

プロラクチン分泌異常の臨床とそのトピックス

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学 教授 大塚 文男

1) はじめに

プロラクチン(PRL)は下垂体前葉のラクトロープ細胞から分泌され、その分泌調節は主に視床下部からのドパミンにより制御されている。PRL の主な生理作用は乳汁分泌の促進である。臨床的に問題となるものは PRL 分泌過剰をきたす下垂体腺腫であるプロラクチノーマであり、女性では月経異常・乳汁漏出や不妊、男性では性機能低下や視野障害を生ずる。本稿では高 PRL 血症をきたす病態の鑑別からプロラクチノーマの診療を中心に、PRL の分子異常、PRL の乳腺外作用などのトピックを交えて概説する。

Key Words : 下垂体腫瘍、高プロラクチン血症、プロラクチノーマ

Review Topics

- ・ 高プロラクチン血症の鑑別、医療面接も重要 → 薬剤、甲状腺・視床下部疾患を除外
 - ・ 症状は女性で顕著(月経異常・不妊、乳汁漏出)だが、男性では発見が遅れやすい
 - ・ ドパミン作動薬による内科治療が主体 → 髄液鼻漏、妊娠時対応、心弁膜症への注意
 - ・ プロラクチンの分子異常の存在に注意
 - IgG による PRL の重合で生じる活性の乏しいマクロプロラクチン
 - 小分子の異型プロラクチンによる産褥心筋症への関与
 - ・ 不明な部分の多いプロラクチンの乳腺外作用 → 卵巣・炎症・骨・代謝・癌への影響
-

2) プロラクチンの基礎知識

PRL は 198 個のアミノ酸からなるポリペプチドで、種間のアミノ酸配列は動物系統分類とよく一致しており、成長ホルモン(GH) とは高い相向性を示す。産褥期において乳汁分泌を促進させる生理作用を有する。一方、機能性下垂体腺腫の中で最も高頻度の PRL 産生腫瘍・高 PRL 血症といった病態や症

状に関与する。PRL 分泌のメカニズムとして、ドパミンによる PRL 分泌抑制 (tonic inhibition) が主であるが、コルチゾール・甲状腺ホルモンなどでも分泌が抑制される。エストロゲンは反対に分泌を促進する。なお、睡眠中は PRL 分泌が亢進し、午前中は低下する日内変動を呈する。

3) 高プロラクチン血症

PRL の分泌は、視床下部からのドパミンによる制御を受けており、下垂体前葉の PRL 産生細胞の D2 受容体を介して分泌が抑制される。そのため D2 受容体作用を抑制する薬剤の影響や、この部位の占拠病変による圧排によってドパミン産生が抑制された場合には、PRL 分泌が亢進する。また、原発性甲状腺機能低下症では、二次的に視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) の分泌が高まっており、上昇した TRH により PRL 分泌が刺激される。高 PRL 血症を認めた場合、以下のように種々の病態や生理的状况による高 PRL 血症の鑑別が第一歩となる¹⁾。

高プロラクチン血症の *Differential Diagnosis*

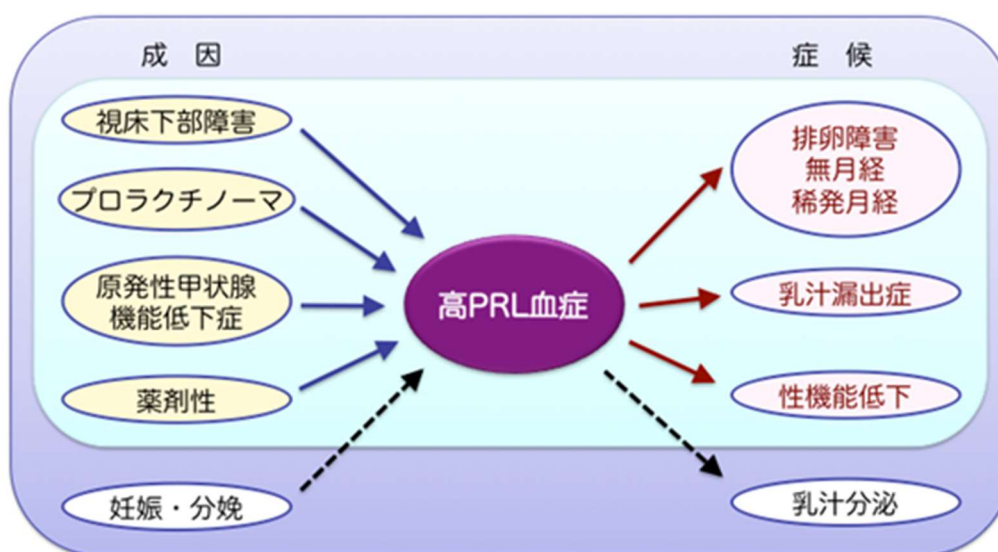
- ・ 下垂体腺腫：プロラクチノーマ、PRL を同時に産生する機能性腺腫の一部
 - ・ 視床下部～下垂体茎の障害：視床下部腫瘍(頭蓋咽頭腫・胚細胞腫)、視床下部の肉芽腫・炎症(サルコイドーシス・肉芽腫・感染症)や血管病変(出血・梗塞・外傷)の存在、下垂体腫瘍・ラトケ嚢胞などのトルコ鞍上への伸展・圧排
 - ・ その他の病態：原発性甲状腺機能低下症、慢性腎不全、肝硬変、胸壁の疾患(帯状疱疹、乳癌、外傷)、精神疾患、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、異所性 PRL 産生腫瘍、マクロプロラクチン血症
 - ・ 薬剤性：ドパミン受容体拮抗薬(制吐剤・健胃薬・H2 ブロッカー)、向精神薬・三環系抗うつ薬・SSRI、降圧薬の一部(レセルピン、メチルドパ)、経口避妊薬(エストロゲン製剤)
 - ・ 生理的・機能性：睡眠、ストレス、食事、運動、妊娠中、分娩後、授乳(乳頭刺激)
-

4) プロラクチノーマの臨床像

本症は間脳下垂体機能障害が国の特定疾患の対象に追加され、医療費の公費助成を受けられるようになった。平成 26 年度の統計では岡山県の間脳下垂体機能障害は 421 人(全国 16 位・対人口 10 万人：全国 21,871 人)、平成 28 年度の指定難病調査では岡山県の間脳下垂体機能障害 421 人のうち 56.3% が下垂体機能低下症(237 人)、13%が PRL 分泌異常症(55 人)であった。プロ

ラクチノーマは機能性下垂体腺腫の中で最も高頻度である。PRL 分泌過剰による症状は非常に特徴的で、性別・年齢により多彩である。高 PRL 血症では乳汁漏出のほか、9 割以上で月経異常(無月経・希発月経)を呈し、男性の場合は勃起障害・性欲低下などが現れる【図 1】。以下にプロラクチノーマの臨床的特徴について述べる。

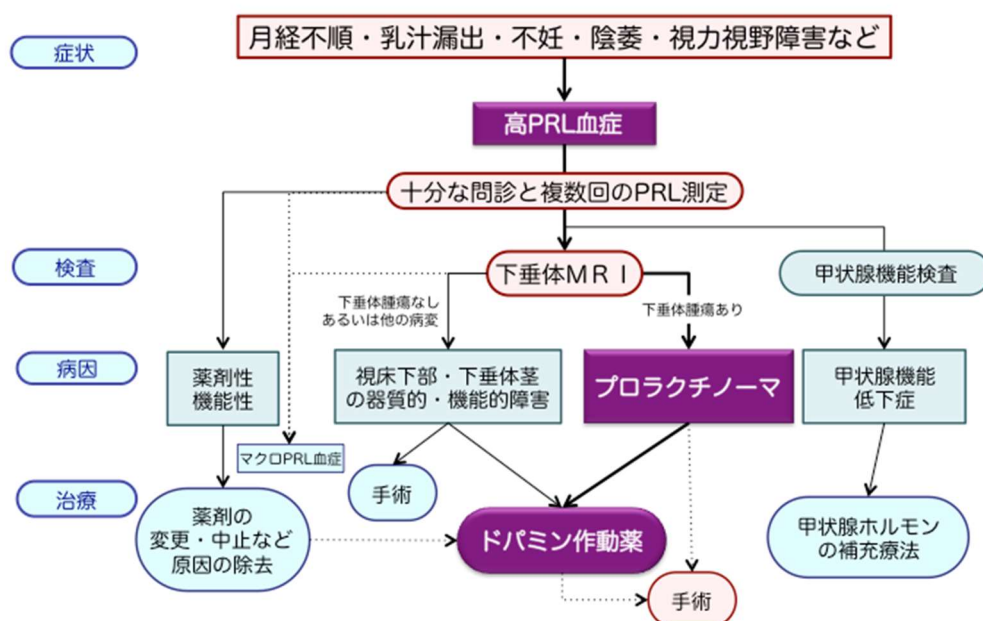
図1 高PRL血症の成因と症候



プロラクチノーマの *Clinical Notes* 【図 2】¹⁾

- ・ まず症状より高 PRL 血症の存在を疑い、血中 PRL 値の測定によって高値 (20 あるいは 30 ng/ml) であることを複数回確認する。
- ・ プロラクチノーマは下垂体腫瘍のなかで最も頻度の高く下垂体腫瘍の約 30%を占める。
- ・ 男女比は 1 : 4 と女性に有意に多く、症状に明らかな性差を認める。閉経前の女性では月経異常・乳汁漏出を生じるため比較的早期に発見されやすい。一方で閉経後女性や男性例では自覚症状に乏しいため、腫瘍の増大による頭痛や視野障害を契機に発見される。
- ・ 下垂体 MRI により、下垂体腫瘍の存在を確認する。
- ・ 下垂体腫瘍以外の高 PRL 血症の原因の除外が診断のポイントとなる。

図2 高PRL血症の診断と治療プロセス

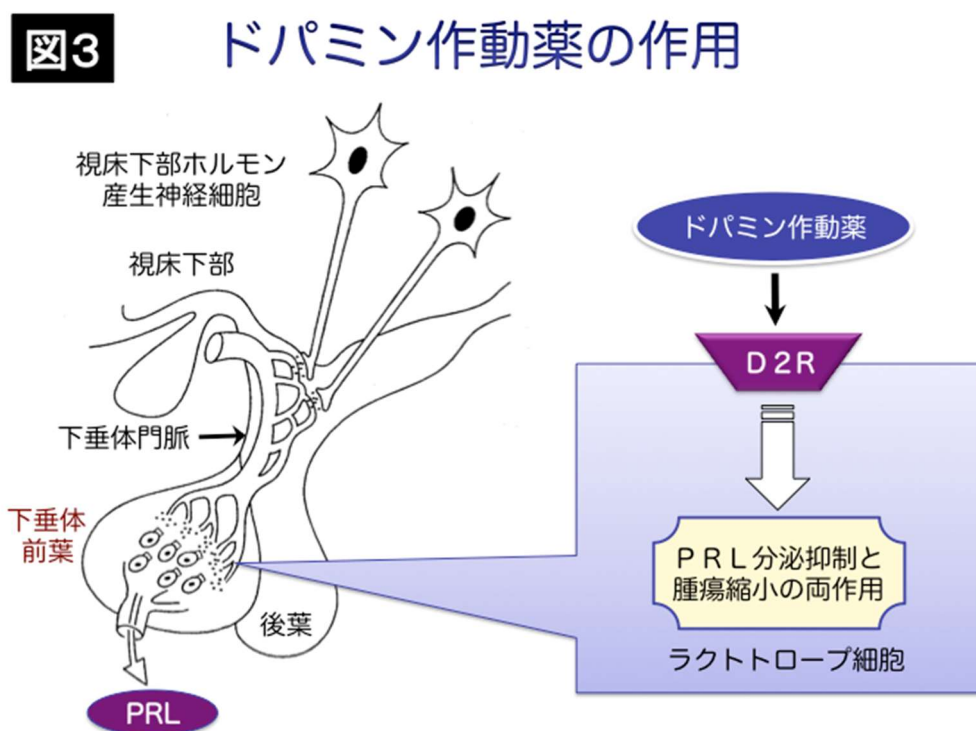


血中 PRL 値には日内変動(夜間睡眠中に高く、午前 11 時ごろ最も低い)があり、ストレスや食事により上昇するので複数回測定し、一般に 100 ng/ml 以上の値から本症を疑い、200 ng/ml 以上であれば本症の可能性が高い。下垂体腫瘍のサイズに応じて血中 PRL は高値となりやすいが、血中 PRL が超高値の場合は偽性低(Hook effect)に注意し、血清を希釈して再測定する。PRL 分泌刺激試験には、TRH による PRL 分泌反応が用いられる。TRH に対して無～低反応を示し、基礎値も高値の場合には PRL 産生腺腫といえる。一方、TRH に対して正常あるいは過大反応を示し、基礎値が若干高値となるのは視床下部・薬剤性の高 PRL 血症である。TRH 刺激試験は必須の検査ではなく、大きな腫瘍が存在する場合は検査による下垂体卒中のリスクを考慮し負荷試験は積極的には行わない。プロラクチノーマの画像診断には下垂体 MRI が最も有力であり、一般に女性ではミクロ腺腫(<10mm)が多く、男性例ではマクロ腺腫(≥10mm)が多いが、腫瘍が小さく画像検査で発見されない場合もある。

5) プロラクチノーマの治療と問題点

PRL 分泌過剰症の診断と治療の手引き²⁾では、PRL 産生腺腫に対して、ドパミン作動薬のカベルゴリン・プロモクリプチン・テルグリドによる薬物療法

が第一選択として推奨されている【図3】。カベルゴリンは通常 0.25mg/回の週 1～2 回内服から開始し徐々に増量する。プロラクチノーマでは、高 PRL の改善による性腺機能の正常化、乳汁漏出・月経異常の改善、腫瘍の圧迫を解除して下垂体機能を回復することが治療目標となる。カベルゴリンは長時間作用型で下垂体移行性の高いドパミン作動薬であり、血中 PRL の正常化や腫瘍縮小効果が他剤に比べて高く、悪心・嘔吐、起立性低血圧などの副作用も少ない。薬物治療に関する注意点について、トルコ鞍底部に広く浸潤する浸潤型腫瘍、ドパミン作動薬の副作用、若年女性に多いことから妊娠時の対応が問題となる。手術は、薬物治療に抵抗する場合あるいは副作用により内服の継続ができない場合、また下垂体卒中を発症した症例において、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術が選択される。ミクロ腺腫の手術では、熟達した下垂体外科医による手術により治癒の可能性もあることも考慮する²⁾。

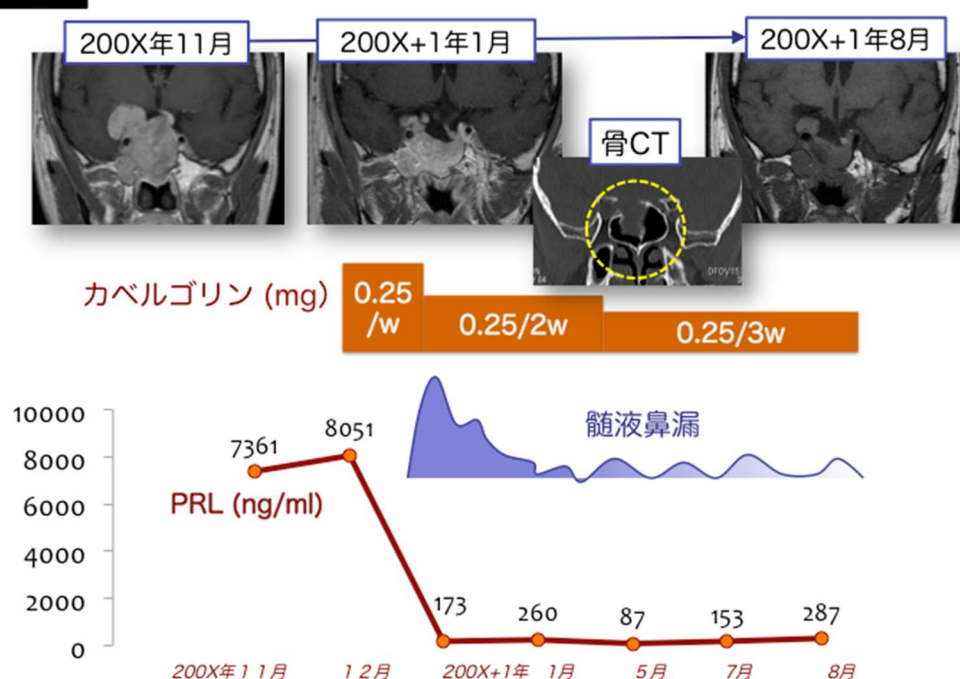


・ 浸潤性の巨大プロラクチン産生腺腫：

浸潤性の巨大 PRL 産生腺腫に薬物療法を行って腫瘍が縮小しても、髄液鼻漏・髄膜炎をきたすことがある³⁾。とくにトルコ鞍底の骨組織が広く腫瘍が浸食する浸潤性プロラクチノーマでは、ドパミン作動薬の治療開始後に腫

瘍の急激な縮小により髄液鼻漏や続発する髄膜炎をきたす可能性があるため慎重に少量から投与を開始する【図4】。定期的に経過観察を行うとともに、少量から内服開始とするのが望ましい。

図4 浸潤性プロラクチノーマの臨床経過



・治療による心弁膜症の発生：

ドパミン作動薬投与中に、稀に心弁膜症が発生するとの報告がある。大動脈弁などに 5HT_{2B} 受容体が発現し、これを介して線維芽細胞を増殖・コラーゲンを合成して弁膜症に至るとされている。一方で、Drake らは、ドパミン作動薬投与 747 例のうち、24 例 (3.2%) に中等度の弁狭窄・逆流を認めたものの、有意に増悪しなかったと報告し⁴⁾、フォローアップ研究でも関連は否定的であった。しかし、システマティックレビューを通じてみると、カベルゴリンを投与した PRL 産生腺腫 1811 例のうち 2 例 (0.11%) で弁膜症が指摘されており⁵⁾、現在では 50 歳以上で、カベルゴリンを 5 年以上、3mg/週以上の高容量投与している症例では、定期的に心エコー検査を実施することが推奨される。

・妊娠時の治療：

挙児希望の女性：プロラクチノーマは生殖年齢の女性に多い腫瘍であり、妊娠についての説明も重要である。本腫瘍は妊娠により増大する可能性があり、また妊娠中はドパミン作動薬を通常中止するため、妊娠前に腫瘍サイズを十分に縮小させておく。ドパミン作動薬を中断して妊娠を迎えた場合、腫瘍の急性増悪や増大を認める場合がある。また、無月経や月経異常を伴う女性では、妊娠しても気づかれない場合が多く、基礎体温チェックや避妊についても指導する。ドパミン作動薬の催奇形性は、健常者とくらべて差はないが⁶⁾、通常は服薬中止とする。産後の授乳期間中もドパミン作動薬の中止が望ましい。胎盤から分泌される PRL 作用抑制因子(hPL)があるため、若干の PRL 値の増加は許容できるものの、PRL は妊娠周期とともに増加する。ドパミン作動薬の選択肢としては、使用経験や半減期を考慮すると、現状ではブロモクリプチンが選択されることが多い⁷⁾。

・ソマトスタチンアナログによる治療：

ドパミン作動薬では効果不十分な巨大 PRL 産生腺腫に対して、ソマトスタチンアナログ併用が有用であったとする報告がある⁸⁾。PRL 産生腺腫にはソマトスタチン受容体(SSTR)1 および SSTR5 が主に発現しており、SSTR5 アゴニストは PRL 分泌を抑制するが⁹⁾、実験的に SSTR2 を過剰発現したヒト PRL 腫瘍細胞でもドパミン作動薬の効果を上回る SSTR2 作動薬の PRL 抑制効果は認めないとされる。われわれの検討でも、ラット PRL 分泌モデル細胞 GH3 を用いて、プロモクリプチン・オクトレオチド・パシレオチドを投与したところ、ドパミン作動薬には明らかに劣るが、SSTR5 作用が PRL 抑制に有効であるという結果を得た¹⁰⁾。ヒト下垂体組織での検討で、PRL 腺腫には SSTR1 の発現が多いが SSTR アナログ間の作用に差はなく、一様に PRL 細胞増殖を抑制するとの報告もあり¹¹⁾、SSTR の発現量以外の要素も関連しているようである。

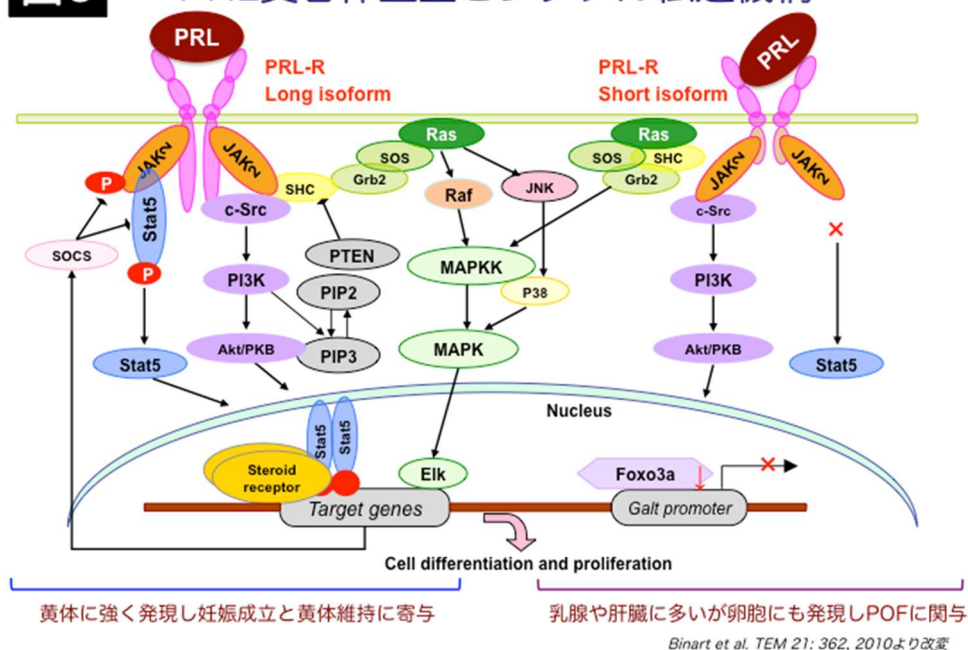
6) プロラクチンに関する新知見と課題

プロラクチン(PRL)は1933年に下垂体前葉より乳腺の乳汁分泌を刺激する神経内分泌因子として精製され、1988年にPRL受容体がクローニングされた。PRLは魚類や両生類では浸透圧の維持に、爬虫類では摂食や脂質保持に重要である。一方、哺乳動物におけるPRLは乳腺や黄体への作用が主体であり、脊椎動物の中でも種により異なる生理的意義を持ち、進化の点でも興味深い。近年の研究から、PRLは乳腺の発育や乳汁分泌作用のみならず、細胞増殖作用や黄体機能調節作用・血管新生・免疫調節作用・精神作用・骨代謝作用など幅広い機能をもつことが明らかとなってきた。

- ・プロラクチン受容体の多様性：

PRL 受容体は、乳腺のほか下垂体・肝臓・副腎・腎臓・子宮・卵巣・精巣など広く全身の組織に発現している¹²⁾。PRL 受容体はサイトカイン受容体スーパーファミリーに属し、細胞内ドメインが長く保たれた long form と、alternative splicing により短い細胞内ドメインをもつ複数の異なる short form が存在する【図 5】。その発現パターンは臓器・組織特異的で種差もあり、作用も異なっている^{13,14)}。乳腺において、乳汁分泌・乳腺発達など代表的な PRL 活性は long form 作用である。PRL 受容体の細胞内情報伝達系として、long form では JAK/STAT・Ras-Raf-MAP kinase (MAPK)・Src kinase・PI3-kinase (PI3K)/AKT 経路などが知られている¹³⁾。JAK/STAT 経路の負の調節因子として、suppressor of cytokine signaling (SOCS) や cytokine-inducible SH2-domain containing protein (CIS) が細胞質内に存在し、PRL 刺激により同時に活性化を受ける。一方、short form 受容体の生理作用や詳細な伝達機構については不明な点が多い。short form 受容体を過剰発現すると乳腺の発達や乳汁分泌が障害されること、可溶性 isoform としても存在することから、short form は主に PRL 受容体作用の制御分子または PRL 結合蛋白として働く側面が想定される。

図5 PRL受容体亜型とシグナル伝達機構



・プロラクチン受容体の卵巣での作用：

卵巣では、long form は黄体・莢膜細胞・顆粒膜細胞・間質細胞に発現し、性周期による変動を認めるが、なかでも黄体細胞に強く発現を認め、黄体維持・妊娠の維持に重要な働きを担っていると考えられる【図 5】。一方で、PRL 受容体 short form は肝臓や乳腺に多く発現が認められる。卵巣では、short form 受容体は閉鎖卵胞の顆粒膜細胞に強く発現している。Binart らの報告によると、PRL 受容体の PR-1 short form のみを過剰発現した PRL 受容体ノックアウトマウスでは、排卵刺激により多排卵を生じやすく、二次卵胞から胞状卵胞も増加する¹⁵⁾【図 5】。しかしながら卵胞発育は未成熟であり、排卵は認めるものの早期の黄体退縮のため妊娠が成立しない。つまりヒトでいう早発卵巣不全(Premature ovarian failure(POF))にも類似した形質を呈している。我々もラット顆粒膜細胞を用いた検討から、PRL がエストロゲン抑制的に、プロゲステロン促進的に働くことを見出したが¹⁶⁾、PRL 受容体のうち、long form は卵胞の黄体形成と維持に、short form は黄体の退縮に関与しており、isoform 依存的な異なる PRL 受容体作用の特徴をもつといえる^{13,14,17)}。

・プロラクチンの乳腺外作用：

プロラクチノーマでは二次的な性腺機能低下により骨量減少をもたらすが、高 PRL 血症自体も、性腺ホルモンの低下とは独立して骨折リスクを増加し、ドパミン作動薬の使用はこれを改善する^{18,19)}。これには PRL による骨吸収促進作用が関与すると考えられる²⁰⁾。一方で、PRL は骨分化や骨再生の過程²¹⁾においても促進的に作用することが示されている。また、PRL には免疫調整作用が示されており、炎症性関節炎など自己免疫性疾患の増悪に関与しドパミン作動薬がその抑制に有用とされる²²⁾。PRL および PRL 受容体はマクロファージやリンパ球、関節滑膜局所にも発現し、autocrine/paracrine 作用として関節リウマチや乾癬性関節炎など自己免疫疾患の増悪と改善の両者に関与する²³⁾。さらに、PRL は乳癌や前立腺癌の増殖および骨転移に関与するとされるが、PRL 受容体の STAT 経路が癌促進的あるいは抑制的に働くのか結論は出ていない²⁴⁾。高 PRL 血症は糖尿病やメタボリック症候群にも関与することが知られ、ドパミン作動薬で PRL を抑制すると血糖値や脂質異常・インスリン抵抗性が改善することも報告されている^{25,26)}。これにはドパミン作動薬自体の作用、PRL 抑制による GH やゴナドトロピン・性腺ホルモン分泌の改善に伴う筋力増加とインスリン抵抗性の減少など種々の機序が示唆される。

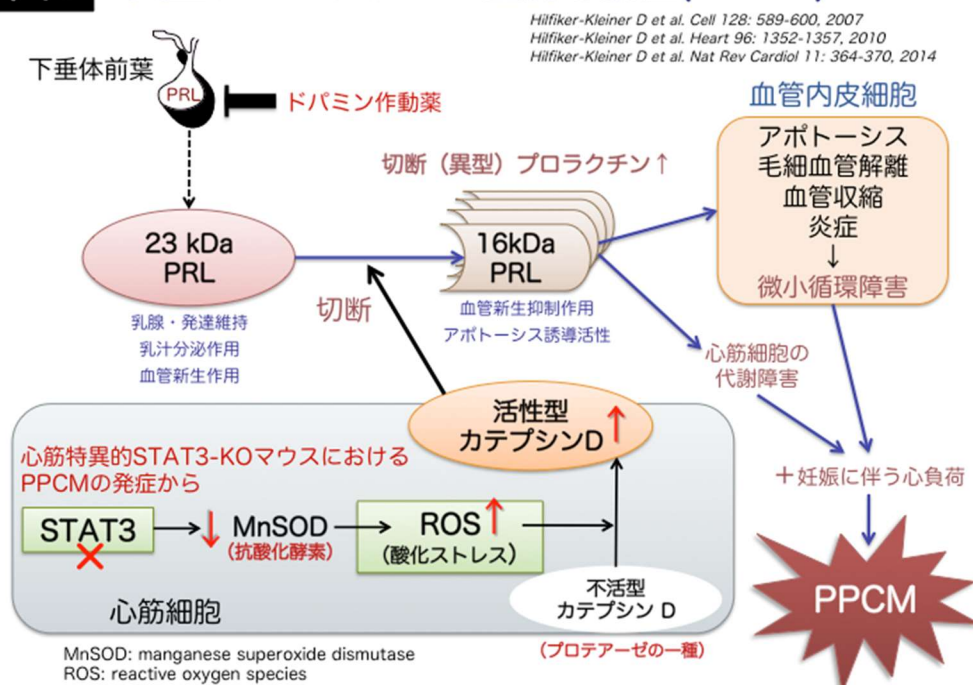
・マクロプロラクチンの存在と活性：

注意すべき PRL 分子として、PRL (正常では 23kD) が IgG と結合して大分子量 (約 150kD) となるマクロ PRL がある。内分泌活性は無いか少ないと考えられるが、通常の PRL 測定系では高 PRL 血症として検出される。マクロ PRL 血症ではポリエチレングリコール (PEG) および Protein A/G カラムを用いた血清処理により、IgG から解離したフリー PRL を測定すると低値となる²⁷⁾。現在汎用されている PRL 測定キット間でもマクロ PRL 検出において差があり、検査部や測定施設と連携し、血清をゲル濾過で分子量分画に分けて PRL を測定すると確認できる。マクロ PRL 血症では、妊娠経過に伴って自己抗体へ結合する PRL が増えるため、妊娠時には著明な高 PRL 血症を呈するとされる。一方で、真性の高 PRL 血症や下垂体腫大を呈する症例においてもマクロ PRL 血症が存在することがあり、この場合は PRL モノマーの過剰に伴うマクロ PRL 血症として、通常の高 PRL 血症と同様に取り扱う必要がある²⁸⁾。

・異型プロラクチンの作用とその抑制：

妊娠・出産を機に突然、心不全 (拡張型心筋症) をきたす産褥心筋症 (PPCM) にも注意する必要がある。産褥心筋症は日本では極めて稀であるが、多産多胎の傾向が強いアフリカなどで多く、子宮収縮抑制薬・喫煙・妊娠高血圧などが発生リスクとなっている。Hilfiker-Kleiner らは、STAT3 遺伝子を心筋特異的に欠失したマウスが PPCM を発症することから、STAT3 活性の低下が抗酸化作用を減弱して酸化ストレスを増強させることが PPCM の発症機序である可能性を示唆した【図 6】²⁹⁾。この STAT3 欠如マウスの心筋ではタンパク分解酵素であるカテプシン D と 16kDa の異型 PRL の発現が増加している。カテプシン D により血管新生作用をもつ 23kDa-PRL から、抗血管新生作用・アポトーシス誘導作用をもつ 16kDa-PRL へと分解され、この小分子 PRL が微小循環障害をきたして PPCM が発症すると考えられている³⁰⁾。PPCM の治療では、心不全治療に加えてドパミン作動薬により異型 PRL を抑制し、予後が改善するとされている【図 6】。

図6 異型プロラクチンと産褥心筋症(PPCM)



7) まとめ

- ・ プロラクチノーマの診療においては、高 PRL 血症の鑑別が鍵であり、そのために医療面接を十分に行うことが重要である。自覚症状は女性で顕著であるが、男性では視野障害以外は分かりにくいという性差も重要である。ドパミン作動薬による内科治療がメインであり、妊娠時の対応や心弁膜症の発生に留意する。
- ・ PRL は、マクロ分子や異型分子など、生物活性に関与する多様な存在型をもつという特徴があるうえ、PRL 受容体にも isoform が存在し、その発現分布や受容体シグナルも複雑である。種々の病態において、PRL が果たして善玉か悪玉なのか、まだまだ新たな展開が期待できる分子といえる。

【参考文献】

- 1) 大塚文男: プロラクチノーマ今日の診断指針第 7 版. 医学書院 第 7 版 (2015).
- 2) 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班: PRL 分泌過剰症の治療の手引き.(平成 22 年度改訂).
- 3) Leong KS, Foy PM, Swift AC, Atkin SL, Hadden DR, MacFarlane IA: CSF rhinorrhoea following treatment with dopamine agonists for massive invasive prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52 (2000): 43-49.
- 4) Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, Toogood AA, Bevan JS, Steeds RP, Group UKDAV: A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 99 (2014): 90-96.
- 5) Caputo C, Prior D, Inder WJ: The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3 (2015): 906-913.
- 6) Molitch ME: Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol* 172 (2015): R205-213.
- 7) Glezer A, Jallad RS, Machado MC, Fragoso MC, Bronstein MD: Pregnancy and pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 41 (2016): 341-350.
- 8) Fusco A, Lugli F, Sacco E, Tilaro L, Bianchi A, Angelini F, Tofani A, Barini A, Lauriola L, Maira G et al: Efficacy of the combined cabergoline and octreotide treatment in a case of a dopamine-agonist resistant macroprolactinoma. *Pituitary* 14 (2011): 351-357.
- 9) Cuevas-Ramos D, Fleseriu M: Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol* 52 (2014): R223-240.
- 10) Tsukamoto N, Otsuka F, Miyoshi T, Inagaki K, Nakamura E, Suzuki J, Ogura T, Iwasaki Y, Makino H: Activities of bone morphogenetic proteins in prolactin regulation by somatostatin analogs in rat pituitary GH3 cells. *Mol Cell Endocrinol* 332 (2011): 163-169.
- 11) Ibanez-Costa A, Rivero-Cortes E, Vazquez-Borrego MC, Gahete MD, Jimenez-Reina L, Venegas-Moreno E, de la Riva A, Arraez MA, Gonzalez-Molero I, Schmid HA et al: Octreotide and pasireotide (dis)similarly inhibit pituitary tumor cells in vitro. *J Endocrinol* 231 (2016): 135-145.
- 12) Gorvin CM: The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. *J Clin Transl Endocrinol* 2 (2015): 85-91.
- 13) Binart N, Bachelot A, Bouilly J: Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 21 (2010): 362-368.
- 14) 大塚文男, 中村絵里: プロラクチンと卵巣機能. *Hormone Frontier in Gynecology* 18 (2011): 251-258.
- 15) Halperin J, Devi SY, Elizur S, Stocco C, Shehu A, Rebourcet D, Unterman TG, Leslie ND, Le J, Binart N et al: Prolactin signaling through the short form of its receptor represses forkhead transcription factor FOXO3 and its target gene *galt* causing a severe ovarian defect. *Mol Endocrinol* 22 (2008): 513-522.

- 16) Nakamura E, Otsuka F, Inagaki K, Miyoshi T, Yamanaka R, Tsukamoto N, Suzuki J, Ogura T, Makino H: A novel antagonistic effect of the bone morphogenetic protein system on prolactin actions in regulating steroidogenesis by granulosa cells. *Endocrinology* 151 (2010): 5506-5518.
- 17) Bouilly J, Sonigo C, Auffret J, Gibori G, Binart N: Prolactin signaling mechanisms in ovary. *Mol Cell Endocrinol* 356 (2012): 80-87.
- 18) Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB: Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine* 59 (2018): 16-29.
- 19) D'Sylva C, Khan T, Van Uum S, Fraser LA: Osteoporotic fractures in patients with untreated hyperprolactinemia vs. those taking dopamine agonists: A systematic review and meta-analysis. *Neuro Endocrinol Lett* 36 (2015): 745-749.
- 20) Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpuntakit J, Suthiphongchai T, Krishnamra N: Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 42 (2008): 535-546.
- 21) Tsai TL, Li WJ: Identification of bone marrow-derived soluble factors regulating human mesenchymal stem cells for bone regeneration. *Stem Cell Reports* 8 (2017): 387-400.
- 22) Savino W: Prolactin: an immunomodulator in health and disease. *Front Horm Res* 48 (2017): 69-75.
- 23) Tang MW, Garcia S, Gerlag DM, Tak PP, Reedquist KA: Insight into the endocrine system and the immune system: a review of the inflammatory role of prolactin in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Front Immunol* 8 (2017): 720.
- 24) Goffin V: Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: New insights into an old challenge. *Pharmacol Ther* 179 (2017): 111-126.
- 25) Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, Pivonello C, Negri M, Mannarino T, Giordano C et al: Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 98 (2013): 299-310.
- 26) Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA: Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr* 7 (2015): 99.
- 27) Shimatsu A, Hattori N: Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol* 2012 (2012): 167132.
- 28) Kasum M, Pavicic-Baldani D, Stanic P, Oreskovic S, Saric JM, Blajic J, Juras J: Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 183 (2014): 28-32.
- 29) Hilfiker-Kleiner D, Struman I, Hoch M, Podewski E, Sliwa K: 16-kDa prolactin and bromocriptine in postpartum cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep* 9 (2012): 174-182.
- 30) Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K: Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 11 (2014): 364-370.