

골감소를 보이는 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 치과대학 구강병리학교실¹, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과²

전성완 · 김세화 · 정종열 · 서원나 · 문지애 · 육종인¹ · 정윤석² · 이유미 · 이은직 · 임승길

A Case of Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Coexisting with Low Bone Mass

Sung Wan Chun, Se Hwa Kim, Jong Yul Jung, Won Na Suh, Ji-ae Moon, Jong In Yook¹,
Yoon-Sok Chung², Yumie Rhee, Eun Jig Lee, Sung-Kil Lim

*Department of Internal Medicine Yonsei University College of Medicine;
Department of Oral Pathology Yonsei University College of Dentistry¹; and
Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine²*

ABSTRACT

Familial hypocalciuric hypercalcemia is caused by heterozygous loss-of-function mutation of the calcium sensing receptor gene, and this is characterized by mild, persistently elevated levels of serum calcium without symptoms or complications. We present a case of clinically diagnosed familial hypocalciuric hypercalcemia with unexpected low bone mass. A 19-year-old man presented with incidentally discovered hypercalcemia. He showed normal growth and sexual maturation. Biochemical studies showed hypercalcemia, increased parathyroid hormone, hypocalciuria, a decreased urinary calcium-creatinine ratio and decreased serum 25-hydroxy-vitamin D. The other hormonal studies were normal. Dual energy x-ray absorptiometry showed low bone mineral density, and the Sestamibi scan showed no abnormality in the parathyroid glands. Iliac bone biopsy showed a general decrease in bone density and increased porosity of the cortical bone. Normal mineralization was also shown, but in part, osteoid deposition was also found. Direct sequencing of the patient's calcium sensing receptor gene showed a point mutation at exon7, Q926R. (J Kor Endocrinol Soc 21:583~588, 2006)

Key Words: Calcium sensing receptor, Hypercalcemia, Hypocalciuria, Vitamin D deficiency

서 론

가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증(familial hypocalciuric hypercalcemia)은 상염색체 우성으로 유전되는 드문 유전질환으로, 저칼슘뇨증(hypocalciuria)과 함께 경도의 고칼슘혈증이 관찰된다. 그러나 이러한 혈청 칼슘농도의 상승이 궁극적으로 골량의 감소나 신결석과 같은 임상적으로 의미있는 병리상태를 유발하지 않는 것이 특징이며, 부갑상선 호르몬(intact parathyroid hormone)을 비롯한 알칼리성 인산화효

소 수치 등은 정상 혈중 농도를 유지하기 때문에 양성질환(familial benign hypocalciuric hypercalcemia)으로 여겨진다[1].

1992년 Chou 등[2]이 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증의 친족에서 칼슘감지수용체(calcium sensing receptor)의 유전자자리(locus)인 염색체 3q21-24에서 돌연변이를 확인한 이래로 40개 이상의 칼슘감지수용체 유전자의 돌연변이가 밝혀졌다[3~5]. 칼슘감지수용체는 G-단백 연결 수용체로서 부갑상선과 신장에 풍부하게 존재하여 부갑상선호르몬 분비와 칼슘의 신배설에 관여함으로써 칼슘의 항상성 유지에 중요한 역할을 한다[6,7]. 칼슘감지수용체 유전자의 이중접합 불활성화 돌연변이(inactivating heterozygous mutation)와 동종접합 불활성화 돌연변이(inactivating homozygous mutation)

접수일자: 2006년 10월 20일

통과일자: 2006년 11월 21일

책임저자: 이유미, 연세대학교 의과대학 내과학교실

는 각각 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증과 신생아 중증 부갑상선기능항진증(neonatal severe hyperparathyroidism)을 유발한다[3,8,9]. 신생아 중증 부갑상선기능항진증은 출생 첫 주에 부갑상선절제술과 같은 적절한 치료가 행해지지 않으면 치명적인 고칼슘혈증을 야기하는 반면, 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증은 임상적으로 증상을 동반하지 않는다[10].

본 증례에서는 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증으로 진단된 19세 남자 환자가 특이하게 골량 감소 소견을 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이 ○ 현, 남자, 19세

주 소: 신체검사상 우연히 발견된 고칼슘혈증

현병력: 군 입대 신체검사상 안정혈압 170/90 mmHg로

높아 본원 심장내과 방문, 이차성 고혈압의 평가 위해 시행한 일반화학검사상 고칼슘혈증 관찰되어 내분비내과에 의뢰되었다.

과거력: 병적 골절이나 결석과 같은 특이 병력은 없었다.

가족력: 2녀 1남 중 셋째로, 가족 중 어머니가 고혈압, 협심증으로 투약 중이었고, 다른 특이 병력은 없었다.

문진 및 신체검사 소견: 특별히 꺼리거나 선호하는 음식 없이 일반적인 식습관을 가지고 있었으며 수험생으로서 운동부족, 햇빛에 대한 노출 부족을 호소하였다. 내원 당시 혈압은 170/90 mmHg, 맥박은 70 회/분, 호흡수 13 회/분, 체온 36.5℃이었다. 신장 175 cm, 체중 70 kg으로 성장 이상이나 골격 변형은 관찰되지 않았고, 2차 성징은 정상적으로 관찰되었다.

검사실 소견: 일반화학 검사상 혈청 칼슘은 10.9 mg/dL (정상: 8.5~10.5)이었고, 혈청 인은 4.0 mg/dL (2.5~4.5), 혈

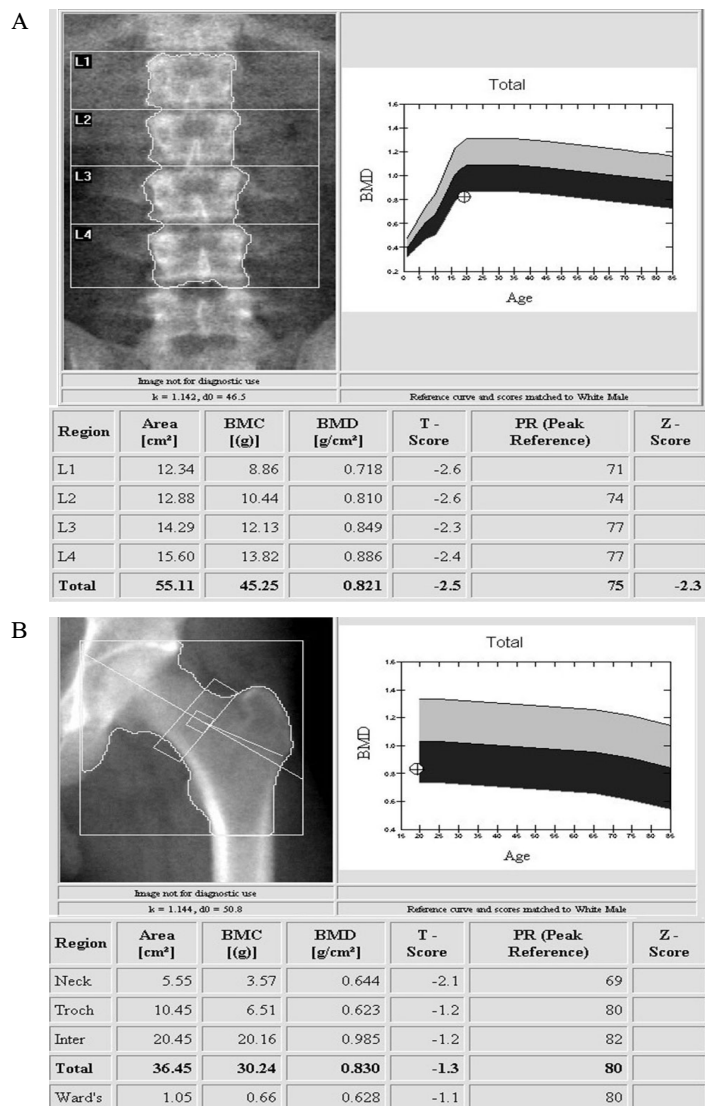


Fig. 1. Dual energy x-ray absorptiometry shows decreased bone mass in both spine (A) and femur (B). T-score denotes Z-score in youngsters.

청 알칼리성 인산분해효소는 92 IU/L (38~115), 혈청 크레아티닌은 1.3 mg/dL (0.5~1.4), 혈청 나트륨은 143 mEq/L (135~145), 혈청 칼륨은 4.1 mEq/L (3.5~5.5), 혈청 클로라이드는 104 mEq/L (98~110)이었다. 내분비 검사상 부갑상선 호르몬은 76.92 pg/mL (10~65), 25-hydroxy-vitamin D는 4.29 ng/mL (9.0~41.2)이었고, 갑상선기능검사와 요중 카테콜라민과 메타네프린 및 안정 시 혈청 레닌과 알도스테론, 기립 시 혈청 레닌과 알도스테론은 모두 정상이었다. 골표지인자 검사상, 베타결합단백(beta-carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, β -CrossLaps)은 1.23 ng/mL (< 0.584), 오스테오칼신은 25.16 ng/mL (0.7~24.7)이었다. 24시간 소변 검사상 요중 칼슘-크레아티닌의 비($[U_{Ca} \times S_{Cr}] / [S_{Ca} \times U_{Cr}]$)는 0.012 (0.01~0.02), 요중 칼슘은 96.6 mg/day (70~180), 요중 크레아티닌은 963.06 mg/day (1,000~2,000)이었다.

방사선학적 소견 및 기타 검사: 이중에너지 방사선 흡수 계측기(dual energy X-ray absorptiometry: DXA, Hologic QDR4500A, Hologic Inc., Bedford, MA, USA)를 이용하여 골밀도를 측정하였다. 요추(L1~4)의 T 점수는 -2.3이었다. 환자의 나이가 20세 미만이어서 부위 별 T 점수는 산출할 수 없었다. 대퇴경부의 T 점수는 -2.1, 골밀도는 0.821 g/cm²이었으며, 요추(L1~4)의 평균 T 점수는 -2.5, 골밀도는 0.830 g/cm²이었다(Fig. 1). 부갑상선 스캔(technetium 99m Sestamibi, Argus Epic, Adac Laboratories, Milpitas, CA, USA)상 부갑상선의 이상 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

병리학적 소견: 테트라사이클린 이중 표지(tetracycline double labeling) 후 장골 생검을 시행하였다. 전반적으로 골 밀도가 낮아지고 특히 피질골의 다공도(porosity)가 증가되어 있었으며, 일부에서 유골침착이 있으면서(Fig. 3A), 전반적인 무기질 침착은 정상적으로 이루어지고 있었다(Fig.

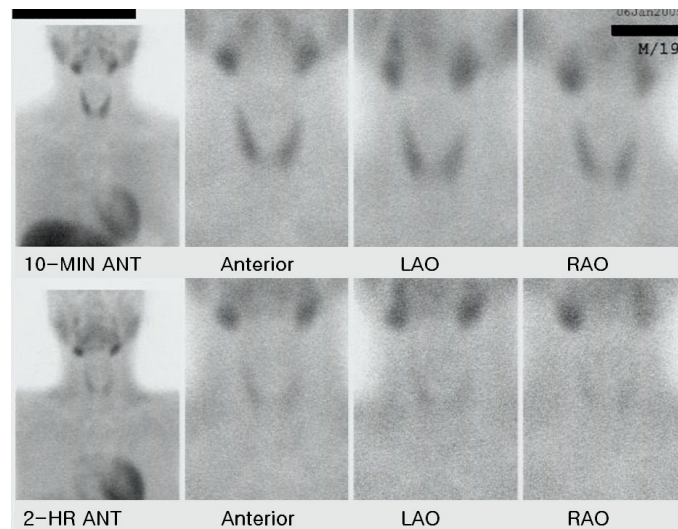


Fig. 2. Parathyroid scan shows normal delayed wash out of parathyroid gland without evidence of parathyroid abnormalities.

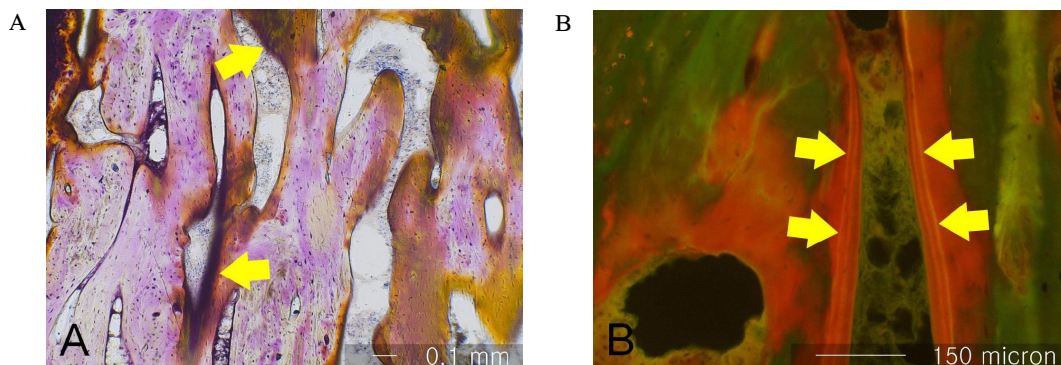


Fig. 3. Histology of the resected iliac bone. A. A light microscopy of unmineralized tissue section demonstrates generalized decrease in bone density and increased porosity of cortical bone as well as focally deposited unmineralized osteoid tissue (Arrows) (Vilaneuva stain, $\times 100$). B. Normal mineralization can be seen (Arrows) (Double tetracycline labeling stain, $\times 200$).

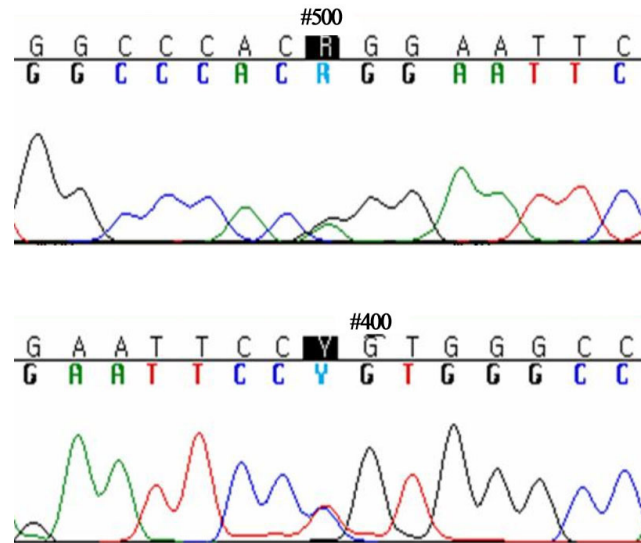


Fig. 4. The direct sequencing analysis of PCR products of the patient. The result revealed a heterozygous mutation of Q926R at nucleotide 2227 (CAG to CGG, Gln to Arg, exon7) of CASR gene.

3B). 종합적으로 골다공증의 소견을 보이면서 동시에 부분적인 골연화증을 보였다.

유전자 검사. 환자 및 환자 부모의 동의 하에 QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 말초혈액에서 게놈(genomic) DNA를 분리하였다. 칼슘감지수용체 유전자의 부호화 엑손(exon2~exon7)을 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction) 증폭시켜 모든 엑손에 대해 직접염기서열분석(direct sequencing)을 시행하였다. 중합효소연쇄반응 증폭은 PTC-225 DNA Engine Tetrad (MJ Research, Waltham, MA, USA.)를, 직접염기서열분석은 ABI PRISM 3100 Genetic analyzer (Applied Biosystem, Foster City, CA, USA.)를 사용하였다. 시발체(primer)로는 이전에 보고된 바와 동일한 염기배열을 이용하였다[6]. 모든 엑손의 중합효소연쇄반응 산물에 대해 직접염기서열분석을 하였고, 칼슘감지수용체 유전자의 엑손 7, Q926R 에서 이중접합의 점돌연변이(point mutation, CAG → CGG, Gln → Arg)를 확인할 수 있었다(Fig. 4). 그 외의 가족들은 검사를 거부하였다.

임상경과. 환자는 비타민 D 부족이 동반된 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증 진단 하에 매일 탄산칼슘 600 mg, 비타민 D 400 IU 경구 투약하며, 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증은 신장과 부갑상선에 존재하는 칼슘감지수용체의 돌연변이로 인하여, 경도의 고칼슘혈증이 지속되는 질환이다. 미국에서 한 해 16,000명 중

한 명에서 발생하는 드문 유전 질환이나, 상염색체 우성으로 유전하며 일단 유전자 변이가 존재하면 90% 이상의 발현성(penetrance)을 보이고, 일차성 부갑상선기능항진증과 다른 경과를 보이므로 임상적으로 감별이 중요하다[4,5]. 일차성 부갑상선기능항진증과 비교할 때, 고칼슘혈증이 존재하나 근무력감, 관절통, 구갈과 같은 증상이 없으며, 상대적으로 요중 칼슘 배설이 적다[11]. 부갑상선호르몬 농도는 정상이거나 상승할 수 있지만 부갑상선절제술을 시행하여도 칼슘 농도는 정상화되지 않는다[1].

가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증은 대개 무증상으로 알려져 있다[12]. 일부에서 체장염이나 연골석회화증, 담석의 빈도가 증가한다는 보고가 있었으나, 후속 연구에서는 정상인과의 차이를 입증하지 못했다[13]. 골포지인자가 소폭 증가했던 사례에서도 골밀도는 정상으로 보고되었다[14]. 한편 5대를 이은 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증 가족에서 연구한 결과, 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증이 입증된 사람 중 40세 이상에서만 부갑상선호르몬의 상승과 함께 유발된 저인산혈증(hypophosphatemia)으로 골연화증이 동반된 사례가 보고된 바 있다[15]. 본 증례는 젊은 나이에도 불구하고 골량 감소 소견이 동반된 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증 환자라는 점이 흥미로웠다.

칼슘감지수용체는 6개의 엑손(exon2~exon7)에서 부호화(encoding)되는 1,078개의 아미노산으로 구성된 G-단백 연결수용체로서 파리지옥풀 모양(venus-flytrap like structure)을 보이는 아미노말단 세포외 영역(amino-terminal extracellular domain, 612 amino acid)과 7-막횡단 영역(7-transmembrane domain, 250 amino acid), 카르복시말단

세포내 영역(carboxy-terminal intracellular domain, 216 amino acid)으로 구성되어 있다[6,7].

칼슘감지수용체 유전자는 3번 염색체 장완(3q13.3-q21)에 위치하고 있으며, 이와 연관된 대표적인 유전 질환으로 활성화 돌연변이(activating mutation)에 의한 상염색체우성의 고칼슘뇨성 저칼슘혈증(autosomal dominant hypocalcemia with hypercalciuria)과 이중접합 불활성화 돌연변이에 의한 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증, 동종접합 불활성화 돌연변이에 의한 신생아 중증 부갑상선기능항진증이 있다[3,8,9]. 그 외에도 성년에 발현하는 가족성 고칼슘뇨성 고칼슘혈증(familial hypercalcemia and hypercalciuria with adult onset)도 칼슘감지수용체 유전자와의 연관성이 제시된 바 있다. 칼슘감지수용체의 세포 내 영역은 혈청 칼슘 농도조절에 미치는 영향이 적는데, 이 영역을 구성하는 216개 아미노산 중 하나의 아미노산만을 치환하는 단순다형성(polymorphism)은 임상적인 의미가 없어, 정상 혈중 칼슘농도를 보이는 일반인에서 관찰되는 경우가 있다[1].

칼슘감지수용체의 Q926R 돌연변이는 2005년 European Calcified Tissue Society에서 발표된 새로운 불활성화 돌연변이 중 하나로[16], 본 증례에서 존재함을 확인하였다. 다만 2명의 우리나라 정상인을 대조군으로 검사해 본 결과, 1명에서 동일한 Q926R의 돌연변이(CAG → CGG)가 존재하였음에도 불구하고 정상 표현형을 보였다. Q926R 돌연변이는 아직 보고된 증례가 부족하여 단순히 발현성이 낮을 뿐인지, 단일뉴클레오타이드다형성(single nucleotide polymorphism)인지를 감별할 수 없었다. 이 돌연변이가 한 국인에서 단일뉴클레오타이드다형성인지 여부를 확인하기 위해서는 더 많은 정상인의 자료가 필요하다.

가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증은 첫째, 상염색체 우성으로 유전되는 정도의 무증상 고칼슘혈증이 존재하며, 둘째, 요중 칼슘-크레아티닌 비가 낮고, 셋째, 혈중 부갑상선호르몬 농도가 정상이거나 정도의 상승을 보일 때 진단할 수 있다[10]. 본 환자에서는 관찰 기간 동안 혈청 칼슘농도가 10.6~11.1 mg/dL로 고칼슘혈증을 보였으며, 24시간 요중 칼슘은 96.6 mg/day, 요중 칼슘-크레아티닌의 비는 0.012로 비교적 낮은 범위 내에 있었다. 혈중 부갑상선호르몬 농도가 76.92~77.03 pg/mL로 동반된 고칼슘혈증을 감안하였을 때 부적절한 상승을 보였으나, 부갑상선 스캔상 정상소견을 보여 임상적으로 일차성 부갑상선기능항진증 보다는 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증의 진단 기준에 합당하였다. 다만 25-hydroxy-vitamin D가 4.29~4.33 ng/mL로, 비타민 D 부족이 동반된 골연화증도 고려해 볼 수 있다. 혈청 인 농도가 정상(upper normal)이지만, 인산의 분획배설(fractional excretion of phosphate)이 82.4%로 정상인의 85~95%에 비하여 소폭 감소되어 있고, 장골 생검상 전반적으로 정상적인 무기질 침착을 보이되 Fig. 3A와 같이 일부에서 유골 침착소견도 관

찰되었기 때문에, 골량 감소의 원인으로서는 비타민 D 부족으로 인한 무기질침착 장애도 일부 기여하였을 것으로 볼 수 있다.

본 증례에서 현저한 골량의 감소가 관찰되었는데, 무증상으로 알려진 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증이 급성체장염이나 신결석을 유발할 가능성은 있으나 골량 감소를 유발하였다는 보고는 없다. 따라서 이 환자에서 관찰된 골량의 감소는 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증에 의하였다고 보다는, 비타민 D 부족이 주로 영향을 끼쳤을 가능성이 높다. 민족과 지역에 따라 정도가 다양한 하지만, 많은 선행 연구에서 비타민 D 부족을 보고하고 있다. 같은 민족과 지역에서도 연령 및 성별에 따라 비타민 D 부족은 정도의 차이가 있는데, 여성에서, 연령이 증가할수록 비타민 D 부족이 더 심한 것이 일반적이다[17,18]. 그러나 기후나 위도가 우리나라와 유사한 일본에서 최근 시행한 연구에 따르면 30세 이하의 연령 군에서 오히려 30세 이상 연령 군보다 심한 비타민 D 부족이 보고된 바 있는데, 통계학적으로 규명하진 못하였지만 체중조절과 관련한 식생활 및 햇빛에 대한 노출 부족 등이 가능한 이유로 제시된 바 있다[19]. 본 증례에서도 수험생으로서 장기간 햇빛에 대한 노출부족과 함께 비타민 D 섭취 부족이 더해졌을 가능성을 생각해볼 수 있다.

환자는 현재 칼슘과 비타민 D 경구보충요법만 유지한 채 외래에서 추적 관찰 중이다.

요 약

저자들은 임상적, 유전학적으로 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증으로 진단한 환자에서 비타민 D 부족에 의하였을 것으로 추정되는 골감소 소견이 동반되어 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Gunn IR, Gaffney D: Clinical and laboratory features of calcium sensing receptor disorders: a systemic review. *Ann Clin Biochem* 41:441-458, 2004
2. Chou YH, Brown EM, Levi T, Crowe G, Atkinson AB, Arnqvist HJ: The gene responsible for familial hypocalciuric hypercalcemia maps to chromosome 3q in four unrelated families. *Nat Genet* 1:295-300, 1992
3. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B: Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75:1297-1303, 1993
4. Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DE,

- Hendy GN: Calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 24:107-111, 2004
5. Woo SI, Song HS, Song KE, Kim DJ, Lee KW, Kim SJ, Chung YS: A case report of familial benign hypocalciuric hypercalcemia: a mutation in the calcium-sensing receptor gene. *Yonsei Med J* 47:255-258, 2006
6. Felderbauer P, Hoffmann P, Klein W, Bulut K, Ansorge N, Epplen JT, Schmitz F, Schmidt WE: Identification of a novel calcium-sensing receptor gene mutation causing familial hypocalciuric hypercalcemia by single strand conformational polymorphism analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:31-34, 2005
7. Brown EM, MacLeod RJ: Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 81:239-297, 2001
8. Pollak MR, Brown EM, Estep HL, McLaine PN, Kifor O, Park J, Hebert SC, Seidman CE, Seidman JG: Autosomal dominant hypocalcaemia caused by Ca(2+)-sensing receptor gene mutation. *Nat Genet* 8:303-307, 1994
9. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, Lewis-Barned N, McCredie D, Powell H, Kendall-Taylor P, Brown EM, Thakker RV: A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 335:1115-1122, 1996
10. Kozue M, Iida K, Thais DM, Hamilton C, Durval D, Nuvarte S, Omar HM: Severe hypercalcemia in a 9-year old Brazilian girl due to a novel inactivating mutation of the calcium sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5936-5941, 2004
11. Law WM Jr, Heath H III: Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia) clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med* 102:511-519, 1985
12. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM: Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In Wilson JD, Foster DW ed. *Textbook of Endocrinology*. 7th ed. pp 1137, Philadelphia, WB Saunders, 1985
13. Heath DA: Familial hypocalciuric hypercalcemia. In Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA ed: *The Parathyroid: basic and clinical concepts*. pp 699, New York, Raven Press, 1994
14. Kristiansen JH, Rodbro P, Christiansen C, Johansen J, Jensen JT: Familial hypocalciuric hypercalcemia III: bone mineral metabolism. *Clin Endocrinol* 26:713-716, 1987
15. Cynthia TM, Francine WS, Benise AW, William AM, David BK, Steven LT, Reta CR, Michael PW: Significant developmental elevation in serum parathyroid hormone levels in a large kindred with familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia. *Am J Med* 93:247-258, 1992
16. Haag C, Schulze E, Lorenz A, Frank-Raue K, Raue F: Novel mutations of the calcium sensing receptor in patients with familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. <http://www.ectsoc.org> European calcified tissue society. 2005
17. Arab L, Carriquiry A, Steck-Scott S, Gaudet MM: Ethnic differences in nutrient intake adequacy of premenopausal US women: result from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Diet Assoc* 103:1008-1014, 2003
18. Carolyn M, Mary MM, Debra RK, Michael FH: Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* 104:980-983, 2004
19. Kazutoshi N, Mitsue N, Shigeki M, Masaharu Y: Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition* 17:921-925, 2001