

한 가족 내에서 발생한 알도스테론 분비 부신선종에 의한 원발성 고알도스테론증 2예

장영락 · 김세현 · 엄영실 · 이기영

가천대 길병원 내분비대사내과

Two Case of Primary Aldosteronism Induced by Aldosterone Producing Adrenal Adenoma in a Family

Young Rock Jang, Sei Hyun Kim, Young Sil Eom, Ki Young Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Primary aldosteronism, is defined as a group of disorders characterized by the excess of aldosterone, with suppressed rennin activity, resulting in hypertension and hypokalemia. In most cases, primary aldosteronism is sporadic due to a unilateral adrenal adenoma or bilateral adrenal hyperplasia. Familial hyperaldosteronism is a rare cause of primary aldosteronism and its prevalence has not been established well. We describe two cases of primary aldosteronism in a family involving a sister and brother due to an aldosterone producing adenoma in the left adrenal gland. Their hypokalemia and hypertension were cured by complete resection of the adrenal adenoma. Genetic analyses could not be done because of patients' rejection. (*Endocrinol Metab* 27:329-333, 2012)

Key Words: Adrenocortical adenoma, Hyperaldosteronism

서 론

원발성 고알도스테론증은 고혈압, 혈장 레닌 활성도의 감소, 알도스테론의 과다 분비를 특징으로 하는 질환이며 특징적 임상상으로는 이완기 고혈압, 저칼륨혈증 그리고 비함몰 부종의 소견이 있으며, 연구에 따라 유병률이 다르다. 이전에는 고혈압 환자의 0.05-2.2%를 차지한다고 보고되었으나 최근에는 5%에서 20%의 유병률이 보고되고 있어 이차성 고혈압의 가장 흔한 형태로 알려지고 있다[1].

원발성 고알도스테론증의 대부분은 부신종양인 알도스테론 분비선종이나 양측성 증식성인 특발성 고알도스테론증에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며, 대부분은 특발성으로 발생하나 드물게는 가족성 고알도스테론증 형태로 나타나기도 한다. 가족성 고알도스테론증에는 주로 부신의 과증식의 형태로 나타나는 type I (familial hyperaldosteronism-I, FH-I)과 부신의 과증식 및 부신선종의 형태로 나타나는 type II (FH-II)가 있다. 최근에는 기존의 가족성 고알

도스테론증과는 임상적 생화학적 특징이 구분되는 새로운 형태의 type III (FH-III)까지 보고되었다[2].

저자들은 한 가족 내 오빠와 여동생 두 명에게 발생한 원발성 고알도스테론증의 드문 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

환자: 정O영, 28세, 여자

주소: 양손의 저린감과 마비감

현병력: 내원 6개월 전 개인 의원에서 고혈압 진단받고 칼슘길항제를 복용하던 환자로 항고혈압제 복용 직후부터 월 2회 정도의 양손의 저린감과 마비감이 발생하였다. 이 증상은 수분 정도 지속된 후 저절로 호전되는 양상이었고, 증상 발생 시 양손을 움직일 수 없었

Received: 25 April 2012, Accepted: 19 June 2012

Corresponding author: Ki Young Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Gachon University Gil Medical Center,
21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea
Tel: +82-32-460-3204, Fax: +82-32-469-4320, E-mail: kylee@gilhospital.com

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으며, 감각소실은 없었다. 내원 1개월 전에 같은 증상이 발생하였으나 저절로 소실되지 않아 한방병원에 방문하여 치료받았고, 내원 당일 상기 증상이 다시 발생하여 본원 내분비대사내과에 내원하였다.

과거력: 8년 전 B형 간염 보균자로 진단을 받았으나 특별한 치료 없이 지냈다.

가족력: 오빠가 저칼륨혈증 및 고혈압으로 타 대학병원에서 치료 중이었으며, 어머니와 다섯 형제가 B형 간염 보균자였고 고혈압을 진단받은 다른 가족 구성원은 없었다.

이학적 소견: 내원 시의 혈압은 150/90 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였으며 두경부, 흉부, 복부의 진찰 소견상 특이 소견은 없었다. 사지의 진찰 소견상 감각은 정상 소견이었으나 운동은 상하지 모두 양측성으로 Grade IV 정도로 저하되어 있었다.

검사 소견: 일반 혈액검사에서 혈색소 14.1 g/dL, 헤마토크리트 39.9%, 백혈구 5,620/mm³, 혈소판 267,000/mm³이었다. 생화학검사에서 혈청 나트륨 145 mEq/L, 칼륨 2.5 mEq/L, 혈중요소질소 9.7 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총 단백 7.8 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, AST 21 IU/L, ALT 17 IU/L, ALP 146 IU/L, 칼슘 9.9 mg/dL, 인 4.5 mg/dL, 마그네슘 2.3 mg/dL, TSH 3.55 μ IU/mL이었다. 내원 시 동맥혈 가스분석 결과 pH 7.473, pCO₂ 37.1 mmHg, pO₂ 95.7 mmHg, HCO₃⁻ 27.3 mmol/L, 산소 포화도 97.9%였다. 소변검사에서 단백 (-), 당 (-), 현미경검사에서 백혈구 0-1/high power field (HPF)였다. 이후 원발성 고알도스테론증에 대한 선별검사로 시행한 혈장 알도스테

론/레닌 비율은 20 ng/dL per ng/mL/hr 이상이였다(Table 1).

방사선 소견: 흉부 방사선소견은 정상이었으며, 복부 전산화단층촬영에서 좌측 부신에 약 1.5 cm 크기의 경계가 분명한 등근 저음영의 종물이 보였다(Fig. 1A). 우측 부신의 크기와 모양은 정상이었다.

심전도 소견: 심전도는 정상 리듬이었고 U파는 관찰되지 않았다.

수술 소견 및 조직 소견: Spironolactone을 7주간 경구 투여하였고, 수술 직전 혈압은 140/80 mmHg였으며, 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 3.9 mEq/L였다. 전신 마취 후 개복하였고 좌측 부신절제술을 시행하였으며 수술 이후 합병증은 없었으며 수술 후 병리소견은 부신피질선종이었다(Fig. 2A).

치료 및 경과: 수술 후 7일째 혈압은 130/80 mmHg으로 안정되었으며, 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L였으며, 동맥혈 가스 분석 결과 대사성 알칼리증 소견은 없었다. 환자는 항고혈압제 처방 없이

Table 1. The result of renin stimulation test in case 1 and 2

	0 min	2 hr
Renin activity (ng/mL/hr)*		
Case 1	0.01	0.01
Case 2	0.05	0.17
Aldosterone (pg/mL) [†]		
Case 1	372	214
Case 2	648.8	482

*Renin reference range: supine, 0.15-2.33 pg/mL; erect, 1.31-3.95 pg/mL;

[†]Aldosterone reference range: supine, 10.00-160.00 pg/mL; erect, 40.00-310.00 pg/mL.

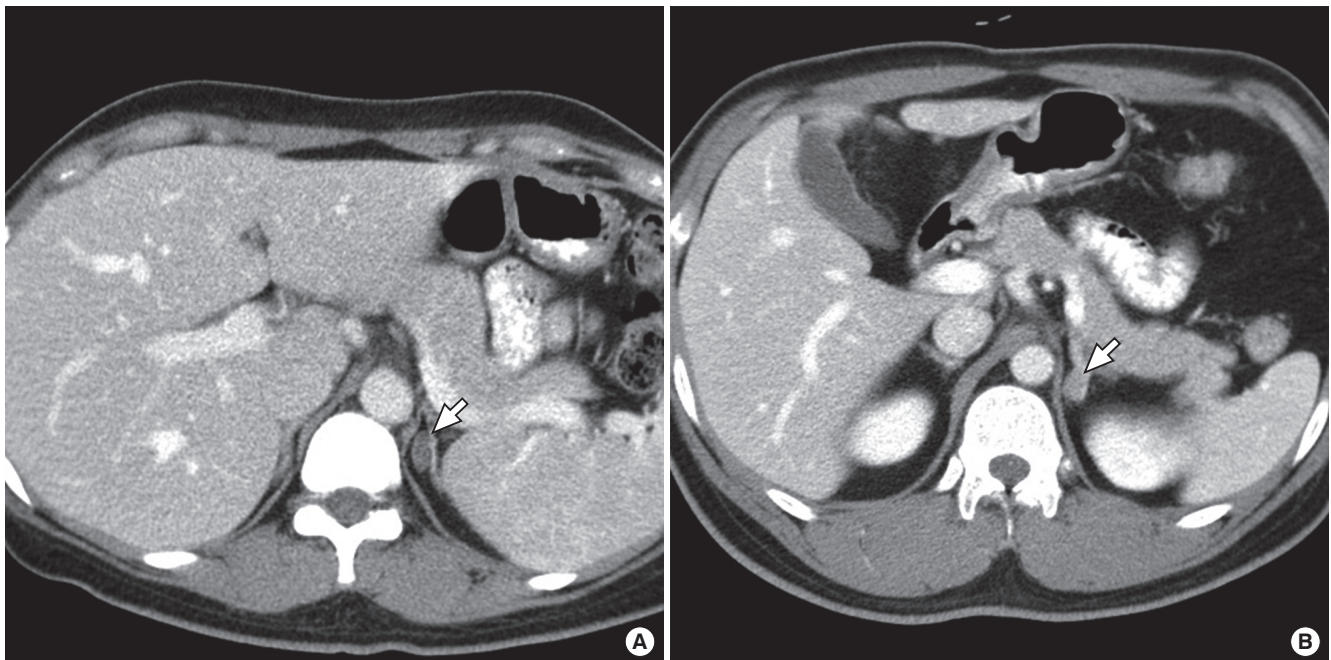


Fig. 1. Computed tomography (CT) finding in case 1 and 2. (A) Case 1. An enhanced mass measured 1.5 cm in left adrenal gland. (B) Case 2. A nodular mass measured about 1 cm in medial rim of left adrenal gland.

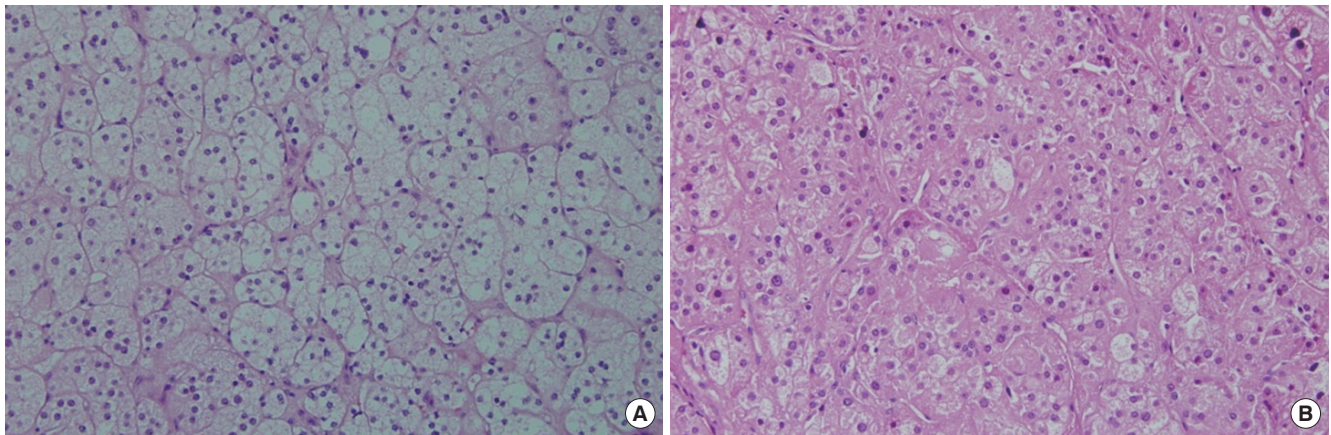


Fig. 2. Histology of adrenal adenoma in case 1 and 2. (A) The cells form sheets and nests exhibit uniform nuclei and clear cytoplasm due to their high lipid content (H&E stain, $\times 200$). (B) The cells arrange in nests and groups and have abundant lipid vacuoles (H&E stain, $\times 200$).

퇴원 후 외래 추적 관찰 하였으며, 수술 6주 후 혈압은 120/70 mmHg, 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L으로 유지되어 이후 약물 치료 없이 외래 추적 관찰 중이다.

2. 증례 2

환자: 정O기, 34세, 남자

주소: 하지의 쇠약감

현병력: 내원 1년 전 걷지 못하고 몸을 끌고 갈 정도의 하지 쇠약감이 갑자기 발생하여 개인 의원 방문하였고, 당시 고혈압 및 저칼륨 혈증 소견 보여 인근 대학 병원 방문하여 입원하여 검사를 하였으나 명확한 원인을 찾지 못하였다. 이후 spironolactone과 칼륨제제를 경구 투여받으면서 외래 추적 관찰하던 중 동생의 권유로 본원 내분비내과에 내원하였다. 경구 약물 투여 중에는 혈압의 상승과 하지 쇠약감의 증상은 없었다고 하였다.

과거력: 7년 전 만성 B형 간염 진단받고 lamivudine을 투여받고 있었다.

이학적 소견: 환자는 spironolactone과 칼륨제제를 경구 투여 중이었으며, 내원 시의 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였으며 두경부, 흉부, 복부의 진찰소견상 특이 소견이 없었으며, 사지의 진찰소견상 감각이나 근력의 이상 소견은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사 결과에서 혈색소 13.9 g/dL, 헤마토크리트 41.5%, 백혈구 7,050/mm³, 혈소판 282,000/mm³이었다. 생화학검사 결과 혈청 나트륨 144 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 혈중 요소질소 13.2 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 총 단백 6.2 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, AST 19 IU/L, ALT 31 IU/L, ALP 136 IU/L, 칼슘 9.1 mg/dL, 인 3.9 mg/dL, TSH 1.56 μ IU/mL이었다. 내원 시 동맥혈 가스분석 결과 pH 7.35, pCO₂ 43 mmHg, pO₂ 88 mmHg, HCO₃⁻ 23.7 mmol/L, 산소 포화도 96%였다. 소변검사서 단백 (-), 당 (-), 현미경검사서

백혈구 0-1/HPF였으며, 기저 혈장 레닌 농도는 0.54 ng/mL/hr, 알도스테론 농도는 616.05 pg/mL이었다. 원발성 고알도스테론증에 대한 선별검사로 시행한 혈장 알도스테론/레닌 비율은 20 ng/dL per ng/mL/hr 이상이였다(Table 1).

심전도 소견: 심전도는 정상 리듬이었고 U파는 관찰되지 않았다.

방사선 소견: 흉부 방사선소견은 정상이었으며, 복부 전산화단층촬영에서 좌측 부신에 약 1.0 cm 크기의 경계가 분명한 등근 저음영의 종물이 보였다(Fig. 1B). 우측 부신의 크기와 모양은 정상이었다.

치료 및 경과: 원발성 고알도스테론증으로 진단하였고, 계속해서 spironolactone을 투여 중이어서 곧바로 좌측 부신절제술을 시행하였으며 수술은 성공적으로 시행되었고 합병증은 없었으며 수술 후 병리소견은 부신피질선종이었다(Fig. 2B). 수술 후 7일째 혈압은 110/70 mmHg으로 안정되었으며, 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L였으며, 동맥혈 가스검사서 대사성 알칼리증은 보이지 않았다. 환자는 아무런 투약을 받지 않고 퇴원하였으나 외래 추적 관찰은 환자의 개인 사정상 중단되었다.

고 찰

원발성 고알도스테론증은 부신사구체 지대에서 염류 코르티코이드의 과다 생성 및 분비로 레닌-안지오텐신-알도스테론 축의 음성 피드백이 기전에 의한 혈장 레닌 활성도 저하 및 저칼륨혈증, 고혈압을 야기하는 질환이다. 처음 원발성 고알도스테론증이 보고될 당시 전체 고혈압 환자의 20% 정도가 원발성 고알도스테론증에 기인할 수 있다고 보고되었고, 1994년 Gordon 등[3]은 고혈압 클리닉에 의뢰된 환자 중 고알도스테론증으로 진단되거나 가능성이 높은 환자들이 12%에 이른다고 보고하였다. 이후 Lim 등[4]은 125명의 고혈압 환자 중 14.4%에 이르는 18명의 환자에서 알도스테론/레닌 비율이 증가되어 있음을 보고하였으며 최근 이탈리아 Bussolengo 지역에서

시행된 연구에서는 1,462명의 고혈압 환자 중 32.4%에서 알도스테론/레닌 비율이 기준치보다 증가되었다는 결과를 보고하기도 하였[5].

우리나라에서는 아직 고혈압 환자 중 원발성 고알도스테론증이 차지하는 유병률이 보고된 바는 없다. 2002년에 Kwon 등[6]은 원발성 고알도스테론증 환자 46예에서의 고혈압성 합병증의 빈도 조사 연구를 발표하였고, 2004년 Cho 등[7]은 원발성 고알도스테론증 12예의 임상 및 검사소견, 치료 및 예후에 대한 연구를 비교하였는데, 이 두 연구가 비교적 많은 증례를 보고한 예에 해당한다.

원발성 고알도스테론증은 크게 부신선종에 의한 경우와 부신 과증식에 의한 것으로 구분할 수 있으며 드물지만 가족성 고알도스테론증이 알려져 있으며 이 중 제1형 가족성 고알도스테론증은 원발성 고알도스테론증에서 0.5-1% 정도를 차지한다는 보고가 있으나 제2형과 제3형은 유병률을 보여주는 연구는 아직 없으며 국내에서는 2010년 Lee 등[8]에 의해 제1형 가족성 고알도스테론증 1예가 보고된 사례가 있다.

가족성 고알도스테론증 제1형은 주로 어린 나이에 발생하며 비교적 정상 혈압을 보이고 뇌출혈로 사망에 이르게 하는 질환이며 저칼륨혈증은 흔하지 않다[9-11]. 부신피질 자극호르몬을 조절하는 *CYP11B1* 유전자에 알도스테론 합성효소(aldoosterone synthase) 유전자인 *CYP11B2* 유전자가 부호화되어 발생하는 유전질환으로 이 제는 가족력이 있는 환자에서 출생 후 어느 때나 말초혈액을 채혈하여 유전자분석을 하여 진단할 수 있는 질환이다[11-14]. 국내에서는 2010년 Lee 등[8]이 당류코르티코이드 억제검사와 chimeric *CYP11B1/CYP11B2* 유전자를 규명하여 제1형 가족성 고알도스테론증을 진단한 보고가 한 예가 있다.

반면 가족성 고알도스테론증 제2형은 임상적, 생화학적으로 원발성 고알도스테론증의 전형적인 임상 양상을 나타내며, 유전적 원인이 아직 밝혀지지 않았으나 오스트레일리아의 대가족의 연관 연구에서 제2형과 chromosome 7p22의 연관성을 보여주었으며[9], 다른 오스트레일리아 가계와 이탈리아와 남아메리카 가계에서도 이 유전자 자리에서의 연관성을 보여주는 보고가 있었다[15].

최근에 Geller 등[2]이 보고한 기존의 1형 및 2형과 임상적, 생화학적 특징이 다른 새로운 유형의 제3형 가족성 고알도스테론증(FH-III)이 보고되었다. 제3형은 어린 나이에 발생하며 알도스테론의 농도가 매우 높고 고혈압이 심해 표적 장기손상을 유발하며 spironolactone, amiloride에도 혈압 조절이 되지 않는 특징이 있다[11].

원발성 고알도스테론증의 치료 목표는 질병에 동반된 고혈압, 저칼륨혈증, 심혈관계 합병증의 이환율과 이로 인한 사망률을 줄이는 것이라고 할 수 있다. 원발성 고알도스테론증의 약 30-60%를 차지하는 일측성 부신선종이나 과증식으로 인한 고알도스테론증의 경우에는 편측 부신절제술을 1차 치료로 선택할 수 있다. 그러나 양측성 부신 과증식으로 인한 고알도스테론증의 경우 부신절제술 이후

혈압 조절 정도나 부신피질호르몬의 영구 결핍으로 인한 위험성을 고려해 보았을 때 약물 치료가 적절하다고 할 수 있다[16].

저자들이 경험한 예에서는, 알도스테론/레닌 비율검사에서 모두 20 ng/dL per ng/mL/hr 이상 확인되었으며 비록 saline loading test 등의 확진검사를 거치지 않았지만 혈장 알도스테론 농도가 250 pg/mL 이상으로 확인되고 있어, 추가 검사 없이 원발성 고알도스테론증으로 진단하였으며[17], 기립 2시간 이후 시행한 알도스테론/레닌 비율검사가 모두 30 ng/dL per ng/mL/hr 이상으로 알도스테론분비 선종을 시사한다고 할 수 있다[18]. 유전자분석은 시행하지 못하였으나 한 가족 내 남매에게 발생하였고, 고알도스테론증으로 진단한 후 수술적 방법으로 치료가 된 것, 가족성 및 질환 발생 연령, 임상 증세를 고려해볼 때 제2형 가족성 고알도스테론증을 배제할 수 없으며, 제2형의 경우에는 주로 부신선종의 형태로 발생하며 상염색체 우성유전을 하는 유전질환이므로 향후 가족들에 대한 지속적인 추적관찰이 요구된다.

본 예에서는 유전적 검사를 통해 확진을 하지 못했지만 한 가족 내에서 발생한 원발성 고알도스테론증의 예를 통해 가족성 고알도스테론증의 진단을 생각할 수 있게 해주었고, 가족성 고알도스테론증에는 임상적으로 고혈압이나 저칼륨혈증을 잘 동반하지 않는 제1형 가족성 고알도스테론증을 비롯한 다양한 임상 양상의 가족성 고알도스테론증 아형들이 있으므로 처음 원발성 고알도스테론증이 진단된다면 해당 환자의 가족 구성원에게 혹시 고혈압이나 저칼륨혈증 등 고알도스테론증을 의심할 수 있는 증상이 없었는지 가족력에 대한 적극적인 병력 청취 및 이학적 검사가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자 등은 본 증례 및 문헌고찰을 통하여 한 가족 내에서 발생한 부신선종에 의한 원발성 고알도스테론증을 관찰하였고, 드물지만 가족성 고알도스테론증의 원인과 진단에 대해 알아보았다. 이차성 고혈압의 가장 흔한 형태로 원발성 고알도스테론증을 보일 수 있지만 가족성 고알도스테론증은 드물게 나타난다. 비록 가족성 고알도스테론증이 확진되지는 않았지만 한 가족 내에서 발생한 부신선종에 의한 고알도스테론증에 대한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Young WF Jr: Primary aldosteronism: a common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 7:207-214, 1999
2. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP: A novel form of human mendelian hypertension featuring nongluco-corticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3117-3123, 2008

3. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21:315-318, 1994
4. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM: Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 353:40, 1999
5. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, Pavan C, Cognati A, Falcone S, Corrocher R, Micchi A, Cressoni C, Blengio G: Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4221-4226, 2004
6. Kwon SH, Cho YM, Park HK, Park DJ, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK: Hypertensive complications in patients with primary aldosteronism. *J Korean Soc Endocrinol* 17:95-103, 2002
7. Cho SC, Park YS, Park HG, Lee SH, Kim SG, Choi WH, Ahn YH, Jung PJ, Kim TW: A clinical observation on twelve cases of primary aldosteronism. *J Korean Soc Endocrinol* 19:194-202, 2004
8. Lee IS, Kim SY, Jang HW, Kim MK, Lee JH, Lee YH, Jo YS: Genetic analyses of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene in a Korean family with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Korean Med Sci* 25:1379-1383, 2010
9. Rich GM, Ulick S, Cook S, Wang JZ, Lifton RP, Dluhy RG: Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med* 116:813-820, 1992
10. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG: Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 31(1 Pt 2):445-450, 1998
11. Mulatero P: A new form of hereditary primary aldosteronism: familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2972-2974, 2008
12. Stowasser M, Huggard PR, Rossetti TR, Bachmann AW, Gordon RD: Biochemical evidence of aldosterone overproduction and abnormal regulation in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4031-4036, 1999
13. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD: Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2160-2166, 2000
14. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD: Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3313-3318, 2000
15. Sukor N, Mulatero P, Gordon RD, So A, Duffy D, Bertello C, Kelemen L, Jeske Y, Veglio F, Stowasser M: Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families. *J Hypertens* 26:1577-1582, 2008
16. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266-3281, 2008
17. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T, Okuno H, Shimatsu A, Suzuki T, Naruse M: Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1688-1694, 2012
18. Weinberger MH, Fineberg NS: The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 153:2125-2129, 1993