

뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증 이환경의 Trilostane 치료 1례

임영환 · 이정연* · 조성남 · 박성준 · 최호정 · 이영원 · 송근호¹

충남대학교 수의과대학

*일본 오비히로 축산대학

Trilostane Treatment in a Dog with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism

Young-hwan Lim, Jung-youn Lee*, Sung-nam Cho, Seong-jun Park, Ho-jung Choi,
Young-won Lee and Kun-ho Song¹

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

*Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro 080-8555, Japan

(제재승인: 2006년 4월 25일)

Abstract : A 7-year-old, spayed female, Yorkshire terrier dog with polyuria/polydipsia (PU/PD), interdigital edema, pruritus and abdominal enlargement was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of the present university. Pituitary-dependent hyperadrenocorticism (PDH) was diagnosed by clinical signs, physical examination, laboratory examination (complete blood count, serum chemistry, urinalysis, ACH stimulation test and high dose dexamethasone suppression test) and diagnostic imaging (radiography, ultrasonography and computed tomography). Clinical signs were improved after trilostane treatment, and maintenance therapy with trilostane still continued after successful induction therapy. Trilostane can be used as an alternative to mitotane therapy in hyperadrenocorticism in dogs.

Key words : PU/PD, PDH, trilostane, dog.

서 론

부신피질기능항진증(Hyperadrenocorticism)은 뇌하수체 또는 부신의 이상에 의해 발생하는 질병으로 뇌하수체 의존성(pituitary-dependent hyperadrenocorticism)이 85%, 부신의존성이 15%로 각각 발생한다(1,8). 일반적으로 다음, 다뇨, 다식 증상이 나타나며 간의 비대와 체지방이 몸통부로 재분배되어 복부 팽만이 나타난다. 또한 단백질 이화를 촉진함으로써 사지 근력의 저하가 나타나며, 피부에 색소침착이나 칼슘침착, 탈모가 관찰되는 경우도 많다(11,16). 당신생작용으로 인해 당뇨가 명발하는 경우가 많으므로 혈액검사, 혈액화학검사 및뇨 검사를 통하여 당뇨의 병발여부를 확인하는 것이 중요하다(9). 치료로 사용되는 약물로는 ketoconazole, L-deprenyl, mitotane 및 trilostane 등이 있다(3).

Trilostane은 최근에 많은 연구를 통해 임상에 적용되고 있는 제제로, cholesterol을 cortisol로 전환하는 효소인 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase를 억제함으로써 혈중 cortisol의 농도를 감소시키는 효과를 나타내며 부작용 발생이 드물며 임상증상 개선효과도 높다. 본 증례는 7년령의 요크셔테

리어견에서 발생한 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증에 대해 mitotane을 대신하여 trilostane을 적용하여 양호한 치료 반응을 나타내었기에 이를 보고한다.

증례

병력

체중 4 kg, 7년령 중성화수술 받은 바 있는 암컷 요크셔테리어가 다음 (>100 ml/kg/day), 다뇨 (>50 ml/kg/day), 복부 팽만, 지간부 부종 및 소양감을 주증으로 본 수의과대학 부속 동물병원에 내원하였다.

혈액 및 혈청화학적 검사

혈액학적 검사에서 혈소판 증가증 ($70 \times 10^4/\mu\text{l}$)이 확인되었으며, 혈액화학적 검사에서 공복시 혈당 (120 mg/dl)은 정상 소견이었으며, 콜레스테롤 (>500 mg/dl)은 상승하였다.뇨분석 결과 비중 (1.012)은 등장성이었으며 요당(Urine glucose)은 검출되지 않았다.

ACTH 자극시험

합성 ACTH제 tetracosatrin acetate(Synacthen®, 0.25 mg

*Corresponding author.
E-mail : songkh@cnu.ac.kr

IV, Novartis, Switzerland)를 투여하기 전과 1시간 후에 각각 채혈하여 혈중 cortisol 농도를 측정하였다. 투여 전 cortisol 농도는 6 ml/dl이었으며, 투여 후 농도는 23 ml/dl으로 부신피질기능항진증으로 판정되었다. Trilostane을 적용 후 29일째에 실시한 ACTH 자극시험 결과, 투여 전 cortisol 농도는 4.6 ml/dl이었으며, 투여 후 농도는 14.6 ml/dl을 나타냈다. Trilostane 적용 후 112일째에 실시한 ACTH 자극시험 결과, 투여 전 cortisol 농도는 1.6 ml/dl이었으며, 투여 후 농도는 1.8 ml/dl을 나타냈다. 이때 각각 검사당일에는 검사의 정확성을 위해 Trilostane 투여를 하지 않고 실시하였다.

고용량 dexamethasone 억제시험

Dexamethasone(덱사메타손®, 1 mg/kg IV, 신일제약, 한국)을 투여하기 전과 투여 8시간 후에 각각 채혈하여 혈중 cortisol 농도를 측정하였다. 투여 전의 혈중 cortisol 농도는 9.1 ml/dl 이었으며, 투여 8시간 후의 농도는 2.4 ml/dl으로 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증으로 진단되었다.

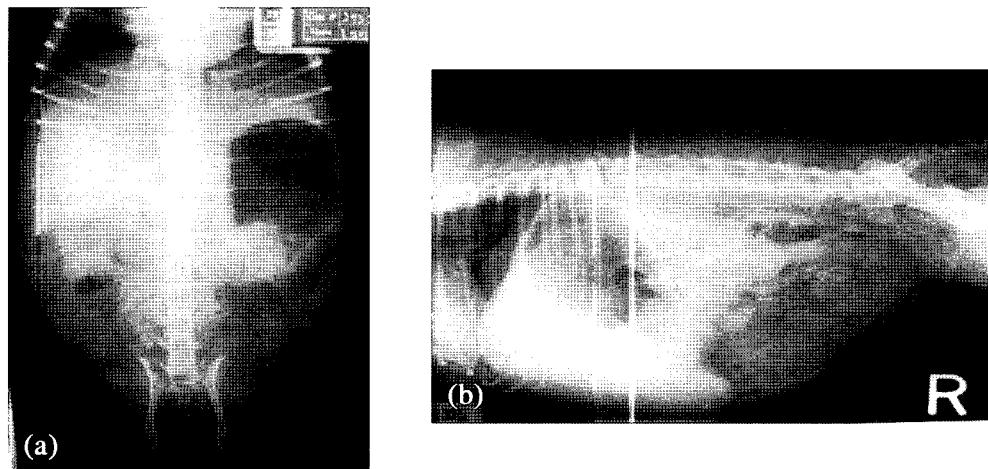


Fig 1. Photograph of abdominal radiography; ventrodorsal (a) and lateral view (b). Hepatomegaly was observed.

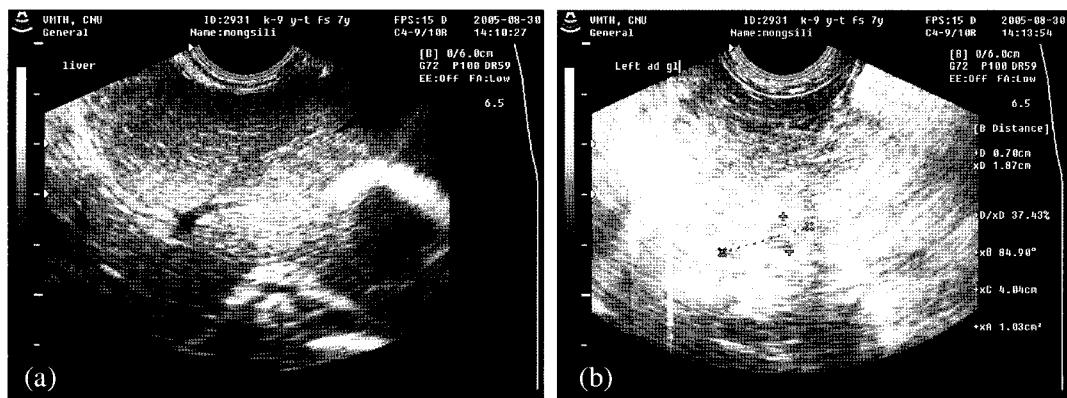


Fig 2. Ultrasonography of liver and left adrenal gland. The echogenicity of liver parenchyma was normal(a).The length of short axis of left adrenal gland was 7 mm(b).

혈중 T4 농도 검사

혈청 내의 갑상선 기능을 나타내는 호르몬인 thyroxine(T4)의 농도를 측정한 결과, 1.0 ml/dl 이었으며, 갑상선기능항진증 또는 갑상선기능저하증을 배제하였다.

방사선학적 검사

X-ray 검사를 통한 복부 외측상, 복배상 방사선 사진에서 간 비대가 관찰되었다(Fig 1).

초음파 검사

초음파 검사를 통하여 간과 신장, 부신을 관찰한 결과 정상적인 간과 신장의 영상을 얻을 수 있었으며, 부신의 경우 단축이 7 mm로 정상임을 확인하였다(Fig 2).

CT 검사

CT 검사를 통하여 뇌하수체부위를 관찰한 결과 특이사항은 확인되지 않았다.

치료

종합적인 진단결과 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증으로 진단되어 ketoconazole (ketoconazole®, 5 mg/kg, PO, BID, 동광제약, 한국)을 저용량으로 경구투여 하였으며, UDCA (우루사®, 10 mg/kg PO, BID, 대웅제약, 한국), glutachion (타치온®, 1 mg/kg, PO, BID, 동화제약, 한국) 및 biphenyldimethyl-dicarboxylate (피스리바®, 2 mg/kg, PO, BID, 삼진제약, 한국)를 비롯한 간기능 보호제와 위장관보호제 ranitidine (라니스®, 2 mg/kg, PO, BID, 셀라트팜코리아, 한국)을 함께 처방하였다. Ketoconazole 적용 10일째에 음수와 배뇨 횟수가 감소하였으며, 혈액화학적검사 결과 간수치가 정상을 나타내어 더 나은 치료효과를 위해 ketoconazole 투여 용량을 10 mg/kg으로 늘려서 투여하였다. Ketoconazole 적용 내원 19일째에 다음과 다뇨 증상이 다소 개선되었으나, 적용 26일째에 식욕 부진의 증상과 함께 음수량 감소의 변화가 나타나지 않아, ketoconazole의 치료 효과가 더 이상 나타나지 않는 것으로 판단하여 이 보다 치료 효과가 높은 trilostane (modrenal®, 6.2 mg/kg, PO, SID, Dales Pharmaceuticals Ltd., England)을 저용량으로 적용하였다. 적용 일주일 후에 다음, 다뇨의 증상이 다소 감소하였으며 적용 18일째에 치료 효과를 높이기 위해 trilostane을 10 mg/kg으로 증량 투여하였다. Trilostane 적용 후 29일째에 치료에 대한 반응을 확인하기 위하여 ACTH 자극시험을 실시한 결과, cortisol 농도는 투여 전 4.6 ml/dl, 투여 후 14.6 ml/dl를 나타내어 치료에 대한 효과는 인정되었으나 목표치인 ACTH 투여 후 2~5 ml/dl 이하에는 도달하지 못하여 trilostane (20 mg/kg, PO, SID)의 투여량을 두 배로 증량하였다. Trilostane 적용 후 112일째에 실시한 ACTH 자극시험 결과, 투여 전 cortisol 농도는 1.6 ml/dl, 투여 후 1.8 ml/dl를 나타내어 목표치에 도달하였으며, 일일 음수량(60 ml/kg/day)과 배뇨량(40 ml/kg/day)도 정상소견을 나타내었다. 이후 trilostane (60 mg/head/week, PO, SID)을 감량하여 유지요법

을 실시하였다.

치료 후 방사선학적 평가

Trilostane으로 치료 후 112일째에 방사선학적으로 평가한 결과 간의 크기가 감소하였다(Fig 3).

고 찰

뇌하수체 의존성 부신피질 기능 항진증(Pituitary-dependent hyperadrenocorticism)은 개에서 호발하는 내분비 질환으로, 테리어 종에서 발생 소인이 있으며 평균 8~9년령에서 주로 발생한다(8,11). 뇌하수체와 부신 피질 간에는 되먹임(feedback) 작용으로 항상성을 유지하는데, 뇌하수체 종양이 생김으로써 부신 피질로부터의 음성 되먹임작용(negative feedback)에 반응하지 않고 지속적으로 ACTH를 분비하기 때문에 부신피질의 양측성 비대가 나타나며, 혈중 cortisol 농도의 증가되어 혈중 당의 농도를 높아지게 함으로써 고혈당에 의한 당뇨나 고혈압이 발생하게 되며, 과도한 단백질 분해 촉진으로 인해 사지 근력의 저하가 유발되기도 한다. 또한 간의 비대나 복강 내에 복수가 축적되기도 하며 이뇨작용이 과도해지면서 다음, 다뇨 증상이 나타나고, 모세 혈관벽의 단백질도 분해되면서 혈관 투과성을 증대되어 부종이 유발되며 피하 출혈도 나타날 수 있다(17). 본 증례에서 나타난 임상증상들은 간 비대에 의한 복부 팽만과 지간부의 부종, 복부 색소침착, 다음 및 다뇨 등이다.

뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증의 진단은 혈액 검사를 통해 호중구와 혈소판 수의 증가가 관찰되며, 혈액화학검사를 통해 ALP, ALT, 콜레스테롤 및 혈당의 상승이 나타날 수 있으며 요검사를 통해 요당의 검출 여부를 확인함으로써 당뇨가 병발했는지 확인해야 한다(8,11). 본 증례에서는 혈액화학적 검사에서 공복시 혈당 (120 mg/dl)은 정상소견이었으며, 콜레스테롤 (>500 mg/dl)은 상승하였으며 요분석 결과

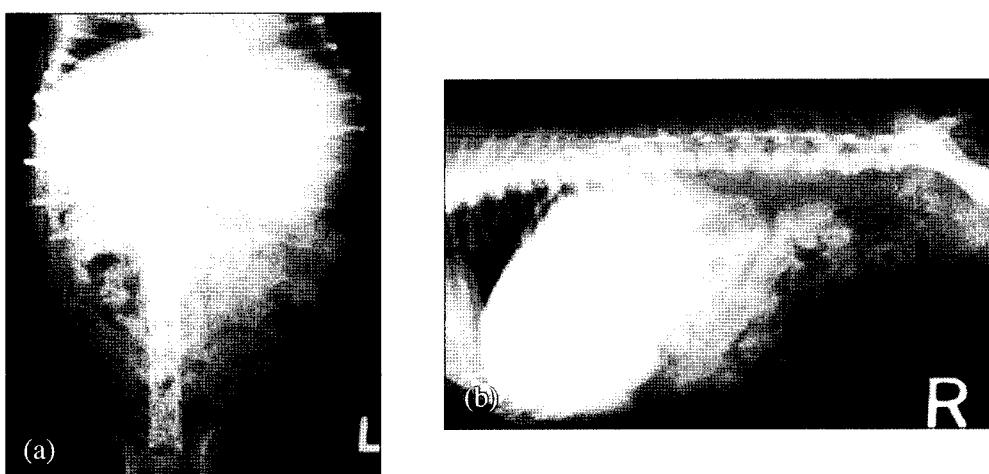


Fig 3. Photograph of abdominal radiography; ventrodorsal (a) and lateral view (b). Hepatomegaly was disappeared on day 112 after trilostane treatment.

요당(Urine glucose)은 검출되지 않았다. X-ray검사와 초음파 검사는 부신피질 기능 항진증이 부신 피질에 원인이 있는가를 감별하는 정도의 제한적인 적용만 이루어지며 부신에 종양이 있는 경우에도 15% 미만에서만 부신의 석회화 영상이 관찰되는데 본 증례에서 좌,우 부신은 단축이 7 mm로 정상 소견을 나타내었다. CT나 MRI 검사를 통해 뇌하수체 부위를 영상화할 수 있지만, 50% 정도가 직경 3 mm 미만으로 써 관찰되지 않기 때문에 확진 소견을 얻기는 어렵다(8,11). 본 증례에서도 뇌하수체에 대한 CT 검사결과 특이 소견을 관찰할 수 없었다.

ACTH 자극시험을 통해 투여 전의 혈중 cortisol 농도가 5 mg/dl 이상이고, 투여 후에는 20 mg/dl 이상이면 양성 판정되며 진단에 대한 민감도는 80-85%, 특이도는 85~95%로 매우 높으며 저용량 dexamethasone 억제 시험을 대체하기도 한다(11). 본 증례는 ACTH 자극시험결과 투여 전 6 mg/dl, 투여 후 23 mg/dl로, 부신피질 기능 항진증으로 진단되었다. 부신피질기능항진증의 원인 감별을 위해서는 고용량 dexamethasone 억제 시험이 권장되는데, 본 증례에서는 dexamethasone 투여 전 9.1 mg/dl, 투여 8시간 후 2.4 mg/dl의 결과를 나타내어 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증으로 진단하였다.

뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증 치료약제로는 ketoconazole, L-Deprenyl 및 mitotane등이 사용되어 왔는데, ketoconazole은 장기간 사용시 간독성이 있으며 L-Deprenyl은 효과가 미흡하고 mitotane은 개체에 따라 감수성이 다르기 때문에 비가역적인 부신피질 괴사에 의한 부작용도 보고되었다(5,10,12,15). 한편 trilostane은 치료 효과가 82~97%로 우수하며 부작용도 드물게 보고되어 있으며 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증에 사용되는데, 특히 mitotane에 대해 내성이 생겨서 효과가 없는 경우에 대체약물로서 사용되는 새로운 치료제로 권장되고 있다(2,7,8,14). Trilostane은 3β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor로 cholesterol이 cortisol로 전환되는 것을 차단하여 혈중 cortisol의 농도를 낮춰 주는 작용을 하며 개에서의 투여 용량은 5~10 mg/kg SID로 경구 투여하며, ACTH 자극시험 같은 환자감시를 통해 용량을 최대 40~50 mg/kg까지 증량할 수 있다(7,13).

Trilostane의 약리 작용은 glucocorticoid로의 전환만 차단하는 것이 아니라 mineralocorticoid 및 성호르몬으로의 전환도 차단한다. 특히 성호르몬으로의 전환을 차단함을 이용한 여러 연구들이 보고되었는데 trilostane을 투여하여 일시적인 황체 응해를 유발하거나 유산을 유도하는 목적으로도 적용된 바 있다(4,6). 따라서 trilostane은 임신한 동물에서 그 적용을 금기해야 하며, 반면 부신피질 기능 항진증과 생식기계 질환이 병발한 경우라면 적용이 더욱 권장될 수 있다고 사료된다.

본 증례에서는 trilostane의 적용 한 달 후에 ACTH 자극 시험을 실시하였고, 투여 후의 농도가 14.6 mg/dl임을 확인하였다. 치료 전 23 mg/dl이었을 때보다는 40%정도 그 수치가 감소하였으나 권장 목표치에 비하면 아직 높은 편이었다. 이

에 따라 투여 용량도 2배 증량하였으며 보호자에게 약물증 량에 따른 구토, 설사 및 식욕부진등과 같은 부작용 증상 발현여부를 관찰하도록 교육하였으나 특별한 부작용이 발생되지 않았다. Trilostane의 적용 112일째에 ACTH 자극시험을 재실시한 결과, 투여 전 1.6 mg/dl이었으나 투여 후의 농도가 1.8 mg/dl을 나타내어 감량조치하여 유지요법을 실시하였다. 환족의 전반적인 활력상태도 양호하며 다음, 다뇨, 간종대 증상이 현저히 개선되었으므로 꾸준한 약물처치와 환자감시와 주기적인 ACTH 자극시험이 요구된다.

결 론

다음/다뇨 및 복부 팽만을 주 증상으로 7년령 중성화 암컷 요크셔 테리어견이 본원에 내원하였다. 병력, 임상증상, 신체 검사, 임상병리학적 검사, X-ray검사, 초음파검사, CT검사, ACTH 자극시험 및 고용량 dexamethasone 억제시험에 의해 뇌하수체 의존성 부신피질기능항진증으로 진단하였다. Trilostane을 지속적으로 경구 투여 한 결과, 환죽은 치료에 대한 양호한 임상증상개선 효과를 나타내었다.

참 고 문 헌

- Behrend EN, Kemppainen RJ, Clark TP, Salman MD, Peterson ME. Treatment of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215: 938-943.
- Braddock JA. Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Aust Vet J* 2003; 81: 600-607.
- DeClue AE, Cohn LA, Kerl ME. Medical therapies for canine pituitary dependent hyperadrenocorticism. *Vet Med* 2004; 519-527.
- Jenkin G, Gemmell RT, Thorburn GD. Induction of transient functional luteolysis in cyclic sheep by a 3β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor. *J Endocrinol* 1984; 100: 61-66.
- Kintzer PP, Peterson ME. Mitotane (α,β -DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1991; 5: 182-190.
- le Roux PA, van der Spuy ZM. Labor induction abortion utilizing trilostane, a 3β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor. *Contraception* 2005; 71: 343-347.
- Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, Hurley KJ, Mooney CT. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 2002; 150: 799-804.
- Nelson RW, Couto CG. Disorder of the adrenal gland. In: *Small animal internal medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Mosby. 2003: 779-798.
- Peterson ME, Altszuler N, Nichols CE. Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci* 1984; 36: 177-182.
- Peterson ME, Kintzer PP. Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Mitotane. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997; 27: 255-272.
- Reusch CE. Hyperadrenocorticism. In Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of veterinary internal medicine*, 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005: 1592-1612.

12. Reusch CE, Steffen T, Hoerauf A. The efficacy of L-Deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 291-301.
13. Rijnberk A, Belshaw BE. An alternative protocol for the medical management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 1988; 122: 486-488.
14. Ruckstuhl NS, Nett CS, Reusch CE. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Am J Vet Res* 2002; 63: 506-512.
15. Schechter RD, Stabenfeldt GH, Gribble DH, Ling GV. Treatment of Cushing's syndrome in the dog with an adrenocorticolytic agent (o,p'DDD). *J Am Vet Med Assoc* 1973; 162: 629-639.
16. Song JW, Park HM. Mitotane therapy and management of naturally occurring pituitary dependent hyperadrenocorticism (PDH) in a dog. *J Vet Sci* 2003; 20: 233-236.
17. 차봉수. Pathophysiology로 이해하는 내과학. 서울: 정답출판. 2002: 85-101.