

프로락틴 분비 거대선종에서의 High-Dose Hook Effect

서울대학교 의과대학 내과학교실

김성연 · 박철구 · 최영주 · 홍의실 · 김상완 · 신찬수 · 김성연 · 조보연 · 이홍규

High-Dose Hook Effect in Patients with Macroprolactinoma

Sung Yeon Kim, Chul Gu Park, Young Ju Choi, Eui Sil Hong, Sang Wan Kim,
Chan Soo Shin, Hak Chul Jang, Seong Yeon Kim, Bo Youn Cho, Hong Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Large amounts of antigen may produce false low values on immunoradiometric assays due to the so-called high-dose hook effect. The physicians' awareness of the possibility of the "high-dose hook effect" will prevent preoperative misdiagnosis. The study was designed to identify the frequency and clinical features of patients with pituitary macroadenomas in whom a high-dose PRL hook effect was documented.

Methods: Our retrospective study involved 42 patients with non-functioning pituitary adenomas (tumor diameter > 30 mm) who underwent transsphenoidal microsurgery from between Jan 1999 to Aug 2004, and 6 patients with non-functioning pituitary adenoma (tumor diameter > 30 mm) were selected for prospective study from Sep 2003 to Feb 2004. Our retrospective study also involved 13 patients with macroprolactinoma for the comparison of the clinical features.

Results: 1) The presence of a high-dose hook effect was retrospectively suggested when the PRL levels increased in 4 out of the 42 patients with non-functioning adenomas (tumor diameter > 30 mm) after surgery. Post-operative immunohistochemical staining of their pituitary specimens revealed the tumors to be prolactinoma.

2) Prospectively, dilution testing of the specimens obtained before surgery was done in the 6 patients, and one patient presented with a case of the hook effect. The patient's prolactin level was measured at 53.1 ng/mL before dilution and this was increased up to 22,600 ng/mL upon the 1:1000 dilution.

3) Conclusively, the hook effect was seen in 5 of the 48 patients (10.4%) with non-functioning pituitary adenoma (tumor diameter > 30 mm)

4) Compared with other 2 patient groups (the macroprolactinoma (N=13) group, and the non-functioning pituitary tumor (N=43) group), the high-dose PRL hook effect is more likely to be observed in male patients with large pituitary tumors.

Conclusion: In order to avoid the high-dose hook effect, PRL should be assayed at 1:100~1:200 or even higher dilutions of serum from all patients (and especially the male patients) with large pituitary tumors (J Kor Soc Endocrinol 20:148~153, 2005).

Key Words: High-dose hook effect, Pituitary macroprolactinoma, Immunoradiometric assays

접수일자: 2004년 12월 22일

통과일자: 2005년 2월 4일

책임저자: 김성연, 서울대학교 의과대학 내과학교실

서 론

면역방사계수측정법 (IRMA)은 민감도와 정확도가 높으며 검사 결과를 신속하게 얻을 수 있는 장점으로 흔히 사용되어지는 측정법이나 측정하고자 하는 항원의 농도가 높을 경우 오히려 낮게 측정되는 high-dose hook effect가 일어날 수 있는 단점이 있다. High-dose hook effect는 항원의 농도가 높을 경우 항원-항체 결합 반응의 장애가 발생하여 나타나는 현상으로 이를 예방하기 위해서는 검체를 100배에서 200배, 경우에 따라서는 1000배까지 희석 후 재검사를 실시하는 것이 필요하다.

High-dose hook effect는 1970년대 초에 Miles 등에 의해 ferritin을 측정하는 과정에서 처음으로 보고되었는데[2], 그 이후 프로락틴 측정 과정에서도 나타나기 시작하였다.

거대 선종인 경우에도 약물치료가 일차적 치료로 선택되어지는[18] 프로락틴 분비 선종의 진단은 혈중 프로락틴치의 측정으로 이루어지므로 프로락틴의 정확한 측정이 진단에 무엇보다도 중요하며, 프로락틴 측정에서 high-dose hook effect가 발생할 경우 수술을 필요로 하는 비분비성 뇌하수체 종양과의 감별이 실제적으로 어렵기 때문에 프로락틴 분비 선종에서의 high-dose hook effect가 가지는 임상적 의의는 크다고 할 수 있겠다.

프로락틴 측정에서의 high-dose hook effect는 1993년 Comtois 등이 시야장애로 내원한 37세의 한 남자를 보고하면서[9] 처음 소개되었는데, 이 환자는 수술 전 시행한 혈중 프로락틴치가 41~48 $\mu\text{g/L}$ (정상치, <14 $\mu\text{g/L}$)로 측정되었고 뇌 전산단층촬영 검사에서 55 mm×40 mm 크기의 뇌하수체 종양이 발견되어 비분비성 뇌하수체 종양 의심하에 경접합골동 선종 절제술을 받았지만 수술 후 프로락틴 분비 선종으로 밝혀졌다. Comtois 등의 발표 이후 프로락틴 측정 과정 중에 발생하는 high-dose hook effect로 프로락틴 분비 선종이 비분비성 뇌하수체 종양으로 오인되어 불필요한 수술을 받은 환자의 여러 사례들이 국외 문헌에 보고된 바 있지만[10,11,12,13], 아직 국내에서는 조사된 바 없었다.

이에 저자들은 프로락틴 측정에서의 high-dose hook effect의 발생 빈도와 그 임상적 특징을 알고자 후향적으로 거대 뇌하수체 선종으로 절제 수술을 받은 환자들의 임상기록을 조사하여 수술 후 혈중 프로락틴의 급격한 상승을 보이면서 조직 검사상 프로락틴 분비 선종으로 확인된 환자를 대상으로 hook effect의 발생 빈도 및 임상적 특징을 분석하였고, 또한 전향적으로 직경 30 mm 이상의 비분비성 뇌하수체 선종 환자의 검체를 희석 후 재검사를 실시하여 high-dose hook effect를 수술 전 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

후향적으로 1999년 1월부터 2003년 8월까지 서울대학교 병원에서 뇌하수체 선종으로 외과적 절제술을 시행 받은 환자 중 수술 전 진단명이 비분비성 선종과 프로락틴 선종인 환자를 대상으로 하였고, 프로락틴의 혈중 농도는 주로 선종의 크기와 비례하므로 항원의 농도가 높을 때 발생하는 hook effect의 양성률을 높이기 위해 터어키안 자기공명영상에서 직경 30 mm를 넘는 종괴를 보이는 경우로 환자군을 제한하였다.

후향적 연구는 수술 전 진단명이 비분비성 선종인 42명 (남자 26명, 여자 16명)의 환자를 대상으로 하였다.

전향적 연구는 2003년 9월부터 2004년 2월까지 비분비성 선종으로 수술 예정인 환자 중 선종의 크기가 30 mm 이상인 환자 6명 (남자 4명, 여자 2명)을 대상으로 수술 전 검체를 얻어 수술 전 high-dose hook effect를 확인하고자 하였다.

또한, 후향적 연구 기간 내의 직경 30 mm 이상의 수술 전 프로락틴 분비 거대선종으로 진단된 13명 (남자 8명, 여자 5명)의 환자를 포함하여 임상적 특징을 비교하였다.

2. 연구방법

후향적 연구방법은 비분비성 선종으로 선종절제술을 시행한 이후 종괴의 부분적 제거로 혈중 항원의 농도가 낮아지면서 일어난 희석 효과로 오히려 급격한 혈중 프로락틴의 상승을 보이면서 수술 후 시행한 조직면역화학 검사에서 프로락틴 분비 선종으로 판명된 경우를 high-dose hook effect로 판정하였다.

전향적으로는 수술 전 검체를 얻은 6명의 환자에서 희석 배수를 1000배까지 하여 검체 희석 후 프로락틴의 재검사를 시행하여 프로락틴치의 상승을 보이는 경우를 조사하였고, 이들 high-dose hook effect를 보인 환자군을 프로락틴 선종으로 처음부터 진단된 환자군 및 비분비성 선종으로 진단된 환자군과 비교 분석하였다.

검사에 사용된 프로락틴의 측정은 면역방사계수법을 이용하는 DPC IRMA kit, USA로 측정되었다.

3. 통계 및 분석

모든 결과는 평균 \pm 표준편차로 표기하였고, 통계 처리는 SPSS window 10.0을 이용하였다. 각 값의 비교는 대응 표본 t-검정을 이용하여 분석하였고, Hook effect의 성별 발생빈도의 차이는 Chi-Square test를 이용하여 검정하였으며 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

Table 1. Summary of the Clinical Characteristics of the 5 Patients with High-Dose Hook Effect

	Sex	Age	Symptom	Size (mm)	PRL (pre/postop) (ng/mL)	Pathology (IHC) [†]
patient 1	male	25	headache	35×32×30	75.4 → 5050	PRL (+)
patient 2	male	44	visual disturbance	55×38×32	95.4 → 1518	PRL (+)
patient 3	male	44	visual, sexual disturbance	55×35×30	55 → 690	PRL (+)
patient 4	male	34	headachevisual disturbance	39×36×32	91.6 → 3810	PRL (+)
patient 5	male	18	headache visual disturbance	45×40×40	<dilution of sample> (×1) 53.1 (×10 ¹) >200 (×10 ²) >200 (×10 ³) 22.6*	not operated

* Final result of PRL: 22600 ng/ml

[†] Immunohistochemistry

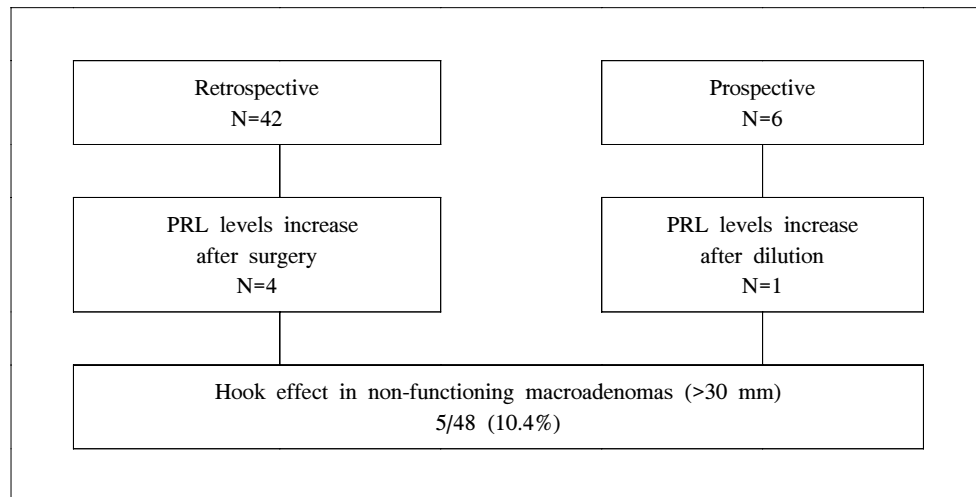


Fig. 1. The frequency of high-dose hook effect in non-functioning pituitary macroadenomas (diameter > 30 mm)

결 과

1) 후향적으로 수술 전 비분비성 뇌하수체 선종으로 진단된 42명 환자를 분석한 결과 4명의 환자에서 수술 후 혈중 프로락틴치의 급격한 상승을 보여 hook effect의 가능성을 시사하였고 이들은 모두 수술 후 조직면역화학검사에서 프로락틴 분비선종으로 판명되었다(Table 1).

2) 전향적으로 6명의 환자에서 수술 전 혈액을 채취하여 회석 후 프로락틴의 재검사를 시행한 결과 1명의 환자에서 회석 전 프로락틴 검사 결과가 53.1 ng/ mL로 측정되었으나 같은 검체를 1000배 회석 후 프로락틴치가 22,600 ng/mL로 상승하는 hook effect 소견을 보였다(Table 1).

3) 총 48명의 직경 30 mm 이상인 비분비성 뇌하수체 선종환자 중 5명에서 hook effect를 보여 직경 30 mm 이상의

비분비성 선종에서 10.4%의 빈도로 hook effect가 발생하였다(Fig. 1).

Hook effect를 보인 환자들의 임상적 특징은(Table 1) 주로 종양에 의한 두통이나 시신경 압박 증상을 호소하였고 성기능 감퇴를 호소하는 환자는 1명이었다.

4) Hook effect를 보인 선종 환자군(5명)을 처음부터 프로락틴 분비 거대 선종으로 진단된 환자군(13명) 및 비분비성 선종 환자군(43명)과 각각 비교하였을 때(Table 2) 종양의 크기가 크고(46 ± 9 mm vs 36 ± 10 mm, 36 ± 9 mm, $P < 0.05$), 남자에서 발생(100% vs 58.1%, 61.5%, $P < 0.05$)하는 특징을 보였다. 연령은 각각 37 ± 13 세, 48 ± 13 세, 33 ± 11 세로 hook effect 선종 환자군에서 나이가 적은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다. 수술 전 측정된 혈중 프로락틴치는 프로락틴 분비 거대선종 환자군에 비하여

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics in Patients with Macroadenoma

	Non-functioning adenoma	Hook effect adenoma	Macroprolactinoma
N	43/48	5/48	13
Sex (M/F)	25/18 (58.1%)*	5/0 (100%)	8/5 (61.5%)*
Age (yr)	48 ± 13 (14~74)	33 ± 11 (18~44)	37 ± 13 (15~65)
PRL (ng/mL)	18 ± 15 (1~87)*	74 ± 19 (53~95)	3957 ± 5155(563~20000)*
Size (mm)	36 ± 10 (30~70)*	48 ± 9 (35~55)	36 ± 9 (30~60)*

* P < 0.05 vs Hook effect adenoma

유의하게 낮았지만 (74 ng/mL vs 3,957 ng/mL, P < 0.05), 비분비성 선종 환자군과의 비교에서는 유의하게 증가 (74 ng/mL vs 18 ng/mL, P < 0.05)되어 있었다. 또한 전향적으로 hook effect를 보인 한 명의 환자와 처음부터 프로락틴 분비 거대선종으로 진단된 환자군의 수술 전 프로락틴 치의 비교에서는 hook effect를 보인 환자의 프로락틴 치가 월등히 높았으며 (22,600 ng/mL vs 3,957 ng/mL), 이는 hook effect를 보인 선종의 크기가 큰 것을 고려하더라도 상당한 차이를 보여 종양의 프로락틴 분비능에 차이가 있을 것으로 생각된다.

고 찰

프로락틴의 농도 측정에 사용되는 방법에는 효소면역측정법 (EIA), 방사면역측정법 (RIA), 면역방사계수법 (IRMA)의 세가지가 있으나 면역방사계수법이 임상에서 주로 이용되고 있다[1]. 면역방사계수법 (immunoradiometric assay: IRMA)의 측정원리는 비경쟁 반응에 의한 고정상 (solid phase)법으로 이미 시험관에 피복된 항체 (capture antibody)에 검체의 항원이 반응하여 결합하고 계속하여 표지항체 (signal antibody)가 반응하여 항체·항원·표지항체의 결합체 (sandwich complexes)가 반응하는 원리이다. 결합체를 형성하지 못한 물질은 세척과정에서 제거되고, 고정상에 결합된 결합체의 양은 검체 중 프로락틴의 양에 비례하며 이의 농도를 표지항체의 방사능량을 측정하여 계산한다. 이 측정법은 민감도와 정확도가 높고 검사의 신속성 등의 장점이 있지만 위의 세 가지 검사법 중에서 가장 높은 빈도로 high-dose hook effect가 발생하는 단점이 있다. Hook effect는 검체내 과량의 항원, 친화력이 낮은 부동항체, 불충분한 세척 및 낮은 농도의 표지항체 등이 원인으로 작용하는데 이 중 검체내 과량의 항원이 가장 흔한 원인을 차지한다[6,7,9,10,11,12]. 검체내 항원이 다량으로 존재할 경우 이들 항원에 잔여 표지항체가 모두 결합하여 결합체를 형성하지 못하고 세척과정 중 제거되어 오히려 검사 결과가 낮게 측정되는 hook effect가 발생된다.

면역방사계수법 (IRMA)에서의 high-dose hook effect는

1970년대 초에 Miles 등에 의해 ferritin을 측정하는 과정에서 처음으로 보고되었고[2], 그 외 GH[3], LH, FSH[4], TSH[5], β -hCG[6], PSA[7,8] 등의 측정 과정에서도 보고된 바가 있다. 프로락틴 측정에서의 high-dose hook effect는 국외에서는 여러 보고들이 있었으나[10,11,12,13], 국내에서는 아직 조사된 바가 없다. 1996년 Edith St-Jean 등은 10 mm 이상인 뇌하수체 선종의 5.8%, 40 mm 이상인 거대선종의 17%에서 high-dose hook effect를 보고하였고[11], 본 연구 또한 30 mm 이상의 비분비성 선종에서 10.4%를 차지하는 높은 발생률을 보여주었는데, 이 결과를 통하여 프로락틴 측정에서의 high-dose hook effect는 선종의 크기에 따라 그 빈도가 증가하는 것을 알 수 있었다. 이는 high-dose hook effect가 항원의 농도가 높을 경우 발생하고 프로락틴 분비 선종에서 프로락틴의 혈중 농도는 주로 선종의 크기와 비례하는 것으로 설명될 수 있다. High-dose hook effect가 주로 남자에서 발생하는 이유 또한 거대선종이 남자에서 흔하기 때문이다[17]. 또한 본 연구에서 대상 환자군을 직경 30 mm 이상인 환자로 기준을 정한 이유는 현재까지 보고된 high-dose hook effect를 나타내는 선종의 크기가 주로 40 mm 이상이었으나 본 연구에 포함된 환자 중 2명에서 직경 30~40 mm 크기의 선종에서도 high-dose hook effect를 나타내어 대상 환자군을 선종의 크기가 직경 30 mm 이상인 환자로 하였다.

프로락틴 분비 선종에서의 high-dose hook effect가 가지는 임상적 중요성은 뇌하수체경의 압박으로 인한 정도의 프로락틴 상승을 보이는 비분비성 선종과 감별이 어렵다는 점이다. 비분비성 선종의 치료는 종양의 수술적 제거가 주 치료법인 반면, 프로락틴 분비 선종의 일차적 치료는 비침습적이고 효과적인 도파민 작용물질 (dopamine agonist)이 추천되고 있으며[18], bromocriptine의 사용으로 80~90%의 환자에서 정상 혈중 프로락틴치의 회복과 75% 이상의 환자에서 선종의 크기를 줄일 수 있다고 보고되고 있다[19,20]. Hook effect로 인하여 프로락틴 분비 선종이 비분비성 선종으로 오인될 경우 환자는 불필요한 수술을 받게 될 수 있고, 본 연구에서도 4명의 환자가 수술 전 비분비성 뇌하수체 선종으로 오인되어 수술을 받았으며, 이들은 수술 후 프로락

틴치의 상승과 조직학적으로 프로락틴 선종의 소견을 보였다.

High-dose hook effect를 보완하기 위한 방법에는 단계적으로 시약을 첨가하거나, 표지항체를 다량 사용하는 방법, 계대 희석을 하여 hook 범위보다 농도를 낮추는 방법들이 있고 이 중 검체를 희석하는 방법이 흔히 추천되고 있다 [4,7,11,14,15,16]. 검체의 희석은 항체에 대한 상대적인 항원의 농도를 측정 가능한 범위 아래로 낮추므로 hook effect를 피할 수 있으며 키트의 비용 및 효과면에서도 가장 쉽게 접근할 수 있는 방법이다. 특히 선종의 크기가 크거나 임상적으로 프로락틴 선종이 의심되는 경우 즉, 여자에서 이차성 무월경과 불임증 및 유루증을 보이거나 남자에서 성기능 감퇴를 호소하는 경우에는 검체를 희석하여 정확한 프로락틴치를 측정하는 것이 더욱 필요하다.

전향적 연구 과정에서 발견된 한 환자의 경우는 비분비성 거대 뇌하수체 선종으로 수술 및 방사선 치료를 고려하던 중에 검체를 희석 후 프로락틴을 다시 측정한 결과 프로락틴 분비 선종으로 확인되어 약물 치료를 시작하였으며 치료 이후 환자는 프로락틴 치가 정상 범위까지 감소하였고, 종괴 크기도 감소 소견을 보였다.

또한 본 연구에서 hook effect를 보인 환자들은 모두 남자이며 종양의 크기가 크다는 특징 이외에 그 발생이 일정한 시기에 분포하고 있어 검사에 사용된 키트의 영향을 의심하게 되었고 hook effect를 보인 한 환자의 검체를 이용하여 면역방사계수법의 다른 두 회사 키트(Daiichi IRMA, Japan과 Biosource IRMA, France)로 측정을 반복해 보았다. 결과는 타회사의 키트에서는 hook effect가 발생하지 않아 키트별 정도 차이를 보여 주었다. Hook effect가 발생하지 않는 키트를 사용하는 것이 가장 좋은 방법이라고 할 수 있지만 면역방사계수법에서는 hook effect가 발생할 수 있으므로 진단과 치료의 오류를 방지하기 위해 30 mm 이상의 거대 뇌하수체 선종 환자에서는 검체를 최소한 100배에서 200배로 희석 후 재검이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 면역방사계수법 (IRMA)에서는 프로락틴의 농도가 높을 경우 오히려 낮게 측정될 수 있는데, 이는 항원의 농도가 높을 경우 항원-항체 결합 반응의 장애로 발생하며 이를 high-dose hook effect라 한다. High-dose hook effect로 인하여 프로락틴 분비선종이 비분비성 선종으로 오인되는 것을 예방하기 위해서는 검체를 희석하여 재검사를 시행하는 것이 필요하다. 이에 연구자들은 후향적 및 전향적으로 high-dose hook effect를 확인하고자 하였다.

방법: 1999년 1월부터 2003년 8월까지 서울대학교 병원에서 뇌하수체 선종으로 외과적 절제술을 시행 받은 환자

중 선종의 크기가 직경 30 mm 이상인 비분비성 선종 환자 42명을 대상으로 하였고, 수술 전후의 프로락틴 치를 비교하여 high-dose hook effect의 가능성을 보인 환자를 진단하였다. 또한 2003년 9월부터 2004년 2월까지 비분비성 선종으로 수술 예정인 환자 중 선종의 크기가 직경 30 mm 이상인 환자 6명의 검체를 얻어 희석 후 프로락틴 재검사를 실시하였다. 후향적 연구 기간 내의 직경 30 mm 이상의 프로락틴 분비 거대선종으로 진단된 13명의 환자도 같이 조사하여 임상적 특징을 비교하였다.

결과: 1) 후향적으로 총 55명의 뇌하수체 선종환자 (>30 mm)를 분석한 결과 처음부터 프로락틴 분비 선종으로 진단된 13명의 환자를 제외한 42명의 비분비성 선종으로 수술 받은 4명의 환자에서 수술 후 프로락틴 치의 급격한 상승을 보여 high-dose hook effect의 가능성을 시사하였고 이들은 모두 수술 후 조직면역화학검사에서 프로락틴 분비선종으로 판명되었다.

2) 전향적으로 6명의 환자에서 수술 전 검체를 얻어 희석 후 재검사를 시행한 결과 1명의 환자는 희석 전 프로락틴치가 53.1 ng/mL로 측정되었으나 100배 희석 후 22,600 ng/mL로 상승하는 high-dose hook effect 소견을 보였다.

3) 위의 결과를 종합하여 보면 총 48명의 직경 30 mm 이상인 비분비성 거대 뇌하수체 선종환자 중 5명에서 high-dose hook effect를 보였으며 이들의 특징은 주로 남자에서 발생하고 종양의 크기가 큰 것을 알 수 있었다.

결론: 30 mm 이상의 거대 뇌하수체 선종에서 highdose hook effect로 인한 진단 오류를 방지하기 위해 종양의 크기가 크고, 특히 남자 환자에서는 검체를 100배에서 200배, 또는 그 이상의 배수로 희석 후 프로락틴 치의 재검이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Frieze TW, Mong DP, Koops MK: "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocrine Practice* 8:296-303, 2002
2. Miles LEM, Bieber CP, Eng LF, Lipschitz DA: Properties of two-site immunoradiometric (labeled antibody) assay systems. *Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine. Proceedings of the International Atomic Energy Agency. Vienna:149-163, 1974*
3. Garcia-Webb P, Watson FE, Whiteside N: Highdose "hook effect" in measurement of somatotropin by two-site immunoradiometric assay. *Clin Chem* 32:2102, 1986
4. Brensing KA, Dahlmann N, Entzian W, Bidlingmaier F, Klingmuller D: Underestimation of LH and FSH

- hormone concentrations in a patient with a gonadotropin secreting tumor: the highdose "hook effect" as a methodological and clinical problem. Horm Metab Res* 21:697-698, 1989
5. Zweig MH, Casko G: High-dose hook effect in a two-site IRMA for measuring thyrotropin. *Ann Clin Biochem* 27:494-495, 1990
 6. Wheeler CA, Davis S, Degefu S, Thorneycroft IH, O'Quinn AG: Ovarian choriocarcinoma: a different diagnosis of an unusual tumor and a review of the hook effect. *Obstet Gynecol* 75:547-549, 1990
 7. Ooi DS, Escares EA: "High-dose hook effect" in IRMA-Count PSA assay of prostate-specific antigen. *Clin Chem* 37:771-772, 1991
 8. Wolf BA, Garrett NC, Hahm MN. The "hook effect": high dose concentrations of prostatespecific antigen giving artifactually low values on one-step immunoassay. *N Engl J Med* 320:1755-1756, 1989
 9. Comtois R, Robert F, Hardy J: Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels. *Ann Intern Med* 119:173, 1993
 10. Barkan AL, Chandler WF: Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "High-dose hook effect"; case report. *Neurosurgery* 42:913-916, 1998
 11. St-Jean E, Blain F, Comtois R: High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol* 44: 305-309, 1996
 12. Petakov MS, Damjannovic SS, Nikolic-Durovic MM: Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays: the hook effect. *J Endocrinol Invest* 21:184-188, 1998
 13. Delgrange E, de hertogh R, Vankrieken L, Maiter D: Potential hook effect in prolactin assay in patients with giant prolactinoma. *Clin Endocrinol* 45:506-507, 1996
 14. Hoffman KL, Parsons GH, Allerdt LJ, Brooks JM, Miles LE: Elimination of "hook effect" in immunoradiometric assays by kinetic rate analysis. *Clin Chem* 30:1499-1501, 1984
 15. Cole TG, Johnson D, Eveland BJ, Nahm MH: Cost effective method for detection of "hook effect" in tumor marker immunometric assays. *Clin Chem* 38: 695-696, 1993
 16. Rodbard D, Feldman Y, Jaffe ML, Miles LE: Kinetics of two-site immunoradiometric ('sandwich') assays-II: studies on the nature of the 'highdose hook effect' *Immunochemistry* 15:77-82, 1978
 17. Serri O, Somma M, Beauregard H, Hardy J: prolactin secreting pituitary adenomas in males: transphenoidal microsurgical treatment. *Canadian Medical Association Journal* 122:1007-1013, 1980
 18. 이은직, 김경래, 안광진, 정윤석, 정재희, 김미림, 임승길, 이현철, 정태섭, 김동익, 이병석, 박기현, 허갑범: 뇌하수체 Prolactin 분비 미세 선종의 추적 관찰. *대한내과학회지* 43:613-621, 1992
 19. Soto-Albors CE, Randolph JF, Ying YK, Riddick DH: Medical management of hyperprolactinemia: A lower dose of bromocriptine may be effective. *Fertil Steril* 48:213-217, 1987
 20. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF: Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 13:220-240, 1992