

부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증의 임상적 특성

연세대학교 의과대학 소아과학교실¹, 소화아동병원²

이정현¹ · 채현욱¹ · 권아름¹ · 김덕희² · 김호성¹

Clinical Characteristics of Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism

Jung Hun Lee, M.D.¹, Hyun-Wook Chae, M.D.¹, Ah Reum Kwon, M.D.¹

Duk Hee Kim, M.D.² and Ho-Seong Kim, M.D.¹

Department of Pediatrics¹, Yonsei University College of Medicine,
Department of Pediatrics², Sowha Childrens's Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Insufficient production of the parathyroid hormone (PTH) by the parathyroid glands known as hypoparathyroidism, or a resistance against its action on target organs known as pseudohypoparathyroidism, cause PTH-related hypocalcemia associated with hyperphosphatemia. Signs and symptoms are caused by hypocalcemia. This study aimed to assess clinical characteristics, treatment, severity, onset time, and therapeutic responses of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism.

Methods: From January 2000 to February 2010, 21 hypoparathyroid and 10 pseudohypoparathyroid children were selected from Severance Hospital. Clinical manifestations and laboratory data were analyzed retrospectively.

Results: In hypoparathyroid patients, there were 14 with idiopathic hypothyroidism (66%) and 7 with 22q11.2 deletion syndrome (33%). Patients with hypoparathyroidism had more frequent neurologic symptoms compared to those with pseudohypoparathyroidism (2.89 ± 1.75 vs. 1.25 ± 1.67 , $P = 0.01$). Required amounts of calcium to control hypocalcemia were larger in hypoparathyroidism than in pseudohypoparathyroidism (37.98 ± 26.64 vs. 15.64 ± 7.87 mg/day/kg, $P = 0.034$). After treatment, neurologic symptoms decreased significantly in hypoparathyroidism ($P < 0.05$) from 2.01 ± 1.68 to 0.89 ± 0.96 .

Conclusion: Hypoparathyroidism presented more severe symptoms than pseudohypoparathyroidism. Larger amounts of calcium were required to correct hypocalcemia in hypoparathyroidism than in pseudohypoparathyroidism. These differences may be explained by the findings that distal tubules respond to PTH, in contrast to proximal tubules, in pseudohypoparathyroidism, because the GNAS gene coding is not imprinted at the distal tubular cells responsible for calcium reabsorption. (*J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2010;15:181-186)

Key Words: Hypoparathyroidism; Pseudohypoparathyroidism

서 론

부갑상샘저하증은 부갑상샘 선천 무형성, 부갑상샘 기능 저하, 부갑상샘 파괴 등으로 인한 부갑상샘호르몬 분비 부족으로 발생하는 질환이다¹⁾. 부갑상샘저하증은 혈액 검사상 저칼슘혈증, 고인산혈증, 부갑상샘호르몬 농도 저하 소견을

보인다. 부갑상샘호르몬은 신장에서 1 α -수산화효소의 활성을 자극시켜 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25[OH]₂D₃)의 생성을 증가시키는데 부갑상샘저하증에서는 부갑상샘호르몬 분비 부족으로 일반적으로 1,25[OH]₂D₃ 농도는 저하되어 있다. 또한 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase) 농도는 정상이다. 거짓 부갑상샘저하증은 부갑상샘저하증과 유사한 임상 양상과 저칼슘혈증, 고인산혈증을 보이지만 표적 조직 저항성으로 인해 부갑상샘호르몬 농도는 증가하는 드문 유전질환이다. 거짓 부갑상샘저하증은 임상 양상, 혈액 검사, 유전적 이상에 따라서 Type 1a, 1b, 1c, 2로 구분된다²⁾.

부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증 모두에서 부갑상

Received: 12 October, 2010, Revised: 17 November, 2010

Accepted: 22 December, 2010

Address for correspondence: Ho Seong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine,

134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 102-752, Korea

Tel.: +82,2-2228-2055, Fax: +82,2-393-9118

E-mail: kimho@yuhs.ac

샘호르몬 연관 저칼슘혈증이 생기며, 이로 인해 신경근육 기능이상, 신경정신계 이상, 심장혈관계 이상이 동반된다³⁾. 흔히 신경근육 흥분성이 증가하여 테타니, 경련, 손발 경축, 근육 경축 및 연축으로 인한 근육통, 감각이상, 복통, 후두천명 등의 증상이 나타나며, 신경정신계의 이상으로 불안, 환각, 치매, 우울장애, 혼돈, 추체외로 이상 등의 증상이 나타나기도 한다¹⁾. 대표적인 징후로는 안면신경을 두드릴 때 안면 근육 연축을 초래하는 Chvostek 징후, 혈압측정시 수축기 혈압 이상으로 3분 이상 압박하면 손발 경축이 초래되는 Trousseau 징후, 반사항진 등이 관찰된다. 따라서 부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증 환자들에게서 저칼슘혈증을 교정하기 위해 칼슘제와 비타민 D 치료가 필요하다^{4, 5)}.

부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증은 매우 드물게 발생한다. 일본에서 행해진 역학조사에서는 부갑상샘저하증은 100만명당 5.5-8.8명의 유병률, 거짓 부갑상샘저하증은 100만명당 2.6-4.2명의 유병률을 보이는 것으로 보고되었다⁶⁾. 이러한 이유로 이들 질환에 대한 임상 연구, 특히 전향적 연구 보고는 매우 부족하며, 두 질환 사이의 임상 양상의 차이 및 치료에 대한 반응의 차이에 관련된 임상 연구도 부족한 상태이다.

본 연구에서는 부갑상샘호르몬 연관 저칼슘혈증을 보이는 환자의 진료에 도움이 되고자 부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증으로 진단받은 환자를 후향적으로 조사하여 분포, 임상 양상, 치료 경과를 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 1월부터 2010년 2월까지 세브란스 병원에서 부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증으로 진단받은 환자 중 0개월부터 228개월까지의 소아 및 청소년 환자를 대상으로 하였다. 총 31명 중 부갑상샘저하증이 21명, 거짓 부갑상샘저하증이 10명이었다.

2. 방 법

1) 임상적 특징

환자들에 대한 정보는 의무기록을 바탕으로 하여 후향적으로 조사하여 자료를 수집하였다. 부갑상샘저하증 및 거짓 부갑상샘저하증 환자들의 성별, 진단 시 나이, 키, 체중 등을 조사하였다. 키와 체중의 비교는 한국 소아발육 표준치(2007년, 소아과학회)를 이용하여 키와 체중의 표준편차점수(standard deviation score, SDS)로 변환하여 계산하였다. 표준편

차점수는 환자의 측정값에서 같은 연령과 성별의 평균값을 뺀 값을 표준편차로 나누어 계산하였다. 또한 저칼슘혈증 치료에 필요한 약제의 용량을 비교하기 위해 환자들에게 증량이 되어서 마지막으로 투여 중인 비타민 D와 칼슘의 용량을 조사하였다. 임상 증상의 경중을 비교하기 위해 신경학적 증상이 생긴 횟수, 혈중 칼슘 농도가 7 mg/dL 미만으로 떨어진 저칼슘혈증 발생 횟수, 정맥 칼슘 사용 횟수를 조사하였다. 또한 처음으로 신경학적 증상이 발현된 나이, 진단된 나이, 혈중 칼슘 농도가 7 mg/dL 미만으로 떨어진 저칼슘혈증의 발생 나이도 조사하였다. 치료에 대한 반응을 비교하기 위해 치료 전과 후의 혈중 칼슘 농도, 부갑상샘호르몬 농도, 신경학적 증상이 생긴 횟수의 변화, 정맥 칼슘 사용 횟수의 변화 등을 조사하였다.

2) 생화학 검사

생화학적 검사로 혈청 칼슘, 인, 마그네슘, 이온화 칼슘, 이온화 마그네슘, 알칼리인산분해효소, 부갑상샘호르몬, 25-hydroxyvitamin D₃ (25OHD₃) 농도와 24시간 소변 내 칼슘 농도 등을 조사하여 차이를 분석하였다.

3) 영상학적 검사와 뇌파 검사

대상 환자의 일부에서 시행한 뇌컴퓨터단층촬영과 뇌파 검사의 결과를 조사하여 차이를 분석하였다.

3. 통 계

통계학적 처리는 SPSS for Windows (version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)으로 하였다. 두 질환의 임상 특성, 치료, 증중도, 발현 시기 등은 Mann-Whitney *U* test를 이용하였고, 부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증 각각의 치료 전과 후의 차이는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였다. $P < 0.05$ 일 때 통계학적으로 의미있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특성 비교

부갑상샘저하증 환자 21명 중 남자는 12명, 여자는 9명이었으며, 거짓 부갑상샘저하증 환자 10명 중 남자는 7명, 여자는 3명이었다. 진단 시 평균연령은 부갑상샘저하증 환자는 203.2 ± 85.5 개월, 거짓 부갑상샘저하증 환자는 203.2 ± 123.8 개월로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 표준편차점수로 비교한 키와 몸무게도 두 군 사이에 통계학적으로

유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 부갑상샘저하증을 원인 별로 분류한 결과 특발성 부갑상샘저하증이 14명(66%)으로 가장 많았으며, 22q11.2 미세결실 증후군이 7명(33%)이었다. 거짓 부갑상샘저하증은 아형을 분류하기 어려웠다.

2. 생화학 검사 비교

처음 내원시 혈중 칼슘 농도는 부갑상샘저하증에서는 6.54 ± 0.9 mg/dL, 거짓 부갑상샘저하증에서는 8.27 ± 1.8 mg/dL로 통계학적으로 유의하게 부갑상샘저하증에서 더 낮은 칼슘 농도를 보였다($P=0.012$). 혈중 인 농도는 부갑상샘저하증에서는 6.11 ± 1.16 mg/dL, 거짓 부갑상샘저하증에서는 4.86 ± 1.51 mg/dL로 통계학적으로 유의하게 부갑상샘저하증에서 더 높은 인 농도를 보였다($P=0.025$). 부갑상샘 호르몬 농도는 부갑상샘저하증에서는 5.33 ± 3.4 pg/mL, 거짓 부갑상샘저하증에서는 214.06 ± 86.7 pg/mL로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.000$, Table 1). 알칼리인산분해효소, 마그네슘, 25OHD₃, 이온화 칼슘, 이온화 마그네슘, 24시간 소변내 칼슘 농도는 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다.

3. 영상학적 검사와 뇌파 검사

뇌 컴퓨터 단층촬영은 총 8례에서 시행하였으며 시행 수가 적어 통계적으로 분석하기는 불가능했으나 거짓 부갑상샘저하증에서 석회화나 출혈과 같은 이상 소견이 더 많이 관찰되었다. 뇌파 검사는 총 15례에서 시행하였으며 거짓 부갑상샘저하증에서 예파의 빈도가 더 많이 발견되었다 (Table 2).

Table 1. Characteristics of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism

	Hypoparathyroidism	Pseudohypoparathyroidism	P value
Sex (male : female)	12 : 9	7 : 3	0,513
Age (mo)	203.2 ± 85.5	203.2 ± 123.8	0,882
Height (cm)	146.1 ± 26.4	141.0 ± 29.2	0,587
Height SDS	-1.34 ± 2.2	-1.38 ± 1.4	0,571
Weight (kg)	46.9 ± 18.7	56.8 ± 39.1	0,396
Weight SDS	-0.37 ± 1.78	0.75 ± 3.45	0,322
Calcium (mg/dL)	6.54 ± 0.9	8.27 ± 1.8	0,012
PTH (pg/mL)	5.33 ± 3.4	214.06 ± 86.7	0,000
Inorganic phosphate (mg/dL)	6.11 ± 1.16	4.86 ± 1.51	0,025
Alkaline phosphatase (IU/L)	167.01 ± 75.46	303.75 ± 319.10	0,777
Magnesium (mmol/L)	0.77 ± 0.10	0.89 ± 0.09	0,067
25-OH-vitamine D (ng/mL)	16.28 ± 8.11	2,61	0,134
24 hr urine calcium (mg/24hr)	69.29 ± 41.51	11.86 ± 12.37	0,071
Ionized Ca ²⁺ (mg/dL)	3.77 ± 0.61	3.59 ± 0.64	0,657
Ionized Mg ²⁺ (mg/dL)	1.02 ± 0.18	0.95 ± 0.22	0,730

Abbreviations: SDS, standard deviation score; PTH, parathyroid hormone.

4. 치료용량 비교

환자들에게 증량이 되어서 마지막으로 투여 중인 칼슘 용량을 조사한 결과 부갑상샘저하증에서는 하루에 체중 kg 당 37.98 ± 26.64 mg, 거짓 부갑상샘저하증에서는 하루에 체중 kg 당 15.64 ± 7.87 mg을 투여하여 부갑상샘저하증에서 통계학적으로 유의하게 많은 양을 투여하였다($P=0.034$). 칼슘을 증량한 횟수 또한 부갑상샘저하증에서 거짓 부갑상샘저하증보다 통계학적으로 유의하게 더 많았다(1.43 ± 1.55 대 0.37 ± 1.06 , $P=0.048$). 하지만 투여한 비타민 D 용량은 부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증 사이에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(0.79 ± 0.36 대 0.84 ± 0.51 $\mu\text{g/day}$, $P=1.000$, Table 3).

5. 중증도 비교

부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증의 중증도를 비교

Table 2. Neurological evaluation of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism

	Hypoparathyroidism	Pseudohypoparathyroidism
EEG	Normal	8
	Sharp wave	3
Brain image	Normal	1
	Calification	0
	Symmetric signal increase	2
	Hemorrhage	0
		2

Abbreviation: EEG, electroencephalogram.

하기 위하여 신경학적 증상 발생 횟수, 혈중 칼슘 농도가 7 mg/dL 미만으로 떨어진 저칼슘혈증 발생 횟수, 정맥 칼슘 사용 횟수를 조사하였다. 신경학적 증상이 생긴 횟수는 부갑상샘저하증은 2.89±1.75회, 거짓 부갑상샘저하증은 1.25±1.67회로 부갑상샘저하증이 유의하게 신경학적 증상의 발생 횟수가 많았다($P=0.010$). 혈중 칼슘 농도가 7 mg/dL 미만으로 떨어진 저칼슘혈증 발생 횟수는 부갑상샘저하증은 2.78±2.82회, 거짓 부갑상샘저하증은 2.63±2.50회로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 정맥 칼슘 사용 횟수 또한 부갑상샘저하증은 5.72±9.23회, 거짓 부갑상샘저하증은 4.11±8.00회로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

6. 치료 효과 비교

부갑상샘저하증에서는 혈중 칼슘 농도가 치료 전에 7.70±0.98 mg/dL에서 치료 후 8.48±0.68 mg/dL로 통계학적으로 유의하게 증가하였다($P=0.007$). 거짓 부갑상샘저하증에서도 혈중 칼슘 농도가 치료 전 7.63±1.49 mg/dL에서 치료 후 8.59±1.32 mg/dL로 증가하였다. 신경학적 증상 발생 횟수는 부갑상샘저하증에서는 치료 전 2.01±1.68회에서 치료 후 0.89±0.96회로 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P=0.037$). 거짓 부갑상샘저하증에서도 치료 후 신경학적 증상 발생이 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 정맥으로 칼슘 투여가 필요했던 횟수는 거짓 부갑상샘저하증에서 치료 전 0.5±0.53회에서 치료 후 현재까지 0.0±0.0회로 통

계학적으로 유의하게 감소하였다($P=0.046$, Table 4).

고 찰

부갑상샘호르몬의 주된 기능은 혈중 칼슘과 인 농도 유지이다. 이는 뼈에서 칼슘을 유리시키고 신장에서 칼슘 재흡수를 증가시키며 1,25(OH)₂D₃을 생성하여 장에서의 칼슘 흡수를 촉진하며, 이 과정에서 증가된 세포외액 내 인을 소변으로 배설시켜 일정한 농도의 세포외액 내 칼슘과 인 농도를 유지한다¹⁾. 부갑상샘호르몬 작용의 첫 단계는 표적 세포의 세포막에 위치한 특이 heptahelical receptor에 결합하는 것이다. 부갑상샘호르몬이 결합한 후에는 adenylyl cyclase가 활성화되어 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)가 증가하고, cAMP가 단백질 키나아제 A (protein kinase A)를 활성화시켜 부갑상샘호르몬 고유의 작용이 나타난다⁷⁾.

부갑상샘호르몬 연관 저칼슘혈증을 일으키는 원인 질환으로는 부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증이 있다⁸⁾. 자가면역성 다분비선 증후군 1형(autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy)에서 동반되는 부갑상샘저하증에서는 염색체 21q22.3 위치의 전사인자인 autoimmune regulator gene (*AIRE-1*) 유전자 돌연변이가 확인되었다⁹⁾. 거짓 부갑상샘저하증은 부갑상샘호르몬에 저항성을 가진 질환으로 그 중에서 가장 흔한 Ia형은 저신장, 중수지단축, 단중족중, 둥근 얼굴, 비만, 치아 석회화 및 발달 결함 등을 특징으로 하는 Albright hereditary osteodystrophy를 동반

Table 3. Treatment and severity of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism

	Hypoparathyroidism	Pseudohypoparathyroidism	P value
Vitamin D (mcg/day)	0.80 ± 0.34	0.89 ± 0.53	0.856
Elementary calcium (mg/day/kg)	37.98 ± 26.64	15.64 ± 7.87	0.034
Elementary calcium dose up amount	1.43 ± 1.55	0.37 ± 1.06	0.048
Episodic neurologic symptom	2.89 ± 1.75	1.25 ± 1.67	0.01
Severe hypocalcemia	2.78 ± 2.82	2.63 ± 2.50	0.98
IV calcium gluconate	5.72 ± 9.23	4.11 ± 8.00	0.23

Abbreviations: IV, intravenous.

Table 4. Therapeutic response of hypoparathyroidism and pseudohypoparthyroidism

	Hypoparathyroidism		P value	Pseudohypoparathyroidism		P value
	Before treatment	During treatment		Before treatment	During treatment	
Calcium (mg/dL)	7.70 ± 0.98	8.48 ± 0.68	0.007	7.63 ± 1.49	8.59 ± 1.32	0.093
PTH (pg/mL)	9.08 ± 8.29	4.55 ± 2.91	0.006	266.5 ± 111.3	190.5 ± 74.7	0.180
Episodic neurologic symptom	2.01 ± 1.68	0.89 ± 0.96	0.037	1.0 ± 0.76	0.38 ± 1.06	0.096
IV calcium gluconate	2.72 ± 3.0	6.21 ± 4.51	0.720	0.5 ± 0.53	0.0 ± 0.0	0.046

Abbreviations: PTH, parathyroid hormone; IV, intravenous.

한다. 이러한 부갑상샘호르몬 저항성은 Gs단백 알파아단위 (α -subunit of the guanine nucleotide regulatory protein)의 결핍으로 인한 것이며, 염색체 20q13.2에 위치한 *GNAS-1* 유전자의 불활성 돌연변이가 원인으로 밝혀졌다^{10, 11)}. 따라서 이 아형에서는 부갑상샘호르몬 뿐만 아니라 다른 펩티드호르몬인 갑상샘자극호르몬, 생식샘자극호르몬, 글루카곤에도 저항성을 보인다. *GNAS* 돌연변이의 모계 계승이 호르몬 저항성을 가지는 Albright hereditary osteodystrophy 표현형으로 만든다¹²⁾. 거짓 부갑상샘저하증 Ib형은 Gs단백은 정상이어서 신체 기형은 동반되지 않으나 부갑상샘호르몬에 저항성을 보이며 cAMP는 형성되지 않는다^{13, 14)}. 이 아형은 *GNAS-1* 유전자에 인접한 염색체 20q13.3에 위치한 exon 1A에 결함이 있는 경우로 추정된다. 조직에 따라 다른 반응을 보이는 이유는 Gs단백의 조직 특이 각인(imprinting)으로 설명하고 있다. 거짓 부갑상샘저하증 Ic형은 Albright hereditary osteodystrophy, 부갑상샘호르몬을 포함한 펩티드호르몬에 대한 저항성을 보이나 Gs단백은 정상인 경우이다. 이 아형은 adenylyl cyclase의 촉매반응단위에 결함이 있는 경우이다. 거짓 부갑상샘저하증 2형은 신체 기형은 동반되지 않고 부갑상샘에 대한 cAMP 반응은 정상이나 신세뇨관에서 반응이 일어나지 않아서 인의 배설이 증가하지 않는 경우를 말한다. 본 연구에서는 부갑상샘저하증을 분류한 결과 22q11.2 미세결실 증후군이 총 21례 중 7례로 33%를 차지하였으며, 나머지 14례는 원인을 확인할 수 없었던 특발성 부갑상샘저하증으로 분류되었다. 일과성 신생아 부갑상샘저하증, 사립체 유전자의 돌연변이, 갑상샘 제거 수술, 침윤 질환, 자가면역 질환은 확인되지 않았다. 특발성 부갑상샘저하증의 일부는 유전자 이상이 원인이 될 것으로 추정되나 유전자 검사를 진행하지 않아 확인할 수 없었다. 거짓 부갑상샘저하증의 분포도 그 아형을 확인할 수는 없었다. 거짓 부갑상샘저하증 10명 중 Albright hereditary osteodystrophy를 가진 경우는 없었다.

본 연구는 이와 같은 두 질환의 차이를 바탕으로 비교 연구한 것으로 내원 시 임상 양상과 치료 반응에서 여러 차이점을 밝힐 수 있었다. 처음 내원 시 혈중 칼슘 농도는 부갑상샘저하증 환자에서 거짓 부갑상샘저하증 환자에 비해 통계학적으로 유의하게 감소되어 있었다. 또한 신경학적 증상이 발현된 횡수도 부갑상샘저하증 환자에서 거짓 부갑상샘저하증 환자에 비해 통계학적으로 유의하게 더 많았다. 이를 통하여 부갑상샘저하증이 거짓 부갑상샘저하증에 비하여 처음 내원 시 혈중 농도가 낮았으며 신경학적 증상이 더 많이 나타남을 알 수 있었다. 또한 신경학적 증상이 발현되는 시기, 진단된 시기, 저칼슘혈증이 생긴 시기 모두 통계적으로 유의하지는 않지만 부갑상샘저하증에서 거짓 부갑상샘저하증에 비해 빠

른 경향을 보였다. 또한 두 질환에서의 칼슘제 및 비타민 D 복용하는 용량을 비교해본 결과 혈중 정상 칼슘 농도를 유지하기 위하여 필요한 용량에 차이를 보였다. 비타민 D 용량은 두 질환에서 차이가 없는 반면, 칼슘제의 경우 부갑상샘저하증에서 거짓 부갑상샘저하증보다 더 많은 양의 칼슘제가 필요하였다. 혈중 칼슘 농도가 유지되지 않아서 용량을 늘린 횡수도 통계학적으로 유의하게 부갑상샘저하증에서 더 많았다. 부갑상샘저하증 환자의 경우 치료 반응으로 PTH 농도가 감소하는 결과가 나타났으나 그 원인은 알 수 없었다. 이외의 치료에 대한 반응에서는 두 군 사이에 어떤 일정한 차이를 발견하기 어려웠다. 부갑상샘저하증이 거짓 부갑상샘저하증에 비해 임상 양상이 더 심하게 나타나고 칼슘 용량이 많이 투여되는 이유는 아직 규명되어 있지 않다. 거짓 부갑상샘저하증 환자에서 칼슘 재흡수 저항성이 있는 근위 세뇨관과 달리 원위 세뇨관은 부갑상샘호르몬에 반응을 보인다는 점이 이러한 차이를 설명할 수 있는 요인 중의 하나라고 추정된다¹⁵⁾.

본 연구는 빈도 상 매우 드문 희귀 질환에 대한 연구여서 증례가 작다는 점과 전향적 연구가 아니라는 점, 유전자 분석이 이루어지지 않았다는 한계점이 있다. 이에 따라서 신경학적 증상이 발생한 횡수는 부갑상샘저하증에서 많이 나타났으나 저칼슘혈증 발생 횡수와 정맥 칼슘제 사용 횡수는 거짓 부갑상샘저하증과 차이가 없는 결과가 나왔다. 또한 뇌파검사상 거짓 부갑상샘저하증에서 부갑상샘저하증에 비하여 더 많은 예파가 나온 이유 등은 본 연구에서는 알 수 없었으며 향후 많은 수의 증례를 통한 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적: 부갑상샘호르몬 분비 감소로 발생하는 부갑상샘저하증과 부갑상샘호르몬에 대한 저항성에 의해 발생하는 거짓 부갑상샘저하증은 부갑상샘호르몬 연관 저칼슘혈증과 고인산혈증이 특징이며, 저칼슘혈증에 의한 증상과 징후를 보인다. 본 연구에서는 세브란스병원에 내원한 부갑상샘저하증과 거짓 부갑상샘저하증 소아 및 청소년 환자를 조사하여 두 질환의 분포, 임상 양상, 치료 경과를 비교하고자 하였다.

방법: 2000년 1월부터 2010년 2월까지 세브란스병원에 내원하였던 0개월부터 228개월까지의 부갑상샘저하증 환자 21명과 거짓 부갑상샘저하증 환자 10명을 대상으로 하였다. 환자들에 대한 정보는 의무기록을 바탕으로 하여 후향적으로 조사하여 임상적 특성, 발현 시기, 중증도, 치료약제 용량, 치료에 대한 반응에 차이가 있는 지 분석하였다.

결 과: 부갑상샘저하증을 원인 별로 분류한 결과 특발성 부갑상샘저하증이 14명(66%)으로 가장 많았으며, 22q11.2 미세결실 증후군이 7명(33%)이었다. 거짓 부갑상샘저하증은 아형을 분류하기 어려웠다. 처음 내원 시 부갑상샘저하증에서 거짓 부갑상샘저하증에 비해 더 낮은 혈청 칼슘 농도 (6.54 ± 0.9 대 8.27 ± 1.8 mg/dL, $P=0.012$), 더 높은 인 농도 (6.11 ± 1.16 대 4.86 ± 1.51 mg/dL, $P=0.025$)를 보였다. 부갑상샘호르몬 농도도 부갑상샘저하증에서는 5.33 ± 3.4 pg/mL, 거짓 부갑상샘저하증에서는 214.06 ± 86.7 pg/mL로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.000$). 신경학적 증상이 생긴 횡수는 부갑상샘저하증은 2.89 ± 1.75 회, 거짓 부갑상샘저하증은 1.25 ± 1.67 회로 부갑상샘저하증에서 거짓 부갑상샘저하증에 비해 신경학적 증상이 유의하게 많았다($P=0.01$). 저칼슘혈증을 조절하기 위해 투여한 칼슘 양은 부갑상샘저하증에서 거짓 부갑상샘저하증에 비해 더 많은 양이 필요하였다 (37.98 ± 26.64 대 15.64 ± 7.87 mg/day/kg, $P=0.034$). 신경학적 증상 발생 횡수는 부갑상샘저하증에서는 치료 전 2.01 ± 1.68 회에서 치료 후 0.89 ± 0.96 회로 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P=0.037$). 거짓 부갑상샘저하증에서도 치료 후 신경학적 증상 발생이 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

결 론: 부갑상샘저하증이 거짓 부갑상샘저하증에 비해 치료에 필요한 칼슘 용량도 많으며, 신경학적 증상도 더 심하게 발현되었다. 이러한 차이는 거짓 부갑상샘저하증의 경우 근위 세뇨관에서는 저항성이 있어 칼슘 재흡수에 영향을 주나 원위 세뇨관에서는 영향이 없이 부갑상샘호르몬의 작용이 유지되므로 부갑상샘저하증에 비해 중증도 및 치료 효과가 양호한 것으로 추정된다.

References

- 1) Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:664-73.
- 2) Shalitin S, Davidovits M, Lazar L, Weintrob N. Clinical heterogeneity of pseudohypoparathyroidism: from hyper- to hypocalcemia. *Horm Res* 2008;70:137-44.
- 3) Wang O, Xing XP, Meng XW, Xia WB, Li M, Jiang Y, et al. Treatment of hypocalcemia caused by hypoparathyroidism or pseudohypoparathyroidism with domestic-made calcitriol: a prospective and self-controlled clinical trial. *Chin Med J*

(Engl) 2009;122:279-83.

- 4) Mizunashi K, Furukawa Y, Miura R, Yumita S, Sohn HE, Yoshinaga K. Effects of active vitamin D3 and parathyroid hormone on the serum osteocalcin in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1988;82:861-5.
- 5) Burns J, Paterson CR. The value of serum 25-hydroxyvitamin D measurements in hypoparathyroid and pseudohypoparathyroid patients treated with calciferol. *Clin Biochem* 1986; 19:49-51.
- 6) Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol* 2000;10:29-33.
- 7) Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res* 2003;60 Suppl 3:87-95.
- 8) Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, et al. Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J* 2008;55:787-94.
- 9) Cervato S, Morlin L, Albergoni MP, Masiero S, Greggio N, Meossi C, et al. AIRE gene mutations and autoantibodies to interferon omega in patients with chronic hypoparathyroidism without APECED. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:630-6.
- 10) Vlaeminck-Guillem V, D'herbomez M, Pigny P, Fayard A, Bauters C, Decoulx M, et al. Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcitoninemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 3091-6.
- 11) Fischer JA, Egert F, Werder E, Born W. An inherited mutation associated with functional deficiency of the alpha-subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs in pseudo- and pseudopseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:935-8.
- 12) Gelfand IM, Hub RS, Shore EM, Kaplan FS, Dimeglio LA. Progressive osseous heteroplasia-like heterotopic ossification in a male infant with pseudohypoparathyroidism type Ia: a case report. *Bone* 2007;40:1425-8.
- 13) Agarwal C, Seigle R, Agarwal S, Bilezikian JP, Hyman JE, Oberfield SE. Pseudohypoparathyroidism: a rare cause of bilateral slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr* 2006;149: 406-8.
- 14) Kanatani M, Sugimoto T, Kaji H, Ikeda K, Chihara K. Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;144:263-9.
- 15) Inoue D. Difference in the therapeutic response to active vitamin D3 between PTH-deficient hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Calcium* 2007;17:1255-61.