

Bromocriptine 질투여로 치료된 프로락틴과다증 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 이우식 · 박 찬 · 윤태기 · 차광열

A Case of Hyperprolactinemia Treated by Vaginal Bromocriptine Administration

Yoon Sung Nam, Woo Sik Lee, Chan Park, Tae Ki Yoon and Kwang Yul Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

Objective: To report the efficacy of vaginally administered bromocriptine.

Material and Method: Case report.

Results: The prolactin level was significantly decreased after the administration of bromocriptine vaginally.

Conclusions: The vaginal administration of bromocriptine can be an alternative to oral administration in patients with hyperprolactinemia who show severe side effects.

Key Words: Hyperprolactinemia, Vaginal bromocriptine

프로락틴과다증은 남녀 모두에서 명백히 불임과 관련되어 있다. 이 질환은 뇌하수체, 난소, 고환 등의 조직에 영향을 미치며 생식기능에 변화를 초래한다. 결과적으로 프로락틴의 과다생산은 다난성난소 증후군이나 갑상선, 뇌하수체 질환과 같은 병적 상태와 관련되어 있다. 프로락틴과다증에서는 그 원인을 규명하여 그에 따른 적절한 치료를 해야 한다.

프로락틴과다증으로 인한 불임에서는 뇌하수체 질환의 유무에 관계없이 남녀 모두에서 내과적인 치료가 우선된다. 정상적인 난소기능을 회복하고 임신이 되면 거대프로락틴종양을 제외하고는 치료를 중단해야 한다. 거대프로락틴종양시에는 임신 전반기를 통하여 규칙적인 관찰이 필요하다.

Bromocriptine은 프로락틴과다증의 기본적인 치료이지만 치료효과를 높이고 부작용을 감소시킨 새로운 약제들이 개발되었다. 이들 중에는 parlodol SRO, parlodol LAR, pergolide mesylate, cabergoline, CV205-502 등이 있으며 앞으로 bromocriptine의 대

체약으로 많이 사용될 것이다.

Bromocriptine을 경구로 투여했을 때 생기는 오심, 구토는 국소성 혹은 중심성 효과 때문에 나타난다. 이 약제는 제 4뇌실 (fourth ventricle)의 기저에 위치한 화학수용기 유발인자대 (chemoreceptor trigger zone)의 dopamine 수용체를 자극한다. 또한 오심, 구토는 소화기에 대한 국소적인 효과일 수도 있고 여러가지 대사산물 때문에 생길 수도 있다. 그러므로 소화기로 투여하는 것을 피하면 오심, 구토를 막을 수 있다. Bromocriptine은 간에서 대사되며 4.2%만이 전신혈류로 흡수된다. 그리하여 소화기가 아닌 다른 경로로 투여하면 약제가 간을 통과하지 않기 때문에 더 효과가 좋을 것으로 생각된다. Bromocriptine의 질내투여는 이런 측면에서 볼 때 약제의 흡수에 효과적이다.

저자들은 bromocriptine의 경구투여시 심한 부작용을 보인 환자에서 질내투여로 프로락틴과다증이 개선된 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

30세의 여성이 희발월경, 과소월경과 원발성 불임을 주소로 본원 외래를 방문하였다. 월경은 2~3개월에 한번 정도 있었으며 생리양은 적었고 생리통은 없었다. 과거력상 특이사항이 없었고 가족력상 어머니가 고혈압과 당뇨의 병력이 있었다.

신장 165 cm, 체중 48 kg, 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 80회/분이었으며 유방과 음모의 발달도 정상이었고 그외에는 특이사항이 없었다. 골반진찰소견상 자궁은 전굴되어 있었고 크기는 정상이었으며 양측 부속기에는 종괴가 촉진되지 않았다. 골반초음파소견상 자궁크기는 정상이었고 난소와 난관도 특이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 LH: 11.3 mIU/ml, FSH: 25.7 mIU/ml, prolactin: 348.8 ng/ml, TSH: 1.73 μ U/ml, DHEA-S: 67.2 μ g/dl였다. 프로락틴분비종양을 의심하여 터어키안 (sella turcica) 자기공명촬영술을 시행한 결과 특별한 이상을 발견할 수 없었다. 신장 초음파와 흉부 방사선 촬영을 시행하였으나 프로락틴을 분비하는 병변을 발견할 수 없었다.

Parlodel을 경구복용하였으나 오심, 구토가 너무 심하여 질로 Parlodel을 투여하기로 결정하였다. Parlodel을 아침, 저녁으로 질내로 삽입하도록 하고 2개월 후 프로락틴을 검사한 결과 44.2 ng/ml로 감소하였다. 이후 환자가 임의로 치료를 중단하였으며 수개월 후 프로락틴 수치가 62.8 ng/ml로 상승하였고 다시 Parlodel을 하루에 한번씩 질내투여한 결과 프로락틴 수치는 52.1 ng/ml로 떨어졌다.

고 찰

도파민 효능제 (agonist)인 bromocriptine은 도파민 수용체와 결합하여 뇌하수체의 프로락틴분비를 억제한다. 경구투여한 bromocriptine의 28%만이 흡수되어 간에서 신속하게 대사된다. 담즙분비로 인하여 5일 내에 90% 이상의 대사물이 대변으로 배출된다. Bromocriptine의 반감기는 3~7시간이므로 8~12시간마다 이 약제를 복용해야 한다. Bromocriptine 복용 후 estrogen 분비가 증가하며 또한 유루증 (galactorrhea)이 개선되고 배란을 촉진하는 기능도 있다.

저용량 (2.5~5 mg/일)의 bromocriptine으로도 대

부분의 프로락틴과다증이 치료되지만 드물게 고용량 (10 mg/일)이 필요한 경우도 있다. 치료를 중단하면 70%의 환자에서 프로락틴과다증과 무월경이 재발한다. 미세선종 (microadenoma)을 가진 환자의 10%가 1년 동안의 치료 후 완전회복을 보이므로 프로락틴 수치가 정상을 보이고 월경이 회복되는가를 관찰하기 위하여 1년에 6주 정도는 bromocriptine을 중단해야 한다.

Bromocriptine의 흡수와 혈중 수치는 개인에 따라 상당한 차이가 있다. 일정량의 bromocriptine에 대하여도 프로락틴을 낮추는데 있어서 차이를 보인다. 이것은 혈중 bromocriptine 수치와 일치하지 않는데 이는 이 약제에 대한 민감도의 차이를 의미한다.¹ 생체 내에서 bromocriptine에 대한 반응이 떨어진다 것은 프로락틴 생산세포 (lactotroph)의 세포막에 있는 도파민 수용체의 숫자가 감소한다는 것을 의미한다.² 시험관 내에서 bromocriptine은 프로락틴 생성을 억제할 뿐만 아니라 DNA 합성, 세포복제, 그리고 종양증식을 감소시킨다.³ 지금까지 bromocriptine에 반응하여 종양의 크기가 줄어들었다는 논문은 수없이 발표되었다. 15명의 미세선종 환자를 대상으로 조사한 결과 6명에서는 종양이 완전히 사라졌고 5명은 부피가 50% 가량 감소했으며 나머지 4명에서는 크기의 변화가 없었다.⁴ 반면 모든 환자에서 종양의 크기가 감소했다는 보고도 있다.⁵ 종양의 크기가 작아 지는데 따른 시간의 변화는 다양하다. 어떤 환자들은 24~72시간 내에 종양이 급격하게 작아져서 시야의 변화를 보인 반면 6주가 지나도 별다른 변화가 없었던 경우도 있었다.^{6,7}

Bromocriptine 복용시 시야장애는 80~90%에서 개선되었다.⁷ 여러 연구에서 약물요법이 시야회복에 있어서 우수한 효과를 발휘하며 수술요법은 불필요하다는 것이 밝혀졌다. 대개 방사선검사상 종양의 크기가 감소했는데도 불구하고 시야의 변화가 없으면 수술로도 개선되지 않는다.⁸ 종양크기의 감소는 프로락틴 수치나 프로락틴 감소비율과는 일치하지 않는다. 어떤 환자에서는 프로락틴이 정상으로 떨어졌지만 종양크기의 감소는 별로 없었던 반면 종양이 거의 완전히 사라졌지만 프로락틴과다증이 지속된 경우도 있었다. 프로락틴 수치의 감소는 항상 종양크기 변화에 선행하며 프로락틴 수치의 변화가 없으면 종양크기의 변화도 없다.⁷ 일단 종양의 크기가 최대로 감소되면 bromocriptine의 양을 점차적으로 줄여도 된다.

중양의 크기가 감소하면 시야도 개선될 뿐 아니라 프로락틴 수치도 감소하며 다른 뇌하수체의 기능도 좋아진다.⁹ 프로락틴종양이 사춘기 전부터 존재했다면 뇌하수체 기능의 향상으로 정상성장과 사춘기 발달이 일어나게 된다.¹⁰ 어떤 환자에서는 bromocriptine이 혈관주위의 섬유화를 일으켜서 정상조직과의 구분을 어렵게 함으로써 수술을 어렵게 할 수도 있다.^{11,12} 이런 현상은 미세선종보다 거대선종인 경우 더 많이 나타난다.¹³ 거대선종에서는 bromocriptine을 6~12주 이상 사용하면 섬유화가 진행되어 종양을 완전히 제거하기 어렵게 된다.¹³ 수술에 대한 대체요법으로 bromocriptine을 계속적으로 투여할 수 있다. Bromocriptine을 10년간 복용해도 큰 부작용은 없으며 용량을 줄여서 사용할 수도 있다.^{14,15} 거대종양인 경우 bromocriptine을 중단했을 때 종양의 크기가 감소한 후 급격히 커지는 경우도 있지만 실제로 이런 일은 거의 발생하지 않는다.^{14,16} 가장 이상적인 방법은 프로락틴 수치를 관찰하면서 용량을 서서히 줄이는 것이며 하루 2.5 mg으로도 프로락틴이 증가하지 않거나 종양크기의 변화가 없을 때 복용을 중단하는 것이다.

Bromocriptine의 가장 흔한 부작용은 오심, 구토이며 복용한 환자의 10~15%에서 나타난다. 이 증상은 일시적일 수도 있지만 재발할 가능성도 있다. 체위성 저혈압 (orthostatic hypotension)은 대개 치료를 시작할 때 발생하며 재발하지 않는다. 손가락의 혈관경련 (vasospasm), 비강충혈 (nasal congestion), 그리고 우울증도 보고되었다. 취침시에 식사와 같이 bromocriptine 1.25 mg을 복용하면 부작용을 감소시킬 수 있다. 이후 7~10일 동안 2.5 mg을 하루에 2회씩 식사와 같이 복용하고 프로락틴을 1~2개월 후 측정한다. 대부분의 환자들은 1~2개월 내에 반응을 보인다. 거대프로락틴종양을 제외하고는 대개 하루에 7.5 mg 이상을 필요로 하지는 않는다. Bromocriptine을 복용한 환자 중 1%에서 정신과적인 부작용도 보고되었다.¹⁷ 정신분열증이 있는 환자에게 이 약제를 투여하여 병이 악화되었다는 보고도 있다. 이 경우 phenothiazine으로 인하여 bromocriptine이 프로락틴종양에 대한 작용을 약화시킬 수도 있다.⁷

또다른 문제는 bromocriptine에 반응하여 크기가 줄어든 종양이 다시 커지지 않을까 하는 것이다. 이 현상은 대개 환자가 약제에 적응하지 못하여 생긴다. 드물지만 bromocriptine 치료에 반응하지

않고 종양의 크기가 커지는 경우에서 악성종양이 발견된 예도 있다.

부작용을 감소시키기 위하여 bromocriptine을 질내로 투여하는 방법도 시도되었다. 이 경우에도 경구투여시와 마찬가지로 유의하게 프로락틴이 감소하였다.^{18~20} Bromocriptine을 질내로 투여하면 하루 한알로도 효과가 지속되며 소화기 부작용은 훨씬 줄어들지만 질내 작열감을 호소하는 경우도 있다.¹⁹ 경구 bromocriptine에 부작용을 보인 거대 프로락틴종양에서 bromocriptine을 질로 투여하여 종양이 작아졌다는 보고도 있다.²¹ 이 결과로 미루어보아 소화기 부작용은 중심성으로 생긴다기보다 국소적인 효과가 아닌가 의심된다.

Bromocriptine을 질내로 투여하면 이 약제가 질벽을 통하여 흡수되어 전신혈관으로 들어간다. Bromocriptine 2.5 mg을 질내투여하면 프로락틴이 약 30시간 동안 억제된다.¹⁸ 흡수는 거의 완전하게 이루어지며 간을 통과하지 않기 때문에 하루 한번의 적은 용량으로도 효과를 발휘한다. 또한 흡수가 천천히 되므로 부작용도 적다. 대부분의 환자들은 하루에 2.5 mg을 질내로 투여하며 경구 투여시보다 혈중 농도가 더 오래 지속된다. 월경 시에는 bromocriptine이 잘 흡수되기 위하여 밤에 탐폰을 삽입해야 한다. Bromocriptine을 질내로 투여한 경우에도 임신 예가 보고되었는데 이것은 bromocriptine이 정자의 활동을 방해하지 않는다는 것을 시사한다.

Bromocriptine을 질로 투여할 때 프로락틴 수치는 혈중 bromocriptine이 올라갈 때만 bromocriptine 농도와 일치하였다. 이후 bromocriptine 농도가 떨어져도 프로락틴 수치에는 변화가 없었다. 이 현상은 프로락틴을 억제하려면 혈중 bromocriptine 농도가 최소한 200 pg/mL 이상이 되어야 한다는 것을 의미한다. 이 수치 이상에서는 혈중 bromocriptine 농도가 증가해도 프로락틴에는 별다른 영향이 없었다. Bromocriptine을 질로 투여했을 때 두통, 현기증, 그리고 체위성 저혈압 같은 중심성 효과는 경구투여시와 큰 차이가 없다.²² 반면에 질내투여시에는 오심, 구토, 그리고 변비와 같은 소화기 부작용은 거의 없다. 이것은 이런 증상들이 국소적인 소화기 효과 때문에 발생한다는 것을 의미한다. 또한 경구투여시의 소화기 부작용은 간에서의 대사때문에 발생하는지도 모른다. 실제로 간에서의 1차통과 현상으로 bromocriptine의 대사물이 많이 발생하였다는 보고도 있다.²³

참 고 문 헌

1. Thorner MO, Schran HF, Evans WS, Rogol AD, Morris JL, MacLeod RM. A broad spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hyperprolactinemic women: a study of serum prolactin and bromocriptine levels after acute and chronic administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1026-33.
2. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 500-9.
3. MacLeod RM, Lehmeyer JE. Pituitary tumor growth and function by ergot alkaloids. *Cancer Res* 1973; 33: 849-55.
4. Bonneville JF, Poulignon D, Cattin F, Couturier M, Mollet E, Dietemann JL. Computed tomographic demonstration of the effects of bromocriptine on pituitary microadenoma size. *Radiology* 1982; 143: 451-5.
5. Demura R, Kubo O, Demura H, Shizume K, Kitamura K. Changes in computed tomographic findings in microprolactinomas before and after bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1985; 110: 308-12.
6. Thorner MO, Martin WH, Rogol AD. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 438-45.
7. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 698-705.
8. Fahlbusch R, Buchfelder M, Schrell U. Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists. *J Neurosurg* 1987; 67: 807-15.
9. Warfield A, Finkel DM, Schatz NJ, Savino PJ, Snyder PJ. Bromocriptine treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas may restore pituitary function. *Ann Intern Med* 1984; 101: 783-5.
10. Dalzell GW, Atkinson AB, Carson DJ, Sheridan B. Normal growth and pubertal development during bromocriptine treatment for a prolactin-secreting pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 169-72.
11. Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1179-83.
12. Esiri MM, Bevan JS, Burke CW, Adams CBT. Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and nonfunctioning macroadenomas of the pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 383-8.
13. Bevan JS, Adams CBT, Burke CW. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and nonfunctioning pituitary tumor including preoperative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 541-56.
14. Johnston DG, Prescott RWG, Kendall-Taylor P. Hyperprolactinemia: long-term effects of bromocriptine. *Am J Med* 1983; 75: 868-74.
15. Ho KY, Smythe GA, Compton PJ, Lazarus L. Long-term bromocriptine therapy may restore the inhibitory control of prolactin release in some patients with pathological hyperprolactinemia. *Aust N Z J Med* 1985; 15: 213-9.
16. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 480-3.
17. Turner TH, Cookson JC, Wass JAH, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumors with dopamine agonists. *Br Med J* 1984; 289: 1101-3.
18. Vermesh M, Fossum GT, Kletzky OA. Vaginal bromocriptine: pharmacology and effect on serum prolactin in normal women. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 693-8.
19. Jasonni VM, Raffelli R, de March A, Frank G, Flamigni C. Vaginal bromocriptine in hyperprolactinemic patients and puerperal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 493-5.
20. Ginsburg J, Hardiman P, Thomas M. Vaginal bromocriptine: clinical and biochemical effects. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6: 119-26.
21. Katz E, Schran HF, Adashi EY. Successful treatment of a prolactin-producing pituitary macroa-

- denoma with intravaginal bromocriptine mesylate: a novel approach to intolerance of oral therapy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 517-20.
22. Cuellar FG. Bromocriptine mesylate (Parlodel) in the management of amenorrhea/galactorrhea associated with hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 1980; 5: 278-84.
23. Schran HF, Bhuta SI, Schwarz HJ, Thorne MO. The pharmacokinetics of bromocriptine in man. In: Goldstein M, Calne D, Leiberman A, Thorne MO, editor. *Ergot compounds and brain function: Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects*. New York: Raven Press; 1980. p. 125-39.
-