

뇌하수체 선종의 면역조직화학 검색

연세대학교 의과대학 병리학교실

이 용 희 · 김 태 승

Immunohistochemical Study on Pituitary Adenoma

Yong Hee Lee, M.D. and Tai Seung Kim, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University Medical College

The development of immunohistochemistry and the application of electron microscopy have revolutionized our understanding of the pathophysiology of pituitary adenoma. The clinical value of functional characterization of pituitary adenoma has been realized. Immunohistochemical stains using polyclonal antibodies to six pituitary hormones (GH, PRL, ACTH, TSH, FSH & LH) were performed to classify the pituitary adenoma and to investigate the relationship between the results of the immunohistochemical study and endocrinological presentation and to assess the hormone expression in tumor cells as compared to the serum hormone level. The results are summarized as follows:

The most common clinical type of pituitary adenoma was prolactinoma and the second was nonfunctioning adenoma. However, the most common immunohistological type of pituitary adenoma was null cell adenoma, the second one, lactotrope adenoma and the third one, mixed sommatotrope & lactotrope adenoma.

In the clinically nonfunctioning adenoma cases, null cell adenoma were present in 75%; gonadotrope adenoma and corticotrope adenoma were present in 25%, while the serum prolactin level was increased in ten of the twenty cases (50%) of the null cell adenoma.

When the serum prolactin level was increased above the 150 ng/ml, the tumor cells gave positive reactions in 95.2% of cases immunohistochemically. But in the cases of GH, FSH & LH, the tumor cells gave positive reactions in 100%, 75% and 66.7%, respectively.

In the case of increased serum prolactin level, more than 50% and 30% proportion of tumor cells showed positive reactions in the micro- and macroadenoma, respectively. (**Korean J Pathol 1994; 28: 629~635**)

Key Words: Pituitary adenoma, Immunohistochemistry

서 론

뇌하수체 선종은 두개강내 종양의 약 8~10%를 차지하는 종양으로 주로 성인에 발생한다. 과거에는 뇌

하수체 선종을 일반 염색상에 따라 호염기성(basophilic), 호산성(acidophilic), 난염성(chromophobic) 선종으로 나누었으나¹⁾, 전자현미경 검색 및 면역조직화학 검색의 발달로 이들 종양의 병태생리에 대한 이해가 점점 깊어져감에 따라 뇌하수체 선종의 기능적 분류의 의의가 알려지고 있다²⁾. 1970년 방사면역측정법 (radioimmunoassay, RIA)의 발달로 난염성 선종이 GH, PRL, ACTH를 분비하고, 호산성 선종은 GH, PRL을 분비하거나 내분비학적으로 비활성인 경

접 수: 1994년 3월 25일, 게재승인: 1994년 5월 30일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 이용희

우도 있다고 알려졌다. 또한 면역조직화학 검색을 통해서 내분비학적으로 비기능성인 뇌하수체 선종(null cell adenoma, 영세포 선종)에서도 종양 세포가 호르몬을 함유하고 있음을 알게 되었고³⁾, 한 종양내에서도 다수의 호르몬에 대한 항체에 양성반응을 보이는 뇌하수체 선종(plurihormonal pituitary adenoma)의 발견이 늘어가는 추세이다⁴⁾. 또한 혈청호르몬치가 증가할 수 있는 상황은 다양하며 임상증상과 혈청호르몬치의 증가 양상이 일치하지 않을 수 있으므로 선종의 조직학적 특징과 내분비학적 관계를 규명할 필요성이 대두되었다⁵⁻⁷⁾.

이에 저자들은 면역조직화학 검색을 통해 뇌하수체 선종을 분류하고 혈청 호르몬치와 면역조직화학 검색 결과와의 연관성을 보고자 하였으며, 더불어 뇌하수체 선종에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 관찰해 볼 때 양성으로 발현되는 종양세포의 비율이 다양하므로 실제 종양세포중 양성으로 발현되는 비율이 어느 정도 일 때 혈청학적으로 호르몬이 상승되었는지 확인하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

연세대학교 의과대학 병리학교실에서 1987~1992년까지 뇌하수체 선종으로 진단된 71예를 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 임상 및 내분비학적 검사: 환자의 성별, 연령, 증상 및 혈청 호르몬치를 환자의 의무기록열람을 통해 조사하고 방사선적 검사(컴퓨터 전산화 단층촬영 또는 전자기 공명영상)로 종양의 크기를 확인하였다. 혈청 호르몬은 RIA로 측정하였고, 종양의 크기가 1 cm 이하인 경우 미세선종, 1 cm보다 큰 경우 거대선종으로 하였다.

2) 면역조직화학적 검색: 6가지 뇌하수체 호르몬에

대한 토끼의 항체를 가지고 avidin-biotin peroxidase complex 방법을 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. 이때 사용한 항체는 1:500으로 희석된 GH, TSH 및 LH, 1:300으로 희석된 PRL 및 ACTH, 1:250으로 희석된 FSH를 사용하였으며 DAKOPATTS(Denmark) 제품을 사용하였다. 면역조직화학 염색과정은 먼저 조직 절편을 항온기에서 56~58°C의 온도로 50분간 가온시킨 후 크실렌(xylene)에 20분 침수하여 파라핀을 제거하고 면역글로불린의 비특이적 결합을 방지하기 위하여 95% 메틸알코올에서 5분간, 3% 과산화수소수에 약 10분간 처리하고 그후 실온에서 차단항체(blocking antibody)에 20분간 반응시켰다. 이렇게 처리한 조직절편을 실온에서 일차항체(primary antibody)에 약 40분간 반응시킨 후 트리스 완충액(tris buffer)으로 10분간 세척하고 연결항체(link antibody)에 20분간 반응시키고, 트리스 완충액에 다시 10분 세척한 후 alkaline phosphatase labeled streptavidin에 20분간 반응시켰다. 동일한 세척과정을 거친 후 diaminobenzidine(Sigma, St.Louis, MO, USA)으로 발색시키고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색 하였다.

각각의 뇌하수체 호르몬에 대한 종양세포의 양성발현율을 정함에 있어서 양성세포가 비교적 많은 다섯 영역을 선택하여 400배의 고배율시야에서 전체세포수중 양성인 세포의 수를 세어 이들의 평균값으로 택했다.

결 과

1. 임상적 증상 및 혈청 호르몬치에 따른 뇌하수체 선종의 성별 및 연령분포

71예의 뇌하수체 선종 환자중 남자가 25예, 여자가 46예로 남녀비는 1:1.8이었다. 진단시 평균연령은 36세였으며 비기능성인 경우가 51세로 다른 유형보다 연령이 많았다(Table 1).

Table 1. Mean age distribution according to the elevated serum hormone level

Hormone type	normal range	Mean Age(range)	Total(%)
PRL	≤30 ng/ml	37(21~61)	31(43.7)
GH & PRL		36(25~50)	12(16.9)
GH	≤ 5 ng/ml	41(28~60)	8(11.3)
ACTH	≤80 pg/ml	26(20~32)	2(2.8)
FSH & LH	≤ 9.5 & 17 mIU/ml	53(53)	1(1.4)
TSH	≤ 5.5 μIU/ml	11(11)	1(1.4)
Nonfunctioning		51(34~76)	16(22.5)
Total		36(11~76)	71(100)

2. 뇌하수체 선종의 면역조직화학 검색 및 그에 따른 분류

GH와 PRL을 분비하는 뇌하수체 선종은 면역조직화학 염색상 선종 세포의 세포질에 균등한 과립양상으로 염색되었다(Fig. 1, 2). 면역조직화학 염색 결과 영세포 선종이 20예(28.2%)로 가장 많은 빈도를 보였고 PRL에만 양성인 선종이 16예, GH와 PRL 모두에 양성을 보이는 선종이 13예, plurihormonal adenoma가 10예의 순으로 많았다(Table 2). 영세포 선종, PRL에 양성을 보인 선종, plurihormonal adenoma는 대개 여성에 약 1:2의 비율로 많았고 기대선종의 성향을 보였다.

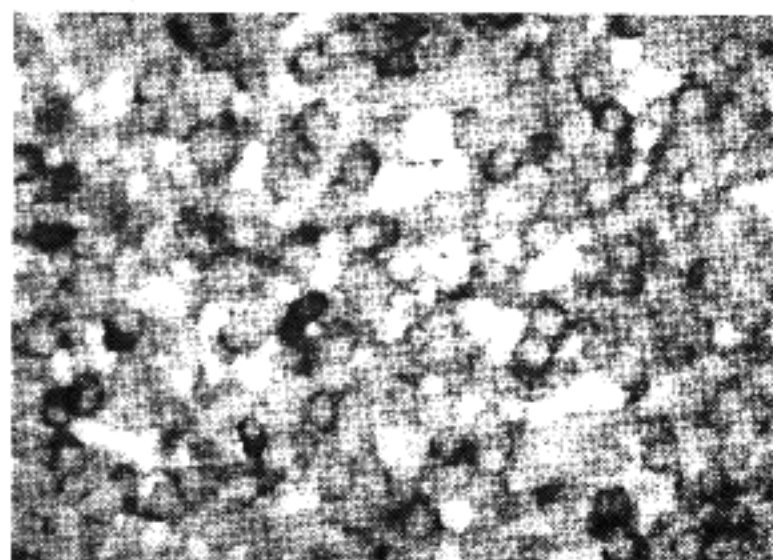


Fig. 1. Immunohistochemical stain for GH showing positive reaction in the cytoplasm of tumor cells.

3. 혈청 호르몬치와 면역조직화학 검색 결과와의 비교

1) 면역조직화학 검색에 따른 선종형과 혈청 호르몬치의 비교: 영세포 선종의 경우 10예(50%)에서 혈청 PRL이 상승되어 있었고, 면역조직화학 염색상 PRL에 양성인 경우는 16예(100%) 모두에서 혈청 PRL이 상승되어 있었다(Table 3).

2) 고PRL혈증인 환자에 있어서의 면역조직화학적 유형과 빈도: 고PRL혈증인 환자의 경우 51.7%만이 면역조직화학 염색상 PRL에 양성을 보였고 예상했던 것과는 다르게 영세포 선종, 생식선 자극호르몬 분비 선종 등이 포함되어 있었다(Table 4).

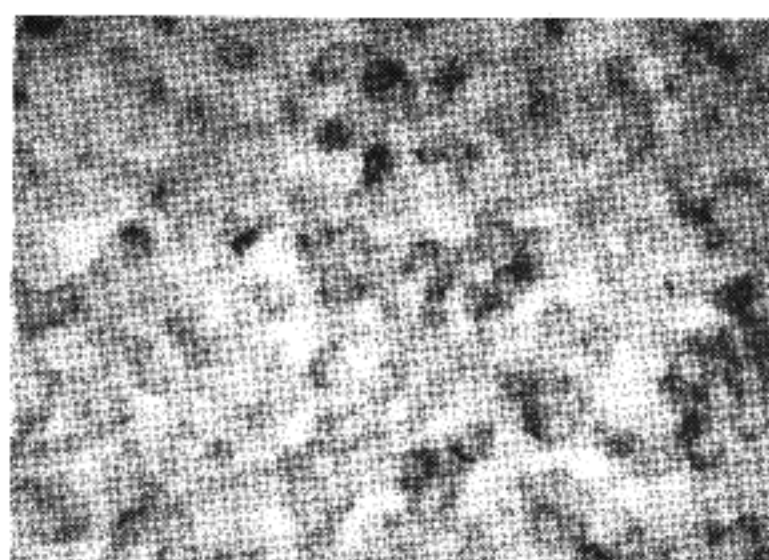


Fig. 2. Immunohistochemical stain for PRL showing positive reaction in the cytoplasm of tumor cells.

Table 2. Sex and size according to the immunohistologic type

Immunohistologic type of adenoma	Sex		Size		Total(%)
	Male	Female	≤1 cm	>1 cm	
Null cell	7	13	0	20	20(28.2)
Lactotrope	5	11	6	10	16(22.5)
GH and PRL	6	7	4	9	13(18.3)
Plurihormonal	2	8	3	7	10(14.1)
Gonadotrope	2	3	0	5	5(7.1)
Corticotrope	2	1	1	2	3(4.2)
Somatotrope	1	0	0	1	1(1.4)
Thyrotrope	0	1	1	0	1(1.4)
Unclassified	0	2	1	1	2(2.8)
Total	25	46	16	55	71(100.0)

Unclassified: Unclassified군은 임상적으로는 호르몬이 증가하지 않았으나 면역조직화학 염색상 ACTH, PRL에 국소적으로 양성인 경우와 FAH, LH, TSH가 국소적으로 양성인 경우로서 이들은 종양세포의 5%미만에서 양성반응을 보였다.

3) 혈청 호르몬치에 따른 면역조직화학적 양성발현도: 혈청 PRL이 150 ng/ml 이상으로 상승된 경우 95.2%에서 면역조직학적 유형과의 일치율을 보였다. 반면 혈청 GH, FSH 및 LH의 경우는 각각 100%, 75.0%, 66.7%에서 일치율을 보였다(Table 5).

4. 혈청 호르몬이 상승한 경우 종양세포의 호르몬 양성발현율

PRL의 경우 미세선종에서는 종양세포의 50%이상

Table 3. Comparison with immunohistologic type and serum PRL level

Immunohistologic type	PRL level	No. of cases(%)
Null cell	increased	10(50)
	normal	10(50)
Lactotrope	increased	16(100)
	normal	0(0)

(PRL 증가의 기준선은 30 ng/ml로 하였음).

Table 4. Incidence according to immunohistologic type in hyperprolactinemia patient

Immunohistologic type	No. of case(%)
Lactotrope	15 (51.7)
Null cell	7 (24.2)
Gonadotrope	3 (10.4)
Plurihormonal	2 (6.9)
Mixed S & L ¹	1 (3.4)
Unclassified	1 (3.4)
Total	29(100.0)

S & L¹: somatotrope & lactotrope

에서 양성일 때, 거대선종에서는 종양세포의 30%이상에서 양성일 때 혈청 PRL이 상승되어 있었고, GH의 경우 미세선종에서는 종양세포의 35%이상에서 양성일 때, 거대선종의 경우 30%이상에서 양성일 때 혈청 GH가 상승되어 있었다(Fig. 3).

고 찰

과거 일반 염색상에 따라 뇌하수체 선종을 호염기성, 호산성 및 난염성으로 나누었으나¹⁾ 전자현미경과 면역조직화학 검색의 발달로 혈청 호르몬치와 면역조직화학 검색간에 불일치를 보이는 경우가 많고 또한 한 종양내에서도 다수의 호르몬에 대한 항체에 양성을 보이는 plurihormonal adenoma가 늘어가는 추세이다^{4,8)}.

Kovacs등⁹⁾이 800예의 뇌하수체 선종을 면역조직화학 및 전자현미경 검색에 따라 분류한 바에 의하면

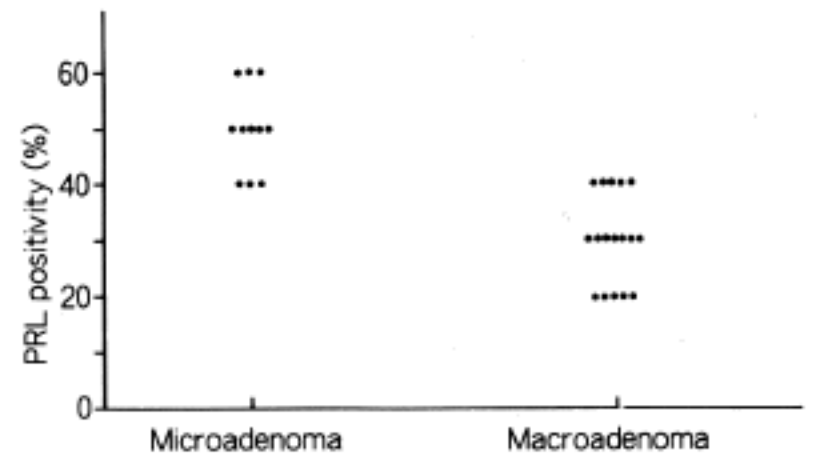


Fig. 3. Immunopositivity of PRL according to size of pituitary adenoma. In the case of increased serum PRL level, more than 50% and 30% proportion of tumor cells showed positive reactions in the micro- and macroadenoma, respectively.

Table 5. Tissue expression of pituitary hormone according to the serum hormone level

Hormone level	Negative(%)	Positive(%)	Total(%)	
PRL(ng/ml)	<150	29(58.0)	21(42.0)	50(100.0)
	≥150	1(5.0)	19(95.0)	20(100.0)
GH(ng/ml)	≤5	48(94.1)	3(5.9)	51(100.0)
	>5	0(0.0)	20(100)	20(100.0)
FSH(mIU/ml)	≤9.5	55(82.1)	12(17.9)	67(100.0)
	>9.5	1(25.0)	3(75.0)	4(100.0)
LH(mIU/ml)	≤17	59(86.8)	9(13.2)	68(100.0)
	>17	1(33.3)	2(66.7)	3(100.0)

그 빈도상에 있어서 PRL 분비선종이 25~28%로 가장 많고 영세포 선종(17~19%), 성장 호르몬 분비선종(15~17%), 부신피질 자극호르몬 분비선종(7~9%), 불현성 부신피질 자극호르몬 분비선종(silent corticotrope adenoma, 6~7%), GH와 PRL 모두에 양성인 혼합선종(mixed somatotrope & lactotrope adenoma, 5~7%), oncocytoma(5~6%), 생식선 자극호르몬 분비선종(3~4%), plurihormonal adenoma(3%), acidophil stem cell adenoma(1~3%), mammosomatotrope adenoma(1~2%), 갑상선 자극호르몬 분비선종(<1%)의 순이다.

본 연구에 있어서 71예의 뇌하수체 선종을 임상적인 증상과 혈청 호르몬치를 기준으로 분류해 보았을 때 PRL분비선종이 가장 많았고 그 다음으로 비기능성 선종, 고PRL혈증을 동반한 말단비대증, 말단비대증, 쿠싱병의 순으로 많았다. 혈청 FSH, TSH가 올라간 예는 각각 1예로 가장 낮은 빈도를 보였다. 반면 면역조직화학 검색을 한 결과 null cell adenoma가 가장 많았고 다음으로 lactotrope adenoma, GH 및 PRL 모두에 양성을 보인 선종, plurihormonal adenoma, 생식선 자극호르몬 분비선종, 부신피질 자극호르몬 분비선종, 성장 호르몬 분비선종과 갑상선 자극호르몬 분비선종의 순으로 많았다.

임상적으로 prolactinoma로 생각했던 29예중 면역조직화학적으로 영세포 선종이 7예, 생식선 자극호르몬 분비선종이 3예, plurihormonal adenoma가 2예, GH와 PRL모두에 양성인 경우와 어느 군으로도 분류할 수 없었던 예가 각각 1예씩 포함됨으로써 PRL에만 양성인 선종은 실제 15예로 그 빈도가 줄어들었다. 이러한 점은 Kovacs등(1989)이 면역조직화학 염색결과를 기초로 분류한 결과 PRL 분비선종이 25~28%로 감소함을 보고⁹⁾한 바와 일치하는 소견이다. 또한 임상적으로 비기능성 선종으로 생각하였던 16예중 12예만이 면역조직화학적으로 영세포 선종임이 밝혀졌고 나머지 4예는 각각 생식선 자극호르몬 분비선종과 부신피질 자극호르몬 분비선종이 2예씩 존재하여 이들 선종의 빈도가 증가되었다.

면역조직화학적으로 영세포 선종 20예중 혈청 호르몬치가 증가된 경우가 10예(50%)에서 있었다. 이들은 모두 혈청 PRL치가 올라간 경우들이었는데 1예를 제외하고는 혈청 PRL치가 모두 131 ng/ml미만인 경우였다. 이것은 혈청 PRL치가 130 ng/ml이하인 경우 실제 PRL에 양성인 선종이 아닌 경우가 많다고 하여 확진을 위해서 면역조직화학 검색을 실시해 보아야 한다고 주장했던 Riedel등(1986)의 의견¹⁰⁾과 일치하는 소견이었다. 본 연구의 대상이었던 71예의 선종중 혈청 PRL치가 올라간 예중 15예(51.7%)만이 면역조직화학적으로 PRL에 양성인 선종인 점도 Riedel등(1986)이 보고한 62.7%와 부합하는 소견이다.

고PRL혈증의 원인은 다양한데 첫째, 선종 자체에

의한 PRL분비, 둘째로는 선종이 뇌하수체경(pituitary stalk) 혹은 중앙용기(median eminence), 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)을 침윤할 경우 PIF(prolactin inhibitory factor)를 차단하여 혈청 PRL치가 올라가는 경우이다. 셋째, 말단비대증에 동반되는 경우가 있다^{11,12)}. 혈청 PRL치가 올라가는 원인이 위와 같이 다양하므로 이들의 명확한 원인규명을 위해 반드시 면역조직화학 검색을 통한 확인 및 분류가 필요하겠다.

혈청 호르몬치와 면역조직화학적 분류에 의한 선종형의 일치율을 살펴보았을 때 임상적으로 혈청 PRL치가 상승되어 prolactinoma를 의심하였으나 면역조직화학적으로 음성이 나온 경우는 혈청 PRL치가 30~100 ng/ml인 경우 11예, 101~200 ng/ml의 경우 3예, 200 ng/ml를 초과한 경우가 1예로 모두 15예(21.1%)이었다. PRL의 경우 혈청치가 30~100 ng/ml인 경우 47.8%에서 면역조직화학적으로 음성을 보였으나 150 및 200 ng/ml를 넘는 경우 각각 95.2%, 95.0%의 일치율을 보였다. 따라서 혈청 PRL치가 150 ng/ml이하로 상승된 경우는 반드시 면역조직화학 검색을 시행하여 prolactinoma를 감별하여야 하겠다. 반면 GH의 경우 그 혈청치가 5 ng/ml을 넘은 경우 100%에서 양성율을 보였다. 또한 FSH, LH의 경우도 각각 그 일치율에 있어서 75.0%, 66.7%를 보였다. 최근에 이러한 혈청 호르몬치와 면역조직화학적 선종형간의 불일치점을 중앙세포의 성숙 정도나 분화의 방향에 따른 현상으로 보는 견해가 많은데¹³⁾, 이들의 불일치점을 규명하기 위해 colloid gold particle을 이용한 이중면역 염색 방법이나¹⁴⁾ protein-A gold method에 의한 이중면역 전자현미경 검색을 통한 심도있는 연구가 진행되어야 할 것으로 여겨진다.

말단비대증에 있어서 혈청 PRL치가 증가할 수 있는 빈도는 30~60%로 보고하고 있는데^{15~17)} 본 연구에 있어서는 20예중 12예로 60%를 차지하고 있다. 말단비대증에 있어서 혈청 PRL치가 올라가는 경우는 첫째, 앞서 언급한 중앙에 의한 PIF차단에 의한 경우가 있으며 둘째로는 중앙 자체에 의한 분비때문이다. 중앙 자체에 의한 경우, 동일한 모세포에서 GH와 PRL을 분비하는 것으로 여겨지는 단일 형태성 이중 호르몬 분비선종(monomorphic bihormonal adenoma)과 PRL분비선종과 GH분비선종이 혼합된 이중 형태성 이중 호르몬 분비선종(bimorphous bihormonal adenoma)이 있다¹⁸⁾. 단일 형태성 이중 호르몬 분비선종은 이중면역 조직화학 검색과 전자현미경의 도움을 얻어 다시 acidophil stem cell adenoma와 mammosomatotrope adenoma로 나눌 수 있다^{13,19~20)}. 본 연구에서는 이중면역 염색이나 전자현미경 검색을 실시하지 못하였으나 연속 절편을 이용하여 동일한 세포에서 GH나 PRL을 발현시키는 선종중 GH에 더욱 진하게 염색이 되는 경우를 mam-

mosomatotrope adenoma, PRL에 더욱 진하게 염색이 되는 경우를 acidophil stem cell adenoma라고 분류하고 상이한 세포에서 GH와 PRL을 분비하는 경우를 mixed somatotrope & lactotrope adenoma라고 분류해 본 바에 의하면 mammosomatotrope adenoma가 2예, acidophil stem cell adenoma가 3예 및 mixed somatotrope & lactotrope adenoma가 2예이었다. 그러나 이것은 정확한 기능적 분류라 할 수 없으며 이들의 정확한 분류를 위해서는 전자현미경 검색이 필수적이다. 말단비대증에서 혈청 PRL치가 올라간 12예중 5예는 plurihormonal adenoma에 속하였는데 GH만 염색되는 경우는 1예도 없었으므로 고PRL혈증의 원인이 PIF차단에 의해 유발되었을 가능성은 없었다.

최근에는 plurihormonal adenoma를 2군으로 나누는데(Horvath, 1983; Melmed 등, 1986; Scheithauer 등, 1986; Kameya, 1991)²¹⁻²⁴⁾ 첫째로 GH분비세포가 주종을 이루고 PRL과 TSH 혹은 α -subunit가 여러가지로 조합된 군, 둘째, 당단백질호르몬(glycoprotein hormone)분비세포에서 기원한 종양으로 TSH, FSH, LH 및 α -subunit가 조합된 군이다. 본 연구에서는 plurihormonal adenoma가 10예(14.1%)로 빈도상 네번 째로 많았으나 이들은 모두 GH분비 세포가 주종을 이루고 PRL과 TSH가 조합된 경우였다.

혈청 PRL 및 GH에 있어서 이들의 호르몬치가 상승된 경우 종양의 양성세포비율을 가지고 호르몬 발현 정도를 살펴보았는데 혈청 호르몬치의 상승 정도와 양성세포비율간에는 직선적인 상관관계는 없었다. 또한 PRL의 경우 종양세포의 양성비율은 혈청 호르몬치의 고저 및 선종크기의 대소에 따른 차이를 보이지 않았으며, GH 역시 종양 크기에 따른 양성비율의 유의한 차이는 없었다. PRL의 경우 미세선종에서는 종양세포의 50%이상에서 양성일 때, 거대선종에서는 종양세포의 30%이상에서 양성일 때 혈청 PRL이 상승되어 있었고, GH의 경우 미세선종에서는 종양세포의 35% 이상에서 양성일 때, 거대선종의 경우 30%이상에서 양성일 때 혈청 GH가 상승되어 있었다(그림 3). 종양 크기에 따른 종양세포의 양성발현율의 차이에 대해서는 과거에 연구된 바가 없으나 본 실험에서 나타난 바와 같이 미세선종에 좀 더 양성으로 발현되는 세포의 비율이 높은 점으로 거대선종일수록 공간점유효과(space occupying effect)가 커서, 또한 종양이 클수록 혈류 공급이 잘 안될 기회가 높아짐으로 인해 미세선종에 비해 거대선종이 종양세포내에 호르몬을 함유하는 정도가 감소될 수 있을 가능성을 생각해 볼 수 있다.

이상의 면역조직화학 검색 결과 임상적으로는 비기능성이지만 면역조직화학적으로 gonadotrope adenoma, corticotrope adenoma로 밝혀진 예가 있으

며 면역조직화학적으로는 모든 세포에 음성이지만 혈청 PRL치가 상승된 경우가 있으므로 이에 대한 인식을 높일 필요가 있겠다.

결 론

저자는 71예의 뇌하수체 선종을 대상으로 하여 6가지 뇌하수체 호르몬, 즉 GH, PRL, ACTH, TSH, FSH & LH에 대한 복합항체로 avidin-biotin peroxidase complex방법을 이용한 면역조직화학 검색을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 첫째, 71예의 뇌하수체 선종을 기능적으로 분류하여 보았을 때, 영세포 선종이 20예, PRL에만 양성인 선종이 16예, GH & PRL 모두에 대해 양성인 경우가 13예, plurihormonal adenoma가 10예, 생식선 자극호르몬 분비선종이 5예, 부신피질 자극호르몬 분비선종이 3예, 어느 군에도 넣을 수 없었던 경우가 2예, 성장호르몬 분비선종과 갑상선 자극호르몬 분비선종이 각각 1예씩이었다. 둘째, 임상적으로는 prolactinoma가 가장 많았고 비기능성 선종이 두번째로 많았다. 반면 면역조직화학적으로는 영세포 선종이 가장 많았고 PRL에만 양성인 선종이 두번째로 많았는데 이들은 대개 여성에 많았고 거대선종이었다. 셋째, 영세포 선종 20예중 50%에서 혈청 PRL치가 증가되어 있었다. 반면 비기능성 선종은 75%만이 영세포 선종에 속했고 생식선 자극호르몬 분비선종과 부신피질 자극호르몬 분비선종이 각각 12.5%를 차지했다. 넷째, 혈청 PRL치가 150 ng/ml이상인 경우 95.2%에서 면역조직화학적 선종의 조직학적 유형과 일치했으나 GH, FSH & LH는 각각 100%, 75.0%, 66.7%에서 일치율을 보였다. 다섯째, 혈청 PRL치가 증가된 경우 면역조직화학적으로 양성을 보인 종양세포의 비율은 평균적으로 미세선종에서 50%, 거대선종에서 30%이상이었다. 반면 혈청 GH가 증가된 경우 평균적으로 미세선종에서 35%, 거대선종에서 30%이상에서 양성을 보였다. 이상의 결과로 기능적으로 분류해 본 뇌하수체 선종의 빈도는 영세포 선종, 프롤락틴 분비선종, GH와 PRL 모두에 양성인 선종의 순으로 많았으며, 혈청 호르몬치와 면역조직화학적 검색에 따른 선종의 조직학적 일치율은 PRL의 경우 95.2%, GH, FSH, LH의 경우 각각 100%, 75.0%, 66.7%이었다.

참 고 문 헌

- 1) Bailey P, Cushing H. *Studies in acromegaly. The microscopical structure of the adenomas in acromegalic dyspituitarism (fugitive acromegaly).* Am J Pathol 1928; 4: 545-70.
- 2) Scheithauer BW. *Surgical pathology of pituitary adenoma.* Pathol Annual 1984(2); 269-374.
- 3) Lawton NF, Evans JA, Pickard JD, Perry S, Da-

- vies B. *Secretion of NSE, PRL, GH, LH & FSH by functionless and endocrine active pituitary tumors in vitro. J Neurol Neurosurg Psychiat* 1986; 49: 574-81.
- 4) Kovacs K. *Pathology of growth hormone excess Pathol Res Pract* 1988; 183: 565-8.
 - 5) McCormick WF, Halmi NS. *Absence of chromophobe adenomas from a large series of pituitary tumors. Arch Pathol* 1971; 92: 231-46.
 - 6) Landolt AM. *Ultrastructure of human sella tumors: Correlations of clinical findings and morphology. Acta Neurochir(Suppl)* 1975; 22: 1-3.
 - 7) Roert F. *Electron microscopy of human pituitary tumors. In: Tindal JGY, Collins WF, eds. Clinical Management of Pituitary Disorders. New York: Raven 1979; 113-20.*
 - 8) Sherry SH, Guay AT, Lee AK, Hedley-Whyte ET, Federman M, Freidberg SR, Woolf PD. *Concurrent Production of Adrenocorticotropin and prolactin from two distinct cell lines in a single pituitary adenoma: A detailed immunohistochemical analysis. J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 947-55.
 - 9) Kovacs K, Horvath E, Ezrin C. *Anatomy and histology of the normal and abnormal pituitary gland. In: DeGroot LJ eds. Endocrinology 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1989: 264-70.*
 - 10) Riedel M, Nodulus J, Saeger W, Ludecke DK. *Sella lesions associated with isolated hyperprolactinemia, morphological, immunocytochemical, hormonal and clinical results. Acta Endocrinol(Copenh)* 1986; 13: 196-207.
 - 11) Li JY, Dubois MP, Dubois PM. *Ultrastructural localization of immunoreactive corticotropin, β -lipotropin, α -and β -endorphin in cells of human fetal anterior pituitary. Cell Tissue Res* 1979; 204: Y37-51.
 - 12) Hietz PU, Landolt AM, Zenklusen HR, Kasper M, Reubi JC, Oberholzer M, Roth J. *Immunocytochemistry of pituitary tumors. J Histochem Cytochem* 1987; 35: 1005-11.
 - 13) Horvath E, Kovacs K, Singer W. *Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary. Cancer* 1981; 47: 761-71.
 - 14) Bassetti M, Spada A, Arosio M. *Morphological studies on mixed growth hormone and prolactin secreting human pituitary adenomas. Coexistence of GH and PRL in the same secretory granules. J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1093-100.
 - 15) Franks S, Jacobs HS, Nabarro JDN. *Prolactin concentrations in patient with acromegaly: relation to growth hormone levels before and after surgery. J Endocrinol* 1975; 65: 25-33.
 - 16) Ezrin ER, Kovacs K, Horvath E. *Hyperprolactinemia, Morphologic & Clinical considerations. Med Clin N Am* 1978; 62: 393-408.
 - 17) Kanie N, Kageyama N, Kuwayama A, Nakane T, Watanebe M, Kawaoi A. *Pituitary adenomas: An immunohistochemical & endocrinological study with special reference to prolactin secreting adenoma. J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1093-105.
 - 18) Yurkington RW. *Secretion of prolactin by patients with pituitary and hypothalamic tumors. J Clin Endocrinol Metab* 1972; 36: 509-15.
 - 19) Lloyd RV, Cano M, Chandler WF, Barkan AL, Horvath E, Kovacs K. *Human growth hormone and prolactin secreting pituitary adenomas analyzed by in situ hybridization. Am J Pathol* 1989; 134: 605-13.
 - 20) Cameron S, Allen I, Ozo C, Kennedy L, Atkinson B, Hadden D. *Clinical, biochemical & immunoelectron microscopical evidence of dual hormone production in a mammosomatotroph cell adenoma. J Pathol* 1990; 61: 239-44.
 - 21) Horvath E, Kovacs K. *Pituitary adenomas producing growth hormone, and one or more glycoprotein hormones: A histologic immunohistochemical and ultrastructural study of four surgically removed tumors. Ultrastruct pathol* 1983; 5: 171-83.
 - 22) Melmed S, Braustein G, Chang RJ, Becker DP. *Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin. Ann Int Med* 1986; 105: 238-46.
 - 23) Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Laws JrER, Randall RV, Ryan N. *Plurihormonal pituitary adenomas. Semin Diag Pathol* 1986; 3: 69-75.
 - 24) Kameya T, Furubata S. *Plurihormonal adenoma analysis of 62 cases. Pathol Res Pract* 1991; 87: 574-6.