

소아청소년기의 비타민 D에 대한 최신 지견

대한소아과학회 영양위원회; 서울대학교 의과대학 분당서울대병원 소아과학교실*
 이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실†, 한양대학교 의과대학 소아과학교실‡
 충남대학교 의학전문대학원 소아과학교실§, 가천의과대학 길병원 소아과학교실||, 늘푸른 소아청소년과¶,
 서울특별시 동부병원 소아청소년과**, 서울대학교 의과대학 보라매병원 소아과학교실††
 매일유업(주) 영양과학연구소‡‡, 영남대학교 의과대학 소아과학교실§§

양혜란* · 서정원† · 김용주‡ · 김재영§ · 류 일||
 심재건¶ · 염혜원** · 장주영†† · 정지아‡‡ · 최광해§§

= Abstract =

Recent concepts on vitamin D in children and adolescents

Hye Ran Yang, M.D.*, Jeong Wan Seo, M.D.†, Yong Joo Kim, M.D.‡, Jae Young Kim, M.D.§, Eell Ryoo, M.D.||
 Jae Geon Sim, M.D.¶, Hye Won Yom, M.D.**, Ju Young Chang, M.D.††, Ji A Jung, M.D.‡‡ and Kwang Hae Choi, M.D.§§

Committee on Nutrition, Korean Pediatric Society;

Department of Pediatrics*, Seoul National University College of Medicine

Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,

Department of Pediatrics†, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul

Department of Pediatrics‡, Hanyang University College of Medicine, Seoul

Department of Pediatrics§, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon

Department of Pediatrics||, Gachon University, Gil Hospital, Incheon

KSCH Pediatric Clinic¶, Chung-Ju

Departments of Pediatrics**, Seoul Metropolitan Dong-bu Hospital, Seoul

Department of Pediatrics††, Seoul National University College of Medicine, Seoul

Metropolitan Boramae Hospital, Seoul

Department of Nutritional Science‡‡, Maeil Daires Co., Ltd, Seoul

Department of Pediatrics§§, Youngnam University College of Medicine, Daegu

Vitamin D is an important fat-soluble vitamin that functions as a prohormone and affects bone mineralization and calcium homeostasis. Vitamin D deficiency causes both musculoskeletal manifestations, including rickets, and extra-musculoskeletal symptoms. Because vitamin D is naturally present in only some foods, intake of daily foods cannot meet the dietary reference intake for vitamin D. Sunlight is the main source of vitamin D in humans therefore, the lack of sunlight can easily cause vitamin D deficiency in children and adolescents. Vitamin D deficiency can be diagnosed on the basis of its typical clinical manifestation, laboratory tests, and radiologic findings. Detection of vitamin D deficiency in children or adolescents necessitates the simultaneous administration of vitamin D and calcium supplements. To prevent vitamin D deficiency, 200 IU of daily vitamin D intake is recommended in infants, and 400 IU of daily vitamin D intake is recommended in Korean children and adolescents. (*Korean J Pediatr* 2009;52:1082-1089)

Key Words : Vitamin D, Rickets, Deficiency, Children, Adolescents

서론

비타민 D는 체내에서 칼슘의 항상성 조절과 뼈 대사에 주요한 역할을 맡고 있는 지용성 비타민이다. 비타민 D 수용체는 소장 및 대장, 뼈모세포, 활성화된 T 임파구와 B 임파구, 췌장의 베타 세포, 피부 등에 광범위하게 분포하기 때문에, 비타민 D가 부족하게 되면 구루병(rickets), 뼈무름증(osteomalacia)과 같은 근

Received : 25 September 2009, Accepted : 30 September 2009

Address for correspondence : Jeong Wan Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University Mokdong Hospital,
 911-2, Mokdong, Yangchon-Ku, Seoul, 158-710 Korea

Tel : +82.2-2650-5573, Fax : +82.2-2653-3718

E-mail : jwseo@ewha.ac.kr

골격계 증상뿐 만이 아니라 비근골격계에도 다양한 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려지면서 최근 주목을 받고 있다¹⁾.

비타민 D 부족에 의한 구루병은 완전 모유 수유를 하는 영아와 비타민 D 섭취가 적거나 햇빛을 적게 쬐이는 소아 및 청소년 등에서 호발하는데²⁾, 임상적 징후가 나타나기 이전에 이미 비타민 D 부족 상태에 도달해 있고, 구루병 이외에도 저칼슘혈증성 경련, 성장 장애, 기면, 보챔 등과 같은 증세가 나타날 수 있어 임상적으로 문제가 된다³⁾.

일반적인 상식과는 달리 음식을 골고루 잘 섭취하여도 음식에서 공급되는 비타민 D는 최소량에 불과하므로 비타민 D를 잘 공급받으려면 햇빛 조사량이 중요하며, 비타민 D 부족 시에는 적극적인 치료를 필요로 하지만 아직까지 이에 대한 정확한 기준이 마련되지 않은 상태이다.

이에 저자들은 소아청소년에서 비타민 D의 대사와 생리작용을 검토하고, 비타민 D 부족 시에 흔히 나타나는 임상 양상과 진단 및 치료 방법, 그리고 비타민 D의 부족을 예방하기 위한 방법에 대해 고찰해 보고자 하였다.

비타민 D의 대사와 생리 작용

비타민 D는 prohormone의 일종으로 체내에서 칼슘의 항상성 조절과 뼈의 대사에 주요한 작용을 한다. 비타민 D의 부족은 소아에서는 구루병을 일으키며, 성인에서는 뼈무름증을 일으킨다. 일반적으로 혈청 칼슘이 감소하면 부갑상샘 호르몬(parathyroid hormone, PTH)이 분비되고 이것은 비타민 D를 활성형인 1,25-dihydroxyvitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]로 전환시켜 그 결과 장에서의 칼슘 흡수 증가, 신장에서의 칼슘 재흡수 촉진, 뼈 흡수(bone resorption) 등의 작용을 일으키는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

비타민 D의 수용체(vitamin D receptor, VDR)는 간, 췌장, 뇌, 폐, 유방, 피부, 근육, 지방 조직 등 체 내 여러 세포 내에 존재하므로, 비타민 D가 부족할 경우 이와 연관된 다양한 질병과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 태아의 장기 형성, 사춘기의 유발 발육, 소아기 및 청소년기의 뼈 미네랄의 증식 및 신체적 성장과도 밀접한 관련이 있다⁵⁾.

비타민 D의 대사를 살펴보면 이는 간에서 25-hydroxyvitamin D [$25(\text{OH})\text{D}$]로 전환되어 혈중으로 배출되며, 대부분 비타민 D 결합단백(vitamin D binding protein, DBP)에 결합되어 있으며 반감기는 2~3주로 비교적 길어서 저장소로서의 기능도 한다. $25(\text{OH})\text{D}$ 는 신장과 신장 외 조직에서 1α -hydroxylase 효소 CYP27B1에 의해 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 로 전환되며, 24-hydroxylase 효소 CYP24에 의해서는 $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ 로 전환된다. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 반감기는 약 4~6시간으로 짧으며 신장 외 조직에서 전환된 것은 혈중으로 분비되지 않고 국소적인 자가 조절 혹은 촉진비 형태로 작용한다. $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ 는 $25(\text{OH})\text{D}$ 가 불활성화되거나 점차 사라질 때 나타나는 형태로서, 비타민 D 중독의 예방에 주요한 기전으로 작용하지만 비타민 D 결핍 환자에서

도 나타나는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

신생아에서 비타민 D는 엄마의 상태와 직접적인 관련이 있다. 탯줄에서 측정된 $25(\text{OH})\text{D}$ 는 모체의 68~108%에 이르는 것으로 알려져 있는데, 이는 태반을 통과하여 태아에게 전달되는 비타민 D의 영향 때문이다⁵⁻⁷⁾. 모체의 비타민 D 합성체인 cholecalciferol과 $25(\text{OH})\text{D}$ 는 태반을 통과하여 태아의 비타민 D 농도에 영향을 주며, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 는 태반을 통과하지 못하지만 태반에서 생성되어 신생아의 농도에 직접적인 영향을 준다. 따라서 모체에 비타민 D를 공급하면 신생아에게도 긍정적인 영향을 주게 된다⁶⁻⁸⁾.

영아기와 어린 소아에서는 모유 수유 지속, 칼슘의 섭취 등이 비타민 D의 농도에 영향을 미치며 $25(\text{OH})\text{D}$ 농도와 PTH 농도는 역상관 관계를 가진다. 이 시기의 뼈 미네랄 함유량(bone mineral content, BMC)은 비타민 D 농도와 직접적인 상관관계는 없는 것으로 보고되고 있으나 이는 여러 다른 인종과 햇볕이 영향을 줄 수 있으므로 연중 각기 다른 시기에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다⁶⁾.

연장아 혹은 청소년기에는 뼈의 성장이 지속적으로 이루어지고 있으므로 성인과 달리 PTH의 농도가 생리적으로 점차 증가하는데, 여아의 경우에는 8세 이후에 증가하기 시작하여 10~14세 사이에 최고치에 도달하고 이후 점차 감소하며, 남아의 경우에는 8~16세 사이에 점진적으로 증가한다. 이 시기에는 여러 가지 형태의 비타민 D와 PTH 및 칼슘 간의 관계가 성 성숙과 관련성이 높으며, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 농도와 장관 내 칼슘 흡수 그리고 PTH 농도와 장관 내 칼슘 흡수는 양의 상관관계를 보인다. 혈중 $25(\text{OH})\text{D}$ 농도와 칼슘 흡수는 상관관계를 보이지 않지만, $25(\text{OH})\text{D}$ 농도가 25 ng/mL 미만으로 낮을 때는 상관관계가 높은 것으로 보고되었다⁹⁾.

칼슘 농도와 비타민 D 간의 항상성을 살펴보면, 칼슘 농도가 낮으면 신장에서 $25(\text{OH})\text{D}$ 를 1α -hydroxylase에 의해 활성형인 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 로 전환하는데, 이는 VDR에 결합하여 칼슘결합단백의 합성과 칼슘 흡수를 촉진시키고 신장에서 칼슘 재흡수도 증가시키며 뼈 흡수도 촉진시킨다(Fig. 1). 그러나 칼슘 섭취가 많을 때는 혈중 $25(\text{OH})\text{D}$ 농도가 주요한 역할을 하지 않으며 PTH 분비 감소, 비타민 D에 의해 조절되는 장내 칼슘흡수에 대한 음성 되먹임으로 조절한다⁴⁾.

칼슘 흡수에 영향을 미치는 인자로는 성 성숙, 피부색, 유전적 영향, 마른 체중(lean mass), 식이, 계절 등이 있으며, 이 중 유전적 영향으로는 비타민 D 수용체인 *FokI* 다형증이 칼슘 흡수와 청소년기 BMC에 영향을 미치는 것으로 보고되었다¹⁰⁾.

비타민 D 함유 식품

흔히 음식을 잘 섭취하면 모든 영양소를 다 공급받을 수 있다고 믿지만, 보통의 음식을 잘 먹는다 해도 비타민 D는 최소량만이 공급된다.

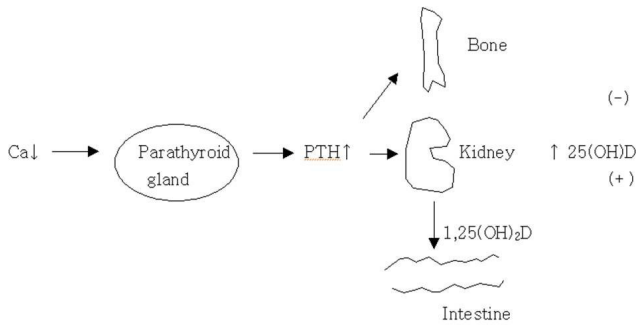


Fig. 1. Schematic diagram of vitamin D metabolism, calcium homeostasis, and internal organs.

비타민 D를 잘 공급받으려면 지방질이 풍부한 자연산 생선, 야생 순록고기, 태양에 잘 말린 버섯 등을 섭취해야 한다. 비타민 D가 강화된 우유, 시리얼, 오렌지 주스에는 우리 몸에 필요한 만큼의 충분한 양의 비타민 D가 함유되어 있지 않다. 비타민 D 강화우유 1 쿼터(32 oz)를 마시면 비타민 D 400 IU를 공급받지만 실제로 이 만큼의 우유를 섭취하는 사람은 거의 없으며¹¹⁾, 실제 미국에서 1994-1998년 기간에는 1977-1978년에 비해 36%의 청소년에서 우유 섭취량이 감소하였다¹²⁾. 비타민 D가 강화된 시리얼 반 컵과 난황 1개에는 비타민 D3가 각각 40 IU 들어 있다.

따라서 소아 및 청소년에서 하루 섭취권장량을 식품에서 공급 받기는 실제로 불가능하므로 소아청소년에서 하루 필요한 비타민 D를 충족하려면 비타민 D가 함유된 복합비타민제나 비타민 D 제제를 섭취하여야 한다.

비타민 D와 햇빛

햇빛에 노출된 후 비타민 D를 생성시키는 것은 피부의 가장 중요한 기능이라 할 수 있다¹³⁾. 피부에서 비타민 D가 생성되는 속도는 경구섭취를 통한 생성보다 훨씬 빨라서 햇빛을 쬐인 지 수 분 만에 상당량의 비타민 D가 생성된다.

중간 톤의 피부색을 지닌 사람이 여름에 일광욕을 하면 20,000 IU의 비타민 D가 30분만에 형성되는데, 이는 200잔의 우유(100 IU/우유 8 oz 1컵) 혹은 50알의 비타민제(400 IU/1정)에 들어있는 함량에 부합하는 양이다¹⁴⁾.

자외선에 의한 피부 내 비타민 D 생산은 다양한 요인에 영향을 받는다. 위도의 위치, 계절, 하루 중 시간, 대기오염, 구름 여부, 피부 내 멜라닌 양, 햇볕차단제 사용 유무, 연령, 의복의 범위 등이다. 태양이 지구 수평선에 가까울수록 오존, 구름, 대기오염 등이 지구표면으로부터 UVB (ultraviolet B)를 반사시킨다. 따라서 아침, 저녁과 위도 35도 이상 지역의 겨울철 중일, 그리고 대기오염이 심하거나 구름이 잔뜩 낀 날은 피부 내 비타민 D 생성이 거의 없으며, 위도가 높은 지역일수록 비타민 D 부족이 잦다.

일조량은 대기오염, 날씨, 위도, 주위환경(고층빌딩 유무)에 따라 다양하다. 우리나라도 서울에서의 일조량이 나날이 감소하고 있다. 모유 수유아로서 비타민 D가 결핍된 산모에서 태어난 아기, 채식주의 수유모, 유색인, 거주하는 지역이 높은 위도인 경우는 비타민 D 결핍이 발생할 수 있는 위험군이다.

예전에는 구루병을 예방하기 위하여 햇볕을 많이 쬐일 것을 권장하였지만, 최근 미국 소아과학회와 미국 암학회에서는 피부암을 예방하기 위하여 태양광의 자외선 노출을 제한할 것을 권장하고 있다. 미국 소아과학회의 지침은 6개월 미만 영아에게 직접적인 태양광선을 쬐이지 못하도록 하며, 어쩔 수 없는 경우에는 긴 옷이나 자외선 차단제를 사용하도록 권하고 있다.

흑인, 노인, 비만한 사람도 위험성이 있다. 피부의 멜라닌은 선스크린 역할을 하므로 멜라닌 색소가 진한 피부일수록 같은 양의 비타민 D를 생성하기 위해서는 피부색이 옅은 사람보다 더 많은 시간의 햇볕 노출이 필요하다¹⁵⁾. 노인은 20세 청년과 동일한 햇볕을 받아도 피부에서 더 적은 양의 비타민 D가 생성된다¹⁶⁾. 체지방은 비타민 D를 흡수하므로 비만한 사람은 비타민 D 부족증이 잘 나타나며, 흑인이면서 비만한 사람은 더욱 비타민 D 부족의 위험성이 증가한다¹⁷⁾.

모체투여

수유하는 엄마에게 비타민 D가 풍부한 식품(생선 간유)을 먹게 한 후 모유 내 영양소의 변화를 검사해보면, 모유 내 vitamin A, E 함량은 수유모 식사의 함량에 비례하지만 모유 내 vitamin D 함량은 아기의 필요량에 도달하지 못한다¹⁸⁾. 따라서 비타민 D의 보충과 일광욕 없이 완전모유만 수유하는 아기들은 비타민 D 부족증이나 구루병이 발생하기 쉽다.

수유모에게 1,000-2,000 IU의 비타민 D를 공급하여도 수유하는 아기의 혈중 비타민 D 수치는 별 영향이 없다¹⁹⁾. 반면 하루에 300-400 IU의 비타민 D를 공급받은 모유수유아의 혈중 비타민 D 수치는 보충 전 35 nmol/L에서 보충 후 107 nmol/L로 향상되었다²⁰⁾. 그러므로 모유 수유하는 엄마보다는 아기에게 직접 비타민 D를 보충해 주는 것이 타당하다.

비타민 D 측정법과 정상치

1. 비타민 D 측정법

비타민 D는 혈중에서 대부분 25(OH)D의 형태로 존재한다. 따라서 이 25(OH)D의 혈중 농도를 측정하는 것이 체내 총 비타민 D 상태를 추정하는 가장 좋은 방법으로 여겨진다²¹⁾. 그러나 흔히 사용되는 비타민 D 측정법의 신뢰도가 낮고, 측정 대상이 되는 정상인의 정의에 대해서 일치된 견해가 없기 때문에 혈중 25(OH)D 농도의 정상 범위를 결정하는 것은 쉽지 않다¹⁾.

25(OH)D의 혈중농도를 정확하게 측정하려면 피부나 대부분

의 음식으로부터 얻어지는 비타민 D3 뿐 아니라 일부 식물이나 약으로 섭취할 수 있는 비타민 D2도 측정할 수 있어야 한다. 또한 측정법은 재현성이 있고 국가간에 표준화될 수 있어야 한다.

비타민 D 측정방법을 비교한 한 연구에 의하면 비타민 D 농도가 동일한 샘플임에도 분석 방법에 따라 의미 있는 차이를 보일 뿐 아니라 동일한 측정방법임에도 검사 기관에 따라 차이를 보이는 경우도 있다. 현재까지의 연구 결과에 의하면 HPLC (high-pressure liquid chromatography)나 mass spectroscopy가 위와 같은 기준을 만족하는 비타민 D의 표준측정방법으로 생각되고 있다. 이 방법은 D2와 D3 대사물을 성공적으로 분리하고 측정할 수 있으며 재현성이 높다. 그러나 시간이 걸리고 고가의 장비가 필요하여 임상적으로 실용화하기 어려운 단점이 있다²¹⁾.

과거부터 많이 사용되어왔던 경쟁적 단백질결합분석법(competitive protein binding assay)은 결합단백의 종류, 추출법이나 정제과정 등의 차이에 따라 25(OH)D 농도의 다양한 차이를 보여, 화학발광단백결합분석법(chemiluminescent protein binding assay)을 제외하고는 현재 거의 쓰이지 않고 있다. 이들 방법은 크로마토그램에 의한 분리 단계(chromatographic separation step)가 없기 때문에 HPLC법이나 RIA (Radioimmunoassay)법에 비해 대체로 25(OH)D 농도가 높게 측정되는 경향이 있다²²⁾.

25(OH)D에 대한 단일클론항체를 사용하는 면역분석방법(immunoassays)은 자동화된 화학발광단백결합분석법과 더불어 현재 임상적으로 널리 사용되고 있다. 이 방법은 경쟁적 단백질결합방법(competitive protein binding assay)에 비해 정확한 것으로 보고되고 있으나, 25(OH)D₂와 25(OH)D₃에 대한 부착력 정도에 따라 측정치가 차이를 보인다는 보고도 있다²³⁾.

2. 비타민 D 정상치

현재까지 소아에서는 25(OH)D의 혈중 농도의 정상기준을 20 ng/mL 이상으로 보고 있으나 성인에서의 연구결과들을 보면 그 기준이 상향 조정되어야 할 필요가 있을 것으로 보인다. 많은 연구들에서 비타민D 부족의 기준은 혈중 비타민D 농도가 감소함에 따라 이차적으로 부갑상선호르몬이 항진되기 시작하는 시점, 그

리고 혈중 칼슘 농도와 골밀도의 변화가 일어나는 시점으로 제시되고 있다^{21, 24)}. 이 결과에 따르면 성인에서의 비타민 D의 정상치는 적어도 32 ng/mL 이상은 되어야 할 것으로 생각되는데, 이 농도에서 소장 칼슘 흡수는 최대화되며, PTH 농도는 평형에 도달하여 일정하게 유지된다²⁴⁾. Table 1은 25(OH)D 혈중 농도에 따른 비타민 D의 체내 상태를 정리한 것이다¹⁾.

비타민 D 결핍증의 임상 양상과 진단

1. 근골격계 영향: 칼슘과 인 대사 장애와 구루병

비타민 D가 충분한 상태 즉, 25(OH)D의 혈중 농도가 20 ng/mL (50 nmol/L) 이상에서는 장관의 순수 칼슘 흡수가 30~40%까지 일어나지만, 비타민 D가 결핍 되면 장관에서 칼슘 흡수가 10~15%로 줄어들고, 인의 흡수도 줄며 신장에서 인의 재흡수도 감소한다¹⁾. 혈중 이온 칼슘 농도 저하는 PTH 분비 증가를 일으켜서 뼈에서 칼슘이 유출되고 소변으로 인의 소실이 더 많아져 혈중 인 및 칼슘-인 생성물의 감소가 일어나 성장 중인 뼈나 뼈 모양 조직(osteoid tissue)은 석회화가 제대로 되지 않고 뼈가 변형되는 구루병으로 진행되고, 성장이 이미 끝난 성인에서는 뼈무름증(oosteomalacia)이 나타나게 된다¹⁾.

구루병은 비타민 D 결핍으로 인한 연골 성장판의 비정상 기질화(organization)와 연골 무기질화 장애로 뼈가 약해지는 것을 말하며 비타민 D 결핍증의 가장 심한 형태이다¹⁾. 구루병은 생후 3~18개월이 가장 발생 빈도가 높은 시기이나 성장기에는 언제라도 발생할 수 있어서 청소년에서도 나타날 수 있다^{1, 25)}.

임상 양상은 무증상에서부터 뼈의 변형과 통증 및 저칼슘혈증과 관련된 증상과 징후가 다양하게 나타날 수 있어서 저칼슘혈증 경련(seizure) 또는 강직(tetany), 보챔, 활발하지 못함, 근육 긴장 저하, 근력 저하, 운동 발달 지연, 성장 장애, 그렇거림, 썩썩거림, 호흡기 감염에 대한 감수성 증가가 다양한 정도로 유발될 수 있고, 손목과 발목 부위의 비후, 안굽이무릎(genu valgum)이나 밖굽이무릎(genu varum), 갈비뼈의 골-연골 접합부가 염주 모양으로 융기된 구루병 염주(rachitic rosary), 솟구멍(fontanel)의 닫힘 지연, 머리뼈의 골질이 얇아지고 물러져서 손가락으로 눌러면 들어갔다 다시 나오는 현상인 두개교(craniotabes), 전두부 돌출(frontal bossing), 치아 발육 부진, 저칼슘혈증 심장근육병증 등이 나타날 수 있다^{1, 25, 26)}.

영아기나 청소년기의 비타민 D 결핍은 아동기에 비해 뼈의 탈 무기질화나 구루병의 방사선학적 변화에 앞서 저칼슘혈증 발작이나 강직이 더 빈번하게 나타날 수 있는데, 이것은 이 시기의 빠른 성장으로 인한 높은 칼슘 요구량을 따라가지 못하는 경우가 많기 때문이다^{1, 26, 27)}.

반면에 아동기에는 칼슘 요구량이 상대적으로 낮아서 보상적인 부갑상샘항진증으로 인해 뼈에서 유출된 칼슘이 혈중 정상 칼슘 농도 또는 무증상 저칼슘혈증 상태를 유지할 수 있어서 뚜렷

Table 1. Vitamin D Status in Relation to 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) Levels¹⁾

Vitamin D Status	Serum 25(OH)D Level, nmol/L (ng/mL)
Severe deficiency	12.5 (5)
Deficiency	37.5 (15)
Insufficiency	37.5-50.0 (15-20)
Sufficiency	50-250 (20-100)*
Excess	>250 (100) [†]
Intoxication	>375 (150)

*Adult data indicate that a level of >80 ng/mL (32 ng/mL) is desirable

[†]An admittedly arbitrary designation

한 저칼슘혈증 증상 없이 구루병의 신체적·방사선학적 변화를 보이는 경우가 더 많다²⁶⁾.

비타민 D 결핍 시의 생화학적 변화 단계는 1) 뼈감소증이 일어나지만 증상이 없거나 대개 간과되는 일과성 저칼슘혈증의 초기 단계와, 2) 저칼슘혈증에서 2차적인 PTH 분비 증가로 뼈에서 칼슘이 동원되어 정상 혈중 칼슘 농도를 유지하지만 탈무기질화 된 뼈바탕질에 수분 함량이 증가하고 종창이 일어나 골막이 바깥쪽으로 밀리면서 뼈통증이 생기는 중간 단계, 3) 뼈의 탈무기질화가 심해지고 저칼슘혈증이 다시 나타나는 심한 단계로 진행된다며, 단계별 생화학적 변화는 Table 2와 같다¹⁾.

구루병의 진단은 병력, 임상 특징, 생화학 검사 결과, 방사선 소견에 근거하여 이루어진다. 생화학 검사 이상으로는 혈청 인의 감소(대개 4 mg/dL 이하), 정상 혹은 다양한 범주의 혈청 칼슘 저하, alkaline phosphatase 상승(대개 500 IU/L 이상), 혈중 PTH 농도 상승, 25(OH)D의 혈중 농도 저하가 있다¹⁾. 비타민 D 혈중 농도를 가장 잘 반영하는 25(OH)D는 고가의 검사비로 인해 비타민 결핍증이 의심되는 모든 경우에 시행할 필요는 없으며, 임상 및 방사선학적 소견, 검사실 결과가 불확실한 경우에만 선별적으로 검사할 수도 있다¹⁾.

소아에서 혈중 25(OH)D 농도의 비정상에 대한 기준이 아직 확립되어 있지 않으며, 20 ng/dL (50 nmol/L) 이하를 비타민 결핍, 30 ng/dL (75 nmol/L) 이하를 비타민 부족으로 정의하는 성인 기준을 적용하는 추세에 있으며²⁸⁾, 미국 소아과학회에서는 20 ng/dL 이상을 유지하도록 정하고 있다²⁵⁾.

구루병의 가장 초기 단계의 뼈 변화는 골간단과 성장판 사이의 경계 소실이며, 초기에 뼈감소증과 비석회화 연골의 증식에 의한 성장판 확장 및 장골의 겉질(cortex) 감소, 스트레스 골절 등이 생길 수 있다^{1, 29)}. 점점 진행되면 골단의 중앙부가 컵 모양으로 들어가고(cupping) 가장자리가 불분명해지고 확대가 일어나는 변화가 일어나는데(widening, spreading, fraying), 방사선 사진에서 이런 변화는 자뼈(ulna)와 노뼈(radius)의 원위부에서 가장 잘 나타난다^{1, 29)}.

2. 비골격계 영향

비타민 D 수용체는 소장, 대장, 뼈모세포, 활성화된 T 및 B 림프구, 췌장의 베타 세포, 뇌, 심장, 피부, 생식선, 전립선, 유방, 단핵구 등에 광범위하게 분포한다¹⁾. 20년 이상 동안의 역학조사와 최근의 연구들에서 비타민 D는 면역계의 정상 기능 유지와 유방암, 전립선암, 대장암의 예방에 중요한 작용을 할 뿐 아니라 류마

티스 관절염과 염증성 대장질환의 예방에도 관여하는 것으로 밝혀지고 있으나 이에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요하다¹⁾.

영아에서 비타민 D의 충분한 공급은 제 1형 당뇨병과 다발성 경화증 및 결핵균 감염에 대한 예방 효과가 있다고 알려지고 있다^{1, 30)}. 비타민 D 결핍과 제1형 당뇨병 발생 위험성에 대한 출생 코호트 연구 결과를 보면, 생후 첫 1년간 비타민 D 결핍증이 있었던 경우가 비타민 D 결핍이 없었던 경우보다 제1형 당뇨병의 발생 위험률이 4배 높았다³¹⁾. 다발성 경화증과 비타민 D 농도와 사이에는 역상관 관계가 있다고 보고된 바 있으며³²⁾, 활동성 또는 잠복 결핵 감염이 있는 소아의 86%에서 비타민 D의 혈중 농도가 부족하였다는 연구도 최근에 보고 된 바 있다³³⁾.

이 밖에 비타민 D는 피부 각질세포에 있는 수용체에 작용하여 피부의 증식을 억제하고 분화를 자극하는 효과가 있다³⁴⁾. 그리고 임신부에서 비타민 D의 혈중 농도가 낮으면 태아의 뇌 성숙 및 신경계의 발달과 기능에 나쁜 영향을 주며, 비타민 D 혈중 농도의 충분한 유지는 산모와 영아 모두에게 정신분열증과 양극성 장애의 위험성을 줄인다는 연구도 보고되어 있다³⁵⁾. 최근에는 알레르기 및 천식의 심한 정도가 비타민 D 부족과 관련이 있다는 연구가 있었지만 이에 대해서는 확실히 밝혀져 있지 않다³⁶⁾.

비타민 D 결핍의 치료

비타민 D 결핍증의 치료는 결핍된 비타민 D를 투여해 주는 것이다. 비타민 D를 투여할 때에는 뼈바탕질의 재광물화(remine-ralization of bone matrix; hungry bone syndrome)로 인한 저칼슘혈증을 방지하기 위해 칼슘을 같이 공급해 주어야 한다. 칼슘의 보충은 대개 30-75 mg/kg/day을 3회 분복하며, 비타민 D 치료의 초기에는 고용량을 사용하다가 1-2주 후에는 1/2 용량으로 감량을 하고, 부갑상선 호르몬과 25(OH)D가 정상으로 되고비타민 D의 하루 투여량을 400 IU/day로 감량하게 되면 더 이상의 칼슘 보충은 불필요하다¹⁾.

경구용 비타민 D는 ergocalciferol (25-hydroxy vitamin D2, vitamin D2), cholecalciferol (25-hydroxy vitamin D3, vitamin D3), calcitriol [1,25(OH)₂ vitamin D]의 3가지 형태가 있다. 소아의 비타민 D 결핍증의 치료에서 calcitriol은 담석증과 고칼슘혈증의 위험도가 많기 때문에 주로 비타민 D2와 D3가 사용되고 있다. 그러나 소아 비타민 D 결핍증에서 적절한 비타민 D 치료의 기간이나 투여 방법 등에 대한 치료법은 아직까지 확립되어 있지 못한 실정이다.

Table 2. Severity of Vitamin D Deficiency and Biochemical Finding

	Serum ionized calcium	Serum phosphorus	ALP	PTH	25(OH)-D	Radiological finding
Mild	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	osteopenia
Moderate	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	mild rickets
Severe	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	moderate to severe rickets

Abbreviations : N, normal; ↓, decrease; ↑, increase; ALP, alkaline phosphatase; PTH, parathyroid hormone

Holick 등³⁷⁾에 따르면, 체대혈에서 측정된 비타민 D 결핍이 있으면 생후 첫 1주일 동안 비타민 D2나 D3를 적어도 1,000 IU/day를 주어야 하고, 생후 첫 수개월에 진단된 경우에는 한번에 200,000 IU를 투여하여야 하며, 비타민 D의 안전한 용량은 1세 이하인 경우 하루에 1,000 IU, 1세 이상인 경우 하루에 2,000 IU까지라고 하였다. 또한 Gordon 등³⁸⁾은 비타민 D 결핍증이 있는 영아에게 6주 동안 비타민 D2 또는 D3를 2,000 IU/day 투여한 경우와 일주일에 한번 50,000 IU를 투여한 경우 효과와 안정성에서 차이가 없었다고 하였다.

뉴질랜드와 오스트레일리아에서의 비타민 D 결핍증의 치료 권고 사항은 다음과 같다³⁹⁾. 생후 1개월 이하 신생아의 경우 3개월 동안 비타민 D 1,000 IU/day를 투여한 후 400 IU/day로 유지하며, 생후 1-12개월인 경우 3개월 동안 비타민 D 3,000 IU를 투여하거나 1-7일에 걸쳐 300,000 IU를 줄 수 있으며, 생후 12개월 이상에서는 3개월 동안 비타민 D 5,000 IU를 투여하거나 1-7일에 걸쳐 500,000 IU를 준다. 추적검사는 1개월에 혈청 칼슘과 alkaline phosphatase 검사를 시행하고, 3개월에 혈청 칼슘, 마그네슘, 인, alkaline phosphatase, calcidiol, PTH 검사 및 손목 촬영을, 그리고 해마다 calcidiol 검사하는 것을 권고하고 있다.

미국의 Misra 등¹⁾은 1개월 이하의 경우 1,000 IU/day, 1-12개월의 경우 1,000-5,000 IU/day, 12개월 이상의 경우 5,000 IU/day 이상을 권고하고 있으며, 2-4주 이내에 방사선학적 소견이 호전되면 400 IU/day로 감량하는 것을 추천하고 있다. 약물 복용의 순응도가 떨어질 경우에는 1-5일에 걸쳐 100,000 IU에서 600,000 IU를 투여하고 400 IU/day 유지용량

Table 3. Vitamin D Compounds for Children in Korea

Drugs	Type	The amount of vitamin D content
게트론 에스 시럽	OTC*	cholecalciferol 1,400 IU/100 mL
올비탈 시럽	OTC	vitamin D3 4,000 IU/100 mL
곰이랑 츄어블정	OTC	cholecalciferol 115 IU/1 table
네오 츄어블정	OTC	cholecalciferol 1 mg/1 table
노마골드 츄정	OTC	cholecalciferol 2.5 mg/1 table
도어-에스 츄어블정	OTC	cholecalciferol 1.15 mg/1 table
미니 텐텐 에프 츄정	OTC	cholecalciferol 1.15 mg/1 table
코바 츄어블정	OTC	cholecalciferol 115 IU/1 table
티라노 츄어블정	OTC	cholecalciferol 115 IU/1 table
피노키 츄어블정	OTC	cholecalciferol 115 IU/1 table
쥬니어 하이비타 정	OTC	cholecalciferol 1 mg/1 table (100 IU as vit D)
키크로 에스 츄정	OTC	cholecalciferol 2 mg/1 table (200 IU as vit D3)
키키골드 츄정	OTC	cholecalciferol 2.5 mg/1 table (250 IU as vit D3)
통키드 에프 츄어블정	OTC	cholecalciferol 0.5 mg/1 table (50 IU as vit D)
바이타덴 츄어블정	OTC	ergocalciferol 110 IU

Abbreviation : OTC, over-the-counter

으로 전환하지만, 그러나 유지용량에 대한 순응도가 떨어지면 고용량 투여를 약 3개월 마다 반복하는 것을 권고하고 있다.

결론적으로 아직 소아에서의 적절한 비타민 D 투여의 용량이나 방법이 확립되어 있지 않지만, 환자의 나이에 따라 비타민 D의 용량을 결정하여야 하며 약물복용의 순응도에 따라 저용량 혹은 고용량을 투여할지를 결정하여야 할 것이다.

국내에서 소아용으로 생산 유통되고 있는 비타민 D2와 D3는 알약과 물약이 있으나 단일 제제는 없고 복합제제들이기 때문에 이런 약물을 투여할 때에는 다른 성분의 용량을 함께 고려하여야 하며, Table 3에 정리되어 있다.

비타민 D 중독(Vitamin D Toxicity)

비타민 D 과량 투여로 인한 중독은 매우 드물지만, 비타민 과량 투여로 인한 부작용 발생 사례가 하루에 40,000 IU 이상을 투여한 경우와 한번에 300,000 IU 이상을 투여한 경우에서 각각 보고되었으므로 주의를 요한다. 중독 증상으로는 구토, 식욕부진, 설사, 경련, 중추신경계 저하, 조직 칼슘 침착, 고칼슘뇨증, 신석회화증, 신결석증 등이 발생할 수 있다. 비타민 D 과잉은 서서히 혈액과 소변의 칼슘 농도를 높여 여러 기관에 칼슘의 침착이 일어나는데 특히 신장에 주로 발생한다.

영국과 유럽에서 하루 70-100 µg의 과용량의 비타민 D가 2차 세계대전 후의 영아 특발성 고칼슘혈증과 연관 있다고 보았다. 비타민 D의 안전한 섭취 상한선을 돌까지 하루 25 µg (1,000 IU 비타민 D3), 1-18세까지는 50 µg (2,000 IU 비타민 D3)이라고 하였다⁴⁰⁾. 성인의 경우에는 비타민 D 중독은 수개월 동안 하루 10,000 IU 이상 섭취 시에 발생한다. Hathcock 등⁴¹⁾은 여러 논문 분석을 통해 성인에서 섭취 상한선을 250 µg (10,000 IU 비타민 D3)로 제시한 바 있다. 비타민 D 중독은 비타민 D를 끊고 태양광 노출을 피하는 것만으로도 간단하게 회복된다⁴²⁾. 비타민 D와 약물 상호 작용으로는 디곡신 복용 시에 비타민 D에 의한 고칼슘혈증으로 부정맥이 유발될 수 있다.

비타민 D 투여의 금기

유일한 절대적 금기 사항은 비타민 D 중독 증상 혹은 비록 보고된 적은 없지만 알레르기이다⁴²⁾. 태양이나 인공적인 자외선 노출의 금기는 여러 피부 질환(porphyrrias, xeroderma pigmentosum, albinism)과 빛 민감제(sulfonamides, phenothiazines, tetracyclines, psoralens), 이전의 피부암(특히 흑색종)이다⁴³⁾. 진행된 간 질환에서도 간의 비타민 D의 수산화 능력은 보존되므로 금기는 아니다⁴⁴⁾.

비타민 D 과민 증후군(vitamin D hypersensitivity syndromes)은 신장 외의 조직에서 1,25(OH)₂D를 생산해서 고칼슘혈증을 유발하는 질환이다⁴⁵⁾. 고칼슘혈증과 정상 혹은 낮은 25(OH)D, 그리고 증가된 1,25(OH)₂D로 진단할 수 있으며, 육

Table 4. Recommended Dietary Intake of Vitamin D in Korean Children and Adolescents (adapted from KDRI, 2005)

Age	Adequate intake (µg)	Tolerable upper limit level (µg)
0-5 mo	5	25
9-11 mo	5	25
1-2 yr	10	60
3-5 yr	10	60
6-8 yr	10	60
9-11 yr	10	60
12-14 yr	10	60
15-19 yr	10	60

아중성 질환(특히 sarcoidosis, 결핵)과 비호지킨 림프종, 폐의 귀리세포암종 같은 암에서 발견된다. 고칼슘혈증은 비타민 D, 태양 및 인공적인 자외선 노출에 상대적인 금기 사항이다.

비타민 D 결핍을 예방하기 위한 식이섭취기준

영아 전기의 비타민 D 영양상태는 임신 기간 중 산모의 비타민 D 상태와 출생 후 햇빛 조사량 및 식이에 영향을 받는다. 햇빛 조사량이 일정량 유지되는 모유수유아나 인공영양아는 별도의 비타민 D 보충이 필요하지 않으나, 햇빛 조사량이 제한되는 영아에서는 구루병을 예방하기 위해 일정량의 비타민 D의 섭취가 필요하다.

비타민 D의 식이섭취기준(DRI, dietary reference intakes)은 충분섭취량(AI, adequate intake)으로 설정하는데⁴⁶⁾, 미국/캐나다 DRI에서 제시한 영아와 소아청소년의 구루병 예방을 위해 필요한 비타민 D의 AI는 하루 200 IU이며⁴⁷⁾, 일본에서는 0-5개월 영아의 비타민 D 충분섭취량을 하루 100 IU, 6-11개월 영아는 하루 200 IU로 제시하면서 0-5개월 영아라도 햇빛 조사량이 부족한 수유아인 경우에는 동일하게 하루 200 IU를 제시하였다. 반면, 호주/뉴질랜드에서는 비타민 D 결핍 예방을 위해, 피부가 검거나 햇빛 노출이 없는 수유모의 아기는 생후 12개월 동안 하루 400 IU의 비타민 D를 보충할 것을 권고하고 있으며, 피부가 검거나 햇빛 노출이 제한된 경우와 같이 비타민 D 결핍 위험이 있는 소아에게도 하루 400 IU의 비타민 D를 예방적으로 보충할 것을 권고한다³⁹⁾.

한국인 비타민 D 섭취에 대해 제시된 AI는 영아에서 5 µg/일(200 IU/일)이며, 소아청소년에서는 햇빛 조사량이 충분치 않은 점을 고려하여 10 µg/일(400 IU/일)로 제시되었다(Table 4).

References

1) Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398-417.

2) Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Am Trop Pediatr* 2006;26:1-16.

3) Hatum S, Ozkan B, Orbak Z. Vitamin D-deficiency rickets in early infancy. *J Nitr* 2005;135:279-82

4) Weaver CM. Vitamin D, calcium homeostasis, and skeleton accretion in children. *J Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2: V45-9.

5) Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008;88:500S-6S.

6) Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2008;88:529S-33S.

7) 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* 2007;46:42-4.

8) Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1057-63.

9) Lamberg-Allardt CJ, Viljakainen HT. 25-Hydroxyvitamin D and functional outcomes in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:534S-6S.

10) Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Chen Z, Gunn SK, Wilde M, et al. Vitamin D receptor Fok1 polymorphisms affect calcium absorption, kinetics, and bone mineralization rates during puberty. *J Bone Miner Res* 2005;20:945-53.

11) Bowman SA. Beverage choice of young female: changes and impact on nutrient intakes. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:1234.

12) Greer FR, Krebs NF, American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117:578-85.

13) Poskitt EM, Cole TJ, Lawson DE. Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *Br Med J* 1979;1:221-3.

14) Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-22.

15) Willis CM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Lewis RD. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal female in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr* 2007;85:124-30.

16) Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin-D new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-30.

17) Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denkinger B, Sebring NG, Slaughter P, McHugh T, etc. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:523-9.

18) Stearns G. Early experiences with vitamin D in the nutrition of infants and children: a retrospect. *Nutr Rev* 1954;12:193-6.

19) ALa-Houbala M. 25-(OH)D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:220-6.

20) Wagner CL, Husley TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW.

- High dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breast-feeding mothers and their infants: a six-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1:59-60.
- 21) Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:473-6.
 - 22) Roth HJ, Zahn I, Alkier R, Schmidt H. Validation of the first automated chemiluminescence protein-binding assay for the detection of 25-hydroxycalciferol. *Clin Lab* 2001;47:357-65.
 - 23) Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3152-7.
 - 24) Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:142-6.
 - 25) Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122:1142-52.
 - 26) Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004;89:781-4.
 - 27) Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child* 2001;84:501-3.
 - 28) Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:161-70.
 - 29) Berry JL, Davies M, Mee AP. Vitamin D metabolism, rickets, and osteomalacia. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002;6:173-82.
 - 30) Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
 - 31) Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol* 2009; 46:183-9.
 - 32) Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
 - 33) Williams B, Williams AJ, Anderson ST. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:941-2.
 - 34) Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86: 709-14.
 - 35) Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:100-5.
 - 36) Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-71.
 - 37) Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
 - 38) Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2716-21.
 - 39) Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, et al.; Paediatric Endocrine Group; Paediatric Bone Australasia. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006;185:268-72.
 - 40) Villamor E, Kupka R, Fawzi WW. Vitamins. In *Nutrition in Pediatrics. Basic Science and Clinical Applications*. Third edition. Walker WA, Watkins JB, and Duggan C, eds. BC Decker Inc, Hamilton, 2003;111-33.
 - 41) Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
 - 42) Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008;13:6-20.
 - 43) Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricke A, Eberle C, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:195-9.
 - 44) Davies M, Berry JL, Mee AP. Bone disorders associated with gastrointestinal and hepatobiliary disease. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. *Vitamin D*. San Diego, CA: Elsevier, 2005:1293-311.
 - 45) Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:442-7.
 - 46) 임현숙, 김을상, 안홍석, 김혜영. 영양섭취기준의 새로운 패러다임: 미국/캐나다의 Dietary Reference Intakes (DRIs) -영아기, 임산기 및 수유기의 미국/캐나다 DRIs 검토. *한국영양학회지* 2004;37: 596-602.
 - 47) Institute of medicine, food and nutrition board. *Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: National Academy Press, 1997:250-87.