

소아에서 발생한 여성화유방의 원인별 분석

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실, 소아과학교실*

김재근 · 오기근 · 윤춘식 · 박재현*

Etiological Analysis of Gynecomastia in Children

Jai Keun Kim, M.D., Ki Keun Oh, M.D., Choon Sik Yoon, M.D. and Jae Hyun Park, M.D.*

Department of Diagnostic Radiology, Department of Pediatrics Yonsei University Medical College, Seoul, Korea*

Purpose : The purpose of this study is to analyze the etiology of gynecomastia confirmed by breast operation among children under the age of 15 exhibiting clinical symptoms.

Methods : Twenty patients under the age of 15 were diagnosed as having gynecomastia in the past 10 years. The number of pathologically confirmed gynecomastia patients was 15. The causes or related diseases were examined. Various clinical manifestations and radiological findings related to gynecomastia were evaluated.

Results : Of 20 pediatric patients diagnosed as having gynecomastia, 8 cases were pubertal or idiopathic gynecomastia, but 12 cases(60%) had underlying causes. The 12 cases had an etiology, 6 cases were related to abnormal sexual differentiation, 4 cases were drug-induced, and 2 cases were obesity-related. Of the 4 drug-related cases, the past history of long-term medication of anti-tuberculous drug, INH, was present in 3 cases and thiazide in one case. In the group related to abnormal sexual differentiation, pseudohermaphroditism was found in 3 cases and Reifenstein SD, Maffucci SD, and Klinefelter SD was found in each case.

Conclusion : Although it is known that most gynecomastia is either idiopathic or puberty-related, we were able to discover etiologic agents such as drugs, obesity, and abnormal sexual differentiation in 60% of the children under 15 of age years old. Therefore, in children with gynecomastia, the presence of any congenital diseases should be searched carefully, and the underlying cause of gynecomastia should be thoroughly searched for. (*J Korean Pediatr Soc 1998;41: 224-229*)

Key Words : Gynecomastia, Children

서 론

여성화유방은 2cm 이상의 유두하에 촉지되는 종괴로 조직학적으로는 유관(duct)과 간질(stroma)의 비

정상적인 증식에 의한 유방질환으로 정의되며, 특히 남성의 경우에는 유방종괴의 약 85%가 여성화유방에 그 원인이 있다. 여성화유방은 10대와 50대에서 호발하는 양극성을 가지며¹⁾, 여러가지 원인이 관계되는 것으로 알려져 있다. 저자들은 15세 이하의 소아에서 발생한 여성화유방의 원인별 분석을 통하여 성인과의 차이점을 비교하여, 이의 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

접수 : 1997년 2월 19일, 승인 : 1997년 5월 16일
책임저자 : 박재현 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : (02)3497-3586 Fax : (02)3461-9473

대상 및 방법

1985년부터 1994년까지 여성화유방으로 진단받은 15세 이하의 남자 환자 20예를 대상으로 하였다(1예는 여자에 가까운 모호한 외부 생식기를 가지고 있어 법적으로 여자로 등록되어 있었으나 성염색체 검사상 XY 염색체를 갖는 남자환아였다). 전체 20예의 환자 중에서 비만과 관련된 여성화유방 환자 2예, 여성 가성반음양 환자(female pseudohermaphroditism)로 밝혀진 1예, 그리고 원인을 알 수 없었던 2예를 제외한 15예는 수술을 시행받고 병리학적으로 확진되었다. 여성화유방은 이학적 검사와 단순흉부촬영에서 전흉벽에 보이는 연부조직 종괴로 진단이 가능하였으며, 여성화유방을 일으킨 원인 또는 관련된 질환의 유무를 조사하였다(Table 1).

결 과

15세 이하의 여성화유방으로 진단받은 20예 중에서, 사춘기성이나 원인불명의 경우는 8예였으며, 12예에서는 원인을 찾을 수 있었다(60%). 원인이 밝혀진 12예에 있어서, 원인별로는 성분화 이상(abnormal sex differentiation)과 관련되어 여성화유방이 초래되었던 6예 중 가성반음양(pseudohermaphroditism) 환아가 3예, Klinefelter증후군, Maffucci증후군, 그리고 Reifenstein증후군이 각각 1예였다. 가성반음양 환자 3예는 모두 모호한 외부생식기를 가지고 있었으며 이중 1예는 3형제 모두가 성분화이상을, 1예는 외사춘이 성분화이상을 보인 가족력이 있었다. Klinefelter증후군 1예에서는 고환의 크기가 현저히 감소되어 있었으며, 조직학적으로 정조세포(spermatogonia)의 감소와 세정관(semiferous tubule)의 유리질화(hyali-

Table 1. Clinical Summary of 20 Patients with Gynecomastia

| Case No. | Age | Cause of Gynecomastia | Site | Op | Clinical Manifestation |
|----------|-----|-----------------------|------|----|---|
| 1 | 15 | PseudoH | Both | + | ambigus genitalia, family history of affecting 3siblings |
| 2 | 14 | PseudoH | Both | + | hypospadias at birth |
| 3 | 14 | PseudoH | Both | - | virilization of external genitalia family history of pseudoH, amenorrhea |
| 4 | 15 | Klinefelter's | Both | + | chromosome: 47XXY, small testis |
| 5 | 8 | Maffucci's | Both | + | Cafe au lait spot, enchondromatosis hemangioma in liver |
| 6 | 13 | Reifenstein's | Both | + | ambigus genitalia, undescended testis family history of intersex |
| 7 | 15 | Drug(INH) | Rt | + | tuberculous lymphadenitis |
| 8 | 15 | Drug(INH) | Lt | + | tuberculous lymphadenitis |
| 9 | 15 | Drug(INH) | Lt | + | tuberculous lymphadenitis |
| 10 | 15 | Drug(thiazide) | Lt | + | long standing hydrocephalus |
| 11 | 9 | Obesty | Both | - | obesty 3 years ago |
| 12 | 15 | Obesty | Both | - | obesty 2 years ago |
| 13 | 13 | ? | Both | - | palpable breast mass for 3 months |
| 14 | 13 | ? | Both | - | palpable breast mass for 6 months |
| 15 | 14 | ? | Both | + | palpable breast mass for 6 months |
| 16 | 14 | ? | Both | + | palpable breast mass for 1 year |
| 17 | 13 | ? | Rt | + | palpable breast mass for 6 months |
| 18 | 14 | ? | Rt | + | palpable breast mass for 6months |
| 19 | 14 | ? | Lt | + | palpable breast mass for 6 months |
| 20 | 15 | ? | Lt | + | palpable breast mass for 1 year |

PseudoH : pseudohermaphroditism, Rt:right, Lt : left
?: unknown cause

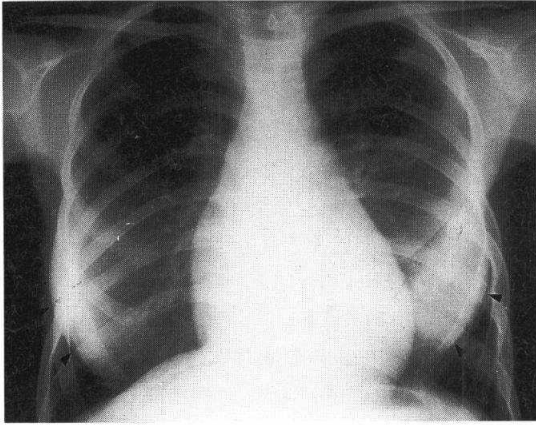


Fig. 1. A patient with Klinefelter's syndrome(15-year old male) visited due to bilateral enlarged breasts and tall height(179cm).
a. Posteroanterior radiograph shows increased soft tissue density in the bilateral chest wall(arrow heads).

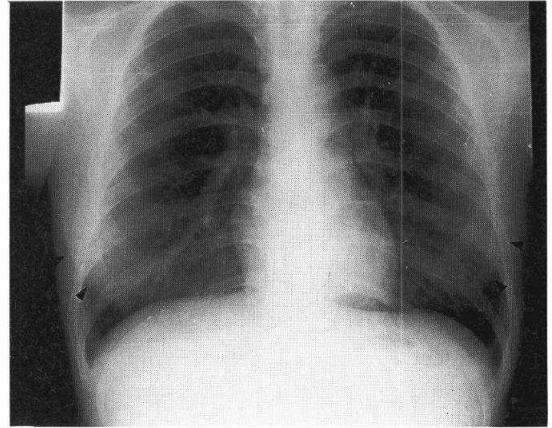


Fig. 2. A patient with Reifenstein's syndrome(13-year-old male) visited the department of urology due to ambiguous external genitalia, hypospadias, and gynecomastia. He has a family history of the same findings as above.
a. Posteroanterior chest radiograph shows increased soft tissue density in both chest walls(arrow heads).

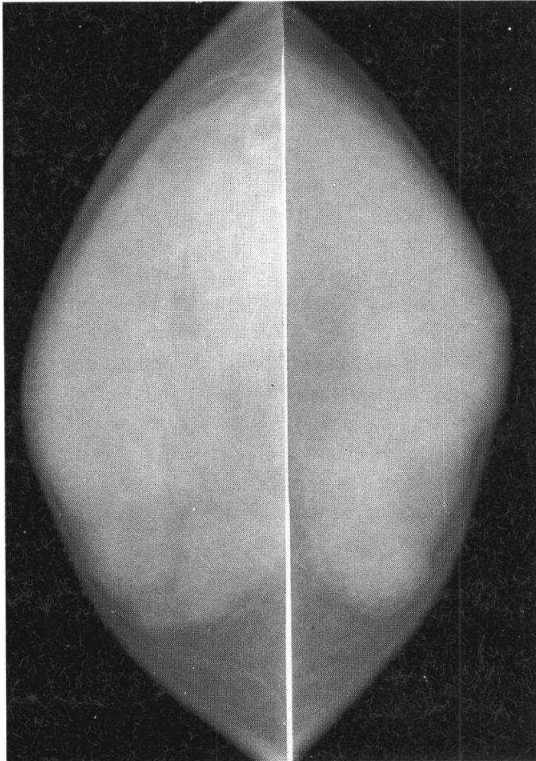


Fig. 1-b. Mammogram shows well circumscribed, homogeneous increase in density on both breasts.

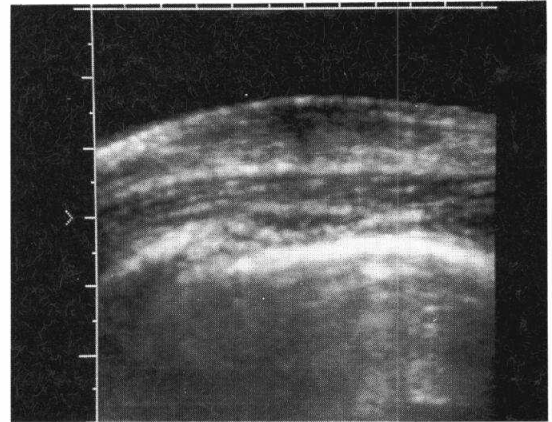


Fig. 2-b. Breast sonogram shows relatively ill defined bordered intermediate internal echogenic mass in right breast.

nization)를 보였으며, 염색체검사에서 47XXY로 밝혀졌다(Fig. 1). Maffucci증후군 1예에서는 장골

(long bone)에 연골종(enchondroma), 간비대와 함께 간우엽에 혈관종, 피부반점 등의 소견을 보였다. 잠재고환(undescended testis)과 요도하열(hypospadias)이 동반된 불완전한 형태의 고환 여성화 증후군인 Reifenstein증후군이 1예였다(Fig. 2). 비만과 관련된 경우가 2예였으며, 약물과 관련된 경우가 4예였는데 이중 3예는 결핵성 임파선염으로 isoniazid를 6개월 이상 복용하였으며, 또다른 1예는 thiazide계 이뇨제를 장기복용한 과거력이 있었다.

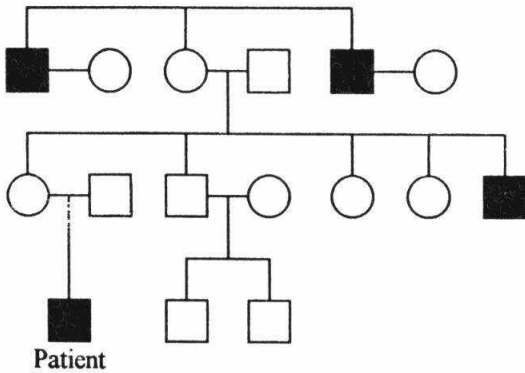


Fig. 2-c. Third generation pedigree shows 4 out of 9 males had Reifensstein's syndrome (black : affected individuals).

이들에 대한 여성화유방의 진단은 임상적인 증상과 이학적 검사 그리고 1예를 제외한 모든 예에서 단순 흉부촬영상에서 여성화유방으로 인한 유방조직의 증가된 음영의 소견으로 어렵지 않게 알 수 있었다. 또한 유방촬영술을 실시한 2예에서는 잘 경계지어진 균질한 양쪽의 유두하종괴를 보였으며, 유방조음파가 이루어진 또 다른 예에서는 불확실한 경계의 중등도 에코를 보이는 종괴를 확인할 수 있었다.

고 찰

여성화유방은 언급한 바와 같이, 유관과 간질의 비정상적인 증식에 의한 것으로 여러 가지 원인에 의해서 발생할 수 있다. 크게 호르몬성과 비호르몬성으로 나눌 수 있으며, 호르몬성인 경우가 대부분을 차지하며 이때는 대개 양측성으로 나타난다²⁾. 양측성 여성화유방의 경우는 사춘기에 급격한 호르몬의 변화와 관계되어 생리적으로 나타나는 경우가 가장 많으며, 그의 여러가지 호르몬이 원인이 될 수 있고 고환의 악성종양, Klinefelter증후군, 부신의 악성종양, 마리화나의 복용, 간경화 그리고 장기간의 신장 투석이 원인이 되어 나타날 수 있다³⁾. 반면에 원인 불명의 여성화유방과 비호르몬성 약물에 의한 여성화유방의 경우는 일측성으로 왼쪽에 보다 많이 나타나는 것으로 알려져 있다^{1,4)}. 여성화유방을 일으킬 수 있는 비호르몬성 약물로는 digitalis, ergotamine, diphenylhydantoin, phenothiazine, spironolactone, thizide계 이뇨제, isoniazid, cimetidine 등이 알려져 있다^{1-3,5-7)}. 저자

들의 경우에 있어서도, 비호르몬성 약물에 의한 4예의 여성화유방 환자는 모두 일측성이었으며, 3예는 왼쪽, 1예에서는 오른쪽에서 발견되었다. 여성화유방을 일으키는 원인으로서는 보고자마다 차이는 있으나, 원인불명이나 사춘기와 관련된 경우가 50-70%로 가장 많은 것으로 알려져 있다^{7,8)}. 또한 여성화유방이 많은 경우에 있어서, 간 질환과 약물 등의 원인으로 에스트로젠(estrogen) 활성의 증가, 안드로젠(androgen) 활성의 감소, 그리고 혈액내의 테스토스테론/에스트라디올 비율(testosterone/estradiol ratio)의 감소 등의 기전에 의한 것으로 보고되고 있다⁹⁾.

사춘기 이전의 여성화유방의 경우에 있어서 부신이나 고환의 종양과 함께 스테로이드 호르몬(steroid hormone) 합성의 효소 결핍, 그리고 약물 복용 등이 보고 되고 있으나, 이의 발생 빈도나 원인 그리고 성장에 따른 신체적 변화와의 관련등에 대해서는 명확하게 밝혀져 있지 않다. 연령별 분포는 10세를 전후하여 증가하여 14세 정도에 가장 많고 15세 이후에는 감소하며, 인종에 따라서 빈도의 차이를 보여 유색인종에서 낮은 것으로 보고되고 있다¹⁰⁾. 저자들은 6예의 성분화이상과 관련된 여성화유방을 보고하고 있으며, 이러한 성분화이상은 성염색체(sex chromosome)나 상염색체(autosomal chromosome)의 유전정보에 의한 성분화 과정의 이상에 의해서 초래되는데, 남성가성반음양이나 Reifensstein증후군의 경우에 있어서 테스토스테론(testosterone) 분비저하에 의하여 다양한 임상양상을 보일 수 있으며, 언급하였듯이 에스트로젠/안드로젠비(estrogen/androgen ratio)의 변화를 보여 여성화유방이 초래될 수 있다¹¹⁾. 고환거세(castration)나 Klinefelter증후군 환자에서 여성화유방이 발생할 수 있으며 이때는 부신의 에스트로젠 분비 가능성을 고려해야 한다¹⁰⁾. 또한 Klinefelter증후군 환자에서 여성화유방의 경우는 유방암의 발생빈도가 정상 남자와 비교했을 때 약 20배 정도가 높은 것으로 알려졌다¹²⁾.

저자들의 경우에 있어서, 15세 이하의 여성화유방 환아에서는 60%(20예 중에서 12예)에서 원인을 찾을 수 있었는데, 성인과는 달리 성분화이상과 관련된 선천적 질환이 많았다. 성인에서는 간경화, 장기간의 신장투석, 제산제나 digitalis 등의 약물이 원인인 반면에, 소아의 여성화유방에서는 항결핵 또는 이뇨제 등의 약물이 원인이 되었다⁵⁻⁷⁾.

Williams¹³⁾는 여성화유방을 3가지 군(group)으로

나누었는데, 1군은 개성형(flourid type)이라하여 유관상피 및 간질의 증식이 두드러지고 부종이 잘 동반되는 경우로 사춘기성 여성화유방은 대개 이 형태이다. 3군은 섬유화형(fibrotic, dendritic type)으로 대개 1년 이상의 병기가 경과했을때의 형태이며 섬유화를 특징으로 하며 50대 이후의 여성화유방에서 잘 나타난다. 2군은 1군에서 3군으로 이행하는 단계에서 나타나는 여성화유방으로 분류하였다. 조직학적으로 여성화유방에서 소엽(lobule)의 형성은 저자마다 차이는 있으나, 4-16%로 보고하고 있으며^{4, 14)}, 여성화 유방의 기간이나 에스트로젠 복용등과 소엽 형성과의 연관은 이견이 있으며 확실하지 않다¹⁵⁾. 사춘기 이전의 여성화유방에서도 조직학적인 소엽의 형성을 보고 하고 있으며, Johnstone¹⁶⁾은 비수유 여성의 유방과 유사한 조직학적 소견을 보인다고 하였다.

여성화유방의 초음파 소견은 유두하에 나타나는 삼각형의 저에코 또는 고에코의 음영으로 알려져있는데 김 등⁸⁾에 의하면 삼각형이외에도 둥글거나 방추형으로 보이기도 하였으며 내부에코는 비교적 불균일하였고 반면에 경계는 대부분에 있어서 비교적 뚜렷하다고 하였다. 소아의 여성화유방과 성인의 여성화유방을 비교하였을때 다른 차이점은 없으며, 소아에 있어서는 방사선조사의 악영향을 고려하여 유방촬영술은 잘 이루어지지 않으나, 임상적으로 촉지종괴의 이학적 검사 소견 그리고 단순흉부촬영 소견을 통해서 어렵지 않게 여성화유방을 진단할 수 있겠다.

저자들의 연구는 후향적으로 이루어져, 다음과 같은 문제점을 가지고 있다. 먼저, 일정 기간동안 병원에 내원한 여성화유방 환자에 대한 원인 분석으로 인하여, 환자 선정에 따른 편견이 발생할 수 있고, 여성화유방의 원인질환이 있는 경우가 일반적으로 알려진 사춘기와 관련된 여성화유방의 경우보다 많았다는 점이다. 또한 비만과 관련된 2예의 여성화유방 환자에 있어서, 고에스트로젠 상태에 의한 것인지, 단지 비만으로 인한 지방의 증가를 여성화유방으로 오인한 것인지에 대한 명확한 원인을 설명할 수 없었다.

결론적으로, 소아와 성인의 여성화유방에 있어서 방사선학적 소견상 차이점이 없다 할지라도, 소아의 여성화유방의 경우에는 그 원인을 찾을 수 있는 경우가 저자들의 경우에 있어서 60% 정도로 성인의 여성화유방의 경우보다 높았으며, 약물이나 성분화 이상 등의 다양한 원인들에 의해서 발생할 수 있으므로 소아

에서 발생한 여성화유방을 대할 때는 그 원인을 찾아 보려는 관심을 기울여야 하겠다.

요 약

목적 : 15세 이하의 소아에서 발생한 여성화유방의 원인별 분석을 통하여, 이의 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

방법 : 최근 10년동안 여성화유방으로 진단받은 15세 이하의 남자 환자 20예를 대상으로 하였으며, 15예는 병리학적으로 확진되었다. 전례를 대상으로 하여 여성화유방을 일으킨 원인 또는 관련된 질환의 유무를 조사하였다. 원인이 밝혀진 대상군에 대하여는 원인별 분석을 통해 소아와 성인에 있어서 차이점을 분석하였고, 여성화유방과 함께 동반된 다양한 임상 양상을 알아 보았다.

결과 : 소아 여성화유방으로 진단받은 20예 중에서, 사춘기성이나 원인불명의 경우는 8예였으며, 12예에서는 발생 원인을 찾을 수 있었다(60%). 소아 여성화유방의 원인이 규명된 12예에 있어서, 원인별로는 성분화 이상(abnormal sex differentiation)과 관련된 경우가 6예, 약물과 관련된 경우가 4예, 비만과 관련된 경우가 2예였다. 성분화 이상과 관련되어 여성화유방이 초래되었던 6예는 가성반음양(pseudohermaphroditism)이 3예, Reifenstein증후군이 1예, Maffucci증후군이 1예, Klinefelter증후군이 1예였다. 또한 약물과 관련된 대상군에 있어서, 3예는 항결핵 치료 약물(isoniazid), 1예는 이뇨제(thiazide)를 장기 복용한 과거력이 있었다.

결론 : 대부분의 여성화유방은 그 원인을 찾을 수 없거나 사춘기와 연관되어 나타난다고 알려져 있으나, 저자들은 15세 이하의 소아의 여성화유방 환자에서 약물, 비만 그리고 성분화 이상 그리고 선천성 골의 이상이나 염색체 이상 등의 원인(60%)을 찾을 수 있었다. 따라서 소아에서 여성화유방을 호소하여 내원할 때는 선천적 질환과의 동반여부를 신중히 살피고, 그 원인을 찾는 데 주력해야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Kapdi CC, Parekh NJ. The male breast. Radiol Clin North Am 1983;21:137-48.

- 2) Carlson HE. Current concepts : Gynecomastia. N Engl J Med 1980;303:795-9.
 - 3) Michels LG, Gold RH, Arndt RD. Radiography of gynecomastia and other disorders of the male breast. Radiology 1977;122:117-22.
 - 4) Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia : Clinico-pathologic study of 351 cases. Am J Clin Pathol 1972;57:431-7.
 - 5) Clarke E. Spironolactone therapy and gynecomastia. JAMA 1965;193:163-5.
 - 6) Rodstein M. Gynecomastia : Unusual manifestation of digitalis toxicity. Gen Pharmacol 1962; 26:95-7.
 - 7) Glenn D, Braunstein. Current concepts : Gynecomastia. N Engl J Med 1993;328:490-5.
 - 8) 김지형, 오기근, 윤춘식, 박창윤. 여성화유방의 초음파 소견. 대한초음파의학회지 1993;12:251-5.
 - 9) Job JC, Chaussain JL. Pediatric endocrinology. New York : John Wiley and Sons, 1981:454.
 - 10) Martin N, Jesus B, John HD, Port C, Rulon WR. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 1931; 178:449-54.
 - 11) Smith DR. General urology. 11th ed. Los Altos : Lange, 1984:574-97.
 - 12) Ole S, Jakob V, Bent P. Male breast cancer : 3. breast carcinoma in association with the Klinefelter syndrome. Acta Pathol Microbiol Scand 1973;81:352-8.
 - 13) Williams MJ. Gynecomastia : Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. Am J Med 1963;34:103-12.
 - 14) Schwartz IS, Wilens SL. The formation of acinar tissue in gynecomastia. Am J Pathol 1963;43: 797-803.
 - 15) Haibach H, Rosenholtz MJ. Prepubertal gynecomastia with lobules and acini : a case report and review of the literature. Am J Clin Pathol 1983;80:252-5.
 - 16) Johnstone G. Prepubertal gynecomastia in association with an interstitial-cell tumor of the testis. Br J Urol 1967;39:211-20.
-