

Fludrocortisone으로 조절되지 않는 부신피질기능저하증 개를 DOCP로 치료한 1례

손서영 · 서경원 · 김새움 · 황철용 · 윤화영¹

서울대학교 수의과대학 내과 · BK21 수의과학연구인력양성사업단

(게재승인: 2009년 8월 18일)

A Case of Treating with Desoxycorticosterone Pivalate(DOCP) against Canine Hypoadrenocorticism uncontrolled with Fludrocortisone

Suh Young Sohn, Kyoung-Won Seo, Sae-Um Kim, Cheol-Yong Hwang and Hwa-Young Youn¹

Department of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Seoul National University and BK21 Program for Veterinary Science, Seoul 151-742, Korea

Abstract : A 3-year old, female Cocker Spaniel dog was referred to Seoul National University Hospital for Animals with depression and vomiting. The dog was diagnosed as hypoadrenocorticism based on the typical electrolyte alteration and the result of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test. Initial treatment with oral fludrocortisone at a dose rate of 0.02 mg/kg/q24h for 6 weeks period was ineffective at maintaining serum electrolyte concentrations within normal limits. Although a dose rate of oral fludrocortisone was significantly increased up to 0.06 mg/kg/q24h during 24 weeks period, the treatment was still ineffective. Moreover, the patient showed side effects related to the glucocorticoid excess including PU/PD, weight gain and lipemia. After alternation with desoxycorticosterone pivalate (DOCP, 2.2 mg/kg, IM) every 25 day, the clinical signs was disappeared and the electrolyte balance was maintain with no side effect. Therefore, DOCP may be suggested as an effective drug in canine hypoadrenocorticism uncontrolled with oral fludrocortisone.

Key words : DOCP, dog, fludrocortisone, hypoadrenocorticism.

서 론

부신피질기능저하증(Hypoadrenocorticism)은, glucocorticoid 나 mineralocorticoid와 같은 부신피질호르몬의 분비 부족에 의해서 나타나는 질환으로 이 질병의 가장 흔한 형태는 감염이나 면역매개성 원인에 의한 부신피질의 파괴나 위축에 의해 일어나는 원발성 부신피질기능저하증, 즉 애디슨병(Addison's disease)이다(2,5).

부신피질기능저하증의 임상증상은 mineralocorticoid 결핍에 의한 나트륨, 염소의 손실과 칼륨 정체등으로 전해질 불균형이 발생하며, 속발성으로 탈수, 저혈량증, 저혈압, 심박출량의 감소, 조직의 관류 감소 등이 동반된다. 또한 glucocorticoid 부족에 의해 식욕부진, 구토, 체중감소 등의 위장관계 증상이 유발되며 저혈당증, 무기력 등과 같은 비특이적인 증상도 나타난다(2,3,10).

부신피질기능저하증은 병력상에서 점증·점감하는 증상(8,9), 비특이적 임상증상(구토, 설사, 탈수, 체중감소, 무기력,

우울, 몸떨림 등), 혈액화학적 검사(고칼륨혈증, 저나트륨혈증, 낮은 Na⁺/K⁺비율, 질소혈증 등) 등으로 의심 할 수 있고, ACTH 자극검사(adrenocorticotrophic hormone stimulation test) 결과에서 주사 전과 주사 후 혈청 내 코르티솔(cortisol) 농도가 2 mcg/dl이하로 나타나면 확진 할 수 있다(6,8).

부신피질기능저하증의 치료는 기본적으로 mineralocorticoid 와 glucocorticoid와 같은 부족한 부신피질호르몬의 보충으로 이루어진다. Mineralocorticoid를 유지하기 위한 치료는 fludrocortisone (Florinel[®], ER Squibb & Sons, Inc, Princeton, NJ)을 사용하며, glucocorticoid 보충은 프레드니손(prednisone) 또는 프레드니손론(prednisolone)의 생리적 용량의 경구 투여로 쉽게 성취될 수 있다(6). Fludrocortisone은 경구제제로 mineralocorticoid와 glucocorticoid 성분을 모두 포함하고 있어 국내에서 부신피질기능저하증에 일차적으로 많이 선택하고 있는 약물이다. 하루에 1회 또는 2회 경구 투여하며 안정적인 전해질 균형을 이루기까지 증량해야 한다. 그러나 어떤 개체에서는 증량함에도 불구하고 잘 반응하지 않는 경우도 있고, 이와 함께 glucocorticoid 과량투여로 인해 부작용을 나타낼 수 있다. DOCP (Percorten-V[®], Novartis Animal Health

¹Corresponding author.
E-mail : hyyoun@snu.ac.kr

US, Inc, NewJersey, US)는 미정질의 부유제안에 녹아있는 장시효성의 desoxycorticosterone으로 근육 내로 주입 시, 대략 25일간 mineralocorticoid효과를 나타내며, glucocorticoid 효과는 없는 제제이다(7).

본 증례는 장기간의 fludrocortisone 사용으로도 전해질 불균형이 해소되지 않고, 증량에 따른 glucocorticoid 과량 투여로 인해 심각한 부작용을 보였던 원발성 부신피질기능저하증 개에서 DOCP로의 전환한 후 성공적으로 치료된 증례이다.

증 례

병 력

체중 8.1 kg의 3년령 암컷 코카스파니엘이 구토, 설사, 식욕감소 등 위장관계 증상과 침울, 활력저하를 보여 지역병원에 내원하여 치료를 받았으나 2개월 후 질소혈증이 나타났다. 이에 대해 수액처치로 증상이 개선되었으나 지속적으로 재발하는 양상을 나타내어 서울대학교 수의과대학 부속동물병원으로 내원하였다.

신체검사 소견

신체검사에서 체온, 심박동수, 호흡수는 정상이었으나 기력저하, 모세혈관재충전시간의 연장, 탈수를 보였으며 외이염과 만성적인 피부병 등의 피부증상이 관찰되었다.

실험실적 검사 소견

혈액검사를 통해 경미한 빈혈이 나타났고, 혈청화학검사를 통해 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 저염소혈증의 전해질 불균형, 질소혈증, 고인혈증, 고칼슘혈증이 확인되었다. 요검사에서 요비중이 1.020이하로 정상 요비중(요비중 농도: 1.020-1.035)보다 낮게 측정되었다(Table 1).

복부 방사선 및 초음파 검사 소견

특별한 이상소견은 확인되지 않았다.

ACTH 자극 시험

ACTH 자극시험은 synthetic ACTH (Synacten®, Alliance Pharmaceuticals Ltd, Wiltshire, England) 250 µg을 근육 주사하여 주사 전과 주사 후 1시간 뒤에 채혈하여 분리한 혈청의 코르티솔(cortisol) 농도를 측정하였다. 그 결과 자극 전후 코르티솔 농도 모두 0.01 mcg/dl (<0.02 mcg/kg)로 낮게 측정되어 원발성 부신피질기능저하증으로 진단하였다.

치료 및 경과

진단 후 fludrocortisone을 하루에 0.022 mg/kg/q24h 용량으로 투여를 시작하였다. 임상증상 및 전해질 농도를 참고하여 fludrocortisone을 증량하면서 총 6개월간 치료를 계속하였으며, 프레드니솔론(Nisolone®, 국제약품주식회사, Korea)은 스트레스를 받는 상황일 때만 간헐적으로 투약하였다. 투약 6주 경과 후에도 임상증상(식욕부진, 몸떨림), 질소혈증, 그리고 전해질 불균형이 지속적으로 관찰되어 fludrocortisone을 0.03 mg/kg/q24h로 증량하였다. 투약 12주 경과 후에도 역시 전해질 불균형이 지속되었으며 지방혈증, 피부증상 등이 관찰되어 fludrocortisone을 0.04 mg/kg/q24h로 증량하였다. 투약17주째에는 다음, 다뇨 증상이 새롭게 확인되었고 전해질 불균형이 계속되어 fludrocortisone을 0.05 mg/kg/q24h로 증량하였다. 투약 22주째에도 다음, 다뇨 뿐만 아니라 체중증가와 같은 임상증상이 관찰되었고 고칼륨혈증이 확인되어 fludrocortisone을 0.06 mg/kg/q24h로 증량하였으나, 임상증상과 전해질 불균형이 개선되지 않았다(Table 2).

계속적인 fludrocortisone의 증량에도 전해질 불균형은 개선되지 않았고, 증량에 따른 glucocorticoid 과잉증상(다음, 다뇨, 체중증가, 지방혈증 등)이 동반되었다. 따라서 fludrocortisone으로의 치료에 대한 반응이 좋지 않은 것으로 판단하고 fludrocortisone의 투여를 중지하고 DOCP로 전환하였다. DOCP는 2.2 mg/kg으로 25일 간격으로 근육주사하였고, 치료반응을 평가하기 위해 처음 주입 12일과 25일 후에 전해질을 평가하였고 이후 25일 간격으로 전해질 수치를 측정

Table 1. Abnormal results of laboratory examination in the present patient with hypoadrenocorticism

	Parameter	Reference range	Result	Unit
CBC	RBC	550-850	471	10 ⁵ /ul
	PCV	35-55	31	%
	BUN	7-27	33	mg/dl
	Creatinine	0.5-1.8	1.2	mg/dl
	BUN: Creatinine ratio		27.5:1	
Serum Chemistry	Glucose	74-143	329	mg/dl
	T.protein	5.2-8.2	16.2	g/dl
	Calcium	7.9-12.0	15.0	mg/dl
	Phosphorus	2.4-5.5	18.2	mg/dl
	T,cholesterol	110-320	322	mg/dl
	Triglyceride	21-87	237	mg/dl
		Sodium	142-154	132
Electrolyte	Potassium	4.0-5.4	8.3	mEq/l
	Chloride	105-119	94	mEq/l
	Na:K ratio		17:1	

Table 2. Fludrocortisone dose, clinical signs, serum chemistry recorded in the present patient, during treatment of canine hypoadrenocorticism with fludrocortisone

Parameter	Week 0	Week 6	Week 12	Week 17	Week 22
Fludrocortisone (mg/kg/daily)	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06
Clinical signs	Anorexia Vomiting	Anorexia Shivering	Shivering Lipidemia Skin lesion	PU/PD Shivering	PU/PD Weight gain
Na ⁺ (mEq/l)*	133	129	132	130	140
K ⁺ (mEq/l)*	7.8	6.6	5.9	5.8	6.6
BUN(mg/dl)*	83	29	27	28	21
Creatinine(mg/dl)*	2.2	1.3	0.8	0.7	0.6
PDS	Use in stressful situations (0.22 mg/kg)				

*Reference range: Na⁺ 142-154(mEq/l), K⁺ 4.0-5.4(mEq/l), BUN 7-27(mg/dl), Creatinine 0.5-1.8(mg/dl)

Table 3. Clinical signs, serum chemistry recorded in the present patient, during treatment of canine hypoadrenocorticism with DOCP

Parameter	Day 0	Day 12	Day 25	Day 50	Day 175
Clinical signs	PU/PD Weight gain	Good	Good	Good	Good
Na ⁺ (mEq/l)*	137	154	154	152	151
K ⁺ (mEq/l)*	6.1	5.2	5.3	5.3	5.2
BUN(mg/dl)*	21	27	27	28	21
Creatinine(mg/dl)*	0.6	0.8	0.8	0.7	0.6
PDS	Use in stressful situations (0.22 mg/kg)				

*Reference range: Na⁺ 142-154(mEq/l), K⁺ 4.0-5.4(mEq/l), BUN 7-27(mg/dl), Creatinine 0.5-1.8(mg/dl)

하였다.

DOCP 주입 12일 후의 전해질 측정 결과가 정상수치(Na 144 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Cl 115 mEq/L)를 보였고, 25일 후의 전해질 측정 결과도 정상수치를 보였다. 이후 25일 간격으로 내원하여 DOCP를 주입하고 있으며 현재까지 임상증상이 없는 상태로 전해질농도 역시 잘 유지되고 있다. 또한 glucocorticoid 부작용인 다뇨, 체중증가 등도 해소되었다(Table 3).

고 찰

부신피질기능저하증은 mineralocorticoid 또는 glucocorticoid를 보충해 주면서 장기간 치료를 지속해야 하는 질환이다. 국내에서는 흔히 mineralocorticoid와 glucocorticoid 성분을 모두 포함하는 경구제제인 fludrocortisone으로 치료를 하며 부족한 glucocorticoid는 프레드니솔론으로 보충한다. 그러나 본 증례에서는 fludrocortisone으로 치료를 시작하였으나, 지속적인 증량에도 전해질의 불균형이 지속되었고, glucocorticoid 과량 투여와 관련한 임상증상도 나타났다.

Fludrocortisone에 기반한 부신피질기능저하증 치료 시 동반 될 수 있는 문제점으로는 치료 중 다양한 부작용들이 높은 비율로 발생한다는 점이다. Fludrocortisone의 부작용은 다뇨, 고혈압, 부종, 저칼륨혈증, 피로, 체중증가, 고혈

당증 등이다. 부신피질기능저하증이 발생한 개에서 장기간의 fludrocortisone을 이용한 치료 시 다뇨, 비만 등 미약한 부신피질기능항진증 정도의 부작용이 발생하는 것으로 나타났다(5,8). Peter P. 등(1997)이 발표한 논문에서는 205마리의 부신피질기능저하증 환자 중 200마리가 fludrocortisone으로 치료받았고 그 중 62마리(31%)는 속발적인 부신피질기능항진증으로 발전하여 다뇨, 다뇨(n=8), 체중증가(n=4), 탈모(n=2) 등의 부작용을 나타냈다(5). 또한, 개체에 따라 fludrocortisone 치료에 반응이 미약한 경우가 발생한다. 이런 fludrocortisone의 효능부족은 약물 저항성에 의한 것이며(4,5), 이로 인해 계속적 증량이 요구되고 증량은 fludrocortisone이 가지고 있는 glucocorticoid의 과잉공급을 유발하여 위에서 언급한 다양한 부작용들을 과증시하게 된다(4). 본 증례에서는 fludrocortisone을 지속적으로 증량하면서 치료하였으나 약 4개월 뒤에 다뇨, 다뇨 및 체중증가 등의 부작용이 나타났으며 임상증상도 개선되지 않았다.

Desoxycorticosterone pivalate (DOCP)는 위와 같은 fludrocortisone기반의 부신피질기능저하증 치료의 문제점을 극복할 수 있는 효과적인 대체약물이다(5,6,7,8). 이런 DOCP는 알도스테론(aldoosterone)과 유사한 생리작용을 하는 장시효성 desoxycorticosterone으로, 근육 내 주입 후 25일간 작용하며 glucocorticoid 작용은 없다(5). 부신피질기능저하증 치료에서 DOCP의 효능은 많은 연구 결과를 통해서 입증되었다

(4,5,7,8,10). Lynn등(1991)이 발표한 한 논문에서 21마리의 부신피질기능저하증이 있는 개에서 DOCP사용 후 모두 임상 증상 개선과 함께 전해질 불균형과 질소혈증의 해소를 보였으며, 조사가 끝난 후에도 DOCP사용을 유지하였다(7).

따라서 본 증례에서도, fludrocortisone으로 부신피질기능저하증이 조절 되지 않고 다른 부작용을 유발하여 DOCP로 치료약물을 전환하여 이러한 문제점을 해소하고자 하였다. DOCP로 전환 후 12일째 재진 시 전해질 농도는 모두 정상 범위 안에 있었으며, glucocorticoid 과량투여와 관련된 임상 증상도 모두 소실되었다. 이와 같이 임상증상의 소실과 전해질 불균형 해소, 정상 질소혈중 농도 유지는 DOCP가 mineralocorticoid 보충에 효과적이라고 볼 수 있다(11).

Fludrocortisone에서 DOCP로 전환하는 주원인은 glucocorticoid의 과량 투여와 관련된 증상 야기, 효능부족으로 인한 전해질 불균형의 지속 이외에도 보호자의 편의성 제공, 경제적 이익 등이 조사되었다(5). Fludrocortisone의 경우, 매일 적정 용량을 투여함으로써 더 안전할 수는 있으나, 평균 2.6년간 하루에 두 번씩 경구투여 해야 한다는 점을 감안 할 때, DOCP의 전환은 오히려 보호자의 편의를 도모할 수 있다는 장점이 있다(5). 그러나, mineralocorticoid 작용만을 가지는 DOCP만으로 부신피질기능저하증을 치료할 경우 glucocorticoid 부족으로 인해 식욕부진과 기력 저하 등과 같은 부작용이 나타날 수 있다. 하지만 이런 증상은 프레드니솔론의 생리적인 용량(0.2 mg/kg/q24h)으로 보충 가능하며(7), 대개는 초기에만 glucocorticoid를 공급하며, 점차 감량하여 궁극적으로는 투여를 중단하게 된다. 본 증례에서도, glucocorticoid 투여 용량을 점진적으로 감량하여 중단하였으며, glucocorticoid 부족으로 인한 식욕부진이나 기력저하, 소화기 증상 등은 보이지 않고 잘 유지되고 있다.

부신피질기능저하증에서 fludrocortisone이나 DOCP 장기 투여 시, 약물에 따른 예후는 크게 차이가 없는 것으로 보고되어 있으나, fludrocortisone으로 잘 유지가 되지 않는 환자의 경우에서 DOCP로 전환 후 임상증상 개선 및 전해질 불균형이 해소됨을 여러 연구에서 보여주고 있다(5,6,7,8). 본 환자 또한 DOCP로 전환 후, 16개월 동안 임상증상 개선과 전해질 불균형 해소 상태를 유지하고 있다.

즉, fludrocortisone이 효과적으로 작용하지 않거나 그에 따른 부작용이 병발했을 때 혹은 매일 약을 투여하지 못하는 경우, DOCP로의 교체를 고려해 보는 것이 바람직하다.

결 론

3년령 암컷 Cocker Spaniel이 구토, 식욕감소 등의 위장관계 증상 및 질소혈증이 치료 후 개선되었다가 다시 재발하는 경향을 보여 서울대학교 수의과대학 부속동물병원에 내원하였다. 임상증상과 전해질 불균형, ACTH 자극 시험을 통해 부신피질기능저하증으로 진단받은 후 fludrocortisone으로

치료를 시작하였으나 임상증상개선 및 전해질 불균형이 개선되지 않았다. 따라서 지속적인 증량이 필요했으며 이런 증량으로 인해 glucocorticoid의 과량투여로 인한 다뇨, 체중 증가 등의 부작용이 나타났다. 이 환자의 치료 약물을 fludrocortisone에서 DOCP로 교체 후 임상증상이 모두 개선되었으며 부작용도 해소되었다. 따라서 fludrocortisone에 의해 전해질 불균형이 교정되지 않고 지속적인 증량으로 인한 부작용이 나타나는 환자에서는 DOCP로의 교체가 바람직할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 BK21 수의과학연구인력양성사업단과 수의과학 연구소의 지원에 의하여 이루어졌음.

참 고 문 헌

1. Dawn Merton Boothe. Drug Therapy for Endocrinopathies. In: Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics. WB Saunders. 2000: 648-649.
2. Feldman EC, Nelson RW. Hypoadrenocorticism. In: Canine and feline endocrinology and reproduction, 3rd ed. St. Louis: WB Saunders. 2004: 394-439.
3. Herrtage ME. Hypoadrenocorticism. In: Textbook of veterinary internal medicine, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2005: 1612-1621.
4. John D. Bonagura, David C. Twedt. Hypoadrenocorticism. In: Kirk's Current veterinary therapy XIV. St. Louis: WB Saunders. 2009: 231-235.
5. Kintzer PP, Peterson ME. Treatment and long term follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. J Vet Internal Med 1997; 11(2): 43-49.
6. Lynn RC, Feldman EC, Nelson RW. Efficacy of microcrystalline desoxycorticosterone pivalate for treatment of hypoadrenocorticism in dogs. J Am Vet Med Assoc 1993; 202(3): 392-396.
7. Lynn RC, Feldman EC. Treatment of canine hypoadrenocorticism with microcrystalline desoxycorticosterone pivalate. Br Vet J 1991; 147(5): 478-483.
8. Melián C, Peterson ME. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. J Small Anim Pract 1996; 37(6): 268-275.
9. Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases(1979-1993). J Am Vet Med Assoc 1996; 208: 85-91.
10. Reusch CE. Hypoadrenocorticism. In: Textbook of veterinary internal medicine, 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders. 2000: 1488-1499.
11. Van Zyl M, Hyman WB. Desoxycorticosterone pivalate in the management of canine primary hypoadrenocorticism. J S Afr Vet Assoc 1994; 65(3): 125-129.