

코티졸, 알도스테론을 동시에 분비하는 부신피질암 1예

하지윤, 김민경, 차윤진¹, 김승규, 윤지영, 이광원, 박준성², 조은석³, 안철우, 박종숙연세대학교 의과대학 내과학교실, ¹병리학교실, ²외과학교실, ³영상의학과학교실

A Case of Adrenocortical Carcinoma Secreting Cortisol and Aldosterone

Jiyeon Ha, Min Kyung Kim, Yoon Jin Cha¹, Seung Kyu Kim, Gi Young Yun,
Kwangwon Rhee, Joon Seong Park², Eun-Suk Cho³, Chul Woo Ahn, Jong Suk ParkDepartment of Internal Medicine, ¹Pathology, ²Surgery, ³Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Adrenocortical carcinomas are rare and frequently aggressive tumors that may be functional (hormone-secreting) and may cause Cushing's syndrome or virilization, or non-functional and manifest as an abdominal mass. This paper reports the case of a 77-year-old woman with cortisol- and aldosterone-secreting adrenal carcinoma. The patient complained of general weakness, a moon face, and weight gain. She also had hypokalemia and hypertension. Her endocrinological data showed excessive aldosterone production and non-suppressible cortisol production in a low-dose dexamethasone suppression test. Her abdominal CT showed a right adrenal mass. She underwent right adrenalectomy, and her histology revealed the presence of adrenocortical carcinoma. After adrenalectomy, her hypokalemia returned to normal and she is being treated with hydrocortisone.

Key Words: Adrenocortical carcinoma, Aldosterone, Cortisol, Cushing's syndrome, Primary aldosteronism

서론

부신피질암은 드문 악성종양으로 1,700,000명 당 1명의 비율로 보고되고 있다.¹ 부신피질암은 남자보다 여자에서 1.5배 정도 더 호발하는 양상을 보이며,² German Adrenocortical Carcinoma Registry의 보고에 따르면 부신피질암은 오른쪽보다 왼쪽부신에서 더 높은 빈도로 발생하고 있다.³ 임상증상의 발현 여부에 따라 기능성종양과 비기능성종양으로 분류되며 환자의 40-60%에서 호르몬분비의 증가가 나타난다. 약 60% 정도에서 코티졸을 단독으로 분비하고, 에스트로젠이나 알도스테론이 과다 분비되는 경우는 10% 미만이다.⁴ 부신피질암이 서로 다른 호르몬을 동시에 분비하는 경우는

대부분 코티졸과 안드로젠을 분비하는 경우이며 국내에서는 코티졸, 알도스테론과 안드로젠을 동시에 분비하는 경우가 1차례 보고된 적 있다.⁵ 안드로젠의 증가없이 코티졸과 알도스테론을 동시에 분비하는 경우는 매우 드물며,⁶ 국내에서는 1차례 보고된 바 있다.⁷

저자들은 얼굴 부종과 체중 증가를 주소로 의인성 쿠싱증후군 의심 하에 의뢰되었던 77세 여자 환자에서, 쿠싱증후군과 원발성 고알도스테론증이 동반된 부신피질암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자: 여자, 77세

주소: 얼굴 부종과 체중 증가

현병력: 내원 4개월 전부터 운동 시 숨이 찬 증상이 있고, 얼굴 부종, 복부 팽만, 8kg의 체중 증가가 있었으며 퇴행성 관절염 진단받고 불규칙적으로 스테로이드 복용하던 중 의

Received: August 17, 2012, Accepted: September 26 2012

교신저자: 박종숙, 135-720, 서울특별시 강남구 언주로 211
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내분비내과
Tel: (02) 2019-4377, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: pjs00@yuhs.ac

인성쿠싱증후군이 의심되어 내분비내과로 의뢰되었다.

과거력: 2개월 전 고혈압 진단받고 약물복용 중인 것 외에 특이 과거력은 없었다.

사회력: 흡연력, 음주력 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 내원 당시 생체징후는 혈압 139/90 mmHg, 맥박 79회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.0°C였으며, 의식은 명료하였다. 환자의 키는 145.6 cm, 몸무게는 51.7 kg이었으며 체질량지수는 24.39 kg/m²로 과체중 양상을 보였다. 외양상 월상안과 중심성비만이 관찰되었다. 피부는 얇아져 있고, 상하지 전반에 피하출혈반과 자반이 관찰되었으나 색소침착은 관찰되지 않았다. 흉부진찰은 정상소견이었고, 복부진찰 시 만져지는 종괴나 압통은 없었다. 신경학적 검사에서 특이 소견은 없었고, 촉진검사서 만져지는 림프절은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사서 혈색소 14.7 g/dL, 백혈구 7,290/mm³(호중구 67.6%), 혈소판 447,000/mm³, PT 11.9초, aPTT 28.2초 였다. 혈청 전해질 검사에서 Na 141, K 2.6, Cl 96 mEq/L로 저칼륨혈증을 보였다. 혈청생화학 검사에서 BUN 31 mg/dL, Cr 0.83 mg/dL, AST/ALT 23/21 (IU/L), 총빌리루빈 0.8 mg/dL, 총단백질 6.3 mg/dL, 알부민 4.0 mg/dL, 총콜레스테롤 258 mg/dL, C-반응단백 1.1 mg/L, 식전 혈당 216 mg/dL, 당화혈색소는 9.6 %로 측정되었다. 일반 요검사에서 비중 1.026, 요단백(-), 요당3+, 케톤(-) 소견이 관찰되었다.

호르몬검사 결과 기초 코티졸은 18.7µg/dL(정상치: 5.0-23.0µg/dL) 부신피질자극 호르몬은 <1.1 pmol/L(정상치: 3.5-13.2 pmol/L)였고, 24시간 소변 코티졸은 679.5 µg/day(정상치: 55.5-286 µg/day)로 증가되어 있었다. 저용량 텍사메타손 억제 검사 후 코티졸 농도는 24.5 µg/dL(정상치: <1.8 µg/dL)로 억제되지 않았고, 24시간 소변 코티졸은 665 µg/day로 측정되었다. 혈장 DHEA-S는 246 µg/dL(정상치: 35-430 µg/dL)였고, 17-hydroxyprogesterone은 3.45 ng/mL(폐경 후 정상치: 0.2-1.72 ng/mL)였다. 8시간 이상 누워있는 상태에서 측정한 혈장레닌 활성도는 0.56 ng/mL/hr(정상치: 누워 있을 때 0.15-2.33 ng/mL/hr)였으며, 알도스테론은 301.1 pg/mL(정상치: 10-105 pg/mL), 혈장레닌 활성도와 알도스테론의 비는 53.76(정상치: <30)으로 증가되어 있어 원발성 알도스테론증을 의심할 수 있었다. 24시간 소변의 총메타네프린 0.208 mg/day(정상치: 0-1.3 mg/day), VMA 3.98 mg/day(정상치: 0-8.0 mg/day), 에피네프린 6.9 µg/day(정상치: 0-20 µg/day), 노르에피네프린 34.2 µg/day(정상치: 15.0-80.0 µg/day)

로 정상 수치였다. 혈장에 피네프린은 0.049 ng/mL(정상치: 0-0.3 ng/mL), 노르에피네프린 0.159 ng/mL(정상치: 0-0.8 ng/mL)였다.

방사선 소견: 흉부단순촬영에서 심비대 외에 특이 소견은 없었다. 복부 CT에서 내부가 불균질하게 조영 증강되며, 경계가 명확한 5.1×4.5 cm 크기의 단일 종괴가 우측 부신에서 관찰되었고, 하대정맥과 간우엽 및 콩팥으로의 침범 소견은 없었다(Fig. 1). 좌측 부신과 양측 난소는 정상이었으며, 림프절 전이는 관찰되지 않았다. 복부자기공명영상촬영을 시행하였고 조영증강 T1 강조영상에서 내부에 낭성 또는 괴사성

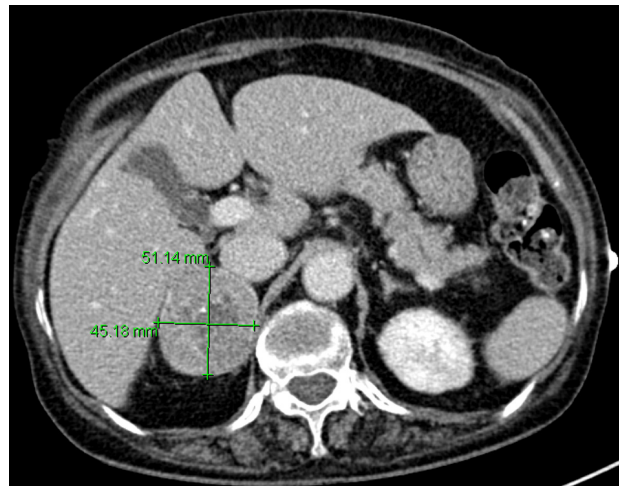


Fig. 1. Abdomen and pelvic computed tomography shows a well-defined heterogeneous mass (5.1×4.5 cm) with internal necrosis in right adrenal gland. Tumor invasion to liver, kidney, or inferior vena cava is not found.



Fig. 2. Fat-saturated enhanced T1-weighted images shows a 5.5 cm right adrenal mass with heterogeneous enhancement. Tumor invasion into surrounding organs is not found.

변화가 있는 5.5 cm의 종괴가 우측 부신에서 관찰되었으며, 인접 장기의 침범 소견은 없었다(Fig. 2).

수술 소견 및 조직 소견: 전신 마취 후 개복하였고, 우측 부신종양 제거술을 시행하였다. 수술 후 육안검사에서 종양을 둘러싼 피막의 침범은 없었고, 종양세포의 괴사가 관찰되었다(Fig. 3). 현미경검사에서 핵등급(nuclear grade)은 Furrhman grade 3였으며, 투명세포는 전체 종양세포의 25% 이하였고, 종양의 33% 이상에서 미만성 구조가 관찰되었으며, 종양이 괴사 소견을 보여 Weiss criteria의 진단기준 중 3개 이상을 만족하였다. 또한 이 종양이 부신피질기원의 종양인지, 또는 부신을 침범한 다른 장기 기원의 종양인지의 여부를 확인하기 위해 Inhibin-alpha 염색을 시행하였고, 양성 소견을 보여 부신피질암으로 진단되었다(Fig. 4).

치료 및 경과: 환자 부신종양제거술 시행 후, 수술 전부터 저칼륨혈증으로 복용하던 칼륨보충제와 spironolactone은 중단하였고, prednisolone 5 mg을 추가하여 복용 중이다.

수술 3주 후 검사한 혈청전해질검사 상 Na 140, K 4.8, Cl 104 mEq/L로 측정되었고, 혈장레닌 활성도는 11.08 ng/mL/hr, 혈장 알도스테론 농도는 22.8 pg/mL였으며, 혈장레닌 활성도와 알도스테론의 비는 0.20으로 정상화되었다. 고혈압으로 복용하던 ramipril 1.25 mg은 유지하고 있으며, 당뇨병에 대해서는 수술 직후 인슐린주사요법으로 조절하다가 혈당상태가 호전되어, 현재 하루 두 번 metformin 500 mg, sitagliptin 100 mg 복용하며 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

부신피질암은 예후가 매우 불량한 종양으로, 부신피질암의 병기는 2008년도에 발표된 European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT)가 사용되는데, 1기에서는 84%, 2기 63%, 3기 51%, 4기 15%의 5년 생존율을 갖는다.⁶ 다른 암과 마찬가지로 부신피질암에 있어서도 암의 조기 발견이 환자의 예후에 중요하나, 부신피질암은 해부학적 위치로 인하여 대부분 내분비적 증상의 발현이나 큰 종괴를 형성하기 전에는 진단이 되지 않는 경우가 많다. 그러나 본 증례에서는 원발성 고알도스테론증과 쿠싱증후군을 시사하는 임상증상의 발현이 동반되어 있었으므로, 조기에 병을 진단하여 근치적 수술을 진행할 수 있었다. 호르몬분비를 동반하고내분비 증상이 발현된 부신피질암은 비교적 진단이 쉽게 이루어질 수 있으므로,⁸ 같은 크기의 무증상 악성 종양과 비교하였을 때 더 예후가 좋다. 따라서 기능성 종양일 경우, 부신피질암의 조기진단에 있어 임상증상의 관찰과 내

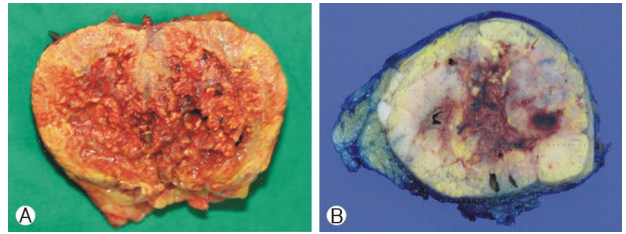


Fig. 3. The specimen of right adrenalectomy shows yellowish well-circumscribed mass with central necrosis (A). Multifocal hemorrhage and necrosis are found on the cut surface of further section (B).

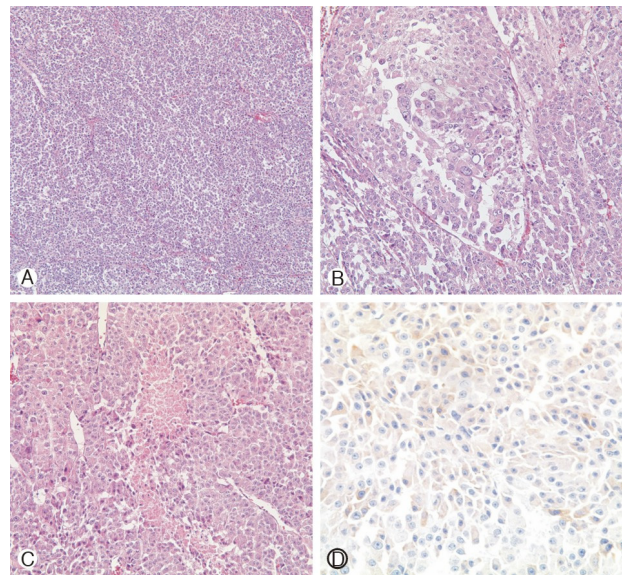


Fig. 4. The pathological findings show that diffuse proliferation of non-clear tumor cells (A: H&E stain, ×100) with nuclear pleomorphism and macronucleoli (nuclear feature of high grade tumor) (B: H&E stain, ×200) and tumor necrosis (C: H&E stain, ×200). The tumor cells are positive for inhibin-alpha (D: immunohistochemical stain, ×400).

분비기능의평가가 매우 중요하다.

부신양성종양이 대부분 한 종류의 스테로이드만 분비하는 양상을 띠는 반면, 부신피질암은 당질코르티코이드, 염류코르티코이드, 성호르몬과 스테로이드 전구체(17-OH-progesterone, S-compound, desoxycorticosterone) 등 여러 가지 종류의 스테로이드를 분비할 수 있으며, 급속히 진행되는 쿠싱증후군의 경우 부신피질암을 의심할 수 있다. 국내에서 쿠싱증후군과 고알도스테론증이 동시에 나타난 부신선종의 예가 보고된 적은 있으나, 알도스테론을 생산하는 부신선종의 경우 대부분 코티졸을 생산하지만 부신피질 자극호르몬의 영향을 받아, 텍사메타손 억제검사서 억제되는 것이 보통이다.⁹ 따라서 원발성 고알도스테론증과 함께 코티졸의 과다 분비 증상이 있을 경우, 이것이 악성종양을 진단하는 단서가

될 수 있으며, 이후에도 이에 대한 호르몬검사가 암의 재발, 활성화 여부를 판단하는 데 도움이 될 수 있다.⁴ 본 환자의 경우 영상학적 검사상 경계가 명확하고 인접장기의 침범 및 전이 소견이 관찰되지 않아 수술 전 선종으로 의심하였으나, 크기가 4 cm 이상인 점, 또한 알도스테론과 코티졸이 함께 분비된다는 점에서 부신피질암일 가능성을 배제할 수 없었다.

코티졸을 분비하는 부신피질암의 경우, 수술 전에 반대편의 부신이 위축되어 있는가에 대한 평가는 보통 어렵다. 그러나 수술 후 이환율과 사망률을 결정하는 가장 중요한 인자가 부신기능 부전이므로,¹⁰ 수술 전후에 스테로이드의 보충이 적절하게 이루어져야 하며, 수술 후 스테로이드의 유지치료가 필요한가에 대한 고찰이 필요하다. 반대쪽 부신이 정상적으로 스테로이드를 생산하는 것은 평균 22개월 정도가 걸린다.¹¹

코티졸을 분비하는 부신피질암은 비교적 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있는데, 이것은 쿠싱증후군이 동반되면서 면역력이 악화되어, 기회감염의 이환율을 높일 수 있다는 것과, 병리학적으로 유사분열률이 높아지고, 비전형적인 유사분열 양상을 띠는 것과 연관되어 있다.¹² 본 증례의 경우에도 부신피질암의 병리학적 소견 상 Furrhman nuclear grade 3으로 좋지 않은 예후를 나타내었다. Furrhman grade는 부신피질암의 악성 여부를 나타내는 병리학적 기준인 Weiss criteria에 포함되는 항목으로, 종양의 핵분화도를 핵의 직경, 형태, 핵소체의 존재여부에 따라 1에서 4등급까지 분류한 개념이다.¹³

본 증례의 경우 스테로이드를 복용한 과거력이 있는 환자로 체중 증가, 월상안 등의 증상이 있어 의인성 쿠싱증후군의 심화에 내분비내과로 진료 의뢰되었으나, 기초 코티졸의 수치가 높고, 저칼륨혈증, 고혈압 등의 임상 양상이 동반되어 있는 점에 착안하여 부신과 관련된 질환임을 의심하였다. 이를 통하여 적극적인 호르몬검사와 영상학적 검사를 진행하였고, 조기에 부신피질암을 발견할 수 있었다는 것에 의의가 있다.

참고문헌

1. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:36-42.
2. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169:5-11.
3. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B; Medscape. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:323-35.
4. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:261-71.
5. Choi JH, So YR, Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY, et al. A case of adrenocortical carcinoma secreting cortisol, androgen and aldosterone. *Endocrinol Metab* 2011;26:239-42. Korean.
6. Kendrick ML, Curlee K, Lloyd R, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Aldosterone-secreting adrenocortical carcinomas are associated with unique operative risks and outcomes. *Surgery* 2002;132:1008-11.
7. Lee CW, Yoon HJ, Hwang WM, Kim JK, Koo HS, Lim DM, et al. A case of adrenocortical carcinoma with concurrent Cushing's syndrome and primary aldosteronism. *J Korean Soc Endocrinol* 2004;19:446-51. Korean.
8. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:273-89.
9. Nomura K, Naruse M, Naruse K, Demura H, Shizume K. In vivo evidence of cortisol secretion by aldosterone-producing adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;106:516-20.
10. Rapaport E, Goldberg MB, Gordan GS, Hinman F Jr. Mortality in surgically treated adrenocortical tumors. II. review of cases reported for the 20 year period 1930-1949, inclusive. *Postgrad Med* 1952;11:325-53.
11. Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1987;37:348-65.
12. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002; 20:941-50.
13. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:202-6.