

## 부신피질자극호르몬에 대한 코르티솔 분비 반응 저하를 보인 단백소실성 장증후군 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실

김홍일 · 구보경 · 이유진 · 이은정 · 박수현 · 조선욱 · 최형진 · 조영민 · 김성연

### A Case of Protein-losing Enteropathy with an Abnormal Cortisol Response to ACTH Stimulation

Hong Il Kim, Bo Kyeong Koo, You Jin Lee, Eun Jung Lee, Soo Heon Kwak,  
Sun Wook Cho, Hyung Jin Choi, Young Min Cho, Seong Yeon Kim

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

### ABSTRACT

We hereby report a case of a 62-year-old male patient who was misdiagnosed with adrenal insufficiency during the course of protein-losing enteropathy caused by superior mesenteric arterial thrombosis. The patient was suspected to have adrenal insufficiency due to hyponatremia and severe weakness. The cortisol responses to the initial challenge of 250 µg ACTH were inadequate (maximum serum cortisol level after ACTH challenge was 10.9 µg/dL), while the serum albumin concentration was 1.9 g/dL. Subsequently, intravenous steroid therapy was given to the patient. However, after bowel resection, the serum albumin level increased to 3.4g/dL and the cortisol response to the follow-up rapid ACTH stimulation was completely normal. Accordingly, we discontinued steroid replacement and discharged the patient without any problem. In conclusion, measuring total serum cortisol in a patient with hypo-pro-teinemia may lead to misdiagnosis of adrenal insufficiency. In such cases, caution should be exercised in interpreting the results in terms of total serum cortisol level or measurement of serum free cortisol levels should be considered (J Kor Soc Endocrinol 20:90~95, 2005).

**Key Words:** Protein-losing enteropathy, Adrenal insufficiency, Serum free cortisol

### 서 론

현재 부신피질기능저하증의 진단에 가장 흔히 사용되는 방법은 합성 부신피질자극호르몬 (ACTH) 투여에 대한 혈청 코르티솔 반응을 측정하는 것이다[1]. 그러

접수일자: 2004년 12월 9일

통과일자: 2005년 1월 31일

책임저자: 조영민, 서울대학교 의과대학 내과학교실

나 혈청 코르티솔은 90% 이상이 단백에 결합된 형태로 존재하므로[2] 혈장단백농도가 감소하는 질환에서는 혈청의 총 코르티솔을 측정하면 실제 부신피질기능이 정상임에도 불구하고 부신피질기능저하증으로 진단될 가능성이 존재한다[3]. 저자들은 허혈성 장질환이 있는 환자에서 단백소실성 장 증후군이 발생하여 내원한 후 시행한 급속 부신피질자극호르몬 검사에서 부적절한 코르티솔 반응을 보여 스테로이드를 투여하였으나 장절제술 후 혈청단백이 정상화된 후 다시 시행한 급속 부신피질자극호르몬 검사에서는 정상반응을 보였던 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 62세, 남자

**주 소:** 내원 3일 전부터 시작된 전신부종

**현병력:** 상기 환자는 3개월 전 구역, 구토, 혈변을 동반한 심한 복통으로 응급실 내원하여 소장간막동맥 색전증으로 인한 장허혈로 진단받고 소장간막동맥 색전제거술을 시행 받았으며 수술 이후 식욕부진, 설사, 식후 복부 불편감, 체중감소(4~5 kg/2mo) 등의 증상이 지속되고 내원 3~4일 전부터 전신부종과 호흡곤란 있어 내원하였다.

**과거력:** 당뇨, 고혈압, 결핵, 간염의 과거력은 없었고 60갑년의 흡연력과 음주력 있었다.

**가족력:** 특이한 가족력은 없었다.

**진찰 소견:** 내원 당시 키 172 cm, 체중 67.9 kg이었고 활력 징후는 혈압 88/60 mmHg, 맥박수 분당 100 회, 호흡수 분당 24회, 체온 37.6℃이었다. 계통적 문진상 전신쇠약, 피로, 체중감소, 호흡곤란, 어지러움, 식욕부진, 구역, 구토, 설사 등을 호소하였다. 만성 병

색이였으며 의식은 명료하였다. 공막에 황달은 보이지 않았고 결막은 약간 창백하였으며 혀에 경도의 탈수 소견이 보였고 흉부청진상 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부 검진상 복부 압통이나 간비종대는 관찰되지 않았다. 사지에 함요부종과 음낭의 부종이 관찰되었다. 피부 색소 과다침착소견은 보이지 않았다.

**검사실 소견:** 말초혈액검사상 백혈구 11600/mm<sup>3</sup> (56.6% 중성구, 35.6% 림프구, 7.5% 단핵구, 0% 호산구), 혈색소 12.5 g/dL, 혈소판 286,000/mm<sup>3</sup>이었다. 혈청 생화학 검사상 BUN 16 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, Na<sup>+</sup> 129 mmol/L, K<sup>+</sup> 3.4 mmol/L, Cl<sup>-</sup> 103 mmol/L, tCO<sub>2</sub> 23 mmol/L이었고 Calcium 6.4 mg/dL, Phosphorus 2.4 mg/dL, ionized calcium 0.91 mmol/L이었으며 AST 37 IU/L, ALT 48 IU/L, 혈청 총단백 4.0 g/dL, 알부민 1.6 g/dL, alkaline phosphatase 117 IU/L, bilirubin 0.7 mg/dL, 총 콜레스테롤 60 mg/dL이었다. Prothrombin time INR 1.45 (59%)였고 혈청 철 39 µg/dL, 혈청총철결합능 92 µg/dL, ferritin 393 µg/dL였고 요검사상 요단백이나 요당은 검출되지 않았고 stool hemoglobin (ELISA)은 양성을 보였다. 대변 기생충 검사와 미생물 배양검사는 음성이었다. 내분비 검사상 혈청 코르티솔 6.6 µg/dL, 부신피질자극호르몬 67 pg/mL, 알도스테론 415 pg/mL이었다. 250 µg의 부신피질자극호르몬을 주사한 후 30분 후 측정된 혈청 코르티솔이 10.9 µg/dL, 60분 후 측정된 혈청 코르티솔이 10.0 µg/dL이었다 (Table 1).

**방사선 소견:** 복부의 전산화 단층 촬영에서 양측 부신은 정상 소견이었다 (Fig. 1). 핵의학 스캔에서 Tc-99m으로 표지한 인간혈청알부민주사 후 6시간 영상에서 복부중앙에 방사능이 관찰되었고 24시간 영상에서 소실되어 단백소실성 장증후군이 의심되었다. 소장조

**Table 1.** The Results of Rapid ACTH Stimulation Test

	ACTH (pg/mL)		Cortisol (µg/dL)	
	Basal	Basal	30min after ACTH stimulation	60min after ACTH stimulation
Preoperative	67	6.6	10.9	10.0
Postoperative	55	16.7	35.2	38.9

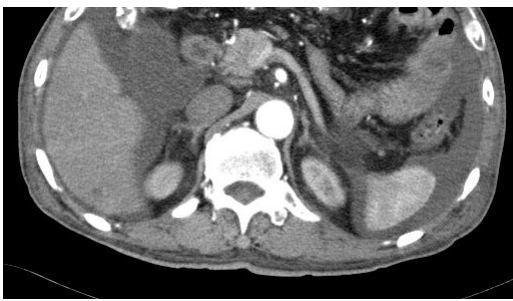
영술에서 소장의 연동운동이 전반적으로 감소되고 근위 공장 이하부의 valvulae conniventes가 소실되고 다발성 협착을 보였다. 전산화단층촬영술에서 공장의 근위부에서 회장까지 장벽이 전반적으로 두꺼워진 소견을 보였으나 점막은 정상적으로 조영되는 소견을 보였다.

**임상 경과 및 치료** 환자는 내원 후 저나트륨혈증에 대한 검사로 시행한 급속 부신피질자극호르몬 검사에서 부신피질기능저하증이 의심되어 스테로이드를 사

용하였고 허혈성 장염에 의한 단백소실성 장증후군으로 진단되어 대장전절제술과 소장일부절제술 및 회장루 조성술을 시행받았다. 수술소견상 대장 전체와 Treitz 인대하방 100~180 cm의 소장에 허혈성 변화가 관찰되었다 (Fig. 2). 환자는 수술 후 알부민이 3.4 g/dL까지 상승하였고 향후 스테로이드 사용 지속여부를 결정하기 위해 급속 부신피질자극호르몬 검사를 다시 시행한 결과 혈청 부신피질자극호르몬 55 pg/mL, 기저 코르티솔 16.7 µg/dL, 부신피질자극호르몬 250 µg 주사 후 30분 코르티솔 35.2 µg/dL, 60분 코르티솔 38.9 µg/dL로 정상 부신피질기능을 보여 스테로이드를 중단 후 퇴원하였다.

## 고 찰

일반적으로 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 기능에 대한 평가에는 혈청 총 코르티솔 농도를 이용한다 [4]. 그러나 혈청에 존재하는 코르티솔은 90% 이상이 대부분 코르티솔 결합 글로불린이나 일부 알부민 등과 같은 혈청단백과 결합된 형태로 존재하고 실제 세포내로 들어가 생물학적 활성을 나타내는 유리 형태의 코르티솔은 전체 코르티솔 중 일부분(5~10%)에 불과하다[3,5]. 따라서 코르티솔 결합 글로불린이 상당량



**Fig. 1.** Computed tomography of abdomen.  
Appearance of both adrenal glands was normal.



**Fig. 2.** Gross finding of resected bowel. Mucosal folds were lost in the small intestine 10~40 cm from proximal resection margin. Neither hemorrhage nor necrosis were found in the mucosal surface.

감소할 수 있는 과도한 이화상태의 중증질환이나 다른 이유로 혈청단백이 감소된 경우에는 혈청 총 코르티솔 농도의 측정은 부신피질기능의 평가에 있어 신뢰성이 높다고 하기가 힘들다[2]. 갑상선호르몬이나 테스토스테론의 경우에도 이와 마찬가지로 결합단백의 농도가 변화하는 상황에서 혈청 총 호르몬의 농도가 영향을 받는다는 사실이 잘 알려져 있다[6,7].

Hamrahian 등은 중환자실에서 치료를 받는 환자들에서 부신피질자극 호르몬 투여 전후의 혈청 총 코르티솔과 유리 코르티솔, 혈청 알부민을 측정한 결과 혈청 알부민 농도 2.5 g/dL를 기준으로 저단백혈증이 있는 군과 없는 군으로 나누었을 때 기저 혈청 총 코르티솔의 농도와 부신피질자극호르몬 투여 후 혈청 총 코르티솔의 농도는 저단백혈증이 있는 군에서 유의하게 낮은 결과를 보였고 급속 부신피질자극호르몬 검사에서 부신피질기능저하증의 진단기준을 충족시키는 사람의 비율도 더 높았다[2]. 반면 혈청 유리 코르티솔을 측정하였을 때는 부신피질자극호르몬 투여 전후로 이 양군간에 유의한 차이가 없었고 정상인과 비교하였을 때는 유의하게 높은 결과를 보였다. 이상에서 알 수 있는 것은 실제 중환자에서는 정상인보다 코르티솔 분비가 증가함에도 불구하고 동반된 저단백혈증이 있는 경우 혈청 총 코르티솔의 측정이 이러한 증가를 보여주지 못할 뿐 아니라 오히려 급속 부신피질자극호르몬 검사에서는 부신피질기능저하증으로 오인될 가능성이 있어 불필요한 스테로이드의 투여를 막기 위해서는 혈청 유리 코르티솔의 측정이 필요하다는 것이다.

현재 부신피질기능저하증의 진단에 가장 흔히 이용되는 진단법은 급속 부신피질자극호르몬 검사이다[1]. 합성 부신피질자극호르몬의 투여 전후로 혈청 총 코르티솔과 유리 코르티솔의 변화 정도를 비교한 Vogeser 등의 연구결과를 보면 혈청 유리 코르티솔이 혈청 총 코르티솔에 비해 증가 정도가 유의하게 높았고 부신피질자극호르몬 투여 후 유리 코르티솔과 단백결합 코르티솔 간의 비율도 유의하게 증가하였다[8]. 이것은 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 기능이 항진되어 코르티코이드의 분비가 증가되는 상황에서는 생물학적 활성을 지닌 유리 코르티솔의 비율이 증가하므로 혈청 총 코르티솔보다는 유리 코르티솔의 측정이 필요하다는 것

을 시사한다. 이 연구에서는 부신피질자극호르몬 투여가 코르티솔 결합 글로불린의 농도에는 큰 영향을 끼치지 못했다.

Le Roux 등이 대수술을 받은 환자를 대상으로 혈청 총 코르티솔과 코르티솔 결합 글로불린의 농도를 측정한 연구에서는 수술 후의 혈청 총 코르티솔의 증가보다는 혈청 총 코르티솔을 코르티솔 결합 글로불린의 농도로 나눈 값인 유리 코르티솔 지수(free cortisol index)의 증가 정도가 더 높았고 이것은 수술과 연관된 코르티솔 결합 글로불린의 농도감소로 설명할 수 있는 것으로 보았다[3]. 또 수술 후 부신피질기능저하의 증거가 없음에도 불구하고 혈청 총 코르티솔의 농도가 부신피질기능저하를 의심할 정도로 낮았던 군을 대상으로 하면 이 군에서 코르티솔 결합 글로불린의 농도가 다른 환자에 비해서 더 낮고 유리 코르티솔 지수를 구하면 다른 환자와 차이가 없는 것을 알 수 있었다. 이것은 수술과 같이 코르티솔 결합 글로불린의 농도를 크게 변화시킬 수 있는 상황에서는 임상적으로 혈청 유리 코르티솔의 농도를 구하기가 쉽지 않으므로 유리 코르티솔 지수가 그것을 대체하는 지표로 사용될 수 있음을 보여준다.

앞서 언급한 연구들은 중환자실이라든지 대수술을 받은 경우와 같이 급성기반응으로 인해 코르티솔 결합 글로불린이나 알부민이 감소되는 경우이다. 이외에도 신증후군이나 간경변 등 혈장단백이 감소할 수 있는 혼란 내과적 질환에서도 혈청 총 코르티솔의 측정과 연관되어 부신피질기능저하증의 진단이 영향을 받을 수 있는지가 관심의 대상이 된다. Brennan 등의 증례 보고를 보면 신증후군이 있는 53세 여자 환자에서 유전분증이 진단되었고 진단초기 부신피질기능저하증이 의심되어 급속 부신피질자극호르몬 검사를 시행 후 부신피질기능저하증으로 진단하고 스테로이드를 사용하였으나 증상의 호전이 없어 다시 시행한 급속 부신피질자극호르몬 검사에서 역시 혈청 총 코르티솔의 증가가 정상 이하였으나 코르티솔 결합 글로불린의 농도도 정상 이하였고 신기능이 감소하여 투석을 시행하게 된 후에는 급속 부신피질자극호르몬 검사결과와 코르티솔 결합 글로불린의 농도도 정상화되었다[9]. 이것은 신증후군에서 단백뇨로 인한 호르몬결합단백의 소

실 때문에 혈장 총 코르티솔의 감소를 보이나 요량이 감소하면서 코르티솔 결합 글로불린의 배설이 감소함에 따라 다시 급속 부신피질자극호르몬 검사에서 정상을 보일 수 있다는 것을 보여준다. Zietz 등이 간경변이 있는 남성을 대상으로 뇌하수체 전엽 기능을 평가한 연구에서 부신피질자극호르몬 분비호르몬 자극에 따른 코르티솔 반응의 결과만을 보면 가져치는 Child-Pugh분류에 따른 차이가 없었으나 부신피질자극호르몬 분비호르몬 자극 후의 혈청 총 코르티솔의 농도는 Child-Pugh class에 따라 유의한 차이를 보였[10]. 즉 Child-Pugh class가 진행할수록 부신피질자극호르몬 분비호르몬 자극검사에서 정상반응을 보이는 사람의 비율이 감소하였다. 이 연구에서는 혈장단백농도가 제시되어 있지 않아 판단하기 어려우나 간경변의 진행에 따른 혈장단백농도의 감소가 결과에 영향을 끼쳤을 가능성을 배제하기 어렵다.

혈청 유리 코르티솔의 측정은 현재까지 임상에서 쉽게 사용하기 힘든 상황이다. 앞서 언급한 여러 연구에서 혈청 유리 코르티솔은 18시간 정도의 equilibrium dialysis과정을 거쳐 나온 dialysate를 대상으로 방사면역검사법, chromatography 등의 방법을 이용하여 측정하였다[11]. 더 간편하게 immunoextraction을 이용한 방법이 소개되었으나 이 방법은 여과막에서의 단백농도 효과로 인한 artifact가능성이 있어 장기간의 equilibrium dialysis에 비해 신뢰성이 낮은 것으로 생각된다[8,12]. 혈청 유리 코르티솔의 직접적인 측정 외에 앞서 언급한 유리 코르티솔 지수와 같은 간접지표를 이용할 수 있으며 유리 코르티솔 지수의 경우 혈청 코르티솔 증가에 따라 비선형적인 증가를 보이는 혈청 유리 코르티솔 농도를 정확히 반영할 수 없으므로 이보다 더 정확한 비선형 식을 이용하여 유리 코르티솔의 지표로 사용할 수 있다. 임상적으로 혈청 유리 코르티솔의 활용이 증가하기 위해서는 더 간편하고 정확한 측정방법 및 간접지표가 개발되어야 할 것으로 생각된다.

이 증례에서 생각해 보아야 할 것은 환자가 내원 당시 저단백혈증으로 인해 낮은 혈청 총 코르티솔 농도를 보였다 하더라도 실제로 중환에서 있을 수 있는 상대적 부신피질기능저하가 동반되지 않았는가 하는 점이다. 만약에 이 환자에서 혈청 유리 코르티솔이나 코

르티솔 결합 글로불린 농도가 측정되었다면 비교적 정확한 판정이 가능하나[2,3], 이 증례에서는 그렇지 않았으므로 환자의 스테로이드에 대한 임상적 반응으로 미루어 짐작할 수밖에 없다. 주로 패혈증 속 환자들을 대상으로 이루어진 급속 부신피질자극호르몬 검사나 혈청 총 코르티솔 농도검사의 효용성에 대한 연구 결과를 보면 일부에서 이들 검사결과가 스테로이드 치료에 대한 반응을 예측하는 데 있어 도움이 된다는 보고들이 있다[13,14]. 그 반면에 상대적 부신피질기능저하가 의심되는 상황에서는 급속 부신피질자극호르몬 검사나 기저 혈청 코르티솔 농도가 스테로이드 투여 여부를 결정하는 데 있어 반드시 필요치는 않다는 견해도 있다[15]. 더군다나 이런 검사를 시행한다 하더라도 그 결과를 정확히 해석하기가 힘들기 때문에 이런 상황에서는 스테로이드 투여 후의 즉각적인 호전여부를 살피는 것이 진단의 단서가 될 수 있다[15]. 이 증례는 패혈증 속은 아니기 때문에 앞서 언급한 연구 결과를 그대로 적용하는 데 무리가 있지만 심한 체액소실로 전반적인 상태가 악화된 경우였으므로 상대적 부신피질기능저하가 의심되는 상황이었기 때문에 급속 부신피질자극호르몬 검사결과가 스테로이드 사용 여부 결정에 있어 결정적인 역할을 한다고 하기는 힘들다. 이 환자에서는 스테로이드 사용 이후에도 임상적으로 눈에 띄는 호전이 없었던 것으로 보아 임상적인 반응의 결과로 판단하자면 부신피질기능저하의 가능성은 낮다고 볼 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

부신피질기능저하증의 진단에는 급속 부신피질자극호르몬 검사가 가장 널리 사용되며 이 검사는 혈청 총 코르티솔을 측정한다. 혈청 코르티솔은 대부분 코르티솔 결합 글로불린이나 알부민 등의 단백질에 결합되어 있으므로 이러한 혈장단백 농도에 변화가 오는 상황에서는 진단에 영향을 줄 수 있다. 저자들은 허혈성 장질환으로 인한 단백소실성 장 증후군이 발생한 환자에서 부신피질자극호르몬에 대해 부적절한 코르티솔 반응을 보였으나 수술 후 혈장단백이 정상화된 후 혈청 코르티솔도 정상화된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Wolfgang Oelkers: *Adrenal Insufficiency*. *N Engl J Med* 335:1206-1212, 1996
2. Amir H. Hamrahian, Tawakalitu S. Oseni, Baha M. Arafah: *Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients*. *N Engl J Med* 350: 1629-38, 2004
3. Le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillon WS, Jones J, Alagband-Zadeh J: *Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery*. *J Clin Endocrinol Metab* 88(5):2045-8, 2003
4. Dhillon WS, Kong WM, Le Roux CW, Alagband-Zadeh J, Jones J, Carter G, Mendoza N, Meeran K, O'Shea D: *Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. *Eur J Endocrinol* 146(2):231-5, 2002
5. Yamamoto M, Ariyoshi Y, Matsui N: *The serum concentrations of unbound, transcortin bound and albumin bound cortisol in patients with dysproteinemia*.
6. Wilke TJ, Utley DJ: *Total testosterone, free-androgen index, calculated free testosterone, and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise-normal women with altered binding of sex-hormone-binding globulin*. *Clin Chem* 33(8):1372-5, 1987
7. Hashimoto T, Kawai K, Nishibu M, Fujita S, Horita H: *Clinical evaluation of accuracy in determining serum free thyroxine and free triiodothyronine in patients with non-thyroidal illness: immunoglobulin effect on T3/TBG ratio and T4/TBG ratio*. *Endocrinol Jpn* 38(6):633-9, 1991
8. Michael Vogesera, Josef Briegelb, Reinhart Zachoval: *Dialyzable Free Cortisol after Stimulation with Synacthen*. *Clinical Biochemistry* 35: 539-543, 2002
9. Aoife Brennan, Kieran A. O' Connor, William D. Plant, Domhnaill J. O' Halloran: *Nephrotic syndrome: cause of an abnormal response to the rapid ACTH stimulation test*. *Nephrol Dial Transplant* 19:477-478, 2004
10. Bettina Zietza, Guntram Locka, Barbara Placha, Wolfgang Drobnikb, Johannes Grossmann, Jürgen Scho"lmerich and Rainer Hans Strauba: *Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15:495-501, 2003
11. Reinard T, Jacobsen HJ: *An inexpensive small volume equilibrium dialysis system for protein-ligand binding assays*. *Anal Biochem* 176: 157-160, 1989
12. Clerico A, Del Chicca MG, Zucchelli G, Bartolomei C, Riccioni N: *Free-cortisol assay by immuno-extraction: comparison with an equilibrium dialysis procedure*. *Clin Chem* 28(6):1343-5, 1982
13. Djillali Annane, Véronique Sébille, Claire Charpentier, Pierre-Edouard Bollaert, Bruno François, Jean- Michel Korach, Gilles Capellier, Yves Cohen, Elie Azoulay, Gilles Troché, Philippe Chaumet-Riffaut, Eric Bellissant: *Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock*. *JAMA* 288:862-871, 2002
14. Marik PE, Zaloga GP: *Adrenal insufficiency during septic shock*. *Crit Care Med* 31:141-5, 2003
15. Beishuizen A, Thijs LG: *Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 15(4):513-31, 2001