

페닐케톤뇨증에서의 골 변화¹

홍현숙 · 이해경 · 권귀향 · 최득린 · 이동환²

목 적 : 열 네명의 식이요법을 받는 페닐케톤뇨증 환아에서 골 밀도, 골 연령의 변화, 골 간단 팽윤이나 침상 골 변화 등에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법 : 식이요법을 시행하고 있는 14예의 페닐케톤뇨증 환아에서 각각 11예의 좌측 수지부 단순촬영과 척추 골밀도검사를 시행하였다. 환아의 연령은 1개월부터 14세까지였으며 평균 연령은 6.4세였다. 환아의 골밀도 저하, 골 연령 저하, 골 변화를 알아보았고, 생후 3개월 이전에 치료받은 경우 조기 치료군, 그 이후를 지연 치료군으로 구분하고, 이를 다시 혈중 페닐알라닌이 10mg/dl 이하로 유지되는 양호, 그렇지 않은 다양한 반응군으로 나누어 골 연령의 지연, 골 다공증과 관계가 있는지 알아보았다.

결 과 : 척추 골밀도검사를 시행한 11예중 4예(36%)에서 1 표준 편차이상 골밀도가 감소한 골다공증의 소견을 보였고, 좌측 수지부 단순촬영을 시행한 11예중 골간단 팽윤이나 침상 모양 골 변화를 보인 예는 없었고, 4예(36%)에서 1년이상 골연령이 지연되었다. 골연령의 지연 및 골 다공증과 식이치료의 시작 시기 및 적절성과의 관계를 Fisher's exact test로 알아보았을 때 $p > 0.05$ 로 양자간의 통계적 유의성은 없었다.

결 론 : 식이치료를 시행하는 14예중 침상모양이나 골 간단 팽윤같은 골 변화는 없었고, 4/11(36%)에서 골연령의 1년이상 지연과 척추 골밀도 검사에서 골 다공증의 소견을 보였다. 그러므로 단순 X선 촬영과 더불어 척추 골밀도 검사를 시행하는 것이 이러한 골 변화를 보는데 유용하리라고 생각된다.

페닐케톤뇨증 환아의 신생아 선별검사가 도입된 이후 환아들의 지능 저하를 방지하기 위해 일찍 저페닐알라닌 식이요법을 시작하여 비타민과 무기질이 첨가된 저단백, 저페닐알라닌 식이를 한다. 일반적으로 식이요법을 시행하는 페닐케톤뇨증 환아는 지능의 향상을 보이며 정상적인 신체 성장을 하고 또 이를 유지하기 위해 평생 식이요법을 지속해야 하는 것으로 되어 있다(1, 2)

1962년 Feinberg와 Fish(3)가 페닐케톤뇨증 환자의 수 관절에서 골 간단 의 함요와 팽창, 골 간단에서 골단판으로 투사되는 침상 모양의 골 변화에 대해 처음 기술 한 이후 이러한 골 변화가 대사성 병변을 반영하는 것인지(2-4) 식이요법과 관계된 단백질 섭취의 감소(5-8, 10)와 관계가 있는지 분명치 않으나 이 양자가 모두 연관이 있는 것으로 생각된다.

저자들은 식이 요법을 시행하고 있는 14예의 페닐케톤뇨증 환아중 각각 11예에서 시행한 좌측 수지부의 단순 촬영(hand, wrist radiograph)과 척추 골밀도 검사를 대상으로 골 다공증

의 빈도, 골 연령의 지연 정도, 침상 모양의 골 변화가 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

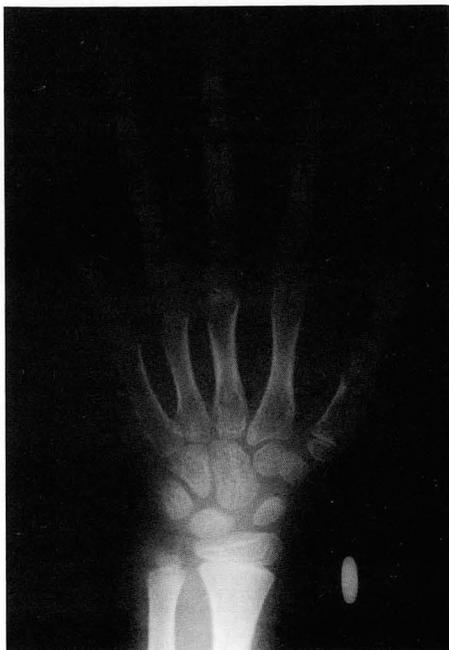
식이 요법을 시행하는 14명의 페닐케톤뇨증 환아에서 각기 11예의 좌측 수지부 단순 촬영과 척추 골밀도를 얻었다. 이 중 8예는 척추 골밀도 검사와 수부 단순 촬영, 3예는 좌측 수지부 그리고 3예는 척추골밀도 검사만을 시행하였다. 환아의 연령은 1개월에서 14세로 평균 6.4세였으며 이 중 3세이하는 4예, 3세 이상은 10예였다. 골연령(chronologic age-bone age=delayed bone age)은 Greulich와 Pyle의 골 연령과 한국인 소아의 골 연령을(11) 참고하여 측정하였다. 척추 부위 골밀도는 Hologic QDR을 이용하여 요추 1-4번의 bone mineral content(BMC in gram) 를 측정 한 단위면적(cross sectional area of bone (cm²))으로 나누어 골밀도(g/cm²)를 측정하였다.

환아는 식이 요법 치료를 시작한 시기에 따라 생후 3개월 이전에 치료받은 환아는 조기 치료, 생후 3개월 이후에 치료받은 환아는 지연 치료군으로 나누고, 식이치료의 정도에 따라 혈중

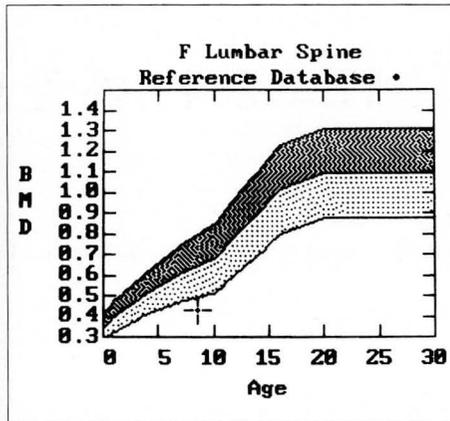
¹ 순천향대학교 의과대학 방사선과학교실

² 순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 논문은 1997년 7월 18일 접수하여 1997년 11월 28일에 채택되었음



A



B

Fig. 1. PKU in a 8-years and 8 months-old boy, classified as 2a. **A.** Left wrist radiograph shows osteoporosis and normal bone age. **B.** Lumbar bone mineral densitogram shows 0.422g/cm² and this value is about 65% of age matched bone mass.

페닐알라닌이 10mg/dl이하로 조절되는 경우를 양호(good dietary control), 그렇지 않은 경우를 다양한 식이 치료(variable control)군으로 구분하였다. 또 이러한 골 연령의 지연, 골다공증과 식이치료의 시기, 적절성과의 관계를 Fisher's exact test로 알아보았다.

결 과

골 간단한 팽창 및 침상모양의 골 변화를 보인 예는 없었다. 열 한예중 4예에서(36%) 1 표준 편차이상의 골 밀도가 감소된 골다공증을 보여주었고(Fig. 1A, B), 또 역시 11예중 4예에서(36%) 골 연령이 실제 연령(chronologic age)보다 1년 이상 지연되었다(Fig. 2B). 골 연령의 지연, 골다공증과 식이치료의 적절성과의 관계는 치료 시기(조기 치료, 지연 치료)에 따른 골 연령 지연과 골 다공증과는 p=0.545, p=0.193으로 통계적 차이가 없었고, 치료의 적절성(good control, variable control)과 골연령 지연, 골 다공증과는 p= 0.109, p=0.236으로 역시 통계적 차이가 없었다(Table 1).

고 찰

1962년 Feinberg와 Fish(3)는 페닐케톤뇨증 환자에서 골 간단한 함요와 팽창(metaphyseal cupping, widening), intact zone of provisional calcification, 골 간단에서 골단판으로 투사되는 침상 모양의 골(dense bony spicules projecting from the metaphysis into epiphyseal plate), 이러한 침상 모양의 골변화는 시간이 지나면서 골간으로 합치되면서 진한 세로 줄무늬(dense vertical striation)로 보이며 이는 생후 3세까지 가장 뚜렷하다고 기술하였다. 이들이 골 변화에 대해 처음 기술

한 이후 이러한 골 변화가 대사성 병변을 반영하는 것인지(1-4, 15, 16) 식이요법과 관계된 단백질 섭취의 감소와 연관된 것인지에 대해 많은 논란이 있었다(2, 5-10, 12).

또 Feinberg 와 Fisch(3)는 환자의 27-37%에서 이러한 변화가 보인다고 한 반면, Woodring과 Rosenbaum(10)은 3%, Greeve(2)등은 7.1%에서 이러한 변화를 보고하였다. 저자들의 경우 침상모양이나 골 간단한 팽윤같은 변화를 보인 예는 없었다. 이는 이러한 골변화는 3세이하의 소아에서 흔히 보이고 연속적인 추적검사에서 뚜렷이 알 수 있는데 저자들은 후향적으로 단순촬영을 분석하여 이러한 변화를 보기가 어려웠으리라고 생각되며, 보다 중요한 이유는 이러한 골 변화는 혈중 페닐알라닌 농도를 3mg/dl이하로 유지하는 엄격한 저 페닐알라닌 식이 치료를 시행하는 경우 더 흔히 보이고(5-7) 허용 혈중 페닐알라닌을 8mg/dl로 식이의 페닐알라닌 함유량이 올라가면 보이지 않아 이러한 침상모양의 변화는 식이치료로 인한 영양결핍의 첫번째 징후로 간주된다(5, 7-9, 12). 그러나 저자들의 예는

Table 1. Correlation of Treatment Adequacy, Time and Radiographic Findings, Bone Density in 14 Treated PKU Patients

Treatment	Bone age		Osteoporosis	
	Normal	Delayed	-	+
1a	4	1	3	
1b			1	
2a	3	1	1	4
2b		2	2	

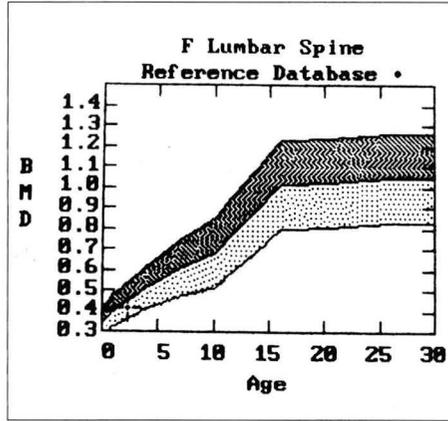
Correlation between the treatment time and delayed bone age, osteoporosis is p=0.545, p=0.193 respectively by Fisher's exact test.

Correlation between the treatment adequacy and delayed bone age, osteoporosis is p=0.109, p=0.236 respectively by Fisher's exact test.

- 1: Early treatment group
- 2: Late treatment group.
- a: good control group
- b: variable control group



A



B

Fig. 2. PKU patient in a 2-year and 3 months-old girl.

A. Left wrist radiograph shows delayed bone age corresponding about 13 months of bone age.

B. Lumbar bone mineral densitogram shows normal findings.

혈중 페닐알라닌을 10mg/dl 이하로 유지하였기 때문에 이러한 골 변화가 보이지 않은 것으로 생각된다. 또 이러한 골변화는 페닐케톤뇨증 환아가 아닌 호모시스틴뇨증과 같은 원발성 아미노산뇨증 환자에서도 보인다(10, 15, 16).

Woodring(10)은 14%에서 단순촬영상 경증 혹은 중증도의 골다공증을 보고하였으나 Greeves(2)등은 4.3%로 낮은 빈도를 보고하였다. 그러나 저자들의 경우 11예중 4예(36%)에서 골다공증을 보였다. 이는 이전의 보고들은 단순촬영상 관찰되는 골다공증의 빈도였고 저자들의 경우 척추골밀도 검사를 시행하여 연령을 보정한 값(age matched value)에서 1 표준편차 이하의 골밀도 감소를 보이는 경우를 골다공증의 기준으로(13) 하였기 때문에 보다 정확할 뿐아니라 더 높은 빈도를 보인 것으로 생각된다. 또 표준적인 식이 치료를 시행하는 페닐케톤뇨증 환자에서 사춘기전 소아의 경우 대조군(age-matched control group)보다 평균 골밀도(toal BMD)가 감소된다는 보고가 있다. 척추의 골밀도는 대사가 활발한 소주골(metabolically active trabecular bone)에 관해 더 정확한 정보를 주고 골밀도의 감소에 더 예민한데 페닐케톤뇨증 환자의 골밀도의 감소의 임상적 중요성은 밝혀져야 하겠지만 일반적으로 정상(non PKU)성인의 경우 골량(bone mass)이 7% 감소시 골질의 빈도는 50%에서 증가한다(17, 18). 또 어린 나이에 무기질 침착(mineralization)의 장애는 청년기로 갈수록 더 심해지므로 성인이되어 골절과 골다공증의 빈도가 증가된다(1, 8). 그러므로 페닐케톤뇨증 환자에서 계속적인 골량의 감소는 심각한 후유증을 초래할 수 있다(17, 18). 페닐케톤뇨증 환자의 골밀도 감소는 성인이 되어 골절과 골다공증의 빈도가 증가될 수 있으므로 적절한 치료와 추적 관찰이 요구된다.

골격계 성장과 저 페닐알라닌 식이와 관계가 있는지에 대해 문헌마다 차이가 있으나 Woodring등(10)은 15/35(43%)에서

골 연령의 지연을 보인다고 하였고 Greeve(2)등은 21.5%에서 골연령의 지연을 보인다고 하였으며 이러한 골 연령의 지연은 단백질의 섭취가 적고 더 엄격한 식이요법을 하는 8세 이하의 소아에서 더 뚜렷하다고 한다. 저자들의 경우 4/11(36%)에서 1년 이상의 골연령 지연을 보였다.

결론적으로 저 페닐알라닌 식이요법을 시행하는 14예의 환자에서 침상모양이나 골간단 팽윤과 같은 골 변화는 없었고, 이중 36%에서는 단순촬영상 골연령이 1년 이상 지연되고 척추 골밀도 검사에서 골 다공증의 소견을 보였다. 그러므로 단순 X선 촬영과 더불어 척추 골밀도 검사를 시행하는 것이 이러한 골변화를 보는데 유용하리라고 생각된다.

참 고 문 헌

- Hillman L, Schlotzhauer C, Lee D et al. decreased bone mineralization in children with phenylketonuria under treatment. *Eur J Pediatr* 1996; 155(suppl):S148-S152
- Greeves LG, Thomas PS, Carson DJ. Radiological assessment of the hand and wrist in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 353-355
- Feinberg SB, Fisch RO. Roentgenologic findings in growing long bones in phenylketonuria. *Radiology* 1962; 78: 394-398
- Fisch RO, Gravem HJ, Feinberg SB. Growth and bone characteristics of phenylketonurics. *Am J Dis Child* 1966; 112: 3-10
- Hanley WB, Linsao L, Davidson W, Moes CAF. Malnutrition with early treatment of phenylketonuria. *Pediatr Res* 1970; 4: 318-327
- Murdoch MM, Holman GH. Roentgenologic bone changes in phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1964; 107: 523-532
- Schaefer F, Burgard P, Batzler U et al. Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1994; 83: 534-541
- Berry HK, Sutherland BS, Umbarger B, O'Grady D. Treatment of phenylketonuria. *Am J Dis child* 1967; 113: 2-5
- Sutherland BS, Umbarger B, Berry HK. The treatment of phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1966; 111: 505-523
- Woodring JH, Rosenbaum HD. Bone changes in phenylketonuria reassessed. *AJR* 1981; 137: 241-243
- 연경모, 소아 방사선과학 연구회. 한국인 소아에서의 표준 골연령과 정상 범위에 관한 연구. *대한방사선의학회지* 1996; 34(2): 269-276

12. Berry HK. Normal radiographic findings in treated phenylketonuric children *J Pediatr* 1973;83:175-176
13. Kanis JA, Melton III J, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 1994;9:1137-1141
15. Feinberg SB, Fisch RO. Bone changes in untreated neonatal phenylketonuric patients: a new radiographic observation and interpretation *J Pediatr* 1972;81:540-543
16. Holt JF, Allen RJ. Radiological signs in the primary aminoacidurias. *Ann Radiol* 1967;10:317-321
17. Allen JR, Humphries IRJ, Waters DL et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1994;59:419-422
18. McMurry MI, Chan GM, Leonard CO, Ernst SL. Bone mineral status in children with phenylketonuria- relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992;55:997-1004

J Korean Radiol Soc 1998;38:367-370

Bone Changes in Phenylketonuria¹

Hyun Sook Hong, M.D., Hae Kyung Lee, M.D., Kui Hyang Kwon, M.D.
Deuk Lin Choi, M.D., Dong Hwan Lee, M.D.²

¹Department of Radiology, Soonchunhyang University Hospital

²Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital

Purpose: While treating 14 phenylketonuria(PKU) patients, we evaluated bone density, changes in bone age, and bony changes such as spiculation or metaphyseal widening.

Materials and Methods: A total of 14 PKU patients aged between 1 month and 14 years(mean, 6.4 years) were under dietary treatment. Eight and eleven patients underwent radiography of the left hand and wrist and bone densitometry(BMD) of the lumbar spine, respectively. The results were reviewed with regard to abnormal bony changes, delayed bone age, and osteopenia. Patients were assigned to either the early or late treatment group, depending on whether or not dietary therapy was started before 3 months of age. Those in whom a blood phenylalanine level of under 10 mg/dl was maintained were assigned to the 'good control' group; others were classified as 'variable control'. The findings of radiographs of the left hand and lumbar BMD were evaluated in relation to the time of dietary therapy, and adequacy of treatment.

Results: On lumbar BMD, four of 11 patients (36%) showed reduced bone density of more than 1 S.D. None of the 11 who underwent radiography of the left hand showed bony abnormalities such as spiculation or metaphyseal widening. In four of the 11, bone age was less than chronological age by at least one year. According to Fisher's exact test there was no relation between delayed bone age, osteoporosis and the time and adequacy of dietary therapy ($p > 0.05$).

Conclusion: None of the 14 PKU patients who underwent dietary therapy had bony abnormalities such as spiculation or metaphyseal widening. In four of the 11, bone age was at least one year less than chronological age, and on lumbar BMD, osteoporosis was seen. For the evaluation of bone change in PKU patients, plain radiography and BMD are thus complementary.

Index words: Children, skeletal system
Bones, growth and development
Bones, mineralization
Phenylketonuria
Metabolism

Address reprint requests to: Hyun Sook Hong, M.D., Department of Radiology, Soonchunhyang University Hospital
657 Hannam-Dong, Yongsan-Ku, Seoul, 140-743, Korea.
Tel. 82-2-709-9396 Fax. 82-2-795-3928