deficiency, Breast-feeding

서 론

비타민 D는 영아기의 성장과 발달에 중요한 역할을 하며 특히 장에서 칼슘 흡수를 촉진하여 뼈의 무기질화에 필수적인 역할을 하는 호르몬이다. 따라서 이 호르몬이 부족하게 되면 구루병이 생길 수 있으며 영아기에 비타민 D 결핍증이 오래 지속되게 되

면 성장과 발달에 장애를 초래할 수도 있다.

과거에 비해 영양 공급이 풍족해져 비타민 D 결핍성 구루병은 이제 거의 찾아 볼 수 없는 병으로 인식되었다. 그러나 최근에 20세기 마지막 몇 년간부터 북미 뿐 아니라 유럽을 비롯한 서구 개발 국가에서도 영아와 소아기 어린이들의 비타민 D 결핍이 증가하고 있다는 연구 결과들이 나타나면서 더 이상 과거의 병이 아니며 예방 대책이 시급한 것으로 보고되었다¹⁻⁴⁾.

특히 최근 모유수유의 중요성이 강조되면서 알려진 바와 같이 모유에는 비타민 D가 충분하지 않아 2003년에 미국소아과학 학회(American academy of pediatrics, AAP)에서는 첫 2개월간 하루에 최소한 200 IU의 비타민 D를 복용시킬 것을 권장하는 지침을 발표하였다⁵⁾. 뒤이어 2004년 이후에는 하루 200 IU으로는

Received : 21 January 2008, Revised : 9 July 2008, Accepted : 11 July 2008

Address for correspondence : Young-Min Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Eulji University,

445, Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul134-701, Korea

Tel : +82.2-970-8221, Fax : +82.2-976-5441

E-mail : aym3216@eulji.ac.kr

충분치 않다는 주장도 제기되고 있다⁶⁾. 또한 지금까지 비타민 D 결핍증은 주로 일조량이 적은 북미지역이나 피부색이 검은 인종들, 영양 결핍이 많은 후진국에 많은 것으로 되어 있었으나 최근에는 중국, 일본을 비롯한 아시아 국가에서도 비타민 D 결핍성 구루병이 증가하고 있다는 연구 결과들이 나오고 있다⁷⁻⁹⁾. 우리나라에서도 신생아에서 모유수유와 연관된 비타민 D 결핍 정도에 관한 몇몇 연구들이 있었으나 확실한 상관관계는 없는 것으로 보고되었다¹⁰⁾. 따라서 이에 대한 추가 연구의 필요성을 생각하던 중 2003년 이후 서울 을지병원에서 우연히 방사선 촬영에서 골단에 구루병양 소견을 보이는 환자들이 증가하고 있으며 이런 환자들이 비타민 D 결핍증의 가능성이 높아 그 특징과 치료 경과에 관해 후향적으로 정리하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

2003년 3월부터 2007년 7월까지 노원을지병원 소아과에 내원한 환자중에 검사 상 우연히 알칼리성인산분해효소가 증가해 있으면서 방사선사진으로 무증상 구루병(subclinical rickets)으로 진단받은 환자들에 대하여 후향적으로 특징과 치료 경과를 조사하였다.

무증상 구루병의 진단 기준은 임상적으로 구루병에 해당할 만한 골격계 기형이나 저칼슘혈증으로 인한 경련, 심한 성장 장애나 발달 장애와 같은 구루병의 소견은 보이지 않으나 손목이나 하지의 방사선 촬영에서 골단에 구루병양 소견을 보이는 경우로 하였다^{11, 12)}. 이들 중 신생아 중환자실에 입원중인 미숙아나 만성 질환이 있는 환자는 제외하였다. 환자들의 출생력과 과거력은 부모에게 문진한 사실과 병원 입원 기록을 근거로 하였으며 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 진단 시 특징

2003년 3월부터 2007년 6월까지 남아 6명과 여아 2명의 총 8명이 무증상 구루병으로 진단되었다. 이들은 모두 다른 이유로 시행한 기본 화학검사에서 우연히 알칼리성인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)가 증가되어 있어 발견되었다. 이들의 진단 시 연령은 6개월부터 22개월 사이로 평균 연령은 12.1 ± 6.2 개월이었으며, 1월부터 7월 사이에 진단되었는데 5명이 4월부터 6월 사이에 진단되었다. 6명은 만삭 적정 체중아(appropriate for gestational age, AGA)로 출생하였으며 환아 4명과 6명은 미숙아로 출생하였으나 AGA였다. 검사를 시행하게 된 이유는 폐렴이 4명, 요로감염이 1명, 장염이 2명, 성장부진 1명, 하지 내반증이 1명이었다. 이들 중 6명은 1회 이상 입원한 적이 있으며 평균 입원 기간은 5일이었고, 입원 시 시행한 검사에서 환아 2명, 3명, 6명은 헤모글로빈이 9 g/dL 미만으로 떨어져 있어 추가 검사 결과 철결핍성빈혈로 확인되었다. 모든 환아들은 모유수유를 기본으로 하여 이유식을 하고 있었으며 환아와 환아의 어머니는 모두 비타민 D를 포함한 영양제를 복용한 적이 없었다. 환아의 어머니는 모두 다른 질병 없이 건강하였고, 환아 역시 다른 만성 질환을 앓고 있지 않았다(Table 1).

이들 중 2명은(2명과 8명) 내원 시 몸무게의 표준편차점수가 -2.0 미만으로 성장 부진을 보이고 있었고, 키는 환아 1명과 3명을 제외한 6명의 환아들이 평균키보다 작았으며, 특히 환아 2명, 5명, 8명은 또래에 비해 키가 매우 작았다. 성장장애를 보이는 환아 2명과 8명에 대하여 갑상선 호르몬, 인슐린양 성장 인자-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 및 면역결핍에 대한 검사를 시행하였으나 이상 소견은 없었고, 발달장애를 보이는 환아는 없었다(Table 2).

Table 1. Patient Profiles

Patient no.	Sex	Month at diagnosis	Birth month	Age at diagnosis (month)	Gestational Week (wk)	Birth weight (kg)	Nutrition	Signs	Associated disease
1	M	May	July	6	38	2.96	breast-feeding	cough, fever	Pneumonia
2	F	June	July	10	37	2.15	breast-feeding	cough, growth failure	Pneumonia, IDA
3	M	June	August	10	ND	ND	breast-feeding	cough, fever	Pneumonia, IDA
4	M	April	September	7	36	3.3	breast-feeding	cough, fever	Pneumonia
5	M	January	October	15	40	3.8	breast-feeding	diarrhea	AGE
6	M	February	July	7	36	2.4	breast-feeding	diarrhea	AGE, IDA
7	M	May	September	20	38	3.21	breast-feeding	bow leg	none
8	F	July	September	22	40	3.35	breast-feeding	fever	UTI
Mean ± SD				12.1 ± 6.2	37.8 ± 1.7	3.02 ± 0.6			

Abbreviations: ND, data were not determined or not available; UTI, urinary tract infection; AGE, acute gastroenteritis; IDA, iron deficiency anemia

2. 검사 결과

모든 환자들은 방사선 촬영에서 손목이나 하지에 구루병양 소견을 보이고 있었으며, 진단 시 평균 ALP는 1995.8 ± 739.5 IU/L로 증가되어 있었고, 평균 칼슘은 9.5 ± 0.6 mg/dL로 저칼슘혈증을 보이는 환아는 없었다. 평균 혈중 인산염은 3.6 ± 1.5 mg/dL로 5명이 3.8 mg/dL이하의 저인산혈증을 보이고 있었다. 평균 온전한 부갑상선 호르몬(intact parathyroid hormone, intact-PTH)은 214.8 ± 155.9 pg/mL로 모두 65 pg/mL 이상으로 증가되어 있었고 25-hydroxyvitamin D는 6명의 환아가 30 ng/mL 이하로 감소되어 있었으며, 1,25-dihydroxyvitamin D는 모두 정상이거나 증가되어 있었다. 환자 5번과 7번은 25-hydroxyvitamin D가 30.2 ng/mL, 33.3 ng/mL으로 정상이었으나 환자 5번은 ALP가 2004 IU/L로 증가되어 있으면서 intact-PTH가 369.5 pg/mL로 증가되어 있었고, 혈중 인산염이 1.9 mg/dL로 떨어져 있었으며, 손목 방사선 촬영에서 구루병양 소견을 보이고 있었고, 환자 7번 역시 ALP와 intact-PTH가 증가되어 있으면서 손목 방사선 촬영과 양 하지 방사선 촬영에서 구루병양 소견

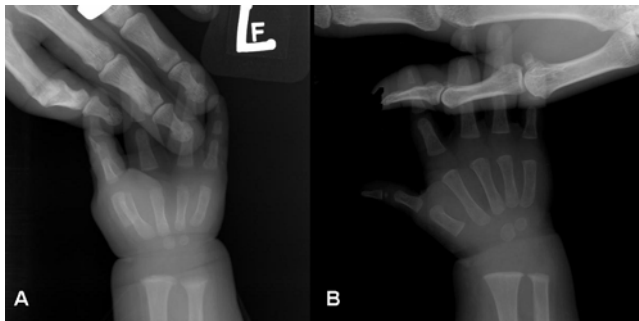


Fig. 1. Case 5. (A) Wrist X-ray showing cupping and flaring at distal end of ulnar at diagnosis. (B) Healed rickets after three months of oral calcitriol administration (400 IU/day).

을 보이고 있었다(Table 2, Fig. 1, Fig. 2).

3. 치료경과

1) 비타민 D를 투여한 환아

이 환아들 중 6명(환아 1번부터 6번까지)에게 2-3개월간 비타민 D를 400 IU/일 투여하였고, 이들 중 추적 관찰이 가능하였던 5명의(환아 2번, 3번, 4번, 5번, 6번) 3개월 후 추적 검사 결과 ALP는 진단 시보다는 감소하였으나 계속 정상 범위보다 증가된 상태였고 칼슘, 인, intact-PTH 검사 소견은 정상화 되거나 호

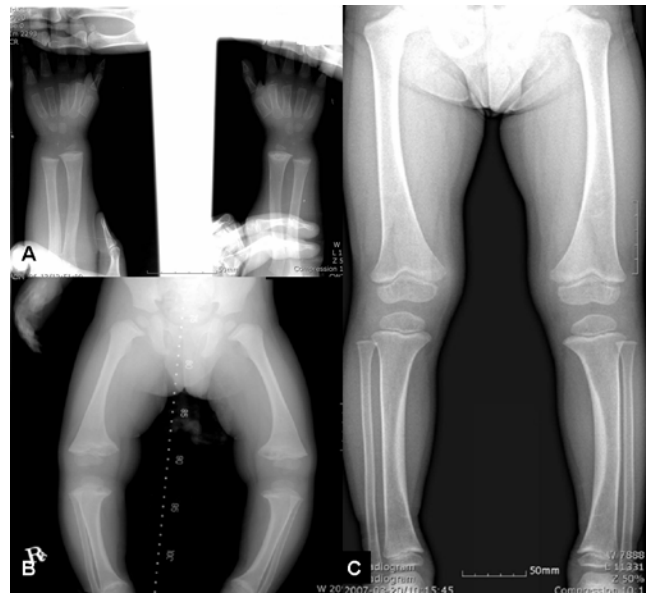


Fig. 2. Case 7. X-ray showing (A) cupping and flaring at both wrists and (B) leg bowing, metaphyseal flaring and demineralization. Two years later (C), sign of rickets disappeared without calcitriol supplementation. However, metaphyseal dysplasia remained at the proximal ends of both tibia and distal ends of both femurs.

Table 2. Growth, and Biochemical Parameters of Skeletal Homeostasis

Patient no.	Height (cm) (SDS)	weight (kg) (SDS)	ALP (IU/L)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	1,25(OH)2VD (pg/mL)	25(OH)VD (ng/mL)	intact-PTH (pg/mL)
1	73 (1.6)	9.2 (0.8)	3,630	8.6	2.6	38.3	24.7	513.6
2	69 (-1.8)	6.6 (-2.9)	1,394	9	2.8	116	15.6	87.2
3	76 (0.6)	9.4 (-0.3)	2,093	10.1	4.4	137	29.2	130.6
4	67 (-1.3)	8.2 (-0.5)	1,511	9	2.5	ND	24.3	193.3
5	70 (-2.5)	10.0 (-0.4)	2,004	9.4	1.9	30.9	30.2	369.5
6	69.6 (-0.3)	8.9 (0.2)	1,909	10.2	3.2	24.9	ND	95.7
7	80 (-0.7)	11.5 (-0.2)	1,275	10	6.4	100	33.3	81.4
8	78 (-1.9)	8.8 (-2.3)	2,150	9.7	4.7	130	27.3	246.8
Mean±SD	72.8±4.7 (-0.8±1.4)	9.1±1.4 (-0.7±1.3)	1,995.8±739.5	9.5±0.6	3.6±1.5	82.4±49.3	29.6±10.6	214.8±155.9
Reference range			145-420	8.8-10.8	3.8-6.5	20-70	10-30*	9-65

*reference range of 25(OH)VD does not consider age and season at diagnosis

Abbreviations: SDS, Standard deviation score; ALP, alkaline phosphatase; Ca, calcium; P, phosphorus; 1,25(OH)2VD, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)VD, 25-hydroxyvitamin D; intact-PTH, intact parathyroid hormone; N.D, data were not determined or not available

진을 보였다. 25-hydroxyvitamin D를 추적 관찰이 가능하였던 환자들 중 진단 당시 가장 낮은 수치를 보였던 환자 2명은 진단 시보다는 호전되었으나 21 ng/mL로 낮은 수치를 보이고 있었고, 다른 환자들은 정상 범위로 회복되었다. 환자 3번을 제외한 모든 환자들의 추적 관찰한 손목 방사선 사진에서 구루병양 소견은 호전되거나 없어졌으며, 환자 1번은 보호자가 추가 혈액검사를 거부하여 시행하지 않았으나 손목 방사선 촬영 소견은 정상화 되었다. 환자 2번은 진단 시 성장장애를 보이고 있었는데 이 환자는 37주에 2.15 kg으로 출생하여 AGA였으나 출생 체중은 3백분위수 미만이었고 내원 시 연령이 10개월이었으나 몸무게는 6.6 kg (3백분위수 미만)으로 성장부진 상태를 보이고 있었다. 이 환자는 폐렴으로 입원하여 시행한 검사에서 우연히 ALP가 1,394 IU/L로 증가되어 있어 발견되었으며, 혈색소가 7.0 mg/dL로 빈혈소견도 함께 보이고 있었다. 모유 수유와 함께 이유식을 시행하고 있었으나 먹는 양이 적었으며, 몸무게는 작았으나 두위는 43 cm로 정상범위였고 발달장애는 없었다. 흡수 장애를 일으킬 만한 다른 질병은 없었고 면역학적 검사 상 정상범위였다. 비타민 D와 칼슘 제제를 투여하였고, 철 결핍성 빈혈에 대해서는 철분 제제를 투여하였다. 3개월 후 손목 방사선 촬영 소견은 호전

되었고 환자의 몸무게는 7.7 kg으로 증가하였고, 빈혈 소견도 호전되었으며 따라잡기 성장 패턴을 보여주고 있었다(Table 3, Fig. 3).

2) 비타민 D를 투여하지 않았던 환자

비타민 D를 투여하지 않았던 환자 7명은 다리가 휘어 보이는 것을 주소로 내원하였고 내원 시 키, 몸무게는 정상 범위였으며 칼슘 10.0 mg/dL, 인 6.4 mg/dL, ALP 1,275 IU/L, 25-hydroxyvitamin D 33.3 ng/mL, 1,25-dihydroxyvitamin D 100 pg/mL, intact-PTH 81.4 pg/mL였고 손목 방사선 촬영에서 구루병양 소견을 보이고 있었으나, 25-hydroxyvitamin D가 정상 범위를 보였고, 하지 방사선 촬영에서 골간단 이형성증으로 확인되어 타병원 정형외과로 전과하였다. 치료 없이 현재 2년간 추적 관찰 중으로 손목 방사선 촬영은 정상화 되었고, 키, 몸무게는 정상 범위로 성장하고 있으나 하지 방사선 촬영에서 양 무릎 관절 부위의 골간단 이형성증은 여전히 보이고 있어 추적 관찰 중이다 (Table 3, Fig 2).

비타민 D를 투여하지 않았던 다른 환자 8명은 내원 시 몸무게의 표준편차 점수는 3백분위수 미만이었고, 키는 3-10 백분위 사 이로 성장 부진을 보이고 있었으며 요로감염으로 2번째 입원하

Table 3. Treatment, Follow-up Biochemical Parameters, and Changes of Radiographic Findings

Patient no.	Treatment	ALP (IU/L)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	25(OH)VD (ng/mL)	intact-PTH (pg/mL)	X-ray
1	calcitriol	ND	ND	ND	ND	ND	Improved
2	calcitriol	1,287	9.7	5.7	21.2	41.0	Improved
3	calcitriol	1,252	10.1	5.1	ND	31.9	ND
4	calcitriol	628	9.0	5.3	93.7	2.5	Improved
5	calcitriol	843	10.2	5.3	48.5	44.5	Improved
6	calcitriol	1,013	10.3	4.6	52.3	26.1	Improved
7	dietary counseling	ND	ND	ND	ND	ND	Improved
8	dietary counseling	529	9.4	3.3	28.9	10	Improved

Abbreviations : ALP, alkaline phosphatase; Ca, calcium; P, phosphorus; 25(OH)VD, 25-hydroxyvitamin D; intact-PTH, intact parathyroid hormone; N.D, data were not determined or not available



Fig. 3. Case 2. (A) Wrist X-ray showing cupping and flaring at distal end of ulnar at diagnosis. Skeletal changes (B) and growth (C) improved after three months of oral calcitriol therapy.

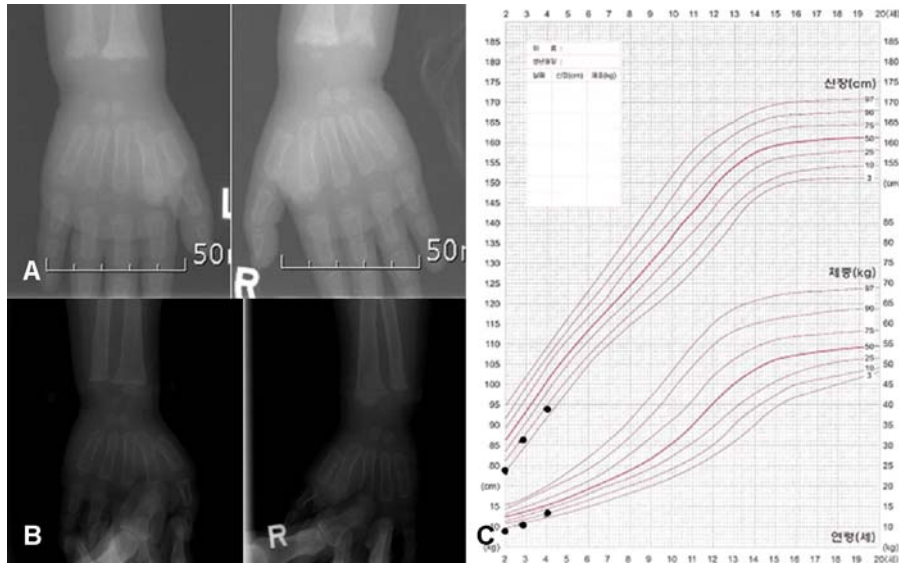


Fig. 4. Case 8. (A) Wrist X-ray showing bilateral metaphyseal flaring and demineralization at both tubular bones. (B) Metaphyseal flaring and demineralization improved after four months. (C) Growth curve.

여 시행한 기본 화학 검사에서 칼슘 9.7 mg/dL, 인 4.7 mg/dL, ALP 2,150 IU/L로 ALP가 증가되어 있어 비타민 D 결핍증에 대한 검사를 시행하였다. 그 결과 25-hydroxyvitamin D 27.3 ng/mL, 1,25-dihydroxyvitamin D 130 pg/mL, intact-PTH 246.8 pg/mL, 손목 방사선 촬영에서 구루병양 소견을 보이고 있어 골격계 기형에 대한 다른 검사를 위해 타 병원 정형외과로 전원되어 추적 관찰이 불가능하였다가 2년 후 다시 내원하였다. 2년간 비타민 D를 따로 복용한 적은 없으며 혈액 검사에서 25-hydroxyvitamin D는 28.9 ng/mL로 여전히 30 ng/mL 미만이었으나 손목 방사선 촬영은 정상화 되었고, 몸무게와 키 모두 10-25 백분위 사이로 따라잡기 성장패턴을 보여주고 있었다. 그러나 척추 방사선 촬영 상 가벼운 정도의 척추 측만증을 보여 이에 대해 정형외과 추적 관찰 중이며 호전되는 양상을 보이고 있다(Table 3, Fig. 4).

고찰

구루병에 대한 최근의 연구들은 주로 유전적인 구루병, 즉 비타민 D 저항성 구루병이나 비타민 D 의존성 구루병에 대한 보고들이 주류를 이루었다. 그 이유는 과거에 흔했던 비타민 D 결핍성 구루병은 비타민 D 강화 우유와 일광의 장려, 풍족해진 영양 공급으로 인해 거의 사라진 것으로 간주되었기 때문이다. 그러나 최근 들어 모유 수유의 장려와 더불어 충분한 비타민 D 공급이 이루어지지 않아 미국을 비롯한 서구뿐 아니라 아시아권에서도 지속적으로 비타민 D 결핍성 구루병에 대한 보고들이 있어 왔다^{1-4, 7-9)}.

본 연구에서 우연히 발견된 증상이 없는 구루병 환아들 중에

서 환아 2명은 25-hydroxyvitamin D 값이 20 ng/mL 이하로 비타민 D 결핍증을 보였고, 환아 1명, 3명, 4명, 8명은 비타민 D 부족증을 나타내고 있었다. 진단 시 25-hydroxyvitamin D 값이 30 ng/mL 이상으로 정상이었던 환아 5명, 7명과 그 값을 알 수 없었던 환아 6명도 모두 방사선 사진에서 골단에 구루병양 소견을 보이고 있었으며 ALP와 intact-PTH가 증가되어 있어 비타민 D 결핍증이나 부족증으로 인해 구루병양 소견을 보인 것으로 추측할 수 있다. 특히 환아 7명은 20개월에 내원하여 진단 시 25-hydroxyvitamin D가 정상 수치를 보이고 있었으나 방사선 소견에서 손목에 구루병양 소견을 보이고 있었으며 양 하지 방사선 사진에서도 내반증을 보이고 있어 신생아기에 비타민 D 결핍증이 있었을 것으로 생각되나 증상이 없어 진단 시기를 놓쳤고 이후에 영양 상태가 좋아지면서 비타민 D는 정상 수치를 보였을 것으로 생각된다. 실제로 임상에서 비타민 D 결핍성 구루병으로 의심되나 25-hydroxyvitamin D 값이 정상으로 나타나는 경우가 종종 있어 진단에 어려움을 겪는 경우가 있다. 미국에서 1986년부터 2003년 사이에 비타민 D 결핍성 구루병으로 진단된 환자들을 정리한 결과 25-hydroxyvitamin D를 측정하였던 환자들 중 68%에서만 낮은 값을 보였다고 한다³⁾. 따라서 25-hydroxyvitamin D가 정상이더라도 방사선 소견이나 다른 생화학적 검사 소견이 비타민 D 결핍증을 배제할 수 없는 경우에는 추적 관찰하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

또한 본 연구의 환아들이 모두 모유 수유를 위주로 하였다가는 것은 주목할 만한 사항이다. 일반적으로 모유에 함유된 비타민 D는 4.5 IU/dL 정도로 비타민 D 강화 분유의 50 IU/dL에 비해 낮기 때문에 신생아의 하루 필요량을 충족시키기에는 매우 부족한 것으로 알려져 있다^{13, 14)}. 특히 임신부와 수유모는 비타민 D

결핍증의 빈도가 높은 것으로 보고되고 있는데 한 연구에서는 73%의 임신부와 이들에게서 출생한 신생아의 80%가 비타민 D 결핍증을 보였다고 한다¹⁵⁾. 또한 비타민 D 결핍증이 있었던 산모에게서 태어난 신생아에서 구루병이 잘 생기는 것으로 보고 되어 있어¹⁶⁾, 본 연구에서 환아 모의 비타민 D 상태는 알 수 없었으나 향후 연구에서는 환아 모의 비타민 D 상태와의 연관성에 대한 연구도 같이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

실제 구루병의 임상양상을 보이는 것은 병산위의 일각일 뿐임을 고려해 볼 때 무증상 비타민 D 결핍증이나 생화학적 구루병(biochemical rickets)의 빈도는 훨씬 더 많을 것으로 추정된다. 본 연구에서도 다른 증상으로 시행한 혈액 검사에서 우연히 ALP가 높아져 발견된 경우로 모두 무증상 구루병에서 치료가 되어 심한 골격 기형이나 발달 장애를 보이는 환아는 없었다. 그러나 진단 당시 2명의 환아가 몸무게가 3백분위수 미만의 성장 부진을 보이고 있었는데 구루병이 호전되면서 몸무게도 따라잡기가 이루어지는 양상을 보여 비타민 D 결핍으로 인해 성장 부진이 초래되었을 것으로 생각된다.

이렇게 모유의 낮은 비타민 D 값과 많은 빈도의 신생아의 비타민 D 결핍증에도 불구하고 실제로 구루병으로 나타나는 경우는 드문 것으로 보고되는데 국내의 한 연구에서도 인공 수유아에 비해 모유 수유아에서 비타민 D 결핍증이 더 많았으나 두 군간의 골무기질 함량(bone mineral content)은 큰 차이가 없었다고 보고하였으며 그 이유로서 신생아 시기에 골무기질의 흡수는 비타민 D와 무관한 다른 기전이 관여할 것으로 추측하였다¹⁰⁾. 비타민 D 결핍증을 보이는 신생아 중에서 구루병의 위험도는 환아 모의 비타민 D 결핍증과 가장 높은 상관관계를 보이는 것으로 되어있으며 이외에도 일광에 노출 부족, 모유수유의 증가와 상관관계가 있다^{17, 18)}. 그러나 신생아의 비타민 D 보충에 대해서는 공통된 의견이 확립되어 있지 않아 1999년도에 미국소아과 학회의 연구에 의하면 모유 수유아에게 항상 비타민 D 보충을 권유하는 소아과 의사는 44.6%에 불과하였고 16.5%는 전혀 권유하지 않는 것으로 보고되었다¹⁹⁾. 이를 근거로 2003년도에 미국소아과 학회에서는 비타민 D 강화 우유를 하루에 500 mL 이상 먹지 않는 모든 신생아에게 하루 200 IU의 비타민 D를 투여할 것을 제시하였으나⁵⁾ 아직 국내에서는 확립된 의견이 없는 상태이다.

비타민 D 결핍증의 예방에 대한 기존의 보고들은 모유 수유아에게 비타민 D 투여의 필요성을 강조하고 알리는 1차 예방에 치중되어 왔다. 그러나 지속적으로 구루병의 발생이 보고되고 있어 무증상의 비타민 D 결핍증을 찾아내고 치료하는 2차, 3차 예방에 대한 관심이 필요하리라 생각된다.

또한 비타민 D는 뼈의 발달 외에도 감염, 당뇨, 암 등의 예방에도 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있어 비타민 D 결핍증을 찾아내어 치료하는 것은 장기적으로 중증 감염이나 만성 질환을 예방하는 효과도 기대할 수 있다²⁰⁾. 그 예로 25-hydroxy-vitamin D가 20 ng/mL 이하로 떨어지면 innate immune response의 초기 단계에 작용하는 단핵구나 거대포식세포의 기능이

억제되는 것으로 알려져 있으며 이런 이유로 상대적으로 비타민 D 결핍증이 많은 흑인이 백인에 비해 결핵 감염에 더 잘 걸리며 더 중증 결핵 감염으로 진행한다고 한다²¹⁾. 또한 어린이들에게 비타민 D를 투여하였을 경우에 제 1형 당뇨병의 위험도가 의미 있게 낮아졌으며 비타민 D 결핍증이 있는 어린이들은 인슐린 저항성이 증가하였다는 연구 결과도 있다^{22, 23)}. 본 연구에서도 비록 그 수가 작고 정상 군과 비교할 수 없어 비타민 D 결핍증과 감염과의 상관관계를 이야기 할 수는 없지만 8명 중 6명의 환아들이 1회 이상 폐렴이나 장염, 요로감염으로 입원한 경험이 있어 입원이 필요한 중증 감염과 비타민 D 결핍증과의 상관관계에 대한 연구도 필요하리라 생각된다. 특히 4명의 환아가 폐렴을 비롯한 하기도 감염으로 입원하였는데 한 연구에서는 무증상 비타민 D 결핍증이 있었던 환아들이 중증하기도감염의 위험성이 높았으며 비타민 D 결핍증이 있었던 산모에게서 태어난 어린이는 천명과 관련한 호흡기 질환의 위험성이 높았다고 한다^{24, 25)}.

어린이와 노인 그리고 임신부는 비타민 D 결핍증의 빈도가 높으며 특히 남유럽과 중동아시아 인도는 식습관과 햇빛을 가리는 복장으로 인해 비타민 D 결핍증이 많은 것으로 되어있고 중국과 일본도 비타민 D 혈중농도가 낮은 것으로 보고되었으며 비서구권에서 유럽으로 입양된 어린이들도 비타민 D 결핍증의 빈도가 높았으나 실제 구루병 또는 골연화증의 빈도에 대해서는 정확한 자료가 없는 바이다⁷⁾. 특히 일본과 같이 경제적으로 발달된 국가에서도 비타민 D 결핍성 구루병이 보고되고 있는데 이것은 부적절한 식습관 및 생활 습관에서 비롯된 것으로 밝혀졌다⁹⁾. 본 연구에서도 비타민 D 결핍증이 있었던 8명중 3명에서 철결핍성 빈혈이 동반되어 있었음을 볼 때 수유나 이유식의 방법에 문제가 있었을 가능성이 있어 비타민 D 섭취에 대한 교육이 필요하리라 생각된다.

모유 수유아에서 비타민 D 결핍증의 빈도가 높아 이에 대한 예방이 필요하다는 것은 알려진 바이나 한편으로는 무증상 비타민 D 결핍성 구루병의 경과에 대해서는 알려진 바가 거의 없어 실제로 모든 모유 수유아들에게 비타민 D를 투여해야 할지에 대해서는 논란이 있다. 본 증례에서는 우연히 치료를 한 경우와 치료를 하지 않았던 경우를 모두 관찰할 수 있었는데 그 숫자가 적어 두 군간의 차이점을 비교할 수는 없었지만 특이한 점은 치료를 하지 않았던 2명의 환아들 모두 2년 후 검사한 손목 방사선 촬영에서 구루병의 소견은 호전되었고 키, 몸무게도 정상 범위로 성장하고 있어 심하지 않은 무증상 비타민 D 결핍성 구루병이 일시적으로 나타났다가 저절로 좋아진 것으로 보인다. 그러나 1명의 환자는 무릎 관절의 골간단 이형성증이 지속적으로 남아 있어 추적 관찰 중이며, 다른 1명의 환아는 척추 측만증이 있었다가 호전되어 관찰중이다. 2명 모두 치료 전후의 골밀도나 골무기질화에 대한 객관적인 자료가 없어 이것이 영아기의 비타민 D 결핍에 기인한 것인지는 알 수가 없지만, 이 2명의 환아는 무증상 비타민 D 결핍성 구루병을 치료하지 않았을 때 현성 구루병으로 진행하지는 않았지만 골기형에 대한 우려를 배제할 수 없다

는 점을 보여준다고 할 수 있다. 물론 비타민 D 결핍증이나 무증상 구루병의 어느 정도가 임상적 구루병으로 진행되는지에 대해서 알려진 바가 없어 이에 대한 연구가 필요 할 것으로 생각되는데 Joiner 등²⁶⁾은 비타민 D 결핍의 가능성이 높은 고위험군에 대해 ALP를 검사할 것을 제시하였고, Pettifor 등¹¹⁾은 무증상 비타민 D 결핍성 구루병을 확인하기 위해 손목 방사선 촬영과 25-hydroxyvitamin D를 검사해야 한다고 주장하였다. 본 연구에서도 우연히 발견된 ALP의 증가로 손목 방사선 촬영과 25-hydroxyvitamin D를 검사하여 무증상 구루병을 발견하여 치료할 수 있었다. 따라서 저자들은 앞서 제기한 바와 같이 무증상 구루병을 찾아내어 치료하는 것이 필요하며 무증상 비타민 D 결핍성 구루병의 장기적인 진행 양상을 관찰하기 위한 연구가 필요함을 제안하는 바이다.

결론적으로 본 연구에서는 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

첫째, 비타민 D나 강화분유를 복용하고 있지 않은 모유수유아는 비타민 D 결핍증의 빈도가 높을 것으로 생각되며, 이외에도 비타민 D 결핍증의 위험도가 큰 미숙아나, 만성 질환이 있는 아이, 영양 결핍이 있는 아이들에게는 비타민 D 보충에 대한 지침이 마련되어야 할 것으로 생각된다.

둘째, 비타민 D 결핍증은 영아기 잦은 감염과 상관관계가 있을 것으로 생각되므로 자주 내원하거나 입원하는 환아들중 모유수유를 하거나 그 외에 비타민 D 결핍증의 위험도가 큰 군에 대해서는 선별 검사를 시행해 보는 것이 좋을 것으로 생각된다.

셋째, 저칼슘혈증이 없고 골격계에 변화가 오기 이전에도 무증상 비타민 D 결핍성 구루병이 있을 수 있으며, 이런 무증상 비타민 D 결핍성 구루병의 위험군에 대해 예방 대책이나 치료 지침이 필요할 것으로 생각된다. 특히 혈액 검사에서 ALP가 정상보다 높은 경우 구루병의 소견이 없더라도 무증상 비타민 D 결핍증의 가능성이 있으므로 손목 방사선 촬영이나 25-hydroxyvitamin D, 부갑상선 호르몬 검사가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적 : 비타민 D는 뼈의 무기질화에 필수적인 역할을 하는 호르몬으로 부족하게 되면 구루병이 생길 수 있다. 본 연구는 비타민 D 결핍증이 잘 발생하는 위험군을 알아보고 그 예방 대책에 대한 관심을 고지하고자 계획하게 되었다.

방법 : 2003년 3월부터 2007년 7월까지 노원을지병원 소아과에 내원한 환아들중에서 검사 상 우연히 알칼리성인산분해효소가 증가해 있으면서 방사선사진으로 무증상 구루병으로 진단받은 환아들에 대하여 후향적으로 그 특징과 치료 경과를 조사하였다.

결과 : 남아 6명과 여아 2명의 총 8명이 무증상 구루병으로 진단되었다. 이들의 진단 시 연령은 12.6±5.8개월이었으며, 1월부터 7월 사이에 진단되었고 동반질환으로 폐렴, 요로감염, 장염, 철결핍성 빈혈이 있었다. 이들은 모두 모유 수유를 위주로 하고 있었고, 진단당시 2명의 환아가 몸무게가 3백분위수 미만으로 성

장 장애를 보이고 있었다. 진단 시 평균 혈중 알칼리성인산분해효소는 1,995.8±739.5 IU/L로 증가되어 있었고, 평균 혈중 칼슘은 9.5±0.6 mg/dL, 평균 혈중 인은 3.6±1.5 mg/dL 였다. 평균 intact-PTH는 214.8±155.9 pg/mL로 증가되어 있었고 25-hydroxyvitamin D는 2명을 제외한 6명의 환아에서 30 ng/mL 미만으로 감소되어 있었다. 모든 환자들은 손목 방사선 촬영에서 구루병양 변화를 보이고 있었으나 외관상 골기형이나 발달 장애는 없었다. 이들 중 6명은 3개월간 calcitriol을 투여한 후 생화학적 검사와 손목 방사선 사진 상의 변화는 호전되었고 정상적으로 성장하였다. 2명은 치료하지 않은 채 저절로 호전되었으며 역시 외관상 성장장애를 보이지는 않았으나 2년간의 추적 관찰 후 현재 1명은 무릎 관절면의 골간단 이행성을 보이고 있으며 다른 1명은 일시적인 척추 측만증을 보였다가 호전되고 있다.

결론 : 무증상 구루병으로 진단된 환아들이 비타민 D 결핍이나 부족으로 인한 것으로 생각되며 모유 수유아에서 비타민 D 결핍증의 빈도가 높으므로 알칼리성인산분해효소가 높은 환자에서는 이를 의심하여 25-hydroxyvitamin D와 손목 방사선 사진을 검사하여 확인하여야 하며 이들 중 일부는 비타민 D 결핍성 구루병으로 진행할 수 있으므로, 모유 수유아에서 비타민 D 보충에 대한 교육이 필요하리라 생각된다.

References

- 1) Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician* 2006;74:619-26.
- 2) Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW, DeBelle G, Shaw NJ. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2006;91:606-7.
- 3) Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1697S-705S.
- 4) Cabezuelo Huerta G, Vidal Micó S, Abeledo Gómez A, Frontera Izquierdo P. 25-Hydroxyvitamin D levels in infants. Relation with breast-feeding. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:491-5
- 5) Gartner LM, Greer FR. Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003;111:908-10.
- 6) Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr* 2004;80(60 suppl):1759S-62S.
- 7) Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-5.
- 8) Fraser DR. Vitamin D-deficiency in Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:491-5.
- 9) Miyako K, Kinjo S, Kohno H. Vitamin D deficiency rickets caused by improper lifestyle in Japanese children. *Pediatr Int* 2005;47:142-6.
- 10) Park MJ, Namgung R, Kim DH, Tsang RC. Bone mineral

- content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow's milk based formula-fed infants. *J Pediatr* 1998;132:641-5.
- 11) Pettifor JM, Isdale JM, Sahakian J, Hansen JD. Diagnosis of subclinical rickets. *Arch Dis Child* 1980;55:155-7.
 - 12) Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics* 2004;113:e70-2
 - 13) Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr* 1982;36:122-6.
 - 14) Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr* 1981; 111:1240-8.
 - 15) Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:42-4.
 - 16) Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khurshid M, Whittaker P. Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcaemic seizures. *Acta Pediatr* 1995;84:941.
 - 17) Daaboul J, Sanderson S, Kristensen K, Kitson H. Vitamin D deficiency in pregnant and breast-feeding women and their infants. *J Perinatol* 1997;17:10-4.
 - 18) Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-7.
 - 19) Davenport ML, Uckun A, Calikoglu AS. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: Do they contribute to rickets? *Pediatrics* 2004;113:179-180.
 - 20) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357: 266-81.
 - 21) Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
 - 22) Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
 - 23) Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
 - 24) Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-7.
 - 25) Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
 - 26) Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000;21:296-302.