CASE REPORT

불완전 절제된 뇌하수체 쿠싱병에서 카베르골린 투여로 치료효과가 나타난 증례

유은정, 유은수, 김영건, 최용준, 한승진, 정윤석

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

Effect of Cabergoline Treatment on Cushing's Disease Caused by Pituitary Macroadenoma after Incomplete Transsphenoidal Surgery

Eun-Jung Yoo, Eun-Soo Yoo, Young-Geon Kim, Yong-Jun Choi, Seung-Jin Han, Yoon-Sok Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The present case involves a 56-year-old woman with Cushing's disease due to pituitary macroadenoma. The patient had suffered from central obesity, general weakness for 1 year. Her serum cortisol levels were elevated throughout the observation period and the dexamethasone test failed to suppress the cortisol secretion. Plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels were significantly elevated (386 pg/mL). Sellar magnetic resonance imaging revealed a 3.1-cm pituitary tumor occupying the sellar region with extension to parasellar area. The pituitary mass was removed by transsphenoidal surgery incompletely and was pathologically identified as compatible to ACTH-producing pituitary adenoma by immunohistochemistry. Thereafter, cabergoline (1 mg/wk) was administered for the remnant adenoma, which gradually reduced ACTH levels in 7 days before starting radiation therapy. This case demonstrates the efficacy of cabergoline to treat Cushing's disease caused by pituitary macroadenoma.

Keywords: Adrenocorticotrophic hormone; Cushing syndrome; Pituitary neoplasms; Cabergoline

서론

쿠싱병(Cushing's disease)은 뇌하수체에서 만성적으로 과다 분비된 부신피질 자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)에 의해 체내 부신피질 호르몬이 증가되어 나타나는 질환으로 뇌하수체의 원발 종양으로 부신피질 자극세포의 과다증식이 발생하는 것으로 알려져 있다. 대부분 직경이 10 mm 미만인 미세선종이며 거대선종은 10% 미만을 차지한다. 미세선종의 경우 내시경 경접형동 접근법을 통한 절제술로 80% 이상의 완치율을 보인다. 간혹 시야 결손장애 혹은 다른 뇌하수체 분비의 장애를 동반하기도 한다. 텍사메타손을 투여하여 ACTH의 분비를 억제했을 때 거

대선종이 미세선종에 비해 억제효과가 적다고 보고되었다. 이는 거대선종이 ACTH를 더 많이 분비하여 쿠싱증후군을 유발한다는 것을 의미한다. 쿠싱병은 경접형동 접근법을 통한 절제술로 치료하고 있으며 미세선종의 경우 치료율은 80-90%, 거대선종의 경우 50%에 달한다. 수술적 치료로 완전 절제에 실패했을 때 뇌하수체 방사선치료 혹은 양측 부신절제술이 추가적으로 필요할 수 있다. 약물치료는 쿠싱병에서 자주 사용되지 않으나 도파민촉진제인 브로모크립틴은 부신피질 호르몬의 분비를 억제한다고 보고되었다[1]. 최근에는 강력한 도파민촉진제인 카베르골린(cabergoline)으로 쿠싱병의 부신피질 호르몬 분비를 억제하는 치료효과가 기존의 브로모크립틴보다 뛰어나다는 견해가 보고되고 있다[2-4]. 그러나

Correspondence to: Yoon-Sok Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +82-31-219-5127, Fax: +82-31-219-4497, E-mail: yschung@ajou.ac.kr

Received: Sep. 4, 2015 / Accepted after revision: Oct. 14, 2015

© 2015 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

국내에서는 아직 카베르골린을 이용한 쿠싱병이 치료된 증례가 없었다. 뇌하수체 쿠싱증후군에서 수술을 통한 불완전 절제를 시행한 뒤 카베르골린 투약으로 쿠싱병을 치료한 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

56세 여자 환자는 7년 전부터 당뇨병과 3년 전부터 고혈압으로 약물 복용 중이며 1년 전부터 발생한 전신 위약감과 2개월 전부터 중심성 비만, 얼굴 부종으로 내원하였다. 흡연력과 음주력은 없었다. 당시 환자는 급성 병색이 없었고 혈압 150/90 mm Hg, 맥박 76 회, 분당 호흡 수 22회, 체온 37도로 측정되었으며 의식은 명료하였다. 환자의 키와 몸무게는 163 cm, 67 kg이었으며(체질량지수 25.2 kg/m²), 두경부 진찰에서 월상안, 후경부 비후소견을 보였다. 복부 진찰상 복부비만이 보였다. 흉부 청진상 특이소견은 없었다. 시야 장애 등의 신경학적 이상소견도 없었다. 내원 당시 시행한 말초혈액검사는 백혈구 9,100/μL, 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 281,000/μL, 혈청생화학검사상 총 단백질 6.8 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 혈액요소질소 42.6 mg/dL, 크레아티닌 0.98 mg/dL, 아스파르테이트아미노전이효소 41 U/L, 알라닌아미노전이효소 36 U/L, 알칼리성포스파타제 86 U/L, 총 콜레스테롤 228 mg/dL, 중성지방 202 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 183 mg/dL, 고밀도 콜레스테롤 55 mg/dL, 당화혈색소는 8.9%였다. 인슐린은 32 μIU/mL, 프로락틴 7.6 ng/mL, 인슐린유사성장인자(insulin-like growth factor-1)는 165 ng/mL, 황체형성 호르몬 0.1 mIU/m, 여포자극 호르몬 0.6 mIU/m, 에스트로겐 39 pg/mL,

테스토스테론 0.23 ng/mL였다. 소변 17-케토스테로이드는 29.47 mg/day(정상범위, 7-20 mg/day), 17-하이드록시코르티코스테로이드(17-hydroxycorticosteroids)는 22.5 mg/day(정상범위, 2-8 mg/day)였다. 기저 혈장 코르티솔 농도는 오전 8시 26.5 μg/dL, ACTH 농도는 오전 8시 386 pg/mL였다. Overnight 덱사메타손 억제검사, 저용량과 고용량 덱사메타손 억제 시험결과 혈장 코르티솔은 억제되지 않았다(Table 1). 요추의 골밀도 T점수 -1.7이었고 흉추 11번 압박 골절이 보여 골다공증 소견을 보였다. 터키안 자기공명영상에서 뇌하수체에 직경 3.1 cm 가량의 거대선종이 보였다(Fig. 1).

환자는 뇌하수체 쿠싱증후군을 진단받고 내시경 경접동 접근법으로 종양제거술을 시행 받았다. 수술 1주 후 ACTH 농도는 오전 8시 116 pg/mL, 혈장 코르티솔 농도는 16.3 μg/dL였다. 수술 후 시행한 자기공명영상에서 뇌하수체에 직경 2.5 cm의 선종이 남아 있었으며 우측 해면 정맥동으로 선종의 침범이 보였다(Fig. 2). 남아 있는 선종에 대하여 수술 14일 후부터 카베르골린(1.0 mg/wk) 투약을 시작하였고, 수술 20일 후부터 총 28회의 방사선치료(총 45 Gy)를 시행하였다. 수술 후 뇌척수액 비루와 같은 합병증은 없었다. 병리조직학적 검사에서 종양은 비전형적인 뇌하수체 선종(경계성 뇌하수체 암)소견을 보였고, 면역조직화학 염색은 ACTH에 대해 양성 반응을 보였다. 수술 후 당뇨는 수술 전 hemoglobin A1c

Table 1. Low dose & high dose dexamethasone suppression test

Plasma cortisol (μg/dL)	Basal	Post-suppression
Low dose	35.3	20.7
High dose	35.3	16.8

Fig. 1. Preoperative sellar magnetic resonance imaging: atypical pattern of gross, 3.1-cm-sized pituitary macroadenoma extended to sphenoid sinus and clivus. Minimal preservation, normal pituitary gland parenchyme, upper margin. (A) Coronal view. (B) Sagittal view.

Fig. 2. Postoperative sellar magnetic resonance imaging: about 2.5-cm-sized remaining mass with infra-sellar extension and cavernous sinus invasion. (A) Coronal view (B) Sagittal view.

Fig. 3. (A) Changes in ACTH level during cabergoline treatment. (B) Changes in urinary free cortisol levels during cabergoline treatment. ACTH, adrenocorticotropic hormone; TSA, total sialic acid; RTx, radiotherapy.

8.0%에서 수술 후 5개월이 지난 뒤 6.3%로 호전되어 이전에 투여하던 인슐린은 중단하였고 경구 당뇨약제만 복용하면서 혈당조절이 양호한 상태이다. 또한 수술 후 3개월이 지난 후부터 혈압은 수술 전 150/90 mm Hg에서 120/80 mm Hg로 양호하게 조절되어 혈압약(칼슘채널 차단제) 중단 후 경과관찰 중이다. 수술 20일이 지난 뒤 ACTH 농도 95 pg/mL, 혈장 코르티솔 농도 5.0 μg/dL, 소변 유리 코르티솔 농도는 24.7 μg/day로 감소하였다. 수술 후 약 3개월이 지난 뒤 구역, 구토 등의 증상이 발생하였으며 혈액검사상 ACTH 농도는 85 pg/mL, 혈장 코르티솔 농도는 3.7 μg/dL, 소변 유리 코르티솔 농도는 13 μg/day로 부신기능저하증의 결과가 나타났다(Fig. 3) 수술 후 10개월 후 외래에서 시행한 뇌하수체 호르몬검사상 ACTH는 78 pg/mL, 코르티솔 농도는 21.8 μg/dL였고 이외에 다른 뇌하수체 호르몬은 정상 범위에 있었다. 따라서 본 증례에서 방사

선치료로 인한 부신기능저하증이 나타났을 가능성은 매우 낮다. 따라서 수술 후 잔여 종양이 남아있는 상태에서 부신기능저하증이 발생하게 된 원인은 카베르골린 치료효과라고 추정할 수 있다. 이에 카베르골린 투약을 중단하고 현재 프레드니손(prednisolone) 5 mg/day을 보충 투여하면서 아주대학교병원 외래에서 추적 경과 관찰 중이다.

고 찰

카베르골린은 도파민 2 수용체의 새로운 촉진제로 다른 촉진제보다 반감기가 길고 강한 친화도를 보인다[5]. 프로락틴 선종 혹은 성장호르몬 분비 뇌하수체 선종의 경우 도파민촉진제의 효과 혹은 내성에 대해서는 잘 알려져 있다[2]. 그러나 ACTH 분비 뇌하수체

선종에서의 카베르골린 치료 증례보고는 드물다. 현재 쿠싱병에서 몇몇 신경조절 약물이 사용되기도 하나 실제 임상에서 사용되는 효과적인 단일 약제는 아직 보고된 바가 없다. 브로모크립틴의 경우 단기간 치료 시에 약 40%에서 혈장 코르티솔의 농도를 정상 혹은 감소시킨다고 보고되어 있으나 치료결과는 여전히 논란의 여지가 있고 장기간 치료 시 선종의 위축이 산발적으로 나타나며 혹은 혈장 코르티솔의 농도가 정상으로 지속되지 않는다고 보고되었다. 보다 강력한 도파민촉진제인 카베르골린은 몇몇 ACTH 분비 뇌하수체 선종에서 종양의 위축이나 부신피질 호르몬의 농도의 감소 혹은 정상화를 유발한다고 보고된 바 있다[6,7]. 또한 이전의 연구에서 단기 카베르골린 치료가 혈장 코르티솔 농도를 약 60%에서 유의하게 감소시켰고 40%에서 정상화시키는 것으로 보고되었다[2]. 최근까지의 연구에서 카베르골린은 고혈압 혹은 내당능 장애를 개선하고 심각한 부작용이 많지 않다고 알려져 있다[8,9]. 부작용 가운데 파킨슨병을 진단받은 고령층에서 고용량의 카베르골린을 만성적으로 투여했을 때 심장의 판막 병증이 발생할 수 있다고 보고되어 있으나 쿠싱병의 치료 중 판막병증의 발생이 입증된 적은 없다. 또한 쿠싱병을 진단받은 환자들 가운데 혈장 코르티솔 농도를 정상화시키는 데 필요한 약물의 농도나 치료기간 등은 아직 정해진 바가 없다.

본 증례의 환자는 불완전한 수술적 치료 후 남은 종양에 대하여 방사선학적 치료를 계획하였다. 방사선 치료를 시작하기 전 쿠싱병에 의한 호르몬 분비를 신속하게 억제하기 위하여 약물치료를 고려하게 되었다. 국내에서 자주 쓰였던 케토코나졸(ketoconazole)은 간독성으로 인하여 식품의약품안전처에서 사용 중지가 권고되었고 희귀의약품으로 지정되어 사용이 어려웠다. 브로모크립틴은 ACTH 분비 뇌하수체 선종에서는 효과가 크지 않고 본 증례의 환자는 혈중 프로락틴이 정상결과 값을 보였으므로 적응증이 아니었다. 이에 본 증례의 환자에서는 카베르골린을 선택하게 되었다. 카베르골린 투약을 시작하고 5일 뒤 혈장 코르티솔과 ACTH가 현저하게 저하되는 소견을 보였다. 카베르골린 투약 8주 후 구역, 구토 등의 증상이 발생하였으나 약제 부작용이라기보다는 부신피질 호르몬 저하에 의한 증상일 가능성이 더 높을 것으로 생각되었다. 환자는 20주 후 카베르골린 약제를 자의로 중단하였고 경구 스테로이드 보충을 시작한 뒤 증상이 호전되었다. 환자는 카베르골린 약제 투여 1주 후부터 방사선치료를 시작하였으며 그 사이 혈장 코르티솔과 ACTH의 값이 저하되기 시작하였다. 방사선치료 후 발생하는 쿠싱병의 치료효과는 논문마다 차이가 있으나 짧게는 3개월에서 9년까지의 잠복기를 거친 후 나타나는 것으로 보고되었고 방사선치료로 인한 뇌하수체 기능저하증이 나타나기까지 약 6개월 이상의 시간이 걸리는 것으로 알려져 있다[10,11]. 이 증례에서는 수술 전 ACTH 값이 386 pg/mL에서 수술 후 카베르골린 약제 투여 전 95 pg/mL로 상당히 감소되어 있었고 수술 후 시행한 영상검사

에서 종양이 남아있었던 점으로 미루어 볼 때 종양 중에서 ACTH 호르몬을 활발하게 분비하는 부분이 수술로 제거되었고 호르몬 분비가 적은 부분이 남아있을 가능성을 생각해 볼 수 있겠다. 또한 불완전한 경접형동 종양제거술 이후 수술 전과 수술 후의 ACTH 값이 통계적으로 유의하지는 않으나 감소된 경향을 보여주는 연구도 있었다[12].

본 증례에서 방사선치료와 비슷한 시기에 카베르골린이 투여되었으므로 카베르골린에 의한 뇌하수체 쿠싱병의 단독 치료효과를 객관적으로 입증하기 어렵고 증거가 더 필요하다. 또한 구역, 구토의 부작용이 카베르골린 약제로 인한 증상인지 치료효과로 나타난 부신기능저하증으로 인한 증상인지를 명확하게 구별하기 어려웠다는 점이 한계이다. 또한 수술 후 부신기능저하증에 합당한 코르티솔 저하소견을 보였으나 ACTH는 이전에 비해 감소되는 추세를 보이거나 여전히 정상 범위보다 높은 소견을 보였다. 환자는 상당 기간 ACTH 분비 과다에 의한 쿠싱병에 이환되어 적응이 되어있는 상태에서 ACTH가 수술 전보다 급격히 감소하면서 수용체 하향조절(receptor down regulation) 현상으로 코르티솔 분비가 상대적으로 저하된 것으로 생각된다. 또한 거대선종에서 많이 분비된다고 알려져 있는 비활성화된 ACTH로 인하여 코르티솔이 상대적으로 많이 분비되어 저하되었을 가능성이 있다[13]. 이를 확인할 수 있는 추가적인 정밀검사를 시행하지 않은 것은 본 증례의 제한점으로 생각할 수 있다.

본 증례는 불완전 절제된 쿠싱병에서 카베르골린으로 치료효과가 나타난 사례이다. 국내뿐만 아니라 국외에서도 뇌하수체 거대선종에 의한 쿠싱병에서 카베르골린 투약에 관한 연구가 부족하고 치료효과와 부작용에 대한 보고가 많지 않아 임상적 의의가 있다고 생각된다.

REFERENCES

1. Hashimoto K, Kaneda T, Nagano I, Asaba K, Takeda K, Takao T. Pituitary adenoma showing intermittent secretion of high molecular weight adrenocorticotropin without evidence of Cushing's disease. *Horm Res* 1999;52:39-44.
2. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-22.
3. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010;163:709-16.
4. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:223-30.
5. Miyoshi T, Otsuka E, Takeda M, Inagaki K, Suzuki J, Ogura T, et al. Effect of cabergoline treatment on Cushing's disease caused by aberrant adrenocorticotropin-secreting macroadenoma. *J Endocrinol Invest* 2004;27:

- 1055-9.
6. Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F, Filippella M, Lombardi G, Colao A. Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline. *J Endocrinol Invest* 1999;22:860-5.
7. Petrossians P, Ronci N, Valdes Socin H, Kalife A, Stevenaert A, Bloch B, et al. ACTH silent adenoma shrinking under cabergoline. *Eur J Endocrinol* 2001;144:51-7.
8. Murphy MB. Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14 Suppl 1:S47-50.
9. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyazaki Y, Mahankali A, Kumar V, et al. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1154-61.
10. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannenmacher M. External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:307-14.
11. Losa M, Picozzi P, Redaelli MG, Laurenzi A, Mortini P. Pituitary radiotherapy for Cushing's disease. *Neuroendocrinology* 2010;92 Suppl 1:107-10.
12. Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, Corsello S, Lovicu RM, De Menis E, et al. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149:195-200.
13. Yamakita N, Murai T, Oki Y, Matsuhisa T, Hirata T, Ikeda T, et al. Adrenal insufficiency after incomplete resection of pituitary macrocorticotropinoma of Cushing's disease: role of high molecular weight ACTH. *Endocr J* 2001;48:43-51.