임상적 비기능성 뇌하수체선종의 내분비학적 및 형태학적 특징

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 신경외과학교실**

이은직 · 김경래 · 이현철 · 남문석 · 조재화 · 송영득 · 임승길 · 정현주*
김태승* · 김선호** · 최중언** · 정상섭** · 이규창** · 허갑범

Endocrinological and Morphological Characteristics of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma

Eun Jig Lee, M.D., **Kyung Rae Kim**, M.D., **Hyun Chul Lee**, M.D., **Moon Seok Nam**, M.D., **Jae Wha Jo**, M.D.
Young Deuk Song, M.D., **Sung Kil Lim**, M.D., **Hyun Joo Jung**, M.D.*, **Tae Seung Kim**, M.D.*
Sun Ho Kim, M.D.**, **Joong Eon Choi**, M.D.**, **Sang Sup Chung**, M.D.**
Kyu Chang Lee, M.D.** and **Kap Bum Huh**, M.D.

Department of Internal Medicine, Pathology, Neurosurgery***,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Forty-nine patients with clinically nonfunctioning pituitary adenomas were evaluated clinically, endocrinologically and morphologically in this study.

The results obtained were as follows.

1) The mean age was 47.1 years(range 23 to 76 years), and 22 were male(44.9%) and 27 (55.1%) female.

2) The major clinical manifestations of male patients were visual disturbance(72.7%), headache (54.5%), loss of libido(45.5%), but those of female visual disturbance (59.6%), headache (48.1%), amenorrhea (48.1%), loss of body hair (25.9%), and galactorrhea(22.2 %).

3) All were macroadenomas evaluated by CT scan, and in the male patients 16(72.7%) were grade Ⅲ and 6(27.3%) grade Ⅳ by Hardy classification, and in the female patients 6 (22.2%) were grade Ⅱ, 12(44.4%) grade Ⅲ, and 9(33.3%) grade Ⅳ.

4) The elevation of serum prolactin were observed 7(31.8%) out of male, and 24(88.9%) of female.

5) Combined stimulation test revealed that GH insufficiency was 89.6%, ACTH 58.9%, LH 58.7%, FSH 51.1%, and TSH 50.0% and hormone insufficiency more than 4 pituitary hormone was 54.2%.

6) Prolactin response to TRH decreased in 12(70.6%) of 17 patients with normal basal prolactin, and 19(76.0%) of 25 with elevated prolactin.

7) Immunohistochemistry revealed that null cell adenoma was 57.1%, gonadotrope adenoma 26.5%, plurihormonal adenoma 8.0%, silent corticotrope adenoma 4.0%, thyrotrope adenoma (2.0%), and lactotrope adenoma (2.0%).

8) The ultrastructural characteristics examined by electron-microscopy were similar despite of immunohistochemical differences.

In summary, the prevalance of clinically nonfunctioning pituitary adenoma was middle aged men and women, and their main symptoms were visual disturbance and headache.

Hyperprolactinemia and pituitary hormone insufficiency more than 4 hormone were observed commonly. Most of them were null cell adenoma and gonadotrope adenoma examined by immunohistochemistry. Further study using modern techniques: cell culture, subunit-immunostaining, and Northern blot analysis of mRNA for pituitary hormone or subunit, will be needed to clarify null cell adenomas. (J Kor Soc Endocrinol 9:200-212, 1994)

Key Words: Clinically nonfunctioning pituitary adenoma, Immunohistochemistry

서 론

대부분의 뇌하수체선종은 호르몬의 과잉분비로 인한 증상과 징후를 갖고 있다. 그러나 뇌하수체선종의 25-30%에서는 이런증상이 없는 경우가 있는데, 이를 임상적 비기능성선종(clinically nonfunctioning pituitary adenoma)이라고 한다[1,2]. 말단비대증, 쿠씽증후군과 같이 임상증상이 뚜렷한 뇌하수체선종은 쉽게 진단이 되나, 소량의 소르몬을 분비하거나 과잉 분비된 호르몬이 뚜렷한 임상증상을 나타내지 않는 임상적인 비기능성선종은 상대적으로 진단이 늦어진다.

성선자극호르몬분비세포선종(gonadotrope adenoma), 영세포선종(null cell adenoma), 갑상선자극호르몬분비세포선종(thyrotrope adenoma)이 임상적 비기능성선종으로 분류되고 있으나, 어떠한 뇌하수체선종도 임상적비기능성선종에 포함될 수 있다. 즉 젊은 여성에서 발생한 프로락틴분비세포선종(lactotrope adenoma)은 무월경, 유루증 및 불임 등의 증상을 보여 쉽게 진단되나, 폐경 이후에 발생한 경우는 이미 무월경 상태이고, 또 남성에서 발병한 경우는 성선기능저하증을 보이나, 그증상을 발견하기는 용이하지 않기 때문에 이역시 임상적비기능성선종에 포함될 수 있다[2]. 또한 최근에 개발된 면역조직화학염색법(immunohistochemistry)을 통하여 임상적증상이 없고 혈중에 상승된 호르몬이 없는 경우에도 수술후 얻은 선종세포내에서 호르몬이 검출되는 즉 무증상선종(silent adenoma)이 발견되었는데, 이 역시 임상적 비기능성선종에 포함된다[3,4]. 따라서 임상적 비기능성뇌하수체선종이라고 함은 한가지 세포에서 기원된 선종이 아니며, 호르몬의 과잉분비에 의한 임상증상이 불분명한 모든 뇌하수체선종을 뜻하며, 저자 등은 본 연구에서 뚜렷한 내분비학적 증상을 보이지 않았던 49예의 임상적 비기능성선종을 대상으로 임상적, 내분비학적 특징과 수술후 얻은 조직에 대하여 면역세포화학염색을 하여 그 특징을 밝혀 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학 영동 및 신촌 세브란스병원에 입원하여 임상적으로 비기능성 뇌하수체선종으로 진단받고 수술적 치료를 받은 49예를 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 신경방사선학적 검사

단순두부 X-선 촬영, 뇌전산화단층촬영(computed tomogram)을 시행하였고, 선종의 방사선학적 분류는 Hardy의 방법에 따라 시행하였다. 즉 선종의 직경이 1cm 미만인 미세선종을 1기로, 직경이 1cm이상이나 터어키안내에 국한되어 있을 경우를 2기로, 터어키안의 부분적 침식이 있는 경우를 3기로, 전체적으로 침식이 있는 즉 침윤성 선종을 제4로 하였고, 터어키안 상부로 확장정도에 따라 a, b, c로 분류하였다.

2) 내분비학적 검사

혈청 T_3, T_4, FT_4, 에스트라디올(estradiol) 및 테스토스테론(testosterone)의 기저치를 측정하였으며, 뇌하수체 복합자극검사로 갑상선자극호르몬방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH) 200ug, 성선자극호르몬방출호르몬(lutenizing hormone-releasing hormone, LHRH) 100ug, 및 속효성 인슐린 0.15 U/kg을 정맥주사하였고, 0분, 15분, 30분, 60분, 120분에 채혈하여 프로락틴(prolactin, PRL), 성장호르몬(growth hormone, GH), 콜티솔(cortisol), 갑상선자극호르몬(thyrotropin, TSH), 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH) 및 황체형성호르몬(lutenizing hormone, LH) 등을 측정하였고 평가는 허 등[5]의 기준에 의하였다.

3) 호르몬 측정 방법

혈청 프로락틴, 성장호르몬, 콜티솔, 낭포자극호르몬, 황체형성호르몬, 에스트라디올 및 테스토스테론은 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 측정하였고, T_3, T_4, FT_4, 갑상선자극호르몬은 효소면역측정법(Enzymun-Test^R, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany)으로 측정하였다.

4) 조직학적 검사

파라핀에 포매된 조직을 5um두께로 절편하여 파라핀을 제거한뒤, 세포화학적으로는 hematoxylin-eosin 염색을 하였고, 면역조직화학적으로는 DAKO (Japan)사의 PAP kit를 이용하여 avidin-biotin peroxidase complex방법에 의하여 프로락틴, 성장호르몬, 부신피질자극호르몬, 갑상선자극호르몬, 낭포자극호르몬, 황체형성호르몬을 각각 염색하였다.

면역조직화학염색의 판정 기준은, 양성으로 나오는 세포가 없을 경우 0, 1-10%의 세포가 양성인 경우 ±, 11-30%의 세포가 양성인 경우 +, 31-60%의 세포가 양성인 경우 ++, 60%이상의 세포가 양성인 경우 +++로 하였다.

전자 현미경검사를 위해, 수술실에서 얻은 조직을 0.3% glutaldehyde용액에 고정시키고, osmium tetoxide에 post-fix시킨뒤 탈수후 epoxy resin에 포매한다. 포매된 조직을 ultrathin section을 하여 uranyl acetate와 lead citrate로 염색한뒤 Hitachi 500형 전자현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 임상 및 내분비학적 특징

1) 임상적 특징

49예중 남자 22예(44.9%), 여자 27예(55.1%)이었고, 연령은 23세에서 76세 사이로 평균 연령은 47.1세이었다(Table 1).

임상증상으로 남자에서는 시야장애가 16예(72.7%)로 가장 많았고, 두통 12예(54.5%), 성욕감퇴 10예(45.5%), 뇌하수체졸중 2예(9.0%), 및 요붕증과 체모소실이 각각 1예(4.5%)있었으며, 여자에서는 시야장애가 16예(59.6%)로 가장 많았고, 두통 및 무월경이 각각 13예(48.1%), 체모소실 7예(25.9%), 유루증 6예(22.2%), 과소월경 4예(14.8%), 성욕감퇴 2예(7.4%) 및 불임 및 요붕증이 각각 1예(3.7%)씩 있었다(Table 2).

Table 1. Age and Sex Distributions of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma

Age	Male	Female	Total(%)
-30	0	3	3(6.1)
31-40	7	7	14(28.6)
41-50	5	6	11(22.4)
51-60	7	8	15(30.6)
61-	3	3	6(12.2)
Total(%)	22(44.9)	27(55.1)	49(100.0)

Table 2. Classification of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma by Computed Tomogram

Grade*	Male	Female	Total(%)
I	0	0	0(0.0)
II	0	6(22.2)	6(12.2)
III	16(72.7)	12(44.4)	28(57.1)
IV	6(27.3)	9(33.3)	15(30.6)
Total(%)	22(100.0)	27(100.0)	49(100.0)

* : by Hardy classification

Table 3. Clinical Manifestations of clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma

Manifestation	Male(%) (n=22)	Female(%) (n=27)
Visual disturbance	16(72.7)	16(59.6)
Headache	12(54.5)	13(48.1)
Loss of libido	10(45.5)	2(7.4)
Hair loss	1(4.5)	7(25.9)
Galactorrhea		6(22.2)
Amenorrhea		13(48.1)
Oligomenorrhea		4(14.8)
Infertility		1(3.7)
Diabetes Inspidus	1(4.5)	1(3.7)
Apoplexy	2(9.0)	

방사선학적 소견상 49예 전례가 거대선종이었고, 22예의 남자중 Hardy분류 제3기는 16예(72.7%), 제4기는 6예(27.3%)이었고, 27예의 여자중 제2기 6예(22.2%), 제3기 12예(44.4%), 및 제4기 9예(33.3%)이었다(Table 3).

2) 내분비학적 특징

혈청 프로락틴치는 22예의 남자중 15예(68.2%)에

Table 4. Serum Prolactin Levels of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma

Prolactin (ng/ml)	Male(%) (n=22)	Female(%) (n=27)	Total(%) (n=49)
-25	15(68.2)	3(11.1)	18(36.7)
25-50	6(27.3)	9(33.3)	15(30.6)
50-100	0	11(40.7)	11(22.4)
100-	1(4.5)	4(14.8)	5(10.2)

Table 5. Blunted Pituitary Hormones in the Response to Combined Stimulation Test of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma

Hormone	No.(%)
GH	43/48(89.6)
ACTH	23/39(58.9)
TSH	24/48(50.0)
FSH	23/45(51.1)
LH	27/46(58.7)

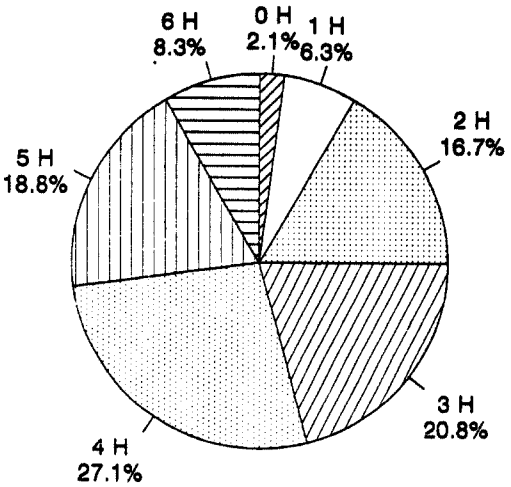

Fig. 1. Numbers of pituitarty hormones impaired in clinically nonfunctioning adenomas

서 정상이었으나, 상승된 경우가 7예(31.8%)있었으며, 27예의 여자에서는 24예(88.9%)가 상승되어 있었으며, 정상은 3예(11.1%)에 불과했다(Table 4).

뇌하수체 복합자극검사상 성장호르몬분비장애가 89.6%로 많았고, 부신피질자극호르몬분비장애 58.9%, 황체형성호르몬분비장애 58.7%, 난포자극호르몬분비장애 51.1% 및 갑상선자극호르몬분비장애 50.0%순이었다(Table 5).

Table 6. Prolactin Response to TRH of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma

Basal level	Prolactin response* Normal(%)	Blunted(%)
Normal** (n=17)	5(29.4)	12(70.6)
Elevated (n=25)	6(24.0)	19(76.0)
Total (n=42)	11(26.2)	31(73.8)

*Normal response:2 fold increase above basal level
**:PRL<25ng/ml

호르몬결핍갯수는 1가지 호르몬결핍은 6.3%, 2가지 16.7%, 3가지 20.8%, 4가지 27.1%, 5가지 18.8%, 6가지 8.3%이었고, 4가지 이상호르몬 결핍이 54.2%이었다(Fig. 1).

갑상선자극호르몬방출호르몬자극검사상 프로락틴분비반응은 프로락틴이 정상인 17예중 12예(70.6%)에서, 프로락틴이 상승된 25예중 19예(76.0%)에서 자극에 대한 분비반응이 둔화되어 있었다(Table 6).

2. 형태학적 특징

1) 면역조직화학염색에 의한 특징

면역조직화학염색상 어떠한 호르몬에도 양성으로 염색이되지 않는 영세포선종(null cell adenoma)이 28예(57.1%)로 가장 많았고, 난포자극호르몬과 황체형성 호르몬에 양성으로 염색이 되는 성선자극호르몬분비세포선종(gonadotrope adenoma)이 13예(26.5%)이었고, 성선자극호르몬과 더불어서 다른 뇌하수체 호르몬에 양성으로 염색되는 다호르몬분비선종(plurihormonal adenoma)이 4예(8.0%)이었고, 부신피질자극호르몬에 양성이 무증상부신피질자극호르몬분비세포(silent corticotrope adenoma)이 2예(4.0%)이었으며, 갑상선자극호르몬분비세포선종과 프로락틴분비세포선종(lactotrope adenoma)이 각각 1예(2.0%)있었다(Table 8).

2) 전자현미경적 특징

영세포선종은 전자현미경 소견상, 세포의 모양은 다각형 또는 함몰되어 있고 핵은 둥글고 핵질은 균일하

Table 7. Clinical, Endocrinological and Morphological Characteristics of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma

No.	Age (yrs)	Sex	CT*	PRL (ng/nl)	GH	Cortisol (ug/dl)	TSH	FSH (mIU/ml)	LH	Positive immunocytochemistry
1	61	F	2	83.1	0.8	19.4	2.2	19.2	10.1	N
2	68	M	3c	10.7	0.3	0.8	2.2	55.1	8.3	FSH(+)
3	38	F	3c	21.9	1.2	12.6	0.1	6.2	4.7	N
4	59	M	4c	27.0	0.3	9.7	5.3	36.5	31.0	ACTH(+++), FSH(+++)
5	47	F	4	58.8	0.2	8.5	1.1	14.6	11.3	N
6	37	M	3b	21.2	1.1	9.4	3.0	23.9	19.6	FSH(++)
7	53	F	2	27.2	1.4	10.1	3.1	25.4	49.6	PRL(++), GH(++), LH(+)
8	45	F	2a	29.6	0.3	10.1	3.4	7.2	2.6	ACTH(±)
9	49	M	3a	36.9	0.3	10.1	4.6	31.8	8.2	FSH(+++)
10	46	F	3c	36.8	0.3	24.4	3.6	9.4	3.3	N
11	52	M	4c	10.1	0.3	10.0	2.6	37.8	9.1	FSH(+)
12	49	M	3b	15.6	1.0	14.3	3.3	15.0	4.1	N
13	41	M	3b	21.1	0.4	8.7	3.1	7.0	8.5	N
14	29	F	3b	40.5	4.5	7.2	0.8	6.5	1.3	N
15	50	M	3b	33.3	0.3	6.7	1.9	44.4	10.1	FSH(+++)
16	76	M	4b	13.7	0.9	1.5	3.7	33.3	5.1	ACTH(+), TSH(±), FSH(±), LH(±)
17	40	M	4c	23.3	0.3	10.5	0.2	10.0	2.3	N
18	52	M	3c	31.7	4.8	9.2	0.1	14.7	5.1	N
19	33	F	2	102.9	0.3	14.9	3.4	4.7	6.8	N
20	54	M	3a	37.2	0.3	2.8	0.9	5.0	6.7	LH(+++)
21	36	M	3c	24.1	0.2	13.8	1.2	10.6	2.2	N
22	38	F	3c	64.0	0.3	20.1	3.7	17.3	6.2	TSH(±), FSH(±)
23	57	M	4c	28.6	0.9	14.7	0.3	8.3	0.9	N
24	61	F	4c	25.2	ND	ND	ND	ND	ND	N
25	34	F	4c	33.9	1.3	14.6	0.7	5.5	2.3	N
26	42	M	3c	19.5	1.3	10.1	0.7	78.9	9.2	FSH(+++)
27	52	F	3c	88.,8	0.7	3.5	1.7	5.4	2.7	N
28	40	F	4c	114.3	2.1	9.4	42.5	4.7	6.0	TSH(+++)
29	52	F	2	56.4	3.1	16.9	0.9	43.4	13.6	FSH(+)
30	34	M	4b	5615.0	1.4	7.3	0.9	5.3	3.4	PRL(+)
31	27	F	2	11.7	1.8	16.6	1.1	11.1	16.3	N
32	55	F	4a	17.5	1.4	12.7	1.1	125.3	25.7	N
33	47	F	3c	99.9	1.5	17.8	2.3	12.4	6.8	FSH(+), LH(+)
34	50	F	4c	97.1	0.5	6.7	2.2	16.8	10.9	N
35	35	M	3c	4.5	1.4	18.9	1.9	7.6	8.23	FSH(+), LH(+)
36	37	M	3c	6.1	1.3	6.4	1.4	3.4	2.3	N
37	23	F	3c	33.4	2.8	11.4	1.5	2.5	9.2	ACTH(+)
38	31	F	4c	73.7	1.0	ND	2.2	11.4	8.5	N
39	61	F	3c	52.9	0.9	0.1	0.9	2.1	1.0	FSH(+)
40	52	F	4a	127.2	1.2	10.5	2.8	10.9	5.1	N
41	52	M	3c	22.9	1.4	13.2	1.6	4.1	1.0	N
42	58	M	3c	12.1	1.6	3.2	2.0	11.8	7.4	FSH(±), LH(±)
43	48	F	4c	47.1	1.7	1.2	1.2	20.3	6.1	N
44	60	F	3b	32.7	5.4	0.1	0.9	25.5	8.1	N
45	38	F	3c	233.7	4.4	0.1	0.8	7.8	2.8	N
46	53	F	3c	65.1	3.4	ND	1.2	12.1	5.4	N
47	52	F	3c	51.4	2.5	6.3	3.6	2.2	1.0	FSH(+)
48	67	M	3c	17.6	1.2	3.6	0.6	5.7	2.5	N
49	36	M	3c	12.8	1.6	10.3	0.4	10.1	6.4	N

Immunocytochemistry positivity was graded: N, no positive cell; ±, 1–10% positive cell; +, 11–30% positive cell; ++, 31–60% positive cells; +++, More than 60% positive cells.
CT*: Classification by Hardy
ND: not done

Table 8. Classification of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma by Immunocytochemistry

Adenoma	No.(%)
Null	28(57.1)
Gonadotrope	
FSH	9(18.4)
LH	1(2.0)
FSH+LH	3(6.1)
Thyrotrope	1(2.0)
Corticotrope(silent)	2(4.0)
Lactotrope	1(2.0)
Plurihormonal	
FSH+ACTH	1(2.0)
FSH+TSH	1(2.0)
FSH+LH+TSH+ACTH	1(2.0)
GH+PRL+LH	1(2.0)

여 인이 불명확하였다. 세포질내 조면내형질세망 및 골지체의 발달이 저조하였고 50-200nm 크기의 분비과립은 수가 감소되어 있고 달무리(haloed)모양을 하고 있었고 3예에서는 미토콘드리아가 증가된 호산성과립세포변화(oncoytic change)를 보여주고 있었다(Table 9).

성선자극호르몬분비세포선종은 6예중 3예는 여자이었다. 남성의 경우 세포는 다각형이었고, 핵은 둥글거나 난형이었으며 인은 뚜렷했으나 종종 균일한 핵질을 보이기도 했다. 조면내형질세망과 골지체의 발달이 저조하였으며, 50-200nm 크기의 분비과립이 세포막하연을 따라 분포하고 있었고 때때로 달무리 모양을 하고 있었고, 세포질내 미세관(microtubule)과 미소필라멘트(microfilament)의 다발이 산재해 있었고, 2예에서는 호산성과립세포 변환을 하고 있었다. 3예의 여성에서는 남성과 유사했으나 골지체의 발달이 좋아서 낭성확장을 하거나, 벌집모양의 골지체(honey-comb golgi)를 보이기도 했다(Table 10).

무증상부신피질자극호르몬분비세포선종의 세포는 다면형이고 핵은 불규칙하고 인은 뚜렷하고, 세포질내 소기관의 발달이 미약했고, 분비과립은 200-300nm 정도이며 발달된 리소좀(lysosome)에 의한 분비식작용(crinophagy)이 관찰되었고, 갑상선세포선종의 세포는 각이졌고 핵은 둥글거나 난형으로 인은 뚜렷했고, 세포내 소기관의 발달이 저조했고, 50-150nm 크기의 분비과립이 세포막하연과 세포질돌기에 분포하고 있었다(Table 11).

고 안

임상적 비기능성뇌하수체선종에는 어떠한 뇌하수체선종이라도 모두 포함될 수 있으나 보통 성선자극호르몬분비세포선종, 갑상선자극호르몬분비세포선종 및 영세포선종 등이 포함된다. 성선자극호르몬분비세포선종이 포함되는 이유는 첫째, 이 선종세포는 정상 성선자극호르몬분비세포처럼 효율적으로 호르몬을 분비하지 못하며 또한 완전한 난포 자극호르몬이나 황체형성호르몬을 분비하지 못하고, 둘째, 난포자극호르몬을 과잉분비하여 혈청 수치가 정상 이상으로 상승하여도 남자나 폐경기 이후의 여성에서는 임상증상을 나타내지 않기 때문이다. 갑상선자극호르몬분비세포선종은 갑상선기능항진증의 임상증상을 유발하지만 완전한 갑상선자극호르몬을 분비하지 못하기 때문에 보통 임상적 비기능성 선종에 포함된다. 그외에 앞서 기술한 바와 같이 젊은 여성에서 발생한 프로락틴분비세포선종은 무월경, 유루증 및 불임을 유발하여 쉽게 발견되나 남성이나 폐경기이후 여성에서 발생한 경우는 임상증상이 간과되기 때문에 임상적 비기능성선종으로 포함하기도 한다. 또한 임상증상이 뚜렷치 않으나 수술후 얻은 조직에 대해 면역조직화학검색을 시행할 경우 다른 기능성선종으로 분류되는 경우가 종종있는데, 이는 수술전에는 임상적비기능성선종으로 간주된다. 이와같이 뇌하수체선종이 임상적으로 비기능성이라 함은 환자를 접하는 시점에서 선종세포의 기원이 명백하지 않거나 결정할 수 없을 때를 말한다[1,2].

본 연구에서는 면역조직화학검색을 한 결과 영세포선종이 많았고 성선자극호르몬분비세포선종과 이에 동반되어 다른 호르몬이 동시에 염색되는 선종, 임상증상이 없는 무증상부신피질자극호르몬분비세포선종, 갑상선자극호르몬분비세포선종 등이 있었으며, 또한 혈청 프로락틴치가 고농도로 상승된 남성에서 발견된 프로락틴분비세포선종도 1예 있었다.

임상증상은 내분비학적 증상보다는 신경학적 증상이 주로 나타나는데, 이는 호르몬의 과잉분비 증상이 미약해서 발견되지 않고, 선종이 수년에 걸쳐 서서히 자라서 터어키안외부로 확장되어 주위 조직을 압박하여 유발되는 증상이기 때문이다[6-9]. 시야 장애가 가장

Table 9. Electron-microscopic Characteristics of Null Cell Adenoma

No.	Cell	Nucleus	Organelle	Granulation	Others
1	Polygonal or round	Round Euchromatic Prominent nucleoli	Moderate RER & Golgi Scanty mitochondria with dense matrix	Sparsely Central or eccentric cores with wide halo Along plasma membrane 80–200nm	
3	Polygonal	Round Euchromatic Inevident nucleoli	Poor RER & Golgi Moderate mitochondria	Sparsely Along plasma membrane Haloed 50–100nm	Abundant free ribosomes
5	Polygonal or elongated	Round Euchromatic Inevident nucleoli	Poor RER & Golgi & mitochondria	Sparsely Central cores with halo Along plasma membrane 50–150nm	Abundant microtubules
17	Polyhedral	Round Euchromatic Occasional prominent nucleoli	Poor RER & Golgi Abundant mitochondria (variable size, dilated)	Sparsely Along plasma membrane Haloed 50–150nm	Oncocytic change
18	Polygonal or Elongated	Round Euchromatic Prominent nucleoli	Poor RER & Golgi Moderate mitochondria	Sparsely Scattered Haloed 100–200nm	
29	Angular or elongated	Round Indented Euchromatic Occasional prominent nucleoli	Moderate RER & mitochondria Poor Golgi	Sparsely Along plasma membrane 100–250nm	Scattered multiple microtubules scattered free ribosomes
31	Polygonal or Angular	Round Euchromatic Prominent Nucleoli	Poor RER & golgi Moderate mitochondria	Sparsely Along plasma membrane 100–200nm	Abundant free ribosomes
36	Polyhedral	Round to oval Euchromatic Inevident nucleoli	Poor RER & Golgi Abundant mitochondria (Large, round dilated, bizarr shaped)	Sparsely Scattered 100–250nm	Oncocytic change

Table 10. Electron-microscopic Characteristics of Gonadotrope Adenoma

No.	Cell	Nucleus	Organelle	Granulation	Others
2	Polyhedral	Round to irregular Euchromatic	Abundant mitochondria Poor RER & Golgi	Sparsely Peripheral location 150–250nm	Scattered cytoplasmic microtubules Oncocytic change
6	Polygonal or Angulated	round to oval Indented Prominent nucleoli	Moderate mitochondria Poor RER & Golgi	Sparsely Peripheral location 150–250nm	Scattered cytoplasmic microtubules
32	Polygonal	Round to elongated Indented Prominent nucleoli	Poor RER Moderate mitochondria Well Golgi (Honey-comb Golgi)	Sparsely Central or eccentric cores with wide halo Scattered 100–200nm	Abundant microfilaments Few microtubules
33	Round to oval	Round to oval Prominent nucleoli	Moderate mitochondria Poor RER Well Golgi	Scanty Peripheral location 100–150nm (large vecuolar haloed dilatation)	Concenteric whorls of smooth membrane
35	Polygonal	Round to oval Indented Prominent nucleoli	Abundent mitochondria Poor RER Well Golgi	Sparsely Peripheral location Haloed 50–150nm	Oncocytic change
39	Polygonal	Round to oval Indented Prominent nucleoli	Moderate mitochondria Poor RER Well Golgi	Sparsely Peripheral location Haloed 50–100nm	Scattered cytoplasmic microtubules

Table 11. Electron-microscopic Characteristics of Silent Corticotrope Adenoma and Thyrotrope Adenoma

No.	Cell	Nucleus	Organelle	Granulation	Others
Silent corticotrope adenoma					
37	Polyhedral	Irregular indented Prominent nucleoli	Poor RER, Golgi & mitochondria	Sparsely 200–300nm Electronlucent	Abundant perinuclear microfilament Crinophagy
thyrotrope cell adenoma					
28	Angulated	Round to Prominent nucleoli	poor RER & Golgi Abundnat filamentous or round mitochondria with dense matrix	Small Along plasma membrane 50–200nm	Infrequent microtubules Rare lysosome

흔한데 초기에는 상측두반맹으로 시작되어 점차로 전체적인 측두반맹으로 진행되고, 선종이 시시경교차(optic chiasm)를 심하게 압박할때에는 중심시력도 감퇴된다. 시야장애의 진행은 매우 느려서 수년간 모르고 지내다가 시야검사를 한 뒤 발견된다. 다른 신경학적 증상은 터어키안이 확장되어서 일어나는 두통과, 선종이 터어키안 측부로 침윤하여 동안신경(oculomotor nerve)을 압박하여 일어나는 복시(diplopia) 및 터어키안 하부로 침윤하여 유발되는 뇌척수액누루 등이 있으며 드물게 뇌하수체졸증(appolexy)에 의한 심한 두통, 의식장애가 유발되기도 한다.

호르몬결핍증상은 매우 흔한데 성장호르몬분비감소는 거의 모든 환자에서 관찰되며, 이차적 갑상선기능저하증과 부신피질기능저하증이 60-80% 나타난다[10]. 고프로락틴혈증이 약 80%의 환자에서 관찰되는데 이는 종괴가 뇌하수체경(pituitary stalk)을 압박하여서 정상적인 시상하부의 억제신호를 차단하여 정상 프로락틴분비세포에서 과잉분비된 프로락틴으로 생각되는데, 실제로 수술후 얻는 조직을 배양하여 보면 프로락틴분비가 일어나지 않고, 면역세포화학검색시에도 검출되지 않는다[7,11].

성선기능저하증의 빈도는 96%에 이르는데, 원인은 첫째 종양의 압박에 의한 정상 성선 자극호르몬분비세포에서 효율적으로 황체형성호르몬과 난포자극호르몬이 분비되지 못하거나, 둘째 동반된 고프로락틴혈증으로 인해 성선자극호르몬분비가 억제되거나, 셋째 이들 종양이 성선자극호르몬을 분비하지만 생물학적으로 불활성 상태인 성선자극호르몬 단량체(monomer)인 아단위(subunit)만 생성하기 때문으로 생각되며[10,12,13] 이런 성선기능저하증은 남성에서는 테스토스테론 저하에 의한 성욕감퇴 및 여성에서는 무월경과 불임증 등을 유발한다.

호르몬분비 증가에 의한 증상은 거의 없으나, 드물게 폐경전여성에서 난포자극호르몬의 상승은 무월경을 유발한다. 완전한 황체형성호르몬의 과잉분비로 인한 조숙증(premature puberty)이 2예 보고되기도 했으나[14,15], 대부분의 경우 황체형성호르몬이 불완전하기 때문에 증상은 유발되지 않는다. 대부분의 갑상선자극호르몬분비세포선종은 완전한 갑상선자극호르몬을 분비하진 않아서 갑상선기능항진증을 나타내지 않으나 완전한 갑상선자극호르몬을 분비하는 경우 갑상선기능항진증을 유발한다.

본 연구에서는 남녀 모두에서 시야장애와 두통이 주증상이었고, 그외에 남성에서는 성욕감퇴, 여성에서는 월경장애가 흔하였다. 뇌하수체호르몬분비능 검사 결과 성장호르몬분비능 감소가 가장 많았고, 다른 뇌하수체호르몬의 결핍도 50% 이상이었으며, 4가지 이상의 호르몬결핍도 54.2%이었다. 고프로락틴혈증은 남성에서는 31.8%에서 관찰되었으나 여성에서는 63.3%로 높았으며, 프로락틴이 높을지라도 갑상선자극호르몬방출 호르몬에 의한 자극반응시 분비반응 둔화율이 높았다.

진단은 특이한 혈청호르몬표지자가 없기 때문에 다른 터어키안 내외의 종양과 감별하기 매우힘들다. 감별해야 하는 경우는 두개인두관종(craniopharygioma), 수막종(meningioma), 거미막낭(arachnoid cyst), 육아종성질환(granulomatous disease), 신경교종(glioma), 척삭종(chordoma)등이다. 방사선학적진단을 위해서는 자기공명 영상검사(magnetic resonance imaging) 및 전산화 단층촬영이 필수적이다. 자기공명영상검사는 해상도가 높고 시신경교차를 잘보여 주고, 혈액을 밝혀낼 수 있으므로 동맥류와 선종내의 출혈병소를 확인해주는 장점이 있고 전산화단층촬영은 자기공명영상 검사보다 저렴하고, 석회화된 병소를 밝힐 수 있으므로 두개인두관종(craniopharyngioma)과 감별을 해주는 장점이 있다[9]. 임상적 비기능성 선종은 자기공명영상검사나 전산화단층촬영시 이미 선종이 터어키안 상부, 측부, 및 하부로 확장 및 침윤된 경우가 흔하며 본 연구에서도 Hardy분류상 모두 제II기이상의 거대선종이었으며 침윤성선종(제IV기)도 30.6% 있었다.

수술전 진단은 혈청 성선자극호르몬과 아단위를 측정하거나 갑상선자극호르몬방출호르몬에 대한 성선자극호르몬 분비반응검사를 하는것이 도움이 된다[12,16]. 종종 혈청당단백호르몬과 유리아단위(free subunit)가 상승되기 때문에 유용한 혈청표지자로 생각되나 몇가지 문제점이 있다. 첫째, 다크론성아단위측정법(polyclonal subunit assay)이 민감도와 특이도가 매우 다양하므로 특이성단일클론성측정법(specific monoclonal assasy)이 좋으며, 둘째, 상승된 성선자극호르몬과 아단위가 정상 성선자극 호르몬분비세포뿐만 아니라 선종세포에서도 분비 될 수 있기 때문에

감별이 어렵고, 또한 일차성 성선기능저하증환자에서는 완전한 성선자극호르몬의 상승뿐만 아니라 유리아단위가 상승하며, 이는 폐경후 여성에서 뇌하수체종양이 있을경우 호르몬 수치의 결과해석을 매우 어렵게 한다. 따라서 황체형성호르몬과 난포자극호르몬 및 α-아단위를 동시에 측정하여서 그 상승 및 저하가 균형이 맞지않는 점을 살펴 보아야한다[17]. 즉 여성에서는 난포자극호르몬의 상승에도 황체형성호르몬이 낮은경우 또는 α아단위가 상승됨에도 황체형성호르몬과 난포자극호르몬이 낮은경우에 성선자극호르몬분비세포선종을 의심할 수 있다[12,18-20]. 남성에서는 혈청 난포자극호르몬 및 알파아단의가 상승되면 성선자극호르몬분비세포선종으로 진단할 수 있으며[21], 황체형성호르몬의 상승은 매우드무나 이때는 테스토스테론치도 상승되므로 진단이 가능하나, 황체형성호르몬의 상승에도 불구하고 테스토스테론치의 상승이 없다면 다크론성 황체형성호르몬측정(polyclonal LH-assay)시에 알파아단위와 교차반응하여 상승될 수 있기 때문에 알파아단위측정은 고특이성 이중단일클론성 측정법(double monoclonal assay)을 하면 감별이 가능하다[12,22].

갑상선자극호르몬방출호르몬에 대한 성선자극호르몬과 유리아단위의 반응은 임상적 비기능성 선종의 약 40%에서 관찰되는데, 성선자극호르몬세포선종에 갑상선자극호르몬 방출호르몬에 대한 수용체가 있음을 시하한다. 남녀에서 난포자극호르몬, 황체형성호르몬 및 α아단위의 기저치가 정상이어도 갑상선자극호르몬방출호르몬자극시 난포자극 호르몬, 황체형성호르몬 혹은 황체형성호르몬β아단위의 상승은 성선자극호르몬 분비 세포선종으로 진단될 수 있다[12].

또 다른 특징중에 하나는 성선자극호르몬방출호르몬 협력물질(GnRH agonit)을 지속해서 줄경우 정상인에서는 성선기능이 억제되는 현상이 나타나나, 성선자극호르몬분비 세포선종에서는 당단백호르몬과 아단위의 저하가 나타나지 않고 지속적으로 상승되는데[23] 이것의 원인은 아직 불분명하며 향후 연구가 더 되어야 하겠다.

수술전 혈액검사로 불확실한 임상적 비기능성 선종은 수술후 얻은 조직에 대한 여러 검사를 시행하면 그 세포기원이 밝혀진다. 최근에 발달된 세포배양기술, 면역조직화학염색, 및 분자생물학적 기법을 이용하여서 호르몬 검사로 알 수 없었던 선종의 70-100%에서 난포자극호르몬, 황체형성호르몬, α-아단위, 난포자극호르몬β아단위, 황체형성 호르몬β아단위들 중 하나 또는 여러가지를 복합해서 분비함이 밝혀진 바 있다. 본 연구에서는 면역조직화학검색상 어떠한 호르몬에도 염색이 되지않는 영세포선종이 난포자극호르몬 혹은 황체형성호르몬이 양성인 성선자극호르몬분비선종 보다 많았는데, 이는 수술후 세포배양이나 분자생물학적 기법 또는 성선자극호르몬의 아단위의 면역염색을 하지 않았기 때문이라 생각되며, 향후 이에 대한 조사를 하면 영세포선종의 일부분은 다른 선종으로 분류될 수 있겠다.

그외에 면역조직화학염색을 하여보면 무증상부신피질자극호르몬분비세포선종은 약 8.1%, 무증상 성장호르몬분비선종은 2.7%에서 발견된다고 한다. 본 연구에서도 부신피질자극호르몬에 양성이 4.0%, 성장호르몬 양성이 2.0%있었다.

임상적비기능성선종은 광학현미경 소견상 대부분 협색소성이며, 호산성과립세포변환을 한 경우는 세포질내에 호산성으로 염색되는 과립구조물이 관찰된다. 전자현미경에 의한 미세구조적 특징은 성선자극호르몬분비세포선종, 영세포선종 및 갑상선자극호르몬분비세포선종간에 몇가지 특징이외에는 서로 매우 유사하다.

성선자극호르몬분비세포선종의 전자현미경소견은 남녀간에 서로 차이가 있다. 남성 성선자극호르몬분비세포선종의 세포는 약간 작고 다각형이며, 길쭉하거나 타원형의 핵을 갖고 있다. 조면내형질세망 및 골지체는 세포의 분화정도에 따라 적거나 많으며, 세포질내 미세소관(microtubule)이 산재해 있다. 여성 성선자극호르몬분비세포선종은 대부분 남성보다 분화가 잘되어서 조면내형질세망과 골지체가 잘 발달되어 있는데, 특징적으로 골지의 낭성확장(vesicular dilatation)으로 인한 벌집형태(honey-comb Golgi)를 보인다[24]. 여성에서는 면역염색시 성선자극호르몬에 음성이어도 전자현미경소견상 벌집형태의 골지체가 관찰되면 성선자극호르몬분비세포선종으로 진단되며 본 연구에서도 1예가 있었다. 분비과립은 남녀간에 유사하며, 크기는 50-150nm이며, 세포막 하연 또는 미세혈관에 인접한 세포 돌기를 따라 분포하고 있고 때에 따라서 달무리 모양을 하고 있다[25,26].

영세포선종은 전자현미경검사상 호르몬분비세포의

특징을 갖고 있으나 분화가 잘 되어 있지 않아 미소기관의 발달이 미약하다. 분비과립은 수가 적으며, 직경은 50-200mm이며, 세포외방출은 관찰되지 않는다.

갑상선자극호르몬분비세포선종은 전자현미경소견상 세포의 크기는 다른 선종세포들 보다 작고, 모양은 각이지거나 길쭉한 돌기를 갖고 있으며, 핵의 모양은 불규칙하거나 둥글고, 조면내형질세망은 적으며, 골지체 역시 어느정도 발달되어 있으며, 종종 세포내 미소세관(microtubule), 또는 리소좀이 관찰되기도 한다. 특징적으로 50-150nm크기의 분비과립이 세포막 근접부 또는 미소 혈관에 근접한 세포돌기에 산재해 있다[27-31].

호산성과립세포변환은 미토콘드리아가 증식하여 세포질을 가득 채울 때를 말하며, 호산성과립세포종은 증가된 미토콘드리아가 세포질의 50% 이상 점유할 때로 정의한다[26]. 조직학적으로 H-E염색시 세포질내 호산성 과립구조가 특징이며, 전자현미경소견상 미토콘드리아는 정상과는 달리 크기가 커지거나 모양과 내부 구조도 비정상으로 변화되어 거대 미토콘드리아를 형성하거나, 능(cristae)의 소실, 낭성확장 또는 전자밀도가 높은 과립성물질로 대치되는 경우도 있다[30]. 호산성과립세포변화는 영세포선종뿐만 아니라 다른 기능성선종에서도 발견되며[32,33]. 본 연구에서도 성선자극호르몬분비세포선종중 2예에서 관찰되었다.

치료의 목적은 종괴의 감소에 촛점을 두어야 하는데 자기공명영상검사상 종괴의 크기가 1cm미만이고 증상이 없을 경우 수술적 제거는 당장 필요하지 않고 주기적으로 검사하여서 선종의 확장이 의심될 때 수술을 요하며[1], 1cm보다는 큰 거대선종인 경우 경접형동 종양절제술을 시행한다[34]. 수술의 시기는 시야장애, 신경학적 증상의 정도에 따라 다르나 시신경교차나 뇌신경의 압박증상이 있는 경우 비가역적 손상을 최소화하기 위해 즉시 수술을 해야한다. 치료후 처음 1년간은 6개월간격으로 다음 5년간은 매년, 그 이후로는 2년에 1회 자기공명 영상검사를 시행하여 종양의 재발여부를 판정해야 한다. 수술로 종괴를 완전히 제거하지 못한 경우나 추적관찰시 재발의 증거가 있을 경우는 방사선치료를 해야하며 보통 초고압방사선요법으로 1.8Gy(180rad)씩 총 45GY(4500rads)를 조사한다[9]. 효과적인 내과적 약물요법은 아직 없으나 장시간형 somatostatin analog가 당단백호르몬과 그의 아단위의 분비감소 및 종괴의 크기감소에 도움이 된다고하나 아직 일부의 보고에 그치고 있다[7,35].

이상의 결과로 임상적비기능성뇌하수체선종은 중년의 나이에 호발하고, 대부분 거대선종으로 시야장애 및 두통이 주증상이었으며, 내분비학적으로는 혈청프로락틴의 상승이 관찰되며, 4가지 이상의 뇌하수체호르몬의 분비장애가 있었다. 조직학적으로는 어떠한 호르몬에도 염색이 되지않는 영세포선종이 가장 많았고, 성선자극호르몬분비선종이 다음순이었는데, 향후 수술후 세포배양이나 분자생물학적기법 또는 성선자극호르몬의 아단위의 면역염색을 한다면 영세포선종의 일부분을 조금더 세분화한 분류를 할 수 있겠다.

결 론

저자 등은 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 치료한 49예의 임상적비기능성 뇌하수체선종을 대상으로 임상적, 내분비학적 특징과 수술후 얻은 조직에 대하여 면역 조직화학검색을 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 49예중 남자 22예(44.9%), 여자 27예(55.1%)이었고, 연령은 23세에서 76세 사이로 평균 연령은 47.1세이었다.

2) 임상증상으로 남자에서는 시야장애가 16예(72.7%)로 가장 많았고, 두통 12예(54.5%), 성욕감퇴 10예(45.5%), 뇌하수체졸중 2예(9.0%), 및 요붕증과 체모소실이 각각 1예(4.5%)있었으며, 여자에서는 시야장애가 16예(59.6%)로 가장 많았고, 두통 및 무월경이 각각 13예(48.1%), 체모소실 7예(25.9%), 유루증 6예(22.2%), 과소월경 4예(14.8%), 성욕감퇴 2예(7.4%) 및 불임 및 요붕증이 각각 1예(3.7%)씩 있었다.

3) 방사선학적 소견상 49예 전례가 거대선종이었고, 22예의 남자중 Hardy분류 제3기는 16예(72.7%), 제4기는 6예(27.3%)이었고, 27예의 여자중 제2기 6예(22.2%), 제3기 12예(44.4%), 및 제4기 9예(33.3%)이었다.

4) 혈청 프로락틴치는 22예의 남자중 15예(68.2%)에서 정상이었으나, 상승된 경우가 7예(31.8%)있었으며, 27예의 여자에서는 24예(88.9%)가 상승되

어 있었으며, 정상은 3예(11.1%)에 불과했다.

5) 뇌하수체 복합자극검사상 성장호르몬분비장애가 89.6%로 많았고, 부신피질자극호르몬분비장애 58.9%, 황체형성호르몬분비장애 58.7%, 난포자극호르몬분비장애 51.1% 및 갑상선자극호르몬분비장애 50.0%순이었고, 4가지 이상호르몬 결핍이 54.2% 있었다.

6) 갑상선자극호르몬방출호르몬자극검사상 프로락틴분비반응은 프로락틴이 정상인 17예중 12예(70.6%)에서, 프로락틴이 상승된 25예중 19예(76.0%)에서 자극에 대한 분비반응이 둔화되어 있었다.

7) 면역조직화학염색상 영세포선종이 28예(57.1%)로 가장 많았고, 성선자극호르몬 분비세포선종이 13예(26.5%)이었고, 다호르몬분비선종이 4예(8.0%)이었고, 무증상부신피질자극호르몬분비세포선종이 2예(4.0%)있었으며, 갑상선자극호르몬분비세포선종과 프로락틴분비세포선종이 각각 1예(2.0%)있었다.

8) 전자현미경 소견상 미세구조적 소견은 서로간에 유사하였고, 호산성과립세포변환을 보인 경우 5에 있었다.

이상의 결과로 임상적비기능성뇌하수체선종은 중년의 나이에 호발하고, 대부분 거대선종으로 시야장애 및 두통이 주증상이었으며, 내분비학적으로는 혈청프로락틴의 상승이 관찰되며, 4가지 이상의 뇌하수체호르몬의 분비장애가 있으며, 조직학적으로는 영세포선종과 성선자극호르몬분비세포선종이 많았다.

REFERENCES

1. Katznelson L, Alexander JM, Klibanski A: *Clinically nonfunctioning pituitary adenoomas. J clin Endocrinol Metab 76:1089-1094, 1993*
2. Snyder PJ: *Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Endocrinol Metab Clin NA 22:163-175*
3. Horvath E, Kovacs K, Killinger DW, et al: *Silent corticotropic adenomas of the human pituitary gland: A histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. Am J Pathol 98:617, 1980*
4. Horvath E, Kovacs K, Smyth HS, et al: *A novel type of pituitary adenoma: Morphological features and clinical correlations. J Clin Endocrinol Metab 66:1111, 1988*
5. 허갑범, 이수곤, 이관식, 이혜리, 이현철, 이상용, 정상섭, 이규창, 유경자, 서정호, 송찬호 : 뇌하수체 선종에 관한 내분비학적 연구. 대한의학협회지 *26:1021, 1983*
6. 이은직, 이현철, 안광진, 임세중, 정윤석, 이관우, 임승길, 김경래, 허갑범, 양우익, 박찬일, 최인준, 윤도흠, 박용구, 정상섭, 이규창 : 뇌하수체 성선자극 호르몬분비세포선종. 대한내과학회잡지 *41:764, 1991*
7. 이은직, 김경래, 김현만, 정윤석, 안광진, 이경미, 임승길, 이현철, 김덕희, 김동익, 윤도흠, 박용구, 김영수, 정상섭, 이규창, 정우희, 김태승, 허갑범 : 뇌하수체갑상선자극호르몬분비선종. 대한내분비학회지. *7:331, 1992*
8. Gesundheit N: *Thyrotropin induced hyperthyroidism. In: Brauerman LE, Utiger RD: Werner and Ingbar's The thyroid. 6th ed. pp 682-691, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1991*
9. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K: *The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW: William textbook of endocrinology. 8th ed. pp 221-310, Philadelphia, WB Saunders Co. 1992*
10. Arafah BM: *1986 Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 62:1173-1179*
11. 이은직, 이현철, 이관우, 김미림, 임승길, 김경래, 양우익, 이광길, 박찬일, 최인준, 정상섭, 이규창, 이미경, 허갑범 : 면역세포화학 염색법에 의한 뇌하수체 선종의 특징. 대한의학협회지 *34:385, 1991*
12. Snyder PJ: *Gonadotroph cell adenoma of the pituitary. Endo Rev 6:552, 1985*
13. Katzelson L, Alexander JM, Bikkal HA, Jameson JL, Hsu DW, Klibanski A: *1992 Imbalanced follicle-stimulating hormone betasubunit hormone biosynthesis in human pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 74:1343-1351.*
14. Ambrosi B, Basstti M, Ferrario R, et al: *Precocious puberty in a boy with a PRL-, LH-and FSH-secreting pituitary tumour: Hormonal and immunocytochemical studies. Acta Endocrinological (Copenh) 122:569, 1990*
15. Faggiano M, Criscuolo T, Perrone I, Quarto C, Sinisi AA: *Sexual precocity in a boy due to hypersecretion of LH and prolaction by a pituitary adenoma. Acta Endocrinol(Copenh) 102:167, 1983*
16. Snyder PJ, Bashey HM, Kim SU, et al: *Secretion of uncombined subunits of luteinzing hormone by gonadotroph cell adenomas. J Clin Endocrinol Metab 59:1167, 1984*
17. Black PM, Hsu DW, Klbanski A, et al: *Hormone production in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg 66:244, 1987*
18. Ridgway EC, Klibanski A, Ladenson PW, et al:

Pure alpha-secreting pituitary adenomas. NEJM 304:1254, 1981

19. Wide L, Lundberg PO: *Hypersecretion of an abnormal form of follicle-stimulating hormone associated with suppressed luteinizing hormone secretion in a woman with a pituitary adenoma. 53:923, 1981*
20. Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, et al: *1991 Recognition of gonadotroph adenomas in women. N Engl J Med. 324:589-594*
21. 이경미, 이은직, 김경래, 정윤석, 이병권, 박석원, 임승길, 이현철, 윤도흠, 김영수, 허갑섭 : 뇌하수체선종의 *a-subunit*분비. 대한내분비학회지 *8:127, 1993*
22. Snyder PJ, Sterling FH: *Hypersecretion of LH and FSH by a pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab 42:544, 1976*
23. Klibanski A, Jameson JL, Biller BM, et al: *1989 Gonadotropin and alpha-subunit responses to chronic gonadotropin-relesing hormone analong administation in patients with glycoprotein hormonesecreting pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 68:81-86*
24. Horvath E, dovacs K: *Gonadotroph adenoma of human pituitary: Sex-related fine structural dichotomy. A histological, immunolocytochemical, and electron-microscopic study of 30 tumors. Am J Pathol 117:429, 1984*
25. Kovacs K, Horvath E, Ezrin C: *Anatomy and histology of the normal and abnormal pituitary gland. In: DeGroot LJ: Endocrinology. 2nd ed. pp 264-282, Philadelphia, WB Saunders Co, 1989*
26. Scheithauer BW: *Surgical pathology of the pituitary: The adenoma. Part* II. *Pathol Annu 19(part 2):269, 1984*
27. 이은직, 이현철, 김미림, 송영득, 임승길, 김경래, 허갑범 : 뇌하수체 갑상선자극호르몬 분비 세포 선종 *1*예. 대한내분비 학회지 *5:302-307, 1990*
29. Lee EJ, Kim KR, Lee KM, Yoon DH, Kim YS, Kim DI, Jung WH, Chung YS, Lim SK, Lee HC, Huh KB: *Thyrotropin-secreting pituitary microadenoma. Yonsei Med J 33:368, 1992*
30. Horvath E, Kovacs K: *The adenohypophysis. In: Kovacs K, Asa SL: Functional endocrine pathology. pp 245-292, Boston, Blackwell Scientific Publications, 1991*
31. Kovacs K, Horvath E, Ezrin C: *Anatomy and histology of the normal and abnormal pituitary gland. In: De Groot. Endocrinology. 2nd ed. p 209, Philadeiphia WB Saunders Co, 1989*
32. 이은직, 김경래, 이현철, 안광진, 정윤석, 임승길, 허갑범, 양우익, 정우희, 김태승, 윤도흠, 정상섭, 이규창 : 뇌하수체 호산성과립세포종. 대한내분비학회지 *7:16, 1992*
33. Weber T, Saeger W, Ludecke DK: *Light microscopical morphometry, immunocytochemistry, and clinical correlations of pituitary adenomas at various stages of oncocytic transformation. Acta Endocrinol(Copenh) 116:489, 1987*
34. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, Scheithauer B, Randall RV.: *Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg. 64:713-719, 1986*
35. 이종민, 홍관수, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구, 방병기 : *TSH*분비성 뇌하수체 선종 환자에서 *SMS 201-995*의 효과. 대한내과학회잡지 *33:793, 1987*