

알도스테론 분비선종에서 편측 부신 절제술 후 발생한 지속적 고칼륨혈증 1예

아주대학교 의과대학 내분비내사 내과, 병리과¹

양민재 · 한승진 · 이민석 · 김은경 · 김혜진 · 김대중 · 정윤석 · 이태희¹ · 김장희¹ · 이관우

A Case of Persistent Hyperkalemia After Unilateral Adrenalectomy for Aldosterone-Producing Adenoma

Min Jae Yang, Seung Jin Han, Min Seok Lee, Eun Kyung Kim, Hae Jin Kim,
Dae Jung Kim, Yoon Sok Chung, Tae Hee Lee¹, Jang Hee Kim¹, Kwan Woo Lee

Department of Endocrinology and Metabolism, and Pathology¹, Ajou University School of Medicine

ABSTRACT

Primary aldosteronism is a syndrome characterized by various clinical features that are due to excessive autonomous aldosterone secretion not sustained by the activation of the renin-angiotensin system. Aldosterone-producing adrenal adenoma is found in approximately 35% of the patients who suffer with primary aldosteronism. Laparoscopic adrenalectomy is the standard treatment for aldosterone-producing adrenal adenoma, and the result of this operation is normalization of the serum potassium and plasma aldosterone concentrations, as well as correcting the plasma renin activity in most cases. However, it is known that some of the patients with aldosterone-producing adrenal adenoma show transient hyperkalemia postoperatively due to the reversible suppression of the renin-aldosterone axis. We recently experienced the case of a 54-year-old woman with an aldosterone-producing adrenal adenoma, and she presented with severe hyperkalemia after unilateral adrenalectomy. Compared with the previously reported cases that showed transient suppression of the rennin-aldosterone axis for less than 7 months, our patient revealed a prolonged episode of hyperkalemia for 8 months postoperatively, and this required continuous mineralocorticoid replacement. (**J Korean Endocr Soc 24:201~205, 2009**)

Key Words: aldosterone-producing adenoma, hyporeninemic hypoaldosteronism, postoperative hyperkalemia

서 론

원발성 알도스테론증은 레닌, 안지오텐신의 활성도와 상관없는 알도스테론의 과잉 분비로 인해 발생하는 다양한 임상적 이상 상태로 정의되며 새로 진단된 고혈압의 약 5~13%를 차지하고[1] 이차성 고혈압의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다[2]. 약 35%에서 알도스테론 분비 부신 선종에 의해 발생하며[3] 복강경하 편측 부신절제술이 알도스테론 분비 부신 선종의 가장 선호되는 치료방법으로 알려져 있다[4]. 수술

후 고혈압은 30~72%에서 장기적인 완치가 기대되지만 대다수 환자에서 저칼륨혈증 및 혈중 레닌, 알도스테론 수치는 정상화되는 것으로 알려져 있다[5]. 그러나 편측 부신 절제술 후 저알도스테론증 및 고칼륨혈증을 보인 환자들에 대한 증례가 미국과 일본에서 각 1예씩 보고된 바 있고[6,7] 국내에서는 서 등[8]이 1예를 보고할 정도로 드물다. 저자들은 알도스테론 분비 부신 선종에 대한 편측 부신절제술을 시행한 환자에서 저레닌성 저알도스테론증에 의한 고칼륨혈증 1예를 경험하였고 단기간에 회복된 통상적인 보고들에 비해 본 증례에서는 레닌-알도스테론 축의 억제 기간이 길고 고칼륨혈증이 오래 지속되는 임상 경과가 관찰되어 이에 대한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2009년 3월 11일

통과일자: 2009년 4월 11일

책임저자: 이관우, 아주대학교 의과대학 내분비내사 내과

증례

환자: 조O희, 54세 여자

주소: 전신 무력감, 오심, 구토

현병력: 환자는 30년 전 고혈압, 20년 전 당뇨병을 진단 받았고 내원 1년 전 관상동맥질환을 진단받은 후 본원 순환기내과로 추적 관찰하던 중 저칼륨혈증이 지속되어 시행한 혈중 레닌 활성도 및 알도스테론검사에서 각각 0.1 ng/mL/hr, 86.48 ng/dL로 측정되어 내분비대사내과 외래로 의뢰되었다.

과거력: 10년 전 당뇨병을 진단받은 후 glimepiride 1 mg으로 혈당 조절 중이었고 30년 전 고혈압을 진단받은 후 개원의원에서 약물을 복용하던 중 1년 전 본원 순환기내과에서 관상동맥질환이 진단되어 aspirin 100 mg/day, bisoprolol 2.5 mg/day, atorvastatin 10 mg/day를 복용하였다.

가족력: 특이 사항 없음.

진찰소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 160/90 mmHg, 맥박수 69회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.2°C이었다. 환자는 만성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고 지남력 장애는 없었다. 전신 부종 소견은 보이지 않았고 결막에 빈혈 소견은 관찰되지 않았으며 공막에 황달 소견은 없었고 호흡음은 깨끗하였으며 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 청진에서 신동맥 부위의 잡음은 들리지 않았고 장음은 항진되지 않았으며 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 양측 하지의 함요 부종은 없었고 신경학적 검사에서 심전부반사는

정상이었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 7,460/mm³, 혈색소 13.0 g/dL, 헤마토크리트 36.8%, 혈소판 185,000/mm³였다. 당화혈색소는 6.8%였고 혈액요소질소 38.2 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 아스파르트산아미노전이효소 19 U/L, 알라닌아미노전이효소 14 U/L였으며, 혈청 전해질검사에서 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 3.0 mEq/L, 염소 100 mEq/L 소견을 보였고 동맥혈가스분석에서 산도 7.46, 동맥혈탄산가스분압 46 mmHg, 동맥혈산소분압 75 mmHg, 중탄산 30 mmHg로 대사성 알칼리증에 합당하였다. 갑상선 기능검사는 삼요오드티로닌 162 ng/dL, 유리티록신 1.20 ng/dL, 갑상선자극호르몬 1.60 uIU/mL로 정상이었고 혈중 코티솔 및 부신피질자극호르몬은 아침 8시 검체가 각각 18.5 ug/dL, 68 pg/mL로 정상이었다. 누워서 채혈한 혈중 알도스테론과 레닌활성도는 각각 86.48 ng/dL, 0.1 ng/mL/hr이었으며 계산된 알도스테론/레닌활성도 비(ng/dL ÷ ng/mL/hr)는 864.8이었다.

영상 검사 소견: 복부 전산화 단층촬영에서 우측 부신에 1.3 cm 크기의 저음영 결절성 병변이 발견되었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 우측 부신 선종에 의한 원발성 알도스테론증으로 진단한 후 복강경하 우측 부신 절제술을 시행하였다. 적출된 부신은 1.5 × 1.5 × 1.5 cm 크기였으며 병변의 절단면은 부분적인 점액성 변화가 동반된 타원형의 어두운 황색 종괴 소견이었다(Fig. 2). 병리조직검사를 통해 부신 선종이

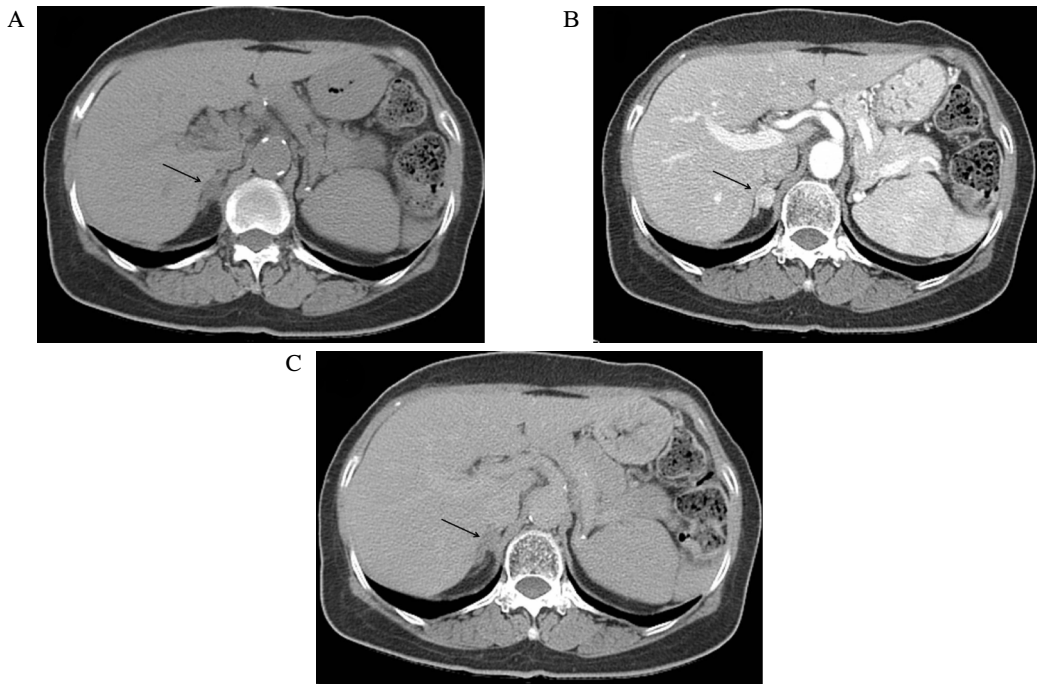


Fig. 1. Pre-enhanced (A), early-enhanced (B) and delayed-enhanced (C) computed tomographic images of the abdomen. A low density nodular lesion (black arrows) of 1.3 cm diameter is noted on the right adrenal gland. The nodule shows 17 HU on a pre-enhanced scan, 148 HU on an early enhanced scan and 50 HU on a delayed scan with a washout rate of 66%.

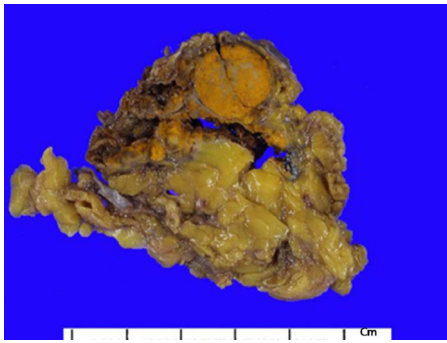


Fig. 2. Gross findings of the surgical specimen. The enlarged globular adrenal gland is seen in fat tissue which measures 1.5 × 1.5 × 1.5 cm. The cut section shows a solitary dark-yellow, oval mass with focal myxoid changes.

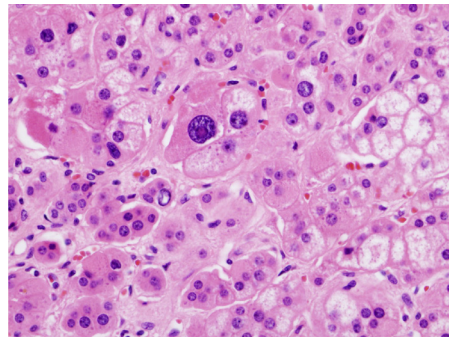


Fig. 3. Histopathologic examination of the adrenal adenoma (H&E stain, ×400). The lesion is composed of lipid-laden mature cortical cells with some nuclear atypia. The tumor cells do not express chromogranin A and S-100 protein by immunohistochemical staining.

Table 1. Plasma renin activity, aldosterone concentration and potassium

	Preop.	Postop. 2 weeks	Postop. 6 weeks	Postop. 10 weeks	Postop. 5 months	Postop. 8 months
Renin activity (ng/mL/hr) (normal range 0.68~1.36)	0.1	0.62	< 0.2	0.5	< 0.2	< 0.2
Aldosterone (ng/dL) (normal range 2~16)	86.8	2.28	3.82	3.72	2.34	1.13
Potassium (mEq/L)	2.6	7.0	5.4	6.2	3.8	5.1
Polystyrene sulfonate (kalimate [®])		45 g	30 g	10 g		
Fludrocortisone acetate (florinef [®])			0.05 mg	0.1 mg	0.15 mg	0.15 mg

Preop, preoperative; Postop, postoperative.

확진되었다(Fig. 3). 수술 후 환자는 특별한 문제없이 퇴원 하였으나 수술 14일 후 전신 무력감, 오심, 구토 증세로 내분비 내과 외래를 내원하였고 혈중 칼륨 7.0 mEq/L 소견을 보여 응급실을 경유하여 내분비내과로 입원하였다. 입원 후 시행한 요 생화학검사에서 요중 단백질 53.3 mg/dL, 요중 크레아티닌 30.1 mg/dL, 요중 나트륨 67.0 mEq/L, 요중 칼륨 43.0 mEq/L, 요중 염소 81.0 mEq/L, 요중 삼투압 353 mOsm/kg, 혈중 삼투압 264 mOsm/kg로 transtubular potassium gradient (TTKG) 9.1 이었고 누운 자세에서 시행한 혈중 알도스테론 및 레닌 활성도는 각각 2.28 ng/dL, 0.62 ng/mL/hr로 감소되어 있었고 혈중 코티솔은 22.5 ug/dL, 부신피질자극호르몬은 103 pg/mL이었다. 급속 부신피질 자극검사(rapid ACTH stimulation test)에서 30분 후 혈중 코티솔은 30.5 ug/dL로 부신피질 기능저하증은 배제되었고 자극 후 알도스테론은 2.24 ng/dL로 변화가 없었다. 따라서 수술 후 발생한 저레닌성 저알도스테론증에 의한 고칼륨혈증으로 진단하였고 칼륨 교환 수지(kalimate[®])를 투여하였으나 지속적으로 칼륨 수치 5.0~5.9 mEq/L 소견을 보여 수술 4주째부터 염류코르티코이드(flорinef[®]) 0.05 mg을 투여하였고 혈중 칼륨이 여전히 높게 유지되어 염류코르티

코이드를 0.1 mg으로 증량 후 유지하던 중 수술 10주째 칼륨 6.2 mEq/L로 상승하여 0.15 mg으로 증량하였고 이후 혈중 칼륨 3.8 mEq/L까지 감소하여 동일 용량으로 유지하던 중 안정적인 경과를 보여 수술 7개월째 염류코르티코이드 중지하였으나 3주 후 추적 검사에서 혈중 칼륨 5.1 mEq/L로 상승되어 다시 0.15 mg으로 재투여를 시작하였다. 혈중 알도스테론 및 레닌 활성도는 수술 후 현재까지 지속적으로 억제된 상태로 유지되고 있다(Table 1).

고 찰

편측 부신 선종에 대한 부신절제술을 시행하는 경우 대다수 환자에서 저칼륨혈증 및 혈중 레닌 활성도, 알도스테론 수치는 정상화되는 것으로 알려져 있으나[9,10] 드물게 편측 부신절제술 후 저알도스테론증 및 고칼륨혈증을 보인 환자들에 대한 증례 보고들[6-8]이 있었고 일부에서는 5%까지 이르는 것으로 추정하고 있다[3]. 편측 부신절제 후 발생하는 저알도스테론증은 크게 고레닌성과 저레닌성으로 분류할 수 있고 각각에 대한 보고는 다음과 같다.

Gordon 등[11]이 시행한 전향적 연구에 따르면 알도스테

론 분비 부신 선종을 진단받고 편측 부신절제술을 시행 받은 37명의 환자를 추적 관찰 했을 때 15명의 환자에서 1년 뒤 증상이 있는 저혈압이 보고되었고 호르몬검사에서 고레닌성 저알도스테론증으로 진단된 바가 있다. 저자들은 수술 후 감소된 부신 용적에 의한 혈관 내 혈장량 감소가 저혈압과 이차적 레닌 상승을 유발하였을 것으로 설명하였고 이것은 현재까지 편측 부신절제술 후 발생하는 고레닌성 저알도스테론증의 중요한 가설로 받아들여지고 있다. 이 가설에 기반하여 수술 후 감소된 부신 용적을 줄이기 위해 알도스테론 분비 부신 선종에 대한 부분 부신절제술을 고려해 볼 수 있겠으나 알도스테론 분비 부신 선종의 경우 상당수에서 통상적 방사선학적 검사로 발견되지 않는 다발성 미세 결절이 동반되는 것으로 되어 있어 부분 부신절제술을 시행할 경우 일차성 알도스테론증의 불완전한 치료 가능성을 내포하게 된다[12].

반면에 Biglieri 등[13]은 일차성 알도스테론증에서 편측 부신절제술 후 발생한 가역적인 저알도스테론증 18예를 관찰한 결과 수술 전 알도스테론 과분비에 의한 레닌-알도스테론 축의 지속적인 억제에 수술 후 일시적인 알도스테론 감소를 유발하였을 것이라는 새로운 가설을 제시하였다. 이후 발표된 증례 보고들은 편측 부신절제술 후 발생한 저레닌성 저알도스테론증을 호르몬검사로 확진하여 Biglieri 등의 가설을 뒷받침하였다[6~8].

알도스테론 분비 부신 선종에서는 일반적으로 저칼륨혈증에 의한 수술 위험도를 방지하고 수술 후 고혈압의 완치 가능성을 높여주기 위한 목적으로 수술 전에 알도스테론 수용체 길항제인 spironolactone을 사용하고 있으나 Morimoto 등[14]은 수술 전 2개월 동안 알도스테론 수용체 길항제를 사용할 경우 알도스테론 과분비에 의한 레닌의 만성적 억제 상태를 호전시켜 수술 후 저레닌성 저알도스테론증 및 고칼륨혈증의 빈도를 낮출 수 있는 장점이 더 있음을 보고하였다.

편측 부신절제술 후 발생하는 저레닌성 저알도스테론증과 고칼륨혈증은 대다수에서 수개월 내에 가역적으로 회복되므로 보통 염류코르티코이드의 보충은 필요로 하지 않는다. 임상적으로 레닌 알도스테론 축의 억제와 고칼륨혈증이 지속되는 경우 염류코르티코이드의 사용을 고려해 볼 수 있으나 염류코르티코이드의 인위적인 투여가 수술 후 남은 부신의 레닌-알도스테론 축의 회복을 지연시킬 수 있으므로 단기간만 사용하는 것이 바람직하다[7].

통상적으로 편측 부신절제술 후 발생한 일과성 저레닌성 저알도스테론증은 대다수에서 1개월 이내에 회복되고 길게는 7개월 정도 내에 모두 회복되는 것으로 보고되었으나[13] 본 증례의 경우 수술 후 8개월째에도 저레닌성 저알도스테론증이 지속되어 고칼륨혈증의 교정을 위해 염류코르티코이드의 투여를 지속하고 있다. 편측 부신절제 후 발생한 일과

성 저알도스테론증 지속과 관련된 인자들은 아직 연구된 바가 없어 본 증례에서 장기간 지속되고 있는 저레닌성 저알도스테론증의 기전은 명확하지 않으나 저자들은 두 가지 가능성을 추정해 보았다.

첫째, 편측 부신절제술 이외에 저레닌성 저알도스테론증을 유발하는 것으로 알려진 당뇨병성 신증, 비스테로이드성 항염제, 헤파린, 루프스, 아밀로이드증, 유전적 요인 등에 의한 수술 전 방사구체 장치(juxtaglomerular apparatus)의 손상이 알도스테론 과분비에 의한 레닌 억제에 더하여 수술 전후 추가적인 레닌 분비 억제 효과를 유발하였을 가능성이 있다. 장기간의 당뇨병성 신증은 지속적인 레닌의 생성 저하를 유발하거나 레닌이 정상이라도 활성형 레닌으로의 전환 이상을 유발한다는 보고[15]가 있고 비스테로이드성 항염제는 프로스타글란딘 생성 억제를 통해 저레닌성 저알도스테론증을 유발할 수 있다. 본 증례에서도 20년의 당뇨병 병력 및 신증이 있었고 관상동맥질환으로 살리실산 계열의 비스테로이드성 항염제인 아스피린을 복용한 병력이 있었다. 둘째, Morimoto 등[14]의 연구 결과를 비추어 볼 때 편측 부신절제술 전 알도스테론 수용체 길항제를 예방적으로 사용하지 않았던 점이 수술 후 저알도스테론증의 지속에 영향을 미쳤을 가능성이 있을 것으로 추정된다.

요 약

편측 부신 선종에 대한 부신절제술을 시행하는 경우 대다수 환자에서 저칼륨혈증 및 혈중 레닌 활성도, 알도스테론 수치는 정상화되는 것으로 알려져 있으나 저자들은 알도스테론 분비 부신 선종에 대한 편측 부신절제술을 시행한 환자에서 저레닌성 저알도스테론증에 의한 고칼륨혈증 1예를 경험하였다. 단기간에 회복된 기존의 통상적인 보고들에 비해 본 증례에서는 레닌-알도스테론 축의 억제 기간이 길고 고칼륨혈증이 오래 지속되는 임상 경과가 관찰되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA: Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 20:296-298, 1993
2. Schirpenbach C, Reincke M: Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:220-227, 2007
3. Young WF: Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:607-618, 2007

4. Assalia A, Gagner M: Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 91:1259-1274, 2004
5. Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika AI, Athyros VG, Harsoulis F, Mikhailidis DP: Medical treatment as an alternative to adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas. *Endocr Relat Cancer* 15:693-700, 2008
6. Gadallah MF, Kayyas Y, Boules F: Reversible suppression of the renin-aldosterone axis after unilateral adrenalectomy for adrenal adenoma. *Am J Kidney Dis* 32:160-163, 1998
7. Taniguchi R, Koshiyama H, Yamauchi M, Tanaka S, Inoue D, Sato Y, Sugawa A, Muramatsu Y, Sasano H: A case of aldosterone-producing adenoma with severe postoperative hyperkalemia. *Tohoku J Exp Med* 186:215-223, 1998
8. Suh J, Koh G, Park KY, Hong J, Chon S, Oh S, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS: A case of transient hyporeninemic hypoaldosteronism after unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma. *J Korean Soc Endocrinol* 20:502-506, 2005
9. Tsujihata M, Nonomura N, Tsujimura A, Nishimura K, Yoshimura K, Okuyama A: Laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: clinical experience with 60 cases. *J Endourol* 20:262-265, 2006
10. Szücs N, Gláz E, Varga I, Tóth M, Kiss R, Patócs A, Jakab C, Perner F, Járny J, Horányi J, Dabasi G, Molnár F, Major L, Fűto L, Rác K, Tulassay Z: Diagnosis and treatment outcome in primary aldosteronism based on a retrospective analysis of 187 cases. *Orv Hetil* 147:51-59, 2006
11. Gordon RD, Hawkins PG, Hamlet SM, Tunny TJ, Klemm SA, Bachmann AW, Finn WL: Reduced adrenal secretory mass after unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma may explain unexpected incidence of hypotension. *J Hypertens suppl* 7:S210-S211, 1989
12. Ishidoya S, Ito A, Sakai K, Satoh M, Chiba Y, Sato F, Arai Y: Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol* 174:40-43, 2005
13. Biglieri EG, Slaton PE Jr, Silen WS, Galante M, Forsham PH: Postoperative studies of adrenal function in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 26:553-558, 1966
14. Morimoto S, Takeda R, Murakami M: Does prolonged pretreatment with large doses of spironolactone hasten a recovery from juxtaglomerular-adrenal suppression in primary aldosteronism? *J Clin Endocrinol Metab* 31:659-664, 1970
15. Song YW, Lee HK, Min HK: A case of hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus. *J Korean Diabetes Asso* 6:53-56, 1981