

침윤성 거대선종에 의한 말단비대증 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실 ·

오동환 · 김성운 · 양인명 · 김진우
김 영 설 · 김 광 원 · 최 영 길

서 론

말단비대증은 대부분이 뇌하수체 종양에 의해 성장
 홀몬(Growth hormone; GH)의 자동적 과생산
 (autonomous overproduction)에 기인되는 질환으로
 서 거의 모두가 양성이며 고작해야 그 종양이 자리잡
 고 있는 주위의 구조를 압박하여 지역손상을 일으키
 고 이에 따른 증상의 발현이 야기되는 것이다. 그러
 나 최근에 뇌하수체의 악성종양도 발견되어서 새로운
 성장홀몬 분비종양의 분류가 불가피하게 되었다. 따
 라서 그 조직학적 특성을 기준으로 분류하면¹⁾ 1)
 densely and sparsely granulated GH cell adenoma,
 2) mixed GH and prolactin cell adenoma, 3) acido-
 phil stem cell adenoma, 4) mammosomatotroph cell
 adenoma, 5) plurihormonal adenoma, 6) GH cell
 carcinoma 등으로 나눌 수 있겠는데 기질적인 악성종
 양뿐 아니라 기능적인 악성종양에 대한 개념도 도입
 되었다. 이들의 유병률을 보면 수술로 확인된 뇌하수
 체 종양중 약 28%를 차지하고 있으며 GH cell
 carcinoma는 1% 미만이다. 말단비대증을 일으키는
 뇌하수체 종양의 발생에 대해서는 아직도 명확한 기
 전을 모르고 있으며 종양이 시상하부에서 발생했다는
 증거와 GH분비 뇌하수체 세포의 내적 결합으로 발생
 했다는 증거들이 있다.

이들 악성종양의 주변 장기로의 침입부위로
 cavernous sinus, 우측측뇌의 주변부, cerebral

peduncle, 동안신경 및 삼차신경의 분지등이고
 suprasellar extension은 드물지만 optic chiasm이나
 tract 등을 눌러서 오는 증상들이 나타날 수 있다²⁾.

본 증례는 거대한 뇌하수체 종양을 가지고 있으며
 이 종양은 접형동을 침입, 파괴하고 비강내로 돌출되
 어서 주소가 비폐색증세로 내원한 환자로서 이비인후
 과에서 비강내 종양의 생검으로 확진한 환자이다. 이
 환자는 세차례의 두개강내 종양적출술과 한차례의 방
 사선조사에도 불구하고 종양의 위축이 오지않고 점점
 증가되는 종양에 의해 두개강내압의 증가가 초래되어
 서 혼수상태를 유발하였다. 이에 성장홀몬을 분비하
 는 뇌하수체의 악성종양에 대한 문헌고찰과 함께 증
 례를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○군, 36세, 남자.

주 소 : 비폐색.

현병력 : 환자는 평소 건강하였다고 하며 입원 일년전
 부터 구음 및 기억장애를 보였고 한달전부터 행동, 보행
 및 성욕감퇴를 보였다하며 상기 주소와 함께 상악동 부
 위의 통증이 있어 개인의원에서 부비동염 진단하여 치료
 중 돌발적인 두통과 구토가 발생하여 입원하였다.

과거력 : 특이 질환 없었음.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 입원당시 지남력과 기억력의 감소는 보
 이고 있었으나 의식은 명료하였다. 혈압은 140/90
 mmHg, 맥박 90/분, 호흡수 22/분, 체온 37°C로 정상
 범위내에 있었고 사지의 선단비대증을 관찰할 수 있었으
 며 상악전돌증, 상악동 부위의 압통, 안구돌출등을 관찰
 하였다. 시야검사상 좌측두부 하방의 장애를 보이고 있
 으며 제반 신경학적 검사상 이상 건반사등은 보이지 않

接 受 : 88年 2月 10日

본 논문의 요지는 제39차 대한내과학회 추계학술대회 포
 스테르발표장에서 발표 하였음.

본 논문은 경희의료원 임상연구비 보조로 이루어졌음.

았으나 욕지기 반사(gag reflex)는 감소되어 있었다. 흉부 및 복부의 이학적 소견은 정상이었으나 사지중 좌측 하지의 운동실조를 보이고 있었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 14 mg/dL, 헤마토크리트 45%, 백혈구수 11,500/mm³이었으며 이중 중성구 58%, 임파구가 32%를 차지하고 있었다. 소변검사상 뇨당이 +3인것 이외에 정상소견이었으며 공복시 혈당 235 mg/dL, 식후 2시간 혈당 275 mg/dL이었다. 간기능검사는 정상이었고 혈청 calcium치는 8.8, 혈청 phosphorus치는 4.8 mg/dL로서 정상범위 이었으며 전해질 검사상 sodium 134, potassium 4.3 mEq/L를 보



Fig. 1. Lateral skull film of the patient. Destruction of sella turcica, dorsum sellae and anterior clinoid process were noted.



Fig. 2. Computed tomography of the patient before surgery. The suprasellar extension was noted.



Fig. 3. Coronary section of brain CT of the patient. Sphenoidal sinus was destroyed by tumor mass and tumor was invaded to nasal cavity.

이고 있었다. 심전도와 흉부 X-선 검사는 정상이었고 단순 두개골 X-선 검사상 심하게 파괴된 터어키안(sella turcica)이 직경 2cm 이상으로 커져있었고 dorsum sella 와 anterior clinoid process는 파괴되어 구분하기 어려웠으며 특히 터어키안상(床)의 파괴가 심하게 관찰되었다(Fig 1). 뇌전산화 단층촬영 소견상 터어키안 주위에 광범위한 종양의 침습이 관찰되고 있었고 터어키안 상부로의 침윤과 함께 종양상부에 위치한 비강내로의 침윤도 보이고 있었다(Fig 2,3).

개두술전에 시행한 복합뇌하수체 자극검사의 결과는 Table 1과 같으며 GH의 심한 상승치를 보이고 있었다. 개두술시 적출한 조직의 현내경적 소견은 PAS 염색에

갈색의 세포질속에 핵은 중심에 위치한 뇌하수체 종양의 양상을 보였다. (Fig 4).

임상경과 및 치료 : 환자는 2회의 개두술로 부분적인 종양절제를 시행받았고 다시 1회의 접형골을 통한 뇌하수체 적출술을 시행받았으나 역시 부분절제뿐으로 이후 6,000 rad의 방사선 조사를 투여받았다. 3회의 수술과 방사선 조사후 환자는 Bromocriptine 처방을 받고 퇴원하였으며 퇴원 5개월 경과후 갑자기 발생한 발열, 과호흡증이 있어 본원 응급실로 내원하였다. 환자는 진행되는 의식소실로 혼수상태가 되었으며 이학적 검사상 좌측 편마비, 수지진전, 안구진탕 등의 증세를 보이고 있었다. 두번째 입원시 공복혈당은 375 mg/dL 이었고 전해질로

Table 1. The Anterior Pituitary Hormonal Profiles by Combined Pituitary Stimulation Test before Surgery

		0'	30'	60'	90'	120'
GH	(ng/ml)	56.9	147.6	79.3	63.1	71.5
PRL	(ng/ml)	262	262	262	262	262
TSH	(uU/ml)	1.7	3.5	3.2	2.9	2.8
LH	(mIU/ml)	5.1	14.7	14.4	13.1	11.4
FSH	(mIU/ml)	1.1	2.8	6.2	6.8	7.1
ACTH	(pg/ml)	56.2	63.7	33.2	6.4	U. D.
Cortisol	(ug/dl)	18.5				
Glucose	(mg/dl)	246	213	192	198	217

U.D. : Undetectable value

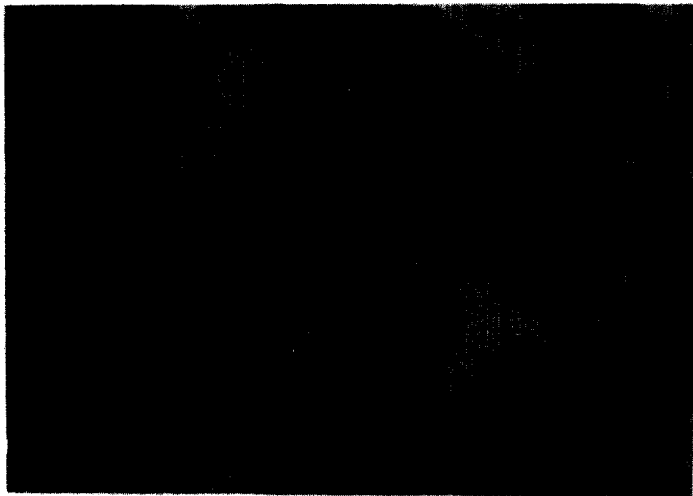


Fig. 4. Light microscopic finding of the tumor. Brownish cytoplasm was noted. (PAS stain, x400).

서 sodium은 151, potassium 5.1 mEq/L를 보이고 있었으며 혈장과 소변의 osmolality는 각각 332와 614 mOsm/kg이었다. 환자는 종양의 비대에 의해 발생한 증가된 두개강내압을 강하시키기 위하여 스테로이드 요법을 단기간 시행받았고 인슐린을 투여받았으나 혼수상태는 여전히 지속되고 있었다. 추적관찰한 뇌전산화 단층촬영의 결과는 기존해 있던 종양의 크기가 더욱 증가되어 있었다.

고 안

말단비대증은 최근에 100만명당 40명꼴로 발생하는 비교적 드문 질환⁹⁾으로서 35세 미만의 GH생산 뇌하수체 종양은 비교적 빨리 성장하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 또한 말단비대증 환자에서 다른 악성종양의 발생이 많다는 주장도 있으나 그 공통된 발생기전의 여부등 여러가지면에서 논란이 되고 있다^{6,8)}.

말단비대증은 대부분 GH분비가 과다한 뇌하수체 선종에 의해 발생하는데 그 병태생리학적 원인은 아직 불분명하나 GH를 분비하는 뇌하수체 세포의 내적 결핍과 이를 조절하는 시상하부의 결함으로 알려져 있다. 뇌하수체 자체의 결함은 오래전부터 알려져 왔고 종양의 발생부위가 바로 이곳이므로 이해가 쉬우나 시상하부의 결함에 대해서는 여러가지 간접적인 증거들이 속속 보고되고 있다. 이들에 대한 증거로는 말단비대증 환자에서 중추에 작용하는 자극(인슐린, 아미노산, 육체적 운동등)에 대해 GH가 정상적인 정량반응을 보인다는 점인데 이는 시상하부의 뇌하수체에 대한 조절기능을 대변해 주고 있다. 또 다른 가설로서 시상하부에 GH분비와 이의 억제에 관여하는 GRF (Growth hormone releasing factor)와 Somatostatin들이 존재하는데 이들 사이의 조절을 담당하는 mono-aminergic pathway가 존재해서 이러한 조절호르몬들의 부조화를 초래하고 GH의 과분비가 유도된다는 것이다. 그 한가지 예로서 말단비대증 환자에서는 정상인과 달리 중추의 catecholaminergic defect가 보이는데 dopamine agonist인 bromocriptine이나 nomifensine 등을 투여하여도 정상인에서처럼 GH분비가 유도되지 않고 오히려 억제당함을 관찰할 수 있었다^{7,8)}. 이러한 결함이 catecholamine의 합성수준인지 또는 방출수준인지는 확실치 않으나 catecholamine

이 GH분비에 대한 부조화를 보임과 동시에 뇌하수체 선종의 dopamine 수용체 기능의 변화로도 추측하고 있다⁹⁾. 이에 대한 실험적 증거로 뇌하수체 선종세포의 배양실험에서 dopamine 농도에 따른 biphasic한 억제 효과를 관찰하여서 종양세포의 종류가 다양하건 같은 기간에 수종의 dopamine 수용체가 존재할 가능성이 큰 것을 알 수 있겠다¹⁰⁾.

말단비대증에서 dopamine 이외에 monoaminergic pathway의 또다른 형태인 serotonin은 GH분비에 별다른 영향이 없다는 보고가 있고¹¹⁾ 최근에 발견된 GRF에 대한 연구가 활발하여 GRF의 과다분비와 somatostatin 분비의 결핍이 병태생리의 큰 두개의 영역으로 간주되고 있다. 실제 말단비대증환자에서 GRF 자극시험을 시행하면 뇌하수체 선종이 GRF에 대해 GH분비가 부분적인 반응을 일으키고¹²⁻¹⁵⁾ somatostatin의 투여로 포도당에 대한 GH의 역설적 반응이 소실되는 등 간접적인 증거들로 삼을 수 있겠다¹⁶⁾.

말단비대증의 병태생리가 뇌하수체 자체에서 기인된다는 것은 종양의 발생장소가 뇌하수체라는 점에서 큰 부분을 차지하고 있으며 대표적인 증거로는 적절한 선종제거술 후에 제반 증상을 포함한 모든 생화학적 지표들이 정상화됨을 관찰하여서 알 수 있겠다¹⁷⁻¹⁹⁾.

대부분의 뇌하수체 선종은 그들이 분비하는 호르몬의 양상에 따른 기능적 분류가 보편적이며 크기에 따라 직경 1cm를 기준으로 이보다 작으면 microadenoma (미세선종), 이보다 크면 macroadenoma (거대선종)라고 분류한다. 또 한가지의 형태학적인 분류법으로는 선종이 자라는 양상을 기준으로 intrapituitary, intrasellar, diffuse 그리고 invasive adenoma로 분류하기도 한다. intrapituitary adenoma는 뇌하수체내에 국한된 선종이고 intrasellar adenoma는 parasellar 부위나 주위를 침식하지 않은 선종을 말한다. diffuse adenoma는 크기가 상당히 크고 점점 자라나지만 전 sella를 점유한 후 주위에 부분적인 침윤을 나타내는 선종이다. invasive adenoma는 sella를 파괴시키고 접형골과 cavernous sinus로 퍼지게 되는데 이후 뇌신경에 침윤되거나 이들을 눌러서 증상을 유발하게 된다. 특히 시신경을 침범하면 여러종류의 다양한 시야장애를 초래하게 된다. 이들은 또한 뇌대로 침입하여 시상하부와 pituitary stalk을 파괴하고 제3뇌실까지도

침범하는 수가 있다고 한다. *invasive adenoma*에 대한 보고는 전세계적으로 수례에 지나지 않으며 대부분 *chromophobe adenoma*인데 대개 시야장애와 발열 등의 증상이 동반되고 있다²⁰⁾. 본 증례에서도 발열을 주소로 재입원 하였던 바 시상하부의 *thermoregulatory center*에 종양의 침범이 발생한 것으로 추측된다. 또한 접형골의 파괴, 운동신경을 포함한 *long tract*에 대한 압박증세, 그리고 뇌신경중 시신경의 압박증세도 같이 가지고 있었다.

*Adenohypophyseal carcinoma*는 대개 원위부 전이를 일으키고 다른 일반적인 악성종양과 동일한 행동양상을 보인다. 따라서 원위부 전이가 일어난 후에 발견되는 경우가 많다고 한다. 그러나 원위부 전이를 보이지는 않지만 조직학적으로 악성종양이고 종양의 성장속도도 빠르며 주위조직으로는 침범하는 변종도 있어 이들은 선종으로 분류하기로 한다. 따라서 본 증례 역시 원위부 전이를 보이지 않았으므로 형태적 분류로는 *invasive adenoma*이고 기능적으로는 GH분비종양으로 분류될 수 있으며 *prolactin*분비 세포와의 혼합종양으로 사료된다.

결 론

비폐색을 주소로 내원하고 전형적인 말단비대증의 양상을 보인 36세, 남자환자에서 거대한 뇌하수체 선종을 발견하였으며 이는 주위조직의 파괴를 동반하고 있어서 접형골의 파괴, *suprasellar extension*, 시신경 및 시상하부 압박을 보이고 있었다. 따라서 형태학적으로 침윤성 뇌하수체 선종으로 분류하였으며 종양적 출혈 및 방사선 조사에도 종양의 증식이 멈추지 않았던 임상적으로 악성인 말단비대증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

= Abstract =

Huge Invasive Pituitary Adenoma with Acromegaly-Report of a Case

Dong Hwan Oh, M.D., Sung Woon Kim, M.D.
In Myung Yang, M.D., Jin Woo Kim, M.D.
Young Seol Kim, M.D., Kwang Won Kim, M.D.
and Young Kil Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University, School of Medicine, Seoul, Korea

A 36-year-old man suffered from nasal obstruction due to huge invasive pituitary adenoma which invaded the sphenoid sinus to nasal cavity, optic nerve and hypothalamic area. His initial GH value was high (56.9 ng/ml).

The patient was being processed of growing pituitary mass in spite of partial hypophysectomy twice and cobalt irradiation (about 6000 rad) once.

After 5 months later from cessation of irradiation, he was referred to emergency room because of impending comatose state with high fever and unilateral hemiparesis and he was indulged in down-hill course. Follow-up computed tomography showed increased mass size and hydrocephalus and involved to hypothalamic area.

Key Words: Invasive pituitary adenoma, Partial hypophysectomy. Hypothalamus.

REFERENCES

- 1) Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K: *Pathophysiology of acromegaly. Endocr Rev* 4:271, 1983
- 2) Hanson EJ, Miller RH, Randall RV: *Suprasellar extension of tumor associated with increased cerebrospinal fluid activity of GH. Mayo Clin Proc* 51:412, 1976
- 3) Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross W, Wilkinson R: *Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol (Oxf.)* 12:71, 1980
- 4) Klijn JGM, Lamberts SWJ, DEJong FH, van Dogen KJ, Birkenhager JC: *Interrelationship between tumour size, age, plasma growth hormone and*

- incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 95:289, 1980
- 5) Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DM: Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 97:27, 1982
 - 6) Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR: Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1, 1970
 - 7) Camanni F, Picotti GB, Massara F, Molinatti GM, Mantegazza P, Muller EE: Carbidopa inhibits the growth hormone- and prolactin-suppressive effect of L-DOPA in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 47:647, 1978
 - 8) Van Loon GR: Abnormal plasma catecholamine responses in acromegalics. *J Clin Endocrinol Metab* 48:784, 1979
 - 9) Spada A, Sartorio A, Bassetti M, Pezzo G, Giannattasio G: In vitro effect of dopamine on growth hormone (GH) release from human GH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 55:734, 1982
 - 10) Spark RF, Baker R, Bienfang DC, Bergland R: Bromocriptine reduces pituitary tumor size and hypersecretion Requiem for pituitary surgery? *JAMA* 247:311, 1982
 - 11) Smythe GA, Compton PJ, Lazarus L: Serotonergic control of human growth hormone secretion: the actions of L-dopa and 2-bromo-alpha-ergocryptine. In: *Growth Hormone and Related Peptides*, edited by A. Pecile and E.E.Muller. *Excerpta Medica Amsterdam. International Congress Series* 381:222, 1976
 - 12) Gelato MC, Rock J, Borges J, Oldfield E, Vale W, Loriaux DL, Thorner MO, Merriam GR: Growth hormone-releasing factor stimulation of growth hormone in acromegaly. *Acta Endocrinol* 103:256, 1983
 - 13) Von Werder K, Müller, DA, Buchner A, Hartl R, Losa M, Stalla GK: Human pancreatic growth hormone-releasing factor (hpGRF): Biological activity in normal controls and in patients with acromegaly. *Acta Endocrinol* 103:256, 1983
 - 14) Wood SM, Ch'ng JLC, Adams EF, Webster JD, Joplin GF, Mashiter K, Bloom SR: Abnormalities of growth hormone release in response to human pancreatic growth hormone releasing factor (GRF(1-44)) in acromegaly and hypopituitarism. *Br Med J* 286:1687, 1983
 - 15) 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 최영길 : 말단비대증환자에서 성장호르몬자극홀몬으로 유도된 성장호르몬의 동태. *대한내분비학회지* 2:167, 1987
 - 16) Besser GM, Mortimer CM, Carr D, Schally AV, Coy DM, Evered D, Kastin AJ, Turnbridge WMG, Thorner MD, Hall R: Growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly. *Br Med J* 1:352, 1974
 - 17) Arafah BM, Brodkey JS, Kaufman B, Velasco M, Manni A, Pearson OH: Transsphenoidal microsurgery in the treatment of acromegaly and gigantism. *J Clin Endocrinol Metab* 50:578, 1980
 - 18) Arosio M, Moriondo P, Travaglini P, Ambrosi B, Beck-Peccoz P, Conti Puglisi F, Secchi F, Faglia G: Modifications in serum growth hormone concentration induced by sulpiride in acromegalic patients pretreated with dopamine, bromocriptine, and metergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 51:454, 1980
 - 19) Faglia G, Paracchi A, Ferrari C, Beck-Peccoz P: Evaluation of the results of transsphenoidal surgery in acromegaly by assessment of the growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 8:373, 1978
 - 20) Kepes TJ, Fritzen TJ: Large nvasive chromophobe adenoma with well-preserved pituitary gland. *Neurology* 30:537, 1980