

고프로락틴혈증의 진단과 치료

김미란

아주대학교 의과대학 산부인과학교실

Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia

Miran Kim

Department of Obstetrics & Gynecology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Hyperprolactinemia is a common cause of reproductive problems encountered clinical practice. It is more frequent in women, but also seen in men and even in adolescence and childhood. A variety of pathophysiological conditions can lead to hyperprolactinemia such as pregnancy, drug effects, hypothyroidism and polycystic ovary syndrome. Prolactin is mainly a lactogenic hormone but has other actions. Most cases present with amenorrhea and infertility and are managed by gynecologists. Medical therapy with dopamine agonist is the treatment of choice for both micro- and macroadenomas. Tumor shrinkage and restoration of gonadal function are achieved in the majority of cases with dopamine agonists. However, multidisciplinary involvement may be required in some cases. A trial of withdrawal of medical therapy may be considered in many patients with close follow-up. Evidence relating to etiology, clinical features, pathogenesis and management has been discussed.

Key Words: Hyperprolactinemia, Diagnosis, Treatment

고프로락틴혈증(hyperprolactinemia)은 뇌하수체 기능에 영향을 주는 가장 흔한 호르몬 이상으로 이차성 무월경의 가장 흔한 원인이며 불임증과도 연관이 있다. 이 질환은 생애 주기와 성별에 따라 나타나는 증상과 발병 분포가 다를 수 있다. 혈중 프로락틴은 대부분 뇌하수체에서 분비되며 생리적 변화, 스트레스, 임신, 수유 등에 의하여 분비가 증가될 수 있다. 또한, 항정신약물 등과 같은 약제 복용에 의하여도 고프로락틴혈증이 나타날 수 있다. 고프로락틴혈증을 일으키는 약물들이나 생리적 조건들이 항상 치치가 필요하지는 않다. 그러나 고프로락틴혈증은 사춘기 지연, 일차성 무월경, 골다공증 등을 일으킬 수 있고, 다낭성난소증후군, 신부전, 간경변 등의 질환을 가진 환자에서 고프로락틴혈증이 동반될 수 있다. 고프로락틴혈증이 더러

도 무증상인 경우도 있으며 프로락틴종의 경우 흑효과(Hook effect)에 의해 위음성이 나오기도 하여 진단이 늦어지거나 어려울 수 있다. 본 고에서는 고프로락틴혈증의 다양한 발생 원인, 발병기전, 진단 및 치료에 대하여 현재까지 발표된 여러 문헌을 고찰, 정리하여 임상진료에 도움이 되고자 한다.

병태생리

프로락틴은 여러 형태의 분자로 구성되어 있다. 단합체(monomeric, 'little', 23 kDa), 2합체(dimeric, 'big', 50 kDa), 면역 글로불린 G와 프로락틴 복합체(150 kDa) 등이 알려져 있다.¹ 대부분의 건강한 사람은 단합체 프로락틴의 형태로 존재하나 거대프로락

Received: August 15, 2012 **Revised:** September 7, 2012 **Accepted:** September 10, 2012

Corresponding Author: Miran Kim, Department of Obstetrics and Gynecology, 164, World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-380, Korea
Tel: +82-31-219-5300, Fax: +82-31-219-5245, E-mail: kmr5300@ajou.ac.kr

틴(macroprolactin)을 포함한 2합체 이상 크기의 프로락틴을 가지고 있는 사람도 있다. 면역글로블린 G 복합체(IgG complexes) 형태로 되어 있는 거대프로락틴은 프로락틴 자가항체의 생체활성이 없거나 감소되어 있다. 그러므로 거대프로락틴혈증(macroprolactinemias)은 병리생리학적 적절성을 가지고 있지 않다.² 특별한 증상 없이 프로락틴 농도가 중등도로 올라가 있는 환자는 macroprolactin을 측정해야 한다.³ 매우 높은 농도의 프로락틴 농도는 면역분석(immunoassay)의 자가항체를 포화시켜서 가음성 또는 낮은 수치의 검사결과가 나올 수 있다.

프로락틴 혈장 농도는 정상 월경 주기에는 5~27 ng/ml이다. 프로락틴의 분비 양상은 박동성을 보이는데 난포기 후기에는 90분 간격으로 하루에 1,314회, 황체기 후기에는 9회의 박동빈도를 갖는다. 그리고 아침 중간에 최저 농도를 보이는 하루변이(dilurnal variation)가 있으며, 농도는 수면시작 1시간에 증가하여 아침 5시에서 7시 사이에 최고 농도가 된다. 프로락틴의 박동 진폭은 난포기와 황체기 초기에서 후기로 갈수록 증가한다. 프로락틴 농도를 증가시킬 수 있는 다른 원인으로는 음식 섭취, 이전에 정맥 천자, 유방 자극이 있다. 검체의 채취는 식사 후 1시간 정도의 오전이나 오후에 하며, 분비의 변이성과 방사면역 측정 고유의 한계 때문에 농도가 증가된 경우에는 재 검사하여야 한다. 프로락틴과 갑상샘자극호르몬 농도는 불임여성에서 기본적으로 검사하며 프로락틴 농도는 무월경, 젖분비과다(galactorrhea), 젖분비과다를 동반한 무월경, 무월경을 동반한 다모증, 무배란출혈과 사춘기 지연에서 검사해야 한다. 프로락틴 농도가 20~200 ng/ml인 경우는 어느 원인에서나 관찰되지만 200 ng/ml 이상인 경우는 대부분 뇌하수체 샘종의 존재를 의미하며, 일반적으로 프로락틴 농도와 프로락틴샘종의 크기는 비교적 상관 관계를 가진다.

프로락틴은 뇌하수체 프로락틴분비세포(lactotroph)에 의해 생성되고 분비되는데, 시상하부 도파민이 간문맥 시스템을 거쳐 D2 수용체에 영향을 주어 조절된다.⁴ 프로락틴은 주로 뇌하수체 전엽에서 분비되며 도파민의 억제 작용에 의해 조절된다. 또한 스트레스, 육체적 노력, 저혈당, 수유, 수면, 갑상선자극호르몬방출호르몬(thyrotropin releasing hormone),

Table 1. Causes of hyproprolactinemia

Physiological	Pregnancy Lactation Breast stimulation Stress Sexual intercourse Exercise
Pathological	Functioning pituitary tumors; prolactinomas Non-functioning pituitary tumors/pituitary stalk disconnection
Pharmacological (see Table 2)	
Others	Primary hypothyroidism Chronic renal failure Severe hepatic insufficiency PCOS Chest wall lesions (trauma, surgery, herpes zoster)

세로토닌, 베타-엔돌핀, 에스트로겐, 옥시토신, 티록신(T4), 프로스타글란딘 등에 의하여 분비가 촉진된다.

원 인

고프로락틴혈증의 원인은 매우 다양하다(Table 1).⁵ 뇌하수체샘종(pituitary adenoma) 중에는 프로락틴을 분비하는 뇌하수체종양이 가장 흔하다. 프로락틴샘종(prolactinoma)은 가장 흔한 신경내분비종양으로 뇌하수체 종양의 약 40%를 차지하며, 프로락틴을 분비하는 종양으로 대부분 양성이다. 종양크기가 10 mm 미만인 것을 미세샘종이라 하며 10 mm 이상인 것을 거대샘종이라 한다. 프로락틴종의 유병률은 100만 분에 100명이며, 최근 자료에 의하면 뇌하수체 종양의 발병률은 이전에 발표된 바보다 높다. 프로락틴종의 빈도는 나이와 성별에 따라 다르게 나타나는데, 대부분 20~50대의 여성에서 많이 관찰된다. 여성 대 남성의 비율은 첫 50년간은 여성이 남성보다 10배 많이 발생하며 그 이후는 비슷해진다.^{6,7} 소아는 프로락틴종의 발생은 드물지만 신경증상을 동반한 거대샘종이 많기에 공격적이다.⁸

거대프로락틴혈증은 증상이 없고 생식샘과 생식기능이 정상이면서 프로락틴 농도가 증가한 경우에 의심할 수 있으며 치료는 하지 않는다. 모든 고프로락틴혈증에 있어서 프로락틴 수치를 증가시킬 수 있

Table 2. List of drugs known to cause hyperprolactinemia

Antipsychotics	Phenothiazines, haloperidol Risperidone (atypical agent)
Andidepressants	Tricyclic and tetracyclic agents Monoamine oxidase inhibitors Selective serotonin re-uptake inhibitors
Anti-emetics	Metoclopramide, domperidone
Antihypertensive	Methyldopa, verapamil
Opiates	Morphine, methadone
Others	Estrogens, cocaine, cimetidine

는 약물을 복용하고 있는지 확인해야 한다(Table 2).

갑상샘저하증은 갑상샘자극호르몬이 증가하여 프로락틴 분비를 자극하고, 프로락틴의 배설을 감소시킴으로써 고프로락틴혈증이 발생하며 갑상샘호르몬의 사용으로 치료할 수 있다. 고프로락틴혈증의 약 30%에서 다낭성낭종증후군이 동반된다. 이러한 현상은 장기간 에스트로겐 농도가 증가하여 프로락틴 분비 세포를 자극하여 프로락틴 농도가 증가하기 때문이다. 간경화증, 신장부전, 신장암과 폐암, 난소기형종과 자궁근종에서도 프로락틴이 증가할 수 있다.

진단(Diagnosis)

프로락틴 농도를 높일 수 있는 생리적 원인이나 약제를 먹고 있는지 먼저 확인한다. 약제유발성 고프로락틴혈증이 의심되는 경우에는 3일간 중단하거나 대체 약물사용 후에 혈청 프로락틴 농도를 재측정하는 것을 추천한다. 가장 많이 고프로락틴혈증을 유발하는 것은 약물은 신경이완제 또는 항정신병약이다. 작용기전은 해당 약제의 도파민에 대한 길항작용이다.⁹ 혈중 프로락틴의 정상 수치는 남성보다 여성에서 낮으며 일반적으로 25 $\mu\text{g/L}$ 이하이다. 그러나 대부분 실험실의 정상 범위가 다르기 때문에 폐경전 여성에서 35 $\mu\text{g/L}$ (700 mU/L) 이하까지는 정상으로 본다.¹⁰ 프로락틴의 자가 항체가 존재하거나 프로락틴 농도가 너무 높아서 증상 자체가 안 나타나는 경우 고프로락틴혈증을 진단하는데 어려움이 있다. 정확한 진단은 프로락틴 크로마토그래피(prolactin chromatography), 프로에틸렌 글리콜(polyethy-

lene glycol), 젤여과법(gel filtration), 면역침강(immunoprecipitation) 방법으로 거대프로락틴의 분포를 평가할 수 있다. 최근 연구들은 거대프로락틴을 기본적으로 검사하는 것이 고프로락틴혈증이 의심될 때 불필요한 검사를 하지 않을 수 있기에 비용 대비 경제적이라고 하였다.¹¹

고용량 후효과(high dose hook effect)는 프로락틴 과다분비와 관련된 증상은 심한데 실험실 검사상 프로락틴 수치가 경하게 증가하거나 정상으로 나타나는 경우이다. 거대샘종이 의심되면서 후효과를 감별하기 위해서 연속적으로 희석해서 프로락틴 농도를 재측정해야 한다.^{9,12,13}

뇌하수체 기능 검사는 미세샘종 환자에서 항상 필요하지는 않다. 그러나 거대샘종 환자에서는 약 45%에서 뇌하수체 기능 결함이 있을 수 있고 안장위 종양 확장이나 신경교차를 누르는 경우 응급치료가 필요할 수 있으므로 거대샘종의 모든 환자에서 시야 검사를 시행하도록 한다. 고프로락틴혈증을 유발할 수 있는 뇌하수체와 시상하부의 종양이나 다른 병변들을 배제하기 위하여 영상검사를 시행한다. 갈도리늄(gadolinium)으로 조영한 자기공명영상이 전산화 단층 촬영보다 선호된다. 자기공명영상은 가장 정밀한 영상을 제공한다. 정도의 프로락틴 농도 증가도 미세샘종, 거대샘종 비젯영상체포뇌하수체종양과 다른 중추신경계이상들과 관련이 있을 수 있으므로 뇌하수체 영상 검사를 고려해야 한다. 임신을 원하는 환자에서 자기공명영상은 다른 가능한 안장과 안장위(suprasella) 종양들을 발견할 뿐만 아니라 뇌하수체 미세샘종과 거대샘종을 감별하는데 필요하다. 전산화 단층 촬영은 작은 부위나 주위 조직과 동일한 밀도를 보이는 큰 부위를 발견하는 정확도가 감소하며 누적 방사선량은 백내장을 유발할 수 있다. 미세샘종과 거대샘종 환자에서 프로락틴 농도는 대개 100 ng/ml보다 낮으므로 안장의 조사영역 축소 촬영(cone-down view)에서 작은 미세샘종과 다른 안장위종양들을 발견하지 못할 수 있다. 약물이나 생리적 원인에 의한 고프로락틴혈증이 분명한 환자에서 영상 검사는 대부분 필요하지 않다. 프로락틴 농도의 증가는 종양 크기와 비례하지만 농도의 감소는 종양 크기 변화 없이도 발생할 수 있으며, 추적 검사

Table 3. Age dependent clinical characteristics of hyperprolactinemia and prolactinomas

Prepubertal	Reproductive	Postreproductive
Delayed puberty	Oligo/amenorrhea	Reduced bone mass
Amenorrhea	Chronic anovulation	Neurological symptoms
Growth delay	Infertility	Macroprolactinemia
microprolactinemia	Galactorrhea	
	Acne, hirsutism	
	Microprolactinemia	

중에 프로락틴 농도가 유의하게 증가하거나 중추신 경계 증상이 있다면 반복적 영상 검사가 필요하다.

임상 소견

원인과 상관 없이 프로락틴과다분비는 성선기능 저하, 불임, 젖과다분비 또는 무월경 증상을 보일 수 있다.^{14,15} 가장 흔한 증상은 무월경, 월경장애, 성욕 감소와 젖과다분비이다. 지속적인 프로락틴 분비는 박동성 생식샘자극호르몬방출호르몬 분비를 방해하여 난포자극호르몬(FSH)과 황체형성호르몬(LH) 분비를 억제한다. 프로락틴과다의 임상소견은 Table 3 와 같다.¹⁶ 성별과 나이에 따라 증상이 다르게 나타날 수 있는데, 소아에서는 원발성성선기능저하증, 사춘기 지연이 생길 수 있다. 폐경기 이전 여성에서는 이차성희발월경 또는 무월경이 생길 수 있으며, 이차성무월경의 원인 중 고프로락틴혈증이 20~30%를 차지한다. 고프로락틴혈증의 75%에서는 무월경과 젖분비과다를 같이 보일 수 있다.¹⁷ 현저한 고프로락틴혈증(>100 ng/ml)은 일반적으로 생식샘저하증, 유즙분비와 무월경과 관련된다. 중등도의 고프로락틴혈증(51~100 ng/ml)은 희발월경과 관련된다. 경도의 고프로락틴혈증(31~51 ng/ml)은 황체기단축, 성욕감소와 불임증과 관련된다.

체중 증가는 프로락틴분비뇌하수체종양과 관련될 수 있다. 골감소증은 주로 생식샘저하증에서 나타나는데 골감소의 정도는 생식샘저하증의 기간 정도와 관련된다.

치 료

고프로락틴혈증의 치료는 기대요법, 약물요법, 수

술요법과 방사선요법이 있으며 치료 목적은 호르몬 과다로 인한 증상들을 교정하고 종양이 있다면 크기를 줄이고 생식샘의 기능을 보충하며 지속적인 에스트로겐 감소로 인한 골감소를 예방하는 것이다.

1. 기대요법

샘종이 없는 고프로락틴혈증과 미세샘종에서 월경이 정상인 경우 정기적 추적관찰과 기대요법을 시행할 수 있다. 장기적 고프로락틴혈증에 의한 성선기능저하증일 경우 에스트로겐 결핍으로 골감소증이 발생할 수 있으므로 골다공증의 위험을 검사하여 기대요법을 시행할 수 있다. 고프로락틴혈증이 있더라도 월경이 규칙적이면 골다공증 위험상태가 아니므로 주기적 관찰만으로도 충분하다.¹⁰ 증상이 없는 미세샘종의 성장을 평가하기 위하여 12개월마다 영상 검사를 추천한다.

2. 약물요법

증상이 있는 프로락틴분비미세샘종 또는 거대샘종의 전통적인 약물요법은 도파민 작용제(dopamine agonist)이다. 도파민 작용제는 브로모크립틴(bromocriptine), 퍼골리드(pergolide), 카베르골린(cabergoline) 등과 같은 에르고트 유도체(ergot derivatives)와 나폴라이드(quinagolide) 같은 비에르고트 유도체(non-ergot derivatives) 두 종류가 있다.¹⁸ 브로모크립틴과 카베르골린이 현재 많이 사용되고 있으며, 퀴나폴라이드는 영국에서만 사용되고 있다.¹⁶ 세 가지 모두 구강으로 복용시 혈청 유즙호르몬 농도를 줄이고, 종양 크기를 줄이지만 D2 수용체에 대한 친화성이 다르고 혈중 반감기가 다르다. 카베르골린이 D2 수용체에 대한 친화력과 선택성이 가장 높다. 현재 사용되고 있는 도파민 작용제를 정리하였다

Table 4. Characteristics of the most commonly used dopamine agonists

Medication	Dose	Specific aspects	Side effects
Bromocriptine	10 (max, 30) mg 2~3 times day	More side effects Lower efficiency Available data for children and pregnancy	Common; nausea, headache, hypotension, constipation, nasal congestion
Cabergoline (Dostinex [®])	0.25~3.5 mg 1 week	High efficiency Available data for children and pregnancy Cardiac safety	Infrequent; fatigue, anxiety, depression Rare; vasospasms, psychosis
Quinagolide (Norprolac [®])	75~150 (max 600) μ g 1 day	High efficiency Limited data for children and pregnancy Limited data for duration for therapy	Under discussion; cardiac-valve abnormalities

Table 5. Criteria for withdrawal of dopamine agonist treatment

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Duration of therapy >2 years	Duration of therapy < 2 years
Normalized prolactin	Persisting elevation of prolactin
Significant decrease in tumor size: Disappearance of tumor or >50% reduction or Decrease in macroadenoma to <10 mm	Increase in tumor size Increase in tumor size
Follow up-warranted	Follow-up not warranted
Pregnancy	
Postmenopause	

(Table 4).¹⁶

1971년에 처음 소개된 브로모크립틴의 안정성과 효과는 여러 논문에서 입증되었다. 브로모크립틴은 미세샘종의 80~90% 거대샘종의 70%에서 프로락틴 농도를 정상화하고 성선기능을 회복시키며 종양 크기를 감소시킨다. 또한 대부분의 환자에서 종양으로 인한 두통이나 시야결손이 브로모크립틴 사용 후 수 일 내에 회복된다. 치료 용량은 일반적으로 하루에 2.5 mg부터 15.0 mg까지 가능하며 대부분의 환자들이 7.5 mg 이하의 용량을 처방 받는다. 브로모크립틴에 저항성을 보인다면 치료용량을 하루에 20~30 mg씩 증량해 볼 수 있다. 복용법은 일주간 1/2정 (1.25 mg)을 매일 저녁에 복용하고 다음 일주간은 아침과 저녁으로 1/2정을 각각 복용하며 삼 주째는 아침에 1/2정, 저녁에 1정을 복용, 사주째는 아침과 저녁으로 1정씩 복용하고 그 후에는 1정씩 아침과 저녁으로 복용한다. 브로모크립틴은 약리학적으로 반감기가 8~12시간으로 짧으므로 하루 두 번 복용하며, 프로락틴 농도는 마지막 복용 후 6~24시간째에 검사한다. 브로모크립틴 복용 환자의 60%에서 부작용

을 경험한다. 부작용은 약제의 빠른 장 흡수에 의하여 오심, 구토, 두통, 기립성저혈압, 어지럼증, 피로, 졸음, 비강출혈과 변비가 있으며 드물게 환청, 망상, 기분 변화가 있으나 약물의 중단으로 없어진다. 경구 투여 외에 질정의 사용도 가능하다.

카베르골린은 다른 도파민 작용제에 비하여 뇌하수체의 도파민 D2 수용체에 특이적으로 장시간 작용하므로 일주일에 한번 또는 두 번 경구 투여한다. 카베르골린은 프로락틴 농도를 낮추며 종양 크기를 감소시키는데 브로모크립틴보다 효과적이며 실질적으로 부작용이 적다. 1 mg의 카베르골린을 1주에 2번 사용하였을 때 고프로락틴혈증의 95%에서 유의하게 프로락틴 수치가 감소하였다.¹⁹ 카베르골린과 브로모크립틴에 비교연구를 하여 카베르골린이 브로모크립틴보다 우수함을 입증하였다.²⁰ 최근 카베르골린으로 치료 받은 100명의 산모와 대조군 163명 산모를 대상으로 유산율과 태아 기형률이 일반인구와 비슷함을 보여주었다.²¹ 그러나 브로모크립틴에 비하여 카베르골린에 관하여 현재 발표된 임상 결과가 적으며 브로모크립틴이 비용-효과적인 면에서 우

수하므로 임신 중에는 브로모크립틴 사용을 권하고, 브로모크립틴에 저항성을 보인 경우 카베르골린으로 바꾸는 것을 권장한다.⁹ 고프로락틴혈증으로 도파민 작용제를 2년 이상 사용한 환자 중 혈중 프로락틴 수치가 정상화 된 후 다시 상승되지 않고 자기 공명영상에서 보이는 종양이 없다면 용량을 줄여보고 약물 중단을 고려해 볼 수 있다(Table 5).^{9,16}

도파민 작용제의 저항성이란 최대한 용량의 도파민 작용제를 사용하여도 정상 프로락틴 농도에 이르는 것을 실패하였거나 종양의 크기 감소가 50% 미만인 경우이다.¹⁴ 도파민 작용제에 대한 저항성은 약 5~18% 정도이며 수용체 결합과 환자의 순응도 불량이 흔한 원인이다.^{22,23} 도파민저항성프로락틴종(DRAP, dopamine agonist resistance in prolactinomas)에 대한 정확한 정의는 없지만, 브로모크립틴 저항성은 1.5 mg의 브로모크립틴을 3개월 이상 매일 사용하여도, 카베르골린에 저항성은 1.5~2.0 mg을 한 주 간격으로 사용하여도 프로락틴 농도가 정상화되지 않을 경우이다. 미세샘종은 거대샘종보다, 남성이 여성보다 도파민 작용제에 덜 저항적이다. 도파민 작용제에 대한 반응은 다양하고 모든 환자가 도파민 작용제에 만족할만한 결과를 보여주지는 않는다. 도파민 작용제 치료에도 불구하고 미세샘종의 약 10%, 거대샘종의 약 20%에서 프로락틴 농도가 감소하지 않으며, 2~5년 동안 치료한 후 비종양성 고프로락틴혈증의 24%, 미세샘종의 31%, 거대샘종의 36%가 재발한다.

3. 수술요법

프로락틴 과다분비 종양의 수술은 신중하여야 하며 약제에 불내성 혹은 저항을 가지는 경우나 최고 용량의 도파민 작용제에도 불구하고 지속적으로 종양이 있는 경우에 시행한다. 항정신성약에 의존해야 하는 사람의 경우에도 고려해볼 수 있다. 나비굴경유 접근법(transsphenoidal approach)으로 수술을 하며 장기간 추적검사와 평가를 하여야 한다. 샘종의 크기와 의사의 기술에 따라 다르지만 수술 성공률은 미세샘종은 75% 거대샘종은 26%이다. 수술 후 고프로락틴혈증의 재발은 미세샘종은 17~50%, 거대샘종은 20~80%이며 첫 일 년 이내에 발생한다. 재발의 원인은 불완전한 종양 제거이므로 제한된 경우에 수술을

하여야 한다. 재발환자의 약 40%는 정상적인 월경을 하며 10~20년간 추적 검사에서 종양이 발견되지 않기도 하며 종양의 재성장은 드물다. 수술 후 합병증은 요붕증, 뇌척수액노출, 뇌막염, 뇌하수체 기능부족 등이 있다. 반면, 프로락틴 농도의 정상화나 종양크기의 감소효과는 약물치료와 수술치료가 별다른 차이가 없고 때로는 약물 치료의 결과가 더욱 좋아 1980년대 이후로 약물치료가 우선적 치료로 되어왔다.²⁴ 프로락틴종은 대개 양성이다. 따라서 수술이 프로락틴종양의 우선적 치료가 되어서는 안 된다.^{25,26}

4. 임신과 뇌하수체샘종

무배란을 동반한 고프로락틴혈증 여성에서 도파민 작용제를 사용하면 90%에서 배란이 회복된다.⁵ 프로락틴종양을 가진 여성이 임신을 하게 되면 도파민 작용제를 중단할 것을 권장한다. 그러나 예외적으로 거대샘종 환자, 이전에 수술 또는 방사선 치료에 저항을 보인 경우, 특히 종양이 침습적이거나 시각교차를 압박할 위험이 있는 경우는 도파민 작용제 치료를 유지해야 한다.⁹ 프로락틴종 환자가 임신을 하면 혈청 프로락틴 수치 측정을 권장하지 않는다. 임신을 하면 정상적으로 혈청 프로락틴 수치는 기저치의 10배가 되기 때문이다. 또한 에스트로겐에 의한 프로락틴 분비 세포의 수가 증가하여 뇌하수체의 부피가 2배 이상이 된다.²⁷ 임신 확인이 되었을 때 도파민 작용제를 중단하게 되면 프로락틴 수치는 증가하나 종양의 성장이나 활동에 영향을 주지는 않는다. 어떤 경우엔 고프로락틴혈증이 임신 후에 완쾌되는 경우도 있다.^{28,29} 고프로락틴혈증 환자가 임신을 하면 프로락틴 농도가 정상화 될 확률이 35%인 반면, 임신하지 않은 사람이 프로락틴 농도가 정상화 될 확률은 14% 정도이므로 임신이 뇌하수체를 정상화하는 계기가 될 것으로 여겨진다.²⁹ 그러므로 분만 후 어느 약이든 다시 시작하기 전 몇 달 동안 프로락틴 상태를 추적 관찰하는 것이 중요하다.⁵

5. 폐경

고프로락틴혈증을 가지고 있는 여성이 폐경이 되면 프로락틴 농도가 정상이 된다.³⁰ 그러므로 폐경 후에 도파민 작용제가 더 필요한 상황인지 재평가

할 필요가 있다. 다만 골 보호가 필요한 상황이면 호르몬 보충을 하며 프로락틴 농도와 뇌하수체에 대한 추적 관찰이 필요하다.

결 론

고프로락틴혈증과 프로락틴종양은 임상적으로 가장 흔하게 경험하는 신경내분비 질환이다. 질환에 의한 임상증상과 결과가 나이별로 다르므로 각각의 증상을 숙지하여 진단할 수 있어야 한다. 모든 고프로락틴혈증의 첫 번째 치료는 약물요법이다. 최근 많이 사용되고 있는 새로운 도파민 작용제는 효과와 복용방법 및 부작용에 있어 기존의 약물보다 많은 장점이 있으나, 심장판막질환이나 신경학적 질환에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 충분한 치료가 이루어진 후 상황에 따라 약물요법을 중단해 볼 수 있다. 임신 중에는 호르몬 분비의 특이성을 이해하여 치료적 접근을 하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Saranac L, Zivanovic S, Radovanovic Z, Kostic G, Markovic I, Miljkovic P. Hyperprolactinemia: different clinical expression in childhood. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 187-92.
2. Cavaco B, Leite V, Santos MA, Arranhado E, Sobrinho LG. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2342-6.
3. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Jr., Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 327-31.
4. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603-18.
5. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 341-53.
6. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981; 304: 156-8.
7. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 359-64.
8. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suarez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 261-7.
9. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-88.
10. Davis JR. Prolactin and reproductive medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 331-7.
11. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3927-32.
12. Petakov MS, Damjanovic SS, Nikolic-Durovic MM, Dragojlovic ZL, Obradovic S, Gligorovic MS, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 184-8.
13. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 305-9.
14. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
15. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1219-26.
16. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 334-42.
17. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, VanGilder J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive

- study. *Endocr Rev* 1980; 1: 295-308.
18. lao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 267-78.
 19. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 904-9.
 20. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Di Somma C, Pivonello R, Cerbone G, et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 53-60.
 21. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 236-42.
 22. Kukstas LA, Domec C, Bascles L, Bonnet J, Verrier D, Israel JM, et al. Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2415 and D2444, in two types of lactotroph each characterised by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids. *Endocrinology* 1991; 129: 1101-3.
 23. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynak CP, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 500-9.
 24. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265-73.
 25. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3180-6.
 26. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 1999;44:254-61; discussion 61-3.
 27. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988; 85: 217-20.
 28. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 175-80.
 29. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 299-303.
 30. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 295-300.

Peer Reviewers' Commentary

저자들은 외래에서 비교적 쉽게 보기 어려운 고프로락틴혈증과 프로락틴종양에 대한 임상적 치료 방침에 대해 정리하였으며 이는 많은 독자들로 하여금 외래 진료에 참조가 될 수 있다. 임상증상과 결과가 나이별로 다르므로 각각의 증상을 숙지하여 진단할 수 있어야 한다. 모든 고프로락틴혈증의 첫 번째 치료는 약물요법이다. 최근 많이 사용되고 있는 새로운 도파민 작용제는 효과와 복용방법 및 부작용에 있어 기존의 약물보다 많은 장점이 있으나, 심장판막질환이나 신경학적 질환에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 충분한 치료가 이루어진 후 상황에 따라 약물요법을 중단해 볼 수 있다. 임신 중에는 호르몬 분비의 특이성을 이해하여 치료적 접근을 하여야 한다.

(Summary: Editorial Committee)