

비기능성 뇌하수체 선종의 경접형동 뇌하수체 종양 절제술 후 뇌하수체 호르몬 변화

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 신경외과학교실¹, 영상의학교실²

이민석 · 한승진 · 김은경 · 황주안 · 정윤석 · 김세혁¹ · 조경기¹ · 임내정² · 김호성²

Pituitary Hormonal Changes after Transsphenoidal Tumor Removal in Non-Functioning Pituitary Adenoma

Min-Suk Lee, Seung Jin Han, Eun Kyung Kim, Joo An Hwang, Yoon-Sok Chung,
Se Hyuk Kim¹, Kyung Gi Cho¹, Nae-Jung Rim², Ho Sung Kim²

Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Neurosurgery¹, Department of Diagnostic Radiology²,
Ajou University School of Medicine

ABSTRACT

Background: The present study investigated the rates and the potential predictors of either new pituitary loss or recovery of hormonal function after transsphenoidal removal of a non-functioning pituitary adenoma.

Methods: Patients who underwent transsphenoidal removal of a non-functioning pituitary adenoma from January 2003 to December 2007 at Ajou University Medical Center were included in this retrospective analysis. Patients were excluded if they had a history of previous pituitary tumor surgery, or did not have preoperative pituitary hormonal data.

Results: Of 42 patients included in the analysis, 36 patients had hypopituitarism, 21 patients had “stalk compression” hyperprolactinemia, and 2 patients had normal pituitary function. At long term follow-up (longer than 6 months), 13 patients showed postoperative pituitary hormonal recovery in at least 1 hormonal axis, while 6 patients had developed postoperative hormonal loss in at least 1 hormonal axis. On analysis, neither preoperative serum prolactin level nor tumor size was related to postoperative pituitary hormonal changes.

Conclusion: More than 1/3 of patients who underwent transsphenoidal surgery showed postoperative pituitary hormonal recovery. (*J Korean Endocr Soc* 24:181~188, 2009)

Key Words: non-functioning pituitary adenoma, pituitary hormone, pituitary surgery, postoperative outcome

서 론

비기능성 뇌하수체 선종은 가장 흔한 뇌하수체 종양이다. 다른 뇌하수체 선종과 달리, 비기능성 뇌하수체 선종은 호르몬의 과잉 분비로 인한 증상이 없다. 비기능성 뇌하수체 선종은 종양의 압박에 의한 시야장애, 두통과 뇌하수체 기능저하증을 나타낼 수 있다.

비기능성 뇌하수체 선종의 치료로는 추적관찰, 수술적 절제, 방사선 치료, 약물적 치료가 있다[1]. 시야장애와 같은 종양의 압박에 의한 증상이 있는 비기능성 뇌하수체 선종은 수술의 적응증이며, 가장 효과적인 수술적 치료 방법은 경접형동 절제술이다[2]. 비기능성 뇌하수체 선종의 치료 목표는 시야장애의 회복과 뇌하수체 호르몬 기능의 정상화이다. 비기능성 뇌하수체 선종에서 수술 전후 약 80%의 환자에서 시야장애가 회복되는 것으로 알려져 있다. 비기능성 뇌하수체 선종에서 수술 전후 뇌하수체 호르몬 기능의 변화에 대해서는 다양한 연구 결과가 보고되었다. 한 연구에 따르면

접수일자: 2009년 6월 9일
통과일자: 2009년 7월 27일
책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

수술 전에 적어도 하나 이상의 뇌하수체 호르몬 저하증이 있었던 환자 중 48%가 뇌하수체 기능을 회복하였다[3]. 하지만, 다른 연구에서는 유의한 뇌하수체 기능의 호전이 없었을 뿐만 아니라 뇌하수체 기능의 악화가 보고되기도 하였다[4~7].

현재까지 국내에서는 비기능성 뇌하수체 선종의 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능의 변화에 대한 연구가 미진한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 비기능성 뇌하수체 선종으로 경접형동 절제술을 받은 환자들을 대상으로 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능의 변화를 살펴보고 이에 영향을 미치는 임상적인 특징들을 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

의무 기록을 통하여 2003년 1월부터 2007년 12월까지 아주대학교병원에서 비기능성 뇌하수체 선종으로 경접형동 절제술을 받은 환자를 대상으로 후향적인 분석을 하였다. 이전에 뇌하수체 종양 절제술이나 뇌하수체에 대한 방사선 치료를 받은 적이 있는 환자와 수술 전의 호르몬 검사 결과가 없거나 수술 후 추적관찰 기간이 3개월 미만인 환자를 제외하여 총 42명의 환자를 분석 대상으로 하였다. 의무 기록을 통하여 성별, 연령, 고혈압과 당뇨병의 과거력, 진단 당시 임상 증상, 뇌하수체종양 여부, 시야장애 소견, 최종 추적관찰 기간, 수술 집도의 및 수술 후 합병증을 조사하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하여 진행하였다.

수술 후 6개월을 기준으로 단기 추적관찰 기간과 장기 추적관찰 기간으로 나누었으며, 수술 전, 단기 추적관찰 기간 및 장기 추적관찰 기간의 뇌하수체 호르몬 기능을 평가하였다. 성장호르몬 기능저하는 범뇌하수체 기능저하증(부신, 갑상선 및 성선호르몬 기능저하증)이 있는 경우, 성별과 연령을 보정한 혈장 인슐린유사성장인자-1 (insulin-like growth

factor 1; IGF-1)이 감소된 경우 또는 저혈당 유발 성장호르몬 자극 검사 결과 성장호르몬이 5 ng/mL 미만인 경우로 정의하였다. 부신피질호르몬 기능저하는 아침 8시에 측정한 기저 코르티솔이 10 µg/dL 미만이거나 저혈당 유발 검사나 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone; ACTH) 자극 검사 후에 코르티솔이 18 µg/dL 미만인 경우로 정의하였다. 갑상선호르몬 기능저하는 유리 갑상선호르몬이 0.8 ng/mL 미만인 경우로 정의하였다. 성선호르몬 기능저하는 폐경 전 여성에서는 무월경과 함께 에스트라디올이 20 pg/mL 미만으로 감소하였으며 난포자극호르몬과 황체형성호르몬이 정상 또는 감소한 경우(각각 0.8 mIU/mL 미만, 0.7 mIU/mL 미만)로 정의하였고, 폐경 후 여성에서는 난포자극호르몬과 황체형성호르몬이 감소한 경우(각각 18.7 mIU/mL 미만, 14.0 mIU/mL 미만)로 정의하였으며, 남성의 경우는 테스토스테론이 2.45 ng/mL 미만으로 감소하였고 난포자극호르몬과 황체형성호르몬이 정상 또는 감소한 경우(각각 0.9 mIU/mL 미만, 0.8 mIU/mL 미만)로 정의하였다. 줄기 압박에 의한 고프로락틴혈증의 회복은 프로락틴이 정상화된 경우(남성: 15.9 ng/mL 미만, 폐경 전 여성: 19.7 ng/mL 미만, 폐경 후 여성: 17.9 ng/mL 미만)로 정의하였다. 또한, 검사 결과 호르몬 수치가 정상이어도 호르몬 보충 요법을 하고 있는 경우에는 기능저하로 간주하였다.

수술 전과 수술 후 단기 추적관찰 기간 및 장기 추적관찰 기간을 비교하여 변화가 없는 경우, 뇌하수체 호르몬 기능이 정상화된 경우 및 저하된 경우를 각 호르몬 측마다 백분율로 표현하였다. 수술 후 단기 추적관찰 기간 및 장기 추적관찰 기간으로 나누어 호르몬 기능의 변화가 없었던 경우, 뇌하수체 호르몬이 정상화된 호르몬 축과 저하된 호르몬 축이 혼재하는 경우, 어떤 축에서도 뇌하수체 호르몬 기능이 정상화되지 않고 1개 이상의 호르몬 축에서 뇌하수체 호르몬 기능저하가 발생한 경우와, 어떤 축에서도 뇌하수체 호르몬 기

Table 1. Staging system for assessment of anatomic relationship of pituitary tumors with their surrounding structures

Cavernous Sinus Invasion	
Grade 0	= no involvement of internal carotid artery circumference
Grade 1	= tumor abutment of less than 50% of internal carotid artery circumference
Grade 2	= encasement by tumor of equal to or greater than 50% of internal carotid artery circumference
Grade 3	= tumor extension into the middle cranial fossa with compression of temporal lobe
Sphenoid Sinus Invasion	
Grade 0	= no erosion or remodeling of sellar floor
Grade 1	= minimal erosion and remodeling of sellar floor by tumor
Grade 2	= tumor extension into sphenoid sinus, occupying less than 50% of its height
Grade 3	= tumor extension into sphenoid sinus, occupying equal to or greater than 50% of the height
Suprasellar Extension	
Grade 0	= tumor superior border at or below diaphragma sellae
Grade 1	= tumor extending above diaphragma sellae but not abutting optic chiasm
Grade 2	= tumor abutting, but not displacing, optic chiasm
Grade 3	= tumor displacing and compressing optic chiasm

능저하 발생하지 않고 1개 이상의 호르몬 축에서 뇌하수체 호르몬 기능이 정상화된 경우를 백분율로 표현하였다.

두경부 자기공명영상은 1명의 영상의학과 전문의가 분석하였다. 수술 전에 시행한 영상에서 종양의 전후, 가로, 세로 길이를 측정하였고 이 중 가장 큰 값을 장경으로 하였다. 종양의 부피는 $\pi / 6 \times (\text{전후} \times \text{가로} \times \text{세로})$ 의 수식을 이용하여 계산하였다[8]. 해면정맥동 침범 정도, 접형동 침범 정도 및 터어키안 상부 침범 정도를 Table 1과 같이 정의하였고, 각각의 합계를 주변 조직에 대한 포괄적 침범 정도로 정의하였다[8]. 수술 1년 후 시행한 두경부 자기공명영상으로 의료영상저장전송시스템상에서 관심영역(region of interest)과 절편두께를 이용하여 남은 종양의 부피를 계산하였다.

뇌하수체 수술 후 호르몬 기능저하 및 회복과 관련된 인자를 찾기 위해 연속변수의 경우는 Student's t test 또는 Mann-Whitney U test를 사용하였고 비연속변수의 경우는 Fisher's exact test를 시행하였다. $P < 0.05$ 를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

총 42명의 환자 중 남자는 20명 여자는 22명이었고, 연령은 평균 48.5 ± 12.3 세(16~69세)였다. 추적관찰 기간은 평균 29.7 ± 16.9 개월(4~67개월)였다. 3명(7.1%)이 당뇨병의 과거력을 가지고 있었고, 15명(35.7%)이 고혈압의 과거력을 가지고 있었다. 진단 당시의 증상 중 가장 많았던 것은 시야 장애로 29명(69.0%)에서 나타났고 시야장애 중 가장 많았던

소견은 양측 측두반맹으로 15명(35.7%)에서 나타났고 편측 반맹(5명, 11.9%)이 뒤를 이었다. 진단 당시의 증상으로 그 밖에 두통(14명, 33.3%), 사시, 안검 하수 등의 신경학적 증상(4명, 9.5%) 등이 있었고, 1명의 환자는 증상이 없었다. 3명(7.1%)의 환자에서 뇌하수체줄종이 있었으며 6명(14.3%)에서 수술 후 뇌척수액 유출이 있었다.

42명의 환자 모두 종양의 장경이 1 cm 이상인 거대선종이었다. 장경은 평균 30.7 ± 10.4 mm (13.1~64.5 mm)였다. 종양의 부피는 평균 $12,059 \pm 12,952$ mm³ (689~78,060 mm³)였다. 해면정맥동 침범은 1등급의 침범이 가장 많았고 접형동 침범은 2등급의 침범이 가장 많았으며 터어키안 상부 침범은 3등급의 침범이 가장 많았다(Table 2). 주변 조직의 침범 정도는 평균 6.4 ± 1.6 점(2~9점)이었다. 수술 후 남은 종양의 부피는 평균 $1,524 \pm 4,061$ mm³ (0~22,321 mm³)였다.

수술 전의 뇌하수체 호르몬 기능저하를 각 호르몬 축 별로 살펴보면, 평균 2.4 ± 1.2 개 축에서 기능저하가 있었으며, 성장호르몬 기능저하의 빈도가 가장 높았다(Table 3). 수술 전의 뇌하수체 호르몬 기능과 비교하여 단기 추적관찰 기간의 뇌하수체 호르몬 기능의 변화를 살펴보면 총 37명 중 5명(13.5%)에서 호르몬 기능의 변화가 없었고 11명(29.7%)에서는 뇌하수체 호르몬이 정상화된 호르몬 축과 저하된 호르몬 축이 혼재하였다. 10명(27%)에서 어떤 축에서도 뇌하수체 호르몬 기능이 저하되지 않고 1개 이상의 호르몬 축에서 뇌하수체 호르몬 기능이 정상화되었으며 11명(29.7%)에서 어떤 축에서도 뇌하수체 호르몬 기능이 정상화되지 않고

Table 2. Tumor characteristics

Characteristics	Numbers of patients (%) (n = 42)
Tumor size	
Macroadenoma	42 (100%)
Preoperative maximal diameter of tumor (mm)	30.7 ± 10.4 (13.1~64.5)
Preoperative volume of tumor (mm ³)*	$12,059 \pm 12,952$ (689~78,060)
Postoperative volume of tumor (mm ³)	$1,524 \pm 4,061$ (0~22,321)
Preoperative relationships with surrounding structures	
Cavernous Sinus Invasion (CSI)	Grade 0 (2.4%), 1 (52.4%), 2 (21.4%), 3 (23.8%)
Sphenoid Sinus Invasion (SSI)	Grade 0 (2.4%), 1 (11.9%), 2 (59.5%), 3 (26.2%)
Suprasellar Extension (SSE)	Grade 0 (2.4%), 1 (2.4%), 2 (26.2%), 3 (69.0%)
Cumulative score (CSI + SSI + SSE)	6.4 ± 1.6 (2~9)

* Volume = $\pi / 6 \times (\text{height} \times \text{width} \times \text{length})$

Table 3. Preoperative hormonal loss

Preoperative hormonal loss	Numbers of patients (%)
Growth Hormone (n = 42)	30 (71.4%)
Sex Hormone (n = 40)	25 (62.5%)
Hyperprolactinemia (n = 42)	21 (50.0%)
Adrenal Hormone (n = 42)	17 (40.5%)
Thyroid Hormone (n = 42)	7 (16.7%)
Loss of axis (n = 42)	2.4 ± 1.2

1개 이상의 호르몬 축에서 뇌하수체 호르몬 기능이 저하되었다. 각 호르몬 축 별로 살펴보면 부신피질호르몬 축에서 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능저하의 빈도가 가장 높았고 고프로락틴혈증과 성장호르몬 축이 수술 후 회복되는 빈도가 가장 높았다(Table 4). 수술 전의 뇌하수체 호르몬 기능과 비교하여 장기 추적관찰 기간의 뇌하수체 호르몬 기능의 변화를 살펴보면 총 33명 중 3명(9.1%)에서 호르몬 기능의

변화가 없었고 11명(33.3%)에서는 뇌하수체 호르몬이 정상화된 호르몬 축과 저하된 호르몬 축이 혼재하였다. 13명(39.4%)에서 어떤 축에서도 뇌하수체 호르몬 기능이 저하되지 않고 1개 이상의 호르몬 축에서 뇌하수체 호르몬 기능이 정상화되었으며 6명(18.2%)에서 어떤 축에서도 뇌하수체 호르몬 기능이 정상화되지 않고 1개 이상의 호르몬 축에서 뇌하수체 호르몬 기능이 저하되었다. 각 호르몬 축 별로 살펴

Table 4. Postoperative hormonal changes

Axis	Short-term follow-up		Long-term follow-up	
	Recovery*	Loss*	Recovery*	Loss*
Adrenal	1 (5.9%) (n = 17)	13 (59.1%) (n = 22)	5 (35.7%) (n = 14)	7 (33.3%) (n = 21)
Thyroid	0 (0.0%) (n = 7)	6 (20.7%) (n = 29)	1 (14.3%) (n = 7)	5 (18.5%) (n = 27)
Growth	10 (52.6%) (n = 19)	2 (18.2%) (n = 11)	11 (50.0%) (n = 22)	1 (14.3%) (n = 7)
Gonadal	4 (22.2%) (n = 18)	6 (50.0%) (n = 12)	4 (21.1%) (n = 19)	5 (45.5%) (n = 11)
Hyperprolactinemia	13 (86.7%) (n = 15)	-	13 (100.0%) (n = 13)	-

* The number of patients reported for each hormonal axis only includes patients who had the potential for recovery or loss of function in that particular axis.

Table 5. Predictors of new pituitary hormonal loss: short-term follow-up

Factors (continuous)	Loss of axis (-)	Loss of axis (+)	Univariate P value
Age (years) (n = 37)	47.0	53.5	0.136
Numbers of axes lost (preoperative) (n = 37)	2.5	2.0	0.319
Maximal tumor diameter (mm) (n = 37)	31.3	28.6	0.483
Preoperative tumor volume (mm ³) (n = 37)	13,532	8,470	0.294
Postoperative tumor volume (mm ³) (n = 25)	1,885	1,414	0.817
Cavernous sinus invasion (n = 37)	1.6	1.7	0.732
Cumulative score (n = 37)	6.4	6.4	0.970
Preoperative prolactin (ng/mL) (n = 37)	32.8	21.3	0.267
Factors (categorical)	Loss of axis (+)		Univariate P value
Apoplexy			
Present (n = 3)	33.3%		0.887
Absent (n = 34)	29.4%		
Cerebrospinal fluid rhinorrhea			
Present (n = 6)	66.7%		0.051
Absent (n = 31)	22.6%		

Table 6. Predictors of recovery of hypopituitarism: short-term follow-up

Factors (continuous)	Gain of axis (-)	Gain of axis (+)	Univariate P value
Age (years) (n = 37)	50.3	45.1	0.250
Numbers of axes lost (preoperative) (n = 37)	2.3	2.4	0.829
Maximal tumor diameter (mm) (n = 37)	30.3	31.2	0.817
Preoperative tumor volume (mm ³) (n = 37)	10,740	15,502	0.338
Postoperative tumor volume (mm ³) (n = 25)	1,114	3,778	0.205
Cavernous sinus invasion (n = 37)	1.7	1.5	0.543
Cumulative score (n = 37)	6.4	6.3	0.851
Preoperative prolactin (ng/mL) (n = 37)	27.7	33.8	0.572
Factors (categorical)	Gain of axis (+)		Univariate P value
Apoplexy			
Present (n = 3)	0.0%		0.272
Absent (n = 34)	29.4%		
Cerebrospinal fluid rhinorrhea			
Present (n = 6)	16.7%		0.532
Absent (n = 31)	29.0%		

Table 7. Predictors of new pituitary hormonal loss: long-term follow-up

Factors (continuous)	Loss of axis (-)	Loss of axis (+)	Univariate P value
Age (years) (n = 33)	47.6	56.0	0.118
Numbers of axes lost (preoperative) (n = 33)	2.6	1.8	0.165
Maximal tumor diameter (mm) (n = 33)	30.3	25.8	0.236
Preoperative tumor volume (mm ³) (n = 33)	10,771	7,847	0.409
Postoperative tumor volume (mm ³) (n = 22)	685	841	0.769
Cavernous sinus invasion (n = 33)	1.6	1.8	0.543
Cumulative score (n = 33)	6.3	6.2	0.821
Preoperative prolactin (ng/mL) (n = 33)	31.7	14.9	0.174
Factors (categorical)	Loss of axis (+)		Univariate P value
Apoplexy			
Present (n = 3)	66.7%		0.078
Absent (n = 30)	13.3%		
Cerebrospinal fluid rhinorrhea			
Present (n = 4)	50.0%		0.078
Absent (n = 29)	13.8%		

Table 8. Predictors of recovery of hypopituitarism: long-term follow-up

Factors (continuous)	Loss of axis (-)	Loss of axis (+)	Univariate P value
Age (years) (n = 33)	51.8	45.1	0.116
Numbers of axes lost (preoperative) (n = 33)	2.5	2.5	0.979
Maximal tumor diameter (mm) (n = 33)	29.6	29.3	0.915
Preoperative tumor volume (mm ³) (n = 33)	10,070	10,500	0.879
Postoperative tumor volume (mm ³) (n = 22)	755	636	0.750
Cavernous sinus invasion (n = 33)	1.8	1.4	0.179
Cumulative score (n = 33)	6.6	5.9	0.275
Preoperative prolactin (ng/mL) (n = 33)	29.1	28.1	0.924
Factors (categorical)	Loss of axis (+)		Univariate P value
Apoplexy			
Present (n = 3)	33.3%		0.822
Absent (n = 30)	40.0%		
Cerebrospinal fluid rhinorrhea			
Present (n = 4)	25.0%		0.530
Absent (n = 29)	41.4%		

보면 성선호르몬 축에서 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능저하의 빈도가 가장 높았고 고프로락틴혈증과 성장호르몬 축이 수술 후 회복되는 빈도가 가장 높았으며 특히 고프로락틴혈증의 경우 장기 추적관찰 기간에 100% 회복되었다.

단기 추적관찰 기간과 장기 추적관찰 기간으로 나누어 수술 후 뇌하수체 기능의 저하와 회복에 영향을 미치는 인자를 단변량 분석하였다. 단기 추적관찰 기간에는, 수술 전 기능저하가 발생한 호르몬 축의 개수, 수술 전 혈청 프로락틴 수치, 종양의 장경, 부피, 해면정맥동 침범 정도 및 주변 조직의 침범 정도, 수술 후 남은 종양의 부피 그리고 뇌하수체 줄종의 유무 중 뇌하수체 기능의 저하에 영향을 미친 통계적으로 유의한 인자는 없었으나 수술 후 뇌척수액 유출이 있는 경우 뇌하수체 기능이 저하되는 빈도가 높아지는 경향을 보였고($P = 0.051$) (Table 5), 뇌하수체 기능의 회복에 영향을 미친 통계적으로 유의한 인자는 없었다(Table 6). 장기 추적관찰 기간에는, 뇌하수체줄종이 있는 경우와 수술 후 뇌척수액 유출이 있는 경우 뇌하수체 기능이 저하되는 빈도

가 높아지는 경향을 보였고(각각 $P = 0.078, 0.078$) (Table 7), 연령이 적을수록 그리고 해면정맥동 침범 정도가 작을수록 뇌하수체 기능이 회복되는 양상을 보였다(각각 $P = 0.116, 0.179$) (Table 8).

고 찰

뇌하수체 종양의 수술 후에 뇌하수체 호르몬 기능의 회복은 물론 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능저하가 발생할 수 있다는 사실은 잘 알려져 있다. 본 연구에서는 접형동 절제술 수술 후에 39.4%의 환자에서 뇌하수체 호르몬 기능이 회복되었고, 18.2%의 환자에서 뇌하수체 호르몬 기능이 저하되었다. 이전의 연구에서는 뇌하수체 종양 수술 후에 35~50%의 환자에서 뇌하수체 호르몬 기능이 회복되었고[3,9~13], 2~22%의 환자에서 뇌하수체 기능이 저하된 것으로 보고하였다[9,11,12,14~19]. 또한, 비기능성 뇌하수체 종양의 경우 뇌하수체 종양 수술 후에 1.5~40%의 환자에서 뇌하수체 기

능이 저하되어 더 높은 빈도로 뇌하수체 기능이 저하되는 것으로 보고하였다[3,13,20]. 이와 같이 뇌하수체 종양 수술 후에 매우 다양한 뇌하수체 호르몬 기능의 저하와 회복 결과를 보이는 것은 다양한 요인들이 영향을 주기 때문으로 생각된다.

Arafah 등[21]의 보고에 따르면, 수술 전의 혈청 프로락틴 수치가 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능회복의 유용한 예측 인자가 될 수 있다고 하였고 이후의 연구에서도 수술 전에 혈청 프로락틴 수치가 높으면 수술 후 뇌하수체 호르몬의 기능이 회복되는 빈도가 높았다고 보고하였다[10,22,23]. 하지만 Fatemi 등[24]이 발표한 다른 연구에서는 수술 전 혈청 프로락틴 수치와 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능의 회복과는 유의한 관계가 없었다고 보고하였고, 국내에서도 박 등[25]이 수술 전 혈청 프로락틴 수치와 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능의 회복 사이에 연관성이 없었다고 보고하였다. 본 연구에서도 수술 전 프로락틴 수치와 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능의 회복 및 저하 사이에 통계적으로 유의한 관계를 발견할 수 없었다.

Fatemi 등[24]은 최근 연구에서 뇌하수체 종양의 크기가 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능저하 여부의 가장 강력한 예측인자임을 보고하였고, 국내에서도 박 등[25]이 비기능성 거대선종에 의한 뇌하수체 기능저하증의 수술 후 기능회복은 종양의 크기와 밀접하게 관련되어 있음을 보고하였다. 하지만, Webb 등[3]은 뇌하수체 종양의 크기가 수술 후 뇌하수체 기능저하증의 회복과 관련이 없었으며, 뇌하수체 종양이 주변 조직을 침범한 경우 뇌하수체 기능회복의 빈도가 감소하는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 종양의 장경이나 부피가 뇌하수체 기능의 회복이나 저하와 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않았다.

이전 연구에서 종양의 장경 20 mm에서 30 mm 사이를 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능 변화의 임계점이라고 보고하고 있다[13,24]. 따라서 장경 20 mm 또는 30 mm를 기준으로 두 군으로 나누어 각각 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능의 저하 또는 회복의 빈도의 차이를 비교하였으나 두 군 사이에 차이는 없었다. 이는 이전 연구에서는 미세선종의 비율이 약 25%였던 것에 비해 본 연구에서는 모두 거대선종이었고 종양의 장경이 평균 30.7 ± 10.4 mm로 큰 편이었던 점을 고려할 때, 다수의 종양의 장경이 임계점을 넘으면서 뇌하수체 호르몬 기능의 변화와 관련성이 적어진 것으로 생각이 되며, 또한 종양의 장경이 13.1~64.5 mm로 편차가 커서 통계적 유의성을 찾을 수 없었던 것으로 추측된다. 다만, 해면정맥동 침범이 적을수록 수술 후 뇌하수체 기능이 회복되는 경향이 있고, 해면정맥동 침범 정도와 종양의 장경 사이의 양의 상관관계(Pearson correlation = 0.0476, $P = 0.001$)가 있어 본 연구에서는 해면정맥동 침범 정도가 종양의 크기를 반영하고 있는 것으로 추측해 볼 수 있겠다. 본 연구에서는

통계적으로 유의하지는 않았으나 연령이 증가할수록 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능이 저하되고, 연령이 감소할수록 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능이 회복되는 경향을 보였는데 최근 Fatemi 등[24]의 연구에서도 같은 결과를 보였다.

본 연구의 제한점은 후향적 자료 분석이라는 점과 뇌하수체 호르몬 자료가 수집되지 못한 경우가 많고 최종적으로 분석 대상이 된 환자의 수가 42명으로 적어서 통계적인 유의성을 찾는 데 어려움이 많았다는 것이다. 하지만, 국내 연구로서 뇌하수체 종양의 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능의 저하와 회복의 빈도와 그 예측인자에 대하여 체계적으로 분석하였으며, 뇌하수체 종양의 주변 조직의 침윤 정도를 수치화하였다는 점이 본 연구의 장점이라 할 수 있다.

요 약

연구배경: 비기능성 뇌하수체 선종 환자에서 경첩형동 뇌하수체 종양 절제술 전후의 뇌하수체 호르몬의 변화를 관찰하여 뇌하수체 호르몬의 정상화 또는 저하증의 발생 정도를 분석하고, 뇌하수체 호르몬의 상태에 영향을 미치는 임상적인 인자를 조사하였다.

방법: 2003년 1월부터 2007년 12월까지 아주대학교병원에서 비기능성 뇌하수체 선종으로 경첩형동 뇌하수체 종양 절제술을 받은 환자들을 대상으로 의무 기록 분석을 통하여 후향적으로 분석하였다. 과거 뇌하수체 종양 절제술을 받은 환자, 수술 전 뇌하수체 호르몬 검사 결과가 없는 경우, 또는 수술 후 3개월 이후의 뇌하수체 호르몬 검사 결과가 없는 경우는 제외하였다.

결과: 총 42명의 환자가 분석에 포함되었다. 수술 전 85.7%의 환자에서 뇌하수체 기능저하증, 50%의 환자에서 뇌하수체 경 압박에 의한 고프로락틴혈증 그리고, 4.8%의 환자에서 정상 뇌하수체 기능을 보였다. 수술 후 장기간에 39.4%의 환자에서 최소 1개 이상의 호르몬 축이 정상화되었고, 18.2%의 환자에서 최소 1개 이상의 호르몬 축에서 새로 저하증이 발생하였다. 환자의 임상적 인자에 대한 분석결과, 수술 전 혈청 프로락틴 수치나 종양의 크기에 따라 수술 후 뇌하수체 호르몬 기능의 변화에 차이가 없었다.

결론: 비기능성 뇌하수체 선종 환자에서 경첩형동 종양 절제술 후 장기추적관찰 결과 약 1/3 이상의 환자에서 1개 이상의 호르몬 축의 정상화를 보였으나 나머지 환자에서는 무변화 또는 호르몬 축의 저하증을 보였다.

감사의 글

본 연구의 수행을 위하여 환자 증례 기록을 제공해 주신 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실의 이관우, 김대중, 김혜진, 김태호 교수님들께 감사드립니다. 본 연구의 수

행을 위하여 연구비 일부를 보조해 주신 노보노디스크제약(주) 회사에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Molitch ME: Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:151-171, 2008
2. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA: Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3717-3726, 2008
3. Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F: Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3696-3700, 1999
4. Alameda C, Lucas T, Pineda E, Brito M, Uria JG, Magallon R, Estrada J, Barcelo B: Experience in management of 51 non-functioning pituitary adenomas: indications for post-operative radiotherapy. *J Endocrinol Invest* 28:18-22, 2005
5. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, Smit JW, Romijn JA: Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1796-1801, 2006
6. Harris PE, Afshar F, Coates P, Doniach I, Wass JA, Besser GM, Grossman A: The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumours. *Q J Med* 71:417-427, 1989
7. van den Bergh AC, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, Szabo BG, Langendijk JA, Wolffenbittel BH, Dullaart RP: Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:863-869, 2007
8. Sarlis NJ, Gourgiotis L, Koch CA, Skarulis MC, Brucker-Davis F, Doppman JL, Oldfield EH, Patronas NJ: MR imaging features of thyrotropin-secreting pituitary adenomas at initial presentation. *AJR Am J Roentgenol* 181:577-582, 2003
9. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3411-3418, 1998
10. Arafah BM: Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1173-1179, 1986
11. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E: Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 97:293-298, 2002
12. Comtois R, Beaugard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J: The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer* 68:860-866, 1991
13. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M: Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 146:27-35, 2004
14. Auer LM, Clarici G: The first 100 transsphenoidally operated pituitary adenomas in a non-specialised centre: surgical results and tumour-recurrence. *Neurol Res* 7:153-160, 1985
15. Black PM, Zervas NT, Candia GL: Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20:920-924, 1987
16. De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davies JS, Scanlon MF: Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3567-3572, 2003
17. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6348-6357, 2004
18. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M: Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:431-439, 1999
19. Nemerlut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr: Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*

- 103:448-454, 2005
20. Colao A, Cerbone G, Cappabianca P, Ferone D, Alfieri A, Di Salle F, Faggiano A, Merola B, de Divitiis E, Lombardi G: Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 21:284-290, 1998
21. Arafah BM, Nekl KE, Gold RS, Selman WR: Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3507-3512, 1995
22. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR: Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 79:348-354, 1994
23. Marazuela M, Astigarraga B, Vicente A, Estrada J, Cuerda C, Garcia-Uria J, Lucas T: Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 17:703-707, 1994
24. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF: Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery* 63:709-718, 2008
25. Park HK, Jun JS, Kim HK, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HG, Koh CS: 15th Annual Meeting: Pituitary hormonal changes after removal of non-functioning macroadenoma. *Korean Endocrine Society Annual Meeting Abstracts. Suppl* 1:51, 1996