

Megestrol Acetate와 관련된 이차성 부신기능저하증의 폐암 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

박지찬, 박석영

Secondary Adrenal Insufficiency Associated with Megestrol Acetate in a Patient with Lung Cancer

Ji Chan Park, M.D., Suk Young Park, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Loss of appetite is an important factor in the quality of life for advanced cancer patients. Megestrol acetate is used to stimulate appetite, but it can cause suppression of the pituitary adrenal axis due to the affinity of the glucocorticoid receptor. Adrenal insufficiency is a life threatening disorder if left, untreated, but the initial clinical symptoms of the patients are vague. Awareness of the glucocorticoid-like activity of megestrol acetate and its side effects are important for the diagnosis of adrenal insufficiency. We present a case of secondary adrenal insufficiency associated with megestrol acetate in a patient with lung cancer.

Key Words: Adrenal insufficiency, Lung neoplasms, Megestrol acetate

서 론

진행성 암 환자에서 식욕 부진은 삶의 질을 저하시키는 요인이다. 유방암 환자에서 호르몬 치료의 일환으로 megestrol acetate를 투여 하였을 때 식욕 증가와 체중 증가가 관찰되어, 그 후 여러 임상시험을 통하여 megestrol acetate의 효과를 확인하였고, 암 환자의 식욕 부진과 체중 감소의 완화적 치료제로 널리 사용되고 있다¹. 지속적으로 사용 시 쿠싱 증후군, 당뇨 등의 부작용이 있고, 스테로이드 수용체에 친화력이 있어 뇌하수체 부신 축(pituitary adrenal axis)을 억제하기도 한다². 이와 같은 스테로이드 작용에 대한 인지는 무증상의 부신기능저하증(subclinical adrenal insufficiency)의 진단에 중요하다.

국내에서는 megestrol acetate 복용에 의한 부신기능저

하증에 관한 보고가 없으며, 저자들은 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 79세, 여자

주 소: 2개월 전부터 발생한 식욕 저하

현병력: 내원 2개월 전부터 발생한 식욕 저하, 체중 감소(5 kg/1 month)로 내원

과거력 및 약물 투여력: 특이 소견 없었다.

흡연력: 특이 소견 없었다.

가족력: 특이 소견 없었다.

사회력: 특이 소견 없었다.

신체검사 소견: 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 70회/분, 호흡수 14회/분, 체온은 36.5°C이었고 의식은 명료하였다. 청색증이나 경정맥의 확장은 관찰되지 않았고, 흉부 청진에서는 정상적인 심음과 폐음이 들렸다. 간 비대와 비장 종대는 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 6,300/mm³(중성구 55%, 림프구 40%), 헤모글로빈 12.1 g/dL, 혈소판 145,000/mm³이었고, 혈청 전해질검사 결과 Na 130

Address for correspondence: Suk Young Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Daejeon St. Mary's Hospital, 520-2, Daehung-dong, Jung-gu, Daejeon 301-723, Korea
Phone: 82-42-220-9516, Fax: 82-42-255-8663
E-mail: sypark1011@hotmail.com

Received: Jun, 14, 2009

Accepted: Jul, 7, 2009

mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 96 mEq/L, osmolarity 277 mOsm/kg이었으며, BUN 12.9 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL, AST 29 IU/L, ALT 23 IU/L, ALP 34 IU/L, γ -GTP 27 IU/L, total bilirubin 1.0 mg/dL, 총단백 6.7 g/dL, albumin 3.4 g/dL, LDH 401 IU/L, CPK 34 IU/L이었으며 HBs Ag 음성, HBs Ab 음성, HCV Ab 음성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부와 복부 X-선 사진에서 이상 소견 보이지 않았다.

치료 및 임상경과: 위 내시경에서 이상 소견 보이지 않았고, 저나트륨혈증과 지속적인 식욕 저하와 체중 감소를 보여 급속 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 자극검사를 하였다. 합성 corticotropin 250 μ g 투여 전, 30분, 60분 후 혈중 cortisol (정상 6.2~19.4 μ g/dL)은 각각 15.15 μ g/dL, 28.38 μ g/dL, 32.55 μ g/dL이며, 기저 ACTH 19.59 pg/mL (정상 7.2~62.3 pg/mL), 기저 aldosteron 7.0 ng/dL (정상 1.0~16.0 ng/dL), 60분 후 aldosteron 7.4 ng/dL로 정상 범위였다. 심부전, 신부전, 간경화, 갑상선기능저하를 비롯한 저나트륨혈증의 뚜렷한 원인은 보이지 않았고, 건강식품, 한약, 스테로이드와 관련된 관절염 약제 투여에 대하여 다시 확인하였으나 모두 부정하였다.

선별검사 목적으로 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 복부에는 이상이 없었으나 단순 흉부 X-선 사진에서 보이지 않았던 폐 우하엽에 2.5 cm 크기의 종괴가 보였고, 그 주변에 작은 결절도 보였다(Figure 1). 폐 전산화단층촬영에서도 폐 우하엽의 종괴들이 보였고, 종격동과 폐문

주위에는 커져 보이는 림프절은 없었고, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)에서도 우하엽의 종괴들 이외는 특이소견 없었다(Figure 2). CT 유도 조직검사에서 편평세포암으로 확인하였고, cT4N0, IIIb 병기로 전신적인 항암화학요법을 계획하였다. 가족은 치료에 거부하고 퇴원을 원하였고, 입원 시 호소하였던 식욕 부진과 저나트륨혈증은 폐암에 의한 종양연관 증후군(paraneoplastic syndrome)의 가능성도 고려하였으나 혈중 osmolarity가 정상이어서 배제하였고, 암이 전신적으로 전이된 상태가 아니기 때문에 암과 관련된 소견으로도 판단할 수 없었다. 저나트륨혈증의 뚜렷한 원인 없어서 2개월 간의 식욕 부진에 의한 소견으로 생각하였고 식욕 부진 증상이 계속 있어 이에 대한 처방으로 megestrol acetate 800 mg을 8일 간 처방하였다.

퇴원 1주일 후 기력 저하가 악화되어 재입원하였으며 혈청 전해질검사 결과 Na 131 mEq/L, K 5.2 mEq/L, Cl 107 mEq/L이었고, 급성 ACTH 자극검사를 다시 하였다. 기저, 30분, 60분 후 혈중 cortisol (정상 6.2~19.4 μ g/dL)은 각각 0.81 μ g/dL, 6.76 μ g/dL, 8.62 μ g/dL이며, 기저 ACTH 1.00 pg/mL (정상 7.2~62.3 pg/mL), 기저 aldosteron 7.0 ng/dL (정상 1.0~16.0 ng/dL), 60분 후 aldosteron 16.4 ng/dL로 ACTH와 cortisol이 모두 저하되어 뇌하수체기능부전 의심되었다. 기질적 원인이 없는 상태에서 1달 만에 뇌하수체기능부전의 소견을 보일 때는 스테로이드의 과다 노출이 가장 의심스러우나 퇴원 후 스테로이드 약제, 건강식품이나 한약제 및 다른 약에 대한



Figure 1. Abdominal CT shows a 2.5 cm sized speculated enhancing mass in right low lobe.

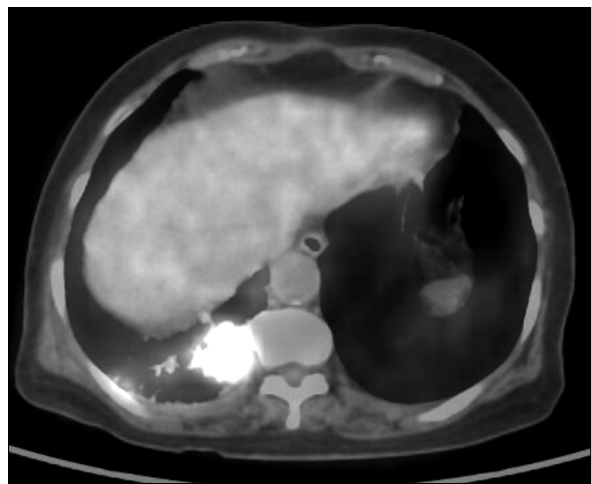


Figure 2. PET/CT shows a hypermetabolic area in right lung (SUV=8.2).

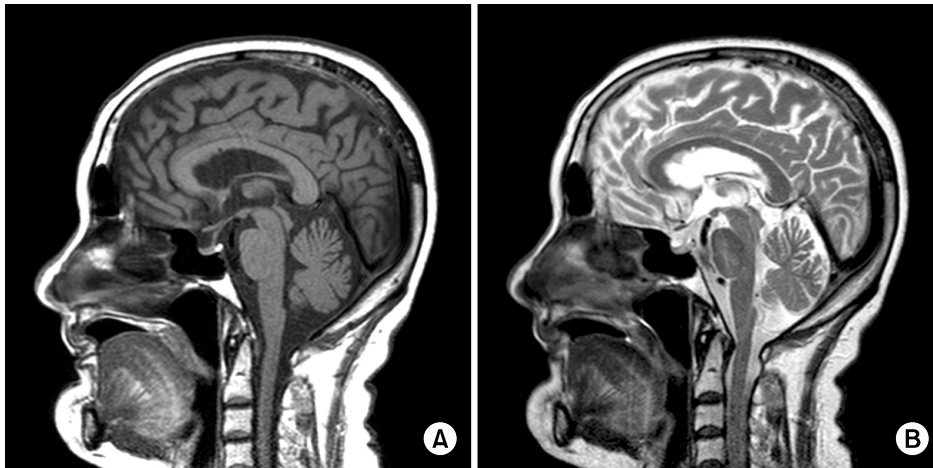


Figure 3. In T1 (A) and T2 (B) weighted sagittal MRI of brain, normal pituitary gland is seen.

복용을 모두 부정하였고 퇴원 시 처방한 megestrol acetate만 8일 동안 매일 복용했다고 하였다. 단기간의 megestrol acetate 복용과 관련된 뇌하수체기능부전을 고려할 수 있으나 뇌의 기질적 병변에 의한 뇌하수체기능부전 여부를 확인하기 위하여 뇌하수체 호르몬 검사와 영상검사를 하였다. Prolactin, growth hormone, leutenizing hormone (LH), follicular stimulating hormone (FSH) 검사를 하였으나 모두 정상이었으며, sella magnetic resonance imaging (MRI)에서도 이상소견 없었다(Figure 3). 다른 추정되는 원인을 밝힐 수 없었고 megestrol을 8일간 복용한 기왕력이 있어 약제에 의한 부신기능저하증으로 판단하여 megestrol 복용을 중단시키고 hydrocortisone 30 mg을 투여하였고, 기력저하의 증상과 전해질 이상의 호전을 보였다. 환자는 퇴원하였고 2~3개월 후에 외래에서 급속 ACTH 자극검사를 재시행하여 hydrocortisone 투여를 지속할지 여부를 결정할 예정이었으나 퇴원 후 외래 방문이 없었다.

고 찰

Megestrol acetate는 합성 프로그스테론 계통의 약물이며 1970년대부터 유방암과 자궁 내막암에 사용되었고, 현재에도 진행성 난소암, 전립선암, 유방암에 사용된다. 1993년 미국 식품의약품안전청은 후천성면역결핍증 환자에서의 약액질과 체중 감소의 치료로 이 약을 승인하였고, 그 후 암과 관련된 식욕 저하 환자에게 식욕을 자극하고 체중 증가의 목적으로 사용되었고, 현재 전세계적으로 광범위하게 처방되는 약제이다¹. Megestrol acetate는 세포질 내 스테로이드 수용체에 친화력이 있으며, cortisol보다

2배의 친화력이 있다³. 세포질 내에서 수용체와 결합 후 핵 내 glucocorticoid response elements를 통하여 전사가 일어나 스테로이드 작용이 일어나지만 식욕 자극의 기전은 밝혀지지 않았다⁴.

다양한 부작용이 보고되었고 체중 증가, 혈전증, 고혈압, 고혈당, 탈모, 부종 등이 있으며, 쿠싱 증후군, 당뇨, 혈액의 ACTH와 cortisol 억제로 인한 부신기능저하증 등도 발생할 수 있다. 12년 간의 megestrol acetate 사용 후의 부작용 보고에 의하면 쿠싱 증후군은 5명, 당뇨 첫 발생은 12명, 당뇨의 악화는 12명, 그리고 16명에서 부신기능저하증이 있었다². 16명의 부신기능저하증 환자 모두 치료로 스테로이드 투여 받았고, 5명은 수 주 이내에 증상의 호전이 있었다. Megestrol acetate를 중단하면 대부분의 부작용은 호전되었으나, 부신기능저하로 인한 사망 예도 보고되었다⁵.

본 증례에서는 단기간의 약제 투여 후 부신기능저하의 부작용이 발생하였으나, 대부분은 megestrol acetate의 장기간 사용 후 부신기능저하증을 보고하였다. Mann 등²은 megestrol acetate 복용 후 발생한 부신기능저하증 8예에서 megestrol 약제는 60~1,600 mg/day씩 6주에서 4년까지의 범위로 투여되었다고 보고하였다. Ron 등⁶은 30명의 환자 중 16명에서 부신기능저하증이 있었고 부신기능저하증 환자들의 약제 투여량은 160 mg이 14명, 320 mg은 2명이었고 투여 기간은 2개월에서 48개월의 범위였고 중간값은 6개월이었다고 보고하였다. Naing 등⁷은 진행성 난소암과 유방암으로 외래에서 megestrol acetate 160 mg/day 투여 받는 증상이 없는 환자들 중 내분비검사 시행에 대하여 동의한 환자 10명을 선정하여 급속 ACTH 자극검사를 하여 9명에서 cortisol의 반응이 저하된 것을

보고하였다. 이들의 약제투여 기간의 범위는 3~48개월이었지만 급속 ACTH 검사일 이전에 megestrol에 의한 부신기능저하증이 있었다고 생각할 수 있으므로 약제 투여 기간은 이런 사항을 감안해야 한다.

한편 Chidakel 등⁸은 megestrol 800 mg을 복용 중인 입원 환자 28명과 대조군 입원 환자 21명의 아침 cortisol 수치를 비교하는 연구를 하였고 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 미만을 부신기능 저하로 정하였다. Megestrol 복용군의 43% (12명)와 대조군의 10% (2명)에서 부신기능저하가 보였고, 부신기능저하 환자들의 약제 복용 기간 중간값은 32일이었으며 약제복용기간 2주 이내도 5명으로 단기간에 발생한 부신기능저하군을 보고하였다. Raedler 등⁹은 10명의 건강한 지원자를 대상으로 megestrol 160 mg, hydrocortisone 15 mg, 위약을 하루에 걸쳐 2번 복용하였고 첫 복용 23시간 후에 ACTH와 cortisol을 확인하였으며 megestrol 투약군에서만 기저치보다 유의하게 저하된 cortisol 수치를 보고하였고 megestrol acetate에 의해 hypothalamic pituitary adrenal axis를 하루 이내에 급성으로 저하시킬 수 있으며 부신기능저하증이 의심되는 환자의 감별진단에 사용 기간에 관계없이 megestrol 복용 여부를 반드시 포함해야 한다고 보고하였다.

이상에서 megestrol acetate의 부신기능저하 부작용은 수개월의 장기간 투여 후 발생한 증례가 주로 보고되었지만 megestrol 약제를 계속 복용하는 동안은 특별한 증상이 없을 수 있기 때문에 보고된 약제 투여 기간보다 조기에 발생하였을 것이라고 추측할 수 있다. 또한 단기간 투여 후 발생한 보고들에 대해서는 megestrol 투여 후 2시간에서 11시간 이내에 corticosteroid feedback을 통해 hypothalamic pituitary adrenal axis가 억제되며 이런 억제가 지속되면 부신기능저하증에 합당한 증상을 유발할 수 있을 것이라는 설명도 있지만 복용 후 발생하는 기간에 대해서는 추가 연구가 필요할 것이다⁹. 또한 스테로이드 복용에 의한 hypothalamic pituitary adrenal axis 억제는 개인마다 상당히 차이가 있어 조기에 발생할 수 있기 때문에 megestrol acetate도 이에 해당될 수 있을 것이다¹⁰.

임상적으로는 부신기능저하증은 초기 증상으로 기력 저하가 나타날 수 있으며, 이 외에도 식욕 부진, 복통, 구역, 구토, 설사, 변비, 저혈압, 저나트륨혈증, 현기증, 기면, 혼돈에서 혼수까지 발생할 수 있다. 이런 증상들은 암 환자에게 흔히 보이는 증상들이어서 부신기능저하증은 간과되고 있다고 할 수 있다. 본 증례에서도 식욕 저하, 기력 저하, 저나트륨혈증이 있었으며 적극적인 검사로 진

단할 수 있었다.

부신기능저하증은 급속 ACTH 자극검사로 진단할 수 있으며, 250 μg 의 합성 ACTH 투여 전과 30분, 60분의 혈중 cortisol 농도를 측정하여 60분 농도가 18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 을 넘지 못할 때 부신기능저하증이 있다고 하며, 기저 혈중 ACTH 농도가 높으면 원발성 부신기능저하증, 기저 혈중 ACTH 농도가 낮으면 2차성 부신기능저하증을 의심할 수 있다.

부신기능저하는 megestrol acetate 사용 중에 감량했을 때 주로 발생하나 약 투여 중에도 발생하기도 하며 이들에 대해 제시된 기전들은 다음과 같다². 의료진이 의도하지 않는 약제의 복용 중단으로 인한 약제의 부신피질호르몬 작용의 급작스런 중단, 인지하지 못한 스트레스 상황에서 부신 위기(adrenal crisis)로 진행, megestrol acetate의 부신피질호르몬 수용체 선점을 통한 내인성 부신피질호르몬 작용을 방해, megestrol acetate의 hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis의 억제 등이 있다.

치료는 megestrol acetate를 중단하고 일반적인 부신기능저하증의 치료와 같아서 hydrocortisone 30 mg을 복용하며 몇 달 후에 급속 ACTH 자극검사를 재시행하여 hydrocortisone 지속 복용 여부를 결정한다.

Megestrol acetate와 관련된 명확한 부신기능저하는 암 환자에게는 이환율과 사망률을 증가시킬 것이다. Megestrol acetate의 부신피질호르몬 역할로의 작용과 HPA 축에 대한 작용에 대하여 인지를 하고 의심해야 무증상의 부신기능저하증을 진단하고 치료를 할 수 있다. 또한 megestrol acetate를 복용하거나 중단한 환자가 수술이나 스트레스, 감염 상황에 노출이 되면 부신기능저하증의 가능성도 생각하여 스테로이드의 투여도 고려해야 할 것이다.

요 약

식욕 저하는 진행성 암환자에게 삶의 질을 저하시키는 중요한 요인으로서 이에 대한 보조 치료제로 megestrol acetate는 임상적인 호전을 유도할 수 있다. 이 약제는 부신기능저하의 부작용이 발생할 수 있으며, 암환자에게서 부신기능저하와 관련된 증상은 기저 질환과 암 치료로 인한 부작용 등으로 간과될 수 있다. Megestrol acetate를 복용하거나 중단한 환자에서 부신기능저하와 관련된 증상과 검사소견이 있을 때 부신기능저하는 생명에 위협을 줄 수 있기 때문에 이에 대하여 항상 인지를 하고 적절한 검사와 치료가 필요함을 염두에 두어야 한다. 저자들은 폐

암 환자에서 megestrol acetate 복용 후 발생한 이차성 부신기능저하증 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Mateen F, Jatoi A. Megestrol acetate for the palliation of anorexia in advanced, incurable cancer patients. *Clin Nutr* 2006;25:711-5.
2. Mann M, Koller E, Murgo A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M. Glucocorticoidlike activity of megestrol: a summary of food and drug administration experience and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157:1651-6.
3. Kontula K, Paavonen T, Luukkainen T, Andersson LC. Binding of progestins to the glucocorticoid receptor: correlation to their glucocorticoid-like effects on in vitro functions of human mononuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol* 1983;32:1511-8.
4. Pascual López A, Roqué i Figuls M, Urrútia Cuchi G, Berenstein EG, Almenar Pasies B, Balcells Alegre M, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:360-9.
5. Loprinzi CL, Fonseca R, Jensen MD. Megestrol acetate-induced adrenal suppression. *J Clin Oncol* 1996;14:689.
6. Ron IG, Soyfer V, Goldray D, Inbar MJ, Weisman Y. A low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in cancer patients receiving megestrol acetate therapy. *Eur J Cancer* 2002;38:1490-4.
7. Naing KK, Dewar JA, Leese GP. Megestrol acetate therapy and secondary adrenal suppression. *Cancer* 1999; 86:1044-9.
8. Chidakel AR, Zweig SB, Schlosser JR, Homel P, Schapert JW, Fleckman AM. High prevalence of adrenal suppression during acute illness in hospitalized patients receiving megestrol acetate. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:136-40.
9. Raedler TJ, Jahn H, Goedeken B, Gescher DM, Kellner M, Wiedemann K. Acute effects of megestrol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:482-6
10. Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481-8.