



Case Report

나비굴경유 수술을 통해 완치된 뇌하수체 거대선종에 동반된 쿠싱병 1예

이상아¹, 문재철^{2,✉}

¹제주대학교 의학전문대학원 내분비내과학교실, ²제주한라병원 내분비내과

Treatment of Cushing's disease with macroadenoma through transsphenoidal surgery by Sang Ah Lee¹, Jae Cheol Moon² (¹Department of Endocrinology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Republic of Korea; ²Department of Endocrinology, Cheju Halla General Hospital, Jeju, Republic of Korea)

Abstract Cushing's disease (CD) is a rare illness characterized by chronic hypercortisolism secondary to the overproduction of adrenocorticotrophic hormone by a pituitary adenoma, which is associated with a high risk of developing serious complications, such as diabetes mellitus, cardiovascular disease, and emotional disorders. Endoscopic transsphenoidal surgery is performed for the treatment of CD, and was initially preferred over other types of treatments. However, the recurrence after pituitary surgery for CD is a common problem after an initial successful surgery. In microadenomas, the remission rates were higher than those of macroadenoma. This patient had a giant tumor that was greater than 4 cm in length on sella magnetic resonance imaging, and panhypopituitarism was detected using a combined pituitary stimulation test. After transsphenoidal surgery, the patient required temporary hormone replacement for a short period of time. After 1 year, he showed a normal cortisol response on the overnight dexamethasone suppression test and low morning cortisol levels. Therefore, we indicated that the patient was cured of giant macroadenoma with panhypopituitarism before surgery, and thus, reported this case.

Key words: Cushing disease, Theasinensin A, Adenoma, Pituitary

서 론

쿠싱증후군은 코르티솔이 만성적으로 증가된 질환으로 과도한 코르티솔 분비는 혈당과 혈압을 올리고, 쉽게 멍이 들고 피부가 얇아지며 자색선조, 다모증, 사지의 가늘어짐, 안면홍조, 골다공증 등을 유발한다.¹⁾ 부신피질호르몬제 사용에 의해서 발생하는 약물 유발성 쿠싱증후군이 가장 흔하다.²⁾ 내분비적 요인으로는 크게 3가

지가 있으며 부신피질자극호르몬이 과다하게 분비되어서 나타나는 경우, 뇌하수체 외의 종양으로 인한 이소성 호르몬 분비에 의한 경우, 부신 자체에서의 호르몬 과잉생성에 의한 경우가 있다. 이 세 가지 원인 중 부신피질자극호르몬이 뇌하수체 종양에서 과도하게 분비되어 나타나는 질환을 쿠싱병이라 칭한다.¹⁾ 약물 유발 외에 자연적으로 발생하는 쿠싱증후군의 케이스는 연 100만 명당 0.7-2.4명으로 드문 질환이며,³⁾ 쿠싱병은 대부분 6 mm 이내의 뇌하수체 미세종양으로 발생하며 1 cm 이상의 뇌하수체 거대종양은 6% 정도에서만 나타난다고 알려져 있다.²⁾ 쿠싱병은 위에서 설명한 독특한 임상양상 때문에 비교적 조기진단이 가능하여 이 때문에 발견 당시 대부분 미세종양이다. 그러나 일부에서는 증상이 없

Received: April 1, 2020; Revised: November 2, 2020; Accepted: November 2, 2020

✉ Correspondence to : Jae Cheol Moon

Department of Endocrinology, Cheju Halla General Hospital, 65 Doryeong-ro, Jeju 63127, Republic of Korea

Tel: 82-64-740-5023

E-mail: 0isitteru0@gmail.com

는 경우도 있으며, 시야 장애나 두통 등이 없이 거대\선종으로 나타나기도 한다. 쿠싱병의 일차 치료는 경접형동접근을 통한 수술(trans-sphenoidal approach surgery)이다.¹⁾ 미세선종인 경우는 수술 후 관해율이 80-90%, 1 cm 이상의 거대종양인 경우는 67%, 2 cm 이상은 경험이 많은 신경외과 의사가 수술을 해도 완치율이 12% 정도로 떨어진다.⁴⁾ 특히나 수술 중 뇌하수체 전절제술을 하는 경우는 종양절제술보다 관해율은 높지만 수술 후 범뇌하수체 기능저하증이 발생하기 때문에 환자의 삶의 질이 떨어지기도 한다. 따라서 거대종양 형태로 발견된 쿠싱병인 경우 수술 후 범뇌하수체 기능저하증 없는 완치가 더욱 어려울 수밖에 없다. 본 증례에서는 시야 장애로 내원하여서 거대 뇌하수체 종양이 발견되었고, 쿠싱병으로 진단된 뒤 수술로 범뇌하수체 기능저하증 없이 완치된 증례를 소개하고자 한다.

증 례

40세 남자가 1일 전부터 양쪽 외측 시야 장애 증상으로 응급실에 내원하였다. 이와 함께 수개월 전부터 지속적인 두통을 같이 호

소하고 있었다. 응급실에서 촬영한 두개내 전산화단층촬영에서 2.2×1.9×4.0 cm의 뇌하수체 종양이 발견되었다. 과거력에 특이질 환은 없었고 가족력에도 특이사항은 없었다. 신체검사에서 혈압은 133/86 mmHg, 심박수 73회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 섭씨 36.6도였다. 신체검사에서 보름달얼굴이나 안면홍조, 얇은 피부는 관찰되지 않았다. 그 외 혈액검사에서는 백혈구 14,200/μL, 호중구 72.8%를 보였으며 헤모글로빈은 15.8 g/dL였고, 전해질 이상은 보이지 않았다. 뇌하수체 종양으로 인해 기저 뇌하수체호르몬검사를 진행하였다. 갑상선자극호르몬 0.6 μIU/mL, T3 0.46 ng/mL, free T4 0.9 ng/dL, 부신결절자극호르몬 184.5 pg/mL, 코르티솔 16.41 μg/dL, 테스토스테론 0.34 pg/mL, 난포자극호르몬 2.46 mIU/mL, 황체형성호르몬 0.7 mIU/mL, 성장호르몬 0.16 ng/mL, insulin-like growth factor (IGF)-1 129.43 ng/mL, 프로락틴 40.21 ng/mL로 측정되었다. 테스토스테론 수치가 저하되었으나 난포자극호르몬이 자극되지 않는 소견으로 뇌하수체호르몬의 이상을 시사하고 있는 상태였으며 시야 결손의 증상은 호소하고 있었기 때문에 추가적인 진단검사로 복합뇌하수체자극검사(combined pituitary challenge test) 및 뇌하수체 자기공명영

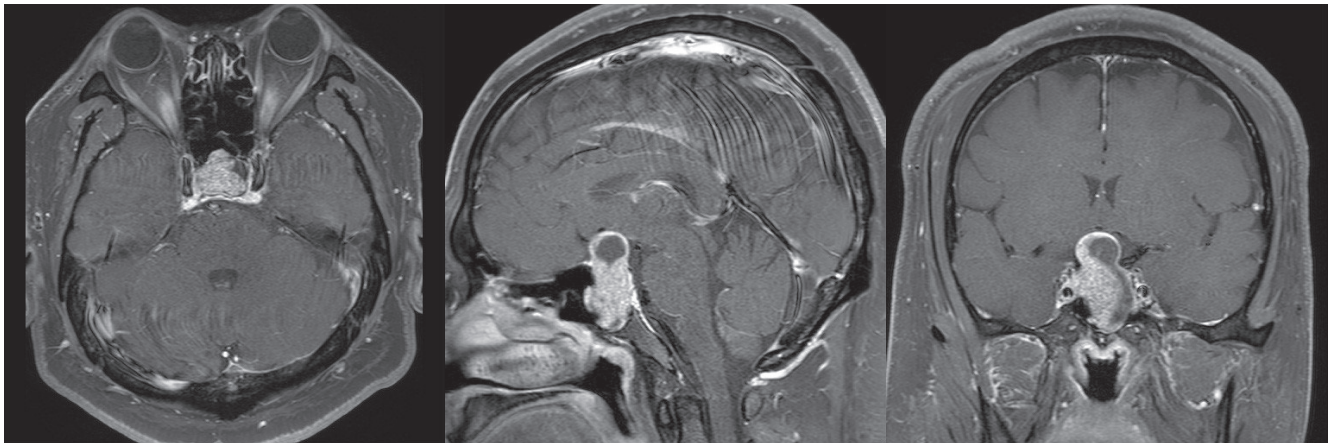


Figure 1. Bilobed vivid enhanced mass with internal cystic changes in sellar and suprasellar spaces, about 2.2×1.9×4.0 cm, and upward displacement of optic chiasm on sella magnetic resonance imaging.

Table 1. Results of combined pituitary stimulation test

	0 minute	15 minutes	30 minutes	60 minutes	90 minutes	120 minutes
Glucose (mg/dL)	111	87	42	71	86	91
GH (ng/mL)	0.06		0.30	0.26	0.11	0.03
FSH (mIU/mL)	3.36		4.87	5.22	5.29	5.39
LH (mIU/mL)	1.56	3.18	5.73	5.82		4.72
Prolactin (ng/mL)	41.08	68.69	72.03	44.34		42.88
TSH (uU/mL)	1.39	4.07	4.98	3.90		3.02

GH: growth hormone, FSH: follicle-stimulating hormone, LH: luteinizing hormone, TSH: thyroid stimulating hormone.

상을 진행하기로 하였다. 그리고 부신결절자극호르몬 상승으로 쿠싱병도 의심되는 상황이었기 때문에 하룻밤 1 mg 텍사메타손 억제검사(overnight dexamethasone suppression test)와 24시간 소변 유리코르티솔검사를 진행하고, 확진을 위한 저용량 텍사메타손 억제검사(low dose dexamethasone suppression test) 및 뇌하수체 병변과 이소성 병변의 감별을 위한 아래바위 정맥동굴 검사(inferior petrosal sinus sampling, IPSS)까지도 고려하였다. 하룻밤 1 mg 텍사메타손 억제검사결과 혈청 코르티솔이 7.05 µg/dL가 측정되어서 쿠싱증후군 가능성이 높을 것으로 판단되었다. 뇌하수체 자기공명영상(Fig. 1)에서는 두개내 전산화단층촬영에서 보였던 바와 마찬가지로 거대 뇌하수체 종양 소견이 확인되었다. 복합뇌하수체자극검사(Table 1)결과에서 성장호르몬, 갑상선자극호르몬, 황체형성호르몬과 난포자극호르몬이 충분히 증가하지 않는 양상을 보여서 뇌하수체 종양으로 인해 코르티솔을 제외한 다른 뇌하수체호르몬이 저하된 범뇌하수체기능저하를 확인할 수 있었다. 그리고 시야검사에서 양쪽반맹(bilateral hemianopsia) 소견을 보였다.

쿠싱병이 의심되는 상황을 진단하기 위해 저용량 텍사메타손 억제검사를 진행하였으며(Table 2) 기저 코르티솔이 15.6 µg/dL로 측정되었으며 억제검사 후 코르티솔 23.28 µg/dL로 진단 기준인 1.8 µg/dL 미만으로 전혀 억제되지 않는 양상을 보여서 증가된 부신결절자극호르몬 상승을 고려하였을 때 쿠싱증후군의 원인 중 쿠싱병으로 진단할 수 있었다. 추가적으로 쿠싱병과 이소성 쿠싱증후군의 감별을 위해서 아래바위정맥동굴검사(IPSS)까지 진행 계획하였으나 환자 시야 결손과 두통으로 빠른 수술을 위하여 추가적인 검사는 진행하지 못하고 수술을 진행하였다.

수술을 위해 수술 전 갑상선호르몬 75 mcg 투여를 시작하였다. 수술은 경접형동접근법을 통해 뇌하수체 종양절제술로 시행하였다. 수술 후 기저뇌하수체 호르몬검사에서는 갑상선자극호르몬 0.35 µIU/mL, T3 0.40 ng/mL, free T4 1.80 ng/dL, 부신결절자극호르몬 10.04 pg/mL, 코티솔 4.79 µg/dL, 테스토스테론 0.10 pg/mL, 난포자극호르몬 2.28 mIU/mL, 황체형성호르몬 0.81 mIU/mL, 성장호르몬 0.18 ng/mL, IGF-1 150.43 ng/mL,

프로락틴 20.33 ng/mL로 측정되었다. 부신결절자극호르몬 수치가 정상까지 호전되는 소견을 보였고, 갑상선호르몬은 이미 보충을 하고 있었으므로 정상으로 유지되는 상태였다. 그리고 부족한 성장호르몬과 성호르몬에 대해서도 보충을 계획하였다. 수술 진행 후 4주 뒤 thyroid function test에서 free T4 상승과 환자 하이드로코티손 중단 후 증상은 없었고, 테스토스테론 수치 상승 및 luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone은 회복되어 환자 모든 약제를 중단하고 살펴보았다. 수술 후 6개월 된 시점에 하룻밤 텍사메타손 억제검사를 다시 진행하였으며 검사결과 부신결절자극호르몬 2.44 pg/mL, 코르티솔 0.01 µg/dL를 보여서 쿠싱병이 완치된 것으로 판단할 수 있었고, 다른 호르몬 투여 없이 정상 뇌하수체호르몬 수치를 보이고 있어서 우려하였던 범뇌하수체기능저하증은 없었다. 1년 뒤 다시 하룻밤 텍사메타손 억제검사를 반복하였고, 검사결과 부신결절자극호르몬 0.44 pg/mL, 코르티솔 0.01 µg/dL로 이전보다 부신결절자극호르몬 수치가 더 감소하여 완치되었음을 다시 한번 확인할 수 있었다. 그리고 추가 magnetic resonance imaging에서도 잔존 종양은 관찰되지 않았다.

고 찰

쿠싱증후군은 임상에서 종종 볼 수 있는 질환이며 외인성 쿠싱증후군이 압도적으로 많다. 내인성 쿠싱증후군 중 쿠싱병이 차지하는 비중이 70% 정도로 가장 많고, 대부분은 뇌하수체 미세종양이라고 알려져 있다.⁵⁾ 이 환자는 쿠싱증후군으로 보이는 전형적인 증상이 보이지 않았으며 이 때문에 진단이 늦어 시야 장애와 두통으로 거대 뇌하수체 종양으로 먼저 진단 후 추가검사에서 쿠싱병으로 진단되었다. 최근에는 부신결절자극호르몬 수치에 따라 부신결절자극호르몬 의존성과 비의존성을 우선적으로 분류하여서 감별에 도움이 될 수 있게 되어 고용량 텍사메타손 억제검사의 중요성이 낮아지게 되었다.⁶⁾ 이 환자도 저용량 텍사메타손 억제검사와 하룻밤 텍사메타손 억제검사, 부신결절자극호르몬검사만으로 쿠싱병을 진단할 수 있었다.

쿠싱병은 미세종양으로 대부분 발견되기 때문에 수술 이후 완치율이 높아서 실제 수술이 첫 치료로 되어 있다. 하지만 이 환자는 증상이 뚜렷하지 않다 보니 진단 시기가 늦어져 거대종양으로 발견되었고, 실제 이 환자처럼 크기가 4 cm를 넘는 경우는 완치율은 10% 미만이며, 특히 주변부 침범을 동반하다 보니 수술 후 완치되는 경우는 매우 드물다.⁵⁾ 이 환자는 수술 전 종양 크기가 매우 커 완치 가능성이 매우 낮고, 종양 제거술을 목표로 하지만 전체 뇌하

Table 2. Result of low dose dexamethasone suppression test

	Baseline	Low-dose DST
ACTH (pg/mL)	198.2	
Cortisol (µg/dL)	15.6	23.2

DST: dexamethasone suppression test, ACTH: adrenocorticotropic hormone.

수체 기능이 떨어지는 범뇌하수체기능저하증을 피할 수 없을 것으로 추정하였다. 기존 논문들에서 수술 후 2-3일쯤 코르티솔검사에서 2 µg/dL 미만으로 나오면 관해라고 진단될 수 있다고 되어 있다.⁷⁾ 또한 이 경우 재발률은 3.1-4% 정도 된다고 보고되었다. 만약 2 µg/dL가 넘으면 재발률은 1.5배가 된다고 알려져 있다. 또 다른 연구는 5 µg/dL 미만이면 관해라고 판단할 수 있다고 되어 있다. 이 환자는 수술 후 2일째 4.79 µg/dL로 나와서 2 µg/dL를 cut-off로 잡는다면 관해되지 않았고, 5 µg/dL를 cut-off로 잡는다면 관해되었다고 판단할 수 있다.⁸⁾ 결국 이 환자의 경우 재발 가능성은 있다고 판단하였고, 수술 후 1년째 하룻밤 텍사메타손 억제검사에서 코르티솔은 1.8 µg/dL 아래로 충분히 억제됨으로써 현재까지 관해 상태를 유지하고 있으며, 부신결절자극호르몬도 수술 후 검사 수치보다 저하됨으로써 완치 가능성이 높다고 판단할 수 있겠다.

거대 뇌하수체 선종인 경우는 주로 증상이 서서히 발생하는 말단 비대증이나 비기능성 뇌하수체 선종에서 많이 발견된다. 증상이 특징적인 유즙분비호르몬 분비 종양이나 쿠싱병 등은 거대 뇌하수체 선종으로 진단되는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 따라서 거대 뇌하수체 선종의 대부분은 비기능성이 차지하고 이들을 수술하였을 때 범뇌하수체기능저하증을 보이는 경우는 70% 전후를 보인다. 대부분 수술 전 뇌하수체 기능이 떨어져 있고, 수술 후에도 회복되지 않는 경우가 90% 이상이 되기 때문이다.⁹⁾ 이 환자 역시 수술 전 범뇌하수체기능저하증을 보였었기 때문에 수술 후에도 그대로 기능저하가 남아 있을 것으로 생각하였지만 환자는 수술 후 1달 뒤부터 남성호르몬, 갑상선호르몬, 하이드로코르티손을 모두 끊고 정상적인 수치를 나타냄으로써 수술 후 뇌하수체 기능이 모두 돌아왔다고 판단할 수 있었다. 결론적으로 거대선종으로 발견된 쿠싱병이 수술 후 관해 상태를 유지하면서 정상 뇌하수체 기능을 지닐 확률은 매우 낮으나, 이 환자는 수술 후 1년째 쿠싱병이

관해 상태가 유지되며, 다른 호르몬 치료 없이 정상 뇌하수체 기능을 보이고 있어서 이는 매우 드문 경우로 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:607-23.
2. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-17.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-40.
4. Blevins LS Jr, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:63-7.
5. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:43-56.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2807-31.
7. Hinojosa-Amaya JM, Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. Hypercortisolemia recurrence in Cushing's disease; a diagnostic challenge. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:740.
8. Ayala A, Manzano AJ. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neurooncol* 2014;119:235-42.
9. Strange F, Remonda L, Schütz P, Fandino J, Berkmann S. 10 years' experience of using low-field intraoperative MRI in transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: results of the Swiss Pituitary Registry (SwissPit). *World Neurosurg* 2020;136:e284-93.