

## 갑상선기능항진증이 동반된 비전형적인 McCune-Albright 증후군 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

장이선 · 강석휘 · 정웅룡 · 김우태 · 김혜수 · 이종민 · 문성대 · 차봉연 · 이광우 · 손호영 · 강성구

### A Case of Atypical McCune-Albright Syndrome Associated with Hyperthyroidism

Yi-Sun Jang, Seok-Hui Kang, Woong-Ryoung Jung, Woo-Tae Kim, Hye-Soo Kim, Jong-Min Lee,  
Sung-Dae Moon, Bong-Yun Cha, Kwang-Woo Lee, Ho-Young Son, Sung-Koo Kang

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea

#### ABSTRACT

McCune-Albright syndrome (MAS) is a sporadic disease that's characterized by polyostotic fibrous dysplasia, cafe-au-lait pigmentation of the skin, and multiple endocrinopathies, including sexual precocity, hyperthyroidism, acromegaly, and hypercortisolism. Recent evidence has shown that the clinical manifestations are caused by a postzygotic activating missense mutation in the gene coding for the  $\alpha$ -subunit of Gs protein that stimulates c-AMP formation in the affected tissues. Substitution of the Arg<sup>201</sup> residue in Gsa with cysteine or histidine have been identified in many MAS patients and Arg<sup>201</sup> to Gly or Leu mutations have also been recently identified. We identified the Arg<sup>201</sup> to His mutation in the gene encoding Gsa in the thyroid tissue from a 36-year-old man who was suffering with polyostotic fibrous dysplasia and hyperthyroidism. (J Kor Soc Endocrinol 21:158~164, 2006)

**Key Words:** Arg<sup>201</sup>, Gs protein, McCune-Albright syndrome

#### 서 론

McCune-Albright 증후군은 1935년에 McCune에 의해 섬 유성 골이형성증, 피부 색소침착, 성조숙증을 동반하는 증후군 으로 처음 보고된 이래[1], 성조숙증 이외에도 다양한 내분비 계 이상이 동반된 예가 소개되어 왔으며, 특징적인 3대 증상 중 에서 2가지만 있을 경우 비전형적인 McCune-Albright 증후군 으로 진단할 수 있다[2]. 이의 발병기전은 태아 발생기에 Gsa 단백질의 체세포 돌연변이가 발생하면서 정상조직과 변이가 있는 조직이 공존하는 mosaicism이 생기는 것으로, 유전자 변 이가 있는 조직에서만 c-AMP 분해가 억제되어 세포의 과기능 을 유발한다고 알려져 있다[3~6]. 저자들은 다발성 섬유성 골

이형성증과 갑상선기능항진증이 주증상인 비전형적 McCune-Albright 증후군 환자에서 Gsa 유전자 변이를 증명하였기에 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 자:** 김 0 순, 남자 36세

**주 소:** 교통사고로 인한 우측 쇄골 골절

**현병력:** 운전자 교통사고로 인해 우측 상체를 핸들에 부딪히 면서 발생한 통증 및 전신적인 근육통, 두통으로 개인 정형외과 에서 단순 방사선 촬영을 시행한 결과 우측 쇄골 골절이 발견되 어 이에 대한 치료 위해 당일 본원으로 전원되었다.

**개인력:** 특이사항 없음.

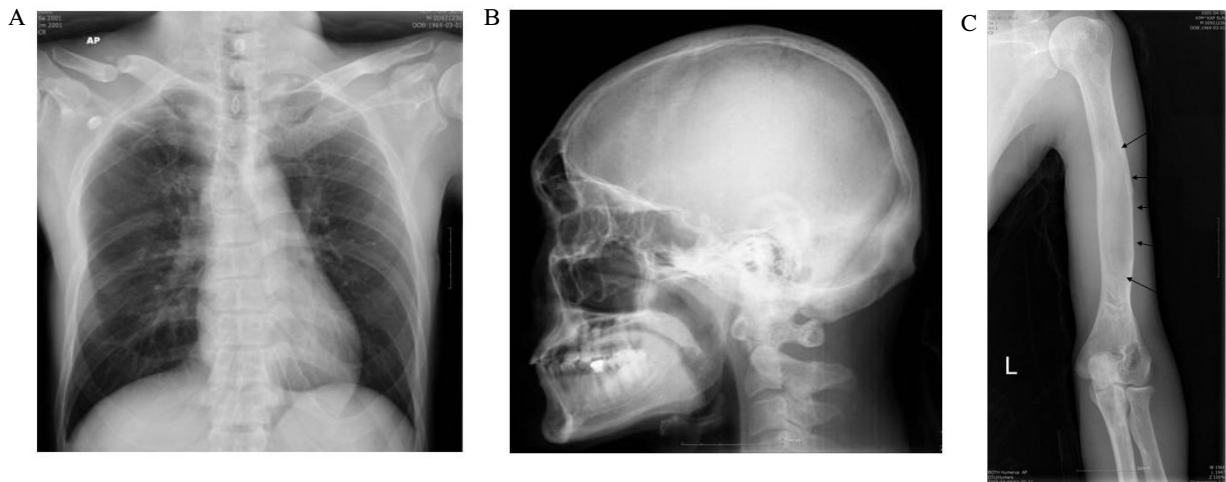
**과거력:** 2002년 갑상선기능항진증으로 약 6개월간 약물 복용 후 치료를 자가 중단하였다.

**가족력:** 모친이 당뇨병으로 치료 중이다.

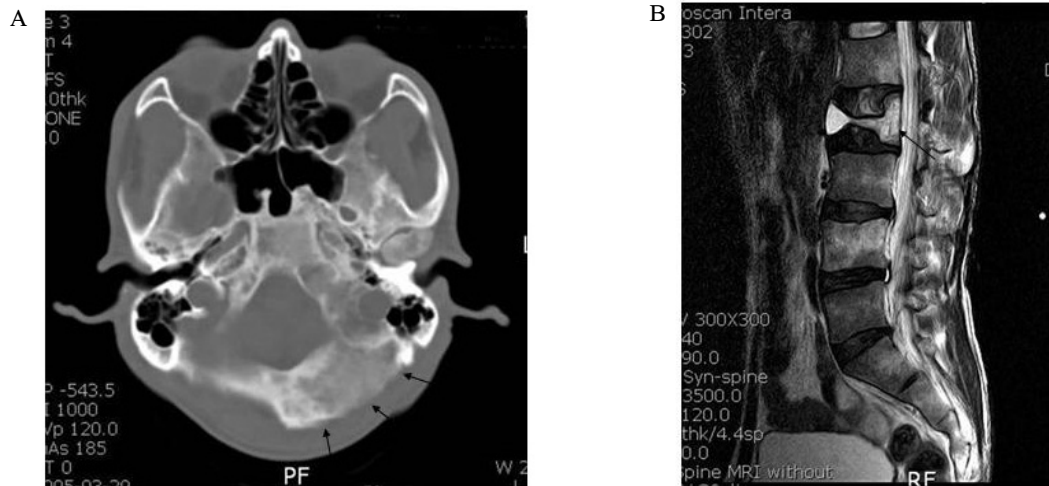
접수일자: 2005년 11월 4일

통과일자: 2005년 12월 29일

책임저자: 김혜수, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실



**Fig. 1.** Simple X-ray. A, Chest X-ray: There is a clavicular fracture of right. B, Skull: There is a diffuse thickening of occipital bone. C, Left humerus: There is a osteolytic lesion and cortical bone thinning of mid-portion.

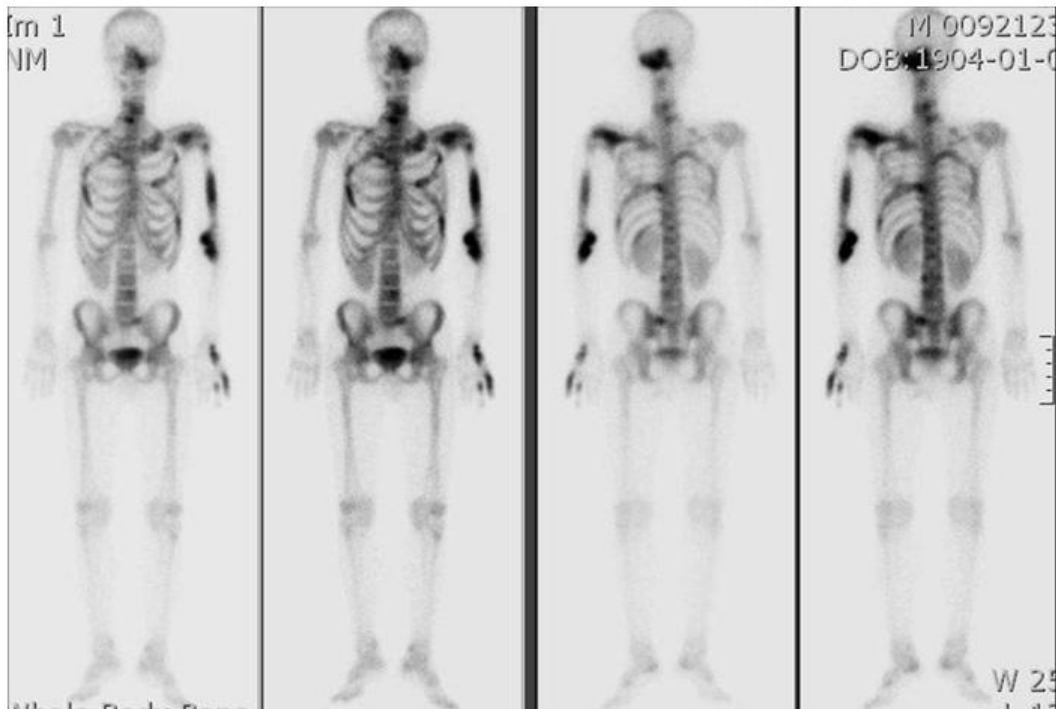


**Fig. 2.** A, Brain CT: Multifocal mixed lytic or sclerotic lesions of the skull base are shown. B, Lumbar spine MRI: Compression fracture is seen in the lumbar spine.

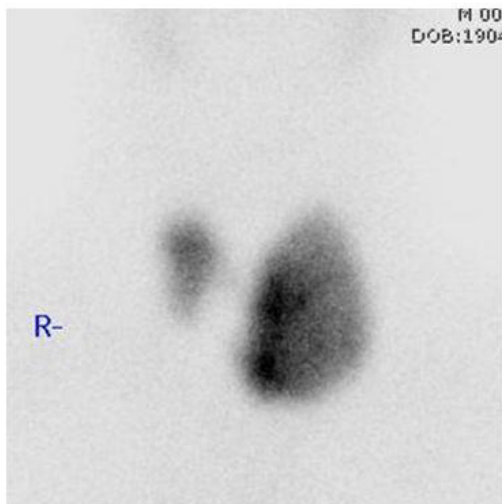
**이학적 소견:** 입원당시 신장은 163 cm, 체중 49.7 kg이었고, 혈압 100/70 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6℃였다. 의식은 명료하였고, 촉진시 갑상선의 우측에서 결절이 만져지고, 좌측은 전반적으로 커져 있었으며, 피부에 색소침착은 보이지 않았다.

**검사실 소견:** 일반혈액검사상 혈색소 13.7 g/dL, 헤마토크리트 40.2%, 백혈구 11800/mm<sup>3</sup>, 혈소판 176,000/mm<sup>3</sup>, 혈청 생화학 검사상 공복혈당 101 mg/dL, BUN 11.4 mg/dL, creatinine 0.57 mg/dL, 총단백 6.2 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, AST 38 IU/L (정상: 8-36), ALT 52 IU/L (정상: 5-33), 칼슘 8.9 mg/dL, 인 3.6 mg/dL, 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 4.5 mEq/L였다. 알칼리성 인산분해효소는 306 IU/L (정상: 96-254)로 증가되어 있었고, 동중효소 분석에서 bone fraction이 증가되어 있었다. 소변검사 및 대변검사는 정상이었다. 호르몬 검사상 성장호르몬 2.5 ng/mL (정상: 0.03-0.42), 인슐린양 성장인자-I 281 ng/mL (정상:

100-366), 프롤락틴 6.3 ng/mL (정상: 3.1-16.5), ACTH 8.0 pg/mL, 코르티솔 11.71 µg/mL (정상: 6.2-19.4), 황체형성호르몬 1.91 IU/L (정상: 1.7-8.6), 난포자극호르몬 8.25 IU/L (정상: 1.5-12.4), 총 부갑상선호르몬 542.68 pg/mL (정상: 180-560)로 정상소견을 보였다. T<sub>3</sub> 4.95 nmol/L (정상: 1.2-2.8), free T<sub>4</sub> 4.73 ng/dL (정상: 0.89-1.78), TSH 0.07 µIU/mL (정상: 0.3-6.05)로 갑상선기능항진증의 소견을 보였으나, anti-microsomal antibody, anti-thyroglobulin antibody, TSH-receptor antibody 등은 모두 음성이었다. Deoxypyridinoline 12.18 nMDPD/mM.Cr. (정상: 2.5-5.5), 24시간 소변 hydroxyproline 461 µg/mg.Cr (정상: 19-36), N-telopeptide of collagen type 272.95 BCE/mm.Cr (정상: 3-63)로 모두 증가된 양상을 보였다. 종양표지자 검사상 CEA 1.81 ng/mL (정상: 0-5), CA19-9 8.44 U/mL (정상: 0-37), CA125 6.23 U/mL (정상: 0-35), PSA 1.01 ng/mL (정상: 0-4)로 정상이었고, β<sub>2</sub>-microglobulin 1.03 µg/mL (정상: 1-3), 혈청



**Fig. 3.** Bone scan. It shows increased bony uptakes at occipital bone, low cervical spine, left first, third, eighth, eleventh ribs, and right fifth rib, left scapula, left humerus, left elbow, left carpal bones and fingers. Also there are suspicious small foci of increased uptakes at thoracic and lumbar spines.



**Fig. 4.** Thyroid scan. There are enlarged left lobe and irregular areas of photon deficiency in right lobe.

및 소변 전기영동검사상 이상소견은 없었다.

**방사선학적 소견:** 단순 흉부 방사선 사진상 우측 쇄골 골절의 심장이나 폐의 이상은 보이지 않았고(Fig. 1A), 단순 복부 사진에서 2번째 요추부의 압박골절이 의심되었다. 단순 두개골 사진 촬영상 후두골의 골경화성 병변이 관찰되었고(Fig. 1B), 그 외 좌측의 상완골(Fig. 1C) 및 수부의 손가락뼈에서 얇아진 골 피질과 골용해 소견, 다발성 낭성변화를 보여 섬유성 골이형성

증에 부합되었다. 뇌 컴퓨터 단층촬영상 두개골 기저부의 비후 및 골용해성 병변(Fig. 2A)이 있었고, 요추부 자기공명 촬영상 제2번 요추부의 압박골절이 보였다(Fig. 2B).  $^{99m}\text{Tc}$ -전신 골주사 검사에서 후두골과 경추부, 좌측의 3번째, 8번째, 11번째 늑골과 우측 5번째 늑골, 좌측의 견갑골과 상완골, 좌측 손목뼈와 손가락뼈, 흉추 및 요추 등에 다양한 섭취 증가소견을 보였다(Fig. 3).  $^{99m}\text{Tc}$ -갑상선 스캔에서 우엽의 섭취 감소와 함께 좌엽이 커져 있는 소견이 보이며(Fig. 4), 갑상선 초음파에서는 좌엽을 거의 다 차지하는  $5.8 \times 4.2 \times 2.2$  cm 크기의 종괴가 있었고, 우엽에도 낭성변화를 동반한  $1.82 \times 1.22$  cm, 0.9 cm, 0.48 cm의 다수의 결절이 있었다(Fig. 5).

**병리학적 소견:** 갑상선 결절에서 미세침 흡인 세포검사상 좌측 결절에서는 양성의 여포성 세포가 보였고, 우측 결절 중 장경 1.82 cm 결절에서는 다수의 대식세포 및 림프구가 보였다.

**유전자 분석방법:** 침생검으로 얻은 갑상선 냉동조직에 proteinase K solution (20 mg/mL), RNase A solution (4 mg/mL)을 차례로 첨가하여 배양한 후 protein precipitation solution을 첨가하여 원심 분리하였다. 상층액을 버리고 배액한 다음, 70% 에탄올로 DNA pellet을 여러 번 세척한 후 원심 분리하고 에탄올을 배액한 후에 공기 중에서 15분간 방치하여 말리고, 20  $\mu\text{L}$ 의 DNA hydration solution을 첨가하여 4  $^{\circ}\text{C}$ 에 보관하여 실험에 사용하였다.

유전자 분석결과 G단백질의 201번째 염기서열이 CGT에서

CAT로 치환되어 arginine이 histidine으로 치환된 돌연변이가 발견되었다(Fig. 6).

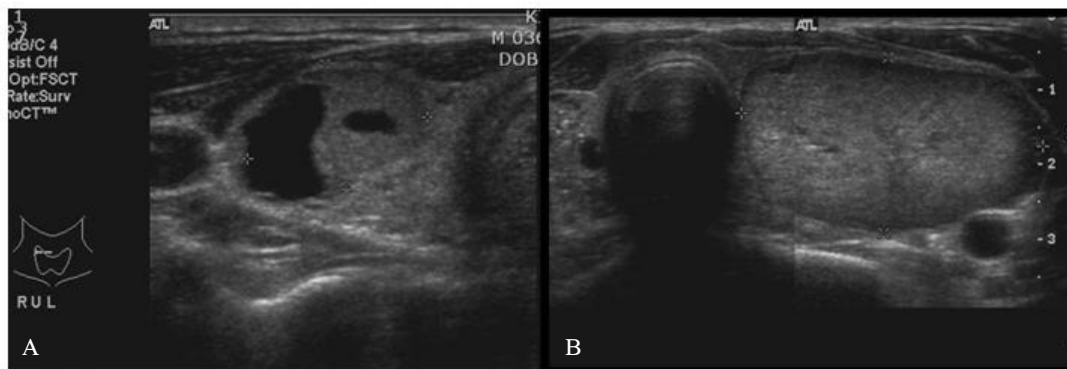
**임상경과 및 치료** 환자는 섬유성 골이형성증, 갑상선기능항진증이 동반된 비전형적 McCune-Albright 증후군으로 진단되었다. 우측 쇄골 골절은 보조기를 이용하여 고정시켰으며, 진통제를 쓰면서 두통 및 근육통은 호전되었다. 갑상선기능항진증은 메티마졸 하루 20 mg으로 치료를 시작했으며, 3개월 후  $T_3$  2.38 nmol/L, free  $T_4$  1.23 ng/dL, TSH 0.14  $\mu$ IU/mL로서 메티마졸 5 mg으로 유지하였고, 약 6개월 후에 방사성 요오드 치료(10 mCi)를 시행한 후 관찰중이다. 다발성 섬유성 골이형성증에 대해서는 매일 알렌드로네이트 5 mg 및 칼슘제 복용 중이다.

## 고 찰

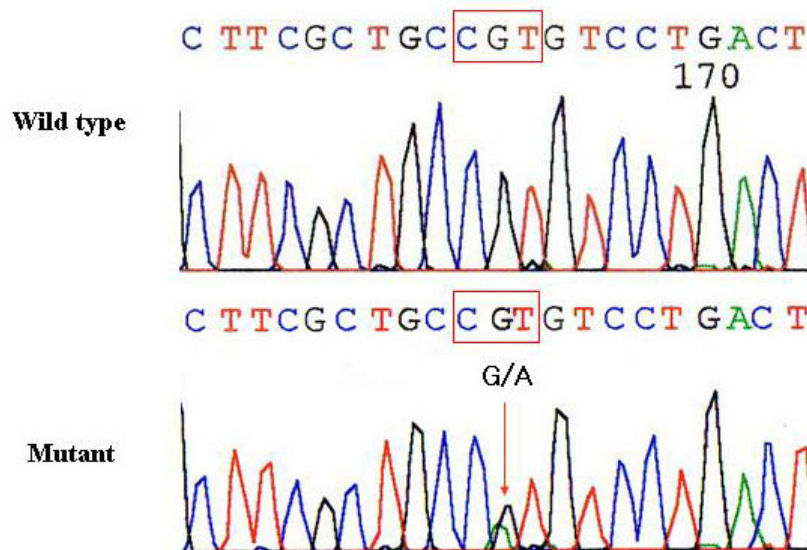
McCune-Albright 증후군은 다발성 섬유성 골이형성증, 피부 색소침착(cafe-au-lait spot), 성조숙증 및 다양한 과기능성

내분비 질환의 3대 증상이 특징인 산발적으로 발생하는 비유전성의 질환으로, 말단비대증, 갑상선기능항진증, 고프롤라틴혈증, 고코르티솔혈증, 부갑상선 기능항진증, 저인산혈증 등의 내분비계 이상이 동반된 예가 보고되었다[2,3,6-12].

이 질환은 일반적으로 피부, 골격계, 내분비계에 국한된 이상 소견을 보이며 임상양상도 이와 관련된 증세를 나타낸다. 골격계로는 주로 사지의 장골이나 늑골, 두개골 및 안면골을 침범하며, 무증상일 수도 있지만 골격 변형, 통증, 병적 골절, 혹은 뇌신경 압박과 같은 증세가 동반될 수 있다[4,7]. 골수강 내에서 섬유성 조직이 증식하여 주위 피질골로 퍼져나가기 때문에 단순 골촬영상 피질골이 얇아져 있는 낭성변화 및 두개골에서 특징적인 골경화 소견이 보이게 되며 골주사 검사에서 다양한 섭취증가 소견이 관찰된다. 자기공명영상에서는 T1강조영상에서 중등도의 신호강도, T2강조영상에서 비균질적인 고신호 강도, 조영증강 후 중등도에서 고등도의 조영증강을 보인다[8]. 본 증례는  $^{99m}$ Tc-전신 골주사 촬영상 다양한 섭취증가 소견을 보여



**Fig. 5.** Thyroid sonography. A 5.8 cm×4.2 cm×2.2 cm sized well-defined hyperechoic mass with internal cystic portion is noted in the left lobe (A). Same-natured several nodules are seen in the right lobe (B).



**Fig. 6.** DNA sequence analysis. Heterozygous mutation encoding substitution Arg<sup>201</sup> of Gsa with His from thyroid tissue was observed.

서 섭취증가 부위에 대한 단순 골촬영을 시행했던 경우로서, 단순 촬영상 얇아진 골 피질과 함께 낭성변화를 보이고, 뇌 컴퓨터 촬영상 낭성변화 및 경화성 병변을 보여서 섬유성 골이형성증에 부합되는 소견을 보였다. Paget씨 병의 경우는 골피질은 두꺼워지고 뼈자체가 비대해지며 다수의 낭성변화를 보이기도 하지만, 골흡수가 주된 병인인 McCune-Albright 증후군에 비해서 Paget씨 병은 골흡수와 골형성 모두 증가하는 빠른 골교체를 보이는 질환으로서 감별이 가능하다. 원인 불명의 원발 암에서의 전이는 종양표지자 검사에서 이상소견이 없어 일단 배제하였다.

동반되는 내분비 질환 중 가장 흔한 것이 성조숙증이며, 갑상선종 및 갑상선기능항진증과 같은 갑상선 질환이 그 다음으로 흔하다[10~12]. 갑상선 질환을 동반한 McCune-Albright 증후군 환자 63명을 대상으로 한 분석에서 19명이 결절성 갑상선종, 23명이 미만성 갑상선종을 보였고, 갑상선기능항진증이 있었던 경우는 결절성 갑상선종 환자 중 14명, 미만성 갑상선종 환자 중 20명, 갑상선종이 없는 사람 중에서는 18명이 해당되었다. 갑상선기능항진증이 있었던 환자 중 1명만 그레이브스병으로 진단되었다[10]. 113명의 환자를 대상으로 분석한 문헌에서 3대 증세 모두 가지고 있었던 경우는 24%로서 본 증례처럼 두가지 혹은 한가지 증세만을 보이는 비전형적인 McCune-Albright 증후군이 더 흔한 것으로 보이며, 성조숙증이 가장 흔한 증세로 89명에서 보였고 갑상선기능항진증은 3명의 환자에서 보였다[9]. McCune-Albright 증후군에서 동반되는 갑상선기능항진증은 자가면역질환의 형태로 발생하는 것이 아니라 G 단백질의 돌연변이에 의한 것으로서, 본 증례의 환자도 자가항체가 검출되지 않았으며 갑상선 스캔 및 초음파로 미루어 볼 때 다발성 독성 결절성 갑상선 선종에 의해 발생한 갑상선기능항진증으로 보인다.

세포 표면의 수용체에서 세포내로 신호를 전달하는데 관여하는 것으로 대표적인 것이 G 단백질이며 이는  $\alpha$ -아단위와,  $\beta$  및  $\gamma$ -아단위로 구성된다. 이 G 단백질의  $\alpha$ -아단위를 encoding하는 GNAS1 유전자내 201번째 Arg이나 227번째 Gln이 GTPase 활성과 관련된 부위로서, 이 부위에 돌연변이가 생길 경우 Gsa 자체의 GDPase 활성이 감소함으로써 adenylyl cyclase의 활성이 지속화되고 c-AMP와 같은 2차 전령물질이 증가하여 이에 반응하는 세포의 과기능을 유발하게 되며 이것이 McCune-Albright 증후군뿐만 아니라 산발적으로 발생하는 내분비계 종양의 병인으로 작용하게 된다[4,5]. 성장호르몬-분비성 뇌하수체 종양에서 G 단백질의 Arg<sup>201</sup>이나 Gln<sup>227</sup>의 돌연변이가 보고되었고, 갑상선 기능성 결절의 10% 정도가 G 단백질의 활성화 변이에 의해 발생한다고 하였으며, Gsa가 지속적으로 활성화된 형태를 gsp 종양유전자라고 명명하였다[13]. 이런 gsp 돌연변이가 많은 McCune-Albright 증후군 환자에서 발견되었으며, 주로 Gsa 유전자내의 Arg<sup>201</sup>이 histidine이나 cysteine으로 치환되거나[3~5], 최근에는 Gly[14] 혹은 Leu으로의 치환

도 발견되었으며, 이중에서 Arg<sup>201</sup>이 Leu로 치환된 경우는 배아시기의 돌연변이로서 좀더 임상증상이 심하거나 치명적인 양상을 보이는 것으로 알려져 있다[4].

gsp 돌연변이는 출생전 태아 발생기 때의 이형접합성 체세포 돌연변이로 생기는 것으로서, 정상세포와 돌연변이 세포가 공존하는 모자이크현상(mosaicism)을 유발하며, gsp 돌연변이를 가지고 있는 세포의 분포에 따라 McCune-Albright 증후군의 임상증세가 결정된다. 발생기 후반에 돌연변이가 발생할수록 좀더 제한된 조직분포를 보이게 되고 3대 임상증세 중 1개 혹은 2개의 증세만을 보이게 된다[4,5]. 본 증례의 환자는 30대 후반까지 갑상선기능항진증을 진단받았던 병력 이외에 임상증세가 없었으며 섬유성 골이형성증도 교통사고로 인해 우연히 발견되었던 것으로 미루어 보아, 태아 발생기에서도 후반에 돌연변이가 생겼고, 돌연변이 세포보다는 정상세포의 분포가 더 많을 것으로 추정할 수 있다. McCune-Albright 증후군에서 보이는 임상증세는 gsp 돌연변이로 인해 증가된 c-AMP의 작용에 의한 것이다. 말초의 내분비선(gland)에서는 trophic pituitary hormone 없이 자율적으로 기능항진 상태를 보이게 되는데, 증가된 c-AMP가 내분비선의 증식 및 호르몬 분비를 자극하여 발생한다고 보고 있다. 피부에서는 멜라닌세포 내에서 알파-멜라닌세포자극호르몬의 자극으로 c-AMP가 증가하면서 멜라닌 색소를 생성하게 되는데, gsp 돌연변이로 인해 c-AMP가 증가하면서 피부 색소침착을 만들게 된다. 섬유성 골이형성증은 c-AMP 증가로 인해 조골 전구세포의 증식이 자극되는 반면에 조골세포로의 분화가 억제되어 생기는 것으로 보이며, 이 외에도 c-AMP에 의한 조골세포-특이적 유전자(osteoblast-specific genes)의 발현을 억제하는 Fos의 과발현 및 과골세포에 의한 골흡수를 촉진하는 인터루킨-6 발현의 자극도 하나의 기전으로 설명된다[4,5].

이전에는 섬유성 골이형성증에 대해서 정형외과적인 수술이 유일한 치료법이였지만, 골피질과 골수내 섬유조직의 경계면에 존재하는 과골세포에 의해 골흡수가 증가된다는 것이 밝혀진 이래로 골흡수를 억제하는비스포스포네이트를 치료에 이용하게 되었다[15~17].

1994년에 파미드로네이트로 치료한 예를 처음으로 보고했으며, 최대 48개월까지 썬본 결과 환자의 통증 및 골의 단순 방사선 촬영 소견, 혈중 알칼리성 인산분해효소와 소변내 hydroxyproline 모두 호전이 되었다고 보고하였다[15]. 파미드로네이트의 섬유성 골이형성증에 대한 효과는 성인의 경우 치료후 평균 15개월 후에 약 절반에서 골피질이 두꺼워지고 골용해 병변이 채워지는 등의 변화가 관찰되었던 반면에[16], 소아 및 청소년기 환자의 경우에는 골용해 병변의 호전이 관찰되지 않아[17] 나이에 따라 치료 효과에 차이가 있었다. 파미드로네이트 치료 전후를 비교했을 때 혈중 알칼리성 인산분해효소, 소변내 type I collagen C-telopeptide, hydroxyproline, pyridinoline, collagen type I

N-telopeptide 등 골교체 표지자 검사수치의 감소가 확인되었으며, 혈중 칼슘, 인, 25-hydroxyvitamin D, 소변 칼슘 배출량은 파미드로네이트 치료 후 일시적인 감소를 보이기도 했으나, 골 치료 전 수치로 회복되었다[16,17]. 알렌드로네이트에 대한 연구는 적었지만 골병변 및 골교체 표지자 검사에 있어서 역시 효과가 있었다고 보고하였다. 사용 용량은 5 mg에서 20 mg으로 다양했으며 [18~20], 통증의 완화 및 단순 방사선 소견상 골피질 두께와 골용해 병변의 호전이 빠르게는 치료 6개월 후부터 관찰되었고[19], 혈중 알칼리성 인산분해효소, C-terminal peptide of collagen type I, 소변내 N-telopeptide of type I collagen, deoxypyridinoline과 같은 골교체 표지자 검사수치가 감소했으며[18~20], <sup>99m</sup>Tc-MDP 골주사 촬영상 hot spot 수의 감소가 치료 2년후 재검사에서 관찰되었다[20]. 갑상선기능항진증은 항갑상선제를 복용하여 치료를 하여도 약제 중단시 재발이 빈번한 것으로 되어 있어서, 수술이나 방사성요오드 치료를 하도록 권하고 있다[10~12].

본 증례의 환자는 내원 당시 전신적인 근육통이 있었으나, 이는 교통사고 후에 발생한 일시적인 증상으로 보이며, 진통제 투여후 며칠 만에 호전되었다. 다발성 섬유성 골이형성증에 대해서는 알렌드로네이트 복용 약 6개월 후에 상완골 및 주관절의 단순 방사선 촬영과 혈중 알칼리성 인산분해효소를 비롯한 골교체 표지자 검사를 통해 치료 효과 여부를 판단할 예정이다.

## 요 약

McCune-Albright 증후군은 다발성 섬유성 골이형성증, 피부의 색소 침착, 내분비계 질환의 3대 증상을 특징으로 하는 드문 질환으로 G단백질의 활성화 변이가 병인으로 알려져있다. 저자들은 다발성 섬유성 골이형성증과 다발성 독성 결절성 갑상선 선종에 의한 갑상선기능항진증을 주증상으로 하는 비전형적인 McCune-Albright 증후군을 가진 36세 남자 환자에서 갑상선 조직을 이용한 유전자 분석으로 G 단백질의 201번째 염기서열이 CGT에서 CAT로 치환되어 arginine이 histidine으로 치환된 돌연변이를 증명하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. McCune DJ: *Ostitis fibrosa cystica: The case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism.* Am J Dis Child 52:743-747. 1936
2. Lee PA, Dop CV, Migeon CJ: *McCune-Albright syndrome, long-term follow-up.* JAMA 256:2980-2984, 1986
3. 정필호, 황정규, 김윤이, 황지주, 박찬문, 임창훈, 정호연,

- 한기옥, 장학철, 윤현구, 민현기, 홍성란, 강영순, 문인걸, 한인권: *G 단백질 변이를 동반한 McCune-Albright 증후군 1예.* 대한내분비학회지 14:779-785, 1999
4. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J: *Endocrine manifestations of stimulatory G Protein  $\alpha$ -subunit mutations and the role of genomic imprinting.* Endocr Rev 22:675-705, 2001
  5. Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M: *Minireview: GNAS: Normal and Abnormal Functions.* Endocrinology 145:5459-5464, 2004
  6. Song HD, Chen FL, Shi WJ, Wang S, Zhang Q, Hu RM, Chen JL: *A novel, complex heterozygous mutation within Gsa gene in patient with McCune-Albright syndrome.* Endocrine 18:121-128, 2002
  7. 정상원, 구성모, 김정국, 허승우, 이재태, 이규보, 김용선, 권삼, 김보완: *말단비대증과 섬유성 골이형성증을 동반한 McCune-Albright 증후군 1예.* 대한내분비학회지 13:108-114, 1998
  8. 유문빈, 강기훈, 이병수, 채은하, 김명찬, 정재일, 박순희, 이효진, 정석태: *갑상선기능항진증과 성장 호르몬 과분비를 동반한 비전형적인 McCune-Albright 증후군 1예.* 대한내분비학회지 18:426-432, 2003
  9. Lumbroso S, Paris F, Sultan C: *Activating Gsa mutations: Analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome-A European collaborative study.* J Clin Endocrinol Metab 89:2107-2113, 2004
  10. Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA: *Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report.* Thyroid 7:433-439, 1997
  11. Haruihiko I, Koji S, Keiichi K, Junta T: *McCune-Albright syndrome associated with non-autoimmune type of hyperthyroidism with development of thyrotoxicosis crisis.* Horm Res 53:256-259, 2000
  12. Di Candia SD, Weber G, Mora S, Pellegrin MD, Chiumello G: *Early fractures and occult hyperthyroidism: McCune-Albright syndrome?* Horm Res 56:58-62, 2001
  13. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L: *GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours.* Nature 340:692-696, 1989
  14. Riminucci M, Fisher LW, Majolagbe A, Corsi A, Lala R, Sanctis CD, Robey PG, Bianco P: *A novel GNAS1 mutation, R201G, in McCune-Albright syndrome.* J Bone Miner Res 14:1987-1989, 1999



15. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ: *Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. Lancet* 343:953-954, 1994
16. Chapurlat RD, Delmas PD, Meunier D, Meunier PJ: *Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res* 12:1746-1752, 1997
17. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH: *Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. J Clin Endocrinol Metab* 88:4569-4575, 2003
18. Weinstein RS: *Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: Spectacular increase in bone density. J Bone Miner Res* 12:1314-1315, 1997
19. Kitagawa Y, Tamai K, Ito H: *Oral alendronate treatment for polyostotic fibrous dysplasia: a case report. J Orthop Sci* 9:521-525, 2004
20. Yamamoto T, Ozono K, Shima M, Yoshikawa H, Okada S: *Alendronate and pharmacological doses of 1  $\alpha$  OHD<sub>3</sub> therapy in a patient with McCune-Albright syndrome and accompanying hypophosphatemia. J Bone Miner Metab* 20:170-173, 2002