

Pergolide에 반응한 Bromocriptine 저항성 고프로락틴혈증 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 한세열 · 최동희 · 윤태기 · 차광열

A Case of Bromocriptine Resistant Hyperprolactinemia Which was Responsive to Pergolide

Y.S. Nam, S.Y. Han, D.H. Choi, T.K. Yoon and K.Y. Cha

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

= Abstract =

Dopamine agonists are commonly used in the medical treatment of prolactinomas. Bromocriptine has been the most widely used ergot derivative for two decades. Its oral administration, at a daily dose of 2.5~7.5 mg, restored normal gonadal function and normoprolactinemia in about 80% of patients. Nevertheless, a subset of patients could not achieve normal prolactin levels or resume normal gonadal function despite 15~30 mg/day bromocriptine for at least 6 months. Subsequently, these prolactinomas were considered to be resistant to bromocriptine. The percentage of bromocriptine - resistant prolactinoma patients reported in the literature varies between 5 and 17% according to the series.

Patients with bromocriptine resistance or bromocriptine intolerance have, however, been treated with other dopamine agonists, such as lysuride, pergolide, cabergoline, or quinagolide. Until cabergoline recently gained a product licence in the UK, there was no alternative dopamine agonist with a licence for this purpose. Quinagolide (CV 205~502, Norprolac, Sandoz) is a non - ergot dopamine agonist with improved selectivity for the D2 receptor, designed to retain the active pharmacophore of bromocriptine without the ergot moiety that might be responsible for side - effects.

We have experienced a case of bromocriptine resistant hyperprolactinemia which was responsive to pergolide. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words: Hyperprolactinemia, Bromocriptine, Pergolide

서 론

고프로락틴혈증은 estrogen으로 준비된 유방에서 유즙을 생산하여 뇌하수체의 성선자극호르몬의 분비를 억제한다. 여성에서 고프로락틴혈증은 대개 회발월경 혹은 무월경을 일으키고 유루증(galactorrhea)과 무배란성 불임이 흔한 증상이다.

남자에서는 성욕감소, 발기부전을 유발하며 정자 생성을 감소시키지만 유루증은 드물다. 남성, 여성 모두에서 종국에는 성기능부전으로 인하여 골농도가 감소한다. 뇌하수체의 거대 prolactin종양은 남성, 여성 모두에서 생길 수 있으나 남성에서 더 흔하며 두통, 시야장애, 혹은 뇌신경마비같은 압박 효과 (pressure effects)를 일으킨다. 또한 prolactin종양은 사춘기 지연의 흔하지 않은 원인이다.

불임, 장기간의 성기능부전을 동반한 월경불순, 유루증, 뇌하수체 종양, 그리고 종양 압박효과는 모두 치료의 조건이 될 수 있다. Bromocriptine, cabergoline, quinagolide 등의 dopamine수용체 효능제 (agonist) 약물은 다양한 크기의 prolactin종양을 가진 환자에 대한 일차적인 치료이다. Bromocriptine은 가장 흔히 사용되는 dopamine효능제이다. Bromocriptine으로 치료한 환자들 중 90% 이상이 prolactin수치가 떨어지고 뇌하수체와 생식선의 기능이 회복되어 70%의 여성에서 2개월내에 생식력이 회복된다. 상부 위장관 장애, 체위성 저혈압, Raynaud현상, 변비, 코막힘같은 bromocriptine의 부작용은 서서히 용량을 올리거나 식사 사이에 복용함으로써 최소화할 수 있다. 그렇지만 5~10%의 환자에서 bromocriptine에 대한 저항성을 보인다. Cabergoline, pergolide, quinagolide 등은 새로이 개발된 약제로 장기간에 걸쳐 효과를 발휘하는 dopamine수용체 효능제로서 일반적으로 bromocriptine보다 부작용이 적다. Cabergoline이 bromocriptine보다 더 효과적이라는 보고도 있다.

저자들은 bromocriptine에 저항성을 보인 고프로락틴혈증 환자에서 pergolide로 치료하여 좋은 효과를 보였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

35세의 여성이 회발월경과 일차성 불임을 주소로 본원 외래를 방문하였다. 월경은 1년에 두 번가량 있었으며 생리양은 보통이었고 생리통은 없었다. 다른 병원에서 고프로락틴혈증으로 진단 받고 약을 복용한 경험이 있었다. 당시 컴퓨터 단층촬영을 시행하였으나 특별한 이상을 발견하지 못했고 가족력상에는 특이사항이 없었다.

신장 158 cm, 체중 57 kg, 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 80회/분이었으며 유방과 음도의 발달도 정상이었으며 그외에는 특이사항이 없었다. 골반진찰소견상 자궁은 전굴되어 있었고 크기는 정상이었으며 양측 부속기에는 종괴가 촉진되지 않았다. 골반초음파소견상 자궁크기는 정상이었으며 난소와 난관도 특이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 LH: 3.7 mIU/ml, FSH: 4.9 mIU/ml, prolactin: 71.8 ng/ml, TSH: 0.83 µU/ml, DHEA-S:

365.08 µg/dl, 17-OHP: 1.31 ng/ml였으며 자궁난관 조영술과 복강경검사상 특별한 소견이 없었다. Parlodel 2.5 mg을 하루에 두번씩 수개월간 복용하고 prolactin을 측정한 결과 prolactin수치가 66.9 ng/ml로 유지되다가 Parlodel을 계속 복용함에도 불구하고 prolactin수치가 184.8 ng/ml로 상승하였다. Prolactin분비종양을 의심하여 터어키안 (sella turcica) 자기공명촬영술을 시행한 결과 특별한 이상을 발견할 수 없었다. 신장 초음파와 흉부 방사선 촬영을 시행하였으나 prolactin을 분비하는 병변을 발견할 수 없었다. 환자가 임신을 강력히 원하여 Clomid와 Pergonal을 이용하여 배란유도를 시도하였으나 난포가 자라지 않았다. 이후 Parlodel의 용량을 증가시켜 수개월간 투여하였으나 prolactin수치에 변화가 없었다. 이상의 상황을 종합해본 결과 Parlodel에 반응하지 않는 prolactin분비종양으로 판단되어 pergolide를 투여하기로 하였다. Pergolide 100 µg을 한달간 복용한 결과 prolactin수치가 47.1 ng/ml로 떨어졌다. Pergolide를 같은 용량으로 유지하면서 수개월 후 prolactin을 측정한 결과 prolactin수치가 정상으로 회복되었다.

고찰

Prolactin의 주된 작용기전은 prolactin억제인자 (prolactin inhibiting factor: PIF)에 의하여 긴장성 억제조절을 통하여 일어난다. 인간에서는 dopamine이 주된 prolactin억제인자로 작용한다. 시상하부의 궁상핵 (arcuate nuclei)과 복내핵 (ventromedial nuclei)으로부터 나온 축삭돌기 (axon)가 뇌하수체를 둘러싼 문맥계 (portal system)로 dopamine을 분비하면 여기에서 prolactin생산세포 (lactotrophs)에 있는 D2수용체와 결합하게 된다. 뇌하수체경 (pituitary stalk)이 절단되거나 뇌하수체가 신장피막 (capsule)과 같은 뇌외의 부위에 이식되면 prolactin수치가 올라간다. Dopamine은 신경호르몬으로 작용하여 시상하부에서 성선자극 호르몬 분비호르몬을 억제할 뿐만 아니라 뇌하수체의 prolactin분비도 억제한다. 앞쪽 뇌하수체 dopamine수용체는 D2아형 (subtype)이며 adenylate cyclase효소를 억제함으로써 dopamine의 효과를 억제한다. 이것은 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)생성을 억제하고 또한 궁극적으로 전사 (transcription)단계에서 prolactin분비와 생산을 억

제하는 세포내 calcium 농도를 변화시킨다. D2 수용체를 활성화시켜서 나타나는 다른 효과들은 세포내 교환과 adenylate cyclase를 억제하는 여러가지의 G단백질에 의하여 나타난다. 중심신경체계(central nervous system)에는 최소한 5가지의 dopamine 수용체 아형이 존재한다. D1 수용체는 D2 수용체에 반하여 adenylate cyclase를 자극한다. Bromocriptine은 특이한 D2 효능제 (agonist)가 아니고 D1 수용체, alpha1 adrenalin 수용체, serotonin 수용체에서 길항제 (antagonist)로 작용한다 (Besser and Lamberts, 1990; Wood *et al.*, 1991; Bevan *et al.*, 1992). 신경전달물질인 gamma amino butyric acid (GABA)와 성선자극호르몬 관련성 peptide (gonadotropin associated peptide: GAP) 또한 prolactin 억제인자의 활성을 가지고 있지만 dopamine보다 약하며 인간에서 생리적인 의의가 의문시 된다. 여러가지의 prolactin 분비인자 또한 발견되었다. 갑상선자극호르몬 분비호르몬은 선종 (adenoma)뿐만 아니라 정상 prolactin 생산세포로부터 prolactin 생성과 분비를 자극한다. 그렇지만 그 생리적인 역할은 아직 불분명하다. 항혈청 (antiserum)으로 갑상선자극호르몬 분비호르몬을 중성화하면 유방을 자극하는데 대한 prolactin 반응에 영향을 미치지 않는다 (Molitch, 1992). 성선자극호르몬은 일시적인 고프로락틴혈증을 일으킬 수 있다. 시험관외 기술에서 성선자극호르몬으로 난소를 자극하는 여성에서 prolactin이 일시적으로 상승하며 수술적 거세 (castration) 후에도 역시 수치가 올라간다. 가장 저명한 증가는 음모막 성선자극호르몬을 투여한 후에 일어난다. 규칙적인 월경주기를 가진 건강한 여성에서는 황체형성호르몬, 난포자극호르몬, 그리고 prolactin의 파동이 일치한다. 이런 여성들은 배란기 주위에 estrogen이 최고치에 도달하거나 밤에 prolactin 수치가 상승을 보인다 (Lindstedt, 1994; Speroff *et al.*, 1994). 이것은 성선자극호르몬과 prolactin 모두에 대한 공통적인 조절기전이 있다는 것을 시사해 준다. 시험관 세포배양에서 성선자극호르몬 분비호르몬은 성선자극호르몬 생산세포 (gonadotrophs)와 prolactin 생산세포 (lactotrophs) 사이의 부분비 (paracrine) 상호작용을 통하여 prolactin 분비를 자극한다. 이 부분비인자는 배양에서 뇌하수체 세포를 자극하는 황체형성호르몬 alpha 아형일 수도 있다. Prolactin 분비에 대한 성선자극호르몬 자극효과의 생리적인 역할은 알려져 있지 않

지만 prolactin 분비에 영향을 미칠 수 있는 새로운 기전을 제시해 준다 (Crosignani *et al.*, 1991; Inaudi *et al.*, 1992). 전에는 난소자극후 생기는 일시적인 고프로락틴혈증이 난소반응과 시험관외 기술 성공율에 영향을 미친다고 생각되어 bromocriptine을 동시에 투여하였다. 그러나 최근의 연구결과 bromocriptine은 시험관외 기술의 결과와 아무 관련이 없었다 (Crosignani *et al.*, 1991; Asukai *et al.*, 1993).

Bromocriptine은 D2 수용체를 자극하여 prolactin 분비를 억제하는 반합성 ergot alkaloid이다. 장에서 bromocriptine의 흡수는 빠르지만 완전하지는 않다. 90% 이상이 간을 통하여 대사되고 배설은 담즙을 통하여 일어난다. 고프로락틴혈증 치료 시에는 Parkinson씨병 치료에 비하여 1/10의 용량이 사용된다 (Speroff *et al.*, 1994). Bromocriptine은 D2 수용체를 자극하여 cAMP를 감소시키고 세포내 calcium 교대 (turnover)에 영향을 미친다. cAMP가 감소되면 즉각적인 효과로 prolactin 분비가 감소되고 나중에는 prolactin의 전사와 생성이 감소하게 된다. Prolactin 수치는 치료 시작 후 급격히 감소하여 6시간내에 처음 수치의 25%로 떨어진다. Bromocriptine 또한 prolactin 생산세포 내에서 prolactin의 용해소체 퇴행변성 (lysosomal degradation)을 촉진한다 (Bevan *et al.*, 1992). 부작용도 많이 발생하여 5%의 환자에서 불내성 (intolerance)의 원인이 된다 (Ginsburg *et al.*, 1992). 오심, 구토, 그리고 복통 등의 위장관계 부작용은 위점막에 대한 국소효과에 의하여 생긴다. 다른 부작용은 현훈 (vertigo), 체위성 저혈압 (postural hypotension), 두통, 그리고 가면상태 (drowsiness) 등이다. 이런 부작용들은 내장상 (splanchnic beds)의 평활근 이완과 교감신경 억제에 의한 것이다. 정신과적인 부작용도 1%의 환자에서 발생한다. Bromocriptine 복용 중 혈관수축, 고혈압, 뇌졸중, 그리고 심근경색도 보고되었다. 이런 드문 부작용들은 전자간증, 고혈압이 있거나 교감신경계 약물을 복용했을 때 생긴다 (Kulig *et al.*, 1991). Bromocriptine의 부작용은 대개 일시적이며 처음 약을 먹을 때나 용량을 증가시킬 때 생긴다.

Bromocriptine의 질내투여는 위장관계 부작용을 극복하는 좋은 방법이다. 흡수가 거의 전부 일어나고 간을 통한 1차 통과효과 (first pass effect)도 없기 때문에 저용량을 사용해도 된다. 통상적으로 밤에 2.5 mg을 투여하는 것이 원칙이다. 질

내투여로 인하여 정자의 활동성에는 영향이 없는 것으로 보고되었다. 소수의 환자에서 질부위에 과민현상을 나타내지만 치료를 중단할 정도는 아니다. 질내투여는 부작용에 민감한 환자뿐만 아니라 경구투여에 불내성을 보이는 환자에게도 유용한 방법이다. 직장내 투여는 흡수부전으로 인하여 적절한 방법이 될 수 없다 (Jasonni *et al.*, 1991; Sarapura and Schlaff, 1993).

Bromocriptine은 축적질 (depot) 형태로도 투여할 수 있다. 경구투여에 비하여 10배나 높은 혈중농도 때문에 치료시작 후 대단히 빨리 효과가 나타난다. 축적질 형태의 투여는 거대프로락틴종양에서 시야가 나빠질 때 초기치료로 적절하다. 처음에 50~100 mg을 투여하고 2주간격으로 보충하며 이후에는 매달 주사하거나 경구요법으로 전환한다 (Besser and Lamberts, 1990; Cunnah and Besser, 1991). 1차 주사후 12시간내에 prolactin수치가 50%로 감소한다. 2/3의 환자에서 치료 5일 후 종양크기가 감소하고 80%에서 1주일내 시야가 개선된다. 반복치료 전 prolactin수치가 반동 (rebound)으로 상승되는 현상은 용량을 올리기보다 주사간격을 줄임으로써 피할 수 있다. 1차 주사후 오심, 체위성 저혈압 등의 부작용이 생기지만 이후에는 드물다. 그래서 축적질 형태의 bromocriptine은 경구치료에 불내성을 보이거나 반응하지 않을 때 사용할 수 있고 시야장애를 보이는 거대프로락틴종양의 일차적인 치료이다 (Ciccarelli *et al.*, 1989). 유럽에서는 단일투여 후 prolactin을 억제시키는 bromocriptine도 사용되고 있다. 이 약제는 하루에 한 번 투여함으로써 환자의 응락 (compliance)을 향상시킨다 (Weingrill *et al.*, 1992). 비점막에서의 bromocriptine흡수가 잘되기 때문에 비강투여도 효과적인 투여방법이 될 것이다 (Cicinelli *et al.*, 1996).

Pergolide는 bromocriptine보다 효과가 장시간 지속되고 부작용이 적은 합성 ergot유도체이다. 경구투여후 24~48시간동안 prolactin수치가 억제된다. Pergolide는 미식품위생국으로부터 Parkinson씨병의 치료에는 허용되었지만 고프로락틴혈증의 치료에는 아직 허가가 나지 않았다. 효능과 내성에 대하여 bromocriptine에 상응하는 효과가 있지만 설치류에서 자궁종양에 대한 위험성 때문에 널리 사용되지는 않는다. 초기용량은 밤에 25 µg을 투여하며 미세선종 (microadenoma)에는 하루 75 µg을 주며 거대선종 (macroadenoma)에는 75~

150 µg을 투여한다 (Lamberts and Quik, 1991).

결 론

저자들은 bromocriptine에 반응하지 않고 pergolide에 효과를 보인 고프로락틴혈증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Asukai K, Uemura T, Minaguchi H: Occult hyperprolactinemia in infertile women. *Fertil Steril* 1993, 60, 423-427.
- Besser GM, Lamberts SWJ: CV 205-502. first International Round Table Conference. The Netherlands: Medicom Europe, 1990.
- Bevan JS, Webster J, Burke CW, et al: Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992, 13, 220-240.
- Ciccarelli E, Miola C, Avataneo T, et al: Longterm treatment with a new repeatable injectable form of bromocriptine, Parlodel LAR, in patients with tumorous hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1989, 52, 930-935.
- Cicinelli E, Petruzzi D, Ragno G, et al: Nasal spray bromocriptine: Effects on serum prolactin in puerperal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996, 75, 730-733.
- Crosignani PG, Maini MC, Negri E, et al: Human prolactin release induced by follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin. *Hum Reprod* 1991, 6, 1070-1073.
- Cunnah D, Besser M: Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991, 34, 231-235.
- Ginsburg J, Hardiman P, Thomas M: Vaginal bromocriptine - clinical and biochemical effects. *Gynecol Endocrinol* 1992, 6, 119-126.
- Inaudi P, Genazzani AD, Reymond MJ, et al: Pulsatile secretion of gonadotropins and prolactin during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle; analysis of instantaneous secretion rate and secretory concomitance. *Fertil Steril* 1992, 58, 51-59.
- Jasonni VM, Raffelli R, De March A, et al: Vaginal

- bromocriptine in hyperprolactinemic patients and puerperal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991, 70, 493-495.
- Kalig K, Moore LL, Kirk M, et al: Bromocriptine - associated headache; possible life threatening sympatomimetic interaction. *Obstet Gynecol* 1991, 78, 941-943.
- Lamberts SWJ, Quik RFP: A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72, 635-642.
- Lindstedt G: Endogenous antibodies against prolactin. A new cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1994, 130, 429-433.
- Molitch ME: Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992, 21, 877-901.
- Sarapura V, Schlaff W: Recent advances in the understanding of the pathophysiology and treatment of hyperprolactinemia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993, 5, 360-367.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Fifth ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1994.
- Weingrill CO, Mussio W, Moraes CRS, et al: Long acting oral bromocriptine (Parlodel SRO) in the treatment of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992, 57, 331-335.
- Wood DF, Johnston JM, Johnston G: Dopamine, the dopamine D2 receptor and pituitary tumors. *Clin Endocrinol* 1991, 35, 455-466.
-