

## 이차성 부신결절저하증 1례

배보경 · 서경원 · 윤화영 · 이창우<sup>1</sup>

서울대학교 수의과대학

### A Case of Secondary Hypoadrenocorticism in a Dog

Bo kyoung Bae, Kyoung won Seo, Hwa young Yoon and Chang woo Lee<sup>1</sup>

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

**Abstract :** A 9-year old female Shih Tzu dog was presented to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Seoul National University with a history of chronic intermittent anorexia and vomiting of 4-year duration. She visited 3 years ago with the same clinical signs but has not been treated regularly due to waxing-waning course. On the physical examination, no specific findings were found. CBC, serum chemistry, radiography, ACTH stimulation test, evaluation of serum T4 and TSH concentration were performed. Hypoadrenocorticism was diagnosed with the ACTH stimulation test. And then, secondary hypoadrenocorticism was diagnosed with ACTH stimulation test, pre-ACTH aldosterone concentration, endogenous ACTH concentration. As electrolyte concentrations were normal, glucocorticoid (0.15 mg/kg bid PO) alone was administered. She has recovered from the clinical signs and has been doing well. It is suggested that the differentiation of secondary hypoadrenocorticism from primary hypoadrenocorticism is important as the secondary hypoadrenocorticism occurs rarely and the symptoms are non-specific with normal electrolyte concentrations.

**Key words :** canine, ACTH stimulation test, endogenous ACTH, secondary hypoadrenocorticism, glucocorticoid

### 서 론

부신결절저하증은 부신결절에서 분비되는 호르몬의 결핍에 의해 나타나는 증상을 말한다. 식욕부진, 허약, 구토, 설사 등이 주 증상이며, 질소혈증, 고인혈증, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 고칼슘혈증이 빈번히 관찰된다. 자연발생적 부신결절저하증은 발생률이 적은 편이지만, 중년령의 나이, 수컷보다는 암컷에서 상대적으로 다발하며, 호발 품종으로는 Great Dane, Portuguese Water Dog, Rottweiler, Standard Poodle 등이 있다. 병인론에 따라 부신결절 세포의 85-90% 이상이 소실되어 mineralocorticoid와 glucocorticoid 둘 다 결핍되는 경우(원발성 부신결절저하증)와 시상하부-뇌하수체 축의 이상으로 ACTH 분비가 저하되어 부신결절의 위축을 유발하는 경우(이차성 부신결절저하증)로 구분할 수 있다<sup>1,3,7</sup>.

이차성 부신결절저하증은 부신결절저하증 중에서 그 발생이 희귀하며 한 보고에 의하면 부신결절저하증으로 진단된 225마리 중 5마리가 이차성 부신결절저하증이었다<sup>4,6</sup>.

부신결절 호르몬 중에서 glucocorticoid는 모든 조직에서 다양한 역할을 하며 결핍될 경우 구토, 식욕부진, 복부통증, 체중감소 등의 위장관 증상과, 저혈당증, 활력의 저하, 스트레스에 대한 감수성 증가 등의 비특이적이고 다양한 증상이 나타난다. Mineralocorticoid가 결핍될 경우 sodium, chloride 보존과 potassium의 분비 장애로 인해 전해질 불균

형이 생긴다. Sodium, chloride의 손실은 수분의 소실도 동반하여 저혈량증, 저혈압, 심박출량의 감소, 신장과 그 외 조직의 관류 감소 등의 결과를 가져온다. 고칼륨혈증은 심장기능 장애를 유발하며 ECG의 변화를 초래한다<sup>1,3,7</sup>.

이차성 부신결절저하증은 뇌하수체에서의 ACTH 분비가 감소함으로써 부신결절 호르몬의 생산과 분비가 감소하고 이로 인한 증상이 나타나는 것을 말한다<sup>7</sup>. ACTH는 부신의 mineralocorticoid의 분비에 미치는 영향이 미미하다<sup>1,3</sup>. 따라서 이차성 부신결절저하증에서는 위에 언급한 glucocorticoid의 결핍으로 인한 증상이 나타나며, mineralocorticoid 결핍에 의한 증상은 흔하지 않으며 전해질 수치는 보통 정상이다.

이 증례는 전해질 불균형이 나타나지 않는 이차성 부신결절저하증으로서 그 증상이 비특이적이고 임상가들이 진단하는데 어려움이 있을 수 있는 증례이기 때문에 보고하는 바이다.

### 증 례

식욕 부진과 침울, 구토를 간헐적으로 보이는 9세의 암컷 Shih Tzu 개가 서울대학교 동물병원에 내원하였다. 이러한 임상증상은 4년 전부터 시작되었으며, 경미한 식욕부진과 음수량의 증가, ALP의 상승에 대한 특별한 원인이 확인되지 않아 간 보호제 등을 포함한 대증 치료를 한 병력이 있었다.

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : anilover@plaza.snu.ac.kr

**초기 검사**

초기 실험실 검사 중 complete blood count에서는 별다른 이상이 없었다. 혈청화학 검사에서 ALP 1736 U/L, GGT 12 U/L, BUN 10 mg/dl, creatinine 0.6 mg/dl, total cholesterol 248 mg/dl, 공복 bile acid 24 μmol/L 이었으며 전해질은 Na<sup>+</sup> 156 mmol/L, K<sup>+</sup> 6.5 mmol/L, Cl<sup>-</sup> 119 mmol/L 이었다(Table 1). ACTH 자극시험은 synthetic ACTH (Synacthen®) 250 μg을 근육주사하였고 주사 전과 주사 후 1시간의 혈청에서 cortisol을 측정하였다. Radioimmunoassay kit(Diagnostc Product Corporation, USA)를 이용하여 cortisol의 농도를 측정하였는데, ACTH 투여 전 cortisol 농도는 0.3 μg/dl이었으며 ACTH 투여 후 cortisol 농도는 1.8 μg/dl로서 정상적인 반응 이하의 농도를 나타내었다. Canine T4는 2.0 μg/dl, canine TSH는 0.1 ng/ml로 정상범 위 내에 있었다.

복부 방사선 검사에서 소장외 전반적인 edematous changes, 왼쪽 신장 크기가 두번 째 요추 길이의 2.5배 정도로 작은 범위 내에 있었다. 복부 초음파에서 방광 벽이 불규칙하게 관찰되었다. 부신과 간의 이상 소견은 확인되지 않았다.

질 도말 검사에서는 basal cell이 주종으로 관찰되었고, 약 45일 전에 생리가 끝난 것으로 미루어 보아 발정후기라고 판단하였다.

**ACTH 자극시험**

전해질의 이상이 확인되지 않아서 2주 후 ACTH 자극시험을 반복하였으며, ACTH 투여 전 cortisol 농도는 0.1 μg/dl 이었고 ACTH 투여 후 cortisol 농도는 2.1 μg/dl이어서 또한 정상적인 반응 이하의 농도를 나타냈다. 다시 2주 후에

ACTH 자극시험을 실시하였다. 같은 방법으로 ACTH를 투여 하였으며, 투여 전후의 cortisol과 aldosterone을 측정하였다. Cortisol은 위에서 언급한 방법으로 측정하였고 aldosterone과 ACTH 투여 전의 혈액의 ACTH 농도 측정은 삼광 의약품 단 검사실에 의뢰하였다. 그 결과 ACTH 투여 전의 cortisol 농도는 1.3 μg/dl이었으며, ACTH 투여 후의 cortisol 농도는 14.2 μg/dl이었다. ACTH 투여 전의 aldosterone 농도는 11.8 pg/ml이었고 내인성 ACTH 농도는 3.4 pg/ml 이었다.

**소견**

ACTH 자극시험에서 부신은 ACTH 호르몬에 대해 적절한 glucocorticoid 분비가 이루어지는 않았지만 mineralocorticoid 의 분비는 이상이 없는 것으로 확인되었다. 내인성 ACTH 농도는 매우 낮은 수준이었다. 이 환자는 어떤 형태의 steroid 제제도 투여 받은 적이 없고 부신결절항진증의 증상이 없기 때문에 의인성 Cushing's syndrome을 진단에서 배제할 수 있었다. 이를 바탕으로 만성적인 미약한 식욕부진과 침울 등의 증상이 이차성 부신결절저하증에서 기인한 것으로 판단하였다.

**치료 및 결과**

전해질의 이상이 나타나지 않는 이차성 부신결절저하증에서는 glucocorticoid 투여만으로도 치료 효과를 유지할 수가 있다. Prednisolone을 0.15 mg/kg씩 1일 2회, 2주간 경구투여하였다. 2주 후 내원하였을 때 식욕과 활력이 증가하여 식욕부진으로 급여하던 캔 사료 위주의 식이를 pellet으로 전환하였다고 했다. 같은 용량의 prednisolone을 한달 간 더 투여하였으며 식욕과 활력은 증가된 상태를 유지하였다. 다음 다뇨의 증상은 개선되었다.

**Table 1.** Complete blood cell count and serum biochemistry profiles in a dog with secondary hypoadrenocorticism

CBC		Serum chemistry	
WBC	12900 /μl	ALT	75 U/L
RBC	7180000 /μl	AST	36 U/L
Hb	17.4 g/dl	ALP	1736 U/L
PCV	49 %	BUN	10 mg/dl
MCV	68 fl	Creatinine	0.6 mg/dl
Monocyte	2 %	Glucose	77 mg/dl
Lymphocyte	23 %	Albumin	3.1 g/dl
Segmented neutrophil	72 %	Total protein	6.2 g/dl
Eosinophil	3%	GGT	12 U/L
Electrolyte		Total Cholesterol	248 mg/dl
Na <sup>+</sup>	156 mmol/L	Triglyceride	70 mg/dl
K <sup>+</sup>	6.5 mmol/L	Calcium	9.9 mg/dl
Cl <sup>-</sup>	119 mmol/L	Phosphorus	5.0 mg/dl
		Amylase	642 U/L
		Fasting bile acid	21.19 μmol/L

## 고 찰

이차성 부신결절저하증은 mineralocorticoid의 분비이상은 거의 없기 때문에 전해질 수치는 정상이다. 그러나 혈청의 전해질 농도 만을 부신결절저하증 진단의 단서로 이용하려는 것은 오류를 낳을 수 있으므로 다음의 경우를 주의해야 한다. 가장 중요한 것으로 많은 경우에 원발성 부신결절저하증이 천천히 점진적으로 진행하기 때문에 질병 초기에는 전해질이 정상일 수도 있다는 것이며, 두 번째는 뇌하수체 이상에 의한 부신결절저하증에서는 ACTH 결핍과 상관없이 aldosterone 분비는 계속된다는 것, 세 번째는 고칼륨혈증과 저나트륨혈증이 부신결절저하증의 질병특유의 증상이 아니라는 것이다.

실제로 이 환자는 3년 전 내원했을 때 임의시간의 cortisol 농도가  $0.7 \mu\text{g/dl}$ 로서 낮은 수준이었으나 전해질이 정상이어서 부신결절저하증의 가능성을 배제했었다. 전해질의 불균형이 없었기 때문에 그 증상이 더욱 모호하고 두드러지지 않았으며 구토나 식욕부진 등의 비특이적인 증상이 사라졌다가 간헐적으로 나타나는 양상이어서 그 진단이 쉽지 않았던 것으로 보인다. 내원했을 때 실시한 혈청화학 검사에서도 부신결절저하증의 특징인 질소혈증이나 고인혈중, 고칼슘혈증 등이 관찰되지 않았다.

이처럼 부신결절저하증으로 진단된 환자의 전해질이 정상이라면 임상가에게 고민을 줄 수 있다. 전해질이 정상인 원발성 부신결절저하증을 "비전형적"인 원발성 부신결절저하증이라고 하여 이차성 부신결절저하증과 감별해야 하며 이는 전해질 검사를 반복하거나 혈장의 내인성 ACTH 농도를 측정하면 가능해진다. 내인성 ACTH 농도 측정 결과를 기다리면서 glucocorticoid 처방만 하여 퇴원하였다가 각각 7일, 9일만에 급성 부신결절저하증 위기로 의심되는 상태로 폐사한 비전형적 원발성 부신결절저하증 개 2마리에 대한 보고는 드문 예이기는 하지만 부신결절저하증을 원발성과 이차성으로 감별하는 중요성을 제시하고 있다<sup>1</sup>.

혈장의 내인성 ACTH 농도는 뇌하수체-부신 축의 이상 위치에 대한 중요한 정보를 제공한다. 원발성 부신결절저하증이나 o,p'-DDD 약물을 투여한 개체에서는 음성 되먹임(negative feedback)의 영향이 거의 없기 때문에 혈장의 내인성 ACTH 농도는 증가한다. 반면 뇌하수체 질병에 의한 이차성 부신결절저하증에서는 ACTH 분비가 결핍되므로 혈장의 ACTH 농도는 낮다. 이로 인한 만성적인 ACTH 결핍은 또한 부신결절의 위축을 초래한다<sup>1</sup>.

다른 검사 항목과 마찬가지로 혈장의 내인성 ACTH의 농도의 참고범위에 대해 검사실 나름대로의 기준이 세워져 있어야 하지만 국내 임상병리센터에는 개에 관한 이런 기준이 없기 때문에 캘리포니아주립대학교 수의과대학 검사실의 기준을 참고하였다. 건강한 동물에서 ACTH 농도는  $10\text{-}80 \text{ pg/ml}$  이었고, 원발성 부신결절저하증에서는 매우 높은  $450 \text{ pg/ml}$  이상으로 매우 높았으며, 이차성 부신결절저하증에서는 대부분이 측정 가능한 수준 이하이었고, 나머지는  $7\text{-}35 \text{ pg/ml}$  이

있음을 제시하고 있다<sup>1</sup>. 이 기준으로 보았을 때 이 환자의 ACTH 농도는 이차성 부신결절저하증을 제시한다.

ACTH 자극시험으로 부신결절저하증이 진단된 환자에서 그 원인을 원발성과 이차성으로 구분하는 것이 학문적인 관심의 수준을 넘기 어렵다는 의견이 제시되기도 하지만, 장기적인 치료와 관리의 방향이 다르기 때문에 고려해야 할 것으로 생각된다. 부신결절저하증 환자가 전해질이 정상이면서 내인성 ACTH가 증가되어 있다면 원발성 부신결절저하증으로 생각하고 2-3개월 간격으로 전해질의 변화를 주시해야 하며, 전해질 이상이 나타나면 mineralocorticoids를 투여해야 한다. 그러나 전해질 정상이고 내인성 ACTH가 감소되어 있다면 이차성 부신결절저하증으로 판단 할 수 있으므로 mineralocorticoid의 투여가 불필요하다.

혈장의 aldosterone 농도에 관련된 보고는 거의 없지만, 일부 보고에 의하면 건강한 개의 경우 ACTH 투여 전 aldosterone 평균 농도는  $49 \text{ pg/ml}$  (range  $2\text{-}96 \text{ pg/ml}$ )이었다<sup>1</sup>. 이 보고를 참고하면 이 환자가 mineralocorticoid 분비는 적절히 이루어지고 있었기 때문에 전해질의 불균형이 나타나지 않았음을 생각해볼 수 있다.

이 환자는 2주 간격으로 세 번에 걸쳐서 ACTH 자극시험을 실시하였다. 첫 번째와 두 번째는 부신 기능이 저하되어 있음을 제시하고 있지만 세 번째 시험 결과는 앞 선 두 번의 결과에 비해 ACTH에 대한 반응이 월등히 증가되었음을 보여주고 있다. 이는 만성적인 ACTH의 결핍으로 부신의 corticosteroid 분비가 저하되어 있지만 부신 자체의 기능이 저하된 것은 아니기 때문에, 반복된 ACTH의 투여에 부신이 반응을 보인 것으로 생각된다. 환자를 치료하기 위해 glucocorticoid가 투여되어 더 이상 확인할 수는 없었지만 약물의 투여 없이 반복적으로 ACTH 자극시험을 더 했다면 이 환자가 정상적인 반응을 보일 수도 있을 것이 예상된다. 더불어, 이차성 부신결절저하증 환자의 현재 치료 방법을 대체하여 적절한 간격으로 ACTH를 투여하는 것이 효과적일 수도 있음을 제시할 수 있다. 물론 많은 연구를 통해 적절한 투여간격과 용량, 효능을 증명해야 할 것이다.

인의에서는 ACTH 결핍으로 인한 전신적 피로감, 쇠약증, 의식 불명 증상이 있던 32세의 한 여성에게 비강점막으로 반복적으로 ACTH를 투여하였을 때 6일째부터 cortisol, aldosterone, dehydroepiandrosterone(DHEA)의 생산이 증가되었음을 제시하면서, ACTH 결핍환자에서 비강 내 ACTH 투여법이 새로운 치료방법으로의 가능성이 있음을 시사하는 논문이 최근에 발표되었다<sup>2</sup>.

부신결절저하증에서 다음다뇨는 빈발하는 증상은 아니며, 일반적으로 질병의 초기에 전형적으로 나타나며 보다 심각하고 증상이 완전한 구토와 설사, 식욕부진, 쇠약 등의 증상에 가려지는 경향이 있다. 부신결절저하증에서 나타나는 다뇨는 원발성 신부전의 그것과 감별하기 어려워서 ACTH 자극시험과 같은 특수 시험을 실시해야 할 때가 많다<sup>1</sup>. 이 환자에서 나타났던 음수량 증가 증상은 발정 후에 나타났다가 사라지는 경향을 보였고 증상을 보였던 이번에도 질도말 검

사를 통해 발정후기임이 확인된 것으로 볼 때 부신결절저하증으로 인한 증상이라기보다는 발정후기에서 나타나는 일시적인 증상인 것으로 생각된다.

이 환자는 간헐적으로 나타나는 비특이적인 증상에 대해 실시한 혈액검사와 혈청화학 검사에서 ALP, GGT의 활성화 증가를 보였다. 부신결절저하증에서 간 효소치의 증가의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만, 조직의 저산소 상태를 유발하는 만성적인 저혈량증이나 저혈압 상태에서 기인한다고 여겨지고 있다<sup>8</sup>. 또한 한 보고에 의하면 부신결절저하증 환자의 20-30%에서 혈청의 ALP 활성화 증가와 미약한 고빌리루빈혈증을 나타내고 있으며 이는 담즙정체와 관련이 있을 것으로 생각하고 있는데<sup>4</sup>, 이 환자의 경우 고빌리루빈혈증에 관련된 임상증상은 없었다. 간 질병이나 간기능 저하를 확인하기 위한 검사로 공복 bile acid 검사를 실시하였지만 간의 이상은 없는 것으로 나타났다. 그러나 간이나 다른 조직과 부신결절 질병이 병발하고 있을 때는 면역매개질병의 가능성을 시사할 수도 있다. 인의에서는 자가면역부신결절저하증이 다른 기관의 자가면역질병과 빈번히 병발되어 나타난다<sup>1</sup>. 이 환자의 경우 basal T4와 내인성 TSH가 정상 농도를 유지하고 있었으므로 이차성 부신결절저하증에 병발하는 가장 흔한 질병인 갑상샘저하증을 배제할 수 있었다.

## 결 론

만성적인 비특이적인 증상으로 내원한 9세령의 암컷 Shih Tzu 개에서 ACTH 자극시험과 내인성 ACTH 농도 측정을 실시하여 이차성 부신결절저하증을 진단하였다.

이 질병은 특이적인 임상증상이 없기 때문에 간헐적으로

나타났다가 사라지는 여러 증상들이 있는 환자에서는 다른 질병과 함께 부신결절저하증을 감별목록에 포함해야 하며, ACTH 자극시험과 내인성 ACTH 농도 측정을 통해 이 질병을 확인할 수 있다.

또한 이차성 부신결절저하증에서는 반복된 ACTH의 투여로 위축된 부신을 자극하여 호르몬이 정상적으로 분비될 수 있도록 유도할 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Feldman EC, Nelson RW. Hypoadrenocorticism. In: Canine and feline endocrinology and reproduction, 3rd ed. St. Louis: Saunders. 2004: 394-439.
2. Hiroi N. A trial of intranasal ACTH(1-24) administration to a patient with isolated ACTH deficiency. Med Sci Monit 2004; 10: CS9-13.
3. Herrtage ME. Hypoadrenocorticism. In: Textbook of veterinary internal medicine, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2005: 1612-1621.
4. Kintzer PP. Treatment and Long-Term Follow-up of 205 Dogs with Hypoadrenocorticism. J Vet Int Med 1997; 11: 43-49.
5. Kintzer PP, Peterson ME. Primary and secondary canine hypoadrenocorticism. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1997; 27: 349-357.
6. Peterson ME. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases(1979-1993). J Amer Vet Med Assoc 1996; 208:85-91.
7. Reusch CE. Hypoadrenocorticism. In: Textbook of veterinary internal medicine, 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders. 2000: 1488-1499.
8. Torrance AG, Mooney CT. Hypoadrenocorticism. In: BSAVA Manual of Small Animal Endocrinology, 2nd ed. Cheltenham: BSAVA. 1998: 75-82.