

## 소아 두개인두종 환자에서 치료 전후의 뇌하수체 기능과 성장 및 체중 변화

서울대학교 의과대학 소아과학교실

정유미 · 신충호 · 양세원

### Endocrine Function and Growth in Children with Craniopharyngioma

Yoo Mi Chung, M.D., Choong Ho Shin, M.D. and Sei Won Yang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

**Purpose :** Craniopharyngiomas are often accompanied by severe endocrine disorders. Although there is universal growth hormone deficiency(GHD), the resulting growth pattern is very heterogeneous. We report the growth and endocrine outcome of 44 children with craniopharyngioma, with emphasis on initial symptoms, growth before and during growth hormone(GH) treatment and spontaneous growth in spite of GHD.

**Methods :** We performed a retrospective study of 44 children treated at our centre between 1984 and 2002.

**Results :** About 30% of patients had symptoms suggesting endocrine disorder at diagnosis. After surgery, multiple endocrinopathies were almost universal. Before GH therapy, height velocity was  $8.00 \pm 2.71$  cm/yr in the normal growth group(n=11) and  $1.79 \pm 1.10$  cm/yr in the subnormal growth group(n=7) during the first year and during the second year,  $6.76 \pm 2.49$  cm/yr and  $2.29 \pm 1.33$  cm/yr, respectively. There was no difference of body mass index(BMI) change between before and after surgery in the two groups. Height standard deviation score(SDS) was  $-1.46 \pm 0.74$  in the normal growth group and  $-0.43 \pm 0.97$  in the subnormal growth group. Before GH treatment height SDS was  $-1.31 \pm 1.25$  and BMI was  $20.46 \pm 3.60$ . During GH treatment, height SDS increased to  $-0.60 \pm 1.37$  in the first, and to  $-0.41 \pm 1.54$  in the second year( $P < 0.05$ ), but BMI did not change significantly.

**Conclusion :** The endocrine morbidity could develop in most children with craniopharyngioma before and after the operation and should be managed properly. Although all treated patients benefit from GH therapy, further studies are necessary to find out the possible mechanism of growth regulation in normally growing children, despite GH deficient. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:277-283)

**Key Words :** Craniopharyngioma, Endocrinopathy, Growth hormone deficiency

### 서 론

두개인두종은 소아에서 발생하는 뇌종양 중에서 교종(glioma)과 수모세포종(medulloblastoma) 다음으로 흔하게 발생하며, 전체 뇌종양의 3-9%를 차지한다<sup>1,2)</sup>. 비록 조직학적으로는 양성이지만, 시상하부와 뇌하수체에 침투하여 발생하므로 뇌압 상승 증상, 시신경 등 주위 조직의 침입 증상 외에 시상하부 및 뇌하수체의 기능적 또는 해부학적 이상을 초래하여 다양한 내분비적 증상을 일으키는 질환이다. 또한 주위 조직을 흔히 침범하므로

외과적 수술이 용이하지 않고, 수술 후에 재발이 잘 되기 때문에 임상적으로는 예후가 좋지 않다<sup>3)</sup>. 한편 성공적으로 종양을 제거하였다 하더라도 대부분의 환자에서 여러 가지 뇌하수체 기능저하증이 발생하므로 이들 장애를 조기에 발견하여 호르몬 보충요법을 적절히 시행하여 주는 것이 환자의 장기적인 예후에 중요한 인자가 되고 있다. 1950년대 초부터 시행되었던 수술 전 스테로이드 투여 요법과 최근 발달된 수술 방법에 힘입어 두개인두종 환자의 생존 기간은 길어지고, 이에 따라 시상하부와 뇌하수체의 손상에 의한 성장 및 비만, 이차 성징의 발현을 포함한 내분비적 장애가 앞으로 더욱 문제화될 것이다. 또한 수술 후의 성장양상은 매우 다양한데 대부분의 환자들은 성장호르몬 결핍으로 인하여 감소된 성장속도를 보이지만 일부 환자들에 있어서는 정상이거나 오히려 증가된 성장속도를 보이기도 하며 증

접수 : 2002년 9월 30일, 승인 : 2002년 10월 28일

책임저자 : 양세원, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)760-2811 Fax : 02)743-3455

E-mail : growth@plaza.snu.ac.kr

가된 성장속도는 흔히 체중의 증가, 혹은 비만과 연관되기도 한다. 이와 관련하여 수년간 많은 연구가 있었으며 혈중의 prolactin, insulin, insulin-like growth factor-1(IGF-1) 등과 연관되어 있음이 제시되었으나<sup>4)</sup> 현재까지 어느 가설도 정설로 확립되지는 못하였다.

두개인두종 소아 환자들의 장기적 예후와 성장호르몬 치료의 유용성을 살펴보기 위하여, 진단 당시의 임상 양상, 수술 전후의 내분비적 기능 이상 및 성장과 비만 변화와 성장호르몬 치료 효과를 비교 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1984년 10월부터 2002년 5월까지 17년 6개월 동안 서울대학교병원에서 두개인두종으로 진단되어 전적출술 또는 부분 적출술을 받은 후 지속적으로 추적 관찰이 가능했던 44명의 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 진단 시 평균 연령은 7.6±3.4세(1.8-15.4세)로 모두 사춘기 전이었으며, 남아 25명(56.8%), 여아 19명(43.2%)이었다. 추적 관찰 기간은 평균 8.2±4.6년(1.3-17.6년)이었다.

### 2. 방법

처음 진단 받을 당시 두통, 구토, 시력이상, 다음과 다뇨, 성장장애, 경련, 비만, 의식 저하, 보행 장애, 편마비, 실신 등이 있었는지를 조사하였다. 종양 제거 정도와 방사선 치료 유무를 조사하였으며, 재발 유무를 알기 위해 추적 관찰 중 신경학적 증상이나 증후가 계속 진행하는지, 또는 새롭게 나타나며 MRI 상에서 종양이 새롭게 보이는지를 조사하였다. 성장호르몬결핍증이 있는 환자 중에서 종양의 진행 또는 재발이 없으면 성장호르몬(0.58±0.12 U/kg/wk)을 투여하였다. 모든 환자에서 수술 전과 수술 후 1년마다 신장과 체중을 측정하여, 성장속도, 신장 표준편차점수(height standard deviation score, Ht SDS, 표준편차는 1998년 소아과학회 발표 자료 기준), 체질량지수(Body Mass Index, BMI)를 계산하였다. 골연령은 Greulich & Pyle법으로 측정하였다<sup>5)</sup>. 수술 전에는 환자의 상태가 중하거나 평가 전에 이미 스테로이드를 사용하였던 경우가 있어 복합 뇌하수체 기능 검사를 상태가 양호했던 3명에서 시행하였으며, 다른 환자들은 기저 호르몬 농도를 측정하였다. 수술 후 1년이 지나면 모든 환자에서 복합 뇌하수체 기능검사를 시행하였다<sup>6)</sup>. 성장호르몬결핍증 진단을 위하여 L-dopa나 arginine 경구 투여 또는 insulin (0.1 U/kg) 정맥 투여 후에 120분에 걸쳐 성장호르몬을 측정하였으며, 이들 3종류 검사 중 2종류 이상에서 최대 성장호르몬 반응치가 10 ng/mL 미만이면 성장호르몬결핍증으로 진단하였다. 갑상선 자극호르몬(TSH)은 갑상선 자극호르몬 분비 호르몬(TRH, 7 µg/kg)을 정맥 투여한 후 TSH가 30분 내에 기저치보다 4 µIU/mL 이상 증가하며, 최고치를 보인 후 60분 이내에

최고치의 50% 이상 감소 시 정상반응으로 판단하였다. ACTH는 인슐린으로 저혈당을 유발시킨 후 코티졸의 분비가 10 µg/dL 이상 증가되지 않는 경우를 ACTH 결핍증으로 진단하였다. 일반적으로 FSH와 LH에 대한 자극검사는 GnRH(gonadotropin releasing hormone, 2.5 µg/kg, 최대 100 µg)을 정맥 주사 후에 LH와 FSH가 기저치보다 증가하는 정도를 보고 판단하는데, 사춘기 전에는 그 반응이 미약하여 이차성 성선기능저하증을 진단하기 어려워 본 연구에서는 제외하였다. 다음과 다뇨가 존재하면서 소변의 비중이 1.005 이하인 경우 요붕증이 있다고 간주하였으며, 소변 양이 정상이면서 소변에 당, 단백 등이 검출되지 않으면서 소변의 비중이 1.018 이상인 경우를 정상으로 간주하였다. 뇌하수체 호르몬 및 코티졸은 방사면역 측정법(RIA)을 이용하여 시행하였다.

### 3. 통계 처리

통계 처리는 SAS(version 8.0)를 이용하였으며, 진단 당시의 임상 양상과 수술 및 경과, 그리고 수술 후 내분비 기능의 변화는 기술통계량인 평균과 빈도분석을 사용하였다. 신장과 체중의 변화에 대한 유의도 검증은 독립집단인 경우 Student's t-test와 Wilcoxon rank sum test를, 쌍체집단인 경우는 Wilcoxon matched-paired signed-rank test를 사용하였고, 상관관계는 Spearman correlation을 이용하여 분석하였다. 빈도를 제외한 모든 결과는 평균±표준편차로 표현하였으며 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. 진단 당시의 임상 양상

진단 당시 33명(75%)이 두통을 호소하였으며, 시력 장애, 구토, 다음 및 다뇨, 성장 장애의 순서로 증상을 호소하였다(Table 1). 진단 시 신장 표준편차점수가 0에서 -1.0 사이가 13명, -1에서 -2 사이가 16명, -2 보다 더 작은 경우는 6명이었다. 골연령이 역연령에 비하여 2년 이상 과다하게 지연된 경우는 신장 표

**Table 1.** Presenting Symptoms and Signs before Operation

Symptoms and signs	n(%)
Headache	33(75.0%)
Visual disturbance	30(68.2%)
Vomiting	23(52.3%)
Polyuria, polydipsia	14(31.8%)
Growth failure	6(13.6%)
Seizure	4( 9.1%)
Obesity	4( 9.1%)
Drowsiness	3( 6.8%)
Gait disturbance	2( 4.6%)
Weight loss	2( 4.6%)
Hemiplegia	1( 2.3%)
Loss of consciousness	1( 2.3%)

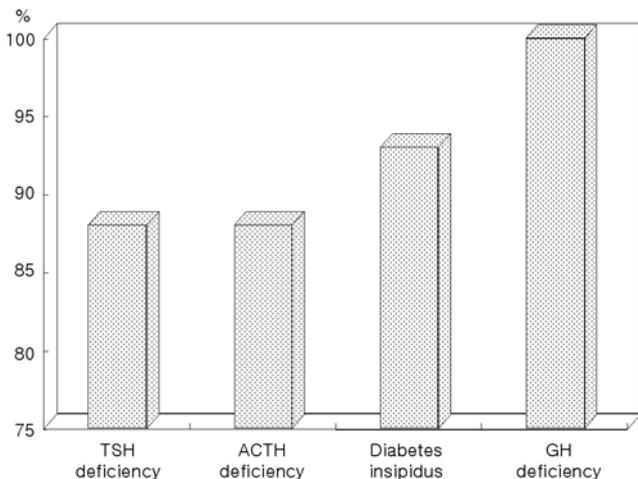
준편차점수가 -2 미만인 6명을 포함하여 총 19명(43%)이었다.

**2. 수술 전후 내분비 기능의 변화**

수술 전에 복합 뇌하수체 기능검사를 실시한 3명 중에서 갑상선기능저하증이 2명, 부신피질호르몬결핍증이 2명 진단되었으며, 임상적으로 요붕증이 3명에서 관찰되었다. 전적출은 37명(84.1%), 부분 적출술은 7명(15.9%), 방사선 치료는 11명(25%)에서 받았으며, 재발한 경우가 총 17명(39%)이었으며, 이중 16명이 성장호르몬 치료를 받았었다. 수술 후 모든 환자에서 복합 뇌하수체 기능검사를 시행하였는데, 성장호르몬결핍증은 44명 모두에서, 갑상선호르몬결핍증은 38명(n=43, 88%)의 환자에서, 부신피질호르몬 결핍증은 37명(n=42, 88%)의 환자에서 나타났다. 요붕증은 수술 후 41명(93%)에서 발생하였으며 그 중 7명은 평균 7.7±8개월(범위는 3-25개월) 후 증상의 호전을 보였다(Fig. 1).

**3. 수술 후 성장호르몬을 투여하지 않은 상태에서의 신장과 체중의 변화**

39%에 해당하는 21명은 성장호르몬을 투여하지 않은 상태에서도 수술 후 1년간 성장속도가 4 cm/yr 이상이었으며, 이 중 11명은 2년간, 8명은 3년간 지속적으로 정상 성장속도를 유지하였다. 성장호르몬 결핍증과 두개인두종 치료가 성장에 미치는 영향을 보기 위하여 수술 후 첫 2년간 성장호르몬을 사용하지 않았던 19명의 환자를 대상으로 성장을 분석하였다. 신장 표준편차 점수는 수술 당시 -1.02±0.97이었으며, 수술 1년 후에는 -1.22±0.68, 2년 후에는 -1.40±0.95로 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었다. 수술 당시 체질량지수는 17.57±2.42이었으나, 수술 1년 경과 2년경의 체질량지수는 각각 18.86±2.99 및 19.43±2.97로 증가하여 수술 당시의 체질량지수에 비하여 유의하게 증가되어 있었다. 첫 1년간 성장속도는 5.38±3.80 cm/yr이었으며, 2년째에는 4.86±3.04 cm/yr으로 감소되었으나 통계학적 의미는 없



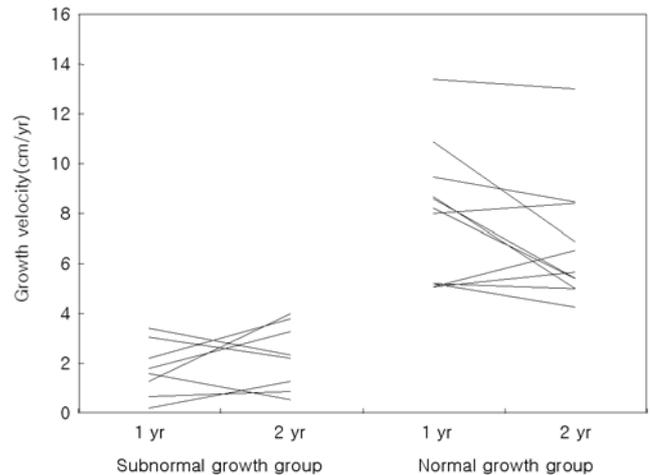
**Fig. 1.** Percentage of children showing hypothalamic-pituitary dysfunction with craniopharyngioma after surgery.

었다. 이들 환자들을 첫 1년간 성장 속도가 4 cm/yr 이상인 정상 성장군(n=11)과 미만인 성장지연군(n=7)으로 구분하여서 살펴보면 모든 환자들이 수술 후 시행한 검사상 성장호르몬 결핍이 있었으나 정상 성장군에서 첫째의 평균 성장속도는 8.00±2.71 cm/yr이었으며, 2년째에는 6.76±2.49 cm/yr로 2년째에도 첫째보다는 정도가 작지만 지속적으로 높은 성장속도가 관찰되었다(Table 2, Fig. 2). 그러나 성장지연군에서는 첫째의 성장속도가 1.79±1.10 cm/yr, 2년째에는 2.29±1.33 cm/yr로 지속적인 성장지연이 관찰되었다. 두 군간에 수술 전 체질량지수, 1년 동안의 체질량지수의 변화 등은 차이가 없었으나, 수술 당시의 신장 표준편차가 정상 성장군에서 -1.46±0.74로 성장지연군의 -0.43±0.97에 비하여 유의하게 작았다. 성장호르몬 치료를 시작한 후 두 군간에 성장속도 차이가 없어졌다. 첫 1년 동안의 성

**Table 2.** Clinical Characteristics of Patients Showing Subnormal vs. Normal Growth Velocities under Growth Hormone Deficient State

	Subnormal growth (n=7)	Normal growth (n=11)
Age at surgery(year)	6.38±4.10	7.37±2.56
GV of the first year(cm/year)	1.79±1.10	8.00±2.71*
GV of the second year(cm/year)	2.29±1.33	6.76±2.49*
Initial Ht SDS at diagnosis(SDS)	-0.43±0.97	-1.46±0.74*
Delta Ht SDS of the first year (SDS/year)	0.87±0.65	0.29±0.62*
Initial BMI at diagnosis(kg/m <sup>2</sup> )	17.16±2.47	17.86±2.47
Delta BMI of the first year (kg/m <sup>2</sup> /year)	0.31±2.26	2.0±2.13
Ht SDS at the start of GH therapy	-2.21±0.94	-1.60±1.21

Values are expressed as mean±SD, \*P<0.05  
GV: growth velocity, Ht SDS: height standard deviation score, BMI: body mass index, GH: growth hormone



**Fig. 2.** Comparison of growth velocity between subnormal growth group and normal growth group before growth hormone therapy.

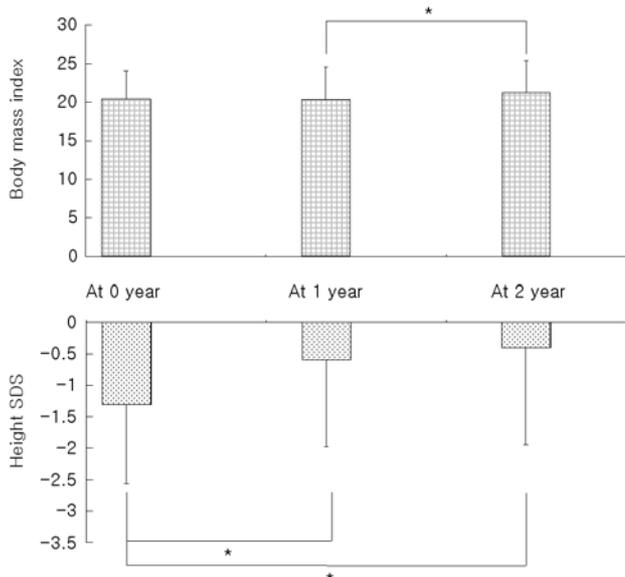


Fig. 3. Change of body mass index and height standard deviation score after growth hormone therapy. \* $P<0.05$ .

장속도는 수술 전 신장 표준편차점수와 유의한 음의 상관관계 ( $r=-0.486$ ,  $P<0.05$ )를 보였다.

#### 4. 성장호르몬 투여에 따른 신장과 체중의 변화

수술 후 성장호르몬을 투여한 환자들은 41명이었으며 수술 후 성장호르몬 투여 시점까지의 기간은 평균 1.8년(1년 미만: 5, 1-2년: 18, 2-3년: 5, 3년 이상: 13)이었다. 성장호르몬을 2년 이상 투여한 29명의 환자(남: 14, 여: 15)를 대상으로 성장호르몬 효과를 분석하였다. 성장호르몬 투여 1년 및 2년경의 신장 표준편차점수는 각각  $-0.60\pm 1.37$ ,  $-0.41\pm 1.54$ 로 투여 전의  $-1.31\pm 1.25$ 에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였으나, 1년째와 2년째에는 서로간에 차이가 없었다( $P<0.01$ , Fig. 3). 체질량지수는 성장호르몬 투여 후 1년경에는  $20.35\pm 4.21$ , 2년경에는  $21.25\pm 4.12$ 로 투여 전  $20.46\pm 3.60$ 과 의미 있는 차이가 없었으나, 1년과 2년경의 BMI간에는 유의한 차이가 관찰되었다(Fig. 3). 성장호르몬 사용 후 첫 1년간의 성장속도는 성장호르몬 치료 전 역연령이 어릴수록( $r=-0.583$ ,  $P<0.01$ ), 골연령이 어릴수록( $r=-0.625$ ,  $P<0.01$ ), 성장호르몬 치료 전 해의 성장속도가 클수록( $r=0.372$ ,  $P<0.05$ ) 컸다. 치료 전 체질량지수, 신장 표준편차점수, 수술 후 첫 1년 동안의 신장과 몸무게 변화와는 관계가 없었으며, 성장호르몬 용량은 모든 환자에서 몸무게당 일정한 양을 사용했기 때문에 특별한 상관관계가 관찰되지 않았다. 성장호르몬 사용 후 2년째의 성장속도는 첫 1년째의 성장 속도가 클수록( $r=0.650$ ,  $P<0.01$ ), 역연령이 어릴수록( $r=-0.423$ ,  $P<0.05$ ), 신장 표준편차점수가 클수록( $r=0.394$ ,  $P<0.05$ ) 컸다. 성장호르몬 치료를 지속할수록 성장속도는 점차 감소하는 추세를 보였다. 2년째 성장속도  $6.27\pm 2.89$  cm/yr와 3년째 성장속도  $5.49\pm 2.30$  cm/yr

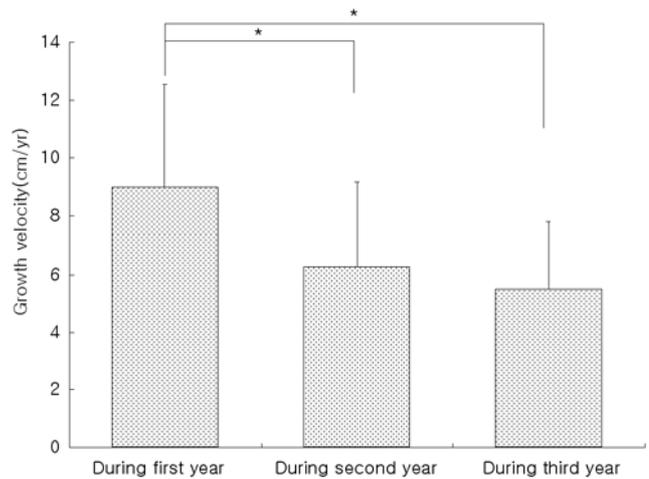


Fig. 4. Change of growth velocity after growth hormone therapy. \* $P<0.05$ .

는 첫 1년간의 성장속도  $9.01\pm 3.35$  cm/yr보다 의미 있게 작았다(Fig. 4). 성장호르몬 사용에 따른 체질량지수의 변화는 첫 1년간에는 관찰되지 않았다.

#### 5. 최종 성인 키에 영향을 미치는 인자

현재 성장이 멈춘 환자는 총 16명이며 이들의 최종 성인 키의 표준편차점수는  $0.25\pm 1.21$ 이었다. 최종 성인 키에 영향을 미치는 인자로 발병 나이, 성별, 부모의 키, 과거 성장호르몬 사용 유무(성장호르몬 투여 기간, 용량, 치료 시작 나이, 치료 시작 시의 골연령), 발병 시 역연령과 골연령과의 차이, 방사선치료 유무, 다른 호르몬 결핍 유무를 분석하였으나 이들 모두에서 최종 성인 키와는 유의한 상관 관계가 없었다.

### 고 찰

두개인두종은 1857년 Zenker 등<sup>7)</sup>에 의해 처음 기술된 후 1932년 Cushing<sup>8)</sup>에 의해 craniopharyngioma로 명명되었다. 평균 발생 연령은 대략 8.8세이며 남녀 차이는 없는 것으로 알려져 있다<sup>9)</sup>. 본 연구에서도 평균 발생 연령이 7.6세였으며 남녀의 비는 1.32:1이었다.

두개인두종 환자에서는 다른 뇌종양 환자와 마찬가지로 두통, 구토 등의 뇌압 상승 증상이 많이 나타나나, 여타 다른 뇌종양 환자와는 달리 발생 위치가 시상하부와 뇌하수체 및 시신경 교차 부위이기 때문에 시력 장애와 함께 요붕증 등 뇌하수체 기능 저하증이 흔히 생긴다. 본 연구에서도 두통 및 구토가 50% 이상의 환자에서 관찰되었으며, 시력 장애가 68%, 다음 및 다뇨, 혹은 성장 장애가 각각 32, 14%의 환자에서 확인되었다. 이상에서 보듯이 환자가 병원을 찾는 이유 중에서 성장 장애, 요붕증 및 사춘기 지연 등의 내분비 이상은 환자의 30% 정도에서 관찰되며, 대부분의 환자는 뇌압의 상승이나 시력 장애로 병원을 찾

게 되며, 이는 다른 연구자들의 결과와 비슷하다<sup>10, 11)</sup>. 또한 본 예들에서 요붕증이 있었던 환자들도 14명이었으며 진단 시 신장이 -1 S.D.S. 이하인 경우가 48%이었으나 이들의 저신장이 두 개인두종으로 인한 뇌하수체 기능저하증으로 인하여 초래된 것인지 또는 유전적 혹은 체질적으로 저신장이 존재한 것인지에 대하여는 가족들의 신장 및 과거력 등의 정보와 진단되기 전의 성장 형태를 알 수 없으므로 결론을 내릴 수는 없다. 이러한 소견에 비추어 볼 때 중추신경계의 증상들이 처음부터 나타나지 않고 성장 장애 및 요붕증 등의 내분비 증상이 먼저 올 수 있을 가능성은 충분히 있기 때문에 자세한 성장 속도의 기록 및 환자들에 대한 세밀한 관찰 등을 통하여 이들의 진단을 조기에 내릴 수 있으리라 생각된다.

두개인두종 환자의 뇌하수체 기능부전에 대한 평가는 1971년 Bartlett<sup>12)</sup>에 의해 처음 이루어졌지만 그것은 임상적인 자료에 의존한 것이었고 진단적 검사를 수행한 것은 아니었다. 1976년에는 Jenkins 등<sup>13)</sup>이 방사선 치료 후의 내분비학적 변화에 대하여, 그리고 1982년에는 Lyen과 Grant<sup>14)</sup>가 수술 후의 내분비학적 변화에 대하여 발표하였으며 이후 수술 전후의 시상하부-뇌하수체 기능부전에 대한 많은 연구가 이루어졌다.

많은 호르몬결핍증이 수술 전에 발생할 수 있는데 가장 흔한 것은 성장 호르몬과 성선자극 호르몬이며 연구자에 따라 비율은 다양하지만 각각 65-75%, 40-50% 정도에서 관찰된다<sup>11, 15-18)</sup>. 부신피질자극 호르몬 및 갑상선자극 호르몬 결핍은 25-40% 정도의 환자에서 관찰되며 특히 이 두 가지 호르몬 결핍증은 무증상적일 수 있으므로 수술 전 검사가 반드시 필요하다. 적극적인 수술 혹은 방사선 치료 후에는 많은 환자에서 시상하부-뇌하수체 기능부전이 오는데 성장호르몬 결핍증은 거의 모든 환자에서 발생하고 다른 전뇌하수체 호르몬결핍증 및 항이뇨 호르몬 결핍증도 발생하며 간혹 성조숙증이 야기되기도 한다<sup>19)</sup>. 기존의 연구에 따르면 성장 호르몬 결핍증은 85-100%, 성선자극 호르몬 결핍증은 70-85%, 부신피질호르몬 결핍증은 75-90%, 갑상선호르몬 결핍증은 75-90%, 항이뇨 호르몬 결핍증은 65-80% 정도에서 온다고 보고되고 있다. 본 연구에서 수술 전에는 환자의 상태가 불안정하여 모든 환자에서 복합 전뇌하수체 호르몬 자극검사가 실시되지 못하여 정확한 평가가 이루어지지 못하는 못하였지만 44명의 환자 중 갑상선 기능부전이 2명, 부신피질 호르몬 결핍증이 2명, 요붕증이 3명에서 있었고 수술 후에는 성장 호르몬결핍증은 전원에서, 갑상선 호르몬결핍증은 88%, 부신피질 호르몬결핍증은 88%에서 관찰되었다. 또한 수술 후 41명에서 요붕증이 있었으나 그 중 7명은 항이뇨 호르몬으로 치료하던 중에 자연적으로 호전되었는데, 회복기간은 평균 7.7개월이었다. 따라서 두개인두종 수술 후 요붕증으로 항이뇨 호르몬을 사용하더라도 지속적으로 추적 관찰하여 과다한 치료를 방지하는 것이 중요한 것이다. 이러한 중앙 치료 후 항이뇨 호르몬 결핍의 호전은 항이뇨 호르몬의 신경전달 경로 중 상부, 즉 터어키안 상부에 손상이 되었기 때문에 항이뇨 호르몬의 분비 이상이 시간이 경과

함에 따라 회복이 되었다고 볼 수 있다.

대부분의 두개인두종 환자에서 수술 후 성장호르몬 결핍증이 야기되지만 보고자에 따라서 7-63%의 환자들은 수술 후 수개월에서 수년간 정상 또는 정상 이상의 성장속도를 보이게 된다<sup>20)</sup>. 이와 같은 성장호르몬이 없는 성장(growth without growth hormone) 현상은 시상하부-뇌하수체 부위의 수술을 받은 환자에서 40여년 이전부터 관찰되었지만<sup>21)</sup> 정확한 기전은 알려져 있지 않은 채 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째, RIA나 ELISA 등의 검사로 측정되지 않는 성장호르몬이나 성장호르몬 유사물질이 존재한다는 가설이 있었지만 정설로 받아들여지고 있지는 않다<sup>22, 23)</sup>.

두번째로는 대부분의 두개인두종 환자들이 수술 후 성장호르몬이 부족함에도 불구하고 다른 성장호르몬 결핍 환자에서와는 달리 정상적인 혈청 IGF-I치를 보이는 경우가 많다<sup>17)</sup>는 것에 근거하여 인슐린과 프로락틴의 역할을 강조한 보고들이 있다. 즉 인슐린은 IGF-I과 구조적으로 유사하여 직접 IGF-I 수용체에 작용할 수 있고 또한 간에서 IGF-I의 생성을 촉진시킨다<sup>24)</sup>. 또한 인슐린의 증가로 인해 IGF-BP-1을 감소시키고 그 결과 free IGF-1의 농도가 증가되어 정상 성장을 일으킬 수 있는 것으로 생각되고 있다<sup>20)</sup>. 한편 성장호르몬과 구조적으로 유사한 프로락틴이 혈중에 고농도로 존재함으로써 성장호르몬 수용체와 결합하여 혈중 IGF-I의 농도를 증가시킨다고 알려져 있다<sup>15, 24)</sup>. 그러나 이와 같은 가설은 정상적 성장을 보이는 모든 환자에서 혈중 IGF-I이 높거나 고인슐린혈증이나 고프로락틴혈증을 보이지 않는다는 점에서 한계가 있다. 따라서 성장호르몬 결핍이 있는 두개인두종 환자들이 수술 후 정상 성장 속도를 보이는 이유에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되며 이러한 원인 규명이 이루어질 경우 환자의 성장에 대한 예측을 할 수 있고 따라서 성장호르몬의 투여 시기를 결정하는 데도 도움이 될 수 있으리라 생각된다. 본 연구에서는 IGF-I의 농도와 인슐린 농도에 대하여 조사하지 못하였으나 수술 후 시행한 검사 상 모든 환자들에서 성장호르몬 결핍이 있었으며 39%에 해당하는 21명은 성장호르몬을 투여하지 않은 상태에서도 수술 후 1년간 정상 성장속도를 보였고 그 중 11명은 2년간, 8명은 3년간 지속적으로 정상 성장속도를 보였다.

세번째로는 수술 및 중앙 자체에 의한 시상하부의 손상과 연관된 수술 후의 비만이 성장을 촉진시키는 것으로 생각되고 있다<sup>17)</sup>. 시상하부의 손상에 의한 비만은 첫째, 시상하부의 내복측핵(ventromedial nucleus)의 손상으로 자율신경계의 손상이 일어나 부교감신경계의 항진과 교감신경계의 저하와 함께 고인슐린혈증이 나타나는 것과<sup>25)</sup>, 둘째 측뇌실핵(paraventricular nucleus)의 손상으로 직접적으로 과식과 비만이 일어나는 것으로 설명하고 있다. 그러나 본 연구에서는 수술 후 첫 1년 동안 성장호르몬을 사용하지 않는 경우에는 첫 1년간의 성장속도가 수술 당시의 체질량지수나 첫 1년 동안의 체질량지수 변화와 상관관계를 보이지 않아 단순한 비만이나 체질량지수의 변화가 성장

속도에 결정적인 영향을 미치는 것은 아닌 것으로 추정된다.

두개인두종 수술 후에 갑상선호르몬, 스테로이드호르몬, 항이뇨 호르몬, 성선 호르몬 을 투여하는데는 이의가 없지만 성장호르몬을 투여하는 문제는 아직도 조심스럽다. 성장 호르몬 치료로 인한 종양의 재발 가능성에 대한 우려도 있었으나 성장 호르몬 치료를 받기 전에 중추 신경계 종양으로 치료를 받았던 환자들을 대상으로 한 미국<sup>26)</sup>과 영국<sup>27)</sup>의 대규모 연구 결과 위험성이 증가하지 않는 것으로 보고되었다. 본 연구에서는 44명의 환자 중 41명이 성장 호르몬 치료를 받았으므로 성장 호르몬 치료 자체에 의한 재발 가능성 유무를 판단하기는 어렵다. 그러나 수술 후 성장 호르몬을 투여하기 시작하는 시점과 호르몬의 용량, 누적 투여 기간 등을 결합함에 있어서 종양 재발 가능성을 고려하여야 할 것이며 특히 수술 후 정상적 성장을 보이는 환자들에 있어서는 더욱 그러할 것이다.

두개인두종 환자의 최종 성인키에 대해서는 아직까지 몇몇 보고가 있을 뿐이며 Devile 등<sup>28)</sup>은 남아가 여아에 비하여 성적이 좋았다고 보고하였다. 일반적으로 성장 호르몬 치료에 대한 효과는 표적 신장이 클수록<sup>29)</sup>, 치료 시작 연령이 어릴수록<sup>30)</sup>, 용량이 많을수록, 치료 기간이 길수록 큰 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 발병 나이, 성별, 부모의 키, 과거 성장호르몬 사용 유무(성장호르몬 투여 기간, 용량, 치료 시작 나이, 치료 시작 시의 골연령), 발병 시 역연령과 골연령과의 차이, 방사선치료 유무, 다른 호르몬 결핍 유무 등이 최종 성인 키에 미치는 영향을 분석하였으나 유의한 상관 관계는 찾지 못하였다. 그러나 더 많은 수의 환자들을 대상으로 하여 분석한다면 외국에서 보고한 것과 유사한 결과가 나올 수 있다는 사실을 배제할 수는 없다.

결론적으로 소아기에 두개인두종으로 진단 받고 수술 혹은 방사선 치료 및 호르몬 보충요법을 받는 환자들의 사망률은 수술 및 방사선 치료의 발달로 현저히 감소하는 추세이며 그에 따라 이들 환자에 있어서 수술 전후로 올 수 있는 내분비학적 기능 이상에 대한 정확한 평가와 적절한 치료가 삶의 질 향상에 필수 불가결하다고 할 수 있다. 또한 많은 환자들이 성인 연령에 도달하게 되므로 이차 성징 발현의 지연이나 불임 등에 관한 연구와 함께, 이들이 최종 성인 키에 도달한 이후의 성장 호르몬 투여에 관한 연구 또한 필요할 것이다.

## 요 약

**목적 :** 두개인두종은 종양의 위치로 인해 다양한 내분비적 증상을 일으키는 중요한 소아기의 뇌종양이다. 이들 환자들의 진단 시 임상 양상과 수술 전후의 내분비 기능의 이상, 성장 양상 및 성장 호르몬 치료의 효과 등을 알아보려고 하였다.

**방법 :** 1984년 10월부터 2002년 5월까지 서울대학교병원에서 수술 받고 두개인두종으로 진단 받은 소아 환자 44명을 대상으로 후향적으로 임상 소견과 검사 소견을 분석하였다.

## 결 과 :

1) 남아가 25명, 여아가 19명이었으며 진단 시 평균연령은 7.6±3.4세였다.

2) 진단 시 두통이 75%, 시력 장애가 68%, 구토가 52%, 다 음 및 다뇨가 32%, 성장 장애가 14%의 환자에서 관찰되었다.

3) 수술 전 갑상선기능저하증이 2명, 부신피질 호르몬결핍증이 2명, 요붕증이 3명에서 관찰되었다.

4) 수술 후 성장 호르몬결핍증은 44명 모두에서, 요붕증은 93%, 갑상선 호르몬결핍증은 88%, 부신피질 호르몬 결핍증은 88%의 환자에서 나타났다.

5) 수술 후 성장호르몬을 투여하지 않은 상태에서도 21명(39%)은 1년간 성장속도가 2 cm/yr 이상이었으며, 이 중 11명은 2년간, 8명은 3년간 지속적으로 정상 성장속도를 보였다.

6) 수술 후 첫 2년간 성장 호르몬을 사용하지 않았던 19명에서 신장 표준편차점수는 수술 당시에 비하여 수술 1년 후와 2년 후에 감소하였으나 통계학적 의미는 없었다. 반면 수술 1년 후와 2년 후의 체질량지수는 수술 당시에 비하여 유의하게 증가되었다.

7) 정상 성장군의 수술 후 첫째의 성장속도는 8.00±2.71 cm/yr, 2년째는 6.76±2.49 cm/yr이었으며 성장지연군에서는 첫째의 성장속도가 1.79±1.10 cm/yr, 2년째는 2.29±1.33 cm/yr이었다. 정상 성장군의 수술 당시의 신장 표준편차는 성장지연군에 비하여 유의하게 작았다.

8) 수술 후 성장 호르몬을 투여한 환자는 41명이었으며 수술 후 성장호르몬 투여 시점까지의 기간은 평균 1.8년이었다. 성장 호르몬을 2년 이상 투여한 29명의 환자의 신장 표준편차점수는 투여 전에 비하여 투여 후 1년 및 2년에 유의하게 증가하였으며 체질량지수는 투여 후 2년경에는 투여 후 1년에 비하여 유의한 증가가 관찰되었다.

9) 성장호르몬 사용 후 첫 1년간의 성장속도는 성장호르몬 치료 전 역연령이 어릴수록, 골연령이 어릴수록, 성장호르몬 치료 전 해의 성장속도가 클수록 컸다.

10) 현재 성장이 멈춘 환자는 총 16명이며 이들의 최종 성인 키의 표준편차점수는 0.25±1.21이었다.

**결론 :** 소아기에 두개인두종으로 진단 받은 환자들의 사망률은 수술 및 방사선 치료의 발달로 현저히 감소하는 추세이므로 수술 전후로 올 수 있는 내분비학적 기능 이상에 대한 정확한 평가와 적절한 치료가 삶의 질 향상에 필수 불가결하다고 할 수 있다. 또한 수술 후 많은 환자들은 성장 속도가 저하되고 체질량지수가 증가하지만 일정 기간동안 정상 성장속도를 보이는 환자군도 있으므로 적절한 성장 호르몬의 보충 요법과 함께, 이들이 최종 성인 키에 도달한 이후의 성장 호르몬 투여에 관한 연구 또한 필요하리라고 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Duffner PK, Cohen ME, Myers MH, Heise HW. Survival of children with brain tumors: SEER Program, 1973-1980. *Neurology* 1986;36:597-601.
- 2) Matson DD. *Neurosurgery of infancy and childhood*. Springfield: Thomas, 1969:544-74.
- 3) Wisoff JH. Surgical management of recurrent craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 1994;21(1 Suppl):108S-113S.
- 4) Hogeveen M, Noordam C, Otten B, Wit JM, Massa G. Growth before and during growth hormone treatment in children operated for craniopharyngioma. *Horm Res* 1997;48:258-62.
- 5) Greulich WW, Pyle IS. *Radiographic atlas of skeletal maturation of the hand and wrist*, 2nd ed. Stanford. California: Stanford University Press, 1959.
- 6) 대한소아내분비학회. *소아내분비학*. 서울: 대한소아내분비학회, 1996:30-2.
- 7) Zenker FA. Enorm Cystbuilding im Gehirn, vom Hiramhang ausgehend. *Arch Patho Anat Physiol Koim Med* 1857;2:454-66.
- 8) Cushing H. *Intracranial tumors: Notes upon a series of two thousands verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto*. Springfield: Charles C Thomas, 1932:93-8.
- 9) Sanford RA. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 1994;21(1 Suppl):39S-43S.
- 10) Curtis J, Daneman D, Hoffman HJ, Ehrlich RM. The endocrine outcome after surgical removal of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 1994;21(1 Suppl):24S-27S.
- 11) Paja M, Lucas T, Garcia-Uria J, Salame F, Barcelo B, Estrada J. Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1995;42:467-73.
- 12) Bartlett JR. Craniopharyngiomas—a summary of 85 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:37-41.
- 13) Jenkins JS, Gilbert CJ, Ang V. Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:394-9.
- 14) Lyen KR, Grant DB. Endocrine function, morbidity, and mortality after surgery for craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 1982;57:837-41.
- 15) DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 1996;75:108-14.
- 16) Sklar CA. Craniopharyngioma: Endocrine sequelae of treatment. *Pediatr Neurosurg* 1994;21(1 Suppl):120S-123S.
- 17) Stahnke N, Grubel G, Lagenstein I, Willig RP. Long-term follow-up of children with craniopharyngioma. *Eur J Pediatr* 1984;142:179-85.
- 18) Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, Grmbach MM. Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect of treatment in 42 patients. *J Pediatr* 1980;97:728-35.
- 19) Zachmann M, Illig R. Precocious puberty after surgery for craniopharyngioma. *J Pediatr* 1979;95:86-8.
- 20) Tiulpakov AN, Mazerkina NA, Brook CG, Hindmarsh PC, Peterkova VA, Gorelyshev SK. Growth in children with craniopharyngioma following surgery. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1998;49:733-8.
- 21) Matson DD. Craniopharyngioma. *Clin Neurosurg* 1964;10:116-29.
- 22) Geffner ME, Lippe BM, Bersch N, Van Herle A, Kaplan SA, Elders MJ, et al. Growth without growth hormone: evidence for a potent circulating human growth factor. *Lancet* 1986;1:343-7.
- 23) Wit JM, Schuitema-Dijkstra A, van Buul-Offers S, Opmeer F, Van den Brande JL. Excessive growth in a child with craniopharyngioma and growth hormone deficiency. *Eur J Pediatr* 1988;147:658-61.
- 24) Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA, Roth J. Specificity spillover at the hormone receptor—exploring its role in human disease. *N Engl J Med* 1989;320:640-5.
- 25) Blethen SL, Weldon VV. Outcome in children with normal growth following removal of a craniopharyngioma. *Am J Med Sci* 1986;292:21-4.
- 26) Ogilvy-Stuart AL, Ryder WD, Gattamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumour recurrence. *BMJ* 1992;304:1601-5.
- 27) Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, Ryder WD, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4444-9.
- 28) Devile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 1996;75:108-14.
- 29) Smith PJ, Hindmarsh PC, Brook CGD. Contribution of dose and frequency of administration to the therapeutic effect of growth hormone. *Arch Dis Child* 1988;63:491-4.
- 30) De Luca F, Maghnie M, Arrigo T, Lombardo F, Messina MF, Bernasconi S. Final height outcome of growth hormone-deficient patients treated since less than five years of age. *Acta Paediatr* 1996;85:1167-71.