

# 시상하부-뇌하수체 질환에 있어서 뇌하수체의 TSH 분비능에 관한 연구

연세대학교 의과대학 방사선과학교실

김 선 용 · 최 규 옥 · 박 창 윤

연세대학교 의과대학 내과학교실

허 갑 범

연세대학교 의과대학 약리학교실

유 경 자

= Abstract =

## Functional Evaluation of TSH Secretary Reserve Capacity in Hypothalamopituitary Disorders

Sun Yong Kim, M.D., Kyoo Ok Choi, M.D. and Chang Yun Park, M.D.

*Department of Radiology & Nuclear Medicine, College of Medicine, Yonsei University*

Kab Bum Huh, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University*

Kyung Ja Ryu, Ph. D.

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Yonsei University*

The TRH stimulation test was known as a highly diagnostic method in hypothalamo-pituitary disorders.

To evaluate the location and the extension of the lesion, we estimated TSH response to TRH test in 27 patients.

Correlation between volume of sella and TSH response was also studied.

The results obtained were as follows:

1. In Sheehan's syndrome, TSH response after TRH test were not observed in all of 12 patients.
2. All 2 acromegaly patients showed normal TSH response.
3. In 4 cases of chromophobe adenoma, 2 cases showed no TSH response. In 2 responded cases, one patient whose tumor mass extended to suprasella region was hypothyroid state.
4. In craniopharyngioma 3 cases, the tumor which extended to intrasella showed hypothyroid and no TSH response.
5. Correlation between volume of sella and TSH response were valuable in 2 cases, but no diagnostic significance.
6. In diabetes insipidus, TSH response were all absent.
7. In primary amenorrhea, TSH response observed in 1 case, which conformed with isolated FSH deficiency.

I. 서 론

뇌하수체의 기능 조절에 있어서 시상하부의 역할에 대해 최근 많은 연구가 되어왔다. Schally<sup>1)</sup>등에 의해 thyrotropin-releasing hormone(TRH)의 작용이 알려졌다으며, Burgus 등은 TRH의 특성을 알아내고 합성에 성공하였다. 그후 Ormston<sup>2)</sup>, Fleischer<sup>3)</sup>, Hall<sup>4)</sup> 등은 갑상선, 뇌하수체, 시상하부 질환에 있어서 TRH 자극 시험이 뇌하수체에서의 thyrotropin 분비능을 측정하는데 중요하다고 하였다.

저자들은 시상하부-뇌하수체 질환에 있어서 병소의 범위와 위치를 파악하고, 각 질환에서의 TRH에 대한 반응을 보고, 부족된 tropic 호르몬의 양상과鞍의 용적과 이들의 관계를 파악하여 치료에 도움이 되고자하여 그 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 관찰대상 및 방법

1) 관찰대상

1977년 4월부터 1979년 1월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 입원하였던 시상하부-뇌하수체 질환환자 27예를 대상으로 하였으며, 연령 분포는 9세에서 56세까지였고, 성별 분포는 남자 5예, 여자 22예이었다.

질환별 분류는 Table 1과 같다.

Table 1. Diagnosis of the patients with hypothalamo-pituitary disorders

Diseases	patients
Sheehan's syndrome	12
Intra- & Suprasellar tumor	9
Acromegaly (chromophobe adenoma)	1
Acromegaly (acidophilic adenoma)	1
Chromophobe adenoma	4
Craniopharyngioma	3
Diabetes Insipidus	2
Primary amenorrhea	3
Idiopathic hypothalamo-pituitary insufficiency	1
Total	27

2) 방 법

① TSH 분비능 시험 (TRH 자극 시험)

자극 시험전 약 30분간 환자를 안정시키고, 합성 TRH (Hoechst 제)를 주사하기전 정맥혈을 5 ml 채취하고 합성 TRH 200  $\mu$ g 을 약 30초동안에 정맥 주사하여 주사후 15분, 30분, 60분, 90분에 각각 5 ml 씩 정맥혈을 채취하여 원심분리하고 측정할때까지  $-40^{\circ}$ C 에 냉동 보관하였다. 그후 日本 Daiichi 회사의 방사면역측정 (Radioimmunoassay) Kit 를 사용하여 이중항체방사면역측정법에 의하여 측정하였다.

②鞍 (Sella) 의 용적 측정

Di Chiro 씨 방법에 의하여 정상 두개골 전면과 側面像을 30명을 대상으로 측정하여, 평균하고 표본으로 하였다.

III. 연구 성적

본 병원에서의 자극전과 자극후의 뇌하수체 TSH 의 정상치는 10  $\mu$ u/ml 이하, 자극후 TSH 는 자극전보다 15  $\mu$ u/ml 이상 증가하였을때 자극 반응이 있는 것으로 판정하였다. 시상하부-뇌하수체 질환환자 27예에서 자극전 TSH 치는 모두 정상범위내에 있었으나, 자극후 TSH 반응은 다음과 같다.

1. Sheehan 씨 증후군 12예에서 모두 TSH 분비 반응이 나타나지 않았다 (Table 2).

2. 팔단비대증과 동반된 호산성 선종 (acidophilic adenoma) 와 혐염기성선종 (chromophobe adenoma), 각각 1예에서 TSH 분비반응은 정상하였고, 각각의 갑상선기능 검사에서 정상 갑상선 기능을 보였다.

3. 혐염기성선종 4예에서는 2예에서만 반응을 보였다. 갑상선 기능 저하를 보인 1예에서는鞍 (Sella) 의 용적이 심하게 커져있는 것을 볼 수 있었고 전산화단층촬영상에서도 上鞍 (suprasella) 으로 파급된 것을 보여주었다 (Table 3).

4. 두개인두종 3예중 2예에서 반응을 나타내지 않았는데 이중 1예에서 갑상선 기능저하와 함께 전산화단층촬영상에서 intrasella 로 파급된 것으로 나타났다.

5. 요붕증 3예에서는 모두 반응이 나타나지 않았다 (Table 4).

6. 일차성 무월경증 3예중 1예에서는 반응을 보였고 2예에서는 반응이 없었다 (Table 5).

**Table 2. Plasma TSH change after TRH(200 $\mu$ g i.v.) in Sheehan's syndrome**

Patients	Plasma TSH $\mu$ U/ml						Response	T.F.T.
	basal	15'	30'	60'	90'			
1	3.0	4.0	5.5	4.2	1.25	—	↓	
2	1.25	3.8	3.3	1.25	1.25	—	·	
3	1.25	4.17	4.57	4.57	—	—	↓	
4	10.0	11.5	11.5	13.2	—	—	↓	
5	9.12	6.31	6.92	8.71	9.0	—	↓	
6	1.25	13.0	12.5	8.4	1.25	—	Normal	
7	10.5	6.92	10.0	8.32	—	—	↓	
8	9.12	5.5	15.8	9.55	10.0	—	↓	
9	5.75	9.12	6.92	—	—	—	·	
10	1.25	3.0	3.3	1.25	—	—	↓	
11	2.7	4.2	5.7	4.0	1.25	—	↓	
12	7.4	9.3	11.6	8.2	3.75	—	↓	

**Table 3. Plasma TSH change after TRH(200 $\mu$ g i.v.) in Hypothalamic-pituitary tumor**

Patients	basal	Response	T.F.T,	Extension	Vol. of sella
Acromegaly (Acidophilic adenoma)	2.09	+	Euthroid	·	2920 mm <sup>3</sup>
Acromegaly (Chromophobe adenoma)	10.0	+	Euthyroid	·	2560 mm <sup>3</sup>
Chromophobe adenoma	1.25	+	Euthyroid	·	3380 mm <sup>3</sup>
	13.4	+	Hypothyroid	Suprasella	4530 mm <sup>3</sup>
	4.2	—	·	·	·
	3.55	—	Hypothyroid	·	3390 mm <sup>3</sup>
Craniopharyngioma	2.51	+	Euthyroid	·	2280 mm <sup>3</sup>
	2.34	—	·	·	·
	1.84	—	Hypothyroid	Intrasella	3210 mm <sup>3</sup>

**Table 4. Plasma TSH change after TRH (200 $\mu$ g i.v.) in Diabetes Insipidus**

Patients	Plasma TSH $\mu$ U/ml					
	basal	15'	30'	60'	90'	Response
1	3.55	1.70	2.90	4.80	—	—
2	3.90	—	11.8	10.1	4.57	—
3	4.17	—	12.6	11.0	5.25	—

#### IV. 고 찰

시상하부 분비 호르몬 중에서 TRH를 처음 분리하

고, 구조적으로 판명되고 합성된 TRH를 실제 임상에 이용하게 됨에 따라 뇌하수체의 TSH 분비능력과 시상하부-뇌하수체 질환에 있어서 간접적으로 원인을 규명할 수 있게 되었다. 합성된 TRH는 TSH뿐만 아니라

Table 5. Plasma TSH change after TRH (200 $\mu$ g i.v.) in Primary amenorrhea

Patients	Plasma THS $\mu$ U/ml					Response
	basal	15'	30'	60'	90'	
1	7.6	25.0	26.0	19.0	16.5	+
2	3.55	1.70	2.90	4.80	—	—
3	1.25	1.25	15.1	7.59	—	—

Prolactin 분비를 자극하며, 말단비대증 환자에서는 성장호르몬의 분비도 증가시킬 수 있다고 한다<sup>6,7)</sup>. 시상하부 뇌하수체질환에 있어서, TRH에 대한 TSH의 반응이 나타나지 않는 경우 여러가지 원인으로 볼 수 있는데, 시상하부 질환에서 뇌하수체에 파급된 병소가 없을 때 TRH에 대해 정상 TSH 반응을 보이거나 임상 또는 생화학적 검사에서 갑상선기능저하증 양상을 나타낸 것은 뇌하수체는 정상이나 효과적인 endogenous TRH 분비가 안되기 때문이라고 볼 수 있고 이러한 경우 exogenous TRH에 대한 반응은 정상임이 보고되어 있다<sup>8,9)</sup>.

Haigler<sup>10)</sup>등에 의하면 시상하부 질환 대부분에서 TSH 반응이 늦게 나타나는 것은 오래동안 TRH 자극이 결핍된 상태에서 TSH를 분비하는 세포들이 TSH 합성이 시간이 필요하기 때문이라 하였다. 따라서 TRH에 대한 반응 시간에 따라 시상하부 질환을 간접적으로 추측할 수 있다고 하였다. 저자들의 연구에서는 시간에 따른 의의가 없어, 정확히 분석할 수 없었으나 1예에서 위와같은 양상을 똑같이 보여준 것을 확인할 수 있었다.

이차성 갑상선 기능 저하증에서는 첫째로, 뇌하수체의 병변은 없어서 자극된 TSH치는 저하되어 있으나 exogenous TRH. TSH 분비능은 정상인 경우와 둘째로 Sheehan 씨 증후군이나 뇌하수체 종양등의 뇌하수체 병변에 의하여 TSH치가 감소되어 있을 뿐더러 TSH 분비능도 없는 경우가 있다. 본 연구에서는 12예의 Sheehan 증후군에서 TSH 분비능이 없어 뇌하수체의 손상이 있음을 알 수 있었으나, TRH 투여후 다른 뇌하수체 전엽의 호르몬 즉 GH는 12예중 3예, FSH는 5예, LH는 1예에서 각각 분비능을 나타내어 Sheehan 씨 증후군에 반드시 범뇌하수체 기능저하증을 나타내지 않는다는 결과는 <sup>11)술등과</sup> <sup>12)李등의</sup> 연구와 일치하고 있다.

뇌하수체에 병소가 있는 환자 대부분에서 TRH에 대한 TSH의 반응이 없고, 임상적 또는 생화학적 검사에서 갑상선 기능저하증을 보이는 것은 본 연구와 일

치하고 있다. 말단비대증 2예에서 정상 갑상선 기능과 TSH 반응을 나타내었는데, Schalach<sup>13)</sup>등은 19예에서 17예, Hall 등은 35예중 7예만이 TRH 투여한 후 정상 TSH 분비를 나타냈다고 하였다. 이러한 차이는 알 수 없지만 뇌하수체 종양에서 TRH 투여후 정상 TSH 분비능을 나타낸 것은 thyrotroph가 양적 또는 질적으로 정상 범위내에 있는 것이라고 하였다.

Ormston<sup>14)</sup>등은 정상갑상선기능과 TSH 반응이 안나타난 말단비대증 19예중 6예에서 nodular goiter와 함께 autonomous thyroid function을 보였다고 하였다. 이것은 갑상선기능항진증에서와 같이 갑상선내 Non-TSH dependant gland에서 TRH에 의한 TSH의 반응을 억제시키기 때문이라고 하였는데 저자들의 연구에서는 관찰할 수 없었다.

Maloolf<sup>15)</sup>등은 협엽기성선종이 上鞍으로 파급될 때, 이차성 갑상선기능저하증을 보이는 경우에 있어서 TSH의 기저치가 현저히 증가하고 계속 증가될 치를 나타낸다고 하였다. 저자들의 결과에 의하면 시상하부 질환 또는 뇌하수체 종양의 上鞍으로 파급에 의한 이차성 갑상선기능저하증에서 모두 반응을 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 파급된 병소에 의해 시상하부가 손상을 받았을 때 실제로 작용할 수 있는 thyrotroph가 많은 양이 남아 있다고 생각할 수 있다.

이와같이 시상하부-뇌하수체 질환에 있어서 TRH 투여후 TSH의 반응이 나타나는 것은 확실치 않으나 다음 두가지로 설명될 수 있을 것 같다.

- 1) 오래동안 endogenous TRH 결핍 상태에서 뇌하수체의 thyrotroph가 exogenous TRH에 대해 더 예민한 결과,
- 2) 정상 또는 종양 세포의 TSH 분비 예비능이 증가되어 있는 것으로 볼 수 있다.

본 연구에서는 뇌하수체 종양과 鞍의 용적과의 관계가 TRH에 대한 TSH의 반응과의 관계를 보기 위하여 Di Chiro 씨 계측 방법에 의해 측정하였는데 정상 두개골 前面과 侧面像 30명을 대상으로 같은 방법으로 확대율을 고려치 않고 측정하여 정상 상한선을 2100

mm<sup>3</sup>으로 간주하였다.

혈염기성선종 1예중 上鞍으로 파급된 경우에 있어서 용적이 심하게 증가되어 있으면서 전산화단층촬영 상에도 뚜렷하게 나타나 있어 이차성 갑상선 기능저하증이 이것 때문에 나타난 것으로 볼 수 있고, 두개인 두중 1예에서 鞍內로 종양이 파급된 경우에서 TSH 반응이 나타나지 않고, 갑상선 기능저하가 나타난 것은 종양에 의한 뇌하수체의 파괴 결과로 볼 수 있다. 鞍의 용적과 TRH 자극에 대한 TSH의 반응과의 관계를 보면 혈염기성선종과 두개인두중에서 각 1예에서 의의가 있는 것으로 나타났으나 조사 대상이 적어 확실한 의의는 없을 것 같았다.

요붕증 환자 3예에서 모두 TSH 반응이 안 나타난 것은 1예에서는 뇌하수체 종양에 의한 이차적으로 온 것으로도 볼 수 있으며 나머지 2예에서 확실한 원인을 알 수 없었다.

일차성 무월경증 환자 1예에서 자극전, 후의 TSH는 정상이었으나 자극전 FSH가 감소되어 있고, 자극후에도 FSH 분비능이 없어 뇌하수체의 병변에 의한 FSH의 단독 결핍으로 무월경증이 생긴 것으로 알 수 있었으나 나머지 2예에서 원인은 알 수 없었다.

### V. 결 론

1977년 4월부터 1979년 1월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 입원하였던 시상하부-뇌하수체 질환 환자 27예를 대상으로 TRH 자극시험과 鞍의 용적을 측정하고, 관계를 조사 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) Sheehan 씨 증후군 12예에서 TRH 자극에 대한 TSH 분비 반응이 모두 나타나지 않았다.
- 2) 말단비대증을 동반한 뇌하수체종양에서 TSH 분비 반응은 정상이었다.
- 3) 혈염기성선종 4예에서는 2예는 반응을 나타나지 않았다. 鞍의 용적이 심하게 커지고 上鞍으로 파급된 예에서는 갑상선기능저하를 보이면서 TSH 반응은 나타났다.
- 4) 두개인두중 3예중 2예에서 반응을 나타나지 않았는데 이중 1예에서 갑상선 기능저하와 鞍內로 파급된 것으로 나타났다.
- 5) 鞍의 용적과 TSH 반응관계는 뇌하수체 종양과 두개인두중의 각각 1예에서 있었다.
- 6) 요붕증 환자 3예에서 모두 반응이 나타나지 않았다.

7) 일차성 무월경증 3예중 1예에서 반응을 나타낸 것은, FSH의 단독 결핍에 의한 것으로 나타났다.

### REFERENCES

- 1) Schally, A.V., Bowers, C.Y. and Barret, J.H.: *Presence of thyrotropic hormone-releasing factor (TRF) in porcine hypothalamus. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 121:718, 1966.*
- 2) Ormstone, B.J. et al: *Thyrotropine reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. 33:573, 1971.*
- 3) Fleischer, J. et al: *Synthetic thyrotropin releasing hormone as a test a pituitary thyrotropin reserve. Clin. Endocrinol. 34:617, 1972.*
- 4) Hall, R. et al: *The thyrotropin-releasing hormone test in disease of the pituitary and hypothalamus. Lancet, 1:759, 1972.*
- 5) Di Chiro, G. et al: *The volume of the sella turcica. Amer. J. Roentgenol., 87:989, 1962.*
- 6) Faglia, G. et al: *Prolonged and exaggerated in plasma thyrotropin releasing factor in patients with pituitary tumor. J. Clin. Endocrinol., 33:999, 1971.*
- 7) Peter, J.S. et al: *Diagnostic value of thyrotropin-releasing hormone in pituitary and hypothalamic disease. Ann. Int. Med., 81:751, 1974.*
- 8) Shenkman, L. et al: *Triiodothyronine and thyroid stimulating hormone response to thyrotropine releasing hormone. Lancet, 1:111, 1972.*
- 9) Karlberg, B., Almquist, S. and Werner, S.: *Effects of synthetic pyroglutamylhistidyl-prolineamide on serum level of thyrotropin, cortisol, growth hormone, insulin and PBI in normal subjects and patients with pituitary and thyroid disorders. Acta. Endocrinol., 67:288, 1971.*
- 10) Haigler, E.D. et al: *Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. J. Clin. Endocrinol., 33:513, 1971.*
- 11) 金載潤 등 : 視床下部-腦下垂體 질환에 있어서 뇌하수체 호르몬의 분비능에 관한 연구. 대한내과학회지, 22:51, 1979.
- 12) 李弘揆 등 : Sheehan 증후군에서의 TRH 자극시험에

- 관한 연구. 대한핵의학회지, 10:15, 1976.
- 13) Schalch, D.T. et al: *Abnormalities in the release of TSH in response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in patients with disorders of the pituitary and hypothalamic disease. Annals of internal Medicine, 81:751, 1974.*
- 14) Ormstone, B.J., Garry, R. and Cryer, R.J.: *Thyrotropin releasing hormone as a thyroid-function test. Lancet, 2:10, 1971.*
- 15) Maloof, et al: *Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 14-1972). N. Engl. J. Med., 286:767, 1972.*
-