

## 바소프레신 과민성을 동반한 양측성 거대결절성 부신피질 과증식 1예

인하대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실<sup>1</sup>

김덕인 · 이승희 · 김은아 · 박휘라 · 이경욱 · 홍성빈 · 남문석 · 신석환<sup>1</sup> · 김용성

### A Case of Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia Accompanied by Hyperresponsiveness to Vasopressin

Deok In Kim, Seung Hee Lee, Eun A Kim, Hwi La Park, Gyeong Ug Lee, Seong Bin Hong,  
Moon Suk Nam, Seok-Hwan Shin<sup>1</sup>, Yong Seong Kim

Department of Internal Medicine, Inha University, College of Medicine, Incheon, Korea, Department of Surgery<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

Cushing's syndrome associated with nodular adrenal hyperplasia glands is divided into 4 main categories: adrenal adenoma, adrenal carcinoma, primary pigmented nodular adrenal dysplasia and macronodular adrenal hyperplasia (MAH). The mechanism of bilateral MAH, when ACTH is suppressed, was previously unknown, and referred to as being "autonomous". Recently, several reports have shown MAH to be under the control of ectopic or eutopic membrane hormone.

Here, a case of Cushing's syndrome, caused by bilateral MAH, is reported. A 62-year-old woman presented with Cushingoid features, hypertension and diabetes mellitus. In her case, abnormal adrenal stimulation of cortisol secretion in response to exogenous vasopressin stimulation was shown. Her urine free cortisol was 726.0 µg/dL, which was not suppressed after administration of high-dose dexamethasone. Her plasma cortisol level was elevated, but without circadian rhythm. ACTH was undetectable. An abdomen CT scan demonstrated bilaterally enlarged multinodular adrenal glands. A Sella MRI revealed no alteration of the pituitary gland. The patient underwent a laparoscopic bilateral adrenalectomy. Histological examination revealed bilateral macronodular hyperplasia. After having recovered, the patient showed progressive regression of the Cushingoid status (J Kor Soc Endocrinol 20:390~394, 2005).

**key Words:** Cushing's syndrome, Macronodular adrenocortical hyperplasia, Hyperresponsiveness to vasopressin, Laparoscopic bilateral adrenalectomy

#### 서 론

쿠싱증후군은 다양한 원인에 의한 부신피질 기능항진의 여러 특이한 임상양상을 나타내는 질환이다[1]. 쿠싱증후군을 일으키는 질환은 크게 외인성과 내인성으로 대별되며, 내인성 원인질환은 부신피질자극호르몬 의존성과 비의존성

으로 나눌 수 있다. 부신피질자극호르몬 의존성 원인질환으로는 쿠싱병과 이소성 부신피질자극호르몬 증후군이 있으며 이들 질환의 병태생리는 부신피질 자극호르몬의 만성적인 과다분비로 인한 부신피질의 과증식과 혈청 코르티솔 증가의 초래하며, 80%를 차지한다[2,3]. 또한 부신피질자극호르몬 비의존성 원인질환의 예인 부신선종 혹은 부신암 등은 대부분에서 부신피질에 일측성으로 발생하게 된다. 이들은 부신피질 자극호르몬의 조절에서 벗어나 자율적으로 코르티솔을 과잉생산하여 뇌하수체 전엽에서 부신피질자극호

접수일자: 2005년 5월 19일

통과일자: 2005년 7월 18일

책임저자: 홍성빈, 인하대학교 의과대학 내과학교실

몬의 생성이 억제되고 이로 인해 신생물 이외의 정상 피질은 위축을 일으키게 된다[4]. 이러한 부신피질자극호르몬 비의존성 원인질환으로는 앞서 언급한 질환들 외에 양측성 미세결절성 부신피질 이형성증과 양측성 거대결절성 부신피질 과증식 등이 보고되고 있다[5,6]. 그 중에서도 양측성 거대결절성 부신피질 과증식에 의한 쿠싱증후군은 매우 드물게 발생되며, 국내문헌에서는 부신피질자극호르몬 비의존성인 경우가 몇 차례 보고된 바 있다[7]. 부신피질자극호르몬이 저하되어있고 양측성 거대결절성 부신피질 과증식의 경우, 그 병리기전이 알려진 바가 없으며 “자율성”에 의한 것으로 여기다가 최근 들어 몇몇 보고에서 이소성 호르몬 수용체의 존재 또는 호르몬에 대한 과민성으로 인한 비정상적 호르몬 분비의 예가 보고되고 있다[8]. 저자들은 양측성 거대결절성 부신피질 과증식 환자에서 바소프레신 자극 검사를 시행 후 양측 복강경수술로 제거하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 62세 여자.

**주 소:** 내원 1년 전부터 발생한 중심성 비만

**현병력:** 내원 10년 전 고혈압 진단 받았으며, 5년 전부터 당뇨병 진단 하 개인병원에서 항고혈압제과 경구혈당강화제를 복용 중 1년 전부터 전신부종과 중심성 비만 있어 정확한 진단 및 치료를 위해 방문하였다.

**과거력 및 가족력:** 특이소견 없음

**이학적 소견:** 신장은 147 cm, 체중은 60.5 kg였으며, 신체활력징후는 혈압 160/90 mmHg, 맥박 80회/분, 체온 36.5℃, 호흡 18회/분이었다. 의식은 명료하였고, 월상안, 중심성 비만, 안면홍조, 목 뒷 부위에 물소혹 등이 관찰되었고, 흉부 진찰소견상 특이소견은 보이지 않았다. 복부는 비대하

였고, 자색선조는 관찰되지 않았다. 사지검사소견상 정도의 부종이 관찰되었고 신경학적 검사는 정상이었다.

### 검사실소견:

#### 1) 일반검사

말초혈액검사는 이상소견 없었으며, 혈액화학 검사상 공복 혈당은 107 mg/dL, 크레아티닌은 0.59 mg/dL, 혈청 알부민은 4.3 g/dL, 총콜레스테롤은 222 mg/dL이었다. 소변검사는 정상이었으며, 심전도도 특이소견 보이지 않았다. 소변 전해질은 Na 75 mEq/l, K 48 mEq/l, Cl 78 mEq/l이었다.

#### 2) 내분비 검사

혈중 코르티솔은 오전 8시에 22.6 µg/dL이고, 오후 4시에 20.9 µg/dL로 일 중 변동 없이 증가되어 있었고, 24시간 요중 코르티솔도 337.6 µg/day로 증가되어 있어 부신피질 기능항진증을 보였다. 혈중 부신피질자극호르몬은 측정가능 이하로 검출되어, 부신피질자극호르몬 비의존성을 보였다. 혈중 코르티솔은 고용량 텍사메타손에 의해 억제되지 않았으며 (Table 1), 이로 인해 뇌하수체 병변에 의한 쿠싱증후군은 아닌 것으로 생각되었다. 레닌활성도는 0.35 ng/ml/hr, 알도스테론은 1.40 ng/dL이고, DHEA-S는 5.0 µg/dL였다.

바소프레신 10 IU을 피하주사 후 30분, 60분 후 코르티솔 치를 측정하였다. 기저치의 두 배 이상으로 증가하여 코르티솔 분비과다 소견을 보였다 (Table 2).

#### 3) 방사선학적 검사

단순 흉부 방사선상 특이소견 없었고, 복부 전산화 단층촬영에서 양측부신이 미만성으로 커지고 길어지며, 결정 형태를 나타내는 소견이 관찰되었다 (Fig.1A). 또한, 뇌하수체 자기공명촬영에서 뇌하수체에는 특이소견이 관찰되지 않았다 (Fig.1B).

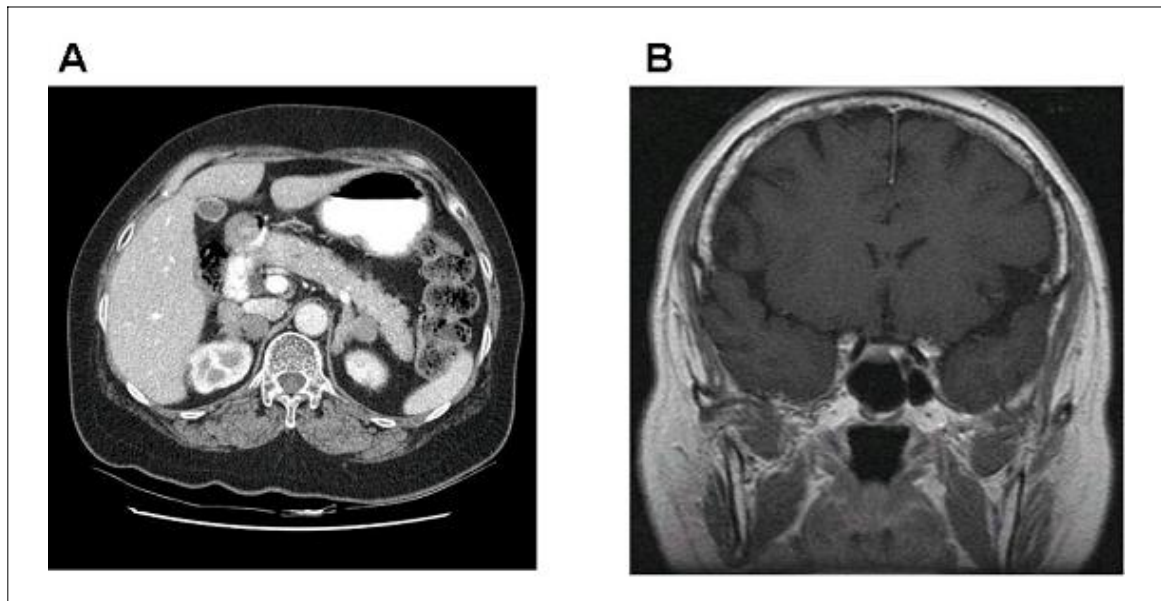
**경과 및 치료:** 복강경을 이용하여 양측부신절제술을 시행하였으며, 우측부신의 크기는 7.0×4.0×2.5 cm, 무게는 21 g이었고, 좌측부신의 크기는 7.2×2.5×1.5 cm, 무게는

**Table 1.** Dexamethasone Suppression Test

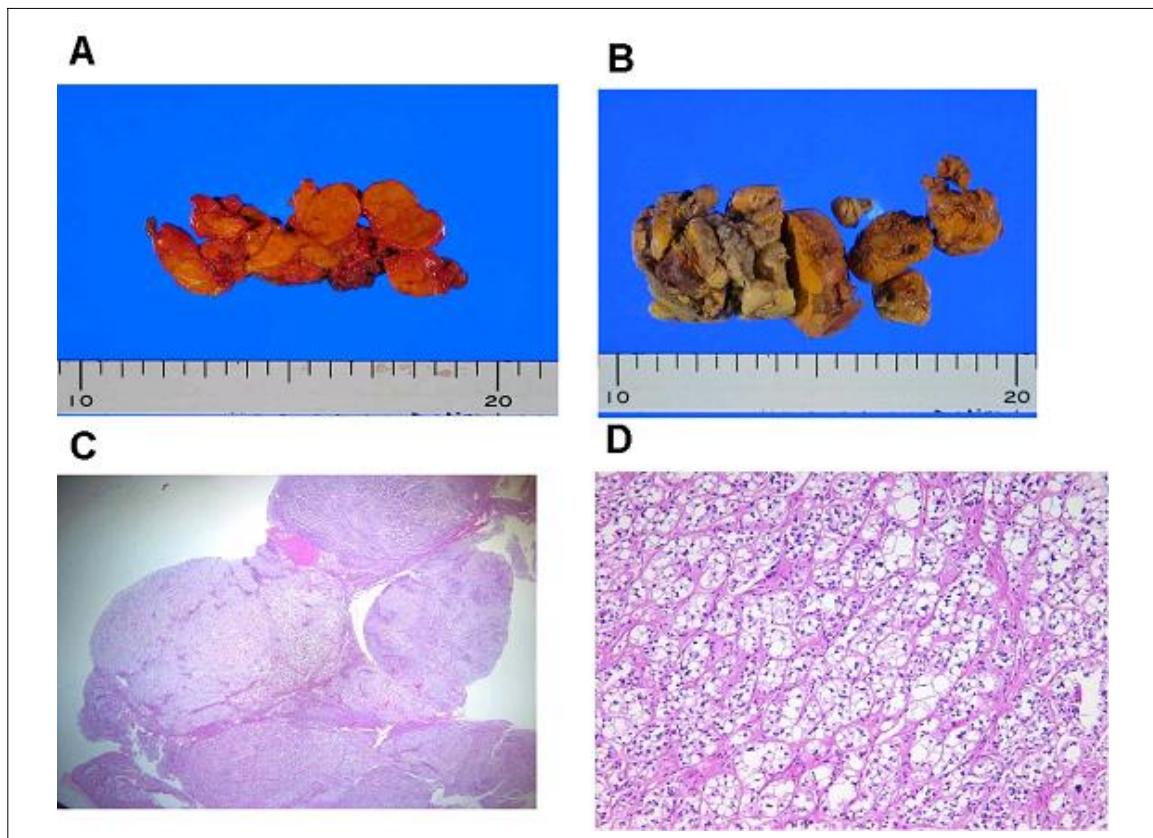
	basal	High-dose dexamethasone suppression test (4mg PO at midnight)	Normal range
Serum cortisol (µg/dL)	22.6	22.8	7.0-25.0
24hr urine free cortisol (µg/day)	337.6	436.0	75.0-270.0

**Table 2.** Vasopressin Responsiveness of MAH

Serum cortisol level (µg/dl)	After vasopressin (10 IU) injection
basal	16.1
30 min	46.9
60 min	21.4



**Fig. 1.** A) abdominal CT (with contrast) shows bilaterally enlarged multinodular adrenal glands. B) Brain MRI (T1 with Gd enhancement) shows no abnormalities of pituitary gland.



**Fig. 2.** A) & B) Gross appearance shows multinodular yellowish brown soft tissue. C) & D) Microscopic view (×10, C) (×200, D) revealed macronodular hyperplasia.

30 g이었다. 육안적소견상 절제된 양측 부신은 다발성 결절 양태를 나타내었고, 절개소견상 황갈색의 단면을 나타내었다(Fig 2). 현미경적 소견상 부신피질 섬망대의 증식과 거

대결절이 관찰되었고 결절조직과 주위의 정상 부신피질에서 과증식 소견을 보여 양측성 거대결절성 부신피질 과증식으로 진단되었다. 수술후 당질부신피질 호르몬과 염류부신

피질 호르몬 보충치료를 하면서 외래에서 추적관찰 중이다.

## 고 찰

내인성 쿠싱증후군은 부신피질에서 과다분비된 당질코르티코이드에 장기간 노출됨에 따라 발생한 증상과 징후를 특징으로 한다[9]. 대부분의 내인성 쿠싱증후군의 경우 부신피질자극호르몬 의존성이고, 드물게 보이는 양성 혹은 악성 부신피질종양 내지는 부신피질과증식의 경우 부신피질호르몬 비의존성에 속한다[10]. 거대결절성 부신피질 과증식의 임상양상은 뇌하수체선종이나 부신선종을 가진 환자의 경우와 유사하나 더 고령에서 발생되고 장기간의 증상을 나타내는 경향이 있으며 다양한 생화학적 혹은 방사선학적 소견을 나타낸다. 대개 환자들은 혈청과 24시간 소변에서 코르티솔이 증가된 소견을 나타낸다[11]. 그러나, 부신피질자극호르몬 농도는 매우 다양하며 부신피질자극호르몬 방출호르몬에 대한 부신피질자극호르몬의 반응 또한 다양하다[12].

본 증례에서는 부신피질자극호르몬이 측정 가능치 이하를 보이면서 고용량 텍사메타손 검사에서 억제되지 않는 것으로 보아 부신피질자극호르몬 비의존성 쿠싱증후군으로 판단하여 복부전산화 단층촬영을 시행하였다. 전산화 단층촬영상 양측 부신의 크기가 증가되고 여러 개의 결절 소견을 보였다. 일차성 거대결절성 과증식이 의심되었으나 뇌하수체 병변을 확인하기 위해 뇌자기공명영상을 촬영하였다. 뇌자기공명영상상 뇌하수체에는 이상소견이 없었으며, 부신 자체의 자율성에 의한 일차성 부신질환에 합당한 소견을 보였다.

Iida 등이 쿠싱증후군에서 당질코르티코이드수용체가 증가되어있는 코르티솔 과반응성을 보고[13]하는 등, 쿠싱증후군의 병태생리에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[14]. 부신피질자극호르몬이 억제되어 있는 경우 코르티솔이 생성되는 기전에 대해 종전의 연구에서는 알려진 바가 없었으며, “자율성”에 의한 것으로 여겼다. 몇몇 연구에서 코르티솔을 분비하는 부신피질종양 및 과증식에서 이소성 호르몬 세포막 수용체가 존재하여 코르티솔이 증가한다고 보고하였다[15]. 이러한 이소성 호르몬 수용체로는 위치해팍타이드(GIP), 베타-아드레날린촉진제, 황체호르몬/인체유모성 성선자극호르몬에 대한 수용체가 있으며[16~18], 이로 인해 스테로이드생성의 신호전달이 증폭된다고 보고하였다. 바소프레신이나 세로토닌에 대한 수용체의 경우, 원래 부신에 존재하는 수용체이나 수용체의 활성도가 변화 내지 증가함으로써 유사한 결과를 나타내기도 한다[19,20]. 이 중 바소프레신은 부신피질자극호르몬 분비를 자극하여 코르티솔 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 부신피질자극호르몬 비의존성 쿠싱증후군의 경우에는 혈중 부신피질자극호

르몬이 저하되어 있으므로 외부에서 바소프레신을 투여하여도 혈중 코르티솔 치에는 변화가 없는 것이 일반적이다[21]. 바소프레신에 대한 과민성을 보이는 경우, 외부에서 바소프레신을 투여하면, 코르티솔이 증가하고, 분자수준에서는 바소프레신 수용체의 증가 소견이 보인다[19]. 이소성 내지는 비정상적인 수용체의 존재로 인해 부신피질세포들은 당질코르티코이드에 의한 주조절음성되먹이회로가 아닌 영양호르몬의 자극에 따라 활성화되며, 이러한 자극은 부신의 과증식을 초래한다[22]. 호르몬 수용체의 활성도 증가와 이소성 발현에 대한 분자학적 기전은 알려진 바가 많지 않다. 본 환자의 경우, 부신피질자극호르몬 비의존성을 보이는 양측성 거대결절성 부신피질 과증식으로 바소프레신에 대한 코르티솔의 과반응성을 보이며, 이것이 부신피질의 과증식을 초래할 가능성이 있다. 본 연구에서는 조직 내에서 바소프레신 수용체의 발현을 관찰하지는 못하였다.

현재로서는 양측성 거대결절성 부신피질과증식의 치료는 양측성 부신피질제술이 최선으로 되어있다. 본 환자는 외과에서 복강경적 양측성 부신피질제술을 시행받았으며, 수술 후 호르몬 보충치료를 하면서 외래에서 추적관찰중이다. 최근 들어 활발해진 부신의 과증식에 대한 병태생리학적 규명은 부신피질제술을 대체할만한 약물치료의 가능성을 열어주고 있다. 위치해팍타이드-의존성 쿠싱증후군의 환자에서 옥트레오티드 치료로 코르티솔 항진이 단기간 향상소견을 보였으며[16], 베타-아드레날린 수용체를 프로프라놀롤로 장기간 조절했다는 보고가 있다[17].

현재까지 우리나라에서 발표된 양측성 거대결절성 부신피질 과증식의 예에서는 그 발생기전에 대한 연구는 없었던 바, 저자들은 바소프레신에 의한 과민성을 측정하고 보고하는 바이다.

## 요 약

쿠싱증후군을 나타내는 양측성 거대결절성 부신피질 과증식은 매우 드문 질환으로 저자들은 내분비학적, 방사선학적 및 조직학적으로 질환을 규명하고, 부신피질 과증식의 기전으로 바소프레신에 의한 부신의 과민성을 확인하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Orth DN: *The old and the new in Cushing's syndrome*. *N Eng J Med* 310:649-654, 1984
2. Aron DC, Findling JW, Brooks RM, Fisher FE, Forsham PH, Tyrrell JB: *Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome; Report of two cases and review of the literature*. *Am*

- J Med* 71:302-306, 1981
3. Samuels MH, Loriaux DL: *Cushing's syndrome and nodular adrenal gland. Endocrinol Metab Clin North Am* 23:555-569, 1994
  4. Fukata J, Nakai Y, Imura H, Abe K, Aono T, Demura H, Fujita T, Hibi I, Ibayashi H, Igarashi M: *Human corticotropin-releasing hormone test in normal subjects and patients with hypothalamic pituitary or adrenocortical disorders. Endocr J* 35:491-501, 1988
  5. Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA: *Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Am J Surg Pathol* 8:335-344, 1984
  6. Irie J, Kawai K, Shigematsu K, Suzuki S, Nomata K, Minami Y, Kanetake H: *Adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia associated with Cushing's syndrome. Pathol Int* 45:240-246, 1995
  7. 이상조, 문승환, 박희봉, 임화중, 임성희, 박성우, 최영희, 이민철, 박영의: 양측성 거대결절성 부신과증식증에 의한 쿠싱증후군 1예. *대한내분비학회지* 6:362-366, 1991
  8. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, Dupre J, Poitras P, Fournier H, Garon J, Garrel D, Bayard F, Taillefer R, Flanagan RJ, Hamet P: *Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion-a new cause of Cushing's syndrome. N Engl J Med* 327:974-980, 1992
  9. Yanovski JA, Cutler Jr GB: *Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am* 23:487-509, 1994
  10. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A: *The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev* 19:647-672, 1998
  11. Trainer PJ, Grossman A: *The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol* 34:317-330, 1991
  12. Joffe SN, Brown C: *Nodular adrenal hyperplasia and Cushing's syndrome. Surgery* 94:919-925, 1983
  13. Iida S, Nakamura Y, Fujii H, Nishimura J, Tsugawa M, Gomi M, Fukata J, Tarui S, Moriwaki K, Kitani T: *A patient with hypocortisolism and Cushing's syndrome-like manifestations: cortisol hyperreactive syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 79:729-737, 1990
  14. Sasano H, Miyazaki S, Sawai T, Sasano N, Nagura H, Funahashi H, Aiba M, Demura H: *Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): immunohistochemical and in situ hybridization analysis of steroidogenic enzymes in eight cases. Endocr Pathol* 3:23-29, 1992
  15. Schorr I, Ney RL: *Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. J Clin Invest* 50:1295-1300, 1971
  16. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P: *Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Endocr Rev* 22:75-110, 2001
  17. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P: *Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. N Eng J Med* 337:1429-1434, 1997
  18. Seron-Ferre M, Lawrence CC, Jaffe RB: *Role of hCG in regulation of the fetal zone of the human fetal adrenal gland. J Clin Endocrinol Metab* 46:834-837, 1978
  19. Mune T, Murase H, Yamakita N, Fukuda T, Murayama M, Miura A, Suwa T, Hanafusa J, Daido H, Morita H, Yasuda K: *Eutopic overexpression of vasopressin v1a receptor in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab* 87:5706-5713, 2002
  20. Lefebvre H, Gonzalez KN, Contesse V, Delarue C, Vaudry H, Kuhn JM: *Effect of prolonged administration of the serotonin4 (5-HT4) receptor agonist cisapride on aldosterone secretion in healthy volunteers. Endocr Res* 24:749-752, 1998
  21. Horiba N, Suda T, Aiba M, Naruse M, Nomura K, Imamura M, Demura H: *Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab* 80:2336-2341, 1995
  22. 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