



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

복합뇌하수체자극검사 시  
인슐린 추가 투여 관련 요인

연세대학교 보건대학원  
역학건강증진학과 건강증진교육전공  
강 성 자

복합뇌하수체자극검사 시  
인슐린 추가 투여 관련 요인

지도 김 희 진 교수

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함

2016년 6월 일

연세대학교 보건대학원  
역학건강증진학과 건강증진교육전공

강 성 자

## 강성자의 보건학석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 희 진 (인)

심사위원 구 철 룡 (인)

심사위원 지 선 하 (인)

연세대학교 보건대학원

2016년 6월 일

## 감사의 말씀

저에게 지난 2년 반은 꿈과 같은 시간들이었습니다. 오랫동안 소원이었던 대학원에 들어왔고 우물 안에 개구리였던 제가 새로운 세상을 만나는 시간들이었습니다. 언제나 학문에 대한 갈망은 간절하나 직장과 가정을 병행하며 진리의 욕구를 충족하기엔 열정만으로는 부족한 것이 아쉬웠습니다.

무엇보다 값진 것은 논문완성입니다. 턱 없이 부족한 제가 대학원 입학 전부터 쓰고 싶었던 주제의 논문을 끝까지 해낼 수 있었던 것은 많은 사람들의 도움이 있었기 때문입니다.

논문을 처음부터 끝까지 꼼꼼히 챙겨주시고 완성도 있게 이끌어주신 김희진 교수님께 진심어린 감사를 드립니다. 항상 온화한 미소와 따뜻한 마음으로 할 수 있다는 자신감을 갖게 해주시고 스스로 분이 되어주시는 지선하 교수님! 감사하고 존경합니다. 항상 막 힐 때마다 명쾌한 답을 주셔서 논문이 원활히 진행될 수 있도록 도와주신 구철룡 교수님께 무한한 감사의 마음을 전합니다.

대학원 공부를 할 수 있도록 도와주시고 항상 믿어주시는 김선호 교수님께 감사드립니다. 교수님의 학문에 대한 성실함과 끝없는 도전은 인류에 대한 사랑의 실천이자 의사로서의 책임을 다하시는 존경할 만한 분이라고 생각합니다. 뿌리 깊은 나무처럼 존재만으로도 든든한데 격려까지 아끼지 않으신 장종희 교수님 감사드립니다. 관심어린 한마디로 힘을 주시는 강석구, 문주형 교수님, 무엇이든 도와주고자 하는 따뜻한 마음의 소유자 오지웅 선생님, 먼 휴스턴에서 바쁜데도 도움을 기쁘게 받아주신 김의현 교수님 진심으로 감사드립니다.

통계에 대해 아무것도 몰랐던 나에게 기본부터 심화까지 알기 쉽게 가르쳐준 진정한 실력자 이효정 선생님 감사합니다. 선생님 덕분에 혼자 힘으로 수없이 많은 통계를 돌리고 또 돌릴 수 있었습니다.

건강증진교육전공 동기이자 솔메이트인 이재영, 이미옥, 김연정 선생님 특히 감수 역할을 훌륭하게 해 준 최은나 선생님과 동기가 후배가 된 황재하 선생님 끝까지 함께 해 줘서 고맙고 감사합니다. 존재만으로도 많은 의지가 되었습니다.

논문 시작부터 두려움이 앞섰을 때 가이드가 되어주고 용기를 주신 이해영 선배님, 박수경 선배님 감사합니다. 그리고 틈틈이 도움을 준 김연경 후배님 감사합니다. 힘들 때마다 들어주고 자신감을 찾아준 와인 같은 친구 박은혜, 박현심, 이미애, 김미현, 박연숙, 박옥규 감사합니다. 많은 용기를 받았습니다.

항상 딸을 자랑스럽게 생각하시고 나보다 나를 더 많이 사랑해주시는 부모님 강조원님, 한상욱님 감사합니다. 오래오래 건강하세요. 베푸는데 행복을 느끼다며 주려고만 하는 언니 강성복, 오빠 강성일, 어리지만 언니같이 속이 깊은 동생 강성미가 있어서 든든합니다.

논문 쓴다는 이유로 챙겨드리지도 못 하는데 싫은 소리 한 번 안하시고 오히려 칭찬하시는 시부모님 김수영님, 김옥분님 감사드립니다. 도움요청 할 때마다 거절 한 번 안하시고 흔쾌히 들어주는 막내서방님 김상우님과 임신 중인 동서 최정아님 고맙습니다.

마지막으로 저의 든든한 후견인이자 영원한 배우자 남편 김상진님 사랑합니다. 남편이 없었다면 아무것도 못 했을 텐데 늘 받기만 해서 미안합니다. 그리고 사랑하는 두 딸 김소정, 김유경이 있어서 행복합니다. 힘들고 지칠 때마다 용기를 주는 두 딸에게 고맙다는 말을 전합니다.

졸업은 새로운 시작인 것 같습니다. 그동안 배운 것을 기반으로 나에게 주어진 책임과 역할들을 잘 수행하는 이로운 사람이 되도록 노력하겠습니다.

2016년 6월

강성자 올림

## 차 례

국문요약.....	X
I. 서론	
1. 연구의 배경 및 필요성 .....	1
2. 연구의 목적 .....	4
II. 문헌고찰	
1. 뇌하수체종양의 정의 .....	5
2. 뇌하수체종양 진단을 위한 검사의 종류 .....	8
3. 복합뇌하수체자극검사 방법 .....	11
III. 연구방법	
1. 연구모형(틀) .....	16
2. 연구대상 .....	17
3. 변수의 선정 및 정의 .....	17
4. 분석방법 .....	19
IV. 연구결과	
1. 연구대상자의 일반 및 대사적 특성 .....	20
2. 인슐린 추가 투여 여부와 추가용량 분포 .....	23
3. 인슐린 추가 투여 발생과 관련된 요인 .....	32

V. 고찰 및 결론 .....	34
참고문헌 .....	38
Abstract .....	44



## Table Lists

Table 1. Clinical characteristics of study population .....	21
Table 2. Metabolic characteristics of study population .....	22
Table 3. Clinical factors associated with additional dose of insuline .....	25
Table 4. Clinical parameters associated with additional dose of insulin .....	28
Table 5. Insulin dose during insulin tolerance test according to diagnosis of parasella mass .....	30
Table 6. Total and additional insulin dose according to diabetes mellitus	31
Table 7. Association between additional insulin and patient characteristics .....	33

## 그림 차례

그림 1. 복합뇌하수체 자극검사 과정 .....	15
그림 2. 연구의 틀 .....	16

## 국 문 요 약

### 복합뇌하수체자극검사 시 인슐린 추가 투여 관련 요인

**배경 및 목적 :** 복합뇌하수체자극검사는 시상하부-뇌하수체 질환을 가진 환자에서 뇌하수체전엽호르몬의 분비능을 파악하여 뇌하수체기능의 저하 유무를 판단하는데 중요한 검사 방법으로 확진과 수술 및 방사선 치료 전·후의 경과 관찰에 도움이 된다.

표준화된 검사 방법으로 인슐린 유발 저혈당을 시행하였을 때 목표치 혈당으로 떨어지지 않는 경우가 발생하고 있으므로, 추가 인슐린 투여군의 특성을 파악하여 초기 인슐린 용량 결정에 도움을 줄 수 있는 자료를 제공하고자 한다.

**연구대상 및 방법 :** 2015년 11월 1일부터 2016년 2월 29일까지 뇌하수체종양 센터에서 복합뇌하수체자극검사를 받은 환자 364명 중 최근 1년 이내 신체계측과 생화학검사 결과가 있는 환자 243명 남자 102명, 여자 141명을 대상으로 의무기록 분석을 통해 후향적으로 자료를 수집하였고 수집된 자료는 SAS 9.3 통계프로그램을 이용하여 분석하였다.

인슐린 추가 투여와 관련된 요인에 대하여 기술통계인 평균과 표준편차, 백분율로 분석하였고, 인슐린 추가 투여군과 비투여군의 특성을 평균검정(t-test), 교차분석( $\chi^2$ -test)으로 알아보았다. 인슐린 추가 투여와 관련 요인을 알아보기 위해 다중로지스틱회귀분석(Multiple logistic regression)을 실시하였다.

**연구결과 :** 표준화된 방법으로 초기 인슐린 용량을 결정하여 투여하고도 목표

치 혈당으로 떨어지지 않아 인슐린을 추가 투여한 군은 전체 243명 중 56명 (23.1%)이고 인슐린 추가 비투여군은 187명(76.9%)이었다.

인슐린 추가 투여군은 비투여군과 비교하여 남자, 공복혈당, 중성지방, 총 인슐린 투여량이 높았으며, 고밀도지단백콜레스테롤은 낮았다. 단변수분석에서 인슐린 추가 투여군은 남자 38명(37.3%), 여자 18명(12.8%)으로 남자가 많았으며( $p<.001$ ), BMI는 남자에서  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상이 24명(47.1%)으로 비만이 많았다( $p=.003$ ). 공복혈당이  $100\text{mg}/\text{dL}$  이상  $126\text{mg}/\text{dL}$  미만인 공복혈당장애는 24명 (61.5%)에서 인슐린 추가 투여를 받았다( $p<.001$ ). 중성지방은  $176.1\pm 124.2\text{mg}/\text{dL}$ 로 비투여군  $110.2\pm 60.4\text{mg}/\text{dL}$ 보다 높았고( $p=.001$ ). 총 인슐린 투여량은 남자  $17.0\pm 4.2\text{U}$ , 여자  $13.7\pm 2.6\text{U}$ 이고 비투여군은 남자  $9.8\pm 2.9\text{U}$ , 여자  $7.9\pm 2.8\text{U}$ 이었다( $p<.001$ ). 그러나 다중로지스틱회귀분석 결과 인슐린 추가 투여 여부와 독립적으로 관련이 있는 요인은 공복혈당 한 가지였다.

성별, 공복혈당, 당뇨병, BMI, 진단명, 중성지방, 고밀도지단백콜레스테롤, HOMA-IR, HOMA- $\beta$ 를 보정한 모형에서는 공복혈당장애인 경우 공복혈당  $100\text{mg}/\text{dL}$  미만에 비해 인슐린 추가 투여한 오즈비가 6.20배(95% CI, 1.82-21.14)로 높았다.

**결론 :** 복합뇌하수체자극검사 시 인슐린 추가 투여와 관련된 가장 중요한 요인은 공복혈당장애였다. 공복혈당은 초기 인슐린 용량을 예측하는데 체중과 진단명 외에 유용한 관련 요인으로 파악되었다. 추후 본 연구결과를 초기 인슐린 용량결정에 적용하여 그 유용성을 평가하는 연구가 필요하다.

---

핵심어: 복합뇌하수체자극검사, 공복혈당

# I. 서론

## 1. 연구의 배경 및 필요성

복합뇌하수체자극검사는 전통적으로 시상하부-뇌하수체 질환을 가진 환자에서 뇌하수체전엽호르몬의 분비능을 판정하는 방법으로 많이 시행하고 있다. 뇌하수체전엽 기능부전증을 판정하는 것은 진단확진과 수술 및 방사선 치료 전·후의 경과 관찰에 도움이 된다(김신우, 1992).

뇌하수체기능저하증은 시상하부와 뇌하수체에서 발생하는 여러 가지 병변에 의해 뇌하수체호르몬의 분비능에 장애를 초래하는 증후군으로 병변의 특성에 따라 호르몬의 분비 장애가 다양하게 나타날 뿐만 아니라 환자의 나이, 발병 속도, 종양의 크기에 따라 서로 임상 양상에 차이가 있을 수 있다(Shizume et al., 1997).

Regal et al.(2001)에 의하면 뇌하수체기능저하증은 10만 명당 4명의 발생률을 보이며 50% 환자에게서 3-5개 호르몬의 부족이 동반된다.

뇌하수체기능저하증을 진단받은 환자들의 원인 질환은 뇌하수체선종(Pituitary adenoma), 쉬안증후군(Sheehan's syndrome), 두개인두종(Craniopharyngioma), 기타 순으로 나타났다(김신우, 1992).

Hardy(1965)는 수술현미경을 사용하여 뇌하수체미세선종의 선택적 수술방법을 개발하였다. 이후로 병적 조직을 완전히 제거하면서 뇌하수체기능저하를 방지하는 것으로 수술성적이 향상되었다(Hardy, 1979).

복합뇌하수체자극검사는 1960년 Shneeberg 등이 쉬안증후군(Sheehan's syndrome) 환자의 소변에 성선자극호르몬(gonadotropin)치가 낮음을 발견하였으나 정확히 뇌하수체에서 성선자극호르몬(gonadotropin)분비가 감소되었음을

증명할 수 없어 시상하부-뇌하수체질환 환자에서 뇌하수체 분비능을 알 수 있는 검사법이 필요함을 인식하게 되면서 연구하게 되었다.

복합뇌하수체자극검사는 뇌하수체를 자극하는 약물을 주입하여 뇌하수체에서 생산, 분비되는 호르몬의 동태(dynamic)를 알기 위한 방법으로 시상하부-뇌하수체-표적기관 축을 고려해야 하고 기저 시간대의 표적기관 기저 호르몬인 부신피질호르몬(Cortisol), 갑상선호르몬( $T_3$  와 free  $T_4$ ), 여성호르몬(Estrogen)과 남성호르몬(Testosterone), 인슐린유사 성장인자(Insulin-like growth hormone factor-1, IGF-1)를 같이 측정하여 뇌하수체호르몬의 분비 양상과 비교하여 판단해야 한다.

Roth et al.(1963)이 인슐린 유발 저혈당(Insulin-hypoglycemia test)이 뇌하수체 성장 호르몬의 분비(somatotrophic function)를 증가시킴을 보고한 이후 성장호르몬과 부신피질자극호르몬, 코르티솔호르몬의 기능부전을 진단하는 방법으로 이용하게 되었고, Schally et al.(1966)에 의해 돼지의 시상하부에서 갑상선자극호르몬유리호르몬의 작용을 발견하여 Burgus et al.(1969)이 갑상선자극호르몬유리호르몬의 특성을 찾아 합성하는데 성공한 이후 Ormston et al.(1971), Fleischer et al.(1972), Hall et al.(1972)은 갑상선, 뇌하수체, 시상하부 질환에 있어서 갑상선자극호르몬유리호르몬(Thyrotropin releasing hormone, TRH) 자극 시험이 뇌하수체에서의 갑상선자극호르몬(thyrotropin) 분비능을 측정하는데 중요하다고 보고하면서 갑상선자극호르몬유리호르몬(TRH) 자극 시험을 하게 되었다.

Schally et al.(1971)은 황체형성호르몬유리호르몬(Luteinizing hormone releasing hormone, LH-RH)을 돼지에서 분리하여 구조를 밝히고 합성에 성공하면서 Kastin et al(1970)이 정상인에서 합성 황체형성호르몬유리호르몬(LH-RH)이 황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH)의 분비 능력이 있음을 보고하였다. 또한 Schally et al(1971)은 황체형성호르몬유리호르몬(LH-RH)이

황체형성호르몬(LH)과 난포자극호르몬(FSH)을 동시에 자극한다는 것을 발견하였다. Roth et al.(1972)은 뇌하수체와 생식선 기능장애가 있는 환자들에게서 황체형성호르몬유리호르몬(LH-RH)에 대한 황체형성호르몬(LH)과 난포형성자극호르몬(Follicular stimulating hormone, FSH)의 반응결과 보고와 Keller(1972)와 Kastin et al.(1971)가 배란을 유도하는 방법으로 성선자극세포(Gonadotropins)가 임상적으로 유용함을 보고하면서 황체형성호르몬유리호르몬(LH-RH) 자극 시험의 유용성을 증명하였다.

Mortinor et al.(1973)과 Harsoulis et al.(1973)은 갑상선자극호르몬유리호르몬(TRH)과 황체형성호르몬유리호르몬(LH-RH), 인슐린(Regular insulin, RI)을 동시에 투여하였을 때와 단독 투여하였을 경우 양군 사이에 성장호르몬(Growth hormone, GH), 황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone, FSH), 갑상선 자극호르몬(Thyroid-stimulating hormone, TSH), 코르티졸(Cortisol)등의 반응에 차이가 없음을 증명하여 이 두 방법이 현재 적용되고 있다.

임상에서는 Nye et al.(2001)등이 제시한 인슐린 저혈당 검사의 프로토콜을 기준으로 Petersenn et al.(2010)이 제시한 검사 방법을 적용하여 인슐린 용량을 투여하여도 목표치인 혈당 40mg/dL 이하 또는 당뇨병이 있는 환자인 경우 혈당이 기저치보다 50% 이하로 떨어지지 않아 추가적으로 인슐린을 투여해야 하는 경우가 발생하고 있는 실정이다. 그러나 이러한 현상이나 이에 대한 대처법에 대한 문헌을 찾아보기 어려웠고, 추가적으로 인슐린이 필요한 환자들의 특성을 파악한 연구도 찾아보기 어려우며 인슐린 추가 투여 발생을 예측할 수 있는 정보 또한 찾기 어려웠다.

따라서 본 연구에서는 복합뇌하수체자극검사 시 인슐린을 추가 투여한 환자들의 특성을 분석하여 초기에 적절한 인슐린 용량을 결정하고 인슐린 투여 후 추가 투여 여부를 예측하는데 필요한 기초자료를 제공하고자 한다.

## 2. 연구의 목적

복합뇌하수체자극검사 시 환자들의 특성에 따라 결정된 인슐린 용량이 목표치의 혈당에 도달하지 못해서 추가적으로 인슐린을 더 투여해야하는 경우가 발생한다. 이에 인슐린 추가 투여 시 이와 관련된 요인을 알아보고자 함이다.

본 연구의 세부목적은 다음과 같다.

첫째, 인슐린 추가 투여 발생여부에 따른 연구 참여자의 일반적·대사적 특성을 파악한다.

둘째, 초기 인슐린 투여 후 목표치 혈당으로 떨어지지 않아 추가 인슐린 투여가 발생한 경우의 관련 요인을 파악한다.

셋째, 초기 인슐린 투여 후 목표치 혈당으로 떨어지지 않아 추가 인슐린 투여가 발생한 경우 혼란변수를 통제한 경우에 대해 독립적인 관련성을 갖는 요인을 분석한다.



## II. 문헌고찰

### 1. 뇌하수체종양의 정의

뇌하수체종양은 1886년 Pierre Marie의 기술 이후 여러 학자들에 의해서 많은 고찰이 있었으나 임상증상과 수술 또는 부검 상 터키안의 변화 등에 관한 문헌적 기술은 1912년 Cushing에 의해 이루어졌다(최일생, 1978). 우리나라에서는 전체 두개(頭蓋)강(腔)내 종양 중 12-15%를 차지하며 연간 400-500명 가량 발생한다(중앙 암 등록본부, 2014). 모든 연령에서 발생 가능하지만 여자가 남자보다 다소 높고 드물게 소아에서도 발생한다.

뇌하수체는 직경 1.2-1.5cm 크기와 0.5-0.6gm 무게의 기관으로 두개(頭蓋)골(骨) 기저부에 있는 터키안장(sella turcica)에 위치해 있다. 발생학적으로 전엽(Aanterior lobe)인 샘 뇌하수체(Adenohypophysis)와 후엽(Posterior lobe)인 신경뇌하수체(Neurohypophysis)로 나누어져 있다. 시상하부 호르몬이 혈관을 통해 뇌하수체에 내려오면 뇌하수체는 내분비 기관에 신호를 보내어 갑상선, 부신, 생식기에 다양한 호르몬 분비를 자극한다. 뇌하수체에서 세포의 비정상적인 증식이 있는 경우 내분비 기관에 과도하게 자극을 보내어 갑상선, 코르티솔, 성호르몬이 과다하게 분비 될 수 있다. 정상 뇌하수체는 형태학적으로, 코티코트로프세포(Corticotroph), 성선자극분비세포(Gonadotroph, 갑상선자극세포(Thyrotroph), 프로락틴분비세포(Lactotroph), 성장자극세포(Somatotroph)로 구성되어 있고 모든 세포에서 종양이 발생할 수 있다. 또한 세포형태에 따라 분비호르몬이 다르고 분비형태에 따라 질병과 발생빈도가 다르다.

프로락틴분비세포(lactotroph)는 유즙분비호르몬을 분비한다. 선종의 크기가 1cm 이상이고 혈청 프로락틴수치가 200ng/ml 이상이면 프로락틴선종으로 진단되고 유즙분비, 생리주기 변화, 불임증상이 나타나며 전체 뇌하수체선종의 45-50%를 차지할 만큼 가장 많다. 성선자극분비세포(Gonadotroph)는 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone)과 황체형성호르몬(Luteinizing hormone)을 분비하고 간혹 성선기능부전증(Hypogonadism)을 동반하며 15-20%의 발생률을 나타낸다. 성장자극세포(Somatotroph)는 성장호르몬(Growth hormone)을 분비하고 과잉분비 시 말단비대증(Acromegaly)을 일으키며 10%의 발생률을 나타낸다. 코티코트로프세포(Corticotroph)는 부신피질자극호르몬(Adrenocorticotrophic hormone)을 분비하고 과잉분비 시 쿠싱병(Cushing's disease)을 일으키며 5%의 발생률을 보인다. 갑상선자극세포(Thyrotroph)는 갑상선자극호르몬(Thyroid stimulating hormone)을 분비하나 1% 이하의 비율로 극히 드물게 나타난다(Melmed S, 2011).

뇌하수체종양은 대부분 증상이 없고 가끔 두통이 있을 수 있으며 종양에서 출혈이 생기면 갑작스런 극심한 두통을 느낄 수 있다. 호르몬의 과다분비에 의한 증상 및 징후 또는 종양의 팽창으로 터키안내의 정상 뇌하수체 조직을 압박 하거나 파괴하여 호르몬 결핍 증상을 나타낼 수 있다. 또한 터키안(Turkish saddle) 주변으로 확장하여 시신경 및 시상하부 주위 신경조직을 압박하여 복시, 눈꺼풀 처짐, 동공 산대, 얼굴 통증이나 감각 마비 등 시력장애 및 신경학적 증상을 유발할 수 있다(Kovacs, 1987). 병리학적으로는 99%가 양성종양이고 뇌 영상 검사 시 우연히 발견되는 비교적 흔한 종양이다(Domangelo, 2006).

종양은 뇌하수체 내에 5가지 분화된 세포 중 하나에서 발생하며(Mekned, 2003) 기능성 종양(Functional adenoma)과 비기능성 종양(Nonfunctional adenoma)으로 분류한다. 기능성종양은 프로락틴분비선종(Prolactin-producing

adenoma), 성장호르몬 분비선종(Growth hormone-producing adenoma), 부신 피질 자극호르몬 분비선종(Adrenocorticotrophic hormone-producing adenoma)으로 과다분비로 인한 임상증상이 나타난다. 비기능성 종양은 임상적으로 거대 선종이 많고 호르몬 과다분비로 인한 증상이 적어 우연히 발견되는 경우가 많다. 그러나 거대 선종이 정상 뇌하수체를 압박하여 뇌하수체기능저하증(Hypopituitarism), 뇌하수체 졸증(pituitary apoplexy), 두통, 시야 장애와 같은 증상을 유발한다(Asa, 2002).

뇌하수체종양의 원인은 아직 밝혀지지 않았으나 세포 돌연변이, 후생적인 변화(Epigenetic change), 다양한 유전자 불안정에 의한 것으로 여겨진다(Farrell, 2005). 또한 전이되는 경우는 희박하나 침습적이거나 재발의 특성을 보이는 경우도 있다(Heaney, 2004).

뇌하수체의 기능은 다양한 중양 및 말초 신호에 반응하고 그로인해 발생한 뇌하수체 세포의 비후, 호르몬 과다 또는 발육 저하, 호르몬 결핍이 뇌하수체 종양으로의 발달에 관여하는 것으로 추측하고 있다(조미애, 2006).

뇌하수체종양 변형 유전자(Pituitary tumor transforming gene, PTTG)는 뇌하수체종양 세포에서 처음으로 얻어진 것으로(Pei, 1997), 인간 뇌하수체종양에서 지나치게 표출되고, 과도한 증가가 종양의 침습성과 연관된다고 알려져 있다(Donangelo, 2006; Musat et al., 2004).

현재 뇌하수체 기능의 변화와 종양의 진행(Tumor progression)은 유전자의 이상으로 유전자의 불안정이 생긴 상태에서 진행이 된다고 생각되어 종양의 시작과 진행에 관련된 중요한 유전자를 찾기 위해 많은 연구를 하고 있다(Farrell, 2006).

## 2. 뇌하수체종양 진단을 위한 검사의 종류

### 1) 자기공명 영상(Magnetic resonance imaging, MRI) 검사

자기공명 영상검사는 뇌하수체 종양을 확진 할 수 있는 가장 확실한 표준 영상검사이다. 안장 자기공명 영상검사(sellar MRI)로 종양의 위치·형태의 정밀한 분석, 조영증강 양상의 분석을 통해 종양과 그 주변 조직과의 성상 예측으로 뇌하수체 종양의 조기진단 및 감별진단에 가장 유용하게 사용된다. 정상 뇌하수체의 크기는 3-9mm이고, 평균 6-7mm이다. 공터키안의 뇌하수체의 크기는 4mm 이하를 말하며 종양을 크기에 따라 10mm 이하인 미세선종과 10mm 이상인 거대선종으로 나누는데 뇌하수체내의 미세 선종도 관찰 가능하나 2-3mm 미만의 미세 선종은 관찰이 어렵다.

또한 환자의 증상과 관련 없는 뇌하수체의 이상이 자기공명 영상검사에서 나타나는 경우도 있고 정상 성인의 5-25%에서는 뇌하수체의 이상이 있는 것처럼 보이는 경우도 있다.

종양이 남아있거나 수술적 치료를 받았어도 재발하지 않는지 확인하기 위해 정기적인 검진이 필요하다.

### 2) 안과 검사

종양이 시신경교차(optic chiasma), 시신경로의 침윤 정도에 따라 시력저하와 시야가 좁아지는 느낌 즉 시야장애(visual field defect)가 다양하게 나타난다. 시야장애는 한눈을 가려야만 알 수 있을 정도로 서서히 나타나는데 시신경교차가 압박을 받게 되면 양안의 바깥쪽 시야가 손상을 입게 된다. 종양이 장기간 시신경을 압박 할 경우 서서히 시력 및 시야장애가 발생하며 심한 경우 영구적인 시야장애 혹은 시력손실을 초래할 수 있다. 또한 뇌하수체 종양

으로 인해 안구 근육의 움직임을 담당하는 제 3, 4, 6번 뇌신경에 문제가 생길 수 있어 복시가 발생할 수 있다. 뇌하수체종양의 수술적 치료 후 자연적으로 좋아질 수도 있지만 계속 증상이 남아 있으면 안과적 수술이 필요하기도 한다.

뇌하수체 졸증(Pituitary apoplexy)의 경우 시야장애는 갑작스럽게 발생하며, 중심성 시야장애와 양측두반맹(bitemporal hemianopsia)이 발생하고, 그 외에 안근마비와 의식장애가 동반된다.

수술로 종양을 제거 하면 60-80%의 환자에서 시야장애가 회복되고 약물로 종양의 크기가 줄어들면 시야장애는 호전될 수 있다. 수술과 약물치료 후 정기적인 안과검사는 종양의 재발을 조기에 발견할 수 있다.

### 3) 생화학 검사

혈액검사는 뇌하수체기능을 평가하기 위한 가장 기본적이고 필수적인 검사이다. 터키안장 주위의 종양으로 뇌수막종, 두개인두종, 배아세포종, 뇌동맥류도 뇌하수체종양과 같이 비슷한 증상을 일으킬 수 있어 뇌하수체종양으로 오인할 수 있다.

혈액과 24시간 소변으로 뇌하수체호르몬 검사를 통하여 뇌하수체 기능항진 및 저하를 판단한다. 또한 뇌하수체 기능항진은 억제검사를 통해 확진을 내린다. 복합뇌하수체자극검사는 뇌하수체 기능의 저하 유무를 판단하는데 많은 도움이 됨으로 뇌하수체종양환자의 수술 전·후 로 검사해야 한다.

### 4) 하추체동 정맥혈 채취술(Inferior petrosal sinus sampling, IPSS)

부신피질자극호르몬(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 분비선종은 안장 자기공명영상 검사(sellar MRI)에서 관찰되지 않을 정도로 1cm 미만의 미세선종이 많아 60% 정도만 발견할 수 있다. 환자가 부신피질 자극호르몬(ACTH)

과잉상태로 생화학 검사결과가 나타났으나 자기공명 영상검사에선 정상인 경우나 이소성 쿠싱 증후군이 의심되는 경우에 시행한다.

뇌하수체종양인 경우 뇌하수체와 가까운 하추체동 정맥혈에서 채취한 부신피질자극호르몬의 농도가 말초 혈액에서 채취한 부신피질자극호르몬농도보다 높게 측정된다는 점을 이용하여 뇌혈관조영술을 통해 하추체동 정맥혈에서 채취한 부신피질자극호르몬농도가 말초 혈액에서 채취한 부신피질 자극호르몬농도보다 2-3배 이상 높게 측정된다. 또 부신피질자극호르몬분비종양의 위치가 좌측인지 우측인지 확인하기 위하여 동시에 양측 정맥동 혈액채취를 한다. 종양이 있는 쪽의 최고 부신피질자극호르몬농도가 종양이 없는 반대 측보다 3배 높다. 이외 다른 조직에서 분비되는 이소성 부신피질자극호르몬 증후군이 의심되는 경우 폐가 가장 빈도가 높은 부위임으로 원인병소를 찾는 것이 중요하다.

#### 5) 조직 검사

면역 염색(Immunohistochemistry stain)은 수술 후 확진을 가능하게 해주며 이를 통해 2가지 이상 호르몬을 생성 및 분비하는 종양도 발견한다.

#### 6) 양전자단층촬영(Positron emission tomography, PET)

여러 종양의 진단, 병기결정, 치료효과 판정 및 재발병소 진단 등에 널리 이용되고 있다.

양전자단층촬영검사는 자기공명영상검사의 상보적인 검사로 뇌하수체는 크기가 작고 대사율이 낮아 양전자 컴퓨터 단층 촬영술상 나타나지 않는 기관이나 3mm 미만의 뇌하수체 미세선종 및 수술 후 잔류암이나 재발암의 진단에 제한적으로 시행한다.

### 3. 복합뇌하수체자극검사 방법

복합뇌하수체자극검사는 Petersenn et al.(2010)의 프로토콜을 따라 진행하였으며, 8시간 금식 상태에서 뇌하수체를 자극하는 세 가지 약물과 검사 시간 동안 환자가 안전한 상태를 유지할 수 있는 환경 하에 반드시 의사가 동반한 상태에서 검사가 이루어져야 한다.

#### 1) 사전 준비

환자는 전날 자정부터 생수를 제외한 8시간 금식상태를 유지하고 정맥혈관을 확보하기 위해 20G 주사침과 3-way를 준비한다.

약물로는 갑상선자극호르몬유리호르몬(Thyrotropin-Releasing Hormone, TRH) 200 $\mu$ g, 정규인슐린(Regular insulin, RI), 황체형성호르몬유리호르몬(Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, LH-RH) 100 $\mu$ g과 저혈당시 응급상황에 대비할 수 있도록 50% D/W 100mL를 준비한다.

#### 2) 인슐린 용량

인슐린 저혈당검사 (Insulin hypoglycemia test, IHT)는 전통적으로 시상하부-뇌하수체-부신(Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis)의 역동적인 자극검사로 시행해 왔으며, Petersenn et al.(2010)이 제시한 검사 방법을 적용하였다.

인슐린 용량은 보통 0.1U/kg을 주입하나 당뇨병이 있는 경우 정규 인슐린(RI) 0.2U/kg을 주입하고 쿠싱병(Cushing's disease), 비만(Obesity), 말단비대증(Acromegaly)이 있는 경우는 정규 인슐린(RI) 0.15U/kg를 주입한다. 심한 뇌하수체 기능부전증이 의심되는 경우는 정규 인슐린(RI) 0.05U/kg를 주입한다.

### 3) 검사진행 절차

복합뇌하수체자극검사는 뇌하수체전엽호르몬과 기저호르몬을 함께 측정해야 한다. 뇌하수체전엽호르몬은 6가지로 프로락틴호르몬(Prolactin hormone), 부신피질자극호르몬(Adrenocorticotropic hormone, ACTH), 황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(Follicle-stimulating hormone, FSH), 갑상선자극호르몬(Thyroid-stimulating hormone, TSH), 성장호르몬(Growth hormone, GH)이다. 기저호르몬은  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $fT_4$ , 남성호르몬(Testosterone), 여성호르몬(Estradiol), 인슐린유사 성장인자-1(Insulin-like growth hormone factor-1, IGF-1)이다. 약물 투여 후 뇌하수체전엽호르몬의 변화양상을 각각의 기저호르몬과 비교하여 뇌하수체와 표적기관과의 관계를 평가할 수 있다.

먼저 20G 주사침을 이용하여 정맥혈을 확보한다. 뇌하수체전엽호르몬과 기저호르몬을 채혈한 후 약물을 투여하고 15분, 30분, 60분, 90분, 120분 후 채혈을 한다.

15분 채혈 시 혈당측정, 성장호르몬, 프로락틴호르몬, 갑상선자극호르몬, 난포호르몬, 황체형성호르몬, 코르티졸, 부신피질자극호르몬을 검사한다.

30분 채혈 시 혈당측정, 성장호르몬, 프로락틴호르몬, 갑상선자극호르몬, 난포호르몬, 황체형성호르몬, 코르티졸, 부신피질자극호르몬을 검사한다.

60분 채혈 시 혈당측정, 성장호르몬, 프로락틴호르몬, 갑상선자극호르몬, 난포호르몬, 황체형성호르몬, 코르티졸, 부신피질자극호르몬을 검사한다.

90분 채혈은 인슐린 유발 저혈당과 관련된 호르몬으로 혈당측정, 성장호르몬, 코르티졸, 부신피질자극호르몬을 검사한다.

120분 채혈 시 혈당측정, 성장호르몬, 프로락틴호르몬, 갑상선자극호르몬, 난포호르몬, 황체형성호르몬, 코르티졸, 부신피질자극호르몬을 검사한다.



#### 4) 약물에 따른 증상

첫째, 갑상선자극호르몬유리호르몬(Thyrotropin-Releasing Hormone, TRH)은 갑상선자극호르몬과 프로락틴호르몬을 자극하는 약물로 투여 즉시 소변을 보고 싶은 느낌과 구역, 두통, 어지럼증, 불쾌감을 느낄 수 있으나 곧 사라진다.

둘째, 황체형성호르몬유리호르몬(Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, LH-RH)은 성선을 자극하는 호르몬으로 약물 투여 즉시 두통과 메스꺼움을 느낄 수 있으나 곧 사라진다.

셋째, 정규인슐린(Regular insulin, RI)은 성장호르몬과 부신피질자극호르몬, 코르티솔을 자극하는 약물로 투여 후 30분이 지나야 가장 혈당이 낮게 떨어진다. 저혈당 증상으로 배고픔과 식은땀, 손발 저림, 오한, 빠른 심박동, 어지럼증 등이 올 수 있다. 심한 저혈당 증상이 20분 이상 지속되고 심한 발한, 의식장애, 경련 등 뇌손상을 초래할 수 있는 경우 즉시 50% 포도당 용액 10mL 정맥주사를 한다. 대부분은 포도당 주사를 맞고 10-20분 정도 지나면 상태가 호전됨으로 검사는 그대로 진행한다.

인슐린 주입 후 60분이 지나면 저혈당 증상은 사라지고 안정된 상태가 된다. 그러나 인슐린에 의한 교감신경계 자극증상인 식은땀과 오한, 빠른 심박동으로 인한 피로감으로 검사가 종료될 때 까지 침상 안정하는 것이 중요하다.

#### 5) 검사 진행 유무 판단 기준

갑상선자극호르몬유리호르몬과 황체형성호르몬유리호르몬검사는 약물을 주입 후 15분, 30분, 60분, 120분 후 시간에 맞춰 갑상선자극호르몬, 프로락틴호르몬, 난포호르몬, 황체형성호르몬 채혈검사를 하면 된다. 그러나 인슐린 유발 저혈당 검사는 인슐린 주입 후 30분 혈당이 40mg/dL 이하 또는 당뇨병이 있는 경우 기저치 혈당의 50%이하로 떨어진 경우에만 충분한 것으로 판정하기

때문에 만일 혈당이 목표치로 떨어지지 않으면 충분히 자극이 되지 않았다고 판단하여 성장 호르몬, 부신피질자극호르몬, 코르티졸 검사는 취소하고 인슐린을 추가로 더 투여한다.

인슐린 추가 투여 후 30분이 지나 혈당이 목표치로 떨어지면 성장호르몬, 부신피질자극호르몬, 코르티졸 검사를 다시 시작한다. 약물 투여 후 30분, 60분, 90분, 120분 후 채혈검사가 30분 늦어지기 때문에 갑상선자극호르몬, 프로락틴호르몬, 황체형성호르몬, 난포호르몬검사와 별도로 진행해야 한다.

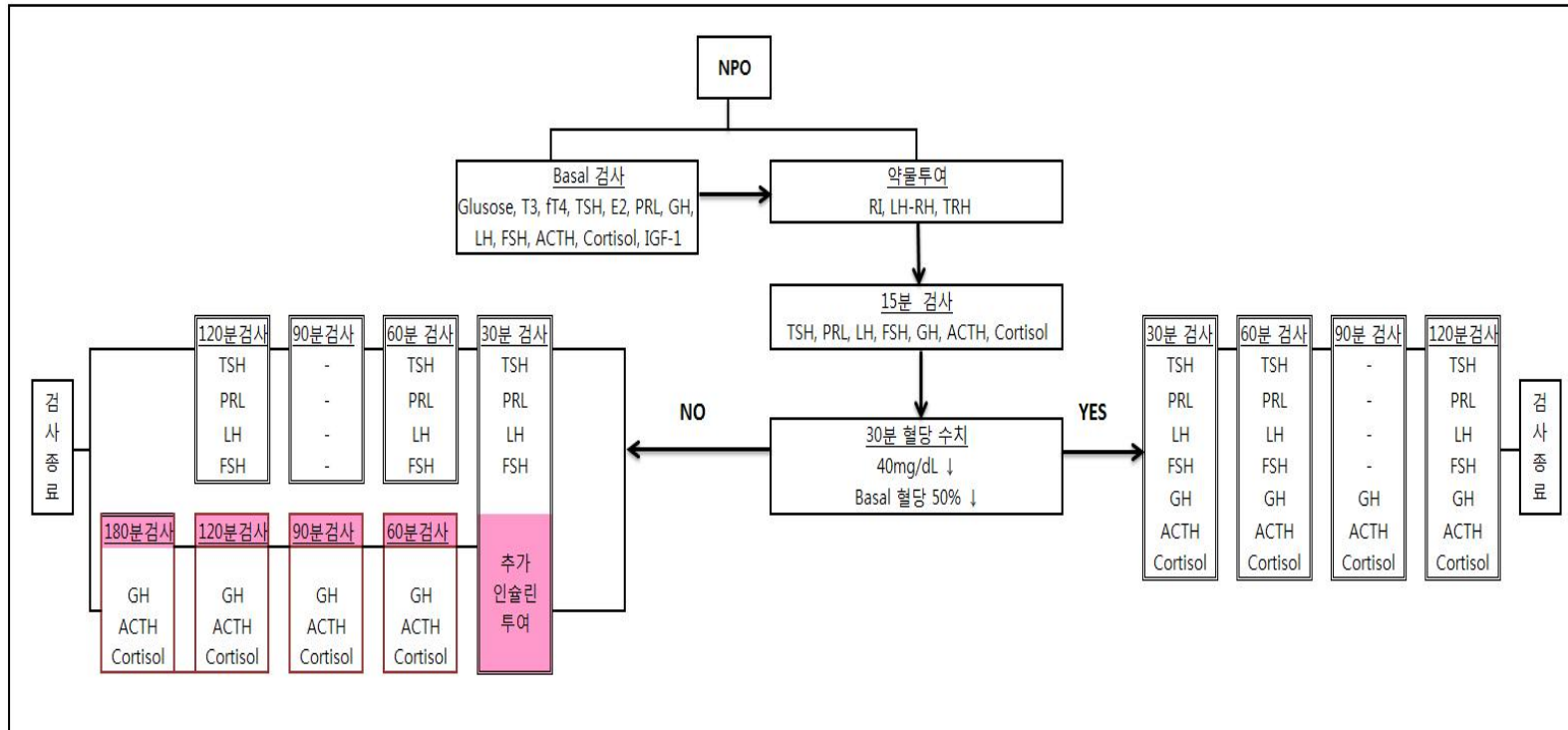
#### 6) 검사 전 주의 사항

코르티졸(Cortisol)이 심하게 감소되어 있는 환자는 심한 저혈당이 유발될 수 있으므로 주의를 요하며 허혈성 심장질환, 경련질환을 앓고 있는 경우, 부정맥이 있는 경우에는 저혈당 유발이 위험하므로 인슐린 투여는 금기한다.

검사 전 평소 복용하는 약물들은 호르몬 측정에 영향을 미칠 수 있으므로 꼭 필요한 약 이외에는 투약을 중단 후 시행한다.

부신피질자극호르몬은 상온에서 쉽게 분해되므로 채혈 후 즉시 검체를 검사실로 보내야 한다. 그렇지 않으면 차가운 상태를 유지하기 위해 검체냉장고에 보관한다.

그림 1. 복합뇌하수체자극검사 과정



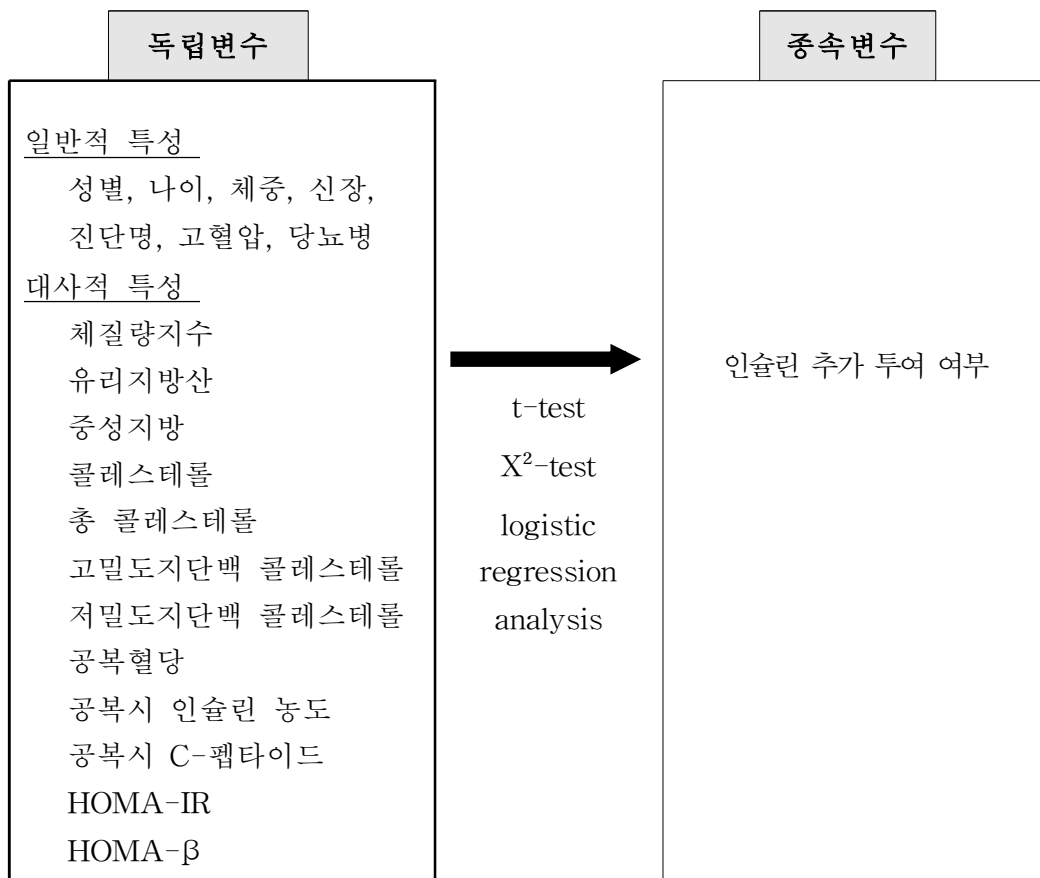
### Ⅲ. 연구방법

#### 1. 연구모형(틀)

본 연구는 복합뇌하수체자극검사 시 인슐린 추가 투여 여부와 관련된 일반적, 대사적 특성을 알아보기 위한 단면연구이다.

연구의 틀은 그림 2 와 같다.

그림 2. 연구의 틀



## 2. 연구대상

2015년 11월 1일부터 2016년 2월 29일까지 연세대학교 세브란스병원 뇌하수체 중앙센터에서 복합뇌하수체자극검사를 받은 환자 364명 중 최근 1년 이내 신체계측과 생화학검사 결과가 있는 환자 243명을 대상으로 하여 시범연구를 실시하였다.

## 3. 변수의 선정 및 정의

본 연구의 종속변수는 복합뇌하수체자극검사 시 인슐린 추가여부이다. 독립변수는 일반적 특성과 대사적 특성으로 구분하여 알아보았다.

### 3.1 일반적 특성

성별은 1-남자, 2-여자로 구분하였고 연령은 14-70세로 30세 이하, 30-39, 40-49, 50-59, 60세 이상 5개 단위로 나누었다.

진단명은 프로락틴분비 선종(Prolactinoma), 비기능성 선종(Nonfunctional adenoma), 성장호르몬분비 선종(Growth hormone-producing adenoma), 쿠싱병(Cushing's disease), 라트케트 낭종(Rathket's Cleft Cyst), 두개인두종(Craniopharyngioma)으로 관찰되었고 프로락틴분비 선종과 비기능성 선종은 하나로 묶어 5개 항목으로 구분하였다.

### 3.2 대사적 특성

체질량지수의 비만치료 지침은 저 체중  $18.5\text{kg}/\text{m}^2$  미만, 정상  $18.5\text{kg}/\text{m}^2$  이상  $23\text{kg}/\text{m}^2$  미만, 과체중  $23\text{kg}/\text{m}^2$  이상  $25\text{kg}/\text{m}^2$  미만, 비만  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상,

고도비만  $30\text{kg}/\text{m}^2$  이상으로 정의된다(대한비만학회, 2012).

본 연구에서는  $23\text{kg}/\text{m}^2$  이하를 정상,  $23\text{kg}/\text{m}^2$  이상  $24\text{kg}/\text{m}^2$  미만을 과체중,  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상을 비만으로 하였다.

유리지방산, 중성지방, 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤은 최근 1년 이내 결과만을 적용하였다.

공복혈당(Fasting blood glucose)은  $100\text{mg}/\text{dL}$  이하를 정상,  $100\text{mg}/\text{dL}$  이상  $125\text{mg}/\text{dL}$  미만을 공복혈당장애,  $126\text{mg}/\text{dL}$  이상을 당뇨병으로 하였다(제2형 당뇨병 진료지침, 2013).

인슐린저항성 지표로서 HOMA-IR(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index)를 이용하였고, 췌장 베타세포의 인슐린 분비기능의 지표로 HOMA- $\beta$ 를 계산하였다. 계산 공식은 다음과 같다.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Fasting plasma insulin}(\mu\text{IU}/\text{mL}) \times \text{fasting plasma glucose}(\text{mmol}/\text{L})] / 22.5$$

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{fasting plasma insulin}(\mu\text{IU}/\text{mL})] / [\text{fasting plasma glucose}(\text{mmol}/\text{L}) - 3.5]$$

#### 4. 분석방법

수집된 자료는 SAS 9.3(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 활용하여 유의수준  $p\text{-value} < 0.05$ 를 기준으로 다음과 같이 분석하였다.

- 1) 대상자의 일반적 특성과 추가 인슐린 투여 여부와 관련된 특성은 서술적 통계 방법으로 실수와 백분율로 확인하였다.
- 2) 대상자의 성별에 따른 추가 인슐린 투여 여부와 관련 요인들은 기술통계인 평균과 표준편차로 분석하고, 그룹 간의 차이 비교는 교차분석( $\chi^2\text{-test}$ ) 및 평균검정( $t\text{-test}$ )을 실시하였다.
- 3) 추가 인슐린 투여 여부와 관련된 범주형 변수의 비교는 카이제곱검정 또는 Fisher's의 정확성 검정을 이용하였다.
- 4) 일반적 특성 및 대사적 특성과 인슐린 추가 투여와의 관련성을 알아보기 위해 다중로지스틱회귀분석(Multiple logistic regression)을 실시하였다.

## IV. 연구결과

### 1. 연구대상자의 일반 및 대사적 특성

전체 연구대상자는 총 243명으로 남자 102명(42.0%), 여자 141명(58.0%)이고 평균 나이는 남자 48±12세, 여자 43±12세였으며 연령평균은 45±12세(14-70세)였다. 남자는 40대 32명(31.4%), 50대 25명(24.5%), 여자는 30대 42명(29.3%), 40대 27.7%)가 주로 많았다(p=0.013).

신장은 남자 172±7.4cm, 여자 160.7±5.7cm이고 체중은 남자 74.1±11.7kg, 여자 60.5±9.2kg이었다.

체질량지수(Body mass index, BMI)는 남자는 23kg/m<sup>2</sup> 미만 25명(24.5%), 23kg/m<sup>2</sup> 이상 25kg/m<sup>2</sup> 미만 26명(25.4%), 25kg/m<sup>2</sup> 이상에서 51명(50.0%)으로 비만이 가장 많았고, 여자는 23kg/m<sup>2</sup> 미만 62명(44.0%), 23kg/m<sup>2</sup> 이상 25kg/m<sup>2</sup> 미만 35명(24.8%), 25kg/m<sup>2</sup> 이상 44명(31.2%)이었다.

진단명은 프로락틴분비 증양과 비기능성 증양, 성장호르몬분비 증양, 쿠싱병, 라트케트 낭종(Rathket's cleft cyst), 두개인두종(Craniopharyngioma)이었다. 남자는 주로 프로락틴분비 증양과 비기능성 증양은 68명(66.7%), 성장호르몬분비 증양 26명(25.5%)이었고, 여자는 프로락틴분비 증양과 비기능성 증양 98명(69.5%), 성장호르몬분비 증양 25명(17.7%), 쿠싱병 15명(10.6)이었다.

고혈압은 남자 19명(18.6%), 여자 17명(12.1%)이었고 당뇨병은 남자 13명(12.8%), 여자 10명(7.1%)이었다.

인슐린 추가 시 남자는 64명(62.8%) 중 38명(37.3%)이었고, 여자는 123명(87.2%) 중 18명(12.8%)으로 남자가 여자보다 많았다(Table 1).



**Table 1. Clinical characteristics of study population**

		Unit: N(%) / Mean ± S.D.		
		Men	Women	P-value
		n=102(42.0)	n=141(58.0)	
Age		48.4±12.5	43.0±12.2	0.001
(years)	<30	7(6.9)	20(14.2)	0.013
	30-39	17(16.7)	42(29.3)	
	40-49	32(31.4)	39(27.7)	
	50-59	25(24.5)	25(17.7)	
	≥60	21(20.6)	15(10.6)	
Hight(cm)		172.0±7.4	160.7±5.7	<.001
Weight(Kg)		74.1±11.7	60.5±9.2	<.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	<23	25(24.5)	62(44.0)	0.003
	23-25	26(25.4)	35(24.8)	
	≥25	51(50.0)	44(31.2)	
DX	Prolactinoma+Non function adenoma	68(66.7)	98(69.5)	0.016
	GH-secreting	26(25.5)	25(17.7)	
	Cushing's disease	3(2.9)	15(10.6)	
	Rathket's cleft cyst	5(4.9)	1(0.7)	
	Craniopharyngioma	0(0.0)	2(1.4)	
HTN	No	83(81.4)	127(87.9)	0.155
	Yes	19(18.6)	17(12.1)	
DM	No	89(87.3)	131(92.9)	0.137
	Yes	13(12.8)	10(7.1)	
Additional insulin	No	64(62.8)	123(87.2)	<.001
	Yes	38(37.3)	18(12.8)	

BMI, body mass index; DX, diagnosis; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus;

S.D, Standard deviation.

**Table 2. Metabolic characteristics of study population**

		Unit: N(%) / Mean ± S.D.		
		Men	Women	P-value
		n=102(42.0)	n=141(58.0)	
FBS(mg/dL)		98.7(22.4)	92.8(20.1)	0.036
	<100	71(69.6)	121(85.8)	0.009
	100-126	24(23.5)	15(10.6)	
	≥126	7(6.9)	5(3.6)	
Total insuline dose(U)		12.5±4.9	8.7±3.4	<.001
	<10	29(28.4)	91(64.5)	
	10-14	34(33.3)	31(22.0)	
	14-18	24(23.5)	16(11.4)	
	18-22	10(9.8)	3(2.1)	
	22-26	4(3.9)	0(0.0)	
	≥26	1(0.9)	0(0.0)	
Fasting insulin(μU/mL)		8.4±6.0	10.0±10.1	0.300
Fasting C-peptide(ng/mL)		2.0±0.9	2.2±1.3	0.266
FFA(μEq/L)		455.4±223.7	462.1±220.6	0.819
TG(mg/dL)		142.5±94.7	113.2±73.4	0.007
Cholesterol(mg/dL)		189.9±40.9	189.4±34.4	0.932
TC(mg/dL)		191.5±35.1	188.3±31.2	0.449
HDL-C(mg/dL)		46.5±10.9	53.3±12.3	<.001
LDL-C(mg/dL)		116.5±29.2	112.3±27.3	0.251

FBS, fasting blood Sugar; FFA, free fatty acid; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

공복혈당은 평균적으로 남자 98.7±22.4mg/dL, 여자 92.8±20.1mg/dL이다. 남자는 100mg/dL 미만 71명(69.6%), 100mg/dL 이상 126mg/dL 미만 24명(23.5%)이었고, 여자는 100mg/dL 미만 121명(85.8%), 100mg/dL 이상 126mg/dL 미만 15명(10.6%)으로 공복혈당장애는 남자가 여자보다 많았다 (p=0.009).

총 인슐린 투여량은 평균적으로 남자 12.5±4.9U, 여자 8.7±3.4U으로 남자가

여자보다 많았다. 남자는 10U 미만 29명(28.4%), 10-14U 34명(33.3%), 14-18U 24명(23.5%)으로 분포되었고, 여자는 10U 미만 91명(64.5%), 10-14U 31명(22.0%), 14-18U 16명(11.4%)으로 분포되었다( $p < .001$ ).

중성지방은 남자  $142.5 \pm 94.7 \text{mg/dL}$ , 여자  $113.2 \pm 73.4 \text{mg/dL}$ 으로 남녀 비교 시 유의했고( $p = 0.007$ ), 고밀도지단백콜레스테롤은 남자  $46.5 \pm 10.9 \text{mg/dL}$ , 여자  $53.3 \pm 12.3 \text{mg/dL}$ 으로 남자가 정상수치보다 낮았으나 남녀 비교 시 유의했다( $p < .001$ ), (Table 2).

## 2. 인슐린 추가 투여 여부와 추가용량 분포

전체 연구대상자 243명 중 인슐린 추가 투여 여부에 관한 결과는 남자 102명, 여자 141명을 인슐린 추가 투여군과 비투여군으로 구분하였다. 연구결과는 다음과 같다(Table 3,4).

연령은 남자는 40-49세 14명(43.8%), 50-59세 12명(48.0%)으로 40대와 50대가 많았다.

체중은 남자에서 인슐린 추가 투여군은  $78.8 \pm 11.7 \text{kg}$ , 비투여군은  $71.3 \pm 10.8 \text{kg}$ 이고, 여자는 인슐린 추가 투여군은  $63.6 \pm 9.2 \text{kg}$ , 비투여군은  $60.1 \pm 6.3 \text{kg}$ 으로 남녀 모두 인슐린 추가 투여군이 높게 측정되었다( $p = 0.001$ ).

체질량지수에서 남자는  $25 \text{kg/m}^2$  이상에서 인슐린 추가 투여군은 24명(47.1%)으로 비만이 많았다.

진단명은 인슐린 추가군에서 남자는 성장호르몬분비 종양이 9명(34.6%)으로 인슐린 추가 비투여군에 비해 많았다.

고혈압은 남자는 인슐린 추가 투여군 11명(57.9%), 비투여군 8명(42.1%)으로 인슐린 추가 투여군이 많았고, 여자는 인슐린 추가 투여군 0명, 비투

여군만 17명(100.0%)이었다.

당뇨병은 남자 13명 중 인슐린 추가 투여군 3명(23.1%), 비투여군 10명(77.0%)이었고( $p=0.258$ ), 여자에서 11명 중 인슐린 추가 투여군 1명(10.0%), 비투여군 10명(66.7%)으로 대부분 인슐린 추가 투여군보다 비투여군이 많았다.

공복혈당은 인슐린 추가 투여군에서 남자는 100mg/dL 미만은 17명(23.9%), 100mg/dL 이상 126mg/dL 미만은 19명(79.2%), 126mg/dL 이상은 2명(28.6%)으로 공복혈당장애가 많았다( $p<.001$ ). 여자는 100mg/dL 미만은 12명(9.9%), 100mg/dL 이상 126mg/dL 미만은 5명(33.3%), 126mg/dL 이상은 1명(20.0%)로 공복혈당장애가 인슐린 추가 비투여군 보다 높았다( $p=0.033$ ).

추가 인슐린 용량은 남자  $5.3\pm 1.3U$ , 여자  $4.9\pm 0.7U$ 으로 차이는 없었다( $p<.001$ ). 총 인슐린 용량은 남자에서 인슐린 추가 투여군  $17.0\pm 4.2U$ , 비투여군  $9.8\pm 2.9U$ 이고( $p<.001$ ), 여자는 인슐린 추가 투여군  $13.7\pm 2.6U$ , 비투여군  $7.9\pm 2.8U$ 으로 관찰 되었다( $p<.001$ ).

중성지방은 남자는 인슐린 추가 투여군  $185.8\pm 129.7mg/dL$ , 비투여군  $116.9\pm 52.1mg/dL$ 이고( $p=0.001$ ), 여자는 인슐린 추가 투여군  $156.2\pm 112.0mg/dL$ , 비투여군  $107.0\pm 64.2mg/dL$ 이었다( $p=0.007$ ). 남녀모두 인슐린 추가 투여군이 비투여군 보다 높았다( $p=0.007$ ),(Table 3).

**Table 3. Clinical factors associated with additional dose of insulin**

		Unit: N(%) / Mean ± S.D.					
		Men (n=102)			Women (n=141)		
Additional insulin		Yes	No	P-value	Yes	No	P-value
Age	<30	0(0.0)	7(100.0)	0.154	3(15.0)	17(85.0)	0.381
(years)	30-39	6(35.3)	11(64.7)		6(14.3)	36(85.7)	
	40-49	14(43.8)	18(56.3)		3(7.7)	36(92.3)	
	50-59	12(48.0)	13(52.0)		2(8.0)	23(92.8)	
	≥60	6(28.6)	15(71.4)		4(26.7)	11(73.3)	
Hight(cm)		172.8±6.3	171.5±7.9	0.368	159.7±6.9	160.8±5.5	0.368
Weight(Kg)		78.8±11.7	71.3±10.8	0.001	63.6±9.2	60.1±63.6	0.001
BMI	<23	7(28.0)	18(72.0)	0.122	4(6.5)	58(93.6)	0.137
(kg/m <sup>2</sup> )	23-25	7(27.0)	19(73.1)		6(17.1)	29(82.7)	
	≥25	24(47.1)	27(52.9)		8(18.2)	36(81.9)	
DX	Prolactinoma+						
	Nonfunction adenoma	27(39.7)	41(60.3)	0.562	15(15.3)	83(84.7)	0.733
	GH-secreting	9(34.6)	17(65.4)		2(8.0)	23(92.0)	
	Cushing's disease	0(0.0)	3(100.0)		1(6.7)	14(93.3)	
	Rathket's cleft cyst	2(40.0)	3(60.0)		0(0.0)	1(100.0)	
	Craniopharyngioma	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	2(100.0)	
HTN	No	27(23.5)	56(67.5)	0.039	18(14.5)	106(85.5)	0.093
	Yes	11(57.9)	8(42.1)		0(0.0)	17(100.0)	
DM	No	35(39.3)	54(60.7)	0.258	17(13.0)	114(87.0)	0.033
	Yes	3(23.1)	10(77.0)		1(10.0)	10(66.7)	

**Table 3. Clinical factors associated with additional dose of insuline**  
**(Continued)**

Unit: N(%) / Mean ± S.D.

Additional insulin	Men(n=102)			Wome(n=141)		
	Yes	No	P-value	Yes	No	P-value
FBS <100 (mg/dL)	17(23.9)	54(76.1)	<.001	12(9.9)	109(66.8)	0.033
100-126	19(79.2)	5(20.8)		5(33.3)	10(66.6)	
≥126	2(28.6)	5(71.4)		1(20.0)	4(80.0)	
Addtional dose(U)	5.3±1.3			4.9±0.7		
Total insulin dose (U)	17.0±4.2	9.8±2.9	<.001	13.7±2.6	7.9±2.8	<.001
Fasting insulin (μU/mL)	8.8±6.3	8.3±6.0	0.776	15.9±15.7	8.8±8.4	0.150
Fasting C-peptide (ng/mL)	2.3±1.0	1.9±0.8	0.248	2.7±1.3	2.2±1.2	0.190
FFA(μEq/L)	509.8±232.5	423.2±213.6	0.645	417.7±196.0	468.6±224.0	0.323
TG(mg/dL)	185.8±129.7	116.9±52.1	0.001	156.2±112.0	107.0±64.2	0.007
Cholesterol(mg/dL)	198.8±44.6	184.5±38.0	0.102	187.9±23.8	189.7±35.7	0.058
TC(mg/dL)	199.2±38.8	187.0±32.1	0.089	185.5±24.7	188.7±32.0	0.219
HDL-C(mg/dL)	44.3±7.3	47.8±12.2	0.111	48.5±10.9	54.0±12.4	0.060
LDL-C(mg/dL)	117.8±30.3	115.8±28.8	0.746	105.7±29.2	113.2±26.9	0.316

전체 연구대상 중 인슐린 추가 투여군은 56명(23.1%)으로 남자 38명(37.3%), 여자 18명(12.8)로 나타났다( $p < .001$ ).

체질량지수는 인슐린 추가 투여군은 비투여군과 비교하여  $23\text{kg}/\text{m}^2$  미만 11명(12.1%),  $23\text{kg}/\text{m}^2$  이상  $25\text{kg}/\text{m}^2$  미만 13명(21.3%),  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상 32명(23.6%)으로 비만이 많았다( $p = 0.003$ ).

공복혈당은  $100\text{mg}/\text{dL}$  이상  $126\text{mg}/\text{dL}$  미만에서 인슐린 추가 투여군은 24명(61.5%), 비투여군은 15명(38.5%)으로 인슐린 추가 투여군에서 높았다( $p < .001$ ).

중성지방은 인슐린 추가 투여군  $176.1 \pm 124.2\text{mg}/\text{dL}$ , 비투여군  $110.2 \pm 60.4\text{mg}/\text{dL}$ 으로 인슐린 추가 투여군이 높았다( $p = 0.007$ ).

고밀도지단백콜레스테롤은 인슐린 추가 투여군은  $46.6 \pm 9\text{mg}/\text{dL}$ , 비투여군은  $51.9 \pm 12.7\text{mg}/\text{dL}$ 로 인슐린 추가 투여군이 비투여군 보다 낮았다( $p = 0.007$ ), (Table 4).

**Table 4. Clinical parameters associated with additional dose of insulin**

Additional insulin		No. of patients(%) (Mean±S.D)		P-value
		Yes n=56(23.1)	No n=187(76.9)	
Sex	Men	38(37.3)	64(62.8)	<.001
	Women	18(12.8)	123(87.2)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<23	11(12.1)	76(87.4)	0.003
	23-25	13(21.3)	48(78.7)	
	≥25	32(33.7)	63(66.3)	
DM	No	52(23.6)	168(76.4)	0.499
	Yes	4(17.4)	19(82.6)	
FBS (mg/dL)	<100	29(15.1)	163(84.9)	<.001
	100-126	24(61.5)	15(38.5)	
	≥126	3(25.0)	9(75.0)	
HOMA-IR		3.2±3.9	2.2±2.4	0.104
HOMA-β		38.6±43.4	30.1±28.1	0.203
FFA(μEq/L)		480.2±223.9	453.4±221.1	0.426
TG(mg/dL)		176.1±124.2	110.2±60.4	0.001
Cholesterol(mg/dL)		195.5±39.2	187.9±36.5	0.210
TC(mg/dL)		194.8±35.2	188.1±32.0	0.181
HDL-C(mg/dL)		46.6±9.1	51.9±12.7	0.007
LDL-C(mg/dL)		113.9±30.2	114.1±27.5	0.963
Fasting insulin(μU/mL)		11.7±11.5	8.7±7.6	0.096
Fasting C-peptide(ng/mL)		2.4±1.4	2.1±1.1	0.194



진단명은 프로락틴분비 선종과 비기능성 선종, 성장호르몬분비 선종, 쿠싱병, 라트케트 낭종(Rathket's cleft cyst), 두개인두종으로 구분하였다.

초기 인슐린 용량은 6U 이상 10U 미만 에서 프로락틴분비 선종과 비기능성 선종은 80명(48.2%), 쿠싱병 11명(64.1%), 라트케트 낭종(Rathket's cleft cyst) 4명(66.7%)이었고, 10U 이상 14U 미만은 성장호르몬분비 선종이 29명(56.9%)으로 높았다( $p < .001$ ).

총 인슐린 용량은 프로락틴분비 선종과 비기능성 선종, 쿠싱병, 라트케트 낭종(Rathket's cleft cyst)은 10U 미만에서 많았다. 성장호르몬분비 선종은 10U 이상 14U 미만에서 24명(47.0%)으로 많았다고, 다음으로 14U 이상 18U 미만에서 15명(29.4%)이었다( $p < .001$ ), (Table 5).

**Table 5. Insulin dose during insulin tolerance test according to diagnosis of parasella mass**

Unit: N(%)

		Prolactinoma + Nonfunction adenoma (n=166)	GH- secreting (n=51)	Cushing's disease (n=18)	Rathket's cleft cyst (n=6)	Cranioph aryngio ma (n=2)	P- value		
Additional insulin	No	124(74.7)	40(78.4)	17(94.4)	4(66.7)	2(100.0)	0.331		
	Yes	42(25.3)	11(21.6)	1(5.6)	2(33.3)	0(0.0)			
Initial insulin dose(U)	<6	26(15.7)	0(0.0)	2(11.1)	0(0.0)	1(50.0)	<.001		
	6-10	80(48.2)	12(23.5)	11(64.1)	4(66.7)	0(0.0)			
	10-14	45(27.1)	29(56.9)	3(16.7)	2(33.3)	0(0.0)			
	14-18	13(7.8)	9(17.7)	1(5.6)	0(0.0)	1(50.0)			
	18-22	2(1.2)	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)			
	≥22	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)			
	Additional dose(U)	3	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0.981
		4	9(21.4)	4(36.4)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	
5		18(42.9)	3(27.3)	1(100.0)	1(50.0)	0(0.0)			
6		8(19.0)	2(18.2)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)			
7		3(7.1)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)			
8		0(0.0)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)			
9		1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)			
Total insulin dose(U)		<10	92(55.4)	10(19.6)	13(72.2)	4(66.7)	1(50.0)	<.001	
	10-14	39(23.5)	24(47.0)	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)			
	14-18	22(13.2)	15(29.4)	2(11.1)	0(0.0)	1(50.0)			
	18-22	10(6.0)	0(0.0)	1(5.7)	2(33.3)	0(0.0)			
	22-26	3(1.8)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)			
	≥26	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)			

**Table 6. Total and additional insulin dose according to diabetes mellitus**

Additional insulin		No. of patients(%) (Mean±S.D.)		P-value
		Yes n=4(17.4)	No n=19(82.6)	
Total insulin dose(U)		16.2±4.3	9.2±3.5	<.001
DM	No	15.4±3.7	8.3±2.5	0.049
	Yes	19.3±6.2	13.6±2.6	
Additonal dose(U)		5.4±1.6	-	
DM	No	5.4±1.3	-	0.084
	Yes	6.2±0.8	-	

당뇨병이 있는 환자에서 총 인슐린 투여량은 19.3±6.2U으로 당뇨병이 없는 환자 총 인슐린 투여량 15.4±3.7U 보다 많았다(p=0.049).

인슐린 추가 투여량은 당뇨병이 있는 환자는 6.2±0.8U이고 당뇨병이 없는 환자는 5.4±1.3U이었다(p=0.084).

### 3. 인슐린 추가 투여 발생과 관련된 요인

인슐린 추가 투여와 관련성을 파악하기 위해 로지스틱회귀분석을 이용하여 모형 1, 모형 2, 모형 3으로 구성하여 결과를 분석하였다(Table 7).

모형 1에서는 성별로 남자가 여자에 비해 오즈비가 4.57배(95% CI, 2.15-7.67)로 높았다.

모형 2에서는 성별, 공복혈당, 당뇨병, 체질량지수, 진단명과의 관련성을 보았다. 성별은 남자가 여자보다 오즈비가 3.04배(95% CI, 1.49-6.18)로 높았다.

공복혈당은 혈당이 100mg/dL 이상 126mg/dL 미만에서 100mg/dL 미만보다 오즈비가 8.05배(95% CI, 3.46-18.77)로 높았다. 혈당이 126mg/dL 이상에서는 오즈비가 공복혈당 100mg/dL 미만보다 오즈비가 4.12배(95% CI, 0.62-27.42)로 높았다.

체지방지수는 23kg/m<sup>2</sup> 미만보다 23kg/m<sup>2</sup> 이상 25kg/m<sup>2</sup> 미만에서 오즈비가 1.57배(95% CI, 0.60-4.12)로 높았고, 25kg/m<sup>2</sup> 이상에서는 오즈비가 2.15배(95% CI, 0.91-5.11)로 높았다.

모형 3은 성별, 공복혈당, 당뇨병, 체질량지수, 진단명, 중성지방, 고밀도지단 백콜레스테롤, HOMA-IR, HOMA-β와의 관련성을 보았다.

성별에서 남자가 여자에 비해 오즈비가 2.33배(95% CL, 0.82-60.1)로 높았다.

공복혈당은 100mg/dL 미만에 비해 100mg/dL 이상 126mg/dL 미만에서 6.20배(95% CI 10.82-21.14)로 높았다.

당뇨병은 당뇨병이 없는 환자에 비해 당뇨병이 있는 환자의 오즈비가 1.39(95% CL, 0.20-9.70)배로 나왔다(Table 7).

**Table 7. Association between additional insulin and patient characteristics**

		Model 1		Model 2		Model 3	
		OR <sup>†</sup>	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
SEX	Women	1.00	-	1.00	-	1.00	-
	Men	4.57	2.15-7.67	3.04	1.49-6.18	2.33	0.82-6.61
FBS (mg/dL)	<100			1.00	-	1.00	-
	100-126			8.05	3.46-18.77	6.20	1.82-21.14
	≥126			4.12	0.62-27.42	0.27	0.01-8.10
DM				0.30	0.06-1.38	1.39	0.20-9.70
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<23			1.00	-	1.00	-
	23-25			1.57	0.60-4.12	1.07	0.29-4.08
	≥25			2.15	0.91-5.11	1.48	0.43-5.08
DX	Prolactinoma+Nonfuction			1.00	-	1.00	-
	GH-secreting			0.58	0.24-1.42	0.59	0.19-1.90
	Cushing's disease			0.37	0.04-3.08	0.57	0.05-6.16
	Rathket's cleft cyst			0.73	0.11-5.03	0.28	0.01-5.64
	Craniopharyngioma			N/A*		N/A	
TG					1.01	0.99-1.02	
HDL-C					1.02	0.96-1.07	
HOMA-IR					1.12	0.87-1.43	
HOMA-β					1.00	0.98-1.02	

<sup>†</sup> OR: Odds Ratio, Confidence Interval(CI), \*N/A: Not Applicable

## V. 고찰 및 결론

본 연구는 복합뇌하수체자극검사 시 추가로 인슐린을 투여하는 경우가 발생하여 인슐린 추가 투여에 미치는 요인에 대해 알아보고자 하였다.

연구결과 성별, 공복혈당, 당뇨병, 체질량지수, 진단명, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, HOMA-IR, HOMA- $\beta$ 를 보정한 후 모형 3에서 공복혈당 100mg/dL 이상 126mg/dL 미만인 공복혈당 100mg/dL 미만에서 오즈비가 6.20배(95% CI, 1.82-21.14) 높아 인슐린 추가 투여에 미치는 독립적인 요인은 공복혈당장애였다.

복합뇌하수체자극검사 시 Petersenn et al.(2010)의 프로토콜에 따라 체중과 진단명으로 인슐린 초기용량을 결정하여 투여하여도 종종 혈당이 떨어지지 않는 경우가 발생한다. 제2형 당뇨병 환자들에게서도 경구용 혈당강하제로 혈당 조절이 잘될 지라도 공복혈당이나 당화혈색소가 높은 환자의 경우 대사 장애와 베타세포의 기능부전으로 혈당이 안 떨어지는 경우가 있다(Nathan, 2002). 당뇨병 환자들에게 인슐린을 사용할 때 대개 체중을 기준으로 초기 인슐린 용량을 결정한다(Clement et al., 2004; Trence et al., 2003). 본 연구에서는 인슐린 요구량은 체질량지수가 상관관계를 보였으나 다중로지스틱회귀분석결과 유의하지 않았다.

진단명은 프로락틴분비 선종과 비기능성 선종, 성장호르몬분비 선종, 쿠싱병, 라트케트 낭종(Rathket's cleft cyst), 두개인두종 모두 다중로지스틱회귀분석에서 오즈비는 모두 유의하지 않았다.

공복혈당은 간에서 일차적으로 당 생성 이전에 조절된다(Inzucchi, 2002). 인슐린은 간에서 글리코젠분해와 포도당신합성을 억제하고 말초혈액 인슐린은

지방분해를 억제하여 유리 지방산 유입에 의한 포도당신합성을 억제한다 (Maggs et al., 1998; DeFronzl et al., 1995).

공복상태에서 인슐린 유발 저혈당 검사 시 프로토콜을 적용하여도 혈당이 목표치까지 떨어지지 않는 경우가 다소 발생하는데 본 연구에서도 243명 중 56명으로 4.3:1(23%)의 비로 목표치 혈당으로 떨어지지 않았다. 초기에 혈당이 떨어지지 않으면 인슐린을 추가로 더 투여해야 한다. 그러나 어느 정도 인슐린 용량을 투여해야하는지 기준에 대해서는 정확히 제시되어 있는 문헌은 찾기 어려웠다.

아직까지도 인슐린 요구량을 예측하는 방법으로 의사의 경험에 의존하고 있다. 인슐린 저혈당 검사 시 기저 인슐린 용량에 추가로 더 투여하는 경우 심한 저혈당을 유발할 수 있어 정확한 인슐린 용량결정은 매우 중요하다. 저혈당으로 인한 인슐린 쇼크를 예방하기 위해서는 30분 간격으로 혈당측정을 하고 환자 상태를 파악하여 뇌손상 등 위험에 대비해야한다. 추가로 인슐린을 투여하고 30분이 지나도 목표치 혈당으로 떨어지지 않으면 검사를 종료하고 다음날 다시 검사를 시행해야 한다.

인슐린 유발 저혈당검사 시 초기 인슐린 요구량을 예측하는 기준인 진단명과 체중만으로는 목표치 혈당 40mg/dL 이하 또는 당뇨병이 있는 경우 기저치 혈당의 50%이하로 떨어지지 않아 추가로 인슐린을 투여하는 경우 어느 정도 인슐린 용량을 투여해야하는지에 대한 방법이 제시되어 있는 문헌을 찾기 어려워 초기 인슐린 용량을 결정하는 과정에서 인슐린 요구량 결정 기준을 더 찾아보고자 하였고, 추가로 인슐린을 더 투여해야하는 경우 정확한 근거에 의해 투여량을 결정 할 수 있는 방법을 찾기 위해 시도하였다는 점에서 의의가 있다.

본 연구에서 인슐린 유발 저혈당 검사 시 인슐린 추가 투여군은 비투여군에 비해서 성별은 남자가 많았고, 체질량지수는 높았으며, 공복혈당은 공복혈당장

애가 많았다. 고밀도지단백콜레스테롤은 낮았으며 중성지방과 총 인슐린 용량은 높았고 유의하게 나타났다.

전체 연구대상자 243명 중 남자 102명(42.0%), 여자 141명(58.0%)으로 여자가 많았으나 추가로 인슐린을 투여한 군은 총 56명(23.1%)이었고, 남자 38명(37.38%), 여자 18명(12.8%)으로 남자가 많았다.

인슐린 추가 투여된 남자는 공복혈당 100mg/dL 이상 126mg/dL 미만 구간 즉 공복혈당장애에서 총 38명 중 19명(79.2%)으로 인슐린 추가 비투여군 5명(20.8%)과 비교해서 높은 차이를 볼 수 있었다. 연령에서 남자는 40대(43.8%), 50대(48.0%)가 많았다. 체중은 인슐린 추가 투여군이 비투여군에 비해 남녀에서 모두 4-8kg 많았다. 체질량지수에서 남자는 정상과 과체중에 비해 비만이 24명(47.1%)으로 많았다. 총 인슐린 투여량은 남자  $17.0 \pm 4.2U$ , 여자  $13.7 \pm 2.6U$ 으로 남자가 높았으나 추가로 투여된 인슐린용량은 남자  $5.3 \pm 1.3U$ , 여자  $4.9 \pm 0.7U$ 으로 차이가 없었다. 중성지방은 인슐린 추가 투여군에서 남자  $185.8 \pm 129.7mg/dL$ , 여자  $156 \pm 11.2mg/dL$ 으로 높았다.

이러한 결과는 인슐린 추가 투여군 특성이 인슐린저항성과 관련 보이며, 다만 당뇨병환자의 경우 치료를 받고 있고 당뇨병임을 이미 고려하여 인슐린 용량을 설정하는데 반영되어있어 유의한 차이가 보이지 않는 것으로 생각 된다.

본 연구는 인슐린 추가 투여와 관련된 요인들에 대하여 의무기록을 통한 후향적 방법으로 연구를 진행하였다. 연구가 진행된 병원에서는 복합뇌하수체 자극검사를 수시로 시행하는 곳으로 2015년 11월 1일부터 2016년 2월29일까지 243명의 대상자를 한 명의 검사자가 동일한 방법으로 시행하였기 때문에 검사자간 변이의 우려를 배제할 수 있다는 점에서 의의가 있다.

그러나, 당뇨병과 고혈압 유무에 대해 검사 대상자들은 뇌하수체종양 진단을 받고 수술을 준비하는 환자와, 이미 수술을 받고 정기 검진하는 환자, 검사 후 결과에 따라 치료 방향을 결정하기 위한 환자들로 혈당이 높거나 고지혈증



이 있는지 등 기왕력에 대해 모르는 환자들이 많이 있어 의무기록만으로는 정확히 파악하기 어려웠으나 검사 시 직접문진으로 재확인 하였다.

결론적으로 인슐린 저혈당 검사 시 진단명과 체중으로 결정된 초기 인슐린 용량으로는 목표치 혈당에 도달하지 못하여 추가적으로 인슐린을 투여할 수 있다는 것을 발견하게 되었다. 이를 보완하기 위해 공복혈당장애인 100-125mg/dL에서 인슐린 추가 투여가능성이 높으므로 인슐린 용량을 늘려야함을 고려하여 새로운 프로토콜이 개발될 필요가 있다.

추후 본 연구결과를 초기 인슐린 용량결정에 적용하여 그 유용성을 평가하는 연구가 필요하며 더 많은 환자를 대상으로 초기 인슐린 용량을 정확히 예측할 수 있는 방법을 만들기 위한 연구가 필요하겠다.

## 참고문헌

- 국가암정보센터. 뇌종양의 정의 및 종류. URL: <http://www.cancer.go.kr>
- 김신우. 시상하부-뇌하수체질환에서 종합적 뇌하수체 전엽기능검사의 진단적 의의 [석사학위논문]. 대구: 경북대학교 대학원; 1992
- 김영, 이상원, 조태훈, 김달수, 김문찬, 하영수, 강준기, 송진언. 뇌하수체선종의 수술전후에 따른임상적 내분비학적 변화에대한고찰. 대한신경외과학회지 1986;15(4):661-9
- 김정국, 김동희, 서예경, 하승우, 김보완. 시상하부-뇌하수체 질환에서 병변부위별 뇌하수체전엽 기능의 비교. 대한내분비학회지 1996;1996(10):49
- 김현민, 구철룡, 이은영, 이우경, 임정수, 황세나, 이미정, 이승구, 김선호, 이은직. 비기능성 뇌하수체선종 환자에게서 뇌하수체기능 저하와 자기공명 영상검사 소견과의 상관관계. Endocrinol Metab 2010;254(4):310-5
- 대한신경내분비연구회. 제3회 학술대회 2014;112-78
- 대한신경외과학회. 신경외과학, 개정 4판. 서울. 엠엘커뮤니케이션. 2012.10.18.
- 대한비만학회. 비만치료 지침 2012, 2012
- 대한당뇨병학회. 제2형 당뇨병 진료지침, 2013
- 박관, 최길수, 김현집, 김종선. 분비성 뇌하수체선종의 임상적고찰. 대한신경외과학회지 1982;11(4):533-42
- 박은경, 안규정, 우정택, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 최영길. 저성선자극성 성선기능 저하증에서 복합뇌하수체자극 시험에 의한 뇌하수체 전엽호르몬의 동태. 대한내분비학회지 1994;9(2):93-107

- 박형규, 김선옥, 김숙경, 전재석, 김현규, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순. 뇌하수체기능저하증의 임상적 고찰(복합뇌하수체자극검사의 의의). 대한내분비학회지 1996;11(3):268-76
- 서병규. 성장호르몬 분비의 신경내분비학적 조절. 소아과 1996;39(6):745-52
- 이광우. 뇌하수체기능저하증. 대한내분비학회지 1994;8(4):387-9
- 이병기, 신동복, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 최명길. Sheehan 증후군에서 복합뇌하수체 자극검사에 대한 뇌하수체전엽홀몬의 동태. 대한내과학잡지 1987;33(1):36-43
- 이재일, 유지홍, 김진우, 김영설, 김광원, 김선우, 임언, 최영길. Pituitary combined stimulation test in patients with pituitary tumor before and after surgery. 대한의학협회지 1982;25:535
- 전재윤, 김기수, 허갑범, 이상용, 유경자. 시상하부-뇌하수체 질환에 있어서 뇌하수체 호르몬의 분비능에 관한연구. 대한내과학회지 1978;22:51-61
- 정진욱, 조동혁, 정동진, 정민영. 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 요구량에 영향을 미치는 인자에 대한 고찰. Endocrinol Metab 2010;25(2):110-18
- 조미애, 이은직. 뇌하수체 종양의 접근 방법. 대한내과학회지 2006;71(2):732-6
- 차영수. 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서의 복합뇌하수체 자극검사 [석사학위논문]. 서울: 경희대학교 대학원; 1992
- 최일생, 김기환, 이욱용, 정남식. 뇌하수체선종의 임상적 고찰. 구 대한내과학회지 1978;21(7):581-9
- 허갑범, 이상용, 유경자, 김기수, 전재연. 시상하부-뇌하수체질환에 있어서 뇌하수체 호르몬의 분비능에 관한 연구. 대한내과학회지 1979;22(1):51-61
- Aguirre Sanchez-CovisaM, Bellido Guerrero D, Jaunsolo Barrenechea MA, Fernandez Salas C, Larrodera L, Ruiz-Valdepenas Herrero MP, Hawkins Carranza F: Combined triple-stimulation test(LHRH, TRH,

- insulin)in the clinical evaluation of pituitary function. *Rev Clin Esp* 1985;177(4):165-9 Spanish. No abstract available.
- Asa SL, Ezzat S. The patholgenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer* 2002;2:836-49
- Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2067-79
- Böckel K, Wagner H, Grote G, Degenhardt G, Wenning N. Efficient hypophyseal diagnosis through the combination of various function tests: *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1974;80:1318-23. German. No abstract available.
- Corneli G, Di Somma C, Baldelli R. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol* 2005;153:257-64
- Donangelo I, Gutman S, Horvath E, Kovacs K, Wawrowsky K, Mount M, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene overexpression facilitates pituitary tumor development. *Endocrinology* 2006;147:4781-91
- Elias AN, Valenta LJ. A combined anterior pituitary stimulation test: experience with 285 individuals. *J Natl Med* 1987;79(11):1185-97
- Farrel WE. Epigenetic mechanisms of tumorigenesis. *Horm Metab Res* 2005;37:361-8
- Fleischer N, Lorente M, Kirkland J, Kirkland R, Clayton G, Calderon M. Synthetic thyrotropin releasing factor as a test of pituitary thyrotropin reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34(4):617-24

- Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathologic pituitary. *Clin Neurosurg* 1969;16:185-217
- Hardy J. Transsphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumors. *Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of pituitary Tumors.* edited by JA Linfoot. New York, Raven Press, 1979:375-88
- Heaney AP, Melmed S. Molecular targets in pituitary tumours. mechanisms of tumorigenesis. *Horm veatab Res* 2005;37:361-68
- Hall R, Ormston BJ, Besser GM, Cryer RJ, Mckendrick M. The thyrotrophinc releasing hormone test in diseases of the pituitary and hypothalamus. *Lancet* 1972;1:759-62
- Holl RW, Loos U, Hetzel WD, Heinze FE, Fehm HL. Combined pituitary stimulation test: Interactions of hypothalamic releasing hormones in man. *J Endocrinol Invest* 1988;11:219-23
- Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, Rutishauser J, Brabant GE, Müller B, Christ-Crain M. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2640-3
- Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin Am* 1987;16:529-51
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment:insulin resistance and beta-cell function from fasting plasam glucose and insulin concentration in man. *Diabtologia* 1985;28:412-9
- McLanahan CS , Christy JH, Tindall GT. Anterior pituitary function before

- and after transsphenoidal microsurgical resection of pituitary tumors.  
Neurosurgery 1978;3:142-5
- Min HK, Hwang SD, Yoon KW. A combined test of anterior pituitary  
function. Kor J Intern Med 1981;24:573-9
- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol  
2011;7:257-66
- Musat M, Qax VV, Borboli N, Gueorguiev M, Bonner S, Korbonits M,  
Gueorguiev M, Bonner S, Korbonits M, Grossman AB. Cell cycle  
dysregulation in pituitary oncogenesis. Front Horm Res 2004;32:34-62
- Nathan DM. Clinical practice, Initial management of glycemia in type 2  
diabetes mellitus. N Engl J Med 2002;347:1342-9
- Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, Strakosch CR, Crosbie GV, Walters MM,  
Torpy DJ, Jackson RV. The insulin hypoglycemia test: hypoglycemic  
criteria and reproducibility. J Neuroendocrinol 2001;13(6):524-30
- Nelson SE, Palumbo PJ. Addition of insulin to oral therapy in patients with  
type 2 diabetes. Am J Med Sci 2006;331:257-63
- Ormston BJ, Cryer RJ, Garry R, Besser GM, Hall R.  
Thyrotrophin-releasing hormone as a thyroid-function test. Lancet  
1971;2(7714):10-4
- Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary  
tumor-transforming gene(PTTG). Mol Endocrinol 1997;11:433-41
- Petersenn S, Quabbe HJ, Schöfl C, Stalla GK, von Werder K, Buchfelder  
M. The Rational use of pituitary stimulin test. Dtsch Arztebl int  
2010;107(25):437-43
- Pugliese M, Lifshitz F, Fort P, Cervantes C, Recker B, Ginsberg L.

- Pituitary function assessment in short stature by a combined hormonal-stimulation test. *Am J Dis Child*. 1987;141(5):556-61
- Roth J, Glick SM, Yalow RS, BERSON SA. Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science* 1963;140(3570):987-8
- Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S: Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4193-8
- Sheldon WR, Eebold CR, Evans WS, Decherney GS, Jackson RV, Island DP, Thorner MO, Orth DN. Rapid sequential intravenous administration of four hypothalamic releasing hormones as a combined anterior pituitary function test in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:623-30
- William R, Heldon JR, Rowan debold, William S, Evans G, Stephen Decherney, Richard V, Jackson, Donald P, Island michael O, Thorener, and David N. Rapid Sequential Intravenous Administration of Four Hypothalamic Releasing Hormones as a Combined Anterior Pituitary Function Test in Normal Subiects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985;60(4):623

## Abstract

### Clinical parameters associated with additional requirement of insulin during combined pituitary function test

Sung Ja Kang  
Graduate School of  
Public Health  
Yonsei University

(Directed by Professor Hee Jin Kim, M.D., Ph.D.)

**Backgrounds and Purposes:** Combined pituitary function test (CPFT) is an important method to evaluate hypopituitarism by measuring the capacity of anterior pituitary hormone secretion. For the patients with tumorous lesions in a pituitary gland, it is frequently performed not only for the initial diagnosis, but also before and after treatments such as operation and radiation therapy. For a successful and reliable test, adequate hypoglycemia by insulin administration is essential for the evaluation of growth hormone and adrenocorticotrophic hormone, however, it is quite common that sufficient hypoglycemia is not induced by standard dose of insulin so that additional administration of insulin is required. We evaluated clinical factors



that are possibly associated with insulin resistance.

**Research objectives and methods:** Data was collected retrospectively by reviewing medical records. Total 364 patients underwent CPFT in a Pituitary Tumor Center from November 2015 until February 2016. Total 243 patients were included to this study who were fully evaluated by our protocol; 102 male patients and 141 female patients.

We evaluated various factors that necessitate additional insulin administration in the comparison between characteristics of patients who required additional insulin administration and those of others by t-test,  $\chi^2$ -test and multiple logistic regression analysis. All statistical works were performed by using a SAS 9.3 statistical program.

**Research Results:** In 56 patients (23.1%), their blood sugar did not reach the target level after initial administration of standard dose of insulin which was decided by a standard protocol whereas sufficient hypoglycemia was induced by single administration of standard dose of insulin in other 187 people (76.9%).

Compared to patients without additional insulin administration, the patients with additional insulin administration showed higher male:female ratio, higher level of fasting blood glucose, higher level of triglycerides and lower level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. In multivariate analysis, male gender the patients with additional insulin administration included male gender ( $P < .001$ ) and obesity defined as body mass index greater than  $25\text{kg}/\text{m}^2$  ( $P = .003$ ). Twenty-four patients (61.5%) were defined as a as their impaired fasting glucose ranged from 100mg/dL to 126mg/dL.

These patients more frequently required additional insulin administration ( $p < .001$ ). Patients with additional insulin administration revealed that their triglyceride levels were much higher than in other patients ( $176.1 \pm 124.2 \text{ mg/dL}$  vs.  $110.2 \pm 60.4 \text{ mg/dL}$ ,  $P = .001$ ).  $17.0 \pm 4.2 \text{ U}$  and  $13.7 \pm 2.6 \text{ U}$  of insulin in the additional insulin administration group whereas men and women needed  $9.8 \pm 2.9 \text{ U}$  and  $7.9 \pm 2.8 \text{ U}$  of insulin ( $p < .001$ ) in the non-additional insulin administration group. However, based on the multiple logistic regression analysis, fasting blood glucose level was the only factor that influenced the additional insulin administration independently.

Among various factors including gender, fasting blood glucose, diabetes, body mass index, diagnosis, triglycerides, HDL cholesterol, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index, Homeostasis Model Assessment- $\beta$ , impaired fasting glucose was the most significant factor that as its odds ratio was 6.20 (95% CI, 1.82-21.14) on the additional insulin administration when compared with patients whose fasting blood glucose levels were below  $100 \text{ mg/dL}$ .

**Conclusion:** Impaired Fasting Glucose is the most important factor that helps to predict insulin dose for sufficient hypoglycemia. Further studies are necessary to determine the initial insulin dose.

---

Keywords: Combined Pituitary Function Test, Fasting Blood Glucose