

양측성 부신피질 선종에 의한 쿠싱증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

원 욱 회 · 김 진 안 · 라 신 영
정 윤 석 · 이 현 철 · 허 갑 범

외과학교실

박 정 수

병리학교실

성 순 회

서 론

내인성 쿠싱증후군은 크게 부신피질 자극호르몬 (adrenocorticotropin, ACTH) 의존성과 비의존성으로 나눌 수 있다¹⁾. ACTH 의존성 쿠싱증후군은 부신피질 자극호르몬의 만성적인 과다분비에 의하여 부신피질의 증식이 있고 이에 따라 당류코르티코이드가 증가한다. ACTH 비의존성 쿠싱증후군은 자율적으로 당류코르티코이드를 생산하는 부신피질 선종, 부신암 및 매우 드물게는 부신피질 결절성 과증식이 있는데 이 경우 ACTH의 분비는 억제되어 있다.

부신피질 선종은 내인성 쿠싱증후군의 10~30%를 차지하며 일반적으로 일측성으로 발생하여 반대측 부신피질의 위축을 초래한다. 쿠싱증후군의 비교적 드문 원인으로 알려진 양측성 거대결절성 부신피질 과증식 (macronodular adrenal hyperplasia, MNH)에서도 부신피질 선종과 유사한 내분비학적 검사소견을 볼 수 있으며, 진단적 측면에서도 이들의 감별이 중요하다²⁾. 양측성 부신피질 선종에 의한 쿠싱증후군은 1963년 Chappell³⁾에 의하여 처음 보고되기 시작하였으나 아주 희귀한 질환으로 아직 병인론이 불확실하며, 국내에서는 보고가 없었다.

저자들은 전신쇠약감과 안면부종을 주소로 입원한

접 수 : 1993년 10월 18일
통 과 : 1994년 5월 31일

48세 여자환자에서 내분비학적 검사, 방사선학적 및 조직학적으로 규명된 양측성 부신피질 선종에 의한 쿠싱증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 신○정, 48세, 여자.

주 소 : 전신쇠약감 및 안면부종.

현병력 : 평소 소화불량을 주소로 개인의원에서 치료 받아오던 중 1년전부터 고혈압 및 당뇨병 진단하에 항고혈압제를 복용해 왔으나, 전신쇠약감 및 안면부종이 지속되어 본원으로 전원되었다.

과거력 : 1년전 고혈압, 당뇨병 진단받았음.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 160/100 mmHg, 맥박은 분당 76회, 체온은 36.5°C였으며, 신장 154 cm, 체중 59 kg으로 이상체중의 121%였고, waist to hip ratio는 0.99였다. 만성병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 피부는 건조하지 않았고 하지에서 반상출혈이 관찰되었으며, 월상안 및 안면홍조 소견을 보였으나, 여드름은 관찰되지 않았다 (Fig. 1). 중심성 비만이 있었으나 복부선종은 관찰되지 않았으며, 촉진되는 종괴나 장기는 없었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 8,800/mm³, 혈색소 10.3 g/dl, 혈소판 316,000/mm³이었으며, 혈



Fig. 1. A 48-year-old woman with moon face and typical cushingoid appearance.

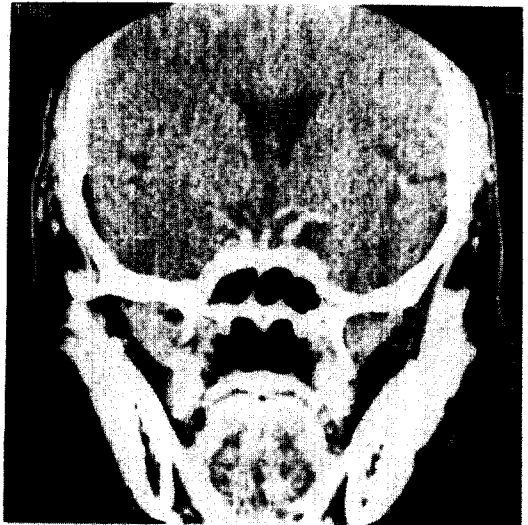


Fig. 2. Sella coronal CT showing no gross abnormality.

Table 1. Result of Dexamethasone Supression Test

	basal	Low-dose Dexa	High-dose Dexa
s-cortisol (ug/dl)	16.1(7-25)	26.0	26.2
p-ACTH (pg/ml)	3.5(20-80)		
24 hr urine free cortisol (ug/day)	365.4		

청 전해질검사상 Na 141 mEq/L, K 3.3 mEq/L, Cl 104 mEq/L였다. 혈청 생화학검사는 Ca 8.2 mg/dl, phosphorus 2.8 mg/dl, BUN 9.1 mg/dl, creatinine 0.6 mg/dl, AST 71 U/L, ALT 91 U/L, total cholesterol 200 mg/dl, triglyceride 142 mg/dl, HDL-cholesterol 38 mg/dl이었고, 공복혈당 157 mg/dl, 식후 2시간 혈당 218 mg/dl였다. 내분비 검사상 cortisol 16.1 ug/dl (8AM), 12.3 ug/dl (4PM), ACTH 3.5 pg/ml (8AM), 3.3 pg/ml (4PM)이었으며, 24시간 소변검사서 유리 cortisol 365.4 ug/dal (10~100 ug/dal), 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) 16.2 mg/day (2.4~6.4 mg/day), 17-ketosteroid (17-KS) 24.0 mg/day (5.0~14.0 mg/day)이었다. 저용량 dexamethasone 억제검사 및 고용량 dexamethasone 억제검사서 혈중 cor-

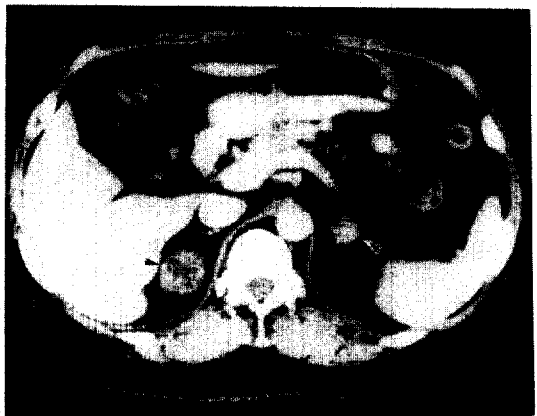


Fig. 3. Abdominal CT showing bilateral mass lesions of the adrenal glands. (arrows)

tisol치는 모두 억제되지 않았다(Table 1).

단순 흉부 X-선 촬영상 정도의 심비대가 있었으며, 뇌하수체 전산화단층촬영상 이상소견은 없었다(Fig. 2). 복부 전산화단층촬영상 좌측 부신에 4cm의 종괴가, 우측부신에는 2cm의 종괴가 관찰되었다(Fig. 3).

병리학적 소견: 육안적 소견상 우측 부신의 종괴는 장경 4.5 cm, 무게 15 gm, 좌측 부신의 종괴는 장경 1.3 cm, 무게 2 gm으로 절단면상 주변의 정상 부신과는 잘 구분되는 단일의 비교적 둥근 종괴들로서 양측 각기 유사한 소견을 보였다. 주변의 정상 부신은 매우



Fig. 4. Resected right and left adrenal tumors, 14 gm and 2 gm in weight, respectively. Both tumors are round, and well encapsulated.

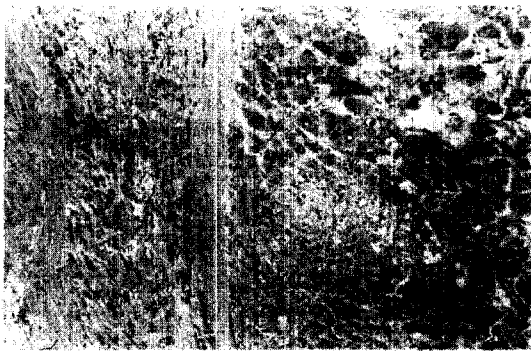


Fig. 5. Cortical adenoma associated with Cushing's syndrome. The cortex adjacent to the adenoma is atrophic, and capsular invasion is not noted (H&E, $\times 100$).



Fig. 6. Some of the cells are clear (lipid rich), while others contain little or no lipid (compact cell) (H&E, $\times 400$).

위축되어 있었으며, 종괴의 절단면상 질은 황색과 암갈색이 불규칙하게 혼재된 양상을 보였고, 내부에 출혈이나 괴사소견은 없었다(Fig. 4). 광학현미경적 소견상 양측 종괴에서 동일한 소견을 보였는데, 주변조직과 경계가 뚜렷한 섬유성 피막이 있었으며(Fig. 5), 미세 지방공포를 함유하는 투명세포와 호산성의 치밀한 세포질로 이루어진 두 종류의 세포가 육주형으로 배열되거나 일정한 배열없이 불규칙하게 혼재되어 있었다. 국소적으로 핵의 비정형을 보이는 부위가 있었으나 세포분열은 없었다(Fig. 6).

임상경과 : 환자는 입원 15일째 양측 부신 부분절제술을 시행받았으며 수술 후 혈압은 정상으로 돌아왔

다. 입원 25일째 cortisone acetate 15 mg을 복용하며 시행한 24시간 소변검사상 유리 cortisol 833 ug/day, 17-OHCS 19.6 mg/day, 17-KS 14 mg/day였으며 입원 42일째 cortisone acetate 10 mg을 복용하면서 퇴원하였다.

고 안

본 환자는 안면부종 및 전신쇠약감을 증상으로 내원, 고혈압과 당뇨병 등의 병력과 동반하여 나타난 월상안, 복부비만등으로 쿠싱증후군을 의심할 수 있었으며, 시행한 호르몬검사상 ACTH-비의존성 쿠싱증후군에 합당한 소견을 보였고, 복부 전산화단층촬영과

수술로 양측성으로 발생한 부신선종임이 확인되었다. 내인성 쿠싱증후군의 10~30%를 차지하는 것으로 알려진 부신피질 선종은 대부분 일측성으로 발생하여 반대측 부신의 위축을 초래하게 된다⁴⁾. 양측성으로 발생하는 빈도는 잘 알려져있지 않으나 1963년 Chappell⁹⁾에 의하여 처음 보고되기 시작하였으며, 그 후 10예의 외국 논문⁴⁻⁸⁾을 찾을 수 있었고, 국내문헌에서는 부신피질 종양에 대한 보고가 몇 예 있었으나^{9,10)} 전례에서 일측성으로 발생하였으며 좌측에서 호발되는 양상을 보였다.

부신선종의 병인론은 아직 확실히 알려져있지 않으며, 유전적 또는 태생학적으로 전해졌는지도 불명확하다. 다발성 내분비선종(multiple endocrine neoplasm, MEN)은 여러 장기에서 종양 또는 과증식을 보이는 비교적 드문 가족질환으로, 부갑상선, 췌장 및 뇌하수체등을 주로 침범하는 MEN 제 1형에서 몇례의 양측성 부신선종이 발견되었으나 이들은 대부분 비기능성이었으며¹¹⁾, 본 증례에서와 같이 쿠싱증후군을 나타내는 양측성 부신선종의 발생이 태생학적으로 정해졌다고 보기에는 어려울 것 같다. ACTH-의존성 부신피질 과증식과 부신선종과의 관계로부터 부신선종은 근본적으로 뇌하수체 의존성에서 기인된다는 병인론이 제기되었다. 이는 ACTH에 의하여 계속적으로 부신피질이 자극을 받으면 미만성 과증식을 일으켰던 부신피질이 결절을 형성하고 이것이 결국 cortisol을 분비할 수 있는 자율성을 갖게되어 ACTH의 분비저하 및 반대측 부신피질의 위축을 초래하며, 궁극적으로 부신선종으로 이행된다는 것이다¹²⁻¹⁵⁾. 1980년 Schteingart¹²⁾은 부신선종과 병발된 ACTH-의존성 쿠싱증후군을 보고하며, 이를 ACTH-의존성 부신피질 과증식에서 부신선종으로 이행되는 중간단계라고 주장하였다. Watanobe¹³⁾도 뇌하수체의 ACTH 분비세포 과증식과 동반하여 부신선종이 발생한 증례를 통하여 부신피질 선종의 병인론을 'hyperplasia-adenoma sequence'로 설명하였다. 최근에는 이러한 이행과정을 바탕으로 일차성 부신피질 결절성 과증식 및 부신선종의 자율성이 논의되어지고 있다. Lamberts¹⁶⁾은 각기 다양한 원인의 쿠싱증후군을 갖는 부신피질 조직에서 ACTH에 대한 반응의 차이를 관찰하고, ACTH에 대한 반응이 저하, 또는 소실됨에 비례하여 자율성을 갖는 부신선종이 발생되며, 이러한 자율성은 adenyl

cyclase complex 또는 c-AMP dependent protein kinase 단계의 이상에서 기인된다고 주장하였다.

본 증례도 양측성 부신피질 과증식에서 부신선종으로 이행되어 발생되었을 가능성은 있으나, 주변조직의 부신피질 위축이 동시에 존재하며 뇌하수체 전산화단층촬영상 정상소견을 보이는 등 병변의 진행과정에서 ACTH를 과다하게 생성하는 단계가 있었음을 알기는 어렵다.

내분비학적 검사가 쿠싱증후군의 원인을 진단하는데 필수적이며 많은 도움을 주지만 정확한 원인규명을 위하여는 부신피질을 영상화하는 것이 필요하다. 복부 초음파검사가 비록 신속하고 비관해적인 방법이라도 부신피질의 영상화는 용이하지 않다. 선종의 위치를 확인하는데에는 복부전산화단층촬영이 직경 1cm 크기의 선종도 발견할 수 있어 가장 널리 이용되고 있으며 최근에는 핵자기 공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)도 이용되고 있다. Iodocholesterol scintiscan은 부신피질의 기능성 여부를 검사할 수 있을 뿐 아니라 부신피질 과증식으로부터 부신선종을 감별하는데 유용하다고 알려져 있다¹⁷⁾. 특히 dexamethasone 억제검사와 ACTH 자극검사를 병행하면 그 민감도와 특이도가 향상되어질 수 있으나, 양측성 부신선종의 경우에는 부신피질 과증식에서와 유사한 양측의 대칭적 동위원소 흡수를 보일 수 있으므로 이들의 감별에 제약이 있겠다.

부신피질 도자에 의한 선택채혈 및 부신피질촬영술이 가장 진단의 정확성이 높으나 일상적으로 사용하기는 어렵다. 그러나 부신선종이 의심되는 환자에 있어 부신피질 도자시, 부신선종의 경우에는 delta-4-androstenedione에 대한 17-hydroxyprogesteron의 비율이, 부신암의 경우에는 cortisol에 대한 11-deoxycortisol의 비율이 증가되는 경향으로 미루어 steroid의 여러 전구물질 및 대사산물 또는 그들의 비율을 측정함으로써 부신선종과 부신암과의 수술전 감별에 도움을 줄 수 있다¹⁸⁾. 또한 양측성으로 발생한 부신선종이 의심될때 각각의 기능성 여부를 평가하는데에는 필수적이라 하겠다.

병리소견을 보면 부신선종은 대부분 직경 수mm에서 5cm 크기로 주변 정상조직의 위축과 함께 뚜렷한 피막에 의하여 둘러싸여 있으며 내부에 출혈, 괴사 등의 소견이 있을 수 있다. 현미경적 소견상 미세 지방

공포를 함유하는 투명세포와 정상 부신피질의 다발층(zona fasciculata)과 유사한 치밀세포 등으로 혼재되어 있으며, 세포의 비정형, 핵의 분열 또는 주변의 피막 및 혈관의 침범등으로 부신암과 감별할 수 있으나, 때로는 그 구분이 어렵다¹⁹⁾.

본 증례에서는 드물게 세포의 비정형이 관찰되었으나 핵의 분열 또는 주변 피막 및 혈관, 림프질의 침범이 없는 것으로 보아 부신선종으로 진단되었으며, 양측의 동일한 병리소견으로 미루어 각각을 기능성 선종으로 추측할 수 있겠다. 그러나 부신선종의 기능성 여부를 정확히 평가할 수 있는 Iodocholesterol scintiscan이나 선택적 부신피막 도관술을 시행하지 않았으므로 각각의 기능성 여부를 확진할 수 없었다.

부신선종의 치료로는 수술적으로 부신을 절제하는 것이 가장 중요하다²⁰⁾. 일측성 부신선종의 경우 병변 쪽 부신피질 절제 후 반대측의 부신피질 기능이 회복되기까지는 유병기간 및 수술후 부신피질 호르몬 보충요법의 방법등이 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 일반적으로 약 3~28개월의 부신피질 보충요법이 필요하고, 최소한 18개월 이상의 내분비학적 추적이 요구된다^{8,20)}. 그러나 양측성 부신선종의 치료에 있어서는 양측 부신피질절제후 Nelson 증후군을 예방하기 위하여 영구적으로 부신피질 보충요법이 필요하다 하겠다.

요 약

쿠싱증후군을 나타내는 부신선종은 일반적으로 일측성으로 발생하여 반대측 부신피질의 위축을 초래한다. 저자들은 내분비학적 검사, 방사선학적 및 조직학적으로 규명된 양측성 부신선종에 의한 쿠싱증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

A Case of Cushing's Syndrome due to Bilateral Adrenocortical Adenomas

Uk Hee Won, M.D., Jin Ahn Kim, M.D.
Sun Young Rha, M.D., Yoon Sok Chung, M.D.
Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea

Jung Soo Park, M.D.

Department of General Surgery

Soon Hee Sung, M.D.

Department of Pathology

ACTH-independent Cushing's syndrome is caused by autonomous production of cortisol, usually by an adrenal adenoma, carcinoma, or primary adrenocortical micronodular dysplasia. Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma usually has a unilateral lesion and contralateral site becomes atrophic. We report a rare case of Cushing's syndrome caused by ACTH-independent bilateral adrenocortical adenomas. A 48-year-old woman presented with Cushingoid features, diabetes mellitus and hypertension. Urinary free cortisol and 17-hydroxycorticosteroid excretion were 365.4 ug/day and 16.2 mg/day, respectively. Both were not suppressed after administration of high-dose dexamethasone. Plasma ACTH was 3.5 pg/ml. Abdominal C-T revealed well defined bilateral adrenal tumors 4.0 cm in diameter on the ventral side of the right renal upper pole and 2.0 cm in diameter on the ventral side of left renal upper pole. Bilateral partial adrenalectomy was performed. The both adrenal glands showed all the pathologic features of adenoma.

Key Words: Cushing's syndrome, Bilateral adrenocortical adenomas

REFERENCES

- 1) Orth DN: *The old and the new in Cushing's syndrome.* *N Eng J Med* 310:649, 1984
- 2) Stephen NJ, Brown MB: *Nodular adrenal hyperplasia and Cushing's syndrome.* *Surgery* 94:919, 1983

- 3) Chappell AG: *Cushing's syndrome due to bilateral adrenal adenomata. Proc R Soc Med* 56:165, 1963
- 4) Minou N, Sakato S, Nakabayashi H, Saito Z, Matsabara F: *Cushing's syndrome associated with bilateral adrenal adenomas. Acta Endocrinol* 108:245, 1985
- 5) Krivitzky A, Blondeau P, Camilleri JP, Delzant G, Roche-Sicot J: *Syndrom de Cushing par adenome bilateral des surrenales. Ann Med Interne (Paris)* 131:361, 1980
- 6) Scott HW, Abumrad NN, Orth DN: *Tumors of the adrenal cortex and Cushing's syndrome. Ann Surg* 201:586, 1985
- 7) Valimaki M, Pelkonen R, Popkka L, Sivula A, Kahri K: *Long term results of adrenal surgery in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. Clin Endocrinol* 20:229, 1984
- 8) Kato S, Masunaga R, Kawabe T, Nagasaka A, Miyamoto T, Itoh M, Nakai A, Iwase K, Tshimura T, Ohtani S, Inagaki S, Ohtani S, Inagaki A, Miura K, Chikamatsu H, Hishida H, Mizuno Y: *Cushing's syndrome induced by hypersecretion of cortisol from only one of bilateral adrenocortical tumors. Metabolism* 41:260, 1992
- 9) 권용민, 이경포, 박정수: 부신피질 종양. *외과학회지* 36:1, 1989
- 10) 문대식, 박양일: 부신피질출혈을 시행한 부신피질종양 13예. *대한비뇨기과학회지* 31:2, 1990
- 11) Ballard HS, Frame B, Hartsock RJ: *Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. Medicine* 43:481, 1964
- 12) Schteingart DE, Tsao HS: *Coexistence of pituitary adrenocorticotropin dependent Cushing's syndrome with a solitary adrenal adenoma. J Clin Endocrinol Metab* 50:961, 1980
- 13) Watanobe H, Kawagishi T, Hirai Y, Sato T, Tsutsui, Kamata Y, Takebe M: *Cushing's syndrome presenting the coexistence of a pituitary corticotrophic cell hyperplasia and a unilateral functional adrenal adenoma. Acta Endocrinol* 110:302, 1985
- 14) Leiba S, Shindel B, Weinberger I, Fuchs J, Rotenberg Z, Mor C, Kafman H: *Cushing's disease coexisting with a single macronodule stimulating adenoma of the adrenal cortex. Acta Endocrinol* 112:323, 1986
- 15) Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, Pesman GJ, Lamberts SW, Benraad TJ, Haelst UJ, Kloppenborg PW: *Transition from pituitary dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. N Engl J Med* 318:966, 1988
- 16) Lamberts SWJ, Zuiderwijk J, Uitterlinden P, Blijd JJ, Bruining HA, De Jong FH: *Characterization of adrenal autonomy in Cushing's syndrome: A comparison between in vivo and vitro responsiveness of the adrenal gland. J Clin Endocrinol Metab* 70:192, 1990
- 17) Gagas JG, Skalkens GD, Sechas MN, Skandalakis PW: *Scanning of the adrenals in Cushing's syndrome. Am Surg* 53:472, 1987
- 18) Levine AC, Mitty HA, Gabrilove JC: *Steroid content of the peripheral and adrenal vein in Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma and carcinoma. J Urol* 140:11, 1988
- 19) Sasano N, Ojima M, Masuda T: *Endocrinologic pathology of functioning adrenocortical tumors. Pathol Annu* 15:105, 1980
- 20) Bertagna C, Orth DN: *Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center. Am J Med* 71:855, 1981