

## 임신과 동반된 말단비대증 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

서유진 · 조현경 · 김윤정 · 홍은경 · 채봉남 · 이성규 · 정윤석 · 이관우 · 황경주<sup>1</sup> · 김현만

### A Case of Acromegaly First Diagnosed in Pregnancy

Jinny Suh, M.D., Hyun-Kyung Cho, M.D., Yoon-Jung Kim, M.D., Eun-Gyoung Hong, M.D.,  
Bong-Nam Chae, M.D., Seong-Kyu Lee, M.D., Yoon-Sok Chung, M.D.,  
Kwan-Woo Lee, M.D., Kyung-Joo Hwang, M.D.<sup>1</sup> and Hyeon-Man Kim, M.D.

*Department of Endocrinology and Metabolism, Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup>,  
Ajou university School of Medicine, Suwon, Korea*

#### ABSTRACT

Pregnancy in acromegaly is very rare. Amenorrhea and infertility are common manifestations in acromegaly. The pregnancy may be influenced by acromegaly in many ways and pregnancy itself may influence the course of a pituitary tumor. We report of a case of pregnancy in a woman who was diagnosed with acromegaly during the course of pregnancy. Her pregnancy was uneventful and she delivered a healthy baby at 38 weeks by cesarean section. No treatment was undertaken during the pregnancy and transsphenoidal surgery was performed after the delivery (J Kor Soc Endocrinol 14:148~152, 1999).

**Key Words:** Acromegaly, Pregnancy

#### 서 론

말단비대증은 주로 뇌하수체 거대선종에 의해 발생한다. 말단비대증 환자가 임신되는 경우는 매우 드물게 보고되고 있다. 무월경증과 불임은 말단비대증 환자에서 흔히 나타나며 임신이 되더라도 자궁내 착상의

문제로 임신초기에 유산되는 경우[1]가 많으나 최근에 약물 및 수술적 치료로 더 많은 환자들이 임신을 할 수 있게 되었다. 임신 그 자체로 말단비대증에 영향을 끼칠 수 있다. 뇌하수체 종양의 크기가 증가할 수 있고 [2] 증가된 혈류로 인한 출혈의 가능성이 있다[3]. 저자들은 임신 중에 진단된 말단비대증 환자에 대하여 보고하는 바이다.

접수일자: 1998년 11월 27일

통과일자: 1999년 1월 14일

책임저자: 정윤석, 아주대학교병원 내분비내과

**Table 1. Growth Hormone Levels During and After Pregnancy**

Date	Growth Hormone (ng/mL)	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (mg/L)
97/10/26	31.9	>600	9.49
97/10/28	46.1		
97/11/06	45.6	539	16.83
97/12/04	32.3		
97/12/19	38.2		
98/01/08	45.5	226	7.42
98/01/16	Delivery		
98/02/26	30.8		

**Table 2. 100g Oral Glucose Tolerance Test During Pregnancy (97/10/28)**

Time (min)	Glucose (mg/dL)	C-peptide (ng/mL)	Insulin (uIU/mL)	HGH (ng/mL)
0	226	2.25	6.0	46.1
30	386	3.27	20.2	42.9
60	432	3.23	16.8	40.1
90	409	4.29	17.9	43.8
120	364	3.73	15.8	46.9

**증 례**

**환자:** 최 ○ 자

**나이 및 성별:** 32세, 여성

**주소:** 임신 38주로 턱 및 발의 크기 증가

**발생시기:** 1997년 10월부터

**현병력:** 본 32세된 여자환자는 1987년 첫 아이를 정상 질식분만하였으며, 1990년 들어 서서히 턱이 길어지고 발의 크기가 증가되었으며, 1996년 약국에서 소변검사로 당뇨를 진단받았으나 병원에서의 정밀진단은 받지 않은 상태로 약국에서 Daonil 2T #2로 조절해오던 중 1997년 12월 산전검사를 위하여 개인병원 산부인과에서 혈당이 높게 측정되어 임신성 당뇨에 대한 내과적 검사를 권유받고 본원 내분비내과에 내원하였다. 검사 후 임신 30주, 말단비대증, 이차성 당뇨병, 미만성 단순 갑상선종을 진단받고 퇴원 후 1998년 1월 6일 임신 38주로 본원에서 제왕절개술로 분만하고 술후 3일째 내과적 질환 치료를 위하여 전과되어 뇌저기공명영상촬영상 뇌하수체 거대선종이 관찰되어 수술을 위하여 내원하였다.

**과거력 및 가족력:** 1996년 당뇨병 진단을 받은 이후 약국에서 Daonil 2T # 2 로 조절하면서 혈당 추적 관찰하고 있었으며 1997년 12월 말단비대증, 이차성 당뇨병, 미만성 단순 갑상선종을 진단 받았다.

**산과과거력:** G4 P2 L1 D1 A1 이며 첫 아기는 1987년 임신 40주에 정상 질식분만하였고 출생체중은

2,500g, 청각장애는 있으나 그 외 특이사항 없다.

**진찰소견:** 입원당시 혈압은 140/90 mmHg, 맥박은 78회/분, 호흡은 30회/분, 체온은 36.5℃ 였고 키는 166 cm, 체중은 89.7 kg(임신전 78 kg)이었다. 내원시 특별한 증상을 호소하지 않았으며, 진찰소견상 병색을 띄지는 않았으며, 피부는 따뜻하고 손에 발한이 있었으며 갑상선은 미만성으로 종대되어 있었다. 시야는 정상이었고 흉부 및 복부 진찰상 특이소견은 없었다. 손가락 및 발가락의 말단비대소견을 보였으며, 양측 하지에 함요부종은 없었고 신경학적 검사상 감각이나 운동장애는 없었다.

**검사소견:** 일반 혈액 검사에서 혈색소 13.7 g/dL, 헤마토크리트 40.2%, 백혈구수 10,800 /uL이었고 혈액요소질소 9.4 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL이었고 간기능 검사상 AST 5U/L, ALT 12U/L 로 정상범위였으며 전해질 검사상 sodium 138 mEq/L, potassium 3.6 mEq/L, chloride 109 mEq/L이었고 공복시혈당 82 mg/dL, 식후 2시간혈당 135 mg/dL이었다. HbA<sub>1c</sub>는 8.3%, fructosamine은 282 μmol, IGF-I은 600 ng/mL으로 증가되어 있고 IGFBP-3는 9.49 mg/dL로 증가되었다(Table 1). 100g 당부하 검사결과는 Table 2와 같다. 옥트레오티드(octreotide) 0.1 mg 정맥주사후 성장호르몬치는 basal 42.8 ng/mL, 30분 23.5 ng/mL, 60분 9.7 ng/mL으로 억제되었다. T<sub>3</sub> 154ng/dL, free T<sub>4</sub> 1.71ng/dL, TSH 0.79 uIU/mL, thyroglobulin antibody <50 U/mL, antimicrosomal antibody <50 U/mL이었다. 1997년 10월 입원시 cortisol 27.8 μg/dL, ACTH 55 pg/mL이었고 C-peptide 및 인슐린은 기저치가 1.13 ng/mL 및 5.9 uIU/mL, 120분은 9.66

**Table 3. Combined Pituitary Stimulation Test (98/7/29)**

Time (min)	Glucose (mg/dL)	TSH ( $\mu$ U/mL)	Cortisol ( $\mu$ g/dL)	PRL (ng/mL)
0	247	6.68	9.3	101
30	93	11.27	13	101.7
60	75	8.07	16.7	68.8
90	108	4.51	17.9	49.1

ng/mL 및 115.6  $\mu$ U/mL이었다. 프로락틴은 39.6 ng/mL로 정상 임신에 따른 증가소견을 보였다. 분만후 약 6개월후 뇌하수체 종양 수술전 시행한 복합 뇌하수체 자극검사상 수유중이어서 프로락틴은 증가되어있었고 TSH는 정상반응, 코르티솔은 다소 결핍된 반응을 보였다 (Table 3).

**방사선소견:** 흉부 단순 촬영상 정상소견이었고, 뇌 자기공명영상상 내부출혈을 동반한 뇌하수체 거대선종의 소견을 보였다.

**치료 및 경과:** 당뇨병은 내원이후 아침 식전 Novolin-N 18단위, 저녁 10시 Novolin-N 10단위, 매 식전 Novolin-R 6단위로 혈당조절은 비교적 잘 되었고 분만(1998년 1월 16일)후 아침 식전 Novolin-N 10단위로 감량하였다. 분만은 임신 38+2주에 반복제왕절개로 시행하였으며 신생아는 남아로 출생체중 4,020 g으로 임신주수에 비해 컸으며 아프가점수는 1분 7점, 5분 8점이었다. 말단비대증은 임신중 수술을 요할 정도로 종양에 의한 시신경 압박 등 기계적 압박 증상이 없었고, 브로모크립틴(bromocriptine)이나 소마토스타틴 유도체 (somatostatin analogue) 치료에 대한 임신 중 안정성이 아직 정립되지 않아 이미 임신 3기로서 조만간 분만이 예상되어 특별한 치료를 시행하지 않았다. 분만후 약 7개월 후인 1998년 8월 본원 신경외과에서 뇌하수체 거대선종에 대한 경접형동 수술을 시행하였다.

**고 찰**

말단비대증 환자가 임신하는 경우는 매우 드물게 보

고되고 있다. 이것은 말단비대증에서 월경 이상 및 무월경과 불임이 흔하고 종양의 성장으로 인한 물리적 압박으로 뇌하수체 기능저하증이 발생하거나 성선자극호르몬의 분비저하로 인한 것이다. 한편 고프로락틴 혈증은 말단비대증 환자의 30~40%에서 보고되어 있으며[4] 이것은 주기적인 성선자극호르몬의 분비 감소 [5] 및 저에스테로겐혈증을 유발한다[6].

1950년도 이후부터 현재까지 보고된 말단비대증 환자의 임신 24예 중 1에는 저성숙 신생아, 2에는 자궁 내 성장지체를 보고했으며[7,9] 브로모크립틴[10], 옥트레오티드[11], 경접형동 수술[12] 및 불임치료[13]로 치료된 경우와 진단되지 않고 임신 중에 발견되는 경우 등 다양한 양상을 보였다.

정상 임신초기에 분비되는 성장호르몬은 규칙적인 분비양상이 특징적이며[14,15] 임신초기 후에는 태반성 성장호르몬이 모체 성장호르몬의 대부분을 구성하고[14] 이것은 정상과 달리 지속적인 분비양상을 보인다. 이 두 가지 성장호르몬의 구별은 현재 널리 쓰이고 있는 방사선면역측정법에 의해 분리되지 않으며 특정 항체를 사용한 특수방사선면역측정법을 사용하여야만 검출 가능하다[14].

본 증례에서는 태반성 성장호르몬을 분리하여 측정하지는 못하였으나 정상 임신 말기의 GH 농도가 10 ng/mL 정도인데 비하여 본 증례에서는 46 ng/mL로 증가되어 있었고 100 g 경구 당부하 억제검사상 전혀 억제되지 않은 것으로 보아 말단비대증으로 진단할 수 있었다.

인슐린양성장인자-1은 정상임신에서도 증가되어 있으므로 임신과 합병된 말단비대증의 진단에는 다소 어려움이 있으나 본 증례에서는 인슐린양성장인자-1이 600 ng/mL이상으로 매우 증가되어 있어 말단비대증에 합당한 소견을 보였다. 한편, 모체의 태반에서 분비되는 성장호르몬은 모체의 간에서 분비되는 인슐린양성장인자-1을 자극하고 이것은 뇌하수체에서 성장호르몬의 분비를 억제한다[16].

정상 임신이 말단비대증에 미치는 영향을 보면, 정상 임신에서도 뇌하수체는 크기가 증가되며 특히 임신 초기에 뇌하수체의 용량이 정상보다 45% 증가한다 [17]. 이러한 변화는 lactotroph의 증가에 의한 것이며

[18] 이로 인하여 프로락틴의 분비가 증가하게 된다. 현재까지 보고된 24예 중 4예에서는(17%) 임신이 말단비대증을 악화시켰고 성장호르몬의 분비가 증가한 임신에서 말단비대증의 증세인 두통, 발의 크기 증가, 뇌내압 증가 등이 보고되었다[11,19].

한편, 말단비대증은 자궁내 착상유지가 어려워 임신 초기에 유산되기 쉬우며 임신에 미치는 영향으로는 크게 대사성 합병증과 심혈관 합병증으로 나눌 수 있다. 성장호르몬은 말초조직에서의 인슐린저항성을 유발하여 환자의 약 60%에서 당뇨병, 13~32%의 환자에서 당뇨병을 유발시키며[20], 본 증례의 경우도 당뇨병으로 임신 중 인슐린 치료받았다. 말단비대증에서 합병되는 고혈압 및 심혈관 질환도 태아에게 악영향을 끼칠 수 있다.

대부분의 임신중인 환자에서 말단비대증에 대한 치료는 분만 후로 연기하는 것이 바람직하며 안전하다. 만약 임신 중 종양의 크기 증가와 성장호르몬과다에 의한 심각한 합병증이 발생하면 경첩형동 수술이나 브로모크립틴 제제를 투여할 수 있다.

치료는 크게 브로모크립틴, 옥트레오티드 및 수술로 나눌 수 있다. 브로모크립틴은 도파민(dopamine) 유도체로 임신초기에 사용을 중단하면 임신중 합병증 및 선천성 기형의 증가를 야기하지 않는다. 불임증을 호소한 말단비대증 환자에서 브로모크립틴으로 치료를 받은 후 임신이 된 경우가 보고되어 있으며[7~10,21] 임신 중 지속적인 치료로 출산의 문제가 보고되고 있지 않다[7,10]. 옥트레오티드는 소마토스타틴의 유도체로 현재까지 보고된 예에 의하면 임신초기에만 치료를 받은 경우 임신과 분만 중, 그리고 태아에게 발생한 합병증은 없었다[11]. 그러나, 안정성에 대한 추가적인 주의가 필요하므로 임신 중 사용하지 않는 것을 권유하고 있다. 임신 중 말단비대증의 수술이 임신에 어떤 영향을 미치는지에 대한 보고는 없으나 마취제로 인한 자연유산의 빈도가 증가할 수 있겠으나[22], 임신 중 시야의 변화 등 종양의 크기가 증가하는 징후가 있고 임신중 지속적인 시야검사와 필요하면 브로모크립틴 치료를 하고, 이러한 치료에도 불구하고 점점 악화되거나 심한 경우 응급수술을 권유한다[23,24].

## 요 약

저자 등은 임신 30주때 당뇨병이 동반된 말단비대증으로 처음 진단받은 환자에서 인슐린으로 혈당조절하는 등 보존적 치료로 정상적인 아이를 분만하였고, 약 7개월 후 뇌하수체 종양에대한 경첩형동 수술을 성공적으로 시행하여 말단비대증을 치료한 1예를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Davidson, MB: *Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. Endocr Rev* 5:115-131, 1987
2. Erdheim J, Stumme E: *Über die schwangerschaftsveränderung der hypophyse. Beitr Z Pathol Anat* 46:1-132, 1909
3. Soluboff LG, Ezrin C: *Effect of pregnancy on the somatotroph and prolactin cell of the human adenohypophysis. J Clin Endocrinol Metab* 29: 1533-1538, 1969
4. Molitch ME: *Pregnancy and hyperprolactinemic women. N Engl J Med* 312:1364-1370, 1985
5. Winters JJ, Troen P: *Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinemia. Clin Endocrinol (Oxf)* 21: 257-163, 1984
6. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume DK, Oouchi H: *Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17β-estradiol in the human ovary. J Clin Endocrinol Metab* 54:1246-1250, 1982
7. Abelow WA, Rup JJ, Paschkis KE: *Acromegaly and pregnancy. J Clin Endocrinol Metab* 14:32, 1954
8. Yap AS, Clouston WM, Mortimer RM, Drake RF: *Acromegaly first diagnosed in pregnancy:*

- the role of bromocriptine therapy. Am J Obstet Gynecol* 163:477-478, 1990
9. Cundy T, Grundy EN, Melville H, Sheldon J: *Bromocriptine treatment of acromegaly following spontaneous conception. Fertil Steril* 42:134-136, 1984
  10. Bigazzi M, Ronga R, Lacranjan I: *A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. J Clin Endocrinol Metab* 49:8, 1979
  11. Montini M, Pagani G, Gianola D, Pagani MD, Piolini R, Camboni MG: *Acromegaly and primary amenorrhea: Ovulation and pregnancy induced by SMS201-995 and bromocriptine [Letter]. J Endocrinol Invest* 13:193, 1990
  12. Wislawski J, Hartwig W, Kasperlik-Zaluska A, Ostrowski K: *Treatment of acromegaly by the surgical approach through the sphenoid bone. Clinical results. Neurol Neurochir Polska* 16:281-286, 1982
  13. Aso T, Goto K, Takeuchi J, Kotsuji F, Tominaga T: *A triplet pregnancy after gonadotropin-releasing hormone pulsatile infusion therapy in a postoperative case of growth hormone-producing pituitary macroadenoma. Endocrinol Jpn* 34: 395-405, 1987
  14. Frankenne F, Closset J, Gomez F, et al: *The physiology of growth hormones(GHs) in pregnancy women and partial characterization of the placental GH variant. J Clin Endocrinol Metab* 66:1171-1180, 1988
  15. Eriksson L, Frankenne F, Eden S, Hennen G, von Schoultz B: *Growth hormone 24 hour serum profiles during pregnancy-lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. Br J Obstet Gynecol* 96:949-953, 1989
  16. Beckers A, Stevenaert A, Foidart J-M, et al: *Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. J Clin Endocrinol Metab* 71:725, 1990
  17. Gonzales J, Elizondo G, Saldivar D, Nanes H, Todd L, Villareal J: *Pituitary gland growth in normal pregnancy: an in vitro study using magnetic resonance imaging. Am J Med* 89: 217-220, 1988
  18. Scheithauer BW, Sano T, Kovaca KT: *The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. Mayo Clin Proc* 65:291-296, 1990
  19. O'Herlihy C: *Pregnancy in an acromegalic after bromocriptine therapy. Ir J Med Sci* 149:281-282.
  20. Berlowitz M, and HowGo E: *Non insulin dependent diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM eds. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. New York; Lippincott-Raven, 496-502., 1996*
  21. Luboshitzky R, Dickstein G, Barzilai D: *1980 Bromocriptine-induced pregnancy in an acromegalic patient. JAMA* 244-584.
  22. Magyar DM, Marshall JR: *Pituitary tumors and pregnancy. Am J Obstet Gynecol*, 132:739-751, 1978
  23. Hermen-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S: *Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. J Clin Endocrinol Metab* 53:727-731, 1998
  24. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D: *Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. Ann Intern Med* 121:473-477, 1994