

쉬한증후군(Sheehan's syndrome)에 동반된 요붕증 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

김동진 · 김난희 · 박주리 · 양세정 · 김혜숙 · 류혜진 · 박수연 · 류옥현
이계원 · 김희영 · 서지아 · 김신곤 · 최경묵 · 백세현 · 최동섭

A Case of Sheehan's Syndrome Presenting Central Diabetes Insipidus

Dong Jin Kim, Nan Hee Kim, Ju Ri Park, Sae Jeong Yang, Hye Suk Kim, Hye Jin Yoo,
Soo Yeon Park, Ohk Hyun Ryu, Kye Won Lee, Hee Young Kim, Ji A Seo,
Sin Gon Kim, Kyung Mook Choi, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

ABSTRACT

Sheehan's syndrome occurs as a result of ischemic pituitary necrosis due to severe postpartum hemorrhage. The manifestations of this clinical syndrome are most often caused by a deficiency in the hormones produced by the anterior pituitary gland, whereas the neurohypophysis is usually preserved but can be involved in severe cases that manifest as diabetes insipidus. This is a report of Sheehan's syndrome that manifested with diabetes insipidus as presenting symptom 2 month's after delivery. The patient suffered massive bleeding, so received a blood transfusion. A combined pituitary stimulation and water deprivation test revealed deficiencies of not only anterior pituitary hormones, such as growth hormone and prolactin, but also of anti-diuretic hormone. We report this case, with a review of the literature. (J Kor Soc Endocrinol 21:333~337, 2006)

Key Words: Central diabetes insipidus, Hypopituitarism, Postpartum hemorrhage, Sheehan's syndrome

서 론

쉬한증후군은 분만 후 발생한 심한 저혈압이나 쇼크로 인해 뇌하수체가 괴사되면서 산후 뇌하수체 기능 저하증이 유발된 것으로 Sheehan에 의해 최초로 기술되었다[1]. 환자의 90%에서 뇌하수체와 시상하부 후엽의 위축이 발생하지만, 요붕증이 발생하는 경우는 매우 드물며 문헌 조사상 국내에서는 한 예[2]만이 증례 보고된 상태이다. 저자 등은 출산 후 요붕증이 주 증상으로 발현된 쉬한증후군 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 35세, 여자

주 소: 출산 후 발생한 다뇨 및 다음

현병력: 평소 건강하던 주부로 내원 2개월 전 개인 병원에서 질식 분만으로 둘째 아이를 출산한 후 자궁 수축 부전 증으로 대량 수혈(농축 적혈구 12 pint) 및 응급 자궁 적출술 시행 후 본원으로 전원되어 파종성 혈관 내 응고증으로 치료 받고 퇴원했던 분으로 퇴원 후 다뇨(하루 5~6 L) 및 다음이 지속되면서 유즙 분비가 되지 않아 입원하였다.

과거력: 첫 번째 분만 시 정상 질식 분만을 하였으며 당시 유즙 분비는 정상이었다.

이학적 소견: 내원 시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 분당 80 회, 호흡수 분당 18회, 체온 36.2℃였으며 전신 발육 상태는 정상이었다. 결막 창백이나 공막 황달 소견은 없었으며 갑상선은 촉진되지 않았고 유즙 분비는 없었으며 하지 점액 수

접수일자: 2006년 2월 3일

통과일자: 2006년 3월 27일

책임저자: 김난희, 고려대학교 의과대학 내과학교실

Table 1. Water deprivation test with pitressin stimulation

	Basal	1hour	2hour	3hour	30min. after pitressin (5U) injection	60min. after pitressin (5U) injection
Serum Osm (mOsm/kg)	308	303	304	307	309	307
Urine Osm (mOsm/kg)	210	231	277	285	334	408

Osm, Osmolarity.

Table 2. Combined pituitary stimulation test

	Basal	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose (mg/dL)	101	65	26	90	223	108
Growth hormone (ng/mL)	0.15		1.20	0.57	0.20	0.21
Cortisol (μg/dL)	13.5		16.5	14.9	12.2	9.7
Prolactin (ng/mL)	4.6	6.0	6.4	5.4	5.3	5.6
TSH (uIU/mL)	3.72	6.15	8.27	7.17	5.62	5.07
LH (mIU/mL)	4.90	8.61	14.65	16.78	14.10	13.78
FSH (mIU/mL)	9.57		12.30	13.67	12.79	13.69

ACTH (basal): 12.1 pg/mL, T3: 88.6 ng/dL, free T4: 0.96 ng/dL, Estradiol (E2): 19.0 pg/mL.

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteining hormone; TSH, thyroid stimulating hormone



Fig. 1. Sella MRI. Sagittal T1 weighted image shows pituitary fossa replaced by cerebrospinal fluid and the absence of normal posterior pituitary bright spot in the posterior pituitary gland.

종 소견은 없었다. 피부는 건조한 편이었고 액모와 치모는 가늘고 드문드문 자란 양상이었으며 얼굴 및 피부에 색소 침착이나 병적 주름은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 혈액 검사상 Hb 13.1 g/dL, WBC 6,220/mm³, Platelet 232,000/mm³, Protein 7.49 g/dL, Albumin 4.1 g/dL, AST/ALT 33/16 IU/L, Bilirubin (T/D) 0.4/0.1 mg/dL, BUN/Creatinine 8.0/0.7 mg/dL, Na 142 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 108 mEq/L, PT 12.8 sec

(85.2%), aPTT 41.3 sec이었으며, 요비중은 1.005 이하였다. 혈청 삼투압 298 mOsm/kg, 요 삼투압 74 mOsm/kg, 요 Na 18.9 mEq/L, 요 K 4.85 mEq/L, 요 Cl 15.1 mEq/L를 보였다. 수분 제한 및 피트레신(pitressin) 투여에 의한 요 농축능 검사(Table 1)를 시행하였고 피트레신 5단위를 피하주사 하고 60분 후 요 삼투압은 408 mOsm/kg로 투여 전에 비해 43.2% 증가해 부분 중추성 요붕증의 소견을 보였다. 뇌하수체 전엽의 기능을 평가하기 위해 시행한 복합 뇌하수체 자극 검사(Table 2)에서는 성장호르몬, 프로락틴(prolactin)에서 정상적 증가가 나타나지 않는 부분 뇌하수체 기능저하증을 보였으며 코르티솔(cortisol) 분비반응이 약간 감소되어 있었다.

방사선학적 소견: 뇌하수체 자기공명영상 촬영(sella MRI)에서는 pituitary fossa가 뇌척수액으로 대체되어 있는 공터키안(empty sella) 및 뇌하수체 후엽의 고강도 신호의 소실을 보였다(Fig. 1).

경과 및 치료: 쉬한증후군 및 이에 동반된 부분 중추성 요붕증 진단하에 desmopressin 0.2 mg을 경구 투여하면서 하루 소변량 1.8 L로 감소하고 요비중 1.025, 요삼투압 419 mOsm/kg로 증가한 상태로 퇴원해 desmopressin 유지중이다. 또한 성장호르몬 결핍에 대해 recombinant human somatropin을 하루 0.5 IU로 시작해 1 IU까지 증량해 주사 하면서 전신쇠약감의 호전을 보였고, 인슐린양성장인자-1도 치료 전 48.9 ng/mL에서 6개월 후 144.9 ng/mL로 정상화된 상태로 치료 유지 중이다.

고 찰

쉬한증후군은 임신시 생리적으로 커진 뇌하수체가 분만 시 발생한 심한 저혈압이나 쇼크에 의해 괴사되어 산후 뇌하수체기능저하증이 발생하는 것으로 1937년 Sheehan에 의해 처음으로 기술되었다[1]. Sheehan의 통계에 따르면 그 빈도는 백만 명당 100~200명이었으나[3], 산과적 관리 및 수혈, 수액 치료 등의 발달로 세계적으로 감소 추세에 있다. 병인에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀지지 않는으나 기본적인 과정은 뇌하수체 전엽으로 가는 혈류가 차단되어 2차적으로 경색이 발생하는 것이며, 혈관 수축, 혈전 혹은 혈관 압박이 원인으로 추정된다[4]. 임신 중에 뇌하수체는 태반에서 분비되는 에스트로겐에 의해 프롤락틴분비세포가 과형성되면서 커지고[5], 이는 상뇌하수체 동맥(superior hypophyseal artery)을 압박하게 되어 허혈을 유발하고, 여기에 분만하는 동안 대량 출혈에 의한 저혈압과 쇼크로 동맥압의 갑작스런 변화가 오게 되면서 작은 동맥의 경련 및 졸중(apoplexy)이 유발되는 것이다[6].

쉬한증후군의 임상 증상은 매우 다양해 기운 없음, 피로, 빈혈, 심한 경우 뇌하수체 기능저하로 혼수나 사망에 이르기 도 한다. 호르몬 결핍은 한 가지 호르몬의 결핍에서부터 범 뇌하수체 기능 저하까지 나타날 수 있으며 한 연구에서는 쉬한증후군 환자의 86%에서 범 뇌하수체 기능 저하를 보였고, 14%에서는 선택적 뇌하수체 기능 저하를 보였다고, 모든 환자에서 성장호르몬 결핍을 보였다는 보고가 있으며[8] 이는 성장호르몬을 분비하는 세포가 뇌하수체의 아래쪽 바깥 부위에 위치하고 있어 허혈에 더 취약하기 때문인 것으로 추측된다. 본 증례에서도 성장호르몬 결핍을 확인할 수 있었다.

뇌하수체 후엽이나 시상하부핵의 위축은 쉬한증후군 환자의 90%에서 발견되지만 요붕증이 나타난 경우는 매우 드물다[9~11]. 1963년 Sheehan은 산후 뇌하수체 전엽의 괴사와 요붕증을 동반한 21명의 환자를 보고하였다[9]. 이들은 대부분의 경우 무증상이거나 일시적인 다뇨, 다음의 증상을 보였다. 하지만 삼투성 수액을 주었을 때 무증상의 환자에서도 요 바소프린 반응의 결손을 확인 할 수 있었다[12]. 즉 산후 출혈로 발생한 뇌하수체 전엽 기능저하시 뇌하수체 후엽 또한 침범 받을 수 있다는 것이다.

뇌하수체 후엽(neurohypophysis)은 내경동맥(internal carotid artery)의 해면정맥굴(carvenous sinus) 부분에서 분지되는 양측 하뇌하수체 동맥(bilateral inferior hypophyseal artery)으로부터 혈액을 공급받으며 각각의 하뇌하수체 동맥은 내측(medial), 외측(lateral) 가지로 나뉘지고 이는 반대쪽 으로부터 나온 가지와 망상을 형성(anastomosis)하여 뇌하수체 후엽의 깔때기돌기(infundibular process) 주위로 동맥 고리를 형성한다. 뇌하수체 후엽의 침범이 전엽에 비해 적은

것은 깔때기돌기 주위의 망상 동맥 고리(anastomotic arterial ring)가 허혈로부터 보호하는 역할을 하기 때문일 것으로 추정된다. 이에 반해 뇌하수체 전엽은 상 뇌하수체 동맥(superior hypophyseal artery)과 문정맥계(portal venous system)의 두 혈관으로부터 혈액 공급을 받지만 망상 구조(anastomosis)가 없으며, 정맥혈이 흐르는 문정맥계는 산소 농도가 적어 상대적으로 허혈에 취약하다. 즉 뇌하수체전엽 이 뇌하수체후엽에 비해 더 쉽게 영향을 받기 때문에 뇌하수체후엽까지 침범한 증례들은 문헌 고찰[2,11]상 모두 범발 성 뇌하수체기능저하증을 보였다. 하지만 본 증례에서는 오히려 뇌하수체 전엽에서는 성장호르몬에서만 결핍을 보이면서 뇌하수체후엽을 침범한 경우로 이러한 원인에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

본 증례의 요붕증의 감별 진단으로 임신 전 요붕증이 있었던 경우, 임신 중에 일시적인 요붕증이 발생한 경우, 자가 면역성 뇌하수체염(autoimmune hypophysitis)이 생긴 경우 그리고 분만 후에 발생하는 쉬한증후군을 생각해 볼 수 있다. 본 증례에서는 선행된 다뇨, 다음의 병력이 없었다. 또한 임신 중 일시적으로 발생한 요붕증은 바소프린 분해효소의 활성 증가로 생기며 임신 3기에 주로 발생하고 분만 후 저절로 회복되는 특징을 가지는데 이 경우 출산 후에 증상이 발생하였으며 저절로 호전되지 않았다. 자가 면역성 뇌하수체염은 임신 중이나 출산 후에 잘 발생하는 것으로 알려져 있으며 하시모토 갑상선염이나 악성 빈혈 같은 자가면역성 질환과 동반된 경우가 종종 있다. 하지만 이 경우 동반된 자가 면역 질환은 없었으며 산후 출혈로 혈액소가 4시간 만에 13.4 g/dL서 3.5 g/dL 감소하는 명확한 출혈의 임상 병력이 있어 쉬한증후군에 동반되어 발생한 요붕증으로 진단 할 수 있었다.

산후 중추성 요붕증이 생긴 여성에게서 저혈압 지속 시간은 3시간에서 3일 사이인 것으로 보고되었으나[13], 출혈량과 지속 시간보다 산후 출혈이 얼마나 빨리 발생하느냐가 중추성 요붕증의 발생에 더 중요할 수 있다고 한다[14]. 본 증례에서는 농축적혈구 12 pint를 수혈했으며 혈액소 감소에 걸린 시간은 4시간으로 출혈 속도가 매우 빨랐음을 알 수 있다.

뇌 자기공명영상 촬영이나 전산화단층촬영술을 통한 뇌하수체의 방사선학적 검사는 시상하부 뇌하수체 검사에 가장 민감한 방법으로 초기 검사에서는 출혈없이 커져 있는 뇌하수체를 볼 수 있으며 나중에 위축되어 공터키안이 발생하게 된다. 뇌하수체 후엽은 정상인에서 고신호강도가 관찰되나 중추성 요붕증 환자에서는 이러한 고신호강도가 소실된다고 한다[15]. 본 증례에서는 전형적인 공터키안 소견을 볼 수 있었으며 뇌하수체 후엽에서 고강도 신호가 소실되어 있음을 확인할 수 있었다.

최근 보고에 의하면 성장호르몬 결핍 환자에서 호르몬의

보충은 지질 상태를 개선시키고 생활의 질을 향상시킨다 [16]. 성장호르몬의 투여 용량은 처음 시작시 하루 0.45~0.9 IU의 저용량으로 시작해 한 달 이상의 간격을 두고 임상 양상 및 인슐린양성장인자-1수치를 보면서 점차적으로 증량하도록 하고 있으며 사람마다 유지 용량에 차이가 있으나 하루 3 IU를 넘는 경우는 드물다. 본 예에서도 성장호르몬을 하루 0.5 IU로 시작해 1 IU까지 증량해 주사 하면서 전신쇠약감의 많은 호전을 보였고, 인슐린양성장인자-1 농도도 정상범위로 오른 것을 확인할 수 있었다. 본 환자의 경우 지질수치는 성장호르몬 투여 전부터 정상 범위를 보였다.

코르티솔은 분비반응만 약간 감소해 있었으며 3개월 후에 추적 검사한 기초호르몬 수치는 ACTH 12.1 pg/mL, 코르티솔 10.3 µg/dL를 보이고 있어 급성 스트레스 상황이 있을 경우에만 호르몬 보충을 시행 할 예정이며, 갑상선호르몬은 정상적 반응을 보여 호르몬 보충은 하지 않았다.

또한 환자는 전자궁절제술을 시행하였으나 난소는 제거하지 않았고 estradiol이 약간 낮기는 하였으나 LH, FSH는 정상적 분비반응을 보이고 있어 여성호르몬은 보충하지 않았다.

중추성 요붕증의 예후에 대해서는 Iwasaki 등[17]은 5예 중 1예에서는 7개월간 요붕증이, 4예에서는 분만 직후 일과성 요붕증을, Aguilo 등[13]은 26예 중 대부분 일과성 요붕증을, Bakiri 등[18]은 8예에서 1개월에서 12개월간 지속되는 요붕증을 관찰하였다. Lee 등[2]의 증례에서는 진단 후 15개월에 요붕증의 임상적 호전을 보였고 20개월 후 실시한 수분제한검사에서 정상 반응을 보였다. 본 예에서는 진단 1년이 지난 현재 하루 한번씩 사용하던 desmopressin을 요량이 늘어날 경우에만 사용하도록 줄인 상태로 평균 주 1회 정도 사용 중이며 추후 수분제한검사를 통해 요붕증의 회복 여부를 확인할 예정이다.

요 약

저자 등은 분만 시 대량 출혈 후 중추성 요붕증이 주 증상으로 발현된 쉬한증후군을 경험하였다. 출산 후 발생한 다뇨 및 다음을 주소로 내원한 환자로 pitressin 자극 검사에서 부분 중추성 요붕증을 보였으며, 복합 뇌하수체 자극 검사에서 성장호르몬과 프롤락틴 결핍 소견을 보였고 코르티솔 분비반응이 정상 이하의 수치를 보였다. 뇌자기공명영상 촬영 결과 전형적인 공간 소견 및 뇌하수체 후엽에서 고강도 신호의 소실을 확인할 수 있었다. 쉬한증후군에 동반된 부분 중추성 요붕증을 진단하였고 desmopressin 및 성장호르몬을 사용하면서 다뇨, 다음 및 전신쇠약감 증상이 호전되어 외래로 추적 관찰 중이다.

참 고 문 헌

1. Sheehan HL: Postpartum necrosis of the anterior pituitary. J Pathol Bact 45:189-214, 1937
2. Lee SK, Yun JH, Kang YS, Kim DJ, Choi YY, Hwang HY, Park HY, Kang MH: A case of diabetes insipidus in patient with Sheehan's syndrome. J Kor Soc Endocrinol 11:108-113, 1996
3. Sheehan HL: The frequency of postpartum hypopituitarism. J Obstet Gynaecol Br Commonw 72:103-111, 1965
4. Kovacs K: Sheehan syndrome. Lancet 361:520-522, 2003
5. Goluboff LG, Ezrin C: Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. J Clin Endocrinol Metab 29:1533-1538, 1969
6. Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G: Sheehan's syndrome: Differential diagnosis in the acute phase. J Intern Med 244:261-266, 1998
7. Haddock L, Vega LA, Aguilo F, Rodriguez O: Adrenocortical, thyroidal and human growth hormone reserve in Sheehan's syndrome. Johns Hopkins Med J 131:80-99, 1972
8. Kelestimur F: GH deficiency and the degree of hypopituitarism. Clin Endocrinol 42:443-444, 1995
9. Sheehan HL, Whithead R: The neurohypophysis in postpartum hypopituitarism. J Pathol Bacteriol 85:145-169, 1963
10. Whitehead R: The hypothalamus in postpartum hypopituitarism. J Pathol Bacteriol 86:55-67, 1963
11. Kan AKS, Calligerous D: A case report of Sheehan's syndrome presenting with diabetes insipidus. Aust NZ J Obstet Gynaecol 38:224-226, 1998
12. Bakiri F, Benmiloud M: Antidiuretic function in Sheehan's syndrome. Br Med J 289:579-580, 1984
13. Aguilo F Jr, Vega LA, Haddock L, Rodriguez O Jr: Diabetes insipidus syndrome in hypopituitarism of pregnancy. Case report and a critical review of the literature. Acta Endocrinol 60(suppl):137, 1969
14. Tulandi T, Yusuf N, Posner BI: Diabetes insipidus: A postpartum complication. Obstet Gynecol 70:492-495, 1987
15. Tien R, Kucharczk J, Kucharczk W: MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. Am J

- Neuroradiol 12:533-542, 1991
16. Kelestimur F, Jonsson P, Molvalilar S, Gomez JM, Auernhammer CJ, Colak R, Koltowska-Haggstrom M, Goth MI: Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effects of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS-Pfizer International Metabolic Database. Eur J Endocrinol 152:581-587, 2005
17. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, Takatsuchi K, Kondo K, Hasegawa H, Itatsu T, Niinomi M, Tomita A: Neurohypophyseal function in postpartum hypopituitarism: Impaired plasma vasopressin response to osmotic stimuli. J Clin Endocrinol Metab 68:560-565, 1989
18. Bakiri F, Benmiloud M, Vallotton MB: Arginine-vasopressin in postpartum panhypopituitarism: urinary excretion and kidney response to osmolar load. J Clin Endocrinol Metab 58:511-515, 1984