

중환자에 있어 상대적 부신 기능 부전

(Relative Adrenal Insufficiency: RAI)

반현정 / 해마루 소동물임상의학연구소

급성의 중증 질환은 내분비 기능의 급격한 변화를 가져온다. 질환과 같은 극도의 스트레스 기동안의 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)과 코티솔의 분비 증가에서 입증된 바 있듯이 시상하부-뇌하수체-부신에 이르는 내분비 축(HPA 축)의 활성은 생리적 스트레스 반응의 중요한 부분으로 생각되고 있으며 항상성의 유지와 중증 질환의 적응을 위해 필수적인 요소로 알려져 있다. 코티솔 분비는 다양한 스트레스 요인들과 함께 증가하며 그 반응은 스트레스의 강도 혹은 질환의 경과에 비례한다. 하지만 사람에게 있어 몇몇 연구들을 통해 중환자의 경우 부신 기능의 뚜렷한 이질적 성향을 밝혀냈다. 사람 환자에 있어 패혈증 시 혈중 코티솔 농도는 급격히 상승할 수 있으며 ACTH와 혈장 코티솔 농도 사이의 상관 관계는 소실된다. 실제로 코티솔 분비의 증가를 위해 ACTH 농도가 매우 높을 것으로 생각되지만 놀랍게도 매우 낮았다. 당연히 높을 것으로 생각되는 코티솔 농도와는 달리 중환자에 있어 ACTH 자극 시험에 대한 반응도 낮으며 실제로 혈장 코티솔 수준도 낮게 측정되는 일시적인 부신 기능의 이상을 보고하는 여러 연구들도 있다. 흥미로운 점은 이러한 부신 기능의 이상과 치사율 혹은

사망률과는 상호 관련이 있다는 것이다.

절대적인 부신 피질 기능 저하증은 사람에게 있어서는 매우 드문 것처럼 보인다. 하지만 상대적 부신 기능 부전(RAI)은 오래 전부터 제기되어 왔다. 말 그대로 심각한 스트레스 특히 패혈증 혹은 패혈증성 속의 경우 증가해야 할 코티솔 생산의 부전이 특징이다. RAI의 경우 몇몇 환자에 있어 정상이거나 혹은 높을 수 있지만 코티솔 농도는 여전히 생리적 스트레스 혹은 질환에 경우 부적절하게 측정될 수 있으며 이론 상 환자는 어떠한 추가적인 스트레스에 대해 반응할 수 없게 된다. RAI는 일반적으로 외인성 ACTH에 대한 부적절한 반응으로 정의할 수 있다. 따라서 HPA 축에 대한 기능적인 영향력이 감소되고 패혈증으로 유도되는 면역 반응 및 스트레스에 대처할 수 있는 환자의 능력을 떨어뜨린다. 사람의 경우 RAI는 심각한 질환으로 발생하는 일시적인 상황으로 보이며 질환에서 회복될 때에 부신 기능은 정상화된다고 생각된다.

이에 Glucocorticoids의 장기간 투약은 필요치 않다. 하지만 RAI 환자의 경우 부신 기능의 저하로 인해 예후가 좋지 않을 수 있을 뿐만 아니라 저용량의 Glucocorticoids (hydrocortisone 200-

300mg/day)를 투약함으로 인해 특별히 패혈증성 속 환자에 있어 사망률을 낮출 수 있다는 것을 아는 것이 중요하다.

상대적 부신 기능 부전의 원인

사람의 경우 중환자에서 발생할 수 있는 RAI의 가장 흔한 원인으로는 패혈증과 전신성 염증 반응 증후군(SIRS)이 있다. 이러한 경우 대다수에 있어 환자에서 발생한 사이토카인과 다른 염증성 단백질들이 다량 분비됨으로 인해 RAI가 발생하게 된다. 패혈증 동안 분비되어진 매개체들은 ACTH와 CRH의 분비를 억제하게 되며 RAI를 유도하게 된다. 면역계와 내분비계는 각자를 조절할 수 있는 매개체들을 서로 공유하게 되는데 이러한 매개체들 중에는 내독소혈증 및 패혈증 시 분비가 증가되는 interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6) 그리고 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등이 있다. 이러한 매개체들은 염증 전구성 사이토카인들로 생각된다. IL-1과 IL-6는 시상하부의 활성화로(예: CRH의 분비 증가) 스트레스 상황에서 코티솔 분비의 증가를 일부분 담당하게 된다. 실제로 IL-6는 사람에게 있어 가장 강력한 ACTH 분비 자극 중 하나이다. 하지만 이러한 IL-6 반응이 둔감해질 경우 HPA 축에 대한 자극이 떨어짐으로 인해서 RAI 발생의 한 요소가 된다. 한편 TNF- α 는 ACTH의 분비를 방해하게 된다. 다수의 임상 연구 논문들은 패혈증 혹은 다른 중증의 질환을 앓고 있는 환자에 있어 부적절하게 낮은 ACTH 농도에 대해 보고한 바 있다. HPA 중심 축에 대한 작용과 함께 TNF- α 는 부신 기능도 억제하게 된다. TNF- α 는 부신에 대한 ACTH 및 angiotensin II의 분비 자극을 억제함으로써 부신의 코티솔 합성을 줄이는 것으로 알려졌다. 이에 덧붙여 면역 세포에 의해 생

산되어진 Corticostatin도 ACTH 수용체와 결합함으로써 ACTH와 경쟁하여 부신 피질 기능 부전을 초래하는 것으로 보고되었다. Corticostatin의 농도는 감염성 질환의 동물에 있어 20배 가량 증가한다. Leptin은 스트레스 혹은 중증의 질환기 동안 HPA 축에 관여하는 최근 확인된 또 다른 펩티드이다. 실제로 이 물질이 HPA 축과 면역계에 밀접히 관련되어 있다는 의견들이 제시되고 있다. Leptin은 지방세포들이 분비하여 HPA 축을 억제하는 것으로 알려져 왔으며 사람에게 있어 패혈증 환자의 경우 Leptin의 순환 혈중 농도가 상승하는 것으로 보고되었다. 그 외에도 대부분의 연구 자료들이 전반적으로 패혈증 시 분비되어지는 매개체들로 인해 코티솔 합성이 억제된다는 사실을 지지해주고 있다.

발생율

사람의 경우 중환자에 있어 RAI의 발생은 매우 다양하며 기저 질환의 심각성에 따라 그 정도가 다르다. 고위험군에 속하는 중환자(예: 저혈압, 속, 패혈증 등)에 있어 RAI의 발생율은 대략 30~45%로 평가되며 질환의 심각성과 발생율은 비례하게 된다. RAI를 진단하기 위해서는 몇 가지 기준과 특이 검사가 필요하며 일반적으로 부신 기능 평가를 위해 ACTH 자극 시험을 이용하지만 사람의 경우 논란의 여지가 있다. 그 이유는 정상적인 경우 생각할 수 있는 참고 범위가 적용되지 않음으로 ACTH 자극 시험 결과에 대한 해석이 어렵기 때문이다. 따라서 일반적으로 코티솔 수치의 상승이 없거나 ACTH에 대한 반응이 부족한 경우 실제로 RAI를 의심할 수 있다.

현재 심각한 질환에 이환되거나 상해를 입은 동물에 있어 RAI의 발생에 대해 이용할 수 있는 정보

는 거의 없는 수준이다. 개에 있어 중증의 질환의 경우 뇌하수체-부신 기능을 조사한 연구는 극소수이며 Prittie 등은 20마리 중증 질환의 개를 대상으로 입원한 지 24시간 이내부터 사망, 안락사 혹은 퇴원 시까지 연속적인 혈장 코티솔 농도, ACTH 자극 후 코티솔 그리고 내인성 ACTH 농도를 측정하였다. 연구 대상 군집들은 모두 다 다른 급만성 질환의 개들로 구성되었다. 어떠한 Glucocorticoids 혹은 etomidate 투약 경력도 없는 상태였다. 각각의 개들에게 250ug cosyntropin 을 정맥 내 주사 처치함으로써 ACTH 자극 시험을 실시하였고 60분 후에 ACTH 자극 후 코티솔 농도를 측정하였다. 본 연구의 결과 부신 기능 부전을 보인 개들은 한 마리도 없었다. 즉 기초 그리고 ACTH 자극 후 코티솔 농도는 모두 참고 범위 내에 혹은 그 이상으로 확인되었다. 한편 내인성 ACTH 농도는 훨씬 더 다양하게 관찰되었다. 연구가 이루어지는 동안 측정된 내인성 ACTH 농도 52개 샘플 중 54%는 참고 범위 내에 있었으며 35%는 낮았고 12%는 높았다. 위의 결과를 종합할 때 혈장 ACTH 농도와 코티솔 농도 사이의 상관 관계는 없는 것으로 생각되며 본 연구에서 살아남은 13마리의 개와 사망한 7마리의 개에서 평균 혈장 ACTH 농도 사이에 유의성 있는 차이는 없었다.

Prittie와 그의 동료들은 또한 고양이 군집에서 중증의 질환과 부신 피질 기능 사이의 상관 관계에 대해서도 연구하였다. 중환자실에 입원한 20마리의 고양이를 대상으로 하였으며 기초 코티솔, ACTH 자극 후 코티솔 그리고 델타 코티솔(ACTH 자극 후 코티솔에서 기초 코티솔 농도를 뺀 수치)을 분석하였다. 초기 기초 코티솔 농도는 입원한 지 24시간 내에 측정하였다. ACTH 자극 후 코티

솔 샘플은 125ug cosyntropin을 정맥 내 주사한 지 1시간 뒤에 측정하였다. 각각의 고양이에 대해 ACTH 자극 시험이 2일 간격으로 사망 혹은 퇴원 시까지 이루어졌으며 10마리의 건강한 고양이를 대상으로 실시한 ACTH 자극 시험을 통한 참고 범위가 비교 평가를 위해 사용되었다. 본 연구 결과 중증 질환의 고양이 군집에서 비교 그룹보다 훨씬 높은 기초 코티솔 농도를 보이고 있음을 확인할 수 있었다. ACTH 자극 후 코티솔 농도는 2개 군집 내에서 크게 다르지 않았으며 기초 코티솔, ACTH 자극 후 코티솔 그리고 델타 코티솔 농도 모두 생존한 고양이와 사망한 고양이 사이에 혹은 패혈증 고양이와 그렇지 않은 고양이 사이에서 유의성 있는 차이점을 보이지 않았다. 하지만 중앙성 질환을 가지고 있는 고양이에 있어 델타 코티솔 농도는 낮았으며 연구 대상 내에서 다른 고양이에 비해 사망 가능성도 높게 평가되었다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 중앙성 질환을 가지고 있는 중증 질환의 고양이의 경우 RAI로 발전할 가능성이 높다고 발표하였다.

이와 덧붙여 특별히 임파육종을 가지고 있는 고양이를 대상으로 뇌하수체-부신 기능을 평가한 보고가 있다. 본 연구에서는 세포학적 검사 혹은 조직병리학적 검사를 토대로 임파육종으로 확진한 고양이를 대상으로 하였다. 임파육종의 부신 침습 소견은 없는 고양이를 대상으로 30일 이내에 부신 기능에 영향을 줄 수 있는 그 어떠한 약물 투약 경력도 없었다. 모든 연구 대상 고양이들은 초음파 검사 상 정상적인 부신 크기를 가지고 있었지만 부신에 대한 조직학적, 세포학적 검사는 실시하지 않았다. 위의 연구와 마찬가지로 기초 코티솔, ACTH 자극 후 코티솔 그리고 혈장 ACTH 농도를 측정하여 분석하였다. ACTH 자극 후 코티솔 농도는 125ug cosyntropin을 주사 한 1시간 이후에

측정하였다. 연구 결과 10마리의 고양이 중 9마리는 ACTH 자극 후 정상보다 낮은 코티솔 반응을 보였고 높은 혈장 ACTH 농도는 5마리에서 정상보다 상승하였다. 이러한 연구 결과에 기초해 대다수의 고양이들에 있어 RAI가 발행하였다고 결론지었다. 기초 코티솔 농도와 sodium:potassium 비율은 거의 대다수의 고양이에 있어 정상 범주 내에 있었으며 완벽한 부신 기능 저하증의 전형적인 임상 증상을 보인 경우는 없었다. 다른 방향으로 추론해볼 때 임파육종의 경우 RAI의 발생 가능성이 높으며 이로 인해 본격적인 화학 요법 유도에 앞서 glucocorticoids의 공급만으로도 임상 증상의 개선이 있을 수 있음을 설명할 수 있다.

뇌하수체-부신 기능의 변화는 종양성 질환의 개에서도 주목할 수 있다. 임파육종(LSA)으로 진단된 20마리의 개와 비혈액성 종양(non-hematological neoplasia; NHN) 16마리의 개를 대상으로 Boozer 등이 연구하여 발표한 바 있다. 4주 이내에 외인성 glucocorticoids를 받은 경력이 없는 개를 대상으로 ACTH 자극 시험과 내인성 ACTH 농도 측정을 실시하였다. ACTH 자극 시험은 cosyntropin 5ug을 정맥 내 주사 처치하였으며 주사 전과 주사 후 1시간 코티솔을 비교 평가하였다. LSA와 NHN 각각 1마리(5%)와 3마리(19%)에서 상대적으로 기초 코티솔 농도가 감소하였다. 1마리의 개에서는 심각한 감소 양상이 관찰되었고 (<1nmol/L) LSA를 가진 4마리 (20%) 그리고 NHN을 가진 3마리 (19%)에서는 정상보다 낮은 ACTH 반응을 확인할 수 있었다. 내인성 ACTH 농도는 LSA를 가진 2마리(10%)의 개와 NHN을 가진 2마리(13%)의 개에서 낮게 측정되었다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 Boozer 등은 임상적 가치 평가를 위해서는 추가적인 연구가 바탕이 되어

야 한다고 보고하였다.

임상적 유용성

사람에 있어서 수액 및 혈압 상승 치료에도 불구하고 반복적인 저혈압 소견이 RAI의 가장 흔한 소견으로 생각할 수 있다. 혈관 긴장성, 정상적인 혈관 투과성, 체내 수분의 분포, beta-adrenergic 기능 그리고 카테콜아민 합성 및 작용을 위해 코티솔이 필요하다는 것은 놀라운 사실은 아니다. CBC 검사 및 혈청화학 검사를 통해 호산구 증가증 그리고 저혈당증을 관찰할 수 있지만 진성 부신 피질 기능 저하증에서 관찰할 수 있는 전형적인 전해질 불균형은 일반적으로 관찰되지 않는다.

부신 기능의 평가

ACTH 자극 시험이 부신 기능의 평가에 도움을 줄 수 있다. 전통적인 방법은 250ug/patient 혹은 5ug/kg/patient에서 최대 250ug까지 합성 corticotropin을 정맥 내 주사하는 것이다. 이후 주사 전과 주사 후 1시간에 혈청 혹은 혈장을 분리하여 코티솔을 분석하면 된다. 사람의 경우 250ug corticotropin 주사 후 정상적인 반응을 보인다고 하여도 RAI를 배제할 수 없다. 이러한 corticotropin 용량은 정상적인 내인성 스트레스 유도 ACTH 수준의 대략 100 배 이상의 용량으로 생리적 수준을 훨씬 상회하는 용량이다. 따라서 250ug 주사로 인해 얻어진 corticotropin의 높은 용량으로 인해 ACTH에 대한 부신의 저항성이 두드러지게 나타나지 않을 수도 있으며 오히려 정상적인 코티솔 반응을 초래할 수도 있다. 이와 같은 상황으로 인해 corticotropin의 주사 후 코티솔 수치의 증가는 RAI의 존재를 배제하는 기준으로 사용될 수 없으며 단순히 이러한 증가가 확인된다면 부신의 보상

적 기능이 유지되고 있음을 알 수 있는 지표가 될 수 있다.

전통적인 ACTH 자극 시험은 corticotropin의 생리적 용량보다 매우 높기 때문에 많은 내과의들은 좀 더 생리적 용량에 가까운 저용량(1-2ug total dose/patient) ACTH 자극 시험을 사용하고 있다. 이는 심각한 스트레스 상황의 ACTH 농도와 거의 비슷하다. 저용량 ACTH 자극 시험은 고용량 시험에 비해 RAI를 발견하는데 좀더 민감하다고 생각된다. 하지만 현 시점에서 중증의 질환 상태 혹은 정상적인 상태의 동물에 있어서 저용량 ACTH 자극 시험과 관련하여 보고된 연구들은 거의 없는 수준이다. 최근 혈청 자유 코티솔 농도가 부신 기능의 좀 더 정확한 지표가 된다는 이론이 제기되어져 왔다. 현행 혈청 코티솔에 대한 분석은 총 호르몬 농도(혈청 자유 코티솔과 단백질 결합 코티솔을 합한 수치)를 측정하는 것이었다. 하지만 최근의 이론은 자유 코티솔이 생리적 기능을 담당하고 있는 것으로 평가되고 있다. 혈청 내에 있는 순환 코티솔의 대부분이 단백질과 결합되어 있기 때문에 총 코티솔 농도를 측정하고 있지만 불행히도 자유 코티솔 농도 측정이 아직까지는 매우 힘들다.

치료

사람에 있어 RAI의 치료는 보존 치료, 기저 질환의 치료 및 Glucocorticoids의 공급으로 나눌 수 있다. 수액 및 전해질, 영양 공급, 항생제 및 호흡기계, 심맥관계의 안정을 위한 보존 치료를 실시한다. 한편 패혈증의 경우에 특히 RAI 환자에 있어 glucocorticoids의 치료 여부는 논쟁거리가 될 수 있다. 고용량의 glucocorticoids 치료는 패혈증 및 패혈증성 속의 치료 예후를 향상시키지 못하는 것으로 알려져 있다. 하지만 약리학적 용량 혹은 고

용량의 glucocorticoids 보다 낮은 용량을 사용할 시에는 도움이 될 수 있다. 최근 임상 논문 및 연구를 통해 볼 때 패혈증을 포함한 다른 내과적, 외과적 질환에 있어 RAI로 진단된 사람의 경우 저용량의 glucocorticoids 사용 시 예후가 좋았음을 증명하는 사례가 이를 뒷받침해준다.

사람에 있어 RAI 시 생리적 스트레스 유도 용량의 glucocorticoids 처치 사례와 플라시보 효과를 비교 평가한 논문들이 있다. McKee 와 그의 동료들은 RAI가 발생한 18마리의 중환자에 있어 무작위로 glucocorticoids 처치와 플라시보 처치를 실시하였다. Glucocorticoids를 처치받은 환자 8명 중 한 명(13%)이 사망하여 플라시보 처치를 받은 환자 10명 중 9명(90%)이 사망한 결과와 비교했을 때 현저한 사망률의 저하가 인정되었다. River 등은 수술을 받은 55세 이상의 고연령 환자 104명을 연구 대상으로 중환자실에 입원해 있는 24시간 동안 혈압 상승제에 의존한 치료를 실시하였다. 43%의 환자가 고용량 ACTH 자극 시험을 바탕으로 RAI가 발생해 있는 사실을 확인하였으며 모든 환자의 42%에서 스트레스 유도 용량의 glucocorticoids (hydrocortisone 100mg IV q 8hr for 3doses)를 처치하였다. 이러한 치료를 받았던 환자들은 24시간 이내에 혈압 상승제 등의 투약을 중지할 수 있었으며 glucocorticoids를 받지 않았던 환자의 사망률이 45%로 받았던 환자의 사망률 21%보다 높았다. 또 다른 최근의 연구들 중에 Annane 과 그의 동료들은 패혈증을 보이는 299명의 중환자를 모집단으로 무작위 hydrocortisone 혹은 fludrocortisone 그리고 플라시보 처치를 실시하였다. 환자 중 77%은 250ug의 corticotropin 정맥내 주사에 250nmol/L(9ug/dL) 정도 미만의 증가를 보여 RAI로 진단할 수 있었다. Hydrocortisone

혹은 fludrocortisone 을 통한 7일간의 치료 결과 패혈증성 속을 보이는 모든 환자에서 혈압 상승제의 사용 기간과 28일 사망률을 현저히 감소시킬 수 있었다. 추가적으로 RAI 환자에 있어 glucocorticoids 치료가 중환자실과 병동 입원 기간 동안의 사망률을 비롯하여 1년 내 사망률 또한 낮추는 것으로 확인되었다. 한편 glucocorticoids 치료와 관련하여 플라시보 처치와 비교했을 때 감염 혹은 위장관 출혈 등의 부작용 발생률에 있어서 유의성 있는 차이점은 결코 없었다.

패혈증 환자이건 아니건 간에 상대적 혹은 절대적 저코티솔혈증이 발생했다는 객관적 증거가 없는 상태에서 glucocorticoids 투약에 대한 논쟁은 지속될 것이다. 사람의 경우 RAI의 발생 보고가 높으며 치료에 따른 심각한 부작용도 보고되고 있지 않으며 glucocorticoids 치료에 따른 장점들이 확인되고 있다.

분명히 glucocorticoids 치료 지표가 현 시점에서 입증되지는 않았을지라도 분명히 여러 논문들을 통해 제기되고 있다. 앞서 언급하였던 Annane 등의 연구 결과의 영향으로 Surviving Sepsis Campaign은 최근 ACTH 자극 시험에 적절한 반응을 보이지 않으며 혈압 상승제를 필요로 하는 패혈증성 속 환자의 경우 7일간의 hydrocortisone 치료(fludrocortisone 과 함께 혹은 단독으로) 를 고려할 수 있다고 명시하였다. 불행히도 수의 분야에 있어 패혈증 치료에 glucocorticoids 처치 관련 연구는 아직 많지 않다.

수의 응급 및 중환자 관리 시 적용

수의 분야에 있어 소수의 부신 기능 부전 관련 연구 결과에 기초하여 광범위한 RAI 혹은 부신 기능 부전이 소동물 중환자 관리에서 존재하는지 여

부는 명확치 않다. 만약 인의 분야와 비슷하다면 심각한 패혈증 혹은 패혈증성 속 증상을 보이는 동물에 있어서도 RAI 발생 가능성이 높을 것이다. 종양성 질환을 가지고 있는 반려 동물의 경우 적절한 치료에 반응을 보이지 않는다면 특히 적극적인 수액 및 혈압 상승 치료에도 불구하고 반복적인 저혈압 소견을 보일 때에는 또다른 감별 목록으로 반드시 고려해볼 수 있다고 생각한다.

소동물 임상에 있어 ACTH 자극 시험을 실시한 이후 혈압 상승제에 의존한 치료를 실시하는 중환자에 있어 glucocorticoids 치료를 실시해볼 수 있다고 생각한다. 검사 결과를 바로 이용할 수 있다면 ACTH 자극 시험을 기준으로 정상적으로 반응하는 경우에는 투약을 중지하고 지속적으로 ACTH 자극에 적절한 반응을 보이지 않는다면 치료를 계속할 수 있다. 하지만 소동물 환자의 경우 전통적인 ACTH 자극 시험에 대해 어떻게 반응하는지 HPA 축이 중증의 질환의 경우 어떻게 반응하는지 잘 알지 못한다. 따라서 ACTH 자극 시험 이후 정상적인 반응이 나타날 지라도 RAI를 모든 경우에 있어 배제할 수 없다. 이를 바탕으로 생각해볼 때 무엇보다도 저용량의 glucocorticoids 치료에 양호한 치료 경과를 보인 동물에 있어 glucocorticoids 치료의 중지 시점을 ACTH 자극 시험을 통해서도 정확히 알 수 없다는 것이다.

현재 중증 질환의 경우 뇌하수체-부신 기능 평가와 관련된 정확한 논문이 거의 없지만 앞서 언급했듯이 수의 분야에 있어서도 부신 기능 부전과 관련되어 연구가 이루어지고 있다. 하지만 여러 사실들을 기초하여 고려해볼 때 수의 중환자의 경우에도 RAI 발생을 충분히 고려할 수 있으며 이전에 이해되지 않았던 여러 증상들과 관련하여 RAI를 의심해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 