

고프로락틴혈증으로 인해 악화된 편두통

김민구 이세진

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Worsening of Migraine Associated with Hyperprolactinemia

Min-Ku Kim, MD, Se-Jin Lee, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

A 45-year-old woman presented with worsening of migraine without aura. Laboratory test revealed hyperprolactinemia, but brain magnetic resonance imaging was normal. She had no known etiologies of hyperprolactinemia. Headache improved together with normalization of serum prolactin level after administration of bromocriptine. However, withdrawal of bromocriptine caused elevation of serum prolactin level and worsening of migraine headache. She repeated similar pattern of improvement and aggravation two times more. We suggest that hyperprolactinemia may cause aggravation of migraine headache.

J Korean Neurol Assoc 40(3):240-242, 2022

Key Words: Hyperprolactinemia, Migraine, Prolactin, Bromocriptine

미세프로락틴선종 환자에서 발생하는 편두통의 기전은 불명확하지만, 종괴효과가 아닌 고프로락틴혈증에 기인하는 것으로 추정된다.^{1,2} 프로락틴선종 환자들에서 수술 혹은 브로모크립틴 치료 후에 혈중 프로락틴 농도가 정상화되면서 두통이 호전된 증례들 또한 보고된 바 있었다.²⁻⁴ Kallestrup 등⁴은 프로락틴선종 환자에서 도파민작용제의 중단 후에 프로락틴 농도가 다시 상승하면서 심한 두통이 재발하였고 도파민작용제를 다시 복용하면서 두통이 호전되고 프로락틴 농도도 감소하였던 환자를 보고하였다. 특발고프로락틴혈증 환자에서 브로모크립틴 치료 후 프로락틴 농도가 감소하면 편두통이 호전되고 브로모크립틴을 중단하면 프로락틴 농도가 상승하고 편두통이 악화되었는데 이러한 상황이 두 차례 더 반복되었던 환자를 보고하고자 한다.

증례

45세 여자가 7개월 동안 빈도와 강도가 서서히 심해지는 편두통으로 왔다. 두통이 발생했던 시기부터 젖분비과다와 월경불순도 동반되었으나 말단비대증은 없었다. 조짐이 없는 삽화편두통을 10년 동안 앓고 있었고 시각통증척도(visual analogue scale, VAS) 5-6점 가량의 중등도 박동성 두통이 좌측 이마관자 부위에 발생하였다. 두통은 6시간에서 2일 동안 지속되었고 눈통증, 구역, 구토, 빛공포증 및 소리공포증이 동반되었다. 과거에는 두통이 주 1회 가량 발생하였으나 내원하기 몇 달 전부터 주 2-3회로 빈도가 증가하였고 두통의 강도도 VAS 8점으로 악화되었으나 두통의 기타 양상은 이전과 동일하였다. 과거에는 카페인 함유된 소염진통제와 에르고타민으로 두통이 어느 정도 조절되었지만 최근에는 효과가 감소하였다. 편두통 때문에 복용하는 약물 이외에 규칙적으로 복용하는 약제는 없었고 혈중 프로락틴 농도를 상승시킬 수 있는 약물은 복용하지 않았다. 그 외 특이 병력은 없었고 본원 내원 3년 후에 폐경되었다. 환자의 어머니와 딸도 편두통의 병력이 있었다.

신경계진찰에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. 내원 당시 시행한 혈액검사서 혈중 프로락틴 농도가 125 ng/mL (정상범위: 폐경 전, 3.7-17.2 ng/mL; 폐경 후 3.3-10.6 ng/mL)로 높았지만 난포 자극호르몬, 난포호르몬 및 황체형성호르몬은 모두 정상범위를 보

Received January 5, 2022 Revised April 22, 2022

Accepted April 22, 2022

Address for correspondence: Se-Jin Lee, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine,
170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea

Tel: +82-53-620-3683 Fax: +82-53-627-1688

E-mail: sejinmayo@ynu.ac.kr

였다. 뇌병변 감별을 위해 시행한 뇌 자기공명영상에서 뇌하수체의 종괴 및 이상 소견은 관찰되지 않았다.

졸미트립탄은 편두통에 효과적이었고 일반 진통제보다 우수하였다. 고프로락틴혈증 치료제로 브로모크립틴 5 mg을 하루 1회 투약하였고 3개월 후에는 혈중 프로락틴 농도가 1.1 ng/mL로 정상화되었다. 이후 편두통의 빈도는 2주에 1-2회, 강도는 VAS 5점으로 호전되어 평소의 상태로 되었다. 월경 주기는 규칙적이고 젖분비과다는 없어졌다.

약 3개월 후 브로모크립틴을 1개월에 걸쳐 서서히 줄였는데 브로모크립틴 중단 2주 후부터 두통의 빈도와 강도가 내원 시점의 정도로 다시 심해졌고 젖분비과다가 재발하였고 혈중 프로락틴 농도는 58 ng/mL로 다시 증가되었다. 브로모크립틴을 재투약하였으며 2개월 뒤 시행한 추적 혈중 프로락틴 농도는 2.4 ng/mL로 다시 정상화되었고 편두통의 빈도와 강도도 호전되었으며 젖분비과다는 없어졌다. 이후 브로모크립틴 복용과 중단에 의한 혈중 프로락틴 농도 변화와 함께 편두통의 악화와 호전이 두 차례 더 반복되었다(Fig.). 프로락틴 농도가 상승하여 편두통이 악화되면 졸미트립탄의 복용량이 증가하였고 프로락틴 농도가 감소하여 편두통이 호전되면 졸미트립탄의 복용량도 감소하였다.

첫 5년 동안 총 4회의 뇌 자기공명영상검사를 시행하였는데 뇌하수체의 종괴 혹은 뇌실질의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 브로모크립틴은 내원 후 첫 4년 동안 꾸준히 복용하였고 이후에는 두통

이 악화되었을 때 2-3개월 동안 두 차례 복용하였고 내원 6년 후에 완전히 중단하였다. 혈중 프로락틴 농도는 매년 1-3회 가량 측정하였고, 내원 후 6년 동안 고프로락틴혈증이 지속되었는데 브로모크립틴을 복용하면 감소하였지만 중단하면 다시 상승하였다. 내원 6년 뒤에는 브로모크립틴을 완전히 중단하였지만 이후 현재까지 3년 동안 혈중 프로락틴 농도는 정상범위를 유지하고 있다. 최근 3년 동안 두통도 악화되기 이전의 상태이며 졸미트립탄으로 비교적 잘 조절하고 있다.

고 찰

혈중 프로락틴 농도의 상승에 의하여 편두통 혹은 군발두통이 악화되는 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 혈중 프로락틴 농도가 상승하면 시상하부의 도파민성 신경세포가 자극되어 도파민 분비가 증가하는데 이로 인하여 뇌하수체에서 프로락틴의 합성과 분비가 억제되는 것이 정상적인 반응이다. 그러나 시상하부-뇌하수체축(hypothalamus-pituitary axis)의 기능이 정상적으로 이루어지지 못하면 고프로락틴혈증이 발생할 수 있다.⁵

프로락틴과 편두통의 연관성에 대한 두 가지 사실이 밝혀졌다. 첫째, 편두통 환자의 혈중 프로락틴 농도가 건강 대조군에 비해 높았고, 종괴효과가 동반되지 않는 프로락틴선종 혹은 고프로락틴혈증 환자에서 도파민작용제를 투여하면 두통이 호전되고 도파민작

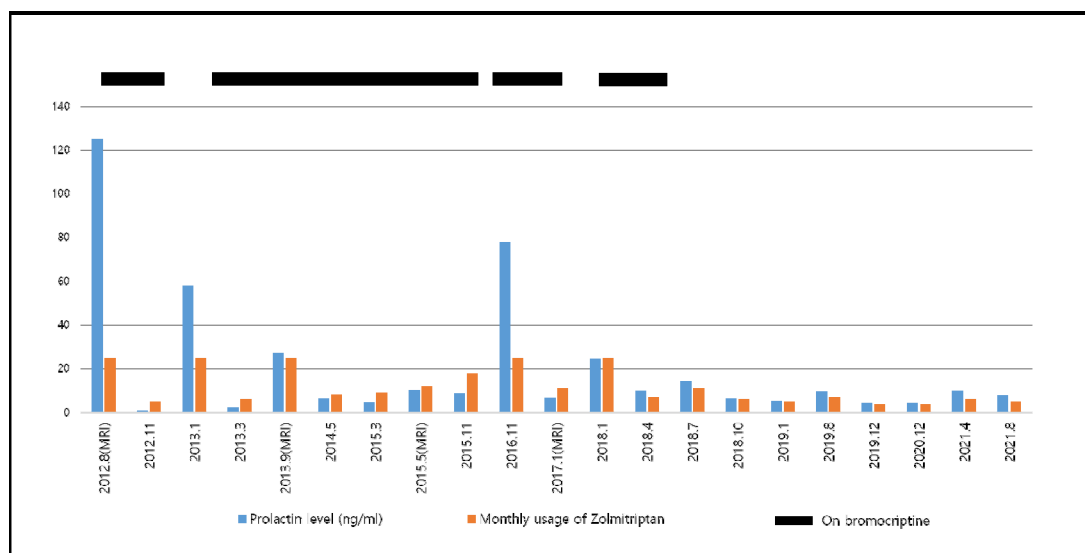


Figure. Relationship between serum prolactin level and monthly usage of zolmitriptan. During the periods of high prolactin concentration, the monthly usage of zolmitriptan were increased. Meanwhile, during the periods of low prolactin concentration, the monthly usage of zolmitriptan were decreased. Brain magnetic resonance imaging was taken four times over 7 years since galactorrhea was started, prolactinoma has not been found.

용제를 중단하면 두통이 악화되는 증례들이 보고된 바 있다.^{1,4,6} 둘째, 동물실험에서 프로락틴 수용체의 발현과 외부자극 및 스트레스에 대한 신경세포성 반응이 암컷과 수컷 사이에 차이가 있는 것으로 밝혀졌다. 아울러 프로락틴 수용체의 발현 및 활성도가 여자와 남자 사이에도 차이가 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 사실들은 편두통과 혈중 프로락틴 농도의 연관성을 뒷받침하는 증거이고 편두통 발병률의 성별 차이를 설명하는 근거가 된다.⁷ 본 증례에서도 브로모크립틴을 복용하여 혈중 프로락틴 농도가 감소하면 편두통이 호전되고 브로모크립틴을 중단하여 프로락틴이 상승하면 편두통이 악화되었는데 이는 이 환자의 시상하부-뇌하수체축의 기능장애를 의미하는 소견인 동시에 프로락틴과 편두통의 연관성을 뒷받침한다.

본 증례에서는 처음 2주 동안의 브로모크립틴 치료 후에 두통이 호전되었고 고프로락틴혈증의 호르몬 증상도 없어졌으며 3개월 후에 측정된 혈중 프로락틴 농도도 정상범위로 감소하였다. 브로모크립틴을 3개월 동안 복용한 후에 두통이 호전되었기 때문에 감량 후 중단하였는데 중단 2주 후부터 두통이 악화되었고 호르몬 증상이 재발하였다. 이후 브로모크립틴 복용과 중단에 의하여 두통이 호전되고 악화되는 과정이 두 차례 더 반복되었고 혈중 프로락틴 농도 또한 감소와 증가를 보였다(Fig.). 그러므로 본 증례에서 편두통의 악화와 호전은 혈중 프로락틴 농도와 연관성이 있음을 짐작할 수 있다. 게다가 편두통의 빈도와 강도를 간접적으로 반영하는 줄미트립탄의 월간 복용량이 혈중 프로락틴 농도와 양의 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

일반적으로 폐경 후에는 편두통이 호전되는 경우가 많은데 본 증례에서는 혈중 프로락틴 농도가 상승하고 편두통이 악화된 시점을 기준으로 약 3년 후에 폐경이 되었다. 폐경 이후에도 3년 동안 고프로락틴혈증이 유지되었고 폐경 3년 후(내원 6년 후)에는 브로모크립틴을 완전히 중단하였음에도 혈중 프로락틴 농도가 정상범위를 유지하였고 편두통의 빈도와 강도도 과거 수준으로 호전되었다. 이러한 경과로 미루어 볼 때 본 증례에서 폐경이 편두통의 악화와 혈중 프로락틴 상승에 영향을 미쳤을 가능성은 낮을 것으로 추정된다.

고프로락틴혈증의 원인은 생리적인 요인과 병적인 요인으로 나뉜다. 생리적 요인으로는 임신, 수유에 의한 젖꼭지 자극, 스트레스 등이 있으며,⁸ 병적인 요인으로는 시상하부-뇌하수체의 질환, 약물

복용, 에스트로겐, 특발성 등이 있다.⁹ 환자는 고프로락틴혈증을 유발할 수 있는 항정신병약물, 항우울제, H2 수용체 길항제 등의 약제를 복용하지 않았다. 내원 후 첫 5년 동안 총 4회 촬영한 뇌 자기 공명영상에서 뇌하수체샘종 및 다른 이상이 발견되지 않았고 고프로락틴혈증을 유발할 수 있는 다른 요인이 발견되지 않았기 때문에 특발고프로락틴혈증으로 판단된다. 특발고프로락틴혈증 환자에서 뇌하수체미세샘종이 나중에 발생하는 경우도 드물게 있지만 대부분은 본 증례처럼 자연치유되는 것으로 알려져 있다.¹⁰

본 연구는 단일 환자에 대한 분석이므로 혈중 프로락틴 농도와 편두통과의 상관관계를 논하거나 기전을 설명하기는 어렵다. 단지 혈중 프로락틴 농도가 상승하면 기존의 편두통이 악화되고 브로모크립틴을 복용하여 프로락틴 농도를 감소시키면 편두통이 호전되는 현상을 관찰하였기에 편두통과 프로락틴 농도의 연관성을 뒷받침하는 하나의 증례로 의의가 있다. 본 증례처럼 뚜렷한 원인이 없는데도 불구하고 편두통이 악화되면 혈중 프로락틴 농도를 확인하는 것을 고려할 수 있다.

REFERENCES

1. Bosco D, Belfiore A, Fava A, De Rose M, Plastino M, Ceccotti C, et al. Relationship between high prolactin levels and migraine attacks in patients with microprolactinoma. *J Headache Pain* 2008;9:103-107.
2. Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, Toyoda I, Sasaki K. Headache associated with pituitary adenomas. *Headache* 1998;38:782-786.
3. Cavestro C, Rosatello A, Marino MP, Micca G, Asteggiano G. High prolactin levels as a worsening factor for migraine. *J Headache Pain* 2006;7:83-89.
4. Kallestrup MM, Kasch H, Østerby T, Nielsen E, Jensen TS, Jørgensen JO. Prolactinoma-associated headache and dopamine agonist treatment. *Cephalalgia* 2014;34:493-502.
5. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-1631.
6. Noori-Zadeh A, Karamkhani M, Seidkhani-Nahal A, Khosravi A, Darabi S. Evidence for hyperprolactinemia in migraineurs: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2020;41:91-99.
7. Gazerani P. A link between migraine and prolactin: the way forward. *Future Sci OA* 2021;7:FSO748.
8. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:14-20.
9. Torre DL, Falornni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:929-951.
10. Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992;58:72-77.