

쌍태임신 중 일측 태아에서 산전초음파로 진단된 재발성 골형성부전증 Type II 1예

포천중문의과대학 산부인과학교실 강남차병원, 연세대학교 의과대학 산부인과학교실*

강진희 · 조한별* · 김지연 · 박지현 · 원형재 · 장성운 · 차동현

Prenatal Ultrasonographic Diagnosis of Recurrent Osteogenesis Imperfecta Type II in Twin Pregnancy

Jin Hee Kang, M.D., Han Byoul Cho, M.D.*, Ji Youn Kim, M.D., Ji Hyun Park, M.D.,
Hyung Jae Won, M.D., Sung Woon Chang, M.D., Dong Hyun Cha, M.D.,

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Pochon CHA University, Seoul, Korea

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heterogenous group of genetic disorders with increased bone fragility, low bone mass and other connective-tissue abnormalities. OI type II is lethal in the perinatal period and the incidence is estimated at 0.19/10,000 births. The recurrence risk of OI type II as a result of parental mosaicism is generally low. We recently experienced a case of recurrent OI type II in utero by ultrasonogram in second baby of twin pregnancy. We report a case with the review of the literature.

Key words: Osteogenesis imperfecta, Musculoskeletal malformation, Prenatal diagnosis, Ultrasonogram, Germline mosaicism

서 론

골형성부전증은 제1형 콜라겐 (type I collagen) 형성에 관여하는 유전자의 이상에 의해 다양한 표현형으로 발현하는 교원질 질환군으로 여러 장기에 영향을 미치나 주로 골격의 변형을 유발하는 매우 드문 질환이다. 임상증상에 따라 4개의 아형¹으로 분류한 것에서 최근에는 7개의 아형²으로 분류하고 있고, 전체 질환군의 발생률은 0.4/10,000 생존출생이고 그 중 가장 치명적인 아형인 type II는 0.19/10,000 생존출생으로 보고되고 있다.³ 임상증상은 빈번한 골절 및 사지변형 등의 골 취약성을 주 병변으로 하고 안구의 청색공막, 난청, 치아 발육부진, 관절의 이상

이완 등의 다양한 양상을 보인다. 최근 연구에 따르면 재발이 배선 섞임증 (germline mosaicism)에 의해 일어나고,^{9,10} 이때 재발률은 2-7%로 보고하고 있다.^{4,8}

본 저자들은 골형성부전증 태아의 임신기왕력이 있는 쌍태임신산모의 일측 태아에서 제태연령 17주 6일에 시행한 산전 초음파상 골형성부전증 type II를 진단하고 추적치료 한 경험을 하였기에, 이를 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 최○의, 33세

산과력 : 0-1-0-0

최종 월경일 : 2004년 04월 04일

분만 예정일 : 2005년 01월 11일

접수일 : 2007. 3. 15.
주관책임자 : 차동현
E-mail: dockang@hotmail.com

월경력 : 초경은 14세, 주기는 40-80일형으로 불규칙하였으며, 지속기간은 15일로 길고 출혈량은 중등도미만이고 월경통은 없었다.

가족력 : 환자와 남편의 가족력 중 기형아 출산의 과거력이나 유전적 질환 등의 특이한 사항은 없었다.

과거력 : 환자는 1999년 28세에 결혼하여 1999년 11월 30일 자궁내임신 20주 2일에 태아의 골형성부전증 진단하에 질식분만으로 치료적 임신 중절하였으며, 그 외 방사선 조사력이나 특이병력 없었다.

현병력 : 이차적 불임으로 개인 산부인과 병원에서 배란촉진제 치료 후에 쌍태임신하여, 최종월경일 2004년 4월 4일, 분만예정일 2005년 1월 11일로 임신 중 방사선 조사나 약물복용 및 그 외 특이한 신체이상은 없었다. 제태연령 17주경 산전 진찰 받던 산부인과 병원에서 시행한 초음파상에 일측 태아의 사지 이상소견으로, 2004년 8월 9일 (제태연령 17주 6일) 본원 산부인과 외래에 방문하였다.

초진소견 : 전신상태는 양호하였고 의식은 명료하였으며 체중은 임신전 40 kg이고 내원시는 45.3 kg, 신장은 151 cm, 혈압은 114/67 mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 80회, 호흡수 24회였다. 자궁저고는 19 cm, 내진상 자궁경부는 개대되지 않았고, 수액성 분비물은 보이지 않았다.

검사소견 : 혈액 검사상 혈액색소치 10.5 g/dl, 적혈구용적 31.8%, 백혈구치 12,630/mm³, 혈소판 333,000/mm³이었고, 매독반응검사, 요검사, 간기능 및 일반 화학검사 모두 정상 범위였다. 흉부 방사선 및 심전도 소견은 정상이었다. 혈액형은 O형, Rh (+)였고, 이전 산부인과 병원에서 시행한 삼중검사상 이상소견 있었다고 산모는 알고 있었으나 정확한 결과는 알 수 없었다.

초음파소견 : 제태연령 17주 6일에 첫째 태아는 210 g, 둔위로 아두대횡경, 대퇴골 길이가 각각 18주1일, 17주 4일로 정상 성장 소견을 보였으나, 둘째 태아는 118 g, 둔위로 아두대횡경은 18주 크기였으나, 대퇴골길이는 13주 2일 크기였고, 사지의 장골이 구부러져 있고 골절에 의한 각변형도 관찰되어 골형성부전증 의심하였다. 태반과 양수량은 정상이었고 이음모이양막 쌍태임신의 가능성이 높아 보였다. 이후 제태연령 21주 3일에 시행한

정밀초음파상에 첫째 태아는 신체 각 부위가 주수에 맞는 성장을 보였고 (BPD 5.3 cm 22 wks, HC 18.4 cm 20+6 wks, AC 17.5 cm 22+4 wks, FL 3.4 cm 21+3 wks, HL 3.2 cm 20+4 wks, EFW 445 g), 내부 장기에 특이할만한 이상 소견이 없는 반면, 둘째 태아는 전신 장골의 단축, 각변형과 다발성 골절을 보였고 (BPD 5.3 cm 22 wks, HC 17.5 cm 20+1 wks, AC 13.4 cm 19 wks, FL 1.6 cm 15 wks, HL 2.2 cm 16+5 wks, EFW 201 g) 늑골의 단축과 작은 흉강과 폐를 관찰할 수 있었으며 그 외 다른 장기에는 특이한 이상 소견 없어 중증 골형성부전증인 Type II로 진단하였다.



Fig. 1. Ultrasonography of the fetal lower leg shows severe shortening and angulated deformity with multiple fractures (IUP at 19+6 wks).



Fig. 2. Ultrasonography of the fetal chest shows irregular angulated deformity with multiple fractures (IUP at 19+6 wks).



Fig. 3. Ultrasonography of the fetal femur shows shortening and bowing deformity (IUP at 25+6 wks).



Fig. 4. Infantogram shows asymmetrical thorax and multiple fractures and deformities of ribs and both upper and lower extremities.

둘 다 태반과 양수량은 정상이었다. 이후에 정기적으로 시행한 초음파에서도 첫째 태아는 정상성장을 보인 반면 둘째 태아의 사지장골은 첫째 태아의 절반 정도의 길이와 변형을 보였고 예상 몸무게도 절반 정도의 수치를 보였다 (Fig. 1-3). 제태연령 37주에 마지막으로 시행한 초음파에서 첫째 태아는 두위로 전체적으로 균형있는 성장

(BPD 9.34 cm 38+1 wks, HC 32.42 cm 36+5 wks, AC 31.12 cm 35+1 wks, FL 6.94 cm 35+5 wks, FEW 2,782g 35%)을 보였고, 둘째 태아는 둔위로 짧은 사지의 불균형적인 성장과 저체중 (BPD 10.12 cm 41+5 wks, HC 32.73 cm 37+2 wks, AC 28.59 cm 32+5 wks, FL 4.10 cm 22+2 wks, EFW 1,627 g 2%)을 보였다. 양수량과 태반은 둘 다 정상이었다.

분만 경과 : 두태아의 상황을 고려하여 산모와 보호자 상의하에 제왕절개 분만을 계획하여, 제태연령 37+6일에 소아과 의사 참석하에 제왕절개술을 실시하였다. 첫째 아는 2,680 g의 여아로 1분 Apgar 7점, 5분 Apgar 8점으로 양호한 상태였고, 둘째아는 1,640 g의 여아로 1분 Apgar 3점, 5분 Apgar 5점으로 기관 삽관하여 산소 공급하였다. 둘 다 태변착색은 없었고 첫 소변 배출하였으며, 산모도 수술 과정 중에 특이한 이상소견 없었다.

신생아 소견 : 첫째아는 전신상태와 활동력이 양호한 상태로 신생아실에서 수유 잘하던 중 생후 4일째부터 신생아황달 보여 광선치료 후 생후 8일째 퇴원하였다. 둘째아는 전신적으로 청색증과 약한 활동력을 보였고 기관 삽관, 인공호흡기와 Surfactant 치료하였고, 초기 뇌 초음파는 정상소견이었고, 염색체검사는 46XX, inv19이었다. 전신 신체 검진상에 두개가 약한 압력에도 변형되었고, 흉부는 외관상 함몰된 상태였고, 양측 상지와 하지는 짧고 심하게 구부러져 있었고 촉진시 불안정하며 염발음을 내었다. 신생아중환자실에서 치료 중에 불량한 상태에서 회복되지 않고 기관지폐이형증, 폐렴, 폐혈증이 진행하여 생후 83일째 사망하였다.

신생아 전신 X선 소견 : 둘째아의 두개골은 골화가 이루어지지 않았고 골절이 관찰되었다. 협소한 흉곽과 골절된 짧은 늑골이 관찰되었으며, 전신 장골에서는 수많은 골절과 각변형(angular deformity)과 풍부한 가골형성(callus formation)이 다발성 Pseudoarthrosis와 함께 관찰되었다 (Fig. 4,5).

고 찰

골형성부전증은 제1형 콜라겐 형성의 이상으로 높은

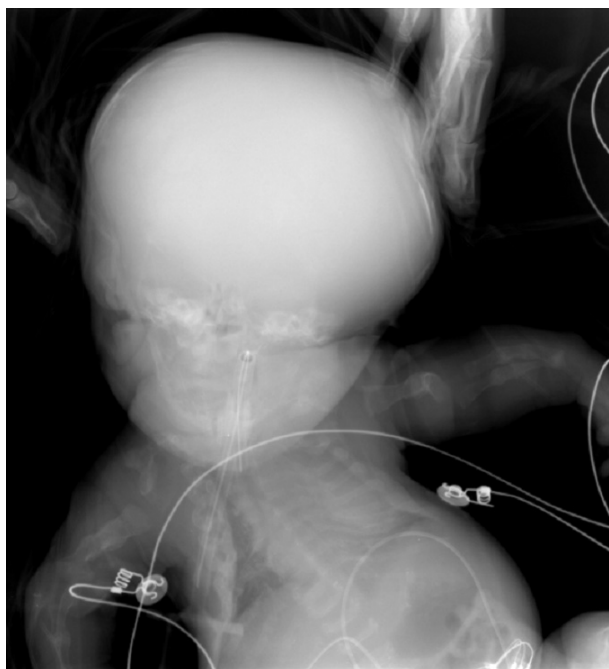


Fig. 5. A skull radiograph shows membranous calvarium and multiple fractures.

골취약성과 낮은 골량 (bone mass)을 보이는 유전질환으로 1684년 Malebranche에 의해 처음으로 보고되었고, 전체적인 빈도는 0.4/10,000 생존출생³으로 매우 드문 질환이다. 임상양상은 자궁내 골절과 주산기 사망에서부터 골절없이 경한 증상만 있는 경우까지 다양하다. 콜라젠은 인체의 지지 구조인 골격과 결합조직의 주요 구성 성분으로, 콜라젠 형성의 이상이 생기는 경우 빈번한 골절 및 사지변형 등의 골격계 이상 뿐 아니라 안구의 청색공막, 난청, 상아질 형성부전증 (dentinogenesis imperfecta), 피부와 인대의 이상 이완 (hyperlaxity) 등의 다양한 증상을 보인다.

콜라젠은 알파1 콜라젠 체인 ($\alpha 1$ collagen chain) 2개와 알파2 콜라젠 체인 ($\alpha 2$ collagen chain) 1개가 나선형으로 꼬여져 만들어지는데, 이들은 전콜라젠 (procollagen) 형태로 골지체에서 배출된 후 효소에 의해 분해되어 그 기능을 하게 된다. 이들을 부호화하고 있는 유전자는 COL1A1과 COL1A2로 전자는 염색체 17번 장완 (17q 21.31- 22.15)에 위치하고 후자는 염색체 7번 장완 (7q 21.3-22.1)에 위치한다.⁴ 이 유전자가 발현되기까지의

여러 과정에서의 다양한 이상이 제1형 콜라젠의 질적 양적 이상을 가져오고 이런 다양한 유전자의 변이 가능성은 골형성부전증의 중증도가 다양하게 발현되는 이유를 뒷받침해 준다.

골형성부전증의 진단은 임상적 증상 및 징후와 더불어, 단순 X-ray로 골절 유무, 뼈의 변형 등을 확인하고, 유전질환이므로 가족력을 확인해야 한다. 가족력 없이 경미한 증상만 있을 때와 가족력이나 과거력이 있어 유전 상담이 필요한 경우 제1형 콜라젠의 유전자 연구가 유용한 정보를 줄 수 있다. 피부 섬유아세포 (fibroblast)에서 추출한 type I procollagen 분자의 양과 구조를 연구하는 생화학적 검사⁵나, 혈액구의 유전자 DNA로 COL1A1과 COL1A2 유전자의 변이를 확인하는 분자유전학적 검사⁶로 전체 제1형 콜라젠 변이의 90% 가량을 발견할 수 있다. 제1형 콜라젠의 변이가 확인되면 골형성부전증을 진단할 수 있지만 제1형 콜라젠 검사가 정상이라도 골형성부전증의 가능성이 없는 것은 아니다. 그런 경우 제1형 콜라젠의 변이가 있으나 발견되지 않는 경우나 제1형 콜라젠 변이와 연관이 없는 아형일 가능성을 고려해야 한다.

임상증상의 중증도에 따라 4개¹ 7개의 아형²으로 분류하고 있는데, Type I은 가장 흔하고 경한 임상증상을 나타낸다. 골절이 잘 되는 경향이 있으나 대부분의 골절은 사춘기 이전에 발생하고, 신장은 정상이거나 거의 정상에 가깝고 전형적이 척추골절으로 경한 척추측만 (scoliosis)을 보인다. COL1A1 gene의 변이에 의한 정지 코돈 (stop codon) 생성이 원인으로 밝혀지고 있으며 주로 상염색체 우성 유전을 한다. Type II는 가장 심한 형태로 대부분이 태어나기 전에 사산되거나, 태어나서도 단기간 내에 사망하는데, 이는 자궁 내 시기에서 발생하는 늑골 골절에 의한 폐의 발달 미숙으로 생각된다. 다수의 골절과 심한 뼈의 변형이 일어나고 폐의 발달부전을 동반하며 작은 신장이 특징이다. Type II는 그 정도에 따라 Type IIA, B, C로 나뉘는데, Type IIA는 가장 심한 형태이고, Type IIB와 C는 소지증이 덜 심하면서 Type IIB는 하지의 소지증이 심하고 Type IIC는 전신에 고르게 나타난다. 주로 상염색체 우성 유전을 하며 일부 상염색체 열성 유전을 한다.

Type III는 쉽게 골절이 되며 흔히 태어나면서부터 골절이 일어나서 X-ray상 출산 전에 골절되었다가 치유된 흔적들을 관찰할 수도 있다. 평균보다 작은 신장에 공막은 흰색을 띤다. 치명적이지는 않으나 다른 type보다 더 심한 임상 증상, 진행되는 뼈의 기형을 보인다. 대부분 상염색체 우성 유전을 하고 열성 유전은 드물다. Type IV는 Type I과 Type III의 중간 정도의 임상 양상을 보이고, 주로 상염색체 우성 유전을 한다. Type II, III, IV는 모두 COL1A1이나 COL1A2 gene의 변이에 의한 염기 변경으로 글리신 (glycine) 치환에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. Type V는 중간 정도의 임상 양상을 보이면서 초기에 아래팔의 골간막 (interosseous membrane)의 석회화를 보인다. 상염색체 우성 유전을 보이나 제1형 콜라겐 이상의 증거가 없는 경우이다. Type VI는 Type V보다는 심한 정도의 임상 양상을 보이는 조직학적으로 구분되는 아형으로 유골 (osteoid) 함량이 많고 lamellation의 이상을 보인다. 이 또한 제1형 콜라겐 이상과 관련이 없다. Type VII은 퀘벡의 지역에서 보고된 상염색체 열성으로 유전되는 아형으로 제1형 콜라겐과 관련이 없는 유전자의 이상에 의한 것으로 알려져 있다.²

여러 아형 중 산과에서 흔하게 진단되는 것은 초기에 증상이 심하게 보이는 Type II로 처음에는 상염색체 열성 유전을 하는 것으로 알려졌으나, 부모가 변이 염색체와의 섞임증 (mosaicism)인 경우 이형접합 유전형의 자손에게서 변이가 우세하게 표현되는 것에서 상염색체 우성으로 밝혀졌다.⁷ 주산기 치사율이 높아서 대부분이 새로운 상염색체 우성 점돌연변이에 의해 발생하므로 재발률은 낮아 2-7%로 보고 되고 있다.^{4,8} 재발은 어느 한쪽 부모의 배선 섞임증 (germline mosaicism)의 결과로 설명할 수 있고, 초기 배발생 (embryogenesis)의 생식계에 변이된 세포들의 비율이 높을수록 재발확률이 높아진다고 예상하고 있으나 아직 임상적인 표현형과 변이 세포 비율에 대한 관계는 확실히 밝혀지지 않았다.^{9,10} 따라서, 특이한 과거력이 없는 부모에서 골형성부전증 Type II 태아가 진단되었을 때 부모의 배선 섞임증과 재발의 가능성에 대한 고려를 해야 한다.

골형성부전증은 임상양상이 다양하여 각각의 아형에

따라 진단 시기, 임상증상, 치료와 예후가 달라지므로 적절한 분류를 하여 치료를 해야 하는데, 전체 빈도상으로 드물지만 산과에서 임신 초기에 초음파 검사로 진단할 수 있는 골형성부전증 Type II는 대부분이 새로운 상염색체 우성 점돌연변이에 의해 발생하므로 부모의 배선 섞임증 (germline mosaicism)에 의한 재발률은 매우 낮으나, 치사율이 매우 높기 때문에 진단즉시 적절한 치료를 하고 다음 임신 계획시의 재발에 대한 상담과 임신 후의 적절한 추적관찰을 요한다. 지금까지 우리나라에서 몇 차례의 증례가 보고 되었으나¹⁻¹⁴ 이 중에 재발된 증례는 없고 하나를 제외하고는 모두 임신 중절을 한 경우이다. 이와는 다르게 본 저자들은 골형성부전증 Type II 태아의 임신기왕력이 있는 쌍태임신산모의 일측 태아에서 재발성 골형성부전증 type II를 진단하여 만삭에 제왕절개술로 분만한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979; 16: 101-16.
2. Frank Rauch, Francis H Glorieux. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004; 363: 1377-85.
3. Rasmussen SA, Bieber FR, Lachman RS, Rimond DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasia: changing trends due to advance in prenatal diagnosis. Am J Med Genet 1996; 61: 49-58.
4. Byers PH, Tsipouras P, Bonadio JE. Prenatal lethal Osteogenesis imperfecta (OI type II): A biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen. Am J Hum Genet 1988; 42: 237-45.
5. Wenstrup RJ, Willing MC, Starman BJ, Byers PH. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet 1990; 46: 975-82.
6. Korkko J, Ala-Kokko L, De Paepe A, Nuytinck L, Earley J, Prockop DJ. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. Am J Hum Genet 1998; 62: 98-110.
7. Wallis GA, Starman BJ, Zinn AB. Variable expression of osteogenesis imperfecta in a nuclear family is explained by somatic mosaicism for a lethal point mutation in the $\alpha 1(I)$ gene (COL1A1) of type I collagen in a parent. Am J Hum Genet 1990; 46: 1034-40.

8. Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: a review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diagn* 1997; 17: 559-70.
9. Cohn DH, Starman BJ, Blumberg B, Byers PH. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1). *Am J Hum Genet* 1990; 46: 591-601.
10. Constatinou CD, Pack M, Young SB, Prockop DJ. Phenotypic heterogeneity in osteogenesis imperfecta: the mildly affected mother of a proband with a lethal variant has the same mutation substituting cysteine for alpha1-glycine 904 in a type I procollagen gene (COL1A1). *Am J Hum Genet* 1990; 47: 670-9.
11. 박영주, 김성일, 김영길. 골형성부전증의 1예. *대한산부회지* 1975; 18(6): 421-6.
12. 이효선, 박용균, 주갑순. 산전초음파 진단에 의한 골형성부전증 1예. *대한산부회지* 1988; 31(4): 584-8.
13. 이종석, 김필수, 서광태, 고민환, 신희철, 김승욱 등. 태아의 선천성 골형성부전증 1예. *대한산부회지* 1988; 31(4): 871-5.
14. 박용원, 정인배, 김재욱, 양영호, 한은경, 박찬일. 산전초음파에 의한 골형성부전증(Type II) 1예. *대한산부회지* 1989; 32(10): 1437-42.
15. 설현주, 김문정, 김미경, 박현주, 신지혜, 안현숙 등. 산전 초음파로 진단된 골형성부전증 Type II 1예. *대한산부회지* 2003; 46(6): 1246-9.

「국문초록」

골형성부전증은 제I형 콜라겐 형성에 관여하는 유전자의 이상에 의해 다양한 표현형으로 발현하는 교원질 질환군으로, 빈번한 골절 및 사지변형 등의 골취약성을 주병변으로 하고 안구의 청색공막, 난청, 치아 발육부진, 관절의 이상 이완 등의 다양한 임상 양상을 보이는 매우 드문 질환이다. 골형성부전증 Type II는 치사율이 높아서 대부분이 새로운 상염색체 우성 점돌연변이에 의해 발생하므로 부모의 배선 섞임증(germline mosaicism)에 의한 재발률은 매우 낮으나, 본 저자들은 골형성부전증 Type II 태아의 임신기왕력이 있는 쌍태임신산모의 일측태아에 재발한 골형성부전증 Type II 증례를 경험하였기에 이를 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 골형성부전증, 근골격계기형, 산전진찰, 초음파, 배선섞임증
