특발성 여성형 유방증에서 타목시펜을 이용한 내과적 치료

정철윤, M.D., 민준원, M.D., Ph.D.

단국대학교 의과대학 외과학교실

Medical Treatment for Idiopathic Gynecomastia with Tamoxifen

Cheol Yun Jung, M.D., Jun Won Min, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Dankook University college of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: Gynecomastia is a common condition caused by various factors and characterized by the overdevelopment of the male breast glandular tissue. It can cause pain and discomfort, which may require treatment. This study aimed to evaluate the efficacy of tamoxifen in the treatment of idiopathic gynecomastia. **Methods:** We retrospectively analyzed the medical records of 101 patients who underwent medical treatment for idiopathic gynecomastia using tamoxifen from January 2005 to December 2018. We examined the clinical characteristics that affected resolution and recurrence. **Results:** The overall resolution rate of gynecomastia among the patients treated with tamoxifen was 89.1%, and the overall recurrence rate was 15.6%. Large size at diagnosis and longer duration of symptoms were significantly different between patients who experienced resolution and those who did not ($p=0.017$ and $p=0.019$, respectively). The dosage of tamoxifen did not affect the resolution rate ($p=0.609$). None of the clinical characteristics were significantly different between patients who experienced recurrence and those who did not. **Conclusion:** Our study showed that tamoxifen may be an effective treatment for idiopathic gynecomastia.

Key Words: Breast, Gynecomastia, Tamoxifen

서론

여성형 유방증은 남성의 유선 조직이 유두를 중심으로 비정상적으로 증식하는 것으로 정의한다. 신생아기에 여성형 유방증의 발생률은 60-90%로 매우 높으며, 성인 남성에서도 여성형 유방증의 발생률은 30-40%로 보고되고, 나이가 들수록 증가하는 것으로 알려져 있다[1,2]. 원인으로는 안드로겐(androgen)과 에스트로겐(estrogen)의 불균형에 의한 것으로 생리적 원인과 고환 관련, 부신 관련, 간경화, 신장기능 부전, 갑상선 기능 저하증 등의 내분비적 원인 그리고 호르몬 또는 약물에 의한 외인성 등으로 나눌 수 있으며, 원인을 알 수 없는 특발성인 경우도 흔히 보고된다[2,3]. 증상이 없는 경우 치료를 요하지는 않지만, 통증을 동반하거나 미용적인 문제, 정신적 스트레스가 있는 경우 치료를 받게 된다. 1970년대에 타목시펜이 여성형 유방증 치료에 효과가 있다는 것이 보고되면서[4], 많은 여성형 유방증 환자에게 선택적 에스트로겐 수용체 조절제인 타목시펜을 사용

하고 있다. 하지만, 국내 문헌에서는 아직 타목시펜을 이용한 여성형 유방증 치료 효과에 대한 보고는 없는 실정이다. 저자들은 이번 연구를 통해 다른 내분비적 원인이 없는 특발성 여성형 유방증에서 타목시펜의 치료 효과를 알아보고, 치료에 실패하거나 후에 재발한 경우 연관된 인자가 있는지 찾고자 하였다.

방법

2005년 1월부터 2018년 12월까지 단국대학교병원 유방클리닉에 여성형 유방증과 유방 멍울로 진료를 받은 342명의 환자들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 대상 환자들의 나이, 멍울의 크기, 통증 유무, 증상 발현 시기, 멍울의 양측성, 동반질환, 약 복용 여부, 내분비 질환 여부, 타목시펜 복용 용량, 조직 검사 결과를 조사하였다. 내과적 치료 없이 바로 수술적 치료를 시행한 경우(24명), 호르몬 검사상 이상이 있는 경우(7명), 17세 이하의 청소년기 여성형 유방증(41명), 남성유방암으로 진단된 경우(3명), 약물로 인한 이차적 여성형 유방증이 의심되는 경우(89명), 증상이 심하지 않아 경과 관찰을 먼저 시행한 경우(25명)나 추적 관찰이 안 된 경우(52명)를 제외하고 총 101명의 환자를 대상으로 분석하였다(Figure 1).

Correspondence: Jun Won Min, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Dankook University College of Medicine, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea

Tel: +82-41-550-3927, Fax: +82-41-556-3878, E-mail: junwon77@naver.com

Received: Jul 11, 2019 Revised: Sep 13, 2019 Accepted: Oct 5, 2019

Figure 1. Flowchart of the cohort selection process.

멍울의 크기는 내원 시 외래에서 시행한 초음파 크기를 기준으로 하였고, 증상 발현 시기를 기준으로 증상 지속 시기를 계산하였다. 타목시펜을 복용하면서 통증이 완화되고, 만져지는 멍울이 없거나 초음파에서 병변이 보이지 않는 경우 치료가 된 것으로 판단하였고, 4개월 이상 타목시펜을 복용하였으나 통증이 완화되지 않고, 멍울이 남아있는 경우 치료가 실패한 것으로 판단하였다. 재발은 통증이 호전되고 멍울이 남아있지 않아 타목시펜을 끊었으나, 6개월 이상 경과되어 같은 쪽이나 반대쪽에 멍울이 다시 만져지는 경우로 정의하였다.

치료 실패와 재발이 나타나 병변의 크기, 증상의 지속 시기, 통증의 동반 유무, 양측성 여부, 타목시펜의 복용량 등과 관계가 있는지 통계학적 분석을 시행하였다. 통계 분석은 IBM SPSS software version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)의 Student t-test와 chi-square test를 사용하였고, 양측 검정을 이용하였으며 p 값이 0.05 이하인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 또한 본 연구는 본원의 임상시험계획심사위원회(Institutional Review Board) 승인을 받았다(IRB No. 2019-DKUH-06-016).

결 과

임상적 특징

이 기간 동안 총 101명의 성인 특발성 여성형 유방증 환자가 타목시펜을 이용한 내과적 치료를 받았다. 평균 연령은 50.6 ± 18.3 세였으며, 60세 이후의 환자가 37명으로 가장 많았다. 양측성인 경우가 25명으로 24.8%를 차지하였고, 76명(75.2%)은 일측성이었다. 내원

당시 통증을 호소하는 경우는 92명(91.1%)으로 대부분 통증을 호소하였다. 초음파상 크기가 15 mm 미만인 경우는 8명(7.9%), 15 mm 이상 30 mm 미만인 경우가 58명(57.4%)으로 가장 많았고, 30 mm 이상인 경우도 35명(34.7%)이 있었다. 증상이 있어서 병원을 찾기까지 걸리는 시간은 평균 6.9 ± 2.4 개월이었다. 타목시펜을 복용하는 기간은 평균 3.1 ± 1.6 개월이었고, 복용 용량은 10 mg/day로 처방 받은 환자가 30명, 20 mg/day로 처방 받은 환자가 71명이었다(Table 1).

치료 효과

성인 특발성 여성형 유방증으로 타목시펜을 처방 받은 101명의 환자 중 90명(89.1%)의 환자가 통증이 완화되고 멍울이 없어져 치료가 되었다. 호전된 90명의 환자에서 증상이 호전되는 기간은 평균 2.1 ± 0.9 개월이었고, 4개월이 지나서 호전되는 경우는 4명(4.4%)이었다. 치료가 성공한 그룹(90명)과 치료가 실패한 그룹(11명)으로 나누어 치료 실패에 영향을 끼치는 인자를 분석하였다(Table 2). 나이와 양측성, 통증 동반 여부는 치료 실패에 영향을 끼치지 않았다($p = 0.272, 0.092, 0.253$). 하지만, 여성형 유방증 사이즈가 15 mm 미만인 경우는 8명 모두, 15-30 mm 인 경우에는 94.8% (55명)가 치료가 되었지만, 30 mm 이상인 경우에는 77.1% (27명)만이 증상이 해결되었다($p = 0.017$). 증상이 발현된 기간도 치료가 성공한 그룹에서는 평균 6.7 ± 2.3 개월이었지만, 치료가 실패한 그룹에서는 평균 8.6 ± 3.1 개월로 통계학적으로 의미 있게 길었다($p = 0.019$). 그러나, 타목시펜 하루 복용량이 10 mg인 경우와 20 mg인 경우는 치료 성공 여부에 차이가 없었다($p = 0.609$).

Table 1. Clinical characteristics of all patients idiopathic gynecomastia who were treated with tamoxifen (n = 101)

Characteristic	No.	%	SD
Total	101	100.0	
Average age	50.6		18.3
Age groups			
< 20	8	7.9	
20–39	23	22.8	
40–59	33	32.7	
≥ 60	37	36.6	
Laterality			
Unilateral	76	75.2	
Bilateral	25	24.8	
Pain on presentation	92	91.1	
Size on ultrasound (mm)			
< 15	8	7.9	
15–29	58	57.4	
≥ 30	35	34.7	
Duration of symptom (mo)	6.93		2.4

SD = standard deviation.

재발

치료가 완결된 후 6개월이 지나서 재발한 경우는 총 14명(15.6%) 이었고, 재발 기간은 평균 31.3 ± 22.8 개월이었다(Table 3). 재발한 환자 중 4명은 바로 수술 시행하였으며, 10명의 환자는 타목시펜을 재복용하였다. 하지만, 재복용 환자 10명 중 4명은 호전이 없었고, 2명은 호전되었으나 후에 다시 재발하였다. 첫번째 치료가 성공한 90명 중 재발한 환자 14명과 재발하지 않은 76명으로 나누어 영향을 분석하였다. 재발률이 가장 높은 연령대는 20-39세 였으나, 연령대 간의 통계학적 차이는 없었다($p = 0.402$). 양측성 및 통증 동반 여부 역시 두 군 간의 통계학적 차이는 없었다($p = 0.402, 0.534$). 내원 당시 여성형 유방증의 크기를 비교하였을 때, 30 mm 이상인 경우에서 재발률이 22.2%로 가장 높았지만 통계학적 차이는 보이지 않았다($p = 0.609$). 증상 발현 기간과 하루 타목시펜 복용-용량도 재발에 영향을 끼치지 않았다($p = 0.427, 0.977$).

고 찰

여성형 유방증은 남성에서 유선 조직이 비정상 증식하는 것으로 정의하며, 신생아기에는 90%에서, 청소년기에는 50-60%에서 유병률을 보이며, 50세 이상에서도 70%까지 유병율을 보고하고 있다[1-3]. 여성형 유방증의 원인은 성호르몬 불균형으로 오는 것으로 알려져 있으며, 불균형이 오는 원인은 발생 연령에 따라 차이가 있다. 여성형 유방증으로 병원을 찾은 환자를 보면, 특발성(25%)과 사춘기(25%)에 의한 원인이 가장 많았고, 약물(10-20%), 간경화 혹은 영양

Table 2. Comparison of the characteristics of patients who experienced resolution and those who did not (n = 101)

Characteristic	Resolved No. (%)	Not resolved No. (%)	p-value
Total	90 (100.0)	11 (100.0)	
Age groups			0.272
< 20	6 (6.7)	2 (18.1)	
20–39	19 (21.1)	4 (36.4)	
40–59	30 (33.3)	3 (27.4)	
≥ 60	35 (38.9)	2 (18.1)	
Laterality			0.092
Unilateral	70 (77.8)	6 (54.5)	
Bilateral	20 (22.2)	5 (45.5)	
Pain on presentation			0.253
Yes	83 (92.2)	9 (81.8)	
No	7 (7.8)	2 (18.2)	
Size on ultrasound (mm)			0.017
< 15	8 (8.9)	0	
15–29	55 (61.1)	3 (27.3)	
≥ 30	27 (30.0)	8 (72.7)	
Duration of symptom (mo)	6.7 ± 2.3	8.6 ± 3.1	0.019
Dose of Tamoxifen			0.609
10 mg/day	26 (28.9)	4 (36.4)	
20 mg/day	64 (71.1)	7 (63.6)	

Table 3. Comparison of the characteristics of patients who experienced recurrence and those who did not (n = 90)

Characteristic	Not recurrence No. (%)	Recurrence No. (%)	p-value
Total	76 (100.0)	14 (100.0)	
Age groups			0.402
< 20	6 (7.9)	0	
20–39	14 (18.4)	5 (35.7)	
40–59	26 (34.2)	4 (28.6)	
≥ 60	30 (39.5)	5 (35.7)	
Laterality			0.534
Unilateral	60 (78.9)	10 (71.4)	
Bilateral	16 (21.1)	4 (28.6)	
Pain on presentation			0.923
Yes	70 (92.1)	13 (92.9)	
No	6 (7.9)	1 (7.1)	
Size on ultrasound (mm)			0.297
< 15	8 (10.5)	0	
15–29	47 (61.8)	8 (57.1)	
≥ 30	21 (27.7)	6 (42.9)	
Duration of symptom (mo)	6.8 ± 2.3	6.3 ± 2.3	0.427
Dose of Tamoxifen			0.977
10 mg/day	22 (28.9)	4 (28.6)	
20 mg/day	54 (71.1)	10 (71.4)	

실조(8%), 원발성 성선기능저하증(8%)이 그 다음을 차지한다[5]. 본 연구에서는 여성형 유방증으로 내원한 342명 중 특발성인 경우가 126명(36.8%)으로 가장 많았고, 약물로 인한 경우가 89명(26.0%)으

로 두 번째로 많았다.

진단을 위해서 가장 먼저 시행할 것은 이학적 검사로 유륜부를 만졌을 때, 고무 정도의 탄력성이 있는 딱딱한 종물감을 느낄 수 있고, 유방 조직 없이 지방으로만 이루어진 가성 여성형 유방증과 감별된다[6]. 또한 남성 유방암과의 감별이 필요한데, 유방암의 경우 대부분 유륜부 바깥쪽에 위치하며 딱딱하며 한쪽에만 국한된다[6,7]. 그 다음으로 어떤 약물을 복용하고 있는지 확인하여야 한다. 여성형 유방증의 원인이 되는 약물로 전립선암 치료제, 전립선비대증 치료제, spironolactone, cimetidine, digoxin 등이 잘 알려져 있다[8]. 이번 연구에서는 전립선비대증약을 복용하는 경우가 28명(31.4%)으로 가장 많았다. 증상이 있는 여성형 유방증에서 약물이나 동반하는 전신질환 등 확실한 원인이 없는 경우 hCG, luteinizing hormone, testosterone, estradiol 등의 호르몬 검사를 확인하는 것이 필요하다[5,9].

사춘기에 생긴 여성형 유방증은 85-90%의 환자에서 6개월에서 2년 사이에 저절로 호전되기 때문에 치료가 필요 없는 경우가 많다. 하지만 17세가 넘어가는 경우에는 저절로 호전되는 경우가 거의 없기 때문에 통증이 있거나, 이로 인한 정신적 스트레스를 받게 된다면 치료를 요하게 된다[10]. 성인에서도 6개월 내에 새로 생긴 여성형 유방증의 경우 대부분 호전되는 경우가 많다고 알려져 있지만, 성인 특발성 여성형 유방증 환자를 대상으로 한 관찰 연구에서 치료를 받지 않는 경우에 32% 환자만이 저절로 호전되었다[11]. Testosterone이나 약물로 인한 이차성 여성형 유방증의 경우, 원인이 되는 약물을 끊으면 대부분 1달 안에 증상이 호전되는 것으로 알려져 있기 때문에, 이차성 여성형 유방증의 경우 원인 질환을 교정하거나 약물을 끊고 지켜볼 수 있다[5,10]. 하지만, 증상이 1년 이상 지속되는 경우에는 조직의 섬유화가 진행되기 때문에 자발적 호전이나 약물로 인한 치료로도 호전되는 경우가 드물며 이런 경우 수술적 치료가 요구된다[12]. 본 연구에서도 내과적 치료가 실패한 경우가 성공한 경우보다 증상 발현 기간이 8.6개월로 긴 것이 확인되었기 때문에, 증상이 있고 발현 기간이 3개월 이상 넘어가는 경우에는 치료적 중재가 필요한 것으로 생각된다.

과거에는 여성형 유방증 치료로 수술적 치료가 고려되었으나 전신 마취를 해야 하는 경우가 많고, 수술 후 반흔을 남기는 단점과 과도한 조직의 제거로 모양의 변형을 초래하는 경우가 있어 최근에는 가성 및 혼합 타입의 여성형 유방증 외에는 1차적 치료로 쓰이지 않고 있다[13]. 1차적 내과적 치료로 가장 많이 쓰이고 있는 약제는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제인 타목시펜이다. 무작위 대조 시험과 관찰 연구를 보면, 타목시펜을 복용한 여성형 유방증 환자 80%에서 치료가 되고, 60% 환자에서는 완전히 없어지는 것이 확인되었

다[14,15]. 본 연구에서도 내과적 치료를 받은 특발성 여성형 유방증 환자에서 89%의 높은 치료 성공률을 보여 국내 여성형 유방증 환자에게서도 높은 효과를 기대할 수 있다. 전립선암 환자에서 bicalutamide (Casodex)를 사용하는 경우 예방적 타목시펜을 10 mg/day를 사용한 군과 사용하지 않은 군을 비교한 무작위 대조 연구가 2005년도에 있었다[16]. 타목시펜 10 mg/day를 사용하지 않은 군에서는 68.6%의 여성형 유방증이 발현되었지만, 예방적으로 사용한 경우 8%만이 여성형 유방증이 발현되어 여성형 유방증에서 타목시펜 10mg/day의 효과를 입증하였다. 저자의 경우 이 논문을 접한 2014년도 이후 여성형 유방증 치료의 목적으로 타목시펜 10 mg/day 용량을 대부분 쓰고 있는데, 타목시펜 복용 용량이 치료 효과와 재발에 영향을 끼치지 않음이 본 연구에서 밝혀졌다. 다른 내과적 약물적 치료제로 danazol과 아로마타제 억제제가 연구되었으나 두 약물 모두 타목시펜에 비해 효과가 떨어지는 것으로 보고되었다[17,18]. 내과적 치료 후 재발에 대한 연구는 거의 없는 실정이나 danazol과 타목시펜을 연구한 논문을 보면 18명 중 5명이 재발한 보고가 있어 28% 재발률을 보였다. 본 연구에서는 90명 중 14명(15.6%)가 재발하였으며, 재발한 경우 대부분 약물적 치료에 반응을 하지 않는 것이 확인되어 수술적 치료가 요구되었다.

본 연구의 제한점은 첫째, 대상 환자수가 101명으로 충분하지 않았다는 것이다. 또한 추적 관찰 시 모든 환자에서 초음파를 다시 시행하지 않았기 때문에 완전 관해율을 확인하지 못했다는 점이다. 또한 후향적 연구의 제한점이 있었으며, 타목시펜 복용량 10 mg/day와 20 mg/day에 따른 치료 효과 분석은 전향적 연구를 계획하고 있다.

본 연구는 제한점은 있지만, 국내에서 처음으로 특발성 여성형 유방증에 대한 내과적 치료를 분석한 논문이라는 것에 의미를 둘 수 있으며, 결론적으로 증상이 있고, 발현 기간이 3개월 이상인 특발성 여성형 유방증에서 타목시펜을 이용한 내과적 치료의 효과를 확인하였다.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:338-40.
2. Carlson HE. Gynecomastia. N Engl J Med 1980;303:795-9.
3. Marthur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and

- treatment strategies. *Horm Res Paediatr* 1997;48:95-102.
4. Jefferys DB. Painful gynaecomastia treated with tamoxifen. *Br Med J* 1979;1:1119-20.
 5. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993;328:490-5.
 6. Barros AC, Sampaio MCM. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med J* 2012;130:187-97.
 7. Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:15-21.
 8. Thompson DE, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993;13:37-45.
 9. Johnson RE, Kermott CA, Murad MH. Gynecomastia evaluation and current treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:145-8.
 10. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1010-5.
 11. James R, Ahmed F, Cunnick G. The efficacy of tamoxifen in the treatment of primary gynecomastia: an observational study of tamoxifen versus observation alone. *Breast J* 2012;18:620-1.
 12. Tashkandi M, Al-Qattan MM, Hassanain JM, Hawary MB, Sultan M. The surgical management of high-grade gynecomastia. *Ann Plast Surg* 2004;53:17-20.
 13. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, Dall B. Overview of gynecomastia in the modern era and the leeds gynaecomastia Investigation algorithm. *Breast J* 2011;17:246-55.
 14. Parker LN, Gray DR, Lai MK, Levin ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism* 1986;35:705-8.
 15. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004;13:61-5.
 16. Perdoni S, Autorino R, De Placido S, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:295-300.
 17. Ting ACW, Chow LWC, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000;66:38-40.
 18. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4428-33.