

Sheehan 症候群에서의 TRH 刺戟試驗에 관한 研究*

서울대학교 醫科大學 內科學教室

李弘揆 · 康晉榮 · 崔成在 · 高昌舜 · 李文鎬

=Abstract=

TRH test in Sheehan's syndrome

Hong Kyu Lee M.D., Jin Young Kang, M.D., Sung Jae Choi, M.D.

Chang-Soon Koh, M.D. and Munho Lee, M.D.

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

8 cases of sheehan's syndrome, diagnosed clinically and with laboratory tests, were tested for the TSH secretion after TRH (200 μ g) stimulation. 2 cases out of the 8 showed normal response in its TSH secretion, and was interpreted as an evidence for clinical complexity in pituitary insufficiency of the sheehan's syndrome.

I. 緒 論

Sheehan 症候群은 우리나라 女性에서 甲狀腺疾患 다음으로 빈번한 內分泌 疾患으로 생각되고 있으며, 그 原因이 出産時의 심한 出血에 의한 腦下垂體 괴사로 이해됨은 이미 잘 알려진 사실이다.

국내에서도 이 疾患에 대한 關心이 높아, 1961년부터 많은 症例報告와 臨床的 考察들이 있었으며¹⁻³⁾ 몇몇 代謝異常이 수반됨을 보고하는 業績들도 있었다^{7,9,10)}.

주지하는 바와 같이 이 疾患의 原因은 腦下垂體의 機能低下이며, 여기서 나오는 重要 ฮอร์โมน의 缺乏으로 그 臨床狀은 결정된다고 할 수 있다. (이 疾患에서, 그러나, 모든 뇌하수체호르몬 缺乏이 一時에 나타나는 것이 아니며, 成長호르몬(GH), 性腺刺戟호르몬(GnTH), 甲狀腺刺戟호르몬(TSH) 및 副腎皮質刺戟호르몬(ACTH)의 順으로 나타난다고 믿어지고 있으나, 일정한 樣式이 있는 것은 아니다.

最近 Imura¹¹⁾는 여러가지 方法으로 腦下垂體호르몬 分泌를 刺戟시킨 결과 많은 수의 Sheehan 症候群 患者에서 그 分泌가 정상적인 反應樣相을 나타내었다고 보고하여 전기한 사실을 뒷받침하고 있다.

* 이 論文은 1976年度 서울대학교 附屬病院 臨床研究 費에 의해 이루어진 것임.

국내에서는 이러한 Sheehan 症候群에서의 各個 激素 分泌樣相에 관한 研究報告는 없는 듯하다. 著者들은 TSH의 分泌를 자극시키는 視床下部性 刺戟호르몬인 Thyrotropin releasing hormone(Thyroliberin, TRH)을 투여하여 TSH의 血中 分泌樣相을 8例의 Sheehan 症候群에서 조사하여 약간의 성적을 얻었기에 보고하고자 한다.

II. 對象 및 方法

對象은 1973년부터 1976년 가을까지 서울대학교 附屬病院 內科에 入院하였던 환자들로서 여러가지 검사 및 臨床狀에 의하여 Sheehan 症候群으로 判明되었던 8例이었다. 이들의 要約한 臨床狀은 Table 1과 같다.

檢査方法은 CBC, 血液化學的 檢査들은 通常 서울대학교 附屬病院에서 행하는 一般的인 方法에 따른 것이며, 甲狀腺機能 檢査中 ¹³¹I 甲狀腺 攝取率, T₃ resin uptake (T₃ RU), 血清 總 T₄ (T₄), 血清 總 T₃ (T₃)는 이미 보고한 方法들¹²⁻¹⁴⁾에 따랐다.

TRH 자극시험은 이미 報告한 바¹⁵⁾와 같이 TRH 200 μ g을 정맥주사한 후, 일정시간 간격으로 血清을 채취, TSH 濃度를 放射免疫測定法에 따라 시행하였고, 本教室에서 얻은 正常人의 결과와 比較 檢討하였 다.

Table 1. Case profile of sheehan's syndromes

Case No.	Age (yrs.)	Onset (yrs.)	Lactation Menstruation	Hair loss	Pale skin	Presenting symptom
1	38	8	None	+	+	Stupor
2	28	2	None	+	±	G.I. trouble, Weakness
3	46	20	None	+	+	Shock after Appendectomy
4	32	6	None	+	+	G.I. trouble, Weakness
5	29	7	None	+	+	Indifference to surroundings
6	29	6	None	+	±	Shock, Abd. pain
7	54	15	None	+	+	Delirium
8	33	4	None	+	+	Abd. pain, Diarrhea

Table 2. Laboratory data (I)

Case No.	Hgb (gm/dl)	Hct (%)	WBC (/mm ³)	Cholesterol (mg/dl)	FBS (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	9.8	30	4,400	224	86	132	3.9	96
2	8.5	27	3,200	167	75	136	3.7	102
3	12.4	34	17,500	161	117	128	3.8	96
4	12.7	36	5,600	N.D.	83	133	4.5	98
5	8.8	25	3,600	211	83	137	4.7	101
6	11.4	25	9,400	303	147	133	4.2	97
7	8.3	24	4,800	143	N.D.	111	3.7	98
8	8.8	28	5,500	157	N.D.	133	2.9	97

* N.D.: not determined.

Table 3. Laboratory data (II)

Case No.	17 KS (mg/day)	17 OHCS (mg/day)	¹³¹ I Thyroid uptake at 24 hr. (%)	T ₃ Resin uptake (%)	T ₄ (ug/dl)	T ₃ (ng/dl)
1	3.2	0.8	10.1	20.4	0.5	10
2	2.0	3.1	0	22.5	1.7	N.D.
3	7.2*	29.2*	N.D.	30.5	4.7	33
4	N.D.	N.D.	43.8	25.1	7.6	N.D.
5	3.96(9.5 ⁺)	1.94(4.9 ⁺)	6.5	25.2	1.0	N.D.
6	N.D.	N.D.	26.5	24.5	5.8	220
7	2.0	0.3	N.D.	28.9	0.3	10
8	2.4	1.9	20	16.6	2.0	N.D.

*: probably due to steroid use N.D.: not determined. +; after ACTH stimulation

III. 結 果

Table 1에서 보는 바와 이같이 이들 대상환자의 全例에

서 無月經症을 나타내었고, 액와 및 회음부의 털이 없거나 감소되어 性腺刺戟ホルモン 缺乏樣相을 나타내었다. Table 2와 3에서 이들 환자에서 低나트륨혈증, normo-chromic normocytic anemia, 尿中 17 KS 및 17 OHCS

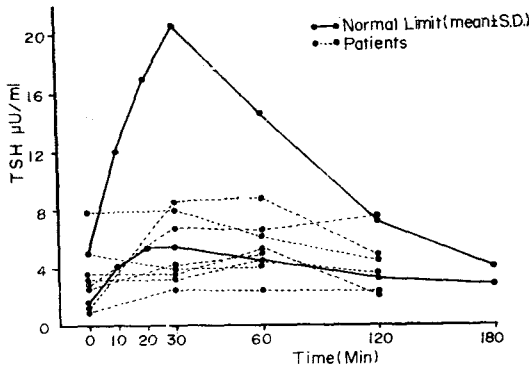


Fig. 1. TRH stimulation in Sheehan's syndrome.

Table 4. TRH stimulation test

Case No	Basal	TSH Levels ($\mu\text{U/ml}$)		
		30 min.	60 min.	120 min.
1	2.7	4.2	5.0	
2	3.0	3.2	4.5	3.4
3	1.0	2.6	2.5	2.4
4	2.8	6.8	6.5	7.2
5	6.2	7.8	8.0	6.2
6	1.3	8.6	8.8	4.8
7	5.0	4.0	4.2	
8	3.2	3.3	5.8	2.1

의 排泄低下등이 많은 例數에서 나타남을 관찰할 수 있었다.

本教室에서의 정상인 15例에 대한 TRH 200 μg 정맥 주사후 혈중 TSH의 反應은 이미 보고한 바와 같이¹⁵⁾ 基本值 $3.17 \pm 1.03 \mu\text{U/ml}$, 10分後 $8.01 \pm 4.02 \mu\text{U/ml}$, 20分後 $11.66 \pm 5.04 \mu\text{U/ml}$, 30分後 $13.69 \pm 7.07 \mu\text{U/ml}$, 60分後 $9.67 \pm 5.00 \mu\text{U/ml}$, 120分後 $5.17 \pm 2.01 \mu\text{U/ml}$ 및 180分後 $3.55 \pm 0.39 \mu\text{U/ml}$ 로서 주사 후 20~30분에 최고치를 나타내는데 비해, Sheehan 症候群에서는 TRH 刺戟試驗 結果, 8例中 2例는(증례 4 및 8) 뚜렷한 TSH 分泌能을 가지고 있음을 볼 수 있었으며(Table 4 및 Fig. 1), 이들의 甲状腺機能 指標는 어느 정도 정상범위에 屬하고 있음을 Table 3에서 볼 수 있다. 즉 조사한 全例에서 副腎皮質激素의 分泌는 缺乏됨을 볼 수 있으며, 2例에서는 甲状腺 機能이 不全에 빠져 있지 않았고, TRH 투여에 의한 TSH의 反應도 정상적이었다.

IV. 考 察

Sheehan 症候群의 原因은 産後 出血에 의한 腦下垂體 前葉의 壞死이며, 이 壞死의 發生은 Sheehan 과 Stanfield¹⁷⁾의 가장 最近의 主張에 의하면 一次의으로 腦下垂體 前葉과 Infundibular stem을 공급하는 arteriole의 경련 및 이에 따른 二次的 檢索으로 설명되고 있다. 즉 이들은 속에 의한 arteriole의 경련이 뇌하수체의 "portal" 血流 및 直接的인 動脈血의 공급을 차단하며 이에 따라 細胞는 虛血性 壞死를 일으키며, 血栓은 이에 따라 나타난다고 하였다. 이러한 主張이 타당한 것인가 아닌가를 據論하는 것은 著者들의 主된 의도는 아니지만, ① Sheehan 과 Stanfield의 論文의 Sheehan 症候群의 腦下垂體 病理所見中 특히 Infundibular stem에서 fibrin thrombi가 흔히 관찰되고 있음을 기록하고 있는 점, ② 腦下垂體 前葉의 血流 供給의 大部分이 단지 portal 血流에 의해 이루어지며, Sheehan 과 Stanfield가 주장하듯 loral artery(또는 trabecular artery)에 의한 혈류의 공급은 前葉에 주로 가는 것이 아니며 後葉과 Lower infundibular stem을 주로 공급한다는 점¹⁸⁾, ③ 단순한 속에 의하여는 Sheehan 症候群과 같은 病變이 腦下垂體에 發生하지 않는다는 점¹⁹⁾, ④ 임신 말기가 되면 Estrogen 등의 영향으로 血液이 hypercoagulable 해진다는 점²⁰⁾, ⑤ 대량의 産後 出血 原因에 소위 汎發性 血管內 凝固(Diffuse intravascular coagulation, D.I.C.)가 동반되는 疾患이 많다는 점²¹⁾, ⑥ Gold와 Librach²¹⁾의 증례보고에서 보는 바와 같이 低纖維素血症에 의한 심한 出血이 일어난 후(이 例는 DIC로 이해될 수 있다) 뇌하수체 지배하의 모든 內分泌 臟器의 기능 不全이 發生하였다는 사실 등을 감안하면 hypothalamico-hypophyseal portal system, 특히 Infundibular stem의 DIC와 이에 따른 전엽의 괴사를 다른 하나의 發病 病理로서 생각하여야 할 가능성이 충분히 있다고 사료된다. 이러한 概念은 물론 McKay 등²²⁾이 이미 주장한 바 있다.

우리나라에서 이 疾患의 빈도는 매우 높은듯 하며, 文獻上 나타난 것과 著者들의 症例를 합하면 約 95例에 달한다. 이 숫자는 Sheehan 이 人口 10,000명당 輕증 7例 중증 2例가 생긴다는 보고²⁴⁾와 직접 비교할 수 있는 것은 아니겠으나, 外國에서의 뇌하수체 疾患中 차지하는 Sheehan 症候群의 숫자가 100例중 1~2例에 불과한 것을 감안하면 비교적 높은 비율인 듯하다. 이

Table 5. Target organ involvement in sheehan's syndrome, analysis of 95 cases reported in Korea (1961~1976)

Authors	total No	PRL	Gn TH	TSH	ACTH	Reference
李 등	10	5/5	9/10	10/10	7/10	3
金 등	12	9/9	11/12	9/11	8/9	4
양 등 및 방 등	3	1/1	3/3	3/3	3/3	9. 10
申 등	1	1	1	1	1	5
林 등	1	1	1	1	1	6
閔 등	20	20/20	20/20	18/20	18/20	7
鄭 등	40	40/40	40/40	18/35~29/40	30/35	8
著者	8	8/8	8/8	6/8	8/8	
	95	85/85	83/95	66/89~77/94	76/87	

Numbers listed belows means the numbers which could be analysed.

려한 높은 빈도를 閔 등⁷⁾은 우리나라에서 아직도 自家 出産이 많고, 또 難産인 경우 빠른 응급처치가 뒤따르지 못하기 때문인 것으로 풀이하고 있다.

Sheehan 症候群의 臨床像이 腦下垂體 前葉의 tropic ฮอร์โมน의全般에 달하고, 때로 ADH 分泌 장애에 의하여 尿崩症이 發生하는 하는 것도¹⁶⁾ 충분히 이해될 수 있겠으나, 이 疾患에서 激素 分泌장애가 恒常 全腦下垂體 前葉 激素을 포함하는 것은 아니다. 患者는 이 疾患의 發生후 副腎의 機能低下로 급격한 경과를 밟아 사망할 수도 있으나, 보통 그 發病은 완만하며 症勢의 완전한 發現까지 수개월 내지 20년 이상의 기간이 걸리게 된다. 이 期間 중 여러가지의 激素缺乏狀態의 複合樣狀이 나타날 수 있는 것은 쉽게 이해가 가며, 정밀한 檢査法을 이용하면 이러한 事實을 발견할 수 있으리라 기대되었던 것이다¹⁶⁾. 보통 GnTH, GH, TSH, 및 ACTH의 順으로 激素 缺乏이 나타난다고 하나¹⁶⁾, 그 樣狀에 어떤 一定한 法則이 있는 것은 아니다. 다시 말하여, 이 疾患의 어느 時期에 어떤 腦下垂體 前葉 激素의 分泌가 정상적일 수 있다. 또한 Sheehan²⁴⁾이 보고한 바와 같이 腦下垂體의 파괴가 75% 이상 되어야 重한 증상이 나타남을 미루어 보면, 이 疾患에서 激素 分泌의 缺乏 정도도 다양할 가능성이 충분히 있다.

國內에서 이때까지 보고한 87例와 著者들의 8例를 각 Target organ 不全에 따라 腦下垂體 激素 分泌缺乏樣狀을 著者들 나름대로 分析한 Table 5를 보면 Gn TH와 PRL의 分泌는 調査된 全例에서 非正常的임을 알 수 있었고, TSH 및 ACTH의 分泌異常은 恒常 存在하고 있지는 않아서 이제까지 알려진 사실¹⁶⁾과 크게 다

를 바 없는듯 하다.

Imura¹¹⁾는 18例의 Sheehan 症候群에서 Insulin에 의한 低血糖 자극에 의한 ACTH 分泌, TRH 자극에 의한 TSH 分泌, LH-RH 자극에 의한 FSH 分泌 및 血中 PRL 등을 測定함으로써 GH, FSH, TSH, ACTH 및 PRL 分泌 障礙가 각각 100%, 53%, 61%, 75%, 75%에서 나타났고, 나머지 例에서는 正常的이었음을 보고한 바 있다. 이들 激素 分泌缺乏狀態는 여기에서 어떤 一定한 樣式을 관찰할 수 없었다. 이 결과는 이제껏 기대되던 臨床의 所見을 檢査上 재확인한 것으로 評價될 수 있다.

著者들도 8例의 Sheehan 症候群 患者중 2例에서 TRH 刺戟에 의한 TSH 分泌가 정상적임을 관찰하여 위의 사실들과 合當하는 것으로 생각하였다. TRH 자극 시험의 임상적 이용과 그 評價는 著者들의 다른 보고¹⁵⁾에 나타날 것이나, 이 시험의 腦下垂體 機能 檢査法으로서의 중요성은 이미 정립되어 있다 하겠다.²⁹⁾ Imura의 報告외에 文獻上 나타난 Sheehan 症候群에서의 TRH 刺戟試驗 結果는 많지 않으나 Snyder 등²⁵⁾은 100例의 뇌하수체 疾患중 3例의 Sheehan 症候群에서, Faglia 등²⁷⁾의 108와 뇌하수체 疾患중의 1例, Fleischer 등²⁸⁾의 12例의 二次性 甲狀腺機能低下病 報告중의 3例 등 모두 7例에서 TRH에 對한 TSH 分泌가 消失되어 있음을 보고하고 있는 것을 볼 수 있다.

그러나 Singer 등²⁹⁾과 같이 1974년 21歲의 甲狀腺機能低下症이 있는 Sheehan 症候群 患者에서 TRH 투여에 의해 TSH 分泌가 정상적으로 나타나는 것을 관찰하고, 이러한 사실을 hypothalamic hypothyroidism 이 Sheehan 症候群에서 나타난 것으로 해석한 보고도

있다. 이 症例는 Sheehan 症候群의 發病病理를 생각하는데 있어 딱 흥미로운 점이 있기 때문에 앞으로 추시되어야 할 것으로 믿어지나, 著者들의 증례들은 이러한 概念에 해당하는 것은 아니었다.

V. 結 論

8例의 Sheehan 症候群에서 TRH 자극시험을 실시하여 2例에서 그 TSH 分泌가 正常的인 反應을 보임을 관찰하였다.

이 사실은 이 疾患에서 腦下垂體의 파괴가 一定하게 이루어지는 것이 아니라는 이제까지의 임상적 및 실험적 사실들과 부합하는 것으로 해석되었다.

REFERENCES

- 1) 朴鍾焄, 徐錫助: Sheehan's syndrome 의 1例. 最新醫學, 4:117, 1961.
- 2) 蔡應錫, 金東旭, 李詳鍾: Sheehan 氏病 3例報告. 最新醫學, 5:127, 1962.
- 3) 李詳鍾, 白純英, 劉衡鈞: Sheehan 氏病에 對한 臨床的 考察. 大韓內科學會雜誌, 7:31, 1964.
- 4) 金載麟, 閔炳奭: Sheehan 症候群의 臨床的 考察. 대한의학협회지, 11:910, 1968.
- 5) 申慶子, 李珍鏞, 柳長熙, 李康賢: Sheehan's syndrome 의 1例. 大韓產婦人科學會雜誌, 13:127, 1970.
- 6) 林祥烈: Sheehan's syndrome 의 1例. 전남의대잡지, 8:347, 1971.
- 7) 閔獻基, 李迎雨, 李雲卿: Sheehan 氏 症候群에 對한 臨床的 觀察. 대한내과학회잡지, 16:251, 1973.
- 8) 鄭鏞浩, 金鴻榮, 金東洙, 劉邦鉉: Sheehan 症候群에 對한 臨床的 觀察. 대한내과학회잡지, 17:502, 1974.
- 9) 양희섭, 기준섭, 방병기, 박세근, 최영길: Sheehan 증후군에서의 Bromsulphalein 대사. 대한내과학회잡지, 13:619, 1970.
- 10) 방병기, 이광현, 양희섭, 기준섭, 최영길, 민병석: Sheehan's 증후군과 저 나트륨혈증 및 ADH 와의 관계. 대한내과학회잡지, 13:625, 1970.
- 11) Imura, T.: 대한내과학회 춘계학술대회 특강. 1976. 5.
- 12) 大韓核醫學會 學術部: 韓國에서의 放射性 沃素 (^{131}I)의 甲狀腺 攝取率 檢査의 標準化에 關한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 5:73, 1971.
- 13) 具寅書, 高昌舜, 李文鎬: 甲狀腺機能亢進症의 臨床的 診斷에 關한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 7:15, 1973.
- 14) 李鉉雨, 高昌舜, 李文鎬: 各種甲狀腺疾患에서의 血中 T_3 放射免疫測定의 診斷的 意義. 大韓核醫學會雜誌, 9:31, 1975.
- 15) 崔成在, 金紀元, 李重根, 高昌舜, 李文鎬: 各種甲狀腺疾患에서의 TRH 刺戟試驗에 關한 研究(抄錄) 大韓核醫學會雜誌, 9:77, 1975.
- 16) Daughaday, W.H.: *The adenohypophysis, in Textbook of Endocrinology. 5th ed. ed. Williams. R.H. p. 56 Saunders, 1974.*
- 17) Sheehan, H.L. and Stanfield, J.P.: *The pathogenesis of postpartum necrosis of the anterior lobe of the pituitary gland. Acta Endocr. 37:479. 1961.*
- 18) Daniel, P.M. and Prichard, M.M.L.: *Studies of the hypothalamus and the pituitary gland, with special reference to the effects of transection of the pituitary stalk. Acta Endocr. Suppl. 201. 1975.*
- 19) Mallory, T.B., Sullivan, E.R., Burnett, C.H., Simeone, F.A. Shapiro, S.L. and D. Beecham, H.K.: *General pathology of traumatic shock. Surgery, 27:629, 1950.*
- 20) Williams, W.J.: *Production of plasma coagulation factors. in "Hematology", eds Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, E. and Rundles, R.W. p. 1072: McGraw-Hill, 1972.*
- 21) Gold, E.M., and Librach, S.: *Sheehan's syndrome following proved and treated afibrinogenemia. A case report. Amer. J. Obst. Gynec. 74:190, 1957.*
- 22) McKay, D.G., Merrill, S., Weiner, A., Hertig, A.T. and Reid, D.E.: *The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral cortical necrosis and other acute fatal complication of pregnancy and its possible relationship to the generalized Schwartzman phenomenon. Amer. J. Obst. Gynec. 99:507, 1953.*
- 23) Rapaport, S.I.: *Defibrination syndromes. in "Hematology" (eds) Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, E. and Rundles, R.W. p. 1243.*

McGraw Hill. 1972.

- 24) Sheehan, H.L.: *Postpartum necrosis of anterior pituitary*. *J. Path. Bact.* 45:189, 1937.
- 25) Snyder, P.J., Jacobs, L.S., Rabello, M.M., Sterling, F.H., Shore, R.N., Utiger, R.D. and Daughaday, W.H.: *Diagnostic value of thyrotrophin releasing hormone in pituitary and hypothalamic diseases. Assessment of thyrotrophin and prolactin secretion in 100 patients*. *Ann. Intern. Med.* 81:751, 1974.
- 26) Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C.: *Plasma thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders*. *J. Clin. Endocr. Metab.* 37:595, 1973.
- 27) Fleischer, N., Lorente, M., Kirkland, J., Kirkland, R., Clayton, G., and Calderon, M: *Synthetic thyrotrophin releasing factor as a test of pituitary thyrotrophin reserve*. *J. clin. Endocr. Metab.* 34:617, 1972.
- 28) Singer, P.A., Mestman, J.H., Manning, P.R., and Nicoloff, J.T.: *Hypothalamic hypothyroidism secondary to sheehan's syndrome*. *West. J. Med.* 120:416, 1974. Cited from *Except. Med. Endocr. (Abst)* 30:624, 1975.
- 29) Gaul, C., Kastin, A.J., Schally, A.V.: *Clinical experiences with hypothalamic hormones. Thyrotrophin releasing hormone (TRH)* *Rec. Prog. Horm. Res.* 28:173, 1972.
-