The Korean Journal of Pathology
2006; 40: 1-8

종양성골연화증

박용구

경희대학교 의과대학 병리학교실

Oncogenic osteomalacia

Yong-Koo Park

Department of Pathology, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

An unusual and rare presentation of osteomalacia results from the paracrine effect of a localized bone or soft tissue neoplasm. In this syndrome, known as tumor induced osteomalacia or oncogenic osteomalacia, a neoplasm synthesizes and secretes a circulating compound, known as phosphatonin, which acts on the kidney leading to phosphate wasting. Oncogenic osteomalacia can be caused by a wide variety of neoplasm, although they are usually primary soft tissue or bone tumors. Most commonly the causative neoplasm is a benign or low -grade malignant vascular or fibrous tissue tumor. Complete removal of the offending neoplasm completely reverses the osteomalacia. If successful, the osteomalacia resolves. However, incomplete removal of the neoplasm necessitates treatment with phosphate and Vitamin D3 to ameliorate the skeletal disease.

Key Words : Osteomalacia; Phosphate; Vitamin D3; Neoplasm

책임저자 : 박 용 구
우 130-702 서울시 동대문구 회기동 1
경희의료원 병리과
전화: 02-958-8742
Fax: 02-957-0489
E-mail: ykpark@khmc.or.kr

종양성골연화증(oncogenic osteomalacia), 혹은 종양기원성 골연화증은 후천적으로 발생하는 저인산혈성구루병과 유전적 형태가 유사한 질환으로, 신장에서 인산염-소모를 특징으로 하는 부종양성 증후군이다. 1947년에 McCance[1]가 처음으로 기술했으나, 1959년이 되어서야 Prader (Fig. 1)에 의하여 종양이 이 질환의 기본원인이라고 밝혀졌다.[2] 이 첫 보고 후에, 많은 임상적, 실험적 연구로, 종양이 생산하는 체액성 요소들이 심한 생화학적 또는 형태학적으로 골격의 변화를 초래하는 종양성골연화증을 유발한다고 추측하게 되었다. 종양성골연화증은 매우 드문 질환으로, 약 130예 정도 보고되었다. 그 발병기전을 이해하는 것이 저인산혈증과 정상 인산염 항상성 기전을 이해하는데 도움이 된다.

본 론

종양성골연화증은 보통 50세 이후 성인에서 발견되지만 어느 연령에서도 발생할 수 있다. 임상적으로 이런 환자들은 장기간 지속되는 근육과 뼈의 통증을 호소한다. 이와 같은 증상들이 나타난 후 합병증으로 재발성 골절이 나타난다. 종양성골연화증을 가진 소아들은 구루성 질환의 특징인 걸음걸이이상, 성장장애, 골격기형 등과 같은 증상을 보인다. 이 대사성 증후군은 잠재기간(latent period)이 길다는 것이 특징으로, 증상이 발생한 때부터 정확하게 진단될 때까지 평균 2.5년 이상 걸린다.[3] 또한 진단이 된 후 원인 종양을 발견하는 데까지는 평균 5년이 걸린다.[4] 진단이 확실해질 때까지는 신장에서 인산염 소모성 증후를 유발하는 질환과 감별해야 한다. 그러므로 종양성골연화증 환자에서 저인산혈증과 뼈질환의 가족력이 없는지를 확실하게 찾아보는 것이 중요하다. 원인이 되는 종양을 발견하기 위해서는 자주 영상검사와 함께 광범위하고 연속적인 신체검사를 시행하는 것이 필요하다.

종양성골연화증의 생화학적 특징으로는 낮은 혈청 내 인산염과 인산뇨를 들 수 있다. 이러한 변화는 근위 신세뇨관에서 인산염의 재흡수가 감소되어 발생한다. 원래 저인산혈증에서는 칼시트리올[1,25$(OH)_2$D]이 증가하여야 하나, 이 종양성골연화증의 경우에서는 칼시트리올의 혈중치가 낮거나 비정상적으로 정상범위를 유지한다. 저인산혈증의 정도는 매우 심하여 보통 0.7-2.4 mg/dL 정도이다.[3] 그러나 혈청 칼슘과 25-수산화비타민 D는 대부분 정상이고, 간혹 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)만이 증가하여있다. 알칼리성 인산분해효소는 일반적으로 증가된다. 더 광범위하게 근위 신세뇨관의 결함이 있으면, 당뇨와 아미노산뇨가 동반된다. 골 조직검사상 무기질침착의 이상을 보인 심한 골연화증소견을 관찰할 수 있다. 신장의 인산염 소모와 칼시트리올 합성 이상으로 무기질 침착이 부족하게 되고, 골절이 유발된다.[3,5] 만약 치료하지 않으면 심한 골연화증으로 척추와 갈비뼈 뿐 아니라 장골의 골절도 유발되며 흉벽 기형과 호흡장애를 일으키게 된다.

Fig. 1. Andrea Prader. 23 December 1919-3 June 2001.

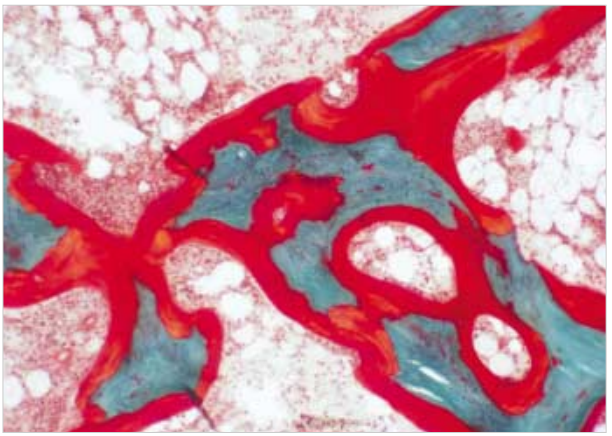

Fig. 2. Undecalcified bone section shows widened osteoid seam (red color), which is a characteristic histological finding in osteomalacia (green color: calcified bone) (undecalcified bone section, Goldner's modified Masson's trichrome staining).

진단검사의학적 소견으로는 종양성골연화증이 의심되는 환자를 평가할 때는 공복시 혈청 인산, 칼슘, 알칼리성 인산분해효소, 크레아티닌, PTH, 혈청 1,25(OH)$_2$D의 혈중치를 측정해야 한다. 추가적으로, 24시간 소변으로 인산염, 크레아티닌, 칼슘, 아미노산, 포도당도 측정한다. 신세뇨관의 인산염 청소율을 알기 위해 신세뇨관의 인산염 재흡수에 대한 역치(tubular reabsorption of phosphate, TRP)를 계산한다. 진단이 쉽지 않을 때에는 조직검사를 위해 테트라사이클린으로 표지된 장골능 골생검이 필요하다. 조직검사상, 무기질침착이 지연되어 유골면이 현저하게 증가되어 나타난다(Fig. 2).

영상검사상 전신 단순촬영으로는 골연화증을 나타내는 소견으로 전신적인 골감소증, 가상골절, 엉성한 잔기둥을 볼 수 있다. 종양성골연화증을 가진 소아에서 방사선 촬영을 하면 골단이 확대되어 나타나고, 그 밖의 구루병의 특징을 볼 수 있다.[99]테크네슘 신티그래피에서는 전반적인 골격의 섭취율, 즉 "superscan"과 골절부위의 국소적인 섭취율이 특징이다. 일반적으로, 단순촬영은 골연화증의 특징을 보인다. 그러나, 이런 방법들로 골연화증의 근본 원인을 감별하는 것은 불가능하다.

치료를 위해서는 종양을 완전히 절제하여야 하므로, 종양성골연화증에서 문제를 일으킨 종양을 발견하고, 종양이 어디에 발생하였는가를 확인하는 것이 필수적이다. 그러나, 이 증후군을 일으키는 간엽성 종양들은 흔히 크기가 작고, 성장이 느리며, 또한 해부학적으로 특이한 장소에 발생하므로, 전통적인 영상 기술로는 종양을 발견하지 못하는 경우가 자주 있다. 생체 외의 연구에서 많은 간엽성 종양들이 소마토스타틴 수용체(somatostatin receptors, SSTR)[6]를 발현한다는 것이 보고되고 있기 때문에 ^{111}In-pentetreotide 신티그래피(옥트레오타이드 스캔), 즉 방사선 표지된 소마토스타틴 유사체를 이용하는 주사 기술로 종양성골연화증을 가진 몇몇 환자에서 이 종양들을 성공적으로 발견한 보고가 있다.[4,7] SSTR을 발현하는 간엽성 종양들은 종양성골연화증에서만 나타나는 것이 아니므로 철저한 영상검사를 시작하기 전에 이 증후군에 대한 조심스런 생화학적 확진이 필요하다.[6]

자기공명영상 또는 컴퓨터 단층촬영과 같은 전통적인 영상검사에선 종양이 전신에 분포된 것이 발견되었어도, 종양성골연화증에서 흔히 원인이 되는 종양이 머리 쪽과 사지에서 자주 발견되므로 세심한 주의가 필요하다.

감별진단으로는 종양성골연화증과 유사한 임상증상을 보이는 일반적인 골연화증과는 다르게, 종양성골연화증 환자들은 혈청 칼슘, 혈청 25-수산화비타민 D, PTH, 요산뇨(감소된 TRP)는 정상범위에 속한다. 그러나, 종양성골연화증은 생화학적으로 X 염색체 연관성 저인산혈성 구루병(X linked hypophosphatemic rickets, XLH), 보통염색체우성 저인산혈성 구루병(autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR)과 같은[8] 저인산혈성 구루병의 몇몇 유전적 형태와 구분이 되지 않는다. XLH와 ADHR 환자들은 다양한 연령대에 발생하기 때문에 저인산혈증을 가진 환자에서는 가족력이 중요하다. 종양성골연화증은 대체적으로 수년이 지나야 원인이 되는 종양이 발견되는 경우가 흔하다. 그러므로 종양성골연화증과 저인산혈성, 비타민 D 저항성 구루병의 유전적 형태 사이의 구분이 어렵다. 혈청 섬유모세포성장인자(fibroblast growth factor, FGF)-23은 일반적으로 종양성골연화증 환자에서 증가되어 있지만 일부 XLH환자에서도 증가되어 있다. 혈청 FGF-23이 정상이라고 해서 종양성골연화증이 아니라고 할 수는 없다.[9,10] 종양성골연화증의 진단은 원인이 되는 종양을 발견하고 그 종양을 완전히 절제한 후에 증후군이 사라져야 가능하다. XLH와 ADHR에서 결함이 있는 PHEX와 FGF-23 유전자에 대한 유전학적 검사는 정확한 진단이 필요할 때 도움이 될 수 있다.[11]

다른 유전성 신장 인산염-소모성 증후군, 고칼슘뇨증을 동반한 유전성 저인산혈성 구루병(hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, HHRH)은 뼈 통증, 골연화증, 근쇠약증과 같은 특징들이 임상적으로 종양성골연화증과 유사하지만,

생화학적 검사로 쉽게 구분할 수 있다. 두 가지 증후군 모두 신장의 인산 재흡수가 감소되어서 생긴 저인산혈증이 특징이다. 그러나 HHRH 환자들은 칼시트리올이 상승되어 있고 고칼슘뇨증을 보여 종양성골연화증, XLH, ADHR과 구분할 수 있다.[8,12]

최근에, 신장의 인산염 소모에 의해 이차적으로 저인산혈증과 골감소증, 신결석증을 보인 두 환자에서, 신장형 IIa 나트륨-인산염 협동운반체 유전자(sodium-phosphate co-transporter gene: NPT-2)의 이형접합체, 우성저해성, 변이가 발견되었다. 종양성골연화증에서 현저하게 보이는 뼈 통증과 근쇠약증의 증상은 NPT-2 변이를 가진 경우에서는 발견되지 않는다. 또한 이런 환자에서는 고칼슘뇨증과 칼시트리올의 상승이 관찰되어 종양성골연화증 환자들과 쉽게 감별할 수 있다.[13]

병리학적으로 종양성골연화증과 관련 있는 중배엽 종양의 특징은 성장이 느리고, 복합적이며, 여러 조직학적 소견을 보여 그 특징에 따라 네 가지 군으로 나눌 수 있다: 1) 인산뇨성 중배엽 종양, 혼합성 결합조직형(phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue type, PMTMCT), 2) 골모세포종 유사 종양, 3) 골 형성 섬유 유사 종양, 4) 비골형성 섬유 유사 종양[14]이다. PMTMCT 아형이 가장 흔하며 종양성골연화증에 관련된 간엽성 종양의 거의 70-80%를 차지한다.[14,15] 육안적으로 이러한 간엽성종양은 노란 황회색의 종괴로서 흔히 석회화부위와 때로는 골형성을 동반하기도 한다(Fig. 3). 현미경 소견상 가장 특징적인 소견은 비교적 균일하며, 작은소세포 암종보다는 약간 크기가 큰 종양 세포가 미만성으로 증식하고 있으면(Fig. 4), 부위에 따라서 방추세포, 파골세포유사한 거대세포가 출현하고(Fig. 5), 혈관외피종양과 유사한 풍부한 모세혈관부위가 관찰된다(Fig. 6). 경우에 따라서는 다양한 모양의 석회화한 기질(Fig. 7)이 관찰되기도 하는데, 이러한 소견은 종양성골연화증을 특별한 임상병력 없이도 진단하는데 조직학적으로 많은 도움을 주는 소견 중 하나이다. 연골 유사 기질, 화생뼈의 혼합물이며 연부조직과 뼈에 똑같이 발생한다. 일반적으로 양성이지만, PMTMCT의 악성형도 보고되었다.

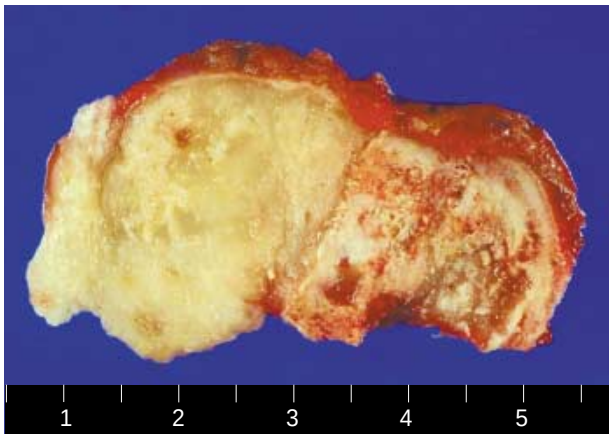

Fig. 3. Cut surface of the phosphaturc mesenchymal tumor shows gray white solid appearance with foci of bone formation with calcification.

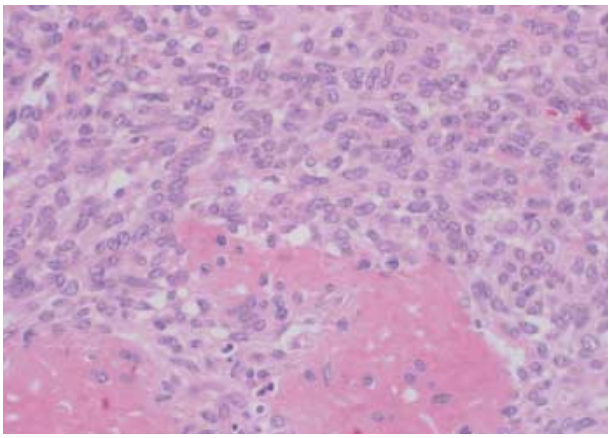

Fig. 4. Photomicrograph of the phosphaturic mesenchymal tumor showing monotonous spindle cells having ovoid nuclei with fine chromatin pattern.

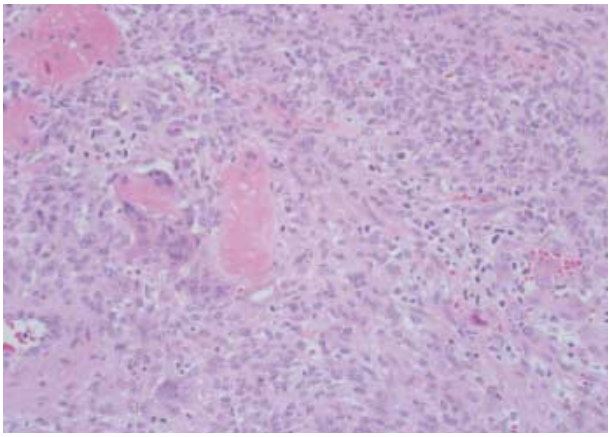

Fig. 5. There are numerous osteoclastic type giant cells in phosphaturic mesenchymal tumor.

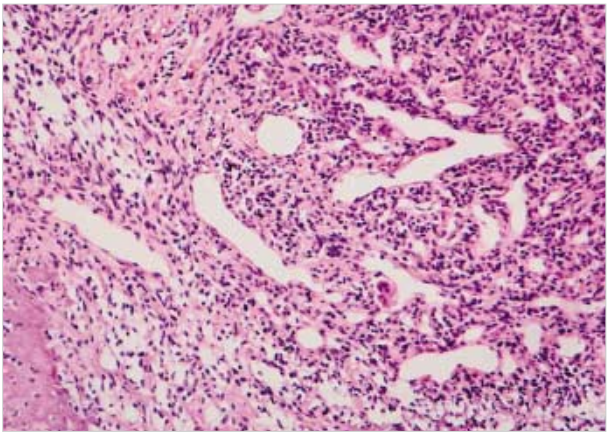

Fig. 6. One of the characteristic histological findings is hemangiopericytic vascular pattern.

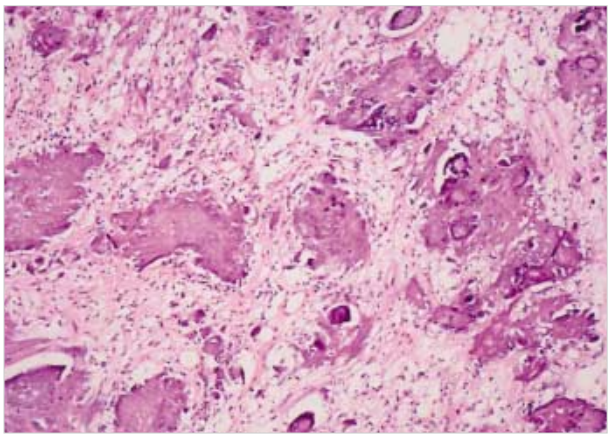

Fig. 7. There are flocculated calcification.

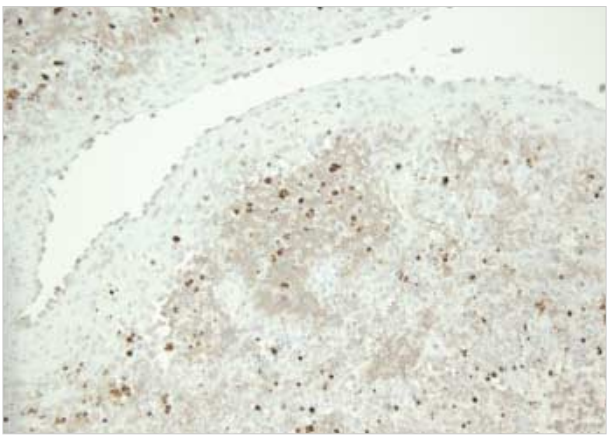

Fig. 8. Immunohistochemical staining using fibroblast growth factor 23, there are some positive staining cells.

이런 종양은 FGF-23을 풍부하게 발현하여 면역탁본법[18]과 면역조직화학법[15,19]으로 FGF-23단백을 증명할 수 있다(Fig. 8). 보고에 따라서, PMTMCT종양 21예 중 17예에서 FGF-23단백 발현을 검출 가능했다고 보고하고 있다.[15] 방추세포 내의 과립형 세포질은 가장 잘 염색되며 FGF-23의 근원으로 간주된다. 특히 이 간엽성 종양의 경우는 크기가 작고, 성장이 더디며, 우리 신체의 체간부에서 주로 발견된다. 장골, 비인두, 부비동, 사타구니[4]와 같이 다양한 해부학적 위치에서 발견되었지만 이 종양들은 사지와 팔다리 뼈에 가장 흔히 발생한다.[15] 종양이 발생한 부위를 정확하게 찾아내는 일은 대부분 오래 걸리고 고된 일이긴 하지만, 일단 발견된 후에는, 해부학적으로 종양에 접근하기가 용이하지 않아 완전한 절제가 어렵다. 성공적인 종양 발견을 위해서는 세심한 신체검사와 경과관찰 및 주기적인 영상검사가 필요하다.

종양성골연화증이 대체적으로 양성 간엽성 종양에 의해 생기기는 하지만, 이 증후군은 다양한 암종,[20,21] 신경섬유종증,[22] 선모반증후군과도 동반된다. 골에 발생하는 여러 종양 또는 종양성 병변에서도 종양성골연화증이 동반되는데, 섬유성이형성증이 가장 흔하며, 그다음으로 혈관외피세포종, 그외에도 골육종, 연골아세포종, 거대세포종[23]과도 관련이 있다. 병변의 다원성과 전체 종양을 완전하게 절제하지 못하는 경우로 인해 몇몇 경우에서는 수술 후 생화학적 방사선학적 호전을 말하는 것은 불가하다.[22,24] 병태생리적으로 통상 X 염색체, 보통염색체 우성 저인산혈성 구루병의 발견과 종양성골연화증과 관련된 종양에서 새로운 인산염-조절 유전자의 발견으로, 지난 수년간 유전성, 후천성 저인산혈증에 대해 분자적 생화학적으로 괄목할 만한 성과를 이루었다. 그 중 첫째, 이중 결함으로, 신장 인산염 소모와 비정상적 비타민 D 대사와 연관하여, 종양성골연화증의 기초적인 병태생리는, 비타민 D 합성 결함이 저인산혈증에 대한 반응인 칼시트리올의 보상적 상승을 둔하게 하고 또한 신장의 인산염 재흡수를 억제함으로써 이차적으로 발생하는 저인산혈증이다. 현저한 저인산혈증은 근육통과 쇠약, 골연화증, 골절을 야기한다. 실험적으로, 중배엽 종양이 생산하는 체액성 요소, 즉 "포스파토닌"이 종양성골연화증에서 발견되는 생화학적, 골격의 결함을 유발한다. 종양 추출물은 생체 밖에서 인산염의 수송을 억제할 수[25-29] 있고 생체 내에서 인산뇨와 저인산혈증을 일으킨다.[30] 이종 이식된 종양에서 얻어진 추출물은 배양된 신장세포에서 신장의 25-수산화비타민 D-1-α-수산화효소 활성을 억제한다.[31] 이 후, 종양 조직을 완전하게 절제한 후에는, 혈청 인산염과 칼시트리올이 정상화되고, 신장의 인산염 소실은 역전되며, 마침내는, 골의 재무기질침착이 일어난다.

둘째, FGF-23으로서 과거 몇몇 보고에서는 종양배양 또는 종양 추출물이 인산염 운반을 억제한다고 하였으나, 배양한 종양세포가 천천히 자라고 배양과정에서 인산염의 배출을 억제하는 활성이 쉽게 사라지기 때문에, 이런 종양에 의해 생산되는, 인산뇨를 유발하는 물질의 동정이 어려웠다. 종양성골연화 종양에서 높게 발현되는 유전자를 조사한 결과, 몇몇의 연구자들은,[17,43,44] 이런 종양에서 생산되는, 인산뇨 유발물질로 생각되는 몇 개의 후보 유전자를 발견하였다. 이런 유전자 중 하나가 FGF-23으로, FGF-23은 새로운 FGF로서 보통염색체우성 저인산혈성 구루병에서 위치적 클로닝으로 발견된 결함 유전자와 동시에 발견되었다.[34] 종양성골연화증 종양에서는 FGF-23이 비교적 높게 발현되나,[17,18,33] 정상 조직에서는 낮은 정도로 나타난다.[34]

적합한 배지와 정제된 FGF-23은 신장 근위 세뇨관 상피세포의 모형인 주머니쥐 신장 세포(opossum kidney cells: OK)에서 인산염의 수송을 억제할 수 있다.[16,35] FGF-23을 쥐에 주입하면, 혈청 인산염은 감소되고 인산의 배출률은 증가한다.[33,36] 쥐에 FGF-23 진핵 형질전환 된 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO)세포 이종이식을 한 후 일정 기간이 지나면, 신장의 인산염 청소율은 증가되면서 저인산혈증을 나타내며 골 무기질침착이 감소되고 혈중 칼시트리올의 감소와 함께 신장 25-수산화비타민 D-1-α-수산화효소의 발현이 감소된다.[33] FGF-23이 과도 발현되게 형질전환 된 쥐는 사람의 종양성골연화증과 유사하게 생화학적, 골격의 이상을 나타낸다.[37] 거꾸로, FGF-23이 부

족한 쥐는 고인산혈증, 칼시트리올의 상승, 고칼슘혈증의 생화학적인 이상과 함께, 성장지연과 일찍 죽는 양상을 보인다.[37]

사람의 혈청에서도 혈중 FGF-23이 측정된다.[9,10] 종양성골연화증을 가진 개개인에서 FGF-23의 혈중농도가 높지만 종양을 완전 절제한 후에는 급격하게 감소한다. 그러나, 종양성골연화증을 가진 어떤 사람에서는 정상이거나 단지 약간만 상승되어 나타나는데 이는 "포스파토닌"이 균일하게 존재하지 않음을 알 수 있다. 좀더 중등도이긴 하지만 XLH에서도 혈청 FGF-23이 상승되어 나타난다.[9,10]

FGF-23은 또한 ADHR의 발병기전에 중요하다. 4개의 관련이 없는 ADHR 가족 내에 이환 된 구성원에서 176 또는 179 자리에 두 개의 아르기닌 잔기 중 하나에서 과오돌연변이가 발견되었다.[34] 이 과오돌연변이의 집단은 활성형 변이이다. 이렇게 변이된 아르기닌 잔기는 공통 프로단백질 전환효소 절단 RXXR 모티프에 위치하고 있어, FGF-23의 분해를 막고 그 결과로 FGF-23 작용을 지속시키며 항진시킨다.[16,36,38] 또한 이런 FGF-23은 자연적인 FGF-23보다 Npt-2 유전자 발현과 25-이수산화비타민 D-1-α 수산화효소 단백을 감소하는 능력[39]면에서 생물학적으로 더 강력하게 작용한다.[39,40]

여러 실험을 통해서, FGF-23이 XLH의 발병기전에 중요한 열쇠가 된다고 알려져 왔다. XLH는 M13메탈로프로테아제 효소를 코드화하는, PHEX유전자의 변이에 의해 발생한다.[41] XLH의 발병기전에 있어서, 내재성 조골세포 결함[42]과 체액성 요소[43-45] 등을 통하여, PHEX의 기질이 종양성골연화증을 일으키는 체액성 요소의 하나라고 간주된다. PHEX의 내인성 기질은 알려져 있지 않다. 그러나 실험적 증거의 우위 면에서 보면, 모든 연구자들이 동의하는 것은 아니지만,[47] FGF-23이 PHEX에 의해 절단된다고 생각된다.[16,46]

FGF-23이 별개의 세 가지 신장의 인산염 소모 질환에서 중요한 역할을 한다는 것은 명백하다. 종양성골연화증에서, 종양은 FGF-23을 생산하며 FGF-23은 근위 신세뇨관에서 인산염의 초기의 세뇨관 재흡수와 25-수산화비타민 D-1-α-수산화효소를 억제시켜 저인산혈증과 골연화증을 야기한다. ADHR에서, FGF-23은 변이로 인해서 생물학적 활성이 증가되고, 단백분해에 대한 저항을 가지게 되며, 마찬가지로, 저인산혈증, 인산뇨, 골 기형, 구루병을 일으키게 된다. XLH에서 PHEX는 변이가 일어나고 그 결과 기질로 생각되는 FGF-23을 자를 수 없게 되어, FGF-23이 혈중에 축적되므로 근위 신세뇨관에서 인산뇨를 유발한다. FGF-23이 이런 드문 신장의 인산염 소모성 질환에서만 중요한지, 그렇지 않으면 생리학적 인산염 항상성의 중요한 조절인자인지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

셋째, 다른 "포스파토닌" 물질들 중 두 번째 "포스파토닌" 후보로서 곱슬머리 관련 단백4 (frizzled related protein 4, sFRP4)을 들 수 있다.[48] FRPs는 유인 수용체로서 작용해서 Wnt 신호전달을 방해하는 물질 중 하나이다. Wnt 신호전달은 특히 골격과 신장의 발달에 중요하다. 최근의 연구에 따르면, 골 질량 증가에 관련된 아래 두 가지 질환이 공동수용체인 LRP5를 통한 Wnt 신호전달의 활성 또는 억제와 관련되어 있었다. LRP5의 활성변이는 보통염색체 우성 높은 골 질량 형질을 유발하고,[49,50] 반면에 LRP5의 무수한 억제변이는 골다공증 가성신경아교종 증후군에서 발견되었다. 그러므로 Wnt 신호전달의 조절이, 무기질 이온 항상성을 포함한, 골 질량의 결정요인을 조절하는데 중요하다. sFRP4가 인산뇨를 유발할 수 있다는 몇몇 보고가 있다. sFRP4는 배양한 신장 상피세포에서 인산염의 수송을 억제한다. 그리고 큰 쥐와 작은 쥐에 융합시켰을 때 인산의 배출률을 감소시키며, 장기간 노출시켰을 때, sFRP4는 저인산혈증에 의해 야기되는 25-수산화비타민 D-1-α-수산화효소의 보상성 증가가 둔화된 저인산혈증을 일으킨다. sFRP4가 종양성골연화증 환자의 혈청에서 증가되어 있는지는 현재 알려져 있지 않다.

또 다른 포스파토닌 후보는 기질 세포 외 인당단백질(matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE)/오스테오레귤린으로, 최근에, 세포 외 기질 단백의 구조적 특성을 나타내고 골수와 분화된 골모세포에서 높게 발현되는 분비단백으로 알려졌다.[32] 세 가지 독립적인 연구에서 MEPE가 종양성골연화증과 관련된 간엽성 종양에서 높게 발현된다고 보고하고 있다.[17,32,33] MEPE-결함 쥐는 골 무기질침착이 증가하고, 그로 인해 골 밀도가 증가된 반면, 종양성골연화증에서 MEPE가 과도발현 된 경우에 골 무기질 침착이 잘 이루어지지 않는 것은, MEPE가 골 무기질침착의 중요한 억제 조절인자라는 것을 시사한다. 현재로서는, MEPE가 직접적으로 인산염 수송을 억제한다는 증거는 없다. 그러나 MEPE가 PHEX의 기질일 수도 있다고 보고하고 있다.[46]

이 종양성골연화증의 최종적인 치료는 종양을 완전히 절제하여 빠르게 생화학적인 변화를 교정하고 골의 재무기질화를 유발하게 하는 것이다. 그러나, 종양성골연화증이 진단된 후에도 종양을 찾을 수 없거나 부분적으로 절제된 채로 남아 있을 수 있다. 전립선 암처럼 종양성골연화증과 함께 악성종양이 존재하는 경우, 완전한 절제는 불가능할 수 있다. 그러므로 많은 경우 이 질환의 내과적 치료가 필요하다.

현재 실제로는 칼시트리올과 함께 인산을 공급하면서 종양성골연화증을 치료하고 있다. 인산을 공급함으로써, 진행되고 있는 신장의 인산 소모를 줄이고, 칼시트리올의 공급하여 불충분한 신장의 1,25-이수산화비타민 D의 생산을 되돌리고 위장관의 인산염재흡수를 항진시킨다. 일반적으로 환자들에게 인산염(2 g/day)과 칼시트리올(1-3 μg/day)을 나누어 공급하면서 치료한다.[3] 어떤 경우에는, 칼시트리올만 주는 것으로도 종양성골연화증에서 나타나는 생화학적인 이상을 호전시키고 골연화증을 치료하기도 한다. 증상을 호전시키고, 공복시 인산을 낮은 정상범위로 유지시키고, 알칼리성 인산분해효소를 정상화시키며 이차적 부갑상선 기능항진증을 조절하고 고칼슘혈증이나 고칼슘뇨증이 유발되지 않도록, 치료와 약물의 용량을 조절해야 한다. 적절한 치료를 한다면, 근육과 뼈의 통증을 호전시키고 골연화증도 나아질 수 있다.

고용량의 칼시트리올과 인산치료에 의한 합병증을 감시하는 것도 예기치 않던 고칼슘혈증, 신석회화증, 신결석증을 예방하기 위해 중요하다. 부갑상선 자율성이 종양성골연화증의 몇 가지 경우에만 보고되었지만, 사실 인산치료가 부갑상선 기능에 자율성이 생기도록 자극하기 때문에, 실제적인 발생률은 인산치료(단독 또는 비타민D와 함께)가 길어질수록 높을 것이다. 치료의 안전성과 효율성을 알아보기 위해 3-6개월 간격으로 혈청과 소변의 칼슘, 신기능, 부갑상선 상태를 감시하는 것이 좋다.

생체 외와 생체 내에서 옥트레오타이드는 많은 신경내분비 종양에 의한 호르몬 분비를 억제한다고 보고되어 왔다. 몇몇 간엽성 종양에서 옥트레오타이드에 결합하는 SSTRs가 발현된다는 사실은 종양성골연화증과 남아있는 종양이 있는 몇몇 환자들에서 옥트레오타이드로 치료를 시도하는 이론적 근거가 된다. 한 예에서 옥트레오타이드 50-100 μg을 피하로 하루 세 번 치료할 경우, 저인산혈증이 교정되고 인산뇨가 호전되었으며 알칼리성 인산분해효소가 감소되었다.[7] 그러나, 두 명의 다른 환자에서는 200 μg을 하루 세 번 8주 동안 치료했지만 혈청 인산과 칼시트리올은 증가하지 않았고 세뇨관의 인산염 재흡수도 여전히 감소되어 있었다.[4] 종양성골연화증에서 옥트레오타이드 치료는 제한적이고 혼합된 경험이 보고되기 때문에, 현재의 내과적 치료에 반응하지 않는 매우 심한 환자에서 시도해 보아야 할 것이다.

결 론

종양성골연화증은 매우 드문 질환으로 저혈인산염, 신장으로 인산염의 소실, 저혈청 비타민 D3을 임상적 특징으로 한다. 종양에서 인산염을 소변으로 많이 빠져나게하는 물질을 분비하여, 전체적으로 신체내에 인삼염이 감소하게 되고, 골연화증이 발생하게 된다. 조직학적으로 종양은 주로 간엽성 종양으로, 다양한 형태학적 소견을 보이고 있으나, 대표적인 조직학적 소견으로는 특징적인 혈관외피세포종양과 유사한 혈관 변화와, 간엽세포의 변화, 석회화, 파골세포성거대세포가 나타나는 것이다. 최근에 종양에서 인산염의 소변에 분비를 촉진하는 물질인 FGF-23이 증명이 되어, 이 FGF-23이 종양의 주된 원인 물질의 하나라고 밝혀졌다. 종양성골연화증의 치료는 원발종양을 완전하게 제거하는 것이나, 간혹 종양을 완전하게 제거하지 못하는 경우 인산염이나, 비타민D3의 추가적인 치료법이 사용되고 있다. 이 종설에서는 이러한 종양의 병태생리 및 조직학적 소견과 치료에 관하여 문헌고찰과 함께 고찰하였다.

참고문헌

1. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. Q J Med 1947; 16: 33-46.
2. Prader A, Illing R, Uehlinger RE, Stalder G. Rachitis infolge knochentumors (Rickets caused by bone tumors). Helv Pediatr Acta 1959; 14: 554-65.
3. Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia. In: Favus MJ (ed.) Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999; 331-7.
4. Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, *et al.* Localization of mesenchymal tumors causing oncogenic osteomalacia with somatostatin receptor imaging. Lancet 2002; 359: 761-3.
5. Kumar R. Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. Bone 2000; 27: 333-8.
6. Reubi JC, Waser B, Laissue JA, Gebbers JO. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in human mesenchymal tumors: in vitro identification. Cancer Res 1996; 56: 1922-31.
7. Seufert J, Ebert K, Muller J, *et al.* Octreotide theraphy for tumor-induced osteomalacia. N Engl J Med 2001; 345: 1883-8.
8. Jan de Beur SM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2467-73.
9. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, *et al.* Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4957-60.
10. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, *et al.* Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med 2003; 348: 1656-63.
11. Gene Testing for XLH (PHEX) and ADHR (FGF-23) are Commercially Available. Available online at www.genedx.com and www.medichecks.com. Accessed on June 17 2003.
12. Teider M, Modai D, Samuel R. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. N Engl J Med 1985; 312: 611-7.
13. Prie D, Huart V, Bakouh N, *et al.* Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. N Engl J Med 2002; 347: 983-91.
14. Weidner N, Santa CD. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. Cancer 1987; 59: 1442-54.
15. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Weiss SW. The Phosphaturic Mesenchymal Tumor Study Group, Most Phosphaturic mesenchymal tumors are a single entity: An analysis of 31 cases. Mod Pathol 2003; 16: 21A.
16. Bowe A, Finnegan R, Jan de Beur SM, *et al.* FGF-23 Inhibits phosphate transport in vitro and is a substrate for the PHEX endopeptidase. Biochem Biophys Res Commun 2001; 284: 977-81.
17. Jan de Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, *et al.* Tumors associated

with oncogenic osteomalacia express markers of bone and mineral metabolism. J Bone Miner Res 2002; 17: 1102-10.
18. White KE, Jonsson KB, Carn G, *et al.* The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypepide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 497-500.
19. Larsson T, Zahradnik R, Lavigne J, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Immunohistochemical detection of FGF-23 protein in tumors that cause oncogenic osteomalacia. Eur J Endocrinol 2003; 148: 269-76.
20. Lyles KW, Berry WR, Haussler M, Harrelson JM, Drezner MK. Hypophosphatemic osteomalacia: Association with prostatic carcinoma. Ann Intern Med 1980; 93: 275-8.
21. Shaker JL, Brickner RC, Divigi AB, Raff H, Findling JW. Case report: Renal phosphate wasting, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, and ectopic corticotrophin production in small cell carcinoma. Am J Med Sci 1995; 310: 38-41.
22. Saville PD, Nassim JR, Sstevenson FH. Osteomalacia in von Recklinghausen's neurofibromatosis: Metabolic study of a case. Br Med J 1995; 1: 1311-3.
23. Park YK, Unni KK, Beabout JW, Hodgeson SF. Oncogenic osteomalacia: a clinicopathologic study of 17 bone lesions. J Korean Med Sci 1994; 9: 289-98.
24. Ivker R, Resnick SD, Skidmore R. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets, precocious puberty, and the epidermal nevus syndrome. Arch Dermatol 1997; 133: 1557-61.
25. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, *et al.* Brief report: Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. N Engl J Med 1994; 330: 1645-9.
26. Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG, Holden J, Anderson DW, Bondy GP. Oncogenic osteomalacia: Evidence for a humoral phosphaturic factor. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1628-34.
27. Nelson AE, Namkung HJ, Patava J, *et al.* Characteristics of tumor cell bioactivity in oncogenic osteomalacia. Mol Cell Endocrinol 1996; 124: 17-23.
28. Rowe PS, Ong AC, Cockerill FJ, Goulding JN, Hewison M. Candidate 56 and 58 kDa protein (s) responsible for mediating the renal defects in oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. Bone 1996; 18: 159-69.
29. Jonsson K, Mannstadt M, Miyachi A, *et al.* Extrats from tumors causing oncogenic osteomalacia inhibit phosphate uptake in opossum kidney cells, J Endocrinol 2001; 169: 613-20.
30. Popovtzer MM. Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia (TIO): Evidence for a phosphaturic cyclic AMP-independent action of tumor extract. Clin Res 1981; 29: 418A.
31. Miyauchi A, Fukase M, Tsutsumi M, Fuhita T. Heman-giopericytoma-induced osteomalacia: Tumor transplantation in nude mice causes hypophosphatemia and tumor extrats inhibit renal 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity. J Clin Endocrinol Metab 1998; 67: 46-53.
32. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, *et al.* MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. Genomics 2000; 67: 54-68.
33. Shimada T, Mizutani S, Muto T, *et al.* Cloning and characterization of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 6500-5.
34. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF-23. Nat Genet 2000; 26: 345-8.
35. Yamashita T, Konishi M, Miyake A, Inui Ki, Itoh N. Fibroblast Growth Factor (FGF)-23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of themitogen-activated protein kinase pathway. J Biol Chem 2002; 27: 28265-70.
36. Shimada T, Muto T, Urakawa, *et al.* Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophophatemia in vivo. Endocrinology 2002; 143: 3179-82.
37. Shimada T, Mizutani S, Kakitani M, *et al.* Targeted ablation of FGF-23 causes hyperphophatemia, increased 1, 25-dihydroxyvitamin D level and severe growth retardation. J Bone Miner Res 2002; 17: S168.
38. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets mutations stabilize FGF-23. Kidney Int 2001; 60: 2079-86.
39. Bai XY, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R 176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. J Biol Chem 2003; 278: 9843-9.
40. Saito H, Kusano K, Kinosaki M, *et al.* Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na+-dependent phosphate co-transport activity and lalpha, 25-dihydroxyvitamin D3 production. J Biol Chem 2003; 278: 2206-11.
41. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Nat Genet 1995; 11: 130-6.
42. Ecarot-Charier B, Glorieux FH, Travers R, Desbarats M, Bouchard F, Hinek A. Defective bone formation by transplanted Hyp mouse bone cells into normal mice. Endocrinology 1988; 123: 768-73.
43. Meyer RA Jr. Meyer MH, Gray RW. Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. J Bone Miner Res 1989; 4: 493-500.
44. Nesbitt T, Coffman TM, Griffiths R, Drezner MK. Cross transplantation of kidneys in normal and Hyp mice: Evidence that the Hyp

phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect. J Clin Invest 1992; 89: 1453-59.
45. Lajeunesse D, Meyer RA, Hamel L. Direct demonstration of a humorally mediated inhibition of of renal phosphate transport in the Hyp mouse. Kidney Int 1996; 50: 1531-8.
46. Campos M, Couture C, Hirata IY , *et al.* Human recombinant PHEX has a strict S1' specificity for acidic residues and cleaves peptides derived from FGF-23 and MEPE, Biochem J 2003; 373: 271-9.
47. Guo R, Lui S, Spurney RF, Quarles LD. Analysis of recombinant Phex: An endopeptidase in search of a substrate. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: E837-47.
48. Schiavi SC, Moe OW. Phosphatonins: A new class of phosphate-regulationg proteins. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11: 423-30.
49. Boyden LM, Mao J, Belsky J, *et al.* High bone density due to a mutation in LDL receptor related protein 5. N Engl J Med 2002; 346: 1513-21.
50. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, *et al.* A mutation in the LDL receptor related protein 5 gene results in the autosomal dominant high bone mass trait, Am J Hum Genet 2002; 70: 11-9.