

아편계 진통제 장기복용에 의한 부신피질 및 성선기능저하증 환자 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

김혜진 · 김철식 · 박종숙 · 박진아 · 강은석 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

A Case of Patient with Opioid-Induced Adrenocortical Insufficiency and Hypogonadism

Hai Jin Kim, Chul Sik Kim, Jong Suk Park, Jina Park, Eun Seok Kang, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

ABSTRACT

Opioids are known to decrease plasma cortisol and testosterone level in human and other mammals. Nowadays, opioid use is exponentially increasing, but little is known about its side effects. With the help of progressive human science, we can habit longer life and as result, are becoming more avid for healthy life. In this respect, analgesics play important role in maintaining good and healthy quality of life. For this reason, it is important to fully understand its side effects and handle it with special precaution. We are reporting a 22-year-old male who had been taken opioid analgesic for more than six years to relieve chronic, intractable headache. Then, his hormone test revealed hypogonadotropic hypogonadism combined with hypoadrenocorticotrophic hypoadrenalism but showed no definite clinical features except for sexual frigidity. After two years of oxycodone discontinuation, we reevaluated that his hormone test, and all other laboratory tests returned to the normal range. (J Kor Soc Endocrinol 21:257-260, 2006)

Key Words: Adrenocortical insufficiency, Hypogonadism, Oxycodone

서 론

아편계 진통제는 시상하부의 온열조절 증추에 작용하여 체온을 하강시키고, 뇌하수체 호르몬인 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone, FSH), 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 및 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)의 분비를 억제하며, 프롤락틴 및 성장호르몬(growth hormone, GH)의 분비를 증가시킨다. 또한 혈중 테스토스테론, 코르티솔을 감소시키며 뇌하수체 후엽의 항이노호르몬(arginine vasopressin)의 분비를 증가시켜 요의 잔류를 촉진시킨다. 그러나 이러한 호르몬 이상은 현상적으로만 관찰되었을

뿐 아직 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았다. 이는 아편계 수용체를 통한 신경전달물질 및 신경펩티드들의 작용이 매우 복잡하기 때문이다. 아편계 진통제는 암성 통증, 수술 후 통증, 만성 관절염 등 여러 질환들에서 사용되며, 그 수요가 점점 늘어나는 추세여서 약물의 부작용에 대해서도 폭넓은 지식이 요구된다. 하지만 아편계 진통제 사용으로 인한 내분비계 이상 반응에 관한 보고는 외국에서 몇몇 사례만 보고되고 있을 뿐, 국내에는 이에 대해 보고된 바가 아직 없는 실정이다. 이에 저자들은 두통완화 목적으로 6년간 아편계 진통제를 복용한 후 발생한 삼차성 부신피질기능저하증 및 성선기능저하증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 김O현, 남자, 22세

접수일자: 2005년 8월 30일

통과일자: 2005년 12월 14일

책임저자: 안철우, 연세대학교 의과대학 내과학교실

주 소 성욕 감퇴 및 당뇨병 치료

현병력: 22세 남자환자가 내원 4년 전 당뇨병을 진단 받고 약물치료를 받고 있었으나 내원 3개월 전 자의로 약물을 중단한 후 혈당조절이 안 되어 입원하였다.

과거력 및 가족력: 고혈압, 결핵, 간염 등의 병력은 없었고, 0.5갑년의 흡연력이 있었고, 내원 4년 전 제2형 당뇨병을 진단 받고 치료 중이었다. 환자는 내원 6년 전부터 두통 완화를 위해 아편계 진통제인 옥시코돈(oxycodon)을 복용해 왔다. 가족력상 아버지가 당뇨병을 앓고 있었다.

이학적 소견: 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 분당 76회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.2℃였고, 신장 183 cm, 체중 93 kg, 체질량 지수 28 kg/m² 이었다. 외관상 병색은 보이지 않았고, 명료한 의식상태를 보였다. 얼굴에 월상안 소견이 관찰되었고, 안면의수염이 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 호흡음이나 심음은 정상이었다. 복부진찰 소견상 간, 비장, 신장 및 이상 종괴는 촉진되지 않았고, 복부비만이 관찰되었다. 액모나 치모는 적은 편이었고, 고환의 크기는 정상이었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 7,65×10³/mm³ (중성구 56%, 림프구 33%, 단핵구 4.6%, 호산구 3.4%), 혈색소 13.8 g/dL, 혈소판 225,000/μL 이었다. 일반생화학검사에서 갈슘 9.9 mg/dL, 무기 인 4.1 mg/dL, 요산 7.6 mg/dL, 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당은 각각 390 mg/dL, 406 mg/dL이었고, 혈중 요소질소 5.1 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 총 단백질 6.9 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, AST 42 IU/L, ALT 36 IU/L, 알칼리성 인산분해효소 104 IU/L, 총 빌리루빈 13.6 mg/dL, 총 콜레스테롤 191 mg/dL, 중성지방 381 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 33 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤 89 mg/dL였다. 혈청 전해질 검사에서 Na 137 mEq/L, K 4.6 mEq/L, Cl 93 mEq/L, tCO₂ 28 mEq/L이었고, 당화혈색소는 13.7%, 공복 인슐린 23.1 μU/mL, 공복 C-펩티드 2.6 pg/mL 였다. 호르몬 검사에서 인슐린양성장인자(insulin like growth factor-1)

349.7 μg/L, ACTH 4.99 pg/mL (9~52 pg/mL) 미만, FSH 2.1 mU/mL (0.9~15 mU/mL), LH 2.0 mU/mL (1.3~13 mU/mL), 프롤락틴 15.1 ng/mL (2~15 ng/mL), 테스토스테론 1.2 ng/mL (3~10 ng/mL), 에스트라디올 31.6 pg/mL (< 50 pg/mL), 아침 7시 코르티솔 1.1 μg/dL (5~25 μg/dL), 오후 4시 코르티솔 4.1 μg/dL (3~12 μg/dL), triiodothyronine 117.5 ng/dL (70~190 ng/dL), free thyroxine 1.2 ng/dL (0.7~2.0 ng/dL), TSH 0.65 μU/mL (0.5~5μU/mL)이었다. 24시간 소변 17-ketosteroids 및 17-hydroxycorticosteroids는 각각 3.72 mg/day (10~25 mg/day), 0.92 mg/day (3.6~9 mg/day)로 감소되어 있었고, dehydroepiandrosterone sulfate도 480 ng/mL (500~2500 ng/mL)로 감소되어 부신 안드로겐의 저하가 관찰되었다. 염색체 검사는 46, XY로 정상소견을 보였다. 뇌하수체자극 복합검사상 코르티솔의 분비가 저하되었고, 기저 테스토스테론의 저하 및 이에 대한 LH 및 FSH의 자극 저하가 관찰되었다. 그러나 성선자극 호르몬유리호르몬(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)의 투여로 정상적인 뇌하수체 분비를 보였다(Table 1). 또한 ACTH 자극시험(rapid법, cosyntropin 250 μg) 결과 자극 후 1시간째 코르티솔이 20.5 μg/dL로 증가하였다. 한편 정액분석 및 음경 구조 및 기능검사는 모두 정상이었다.

방사선 검사 소견: 내원하여 시행한 뇌자기공명 영상에서 송과선에 12.7 mm 크기의 낭종이 관찰되었다(Fig. 1).

임상경과 및 치료: 호르몬 검사상 시상하부의 GnRH 및 부신 피질자극호르몬유리호르몬(corticotrophin releasing hormone, CRH)의 결핍에 의한 삼차성 부신피질기능부전 및 성선부전이 확인되었다. 만성적인 옥시코돈 과용에 대해 약물을 감량하면서 항우울제와 안정제를 대체하여 증량하였다. 또한 생리적 용량의 당질코르티코이드를 6개월간 투여하였다. 이후 6개월 뒤 부신피질기능검사는 정상으로 회복되었다.

옥시코돈 중단 2년 후, 환자에서 시행한 복합뇌하수체 자극검사는 정상적인 호르몬 분비능을 보였다(Table 2).

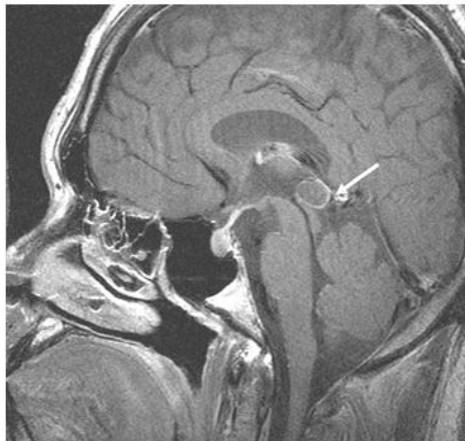


Fig. 1. Brain MRI, sagittal view, shows 12.7 mm sized pineal gland cyst.

Table 1. Initial combined pituitary function test

min	Glucose (mg/dL)	Cortisol (μ g/dL)	GH (ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	TSH (μ U/mL)	Prolactin (ng/mL)
0	182	1.6	0.91	1.9	2.1	1.41	15.9
30	44	<1.0	0.29	11.8	3.5	9.65	27.4
60	87	1.9	5.66	14	4.1	7.06	20.4
90	101	<1.0	6.47	11.3	4.2	5.1	16.2
120	118	1.5	1.49	12	4.4	5.9	17

GH, growth hormone; FSH, follicular stimulating hormone; LH, luteinizing hormone, TSH, thyroid stimulating hormone.

Table 2. Combined pituitary function test after 2 years of oxycodone discontinuation

min	Glucose (mg/dL)	Cortisol (μ g/dL)	GH (ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	TSH (μ U/mL)	Prolactin (ng/mL)
0	202	11.8	0.14	5.4	2.6	0.61	9.9
30	169	15.4	0.09	12.9	3.3	7.48	64.3
60	124	20.2	2.3	16.6	3.9	4.77	30.2
90	63	19.5	4.88	14.3	3.9	2.96	15.7
120	84	14.2	8.23	14.9	4.2	2.26	13.6

GH, growth hormone; FSH, follicular stimulating hormone; LH, luteinizing hormone, TSH, thyroid stimulating hormone.

고찰

본 증례는 장기간 옥시코돈의 사용으로 삼차성 부신피질기능저하증 및 성선기능저하증이 발생한 사례로 외국에서 유사한 사례가 보고된 바 있으나[1~3] 국내에는 이에 대한 증례보고가 아직 없다.

옥시코돈은 1916년 독일에서 처음 개발된 아편계 진통제로서[4], 피하주사, 근육주사, 비분무제, 경구 투약제, 항문좌제 등 다양한 형태로 사용되고 있다. 아편계 수용체는 중추신경계 전반에 존재하며, 그 종류에는 μ , κ , δ , σ 형이 있다. μ 형은 아편계 진통제와 유사한 내인성 β -엔도르핀(endogenous opioid, β -endorphin)이 작용하는 수용체로 통각담당 중추에 집중되어 있으며, δ 및 κ 형은 엔케팔린(enkephalin)과 디노르핀(dynorphin)에 각각 특이성을 갖는 수용체이다. β -엔도르핀은 β -리포트로핀(β lipotropin, β LPH)의 분해산물의 하나이며, 뇌하수체 전엽의 프로오피오멜라노코르틴(pro-opiomelanocortin, POMC)이라는 유전자에 의해 전사된다. POMC는 이외에도 ACTH 및 멜라닌세포자극호르몬(melanocyte-stimulating hormone, MSH)을 생산하는 전구물질이다. 따라서 ACTH와 β -엔도르핀은 구조적, 기능적으로 유사점이 많아 깊은 상호연관성을 지닌다[5]. 아편제가 호르몬 이상을 유발함은 여러 문헌을 통해 이미 알려져 있으나[6~8], 그 작용기전에 대하여는 명백히 밝혀진 바가 없다. Abs 등은 만성통증증후군의 치료로 장기간 경막 내 아편제제를 투여한 결과, 저성선자극호르몬성 성선부전증 및 부신피질기능저하증이 발생됨을 관찰하고 아편제가 GnRH 및 CRH를 억제하는 작용이 있음을 주장하였으며[7], Wildt 등

은 시상하부성 무배란 환자에서 아편양 길항제인 naloxone을 투여할 경우, LH의 박동성 분비 횟수 및 강도가 증가됨을 보고하였다[9,10]. 뿐만 아니라 Genazzani 등은 아편계 약물수용체를 장기간 차단하면 무배란증 환자에서 성선자극호르몬이 다시 분비되어 배란이 재개됨을 관찰하였다[11].

또한 아편제는 CRH와 ACTH의 분비를 저하시켜 ACTH와 코르티솔의 저하 및 부신피질자극호르몬 방출인자(corticotrophin releasing factor, CRF)에 대한 ACTH와 코르티솔의 반응을 감소시킨다[12].

아편제의 투여로 호르몬 이상이 발생되면 성선 테스토스테론 및 부신 안드로겐의 분비 소실이 일어난다. 여자는 액모 및 치모의 감소와 성욕소실, 생리불순 등이 나타나지만, 남자에서는 비특이적인 증상을 보일 수 있다. 본 환자에서는 음성 변성과 치모, 액모 등 구조적인 이상은 없으나, 중학생 때 경험하기 어려운 성욕 감퇴, 음성 질소균형으로 인한 근육위축 및 체지방 증가, 안면홍조 및 혈색소 감소 등 남성호르몬의 저하로 인해 발생한 사춘기 이후의 기능적 이상을 보였다. 이는 환자가 16세부터 아편제를 복용하기 시작했으며, 이는 Tanner의 사춘기 발달에서 5번째 단계에 해당되는 음경, 고환 등 외부생식기의 발달된 이후 약물을 복용하기 시작했기 때문이다[13].

아편계 작용제의 일종인 옥시코돈의 장기 투여 시 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis)의 자극에 대한 내성이 일어나, 시상하부에서 CRH의 합성과 분비가 감소되어 뇌하수체의 ACTH 생성세포에 대한 친화작용과 자극물질의 작용을 차단하여 이차적으로 뇌하수체 ACTH 생성

세포의 합성과 분비가 감소되며, 크기가 작아지고 저장된 ACTH도 감소된다. ACTH의 자극이 없으면 부신의 망상대(zona reticularis)와 심망대(zona glomerulosa)는 위축되어 더 이상 코르티솔을 분비하지 않는다. 그러나 반복적으로 ACTH를 가하면 코르티솔의 생성이 회복되는데 이점이 원발성과 삼차성 부신피질기능저하증을 감별할 수 있는 특징이다.

한편 본 환자에서 뇌자기공명영상 결과 뇌하수체-시상하부의 병변은 없었으나, 송과선에서 낭종이 우연히 발견이 되었다. 그러나 이는 옥시코돈을 중지한 후 뇌하수체기능이 회복되는 것으로 보아 이 환자와의 기능저하증과는 연관이 없는 양성낭종으로 판단되었다.

요 약

이편제의 장기복용에 의한 시상하부 호르몬 이상은 만성 질환이 복합된 경우가 많아 이들 간의 감별진단이 어렵다. 이에 저자들은 6년간 옥시코돈을 복용한 후 발생한 삼차성 부신피질기능저하증 및 성선기능저하증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Daniell HW: Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 3:377-384, 2002
2. Daniell HW: Narcotic-induced hypogonadism during therapy for heroin addiction. *J Addict Dis* 21:47-53, 2002
3. Olthmanns KM, Fehm HL, Peters A: Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. *J Intern Med* 257:478-480, 2005
4. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC: The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 53:209-243, 2001
5. Lenz GR, Evans SM, Walter DE: Opiates. pp 89-93 New York, Academic Press, 1986

6. Slamberova R, Rimanoczy A, Riley MA, Vathy I: Hypothalamo-pituitary-adrenal axis regulated stress response and negative feedback sensitivity is altered by prenatal morphine exposure in adult female rats. *Neuroendocrinology* 80:192-200, 2004
7. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K: Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2215-2222, 2000
8. Delitala G, Grossman A, Besser M: Differential effects of opiate peptides and alkaloids on anterior pituitary hormone secretion. *Neuroendocrinology* 37:275-279, 1983
9. Wildt L, Leyendecker G, Sir-Petermann T, Waibel-Treiber S: Treatment with naltrexone in hypothalamic ovarian failure: induction of ovulation and pregnancy. *Hum Reprod* 8:350-358, 1993
10. Goodman RL, Parfitt DB, Evans NP, Dahl GE, Karsch FJ: Endogenous opioid peptides control the amplitude and shape of gonadotropin-releasing hormone pulses in the ewe. *Endocrinology* 136:2412-2420, 1995
11. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Gamba O, Genazzani AR: Naltrexone treatment restores menstrual cycles in patients with weight loss-related amenorrhea. *Fertil Steril* 64:951-956, 1995
12. Gindoff PR, Ferin M: Endogenous opioid peptides modulate the effect of corticotropin-releasing factor on gonadotropin release in the primate. *Endocrinology* 121:837-842, 1987
13. Marshall WA, Tanner JM: Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med* 19:283-300, 1968