

쿠싱증후군

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 성 연

Cushing's syndrome

Seong Yeon Kim, M.D.

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

쿠싱증후군은 당류 코르티코이드인 코르티솔의 만성적인 과잉분비에 의해 일어나는 질환으로 부신 안드로젠의 과잉 분비도 종종 동반한다. 드문 질환이나 치료하지 않았을 경우 합병증에 의한 사망률이 정상인에 비해 4배이상이며, 적절한 치료로 완치 가능하므로 임상적으로 중요하다. 특징적인 임상 소견을 보이는 경우 통상적인 검사로 쉽게 진단할 수 있으나 종종 진단이 어려운 경우가 있으며 일단 진단이 내려지면 원인 질환에 따라 치료가 다르므로 정확한 감별진단이 필요하다. 대부분 간단한 비침습적 검사방법으로 감별 진단을 할 수 있으나 일부 환자에서는 감별 진단이 매우 어렵다. 이때는 침습적 검사방법을 포함한 모든 가능한 검사 방법을 동원하여야 한다. 원인 질환이 밝혀지면 치료방법에 대해서는 큰 논란이 없다

원 인

원인으로는 크게 내인성 혹은 자연 발생적(endogenous or spontaneous) 쿠싱증후군과 외인성 혹은 의인성(exogenous or iatrogenic) 쿠싱증후군으로

나눈다(표 1). 내인성 쿠싱증후군은 부신의 형태학적 변화에 따라 부신 미만성 증식, 부신 결절성 증식, 부신 종양으로 나누며 또는 병태생리에 따라 ACTH 의존성과 ACTH 비의존성 쿠싱증후군으로 나눌 수 있다. 부신 미만성 증식(ACTH 의존성)의 원인으로는 ACTH분비 뇌하수체 선종과 이소성으로 ACTH 분비하는 비뇌하수체종양(이소성 ACTH증후군)이 있다. 전자를 쿠싱병이라하며 내인성 쿠싱증후군의 가장 흔한 원인이다. 이소성 ACTH 증후군은 소세포암과 흔히 관련이 되어 있으며 그외 흉선과 기관지 카르시노이드(carcinoid), 갑상선 수질암, 췌장암 및 크롬친화성 세포종 등에서 나타날 수 있다. 부신 종양은 ACTH 비의존성으로 의인성 쿠싱증후군을 제외하고는 부신에서 유래하며 여기에는 부신 선종과 암이 있다. 부신 결절성증식은 대부분 쿠싱병에 의한 부신 증식이 오래 지속된 후 생기며(미세 결절 혹은 거대 결절성 증식: ACTH 의존성) 원발성(미세 결절성: ACTH 비의존성)인 경우는 매우 드물다. 쿠싱병은 전체 쿠싱증후군의 60-70%에 해당하며 국외보고와는 달리 국내보고에서는 이소성 ACTH증후군과 부신암

표 1. 쿠싱증후군 원인과 빈도

	외국보고	국내보고
ACTH 분비 뇌하수체 선종(Cushing 병)	65-70%	63%
부신피질 선종	10%	29%
부신피질 암	10%	5%
이소성 ACTH 증후군	15%	3%
원발성 결절성 증식증	드 물	

의 빈도가 낮다.

빈 도

빈도는 여자에서 남자보다 3배이상 흔하며 20대에서 40대사이에 호발하나 이소성 ACTH중후군인 경우 남자에서 더 흔하며 40대에서 60대 호발한다. 원발성 부신 결절은 드물며 소아나 젊은 성인에서 호발한다.

임상소견

수년에 걸쳐 서서히 나타나는 데 이는 탄수화물(항인슐린효과), 단백질(이화작용, catabolism), 지질(지방 분해와 비정상 지방 축적) 및 전해질(알도스테론과 같은 작용)에 대한 코르티솔의 작용때문에 나타난다.

특징적인 임상 소견으로 일반적인 외양에서 체중 증가, 체간 비만증(truncal obesity), 월상안(moon face), buffalo hump를 관찰할 수 있으며 피부 소견으로 안면 다혈증(plethora), 자주색 선조(purplish striae), 멍이 잘듦(easy bruisability), 여드름, 조모증(hirsutism)등이, 생식 기능 장애로는 무월경, 성기능 감퇴등이, 근골격 증상으로 어린이에서 성장 중지, 골다공증(osteoporosis), 근위부 근육의 쇠약감(proximal muscle weakness)과 위축등이, 심혈관계 및 신장계 증상으로 고혈압, 울혈성 심부전증, 신장 결석 등이, 심리학적 이상(psychologic abnormalities)으로 우울증, 기분의 변동, 자각과민성, 정신증 등이 나타나며 그외 감염에 대한 감수성 증가, 상처 치유 지연, 내당능 장애등이 나타난다. 이소성에서는 원인 질환이 악성인 경우(소세포폐암) 앞에서 언급한 전형적인 쿠싱중후군의 소견이 나타나지 않고 체중 감소, 색소 과다침착, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증을 동반하는 고혈압, 근력 저하를 동반하는 심한 근위축증의 소견이 잘 나타난다. 그러나 양성 종양인 경우 (카르시노이드, 크롬친화성 세포종등)에는 쿠싱중후군의 전형적인 소견을 보인다.

진 단

먼저 병력과 검사소견으로 의인성 쿠싱중후군을 배제한다. 내인성 쿠싱중후군의 진단은 코르티솔의 분비

증가와 코르티솔 분비의 일교차 이상을 증명함으로써 가능하다. 즉 24시간 요중 유리 코르티솔 측정과 코르티솔분비의 일교차의 확인으로 가능하며 쿠싱중후군인 경우 요중 코르티솔이 250 μ g 이상이면서 혈중 코르티솔의 일교차가 소실되어 있으면 진단이 가능하다. 또한 선별검사로써 외래에서 쉽게 시행할 수 있는 1mg overnight 텍사메타손억제검사가 있으며 확진을 위해서는 통상적인 저용량 텍사메타손 억제검사를 시행할 수 있다. 이러한 억제검사에 코르티솔 분비가 억제되지 않으면 쿠싱중후군으로 진단을 내린다. 쿠싱중후군의 진단적 접근 방법은 그림 1과 같다.

1. 진단상 문제점

저용량 텍사메타손 억제검사에 위양성을 보이는 경우가 드물게 일부 환자에서 보고되어 있다. 첫째, 일부 환자에서는 스테로이드 제거가 지연되어 정상보다 높은 혈중 텍사메타손농도를 유지하므로 코르티솔 분비가 정상적으로 억제될 수 있다. 이 때 요중 유리 코르티솔이 증가되어 있으면 진단에 도움을 주며 또한 가능하면 혈중 텍사메타손농도를 측정함으로써 정상적으로 억제되는 이유를 밝힐 수 있다. 둘째 드물게 주기적(환자에 따라 기간은 다양)으로 코르티솔을 과잉 분비하는 주기성 혹은 간헐성 쿠싱중후군 (periodic or episodic Cushing's syndrome)에서는 코르티솔 분비가 정상일 때가 있으므로 이때 텍사메타손 억제검사를 시행하면 코르티솔분비가 억제된다. 이들에서는 반복적인 검사로 진단을 확인할 수 있다.

위양성을 보이는 경우가 더 자주 관찰된다. 급성 및 만성 질환을 가진 입원환자인 경우 코르티솔 분비가 증가하여 혈장 코르티솔 농도와 요중 유리 코르티솔 농도가 높을 수 있으며 1mg overnight 텍사메타손 억제검사에 자주 억제 반응을 보이지 않는다. 이 경우 급성 스트레스가 지난 후 다시 검사를 반복하여야 한다. 비만은 쿠싱중후군과 감별하여야 할 가장 흔한 질환으로서 이들에서는 1mg overnight 텍사메타손 억제검사에 위양성으로 나타날 수 있는 데 일반적으로 비만환자에서는 요중 유리 코르티솔은 정상이며 저용량 텍사메타손 억제 검사에 정상적으로 억제된다. 고에스트로겐증에서는 코르티솔결합글로불린이 증가하기 때문에 혈중 코르티솔농도는 높아지며 1mg overnight 텍사메타손 검사에서 이상 결과가 나타날 수 있

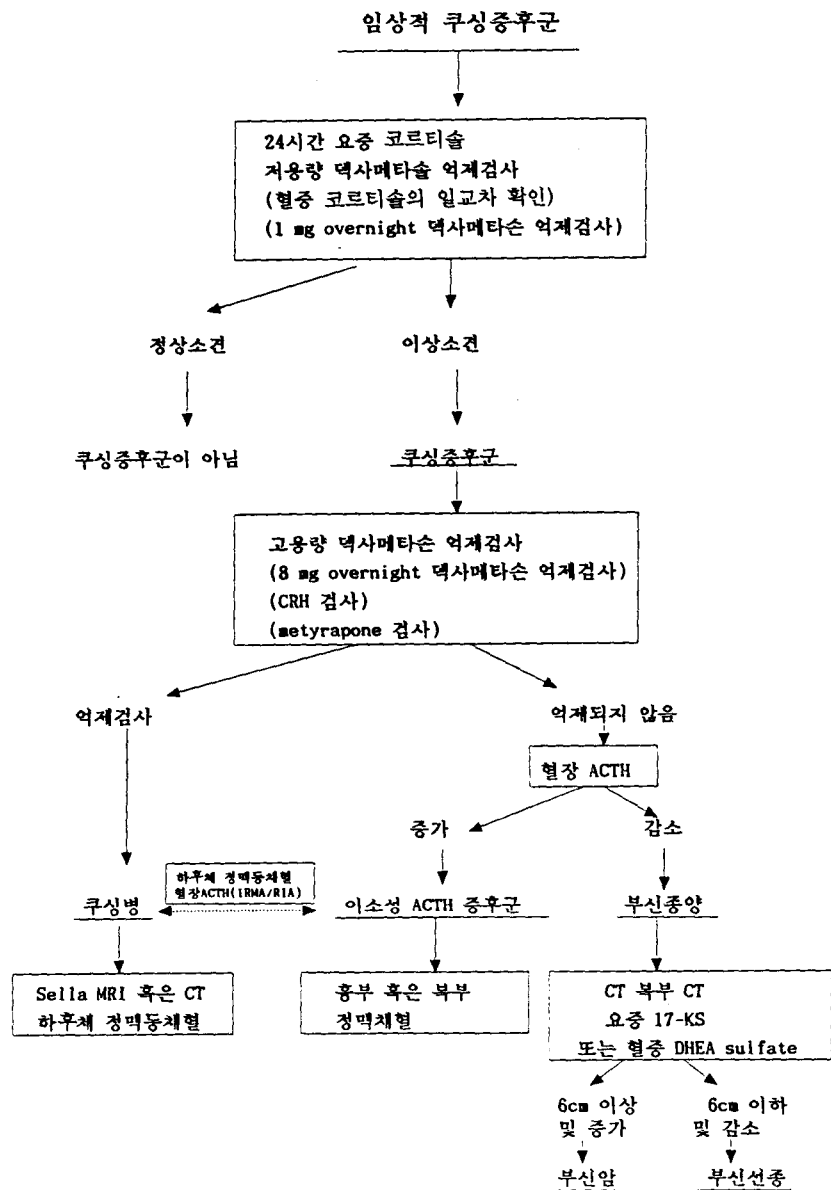


그림 1. 쿠싱증후군의 진단과 감별진단.

다. 이 경우 임신 말기를 제외하고는 24시간 요중 유리 코르티솔은 정상이며 비록 1mg overnight 덱사메타손 억제검사에서는 이상 소견을 보이나 저용량 덱사메타손 억제검사에서는 정상적으로 억제 반응을 보인다.

Phenytoin, phenobarbital, primidone과 같은 항 경련제로 치료받는 환자는 덱사메타손의 대사 항진에

의해 저용량 덱사메타손 억제검사에서 위양성을 보일 수 있다. 그러나 이 경우에도 요중 유리 코르티솔은 정상이다.

우울증, 알코올 중독증등에서는 요중 코르티솔이 증가되어 있으며 덱사메타손 억제검사에 이상 반응을 보이고 쿠싱증후군에서와 같은 임상소견을 보이기 때문에(pseudo-Cushing's syndrome) 감별이 어려운 경

우가 종종 있다. 그러나 대부분 이 경우 24시간 요중 유리 코르티솔은 100-250 μ g사이에 있으며 일반적으로 코르티솔의 일교차는 유지되어 있다. 알코올 중독 중에서는 알코올을 끊은 후(적어도 4주이상) 호르몬 이상이 정상으로 회복된다. 우울증에서는 우울증이 회복되면 호르몬 이상이 정상으로 회복되며 또한 인슐린 유발 저혈당에 반응하여 정상적인 코르티솔 반응을 보이나 쿠싱증후군에서는 반응이 나타나지 않는 것으로 감별할 수 있으며 또한 CRH검사가 감별에 도움이 된다는 보고가 있다.

감별 진단

감별 진단에는 통상적인 고용량 덱사메타손 억제검사가 아직도 많이 이용되고 있으나 2일간 투여가 필요하고 24시간 소변 수집이 필요하다. 8mg overnight 덱사메타손 억제검사의 진단적 정확도는 고용량 덱사메타손 억제검사와 비슷하므로 8mg overnight 덱사메타손 억제검사로써 이러한 문제점을 해결할 수 있을 것이다. 고용량 덱사메타손 억제검사에 반응하지 않을 경우 하루 16mg 혹은 32mg의 덱사메타손을 2일 투여하는 방법을 고려해 볼 수 있다 (higher dose dexamethasone suppression test). 그의 감별진단에 도움을 주는 검사로는 CRH자극검사와 metyrapone검사가 있으며 진단적 정확도는 고용량 덱사메타손 억제검사와 비슷하다.

방사면역측정법에 의한 ACTH측정은 쿠싱증후군의 감별 진단에 큰 도움을 주며 고코르티솔증 환자의 혈장에서 ACTH가 측정된다면 고코르티솔증은 ACTH 의존성이라 할 수 있다. 최근에 개발된 면역방사계수법(immunoradiometric assay)은 측정 특이도와 예민도가 높아서 이 방법으로 측정한 ACTH농도가 10pg/ml이하이면 억제되었다고 할 수 있으며 이 경우 ACTH 비의존성이라 할 수 있다. 그러나 현재 사용하고 있는 대부분의 방사면역측정법은 측정 한계가 20pg/ml정도이므로 이 방법으로는 정상의 하한치인지 억제되어 있는지를 감별하는 데는 어려움이 있다.

쿠싱병을 일으키는 미세 선종은 코르티솔의 음성되 먹이 작용에 다양한 정도로 저항을 보이며 따라서 개체에 나쁜 영향을 미치는 범위에서 혈중 코르티솔의 항정성을 유지하고 있으며 저용량 덱사메타손에는 코

르티솔분비가 억제되지 않으나 고용량 덱사메타손에는 억제된다. 정상과 같이 뇌하수체 선종은 간헐적으로 ACTH를 분비하나 코르티솔 분비의 일교차는 상실한다. 이 종양은 보통 크기가 작아 터키안의 골구조변화는 일으키지 않는다. 이소성 ACTH증후군을 일으키는 종양은 정상 뇌하수체와는 다르게 ACTH 전구물질인 프로오피오메라노코르틴(proopiomelanocortin)을 분절하므로 이들 분절 물질의 측정은 이소성 ACTH증후군의 진단에 도움을 줄 수 있다. 따라서 면역방사계수법으로 측정한 ACTH농도와 방사면역측정법으로 측정한 ACTH농도의 비가 낮은 경우 프로오피오메라노코르틴과 그의 분절의 증가를 의미하므로 이소성일 가능성이 높다. 그러나 최근에는 침습적인 방법이나 ACTH측정을 위한 하수체 정맥동 채혈을 감별진단에 많이 사용하고 있다. ACTH 의존성 쿠싱증후군에서 부신은 양쪽성 증식을 보이며 때때로 결절을 보인다. 결절이 존재할 때 결절사이의 조직은 증식을 보인다.

ACTH 비의존성 쿠싱증후군은 외인성 쿠싱증후군을 제외하고는 부신에서 유래한다. 부신암이 쿠싱증후군의 소견을 보일때는 보통 크기가 매우 크다. 이들 종양은 호르몬을 효과적으로 합성하지 못하기 때문에 종양이 클 때 진단이 내려진다. 부신암환자의 1/2은 처음 방문시 복부에서 종괴가 촉진되며 일반적으로 직경이 6cm이상이므로 CT 촬영으로 쉽게 발견된다. 부신암은 코르티솔 외에 다른 스테로이드를 생성하므로 남성화, 여성화 혹은 염류 코르티코이드과잉을 동반하는 쿠싱증후군에서는 부신암이 그 원인일 가능성이 높다. 부신 선종은 부신암보다 크기가 작으며 직경이 평균 3cm이다. 이 종양은 코르티솔 외에 다른 스테로이드 과잉분비와 연관이 되는 경우는 드물다.

흔치는 않으나 거대 결절성 부신증식에 의해 쿠싱증후군이 생길 수 있는 데 쿠싱병에 의한 미만성 혹은 미세 결절성 부신증식으로부터 오랜 기간이 경과한 후 거대 결절이 생기는 것 같다. 이들의 일부에서는 쿠싱병에서와는 달리 결절은 어느 정도 자율성을 가지게 되어 ACTH 의존성과 ACTH 비의존성의 성질을 둘다 가진다. 드물게는 하나 혹은 여러 거대 결절이 완전한 자율성을 얻게 되어 혈장 ACTH는 억제되고 CRH에 대한 ACTH반응도 저하되며 조직소견에서 주위조직도 위축을 보이는 등 부신 선종과 유사한 소견을 나타낸다. 임상에서 흔히 사용하는 감별 진단을

위한 접근 방법은 그림 1과 같다

감별 진단상 문제점

진단에서와 같이 주기성 혹은 간헐성으로 호르몬을 과잉생성하는 쿠싱증후군에서는 감별진단에서도 문제가 된다. 어떤 기간에 검사하면 저용량 텍사메타손 억제검사에 정상적인 억제를 보이기도 하는 반면에 어떤 시기에는 고용량 텍사메타손 억제검사에 억제 반응을 보이지 않으며 심지어 역이(paradoxical) 반응을 보이는 경우도 있다. 반복 검사와 병변 확인 검사가 이들 환자에서는 원인 질환을 밝히는 데 도움이 될 것이다.

쿠싱병의 10-30%는 고용량 텍사메타손 억제검사에 억제되지 않는다. 이 경우 혈중 ACTH가 측정이 되므로 이소성 ACTH증후군으로 잘못 의심하게 된다. 이 때 쉽게 시행할 수 있는 8mg overnight 텍사메타손 억제검사가 진단에 더 도움을 줄 수 있다. 더우기 이들 환자의 일부는 결절성 부신증식을 보이고 또한 결절성 증식환자의 75%는 고용량 텍사메타손 억제검사에 억제반응을 보이지 않으므로 진단에 혼선을 준다. 이들에서 혈장 ACTH농도는 측정이 되지 않거나 정상이든지 혹은 증가되는 등 다양하다. 고용량 텍사메타손억제검사에 반응을 보이지 않고 혈장 ACTH농도가 심하게 높지 않으며 명백한 이소성 종양이 발견되지 않는 경우에는 16mg 혹은 32mg 텍사메타손 억제검사 혹은 선택적 하추체 정맥동 채혈이 감별진단에 도움을 준다. 16mg 혹은 32mg의 텍사메타손에 억제되든지 하추체정맥동 채혈에서 뇌하수체에서 ACTH분비를 증명한다면 쿠싱병으로 진단을 내릴 수 있으며 또한 부신 CT촬영에서 결절성 증식을 증명할 수 있을 것이다.

이소성 ACTH증후군에서는 원인 질환이 악성인 경우(소세포폐암) 전형적인 쿠싱증후군의 소견이 나타나지 않는 데 뇌하수체외에 종양이 존재하고 혈중 ACTH농도가 매우 높으며 텍사메타손에 코르티솔 분비가 억제되지 않는 것으로 쉽게 진단을 내릴 수 있다. 그러나 비교적 양성 종양인 경우 (카르시노이드와 갈색세포종 등) 전형적인 쿠싱증후군의 소견을 보이고 혈장 ACTH농도도 그렇게 높지 않다. 더우기 이들의 약 40%에서는 고용량 텍사메타손에 억제되며 쿠싱병

의 10-30%는 이 검사에 억제를 보이지 않으므로 이소성으로 ACTH를 분비하는 종양 특히 기관지 카르시노이드와 쿠싱병의 감별에 어려운 경우가 종종 있다. 특히 쿠싱병과 기관지 카르시노이드의 종양은 크기가 작아 영상 검사에서 발견이 되지 않는 경우가 많으므로 더욱 감별이 어렵다. 이 때 CRH 검사가 도움이 될 수 있다. 90%의 쿠싱병에서 CRH 정맥주사후 (1μg/kg을 2분이상 동안 주입) ACTH분비의 증가를 보이며 이소성 ACTH증후군에서는 10%미만에서 이러한 반응을 보이므로 이들 질환의 감별진단에 도움이 되나 쿠싱병의 빈도가 이소성에 비해 약 7배나 높으므로 CRH에 반응하지 않을 때 쿠싱병과 이소성일 가능성은 각각 반반이다. 이때 ACTH측정을 위한 하추체 정맥동 채혈이 감별 진단에 큰 도움이 된다.

하추체 정맥동 채혈은 뇌하수체로부터 나오는 혈액에서 ACTH의 측정을 가능케 해준다. 하추체 정맥동의 정맥혈과 말초 혈액에서 정상적으로 ACTH농도의 평균 비율은 20배정도 되나 이 농도 비가 2 이상이면 뇌하수체에서 ACTH가 분비된다고 진단한다. CRH 투여 후 3-5분 후에 이 비는 3이상을 보이며 이소성인 경우 3이하를 보인다. 쿠싱병과 이소성의 감별에 CRH투여에 의한 하추체정맥동 채혈의 정확도는 거의 100%에 가깝다.

1. ACTH 의존성 쿠싱증후군의 드문 원인

이소성으로 ACTH를 생성하는 크롬친화성 세포종과 부신의 거대 결절을 동반하는 쿠싱병 등에서는 편측성 부신 종괴와 함께 정상 혹은 증가된 혈장 ACTH농도의 소견을 보일수 있으며 더우기 고용량의 텍사메타손 투여에도 반응을 하지 않는다. 이 경우 편측성 부신 선종으로 진단을 받고 편측 부신절제술을 하게 되는 데 이러한 치료 방법은 쿠싱병의 치료로는 부적절하며 또한 크롬친화성 세포종을 생각치 못하고 수술하였다면 수술중 큰 문제를 초래할 수도 있다. 일반적으로 영상 검사와 생화학적 검사 결과에 차이가 있는 경우 감별진단에 조심하여야 한다. ACTH 의존성을 보이는 즉 혈장 ACTH가 정상 또는 증가되어 있으면서 편측성 부신종괴가 있을 때는 CT소견을 재평가하여야 하며 이 때 주위 및 반대쪽 부신조직은 위축보다 정상 혹은 증식소견을 보일 것이다. 그외 DHEA(dehydroepiandrosterone) 혹은 DHEAS

(DHEA sulfate) 측정이 도움이 되는데 이들 농도는 ACTH 의존성인 경우 정상 혹은 증가를 보이거나 부신 선종의 경우 ACTH분비의 억제에 의한 정상 부신 조직의 위축으로 DHEA 혹은 DHEAS는 억제된다. 편측성 부신 종괴에서 정상 혹은 증가된 DHEA 혹은 DHEAS와 위축이 없는 반대쪽 부신의 확인은 이 종괴가 ACTH 의존성임을 시사한다. 그러나 크롬친화성 세포종과 쿠싱병을 확인하기 위해 카테콜아민 측정과 metyrapone 또는 CRH 검사등의 생화학적 검사가 더 필요할 것이다.

이소성 CRH분비는 ACTH 의존성 쿠싱증후군의 드문 원인이나 이 원인에 대해서는 논란이 있다. 많은 종양에서 면역조직화학 염색에서 CRH가 발견되나 이들 환자에서 고코르티솔증은 보이지 않는 것으로 보아 CRH는 분비가 되지 않든지 생물학적으로 비활성일 가능성을 시사한다. 따라서 이소성 CRH분비의 진단은 종양부위에서 CRH농도 차이 또는 증가된 혈중 CRH농도를 증명함으로써 종양에서 CRH가 분비됨을 근거로 진단을 내려야 한다. 더우기 일부 고코르티솔증환자의 종양은 CRH뿐아니라 ACTH를 분비한다. 이 경우 ACTH의 이소성 분비로 고코르티솔증을 충분히 설명할 수 있으며 CRH의 과다 분비가 어떤 추가적인 역할을 하는 지는 확실치 않다. 이들 이소성 CRH분비환자에서는 텍사메타손과 metyrapone검사에서 각각 ACTH억제 및 증가 반응을 보일 수 있다.

2. ACTH 비의존성 쿠싱증후군의 드문 원인

기대되는 편측 종괴는 없으면서 ACTH농도는 낮게 측정되므로 이들 원인은 감별 진단에 혼선을 초래한다.

원발성 색소침착성 결절성 부신질환(Primary pigmented nodular adrenal disease: PPNAD)은 소아와 청년의 쿠싱증후군 원인으로 ACTH 비의존성이며 작은 흑갈색을 띠는 많은 피질 결절을 가지고 있는 정상 크기의 부신으로 특징지워진다. 결절 사이의 조직은 항상 위축되어 있다. 외국의 보고를 보면 소아환자의 10%가 이 질환에 의한 것이라 하고 국내에서도 최근 보고되어 있다. 이 질환을 가진 환자의 반수에서는 다른 임상 소견을 동반하고 상염색체 우성으로 유전되므로 이를 Carney's complex라 명명하며 여기에는 쿠싱증후군의 피부, 유방, 심장의 점액종

(myxoma), lentigens 및 blue nevi와 같은 spotty pigmentation, 그리고 말단거대증, 고환종양과 같은 다른 내분비 기능항진증등의 임상 소견을 보인다. 소아뿐 아니라 신생아시기에도 발견되므로 이 질환은 유전적 소인을 가지고 있음을 암시하며 실험실에서 이들 환자의 혈장은 부신세포의 성장과 분비를 자극하는 것으로 보아 순환하는 면역복합체가 부신 결절을 자극한다는 주장도 있다. 생화학적 소견은 ACTH 비의존성 쿠싱증후군과 일치하나 이들 환자는 영상 검사에서 정상 부신소견을 보이므로 ACTH 의존성으로 진단받을 수 있다. 따라서 소아와 청년의 쿠싱증후군환자에서 ACTH농도가 낮으면서 정상 부신이 관찰되면 Carney's complex의 소견을 찾는 동시에 이 질환 혹은 의인성 쿠싱증후군을 의심하여야 한다.

McCune-Albright syndrome에서 드물게 쿠싱증후군이 나타난다. 문헌상 10예가 보고되어 있으며 대부분 환자는 영아이고 8예는 생후 6개월이내 임상 소견을 나타낸다. 병태생리는 이 질환이 여러 기관을 침범하므로 최근 까지 밝혀지지 않았다. 이 질환은 3가지 임상소견 즉 polyostotic fibrous dysplasia, cafe au lait spots와 성선 자극호르몬 비의존성 조숙증으로 특징지워지며 난소 기능항진증외에 다른 내분비 기능항진증이 드물게 동반된다. 여기에는 쿠싱증후군, 갑상선 기능항진증, 성장호르몬 분비 뇌하수체선종(혹은 중식증)이 있으며 쿠싱증후군을 동반할때 부신은 다발성 증식성 결절을 보인다. McCune-Albright syndrome은 산발적으로 나타나고 여러 조직을 다양하게 침범하므로 태아 발생기의 매우 초기에 나타나는 체세포변이가 병인임을 시사하고 있다. 최근 유전자 돌연변이에 의하여 stimulatory guanine nucleotide-binding protein(Gs 단백질)의 알파 아단위 구조가 달라지고 이로 인해 G단백이 지속적으로 활성화되어 내분비 기능항진을 일으키는 것이 밝혀졌다. 변이는 이들 환자의 비정상 조직에서만 관찰되므로 임상 소견의 다양함은 이 변이에 대한 모자이크증(mosaicism)의 범위와 정도를 반영해 준다.

최근 GIP 의존성 쿠싱증후군이 보고되었다. 식후 정상적으로 증가하는 gastric inhibitory polypeptide (GIP)가 양측성 결절성 부신비대, 경도의 요증 유리코르티솔 증가, 측정되지 않는 혈장 ACTH 등의 소견을 보이는 두명의 중년 부인에서 쿠싱증후군의 원인

임이 밝혀졌다. 코르티솔농도는 아침 공복시에 낮거나 정상이며 식사후에 증가한다. Metyrapone, CRH, arginine vasopressin 투여후 ACTH농도는 변화하지 않는다. 코르티솔농도는 덱사메타손 투여에도 변화하지 않으나 포도당, 단백질, 또는 지방의 경구 섭취후 증가하고 식후 코르티솔증가는 혈중 GIP증가와 일치하며 GIP투여로 유발된다. 이 드문 질환의 병인은 비정상적으로 부신에 GIP수용체의 발현 때문으로 추정되며 또한 이러한 사실은 ACTH 비의존성 쿠싱증후군이 다른 비정상적인 호르몬 수용체의 발현으로 생길 수 있음을 시사하고 있다.

병변 확인

1. Sella MRI 혹은 CT

쿠싱병은 미세선종이 대부분(85-90%)으로 고해상도 CT로 60-70%에서 병소 확인이 가능하다. MRI는 CT보다 더 높은 예민도를 보여 뇌하수체 병변을 확인하는 가장 좋은 방법이나 특이도에 대해서는 앞으로 더 연구가 필요하다. 최근 dynamic MRI를 이용함으로써 병소 확인율을 더 높일 수 있다.

선택적 하주체 정맥동 채혈은 쿠싱병에서 미세선종의 위치 확인에 도움을 주며 좌우의 ACTH농도 비가 1.4이상이면 편재성을 확인할 수 있으며 이러한 정보를 통하여 수술시 미세선종을 발견할 수 없는 경우 종양이 위치한다고 생각되는 부위를 포함한 반쪽 뇌하수체절제술을 할 수 있다. 이 방법에 의한 종양의 편재성은 수술로 확인시 65-85%의 정확도를 보인다.

2. 부신 CT

부신 병변을 확인하는 데는 CT가 가장 흔히 사용되며 그외 MRI, 초음파, radiolabelled cholesterol 스캔등이 도움이 된다. 또한 이 방법들은 ACTH 의존성 쿠싱증후군환자에서 부신 종양을 배제할 수 있으며 양측성 부신증식 혹은 결절성 부신증식을 확인할 수 있다. 부신 종양은 보통 크기가 2cm이상이므로 이들 방법으로 대부분에서 쉽게 종양을 확인할 수 있다. 그러나 단독 혹은 유달리 큰 결절을 가진 결절성 증식을 선종으로 오인할 수 있다. 현재 침습적 방법인 동맥조영술 및 정맥조영술은 거의 사용하지 않는다.

3. 이소성 ACTH 분비 종양의 확인에는 흉부 혹은 복부 CT, 선택적 정맥 채혈방법이 도움이 된다.

치 료

쿠싱증후군 치료 목표는 본래의 병변을 제거 혹은 파괴하여 그 결과 영구적인 호르몬 보충이 필요하게 되는 뇌하수체 혹은 부신의 손상없이 부신 호르몬 과잉을 교정하는 것이다.

1. 쿠싱병

접형골 경유 미세수술이 가장 좋은 치료방법으로 이 수술 방법은 사망율과 이환율이 매우 낮다. 수술의 성공율은 외과의사의 숙련도와 종양의 크기에 크게 좌우된다. 미세선종인 경우 미세 수술인 접형골경유 선종절제술 또는 반쪽 뇌하수체 절제술을 시행하며 보고자마다 차이가 있으나 성공율은 70-90%이다. 뇌하수체 증식증, 종양을 찾지 못하였을 때, 종양을 완전 제거하지 못하였을 때, 감별진단을 잘 못하였을 때(이소성 ACTH증후군과의 감별)등이 수술 실패의 원인이 된다. 드물게 종양을 찾지 못할 때 가임시기가 지난 성인에서는 전뇌하수체절제술을 시행할 수 있다. 수술 전 고혈압과 고혈당은 반드시 조절하여야 하며 수술중 스테로이드를 부신피질부전증환자에서와 같이 투여하여야 한다. 수술후 7-10일째에 투여하는 스테로이드를 보충 용량으로 감소시킨다. 수술후 4-6주후 고코르티솔증이 교정이 되있는 지를 확인하기 위하여 뇌하수체-부신축을 재평가하고 또한 다른 뇌하수체호르몬에 대한 검사를 시행한다. 대부분 환자에서 수술후 일시적인 이차성 부신피질부전증이 나타나며 뇌하수체-부신축의 정상 반응이 회복될 때까지 코르티솔치료가 필요하다. 수술직후 부신피질부전증의 증상이 나타나면 수술이 성공적으로 되었음을 암시한다. 선택적인 접형골경유 미세수술인 경우 쿠싱병의 대사이상을 고려해볼 때 합병증은 매우 적다. 20%정도에서 일시적인 요붕증이 나타나며 간혹 수술중 혹은 수술후 출혈이 있다. 가능한 합병증으로 뇌하수체기능저하증, 뇌척수액 비루, 감염, 뇌막염, 시력이상, 제3 뇌신경장대증이 생길 수 있으나 드물다. 전뇌하수체절제술을 받은 환자에서는 뇌하수체기능저하증이 나타나며 요붕증이 지속된다. 보고자에 따라 차이는 있으나 20%에서는 성공

적인 수술후 5-6년내 재발하므로 지속적인 추적 관찰이 필요하다.

과거에 자주 사용하던 양측 부신절제술은 합병증 때문에 현재는 거의 시행되지 않으나 수술과 방사선 치료에 좋아지지 않는 심한 고코르티솔증환자에서 도움이 된다. 합병증으로는 재발(10%) 및 이환율과 사망율(5-10%)이 높고 평생 스테로이드 보충이 필요하며, 약 30%에서 전형적인 넬슨증후군이 발생할 수 있다.

고식적인 뇌하수체 방사선 조사(메가 볼트 X-선 조사), 알파 입자, proton beam등의 방사선 치료를 할 수 있는데 성인에서는 일부 환자에서만 효과가 있다. 효과가 관찰되기까지는 12-18개월이상의 오랜 기간이 필요하고 치료후 뇌하수체기능저하증이 높은 빈도로 나타난다(5년후 50%). 소아에서는 80%환자에서 고식적인 방사선조사로 효과를 관찰할 수 있다. 그러나 이 경우에도 뇌하수체기능저하증의 가능성과 이에 따른 성장장애를 반드시 고려하여야 한다. 따라서 방사선 조사는 성인의 쿠싱병에서는 첫 치료방법으로는 추천되지 않는다. 수술이 불가능하거나 수술후 병이 지속되는 경우(거대선종) 또는 재발한 경우, 넬슨증후군의 예방 목적등에서 방사선 조사의 적응증이 된다. 최근 감마 나이프(gamma knife) 혹은 포톤 나이프(photon knife)치료방법의 도입으로 뇌하수체종양의 치료에 큰 도움을 주고 있으나 쿠싱병의 치료효과에 대해서는 추후 관찰이 필요하다.

내과적인 약물 치료는 부작용이 많고 효과도 확실치 않으며 또한 완치되지 않고 약을 끊은 후 곧 재발하므로 수술 혹은 방사선 치료의 보조요법으로 사용된다. 따라서 수술전후에 일시적으로 고코르티솔증을 치료하기 위하여 또는 방사선 치료의 효과가 나타날 때까지 방사선 치료와 함께 사용한다. ACTH 분비를 억제하는 약제로는 cyproheptadine(세로토닌 길항제), bromocryptine, valproate등이 있으며 부신에 직접 작용하여 코르티솔생성을 억제하는 약물인 o'p'-DDD(mitotane), metyrapone, aminogluthetamide, ketoconazole 등을 사용할 수 있다.

2. 부신 종양

양성 부신선종은 편측 부신절제술로 성공적으로 치료되며 그 결과는 매우 좋다. 시상하부-뇌하수체축과 반대쪽 부신은 자율적인 코르티솔 과잉분비에 의해 억

제되어 있으므로 이들 환자는 수술후 부신피질부전증에 빠진다. 따라서 남아있는 부신이 회복될 때까지 수술중이나 수술후 보통 염류 코르타코이드치료는 필요치 않으나 당류 코르티코이드치료가 필요하다. 회복은 보통 6-12개월의 기간이 요구되나 2년까지 필요한 경우도 있다. 부신암의 치료는 대부분 환자에서 진단당시 후복막, 간, 폐등에 전이가 되어 있으므로 만족스럽지 못하다. 수술이 부신암의 가장 좋은 치료 방법이다. 수술로 완치는 되지 않으나 수술은 종괴의 크기와 부신의 코르티솔과잉분비를 감소시킬 수 있다. 시상하부-뇌하수체 축과 반대쪽 부신이 억제되어 있으므로 수술로 완치되었다면 근본적으로 스테로이드 분비는 없어야 한다. 수술 직후 코르티솔분비가 지속되면 잔유 혹은 전이성 종양이 있음을 시사한다. 이 경우 코르티솔합성을 억제하고 선택적으로 부신 위축을 초래하는 약물인 mitotane을 사용할 수 있다. 이 약물은 하루 6-12g을 사용하며 80% 환자에서 부작용(설사, 오심, 구토, 우울증, somnolence)때문에 용량을 줄여야 한다. 대략 70% 환자에서 스테로이드분비가 감소하나 종양 크기의 감소는 단지 35%에서 관찰된다. Mitotane은 코르티솔의 간대사를 변화시켜 요중 17-OHCS배설을 감소시키므로 경과관찰은 반드시 혈장 혹은 요중 코르티솔 측정으로 하여야 한다. Mitotane에 반응하지 않는 환자에서는 metyrapone aminogluthetamide, ketoconazole 등을 사용할 수 있다. 이 질환에서는 방사선 치료와 일반적 항암요법은 크게 도움이 되지 않는다.

3. 이소성 ACTH 증후군

이소성 ACTH 증후군의 치료는 치료당시 전이성 암이 존재하고 심한 고코르티솔증때문에 어렵다. 치료는 본래의 종양에 대한 치료를 하여야 하나 이 방법은 대부분 성공적이지 못하므로 코르티솔 과잉상태를 교정하기 위해서는 다른 방법을 사용하여야 한다. 심한 저칼륨혈증에 대해 대량의 칼륨보충과 염류 코르티코이드 효과 차단을 위하여 spironolactone의 투여가 필요할 수 있다. 이소성 ACTH증후군에서는 코르티솔농도의 감소에 반응하여 혈장 ACTH가 보통 증가하지 않으므로 코르티솔 합성을 차단하는 약물인 metyrapone, aminogluthetamide, ketoconazole 등이 쿠싱병에서보다 더 효과적이다. 이들 약제는 저코

르티솔증을 초래할 수 있으므로 스테로이드분비를 조심스럽게 관찰하여야 하며 필요하면 스테로이드 보충을 하여야 한다. Mitotane은 효과가 늦게 나타나고 코르티솔 분비를 조절하는 데 적어도 수주일의 요구되므로 이소성 ACTH증후군 치료에는 덜 유용하다. 다른 방법으로 고코르티솔증이 조절되지 않으면 양측 부신절제술을 드물게 시행할 수 있다. 종종 양성 경과를 보이는 흉선과 기관지 카르시노이드 혹은 크롬친화성 세포종에 의한 이소성 ACTH증후군에서는 이들 종양을 제거함으로써 완치가 가능하다. 이 경우 혈장 ACTH농도 측정은 재발유무를 확인하는 데 유용하다.

예 후

쿠싱증후군환자는 치료받지 않으면 사망한다. 이소성 ACTH증후군 혹은 부신암에서는 사망의 원인은 종양자해 때문일 수 있다. 그러나 대부분의 쿠싱증후군환자에서 사망 원인은 고혈압, 심혈관계 질환, 뇌졸중, 혈전색전증, 감염에 대한 감수성 증가등 지속적인 고코르티솔증의 결과 혹은 합병증때문이다. 최근 뇌하수체 미세수술과 갑마 나이프 치료법등의 개발로 쿠싱병을 성공적으로 치료할 수 있으며 과거의 사망율과 이환율인 높은 양측 부신절제술은 쿠싱병의 치료에 거의 사용하고 있지 않다. 거대 선종을 가진 쿠싱병환자나 넬슨증후군환자는 예후가 그렇게 좋지 않으며 종양의 침습 혹은 지속적인 고코르티솔증의 결과로 사망한다. 부신절제술의 사망율과 이환율은 있으나 부신 선종의 예후는 매우 좋다. 부신 암의 예후는 거의 대부분 좋지 않으며 증상의 시작부터 평균 생존기간의 대략 4년이다. 악성 종양에 의한 이소성 ACTH증후군의 예후 역시 좋지 않다. 심한 고코르티솔증을 가진 환자는 수일 내지 수주밖에 생존하지 못할 수 있으나 일부 환자는 종양 절제와 항암요법에 반응한다. 양성 종양에 의한 이소성 ACTH증후군 환자에서는 예후가 좋다.

REFERENCES

1) 김성연: 부신 질환의 최신지견. in 내분비질환의 최신지견, 대한내분비학회 p49-68, 1995

- 2) 하승우, 김신우, 김정국, 서예경, 김보완, 정성광, 김법완, 박윤규, 장세국, 손윤경, 곽정식, 서인수: 가족적으로 발생한 쿠싱증후군. 대한내과학회지 49:260-271, 1995
- 3) Nieman L: *Unusual causes of Cushing syndrome.* In Leiter LA, ed. 46th Postgraduate Assembly Syllabus. p159, The Endocrine Society Press, 1994
- 4) Loriaux DL: *Cushing's syndrome.* In Jaffe RB, ed. 45th Postgraduate Assembly Syllabus. p317, The Endocrine Society Press, 1993
- 5) Carney JA: *The complex of myxoma, spotty pigmentation, endocrine overactivity and schwannomas.* In Jaffe RB, ed. 45th Postgraduate Assembly Syllabus. p 331, The Endocrine Society Press, 1993
- 6) Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MAA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA: *Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome.* Endocrine Review 15:752-787, 1994
- 7) Hermus AD, Pieters GF, Smals AG, Pesman GJ, Lamberts SW, Benraad TJ, van Haelst UJ, Kloppenborg PW: *Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome.* N Engl J Med 318:966-970, 1988
- 8) Smals AGH, Pieters GFFM, van Haelst, Kloppenborg PWC: *Macronodular adrenocortical hyperplasia in longstanding Cushing's disease.* J Clin Endocrinol Metab 58:25-31, 1984
- 9) Meikle AW: *Dexamethasone suppression tests: Usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone.* Clin Endocrinol 16:401-408, 1982
- 10) Tabarin A, Corcuff JB, Rashedi M, Navarranne A, Ducassou D, Roger P: *Comparative value of plasma ACTH and beta-endorphin measurement with three different commercial kits for the etiological diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome.* Acta Endo 126:308-314, 1992
- 11) Orth DN: *Medical progress: Cushing's syndrome.* N Engl J Med 332:791-803, 1995
- 12) Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Culter GB Jr, Loriaux DL: *Petrous sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome.* N Engl J Med 325:897-905, 1991
- 13) Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H: *Routine inferior petrous sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotrophin*

(ACTH)-dependent Cushing's syndrome: Early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. J Clin Endocrinol Metab 73:408-413, 1991

- 14) Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, Leroyer R, Leymarie P, Travert G, Lebrethon MC, Budi I, Balliere AM, Mahoudeau J: *Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. N Eng J Med 327:981-986, 1992*
- 15) Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, Dufle 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 case of Cushing's syndrome. N Eng J Med 327:974-980, 1992*
- 16) Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M: *Trans-sphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease; Results in 64 patients and long term follow-up studies. J Clin Endocrinol Metab 66:1056-1064, 1988*