

<증례보고>

개의 이영양성 피부 석회증에 대한 diltiazem의 적용 1례

조나영 · 조대희 · 최호정 · 정성목 · 이영원 · 박성준*

충남대학교 수의과대학 동물외과학연구소

(접수: 2012년 11월 8일, 수정: 2013년 7월 21일, 게재승인: 2013년 7월 23일)

Clinical trial of diltiazem on dystrophic calcinosis cutis in a dog

Na-Young Cho, Dae-Hee Cho, Ho-Jung Choi, Seong-Mok Jeong, Young-Won Lee, Seong-Jun Park*

College of Veterinary Medicine-Research Institute of Veterinary Medicine,
Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

(Received: November 8, 2012; Revised: July 21, 2013; Accepted: July 23, 2013)

Abstract : Dystrophic calcinosis cutis associated with spontaneous hyperadrenocorticism was diagnosed in a 8-year-old female Chihuahua dog with erythematous, erosive, numerous papules, plaques, and crusts on the bilateral trunk, and inguinal region. Serum biochemical abnormalities included increases in alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), and cholesterol. Radiographs showed mild hepatomegaly and subcutaneous lobulated calcific deposits. Histopathologic examination demonstrated diffuse deposition of basophilic calcified material in the dermis. Von Kossa's stain confirmed calcium deposition. Therapy with diltiazem was useful in resolving calcinosis.

Keywords : diltiazem, dog, dystrophic calcinosis cutis, hyperadrenocorticism

피부 석회증(calcinosis cutis)은 불용성의 칼슘염이 진피나 피하조직에 침착하는 드문 피부질환이다 [2, 5]. 칼슘염의 침착이 범위에 따라 국소적인 피부 석회증과 전신적인 피부 석회증으로 분류한다 [5, 12]. 또한, 발병 기전에 따라 이영양성(dystrophic), 전이성(metastatic), 특발성(idiopathic), 의인성(iatrogenic)으로 분류한다 [5, 12].

부신피질기능항진증은 개에서 이영양성 피부 석회증을 유발하는 가장 흔한 원인이며, 쿠싱양증후군을 보이는 개의 약 8~15%에서 피부 석회증이 나타난다 [4, 13]. 부신피질기능항진증에 의해 발생할 수 있는 이차적인 이영양성 피부 석회증에 대한 직접적인 치료는 아직 확립되어 있지 않으며, 기저질환인 부신피질기능항진증을 조절하여 병변의 개선을 기대하는 것이 일반적인 치료방법으로 알려져 있다 [14].

본 증례에서는 8년령의 치와와견에서 부신피질기능항진증에 의해 2차적으로 발생한 이영양성 피부 석회증에 대하여 칼슘 통로 차단제인 diltiazem을 적용하여 좋은 결과를 얻었기에 그 경과를 보고하고자 한다.

체중 2 kg, 8년령의 암컷 치와와견이 6주 전부터 시작되어 둔부에서 등과 다리 쪽으로 확산되는 탈모와 가피를 주증으로 본원에 내원하였다. 신체 검사상, 등과 액와, 둔부, 서혜

부 주위의 양측성 탈모, 색소 침착 및 가피 형성을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

혈액 검사 결과, 전혈구 검사에서는 적혈구 수치는 5.35 M/mm^3 ($5.5 \sim 8.5 \text{ m/mm}^3$)로 정도의 감소가 확인되었고, 혈소판 수치는 654 m/mm^3 ($120 \sim 600 \text{ m/mm}^3$)로 약간 증가하였다. 혈청화학검사상에서는 alkaline phosphatase(ALP)가 830 U/L ($14 \sim 224 \text{ U/L}$), gamma-glutamyl transpeptidase(GGT)가 30 U/L ($1.0 \sim 14.0 \text{ U/L}$), alanine aminotransferase(ALT)가 139 U/L ($4 \sim 125 \text{ U/L}$), 콜레스테롤이 476 mg/dL ($< 330 \text{ mg/dL}$)로 정상 이상의 수치를 나타내었으며, BUN은 3.4 mg/dL ($6.8 \sim 29.6 \text{ mg/dL}$)로 감소된 수치를 나타내었다.

피부검사 결과, 등과 액와부, 둔부, 서혜부 주위에서 소량의 구균 및 퇴행성 호중구를 확인하였다.

복부 방사선 사진에서, 경도의 간 비대가 관찰되었으며, 등 쪽과 하복부 외측 피부에서 뼈 밀도로 관찰되는 무정형의 작은 물질들을 다수 확인하였다(Fig. 2).

복부 초음파 검사 결과, 간의 에코는 정상이었다. 또한, 양측성으로 종대된 부신을 확인하였으며, 부신의 단축 직경이 좌측은 8.5 mm , 우측은 9.6 mm 이었다.

합성 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)제제인 tetracos-

*Corresponding author

Tel: +82-42-821-6764, Fax: +82-42-821-6703

E-mail: parksj@cnu.ac.kr

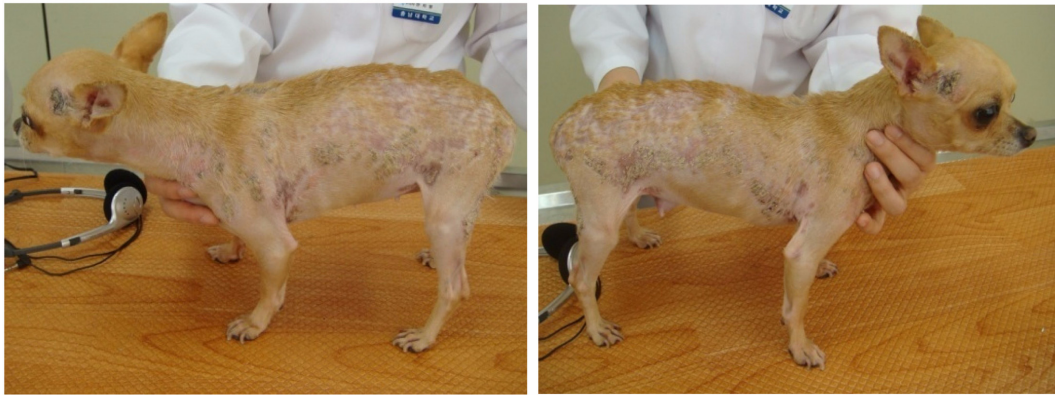


Fig. 1. Generalized calcosinosis cutis with erythema, alopecia and crusting caused by the calcium deposits.

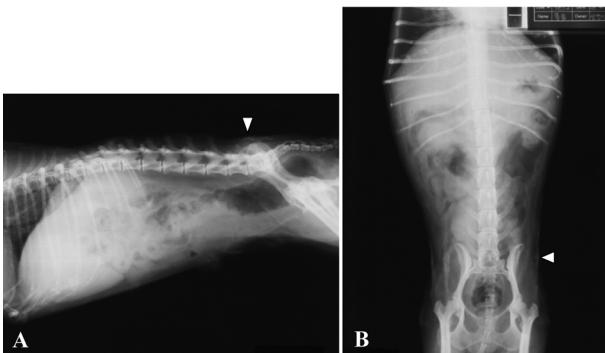


Fig. 2. Radiographs showing subcutaneous lobulated calcific deposits. (A) lateral view, (B) ventro-dorsal view.

trin acetate(0.25 mg/head, IM, Synacthen; Novartis AG, Switzerland)를 투여하기 전과 1시간 후에 각각 채혈하여 혈중 cortisol 농도를 측정하였다. 투여 전 cortisol 농도는 5.1 $\mu\text{g/dL}$ (1.0~6.0 $\mu\text{g/dL}$)이었으며, 투여 후 농도는 46.6 $\mu\text{g/dL}$ (5.5~20.0 $\mu\text{g/dL}$)이었다. 이로써, 부신피질기능항진증을 진단할 수 있었다.

Dexamethasone(0.1 mg/kg, IV, 텍산; 비씨월드제약, 한국)을 투여하기 전과 투여 4시간 후, 투여 8시간 후에 각각 채혈하여 혈중 cortisol 농도를 측정하였다. 투여 전의 혈중

cortisol 농도는 7.7 $\mu\text{g/dL}$ 이었으며, 투여 4시간 후의 농도는 7.2 $\mu\text{g/dL}$, 투여 8시간 후의 농도는 4.9 $\mu\text{g/dL}$ 로 측정되었다. 이는 dexamethasone 투여 8시간 후의 cortisol 농도가 투여 전보다 약 63.6% 억제된 결과로, 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증으로 진단할 수 있었다.

피부 병변의 정확한 진단을 위하여 피부 생검을 실시하였다. 피부 생검을 통한 조직병리학적 검사결과, 표피의 과각화증과 모낭 상피세포의 이영양성 변성 각화 및 모낭의 위축을 확인하였다. 또한, 결합조직 및 모낭 상피세포 내 무정형 혹은 과립상의 호염기성 물질을 관찰할 수 있었는데, von Kossa 염색을 통하여 침착된 물질이 칼슘임을 확인하여 피부 석회증으로 진단하였다(Fig. 3).

위와 같은 검사 결과를 토대로, 피부 병변은 부신피질기능항진증으로 인한 이차적인 이영양성 피부 석회증으로 진단하였다. 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증에 대하여 trilostane(10 mg/kg, PO; Vetoryl; Arnolds Veterinary Products, UK)을 1일 1회 처방하였으며, ursodeoxycholic acid(10 mg/kg, PO, 우루사; 대응제약, 한국), biphenyldimethyl-dicarboxylate(2 mg/kg, PO, Lefotil; 스카이뉴팜, 한국)와 같은 간기능 보호제와 이차적인 세균 감염에 대한 항생제로서 ofloxacin(5 mg/kg, PO, 오폴록사신; 동화제약, 한국)을 함께

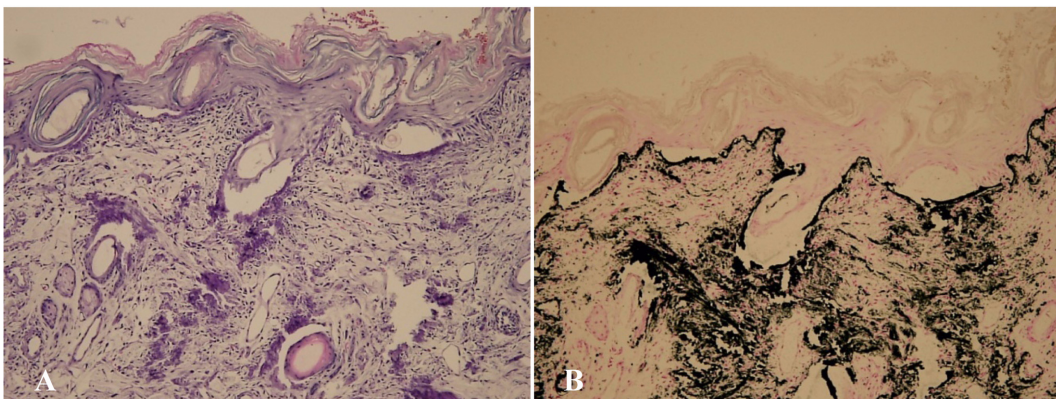


Fig. 3. Histopathological features. (A) Diffuse deposition of basophilic calcified material in the dermis (H&E, $\times 100$). (B) Severe calcosinosis cutis demonstrating replacement of dermal collagen fibers by darkly staining mineral (von Kossa, $\times 100$).

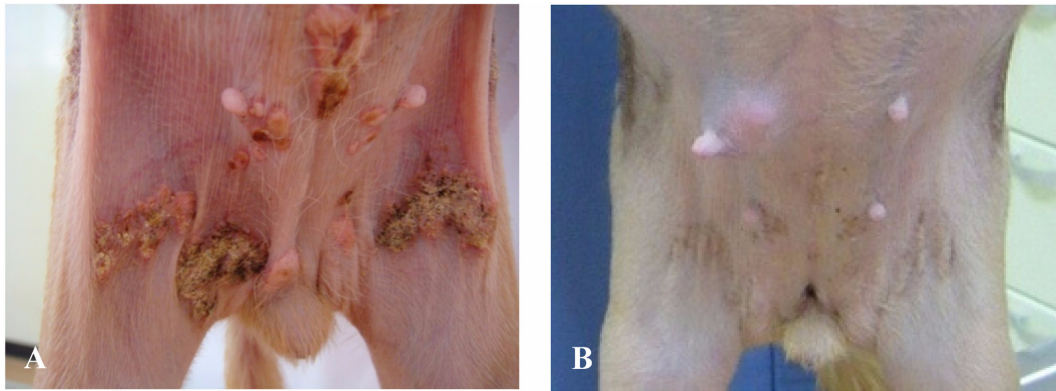


Fig. 4. Inguinal lesions before and after diltiazem administration. (A) Before treatment. Marked crusts and erythematous plaques. (B) After 98 days of treatment with diltiazem, the lesions had nearly healed.

치방하였다. 또한 피부 병변의 완화를 위해 칼슘 통로 차단제인 diltiazem(1 mg/kg, PO, 헤르벤; 제일제당, 한국)을 1일 2회 투여하였다. Diltiazem을 7일간 적용한 후 본원에 내원 시, 가피가 탈락되기 시작하고 피부 상태가 좋아지는 등의 임상 증상의 개선이 보여 투약을 계속하였다. Diltiazem을 적용한지 98일 경과 후, 병변의 정도가 심했던 둔부와 서혜부에서도 가피가 대부분이 사라지고 피부 상태의 개선이 확인되었다(Fig. 4). 부신피질기능항진증에 대한 치료 반응을 확인하기 위하여, trilostane 적용 후 136일째에 수행한 ACTH 자극시험 결과, cortisol 농도는 투여 전 6.8 µg/dL(1.0~6.0 µg/dL), 투여 후 26.7 µg/dL(5.50~20.0 µg/dL)를 나타내어 치료 효과가 여전히 미약한 것으로 판단하여 trilostane을 10 mg/kg의 용량으로 1일 2회 증량하였다.

피부 석회증은 칼슘염이 침착되는 부위와 원인에 따라 분류할 수 있다. 그 중이영양성 피부 석회증은 손상된 피부에서 나타나는 석회 침착을 말하며, 혈중 칼슘치와 인산치는 정상이다 [3, 14]. 개에서 부신피질기능항진증은 전신적인 이영양성 피부 석회증을 유발하는 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며 [3, 13], 쿠싱양증후군을 보이는 개의 약 8~15%에서 피부 석회증의 증상을 나타낸다 [3, 10, 13]. 이는 혈중 과도한 cortisol 농도가 아교섬유와 탄력섬유의 단백질 구조를 변화시켜 석회침착의 소인이 되는 것으로 생각된다 [3, 13]. 또한 지속적인 혈중 cortisol 농도의 증가로 인해 당 신생 및 과도한 단백질 분해가 촉진되어, 사지 근력의 저하가 유발되거나 피부의 색소침착이나 탈모가 발생하는 경우도 많다 [1, 10]. 본 증례는 대칭성 탈모와 색소침착, 가피 형성 등의 피부 증상을 주증으로 내원한 환축에서 부신피질기능항진증으로 인한 전신적인 이영양성 피부 석회증을 진단한 예이다.

부신피질기능항진증의 진단은 병력과 임상증상을 바탕으로 수행한 실험실적 검사와 영상진단학적 검사 등을 통해 가능하다. 혈액 검사에서는 호중구 증가증, 림프구 감소증 등 stress leukogram을 나타내는 경우가 많으며, 혈소판 수의 증가가 관찰될 수 있다. 혈청화학검사에서는 ALP, ALT, 콜레스테롤 및 혈당의 상승과 BUN의 감소가 나타날 수 있으며,

요검사를 통해 요당의 검출 여부를 확인함으로써 당뇨가 병발했는지 확인해야 한다 [8, 10]. 본 증례에서는 전혈구 검사에서 경도의 혈소판 수 증가가 관찰되었으며, 혈청화학검사에서는 ALP, GGT, ALT, 콜레스테롤치의 상승과, BUN치의 감소를 확인하였다. 방사선 검사와 초음파 검사는 부신피질기능항진증이 부신 피질에 원인이 있는가를 감별하는 정도의 제한적인 적용만 이루어지며, 부신에 종양이 있는 경우에도 15% 미만에서만 부신의 석회화와 영상이 확인된다 [8, 10]. 컴퓨터단층촬영술과 자기공명영상을 통해 뇌하수체 부위를 영상화할 수 있지만, 50% 정도가 직경 3 mm 미만으로 관찰되지 않기 때문에 확진 소견을 얻기는 어렵다 [10]. 본 증례에서는 방사선 검사에서 등쪽 피부와 하복부 외측 피부에서 뼈 밀도로 관찰되는 무정형의 작은 물질을 다수 확인하였으며, 초음파 검사에서 좌, 우 부신의 단축이 각각 8.5 mm, 9.6 mm으로 부신의 양측성 종대를 확인하였다.

ACTH 자극시험을 통해 투여 전의 혈중 cortisol 농도가 5 µg/dL 이상이고, 투여 후 농도가 20 µg/dL 이상이면 부신피질기능항진증으로 판정한다. 진단에 대한 민감도는 80~85%, 특이도는 85~95%로 매우 높아 저용량 dexamethasone 억제 시험을 대체하기도 한다 [4]. 고용량 dexamethasone 억제 시험은 dexamethasone 투여 후 cortisol의 농도가 투여 전 농도의 50% 이하로 억제되거나 1.4 µg/dL 이하로 억제된다면 뇌하수체 의존성으로 진단할 수 있다 [4]. 기능성 부신 종양에 의한 부신피질기능항진증에서는 dexamethasone 투여 후 cortisol 농도가 억제되지 않는다 [7, 4]. 하지만 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증의 경우, 약 25%에서 cortisol 농도의 억제가 나타나지 않는다. 따라서 dexamethasone 투여 후 cortisol의 농도가 억제되지 않는다면 원인 감별을 위한 추가적인 검사가 요구된다 [8, 10]. 본 증례에서는 ACTH 자극시험결과 투여 전 cortisol 농도가 5.14 µg/dL이었고, 투여 후 농도는 46.55 µg/dL로 부신피질기능항진증으로 진단하였으며, 고용량의 dexamethasone에 의해 cortisol의 농도가 약 63.6% 억제되어 뇌하수체 의존성으로 확진되었다.

부신피질기능항진증의 치료 약제로는 ketoconazole, l-deprenyl, mitotane, trilostane 등이 사용되고 있으며, 이

중 triolstane은 치료 효과가 82~97%로 우수하고, 부작용도 드물어 권장되고 있다 [1, 6, 7, 11]. Trilostane은 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor로 콜레스테롤이 cortisol로 전환되는 것을 차단하여 혈중 cortisol의 농도를 감소시키는 작용을 한다 [6, 10]. 본 증례에서는 trilostane의 적용 136일째 ACTH자극 시험을 실시한 결과 그 수치가 감소하였으나, 목표치에 비해 아직 높은 편이었기 때문에 투여 용량과 횟수를 증량하였다.

부신피질기능항진증에 의해 발생할 수 있는 이차적인 이영양성 피부 석회증에 대한 직접적인 치료는 아직 확립되어 있지 않으며, 기저 질환인 부신피질기능항진증을 조절하여 병변의 개선을 기대하는 것이 일반적인 치료방법으로 알려져 있다 [14]. Dimethyl sulfoxide(DMSO)의 국소적인 적용을 통해, 통증과 부종의 경감 및 항염증작용을 기대할 수 있지만 DMSO의 사용은 잠재적으로 고칼슘혈증을 유발할 부작용이 있기 때문에 주의해야 한다 [3]. 최근 인의에서 dermatomyositis, systemic sclerosis 등에 의해 피부 석회증의 증상을 나타낸 4명의 환자에 대하여 칼슘 통로 차단제인 diltiazem의 적용 시, 피부 병변이 사라지거나 개선되는 등의 좋은 예후를 보인 보고가 있다 [14]. 피부 석회증에 대한 diltiazem의 치료 기전은 아직 밝혀지지 않았지만, 칼슘-나트륨 펌프에 대한 길항제로 작용하여 세포 내 칼슘 농도를 감소시키고 결정의 형성을 억제하는 것으로 생각된다 [9]. 본 증례에서는 부신피질기능항진증 조절을 위한 trilostane과 함께 피부 석회증의 개선을 위해 diltiazem을 적용하였다. Diltiazem은 개에서 고혈압, 심방 세동, 심실상 빈맥 등의 치료를 위해 0.5~2 mg/kg을 1일 2회에서 3회 투여하는 약물이나, 본 증례에서는 피부 석회증을 치료하고자 1 mg/kg의 용량으로 1일 2회 투여하였다. 용량에 대해서는 앞으로 많은 증례에 적용하여 최적의 용량을 설정하는 것이 필요하다. Diltiazem을 적용함으로써 발생할 수 있는 저혈압을 방지하기 위해 혈압과 심박수를 주기적으로 확인하였으나 특이적인 이상은 확인되지 않았다. ACTH 자극시험을 실시한 결과 부신피질기능항진증이 적절히 조절되지 않았지만, 피부 병변에 대해서는 양호한 임상증상 개선 효과를 나타내었다. Diltiazem은 항고혈압제제로 잘 알려져 있으나, 피부질환에 대한 치료제로서의 가능성이 인의에서 제시되어 현재 시험적으로 사용되고 있다. 따라서 피부석회증에 대한 diltiazem의 정확한 약효의 기전 및 효과를 밝히기 위해 앞으로 많은 시도와 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. **Braddock JA, Church DB, Robertson ID, Watson AD.** Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Aust Vet J* 2003, **81**, 600-607.
2. **Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK.** Degenerative, dysplastic and depositional diseases of dermal connective tissue. In: *Skin diseases of the dog and cat*. 2nd ed. pp. 373-377, Blackwell science, Iowa, 2005.
3. **Hnilica KA.** Canine hyperadrenocorticism. In: *Small animal dermatology*. 3rd ed. pp. 292-298, Saunders, St. Louis, 2011.
4. **Melián C, Pérez-Alenza D, Peterson ME.** Hyperadrenocorticism in dogs. In: *Ettinger SJ, Feldman EC (eds). Textbook of veterinary internal medicine expert consult*. 7th ed. pp. 1816-1839, Saunders, St. Louis, 2010.
5. **Munday JS, Bergen DJ, Roe WD.** Generalized calcinosis cutis associated with probable leptospirosis in a dog. *Vet Dermatol* 2005, **16**, 401-406.
6. **Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, Hurley KJ, Mooney CT.** Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 2002, **150**, 799-804.
7. **Nelson RW.** Disorder of the adrenal gland. In: *Nelson RW, Couto CG (eds). Small animal internal medicine*. 3rd ed. pp. 779-798, Mosby, Philadelphia, 2003.
8. **Ogretmen Z, Akay A, Bicakci C, Bicakci HC.** Calcinosis cutis universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002, **16**, 621-624.
9. **Palamaras I, Kyriakis K.** Calcium antagonists in dermatology: a review of the evidence and research-based studies. *Dermatol Online J* 2005, **11**, 8.
10. **Rijnberk A, Belshaw BE.** An alternative protocol for the medical management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 1988, **122**, 486-488.
11. **Ruckstuhl NS, Nett CS, Reusch CE.** Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Am J Vet Res* 2002, **63**, 506-512.
12. **Scott DW, Miller WH, Griffin CE.** Neoplastic and non-neoplastic tumors. In: *Muller and Kirk's Small animal dermatology*. 6th ed. pp. 1398-1399, Saunders, Philadelphia, 2001.
13. **Walsh JS, Fairley JA.** Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995, **33**, 693-706.
14. **Weinel S, Callen JP.** Calcinosis cutis complicating adult-onset dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2004, **140**, 365-366.