대한소화기학회지 1999;33:129 - 134

위장관 증상으로 내원한 특발성 단독성 부신피질 자극호르몬 결핍 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

김진석 · 송영득 · 서정훈 · 남재현 · 박석원 · 이용찬
임 승 길 · 김 경 래 · 이 현 철 · 허 갑 범 · 박 인 서

A Case of Isolated Adrenocorticotropic Hormone Deficiency Presenting with Gastrointestinal Symptoms

Jin Suk Kim, M.D., **Young Duk Song,** M.D., **Jung Hoon Suh,** M.D., **Jae Hyun Nam,** M.D., **Seok Won Park,** M.D., **Yong Chan Lee,** M.D., **Sung Kil Lim,** M.D., **Kyung Lae Kim,** M.D., **Hyun Chul Lee,** M.D., **Kap Bum Huh,** M.D. and **In Suh Park,** M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Isolated ACTH (adrenocorticotropic hormone) deficiency is a rare cause of secondary adrenocortical insufficiency. The clinical features of secondary adrenal insufficiency differ from those of primary adrenocortical insufficiency in that pituitary secretion of ACTH and β-lipotropin is deficient and thus hypersegmentation is not present. Prominent features are weakness, lethargy, easy fatigability, anorexia, nausea, and occasionally vomiting. Volume depletion, dehydration, and electrolyte abnormalities are rarely observed. Usually, hypotension is not present except in acute presentations Recently, we experienced a 48-year- old woman admitted because of nausea, vomiting, and diarrhea The level of basal plasma cortisol was low, and the level of plasma ACTH and cortisol decreased responding to combined pituitary stimulation test. Plasma ACTH concentration remained low even after intravenous injection of corticotropin releasing factor. It suggested that the defect of ACTH secretion was apparently due to intrinsic pituitary dysfunction rather than hypothalamic disease. Brain magnetic resonance imaging failed to reveal any radiological abnormalities of the sellar or suprasellar area. **(Kor J Gastroenterol 1999;33:129 - 134)**

Key Words: Isolated ACTH deficiency

접수: 1998년 3월 2일, **승인**: 1998년 6월 15일
연락처: 김진석, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
신촌세브란스병원 내과의국
Tel: (02) 361-7740, Fax: (02) 363-7690

서 론

부신피질 자극호르몬 단독 결핍증은 뇌하수체 호

르몬 단독 결핍 질환의 하나로 전신쇠약, 저혈당증, 저혈압 및 저나트륨혈증 등을 일으키며 다른 뇌하수체호르몬의 분비 및 기능은 정상이나 부신피질자극호르몬의 생성 및 분비 장애로 인하여 발생한다. 단독성 부신피질 자극호르몬 결핍증은 그 임상양상이 다양하게 나타나므로 진단에 어려움이 많아서 1954년에 Steinberg 등[1]이 true pituitary Addison's disease로 첫 예를 보고한 이후 국내외를 통하여 적

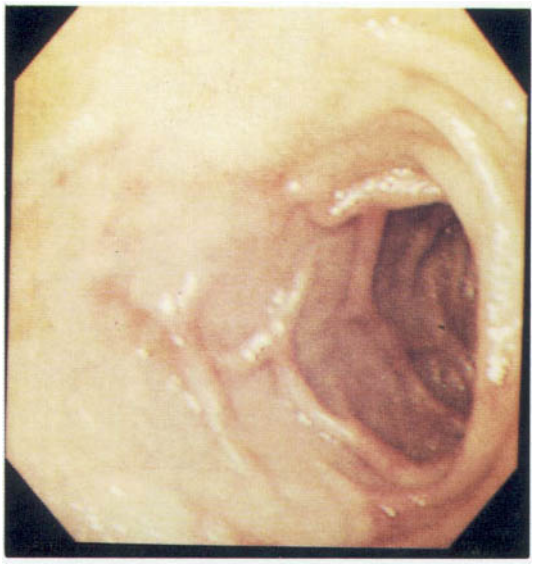

Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopic finding. Esophagogastroduodenoscopic finding shows no specific gross abnormality except duodenitis.

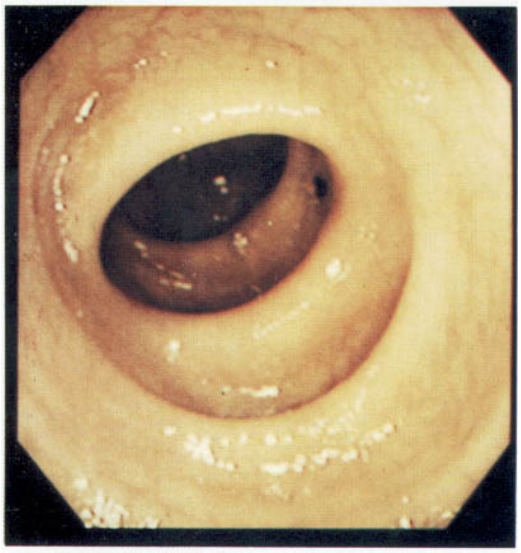

Fig. 2. Colonoscopic finding. Colonoscopic finding shows no specific gross abnormality.

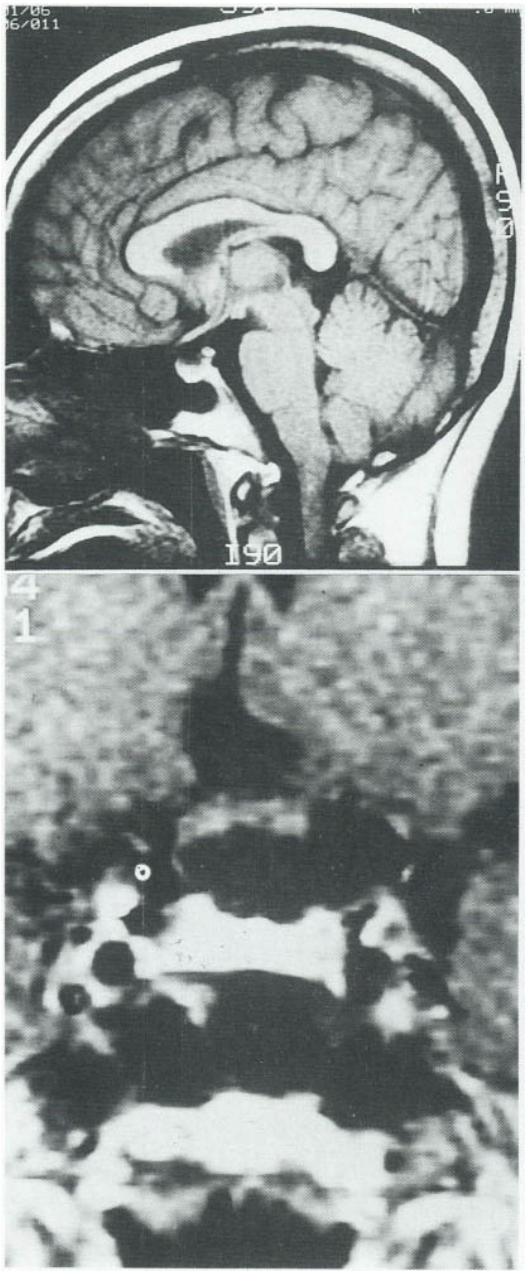

Fig. 3. MRI finding. Brain MRI shows no gross abnormality.

Table 1. The Results of Combined Pituitary Stimulation Test

Time (min)	Basal	15	30	60	120
Sugar (mg/dL)	95	61	45	60	82
Cortisol (ng/mL)	17.68	29.15	51.77	79.22	72.66
ACTH (pg/mL)	23.52	19.27	47.22	8.60	9.23
TSH (μIU/mL)	1.45	16.88	14.96	12.32	6.71
Prolactin (ng/mL)	20.89	209.51	379.08	635.55	453.81
GH (ng/mL)	0.72	0.62	7.92	24.21	8.83
FSH (mIU/mL)	25.46	36.44	37.21	44.23	47.65
LH (mIU/mL)	8.36	24.34	31.55	27.49	24.39

Normal response: cortisol, an absolute value of ≥180 ng/mL or an increment greater than 100 ng/mL; ACTH an absolute value of 100-200 pg/mL or an increment greater than 3 to 5 times of baseline; TSH, an incremen greater than 2 to 4 times of baseline; prolactin, an increment greater than 5 to 8 times of baseline; GH, a absolute value of ≥7 ng/mL or an increment greater than 5 ng/mL; FSH, an increment greater than 50% o baseline; LH, an increment greater than 2 to 3 times of baseline; ACTH, adrenocorticotropic hormone; TSH thyroid-stimulating hormone; GH, growth hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone.

Table 2. The Results of CRH Stimulation Test

Time (min)	Basal	30	60	90	120
ACTH (pg/ml)	0.32	1.67	1.37	1.25	1.30
Cortisol (ng/ml)	24				32

CRH, corticotropin-releasing hormone; ACTH, adrenocorticotropic hormone.

은 수의 증례 보고가28 있다. 저자 등은 구토, 오심, 설사를 주소로 내원하여 특발성 단독성 부신피질 자극호르몬 결핍증을 진단받은 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 48세 여자로 내원 10여일 전부터 구토, 오심, 설사 등이 있었으나 별다른 치료 없이 지내다가 상기 증세가 악화되어 본원 응급실로 왔다. 과거력에서 1995년 5월 발작성 심실 부정맥을 진단받고 투약 없이 현재 본원 심장내과 외래 추적 관찰 중이며, 결핵, 당뇨, 고혈압, 간염 등의 특이 질환력이 없으며, 흡연력과 음주력 및 특이 약물 복용력이 없었다. 환자는 2명의 정상인 남자 아이를 정상 질식 분만하였으며 분만시 특별한 문제점이 없었다고 한다. 월경력은 정상이었으며 3년 전 폐경이 되었다고 한다. 가족력에서 특이사항은 없었다. 신체 검진 소견에서 신장 160 cm, 체중 52 kg이었고 급성 병색이었으며 의식은 명료하였다. 혈압은 100/60 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.2℃이었으며 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었다. 입술과 혀에는 경도의 탈수 소견이 있었고, 피부나 점막의 색소 침착은 없었다. 호흡음은 깨끗하였고 심박동은 정상이었다. 복부는 편평하였고 부드러웠으며 장음이 증가되었고 제대부 주위로 압통이 있었으나 종괴는 만져지지 않았다. 간이나 비장 종대는 없었다. 신경학적 검사에서 이상 소견 없었다. 검사실 소견에서 내원 당시 일반 혈액검사는 백혈구 9,600/μL(호중구 39%, 림프구 29%, 단핵구 6%, 호산구 26%), 혈색소 14.6 g/dL, 적혈구 용적률 43.8%, 혈소판 322,000/μL 이었고, 일반 화학검사는 칼슘 8.6 mg/ dL, 인 3.0 mg/dL, 혈당 85 mg/dL, BUN/Cr 6.4/0.7 mg/dL, 총단백 5.9 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, AST/ALT 18/18 IU/L이었다. 혈청 전해질 검사는 Na+ 135 mM/L, K+ 3.9 mM/L, chloride 98 mM/L, tCO2 24 mM/L 이었다. 갑상선 기능 검사에서 T3 1.6 ng/mL, free T4 1.82 ng/dL, TSH 1.6 μIU/mL로

정상 소견이었으며 항thyroglobulin 항체 음성, 항 microsomal 항체 음성이었다. 대변 잠혈 검사, 대변 아메바 검사 및 대변 배양 검사에서 특이 소견 없었고, 상부 위장관 내시경(Fig. 1), 직장-S결장경 및 대장 내시경 검사(Fig. 2), 복부 초음파 검사에서 특이 소견 없었다. 구토, 오심, 설사에 대한 여러 가지 원인을 찾던 중 호르몬 수치가 cortisol 1.02 μg/dL(오전 8시), ACTH 10.78 pg/nl(오전 8시)로 낮게 측정되어, 복합 뇌하수체 자극 검사(Table 1)를 시행하여 단독성 ACTH 결핍을 진단하였다. 뇌하수체 자기공명영상(Fig. 3)에서 특이 소견 없었다. 환자는 특발성 단독성 부신피질 자극호르몬 결핍에 의한 이차성 부신피질 기능저하증으로 진단받고 스테로이드 정맥 제재 투여 후 즉각적인 증세 호전이 있었으며 경구용 제재로 전환 후 퇴원하여 외래 추적 관찰 중 부신피질 자극호르몬 유리호르몬 자극 검사(Table 2)를 시행하여 ACTH 분비 장애를 다시 확인하였다.

고 찰

특발성 단독성 부신피질 자극호르몬 결핍증은 뇌하수체호르몬 단독 결핍증의 한 형태로서, 일반적으로 뇌하수체 단독 결핍증 중에서 흔한 성선 자극호르몬이나 성장호르몬 결핍증과는 달리 빈도가 매우 적으며 증상이 비특이적이고 다양하여 진단에 어려움이 많다.[9] 부신피질 자극호르몬 결핍에 의한 증상은 일차성 부신피질 기능저하증(primary adrenocortical insufficiency)의 증상과 유사하여 피곤, 오심, 구토, 기립성 저혈압, 탈수, 한랭불내성(cold intolerance) 등이 나타난다. 그러나 일차성 부신피질 기능저하증과는 달리 피부 색조의 과다 침착이 없으며 레닌-안지오텐신-알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system)가 정상이므로 급성 부신피질 기능저하증(acute adrenocortical insufficiency)과는 다르다. 위장관계 증상은 부신피질 기능저하증에서 흔히 나타나는 식욕저하, 오심, 구토 등이 거의 모든 경우에 나타나지만, 대부분의 경우 이러한 위장관계 증세의 비특이성으로 인해 부신성 발증(adrenal crisis)으로 진행할 때까지 진단이 늦어지게 된다. 복통 및 설사 등도 부신피질 기능저하증의 한 증세이나 종종 환자는 내분비 전문의보다는 소화기 전문의를 방문하게 되는 경우가 많다.[10] 부신피질 기능저하증 환자에서 지방 설사(steatorrhea)의 발생을 언급한 연구들[11-13]이 있다. 이들 연구들에서는 부신이 절제된 쥐(adrenalectomized rat)에서 지방 흡수가 저하되지만 스테로이드를 투여한 후에는 지방 흡수가 정상으로 되는 것을 보여주고, 점막에 존재하는 중성지방 합성효소들의 기능 저하가 부신이 절제된 쥐에서 나타나며, 이러한 사실을 사람에서 발생하는 지방설사의 한 기전으로 설명하기도 한다. 부신피질 자극호르몬 결핍에 의한 증상은 저혈당의 증세가 잘 발생하는 특징이 있으며 국내에서 보고된 예에서도 저혈당으로 인하여 생긴 의식 혼미를 주소로 내원한 예가 다수 있었으나[6-8] 본 예의 경우에는 설사와 구토, 오심 등의 비특이적 증세만 있어 진단하기에 어려움이 많았다(내원 당시 혈당치 85 mg/dL). 따라서 구토, 오심이나 설사 등의 비특이적인 위장관 증세를 주소로 내원한 환자에게서 소화기 질환 이외에 부신피질호르몬 결핍 등을 포함한 기타 다른 질환의 가능성을 고려해보는 것이 진단에 도움이 될 것으로 생각된다. 부신피질 자극호르몬 단독 결핍증의 임상 양상을 고찰한 연구에 의하면 환자의 평균 연령은 40대였고 가장 흔한 검사실 소견으로서 저혈당이 있으며 그 이외에 전신 쇠약감, 체중 감소, 저혈압, 빈혈, 저나트륨혈증 등이 있음을 발표하였다.[14] 현재까지 단독성 부신피질 자극호르몬 결핍증의 병인론에 관해 크게 3가지로 설명하고 있다. 첫째로 여성에서 산후 출혈로 나타나는 Sheehan 증후군의 한 형태로 설명하며,[15] 둘째로는 시상하부에서 분비되는 부신피질 자극호르몬 유리호르몬의 생성 및 분비 장애이며, 마지막으로 자가면역 질환과 관련되어 뇌하수체 전엽의 부신피질 자극호르몬 분비세포의 자가면역에 의한 손상이다. 이 세가지 병인론 중에서 많은 부분을 자가면역 질환의 일부로서 발생하는 것으로 설명하고 있는데, 그 이유로서는 이러한 질환이 인슐린 의존성 당뇨병,[16] 하시모토 갑상선염을 포함한 만성 갑상선질환[17] 및 갑상선 기능저하증, 그레이브스병, 다발성 내분비성 부전증(polyglandular deficiency) 등의 다른 자가면역 질환

을 동반한다는 것과 이런 자가면역에 의한 corticotropin producing cell의 파괴를 들 수 있다.[16] 또한 일부의 예에서 밝혀진 대로 림프구성 뇌하수체염(lymphocytic hypophysitis)이 단독성 부신피질 자극호르몬 결핍증을 일으킬 수 있다는 것과 실제로 이 질환에서 뇌하수체에 대한 항체를 검출한 것 등[18]을 들 수 있다. 실제로 국내에서 보고된 7예 중에서 2예는 갑상선질환이 동반되었다.[2,3] 나머지 예나 본 예에서는 자가면역 질환의 증거가 없었으나(본 예의 경우 항thyroglobulin 항체 음성, 항 microsomal 항체 음성), 추후에 뇌하수체에서 부신피질 자극호르몬 분비세포에 대한 항체를 검출하기 위한 검사가 필요하리라 생각된다. 진단은 부신기능부전증세가 있는 환자에서 혈중 cortisol 측정 및 복합 뇌하수체 자극검사를 통해 다른 뇌하수체 호르몬의 분비는 정상이지만 혈중 부신피질 자극호르몬의 농도가 낮은 경우에서, 부신피질 자극호르몬 유리호르몬 자극 검사를 시행하여 병변이 시상하부인지 뇌하수체인지를 감별한다. 본 예에서는 복합 뇌하수체 자극 검사에서 부신피질 자극호르몬이 약간의 반응을 보였는데, 이는 혈중 cortisol 수치에 비하여 매우 낮은 수치이고 이러한 반응은 뇌하수체 후엽의 antidiuretic hormone 분비에 의한 기전으로 설명될 수 있으며 추후에 생리적 양의 스테로이드를 보충하면서 시행한 부신피질 자극호르몬 유리호르몬 자극 검사에 반응이 없었던 것으로 보아 병변이 뇌하수체로 생각된다. 뇌하수체의 부신피질 자극호르몬 분비능을 평가하기 위하여 부신피질 자극호르몬 유리호르몬과 함께 리신 바조프레신을 반복 투여하는 방법도 있다.[19] 뇌하수체 기능저하증과 감별해야 할 질환으로서는 여러 표적 장기의 질환, 중추신경계 질환 또는 내분비 기능장애 없이 뇌하수체 기능저하증과 유사한 임상상을 나타내는 질환들을 들 수 있다.

참 고 문 헌

1. Steinberg A, Shechter FR, Segal HI. True pituitary unitropic deficiency. J Clin Endocrinol 1954;14: 1519-1529.
2. 홍성관, 양원석, 김용성 등. 자가면역성 갑상선염과 동반된 부신피질 자극호르몬 단독결핍 1예. 대한내분비학회지 1989;4:153-157.
3. 이경혜, 안석주, 윤건호 등. 원발성 갑상선 기능저하증을 동반한 부신피질 자극호르몬 결핍증 1예. 대한내분비학회지 1990;5:206-212.
4. 손태용, 이명식, 이진호, 강태웅. 부신피질 자극호르몬 단독결핍 1예. 대한내분비학회지 1991;6:367-370.
5. 이석인, 고경수, 홍성관 등. 부신피질 자극호르몬 단독결핍 1예. 대한내과학회지 1992;43:143-145.
6. 최숭원, 이기업, 서동완, 김기수, 이문호. 저혈당증으로 발현된 부신피질 자극호르몬 단독결핍 1예. 대한내분비학회지 1992;7:397-401.
7. 김상진, 최경묵, 백세현, 최동섭. 부신피질 자극호르몬 단독결핍 1예. 대한내분비학회지 1995;10:451-455.
8. 신상민, 김명식, 김영일 등. 단독성 부신피질 자극호르몬 결핍증 1예. 대한내분비학회지 1996;11:538-543.
9. Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams textbook of endocrinology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:489-619.
10. Tobin MV, Aldridge SA, Morris AI, Belchetz PE Gilmore IT. Gastrointestinal manifestations of Addison's disease. Am J Gastroenterol 1989;84:1302-1305.
11. McBrien DJ, Vaughan Jones R, Creamer B Steatorrhea in Addison's disease. Lancet 1963;1:25-26.
12. Guarini G, Macaluso M. Steatorrhea in Addison's disease. Lancet 1963;2:955-956.
13. Rodgers JB, Riley EM, Drummey GD, Isselbacher KJ. Lipid absorption in adrenalectomized rats: the role of altered enzyme activity in the intestina mucosa. Gastroenterology 1967;53:547-556.
14. Stacpoole PW, Interlandi JW, Nicholson WE, Rabin D. Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency: a heterogenous disorder. Critical review and repor of four new cases. Medicine (Baltimore) 1982;61 13-24.
15. Stacpoole PW, Kandell TW, Fisher WR. Primary empty sella, hyperprolactinemia, and isolated adrenocorticotropic hormone deficiency after postpar

tum hemorrhage. Am J Med 1983;74:905-908.
16. Giustina A, Candrina R, Cimino A, Romanelli G Development of isolated adrenocorticotropic hormone deficiency in a man with type 1 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 1988;11:375-377.
17. Kamijo K, Kato T, Saito A, Kawasaki K, Suzuki M, Yachi A. A case with isolated adrenocorticotropic hormone deficiency accompanying chronic thyroiditis. Endocrinol Jpn 1982;29:183-189.
18. Jensen MD, Handwerger BS, Scheithauer BW, Carpenter PC, Mirakian R, Banks PM. Lymphocytic hypophysitis with isolated corticotropin deficiency. Ann Intern Med 1986;105:200-203.
19. Fukata J, Usui T, Tsukada T, et al. Effects o repetitive administration of corticotropin-releasing hormone combined with lysine vasopressin on plas ma adrenocorticotropin and cortisol levels in secon dary adrenocortical insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1624-1631.