

## 신생아에서 칼슘 및 인 대사 평가와 질환

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

김 혜 순

### Calcium and phosphate metabolism and disorders in the newborn

Hae Soon Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

In the early neonatal period, the neonate is challenged by the loss of the placental calcium transport and manifests a quick transition, from an environment in which PTHrP plays an important role to a PTH- and 1,25-dihydroxyvitamin D-controlled neonatal milieu. Disturbances in mineral homeostasis are common in the neonatal period, especially in premature infants and infants who are hospitalized in an intensive care unit. In many cases these disturbances are thought to be exaggerated responses to the normal physiological transition from the intrauterine environment to neonatal independence. Some disturbances in calcium and phosphate homeostasis are the result of genetic defects, which in many instances can now be identified at the molecular level. Although fetus develop remarkably normally in the presence of maternal calcium, PTH and vitamin D deficiency, the neonates demonstrate abnormalities that are consequences of the prior abnormal maternal calcium homeostasis. Evaluation and management of hypocalcemia and hypercalcemia in neonate requires specific knowledge of perinatal mineral physiology and the unique clinical and biochemical features of newborn mineral metabolism. (*Korean J Pediatr* 2007;50:230-235)

**Key Words :** Newborn, Hypocalcemia, Hypercalcemia, Parathyroid hormone, Vitamin D

### 서 론

혈중 칼슘과 인의 농도는 혈청, 골, 신장 및 장에 대한 부갑상선 호르몬, 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, calciferol), 칼시토닌의 조절로 일정하게 유지된다. 부갑상선 호르몬은 저칼슘혈증에 빠르게 반응하는 반면 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>는 장에서 칼슘 흡수를 증가시켜 천천히 칼슘의 농도를 증가시킨다. 칼시토닌은 한편 부갑상선호르몬에 길항작용을 하지만 비타민 D의 생산을 자극시킴으로써 칼슘의 항상성에 역할을 하기도 한다. 부갑상선 호르몬과 칼시토닌의 직접작용은 혈중 인을 감소시키나 비타민 D는 혈중 인을 증가시킨다. 생리적으로 부갑상선호르몬이 혈중 칼슘 농도의 가장 중요한 조절 인자이다. 부갑상선호르몬은 골과 신장에 직접 작용하고 장에 간접적으로 작용한다. 부갑상선호르몬은 골에서부터 칼슘의 흡수를 증가시켜 수분 내 즉각적으로 혈중 칼슘에 영향을 준다. 또한 신장의 원위세뇨관의 칼슘

재흡수를 증가시킨다. 부갑상선호르몬의 만성적인 효과는 조골세포와 파골세포의 수를 증가시켜 골의 재형성을 증가시킨다. 지속적인 칼슘의 유지는 비타민 D 합성을 증가시켜 장의 칼슘의 흡수가 증가되기 때문이다.

신생아의 칼슘과 인의 항상성의 유지는 소아나 성인과 기본적으로 같지만 신생아는 출생과 자궁외 환경을 적응하고 빠른 성장을 유지시켜야한다. 제대혈 칼슘이 모체 칼슘농도보다 높은 것은 능동적 태반 이동을 의미한다. 제대 칼슘 농도는 제대연령의 증가에 따라 증가한다. 출생 시 제대혈 칼슘은 12 mg/dL이나 생후 2일째 최저값에 도달한 후 서서히 증가한다. 모유 수유를 한 영아는 첫 6개월 동안 9.2 mg/dL에서 10.8 mg/dL으로 상승한다<sup>1-3</sup>. 혈중 인도 태반을 통한 능동적 수송에 의해서 제대혈 인의 농도는 5.58-7.13 mg/dL으로 출생 후 첫 48시간 동안 인의 농도는 증가된다. 요 배설의 감소가 높은 혈중 농도의 원인으로 생각된다. 영아기에도 혈중 인의 농도가 높는데 이는 골성장과 관련이 있다. 인의 혈중 농도는 혈중, 신장, 소장 및 골간의 인의 출입을 조절하는 호르몬에 의한다. 영아의 인의 농도는 칼슘의 항상성과 관련 있으며, 특히 부갑상선호르몬 활성화와 식이 인 섭취에 관계있다. 부갑상선호르몬은 골에서 인의 흡수나 신장의 인의 흡수보다는 인산뇨 효과가 크기 때문에 혈중 인을 감소

접수 : 2007년 2월 20일, 승인 : 2007년 2월 20일

책임저자 : 김혜순, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Hae Soon Kim, M.D.

Tel : 02)2650-5569 Fax : 02)2653-3718

E-mail : hyesk@ewha.ac.kr

시킨다. 신생아에서는 신장 기능이 인의 농도에 영향을 준다. 영아에서 식이 인은 장에서 잘 흡수되고 골교체는 인의 분비와 저장에 의미를 가진다. 혈중 인이 골의 무기질화와 골성장을 위해 골로 흡수된다. 인의 섭취는 인의 항상성에 중요 역할을 하며 적절한 골 무기질화의 유지에 중요하다.

## 모체와 태아, 신생아 및 영아의 무기질 항상성

### 1. 임 신

태아의 골형성과 세포 및 조직의 성장에 필요한 칼슘과 인은 전적으로 산모에게 의존한다. 태아와 태반은 산모의 혈액에서 칼슘을 얻는다<sup>3)</sup>. 이러한 태아의 높은 칼슘 요구량을 맞추기 위해서, 산모는 칼슘의 식이 섭취와 관계없는 임신기 칼슘 대사의 변화가 일어난다<sup>4)</sup>. 임신부는 임신 초기에는 혈중 칼슘치가 감소하여 낮게 유지되는데 이는 혈청 알부민이 감소하고 체액량이 증가하기 때문이다. 그러나 이온화 칼슘과 인의 혈중 농도는 일정하거나 약간 증가된다. 부갑상선호르몬은 임신 초기에는 낮고 후기에 약간 증가한다. 한편, 태반이나 제대, 태아의 부갑상선에서 생산되는 부갑상선 호르몬 관련 펩티드(parathyroid hormone related peptide; PTHrP)는 임신 초기부터 증가되어 임신 기간 동안 계속 증가되어 있다. 혈중 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>(25(OH)D<sub>3</sub>, Calcidiol)는 변화가 없으나 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>는 PTHrP의 자극에 의해서 산모의 신장과 태반 일부에서 생성되어 2배 가량 증가된다. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>가 증가되면 산모의 소장에서 칼슘 흡수가 증가되어 태아의 칼슘의 주요 공급원이 된다. 산모의 소장에서 칼슘 흡수가 증가되면 소변을 통한 배설도 증가된다. 골흡수 지표는 임신 초기 부터 증가하고 골형성 지표는 임신 초기에 감소했다가 임신 말기에 증가된다<sup>5,6)</sup>. 임신 기간 동안 혈중 osteocalcin 치는 50% 감소하지만 osteocalcin의 합성률은 오히려 증가하는데 이는 임신부에서 대사나 분비가 증가하였기 때문으로 생각된다<sup>7)</sup>. 임신 기간 동안 전체 골밀도는 변함없으나 피질 골밀도는 증가하는 반면 수질골밀도는 감소한다. 임신 초기에는 섭취된 칼슘흡수와 산모의 골 칼슘의 흡수로 태아의 칼슘요구를 맞추어준다.

### 2. 태 아

정상 임신 기간 중 태아는 30-35 g의 칼슘을 태반으로부터 얻는데 임신 초기에 태아는 매일 뼈로 200 mg의 칼슘을 저장하여 25 g까지 저장한다<sup>3,6,7)</sup>. 전신 골밀도는 제태연령과 비례하여 특히 체중과 가장 비례한다<sup>7)</sup>. 태아의 골격은 산모로부터 공급되는 칼슘량이 부족할 때 태아의 부갑상선호르몬 또는 PTHrP에 의해 칼슘을 이용할 수 있는 주요한 공급원이 된다<sup>3)</sup>. 제태 15주부터 태아의 혈중 칼슘, 특히 이온화 칼슘의 농도가 모체에 비해 증가되어 1.4:1의 비율에 달하게 되는데 태아의 칼슘농도는 산모의 칼슘치와 독립적이다. 태아의 고칼슘혈증은 태아의 부갑

상선, 태반, 양막 및 제대에서 분비된 PTHrP에 의해서 태반을 통한 산모로부터 태아로의 능동수송과 태아의 신장과 태반에서 합성된 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>에 의한다<sup>3)</sup>. 태아의 PTHrP가 높다 하더라도 부갑상선호르몬은 비교적 낮으며, 태아의 부갑상선에서 부갑상선호르몬이 분비되어도 태반의 칼슘이동에는 작용하지는 않는다. Calcium-sensing receptor(CaSR) 또한 태아의 칼슘을 조절한다. 태아의 혈중 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>는 산모에 비해 약간 낮다. 산모가 비타민 D 결핍이 되어도 태아의 칼슘과 태아 골격의 무기질화가 정상인데 이는 태아의 정상 무기질 대사를 위해 이 호르몬은 필수적이지 않다는 것을 의미한다. 태아의 칼시토닌 치는 고칼슘에 반응하여 매우 높다.

### 3. 신생아 및 영아

제태혈 칼슘은 제태연령과 비례하고 태반의 능동적 수송에 의해 산모보다 1-2 mg/dL이 높다. 신생아는 출생과 함께 갑자기 칼슘의 공급이 중단되면 칼슘 치는 급감하여 생후 6시간에 최저값을 갖게 된다<sup>3,8)</sup>. 신생아는 무기질 항상성을 유지하기 위하여 부갑상선호르몬, 비타민 D, 소장에서 섭취된 칼슘, 신장의 칼슘 재흡수 및 골 칼슘 등에 의존하게 된다. 혈중 칼슘의 감소에 따라 생후 첫날부터 갑상선호르몬이 증가하여 48시간에 최고치에 달하면 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 치가 증가되고 칼시토닌은 약간 감소된다. 출생 후 2-4주 동안 비타민 D와 관계없이 장의 칼슘흡수의 효율성이 증가된다<sup>3)</sup>. 생후 2주 동안 신세뇨관의 칼슘 재흡수도 성숙되어진다. 골의 칼슘 축적은 출생 후 수개월 동안 150 mg/kg/일로 지속된다. 신사구체 여과의 감소와 신세뇨관 재흡수의 증가로 인해서 혈중 인의 농도는 신생아기에 최대값을 갖는다. 만삭아에서 첫 24시간 후에 칼슘과 인의 농도는 생후 18개월까지 서서히 감소된다.

## 신생아의 저칼슘혈증

저칼슘혈증은 혈중칼슘 7.5 mg/dL 미만으로 임상증상은 보챔, 신경과민, 사지의 진전, 얼굴의 경련, 후두경련 및 국소적 또는 전신적 경련 등이 있다. 그 외 무호흡, 빈호흡, 청색증, 구토 및 수유장애도 동반될 수 있다. 전통적으로 신생아 저칼슘혈증은 비타민 D 섭취가 불충분하거나 햇빛을 못 받은 산모에서 태어난 신생아에서 생후 3일 후에 빈발한다. 저칼슘혈증의 원인은 조기 및 후기로 구분할 수 있다(Table 1).

### 1. 조기 저칼슘혈증

생후 72시간 내에 발생하는 저칼슘혈증을 일컫는다. 미숙아, 저출생 체중아, 가사, 당뇨병 산모아에서 흔한데, 부갑상선호르몬 분비의 억제, 칼시토닌의 지속적 분비 및 저마그네슘혈증에 의한 다. 미숙아에서 조기 저칼슘혈증은 출생 후 생리적인 부갑상선호르몬 증가의 둔화에 의하여 생긴다<sup>9,10)</sup>.

미숙아나 가사아의 제태혈에서 칼시토닌이 증가된 것을 볼 때

**Table 1.** Cause of Neonatal Hypocalcemia

Early Neonatal Hypocalcemia
Prematurity, low birth weight
Perinatal asphyxia/distress
Maternal illness : Diabetes mellitus, toxemia of pregnancy
hyperparathyroidism
Late Neonatal Hypocalcemia
Ingestion of high-phosphate milk
Hypoparathyroidism or vitamin D deficiency
Hypoparathyroidism
Parathyroid agenesis
DiGeorge syndrome
PTH gene mutation
Activating mutation of the Ca <sup>+2</sup> -sensing receptor
Kenny-Caffey syndrome
Maternal hyperparathyroidism
PTH resistance
Hypomagnesemia
Abnormal vitamin D
Vitamin D deficiency
Resistance to the action of vitamin D
Disorders of vitamin D metabolism
Hyperphosphatemia
Excessive dietary phosphate
Renal insufficiency
Other cause
Hyperbilirubinemia/phototherapy
Administration of citrated blood products/alkali
Furosemide induced
Lipid infusions

지속적인 혈중 칼시토닌의 증가 또한 조기 저칼슘혈증에 기여한다고 보여진다<sup>11)</sup>.

저출생체중아의 경우 소장과 뼈에서의 calcitriol의 칼슘흡수 효과의 저항성 뿐 아니라, 빠른 골 칼슘 축적이 원인이 된다. 출생 전 수동적 칼슘의 흡수에서 출생 수주 후 calcitriol 의존적 칼슘 흡수로 바뀌면서 섭취된 칼슘의 60%정도 밖에 흡수하지 못한다<sup>3)</sup>. 가사아의 약 33%에서 저칼슘혈증이 발생하는데 세포 손상으로 인한 인의 부하와 칼슘 섭취의 감소가 주요 요인이 된다. 당뇨병산모아의 50%에서 조기 저칼슘혈증이 일어나는데 산모의 혈당조절에 의해서 발생빈도는 감소된다. 발생원인은 산모의 칼슘과 마그네슘이 소변을 통한 배설이 증가되어 태반을 통한 칼슘 수송이 감소되고, 부갑상선호르몬의 분비감소, 고칼시토닌 혈증, 저마그네슘혈증과 칼슘의 흡수저하와 섭취감소에 따른다. 모체의 부갑상선 항진증으로 인하여 모체의 칼슘농도가 소량 증가되면 태아의 부갑상선호르몬 분비가 억제되어 저칼슘혈증으로 인한 경련을 일으키게 된다. 또한 고빌리루빈혈증으로 교환수혈을 받은 신생아와 광선요법을 시행받은 경우에도 저칼슘혈증이 올 수 있다<sup>12)</sup>. 급성 로타바이러스 감염이나 심한 설사에도 저칼슘혈증 경련을 일으킬수 있다<sup>13)</sup>. Citrate나 phosphate 같은 칼슘과 침전물을 형성할 수 있는 것과 지방산 정제도 칼슘치를 감소시킨다. 산혈증을 교정하기위한 탄산염 투여도 칼슘이 일부민과

결합하여 이온화 칼슘을 감소시킨다. 저칼슘혈증은 과호흡으로 인한 심한 호흡성 알칼리혈증이나 대사성 알칼리혈증에도 동반될 수 있다. 콩우유의 phytate도 칼슘이나 인과 결합하여 칼슘의 흡수에 영향을 줄 수 있다.

## 2. 후기 저칼슘혈증

생후 72시간 후에 발생하는 저칼슘혈증은 과도한 인의 섭취, 저마그네슘혈증, 부갑상선 저하증 및 비타민 D 결핍에 의해서 생길 수 있다. 이 중 가장 흔한 원인은 용해되지 않는 칼슘염을 형성하여 칼슘의 흡수를 방해하면서 혈중 인의 농도는 증가시키는 부적절한 조제 분유를 통한 과도한 인의 섭취와 식이섬유가 함유된 곡류로 너무 일찍 이유식을 시작하여 칼슘 흡수가 방해된 경우이다. 환아는 신장의 인 배설이 저하되거나 비타민 D의 결핍이 동반될수 있다. 고인산혈증과 저칼슘혈증은 부갑상선 저하증을 의심할 수 있으나 과다한 인의 부하에 의한 저칼슘혈증의 경우 혈중 칼슘농도의 저하에 의해 부갑상선호르몬이 증가된다. 신형성 부전, 또는 폐쇄성 신병증으로 인한 만성신부전증도 부갑상선호르몬이 증가되고 저칼슘혈증, 고인산혈증을 나타낸다. 비타민 D가 결핍된 산모의 태아와 신생아는 비타민 D 결핍이 될 수 있다. 신장의 25-hydroxyvitamin D<sub>1α</sub> hydroxylase 결핍 또는 비타민 D 수용체의 기능 변이에 의해서도 저칼슘혈증이 동반될 수 있다. 일조량이 적은 채식주의자 산모의 모유수유아나 비타민 D 결핍 식이를 먹고 실내에서 주로 있는 아기도 비타민 D 결핍이 일어날 수 있다<sup>14)</sup>. 골감소가 있는 미숙아에서 칼슘, 인, 비타민 D 섭취가 부족할 경우 3-4개월에도 후기 저칼슘혈증이 생길 수 있다.

## 3. 부갑상선 저하증

부갑상선 저하증은 부갑상선 호르몬의 분비 저하나 저항에 의하여 산발적, 유전적 또는 일시적 연구적으로 분류된다. 선천성 부갑상선저하증은 부갑상선의 무형성 또는 이형성에 의한다. 가장 흔한 원인으로 DiGeorge 증후군으로 부갑상선 이형성과 무흉선이 동반된다. 흉선 형성 부전 때문에 T세포 매개 면역이 저하되어 환아는 바이러스성, 진균 감염이 잦다. 뿐만 아니라 특징적인 얼굴형태와 우측 대동맥궁, 총동맥간증, 팔로써 4징 같은 심기형이 동반되며 대부분 22q11의 미세결손에 의한다<sup>15, 16)</sup>. Kenny-Caffey 증후군은 저신장증, 골경화증, 대뇌기저핵의 석회화 등을 보이는 증후군으로 50%에서 부갑상선 저하증이 일어난다<sup>17)</sup>. Barakat 증후군은 HDR 증후군이라고도 하는데 hypoparathyroidism with deafness and nephrosis 등의 증상을 갖고 있으며 GATA3 유전자의 돌연변이에 의한다<sup>18)</sup>. 부갑상선호르몬 유전자 결손에 의한 부갑상선호르몬 합성장애와 CaSR 유전자 결함에 의한 부갑상선호르몬 분비 장애 등에 의해서도 부갑상선호르몬 저하증이 올 수 있다.

#### 4. 평 가

저칼슘혈증을 가진 신생아나 영아의 평가는 산모의 임신기, 산욕기, 신생아의 출생력 및 가족력에 관한 고찰로 시작되어야 한다. 예를 들어 산모의 당뇨, 신결석 같은 무기질 대사이상, 저칼슘혈증 가족력, 분만 합병증, 신생아 질병 등과 같은 저칼슘혈증에 관련된 정보를 얻어야 한다.

신체검사는 DiGeorge 증후군 같은 비정상적 얼굴, 선천성 심장병 등을 확인해야 하고 혈중 칼슘과 이온화 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬, Bun, Cr 및 alkaline phosphatase를 측정하고 저칼슘혈증에 대한 부적절한 부갑상선호르몬 반응, 과도한 칼슘배설, 부갑상선호르몬 저항 및 신기능저하를 확인하기 위해 소변의 칼슘 배설량을 측정하여야 한다. 백혈구수 검사로 임파구 감소를 확인하고 면역검사로 CD4 감소를 확인한다.

Calcidiol의 감소는 비타민 D 결핍을 의미하고 calcitriol의 감소는 신장의 25-hydroxyvitamin D<sub>1α</sub> hydroxylase의 감소와 동반된다. 과도한 calcitriol치는 비타민 D 수용체의 기능 소실변이에 의한 것이다. 골방사선 사진으로 골결핍을 확인할 수 있다. 흉부 방사선 사진은 흉선의 존재를 확인할 수 있다. 원인 불명의 저칼슘혈증을 가진 신생아의 경우 산모의 칼슘, 이온화 칼슘, 인, 부갑상선호르몬도 측정되어야 한다.

#### 5. 치 료

저칼슘혈증의 치료는 2단계로 나뉠 수 있다.

첫단계는 급성 치료로 칼슘과 비타민 D 보충으로 칼슘치를 정상으로 만드는 것이고 두 번째 단계는 원인을 밝히고 일차적 원인 치료를 하는 것이다. 경련을 일으키는 심한 저칼슘혈증(<6 mg/dL)은 서맥이나 심정지 같은 합병증이 발생하는지 심박동수를 관찰하면서 10% calcium gluconate를 천천히 정주한다. 경련이 멈추면 칼슘치가 정상일 때까지 칼슘정주를 유지할 수 있다. 칼슘용량은 24시간 동안 50% 감소시키고 그 다음 24시간 동안 50% 더 감소시키고 끊고 동시에 경구 칼슘 투여를 시작한다. 섭취되는 칼슘/인 비는 수주 또는 정상 칼슘치로 유지될 때까지 4:1로 유지시킨다.

무증상의 저칼슘혈증의 치료는 논란이 있으나 칼슘 투여의 위험성과 저칼슘혈증으로 인한 신생아 뇌와 심전도계의 잠재적인 위험을 고려하여 사용한다.

만삭아 칼슘이 7.0 mg/dL 이하일 때, 미숙아에서 6 mg/dL 이하일 때는 저칼슘혈증을 치료하는 것이 바람직하다.

부갑상선저하증 영아는 칼슘치를 정상화하기 위해서 Calcitriol (20-60 ng/kg/d)과 칼슘보충이 반드시 필요하다. Calcitriol은 작용시간이 빠르고 반감기간이 짧아서 과량복용의 위험이 적기 때문에 calcidiol이나 cholecalciferol 보다 효과가 좋다. 적은 용량으로 시작하여 용량을 점차 늘리고 혈중 칼슘 농도를 잘 모니터링하여 과칼슘혈증이나 고칼슘뇨증, 신석회화 신부전 등의 합병증을 피하여야 한다.

### 신생아 고칼슘혈증

혈중 칼슘 농도 12 mg/dL 초과인 고칼슘혈증의 신생아나 영아는 식욕부진, 위식도 역류, 구토, 기면, 보챌, 근긴장 저하 또는 경련을 일으킨다. 만성적인 고칼슘혈증은 길이 성장을 저하시키고 성장부진이 동반된다<sup>19)</sup>. 이런 영아는 주로 당뇨를 나타내고 경구 수분섭취가 제한되면 탈수된다. 칼슘의 혈관 수축효과 때문에 고칼슘혈증 시에 고혈압이 나타날 수 있다.

#### 1. 원 인

가장 흔한 원인은 과도한 칼슘과 비타민 D 섭취 및 인 결핍 등이다. 인 결핍은 저인산혈증을 일으켜서 상대적으로 칼슘농도를 증가시킨다. 그 외 산모의 저칼슘혈증, 피하지방괴사, CaSR의 기능소실변이로 인한 부갑상선 비대, PTHrP의 과도한 분비, 비정상적 신세뇨관 기능, 비타민 섭취의 과다, Williams 증후군, 영아기 저인산분해효소혈증, 선천성 유당분해효소 결핍, 원인 불명 등이 있다(Table 2).

인이 부족한 총정맥용량을 하였던 미숙아나 모유수유 미숙아에서 고칼슘혈증 저인산혈증, alkaline phosphatase 상승이 일어난다. 모유의 낮은 인의 함량으로 상대적 인 결핍이 오면, calcitriol 합성을 자극하여 소장의 칼슘 흡수를 증가시키지만 충분한 인산의 공급 없이는 칼슘이 뼈로 축적되어지지 못하기 때문에 구루병이 올 수 있다. 이런 문제는 인산의 양을 증가시키거나 인 강화된 분유나 인 보충으로 예방될 수 있다<sup>20)</sup>. 비타민 D 과다증은 비타민 D가 과다하게 포함되어 있는 조제분유나 우유를 장기간 섭취한 경우, 구루병 치료를 위한 비타민 D 과다공급, 또는 내인성 calcitriol의 생산증가 등으로 일어날 수 있다<sup>19)</sup>.

가사아나 피하지방 괴사 환아는 뺨이나 체간, 둔부, 하지 등에 단단한 보랏빛의 결절의 병변이 관찰되는데, 고칼슘혈증은 병변이 나타났을 때나 또는 결절이 사라진 수주 후에 나타날 수도 있다. 피부병변의 조직학적 소견은 칼슘과 함께 지방세포, 림프

**Table 2.** Cause of Neonatal Hypercalcemia

Hyperparathyroidism
Neonatal severe primary hyperparathyroidism
Familial hypercalcemic hypocalciuria
Murk-Jansen syndrome
Excessive secretion of PTHrP
Williams syndrome
Idiopathic infantile hypercalcemia
Phosphate depletion
Excessive intake/administration of calcium
Excessive vitamin D intake
Subcutaneous fat necrosis
Infantile hypophosphatasia
Congenital lactase deficiency
Secondary to maternal hypoparathyroidism

조직구 침윤, 다핵 거대세포 등으로 이루어져 있다. 피하지방괴사로 인한 고칼슘혈증은 침윤된 칼슘의 재흡수 뿐 아니라 침윤된 거식세포가 신장의 25-hydroxyvitamin D<sub>1α</sub> hydroxylase 활성을 가져 calcitriol 합성이 증가되어 칼슘 흡수가 증가되기 때문이다<sup>21)</sup>. 이러한 고칼슘혈증의 치료는 저칼슘 분유의 섭취, 수분 섭취, furosemide, calcitonin과 glucocorticoid 투여를 한다. 최근에는 bisphosphonate 정주 또한 사용된다<sup>22)</sup>. 선천성 유당분해효소 결핍은 유아기 고칼슘혈증의 원인이 된다<sup>23)</sup>. 이는 유당에 의해 소장에서 칼슘 흡수가 증가되기 때문으로 추정된다.

신생아의 심한 부갑상선 항진증(neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT)은 가족성 저칼슘뇨증, 고칼슘혈증의 가장 심각한 형태로 CaSR의 동형 및 이형 불활성화 돌연변이에 의해서, 부갑상선호르몬 분비억제를 위한 혈중 칼슘농도가 매우 증가되어 고칼슘혈증을 일으킨다<sup>24)</sup>. NSHPT의 임상증상은 경한 변비, 다뇨에서부터 심한 부정맥, 근긴장도 저하로 인한 호흡부전, 늑골의 탈무기질화 및 골절 등으로 생후 수일에서 수개월에 나타난다. 여성상염색체 유전을 가졌기 때문에 가족력을 확인해야 한다. 혈청 칼슘 농도는 매우 증가되어 있고 저마그네슘혈증, 인산분해효소 증가 calcitriol 상승, 신세뇨관의 낮은 인 재흡수율, 상대적 저칼슘뇨증 등이다 혈중인의 농도는 정상이다. 방사선 상에서 골결핍, 중수골 확장 및 불규칙성, 골막하 흡수, 골반의 내반슬 등이 부갑상선호르몬에 의한 골흡수의 영향으로 나타난다. 심한 경우 전 부갑상선 제거와 자가 부갑상선 이식이 필요하다. 칼슘치를 낮추기 위한 적극적인 치료가 필요하다. 경한 경우에는 유지요법을 사용한다.

산모의 부갑상선저하증이나 가성부갑상선저하증으로도 신생아 부갑상선 항진증이 올 수 있다<sup>25)</sup>. 산모의 저칼슘혈증은 태반을 통한 수송이 감소되어 태아로 칼슘의 이동이 적어져서 태아의 저칼슘혈증이 유발되어 태아의 이차성 부갑상선 항진증을 나타낼 수 있다. 상염색체 우성의 Williams 증후군은 영아기 고칼슘혈증이 성인기까지 지속되는 특징을 가지면서 판막상부 대동맥 협착, 폐동맥 협착, 요정 같은 얼굴, 성장지연, 신기형, 고혈압, 발달지체 우호적 성격 등이 동반된다<sup>26)</sup>. Williams 증후군은 7q 11.23의 미세결손에 의한 elastin 유전자의 결손에 의하며, 고칼슘혈증의 기전은 잘 알려져 있지 않다. 특발성 영아 고칼슘혈증은 Williams 증후군과 유사한 임상소견을 갖고 있어 감별진단이 쉽지 않다. 신생아 철 저장 질환이나 배아성 신종양에서 PTHrP의 과도한 분비로 인한 고칼슘혈증이 나타날 수 있으며 pamidronate 정주로 정상화시킬 수 있다<sup>27)</sup>. Murk-Jansen 중수연골 이형성증은 PTH/PTHrP 수용체를 활성화를 일으키는 돌연변이로 인한 심한 고칼슘혈증을 보인다. 표현형으로는 짧은 사지를 가진 소인증, 장골, 수근골, 척추 및 골반의 기형, 후비공 폐쇄, 높은 구개궁, 소하악 등이 동반된다<sup>28)</sup>. 신생아 Bartter 증후군도 고칼슘혈증의 드문 원인 중의 하나로 발육부진과 구토를 보인다. 원인은 신세뇨관을 통한 염소의 수송 장애에 의한다. 저염소 저칼륨 알칼리증, 고프로스타글란딘 E 혈증, 고칼슘뇨증, 신석회화

및 고칼슘혈증으로 의심할 수 있으며 calcitriol 치가 증가된다. 수액과 전해질 보충과 칼륨 보충 이뇨제와 indomethacin이 효과적이다. 영아 저인산분해효소 혈증은 상염색체 열성의 치명적인 질환으로 조골세포에서 알칼리성 인산분해효소의 합성이 결핍되어 구루병, 골격 탈무기질화, 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증이 나타난다. 알칼리성 인산분해효소 활성이 감소되면 칼슘과 결합할 인 이온이 결핍되어 hydroxyapatite 형성이 억제되고 소장에서 칼슘흡수는 계속되어 결국 고칼슘혈증이 된다.

## 2. 평가

고칼슘혈증 가족력 칼슘 인, 비타민 D의 섭취 등의 병력을 확인하고 이학적 검사를 통하여 Williams 증후군의 징후가 있는지 피하 결절, 중수골의 연골 이형성등의 기형이 있는지 확인한다. 칼슘, 이온화 칼슘, 인, 알칼리성 인산 분해효소, 부갑상선 호르몬, calcidiol 및 calcitriol을 측정한다.

## 3. 치료

고칼슘혈증의 치료는 원인에 따라 시행되어야 한다. 심한 고칼슘혈증은 식염수 정주(10-20 mL/kg, 1시간)와 furosemide(1-2 mg/kg) 정주를 한다. Hydrocortisone(1 mg/kg, 6시간 간격)은 소장의 칼슘흡수를 감소시키고 calcitonin(10 uit/kg) 피하주사는 뼈로부터 칼슘의 이동을 막는다. 최근에 파골세포의 기능과 골흡수를 억제하는 bisphosphonate가 사용되고 있다. 저칼슘 분유와 햇빛 회피요법 등의 유지요법이 필요하다.

## 결론

태아와 신생아의 칼슘대사 조절은 성장과 발달 그리고 주산기에 일어나는 생리적 변화를 반영한다는 점에서 소아와 차이가 있다. 태아는 성장기의 높은 무기질 요구량을 채우기 위해서 모체보다 높은 칼슘과 인의 농도를 유지시킨다. 태아는 PTHrP에 의한 태반을 통한 능동수송으로 필요량의 대부분을 산모로부터 얻지만, 출생 후 신생아는 부갑상선호르몬과 calcitriol에 의해서 스스로 소장에서 섭취된 칼슘을 흡수하여 얻어야 한다. 신생아 특히 미숙아는 부갑상선, 소장, 신장의 상대적 미숙에 의해 칼슘의 대사 이상의 위험이 있다. 스트레스, 패혈증, 모체의 비타민 D와 칼슘 질환 등이 동반 될 경우 정상적 칼슘 치를 일시적으로 유지시키기 어려운 경우가 흔하게 된다. 신생아기의 저칼슘혈증과 고칼슘혈증의 평가와 적절한 조치를 위해서 주산기 무기질 대사의 변화와 생화학적 특성을 잘 알고 있어야 한다.

## References

- 1) Greer FR, Tsang RC, Levin RS, Searcy JE, Wu R, Steichen JJ. Increasing serum calcium and magnesium concentrations in breast fed infants: longitudinal studies of minerals of

- human milk and in sera of nursing mothers and minerals of human milk and in sera of nursing mothers and their infants. *J Pediatr* 1982;100:59-64.
- 2) Specker BL, Lichtenstein P, Mimouni F, Gormley C, Tsang RC. Calcium regulating hormones and minerals from birth to 18 months: a cross sectional study. II. Effects of sex, race, age, season and diet on serum minerals, parathyroid hormone, and calcitonin. *Pediatrics* 1986;77:891-6.
  - 3) Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832-72.
  - 4) Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1312-6.
  - 5) Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000;15:129-37.
  - 6) Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000;15:557-63.
  - 7) Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:147-70.
  - 8) Loughhead JL, Mimouni F, Tsang RC. Serum ionized calcium concentrations in normal neonates. *Am J Dis Child* 1988; 142:516-8.
  - 9) Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cipolloni C. Intact parathyroid hormone levels during pregnancy, in healthy term neonates, and in hypocalcemic preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:36-41.
  - 10) Venkataraman PS, Blick KE, Fry HD, Rao RK. Postnatal changes in calcium-regulating hormones in very-low-birth weight infants: Effect of early neonatal hypocalcemia and intravenous calcium infusion on serum parathyroid hormone and calcitonin homeostasis. *Am J Dis Child* 1985;139:913-6.
  - 11) Venkataraman PS, Tsang RC, Cheng IW, Sperling MA. Pathogenesis of early neonatal hypocalcemia: Studies of serum calcitonin, gastrin, and plasma glucagon. *J Pediatr* 1987;110:599-603.
  - 12) Romagnoli C, Polidori G, Cataldi L, Tortorolo G, Segni G. Phototherapy induced hypocalcemia. *J Pediatr* 1979;94:815-6.
  - 13) Foldenauer A, Vossbeck S, Pohlandt F. Neonatal hypocalcemia associated with rotavirus diarrhea. *Eur J Pediatr* 1998;157:838-42.
  - 14) Root AW, Vargas A, Duckett GE, Hough G. Hypocalcemia and hypovitaminosis D in an infant from Florida the Sunshine State. *J Fla Med Assoc* 1980;67:933-4.
  - 15) de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-6.
  - 16) Greig F, Paul E, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Transient congenital hypoparathyroidism: resolution and recurrence in chromosome 22q11 deletion. *J Pediatr* 1996;128:563-7.
  - 17) Franceschini P, Testa A, Bogetti G, Girardo E, Guala A, Lopez-Bell G et al. Kenny-Caffey syndrome in two sibs born to consanguineous parents: evidence from an autosomal recessive variant. *Am J Med Genet* 1992;42:112-6.
  - 18) Barakat AY, D'Albora JB, Martin MM, Jose PA. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J Pediatr* 1977;91:61-4.
  - 19) Langman CB. Hypercalcemic syndromes in infants and children. In Favus MJ(ed): *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999:219-23.
  - 20) Warner JT, Linton HR, Dunstan FD, Cartledge PH. Growth and metabolic responses in preterm infants fed fortified human milk or a preterm formula. *Int J Clin Pract* 1998; 52:236-40.
  - 21) Cook JS, Stone MS, Hansen JR. Hypercalcemia in association with subcutaneous fat necrosis of the newborn: Studies of calcium-regulating hormones. *Pediatrics* 1992;90:93-6.
  - 22) Rice AM, Rivkees SA. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999;134:349-51.
  - 23) Saarela T, Simila S, Koivisto M. Hypercalcemia and nephrocalcinosis I patients with congenital lactase deficiency. *J Pediatr* 1995;127:920-3.
  - 24) Yamaguchi T, Chattopadhyay N, Brown EM. G protein-coupled extracellular  $Ca^{2+}$  ( $Ca^{2+}_o$ )-sensing receptor (CaR): Roles in cell signaling and control of diverse cellular functions. In: O'Malley B, editor. *Hormones and signaling*. New York: Academic Press 2000:209-53.
  - 25) Loughhead JL, Mughal Z, Mimouni F, Tsang RC, Oestreich AE. The spectrum and natural history of congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypocalcemia. *Am J Perinatol* 1990;7:350-5.
  - 26) Keating MT. On the trail of genetic culprits in Williams syndrome. *Cardiovasc Res* 1997;36:134-7.
  - 27) Buckmaster A, Rodda C, Cowell CT, Ogle G, Dorney S. The use of pamidronate in PTHrP associated hypercalcemia in infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:301-4.
  - 28) Nissenson RA. Parathyroid hormone (PTH)/PTHrP receptor mutations in human chondrodysplasia. *Endocrinology* 1998; 139:4753-5.