

중등도 이상의 만성 외상성 뇌손상
환자에서 뇌하수체전엽 기능이상

연세대학교 대학원

의 학 과

박 기 덕

중등도 이상의 만성 외상성 뇌손상
환자에서 뇌하수체전엽 기능이상

지도교수 박 윤 길

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 6월 1일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 기 덕

박기덕의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 박 윤 길 _____ 인

심사위원 _____ 이 중 은 _____ 인

심사위원 _____ 김 덕 용 _____ 인

연세대학교 대학원

2007년 6월 1일

감사의 글

먼저 항상 부족한 저에게 이 작은 글이 완성될 수 있도록 따뜻한 격려와 지도를 아끼지 않으신 박윤길 교수님, 김덕용 교수님, 이종은 교수님께 진심으로 감사드립니다.

언제나 기쁜 마음으로 의견을 나누고 실험을 해주신 강동성심병원 남희승 선생님의 도움이 없었다면 논문이 완성되지 못하였을 것입니다.

석사과정을 무사히 마칠 수 있도록 늘 곁에서 힘이 되어 주고, 남편의 늦은 귀가에도 불평 없이 내조를 잘 하여 준 아내 이지원 선생에게 지금에서야 고마움을 전하며, 우리 아들 찬혁이의 천진난만한 웃는 얼굴이 늘 저에게는 큰 희망이 되었습니다. 한결같은 진실된 마음으로 늘 기도하여 주시고 응원하여 주시는 아버지, 어머니, 장인어른, 장모님의 도움이 없었다면 이 작은 글이 끝맺음을 하지 못하였을 것입니다.

이 글을 통해 사랑하는 모든 가족 분들과 기쁨을 함께 나누며, 건강이 좋지 않으신 부모님들께 작으나마 힘이 되기를 소망합니다.

박기덕 씀

<차례>

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 연구대상 및 방법	6
III. 결과	10
IV. 고찰	17
V. 결론	21
참고문헌	22
영문 요약	25

그림 차례

그림 1. Anterior pituitary hormone deficiencies of 45 subjects with TBI	15
---	----

표 차례

표 1. General characteristics	10
표 2. Characteristics of GH-deficient and GH-sufficient patients	11
표 3. Basal and stimulated serum cortisol levels (ug/dL) in patients and controls	12
표 4. Proportion of pituitary hormone deficiency .	14
표 5. Correlation between Δ BMI vs IGF-1 / Basal cortisol	16

중등도 이상의 만성 외상성 뇌손상 환자에서 뇌하수체전엽 기능이상

외상성 뇌손상 환자에서 미만성 축삭 손상이나 뇌좌상으로 인해 성장호르몬 저하나 코티졸 저하, 갑상선 기능저하 등이 발생할 수 있으며 이로 인해 당뇨병, 고지혈증, 비만 등의 합병증을 유발할 수 있는 것으로 보고되고 있으나 아직 국내에서는 그 연구가 부족한 실정으로 이에 대한 국내 인구사회학적 자료 및 외상성 뇌손상 환자의 뇌하수체전엽 기능이상의 특성을 보고자 하였다.

신촌 및 영동세브란스병원 재활의학과에 입원 및 외래 추적 관찰 중인 외상성 뇌손상 환자 45명 및 정상 대조군 30명을 대상으로 아침 식전 기저 호르몬의 수치 측정 및 인슐린내성 시험을 통하여 뇌하수체전엽 기능이상의 유병률을 조사하였다. 성장 호르몬 지표인 인슐린유사성장인자-1(IGF-1) 그리고 코티졸 수치가 비만의 지표인 체질량지수 변화량(Δ BMI)과의 상관관계가 있는지 알아보았다.

45명 환자군 중 14명(31.1%)에서 한가지 이상의 뇌하수체 전엽 호르몬 분비 이상을 보였으며 인슐린유사성장인자-1, 코티졸 수치는 각각 체질량지수 변화량과 음의 상관관계를 보였

다. 본 연구를 통하여 만성 외상성 뇌손상 환자에서 뇌하수체 기능이상도 발견할 수 있음을 확인하였으며 이에 대한 지속적인 감시 및 치료적 개입이 필요하겠다.

핵심되는 말 : 외상성 뇌손상, 뇌하수체 기능이상, 성장호르몬, 부신피질자극 호르몬, 성선자극 호르몬, 갑상선자극 호르몬

중등도 이상의 만성 외상성 뇌손상 환자에서 뇌하수체전엽 기능이상

<지도교수 박윤길>

연세대학교 대학원 의학과

박 기 덕

I. 서론

외상성 뇌손상은 미만성 축삭손상이나 뇌좌상으로 인한 시상하부, 뇌하수체에 직접적인 구조적인 손상을 일으킬 수 있으며, 뇌압상승이나 뇌부종으로 인한 이차적인 시상하부, 뇌하수체의 손상을 유발할 수 있기 때문에 뇌하수체 호르몬의 분비이상의 중요한 원인 중 하나로 알려져 있다.¹⁻³ 또한 뇌손상으로 인한 급성 또는 만성 질환상태에서는 인체내의 대사산물을 생명유지기관에 주로 사용하기 위하여 단백동화작용에 관련된 남성호르몬 등을 억제하는 것으로 알려져 있다.¹⁻³

외상성 뇌손상 환자에서 성장호르몬 저하나 코티졸 저하, 갑상선기능 저하 등의 뇌하수체 호르몬 이상이 발생하여 지구력 저하, 의욕 저하, 집중력 저하. 만성피로, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 비만, 골다공증, 감염 등의 합병증이 올 수 있고 이에 대한 치료를 요하기도 하며¹⁻³ 이러한 증상들은 환자의 재활치료에 상당한 방해 요인으로 작용할 수

있다.

최근 연구들에 의하면 Gunn 등⁴은 외상성 뇌손상 수년 뒤 뇌하수체와 연관된 호르몬 저하가 발생하고 어떤 경우는 35년 뒤에 발생한 경우도 있었다고 보고한 바 있다. Lieberman 등⁵은 외상성 뇌손상 환자에서 수개월 내지 수년 뒤에 뇌하수체기능 저하가 올 수 있고 특히 성장 호르몬 저하가 더 흔히 발생한다고 보고하였다. 하지만 국내에서는 외상성 뇌손상 이후 발생한 뇌하수체 기능이상에 대한 연구가 아직 부족한 실정이며 이에 대한 국내의 인구사회학적 자료를 제시한 바가 없다.

외상성 뇌손상 이후 3개월 이내에는 이러한 뇌하수체기능 저하가 발생하는 경우는 극히 드물고, 뇌손상 이후 적어도 1년 이상이 지나야 뇌하수체기능의 이상이 발생하는 것으로 보고된 바 있다.⁶ 하지만 이러한 뇌하수체 기능저하가 있다 하더라도 임상적인 증상이 발현하지 않는 경우도 있으며 또한 뇌하수체기능 저하로 인하여 유발되는 합병증은 뇌손상 자체로 인한 증상과 유사하여 진단 및 치료적 접근이 이루어지지 않은 채 방치될 수 있다.¹⁻³ 따라서 뇌손상으로 인하여 유발된 뇌하수체기능 저하증은 다른 원인에 의한 경우보다 그 진단 및 치료적 개입이 심각하게 늦어질 수밖에 없다.

외상성 뇌손상 환자들이 겪고 있는 만성 신경행동학적 문제점 및 삶의 질 감소는 성장호르몬을 비롯한 뇌하수체호르몬 저하증을 보이는 환자들의 증상과 유사한 점이 많아 뇌손상 환자의 뇌하수체기능 저하로 인한 증상들은 단순히 뇌좌상 등의 뇌손상에 의한 증상으로 취급되기 쉽다.⁵ 하지만 뇌하수체기능 저하와 연관된 상기 증상들은 부족한 호르몬 보충 등의 치료적 개입을 통하여 치료할 수 있으며 이를 통하여 외상성 뇌손상 환자의 신경행동학적 문제점 및 삶의 질 향상

을 기대할 수 있겠다.

따라서 본 연구에서는 외상성 뇌손상 이후 적어도 6개월 이상이 경과한 환자군을 대상으로 전체 또는 부분적 뇌하수체 기능이상 의 유병률 및 특성을 분석하여 외상성 뇌손상 환자에서 미만성 축삭손상이나 뇌좌상으로 인하여 성장호르몬 저하, 코티졸 저하나 갑상선기능 저하 등이 발생할 수 있다는 가설을 확인하고, 뇌손상 환자에게 있어서 주기적인 호르몬 수치 의 생화학적 측정 등 뇌하수체 기능이상 에 대한 지속적인 감시 및 호르몬 치료 등의 치료적 개입이 필요하다는 객관적인 자료를 제시하고자 한다. 또한 외상성 뇌손상 환자에서의 비만도(체질량지수)의 변화를 측정하여 외상성 뇌손상 환자에서 뇌하수체 호르몬과 환자의 비만도와 의 연관성을 알아보하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상군은 신촌 및 영동세브란스병원 재활의학과에 입원 및 외래 추적관찰 중인 외상성 뇌손상 환자로 모든 환자들은 수상 초기 입원시 글라스고우 혼수등급(Glasgow Coma Scale)이 12이하로 중등도 이상의 환자이었으며 수상 이후 적어도 6개월 이상이 경과한 만성환자를 대상으로 하였다. 모든 환자들은 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상 촬영을 통하여 외상성 뇌손상을 진단받은 경우이었으며 경막외 출혈, 뇌내출혈 등과 같은 국소적 뇌손상만이 확인된 환자가 24명, 미만성 뇌손상이 확인된 환자 21명이었다. 동적 내분비 검사를 받기에 병적 상태가 불안정하거나 뇌손상 이전에 뇌하수체 기능에 이상이 있었던 환자, 스테로이드 치료나 호르몬 대체요법 치료를 받고 있는 환자, 도파민관련 약물 등과 같은 호르몬 수치에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 연령과 성별 분포가 비슷한 건강한 30명의 정상 대조군을 연구대상으로 하였다.

2. 연구방법

가. 성장호르몬 및 부신피질자극 호르몬 기능평가-인슐린내성 시험

모든 환자군 및 정상 대조군 환자에 대해서 야간공복이후 아침에 성장호르몬(GH, Growth hormone), 코티졸(Cortisol), 인슐린유사성장인자-1(IGF-1, Insulin-like growth factor-1) 혈중 기저수치를 측정하였으며 속효성 인슐린 0.1 U/Kg를 정맥주사후 0, 30, 60, 90 분 후의 성장호르몬 및 코티졸 수치를 측정하는 인슐린내성 시험을 시행하였다.

나. 기타 뇌하수체전엽 호르몬 기능평가

모든 환자군 및 정상 대조군 환자에 대해서 난포자극호르몬(FSH, Follicle stimulating hormone), 황체형성호르몬(LH, Luteinizing hormone), 유리티록신(FT4, Free thyroxine), 갑상선자극호르몬(TSH, Thyroid stimulat in hormone), 인슐린유사성장인자-1의 혈중 기저수치를 측정하였으며 남자의 경우 남성호르몬(Testosterone)을 여성의 경우 난포호르몬(Estrogen)의 기저수치를 측정하였다. 여성의 경우 월경력을 함께 조사하였다.

다. 호르몬 분비기능이상의 정의

각 호르몬의 분비이상에 대한 진단기준은 국제표준에 따라 정의하였다.⁷⁻¹⁰

(1) 성장호르몬 분비기능이상

인슐린내성 시험에서 혈당이 40 mg/dL 이하로 저혈당이 유도되었으나 성장호르몬 최고치가 10 ug/dL 이하로 측정되는 경우를 성장호르몬 분비기능의 이상이 있는 것으로 정의하였다.

(2) 부신피질자극호르몬 분비기능이상

인슐린내성시험에서 혈당이 40 mg/dL 이하로 저혈당이 유도되었으나 코티졸 최고치가 20 ug/dL 이하로 측정되는 경우를 성장호르몬 분비기능의 이상이 있는 것으로 정의하였다.

(3) 성선자극호르몬 분비기능이상

남자의 경우 성선자극호르몬의 수치가 정상 이하임에도 아침 기저남성호르몬의 수치가 정상이하로 떨어져 있는 경우로 정의 하였다. 여자의 경우 폐경기 이전인 경우에는 성선자극호르몬의 수치가 정상 이하임에도 아침 기저난포호르몬의 수치가 정상이하로 떨어져 있는 경우로 정의 하였고, 폐경기 이후일 경우에는 성선자극호르몬의 수치가 폐경기 이전의 수치를 보일 경우를 성선자극호르몬 분비기능의 이상이 있는 것으로 정의하였다.

(4) 갑상성자극호르몬 분비기능이상

갑상선자극호르몬의 수치가 정상 이하임에도 아침 기저 유리티록신의 수치가 정상이하로 떨어져 있는 경우로 정의 하였다.

라. 인슐린 유사성장인자-1, 기저코티졸 수치와 체질량지수의 상관관계

성장호르몬의 전체적 분비상태를 나타내는 지표인 인슐린 유사성장인자-1와 체질량지수 변화량(Δ BMI)과의 상관관계, 기저코티졸 수치와 체질량지수 변화량과의 상관관계를 살펴보았다. 체질량지수 변화량은 연구당시 측정된 체질량지수에서 뇌손상 직후 입원시의 체질량지수를 뺀 값으로 정의하였다.

3. 통계학적 방법

모든 자료는 SAS 9.1 통계 패키지(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였고, 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 외상성 뇌손상 환자군과 건강한 정상군의 성별분포, 나이 및 기저 코티졸, 인슐린내성시험시 유발된 코티졸 수치의 차이를 알아보기 위해 t-검정

및 카이제곱 검정을 시행하였다. 외상성 뇌손상 환자군을 성장호르몬 저하증이 있는 경우와 없는 경우로 나누어 두 그룹간에 연령, 인슐린 유사성장인자-1, 기저 성장호르몬, 체질량지수 차이가 있는지 알아보기 위해 t-검정을 시행하였으며 글라스고우 혼수등급, 뇌 컴퓨터단층 검사나 뇌자기공명영상 촬영상 뇌손상 범위의 차이가 있는지 알아보기 위해 카이제곱 검정을 시행하였다. 외상성 뇌손상 환자군에서 인슐린유사성장인자-1, 기저코티졸과 체질량지수 변화량과의 연관성을 분석하기 위하여 피어슨 상관분석을 실시하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

III. 결과

환자군은 45명, 대조군은 30명이었으며 각 군의 평균 연령은 각각 32.6세, 38.3세로 두 그룹간의 연령의 차이는 통계학적으로 의미 없었다. 성별 분포 역시 환자군의 경우 남자 32명, 여자 13명, 대조군에서는 남자 21명, 여자 9명으로 차이가 없었다. 환자군 외상성 뇌손상의 원인별로는 교통사고 28명, 낙상 11명, 폭행 4명, 기타 2명 이었으며 초기 글라스고우 혼수등급에 따라 중등도의 뇌손상 환자가 19명, 심한 뇌손상 환자가 26명이었다(Table 1).

Table 1. General characteristics

	Patients	Control
Male : Female (n)	32:13	21:9
Mean age (years)	32.6±17.6	38.3±14.4
Onset duration (days)	491.5±188.4	
TBI severity (n)		
Mild ($13 \leq \text{GCS} \leq 15$)	0	
Moderate ($9 \leq \text{GCS} \leq 12$)	19	
Severe ($3 \leq \text{GCS} \leq 8$)	26	

TBI: Traumatic brain injury

GCS: Glasgow coma scale

values are mean ± standard deviation

1. 성장호르몬

9명의 환자 (20.0%)에서 인슐린내성시험결과 성장호르몬 최고치가 10ug/dL 이하로 측정되어 성장호르몬저하증이 있는 것으로 평가되었

으며 이 중 2명의 환자에서는 성장호르몬 최고치가 5ug/dL 이하로 중등도 이상의 성장호르몬 저하증이 있는 것으로 평가되었다. 성장호르몬 저하증이 있는 환자군과 정상소견을 보이는 환자군 사이에 성별, 나이, 인슐린 유사성장인자-1, 글라스고우 혼수등급은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 체질량지수는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 2, Figure 1).

Table 2. Characteristics of GH-deficient and GH-sufficient patients

	GH-deficient group (n=9)	GH-sufficient group (n=36)	P-value
IGF-1* (ng/ml)	193±155	273±258	0.25
Basal GH† (ug/dL)	1(0.3-1.6)	2.2(1.1-4.7)	0.12
Age* (years)	37.4±17.2	33.5±12.4	0.51
BMI* (Kg/m ²)	26.7±1.2	21.8±0.68	0.036*
Initial GCS score†	7(5.5-10.5)	8(5-10)	0.65
Brain imaging			
FBI (n)	4	20	
DAI (n)	5	16	

BMI: Body-mass index

GCS: Glasgow coma scale

FBI: Focal brain injury

DAI: Diffuse axonal injury

* vaules are mean ± standard deviation

† vaules are median (interquatile range)

‡ p<0.05

2. 부신피질자극호르몬

6명의 환자(13.3%)에서 인슐린내성시험결과 코티졸 최고치가 20ug/dL 이하로 측정되어 부신피질자극호르몬 저하증이 있는 것으로 평가되었다. 환자군과 정상 대조군 사이에 기저코티졸 수치 및 인슐린내성시험으로 유발된 코티졸 수치에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 부신피질자극호르몬 저하증이 있는 것으로 평가된 환자군과 정상대조군 사이에는 기저코티졸 수치 및 인슐린내성시험으로 유발된 코티졸 수치에는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 (Table 3, Figure 1).

Table 3. Basal and stimulated serum cortisol levels(ug/dL) in patients and controls

	Patients (n=45)	Control (n=30)	P-value
Basal cortisol	18.1±5.2	23.4±8.9	0.69
Peak cortisol	25.1±7.8	26.3±7.6	0.78
Patients with normal ITT (n=39)			
Basal cortisol	20.1±6.4	23.4±8.9	0.25
Peak cortisol	27.4±5.4	26.3±7.6	0.35
Patients with abnormal ITT (n=6)			
Basal cortisol	13.8±5.6	23.4±8.9	<0.001 *
Peak cortisol	15.1±2.3	26.3±7.6	<0.001 *

ITT: Insulin tolerance test

vaules are mean \pm standard deviation

3. 기타 뇌하수체전엽 호르몬

5명의 남자환자에서 성선자극호르몬의 수치가 정상 이하임에도 아침 기저남성호르몬의 수치가 정상이하로 떨어져 있었으며 1명의 폐경기 전의 여자환자에서 성선자극호르몬의 수치가 정상 이하임에도 아침 기저난포호르몬의 수치가 정상이하로 떨어져 있었고, 2명의 폐경기후 여자환자에서 폐경기 이전의 수치를 보여 총 8명의 환자(17.7%)에서 성선자극호르몬 분비저하가 있는 것으로 평가되었다. 갑상선 자극호르몬의 경우 3명의 환자(6.7%)에서 갑상선자극호르몬의 수치가 정상 이하임에도 아침 기저 유리티록신의 수치가 정상이하로 떨어져 있는 것으로 평가되었다(Figure 1).

기저호르몬 및 역동적 호르몬 검사를 통하여 총 45명의 환자중 성장호르몬 저하증 소견을 보인 환자는 9명(20.0%), 부신피질자극호르몬 저하증을 소견을 보인 환자는 6명(13.3%), 갑상선자극호르몬 저하증 소견을 보인 환자는 3명(6.7%), 성선자극호르몬 저하증 소견을 보인 환자는 8명(17.7%) 이었으며 복합적인 뇌하수체전엽 호르몬 저하증을 보인 경우가 6명(13.3%), 어느 한가지라도 뇌하수체전엽 호르몬 저하증으로 보인 경우가 14명(31.1%) 이었다(Table 4, Figure 1).

Table 4. Proportion of pituitary hormone deficiency

	n	%
GH deficiency	9	20.0
ACTH deficiency	6	13.3
TSH deficiency	3	6.7
LH/FSH deficiency	8	17.7
Combined	6	13.3
Any type of deficiency	14	31.1

GH: Growth hormone

ACTH: Adrenocorticotropic hormone

TSH: Thyroid stimulating hormone

LH: Lutenizing hormone

FSH: Follicle stimulating hormone

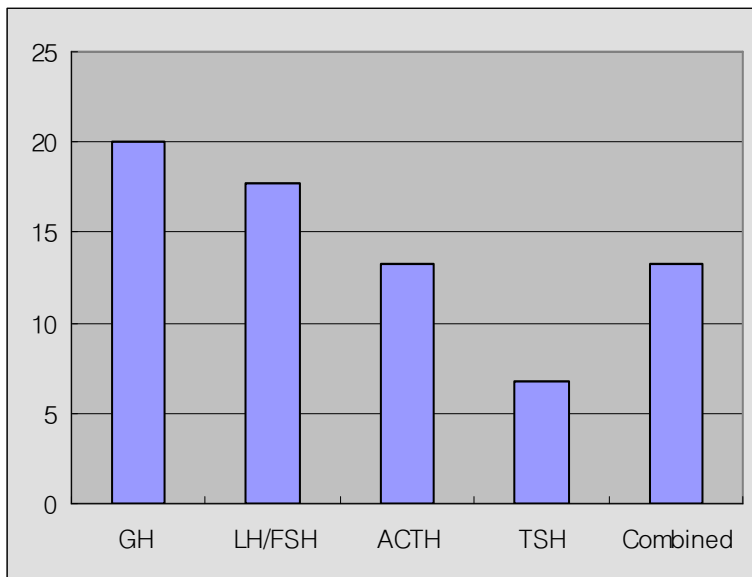
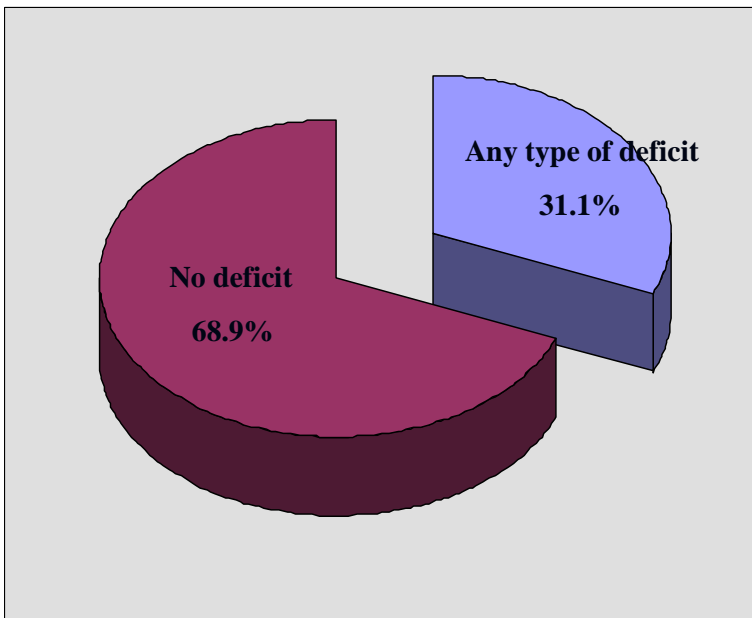


Figure 1. Anterior pituitary hormone deficiencies of 45 subjects with TBI

4. 인슐린유사성장인자-1, 기저코티졸 수치와 체질량지수 변화량 (ΔBMI)의 상관관계

인슐린유사성장인자-1 수치와 체질량지수 변화량은 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였으며($r=-0.059$, $p=0.028$) 아침 기저코티졸 수치와 체질량지수 변화량 사이에도 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다($r=-0.037$, $p=0.039$, Table 5).

Table 5. Correlation between ΔBMI vs IGF-1 / Basal cortisol

	r	p
IGF-1	-0.059	0.028
Basal cortisol	-0.037	0.039

ΔBMI : Change of body-mass index(follow-up BMI - initial BMI)

IGF-1: Insulin like growth factor-1

IV. 고찰

본 연구를 통하여 수상 이후 6개월 이상이 경과한 중등도 이상의 만성 외상성 뇌손상 환자의 31.1%에서 적어도 한가지 이상의 뇌하수체 전엽 호르몬 저하증을 확인할 수 있었다. 그러나 이들 환자 중 어떤 환자도 뇌손상 이후 뇌하수체전엽 호르몬 분비이상에 대한 검사가 전혀 이루어진 바 없었다는 사실이다.

실제 Lieberman 등⁵은 70명의 유병기간이 평균 49개월인 외상성 뇌손상 환자의 14.6%에서 성장호르몬 저하를 보였고 특히 이 성장호르몬 저하를 보인 환자군이 정상 성장호르몬 분비를 보인 대상군보다 더 비만하다고 보고 하였다. 이 외에도 성장 호르몬 감소의 유병율을 Benvenga 등¹¹은 24%, Kelly 등⁶은 18%, Aimaretti¹² 등은 37%로 보고한 바 있다. Benvenga 등¹¹은 뇌하수체 기능저하의 44.3%에서 갑상선 기능저하가 있었다고 하였으나 Kelly 등⁶은 뇌손상 후 3개월에서 23년이 지난 환자의 22명을 대상으로 한 연구에서 단 1명만이 갑상선 기능 이상 소견을 보였다고 하는 등 다양하게 보고된 바 있다. 또한 Lieberman 등⁵의 연구에 의하면 외상성 뇌손상 환자 70명에서 21.7%에서 적어도 하나의 갑상선 호르몬 축에 문제가 있다고 하였고 2명에서는 유리티록신 이상과 갑상선자극호르몬 이상이 같이 동반 되었고, 6명에서는 유리티록신만이 이상이 있으며, 7명에서는 갑상선자극호르몬에만 이상이 있다고 하였다.

그 외 외상성 뇌손상 환자에서 부신피질자극호르몬의 감소도 보고되고 있는데 Benvenga 등¹¹은 뇌하수체 기능저하의 반 이상이 이차적인 부신기능저하증을 보였다고 하였고, Kelley 등⁶도 22명중 8명이 부신피질자극호르몬 저하가 있었다고 보고하였다. Lieberman 등⁵의 연

구에서도 45.7%에서 아침 기저 코티졸 수치가 정상보다 감소되어 있었다고 보고한 바 있다.

본 연구에서 밝혀진 바와 같이 중등도 이상의 외상성 뇌손상 병력이 있는 환자의 신경내분비계의 이상에 있어서 매우 높은 유병률을 나타내고 있음을 확인할 수 있었으며 특히 성장호르몬 저하증(20.0%), 부신피질자극호르몬 저하증(13.3%), 성선자극호르몬 저하증(13.3%)의 경우 환자의 신경 행동적 문제점 유발 및 삶의 질을 감소시켜 건강에 장애를 가져올 수 있고 재활치료에도 상당한 방해요소로 작용할 수 있다는 점에서 중요하다.

인슐린내성시험을 통하여 성장호르몬 결핍상태로 확인된 9명의 환자 중 6명의 환자는 인슐린유사성장인자-1의 수치가 정상보다 낮게 측정되었다. 이는 인슐린유사성장인자-1이 전체적인 성장호르몬 분비상태를 나타내는 지표이기 때문이며 성장호르몬 저하증을 다시 한번 확인할 수 있는 도구가 될 수 있다. 하지만 3명의 환자에서는 인슐린유사성장인자-1이 정상수치로 측정되었고 따라서 인슐린유사성장인자-1만의 측정으로는 성장호르몬저하증을 확진할 수 없으며 반드시 인슐린내성시험 같은 역동적 호르몬 검사법이 시행되어야 하겠다.

성장호르몬 저하증을 보이는 환자군과 정상 성장호르몬 분비를 보이는 환자군 사이에 신장이나 체중에는 유의한 차이가 없었으나 체질량지수는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 성장호르몬 감소증 환자에 있어서 정상인보다 비만도가 증가하며 성장호르몬 대체 요법 등을 통하여 교정될 수 있다는 것은 이미 알려진 사실이다.^{13,14} 인슐린유사 성장인자-1과 체질량지수와의 연관성에 대해서는 과거 연구에서 다양한 결과를 발표한 바 있으나¹⁵ 본 연구에서는 통계학적으로 유의한 상관성을 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

Carrol 등¹³은 성장호르몬 저하증은 힘의 약화, 지구력 약화, 삶의 질 저하, 골밀도 저하 등을 유발할 수 있으며 특히 신경행동학적 변화를 가져와 감정적 불안, 사회적 고립, 삶의 질 저하 등을 유발할 수도 있다고 하였다. 성장호르몬 저하증으로 인한 신경행동학적 증상 역시 성장호르몬 대체요법을 통하여 일정 부분 증상의 호전을 보였다는 보고들이 있었다.^{13,16}

성장호르몬 저하증으로 인하여 유발될 수 있는 신체구성의 변화 및 신경행동학적 변화들은 외상성 뇌손상 환자에서 흔히 발견될 수 있는 증상들이며 따라서 성장호르몬저하에 대한 평가 및 이에 대한 치료적 개입에 대한 고려가 필요하겠다.

환자군중 6명(13.3%)의 환자에서 부신피질자극호르몬 저하증을 보였으며 이들의 아침 기저코티졸 수치 역시 정상대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 낮게 측정되었으며 이 중 한 명의 환자는 아침 기저코티졸 수치가 5 ug/dL 이하로 심각한 부신피질자극호르몬 결핍증 소견을 보였고 저나트륨혈증, 저혈압, 저혈당 증상이 동반되어 있어 부신피질호르몬 치료를 필요로 하는 상태이었다.

본 연구를 통하여 기존 외국의 연구자료와 비교하여 그 유병률이 낮았지만 중등도 이상의 만성 외상성 뇌손상 환자의 31.1%에서 적어도 한가지 이상의 뇌하수체전엽 호르몬 저하증을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 글라스고우 혼성지수 12 이하인 중등도 이상의 환자군만을 대상으로 하였지만 추후 경증을 포함한 다양한 환자군을 대상으로 하여 외상성 뇌손상의 중증도와 뇌하수체 호르몬 저하증의 상관관계를 밝히는 것도 의미가 있다고 하겠다. 또한 뇌하수체 호르몬기능 이상이 확인된 뇌손상 환자를 대상으로 장기 추적관찰하여 호르몬대체요법 등의 치료를 통하여 합병증 예방, 신경행동학적 증상 호전 및

재활치료를 통한 기능적 회복에 얼마만큼의 도움이 되는지를 확인하는 연구가 필요하겠다.

V. 결론

본 연구를 통하여 중등도 이상의 만성 외상성 뇌손상 환자에서 뇌하수체 전엽의 기능이상도 발견할 수 있음을 확인할 수 있었으며 따라서 뇌손상 환자에게 있어서 뇌하수체 전엽의 기능이상에 대한 지속적인 감시 및 호르몬 대체요법 등의 치료적 개입이 필요하다는 객관적인 자료를 얻을 수 있었다.

참고문헌

1. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury(TBI). Clin Endocrinol(Oxf) 2006;64:481-8.
2. Elovic EP. Anterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury, Part I. J Head Trauma Rehabil. 2003;18:541-3.
3. Elovic EP, Glenn MB. Anterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury, part II. J Head Trauma Rehabil 2004;19:184-7.
4. Gunn IR, Beastall GH, Matthews DM, Bath JC. Post-traumatic hypothalamic.pituitary dysfunction presenting with biochemical features of primary hypothyroidism. Ann Clin Biochem 1991;28:327-30.
5. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban R. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2752-6.
6. Kelly DF, Gaw IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R. Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. J Neurosurg

2000;93:743-52.

7. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1998;48:569-76.

8. Fisher, DA. *Endocrinology: Test selection and interpretation*. In: Fisher DA, editor. *The Quest Diagnostic Manual*, 2nd ed. San Juan de Capistrano CA: Nichols Institute; 1998. p.312.

9. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.

10. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH deficient adults. *Lancet* 2000;356:1137-42.

11. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1353-61.

12. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, et al. Hypopituitarism induced by traumatic brain

injury in the transition phase. *J Endocrinol Invest* 2005;28:984-9.

13. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.

14. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:51-9.

15. Ho KK, Hoffman DM. Defining growth hormone deficiency in adults. *Metabolism* 1995;44:91-6.

16. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlsson FA. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3585-90.

Abstract

Anterior pituitary dysfunction in moderate to severe chronic traumatic brain injury patients

Ki Deok Park

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Yoon Ghil Park)

Although hypopituitarism is a known complication of traumatic brain injury it may be underrecognized due to its subtle clinical manifestations. The nonspecific symptoms can be masked by and contribute to the physical and psychological sequelae of brain trauma . This study examines the prevalence of neuroendocrine abnormalities in moderate to severe chronic traumatic brain injury patients. Forty five patients with traumatic brain injury and thirty normal controls underwent a series of standard endocrine tests, including dynamic tests of ACTH and GH secretion. Pituitary hormone deficiencies were identified in a substantial proportion of patients with previous brain injury. Anterior pituitary dysfunction, found in 31.1% by dynamic and basal hormonal testing, can compound the physical and

psychological complications of traumatic brain injury and interfere with rehabilitation. These findings strongly suggest that patients who suffer head trauma should be tested routinely for deficiency of anterior pituitary hormones.

Key Words : traumatic brain injury, pituitary dysfunction, GH, ACTH, GnRH, TSH