

Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency

Soon Jib Yoo, Heekyung Jeong

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Bucheon, Korea

Adrenal insufficiency is caused by either primary adrenal failure or by hypothalamic-pituitary impairment of the corticotrophic axis which is predominantly due to long-term glucocorticoid treatment or by pituitary disease. Primary adrenal failure is a rare disease that is life-threatening when overlooked while adrenal failure secondary to hypothalamo-pituitary disease is a common clinical problem that has serious impact on the quality of life. Recent data suggests that the health-related quality of life in many patients with adrenal insufficiency is more severely impaired than previously thought and that current hormone replacement strategies are insufficient to prevent increased morbidity and mortality due to the disease. Therefore, the optimization and careful monitoring of glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy remains one of the most challenging tasks in endocrinology. Leaving treatment aside, diagnosis of adrenal insufficiency is also challenging, because the main presenting symptoms such as fatigue, anorexia, and weight loss are non-specifically associated with many other common ailments, delaying a correct diagnosis. Some pitfalls in diagnostic work-up, particularly in the identification of secondary adrenal insufficiency, make the diagnosis even more difficult. Despite the difficulties, the complications associated with adrenal insufficiency make the rapid diagnosis and proper management of adrenal failure are important tasks for all physicians. We review here current standards for clinical assessment, diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in light of recent research findings.

Key Words: Adrenal Insufficiency; Addison Disease; Adrenal Cortex Function Tests; Glucocorticoids

서 론

부신기능저하증은 부신 피질 스테로이드 호르몬의 분비가 체내 요구량에 못 미쳐 나타나는 모든 경우로 정의된다. 부신기능저하증의 증상은 호르몬의 결핍 정도와 발생기간에 따라 다른데, 주된 증상은 비특이적이며 대개는 서서히 발생하여 진단과 치료가 늦어지는 경우가 종종 발견된다. 1855년, Thomas Addison이 색소침착을 보이는 11예의 환자들에서 부신 파괴가 원인이 되어 치명적인 예후를 보이는 부신 질환에 대해 최초로 기술하였지만, 이 당시에는 이

들의 생명을 구하는 치료 약제인 당질코르티코이드를 사용할 수 없어 무려 80% 이상의 환자가 진단 후 2년 내에 사망할 정도로 생존율이 매우 낮은 질환이었다. 1949년에 이르러서야 Kendall, Sarett와 Reichstein이 처음으로 코르티손을 합성, 이를 치료에 이용하게 되어 오늘날 부신기능저하증 환자는 정상적인 수명유지 및 활동이 가능하게 되었다. 증상과 징후로 부신기능저하증이 의심되는 경우에 진단 과정은 복잡하지 않으나 진단적 검사를 시행하고 해석하는 과정에서 유의해야 할 점들이 많고 감별해야 할 진단도 광범위하기 때문에 항상 다양한 가능성을 염두에 두어야 한다(Table 1)[1-3].

책임저자: 유 순 집

우 420-717, 경기도 부천시 소사로 327,
가톨릭대학교 부천성모병원 내분비내과
Division of Endocrinology and Metabolism,
Department of Internal Medicine, Catholic
University Bucheon Saint Mary's Hospital,
327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-717,
Korea

Tel: +82-32-340-7011

Fax: +82-32-340-2669

E-mail: sjyoo@catholic.ac.kr

Received 4 August 2012

Revised 7 November 2012

Accepted 14 November 2012

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.

Table 1. Etiology of Adrenocortical Insufficiency

Primary Causes: Addison's Disease	
Autoimmune	
Sporadic	
Autoimmune polyendocrine syndrome type I	
Autoimmune polyendocrine syndrome type II (Schmidt's syndrome)	
Infections	
Tuberculosis	
Fungal infections	
Cytomegalovirus	
HIV	
Metastatic tumor	
Infiltrations	
Amyloid	
Hemochromatosis	
Intra-adrenal hemorrhage (Watehouse-Friderichsen syndrome)	
Adrenoleukodystrophies	
Congenital adrenal hypoplasia	
DAXI (NROB1) mutations	
SFI mutations	
ACTH resistance syndromes	
MC2R gene mutations	
MRAP gene mutations	
AAAS (ALADIN) gene mutations (triple-A syndrome)	
Bilateral Adrenalectomy	
Secondary Causes	
Exogenous glucocorticoid therapy	
Hypopituitarism	
Selective removal of ACTH-secreting pituitary adenoma	
Pituitary tumors and pituitary surgery, craniopharyngiomas	
Pituitary apoplexy	
Granulomatous disease (tuberculosis, sarcoid, eosinophilic granuloma)	
Secondary tumor deposits (breast, bronchus)	
Postpartum pituitary infarction (Sheehan's syndrome)	
Pituitary irradiation (effect usually delayed for several years)	
Isolated ACTH deficiency	
Idiopathic	
Lymphocytic hypophysitis	
TPIT (TBX19) gene mutations	
PCSK1 gene mutation (POMC processing defect)	
POMC gene mutations	
Multiple Pituitary hormone deficiencies	
HESX1 gene mutations	
LHX4 gene mutations	
SOX3 gene mutations	
PROP1 gene mutations	

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; HIV, human immunodeficiency virus; POMC, pro-opiomelanocortin. Ref. 10 with permission from Elsevier.

본 론

1. 부신기능저하증 분류

1) 일차성 부신기능저하증(primary adrenal insufficiency: Addison's disease)

일차성 부신기능저하증(애디슨병)은 국소적인 병변이나 질환에 의해 부신 피질의 3층 전 부분이 침범되고 파괴되어 생긴다. 90% 이상 손상되어야 임상징후가 나타나며 대부분 점진적으로 발생한다. 일차성 부신기능저하증의 국내 유병률에 대한 보고는 없으나, 백인에서 연간 유병률은 성인인구 100만 명당 93-140명이고 발생률은 매년 100만 명당 4.7-6.2명으로 남성보다 여성에 더 많이 발생한다고 알려져 있다. 전 세계적으로 과거에는 결핵이 주된 원인이었으나 선진국에서는 결핵성 부신염이 지속적으로 감소됨에 따라 현재는 자가면역성 부신염이 가장 주된 원인을 차지하고 있다. 그러나, 개발도상국에서는 결핵이 아직도 주된 원인이다[2,4-6]. 부신의 자가면역성 파괴는 부신에만 국한적으로 발생하기도 하고 다분비선 자가면역증후군(polyglandular autoimmune syndrome)의 일부로 발생하기도 한다. 증상과 징후로 전신쇠약, 피로감, 식욕부진, 체중감소, 구역과 구토, 설사, 복통 등이 동반될 수 있고, 색소 과다 침착이 나타날 수 있다. 피부의 색소과다침착은 일차성 부신피질기능저하증의 가장 특징적인 징후로 대부분의 환자에서 관찰되는데, 혈액 내 증가된 부신 피질 자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)과 pro-opiomelanocortin (POMC) 펩티드로 인해 진피 내 멜라닌생성세포의 MC1 수용체가 자극되어 피부 내 멜라닌 함량이 증가되기 때문에 나타난다. 주로 얼굴, 목, 손등 등 햇빛에 많이 노출되는 곳이나 팔꿈치, 무릎, 허리, 어깨 부위 등 만성적인 마찰을 받는 부위에 뚜렷하다. 생리적으로 색소 침착이 되는 손바닥 주름, 액와부, 유륜, 회음부 및 배꼽 등은 더 심하며, 입술 안쪽 치아가 닿는 면이나 경구개, 혀 밑, 잇몸 경계 부위에도 색소 침착이 관찰될 수 있다. 부신기능저하로 말초 성호르몬 생성성의 기질인 dehydroepiandrosterone (DHEA) 결핍이 생기면, 여성에서 액모나 치모의 감소 및 성욕소실이 흔하게 보이며 7% 정도의 여성에서는 자가면역성 성선부전으로 조기 폐경될 수 있다. 알도스테론이 결핍되는 경우에는 체위의 변동에 따른 저혈압이 발생할 수 있다. 일부에서 경도 내지 중등도의 기질성 뇌증후군으로 기억장애, 혼돈 및 섬망 증상을 보이고, 때로 우울증, 지각과민성이나 판단장애를 나타내기도 하여 초기진단감별을 어렵게 할 뿐만 아니라 정신과적 질환으로 오인되기도 한다(Table 2)[1-3].

2) 이차성 부신기능저하증(secondary adrenal insufficiency)

이차성 부신기능저하증은 ACTH 분비가 결여된 뇌하수체 질환, 또는 corticotropin-releasing hormone (CRH) 분비가 결여되어 이차적으로 ACTH 분비가 결여된 시상하부 질환 등의 결과로 이차

Table 2. Primary Features of Primary Adrenal Insufficiency

Feature	Frequency (%)
Symptoms	
Weakness, tiredness, fatigue	100
Anorexia	100
Gastrointestinal symptoms	
Nausea	86
Vomiting	75
Constipation	33
Abdominal pain	31
Diarrhea	16
Salt craving	16
Postural dizziness	12
Muscle or joint pains	13
Signs	
Weight loss	100
Hyperpigmentation	94
Hypotension (< 110 mmHg systolic)	88-94
Vitiligo	10-20
Auricular calcification	5
Laboratory Findings	
Electrolyte disturbances	92
Hyponatremia	88
Hyperkalemia	64
Hypercalcemia	6
Azotemia	55
Anemia	40
Eosinophilia	17

Ref. 10 with permission from Elsevier.

적으로 부신이 위축되어 발생하며 선택적으로 ACTH만 결핍되어 발생하는 것이 대부분이나 범뇌하수체기능저하증(panhypopituitarism)처럼 여러 뇌하수체호르몬 결핍을 동반한 경우도 있다. 즉, ACTH 분비능을 억제하는 뇌하수체 종양이나 두개인두종, 감염, 림프구성 뇌하수체염, 두부 외상 및 두개 내 큰 동맥류 등은 범 뇌하수체기능저하를 일으키고 이차적으로 부신기능저하증을 만든다. 그 외에 임신부에서 분만 시 과도한 출혈로 저혈압이 생기거나(쉬한 증후군) 혹은 뇌하수체 종양에 출혈이 발생하는 뇌하수체출중에서는 뇌하수체 경색이 생겨서 범 뇌하수체기능저하를 일으키기도 한다[1,2]. 그러나 가장 흔한 원인은 당질코르티코이드의 장기 간 과다투여로, 치료를 중단할 경우 48시간 경과 후 증상이 시작되고 순수한 당질코르티코이드 결핍에 의한 임상증상이 나타나는 것이 특징이다. 부신 억제 정도는 스테로이드의 투여기간과 용량, 투여 일정 등과 관련이 있으며, 드물지만 국소 스테로이드 연고나 천식치료를 위한 흡입제 사용시에도 부신기능저하가 발생할 수 있다.

일차성 부신피질기능저하증은 일차성 부신기능저하증(애디슨 병)과 임상증상 및 징후는 같으나, 일차성과 달리 혈액 내 ACTH와

관련 펩티드들이 감소하므로 피부의 색소과다침착이 없고, 레닌-안지오텐신계로 조절되는 염류코르티코이드가 정상이므로 저혈압, 탈수, 쇼크나 부신 위기도 드물다. 저혈당은 일차성 부신기능저하증보다 더 흔하며, 단독 ACTH 결핍환자의 1/3에서 나타난다. 소아나 유아, 이차성 부신기능저하증에서는 공복 혹은 식후 저혈당이 관찰되며 이는 인슐린에 대한 감수성 증가와 관련이 있어 말초에서 포도당 이용증가, 당 신합성, 간 내 포도당 생성 및 글리코겐 합성 장애와 관련하여 나타난다. 저나트륨혈증을 보이기도 하는데 이는 코르티솔 결핍 및 바소프레신 분비증가에 따르는 수액 저류에 기인한다. 이러한 환자들은 혈중 코르티솔과 ACTH 농도가 낮고, 기저 스테로이드 배설이 감소되어 있으며, ACTH나 메티라폰에 대한 반응이 비정상적이다. 치료 시 정상시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능은 회복되나 회복되는 시기는 수일에서 수개월까지 다양하다[1,2,7-10].

2. 부신피질기능저하증 진단

부신 파괴가 진행되면 전해질 장애가 흔히 나타나며, 알도스테론 부족으로 혈중 나트륨, 염소, 중탄산염은 감소하고 칼륨은 증가한다. 원인은 불명확하지만, 경도 혹은 중등도의 고칼슘혈증이 10-20%의 환자에서 발생한다. 자가면역성 다선증후군 환자는 대적혈구성 악성빈혈이 동반될 수 있다[7-10]. 부신피질기능저하증의 진단은 부적절한 코르티솔 분비를 증명하기 위해 기저 혈중 코르티솔의 검사 혹은 스테로이드 생산에 대한 부신 예비능을 평가하는 ACTH 자극검사를 시행하여 이루어진다.

1) 아침 혈장 코르티솔 농도

자극이 안된 기저 혈장 호르몬 농도를 기준으로 진단하는 경우 호르몬 분비의 간헐성 및 일중변동으로 인해 잘못된 결론을 내릴 수 있다. 따라서, 시상하부-뇌하수체-부신 축 이상이 의심되면 동적 기능검사를 시행하여야 하나, 그럼에도 불구하고 이른 아침의 기저 혈장 코르티솔 농도는 부신 기능을 평가하는데 유용하다. 혈장 코르티솔은 정상적으로 이른 아침에 가장 높으므로 아침 8시경 검사결과가 3 µg/dL 이하로 2번 이상 나오는 경우 부신기능저하증을 강력히 시사하며, 19 µg/dL 이상인 경우에는 부신기능저하증의 가능성은 적다. 일차성과 이차성 부신기능저하증을 감별하기 위해서는 기저 혈장 ACTH를 함께 측정하는 것이 도움이 된다. 일차성 부신기능저하증의 경우에는 혈장 코르티솔이 정상이라 해도 ACTH는 100 pg/mL보다 높게 측정된다[3,7-10].

2) ACTH 자극검사

급속 ACTH 자극검사가 가장 쉽게 시행할 수 있는 가장 좋은 선별검사이다. 고용량(250 µg)과 저용량(1 µg) 코신티로핀 자극검사가 이용되고 있다. 코신티로핀은 합성 ACTH로 근주 혹은 정주 후

30-60분 코르티솔 반응을 관찰한다. 최대 코르티솔 농도가 18-20 $\mu\text{g/dL}$ 이상이면 정상반응으로 간주한다. 급속 ACTH 자극검사만으로는 부신기능저하증을 일차성과 이차성으로 감별할 수 없다. 만일 반응이 부적절하다면 기저 ACTH 농도를 측정하여 상승되어 있으면 일차성 부신기능저하증으로 진단하며, 정상 혹은 저하된 경우에는 이차성 부신기능저하증으로 진단한다. 대부분의 경우에 급속 ACTH 자극검사와 인슐린 유발 저혈당 검사에서 혈장 코르티솔 반응은 일치하며 급속 ACTH 자극검사에 정상적인 반응을 보이는 경우 스트레스 혹은 수술 시 코르티솔 보충을 하지 않는다. 뇌하수체 절제술 후 ACTH 분비가 저하된 경우 1달 정도가 지나야만 부신이 심한 위축을 보여 외인성 ACTH에 반응을 보이지 않기 때문에 수술직후에는 외인성 ACTH에 정상 반응을 보일 수 있는데, 이 경우는 인슐린 유발 저혈당 검사가 더 적절하다. 급속 ACTH 자극검사 시 알도스테론 증가치는 기저보다 5 $\mu\text{g/dL}$ 이상으로 증가되었을 때 정상반응으로 해석한다. 급속 ACTH 자극검사에 사용하는 코신티로핀 용량 중 250 μg 은 생리적인 자극을 크게 상회하는 과용량으로 부신기능저하증 환자 일부에서는 코르티솔이 정상적인 반응을 보여 위음성으로 해석될 수 있다. 한편 생리적인 용량에 가까운 코신티로핀 1 μg 을 사용하는 저용량 ACTH 자극검사는 고용량(250 μg)에 비해 더 민감하며 특이도가 높다고 알려져 있다. 저용량 ACTH 자극검사는 부신저하증이 경한 경우에 더 유용할 수 있지만, 저용량 검사는 이차성 부신기능저하증에서 특이도가 높지 않다는 점과 검증이 아직 부족하다는 의견 및 정확한 용량이 투여되었는지에 대한 의문점 등이 제한점으로 작용한다[11-15].

3) 인슐린내성검사(insulin tolerance test)

인슐린으로 저혈당을 유도하여 코르티솔 분비를 자극하는 검사로 부신기능저하증 진단에 가장 정확한 표준방법으로 간주되어 왔다. 최소 8시간 동안 금식한 상태에서 인슐린 정주 직전, 직후 30분, 60분, 90분, 120분에 채혈하여 혈당과 코르티솔을 측정한다. 혈당이 40 mg/dL 까지 저하되었을 때 혈중 코르티솔이 20 $\mu\text{g/dL}$ 이상이면 정상 반응으로 시상하부-뇌하수체-부신 축이 정상임을 의미한다[15]. 인슐린내성검사의 장점은 첫째, 인슐린내성검사는 전체 시상하부-뇌하수체-부신 축을 검사하여 시상하부 수준에서의 자극을 제공한다는 점과, 둘째, 부신기능저하증 감별 진단 시 재현성이 우수하다는 점을 들 수 있다. 인슐린내성검사의 금기는 허혈성 심질환, 부정맥 및 경련 등으로 65세 이상에서 검사할 경우에는 주의가 필요하다. 비록 인슐린 유발 저혈당 검사가 유용하고 시상하부-뇌하수체-부신 축 반응에 대한 가장 정확한 검사이지만, 고령의 환자나 기저 심질환이 있는 환자에서는 검사가 어렵고, 급속 ACTH 검사가 더 간편하고 경제적이며 어떤 환자에서도 안전하게 시행할 수 있는 방법이므로 최근에 발생한 ACTH 결핍이 의심되는 환자나 성장호르몬을 동시에 평가할 필요성이 있는 환자를 제외하고는, 실

제 임상에서 인슐린 유발 저혈당 검사는 거의 이용되지 않는다[16].

4) 메티라폰(metyrapone) 검사: 저코르티솔혈증에 대한 뇌하수체의 반응

메티라폰은 콜레스테롤에서 코르티솔이 생합성되는 과정의 마지막 단계인 11 β -수산화효소(CYP11B1)에 의해서 11 β -데옥시코르티솔이 코르티솔로 전환되는 과정을 억제한다. 11 β -데옥시코르티솔은 당질코르티코이드의 생물학적 활성도가 결여된 것으로 ACTH 분비를 억제하지 못한다. 따라서, 혈장 코르티솔 농도가 저하되면 CRH와 ACTH 분비는 증가되고, 부신의 스테로이드 생성이 자극되어 코르티솔 전구체인 11 β -데옥시코르티솔이 증가한다. 자정에 메티라폰 30 mg/kg 을 음식과 함께 경구 투여하고 다음날 아침 8시에 혈청 코르티솔과 11 β -데옥시코르티솔을 측정한다. 코르티솔 농도에 관계없이 11 β -데옥시코르티솔 농도가 7.0 $\mu\text{g/dL}$ 이상이면 정상 부신기능으로 판단한다. 11 β -데옥시코르티솔 반응이 7.0 $\mu\text{g/dL}$ 미만이면 동시에 측정된 혈청 코르티솔이 낮으면 부신기능저하증으로 진단한다. 메티라폰 검사는 전체의 시상하부-뇌하수체-부신 축을 평가할 수 있으나 이는 뇌하수체 ACTH에 대한 직접적인 자극이 아니고 코르티솔의 음성 되먹임 기전의 감소로 ACTH 분비를 자극하는 검사로 ACTH 측정이 추가적인 민감도를 증가시킨다. 메티라폰에 의해 효소 활성도가 적절히 억제되었다면 혈장 ACTH 농도는 75 pg/mL 보다 높아야 하며 평균 200 pg/mL 이다. 메티라폰 검사는 부신기능저하증을 진단하는데 가장 예민한 방법으로 알려져 있어 메티라폰 검사에서 정상반응을 보이는 사람은 시상하부-뇌하수체-부신축이 정상이며 더 이상의 검사는 필요하지 않다. 그러나 실제 임상에서는 메티라폰을 구하기 어려워 부신피질기능저하증의 진단에 거의 시행되지 않고 있는 추세다[17,18].

3. 부신기능저하증 치료

1) 일차성 부신기능저하증에서의 부신 스테로이드 보충요법

시상하부-뇌하수체-부신 축을 정상적으로 유지하는 것이 치료 목적으로 당질코르티코이드와 염류코르티코이드를 지속적으로 보충 투여한다. 환자와 환자 가족에게 호르몬 결핍의 성격 및 대체요법의 이유, 유지용량과 다른 질환 발생시 용량의 변화, 응급치료의 방법에 대한 교육이 필요하다.

(1) 당질코르티코이드 사용법

하이드로코르티손은 당질코르티코이드 제제 중 가장 우선적으로 선택되는 약제이다(Table 3)[19]. 코르티솔의 기저 생산율은 하루 약 8-12 mg/m^2 이며 이를 재현하기 위한 하이드로코르티손 유지용량은 성인에서 하루 15-25 mg 이 된다. 경구 투여 용량은 정상적인 일증변동에 맞춰 2/3는 아침에, 1/3은 오후 늦게 복용하도록 하

Table 3. Equivalent Potency of Commonly Used Glucocorticoids

Duration of action	Glucocorticoid potency	Equivalent glucocorticoid dose (mg)	Mineralocorticoid activity
Short-Acting			
Cortisol (hydrocortisone)	1.0	20.0	Yes
Cortisone	0.8	25.0	Yes
Prednisone	4.0	5.0	No
Prednisolone	4.0	5.0	No
Methylprednisolone	5.0	4.0	No
Intermediate-Acting			
Triamcinolone	5.0	4.0	No
Long-Acting			
Betamethasone	25	0.75	No
Dexamethasone	30	0.60	No

Ref. 21 with permission from Elsevier.

며, 흔히 기상 후 아침에 10-15 mg과 오후에 5-10 mg이 추천된다. 불면증, 불안, 흥분 상태와 고혈압 및 당뇨병환자에서는 용량 감량이 필요하며, 비만 및 항경련제 복용 중인 경우에는 용량을 증량해야 할 수도 있다. 식사 혹은 제산제와 함께 복용하도록 교육한다. 환자의 상태에 따라 하루 1회만 복용하는 경우도 있고, 3회 복용하는 경우도 있다. 당질코르티코이드 투여의 부작용으로 불면증이 올 수 있으며, 약제를 오후 4-5시에 투여함으로써 이러한 부작용을 예방할 수 있다[20,21].

(2) 플루드로코르티손

염류코르티코이드의 보충이 필요한 경우, 플루드로코르티손 (fludrocortisone) 0.05-0.1 mg을 경구로 매일 아침에 투여하고, 나트륨을 하루 3-4 g 섭취하도록 한다. 장시간 작용시간을 가지므로, 약 용량을 나누어 투여할 필요는 없다. 치료의 적정성 판단을 위해 혈압 측정과 전해질 검사가 필요하며 혈중 레닌 농도 측정이 용량 변경에 도움이 된다. 약에 의한 부작용으로 저칼륨혈증, 부종, 고혈압, 심비대, 울혈성 심부전 등이 유발될 수 있다. 애디슨병 환자의 약 10%에서는 코르티솔과 적절한 식이 염분 섭취만으로도 염류코르티코이드 기능이 유지되어 플루드로코르티손을 필요로 하지 않는 경우도 있다[1,2,20,21].

(3) DHEA 보충 투여

DHEA와 DHEA-S는 부신에 매우 풍부한 스테로이드이다. DHEA 보충요법에 대한 최근 메타분석에서 삶의 질 개선 효과가 일부에서 확인된 바 있어, 당질코르티코이드 및 염류코르티코이드 투여에도 삶의 질 저하를 심하게 호소하는 경우 투여를 고려해 볼 수 있으나 부신기능저하증의 통상적인 치료로 사용하는 근거는 아직 부족하다. DHEA는 성 호르몬으로 전환되기 때문에 부신기능

저하증 여성에서 DHEA 보충은 치모, 액모 및 피지 회복에 도움이 되며, 안드로겐 부족으로 인한 성욕의 감소, 피부 건조 혹은 우울 증상을 보이는 환자 일부에 도움이 될 것으로 추정되지만 생리적인 역할이 아직 명백하지 않아 논란의 여지가 있다[22,23].

2) 이차성 부신기능저하증에서의 부신 스테로이드 보충요법

당질코르티코이드 투여는 일차성 부신기능저하증과 동일하지 만 염류코르티코이드 투여는 요구되지 않는다. 외부에서 투여한 당질코르티코이드에 의해서 시상하부-뇌하수체-부신 축이 억제된 상태에서 다시 정상으로 회복되는데는 수주에서 몇 년이 걸릴 수 있다.

3) 스트레스 상황에서의 관리방법

코르티솔은 스트레스에 반응하여 증가한다. 따라서 수술이나 발치 전, 장시간 심하게 운동한 경우에는 하이드로코르티손을 추가적으로 보충하도록 권고한다. 반면 신체 활동 기간이 짧은 경우에는 추가적인 용량을 필요로 하지 않는다[21,24]. 정신적으로 심한 스트레스를 받는 경우에도 추가적인 하이드로코르티손을 고려해 볼 수 있다. 더위에 의한 발한 증가나 설사 시에는 플루드로코르티손과 식염 섭취를 증량하도록 권고한다. 중증의 스트레스 및 외상에 대한 응급치료로 텍사메타손 4 mg 근육주사를 고려할 수 있으며, 중증도의 스트레스를 주는 내시경, 대장조영술 및 혈관조영술 등의 검사 시에는 시술 전에 하이드로코르티손 100 mg 정맥주사를 고려할 수 있다.

4) 특별한 임상 상황에서의 대처법

(1) 부신 위기

부신 위기의 가능성이 의심되면 당질코르티코이드 치료를 신속히 시행한다. 하이드로코르티손 100 mg을 매 6시간 간격으로 정맥 주사하거나 혹은 하이드로코르티손 100 mg을 정맥주사한 후 지속적으로 시간당 10 mg의 속도로 24시간 동안 정맥주사한다. 지속적인 정맥 투여 방법으로 일정한 혈중 코르티솔 농도를 유지할 수 있다. 치료에 대한 반응은 매우 빠르며, 흔히 12시간 이내에 호전을 보인다. 만일 환자증상이 호전을 보이고 활력징후가 안정적이라면, 2일째는 50 mg을 매 6시간 간격으로 감량 투여하고, 이후 대부분의 환자에서 유지치료용량까지 점진적으로 감량한다. 하이드로코르티손을 생리적 용량 이상으로 투여할 경우 염분 저류능이 있어 일차성 부신기능저하증에서 염류코르티코이드의 추가는 필요하지 않다. 패혈증과 같은 주요 합병증이 동반된 경우, 합병증이 지속되는 경우 및 재발한 환자에서는 환자가 안정될 때까지 고용량 코르티솔 투여요법이 필요할 수 있다[1,2,20,21,25]. 일반적 지지요법으로 탈수, 전해질 이상, 저혈압 및 저혈당을 수액과 포도당으로 교정한다. 중증의 경우에는 승압제를 투여한다. 저혈압과 쇼크는 당

질코르티코이드를 투여하기 전에는 승압제에 반응하지 않을 수 있다. 고칼륨혈증과 산성화는 흔히 코르티솔과 수액 보충으로 교정된다. 또한 동반질환 혹은 감염과 유발질환에 대한 검사와 치료, 전신적인 지지요법을 필요로 한다.

(2) 급성 질환 상태에서의 부신기능저하증

급성 질환 상태에서 “기능적인” 혹은 “상대적인” 부신기능저하증이 발생할 수 있다. 수술, 패혈증, 쇼크와 같은 급성 질환 상태에서는 정상적으로 시상하부-뇌하수체-부신 축이 자극되어 혈중 코르티솔 농도가 정상 4-6배 증가하고 일중 변동도 소실되는데, 이때 반응이 부적절하여 코르티솔 농도가 증가하지 않으면 혈압강하, 쇼크 및 사망을 초래할 수 있다. 무작위 코르티솔이 15 g/dL 이하이면 하이드로코르티손 50-75 mg을 매 6시간마다 정맥주사한다. 무작위 코르티솔이 34 g/dL 이상이면 충분한 코르티솔 반응상태로 보충투여를 필요로 하지 않는다. 무작위 코르티솔이 15-34 g/dL 사이인 경우에는 급속 ACTH 자극검사 시행하여 기저치보다 9 g/dL 이상 증가하지 않을 경우 보충투여가 필요하다[26-28].

(3) 수술 전후 관리

부신기능저하증 환자의 수술 시에는 수술 스트레스의 정도에 따라 당질코르티코이드의 용량을 다양하게 조절하여 투여하는 방법이 사용되고 있다. 예를 들어 경미한 스트레스를 받는 수술의 경우는 하이드로코르티손 25 mg 정도를 투여하고, 중등도 스트레스를 받는 수술 전에 프레드니솔론 10 mg을 투여하고, 수술 중에는 하이드로코르티손 50 mg 정맥주사, 수술 후에는 평상시 사용하는 프레드니솔론 용량을 계속 유지하도록 한다. 스트레스가 매우 큰 대수술의 경우에는 평소 복용하던 스테로이드 용량을 유지하고, 수술 중 하이드로코르티손 50 mg을 투여한 후 매 8시간마다, 48-72 시간 동안 정맥주사하도록 한다. 환자의 상태가 양호하고 활력징후가 정상이면 코르티솔 용량을 일일 절반씩 감량하여 유지용량으로 감량한다. 유지용량의 경우, 기저 질환을 조절하는 것으로 알려진 용량 이하로 감량하지 않도록 세심한 주의를 필요로 한다[29].

(4) 임신

당질코르티코이드 치료가 가능하기 전 시기에는 부신피질기능저하증 환자가 임신으로 인한 모성사망률이 높았으나 현재는 대부분 큰 어려움 없이 임신, 진통 및 분만이 가능하다. 에스트로겐에 의해서 간에서 코르티솔결합글로불린(cortisol-binding globulin, CBG) 생산이 증가되기 때문에 임신 시에는 생리적으로 CBG가 증가되어 혈중 코르티솔이 증가된다. 또한 유리 코르티솔도 임신 중 약 2배 정도 증가된다. 생체에서 이용 가능한 코르티솔이 증가하는 원인은 태반에서의 합성, 생물학적으로 활성도가 있는 CRH, ACTH 유리, ACTH에 대한 반응의 증가, 코르티솔 되먹임에 대한

뇌하수체 반응 저하 및 부신피질자극호르몬방출인자(corticotrophin-releasing factor, CRF)에 대한 뇌하수체 반응 증가 등에 의한 다. 혈중 프로그스테론 농도는 임신 중 유의하게 증가하며 염류코르티코이드에 길항작용을 한다. 혈중 레닌 활성도 역시 임신 중 생리적으로 증가되므로 염류코르티코이드 투여에 대한 반응을 평가하는 용도로는 사용할 수 없다. 플루드로코르티손은 대부분 전 임신기간에 걸쳐 통상용량을 유지하나, 임신 3기에는 부종이나 고혈압의 악화와 같은 부작용을 피하기 위해 용량을 감량하기도 한다. 임신 중 플루드로코르티손의 용량은 혈중 칼륨 농도와 혈압에 따라 변경 조절이 가능하다. 임신 후반기에 일부 환자에서는 당질코르티코이드의 증량이 필요할 수 있다[30,31]. 임신 3기에는 당질코르티코이드의 보충 용량을 50% 정도까지 증량하는 것이 필요할 수 있으며, 이 경우 매우 조심스러운 경과 관찰을 필요로 한다[3,10]. 임신 3기에 하이드로코르티손 보충 용량의 증가가 반드시 필요한가에 대해서는 아직까지 논란이 있으며, 임상적인 판단 하에 세밀히 용량을 조절하도록 한다. 부신기능저하증 환자도 대개 정상분만을 하게 되며 제왕절개의 적응증은 기저 질환이 없는 산모와 같다. 정상분만의 경우 진통시작 전까지 통상적인 용량의 당질코르티코이드 보충을 유지하되, 진통이 시작되면 유지용량의 두 배를 경구로 복용하는 방법과 분만이 시작될 때 코르티솔을 정맥 내로 투여하는 방법 모두 권고되고 있다. 분만이나 진통이 지연되면 하이드로코르티손을 지속적으로 정맥 투여한다. 분만 후에는 용량을 신속하게 감량하여 3일 이내에 유지 용량으로 감량한다. 당질코르티코이드는 태반을 통과하므로, 당질코르티코이드 보충요법을 시행한 산모의 신생아는 ACTH 자극에 정상보다 반응이 다소 감소되지만 임상적으로 유의한 부신기능저하증 혹은 쿠싱증후군을 유발한다는 근거는 없다. 임신 첫 8주 동안 산모가 당질코르티코이드에 노출된 경우에는 입술갈림증(cleft lip)과 입천장갈림증(cleft palate)의 위험도가 증가한다. 그 외에 임신 중 당질코르티코이드 치료가 사람에서 선천적인 결함을 증가시킨다는 증거는 없다. 사람에서 출생 전 당질코르티코이드 치료는 청소년기 고혈압, 고요산혈증, 신경학적 기능의 미세한 변화와 연관된다. 일차성 부신기능저하증 여성은 대개 정상적으로 출산할 수 있으나 조기분만의 위험도는 증가하는 것으로 보고되고 있다[31].

5) 외인성 당질코르티코이드 부작용과 치료

당질코르티코이드의 부작용은 쿠싱증후군과 시상하부-뇌하수체-부신 축 억제에 따른 다양한 징후들로 나타난다[29]. 외인성 쿠싱증후군은 내인성 쿠싱증후군과 여러 가지 측면에서 다르다. 고혈압, 여드름, 월경 이상, 남성 발기부전, 다모증 혹은 남성화, 선조, 자반증 및 다혈증 등은 내인성 쿠싱증후군에서 더 빈번하다. 양성 두개 내 고혈압, 녹내장, 백내장, 취창염, 골 무혈관 괴사 등은 외인성 쿠싱증후군에 특징적이다. 외인성 쿠싱증후군의 경우에는 ACTH

분비가 억제되어 부신 안드로겐과 염류코르티코이드 분비는 증가하지 않기 때문에 부신 안드로겐 분비 증가에 의한 남성화, 여드름 및 월경 이상 등의 증상은 유발되지 않는다. 또한, 염류코르티코이드 작용이 적은 당질코르티코이드를 사용한 경우에는 저칼륨혈증이나 고혈압 등의 염류코르티코이드 과다로 인한 증상도 드물다. 반면, 당질코르티코이드는 소화성 궤양과 위장관 출혈의 위험을 증가시킨다. 소화성 궤양 및 연관된 위장관계 문제점은 당질코르티코이드와 비스테로이드성 소염제를 동시에 투여할 경우 증가된다. 당질코르티코이드 치료 시, 환자에 따라 동일한 용량이라도 당질코르티코이드에 반응 정도 혹은 부작용 발생 정도가 다르다는 점을 염두에 두어야 한다. 당질코르티코이드에 대한 반응의 증가는 저알부민혈증, 신증후군, 신기능 저하, 연령, 약물 상호 반응 혹은 기저 질환의 중증도 차이에 기인할 수 있다. 당질코르티코이드 치료의 장기 부작용으로는 시상하부-뇌하수체-부신 축 억제뿐만 아니라 당질코르티코이드에 의한 골다공증과 폐포자충(pneumocystis carinii) 폐렴 등이 있다. 대부분의 부작용은 최소 용량을 최단기간 투여하거나, 국소 혹은 피부요법 및 격일요법을 함으로써 경감시킬 수 있다.

당질코르티코이드는 이차성 골다공증의 가장 흔한 원인으로, 장기간 당질코르티코이드 치료를 받은 환자는 대퇴골 경부와 척추골에서 골밀도가 감소되며 이들 중 30-50%에서 골절이 발생하는 것으로 보고되고 있다(Table 4)[19,32]. 당질코르티코이드에 의해 유발된 골다공증이 의심되는 경우에도 환자의 평가는 골다공증의 위험요소를 중심으로 시행하여야 하며 칼슘 및 비타민 D의 섭취 부족, 알코올 섭취, 흡연, 폐경 그리고 남성 생식선 기능저하증 등의 동반 가능성을 반드시 고려해야 한다. 특히, 갑상선 기능항진증, 신장성 골형성 장애, 골연화증, 다발성 골수종, 그리고 일차성 부갑상선 기능항진증 등이 있지 않은지 주의할 기울여야 한다. 최근 당질코르티코이드 치료로 인한 골다공증의 연구와 치료에 상당한 진전을 보이고 있다[32-34]. 여러 연구에 따르면, 골소실은 스테로이드 호르몬의 종류와 기간에 영향을 받기 보다는 용량에 영향을 받으며, 골절 위험은 치료의 용량과 치료기간에 비례한다. 한 문헌에 의하면, 프레드니손 하루 10 mg을 지속적으로 90일 이상 투여한 경우 대퇴골 골절 위험도는 7배, 척추 골절은 17배 증가한다고 한다. 하지만 골밀도와 부신기능부전의 기간, 사용한 당질코르티코이드 종류와 용량 사이에 상관성은 일정하지 않으며, 골절 위험도를 평

가한 몇몇 연구에서 골밀도가 골절 위험도를 확실히 예측하지 못하는 것으로 보고된 바 있어 당질코르티코이드에 의해 유발된 골다공증에서 골절 위험도 평가에 골밀도검사가 적절하지 않다는 주장이 있다. 또한, 세계보건기구 골절예방 알고리즘(FRAX®) 역시 고용량의 스테로이드를 장기간 사용한 환자에서 골절 위험도를 저평가하여 골절 위험도를 효과적으로 예측하지 못한다는 지적을 받고 있다[33,34].

따라서, 당질코르티코이드에 의해 유발되는 골다공증을 예방하기 위해서는 하이드로코르티손 일일 투여 용량은 20 mg을 넘지 않도록 하고, 모든 환자에서 칼슘과 비타민 D 보충요법을 고려하도록 한다. 그러나, 전신적 당질코르티코이드 치료를 받는 환자에서 칼슘과 비타민 D 복합요법이 당질코르티코이드에 의한 골 흡수를 방지한다는 증거는 없다[33]. 반면, 알렌드로네이트와 리세드로네이트 같은 비스포스포네이트 제제는 골밀도를 유의하게 증가시키며 척추골 골절률을 감소시키므로 비스포스포네이트가 당질코르티코이드에 의해 유발된 골다공증의 예방을 위한 일차 약제로 권고된다. 하지만 비스포스포네이트 치료 효과는 당질코르티코이드를 2년 이상 장기 치료한 환자에서는 확립되어 있지 않다[32-35]. 부갑상선 호르몬 치료도 골형성을 자극하고 척추의 골량을 현저히 증가시키는 효과가 있다. 일부에서는 당질코르티코이드를 하루 10 mg 이상 90일 이상 지속적으로 투여한 경우 바로 골다공증 치료를 시작하고, 골절 위험도가 증가된 상태가 아니면 당질코르티코이드 중단과 동시에 골다공증 치료제를 중단하도록 권고되고 있다.

6) 부신 스테로이드 호르몬과 심혈관계질환, 대사질환 및 사망률과의 관계

최근 부신기능저하증 환자를 대상으로 실시된 여러 연구에서 당질코르티코이드 치료군에서 당뇨병, 뇌졸중 및 심근경색 등이 더 많이 발생하고, 부신기능저하증 환자의 사망률은 일반인에 비해 2배 이상으로 증가되어 있으며 심혈관계 질환이 주된 사망원인이었음이 보고되었다. 또한 뇌하수체기능저하 환자에서 당질코르티코이드의 과도한 보충 용량 사용은 허리둘레, 총 콜레스테롤, 중성지방, 당화혈색소 상승과 관련되어 있다는 결과 보고는 당질코르티코이드의 보충요법이 대사증후군과 연관되어 있음을 시사한다[36,37]. 사실, 당질코르티코이드를 고용량으로 투여하는 경우에 인슐린 저항성과 당뇨병을 유발한다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 저용량 당질코르티코이드에 의한 부작용은 상대적으로 고용량에 비해 적지만 저용량이라도 생리적인 용량보다 다소 많은 용량을 투여하게 되면 대사에 부정적인 영향을 초래한다고 한다[37,38]. 따라서, 당질코르티코이드 투여 시에는 대사 증후군 동반 여부를 주기적으로 확인해야 하며, 대부분 부작용의 위험은 당질코르티코이드 치료의 용량 및 기간과 연관되어 있기 때문에 최소 용량을 최단기간 투여하도록 한다.

Table 4. Effects of Glucocorticoids on Bone Metabolism

Osteocytes	Osteoblasts	Osteoclasts
Apoptosis ↑	Apoptosis ↑	Apoptosis ↓
Bone formation ↓	Bone formation ↓	Resorption ↑
	Differentiation ↓	
	Proliferation ↓	

7) 당질코르티코이드 투여 전에 고려해야 할 사항

기저 질환의 중증도, 치료기간, 예상되는 효과적인 당질코르티코이드 용량, 당질코르티코이드 치료의 위험 요소 여부, 당뇨병, 골다공증, 소화궤양, 위염 혹은 식도염 결핵 혹은 다른 만성 감염질환, 고혈압과 심혈관계 질환, 정신과적 문제, 당질코르티코이드 종류, 당질코르티코이드 용량을 줄이고 부작용을 최소화하기 위한 치료 방안 등을 미리 확인하도록 한다.

8) 당질코르티코이드에 영향을 주는 약제

당질코르티코이드 대사는 간의 미소체효소(hepatic microsomal enzyme) 활성을 유발하는 페니토인(phenytoin), 바르비투레이트(barbiturate), 리팜피신(rifampicin) 등에 의해서 가속화된다[39,40]. 이 약제들은 당질코르티코이드로 기저 질환을 조절하던 환자에서 질환의 갑작스러운 악화를 초래할 수 있으므로, 당질코르티코이드 투여중인 환자에서는 가능하면 피하도록 한다. 부득이한 경우에는 치료 기간 중에 당질코르티코이드 용량을 2배로 증량할 것을 고려하도록 한다. 한편, 디아제팜(diazepam)과 시메티딘은 CYP3A4 대사를 억제하여 하이드로코르티손 농도를 증가시킨다[1,2]. 반대로, 케토코나졸(ketoconazole)은 CYP3A4 대사를 촉진하여 당질코르티코이드 합성과 대사를 저해한다. 경구 피임제 사용은 프레드니솔론 청소율을 감소시키고 이의 생체이용률을 증가시킨다[41]. 프레드니솔론의 생체이용률은 임상적으로 사용되는 제산제 투여량에 의해서 감소하는데, 프레드니솔론 생체이용률은 수크랄페이트(sucralfate)나 H₂ 수용체차단제, 콜레스티라민(cholestyramine)에 의해서는 저해되지 않는다. 마이토탄(mitotane, o,p'DDD)은 CYP3A4 대사를 유도하며, CBG를 증가시키므로 부신피질염 등에서 이 약제를 장기간 사용할 경우에는 당질코르티코이드 투여 용량을 2-3 배 증가시킨다[42].

9) 부신 스테로이드 호르몬 보충요법의 모니터링

(1) 적절한 부신피질 스테로이드 호르몬 투여

전통적으로 당질코르티코이드 보충요법의 적절성을 평가하는 데에는 생화학적 방법보다는 임상적인 방법이 권장되고 있다. 같은 용량의 당질코르티코이드 보충요법을 사용하는 환자들 간에도 혈중 코르티솔 농도에 상당한 차이가 존재하므로, 요중 유리 코르티솔의 측정 역시 보충요법의 적절성을 평가하는 기준으로 사용하기는 어렵다. ACTH 측정 역시 적절한 당질코르티코이드 보충요법의 좋은 기준이 되지 못하는데, 만성적인 부신피질기능저하증 환자에서는 혈중 ACTH가 상당히 높게 상승되어 있으며 때로는 적절히 하이드로코르티손 보충요법을 시행함에도 정상적인 범위로 억제되지 않기 때문이다. 따라서, 스테로이드 호르몬 보충의 적정성을 판단하는 척도로 생화학적 기준을 이용하기 보다는 치료에 대한 환자의 반응을 임상적으로 평가하는 것이 분별 있는 방법으로 생

각되며, 환자가 적당한 정도의 웰빙 센스를 유지하는데 필요한 최소 용량의 당질코르티코이드를 유지하는 것이 권장된다. 치료에 적절하게 반응하는 경우, 허약감, 권태감, 피로감, 식욕부진이 소실되고 위장관계 증상이 개선되며 체중이 정상으로 회복된다. 색소침착은 호전되지만 완전히 소실되지는 않는다. 당질코르티코이드의 용량이 부적절할 경우, 이들 부신 기능저하 증상들이 지속적으로 유지되고 과도한 색소침착 또한 지속된다[43,44].

(2) 염류코르티코이드 보충요법

적절성 여부는 혈압과 전해질 구성을 평가하여 판단한다. 적절한 치료로 혈압은 기립여부에 따라 변동이 없이 정상으로 유지되며 혈중 나트륨과 칼륨은 정상범위 내에 존재하게 된다. 일부의 경우 혈중 레닌 활성도를 플루드로코르티손 보충에 대한 객관적인 지표로 이용하기도 한다. 기립시 혈중 레닌 활성도치는 적절한 보충요법을 시행하는 경우 흔히 5 ng/mL/h 이하이지만 과도한 보충을 하는 경우에는 고혈압과 저칼륨혈증이 유발된다. 반대로 부족할 경우 피로감, 권태감, 기립에 따른 증상과 반듯이 누운 자세 혹은 기립자세에서 비정상적인 혈압과 고칼륨혈증과 저나트륨혈증이 발생할 수 있다.

(3) 스테로이드 투여 중단

스테로이드 투여 중단을 결정하기 전에 기저 질환의 악화와 부신 피질기능저하증의 발생 가능성을 고려해야 한다. 기저 질환의 활성도에 따라 약리학적 용량에서 생리적 용량까지 당질코르티코이드를 감량하는 속도를 조절하며, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능 회복 여부에 따라 생리적 용량의 당질코르티코이드 보충 중단 여부를 결정한다.

4. 이차성 부신기능저하증 발생을 예방하는 스테로이드 투여법

1) 당질코르티코이드 격일요법

당질코르티코이드 격일요법은 염류코르티코이드 효과가 없는 프레드니솔, 프레드니솔론, 혹은 메틸프레드니솔론 등의 중간 작용 당질코르티코이드의 48시간 투여량을 아침 8시에 한번에 투여하고, 이후 매 48시간 간격으로 투여하는 방법으로, 이는 당질코르티코이드에 의한 외인성 쿠싱증후군의 임상증상을 예방하거나 개선시킨다. 따라서 장기간 투여가 필요한 환자는 가능하다면 언제나 바로 시도해야 한다. 하지만 예상 치료기간이 수주 혹은 그 이내인 경우이거나, 질환 치료의 초기 혹은 기저 질환이 악화되는 동안에는 필요하지 않거나 적절치 않을 수도 있다. 또한, 당질코르티코이드 격일요법은 48시간 주기의 마지막 12시간 동안에는 당질코르티코이드가 부족할 수 있는 위험성이 있으므로 부신기능저하증이 있는 경우에는 주의를 요한다[1,2,20,21]. 격일요법은 때때로 환자가 둘째 날 마지막 몇 시간 동안에 기저 질환에 의한 증상이 악화되어

실패할 수 있으므로, 이 상황에서는 당질코르티코이드를 매일 1회 투여하는 방법이 더 효과적일 수 있다. 매일 1회 투여법에 의한 치료는 시상하부-뇌하수체-부신 축 억제가 발생할 가능성을 줄이지만 쿠싱증후군의 임상증상은 예방되거나 개선되지는 않는다.

5. 일중변동을 고려한 새로운 당질코르티코이드 제제

서서히 지속적으로 방출되면서 작용하는 하이드로코르티손을 이용할 경우 생리적인 스테로이드 호르몬 보충이 가능하게 되어 안전하고 효과적이며 임상에서 사용하기 좋은 대안이 될 수 있다. 즉, 지속적으로 유리되는 약물을 밤에 복용하여 혈중 코르티솔이 새벽 2-3시부터 서서히 증가하다가 생리적으로 최대 농도에 도달할 때 수면에서 깨어날 수 있도록 한다는 개념이다. 이 약제를 부신기능저하증 환자에서 사용할 경우 이른 아침의 피곤함을 줄일 수 있으며 특히 선천성 부신증식증 환자에서 생화학적인 조절을 호전시킬 수 있을 것으로 생각된다.

지난 수년간 24시간 코르티솔 주기를 고려한 약제에 대한 연구가 진행되어 경구 하이드로코르티손의 신체 내 약물 방출 방법을 생리적인 코르티솔 리듬과 유사한 양상을 보이도록 변형한 Modified-release hydrocortisone (MRHC)이 개발되었다. 이러한 새로운 약물 전달 기술은 당질코르티코이드 보충을 간편화하고, 효능을 호전시키고 부작용을 줄여 환자들의 복약 순응도를 증가시킬 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 이 새로운 치료가 부신기능저하증 환자에게 장기적인 관점에서 어떤 결과를 보일지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다[45].

결 론

부신기능저하증은 대부분 서서히 진행하며 증상이 비특이적이기 때문에 조기 진단을 위해서는 질환의 가능성을 의심하여 진단적 검사를 진행하는 것이 매우 중요하다. 최근에는 중증 질환에 동반되는 부신기능저하증의 연구에 많은 관심이 기울여지고 있는데, 이 경우에도 역시 질환의 가능성을 의심하는 것이 진단과 치료의 첫 걸음이 되겠다. 부신 스테로이드 호르몬을 임상에서 사용할 경우 질환이 얼마나 심각하며 얼마나 오랜 기간 부신 스테로이드 호르몬 치료가 필요한지에 대한 고려가 우선적으로 필요하다. 스테로이드 호르몬 선택 시에는 생물학적 반감기, 염류코르티코이드 효과, 생물학적 활성형, 약제의 가격, 제제의 종류 등을 고려하는 것이 필요하다. 과거 임상에서는 당질코르티코이드 계통 약제의 과다 사용으로 인한 문제를 비교적 흔히 경험할 수 있었으나 최근에는 많은 의료인들이 경각심을 가지고 사용함으로써 그 빈도는 많이 감소되는 추세에 있다. 하지만 아직도 치료적인 목적으로 당질코르티코이드 계통의 약제를 반드시 필요로 하는 경우가 많이 있으며, 당질코르티코이드의 올바른 사용에 대해서 좀 더 많은 주의가 필요한

실정이다. 부신 스테로이드 호르몬 치료 전 대상 환자에서 만성적 감염, 당뇨병, 골다공증, 소화성 궤양 또는 식도염, 고혈압 또는 심혈관질환, 정신과적 문제 등을 미리 평가하여 부작용에 대한 적절한 대책을 마련하여 치료 효과도 높이고 안전한 치료가 될 수 있길 기대해 본다.

REFERENCES

- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-12.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
- Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011:479-544.
- Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997;73:286-8.
- Nerup J. Addison's disease--clinical studies. A report fo 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974;76:127-41.
- Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1762.
- Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet* 1988;1:1208-10.
- Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:923-31.
- Bornstein SR, Breidert M, Ehrhart-Bornstein M, Kloos B, Scherbaum WA. Plasma catecholamines in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:215-8.
- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204.
- Fleisher MR, Glass D, Bitensky L, Chayen J, Daly JR. Plasma corticotrophin levels during insulin-hypoglycaemia: comparison of radioimmunoassay and cytochemical bioassay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974;3:203-8.
- Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:259-64.
- Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1301-5.
- Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4245-53.
- Hamilton DD, Cotton BA. Cosyntropin as a diagnostic agent in the screening of patients for adrenocortical insufficiency. *Clin Pharmacol* 2010;2:77-82.
- Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:603-9.
- Lindholm J. The insulin hypoglycaemia test for the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:283-6.
- Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2745-50.
- Axelrod L. Glucocorticoid therapy. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:1839-52.

20. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-40.
21. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:167-79.
22. Cameron DR, Braunstein GD. The use of dehydroepiandrosterone therapy in clinical practice. *Treat Endocrinol* 2005;4:95-114.
23. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676-81.
24. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, et al. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3679-84.
25. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010;162:115-20.
26. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
27. Loriaux DL, Fleseriu M. Relative adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:392-400.
28. Asare K. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2007;27:1512-28.
29. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:483-92.
30. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005;26:775-99.
31. Bjornsdottir S, Cnattingius S, Brandt L, Nordenstrom A, Ekblom A, Kampe O, et al. Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5249-57.
32. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91:225-43.
33. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:595-611.
34. Teitelbaum SL. Bone: the conundrum of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:451-2.
35. Thomas T, Horlait S, Ringe JD, Abelson A, Gold DT, Atlan P, et al. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int*. Forthcoming 2012.
36. Dullaart RP, Schols JL, van der Steege G, Zelissen PM, Sluiter WJ, van Beek AP. Glucocorticoid replacement is associated with hypertriglyceridaemia, elevated glucose and higher non-HDL cholesterol and may diminish the association of HDL cholesterol with the -629C>A CETP promoter polymorphism in GH-receiving hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:359-66.
37. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3954-61.
38. Suliman AM, Freaney R, Smith TP, McBrinn Y, Murray B, McKenna TJ. The impact of different glucocorticoid replacement schedules on bone turnover and insulin sensitivity in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:380-7.
39. Maisey DN, Brown RC, Day JL. Letter: rifampicin and cortisone replacement therapy. *Lancet* 1974;2:896-7.
40. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1204-6.
41. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:2328-39.
42. Robinson BG, Hales IB, Henniker AJ, Ho K, Luttrell BM, Smee IR, et al. The effect of o,p'-DDD on adrenal steroid replacement therapy requirements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:437-44.
43. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:367-75.
44. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:384-9.
45. Debono M, Ross RJ. Optimal glucocorticoid therapy. *Endocr Dev* 2011;20:173-80.