

개에서 발생한 부신피질기능항진증의 수술적 치료와 합병증

허지웅 · 정성목*

충남대학교 수의과대학 · 동물외과학연구소

Surgical Treatment and Complication of Canine Hyperadrenocorticism

Ji-Woong Heo and Seong Mok Jeong*

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

Abstract : A 11-year-old, female, poodle dog was admitted with history of polyuria/polydipsia, pruritis and abdominal distension. Pituitary-dependant hyperadrenocorticism was diagnosed by clinical sings, physical examination, laboratory examination (complete blood count, serum chemistry, urinalysis, ACTH stimulation test) and diagnostic imaging (radiography, ultrasonography, CT and MRI). The dog was received right adrenalectomy but died 2 days after surgery by sudden cardiac, respiratory arrest. Suggestive cause of the death is pulmonary thromboembolism.

Key words : Hyperadrenocorticism, adrenalectomy, complication, dog

서 론

부신피질기능항진증(Cushing's syndrome)은 체내 glucocorticoid 농도가 증가하여 생기는 전신적인 이상과 혈액 화학치의 이상을 특징으로 한다^{4,5}. 개에서 발생하는 부신피질기능항진증은 사람이나 고양이에서 발생하는 것과 기전은 비슷하나 개에서 그

빈도가 월등히 높다⁴. 발생 기전에 따라 adrenocorticotropic hormone (ACTH)의 부적절한 분비에 의한 뇌하수체 의존성과 부신 피질의 기능적 종양에 의한 부신 피질 의존성, 외인성 glucocorticoid의 과도한 체내 유입에 의한 외인성 부신피질기능항진증으로 나눌 수 있다^{5,7}.

개에서 자발적으로 발생하는 부신피질기능항진증

*Corresponding author: 042-821-6763, jsmok@cnu.ac.kr

중 뇌하수체 의존성이 가장 흔한 형태이며 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증에서는 샘뇌하수체 밑단 부분(Pars digitalis)의 선종에 의한 것이 가장 흔한 형태이다^{5,10}. 개에서 자발적으로 발생하는 부신피질기능항진증에서 80% 이상이 뇌하수체 의존성으로, 중년에서 노년의 닥스훈트, 푸들, 소형 테리어 종에서 다발하며 성별에 의한 빈도 차이는 없다. 임상 증상으로는 다음 당뇨병, 복부팽만, 대칭성 탈모, 색소 침착 등이 흔하며 근위축, 무발정, 고환 위축, 피부 결석 등의 증상이 드물게 나타날 수도 있다. 혈액 검사에서 호중구 증가증, 림프구 감소증 등 stress leukogram을 나타내는 경우가 많으며 ALP, 혈당의 증가, 지방혈증이 흔하게 관찰된다⁴⁵. 복부 초음파도 부신피질기능항진증을 진단하는 유용한 수단으로 사용할 수 있으며 뇌하수체 의존성일 경우 계속적인 ACTH의 자극에 의해 부신피질이 양측성으로 과증식되어 증대된 상태로 관찰될 때가 많다¹⁰. 임상 증상과 신체 검사, 일반적인 실험실 검사 및 방사선 검사 등으로 어느 정도 부신피질기능항진증을 의심할 수 있지만 확실한 진단을 위해서는 부신피질 기능 검사가 필요하다. ACTH 자극시험, 저용량과 고용량 테ksameta손 억제시험 등이 가장 신뢰도가 있고 흔히 사용되는 검사 방법으로 이를 적절히 조합하여 부신피질기능항진증을 진단할 수 있다⁵. 진단시 당뇨병과 갑상선 기능 저하증과 같은 내분비성 질환과 감별진단해야 하고 혹시 이러한 질병과 동반되지 않는지 확인해 보아야 한다²⁹.

일단 부신피질기능항진증으로 진단받으면 약물 치료나 수술, 합병증의 관리 등 적절한 치료가 필요하며 치료하지 않을 경우 부신피질 종양의 전이, 뇌하수체 종양의 계속적인 성장으로 인한 신경증상, 계속 재발하는 감염, 궤양염, 당뇨병과 더불어 지속적인 고 코르티솔 혈증에 의한 고혈압, 심장병, 혈전증, 당불내성 등과 많은 합병증이 발생한다⁸.

부신피질기능항진증의 치료는 발생 기전에 따라 두 가지로 나뉜다. 뇌하수체 의존성 부신피질 기능항진증의 경우 mitotane, trilostane, 또는 ketoconazole 등의 약제를 투여할 수 있으며 수술적 치료로서 뇌하수체 절제술과 양측 부신피질 절제술을 실시할 수 있다. 부신피질 의존성 부신피질기능항진증의 치료는 mitotane 또는 trilostane과 같은 약

물의 투여와 부신피질 종양에 이환된 부신피질 절제술을 실시할 수 있다^{5,8}.

본 증례에서는 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증 및 부신피질 종양으로 의심되는 환축에 대한 trilostane을 이용한 약물적 치료 이후 약제에 대한 반응 악화로 인한 우측 부신피질 절제술의 실시와 이후 환축의 임상 증상, 예후 및 합병증에 대해 보고하고자 한다.

증 례

병 력

체중 6.5kg, 11년령의 암컷 푸들견이 다음/당뇨증, 복부 팽만 및 소양감 등을 주증으로 내원하였다. 혈액 및 혈청화학 검사와 초음파 검사, 부신피질 기능 검사를 실시하여 부신피질기능항진증으로 진단 후 2년간 trilostane (Vetoryl[®], Dechra, UK)으로 약물치료를 실시하였으며 ACTH 반응 검사로 약물에 대한 반응을 평가하여 투여 용량을 결정하였다. 장기간 내과적인 치료를 실시하였으나 임상증상이 악화되고, 고용량의 약물투여에 의한 구토, 식욕 부진 등 약물의 부작용이 나타나며 약물치료에 대한 반응을 보이지 않았다.

실험실적 검사

혈액검사에서 호중구증가증 $15.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ (3.0~11.0)을 동반한 백혈구증가증 WBC $17.87 \times 10^3/\mu\text{l}$ (6~17)을 보였으며, 혈청 화학적 검사에서 ALP 523 U/L(14~224), GGT 24 U/L(1~14), AST 209 U/L(4~125)로 증가된 상태였고 Ca^{2+} 13.1 mg/dl(7.7~11.0), cholesterol 342 mg/dl(<330)로 증가된 상태였다.

요 분석 결과 비중은 1.015로 등장성이었으며 요당(urine glucose)은 100 mg/dl 로 검출되었다.

합성 ACTH 제제인 tetracosatin acetate (Synacthen[®], Novartis, Switzerland) 0.25 mg/kg 를 IV로 투여하기 전과 1시간 후에 각각 채혈하여 혈중 cortisol 농도를 측정해 약물 치료의 반응을 평가, 투여 용량을 결정하였다. 마지막으로 실시한 ACTH 자극시험에서 투여 전 cortisol 농도는 14.3 µg/dl 이

있으며, 투여 후 농도는 20.5 µg/dl 로 부신피질기능 항진증으로 trilostane 약물에 대한 반응을 보이지 않음을 확인하였다.

영상학적 검사

지속적으로 영상검사를 실시하여 부신의 크기와 복부 장기에 대한 평가를 시행하였다. 복부 외측상, 복배상 방사선 사진에서 복부팽만과 위축의 후방 변위 및 간 비대를 확인하였다(Fig 1).

초음파 검사를 통하여 우측 부신과 인접한 후대 정맥과의 경계가 불분명한부위를 확인하였다(Fig 2-A). 마지막으로 실시한 초음파 검사 상 우측 부신이 단축 1.26 cm, 장축 2.72 cm 로 종대되었으며, 좌측 부신은 단축 1.51 cm, 장축 1.81 cm 로 커져

있는 것을 확인하였다(Fig 2-B).

부신의 해부학적 위치와 인접 구조물 파악, 전이와 침습 여부를 확인하기 위하여 CT 검사를 실시하였다. Soft tissue window 조영 후 촬영한 영상에서 시상하부에서 뇌하수체 기원으로 예상되는 연부 조직 음영의 조영증강효과가 나타나는 종괴를 확인하였고(Fig 3-A) 우측 부신의 종괴화, 밀도 변화를 관찰하였다. 확장된 부신은 후대정맥을 압박하고 있었으나 침습을 확인할 수 있는 특징적인 변화는 관찰되지 않았다(Fig 3-B). 좌측 부신의 종대가 나타나며, 우측 부신과는 다르게 밀도 변화는 관찰되지 않았다. 두부 MRI 조영 후 촬영한 T1 강조영상에서 뇌하수체의 종대를 확인하였다.

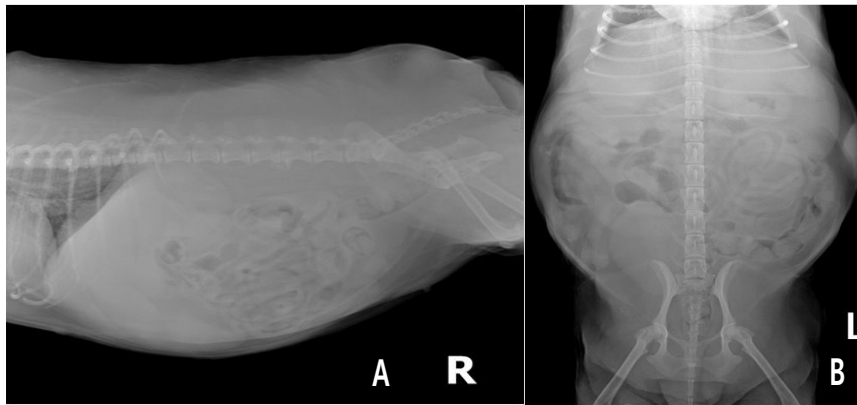


Fig 1. Abdominal radiography; lateral (A) and ventrodorsal view (B). Hepatomegaly was observed.

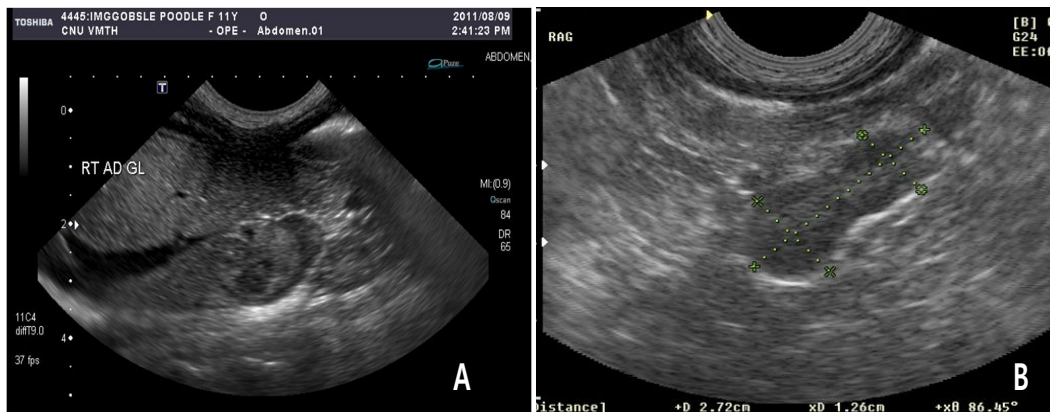


Fig 2. Abdominal ultrasonography; Ambiguous area between caudal vena cava and right adrenal gland (A), Right adrenal gland : short axis 1.26 cm, long axis 2.72 cm (B).

진 단

임상 증상, 실험실적 검사 및 영상진단학적 검사를 통해 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증을 진단하였으며 우측 부신의 종양화를 가진단하였다.

치 료

환축이 내과적 치료를 받은 지 2년이 지나면서 약물에 대한 반응이 떨어지고 임상 증상이 악화되었으며, 종양으로 의심되는 우측 부신이 지속적으로 종대되어 후대정맥을 압박하고 있는 점 등을 고려하여 우측 부신 절제술을 실시하였다.

전마취를 위해 atropine(Atropine[®], 대한약품공업

(주), 한국: 0.02 mg/kg, SC)과 diazepam(대원디아제팜주사액[®], 대원제약, 한국: 0.1 mg/kg, IV)을 투여하였으며, propofol(아네폴[®], 하나제약, 한국: 3.5 mg/kg, IV)로 마취 유도 후 isoflurane(아이프란액[®], 하나제약, 한국: 1.5 MAC)으로 마취를 유지하였다. 편측 부신 절제로 인한 술 후 addisonal crisis를 고려하여 마취 유도 직후 dexamethasone(제일덱사메타손주사액[®], 제일제약, 한국: 0.1 mg/kg, IV)을 투여하였으며 예방적 항생제로 cefazoline(세포졸린주[®], 중근당, 한국: 20 mg/kg, IV)을 투여하였다. 우측 부신 절제와 종양의 가능성에 따른 기타 복강 장기

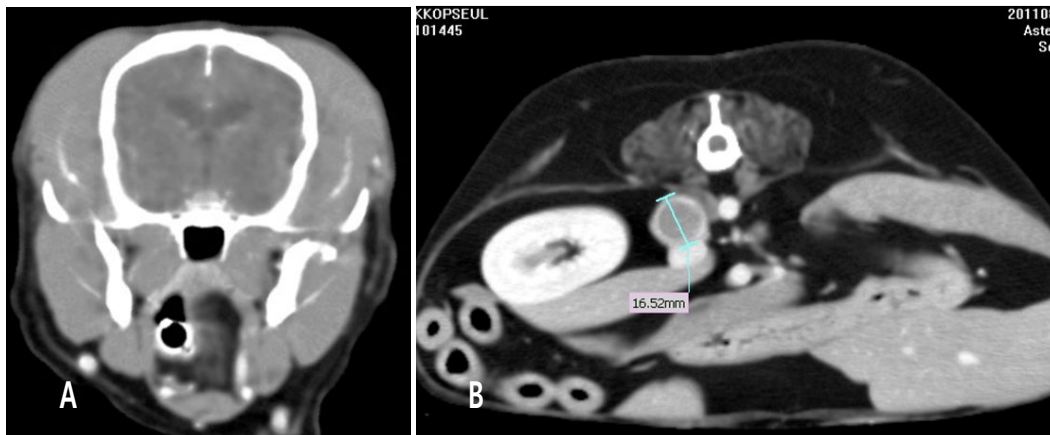


Fig 3. Computed tomography; 2D transverse image; Soft tissue window: Hyperechoic area of hypophysis (A), Right adrenal gland is compressing caudal vena cava. Diameter of right adrenal gland is 16.52 mm (B).

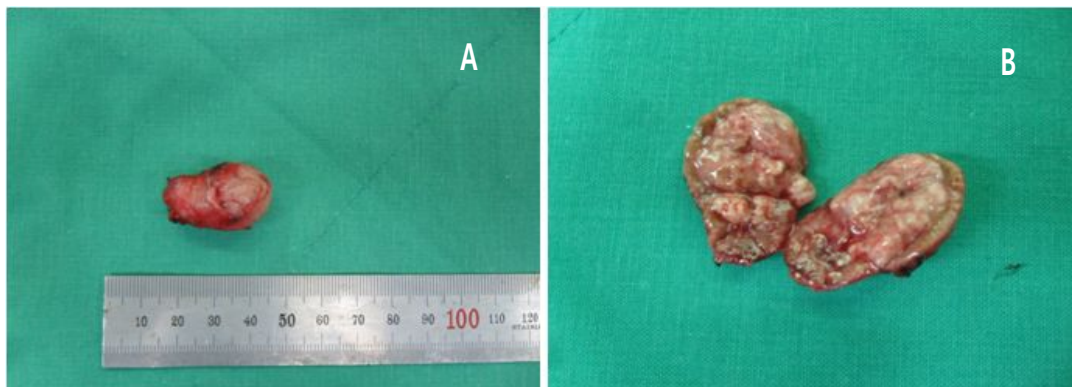


Fig 4. Resected right adrenal gland : short axis 1.8 cm, long axis 2.9 cm (A), Cut surface of right adrenal gland was gray, reddish and fragile (B).

전이 평가를 동시에 실시하기 위해 배쪽 정중 개복술을 실시하였다. 기타 장기로의 전이는 확인되지 않았으며, 복강장기를 견인한 후 후대 정맥으로부터 우측 부신을 분리하고 횡경막배정맥을 결찰, 절단하여 우측 부신을 제거하였다. 절제한 우측 부신은 단축 1.8 cm, 장축 2.9 cm 이다(Fig 4). 복벽은 일반적인 방법에 준하여 폐쇄하였다.

조직병리학 검사 결과 부신 피질 과형성과 수질의 괴사, 석회화 소견을 확인하였으며 부신피질의 종양과 관련된 소견은 확인되지 않았다. 이에 따라 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증으로 확정 진단하였다(Fig 5).

예 후

술 후 cortisol 보충을 위해 dexamethasone 0.1 mg/kg을 투여하였으며 이후 prednisolone(Ompred ODT®, Alliant pharmaceuticals, UK)을 투여하였다. 진통제, 항생제를 투여하면서 환자에게 지속적으로 산소를 공급하고 심박, 호흡, 혈압 등을 면밀히 관찰하였다.

술 후 1일째 실시한 전해질 검사 결과 고 나트륨 혈증, 고 염소혈증이 나타나 교정해 주었으며 ACTH 자극 시험 결과 ACTH 투여 전 cortisol 농도는 2.33 µg/dl이었으며, 투여 후 농도는 6.17 µg/dl으로 정상 수치를 나타내었다. 처치 중 과호흡, 호흡 곤란 증세를 보였으며 술 후 2일째 과호흡과 청색증 등 호흡 곤란 증세가 계속되어 혈액 가스 분석을 실시하였다. 그 결과 pH 7.222 (7.361 ± 0.021), HCO₃⁻ 13.3 (23.0 ± 1.6 mmol/L)로 대사성 산증이 나타나

sodium bicarbonate (Zegerid®, Santarus, UK)투여를 계획하던 중 호흡, 심정지가 나타나 심폐소생술을 실시하였으나 폐사하였다.

고 찰

뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증은 개에서 호발하는 내분비 질환으로, 테리어 종에서 발생 소인이 있으며 평균 8~9 연령에서 주로 발생한다⁴⁸. 뇌하수체와 부신 피질 간에는 되먹임(feedback) 작용으로 항상성을 유지하는데, 뇌하수체 종양이 생김으로써 부신 피질로부터의 음성 되먹임작용(negative feedback)에 반응하지 않고 지속적으로 ACTH를 분비하기 때문에 부신 피질의 양측성 비대가 나타나며, 혈중 cortisol 농도가 증가되어 혈중 당의 농도를 높아지게 함으로써 고혈당에 의한 당뇨나 고혈압이 발생하게 되며, 과도한 단백질 분해 촉진으로 인해 사지 근력의 저하가 유발된다⁴⁵. 또한 간의 비대나 복강 내에 복수가 축적되기도 하며 이뇨작용이 과도해지면서 다음, 다뇨 증상이 나타나고, 모세혈관벽의 단백질도 분해되면서 혈관 투과성이 증대되어 부종이 유발되며 피하 출혈도 나타날 수 있다⁴¹⁰. 본 증례에 나타난 임상증상들은 간 비대에 의한 복부 팽만과 다음, 다뇨, 다식, 피부 소양감 등이다.

뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증의 진단은 혈액 검사를 통해 호중구와 혈소판 수의 증가가 관찰되며, 혈액화학검사를 통해 ALP, ALT, cholesterol 및 혈당의 상승이 나타날 수 있으며 요검사를 통해

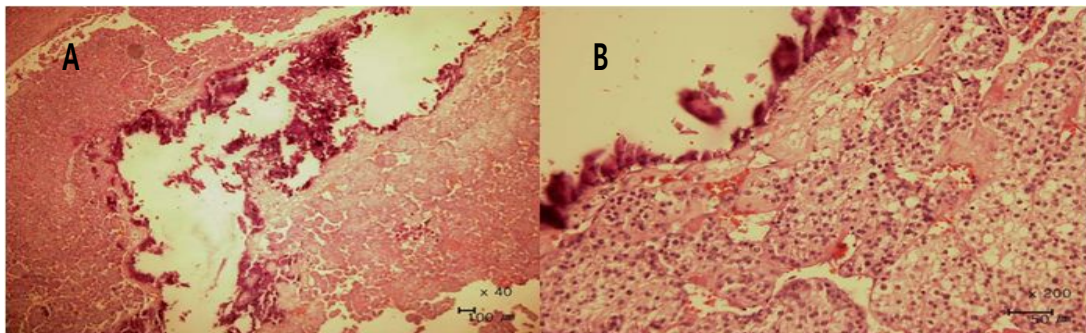


Fig 5. Histopathologic findings of right adrenal gland. H&E x 40; cortex (A) and medulla (B) : cortical hyperplasia, medullary necrosis and calcification.

요당의 검출 여부를 확인함으로써 당뇨가 병발했는지 확인해야 한다^{8,10}. 본 증례에서는 혈액 화학적 검사에서 ALP, GGT, ALT 및 cholesterol이 증가한 상태였다. 요 분석 결과 비중은 1.015로 등장성이었으며 요당(Urine glucose)은 100 mg/dl 로 검출되었다. 방사선검사와 초음파 검사는 부신피질기능항진증이 부신피질에 원인이 있는가를 감별하는 정도의 제한적인 적용만 이루어지며 부신에 종양이 있는 경우에도 15% 미만에서만 부신의 석회화 영상이 관찰되는데 본 증례에서 우측 부신은 단축 1.26 cm, 장축 2.72 cm 로 종대되었으며, 좌측 부신은 단축 1.51 cm, 장축 1.81 cm 로 커져 있는 것을 확인하였다. CT와 MRI 검사를 통해 뇌하수체 종대를 확인할 수 있었다.

ACTH 자극시험을 통해 투여 전의 혈중 cortisol 농도가 5 µg/dl 이상이고, 투여 후에는 20 µg/dl 이상이면 양성 판정되며 진단에 대한 민감도는 80~85%, 특이도는 85~95% 로 매우 높으며 저용량 dexamethasone 억제 시험을 대체하기도 한다⁸. 본 증례는 ACTH 자극시험 결과 투여 전 14.3 mg/dl, 투여 8시간 후 20.5 mg/dl 로, 부신피질기능항진증으로 진단되었으며 CT, MRI 검사를 통해 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증을 진단하고 우측 부신의 종양화를 가진단하였다.

부신 의존성 부신피질기능항진증의 수술적 치료로서 부신 절제술을 실시할 수 있다. 부신피질 종양, 잠재적으로 악성이라고 생각되는 경우, 약물 치료에 반응하지 않을 경우 해당 부신 절제술을 실시할 수 있다⁴. 수술 접근법은 배쪽 정중 개복술, 후복막강을 통한 접근법, 또는 두 방법을 동시에 이용할 수 있으며, 배쪽 정중 개복술을 이용하면 양쪽 부신 노출과 기타 복강 장기 전이평가가 용이한 반면, 안쪽 깊숙이 위치한 부신을 제거하기 위해 간, 신장, 후대정맥 등을 견인해야 할 필요가 있다. 후 복막강 접근법은 해당부위의 부신을 노출하기 용이한 반면 반대쪽 부신과 기타 복강장기의 전이 평가가 어렵다⁹. 그러므로 영상 검사를 통해 전이가 의심되지 않는, 편측 병변의 수술적 제거를 위해 실시하는 것이 좋다.

부신 절제술의 술 중, 수술 후 합병증 발생 비율은 각각 15%, 50% 로 보고되어 있으며 수술 전 후

폐사율은 22~29% 로 높은 편이므로 환축의 심박, 호흡, 체온, 동맥 혈압 측정, 동맥혈 가스 분석 등을 지속적으로 실시할 필요가 있다(8). 한 보고에 따르면 전체 합병증 발생율은 35.1% 로 부신 부전증, 급성 신부전, 췌장염과 세균성 복막염 순으로 나타났다¹⁰. 다른 보고에서는 호흡곤란 합병증으로 폐사한 환축의 부검 결과 폐 혈전 색전증을 확인할 수 있었다³. 또한 좌측 부신 절제술과 우측 부신 절제술, 양측 부신 절제술의 폐사율이 각각 20%, 23% 및 33% 로 보고되고 있으며, 편측 제거술의 경우 평균 18개월의 생존기간을 보이고 있다^{3,10,14}.

환축이 폐사율이 높은 수술 직후에 생존한다면 예후는 좋은 편이며 생존기간과 조직학적 진단과는 상관관계가 없다는 보고가 있다³. 부신 종양 절제술의 예후를 판정할 수 있는 지표로서 부신 종양 직경이 5 cm 이상인 경우, 전이 소견이 있거나 정맥 혈전이 존재할 경우 생존 기간이 더 짧은 것으로 나타났다³.

본 환축의 경우 성공적으로 부신 절제술을 실시하였음에도 불구하고 술 후 2일째 갑작스런 호흡, 심 정지로 인하여 폐사하였으며 폐사 직전 실시한 혈액 가스 분석 결과를 통하여 폐사 원인을 추정하였다.

대사성 산증을 유발하는 원인에는 high anion gap, normal anion gap, 호흡성 알칼리증으로 인한 보상기전으로 이차적으로 발생하는 경우로 나누어 생각할 수 있으며 인의의 경우 호흡성 알칼리증으로 인한 이차적 발생이 더욱 흔하게 보고되고 있다. 이러한 호흡성 알칼리증의 유발 원인은 두부 외상이나 충격, 스트레스 등의 중심성 원인과 폐렴, 폐종양 등의 호흡기 원인, 인위적인 과환기 유발로 인한 의인성 원인으로 나누어 생각할 수 있으며 본 환축의 경우 수술 직후 과호흡, 청색증, 노력성 호흡 등 호흡곤란 증세를 지속적으로 나타낸 것으로 미루어 보아 폐 혈전색전증이 원인이 되었다고 생각할 수 있다¹¹.

폐 혈전 색전증은 보통 수술 중이나 수술 후 3일 이내에 발생하며 이는 부신피질기능항진증으로 인한 혈액 응고인자의 증가와 antithrombin 감소, 장기간 마취로 인한 저혈압 상태가 원인이 될 수 있다⁴. 발생 확률은 드물지만 치명적이므로 초기 진단

과 치료가 필수적이다. 폐 혈전 색전증이 발생하였을 경우 수술 후 실시한 혈액가스분석에서 대사성 산증과 산소, 이산화탄소 분압의 감소를 확인할 수 있으며, D-dimer 평가를 통해 혈전색전증을 초기에 진단할 수 있다. 500 ng/dl 이상인 경우 민감도 100%, 특이도 70%, 1000 ng/dl 이상인 경우 민감도 80%, 특이도 94%, 2000 ng/dl 이상인 경우 민감도 36%, 특이도 98.5% 로 진단이 가능하다⁶. 혈전 색전증의 치료는 산소 공급과 항응고제인 aspirin, heparin 등을 투여할 수 있다⁴. 이 중 저 분자량 헤파린은 aPTT 영향을 낮추면서 10번 응고인자 활성을 억제하여 일반 헤파린에 비해 지혈 억제를 최소화하면서 혈전을 예방하는데 효과적으로 사용할 수 있다².

본 증례의 경우 수술 시 후 복막강 접근법을 사용하여 수술시간을 단축시킬 수는 없었으나, 수술 전후 동맥혈액가스분석과 D-dimer 평가를 실시하여 폐 혈전 색전증을 조기 진단하고 저 분자량 헤파린 투여 등의 공격적인 치료를 실시하였다면 더 좋은 예후를 나타낼 수 있었다고 생각한다.

결 론

본 증례는 부신피질기능항진증으로 진단 후 2년 간 내과적 약물치료를 지속하던 중 영상 검사를 통해 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증, 우측 부신 종양을 가진 단란 증례이다. 환축의 임상증상이 개선되지 않으면서 약물에 대한 반응이 떨어지고, 우측 부신이 지속적으로 종대되어 후대 정맥을 압박하고 있어 우측 부신 절제술을 실시하였다. 환축은 술 후 지속적인 호흡 곤란 증세를 보이다가 술 후 2일째 호흡, 심 정지로 폐사하였다. 부신 절제술은 술 후 합병증과 수술 직후 폐사율이 높은 편이나 초기 위험 요인을 극복하면 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Hanson JM, Voorhout G, Teske E et al. Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in

treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2005; 19:687-694.

2. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:188-203.
3. Massari F, Nicoli S, Romanelli G et al. Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002-2008). *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239:216-221.
4. Melian C, Perez MD, Peterson ME. Disease of the gallbladder and extrahepatic biliary system. In: *Textbook of veterinary internal medicine*, 7th ed. St. Louis: Saunders, 2010: 1816-1839.
5. Mooney CT, Peterson ME. Hyperadrenocorticism. In: *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*. 3rd ed. Gloucester: BSAVA, 2004:213-220.
6. Nelson OL. Use of the D-dimer assay for diagnosing thromboembolic disease in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41:145-149.
7. Nelson RW. Disorder of the adrenal gland. In: *Small animal internal medicine*, 4th ed. St. Louis: Mosby, 2009; 810-835.
8. Ramsey CC, Burney DP, Macintire DK et al. Use of streptokinase in four dogs with thrombosis. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209:780-785.
9. Schwartz A. Endocrine surgery. In: *Complications in small animal surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 294-301.
10. Schwartz P, Kovak JR, Koprowski A et al. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232:77-84.
11. Walmsley RN, White GH. Normal "anion gap" (hyperchloremic) acidosis. *Clin Chem* 1985; 31:309-313.