

성장 호르몬과 갑상선 자극 호르몬을 동시에 분비하는 뇌하수체 선종에서 서방형 옥트레오타이드의 효과

김남경 · 하유진 · 이호영 · 김상진 · 김미경 · 박근규 · 김일만¹ · 장혁원² · 김혜순

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신경외과학교실¹, 영상의학교실²

The Effect of Octreotide LAR on GH and TSH Co-Secreting Pituitary Adenoma

Nam Keong Kim, Yu Jin Hah, Ho Young Lee, Sang Jin Kim, Mi Kyung Kim, Keun Gyu Park, Ealmaan Kim¹, Hyukwon Chang², Hye Soon Kim

Departments of Internal Medicine, Neurosurgery¹, and Radiology², Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Growth hormone (GH) and thyroid stimulating hormone (TSH)-secreting pituitary adenomas are very rare and they account for only 0.5% for all pituitary adenomas. These adenomas are usually treated with surgery, but this surgery is not easy because the tumor is usually huge and invasive. We reported here on a case of a GH-TSH-secreting adenoma in a 23-year-old male patient who was initially treated with octreotide LAR. He presented with symptoms of headache, palpitation and a visual defect that he had for the 3 months. He had hypertrophy of the frontal bone and enlargement of both the hands and feet. The visual field test showed bitemporal hemianopsia. The laboratory examinations showed high serum levels of free T4, TSH and free alpha-subunit. Additionally, the serum levels of GH and insulin-like growth factor-I (IGF-I) were increased. GH was not suppressed below 1 μ g/L by an oral 75g glucose loading test, and TSH was not stimulated by thyrotropin-releasing hormone (TRH). Because sellar MRI showed invasive macroadenoma encasing the vessels, we initially tried octreotide LAR for treatment. A year later, the IGF-I and thyroid function tests were normalized and the size of the tumor was reduced with cystic change. The symptoms of palpitation and headache were improved without a change of the visual field defect. (*Endocrinol Metab* 25:378-381, 2010)

Key Words: Acromegaly, Octreotide LAR, Pituitary adenoma, TSH-secreting tumor

서론

뇌하수체 거대 선종은 시야 결손, 두통 등의 국소증상이 나타날 수 있으며, 호르몬을 분비하는 기능성 종양의 경우 호르몬 증가에 의한 임상적 증상이 동반된다. 뇌하수체 선종 중 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 분비 선종은 1%의 빈도로 보고되고 있으며[1], TSH와 성장호르몬(growth hormone, GH)을 함께 분비하는 뇌하수체 선종은 전체의 약 0.5%로 아주 드물다[2]. 두 가지 이상의 호르몬을 동시에 분비하는 뇌하수체 선종의 경우 각각의 호르몬이 하나의 세포에서 분비되기도 하고 각기 다른 세포에서 호르몬을 분비하기도 하는 것으로 알려져 있다[3].

TSH 분비 선종은 흔히 갑상선 증독증을 일으킬 수 있는 다른 질환으로 오인되어 진단이 늦어질 수 있으며, 대부분 크기가 크고 침습적이다[4,5]. 수술이 일차 치료의 원칙이나, 일부에서는 수술로 완전히 제거되지 않아 추가적으로 방사선 치료나 약물치료를 하는 경우도 있으며, 40% 정도의 환자에서만 완치가 된다. TSH 분비 뇌하수체 선종에는 소마토스타틴 수용체가 존재하여 TSH를 억제하는 것으로 알려져 있으며[6], 이러한 이유로 소마토스타틴 유사체를 TSH 분비 선종의 수술 전 또는 수술 후 보조적 치료로 사용한 경우가 보고되고 있다[7]. 최근에는 서방형 소마토스타틴 유사체가 사용되면서 효과와 안정성에 대한 연구가 보고되고 있으며, 수술이 어려운 경우 일차 치료로 사용한 예가 보고된 바 있다[8]. 말단 비대증도 수술을 통한 완전한 제거가 치료 원칙이나 종양의 크기가 매우 크거나 주변조직으로의 침습이 심한 경우 수술 전 약물 치료를 하기도 하며, 수술로 완전히 제거되지 않았거나 재발하였을 경우에도 방사선 치료 또는 내과적 치료로 도파민 길항제, 소마토스타틴 유사체 및 GH 수용체 억제제 등을 사용하게 된다.

Received: 28 May 2010, Accepted: 19 August 2010

Corresponding author: Hye Soon Kim

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7417, Fax: +82-53-250-7434, E-mail: hsk12@dsmc.or.kr

저자들은 최근 TSH와 GH를 함께 분비하는 뇌하수체 거대선종을 진단한 환자에서 서방형 옥트레오타이드(octreotide LAR)를 1년 동안 사용하여 종양의 크기가 감소하고 호르몬이 정상화된 예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

환자: 남자 24세

주소: 두통

현병력: 평소 특이 질환 없던 환자로 3개월 전 시작된 두통과 심계항진으로 내원하였다.

과거력: 없음

신체검사: 신장 185.5 cm, 체중 104.8 kg이었으며, 혈압 138/89 mmHg, 맥박 110회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6°C이었다. 경부 진찰에서 갑상선이 약간 커져 있었으며, 흉부 및 복부 진찰상 특이 소견은 없었다. 외관상 턱과 이마가 돌출되어 있고 양 손발이 커져 있었으며 시야검사서 양관자측반맹이 관찰되었고, 시력 검사(visual acuity test)에서 우안은 0.8, 좌안 0.08로, 좌안의 시력이 감소되어 있었다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 5,210/mm³, 혈색소 15.4 g/dL, 혈소판 245,000/mm³이었고, 혈청 전해질 검사에서 나트륨 148 mEq/L, 칼륨 4.7 mEq/L, 염소 107 mEq/L이었다. 생화학검사에서 총단백 7.5 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 아스파르트산 아미노전이효소 41 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 35 IU/L, 알칼리인산분해효소 161 IU/L, 혈액요소질소 11 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL이었으며, 공복 혈당은 114 mg/dL이었다.

내분비검사 소견: 갑상선 기능 검사에서 T3 362.43 ng/dL (정상범위: 80-200 ng/dL), 유리 갑상선 호르몬 3.52 ng/dL (정상범위: 0.89-1.78 ng/dL), TSH 6.02 mIU/L (정상범위: 0.34 < TSH < 5 mIU/L)이었으며 갑상선 자가항체는 모두 음성이었다. 유리 알파 아단위(TSH-alpha subunit)는 2.44 mIU/mL (정상범위: 0-0.8 mIU/mL)로 증가되었고, 갑상선자극호르몬유리호르몬 자극검사(TRH stimulation test)

에서 TSH의 증가소견은 관찰되지 않았다(Table 1). 인슐린양 성장 인자-I (IGF-I)가 598.61 ng/mL (정상범위: 232-385 ng/mL)로 증가되었고, 75 g 경구포도당부하검사 후 GH는 6.49 ng/mL로 억제되지 않았다(Table 2). 혈장 부신피질자극호르몬, 코르티솔 및 유즙분비 호르몬은 정상이었다.

방사선 소견: 뇌 자기공명영상(MRI)에서 상돌기(supracaloid) 및 해면동의 내경동맥(cavernous internal carotid artery)을 둘러싸는 5.5 × 5.7 × 4.0 cm의 뇌하수체 거대선종이 관찰되었다(Fig. 1). 갑상선 초음파 검사에서는 갑상선이 커져 있으면서 혈류 증가 소견이 보였고, 갑상선 스캔에서 광자 흡수율은 전반적으로 증가되었다.

치료 및 경과: 성장 호르몬과 TSH를 동시에 분비하는 뇌하수체 거대선종으로 진단하였으며, 종양의 크기가 크고 주변 조직과 혈관을 둘러싼 침습이 관찰되어 수술을 하지 않고 octreotide LAR 20 mg을 4주 간격으로 근육 주사하기 시작하였고, 동시에 프로필티오우라실을 300 mg/일 투여하였다. 치료 시작 전 급속 소마토스타틴 100 µg 투여 검사에서 GH가 50% 이상 억제되는 것을 확인하였다. 4개월 후 갑상선기능이 정상화되었고, IGF-I은 감소하였으나 정상보다 높았다. Octreotide LAR를 30 mg으로 증량하였으며, 9개월 후 75 g 경구포도당부하검사에서 측정된 GH가 1 µg/L 이하로 억제되었다(Table 2). 1년 후 실시한 갑상선기능 검사에서 T3 181.99 ng/dL, 유리 갑상선 호르몬 1.55 ng/dL, TSH 3.07 mIU/L이었고, IGF-I도 317.86 ng/mL로 정상화되었다(Table 3). 뇌하수체 자기공명영상 추

Table 1. The response of TSH and the α-subunit to TRH stimulation test

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
TSH (µIU/mL)	4.48	4.70	5.00	5.08	5.33
α-subunit (mIU/mL)	2.44				2.40
Molar ratio	5.34				4.42

TSH, thyroid stimulating hormone; TRH, thyrotropin-releasing hormone.

Table 2. Serial follow up of the response of GH to 75 g glucose suppression test

GH (ng/mL)	Basal	60 min	120 min
Before treatment	8.99	5.73	6.49
9 months after treatment	0.86	1.04	0.79
12 months after treatment	1.10	0.93	0.63

GH, growth hormone.

Table 3. Serial follow up of thyroid function tests and IGF-I levels

	Before treatment	After 3 months	After 6 months	After 9 months	After 12 months
T3 (ng/dL)	362.43	195.97	221.37	189.12	181.99
Free T4 (ng/dL)	3.52	1.86	1.7	1.25	1.55
TSH (µIU/mL)	6.02	0.34	1.74	1.56	3.07
IGF-I (ng/mL)	598.61	373.50	457.21	281.49	371.86

IGF, insulin-like growth factor-I; TSH, thyroid stimulating hormone.

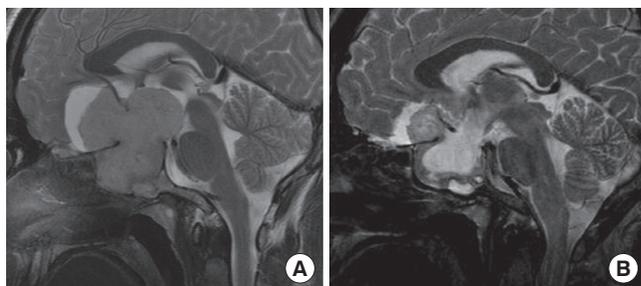


Fig. 1. Radiologic findings. (A) T2 weighted image (T2W1) sagittal scan of sella shows a large lobulated mass lesion on the pituitary gland. (B) T2 weighted image (T2W1) sagittal scan of sella after 1 year using octreotide LAR shows reduction of previous mass with cystic change.

적검사 결과 거대선종이 양성 변화를 보이면서 크기가 줄어든 것이 관찰되었다(Fig. 1). 두통과 심계항진은 호전되었으며, 시야검사상 양관자쪽반맹은 변화가 없었다.

고 찰

TSH 분비 선종은 대개 1 cm 이상의 거대선종으로 종양으로 인한 두통이나 시야 결손 및 호르몬 과다분비에 의한 갑상선 증독증상이 나타나게 된다. 드물게는 GH를 동시에 분비하여 말단비대증을 동반하기도 한다[9]. 진단은 유리 갑상선 호르몬이 증가되어 있으면서 TSH가 억제되지 않은 경우 의심해야 하며, 갑상선호르몬 저항증후군과 감별을 위해 TSH-alpha subunit 측정[5,10], T3 억제 검사 및 TRH 자극 검사를 실시하는 것이 진단에 도움이 된다[11]. TSH 분비 선종의 경우 TRH 자극에 대한 TSH 증가반응이 없으며, TSH-alpha subunit 및 TSH-alpha subunit/TSH 몰랄 비가 증가되어 있고, 뇌하수체 자기공명영상에서 종양을 확인할 수 있다[12]. 본 증례의 환자는 두통과 심계항진으로 내원하여 실시한 갑상선기능검사에서 갑상선호르몬과 TSH가 모두 증가되어 있었고, TRH 자극에 TSH 증가반응이 없었으며, TSH-alpha subunit가 정상보다 높았다. 또한, IGF-1이 증가되어 있으면서 75 g 경구포도당부하검사서 GH가 억제되지 않았다. 뇌 자기공명영상에서 뇌하수체 거대 선종이 관찰되어 TSH 및 GH를 동시에 분비하는 뇌하수체 거대선종에 합당한 소견을 보였다.

소마토스타틴은 시상하부에서 분비되는 펩타이드로 TSH를 억제하는 작용을 한다. 또한 TSH 분비 선종에는 소마토스타틴 수용체가 존재하여 소마토스타틴을 투여하였을 때 TSH가 억제되는 것이 보고되었다[13-15]. 옥트레오타이드는 합성 소마토스타틴 유사체로 제 2형 및 5형 소마토스타틴 수용체에 높은 친화력을 가지며, 반감기가 80-110분으로 짧아 하루 2-3회 피하주사 또는 이동성 펌프를 통한 연속적인 주입이 필요하다[13-15]. 옥트레오타이드의 작용기전은 소마토스타틴 수용체에 작용하여 정상 조직 및 종양세포의 증식을 막는데, 세포 주기의 정지 및 세포사를 유도하며, 직접적으로 성장 인자와 angiogenesis를 억제하고, IGF-1을 억제하는 것으로 알려져 있다[16-19]. 최근 Chanson 등[7]이 소마토스타틴의 TSH 분비 선종 치료 효과에 대해 보고하였는데, 수술 또는 방사선 치료 후 TSH가 정상화되지 않은 환자 및 진단 후 첫 치료로 소마토스타틴을 사용한 총 52명의 환자를 분석한 결과, 투여 후 73% 환자에서 호르몬 수치가 정상화되었으며, 3분의 1의 환자에서 종양 크기가 감소한 것으로 나타났다. 소마토스타틴 유사체는 작용 시간이 5시간 정도로 하루 2-4회 주사하여야 하였지만, 생체에서 효소에 의해 분해되지 않는 중합체의 막으로 둘러싸인 서방형 소마토스타틴 유도체인 octreotide LAR가 개발되어 4주 간격으로 10-30 mg을 근육 주사하며, 치료경과에 따라 40 mg까지 증량하기도 한다[20]. 최근 국내에서 수술

과 방사선 치료로 완치되지 않은 27명의 활동성 말단비대증 환자를 대상으로 서방형 옥트레오타이드를 투여한 결과, 12주부터 의미 있는 호르몬 변화가 나타나 24-48주 후 63%의 환자에서 성장 호르몬이 2.5 µg/L미만으로, 52%의 환자에서 IGF-1이 정상수준으로 떨어지고 임상 증상의 호전이 나타난 것으로 보고되었다[16]. Caron [6]은 octreotide LAR가 반감기가 짧은 소마토스타틴 유사체와 비교하여 TSH 분비 선종 환자의 갑상선 증독증을 조절하는 데 비슷한 효과가 있다고 보고하였다. Octreotide LAR는 치료 시 담석증, 고혈당 및 위장 장애 등에 유의해야 하며, 고가의 약제이므로 모든 TSH 분비 거대 선종의 환자에서 초 치료로 선택할 수는 없을 것이다. 하지만 수술로 완전히 제거가 되지 않거나 수술 자체의 위험성이 너무 커서 수술을 즉시 하기 어려운 경우에 수술 후 또는 수술 전 octreotide LAR 치료가 필요할 수 있다. 말단비대증 환자의 치료를 결정할 때는 급속 소마토스타틴 투여 후 GH의 반응을 참고하고 있으나 TSH 분비 선종의 경우 환자가 많지 않고 명확한 기준이 정립되지 않았으므로, 체계적으로 임상데이터를 모으고 분석하는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

본 증례의 환자는 갑상선 증독증에 의한 증상이 심하고, 거대종양이 주변조직과 혈관을 침습하고 있어 octreotide LAR와 항갑상선제 투여를 먼저 시작하였다. 치료 시작 4개월 후 갑상선호르몬이 정상화되었고, 9개월 후 IGF-1이 정상화되면서 75 g 경구포도당부하검사서 성장 호르몬이 1 µg/L 이하로 억제되었다. 1년 후 실시한 뇌하수체 MRI상 종양 크기가 감소되었고 호르몬은 정상이었다. 프로필티오우라실은 유리 갑상선 호르몬을 억제하여 TSH를 증가시킬 가능성이 있으므로 사용에 주의가 필요하여 감량 중에 있다. 향후 치료는 octreotide LAR를 지속적으로 투여하면서 정기적인 호르몬 검사를 실시하며, 뇌 자기공명영상을 시행하여 종양의 크기를 추적 관찰 후 수술 또는 방사선 치료를 추가할 계획이다.

결론적으로, TSH와 GH를 동시에 분비하는 뇌하수체 거대선종을 진단한 환자에서 주변조직 및 혈관 침습으로 인해 수술을 하지 않고 octreotide LAR를 먼저 투여한 환자에서 1년 후 호르몬 수치가 정상화되고 증상의 호전과 함께 종양의 크기 감소를 보인 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

TSH와 GH를 함께 분비하는 뇌하수체 선종은 매우 드물며, 수술적 제거가 가장 좋으나, 대부분 거대선종이며 주변 조직 침습이 심한 경우 수술로 완치가 어렵다. 두통과 심계항진으로 내원한 환자에서 TSH와 GH를 함께 분비하는 뇌하수체 거대 선종 진단 후 octreotide LAR 치료로 호르몬의 정상화 및 종양의 크기 감소를 경험하였기에 보고하고자 한다.

참고문헌

1. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: Williams textbook of endocrinology. 10th ed. p185, Saunders, 2002
2. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD: Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 17:610-638, 1996
3. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S: Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 156:203-216, 2007
4. Smallridge RC: Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:765-792, 1987
5. Weintraub BD, Gershengorn MC, Kourides IA, Fein H: Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 95:339-351, 1981
6. Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M, Marechaud R, Teutsch C, Vidal E, Sassano P: Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2849-2853, 2001
7. Chanson P, Weintraub BD, Harris AG: Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients. *Ann Intern Med* 119:236-240, 1993
8. Shivaswamy V, Larsen JL: Octreotide normalizes thyroid function tests in a pregnant woman with a thyrotropin-secreting adenoma. *Endocrinologist* 17:184-187, 2007
9. Hah YJ, Kim MK, Kim HS, Kim E, Yim MB, Choe M, Park KG: A case of TSH-secreting pituitary adenoma with acromegaly. *Korean J Med* 77: S97-S102, 2009
10. Waldhäusl W, Bratusch-Marrain P, Nowotny P, Büchler M, Forssmann WG, Lujf A, Schuster H: Secondary hyperthyroidism due to thyrotropin hypersecretion: study of pituitary tumor morphology and thyrotropin chemistry and release. *J Clin Endocrinol Metab* 49:879-887, 1979
11. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ: The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 14:348-399, 1993
12. Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, Bigos ST, Gershengorn MC, Maloof F: Thyrotropin-induced hyperthyroidism: use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 45:534-543, 1977
13. Weeke J, Hansen AP, Lundaek K: Inhibition by somatostatin of basal levels of serum thyrotropin (TSH) in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 41:168-171, 1975
14. Siler TM, Yen SC, Vale W, Guillemin R: Inhibition by somatostatin on the release of TSH induced in man by thyrotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 38:742-745, 1974
15. Reschini E, Giustina G, Cantalamessa Lperacchi M: Hyperthyroidism with elevated plasma TSH levels and pituitary tumor: study with somatostatin. *J Clin Endocrinol Metab* 43:924-927, 1976
16. Kim JY, Jee JH, Yoon CH, Chung YJ, Lee BW, Cho GY, Kim SY, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW: Efficacy of octreotide LAR in acromegalic patients. *J Korean Soc Endocrinol* 20:344-352, 2005
17. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Doga M, Sorvillo F, Manganello G, Di Salle F, Giustina A, Carella C: Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:65-71, 2002
18. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, James RA, McConnell M, Roberts GA, Scanlon MF, Stewart PM, Teasdale E, Turner HE, Wass JA, Wardlaw JM: Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4554-4563, 2002
19. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G: Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2779-2786, 2001
20. Lancranjan I, Bruns C, Grass P, Jaquet P, Jervell J, Kendall-Taylor P, Lamberts SW, Marbach P, Orskov H, Pagani G, Sheppard M, Simionescu L: Sandostatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. *Metabolism* 45:67-71, 1996