

: 개 부신피질기능저하증의 진단에서의 고려사항

서론

부신피질 기능장애에 의해 나타나는 자연 발생적 부신피질기능저하증은 개와 고양이에서 흔치 않은 질병이다. 고양이에서는 극히 드물며 현재까지 보고된 경우는 20마리 이하로 매우 극소수이다.

원발성 부신피질기능저하증(primary hypoadrenocorticism)은 일반적으로 면역 매개적인 부신의 파괴에 의해 나타나는 과정으로 알려져 있으며 양측성 부신 파괴에 의해 글루코코르티코이드(glucocorticoid)와 광물코르티코이드(mineralocorticoid)의 결핍이 나타난다. ‘비전형적(atypical)’인 경우에 있어서는 선택적으로 글루코코르티코이드의 결핍만 나타나는 경우도 드물게 보고되고 있다. 원발성 부신피질기능저하증에 비해서 드물긴 하지만 부신피질자극호르몬(ACTH)의 분비 부족에 의해 나타나는 속발성 부신피질기능저하증의 경우도 있으며 호르몬 분비에 있어 부신피질자극호르몬에 의해 직접적으로 영향을 받는 글루코코르티코이드의 선택적인 결핍만이 나타나게 된다.

본 보고에서는 일반적인 부신피질기능저하증에 대한 개론적인 설명과 더불어, 해마루 동물병원에서 부신피질기능저하증으로 진단 받은 21마리의 환자에 대한 회고적 분석을 통해, 만성적인 위장관 증상을 보이는 환자에 있어 초기 감별진단 목록에 있어 부신피질기능저하증에 대한 고려가 필요하다는 부분과 사전적인 스크리닝 검사로서 기저 코르티솔(basal cortisol) 농도검사의 필요성에 대해 강조하고자 한다.

부신피질의 병태생리

부신에서 분비되는 주요한 호르몬은 부신피질의 구획된 영역에서 합성된다.

부신피질은 부신에 있어 80%를 차지하며 다음의 3개의 층으로 구분된다(그림 1).

- 그물층(zona reticularis)
- 다발층(zona fasciculata)
- 사구층(zona glomerulosa)

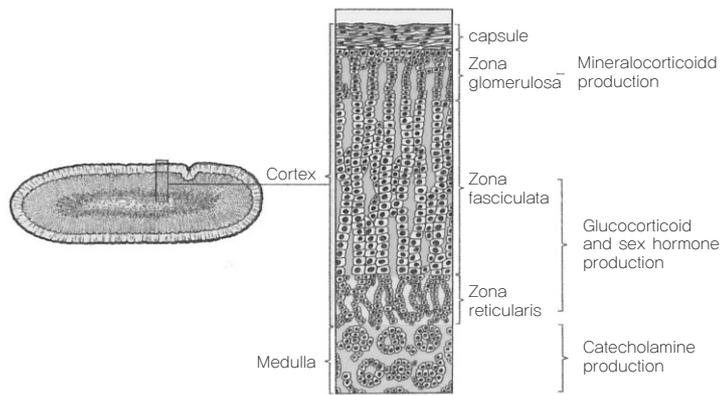


그림 1. 정상 부신의 현미경적 해부 모식도

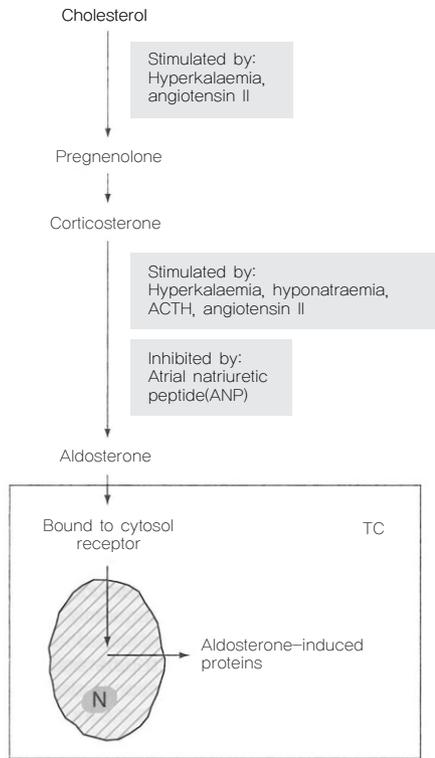


그림 2. 알도스테론 합성에 관여하는 다양한 인자에 대한 모식도

그물층과 다발층의 세포에서는 주요한 내인성 글루코코르티코이드인 코르티솔을 분비하며, 더불어 성호르몬이 분비된다. 사구층에서는 광물코르티코이드가 분비되며 주요한 내인성 분비 호르몬은 알도스테론이다.

각 층에서 스테로이드 합성에 있어서의 차이는 부신 피질의 각 영역에서 스테로이드 합성에 특이적인 효소 농도차이와 관련성이 있다.

알도스테론의 분비는 레닌-안지오텐신 시스템과 혈장의 높은 칼륨 농도에 의해 활성화 된다. 또한 알도스테론은 부신피질자극호르몬(ACTH)와 저나트륨혈증에 의해서도 활성화되며 심방나트륨이노펩티드(atrial natriuretic peptide)에 의해 억제된다(그림 2).

원발성 부신피질기능저하증

• 병인론

부신피질기능의 이상은 시상하부-뇌하수체-부신 축의 어느 부위에서도 나타날 수 있지만 개에서는 일반적으로 부신피질의 파괴에 의해 나타나게 된다. 기능저하를 유발할 만한 부신피질 손상 정도는 정확히 나타낼 수는 없지만, 외인성 스트레스를 받지 않는 상황에서 약 90%의 손상이 발생하였을 때 기능저하에 따른 기능 이상이 나타나는 것으로 알려져 있다.

대부분의 경우 부신의 파괴는 특발성 혹은 면역매개적인 요인에 의해 발생하며 원발성 부신피질 기능저하증을 갖는 많은 개에서 항-부신 자가항체의 형성이 보고되어 왔다. 호발 품종으로는 스탠다드 푸들과 비어디드 콜리(Bearded Collies)로 알려져 있으며 스탠다드 푸들의 경우 관여하는 열

성 유전자가 알려져 있다. 그 밖에 감염성 혹은 침윤성 질환, 그리고 응고계 장애에 의한 출혈에 의해 속발적으로 나타나는 부신의 파괴는 드문 편이다. 부신피질기능항진증 치료 약물의 과잉 사용에 의한 일시적 혹은 영구적인 부신피질의 손상은 흔하게 알려져 있는 원인 중에 하나다. 다양한 약물이 특이적 혹은 비특이적으로 부신피질 기능에 이상을 초래하며, 이러한 약물에는 에토미데이트(etomidate), 메티라폰(metyrapone), 아미노글루타치마이드(aminoglutethimide), 미페프리스톤(mifepristone) 등이 있다. 하지만 이러한 약물들은 작용 시간이 짧은 약물들로 임상적으로 심각한 부신피질의 기능 장애를 유발하지는 않는다.

임상적인 측면

• 품고

원발성 부신피질기능저하증은 2달에서 14살 사이의 연령에서 보고되어 왔지만, 대부분 어리거나 중년령의 개체에서 호발한다. 위에서 언급한 스탠다드 푸들과 비어디드 콜리 이외에 Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Leonberger, Portuguese Water Spaniel, Great Dane, Rottweiler, 그리고 Wheaten과 West Highland White Terrier에서 호발한다. 또한 암컷이 수컷에 비해 2.3 : 1의 비율로 좀더 많이 영향을 받는다.

• 임상증상

부신피질기능저하증에서 나타나는 임상증상은 전신적인 저순환에 의한 급성의 허탈부터 모호하고 비특이적인 증상으로 다양하게 나타난다. 급성의 허탈로 내원하는 환자들은 대개 전신적인 저혈량과 탈수를 동반하며, 이와 더불어 구토, 설사, 복통, 그리고 저체온증이 발현된다. 몇몇의 경우에 있어서는 혈도와 혈변을 동반한 심각한 위장관 출혈을 나타내기도 한다. 순환허탈로 인한 서맥도 나타날 수 있으며 대개의 경우 적극적인 수액처치 등의 응급적인 조치를 필요로 한다.

하지만 대부분의 원발성 부신피질기능저하증 환자에 있어서는 모호하고 비특이적인 임상증상을 나타내며, 이는 위장관, 신장, 신경계 손상에 의한 증상들이다. 즉, 기면, 허약, 침울, 식욕부진, 구토, 그리고 설사 등이 주요한 증상들로 나타날 수 있다. 이러한 증상들은 개체 차이가 있으며 다음/다뇨는 흔한 편은 아니다. 일부에 있어서는 가역적인 거대식도증을 나타내는 경우도 있으며 근육경련 등의 신경증상이 발현되기도 한다. 신체검사상 가장 두드러진 소견은 침울, 기면, 허약, 그리고 다양한 정도의 탈수와 저혈량이다. 원발성 부신피질기능저하증에서 소화기계 이상증상 및 기면/침울 등의 증상들의 호전, 재발현이 반복되는 특징을 가진다. 부신피질기능저하증에서 나타나는 저혈

량, 탈수는 알도스테론의 결핍에 의해 발현되는 증상이다. 만약 원발성 부신피질기능저하증이 의심되는 환자라면 심각한 임상증상이 없다 하더라도 잠재적인 응급 환자로 다루어야 한다.

위에서 언급한 대로, 부신피질기능저하증 환자는 주로 비특이적인 증상을 호소하기 때문에 다른 질환으로 오인되는 경우가 많이 있다. 해마루 동물병원에서 부신피질기능저하증으로 진단받은 21마리 환자와 Purdue 대학의 35마리 환자에서 초기 내원 시의 주증을 비교하였을 때 표 1에서와 같이 식욕부진과 활력감소, 그리고 구토 증상이 가장 많은 부분을 차지하였으며 그 외에도 체중감소 및 설사증상을 많이 호소하는 것으로 관찰되었다. 이를 통해 살펴 볼 때, 만성적으로 비특이적인 임상증상 특히, 소화기 증상을 호소하는 환자에서 반드시 부신피질기능저하증을 감별진단 목록에 포함시키는 것이 바람직하다.

표 1. 해마루 동물병원과 Purdue 대학에서 부신피질기능저하증으로 진단된 개체에서 각각의 임상증상 발현비율

	구연 발표	포스터 발표
무 기 력	86%	82%
침 울	72%	87%
구 토	68%	85%
위장관 출혈	31%	9%
체 중 감 소	18%	47%
설 사	13%	50%

진단

• 혈액학

부신피질기능저하증 의심환자에서 나타나는 혈액학 상의 소견은 림프구증가증과 호산구증가증이 다. 적어도 이러한 소견은 아니더라도 임상적으로 정상적이지 않은 개체에서 스트레스 백혈구상(림프구감소증, 호산구감소증)이 나타나지 않게 된다. 부신피질기능저하증에서 대개 만성적인 질병에 의한 비재생성 빈혈이 나타날 수 있지만, 위장관계 출혈에 의한 심각한 빈혈이 동반되기도 한다. 비록 일반적으로 억제된 골수에 의해 재생반응의 한계가 있지만 이러한 심각한 위장관계 출혈에 의해 재생성 빈혈이 발생할 수 있다. 빈혈 환자에서 PCV는 탈수 및 저혈량에 의해 그 심각성이 가려질 수 있다.

• 혈청화학 검사

가장 흔한 혈청화학 검사상의 이상은 질소혈증, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 저염소혈증이며, 이보다는 덜 하지만 저혈당과 고칼슘혈증이 발현될 수 있다. 전해질 불균형: 저나트륨혈증과 고칼륨혈증

(보통 나트륨 : 칼륨의 비율이 < 27-28 : 1)은 원발성 부신피질기능저하증에 있어 가장 특징적인 소견이며 두 가지가 동시에 발현되는 경우에는 우선적으로 부신피질기능저하증을 고려하여야 한다. 부신피질기능저하증 환자에 있어, 대개 나트륨 농도는 <135 mmol/l이고 칼륨 농도는 >5.5 mmol/l이다. 그러나 이러한 절대 수치의 변화 때문에 이보다는 나트륨과 칼륨의 농도 비율이 더 중요하게 여겨지며 부신피질기능저하증의 주요한 판단기준이다.

표 2. 해마루 동물병원과 펜실베니아 대학에서 부신피질기능저하증으로 진단된 개체에서 나트륨 : 칼륨 비율

	해마루 동물병원(n=21)	펜실베니아 대학(n=67)
Sodium (mmol/l)	134 (106~147)	137 (107~151)
Potassium (mmol/l)	6.2 (4.6~9.3)	5.8 (3.9~8.6)
Na : K	21.6	23

일반적으로 부신피질기능저하증으로 의심할 수 있는 나트륨과 칼륨의 비율은 27 혹은 28로 알려져 있다. 이에 대해 해마루 동물병원에서 부신피질기능저하증으로 진단받은 21 케이스와 펜실베니아 대학에서의 67 케이스의 평균값을 비교하였을 때(표 2), 나트륨과 칼륨의 평균 비율은 해마루 동물병원에서는 21.6, 펜실베니아 대학에서는 23으로 계산되었으며 해마루 동물병원에서 부신피질기능저하증으로 진단받은 환자의 95%에서 나트륨과 칼륨의 비율이 28이하로 측정되었다. 이러한 결과를 통해, 부신피질기능저하증 진단에 있어 나트륨과 칼륨의 비율의 결정값(cut-off value)은 28 정도가 바람직할 수 있다. 원발성 부신피질기능저하증의 약 10%에 있어서 전해질이 정상범위에 있거나 고칼륨혈증의 동반 없이 경미한 저나트륨혈증만이 존재한다.

이러한 환자들은 질병 초기 혹은 경미한 원발성 부신피질기능저하증이거나 비전형적인 부신피질기능저하증(atypical primary hypoadrenocorticism, selective glucocorticoid-deficiency hypoadrenocorticism)일 가능성이 높다. 이러한 환자들에게 있어선 초기에 광물코르티코이드 공급이 필요치 않을 수 있다.

그러나 저나트륨혈증과 고칼륨혈증을 동반한 명백한 광물코르티코이드 결핍이 시간이 지나면서 나타날 수 있으며 광물코르티코이드의 보충을 필요로 하게 된다. 광물코르티코이드 부족이 발현되는 시기는 수주에서 수개월이 걸린다.

따라서 부신피질기능저하증의 진단은 의심되는 임상증상을 갖는 환자에서 단지 전해질 불균형이 없다고 해서 배제해서는 안 된다. 또한 전해질 불균형은 검사 전 수액 처치 등에 의해 가려질 수 있다. 결론적으로, 비록 저나트륨혈증과 고칼륨혈증의 동시발현은 부신피질기능저하증의 유사 임상증상을 갖는 환자에서 부신피질기능저하증의 가능성을 높이는 하지만 이러한 전해질 불균형의 부

재만으로 절대 부신피질기능저하증을 배제해서는 안 된다. 저나트륨혈증과 고칼륨혈증은 부신피질 기능저하증 이외에도 급성 혹은 만성 비뇨기계 질환, 다양한 소화기계 질환(예, 췌장염, 분비성 장 질환, 미만성 소장질환), 말기단계의 심장질환 혹은 간질환, 흉수 및 복수, 종양, 그리고 임신 시에 나타날 수 있다. 고칼륨혈증은 또한 채혈 중 용혈이나 뚜렷한 백혈구증가증 또는 혈소판증가증 시에도 인위적으로 관찰될 수 있다.

결론적으로 다수의 질환 상태에서 전해질 불균형은 확인될 수 있으며 특히 심각한 대사성 산증 또는 심각한 조직 손상에서 고칼륨혈증은 두드러질 수 있다.

• 질소혈증

모든 저혈량성 상태에서처럼, 원발성 부신피질기능저하증은 신장의 저관류를 초래하여 질소혈증을 유발할 수 있다. 하지만 다른 저혈량 상태와는 달리 원발성 부신피질기능저하증에서 요농축 능력은 감소되게 된다. 이는 광물코르티코이드의 부족에 의해 나타나며 결과적으로 신장수질에서 나트륨의 감소를 초래하게 된다.

다른 실험실적 검사상의 이상: 고칼슘혈증, 저혈당, 그리고 다양한 정도의 저알부민혈증이 발현될 수 있다. 경미에서 중등도의 비재생성 빈혈이 나타날 수 있지만, 종종 저혈량 상태와 맞물려 가려질 수 있다. 저단백혈증은 위장관 출혈에 의해 나타난다.

• 심전도

심전도는 부신피질기능저하증 파악에 있어 유용할 수 있다. 심전도 상에서 나타나는 변화는, T 파의 높이 증가, QT 간격의 단축, PR 간격의 연장, 그리고 P 파 진폭의 감소 등이다. 하지만 이러한 변화는 부신피질기능저하증 진단에 있어 비특이적일 수 있으며, 이는 고칼륨혈증을 유발하는 질병 상태에서 흔히 수반되기 때문이다.

• 영상학적 검사

흉부 방사선과 복부 초음파 검사가 부신피질기능저하증 진단에 있어 유용할 수 있다. 흉부 방사선 검사 상, 심장의 크기는 작게 나타나고 폐혈관과 후대정맥이 두드러져 보일 수 있다. 이는 저혈량 상태에 의해 확인될 수 있는 소견이다. 흔하지 않지만, 부신피질기능저하증과 동반되는 거대식도가 관찰될 수도 있다. 부신에 대한 복부 초음파 상에서의 평가는 부신피질기능저하증 환자에서 그 크기에 있어 종종 정상보다 작게 나타나게 된다. 하지만 진단에 있어 결코 특이적인 지표라고 할 수는 없다.

• 부신 기능 평가

위에서 언급한 어떠한 이상 소견도 부신피질기능저하증 진단에 직접적으로 사용될 수는 없다. 이를 위해서는 부신 스테로이드 합성 장애를 확인하여야 하며 다음과 같은 방법을 고려할 수 있다.

• ACTH 자극 시험

자발성 부신피질기능저하증 확진을 위해서는 최근 외인성 스테로이드 복용을 하지 않은 개체서의 ACTH 투여 전, 후의 혈중 코르티솔 농도 측정에서 정상 이하의 값이 확인되어야 한다. 기저 코르티솔 농도 또는 요 코르티솔 : 크레아티닌 비율은 부신피질기능저하증 진단에서 사용할 수 없으며, 이는 이러한 검사들을 통해 부신의 기능을 평가할 수는 없기 때문이다. 단, 기저 코르티솔 농도 검사를 통해 적어도 부신피질기능저하증의 배제는 가능하다.

표 3. 110마리의 부신피질기능저하증 이외의 질환을 가지는 환자와 13마리의 부신피질기능저하증 환자에서 기저 코르티솔 농도에 따른 부신피질기능저하증 진단에 있어서 민감도와 특이도

코르티솔 농도	민감도	특이도
≤ 1 μ g /dl	100%	98.2%
1 - 2 μ g /dl	100%	78.2%

표 3은 North Carolina 주립대에서 110 마리의 부신피질기능저하증 이외의 질환을 가지는 환자와 13마리의 부신피질기능저하증 환자에서 기저 코르티솔 농도 비교를 통해 부신피질기능저하증 진단에 있어 민감도와 특이도를 비교한 것이다. 질환에 이환된 13마리의 환자와 이환되지 않은 110마리의 환자에서, 기저 코르티솔의 농도를 1 μ g/dl이하로 측정된 환자의 100%에서 부신피질기능저하증이 확진 되었지만, 이 질환에 이환되지 않은 환자의 1.8%에서도 기저 코르티솔 농도가 1 μ g/dl 이하로 측정되었다. 또한 2 μ g/dl이하로 측정된 환자의 100%에서 부신피질기능저하증이 확진 되었지만, 이 질환에 이환되지 않은 환자의 21.8%에서도 기저 코르티솔 농도가 2 μ g/dl이하로 측정되었다. 다시 말해, 정상 개체 21.8%에서 기저 코르티솔의 농도가 2 μ g/dl미만으로 확인되었으며, 1 μ g/dl미만으로 나온 정상 환자도 1.8%에 달한다는 것이다. 하지만, 진단의 민감도를 고려해 볼 때(기저 코르티솔 2 μ g/dl미만에서 부신피질기능저하증 진단에 있어 민감도는 100%), 기저 코르티솔 농도가 2 μ g/dl이상으로 측정되는 환자에서는 부신피질기능저하증의 배제가 가능하다는 것을 알 수 있다. 이 연구의 의미는 실제 ACTH 자극실험의 경우 고비용과 시약보관 등의 문제로 지역병원에서 실시하기 어려운 단점이 있기 때문에 적어도 기저 코르티솔 농도만을 측정하여 부신피질기능저하증의 배제가 가능할 수 있다는 것이다.

하지만 위에서 언급한 대로, 부신 기능이 정상인 개체에서도 기저 코르티솔의 농도가 2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하로 측정 될 수 있기 때문에 기저 코르티솔 농도만으로 부신피질기능저하증을 진단하는 데는 무리가 있으며 확진을 위해서는 반드시 ACTH 자극시험이 필요하다. 개에서 ACTH 자극시험은 정맥 혹은 근육주사를 통해 250 μg (또는 5kg 이하의 개체에서 125 μg)의 합성 ACTH의 투여를 통해 이루어진다. 히드로코티손(hydrocortisone), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니손(prednisone)은 모두 코르티솔 검사에 교차 반응하기 때문에 이러한 약물 투약 전 ACTH 자극검사가 이루어져야 한다.

반면에 덱사메타손(dexamethasone)은 코르티솔과 교차 반응하지 않으며 따라서 ACTH 자극시험이 이루어지기 전에 스테로이드 투약이 필요한 중환자에서 사용될 수 있다. 비록 덱사메타손이 직접적으로 내인성 코르티솔의 생산을 저해하지만 이러한 작용은 투약 후 4~6시간 후에 발현되며, 따라서 덱사메타손 투여 후 코르티솔 농도의 저하는 ACTH 자극 시험이 약물 투약 후 2~3시간 내에 이루어진다면 피할 수 있다. 보통 부신피질기능저하증 환자에서 ACTH 투약 전후 혈중 코르티솔의 농도는 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하로 측정된다.

비록 ACTH 자극시험이 부신피질기능저하증 진단에 있어 가장 신뢰할 수 있는 방법이지만, 이를 통해 원발성 부신피질기능저하증과 속발성 부신피질기능저하증, 그리고 외인성 부신피질기능저하증의 감별은 용이치 않다.

• 내인성 혈장 ACTH 농도

이는 원발성과 속발성 부신피질기능저하증 진단에 있어 가장 신뢰할 수 있는 검사법이다. 원발성 부신피질기능저하증에서 혈중 ACTH 농도는 보통 >100 pg/ml 인데 반해 속발성 부신피질기능저하증에서는 <45 pg/ml 의 값을 갖는다. 단, 샘플 채취에 있어서는 특수용기가 필요하며 용혈 및 채혈 후 단백질분해 등의 과정에 큰 영향을 받기 때문에 세심한 주의가 요구된다.

내인성 ACTH 농도는 외인성 스테로이드 사용에 의해서 크게 억제되며 따라서 외인성 스테로이드의 복용 전에 검사가 이루어져야 한다.

• 혈장 알도스테론 농도

ACTH 투여 전, 후의 혈장 알도스테론 농도측정은 원발성과, 비전형적 또는 속발성 부신피질기능저하증 진단에 있어 활용될 수 있다. 비록 혈장 알도스테론 측정이 보편화되지는 않았지만, 종 특이적인 검사법은 아니기 때문에 사람의 알도스테론 측정법을 개에서도 동일하게 적용할 수 있다. 절대 수치는 실험실마다 차이가 있으나, 보통 정상 개에서 기저농도 값은 5.5-265.9 pmol/l (평균

135.7 pmol/l), 자극시험 후에는 404.4–1437.6 pmol/l (평균 847.6 pmol/l)이다.

원발성 부신피질기능저하증에서 ACTH 투약 전, 후에 혈장 코르티솔과 알도스테론 농도는 심각하게 감소된다. 반면 속발성 부신피질기능저하증과 원발성 비전형적 부신피질기능저하증에서는 상대적으로 정상의 알도스테론 값을 갖게 된다.

결론

부신피질기능저하증은 개에서는 드물 질환으로써 많은 경우 소화기 증상이나 급작스런 허탈 증상으로 내원하게 된다. 전형적인 전해질 불균형을 보이는 경우가 대부분이지만, 그렇지 않은 경우에도 배제할 수 없기 때문에 진단에 있어 다른 실험실적 검사에도 주의를 기울여야 하며 확진을 위해서는 ACTH 자극시험이 반드시 실시되어야 한다. 한편 기저 코르티솔 농도 검사를 통한 부신피질기능저하증의 배제는 실용성이 있는 방법으로, 만성적인 위장관계 이상증상을 보이는 환자에 있어서는 적어도 기저 코르티솔 농도 측정을 통해 부신피질기능저하증의 감별이 이루어져야 한다. 

참고 문헌

1. Carmel T, Mooney, et al., BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, BSAVA, 2004, 172–177
2. Ann L. Thompson, et al., JAVMA, Vol 230, No. 8, April 15, 2007
3. Jennifer A. Adler, et al., J Vet Intern Med, 2007; 21: 1168–1173
4. Elizabeth M. Lennon, et al., JAVMA, Vol 231, No. 3, August 1, 2007