



일차성 부갑상선 기능항진증으로 인한 칼슘피로인산 결정침착 질환 1예

손창남¹ · 이지영² · 김 담² · 주경빈³ · 이승훈³ · 송영수⁴ · 김동선⁵ · 태 경⁶ · 유태석⁷ · 전재범²

계명대학교 동산의료원 류마티스내과¹, 한양대학교 류마티스병원 류마티스내과²,
한양대학교 류마티스병원 영상의학과³, 한양대학교병원 병리과⁴, 한양대학교병원 내분비대사내과⁵,
한양대학교병원 이비인후-두경부외과⁶, 유태석내과⁷

A Case of Calcium Pyrophosphate Dihydrate Deposition Disease Associated with Primary Hyperparathyroidism

Chang-Nam Son¹, Ji-Young Lee², Dam Kim², Kyung-Bin Joo³, Seunghun Lee³, Young-Soo Song⁴,
Dong-Sun Kim⁵, Kyung Tae⁶, Tae-Seok Yoo⁷, Jae-Bum Jun²

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keimyung University Donsan Medical Center¹,
Daegu, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases², Department
of Radiology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases³, Department of Pathology, Hanyang
University Hospital⁴, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Hanyang University
Hospital⁵, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University Hospital⁶, YTS
Rheumatology Clinic⁷, Seoul, Korea

Calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) deposition disease is a heterogeneous group of diseases with CPPD crystal deposition. Aging is the most common risk factor for CPPD deposition, followed by osteoarthritis and previous injury. Occasionally, CPPD depositions are associated with familial predisposition and metabolic diseases, including hemochromatosis, primary hyperparathyroidism, hypophosphatasia, and hypomagnesemia. CPPD deposition diseases asso-

ciated with primary hyperparathyroidism in Koreans have rarely been reported. Thus, we report a case of a relatively young female patient with CPPD deposition disease associated with primary hyperparathyroidism, which was diagnosed through a polarized microscopic examination of the synovial fluid and a subtotal parathyroidectomy.

Key Words. Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease, Primary hyperparathyroidism

서 론

칼슘피로인산염 침착질환(calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease, 이하 CPPD)은 칼슘피로인산염결정(CPP crystal)이 일으키는 모든 질환을 포함하는 넓은 의미의 용어로 연골석회화증(chondrocalcinosis)의 가장 흔한 원인이다 (1). 현재 CPP와 관련된 관절염은 유럽에서 세

번째로 흔한 염증성 관절염이며 (2), 나이가 증가할 수록 연골석회화증이 증가하는 것으로 알려져 있다 (3). 고령이 가장 흔한 CPPD의 위험 요소이며 골관절염이나 이전 관절 손상에서 흔히 나타난다. 드물게 대사성 질환과 연관이 있는 경우가 있으며, 여기에는 혈색소 침착증(hemochromatosis), 일차성 부갑상선기능항진증(primary hyperpara-

<Received : May 6, 2013, Revised : June 10, 2013, Accepted : June 17, 2013>

Corresponding to : Jae-Bum Jun, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 222, Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea. E-mail : junjb@hanyang.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

thyroidism), 저인산혈증(hypophosphatasia), 저마그네슘혈증(hypomagnesemia) 등이 있다 (4).

국외에서 CPPD와 일차성 부갑상선 기능항진증과의 연관성을 보여주는 5개의 논문을 조사해 봤을 때 일차성 부갑상선 기능항진증 환자에서 대조군에 비해 3배 이상 CPPD가 잘 나타나는 것으로 되어있다 (5). 저자들의 검색에 따르면 국내에서는 고령 (6)과 젊은 여성 (7)에서 특발성으로 발생한 경우와, 통풍 (8), 류마티스관절염 (9) 등과 동반된 CPPD가 보고된 바가 있으나 비교적 젊은 나이에 일차성 부갑상선 기능항진증이 원인이 되는 경우는 보고된 바가 없다. 저자들은 47세 여자에서 일차성 부갑상선 기능항진증에 의한 급성 CPP결정 관절염 1예를 경험하였기에, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 47세 여자

주 소: 우측 슬관절 통증 및 종창

과거력 및 현병력: 10년 전부터 양측 슬관절 통증이 있어 통증 악화시 개인 정형외과에서 간헐적으로 비스테로이드성 진통소염제와 함께 관절액 흡인 및 관절내 스테로이드 주사를 투여받아 왔다. 무릎 외상의 과거력은 없었다. 내원 6일전부터 우측 슬관절 통증 및 부종 심해져 본원 외래 내원하여 검사 및 치료 위해 입원하였다.

가족력: 특이사항 없음

신체검사: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 74회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37.4°C였다. 근골격계 검사상 오른쪽 슬관절의 부종, 압통, 열감이 있었고, 관절 운동범위의 제한이 있었다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 7,800/mm³, 혈색소

11.4 g/dL, 혈소판 219,000/mm³이었다. AST/ALT 19/13 IU/L, 혈액요소질소 14.3 mg/dL, 크레아티닌 0.58 mg/dL, eGFR 118로 정상범위에 있었다. 총 칼슘은 12.2 mg/dL (참고범위 8.4~10.4)이었고 이온화 칼슘은 1.74 mg/dL (참고범위 1.13~1.32)로 상승되어 있었다. 인은 2.3 mg/dL (참고범위 2.5~4.5)으로 약간 감소되어 있었으며 마그네슘은 2.2 mg/dL (참고범위 1.5~2.5)로 정상 범위였다. 혈청 요산 농도는 3.9 mg/dL (참고범위 2.2~8)이고 갑상선 자극 호르몬은 3.68 uIU/mL (참고범위 0.27~4.2), 유리 T4는 1.08 ng/mL (참고범위 0.93~1.7)로 정상범위에 있었고 부갑상선호르몬 수치가 129.1 pg/mL (참고범위: 15~65)로 증가되어 있었다. Alkaline phosphatase 75 U/L (참고범위 30~110), ferritin 51.4 ng/mL (참고범위 13~150), 1,25-dihydroxyvitamin D 34.1 pg/mL (참고범위 25.1~66.1)로 정상범위이고, 25-hydroxyvitamin D 5.2 ng/mL (참고범위 31~100)는 감소하였다. 24시간 소변에서 칼슘 배설 양은 92.0 mg (참고범위: 70~220)으로 정상 범위였다. 류마티스 인자 음성, 항-CCP항체 음성, HLA-B27 음성이었고 적혈구 침강속도는 77 mm/hr, C-반응단백은 8.9 mg/dL로 증가되어 있었다.

양측 슬관절, 고관절 X선 검사: 양측 슬관절(Figure 1A), 양측 고관절(Figure 1B)에 연골석회화증 소견이 보였다.

전신 골스캔: 양측 슬관절에 열성 섭취가 관찰되었다.

복부 초음파: 특이 소견은 없음.

경부 초음파: 정상 갑상선 크기를 보였으며 부갑상선에 특이한 소견은 관찰되지 않았으며 크기가 증가한 임파선은 없었다.

경부 컴퓨터 단층촬영: 부갑상선을 포함한 경부에 의미있는 종괴는 발견되지 않았다.

^{99m}Tc sestamibi 스캔: 초기와 후기 영상에서 부갑상선 이상



Figure 1. Linear calcifications are seen within the medial and lateral joint space of both knees (A) and the hip joints (B).

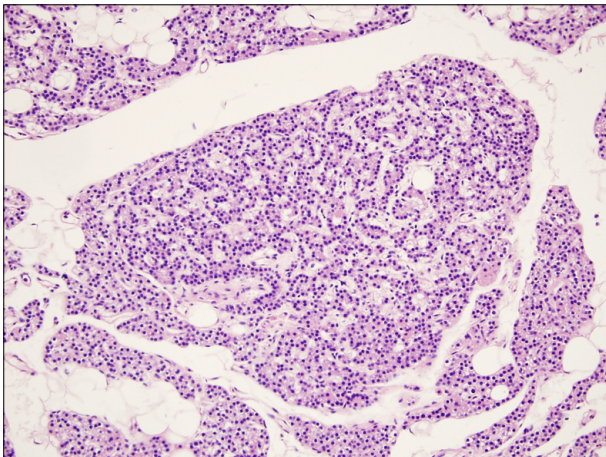


Figure 2. Parathyroid specimen shows chief cell hyperplasia of parathyroid gland (H&E, ×200).

소견을 의심할 만한 지연 세척(delayed washout)은 관찰 되지 않았다.

골밀도 검사: DXA (dual energy x-ray absorptiometry)를 이용한 BMD (bone mineral densitometry) 검사상 L₁-L₄에서 T-score -0.8, 왼쪽 대퇴골에서 T-score -0.6, 오른쪽 대퇴골에서 T-score -0.8을 보였다.

관절액 검사: 우측 슬관절에서 천자흡인 하여 활액 분석을 시행하였다. 활액은 유백색이었고 육안적으로 혼탁하였으며 점성은 증가되어 있었다. 활액 pH 8.0, 백혈구는 49,000/mm³ (다형핵구 95%, 림프구 5%), 적혈구 8/mm³였고 편광현미경 검사에서 약한 양성 이중굴절성을 보이는 장방형의 결절(crystal)들이 관찰되었다. 배양 검사와 그람 염색 모두 정상이었다.

임상결과 및 조직소견: 내원 후 생리식염수로 수액요법을 하였으며 우측 슬관절의 통증을 조절하기 위해 비스테로이드성 진통소염제를 투여하였으나 호전되지 않아 콜히친을 추가로 투여하였다. 그러나 관절염이 지속되어 감염을 배제한 후 관절내 스테로이드 주사를 실시하였다. 관절주사 이후 우측 슬관절의 통증 및 부종의 정도가 감소되는 소견을 보였다. 일차성 부갑상선 기능항진증에 대한 부갑상선 절제술을 위해 양측 경부 탐색법을 시행하여 4개의 모든 부갑상선을 찾았다. 우측 상부갑상선과 하부갑상선, 좌측 하부갑상선이 약 1 cm 정도로 커져 있었으며 좌측 상부갑상선은 정상 크기로 보였다. 커져있는 우측 2개의 부갑상선을 절제하였으며 좌측 2개의 부갑상선은 보존하였다. 제거한 부갑상선은 부갑상선 과다형성(hyperplasia)의 조직소견을 보였다(Figure 2). 부갑상선 절제술 후 10일 동안 관찰하였으나 혈청 칼슘(11.9 mg/dL) 및 부갑상선호르몬(109.6 pg/mL)이 모두 정상화 되지 않아 술 후 11일째 좌측 하부 부갑상선도 제거하였다(Figure 3). 두 번째 수술 후 혈청 칼슘과 부갑상선호르몬이 일시적으로 감소하였으

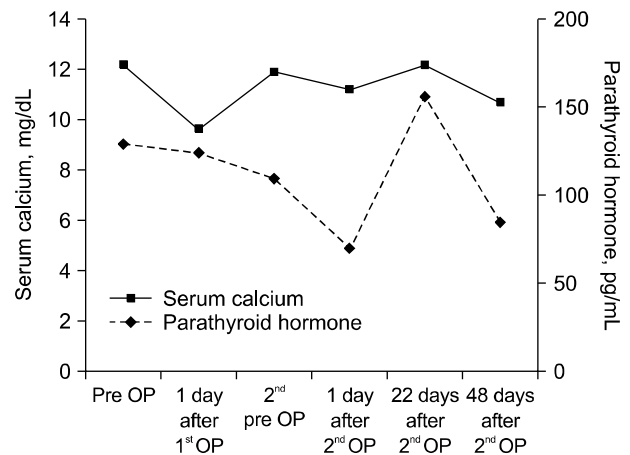


Figure 3. The graph shows the change of serum calcium level and parathyroid hormone level following parathyroidectomy (normal range: 8.4~10.4 mg/dL, 15~65 pg/mL, respectively). pre OP: pre-operation.

나 두 번째 수술 후 22일째 추적관찰에서 오히려 더 증가하는 소견(혈청 칼슘: 12.2 mg/dL, 부갑상선호르몬: 155.0 pg/mL)을 보였다(Figure 3). 이에 칼슘유사제인 시나칼셋(cinacalcet)을 시작하였고 48일째 혈청 칼슘(10.7 mg/dL) 및 부갑상선호르몬(84.9 pg/mL) 모두 감소한 소견 보였으며 추적관찰 중이다.

고 찰

CPPD는 1961년 McCarty 등이 급성 활막염과 연골석회화증을 보인 환자의 무릎 활액에서 CPP 결정을 처음 발견한 이후 다양한 용어로 불려왔으며, 임상양상 또한 매우 다양하다 (1). 본 증례와 같이 급성 CPP 결정 관절염은 통풍이나 감염에 의한 관절염과 유사한 임상증상을 보인다. 그러나 통풍과 달리 작은 관절보다는 큰 관절에 더 잘 침범하며 통증의 최고점에 도달하는 기간이 길고 통증도 오래 지속된다. CPPD 진단은 관절액의 흡인검사로 편광현미경에서 장방형의 약한 양성 이중 굴절성을 보이는 CPP 결정을 확인하는 것이다 (4). CPPD와 관련된 원인으로 특발성, 유전적 소인, 외상, 대사 질환 등이 있다. 대부분 특발성으로 연령이 증가함에 따라 발생 빈도가 높아지므로 비교적 젊은 연령에서는 외상이나 유전적 소인, 대사 질환을 고려해야 한다. 동반하는 대사 질환으로 일차성 부갑상선 기능항진증, 갑상선 기능저하증, 혈액소증, 저인산혈증, 저마그네슘혈증 등이 있다 (4,5).

2011년 유럽류마티스학회에서 CPPD에 관한 용어, 진단, 치료에 관해 권고안을 발표하였다. 그동안 다양한 표현으로 CPPD에 대한 용어를 사용하던 것을 calcium pyrophosphate dihydrate crystal 을 단순화하여 CPP crystal로 표현하며, CPP crystal이 일으키는 모든 경우를 합쳐서 CPPD로, 연골석회화증(chondrocalcinosis)은 CPPD와 관계없이 정상 또는 골관절염과 연관되어 나타날 수 있으며 영상검사나

조직검사로 증명된 연골 석회화로 정의하였다. CPPD의 임상양상은 무릎상 CPPD, 골관절염과 동반된 CPPD, 급성 CPP 결정 관절염, 만성 CPP 결정 염증성 관절염으로 구분하였다. 위험 요소에서 갑상선기능저하증은 제외하는 것이 좋겠다는 권고가 있었다. 치료는 임상양상에 따라 달리 시행되어야 하며 급성 CPP 결정 관절염에서는 얼음주머니 등의 비약물적 치료와 함께 비스테로이드성 진통소염제, 콜히친, 코르티코스테로이드 등 경구 약제, 관절내 스테로이드 주사 등 약물적 치료를 병행할 수 있다. 또한 만성 CPP 결정 염증성 관절염에서는 비스테로이드성 진통소염제, 콜히친, 저용량의 경구 스테로이드, 메토타렉세이트, 하이드록시클로로퀸 등의 약물 치료를 고려할 수 있겠다 (5,10).

일차성 부갑상선 기능항진증은 한 개 이상의 과기능 부갑상선에 의해 부갑상선호르몬의 과생산으로부터 일어난다. 일차성 부갑상선 기능항진증은 연령이 증가함에 따라 증가하며, 여자에게 더 흔하며, 약 0.1~0.3%의 발생율을 보인다. 부갑상선 과다형성은 일차성 부갑상선 기능항진증의 4~15%에서 나타나며, 부갑상선 내의 실질의 증가로 인한다 (11).

일차성 부갑상선 기능항진증의 치료는 고칼슘혈증의 교정 후에 부갑상선 절제술을 통해 이루어지며 (11), 본 증례에서 수술 후 병리조직 조건상 부갑상선 증식증을 확인하였다. 그러나 부갑상선 절제술이 연골석회화증의 감소나 증상 호전을 야기하지는 않는다 (12). 또한 일차성 부갑상선 기능항진증과 연관된 CPPD 환자에서 부갑상선 절제술 후 짧게 가성 통풍(pseudogout)이 일어나기도 한다 (13). 부갑상선 절제술 후에도 지속적으로 남아있는 부갑상선이 과기능을 하는 경우를 지속적 일차성 부갑상선기능항진증(persistent primary parathyroidism)이라고 하며 재수술을 하거나 내과적으로 칼슘유사제인 시나칼셋(cinacalcet; 상품명 레그파라, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., Tokyo, Japan)으로 치료할 수 있다 (14). 본 증례에서는 부갑상선기능 항진증의 증상이 심하지 않았고 이소성의 부갑상선에 대한 위치가 정확하게 확인되지 않았으므로 재수술보다는 내과적 치료인 시나칼셋의 치료를 시작하였다.

본 증례는 47세 여성에서 관절액의 흡인검사로 CPP 결정을 진단하고 그 원인으로 일차성 부갑상선 기능항진증을 확인한 경우이다. CPPD와 일차성 부갑상선 기능항진증은 연관이 있는 것으로 알려져 있고 명확한 기전은 규명되어 있지 않으나 장기간의 고칼슘혈증과 부갑상선 호르몬 증가로 인한 것으로 생각된다 (13).

국내에서는 CPPD의 원인으로 일차성 부갑상선 기능항진증을 포함한 내분비 질환이 거의 보고된 바 없어 이에 관한 이해와 관심이 적은 것으로 보인다. CPPD는 치료나 예방이 가능한 다른 질환을 발견하는 단서가 될 수 있으므로 진단시 부갑상선 기능항진증, 혈색소증, 저인산혈증, 저마그네슘혈증 등에 관한 선별검사를 시행하는 것이 필요하

겠다. 또한 혈색소증, 저인산혈증, 저마그네슘혈증이 있는 경우에는 증상이 없는 가족을 대상으로 선별검사를 시행해 볼 수 있겠다 (15).

요 약

일차성 부갑상선기능항진증은 CPPD의 위험 요소로 비교적 잘 알려져 있으나 국내문헌에 보고된 바는 없는 것으로 파악되고 있다. 이는 CPPD질환에 대한 이해와 관심이 부족하여 생긴 현상으로 생각되며, 특히 젊은 환자에서 연골석회화가 관찰될 경우 관심을 갖고 살펴보면 실제로는 드물지 않게 있을 것으로 추정된다. 저자들은 47세 여성으로 10여년에 걸친 슬관절의 반복적인 급성 단관절염이 있는 환자에서 CPPD에 의한 급성 관절염을 진단하였고 그 기저질환으로 일차성 부갑상선기능항진증을 진단한 후 부갑상선 절제술을 시행했던 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

References

1. Doherty M, Abhishek A. Calcium pyrophosphate crystal-associated arthropathy. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 5th ed. p. 1875-87, Philadelphia, Elsevier, 2011.
2. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W; MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. Clin Exp Rheumatol 2005;23:819-28.
3. Sanmartí R, Pañella D, Brancós MA, Canela J, Collado A, Brugués J. Prevalence of articular chondrocalcinosis in elderly subjects in a rural area of Catalonia. Ann Rheum Dis 1993;52:418-22.
4. Terkeltaub R. Calcium crystal disease: calcium pyrophosphate and basic calcium phosphate. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelly's textbook of rheumatology. 9th ed. p. 1576-96, Philadelphia, Saunders, 2012.
5. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. Ann Rheum Dis 2011;70:563-70.
6. Jeon CH, Choe WH, Ahn JK, Koh JH, Cha HS, Ahn JM, et al. Calcium Pyrophosphate Dihydrate (CPPD) crystal deposition disease mimicking meningitis: a case report and review of the literature. J Korean Rheum Assoc 2001;8:134-9.
7. Choi ES, Park KJ, Kim YM, Kim DS, Shon HC, Cho BK, et al. Idiopathic Calcium Pyrophosphate Dihydrate (CPPD) crystal deposition disease in a young female patient : a case report. J Korean Shoulder Elbow Soc 2009;12:84-8.
8. Juhng H, Lee SS, Kim YA. A case of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease asso-

- ciated with gout. J Korean Rheum Assoc 2002;9:146-50.
9. Jeong JS, Kim TW, Jeong MJ, Im JY, Park MR, Lee CW. A case of CPPD crystal deposition disease in a patient with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. J Korean Rheum Assoc 2010;17:412-6.
 10. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. Ann Rheum Dis 2011;70:571-5.
 11. Lew JI. Current understanding and treatment of primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab 2011;26:109-17.
 12. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, Green DJ, Doherty M. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. Semin Arthritis Rheum 1992;22:188-202.
 13. Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, Ito K, Hara H, Yamashita T, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. Endocrinol Jpn 1991;38:457-64.
 14. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2950-8.
 15. Wright GD, Doherty M. Calcium pyrophosphate crystal deposition is not always 'wear and tear' or aging. Ann Rheum Dis 1997;56:586-8.