

의학 석사학위 논문

고프로락틴혈증 환자에서
뇌하수체선종의 수술적 치료

아주대학교 대학원

의학과

임용철

고프로락틴혈증 환자에서
뇌하수체선종의 수술적 치료

지도교수 조 경 기

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2006년 8월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

임 용 철

임용철의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 조 경 기 인

심 사 위 원 조 기 홍 인

심 사 위 원 신 용 삼 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2006년 6월 22일

고프로락틴혈증 환자에서 뇌하수체선종의 수술적 치료

목적: 고프로락틴혈증은 다양한 원인에 의하여 성선 기능의 저하와 유즙분비를 유발하는 비교적 흔한 질환으로, 가장 중용한 원인인 프로락틴분비선종(Prolactin-secreting adenomas, prolactinomas)은 뇌하수체선종의 약 30%, 기능성 뇌하수체 종양의 50 - 60%를 차지하는 흔한 뇌하수체 종양이다. 일반적인 치료원칙은 호르몬 분비를 억제시킴으로써 고프로락틴혈증에 의해 유발된 성선기능의 저하나 유루증 등의 증상을 완화시키고, 원인이 되는 종양을 제거하거나, 뇌하수체기능을 보존하면서 종양의 재발이나 진행을 억제하는데 있다. 그 외 치료방법으로 수술적으로 절제하거나 통상적인 방사선 치료 혹은 방사선수술 등이 있다. 본 연구에서는 본원에서 시행한 호르몬 검사상 고프로락틴혈증의 소견을 보였던 환자를 대상으로 고프로락틴혈증의 원인을 분류하고 수술치료를 시행한 뇌하수체 프로락틴선종 환자를 대상으로 수술치료후 결과를 비교하여 적절한 치료방향의 설정을 위하여 연구를 계획하였다.

대상 및 방법: 1998년 1월부터 2005년 3월까지 7년동안 아주대학교병원에서 내분비 검사 및 터키안 자기공명촬영(Sellar MRI)을 시행하여 고프로락틴혈증으로 진단된 198명의 환자를 대상으로 원인을 분류하고, 뇌하수체선종으로 진단을 받고 수술을 시행받은 62명중 면역조직화학염색상 프로락틴선종으로 확진된 34명의 환자를 대상으로 추적검사 결과를 분석하였다.

결과: 고프로락틴혈증을 보였던 198명의 환자중 남자가 35명(17.7%), 여자가 163명(82.3%)이었고 연령은 평균 38.97세(7~81)였다. 터키안 자기공명촬영상 뇌하수체선종으로 진단된 환자가 121명(61.1%), 정상소견 44명(22.2%), empty sellae 17명(8.6%), 뇌하수체hyperplasia 7명(3.5%), RCC 3명(1.5%)였고, 지방종(lipoma), 수막종(meningioma), stalk mass가 각각 1명이었다. 프로락틴선종으로 수술을 시행한 환자의 61.8%에서 혈중 프로락틴치의 정상화를 보였으며, 수술치료만으로 혈중 프로락틴치의 정상화를 보였던 환자는 모두 15명으로 미세선종에서 11명(73.3%), 거대선종에서 4명(21%)이었다. 특히 혈중 프로락틴치가 $100\mu\text{g/L}$ 이하인 미세선종에서는 모든 레에서 수술치료만으로 완전 조절되었고, 일과성 중추성 요붕증 이외의 합병증은 나타나지 않았다.

결론: 미세 프로락틴선종, 특히 혈중 프로락틴치가 $100\mu\text{g/L}$ 이하인 환자에서 모든 레에서 수술치료만으로 일과성 중추성 요붕증 이외의 합병증이 없이 혈중 프로락틴치의 완전 조절을 보여 미세 프로락틴선종의 치료에서 중앙의 위치나 침습성 여부, 혈중 프로락틴치, 약물치료의 반응정도, 수술자의 경험을 기준으로, 젊은 환자 특히 임신을 원하는 미세선종의 여자 환자에서 경험이 많은 수술자의 경우 미세선종의 치료로 수술치료를 고려할 수 있는 적응이 될 수 있을 것으로 사료된다.

핵심어 : 고프로락틴혈증, 뇌하수체선종, 프로락틴분비선종, 수술치료

차 례

국문 요약	1
차례	3
그림 차례	5
표 차례	6
I. 서론	8
II. 연구대상 및 방법	10
A. 연구 대상	10
B. 연구 방법	10
III. 결과	12
A. 연령분포 및 성별	12
B. 자기공명촬영 결과 및 혈중 프로락틴 수치	14
C. 뇌하수체선종의 수술치료	18
1. 성별 및 연령분포	18
2. 조직학적 진단 결과	19
D. 프로락틴분비 선종의 수술치료 결과	20
1. 임상증상 및 종양의 크기에 따른 혈중 프로락틴 수치	21
2. 수술치료의 선택	23
3. 수술치료의 결과	23
IV. 고찰	25
V. 결론	39
참고문헌	40

영문 요약 44

그림 차례

Fig. 1. Age and sex distribution of patients with hyperprolactinemia..	13
Fig. 2. Macroprolactinoma with ineffective medical therapy.	36
Fig. 3. Macroprolactinoma with cavernous sinus invasion.	37
Fig. 4. Microprolactinoma	38

표 차 례

Table 1. Age and sex characteristics of patients with hyperprolactinemia.	12
Table 2. Characteristics of sellar MRI finding in patients with hyperprolactinemia.	14
Table 3. Relationship between serum prolactin levels and MRI findings.	15
Table 4. Serum prolactin levels and sex of pituitary adenoma.	16
Table 5. Serum prolactin levels and size of pituitary adenoma.	17
Table 6. Age and sex characteristics of pituitary adenoma with surgical treatment.	18
Table 7. Surgical treatment of pituitary adenoma with hyperprolactinemia.	19
Table 8. Preoperative features of patients with prolactinoma.	20
Table 9. Preoperative symptomatic features of patients with prolactinoma.	22
Table 10. Relationship between preoperative serum prolactin level and tumor size in patients with prolactinoma.	22
Table 11. Surgical results of patients with prolactinoma.	24
Table 12. Causes of hyperprolactinemia.	28
Table 13. Clinical manifestations of patients with prolactinoma.	29

Table 14. Dopamine agonists in patients with hyperprolactinemia. 33

I. 서론

고프로락틴혈증은 다양한 원인에 따른 성선자극호르몬 유리 호르몬 (gonadotropin-releasing hormone)분비억제에 의하여 성선 기능의 저하와 유즙분비를 유발하는 비교적 흔한 질환이다. 여성에서는 불임, 성욕저하, 월경이상, 무월경과 유루증 및 체중증가, 골다공증을 유발하고, 남성에서는 성욕저하, 불임, 체중증가, 골다공증, 여성형유방, 유루증 원인이 된다.

특발성 고프로락틴혈증 환자중 장기간의 추적검사시 10%에서는 미세 프로락틴선종으로 진행되어 발견되는 것으로 보고되었고, 가장 중용한 원인인 프로락틴 분비선종(Prolactin-secreting adenomas, prolactinomas)은 뇌하수체선종의 약 30%, 기능성 뇌하수체 종양의 50 - 60%를 차지하는 흔한 뇌하수체 종양이다.

뇌하수체 종양은 크기에 따라 1cm 미만인 경우 미세선종, 1cm 이상인 경우 거대선종으로 분류하고 보통 내분비 증상 이외에도 두통, 시야장애, 외안근마비, 드물게 뇌수종 같은 압박증상을 동반하게 되고, 다양한 정도의 뇌하수체 기능저하 증상을 나타낸다.

고프로락틴혈증의 일반적인 치료원칙은 호르몬 분비를 억제시킴으로써 고프로락틴혈증에 의해 유발된 성선기능의 저하나 유루증 등의 증상을 완화시키고, 원인이 되는 종양을 제거하거나, 뇌하수체기능을 보존하면서 종양의 재발이나 진행을 억제하는데 있기 때문에 일차적으로 수술치료보다 약물치료를 고려하는 것이 일반적이다. 그러나 최대 용량의 약물치료에도 고프로락틴혈증이 지속되거나, 종양의 크기가 증가하거나, 부작용으로 인해 약물치료를 지속할 수 없는 경우, 종양에 의한 압박 증상을 가진 환자와 뇌하수체졸증 환자에서 약물치료에 즉각적인 효과를 보이지 않는 경우나, 임신을 원하는 환자에서도 수술치료를 고려할 수

있다.

본 연구에서는 본원에서 시행한 호르몬 검사상 고프로락틴혈증의 소견을 보였던 환자를 대상으로 고프로락틴혈증의 원인을 분류하고 특히, 수술치료를 시행한 뇌하수체 프로락틴선종 환자를 대상으로 나이, 성별, 증상, 혈청 프로락틴수치 및 방사선 검사상의 종양크기와 침습정도, 수술후 결과를 비교하여 적절한 치료방향의 설정을 위하여 연구를 계획하였다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 연구 대상

1998년 1월부터 2005년 3월까지 7년동안 아주대학교병원에서 내분비 검사를 시행하였던 환자는 5839명 이었고 터키안 자기공명촬영(Sellar MRI)을 시행한 환자는 850명으로, 이중 혈중 프로락틴 수치와 터키안 자기공명촬영 검사결과를 확인할 수 있었던 환자 512명이었다. 혈중 프로락틴치가 증가된 환자는 198명으로 뇌하수체선종으로 진단을 받고 수술을 시행받은 환자는 62명으로 수술후 조직 표본의 면역조직화학염색상 프로락틴선종으로 확진된 환자는 34명으로 이었다. 고프로락틴혈증을 보였던 환자 및 수술을 시행받은 환자를 대상으로 병상기록, 내분비검사 결과, 방사선 소견, 조직병리소견 등을 조사하였으며 프로락틴선종으로 확진된 환자와 비교분석하였다.

B. 연구 방법

각 환자들의 연령별 분포, 성별, 임상증상 및 혈중 프로락틴 수치와 터키안 자기공명촬영 검사상의 결과 등을 분석하였다. 환자에서 시행한 혈중 프로락틴 수치에 따른 임상증상과, 동반하는 내분비 이상의 유무 및 터키안 자기공명촬영의 결과를 비교하였다. 혈중 프로락틴의 정상 범위는 남성에서 $5\sim 10\mu\text{ g/L}$, 여성에서 $10\sim 28\mu\text{ g/L}$ 로 고프로락틴혈증을 유발할 수 있는 다른 질환이나 약물 투여의 과거력을 확인하였고, 이러한 과거력이 배제된 환자군에서 터키안 자기공명촬영 검사상 뇌하수체종양으로 진단된 환자를 대상으로 성장호르몬, 갑상선 자극호르몬, 부신피질자극호르몬의 증가여부를 확인하여 기능성 종양의 여부를 확인하였다.

터키안 자기공명촬영 검사상 뇌하수체종양으로 진단된 환자는 종양의 크기를 측정하였으며, 종양의 직경이 1cm 이상인 경우를 거대선종, 1cm 미만의 경우를 미세선종으로 분류하여 혈중 프로락틴치와의 관계를 조사하였다. 수술을 시행받은 환자에 대하여 완전 조절(control)상태는 수술후 더 이상의 약물치료를 하지 않으면서 호르몬검사상 정상이며 터키안 자기공명촬영상 종양이 남아있지 않거나 재발하지 않은 상태로 하였다.

환자의 연령 및 성별 분포는 Student t-test와 Chi-square test를 이용하였다.

III. 결 과

A. 연령분포 및 성별

고프로락틴혈증을 보였던 198명의 환자중 남자가 35명(17.7%), 여자가 163명(82.3%)으로 남녀의 비는 1:4.7이었다. 연령은 평균 38.97세(7~81)였으며 평균연령은 남자에서 41.1세, 여자에서 38.5세였고 30대가 가장 많았다(Table 1, Fig 1).

Table 1. Age and sex characteristics of patients with hyperprolactinemia.

Characteristics	Patients n (%)
Sex	
Male	35 (17.7%)
Female	163 (82.3%)
Age (mean \pm SD)	38.97 \pm 11.33
Male	41.11 \pm 16.08
Female	38.51 \pm 10.04

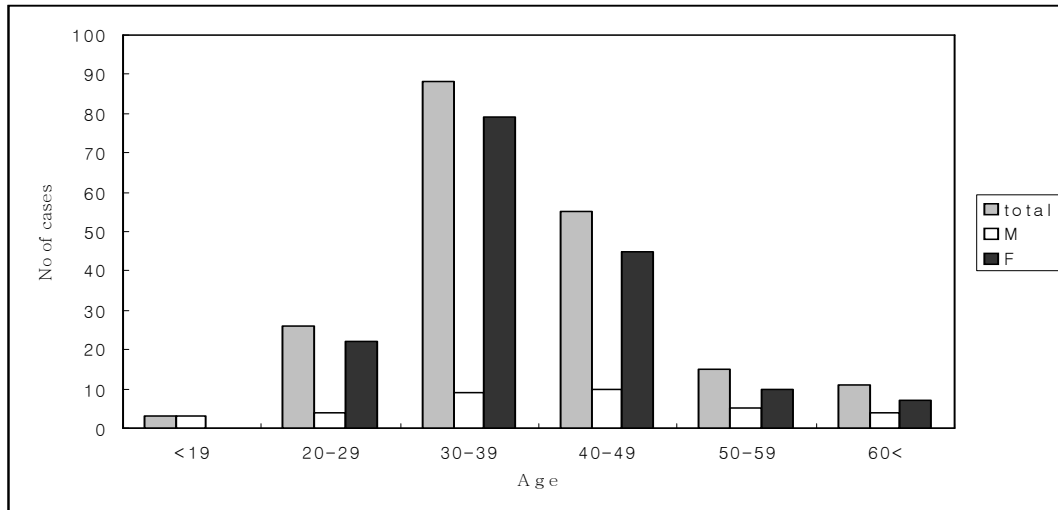


Fig. 1. Age and sex distribution of patients with hyperprolactinemia.

B. 자기공명촬영 결과 및 혈중 프로락틴 수치

고프로락틴혈증을 보였던 198명의 환자중 터키안 자기공명촬영상 뇌하수체선종으로 진단된 환자가 121명(61.1%)으로 가장 많았으며, 정상소견을 보였던 환자는 44명(22.2%), empty sellae 17명(8.6%), pituitary hyperplasia 7명(3.5%), Rathke's cleft cyst 3명(1.5%)였고, 지방종(lipoma), 수막종(meningioma), stalk mass가 각각 1명이었다. 뇌하수체선종은 미세선종이 71명(35.9%), 거대선종이 50명(25.3%)이었다(Table 2).

Table 2. Characteristics of sellar MRI finding in patients with hyperprolactinemia.

Characteristics of MRI findings	Patients number (%)
Normal MRI	44 (22.2%)
Pituitary adenoma	121 (61.1%)
Microadenoma	71 (35.9%)
Macroadenoma	50 (25.3%)
Empty sellae	17 (8.6%)
Pituitary hyperplasia	7 (3.5%)
Rathke's cleft cyst	3 (1.5%)
Others	3 (1.5%)
Lipoma	1 (0.5%)
Meningioma	1 (0.5%)
Stalk mass	1 (0.5%)

혈중 프로락틴치는 평균 $203.8 \pm 502.2 \mu\text{g/L}$ 이었고 터키안 자기공명영상의 결과에 따른 평균 혈중 프로락틴치는 거대선종에서 $459.7 \pm 938.9 \mu\text{g/L}$, 미세선종 $134.7 \pm 127.2 \mu\text{g/L}$, empty sellae $90.4 \pm 74.5 \mu\text{g/L}$, pituitary hyperplasia $175.2 \pm 145.1 \mu\text{g/L}$ 이었고 정상소견을 보인 환자군에서 $106.6 \pm 122.2 \mu\text{g/L}$ 였다. 뇌하수체선종으로 진단된 환자군내에서 혈중 프로락틴치는 거대선종 ($459.7 \pm 938.9 \mu\text{g/L}$)이 미세선종($134.7 \pm 127.2 \mu\text{g/L}$)보다 더 높게 측정되었다 ($p < 0.05$)(Table 3).

Table 3. Relationship between serum prolactin level and MRI findings.

	No.	Mean \pm SD $\mu\text{g/L}$
microadenoma	71	134.7 \pm 127.2 (10-802)
macroadenoma	50	459.7 \pm 938.9 (10.4-5600)*
empty sellae	17	90.4 \pm 74.5 (22.6-250)
hyperplasia	7	175.2 \pm 145.1 (16.4-420)
RCC	3	31.1 \pm 8.96 (21.3-38.9)
craniopharyngioma	2	78.4 \pm 54.7 (39.7-117)
lipoma	1	46.5
hamartoma	1	10.4
stalk mass	1	15.6
meningioma	1	34.8
Normal MRI	44	106.6 \pm 122.2 (11.8-710)
Total	198	203.8 \pm 502.2 (10-5600)

* : $p < 0.05$, RCC=Rathke's cleft cyst

뇌하수체선종으로 진단된 환자에서 혈중 프로락틴치를 기준으로 분류해본 결과 100 μ g/L이하인 환자는 67명(남자 14명, 여자 53명), 101~200 μ g/L 19명(남자 1명, 여자 18명), 201~500 μ g/L 24명(남자 4명, 여자 20명), 501 μ g/L이상에서 11명(남자 5명, 여자 6명)이었다(Table 4).

Table 4. Serum prolactin levels and sex of pituitary adenoma.

	No. of Patients(%)	Sex	
		Male	Female
$\leq 100 \mu$ g/L	67(55.4%)	14	53
101-200 μ g/L	19(15.7%)	1	18
201-500 μ g/L	24(19.8%)	4	20
$\geq 501 \mu$ g/L	11(9.1%)	5	6
Total	121	24	97

종양의 크기와 혈중 프로락틴치의 관계를 살펴보면 혈중 프로락틴치가 200 μ g/L이하인 경우는 미세선종이 56명, 거대선종이 30명인 반면, 201 μ g/L 이상의 경우 미세선종이 15명, 거대선종이 20명이었고 특히, 501 μ g/L이상인 경우 미세선종이 1명, 거대선종이 10명이었다(Table 5).

Table 5. Serum prolactin levels and size of pituitary adenoma.

	No. of Patients(%)	Tumor size	
		Microadenoma	Macroadenoma
$\leq 100 \mu$ g/L	67(55.4%)	40	27
101-200 μ g/L	19(15.7%)	16	3
201-500 μ g/L	24(19.8%)	14	10
$\geq 501 \mu$ g/L	11(9.1%)	1	10
Total	121	71	50

C. 뇌하수체 선종의 수술치료

고프로락틴혈증의 소견을 보이면서 터키안 자기공명촬영상 뇌하수체선종으로 진단된 121명(미세선종 71명, 거대선종 50명)의 환자중 수술을 시행받은 환자는 62명(미세선종 25명, 거대선종 37명)이었다.

1. 성별 및 연령분포

수술치료를 시행한 환자의 성별분포는 남자가 16명(25.8%), 여자가 46명(74.2%)으로 남녀의 비는 1:2.9였고, 종양의 크기에 따른 성별의 분포로 거대선종의 경우 남녀의 비가 1:2.1이었으나, 미세선종은 1:5.3으로 여자가 더 많았다. 평균연령은 40.2세(남자 43±11.78세, 여자 39.2±10.9세)로 여자에서 약간 젊은 나이였으나, 종양의 크기에 따른 나이의 분포상 비슷한 분포를 보였다(Table 6).

Table 6. Age and sex characteristics of pituitary adenoma with surgical treatment.

Characteristics	Patients n (%)	Tumor size	
		microadenoma	macroadenoma
Sex			
Male	16 (25.8%)	4	12
Female	46 (74.2%)	21	25
Age	40.2 ± 11.2	39.48±9.1	40.7±12.5
(mean ± SD)			
Male	43 ± 11.78	40.2	40.7
Female	39.2 ± 10.9	40.2	40.5

2. 조직학적 진단 결과

수술을 받은 환자중 조직검사상 면역조직화학염색상 프로락틴 분비선종으로 확진된 환자는 34명, 비기능성 뇌하수체선종 23명, 혼합성 분비선종 1명, 성장호르몬 분비선종 1명이었고 그외 Rathke's cleft cyst 1명, lymphocytic hypophysitis 1명으로 확진되었다(Table 7).

Table 7. Surgical treatment of Pituitary adenoma with hyperprolactinemia.

	No. of Patients	Tumor size	
		Microadenoma	Macroadenoma
Pituitary adenoma	121	71	50
Surgical Treatment	62	25	37
Prolactinoma [†]	34	15	19
NFA [†]	23	4	19
Acromegaly [†]	1		1
Mixed ^{†‡}	2	1	1
RCC	1	1	
LH	1	1	

[†]Defined by immunohistochemical stain. [‡]Prolactinoma and Acromegaly.
 NFA=non-functioning adenoma; RCC=Rathke's cleft cyst; LH=Lymphocytic hypophysitis.

D. 프로락틴분비 선종의 수술치료 결과

거대선종이 19례(56%)였고 미세선종이 15례(44%)였다. 성별은 남자가 6명, 여자가 28명으로 남녀의 비는 1:4.7이었으며, 미세선종의 경우 모두 여자환자였다. 연령은 평균 36.7세로 거대선종환자의 평균연령은 35.7세, 미세선종은 38세였다. 종양의 크기는 직경 6~42mm로 거대선종의 평균 직경은 19mm(12~42mm)였고 미세선종은 7.7mm(6~9mm)였다(Table 8).

Table 8. Preoperative features of patients with prolactinoma.

	microprolactinoma	macroprolactinoma	
No. of Pts	15(44%)	19(56%)	34
Male:Female	0:15	6:13	6:28
mean age(M:F)	38±8	35.7±9.1(36.3:35.5)	36.7±8.5
mean Size(cm)	0.77(0.6-0.9)	1.9(1.2-4.2)	

1. 임상증상 및 종양의 크기에 따른 혈중 프로락틴 수치

수술전 환자의 임상증상은 월경장애(96.3%), 유즙분비(76.5%), 두통(29.4%), 시력저하(14.7%)의 증상을 보였다(Table 9). 수술전 혈중 프로락틴 수치는 56.7~5600 μ g/L였으며, 평균 혈중 프로락틴수치는 거대선종에서 948.2 μ g/L(156~5600 μ g/L)로 19명의 환자중 18명에서 201 μ g/L이상의 혈중 프로락틴치를 보였으며, 미세선종의 평균 프로락틴수치는 159.2 μ g/L(56.7~209 μ g/L)으로 100 μ g/L이하의 혈중 프로락틴치를 나타낸 환자는 15명중 5명이었고 101~200 μ g/L이 7명, 200 μ g/L이상이 3명이었다(Table 10). 해면정맥동을 침범하였던례는 11례로서 거대선종에서 10례, 미세선종에서는 1례였다.

Table 9. Preoperative symptomatic features of patients with prolactinoma.

	microprolactinoma (n=15)	macroprolactinoma (n=19)	
Headache	2(13%)	8(42%)	10(29.4%)
Visual deficit	1(6%)	4(21%)	5(14.7%)
Dysmenorrhea	13	13	26
Galactorrhea	13	13	26

Table 10. Relationship between preoperative serum prolactin level and tumor size in patients with prolactinoma.

	Tumor size	
	Microadenoma	Macroadenoma
$\leq 100 \mu\text{g/L}$	5	0
101-200 $\mu\text{g/L}$	7	1
201-500 $\mu\text{g/L}$	3	10
$\geq 501 \mu\text{g/L}$	0	8
Total	15	19

3. 수술치료의 선택

미세선종환자 4명(26.7%), 거대선종환자 7명(36.8%)에서는 수술전 약물치료를 시행하였으나 심한 오심 등의 소화기 장애로 더 이상 약물치료를 유지하기 힘들었고 증상의 호전이 없어 수술치료를 결정하였다. 수술 접근법은 15례(100%)의 미세선종과 16례(84.2%)의 거대선종은 경접형동 접근법을 통하여 종양을 제거하였으며, 3례(15.8%)의 거대선종은 경두개 접근법으로 종양을 제거하였다.

4. 수술치료의 결과

수술을 시행한 모든 환자에서 혈중 프로락틴치의 감소를 보였으며, 수술만 시행한 경우 또는 수술후 약물치료를 병용하여 34명의 환자중 21명(61.8%)의 환자에서 혈중 프로락틴치의 정상화를 보였으며, 미세선종 15명의 환자에서 12명(80%), 거대선종 19명에서 9명(47.4%)에서 정상화 되었으나 해면정맥동을 침범한 7명중 단 2명(18.2%)만이 정상화 되었다. 수술치료만으로 혈중 프로락틴치의 정상화를 보였던 환자는 모두 15명으로 미세선종에서 11명(73.3%), 거대선종에서 4명(21%)이었고, 특히 수술전 혈중 프로락틴치가 $100\mu\text{g/L}$ 이하를 보였던 미세선종에서 모든 례에서 수술치료만으로 혈중 프로락틴치의 정상화를 보였다(Table 11). 수술후 일과성 중추성 요붕증이 가장 흔한 합병증이었고, 거대선종환자중 7명에서 범발성 뇌하수체기능저하증이 있었으나 미세선종 환자에서는 일과성 중추성 요붕증 이외의 합병증은 나타나지 않았다.

Table 11. Surgical results of patients with prolactinoma.

	PreOP. PRL μ g/L(n)	PreOP. Med.	Control	PostOP. Med.	normalization without Med.
Microadenoma (n=15)	≤ 100 (5)	2	5	0	11 (73.3%)
	101-200 (7)	2	4	0	
	201-500 (3)	0	3	2	
Macroadenoma (n=19)	101-200 (1)	1	1	0	4 (21%)
	201-500 (10)	5	6	5	
	501 \leq (8)	1	2	2	
C.S invasion (n=11)		3	3	7	2 (18.2%)

IV. 고 찰

프로락틴의 분비는 시상하부에서 분비되어 뇌하수체줄기(pituitary stalk)의 문맥순환(portal circulation)을 통해 뇌하수체에 도달하여 작용하는 도파민(dopamine)의 지속적인 길항작용을 통하여 조절을 받고, 갑상선자극호르몬 유리호르몬(thyrotropin-releasing hormone), 혈관작용성 장관펩티드(vasoactive intestinal peptide), 프로락틴분비 펩티드(prolactin-releasing peptide)등의 중추성 경로를 통하여 분비를 촉진하게 된다. 정상 혈중 프로락틴수치는 여성에서 10-28 μ g/L, 남성에서 5-10 μ g/L로 생리적 고프로락틴혈증을 배제하기 위해서는 공복시 휴식상태에서 측정해야 한다. 스트레스, 운동, 수면, 유두자극 등의 생리적 환경에 의해 촉진되나 일반적으로 혈중 프로락틴치가 40 μ g/L이상 증가하는 경우는 드물고(Schlechte J, 1997, 2003) 임신한 여성의 경우 임신초기부터 프로락틴치가 증가하여 임신말기에는 수백 μ g/L로 증가하게 되고 출산과 더불어 수유를 하지 않는 경우 급격히 감소하게 되지만 수유시 수개월 동안 증가된 상태를 유지한 후 점차적으로 정상화되어 수유를 지속하여도 정상수치를 나타내게 된다.

병적으로 고프로락틴혈증을 나타내는 경우 혈중 프로락틴치가 200 μ g/L 미만 시 다양한 원인 (Table 12)에 대한 가능성을 고려하여야 한다. phenothiazines, butyrophenones, haloperidol 등의 약물과 항우울제, 항고혈압제제 등은 lactotroph의 수용체에 길항작용을 하여 혈중 프로락틴 수치를 25-100 μ g/L정도 상승시키는 고프로락틴혈증을 유발한다. 원발성 갑상선기능 저하증은 갑상선자극호르몬 유리 호르몬의 분비를 촉진시켜 고프로락틴혈증과 뇌하수체 과형성(pituitary hyperplasia)을 일으킨다. 뇌하수체 과형성의 경우 프로락틴선종으로

오진할 수 있는 가능성이 있으므로 갑상선 자극호르몬의 농도를 측정하는 것이 중요하다. sellar나 parasellar region의 종양은 뇌하수체 줄기를 압박하여 lactotroph의 도파민 길항작용을 억제하는 'stalk section effect'를 유발하여 고프로락틴혈증을 보이고 혈중 프로락틴치는 50-125 μ g/L정도 증가하나 100 μ g/L 이상 상승하는 경우는 드물다. 혈중 프로락틴 수치가 200 μ g/L이상인 경우에는 일반적으로 프로락틴분비선종의 존재를 시사하고 500 μ g/L이상 증가한 경우에는 프로락틴분비선종을 확진할 수 있고 1000 μ g/L이상으로 증가되면 해면 정맥동까지 침범된 것으로 생각할 수 있다(Lundberg 등, 1984, Shucart WA, 1980). 고프로락틴혈증은 성선자극호르몬 유리 호르몬(gonadotropin-releasing hormone)분비 억제에 따른 성선 기능의 저하와 유즙분비를 유발한다. 특히, 가임여성에서 성선 기능저하증으로 불임, 성욕저하, 월경이상, 무월경의 원인이 되고(Table 13), 80% 이상의 환자에서 유루증을 보이고 체중증가, 골다공증을 유발한다(Greenman 등, 1998; Vartej 등, 2001). 남성에서는 성욕저하, 불임, 체중증가, 골다공증을 유발하게 되며, 23%에서 여성형유방, 8%에서 유루증을 유발한다(Walsh 등, 1997). 매우 높은 혈중 프로락틴치를 보이는 경우 'high-dose hook effect'에 의해 낮은 프로락틴 수치로 측정이 되므로 뇌하수체 거대선종 환자에서 프로락틴치가 30-200 μ g/L로 측정이 되는 경우 1:100 희석농도로 재측정을 해야한다(St Jean E 등, 1996). 고프로락틴혈증의 방사선검사상 이차적인 원인이 없는 상태에서 정상적인 시상하부-뇌하수체 구조를 보이는 경우 '특발성 또는 정상 고프로락틴혈증(idiopathic or normal hyperprolactinemia)'으로 진단하게 되고 이러한 경우는 약물에 의해 유발된 고프로락틴혈증을 제외한 경우의 10-20%정도 나타나는 것으로 보고되고 있다(Sluijmer AV 등, 1992). 특발성 고프로락틴 혈증 환자중 상당수에서 영상검사 등으로 발견되지 않을 정도의 작은 종양이 있는 경우 장기간

의 추적검사시 10%에서는 미세 프로락틴선종으로 진행되어 발견이 된다 (Schlechte J 등, 1989). 고프로락틴혈증의 원인이 뇌하수체 종양에 의한 경우 환자는 보통 내분비 증상 이외에도 두통, 시야장애, 외안근마비, 드물게 뇌수종 같은 압박증상을 동반하게 되고, 다양한 정도의 뇌하수체 기능저하 증상을 나타내게 된다(Table 13). 고프로락틴혈증의 가장 중요한 원인인 프로락틴분비선종은 전체 뇌하수체 종양의 30-40%를 차지하는(Molitch ME, 2001) 종양으로 종양의 크기에 따라 1cm 미만인 경우 미세선종, 1cm 이상인 경우 거대선종으로 분류한다. 거대선종은 일반적으로 여성 환자에서는 약 30%에서 발견이 되나, 남성 환자에서는 내분비 증상을 간과되는 경향이 있어 종양이 여성보다 더 진행되어 발견이 되는 경향이 있어 60%이상의 환자에서 발견이 되고, 평균 진단연령에서도 여성에서는 20-30대이나 남성에서는 대개 10년 이상 더 늦은 진단연령을 보인다 (Eelgrange E 등, 1997). 본 교실의 결과 거대 프로락틴선종이 19례(56%)였고 미세 프로락틴선종이 15례(44%)였다. 남녀의 비는 1:4.7로 여성 환자가 더 많았고, 미세프로락틴선종의 경우 모두 여자환자였으나, 거대 프로락틴선종에서는 남자가 6명으로 발생 빈도가 높은 것을 알 수 있다. 연령은 남자가 평균 36.3세, 여자가 35.5세로 통계학적 의의는 없었다(Table 8).

Table 12. Causes of hyperprolactinemia.

Physiological	pregnancy, nursing(sucking reflex) stress, exercise
Pituitary disorders	prolactinoma nonfunctioning pituitary adenoma Acromegaly Cushing's disease Empty sella syndrome Rathke's cysts lymphocytic hypophysitis pituitary metastasis infiltrative diseases(sarcoidosis, tuberculosis, Langerhans cell hystiocytosis)
Hypothalamic disorders	Craniopharyngioma Meningioma Pituitary stalk section tumors(dysgerminoma, third ventricl tumor, cyst, glioma, hamartoma, metastasis) infiltrative disease(sarcoidosis, tuberculosis, Langerhans cell hystiocytosis) Cranial irradiation
Drugs	Antipsychotics(phenothiazines, butyrophenones, haloperidol, resperidone, MAOI) Antiemetics(metoclopramide, domperidone) Antihypertensives(methyldopa, reserpine) Estrogen, Opiates, Verapamil, Protease inhibitors
Others	chest wall, spinal cord injury Primary hypothyroidism chronic renal failure Adrenal insufficiency Cirrhosis Seizure

Table 13. Clinical manifestations of prolactinoma.

hyperprolactinemia	amenorrhea galactorrhea infertility decreased libido impotence osteoporosis
mass effect	headache visual acuity & field impairment cranial nerve palsy hypothalamic impairment hydrocephalus hypopituitarism
pituitary apoplexy	

고프로락틴혈증의 일반적인 치료원칙은 호르몬 분비를 억제시킴으로써 고프로락틴혈증에 의해 유발된 성선기능의 저하나 유루증 등의 증상을 완화시키고, 원인이 되는 종양을 제거하거나, 뇌하수체기능을 보존하면서 종양의 재발이나 진행을 억제하는데 있다. 약물에 의해 유발된 고프로락틴 혈증의 경우 원인 약물을 중단하면 수일에서 수주후에 프로락틴치가 정상화되고 약물을 중단할 수 없는 경우 용량의 조절과 대체 약물의 투여 및 dopamine agonist를 병용할 수 있으며 (Wieck A 등, 2002) 일차성 갑상선 기능저하증은 호르몬 보충요법으로 수주에서 수개월에 프로락틴치를 정상화 할 수 있다.

프로락틴선종은 혈중프로락틴치의 정상화와 더불어 종양의 크기를 감소시켜서 종양에 의한 압박증상을 해소시키는 치료가 필요하고, 그 치료방법에는 기대요법이외에도 약물치료, 수술치료, 방사선치료 등이 있으며, 악성 프로락틴선종의 경우 화학요법이 필요하기도 한다(Popadic A 등, 1999).

특발성 고프로락틴혈증이나 미세 프로락틴선종으로 유루증이나 월경장애를 보이지 않는 환자에서 약 30%는 혈중 프로락틴치가 자발적으로 정상화되나 약 7%의 환자에서 거대 프로락틴선종으로 진행되는 경우가 있으므로(Molitch ME, 2001) 정기적인 프로락틴치의 검사와 자기공명검사 등을 시행하면서 관찰할 수 있으나 기대요법에 대해서는 논란이 있다.

dopamine agonist는 세포표면의 dopamine D2 수용체와 결합하여 adenylyclase activity와 세포내 cyclic adenosine monophosphate를 감소시켜 tumoral lactotrophs의 프로락틴분비를 억제시키고, 종양세포의 프로락틴분비기전을 조기에 차단하거나 gene transcription과 프로락틴 합성을 차단시킴으로써 종양세포자체의 크기를 감소시키며 perivascular fibrosis와 부분적인 종양의 괴사를 일으킴으로써 종양의 크기를 줄이는 효과를 나타낸다. 주로 사용되는 약제들로는

bromocriptine, pergolide, quinagolide, cabergoline 등이 있다(Table 14).

Bromocriptine은 특발성 고프로락틴혈증 또는 미세 프로락틴선종에서는 58%(Webster J 등, 1994), 거대 프로락틴선종에서는 46%(Di Sarno A 등, 2001)의 환자에서 혈중 프로락틴치의 정상화를 나타내는 것으로 보고되었다. 또한 76%의 환자에서 종양의 크기를 줄이는 효과를 나타내는 것으로 보고되었으나(Molitch ME, 2001) 혈중 프로락틴치의 감소와 종양의 크기감소와는 상관관계가 없고, 종양의 크기감소에 효과를 보이는 기간도 다양한 것으로 보고되었다. 부작용으로는 오심(50%), 두통(29%), 현훈(26%), 복통(20%), 피로감(18%) 등이 있고, 전체적으로 약 78%의 환자에서 경험하고 부작용으로 인해 치료를 지속할 수 없는 경우는 12%에 해당한다(Webster J 등, 1994).

Pergolide는 미세 프로락틴선종에서는 80-90%(Lamberts S 등, 1991), 거대 프로락틴선종에서는 60%의 환자에서 혈중 프로락틴치의 정상화를 보이고, 75%이상의 환자에서 종양 크기의 감소의 효과가 있는 것으로 보고되었다(Orrego JJ 등, 2000). 부작용은 bromocriptine과 비슷하고, 약제 부작용에 의한 치료중단은 8% 정도이다.

Quinagolide는 bromocriptine 보다 더 민감하게 dopamine D2 수용체에 작용하는 약물로 투약후 24시간만에 프로락틴 억제효과를 가지고 있다. 특발성 고프로락틴혈증에는 82%, 미세 프로락틴선종에는 73-100%, 거대 프로락틴선종에는 67-88%에서 프로락틴치의 정상화가 보고되고 있다. 또한 종양의 크기 감소는 거대 프로락틴선종 환자의 27-75%에서 나타나는 것으로 보고되었다(Di Sarno A 등, 2000). 부작용은 bromocriptine과 유사하나 증상의 정도는 약하고 약 10%에서 부작용에 의한 치료중단이 보고되었다.

Cabergoline은 강력한 dopamine D2 수용체에 작용하고 특징적으로 매우 긴

반감기(65 시간)로 인해 1주에 1-2회의 복용으로 효과가 있다. 문헌에 의하면 특발성 고프로락틴혈증과 미세 프로락틴선종에는 92%, 거대 프로락틴선종에는 77%에서 프로락틴치가 정상화가 보고되었다(Verhelti J 등, 1999). 종양의 크기 감소는 거대 프로락틴선종 환자의 89%에서 나타나는 것으로 보고되었다(Colao A 등, 2000). 부작용은 bromocriptine과 비슷하나 증상이 약해서 약 3%에서만 치료중단을 하는 것으로 보고되었다. cabergoline으로 프로락틴치의 정상화와 종양의 감소를 보였던 대부분의 환자에서 약제를 중단한 후에도 고프로락틴혈증은 관해되는 것으로 보고되었다(Colao A 등, 2003).

이와같이 약물치료의 효과에 의하여 프로락틴선종의 치료는 일차적으로 수술 치료보다 약물치료를 고려하는 것이 일반적이나 최대 용량의 약물치료에도 고프로락틴혈증이 지속되거나(Fig. 2), 종양의 크기가 증가하거나, 종양에 의한 압박 증상이 지속되는 경우, 부작용으로 인해 약물치료를 지속할 수 없는 경우, dopamine agonist는 정신병증을 촉진할 수 있는 부작용이 있으므로 항정신약제에 의존성이 있는 환자(Peter SA 등, 1993)에서는 수술치료의 적응이 된다. 또한, 종양에 의한 압박 증상을 가진 환자와 뇌하수체졸증 환자에서 약물치료에 즉각적인 효과를 보이지 않는 경우, 임신을 원하는 환자에서도 수술치료를 고려할 수 있다(Fig. 4).

Table 14. Dopamine agonists in patients with hyperprolactinemia.

	PRL normalization(%)		tumor reduction (%)	Side effects	Discontinue d/t intolerance (%)
	microadeno ma	macroadeno ma			
Bromocriptine	58	46	76	+++	12
Pergolide	80-90	68	83	++	8
Quinagolide	73-100	67-88	79	++	10
Cabergoline	83-96	77-89	89	+	3

많은 문헌에서 프로락틴분비선종의 수술치료후 높은 재발률이 26-50%로 보고되고 있고(Schlechte J 등, 1980; Nelson PB 등, 1983; Serri O 등, 1983; Raj KS 등, 2002) 특히 거대분비선종에서는 완전 조절율이 50% 미만으로 낮게 보고되고 있고 침습성 프로락틴선종에서는 완전 조절율은 거의 0%에 가깝다(Berwaerts J 등, 2000).

본교실의 연구에서도 수술치료를 시행한 19명의 거대 분비선종의 환자에서 수술치료만으로 프로락틴치의 정상화를 보였던 환자는 4명으로 21%의 완전조절율을 보였으나 수술후 약물치료의 병용으로 11명(58%)의 환자에서 프로락틴혈중의 정상화를 이룰 수 있었으므로 약물치료시 필요용량의 감소나 약물치료효과의 증가를 기대하기 위하여 수술치료를 시행할 수 있을 것으로 보인다(Fig. 2, 3).

종양에 의한 압박증상을 일으키지 않는 미세 프로락틴선종에 있어서는 일차적으로 약물치료를 시행하는 것이 일반적이다. 그러나 경험이 많은 수술자에 의해 시행된 수술적 치료의 결과는 매우 높은 완전조절율과 매우 낮은 합병증을 보이고 있다(Couldwell WT 등, 2003). Amar 등의 의하면, 미세선종에서 수술치료에 의한 완전 조절율은 91%로 수술전 혈중 프로락틴치가 $200\mu\text{g/L}$ 미만인 환자에서 높은 상관관계가 있는 것으로 보고하였고, 수술후 첫 1일일의 프로락틴치가 $10\mu\text{g/L}$ 미만인 미세 프로락틴선종 환자에서 장기추적 결과 완전 조절율이 100%, 거대 프로락틴선종에서 93%의 완전 조절율을 보였으나, $10-20\mu\text{g/L}$ 에서는 미세 프로락틴선종에서는 100% 완전 조절율을 보였으나 거대 프로락틴선종에서는 0%의 조절율을 보여 미세 프로락틴선종과 거대 프로락틴선종의 수술후 조절율의 차이를 보고하였다. 본 교실에서도 미세선종 15명의 환자에서 12명(80%)에서 정상화 되었고 수술치료만으로 15명의 미세선종에서 11명(73.3%)이 완전 조절되었으며, 수술전 혈중 프로락틴치가 $200\mu\text{g/L}$ 미만인 12명의 환자에서 9명, 특히 수

술전 혈중 프로락틴치가 $100\mu\text{g/L}$ 이하를 보였던 미세선종에서 모든 레에서 수술 치료만으로 수술후 부작용 없이 완전 조절되었다(Table 11). 약물치료는 장기적인 치료를 요하고 약물치료중 정상화된 혈중 프로락틴치가 약물치료의 중단 이후에도 장기적으로 유지되지 못하는 경우가 있으므로 미세 프로락틴선종에서 수술치료의 선택은 종양의 위치나 침습성 여부, 혈중 프로락틴치, 약물치료의 반응 정도, 수술자의 경험을 기준으로, 젊은 환자 특히 임신을 원하는 미세선종의 여자 환자에서 경험이 많은 수술자의 경우 미세선종의 치료로 수술치료를 고려할 수 있는 적응이 될 수 있다(Fig. 4).

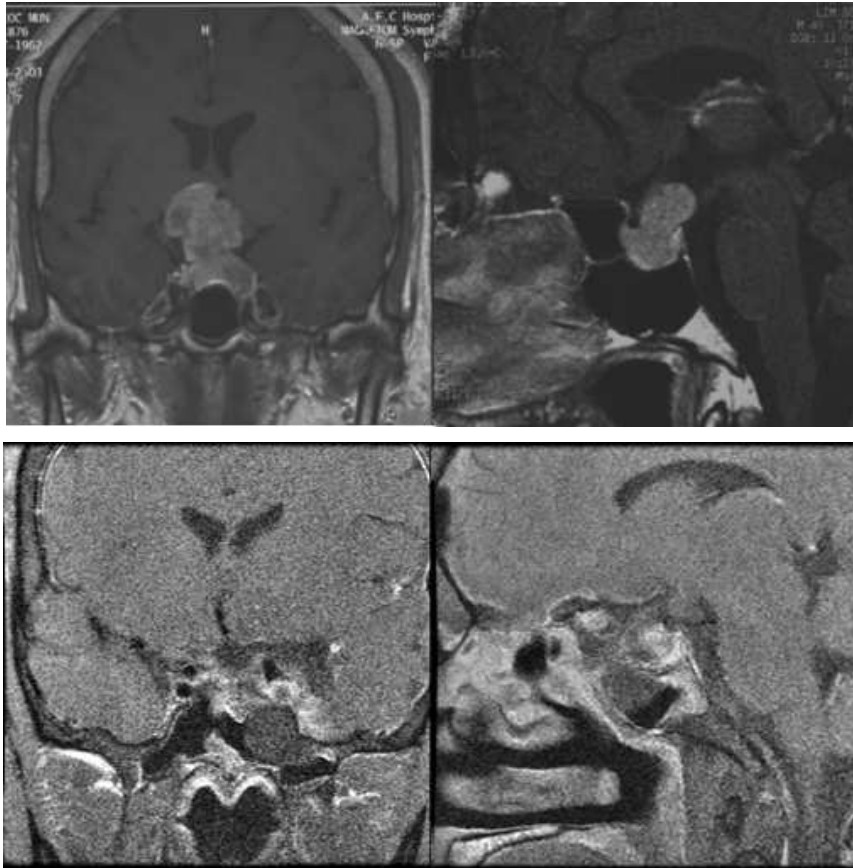


Fig. 2. Coronal Gd-enhanced T1-weighted MR images in a 40-year-old man who presented with headache, easy fatigue, and loss of libido caused by Macroadenoma. *Upper:* The patient's initial serum prolactin level was 1000 μ g/L. He was treated with bromocriptine for 6 months, which was changed to surgical treatment for whom medical therapy was ineffective. *Lower:* Image obtained at 5 months after surgical treatment. There is no residual or recurred tumor. The serum prolactin level is 32 μ g/L.



Fig. 3. Coronal Gd-enhanced T1-weighted MR images of Macroprolactinoma. *Upper:* Image obtained in a 40-year-old man who presented with headaches, deterioration of vision, and loss of libido due to a macroprolactinoma with cavernous sinus extension. The patient's initial serum prolactin level was $1500\ \mu\text{g/L}$. The patient underwent a transcranial resection of tumor. *Lower:* Image obtained at 2 years after surgical treatment. There is no residual or recurred tumor. The serum prolactin level is $91\ \mu\text{g/L}$.

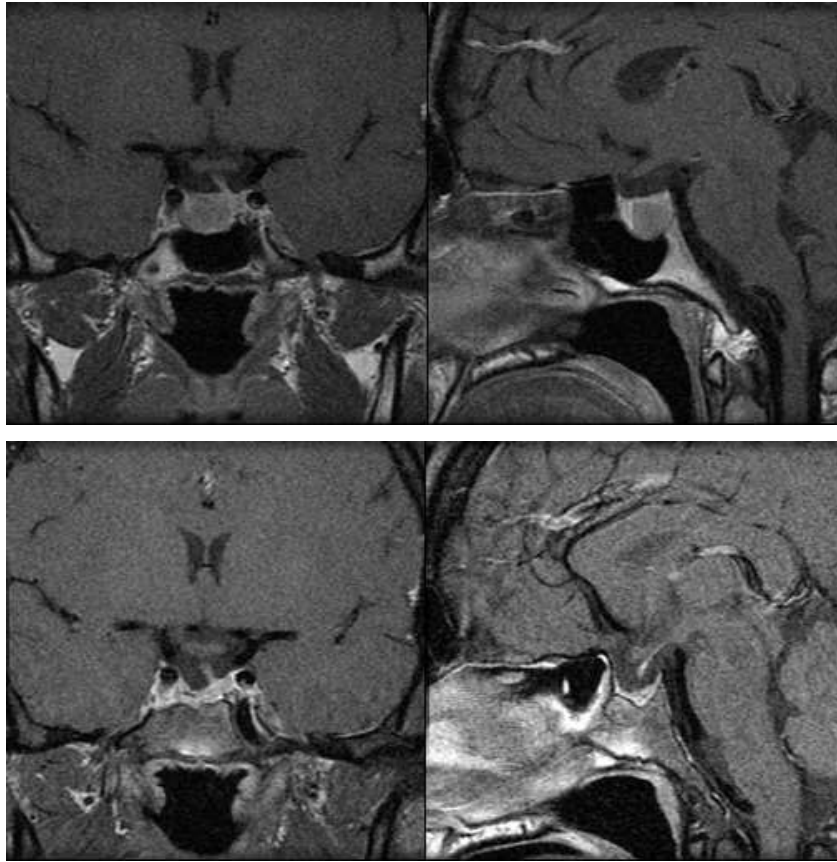


Fig. 4. Coronal Gd-enhanced T1-weighted MR images in a 29-year-old woman who presented with amenorrhea and galactorrhea caused by microprolactinoma. *Upper:* The patient's initial serum prolactin level was $320\ \mu\text{g/L}$. The patient was treated with bromocriptine, which was changed to surgical treatment because she experienced intolerable side effects and desired restoration of fertility. *Lower:* Image obtained at 3 years after surgical treatment. There is no residual or recurred tumor. The serum prolactin level is $23\ \mu\text{g/L}$ and she had a baby.

V. 결 론

고프로락틴혈증으로 터키안 자기공명촬영을 시행한 198명의 환자중 뇌하수체 선종으로 진단된 환자가 121명(61.1%)으로 가장 많았으며, 미세선종이 71명(35.9%), 거대선종이 50명(25.3%)이었다. 혈중 프로락틴치는 거대선종에서 $459.7 \pm 938.9 \mu\text{g/L}$, 미세선종 $134.7 \pm 127.2 \mu\text{g/L}$ 로 거대선종에서 유의하게 높았고, $501 \mu\text{g/L}$ 이상의 프로락틴치를 나타낸 군에서 남자의 빈도가 높게 증가하였으며, 종양의 크기에 따른 분포상 남자에서 미세선종에 비해 거대선종에서 빈도가 높았다. 34명의 프로락틴선종 환자중 약물치료의 부작용으로 더 이상 약물치료를 유지하기 힘들어 수술을 결정한 환자는 미세선종환자 4명(26.7%), 거대선종환자 7명(36.8%)이었고, 수술 및 약물병합치료로 미세선종 15명의 환자에서 12명(80%), 거대선종 19명에서 9명(47.4%)에서 정상화 되었다. 수술치료만으로 미세 프로락틴선종에서 11명(73.3%), 거대 프로락틴선종에서 4명(21%)에서 완전 조절 되었으며, 수술전 혈중 프로락틴치가 $100 \mu\text{g/L}$ 이하를 보였던 미세선종에서 모든 레에서 수술치료만으로 혈중 프로락틴치의 정상화를 보였다. 수술후 일과성 중추성 요붕증이 가장 흔한 합병증이었고, 거대선종환자에서는 일부 범발성 뇌하수체 기능저하증이 있었으나 미세선종 환자에서는 일과성 중추성 요붕증 이외의 합병증은 나타나지 않았다. 미세 프로락틴선종에서 수술치료의 선택은 종양의 위치나 침습성 여부, 혈중 프로락틴치, 약물치료의 반응정도, 수술자의 경험을 기준으로, 젊은 환자 특히 임신을 원하는 미세선종의 여자 환자에서 경험이 많은 수술자의 경우 미세선종의 치료로 수술치료를 고려할 수 있는 적응이 될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Berwaerts J, Verhelst J, Abs R: A giant prolactinoma presenting with exophthalmus: effect of cabergoline and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 23:393-398, 2000
2. Colao A, Di Sarno A, Landi ML: Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2247-2252, 2000
3. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P: Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 349:2023-2033, 2003
4. Couldwell WT, Rovit RL, Weiss MH: Role of surgery in the treatment of microprolactinomas. *Neurosurg Clin N Am* 14:89-92, 2003
5. Di Sarno A, Landi ML, Marsullo P: The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type-2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 53:53-60, 2000
6. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P: Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol* 86:5256-5261, 2001
7. Eelgrange E, Trouillas J, Maiter D: Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol*

Metab Jul; 82(7):2102-2107, 1997

8. Greenman Y, Tordjman K, Stern N: Increase in body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol* 48:547-553, 1998
9. Lamberts S, Quik R: A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 72:635-638, 1991
10. Lundberg PO, Osterman PO, Wide L: Serum prolactin levels in patients with hypothalamus and pituitary disorders. *J Neurosurg* 55:194-199, 1984
11. Molitch ME: Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:585-610, 2001
12. Nelson PB, Goodman M, Maroon JC, Martines AJ, Moossy J, Robinson AG: Factors in predicting outcome from operation in patients with prolactin secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery* 13:634-641, 1983
13. Orrego JJ, Chandler WF, Barkan AL: Pergolide a primary therapy for macroprolactinomas. *Pituitary* 3:251-256, 2000
14. Peter SA, Autz A, Jean-Simon ML: Bromocriptine-induced schizophrenia. *J Natl Med Assoc* 85:700-701, 1993
15. Popadic A, Witzmann A, Buchfelder M: Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 51:47-54:discussion 54-55, 1999

16. Raj KS, Marc SA, Wesley AK, Kalmon DP: Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 97:299-306, 2002
17. Schlechte J, Dolan K, Sherman B: The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 68:412-418, 1989. Shucart WA: Implications of very high prolactin levels associated with pituitary tumors. *J Neurosurg* 52:226-228, 1980
18. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, VanGilder J, Chapler F, Dolan K: Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocri Rev* 1:295-308, 1980
19. Schlechte J: Prolactinoma. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6:45-47, 1997
20. Schlechte J: Clinical practice, Prolactinoma. *N Eng J Med* 349:2035-2041, 2003
21. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M: Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N Eng. J Med* 309:280-283, 1983
22. Sluijmer AV, Lappohn RE: Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* Jul;58(1):72-77, 1992
23. St Jean E, Blain F, Comtois R: High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol* 44:305-309, 1996

24. Vartej P, Poiana C, Vartej I: Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 15:43-47, 2001
25. Verhelte J, Abs R, Maiter D: Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518-2522, 1999
26. Walsh JP, Pullan PT: Hyperprolactinemia in males: a heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med* 27:385-390, 1997
27. Webster J, Piscitelli G, Polli A: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 331:904-909, 1994
28. Wieck A, Haddad P: Hyperprolactinemia caused by antipsychotic drugs. *BMJ* 324:250-252, 2002

-ABSTRACT-

Surgical Treatment of Pituitary Adenomas with Hyperprolactinemia

Yong Cheol Lim

**Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University**

(Supervised by Professor Kyung Gi Cho)

Purpose: Hyperprolactinemia is commonly found in patients with abnormal sexual function and galactorrhea. The most important cause is a prolactin-secreting pituitary adenoma or prolactinoma. Prolactinomas account for 30% of pituitary adenomas and 50-60% of functioning pituitary adenomas. The general objectives of the treatment of hyperprolactinemia are to suppress excessive secretion of prolactin and restore sexual(reproductive) function, reduction of tumor mass, preserve normal pituitary function, prevent disease recurrence or progression. There are three treatment modalities: pharmacotherapy, surgery, and radiotherapy. We typed for patients with hyperprolactinemia by their cause and evaluated the effect of surgical treatment of pituitary adenomas and prolactinoma.

Materials & Methods: Clinical analysis was done by retrospective review of medical records and neuroimaging examinations in 198 patients with hyperprolactinemia who diagnosed by hormone study and sellar MRI in our

institute.

Results: There were 35 men (17.7%) and 163 women (82.3%), whose age ranged from 7 to 81 years with a mean age of 38.9 years. The cause of hyperprolactinemia were 121 pituitary adenoma (61.1%), 17 empty sellae (8.6%), 7 pituitary hyperplasia (3.5%), 3 Rathke's cleft cyst (1.5%), 1 meningioma, 1 lipoma, 1 stalk mass in sellar MRI. Sixty two of pituitary adenomas underwent surgical treatment. Thirty four (7 males and 27 females) cases are diagnosed prolactinoma by immunohistochemical study. The prolactinomas included 19 patients with macroprolactinomas and 15 patients with microprolactinomas. The surgical outcome with microprolactinoma was better than macroprolactinoma: Normalization of PRL was found in 21 patients(80% of microprolactinomas and 47.48% of macroadenomas). Postoperatively, temporary central DI was the most common morbidity and 7 of 19 patients with macroadenoma had postoperative panhypopituitarism. But none of patients with microprolactinoma had complication except temporary central diabetes insipidus.

Conclusion: Medical therapy is usually considered the first choice of treatment in prolactinomas, while the surgical approach is recommended when neurological compressive symptoms are present and in patients resistant or intolerant to dopamine agonists, especially young woman who desire for restoration of fertility. But in patients who harbor microprolactinomas and have serum prolactin levels lower than $100\mu\text{g/L}$ are good candidate for surgical therapy because it's low morbidity and favorable endocrinologic outcome after surgery.

Key words : Hyperprolactinemia, Prolactinoma, Surgical treatment