

개의 외인성 에스트로겐 중독 증례

한재익 · 김태훈 · 이숙진 · 강지훈 · 조상희 · 장동우 · 양만표 · 나기정¹

충북대학교 수의과대학 동물의료센터

Exogenous Estrogen Toxicity in a Dog

Jae-ik Han, Tae-hun Kim, Sook-jin Lee, Ji-hoon Kang, Sang-hee Cho, Dong-woo Chang,
Mhan-pyo Yang and Ki-jeong Na¹

Veterinary Medical Center, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, 361-763, Korea

(게재승인: 2006년 4월 14일)

Abstract : A 2-year-old female mongrel dog was referred to the Veterinary Medical Center of Chungbuk National University due to anorexia, depression and weight loss after the administration of exogenous estrogen for contraception in the local hospital. Although the dog was medicated with antibiotics and fluid for two weeks in the local hospital, there was a deterioration in the patient's general condition. Therefore the dog was referred to our Veterinary Medical Center. Hematological and biochemical analysis showed non-regenerative anemia, thrombocytopenia, severely immature leukocytosis, hyperbilirubinemia, hyperglycemia and elevated serum alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, and lactate dehydrogenase. Abdominal ultrasonography showed double line of gallbladder and irregular hypertrophic wall of uterus. On the basis of these examination's results and history taking, final diagnosis was exogenous estrogen-induced myelotoxicosis with cholecystitis and endometritis. The symptomatic therapy for estrogen toxicosis was performed for 26 days after the final diagnosis. However, the symptom had no response to therapy except endometritis and anemia. On day 135 after administration of estrogen, platelet and neutrophil count were normalized, but monocytic leukocytosis was occurred.

Key words : exogenous estrogen, myelotoxicity, dog.

서 론

인위적인 임신중단을 위해 사용되고 있는 약물 중 하나인 에스트로겐은 암컷의 성성숙을 조절하고 발정기를 유도하는 성호르몬을 통칭하여 이르는 용어로서(15), 임신중단 용도 이외에도 항문주위염종의 보존요법, 과증식된 전립샘의 크기 경감, 위임신 종결 및 중성화한 암컷의 배뇨곤란 치료 등에 사용되고 있다(1,6). 임신중단을 위해 사용할 경우 발정기 또는 발정후기가 2일 이상 경과하기 전에 투여하여야 발정기 연장을 통한 임신중단 효능이 나타나는 것으로 보고되어 있으며, 에스트로겐의 여러 종류 중 estradiol cypionate가 가장 효능이 뛰어난 것으로 알려져 있다(3). 그러나 estradiol cypionate는 독성이 강하며(3,4,9,12), 개체에 따라 동일한 용량에서도 독성 유발여부는 매우 다양한 것으로 확인되고 있다(1,6). 일반적으로 동일개체의 경우 독성은 투여용량에 따라 더욱 심해진다(12).

현재 보고되어 있는 에스트로겐 투여에 따른 부작용으로는 범혈구 감소증과 그에 따른 감염, 혈소판 감소증 및 그에 따른 출혈성 장애 그리고 자궁내막염, 자궁축농증의 유발 등이 있다(1,3-7,9,12,14).

에스트로겐 투여 후 생기는 부작용의 치료는 범혈구감소증에 대해 lithium carbonate를 투여함으로써 혈구 생산을 촉진하는 것과(8-10), 혈중에 높게 유지되는 에스트로겐 농도를 methyltestosterone 또는 zinc/vitamin C 복합제제를 이용하여 낮춰주는 것 및 대증요법 외에는 특별한 것이 보고된 것이 없다(1).

본 증례에서는 인위적인 임신중단을 위해 에스트로겐을 투여한 후 일반적으로 나타나는 양상과는 다르게 백혈구 수치가 증감을 반복하며 회복되지 않는 특이적인 양상을 보인 개체의 경과에 대해 보고하고자 한다.

증 례

병 력

지역동물병원에서 충북대학교 동물의료센터에 체중 7 kg의

¹Corresponding author.
E-mail : sigol@cbnu.ac.kr

2살된 암컷 잡종견의 혈액검사가 의뢰되었으며 검사결과 혈액상에서 미성숙 호중구계열 백혈구의 심각한 증가와 혈소판 감소증이 관찰되었다. 검사결과를 근거로 추가적인 병력 청취를 하여 인위적인 임신중단을 위해 2주전에 estradiol benzoate(에스론®, 삼양애니팜, 한국)를 2회(첫째 날 3 mg/7 kg, 둘째 날 2 mg/7 kg) 피하투여 한 것을 확인할 수 있었다. 이후에 지역동물병원으로부터 본 동물의료센터에 환축의 치료가 의뢰되었다.

초기검사

신체검사에서 심박수와 호흡수는 정상범위에 속하였으나 체온은 40°C였고 침울하였다. Estradiol benzoate를 투여하고 2주가 경과한 후에 심한 식욕부진으로 인하여 체중이 1.5 kg 감소하여 5.5 kg이 되었다. 혈액학적 검사에서 백혈구 수치는 86,520/ μ l로 증가한 것이 확인되었으며, 감별계산 결과 I형 myeloblast 2%, myelocyte 33%, metamyelocyte 25%, band cell 29% 및 segmented neutrophil 6%로 나타나 백혈병모양 반응이 있음이 확인되었다(Fig 1A). 적혈구 수치는 5.36×10^6 / μ l로 약간 감소하였으나 PCV는 40%로 정상범위였다. 혈소판 수치는 30×10^3 / μ l로 많이 감소하였다. 혈청화학검사 결과 빌리루빈, 혈당, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase(GGT) 그리고 lactate dehydrogenase(LDH)가 각각 0.9 mg/dl, 123 mg/dl, 2,790 IU/L, 20.5 IU/L 및 236 IU/L로 상승한 것이 확인되었다. 또한 초음파검사 결과 담낭의 염증 및 자궁내막의 염증을 의심할 수 있는 소견이 확인되었다.

진 단

발열과 함께 좌방이동을 동반한 호중구 증가증 및 혈소판 감소증이 함께 나타나는 경우 감염 또는 염증, 면역매개성질환, 심내막염, 백혈병, 악성 종양 및 약물의 영향 등을 감별하여야 한다. 본 증례는 에스트로겐 투여 후 증상이 시작된 점과 혈액 및 전신증상들이 모두 에스트로겐 중독증에서 나타나는 변화들과 일치하였다. 혈중에 높은 에스트로겐 농도를 유도하는 종양의 가능성을 배제하기 위해 에스트로겐 농도를 측정하였으나 이상이 발견되지 않았다. 심내막염 및 악성종양에 의한 변화일 가능성은 신체검사 및 방사선 검사결과 특이적인 변화가 확인되지 않은 점으로 미루어 배제하였다. 명확한 염증소견을 동반한 미성숙 백혈구의 증가이었으므로 백혈병은 배제하였다. 면역매개성질환 역시 특이적인 증상이 없었으므로 배제할 수 있었다. 따라서 검사결과와 병력을 종합하여 에스트로겐 중독증으로 진단하였다. 자궁 및 담낭의 염증소견들의 경우 이들이 근본 질환이 아닌 에스트로겐 중독증으로 인한 변화로 판단하였다.

치 료

에스트로겐 투여 후 15일부터 41일까지 대증 치료를 실시하였다. 치료기간동안 해열제로써 flunixin meglumine(Flunixin®, BOMAC Laboratories LTD, 뉴질랜드)을 8시간 간

격으로 정맥내 투여하였으며, 자궁내막염 및 담낭염에 대한 치료로서 ampicillin(암피박탐, 건일제약, 한국), metronidazole(메트리날®, 대한약품, 한국) 및 L-glutathione(타치온®, 동아제약, 한국)을 8시간 간격으로 정맥내 투여하였다. 탈수 교정을 위하여 lactated Ringer's solution(대한하트만액®, 대한약품, 한국)을 투여하고 전해질 불균형을 교정하였다. 혈소판감소증으로 인한 출혈을 막기 위해 혈소판 성분수혈을 에스트로겐 투여 후 30, 31, 36, 37 및 38일째에 실시하였으며 vitamin K1(알파케이원®, 제일약품, 한국)도 사용을 하였다.

에스트로겐에 의한 변화

내원 당시부터 확인된 발열은 치료기간 동안 발열에 대한 약물처치가 지속적으로 이루어짐에도 불구하고 회복 후 재발하는 재귀열 양상이 지속되었다. 침울과 식욕부진도 치료기간 동안 계속 나타났으나 수액요법 및 음식물의 강제급여로 인해 더 이상의 체중감소는 나타나지 않았다.

치료기간 동안 총백혈구수의 변화는 과립구계 미성숙 백혈구들, 즉 myelocyte, metamyelocyte 그리고 band cell에 의해 주도되었으며 이들의 심한 증가로 인한 백혈병모양반응과 좌방이동이 동반된 가벼운 백혈구증가증 양상이 반복되었다(Fig 1). 그러나 세포질에서 확인되었던 II 등급의 독성변화는 총백혈구수의 변화와 무관하게 지속되는 것이 확인되었다. 의뢰 당시 있었던 가벼운 적혈구 감소는 치료과정에서 점차 심해져 에스트로겐 투여 27일 후에 명확한 빈혈이 나타났다(Fig 2). 그러나 에스트로겐 투여 34일 후에는 I 등급의 부동적혈구증과 다형성 적혈구증가증 및 1.1의 망상적혈구 재생성지표가 확인되어(Fig 2) 재생성 반응이 나타나는 것으로 판단되었다. 에스트로겐 투여 44일 후 적혈구 수 및 PCV가 다시 정상으로 회복되었으며, 135일 후 재검에도 정상으로 유지됨이 확인되었다(Fig 2). 혈소판 감소증은 치료기간 중에는 개선이 전혀 없었으며(Fig 2), vitamin K1 치료에도 불구하고 반상출혈 소견이 치료기간 중 하복부에서 여러 차례 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 투여 135일 후 정상범위로 회복됨을 확인할 수 있었다. 내원당시 상승하였던 ALP는 치료기간 중 점차 감소하였으나 치료 중단 후 1회 재검시 다시 상승하는 양상을 확인하였다. GGT와 빌리루빈은 치료기간 동안 정상범위와 증가를 반복하는 양상을 보였다. 그러나 초음파상에서 담낭의 염증소견이 치료기간 동안 감소되는 양상을 보였다. 초기 검사에서 정상이었던 ALT는 치료기간 동안 점차 증가하는 양상을 보이다가 회복되었으며, 치료중단 후 44일째 재검 시 다시 증가하는 양상을 보였다. 투여 135일 후 혈청화학검사의 문제들은 정상으로 회복되었음을 확인할 수 있었다.

고 찰

개에서 인위적인 임신중단을 위한 목적으로도 이용되고 있는 에스트로겐은 과거에는 diethylstilbestrol(DES)이 많이 사용되었으나 estradiol cypionate(ECP)가 더 적은 용량에서도

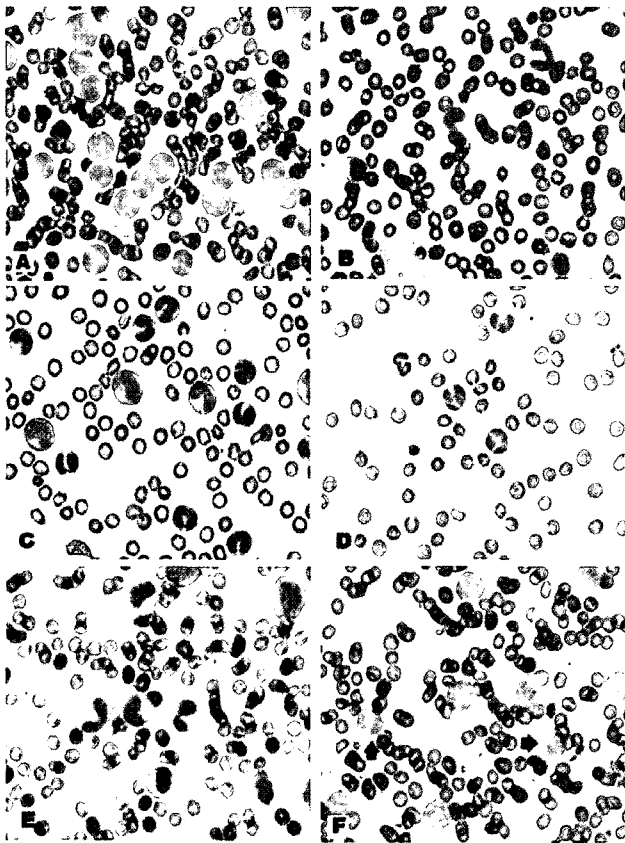


Fig 1. The changes of peripheral white blood cells in a mixed breed dog after estradiol benzoate administration. A: Numerous myelocytes (filled arrow), metamyelocytes (hollow arrow) and band cells (arrow head) were observed (Day 15 after estradiol benzoate administration). B: Mild leukocytosis with left shift was observed (Day 21). C: The leukemoid reaction was recurred (Day 30). D: The leukemoid reaction was disappeared and grade I anisocytosis and grade I polychromasia was observed (Day 35). E: The leukemoid reaction was recurred again and grade I anisocytosis and grade I polychromasia was prolonged (Day 44). F: Monocytic leukocytosis was observed (filled arrow) (Day 135). Diff-Quik, 1000 \times .

효능이 더 좋은 것으로 알려진 후 ECP가 주로 사용되고 있다(4). 그러나 ECP는 DES에 비해 독성도 10배 정도 강하며 특히 개는 다른 동물에 비해 독성에 더 민감한 것으로 보고되어 있다. 인위적인 임신중단을 위해 추천되는 ECP의 용량은 0.1 mg/5 kg이며, 발정기내 또는 발정후기가 2일 이상 경과되기 전에 사용하여야 하고, 발정전기에 사용하는 것은 의미가 없다. 본 증례에서 사용된 estradiol benzoate는 0.5~3.0 mg/body로 격일로 3회 투여하도록 하고 있다(3,5).

에스트로겐에 의해 유발되는 부작용은 골수억제에 따른 범혈구감소증과 그에 따른 감염 및 지혈장애 등이 있으며, 자궁축농증 및 자궁내막염도 보고되고 있다. 범혈구감소증은 투여된 에스트로겐이 흉선의 비립프구계 기질세포, 특히 흉선상피세포에 존재하는 에스트로겐 수용체에 작용함으로써 생산된 물질이 골수를 억제하여 유발되는 간접적인 기전이

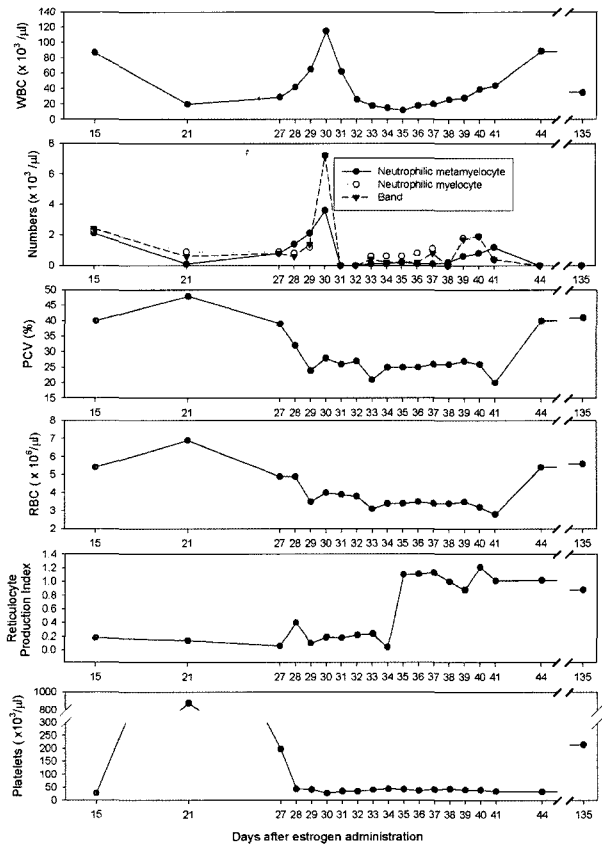


Fig 2. Profiles of indexes on blood examination during treatment period. Day 15 is the first day of treatment. Day 41 is the last day of treatment. Days 44 and 135 are the follow-up day. RPI : reticulocyte production index.

보고되어 있다. 골수억제인자를 생산하는 것으로 알려진 또 다른 부위인 신장상피세포는 에스트로겐의 작용과는 무관한 것으로 확인되어 있다(5,6). 자궁축농증 및 자궁내막염이 유발되는 정확한 기전은 현재 알려져 있지 않다.

에스트로겐 투여 후 나타나는 부작용의 진행양상을 보면 말초혈액내에서는 일반적으로 초기 과립구계 미성숙 백혈구의 심한 증가로 인한 백혈병모양반응, 적혈구의 감소 및 혈소판 감소가 나타난 후 3주 이내에 과립구계 미성숙 백혈구 증가증이 소실되면서 범혈구감소증이 유발되거나 또는 바로 범혈구감소증이 유발되는 것으로 보고되어 있다(5,6,12). 초기 백혈병 모양반응은 고농도의 에스트로겐에 의해 골수에 염증반응이 유도되기 때문이며, 이러한 반응은 에스트로겐에 반응하여 설치류의 흉선에서 생산된 인자를 개에 적용한 경우에도 유발되며 역의 경우에도 가능하다는 보고도 있다(5, 6). 골수내에서는 에스트로겐 투여 후 15일째에 M/E ratio, promyelocyte, myelocyte, metamyelocyte, band neutrophil의 증가, 세포질의 공포화 및 megakaryocyte의 소실이 나타난 후 29일째에는 전반적으로 세포가 거의 없어지며, 37일경에 megakaryocyte가 부족한 것 이외에는 정상화하는 것으로 보고되어 있다(12).

일반적으로는 투여용량에 따라 부작용의 정도가 달라지며, 안전한 것으로 알려진 용량을 투여하더라도 부작용이 유발될 수 있지만(2) 대부분의 증례보고에서는 고용량을 사용함으로써 부작용이 유발되었다(1,12). 그러나 본 증례에서는 권장용량을 초과하지 않았음에도 불구하고 부작용이 나타났다. 에스트로겐 중독증의 치료는 빈혈과 탈수 교정, 출혈에 대한 대증요법 및 백혈구감소증에 따른 감염을 통제하는 것을 주된 목표로 한다(1). 그 외에 lithium carbonate가 과립구계 백혈구를 증가시키는 부작용을 가지는 것을 응용하여 백혈구감소증을 치료하는 방법이 효과가 있음이 확인되어 있다(8-10). Lithium carbonate의 이러한 효과는 lithium이 나트륨 운반 및 cyclic AMP 매개 호르몬의 작용에 관여함으로써 purine과 pyrimidine 대사를 변화시켜 유발되는 것으로 보고되어 있다(11). 빈혈 및 혈소판감소증은 명확한 치료방법으로 보고된 것이 없으며 전혈수혈 및 혈장수혈 등이 대증요법으로서 효과가 있음이 확인되어 있다(1,12). 또한 lithium carbonate가 과립구계 백혈구를 증가시키는 것 이외에 약간의 적혈구 및 혈소판 증가를 유발하는 효과가 있음도 확인되어 있다. 그러나 lithium carbonate는 안전성이 좁고 신독성을 가지므로 사용에 유의해야 하며, 0.5~1.8 mEq/L의 혈중농도를 유지해야만 효과가 있음이 보고되어 있다. 경구로 하루 2회 11 mg/kg을 투여하였을 때 lithium의 혈중농도가 0.5~1.3 mEq/L로 유지되며, 6주 동안의 치료로 완치되었다는 보고가 있다(8). 본 증례에서는 백혈구 감소증이 없었으므로 lithium carbonate를 투여하지 않았다.

에스트로겐 중독증의 예후는 연구에 따라 다양하며, 치료된 경우에도 치료기간이 매우 다르고, 진행양상 또한 다양하게 보고되어 있으나(1,5,6,8,12,14) 예후가 불량함을 가리키는 지표로서 혈소판감소증이 2주 이상 지속되는지를 확인해야 하는 점은 중요하다(8,12). 에스트로겐이 개에서 비가역적인 변화를 유발하는 농도는 1 mg/kg이다. 본 증례에서는 비가역적 반응을 일으키는 용량을 초과하지 않았음에도 불구하고 기존의 보고에서와는 다르게 백혈병모양반응, 빈혈, 혈소판감소증 및 자궁내막염 등이 발생하여 6주 이상을 회복과 악화를 반복하였다. 그러나 일정 기간이 경과한 후에 백혈구가 감소하는 범백혈구감소증이 유발되지 않고, 오히려 호중구성 미성숙 백혈구가 증감을 지속하다가 투여 135일 후에는 단핵구성 백혈구 증가증을 나타내는 특이한 양상을 보였다. 에스트로겐을 지속적으로 생산하는 종양 등의 가능성을 배제하기 위해 혈중 에스트로겐 농도를 측정하였으나 치료기간의 에스트로겐의 농도는 정상이었다. 따라서 모든 혈액학적 변화들은 초기의 에스트로겐 투여에 의한 영향으로 추정할 수 있었으나 정확한 기전은 확인할 수 없었다. 백혈구는 증가와 회복 양상을 반복한데 반해 빈혈은 35일경 재생성 반응이 유발됨으로써 회복되는 양상을 보였고, 135일 후 재검에서도 정상을 유지하는 것이 확인되었다. 또한 혈소판감소증은 26일간의 치료기간 동안 회복되지 않고 지속적으로 낮은 수치를 유지하였으나, 135일 후 정상화하는 양상이 확인되었다. 현재까지의 보고를 참조할 때 대부분의 회복된 증례

에서 혈소판이 14일 이내 정상화하는 양상이 나타났으나, 본 증례는 에스트로겐 투여 후 44~135일 사이에 정상화한 것을 확인하였으며, 임상증상이 점차 사라지는 것 또한 확인할 수 있었다. 본 환축의 경우 치료기간 중 백혈구감소증이 유발되지 않았기 때문에 lithium carbonate를 적용하지는 않았으나 빈혈 및 혈소판감소증의 개선을 위해 lithium carbonate를 적용하는 것이 보다 빠른 개선효과를 얻을 수 있었으리라 추정된다. 그러나 이러한 경우 lithium carbonate로 인하여 더욱 증가할 것으로 판단되는 백혈구수가 환축의 상태에 악영향을 줄 가능성에 대한 연구 또한 필요하리라 사료된다.

결론

임신중단을 위해 에스트로겐을 투여한 후 부작용이 나타난 2년령의 암컷 잡종 개에서 혈액검사, X-ray 및 초음파검사를 실시하여 에스트로겐 중독증으로 확진하였다. 환축은 빈혈, 혈소판감소증 및 자궁내막염 등의 에스트로겐 중독증의 특징적 증상 이외에 지속적인 백혈구의 증가와 회복을 반복해서 나타내었다. 현재까지의 증례보고를 참조할 때, 회복된 개체의 경우 혈소판감소증이 2주 이내 정상화하는 것이 일반적인 양상이나, 본 증례는 44~135일 사이에 정상으로 돌아온 것이 확인된 점과 백혈구 증가증이 호중구성에서 단핵구성으로 전환되어 유지되는 점은 기존의 보고와 다른 특이한 점이라 판단된다.

참고 문헌

1. Acke E, Mooney CT, Jones BR. Oestrogen toxicity in a dog. *Ir Vet J* 2003; 56: 465-468.
2. Bland-van den Berg P, Bomzon L, Lurie A. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog. *J S Afr Vet Assoc* 1978; 49: 363-365.
3. Bowen RA, Husted PW. Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 15: 783-788.
4. Concannon PW, Meyers-Wallen VN. Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 1214-1225.
5. Farris GM, Benjamin SA. Inhibition of myelopoiesis by serum from dogs exposed to estrogen. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1374-1379.
6. Farris GM, Benjamin SA. Inhibition of myelopoiesis by conditioned medium from cultured canine thymic cells exposed to estrogen. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1366-1373.
7. Gaunt SD, Pierce KR. Effects of estradiol on hematopoietic and marrow adherent cells of dogs. *Am J Vet Res* 1986; 47: 906-909.
8. Hall EJ. Use of lithium for treatment of estrogen-induced bone marrow hypoplasia in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 814-816.
9. Johnston SD, Kustritz MVR, Olson PNS. Prevention and termination of canine pregnancy. In: *Canine and feline theriogenology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2001: 9-192.

10. Molnar S, Kajtar P. Effect of lithium carbonate on the bone marrow of patients treated for haematological malignancies. *Acta Paediatrica Hungarica* 1983; 24: 211-216.
11. Osborne WRA, Hammond WP, Dale DC. Canine cyclic hematopoiesis is associated with abnormal purine and pyrimidine metabolism. *J Clin Invest* 1983; 71: 1348-1355.
12. Reed RA, Thornton JR. Stilbestrol toxicity in a dog. *Aust Vet J* 1982; 58: 217-218.
13. Rossof AH, Fehir KM. Lithium carbonate increases marrow granulocyte-committed colony-forming units and peripheral blood granulocytes in a canine model. *Exp Hematol* 1979; 7: 255-258.
14. Van Kruiningen HJ, Friedland TB. Responsive estrogen-induced aplastic anemia in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 91-92.
15. 김상근 외 11인. 가축생리학. 서울: 광일문화사, 2000: 673-676.