

## 제 II 형 골형성부전증(2례부검보고)

### Osteogenesis Imperfecta Type II (Two Autopsy Cases)

서울대학교 의과대학 병리학교실

김 우 호 · 이 병 두 · 지 제 근

#### 서 론

골형성부전증(osteogenesis imperfecta)은 골취약증, 청색공막, 난청을 특징으로 하는 질환으로 17세기 후반부터 자세한 기록이 있으며 Ekman은 18세기 후반에 가족력이 있는 환자를 보고하였고, 그 후 수많은 증례의 보고가 있으며 여러가지 병명이 사용되어 35개 이상의 병명이 이 질환을 지칭한다고 한다(Weil, 1981).

이 질환을 선천형(congenita)과 지연형(tarda)으로 나누는 것이 임상적으로 유용하여 이를 계속 사용하였으나 근래에 와서는 골형성부전증이라고 불리우는 본 질환이 과연 하나의 질환인가 또는 여러개의 서로 다른 질환의 집합인가에 대한 논의가 활발하여 이를 유전학적, 임상적 그리고 생화학적으로 몇개의 질환으로 세분하고 있으며 이는 table 1과 같다(Sillence, 1981).

이 질환의 병리학적 소견은 비교적 특징적이어서 임상적 소견과 함께 이미 자세히 기록되어 있으며, 병형(type)에 따른 차이는 그리 뚜렷치 않다. 즉 골단부의 연골은 정상으로서 연골모세포(chondroblast)의 증식 및 성장은 규칙적이며 당원함입도 장애가 되지 않으나 임시석회화선(provisional calcification line)에서 성

장이 멈춰지는데 여기에서 석회화된 상태로 존속되면서 유골(osteoid)이 형성되지 않는다. 그리고 파골세포(osteoclast)도 거의 찾아 볼 수 없게 된다.

서울대학교 의과대학 병리학교실에서는 1980년 이미 선천성골형성부전의 2례를 보고한 바 있으며(지제근 등, 1980) 그 이후 다시 2례를 경험하고 이를 보고하는 바이다.

#### 증례 보고

##### 제 1례(A-81-55)

본 환자는 임신 30주 만에 조기파수로 인해 유도분만을 시행하여 큰 어려움이 없이 순산하였다. 내진상 presenting part가 하도 유연하여 둔위(breech presentation)로 생각하였다. 돌이켜 보면 두개골이 골화되지 않은 채 막성으로 되어 있음을 오인한 것이라고 생각된다. 분만 직전까지 태아의 심음은 정상이었으나 분만후 Apgar점수는 1분에 0, 5분에 0이었다.

산모는 초산부로서 건강하였으며 가족력상 특이한 사항은 없었고 임신중 약물 복용의 과거력도 없었다. 제대는 몇질 빛깔로 매우 연했다.

환아는 남자로서 부검시 무게는 855gm이었고 태령

Table 1. Proposed classification of osteogenesis imperfecta (Sillence, 1981)

Type	Description	Inheritance	Severity	Clinical characteristics
I	Dominant inheritance with blue sclera	Autosomal dominant	Mild to moderate	Bone fragility, blue sclera presenile hearing loss(±)
II	Lethal perinatal with crumpled femora and beaded ribs	Autosomal recessive	Severe	Extreme bone fragility crumpled bones, perinatal death
III	Progressive deforming osteogenesis imperfecta with normal sclera	Autosomal recessive	Severe progressive deformity	Severe bone fragility, normal sclera, severe growth retardation, skeletal deformity
IV	Dominant inheritance	Autosomal dominant	Mild to moderate	Bone fragility, normal sclera growth retardation(±)

Dominant types (type I and III) are subclassified as A (absent) and B by dentinogenesis imperfecta. (Levin, 1978)

에 비해 현저히 작았으며 좌고(crown-rump length)는 27cm이었으나 신장(crown-heel length)은 31.2cm에 불과하였다. 팔다리는 모두 짧아 6.5cm정도이었으며 안쪽으로 굽어있었고 대퇴 및 경골에 가관절 운동이 있었다(사진 참조). 손가락 및 발가락의 발달이 특히 미약하였다. 피부는 얇고 부드럽게 만져졌으며 머리카락이 나이에 비해 많아 보였고 배가 약간 튀어나와 있었다. 머리가 몸통에 비해 약간 크나 안면 기형은 없었다. 두개는 탄력성 있는 막으로 구성되어 물렁물렁하게 만져졌으며, 경막하에 미만성인 출혈이 있었다. 늑골은 육안적으로도 쉽게 식별할 수 있을 만큼 열주(rosary)모양을 하고 있었다.

X-ray 소견상 두개골에는 석회화 음영이 보이지 않았으나 안면골은 정상적 석회화를 보였다. 팔다리의 장골에는 많은 골절과 가골형성이 보였으며 피질은 얇아 거의 인지할 수 없었고 골단부는 양측 모두 넓어져 있었다. 늑골에 많은 골절과 가골형성이 보였으며 척추에도 골절이 관찰되었다.

현미경 소견으로 장골의 골단부에 연골내 골화(endochondral ossification)의 장애가 관찰되었는데, 석회화된 연골기질은 유골(osteoid)로 되지 못하고 남아 있었으며 화골세포가 거의 나타나지 않았다. 막내 골화(intramembraneous ossification)도 장애가 있어 두개골은 석회화된 기질로만 형성되어 있었다. 파골세포(osteoclast)는 비교적 많이 관찰되었는데 lamellar bone의 표면과 Howship강 이외에 골수내에서도 발견되었다.

안구는 공막이 정상에 비해 얇아져 있었고 간장 및 신장에서 심한 골수의 조혈이 관찰되었다.

제 2 례 (A80-32)

본 증례는 만삭분만된 남아로서 생후 즉시 사망하였고 좌고는 39cm, 신장은 52cm이었으며 X선 상 골형성부전증을 나타내었다. 내장의 기형은 없었으며 팔절이 늑골, 장골 및 두개골 등에서 나타났으며 가골형성이 뚜렷하였다.

현미경적으로 모든 뼈에서 골화의 장애를 보여 제 1 례와 같이 장골에서의 연골내 골화가 진행되지 못한 상태였고 두개골도 골화되지 아니하였다. 장골의 골단부에서 특히 파골세포가 매우 많이 관찰되었으나 화골세포는 비교적 적었다. 한편 치이에서 전형적 상아질 성형부전증을 나타내었는데 이것은 이미 문헌상 게재되었다(이석근 등 1981).

고 안

병리학적으로 많은 기술이 있음에도 불구하고 이 질환의 특징적인 조직학적 변화를 하나로 규정짓기는 곤란하다. 또 임상적으로 영역(spectrum)을 가지는 이 질환이 병리학적으로 어떤 영역으로 나타나는지도 확실치 않다. 문헌상 기재된 병리학적 기술중 화골세포(osteoblast), 골세포(osteocyte) 그리고 파골세포(osteoclast)의 수효를 보면 Table 2와 같다. 즉 화골세포의 수효에 대해서는 논란이 많으며, 골세포는 증가되지 정상범위이고 파골세포는 감소내지 정상범위라고 기술하고 있다. Key(1926)는 파골세포가 화골세포와 함께 현저히 감소하여 나타난다고 하였으며 Aegerter(1975)는 파골세포를 거의 찾아볼 수 없는데 이는 이들이 필

Table 2. Analysis of microscopic change in osteogenesis imperfecta

Author(s)	Numbers of cases	Specimen	Osteoblast	Osteocyte	Osteoclast
Key(1926)	1	Tibia	↑	N	↓
Weber(1930)	1	Tibia	↓	N	↓
Smith et al.(1935)	1	Rib, tibia, femur	↑	↑	—
Fairbank (1948)	2	Femur, tibia	↓	—	—
Follis (1952)	1	Long bones	↓	—	↓
Follis (1953)	1	Long bones	↓↑	—	↓
Engfeldt et al. (1954)	3	Tibia	N	—	—
Navani et al. (1967)	1	Calvarium	—	↓	N
Robichon et al. (1968)	29	Long bones	N	↑	N
Remigio et al. (1970)	2	Rib	↑	—	—
Doty et al. (1971)	4	Long bones	N	↑	N
Falvo et al. (1973)	16	Ilium	—	↑	↑

↑: Increase, ↓: Decrease, N: Normal range, —: Not specified.

요가 없어서인지 또는 이들의 기원으로 믿어지는 화골세포가 적기 때문인지는 알 수 없다고 하였다. Jaffe (1972)는 장골의 피질 내면에 세포가 많이 붙어 있으나 이중 세포질이 풍부한 화골세포는 거의 없으며 또한 파골세포도 매우 적다고 하였다. Falvo(1973)는 장골능(ilial crest)의 조직을 조직계측의 방법으로 분석한 결과 골세포는 매우 의미있게 증가하고 파골세포도 의미있게 증가한다고 하였으며 임상적인 유형, 즉 선천형과 지연형간에 차이를 찾을 수 없다고 하였다.

본 두례에서 파골세포가 많은 것이 이 질환의 또 다른 특징인지, 또는 골절이 유난히 많아서인지는 뚜렷치 않으나, 화골세포는 비교적 드물게 보이며 파골세포의 수효가 많은 것이 매우 흥미롭다고 생각하였다.

Sillence(1978, 1981)는 임상적으로 나뉘던 두 유형을 모두 묶어 새로운 4개의 유형으로 나누었으며, 발병시기에 중점을 두던 과거의 관념을 벗어나 주로 유전방식에 따라 분류하였고 이를 임상적 및 생화학적 차이에 의해 세분화하였으며 이는 전술한 바와 같다(Table 1). 이들 중 우성으로 유전되는 두 유형(I과 IV)은 상아질의 발육경도에 의해 세분된다고 하여 이를 A 및 B형으로 구분하였다(Levin, 1978).

본례중 제 I례는 심한 골 취약증이 있었고, 분만 즉시 사망하였으며 나이에 비해 몸집이 작고, 변형된 하지를 갖고 있으며 hypotelorism과 작고 뾰족한 코를 가지는 삼각형의 얼굴을 갖고 있으며 두개골이 극히 얇은 것들이 모두 제 II형으로 분류될 수 있는 증거이다. 제 2례 역시 생후 즉시 사망하였고 심한 골취약증을 동반하며 상아질형성부전이 있으므로 제 II B형으로 추정된다.

이들 골형성 부전증을 일으키는 기전에 대해서 여러 가지 가설들이 있으며, 특히 골형성이 장애를 받는 직접적인 원인에 대해 여러가지 설명들이 있는데 이를 요약하면(Robichon, 1968), 1) 간엽조직(mesenchymal tissue)의 미숙, 2) 골막하에서의 골형성의 장애 3) lamellar bone의 생성속도 지연, 4) 교원섬유형성의 부전, 5) 골의 생성-흡수율의 부조화, 6) 골흡수의 증가 등이나 그 어느 것도 확실한 증거는 없다.

생화학적으로 열성유전인 II, III형과 우성유전인 I, IV형간에 차이가 관찰되어 있는데, 전자는 구조단백질을 포함하는 단백질의 형성에 관여하는 유전자의 이상이며, 후자는 효소 또는 구조 단백질의 제어기전에 작용하는 유전자의 이상인 것으로 추측된다(Sillence, 1981).

이제까지 국내문헌에 발표된례중 선천형인 것은 14례가 있으며(지제근 등, 1980) 이중 가족력이 발견된

례는 단 1례(최와 윤, 1959) 뿐이고, 부검으로 확인된례는 2례(지제근 등, 1980)가 있다. 또 이들중 3례는(임영자 등, 1967; 이석근 등, 1981) 치아를 침범하여 상아질형성부전증(dentinogenesis imperfecta)를 보였으며 본례중 제 2례는 제 I형 상아질형성부전증으로 확인되었다(이석근 등 1981).

## 결론

저자들은 각각 임신 30주 및 40주에 출산하여 생후 사망한 남아 두례를 부검하여 이를 제 II형 골형성부전증으로 진단하였으며 이들 증례를 요약하였다. 현미경적으로 이들은 연골로부터 골화의 장애를 보이는 특징적인 소견이었으며 파골세포가 비교적 많이 관찰되었다. 저자들은 또한 본질환의 병리학적 특징과 새로운 분류법에 대하여 고안하였다.

## -ABSTRACT-

### Osteogenesis Imperfecta Type II (Two Autopsy Cases)

Woo Ho Kim, Byung Doo Lee and Je G. Chi  
Department of Pathology, College of Medicine  
Seoul National University

Osteogenesis imperfecta is one of common hereditary anomalies, but its spectrum appears quite broad. There are many clinical and pathological features which suggest heterogeneity of this disease.

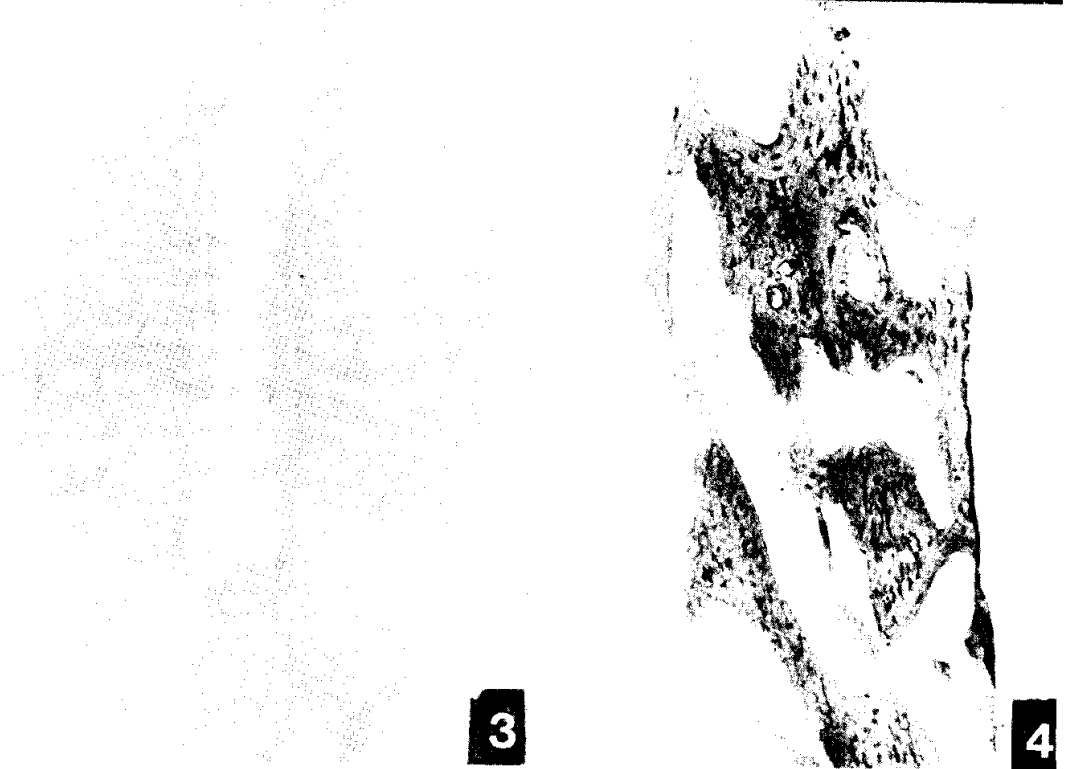
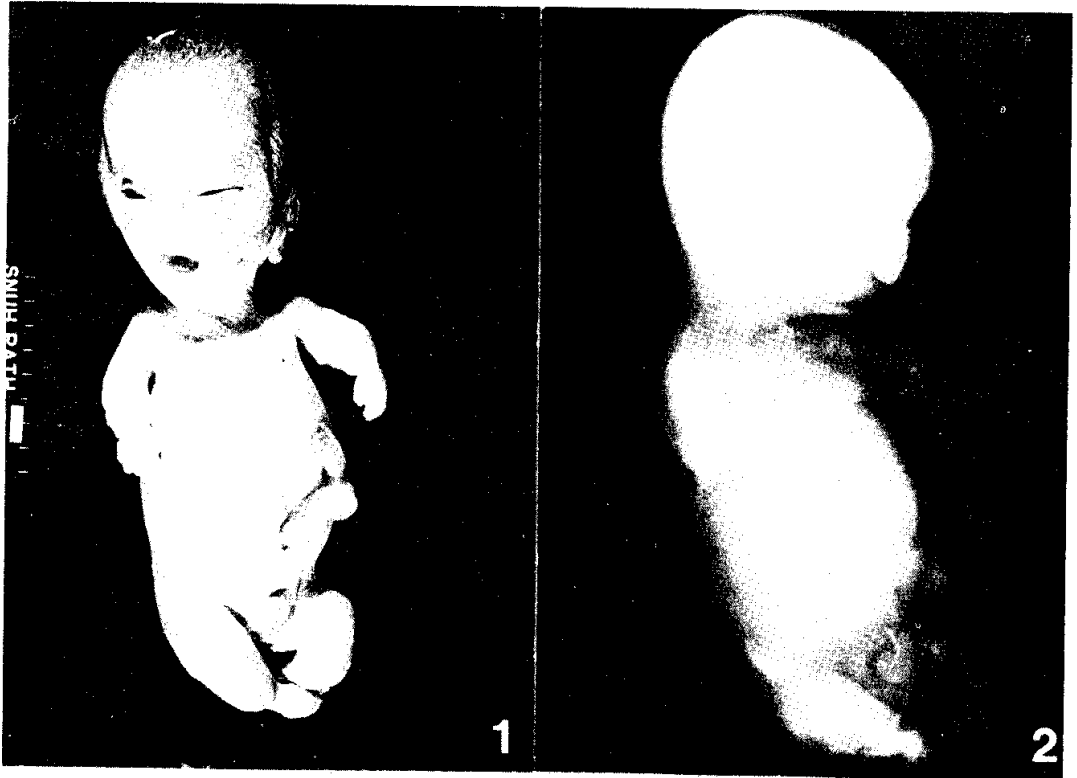
We report two cases of osteogenesis imperfecta that we thought best fit for type II. Both cases were born after gestational periods of 30 and 40 weeks, and died immediately after birth. Both clinical and radiological findings were compatible with those of osteogenesis imperfecta in both cases.

Major histologic findings were alteration of both endochondral and intramembranous ossification. And interestingly osteoclasts were abundant in the surface of lamellar bone and medullary spaces as well in both cases.

We reviewed the literatures on histologic features and discussed on recently proposed classification of osteogenesis imperfecta.

## REFERENCES

- Aegerter, E. and Kirkpatrick, J. A.: *Orthopedic Disease. Phila., Saunders Co., 1975.*
- 지제근, 김정란, 이정민, 이형복, 박영하 : 선천성 골형성 부전증(2부검 증례보고). 서울 醫大 學術誌, 21:209-217, 1980.
- 최한웅, 윤 찬 : 선천성 화골 부전증의 1례. 소아과, 2:45-49, 1959.
- Doty, S.B. and Mathews, R.S.: *Electroscopic and histochemical investigation of osteogenesis imperfecta tarda. Clin. Orthop., 80:191-201, 1971.*
- Engfeldt, B., Engström, A. and Zetterström, R.: *Biophysical studies of the bone tissue in osteogenesis imperfecta. J. Bone Joint Surg., 36-B: 654-661, 1954.*
- Fairbanke, H.A.T.: *Osteogenesis imperfecta and osteogenesis imperfecta cystica. J. Bone Joint Surg., 30-B:164-186, 1948.*
- Falvo, K.A. and Bullough, P.G.: *Osteogenesis imperfecta: A histometric analysis. J. Bone Joint Surg., 55-A: 275-286, 1973.*
- Follis, R.H., Jr.: *Histochemical studies on cartilage and bone. III. Osteogenesis imperfecta. Bull. Johns Hopkins Hosp., 93:386-391, 1953.*
- Follis, R.H., Jr.: *Osteogenesis imperfecta congenita: A connective tissue diathesis. J. Pediat., 41:713-721, 1952.*
- Jaffe, H.L.: *Metabolic, degenerative, and inflammatory disease of the bones and joints. Phila., Lea & Febiger, 1972.*
- Key, J.A.: *Brittle bones and blue sclera. Hereditary hypoplasia of the mesenchyme. Arch. Surg., 13: 523-567, 1926.*
- 이석근, 지제근, 임창윤 : 상아질 형성 부전증. 서울 醫大 學術誌, 22:419-429, 1981.
- Levin, L.S., Salinas, C.F. and Jorgenson, R.J.: *Classification of osteogenesis imperfecta by dental characteristics. Lancet, 1(8059):332-333, 1978.*
- 임영자, 강희웅, 홍성울, 김용숙 : 선천성 골형성 부전증의 1례. 소아과, 10:441-444, 1967.
- Navani, S.V. and Sarzin, B.: *Intrauterine osteogenesis imperfecta. Review of the literature and a report of the radiological and necropsy findings in two cases. Brit. J. Radiol., 40:449-452, 1967.*
- Robichon, J. and Germain, J.P.: *Pathogenesis of osteogenesis imperfecta. Canad. Med. Assn. J., 99: 957-979, 1968.*
- Remigio, P.A. and Grinvalsky, H.T.: *Osteogenesis imperfecta congenita. Association with conspicuous extraskkeletal connective tissue dysplasia. Am. J. Dis. Child., 119:524-528, 1970.*
- Sillence, D.O. and Danks, D.M.: *The differentiation of genetically distinct varieties of osteogenesis imperfecta in the newborn period. Clin. Res., 26: 178A, 1978.*
- Sillence, D.O. and Rimoin, D.L.: *Classification of osteogenesis imperfecta. Lancet, 1(8072):1041-1042, 1978.*
- Sillence, D.O.: *Osteogenesis imperfecta: An expanding panorama of variants. Clin. Orthop., 159:11-25, 1981.*
- Smith, O.N. and Mitchell, J. Mck.: *Serum phosphatase in osteogenesis imperfecta. Am. J. Med. Sci., 190: 765-770, 1935.*
- Weber, M.: *Osteogenesis imperfecta congenita. A study of its histogenesis. Arch. Pathol., 9:984-1006, 1930.*
- Weil, U.H.: *Osteogenesis imperfecta: historical background. Clin. Orthop., 159:6-10, 1981.*
- Wynne-Davies, R. and Gormley, J.: *Clinical and genetic patterns in osteogenesis imperfecta. Clin. Orthop., 159:26-35, 1981.*

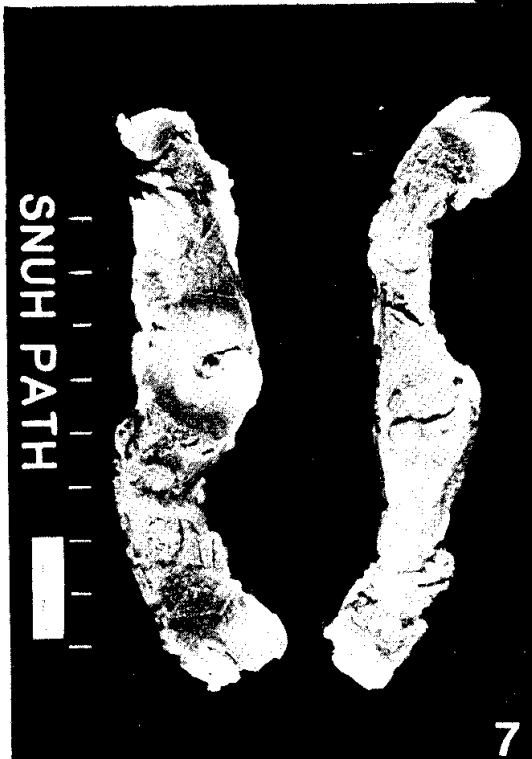




5



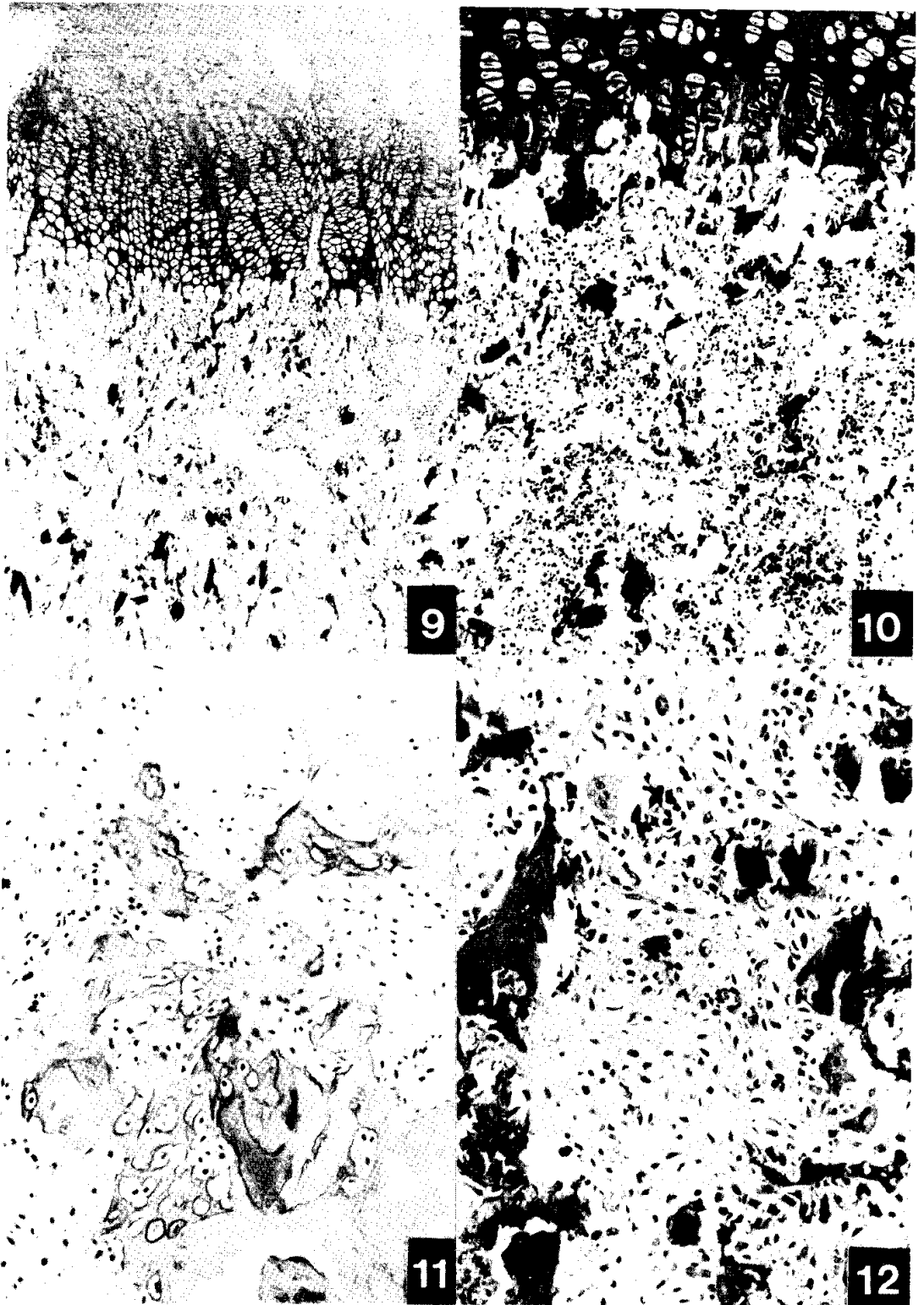
6



7



8



## LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** Postmortem picture of case 1, showing short extremities and protruded abdomen. Note also abnormal structures.
- Fig. 2.** X-ray film of case 1 (oblique view). Extremity bones show multiple fractures. Basal skull and jaw bones are barely seen in the head.
- Fig. 3.** Photograph of ventral surface of the posterior thoracic wall, showing multiple callus formations around the fracture sites (rosaries).
- Fig. 4.** Photomicrograph of skull bone. The matrix is irregularly calcified without organized ossification.
- Fig. 5.** Gross appearance after fixation at the time of autopsy. Large head and deformed extremities are seen.
- Fig. 6.** X-ray film of case 2. Extremity bones, especially both femurs are showing multiple fractures and deformities.
- Fig. 7.** Gross photograph of mid-longitudinal section of the lower extremities (Case 2). They are severely deformed due to multiple fractures.
- Fig. 8.** X-ray film of Fig. 7. Both healed and recent fractures are seen in both femurs and tibias. The fibula bones are not well visualized.
- Fig. 9.** Low power photomicrograph of epiphyseal end of femur (Case 1). Cartilage cells are orderly arranged and matured. But osteoid formation is deranged and matrix is irregularly calcified. ( $\times 40$  HE)
- Fig. 10.** Medium power view of epiphyseal end of femur (Case 1). ( $\times 100$  HE)
- Fig. 11.** High power view of metaphysis of femur (Case 2). Numerous osteoclasts are seen around the callus. ( $\times 400$  HE)
- Fig. 12.** High power view of metaphysis of finger (Case 1). Matrix is heavily calcified together with increased number of osteoclasts. ( $\times 400$  HE)