

일측성 부신절제로 완치된 양측성 거대결절성 부신피질증식증에 의한 쿠싱증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 내분비내과¹, 진단병리과²

이시훈 · 이광은 · 강은석 · 정상수¹ · 김대중¹ · 진윤미² · 차봉수 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

A Case of Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia with Cushing's Syndrome Treated by Unilateral Adrenalectomy

Si Hoon Lee, M.D., Kwang Eun Lee, M.D., Eun Seok Kang, M.D.
Sang Su Chung, M.D.¹, Dae Jung Kim, M.D.¹, Yun Mi Jin, M.D.², Bong Soo Cha, M.D.,
Sung Kil Lim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D., Kap Bum Huh, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Endocrinology¹ and Diagnostic Pathology², NHIC Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

ABSTRACT

In order to differentiate the causes of Cushing's syndrome; whether it is pituitary or adrenal-dependent, a high dose dexamethasone suppression test is usually performed but this does not always correlated with the imaging diagnosis. We report a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia, which was thought to be independent to adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation. At first we thought it was pituitary-dependent Cushing's syndrome, due to its suppression by high dose dexamethasone. However, we found no abnormal findings on the brain sella magnetic resonance image (MRI). A significant finding, however, we found bilateral adrenal masses on the abdominal computed tomography (CT). We performed percutaneous selective adrenal venous sampling (PSAVS), and confirmed hypercortisolism of the left adrenal mass only. Therefore, we decided to remove the left adrenal gland to preserve the residual function of the right adrenal gland. After the left adrenalectomy, the patient became normotensive, and their buffalo hump disappeared, and her 24 hour urinary free cortisol level returned to normal (J Kor Soc Endocrinol 17:596~602, 2002).

Key Words: ACTH independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH), Cushing's syndrome, High dose dexamethasone suppression test (HDDST)

접수일자: 2002년 5월 11일

통과일자: 2002년 7월 23일

책임저자: 정상수, 국민건강보험공단 일산병원 내분비내과

* 본 증례의 요지는 제20차 대한내분비학회 춘계학술대회

에서 포스터 발표되었음.

서 론

쿠싱증후군이 의심될 때는 저용량 텍사메타손억제 검사를 통하여 부신피질호르몬의 병적인 증가를 확인하고, 이후에 아드레노코티코트로핀 (ACTH) 의존성 여부를 검사하게 된다. ACTH 의존성의 경우는 뇌하수체 혹은 이소성 ACTH 과분비증양에 의한 경우인데, 고용량 텍사메타손억제검사와 코티코트로핀분비호르몬 (CRH) 자극검사로 이를 감별하고, ACTH 비의존성의 경우는 부신피질 자체에서 비정상적으로 과도하게 코티솔을 분비하는 경우이다[1]. 최근에는 영상검사의 발달로 병소의 해부학적 진단이 매우 정확해졌지만, 각종 억제검사와 영상검사를 함께 시행하는 것이 치료 계획을 세우는데 필수적이다. 최근 저자들은 저용량과 고용량 텍사메타손억제검사서 코티솔의 분비가 억제되어 뇌하수체증양에 의한 ACTH 의존성 쿠싱증후군이 의심되었으나, ACTH가 억제되어 있고, 영상검사서 뇌하수체에 병소를 발견할 수 없어, 진단에 어려움을 보인 39세 여자환자를 경험하여, 그 증례를 보고하고자 한다. 본 환자는 양측성 거대결절성 부신피질증식증으로 진단되었으나, 경피적 선택적 부신정맥 채혈에서 좌측부신에 국한된 코티솔과다분비를 확인하고, 우측부신의 코티솔분비를 보존하기 위해 일측성 좌측부신절제술로 완치된 것으로 판단하였다.

증 례

환 자: 정 ○ 경, 39세 여자

주 소: 체중 증가 및 고혈압

현병력: 환자는 내원 2개월전부터 체중이 증가하고, 전신에 멍이 잘드는 증상이 있어 개인의원에 방문하여 고혈압을 진단받고, 2차성 고혈압에 대한 검사를 위하여 입원함.

과거력: 특이 소견은 없었다.

가족력: 특이 소견은 없었다.

진찰 소견: 신장 160 cm, 체중은 65 kg (IBW의 121%)였고, 혈압은 190/110 mmHg, 맥박 96회/분, 체온은 36.0℃였다. 급만성의 병색은 보이지 않았으나 사지에 멍이 들어있었다. 월상안과 Buffalo hump가

관찰되었고 결막은 창백하지 않았으며, 공막에 황달 소견은 없었다. 경부 정맥의 울혈이나 인파절 비대 소견은 없었고, 흉부의 진찰 소견은 정상이었으며, 복부에 종물은 촉진되지 않았다. 하지의 함몰부종은 없었고 기타 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.

일반검사소견: 말초 혈액 검사상 혈색소 13.7 g/dL, 헤마토크릿 43.0%, 백혈구 9,300/mm³, 혈소판 202,000/mm³였고, 혈청 생화학 검사상 BUN/Cr 19/0.7 mg/dL, SGOT/SGPT 22/12 IU/L, alkaline phosphatase 80 IU/L, total protein/alb 7.2/4.6 g/dL이었으며, 혈청 전해질 검사상 Na/K/Cl/tCO₂ 139.1/4.9/103.8/27.2 mEq/L였고, Ca/P 10.2/3.2 mg/dL였다. 소변 검사는 이상 소견이 없었다. 골밀도 검사상 요추부의 T-score -3.5, 대퇴골 경부의 T-score -3.0으로 심한 골손실을 동반하는 골다공증이 진단되었다.

내분비검사소견: 호르몬 검사상 오전 코티솔 23.7 µg/dL (5~25 µg/dL), 오후 코티솔 29.8 (10~160 µg/dL)이었고, 24시간 소변 유리 코티솔 646 µg/day (20~90 µg/day), 17-수산화 코티코스테로이드 (17-OHCS)는 2.27 mg/day로 코티솔 분비증가를 확인하였다. 그 외의 내분비검사소견은 다음과 같다. prolactin 12.5 ng/mL (<25 ng/mL), GH 0.34 ng/mL (<5 ng/mL), ACTH 5.9 pg/mL (10~80 pg/mL), T₃ 100.01 ng/dL (80~220 ng/dL), fT₄ 0.9 ng/dL (0.73~1.95 ng/dL), TSH 0.46 µIU/mL (0.34~3.5 µIU/mL), serum renin 6.48 ng/mL (0.84~2.5 ng/mL), aldosterone 92.9 pg/mL (20~130 pg/mL), 24시간 소변의 VMA/metanephrine 2.29 mg (<8 mg)/0.38 mg (<1.3 mg), epinephrine/norepinephrine은 3.5 pg (<20 pg)/28.8 pg (15~80 pg) 이었다.

쿠싱증후군의 확진을 위해 시행한 저용량 텍사메타손억제검사서 코티솔 및 24시간 소변 유리 코티솔이 각각 11.0 µg/dL, 63.8 µg/day였고, 고용량 텍사메타손억제검사 (Table 1)에서 코티솔 및 24시간 소변 유리 코티솔이 1.4 µg/dL, 12.6 µg/day으로 억제되어 뇌하수체에서 기원하는 쿠싱증후군을 시사하였다.

방사선 검사 소견: 뇌저기공명영상검사서 뇌하수체 부위의 병변은 관찰되지 않았으며, 복부전산화단층촬영에서 양측 부신의 종괴이 관찰되었다. 이 종괴는

Table 1. High dose Dexamethasone Suppression Test

	제1일	제2일	제3일	참고치
serum cortisol 8:00am/4:00pm ($\mu\text{g/dL}$)	20.2/23.4	5.1/1.2	1.4/1.2	AM: 5~25 PM: 2.5~12.5
urine free cortisol ($\mu\text{g/day}$)	178.8	-	12.6	20~90
urine 17-OHCS (mg/day)	2.27	-	5.08	M: 3.6~9.0 F: 2.4~6.4

OHCS, hydroxycortisteroid; M, male; F, female; M, male; F, female

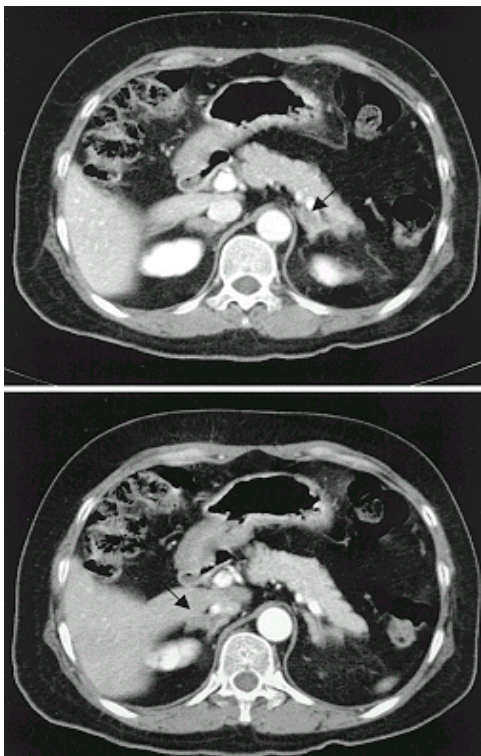


Fig. 1. Abdominal CT scan shows ovoid masses (arrow) on both adrenal glands measured by approximately 2 cm, 3 cm in diameter respectively and enhanced at portal phase.

조기 동맥기 영상에서 높은 조영증강을 보이는 원형의 결절성 병변과 함께 양측 부신의 전방으로 문맥기에 조영증강이 되는 각각 2 cm, 3 cm 크기의 난원형 종괴

로써, 이 종괴는 비장정맥, 양측 부신과 잘 경계가 지어지는 후복막의 부신 선종 혹은 과증식증으로 생각되었다 (Fig. 1). 우측 대퇴정맥을 천자하여 양측 부신정맥과 신장정맥, 대정맥부위에서 선택적 채혈을 시행하여 코티솔치를 측정하였는데 (Fig. 2), 좌측 부신정맥과 신장정맥에서만 코티솔치가 높게 측정되어 좌측부신의 절제를 결정하였다 (Fig. 3).

수술 소견: 복강경하 좌측 부신 절제술을 시행하였으며, 좌측 부신에 1.6 cm 크기의 선종양 종괴를 관찰하였다.

병리학적 소견: 주위와 잘 구별이 되는 장경 1.3 cm 크기의 종괴가 관찰되는데, 종괴주위에 부신실질의 결절성이 있고, 부신의 위축이 관찰되지 않으며, 전산화단층촬영상 우측부신의 크기가 증가되어 있는 점으로 부신선종보다는 양측성 부신피질의 과증식증으로 생각되었다 (Fig. 4).

치료 및 경과: 환자는 수술후 특별한 합병증이나 문제없이 창상이 회복되었고, 혈압이 130/80 mmHg으로 정상화되었으며, buffalo hump 등의 증상도 호전이 되었다. 한달 후 24시간 유리 코티솔이 79.8 $\mu\text{g/day}$ (20~90 $\mu\text{g/day}$)로 정상화되었고, 4개월 후 89.8 $\mu\text{g/day}$ 로 유지되었다. 이 때 gastric inhibitory polypeptide (GIP) 의존성 쿠싱증후군을 감별하기 위해 시행한 검사상[2], 음식 섭취후, 코티솔의 증가는 없었고, β -아드레날린 수용체 의존성 쿠싱증후군과 바소프레신의존적인 경우를 감별하기 위한 기립검사와 AVP 근주검사[3]에서도 코티솔의 증가는 없었다. 이후 5개월

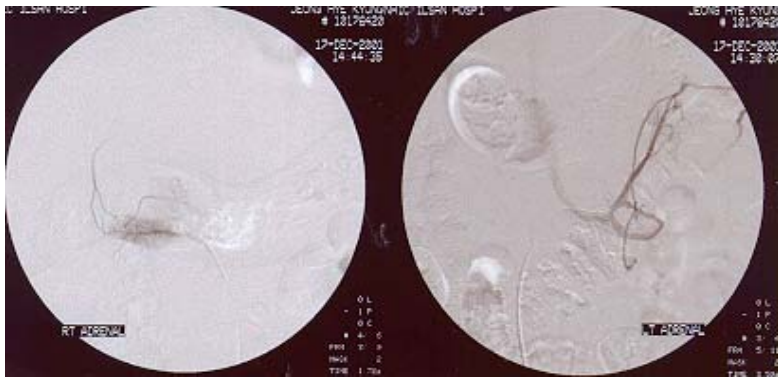


Fig. 2. Adrenal venography. Selective adrenal venous sampling was done via femoral catheterization.

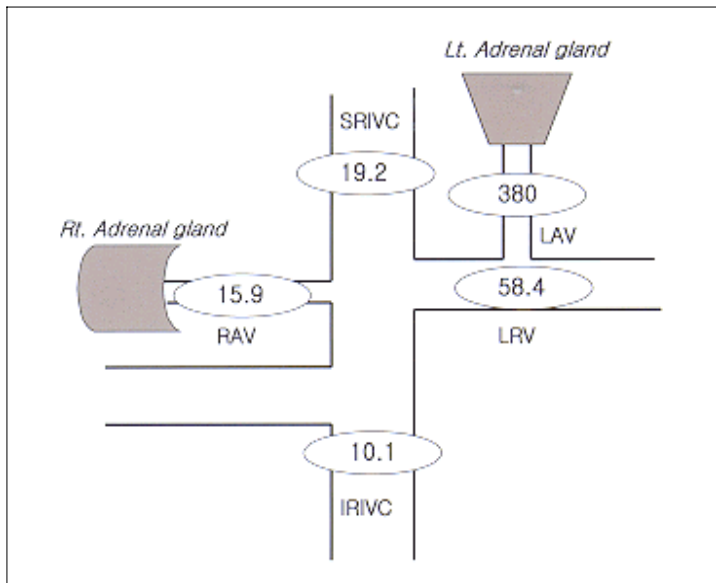


Fig. 3. Illustration of cortisol concentration (ug/dL) in percutaneous selective adrenal venous sampling (PSAVS). LAV, left adrenal vein; LRV, left renal vein; RAV, right adrenal vein; SRIVC, suprarenal inferior vena cava; IRIVC, infrarenal inferior vena cava.

째 외래 경과 관찰중이다.

고 찰

1932년, Harvey Cushing이 부신피질호르몬의 과분비로 인한 일련의 독특한 증상을 기술한 이래로 쿠싱증후군의 병인에 대한 이해가 급속히 증진되었다[4].

쿠싱증후군은 ACTH 의존성과 ACTH 비의존성으로 분류할 수 있는데[5], 이는 병인에 의한 분류로써, 치료에 있어서 중요한 단서가 된다. ACTH 의존성 쿠싱증후군은 뇌하수체종양에 따른 ACTH 과분비에 의한 거나, 이소성 ACTH 과분비에 의한 이차적인 코티솔의 증가로 인해 발생하고, ACTH 비의존성 쿠싱증후

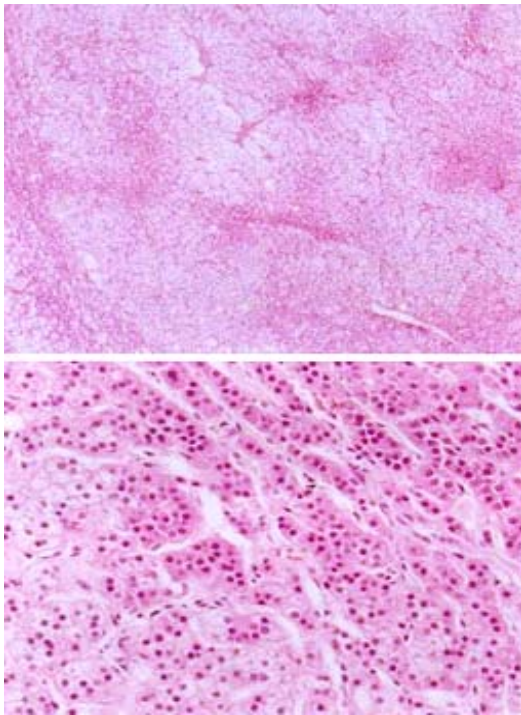


Fig. 4. Microscopic finding of the tumor. Peritumoral adrenal cortical nodularity was noted. Variability in cell and nuclear size is also seen (x40, x400 respectively, H&E stain).

군은 부신피질이 자체적으로 코티솔을 과다하게 분비하는 것으로 생각하였다. 24시간 소변의 유리 코티솔 측정과 하루밤 텍사메타손억제검사가 코티솔과다분비의 기본적인 선별검사이고, 저용량 텍사메타손억제검사가 이를 확인하는 확진검사인데, 코티솔과다분비가 확인되면 쿠싱증후군을 확진할 수 있고, 이후에는 원인병소를 찾는 검사들을 진행하게 된다. ACTH의 측정으로 ACTH 의존성 여부를 알 수 있고, 고용량 텍사메타손억제검사와 CRH 자극검사로 ACTH의 기원이 뇌하수체인지 이소성인지를 알 수 있다[1].

본 증례에서는 월상안, buffalo hump, 복부 비만 등의 특징적인 외형과 고혈압, 골다공증 등의 증상으로 쿠싱증후군을 의심하고, 24시간 소변 유리 코티솔의 증가와 저용량 텍사메타손억제검사로 코티솔의 병적인 과다분비를 확인하였다. ACTH는 약간 감소되어

있어 이소성 ACTH 분비종양은 배제하였고, 고용량 텍사메타손억제검사에서 코티솔의 분비가 억제되어 ACTH에 대한 의존성 여부를 판정하는데 어려움이 따랐으나, 뇌하수체에서 분비되는 ACTH에 대한 의존성은 배제할 수 없었다. 따라서 이를 확인하기 위해 뇌자기공명영상검사를 시행하였으나 이상소견을 발견할 수 없어, 고용량 텍사메타손에 억제되는 ACTH 의존성 쿠싱증후군으로 판단하고, 부신피질 자체적으로 코티솔을 과다하게 분비하는 것으로 판단하였다. 복부전산화단층촬영상 양측 부신의 종괴는 부신피질증식의 소견으로 코티솔 과다분비를 설명할 수 있는 소견으로 생각하였다.

Agboola-Abu 등은 고용량 텍사메타손억제검사서 코티솔의 분비가 억제되었으나, 뇌영상검사에서 이상소견을 발견하지 못해 진단과 치료에 어려움을 보였던 쿠싱증후군 환자를 경험하여, 좌측 부신의 일측성 거대결절성 부신피질증식을 확인하고, 양측 부신피질제술 후 완치된 예를 보고하였다[6]. 본 증례와는 다소 차이가 있지만 고용량 텍사메타손억제검사상 ACTH 의존성 뇌하수체 병변으로 오인할 수 있는 부신피질과증식에 의한 부신 자체적인 코티솔의 과다분비라는 점엔 유사점이 있다. 이는 각종 내분비학적 검사에 추가하여 영상검사를 시행함으로써 쿠싱증후군의 진단과 치료에 더욱 정확도를 기할 수 있다는 점을 시사하며, 기존의 쿠싱증후군의 감별진단에 이용되던 내분비학적 검사와 영상검사에 대한 새로운 이해가 필요할 것으로 생각된다.

본 환자의 코티솔 과다분비는 부신피질 자체적인 것으로 판단을 하여 치료에 있어서 부신피질제술을 고려하였다. 일반적으로 양측성 거대결절성 부신피질증식에 의한 쿠싱증후군의 치료는 양측 부신피질제술로 알려져 있으나, 저자들은 부신기능의 보존을 위한 수술 범위의 최소화를 위하여 경피적 선택적 부신피질제술을 시행하였다. 이는 저자들이 확인해 본 바로는 아직까지 보고된 바가 없는 검사로써, 양측 부신피질에 카테터를 유치한 후 채혈하여 코티솔을 측정하였다. 본 증례의 환자에서는 정맥의 정상 해부학적 구조를 고려하여 좌측 부신피질과 신장정맥, 우측 부신피질에서 각각 채혈을 하였는데, 좌측부신에 국한된 코티솔

의 과다분비를 확인하였기 때문에 우측부신은 보존하고, 좌측부신절제를 시행하였다. 수술 후 고혈압과 buffalo hump 등의 특징적인 쿠싱증후군의 증상들은 호전되었고, 수술후 한달 째와 4개월 후 시행한 24시간 소변 유리 코티솔이 정상화되어 완치가 된 것으로 판단하였다. 저자들이 시행한 경피적 선택적 부신정맥 채혈술은 양측성 부신피질증식증이 있는 경우에 양측성 부신절제를 시행하기 전에 양측 부신에서 분비되는 코티솔을 측정함으로써 병적으로 과다하게 분비되는 부신만을 선택적으로 절제할 수 있기 때문에 부신피질 기능을 유지할 수 있는 검사라고 생각이 된다. 하지만 추후 더 많은 결과가 축적되어야 이 검사의 유용성을 평가할 수 있을 것으로 사료된다.

본 증례와 같이 ACTH 비의존성 쿠싱증후군의 경우는 코티솔의 과다분비를 부신피질의 자율성에 의한 것으로 막연하게 이해해 왔으나, 이러한 부신피질 자율성의 획득기전에 대해서는 잘 알려진 것이 많지 않았다. 최근 부신피질에 각종 물질의 수용체가 존재하는 것이 알려지면서, ACTH 이외 각종 물질의 자극에 의한 부신피질호르몬의 분비가 그 기전으로 제시되기 시작했다[7~13]. 본 증례와 같은 ACTH 비의존성 양측성 거대결절성 부신피질 증식증이 좋은 예인데, 이에 대해서 GIP, 바소프레신, β -아드레날린 수용체, 부신자극면역글로불린 등의 자극검사를 시행할 것을 권유하고 있다. 이는 수술을 통해 양측부신절제를 시행하던 기존의 치료방법을 근본적으로 내과적 치료로 전환할 수 있는 계기가 마련될 수 있음을 시사한다. 본 증례에서 수술 후 우측부신에 대한 자극검사에는 특별한 반응이 나타나지 않았지만, 수술 전 코티솔의 과다분비를 나타낸 좌측부신에 대한 부신의 기타 수용체 자극검사를 시행하였더라면 하는 아쉬움이 남는다.

요 약

저자들은 고용량 텍사메타손억제검사에서 억제되는 ACTH 비의존성 양측성 거대결절성 부신피질증식증에 의한 쿠싱증후군을 경험하고, 경피적 선택적 부신정맥 채혈에서 좌측부신에 국한된 코티솔과다분비를 확인하여 좌측부신절제만으로 완치된 예를 보고하는

바이다.

ACTH 비의존성 양측성 거대결절성 부신피질증식증에 의한 쿠싱증후군에서는 ACTH 이외의 부신자극 물질에 대한 자극 검사를 시행해야 한다.

참 고 문 헌

1. Boscaro M, Barzon L, Sonino N: *The Diagnosis of Cushing's Syndrome. Atypical Presentations and Laboratory Shortcomings. Arch Intern Med* 160:3045-3053, 2000
2. Hamet P, Larochelle P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E: *Cushing's syndrome with food-dependent periodic hormogenesis. Clin Invest Med* 10:530-533, 1987
3. Lacroix A, Edouard B, Tremblay J, Dupre J, Poitras P, Fournier H, Garon J: *Gastric inhibitory polypeptide dependent cortisol hypersecretion- A new cause of Cushing's syndrome. N Engl J Med* 327:974-980, 1992
4. Cushing H: *The basophil adenomas of pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp* 50:137-195, 1932
5. Orth DN: *Medical Progress: Cushing's syndrome. N Eng J Med* 332:791-803, 1995
6. Agboola-Abu CF, Garba MR, Elesha SO, Obiora AA, Kuku SF: *Unilateral macronodular adrenal hyperplasia as an unusual cause of Cushing's syndrome-a case study. West African J Med* 18:124-129, 1999
7. Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, Thompson GB, vanHeerden JA, Lloyd RV, Young WF: *Corticotropin-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia. A Clinicopathologic Correlation. Arch Surg* 133:541-546, 1998
8. Bourdeau I, D'amour P, Hamet P, Boutin J-M, Lacroix A: *Aberrant Membrane Hormone Receptors in Incidentally Discovered Bilateral*

- Macronodular Adrenal Hyperplasia with Subclinical Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 86:5534-5540, 2001
9. Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P: *Ectopic and Abnormal Hormone Receptors in Adrenal Cushing's Syndrome. Endocrine Reviews* 22:75-110, 2001
 10. Herder WW, Hofland LJ, Usdin TB, Jong FH, Uitterlinden P, Koetsveld P, Mezey E, Bonner TI, Bonjer HJ, Lamberts SWJ: *Food-Dependent Cushing's Syndrome Resulting from Abundant Expression of Gastric Inhibitory Polypeptide Receptors in Adrenal Adenoma Cells. J Clin Endocrinol Metab* 81:3168-3172, 1996
 11. Chambre O, Liakos P, Vivier J, Chaffanjon P, Labat-Moleur F, Martinie M, Bottari SP, Bachelot BI, Chambaz EM, Defaye G, Feige J-J: *Cushing's Syndrome due to a Gastric Inhibitory Polypeptide-Dependent Adrenal Adenoma: Insights into Hormonal Control of Adrenocortical Tumorigenesis. J Clin Endocrinol Metab* 83:3134-3143, 1998
 12. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, Deng LY, Lariviere R, Cusson JR, Schiffrin EL, Hamet P: *Abnormal Adrenal and Vascular Responses to Vasopressin Mediated by a VI-Vasopressin Receptor in a Patient with Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia, Cushing's Syndrome, and orthostatic Hypotension. J Clin Endocrinol Metab* 82:2414-2422, 1997
 13. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A: *Are Ectopic or Abnormal Membrane Hormone Receptors Frequently Present in Adrenal Cushing's Syndrome? J Clin Endocrinol Metab* 85:3531-3536, 2000