

뇌하수체 종양의 접근 방법

연세대학교 의과대학 내과학교실

조미애 · 이은직

서 론

전체 두개강 내 종양 중 10~15%의 빈도를 차지하는 뇌하수체 종양¹⁾은 호르몬의 과다분비에 의한 증상 및 징후, 터어키안 내에서 종양의 팽창으로 인한 정상 뇌하수체 조직을 압박 또는 파괴하여 호르몬 결핍 증상을 나타낼 수 있고, 터어키안 상부 혹은 측부로 확장하여 주변 신경 조직 특히 시신경을 압박하여 여러가지 신경 장애의 증상을 유발할 수 있다. 뇌하수체 종양은 대부분 양성종양으로 부검 및 뇌영상 검사시 우연히 발견되기도 한다²⁾. 뇌하수체 우연종을 가진 506명을 대상으로 한 연구에 의하면 비기능성 뇌하수체 선종이 뇌하수체 우연종의 대부분을 차지 한다³⁾. 종양은 뇌하수체내에 존재하는 5가지 분화된 세포 중 하나에서 발생하며⁴⁾, 크게 나뉘어 기능성 및 비기능성 종양으로 분류된다. 기능성종양은 프롤락틴, 성장호르몬, 부신피질 자극 호르몬의 과다 분비로 인한 임상 증상을 가져올 수도 있다. 비기능성종양은 임상적으로 호르몬 과다분비에 의한 증상이 드무나 주로 거대 선종인 경우가 많기에 정상 뇌하수체를 압박하여 기능저하증을 동반하거나 두통, 시야 장애와 같은 증상을 유발한다⁵⁾. 뇌하수체 종양은 거의 전이 되지 않지만, 침습적이거나 재발의 특성을 보이는 경우는 종종 있다⁶⁾.

병태 생리

뇌하수체 종양의 형성 및 진행은 다양한 유전자 불안정, epigenetic change, 세포 돌연변이에 의한 것으로 여겨지며^{7, 8)}, 뇌하수체 종양의 병태 생리를 이해하는데 많은 발전이 있어왔지만, 아직 원인이 밝혀지지 않았다. 뇌하수체의 기능은 다양한 종양 및 말초 신호에 반응한다. 그 결과로 발생한 뇌하수체 세포의 비후/호르몬 과다 혹은 발육 저하/호르몬 결핍이 뇌하수체 종양으로의 발달

에 관여하는 것으로 생각되고 있다. 이런 가설은 인간 뇌하수체 세포의 기능 상태를 판단함에 제한이 있고, 연속적으로 변화하는 뇌하수체 종양변성의 조직학적분석이 쉽지 않은 문제가 있다. 따라서 동물 모델이 이런 가설을 확인할 수 있는 가장 기능적인 접근방법으로 생각되며 다양한 동물 모델들이 제시되고 있다. 한편 잘 알려진 pituitary tumor transforming gene (PTTG)는 1997년 처음으로 백서의 뇌하수체 종양 세포에서 얻어진 것으로⁹⁾, 인간 뇌하수체 종양에서 과다 표현되고, 표현의 증가가 종양의 침습성과 연관된다고 알려져 있다¹⁰⁾. 뇌하수체 기능의 변화와 뇌하수체 종양으로의 진행에 관련된 기전은 뇌하수체 종양에서 관찰되는 다양한 유전적 이상으로 설명이 가능한 것으로 생각되며¹¹⁾, 현재 종양의 시작과 진행에 관련된 중요한 유전자를 찾기 위해 많은 연구가 진행되고 있다¹²⁾.

진 단

진단 과정을 시행하는 동안 환자의 가족에서 뇌하수체 종양, 부갑상선 기능항진증, 다발성 신장 결석, 다발성 위궤양, 저혈당, 부신 종양의 유무를 확인해야 한다. 이학적 검사는 뇌하수체 종양과 다른 건강 문제의 증상을 구분하게 해 준다.

1. 신경학적 검사 및 안과적 검사

뇌하수체 선종 환자는 치료에 앞서서 안과적 진찰 및 검사가 반드시 필요하며, 이상 소견이 발견될시에 치료 중 및 후에 주의 깊게 관찰해야 한다. 종양이 시신경 교차, 시신 경로의 침윤 정도에 따라 시야 장애가 다양하게 유발되며, 종양이 장기간 시신경을 압박할 경우 영구적인 시야 장애 혹은 시력 손실을 초래할 수 있으며 서서히 시력 및 시야 장애가 발생한다. 뇌하수체졸증(pituitary apoplexy)의 경우 시야 장애는 갑작스럽게 발

생하며, 중심성 시야 장애와 양측두만맹이 발생하고, 그 외에 안근마비와 의식장애가 동반된다. 수술이나 약물 치료로 종괴가 작아지면 시야 장애는 호전될 수 있다. 수술 후 60~80%의 환자에서 시야 장애가 수 시간에서 수 개월에 걸쳐서 회복된다. 수술이나 약물 치료 후 주기적인 안과적 검사는 종양의 재발을 조기에 발견할 수 있게 해준다.

2. 생화학 검사

환자의 증상 및 이학적 검사의 결과를 보고 뇌하수체 종양을 의심할 수 있다. 혈액이나 소변에서 호르몬 검사를 시행하여 기능항진 및 저하를 추측하며, 기능항진은 억제검사를 통해 확진을 내린다. 복합뇌하수체 자극검사는 기능의 저하 유무를 판단하는데 도움이 되므로 뇌하수체 종양환자의 수술전 검사로 필요하다.

3. 고해상 Magnetic resonance imaging (MRI) 검사

MRI는 뇌하수체 종양을 확인할 수 있는 표준 영상 검사이다. 정상 뇌하수체의 높이는 3~9 mm 이며, 평균 6~7 mm이다. 공터키안의 정의는 뇌하수체의 높이가 4mm 이하인 것을 말하며, 정상 여성의 18% 정도에서 관찰된다. MRI 검사로 뇌하수체 내의 거대 선종을 쉽게 확인할 수 있으며 대부분의 미세 선종도 관찰 가능하다. 하지만 3 mm 미만의 미세 선종은 관찰 할 수 없다. 또한, 환자의 증상과 연관 없는 뇌하수체의 이상이 MRI 검사에서 나타나는 경우도 있다. 건강한 성인의 5~25%에서 MRI 검사상 뇌하수체의 이상이 있는 것처럼 보인다고 알려져 있다.

4. 하추체 정맥혈 채취 검사

부신피질자극호르몬분비 선종은 MRI 검사에서 관찰되기엔 너무 작은 경우가 자주 있다. 환자가 부신피질 자극호르몬 과잉상태로 생화학 검사 결과가 나타났으나 MRI 검사에선 정상일 때, 하추체 정맥동(inferior petrosal sinus) 검사가 도움이 될 수 있다. 부신피질 자극호르몬 분비 뇌하수체 미세선종은 정맥동내 부신피질 자극호르몬치가 말초 혈액 부신피질 자극호르몬치보다 2~3 배 이상 높으며, 또 그 좌우의 위치를 확인하기 위하여 동시에 양측 정맥동 혈액 채취를 하면 종양이 있는

쪽의 최고 부신피질 자극호르몬치가 반대측 보다 3배 높기 때문에 종양의 편측화율을 높일 수 있다.

5. 조직 검사

영상 검사와 혈액 검사로 종양의 특성을 대부분 파악할 수 있으나 수술후 면역 염색은 확진을 가능하게 해주며 이를 통해 2가지 이상 호르몬을 생성 및 분비하는 종양도 발견이 되기도 한다.

뇌하수체 종양 각각의 진단 방법

1. 비기능성 뇌하수체 종양

비기능성종양은 대부분 크기가 1 cm보다 큰 거대선종의 형태로 발견된다. 뇌하수체 가능검사와 종괴에 의한 주변조직 압박증상의 유무에 대한 검사를 해야한다. 시야검사와 복합뇌하수체자극 검사를 시행하여 뇌하수체 기능저하가 있는지 검사해야 한다. 성선자극호르몬분비선종(gonadotroph adenoma)은 비기능성종양에 속하는데, 종종 성선기능부진증(hypogonadism)을 동반하며, 그 원인으로 종괴의 압박에 의한 성선자극호르몬분비의 감소 및 생물학적 활성이 감소된 glycoprotein 호르몬의 분비, 혹은 고프롤락틴혈증 (hyperprolactinemia) 등이 있다¹³⁾. 비기능성 종양에서 관찰되는 고프롤락틴혈증은 종양이 뇌하수체의 stalk을 압박할 경우에 유발되며, 경증도의 고프롤락틴혈증(50-150 ng/mL)을 보이며, 200ng/mL 이상의 증가를 보이는 프로락틴분비선종과는 구별된다¹⁴⁾. 대부분의 gonadotroph adenoma는 호르몬 과다분비를 보이는 경우가 드물기 때문에 다른 intrasella mass와 구분하기가 어려우나, 혈청내 FSH, LH, 또는 이들의 아단위(subunit)의 상승이 동반된다. 그러나 폐경후 여성이나 primary gonadal failure 환자에서는 혈중 FSH, LH와 α -subunit이 올라갈 수 있으므로 진단 검사 판독에 유의하여야 한다¹³⁾. 여러 보고들을 보면 gonadotroph adenoma에서 FSH β , intact FSH, α -subunit가 상승하는 경우가 각각 37, 15, 20%정도로 알려져 있고, intact LH의 과분비는 드문 것으로 보고되어있다¹³⁾.

한편 정상인에서는 TRH투여가 혈정 gonadotropin 수치에 영향을 주지 않지만, gonadotroph adenoma에서는 역설적으로 수치를 오르게 한다는 보고(30~50%)가 있으나 진단에 유용하지는 않다¹⁵⁾.

2. 프롤락틴분비선종

프롤락틴분비선종은 혈중 프롤락틴의 증가로 간단히 진단할 수 있다. 그러나 프롤락틴 분비가 박동성이며, 스트레스 등의 영향이 있을 수 있고, 고프롤락틴혈증을 유발할 수 있는 원인들이 다양하므로, 병력청취와 신체 검사를 통해 이를 감별해야 한다. 남성에서 성선기능저하증을 확인하기 위해 혈청의 total, free testosterone, LH, FSH를 측정하고, 여성에서는 혈청의 estradiol, LH, FSH를 측정한다¹⁶⁾.

MRI 검사시 뇌하수체 선종이 확인된 경우, 다른 호르몬을 분비하는 선종의 가능성을 배제하기 위하여 다른 검사를 시행하여야 한다. 뇌하수체선종의 크기가 1cm 이상이고 측정된 혈청 프롤락틴치가 200ng/ml 이상이면 대부분 프롤락틴선종으로 확진할 수 있으나, 그 이하인 경우는 수술 후 면역세포화학 염색이 확진을 위해서 필요하다. 또한 1cm 보다 작은 미세선종에서는 혈청 프롤락틴치가 200 ng/ml 이하인 경우가 많다¹⁷⁾. 고프롤락틴혈증이 있는 환자가 상대적으로 무증상이고, 고프롤락틴혈증이 원인이 명확하지 않다면, 거대선종을 의심하고 검사를 시행해야 한다. 거대 선종 환자에서는 혈청 프롤락틴 측정시 연속적인 희석이 필요하다. 또한 거대선종 환자는 뇌하수체 기능저하증에 대한 검사의 시행도 필요하다¹⁸⁾.

3. 말단비대증(성장호르몬 분비선종)

말단비대증을 유발하는 성장호르몬 분비 선종이 의심되는 환자는 최소 8시간 이상 금식하여야 하며, 이때 물은 섭취가능하고, 검사 당일엔 운동은 하지 않아야 한다. 그 후 채혈을 통해 인슐린양 성장인자 I (대부분의 성장호르몬 분비 선종 환자는 정상인의 5배 이상의 결과가 나타난다)와 프롤락틴(많은 수의 성장호르몬 분비 선종에서 프롤락틴 분비 증가가 동반되어 있다), 혈당(성장호르몬 세포선종에서 당뇨 동반이 흔하다), 간효소와 혈액 요산 질소(간 장애 혹은 신장 장애가 있을 때 측정된 성장 호르몬 값은 부정확하다), 혈청 칼슘(부갑상선 기능 항진증이 있는지 확인해야 한다), 혈청 인(성장호르몬 분비 선종에서 증가된 경우가 많다), 갑상선 호르몬과 갑상선 자극 호르몬(이차성 갑상선 기능저하증이 성장호르몬 분비 선종에서 흔하게 나타나고, 일차성 갑상선 기능저하증일 때 프롤락틴의 분비가 증가될 수 있

다. 갑상선 기능항진증은 갑상선 자극호르몬의 분비 과다로 나타날 수 있다)을 측정한다¹⁹⁾. 75g 당을 경구로 섭취한 후 성장호르몬을 측정하여, 혈청 성장호르몬이 1ng/mL 이하로 억제되지 않을 때 진단할 수 있다.

MRI 검사상 성장호르몬 분비 세포선종의 90%에서 뇌하수체 종양이 관찰된다²⁰⁾. 두개골 단순 촬영에서 확장된 터키안 및 두꺼워진 두개골을 확인 할 수 있다. 또한 단순 촬영에서 손가락, 발가락 말단 부위가 두꺼워지고 투박해지는 것을 확인할 수 있다. 발의 측면 사진 촬영에서는 발바닥의 연부조직이 두꺼워지는 것도 관찰 가능하다.

4. 부신피질자극호르몬분비선종

쿠싱증후군을 유발하며, 일차적으로 이병이 의심되면 텍사메타손 억제검사가 유효하나 종양의 크기에 따라 반응이 차이가 나며, 대부분 미세선종이며 MRI에 잘 나타나지 않기에 진단이 상대적으로 용이치 않다. 하추체 정맥동 검사를 통해 기저호르몬 및 CRH투여에 의한 반응을 보면 종양의 위치를 찾는 데 도움이 된다.

강력한 당질 코르티코이드인 텍사메타손은 뇌하수체의 부신피질 호르몬 분비 자극 호르몬 분비를 억제하여 혈장과 요중 코르티코이드 양을 감소시키지만 코티솔 농도를 측정하는데 영향을 주지는 않는다. 따라서 텍사메타손의 투여로 시상하부-뇌하수체-부신 축의 되먹이기 기전을 통해 종양의 위치 판단을 내리는데 이용할 수 있다.

1) Overnight test

Overnight test는 쿠싱 증후군의 빠른 선별 검사법이다. 밤 11시에 1mg 의 텍사메타손을 경구 복용시키고, 다음날 아침 8시에 혈장 코티솔 농도를 측정하여 1.8 ug/dL(50 mmol/L) 미만이면 정상, 10 ug/dL(279 mmol/L) 이상이면 쿠싱 증후군으로 판단한다²¹⁾.

2) 저용량 검사

저용량 억제검사는 0.5mg 의 텍사메타손을 6시간 간격으로 8회 투여(정상 코티솔 생산량의 4배)하면 정상인에서는 시상하부-뇌하수체를 억제하여 부신피질 자극 호르몬 분비를 억제하고 부신 코티솔 분비가 중지된다. 정상인에서는 마지막 투여 6시간 후 혈청 코티솔치는 5ug/dL이하이며 24시간 요중 코티솔 배설량은 20ug이

하이다. 내인성 쿠싱 증후군 환자에서는 혈청과 요중 코티솔의 역제는 일어나지 않는다.

3) 고용량 검사

텍사메타손 2mg을 6시간 간격으로 2일 동안 복용시킨다. 텍사메타손 투여전 및 투여 2일 쯤의 24시간 요를 모아서 요중 코티솔 배설량을 측정한다. 쿠싱병 환자에서는 요중 코티솔 배설량이 50% 미만으로 감소한다²²⁾.

5. 갑상선자극호르몬분비선종

이차적인 갑상선기능항진증을 유발하는데 일차적인 갑상선 기능항진증의 소견과 달리 혈청 TSH 및 갑상선 호르몬치가 동시에 상승되기에 이때는 다시 반복 측정 후 같은 소견을 보일시 sellar MRI촬영을 시행하여야 한다. 대부분 거대 선종이다²³⁾.

치 료

뇌하수체 종양의 최근 치료에는 수술, 방사선 치료, 몇몇 종류의 종양에서 주로 작용하는 약물 치료 등이 있다. 1 cm 미만인 미세선종에서 숙련된 신경외과 의사에 의해 경접형동골 수술을 시행 받은 경우 대다수(70~90%)에서 성공적인 결과가 나타났다. 하지만, 크기가 큰 거대 종양의 경우는 수술 만으로는 완치가 어렵다²⁴⁾. 약물 치료가 몇몇 뇌하수체 종양에서 유용하게 쓰일 수 있다. 특히 프롤락틴 분비 선종은 80~90%의 경우 도파민 계열의 치료로 효과적으로 프로락틴치가 감소하고 종괴의 크기 또한 감소하므로 내과적인 치료가 주치료이다. 하지만 치료 시작 3개월후에 반드시 MRI를 촬영하여 치료효과를 판정해야 한다. 종괴의 크기감소가 없으면 혈청 프롤락틴치가 저하되었더라도 신경외과적인 절제술이 필요한 비기능성 선종일 가능성이 있다²⁵⁾. 소마토스타틴 유사체는 성장 호르몬 분비 종양²⁶⁾ 과 갑상선 자극 호르몬 분비 종양^{27, 28)} 의 치료에 사용된다. 마지막으로, 방사선 치료는 수술 후 보조적 치료로 사용되며, 종양의 초기 치료로 사용되는 일은 드물다. 비록 방사선 치료가 효율적인 경우가 자주 있지만, 완전한 효과가 나타날 때까지 수년의 시간이 필요하며, 뇌하수체 기능 저하증, 이차성 종양, 신경 손상과 같은 부작용이 나타날 위험이 있어 현재 잘 이용되고 있지 않으며 감마나이프 치료로 대체되는 경향이다²⁹⁾.

REFERENCES

- 1) Kovacs K, Horvath E. *Pathology of pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am* 16:529-551, 1987
- 2) Donangelo I, Gutman S, Horvath E, Kovacs K, Wawrowsky K, Mount M, Melmed S. *Pituitary tumor transforming gene overexpression facilitates pituitary tumor development. Endocrinology* 147:4781-4791, 2006
- 3) Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. *A survey of pituitary incidentaloma in Japan. Eur J Endocrinol* 149:123-127, 2003
- 4) Melmed S. *Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. J Clin Invest* 112:1603-1618, 2003
- 5) Asa SL, Ezzat S. *The pathogenesis of pituitary tumours. Nat Rev Cancer* 2:836-849, 2002
- 6) Heaney AP, Melmed S. *Molecular targets in pituitary tumours. Nat Rev Cancer* 4:285-295, 2004
- 7) Farrell WE. *Epigenetic mechanisms of tumorigenesis. Horm Metab Res* 37:361-368, 2005
- 8) Musat M, Vax VV, Borboli N, Gueorguiev M, Bonner S, Korbonits M, Grossman AB. *Cell cycle dysregulation in pituitary oncogenesis. Front Horm Res* 32:34-62, 2004
- 9) Pei L, Melmed S. *Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). Mol Endocrinol* 11:433-441, 1997
- 10) Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, Melmed S. *Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab* 84:761-767, 1999
- 11) Donangelo I, Melmed S. *Pathophysiology of pituitary adenomas. J Endocrinol Invest* 28:100-105, 2005
- 12) Farrell WE. *Pituitary tumours: findings from whole genome analyses. Endocr Relat Cancer* 13:707-716, 2006
- 13) Shomali ME, Katznelson L. *Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. Pituitary* 5:89-98, 2002
- 14) Balagura S, Frantz AG, Housepian EM, Carmel PW. *The specificity of serum prolactin as a diagnostic indicator of pituitary adenoma. J Neurosurg* 51:42-46, 1979
- 15) Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Snyder PJ. *Identification of gonadotroph adenomas in men with clinically nonfunctioning adenomas by the luteinizing hormone beta subunit response to thyrotropin-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab* 77:1352-1355,

- 1993
- 16) Haddad PM, Wieck A. *Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. Drugs* 64:2291-2314, 2004
- 17) Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Kneffel P, Goth M, Szoke D, Kovacs LG. [Macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia]. *Orv Hetil* 144:2121-2127, 2003
- 18) Leung AK, Pacaud D. *Diagnosis and management of galactorrhea. Am Fam Physician* 70:543-550, 2004
- 19) Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, van Thiel SW, Schutte PJ, van Dulken H, Romijn JA, Roelfsema F. *Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. J Clin Endocrinol Metab* 89:2789-2796, 2004
- 20) Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, Bertherat J. *Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. Eur J Endocrinol* 150:763-771, 2004
- 21) Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. *Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome—recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. Ann Clin Biochem* 34 (Pt 3):222-229, 1997
- 22) Aron DC, Raff H, Findling JW. *Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 82:1780-1785, 1997
- 23) Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. *Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab* 84:476-486, 1999
- 24) Lee EJ, Jameson JL. *Gonadotropin (FSH and LH) pituitary tumors. In Disease of the pituitary. Diagnosis and treatment Wierman ME, Ed. Totowa, Humana Press Inc, 1997, p. 247-272*
- 25) Schlechte JA. *Differential diagnosis and management of hyperprolactinemia. In Disease of the pituitary. Diagnosis and treatment, 1st ed. Wierman ME, Ed. Totowa, Humana Press Inc, 1997, p. 71-77*
- 26) Melmed S, Vance ML, Barkan AL, Bengtsson BA, Kleinberg D, Klibanski A, Trainer PJ. *Current status and future opportunities for controlling acromegaly. Pituitary* 5:185-196, 2002
- 27) Beck-Peccoz P, Persani L. *Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Pituitary* 5:83-88, 2002
- 28) Lee EJ, Kim KR, Lim SK, Lee HC, Kim DI, Kim SH, Huh KB. *Reduction in size of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma treated with octreotide acetate (somatostatin analog). Eur J Endocrinol* 131:109-112, 1994
- 29) Melmed S. *General aspects of the management of pituitary tumors by surgery or radiation therapy. In Endocrinology, 3rd ed. DeGroot LJ, Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1997, p. 497-503*