

## 종양원성 구루병 — 2예 보고 —

서울대학교 의과대학 정형외과학교실

이덕용 · 강희중 · 원중희

—Abstract—

### Oncogenous Rickets —Report of Two Cases—

Duk Yong Lee, M.D., Hee Joong Kang, M.D., and Choong Hee Won, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Oncogenous or tumor-induced rickets is recognized as Vitamin D-resistant hypophosphatemic rickets that heals after excision of a coexisting tumor in either bone or soft tissue. Its pathogenesis is not clarified, but it has been suggested that the tumor elaborates a humoral substance inhibiting tubular reabsorption of phosphate or that the tumor inhibits the synthetic process of 1,25-dihydroxcholecalciferol.

We present two cases of vitamin D-resistant rickets, one associated with intrasosseous well-differentiated osteosarcoma in the pelvis and the other associated with fibrosarcoma of distal femur. The case with low grade osteosarcoma showed immediate improvement of rickets after excision of the tumor, but the case with fibrosarcoma showed no improvement after amputation and was fatally terminated 5 months later due to lung metastasis.

**Key Words :** Rickets, Oncogenous, Vitamin D-resistant.

## 서 론

비타민 D 저항성 구루병은 통상적인 비타민 D의 용량으로 치료되지 않는 구루병의 하나로 여러 원인에 의하여 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.

1959년 Prader<sup>1)</sup>가 골종양에 의하여 발생한 구루병에 대하여 보고한 이래, 많은 저자들이 연부조직이나 골에 생긴 종양과 구루병의 관계에 대하여 보고하고 있다<sup>2)</sup>.

저자들은 비타민 D 저항성 구루병의 증상과 골종양을 수반한 소아환자 2예를 경험하여 이들에게 수술적 종양제거술을 시행하고, 혈액화학적 검사 및 방사선소견 등으로 그 결과를 추시하였는 바 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증례 1.

병 력 : 8년 9개월된 남아가 2년 전부터 걷는 것이 뒤뚱거리고 양측 무릎이 밖으로 쾜다는 것을

주소로 1983년 8월 서울대학교병원 정형외과 외래에 내원하였다. 내원시 무릎이나 고관절 등에 동통을 호소하지 않았고 과거에 비타민 D 등을 복용한 적도 없었다.

가족력상 환자의 부모나 형제 모두 건강하였고 친척 중 대사성질환이나 신장질환 등을 앓은 환자는 없었다.

이력소견 : 환자의 키는 122.4 cm으로같은 나이 남아의 55 percentile에 해당하였고 복부가 약간 튀어나왔으며 흉부에서 rachitic rosary를 발견할 수 있었다. 양측 슬관절에 외반변형이 있었고 보행시 waddling양의 파행이 있었는데 오른쪽이 약간 심한 듯 하였다. 고관절의 운동은 제한되지 않았으며 압통이나 근육경련 등도 없었다.

혈액화학적소견 : 처음 입원시 혈액소견은 칼슘 9.3mg%, 인 2.1mg%, serum alkaline phosphatase 1,350 U, parathyroid hormone 230 pg/ml였으며 TRP(tubular reabsorption of phosphate)는 61.1%였다(Table 1).

소변검사상 glycosuria나 aminoaciduria는 없었고 신기능의 장애도 없었다. 2차입원시 측정된serum

**Table 1.** Biochemical studies(initial on admission)

	Case 1(well-differentiated osteosarcoma)	Case 2(fibrosarcoma)	Normal
Serum calcium	9.6	9.6	10.5–11.0mg/dl
Serum phosphorus	2.1	1.4	4.5–5.5 mg/dl
Serum alkaline phosphatase	1350	855	30–115 IU
TRP*	61.6	59.0	over 85%
PTH(parathyroid hormone)	230		150–450 pg/ml
PTH-C-terminal	1200	1900	500–1500 pg/ml
25-OHD**	6.8		19.1 ± 9.0ng/ml
1.25-(OH) <sub>2</sub> D**	536		46.1 ± 16.6pg/ml

\*TRP(tubular reabsorption of phosphorus) =  $1 - \frac{\text{excreted phosphorus}}{\text{filtered phosphorus}}$

\*\*This was measured during vitamin D treatment, and was measured with the help of department of pediatrics, Osaka university medical school.

**Fig. 1.** Case 1. Pelvis AP views. **A.** Initial x-ray. Circumscribed lytic defect is noted in left ilium just above acetabulum. Physeal widening is also noted on both proximal femora. **B.** 4 weeks after local excision. **C.** 8 months after local excision. **D.** 4 weeks after second operation. **E.** 1 year after second operation. The lesion is evident again. **F.** 1 year and 8 months after second operation and 2 years and 2 months after initial excision. Osteolytic defect appears to have increased in size with increased physeal widening.

**Fig. 2.** Case 1. Roentgenographic changes of knees. **A.** Preoperative x-ray shows typical roentgenographic changes of rickets. Marked physeal widening, metaphyseal flaring, indistinct epiphyseal border, and generalized demineralization are noted. **B.** 3 months after local excision, there is dramatic improvement of rachitic changes. **C.** 8 months after local excision. Reappearance of rachitic changes is evident. **D.** 3 months after second operation. Improvement of rachitic changes is noted again. **E.** 1 year after second operation. Reexacerbation of rachitic changes is noted.

**Fig. 3.** Case 1. Roentgenographic changes of wrist reveals similar changes as shown in the knees. **A.** Preoperative x-ray shows typical rachitic changes. **B.** 3 months after local excision. **C.** 8 months after local excision. **D.** 3 months after second operation. **E.** 1 year after second operation.

1.25-dihydroxycholecalciferol은 정상이었다. 그밖에 혈액 pH, HCG(human chorionic gonadotropin), prolactin 등을 측정하였으나 정상으로 metabolic acidosis나 pituitary axis의 이상등 다른 비정상소견은 발견할 수 없었다.

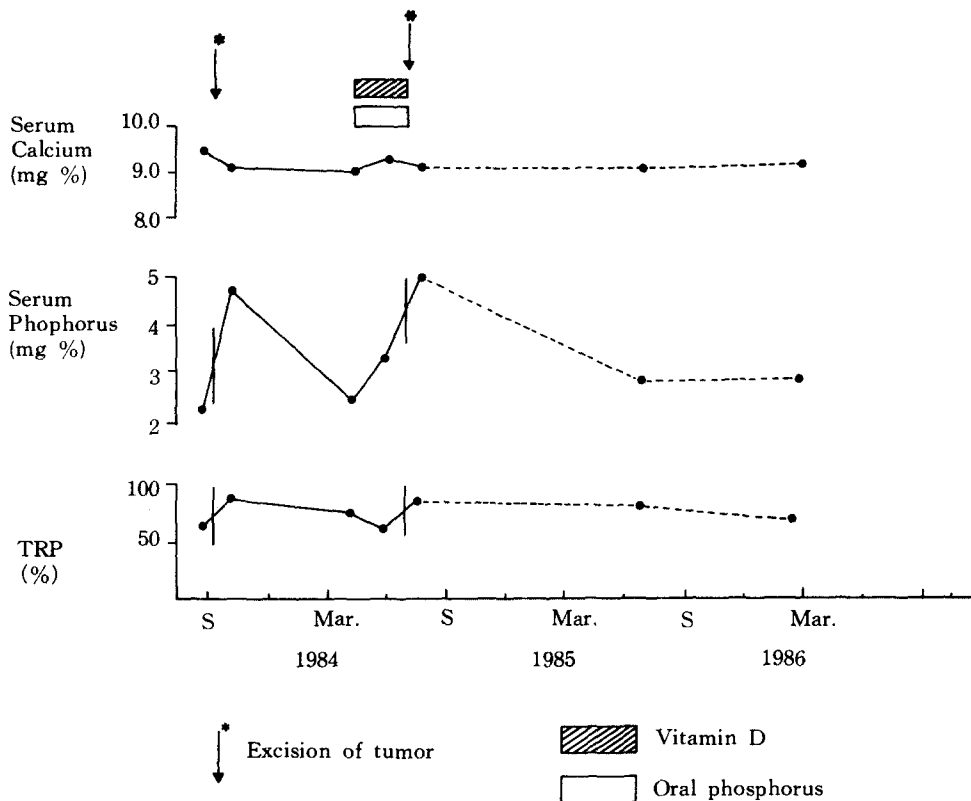
**방사선소견:** 양측 슬관절 및 수근관절 등에서 전반적인 radiolucency의 증가 및 골단연골판의 widening과 골간단의 flaring등 특징적인 구루병의 소견을 관찰할 수 있었다. 골반에서는 좌측 비구위의 장골 부위에 radiolucent한 원형 골병소를 incidental하게 발견할 수 있었다. 이상의 방사선소견과 1차, 2차 수술 후의 방사선소견은 Fig 1, Fig. 2, Fig. 3에서 보는 바와 같다.

**결과 및 치료:** 1차로 좌측 장골부위의 종양제거술을 시행하였는데 수술후 6일만에 혈청인과 TRP

의 상승등 검사상의 호전이 나타났고 이후 방사선상의 호전등 좋은 결과가 유지되었다. 그러나 1차 수술 후 7개월만의 검사상 혈청 인의 감소 및 TRP의 저하, 방사선소견 등의 악화가 나타나 2차 수술을 시행하였다. 2차 수술 후에도 일주일 만에 혈액화학적소견이 호전되었고 방사선소견도 호전되는 양상을 보여주었다.

환자는 1차수술후나 2차수술후를 막론하고 좌측 고관절의 동통이나 운동제한은 없었다. 환자의 보호자도 증상의 결여로 2차수술 및 추시에는 극히 비협조적이었다.

1차수술 후 2년 4개월 만의 최종 추시에서 환자는 여전히 동통이 없었고 좌측 고관절의 운동범위도 정상이었다. 그러나 혈액화학적소견이나 방사선소견상으로는 구루병의 재발현을 의심할 만한



**Fig. 4.** Case 1. Graphs showing biochemical response to therapy.

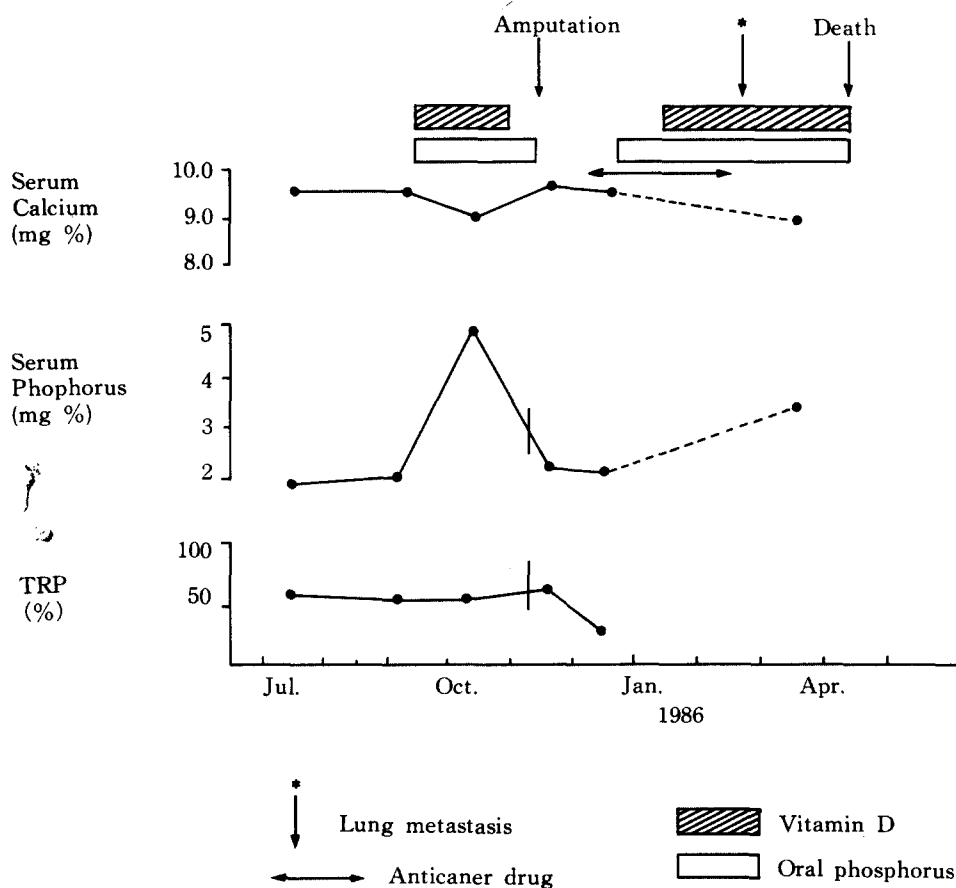
**Fig. 5.** Case 1. Pathologic finding of the tumor. Abundant osteoid with stromal spindle cells(HE, ×40).**B.** Tumor osteoid is present with stromal spindle cells with minimal atypism (HE, ×400). Diagnosis was intraosseous well-differentiated osteosarcoma.

소견이 보이고 있었다(Fig. 4).

병리소견 : 1차수술시 종양은 비교적 경계가 분명한 연골양의 양성으로 보이는 종양이었다. 현미

경소견은 분화가 잘된 방추형 세포와 함께 비교적 풍부한 유골조직(osteoid)이 있는 골내에서 발생한 low grade osteosarcoma로 보고되었다(Fig. 5. A.B.)

**Fig. 6.** Case 2. Preoperative x-rays. **A.** Marked demineralization is associated with calcified physes in both knees consistent with active rickets. In the left distal femur, there is marked soft tissue swelling. **B.** In the left distal femur, soft tissue swelling is associated with osteolysis. Both distal femora are also bowed.



**Fig. 7.** Case 2. Graphs showing biochemical response to therapy.

**Fig. 8.** Case 2. Chest X-rays. **A.** Postoperative 10 days. No evidence of lung metastasis. **B.** Postoperative 3 months. Multiple nodular metastasis is noted.

2차수술시에는 악성종양으로 간주하고 Enneking에 따른 wide excision을 시도하려 하였으나 종양과 정상골을 뚜렷이 구분할 수 없었으며 고관절의 해부와 기능을 유지하기 위하여 결과적으로 병소내 절제술과 골이식술에 그치고 말았다. 2차수술후의 병리소견도 1차수술시와 마찬가지로 종양절제 경계부위에도 암세포가 남아 있다고 보고 되었다.

## 증례 2.

**병력:** 12년 7개월된 남아가 5년전부터 시작된 대퇴부 및 슬관절의 변형과 근력약화를 주소로 1984년 7월 본원 정형외과외래에 내원하였다. 환자는 5년 전에 비타민D 저항성 구루병이라는 진단 하에 고단위 (5~10만U) 비타민D 경구투여를 한 적이 있으나 하지의 변형은 점점 심해졌고 1년전 부터는 혼자 설 수도 없었다. 입원시 좌측 슬관절부위에 동통도 호소하고 있었다.

가족력상 특별한 사항은 발견할 수 없었다.

**이학소견:** 환자의 키는 110.5cm으로 같은 나이 남아의 3 percentile에 해당했고 양측 대퇴골과 경골의 만곡이 심했으며 상하지의 전반적인 근력약화로 혼자 설 수도 없었다. 좌측 슬관절부에 종창과 함께 압통도 발견할 수 있었다.

**혈액화학적소견:** 입원시 혈청 칼슘이 9.6 mg %, 인 1.4 mg %, serum alkaline phosphatase가 855U였고 TRP는 59%였다 (Table 1).

소변에서 microscopic hematuria가 발견되었으나 다른 이상소견은 발견되지 않았다.

**방사선 소견:** 대퇴골, 수근부위 등 전신의 demin-

eralization과 더불어 활성 구루병의 특징적인 소견을 발견할 수 있었다. 좌측 대퇴골 원위부에서는 연부조직 종창과 함께 커다란 osteolytic한 병소를 발견할 수 있었다 (Fig. 6).

**경과 및 치료:** 입원후 1개월간 고농도의 dihydrotachystrol과 경구용 phosphorus투여를 하였고 입원 3개월후 과상절골술시 좌측 대퇴골에서 육안적으로 종양을 확인하고 조직검사를 시행하였다. 병리소견이 섬유육종으로 보고되어 2주후에 슬관절상단 절단술을 시행하였다.

수술후 약 1개월간은 dihydrotachysterol 투여를 하지 않다가 지속적인 저인상증과 함께 방사선소견등의 호전이 없어 다시 dihydrotachysterol과 경구용 phosphorus를 투여하였다 (Fig. 7).

**Fig. 9.** Case 2. Pathologic findings of the tumor. Note pleomorphic spindle cell and cellular atypia. Diagnosis was fibrosarcoma (HE,  $\times 200$ ).

**Tale 2. Causes of Rickets and Osteomalacia\***

1. Deficiency diseases
  - A. Vitamin D deficiency
  - B. Chelators in the diet
  - C. Phosphorus deficiency
2. Gastrointestinal disorders
  - A. Gastric rickets
  - B. Hepatobiliary disease
  - C. Enteric disorders
3. Vitamin D-resistant rickets(acquired or genetic)
  - A. "Phosphate diabetes"
  - B. Decrease in 1,25-dihydroxy vitamin D
  - C. End-organ insensitivity
  - D. Renal tubular acidosis
4. Unusual forms of rickets
  - A. Rickets with fibrous dysplasia
  - B. Rickets with neurofibromatosis
  - C. Rickets with soft-tissue and bone tumors
  - D. Rickets with anticonvulsant medication
5. Renal osteodystrophy

\*From Lovell and Winter : Pediatric Orthopedics, 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott company, 1986.

술 후 3개월의 흉부 방사선상 수술전이나 수술 직후에는 볼 수 없었던 폐전이의 소견이 발견되었다(Fig. 8). 이후 환자는 지속적인 고단위 비타민D, 경구용 phosphorus, methotrexate, citovorum, adriamycin 등 항암제 치료 등을 받았으나 수술 후 5개월만에 심한 호흡곤란과 함께 사망하였다.

병리소견은 Fig. 9에서 보는 바와 같다.

## 고 찰

구루병과 골연화증은 다양한 원인에 의해 뼈나 골단면골 등의 석회화장애와 골조직 변형을 일으키는 증후군으로 알려져 있다<sup>9)</sup> (Table 2). 이중 비타민D 저항성 구루병 환자가운데 mesenchymal tissue에서 발생한 종양이 동반된 예들이 근래 보고되면서 이들 종양이 구루병의 원인이라고 주장하고 있다<sup>5, 6)</sup>.

전형적인 종양원성 구루병의 예를 보면 통상적인 비타민D 저항성 구루병보다 늦게 발현하며, 동반된 종양을 제거할 경우 수일 내지 수주안에 혈청 인이나 TRP의 상승 등과 함께 임상증상도 좋아지는 것으로 보고되어 있다<sup>1, 3, 4, 10)</sup>. 종양과 관련된 구루병의 예는 1947년 McCance가 한 예를 보고했지만 그는 구루병의 원인이 종양이었다는 사실을 인식하지 못했고<sup>1)</sup>, 종양원성 구루병에 대하여 처음 기술한 사람은 1959년의 Prader<sup>10)</sup>였다. 이후 여러 저자들에 의해 종양원성 구루병 내지는 골연화증의

보고되었고, 1986년 Cotton<sup>11)</sup>은 종양과 구루병과의 인과관계가 분명한 것과 분명하지 않았던 예를 포함하여 47예의 환자를 review 하였다.

종양이 구루병을 일으키는 기전은 정립되지 않았으나, 종양이 renal tubule에서 인의 흡수를 저하시키는 물질을 분비한다는 설<sup>4, 12)</sup>과, 비타민D의 대사장애를 일으킨다는 설<sup>3)</sup>이 있다.

증례 1의 경우 두차례에 걸친 수술 후 모두 1주 안에 혈청 인과 TRP의 상승이 나타났고, 수개월 내에 방사선상의 호전이 나타났다. 증례 1의 병리소견은 골내에서 발생한 분화가 잘된 골육종으로, Unni와 Dahlin<sup>13)</sup> 등에 의하면 1,000예의 골육종중 27예에서 볼 수 있었던 드문 종양으로 local excision시 거의가 재발한다고 하였다. 저자들의 경우도 두차례의 종양제거술을 실시했으나 병리검사상 경계부위에도 종양세포가 남아있는 것으로 보고되어 지속적인 관찰이 요구되고 있는 형편이다.

증례 2의 경우는 절단술을 하고도 혈액화학적, 임상적 증상이 호전되지 않았는데, 그래도 이 환자가 종양원성 구루병이 아니라고 단정지을 수 없는 이유는 절단 수술 후에도 몸안에 종양세포가 전이되어 있었을 가능성이 있기 때문이다. 또한 근력약화의 증상이 심했고, 가족력상에도 이상이 없었으며 기타 신장질환이나 소화기질환 등 다른 원인을 발견할 수 없었기 때문이다.

## 결 론

본 서울대학교 의과대학 정형외과학교실에서는 비타민D 저항성 구루병의 증상과 함께, 잘 분화된 골내성 골육종을 동반한 1예 및 섬유육종을 동반한 1예를 경험하고 각각의 환자에게 수술적으로 종양을 제거한 후 그 결과를 추시하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Daniels, R.A., Weisenfeld, L.: *Tumorous Phosphaturic Osteomalacia*. *Am. J. Med.*, 67:155-159, 1979.
- 2) Drezner, M.K., Feinglos, M.N.: *Osteomalacia due to 1,25-dihydroxycholecalciferol Deficiency*. *J. Clin. Invest* 60 : 1046-1053, 1977.
- 3) Evans, D.J., Azzopardi, J.G.: *Distinctive Tumours of Bone and Soft Tissue Causing Acquired Vitamin-D-resistant Osteomalacia*. *Lancet* 1: 353-354, 1972.

- 4) Fukumoto, Y., Tarui, S., Tsukiyama, K., et al:  
*Tumor-induced Vitamin D-resistant Hypophosphatemic Osteomalacia Associated with Proximal Renal Tubular Dysfunction and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency. J. Clin. Endocrinol Metab.* 49 : 873-878, 1979.
  - 5) Linovitz, R.J., Resnick, D., Keissling, P., et al:  
*Tumor-induced Osteomalacia and Rickets: a Surgically Curable Syndrome. J. Bone and Joint Surg.*, 58A: 419-423, 1976.
  - 6) Mankin, H.J.: *Rickets, Osteomalacia, and Renal Osteodystrophy. J. Bone and Joint Surg.*, 56A: 101-128, 1974.
  - 7) Martini, A.: *Acquired Vitamin D-resistant Rickets Caused by Prolonged Latency in Appearance of bone Tumor. J. Dis. Child.* 137:1205-1206, 1983.
  - 8) Nomura, G., Koshino, Y., Morimoto, H., Kida, H., Nomura, S., Tamai, K.: *Vitamin D-resistant Hypophosphatemic Osteomalacia Associated with Osteosarcoma of the Mandible: Report of a Case. Jpn. J. Med.* 21 : 35-39, 1982.
  - 9) Pollack, J.A., Schiller, A.L., Crawford, J.D.:  
*Rickets and Myopathy Cured by Removal of Nonossifying Fibroma of Bone. Pediatrics* 52: 364-371, 1973.
  - 10) Prader, V.A., Llig, R., Uehlinger, E., Stalder, G.: *Rachitis Infolge Knochen-Tumors. Helv. Paediatr. Acta.* 14 : 554-565, 1959.
  - 11) Ryan, E.A., Reiss, E.: *Oncogenous Osteomalacia. Review of the World Literature of 42 cases and Report of Two Cases. Am. J. Med.* 77 : 501-512, 1984.
  - 12) Salassa, R.M., Jowsey, J., Arnaud, C.D.: *Hypophosphatemic Osteomalacia Associated with "Nonendocrine" Tumors. N. Engl. J. Med.* 283 : 65-70, 1970.
  - 13) Unni, K.K., Dahlin, D.C., McLeod, R.A., and Pritchard, D.J.: *Intraosseous Well-differentiated Osteosarcoma. Cancer* 40 : 133-134, 1977.
  - 14) Yoshikawa, S., Nakamura, T., Takagi, M., Imamura, T., Okano, K., Sasaki, S.: *Benign Osteoblastoma as a Cause of Osteomalacia. J. Bone and Joint Surg.*, 59B : 279-286, 1977.
  - 15) Cotton, G.E., and Puffelen, P.V.: *Hypophosphatemic Osteomalacia Secondary to Neoplasia. J. Bone and Joint Surg.*, 68-A: 129-133, 1986.
-