

한국인 전이 전립선암환자에서 Flutamide 투여 후 발생한 간독성의 임상양상

Incidence of Flutamide-Induced Liver Toxicity in Patients with Prostate Cancer in Korea

Byung Ha Chung, Sung Joon Hong, Dong Hyun Lee, Sun Jaong Kang,
Sang Yol Mah

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The incidence of flutamide-related liver toxicity was studied in 56 Korean patients, treated for advanced prostate cancer with flutamide combined with a LHRH agonist or orchietomy.

Materials and Methods: Serum glutamic oxaloacetic transaminase(SGOT), serum glutamic pyruvic transaminase(SGPT), total bilirubin and alkaline phosphatase were measured to assess liver function at baseline, 1, 2 and 3 months and every 3 months thereafter. When they were elevated three-fold or more than upper normal levels, we regarded it as a presence of liver toxicity. Viral marker studies (Hepatitis B, C) were performed in patients with elevated SGOT and/or SGPT after flutamide administration.

Results: Ten patients(17.9%) showed elevated SGOT and/or SGPT at an average of 3 months after flutamide administration. All patients who performed viral marker studies revealed negative results. Total serum bilirubin was elevated in three(5.4%) patients and clinical jaundice appeared in one(1.8%). All clinical and biochemical manifestations of liver toxicity disappeared within two months after discontinuation of flutamide and no sequelae was observed for 15 months.

Conclusions: The incidence of flutamide-induced hepatotoxicity seems to be higher in Korea than in North America. But this might not be due to the fact that Korea is an endemic area of viral hepatitis. Further study will be necessary for the verification of dose-related toxicity of flutamide in Korean prostate cancer patients. We recommend liver function test periodically to patients treated with flutamide. (Korean J Urol 1998; 39: 41~4)

Key Words: Prostate cancer, Antiandrogen, Flutamide, Liver toxicity

대한비뇨기과학회지
제39권 제1호 1998년

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실

정병하·홍성준·이동현
강선중·마상열

접수일자 : 1997년 10월 1일

교신저자 : 홍성준
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동
134 ☎ 120-752
전화 : 361-5806

서 론

전이 전립선암의 호르몬 치료에서 Lutenizing hormone releasing hormone(LHRH) analogue와 병용하는 flutamide는 경구용 항안드로겐 제제로 현재 전세계적으로 널리 사용되는 약물이다. 국외의 보고에 의하면 전립선암환자에서 LHRH analogue, flutamide 병용군이 LHRH analogue 단독투여군보다 의미있는 생존기간의 향상을 보였으며, 약물사용에 따른 부작용은 flutamide 병용군에서 설사(diarrhea)의 발생 빈도만이 유일하게 통계적으로 의미있다고 하였다.¹ 이외의 부작용으로는 오심, 구토, 유방증대의 보고가 있었으나 이들 환자중

일부가 조기에 사망하였기 때문에 부작용에 대한 자세한 정보는 얻을 수가 없었다. 그러나 최근에 flutamide 투여 후 발생한 간독성에 대한 보고가 있었으며 약물투여군에서 SGPT(serum glutamic pyruvic transaminase)의 의미있는 상승이 관찰된다고 하였다.² 또한 미국 식품약물안전국(FDA: Food and Drug Administration)의 보고에 의하면 1991년 약물이 발매된 이후에 약 46명에서 심한 간독성이 관찰되었으며 이중 26명은 약물투여 중지후에 간기능 이상이 교정되었고 20명은 간기능의 심한 악화로 결국 사망하였다고 한다.³

이에 저자들은 본원에서 flutamide를 투여한 56명의 환자를 대상으로 약물투여 후 발생한 간독성의 특성에 관하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연세대학교 세브란스병원에서 1992년 3월부터 1996년 3월까지 전립선암 친단기 D로 진단받고 flutamide를 사용하여 maximal androgen blockade를 시행 받은 환자로 최소 15개월 이상 추적이 가능하였던 56명을 대상으로 하였다. Flutamide 투여량은 250mg t.i.d로 1일 750mg을 투여하였으며 대상 중 40명은 LHRH analogue로, 16명은 고환적출술을 시행 받았다. 이들의 평균연령은 68.5 ± 5.4 세였으며 flutamide 투여전에 시행한 간기능검사 특히 bilirubin, SGOT(serum glutamic oxaloacetic transaminase), SGPT(serum glutamic pyruvic transaminase), alkaline phosphatase, γ -GT(γ -glutamyl transpeptidase)는 모두 정상범위였다.

대상환자들은 최초 진단 후 간기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 요법(민간요법, 한약복용 등) 및 음주를 철저히 제한하였다.

2. 간독성 판정기준

간기능 검사치 중 혈중 SGOT, SGPT를 간독성의 가장 중요한 지표로 정하였고 정상치(8-30 IU/L)의 3배 이상 즉 90IU 이상이면 간독성이 있다고 간주하였다. 이 기준은 Gomez 등⁴의 발표를 근거로 하였으며 이들은 정상치의 4배 이상 상승을 간독성이 있다고 하였으나, 정상 범위가 0-24IU/L로 한국 기준과 약간 다르기 때문에 본 연구는 편의상 90IU/L 이하를 기준으로 하였다.

3. 추적검사

대상 환자에서 간기능검사를 flutamide 투여전, 투여

후 1개월, 2개월, 3개월째 각각 시행하였고 이후에는 약 3개월 간격으로 시행하였다. 간독성이 있다고 판단되면 투약을 중지하였다. 이들의 간기능 지표검사를 시기별로 시행하였고 간독성군에서 바이러스성 간염과의 관련성을 알기 위하여 간염바이러스 지표검사(간염B형, C형)를 시행하였다.

결 과

투약 후 1개월이내 SGOT, SGPT가 90IU/L 이상으로 상승되었던 경우는 56명의 대상환자 중 10명(17.9%)에서 관찰할 수 있었다(SGOT: 평균 171 ± 85 , 범위 94-311; SGPT: 평균 212 ± 80 , 범위 102-315). 10명의 간염 바이러스지표검사는 전부 음성이었다. 이중 3명(5.4%)에서 혈중 빌리루빈이 상승하였고 1명(1.8%)에서 입원을 요하는 임상적 황달(총 빌리루빈치 6.5mg/dl, SGOT 188IU/L, SGPT 315IU/L)이 발생하였다. 간독성이 있는 10명의 환자는 약물 투여를 중지한 후 대개 3개월 이내 간기능 검사수치가 정상범위로 환원되었고 특별한 합병증 없이 회복되었다(Fig. 1).

간독성이 없다고 생각되는 나머지 46명의 간기능 효소 수치들의 변화추이는 투여 후 3개월까지는 완만한 상승을 보였지만 90IU/L 이내의 범주였고, 약물의 계속 투여에도 불구하고 관찰기간동안 대개 정상범위로 유지됨을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

고 찰

Maximal androgen blockade는 수술적인 거세나 내과

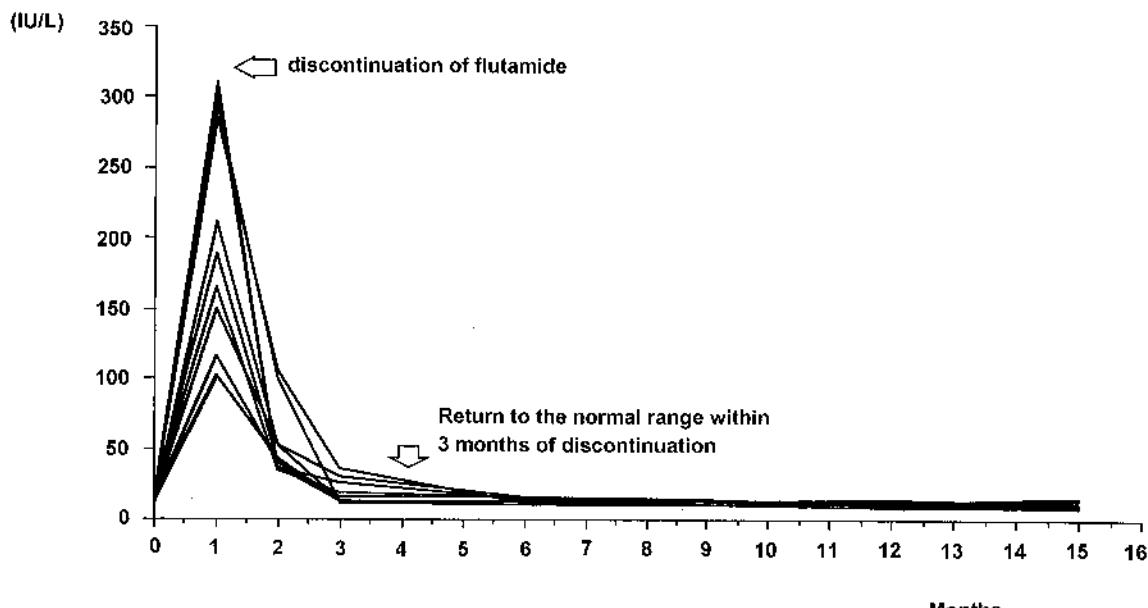


Fig. 1. Changes of SGPT in 10 patients with flutamide-induced liver injury

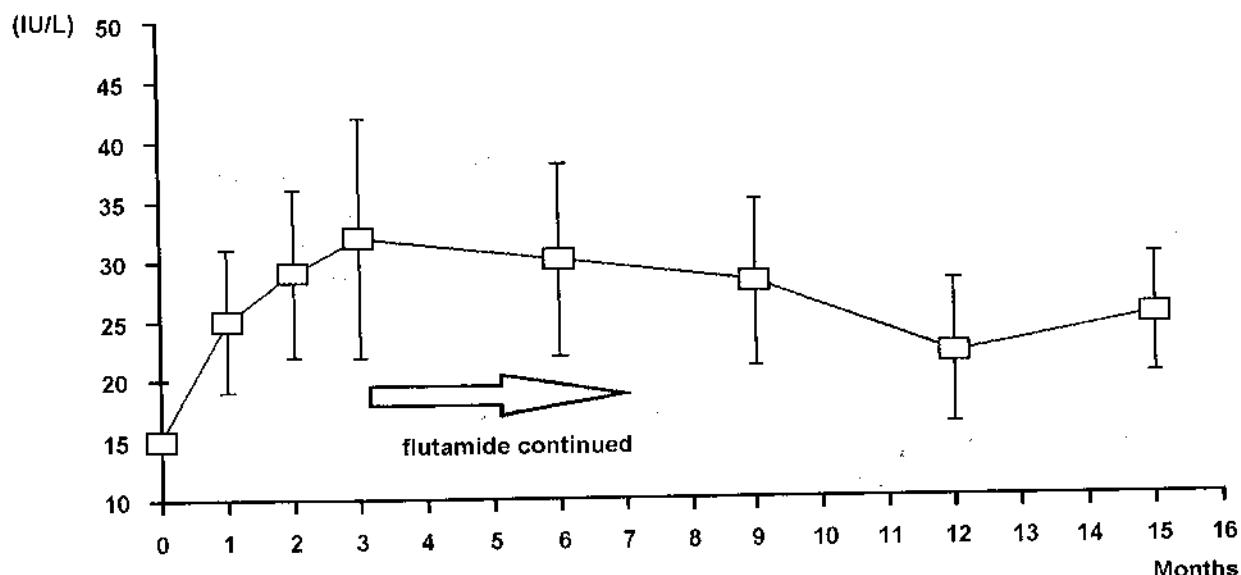


Fig. 2. Changes of SGPT in 46 patients without flutamide-induced liver injury

적인 거세에 추가하여 부신성 기위의 안드로겐을 없앤다는 목적으로 항안드로겐 제제를 추가하는 것이다. 거세 단독 요법과 비교하여 효과나 장점이 있는가에 관하여는 논란은 있으나 장기추적 결과가 우수한 것으로 알려져 있다. 이때 병용하는 항안드로겐 제제 중 하나인 flutamide는 비스테로이드성 항안드로겐 약물로 체내에서 hydroxyflutamide로 전환되어 표적기관에서 경쟁적 억제제로서 작용한다.¹²

Flutamide 투여 후 간기능 이상이 발생하는 기전에 대해서는 아직 확실하게 알려진 바는 없다. 다만 빈도가 매우 희귀한 것으로 미루어 특이체질에서 발생하는 면역학적 반응일 가능성^{3,5}과 약물 자체 혹은 대사물질이 축적되어 간세포에 대사이상을 초래하거나 직접 손상을 줄 수 있을 것이라는 가능성이 제시되고 있다.^{6,7}

Flutamide 투여 후 발생하는 간염의 빈도에 대해서는 아직 확실한 보고는 없으나 대개 적기는 약 1%, 많게는 약 5% 정도일 것으로 추정하고 있다. Gomez 등⁷은 1,086명을 대상으로 한 연구에서, 간기능 이상의 발현이 4명(0.36%), 암상적 황달이 2명(0.18%)에서 관찰되었다고 보고하였다. 한편 미국 FDA는 flutamide 투여 후 입원을 요하는 간독성의 발현이 약 1만명당 3명의 비율이라고 발표하였으며 이 비율은 65세이상 성인남자에서 급성 비감염성 간손상으로 입원해야하는 예상치의 약 10배 이상이라고 발표하였다. 또한 FDA는 flutamide 투여환자 20명에서 심한 간손상으로 사망하였다고 보고함으로서 간기능 이상이 발생하였을 때 적절한 조치가 따르지 않으면 사망할 수도 있음을 경고하였다.⁵

또한 flutamide 유발 간독성 발현시기는 약물투여 후 30-210일로 매우 다양하다. 그리고 투여 중지 후에 간기능 수치가 정상화 된 후 다시 투여하면 간기능 수치

는 다시 상승하는 것으로 보고하고 있다.^{3,4} 저자들의 경우는 대개 30일 이내 발생하였으며 추가상승을 염려하여 다시 투여하지 않았다.

본 연구의 결과 간기능 이상의 빈도는 외국의 보고에 비해 월등하게 높아서 대상 환자 56명 중 10명(17.9%)에서 간기능 이상이 발생하였고, 이 중 3명(5.4%)에서는 혈중 벨리루빈치의 상승, 1명(1.8%)에서는 임상적 황달이 발생하였다. 임상적 황달 환자의 경우 간조직 생검결과 전형적인 급성 콜레스테롤 저류(acute cholestasis)의 소견이 있었으며 약물투여 중지 후에 매우 빠른 회복을 보여 더 이상의 특별한 치료없이 퇴원하였다.⁸

그렇다면 외국의 보고와는 달리 우리나라 환자에서 더욱 빈번하게 간기능 이상이 생기는 이유는 무엇일까?

아직 확실한 이유를 단정하기는 어려우나 한국인 남성의 체격이 서양인보다 작다는 것도 한가지 이유가 될 수 있을 것이다. 저자들이 얻을 수 있는 약품정보를 분석한 바 이제까지 flutamide의 투여량에서 체중, 체 표면적에 대한 고려는 없으며 일률적인 투여량만을 제시하고 있을 뿐이어서 이에 대한 검증이 필요하다고 생각된다.

반면 우리나라에서는 바이러스간염이 외국에 비해서 많기 때문에 이것도 한가지 이유가 될 수 있다는 가능성을 염두에 두고 간기능검사에서 이상이 있는 환자를 대상으로 바이러스 간염지표와의 상호 연관관계를 검색한 바 지표검사가 모두 음성이어서 감염에 의한 위인으로 설명하기는 어렵다.

즉 더 많은 환자의 자료가 축적되기 까지는 확실한 이유를 단정짓기 어려우나 전이성 전립선암환자에서 flutamide 투여를 고려하고 있다면 간독성을 유발할 수 있다는 가능성을 생각하여 환자에게 주의사항을 설명하여야 하며 최초 투여 후 1개월, 3개월에는 필수적으

로 간기능효소를 측정하여야 할 것이고, 이후 주기적인 측정이 필요하며 간기능수치가 정상범위의 3배 이상으로 상승하면 투여 중지를 고려해야 할 것이다.

결 론

1. 미국 FDA는 flutamide 투여 후 입원을 요하는 간독성의 발현이 약 1만명당 3명의 비율이라고 발표하였으며 이 비율은 65세이상 성인남자에서 급성 비감염성 간손상으로 입원해야 하는 예상수치의 약 10배 이상이라고 발표하였다.

2. 반면 초기의 경험이기는 하지만 국내 환자 56명을 대상으로한 본 연구에서는 flutamide 투여 후 간독성의 빈도는 외국의 보고와 달리 매우 높아서 투여환자 약 18.6%에서 간기능 이상이 관찰되었으며 입원을 요하는 임상적 황달은 1명에서 관찰할 수 있었다.

3. 따라서 flutamide 투여를 계획하고 있다면 간독성을 유발할 수 있다는 가능성을 고려하여 주기적으로 간기능효소를 측정하여야 할 것이며 간손상이 의심되면 즉시 투여 중지를 고려해야 한다.

참 고 문 현

- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-24.

- Denis LJ, de Carneiro M, Bono JL, Sylvester R, Whelan P, Newling D, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology*, 1993; 42: 119-29.
- Wysowski DK, Friedman JP, Tourtelot JB, Horton ML. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993; 118: 860-4.
- Gomez JL, Dupont A, Cusan L, Tremblay M, Suburu R, Lemay M, et al. Incidence of liver toxicity associated with the use of flutamide in prostate cancer patients. *Am J Med* 1992; 92: 465-70.
- Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996; 155: 209-12.
- Hart W, Stricker BHC. Flutamide and hepatitis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 943-4.
- Fau D, Eugene D, Berson A, Fromenty B, Fisch C, Pessayre D. Toxicity of the antiandrogen flutamide in isolated rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 954-62.
- Lee HW, Chung JP, Lee KS, Kim KC, Lee KS, Chon CY, et al. A case report of flutamide induced acute cholestatic hepatitis. *Yonsei Med J* 1996; 37: 225-9.