

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

(해당 사례는 서울 일반약국 황해평 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



타목시펜 복용 후 지방간 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	51세 여성
현재 병력	상세불명의 유방의 악성 신생물, 상세불명 부위
과거 병력	N/A
진료 과목	유방암센터
투여 목적	유방암 치료를 위해 투여
의심 약물	타목시펜 20mg (tamoxifen)
병용 약물	N/A
이상사례	지방간
투약 시작일	2020년 8월
발현 시점	투여 약 6개월 후
조치 사항	N/A
이상사례 경과	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례보고 상세 내용

- 51세 여성이 유방암 치료를 위해 약 6개월 간 **타목시펜 20mg (tamoxifen)**을 복용하였습니다. 환자는 최근 특별히 피곤함을 느끼기 시작하였고 병원 검사 결과 **지방간** 진단을 받았습니다. 그러나 환자는 **타목시펜 복용을 중단할 수 없는 상황**이므로 일단 **복용을 지속**하며 간에 대해 **모니터링**할 계획입니다.

평가 의견 및 참고사항

■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '**가능함(possible)**'으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 '**가능함**'으로 평가합니다.

2. [가능함] **타목시펜** 복용 후 흔하게 ($\geq 1\%$ 및 $< 10\%$) 지방간, 흔하지 않게 간경화가 나타날 수 있습니다.

타목시펜은 간 효소 수치의 변화와 일부 치명적일 수 있는 지방간, 담즙정체, 간염, 간부전, 간경화 및 간세포성 손상(간괴사 포함)을 비롯한 중증의 간 이상 범주와 관련이 있습니다.

■ 상세 사항

타목시펜은 선택적 에스트로겐수용체 조절제(selective estrogen

receptor modulator, SERM)로서 주로 유방암 치료에 사용되며, 매일 20mg을 5년간 경구 복용하는 것이 일반적인 요법입니다.

타목시펜은 종양 또는 다른 목적 조직에 존재하는 에스트로겐 수용체에 경쟁적으로 결합하여 DNA 합성을 억제하는 핵 복합체를 생성함으로서 에스트로겐 효과를 저해합니다. 특히 유방 조직에서 에스트로겐 대신 에스트로겐 수용체에 결합하여 강력한 항에스트로겐 효과를 나타내는 비스테로이드성 제제이며, 세포가 G₀ 및 G₁ 단계에 머무르게 하므로 세포를 파괴(cytocidal)하기 보다는 세포 분열을 억제(cytostatic)하는 약물입니다.

복용 후 매우 흔하게(≥10%) 오심, 체액잔류, 질출혈, 질분비물, 피부 발진, 홍조, 피로 등이 나타날 수 있으며 흔하게(≥1% 및 <10%) 빈혈, 백내장, 망막병증, 트리글리세리드 증가, 근육통, 자궁섬유종, 두통, 어지러움, 자궁내막 변화, 날모, 구토, 설사, 변비, 간 효소 수치의 변화, 지방간, 혈전색전성 반응(심부정맥혈전증, 미세 혈관혈전증, 폐색전증 포함) 등이 나타날 수 있습니다.

특히 간독성과 관련하여, 1일 2회 40mg의 타목시펜을 보조항암 요법으로 복용한 환자에게서 간세포 암종이 보고된 바 있으며 복용 후 전이효소(transaminases) 증가와 관련이 있습니다. 또한 지방간, 쓸개즙정체(cholestasis), 간염, 간괴사 등 흔하지는 않으나 치명적일 수 있는 간 이상반응이 나타날 수 있으므로 주기적으로 간기능을 모니터링할 필요가 있습니다.

■ 문헌 조사

- 타목시펜은 유방암의 예방과 치료에 널리 사용되는 비스테로이드성 SERM 제제로서 뼈와 뇌, 간에서는 에스트로겐 효능제로 작용하는 반면 유방 조직에서는 길항제 역할을 합니다. 미국에서

는 1977년에 허가받았으며 유방암의 보조치료제 중 1차 치료제로 여겨지는 약물로서, 유방암 치료를 위해 주로 20-40mg을 매일 복용하도록 하며 2차적 예방을 위해서는 5년간 20mg을 매일 복용하도록 합니다.

안면홍조, 오심, 설사, 무월경, 월경 변화, 체중 변화, 체액 저류 등의 이상반응이 다빈도로 나타날 수 있으며 뇌졸중, 폐 색전증, 정맥혈전증, 자궁암 및 다른 종양 등, 심각한 이상반응이 드물게 나타날 수 있습니다.

또한 장기 사용 시 지방간, 지방간염(steatohepatitis), 간경화, 드물게 급성 간손상이 나타날 수 있습니다. 특히 임상적으로 명백한 간손상은 약물 치료 후 첫 6개월 이내에 발생하는 경우가 많으며 쓸개즙정체, 간효소 증가 등의 양상을 나타낼 수 있습니다. 일부의 경우, 심각한 간부전으로 진행될 수 있으나 대체로 자기한정성(self-limited)으로 나타납니다.

일반적으로는 지방간과 지방간염이 나타나는데, 타목시펜을 1-3년 복용한 여성들 중 최대 1/3에서 지방간이 발생한 전향적인 연구도 있었습니다. 지방간은 대체로 타목시펜 치료 후 1-2년 사이에 발생하지만 임상증상이 잘 나타나지 않는 경향이 있습니다. 타목시펜을 중단하는 경우 혈청의 아미노전이효소 증가와 지방간은 점차 개선되나 그 속도가 느리고 드문 경우 문맥 고혈압(portal hypertension)이 지속될 수 있습니다.

타목시펜 치료 중 나타나는 간 지방증(steatosis)의 빈도는 체중과 체질량지수(BMI)가 높은 여성에게서 더 많이 나타났으나 지방간의 발생 빈도는 환자의 체중, 알코올 섭취, 보조항암요법 등과 관련이 없었습니다. 지방간염은 주로 혈청 아미노전이효소 증가를 동반하므로 타목시펜 장기 치료 시에는 혈청 효소를 모니터링하

도록 권장합니다.

알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)가 지속적으로 상승하는 환자의 경우 타목시펜 치료의 상대적인 이익과 위험에 대해 평가해볼 필요가 있으며 아나스트로졸(anastrozole), 레트로졸(letrozole), 엑스메스탄(exemestane) 등의 아로마타제 억제제로 전환하는 것도 하나의 선택지가 될 수 있습니다. 아로마타제 억제제 또한 지방간을 유발하거나 악화시킬 수 있으나 그 위험이 타목시펜보다 낮습니다.

[LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Tamoxifen. [Updated 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548902/>]

● 타목시펜이 지방간을 유발하는 기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으나 가장 대표적인 가설은 'multi hit (다중 공격)' 가설입니다. 지방 축적에 의해 간이 산화제(oxidants)에 약한 상태가 되면 타목시펜과 같은 2차성 물질이 지방간염으로의 진행을 촉진 시킬 수 있습니다. 이 과정에서 다량의 활성산소종이 생성되며 미토콘드리아의 β산화가 감소되고, TNF-α(종양괴사인자)가 증가하여 약물 유발성 지방간염이 나타날 수 있습니다.

또 다른 가설은 타목시펜이 에스트로겐을 억제하여 지질 대사를 감소시킨다는 것입니다. 에스트로겐은 간에서 유전자 발현을 조절하여 에스트로겐 수용체 ER α , ER β , GPER(G-protein estrogen receptor) 등을 통해 간에서의 지질 대사를 조절할 수 있습니다. 실제로 폐경기 이후 지방간의 발병률이 점차 증가하므로 에스트로겐 억제가 지방간과 관련 있을 수 있습니다.

지방간 발생률은 아로마타제 억제제에서보다 타목시펜에서 더

높게 나타나는데, 아로마타제 억제제는 이미 에스트로겐 생성이 감소된 폐경기 여성에게서 에스트로겐 생성을 차단하는 반면, 타목시펜은 폐경기 전 상태에서도 수용체에 결합하여 에스트로겐을 차단하기 때문으로 보입니다.

타목시펜에 의한 지방간은 주로 지방간 발생에 대해 민감한 환자에게서 나타날 수 있으므로 체질량지수가 높거나 기존에 지방간이 있었던 환자 등 고위험군에서는 사전에 면밀한 조사를 할 필요가 있습니다. 그러나 지방간 발생 이후 타목시펜 중단 여부에 대해서는 아직까지 명확한 결론이 없습니다. 대체로 지방간의 발생은 유방암 예후에 영향을 미치지 않으므로, 약물을 즉시 중단하기보다는 10%의 체중 감량, 일주일에 150분 이상의 중강도 운동을 통해 지방간 발생 위험을 낮추는 노력을 해보도록 합니다. 그 후에도 지방간이 개선되지 않으면 타목시펜을 중단하거나 아로마타제 억제제로의 변경을 고려해볼 수 있습니다.

[Yoo, J.-J., Lim, Y. S., Kim, M. S., Lee, B., Kim, B.-Y., Kim, Z., ... Kim, Y. S. (2020). Risk of fatty liver after long-term use of tamoxifen in patients with breast cancer. *PLOS ONE*, 15(7), e0236506. doi:10.1371/journal.pone.0236506]

- 메타분석에 의하면 유방암 환자가 타목시펜을 5년 복용하는 경우 사망률을 31%까지 낮출 수 있다고 합니다. 타목시펜은 대체로 내약성이 좋은 편이지만 일부 이상반응을 피할 수 없으며 가장 흔한 이상반응 중 하나는 지방간입니다.

타목시펜이 지방간을 유발하는 기전에 대해서는 새로운(de novo) 지방산 합성을 촉진하고 지방산의 β 산화를 억제함으로서 지방간을 유발한다는 가설이 있습니다. 일반적으로 지방간을 개선하는 효과적인 방법은 체중을 조절하고 규칙적으로 운동하는 것이지만, 타목시펜 복용 후 발생한 지방간과 관련하여 이러한 요법은 크게

효과가 없었습니다.

지방간의 중증도는 비정상적인 간기능검사(LFT)와 관련이 있으므로 추적 기간 동안 정기적인 복부 초음파를 통해 간 결절 발생 여부를 살피는 동시에, 지방간으로의 변화를 확인하는 것이 중요합니다. 지방간 상태가 진행되면 간기능과 다른 대사 상태에 대해 추가적으로 확인해야 합니다.

[Hsiang-Ju Pan, Hong-Tai Chang, Chien-Hung Lee, Association between tamoxifen treatment and the development of different stages of nonalcoholic fatty liver disease among breast cancer patients, *Journal of the Formosan Medical Association*, Volume 115, Issue 6, 2016, Pages 411-417, ISSN 0929-6646, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.05.006>.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) ▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) ▷ 의약품의 재투여 시 양성반응 Rechallenge satisfactory, if necessary
상당히 확실함 Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal clinically reasonable ▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required
가능함 Possible	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
가능성 적음 Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction ▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory ▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified