

< Case Report >

## 송아지에서 비타민 D 결핍에 의한 구루병 증례 보고

김지현 · 이경현 · 정지열 · 양시연 · 이현경 · 소병재 · 최은진\*

농림축산검역본부 질병진단과

### Rickets caused by vitamin D deficiency in calves

Ji-Hyeon Kim, Kyunghyun Lee, Ji-Youl Jung, Siyeon Yang,

Hyunyoung Lee, ByungJae So, Eunjin Choi\*

Animal Disease Diagnostic Division, Animal and Plant Quarantine Agency, Gimcheon 39660, Korea

(Received 25 September 2017; revised 3 November 2017; accepted 4 November 2017)

#### Abstract

Six to seven-month-old 10 beef calves in 140-head beef cattle farm in Gimpo-si, Gyeonggi-do were suffered from ataxia and astasia. Two of them were submitted to Animal and Plant Quarantine Agency for diagnosis in July 9, 2015. At necropsy, the radius and tibia of both calves showed irregular thickening and hemorrhage of the physis in addition to hemorrhage and disruption of trabeculae in metaphysis. Histopathologically the physis showed irregular tongues of cartilage remaining the metaphysis. Disorganization, hemorrhage and fibrosis were observed in metaphyseal and epiphyseal bones. The serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (D<sub>3</sub>) and calcium levels were lower than normal range. In addition, the serum D<sub>3</sub> levels in the other 9 calves of the same farm were lower than normal levels. Based on the pathological examination and serum chemistry measurements, we diagnosed this case as rickets caused by vitamin D deficiency in calves.

**Key words :** Calcium, Calves, Rickets, Vitamin D

## 서 론

구루병(rickets)은 주로 어린 동물에서 일어나며, 성장중인 뼈의 석회침착 장애가 특징적인 질병이다. 구루병의 주요 원인은 비타민 D나 인의 섭취 부족으로 알려져 있으며, 칼슘 부족 또한 원인이 될 수 있다(Pugh와 Baird, 2012). 비타민 D는 피부와 소화기관을 통해 흡수되며, 소장에서 칼슘과 인의 흡수를 촉진시킴으로써 체내에서의 항상성을 조절한다(Holick 등, 2006). 가축에서 발생하는 구루병의 대부분은 비타민 D와 인의 결핍에 의해 일어나지만, 돼지, 양, 고양이 그리고 개에서는 유전되는 사례도 보고된 바 있다(Dittmer와 Thompson, 2011).

구루병의 증상은 모든 동물에서 비슷하게 나타난

다. 대부분의 병변은 뼈가 빨리 성장하는 요골(radius), 경골(tibia), 중수골(metacarpals) 그리고 중족골(metatarsals)에서 가장 심각하다. 중수골은 이상적으로 만곡되며, 성장판 연골의 불규칙한 팽대, 관절 연골의 부식이 보일 수 있다(Klein, 1999; McCarthy와 Frassica, 1998). 또한 파행을 나타내고 엎드리는 경향이 많다. 등은 구부리고 흔히 허탈상태에서 골반부의 수축과 골절 경향이 증가한다. 흉부의 심한 변형은 호흡 곤란을 일으킬 수 있으며, 구루병 말기에는 기립불능을 보이다 결국 영양실조로 죽는다(Dittmer와 Thompson, 2011; Van Saun, 2004).

소에서는 구루병이 자연적으로 발생한다(Klein, 1999; Grant Maxie, 2016). 사료 중 칼슘, 인, 비타민 D의 결핍은 발육 중인 소의 유골(osteoid)과 연골기질에 석회침착 부전을 생기게 한다. 또한 소는 양보다

\*Corresponding author: Eunjin Choi, Tel. +82-54-912-0460, Fax. +82-54-912-0465, E-mail. [choiej@korea.kr](mailto:choiej@korea.kr)

인 결핍에 민감하여 인 결핍 지역에서는 원발성 결핍 증으로 구루병이 발생하기 쉽다(Grant Maxie, 2016). 또한 장기간 우사에서 사양된 송아지에서 비타민 D 결핍증으로 구루병이 발생할 수도 있다(Dittmer와 Thompson, 2011; 이방환 등, 2004).

구루병은 조직학적 검사를 통해 쉽게 진단할 수 있다. 조직학적으로 관찰할 수 있는 전형적인 병변은 급속히 성장하는 뼈에서 가장 두드러진 연골 내 골화의 장애이다. 이는 성장판이 넓어지고 불규칙하며 관절이 넓어진 것을 통해 알 수 있다(Dittmer와 Thompson, 2011). 또한 해면골의 섬유주는 경색과 출혈이 관찰되며 얇아져있다. 구루병을 진단할 수 있는 가장 직접적인 방법은 큰 뼈와 관절에서 방사선 검사를 하는 것이다(Geisen 등, 2009; Godfrey 등, 2005). 구루병으로 약해져 있는 뼈는 정상 뼈보다 방사선비투과성(radiopacity) 정도가 더 낮으며, 골간단(metaphysis)이 넓어지고 소주골(trabecular bone)이 분열되어 있는 것을 쉽게 관찰할 수 있다(Grant Maxie, 2016). 또한 혈장의 알칼리성 포스파타제의 활성은 일반적으로 증가한다(Azam 등, 2003).

국내에서는 소에서 구루병에 걸린 사례가 드물게 보고되어 있다. 따라서 본 증례에서는 소에서 발생한 구루병의 최근 진단 사례에 대한 병리학적 특성과 혈청 화학적 분석결과를 보고하고자 한다.

## 증 례

경기도 김포시 육우농장에서 기립불능 및 보행이상을 보이는 6~7개월령의 육우 2두가 2015년 7월에

농림축산검역본부에 의뢰되었다.

육안으로 관찰했을 때, 두 개체 모두 대장 내용물에서 암녹색의 연변이 관찰되었으며 장 점막이 다발 소성으로 발적되어 있었다. 골반, 척추, 다리뼈, 관절 등에는 외관상 이상이 관찰되지 않았으나, 앞다리와 뒷다리 절단 단면에서 경골과 요골 성장판에 출혈 소견이 관찰되었으며 경도가 약해 보였다(Fig. 1).

병리조직학적 검사를 위하여 조직을 10% 중성원충 포르말린에 고정하였다. 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후, 4 µm 두께로 조직절편을 제작하여 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin)과 매슨 트리크롬(masson trichrome) 염색을 시행하였다. 조직검사 결과, 두 개체 모두 경골에서 성장판(physis)의 연골세포 배열이 불규칙하였고 골간단 및 골단(epiphysis)의 섬유주(trabeculae)의 배열이 고르지 못하며, 출혈 및 섬유화가 관찰되었다(Fig. 2). 또한 앞다리 근육에서 국소적인 출혈도 관찰되었다. 장에서 소장 용모의 위축 및 음와 괴사가 보였고, 상피세포 내 다수의 옥시디아 낭포체가 관찰되었다.

증례 소의 구루병의 원인을 파악하기 위해 비타민 D<sub>3</sub>[25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>], 칼슘 그리고 인에 대한 혈청화학검사를 실시하였다(Table 1). 그 결과, 두 개체의 혈청 내 비타민 D<sub>3</sub>의 농도는 각각 4.2 ng/mL, 4.8 ng/mL, 칼슘은 4.2 mg/dL, 7.8 mg/dL 그리고 인은 4.2 ng/mL, 7.68 ng/mL이었다. 추가적으로 동거축 9두의 혈청 내 비타민 D<sub>3</sub> 농도를 측정한 결과, 모두 4.2-7.68 ng/mL로 정상보다 낮았다. 반면에 두 개체에서 인의 농도는 각각 4.1 ng/mL, 6.0 ng/mL으로 정상 수준이었다.

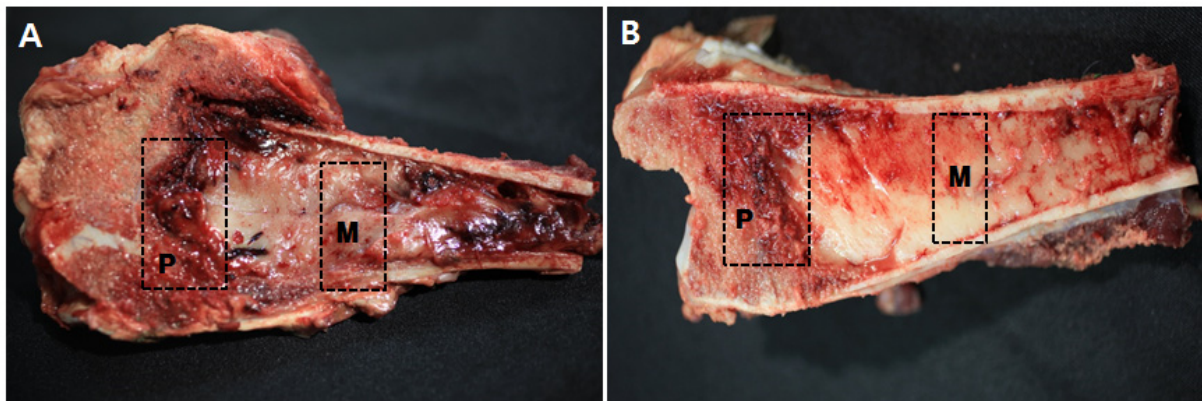
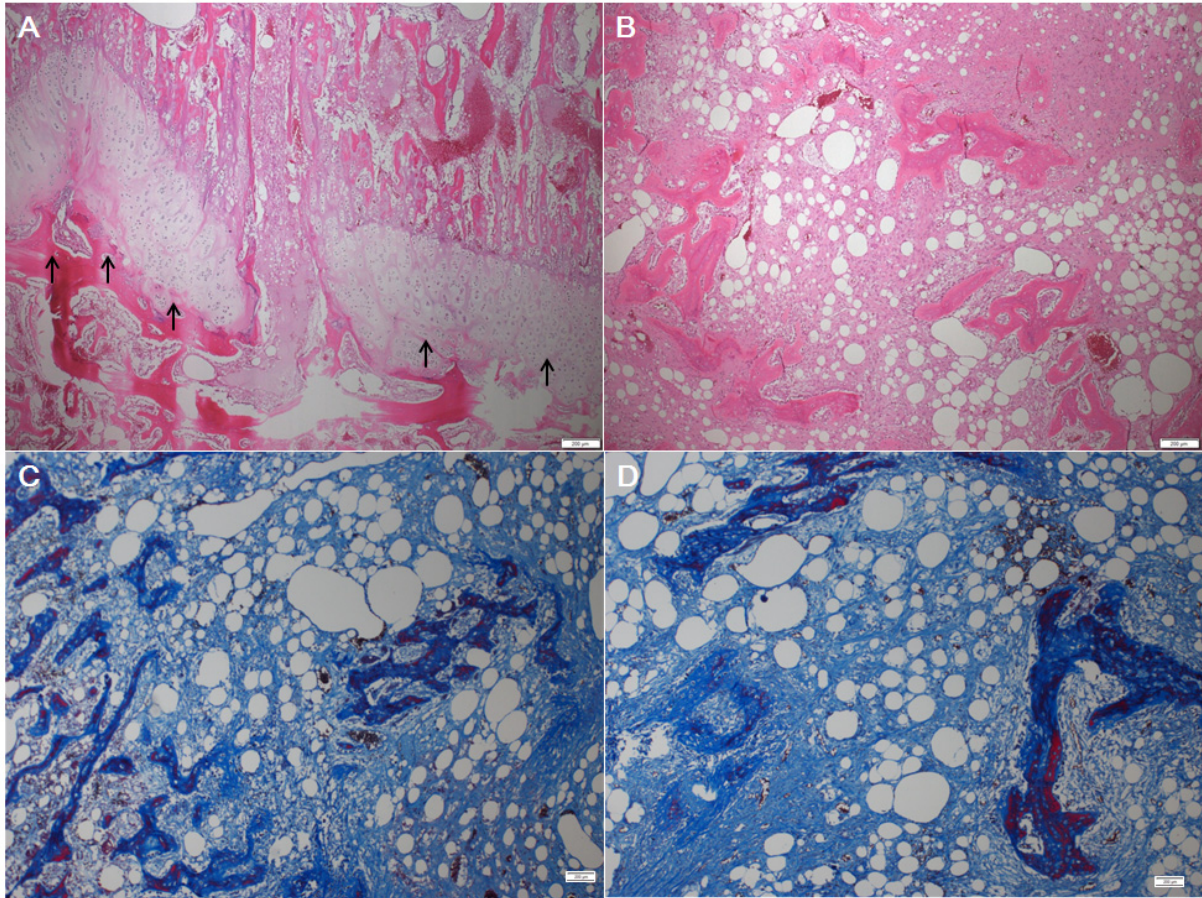


Fig. 1. Gross findings in proximal and distal tibia. In proximal (A) and distal (B) tibia, the physis showed irregular thickening of cartilage and hemorrhage. Trabecular disruption and replacement with fibrosis were observed in the metaphysis (P, physis; M, metaphysis).



**Fig. 2.** Histopathological findings in proximal and distal tibia. Histopathology revealed that (A) The physis showed irregular tongular tongues of cartilage (arrow) and the broad tongues extending into the metaphysis from the physal cartilage. (B) The metaphysis showed disorganized trabeculae, irregular tongues and islands of cartilage, hemorrhage (H&E stain), and (C, D) fibrosis (Masson's Trichrome: blue). Bar=200  $\mu$ m.

**Table 1.** The serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (D<sub>3</sub>), calcium (Ca), and phosphorus (P) levels in cases and affected cattle with rickets

Group	Serial No. of cattle	Value (unit) <sup>a</sup>		
		D <sub>3</sub> (ng/mL)	Ca (mg/dL)	P (ng/dL)
Case cattle	1	4.89	4.20	4.10
	2	<4.20	7.80	6.00
Affected cattle	1	7.13	NT <sup>b</sup>	NT
	2	4.33	NT	NT
	3	5.76	NT	NT
	4	<4.20	NT	NT
	5	4.90	NT	NT
	6	6.77	NT	NT
	7	7.68	NT	NT
	8	4.72	NT	NT
	9	6.94	NT	NT

<sup>a</sup>The reference range of D<sub>3</sub>, Ca and P levels in serum is 37~80 ng/mL, 8.0~10.5 mg/dL, and 4.0~7.0 ng/dL, respectively.

<sup>b</sup>NT: not tested

## 고 찰

본 증례의 소에서 성장판 연골세포의 불규칙한 배열과 출혈을 관찰하였고, 혈청 내 비타민 D와 칼슘 농도가 정상 수준보다 낮음을 확인함으로써 비타민 D 결핍에 의한 구루병으로 진단하였다.

비타민 D는 칼슘의 혈중 항상성을 조절하고 뼈 형성 및 흡수에 관여한다. 비타민 D는 햇빛을 통해 얻을 수 있거나 직접적인 섭취를 통해 얻을 수 있으며, 비타민 D<sub>2</sub>와 비타민 D<sub>3</sub> 두 형태로 분류된다(Terushkin 등, 2010; Holick, 2003). 가축은 비타민 D<sub>2</sub> (ergocalciferol)와 비타민 D<sub>3</sub> (cholecalciferol) 둘 다 이용할 수 있으며, 체내에서 그 효율성은 비슷하다(Schmid 등, 2013). 하지만 소와 돼지는 비타민 D<sub>2</sub>보다는 비타민 D<sub>3</sub>를 체내에서 더 효율적으로 이용한다고 알려져 있다(Burild A 등, 2016). 피부가 자외선에 노출되었을 때, 비타민 D<sub>3</sub>가 만들어지며, 콜레스테롤의 전구체인



7-디하이드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol)로부터 합성될 수 있다(Deluca, 2005). 비타민 D<sub>3</sub>는 간에서 수산화되어 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>로 변환되는데 이는 혈액 내에서 다량으로 존재하며, 상대적으로 안정한 형태이다(Schmid 등, 2013). 결과적으로 소 혈청에서 풍부하게 존재하는 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>는 비타민 D<sub>3</sub>의 대사산물이며, 혈중 내 비타민 D 농도의 적합한 마커로 사용할 수 있다. 따라서 본 증례에서는 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>를 뼈 대사에 중요한 요소인 비타민 D의 혈청화학분석을 위한 마커로 사용하였다. 또한 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>는 신장에서 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>로 활성화되는데, 이는 소장 상피를 통해 칼슘과 인의 이동을 증가시키고, 뼈로부터 칼슘의 흡수를 증가시킨다(Suda 등, 2003; Suzuki 등, 2008). 본 증례에서 혈중 내 인의 농도는 칼슘 농도와 달리 정상이었다. 혈중 인 농도는 동물의 인 상태를 나타내는 확실한 지표라고 할 수는 없다. 이는 장기간 인 결핍에 걸린 소에서 혈중 인 농도가 정상치를 나타냈다는 보고를 통해 뒷받침할 수 있다(이방환 등, 2004). 인의 농도와는 달리 폐사한 2두의 소와 동거축 9두 모두 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>가 정상농도보다 현저히 낮았으며, 칼슘은 정상 농도보다 크게 낮은 농도는 아니었다. 혈중 칼슘농도가 낮을 경우, 부갑상선은 파라토르몬(parathyroid hormone, PTH)을 분비하여 신장에서 칼슘의 재흡수를 촉진시키며, 간에서 대사된 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>를 신장에서 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>로 활성화시킨다(Lukasz와 Adam, 2005). 신장에서 활성화된 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>는 소장에서 칼슘흡수를 촉진하게 되며, 뼈로부터 칼슘을 이탈시키거나 파골세포를 활성화하여 뼈를 흡수해 칼슘이 혈액으로 유출되도록 한다(Dittmer와 Thompson, 2011) 본 증례의 결과로 보아 혈액 속의 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>와 칼슘 농도가 낮은 이유는 여러 가지로 추측해볼 수 있다. 첫 번째, 낮은 혈중 칼슘 농도를 보완하기 위해 비타민 D 회로를 이용하려 했으나 햇빛에 노출부족 또는 사료 내 비타민 섭취의 부족으로 인해 비타민 D 전구체가 없어서 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>와 혈중 칼슘 농도를 보정하지 못하였을 가능성이 있다. 두 번째, 비타민 D를 활성화하기 위한 여러 조직에 이상이 있을 수도 있다. 비타민 D 전구체의 공급이 충분하였지만 간에서 중간 대사물인 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>를 충분히 만들어내지 못하였거나, 신장의 상태가 좋지 않아 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>로 원활하게 활성화시키지 못하였을 수도 있다. 세 번째, 낮아진 칼슘을 높이기 위해 부갑상선

호르몬의 분비로 신장에서 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>로 활성화되었지만, 장에서 칼슘을 제대로 흡수할 수 없어서 뼈에서 칼슘을 많이 소모하여 골 밀도가 낮아졌을 가능성이 있다. 본 증례에서는 혈중 내 낮은 칼슘의 농도를 보정하기 위해 비타민 D의 각각의 대사 단계에서 농도를 추정하지 못하여 정확히 구루병이 발생한 기전은 알 수 없다. 또한 증례 소 2두에서는 칼슘 농도가 정상보다 낮았으나, 동거축 9두에서는 칼슘 농도를 측정하지 못하여 비타민 D의 부족에 따른 칼슘 흡수의 장애로 단정지을 수 없는 한계가 있다. 하지만 의뢰된 소의 농가는 햇빛이 부족하여 비타민 D를 충분히 합성하지 못하였거나, 장에서 콕시디움 충체가 다수 발견된 것으로 보아 햇빛이 부족한 농가의 환경과 콕시디아 감염에 의해 섭취한 사료로부터 영양소가 모두 흡수되지 않아 생기는 흡수장애(malabsorption)가 원인이 되었을 것이라고 사료된다(Bernstein와 Leslie, 2003; Bangoura와 Dauschies, 2007).

## 결 론

본 증례는 2두의 육우에서 육안검사, 병리조직학적 및 혈청화학적 검사를 통해 성장 중인 뼈의 골화 부진과 출혈 소견을 관찰하였고, 혈청에서 정상보다 낮은 비타민 D와 칼슘 농도를 확인하여 비타민 D의 결핍에 의한 구루병으로 진단하였다. 치료를 위해서는 비타민 D와 칼슘을 적절히 공급해야 하며, 비타민 D의 흡수장애를 유발할 수 있는 콕시딴증 치료를 병행하는 것을 권한다. 또한 예방을 위해서는 축사 내로 햇빛이 잘 들어올 수 있는 환경을 조성해야 하며, 일광욕을 주기적으로 실시하는 등의 사양관리의 개선이 필요할 것으로 판단되었다.

## 감사의 글

본 증례보고는 농림축산검역본부 농림축산검역검사 기술개발 시험연구비(과제코드 B-1543069-2017-18-0701)의 지원을 받아 수행되었습니다.

## REFERENCES

Azam N, Zhang MYH, Wang XM, Tenenhouse HS, Portale AA.

2003. Disordered regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase gene expression by phosphorus in X-linked hypophosphatemic (Hyp) mice. *Endocrinology* 144: 3463-3468.
- Bangoura B, Dauschies A. 2007. Influence of experimental *Eimeria zuernii* infection in calves on electrolyte concentrations, acid-base balance and blood gases. *Parasitol Res* 6: 1637-1645.
- Bernstein CN, Leslie WD. 2003. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15: 857-864.
- Bikle DD. 2007. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res* 2: 50-54.
- Burild A, Lauridsen C, Faqr N, Sommer HM, Jakobsen J. 2016. Vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in pork and their relationship to vitamin D status in pigs. *J Nutr Sci* 5: 1-6.
- Deluca HF. 2005. Historical perspective. pp. 3-12. In: *Vitamin D*, Feld, D., Pike, J.W. and Glorieus, F.H(ed). 2nd ed. Elsevier Academic Press, Burlington MA, U.S.A.
- Dittmer KE, Thompson KG. 2011. Vitamin D metabolism and rickets in domestic animals: a review. *Vet Pathol* 48(2): 389-407.
- Geisen V, Weber K, Hartmann K. 2009. Vitamin D-dependent hereditary rickets type I in a cat. *J Vet Intern Med* 23: 196-199.
- Godfrey DR, Anderson RM, Barber PJ, Hewison M. 2005. Vitamin D-dependent rickets type II in a cat. *J Small Anim Pract* 46: 440-444.
- Grant Maxie M. 2016. Bones and joints. pp. 72-75. *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals*. Volume 1. 6th ed. Elsevier. Missouri.
- Holick MF. 2003. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 88(2): 296-307.
- Holick MF. 2006. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin invest*. 116(8): 2062-2072.
- Klein GL. 1999. Nutritional rickets and osteomalacia. pp. 315-319. In: *Primer on the Metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*, Fevus MJ(ed). 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- Lukasz K, Adam S. 2005. Parathyroid hormone level in blood of cows with different forms of clinical hypocalcaemia. *Bull Vet Inst Pulawy* 49: 129-132.
- Mccarthy EF, Frassica FJ. 1998. Metabolic bone diseases. pp. 75-103. In: *Pathology of bone and joint disorders with clinical and radiographic correlation*. WB Saunders company, Philadelphia, PA.
- Pugh DG, Baird AN. 2012. *Diseases of the neurologic system*. 2nd ed. Sheep and goat medicine. Elsevier. St. Louis, Mo.
- Saliba W, Elhaddad B. 2009. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med* 22(5): 574-581.
- Schmid A, Walther B. 2013. Natural vitamin D content in animals products. *Adv Nutr* 4(4): 453-462.
- Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. 2003. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 88: 259-266.
- Suzuki Y, Landowski CP, Hediger MA. 2008. Mechanisms and regulation of epithelial Ca<sup>2+</sup> absorption in health and disease. *Annu Rev Physiol* 70: 3.1-2.15.
- Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. 2010. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 62(6): 926-929.
- Van Saun RJ. 2004. Vitamin D-responsive rickets in neonatal lambs. *Can Vet J* 45:841-844.
- 이방환, 강정부, 권오덕 외 15명 한국수의내과학 교수협의회. 2004. 영양장애성 질병. pp. 774-782. *대동물내과학*. 1판. 교육문화원, 서울.