

Fibroblast Growth Factor-23의 증가를 보인 종양원성 골연화증 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 서울대학교병원 임상의학연구소 호르몬기능연구센터³

김해성¹ · 정현승¹ · 김희정¹ · 김성연¹ · 김상완^{1,3} · 신찬수^{1,3} · 김종재² · 김성연^{1,3}

A Case of Tumor-induced Osteomalacia with Elevated Fibroblast Growth Factor-23

Hae Sung Kim¹, Hyun Seung Jung¹, Hee Jung Kim¹, Sung Yeon Kim¹,
Sang Wan Kim^{1,3}, Chan Soo Shin^{1,3}, Chong Jai Kim², Seong Yeon Kim^{1,3}

Department of Internal Medicine¹ and Department of Pathology², Seoul National University College of Medicine,
The Hormone Research Center³, Seoul National University Hospital Clinical Research Institute

ABSTRACT

Tumor-induced osteomalacia (TIO), a paraneoplastic disease, is characterized by hypophosphatemia, and caused by renal phosphate wasting inappropriately, normal or decreased 1, 25(OH)₂D₃ production, and defective calcification of cartilage and bone. Because the removal of the responsible tumor normalizes phosphate metabolism, unidentified humoral phosphaturic factors (phosphatonin) are believed to be responsible for this syndrome. These factors include fibroblast growth factor (FGF)-23, secreted frizzled-related protein-4 and matrix extracellular phosphoglycoprotein. However, no case of TIO producing FGF-23 has been clearly reported in Korea. Herein, a case of TIO producing FGF-23 in a 45-year-old woman is reported. The patient presented with a large tumor on her buttock, with severe bone and muscle pain. A histological examination of the tumor revealed a mixed connective tissue tumor, consisting of deposition of calcified materials and surrounding primitive spindle cells, with prominent vascularity. Whether FGF-23 is a secreted factor, as well as its levels of expression in tumors were investigated. An immunohistochemical study showed the tumor cells to be FGF-23 positive. Furthermore, the levels of serum FGF-23 were extremely high and an RT-PCR analysis, using total RNA from the tumor, revealed the abundant expression of FGF-23 mRNA. After removal of the tumor, all the biochemical and hormonal abnormalities disappeared, with marked symptomatic improvement. (J Kor Endocrine Soc 22:142~148, 2007)

Key Words: Fibroblast growth factor-23, Tumor-induced osteomalacia

서론

종양원성 골연화증은 종양에서 분비되는 체액성 인자에 의해 신장에서 인산 재흡수가 억제되는 후천성 부신생물 증후군(paraneoplastic syndrome)이다. 최근 종양원성 골연화

증 환자의 종양에서 혈중 인산염 인자가 분비된다는 사실이 알려지게 되었고 그것을 포스포토닌(phosphatonin)으로 명명하게 되었다[1]. 포스포토닌은 신세뇨관에서 NPT (sodium-phosphate cotransporter)2a의 발현을 감소시켜 인의 재흡수를 억제할 뿐만 아니라 1,25 (OH)₂D 합성을 억제하는 것으로 알려지고 있으며[2] 현재까지 알려진 포스포토닌으로는 fibroblast growth factor (FGF)-23, secreted frizzled-related protein-4 (sFRP-4), matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) 등이 있다[3]. 포스포토닌의 존재가 증명된 질환은 종양원성 골연화증 외에 상염색체 우성 저인산혈증 리케츠(autosomal dominant hypophosphatemic

접수일자: 2006년 10월 30일

통과일자: 2007년 3월 9일

책임저자: 김성연, 서울대학교 의과대학 내과학교실

* 본 연구는 서울대학교병원 일반연구비(04-2004-044-0)의 지원에 따라 이루어졌음.

rickets, ADHR), X 염색체 연관 저인산혈증(X-linked hypophosphatemia, XLH), McCune-Albright 증후군 등의 유전적 질환 등이 있는데, 이 중 앞의 3가지 질환의 병태 생리를 설명하는데 있어 FGF-23의 과다 생성 또는 대사 장애가 중요한 역할을 차지하고 있다. FGF-23은 FGF 19 subfamily에 속하는 폴리펩티드 호르몬으로 251개의 아미노산으로 이루어져 있다. FGF-23은 골을 비롯한 여러 조직에서 발현되어 분비되고 있으며 FGF-23의 표적 기관은 신장 외에는 잘 알려지지 않고 있다. FGF-23은 현재까지 가장 대표적인 포스포토닌으로 인정받고 있으며 현재 해외에서는 FGF-23의 주된 분비기관과 표적 기관, 생리적 역할, 부갑상선호르몬이나 1,25 (OH)₂D과 상호 조절 등에 대한 연구가 활발히 진행 중이다. 그러나 아직까지 국내에서는 종양원성 골연화증 환자에서 포스포토닌의 존재가 보고되지 않았다. 저자 등은 종양원성 골연화증으로 새로 진단받은 환자의 종양조직과 혈액에서 FGF-23의 과발현 및 분비를 확인한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이O의, 여자 45세.

주 소: 하복부 불편감 및 둔부 종괴.

현병력: 상기 환자는 내원 19년 전인 1985년까지 건강하게 지내던 자로 이후에 서서히 진행되는 전신 무력감과 다발성 골통증, 근력약화로 일상생활에 지장을 느껴 1990년에 본원을 방문하고 저인산염혈증 골연화증을 진단 받았다. 당시 골연화증을 초래할 수 있는 가능한 원인 질환들에 대한 검사를 시행하였으나 원인을 찾지 못하여 산발성 비가소성 저인산염혈증 골연화증으로 진단을 하고 비타민 D와 인산염 제제로 약물 치료를 시작하였고, 환자는 증상의 호전을 보였다. 처음 내원 당시 검사 소견은 혈중 칼슘 9.5 mg/dL, 인 1.1 mg/dL 총단백 7.2 g/dL, 알부민 3.9 g/dL 알칼리성

포스파타아제 281 IU/L, C-terminal PTH 0.21 ng/mL (정상 범위 < 0.4 ng/mL), 24시간 소변 칼슘/인 58.4 mg/1.8 g, 신세뇨관 인재흡수율 (TRP: tubular reabsorption of phosphorus) 23%, 1,25(OH)₂D 13 pg/mL, 25(OH)D 21.4 ng/mL였으며 골밀도는 골감소증을 보였고 하지 단순 방사선 검사는 골염증이 감소되었으며 가성 골절이 의심되는 소견이었다(Fig. 1). 이후 수차례의 입원과 외래 추적관찰 중에 원인을 찾기 위한 검사를 반복하였으나 원인을 찾지 못하여 약물 치료를 지속하던 중에 서서히 부갑상선호르몬의 증가를 보였으며 1999년에는 부갑상선호르몬이 1,447 pg/mL(정상 범위 10~65 pg/mL)로 매우 상승한 소견을 보이며 혈청 칼슘 농도의 상승에 따른 전신 쇠약감을 호소하여 삼차성 부갑상선기능항진증 진단 하에 부갑상선 아전절제술을 시행 받았다. 제거한 부갑상선 조직의 병리학적 소견은 부갑상선 증식증에 합당한 소견이었다. 환자는 수술 후에도 지속적인

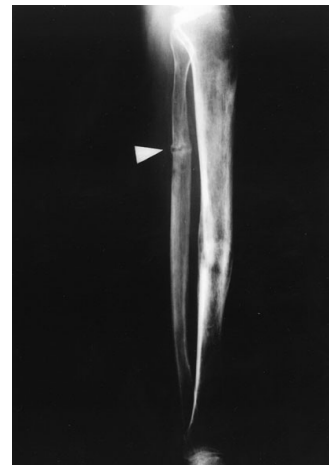


Fig. 1. Plain x-ray film of both lower legs at initial admission (1990). Radiography showing radiolucent line and loss of cortical continuity (pseudofracture) of the upper diaphysis of the left fibula.

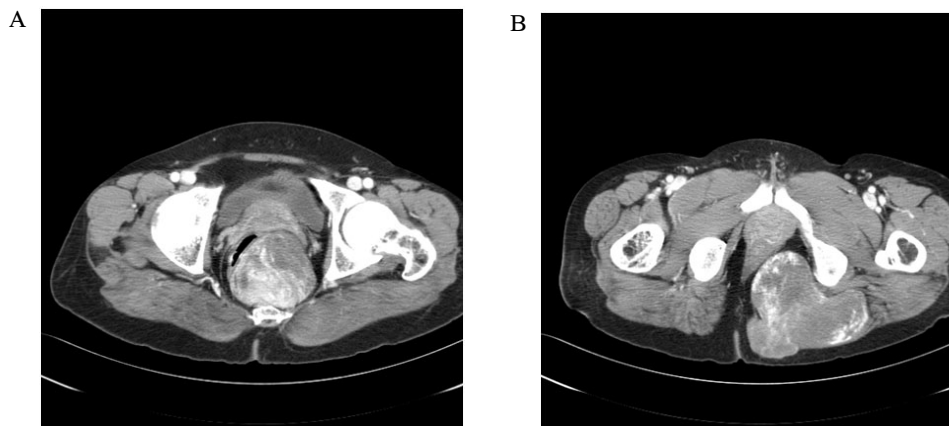


Fig. 2. Pelvic CT in patient who was presented with a large buttock mass shows large dumbbell shape soft tissue mass posterior to rectum and left side buttock.

로 저인산염혈증이 지속되어 인산염과 칼슘을 투여하며 지내던 중 허복부 불편감으로 시행하게 된 초음파 검사에서 자궁 후방의 종괴가 관찰되어 이에 대한 진단과 치료를 위해 입원하였다.

과거력: 성장기 시절 구루병이나 하지 변형의 기왕력이 없었으며 약물중독, 신장질환, 영양부족 및 기타 전신적 질환의 과거력은 없었다.

가족력: 구루병, 골연화증 및 기타 골질환의 가족력은 없었다.

신체검사 소견: 내원 시 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 80 회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃로 측정되었고, 신장 146.5 cm, 체중 51.5 kg으로 영양 상태는 양호해 보였다. 두부, 흉부 및 복부 진찰 소견에서 특이사항 없었으나, 좌측 둔부에 10 cm 가량의 고정된 종괴가 촉진되었다.

검사실 소견: 내원 당시 일반 혈액 검사상 혈색소 11.7 g/dL, 백혈구 6,800/mm³, 혈소판 223,000/mm³이었고, 일반 화학 검사에서 칼슘 6.5 mg/dL, 인 2.5 mg/dL, 총단백 9.6 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 알칼리성 포스파타아제 78 IU/L, 혈액 요소 질소 15 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL로 측정되었다. 혈중 부갑상선호르몬은 < 5 pg/mL이었고, 24시간 소변 칼슘 184 mg/일 (정상 범위 70~180 mg/일), 인 1.7 g/일

(정상 범위 0.4~1.3 g/일), 신세뇨관 인재흡수율은 43% (정상 범위 > 80%)이었다.

방사선 소견: Fig. 1, 2 참조

DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) **결과:** 요추 및 대퇴골 경부의 골밀도는 정상범위 이내였다.

병리조직학 소견: Fig. 3 참조

FGF-23 단백질 면역조직화학염색법: 선택한 블록을 5 μm의 연속 절편으로 박절하였다. Xylene으로 파라핀을 제거하고, 에틸 알콜에서 단계적으로 함수한 후 Dako사의 LSAB kit (Dako, Carpinteria, U.S.A.)를 사용하여 면역조직화학염색을 시행하였다.

일차 항체로는 rabbit anti-human FGF-23 항체(Santa Cruz Biotechnology Inc., U.S.A.)를 사용하였고 일차 항체를 상온에서 1시간 반응시킨 후 4℃ 냉장고 내에서 12시간 배양하였다. 이차 항체로는 PBS에 1:200으로 희석한 biotinylated goat anti-rabbit 항체(Amersham Bioscience Inc., U.S.A.)를 사용하였다. DAB (3,3-diaminobenzidine tetrachloride) chromogen을 사용하여 발색한 후 Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하였다. FGF-23 단백질이 세포질에 과립상으로 염색되는 경우를 양성으로 판정하였다.

종양조직에서 FGF-23 mRNA의 발현: Trizol(Sigma)을

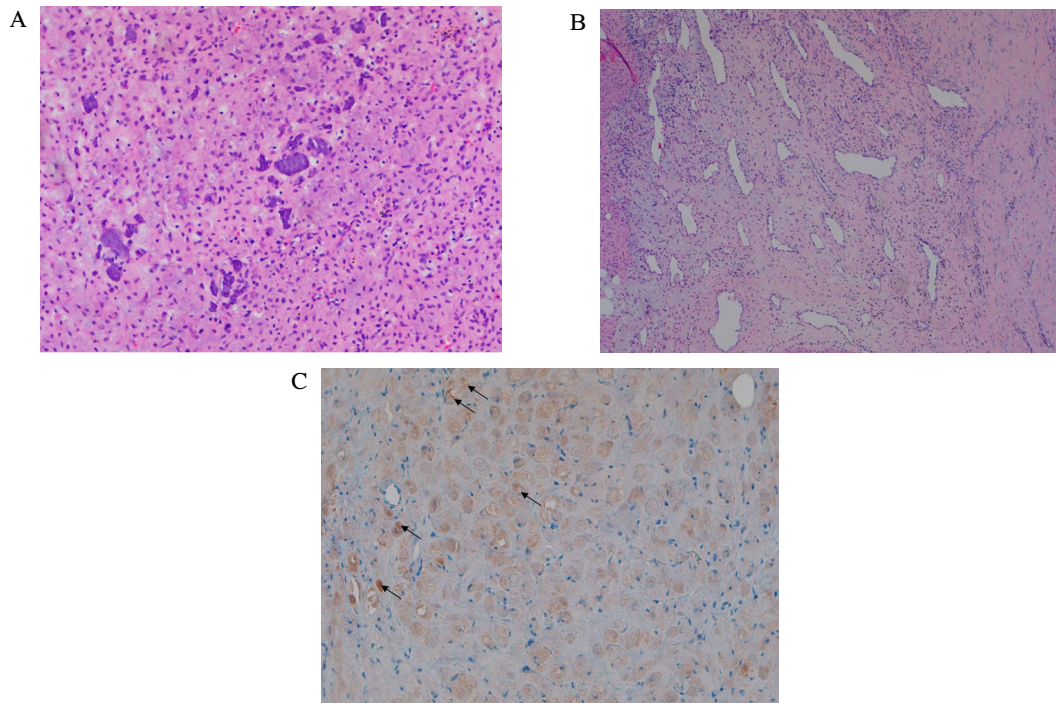


Fig. 3. H & E and immunohistochemical staining for FGF-23 in tumor. A, Tumor cells are composed of small bland spindle to ovoid cells that produce a distinctive eosinophilic smudge matrix with deposition of calcified materials (grungy pattern). H&E, $\times 400$; B, The prominent branching vascular patterns mimic those seen in hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. H&E, $\times 400$; C, Positive staining of FR tumor with antiFGF-23 antibody under high power. Staining was cytoplasmic and granular. Arrows indicate the presence of immunostained cells (brown staining), $\times 400$.

이용하여 종양조직으로부터 총 RNA를 추출한 뒤 one-step RT-PCR kit (Invitrogen)를 이용하여 DNA로 역전사 후 증폭하였다. FGF-23의 3' 비 해독 부위인 303 bp 절편을 포함하는 전방 시발체(forward primer; 5'-TGGCCA GTGACCCATTAGGG-3')와 후방 시발체(reverse primer; 5'-TGAGGAAGGCGGTGAAACCC-3')를 제조하였다. RNA 주형 1.0 ug을 가진 0.5 mL PCR 튜브에 2× reaction mix buffer 25 µL, 각각 10 µM의 전방 시발체, 후방 시발체와 SuperscriptTM II RT/Platinum Taq Mix 2 µL를 추가한 반응 혼합용액 50 µL를 만들어 증폭하였다. PCR 반응은 PTC-100 Tm, MJ Research사의 thermocycler를 사용하였고 반응조건은 50℃에서 30분 동안 cDNA를 합성한 후 94℃에서 2분간 변성시킨 후, 94℃에서 15초 동안 변성, 5

5℃에서 30초 동안 복원, 그리고 68℃에서 45초 동안 신장 과정으로 40주기를 시행 후 끝으로 68℃에서 7분간 신장하였다. PCR 산물을 확인하기 위하여 5 µL를 취하여 6x 염색액 1 µL와 혼합하여 1% agarose 겔에서 전기영동 후 ethidium bromide로 염색하고 자외선 투시기로 증폭된 DNA 띠를 확인하였다. 대조군은 같은 종양 조직을 DNA로 역전사를 시행하지 않고 증폭하여 사용하였다(Fig. 4).

혈청 FGF-23 측정: Human Intact FGF-23 ELISA kit (Immutopics Inc., U.S.A.)를 이용하여 측정한 결과 9092.0 RIU/L으로 매우 증가된 소견이었다(Fig. 5).

치료 및 경과: 종양조직 절제 1주 후 신세뇨관 인재흡수율은 43%에서 67%로 상승되며 혈중 인산은 이후 경과 검사에서 약물 보충 없이 정상 범위 이내로 회복되었다.

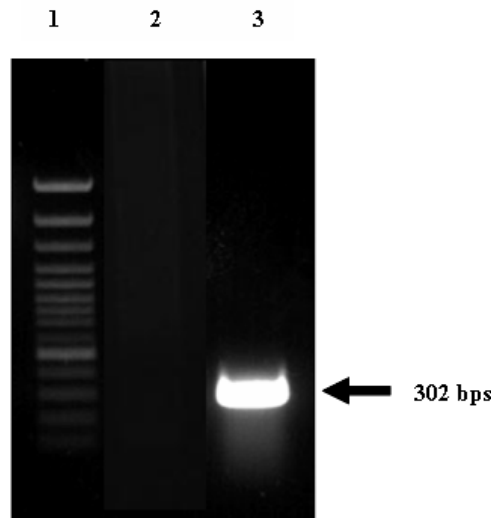


Fig. 4. RT-PCR analysis of FGF-23 mRNA in tumor. Agarose gels with separated PCR products are shown. Lanes: 1, molecular weight markers; 2, adrenal adenoma tissue from a patient with primary aldosteronism; 3, tumor tissue. The predicted sizes of the PCR products in base pairs are indicated to the right of the panel.

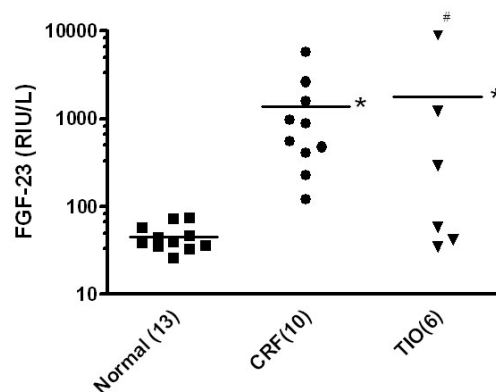


Fig. 5. Serum FGF-23 levels in patients with TIO. Mean serum FGF-23 levels in patients with TIO or chronic renal failure were significantly higher than in normal controls. # case patient, * $P < 0.05$.

고 찰

저자들은 저인산혈증 구루병으로 추적 중인 환자의 최근 발생한 둔부의 종괴에서 FGF-23의 과발현을 분자생물학적 방법으로 확인하였고 환자의 혈장에서도 FGF-23의 과분비를 관찰하여 종양원성 골연화증을 진단할 수 있었다.

종양원성 골연화증은 1947년 McCrane이 심한 골연화증이 발생한 19세 소년의 대퇴골 원위부에 퇴행성 골성조직을 제거한 후 골연화증이 완화된 예를 보고한 적이 있고[4], 1959년 Prader 등이 11세 여자 환자의 늑골에 발생한 거대 세포 육아종에 의하여 골연화증이 발생한 것을 처음 보고하면서 알려지기 시작하였다[5].

골연화증을 일으키는 종양은 중간엽에서 기원하며 대부분 서서히 자라며 조직소견상 방추형 세포, 과골세포양 거대 세포, 혈관, 연골양 기질, 이형성 골 등이 혼합되어 있는 것이 특징이다. 중간엽 종양은 대부분 양성이지만 악성 변이도 보고되고 있다. 이러한 중간엽 종양은 작고 무통성이며 위치 확인이 어려운 경우가 많다. 본 증례와 같이 오랜 기간 동안 종양을 발견하지 못하고 원인을 알 수 없어 대증적인 약물 치료에 의존하는 경우가 이전까지 종종 발생하였다. 또한 본 증례의 경우와 달리 일반적으로 종양원성 골연화증을 일으키는 종양의 크기는 작으며 두경부를 포함한 뼈나 연조직 부위 등에서 잘 발생하기 때문에 발견하기 어려운 경우가 많은 것으로 되어 있다. 그리고 악성 종양에서도 발생할 수 있으나 본 증례와 같이 대개 양성 종양의 성질을 갖고 아주 천천히 자라기 때문에 증상이 없어 종양의 존재를 알기 힘든 경우가 발생하게 된다[6]. 종양의 해부학적 위치는 장골, 비인두, 부비동, 둔부 등을 포함해서 다양하지만 사지가 가장 흔하다[7]. 종양에 대한 접근이 까다로운 점은 발견 후에도 완전한 절제를 어렵게 하는 요인이 된다. 따라서 종양의 성공적인 발견을 위해서는 철저한 신체 검진과 부지런한 추적 및 주기적인 영상 검사가 요구된다. 종양원성 골연화증의 기본적인 병태생리는 신장에서 인의 재흡수 억제에 의한 2차적인 저인산혈증과 함께 저인산혈증에 의한 보상으로 증가되는 칼시트리올이 억제되는 비타민 D 합성의 장애가 결합되어 있다. 심각한 저인산혈증은 근육통, 근위약, 골연화증, 골절을 유발하게 된다. 종양을 완전히 제거하면 혈중 인산, 칼시트리올이 정상화되고 신장에서 인산 손실을 회복시켜 결과적으로 골의 무기질화가 다시 일어나게 된다. 그 동안 종양에서 분비되는 인산뇨 인자에 대한 연구가 시도되어 종양의 배양액이나 종양 추출물이 인산의 이동을 억제한다는 연구 결과는 있었지만 배양된 종양 세포가 느리게 자라고 인산 억제 작용이 소실되는 경우가 많아 인산뇨 유발 인자를 확인하는 것이 곤란하였다. 종양원성 골연화증의 병인에 있어 골연화증을 유발하는 종양의 존재 유무를 확인하는 것 뿐만 아니라 발견된 종양이 골연화증을 유발하는 종양인

지 확인할 수 있으나 하는 것 또한 치료 및 경과에 중요한 점이라 할 수 있겠다. 일반적으로 비타민 D 결핍에 의한 골연화증은 이차성 부갑상선기능항진증이 병발할 수 있으나 저인산혈증 골연화증은 부갑상선 기능이 정상인 경우가 많다. 환자가 저인산혈증 골연화증으로 진단받은 후 환자에게 투여된 인은 창내에서 칼슘 흡수를 차단함으로써 혈중 칼슘 농도를 저하시키며 이차성 부갑상선기능항진증과 이에 따른 신장에서의 인산 소실을 악화시킬 수 있다. 이러한 이차성 부갑상선기능항진증을 경감하기 위해 비타민 D가 투여되지만 비타민 D의 투여가 삼차성 부갑상선기능항진증의 발생을 완전히 예방할 수 없는 것으로 알려지고 있다. 비가죽성 저인산혈증 골연화증 환자에서 삼차성 부갑상선기능항진증의 발생은 흔한 것은 아니지만 문헌 보고가 있으며[8,9] 비가죽성 저인산혈증 골연화증에 의한 삼차성 부갑상선기능항진증의 기전은 확실하게 규명된 것은 아니지만 1,25(OH)₂D의 감소로 인한 칼슘 흡수의 장애에서 이차성 부갑상선기능항진증이 발생되고 인의 투여가 칼슘의 격리를 유발하여 부갑상선을 자극하게 되고 이러한 만성적인 부갑상선의 자극은 자율성을 동반한 부갑상선의 증식을 가져오는 것으로 생각되고 있다[10,11].

종양원성 골연화증 환자의 종양에서 강하게 발현되는 유전자에 대한 연구를 통해 인산뇨 유발 인자에 대한 몇 개의 후보 유전자를 발견하게 되었다[1,7]. 그 중에 포함된 것이 FGF-23이었으며 FGF-23은 비슷한 시기에 ADHR 환자의 결핍 유전자로 positional cloning에 의해 확인되었다[8]. ADHR은 종양원성 골연화증과 비슷한 임상상을 보이는 유전 질환으로 176 또는 179번 위치의 두 개의 arginine 잔기 중 하나가 과오돌연변이를 일으켜 FGF-23의 분해를 억제하므로 FGF-23의 작용을 증가시키게 된다[12]. 이 외에도 FGF-23은 XLH의 병인에도 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있는데 XLH는 M13 metalloprotease를 코딩하는 PHEX 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는데[13] PHEX의 기질이 종양원성 골연화증의 종양의 원인 물질이라는 가설이 제시되었지만 아직까지 PHEX가 FGF-23을 직접 혹은 간접적으로 변형할 수 있는지는 불명확하다[14,15]. FGF-23은 현재까지 가장 대표적인 포스포토닌으로 인정받고 있는데 혈중 FGF-23이 증가하는 경우로는 앞에서 언급한 3가지 유전적 질환 외에도 부갑상선기능저하증과 만성 고인산혈증과 만성 신질환 등이 알려져 있다[16]. 하지만 이러한 환자들 모두에서 혈중 FGF-23이 증가해 있는 것은 아니며 FGF-23의 조절에 대해서는 아직 제한적으로 알려져 있다. 부갑상선기능저하증 환자에서 관찰되는 FGF-23의 증가는 만성 고인산혈증에 의한 것으로 알려져 있다[17]. 하지만 본 환자는 부갑상선절제술 후에도 고인산혈증이 관찰되지 않았으므로 이에 의한 FGF-23의 증가가 있었을 가능성은 적다고 생각된다. 최근 다른 연구에서 만성 신질환에 의한 이차성 부갑상선기

능항진증 환자에서 부갑상선절제술을 시행하였을 때 혈중 인과 함께 혈중 FGF-23이 감소하였으며 수술 전 혈중 FGF-23과 부갑상선호르몬 사이에 유의한 상관관계를 보고 하였다[18]. 또한 일차성 부갑상선기능항진증 환자의 수술 후 혈중 FGF-23이 유의하게 감소하였고 이 때 혈중 교정 칼슘과 유의한 상관관계를 보였다고 한다[19]. FGF-23은 여러 가지 방법을 통해 검출할 수 있는데 ELISA를 통해 순환 혈액 중의 FGF-23을 측정하거나, RT-PCR을 통한 유전자 증폭과 Western blotting을 통한 방법, 또는 종양 조직의 면역조직화학 염색을 통해 물질의 존재 및 증가 유무를 파악할 수 있다[20]. 본 증례에서는 위의 몇 가지 방법을 통해 이를 확인할 수 있었다. 본 연구자들은 증례 보고를 준비하면서 환자의 혈청과 함께 정상 대조군 외에 다양한 골대사 이상을 보이는 환자들의 검체에 대해서도 FGF-23을 측정하였는데 이전의 연구 결과와 같이 만성 신부전 환자군과 골연화증 환자 군에서 FGF-23이 증가되어 있었다(Fig. 5). 하지만 외국의 연구 결과와 같이 모든 종양원성 골연화증 환자에서 FGF-23이 증가된 것은 아니었으며 이것은 종양원성 골연화증의 다양한 포스포토닌의 존재를 시사하고 있다. 본 연구에서 측정한 방법은 FGF-23 C-terminal 측정법이었는데 이것은 FGF-23 full-length 뿐 아니라 C-terminal 분절까지 측정하기 때문에 높게 측정된 FGF-23이 실제 혈액 속에 순환되고 있는 활동성이 있는 단백질일지 반영하는 것인지 혈청에서 FGF-23의 분해가 증가된 결과인지는 잘 알 수 없다.

종양원성 골연화증의 치료는 종양의 완전한 절제이다. 종양을 완전히 절제한 경우 생화학적 이상의 빠른 교정과 뼈의 무기질화가 재생된다. 한 연구에 의하면 종양을 절제한지 30분 이내에 혈중 FGF-23이 감소하며 6시간 이내에 혈중 인산이 개선된다고 하였다[21]. Ryan 등은 종양의 제거 후 90% 이상에서 골연화증이 완치되며 더 이상의 내과적 치료는 필요하지 않다고 하였다[22]. 그러나 종양의 위치나 크기 때문에 불완전하게 종양이 절제되거나 전립선암 같이 종양원성 골연화증과 연관된 악성 종양이 있을 경우 종양의 완전 절제가 불가능 할 수 있으므로 많은 경우 내과적인 치료가 필요하다. 내과적인 치료로는 칼시트리올과 인산을 함께 투여하게 되는데 용량은 고칼슘혈증이나 고칼슘뇨증을 유발하지 않으면서 증상의 개선과 혈청 인산, 혈청 알칼리성 포스파타아제의 정상화, 이차성 부갑상선기능항진증의 조절 등에 따라 개별화되어야 한다. 이러한 내과적 치료에 불응할 경우 소마토스타틴의 수용체가 발현되어 있는 종양에 대해서 octreotide가 사용될 수 있다. 앞으로 이 질환의 병태생리를 보다 완전하게 이해하게 되면 종양에서 분비되는 FGF-23과 다른 포스포토닌의 효과를 감쇄시키는 보다 특이적인 치료법이 개발될 수 있을 것이다.

요 약

저자들은 종양원성 골연화증이 의심되는 환자의 혈청에서 FGF-23의 증가를 확인하고 수술을 통해 절제된 종양에서 FGF-23 유전자의 과발현을 확인하여 종양원성 골연화증을 진단, 치료한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6500-6505, 2001
2. Kronenberg HM: NPT2a--the key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med* 347:1022-1024, 2002
3. Schiavi SC, Kumar R: The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 65:1-14, 2004
4. McCrane R: Osteomalacia with Looser's node (Milk-man's syndrome) due to raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med* 16:33-46, 1947
5. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stalder G: [Rickets following bone tumor.]. *Helv Paediatr Acta* 14:554-565, 1959
6. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertoni F, Cho JY, Econs MJ, Inwards CY, Jan de Beur SM, Mentzel T, Montgomery E, Michal M, Miettinen M, Mills SE, Reith JD, O'Connell JX, Rosenberg AE, Rubin BP, Sweet DE, Vinh TN, Wold LE, Wehrli BM, White KE, Zaino RJ, Weiss SW: Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol* 28:1-30, 2004
7. Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, McCarthy EF, Uribe L, Marx SJ, Onobrakpeya O, Raisz LG, Watts NB, Sharon M, Levine MA: Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet* 359:761-763, 2002
8. 1. Naevaez, J., Rodriguez-Moremo, J., Moragues, C., Campoy, E. & Clavaguera, T. *Br J Rheum.* 35, 598-600, 1996
9. Henneman PH, Dempsey EF, Carroll EL, Henneman

- DH: Metabolism 11;103-116, 1962
10. Daniel S, Ofer BI, Alicia N, Amira B, Rachel BS, Ibrahim S, Lael AB: Semin Arthritis Rheum 25; 35-46, 1995
11. Harvey JM, Gray C, Belchetz PE: Clin Endocrinol 37; 379-384, 1992
12. The Consortium ADHR: Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet 26:345-348, 2000
13. The Consortium HYP: A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. Nat Genet 11:130-136, 1995
14. Campos M, Couture C, Hirata IY, Juliano MA, Loisel TP, Crine P, Juliano L, Boileau G, Carmona AK: Human recombinant endopeptidase PHEX has a strict S1' specificity for acidic residues and cleaves peptides derived from fibroblast growth factor-23 and matrix extracellular phosphoglycoprotein. Biochem J 373:271-279, 2003
15. Guo R, Liu S, Spurney RF, Quarles LD: Analysis of recombinant Phex: an endopeptidase in search of a substrate. Am J Physiol Endocrinol Metab 281:E837-E847, 2001
16. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD: Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. J Bone Miner Res 18:1227-1234, 2003
17. Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT: FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. J Clin Endocrinol Metab. Sep;89(9):4489-4492, 2004
18. Sato T, Tominaga Y, Ueki T, Goto N, Matsuoka S, Katayama A, Haba T, Uchida K, Nakanishi S, Kazama JJ, Gejyo F, Yamashita T, Fukagawa M: Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis Sep;44(3): 481-487, 2004
19. Kobayashi K, Imanishi Y, Miyauchi A, Onoda N, Kawata T, Tahara H, Goto H, Miki T, Ishimura E, Sugimoto T, Ishikawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Regulation of plasma fibroblast growth factor 23 by calcium in primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol Jan;154(1):93-99, 2006
20. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, Heller HJ, Ward LM, Shulman D, Kassem M, Rackoff P, Zimering M, Dalkin A, Drobny E, Colussi G, Shaker JL, Hoogendoorn EH, Hui SL, Econs MJ: Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 91:2055-2061, 2006
21. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Yamashita T, Fukumoto S: Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 87:4957-4960, 2002
22. Ryan EA, Reiss E: Oncogenous osteomalacia. Review of the world literature of 42 cases and report of two new cases. Am J Med 77:501-512, 1984