

가족적으로 발생한 비타민 D 저항성구루병 - 증례 보고 -

가톨릭 의과대학 정형외과학교실

문명상 · 우영균 · 이희대

- Abstract -

Familiarly Developed Vitamine D Resistant Rickets - Case Report -

Myung-Sang Moon, M.D., F.A.C.S., Young-Kyun Woo, M.D. and Hee-Dae Lee, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Catholic Medical College & Center, Seoul, Korea

Rickets is a syndrome, characterized pathophysiologically by a failure of normal mineralization of bone and epiphyseal cartilage and clinically by skeletal deformity in growing children. The five principal causes of rickets are vitamin D deficiency, absorptive defects, renal tubular insufficiency, chronic renal insufficiency and hypophosphatasia. In addition to these causes of rickets a defective reabsorption mechanism of the proximal renal tubule is currently believed to be a factor in the development of hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. Simple type of hypophosphatemic vitamin D resistant rickets is the most common of all the cases of rickets due to tubular insufficiency. It has a familiar incidence and is a sex-linked dominant disease. There is hypophosphatemia and an elevated alkaline phosphatase but usually no glomerular disease or uremia. All the clinical manifestations are those of advanced rickets of the ordinary type and usually begin early. We experienced four cases of hypophosphatemic vitamin D resistant rickets which developed in a family.

Key Words: Rickets, Vitamine D resistant, Hypophosphatemic, Familial.

서 론

구루병은 1650년 Glisson¹⁾에 의해 처음 기술되었고 정형외과 및 소아과 영역에서 비교적 흔히 발견되는 질환이었다. 1937년 Albright²⁾가 비타민 D 저항성 구루병을 발표한 이래 구루병의 종류 및 치료방법에 대한 많은 연구보고가 있었으며 이 병은 크게 1) 영양결핍성, 2) 흡수불량성, 3) 신세뇨관 기능이상, 4) 신성 및 5) 저 Alkaline phosphatase 혈증에 의한 구루병 등으로 분류되어 왔다^{15, 16, 22)}. 그러나 근년에는 생활의 개선 및 식생활의 향상등으로 선진국을 비롯하여 우리나라에서도 영양결핍

에 의한 구루병은 찾아보기 힘들게 된 반면 신세뇨관 기능이상에 의한 구루병이 비교적 흔한 유형이 되었다. 이 신세뇨관 기능이상에 의한 구루병은 다시 근위부 신세뇨관 기능이상, 근위부 및 원위부 신세뇨관 이상과 원위부 신세뇨관 기능이상으로 세분되며, 근위부 신세뇨관 기능이상에 의한 것은 다시 4가지 형으로 나누어지는데 그중 단순형인 저인산증 비타민 D 저항성 구루병이 가장 흔한 형이라 한다^{10, 16)}. 이 병은 반성(伴性, sex-linked) 우성 유전을 하는 것으로 알려져 있고^{8, 21)} 이 병에 관한 보고는 많으나 그 대부분이 외국문헌이었고 국내 것은 드물었다. 저자들은 가톨릭 의과대학 정형외과에 내원한 바 있는 한 가족 중 어머니와 세 자녀에서 발생한 저인산증 비타민 D 저항성 구루병을 발견하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

본 연구는 가톨릭중앙의료원 학술연구비로 이루어졌음.

증례 보고

환 자 I : 강 ○ ○, 남자, 17세

주 소 : 양측 하지 슬관절부의 외반변형 및 변형의 진행.

현병력 : 환자는 6세까지는 비교적 정상적인 발육을 하였다 하며 그후부터 양측 하지에 외반슬변형이 출현하기 시작하여 마침내는 보행이 불편해졌으나 별다른 치료를 받지 못했다고 한다. 최근에 외반슬변형이 심해져 내원하였다고 한다(Fig. 1).

가족력 : 건강한 아버지와 체구가 왜소한 어머니 사이에서 태어난 막내로서 27세된 형과 21세의 누나도 왜소증 및 하지변형의 증세를 보인다 하였다.

이학적소견 : 전반적으로 영양상태는 양호하였으나 발육은 불량한 편이며 신장은 내원당시 120cm 이었고 체중은 40kg이었다. 정신연령 및 지능지수는 정상이었으며 두부와 상체는 비교적 정상적인 발육상태를 보였다. 양측 대퇴부에 심한 외측 굴곡변형을 보이고 슬관절은 외반슬을 보였으며 흉추에는

후만 그리고 요추에는 전만변형이 있어 오리걸음(waddling gait)을 걷고 있었다.

검사소견 : 일반 혈액 및 소변검사소견은 정상이었으나, 혈중칼슘치는 9.4 mg/dl이고 무기인산치는 2.7 mg/dl로서 감소되어 있었고 alkaline phosphatase 치는 25 K. A. 으로 증가되어 있었으며 소변내 칼슘치는 111.2 mg/24hrs 이었고 phosphorus 배설은 1.8 mg/24 hrs 로 약간 증가되어 있었다(Table 1).

Fig.1. A family developed vitamine D resistant rickets (from the right, patient I. II. III. IV.).

Fig.2. The X-ray of lower extremity of case I show severe bowing of the femur, tibia and fibula. Trabecular pattern of the pelvis and metaphyseal area of long bones are very coarse.

Table 1. Laboratory values

Case	In serum			In urine	
	Calcium (mg/dl)	Phosphorus (mg/dl)	Alkaline phosphatase (K.A.)	Calcium (mg/24 hrs)	Phosphorus (mg/24 hrs)
I	9.4	2.7	25	111.2	1.8
II	10.0	2.9	20	121	1.5
III	9.6	2.7	25	123	1.6
IV	9.6	3.0	22	117	1.5
Normal	9.0-11.0	3.0-4.5	3-13	250	0.9-1.3

방사선소견 : 하지에서 심한 내반고 및 외반슬변형을 나타내었으며 양측 대퇴골도 심히 외측방으로 만곡되어 있었다. 전반적으로 골음영은 감소되어 있었고 골간단부의 폭은 넓어져 있었다. 골간단부 및 골반골의 골소주는 불분명하고 거칠게 보였다 (Fig. 2).

환자Ⅱ : 강 × ○, 여자, 21세.

증례환자의 누이로서 내원당시 신장은 130cm로 매우 왜소하였으며 특히 하지가 상지에 비해 짧아 보이고 내반슬 변형을 볼 수 있었다. 지능 및 정신 연령은 정상이었으며 외형적 성적발달도 정상으로 보였다 (Fig. 1). 방사선소견상 전반적인 골 음영의 감소가 있었고, 그 외에 폭이 넓어진 골간단부와 경골하부의 만곡변형을 볼 수 있었다 (Fig. 3). 혈액소견은 혈중 칼슘치 10.0mg/dl, 무기인산치 2.9 mg/dl, alkaline phpsphatase 20 K.A.로 무기인산치의 저하와 alkaline phosphatase의 증가소견을 보였으며 소변의 화학적검사에서는 칼슘치 121mg

/24 hrs 이었고 인산염은 1.5 mg/24 hrs 이었다 (Table 1).

환자Ⅲ : 강 ○ ×, 남자, 27세.

환자Ⅰ의 형으로 하지에 심한 외적변형을 갖고 있었다 (Fig. 1). 신장은 120cm로 역시 왜소하였으며 내원당시 보행은 가능하였으나 오래 걸을 수 없다고 하였다. 대퇴부에 심한 외반변형과 외반슬 변형이 있고 양측부에도 아주 심한 내반족 변형이 있었다. 방사선소견상 고관절부에 심한 내반고 변형과 대퇴간부에 외측방만곡 그리고 우측 대퇴간부에서는 Looser zone도 볼 수 있었다. 장관골피질은 얇아져 있고 전반적인 탈석회화음영과 불규칙하고 거칠은 골소주를 볼 수 있었다 (Fig. 4).

혈중 칼슘치는 9.6 mg/dl이고 무기인산치는 2.7 mg/dl로 감소되어 있었으며 alkaline phosphatase는 역시 25 K.A.으로 증가되어 있었다. 소변의 칼슘치는 123 mg/24 hrs 이었고 인산염은 1.6 mg/24 hrs 이었다 (Table 1).

환자Ⅳ : 강 × ×, 여자, 47세.

Fig. 3. The X-rays of lower extremity of case II show mild coxa vara deformity and some bowing of long bones especially at the distal tibia and fibula.

Fig. 4. The lower extremity X-rays of case III show bowing of femur and tibia. Looser zone is seen at right femur.

Fig. 5. The X-rays of case IV show severe genu varum deformity and very coarse trabecular patterns.

환자 I, II, III의 어머니로서 키는 130cm로 왜소하였으며 하지전체에 심한 내반변형이 있었다 (Fig. 1). 방사선소견상 골의 전반적인 음영감소와 대퇴골 및 경골의 심한 만곡, 그리고 고관절에는 퇴행성변화와 비구내에 깊숙히 파묻힌 대퇴골두를 볼 수 있다 (Fig. 5). 혈중칼슘치는 9.6 mg/dl, 무기인산치는 3.0 mg/dl, 그리고 alkaline phosphatase는 22 K.A.이었으며 소변내 칼슘치는 117 mg/24 hrs, 인산염은 1.5 mg/24hrs로 다른 환자들과 유사한 소견을 보였다 (Table 1).

치 료

모든 환자에서 하지변형에 대한 수술적 가료를 권하였으나 경제적 이유로 치료를 받지 못하였다.

고 찰

구루병은 17세기경 영국에서부터 널리 알려지기

시작한 질환이며 성장기에 골이나 성장판의 정상적인 석회화의 부전으로 인한 골연화로 성장 장애와 골격변형을 일으키는 질환이다. 20세기 초반에는 이 병의 원인이 비타민 D 결핍에 의한 것으로 처음 규명되었고 1937년에는 Albright⁴⁾에 의해 구루병중 특히 고농도의 비타민 D 투여에만 반응하는 비타민 D 저항성 구루병이 알려지게 되었다. 구루병은 원인에 따라 영양결핍성, 흡수불량성, 신세뇨관부전, 신성구루병과 저 alkaline phosphatase 혈증등으로 구분된다^{14, 16, 22, 24)}. 최근에는 향상된 식생활로 비타민 D 결핍성구루병은 찾아보기 힘들며 대부분이 신세뇨관부전에 의한 구루병이며 이는 다시 근위부 신세뇨관 기능이상, 근위부 및 원위부 신세뇨관 기능이상, 원위부 신세뇨관 기능이상 등으로 세분된다 (Table 2). 이들중 가족력이 있는 구루병의 형태로는 저인산증 비타민 D 저항성 구루병과 Fanconi's syndrome 등을 들 수 있으며 대개는 반성(伴性)우성 혹은 체염색체우성 등으로 유전되거나 심한 신세뇨관 기능이상에 의한 구루병은 열성 유전을 한다고 한다 (Table 2)^{6, 9, 13, 21)}. 이상의 여러 형태의 구루병은 서로 유사한 점이 많아 철저한 임상적 및 방사선학적소견과 소변 및 혈액화학적검사에 의해서 감별이 가능하다 (Table 2)¹⁴⁾. 비타민 D 저항성 구루병의 여러 유형중에서도 저인산증만을 동반한 형태가 가장 흔하며¹⁶⁾ 이 질환의 3분의 2는 가족적으로 발생하며¹⁰⁾ 주로 2세 전후에 나타나기 시작한다. 유전양상은 성염색체 혹은 체염색체우성으로 유전된다 하며^{15, 16)} 남녀비는 1 : 2로 여자에 많으나 증상은 남자에서 더 심하게 나타난다 하며 나머지 3분의 1은 산발성으로 나타나고 사춘기 이후에 발병하며^{6, 10)} 유전성향은 없으나¹⁸⁾ 새로운 변이(new mutation)에 의하여 성염색체우성 전달을 하기도 한다. 이학적소견으로는 1내지 2세에서는 보행장애나 하지변형을 보이고 특히 키가 자라지 않고¹⁶⁾ 체중이 늘지 않는다. 또한 두부에서는 두개연화증¹⁶⁾, 두개골융합선의 개대, 전후천문(前後泉門, anterior and posterior fontanelle)의 비정상적 지연융합을 보인다¹⁷⁾. 흉부와 복부에서는 늑골연골의 팽대로 소위 rachitic rosary와 funnel chest 변형과 Harrison's groove 및 복부에서의 rachitic pot belly 등을 보인다. 심한 경우는 사지와 체통의 근무력증으로 정상적인 보행 혹은 기립이 어렵고 사지 만곡변형을 보인다. 특히 장관골의 병적 골절도 보고되고 있다⁴⁾. 방사선소견상 장관골이나 편평골에서 전반적인 골밀도의 저하와 골소주가 불분명하게 되고 그 수도 줄어들음을 볼 수 있다⁹⁾ 특히 골간단부에서 이런 변화가 잘 보인다. 골의 만

Table 2. Types of rickets and osteomalacia associated with proximal and distal renal tubular syndromes

Disease	Renal reabsorptive defect					Remarks
	PO 4	Glucose	Amino acids	H ₂ O	Base Protein	H ⁺ deficit or bicarbonate wastage
Proximal tubular syndromes						
1. Vitamin D-resistant rickets (VDRR, hypophosphatemic rickets, phosphate diabetes)	+					Sex-linked dominant transmission: occas. autosomal dominant, recessive or sporadic
2. Vitamin D-resistant rickets with glycosuria	+	+				
3. Proximal Fanconi syndrome (VDRR with glycosuria and aminoaciduria)	+	+	+			Recessive transmission
4. Late-onset vitamin-D resistant rickets	+					Normal until adolescence or adulthood: disease probably not genetic
Proximal and distal tubular syndromes						
1. Proximal and distal Fanconi syndrome (Debre-De Toni-Fanconi syndrome)	+	+	+	+	+	Autosomal recessive transmission
2. Lignac-Fancoini syndrome (cystinosis, cystine storage disease)	+	+	+	+	+	Recessive transmission: cystine crystals deposited in many body tissues
3. Oculo-cerebral- renal syndrome (Lowe's syndrome)	+	±	+	+	+	Almost always in males; assoc. w. mental retardation, hypotonia, hyporeflexia, cataracts, glaucoma, and acidosis
4. Superglycine syndrome (VDRR with hyperglycinuria, hypophosphatemic rickets with hyperglycinuria)	+	+				Hyperglycinuria; marked muscle weakness

• VDRR: Vitamin D- resistant rickets

꼭은 경골과 대퇴골에서 뚜렷하며 내반슬이나 외반슬변형을 보인다. 골간단부에서 배형성(杯形性, cupping) 및 전개(flaring)를 볼 수 있으며 이런 변형은 대퇴골하단부, 경골상단부 그리고 요골하단부의 성장판 직하부에서 가장 잘 보인다^{9,13,20}. 본 증례환자 I 과 IV에서도 하지에서의 내반고, 외반슬변형과 대퇴골의 외측방만곡변형, 전반적인 골음영의 감소와 골소주의 수가 줄어들고 거칠은 소견을 보였으며 골간단부는 폭이 넓어져 있다. 가골절(Loussier zone, Pseudofracture)은 실질적인 진단가치가 있다 하는데^{5,22} 특징적으로 대개 양측성으로 오며 횡적으로 보이고 골피질의 일면에만 국한되던지 또는 반대편 골피질까지 연장된 투명대(translucent bands)로 나타나서 주위에 정상적으로 무기질침착이 된 골부위와는 뚜렷이 구별되고 있으며 이 가골절이 대퇴골경부, 척골 그리고 제 2중수골 등에 나타난다고 하는데^{7,20,23} 본 보고예중에서는 환자 III의 우측 대퇴간부에서만 볼 수 있었다. 특히 하지에서 심한 변형이 나타나는 이유는 체중부하로 인한 것으로 풀이되고 있으며^{13,24} 증례환자 I에서 특히 하지변형이 심하여 외반슬변형으로 인한 오리걸음을 보였고 환자 III에서는 심한 침내반족변형을 보여 거의 독립적인 기립보행이 불가능하였다.

임상점사소견으로는 혈청의 칼슘치는 정상 혹은 약간의 감소를 보이고⁷ 무기인산염은 항상 감소되어 있으나 이차적으로 만성신부전을 동반한 경우는 증가한다²⁴. 본 보고예에서는 우리나라의 실정상 비타민 D 대사에 대한 정확한 정량검사는 시행치 못하였으나 어머니와 3명의 자녀 모두에서 발병되었다는 가족력과 일반 소변 및 혈액검사에서 별 특이한 소견은 없었으나 화학적점사상 혈중 인산치의 감소 및 alkaline phosphatase치의 증가가 있었고 24시간 배설된 소변의 화학적점사에서 칼슘치의 저하와 인산염의 증가 등을 종합하여 보면 저인산증 비타민 D 저항성 구루병으로 생각되며 자녀들의 병은 어머니로부터 반성우성유전방식으로 전달된 것으로 생각되었다.

비타민 D 저항성 구루병과 감별해야 할 다른 질환으로는 골형성부전증(osteogenesis imperfecta), 연골무형성증(achondroplasia), 진행성 골간이형성증(progressive diaphyseal dysplasia), 골간단연골발육부전증(metaphyseal chondrodysplasia) 등이 있으며 이들중 골형성부전증은 경증형에서 대개 상염색체성우성인자로 유전되며 골 이외에도 인대, 공막, 내이 그리고 피부 등을 침범하는 결합조직의 질환이며 방사선 소견상 전체적인 골조송증이 심하고 골피질이 얇고 소주는 빈약하던지 없으며 골간

단부가 넓어져 있어 구루병과 유사한 소견을 보이거나 검사소견은 정상을 보인다. 연골무형성증도 단지 왜소증을 일으키는 가장 많은 형태의 질환이며 흔하게 상염색체성우성유전을 하나 이 질환은 다른 왜소증과는 달리 출생시부터 감별이 용이하다. 특히 골간단연골발육부전증은 방사선소견상 구루병과 유사하나 이 질환에서도 신장기능과 혈청내소견은 정상을 보인다.

구루병의 치료는 질환의 원인 및 정도 등에 따라 다르나 일반적으로 칼슘, 인산염 및 알칼리화용액 등과 병용하여 고단위의 비타민 D를 투여로 이루어지며^{16,18} 정형외과적 치료로는 그 목적이 변형의 예방 및 교정에 있고 변형의 예방을 위해서는 보조기의 사용이 권장되고 생길 변형은 그 정도가 지나칠때 수술적가료로서 교정되게 된다. 비타민 D 투여는 환자의 나이, 구루병의 종류와 그 증상의 정도 등에 따라 다르나 비타민 D 저항성 구루병의 경우 투여량은 하루 10만에서 100만 I.U.에 이르고 증례와 저자마다 그 처방이 아주 다르다. 대량투여에 있어 무엇보다 유의할 사항은 과량투여에 의한 비타민 D 과다 고칼슘혈증의 위험성이다^{11,19}.

Tachdjian²⁵는 대량요법으로 60만 I.U.를 1회용량으로 비경구투여후 4주후 재진으로 효과를 측정하고 효과가 없으면 재차 비타민 D를 투여하고 이후에도 효과가 없으면 비타민 D 저항성 구루병이라 하였다. 비타민 D와 병용하여 투여할 수 있는 약제로는 칼슘, 인산염 및 알칼리화용액이 있으나 알칼리화 용액은 renal tubular acidosis를 동반한 예에서만 효과적이라 할 수 있다. 변형에 대한 수술적가료시에는 수술을 하기 3내지 4주전부터 비타민 D의 투여를 중지하여야 하며 이는 수술후 석고고정 혹은 침상안정등으로 인하여 유발될 수 있는 고칼슘증을 방지하기 위해서이다^{6,11}. 수술은 골절단술 혹은 절골술등을 하게되나 주로 절골술이 적용되며 술후의 절골부의 골유합은 정상인의 경우와 별 차이없이 이루어지는 것으로 알려져 있다.

본 보고예에서도 절골술을 권하였으나 환자들의 경제사정으로 수술을 하지 못하였다.

결론

저자들은 가족적으로 발생한 저인산증성 비타민 D 저항성 구루병환자 4례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하였다.

REFERENCES

- 1) 문명상, 김인, 김병기: 내반슬의 치료 (18 예에

- 대한 임상적 고찰. 대한정형외과학회지, 11-3 : 353-361, 1979.
- 2) 문명상, 이인주, 장한 : 구루병 내반슬 변형. 대한정형외과학회지, 17-3:429-437, 1982.
 - 3) 황건성 : 구루병에 대한 임상적 고찰. 대한정형외과학회지, 14-3:572, 1979.
 - 4) Albright, F., Butler, A.M. and Bloomberg, E. : *Rickets Resistant to Vitamin D Therapy Am. J. Dis. Child.*, 54:529-547, 1937. (Quoted from Mankin, H.J.: Review article; *Rickets, Osteomalacia and Renal Osteodystrophy, Part I. J. Bone and Joint Surg.*, 56-A:101-128, 1974).
 - 5) Arnstein, A.R., Frame, B., F.A.C.P. and Frost, H.M.: *Recent Progress in Osteomalacia and Rickets. Annals of Internal Medicine.* 67:1298, 1967.
 - 6) Branick, R.I.: *Vitamin D Resistant Rickets. J. Bone and Joint Surg.*, 50-A:1062, 1968.
 - 7) Chalmers, J., Conacher, W.D.H., Gardner, D. L. and Scott, P.J.: *Osteomalacia-A Common Disease in Elderly Women. J. Bone and Joint Surg.*, 49-B:407-422, 1967.
 - 8) Chalmers, J.: *Subtrochanteric Fractures in Osteomalacia. J. Bone and Joint Surg.*, 52-B :509, 1970.
 - 9) Deluca, H.F.: *Vitamin D. New Horizons. Clin. Orthop.*, 78:4-23, 1971.
 - 10) Dent, C.E. and Harris, H.: *Hereditary Forms of Rickets and Osteomalacia. J. Bone and Joint Surg.*, 38-B:204-226, 1956.
 - 11) Dent, C.S.: *Rickets and Osteomalacia from Renal Tubular Defects. J. Bone and Joint Surg.*, 34-B:226-274, 1952.
 - 12) Donald, S.P., William, M.W. and Charles, H. H. : *Long-Term Treatment of Vitamine D Resistant Rickets. J. Bone and Joint Surg.*, 46-A:978-997, 1964.
 - 13) Duthie, R.B. and Ferguson, A.B. Jr.: *Mercer's Orthopaedic Surg.*, 7th Ed. pp. 245, E. Arnold, Butler & Tanner Ltd. London, 1973.
 - 14) Glisson, F.: *De Rachitide Sive Morbo Puerili qui vulgo. The Rickets Dictur Tractatus. Adscitis in operis societatem Georgio Bate et Ahasuero Regemortero.* London, G. Du-Gardi, 1650. (Quoted from Mankin, H.J.: Review article; *Rickets, Osteomalacia and Renal Osteodystrophy, Part I. J. Bone and Joint Surg.*, 56-A:101-128, 1974.
 - 15) Mankin, H.J.: Review article; *Rickets, Osteomalacia and Renal Osteodystrophy, Part I. J. Bone and Joint Surg.*, 56-A:101-128, 1974.
 - 16) Mankin, H.J.: Review article; *Rickets, Osteomalacia and Renal Osteodystrophy, Part II. J. Bone and Joint Surg.*, 56-A:352-386, 1974.
 - 17) Norman, A.W.: *Recent Studies on Vitamin D and Parathyroid Hormone Regulation of Calcium and Phosphorus Metabolism. Clin. Orthop.*, 52:266, 1967.
 - 18) Parfitt, A.M.: *Hypophosphatemic Vitamin D Refractory Rickets and Osteomalacia. Orthop. Clin of North America.* 3:653-678, 1972. .
 - 19) Pierce, D.S.: *Long-Term Treatment of Vitamin D Resistant Rickets. J. Bone and Joint Surg.*, 46-A:978-997, 1964.
 - 20) Reynolds, W.A. and Karo, J.J.: *Radiologic Diagnosis of Metabolic Bone Disease. Orthop. Clin. of North America.* 3:521-543, 1972.
 - 21) Rodney, D.S.: *Vitamin D Resistant Rickets. J. Bone and Joint Surg.*, 55-A:428, 1973.
 - 22) Snapper, I. and Nathan, D.J.: *Rickets and Osteomalacia. Am. J. Med.*, 22:939-948, 1957.
 - 23) Steinback, H.G. and Noetzli, M.: *Roentgen Appearance of the Skeleton in Osteomalacia and Rickets. Am.J. Roentgenol.*, 91:955- 972, 1964.
 - 24) Tachdjian, M.O.: *Pediatric Orthopaedics. pp. 431-451, Philadelphia, W.B Saunders Co., 1972.*