독사조신 복용 후 발생한 여성형유방증 1예

알레스기넘 침례병원 내과

박인성 · 이남희 · 박치환 · 박승운 · 유진석 · 정준훈

A Case of Gynecomastia Induced by Use of Doxazosin

In Seong Park, Nam Hee Yi, Chi Hwan Park, Seung Woon Park, Jin Seok Yu, and Joon Hoon Jeong

Department of Internal Medicine, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea

Doxazosin is an adrenergic alpha-1 receptor antagonist used to treat lower urinary tract symptoms that are common in prostatic hyperplasia. To our knowledge, few cases of gynecomastia and mastodynia, as a complication of adrenergic alpha-1 receptor antagonist, have been reported to date; no cases have been reported in Korea. We describe a case involving a 78-year-old man treated for prostatic hyperplasia with 13 months of doxazosin. He complained about unilateral gynecomastia and mastodynia. Five months after the discontinuation of doxazosin, the gynecomastia was significantly improved. This is the first reported case of gynecomastia and mastodynia associated with doxazosin use in Korea. (Korean J Med 2016;90:239-242)

Keywords: Gynecomastia; Doxazosin

서 론

남성의 유방이 유선조직의 증식과 지방조직이 축적되어 커지는 것을 여성형유방증이라고 한다. 여성형유방증은 일반적으로 신생아와 청소년기에 흔하게 관찰된다. 하지만 성인 남성, 특히 노인에게서도 발견될 수 있고 최대 65%까지도 보고되고 있다. 여성형유방증의 10-25%는 약에 의해서 발생하고, 이는 프로락틴 분비를 증가시키거나 에스트로겐과 안드로겐 사이의 불균형을 통해 일어난다[1].

전립선비대증은 노화와 관련된 질병으로 50세 이상 남성

의 40%까지 발생하는 흔한 병이다[2]. 전립선비대증은 배뇨 곤란, 빈뇨, 야간뇨, 지연뇨 등의 하부요로 증상을 일으킨다. Finasteride, dutasteride 등의 5-알파환원효소억제제나 doxazosin, alfuzosin 등과 같은 알파아드레날린길항제가 하부요로 증상을 치료하기 위해 1차 치료제로 사용된다. 5-알파환원효소억제제가 테스토스테론이 디하드로테스토스테론으로의 전환을 막음으로써 작용하는 것과 달리 알파아드레날린길항제는 성호르몬에 직접적인 영향을 주지 않고 전립선 평활근에 작용하여 효과를 나타낸다.

작용 기전에 따라 5-알파환원효소억제제 중 finasteride는

Received: 2014. 11. 25

Revised: 2015. 4. 2

Accepted: 2015. 5. 12

Correspondence to Joon Hoon Jeong, M.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Wallace Memorial Baptist Hospital, 200 Geumdan-ro, Geumjeong-gu, Busan 46214, Korea

Tel: +82-51-580-2000, Fax: +82-51-583-7114, E-mail: jjhoonmd@hanmail.net

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

0.4%에서 여성형유방증 혹은 유방통을 유발할 수 있고, 복용을 중단한 이후 절반 정도의 남성에서 여성형유방증이 사라진다고 알려져 있다[3]. 5-알파환원효소억제제의 경우는 국외와 국내에 보고된 여성형유방증의 사례가 많다. 하지만 알파아드레날린길항제에 의한 여성형유방증은 국외에서 15예 정도 보고된 바 있고 국내에는 현재까지 전무하다. 따라서 저자들은 알파아드레날린길항제 복용 후 여성형유방증이 발생한 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

78세 남자가 3개월간 지속된 좌측 유방 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력상 2002년 고혈압, 안정형 협심증을 진단받고, 2006년부터 대뇌소혈관질환, 2009년에는 전립선

비대증 진단하에 약을 복용하고 있었으며 상기 병들은 모두 잘 조절되는 상태였다. 3개월 전부터 좌측 유방, 특히 유두 주변의 통증이 발생하여 외과 외래를 내원하였다. 당시 좌측 유방이 육안으로 봐도 확연히 커져 있었다(Fig. 1). 이학적 소견상 유두 아래쪽으로 부드럽고 단단하게 유방조직이 만져졌고 주변 조직과의 유착은 의심되지 않았다. 또한 유두에서 특이소견은 보이지 않고 만져지는 임파선도 없었다. 내원 당시 혈압 140/70 mmHg, 맥박 80회, 체온 36.8°C로 정상 범위였다. 당시 시행된 말초혈액 검사에서 백혈구 $7,000/\text{mm}^3$, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 $187,000/\text{mm}^3$ 로 혈색소 감소 소견을 보였다. 생화학 검사에서 알부민 4.6 g/dL, aspartate aminotransferase 35 IU/L, alanine aminotransferase 35 IU/L, 총 빌리루빈 0.78 mg/dL, 크레아티닌 1.5 mg/dL로 크레아티닌의 상승이 있었다. 환자는 만성 신부전 3기로 상기 혈액 검사의 이상소견은 이전과 비교하여 특이할 만한 변화를 보이는 것은 아니었다. 고령의 나이를 고려하여 종괴 확인을 위해 유방 초음파를 시행하였으나 breast imaging-reporting and data system (BI-RADS) category 1로 이상 종괴는 보이지 않았다(Fig. 2). 다만 좌측 유두 바로 아래쪽에 1.38×0.55 cm의 유방조직이 관찰되었다.

이후 2개월 정도 환자분은 검사를 진행하지 않고 지내다가 좌측 유두 주변의 통증이 악화되었다. 당시 성욕의 저하, 고환의 크기 변화는 보이지 않았다. 환자는 전립선비대증으로 doxazosin을 복용하고 있어서 외래에서 그 약을 중단한 후 1개월째 유방통이 경감되었다. 경과관찰 5개월 뒤에는 좌측 유방 통증이 완전히 소실되었고 여성형유방증의 호전도 있었으나 약간의 크기 증가는 남아있었다(Fig. 3).

아직까지 국내에 알파아드레날린길항제에 의한 여성형유방증에 대한 보고는 전무하다. 따라서 본 증례는 알파아드레

Figure 1. Left-side gynecomastia.

Figure 2. Ultrasonogram at left breast.

Figure 3. Improved state of left gynecomastia after 5 months.

날린길항제 투여 후 발생한 여성형유방증의 첫 번째 사례라 할 수 있겠다.

고 찰

여성형유방증을 일으킬 수 있는 잠재적인 원인은 만성 질환과 중약, 약까지 다양하게 존재한다[4]. 그중 약에 의해 여성형유방증이 발생했다고 설명할 수 있는 경우가 10-25% 정도 있고 명확한 증거를 가지고 있는 약에는 spironolactone, ketoconazole, anti-androgens, estrogen 등이 있다. Bowman 등[5]은 2012년 여성형유방증을 유발할 수 있다고 알려진 약에 대해 정리하였다. 여기서 알파아드레날린길항제로서는 유일하게 tamsulosin이 21예로 포함되었다. 또한 Viola 등[6]은 2014년에 알파아드레날린길항제가 여성형유방증을 유발한 사례를 15예 보고했다. 그들이 보고한 15예는 모두 인과성이 평가된 후 알파아드레날린길항제가 여성형유방증을 일으킨 원인으로 합당한 경우만을 요약한 것으로 10명이 tamsulosin, 1명이 terazosin을 복용하였다. 단 2명만이 doxazosin과 alfuzosin을 동시에 사용한 후 여성형유방증이 발생한 것으로 보고된다. 그 외 doxazosin을 복용하고 있는 총 7,943개의 보고 중 49개에서 여성형유방증이 발생하였고, 증상이 생기기까지의 기간은 18일에서 3년 정도로 확인되었다.

주로 하부요로계 증상으로 불편을 야기하는 전립선비대증은 크게 2가지 군의 약으로 불편감을 조절한다. Finasteride, dutasteride로 대표되는 5-알파환원효소억제제가 그 첫 번째로 남성호르몬의 대사에 관여하여 작용을 나타낸다. 1996년에 14,772명을 대상으로 코호트연구가 시행되었고 finasteride는 0.4%에서 여성형유방증 혹은 유방통이 발생하였다[3]. Food and Drug Administration에 보고된 바로 finasteride 치료 후 여성형유방증이 관찰되기까지 14일에서 2.5년(평균 180일)이 걸렸다[7]. 그 외 국내, 국외에 걸쳐 finasteride, dutasteride에 의해 여성형유방증이 발생했다는 보고가 많다. 반면 전립선비대증을 치료하는데 자주 사용되는 두 번째 약은 알파아드레날린길항제이고, 이 약은 성호르몬에 대한 영향이 없어 전립선의 평활근에 작용하는 것으로 알려져 있다. 그러한 기전으로 이제까지는 여성형유방증의 발생 가능성이 없다고 생각되었다. 최근 여성형유방증의 발생 보고가 국외에서는 몇 차례 있었으나 국내 보고는 전무한 상태이다.

본 증례에서 환자는 doxazosin을 복용하는 중 좌측 편측의 유방통과 여성형유방증이 발생하였고 약을 중단하고 증상이 호전된 케이스로 굉장히 드문 경우이다.

환자는 doxazosin을 복용하고 있었고 고혈압과 고지혈증으로 각각 telmisartan, rosuvastatin을 처방받고 있었다. 안지오텐신전환효소억제제와 hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소억제제는 여성형유방증을 일으킬 수 있다고 보고되고 있지만 계열의 약 모두가 부작용을 보이는 것은 아니다[5]. 현재까지는 안지오텐신전환효소억제제 중 captopril, lisinopril이 부작용으로 여성형유방증을 보고하였고, pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin이 여성형유방증을 일으킨 사례는 4건이 있다.

본 환자에서 여성형유방증을 유발할만한 약제를 조사하는 외에도 다른 의학적 원인에 의해 여성형유방증이 발생했을 가능성을 고려하여 검사가 진행되어야 했다. 그러나 이 경우 여성형유방증의 발생 당시 성호르몬의 검사를 비롯해 그에 대한 감별이 이루어지지 못했다. 그리고 환자에게 doxazosin을 재투여하여 여성형유방증의 재발생 여부를 확인하지 않았다. Doxazosin에 의해 여성형유방증이 발생한 사례는 거의 없기에 본 환자가 doxazosin에 의해 여성형유방증이 발생하였는지는 명확하지 않다.

하지만 이 환자에서 doxazosin을 원인 약제로 의심하는 이유는 약제 복용 기간과 약제 중단 후의 증상 호전에 있다. 환자는 고혈압을 진단받고 2002년부터 telmisartan, rosuvastatin을 복용하고 있었고 10여 년간 용량이나 용법의 변화가 없었다. 반면 doxazosin은 약 13개월여간을 복용하고 있었다. Doxazosin 복용 후 여성형유방증 발생까지의 기간을 보고한 논문에서의 최장 기간은 3년으로, 이 환자의 doxazosin 복용 기간은 그보다 짧다[6]. 또한 환자의 증상 발생 이후 doxazosin을 중단하고 증상이 호전된 것으로 보아 여성형유방증과 유방 통증을 유발한 약이 doxazosin으로 생각된다.

현재까지 doxazosin을 포함한 알파아드레날린길항제가 여성형유방증을 유발하는 병태생리는 명확하게 밝혀지지 않았다. 전 세계적으로 약 복용 후의 여성형유방증의 발생과 약 중단 후 증상이 소실되는 몇 건의 보고가 있었을 뿐이다. 하지만 소의 유선조직과 유두 근육에서 알파아드레날린수용체가 존재하는 것이 입증되었고[8,9], mRNA 발현 수준에서의 조사에서도 소의 유선조직에는 단 두 가지의 알파아드레날린, 베타아드레날린수용체만이 존재한다는 것이 밝혀졌다[9]. 게다가 전 임상시험 중 쥐에서 doxazosin이 알파아드레날린수용체를 차단함과 동시에 혈중의 황체형성호르몬, 안드로젠을 감소시킨다는 결과도 있다[10]. 이 연구에서는 성인 쥐에서 doxazosin을 복용했을 때 테스토스테론의 항상성의 불균형과 라이디히세포에서 아드레날린수용체에 변화가 발생했

다. 이러한 결과를 종합적으로 판단할 때 doxazosin과 같은 알파아드레날린길항제가 라이디히세포에서의 아드레날린수용체에 영향을 주고 여성형유방증을 일으킬 수 있다는 가정을 할 수 있다.

결론적으로 doxazosin과 같은 알파아드레날린길항제에 의한 여성형유방증은 매우 드물게 관찰되며 국내에 보고된 사례는 없다. 이 환자에서 여성형유방증의 원인이 불명확하지만 doxazosin에 의해 발생하였을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 임상에서는 알파아드레날린길항제를 사용하는 모든 환자에서 여성형유방증이 발생했을 때 약제에 의한 증상임을 의심할 필요가 있다. 또한 이후 알파아드레날린길항제에 의한 여성형유방증 발생률에 대한 자세한 연구가 고려되어야 한다.

요 약

Doxazosin은 알파아드레날린길항제의 대표적인 약으로 전립선비대증에 아주 흔하게 사용되고 있다. 비슷하게 사용되는 finasteride, dutasteride와 같은 5-알파환원효소억제제는 여성형유방증, 유방통과 같은 부작용이 흔하게 보고되고 있으나 알파아드레날린길항제는 보고된 바가 국내에 아직 없다. 또한 알파아드레날린길항제는 약리 기전으로 보아 그러한 부작용을 의심하는 것이 쉽지 않다. 이에 doxazosin 사용 후 일측성의 여성형유방증과 유방통이 발생한 1예를 경험하였기에 국내 첫 번째 사례로 보고하는 바이다.

중심 단어: 여성형유방증; Doxazosin

REFERENCES

1. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 1993;328:490-495.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474-479.
3. Wilton L, Pearce G, Edet E, Freemantle S, Stephens MD, Mann RD. The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: a non-interventional observational cohort study in 14,772 patients. Br J Urol 1996;78:379-384.
4. Dickson G. Gynecomastia. Am Fam Physician 2012;85:716-722.
5. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. Pharmacotherapy 2012;32:1123-1140.
6. Viola E, Opri S, Moretti U, et al. Alpha1-adrenergic receptor antagonists and gynecomastia. A case series from the Italian spontaneous reporting system and VigibaseTM. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:1003-1009.
7. Green L, Wysowski DK, Fourcroy JL. Gynecomastia and breast cancer during finasteride therapy. N Engl J Med 1996;335:823.
8. Roets E, Peeters G. Identification and characterization of 3H-prazosin binding to alpha 1-adrenoceptors in bovine teat muscles. Arch Int Pharmacodyn Ther 1985;275:189-198.
9. Wellnitz O, Zurbriggen A, Friis RR, Blum JW, Bruckmaier RM. Alpha1c- and beta2-adrenergic receptor mRNA distribution in the bovine mammary gland detected by competitive RT-PCR. J Dairy Res 2001;68:699-704.
10. Stojkov NJ, Janjic MM, Kostic TS, Andric SA. Orally applied doxazosin disturbed testosterone homeostasis and changed the transcriptional profile of steroidogenic machinery, cAMP/cGMP signalling and adrenergic receptors in Leydig cells of adult rats. Andrology 2013;1:332-347.