

전이성 전립선암에 의한 이소성 부신피질자극호르몬 증후군 1예

김은기 · 박수현 · 안화영 · 강아름 · 박효진¹ · 박소연^{1,2} · 이상은³ · 장학철 · 김성연 · 박영주

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원 병리과¹, 서울대학교 의과대학 병리학교실², 분당서울대학교병원 비뇨기과³

A Case of Ectopic ACTH Syndrome Associated with Metastatic Prostate Cancer

Eun Ky Kim, Soo Heon Kwak, Hwa Young Ahn, Ah Reum Khang, Hyo Jin Park¹, So Yeon Park^{1,2}, Sang Eun Lee³, Hak Chul Jang, Seong Yeon Kim, Young Joo Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; Department Pathology¹, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; Department Pathology², Seoul National University College of Medicine, Seoul; Department of Urology³, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) syndrome is mostly associated with neuroendocrine tumors and small cell carcinoma of the lung. This syndrome of prostate cancer is rare and has been reported in only a few cases. We report a patient with ectopic ACTH production associated with metastatic prostate cancer. A 70-year-old patient with metastatic prostate cancer was admitted to our hospital with septic shock. He had a history of hormonal therapy and transurethral prostatectomy. Adrenocortical function was checked due to consistent fever and poor general condition, which revealed markedly increased levels of basal plasma ACTH and serum cortisol. The patient did not present typical signs of the Cushing's syndrome, however, hypokalemia and a history of hypertension were found. He died in days as a result of multi-organ failure. On pathology, the prostatectomy specimen showed a tumor composed of mixed populations of adenocarcinoma and small cell carcinoma. The tumor cells in the small cell component were positive for chromogranin and ACTH. Although neuroendocrine differentiation in prostate cancer is rare, ectopic ACTH production should be considered in patients with prostate cancer as well as in clinical features of ACTH hypersecretion. (*Endocrinol Metab* 27:237-243, 2012)

Key Words: Ectopic adrenocorticotrophic hormone, Neuroendocrine tumors, Prostate cancer

서 론

이소성 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 증후군은 전체 내인성 쿠싱증후군의 10% 내외를 차지한다[1-3]. ACTH 분비와 관련된 비뇌하수체 종양에는 호흡기 및 소화기계 신경내분비종(5-40%), 폐소세포암(3.3-50%), 갑상선 수질암(2-8%), 그리고 갈색세포종(2.5-25%) 등이 있으며[2-4] 전립선암과 연관된 증례는 매우 드물게 보고된 바 있다[4-10]. 저자들은 장기간의 호르몬 치료에도 골, 폐, 간, 췌장 및 부신 등으로 급격한 진행을 보인 다발성 전이성 전립선암 환자에서 혈중 ACTH와 코르티솔의 상승을 발견

하여 전립선암의 이소성 ACTH 분비를 진단하였기에, 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 70세, 남자

주소: 기침, 객담, 호흡곤란 및 의식 저하

현병력: 내원 3일 전부터 기침, 객담, 전신위약감을 보이던 중 내원 당일 오전 호흡곤란을 호소하면서 빈호흡 및 의식 저하의 소견을 보여 외부 병원 응급실을 방문하였으며, 기관 내 삽관을 시행 받은 후

Received: 29 August 2011, Accepted: 4 October 2011

Corresponding author: Young Joo Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-4183, Fax: +82-2-764-2199, E-mail: yjparkmd@snu.ac.kr

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.

본원 응급실에 내원하였다. 환자는 4년 전 전립선비대증에 대한 검사로 시행한 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA)의 상승 소견을 보여 전립선 조직검사 및 복부 전산화단층촬영 후 전립선암의 골전이로 진단받았다. 이에 수술적 치료 없이 goserelin, bicalutamide로 호르몬 치료를 받던 중 전립선암의 진행과 배뇨 장애의 악화로 6주 전 본원 비뇨기과에 방문하였다. 전립선 자기공명영상 및 골 스캔에서 전립선암의 정낭 침범 및 다발성 골전이가 관찰되었고, 흉부 전산화단층촬영에서는 폐와 간의 전이가 발견되었다(Fig. 1A, B). 배뇨장애에 대한 증상 완화를 위하여 경요도전립선절제술(transurethral prostatectomy)을 받았으며, 당시 지속적인 혈압의 상승이 관찰되어 고혈압으로 진단받고 amlodipine을 1일 10 mg 복용하기 시작하였다. 수술 후 합병증 없이 경과 관찰 중 4주 전부터 좌하지의 근력 저하가 심해짐을 호소하였다. 당시 신체검진에서 우/좌 하지 근력이 각각 grade 4+/4-로 확인되어 시행한 척추 자기공명영상에서 제9흉추 앞전이 병변의 경막의 침범 및 척수 압박 소견(Fig. 1C)이 나타나 해당 부위에 대하여 2주간 총 36 Gy의 고식적 척추 방사선 치료를 받았다. 함께 시행한 복부 전산화단층촬영에서는 새로 양측 부신 및 췌장에 전이가 의심되는 병변이 발견되었다(Fig. 1D).

척수 압박 증후군의 치료를 위하여 덱사메타손(dexamethasone)

을 5일간 6시간마다 4 mg, 이후 5일간은 6시간마다 2 mg 투여 받았으며, 당시 혈당이 상승하여 스테로이드 투여에 따른 고혈당으로 진단받고 인슐린을 투여 받았으나 덱사메타손 치료가 종료된 후에는 점차 인슐린 요구량이 감소하여 매 식전 인슐린글루리신(insulin glulisine) 6단위, 취침 전 인슐린글라진(insulin glargine) 16단위를 투여 중이었다.

과거력: 전립선암 치료 도중 진단받은 고혈압과 당뇨병 이외에 다른 병력은 없었다.

가족력: 부모, 형제자매 중 특이 병력을 가진 사람은 없었다.

신체검진 소견: 내원 당시의 혈압은 78/40 mmHg이었으며 체온이 38.3°C로 상승되어 있었다. 기관내관을 통해 10 L/min의 산소를 공급하는 상태에서 맥박산소측정기(pulse oximeter)로 측정된 산소포화도는 76%로, 즉시 기계적 환기를 시작하였다. 환자의 활력 징후를 안정시킨 후 측정 시 신장 168 cm, 체중 72.6 kg으로 지난 3년간의 체중변화는 알 수 없었으나 6주 전과 비교하여 1.5 kg 정도의 체중 감소가 있었다. 양측 하폐야에서 거친 수포음이 청진되었으며, 경도의 양하지부종이 관찰되었다. 복부검진에서는 특이 소견 없었으며, 복부압통 및 늑척추각압통은 환자의 의식 저하로 명확히 평가할 수 없었다.

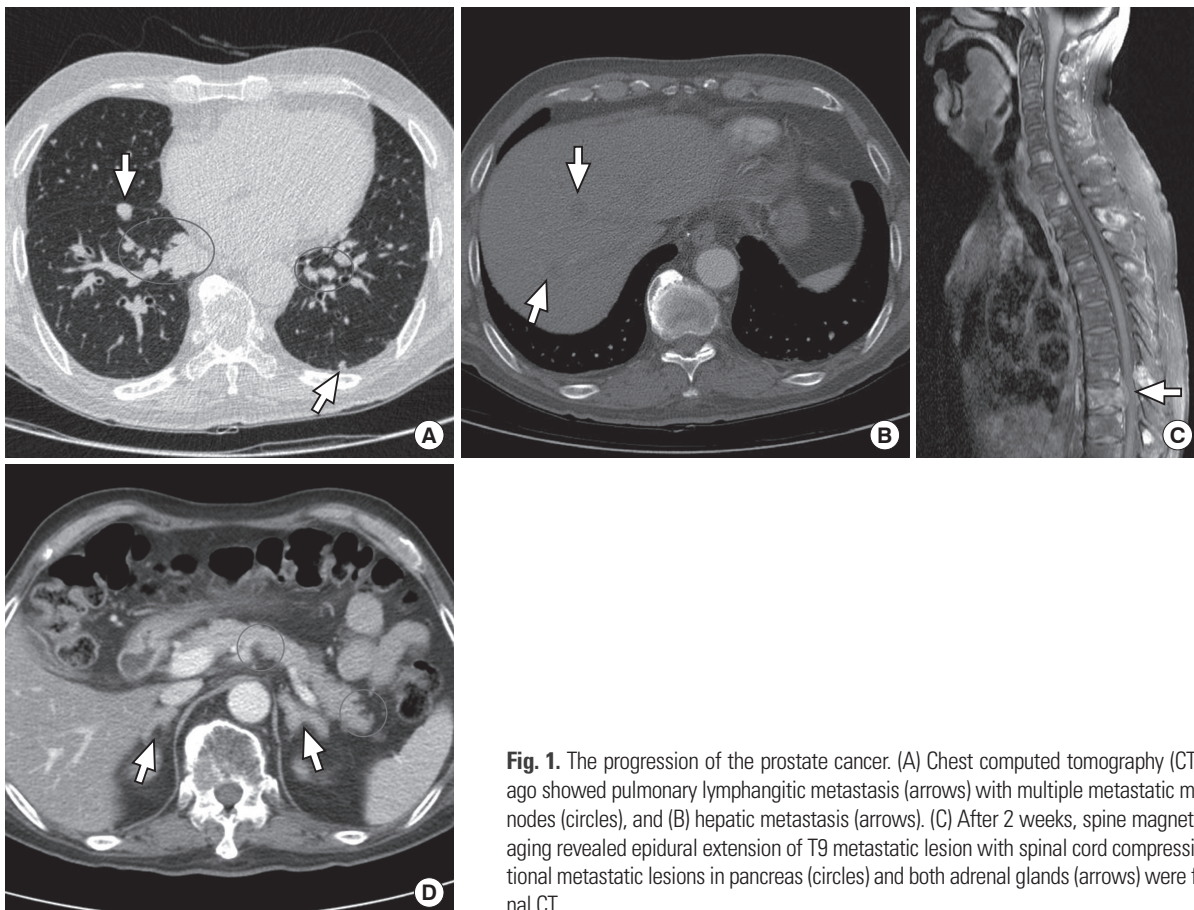


Fig. 1. The progression of the prostate cancer. (A) Chest computed tomography (CT) taken 6 weeks ago showed pulmonary lymphangitic metastasis (arrows) with multiple metastatic mediastinal lymph nodes (circles), and (B) hepatic metastasis (arrows). (C) After 2 weeks, spine magnetic resonance imaging revealed epidural extension of T9 metastatic lesion with spinal cord compression, and (D) additional metastatic lesions in pancreas (circles) and both adrenal glands (arrows) were found in abdominal CT.

검사 소견: 일반혈액검사(complete blood cell count)에서 백혈구 $8,800 \times 10^3/\mu\text{L}$ (호중구, 94.6%), 혈색소 99 g/dL, 적혈구 용적률 29.5%, 혈소판 $105 \times 10^3/\mu\text{L}$ 였고 C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)은 14 mg/dL로 상승되어 있었다. 혈액응고검사는 정상이었으며 D-dimer 3.49 $\mu\text{g/mL}$ 로 측정되었다. 혈청 전해질검사는 나트륨 139 mmol/L, 칼륨 3.2 mmol/L, 염소 104 mmol/L로 저칼륨혈증의 소견을 보였다. 간기능검사에서 콜레스테롤 85 mg/dL, 빌리루빈 0.8 mg/dL, 총 단백 4.2 g/dL, 알부민 2.2 g/dL, 아스파르트산아미노전이효소 69 IU/L, 알라닌아미노전이효소 58 IU/L, 알칼리인산분해효소 130 IU/L로 현저한 저콜레스테롤혈증, 저단백 및 저알부민혈증이 있었다. 혈중 요소질소 28 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.01 mg/dL, 무작위 혈당 86 mg/dL로 측정되었다. 혈청 PSA는 4.380 ng/mL로 4주 전 2.324 ng/mL와 비교하여 상승되어 있었다.

영상의학적 소견: 단순 흉부 방사선촬영에서 광범한 음영의 증가(increased opacity)를 보였으며(Fig. 2A), 흉부 전산화단층촬영에서 폐 전반의 경화(consolidation), 간유리음영(ground glass opacity), 공기-기관지조영(air-bronchogram) 및 다발성 종격동 림프종대, 양측성 흉수 소견이 관찰되었다(Fig. 2B). 폐혈전색전증의 소견은 없었다.

치료 및 경과: 상기의 소견들을 종합하여 폐렴에 따른 패혈성 쇼크로 진단하였으며, 기계적 환기를 유지하면서 확인한 동맥혈산소 분압(arterial oxygen pressure, PaO_2)과 흡입산소농도(fraction of inspired oxygen, FiO_2)의 비가 135 mmHg로 200 mmHg 미만의 값을 보여 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)에도 합당하였다[11]. 중환자실에서 기계적 환기 및 norepinephrine 정맥주입을 유지하면서 항생제로 piperacillin/tazobactam과 levofloxacin을 투여하기 시작하였다. 경기관흡인법(transtracheal aspiration)으로 얻은 호흡기 검체 및 혈액을 배양한 결과 호흡기 검체에서는 모든 약제에 감수성이 있는 *Pseudomonas aeruginosa*가

동정되었으며 혈액에서는 균이 자라지 않았다. 이에 투여 중인 항생제를 유지하면서 혈압 및 CRP는 호전 추세를 보여 6일 동안 norepinephrine을 16 $\mu\text{g/min}$ 에서 2 $\mu\text{g/min}$ 까지 단계적으로 감량하였으며, CRP는 최고 23.29 mg/dL에서 11.79 mg/dL까지 감소하였다. 그러나 0.6 이상의 높은 FiO_2 및 39°C 이상의 고열은 호전없이 지속되어 반복적으로 배양검사를 하면서, 4주 전 시행한 복부 전산화단층촬영에서 양측 부신의 전이가 의심되는 상황으로 부신기능저하증이 동반되었을 가능성을 고려하여 제7병일에 부신피질기능검사를 시행하였다. 오후 4시경 측정한 혈장 기저 ACTH 31,500 (10-60) pg/mL, 혈청 기저 코르티솔 87.8 (5-25) $\mu\text{g/dL}$ 로 ACTH 및 코르티솔 모두 매우 상승되어 있었으며, 익일 정오에 재측정한 혈장 ACTH 농도 또한 4,110 pg/mL로 상승된 소견을 보였다. 이에 다른 기저 호르몬검사를 시행한 결과 성장호르몬(growth hormone) < 0.05 ng/mL, 인슐린 유사성장인자(insulin-like growth factor-1) 33.1 (71-290) ng/mL, 프로락틴(prolactin) 36.3 (3.1-16.5) ng/mL, T3R 40 (60-195) ng/dL, 유리T4 1.55 (0.78-1.94) ng/dL, 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone) 0.12 (0.4-4.0) $\mu\text{IU/mL}$ 이었다. 환자의 신체검진상 월상안(moon face), 물소혹(buffalo hump), 복부선(abdominal striae) 등 쿠싱증후군을 의심할 만한 외형적 특징이나 과다색소침착(hyperpigmentation)의 소견은 없었으나, 내원 당시의 저칼륨혈증 및 매우 상승되어 있는 혈장 ACTH로 전립선암에 의한 이소성 ACTH 분비를 의심하였다. 그러나 확진하기 위해 필요한 터키안(sella) 자기공명영상 및 하주체정맥동채혈검사(inferior petrosal sinus sampling, IPSS)는 환자의 전신상태를 고려할 때 시행할 수 없었으며, 전립선암 수술 조직에서 면역조직화학검사를 시행하여 ACTH이 발현되면 이소성 ACTH 분비 증양을 진단할 수 있으므로[3] 결과에 따라 치료를 진행하고자 계획하였다. 갑상선호르몬의 이상소견에 대하여는 심각한 전신 질환에 따른 변화로 판단하여 특별한 투약은 하지 않았다.

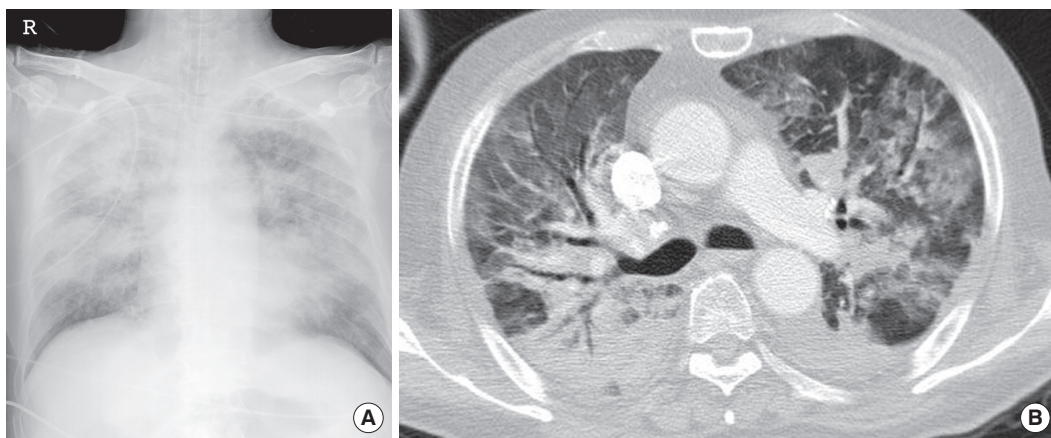


Fig. 2. Imaging studies at the emergency room. (A) Chest X-ray shows bilateral increased opacity. (B) Chest computed tomography reveals diffuse consolidation, ground-glass opacity and air-bronchogram at both lungs with increased size of mediastinal lymph nodes. Small amount of pleural effusion (bilateral) is shown. There was no evidence of pulmonary thromboembolism.

한편 제6병일에 접수한 호흡기 검체 및 혈액배양 1쌍에서는 penicillin, ampicillin, ciprofloxacin에 저항성이 있는 *Enterococcus faecium*이 동정되어 감염내과와 상의 후 cefepime, amikacin 및 levofloxacin의 3제 병용 투여로 항생제를 변경하였다. 그러나 이후의 배양검사상 호흡기 검체에서는 지속적으로 같은 균이 동정되었으며, 환자는 폐렴에 의한 ARDS의 급격한 진행 및 이에 따른 다발성 장기 부전으로 제11병일에 사망하였다.

병리 소견: 수술 검체의 병리검사 결과는 선암(adenocarcinoma)으로 종양이 전립선 총 부피의 80%를 차지하였고, Gleason score가 8 (3 + 5)/10로 매우 높은 악성도를 보였다. 전립선암의 이소성 ACTH 분비를 의심하여 다시 검토한 결과 선암 이외에 일부 소세포암이 혼재되어 있는 것이 확인되었다(Fig. 3A). 면역조직화학검사 결과 소세포암의 부분에서 신경내분비 표지자인 chromogranin이 전체적으로 발현되며(Fig. 3B), 일부 세포에서는 ACTH가 발현되는 반면(Fig. 3C), 전립선암의 표지자인 PSA는 발현되지 않는 것이 관찰되었다(Fig. 3D).

고 찰

본 증례는 급격히 진행되는 다발성 전이성 전립선암 환자에서 이소성 ACTH 분비가 발견된 매우 드문 경우로, 1992년 di Sant'Agnese [12]는 1955년부터 1991년까지의 혈중 ACTH가 상승한 신경내분비성 전립선암 환자 7예의 보고들을 정리한 바 있는데, 이후로도 전 세계적으로 보고된 예가 적으며[4-10] 아직까지 우리나라에는 보고된 바가 없다.

이소성 ACTH 분비는 여러 신경내분비 종양과 연관이 있는데, 기관지 카르시노이드(carcinoid) 및 폐소세포암이 대부분이며[2-4] 전 세계적으로 보고된 이소성 ACTH 분비 전립선암의 증례는 다음과 같은 정도이다(Table 1). 전립선암의 발생이 우리나라 남성 전체 암 발생 순위에서 5위(2008년 기준 총 6,471명, 전체 암 발생의 7%) [13], 전 세계적으로는 2위임(2008년 기준 총 914,000명) [14]을 고려하면 이소성 ACTH 분비 전립선암은 매우 드문 질환임을 알 수 있다.

악성종양에서의 이소성 ACTH 분비에 따른 쿠싱증후군의 증상 및 발현의 속도는 부분적으로 기저 종양의 악성도와 관계가 있다[7].

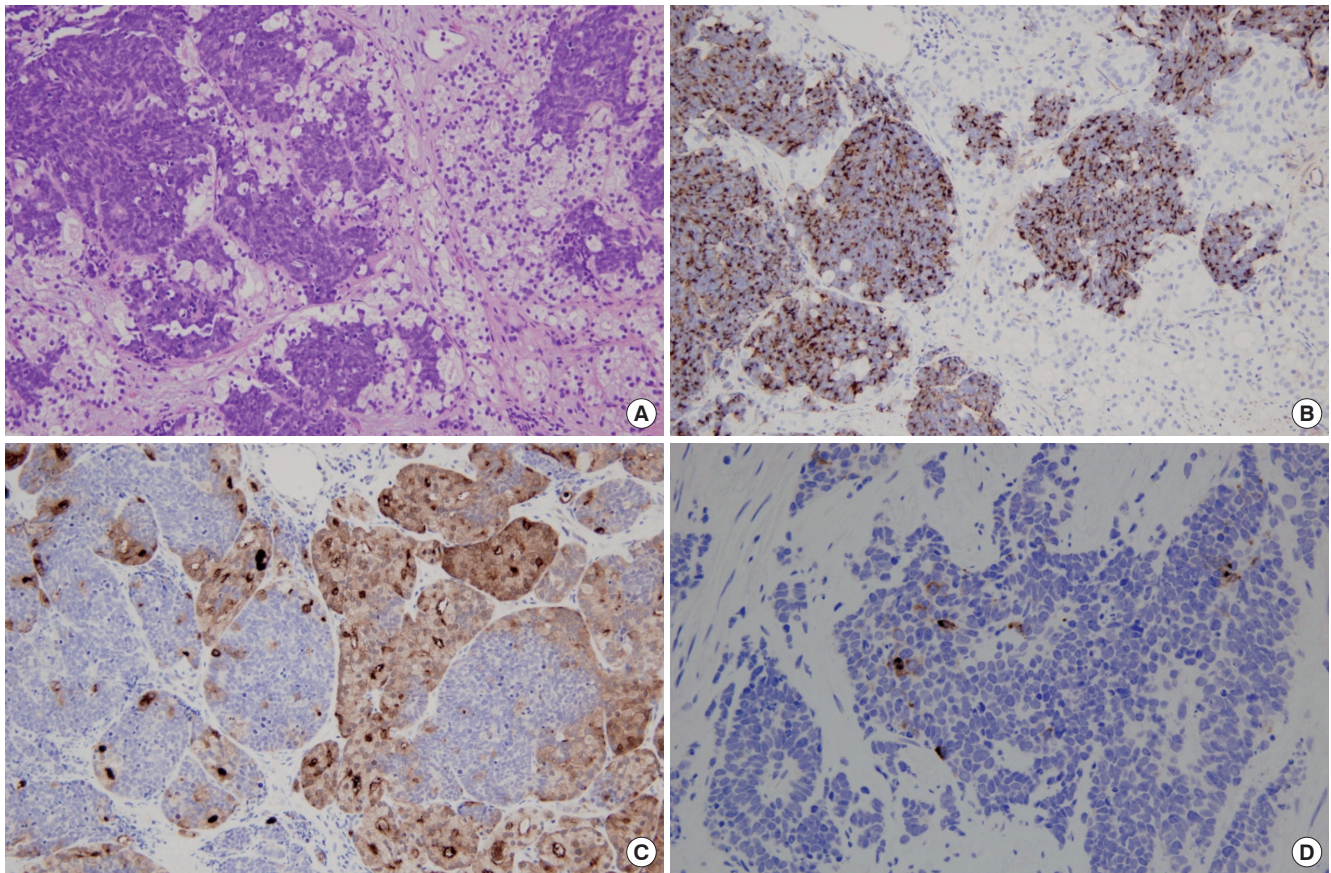


Fig. 3. Histologic and immunohistochemical features. (A) The tumor is composed of mixed populations of small cells (small cell carcinoma component) and gland-forming clear cells (adenocarcinoma component) (H&E stain, $\times 200$). (B) Chromogranin is expressed in the small cell carcinoma component, not in the adenocarcinoma component (immunohistochemistry, $\times 200$). (C) In contrast, expression of prostate-specific antigen is confined to the adenocarcinoma component (immunohistochemistry, $\times 200$). (D) A few tumor cells in small cell carcinoma component are reactive to adrenocorticotrophic hormone (immunohistochemistry, $\times 400$).

기관지 카르시노이드와 같이 서서히 자라는 종양은 대개 전형적인 쿠싱증후군의 증상을 나타내는 반면, 폐소세포암과 같이 공격적인 종양에서는 임상적으로 피부의 과다색소침착, 부종, 저칼륨혈증 등이 우세하게 나타난다[1,3]. 따라서 전자의 경우 주로 전형적인 쿠싱증후군의 감별 진단 과정에서 악성종양이 발견되는 경우가 대부분이나[1-3,15], 후자와 같이 급격하게 진행되는 악성종양에 동반된 이소성 ACTH 증후군은 오히려 ACTH 과다분비에 의한 고코르티솔혈증 상태를 발견하는 것이 어려운 경우가 흔하다. 그러므로 급속도로 진행되는 악성종양에서 다른 이유로 설명할 수 없는 과다색소침착, 부종, 저칼륨혈증 등이 나타나면 감별 진단 시 드물더라도 종양의 이소성 ACTH 분비 여부의 확인을 고려하여야 할 것이다. 그간 보고된 전립선암과 연관된 증례에서도 부종, 고혈당, 저칼륨혈증 등의 증상이 동반되어 있었음을 확인할 수 있다[4-10] (Table 1).

본 증례의 환자에서는 고혈압은 있었으나 과다색소침착은 없었으며, 정도의 하지부종은 응급실 내원 당시 저알부민혈증에 따른 것일 가능성을 우선적으로 생각하였다. 저칼륨혈증 또한 4주 전부터 인슐린 치료를 받으면서 나타나 과량의 인슐린 투여에 따른 혈중 칼륨 농도의 저하일 가능성을 고려하였으나[16], 해당 기간 동안 경구 및 정주로 반복적인 칼륨 보충을 했음에도 2.5-3.2 mmol/L의 낮은 수

치를 보인 것과 환자의 급격한 진행 경과를 고려하면 하지부종 및 저칼륨혈증 모두 이소성 ACTH 증후군과 연관될 가능성도 충분히 있다고 사료된다. 혈장 ACTH와 혈청 코르티솔의 수치가 상당히 높은 것에 비하여 증상이 뚜렷하지 않았던 점에 대해서는, 암이 최근 수 개월 내에 매우 빠른 속도로 진행하면서 ACTH를 분비하는 신경내분비세포 분화 소세포암은 비교적 최근에 발생하였을 가능성을 생각해볼 수 있겠다.

이소성 ACTH 증후군은 고코르티솔혈증 등에 의하여 종종 면역저하의 원인이 되는데[17], 본 증례의 환자 또한 *Pseudomonas*, *Enterococcus* 폐렴에 의한 패혈성 쇼크가 발생하여 항생제의 투여에도 호전되지 않고 다발성 장기부전으로 급격히 진행된 점은 이러한 면역저하 상태와 연관되어 있을 가능성이 있다.

이소성 ACTH가 의심되면 먼저 혈장 기저 ACTH를 측정하여 볼 수 있는데, 15 pg/mL 이상일 경우 거의 대부분의 경우 ACTH 의존성 쿠싱증후군이므로 이에 해당하는 또 다른 질환인 쿠싱병과의 감별을 위해 고용량 덱사메타손 억제검사를 시행하며, 가능하면 터키안 자기공명영상, IPSS 등 다른 검사방법을 추가적으로 시행하는 것이 바람직하나[1,2], 수술 혹은 조직검사로 얻은 종양 조직에서 ACTH의 염색을 확인한다면 바로 진단하는 것도 가능하다[3]. 이소성 ACTH

Table 1. Case reports of ectopic ACTH syndrome in prostate cancer

	Haukaas et al. [5]	Kataoka et al. [6]	Alwani et al. [7]	Lovern et al. [8]	Newmark et al. [9]
Age at Dx. of cancer	74	78	62	66	53
Cancer type	M/D ADC	M/D ADC	-*	ADC	ADC
Metastasis	Bone (multiple)	No	Bone, lung, liver,	Bone, liver,	Bone, lung, liver
				intra-abdomen	intra-abdomen
Tx. of cancer	High-dose estrogen	Maximal androgen blockade Tx. for 1 yr	-*	TUR-P Diethylstilbestrol for 4 yr	TUR-P with bilat orchiectomy, chlorotrianisene
Time to Dx. of EAS	7 wk	4 yr	Initial presentation*	5 yr	4 yr
Features of EAS	Edema, hyperglycemia, hypokalemia	Leg edema, HTN, hyperglycemia, hypokalemia	Edema, HTN, hyperpigmentation, hypokalemia	Leg edema, HTN, hyperglycemia, truncal obesity, discoloration	Facial plethora, hyperglycemia, hypokalemia
ACTH (pg/mL)	422.7	181	654.5	1,188	1,590
Cortisol (μg/dL)	54.4	66.8	91.6	144	64
Tx. of EAS	Metopiron	Metyrapone, steroid	Bilat. adrenalectomy	Bilat. adrenalectomy	Metyrapone, steroid
Effect of Tx.	No	No	Yes	Yes	No
Time to death	60 day	20 day	3 wk	10 wk	8 day
Cause of death	Sepsis → MOF	Pneumonia	Sepsis → MOF	Cancer progression [†]	Respiratory failure [‡]
Histology	ADC + small cell	ADC + fused glands	Small cell carcinoma	-	undifferentiated
IHC staining	PSA (-), CGA (+), NSE (+) [§]	PSA (-), ACTH (+), CGA (+), NSE (+)	PSA (+), ACTH (+), CD56 (+)	ACTH (+)	ACTH (+)

*The patient was diagnosed as prostate cancer through his autopsy; [†]The hepatic metastasis was progressed rapidly, resulted in fulminant hepatic failure; [‡]The reason of acute respiratory failure was unknown. The patient died in spite of management for pneumonia, acute heart failure, and pulmonary thromboembolism;

[§]The result is only seen in the small cell carcinoma component (PSA was expressed in the adenocarcinoma component); ^{||}The result is from autopsy specimen. In the initial diagnostic biopsy tissue, the IHC staining result was PSA (+), NSE (-).

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; ADC, adenocarcinoma; Bilat., bilateral; CGA, chromogranin A; Dx, diagnosis; EAS, ectopic ACTH syndrome; HTN, hypertension; IHC, immunohistochemistry; M/D, moderately differentiated; MOF, multi-organ failure; NSE, neuron specific enolase; PSA, prostate specific antigen; TUR-P, transurethral prostatectomy; Tx, treatment.

증후군에서 신경내분비성 종양 조직의 ACTH 염색 정도는 중등도이며 악성의 범위와 ACTH에 대한 면역반응 정도는 음의 상관관계를 보인다. 이러한 현상에 대해 악성도가 높은 종양은 급격히 ACTH를 분비하여, 현재의 가능한 염색 기법으로 확인하기에 저장된 양이 부족한 상태일 것으로 설명할 수 있다. 또한 이러한 종양에서는 ACTH의 여러 전구물질 형태로 분비되기도 하므로, 이소성 ACTH 분비 조직에서 ACTH의 면역조직화학검사 결과가 음성으로 나오는 또 다른 이유로 들 수 있다[7]. 본 증례에서도 혈장 ACTH 농도는 매우 높았으나 ACTH 면역염색에 양성을 보인 세포는 그 수가 많지 않았는데, 이는 환자의 전립선암의 악성도가 높고 상기에 언급한 바와 같이 급격히 ACTH를 분비하였기 때문일 것으로 설명할 수 있으며 신경내분비 표지자인 chromogranin이 양성인 반면 PSA가 음성인 결과는 해당 전립선암의 소세포암 부분이 이소성 ACTH 분비 종양의 특징인 신경내분비적 성격을 가짐을 보여준다. 그러므로 이소성 ACTH 분비가 의심되는 악성종양 환자에서는 종양 조직 내에 소세포암 형태로 신경내분비적 분화를 보이는 부분이 있는지를 면밀히 검사하고, ACTH 또는 전구물질의 염색 및 신경내분비 표지자 염색 소견, 혈중 호르몬 농도를 상대적으로 해석하여 진단하는 것이 중요하다.

이소성 ACTH 증후군의 일차 치료는 원발종양의 외과적 절제이다. 종양의 절제가 불가능할 경우 고코르티솔혈증은 ketoconazole, metyrapone 등의 항아드레날린성 약물(adrenolytic agents), 도파민 작용제(dopamine agonists), 소마토스타틴 유사체(somatostatin analogues) 등의 신경조절물질 또는 mifepristone 등의 글루코코르티코이드 수용체 차단제로 조절하거나 양측 부신절제술로 정상 코르티솔 농도를 이루도록 할 수 있다[1-3]. 본 증례에서는 이소성 ACTH 분비가 확인된 직후 전립선암의 진행과 이에 따른 급성 합병증으로 환자가 사망하여 이에 대한 치료를 시행하지 못하였다.

현재까지 진행된 전립선암의 주된 치료법은 안드로겐 박탈치료(androgen deprivation therapy)이다. 그러나 대부분의 종양은 호르몬 치료에 결국 불응하게 된다[18]. 이전 연구들에 따르면, 장기간의 안드로겐 박탈치료는 신경내분비 세포의 과증식을 향상시킨다고 보고하였다. 전립선암의 신경내분비 분화는 앞서 설명한대로 종양의 진행 및 불량한 예후와 연관되어 있다. Taplin 등[19]은 호르몬 불응성 전립선암에서 chromogranin의 혈청 농도와 생존 기간은 음의 상관관계가 있음을 보고하였으며, 최근의 연구들은 신경내분비 분화가 호르몬 불응성 전립선암의 진행에 역할을 할 것으로 제안하고 있다[18,20]. 전립선의 신경내분비 세포는 안드로겐 수용체가 결핍되어 있어 안드로겐 박탈 치료에 불응성을 보이며, 자가분비(autocrine) 및 측분비(paracrine)를 통해 전립선암의 성장 및 증식에 역할을 할 것이라는 내용이다. 또한, 악성 신경내분비 세포에서 세포자멸(apoptosis)에의 저항 및 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)와 같은 혈관 신생 촉진인자의 발현이 관찰된 바 있다[20]. 증례의 환자에서도 이러한 설명이 가능한데, 전이성 전립선암으로 3년

간 호르몬 치료를 받은 후 전립선암에 국소적 신경내분비 분화를 보이는 소세포암이 발생하고, 이것이 전립선암과 함께 급격히 진행하면서 ACTH를 분비하면서 암이 더욱 빠르게 진행하도록 유도하였을 가능성을 고려해볼 수 있다. 이러한 빠른 진행으로 인하여 환자에서 전형적인 쿠싱증후군의 임상상이 나타나지 않았을 것으로 유추된다.

결론적으로 급격히 진행되는 전립선암 환자에서, 드물기는 하나 동반될 수 있는 이소성 ACTH 증후군을 적절히 진단하여 치료하는 것은 환자의 전립선암의 진행 속도를 완화하고 면역 억제에 의한 합병증의 발생을 예방하여, 예후를 향상시키는 데에 매우 중요하다고 할 수 있다.

요 약

이소성 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 분비는 주로 신경내분비종양, 폐소세포암과 연관되나 드물게 전립선암과 연관되어 불량한 예후를 보인다고 보고된다. 저자들은 전이성 전립선암 환자에서의 이소성 ACTH 분비를 발견하였다. 3년간의 호르몬 치료에도 진행한 전이성 전립선암으로 고식적 전립선 수술을 받은 70세 환자에서 패혈성 쇼크가 발생하였다. 적절한 치료에도 지속되는 발열 및 전신 상태 악화로 측정된 혈중 기저 ACTH 및 코르티솔의 상승으로 이소성 ACTH 분비가 의심되었으나 급격한 다발성 장기 부전으로 사망하였다. 환자는 쿠싱증후군의 외형은 뚜렷하지 않았으나 고혈압의 병력과 저칼륨혈증이 있었다. 전립선 수술 조직에서 선암과 소세포암이 혼재되어 있었으며 소세포암은 chromogranin 발현 증가, ACTH의 국소적 양성, 전립선특이항원(prostate specific antigen) 음성을 보였다. 이에 전립선암 환자에서 임상적 특징에 따라 이소성 ACTH 분비를 드문 감별 진단으로 고려하여야 할 증례로 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK: Cushing's syndrome. *Lancet* 367:1605-1617, 2006
2. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM: The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 91:371-377, 2006
3. Alexandraki KI, Grossman AB: The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 11:117-126, 2010
4. Rickman T, Garmany R, Doherty T, Benson D, Okusa MD: Hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypertension: Cushing's syndrome in a patient with metastatic prostate adenocarcinoma. *Am J Kidney Dis* 37:838-846, 2001
5. Haukaas SA, Halvorsen OJ, Nygaard SJ, Paus E: Cushing's syndrome in

- prostate cancer. An aggressive course of prostatic malignancy. *Urol Int* 63:126-129, 1999
6. Kataoka K, Akasaka Y, Nakajima K, Nagao K, Hara H, Miura K, Ishii N: Cushing syndrome associated with prostatic tumor adrenocorticotrophic hormone (ACTH) expression after maximal androgen blockade therapy. *Int J Urol* 14:436-439, 2007
 7. Alwani RA, Neggers SJ, van der Klift M, Baggen MG, van Leenders GJ, van Aken MO, van der Lely AJ, de Herder WW, Feelders RA: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH production by (neuroendocrine) prostate carcinoma. *Pituitary* 12:280-283, 2009
 8. Lovern WJ, Fariss BL, Wettlaufer JN, Hane S: Ectopic ACTH production in disseminated prostatic adenocarcinoma. *Urology* 5:817-820, 1975
 9. Newmark SR, Dluhy RG, Bennett AH: Ectopic adrenocorticotropin syndrome with prostatic carcinoma. *Urology* 2:666-668, 1973
 10. Fjellestad-Paulsen A, Abrahamsson PA, Bjartell A, Grino M, Grimelius L, Hedeland H, Falkmer S: Carcinoma of the prostate with Cushing's syndrome. A case report with histochemical and chemical demonstration of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in plasma and tumoral tissue. *Acta Endocrinol (Copenh)* 119:506-516, 1988
 11. Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M: Assessing gas exchange in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: diagnostic techniques and prognostic relevance. *Curr Opin Crit Care* 17:18-23, 2011
 12. di Sant'Agnese PA: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 70(1 Suppl):254-268, 1992
 13. Ministry of Health and Welfare, The Korea Central Cancer Registry: Annual report of cancer statistics in Korea in 2008. pp29-35, Seoul, Ministry of Health and Welfare, 2010
 14. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM: Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:1893-1907, 2010
 15. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, de Mendonça BB: Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol* 155:725-733, 2006
 16. Gennari FJ: Hypokalemia. *N Engl J Med* 339:451-458, 1998
 17. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK: Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 85:42-47, 2000
 18. Debes JD, Tindall DJ: Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1488-1490, 2004
 19. Taplin ME, George DJ, Halabi S, Sanford B, Febbo PG, Hennessy KT, Mihos CG, Vogelzang NJ, Small EJ, Kantoff PW: Prognostic significance of plasma chromogranin a levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated in Cancer and Leukemia Group B 9,480 study. *Urology* 66:386-391, 2005
 20. Mosca A, Berruti A, Russo L, Torta M, Dogliotti L: The neuroendocrine phenotype in prostate cancer: basic and clinical aspects. *J Endocrinol Invest* 28(11 Suppl International):141-145, 2005