



개의 부신피질 기능 항진증 (쿠싱 질환)

반현정 / 해마루 소동물임상의학연구소

1. 서론

부신 피질 기능 항진증(이하 쿠싱 질환)은 어원 그대로 부신으로부터의 과다한 코티솔의 분비로 인해 발생하며 노령견에 있어서 갑상선 기능 저하증과 더불어 다발하는 내분비 질환입니다.

쿠싱 질환은 간단한 설명만으로는 이해하기 힘든 질환인 만큼 증상이 다양하며 진단을 위한 절차도 복잡합니다. 또한 이에 따른 치료 또한 장기적인 모니터링이 없이는 유지하기 힘들며 재발의 가능성도 매우 높다고 할 수 있습니다. 이제부터 본론으로 들어가서 원인에서 치료 및 예후까지 천천히 살펴보도록 하겠습니다.

본론

해부

부신은 각 신장의 앞쪽에 지방 조직에 싸여 있으며 크기는 작을지라도 코티솔 및 그 외

여러 호르몬들을 분비하며 정상적인 생리 작용을 유지하는데 중요한 역할을 하고 있습니다.

크게 부신 피질과 수질로 구분하며 부신 피질은 다시 미네랄코르티코이드 즉, 알도스테론을 분비하는 glomerulosa층, 글루코코르티코이드(코티솔)를 분비하는 fasciculate층 그리고 성호르몬을 분비하는 reticularis층으로 나뉩니다. 이에 반해 부신 수질층은 에피네프린과 같은 카테콜아민 계통의 호르몬을 분비함으로써 우리 몸의 항상성을 유지하고 있습니다.

원인

◀ 뇌하수체 의존성 (Pituitary dependant hyperadrenocorticism; PDH)

대부분의 쿠싱 질환의 85~90%이상을 차지하고 있으며 뇌하수체 종양으로 인해 ACTH(부신 피질 자극 호르몬)의 과다 분비로 인해 발생합니다.

뇌하수체 종양은 그 진행이 매우 느리기 때문에 쿠싱 질환의 여러 임상 증상을 유도하는 것 이외에

별다른 영향을 끼치지 않지만 간혹 10~20% 정도에서는 신경 증상을 유발할 수도 있습니다.

◀ 뇌하수체 비의존성 (Adrenal dependant hyperadrenocorticism; ADH)

쿠싱 질환의 나머지 10~15% 정도는 대부분 편측성 부신 종양에 기인하여 발생하며 소수는 양측성 종양의 가능성도 있습니다.

시상하부와 뇌하수체의 영향을 거의 받지않은 상태로 종양성 변화를 지닌 부신은 코티솔을 과다 분비하게 되며 이로 인해 반대쪽 부신은 뇌하수체로부터의 ACTH 자극을 받지 못해 상대적으로 위축되어지는 경우가 많습니다.

양성(Adenoma) 및 악성 종양(Adenocarcinoma)의 발생 비율의 차이는 거의 없지만 악성의 경우는 후대 정맥을 통하여 간, 폐, 신장 그리고 각종 임파절에 전이 소견을 보일 수 있습니다.

◀ 의인성 (Iatrogenic hyperadrenocorticism)

외인성 부신 피질 호르몬 제재(경구 복용, 주사제, 점안액 및 국소 도포제재 포함)의 장기간 혹은 과다 사용으로 인해 쿠싱 질환과 동일한 증상이 발현되어지는 것으로 대부분 점진적으로 사용을 줄이거나 혹은 투약 중지 및 대체 약물로 변경하는 것으로서 증상이 호전될 수 있습니다.

하지만 외인성 제재들로 인해 내인성 부신 기능은 감소되어 있는 상태이므로 갑작스런 투약 중지는 주의해야 합니다.

증상

1. 다음/다뇨(PU/PD) : 쿠싱 환자의 90% 이상에서 관찰되어지며 다른 증상들보다 우선합니다. 하지만 다음/다뇨를 보이는 다른 질환(자궁축농증, 당뇨, 신장 질환 및 간질환 등)들과 감별해야 하며, 증상 판단이 객관적이어야 합니다.
2. 다식증 (Polyphagia) : 쿠싱 환자의 약 80~85% 이상에서 확인됩니다.
3. 복부 팽만 (Pot-belly abdomen) : 간비대 및 복부 근육층의 무력으로 인해 발생합니다.
4. 양측성 대칭성 탈모 및 2차 피부 감염증 : 특이적인 탈모 증상과 더불어서 피부가 매우 얇아져 복부 혈관들이 쉽게 노출되며 피부의 칼슘 침착증과 더불어서 2차적인 세균 감염과 같은 피부염들이 병발하는 경우가 많습니다.
5. 근무력증 : 견갑 및 골반, 대퇴부위의 근육들이 무력해지고 위축되어지는 경우가 발생합니다.
6. 기타 : 상기 증상 이외에도 심맥관계(고혈압, 심부전), 비뇨기계(결석증 및 방광염 등), 생식기계(고환 위축, 불규칙한 발정 주기 및 불임), 소화기계(췌장염 등), 근골격계(파행, 보행 실조등) 전반에 걸쳐 다양한 증상을 보일 수 있습니다.

진단

쿠싱 질환의 진단을 위해선 철저한 접근이 필요합니다. 대부분 노령견에서 발생하기

때문에 노령성 변화라고 간과할 수 있는 부분이 많기 때문입니다. 철저한 병력 청취와 더불어 신체 검사가 필요하며 의심이 가는 경우는 혈액 검사, 초음파 검사 및 부신의 호르몬 검사를 실시함으로써 확진할 수 있습니다.

1. 품고 (Signalment) : 대부분 8~10년령 이상의 노령견에서 발생하지만 질환의 경과가 느리고 점진적이기 때문에 간과하는 경우가 많습니다. 다발 품종으로는 Y.T, Poodles, Boston terrier, Boxer, Dachshund, Beagle 등이 있으며 성별 요인으로는 수컷에서 발생 비율이 높게 나타납니다.

2. 병력 (History) : 상기 임상 증상들 중 일부만 관찰되어지는 경우도 많으며 특히 피부 증상 없이 다음/다뇨 증상만을 보이는 경우도 대략 20~30%가량 되기 때문에 증상에 대한 세심한 관찰이 필요합니다. 예를 들어 세균성 피부 질환의 경우 항생제 치료 후에도 재발율이 높다거나 당뇨병의 경우 혈당이 잘 조절되어 지지 않을 경우도 이와 같은 쿠싱 질환을 의심해볼 수 있습니다.

3. 신체 검사 (Physical exam) : 신체 검사 소견으로는 복부 팽만이 가장 두드러지지만 여러 피부 감염증(피부 사상균증, 모낭충증 그리고 개선충증 등)들의 병발을 관찰할 수 있으며 혈압체크가 가능하다면 고혈압에 대한 부분도 간과할 수 없습니다. 이에 심할 경우 망막 박리를 비롯한 검안을 필요로 할 수 있으며 심질환으로 이어져 심잡음이나 부정맥 등을 관찰할 수 있습니다.

4. 실험실적 검사 (Laboratory diagnostic test) : 일반 혈액 검사(CBC) 결과 약 15~20% 정도에서는 Stress leukogram으로 일컫는 호중구 증가증, 임파구 감소증, 단핵구 증가증, 호산구 감소증이 관찰되어지며 혈청 화학 검사 시 특이적으로 약 75%정도의 경우에 ALP수치의 증가가 확인됩니다.

따라서 ALP 수치의 현저한 상승은 쿠싱 질환의 가능성을 의심할 수 있는 중요한 지표가 될 수 있습니다. 이 이외에도 고콜레스테롤혈증, 고혈당증, 간수치의 상승이 발생할 수 있으며 기타 병발 질환들에 따라서 추가적인 변화 양상이 확인됩니다.

5. 뇨검사 (Urinalysis) : 일반적으로 뇨비중이 낮게 측정되며 중증도의 단백뇨와 더불어 비뇨기 감염증(Urinary tract infection; UTI)이 관찰되어지는 경우가 많습니다. 고혈당증이 함께 있는 경우 경증의 당뇨 증세가 나타날 수 있으며 당뇨병과의 합병증 유무를 감별해야 합니다.

6. 방사선학적 검사 (Radiography) : 복부 방사선 검사를 통해 약 50% 정도의 발생율을 보이는 부신 종양의 석회화 증을 확인할 수 있으며 간 비대 및 골밀도의 저하, 연부 조직의 석회화 등을 추가로 발견할 수 있습니다.

7. 복부 초음파 검사 (Ultrasound) : 본 검사는 쿠싱 질환에 있어 매우 가치 있는 검사이며 부신의 내부 구조 및 양측성 혹은 편측성 부신 비대 유무를 감별할 수 있는 필수적인 검사 항목입니다.

8. 호르몬 검사 (Adrenal screening test) : 쿠싱 질환의 확진을 위한 가장 신뢰도 높은 검사입니다. 크게 4가지 정도의 검사 항목이 있으며 각각의 검사에는 모두 장단점이 있고 감수성(Sensitivity) 및 특이성(Specificity)에 차이가 있기 때문에 2개 이상의 검사를 실시하여 진단을 하게 됩니다. 다음에서 각각의 검사 항목들에 대해 살펴보도록 하겠습니다.

A. 뇨 코티솔 : 크레아틴 검사 (Urine cortisol : creatine ratio) : 뇨에서 배설되어지는 코티솔의 측정을 통해 혈류내의 코티솔 농도의 간접적인 평가를 하는 방법으로 검사가 용이하지만 스트레스 환경이 주어지지 않은 채로 집에서 자연 배뇨를 통해 아침 뇨를 채취해야 한다는 번거로움이 있습니다. 뇨 샘플에서 측정되어진 코티솔이 높게 관찰된다면 쿠싱 질환을 의심할 수 있지만 정상견의 약 80% 에서도 역시 수치가 높게 나타날 수 있기 때문에 쿠싱 질환을 배제하기 위해서만 사용하며 실제로 잘 사용하지 않는 검사 방법입니다.

B. ACTH 자극 시험 (ACTH stimulation test) : 본 시험을 통해서 자발적인 쿠싱 질환과 의인성 쿠싱 질환을 감별할 수 있지만 본 검사만으로는 쿠싱 질환에 대한 확진을 할 수는 없으며 PDH 와 ADH를 감별할 수도 없습니다. 또한 쿠싱 질환의 진단에 매우 특이성이 높지만 감수성은 저



용량 덱사메타손 억제 시험(Low dose dexamethasone suppression test; LDDST) 만큼 높지 않기 때문에 두 가지 검사를 겸하는 경우가 많습니다. 검사 방법은 ACTH(Cortrosyn(r) 혹은 Synacthen(r))를 정맥 주사하기 전과 주사한 후 1시간 뒤 채혈을 하여 코티솔 측정을 실시하는 것이며 1시간 뒤 20ug/dl 이상의 코티솔 농도를 보인다면 자발적인 쿠싱 질환을 의심할 수 있습니다. ACTH의 주사 용량은 5kg미만의 경우는 0.125mg, 그 이상의 경우 0.25mg 입니다. 본 검사의 경우 PDH의 약 85%, ADH의 약 50% 정도에서 ACTH 주사 후 항진되어진 코티솔 반응을 볼 수 있지만 나머지 쿠싱 질환을 지닌 5-20% 정도의 개에 있어서는 정상적일 수 있으며 이와 같은 경우에는 후일 ACTH 자극 시험을 반복하거나 혹은 LDDST를 실시해야 진단이 가능합니다.

C. 저용량 덱사메타손 억제 시험 (Low dose dexamethasone suppression test; LDDST) : 본 시험은 PDH와 ADH를 감별하는데 도움을 줄 수 있으며 병력 및 신체 검사 결과, 혈액 검사 및 뇨검사 결과가 쿠싱 질환을 뒷받침해준다면 확진 검사로 바로 이용할 수 있습니다. 85~95% 정도의 감수성으로 ACTH 자극 시험에 비해 감수성이 매우 높지만 상대적으로 특이성은 좀 떨어집

니다. 덱사메타손은 정상견에 있어 부신으로부터의 코티솔 분비를 억제하게 되지만 쿠싱 질환에 있어서는 그 반응이 억제되지 않습니다. 검사는 덱사메타손 주사 전 (Dexamethasone sodium phosphate 0.01mg/kg, IV)과 주사 후 4시간, 8시간 각각의 코티솔 농도를 측정함으로써 이루어지며 투여 후 8시간 코티솔 농도가 1.4 μ g/dl 이상 (정상견은 1.0~1.4 μ g/dl 미만으로 억제됨) 으로 억제되지 않는다면 쿠싱 질환으로 진단할 수 있습니다. 또한 주사 후 4시간 코티솔 농도가 주사 전 코티솔 농도의 50% 보다 낮거나 1.4 μ g/dl보다 낮게 억제되었던 뒤 8시간 코티솔 농도가 1.4 μ g/dl 이상으로 향진 되어진다면 PDH로 진단 가능합니다.

D. 고용량 덱사메타손 억제 시험 (High dose dexamathasone suppression test; HDDST) : 본 시험은 쿠싱 질환 진단을 한 뒤 ADH와 PDH를 감별하기 위해서 사용할 수 있지만 LDDST의 사용 범위가 넓은 것에 비하면 그 사용 범위가 매우 좁다고 할 수 있습니다. LDDST와 달리 덱사메타손의 용량만을 달리 하여 검사를 실시하며 (Dexamethasone sodium phosphate 0.1mg/kg, IV) 부신 종양성 질환의 경우에는 고용량 덱사메타손에도 코티솔 농도가 억제되지 않습니다

● 치료

쿠싱 질환에 있어 치료가 성공적일 경우에는 다음/다뇨 증상 및 피부 질환이 개선되며 활동

성이 매우 증진됩니다. 하지만 이와 같은 치료 반응에 대한 철저한 모니터링이 없이는 질환을 성공적으로 관리하는 것이 힘들 수 있습니다.

무엇보다 중요한 것은 쿠싱 질환에 대한 치료가 반드시 수명을 연장할 수 있는 것이 아니며 삶의 질을 높이는 데 치료의 목적이 있다는 점을 보호자 분께 주지시켜드려야 합니다. 쿠싱 질환 치료에 앞서 병발 질환들에 있어서는 원인을 규정하고 치료를 병행해야 하며 다른 기타 내분비 질환(갑상선 기능 저하증과 당뇨 병 등)들에 대해서도 관찰이 필요합니다.

쿠싱 질환의 치료는 크게 약물 치료, 외과적인 수술 처치, 방사선 치료 등이 있지만 현재 국내에서는 거의 대부분 약물 치료를 우선시 하고 있습니다.

◀ 뇌하수체 의존성 쿠싱 질환 (PDH)

1. 약물 치료

A. 미토탄 (Mitotane 혹은 o,p'-DDD) : 본 약물은 Lysodren이라는 상품명으로 사용되며 선택적으로 Fasciculata 및 Reticularis 층만을 파괴시키는 특성을 가지고 있어 이들 층에서 분비되는 코티솔의 양을 효과적으로 제어하는 특성을 가지고 있습니다. 특별히 음식과 함께 투약하여야 그 흡수가 증진되지만 급격한 코티솔 수치의 하락으로 인해 나타날 수 있는 그 부작용에 대한 엄격한 관찰이 필수적입니다. 약물 치료기는 크게 유도기 및 유지기로 구분할 수 있으며 유도기는 빠른 코티솔 수치의 하락이 발생하는 시기로 따라서 기면, 식욕

부진, 침울, 구토, 설사, 허탈, 보행 실조와 같은 부작용이 가장 우려되는 시기입니다.

이에 유도기동안 반드시 음수량 및 식욕에 대한 관찰이 필수적이며 음수량이 하루에 체중 당 60ml 이하로 저하될 경우에는 약제 투약을 중지한 뒤 ACTH 자극 시험과 같은 호르몬 검사를 통해 치료 반응을 평가한 뒤 치료의 지속 유무를 평가해야 합니다. 대부분 PDH에 있어서 약물의 유도기간은 7~10일 정도이며 ADH인 경우는 이 보다 길어질 수 있습니다. 유도기간 동안 사용하는 약물의 용량은 PDH의 경우 30~50mg/kg/day이며 대부분 25mg/kg 하루 2회 경구 복용합니다. 약물의 유도 기간 후 적절한 ACTH 반응이 확인된다면 약물의 유도기로 진행하게 되며 유도 기간 동안에는 30~50mg/kg/week로 일주일 동안 본 용량을 1~2일 정도로 나누어 분할 복용케 합니다. 유지기 동안에도 상기와 같은 약물 부작용 증상이 관찰되어진다면 투약을 중지한 채로 ACTH 자극 시험을 실시해야 하며 증상이 심할 경우 Prednisolone 0.25mg/kg/day로 경구 복용할 수 있도록 대처해야 합니다. 증상에 대한 관찰 없이 투약이 지속될 경우 의인성 부신 피질 기능 저하증으로 발전함과 동시에 오히려 스테로이드 제제의 장기간 투약을 필요로 할 수도 있습니다. 결국 이와 같은 모니터링이 없이는 치료가 불가능하며 집에서 보호자의 밀접한 관찰이 반드시 필요한 질환입니다. 또한 유지기로 도입되어 꾸준한 약물 치료를 받는다 할지라도 1년 내에 약 50% 정도까지 질환의 재발이 가능함에 따라서 3~6개월마다

ACTH 자극 시험을 통해서 질환을 모니터링해야 하며 검사 결과 질환의 재발이 인정된다면 유도기를 재돌입하여 치료를 반복해야 합니다.

B. 케토코나졸 (Ketoconazole) : 본 약물은 곰팡이 감염증에 대한 치료제임과 동시에 미토탄과는 다른 기전으로 개에 있어서 코티솔의 생산을 억제하는 효과를 지니고 있습니다. PDH 및 ADH에서 모두 사용이 가능하지만 장기간 사용 시 간독성 등으로 인해서 보편적으로 사용되어지는 약물은 아닙니다. 이 역시 1~2주간 10mg/kg로 하루 2회 경구 투약한 뒤 ACTH 자극 시험을 통해서 치료 반응을 평가하게 되며 ACTH 자극 후 코티솔 농도가 정상치에서 벗어난다면 15mg/kg으로 증량하게 되며 최다 20mg/kg정도의 용량까지 사용이 가능합니다. 미토탄과 달리 평생 매일 약물을 투약해야 한다는 점과 투약 중지 후 증상의 재발이 초래되는 점이 가장 큰 단점이라고 할 수 있습니다.

C. L-Deprenyl (anipryl, selegiline hydrochloride) : 본 약물은 사람에게 있어 파킨슨 질환의 치료제로 사용이 되어왔으나 개에 있어서 PDH에 그 효과가 보고되었습니다.

도파민(dopamine)과 관련하여 뇌의 시상하부 및 뇌하수체의 상호 작용에 영향을 미치게 되며 다른 쿠싱 질환 치료제에 비해 가장 적은 부작용을 나타냅니다. 다른 약제들과 달리 ACTH 자극 시험을 통한 모니터링은 불가능하며 약 2개월 내에 임상 증상의 개선이 관찰되어 집니다. 하지만 이 또한 평생 매일 약물을

투약해야 하며 뚜렷한 치료 반응에 대한 보고가 미비한 점을 생각해볼 때 추천되어지는 약물은 아닙니다.

2. 수술 (Surgery) : 외과적인 처치는 대부분 ADH의 경우에 지시가 되지만 국내에서는 그 발생 예가 많지 않으며 술 후 휴유증이 많고 prednisolone의 대체 요법이 영구적으로 필요할 수 있다는 점에서 거의 실시하지 않는 치료 방법입니다.

3. 방사선 치료 (Radiation) : PDH의 치료 후 증상이 재발하는 경우의 대부분이 뇌하수체 종양성 원인에 기인하는 경우가 많으며 MRI 등의 검사를 통해 진단할 수 있습니다. 이와 같은 경우 증상의 진행을 막기 위해 방사선 치료를 실시할 수 있지만 국내에서는 소동물에 있어 그 사용이 전무하며 현실적으로 실시할 수 없는 방법입니다.

◀ 의인성 쿠싱 질환 (Iatrogenic)

본 질환의 치료는 외인성 스테로이드 제재의 사용 중지이며 대부분 이와 더불어 수개월 내에 증상이 소실이 되어지는 경우가 많습니다.

하지만 완전히 정상으로 회복되어지지 않는 경우도 있으며 스테로이드 제재의 갑작스런 투약 중지로 인해 발생하는 부작용을 줄이기 위해 점차적으로 약물 용량을 감소해야 하는 경우도 있습니다.

◀ 부신 종양 (Adrenal tumor)

부신 종양의 경우는 편측성인 경우가 대부분

이며 부신 절제술(Adrenalectomy)을 시도합니다. 하지만 술 후 휴유증의 발생 빈도가 높으며 반대쪽의 위축되어진 부신의 기능이 제 역할을 하지 못함으로써 Prednisolone과 같은 약물의 투약이 부신 기능이 회복되어질 때까지 필요할 수 있습니다. 또한 PDH에서와 같이 미토탄 치료가 가능하지만 PDH보다 고용량 투약을 필요로 하며 그로 인한 부작용의 발생 빈도가 높고 재발율 또한 높아 그 예후가 좋지 않습니다.

● 예후

쿠싱 질환의 장기적인 예후는 좋지 못하며 치료 후 대략 3~6개월 내에 여러 병발 질환들이 발생하게 되며 1~2년 내에 다른 노령성 질환들로 사망하는 경우가 많아 쿠싱 질환의 평균 수명은 진단 후 2년 정도로 보고되어 있습니다.

결론

지금까지 살펴본 바와 같이 쿠싱 질환은 그 증상이 점진적으로 발생하기에 초기에 발견하기 힘들며 임상 증상이 뚜렷할지라도 확진에 이르기까지 진단이 쉽지 않습니다. 또한 진단이 되어진 뒤에도 치료 과정이 복잡하며 보호자의 질환에 대한 인지도 없이는 치료하기 힘든 질환으로 말할 수 있습니다. 철저한 보호자 교육과 정기적인 검진만이 질환을 올바르게 관리할 수 있을 것으로 생각합니다. **데** **수**