

일측성 신장 무형성을 동반한 제 1형 비타민 D 의존성 구루병 1례

고려대학교 의과대학 소아과학교실

임동희 · 정지인 · 임형은 · 은백린 · 유기환 · 홍영숙 · 이주원

= Abstract =

A Case of Type I Vitamin D-dependent Rickets with Unilateral Aplasia of Kidney

Dong Hee Lim, M.D., Ji In Jung, M.D., Hyung Eun Yim, M.D., Baik-Lin Eun, M.D.
Kee Hwan Yoo, M.D., Young Sook Hong, M.D. and Joo Won Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Vitamin D-dependent rickets(VDDR) is a rare autosomal disorder, characterized by hypocalcemia, hypophosphatemia, increased alkaline phosphatase, secondary hyperparathyroidism and many other clinical features. Type I VDDR is due to congenital defects of renal 1α -hydroxylase, the enzyme responsible for the conversion of 25-(OH)D₃ to 1,25-(OH)₂D₃. Type II VDDR arise from target organ resistance to 1,25-(OH)₂D₃. Unilateral renal aplasia is generally thought to result from a lack of induction of the metanephric blastema from the ureteral bud, which may be secondary to ureteral bud maldevelopment and/or to a problem with the formation of the mesonephric duct. The incidence of unilateral renal aplasia is approximately 1/500-3,200. Type I VDDR associated with unilateral renal aplasia has not been reported yet. Thus we report a case of a 3 month old female infant diagnosed as type 1 VDDR with unilateral aplasia of kidney. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2008;12:111-115)

Key Words : Vitamin D-dependent rickets, Unilateral renal aplasia

서 론

구루병은 비타민 D 섭취 부족이나 대사 장애 등의 원인으로 인해 성장하는 뼈의 무기질화가 저해되어 성장 장애 또는 뼈의 변형 등의 증상을 나타내는 질환이다. 비타민 D 의존성 구루병은 상염색체 열성 유전을 보이는 구루병의 드문 형태로서 일반적으로 출생시에 특별한 증상 보이지 않고 대

개 생후 2개월경부터 근력 약화, 강축, 경련 등의 증상이 발생하며, 발병기전에 따라 제 1형 및 제 2형의 두가지 형태로 분류된다. 제 1형 비타민 D 의존성 구루병은 신장의 근위 세뇨관 내에서 작용하는 1α -hydroxylase의 불활성화 돌연변이에 의해 25-(OH) 비타민 D₃가 1,25-(OH)₂ 비타민 D₃로 전환되지 못하여 발생하는 드문 질환으로 혈중 1,25-(OH)₂ 비타민 D₃ 농도가 낮다. 반면 제 2형 비타민 D 의존성 구루병은 말초조직에서 세포질 비타민 D 수용체 이상에 의해 1,25-(OH)₂ 비타민 D₃가 효율적으로 이용되지 못하는 저항성에 기인하여 발생하며 혈중 1,25-(OH)₂ 비타민 D₃ 농도는 정상이거나 증가되어 있다.

접수: 2008년 3월 28일, 승인: 2008년 4월 14일
책임저자: 유기환, 서울특별시 구로구 구로2동
고려대부속구로병원 소아청소년과
Tel: 02)2626-3152, Fax: 02)2626-1249
E-mail: guroped@korea.ac.kr

임동희 외 6인 : 일측성 신장 무형성을 동반한 제 1형 비타민 D 의존성 구루병 1례

일측 신장 무형성은 요관아(ureteric bud)의 이상발달에 기인하며, 요관아가 정상발달을 하지 못하는 경우에 후신원성 모체(metanephrogenic blastema)가 정상적인 신장으로 발달하지 못하여 발생한다. 그 빈도는 약 1/500-3,200이다.

비타민 D 의존성 구루병의 알려진 원인 중에 신장 무형성은 없으나 저자들은 신장 무형성이 비타민 D 의존성 구루병의 한 원인일 가능성이 있다고 추정하였다. 일측성 신장 무형성과 병발한 비타민 D 의존성 구루병은 보고된 바가 없었다. 이에 저자들은 경련을 주소로 내원한 생후 3개월된 환아에서 일측성 신장 무형성을 동반한 제1형 비타민 D 의존성 구루병 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 민○○, 3개월, 여아

주 소 : 열을 동반하지 않은 1-2분간의 전신 간대성 경련

현병력 : 내원당일 열 없이 1-2분간의 전신 간대성 경련 있는 후 본원 내원하였다.

과거력 : 환아는 재태 기간 39주, 출생체중 3.0 kg, 자연 질식 분만으로 출생하였으며 환아의 부모는 산전 초음파검사상 환아의 한쪽 신장이 관찰되지 않는다는 소견 들었으나 환아 출생후 특별한 검사를 하지 않았다. 환아는 분유 수유 중이었으며 특이증상 없이 지내오던 중 생후 2개월경 열 없이 5분간의 전신 간대성 경련 1회 있었으나 특별한 조치 및 검사 없이 지냈으며 생후 3개월경 본원 입원시까지 경련 재발 및 다른 증상은 없었다.

가족력 : 환아의 형제자매는 없었으며 가족력상 특이사항 없었다.

이학적 소견 : 내원시 환아의 의식은 명료하였고 체온 36.4℃, 심박수 134회/분, 호흡수 32회/분 소견 보였다. 가슴은 대칭적으로 팽창되었고 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부는 부드럽고 편평하였으며 장음은 정상적이었고 간, 비장은 만져지지

않았다. 구루병 염주는 없었으며 관절의 비후나 상, 하지의 만곡도 없었다. 신경학적 검사상 이상 소견은 없었다. 입원당시 환아는 체중 6.95 kg(50-75 percentile), 신장 61 cm(25-50 percentile), 두위 41.5 cm(75-90 percentile) 소견을 보였다.

검사 소견 : 입원당시 말초혈액검사상 혈청 백혈구수 10,400/ μ L, 혈색소 농도 10.1 g/dL, 적혈구 용적치 30.5%, 혈소판수 347,000/ μ L이었고, 혈청 BUN과 Creatinine 농도는 각각 2.0 mg/dL, 0.3 mg/dL이었다. 혈청 전해질 및 간기능 검사, 총 이산화탄소 농도는 정상이었다. 혈청 총 칼슘 5.0 mg/dL, 이온화 칼슘 농도 2.32 mg/dL로 낮았다. 혈청 인은 2.6 mg/dL로 낮았고 알칼리성 인산분해효소는 502 IU/L로 증가되어 있었다. 혈청 25-OH 비타민 D3는 9.33 ng/mL(정상: 7.6-75 pg/dL)로 정상이었고 1,25-(OH)₂ 비타민 D3는 11.0 pg/mL(정상: 25-45 pg/dL)로 낮았다. 혈청 부갑상선 호르몬은 60.6 pg/mL(정상: 1-43 pg/mL)로 증가되어 있었다. 그 외 혈액검사, 소변검사 모두 정상이었다.

방사선 소견 : 흉부 방사선은 정상이었다. 복부

2010-03-24-HYUN/1339324.
11:22:46

03/24/10
img:4

RT



ANT.

300 Pt

Fig. 1. Tc-99m renal cortical scan shows no left kidney. Right kidney is slightly enlarged with no cortical defect.



Fig. 2. (A) The initial X-ray of the wrist shows metaphyseal widening, cupping, fraying of distal metaphysis of left radius and ulna suggesting rickets. (B) Vitamin D treatment for 9 months markedly improved the previous pathologic findings.

초음파상 좌측 신장이 관찰되지 않았고, 이후 Tc-99m DMSA 신장 스캔에서 좌측 신장의 무형성과 우측 신장의 보상성 비대를 관찰하였다(Fig. 1). 배설성 방광요도조영술상 이상소견 보이지 않았다. 손목부위 단순 촬영상 척골 및 요골의 원위부에 골간단 확장(metaphyseal widening), 패임(cupping)이 관찰되었다(Fig. 2A).

뇌파 검사: 특별한 이상소견 없었다.

치료 및 경과: 제1형 비타민 D 의존성 구루병 진단후 경구 1,25-(OH)₂ 비타민 D3(Calcitriol), 주사 및 경구 칼슘 제제 투여했다. 경구 1,25-(OH)₂ 비타민 D3(Calcitriol)는 현재까지 약 24개월간 계속 투여중이며 경구 칼슘 제제는 첫 3개월 투여후 중단했다. 치료 3개월후 혈청 총 칼슘 9.91 mg/dL, 이온화 칼슘 4.79 mg/dL, 인 5.1 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 254 IU/L였고, 치료 9개월 후 손목부위 단순 촬영상 골 변성 등의 구루병 병소는 치료 전보다 호전되었다(Fig. 2B). 환아는 현재 연령 27개월로 치료 시작 후 별다른 증상 없었고 전신상태 양호하며 외래 추적관찰중이다.

고 찰

구루병은 비타민 D 결핍, 이차적인 비타민 D나 칼슘의 대사 장애, 유전적 요인 등에 의해 성장하는 뼈의 무기질화가 저해됨으로써 성장 장애, 뼈의 변형 등을 나타내는 질환이다. 비타민 D 의존성 구루병은 1961년 prader 등[1]이 근육 약화와 경련, 심한 구루병 병소, 발육부진, 저인산혈증, 저칼슘혈증 등의 소견을 보인 전형적인 2례의 소아를 보고 함으로써 처음 알려지게 되었다. 1973년 Fraser 등[2]은 비타민 D 의존성 구루병 환자에서 1 α -hydroxylase의 결함으로 인해 25-(OH) 비타민 D3가 1,25-(OH)₂ 비타민 D3로 전환하는 과정에 이상이 있음을 밝혔다. 이들은 30개월에서 12세까지 5명의 비타민 D 의존성 구루병 환아들을 대상으로 비타민 D2, 비타민 D3, 25-(OH) 비타민 D3, 1,25-(OH)₂ 비타민 D3를 투여하여 반응을 관찰하였고 결과적으로 비타민 D2, 비타민 D3, 25-(OH) 비타민 D3는 대량 투여시에만 구루병 병소가 치료된 반면에 1,25-(OH)₂ 비타민 D3는 소량 투여만으

로도 구루병 병소가 즉시 치료됨을 확인하였다. 1978년 Scriver 등[3]은 이런 환자들에게서 혈중 25-(OH) 비타민 D3가 정상이거나 증가한 반면 1,25-(OH)₂ 비타민 D3는 낮음을 발견하였다. 이것은 25-(OH) 비타민 D3에서 1,25-(OH)₂ 비타민 D3로의 전환에 결함이 있음을 시사한다(제 1형 비타민 D 의존성 구루병). 국내에는 1998년에 황 등[4]에 의해 제 1형 비타민 D 의존성 구루병이 처음 보고되었다.

비타민 D 의존성 구루병의 진단은 검사실의 검사소견에 의존하며 현재 임상적으로 1 α -hydroxylase의 활성을 측정할 수 있는 직접적인 방법이 없으므로 제 1형 비타민 D 의존성 구루병의 진단에는 비타민 D 대사 산물을 측정하여 간접적으로 추정하는 방법이 이용되고 있다. 주로 저칼슘혈증, 저인산혈증, 혈청 알칼리성 인산분해효소의 증가, X선 검사에서 나타나는 전형적인 구루병 소견을 기준으로 하고 혈청 25-(OH) 비타민 D3, 1,25-(OH)₂ 비타민 D3 농도를 기준으로 제 1형과 제 2형을 감별한다. 본 증례에서는 저칼슘혈증, 혈청 알칼리성 인산분해효소의 증가, 1,25-(OH)₂ 비타민 D3 농도의 감소 및 방사선 소견상 전형적인 구루병 병소를 토대로 제 1형 비타민 D 의존성 구루병을 진단할 수 있었다.

일측성 신장 무형성증은 약 500 내지 3,200명당 1명 정도로 보고된다[5]. Kiprof 등[6]은 9,000명 이상을 출생후 부검한 결과로 일측성 신장 무형성의 유병률은 1/1,000이라고 보고하였고, Roodhooft 등[7]은 발표한 논문에서 초음파 검사를 이용하여 일측성 신장 무형성의 유병률을 1/500으로 보고하였고 신장 이상형성 환자들은 아무런 증상을 보이지 않더라도 의학적 문제를 가지고 있을 가능성이 있으며 신장 무형성을 가진 환자의 부모와 형제들도 초음파 검사를 받도록 권장한 바 있다. 이와 같은 몇몇 연구에도 불구하고 일측성 신장 무형성증 자체가 신기능이나 검사소견상에 이상소견을 보이지 않고 정상적인 생활이 가능하므로 정확한 발생률이나 발생 원인 등이 명확히 규명되지는 않았다.

일측성 신장 무형성증의 가족력에 대해 보고된 논문들은 소수 있으나 아직까지 가족력이 연관되어 있는지에 대한 명확한 증거는 없는 상태이다[8]. 일측성 신장 무형성은 요관아(ureteric bud)의 이상발달에 기인하며, 요관아가 정상발달을 하지 못하는 경우에 후신원성 모체(metanephrogenic blastema)가 정상적인 신장으로 발달하지 못하여 발생한다. 이는 대개 태생 4-5주 이전에 발생한다. Parikh 등[9]은 일측성 신장 무형성증 환자 188명을 대상으로 동반 기형 유무를 조사한 결과 동반 기형이 없는 경우(36.1%), 호흡기계(34.5%), 소화기계(19%), 근골격계(19%), 생식기계(19%), 심혈관계(18%) 동반 기형 있음을 보고하였다. 본 증례 환자의 경우 일측성 신장 무형성증 이외에 다른 선천적 기형은 관찰되지 않았다.

본 증례에서와 같은 일측성 신장 무형성증과 비타민 D 의존성 구루병 발생과의 연관성에 관하여 지금까지 연구된 바가 극히 드문 실정이다. 일측성 신장 무형성이 비타민 D 의존성 구루병의 원인임을 증명할 수는 없지만 본 증례의 환자에서 일측성 신장 무형성증은 1,25-(OH)₂ 비타민 D3 생성 저하 및 제반증상 발현과 인과관계가 있지 않을까 추정된다.

구루병의 치료는 경한 경우에는 비타민 D 하나만으로 충분하지만, 심한 경우에는 대량의 비타민 D나 25-(OH) 비타민 D3 투여가 필요하며 대부분의 경우에는 생리적 용량의 1,25-(OH)₂ 비타민 D3 또는 1 α -(OH) 비타민 D3만으로도 임상적, 실험실적 호전을 보인다[10]. 치료는 골의 무기질화가 충분히 이루어지거나 저칼슘혈증이 회복될 때까지 지속되어야 하며 저칼슘혈증 테타나 경련에 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 추적 관찰이 필요하며 본 증례의 환자에서는 추적

기간동안 이러한 부작용은 발생하지 않았다. 구룻병은 다양한 원인에 의해 발생하고 소아기 성장부전의 흔한 원인이다. 구룻병의 조기 진단과 치료는 소아에서 정상적인 성장과 발달을 유도할 수 있으므로 중요하다.

한 글 요 약

저자들은 특별한 가족력이 없으면서 저칼슘혈증, 저인산혈증, 경련, 혈청 알칼리성 인산분해효소의 증가, 1,25-(OH)₂ 비타민 D3 농도의 감소, 혈청 부갑상선 호르몬 농도의 증가 및 방사선 소견상 전형적인 구룻병 병소의 소견을 보인 제 1형 비타민 의존성 구룻병 환아에서 일측성 신장 무형성증이 동반되어 있었던 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Prader A, Illig R, Heierly E. Eline besonderer From der primaren vitamin D resistenten Rachitis mit hypocalcemie und autosomal dominanten Erbang : Die hereditare Pseudo-Mangelrachitis. *Helv Paediatr Acta* 1961;16:452-68.
- 2) 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 Engl J Med* 1973;289:817-22.
- 3) 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.
- 4) Hwang SJ, Kim JS, Cheong HI, Choi Y. Type I Vit D-dependent rickets. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:877-82.
- 5) Rajesh Yalavarthy, Chirag R, Parikh. Congenital renal agenesis: a review. *Saudi J kidney Dis Transplant* 2003;14:336-41.
- 6) Kiproff DD, Calvin RB, McLuskey RT. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 1982;46:275-81.
- 7) Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB. Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. *N Engl J Med* 1984;310:1341-5.
- 8) You YD, Kim KJ, Yang HJ, Jo HK, Kim DS, Lee CH, et al. Unilateral renal agenesis in 2 siblings. *Korean J Urol* 2006;47:1019-21.
- 9) Parikh CR, McCall D, Engelman C, Schrier RW. Congenital renal agenesis: case control analysis of birth characteristics. *AM J Kidney Dis* 2002;39:689-94.
- 10) 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.
- 11) Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004;89:781-4.
- 12) Singh J, Moghal N, Pearce SH, Cheetham T. The investigation of hypocalcemia and rickets. *Arch Dis Child* 2003;88:403-7.
- 13) Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1 α -hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol* 2000;25:141-8.
- 14) Michael F, Holick. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062-72.
- 15) Takeda E, Yamamoto H, Taketani Y, Miyamoto K. Vitamine D-dependent rickets type I and type II. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:508-13.