

고프로락틴혈증(hyperprolactinemia)의 진료지침

대한내분비학회, 대한내분비학회 신경내분비연구회

Consensus Statement: Management of Hyperprolactinemia

Korean Endocrine Society, The Neuroendocrine Study Group

프로락틴은 뇌하수체 전엽의 유즙분비세포에서 합성되는 호르몬으로 산후 수유를 위해 유선조직을 발달시키는 작용을 가지고 있다. 프로락틴이 정상 이상으로 증가하는 고프로락틴혈증은 여성에서 유루증과 이차성 무월경을 초래하고 남성에서도 성욕감퇴나 발기부전 등과 같은 성기능 장애를 일으키는 질환이다. 고프로락틴혈증을 일으키는 원인에는 프로락틴 분비선종이나 말단비대증과 같은 뇌하수체 질환에 의한 경우와 약제, 임신, 갑상선 기능저하증 및 원인불명 등의 다양한 원인에 의한 기능성 고프로락틴혈증의 두 가지로 나눌 수 있다.

고프로락틴혈증의 원인과 임상양상

프로락틴이 증가하는 원인을 크게 생리리적인 원인과 병리적인 원인으로 구분할 수 있다. 생리적으로 임신이나 수유 중에 증가할 수 있고 수면이나 운동, 정신적 혹은 육체적인 스트레스를 받아도 증가할 수 있다. 정상인의 혈청 호르몬 기저치는 20 ng/mL 이하이며 남자에서는 10 ng/mL 이하이고, 여성에서 임신 시에는 증가하지만 보통 200 ng/mL 이하로 유지하다가 분만 후에는 수개월 내에 정상으로 돌아온다. 임신을 제외한 생리적인 원인에서는 대개 50 ng/mL 을 초과하지 않는다.

병적으로 혈청 프로락틴이 증가하는 원인으로 뇌하수체 종양에 의해 호르몬 분비가 증가되는 경우, 시상하부 질환이나 약제에 의해 도파민이 감소하거나 도파민의 프로락틴 억제작용이 감소되는 경우, 에스트로겐이나 갑상선 기능저하증과 같이 도파민의 프로락틴 분비억제작용을 상쇄할 수 있을 정도의 자극이 가해지는 경우, 만성 신부전과 같이 혈중 프로락틴의 제거율이 감소되는 경우를 들 수 있다.

고프로락틴혈증의 대표적인 질환으로 뇌하수체의 프로락틴 분비선종을 들 수 있다. 프로락틴 분비선종은 뇌하수체 기능성 선종 중에 가장 흔하고 대부분 20-30대의 여성에서 호발하며 대개는 1 cm 이하의 미세선종이다. 남자와 폐경 후 여성에서 종양의 확장에 의한 두통, 시야장애가 나타날 수 있으며 유루증과 성선장애가 나타난다. 가임기 여성에서 무월경을 포함하여 월경장애가 나타나고 에스트

로겐의 감소로 인한 증상이 동반될 수 있고 남성에서는 성선기능저하증이 나타날 수 있다. 유즙분비 세포의 증식에 의한 경우는 시상하부에 있는 도파민 뉴런의 손상이나 뇌하수체경(pituitary stalk)의 손상, 도파민 차단제 등에 의해 유발될 수 있다. 이외에 도파민 수용 경로가 차단되어 발생하는 경우로 시상하부의 두개인두관종이나 전이성 암, 육아종성 질환을 들 수 있다. 뇌하수체 종양으로 인한 말단비대증이나 쿠싱병에서도 고프로락틴혈증에 의한 유루증이 발생할 수 있다. Chlorpromazine, haloperidol, domperidone, metoclopramide, sulpiride 등과 같은 도파민 수용체 길항제나 methyldopa, reserpine, verapamil과 같은 항고혈압제, 에스트로겐, opiates, 시메티딘과 같은 약제에 의해서도 발생할 수 있다. 일차성 갑상선 기능저하증 환자에서 갑상선 자극호르몬 유리호르몬의 증가와 갑상선 자극호르몬의 반응증가로 인하여 발생할 수 있다. 만성신부전의 경우 프로락틴의 대사율의 감소로 호르몬치가 증가할 수 있으며 간경변증의 경우에도 시상하부에서 프로락틴 조절의 변경으로 인하여 증가할 수 있다. 다낭성 난소증후군에서도 안드로겐의 에스트로겐으로의 전환이 증가하여 경한 고프로락틴혈증이 발생할 수 있다. 또한, 특별한 원인 없이 특발성으로 발생할 수도 있다.

고프로락틴혈증은 폐경 전 여성에서 유루증, 무월경이나 희발월경을 포함하여 불임을 유발할 수 있으며 에스트로겐 부족에 의한 성욕감퇴나 질건조증 등의 증상을 동반할 수 있으며 경우에 따라 골밀도가 감소할 수 있다. 폐경 후 여성에서는 호르몬 효과보다 뇌하수체 분비선종에 의한 두통이나 시야장애가 관찰될 수 있고 남성

에서는 성욕감퇴, 발기불능, 불임을 포함하는 성선기능저하증을 초래하며 드물게 여성형 유방이나 유루증을 일으킬 수도 있다.

고프로락틴혈증의 진단과 감별진단

무월경이나 유루증을 동반하거나 불임을 주소로 병원을 방문하는 가임기 여성이나 발기불능이나 불임을 주소로 하는 남성에서는 혈청 프로락틴을 측정하여 고프로락틴혈증 유무를 확인하고 원인을 규명하여야 한다.

우선 진단을 위해 정확한 문진과 이학적 검사를 한 후 혈중 프로락틴을 측정하거나 뇌하수체나 시상하부의 신경방사선학적 검사가 필요하고 경우에 따라 신장기능검사, 간기능검사 및 갑상선 기능검사 등이 필요할 수도 있다. 여성에서 우선 임신여부와 에스트로겐의 사용여부, 도파민 수용체 길항제의 사용여부 및 갑상선 기능저하증이나 간경변증 및 신부전의 증상에 대해 물어보고 두통이나 시야장애 유무에 대한 문진도 필요하다. 유루증의 양상을 확인하고 간경변이나 신부전의 징후에 대한 이학적 검사가 필요하고 갑상선 기능저하증에 해당되는 소견이 있는지를 검사한다. 경우에 따라 시야검사가 필요할 수 있다. 우선 혈청 프로락틴치의 측정이 필요하며 호르몬이 하루 중 주기적으로 분비되고 수면이나 운동 및 스트레스나 지방의 자극, 고단백식에 의해 분비가 자극될 수 있기 때문에 반복검사가 필요할 수 있다. 호르몬치가 200 ng/mL 이상이면 대개 뇌하수체의 프로락틴 분비 선종을 의심하나 20-200 ng/mL인 경우에는 다른 원인을 감별해야 한다. 혈청 호르몬 치는 종양의 크기에 따라 다양하며 종양의 크기가 1 cm 이하의 미세선종에서는 200 ng/mL 이하인 경우도 있다. 임신유무를 확인하기 위해 소변에서 hCG β 를 측정해 볼 수 있고 황체형성 호르몬(LH), 난포자극호르몬(FSH), 경우에 따라 갑상선 기능이나 신장 및 간기능검사 등이 필요할 수 있다. 뇌하수체 종양이 의심되면 뇌하수체 호르몬 검사를 비롯하여 혈청 코르티솔이나 인슐린량 성장인자를 측정해보고 프로락틴 분비선종에 의한 고프로락틴혈증을 진단하기 위해 TRH나 도파민 수용체 차단제를 이용한 자극시험을 시행해 볼 수는 있으나 진단을 위해 유용하지는 않다. 뇌하수체 선종이 의심되면 고해상 뇌 전산화 단층촬영이나 뇌 자기공명영상으로 뇌하수체 종양의 위치나 크기를 확인해야 한다. 뇌하수체 선종의 크기가 1 cm 이상이고 혈청 호르몬치가 200 ng/mL 이상이면 대부분 프로락틴 분비선종으로 진단할 수 있으나 확진을 위해서는 수술 후 면역세포화학 염색이 필요하다. 방사선학적인 검사에서 시상하부나 뇌하수체에 이상소견이 없고 이차적인 원인을 발견하지 못하는 경한 고프로락틴혈증이 있으면 특발성 고프로락틴혈증을 의심할 수 있다. 특발성의 경우 혈청 호르몬치가 20-100 mg/mL 정도로 프로락틴 분비 미세선종과 감별을 요한다. 시상하부의 두개인종이나 전이성 암, 육아종성 질환이 있는 경우에는 혈청 호르몬치가 20-100 ng/mL 정도로 유지되며 약

제에 의한 경우에는 대개는 호르몬치가 100 ng/mL을 초과하지 않는다.

고프로락틴혈증의 치료

치료의 목적은 고프로락틴혈증으로 인한 유루증, 월경장애, 불임 및 골소실을 예방 혹은 호전시키는 것이고 선종의 크기를 줄여 시야장애나 두통을 없애고 다른 뇌하수체 호르몬의 기능을 보존하는 것이다. 모든 프로락틴 분비 미세선종을 치료할 필요는 없다. 무월경을 주소로 하여 임신을 필요로 하는 경우나 골다공증의 위험이 있는 여성이나 심한 유루증을 가진 여성은 치료를 하여야 하며 성선 기능 저하증을 동반하는 남성도 치료의 적응증이 된다. 거대선종을 가진 환자는 종양의 압박에 의한 증상을 예방하거나 호전시킬 목적으로 치료할 수 있다. 프로락틴 분비선종의 주된 치료는 도파민 작용제의 투여이나 약물로 반응이 없는 거대선종이나 뇌하수체 줄종과 같은 급성합병증이 동반된 경우에는 수술의 적응증이 된다. 필요한 경우에 방사선 치료나 유전자 치료를 시도해 볼 수도 있다. 프로락틴 분비선종 외의 고프로락틴혈증의 경우에는 원인약물을 중단하거나 원인질환을 치료해야 한다.

1. 약물치료

프로락틴 분비선종과 고프로락틴혈증의 대표적인 약물로 도파민 작용제인 반합성 맥각 알칼로이드인 2-bromo- α -ergocryptine 인 bromocriptine을 들 수 있다. 이외에도 pergolide, cabergoline, metergoline, quinagolide 등이 사용되기도 한다.

Bromocriptine은 도파민 D2 수용체와 결합하여 cAMP를 감소시키고 세포내 칼슘대사에 영향을 주어 프로락틴의 생성을 억제시키고 DNA합성, 세포의 증식 및 종양의 성장을 억제시킨다. 프로락틴은 투여 후 1-2시간 내에 최대효과를 나타내고 간에서 90% 이상 대사되어 담즙으로 배설된다. 부작용을 최소화시키기 위해 초회용량으로 0.125 mg을 취침 전에 투약하고 1.25 mg씩 3일 간격으로 서서히 증량시킨다. 2.5 mg정도라도 혈청 호르몬치를 14시간까지 억제시킬 수 있으며 가끔 효과가 24시간 동안 지속되기도 한다. 보통 2.5 mg에서 15 mg까지 사용해 볼 수 있다. 부작용으로 현기증, 두통, 오심, 기립성 저혈압, 몽롱함, 비강폐색, 복통, 변비 등이 있다. 위장장애를 줄이기 위해 질정을 사용할 수도 있다. 이외에도 parlodel SRO (sustained release oral)이나 주사제인 bromocriptine LAR (long acting repeatable)을 쓸 수 있다. 투약 후 2-3주가 지나면 혈청 호르몬치가 감소하고 6-8주가 되면 월경이 정상화되고 수태가 가능해진다. Bromocriptine을 투여 후 64-100%에서 혈청 호르몬치가 정상으로 돌아왔으며 상당수에서 유루증, 월경 및 배란장애가 호전되었다는 보고도 있다. 거대선종에 대한 효과도 미세선종에 대한 효과와 거의 유사하다. 혈청 호르몬치가 정상으로 회복되기 전에 이미 종양의 크

기감소, 시야장애의 호전이나 혈청 유즙호르몬치의 부분적인 억제 가 관찰된다. 최근에는 tolerable한 최대 용량의 브로모크립틴 투여 후 3개월에 평가하여 호르몬 수치 및 종양의 크기 저하 등의 반응이 있으면 약물치료를 계속하고, 반응이 없는 경우에는 수술적 치료를 고려한다는 전문가 의견이 제시되고 있다. 27명의 프로락틴 분비 거대선종을 대상으로 치료한 한 연구에서 15개월 만에 67%의 환자에서 혈청 호르몬치가 정상으로 회복되었고 거의 모든 환자에서 종양의 크기가 감소하였으며 90%의 환자에서 시야장애가 호전되었다고 보고하였다. 고해상 뇌 전산화단층촬영이나 뇌 자기공명영상에서 뇌하수체 종양의 크기가 감소하기 전에 시야장애의 호전이 관찰될 수 있기 때문에 시야검사가 약제에 대한 종양의 반응을 알아보는 좋은 척도가 될 수 있다.

Cabergoline이 임신을 예정하고 있는 경우를 제외하고는 가장 많이 사용되고 있는 경구용약으로 치료 초기, 0.25 mg씩 일주일에 두 번 이 약을 복용하는 것이 권장된다. 환자의 혈중 프로락틴 농도에 따라, 일주일에 두 번 0.25 mg씩 용량을 증가시켜 최대 일주일에 두 번 1 mg씩 복용할 수 있다. Bromocriptine에 비해 부작용이 적어 bromocriptine에 내성이 있는 환자에서 사용해 볼 수 있다. 현재 국내에서는 희귀의약품 센터를 통해 구입할 수 있다. 미세선종이 있는 경우에 95%에서 혈청 호르몬치가 정상화되었고 거대선종의 경우 93%에서 종양의 크기가 감소되었다는 보고도 있다. 만약 고용량에서 환자가 충분히 반응하지 않거나, 어떠한 추가적인 이점도 없다면 최대효과를 낼 수 있는 가장 낮은 용량을 사용하거나 다른 치료법을 고려해야 한다. 정상 혈중 프로락틴 농도가 6개월 동안 유지된 후에는, 이 약의 복용을 다시 시작해야 할 지 또는 언제 시작해야 할지를 결정하기 위한 정기적인 혈중 프로락틴 농도 모니터링을 하면서 이 약의 복용을 중단할 수 있다. 이 약은 페노치아진(phenothiazine), 부티로페논(butyrophenone), 치오잔틴(thioxanthine), 메토클로프라미드(metoclopramide)와 같은 D2 길항제와 병용투여하지 않아야 한다.

고프로락틴혈증이 있는 가임기 여성에서 bromocriptine을 사용하면 배란성 월경이 유도되어 임신이 가능하므로 혈청 hCG β 를 주기적으로 측정하는 것이 도움이 된다. 여러 보고에서 산모에서 bromocriptine의 사용이 기형아나 유산 등의 위험율을 증가시키지 않는다는 보고는 있으나 임신이 확실하면 투약을 중단하는 것이 좋다. 프로락틴 분비선종을 가진 여성이 임신을 하게 되어도 보통 종양의

과성장은 관찰되지 않는다. 거대선종이 있는 여성에서 미세선종이 동반된 경우에 비해 임신 시에 종양의 크기가 증가할 가능성이 많아진다. 만약, 환자가 두통을 호소하거나 시야장애가 초래되면 임신 중이라도 bromocriptine의 사용을 고려해야 한다. 약제에 반응이 없으면 2nd trimester에 수술을 고려할 수 있다. 3 cm 이상의 거대선종이 있는 환자에서 임신을 원하면 임신 전 수술을 고려해야 한다. Bromocriptine을 비롯한 도파민 작용제의 사용을 중단하면 보통 혈청 호르몬치가 증가한다.

프로락틴 분비선종 이외의 고프로락틴혈증의 경우는 특별한 치료가 필요 없으며 원인질환의 치료와 원인약제의 중단 및 필요에 따라 도파민 작용제의 사용을 고려해 볼 수 있다.

2. 수술

시야장애나 주위의 뇌신경을 침범한 거대선종, 약제에 대한 내성으로 약물치료가 불가능한 거대선종, 약제에 대한 내성이 있는 미세선종이 있는 경우에는 수술을 고려해야 한다. 과거에 시행하던 개두술보다는 부작용이 적은 경접형동절제술이 주로 사용된다. 수술 직후 미세선종의 약 90% 정도에서 프로락틴 수치가 정상화되나 수술 전의 혈청 호르몬치의 정도와 종양의 크기 및 병기에 따라 약간의 차이가 있을 수 있다. 재발률은 미세선종과 거대선종에서 유사한 비율로 비교적 높으며 종양의 크기가 큰 경우에는 수술 전 bromocriptine을 사용하기도 한다. 수술 후 부작용으로 뇌척수액 유출(CSF rhinorrhea), 요붕증, 감염, 시력감소, 뇌하수체 기능부전 등이 초래될 수 있다.

3. 방사선 치료

약물치료가나 수술요법의 보조적인 치료로 사용되고 종양 성장을 예방할 수는 있으나 혈청 호르몬치를 급격히 낮추는 데는 효과가 적은 것으로 알려져 있다. 최근에는 수술 후 재발방지를 위해 방사선 치료를 시도하기도 하며 도파민 작용제와 병합치료 시에 혈청 호르몬치와 수태의 회복에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 방사선 치료 후 5-10년에 약 반 수에서 혈청 호르몬치가 정상화되나 뇌하수체 호르몬 결핍증이 초래되기도 한다. 고식적인 방법으로 4,500 rad의 방사선량을 조사하기도 하지만 뇌하수체 기능저하증의 발생 가능성이 인하여 선형가속기(focused linear accelerator)나 감마나이프를 사용하기도 한다.