

## 무기능성 뇌하수체 선종의 진단과 치료

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

손 호 영

### Diagnosis and Treatment of Nonfunctioning Pituitary Tumor

Ho Young Son, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

#### 뇌하수체 선종에 대한 일반사항

현재 뇌하수체 선종은 선종세포에서 분비되는 호르몬의 종류에 따라 분류되고 있다. 반면에 과거에는 조직학적으로 종양조직 세포가 염색되는 특성에 따라 호산성(eosinophilic), 호염기성(basophilic) 및 혐색소성(chromophobe) 선종으로 분류하고, 이중 호산성과 혐색소성 선종은 무기능성으로 생각하였고 전체 뇌하수체 종양의 약 60-80%를 차지하는 것으로 보고되기도 하였다. 그러나 이러한 기준에 따른 분류는 종양세포에서 분비되는 호르몬 종류와는 일치하지 않는 경우가 많은 단점이 지적되어 왔다. 반면에 뇌하수체 호르몬의 방사면역측정법이 소개된 이후 또 최근의 뇌하수체 세포의 초미세구조와 분비과립을 직접 관찰할 수 있는 전자현미경과 뇌하수체에서 분비되는 각 호르몬에 대한 특이항체를 이용하는 면역조직화학기법의 임상응용이 이루어짐에 따라 현재는 이들 방법에 따른 분류가 뇌하수체 종양의 특성을 파악하는데 주로 이용되고 있다. 이러한 최근의 검사방법을 이용한 임상연구 결과는 과거의 보고와는 달리 실제 무기능성 뇌하수체 선종은 전체 뇌하수체 종양의 약 10%에 불과한 것으로 확인되고 있다. 뇌하수체 종양중에서 가장 흔히 발생되는 종양은 프로락틴 분비성-뇌하수체 종양이며 그 다음으로 성장호르몬 분비성-, 부신자극호르몬 분비성-, 및 성선자극호르몬 분비성-, 갑상선자극호르몬 분비성-뇌하수체 종양 순서로 관찰되고 있고, 또 드물게는 2가지 이상의 뇌하수체 호르몬을 분비하는 종양의 발생도 보고되고 있다. 이들중 프로락틴,

성선자극호르몬 및 갑상선자극호르몬 분비성-뇌하수체 종양은 과거에는 모두 무기능성으로 분류되던 종양이다. 이러한 뇌하수체 종양은 대부분이 양성이며 악성은 매우 드물다. 또한 뇌하수체로 전이될 수 있는 암은 유방, 폐, 신장, 간, 췌장암, 다발성골수종 및 악성육종이 대표적 이고, 전이성 암의 약 3-5% 정도가 뇌하수체로 전이되는 것으로 알려지고 있다.

#### 뇌하수체 종양의 분류

현재 사용되고 있는 분류는 종양세포에서 분비되는 호르몬의 종류에 따라 ① 프로락틴, ② 성장호르몬, ③ 부신자극호르몬, ④ 갑상선자극호르몬, ⑤ 성선자극호르몬, ⑥ alpha-subunit 분비성-뇌하수체 종양 및 ⑦ 무기능성 뇌하수체 종양으로 나누고 있다. 또한 종양의 크기에 따라 최대직경이 1 cm 이하를 "미세선종", 그 이상을 "거대선종"으로 구분하고 있다. 미세선종은 뇌하수체 기능저하증은 잘 동반되지 않고 치료도 용이한 경우가 많으나 거대선종은 터어키안 상부, 하부 혹은 측부로 확장되는 경우가 많아 치료에 장애요소가 많고 뇌하수체 기능저하증이 동반되는 경우가 많다.

#### 무기능성 뇌하수체 선종

무기능성 뇌하수체 선종은 뇌하수체 세포에서 기원되나 임상적으로 검출될 정도의 뇌하수체 호르몬을 분비하지 않는 종양으로 정의되고 있으며 대부분이 양성 종양이다. 위에서 소개한 바와같이 과거에는 무기능성 뇌하수체 선종이 전체 뇌하수체 종양의 60-80%

정도를 차지하고 있는 것으로 생각되었으나 최근의 새로운 진단방법에 따른 연구결과는 현재 전체 뇌하수체 종양의 약 10% 정도에 불과한 것으로 확인되고 있다. 또한 alpha-subunit의 방사면역측정법이 소개된 이후 현재 alpha-subunit 분비성 종양의 발견율이 증가하고 있는 점을 감안하면 무기능성 종양의 발생빈도는 더욱 낮아질 것으로 전망되고 있다.

## 1. 임상양상

임상증상은 대부분의 경우 크게 3가지 요인에 기인된다. 즉 ① 뇌하수체 종양의 주위조직에 대한 기계적인 압박에 따른 손상(mass lesion), ② 뇌하수체 호르몬의 결핍 및 ③ 이들의 복합적인 요인이 임상증상의 주된 요인이 되고 있다. 무기능성 종양은 대부분 진단시 그 크기가 큰 거대선종의 경우가 많아 터어키안의 상부, 측부 혹은 하부로 확장되어 주위조직에 대한 mass lesion을 야기할 수 있다. 이러한 경우에 해당되는 예로는 상부확장에 기인되는 시신경압박에 따른 시력장애, 시야결손과 두통, 측부확장에 따른 III, IV 및 VI 뇌신경 손상 관련증상(예, 외안근 마비)과 하부확장에 기인되는 접형동(sphenoid sinus) 손상 등이 해당된다. 이들중 특히 두통과 시야결손이 거대선종의 대표적인 임상증상으로 나타나는 경향이 많다. 그러나 실재는 이러한 증상에 의하여 진단되기 수개월에서 수년 이전에 이미 내분비장애에 기인되는 증상이 선행되어 있는 경우가 일반적인 현상이다. 이는 뇌하수체 종양은 뇌하수체기능저하증의 가장 흔한 원인으로 알려지고 있으며, 특히 무기능성 뇌하수체 종양은 기계적인 압박으로 주위 정상 뇌하수체 혹은 시상하부 조직을 파괴함으로써 직접 혹은 이차적으로 뇌하수체 호르몬의 결핍을 초래하는 경우가 많기 때문이다. 따라서 위에서 언급한 기계적 압박증상에 기인되는 ① 두통, ② 시력장애와 시야결손 및 ③ 내분비장애가 무기능성 뇌하수체 종양의 주요 3대 임상소견이 되고 있다. 이중 뇌하수체 종양에 의한 내분비장애는 결핍된 뇌하수체 호르몬의 종류와 그 수에 따라 다양하게 나타날 수 있으며, 이들중에서도 특히 성선자극호르몬 결핍에 따른 여성에서의 무월경과 불임 및 남성에서의 임포텐스 등의 성선기능장애가 가장 흔히 관찰된다. 그러나 폐경기 여성에서는 성선자극호르몬 결핍의 뚜렷한 임상증상은 관찰하기 어렵다. 또한 이차성 갑

상선기능저하증이나 부신기능저하증도 자주 발생되나 그 정도가 경미하여 간과하는 경우가 많고, 성장호르몬 결핍은 소아에서 성장지연의 원인이 되나 성인에서는 뚜렷한 임상증상을 나타내지 않는 경우가 많음에 주의 하여야 한다.

이러한 뇌하수체 호르몬 결핍증상은 대부분 서서히 나타나는 것이 특징이나 경우에 따라서는 뇌하수체 출혈(pituitary apoplexy)의 경우에서와 같이 급속하게 발생될 때도 있다. 일반적으로 뇌하수체 종양에 기인되는 뇌하수체 호르몬의 결핍은 성장호르몬 결핍이 먼저 나타나고 그후 성선자극호르몬 결핍이 나타나고, 갑상선자극호르몬이나 부신자극호르몬 결핍은 제일 마지막에 나타나는 경향이 있다. 항이노호르몬 결핍에 의한 중추성 요붕증은 드물게 발생되고 주로 뇌하수체 종양이 뇌하수체 줄기(stalk)나 시상하부를 침범한 경우에 흔히 발생된다.

## 2. 진 단

무기능성 뇌하수체 선종의 진단에 필수적인 요소는 위에서 소개한 특징적인 임상양상의 확인과 더불어 뒤에 소개할 1) 뇌하수체 기능평가, 2) 선종의 해부학적 확인을 위한 시야검사 및 전산화 단층촬영(CT) 혹은 자기공명영상(MRI)와 같은 방사선학적 검사이다.

일반적으로 뇌하수체 종양에 의한 mass lesion은 두개골 단순 X-선 촬영상 터어키안의 확장소견과 두통, 시야결손, 유두부종 및 내분비장애가 동시에 관찰되는 경우에 그 가능성을 의심할 수 있다. 이러한 뇌하수체 종양에 의한 터어키안 확장소견은 다른 질환에 대한 검사중 우연히 발견되는 수도 있다. 일반적으로 단순 X-선 검사상 터어키안의 최대 전후직경이 17 mm 이상, 최대깊이가 13mm 이상인 경우 확장된 것으로 생각할 수 있으며, 터어키안의 형태, 구성 골침식 소견 및 터어키안 상부의 석회화 음영 등도 중요한 소견이 된다. 그러나 이러한 방사선학적 소견이 관찰되어도 뚜렷한 내분비장애나 시력장애가 동반되지 않은 경우에는 공터어키안(empty sella) 증후군과의 감별이 필요하나 이러한 경우에는 CT 혹은 MRI로 대부분 감별진단이 가능하다. 뇌하수체 선종의 해부학적 진단에는 필수적인 시야검사를 비롯하여 과거와는 달리 현재 널리 사용되고 있는 CT 혹은 MRI를 충분히 활용 함으로써 종양의 형태, 터어키안 외부로의 확

장유무 및 그 양상을 대부분 파악할 수 있게 되었다.

## 1) 뇌하수체 기능평가

### (1) 기본 검사

뇌하수체 기능평가는 뇌하수체 호르몬과 그 표적기관 호르몬 농도를 측정하는 것이 일차적인 기본검사이나 이때 반드시 몇가지 사항을 염두에 두어야 한다. 즉 ① 뇌하수체 호르몬 채취시간, ② 뇌하수체 호르몬과 그 표적기관 호르몬 농도 및 환자의 임상양상의 동시 비교평가, ③ 다른 뇌하수체 호르몬 분비와의 상관성, ④ 뇌하수체 기능이상과 뇌하수체 mass lesion의 동반유무 등을 확인하여야 한다는 점이다. 또한 확인된 뇌하수체 선종이 무기능성임을 확인하기 위하여는 특히 뇌하수체 호르몬의 분비장애에 따른 임상증상이나 징후에 대한 병력확인과 이학적 검사가 필수적이다.

따라서 이와같은 사항을 고려한후 기본검사로 혈중 prolactin, GH, TSH, T4 혹은 free T4, LH, FSH, testosterone 혹은 estradiol, ACTH, 코르티솔 및 24시간 소변내 유리코르티솔, ADH와 요 비중 등을 동시에 검사하여 비교평가 하여야 한다. 또 가능하면 혈중 alpha-subunit도 측정하면 도움이 될 수 있다. 이중 ACTH와 같이 뚜렷한 일중변동을 보이는 경우는 그 검체채취 시간이 중요하고, 프롤락틴은 뇌하수체 선종이 뇌하수체 줄기(stalk)를 침범하는 경우 상승될 수 있으나 그 농도가 100ng/ml을 초과하지 않는 경우가 대부분인 반면에 프롤락틴 분비성-뇌하수체 선종의 경우에는 대부분 그 농도가 100ng/ml을 훨씬 초과함을 고려하여야 한다. 또한 성선자극호르몬의 경우는 고프롤락틴혈증에 의해 그 분비가 억제될 수 있음도 고려하여야 한다.

이러한 뇌하수체 기능평가 결과는 대상환자의 임상양상과 뇌하수체 방사선학적검사 결과와 종합적으로 비교평가 함으로써 뇌하수체 기능장애 유무, 종류 및 그 원인규명이 가능하다.

### (2) 동적 검사(Dynamic Testing)

여러가지 방법으로 뇌하수체 호르몬 분비를 자극한 후 혈중 혹은 요중 호르몬을 측정하는 뇌하수체 자극검사는 대상 뇌하수체 호르몬의 비축(reserve) 정도와 여러 스트레스 혹은 수술 등에 대상환자가 견딜수 있을지에 대한 평가에 이용될 수 있다. 이러한 검사의 대표적인 방법은 “복합 뇌하수체 자극검사” (Com-

bined Pituitary Stimulation test)이다. 이 방법은 인슐린-TRH-LHRH 혹은 GHRH-CRH-TRH-LHRH를 동시에 투여하여 뇌하수체의 동적인 기능을 평가할 수 있는 방법으로 기본적으로 뇌하수체 질환 혹은 기능장애 유무를 확인하는 것이 주된 목적이며 현재에도 널리 애용되고 있는 검사방법이다. 과거 뇌하수체 질환을 시각적으로 확인하기 어려웠던 시기 즉 시야검사, 단순 두개 X-선 촬영, 기내조영상(pneumoencephalogram) 등의 방법만이 뇌하수체 질환 진단에 이용될 수 있어 경미한 뇌하수체 질환의 확인이 불가능하던 시기에는 이러한 동적 검사가 유일한 진단 방법으로 뇌하수체 질환의 진단에 필수적인 “gold-standard test” 로 인정되어 왔다. 그러나 CT와 MRI가 널리 이용되고 있는 현재에는 대부분의 경우에서 뇌하수체 질환의 영상진단이 가능하여 졌고, 또 앞에서 소개한 뇌하수체 기능평가를 위한 기본적인 검사와 현재의 영상 진단법을 동시에 이용 함으로써 임상적으로 대부분의 뇌하수체 질환에 대한 평가가 가능하여 짐에 따라 복합뇌하수체 자극검사의 필수성과 그 가치는 점차 쇠퇴되고 있다. 따라서 현재에는 방사선학적 검사상 뇌하수체 종괴가 확인된 경우에는 복합 뇌하수체 자극검사는 필수적인 진단방법으로 생각되지는 않고있다.

### 2) 시력-시야검사

뇌하수체 종괴에 의한 시신경 장애여부를 확인하기 위해서는 반드시 시력검사와 시야검사를 실시하여야 한다. 시야검사는 손가락 수 세기 혹은 color confrontation 방법 및 perimetry(예, Goldmann apparatus) 등을 이용할 수 있다.

### 3) 방사선학적 검사

위에서 소개한 바와 같이 CT와 MRI가 이용된 이후 과거에 이용되던 기내조영상 등의 방법은 현재는 이용되고 있지 않다. 현재 CT나 MRI 모두 뇌하수체 질환의 진단에 유용하게 이용되고 있으나, CT의 경우는 뇌하수체 종양으로 인한 터어키안 구성 골변화 관찰에 잇점이 더 크다. 반면에 MRI는 뇌하수체 종양의 해면정맥동(cavernous sinuss)을 침범하는 측방확장 혹은 터어키안 상부확장을 관찰하는데 유용성이 더 클 뿐 아니라, CT 촬영시 사용되는 contrast dye에 과민반응을 나타내는 환자에서도 크게 도움이 되고있다. 또한 경동맥의 해부학적 경로 파악과 동맥류 유무

확인에도 MRI의 유용성이 확인되어 과거에 주로 사용되던 혈관조영술이 MRI 방법으로 점차 대체되고 있다.

### 3. 치 료

무기능성 뇌하수체 선종의 치료방법은 크게 ① 수술요법, ② 방사선조사치료 및 ③ 내과적 약물치료로 나눌수 있다. 이중 일차적인 치료방법은 수술요법이며 대부분의 경우 경접형동 선종절제술(transsphenoidal surgery)이 추천되고 있다. 방사선조사치료는 수술이 금기상태이거나 수술을 원하지 않는 경우에 적용이 되고있다. 내과적 약물요법으로는 bromocriptine이 일부 사용되고 있으나 대부분 도움이 되지 않는다. 과거에는 수술요법으로 선종제거가 불완전한 경우 수술후-방사선조사치료가 도움이 되는 것으로 생각한 것이 일반적인 경향이었다. 그러나 최근의 연구결과는 제거되지 못하고 남아있는 잔여종양이 주위혈관이나 신경구조물을 압박할 정도인 경우에 한하여 방사선조사치료를 권장하고 있다. 즉 수술후 잔여종양이 주위 조직에 영향을 주지않을 정도인 경우에는 잔여종양의 크기변화를 면밀히 관찰하고 그 크기가 증가하는 경우에 방사선조사치료를 실시하는 것으로 알려지고 있다.

수술요법시에 고려되어야 할 사항은 먼저 수술전 내분비검사, 뇌하수체 기능저하증이 발생되어 있는 환자에서의 수술전후의 관리, 수술직후 발생될 수 있는 합병증 및 수술후 일정기간 경과후 발생될 수 있는 만성합병증에 대한 관리-치료가 임상적으로 중요하다.

뇌하수체 암의 일차적인 치료도 수술요법이 수술후 방사선조사치료가 적용이 되며, 현재 뇌하수체 암의 화학요법에 대한 정확한 보고는 없다.

#### 1) 무기능성 뇌하수체 선종 환자의 수술시 관리

수술전 반드시 기준 내분비검사로 혈중 prolactin, GH, LH, FSH, Free T4, TSH, testosterone 및 estradiol과 아침 요 비중을 측정하여야 한다.

미세선종으로 뇌하수체 기능저하증의 소견이 없는 경우에는 호르몬 치료없이 직접 수술이 가능하다. 그러나 거대선종 혹은 뇌하수체 기능저하증이 동반된 경우에는 수술전후-수술-수술후 글루코코르티코이드제의 투여가 필요하다. 이때 일반적으로 추천되고 있는 스테로이드제는 hydrocortisone succinate(Solu-Cortef)이며 수술기간 동안 매 6-8 시간에 100mg의

용량을 정맥내로 지속적으로 주입하고 수술후 48시간 동안 동일 용량을 투여한다. 그후 합병증이 없는 경우 약 3-5일 간에 걸쳐 점진적으로 감량하고 환자가 안정되고 경구투여가 가능하면 경구 hydrocortisone을 하루 20mg tid 혹은 하루 15mg의 prednisone을 퇴원시 까지 투여하고 그후 유지량으로 hydrocortisone을 하루 20-30mg 혹은 prednisone을 하루 5-7.5mg 정도 계속 투여한다. 수술후 4-6주 경과후에는 급속 ACTH 자극검사를 실시하여 정상반응을 보이는 경우에는 스테로이드제 투여를 중단할 수 있다. 또한 이 시기에 다시 위에서 소개한 기본 내분비검사를 시행하여 수술후의 뇌하수체 기능을 평가하여 필요한 내분비치료를 계획하도록 한다. 수술전 갑상선기능저하증이 발견된 경우에도 수술을 연기할 필요는 없고 수술후 L-thyroxine을 하루 25μg씩 2-3주간 투여하고 그후 하루 50-100μg 용량으로 증량한 후 추적 갑상선기능 검사 결과에 따라 적절한 용량을 결정한다.

#### 2) 수술직후 합병증과 관리

수술직후 발생될 수 있는 대표적인 내분비 합병증은 일과성 요붕증이며 이는 수술에 의한 신경하수체의 손상 혹은 부종에 기인된다. 따라서 수술후에는 체액과 혈중 전해질 균형을 면밀히 관찰하여야 한다. 또다른 합병증으로는 이차성 부신기능저하증의 발생 가능성을 생각할 수 있으나 일반적으로 수술후 뇌부종의 예방목적으로 투여하는 고용량의 스테로이드제의 영향으로 실제 임상에서는 이러한 합병증은 크게 문제되지는 않는다. 그러나 뇌부종 예방목적으로 사용하던 스테로이드제 투여를 중단한 후에는 이차성 부신기능저하증에 관련되는 문제가 발생될 수 있음을 염두에 두어야 한다.

수술후 요량이 급격히 증가하는 경우에는 요붕증 발생에 대한 확인이 필요하다. 즉 요량이 증가하고 혈장 삼투압이 287mOsm/kg 이상일 때는 요붕증의 가능성이 크다. 또한 발생된 요붕증이 일시적인지 혹은 영구적인지에 대한 감별이 필요하다. 수술후 발생되는 요붕증은 많은 경우 특징적인 3 단계를 거치는 것으로 알려지고 있다. 즉 수술 1-2일 후 부터 요량이 증가하여 약 3-5일간 지속된 후 4-5일간 용량이 정상화된 후 다시 전형적인 요붕증으로 빠지는 양상을 보인다. 이러한 경과는 첫단계로 수술에 따른 시상하부-뇌하수체 손상으로 일시적인 요붕증이 나타나고, 둘째단

표 1. 뇌하수체 기능저하증에 대한 약물치료 지침

Adrenal insufficiency	Hydrocortisone, 20mg AM, 10mg PM Prednisone, 5-7.5mg/day
Hypothyroidism	Levothyroxine 0.1-0.125mg every day
Hypogonadism, men	Depo-testosterone, 300mg im every 3 weeks
Hypogonadism, women	Conjugated estrogen, 0.625-1.25mg on days of 1-25 of each month Medroxyprogesterone acetate, 5-10mg on days of 13-25 of each month
Diabetes insipidus	Desmopressin, 10-20µg/day

계로 그동안 저장되었던 항이노호르몬이 다시 분비되어 요붕증이 일시적으로 정상화 된후 세째단계로 시상하부-뇌하수체 손상이 회복되지 않는 경우 결국 영구적인 요붕증으로 진행되는 것으로 생각되고 있다. 이러한 단계가 확인될 때까지는 요붕증이 심하지 않은 경우에는 생리적식염수를 보충하는 것만으로도 치료가 가능하나, 심한 경우에는 aqueous vasopressin 5 unit를 매 4-6시간 간격으로 피하주사하면서 요배설량을 면밀히 관찰하여야 한다. 요붕증이 영구적인 것으로 확인된 후에는 desmopressin(DDAVP)을 비강내로 투여하거나 최근 소개되고 있는 경구용 DDAVP를 사용할 수 있다.

### 3) 수술후 뇌하수체 기능저하증의 관리

수술후 수주에서 수년후에는 뇌하수체 호르몬 결핍 현상이 발생될 수 있으며 이러한 경우는 수술후 방사선조사치료를 받은 예에서 특히 더 잘 발생된다. 위에서 소개한 바와 같이 수술후 첫 4-6주 후에는 우선적으로 계속적인 스테로이드제 투여가 필요한 부신기능저하증의 발생에 대한 확인이 필요하다. 따라서 이 시기에는 사용하던 스테로이드제를 일시 중단하고 뇌하

수체-부신 축의 기능평가를 위하여 급속 ACTH 자극검사, metyrapone 검사 혹은 인슐린 유발성 저혈당 자극검사를 실시하여야 한다. 이들 검사중 급속 ACTH 자극검사가 일반적으로 권장되고 있으며, 이러한 검사에서 정상반응을 보이는 예에서는 스테로이드제 투여를 중단할 수 있고, 정상반응에 미달하는 예에서는 유지량의 스테로이드제를 계속 투여하도록 하고 그후 1-3개월 후 다시 동일한 검사를 시행하도록 한다. 이 시기에 스트레스가 가해지는 상황에서는 이를 극복할 수 있는 steroid coverage가 필요하다. 또한 이 시기에 갑상선호르몬을 비롯한 나머지 뇌하수체 호르몬 농도를 측정하는 것이 바람직하다. 수술후 남자에서 성기능저하증이 발생된 경우에는 Depo-testosterone(예, testosterone cypionate 200-300 mg 매 2-4주 간격 근육주사)을 투여하도록 한다. 그 이후 부터는 앞에서 언급한 내분비검사를 수술후 6개월 후와 1년후에 다시 실시하고 그 후 부터는 10년 정도까지 매년 동일한 검사를 실시할 것이 권고되고 있다. 뇌하수체 기능저하증에 대한 일반적인 장기 약물치료 지침은 표 1 과 같다.