

척추 압박골절의 원인으로서 감별 진단된 I형 골형성부전증 1예

경희대학교 의과대학 내분비대사내과¹, 내분비연구소²

이상열^{1,2} · 문수영¹ · 전 숙^{1,2} · 정인경^{1,2} · 오승준^{1,2} · 안규정^{1,2}
정호연^{1,2} · 우정택^{1,2} · 김성운^{1,2} · 김영설^{1,2} · 김진우^{1,2}

A Case of Type I Osteogenesis Imperfecta Differentially Diagnosed as a Cause of a Spinal Compression Fracture

Sang Youl Rhee^{1,2}, Soo-Young Moon¹, Suk Chon^{1,2}, In Kyung Jeong^{1,2}, Seungjoon Oh^{1,2},
Kyu Jeung Ahn^{1,2}, Ho Yeon Chung^{1,2}, Jeong-taek Woo^{1,2}, Sung Woon Kim^{1,2},
Young Seol Kim^{1,2}, Jin-Woo Kim^{1,2}

Department of Endocrinology and Metabolism¹, Research Institute of Endocrinology², Kyung Hee University School of Medicine

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disease that is caused by a synthetic anomaly of type I collagen. It is characterized by such features as low bone density, multiple fractures, bone deformities and chronic bone pain. According to the hereditary pattern and degree of phenotypical expression, it also has various extraskelatal manifestations such as blue sclera, hearing deformities and dentinogenesis imperfecta.

Recently, an expanded seven subgroup classification of OI has been suggested by means of its clinical severity and mutational characteristics. However, most of the OI cases reported in Korea have been classified as type II or III that can be diagnosed easily and present with severe clinical manifestations. Only rare type I OI cases have been currently reported in Korea.

Herein, we report a case of type I OI that was differentially diagnosed as a cause of a spinal compression fracture. (J Kor Endocr Soc 22:446~452, 2007)

Key Words: alendronate, bone mineral density, osteogenesis imperfecta, pamidronate

서론

골형성부전증(Osteogenesis Imperfecta)은 I형 교원질의 생성 결함에 의해 발생하는 유전 질환으로 교원질 대사 장애로 인한 골의 취약성, 다발성 골절, 골변형, 만성 골통 등을 그 특징으로 한다[1]. 이는 유전 방식과 표현형의 발현 정도에 따라 다양한 골 외 증상을 보일 수 있으며 치아, 공막, 내이 등을 침범하여 치아의 결손, 청색 공막, 청력 장애 등을 초래할 수 있다[2].

골형성부전증은 대개 상염색체 우성의 유전 양상을 보이

지만 일부 소수에서는 상염색체 열성으로 전파되어 심한 기형 및 사산을 유발할 만큼 그 증상이 치명적인 경우도 있으며, 다양한 임상 양상에도 불구하고 골과 미네랄 대사의 일관적 지표에는 골흡수 지표의 증가 외에는 비교적 현저한 변화 없이 미세한 이상 소견만 나타나는 것으로 알려져 있다[3].

지난 1979년 Sillence 등은 골형성부전증을 그 임상적 중등도 및 유전형의 차이에 의한 4가지 아형으로 분류한 바 있다[4]. 하지만 최근 일부 연구자들에 의해 골형성부전증의 새로운 아형들이 보고되고 있으며 현재 총 7가지 아형의 확장된 분류방법(Expanded Sillence classification)이 도입되어 있다[5].

현재 우리나라에서 보고된 골형성부전증의 증례들은 대

접수일자: 2007년 7월 11일

통과일자: 2007년 8월 21일

책임저자: 김진우, 경희대학교 의과대학 내분비대사내과

부분 임상 증상이 심하여 진단이 용이한 II형 또는 III형의 환자들로서, 확장된 분류방법에 의한 I형의 보고는 드문 실정이다[6~9]. 이에 저자들은 젊은 여자환자에서 척추 압박골절의 원인을 감별하던 중 진단된 I형 골형성부전증 1예를 경험하게 되어 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 32세 여자

주 소: 요통

현병력: 내원 5개월 전 특별한 원인 없이 발생한 지속적인 허리 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 11개월 전 분만 후 발생한 갑상선 기능 항진증으로 항 갑상선 약물과 베타차단제를 복용 중이었다. 환자는 내원 2개월 전부터 허리 통증이 점차 심해져 개인 병원 방문하여 시행한 자기공명영상에서 12번 흉추, 1번 요추의 압박 골절 및 골다공증으로 진단되어 대증 치료와 함께 vitamin D 제제를 복용 중에 있었다.

신체 검사: 신장 160 cm, 체중 64 kg이었고, 입원 당시 혈압 120/80 mmHg, 심박수 70회/분, 체온 36.3℃로 활력 지수는 정상이었다. 시진상 전경부에 정도의 미만성 갑상선

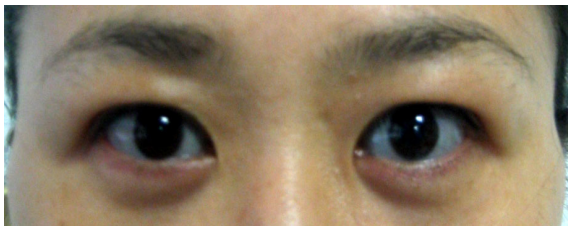


Fig. 1. Blue Sclera which are typical characteristic of osteogenesis imperfect were observed in the patient.

종대가 관찰되었으나 촉진 및 청진상 압통이나 잡음은 관찰되지 않았으며 흉추 12번 및 요추 1번에 상응하는 배부에 압통이 관찰되었다. 한편 환자는 시진상 양쪽 눈에 비교적 뚜렷한 청색 공막이 관찰되었으나 치아의 변색이나 결손 및 이외 기타 특이 사항은 관찰되지 않았다(Fig. 1).

과거력: 골다공증과 척추 압박골절 외 특이 사항 없었으며 신장의 유의한 감소, 월경 불순, 폐경, 청력이상 등과 관련된 특이 사항 역시 없었다.

가족력: 함께 내원한 환자의 어머니, 두 명의 남동생과 아들에서 모두 청색 공막이 관찰되었다. 남동생 중의 한 명은 청력 소실과 척추와 대퇴골의 다발성 골절의 병력을 가지고 있었으며, 다른 남동생은 경미한 경골 골절의 병력이 있었다(Fig. 2).

영상 검사 소견: 척추 X선 촬영상 T12 및 L1의 압박 골절과 정도의 척추 측만증이 관찰되었다. 골밀도 검사상 L2-4의 평균 T 점수는 -4.0, Z 점수 -4.7였고, 총 대퇴골의 골밀도 T 점수는 -2.3, Z 점수 -2.5로 연령에 대한 기대치에 비해 골밀도가 저하되어 있었다(Fig. 3, 4). 골스캔 검사상 T12

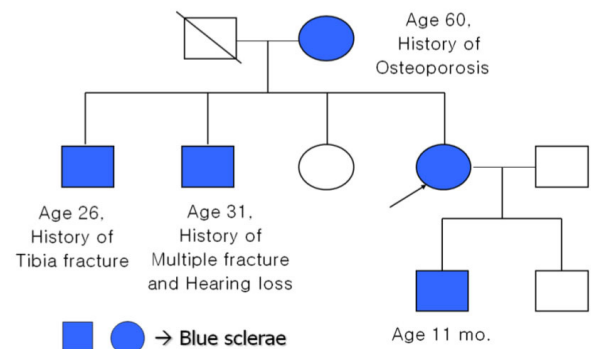


Fig. 2. Pedigree of the patient.



Fig. 3. Compression Fractures of T12 and L1 bodies with diffuse osteoporotic change were observed in Plain XR images.

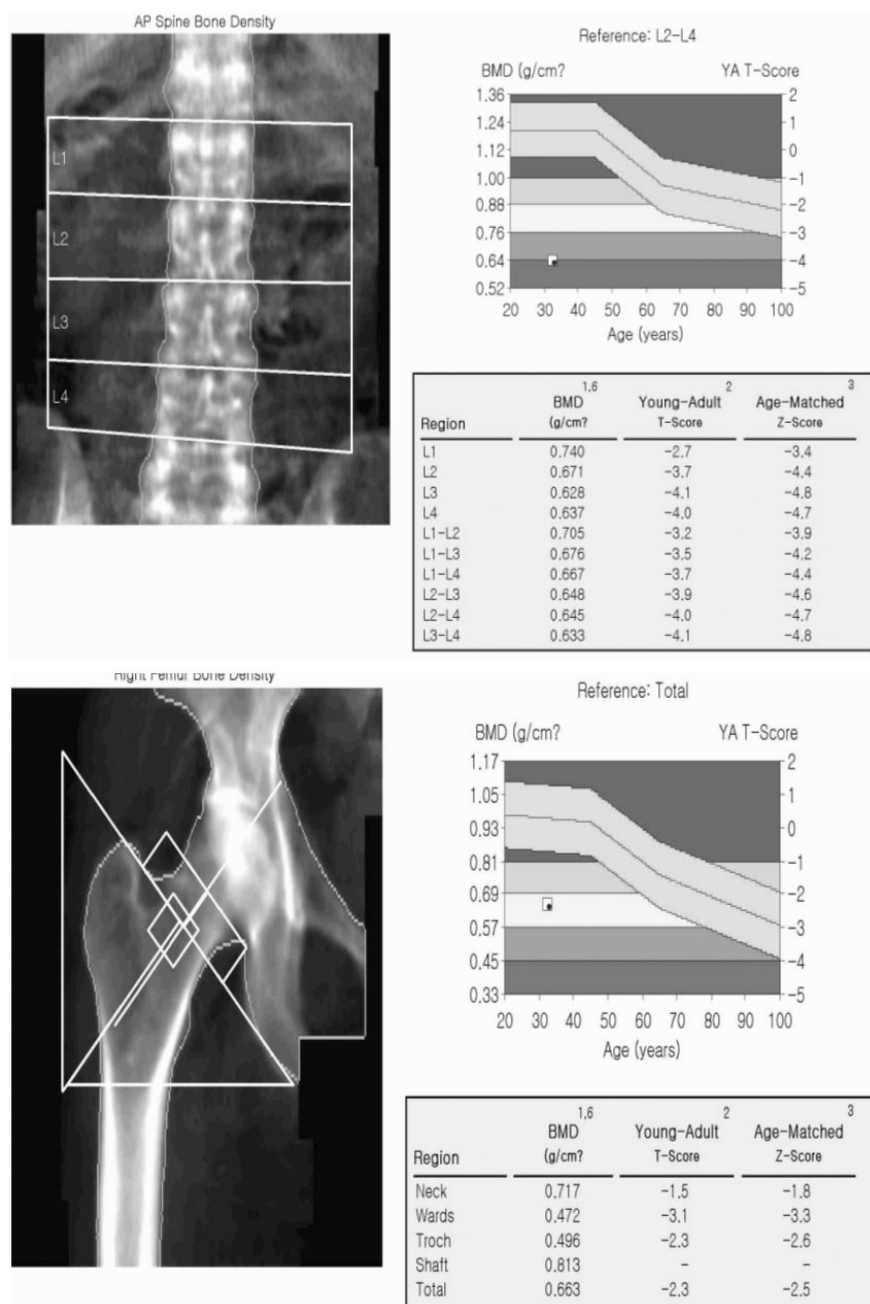


Fig. 4. Initial bone mineral density findings of the patient.

와 L1의 압박 골절 외에 다른 특이 골병변은 관찰되지 않았다(Fig. 5). 갑상선 초음파상 경계가 뚜렷하지 않은 미만성의 저에코성 갑상선 종괴 및 혈류의 저하가 관찰되었다.

혈액 검사 소견: 생화학 검사상 혈청 칼슘 9.5 mg/dL, 혈청 인 3.1 mg/dL 였고 알칼리성 포스파타제는 166 IU/L로 증가되어 있었다(Table 1). 내분비학적 검사상 혈청 iPTH 13.6 pg/mL, 혈청 25-hydroxyvitamin D₃ 25.1 ng/mL, 1,25-dihydroxyvitamin D₃는 52.7 pg/mL, 혈중 Osteocalcin은 4.7 ng/dL로 참고치 이내의 결과를 보였다. 하지만 24시간 소변의 칼슘 및 인 배설량은 각각 28 mg/dL와 61 mg/dL

로 감소해 있었으며 24시간 소변 deoxypirinoine은 10.41 nmol/mmol creatinine으로 증가되어 있었다.

한편, 갑상선 관련 검사 결과는 혈청 TSH 0.11 µg/mL, T3 200 ng/dL, free T4 2.05 ng/dL, 갑상선자극호르몬결합억제 면역글로불린(TSH binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 25.3%, Thyroid peroxidase (TPO) antibody 6.1 µg/mL, Thyroglobulin (TG) antibody 113 IU/mL로 자가면역 갑상선염과 관련된 정도의 갑상선 기능 항진증을 시사하였다.

치료 및 경과: 환자의 검사 결과는 연령에 대한 기대치에

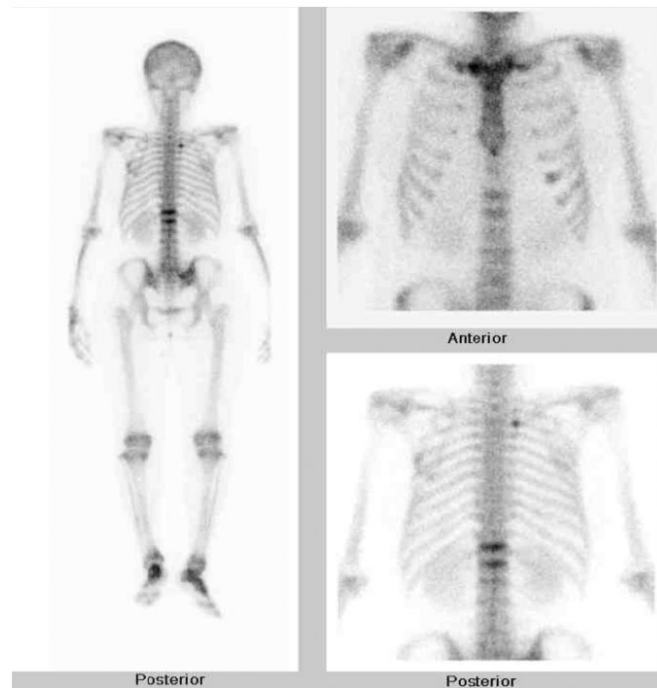


Fig. 5. No special abnormal findings were observed other than compression fractures of T12 and L1 bodies in ^{99m}Tc bone scan images

Table 1. Laboratory findings of the patient

	Ref. value	At admission	1 year after
Serum Ca (mg/dL)	8.4~10.2	9.5	8.6
P (mg/dL)	2.5~5.5	3.1	3.3
ALP (U/L)	39~117	166	89
iPTH (pg/mL)	13~54	13.6	43.4
Osteocalcin (ng/mL)	3.2~12.2	4.7	-
25-(OH) Vit D ₃ (ng/mL)	11~70	25.1	-
1,25-(OH) ₂ -vit D ₃ (pg/mL)	25~66	52.7	-
24hr Urine P (mg/dL)	900~1300	61	-
Ca ²⁺ (mg/d)	100~240	28	-
Creatinine (mg/d)	70~157	726	-
Urine deoxypyridinoline (nmol/mmol creatinine)	2.5~6.5	10.41	-
TSH (μg/mL)	0.3~4.0	0.11	0.79
T3 (ng/mL)	80~200	200	-
Free T4 (ng/dL)	0.77~1.94	2.05	1.34
TBII (%)	<10	25.3	0.1
TPO Ab (μg/mL)	<8	6.1	-
Thyroglobulin Ab (IU/mL)	<100	113	-

비해 현저하게 골밀도가 감소되어 있음에도 불구하고 상대적으로 골 형성이 저하되어 있음을 시사하였다. 또한 청색 공막과 골절 및 청력 손실의 가족력, 그 외 영상 검사를 종합한 바, I형 골형성부전증에 합당한 것으로 판단하였다. 현재 환자는 경구 Bisphosphonate (Alendronate 70 mg, 일주일 1회)제제로 임상 증상의 유의한 호전을 보였으며 지속적인 외래 추적 관찰 중에 있다.

추적 관찰 기간 동안 환자는 신장의 유의한 감소 또는 추가 골절의 발생 없이 전반적인 임상 경과가 비교적 양호하

였으며 퇴원 1개월 뒤 그동안 복용해오던 항갑상선 약물을 완전히 중단하였음에도 불구하고 갑상선 기능항진증과 관련된 증상은 재발되지 않았다.

환자의 경과가 양호하였으므로 모든 항목의 추적 검사는 시행하지 않았으나 내원 1년여 후 시행한 추적 골밀도 검사 상 L2-4 의 평균 T 점수 -2.9, Z 점수 -3.2, 총 대퇴골의 골밀도 T 점수 -2.1, Z 점수 -2.2로 모두 유의하게 상승하였다 (Fig. 6). 혈액 검사에서도 혈청 iPTH 43.4 pg/mL, 알칼리성 포스파타제 89 U/L, 혈청 TSH 0.79 μg/mL, free T4 1.34

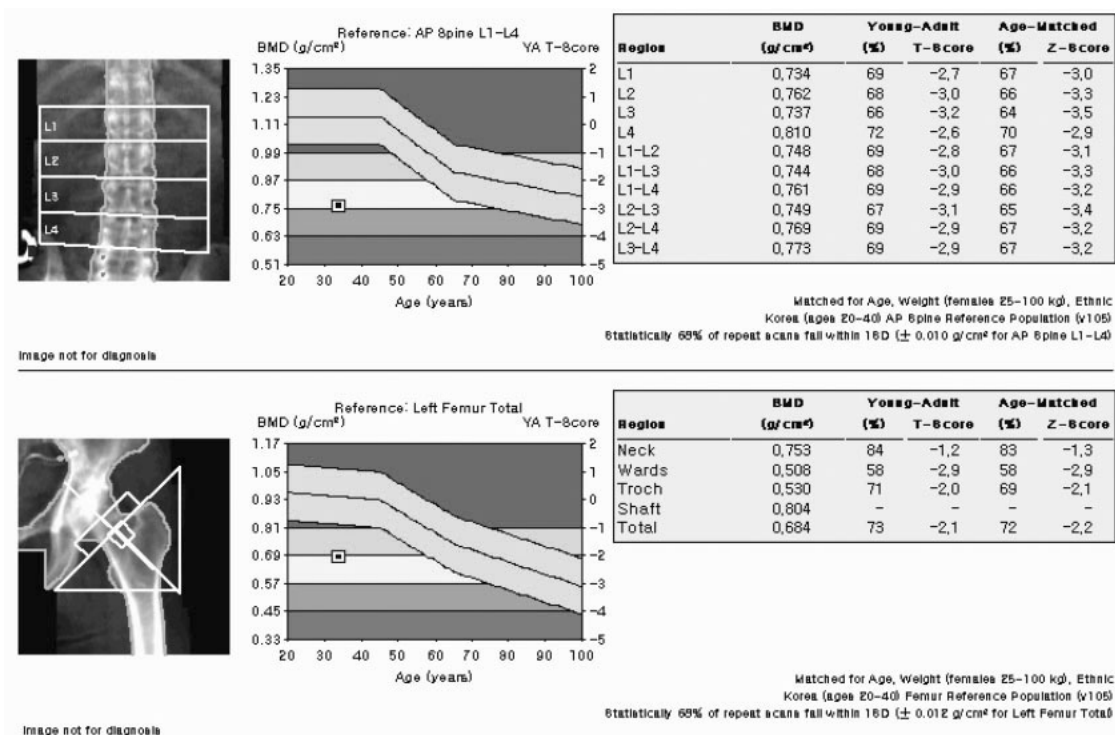


Fig. 6. Follow-up bone mineral density findings of the patient after 1 yr of first admission.

ng/dL, TBII 0.1%으로 모두 참고치 내의 결과를 보였다 (Table 1). 추적 감상선 초음파상에서도 저에코성 종괴의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

골형성부전증은 1686년 Malebranche에 의해 처음 기술되고 Eckman 등에 의해 그 자세한 임상 양상이 보고된 이래 현재까지 전 세계적으로 비교적 다수의 증례들이 보고되고 있다[10]. 외국의 문헌에 의하면 전체 발병률은 인구 20,000명당 한 명, I형의 발병률은 인구 30,000명당 한 명, II형은 60,000명당 한 명으로 I형의 빈도가 가장 높은 것으로 알려져 있으며 각 인종 간 빈도 역시 유사한 것으로 알려져 있다[11].

골형성부전증의 원인은 I형 교원질 합성에 관여하는 COL1A1 또는 COL1A2 유전자의 점돌연변이(point mutation)와 관련된 것으로 알려져 있다[5]. 이러한 돌연변이는 대개 상염색체 우성으로 유전되지만 일부 소수에서는 상염색체 열성으로 유전되며 이 경우 그 표현형의 심각한 이상을 초래하여 심한 기형 및 사산을 유발한다[2,5]. 하지만 이러한 COL1A1 또는 COL1A2 유전자 검사가 진단 및 분류에 있어 다소 도움이 되지만 모든 환자에서 상기 유전자의 돌연변이가 발견되는 것은 아니므로 가족력이 뚜렷하지 않은 환자를 진단하기 위한 경우 이외에 확진을 위해 반드시 필요한 것은 아니다[5].

골형성부전증의 임상 양상은 비교적 다양하여 전술한 바

와 같이 Sillence 등[4]은 그 증상 및 징후에 근거한 4형의 분류 체계를 제시한 바 있다. 하지만 이러한 분류 방법은 청색 공막, 치아 결손 등과 같은 임상 양상의 유무에 그 기준을 둔 것으로 그 정확한 분류에 있어 다소 모호한 부분들이 발생하게 된다[5]. 실제 정상 소아에 있어 청색 공막은 비교적 흔히 발견되는 소견이므로 소아들에게서 청색 공막을 진단 기준의 일부로 삼는 것은 적절하지 않을 수 있다[5]. 또한 치아 결손은 골형성부전증 환자들의 영구치에서 보다는 유치에서 좀 더 높은 빈도로 관찰된다[12]. 따라서 일부 연구자들은 골형성부전증의 아형을 좀 더 상세하게 분류한 새로운 분류 체계를 제시한 바 있다[5].

이러한 새로운 분류 체계에 의하면 I형 골형성부전증의 특징은 골변형이 거의 일어나지 않아 신장이 거의 정상이거나 약간 작은 정도이며 청색 공막은 관찰되지만 유의한 치아 결손은 동반되지 않은 것으로 규정된다[5]. 따라서 본 증례는 이러한 진단 기준에 비교적 정확하게 부합하므로 I형 골형성부전증으로 진단할 수 있었다. 특히 본 증례는 척추 압박골절 외 특별한 골격계의 이상 없이 유년기 이후에 발견된 I형의 보고로서는 국내 최초의 증례로 판단된다. 한편, 새로운 분류 체계에 따라 이전에 우리나라에서 발견된 골형성부전증 환자들의 증례를 분류하면 치아 결손, 현저하게 낮은 신장, 연령 등의 사유로 I형에 정확하게 합치되는 증례들은 비교적 많지 않을 것으로 판단된다[6-9,13].

전술한 바와 같이 I형 골형성부전증의 유병률이 좀 더 많은 것으로 추정되는 바 우리나라의 이러한 현황은 실제 임

상에서 상당수의 잠재적 I형 골형성부전증 환자의 진단이 아직 정확하게 이루어지고 있지 않음을 시사한다. 실제 외국의 예에서도 I형 골형성부전증을 단순한 폐경 후 골다공증 또는 노년성 골다공증으로 오진하는 경우가 종종 발생하고 있는데, 이는 환자의 임상 경과에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 크다[14]. 따라서 정확한 진단을 위한 임상가들의 노력이 필요한 것을 시사하며 향후 좀 더 많은 환자들을 대상으로 한 우리나라 골형성부전증 환자들에 대한 전향적 연구들이 필요함을 의미한다.

현재 이러한 골형성부전증의 치료에 있어 유전적인 교원질 이상 자체를 근본적으로 해결할 수 있는 방법은 없다. 과거 칼시토닌, 성장호르몬 등을 대상으로 시행한 연구들에 있어서 일부 임상적인 호전을 가져왔다는 연구들이 제시된 바 있으나 상반된 결과를 보이는 보고들도 있으므로 이의 사용에는 논란의 여지가 많은 실정이다[15,16].

최근 비스포스포네이트 제제의 일종인 파미드로네이트의 주기적인 정주가 골형성부전증의 치료에 효과적이라는 연구들이 상당수 보고되고 있으며 국내에서도 이 등에 의하여 골 흡수지표의 호전 및 전신 골밀도의 증가 등의 양호한 임상 경과를 보여주고 있다[13,17]. 하지만 비스포스포네이트 제제에 의한 골흡수의 저하가 장기간에 걸친 환자의 임상 경과에 어떠한 영향을 미치는가에 대해서는 명확히 규명되지 못한 점이 상당 부분 존재하기 때문에 이의 적극적인 사용을 위해서는 아직 신중을 기할 필요가 있을 것으로 판단된다[18].

본 증례의 환자는 비교적 임상 경과가 양호한 I형 골형성부전증환자로 파미드로네이트 주사제에 대한 순응도가 비교적 낮은 편이었기 때문에 Maasalu 등의 연구를 참조하여 경구 비스포스포네이트 제제인 알렌드로네이트 제제를 초치료 방법으로 결정하게 되었으며 현재까지는 비교적 양호한 임상 경과를 보이고 있다[19]. 향후 좀 더 많은 장기 추적 관찰결과들을 통하여 비스포스포네이트제제의 안정성이 검증된다면 환자의 임상 경과에 따라 좀 더 적극적인 치료 방법을 시도할 예정이다.

한편, 본 증례의 환자에서 동반되었던 자가면역성 갑상선 기능항진증은 골감소증 및 2차성 골다공증을 유발하는 중요한 원인의 하나로써 동반된 환자의 갑상선 기능이상 및 이의 관해가 골밀도 변화에 어느 정도 영향을 미쳤을 가능성은 배제할 수 없다[20]. 하지만 이러한 갑상선 기능이상 환자가 내원 1년여 전부터 항갑상선제제를 복용하면서 그 기능 이상의 정도가 심하지 않았음에도 골격계 증상은 오히려 계속 악화되었던 병력을 고려한다면 그 영향이 그리 크지는 않았을 것으로 판단된다.

요 약

골형성부전증은 I형 교원질의 생성 결함에 의해 발생하는 유전질환으로 다발성 골절, 골변형, 만성 골통 등을 그 특징으로 한다. 이는 그 유전 방식과 표현형의 발현 정도에 따라 청색공막을 포함한 다양한 골외 증상을 보일 수 있으며 그 임상적 중등도 및 유전형의 차이에 의한 7가지 아형의 새로운 분류가 최근 제시된 바 있다. 현재 우리 나라에서 보고된 골형성부전증의 증례들은 대부분 임상 증상이 심하여 진단이 용이한 II 또는 III형의 환자들로 새로운 진단 기준에 부합하는 I형 환자의 증례 보고는 드문 실정이다. 이에 저자들은 척추 압박골절의 원인을 감별하던 중 진단된 I형 골형성부전증 1예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

참 고 문 헌

1. Shapiro JR, Stover ML, Burn VE, McKinstry MB, Burshell AL, Chipman SD, Rowe DW: An osteopenic nonfracture syndrome with features of mild osteogenesis imperfecta associated with the substitution of a cysteine for glycine at triple helix position 43 in the pro alpha 1(I) chain of type I collagen. *J Clin Invest* 89:567-573, 1992
2. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA: Osteogenesis Imperfecta. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, ed. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. pp1399-1400, Philadelphia, Saunders, 2003
3. Wenstrup RJ, Willing MC, Starman BJ, Byers PH: Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 46:975-982, 1990
4. Sillence DO, Senn A, Danks DM: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 16:101-116, 1979
5. Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 363:1377-1385, 2004
6. Jang SL, Cho YS, Kim BW, Hong SR, Park JY, Park YJ, Lee JH: A Case of Perinatal Lethal Osteogenesis Imperfecta. *Korean J Perinatol* 8:55-59, 1997
7. Kim JS, Kang JB, Huh JS, Kim HB, Lee KY, Kang SW, Park KJ: A Case of Osteogenesis Imperfecta: Diagnosed in Uterus by Ultrasonogram. *Korean J Obstet Gynecol* 40:198-202, 1997
8. Hong SB, Ko SM, Park YK, Park YJ, Oh YJ, Kim YW, Kim SK, Nam MS, Kim YS: Histomorphometry of Osteogenesis Imperfecta I. *J Kor Soc Endocrinol*

- 17:117-123, 2002
9. Lee HS, Kim HJ, Cho JH, Lee SW, Kim HA, Choi JH, Song YJ, Kim DJ, Lee KW, Chung YS: Clinical Characteristics of 10 cases of Korean Osteogenesis Imperfecta. J Kor Soc Endocrinol 18:496-503, 2003
10. Gertner JM, Root L: Osteogenesis imperfecta. Orthop Clin North Am 21:151-162, 1990
11. Marini JC: Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. Adv Pediatr 35:391-426, 1988
12. Petersen K, Wetzel WE: Recent findings in classification of osteogenesis imperfecta by means of existing dental symptoms. ASDC J Dent Child 65:305-309, 354, 1998
13. Lee SW, Kim HJ, Cho JH, Lee HS, Jung YM, Kim DJ, Lee KW, Chung YS: Effects of Pamidronate Treatment on Osteogenesis Imperfecta. J Kor Soc Endocrinol 19:485-491, 2004
14. Bischoff H, Freitag P, Jundt G, Steinmann B, Tyndall A, Theiler R: Type I osteogenesis imperfecta: diagnostic difficulties. Clin Rheumatol 18:48-51, 1999
15. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, Ono H, Kihara M, Jinno K: Effect of long-term calcitonin therapy by injection and nasal spray on the incidence of fractures in osteogenesis imperfecta. J Pediatr 121:477-480, 1992
16. Noda H, Onishi H, Saitoh K, Nakajima H: Growth hormone therapy may increase fracture risk in a pubertal patient with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab 15:217-218, 2002
17. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH: The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. J Clin Invest 110:1293-1299, 2002
18. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH: Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. Pediatrics 111:1030-1036, 2003
19. Maasalu K, Haviko T, Martson A: Treatment of children with Osteogenesis imperfecta in Estonia. Acta Paediatr 92:452-455, 2003
20. Sun L, Davies TF, Blair HC, Abe E, Zaidi M: TSH and bone loss. Ann N Y Acad Sci 1068:309-318, 2006