

## 저용량 브로모크립틴 치료로 반복적인 정상 임신과 종양 감퇴를 보인 거대프로락틴선종 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

최혜정 · 박진용 · 최우석 · 송종규 · 김희영 · 서지아 · 김신곤 · 김난희 · 최경묵 · 백세현 · 최동섭

### Normal Repetitive Pregnancies and Tumor Regression Induced by Low-Dose Bromocriptine in a Patient with Macroprolactinoma

Hye Jung Choi, Jin Yong Park, Woo Seok Choi, Jong Gyu Song, Hee Young Kim, Ji A Seo,  
Sin Gon Kim, Nan Hee Kim, Kyung Mook Choi, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi

*Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine*

#### ABSTRACT

Prolactin-secreting adenomas are the most common pituitary tumors. Menstrual disturbances and infertility are the main complaints in women with prolactinoma. Dopaminergic agonists such as bromocriptine are well-established treatments for prolactinoma when pregnancy is desired. Pregnancy-related outcomes in macroprolactinoma are worse than those in microprolactinoma. In addition, symptomatic tumor expansion during pregnancy occurs in 30% of women with macroprolactinoma. Therefore, when women with macroprolactinoma are planning a pregnancy, serum prolactin level should be normalized and the tumor volume significantly reduced. On the other hand, a spontaneous regression of macroprolactinoma can occur after pregnancy. We report a case of macroprolactinoma showing significant tumor regression during repeated pregnancies and low dose bromocriptine treatment, with a literature review. (**J Korean Endocr Soc 24:42~46, 2009**)

**Key Words:** Bromocriptine, macroprolactinoma, pregnancy

#### 서 론

프로락틴을 분비하는 뇌하수체 종양은 전체 뇌하수체 종양의 약 50%를 차지할 정도로 발병 빈도가 높은 질환으로, 이로 인한 고프로락틴혈증은 여성 불임의 중요한 원인 중의 하나이다[1]. 이러한 프로락틴의 분비는 브로모크립틴을 경구 투여함으로써 효과적으로 억제할 수 있는데, 전체 고프로락틴혈증 환자의 약 80% 정도에서 브로모크립틴 치료로 임신이 되었다고 보고된 바 있다[2]. 그러나 종양의 직경이 1 cm 이상인 거대선종의 경우에는, 약물의 투여만으로 얻을 수 있는 임신 성공률이 미세선종에 비해서 낮은 것으로 보고되었다[2,3].

또한 특별한 치료를 받지 않은 뇌하수체 종양 환자에서 자연적으로 임신이 된 경우도 보고되고 있으나[4], 거대프로락틴선종의 경우 임신 중에 두통이나 복시, 시야 장애 등 여러 가지 신경학적 증상의 발생 위험을 고려하여 과거에는 임신 전에 수술요법에 의한 종괴의 제거를 권하기도 하였다[5]. 반면에 거대프로락틴선종을 가진 환자에서 브로모크립틴에 의해 발생한 반복적인 임신 후에 종양이 점차 감소하여 결국 공터키안으로 진행한 예가 보고되었다[6].

최근 저자들은 뇌하수체의 거대프로락틴선종을 가진 것으로 진단받은 환자에서 저용량의 브로모크립틴의 경구투여만으로 두 차례의 정상 임신 및 유지, 정상 분만에 성공하였고, 영상 검사에서 거대프로락틴선종이 현저하게 호전된 예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

접수일자: 2008년 8월 29일

통과일자: 2008년 10월 06일

책임저자: 김신곤, 고려대학교 의과대학 내과학교실

## 증 례

**환 자:** 신 ○ 순, 여자 27세

**주 소:** 임신 23주에 발생한 두통

**현병력:** 환자는 내원 3년 전 거대프로락틴선종으로 진단 받은 후 브로모크립틴 일일 1.25 mg으로 유지해오던 중 내원 1년 6개월 전 임신이 확인되어 투약을 중단하였다. 이후 임신 23주째에 자궁경관 무력증으로 유산하게 되었고, 당시 시행한 뇌하수체 자기공명영상촬영에서  $2.7 \times 2.2$  cm 크기의 뇌하수체 종양과 프로락틴의 증가(1458 ng/mL)가 확인되어 브로모크립틴 투약을 재개하였다고 한다. 두 번째 임신에 다시 성공하였고 이후 투약 중단 후 별다른 증상 없이 지내다가 임신 23주에 두통을 주소로 내원하였으며 당시 시행한 프로락틴이 897.6 ng/mL로 측정되어 내분비내과로 의뢰되었다.

**과거력:** 첫 임신 당시 유산의 원인으로 중격자궁 의심되어 내원 10개월 전 자궁중격절제술을 시행받았으며, 그 외의 특이 병력은 없었다.

**산과력:** 0-1-0-0

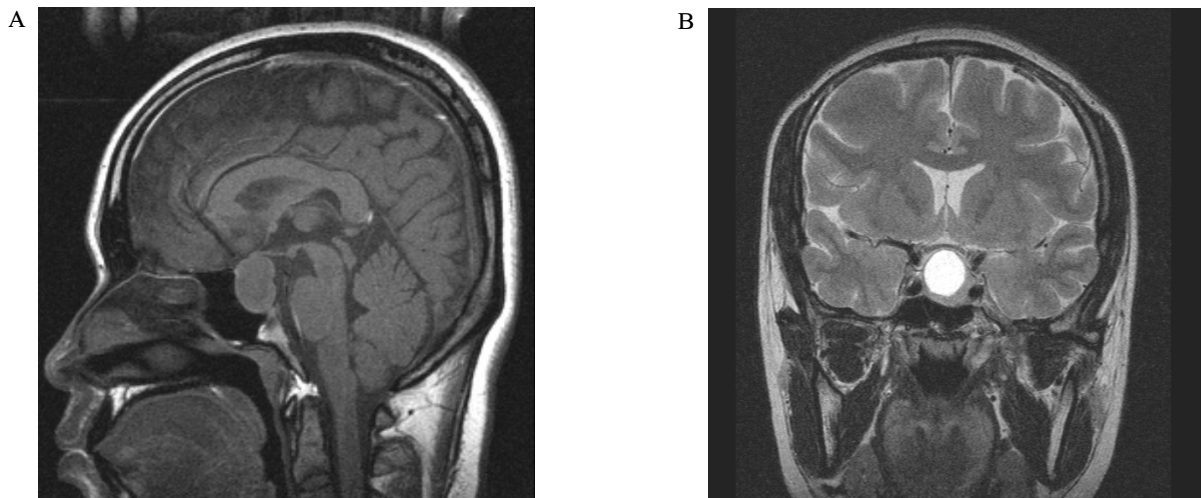
**가족력:** 특기할 만한 가족력은 없었다.

**진찰 소견:** 외래 방문 당시 신장 158 cm, 체중 58.9 kg이었고, 혈압 114/66 mmHg, 맥박 82회/min, 호흡 18회/min, 체온 36.5℃로 정상소견이었으며, 복시와 시야장애는 없었다.

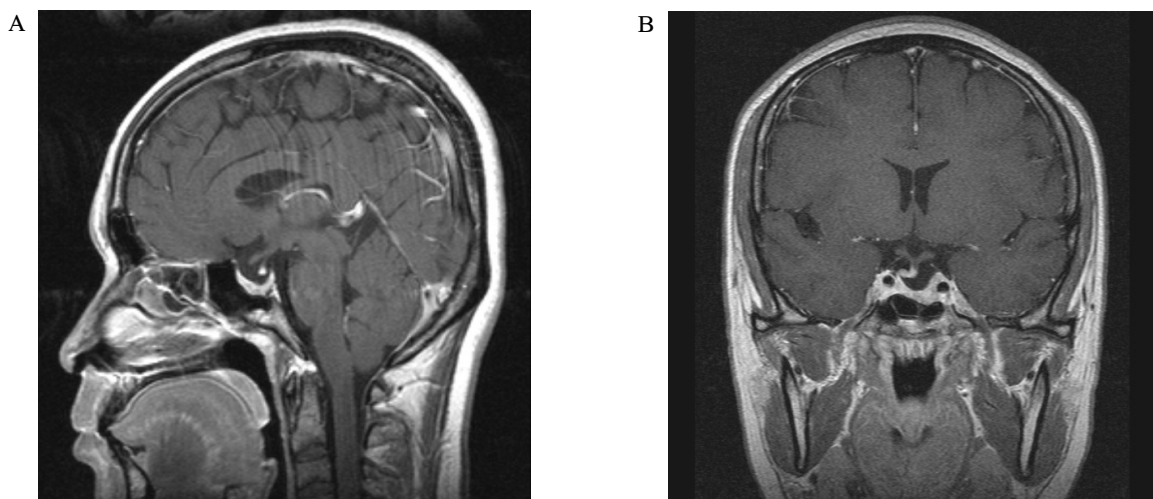
**검사 소견:** 내원 당시 일반 말초 혈액 검사에서 혈색소 14.5 g/dL, 백혈구  $5,790/\text{mm}^3$ , 혈소판  $436,000/\text{mm}^3$ , 생화학 검사에서 혈청 Na 140 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 103 mmol/L, 혈중요소질소 14.2 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 소변 검사에서 당(-), 단백(-)로 정상소견이었으며, 프로락틴 수치는 897.6 ng/mL로 증가되어 있었다. 난포자극호르몬 8.55 mIU/mL, 황체형성호르몬 5.25 mIU/mL, 코르티솔 26.9 ug/dL,

부신피질자극호르몬 20.3 pg/mL, 갑상선자극호르몬 0.84  $\mu$  IU/mL이었다.

**치료 및 경과:** 안과 협진 하에 시야 검사를 시행한 결과 정상 소견을 보였다. 임신 25주째 두통은 자연적으로 호전되었으며 프로락틴도 532 ng/mL로 감소되어 경과 관찰하기로 하였다. 임신 33주째 환자는 다시 두통을 호소하였고 측정된 프로락틴이 708 ng/mL로 증가되어 뇌하수체 자기공명영상촬영을 하였다(Fig. 1). 검사 결과 뇌하수체 선종의 크기는  $2.3 \times 1.7$  cm로 시교차 압박 소견을 보였고, 두통 역시 지속되어 브로모크립틴 2.5 mg으로 투약을 시작하여 유지하였다. 치료 시작 4주 후인 임신 37주에 두통은 호전되었으며, 프로락틴은 131 ng/mL로 감소되었고 임신 38주에 환자는 건강한 아이를 정상적으로 출산하였다. 출산 후 수유를 위해 브로모크립틴 투약을 중단했으며 당시 프로락틴은 192.5 ng/mL였고, 출산 후 11개월에 수유를 중단하면서 다시 브로모크립틴 2.5 mg으로 투약을 시작하였다. 이후에도 같은 용량으로 유지하였고, 투약 5개월 후 프로락틴은 3.8 ng/mL로 감소하였다. 투약 재개 후 6개월째(첫 아이 출산 후 1년 5개월째)에 다시 임신하여 투약을 중단하였으며, 임신 12주에 프로락틴은 484 ng/mL였다. 임신 14주에 뇌하수체 자기공명영상촬영을 시행하였는데(Fig. 2), 검사 결과 분명한 뇌하수체 종양은 관찰되지 않았고 T1영상에서 뇌하수체줄기(pituitary stalk) 끝으로 고신호 강도(hyperintense signal)를 보이는 작은 결절만 관찰되어 임신 기간 동안 투약 없이 경과 관찰하였다. 이후 임신 기간 중 두통이나 시야장애 등 특별히 호소하는 증상은 없었으며, 임신 36주에 측정된 프로락틴은 294 ng/mL였고 임신 39주에 정상 분만하였다. 출산 후 수유 중 프로락틴은 84 ng/mL, 출산 8개월에 수유 중단 후 측정된 프로락틴은 57 ng/mL로 추가적인 임신을 위해 브로모크립틴을 2.5 mg으로 다시 투약하였고, 마



**Fig. 1.** Sellar MRI. The diameter of the tumor is  $2.3 \times 1.7$  cm with suprasellar extension to compress optic chiasm. It is mainly cystic with high signal intensity on T2 weighted image (A. sagittal view. B. coronal view).



**Fig. 2.** Sellar MRI. No evidence of residual pituitary adenoma. Pituitary stalk deviated to right and a small T1 hyperintense nodule at the end of stalk which is thought to be abnormal developed neurohypophysis due to adenoma are showed (A. sagittal view. B. coronal view).

지막으로 추적한 프로락틴은 24 ng/mL였다.

## 고 찰

고프로락틴혈증은 여자에서 이차성 무월경과 불임증, 유루증과 남자에서 성기능감퇴 등을 일으키는 임상에서 드물지 않게 관찰되는 질환이다. 고프로락틴혈증을 유발하는 원인으로는 프로락틴을 분비하는 뇌하수체 선종, 시상하부 및 뇌하수체줄기병변, 원발성 갑상선기능저하증과 여러가지 약물에 의한 경우가 있고 이외에 원인이 불분명한 특발성 고프로락틴혈증이 있다. 이중 프로락틴을 분비하는 뇌하수체 선종(이하 프로락틴선종)은 고프로락틴혈증의 주된 원인이다.

프로락틴선종은 부검 결과 전체 뇌하수체 종양의 약 50%를 차지할 정도로 발병 빈도가 높다[1]. 연령분포는 2세에서 80세까지 다양하지만 20~40대 사이에 가장 높은 빈도를 보이며, 임상적으로 주로 여성에서 무월경에 의한 생식 능력의 결함으로 나타난다[7]. 이러한 무월경의 기전은 프로락틴이 시상하부에 작용하여 성선자극호르몬 유리호르몬의 분비를 억제하기 때문으로 생각되고 있다[8].

프로락틴선종의 치료는 과거 수십 년간 획기적 발전이 있었다. 1907년 Schloffer에 의해 처음 시도되었던 경접형동 뇌하수체선종절제술(transsphenoidal pituitary adenectomy)은 1960년대에 와서 안전하고 효과적인 방법으로 받아들여졌다[9]. 그러나 거대프로락틴선종인 경우 경접형동 뇌하수체선종 절제술의 완치율은 30~50% 미만으로 낮으며 성공적으로 수술을 시행한 미세프로락틴선종 환자들의 26~50%에서 고프로락틴혈증이 재발하였다[10]. 1970년대 이후로 도파민 작용물질(dopaminergic agonist)인 브로모크립틴이 개발되어 많은 환자에서 고프로락틴혈증을 조절하고 거대프로

락틴선종의 크기를 감소시킬 수 있게 되었다[11]. 보고들에 따르면 거대프로락틴선종의 80% 이상에서 수술 없이 브로모크립틴 치료만으로 혈중 프로락틴치가 정상화되며, 76%에서 종양의 크기가 감소되었다[12].

무월경과 불임이 동반된 뇌하수체 종양에 의한 고프로락틴혈증 환자에서 임신을 원할 경우 브로모크립틴 치료와 배란 유도 등의 방법만으로 정상적인 월경주기의 회복과 종양 크기의 감소에 의한 신경학적 증상의 호전, 그리고 높은 임신 성공률을 보일 수 있는데, 특히 거대프로락틴선종의 경우에도 약물 투여만으로 종양의 크기가 감소하였다[13]. 환자가 임신 전부터 브로모크립틴을 투여해 온 경우에는 임신이 되면 특별한 증상이 없는 한 일단 투여를 중단한 후 경과를 관찰하는 것이 보편적인 치료 방침이다. 그러나 임신 중 브로모크립틴 투여가 임신의 경과 및 태아의 발달과정이나 기형아 발생에 나쁜 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다. 이런 이유로 일부에서는 거대프로락틴선종이 있으나 수술이나 방사선치료를 받지 않은 환자의 경우, 임신 중 종양의 크기 증가와 이에 따른 신경 증상의 발생을 예방하기 위해 브로모크립틴 투여를 지속하자고 주장하기도 한다[14].

프로락틴선종을 가진 환자가 임신할 경우 종양의 크기 증가에 따른 여러 합병증을 주의해야 한다. 종양의 크기에 따라 증상 유발 여부가 다른데, 미세프로락틴선종에서는 임신 중에 5~10% 정도에서 종양의 크기 증가를 시사하는 신경증상을 보이나 거대프로락틴선종에서는 그 위험도가 30~40%에 달한다고 하며, 이러한 신경증상의 발생은 대부분 임신 중기 이후에 나타나는 것으로 알려져 있다[4]. 한 전향적 연구에 따르면 56명의 거대프로락틴선종을 가진 임신 여성의 36%에서 신경학적 증상을 포함한 부작용 등이 관찰되었는데[4] 두통이 9%, 두통과 시야장애가 같이 동반된 경우가

25%, 요붕증이 1% 미만이었으며, 이후 연구에서도 신경학적 증상이 13%, 시야 장애가 75%에서 나타나는 것으로 보고하였다[15]. 임신 중에 두통이나 시야장애 등의 신경학적 증상이 나타나면 과거에는 임신의 종결이나 신경외과적 수술이 주로 고려되었으나, 최근 들어 브로모크립틴 투여만으로 종양의 크기 감소와 증상 완화를 보이며 정상적으로 임신을 유지한 예들이 보고되면서 임신 중 수술에 따른 위험성을 줄일 수 있게 되었다[16]. 본 증례에서도 임신 중 두통을 호소한 후 약물 투여만으로 증상이 호전되었으며, 정상적인 임신이 유지되었다. 임신 중에 나타나는 이러한 신경학적 증상은 뇌하수체 종양의 크기 증가와 시신경 교차부위의 압박에 의한 것인데, 보통 두통이 시야 장애보다 선행되어 나타나는 경우가 많다고 한다.

일반적으로 거대프로락틴선종의 경우 치료를 위해 고용량의 브로모크립틴이 필요하다. 실제로 최근에 발표된 한 연구에서는 거대프로락틴선종의 치료를 위해 여성의 경우 매일 평균 8 mg, 남성의 경우 13 mg을 사용하였다[17]. 또한 첫 출산 후 다음 임신을 원할 경우에는 임신 전 적어도 1년 이상 브로모크립틴의 투여를 지속하는 것이 종양 크기 증가에 따른 위험성을 감소시키는데 도움이 된다고 보고되었다[18]. 이와는 달리 본 연구에서는 저용량인 2.5 mg 투여만으로도 정상적인 임신과 출산이 가능했고, 첫 아이의 수유 종료 후 단 6개월 동안의 저용량 치료 후 두 번째 임신과 정상적인 출산이 가능하였다.

한편 본 증례에서는 출산 후 다시 임신이 확인되어 시행한 뇌하수체 자기공명 영상에서 거대프로락틴선종이 현저히 호전되었다. 이 환자에서 첫 임신 중 시교차 압박을 보일 정도의 거대종양이 확인된 후 브로모크립틴의 투여 기간이 총 7개월(첫 임신 중 1개월 및 수유 후 6개월)이었고 투여용량도 저용량이었던 점에 비추어 볼 때 상당히 놀라운 결과이

다. 이와 관련하여 Anmed 등은 거대프로락틴선종을 가진 세 명의 환자에서 브로모크립틴에 의해 유발된 반복적인 임신 후에 종양이 점차 감소하여 결국 공터키안으로 진행했음을 보고하였다[6]. 이외에도 프로락틴선종을 가진 상태에서 임신한 몇몇 여성에서 특별한 치료 없이 출산 후 정상적인 월경주기가 회복된 예도 있다[19]. 따라서 본 증례에서의 종양 감퇴가 브로모크립틴 투여의 효과인지 아니면 유산을 포함하여 세 차례에 걸친 반복적인 임신과 출산에 따른 자연적인 결과인지는 분명하지 않다. 임신과 출산의 반복 이후 관찰되는 종양의 자연 감퇴와 관련하여 Bronstein 등은 임신 중 에스트로겐에 노출된 종양 내 혈관의 괴사 혹은 미세경색이 그 이유일 것으로 추정하였다[20]. 여러 차례 임신과 출산을 통해 종양 크기의 증가와 감소가 반복되고, 종양 내부에서의 괴사가 진행되면서 결국 감퇴될 수 있다는 것이다.

프로락틴선종을 가진 산모의 분만 후의 처치는 일반산모들과 크게 다르지 않다. 분만 후 모유 수유를 하는 경우에도 종양 성장에 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있어 산모가 원하는 경우 이를 허용할 수 있으며, 수유 중 브로모크립틴의 사용은 금기이다. 본 증례에서는 한 환자에게서 진단 및 임신, 수유, 치료 중, 재임신 동안 프로락틴 수치 추이를 관찰할 수 있었는데, 이는 Fig. 3에 나타내었다.

저자 등은 거대프로락틴선종을 진단받은 환자에서 짧은 기간, 저용량의 브로모크립틴 경구투여 후 반복적인 임신 및 유지, 정상 분만에 성공하였으며, 마지막 임신 확인 후 시행한 영상검사에서 거대종양이 현저하게 호전된 예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 요 약

프로락틴선종은 뇌하수체 종양 중 가장 높은 발생 빈도를

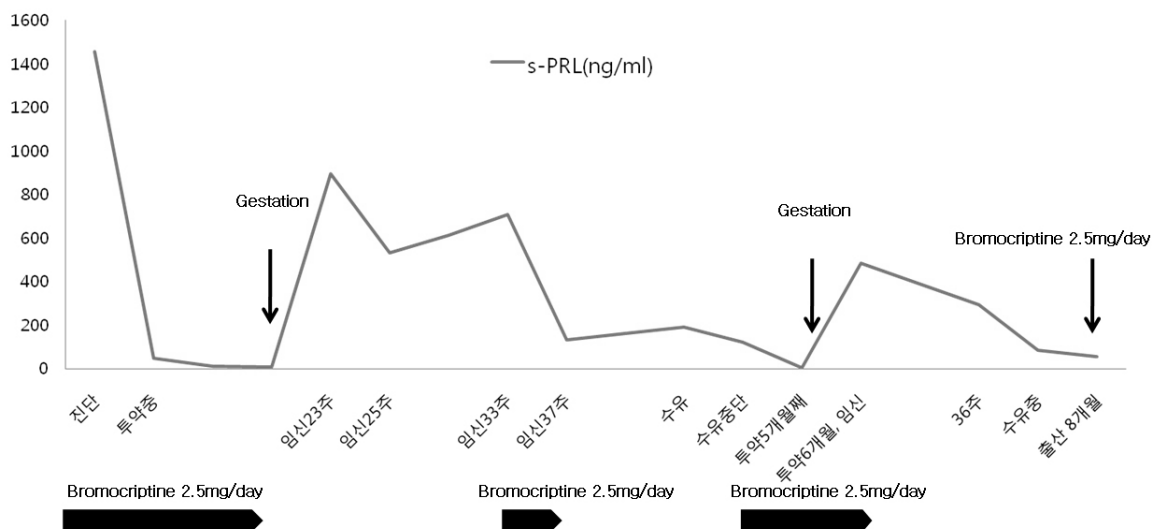


Fig. 3. Change in serum prolactin level during treatment and pregnancy.

보이며 이로 인한 고프로락틴혈증은 월경불순, 불임의 중요한 원인 중의 하나이다. 이러한 프로락틴선종에서 임신을 원할 경우 도파민 작용물질인 브로모크립틴 치료는 현재 확립된 치료이다. 거대프로락틴선종 환자의 경우 임신의 성공과 유지 등 임신과 관련된 결과는 미세프로락틴선종에 비해 상대적으로 좋지 않은 것으로 알려져 있으며, 약 30%에서 임신 중 선종의 크기 증가로 인한 증상 발현이 나타난다. 이런 이유로 거대프로락틴선종을 가진 여성이 임신을 계획할 때 프로락틴이 정상화되고 종양이 감소하였는지 여부를 확인하도록 권고하고 있다. 반면 임신 후 거대프로락틴선종의 자연적인 감퇴가 보고되기도 하였다. 저자 등은 뇌하수체의 프로락틴분비 거대선종을 진단받은 환자에서 짧은 기간, 저용량의 브로모크립틴 투여 반복적인 임신 및 유지, 정상 분만에 성공하였으며, 영상검사에서 거대프로락틴선종이 현저하게 호전된 예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 참 고 문 헌

1. Molitch ME: Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:725-740, 1997
2. Crosignani PG, Ferrar C, Scarduelli C, Picciotti MC, Caldara R, Malinverni A: Spontaneous and induced pregnancies in hyperprolactinemic women. *Obstet Gynecol* 58:708-713, 1981
3. Cuellar FG: Bromocriptine mesylate (Parlodel) in the management of amenorrhea/galactorrhea associated with hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 55:278, 1980
4. Gemzell C, Wang CF: Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 31:363, 1979
5. Hardy J, Beauregard H, Robert F: Prolactin secreting pituitary adenomas : transsphenoidal microsurgical treatment. *Progress in Prolactin Physiology and Pathology*, edited by Robyn, M Harter, Amsterdam, Elsevier-North Holland Biomedical Press 361, 1978
6. Ahmed M, al-Dossary E, Woodhouse NJ: Macroprolactinomas with suprasellar extension: effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil Steril* 58:492-497, 1992
7. Mindermann T, Wilson CB: Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:359-364, 1994
8. Monroe SE, Levine L, Chang RJ, Keye WR Jr., Yamamoto M, Jaffe RB: Prolactin secreting pituitary adenomas: V. Increased gonadotropin responsivity in hyperprolactinemic women with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 52:1171, 1981
9. Hardy J: Transsphenoidal microsurgical removal of pituitary micro-adenoma. *Prog Neurol Surg* 6:200-216, 1975
10. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M: Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 309:280-283, 1983
11. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, Joplin G, Robbins RJ, Tyson J, Thorner MO: Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 60:698-705, 1985
12. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiodini P, Luccarelli G: Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 313:656-659, 1985
13. Spark RF, Baker R, Bienfang DC, Bergland R: Bromocriptine reduces pituitary tumor size and hypersecretion. *JAMA* 247:311, 1982
14. Trukalj I, Braun P, Krupp P: Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 247:1589-1591, 1982
15. Molitch ME: Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 44:1121-1126, 1999
16. Bronstein MD: Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 8:31-38, 2005
17. Essais O, Bouguerra R, Hamzaoui J, Marrakchi Z, Hadjri S, Chamakhi S, Zidi B, Ben Slama C: Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 63:524-531, 2002
18. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, Werner S: Women with prolactinoma - effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth. *Acta Endocrinol* 111:452-458, 1986
19. Magyar DM, Marshall JR: Pituitary tumor and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 132:739, 1978
20. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR: Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 5:99-107, 2002