

개의 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증에서의 selegiline 적용

김주민 · 황철용 · 윤정희 · 윤화영¹ · 한홍율

서울대학교 수의과대학

Use of selegiline in 3 Cases of Canine Pituitary-dependent Hyperadrenocorticism

Joo-Min Kim, Cheol-Yong Hwang, Jung-Hee Youn, Hwa-Young Youn¹ and Hong-Ryul Han

College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Abstract : Pituitary-dependent hyperadrenocorticism (PDH) was diagnosed with history taking, physical examination, complete blood count, serum chemistry profiles, abdominal radiology, ultrasonography and adrenal function tests in 3 dogs. Their clinical signs were polyuria, polydipsia, polyphagia, bilateral symmetrical truncal alopecia and secondary infection in skin or urinary tract. Especially one dog showed severe clinical signs such as calcinosis cutis and delayed wound healing. These 3 dogs were diagnosed as PDH, and treated with selegiline 1-2 mg/kg/day sid PO. 2 dogs with clinical signs of PDH were disappeared and improved, but 1 dog with severe illness progressed gradually despite of selegiline and mitotane application, and eventually died.

Key words : Pituitary-dependent hyperadrenocorticism(PDH), dogs, selegiline

서 론

최근 국내의 애완견 사육 인구가 많아지고 전체적인 애완견의 평균 수명이 증가함에 따라 노령견에 발생하는 각종 질병의 발생률도 증가하고 있다. 그 중에서도 특히 평생 동안의 관리가 필요한 내분비계 질환이 증가하고 있는 추세이며 대표적인 것이 부신피질 기능 항진증(Cushing's syndrome)으로 체내 glucocorticoid 농도가 증가하여 생기는 전신적 증상과 혈액 화학치의 이상을 특징으로 한다. 개에서 부신 피질 기능 항진증은 사람이나 고양이에서 발생하는 것과 기전은 비슷하나 개에서 그 빈도가 월등히 높다⁹. 이러한 내분비계 질환은 정확한 진단과 관찰, 치료, 보호자의 교육 등에 있어서 수의사의 역할이 중요하다. 왜냐하면 개의 부신 피질 기능 항진증은 적절한 관찰과 follow-up 없이는 절대 쉽게 치료될 수 없는 질병이기 때문이다¹⁸.

부신 피질 기능 항진증은 발생 기전에 따라 ACTH (adrenocorticotrop hormone)의 부적절한 분비에 의한 뇌하수체 의존성과 부신 피질의 기능적 종양에 의한 부신 피질 의존성, 외인성 glucocorticoid의 과도한 체내 유입에 의한 외인성 부신 피질 기능 항진증으로 크게 나눌 수 있다. 개에서 자발적으로 발생하는 부신 피질 기능 항진증 중 뇌하수체 의존성이 가장 흔한 형태이며 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증에서는 샘뇌하수체 말단 부분(pars digitalis)의 선종에 의한 것이 가장 흔한 형태이다^{19,24}. 개에서 자발적

으로 발생하는 부신 피질 기능 항진증에서 80% 이상이 뇌하수체 의존성이다. 이것은 중년에서 노년의 다스훈트, 푸들, 소형 테리어 종에서 다발하며 성별에 의한 발생 빈도 차이는 없다. 임상 증상으로는 다음 당뇨병, 복부팽만, 대칭성 탈모, 색소 침착 등이 흔하며 근위축, 무발정, 고환 위축, 피부 결석 등의 증상이 드물게 나타날 수도 있다. 혈액 검사상에서 호중구 증가증, 림프구 감소증 등 stress leukogram을 나타내는 경우가 많으며 ALP, 혈당의 증가, 지방혈증이 흔하게 관찰된다. 복부 초음파도 부신 피질 기능 항진증을 진단하는 유용한 수단으로 사용할 수 있는데 뇌하수체 의존성일 경우 지속적인 ACTH의 자극에 의해 부신 피질이 양측성으로 과증식되어 종대된 상태로 관찰될 때가 많다^{8,11,12,27}. 임상 증상과 신체 검사, 일반적인 실험실적 검사 및 방사선 검사 등으로 어느 정도 부신 피질 기능 항진증을 의심할 수 있지만 확실한 진단을 위해서는 부신 피질 기능 검사가 필요하다. ACTH 자극시험, 저용량과 고용량 덱사메타손 억제 시험 등이 가장 신뢰도가 있고 흔히 사용되는 검사 방법으로 이를 적절히 조합하여 부신 피질 기능 항진증을 진단할 수 있다^{13,28}. 진단시 당뇨병나 갑상선 기능 저하증과 같은 내분비성 질병과 감별진단 해야 하고 혹시 이러한 질병과 동반되지 않았는지 확인해 보아야 한다¹⁰.

일단 부신 피질 기능 항진증으로 진단 받으면 약물 치료나 수술, 합병증의 관리 등 적절한 치료가 필요한데 치료하지 않을 경우 부신 피질 종양의 전이, 뇌하수체 종양의 계속적인 성장으로 인한 신경증상, 계속 재발하는 감염, 궤양, 당뇨병과 더불어 지속적인 고 코르티솔 혈중에 의한 고혈압, 심장병, 혈전증, 당불내성 등 많은 합병증으로 고통받게 된

Corresponding author.
E-mail : hyoun@snu.ac.kr

다^{7,16,17}. 지금까지 국내에서 부신 피질 기능 항진증으로 진단을 받으면 약물 치료를 주로 하였으며 그 중에서도 mitotane 으로 치료 받는 경우가 많았다. 그러나 약물 복용 중 식욕부진, 구토, 오심 등 여러 가지 부작용을 나타내는 경우가 많았다. 이에 본 증례에서는 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증을 selegiline (L-depreyl)을 이용하여 치료해 보았으며 이후 환자의 임상 증상, 진단 및 치료 경과 등에 대해 보고하고자 한다.

증례 1

병력 및 임상 증상

체중 9 kg의 9년령의 중성화된 수컷 미니어처 푸들이 등과 사타구니, 겨드랑이 부위에 대칭성 탈모, 피부에 점자적인 색소 침착 등 피부 병변을 주증상으로 본원에 내원하였고, 병력 청취 과정에서 다음 다뇨 증상이 있다는 것을 확인할 수 있었다. 일반적인 예방 접종 및 구충은 모두 실시하였으며 견사료를 주식으로 하고 있었으며 피부 병변 이외의 특별한 임상증상은 보이지 않았다.

신체 검사, 혈액학적 검사 및 피부병 검사

신체 검사시 체온, 심박수 그리고 호흡수는 정상이었으며, 전체적으로 비만하였으며 복부가 다소 팽창된 것을 확인할 수 있었다. 혈액 검사시 백혈구 수치가 25,100개/ μ l로 증가한 소견을 보였고 이중 림프구 10%, 분엽 호중구 87%, 간상 호중구가 3%였다. 적혈구 수치는 712만개/ μ l, Hb 16.6 g/dl, PCV 50%, MCV 69 fl, MCHC 33.2 g/dl로 정상 범위에 들었고 혈청 화학 검사에서 ALP 138 U/L로 약간 증가한 소견외에 모두 정상 범위에 들었다. 피부병을 주증으로 내원하였기 때문에 기본적인 피부병 검사를 실시하였는데 등 부위와 사타구니를 면봉을 이용하여 도말하여 현미경으로 관찰하였을 때 소량의 구균이 발견되었으며 10% KOH 슬라이드에서 곰팡이의 균사체가 관찰되었다.

부신 피질 기능 검사

피부병 검사에서 세균과 곰팡이 감염이 확인되었지만 대칭성 탈모, 다음 다뇨, 복부 팽만 등 부신 피질 기능 항진증과 이에 의한 면역력 약화에 의한 2차 감염이 의심되어 초진시 baseline cortisol을 측정하였는데 7.3 μ g/dl로 다소 높게 측정되었다. 이에 7일 후에 부신 피질 기능 검사를 실시하였고 LDDST(low dose dexamethasone suppression test)에서 0h: 8.77 μ g/dl, 4h: 1.90 μ g/dl, 8h: 4.23 μ g/dl로 저용량 텍사메타손에 의해 억제 안되는 것을 확인하였고 HDDST(high dose dexamethasone suppression test)에서 0h: 5.70 μ g/dl, 4h: 0.40 μ g/dl, 8h: 0.26 μ g/dl로 고용량의 텍사메타손에 의해서는 억제되는 것을 확인하였다.

진단

따라서 본 증례는 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진

증으로 진단 되었다.

치료

뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증에 대하여 Selegiline (유맥스®; 사노피-신데라보 코리아) 1 mg/kg 1일 1회 경구 투여로 치료를 시작하였으며, 세균, 곰팡이 감염에 대한 치료로 Cephadroxil (세파드록실®; 국제약품 공업주식회사)과 Itraconazole (스포르라녹스®; 한국 안센)을 동반하였다. Selegiline 처방 후 약 3주 후부터 다음 다뇨 증상 감소하고 털이 다시 자라나기 시작하는 등의 임상 증상의 개선이 보여 1개월 동안 투약을 계속하였다. 그러나 다음 내원시 입주위와 등에 국소적인 탈모가 다시 생겨 selegiline 2 mg/kg으로 증량하였으며 1개월간 추가로 더 투약하였다. 치료 4개월 후에는 LDDST를 해 보았다. 결과는 0h: 5.98 μ g/dl, 4h: 0.12 μ g/dl, 8h: 0.11 μ g/dl로 저용량의 텍사메타손에 의해서도 체내 cortisol 분비가 억제되는 것을 볼 수 있었다.

이 환자는 현재 피부 병변과 탈모증이 개선되었으며 다음 다뇨도 감소하였고 특별한 부작용 없이 selegiline 2 mg/kg sid 경구 투여로 잘 유지되고 있다.

증례 2

병력 및 임상 증상

체중 9 kg의 6년령의 중성화된 암컷 미니핀이 구토, 다음 다뇨, 혼탁뇨, 각질을 주 증상으로 본원에 내원하였다. 구토 등 심한 임상 증상을 보이고 7일 정도 경과 하였으며 고기류와 사람 음식을 주식으로 하고 있었다. 어릴 때 이후로 예방 접종한 경력이 없으며 구충은 정기적으로 하고 있었다.

신체 검사 및 혈액학적 검사

심한 비만이었으며 복부 팽만을 보였다. 심박수는 정상이었으나 체온이 39.8°C로 약간 상승되어 있었고 호흡은 48회/분으로 심한 빈호흡을 보였다. 양측 귀에서 분비물이 관찰되었으며 피부에는 각질이 심한 상태였다. 일반 혈액검사 상에서 백혈구 수치는 12,000개/ μ l로 정상 범위에 들었으며, 림프구 2%, 분엽 호중구 94%, 간상 호중구 2%, 호산구 2%였다. 적혈구 수치는 730만/ μ l, Hb 17.4 g/dl, PCV 50%, MCV 68 fl, MCHC 34.8 g/dl로 정상 범위에 들었다. 혈청 화학치에서는 ALT 157 U/L, AST 33 U/L, ALP 301 U/L로 미약한 상승을 보였으며 나머지 수치는 정상 범위에 들었다. 뇨검사 상에서 다량의 백혈구와 적혈구, 약간의 단백뇨, 다량의 요원주, calcium oxalate와 struvite 요결정 등이 확인되었다. 귀 검사에서는 다량의 구균과 적은 수의 malassezia가 관찰되었다. 복부 X-ray 상에서는 특이한 점이 발견되지 않았지만 초음파 상에서는 양측 신장에 shadow를 동반한 고에코성의 영상이 확인되었으며 피질 수질 경계부가 불명확하며 수질부가 약간 확장된 것을 확인하였다. 방광벽이 4-5 mm 정도로 약간 비후되어 있고 불규칙하였으며 다량의 뇨 침사가 발견되었다.

부신 피질 기능 검사

초진시 복부 팽만, 비만, 다음 다뇨, 간수치 상승 등 부신 피질 기능 항진증이 의심되어 baseline cortisol을 측정된 결과 10 µg/dl 이상으로 정상 범위보다 높게 측정되었으며 7일 후에 LDDST를 실시하였을 때 0h: 5.98 µg/dl, 4h: 1.40 µg/dl, 8h: 3.38 µg/dl로 측정되어 저용량 텍사메타손에 의해 억제 되지 않는 것을 확인할 수 있었다.

진 단

임상 증상과 혈액 검사 및 부신 피질 기능 검사 결과를 토대로 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증으로 진단되었으며 그 이외에 방광염과 방광 결석이 확인되었다.

치 료

일단 방광염에 대해서 trimethoprim sulfamethoxazole (유프린®; 동화약품공업주식회사)과 serratiopeptidase (세라티오펩티다제®; 고려은단을 처방하였으며 간수치 상승에 대해서 ursodeoxycholic acid (우로®; 성진제약), L-glutathione (타치온®; 동아제약), biphenyldimethyldicarboxylate (레포틸®; 성진제약) 등을 함께 처방하였다. 방광염에 대한 항생제를 투여 받고 있는 동안 부신 피질 기능 검사를 실시하였고 그에 따라 11주 동안 selegiline을 1 mg/kg sid 경구 투여하였으며, 체중 감량을 위해 처방식 r/d(Hill's prescription diet)를 함께 처방하였다. 항생제 처치 후 오줌에서 악취가 감소하였고 구토 증상도 사라졌다. 노분석을 실시하였을 때 미약한 잠혈 반응만 있을 뿐 전에 보이던 임상 증상은 모두 사라졌으며 다음, 다뇨, 피부 병변 등 PDH와 관련된 임상 증상이 selegiline 복용 5주째부터 감소하기 시작했다. 그러나 치료 11주 째에 다시 탈모가 시작되어 selegiline을 2 mg/kg sid로 증량하였다. 치료 4개월 후 LDDST로 monitoring한 결과 0h에 20.67 µg/dl, 4h에 1.52 µg/dl, 8h에 3.78 µg/dl로 완전히 억제가 되지 않았지만 6개월 후에 다시 관찰한 결과 0h에 13.81 µg/dl, 4h에 0.74 µg/dl, 8h에 1.02 µg/dl로 저용량 텍사메타손에 의해 효과적으로 억제 되는 것을 볼 수 있었다.

현재 피부 병변과 다음 및 다뇨의 감소, 방광염의 증상이 모두 사라지는 등 초기 방광염 치료를 위해 항생제를 사용했던 것 이외에 selegiline 2 mg/kg sid 경구투여 만으로 PDH가 효과적으로 조절되고 있는 것으로 판단되었다.

증 례 3

병력 및 임상증상

체중 3.2 kg의 8년령의 암컷 요크셔 테리어가 피부에 각질, 가움, 다뇨, 식욕 증가, 상처 치유 지연 등을 주 증상으로 귀환하였다. 이러한 증상을 보인지는 약 4개월이 경과하였고, 최근 슬개골 탈구 교정술을 3회 실시한 경력이 있었다. 견사로료를 주식으로 하고 있으며 기본적인 예방 접종이나 구충은 되어 있는 상태였다.

신체 검사, 혈액 검사 및 복부 초음파 검사

신체 검사 상에서 심한 복부 팽만을 보였으며 복부의 혈관은 심하게 노장되어 있었다. 복부에 구진이 많이 있었고 각막 백탁과 유선 종양이 관찰되었다. 복부와 사타구니에 피부 결석과 등 부위와 둔부에 저절로 생겨 아물지 않는 상처가 남아 있었다. 혈액 검사 상에서 총 백혈구 수는 17,000 개/µl였고 분엽 호중구 90%, 림프구 8%, 간상 호중구 2%였다. 총 적혈구수 568만/µl, Hb 9.3 mg/dl, PCV 41%, MCV 71 fl, MCHC 22.7 g/dl이었다. 혈청 검사 상에서 ALT 152 U/L, AST 39 U/L였으며 ALP 2559 U/L, GGT 182 U/L로 상당히 상승해 있었으며 나머지 수치는 정상이었다. X-ray상에서는 피부 결석, 간 종대 등이 확인되었으며 복부 초음파 검사에서 간 종대, 간의 에코 증가, 양측 신장 에코 증가, 길이 19-20 mm, 폭 8-9 mm 정도의 양측성으로 과증식된 부신을 확인할 수 있었다(Fig 1).

부신 피질 기능 검사

신체 검사와 혈액 검사 상에서 부신 피질 기능 항진증이 의심되었으며 baseline cortisol을 측정하였을 때 7.9 µg/dl로

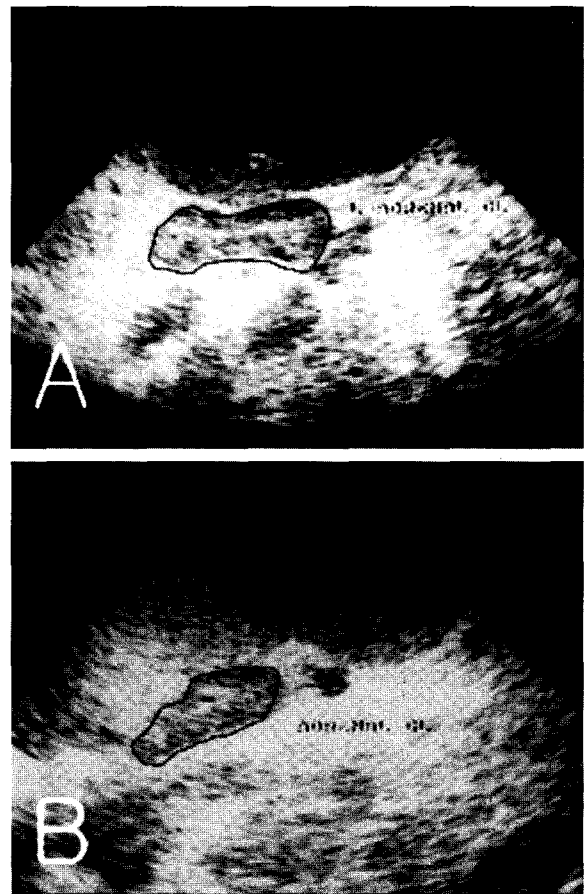


Fig 1. Sonograms of hyperplasia of bilateral adrenal glands of the case 3. Their sizes were about 19-20 mm in the length and 8-9 mm in the width in both adrenal glands. (A) Left adrenal gland (B) Right adrenal gland

약간 상승되어 있었다. ACTH 자극 시험에서 0h: 57.69 µg/dl, 1h: 60.0 µg/dl로 자극 전과 자극 후 cortisol이 모두 매우 높게 측정되었다. 뒤 이어 LDDST에서 0h에 40.05 µg/dl, 8h에 33.94 µg/dl로 전혀 억제 되지 않았고, HDDST에서 0h에 58.94 µg/dl, 8h에 6.33 µg/dl로 비교적 억제 되는 양상을 보였다.

진단

병력청취와 임상증상, 혈액 검사와 복부 초음파로 양측성 부신이 종대, 특별한 mass음영이 없는 것과 부신 피질 기능 검사의 결과를 토대로 이 환자를 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증으로 진단 하였다.

치료

내원 초기에는 건강 상태가 많이 나빠지는 않았고 체장염, 당뇨, 심부전, 심부전 등 합병증의 소견은 보이지 않았으므로 selegiline으로 치료하였으며 baseline cortisol이 너무 높은 상태였으므로 2 mg/kg sid 경구 투여를 시작하였고 8주 동안 계속 투약했다.

다음 및 다뇨가 약간 감소하기는 했지만 그 외 다른 증상들은 개선되지 않았으며 원래 있던 증상 외에 기면증, 후지마비, 변비 등의 증상이 추가적으로 나타나기 시작했다. 투약 8주 후 LDDST 결과 0h에 15.53 µg/dl, 8h에 25.29 µg/dl로 혈청 cortisol이 어느 정도 낮아 지기는 했지만 계속 높은 수준으로 유지되었으며 8h 후에 오히려 더 높아지는 등 비정상적인 결과가 나타났다.

이 환자는 selegiline에 대한 반응이 없는 것으로 판단하고 mitotane으로 전환하였지만 지속적인 골 밀도 감소와 병적 골절로 인해 후지 마비가 나타났으며 그 외의 다른 합병증들에 대한 대증 치료를 실시하였으나 조절되지 않았으며 결국 폐사하였다.

고 찰

개에서 부신 피질 기능 항진증은 매우 흔한 내분비계 질병으로 뇌하수체 의존성일 경우 뇌하수체 절제술로 성공적인 치료가 이루어 졌으며 약물 치료시 보다 재발율이 낮았다는 보고가 있지만 현재까지는 약물 치료가 가장 흔하게 이루어 지고 있으며 오히려 장기간 생존율은 mitotane 등의 약물 치료가 더 좋은 것으로 보고 된 바 있다¹⁴. 부신 피질 기능 항진증의 약물 치료는 크게 mitotane, ketoconazole, selegiline으로 나뉘며 각각 장, 단점이 다르지만 개의 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증의 치료에는 어느 정도 효과가 입증 되었다. 다만 약물의 선택은 병증의 정도, 보호자의 경제적 여유, 수의사의 취향 등에 따라 달라지게 된다²⁰. 부신 피질 기능 항진증의 치료에서 가장 흔하게 이용되는 약물은 mitotane으로 부신 피질의 속상대와 망상대를 선택적으로 파괴하여 glucocorticoid의 분비를 감소시키는 약물이다²¹. 하지만 구토, 오심, 식욕 부진 등의 부작용이 있으며 부신

피질의 과도한 파괴로 영구적인 부신 피질 기능 저하증을 유발할 수도 있다²⁵. 또한 세포 독성이 있는 약물로 보호자나 수의사, 다른 애완견들에게도 독성을 유발할 수 있다는 단점이 있다. mitotane외에도 항진균제이면서 스테로이드 합성 억제제인 ketoconazole이 사용되기도 하는데 효과가 mitotane에 비해 그리 좋지 않고 간 독성과 소화기 부작용이 있기 때문에 많이 사용하지 않는다.

최근 뇌하수체 의존성 부신 피질 항진증의 치료에 있어서 새로운 약물로써 selegiline 적용을 시도하고 있다². 이 약물은 사람에서 Parkinson's disease의 치료에 승인 받은 약물이며 최근에는 개에서의 PDH의 치료에도 승인 받은 바 있으며 개의 노령성 정신 질환의 치료제로써도 각광 받고 있다^{24,26}. 샘뇌하수체 중간 부분(pars intermedia)에서의 ACTH 분비는 dopamine에 의해서 억제되는데 뇌하수체의 dopamine 결핍에 의해서 ACTH 생산이 증가될 수 있고 결과적으로 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증이 발생하며 이는 전체 뇌하수체 의존성에서 약 30%를 차지하게 된다. dopamine은 모노 아민 산화 효소(Monoamine oxidase, MAO)에 의해 매우 빠르게 대사되며 monoamine oxidase type B(MAO-B)의 활성은 Parkinson's disease, Alzheimer's disease와 같은 신경 퇴행성 질환에서 증가하는 경향을 보이며 개에서의 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증도 이와 같은 기전과 연관이 있을 것으로 사료된다. Selegiline은 선택적 또는 비가역적 MAO-B 저해제로서 MAO-B에 의한 dopamine 분해를 감소시키고 dopamine의 합성과 분비를 증가시키며, 시냅스 전 dopamine의 재흡수를 감소시켜 dopaminergic tone을 증가시킴으로써 ACTH의 분비를 억제한다. 또한 selegiline에는 free radical의 생산을 감소시키는 효과가 있어 신경 보호 효과를 기대할 수도 있다³. 그러나 당뇨, 체장염, 심장병, 심부전 등 합병증이 있거나 전반적인 신체 상태가 좋지 않은 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증 환자나 부신 피질 의존성이나 의인성 부신 피질 기능 항진증인 경우에는 적용할 수 없는 등 적용할 수 있는 경우가 한정되어 있다는 것이 가장 큰 단점이다. 또한 평생동안 매일 투여해야 하며, 가격이 고가라는 점, mitotane처럼 약물 효과가 빨리 나타나지 않는다는 점 등 단점도 있다. 그러나 부작용이 거의 없다는 큰 장점이 있으며 부신 피질 기능 저하증이 발생할 가능성이 거의 없기 때문에 이미 mitotane에 내성이 생기거나 부작용이 심한 환자에게 적용이 가능하다. 이 약물의 사용시 특별한 주의 사항은 없지만 tricyclic antidepressant와 같은 다른 MAO-inhibitor나 meperidine이나 다른 opioid와 같이 처방하면 안된다.

일반적인 selegiline의 치료 protocol은 1mg/kg/day sid로 투여를 시작하여 30-60일 후에 임상 증상의 관찰과 LDDST로 치료 반응을 관찰하며, 개선이 없다면 개에서 적용 가능한 최대 용량인 2 mg/kg/day로 증량시키고 그래도 개선이 없다면 다른 치료 방법을 적용해야 한다^{1,3}. 보통 투약을 시작하지 2-4주 안에 임상 증상의 개선이 나타나지만 2-4개월 정도가 걸릴 수도 있다³.

Selegiline에 대한 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증의 치료 반응에 대한 보고는 다양하다. Bruyette^등에 의하면 PDH로 진단 받은 개의 83%가 치료를 시작한지 1-2개월 만에 특별한 부작용 없이 부분적 혹은 완전하게 개선되었다고 보고 하여 합병증이 없는 개의 PDH일 경우 첫 번째 선택할 수 있는 안전한 약물로 selegiline을 추천하였다. 그러나 Reusch^등에 의하면 PDH로 진단받은 10마리의 개에서 selegiline으로 치료한 결과 활력 증가, 다식증 감소, 빈호흡 증상의 개선 등 다양하게 임상 증상의 미약한 개선을 보이기는 하였지만 치료에 개선이 있었던 것은 10마리 중 2마리, 변화가 없는 것 4마리, 오히려 악화된 것 4마리로 PDH 치료에 selegiline을 단독 사용하는 것은 바람직하지 않다고 발표했다.

이 증례에서는 PDH로 진단 받고 selegiline 치료를 받은 case가 3마리 밖에 되지 않아 통계적 유의성을 가지고 효과의 유무를 따지기는 힘들다. 그러나 증례 1과 증례 2의 환자에서와 같이 탈모나 2차 감염 등 피부 병변과 다음 및 다뇨, 방광염 등의 미약한 증상만 있고 전체 신체 상태가 양호한 PDH환자에서는 특별한 부작용 없이 임상 증상이 개선되었다는 점, LDDST에서 처음에 비정상적인 결과를 나타내었던 환자에서도 selegiline복용 후 정상 범위로 돌아 왔다는 점 등을 미루어 보아 selegiline에 대한 약물 반응이 좋았던 것으로 판단된다. 증례 3의 환자에서는 일반적인 PDH의 증상 외에도 피부 결석, 심한 간 종대, 상처 치유의 지연 등의 흔하지 않은 임상 증상까지도 많이 나타났으며 전체적인 신체 상태도 점점 악화되었고 전반적인 혈액검사 수치도 좋지 않은 상태였다. 이 환자의 경우 selegiline에 대한 치료 반응이 나타나기 전에 고 코르티솔 혈증이 너무 오래 지속되어 이로 인한 각 장기의 기능이 이미 감소되어 있었기 때문에 치료 반응이 좋지 않았던 것으로 사료된다. 또한 흔하지는 않지만 뇌하수체와 부신 피질에 동시에 종양이 생기기도 하며 이로 인해 진단이나 치료에 혼동을 일으킬 수 있다는 보고가 있어 처음부터 진단이 잘못되었을 가능성도 배제할 수 없다⁹. Selegiline의 치료의 적응증은 당뇨, 췌장염, 심장병 등 다른 합병증이 없어야 하고 전체적인 신체 건강 상태가 비교적 좋은 상태의 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증이어야 한다. 그러므로 다른 합병증이 없고 일반 건강 상태가 그리 나쁘지 않은 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증이라면 처음부터 selegiline치료를 시도해 볼 만 하다고 사료된다.

Selegiline치료 과정 중에 나타난 단점 중 하나는 mitotane으로 치료시의 ACTH 자극 시험처럼 객관적으로 치료반응을 판단할 수 있는 적절한 검사 방법이 없다는 점이다⁴. Selegiline은 부신 피질을 파괴시키는 약물도 아니며 스테로이드 합성 억제제도 아니기 때문에 ACTH 자극 시험이나 혈액 화학 수치의 검사가 치료 반응의 판단에 있어서 별로 도움이 되지 않으며³, ALP, cholesterol 등이 관찰 지표로 사용될 수도 있지만 민감도와 특이도가 낮아 PDH에 대한 치료 반응과 항상 일치하지 않는다²². 저용량 텍사메타손 억제 시험

의 결과로 selegiline의 효과와 독성에 대해 연구한 보고에 의하면 15%만이 개에서 치료 전에 실시한 검사 결과와 비교하였을 때 치료 후에는 정상적 결과로 돌아 왔지만 83%의 개에서는 임상적으로만 개선이 되었다¹. 그러므로 저용량 텍사메타손 억제 시험을 비롯하여 다른 실험실적인 방법으로 selegiline의 치료 반응을 관찰할 수 없다. 그러나 본 증례에서는 임상 증상의 개선과 동시에 저용량 텍사메타손 억제 시험에서 정상적인 결과로 돌아오는 것을 확인하였다.

결론

다음과 다뇨, 대칭성 탈모, 피부나 비뇨기계의 감염, 피부 결석 등의 임상 증상을 주 증상으로 본 서울대학교 부속 동물병원에 내원한 3마리의 개에서 혈액 및 혈청 검사, 복부 초음파 검사, 부신 피질 기능 검사 등을 토대로 뇌하수체 의존성 부신 피질 기능 항진증으로 진단하였고 selegiline으로 치료 하였다. 세 마리 중 두 마리에서는 다음과 다뇨의 감소, 탈모의 개선, 피부 및 피모 상태의 개선, 활력이 증가하는 등 임상 증상의 개선되었으며 보호자의 만족도도 컸다. 그러나 임상 증상이 심했던 한 마리에서는 초기에만 반응이 있다가 각종 합병증이 다시 나타나는 등 잘 조절되지 않았다. 증례 3의 개는 전반적인 신체 상태가 별로 좋지 않은 상태이고 고 코르티솔 혈증이 오래 지속되었기 때문에 selegiline의 효과가 미약하였던 것으로 판단되었다. 결론적으로 selegiline은 합병증이 없고 임상 증상이 심하지 않은 뇌하수체 의존성 부신 피질 항진증에 국한하여 적용할 수 있는 것으로 보인다.

참고 문헌

1. Bruyette DS, Ruehl WW, Entriken T, Griffin D, Darling L. Management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism with L-deprenyl(Anipryl). *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997; 27(2): 273-286.
2. Bruyette DS, Ruehl WW, Smidberg TL. Canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: a spontaneous animal model for neurodegenerative disorders and their treatment with L-deprenyl. *Prog Brain Res* 1995; 106: 207-215.
3. David SB, William WR. L-Deprenyl in the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. In: *Current Veterinary Therapy X III*. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000: pp 364-365.
4. Dunn KJ, Herrtage ME, Dunn JK. Use of ACTH stimulation tests to monitor the treatment of canine hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 1995; 137(2): 161-165.
5. Edward CF. Hyperadrenocorticism. In: *Textbook of veterinary internal medicine*. Philadelphia, WB Saunders, Co, 2000, pp 1460-1488.
6. Feldman EC, Nelson RW. Comparative aspects of Cushing's syndrome in dogs and cats. *Endocrinol Metab clin North Am* 1994; 23(3): 671-691.
7. Forrester SD, Troy GC, Dalton MN, Huffman JW, Holtzman G. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42

- dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *J Vet Intern Med* 1999; 13(6): 557-560.
8. Gould SM, Bainse EA, Mannion PA, Evans H, Herrtage ME. Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. *J Small Anim Prac* 2001; 42(3): 113-121.
 9. Greco DS, Peterson ME, Davidson AP, Feldman EC, Komurek K. Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214(9): 1349-1353.
 10. Hess RS, Ward CR. Diabetes mellitus, hyperadrenocorticism, and hypothyroidism in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34(3): 204-207.
 11. Hoerauf A, Reusch C. Ultrasonographic characteristics of both adrenal glands in 15 dogs with functional adrenocortical tumors. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999 May-Jun; 35(3): 193-199.
 12. Kaser-Horz B, Sanders HM. Ultrasonography of the adrenal gland in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1995; 137(6): 258-264.
 13. Mack RE. Screening tests used in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1994 Aug; 9(3): 118-122.
 14. Meij BP. Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 2001 Sep; 31(5): 1015-1041.
 15. Michael EH. Canine hyperadrenocorticism, In: *BSAVA manual of small animal endocrinology*. 2nd ed. Cheltenham: BSAVA. 1998: pp 56-73.
 16. Nichols R. Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 1997; 27(2): 309-320.
 17. Nichols R. Concurrent illness and complications associated with canine hyperadrenocorticism. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1994; 9(3): 132-136.
 18. Nichols R. Problems associated with medical therapy canine hyperadrenocorticism. *Probl Vet Med* 1990; 2(4): 551-556.
 19. Owens JM, Drucker WD. Hyperadrenocorticism in the dog: canine Cushing's syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 1977; 7(3): 583-602.
 20. Peterson ME. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 2001; 31(5): 1005-1014.
 21. Peterson ME. o,p'-DDD(mitotane) treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 182(5): 527-528.
 22. Reusch C, Hahnle B. Laboratory parameters for the course of therapy of canine Cushing's syndrome. *Tierarztl Prax* 1991; 19(1): 102-106.
 23. Reusch CE, Steffen T, Hoerauf A. The efficacy of L-deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1999; 13(4): 291-301.
 24. Richard WN. Hyperadrenocorticism in dogs, In: *Small animal internal medicine*. Mosby, Co, 1998, pp 775-792
 25. Rijnberk A, Belshaw BE. An alternative protocol for the medical management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 1988; 122(20): 486-488.
 26. Ruehl WW, Ruyette DS, DePaoli A, Cotman CW, Head E, Milgram NW, Commings BJ. Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to L-deprenyl. *Prog brain Res* 1995; 106: 217-225.
 27. Schelling CG. Ultrasonography of the adrenal gland. *Probl Vet Med* 1991; 3(4): 604-617.
 28. Thurocz J, Balogh L, Huszenicza G, Janoki GA, Kulcsar M. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs as compared to human diagnostic methods: a review. *Acta Vet Hung* 1998; 46(2): 157-173.