

## 성장호르몬과 내분비계 질환

연세대학교 의과대학 방사선과학교실

김 기 황 · 최 규 옥 · 박 창 윤

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 혜 리 · 손 희 영 · 허 갑 범

연세대학교 의과대학 약리학교실

유 경 자

= Abstract =

### Growth Hormone and Endocrinopathies.

K.W. Kim, M.D., K.O. Choe, M.D., and C.Y. Park, M.D.

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Yonsei University college of Medicine, Seoul Korea*

H. Lee, M.D., H.Y. Son, M.D. and K.B. Huh, M.D.

*Department of Internal Medicine*

K.J. Ryu, Ph.D.

*Department of Pharmacology*

This is an analysis of 39 patients studied at the Yonsei Medical Center from January, 1976 to March 1979. Of these 35 patients were suspected of having hypothalamic insufficiency and subjected to the L-Dopa stimulation test to observe growth hormone secretory function while four acromegaly patients received the glucose loading test and L-Dopa stimulation test.

The results are as follows:

1. The basal level of GH in the various disease was as follows:
  - a. The basal level was lower than the control level but was not statistically significant
  - b. In diabetes the mean value tended to be higher than the control level but was not significant statistically
  - c. In all four acromegaly patients the GH level was significantly higher than the control level
2. Of 13 patients with diabetes, nine had diabetic retinopathy, and of those nine, six showed increased L-Dopa response. However, of the four non retinopathic DM patients, only one showed increased response to L-Dopa.
3. Two patients out of ten with Sheehan's syndrome responded to L-Dopa stimulation.
4. One Patient of eight with pituitary chromophobe adenoma responded to L-Dopa stimulation.
5. Four acromegaly patients revealed 3 acidophilic adenoma and one chromophobe adenoma histologically. Of patients receiving the L-Dopa stimulation test. Two showed a paradoxical response. Two patients who received the glucose loading test showed suppressed response.

6. Of two craniopharyngioma patients, one showed increased GH response after L-Dopa stimulation. Increased response of GH after L-Dopa stimulation was seen in one of two craniopharyngioma patients and also in one of two patients with short stature.

## I. 서 론

뇌하수체 전엽의 기능을 평가하는 과정에 있어서 1960년 이전에는 비교적 특이성이 없는 말단기관의 기능 측정에 의하여 이루어졌다.

1960년 Yalow 와 Berson<sup>1)</sup>에 의하여 인간에서 인슈린의 면역측정이 처음 시행된 이래 면역측정법의 발전은 1963년 Glick<sup>2)</sup>등에 의하여 처음으로 정상 혈장속에서 성장호르몬을 직접 측정할 수 있게 되었고 이후 뇌하수체의 여러 호르몬들이 측정되어 직접 뇌하수체의 기능을 평가할 수 있게 되었다.

성장 호르몬은 190개의 아미노산으로 구성된 분자량이 21700인 단백질로 구성된 물질로서<sup>3)</sup> 여러 자극에 의하여 혈중치가 변화하며 약리작용물질인 L-Dopa를 이용한 성장호르몬의 자극시험은鞍(sella)와 側鞍(parasella) 부위의 병변에 있어서 시상하부-뇌하수체 기능부전의 조기변화와 뇌하수체 기능부전의 경우 예비능을 관찰하기 위하여 임상가들에 의해 널리 시행되고 있다.

뇌하수체 성장호르몬은 분비과다에 의한 말단비대증 환자에 있어 1960년대 말까지는 이러한 자극시험에 대해 자율적인 것이 특징의 하나로 간주되었으나<sup>4,5)</sup>, 최근에는 이러한 자율성이 제한된 경우등 일부에서는 다른 반응을 보고하고 있다<sup>6)</sup>.

저자들은 1976년 1월부터 1979년 3월까지 연세대학교 부속 세브란스 병원에 내원하였던 뇌하수체 기능부전을 초래한 환자와 말단비대증 39예를 대상으로 L-Dopa 자극시험과 포도당 부가시험을 시행하여 몇가지 결론을 얻었기에 이를 보고하고자 한다.

## II. 관찰대상 및 방법

### 1) 관찰대상

1970년 1월부터 1979년 3월까지 연세대학교 부속 세브란스병원에 내원하여 뇌하수체기능 부전이 의심되어 성장호르몬의 분비능을 관찰하기 위해 자극시험을 시행했던 환자 35명과 L-Dopa 자극시험과 포도당부가 반응을 시행하였던 4 명의 말단 비대증 환자를 대상으로

Table 1. Disease Entities

1. Sheehan's Syndrome	10 Patients
2. Pituitary Chromophobe Adenoma	8 "
3. Acromegaly	4 "
4. Craniopharyngioma	2 "
5. Short status	2 "
6. Diabetes Mellitus	13 "
Total	39 "

하였다.

연령분포는 7세에서 69세였고 성별은 남자가 19예여자가 20예였다. 질환별 분류는 Table 1과 같다.

### 2) 방 법

성장호르몬 측정을 위하여 검사전 자정부터 금식을 시켰으며 오전 8시에 절대안정상태하에서 정맥혈 5 cc 를 채혈한 후 즉시 L-Dopa (Roche 제약회사제)를 500 mg 경구 투여하였고 말단비대증 3명에서는 역시 L-Dopa 를 투여하였고 2명에서는 100 gm 의 포도당을 경구로 투여하였다. 투여후 30분 60분 90분 및 120분에 각각 정맥혈을 5 cc 씩 채혈하였다. 채혈한 혈액은 원심분리하여 측정할때까지 -40도에 냉동 보관하였다.

성장호르몬의 측정은 일본 Dynabott 사제의 방사면역 측정 (Radioimmunoassay) kit 를 사용하여 이중 항체 방사면역 측정방법에 의하여 측정하였다.

대조군은 허<sup>13)</sup>등이 이용한 20대의 남자 2명 여자 2 명의 자료를 이용하였다.

L-Dopa 의 자극 시험결과는 자극전 성장호르몬 level 보다 6 ng/ml 이상 증가할 경우 분비항진이 있다고 판정하였다.

## III. 연구성적

1. 각 질환에 있어 성장호르몬의 기저치는 Sheehan 씨 증후군에서는  $1.73 \pm 0.40$  ng/ml, 뇌하수체 협형기성 선종에서는  $2.88 \pm 0.73$  ng/ml, 당뇨병에서는  $4.49 \pm 0.90$  ng/ml, 말단비대증에서는 2명이 측정한계치를 넘는 80 ng/ml 이상이어 평균치를 구할 수 있었다. 대조군

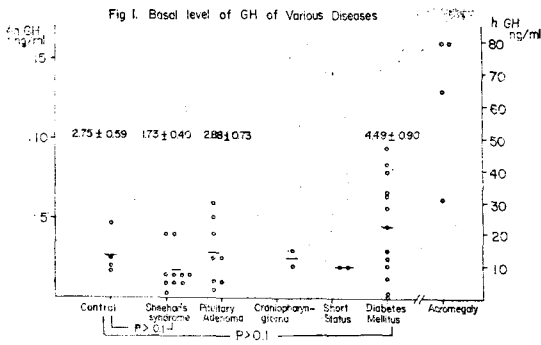


Fig. 1

과 각 질환의 기저치를 살펴보면 말단비대증의 경우 현저한 성장호르몬의 분비항진을 볼 수 있었으며 당뇨병 환자에서는 통계적인 유의한 차는 없었으나 대조군보다 높은 경향을 보였다. Sheehan씨 증후군에서는 평균치는 대조군 보다 낮으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

두개인두종과 저신장(Short stature) 환자에서는 대조군과 평균치의 차이가 없었다(Fig. 1).

2. 당뇨병환자 13예중 9예에서 당뇨병성 망막증을 합병하였고 이들 9예중 L-Dopa 자극후 6명에서 성장호르몬의 분비항진을 보여주었다. 망막증이 없었던 4명의 환자중 1예에서 분비항진을 볼 수 있었다(Table 2).

Table 2. Growth Hormone Level (ng/ml) Serum of Diabetes Mellitus after L-DOPA Stimulation

Disease	Basal	30'	60'	90'	120'	Response
1. DM with retinopathy	8.0	11.5	18.5	26.0	21.0	+
2. "	5.7	6.7	2.0	11.5	7.0	+
3. "	9.5	12.5	7.5	18.5	27.5	+
4. "	4.5	9.0	14.5	8.5	4.0	+
5. "	3.0	0	4.0	6.0	15.0	+
6. "	2.5	15.0	6.0	5.5	5.0	+
7. "	1.2	0.5	3.7	2.5	2.7	-
8. "	0.2	0.5	3.75	2.5	2.7	-
9. "	6.7	5.2	9.0	8.5	9.0	-
10. DM without retinopathy	8.5	7.5	8.5	13.5	8.5	-
11. "	2.0	3.0	4.0	8.0	1.5	+
12. "	0.1	2.5	4.5	1.5	0.5	-
13. "	6.5	3.5	2.5	2.0	2.0	-

Table 3. Growth Hormone Level (ng/ml) in Serum of Sheehan's Syndrome after L-DOPA Stimulation

Patient	Basal	30'	60'	90'	120'	Response
1.	1.5	0.5	0.7	1.2	0.5	-
2.	4.0	3.5	1.0	1.5	1.5	-
3.	1.0	0.5	1.5	0.5	0.5	-
4.	1.5	3.0	2.0	2.7	3.0	-
5.	1.5	1.2	1.7	N	N	-
6.	1.5	1.0	0	0.5	2.0	-
7.	4.0	2.0	1.5	0.75	1.25	-
8.	1.0	2.5	2.0	3.0	1.0	-
9.	1.0	2.0	1.0	0.7	6.0	+
10.	0.3	2.5	1.5	8.0	0	+

\* N : Not Done

**Table 4. Growth Hormone Level (ng/ml) in Serum of Pituitary Chromophobe Adenoma after L-DOPA Stimulation**

Patient	Basal	30'	60'	90'	120'	Response
1.	1.0	0.8	0.5	1.5	1.7	-
2.	0.5	1.0	1.5	1.0	1.0	-
3.	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	-
4.	5.0	4.5	3.0	3.5	1.0	-
5.	4.5	3.0	3.0	2.5	2.5	-
6.	2.5	2.0	5.0	12.5	19	+
7.	2.5	1.0	2.0	1.5	2.0	-
8.	6.0	6.5	6.0	6.0	5.5	-

**Table 5. Growth Hormone Level (ng/ml) in Serum of Acromegaly after L-DOPA Stimulation and Glucose Loading Test**

Patient	Basal	30'	90'	90'	120'	Response
1. Acromegaly, acidophilic(L)	32.5	19.5	14.5	8.5	4.95	Paradoxical
2. Acromegaly, acidophilic(L)	80 ↑	80 ↑	80 ↑	80 ↑	80 ↑	Undertermine
3. Acromegaly, chromophobe(G)	65	52.5	43.5	41	36.5	+
4. Acromegaly acidophilic(G)	80 ↑	49	80 ↑	49	49	+
(L)	80 ↑	24	15.7	8.7	8.5	Paradoxical

\* L: L-DOPA Stimulation G: Glucos Loading

**Table 6. Growth Hormone Level (ng/ml) in Serum of Several Diseases after L-DOPA Stimulation**

Disease	Basal	30'	60'	90'	120'	Response
1. Craniopharyngiomre	2.0	1.5	1.0	1.5	1.5	-
2. "	3.0	3.5	4	8.5	4.5	+

Disease	Basal	30'	60'	90'	120'	Response
1. Short Status	2.0	2.2	8.7	4.5	7.0	+
2. "	2.0	1.25	0.75	3.25	3.0	-

3. Sheehan 씨 증후군에서 L-Dopa 분비항진반응을 관찰할 수 있었던 것은 10예중 2예였다(Table 3).

4. 뇌하수체 혈염기성선종 8예에서 L-Dopa 자극후 성장호르몬의 분비항진은 1예에서 볼 수 있었다(Table 4).

5. 4명의 말단비대증 환자에서 뇌하수체선종의 조직병리학적소견은 3예는 호선성 선종이었고 1예는 혈염기성선종이었다. 4명중 3예에서 L-Dopa 의 자극반응을 시행했고 이중 1예는 성장호르몬이 측정 한계치인 80ng/ml 이상이어서 반응판정이 불가능했고 2예는 역설적인

억제(paradoxical supression)을 보여주었다.

포도당 부가시험을 시행한 2예에서는 투여후 모두 성장호르몬의 혈중치가 낮은 반응을 보여주었다(Table 5)

6. 두개인두중 2예중 1예에서 L-Dopa 자극시험에 분비항진을 보여주었고 1예는 반응이 없었다(Table 6).

2예의 저신장(short status) 환자에서 L-Dopa 자극반응을 시행했는데 1예에서 분비항진을 관찰할 수 있었다. 저신장환자 2명 모두가 그 원인이 규명되지 않은 경우였다.

## Ⅱ. 고 찰

뇌하수체의 조기 혹은 불완전한 기능부전의 발견에 있어 현재의 발달된 측정방법으로도 때로 실행성이 없을 경우가 있다. 이러한 측정의 관점에 있어 target gland의 기능은 뇌하수체의 예비능이 크게 감소될 경우여야 비로써 이상소견을 보여준다. 또한 현재 방사면역측정법으로는 기저상태하(under basal condition)에 있는 정상인과 뇌하수체 부전인 사람간에 구분이 불가능하다<sup>7)</sup>.

이러한 이유때문에 표준화된 유발성 자극(provocative stimuli)가 필요하게 되었다.

성장호르몬 분비는 중추신경계에 의하여 정확히 조절되며 이러한 조절에는 적어도 두 시상하부 호르몬인 아직 확인이 되지 않은 성장호르몬분비인자(Growth Hormone releasing factor)와 Somatostatin(혹은 Growth Hormone releasing inhibiting factor)이 있다. 이들 시상하부호르몬의 분비는 monoaminergic neuron에 의하여 조절되며 L-Dopa는 norepinephrone과 dopamine의 전구물질로 Blood-brain barrier를 통과할수 있어 뇌속에서 norepinephrine과 dopamine으로 되어 monoaminergic neuron을 자극하여 성장호르몬 분비를 향진시키는 물질로 임상에서 널리 사용되고 있다.

과혈당 상태는 시상하부에 Glucoreceptor를 억제하여 성장호르몬 분비를 억제한다고 한다.

저자들은 뇌하수체기능 부전을 가져오는 여러질환에서 L-Dopa의 반응 말단비대증 환자에서의 L-Dopa의 반응과 포도당의 부가반응에 대한 결과를 고찰하려 한다.

### 1) 각종질환에 있어 성장호르몬의 기저치

뇌하수체 기능부전을 보이는 대표적인 질환인 Sheehan씨 증후군에 있어 기저치의 평균가가 대조군과 통계적인 유의한 차가 없어 성장호르몬의 기저치 만으로는 뇌하수체 기능부전을 확진할 수가 없음을 알수 있다<sup>7)</sup>.

당뇨병 환자에 있어 혈당조절이 안될 경우 성장호르몬의 기저치는 정상인에 비해 높은 값을 나타낸다고 한다<sup>9~11)</sup>.

혈청 성장호르몬치가 높은 것은 metabolic clearance rate(MCR)이 감소하거나 성장호르몬의 분비항진이 된 두 경우를 생각할 수 있는데 Navaiesi<sup>12)</sup>의 연구에 의하면 정상인과 당뇨병 환자 사이에 MCR의 차이가 없음을 밝혀주어 당뇨병에서는 성장호르몬의 분비항진이

예상되는데 그 원인은 아직 규명되어 있지 않다.

저자의 경우에는 혈청수의 성장호르몬치가 대조군과 통계적인 유의한 차이는 없었으나 증가된 경향을 보여 주고 있다.

### 2) 당뇨병

당뇨병 환자에서 L-Dopa에 대한 자극반응은 당뇨병의 경우 내인성 고혈당<sup>13)</sup>상태인데도 불구하고 분비증가가 일어남은 여러 문헌에서 보고하고 있다. 이는 시상하부의 Glucoreceptor가 정상적으로 작용하지 못하기 때문이라고 한다.

저자의 경우에서 13예중 7예에서 성장호르몬의 분비항진을 관찰할 수 있었다.

당뇨병성 망막증과 성장호르몬의 관계는 이미 허<sup>14)</sup>등의 보고한 바와 같다.

### 3) Sheehan씨 증후군

1977년 전<sup>14)</sup>등에 의해 이미 보고된 바 있으며 당시 5예 전례에서 L-Dopa 자극후 분비항진이 없음을 보고 하였으나 추가된 5예를 포함한 총 10예의 저자의 경우에는 그 예에서 분비항진을 보여주어 Sheehan씨 증후군에서 반드시 범뇌하수체부전을 초래하지 않음을 말할 수 있다.

### 4. 뇌하수체 혈염기성선종

10예중 1예에서 분비항진을 보여주어 일부 환자에서 성장호르몬 분비세포의 예비능이 있음을 알 수 있다.

### 5. 말단비대증

성장호르몬을 분비하는 선종의 염색성은 오래전부터 호산성선종으로 알려져 있으나 많은 경우 기존염색 방법에 의해서는 혈염기성 선종이 있음을 보고하고 있다<sup>8)</sup>.

저자의 경우 4예중 1예에서 혈염기성선종을 볼수 있었다.

조직화학적 염색에 의한 최근 연구에 의하면 혈종의 성장호르몬 과분비 상태와 기존염색과는 무관하게 선종속에서 성장호르몬의 염색이 높은 관계가 있다고 한다.

말단비대증 환자에 있어 비록 혈청 성장호르몬치가 높게 증가해 있으나 많은 환자에 있어 성장호르몬의 분비에 영향을 미치는 자극에 의해서 영향을 받으며, 예를 들어 포도당을 투여시 성장호르몬분비가 감소되고, 저혈당이나 arginine 투여가 호르몬의 혈중치를 증가시킬 수 있다. 이것은 말단 비대증 환자에서 뇌하수체의 성장호르몬의 분비가 전적으로 자율적(autonomous)이지 않고

시상하부의 조절을 받는다는 사실을 말하고 있다.

저자의 경우 2예의 당부가시험을 시행했던 모두에서 혈청의 성장호르몬의 감소를 관찰하여 말단비대증 환자에서 성장호르몬의 분비가 전적으로 자율적이지 않음을 볼 수 있었다.

또한 말단비대증 환자에서 여러 자극에 의해 역설적인 반응(paradoxical response)을 볼 수 있는데 예를 들어 포도당을 투여할 경우 15~20%에서 혈중에 성장호르몬의 증가를 볼 수 있다고 한다<sup>8)</sup>. 또 다른 역설적 반응으로 L-Dopa 나 Apomorphine 투여후 성장호르몬의 감소를 볼 수 있다. 저자의 경우 L-Dopa 를 투여했던 3예중 2예에서 역설적 반응을 관찰할 수 있었다.

이러한 역설적 반응을 이용하여 최근 long acting dopaminergic effect 를 갖는 Bromocriptine 을 말단비대증 치료에 이용하고 있다.

Besser 등<sup>15)</sup>은 73명의 환자에 Bromocriptine 을 투여하여 71명(97%)에서 현저한 임상적인 호전을 관찰하였다.

#### 6. 두개인두종과 저신장(short stature)

두개인두종 2예에서 자극반응을 한 결과 1예에서 자극반응이 없었는데 이 경우 수술상에 종양이 뇌하수체를 침범하였음이 확인되었다.

저신장을 보인 2예에서 L-Dopa 자극 반응을 보인것은 1예였는데 이는 퇴원 당시에도 그 원인이 확인되지 않아 제외하였다.

### IV. 결 론

1976년 1월부터 1979년 3월까지 연세대학교 부속 세브란스병원에 내원하여 뇌하수체 기능부전이 의심되어 성장호르몬의 분비능을 관찰하기 위해 L-Dopa 자극시험을 실행했던 35명과 L-Dopa 자극시험과 포도당 부가반응을 관찰하였던 4예의 말단비대증 환자를 연구 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 각종 질환에서 성장호르몬의 기저치는 Sheehan 씨 증후군에서는 평균치는 대조군보다 낮으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고 당뇨병 환자에서도 평균치는 높으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 말단비대증 환자 4예 모두 대조군보다 현저한 증가를 보여주었다.

2. 당뇨병 환자 13명중 9명은 당뇨병성 망막증이 합병되었던 환자였고 이중 6명에서 L-Dopa 자극에 성장호르몬의 분비항진을 보여주었다. 망막증이 없었던 4명중 1명에서만 분비 항진을 보여주었다.

3. Sheehan 씨 증후군 10예중 L-Dopa 에 분비항진을 보여준 경우는 2예였다.

4. 뇌하수체 협엽기성선종 8예중 L-Dopa 자극반응에 분비항진을 관찰할 수 있었던 것은 1예였다.

5. 4명의 말단비대증 환자중 3명은 호산성 선종이었고 1명은 협엽기성 선종이었다. 이중 3명에서 L-Dopa 자극시험을 행하였는데 1명은 그 측정치가 80 ng/ml 이상이어 반응 판정이 불가능했고 2명은 L-Dopa 에 paradoxical response 를 보여주었다.

포도당 부가검사를 시행한 2명 모두에서 포도당 투여후 억제반응을 보여주었다.

6. 두개인두종 2예중 1예에서 L-Dopa 자극반응을 보여주었고 저신장(short statur)은 2예중 1예에서 L-Dopa 자극후 분비 항진을 보여주었다.

### REFERENCES

- 1) Yaow, R.S. and Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J clin Invest.* 39:1157, 1960.
- 2) Glick, S.M. et al: *Immunoassay of human growth hormone in plasma. Nature(London),* 199:784, 1963.
- 3) Li, C.H., Dixon, J.S., and Chung, D.: *Primary structure of the human chorionic somatomammotrophin(HGS)molecule. Science,*173:56, 1971.
- 4) Earll, J.M., Sparks, L.L., and Forsham, P.H.: *Glucose suppression of Serum Growth Hormone in the Diagnosis of Acromegaly. JAMA,* 201: 628, 1967.
- 5) Roth, J., et al: *Acromegaly and other Disorders of Growth Hormone secretion. Ann Intern Med,* 66:760, 1967.
- 6) Lawrence, A.M., Ira D, Goldfine, and KIRSTEINS, L.: *Growth Hormone dynamics in acromegaly, J Clin Endocr* 31:239, 1970.
- 7) Richard, L.M., et al: *Human growth hormone release. Am J Med,* 56:179, 1974.
- 8) Martin, J.B.: *Neural regulation of Growth Hormone Secretion. MCNA,* 62:327, 1978
- 9) Lundbaek, K., et al: *Diabetes, diabetic angiopathy and Growth Hormone. Lancet,* 2:181, 1970.
- 10) Kamel, A. and Martinson, D.R.: *The effect of glucose on the growth hormone response to L-*

- Dopa in normal and diabetic subjects. Diabetes, 24:633, 1975.*
- 11) Hamsen, A.P.: *Normalziation of growth hormone hyperresponse to exercise in juvenile diabetes of ter "normalization" of blood sugar. J clin Invest, 50:1806, 1971.*
  - 12) Navalesi, R., et al: *Growth Hormone kinetics in diabetic patient. Diabetes 24:317, 1975.*
  - 13) 허갑범 등: 당뇨병 환자의 혈청성장호르몬에 관한연구. 대한내과학잡지, 21:679, 1978.
  - 14) 전계윤 등: 시상하부 뇌하수체 질환에있어서 뇌하수체 호르몬의 분비능에 관한연구. 대한내과학회지, 22:51, 1979.
  - 15) Besser, G.M., et al: *Acromegaly-Result of long term treatment with bromocriptine. Acta Endocrinologica(suppl 219), 88:187, 1978.*
-